Schváleno výnosem ministerstva školstvi ČSR ze dne 13. listopadu 1979 čj. 31 216/79-30 jako příručka pro vysoké školy chemicko-technologické.

Mechanismy organických reakcí

Druhé, přepracované vydání

Doc. Dr. Ing. OTAKAR ČERVINKA, DrSc.,
a kolektiv

Členové autorského kolektivu: Ing. STANISLAV DOLEŽAL, CSc.
Ing. VÁCLAV DUDEK, CSc.
Ing. ANNA FÁBRYOVÁ, CSc.
Ing. LADISLAV HUB, CSc.

Praha 1981

SNTL – Nakladatelstvi technické literatury
ALFA, vydavateľstvo technickej a ekonomickej literatúry, Bratislava

Kniha podává komplexní výklad mechanismů organických reakcí, přihlížející jak k faktorům elektronovým, tak k faktorům sterickým.

Určeno posluchačům vysokých škol chemickotechnologických a odborným pracovníkům v provozech i výzkumu v oboru organické chemie, potravinářství, biologie, farmacie a lékařství.

První vydání lektorovali: Prof. Dr. Ing. Otto Exner, DrSc.
Doc. Ing. Rudolf Zahradník, DrSc.

Doplňky lektorovali: Dr. Ing. Zdeněk Arnold, DrSc.
Prof. Dr. Ing. Miroslav Večeřa, DrSc.

Redakce chemické literatury –
hlavní redaktorka Ing. Eva Hugová,
odpovědná redaktorka Jana Štěpánová

© Doc. Dr. Ing. Otakar Červinka, DrSc., Ing. Stanislav Doležal, CSc., Ing. Václav Dudek, CSc., Ing. Anna Fábryová, CSc., Ing. Ladislav Hub, CSc., 1976

2nd Edition © Doc. Dr. Ing. Otakar Červinka, DrSc., Ing. Stanislav Doležal, CSc., Ing. Václav Dudek, CSc., Ing. Anna Fábryová, CSc., Ing. Ladislav Hub, CSc., 1981

OBSAH

1 PROSTOROVÁ STAVBA ORGANICKÝCH MOLEKUL 13
1.1 Chemická vazba 13
1.1.1 Energie vazby 13
1.1.2 Délka vazby 15
1.2 Valenční úhly 18
1.3 Efektivní objem atomů a skupin atomů 19
1.4 Van der Waalsovy poloměry 20

2 FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ KOVALENTNÍ VAZBU 23
2.1 Polarita vazby 23
2.2 Indukční efekt 26
2.2.1 Přenos indukčního efektu 29
2.2.2 Hammettova rovnice 31
2.3 Konjugační efekt 33
2.3.1 Konjugace 34
2.3.2 Mezomerie 37
2.3.3 Efekty v nenasycených systémech 39
2.3.4 Hyperkonjugace 42
2.4 Sterický efekt 42

3 ZPŮSOBY URČOVÁNÍ REAKČNÍHO MECHANISMU 45
3.1 Izolace a důkaz meziproduktů 46
3.2 Volba vhodných reakčních komponent 48
3.3 Studium reakčních podmínek 51
3.4 Metoda „zkřížených" reakcí 53
3.5 Kinetické studium reakce 55
3.6 Využití izotopů 59
3.6.1 Radioaktivní izotopy 60
3.6.2 Stabilní izotopy 61
3.6.3 Izotopové efekty 65
3.6.3.1 Hmotnostní diskriminace 65
3.6.3.2 Stereodiskriminace 66
3.6.4 Sekundární izotopový efekt 66

4 FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ PRŮBĚH ORGANICKÝCH REAKCÍ 68
4.1 Teorie tranzitního stavu 68
4.2 Curtinův–Hammettův princip 71
4.3 Princip mikroskopické reverzibility 73
4.4 Reakce řízené kineticky a termodynamicky 74

4.5 Vliv rozpouštědla na průběh organických reakcí . . . 76
4.5.1 Empirické vztahy zahrnující polaritu rozpouštědla . . . 78
4.5.1.1 Hammettova rovnice a vliv rozpouštědla . . . 78

5 SUBSTITUČNÍ REAKCE . . . 80

5.1 Nukleofilní substituční reakce na nasycených systémech . . . 81
5.1.1 Monomolekulární a bimolekulární mechanismus . . . 83
5.1.2 Kinetika substitučních reakcí . . . 85
5.1.3 Sterický průběh monomolekulárních reakcí . . . 85
5.1.4 Sterický průběh bimolekulárních reakcí . . . 87
5.1.5 Substituční reakce u cyklických sloučenin . . . 87
5.1.6 Faktory ovlivňující průběh substitučních reakcí . . . 93
5.1.6.1 Struktura atakované molekuly . . . 93
5.1.6.2 Vliv rozpouštědla . . . 96
5.1.6.3 Vliv substituované skupiny X . . . 98
5.1.6.4 Vliv nukleofilní částice Y . . . 100
5.1.6.5 Vliv solí . . . 101
5.1.7 Příklady substitučních reakcí . . . 103
5.1.8 Substituční reakce probíhající za spoluúčasti sousedních skupin . . . 110
5.1.8.1 Halogen jako sousední skupina . . . 111
5.1.8.2 Sousední skupiny obsahující atomy síry, kyslíku a dusíku . . . 113
5.1.8.3 Vliv sousední alkoxyskupiny . . . 117
5.1.8.4 Vliv sousední karboxylové skupiny . . . 118
5.1.8.5 Vliv sousední esterové a amidové skupiny . . . 119
5.1.8.6 Vliv sousední fenylové skupiny . . . 121
5.1.8.7 Vliv sousední dvojné vazby . . . 122
5.1.8.8 Vliv sousedního atomu vodíku a uhlovodíkového zbytku . . . 122
5.1.9 Intramolekulární substituční reakce . . . 123
5.2 Elektrofilní substituční reakce na nasycených systémech . . . 124
5.2.1 Mechanismus elektrofilní substituce na nasyceném atomu uhlíku . . . 125
5.2.2 Organokovové sloučeniny . . . 125
5.2.3 Výměna vodíku za kov . . . 127
5.2.4 Halogenace aldehydů, ketonů, kyselin a nitrolátek . . . 129
5.2.5 Bazicky katalyzovaná výměna vodíku za deuterium . . . 131
5.2.6 Sterický průběh elektrofilních substitučních reakcí na nasyceném uhlíku . . . 133
5.3 Elektrofilní substituce na nenasycených systémech . . . 136
5.4 Elektrofilní aromatická substituce . . . 138
5.4.1 Aromatické sloučeniny . . . 138
5.4.1.1 Aromatické monocyklické sloučeniny . . . 138
5.4.1.2 Aromatické heterocyklické sloučeniny . . . 140
5.4.1.3 Nealternující aromatické uhlovodíky . . . 142
5.4.2 Vliv substituentů aromatické sloučeniny na směr a snadnost substituce . . . 146
5.4.2.1 Vliv iontů, dipolárních substituentů . . . 147
5.4.2.2 Orientující účinek formálně neutrálních skupin . . . 147
5.4.2.3 Vliv substituentů na poměr substituce do polohy *ortho* a *para* . . . 149
5.4.3 Substituční reakce u polycyklických uhlovodíků . . . 150
5.4.4 Mechanismus elektrofilní substituce . . . 152
5.4.5 Elektrofilní substituce u heterocyklických sloučenin . . . 153
5.4.5.1 Šestičlenné heterocyklické sloučeniny s jedním heteroatomem . . . 154
5.4.5.2 Šestičlenné heterocyklické sloučeniny s více heteroatomy . . . 155
5.4.5.3 Pětičlenné heterocyklické sloučeniny s jedním heteroatomem . . . 155

5.4.5.4 Pětičlenné heterocyklické sloučeniny s více heteroatomy . . . 156
5.4.6 Nitrace . . . 156
5.4.7 Halogenace . . . 162
5.4.8 Sulfonace . . . 165
5.4.9 Friedelova–Craftsova alkylace a acylace . . . 167
5.4.10 Gattermannova–Kochova reakce . . . 171
5.4.11 Gattermannova–Hoeschova reakce . . . 171
5.4.12 Vilsmeierova–Haackova reakce . . . 172
5.4.13 Chlormethylace . . . 172
5.4.14 Mannichova reakce v aromatické řadě . . . 173
5.4.15 Méně obvyklé typy aromatické elektrofilní substituce . . . 173
5.4.15.1 Výměna vodíku za deuterium či tritium . . . 173
5.5 Aromatická nukleofilní substituce . . . 173
5.5.1 Monomolekulární nukleofilní aromatická substituce . . . 174
5.5.2 Bimolekulární nukleofilní aromatická substituce . . . 175
5.5.2.1 Faktory, které ovlivňují aromatickou nukleofilní substituci . . . 178
5.5.3 Nukleofilní substituce u heterocyklických sloučenin . . . 184
5.5.3.1 Reakce oniových solí aromatických heterocyklických sloučenin s nukleofilními činidly . . . 186
5.5.4 Substituční reakce probíhající přes stadium arinu . . . 191
5.6 Substituční reakce probíhající radikálovým mechanismem . . . 194
5.6.1 Úvod . . . 194
5.6.1.1 Sterická stavba volných radikálů . . . 196
5.6.2 Alifatická radikálová substituce . . . 196
5.6.2.1 Halogenace . . . 196
5.6.2.2 Nitrace . . . 200
5.6.2.3 Autooxidace . . . 200
5.6.2.4 Desulfurace Raneyovým niklem . . . 201
5.6.3 Aromatická radikálová substituce . . . 202
5.6.3.1 Rozklad diazolátek . . . 202
5.6.4 Heteroaromatická radikálová substituce . . . 204

6 ELIMINAČNÍ REAKCE . . . 206

6.1 Heterolytické eliminační reakce . . . 206
6.1.1 Mechanismus a kinetika eliminací *E*1 . . . 206
6.1.1.1 Vzájemná souvislost mezi monomolekulárními substitučními a eliminačními reakcemi . . . 208
6.1.1.2 Stereochemie monomolekulárních eliminačních reakcí . . . 209
6.1.2 Mechanismus a kinetika eliminací *E*2 . . . 211
6.1.2.1 Vztahy mezi bimolekulární eliminací a substitucí . . . 214
6.1.2.2 Stereochemie bimolekulární eliminace . . . 217
6.1.3 Eliminace probíhající karbaniontovým mechanismem . . . 221
6.1.4 Orientace při β-eliminačních reakcích . . . 224
6.1.4.1 Hofmannovo pravidlo . . . 224
6.1.4.2 Zajcevovo pravidlo . . . 227
6.1.4.3 Novější výklad orientačních pravidel . . . 228
6.1.4.4 Sterická teorie orientace při eliminačních reakcích . . . 229
6.1.5 Příklady eliminačních reakcí, při nichž vzniká dvojná vazba mezi atomy uhlíku . . . 233
6.1.5.1 Bazicky katalyzované eliminační reakce . . . 233
6.1.5.2 Kysele katalyzovaná dehydratace alkoholů . . . 238
6.1.5.3 Dehalogenace a příbuzné reakce . . . 239
6.1.6 Vznik trojné vazby mezi dvěma atomy uhlíku . . . 242
6.1.7 Eliminace, při nichž vznikají násobné vazby mezi uhlíkem a jinými atomy . . . 244

6.1.7.1 Eliminace vedoucí ke vzniku karbonylové skupiny . . . 244
6.1.7.2 Vznik dvojné a trojné vazby mezi uhlíkem a dusíkem . . . 246
6.1.8 Reakce, při nichž eliminované skupiny nejsou na sousedních atomech . . . 247
6.1.8.1 α-Eliminace . . . 247
6.1.8.2 α′,β-Eliminace . . . 252
6.1.8.3 Transanulární eliminace . . . 253
6.1.9 Ostatní eliminace . . . 255
6.1.10 Štěpné heterolytické eliminační reakce . . . 256
6.1.10.1 Olefinotvorné štěpné reakce . . . 257
6.1.10.2 Štěpné reakce vedoucí k iminům a nitrilům . . . 261
6.1.10.3 Štěpení za vzniku karbonylové skupiny . . . 263
6.1.10.4 Štěpné reakce na α-uhlíku . . . 264
6.2 Pyrolytické *syn*-eliminace . . . 265
6.2.1 Pyrolýza esterů . . . 265
6.2.2 Pyrolýza xanthátů . . . 268
6.2.3 Pyrolýza amin-N-oxidů . . . 269
6.2.4 Pyrolýza sulfoxidů . . . 270
6.2.5 Pyrolýza halogenderivátů . . . 271
6.2.6 Ostatní pyrolitické *syn*-eliminace . . . 272

7. ADIČNÍ REAKCE . . . 273

7.1 Iontové adiční reakce na násobných vazbách mezi atomy uhlíku . . . 273
7.1.1 Elektrofilní adice na vazbách C=C . . . 275
7.1.1.1 Orientace při adičních reakcích na vazby C=C . . . 276
7.1.1.2 Sterický průběh adičních reakcí na vazby C=C . . . 277
7.1.1.3 Kysele katalyzovaná hydratace olefinů . . . 278
7.1.1.4 Adice halogenovodíků . . . 280
7.1.1.5 Adice halogenů, kyseliny chlorné a kyseliny bromné . . . 284
7.1.1.6 Adice dusíkatých činidel . . . 288
7.1.1.7 Adice sulfenylhalogenidů . . . 289
7.1.1.8 Adice karbokationtů . . . 289
7.1.1.9 Adice acylových iontů . . . 290
7.1.2 Nukleofilní adice na vazbách C=C . . . 291
7.1.3 Adiční reakce na vazbách C≡C . . . 291
7.1.3.1 Adice vody . . . 292
7.1.3.2 Adice alkoholů a kyselin . . . 292
7.1.3.3 Adice halogenovodíků . . . 293
7.1.3.4 Adice halogenů . . . 293
7.1.3.5 Sterický průběh adičních reakcí na trojnou vazbu . . . 294
7.1.4 Adiční reakce na konjugovaném systému dvojných vazeb . . . 295
7.1.5 Adiční reakce na kumulovaném systému dvojných vazeb . . . 297
7.1.6 *cis*-Adice na olefiny . . . 299
7.1.6.1 Hydroxylace dvojné vazby . . . 299
7.1.6.2 Epoxidace dvojné vazby . . . 300
7.1.6.3 Hydroborace olefinů . . . 302
7.1.7 Cykloadiční reakce . . . 303
7.1.7.1 Adice karbenů . . . 304
7.1.7.2 Adice dihalogenkarbenů . . . 306
7.1.8 Dielsova–Alderova reakce . . . 309
7.1.9 1,3-Dipolární adice . . . 315
7.2 Radikálové adiční reakce na násobných vazbách mezi atomy uhlíku . . . 318

7.2.1 Katalytická hydrogenace . . . 318
7.2.2 Průběh radikálových reakcí . . . 319
7.2.3 Orientace při homolytických reakcích . . . 321
7.2.4 Adice bromovodíku . . . 321
7.2.5 Adice halogenů . . . 324
7.2.6 Adice sloučenin obsahujících síru . . . 325
7.2.7 Adice kysličníku dusičitého . . . 325
7.2.8 Adice polyhalogenmethanu . . . 326
7.2.9 Adice aldehydů . . . 327
7.3 Nukleofilní adiční reakce na polárních vazbách . . . 328
7.3.1 Adiční reakce na karbonylové skupině . . . 328
7.3.1.1 Faktory, které ovlivňují reaktivitu karbonylové skupiny . . . 328
7.3.1.2 Kyselá a bazická katalýza při adici na karbonylovou skupinu . . . 331
7.3.1.3 Adice vody a alkoholů . . . 332
7.3.1.4 Adice halogenovodíků . . . 335
7.3.1.5 Adice sirovodíku, merkaptanů a hydrogensiřičitanu sodného . . . 335
7.3.1.6 Reakce s dusíkatými sloučeninami . . . 336
7.3.1.7 Vznik kyanhydrinů . . . 337
7.3.1.8 Redukce kovy . . . 338
7.3.1.9 Wolfova–Kižnerova redukce . . . 340
7.3.1.10 Redukce komplexními hydridy . . . 340
7.3.1.11 Meerweinova–Ponndorfova–Verleyova redukce a Oppenauerova oxidace . . . 346
7.3.1.12 Redukce Grignardovými činidly . . . 347
7.3.1.13 Cannizzarova reakce . . . 348
7.3.1.14 Tiščenkova reakce . . . 349
7.3.1.15 Reakce karbonylové skupiny s karbanionty . . . 349
7.3.1.16 Reakce organokovových činidel s karbonylovou skupinou . . . 349
7.3.1.17 Aldolizace . . . 351
7.3.1.18 Reakce esterů s karbanionty . . . 354
7.3.1.19 Perkinova reakce . . . 356
7.3.1.20 Ivanovova reakce . . . 357
7.3.1.21 Benzoinová kondenzace . . . 358
7.3.1.22 Acyloinová kondenzace . . . 359
7.3.2 Adiční reakce na α,β-nenasycené aldehydy, ketony, nitrily a deriváty kyselin . . . 359
7.3.2.1 Adice hydrogensiřičitanu sodného a kyanovodíku . . . 360
7.3.2.2 Michaelova adice . . . 360
7.3.2.3 Kyanoethylace . . . 360
7.3.2.4 Adice organokovových činidel . . . 360
7.3.2.5 Redukce komplexními hydridy . . . 362
7.3.2.6 Adice vody, alkoholů a dusíkatých činidel . . . 362
7.3.3 Reakce karboxylových kyselin a jejich derivátů . . . 363
7.3.3.1 Esterifikace a hydrolýza esterů, probíhající za štěpení vazby acyl—kyslík . . . 365
7.3.3.2 Esterifikace a hydrolýza esterů, probíhající za štěpení vazby alkyl—kyslík . . . 368
7.3.3.3 Vznik a hydrolýza amidů . . . 370
7.3.4 Adiční reakce na vazbě C=N . . . 371
7.4 Reakce enaminů . . . 373
7.4.1 Reakce elektrofilních činidel s dvojnou vazbou enaminů . . . 374
7.4.2 Reakce solí enaminů s nukleofilními činidly . . . 375
7.5 Adiční reakce na nitrilové skupině C≡N . . . 378

8 MOLEKULÁRNÍ PŘESMYKY . . . 379
8.1 Přesmyky v nasycených systémech . . . 379
8.1.1 Nukleofilní přesmyky . . . 379
8.1.1.1 Wagnerovy–Meerweinovy přesmyky . . . 380
8.1.1.2 Retropinakolinový přesmyk . . . 381
8.1.1.3 Izomerace uhlovodíků . . . 384
8.1.1.4 Děmjanovův přesmyk . . . 384
8.1.1.5 Pinakolinový přesmyk . . . 385
8.1.1.6 Izomerace aldehydů a ketonů . . . 390
8.1.1.7 Izomerace epoxidů . . . 392
8.1.1.8 Přesmyk Favorského . . . 394
8.1.1.9 Přesmyk α-aminoketonů . . . 398
8.1.1.10 Beckmannův přesmyk . . . 398
8.1.1.11 Reakce azoimidu s karbonylovými sloučeninami (Schmidtova reakce) . . . 404
8.1.1.12 Reakce diazomethanu s karbonylovými sloučeninami . . . 406
8.1.1.13 Wolffův přesmyk . . . 409
8.1.1.14 Bayerova–Villigerova reakce . . . 411
8.1.1.15 Hofmannovo odbourání amidů kyselin . . . 414
8.1.1.16 Lossenovo odbourání hydroxanových kyselin . . . 418
8.1.1.17 Curtiovo odbourání azidů kyselin . . . 418
8.1.1.18 Schmidtovo odbourání kyselin . . . 419
8.1.1.19 Benzilový přesmyk . . . 420
8.1.2 Elektrofilní přesmyky . . . 421
8.1.2.1 Stevensův přesmyk . . . 421
8.1.2.2 Sommeletův přesmyk . . . 423
8.1.2.3 Wittigův přesmyk . . . 424
8.1.3 Radikálové přesmyky . . . 424
8.1.3.1 Wielandův přesmyk . . . 426
8.2 Přesmyky v nenasycených systémech . . . 426
8.2.1 Allylový přesmyk . . . 426
8.2.1.1 Substituce a izomerace allylových halogenidů . . . 428
8.2.1.2 Substituce a izomerace allylových alkoholů . . . 430
8.2.1.3 Izomerace allyletherů . . . 431
8.2.2 Claisenův přesmyk . . . 432
8.2.3 Tiffeneauův přesmyk . . . 434
8.3 Přesmyky v aromatických systémech . . . 435
8.3.1 Nukleofilní přesmyky . . . 435
8.3.1.1 Bambergerův přesmyk . . . 435
8.3.2 Elektrofilní přesmyky . . . 436
8.3.2.1 Ortonův přesmyk . . . 437
8.3.2.2 Fischerův–Heppův přesmyk . . . 438
8.3.2.3 Přesmyk diazoaminosloučenin . . . 438
8.3.2.4 Hofmannův–Martiův přesmyk . . . 439
8.3.2.5 Přesmyky N-arylamidů . . . 439
8.3.2.6 Friesův přesmyk . . . 440
8.3.2.7 Přesmyk při Reimerově–Tiemannově reakci . . . 441
8.3.3 Intramolekulární přesmyky . . . 442
8.3.3.1 Přesmyk nitroanilinů . . . 442
8.3.3.2 Přesmyky arylsulfamových kyselin . . . 443
8.3.3.3 Přesmyky aromatických hydrazinů a azoxysloučenin . . . 444
8.3.3.4 Benzidinový přesmyk . . . 444

9 ASYMETRICKÉ REAKCE . . . 447
9.1 Definice asymetrických reakcí . . . 447
9.2 Charakteristické znaky asymetrických reakcí a jejich klasifikace . . . 448
9.3 Nekatalytické asymetrické reakce . . . 449
9.3.1 Asymetrické reakce, v nichž je chirální prvek v molekule reagující sloučeniny . . . 449
9.3.1.1 Prelogova „atrolaktinová" asymetrická syntéza . . . 449
9.3.2 Asymetrické reakce, v nichž je chirální prvek v molekule činidla . . . 451
9.3.2.1 Asymetrická Meerweinova–Ponndorfova–Verleyova redukce . . . 451
9.3.2.2 Asymetrická redukce Grignardovými činidly . . . 452
9.3.2.3 Asymetrická redukce opticky aktivními alkoxylithiumaluminiumhydridy . . . 452
9.3.2.4 Asymetrická hydroborace . . . 453
9.3.3 Asymetrické cykloadiční reakce . . . 453
9.3.3.1 Asymetrické epoxidace . . . 454
9.3.4 Vybrané příklady některých významných asymetrických reakcí . . . 454
9.3.4.1 Asymetrická alkylace . . . 454
9.3.4.2 Asymetrická hydrogenolytická transaminace . . . 455
9.3.4.3 Asymetrická kyanhydrinová a Streckerova syntéza . . . 457
9.3.4.4 Asymetrické reakce založené na asymetrické transformaci . . . 458
9.4 Katalyzované asymetrické reakce . . . 458
9.4.1 Asymetrická hydrogenace . . . 459
9.4.2 Hydrosilylace . . . 461
9.4.3 Epoxidace . . . 461

10 FOTOCHEMICKÉ REAKCE . . . 463
10.1 Základy fotochemických reakcí . . . 463
10.1.1 Elektronové přechody . . . 464
10.1.2 Potenciální energie molekuly . . . 466
10.1.3 Přenos energie . . . 468
10.1.4 „Charge-transfer" komplexy . . . 469
10.1.5 Excitace z hlediska molekulových orbitalů . . . 469
10.1.6 Studium mechanismu fotochemických reakcí . . . 471
10.2 Organické fotochemické reakce . . . 471
10.2.1 Fotochemické reakce alkenů . . . 472
10.2.2 Fotochemická *cis-trans*-izomerace . . . 472
10.2.3 Fotocykloadiční reakce . . . 473
10.2.4 Fotochemické reakce polyenů . . . 474
10.2.5 Fotochemické reakce aromatických sloučenin . . . 476
10.2.6 Fotochemické reakce ketonů . . . 479
10.2.6.1 α-Štěpení (Norrishovo štěpení typu I) . . . 479
10.2.6.2 Přenos vodíku z γ-uhlíku (Norrishovo štěpení II) . . . 481
10.2.6.3 Fotoredukce karbonylových sloučenin . . . 482
10.2.6.4 Fotochemické reakce ketonů s alkeny . . . 482
10.2.7 Fotochemické reakce dusíkatých sloučenin . . . 485
10.2.8 Fotochemické oxidace . . . 489

11 REAKCE ŘÍZENÉ SYMETRIÍ ORBITALŮ . . . 490
11.1 Symetrie orbitalů . . . 490
11.1.1 Symetrie valenčních orbitalů . . . 491
11.2 Korelační diagramy . . . 492
11.2.1 Reakce dovolené a zakázané . . . 493

11.2.2 Zásady pro konstrukci korelačních diagramů 494
11.2.3 Zákon zachování orbitalové symetrie 494
11.3 Teorie hraničních orbitalů 495
11.4 Pericyklické reakce 495
11.4.1 Elektrocyklické reakce 495
11.4.1.1 Termická a fotochemická cyklizace dienů a otvírání cyklobutenového kruhu 497
11.4.1.2 Termická a fotochemická cyklizace trienů 498
11.4.1.3 Jiné příklady elektrocyklických reakcí 499
11.4.2 Sigmatropní reakce 500
11.4.2.1 Termicky vyvolané [1,3]-sigmatropní reakce 502
11.4.2.2 Termicky vyvolané [1,5]-sigmatropní reakce 503
11.4.2.3 Termicky vyvolané [1,7]-sigmatropní reakce 504
11.4.2.4 Termicky vyvolané [3,3]-sigmatropní reakce 504
11.4.2.5 Fotochemicky vyvolané sigmatropní reakce 505
11.4.2.6 Sigmatropní přeměny iontů 506
11.4.3 Cykloadiční reakce 506
11.4.4 Cheletropní reakce 511
11.5 Pravidla parity 513
11.5.1 Substituční reakce 513
11.5.2 Adiční a eliminační reakce 515
11.5.3 Cykloadiční reakce 517
11.6 Reakce katalyzované komplexy přechodných kovů 517
Doporučená literatura 519
Rejstřík 523

1 Prostorová stavba organických molekul

Chemické reakce lze charakterizovat jako pochody, při nichž se vytvářejí anebo zanikají vazby mezi atomy. Než se začneme zabývat vlastním průběhem reakcí, musíme znát síly, které poutají atomy v molekulách, neboť na nich závisí vlastní reaktivita organických sloučenin. Představy o povaze těchto sil jsou velmi těsně spjaty s vnitřní stavbou molekul. Dosavadní znalosti teorie chemické vazby jsou sice omezené, ale zavedení modelových představ a aproximací do teoretického zpracování dovoluje vyvozovat užitečné závěry o vlastnostech a reaktivitě i složitých molekul.

1.1 Chemická vazba

1.1.1 Energie vazby

Při studiu energetických poměrů u chemických reakcí má velkou úlohu změna entalpie, která reakci provází. Tuto změnu entalpie lze vypočítat ze slučovacích tepel, $\Delta H^{\circ}_{T,\mathrm{sl}}$. Kalorimetrická data umožňují výpočet slučovacího tepla, ale jejich získávání je pracné. Ukazuje se však, že pro semikvantitativní přístup postačí hodnoty slučovacích tepel, které lze zjistit metodou skupinových příspěvků, totiž pomocí vazebných energií jednotlivých vazeb, které se vyskytují ve studované molekule. Než se zmíníme o těchto veličinách podrobněji, je na místě upozornit na rozdíl vazebných a disociačních energií.

Křivka závislosti potenciální energie biatomické molekuly na délce vazby má známý tvar. Minimum, které tato křivka u stabilních molekul vykazuje, souvisí s disociační energií E_{D} vazby. Disociační energie vazby je dána prostým rozdílem energie atomů disociací vzniklých a energie biatomické molekuly, které přísluší minimum. Ve skutečnosti však minimum křivky potenciální energie nepředstavuje žádný reálný stav. Energeticky nejchudší stav biatomické molekuly leží o něco nad zmíněným minimem a je dán výrazem $\frac{1}{2}h\nu$, kde h je Planckova konstanta a ν – rovnovážná frekvence normálního modu vibrace biatomické molekuly. Rozdíl mezi oběma hladinami není velký, nicméně pro přesné výpočty je důležitý. Disociační energie vztažené k nejnižší reálné hladině se značí $(E_{\mathrm{D}})_0$ a je ovšem poněkud menší než energie E_{D}. Podobným způsobem lze samozřejmě definovat i disociační energii vazeb ve složitějších molekulách. Avšak se zřetelem na cíl, který sledujeme, totiž výpočet změny entalpie reakce (prostřednictvím slučovacích tepel), není disociační energie optimální veličinou. Jde o to, že procesy (např. rehybridizace), které po primární disociaci následují, dalekosáhle ovlivňují energetické poměry.

Střední hodnoty vazebných energií vazeb *Tabulka 1*

	H	C	N	O	F	Si	S	Cl	Br	I
	(kJ mol^{-1})									
H	435	414	389	460	565	339	339	431	364	297
C		343	293	352	440	289	272	326	268	239
N			159		272			201		
O				138	184	373		205		
F					155	540	297	255	255	
Si								360	306	214
S								255	222	
Cl								243	217	214
Br									193	180
I										150

C—C	343	C—O	352	C—N	293	C—S	272
C=C	594	C=O	741	C=N	507	C=S	553
C≡C	778			C≡N	800		

Pro naše účely je vhodnou, byť dosti hrubou veličinou střední hodnota disociační energie sledované vazby při různých disociačních dějích – tzv. vazebná energie. V literatuře jsou k dispozici vazebné energie platné pro 0 K a pro 298,15 K, pro hrubé odhady se lze omezit na jejich průměry (rozdíly hodnot při 0 a 298 K jsou relativně malé); tyto hodnoty jsou uvedeny v tab. 1. Z vazebné energie lze odhadnout slučovací tepla složitých molekul: stačí určit ze strukturního vzorce počet vazeb jednotlivých typů a sečíst dílčí příspěvky. Tento postup se však nesmí přeceňovat, protože se při něm např. nepřihlíží k energii přechodu atomu ze základního stavu do stavu valenčního ani k nevazebným interakcím, takže je dosti hrubý. Metoda není pochopitelně schopna rozlišovat mezi izomery; např. z experimentálních dat získaná slučovací tepla pentanu, isopentanu a neopentanu činí 3539, 3530 a 3519 kJ mol^{-1}, kdežto výpočet vede u všech izomerů k téže hodnotě.

Zvlášť velké odchylky mezi slučovacími teply vypočítanými touto metodou a teply plynoucími ze spalných tepel jsou pozorovány u konjugovaných a aromatických sloučenin. Například u benzenu, toluenu, xylenu, fenolu a anilinu jsou slučovací

Delokalizační energie E některých sloučenin v kJ mol^{-1} *Tabulka 2*

Sloučenina	E	Sloučenina	E	Sloučenina	E
butadien	15	fenanthren	381	stilben	322
benzen	151	perylen	528	azulen	134
naftalen	255	styren	155	pyrrol	88
anthracen	352	bifenyl	297		

tepla získaná jednoduchou metodou asi o 159 kJ mol^{-1} větší než hodnoty přesné. Tento rozdíl představuje delokalizační (mezomerní) energii systému π. Tu nám nezbývá než odečíst od hodnoty získané metodou skupinových příspěvků hodnotu delokalizační energie, plynoucí z kvantově chemického výpočtu. Několik hodnot delokalizačních energií je uvedeno v tab. 2.

1.1.2 Délka vazby

K dokonalému určení struktury je třeba znát nejen rozložení atomů v molekule, ale i délku jednotlivých vazeb a vazebné úhly. K jejich měření máme dnes k dispozici několik metod. Nejdokonalejší je metoda využívající difrakce paprsků X (použitelná pouze u tuhých látek), difrakce elektronů (pouze u plynů) a spektrální metody.

Vzdálenost mezi dvěma atomy v molekulách, v nichž jsou rovnocenně vázány, je zhruba stejná. Například vzdálenost C—C je přibližně stejná v diamantu jako v ethanu, propanu, cyklohexanu atd.

Jsou-li oba atomy identické, nazývá se obvykle polovina délky této vazby vazebným poloměrem jednoduché, dvojné nebo trojné vazby. Platí tedy tento jednoduchý vztah (opět ovšem pouze v prvé aproximaci):

$$r_{AB} = r_A + r_B$$

kde r_{AB} je délka jednoduché vazby A—B v nm,
r_A – poloměr jednoduché vazby atomu A v nm,
r_B – poloměr jednoduché vazby atomu B v nm.

Platnost uvedeného vztahu byla dostatečně ověřena.

Z tabulky 3 lze vyčíst dvě zajímavé skutečnosti: Poloměry vazeb se pravidelně zmenšují při přechodu od jednoduché vazby k vazbě dvojné nebo trojné. Kromě toho se poloměr vazby zmenšuje v periodické soustavě zleva doprava (v téže periodě). Je v tom zdánlivý paradox – s každým dalším přibývajícím elektronem se kovalentní poloměr zmenšuje. Je ovšem třeba si uvědomit, že všechny valenční elektrony prvků téže periody mají stejné hlavní kvantové číslo (udávající v podstatě „dráhu" elektro-

Poloměry jednoduchých a násobných vazeb mezi atomy *Tabulka 3*

Atom	N	B	C	N	O	F	Si	F	S
r_1 (nm)	0,030	0,088	0,077	0,070	0,066	0,064	0,117	0,110	0,104
r_2 (nm)		0,076	0,066	0,060	0,055	0,054	0,107	0,100	0,094
r_3 (nm)		0,068	0,060	0,055	0,050		0,100	0,093	0,087
Atom	Cl	Ge	As	Se	Br	Sn	Sb	Te	I
r_1 (nm)	0,099	0,122	0,121	0,117	0,114	0,140	0,141	0,137	0,133
r_2 (nm)	0,089	0,112	0,111	0,107	0,104	0,130	0,131	0,127	0,123

r_1, r_2, r_3 jsou vazebné poloměry jednoduché, dvojné a trojné vazby

nu). Přídavek každého dalšího elektronu znamená současně vzrůst náboje jádra o jednotku – v důsledku větší elektrostatické přitažlivosti tedy dojde ke zhuštění elektronového oblaku a nikoliv jeho roztažení. „Největší" atom v téže periodě je tedy ten, který má nejnižší pořadové číslo.

Délka vazby vycházející z uhlíku se zkracuje s rostoucím podílem orbitalu s. Tento jev je zpravidla přisuzován rezonanci nebo hyperkonjugaci (viz příslušné kapitoly), i když bylo navrženo několik jiných vysvětlení a celá záležitost není zcela jasná.

Délka polárních vazeb

Předpoklad, že délka vazby je rovna součtu vazebných poloměrů obou atomů, je splněn pouze tehdy, jsou-li elektronegativity obou atomů zhruba stejné. Čím větší je rozdíl mezi elektronegativitami obou atomů (čím je vazba polárnější), tím výrazněji se liší délky vazby vypočtené jako součet vazebných poloměrů od délek skutečných (měřené délky jsou vždy kratší).

Zvlášť výrazné je zkrácení vazeb typu Si—Cl, Si—F, Si—O, As—Cl, P—F, v nichž je pozitivnější atom z vyšší periody.

Na tom, že zjištěná délka vazby je vždy menší než délka vypočtená sečtením vazebných poloměrů a že kontrakce jsou zhruba úměrné rozdílu elektronegativit obou atomů, je založen *Schomakerův–Stevensonův vztah*, který vykazuje mnohem lepší shodu s experimentálními výsledky:

$$r_{AB} = r_A + r_B - 0{,}09\ |X_A - X_B|$$

kde r_{AB} je délka vazby A—B,
r_A a r_B – vazebné poloměry atomů A a B a
X_A, X_B – jejich elektronegativita.

Přesnější, avšak početně poněkud komplikovanější, je Hugginsova metoda. Huggins ukázal, že téměř každé kovalentní vazbě je možno přiřadit veličinu r'_{AB}, která má rozměr délky a je dána vztahem

$$r'_{AB} = r_{AB} + \frac{1}{a} \log E_{AB}$$

kde E_{AB} je vazebná energie vazby,
a – konstanta v nm.

Je-li r_{AB} a r'_{AB} vyjádřeno v nm a E_{AB} v kJ mol^{-1}, je $a = 0{,}46$ nm^{-1} a výraz lze přepsat do tvaru

$$r'_{AB} = r_{AB} + \tfrac{1}{2} \log E_{AB}$$

Veličina r'_{AB} se nazývá délka vazby při konstantní energii. Je-li A = B, může se tímto způsobem vypočítat vazebný poloměr při konstantní energii r'_A. Na základě takto korigovaných vazebných poloměrů lze poměrně přesně zjistit délku vazby (tab. 4) ze vztahu

$$r_{AB} = r'_A + r'_B - \tfrac{1}{2} \log E_{AB}$$

Vazebné poloměry (r) a poloměry při konstantní energii (r') *Tabulka 4*

Atom	r (nm)	r' (nm)	Atom	r (nm)	r' (nm)
H	0,028	0,082 až 0,088	Ge	0,122	0,161
			As	0,121	0,163
C	0,077	0,122	Se	0,177	0,158
N	0,075	0,112	Br	0,114	0,156
O	0,074	0,112			
F	0,072	0,111	Sn	0,140	0,180
			Sb	0,141	0,183
Si	0,117	0,157	Te	0,137	0,179
P	0,110	0,153	I	0,133	0,173
Cl	0,099	0,144			

Tento postup je nepoměrně přesnější než oba předchozí. Nevýhodou je, že předpokládá znalost vazebných energií a že vodíku nelze přisoudit jednu určitou hodnotu r'.

S rostoucím řádem vazby obecně klesá její délka (dvojná vazba je kratší než vazba jednoduchá, trojná je kratší než dvojná). Tento rozdíl je důsledkem zvýšené přitažlivosti elektronů π (tab. 5).

Délka jednoduché vazby a vazeb násobných *Tabulka 5*

Vazba	Délka vazby (nm)		
	jednoduché	dvojné	trojné
C—C	0,154	0,133	0,119
N—O	0,146	0,114	

Délka vazeb v konjugovaných systémech

Konjugované molekuly se v mnoha vlastnostech liší od ostatních molekul. Délka jejich vazeb (zvláště jednoduchých vazeb mezi dvěma dvojnými) má zpravidla jiné hodnoty, než jaké jsme uvedli v tabulce pro vazby stejného typu (vazby mezi stejnými atomy a ve stejných hybridních stavech). Délku takové vazby lze většinou vyjádřit jako funkci *řádu vazby*[1]):

$$r = r_1 - \frac{3y\,(r_1 - r_2)}{2y + 1}$$

kde r_1, r_2 jsou délky příslušných jednoduchých a dvojných vazeb,
y – řád vazby (pro jednoduchou vazbu je $y = 0$, pro dvojnou $y = 1$),

[1]) Řád vazby je kvantitativní mírou násobnosti vazeb, nabývá hodnot necelých čísel od 1 do 3 (nebo od 0 do 2).

Nalezené hodnoty ukazují, že v konjugovaných systémech nabývá jednoduchá vazba částečně charakteru vazby dvojné, což se projevuje zkrácením vzdálenosti mezi atomy.

$$CH_2 \underset{0,137\,nm}{=\!=} CH \overset{0,147\,nm}{-\!-} CH \underset{0,137\,nm}{=\!=} CH_2 \qquad (1)$$

U benzenu je vzdálenost mezi všemi atomy stejná a činí 0,139 nm.

1.2 Valenční úhly

Nejpřesnější metodou experimentálního stanovení velikosti vazebných úhlů je ohyb paprsků X v krystalech nebo ohyb elektronů v plynech. Pro organického chemika jsou však většinou nejdůležitější informace o geometrii molekuly v kapalném stavu (nebo v roztocích), jež mohou být jiné než u molekul ve stavu tuhém či plynném.

Závislost valenčního úhlu na hybridizaci *Tabulka 6*

Typ hybridizace	Valenční úhel
sp – diagonální	180°
sp^2 – trigonální	120°
sp^3 – tetraedrická	109,5°
sp^2d – tetragonální (rovinná)	90°
sp^3d – trigonální bipyramida	120° a 90°
sp^3d^2 – oktaedrická	90°

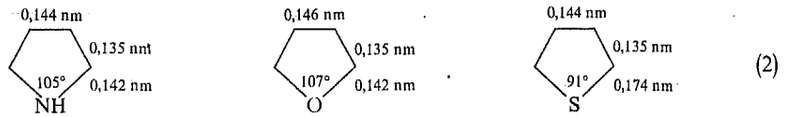
Pomocí kvantové mechaniky lze vypočítat úhly mezi jednotlivými orbitaly pro různé typy hybridizace (tab. 6). Tyto hodnoty obecně nejsou přesně rovny valenčním úhlům v molekulách, obsahujících takto hybridizované atomy. Vlivem elektronových oblaků dalších vázaných atomů dojde ke změně valenčních úhlů, jež jsou pak případ od případu různé. Odchylky jsou však poměrně malé a pro výpočty, jež si nekladou nároky na velkou přesnost (např. pro výpočet dipólových momentů molekul), můžeme používat hodnot uvedených v tabulce.

Valenční úhly tedy zdaleka nejsou takovými konstantami jako např. délka vazby, protože k jejich deformaci postačí mnohem menší energie, než jaké je třeba ke zkrá-

Vazebné úhly v některých sloučeninách *Tabulka 7*

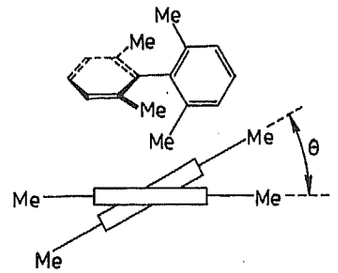
Úhel	Velikost úhlu	Sloučenina	Úhel	Velikost úhlu	Sloučenina
H—O—H	104°27′	voda	C—S—C	109°	*p*-tolylsulfid
C—O—H	107° až 109°	methanol	H—N—H	106°46′	amoniak
C—O—C	111°43′	dimethylether	H—N—H	106°	methylamin
C—O—C	124° ± 5°	difenylether	C—N—H	112°	methylamin
H—S—H	92,1°	sirovodík	C—N—C	108,7°	trimethylamin
C—S—H	99,4°	methylmerkaptan			

cení nebo prodloužení vazby. Novější výzkumy např. ukazují, že úhel 109,5° se vyskytuje u vazeb vycházejících z atomu uhlíku, které jsou nepolární nebo jen velmi málo polární. U polárnějších vazeb měří valenční úhel 112°. Úhel, který svírají vazby vycházející z jiných atomů, je zřejmý z následujících příkladů (tab. 7).



(2)

Vedle valenčních úhlů je důležitým pojmem ve stereochemii tzv. dihedrální úhel. Je to úhel svíraný dvěma rovinami, v nichž leží určité skupiny atomů. Dihedrální je např. úhel mezi rovinami obou benzenových jader u různě substituovaných bifenylů nebo binaftylů (obr. 1).



Obr. 1. Úhel mezi rovinami benzenových jader derivátů bifenylů

Největší význam má dihedrální úhel při studiu reakčních mechanismů, které kladou určité sterické nároky na uspořádání vazeb v tranzitním stavu reakce (viz např. str. 68).

1.3 Efektivní objem atomů a skupin atomů

Veličiny analogické kovalentním poloměrům vazby lze změřit i u iontových vazeb (iontové poloměry). Iontový poloměr se obecně liší od poloměru kovalentního – iontový poloměr aniontu daného prvku je větší než jeho kovalentní poloměr, který je opět větší než iontový poloměr kationtu.

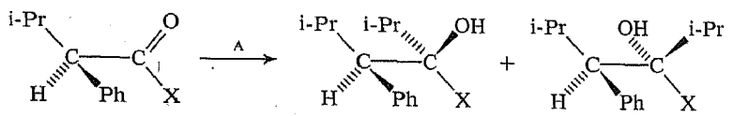
S kovalentními nebo iontovými poloměry, jež byly vypočteny ze změřených délek vazeb mezi atomy, souvisí těsně i tzv. *efektivní objem* atomů nebo jejich skupin. Tato veličina, dosud ne zcela jasně definovaná, natož měřená, je velmi důležitým pojmem ve stereochemii (zvláště při studiu tzv. sterických zábran).

Efektivním objemem atomů nebo skupin atomů rozumíme část prostoru, kterou vyplňují takovým způsobem, že tam znemožňují jiným atomům volný přístup[1]). Efektivní objem závisí nejen na povaze samotné částice (atomu nebo skupiny atomů),

[1]) Doposud neexistuje experimentální ani teoretická metoda, která by umožňovala alespoň přibližně určit absolutní efektivní objem částí molekul. Existují pouze semiempirické metody stanovení poměru efektivních objemů dvou substituentů pro určitý typ reakce a v určitém prostředí.

ale i na povaze dalších částí molekuly, v níž je tato částice vázána, a v neposlední řadě též na prostředí. Rozpouštědlo může mít v důsledku solvatace významný vliv na velikost efektivního objemu určitých atomů nebo jejich skupin. Například poměr efektivních objemů dvou substituentů, stanovený v prostředí vylučujícím jakoukoliv solvataci, se může změnit v obrácený v prostředí, v němž je jeden ze substituentů solvatován výrazněji (pro některé typy reakcí je terc.butylová skupina stericky náročnější než skupina fenylová, pro jiné typy reakcí a v jiném prostředí je poměr opačný).

Jeden ze způsobů určování relativní velikosti substituentů pro určitý typ reakce, experimentálně proveditelné za stejných reakčních podmínek, využívá Cramova pravidla sterického řízení asymetrické indukce. Při reakci acyklických aldehydů a ketonů s centrem chirality v sousedství karbonylové skupiny přistupuje nukleofilní činidlo k uhlíku karbonylové skupiny ze strany stericky méně bráněné, kde leží menší substituent sousedního centra chirality (1). Reakcí vzniká směs diastereoizomerních produktů, jejichž složení je ovlivněno interakcí mezi efektivním objemem přistupujících částic a velikostí substituentů na centru chirality v molekule:



(3)

	erythro	:	*threo*
1. X = H, A = i-PrMgBr	1,9	:	1
2. X = i-Pr, A = $LiAlH_4$	1	:	10

Ze srovnání poměru produktů obou reakcí plyne, že fenylová skupina se při reakcích tohoto typu chová jako stericky náročnější substituent než skupina isopropylová (efektivní objem fenylové skupiny je větší než u skupiny isopropylové). Analogickým způsobem je možno stanovit vzájemný sterický vztah mezi dalšími dvojicemi substituentů a sestavit tak pořadí substituentů podle jejich efektivních objemů. Pro Cramovy reakce bylo stanoveno přibližně toto pořadí:

terc.alkyl > fenyl > sek.alkyl > prim.alkyl > vodík

Musíme si však uvědomit, že jakékoliv stanovení i jen relativní sterické náročnosti je vždy závislé na určitých předpokladech (u uvedených reakcí na znalosti preferované konformace karbonylové sloučeniny) a nemá obecnou platnost. Je nutno vždy přesně specifikovat prostředí (rozpouštědlo, přítomnost cizích iontů atd.) a typ reakce, pro něž bylo toto pořadí stanoveno.

1.4 Van der Waalsovy poloměry

Atomy jsou v molekulách poutány k sobě buď elektrostatickými silami (v iontové vazbě), nebo překryvem vazebných orbitalů (v kovalentní vazbě). Kromě těchto sil, působících pouze na velmi malou vzdálenost (na délku vazby) musí ještě existovat

další, nevazebné síly, jež poutají jednotlivé neutrální molekuly k sobě. Jsou to tzv. *van der Waalsovy síly*, vyvolávané vzájemnou (nevazebnou) interakcí elektronových oblaků molekul. Uplatňují se zejména u látek v tuhém a kapalném stavu, kdežto u látek v plynném stavu jsou málo významné. U polárních molekul jsou vlastní van der Waalsovy síly obvykle překryty vazbami dipólů s dipóly.

Molekuly se nemohou k sobě přiblížit na libovolnou vzdálenost. Existuje určitá mez, kterou nemůže cizí částice překročit, aniž by porušila elektronový oblak molekuly. Každému atomu na periférii molekuly tedy přísluší určitý poloměr, určující prostor, kam se nemůže nevázaná částice dostat. Tento poloměr se nazývá *van der Waalsův poloměr*.

Tyto poloměry, a to nejen poloměry jednotlivých atomů, ale i částí molekul, jsou pro organické chemiky velmi důležité, neboť si z nich mohou udělat obraz, jak uvedené skupiny vyplňují prostor (tab. 8). Velmi důležité jsou např. van der Waalsovy

Van der Waalsovy poloměry některých atomů *Tabulka 8*

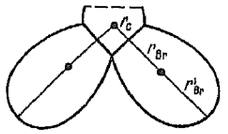
Atom	r (nm)	Atom	r (nm)
H	0,12	F	0,14
N	0,15	Cl	0,18
O	0,14	Br	0,20
S	0,19	I	0,22

poloměry methylové a methylenové skupiny, jež jsou zhruba stejné (0,2 nm). Van der Waalsovy poloměry byly u některých atomů vypočteny jako poloviční vzdálenosti mezi týmiž atomy dvou sousedních molekul (např. poloměr chloru jako polovina nejmenší vzdálenosti mezi atomy chloru dvou sousedních molekul v tuhém hexachlorcyklohexanu). Podobně byl z krystalografických měření vypočten van der Waalsův poloměr methylové skupiny jako polovina minimální vzdálenosti mezi methylovými skupinami dvou sousedních molekul (v krystalech oktamethylcyklotetrasiloxanu je minimální vzdálenost mezi dvěma methylovými skupinami 0,404 nm.) Van der Waalsovy poloměry, jež jsou obecně přesně definovány a změřeny, nelze zaměňovat s pojmem efektivní objem atomů nebo částí molekul. Tyto poloměry byly měřeny u krystalických látek a lze je tedy aplikovat pouze na látky v krystalickém stavu. U látek v kapalném a plynném stavu (v němž probíhá většina organických reakcí) jsou minimální intermolekulární vzdálenosti obecně jiné a liší se i u týchž molekul podle prostředí (solvatace apod.).

Pauling ukázal, že van der Waalsovy poloměry nekovů jsou velmi blízké jejich iontovým poloměrům. Lze si tedy představit, že kovalentně vázaný chlor se navenek chová stericky stejně jako jeho anion.

S van der Waalsovými poloměry je ovšem nutno pracovat opatrně. Jsou definovány na prodloužené spojnici jader obou zúčastněných atomů (obr. 2). Je zřejmé, že atomový poloměr v jiném směru (např. kolmém na tuto spojnici) bude sice větší než kovalentní poloměr, ale menší než van der Waalsův poloměr. Jen tak lze totiž

vysvětlit, proč vzdálenost mezi dvěma atomy, které jsou vázány na týž atom, ale nikoli mezi sebou, bývá většinou menší než součet jejich van der Waalsových poloměrů. Například vzájemná vzdálenost dvou jader atomů bromu v téže molekule tetrabrommethanu je 0,31 nm, kdežto táž vzdálenost u sousedních molekul je 0,4 nm.



Obr. 2. Schematické znázornění van der Waalsova poloměru u vazby C—Br

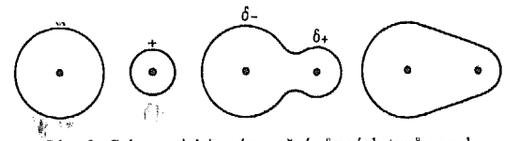
Uvedený rozdíl je možno vysvětlit hruškovitým tvarem elektronového oblaku atomu bromu.

Obdobně je definována i poloviční tloušťka aromatických jader jako polovina minimální vzdálenosti mezi jádry uhlíkových atomů v sousedních molekulách aromatických uhlovodíků. Tato poloviční tloušťka (přibližně 0,185 nm) je podstatně větší než van der Waalsovy poloměry nekovů prvé periody. Znamená to, že elektrony π jsou mnohem více rozptýleny než elektrony σ. V grafitu jsou však vzdálenosti mezi jednotlivými vrstvami překvapivě menší (0,34 nm), což patrně svědčí o existenci ještě dalších přitažlivých sil, jejichž podstatu nelze jednoduchým způsobem vyložit.

2 Faktory ovlivňující kovalentní vazbu

2.1 Polarita vazby

Představme si hypotetickou tvorbu molekuly AB z iontů $A^{\oplus}$ a $B^{\ominus}$. Elektronový oblak aniontu $B^{\ominus}$ se účinkem kladného náboje iontu $A^{\oplus}$ poněkud zdeformuje. Velikost této deformace závisí na rozdílu v elektronegativitě obou zúčastněných atomů. U iontové vazby je deformace nepatrná, u čistě chemické vazby je maximální (valenční elektrony jsou společné oběma atomům). Mezi oběma krajními případy je mnoho mezistupňů, u nichž jsou vazebné elektrony posunuty směrem k elektronegativnějšímu atomu. Tato deformace vazebných orbitalů se nazývá polarizace a setkáváme se s ní všude tam, kde jsou na sebe vázány atomy různé elektronegativity. Schematicky jsou všechny tři uvedené typy vazeb znázorněny na obr. 3.



Obr. 3. Schematické znázornění různých typů vazeb

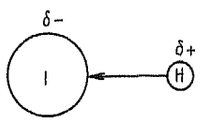
Jeden atom polarizované vazby nese částečně kladný náboj, druhý nese stejně velký náboj záporný (je-li molekula elektricky neutrální). Molekula se tak stává dipólem, charakterizovaným velikostí dipólového momentu μ (udávaného v coulombmetrech C m)

$$\mu = dz,$$

kde d je vzdálenost nábojů v m,

z — velikost nábojů v C.

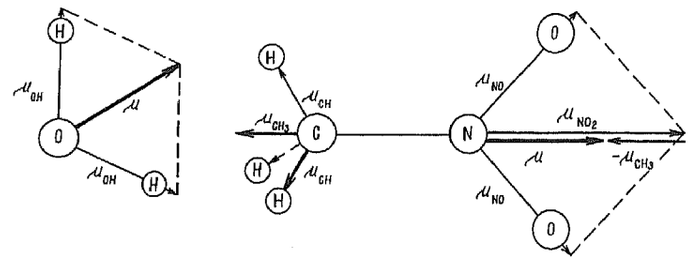
Velikost dipólového momentu závisí tedy jednak na vzájemné vzdálenosti obou nábojů (délce vazby u dvouatomové molekuly), jednak na míře posunu elektronů k jednomu z atomů (dané v podstatě rozdílem mezi elektronegativitami obou atomů).



Obr. 4. Polarizace vazby HI

V molekule H—I je vazba polarizována tak, že atom jodu nese parciální záporný náboj a atom vodíku nese parciální kladný náboj (jejich součet je roven nule) (obr. 4). U složitějších než dvouatomových molekul předpokládáme, že prostorové rozložení

elektronů není ovlivněno sousedními vazbami (je to jen aproximace, nicméně dosti dobře platná). Jednotlivé dipólové momenty vazeb se pak vektorově skládají na celkový dipólový moment molekuly (obr. 5).



Obr. 5. Dipólový moment a) vody b) nitromethanu

Na základě pravidla o aditivitě dipólových momentů byly vypočteny dipólové momenty vazeb mezi atomy, jež netvoří dvouatomové molekuly (tab. 9).

Dipólové momenty některých vazeb *Tabulka 9*

Vazba	H—N	H—O	H—S	C—N	C—O	C—Cl	C—Br	C=O
$\mu . 10^{30}$ (C m)	4,3	5,0	2,3	3,3	4,0	6,3	6,0	9,0
Δ	0,9	1,4	0,4	0,5	1,0	0,5	0,3	1,0

Δ – rozdíl elektronegativit podle Paulinga

Z tabulky je zřejmé, že dipólový moment vazby není zcela přesně úměrný rozdílu v elektronegativitě obou atomů. Například rozdíl elektronegativit koncových atomů vazby C—Cl je 0,5, vazby C—Br pouze 0,3 (o 40 % menší), kdežto dipólový moment vazby C—Br je dokonce poněkud větší než u vazby C—Cl. Musíme si ovšem uvědomit, že dipólový moment závisí nejen na velikosti nábojů, ale i na jejich vzájemné vzdálenosti (v tomto případě na délce vazby). Vazba C—Br je delší než vazba C—Cl.

Dipólové momenty atomů a skupin atomů vázaných na uhlíkový atom alifatického zbytku nebo na aromatickém jádru *Tabulka 10*

Skupina	$\mu . 10^{30}$ (C m)		Skupina	$\mu . 10^{30}$ (C m)	
	alkyl	aryl		alkyl	aryl
$-OCH_3$	4,06	4,50	—COOH	5,59	5,76
$-NH_2$	4,00	4,93	—CHO	9,09	9,19
—Br	6,69	5,76	$-COCH_3$	9,25	9,99
—Cl [a])	6,83	5,66	$-NO_2$	12,25	14,02
—OH	5,62	4,66	—CN	13,32	14,62

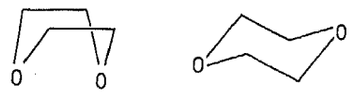
[a]) je třeba odečíst asi 1 C m . 10^{-30} na vazbu C—H

Jsou-li dipólové momenty obou vazeb téměř stejné, je vazba C—Br ve skutečnosti mnohem méně polarizována, než by vyplývalo z pouhého srovnání velikosti dipólových momentů vazeb.

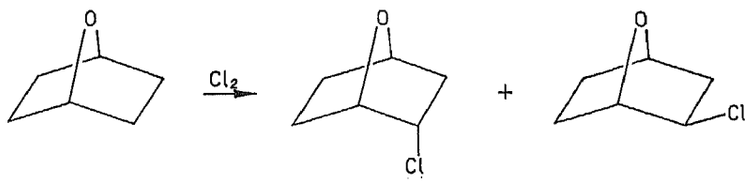
Pravidlo aditivity vazebných momentů neplatí zcela přesně (rozložení elektronů vazby není zcela nezávislé na okolních vazbách). Je-li v molekule častěji se vyskytující skupina atomů, je proto lépe používat dipólový moment celé této skupiny ($-NO_2$, —COOH atd.) (tab. 10).

Z velikosti dipólových momentů lze usuzovat i na míru polárního charakteru vazby. Předpokládáme-li, že molekula HCl je čistě iontová (čili že dvě částice s nábojem jednoho elektronu jsou od sebe vzdáleny na délku vazby), vychází dipólový moment $\mu = 20{,}3 . 10^{-30}$ C m. Experimentálně byla nalezena hodnota $3{,}43 . 10^{-30}$ C m; naznačuje to, že vazba v HCl má k iontové vazbě velmi daleko.

Dipólové momenty jednoduchých organických sloučenin leží v rozmezí od 0 do $20 . 10^{-30}$ C m. Měření dipólových momentů molekul poskytuje některé velmi zajímavé informace o jejich vlastnostech. Z velikosti excentricity hybridních vazebných orbitalů na různě hybridizovaných atomech uhlíku lze např. usuzovat, že sp-hybridizovaný uhlík (v acetylenu) bude elektronegativnější než uhlík s hybridizací sp^2 (v ethylenu) a že nejméně elektronegativní bude nasycený uhlík s hybridizací sp^3. S rostoucím podílem kulově symetrických orbitalů s roste totiž i symetrie hybridních orbitalů.



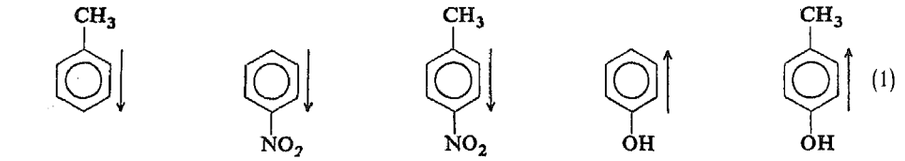
Obr. 6. Židličková a vaničková konformace dioxanu



Obr. 7. Chlorace 7-oxa-bicyklo[2,2,1]heptanu
Hodnoty μ: $5{,}66 . 10^{-30}$ C m
$3{,}60 . 10^{-30}$ C m
$10{,}22 . 10^{-30}$ C m

Nejčastěji slouží dipólové momenty k rozlišení mezi několika možnými geometrickými nebo konformačními izomery. Například velmi malý dipólový moment dioxanu nasvědčuje tomu, že se dioxan vyskytuje spíše v židličkové než ve vaničkové konformaci (obr. 6). Podobně lze měřením dipólových momentů rozlišit i oba geometrické izomery produktu chlorace 7-oxa-bicyklo[2,2,1]heptanu (obr. 7). Nakonec je nutno upozornit, že nelze zaměňovat polaritu molekuly s jejím dipólovým momentem. Látky s velkým dipólovým momentem jsou silně polarizovány, neplatí to však neopak.

Mezi teorií a praxí výpočtu dipólových momentů jsou značné rozdíly; dipólový moment *p*-nitrotoluenu lze např. s vyhovující přesností vypočítat ze známých dipólových momentů toluenu a nitrobenzenu, kdežto u *p*-kresolu podobný postup zcela selhává (1). (V posledním případě se prokázalo, že moment skupiny —OH nemá směr vazby C—O.)



(1)

$\mu = 1{,}43 \cdot 10^{-30}$ C m $\quad \mu = 13{,}1 \cdot 10^{-30}$ C m $\quad \mu = 14{,}6 \cdot 10^{-30}$ C m $\quad \mu = 5{,}13 \cdot 10^{-30}$ C m $\quad \mu = 5{,}23 \cdot 10^{-30}$ C m

$\mu_{vyp} = 14{,}5 \cdot 10^{-30}$ C m $\quad \mu_{vyp} = 3{,}70 \cdot 10^{-30}$ C m

Vycházejí-li např. z téhož atomu dvě silně polární vazby, je výsledný moment skupiny vždy menší než vektorový součet dipólových momentů obou vazeb. Určíme-li však skupinové dipólové momenty, je obvykle možno dosti přesně vypočítat dipólové momenty molekul vektorovou adicí. Hodnoty dipólových momentů nejsou příliš citlivé na změnu valenčních uhlů.

2.2 Indukční efekt

Vazby C—H a C—C v nasycených uhlovodících nejsou téměř vůbec polarizovány (rozdíl elektronegativit obou atomů je velmi malý, až i nulový). Nasycené uhlovodíky jsou tedy prototypem kovalentně (nepolárně) vázaných molekul. Charakteristická je pro ně malá reaktivita. Přítomnost heteroatomu s výrazně jinou elektronegativitou, než má uhlík v molekule uhlovodíku, vyvolá i polarizaci sousedních vazeb, jejímž důsledkem je snazší heterolytické štěpení vazby, a tím i vyšší reaktivita.

Pro organickou chemii je velmi důležitý poznatek, že reakční rychlost a rovnováha se mohou měnit i tehdy, zavedeme-li do molekuly substituent, který se dané reakce vůbec neúčastní. Působení takového substituentu na reakční centrum na jiném místě molekuly lze v podstatě rozdělit na tři druhy:

1. *indukční (elektrostatický) efekt,*
2. *mezomerní (rezonanční, konjugační) efekt,*
3. *sterický efekt.*

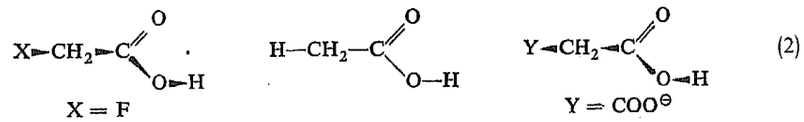
Indukční a mezomerní efekt jsou vlivy elektronové. Mezomerní efekt se projevuje pouze u konjugovaných (nejčastěji aromatických) sloučenin. Indukční a sterické efekty se uplatňují u všech molekul; jejich vliv je však výrazný pouze v nejtěsnější blízkosti reakčního centra. S rostoucí vzdáleností indukční i sterický efekt prudce klesají.

Kovalentní vazba mezi dvěma atomy s rozdílnými elektronegativitami je polarizována. Míra polarizace je přímo úměrná absolutní hodnotě rozdílu v elektronegativitě obou atomů. Elektronegativnější atom tím získá malý záporný náboj, elektropozitivnější partner pak stejně velký náboj kladný. Vlivem těchto nábojů pak dochází

k indukované polarizaci sousedních vazeb stejným směrem jako v původní polární vazbě. Tato indukovaná polarita je nejvýraznější v bezprostřední blízkosti polární vazby, s rostoucí vzdáleností se rychle zmenšuje. Jejím důsledkem je snazší (resp. obtížnější) heterolytické štěpení indukovaně polarizované vazby, a tím i vyšší (nižší) reaktivita dané sloučeniny k elektrofilním nebo nukleofilním činidlům.

Nahradíme-li v molekule octové kyseliny jeden vodík substituentem s vyšší elektronegativitou, než má uhlík (halogenem), zvyšuje se v důsledku indukované polarizace vazeb kyselost takto substituované kyseliny. Elektronegativní substituent přitahuje vazebné elektrony vazby X—C na svou stranu a tento vliv se šíří přes sousední vazby C—C a C—O až na vazbu O—H, jejíž polarita tím vzroste. Výsledkem je snazší odštěpení protonu, tedy zvýšení kyselosti (2). Ze stejného důvodu bude vzniklý anion více stabilizován (ve srovnání s kyselinou), protože odtažení vazebných elektronů atomem chloru umožní větší delokalizaci záporného náboje aniontu.

Na druhé straně je výsledkem zavedení substituentu, vyvolávajícího opačnou polarizaci vazeb, snížení kyselosti substituované octové kyseliny.



(2)

X = F $\quad$ $pK_a = 2{,}66$ $\quad$ $pK_a = 4{,}80$ $\quad$ Y = $COO^{\ominus}$ $\quad$ $pK_a = 5{,}59$

Tento vliv substituentu na reaktivitu na jiném místě molekuly se nazývá indukční efekt (efekt *I*). Nejsnáze jej lze pozorovat na změnách disociačních konstant karboxylových kyselin (tab. 11).

Hodnoty pK_a některých kyselin — *Tabulka 11*

Kyselina	pK_a	Kyselina	pK_a
HCOOH	3,77	$CH_3CH_2CHClCOOH$	2,80
CH_3COOH	4,76	$ClCH_2CH_2COOH$	4,08
CH_3CH_2COOH	4,88	$Cl_2CHCOOH$	1,29
$CH_3(CH_2)_nCOOH$	4,82 až 4,95	Cl_3CCOOH	0,65
$(CH_3)_2CHCOOH$	4,86	O_2NCH_2COOH	1,68
$(CH_3)_3CCOOH$	5,05	$(CH_3)_3{}^{\oplus}NCH_2COOH$	1,83
FCH_2COOH	2,66	$HOOCCH_2COOH$	2,83
$ClCH_2COOH$	2,86	$PhCH_2COOH$	4,31
$BrCH_2COOH$	2,86	$^{\ominus}OOCCH_2COOH$	5,59
ICH_2COOH	3,12	$^{\ominus}O_3SCH_2COOH$	4,05
$ClCH_2CH_2CH_2COOH$	4,52	$HOCH_2COOH$	3,83
$CH_3CHClCH_2COOH$	4,06	$CH_2{=}CHCH_2COOH$	4,35

Vliv substituentů nesoucích náboje je nejvýraznější. Substituent s kladným nábojem v sousedství karboxylové skupiny extrémně zvyšuje její kyselost (téměř 10^3krát). Je-li tento substituent vzdálenější, je zvýšení kyselosti úměrně menší.

Podobně je tomu u substituentů se záporným nábojem, jež kyselost příslušných kyselin snižují.

Ve starší literatuře byl často rozlišován statický a dynamický efekt.

Statický indukční efekt (efekt I_s) je možno pozorovat na izolované molekule v klidu (viz např. uvedené rozdíly v kyselosti substituovaných octových kyselin). Tento efekt lze nejlépe studovat u látek v plynném stavu, kdy téměř nedochází k interakcím mezi sousedními molekulami. Substituenty přitahující elektrony (ve směru polarizace příslušné vazby) vykazují negativní efekt I_s, kdežto substituenty odpuzující elektrony mají efekt I_s pozitivní.

Substituentů s kladným indukčním efektem je velmi málo – jsou to pouze alkyly, skupiny s formálním záporným nábojem (nikoli však všechny) a atomy s malou afinitou k elektronům (např. Si, Mg atd.). Deuterium má ve srovnání s vodíkem nepatrný kladný indukční efekt.

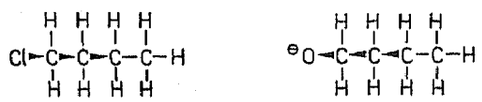
Indukční efekty různých skupin atomů vzhledem k vodíku *Tabulka 12*

Skupiny jsou přibližně seřazeny podle klesajícího efektu I_s

Efekt $+I_s$	Efekt $-I_s$	
$-NR^{\ominus}$	$R_2O^{\oplus} > R_2S^{\oplus} > R_2Se^{\oplus} > R_2Te^{\oplus}$	—I
$-O^{\ominus}$	$R_3N^{\oplus} > R_3P^{\oplus} > R_3As^{\oplus} > R_3Sb^{\oplus}$	—OAr
$-S^{\ominus}$	$-NH_3^{\oplus}$	—COOR
$-Se^{\ominus}$	$-NO_2$	—OR
$-COO^{\ominus}$	$-SO_2R$	—SH
$-CR_3$	—CN	—RS, —RSe
$-CHR_2$	$-SO_2Ar$	—OH
$-CH_2R$	—COOH	—C≡C—R
$-CH_3$	—F	—Ar
—D	—Cl	$-CH{=}CR_2$
	—Br	

Afinita k elektronům je přímo úměrná velikosti kladného jádra atomu a nepřímo úměrná jeho relativní atomové hmotnosti, jelikož přitažlivost jádra k elektronům obalu s rostoucí vzdáleností klesá. Lze tedy očekávat, že přitažlivost k elektronům (elektronegativita) bude stoupat u prvků směrem k pravé straně Mendělejevovy periodické tabulky a u prvků se stejným počtem vnějších elektronů bude klesat od nejlehčích k těžším (tab. 12).

Efekt I_s lze vyjádřit posunem vazebných elektronů v izolované molekule (obr. 8) – u chlorbutanu směrem ke chloru, u butylátového aniontu opačným směrem. Důsledkem indukované polarizace sousedních vazeb je snazší heterolytické odštěpení



efekt $-I_s$

efekt $+I_s$

Obr. 8. Příklady efektu I_s

vodíkových atomů (jako protonů) na uhlíku nesoucím chlor – tj. zvýšení jejich kyselosti a naopak snížení kyselosti týchž vodíků u butylátového aniontu ve srovnání s butanem.

Experimentálně je možno dokázat efekt I_s kromě měřením disociačních konstant kyselin i na základě spektroskopických měření.

Dynamický indukční efekt (efekt I_d, induktomerní efekt) zavedený Ingoldem byl odvozen z polarizovatelnosti vazeb v molekulách, indukovaných působením jiných molekul (rozpouštědla, katalyzátoru, reakčního partnera atd.).

Protože vlastně jde o efekt I_s uplatňující se pouze u látek v tranzitním a nikoliv v základním stavu, dnes se již tohoto pojmu nepoužívá.

2.2.1 Přenos indukčního efektu

Indukční efekt lze nejsnáze studovat (lze totiž syntetizovat sloučeniny, u nichž se projevuje pouze indukční efekt – u mezomerního a sterického efektu to není možné), přesto však dosud není způsob jeho přenosu zcela jasný. Existují v zásadě dvě koncepce přenosu indukčního efektu:

1. *σ-indukční efekt* – přenos se děje po vazbách mezi dvěma substituenty.
2. *Elektrostatický efekt* (Feldefekt, field effect) – šíří se prostorem bez zřetele na tvar molekuly a na počet vazeb.

Zatím není možno na základě experimentálního materiálu rozhodnout, která z obou teorií lépe vystihuje skutečnost. Některé příklady podporují první, jiné druhou teorii, jsou však i příklady, jež odporují oběma.

Indukční efekt se vzdáleností substituentu od reakčního centra klesá. V homologických řadách je tento pokles pravidelný. Lze dokonce stanovit tzv. transmisní koeficient, o nějž se snižuje indukční efekt, vzroste-li vzdálenost mezi substituentem a reakčním centrem o jednu vazbu. Například pro methylenovou skupinu nasyceného řetězce se uvádí transmisní koeficient 0,35.

Při přenosu indukčního efektu přes n atomů platí vztah

$$\log \frac{K}{K_0} = C\varepsilon^n$$

kde ε je transmisní koeficient,

C – konstanta zahrnující vlastnosti substituentu a reakce,

K, K_0 – rovnovážné konstanty.

Poměr disociačních konstant u dikarboxylových kyselin *Tabulka 13*

Kyselina	K_1/K_2	Kyselina	K_1/K_2
malonová	405	glutarová	8,6
diethylmalonová	121 000	dipropylglutarová	4 180
jantarová	16,4	azelainová	6,1
tetramethyljantarová	6 130		

Elektrostatickou teorii je zase možno s úspěchem aplikovat na vztah disociačních konstant dikarboxylových kyselin do prvního a druhého stupně. Při vyloučení jiných vlivů by se tento poměr (K_1/K_2) měl ze statistických důvodů rovnat 4. Ve skutečnosti je jiný – závisí totiž na vzdálenosti obou karboxylových skupin a na substituci uhlíkového řetězce mezi oběma karboxyly (tab. 13).

Poměr K_1/K_2 je tím větší, čím blíže jsou obě karboxylové skupiny u sebe a čím více je uhlíkový řetězec substituován alifatickými alkyly. Bjerrum vyjádřil poměr K_1/K_2 vztahem

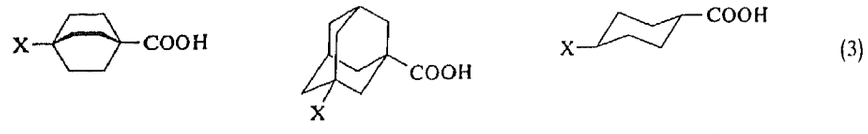
$$RT \ln \frac{K_1}{4K_2} = \frac{N e^2}{(\varepsilon_r)_{ef}\, r}$$

kde $(\varepsilon_r)_{ef}$ je efektivní relativní permitivita,
r – vzdálenost mezi náboji (dipóly).

Tento vztah je formálně analogický rozdílu potenciálních energií systémů složených ze dvou bodových nábojů. Největší problém při aplikaci tohoto vztahu činí správné určení efektivní hodnoty relativní permitivity, jež leží mezi relativní permitivitou rozpouštědla (pro vodu 78) a nasycených uhlovodíků (2). Tuto potíž řeší Kirkwoodova–Westheimerova teorie, podle níž molekula kyseliny leží v dutině tvaru koule (resp. spíše tvaru rotačního elipsoidu) obklopené rozpouštědlem. Parametry této dutiny je možno vypočítat z hodnot fyzikálně chemických vlastností kyseliny (parciálního molárního objemu). Hodnoty efektivní relativní permitivity se zpravidla více blíží relativní permitivitě parafinů než rozpouštědla. Tato aproximace je samozřejmě značně hrubá, nicméně výsledky výpočtů podle ní provedených se docela dobře shodují se skutečností.

Na základě uvedené teorie je možno uspokojivě vysvětlit i zvětšení poměru K_1/K_2 u substituovaných dikarboxylových kyselin ve srovnání s kyselinami nesubstituovanými. Prostor mezi oběma karboxylovými skupinami je totiž více vyplněn uhlíkovým řetězcem, takže hodnota efektivní relativní permitivity je menší. Kromě toho se ze substituovaných kyselin mohou v důsledku sterického působení substituentů více uplatnit i konformace, u nichž jsou obě karboxylové skupiny blíže u sebe než v nesubstituovaných kyselinách. Vzájemné působení karboxylových skupin se tím ještě zvýší.

V základní formě je σ-indukční teorie jednodušší a poskytuje stejné nebo i lepší informace než teorie elektrostatická, která má však naproti tomu lepší fyzikální základ. Rozdíl mezi oběma teoriemi by se tedy měl více projevit u složitějších molekul; zatím však nemáme dostatek experimentálního materiálu.



(3)

Vhodnými typy sloučenin pro studium indukčního efektu jsou zvláště karboxylové kyseliny s rigidním bicyklickým skeletem, u nichž se jiné než induktivní vlivy nemohou uplatnit. Patří sem zejména 4-substituované bicyklo[2,2,2]oktan-1-karboxylové kyseliny a 3-substituované adamantan-1-karboxylové kyseliny. Zatím jsou však k dispozici jen sporé experimentální údaje o těchto systémech, protože takových kyselin bylo syntetizováno velmi málo. Mnohem dostupnější jsou údaje o 4-substituovaných cyklohexankarboxylových kyselinách (3).

Indukční efekt jsme zatím poznali pouze na vlivu substituentů na disociační konstanty karboxylových kyselin. Substituenty však působí indukčně na všechny heterolytické reakce. Intenzita tohoto působení je určována jak druhem substituentu, tak i typem reakce (některé reakce jsou na substituci citlivější, jiné téměř necitlivé).

2.2.2 Hammettova rovnice

Pokusem o kvantitativní vystižení vztahu mezi strukturou (substitucí) a reaktivitou organických látek je tzv. *Hammettova rovnice*. Původně byla koncipována pro studium vlivu substituce v *m*-poloze a *p*-poloze benzenového jádra na reakční rychlost nebo rovnováhu. Máme-li sérii látek se stejným reakčním centrem, lišících se od sebe pouze substitucí v *m*-poloze nebo *p*-poloze benzenového jádra, můžeme vypočítat rychlostní nebo rovnovážné konstanty substituovaných sloučenin, když známe rychlostní nebo rovnovážnou konstantu základní (nesubstituované) sloučeniny této řady a dva empirické parametry. Tak např. vypočítáme reakční rychlost alkalické hydrolýzy *p*-nitrobenzoylchloridu, známe-li reakční rychlost „matečné" sloučeniny (benzoylchloridu), konstantu ϱ pro alkalickou hydrolýzu benzoylchloridu a konstantu σ, charakterizující vliv nitroskupiny v *p*-poloze.

$$\log \frac{k}{k_0} = \varrho\sigma$$

kde k je rychlostní konstanta studované látky,
k_0 – rychlostní konstanta referenční (nesubstituované) látky,
ϱ – konstanta charakterizující reakci,
σ – konstanta charakteristická pro substituent.

Poměr k/k_0 v tomto vztahu lze nahradit poměrem rovnovážných konstant K_1/K_0.

Hodnoty σ některých substituentů v *m*-poloze nebo *p*-poloze benzenového jádra *Tabulka 14*

Substituent	σ_m	σ_p	Substituent	σ_m	σ_p	Substituent	σ_m	σ_p
$-CH_3$	−0,07	−0,17	—F	+0,34	+0,06	$-NHCOC_6H_5$	+0,02	−0,19
$-C_2H_5$	−0,04	−0,15	—Cl	+0,37	+0,23	—COOH	+0,36	+0,42
$-C_6H_5$	+0,06	+0,01	—Br	+0,39	+0,23	$-COO^{\ominus}$	+0,10	+0,13
$-CF_3$	+0,42	+0,55	—I	+0,35	+0,28	—CHO	+0,38	+0,43
—OH	0,00	−0,37	$-NO_2$	+0,71	+0,78	$-COCH_3$	+0,31	+0,44
$-O^{\ominus}$	−0,71	−0,52	$-NH_2$	−0,16	−0,66	—CN	+0,61	+0,63
$-OCH_3$	+0,12	−0,27	—N=N—	+0,91	+0,86			

Konstanta σ je definována na základě disociace substituované benzoové kyseliny takto:

$$\sigma = \log \frac{K_{X-C_6H_4-COOH}}{K_{C_6H_5-COOH}}$$

Disociace benzoové kyseliny je tedy zvolena za standardní reakci (pro ni je $\varrho = 1$). Pozitivní hodnota konstanty σ zejména znamená, že substituent přitahuje elektrony silněji než vodík, substituenty s negativní hodnotou σ přitahují elektrony slaběji než vodík (pro vodík je $\sigma = 0$) (tab. 14).

Hodnoty ϱ některých typů reakcí *Tabulka 15*

Reakce	ϱ
disociace benzoové kyseliny, voda, 25 °C, rovnováha	1,000
disociace benzoové kyseliny, ethanol, 25 °C, rovnováha	1,52
disociace fenolu, voda, 25 °C, rovnováha	2,113
disociace aniliniového iontu, voda, 25 °C, rovnováha	2,767
adice HCN na benzaldehyd, ethanol, 20 °C, rovnováha	1,492
alkalická hydrolýza methylbenzoátů, 60 % aceton, 0 °C, rychlost	2,460
kyselá hydrolýza ethylbenzoátů, 60 % ethanol, 100 °C, rychlost	0,144
benzoylace aromatických aminů, benzen, 25 °C, rychlost	−2,781
adice HCN na benzaldehyd, ethanol, 20 °C, rychlost	2,329
redukce nitrobenzenu $SnCl_2$, voda, 90 °C, rychlost	1,149
bromace acetofenonu do postranního řetězce, voda, 25 °C, rychlost	0,417
rozklad dibenzoylperoxidu, acetofenon, 80 °C, rychlost	0,374
disociace triarylmethylchloridu, SO_2(l), 0 °C, rovnováha	−3,974

Konstanty ϱ jsou charakteristikami reakce – jejich absolutní hodnota udává citlivost dané reakce k elektronovým vlivům substituentů. Pozitivní hodnoty ϱ označují typ reakce, jež je urychlována substituenty, přitahujícími elektrony. Reakce s negativními hodnotami ϱ jsou týmiž substituenty zpomalovány (tab. 15). Polární efekty substituentů v poloze *meta* nebo *para* jsou aditivní. Většina polysubstituovaných benzenových derivátů vyhovuje Hammettově rovnici ve tvaru

$$\log \frac{k}{k_0} = \varrho \sum \sigma$$

osti sloučeniny, obsahující více stejně substituovaných benzenových jader Ar,CHY), lze popsat rovnicí

$$\log \frac{k}{k_0} = n\varrho\sigma$$

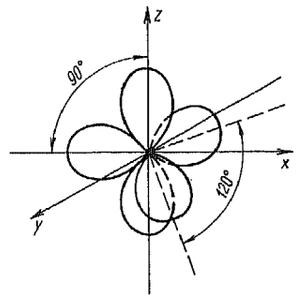
t benzenových jader.

Hammettova rovnice je založena na předpokladu, že vliv substituentu na reakční centrum se omezuje na změnu elektronové hustoty, ovlivněnou indukčním i mezomerním efektem. Tento předpoklad je dobře splněn u *m*-substituovaných a *p*-substituovaných benzenových derivátů. Substituenty v *o*-poloze benzenového jádra, pokud jsou zapojeny do konjugace s reakčním centrem, jeví značné odchylky od Hammettovy rovnice. Působí zde i sterické efekty substituentů, jejichž vliv na různé typy reakčních center je kvantitativně jiný. Nicméně i pro substituenty v *o*-poloze je možno napsat analogii Hammettovy rovnice, podaří-li se tyto sterické efekty separovat (viz Taftovu rovnici na str. 43).

2.3 Konjugační efekt

Násobné vazby

U nenasycených sloučenin jsou atomy vázané násobnou vazbou spojeny kromě vazbou tvořenou elektrony σ ještě vazbou poněkud odlišného typu, tzv. vazbou π. Dvojně vázaný uhlík je zapojen do molekuly třemi hybridními orbitaly sp^2. Dva



Obr. 9. Trigonální (planární) hybridizace sp^2

orbitaly sp^2 každého uhlíku se podílejí na vazbě se substituenty a třetí vytváří vazbu σ. Takovému uhlíku zbývá ještě jeden orbital p_z, který je kolmý na rovinu zbývajících tří (obr. 9). Překrýváním těchto orbitalů p u dvojně vázaných atomů uhlíků je tvořena vazba π.

Konjugované systémy nenasycených uhlovodíků jsou z ryze teoretického hlediska zajímavé tím, že představují poměrně jednoduchý systém, na nějž lze aplikovat kvantově chemické výpočty.

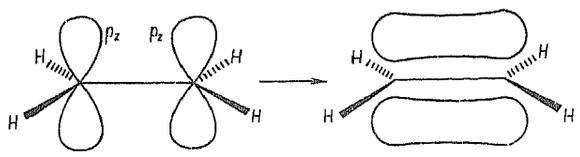
Vzhledem k tomu, že význačnou a charakteristickou vlastností nenasycených sloučenin jsou reakce, podmíněné přítomností elektronů π, používá se k výpočtu vlastností nenasycených sloučenin tzv. π-elektronové aproximace. Při této aproximaci zanedbáváme všechny elektrony kromě elektronů π a odvozujeme všechny vlastnosti nenasycených sloučenin pouze z chování elektronů π. Nejjednodušší π-elektronovou aproximací je tzv. Hückelova metoda (HMO – Hückel Molecular Orbitals), která je popsána např. v učebnici O. Červinka, V. Dědek, M. Ferles: *Organická chemie*. II. vyd., SNTL/ALFA, Praha 1980.

2.3.1 Konjugace

Pojmu konjugace se používá především v souvislosti s uhlíkatými sloučeninami. Atom uhlíku má v základním stavu elektronovou konfiguraci $1s^2 2s^2 2p^2$. Elektrony vnitřního orbitalu 1s nejsou významné z hlediska vazebných možností. Chceme-li vystihnout prostorovou orientaci vazeb uhlíkového atomu, nesmíme je vytvářet prostě překryvem uvedených atomových orbitalů (AO) 2s a 2p s orbitaly na sousedních atomech. Ukazuje se, že je z energetických důvodů výhodné vytvořit ze čtveřice atomových orbitalů ($2s, 2p_x, 2p_y, 2p_z$) pomocí lineární kombinace nové atomové orbitaly. Tomuto procesu se říká hybridizace. (Je třeba si uvědomit, že jde o lineární kombinaci atomových orbitalů (LCAO), umístěných na *jediném* atomu; při vytváření molekulových orbitalů pomocí LCAO tvoří bázi atomové orbitaly umístěné na *různých* atomech.)

Existují tři důležité typy hybridizovaných atomových orbitalů uhlíkového atomu: sp^3, sp^2 a sp. Exponent značí počet atomových orbitalů příslušného typu, který se při vytváření hybridních orbitalů uvažuje, např. sp^2-hybridní orbital je orbital vzniklý lineární kombinací jednoho atomového orbitalu 2s a dvou atomových orbitalů 2p (konkrétně p_x, p_y). To znamená, že ze tří původních orbitalů 2p zůstává atomový orbital $2p_z$ k dispozici pro vazebné účely v původní formě.

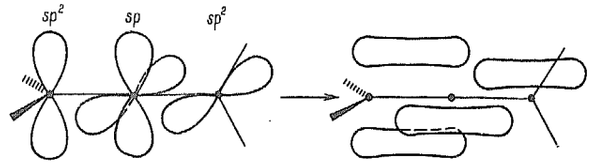
Uvedené hybridizované atomové orbitaly se nazývají tetragonální (sp^3), trigonální (sp^2) a digonální (sp). Tyto hybridizace se uplatňují např. u uhlíků v methanu, ethylenu (i u všech planárních konjugovaných sloučenin) a v acetylenu. Z hlediska konjugovaných sloučenin je důležitá především hybridizace sp^2: tři hybridní orbitaly leží v rovině a svírají spolu úhly 120°. Těchto atomových orbitalů se využívá k vytváření σ-vazeb C—H a C—C. Zbývající atomové orbitaly $2p_z$ leží ve směru osy orientované kolmo k uvedené rovině. Atomové orbitaly p_z umístěné na sousedních uhlíkových atomech v planárním alifatickém či cyklickém systému (např. v polyenu či cyklopolyenu) se navzájem překrývají a vytvářejí molekulové orbitaly, které se rozprostírají nad a pod rovinou skeletu vazeb σ a jsou na rozdíl od molekulových orbitalů σ delokalizovány v celé oblasti konjugovaného systému.



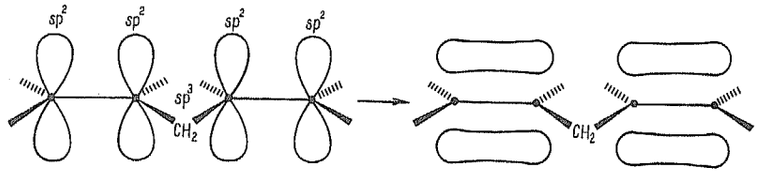
Obr. 10. Schematické znázornění π-vazby ethylenu

Na obr. 10 až 13 je naznačen tvar molekulových orbitalů π vzniklých překryvem $2p_z$ atomových orbitalů u několika uhlovodíků. Je třeba si uvědomit, že na obrázcích je naznačen vždy jen *jediný* z *n* π-molekulových orbitalů, který má systém k dispozici (např. u ethylenu jsou to dva π-molekulové orbitaly, u 1,3,5-hexatrienu je jich šest), a to π-molekulové orbitaly energeticky nejvýhodnější.

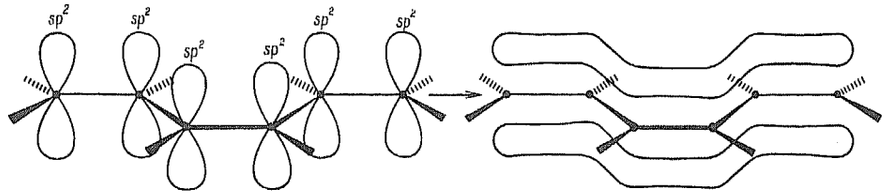
Nelze se však domnívat, že ve všech obsazených molekulových orbitalech se mohou elektrony π pohybovat bez zábran v celém systému; brání tomu uzlové roviny stojící kolmo na rovinu proloženou systémem vazeb σ. Veškeré molekulové orbitaly π jsou mimoto antisymetrické při zrcadlení v rovině proložené vazbami σ. To znamená, že vlnová funkce (MO) má v oblasti nad skeletem vazeb σ určité znaménko (+ nebo −) a v oblasti pod skeletem znaménko opačné (− nebo +).



Obr. 11. Schematické znázornění π-vazeb v molekule allenu



Obr. 12. Schematické znázornění π-vazeb 1,4-pentadienu

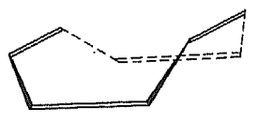


Obr. 13. Schematické znázornění π-vazeb 1,3,5-hexatrienu

Energie delokalizovaných molekulových orbitalů π konjugovaných vazeb C—C jsou většinou vyšší než energie molekulových orbitalů σ. S růstem konjugovaného systému roste stabilizační efekt (snižování energie základního stavu), podmíněný delokalizací. U necyklických uhlovodíků není tento efekt nikdy velký; naproti tomu u některých cyklických konjugovaných systémů je snížení energie (ve srovnání s energií u izoelektronického necyklického polyenu) velmi pronikavé; takové cyklické uhlovodíky nazýváme aromatické.

Delokalizace se maximálně uplatňuje u planárních systémů, u nichž jsou osy, podél nichž jsou orientovány atomové orbitaly p_z, spolu rovnoběžné. Jestliže v důsledku sterických poměrů je paralelnost os atomových orbitalů p_z porušena, můžeme vypočítat velikost překryvu pomocí výrazu $S_{\mu\nu} \cos^2 \varphi$, kde $S_{\mu\nu}$ je překryvový integrál mezi μ-tým a ν-tým atomovým orbitalem (počítaný pro vzdálenost rovnající se vzdálenosti příslušných uhlíkových atomů) a φ je dihedrální úhel daný směrem os, v nichž leží μ-tý a ν-tý atomový orbital. Pro $\varphi = 0$ ($\cos 0 = 1$) je překryv maximální, pro

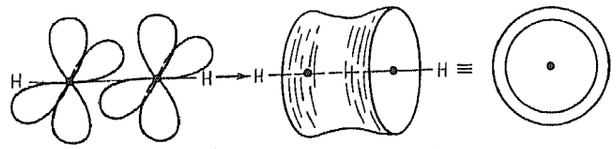
$\varphi = \pi/2$ ($\cos \pi/2 = 0$) je nulový. Pro ilustraci se zmíníme o cyklooktatetraenu, jenž se vyskytuje hlavně v konformaci znázorněné na obr. 14. Sousední dvojné vazby u této molekuly nejsou sice koplanární, ale dihedrální úhly také nejsou rovny $\pi/2$, a proto překryv je nenulový. Delokalizační energie cyklooktatetraenu je srovnatelná s delokalizační energií 1,3-butadienu a činí 19,68 kJ mol^{-1}.



Obr. 14. Cyklooktatetraen

Zvláštní případ konjugovaných systémů představují tzv. *aromatické systémy*, u nichž je mezomerní energie pronikavě zvýšena. Například u benzenu byla vypočtena mezomerní energie 147,8 kJ mol^{-1}, u aromatických uhlovodíků s několika benzenovými jádry je ještě vyšší.

Trojně vázaný uhlík je zapojen do molekuly dvěma hybridními orbitaly sp. Kromě nich zbývá každému z trojně vázaných atomů uhlíku ještě po dvou nehybridizovaných orbitalech p. V molekule acetylenu jsou sp-hybridizovanými orbitaly vázány oba uhlíky a dále k nim připojené atomy vodíku nebo jiných substituentů. Všechny čtyři atomy musí proto ležet v přímce (H—C—C—H). Zbývající dva orbitaly p na každém uhlíku vytvoří dva orbitaly π, ležící ve dvou na sebe kolmých rovinách (obr. 15).



Obr. 15. Trojná vazba v acetylenu

Je známo, že kvantová teorie chemické vazby nabízí dva různé způsoby popisu poměrů v molekulách. Jde o metodu molekulových orbitalů (MO) a o metodu valenční vazby (VB). O prvé z nich se říkalo, že není pro chemiky tak názorná jako metoda druhá. Avšak vývoj v posledních letech ukázal, že metoda molekulových orbitalů má tolik předností, že právě ona v četných studiích téměř úplně převládla. Přesto je namístě zmínit se o aplikačních možnostech kvalitativní verze metody valenční vazby, která popisuje stavy reálných molekul pomocí fiktivních mezních stavů.

Jednotlivé mezní stavy se podílejí různě na skutečném stavu molekuly. Největší význam mají struktury s nejmenším obsahem energie. Obsah energie mezních struktur je možno odhadnout na základě několika obecně platných pravidel.

Nejmenší obsah energie mají mezní struktury, které

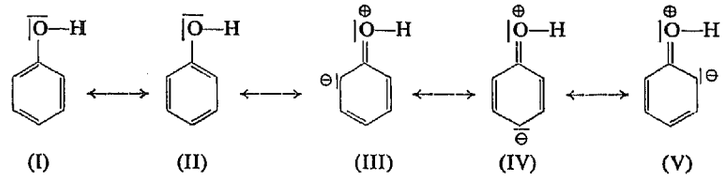
a) obsahují největší možný počet kovalentních vazeb,

b) mají záporný náboj na elektronegativnějším a kladný na elektropozitivnějším atomu,

c) mají náboje stejného znaménka co nejvíce od sebe vzdálené a náboje opačného znaménka co nejblíže u sebe.

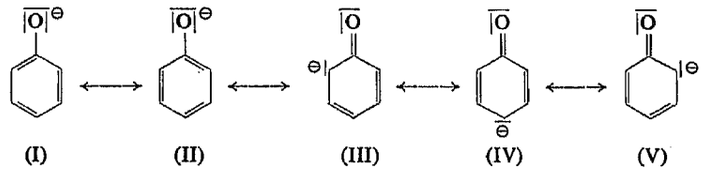
Mezomerní energie, vyjádřená statickým konjugačním efektem, je tím větší, čím více je mezních struktur s podobnou energií a čím menší je prostorové *roztažení* atomů, podílejících se na konjugaci. Mezomerní energie dosahuje maxima, leží-li všechny zúčastněné atomy v rovině.

Mezomerii lze vysvětlit např. větší kyselost fenolu ve srovnání s methanolem (pK_a fenolu je asi 10, methanolu asi 18). Indukční efekt sám tento obrovský rozdíl nemůže vysvětlit. U fenolu jsou mezní struktury I a II (4) zřetelně výhodnější než struktury III až V. Struktury III až V tedy k mezomernímu stavu fenolu přispívají jen minimálně.



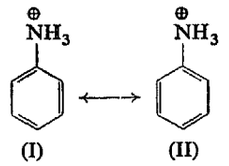
(I) (II) (III) (IV) (V) (4)

Naproti tomu u fenolátového aniontu jsou všechny mezní struktury energeticky zhruba stejně bohaté, protože k jejich vzniku není zapotřebí elektrostatické práce (jako tomu bylo u struktur III až V u fenolu). Mezomerií je tedy fenolátový anion stabilizován daleko více než fenol (5). U methanolátového aniontu taková stabilizace přirozeně není možná.



(I) (II) (III) (IV) (V) (5)

U anilinu je naopak mezomerií stabilizována více báze než konjugovaná kyselina, u níž přicházejí v úvahu toliko mezní formy I a II (6).



(I) (II) (6)

2.3.2 Mezomerie

Některé sloučeniny lze formulovat několika vzorci, lišícími se od sebe posunem elektronů. V takových případech říkáme, že základní struktura molekuly je mezomerní a můžeme ji znázornit řadou mezomerních vzorců spojených oboustrannou šipkou.

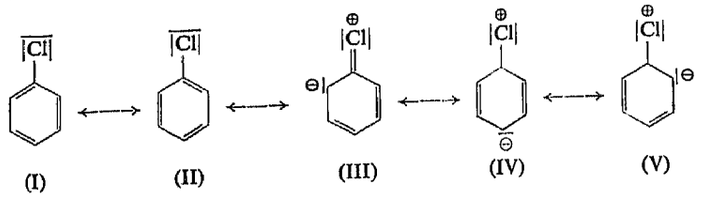
U takových molekul je základní stav formálně tvořen několika meznými stavy, z nichž každý je popsán klasickými strukturními vzorci. Tento základní stav se nazývá *mezomerní stav* a každá strukturní formule vyjadřuje *mezní stav* (mezomerní vzorce). Mezomerní vzorce se od sebe liší pouze polohou elektronů, nikoliv však prostorovým rozložením atomů.

Energie každého mezního stavu je vyšší než energie mezomerního stavu. Rezonanční (mezomerní) energií rozumíme rozdíl mezi energií energeticky nejvýhodnější mezní struktury a mezomerního stavu.



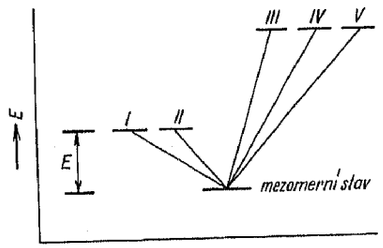
(7)

U molekuly benzenu jsou obě mezní struktury rovnocenné (mají stejnou energii) – lze tedy předpokládat, že se obě stejnou měrou přibližují mezomernímu stavu[1]) (7).



(I) (II) (III) (IV) (V) (8)

U chlorbenzenu však již nejsou všechny mezní stavy energeticky stejně výhodné (obr. 24). První dva mají zřetelně menší obsah energie než ostatní (k vytvoření mezních stavů III až V (8) je třeba vykonat elektrostatickou práci – oddálení dvou opačných nábojů) – viz energetický diagram (obr. 16).

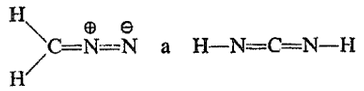


Obr. 16. Závislost mezomerní energie na jednotlivých mezních stavech chlorbenzenu

Použitím mezomerních vzorců (v anglosaské literatuře se též označují jako vzorce rezonanční) je ovšem jen pomůckou, jak s co nejmenší chybou znázornit to, co se ve skutečnosti jednoduchým vzorcem znázornit nedá. Skutečný stav molekuly neodpovídá žádnému z mezomerních vzorců. Při jejich psaní je proto nutná nejvyšší přesnost a zachovávání tří základních pravidel:

[1]) Přesto, že Kekulého struktura benzenu se nejvíce blíží skutečnému stavu benzenu, nejsou vyloučeny ani ostatní struktury. Na základě kvantově mechanických výpočtů není možno zanedbat ani přínos „nepravděpodobných" Dewarových nebo Ladenburgových struktur.

1. Mezomerie je možná pouze mezi strukturami, v nichž se nemění poloha atomů (pozor tedy na rozdíl mezi mezomerií a tautomerií). Nelze např. psát jako mezomerní vzorce

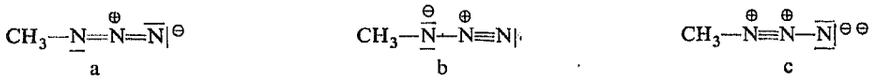


nebo

$CH_2{=}CH{-}OH$ a $CH_3{-}CH{=}O$ (tautomery)

2. V úvahu přicházejí pouze struktury se stejným počtem nepárových elektronů (důležité u biradikálů).

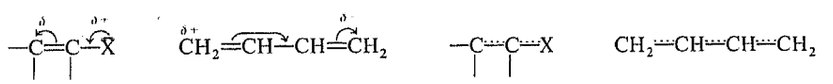
3. Pouze struktury, jejichž energie je podobná, můžeme popsat mezomerními vzorci. Například ze tří strukturních vzorců pro methylazid je možno vyloučit vzorec c, protože k vytvoření takové látky by bylo zapotřebí příliš velké energie (dva kladné náboje na sousedních atomech).



a b c

2.3.3 Efekty v nenasycených systémech

Je-li v sousedství dvojné nebo trojné vazby atom s volným elektronovým párem nebo jiná násobná vazba, mohou se jejich elektrony zúčastnit interakce s elektrony násobné vazby. U takových systémů se projevuje tzv. *konjugační efekt*. Konjugační efekt se projevuje výhradně u konjugovaných systémů; jsou-li násobné vazby nebo volné elektronové páry odděleny více než jednou jednoduchou vazbou, pak již nemůže nastat. Je to opět efekt elektronový. Posunem elektronů, způsobeným zapojením volných elektronových párů nebo elektronů π do konjugace, dojde ke zvýšení nebo snížení hustoty elektronů na reakčním centru, což výrazně ovlivní jeho reaktivitu. Posun elektronů π násobné vazby spojený s konjugací znázorňujeme nejlépe obloukovitou šipkou, popř. vazby mezi atomy spojenými konjugací ještě navíc vytečkujeme. Tímto způsobem se snažíme znázornit, že dvojná vazba nabývá částečně charakteru vazby jednoduché a naopak jednoduchá vazba nabývá charakteru vazby dvojné.



Posun elektronů můžeme také znázornit dvěma mezomerními vzorci, které vystihují obě mezní struktury.

U konjugačního efektu se někdy rozlišuje *statický konjugační efekt* (mezomerní efekt, efekt *M*, v anglosaské literatuře též rezonanční efekt, efekt *R*) a *dynamický konjugační efekt* (elektromerní efekt, efekt *E*), projevující se v okamžiku reakce. Většinou se oba efekty nedají rozlišit, takže obvykle hovoříme o *celkovém konjugač-*

Konjugační efekty některých skupin *Tabulka 16*

$+K, -I$			$-K, -I$		$+K, +I$
—F	—OH	—SR	$—NO_2$	—COOH	$—O^{\ominus}$
—Cl	—OR	$—NH_2$	—CN	—COOR	$—S^{\ominus}$
—Br	—OCOR	$—NR_2$	—CHO	$—CONH_2$	$—CH_3$
—I	—SH	—NHCOR	—COR	$—\overset{\overset{O}{\|}}{\underset{\underset{O}{\|}}{S}}—R$	$—CR_3$
				$—CF_3$	

ním efektu (efektu K). Obecně označujeme substituenty, které zvyšují hustotu elektronů na reakčním centru (v mezomerním vzorci se to projeví zvýšením jejich vaznosti) jako substituenty s pozitivním konjugačním efektem (efektem $+K$). Substituenty, které snižují elektronovou hustotu (jejich vaznost klesá), vykazují naproti tomu efekt $-K$ (tab. 16).

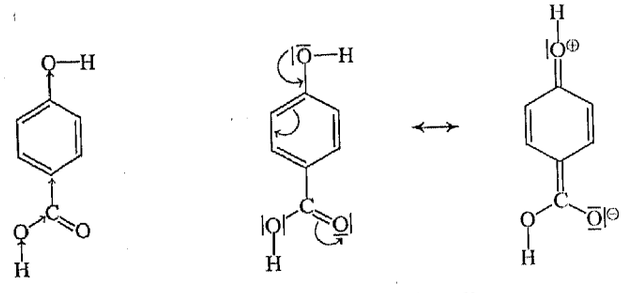


efekt $+K$



efekt $-K$

Všechny substituenty s efektem $+K$ mají volné elektronové páry (s výjimkou alkylů, u nichž lze tento jev vysvětlit hyperkonjugací). Substituenty s efektem $-K$ se naproti tomu vyznačují násobnou vazbou k elektronegativnějšímu prvku. Na aromatickém jádru se konjugační efekt projevuje výrazně v polohách *ortho* a *para*.

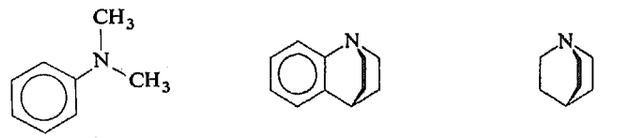


efekt $-I_s$ efekt $+K$ (9)

Pomocí konjugačního efektu je možno např. vysvětlit, proč je benzoová kyselina silnější kyselinou než *p*-hydroxybenzoová kyselina. Efekt $-I_s$ hydroxylové skupiny usnadňuje odštěpení vodíku z karboxylu jako protonu (zvyšuje kyselost *p*-hydroxybenzoové kyseliny ve srovnání s benzoovou kyselinou). Konjugační efekt naopak zvyšuje elektronovou hustotu na karboxylové skupině. Odštěpení protonu je tím znesnadněno. Indukční efekt v poloze *para* je pro značnou vzdálenost slabší, a proto konjugační efekt převládne (9).

U *m*-hydroxybenzoové kyseliny je naproti tomu efekt $-I_s$ hydroxyskupiny v poloze *meta* silnější než její efekt $+K$. Výsledkem je poněkud větší kyselost *m*-hydroxybenzoové kyseliny ($pK_a = 4{,}08$) ve srovnání s benzoovou kyselinou ($pK_a = 4{,}20$) a *p*-hydroxybenzoovou kyselinou ($pK_a = 4{,}58$).

Názorné je srovnání vlivu indukčního a konjugačního efektu na bazicitu dimethylanilinu, benzochinuklidinu a chinuklidinu (10). U dimethylanilinu působí oba efekty stejným směrem (oba snižují elektronovou hustotu na dusíku, a tím i jeho bazicitu). U benzochinuklidinu se konjugační efekt projevit nemůže, protože podle Bredtova pravidla jsou vyloučeny mezní struktury s násobnou vazbou k dusíku. Snížení bazicity ve srovnání s chinuklidinem je způsobeno pouze indukčním efektem, a je tedy úměrně menší.



(10)

$pK_a = 5{,}06$ $pK_a = 7{,}79$ $pK_a = 10{,}58$

Například *p*-nitrobenzoová kyselina je šestkrát silnější než benzoová kyselina. Disociace fenolu má konstantu $\varrho = 2$. Očekávali bychom tedy, že *p*-nitrofenol bude $6^2 = 36$krát silnější kyselinou než fenol. Ve skutečnosti je 600krát silnější. Podobně *p*-nitroaniliniový ion je 4000krát silnější kyselina než ion aniliniový, ačkoliv podle Hammettovy rovnice by tento poměr měl činit pouze 125. Podobné odchylky lze pozorovat u všech reakcí anilinů nebo fenolů obsahujících v *p*-poloze substituenty s efektem K. Tyto výjimky lze vyloučit zavedením zvláštních konstant σ_p^+ a σ_p^- pro tyto reakce (tab. 17):

Konstanty σ_p některých substituentů *Tabulka 17*

Substituent	σ_p^-	Substituent	σ_p^+	Substituent	σ_p^+
$—O^{\ominus}$	−1,00	$—C_6H_5$	+0,009	—COOH	+0,728
$—N(CH_3)_2$	−0,60	—F	+0,062	$—CF_3$	+0,74
—OH	−0,357	—CHO	+0,126	$—COCH_3$	+0,874
$—OC_6H_5$	−0,028	$—COO^{\ominus}$	+0,132	—CN	+1,00
—H	0,000	—Br	+0,232	$—NO_2$	+1,27
		$—COOC_2H_5$	+0,678		

Novější výzkumy ukazují, že Hammettova rovnice platí i pro reakce probíhající přímo na benzenovém jádru (aromatické chlorace, nitrace atp.). Pro substituenty v *m*-poloze lze použít hodnot σ_m, avšak pro substituci v *p*-poloze je opět nutno zavést další řadu konstant, označovaných jako σ_p^+, jež jsou odlišné od σ_p. Reakce, které probíhají přímo na jádru, jsou extrémně citlivé na substituci, což se projevuje velkými hodnotami konstant ϱ (např. chlorace v octové kyselině má $\varrho = -10{,}1$, nitrace v acetanhydridu $-6{,}5$).

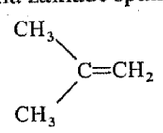
2.3.4 Hyperkonjugace

Pro sloučeniny, v nichž jsou alkyly vázány k násobné vazbě, byla na základě chování těchto sloučenin vyslovena domněnka, že alkylové skupiny se mohou určitým způsobem zapojit do konjugace s násobnou vazbou. Ve prospěch této „konjugace" svědčí i naměřená délka jednoduché vazby C–C v sousedství násobné vazby, která je o něco kratší. Tento jev se vysvětloval zvláštním charakterem vazeb C—H na uhlíku sousedícím s násobnou vazbou. Pro celý jev byl zaveden pojem *hyperkonjugace*.

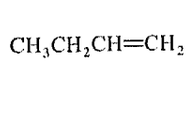
Při hyperkonjugaci předpokládáme zvláštní způsob konjugace elektronů σ vazby C—H s elektrony π násobné vazby. Tato hyperkonjugace je tím větší, čím větší je počet vodíků na α-uhlících vedle násobné vazby, a klesá proto v tomto pořadí

$$CH_3 > CH_3CH_2 > (CH_3)_2CH$$

Zkrácení vazby znamená obecně zvětšení vazebné energie (tj. větší stabilitu sloučeniny). Tak třeba je na základě spalných tepel isobutylen stabilnější než 1-buten

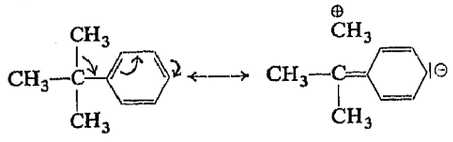


spalné teplo je 2705 kJ mol^{-1}



spalné teplo je 2721 kJ mol^{-1}

Ve výjimečných případech se může zapojit do hyperkonjugace i methylová skupina (11).



(11)

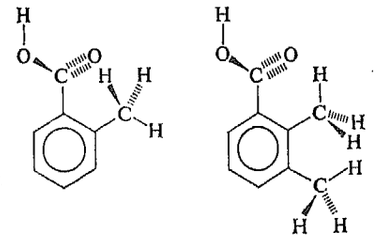
Existenci hyperkonjugace nasvědčují i rozdíly mezi hydrogenačními teply olefinů. V poslední době byly vysloveny pochybnosti o existenci hyperkonjugace. Přesto je však její představa účelná k vysvětlení některých faktů (např. Zajcevova pravidla).

2.4 Sterický efekt

Sterický efekt se uplatňuje většinou v přímé blízkosti reakčního centra („primární sterický efekt") a projevuje se většinou změnou vazebných dihedrálních úhlů. Vliv sterického efektu je ve srovnání s elektronovými efekty poměrně značný.

Vyčíslit sterické efekty je velmi obtížné; pozoruhodné je, že atomy vyšších period se snáze deformují, takže např. rozdíly mezi efektivními objemy halogenů nejsou tak veliké, jak by se dalo očekávat podle jejich umístění v Mendělejevově periodické tabulce.

Směr působení sterického efektu nelze jednoznačně vyjádřit (často zvyšuje nebo snižuje působení jiného efektu). Například *o*-methylbenzoová kyselina je kyselejší než benzoová kyselina. Methylová skupina v *o*-poloze způsobuje vybočení karboxylové skupiny z roviny benzenového jádra, a tím zeslabuje konjugační efekt. 2,3-Dimethylbenzoová kyselina je ještě kyselejší. U *o*-methylbenzoové kyseliny může totiž methylová skupina zaujmout takovou polohu, že způsobuje pouze minimální vybočení. U 2,3-dimethylbenzoové kyseliny brání jejímu vstupu do této „výhodné" polohy sousední methylová skupina (sekundární sterický efekt) (obr. 17).



Obr. 17. Sekundární sterický efekt

Podobně je N,N,2,6-tetramethylanilin silnější zásada než N,N-dimethylanilin (svou zásaditostí se blíží alifatickým aminům). Vlivem obou sousedních methylových skupin vybočuje dimethylaminoskupina natolik z roviny benzenového jádra, že se konjugační efekt, který způsobuje snížení zásaditosti N,N-dimethylanilinu, projevuje minimálně.

Sterické efekty se pokusil vyjádřit kvantitativně Taft *rovnicí* analogickou rovnici Hammettově, jsou-li splněny dva předpoklady:

a) reakční centrum není částí konjugovaného systému,
b) sterické působení substituentu se během reakce nezmění.

Zatímco bazická hydrolýza esterů kyseliny benzoové je značně citlivá na substituci ($\varrho = +2{,}2$ až $2{,}8$), je vliv substituce na kyselou hydrolýzu nepatrný ($\varrho = -0{,}2$ až $+0{,}5$). Přitom geometrie tranzitního stavu je v obou případech zhruba stejná. Tato šťastná shoda okolností (při kyselé hydrolýze se prakticky neprojevují elektronové vlivy substituentů) umožňuje separovat sterický efekt a vyjádřit vliv substituce i na reakční rychlost a rovnováhu alifatických sloučenin.

Na základě této úvahy definoval Taft tzv. polární konstanty substituentů vztahem

$$\sigma^* = \frac{1}{2{,}48}\left[\log\left(\frac{k}{k_0}\right)_B - \log\left(\frac{k}{k_0}\right)_A\right]$$

kde A a B označují kyselou a bazickou hydrolýzu a k_0 je konstanta reakční rychlosti referenční reakce (hydrolýzy benzoátu v aromatické a acetátu v alifatické řadě) (tab. 18).

Polární konstanty σ^* některých substituentů *Tabulka 18*

Substituent	σ^*	Substituent	σ^*
$-CCl_3$	+2,65	$-CH(C_6H_5)_2$	+0,405
$-COOCH_3$	+2,00	$-CH_2(C_6H_5)$	+0,215
$-COCH_3$	+1,65	$-CH_3$	0,000
$-CH_2CN$	+1,30	$-C_2H_5$	−0,100
$-CH_2F$	+1,10	$-CH(CH_3)_2$	−0,190
$-C_6H_5$	+0,600	$-CH(C_2H_5)_2$	−0,225
$-H$	+0,490	$-C(CH_3)_3$	−0,300

Kyselá hydrolýza esterů je tedy ovlivňována pouze sterickými vlivy, takže sterickou konstatu E_s lze definovat vztahem

$$\log\left(\frac{k}{k_0}\right)_A \equiv E_s$$

Pro bazickou hydrolýzu pak platí výraz

$$\log\left(\frac{k}{k_0}\right)_B = E_s + 2{,}48\,\sigma^*$$

Pro jiné reakce, než je bazická a kyselá hydrolýza esterů, můžeme tuto Taftovu rovnici napsat ve formě

$$\log\frac{k}{k_0} = \varrho^*\sigma^* + \delta E_s$$

(pro hydrolýzu esterů je $\delta = 1$).

Z hlediska stereochemie jsou obzvláště zajímavé konstanty E_s, protože jsou zatím nejlepší kvantitativní mírou efektivního objemu substituentu. Ale ani tyto hodnoty nemají absolutní platnost. Zcela selhávají např. u α,β-nenasycených substituentů (např. u fenylu), protože u nich se kromě polárního a sterického efektu uplatňuje i efekt konjugační (k němuž Taftova rovnice nepřihlíží).

Sterické efekty (na rozdíl od elektronových) nejsou aditivní.

3 Způsoby určování reakčního mechanismu

Pod pojem reakční mechanismus zahrnujeme všechny současné či následné individuální elementární pochody, jichž se účastní molekuly, atomy, radikály nebo ionty. Popis reakčního mechanismu začíná popisem situace před vstupem částic do interakce a pokračuje popisem pohybu atomů a elektronů během reakce až do vzniku reakčních produktů. V praxi se ovšem omezujeme při studiu reakčního mechanismu jen na získávání poznatků o tom, jak se reagující částice chovají v určitém okamžiku nebo okamžicích.

Pokusná data dovolují vyloučit některé z řady možných interpretací reakce. S rostoucím počtem údajů se okruh neustále zmenšuje. Za skutečný mechanismus se pak považuje ten, který není v rozporu s žádným experimentálním faktem a vystihuje vliv změny struktury reagujících látek a změny reakčních podmínek na průběh reakce. Většina navrhovaných reakčních mechanismů je koncipována na základě znalosti pouze některých z těchto faktorů. Ani tehdy, když navržené schéma zcela souhlasí se všemi známými údaji, nelze daný mechanismus jednoznačně prohlásit za správný. Nikdy totiž nemůžeme předem vyloučit, že výsledky dalších experimentů jej uvedou v pochybnost nebo že se najde jiné, vhodnější vysvětlení průběhu reakce. Reakční mechanismus stále zůstává pouhým modelem, snažícím se sjednotit výsledky experimentu.

Průběh většiny reakcí se skládá z řady na sebe navazujících stupňů, z nichž některé jsou tak rychlé, že jejich studium je obtížné až nemožné. Většina metod studia reakčních mechanismů se vztahuje na nejpomalejší stadium reakce, tzv. řídící stupeň. Velkou obtíží při vypracovávání co nejvěrnějšího schématu reakce je, že nelze přímo pozorovat tzv. tranzitní stav molekul. Neexistují prozatím metody, které by dovolovaly experimentálně stanovit geometrickou nebo elektronovou strukturu těchto přechodných struktur. Proto vlastně každý obraz nebo model tranzitního stavu je fikcí, jakýmsi uzlovým bodem předpokládaného mechanismu (ve skutečnosti je však definován jako seskupení, obsahující na dané reakční cestě maximum volné energie).

V této kapitole si všimneme některých experimentálních způsobů, kterých se používá při studiu reakčního mechanismu. Důležitou úlohu mají také teoretické matematickofyzikální metody, jejichž popis se vymyká z rámce této knihy.

3.1 Izolace a důkaz meziproduktů

Jako meziprodukt reakce označujeme chemické individium, které vzniká z výchozích látek a po více či méně krátké době existence přechází za podmínek reakce v produkt. V energetickém diagramu mu odpovídá relativní minimum energie. Na reakci je možno pohlížet jako na sled dvou nebo více stupňů, kdy meziprodukt je konečným produktem jednoho a výchozí látkou dalšího stupně reakce.

Je-li stabilita meziproduktu dostatečná, lze jej vhodnou technikou zachytit a izolovat. Z teorie reakční kinetiky je možno pro reakci

$$A \xrightarrow{k_1} B \xrightarrow{k_2} C$$

odvodit vztah, udávající čas, kdy koncentrace meziproduktu B je maximální:

$$t_{max} = \frac{\ln \frac{k_1}{k_2}}{k_1 - k_2}$$

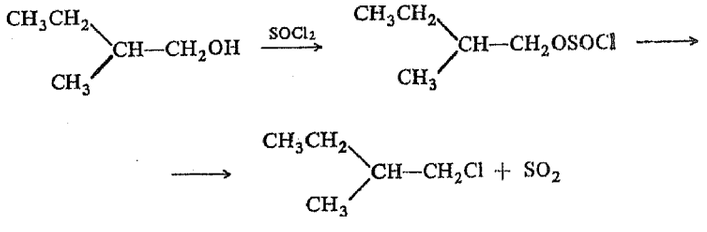
V tomto časovém okamžiku je nejvýhodnější provést izolaci nebo identifikaci meziproduktu. Klasickým příkladem izolace několika meziproduktů je Hofmannovo odbourání amidů kyselin (1):

$$R{-}CONH_2 \xrightarrow{NaOBr} R{-}CONHBr \xrightarrow{OH^\ominus} R{-}CONBr^\ominus \xrightarrow{-Br^\ominus}$$

$$\longrightarrow R{-}N{=}C{=}O \xrightarrow{H_2O} R{-}NH_2 + CO_2 \qquad (1)$$

Prvým izolovatelným meziproduktem je N-halogenamid, který lze dokonce po určitou dobu i přechovávat bez rozkladu. V alkalickém prostředí tvoří nepříliš stálé soli, které byly v několika případech rovněž izolovány. Většinou se však spontánně rozkládají na alkalický halogenid a isokyanát. Ten se podaří zachytit jen v případě rozkladu samotné soli N-halogenamidu. Při běžném postupu ve vodném prostředí reaguje ihned s vodou na CO_2 a primární amin. Produkt adice vody na isokyanát (N-substituovaná karbamová kyselina) je nestálý, izolovatelné jsou však její deriváty, získané vhodným postupem (v přítomnosti aminu vzniká např. disubstituovaná močovina).

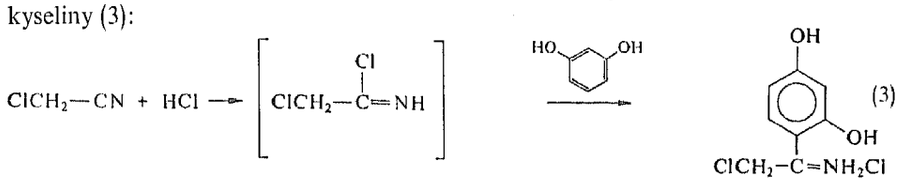
Jiným příkladem může být reakce alkoholů s thionylchloridem. Za šetrných podmínek je možno v některých případech zachytit meziprodukt reakce – esterchlorid kyseliny siřičité. Ten zahřátím odštěpuje SO_2 za vzniku alkylchloridu (2):



(2)

Základním požadavkem je, aby izolovaný meziprodukt poskytl za reakčních podmínek stejný produkt, jaký vzniká při původní reakci bez přerušení. Látka, izolovaná někdy jako domnělý meziprodukt, může pocházet např. z vedlejší reakce.

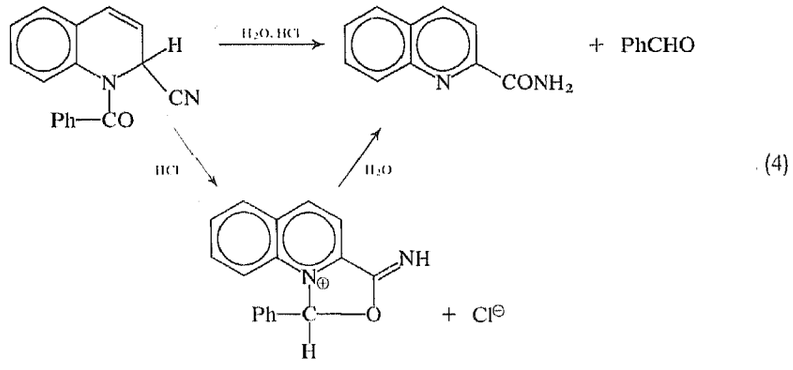
Při řadě reakcí se nedaří meziprodukt zachytit. Z vlastností reakčních komponent a z analogií je však možno usoudit na vznik určitého meziproduktu, který se ovšem ihned při podmínkách reakce spotřebovává. Jde-li o stálou látku, můžeme ji připravit nazávisle a zjistit, jak se chová při podmínkách reakce. Hoeschova reakce mezi chloracetonitrilem a resorcinolem v přítomnosti plynného HCl, při níž vzniká hydrochlorid iminu, vyvolala domněnku, že vlastním činidlem je imidchlorid chloroctové kyseliny (3):



(3)

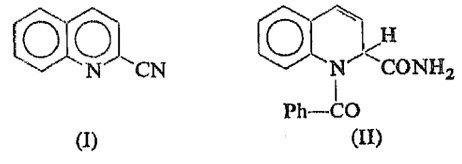
Tento imidchlorid lze připravit z chloracetonitrilu a plynného HCl. S resorcinem skutečně reaguje při stejných reakčních podmínkách za vzniku téhož produktu.

Meziprodukt se často daří zachytit tím způsobem, že se vhodnou změnou reakčních podmínek zabrání jeho další reakci. Při Reissertově reakci poskytuje N-benzoyl-2-kyano-1,2-dihydrochinolin působením minerální kyseliny amid chinolin-2-karboxylové kyseliny a benzaldehyd. Provede-li se reakce s chlorovodíkem v nepřítomnosti vody, je možno izolovat meziprodukt pravděpodobné struktury (4). Ten se působením vody hladce rozpadá na produkty vlastní Reissertovy reakce:



(4)

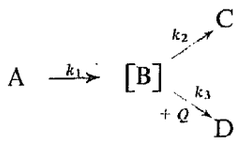
Cenné bývají i negativní výsledky. V prve uvedeném případě by se snad dal předpokládat průběh reakce přes mezistupeň (I) nebo (II):



(I) (II)

Za podmínek reakce však ani jedna z těchto látek nedává žádoucí produkty. Jednodušším příkladem je Clemmensenova redukce karbonylové skupiny na skupinu methylenovou. Po objasnění této reakce se soudilo, že meziproduktem této reakce je alkohol. Ukázalo se však, že většina alkoholů je k amalgámovanému Zn a HCl inertní.

Neizolovatelné meziprodukty lze často zachytit přidáním vhodné látky, která s nimi reaguje za vzniku známého produktu. Je to vlastně využití bočné reakce

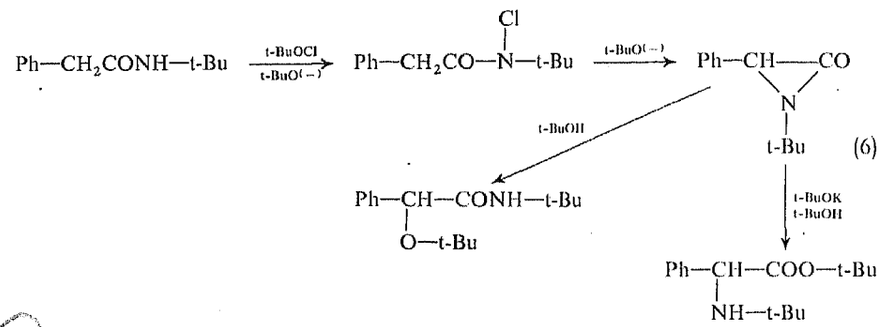


Nutnou podmínkou je, aby rychlostní konstanta k_3 nebyla příliš malá ve srovnání s k_2. Příkladem může opět být Hofmannovo odbourání amidů. Při provedení reakce v methanolu reaguje rozpouštědlo s přechodně vzniklým isokyanátem na urethan (5):

$$R{-}CONH_2 \xrightarrow[MeOH]{Br_2,MeONa} R{-}N{=}C{=}O \xrightarrow{MeOH} R{-}NHCOOMe \qquad (5)$$

Metody zachycování nestálých meziproduktů se velmi často používá při důkazu iontů, radikálů, karbenů apod.

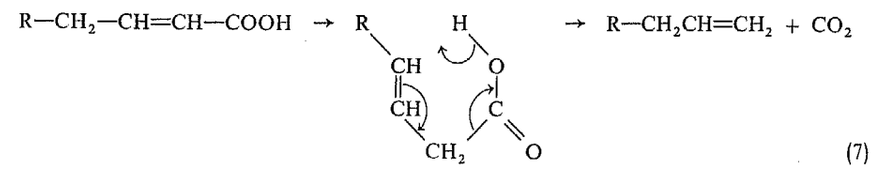
Pohodlnou metodou bývá využití fyzikálně chemických metod k důkazu meziproduktu. Například při spektroskopickém sledování reakce N-terc.butylfenylacetamidu s t-BuOCl byla pozorována absorpce při vlnočtu 1847 cm^{-1}. To odpovídá teoreticky vypočtené hodnotě absorpce α-laktamu. Krátce nato se pak vhodnou úpravou reakčních podmínek podařilo α-laktam izolovat (6).



3.2 Volba vhodných reakčních komponent

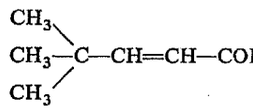
Má-li reakce probíhat určitým mechanismem, musí výchozí látky splňovat potřebné podmínky, jinak k reakci nedojde nebo se uplatní jiný mechanismus.

Při dekarboxylaci α,β-nenasycených kyselin se předpokládá nejprve jejich izomerace na β,γ-nenasycené kyseliny, které pak odštěpují CO_2 cyklickým mechanismem (7):

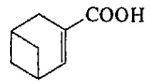


(7)

Je-li posun dvojné vazby do polohy β,γ z jakéhokoliv důvodu znemožněn (např. III, IV), probíhá dekarboxylace nesnadno nebo vůbec neprobíhá, což je považováno za podporu uvedeného mechanismu.

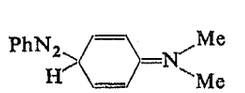


(III)

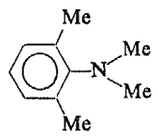


(IV)

Při kopulaci benzendiazoniové soli s dimethylanilinem je předpokládaným meziproduktem adukt (V). Vzhledem k zániku volné otáčivosti kolem vazby C—N jsou oba methyly fixovány a leží v blízkosti vodíků v *o*-polohách. Zaměníme-li tyto vodíky objemnějšími substituenty, je takové uspořádání spojeno s velkým sterickým napětím a meziprodukt nevzniká, N,N-2,6-tetramethylanilin (VI) se nekopuluje.

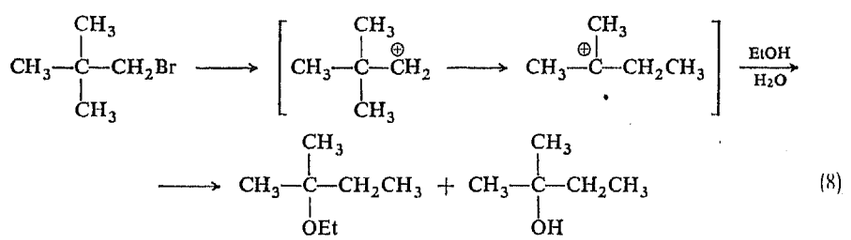


(V)



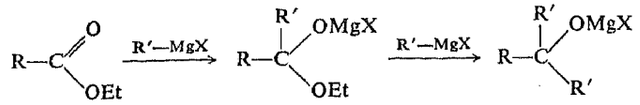
(VI)

Vhodnou volbou struktury výchozích látek je možno připravit meziprodukt, který se nějakým způsobem projeví svými speciálními vlastnostmi. Solvolýza neopentylbromidu předpokládá primární vznik karbokationtu. Odpovídající ion je však velmi nestálý a okamžitě se stabilizuje přesmykem. Skutečně také při provedení reakce v 80%ním ethanolu byly jako substituční produkty izolovány 2-methyl-2-butanol a 2-ethoxy-2-methylbutan (8):



(8)

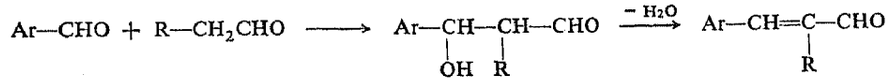
Reakci je možno zastavit ve stadiu meziproduktu, jestliže vhodně volené komponenty umožní jeho stabilizaci. Například reakce Grignardova činidla s estery kyselin (9) probíhá přes adiční produkt:



(9)

Adiční meziprodukt se podařilo zachytit, když výměna ethoxylové skupiny za R′ byla stericky znesnadněna. Jeho hydrolýzou vzniká keton nebo aldehyd (9).

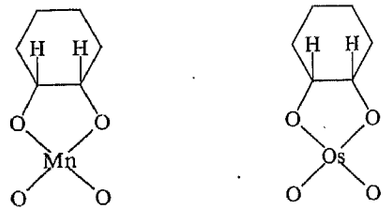
Aldolová kondenzace aromatických aldehydů s aldehydy alifatickými poskytuje α,β-nenasycené aldehydy, přičemž z analogie je možno očekávat jako meziprodukt aldol (VII):



(VII)

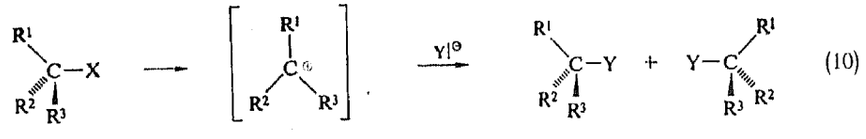
Aldol lze zachytit, použije-li se alifatického aldehydu rozvětveného na α-uhlíku, např. isobutyraldehydu. K odštěpení vody pak pochopitelně dojít nemůže. Má-li aromatické jádro nitroskupinu v *o*-poloze nebo *p*-poloze ke skupině aldehydické, je meziprodukt stabilizován tak, že jej lze zachytit i při reakcích s nerozvětvenými alifatickými aldehydy.

Do této kapitoly můžeme zařadit i použití stereochemických vztahů při objasňování mechanismů reakce. Produktem oxidace cyklohexenu $KMnO_4$ je *cis*-1,2-dihydroxycyklohexan, stejně jako při použití OsO_4. Svědčí to pro cyklický meziprodukt (VIII, IX), který byl také v některých případech skutečně izolován.



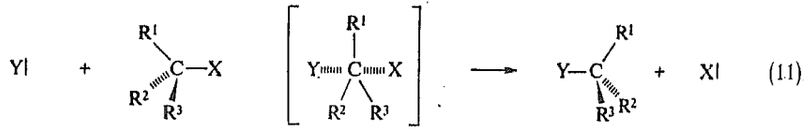
(VIII) (IX)

Mnohdy bývá výhodné použít opticky aktivních látek. Klasickým příkladem je nukleofilní alifatická substituce. Je-li meziproduktem reakce karbokation (mechanismus S_N1), výchozí opticky aktivní materiál poskytuje z větší části racemický produkt (10):



(10)

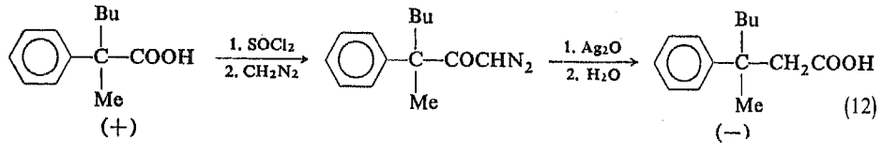
Přístup částice $YI^{\ominus}$ k rovinnému karbokationtu je stejně pravděpodobný z obou stran. Při bimolekulární substituci (mechanismus S_N2) zůstává naopak optická aktivita zachována a dochází k Waldenovu zvratu (11):



(11)

Ke správné interpretaci je ovšem nutno znát i absolutní konfiguraci výchozí látky a produktu.

Práce s opticky aktivními látkami poskytuje informace o způsobu štěpení vazeb při reakci. Při Wolffově přesmyku α-diazoketonů se po eliminaci dusíku přestěhuje uhlíkatý řetězec i s párem vazebných elektronů. Proto by nemělo dojít ke změně konfigurace na α-uhlíku. Tento předpoklad podporuje např. reakce (+)-2-fenyl-2-methylhexanové kyseliny (12):



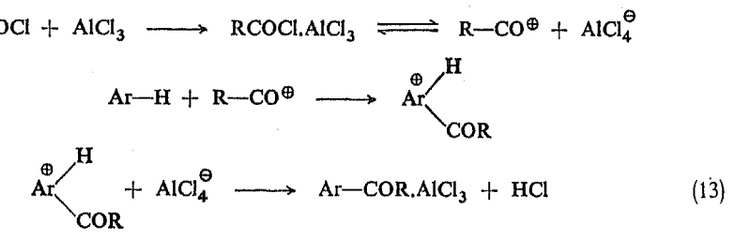
(12)

Produkt přesmyku, (−)-3-fenyl-3-methylheptanovou kyselinu, je možno Barbierovou–Wielandovou metodou odbourat zpět na (+)-2-fenyl-2-methylhexanovou kyselinu. Konfigurace tedy zůstala zachována.

3.3 Studium reakčních podmínek

Řada dalších činitelů, jako je teplota, rozpouštědlo, katalyzátor apod., může reakci ovlivnit způsobem, který indikuje určitý mechanismus.

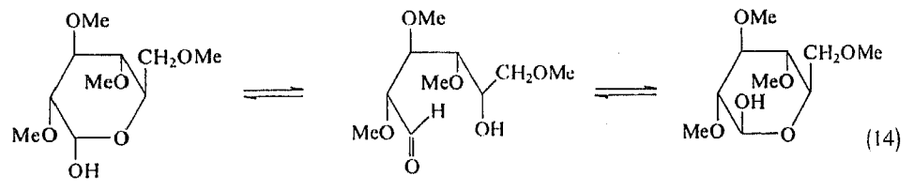
Využití katalyzátorů pro objasnění mechanismu reakce si můžeme ukázat na Friedelově–Craftsově reakci s acylchloridy. Katalyzátory pro tuto reakci jsou Lewisovy kyseliny ($AlCl_3$, $SbCl_5$, $FeCl_3$ apod.) nebo některé anorganické kyseliny (H_2SO_4, HF, H_3PO_4 apod.). Při použití $AlCl_3$ je předpokládaný průběh znázorňován takto (13):



(13)

Naprostou převahu *p*-izomeru při acylaci monosubstituovaných derivátů se pokoušeli někteří autoři vysvětlit účastí objemného nedisociovaného komplexu acylchloridu s katalyzátorem. Ukázalo se však, že katalyzátor je zcela bez vlivu na poměr izomerů v produktu. Různě aktivní katalyzátory by měly při reakci nedisociovaného komplexu rozdílnou selektivitu, ale ani toto nebylo pozorováno.

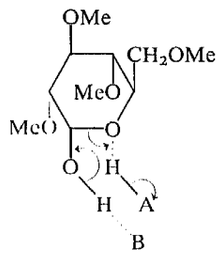
Při organických reakcích je velice častá acidobazická katalýza. Mutarotace D-tetramethylglukopyranosy předpokládá ekvilibraci α-formy a β-formy přes otevřený derivát (14):



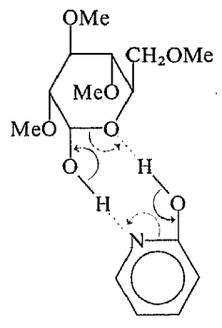
(14)

Ke katalýze této reakce je zapotřebí jak kyseliny, tak báze. V samotném pyridinu, který je možno považovat pouze za bázi, probíhá reakce velmi pomalu. Stejně tak i v kresolu, který má kyselé vlastnosti, ale postrádá vlastnosti zásadité. Ve směsi těchto dvou látek probíhá mutarotace mnohem rychleji. Ve vodě, která má vlastnosti kyseliny i zásady, je reakční rychlost značná. Toto zjištění svědčí ve prospěch mechanismu otevírání poloacetalové vazby (X).

Katalyticky působí také 2-hydroxypyridin, i když je slabou kyselinou i slabou zásadou. Tento nedostatek je vyvážen vhodnou polohou kyselé a bazické funkce (XI).



(X)



(XI)

Radikálové reakce bývají dobře indikovány iniciačním působením některých látek, které se snadno rozpadají za vzniku volných radikálů. Dekarbonylace alifatických aldehydů a ketonů v kapalné fázi probíhá hladce za přídavku di-terc.butylperoxidu:

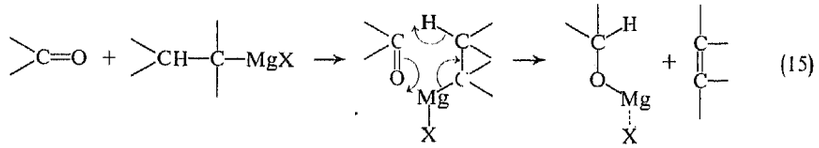
$$(t\text{-BuO})_2 \longrightarrow 2\,t\text{-BuO}\cdot$$
$$R{-}CHO + t\text{-BuO}\cdot \longrightarrow t\text{-BuOH} + R{-}CO\cdot$$
$$R{-}CO\cdot \longrightarrow R\cdot + CO$$
$$R\cdot' + R{-}CHO \longrightarrow R{-}H + R{-}CO\cdot$$

Pro radikálový mechanismus svědčí také negativní účinek inhibitorů. Adice bromovodíku na allylbromid v přítomnosti peroxidu poskytuje 1,3-dibrompropan:

$$CH_2{=}CH{-}CH_2Br + HBr \xrightarrow{\text{peroxid}} CH_2Br{-}CH_2{-}CH_2Br$$

Přídavek inhibitoru způsobí změnu orientace při adici v důsledku změny radikálového mechanismu na iontový. Inhibitory (jod, hydrochinon, aromatické disulfidy) reagují s radikály za vzniku jiného málo reaktivního radikálu, který není schopen dále přenášet řetězec.

Poslední příklad je z chemie Grignardova činidla. Vedlejší reakcí při adicích organohořečnatých činidel je redukce karbonylové sloučeniny na alkohol. Prvým stupněm reakce je koordinace hořčíku na kyslík karbonylové skupiny (15):



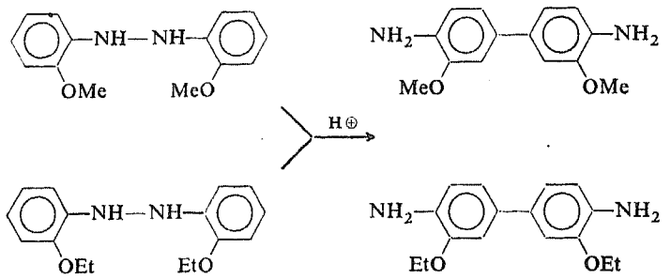
(15)

Tento komplex může buď adovat další molekulu Grignardova činidla (normální produkt), nebo cyklickým přenosem vodíkového atomu může dojít k redukci. Nahradíme-li v primárním komplexu Grignardovo činidlo silnější Lewisovou kyselinou, musí dojít k potlačení redukce. Skutečně také přídavek $MgBr_2$ nebo MgI_2 k reakční směsi při působení propylmagnesiumbromidu na diisopropylketon vede ke snížení podílu redukce ze 60 % na 26 %.

3.4 Metoda „zkřížených" reakcí

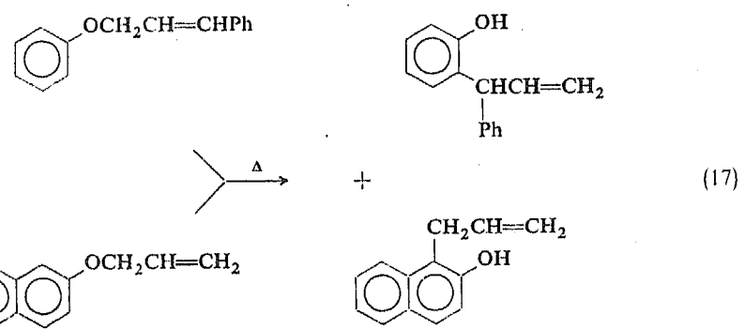
Při studiu molekulárních přesmyků je často třeba rozhodnout, jde-li o pochod intramolekulární, nebo intermolekulární. Na výsledku reakce se totiž vůbec neprojeví, zda se odštěpená částice připojí na jiné místo téže molekuly, nebo zda reaguje stejným způsobem s jinou molekulou stejné látky. Tuto otázku můžeme často zodpovědět tak, že reakci provedeme se směsí dvou podobných látek a nalezneme-li v produktech látku obsahující část ze dvou různých molekul, svědčí to o intermolekulárním průběhu (a naopak). Příkladem je benzidinový přesmyk. Reakce byla provedena se směsí 2,2′-dimethoxyhydrazobenzenu a 2,2′diethoxyhydrazobenzenu. V produktech byly

nalezeny pouze symetricky substituované benzidiny a žádný 2-methoxy-2′-ethoxy--4,4′-diaminodifenyl. Přesmyk tedy probíhá intramolekulárně (16):



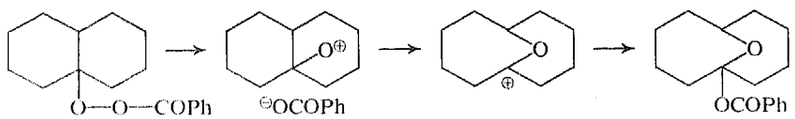
(16)

Podobným způsobem byl dokázán intramolekulární průběh Claisenova přesmyku (17):



(17)

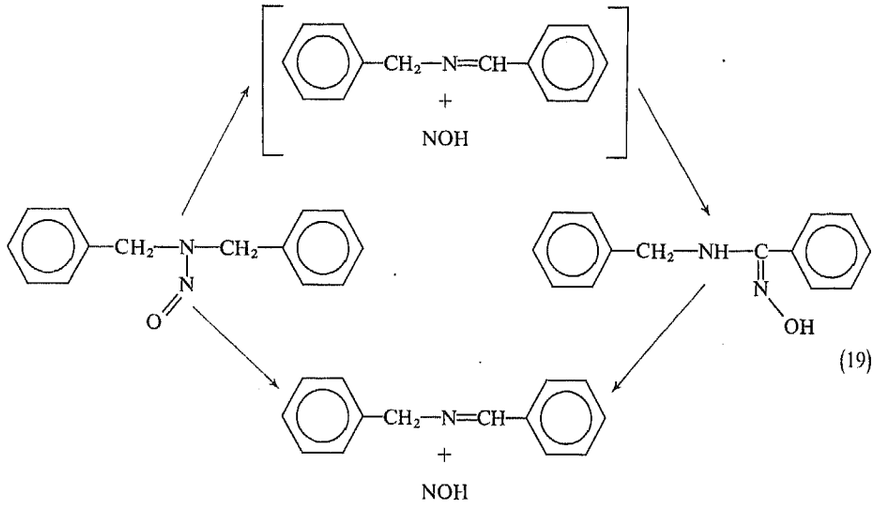
Jiná varianta metody spočívá v tom, že se do reakční směsi přidá částice podobná částici migrující. Při přesmyku peroxybenzoanu 9-dekalolu může reakce probíhat s heterolytickým rozštěpením vazby O—O s následujícím přesmykem kationtu (18):



(18)

Reakce byla provedena s přídavkem *p*-nitrobenzoanu lithného. V reakčním produktu však nebyl nalezen žádný ester *p*-nitrobenzoové kyseliny. To svědčí proti přítomnosti volných benzoátových aniontů během reakce, jednoznačný důkaz intramolekulárního průběhu to však není. Kdyby se např. při reakci místo iontů uplatnily radikály, nemůže pochopitelně přidaný anion do reakce vstoupit. To však je obecný nedostatek všech metod určování reakčního mechanismu, a proto je třeba je navzájem kombinovat.

Zavedení izotopů je již velice jemný zásah do molekuly a je velmi výhodné při rozlišování intramolekulárního a intermolekulárního průběhu. N-Nitrosodialkylaminy izomerují při ozáření ultrafialovým světlem na amidoximy. Byly uváženy dvě možné cesty reakce, přičemž při prvé z nich zůstávají oba meziprodukty až do opětného zreagování uvnitř solvatačního obalu (tedy intramolekulární mechanismus), při druhé obě částice nejprve difundují mimo původní solvatační obal (19):



(19)

Reakce byla provedena se směsí dvou izotopově značených nitrosaminů a v produktu byly dokázány všechny čtyři možné látky ($C_{14}H_{14}{}^{14}N_2O$, $C_{14}H_{14}{}^{14}N^{15}NO$, $C_{14}H_{12}D_2{}^{14}N_2O$ a $C_{14}H_{12}D_2{}^{14}N^{15}NO$). Po následujícím vyloučení izotopové výměny během reakce mohl tedy být za pravděpodobnější považován mechanismus intermolekulární.

3.5 Kinetické studium reakce

Chemická reakce je v obecném případě sledem elementárních pochodů, které se mimo jiné od sebe liší rychlostí svého průběhu. Některý z těchto pochodů bývá nejpomalejší a je tedy tou části reakce, která určuje celkovou reakční rychlost (řídícím krokem).

Z teorie kinetiky je znám pojem řádu reakce. Reakci

$$b\mathrm{B} + c\mathrm{C} + d\mathrm{D} + \ldots = l\mathrm{L} + m\mathrm{M} \ldots$$

je možno popsat diferenciální rovnicí

$$v = \frac{\mathrm{d}a_\mathrm{B}}{\mathrm{d}t} = k a_\mathrm{B}^n a_\mathrm{C}^o a_\mathrm{D}^p \ldots$$

kde v je úhrnná rychlost reakce, vyjádřená např. úbytkem složky B v čase t,
k – rychlostní konstanta,
$a_\mathrm{B}, a_\mathrm{C}, a_\mathrm{D}$ – aktivity jednotlivých složek.

Součet exponentů $n + o + p + \ldots$ se nazývá úhrnný řád reakce, jednotlivé exponenty pak představují řád reakce vzhledem k příslušným složkám. V běžné praxi se obvykle místo aktivit (které vyžaduje Guldbergův–Waagův zákon o aktivním působení hmot) používá molárních koncentrací a rovnice pak vypadá takto (20):

$$v = -\frac{\mathrm{d}[\mathrm{B}]}{\mathrm{d}t} = k\,[\mathrm{B}]^n\,[\mathrm{C}]^o\,[\mathrm{D}]^p \ldots \qquad (20)$$

Jde-li o jednoduchý elementární pochod, shodují se exponenty (parciální řády) se stechiometrickými koeficienty příslušných složek.

Úhrnný řád reakce ani parciální řády nemusí být celá čísla. Většina reakcí jsou kombinace vratných, následných a bočných pochodů a nalezená rychlostní rovnice je jen empirický vztah, vyhovující zjištěným skutečnostem. Molekularita reakce udává minimální počet molekul, jejichž současná interakce vede k chemické přeměně. Bývá rovna jedné, dvěma a zřídka třem. U elementárních pochodů je řád reakce shodný s molekularitou.

Z úhrnného řádu reakce lze často usuzovat, jak bude vypadat empirická formule tranzitního stavu. Je-li nějaká reakce popsána kinetickou rovnicí, můžeme empirickou formuli tranzitního stavu v prvém přiblížení psát

$$n\mathrm{B}\ o\mathrm{C}\ p\mathrm{D} \ldots s\mathrm{S}$$

kde S je rozpouštědlo nebo jiná látka s konstantní koncentrací.

Je-li některý z koeficientů záporný, jde o látku nebo částici, kterou je třeba z formule tranzitního stavu vypustit. Pro rychlost hydrolýzy kyseliny α-bromfenyloctové byla zjištěna závislost rychlosti

$$v = k\frac{[\mathrm{PhCHBrCOOH}]}{[\mathrm{H}^{\oplus}]}$$

Tranzitní stav podle toho vypadá takto:

$$[\mathrm{PhCHBrCOOH} - \mathrm{H}^{\oplus} \pm z\,\mathrm{H_2O}]$$

Účinnou částicí je spíše anion kyseliny než samotná nedisociovaná kyselina. Pro složitější reakce, jejichž průběh je určován několika tranzitními stavy, pochopitelně nelze tohoto postupu použít. Také rychlostní rovnice mívají složitější tvar.

Nyní si na několika příkladech ukážeme, jak se kinetických dat využívá k podpoře nebo zavržení určitého předpokládaného mechanismu. Rychlostní rovnice podává informace o řídícím kroku reakce. Je-li možné změnou reakčních podmínek ovlivnit poměr rychlostí jednotlivých kroků, musí se to projevit i v rychlostní rovnici. Pro jodaci acetofenonu se předpokládá mechanismus (21):

$$\mathrm{Ph{-}C(=O){-}CH_3} \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} \mathrm{Ph{-}C(OH){=}CH_2}$$

$$\mathrm{Ph{-}C(OH){=}CH_2} + \mathrm{I_2} \xrightarrow{k_2} \mathrm{Ph{-}C(=O){-}CH_2I} + \mathrm{HI} \qquad (21)$$

Ve zředěné kyselině sírové (<30%ní) je rychlost jodace určována enolizací a rychlostní rovnice má tvar

$$-\frac{2\,\mathrm{d}[\mathrm{I_2}]}{\mathrm{d}t} = k_1[\mathrm{PhAc}]$$

V koncentrovanější kyselině (do 50 %) je rychlost enolizace srovnatelná s rychlostí jodace a rychlostní rovnice má složitější tvar:

$$-\frac{2\,\mathrm{d}[\mathrm{I_2}]}{\mathrm{d}t} = \frac{k_1[\mathrm{PhAc}][\mathrm{I_2}]}{k_{-1}/k_2 + [\mathrm{I_2}]}$$

Při ještě větší koncentraci kyseliny sírové se jodace stává řídícím stupněm a rychlost je dána výrazem

$$-\frac{2\,\mathrm{d}[\mathrm{I_2}]}{\mathrm{d}t} = \frac{k_1 k_2}{k_{-1}}[\mathrm{PhAc}][\mathrm{I_2}]$$

Nalezené údaje jsou ve shodě s těmito rovnicemi, což lze považovat za podporu navrženého mechanismu.

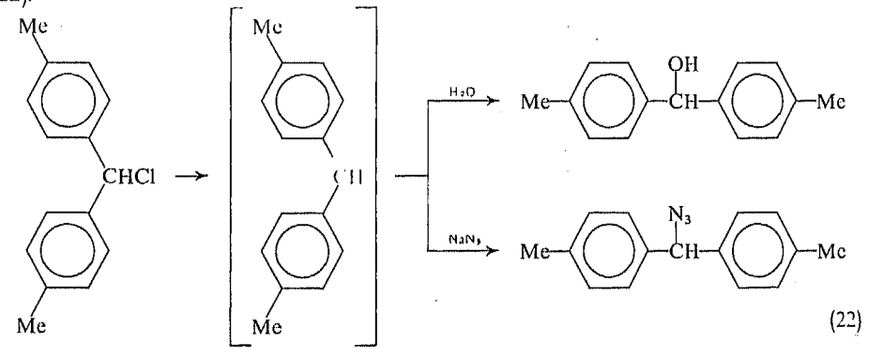
Změnu řídícího kroku lze také provést změnou reaktivity substrátu. Nitrace aromatických systémů probíhá přes tyto dva stupně:

$$\mathrm{HNO_3} + \mathrm{H}^{\oplus} \rightleftharpoons \mathrm{NO_2^{\oplus}} + \mathrm{H_2O}$$

$$\mathrm{NO_2^{\oplus}} + \mathrm{ArH} \rightleftharpoons \mathrm{ArNO_2} + \mathrm{H}^{\oplus}$$

S použitím reaktivních uhlovodíků (benzenu, toluenu) je pomalým krokem vznik nitroniového kationtu. Použije-li se méně reaktivní látky (např. *p*-dichlorbenzenu), určuje rychlost reakce pochod druhý. V souladu s tím je v prvém případě reakce nultého řádu a v druhém reakce prvého řádu vzhledem k nitrované látce.

Jednotlivé kroky reakce často nelze kineticky izolovat. Při zachování meziproduktů je důležité dokázat, že nově vznikající produkt má skutečně svůj původ v předpokládaném meziproduktu hlavní reakce. Protože přidané činidlo reaguje až po proběhnutí řídícího kroku reakce, musí zůstat reakční rychlost nezměněna. Při hydrolýze *p,p'*-dimethyldifenylmethylchloridu ve vodném acetonu bylo přidáno 0,05 mol azidu sodného. Reakční produkt obsahoval vedle alkoholu 66 % organického azidu, rychlost reakce, vyjádřená úbytkem halogenderivátu, však zůstala stejná (22).



(22)

Výsledek dokazuje, že po řídícím stupni následuje ještě další stupeň. Kdyby azidový anion konkuroval s vodou v řídícím ději, musela by se celková reakční rychlost rovnat původní rychlosti, zvětšené o rychlost reakce azidu.

Kinetická data mohou odhalit účast některých látek v reakci, i když stechiometrie se bez nich obejde. Pro diazotaci anilinu platí nejjednodušší stechiometrická rovnice

$$Ph-NH_2 + HNO_2 + H^{\oplus} \rightarrow Ph-\overset{\oplus}{N_2} + H_2O$$

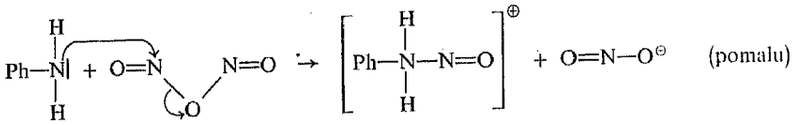
Rychlost reakce je však vyjádřena vztahem

$$v = k[HNO_2]^2\,[PhNH_2]$$

Reakce je druhého řádu vzhledem ke kyselině dusité a v řídícím stupni se tedy zřejmě uplatní reagující částice se dvěma atomy dusíku.

Možný průběh vypadá takto (23):

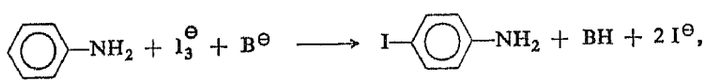
$$2\,HNO_2 \rightarrow H_2O + N_2O_3 \qquad \text{(rychle)}$$



$$[Ph-NH_2-N{=}O]^{\oplus} \rightarrow Ph-\overset{\oplus}{N}{\equiv}N + H_2O \qquad \text{(rychle)} \qquad (23)$$

Rychlostní rovnice informuje pouze o řídícím ději; způsob přeměny N-nitrosoderivátu na diazoniovou sůl se může skládat ještě z několika dalších pochodů, ty však jsou nutně rychlejší než nitrosace.

Reagující částice, která v rychlostní rovnici vystupuje se záporným koeficientem, vzniká obvykle vratnou reakcí, jež předchází řídícímu kroku. Přebytek této látky způsobí celkové zpomalení reakce (posun rovnováhy v neprospěch reaktivního meziproduktu). Rychlost jodace anilinu v přítomnosti báze a přebytečného jodidu,

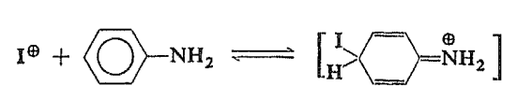


je vyjádřena rovnicí

$$v = k\frac{[B^{\ominus}]\,[PhNH_2]\,[I_3^{\ominus}]}{[I^{\ominus}]^2}$$

Z toho, co bylo uvedeno, lze usoudit, že v některém kroku, který předchází řídícímu ději, vzniká aktivní meziprodukt a dva jodidové anionty. Jednu z možností vyjadřuje tento sled (24):

$$I_3^{\ominus} \rightleftharpoons I^{\oplus} + 2\,I^{\ominus} \qquad K_1 = \frac{[I^{\oplus}]\,[I^{\ominus}]^2}{[I_3^{\ominus}]}$$



$$K_2 = \frac{\left[\begin{smallmatrix} H \\ I \end{smallmatrix}\!\!\rangle\!\!-\!\!\rangle\!\!=\overset{\oplus}{N}H_2\right]}{[I^{\oplus}]\,[PhNH_2]}$$



(24)

Řídícím dějem je poslední reakce, pro niž plyne rychlostní rovnice

$$v = k'\left[\begin{smallmatrix} I \\ H \end{smallmatrix}\!\!\rangle\!\!-\!\!\rangle\!\!=\overset{\oplus}{N}H_2\right]\,[B^{\ominus}] = k\,K_1\,K_2\,\frac{[I_3^{\ominus}]\,[PhNH_2]\,[B^{\ominus}]}{[I^{\ominus}]^2}$$

Takto odvozená rovnice souhlasí s rovnicí nalezenou experimentálně.

3.6 Využití izotopů

Izotopů lehkých prvků se brzy po jejich objevení (kolem roku 1930) a po vypracování metod jejich přípravy začalo využívat ke studiu chemických problémů. Zavedení izotopů některého prvku do molekuly organické látky může především změnit rychlost reakce, které se tato sloučenina zúčastní (izotopový efekt). Hlavně však „značený" atom na strategicky výhodném místě molekuly slouží po rozboru produktů reakce ke zjišťování změn příslušného místa během reakce.

Práce s izotopy vyžaduje některé speciální kroky odlišné od provedení stejné reakce s normálními látkami. Prvým z nich je sama příprava značené látky. Postupně se v této souvislosti vyvinula celá oblast syntetické organické chemie a dnes je na světovém trhu již obrovské množství nejrůznějších izotopově značených látek. Dostupná forma izotopu pak určuje metodiku přípravy požadované látky. Někdy jsou to reakce, jakými by touž látku bez izotopů organický chemik nikdy nepřipravoval.

Stejně důležité jsou analytické metody. V některých případech stačí pouze prokázat přítomnost izotopu v některé izolované látce, většinou je však třeba přesně lokalizovat jeho polohu v molekule. Nastupují pak degradační metody, často vyvinuté

Izotopy, kterých se nejčastěji používá při studiu organických reakcí — *Tabulka 19*

Izotop	D	T	^{13}C	^{14}C	^{15}N	^{18}O
Poločas rozpadu	stabilní	12,5 r	stabilní	5600 r	stabilní	stabilní
Izotop	^{35}S	^{37}Cl	^{36}Cl	^{82}Br	^{131}I	^{32}P
Poločas rozpadu	87 d	stabilní	$4{,}4 \cdot 10^5$ r	36 h	8 d	14,3 d

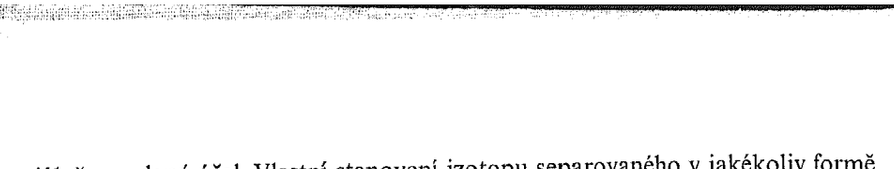
speciálně pro daný účel. Vlastní stanovení izotopu separovaného v jakékoliv formě se může dít v podstatě dvojím způsobem. Radioaktivní prvky se prakticky výhradně určují kvalitativně i kvantitativně indikací záření. Stabilní izotopy se nejvýhodněji stanovují hmotnostní spektroskopií, infračervenou spektroskopií a nukleární magnetickou rezonancí. Některé z těchto metod nevyžadují předchozí destrukční zásah do molekuly.

V tab. 19 jsou uvedeny izotopy, kterých se běžněji užívá při studiu organických a biochemických reakcí.

3.6.1 Radioaktivní izotopy

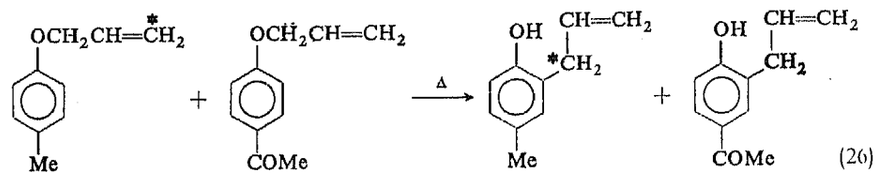
Nejatraktivnější z radioaktivních izotopů je pro organického chemika nesporně uhlík ^{14}C. Je to slabý β-zářič a nejjednodušší forma, v jaké je dodáván, je $Ba^{14}CO_3$ a $K^{14}CN$. Proto prvým krokem při přípravě většiny jeho derivátů jsou karboxylové kyseliny.

Pro studium Claisenova přesmyku byl zvolen allyl-*p*-kresylether s ^{14}C v poloze γ alifatického zbytku. Izolovaný allylkresol byl podroben oxidačnímu odbourání, čímž byl odstraněn γ-uhlík allylové skupiny. V získaném formaldehydu nebyla zjištěna žádná radioaktivita a jeho uhlík tedy není totožný s γ-uhlíkem výchozího etheru. Allylová skupina nemigruje v původním seskupení (25):



(25)

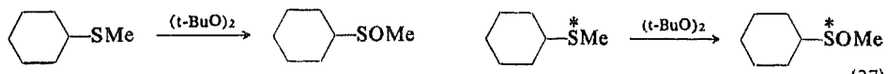
Stejné výchozí látky bylo použito také k důkazu intramolekulárního průběhu reakce. Při současné reakci s neznačeným *p*-acetylfenylallyletherem byl radioaktivní pouze allylkresol. Na rozdíl od minulého příkladu zde stačí pouze izolovat oba produkty a změřit jejich aktivitu bez dalšího chemického zásahu (26):



(26)

Exaktní pokus vyžaduje nezávislé stanovení rychlosti přesmyku obou látek, aby bylo vyloučeno, že jedna z nich zreaguje dříve, než se může druhá podstatněji zapojit do reakce (reakční rychlost má být v obou případech pokud možno stejná).

Uvedeme ještě několik příkladů na využití dalších radioaktivních izotopů. Oxidací cyklohexylmethylsulfidu terc.butylperoxidem vzniká cyklohexylmethylsulfoxid. Pro další účely bylo třeba zjistit, je-li tato oxidace vratná. Proto byla reakce provedena v přítomnosti cyklohexylmethylsulfoxidu-^{35}S a nebyla dovedena do konce. Kdyby šlo o reakci vratnou, musel by izolovaný nezreagovaný sulfid obsahovat část ^{35}S, což však pozorováno nebylo (27).



(27)

Podobným způsobem bylo použito např. fosforu ^{32}P k důkazu nevratnosti izomerace esterů kyseliny fosforité na estery kyseliny alkylfosforné (Arbuzovův přesmyk).

Zajímavé použití našel ^{131}I při identifikaci volných radikálů. Je známo, že reakce volných radikálů s atomy halogenů se vyznačuje velmi malou aktivační energií. Radiolýza pentanového roztoku $^{131}I_2$ poskytla směs malého množství alkyljodidů. K této směsi byly jako nosiče přidány neaktivní alkyljodidy, odpovídající radikálům, které bylo možno při radiolýze očekávat (MeI, EtI, PrI, i-PrI atd.). Směs pak byla pečlivě frakcionována a měřila se aktivita jednotlivých alkyljodidů. Nejvyšší aktivitu měl 2-jodpentan, z čehož je možno usuzovat na přednostní tvorbu radikálu $CH_3{}^{\bullet}CHCH_2CH_2CH_3$.

3.6.2 Stabilní izotopy

Využití stabilních izotopů při studiu mechanismů reakcí se v zásadě neliší od aplikace izotopů radioaktivních. Přizpůsobit se musí samozřejmě analytická část. Jejich předností je především bezpečná práce, snadnější likvidace odpadu a v některých případech i fakt, že nezpůsobují rozklad látky samé nebo okolí zářením (důležité zvláště při biochemických studiích).

Nejvýznamnější místo zaujímá mezi těmito izotopy deuterium, jednak proto, že je snadno přístupné, jednak proto, že vodík je součástí absolutní většiny organických sloučenin a při mnoha reakcích se aktivně uplatňuje.

Hodně prací bylo věnováno tzv. izotopové výměně vodíku (protia) a deuteria. Jde o obecnou vratnou reakci (28):

$$Q{-}H + Q'{-}D \rightleftharpoons Q{-}D + Q'{-}H \qquad (28)$$

Rovnovážná konstanta reakce se většinou liší od jedničky. Izotopová výměna se charakterizuje konstantou α, definovanou vztahem

$$\alpha = \frac{\left(\frac{[D]}{[H]}\right)_1}{\left(\frac{[D]}{[H]}\right)_2},$$

kde indexy 1 a 2 se vztahují na jednotlivé srovnávané látky. V uvedeném případě je

totožná s rovnovážnou konstantou reakce (29); vyměňuje-li se však při reakci n atomů H za n atomů D (^{2}H), platí mezi oběma veličinami vztah

$$\alpha = \frac{1}{K^n}.$$

Výměna se obvykle sleduje tak, že látkou obsahující deuterium je D_2O, EtOD, ND_3 nebo R—COOD. Konstanta do značné míry závisí na povaze vazeb Q—H nebo Q'—H a experimentálně bylo zjištěno, že je tím větší, čím více jsou ve vertikálním směru v periodické tabulce od sebe vzdáleny atomy tvořící vazbu s vyměňovaným vodíkem. Při výměně mezi vazbami C—H a O—H je hodnota α blízká jedné, při výměně mezi C—H a S—H činí asi 2,3.

Kineticky je izotopová výměna vodíku (ale i jiných izotopů) popsána rovnicí prvého řádu:

$$kt = -\ln\left(1 - \frac{c_t}{c_r}\right),$$

kde c_t je molární koncentrace izotopu v akceptoru v čase t,

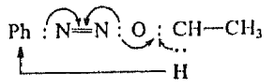
c_r – molární koncentrace v rovnovážném stavu.

Děje-li se výměna v prostředí inertního rozpouštědla, je rychlostní konstanta funkcí koncentrace akceptoru a donoru izotopu a z její závislosti na koncentraci lze vyvozovat závěry o mechanismu výměny.

Z nesčetných aplikací deuteria při studiu mechanismů reakcí jsme vybrali několik příkladů. Při redukci diazoniových solí alkoholy může vodík, vstupující do aromatického zbytku, pocházet buď z hydroxylové skupiny, nebo z uhlíkatého zbytku alkoholu. Redukce benzendiazoniumchloridu třemi různě deuterovanými ethylalkoholy (C_2H_5OD, CH_3CD_2OH, CD_3CH_2OH) vedla k deuterovanému benzenu pouze ve druhém případě (29):

$$Ph{-}N_2Cl + CH_3CD_2OH \rightarrow Ph{-}D + N_2 + CH_3CDO + HCl \qquad (29)$$

Při reakci se předpokládá homolytické štěpení vazeb přechodně vzniklého diazoetheru (30):



(30)

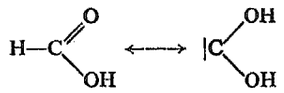
Kdyby ovšem toto štěpení dospělo až do stadia volných radikálů, musel by být při použití C_2H_5OD nalezen také produkt disproporcionace:

$$2\,CH_3\dot{C}HOD \rightarrow CH_3CHDOD + CH_3CHO$$

Regenerovaný ethanol neobsahoval v poloze α žádné deuterium.

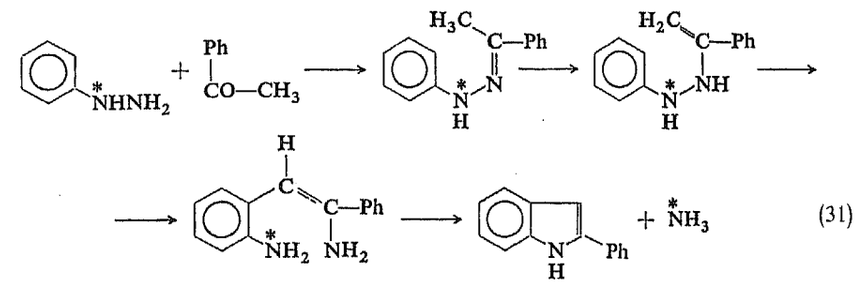
V uvedeném případě stačilo ke stanovení deuteria v benzenu použít hmotnostní spektroskopie nebo změřit hustotu vody vzniklé spálením benzenu; pro identifikaci D v poloze α alkoholu jsou výhodná infračervená spektra.

Deuteria se často používá při studiu tautomerních rovnováh. Vzhledem k některým zvláštním vlastnostem mravenčí kyseliny se předpokládalo, že existuje v tautomerní rovnováze:



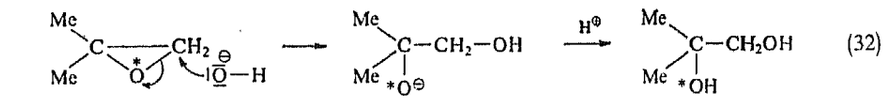
Stejná tautomerie byla přisuzována i esterům mravenčí kyseliny. U nich však izotopová výměna s D_2O probíhá pomalu, kdežto při uplatnění tautomerní rovnováhy by musela být velmi rychlá (skupina —OH). V infračerveném spektru HCOOD chybí absorpce charakteristická pro vazbu C—D, ve spektru DCOOH naopak není absorpce O—D. Tautomerie by způsobila indentitu obou spekter.

Dusíku ^{15}N bylo úspěšně použito při objasnění průběhu Fischerovy indolové syntézy. Ukázalo se, že jako amoniak se odštěpuje dusík vázaný bezprostředně na aromatické jádro, čímž byl potvrzen již dříve uznávaný mechanismus (31):

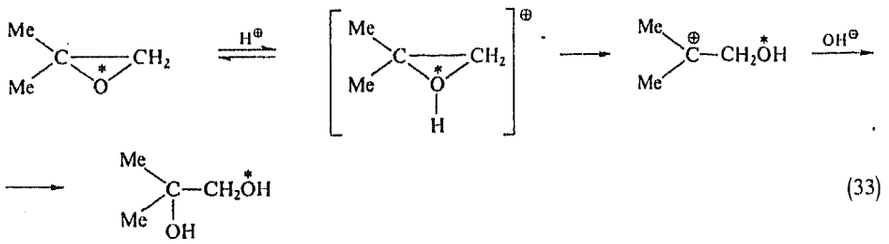


(31)

Často používaným stabilním izotopem je kyslík ^{18}O (přístupný jako $H_2{}^{18}O$). Při hydrolýze nesymetricky substituovaných epoxidů může dojít k rozštěpení vazby C—O dvojím způsobem. Při použití látky značené ^{18}O se ukázalo, že v alkalickém prostředí se štěpí v isobutylenoxidu vazba od primárního uhlíku, v kyselém prostředí vazba od terciárního uhlíku. Spolu s kinetickými daty to pak vedlo k formulaci dvou rozdílných mechanismů, (32) a (33).



(32)



(33)

Klasickým příkladem využití kyslíku ^{18}O je vyřešení hydrolýzy esterů.

3.6.3 Izotopové efekty

Použití izotopů jako značených atomů je založeno na předpokladu, že chemické vlastnosti molekuly se zavedením atomu téhož atomového čísla, ale rozdílné hmotnosti nemění. Ukázalo se však, že tento předpoklad není zdaleka vždy splněn. Veškeré změny, doprovázející nahrazení běžného izotopu v látce jiným izotopem, se zahrnují pod společný název izotopové efekty. Jde-li o změnu rychlosti reakce látky, mluvíme o kinetickém izotopovém efektu, při ovlivnění rovnovážného stavu nějaké reakce jde o izotopový efekt rovnovážný nebo termodynamický (sem patří již uvedená izotopová výměna). Dále rozlišujeme podle povahy ovlivněných jevů izotopové efekty analytické, biologické atd.

Termínem izotopový efekt se tedy označuje vliv přítomnosti radioizotopu nebo směsi stabilních izotopů na určitou reakci. Izotopový efekt vede k specifické aktivitě produktu odchylné od specifické aktivity reagujících látek. Reakce se projevuje hmotnostní diskriminací a stereodiskriminací. Uvedené rozdíly vyplývají z odlišné hmotnosti izotopů téhož prvku, která způsobuje rozdíly ve fyzikálním a chemickém chování a zejména pak v rychlosti reakcí, jež se projeví hlavně v nerovnovážném stavu.

3.6.3.1 Hmotnostní diskriminace

Jako hmotnostní diskriminace se charakterizují přednostní reakce na jednom nebo dvou chemicky i prostorově identických místech molekuly, lišících se od sebe jen izotopovou hmotností. Všeobecně platí, že čím je relativní atomová hmotnost prvku větší, tím menší je hmotnostní rozdíl mezi jednotlivými izotopy, čímž se zároveň zmenší izotopový efekt. Při izotopových pokusech se samozřejmě musíme tímto problémem zabývat předem.

Jako příklad vlivu izotopů na rovnovážnou konstantu lze uvést reakci (34)

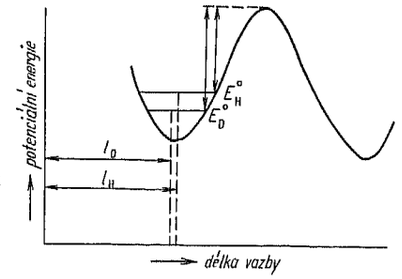
$$\underset{\text{roztok}}{{}^{13}CN^{\ominus}} + \underset{\text{plyn}}{H{}^{12}CN} \rightleftarrows \underset{\text{roztok}}{{}^{12}CN^{\ominus}} + \underset{\text{plyn}}{H{}^{13}CN} \qquad (34)$$

Kdyby nebylo izotopového efektu, měla by rovnovážná konstanta pro tuto reakci hodnotu 1, ale ve skutečnosti má při 25 °C hodnotu 1,012. To znamená, že množství ^{13}C v plynné fázi je o něco větší než v iontu $CN^{\ominus}$, s kterým je ^{13}C v rovnováze.

Pro studium organických reakcí je nejvýznamnější kinetický izotopový efekt. Dvě stejné molekuly, lišící se pouze obsahem izotopů, nemají obecně stejnou volnou energii základního stavu. Na obr. 18 jsou znázorněny energetické poměry pro případ vodíku a deuteria.

Rozdíl energií základního stavu se odráží v rozdílu aktivačních energií, a tím v rychlostních konstantách reakcí obou látek. Mírou kinetického izotopového efektu pak je poměr k_H/k_D, kde k_H je rychlostní konstanta látky bez deuteria a k_D – rychlostní konstanta deuterované látky. Stejný vztah platí i pro kinetické izotopové efekty jiných prvků.

Je možno rozlišit dva případy. Jestliže řídící děj reakce zahrnuje štěpení vazby mezi značeným atomem a další částí molekuly, jde o tzv. primární izotopový efekt. Rychlost reakce se však může změnit také tehdy, nedojde-li vůbec ke štěpení této vazby nebo alespoň ne v řídícím kroku. To je tzv. sekundární izotopový efekt.



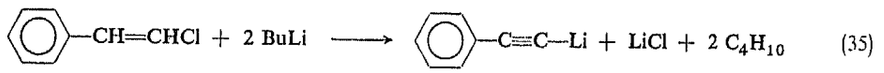
Obr. 18. Kinetický izotopový efekt
l_D – průměrná délka vazby X—D,
l_H – průměrná délka vazby X—H

Velikost kinetického izotopového efektu je úměrná proncentovému rozdílu hmotností obou srovnávaných izotopů, a největších hodnot proto dosahuje u izotopů vodíku (H, D, T). Při jodaci 2-nitropropanu -2-D za katalýzy 2,6-lutidinem při 25 °C byl naměřen poměr $k_H/k_D = 24$; bylo-li jako katalyzátoru použito pyridinu, klesla hodnota na 9,8. Stericky bráněný přenos protonu tedy vykazuje extrémně vysoký izotopový efekt. Běžně jsou hodnoty primárního izotopového efektu vodík–deuterium menší než 10. Velice malé hodnoty byly zjištěny např. při aromatické elektrofilní substituci (1 až 1,8). Také zde může sterická zábrana způsobit podstatné zvýšení izotopového efektu. Při bromaci 1,3,5-tri-terc.butylbenzenu-2-D je $k_H/k_D = 3{,}6$, při bromaci 2,4-dibrom-1,3,5-trimethoxybenzenu-1-D dokonce 4,75. Vyšší hodnoty dává pochopitelně tritium. Pro přepočet izotopového efektu deuteria a tritia platí vztah

$$\left(\frac{k_H}{k_D}\right)^{1{,}44} = \frac{k_H}{k_T}$$

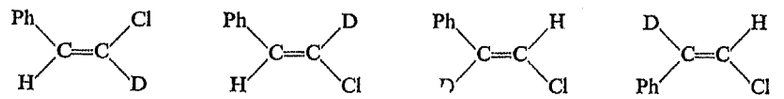
Hodnoty primárního izotopového efektu k_{12C}/k_{14C} dosahují maximálních hodnot 1,1; pro k_{14N}/k_{15N} bývají menší než 1,03.

Příklad využití primárního izotopového efektu při objasňování mechanismu reakce: β-Chlorstyren poskytuje reakcí s butyllithiem lithiumfenylacetylid (35):



(35)

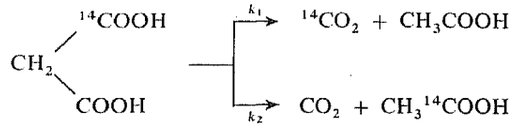
Bylo třeba rozhodnout, který z obou vodíků je odtržen organokovem jako prvý. Proto byly připraveny čtyři různě deuterované β-chlorstyreny (36):



(36)

Po změření reakčních rychlostí byly rychlostní konstanty k_D srovnány s konstantami k_H nedeuterovaného *cis*-izomeru a *trans*-izomeru. Výsledky zřetelně ukazují, že v řídícím kroku reakce se odštěpuje vodík na $C_{(\alpha)}$.

Dalším příkladem je dekarboxylace malonové-1-^{14}C kyseliny (37):



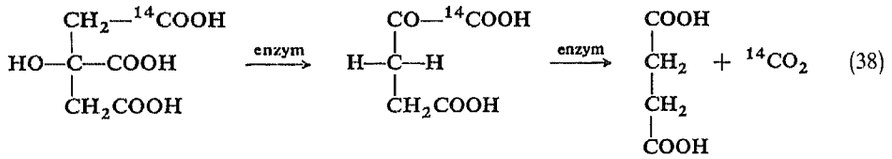
(37)

Při této reakci je specifická aktivita CO_2 menší než 50% výchozí látky, protože $k_2 > k_1$.

V případě uhlíku, který je dnes v organické chemii a biochemii nejdůležitějším z používaných izotopů, je nutno přihlížet k tomu, že při reakcích zahrnujících štěpení vazby C—C nebo C—H nastane štěpení snadněji s lehčím izotopem, přičemž je lhostejné, zda jde o radioaktivní, nebo o stabilní izotop. Aktivační energie je totiž menší pro lehčí izotop a je inverzní funkcí účinné hmoty atomu.

3.6.3.2 Stereodiskriminace

Tento druh izotopového efektu je charakterizován jako přednostní reakce na jednom ze dvou chemicky identických, avšak prostorově odlišných místech molekuly. Tento jev se nazývá Ogstonův efekt. Například enzymy mohou reagovat se symetrickou molekulou citronové kyseliny, do níž byl zaveden izotop ^{14}C, jako s chirální molekulou (38):



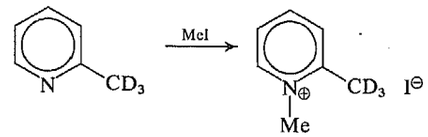
(38)

Při tomto sledu enzymových reakcí je veškerá aktivita v α-karboxylu ketoglutarové kyseliny, resp. v CO_2 po dekarboxylaci na jantarovou kyselinu. Označením jednoho karboxylu v citronové kyselině se totiž molekula stane chirální. Symetrická molekula s rovinou symetrie přejde ve sloučeninu s asymetrickým atomem. Je třeba podotknout, že substituce v nesymetrické skupině nevede k molekule schopné diskriminace. Rozdíl se projeví až vůči jinému chirálnímu povrchu, např. enzymu.

3.6.4 Sekundární izotopový efekt

Sekundární termodynamický izotopový efekt lze pozorovat např. při měření disociačních konstant $PhCH_2COOH$ a $PhCD_2COOH$ ($k_H/k_D = 1{,}12$). Sekundární kinetický izotopový efekt byl pozorován při oxidaci CD_3—CHOH—CD_3 kyselinou chromo-

vou (rychlost je asi o 10 % menší než u nedeuterovaného isopropylalkoholu). Teoretické zdůvodnění je značně složité. Někteří autoři vycházejí z předpokladu, že vazba C—D má silnější efekt $+I$ než vazba C—H a že skupina —CD_3 má menší schopnost hyperkonjugace než skupina —CH_3. Záměna H a D má kvalitativně stejné důsledky jako záměna H za —CH_3, skupina CD_3 působí tak, jako by místo —CH_3 bylo v molekule C_2H_5. Indukční efekt vazby C—D je dán její menší polarizovatelností ve srovnání s vazbou C—H (důsledkem je mimo jiné optická aktivita látek R^1R^2CHD). H. C. Brown se přiklání spíše ke sterickému vysvětlení (atom deuteria méně vyplní prostor a také amplituda vibrace vazby C—D je menší). Při kvaternizaci α-pikolinu byl zjištěn inverzní izotopový efekt 0,97; skupina —CD_3 v poloze 3 a 4 se neprojevuje vůbec (39):



(39)

Sekundární izotopový efekt ostatních prvků byl pozorován jen výjimečně. Při reakci acetofenu (^{14}C v karbonylu) s 2,4-dinitrofenylhydrazinem bylo nalezeno $k_{12C}/k_{14C} = 1{,}0085$.

4 Faktory ovlivňující průběh organických reakcí

4.1 Teorie tranzitního stavu

Pro rozvoj teorie chemické reaktivity mělo velký význam Arrheniovo studium závislosti rychlostní konstanty na teplotě. U četných reakcí Arrhenius zjistil, že logaritmus rychlostní konstanty k je lineární funkcí reciproké hodnoty absolutní teploty T, takže lze psát (1)

$$\log k = \frac{a}{T} + b \tag{1}$$

Zavedeme-li pro konstanty a a b vhodné veličiny $(a = -E^*/R,\ b = \log A)$, pak po zlogaritmování dostaneme (2)

$$k = A\mathrm{e}^{-E^*/RT}, \tag{2}$$

kde A značí předexponenciální faktor a E^* (někdy také E_a) – aktivační energii. Obě tyto veličiny jsou téměř nezávislé na teplotě. Arrheniova rovnice je u naprosté většiny rychlostních procesů splněna značně přesně. V literatuře lze najít veliké množství číselných hodnot frekvenčních faktorů A a aktivačních energií E^*. Arrhenius interpretoval význam rovn. (2) tak, že přiznal možnost chemické přeměny toliko určitému podílu přítomných molekul (tzv. aktivním molekulám); k převedení pasívních molekul na aktivní je třeba dodat energii E^* (tzv. aktivační energii). V případě velmi malých hodnot E^* se hodnota exponenciálního činitele blíží jednotce a rychlostní konstanta je zhruba rovna přímo frekvenčnímu faktoru A.

Arrheniova rovnice prokázala dobré služby při kondenzování dat a osvědčila se i pro interpolační účely. Získání konstant A a E^* je snadné: závislostí $\log k$ na reciproké absolutní teplotě se proloží optimální přímka, z jejíž směrnice se zjistí E^* a z úseku, který vytíná na pořadnici, faktor A. Avšak jako ryze empirický vztah má Arrheniova rovnice malý teoretický význam. Z tohoto hlediska je nepoměrně významnější Eyringova teorie absolutních reakčních rychlostí.

Eyringova teorie je založena na představě rovnováhy mezi reaktanty a útvarem, který vzniká při přechodu reaktantů na produkty a který se nazývá aktivovaný komplex nebo též tranzitní stav. Je samozřejmé, že nejde o pravou rovnováhu v termodynamickém smyslu slova, neboť aktivovaný komplex (značený přeškrtnutým křížkem) se rozpadá na produkty. Avšak specifické vlastnosti této rovnováhy se liší od pravé rovnováhy tak málo, že to nebrání využít metod chemické termodynamiky k popisu rychlostního problému.

Zabývejme se obecnou reakcí

$$\mathrm{A} + \mathrm{B} \rightleftharpoons [\mathrm{A}\cdots\mathrm{B}]^* \longrightarrow \mathrm{C} + \mathrm{D} \tag{3}$$

Teorie absolutních reakčních rychlostí udává pro rychlostní konstantu přeměny reakčních složek A a B na produkty C a D prostřednictvím aktivovaného komplexu $[\mathrm{A}\cdots\mathrm{B}]^*$ tento výraz:

$$k = \varkappa \frac{KT}{h} \frac{O^*}{O_\mathrm{A} O_\mathrm{B}} \mathrm{e}^{-E_0/RT}, \tag{4}$$

přičemž pro rychlost přeměny v platí výraz

$$v = k[\mathrm{A}][\mathrm{B}] \tag{5}$$

V rovn. (4) značí K Boltzmannovu konstantu a h-konstantu Planckovu, E_0 je rozdíl mezi energií nulového bodu (vztaženou na mol) a aktivovaného komplexu a reaktantů, R – plynová konstanta a T – absolutní teploty, $\varkappa$ – transmisní koeficient, mající u naprosté většiny reakcí, o které se v této knize zajímáme, jednotkovou hodnotu. Veličiny O jsou rozdělovací (partiční) funkce, které je třeba vyčíslit pro hladinu nulového bodu. O^*, O_A a O_B je rozdělovací funkce aktivovaného komplexu, reaktantu A a reaktantu B. Ukazuje se, že celkovou rozdělovací funkci lze vyjádřit ve formě produktu dílčích rozdělovacích funkcí, které charakterizují translační, rotační a vibrační pohyb:

$$O = O_\mathrm{t} O_\mathrm{r} O_\mathrm{v} \tag{6}$$

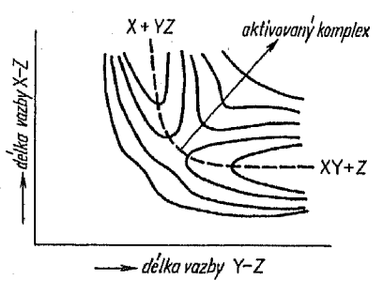
U složitých molekul je někdy třeba uvážit další druhy pohybu, avšak uvedené tři jsou nejdůležitější. Molekule složené z n atomů přísluší $3n$ dílčích partičních funkcí; tři z nich jsou vždy translační, tři rotační (v případě nelineární molekuly) a $(3n - 6)$ je vibračních. Výpočet rozdělovacích funkcí je věcí statistické mechaniky. Pro ilustraci uvedeme výrazy potřebné pro výpočet těchto dílčích rozdělovacích funkcí, a to v rámci nejjednodušších představ o translačním, rotačním a vibračním pohybu:

Pohyb	Rozdělovací funkce	Řádová hodnota
translační	$\dfrac{(2\pi MKT)^{3/2}}{h^2}$ (pro jednotku objemu)	10^{24}
rotační	$\dfrac{8\pi^2(8\pi^3 XYZ)^{1/2}(KT)^{3/2}}{h^3}$	10^3
vibrační	$\prod_{i=1}^{n} 1/(1 - \mathrm{e}^{-h\nu_i/KT})$	10

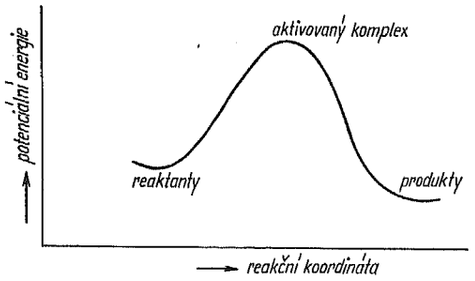
Některé symboly už byly definovány, ostatní mají tento význam: π je Ludolfovo číslo, M – relativní molekulová (nebo atomová) hmotnost, X, Y a Z jsou složky momentu setrvačnosti vzhledem k osám x, y a z pravoúhlého systému souřadnic

a ν_i – frekvence normálních vibračních modů. Tyto poslední údaje lze získat buď analýzou vibračních spekter, nebo kvantově chemickým výpočtem.

Zbývá tedy už jen probrat možnosti výpočtu veličiny E_0 v rov. (4). Jde o velmi náročnou úlohu kvantové chemie. Tuto úlohu lze řešit pomocí konstrukce ploch potenciální energie, kterým se často říká energetické hyperplochy. V podstatě jde o grafickou závislost potenciální energie systému reaktantů, aktivovaného komplexu a produktů na všech délkách vazeb a nezávislých valenčních úhlech. Protože však možnosti modelového zobrazení omezuje trojrozměrnost prostoru, nejsme schopni přímo zpracovat ani údaje pro reakci atomu A s biatomickou molekulou B—C, neboť v aktivovaném komplexu musíme uvážit tři proměnné – dvě délky vazby a valenční úhel. Spolu s potenciální energií jde celkem o čtyři proměnné. S touto obtíží se vypořádáme tak, že vyšetřujeme závislost potenciální energie jen na dvou zvolených proměnných a ostatní geometrické parametry (délku vazeb, úhly) udržujeme konstantní. Všimněme si nyní poměrů u uvedené reakce atomu pro případ, že se vytváří *lineární* aktivovaný komplex, takže stačí vyšetřit vliv délek vazeb A—B a B—C. Je to velmi instruktivní případ. Řádné výpočty, spojené s konstrukcí ploch potenciální energie, jsou ovšem matematicky i numericky náročné a komplikované.



Obr. 19. Vrstevnicový diagram reakce
X + YZ → XY + Z
Každé vrstevnici přísluší určitá hodnota potenciální energie. Energeticky nejvýhodnější cesta reakce je vyznačena čárkovaně



Obr. 20. Řez plochou potenciální energie uvedené na obr. 19
Řez odpovídá tečkovaně vyznačené energeticky nejvýhodnější cestě přeměny reaktantů (X + YZ) přes aktivovaný komplex (X—Y—Z) na produkty (XY + Z)

Jde často o výpočet několika set či dokonce tisíců hodnot energie pro určité geometrie u jediné reakce; výsledky každého takového výpočtu figurují vždy jako jediný bod na energetické ploše. Dokonce ani spojení bodů o stejné energii, tedy konstrukce vrstevnic, není technicky prostá záležitost. U reakce právě probírané je možné několikeré grafické znázornění energetických ploch či řezů těmito plochami. Především lze použít kartézských souřadnic v trojrozměrném prostoru (na osu z nanášíme potenciální energii, na osu y délku vazby A—B a na osu x délku vazby B—C), avšak toto zobrazení je technicky velmi komplikované a hodí se spíše třeba pro pedagogické účely, než pro analýzu průběhu skutečné reakce. Pro tyto účely vyhovuje dvourozměrné znázornění podle obr. 19 a 20. Abychom získali z dat na obr. 20 veličinu E_0, kterou potřebujeme dosadit do rov. (5), musíme u reaktantů a u aktivovaného komplexu znát energii nulové vibrační hladiny; rozdíl úrovní těchto hladin je pak hledaná energie.

Dříve než se stručně zmíníme o termodynamické formulaci problému reakční rychlosti, je třeba říci několik slov o energetických površích založených na Gibbsově energii místo na potenciální energii (tyto dvě veličiny se shodují jen při absolutní nule, při ostatních teplotách se od sebe liší). Omezíme se na konstatování, že jde o složitější otázku, než se zdá; univerzální odpověď na ni lze stěží dát. Obecně je patrně užitečnější pracovat s křivkami potenciální energie; v jistých případech (např. v případě rekombinace radikálů a disociace vzniklých molekul), jsou však energetické plochy založené na volné energii výhodnější.

Lze snadno ukázat, že rychlostní konstantu procesu k můžeme snadno vyjádřit pomocí rovnovážné konstanty $K^{\neq}$, rovnováhy mezi reaktanty a aktivovaným komplexem:

$$k = \frac{KT}{h} K^{\neq} \tag{7}$$

Z chemické termodynamiky jsou známy vztahy mezi rovnovážnou konstantou, Gibbsovou energií, entalpií a entropií procesu, které dovolují dále psát:

$$k = \frac{KT}{h} e^{-\Delta G^{\neq}/RT} \tag{8}$$

$$k = \frac{KT}{h} e^{\Delta S^{\neq}/R} e^{-\Delta H^{\neq}/RT} \tag{9}$$

Ze srovnání rov. (9) s rovnicí Arrheniovou (2) plyne pro vztah mezi $\Delta H^{\neq}$ a E^* výraz

$$E^* = \Delta H^{\neq} + RT \tag{10}$$

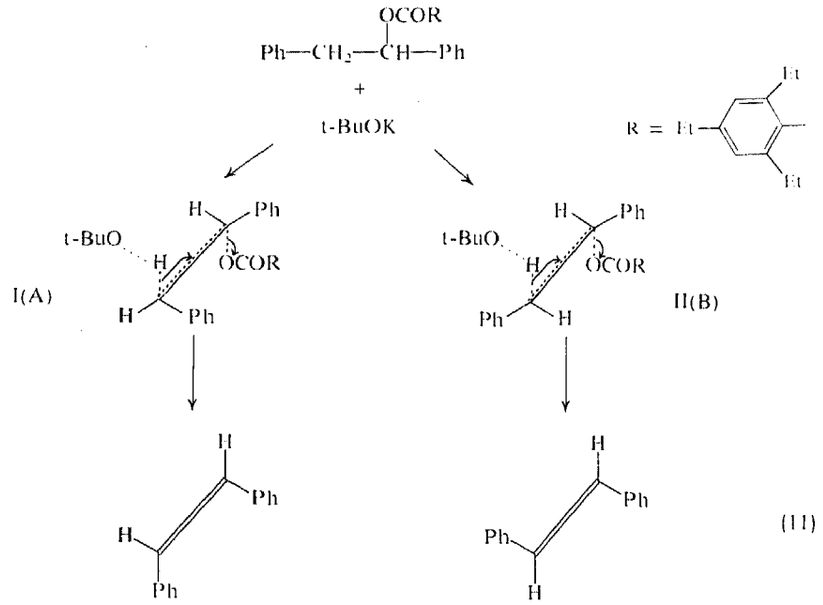
4.2 Curtinův–Hammettův princip

Reakční rychlost jednoduché sloučeniny, která může v základním stavu existovat v různých konformacích, je dána součtem

$$k = \sum_i x_i k_i$$

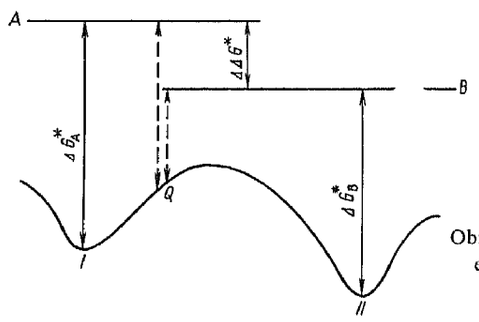
kde k je experimentálně nalezená rychlostní konstanta.
x_i – molární zlomek i-tého konformačního izomeru a
k_i – specifická rychlostní konstanta reakce tohoto izomeru.

Při bazické *trans*-eliminaci 2,4,6-triethylbenzoanu 1,2-difenyl-1-ethanolu vzniká asi 100krát více *trans*-stilbenu než *cis*-stilbenu (11).



(11)

Na prvý pohled by se mohlo zdát, že tento výsledek vyplývá z toho, že konformace II je ve výchozím esteru více zastoupena. Ve skutečnosti však při platnosti teorie tranzitního stavu a za předpokladu, že energetická bariéra mezi jednotlivými konformacemi je podstatně menší než aktivační energie reakce, nezávisí poměr izomerů v produktech na relativním zastoupení konformací v základním stavu a je pouze funkcí aktivačních energií obou tranzitních stavů. Toto je tzv. Curtinův–Hammettův princip a graficky je uvedený příklad ilustrován na obr. 21.



Obr. 21. Diagram změny Gibbsovy energie při vzniku *cis*-stilbenu a *trans*-stilbenu

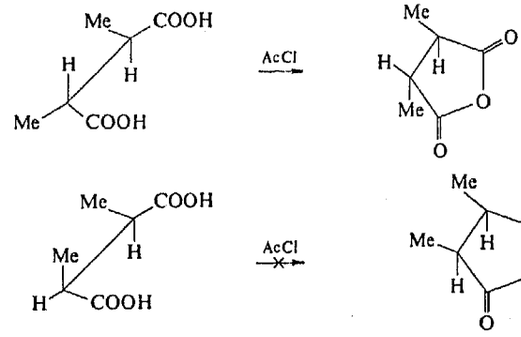
Minima na křivce odpovídají dvěma konformacím, mezi kterými dochází k rychlé ekvilibraci. Vodorovné přímky jsou energetické hladiny tranzitních stavů A a B. Vzhledem k volné otáčivosti se může molekula v libovolném stavu (např. *Q*) otočit do konformace I a reakcí přes tranzitní stav A poskytnout *cis*-stilben nebo přes II

a B *trans*-stilben. Energie je stavová veličina a rozdíl aktivačních energií obou tranzitních stavů je proto pro všechny počáteční stavy *Q* stejný.

Příčinu rozdílného energetického obsahu obou tranzitních stavů je třeba hledat v analogii s rozdílnou stabilitou produktů. Rozdíl v termodynamické stabilitě *cis*-stilbenu a *trans*-stilbenu činí 23,37 kJ mol^{-1} (z hydrogenačních tepel). V *cis*-izomeru jsou na téže straně dvojné vazby dva velké substituenty (fenyly), což vyvolává napětí, interakci dipólů a omezení rotačních či vibračních pohybů v tomto izomeru (entropický faktor). Pro tyto jevy se někdy používá názvu *cis*-efekt (analogie s *ortho*-efektem v aromatické chemii). V tranzitním stavu jsou substituenty již částečně posunuty tím směrem, jak budou vázány v produktu, a také vazby nabývající charakteru vazeb produktu (srov. např. 212). Proto se veškeré faktory, destabilizující *cis*-olefin, v určité míře projeví i destabilizaci příslušného tranzitního stavu.

Poněkud komplikovanější je situace při reakci dvou diastereoizomerů. Jde totiž o reakce dvou rozdílných základních stavů, které nemají stejnou počáteční energii. Chceme-li v tomto případě provést srovnání *cis*-efektu, musíme znát obsah Gibbsovy energie v základních stavech a provést korekci. Poměr rychlostí eliminace *meso*-stilbendibromidu a (+)-stilbendibromidu aniontem $I^{\ominus}$ je asi 100 : 1. Ze studia rovnováhy obou diastereoizomerů bylo možno zjistit rozdíl ΔG obou látek a pro *cis*-efekt byla určena hodnota 17,21 kJ mol^{-1}.

S ovlivněním energie tranzitního stavu *cis*-efektem a platností Curtinova–Hammettova principu se setkáváme v případech, kdy molekula s volnou otáčivostí prochází při reakci rigidním tranzitním stavem. Kromě uvedených příkladů eliminace (rigidnost je způsobena požadavkem antiperiplanárního uspořádání tranzitního stavu) jsou to hlavně reakce vedoucí ke vzniku cyklických látek nebo reakce s cyklickým tranzitním stavem. Tak např. (+)-α,α′-dimethyljantarová kyselina poskytuje působením acetylchloridu hladce anhydrid, kdežto *meso*-forma nereaguje (12).



(12)

4.3 Princip mikroskopické reverzibility

Princip dynamické reverzibility vyžaduje, aby každý mechanismus chemické reakce platil v obojím směru stejně, tj. i pro zpětnou reakci. Nelze tedy předpokládat jeden mechanismus pro přeměnu látky A v B a jiný pro vznik A z B za stejných podmínek.

Systém, který by tento požadavek nesplňoval, nebude splňovat ani druhou větu termodynamickou. Kdyby existovaly dvě nezávislé cesty pro reakci tam a zpět, bylo by v principu možné jednu z nich blokovat a reakce by probíhala bez dosažení bodu rovnováhy.

Z hlediska teorie tranzitního stavu *princip mikroskopické reverzibility* znamená, že energetická bariéra může mít pouze jednu nejnižší hodnotu („průsmyk"), kterou překonává většina reagujících molekul v obou směrech. Může-li reakce probíhat několika takovými „průsmyky", používá zpětná reakce téže cesty.

Tak lze vysvětlit, proč např. katalyzátor nemá vliv na povahu rovnováhy. Je-li rovnováhy mezi A a B dosahováno trojím způsobem (C a D jsou katalyzátory) (13),

$$\mathrm{A} \underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} \mathrm{B}$$

$$\mathrm{A} + \mathrm{C} \underset{k_4}{\overset{k_3}{\rightleftharpoons}} \mathrm{X} \underset{k_6}{\overset{k_5}{\rightleftharpoons}} \mathrm{B} + \mathrm{C} \qquad (13)$$

$$\mathrm{A} + \mathrm{D} \underset{k_8}{\overset{k_7}{\rightleftharpoons}} \mathrm{Y} \underset{k_{10}}{\overset{k_9}{\rightleftharpoons}} \mathrm{B} + \mathrm{D}$$

je rovnovážná konstanta

$$K = \frac{[\mathrm{B}]}{[\mathrm{A}]} = \frac{k_1}{k_2} = \frac{k_3 k_5}{k_4 k_6} = \frac{k_7 k_9}{k_8 k_{10}}$$

Uplatní-li se za jistých podmínek např. přechod A v B podle druhé rovnice (katalyzátor C), musí přechod B v A probíhat opět podle ní. Kdyby tato zpětná přeměna probíhala např. podle prvé rovnice, byla by rovnovážná konstanta určena poměrem $k_3 k_5 / k_2$ a měla by jinou hodnotu. Princip mikroskopické reverzibility tedy zaručuje konstantnost.

S neplatností principu mikroskopické reverzibility se setkáváme u fotochemických reakcí. Molekula, která pohltila světelné kvantum, je totiž převedena do energeticky bohatšího stavu a obvykle se štěpí na části, které při rekombinaci vydávají přebytečnou energii jako energii termickou a chemickou, nikoliv již jako záření. Štěpení a rekombinace tedy neprobíhá stejnou cestou.

4.4 Reakce řízené kineticky a termodynamicky

Pouze při malém počtu organických reakcí můžeme předpokládat vznik jediného produktu. Většinou mají reakční komponenty k dispozici několik cest s rozdílnými výsledky. Uvažujme jednoduchý případ, kdy látka A může poskytnout dva různé produkty – B a C. V diagramu volné energie odpovídá každé z obou cest jiná aktivační energie (obr. 22).

Ze zákonů kinetiky je známo, že v libovolném okamžiku je poměr množství produktů B/C roven poměru rychlostních konstant obou konkurenčních pochodů:

$$\mathrm{B} \xleftarrow{k_\mathrm{B}} \mathrm{A} \xrightarrow{k_\mathrm{C}} \mathrm{C} \qquad \frac{[\mathrm{B}]_t}{[\mathrm{C}]_t} = \frac{k_\mathrm{B}}{k_\mathrm{C}}$$

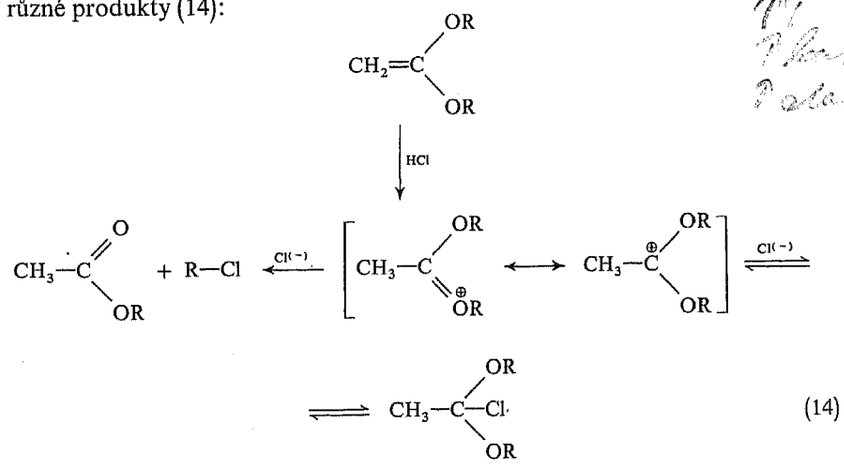
Totéž pochopitelně platí i pro konec reakce (teoreticky v čase $t = \infty$). Rychlostní konstanta každé reakce je úměrná aktivační volné energii, a proto poměr množství produktů je v daném případě rovněž určován poměrem $\Delta G_\mathrm{B}^*/\Delta G_\mathrm{C}^*$. Mluvíme o kineticky řízené reakci.

Poněkud jiná situace nastane, je-li jedna z obou konkurenčních reakcí vratná:

$$\mathrm{B} \underset{k_{-\mathrm{B}}}{\overset{k_\mathrm{B}}{\rightleftharpoons}} \mathrm{A} \xrightarrow{k_\mathrm{C}} \mathrm{C}$$

Primární rozdělení produktů bude opět závislé na poměru $\Delta G_\mathrm{B}^*/\Delta G_\mathrm{C}^*$. Jeden z produktů (B) však reaguje částečně zpětnou reakcí za regenerace výchozí látky (A) a lze proto očekávat zmenšení poměru [B]/[C]. Rychlost zpětné reakce je dána energetickou bariérou $\Delta G_\mathrm{B}^* - \Delta G_\mathrm{B}^\circ$. Výraz ΔG_B představuje míru termodynamické stability produktu B vzhledem k výchozí látce A; ΔG_C je podobně stabilita produktu C. V případě, že $\Delta G_\mathrm{C} \gg \Delta G_\mathrm{B}$, zůstává produkt C prakticky nezměněn (rychlost zpětné reakce C → A je zanedbatelná vzhledem k velké hodnotě $\Delta G_\mathrm{C} + \Delta G_\mathrm{C}^*$) a po dostatečně dlouhé době přejde i produkt B cestou B → A → C na termodynamicky stálejší látku C. Jde o termodynamicky řízenou reakci, kde o poměru produktů rozhoduje poměr rovnovážných konstant.

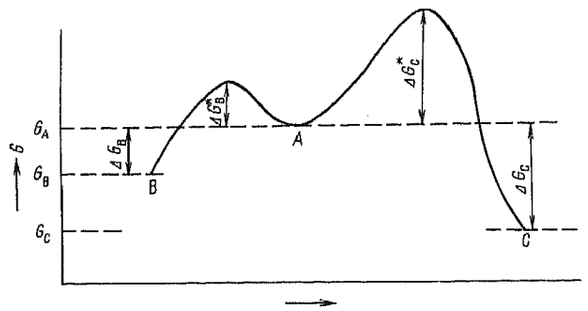
Nyní si vše ukážeme na několika příkladech. Při reakci chlorovodíku s ketendiacetalem vzniká přechodně kation, který může poskytnout s chloridovým aniontem dva různé produkty (14):



(14)

Je-li R methyl nebo ethyl, je ΔG_B tak malé, že produkt kinetického řízení reakce (adukt HCl na ketenacetal) nebyl nikdy zachycen. Je-li však R vinyl, stoupne energetický obsah kationtu (G_A), a tím i hodnota ΔG_B natolik, že je možné po včasném

přerušení reakce izolovat i tento termodynamicky méně stálý produkt. Čas zde má rozhodující úlohu, neboť po dostatečně dlouhé době by i zpomalená zpětná reakce vedla k postupné přeměně aduktu na termodynamicky výhodnější produkty.



Obr. 22. Reakční kordináta kineticky a termodynamicky řízené reakce

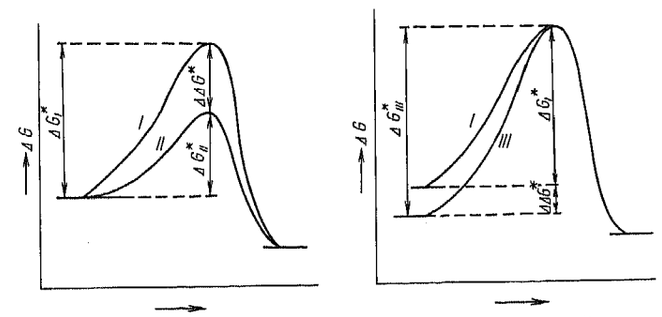
Zásadní vliv na výsledek reakce má teplota. Vyšší teplota obecně urychluje rovnovážný proces a působí tak v neprospěch „kinetického" produktu. Za mírných podmínek vznikají při alkylaci benzenu 1,2-dialkylbenzen a 1,4-dialkylbenzen nebo 1,2,4-trialkylbenzen. Při vyšší teplotě roste v produktu zastoupení 1,3-dialkyl- nebo 1,3,5-trialkylbenzenu, které jsou termodynamicky stálejší. Stejný účinek má prodloužení reakční doby nebo větší množství katalyzátoru. Běžná pravidla orientace na aromatickém jádru se vztahují na kineticky řízený průběh.

4.5 Vliv rozpouštědla na průběh organických reakcí

Reakce organických sloučenin v roztocích se liší od reakcí probíhajících v plynné fázi tím, že reagující molekuly jsou obvykle obklopeny molekulami rozpouštědla. Mezi faktory, které určují charakter použitého rozpouštědla, patří především polarita rozpouštědla. U polárních rozpouštědel je soudržnost kapaliny určována jednak interakcí dipólů molekul, jednak disperzními silami (Londonovými), z nichž druhé jsou dominujícím faktorem u rozpuštědel nepolárních. Souborně jsou všechny tyto síly, působící jen na malou vzdálenost, označovány jako van der Waalsovy síly. Při reakcích v určitém rozpouštědle působí na molekulu reagující sloučeniny stejné síly, jako na vlastní molekuly rozpouštědla. Makroskopickou veličinou určující polaritu rozpouštědla je jeho relativní permitivita. Jednotlivé molekuly a zvláště pak ionty mnohdy vytvářejí pevné spojení s rozpouštědlem; říkáme, že jsou solvatovány. Solvatace mezi ionty a dipóly rozpouštědla může dosáhnout až formy kovalentní vazby. Například při rozpouštění kyselin ve vodě vzniká hydroxoniový ion mimořádně silnou dativní vazbou mezi protonem a molekulou vody. Všechny tyto faktory mají hluboký vliv na chemickou reakci. Vliv rozpouštědla na průběh chemické reakce je dlouho znám a studován. K problému je možno přistupovat z několika hledisek.

Ve fyzikální chemii nás bude především zajímat, jak je rychlost nebo rovnováha reakce ovlivněna relativní permitivitou, viskozitou, kohezními silami apod., pokud jsou tyto veličiny ovlivněny rozpouštědlem. Organická fyzikální chemie bude klást větší důraz na kyselost, vodíkové můstky, strukturní vlivy, elektronegativitu či solvatační schopnosti rozpouštědla. Klasický organický chemik pohlíží zase na rozpouštědlo z hlediska rozpustnosti výchozích látek a produktů, snadnosti izolace produktů apod.

Mechanismus účasti rozpouštědla na průběhu reakce pomáhá objasnit Hughesův a Ingoldův jednoduchý solvatační model substitučních a eliminačních reakcí. Reakce, při nichž je vznik tranzitního stavu provázen vytvořením nebo koncentrací náboje, jsou urychlovány tím více, čím polárnější je reakční partner a okolní prostředí. Zcela opačně je tomu u reakcí, při nichž přechodem částic do tranzitního stavu náboj zaniká, popř. dochází k jeho delokalizaci. Příčinou urychlení nebo zpomalení reakce je rozdílná stabilizace výchozího a tranzitního stavu solvatací. Ukazuje se, že nejdůležitější je solvatace doprovázená rychlým vznikem koordinační vazby. Příkladem může být substituce atomu bromu methylbromidu pyridinem v benzenu, kdy přídavek $HgBr_2$ reakci značně urychlí (zde sice nejde o rozpouštědlo, ale mechanismus je zcela stejný). Dalším účinným způsobem solvatace je tvorba vodíkových můstků, k níž obvykle dochází u hydroxylových rozpouštědel (vody, alkoholů, kyselin, obr. 23).



Obr. 23. Energetické poměry při solvataci molekuly rozpouštědlem
ΔG – změna Gibbsovy energie, ΔG^* – změna solvatační Gibbsovy energie

Křivky *I* v obou diagramech (obr. 23) představují změnu Gibbsovy energie pro reakci v takovém rozpouštědle, které nesolvatuje ani výchozí látky, ani látky v tranzitním stavu. Jestliže změna rozpouštědla způsobí, že je solvatován tranzitní stav, ale nikoliv výchozí látky, znázorňuje průběh reakce křivka *II*. Aktivační Gibbsova energie je menší o hodnotu $\Delta\Delta G^*$ – solvatační Gibbsova energie. Důsledkem je zvýšení reakční rychlosti. Jestliže rozpouštědlo solvatuje pouze výchozí látky, získá se křivka *III*. Celková aktivační Gibbsova energie je tentokrát o hodnotu $\Delta\Delta G^*$ větší a rychlost reakce se zmenšuje. Solvatace produktů může mít vliv na celkovou Gibbsovu energii, reakční rychlost tím však ovlivněna není.

Uvedené příklady jsou ovšem pouze mezní, obvykle bývají solvatovány jak výchozí látky, tak látky v tranzitním stavu a je třeba přihlížet k rozdílu obou solvatačních Gibbsových energií.

Solvatace vede k růstu uspořádanosti oblasti kolem částice, a tím ke snižování její entropie. Pohyblivost reagujících částic i molekul rozpouštědla je omezena. Nepolární rozpouštědlo samo o sobě má nižší stupeň uspořádanosti a dojde-li v něm ke vzniku polárního tranzitního stavu (z nepolárních výchozích látek), orientace molekul rozpouštědla nabude větší pravidelnosti, což se termodynamicky projeví významným poklesem aktivační entropie. Účinek vysoké negativní aktivační entropie odpovídá účinku vysoké aktivační energie, tj. dojde ke zpomalení reakce. Aktivační Gibbsova energie pro reakci v roztoku (ΔG^*) je dána součtem výparné molární Gibbsovy energie látky RX (ΔG_v), aktivační Gibbsovy energie reakce v plynné fázi (ΔG_g^*) a solvatační Gibbsovy energie aktivovaného komplexu (ΔG_s^*) (15):

$$\Delta G^* = \Delta G_v + \Delta G_g^* + \Delta G_s^* \tag{15}$$

Při přechodu od jednoho rozpouštědla k druhému je tento krok doprovázen změnou aktivační Gibbsovy energie (16):

$$\Delta\Delta G^* = \Delta\Delta G_s^* + \Delta\Delta G_v \tag{16}$$

Solvatační Gibbsova energie je veličina, která závisí na mnoha faktorech.

Mnoho poznatků o vlivu rozpouštědla zůstává dosud v oblasti ryze empirických zkušeností.

4.5.1 Empirické vztahy zahrnující polaritu rozpouštědla

Korelační rovnice, zahrnující vliv rozpouštědla, jsou obvykle založeny na interpretaci lineárních vztahů Gibbsovy energie. Levá strana obsahuje logaritmus poměru rychlostních nebo rovnovážných konstant reakce v nějakém rozpouštědle a rozpouštědle referentním, na pravé straně je rozdíl Gibbsových energií nebo aktivačních energií reakce v obou těchto rozpouštědlech. Řada rovnic (Brønstedova, Hammettova, Taftova apod.) byla odvozena pouze se zřetelem na strukturní změny substrátu a vliv rozpouštědla je v nich vyjádřen jen nepřímo. Konstanty, kterými tyto rovnice charakterizují reakce nebo jednotlivé látky, se od sebe liší podle prostředí. Z této skupiny si zde všimneme pouze rovnice Hammettovy.

4.5.1.1 Hammettova rovnice a vliv rozpouštědla

V Hammettově rovnici (17)

$$\log k = \log k_0 + \sigma\varrho \tag{17}$$

je σ – konstanta, jejíž hodnota závisí na substituentu, a
ϱ – reakční konstanta určená druhem reakce, prostředím a teplotou.

Hammett sám předpokládá pro konstantu ϱ vztah (18)

$$\varrho = \frac{B_1}{(\varepsilon_r + B_2) RTd^2} \tag{18}$$

kde B_1 je konstanta závislá pouze na elektrostatických interakcích mezi reagujícím benzenovým derivátem a prostředím, B_2 udává citlivost reakce ke změně hustoty náboje u reakčního centra, d – vzdálenost substituentu od reakčního centra. Protože v rovnici je zahrnuta i relativní permitivita ε_r, vyjadřuje uvedený vztah i souvislost mezi konstantou ϱ a rozpouštědlem. Hine zjistil, že ϱ obvykle roste s klesající solvatační

schopností rozpouštědla a se zmenšující se hodnotou relativní permitivity. S poklesem relativní permitivity se zvětšují elektrostatické interakce mezi substituenty a reakčním centrem. Povaha rovnovážného nebo rychlostního pochodu může být v různých rozpouštědlech různá se zřetelem k rozdílu v chemické povaze aktivního centra solvatovaného různými rozpouštědly. Karboxylový anion solvatovaný vodou se od aniontu solvatovaného ethanolem liší velmi značně.

5 Substituční reakce

Pravděpodobně nejdůležitějším typem reakcí jsou v organické chemii reakce substituční, při nichž jsou nahrazovány atomy nebo skupiny atomů jinými atomy nebo jejich skupinami. Mechanismus těchto reakcí může být různý podle toho, předchází-li vzniku nové vazby disociace v ionty nebo radikály, nebo probíhá-li reakce tak, že na jedné straně vazby zaniká a současně na druhé straně vzniká vazba nová.

V případě, že štěpení vazby probíhá heterolyticky, rozlišujeme podle povahy atakující částice v alifatické a alicyklické řadě *substituci nukleofilní* (S_N), která je pro tento druh sloučenin typická, a *substituci elektrofilní* (S_E):

$$Y| + R|\cdot\cdot X \rightarrow Y—R + X| \qquad (S_N)$$

$$Y + R\cdot\cdot|X \rightarrow Y—R + X \qquad (S_E)$$

Známe však i řadu reakcí, které probíhají *homolyticky-radikálově* (S_H):

$$Y\cdot + R\cdot|\cdot X \rightarrow Y—R + X\cdot \qquad (S_H)$$

V případě nukleofilní substituce se ve vznikající nové sloučenině vytvořila vazba z elektronů, které patřily nukleofilnímu činidlu. Správně by se měla tato reakce nazývat substituce nukleofilním činidlem, pro stručnost ji však označujeme jako nukleofilní substituci. Pro elektrofilní substituci je naopak typické, že elektronový pár přináší do nově vznikající vazby molekula, na níž jsme provedli substituci.

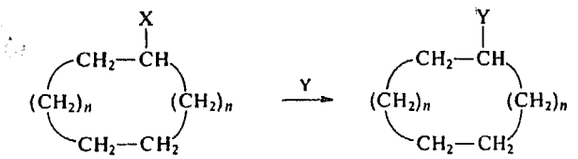
Než se budeme zabývat jednotlivými typy substitučních reakcí, musíme si při výkladu reakčního mechanismu ujasnit, která z dvojice reagujících molekul je činidlem a která substrátem, na němž reakci uskutečňujeme. Stalo se zvykem považovat za činidlo jednodušší částici, která dává podobné reakce s řadou organických sloučenin. Za předpokladu, že není pochybnost o tom, která z reagujících látek je činidlem a která substrátem, třídíme reakce do skupin podle povahy činidla.

Rozdělení substitučních reakcí na nukleofilní, elektrofilní a radikálové nám podává pouze obraz o počátečním a konečném stavu reakce. Celková změna soustavy však není určována těmito mezními stavy, nýbrž velmi těsně souvisí s mechanismem reakce. Třídíme proto reakce dále podle počtu částic (iontů nebo radikálů), jejichž interakce vede k chemické přeměně, což vystihuje molekularita reakce. Molekularita reakce se vždy vztahuje na reakční stupeň, který určuje rychlost celé reakce a odpovídá počtu molekul, u nichž dochází ke změně kovalentní vazby.

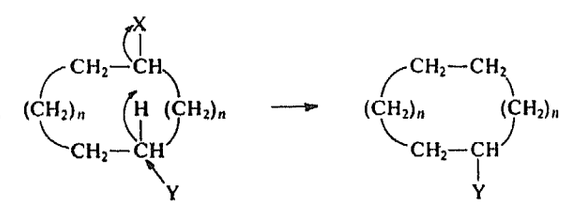
Substituční reakce mohou probíhat dvojím mechanismem. Při monomolekulárním mechanismu (S_N1, S_E1, S_H1) sloučenina nejprve disociuje v ionty nebo radikály

a rychlost jejich vzniku určuje zároveň rychlost celé reakce. Pokud reagují ionty přímo s molekulou rozpouštědla, hovoříme zpravidla o solvolytické substituční reakci. U bimolekulárních substitučních reakcí (S_N2, S_E2, S_H2) vzniká nová vazba současně se vznikem vazby původní.

Při substitučních a eliminačních reakcích se obvykle substituuje atom nesoucí reagující substituent nebo se eliminují skupiny ze sousedních atomů. V poslední době se v literatuře setkáváme (zejména u derivátů cykloalkanů s osmičlenným až jedenáctičlenným kruhem) s popisem neobvyklého průběhu reakce, který se vymyká klasickému pojetí reakčních mechanismů. Jde o typ reakcí, při kterých nereaguje uhlík nesoucí substituent, nýbrž uhlík ležící na druhé straně kruhu, na kterém pak nastává substituce. Reakce je provázena 1,*n*-posunem hydridového iontu. Tyto reakce se nazývají transanulární.



substituce klasicky



substituce neklasicky

5.1 Nukleofilní substituční reakce na nasycených systémech

Mechanismus alifatické a alicyklické nukleofilní substituce je velmi dobře prostudován. Jak jsme již naznačili v úvodu, je tato obsáhlá, preparativně důležitá skupina reakcí charakterizována tím, že nukleofilní činidlo substituuje atom nebo skupinu atomů vázanou na nasyceném uhlíkovém atomu. Již označení těchto reakcí ukazuje, že budou probíhat nejsnáze tam, kde bude určité zředění elektronů, vyjádřené částečným nebo celistvým nábojem. Nukleofilní činidla mají k dispozici alespoň jeden volný elektronový pár, ať již nesou náboj, nebo jsou elektricky neutrální. V mnoha případech má činidlo povahu aniontu. Tak je tomu při většině alkylačních reakcí, tj. reakcí alkylhalogenidů nebo esterů minerálních kyselin s alkoholy, s alkalickými hydroxidy, alkoholáty, merkaptidy, solemi karboxylových kyselin, alkalic-

kými solemi sloučenin s aktivovanou methylenovou skupinou (acetoctanem ethylnatým, malonanem ethylnatým, kyanoctanem ethylnatým) (1):

$$\begin{aligned}
Y^{\ominus} + R{-}Hal &\rightarrow Y{-}R + Hal^{\ominus} \\
HO^{\ominus} + R{-}Hal &\rightarrow HO{-}R + Hal^{\ominus} \\
RO^{\ominus} + R{-}Hal &\rightarrow RO{-}R + Hal^{\ominus} \\
MeCOCHCOOEt + Me{-}I &\rightarrow MeCOCHCOOEt + NaI \\
\quad\;\; | \qquad\qquad\quad &\qquad\quad\;\; | \\
\quad Na \qquad\qquad\quad &\qquad\quad Me \\
CH{\equiv}C^{\ominus}Na^{\oplus} + Et{-}I &\rightarrow CH{\equiv}CEt + NaI \\
PhO^{\ominus} + MeOSO_2OMe &\rightarrow PhOMe + MeOSO_2O^{\ominus}
\end{aligned} \qquad (1)$$

U solvolytických reakcí je nukleofilním činidlem zpravidla elektricky neutrální molekula rozpouštědla, obsahujícího atom s volným elektronovým párem. Je-li nukleofilním činidlem amoniak, hovoříme o amonolýze, při reakci s alkoholem o alkoholýze (konkrétně methanolýze, ethanolýze apod.), s vodou o hydrolýze, s kyselinami o acidolýze (formolýze, acetolýze apod.) (2):

$$\begin{aligned}
R{-}X + NH_3 &\rightarrow RNH_2 + H^{\oplus} + X^{\ominus} \\
R{-}X + EtOH &\rightarrow R{-}OEt + H^{\oplus} + X^{\ominus} \\
R{-}X + H_2O &\rightarrow R{-}OH + H^{\oplus} + X^{\ominus} \\
R{-}X + MeCOOH &\rightarrow ROCOMe + H^{\oplus} + X^{\ominus}
\end{aligned} \qquad (2)$$

(X = halogen, $-OSO_2OR'$, $-OSO_2R'$ apod.)

Preparativně významným příkladem nukleofilní substituční reakce, při níž obě reagující molekuly jsou elektricky neutrální, je alkylace terciárních aminů a dialkylsulfidů, vedoucí k tetraalkylamoniovým a trialkylsulfoniovým solím.

$$\begin{aligned}
MeI + NEt_3 &\rightarrow \overset{\oplus}{N}MeEt_3 + I^{\ominus} \\
EtBr + Me_2S &\rightarrow \overset{\oplus}{S}Me_2Et + Br^{\ominus}
\end{aligned}$$

Ve všech uvedených příkladech reagovalo nukleofilní činidlo s elektricky neutrální molekulou. Známe však i případy, kdy má substrát povahu kationtu. Patří sem především tepelný rozklad kvartérních amoniových solí a některých kvartérních hydroxidů, v nichž nejsou splněny podmínky pro eliminaci.

$$Br^{\ominus} + Me_4N^{\oplus} \rightarrow MeBr + Me_3N$$

5.1.1 Monomolekulární a bimolekulární mechanismus

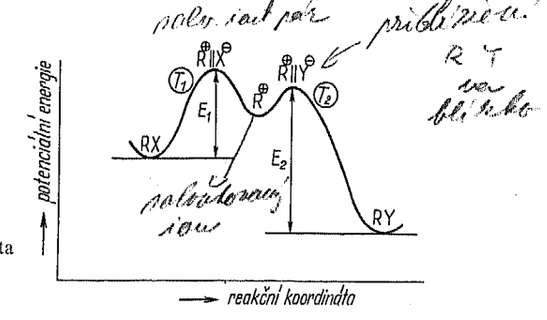
Nukleofilní substituční reakce jako heterolytické reakce v roztoku mohou probíhat dvojím reakčním mechanismem. Mechanismus monomolekulární S_N1 se skládá ze dvou stupňů. Reakce je zahájena pomalou heterolýzou vazby sloučeniny R—X a na ni navazuje rychlá reakce vzniklého karbokationtu s jinou nukleofilní částicí (3):

$$\begin{aligned}
R{-}X &\xrightarrow{\text{pomalu}} R^{\oplus} + X^{\ominus} \qquad S_N1 \\
R^{\oplus} + Y^{\ominus} &\xrightarrow[\text{rychle}]{} R{-}Y
\end{aligned} \qquad (3)$$

Heterolýza vazby na dva ionty není u organických sloučenin případem zrovna běžným a uplatňuje se pouze tam, kde ji usnadňují příznivé polární a sterické konstituční vlivy, a ve vhodně polárním rozpouštědle. Polární prostředí silně solvatuje vznikající ionty a snižuje tak energii potřebnou k heterolýze vazby R—X. Dříve, než může dojít k přesunu elektronů, musí se vazba R—X prodloužit. Ionizace tedy prochází stavem s maximální energií a výsledkem je vznik tzv. solvatovaného iontového páru, podobajícího se jistým způsobem tranzitnímu stavu bimolekulárních substitučních reakcí. Celý pochod vystihuje schéma (4):

$$\begin{aligned}
R{-}X \;\rightleftarrows\; & {}^{\delta+}R\cdot\cdot\,\|\,\cdot\cdot X^{\delta-} \;\rightleftarrows\; R^{\oplus}\|X^{\ominus} \;\rightleftarrows\; R^{\oplus}\,\|\,X^{\ominus} \\
& \text{solvatovaný} \quad \text{volné solvatované} \\
& \text{iontový pár} \quad \text{ionty}
\end{aligned} \qquad (4)$$

Z toho vyplývá, že výchozí molekula i solvatované ionty jsou od solvatovaného iontového páru odděleny určitým energickým valem, takže existuje nejen aktivační energie ionizace, ale též určitá aktivační energie rekombinace iontů. Znázorníme-li chemickou přeměnu probíhající mechanismem S_N1 energetickým diagramem, v němž na ose y je vynesena změna potenciální energie systému a na ose x meziatomové vzdálenosti reagujících částic, dostaneme křivku uvedenou na obr. 24.



Obr. 24. Reakční koordináta monomolekulární reakce

Pro disociaci v ionty je třeba určité aktivační energie E^*, dané rozdílem energií molekuly RX před reakcí a v okamžiku, kdy dojde k štěpení na ionty. Tato disociace probíhá přes energetické maximum (tranzitní stav). Oba ionty tvoří iontový pár

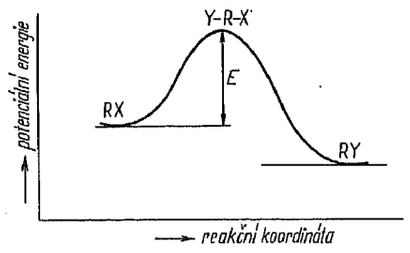
$R^{\oplus} \| X^{\ominus}$ a teprve molekulami rozpouštědla dojde k jejich oddálení a vytvoří se karbokation $R^{\oplus}$, rovněž solvatovaný, s relativně minimální potenciální energií. Druhý tranzitní stav, T_2, odpovídá přiblížení iontů $R^{\oplus}$ a $Y^{\ominus}$ na dostatečně malou vzdálenost. Aktivační energie je dána rozdílem základního a tranzitního stavu. Změnu aktivační entropie ΔS^{+} a aktivační entalpie ΔH^{+} vystihuje Eyringova rovnice (5):

$$\ln k = \ln \frac{KT}{h} + \frac{\Delta S^{+}}{R} - \frac{\Delta H^{+}}{RT}, \qquad (5)$$

kde k je rychlostní konstanta,
K – Boltzmanova konstanta,
T – absolutní teplota a
h – Planckova konstanta.

Reakce bude probíhat tím rychleji, čím nižší bude aktivační energie a čím větší bude entropie reakce. Změna aktivační entropie ΔS^{*} je u monomolekulárních reakcí na rozdíl od reakcí S_N2 malá.

Při mechanismu bimolekulárním (S_N2) probíhá reakce v jednom stupni – nová vazba vzniká současně se zánikem vazby staré. Reakce je zahájena srážkou, při níž se blíží atakující částice z opačné strany k částici eliminované. Průběh reakce můžeme znázornit opět energetickým diagramem (obr. 25).



Obr. 25. Reakční koordináta bimolekulární reakce

Když se částice Y přibližuje k molekule R—X, vzrůstá potenciální energie systému a zvětšují se odpudivé síly. V tranzitním stavu reakce dostane se částice Y do těsné blízkosti reagujícího uhlíku a dojde k interakci s jeho vazebnými elektrony. Důsledkem této interakce je zeslabení vazby R—X a vznik nové vazby R—Y. Částice X se začné oddalovat. Rozdíl energie mezi počátečním stavem molekuly RX a jejím tranzitním stavem odpovídá aktivační energii E^{*}. Změna aktivační entropie ΔS^{+} nabývá při reakcích S_N2 značných hodnot. Zvlášť velké negativní hodnoty (okolo -168 J mol^{-1} svědčí o velké organizovanosti tranzitního stavu (6):

$$Y| + R\!-\!X \rightarrow Y\!-\!R + X| \qquad S_N2 \qquad (6)$$

5.1.2 Kinetika substitučních reakcí

Monomolekulární substituční reakce vykazují obvykle kinetiku reakce prvého řádu, při čemž celková reakční rychlost v se rovná rychlosti heterolýzy.

$$v = k_1[RX]$$

Tento vztah velmi dobře splňují reakce probíhající při velkém nadbytku rozpouštědla. Rozdíly mohou vzniknout tehdy, když je rychlost zpětné reakce karbokationtu s původním aniontem $X^{\ominus}$ stejná nebo větší než rychlost, jakou reaguje částice Y s karbokationtem. V takovém případě je průběh reakce S_N1 složitější a může nabýt kinetického charakteru reakce druhého řádu.

Označíme-li poměr reakčních rychlostí zpětné reakce karbokationtu s původním substituentem $X^{\ominus}$ a reakce téhož karbokationtu s částicí $Y^{\ominus}$ konstantou α, nabývá kinetická rovnice tvaru

$$v = k[RX]\left[1 + \alpha\frac{X}{Y}\right]^{-1}$$

a platí pro případ, kdy rychlost reakce probíhající v opačném směru než heterolýza je srovnatelná s rychlostí reakce karbokationtu s částicí Y. Je-li reakce karbokationtu s původním partnerem mnohem rychlejší než jeho reakce s částicí $Y^{\ominus}$ (to odpovídá velké hodnotě α), nabude rovnice tvaru

$$v = \frac{k'[RX][Y]}{[X]}$$

Udržujeme-li X na konstantní koncentraci, tj. je-li v konstantním přebytku, dostaneme speciální případ reakce druhého řádu:

$$v = k_2[RX][Y]$$

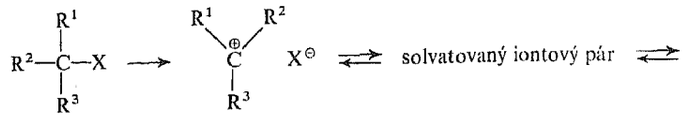
Reakcí druhého řádu je bimolekulární substituční reakce za předpokladu, že obě reagující složky mají malou a srovnatelnou koncentraci.

U bimolekulárních reakcí, při nichž je nukleofilní činidlo v takovém přebytku, že se jeho koncentrace během reakce prakticky nemění, vyhovují kinetická data rovnice pro reakci prvého řádu:

$$v = k_1[RX]$$

5.1.3 Sterický průběh monomolekulárních reakcí

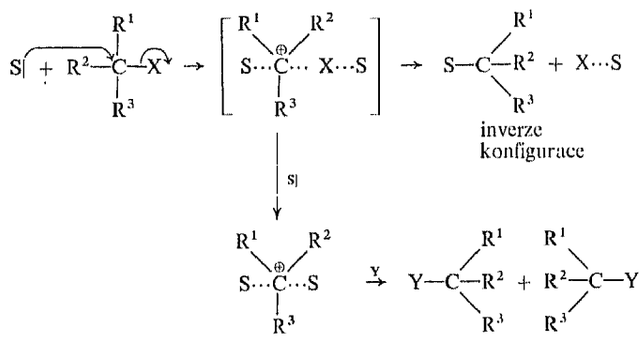
Ze sterického hlediska je důležité, že se při reakci S_N1 uplatňují karbokationty, o nichž je známo, že představují útvary rovinné. Výsledkem substituční reakce na opticky aktivní sloučenině s asymetrickým uhlíkem, které se přímo účastní reakce, je v idealizovaném případě vznik racemátu, neboť nukleofilní částice může se stejnou pravděpodobností přistoupit k tomuto iontu z obou stran (7):



(7)

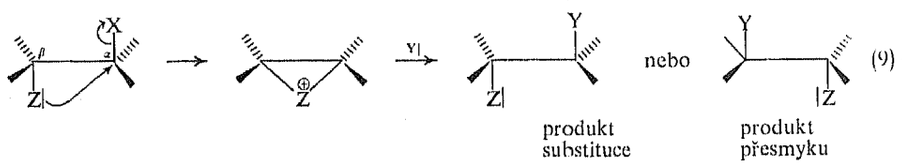
2. olefin + $H^{\oplus}$
3. produkt přesmyku

Vedle převažující racemizace dochází i k částečné inverzi konfigurace. Jak již bylo zdůrazněno, podporuje polární rozpouštědlo ionizaci vazby C—X a solvatuje oba vzniklé ionty, $R^{\oplus}$ i $X^{\ominus}$. Dojde-li k oddisociování substituentu X dříve, než se uplatní solvatace s další molekulou rozpouštědla, získáme produkt obrácené konfigurace. V opačném případě je produktem substituce racemát (8).



(8)

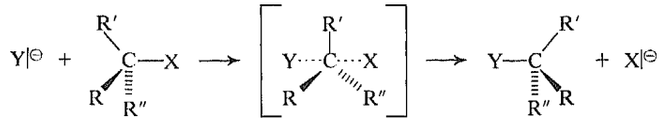
Zvláštní případ může nastat tehdy, když na atomu sousedícím s atomem uhlíku, na němž nastává substituce, jsou atomy schopné přejmout úlohu nukleofilní částice. Pokud mohou zaujmout anti-periplanární uspořádání, projeví se to jednak usnadněním ionizace, a tedy zvětšením reakční rychlosti celé reakce, jednak tím, že karbokation nemůže zaujmout planární uspořádání, takže substituce proběhne za zachování konfigurace. Uvedenému reakčnímu průběhu se podobá mechanismus řady nukleofilních přesmyků, kde částice Z migruje s dvojicí valenčních elektronů na sousední uhlíkový atom (9):



(9)

5.1.4 Sterický průběh bimolekulárních reakcí

U bimolekulárních substitučních reakcí vzniká nová vazba souběžně se zánikem vazby původní. Reakce S_N2 jsou zahájeny srážkou, při níž se blíží nukleofilní částice z opačné strany k částici eliminované, neboť v tomto případě je odpudivost obou částic nejmenší. Dojde tak k překlopení zbývajících tří vazeb, které je přirovnatelné k převrácení deštníku ve větru. V okamžiku reakce, v potranzitním stavu, leží vazby, které se přímo neúčastní reakce, v jedné rovině. Ze stereochemického hlediska jsou všechny reakce S_N2 provázeny změnou konfigurace na reagujícím centru – tzv. Waldenovým zvratem (10):



(10)

Konfigurační změnu objevil roku 1893 P. Walden, název zavedl později E. Fischer. Nutno upozornit, že při reakcích probíhajících mechanismem S_N2 se získá z opticky čisté sloučeniny optický antipod opačné konfigurace. Ačkoliv mnohé z těchto reakcí jsou provázeny změnou znaménka otáčivosti, nutno zdůraznit, že to není kritériem pro posouzení, zda při reakci nastala změna v konfiguraci. Musíme znát konfigurační souvislost obou sloučenin před substitucí a po substituci, abychom mohli rozhodnout, zda došlo k Waldenovu zvratu, či nikoliv.

5.1.5 Substituční reakce u cyklických sloučenin

Reaktivita cyklických sloučenin je ovlivňována velikostí kruhu a jeho konformací a těsně souvisí s vnitřním pnutím těchto sloučenin. Vnitřní pnutí, které Brown nazval pnutí *I* (*I*-strain) zahrnuje distorzi vazebných úhlů (Bayerovo pnutí) a nevazebné torzní pnutí (Pitzerovo pnutí). Při celkovém posuzování reaktivity cyklických sloučenin je velmi účelné klasifikovat reakce podle změny tzv. koordinačního čísla, čímž se rozumí změna počtu atomů vázaných k danému atomu. Při reakci provázené změnou koordinačního čísla se pnutí zmenší nebo zvětší, což ovlivňuje snadnost substituce. Změna koordinačního čísla ze 4 na 3 ($sp^3 \rightarrow sp^2$) vyhovuje substitučním reakcím monomolekulárním (S_N1 a S_H1), změna z 4 na 5 odpovídá tranzitnímu stavu reakcí bimolekulárních (S_N2, S_H2)[1]).

[1]) Uvedené změny v koordinačním čísle se pochopitelně vztahují na atom uhlíku, na němž substituce probíhá.

Velmi rozdílné sterické poměry jednotlivých kruhů se nutně projevují v rozdílné reaktivitě jejich derivátů. Protože působení polárních efektů na reaktivitu je v homologické řadě cykloalkylderivátů, lišících se pouze velikostí kruhu, v podstatě konstantní, jsou rozdíly v reaktivitě těchto cykloalkylderivátů způsobeny pouze sterickými faktory.

U malých tříčlenných a čtyřčlenných kruhů jsou cykloalkylhalogenidy a estery cykloalkanolů se sulfonovými kyselinami velmi inertní ke všem substitučním reakcím. Změna koordinačního čísla z 4 na 3 při reakcích S_N1 a ze 4 na 5 při reakcích S_N2 je provázena vzrůstem vnitřního pnutí, plynoucím hlavně z distorze valenčních úhlů.

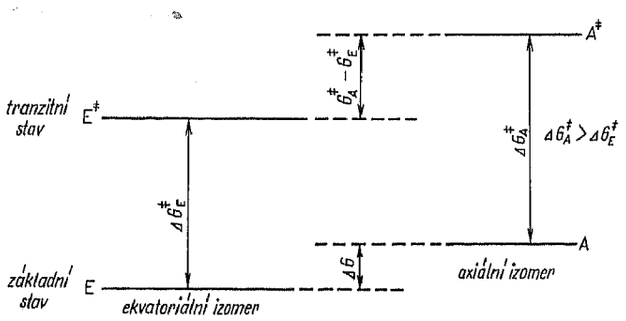
Reaktivita cykloalkylbromidů s jodidovými ionty v acetonu při 70 °C — *Tabulka 20*

Alkyl	$k.10^{-7}$ (l mol^{-1} s^{-1})	Alkyl	$k.10^{-7}$ (l mol^{-1} s^{-1})
cyklopropyl	0,01	cyklohexyl	1,29
cyklobutyl	0,98	cykloheptyl	127
cyklopentyl	208		

U derivátů cyklopentanu je distorze valenčních úhlů nepatrná, a proto ovlivňují vnitřní pnutí hlavně nevazebné interakce. Změna koordinačního čísla z 4 na 3 i ze 4 na 5 je provázena zmenšením těchto interakcí, čímž se reaktivita zvyšuje. Podobné závěry platí i pro reakce S_N1 u sloučenin se středními kruhy. Substituční reakce na šestičlenném kruhu a zhruba též na velkých kruzích probíhají naopak pomaleji, neboť změna koordinačního čísla je provázena vzrůstem vnitřního pnutí. V klidovém stavu zaujímají tyto sloučeniny konformace téměř bez sterického pnutí. Planarizace na reagujícím uhlíku je nevýhodná, protože ruší energeticky optimální uspořádání (tab. 20).

Reaktivita skupin v axiálních a ekvatoriálních polohách na cyklohexanovém kruhu

Zjištění rozdílu mezi reaktivitou axiální a ekvatoriální skupiny umožnilo studovat reakce s izomery, u nichž je zaručena stabilní konformace jednotlivých substituentů. Nejlépe se k tomu hodí cyklohexanové deriváty substituované terc.butylovou skupinou, o níž se předpokládá, že zaujímá vždy ekvatoriální polohu. K podobným studiím jsou někdy vhodné i steroidní deriváty, v nichž polycyklická rigidní struktura zabra-

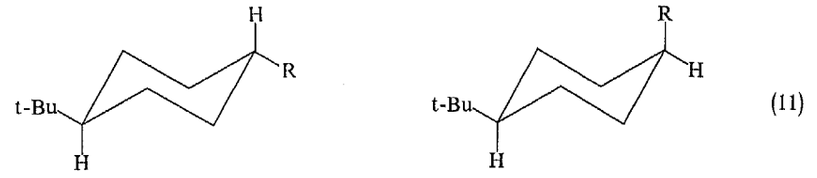


Obr. 26. Energetický rozdíl tranzitního a základního stavu při reakci ekvatoriálního a axiálního izomeru

ňuje izomeraci mezi konformačními izomery. Poněvadž jde o složité sloučeniny, dochází zde často k ovlivnění reaktivity určitého substituentu působením jiných substituentů, umístěných třeba ve vzdálené části základního skeletu. Obecně můžeme konstatovat, že ekvatoriální substituenty jsou snáze atakovány činidly a v reakcích, které probíhají přímo na nich, reagují rychleji (obr. 26).

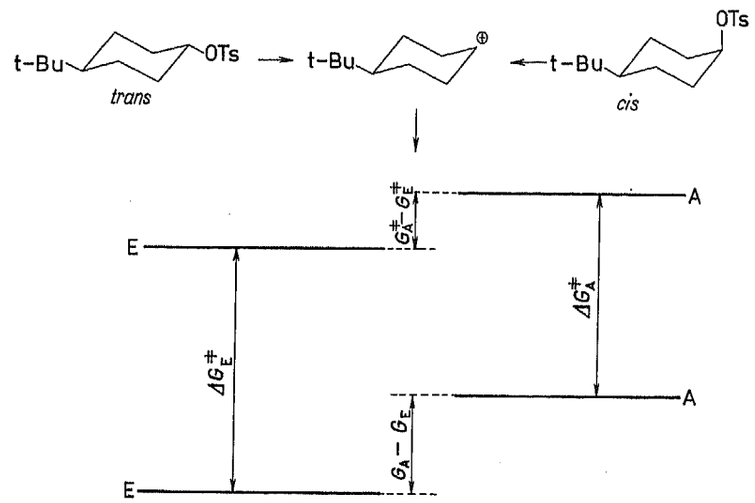
Sterické nároky tranzitního stavu reakce jsou větší než stavu základního. ΔG je rozdíl v Gibbsových energiích mezi axiálním a ekvatoriálním substituentem. $G_A^‡ - G_E^‡$ je rozdíl aktivačních Gibbsových energií příslušných tranzitních stavů.

Poněvadž $\Delta G_A^‡ = \Delta G_E^‡ + (G_A^‡ - G_E^‡) - \Delta G$ a $(G_A^‡ - G_E^‡) > G$, musí být $\Delta G_A^‡ > \Delta G_E^‡$; proto axiální izomer reaguje pomaleji. Příkladem může být větší rychlost zmýdelnění esterů cyklohexanolu a cyklohexankarboxylových kyselin s reagujícím substituentem v ekvatoriální poloze (11).



(11)

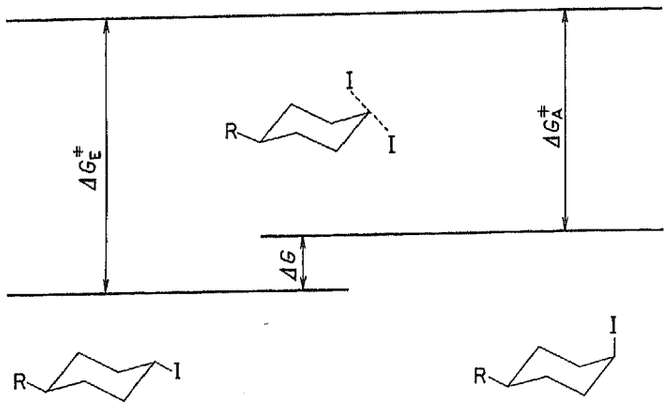
Může však nastat i opačný případ, kdy je ΔG větší než $\Delta G_A^‡ - \Delta G_E^‡$, takže $\Delta G_E^‡$ je větší než $\Delta G_A^‡$. Jinými slovy, substituent v méně výhodné poloze reaguje rychleji (anglosaská literatura používá pro tento případ výrazu "steric assistence"). Příkla-



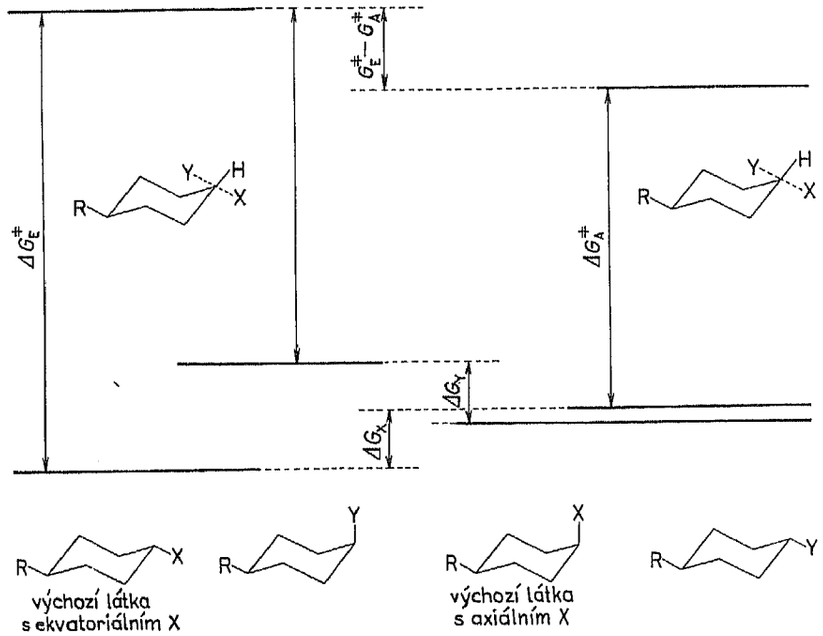
Obr. 27. Energetický diagram solvolýzy *cis*-4-terc.butylcyklohexyltosylátu a *trans*-4-terc.butylcyklohexyltosylátu

dem je např. solvolýza *cis*- a *trans*-4-terc.butylcyklohexyltosylátů. Reakce probíhá u obou izomerů přes stejný karbokation a rychleji reaguje méně stálý *cis*-izomer (obr. 27).

Reakce S_N1 nekladou žádné vyhraněné nároky na orientaci přerušované vazby, a proto rozdíl mezi reaktivitou axiálního a ekvatoriálního izomeru není veliký.



Obr. 28. Energetický diagram reakce 4-terc.butylcyklohexyljodidu s jodidovým iontem



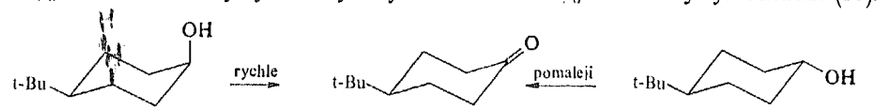
Obr. 29. Energetický diagram nesymetrické substituce S_N2 (Y > X)

U reakce S_N2 je situace poněkud složitější než u solvolýzy probíhající mechanismem S_N1. Zjednoduší se v případě, že je substituce symetrická (např. substituce jodu radioaktivním jodem). Rozdíl v aktivačních Gibbsových energiích $\Delta G_E^{\ddagger} - \Delta G_A^{\ddagger}$ mezi ekvatoriálním a axiálním jodem je dán přímo rozdílem Gibbsových energií ekvatoriálního a axiálního základního stavu (ΔG) (obr. 28).

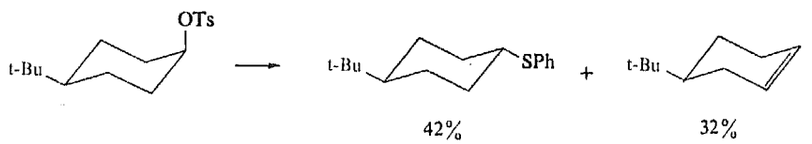
Jiná je situace tehdy, když jsou obě skupiny nestejné. Podle sterické náročnosti vstupující a odstupující skupiny bude energie tranzitního stavu vyšší nebo nižší. Pokud bude Y větší než X, pak energie tranzitního stavu náhrady ekvatoriální skupiny X bude vyšší než u skupiny axiální. V opačném případě bude energie tranzitního stavu náhrady axiální skupiny Y vyšší než ekvatoriální skupiny Y (obr. 29).

Při substituci skupiny vázané na cyklohexanový kruh axiální vazbou dostává se původní substituent v tranzitním stavu reakce S_N2 do interakce s axiálními vodíky v polohách 3 a 5. V případě ekvatoriálního substituentu se uplatňují tyto interakce u vstupující částice a původní substituent je ovlivněn interakcemi s atomy vodíku na atomech uhlíku C_2, C_4 a C_6.

Proto při reakcích, při nichž dochází k odštěpení substituentu, reaguje rychleji axiální izomer. Rychlejší oxidaci axiálních hydroxyskupin kysličníkem chromovým lze vysvětlit též vymizením 1,3-interakcí (12). Axiální *p*-toluensulfonyloxyskupina v *cis*-*p*-toluensulfonátu 4-terc.butyl-1-cyklohexanolu se substituuje thiofenolátovým iontem 19krát rychleji než ekvatoriální skupina *trans*-izomeru. Substituce axiální skupiny je provázena značnou eliminací, takže v reakční směsi z *cis*-izomeru je vedle 42 % *trans*-4-terc.butylcyklohexylfenylthioetheru i 32 % 4-terc.butylcyklohexenu (13).



(12)



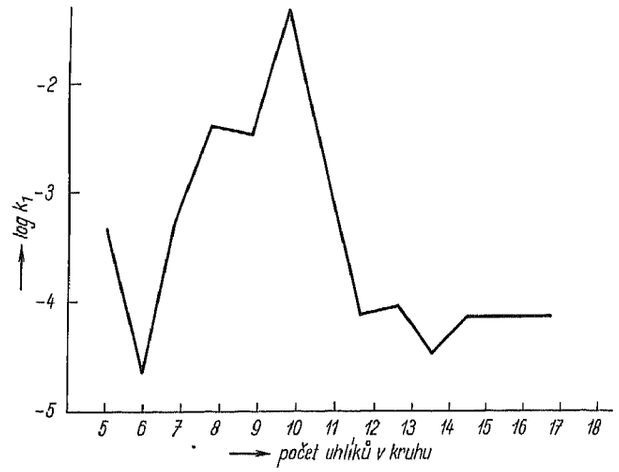
(13)

Reakce S_N1 a S_N2 u středních kruhů

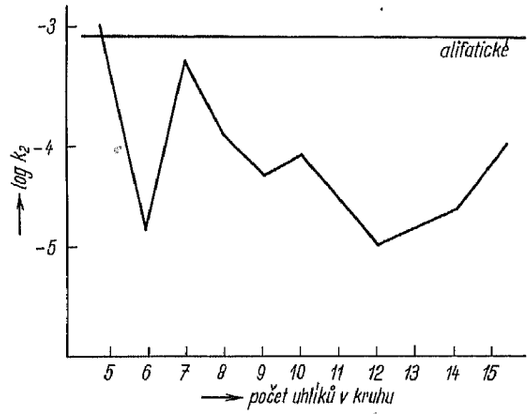
Bylo zjištěno, že rychlost solvolýzy cykloalkyltosylátů v octové kyselině se mění s velikostí kruhu (obr. 30).

Z grafu vyplývá možný pokles reaktivity u šestičlenného kruhu a u velkých kruhů, vysvětlitelný rozdílnou změnou sterického pnutí kruhů při přechodu z klidového do tranzitního stavu. U cykloalkyltosylátů s šestičlenným kruhem a s velkými kruhy, které v klidovém stavu zaujímají konformace bez sterického pnutí, je planarizace při přechodu $sp^3 \rightarrow sp^2$ nevýhodná, poněvadž ruší energeticky optimální uspořádání. U cykloalkyltosylátů, jejichž kruhy jsou v základním stavu stericky napnuté, pozorujeme naopak zvýšenou reaktivitu. Zatímco reakce S_N1 probíhají v oblasti

středních kruhů nejrychleji, reakce S_N2 jsou naopak velmi pomalé. Reakce S_N1 nemají žádné vyhraněné sterické nároky, reakce typu S_N2 vyžadují přístup atakujícího nukleofilního činidla z odvrácené strany k přerušované vazbě a kolineární uspořádání vznikající a zanikající vazby v tranzitním stavu.



Obr. 30. Vliv velikosti kruhu na rychlost acetolýzy cykloalkyltosylátů při 70 °C



Obr. 31. Vliv velikosti kruhu na rychlost reakce S_N2 cykloalkylbromidů s jodidem draselným v acetonu při 60 °C

Sledujeme-li závislost reaktivity cykloalkylbromidů s jodidem draselným na velikosti kruhu u reakce S_N2, zjistíme, že má zcela odlišný charakter nežli obdobná závislost pro reakci S_N1 (obr. 31).

Rozdílnou reaktivitu jednotlivých cykloalkylbromidů můžeme vysvětlit současným působením koplanárního a kolineárního efektu, jež se v jednotlivých kruzích rozdílně uplatňují. Koplanární efekt souvisí s planarizací uhlíku, který je součástí kruhu, a působí stejným směrem jako změna sterického napnutí kruhu (napětí *I*) při reakcích typu S_N1. Tento efekt zvyšuje reaktivitu cykloalkylderivátů proti reaktivitě obdobných acyklických derivátů a projevuje se nejvýrazněji v oblasti středních kruhů.

Kolineární efekt souvisí s kolineárním uspořádáním vazeb v tranzitním stavu a způsobuje, že potenciální energie látek v tranzitním stavu vzrůstá. Tento efekt, který naopak snižuje reaktivitu cykloalkylderivátů, se nejvýrazněji projevuje v oblasti středních kruhů, ale má vliv i na reaktivitu cykloalkylbromidů s velkými kruhy.

5.1.6 Faktory ovlivňující průběh substitučních reakcí

5.1.6.1 Struktura atakované molekuly

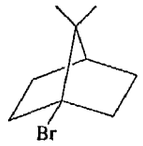
Snaha molekul reagovat monomolekulárním či bimolekulárním mechanismem je ovlivňována řadou elektronových a sterických faktorů. Mechanismus S_N1 souvisí se snadností vzniku a stálostí karbokationtu, která je tím větší, čím více se uhlíkatý řetězec rozvětvuje na uhlíku nesoucím kladný náboj. Objemné alkyly se snaží přejít z tetraedrického uspořádání do energeticky výhodnějšího uspořádání planárního a napomáhají tak spolu s elektronovými faktory disociaci substituované částice. Snadno vznikají kationty allylového a benzylového typu, poněvadž sextet na uhlíku je v konjugaci s elektrony π dvojné vazby nebo aromatického jádra. Za těchto předpokladů můžeme sestavit přibližné pořadí alkylů, vyjadřující jejich schopnost reagovat mechanismem S_N1 nebo S_N2 (14):

$$\underset{\longleftarrow S_N1}{Ph_3C- > Ph_2CH- > PhCH_2- > R-CH{=}CH-CH_2- >} \underset{S_N2 \longrightarrow}{R_3C-CH_2- > R_3C- > R_2CH- > RCH_2- > CH_3-} \quad (14)$$

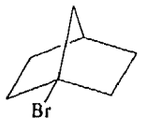
Pořadí je nutno chápat tak, že pro alkyly, které stojí na předních místech v řadě reakcí S_N1, a tím na posledních místech mezi reakcemi S_N2, je typická monomolekulární a méně častá bimolekulární substituce. U alkylů, které stojí na předních místech v řadě reakcí S_N2 a posledních místech u reakcí S_N1, je tomu obráceně. Při tomto pojetí je možný obojí průběh reakce, zvláště u alkylů stojících uprostřed uvedené řady. Primární alkylderiváty reagují převážně nebo výlučně mechanismem S_N2 a terciární alkylderiváty naopak převážně nebo výlučně mechanismem S_N1. U sekundárních alkylderivátů se může podle reakčních podmínek uplatnit buď mechanismus S_N1, nebo mechanismus S_N2, popř. probíhá substituce souběžně oběma mechanismy.

Malou reaktivitu sloučenin neopentylového typu při reakci S_N2 vysvětlujeme sterickou zábranou, terc. butylskupina znesnadňuje přístup k uhlíku methylenové skupiny, a tím snižuje jeho reaktivitu při reakci S_N2. Na druhé straně nutno očekávat zvýšenou reaktivitu sloučenin neopentylového typu při reakcích S_N1 (proti reakcím S_N2). Mezi velmi málo reaktivní sloučeniny patří deriváty bicyklických sloučenin, obsahující reagující substituent na větvení kruhů. Například deriváty 1-brom-apokamfanu (I), 1-brom-bicyklo[2,2,1]heptanu (II) a 1-brom-bicyklo[2,2,2]oktanu (III) jsou velmi inertní jak k reakcím S_N1, tak i k reakcím S_N2. Reakce S_N2 jsou u těchto bicyklických systémů znemožněny tím, že zadní strana uhlíku nesoucího halogen je zastíněna rozvětvenou strukturou. Reakce S_N1 jsou znesnadněny napětím mezi-

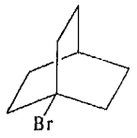
stupně karbokationtu. Poněkud reaktivnější je derivát bicyklo[2,2,2]oktanu, v němž se napětí rovnoměrněji rozloží na více atomů kruhu.



(I)



(II)



(III)

Pokles reaktivity vinylhalogenidů při reakcích S_N1 i S_N2 lze vysvětlit stabilizací molekuly mezomerním efektem, který znesnadňuje eliminaci halogenu (15):

$$CH_2{=}CH{-}\underline{\overline{X}}| \longleftrightarrow |\overset{\ominus}{C}H{=}CH{=}\overset{\oplus}{\underline{X}} \qquad (15)$$

U sloučenin, které mají na uhlíku nesoucím halogen skupinu odpuzující elektrony, uplatní se příznivě její polarizující vliv na vazbu C—Hal a vystupuje do popředí mechanismus S_N1. Takto probíhá např. alkalická hydrolýza solí α-halogenkyselin (16):

$$R{-}\underset{\underset{Br}{|}}{CH}{-}COO^{\ominus} + OH^{\ominus} \longrightarrow R{-}\underset{\underset{OH}{|}}{CH}{-}COO^{\ominus} + Br^{\ominus} \qquad (16)$$

Obsahuje-li molekula dva halogeny na témže uhlíku, pak jeden atom halogenu bude svou elektronegativitou způsobovat zředění elektronů na reagujícím uhlíku, a tím usnadňovat reakci S_N2.

Reakce mezi methylenchloridem a alkáliemi ve vodném ethanolu probíhá pomaleji než analogická reakce methylbromidu. Pro obě platí kinetický vztah reakce druhého řádu. Kombinace sterického a polárního vlivu jednoho halogenatomu na druhý způsobuje zpomalení substituce. Obě reakce jsou zřejmě reakcemi bimolekulárními. Je pravděpodobné, že tento jednoduchý dihalogenderivát nemá v uvedeném rozpouštědle dostatečnou tendenci k monomolekulárnímu mechanismu, která by dovolila, aby mezomerní efekt jednoho halogenatomu natolik usnadnil ionizaci druhého, aby mechanismus S_N1 převládl nad mechanismem S_N2.

Chloroform reaguje s alkoholátovými ionty v alkoholických roztocích mnohem rychleji než methylenchlorid. Chlorid uhličitý však reaguje pomaleji než chloroform. Naproti tomu rychlost hydrolýzy benzotrichloridu, benzalchloridu a benzylchloridu klesá v uvedeném pořadí. Zavedení jedné alkoxyskupiny do methylhalogenidu je účinnější než zavedení několika halogenatomů. Například methoxymethylchlorid se neobyčejně rychle hydrolyzuje. Stupněm určujícím rychlost reakce je ionizace atomu chloru, vedoucí k mezomernímu kationtu, který je částečně oxoniovým a částečně karbokationtem (17).

$$MeO{-}CH_2{-}Cl \xrightarrow{\text{pomalu}} \overset{\oplus}{MeO}{=}CH_2\ Cl^{\ominus}$$

$$H_2O + \overset{\oplus}{MeO}{=}CH_2 \xrightarrow{\text{rychle}} MeOCH_2OH + H^{\oplus} \qquad (17)$$

Alkoxyskupina usnadňuje svým mezomerním efektem kyselou hydrolýzu acetalů (18).

$$RCH(OEt)_2 \xrightarrow{\text{pomalu}} R{-}CH{=}\overset{\oplus}{O}Et + EtO^{\ominus}$$

$$R{-}CH{=}\overset{\ominus}{O}Et + H_2O \xrightarrow{\text{rychle}} RCH{=}O + EtOH + H^{\oplus} \qquad (18)$$

Karbonylové sloučeniny s halogenem na α-uhlíku jsou velmi reaktivní. Polarizace karbonylové skupiny podporuje mechanismus S_N2 a potlačuje reakci S_N1 (19).

$$R{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}{\leftarrow}CH_2{-}X \qquad (19)$$

Je-li halogen napojen přímo na uhlík karbonylové skupiny, jako je tomu u acylhalogenidů, je znesnadněna reakce S_N1 a naopak usnadněn přístup záporně nabitého iontu ke karbonylovému uhlíku. U systému tohoto druhu je však mnohdy těžké rozhodnout, zda nastává přímá výměna halogenu reakcí S_N2, nebo zda vlastní reakci předchází adice nukleofilní částice na karbonylovou skupinu (20).

$$R{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}{-}Cl + NH_3 \rightarrow H_3\overset{\oplus}{N}{-}\underset{\underset{O}{\|}}{\overset{R}{\overset{|}{C}}}{-}Cl \rightarrow NH_2{-}\underset{\underset{OH}{|}}{\overset{R}{\overset{|}{C}}}{-}Cl \qquad (20)$$

Rozdíly v reaktivitě různých alkylhalogenidů s jodidem draselným ukazuje tab. 21.

Relativní reaktivita alkylchloridů (relativně k BuCl) s KI v acetonu při 50 °C *Tabulka 21*

Alkyl	k_r	Alkyl	k_r
Me—	200	$NCCH_2$—	300
Et—	2,5	$PhCOCH_2$—	100 000
Pr—	1,1	$PhCOCH_2CH_2$—	87
Bu—	1,0	$PhCO(CH_2)_3$—	370
i-Pr—	0,02	$MeCOCH_2$—	270
sek-C_4H_9—	0,02	$MeCOCH_2CH_2$—	0,4
$CH_2{=}CHCH_2$—	79	$MeCO(CH_2)_3$—	40
$PhCH_2$—	200	$MeOCH_2$—	920
$PhCH_2CH_2$—	1,2	$PhOCH_2CH_2$—	0,3
Ph—	10^{-3}	$MeSCH_2CH_2$—	1,5
$ClCH_2$—	0,2	$HOCH_2CH_2$—	1,7
ICH_2—	0,1	$HOCH_2CH_2CH_2$—	2,1

5.1.6.2 Vliv rozpouštědla

Při všech nukleofilních substitučních reakcích má velmi důležitou úlohu rozpouštědlo, které solvatuje výchozí a vznikající částice reagujícího systému. Solvatace je v podstatě elektrostatický jev. Dostane-li se ion nebo polární molekula do rozpouštědla, které má polární molekuly, orientuje je a přitahuje k sobě, a tím koná elektrostatickou práci. Vykonaná práce představuje úbytek energie, takže se soustava stává stabilnější.

Relativní permitivita ε_r některých rozpouštědel při 25 °C *Tabulka 22*

Rozpouštědlo	ε_r	Rozpouštědlo	ε_r	Rozpouštědlo	ε_r
HCONHMe	182,4	MeOH	32,6	$CHCl_3$	4,7
H_2O	78,5	EtOH	24,3	CS_2	2,64
HCOOH	57,9	Me_2CO	20,5	C_6H_6	2,27
Me_2SO	48,9	pyridin	12,3	CCl_4	2,23
$MeNO_2$	38,6	CH_2Cl_2	8,9	1,4-dioxan	2,21
MeCN	37,5	tetrahydrofuran	7,39	isooktan	1,94
$HCONMe_2$	36,7	MeCOOEt	6,03	hexan	1,90

Solvatační energie iontů v polárních rozpouštědlech může být značná, někdy dokonce stejného řádu jako pevnost kovalentní vazby. Výměna rozpouštědla méně polárního za polárnější zvýší nebo sníží volnou enthalpii reakce podle toho, jsou-li reakční produkty více nebo méně polární než látky výchozí. Opačným směrem mohou působit změny entropie, protože solvatace, ačkoliv snižuje energetický obsah soustavy, může zvýšit uspořádanost molekul rozpouštědla, a tím snížit pravděpodobnost solvatovaného stavu. Velikost solvatace určité částice závisí jednak na její povaze, jednak na povaze rozpouštědla. Pokud se týče rozpouštědla, je známo, že polarita, tj. schopnost solvatovat náboje rozpuštěných látek, stoupá s jeho relativní permitivitou. Podle klesající polarity lze rozpouštědla seřadit asi takto (tab. 22): protická rozpouštědla (voda, nižší alkoholy), aprotická rozpouštědla (rozpouštědla, v jejichž molekule není vázán vodík na kyslík, síru nebo dusík – např. aceton, dimethylformamid, dimethylsulfoxid), nepolární rozpouštědla (aromatické a alifatické uhlovodíky).

Velmi důležité je, zda rozpouštědlo může vytvářet vodíkové můstky. Polárnější rozpouštědla solvatují elektricky nabité částice snadněji než rozpouštědla nepolární. Solvatace se zvyšuje s rostoucím nábojem částice a klesá, je-li tento náboj nižší nebo rozptýlenější. Pokles solvatace způsobený rozptýlením náboje bude menší než pokles způsobený jeho zrušením.

Pokud reakční složky v tranzitním stavu jsou polárnější než výchozí složky, budou lépe solvatovány a polární rozpouštědlo sníží aktivační energii reakce. V případě, že polarita reakčních složek v tranzitním stavu bude stejná jako výchozích složek a bude rozptýlenější nebo bude-li dokonce nižší, zvýší polárnější rozpouštědlo aktivační energii reakce, a tím ji zpomalí.

Na základě těchto argumentů můžeme kvalitativně předpovídat vliv polarity rozpouštědla na rychlost nukleofilní reakce (tab. 23).

Vliv polarity prostředí na rychlost nukleofilní substituce *Tabulka 23*

Typ	Mechanismus	Rozdělení náboje			Vliv zvýšení polarity na reakční rychlost
		počáteční stav	tranzitní stav	konečný stav	
1	S_N1 S_N2	$Y\|^{\ominus} + R{-}X$	$R^{\delta+}\cdots X^{\delta-}$ $Y^{\delta-}\cdots R\cdots X^{\delta-}$	$Y{-}R + X\|^{\ominus}$	značné zrychlení mírné zpomalení
2	S_N1 S_N2	$Y\| + R{-}X$	$R^{\delta+}\cdots X^{\delta-}$ $Y^{\delta+}\cdots R\cdots X^{\delta-}$	$Y{-}R + X\|$	značné zrychlení značné zrychlení
3	S_N1 S_N2	$Y\|^{\ominus} + R_4N^{\oplus}$	$R^{\delta+}\cdots N^{\delta+}R_3$ $Y^{\delta-}\cdots R\cdots N^{\delta+}R_3$	$Y{-}R + \|NR_3$	mírné zpomalení značné zpomalení
4	S_N1 S_N2	$Y\| + R_4N^{\oplus}$	$R^{\delta+}\cdots N^{\delta+}R_3$ $Y^{\delta+}\cdots R\cdots N^{\delta+}R_3$	$Y{-}R + \|NR_3$	mírné zpomalení mírné zpomalení

Z tabulky vidíme, že velikost náboje při vzniku tranzitního stavu při reakčním typu 1 u reakce S_N1 vzrůstá, kdežto u reakce S_N2 zůstane beze změny, ale náboj se více rozptýlí. U reakčního typu 2 u reakcí S_N1 i S_N2 velikost náboje vzrůstá, u typu 3 u reakce S_N1 zůstává beze změny, pouze se rozptýlí, a naopak u reakce S_N2 klesá. U posledního reakčního typu 4 jsou reakce S_N1 i S_N2 provázeny rozptýlením náboje.

Lze tedy očekávat, že rychlost solvolýzy elektricky neutrálních molekul bude vzrůstat se solvatační schopností rozpouštědla (typ 2). Empiricky bylo zjištěno, že rychlost solvolýzy takovýchto sloučenin při mechanismu S_N1 roste rychleji než při mechanismu S_N2. Z toho se dá usuzovat, že v tranzitním stavu reakce S_N1 vzniká vyšší a na jedno místo koncentrovanější náboj než při obdobné reakci S_N2.

O správnosti předpovědí obsažených v tab. 23 svědčí mnoho důkazů: Hydrolýza terc.alkylhalogenidů ve vodném ethanolu, probíhající mechanismem S_N1, je přídavkem vody urychlována. Alkalická hydrolýza primárních alkylhalogenidů, probíhající mechanismem S_N2 ve vodném alkoholu, je naopak zpomalována tím více, čím více vody alkohol obsahuje. Tvorba kvartérních solí z terciárních aminů a a alkylhalogenidů probíhá snáze v polárním prostředí, tj. v alkoholech, než v prostředí nepolárním – uhlovodících (reakce S_N2). Menšutkin seřadil rozpouštědla podle rychlosti, jakou v nich tato reakce probíhá, a získal řadu s klesající polaritou:

$$MeOH > EtOH > Me_2CO > PhH > hexan$$

Z uvedených příkladů je zřejmé, že volba rozpouštědla může znatelně ovlivnit rychlost a v některých případech i mechanismus nukleofilní substituce. Například u sekundárních alkylhalogenidů, kde se mohou uplatňovat oba mechanismy (S_N1 i S_N2) současně, můžeme volbou polarity rozpouštědla měnit jejich podíl na celkové reakci.

Mechanismus hydrolýzy a alkoholýzy alkylhalogenidů ve vodně alkoholických

roztocích, které jsou na počátku reakce neutrální, lze rozlišit pomocí kinetických vlivů rozpouštědel. Rychlost hydrolýzy látky RX za vzniku produktů RY^1 a RY^2 můžeme měřit tak, že zjistíme celkovou rychlost rozkladu RX a poměr $RY^1 : RY^2$. Získané hodnoty ukazují rozdíl mezi monomolekulárním a bimolekulárním mechanismem substituce. Při bimolekulárním mechanismu určuje celkovou rychlost reakce i poměr produktů pouze jeden reakční stupeň. Při monomolekulárním mechanismu je rychlost reakce určována společným pomalým stupněm, tj. rychlostí heterolýzy vazby v RX. Poměr produktů je však určován zcela nezávisle v následujících rychlých stupních reakce. Například při solvolýze difenylmethylchloridu ve vodném ethanolu na počátku reakce neutrálním vzniká směs difenylmethylethyletheru a difenylmethanolu. Vyjdeme-li z bezvodého ethanolu a přidáme vodu, reakční rychlost vzroste. Přidání vody se projeví hlavně zrychlením tvorby difenylmethylethyletheru, kdežto difenylmethanolu vzniká jen malé množství. Rychlost reakce a složení reakčních produktů je tu zřejmě na sobě nezávislé. To odpovídá mechanismu S_N1 a nikoliv mechanismu S_N2.

30

5.1.6.3 Vliv substituované skupiny X

Záměna substituované skupiny může ovlivnit rychlost substituční reakce, působí však přibližně stejně na oba typy mechanismů, S_N1 i S_N2.

Při vlastní substituci přejímá částice X celou dvojici vazebných elektronů. Lze proto očekávat, že reaktivita sloučeniny RX bude tím větší, čím menší bude nukleofilita odstupující částice X. Poněvadž adice protonu vždy snižuje bazicitu částice X, substituuje se částice XH snáze než X. Příkladem je substituce hydroxyskupiny a alkoxyskupiny v alkoholech a etherech, která je katalyzována kyselinami (21):

$$\begin{aligned} Br^{\ominus} + Me\overset{\oplus}{O}H_2 &\longrightarrow MeBr + H_2O && (S_N2)\\ i\text{-}Pr\overset{\oplus}{O}H_2 &\xrightarrow{\text{pomalu}} i\text{-}Pr^{\oplus} + H_2O && (S_N1)\\ i\text{-}Pr^{\oplus} + Br^{\ominus} &\xrightarrow{\text{rychle}} i\text{-}PrBr \end{aligned} \qquad (21)$$

Rychlost obou reakcí je přibližně úměrná součinu (alkohol) . $(HBr)^2$, ale ke kinetické rovnici tohoto tvaru může vést mechanismus S_N1 i S_N2. Pro reakce mezi halogenovodíky a alkoholy obecně platí, že kinetická měření neurčují jednoznačně mechanismus. Při studiu reakcí alkylhalogenidů se zjistilo, že alkylbromid je substituován mechanismem S_N2 asi 30krát až 40krát rychleji než odpovídající chlorid a jodid asi 2krát až 2,5krát rychleji než bromid. Na posledním místě podle reaktivnosti stojí z alkylhalogenidů fluoridy. Přesto, že chybí uspokojivá obecná teorie, která by zdůvodnila pořadí, byla empiricky odvozena řada vystihující snadnost substituce jednotlivých skupin:

$$\begin{aligned} -N_2^{\oplus} > -OSO_2R > -I \sim Br- > NO_3- \sim Cl- > -\overset{\oplus}{O}H_2 >\\ > Me_2\overset{\oplus}{S}- > -F > R_3\overset{\oplus}{N}- > -OR > -NR_2 \end{aligned}$$

Reaktivita skupin nesoucích náboj se mnohem více mění s použitým rozpouštědlem, než tomu je u skupin elektricky neutrálních.

Faktorem, který může ovlivnit reaktivitu, je zrušení sterického pnutí u sloučenin s tříčlenným a čtyřčlenným kruhem. Například ethylenoxid reaguje tak snadno s chloridovými ionty, že vodný roztok chloridu draselného reaguje v jeho přítomnosti alkalicky:

$$Cl^{\ominus} + \underset{\diagdown O \diagup}{CH_2{-}CH_2} \longrightarrow ClCH_2CH_2O^{\ominus} + H_2O \longrightarrow ClCH_2CH_2OH + OH^{\ominus}$$

Epoxidy se hydratují ve vodném prostředí několikerým mechanismem. Hydrolýza v alkalickém prostředí je katalyzována hydroxylovým iontem. Jde o S_N2 – substituční reakci volného epoxidu (22).

$$\begin{aligned} \underset{\diagdown O \diagup}{CH_2{-}CH_2} + OH^{\ominus} &\xrightarrow{\text{pomalu}} HOCH_2CH_2O^{\ominus}\\ HOCH_2CH_2O^{\ominus} + H_2O &\xrightarrow{\text{rychle}} HOCH_2CH_2OH + HO^{\ominus} \end{aligned} \qquad (22)$$

Jiné anionty ($Cl^{\ominus}$, $Br^{\ominus}$, $I^{\ominus}$, $SCN^{\ominus}$) otvírají oxiranový kruh podobným způsobem. Hydrolýza v neutrálních vodných roztocích může probíhat mechanismem S_N2, nukleofilní částicí je molekula vody (23):

$$\begin{aligned} \underset{\diagdown O \diagup}{CH_2{-}CH_2} + H_2O &\longrightarrow \overset{\oplus}{H_2O}CH_2CH_2O^{\ominus}\\ \overset{\oplus}{H_2O}CH_2CH_2O^{\ominus} &\longrightarrow HOCH_2CH_2OH \end{aligned} \qquad (23)$$

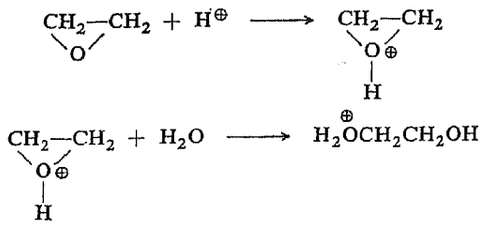
Možný je i mechanismus S_N1 (24):

$$\begin{aligned} C_6H_5{-}\underset{\diagdown O \diagup}{CH_2{-}CH_2} &\xrightarrow{\text{pomalu}} C_6H_5{-}\overset{\oplus}{C}HCH_2O^{\ominus}\\ C_6H_5{-}\overset{\oplus}{C}HCH_2O^{\ominus} + H_2O &\xrightarrow{\text{rychle}} HO\underset{C_6H_5}{\underset{|}{C}}HCH_2OH \end{aligned} \qquad (24)$$

Tendence reagovat monomolekulárním mechanismem se uplatní zejména tam, kde je vzniklý karbokation stabilizován přítomností nenasycených skupin (25):

$$\underset{\diagdown O \diagup}{RCOCH{-}CH_2} \qquad \underset{\diagdown O \diagup}{ROCOCH{-}CH_2} \qquad (25)$$

Další možností je reakce konjugované kyseliny epoxidu (26):

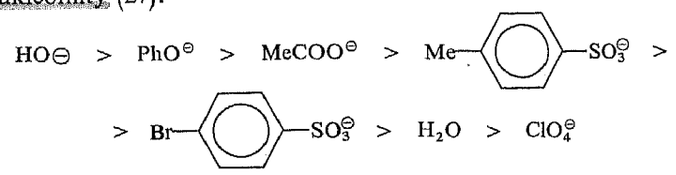


(26)

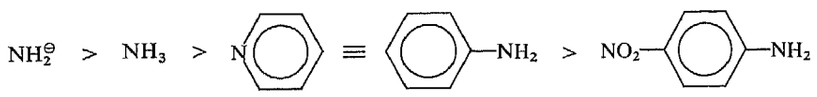
5.1.6.4 Vliv nukleofilní částice Y

Rychlost substitučních reakcí ovlivňuje povaha nukleofilního činidla. Již dlouho je známo, že nukleofilita určitého atomu těsně souvisí s bazicitou molekuly nebo iontu, jehož je součástí. Bazicita je však dána schopností částice koordinovat se s protonem a nukleofilita s atomem uhlíku. Že nejde o vztah pouze kvalitativní, ale i kvantitativní, ukazují některé lineární závislosti získané pomocí Hammetovy nebo Taftovy rovnice.

Obecně (ale ne vždy) probíhají substituční reakce se silnějšími zásadami rychleji. Pro nukleofilní činidla s kyslíkem jako vlastním atakujícím atomem platí tato řada klesající nukleofility (27):

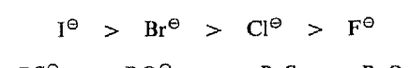


U sloučenin s atomem dusíku:



(27)

Tato srovnání však platí pouze tehdy, srovnáváme-li činidla obsahující atomy umístěné ve vodorovné řadě periodické tabulky. Podle druhého pravidla roste nukleofilita v určité grupě periodického systému s relativní atomovou hmotností atomu, který se zapojuje do vznikající nové sloučeniny vazbou (28)



(28)

V tomto případě slabší zásady, které jsou odvozeny od těžších atomů, jsou silnějšími nukleofilními činidly. Tato zdánlivá nesrovnatelnost se vysvětluje tím, že těžší atomy jsou snáze polarizovatelné v důsledku větší vzdálenosti atomového jádra od vnější

slupky elektronů. Snadno deformovatelný vnější elektronový obal se snáze přizpůsobuje požadavkům tranzitního stavu reakce. Záporné ionty se silně polarizovatelným atomem síry jako atakujícím atomem (ionty $SCN^{\ominus}$, $RS^{\ominus}$, R_2S) jsou velmi účinnými nukleofilními činidly. Totéž platí pro azidový $N_3^{\ominus}$ a kyanidový ion $CN^{\ominus}$. Malá nukleofilita některých iontů, jako je ion $RO^{\ominus}$ nebo $F^{\ominus}$, souvisí s jejich velkou snahou solvatovat se. Změna nukleofility činidla se projevuje zejména tam, kde dochází k přechodu mezi mechanismem S_N1 a S_N2. Silně nukleofilní činidla způsobí, že převládne nukleofilní substituce bimolekulární, slabě nukleofilní činidla naopak podpoří mechanismus monomolekulární. Toho lze někdy využít jako kritéria k posouzení reakčního mechanismu. Probíhá-li reakce určité látky s různými činidly stejnou rychlostí, pak probíhají obě reakce pravděpodobně monomolekulárním mechanismem. Rozdílnou reaktivitu nukleofilních částic vyjádřili Swain a Scott kvantitativně rovnicí

$$\log \frac{k}{k_0} = sn$$

kde k je rychlostní konstanta druhého řádu pro nukleofilní substituci částic o nukleofilitě n,
s – citlivost substrátu k nukleofilnímu ataku a
k_0 – rychlostní konstanta druhého řádu pro reakci s vodou, zvolenou za základ.

Pro míru citlivosti substrátu k nukleofilní částici byl zvolen methylbromid ($s = 1$). Takto získané konstanty n poskytují kvantitativní přehled o povaze jednotlivých nukleofilních částic (tab. 24).

Nukleofilní konstanty n pro různá nukleofilní činidla — *Tabulka 24*

Nukleofilní činidlo	n	Nukleofilní činidlo	n
$ClO_3^{\ominus}$, $ClO_4^{\ominus}$, $BrO_3^{\ominus}$, $IO_3^{\ominus}$	0	$Br^{\ominus}$	3,89
H_2O	0,0	$N_3^{\ominus}$	4,0
p-$CH_3C_6H_4SO_3^{\ominus}$	1,0	$(NH_2)_2CS$	4,1
$NO_3^{\ominus}$	1,03	$HO^{\ominus}$	4,20
2,4,6-trinitrofenolátový anion	1,9	$PhNH_2$	4,49
$F^{\ominus}$	2,0	$SCN^{\ominus}$	4,77
$SO_4^{2\ominus}$	2,5	$I^{\ominus}$	5,04
$MeCOO^{\ominus}$	2,72	$CN^{\ominus}$	5,1
$Cl^{\ominus}$	3,04	$SH^{\ominus}$	5,1
C_5H_5N	3,6	$SO_3^{2\ominus}$	5,1
$HCO_3^{\ominus}$	3,8	$S_2O_3^{2\ominus}$	6,36
$H_2PO_4^{\ominus}$	3,8	$HPSO_3^{\ominus}$	6,6

5.1.6.5 Vliv solí

Mnohé substituční reakce jsou ovlivňovány přídavkem solí. Jednou z metod náhrady halogenu v alkylhalogenidech je var s vodnou suspenzí kysličníku stříbrného. Použijeme-li místo vody jako rozpouštědla alkoholu, bude produktem reakce ether.

Tytéž produkty vznikají mnohem rychleji, použijeme-li místo kysličníku stříbrného nějaké rozpustné stříbrné soli, např. dusičnanu nebo octanu. Kinetickým měřením se zjistilo, že přítomné kovové ionty katalyzují reakci tím, že koordinačně přitahují vytěsňovanou skupinu a umožňují tak nukleofilnímu činidlu vlastní substituci. Tyto reakce jsou označovány jako substituční reakce podobné reakcím typu S_N1 (29).

$$\begin{aligned} R{-}Hal + Ag^{\oplus} &\xrightarrow[\text{povrch}]{AgX} R^{\oplus} + AgHal \\ R^{\oplus} + H_2O &\longrightarrow ROH + H^{\oplus} \\ R^{\oplus} + R'OH &\longrightarrow ROR' + H^{\oplus} \\ R^{\oplus} + Y^{\ominus} &\longrightarrow R{-}Y \end{aligned} \qquad (29)$$

Podobný katalytický účinek mají i soli rtuťnaté; na rozdíl od solí stříbrných působí v roztoku a neuplatňuje se u nich povrchová katalýza.

Rychlost substitučních reakcí může být ovlivněna přídavkem rozpustných solí. Uvažujeme-li monomolekulární reakci typu (30),

$$R{-}X \underset{2}{\overset{1}{\rightleftharpoons}} R^{\oplus} + X^{\ominus} \xrightarrow[Y(-)]{3} R{-}Y + X^{\ominus} \qquad (30)$$

víme již, že reakce má v typických případech poněkud složitý kinetický tvar. Stoupne-li reakcí 3 koncentrace iontů $X^{\ominus}$, začne se uplatňovat reakce 2 a heterolýza, určující rychlost reakce, je vratnou reakcí stále více zpomalována. Tento jev můžeme očekávat, přidáme-li na začátku reakce do reakční směsi halogenid alkalický nebo jiný ionizující halogenid. Vliv na monomolekulární reakce se uplatňuje u solí, které mají společný anion s aniontem odštěpovaným z alkylhalogenidu. Soli s jiným aniontem nemohou podobný jev vyvolat, poněvadž zasahují do reakce až po heterolýze, která určuje rychlost reakce.

Tyto soli nemají tedy vliv na počáteční rychlost rozkladu alkylhalogenidu, ale částečně ruší rostoucí zpomalování způsobené vznikajícími halogenidovými ionty tím, že soutěží o karbokation (31):

$$R{-}Hal \rightleftharpoons R^{\oplus}Hal^{\ominus} \begin{cases} \xrightarrow{H_2O} ROH + H^{\oplus} + Hal^{\ominus} \\ \xrightarrow[CN^{(-)}]{} RCN + Hal^{\ominus} \end{cases} \qquad (31)$$

U reakcí S_N2 nemůže mít kinetický vliv ani vznikající halogenidový ion, ani jiná přidaná sůl se společným aniontem. Přídavek solí bez společného aniontu může však reakci urychlit hned od počátku, neboť poskytuje novou reakcí další možnost působení na výchozí molekulu alkylhalogenidu.

Teorie o vlivu solí je podobná teorii o vlivu rozpouštědel. Vyšší polarita rozpouštědla urychluje reakci S_N1 i reakci S_N2 mezi neutrálními molekulami, neboť stabilizuje polární tranzitní stav přitahováním dipólů rozpouštědla. Stejný účinek můžeme očekávat u solí, které se jinak reakce neúčastní, pouze stabilizují tranzitní stav. Podobně jako vliv rozpouštědla je také vliv solí výraznější u reakcí S_N1 než u reakcí S_N2.

Elektrostatický vliv solí závisí přirozeně na relativní permitivitě rozpouštědla. Se zmenšující se relativní permitivitou budou elektrostatické síly působit na ionty více, a tedy budou mít i větší kinetické účinky.

5.1.7 Příklady substitučních reakcí

Jako příklady substitučních reakcí uvádíme v dalším textu tři typy těchto reakcí.

1. *Mezi substitučními reakcemi typu*

$$Y|^{\ominus} + \overset{\curvearrowright}{R}{-}X \rightarrow R{-}Y + |X^{\ominus}$$

zaujímají přední místo reakce alkylhalogenidů a esterů alkoholů s minerálními kyselinami s různými nukleofilními činidly.

Reaktivita těchto sloučenin je ovlivňována řadou faktorů: povahou halogenatomu nebo minerální kyseliny, strukturou uhlíkatého zbytku, povahou nukleofilního činidla a polaritou prostředí.

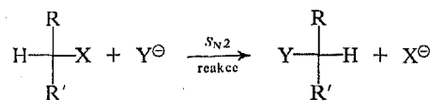
Vliv uhlovodíkového zbytku, na který je reagující skupina vázána, se uplatňuje jinak při reakci S_N1 a jinak při reakci S_N2. Zdůvodnili jsme si již, že reaktivita reakce S_N2 klesá s velikostí alkylu. Čím více alkylů nese substituovaný uhlík a čím jsou objemnější, tím více se uplatní v tranzitním stavu reakce S_N2 jejich sterická náročnost a reakce pak probíhá přednostně mechanismem S_N1.

Waldenův zvrat u primárních alkylhalogenidů byl prokázán použitím izotopů značených sloučenin:

$$R{-}I + \overset{*}{I}^{\ominus} \rightarrow R{-}\overset{*}{I} + I^{\ominus}$$

Studiem kinetiky reakce se zjistilo, že reakce racemického 2-jodoktanu s radioaktivním jodidovým iontem probíhá stejně rychle jako reakce (+)-2-jodoktanu s neradioaktivním jodidovým iontem. Při všech těchto substitučních reakcích nastává Waldenův zvrat, a jelikož jde o substituci halogenu týmž, pouze radioaktivním halogenem, získáme racemické produkty.

Při reakci alkylhalogenidů s hydroxylovými ionty, acetátovými ionty a ionty $CN^{\ominus}$, $N_3^{\ominus}$, $RO^{\ominus}$, probíhající mechanismem S_N2, získáme produkty s inverzní konfigurací. Podobné reakce poskytují i jiná alkylační činidla jako estery kyseliny sírové a estery sulfonových kyselin. Známe též případy, třeba ojedinělé, kdy mechanismem S_N2 reagují i estery organických kyselin (32):

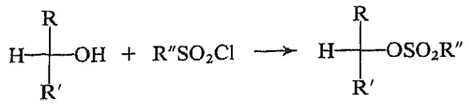


(32)

$Y = CN^{\ominus}, N_3^{\ominus}, RO^{\ominus}, HO^{\ominus}, HS^{\ominus}$ atd.

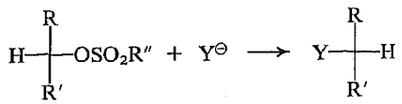
Reakcí chloridů karboxylových, sulfonových a sulfinových kyselin s alkoholy

získáme produkt se zachovanou konfigurací, neboť reakce nastává na kyslíku a asymetrický uhlík zůstane nedotčen (33):



(33)

Přeměny získaných esterů, pokud probíhají mechanismem S_N2, jsou provázeny opět Waldenovým zvratem (34):



(34)

$Y^{\ominus}$ = $RCOO^{\ominus}$, $Cl^{\ominus}$, $RO^{\ominus}$, $CN^{\ominus}$, $N_3^{\ominus}$

Průběh reakce sloučenin obsahujících alkoholickou hydroxyskupinu s halogenidy fosforu, síry a chlorovodíku ukazuje tab. 25. V tabulce jsou uvedeny výrazně převládající stereochemické výsledky, tj. inverze (i) nebo zachování konfigurace (r).

Sterický průběh náhrady hydroxyskupiny halogenem *Tabulka 25*

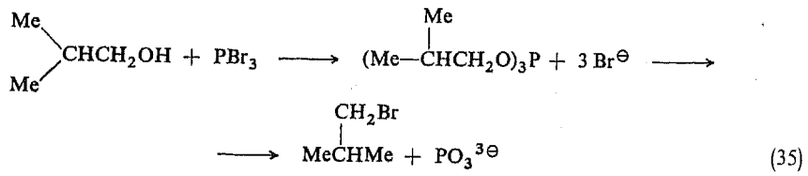
Sloučenina	PCl_3	PCl_3 + Py	$POCl_3$	$POCl_3$ + Py	PCl_5	PCl_5 + Py	$SOCl_2$	$SOCl_2$ + Py	HCl
2-oktanol	i	–	i	–	i	i	i	i	i
1-fenylethanol	i	i	i	i	i	i	r	i	i
mléčná kyselina a její ethylester	–	–	–	–	i	i	i	i	–

Py = pyridin

Z těchto dat plyne, že halogenvodíky a halogenidy fosforu způsobují ve všech případech inverzi konfigurace.

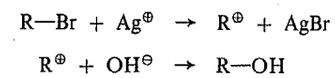
Poněkud složitější je situace u thionylchloridu, kde se může uplatnit mechanismus S_N1.

Předpokládáme, že prvním krokem reakce je vždy vznik určitého komplexu ester-halogenidového typu. Vzniklý komplex odštěpí ionizací halogenidový anion. Následuje substituce typu S_N2 halogenidovým aniontem, provázená inverzí konfigurace nebo substituce S_N1, při níž obecně převládá inverze. Výjimku tvoří případy, kdy je přítomen substituent mající k dispozici alespoň jeden volný elektronový pár, který udržuje původní konfiguraci. Komplexy s halogenovodíkem i halogenidy fosforu mají obecně větší tendenci odštěpit halogenidový ion, než heterolyzovat vazbu C—O (35):



(35)

Reakce alkylhalogenidů s kysličníkem stříbrným je reakcí poněkud komplikovanou. Vyloučený halogenid stříbrný působí při této reakci též katalyticky (viz str. 102) a reakce probíhá obvykle mechanismem S_N1 (36):

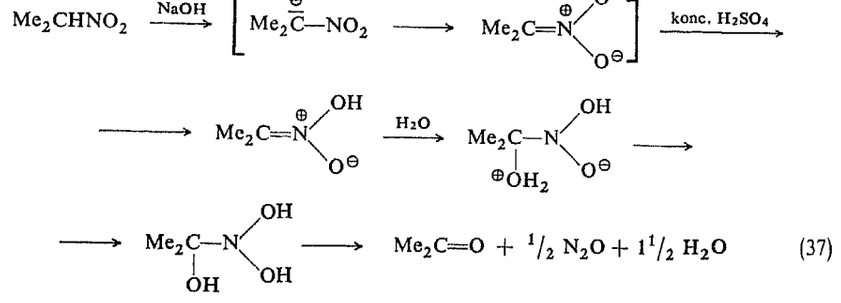


(36)

Podobný průběh má reakce alkylhalogenidů s dusitanem stříbrným, vedoucí k alifatickým nitrosloučeninám

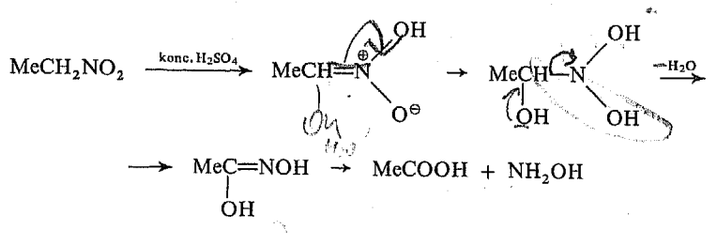


Poměr mechanismu S_N1 k mechanismu S_N2 závisí do značné míry na struktuře alkylhalogenidu a na použitém rozpouštědle.



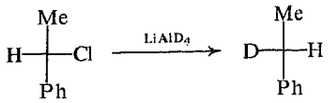
(37)

Z reakcí alifatických nitrolátek je nejdůležitější hydrolýza solí primárních a sekundárních nitrolátek na aldehydy nebo ketony (Nefova reakce) působením koncentrované kyseliny sírové (37). Reakce může vést až k hydroxamové kyselině, poskytující hydrolýzou kyselinu a hydroxylamin (38):



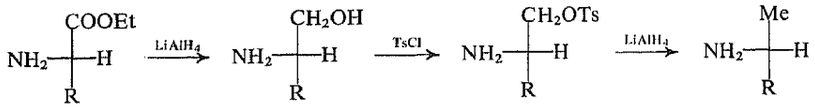
(38)

Hydrogenolýza halogenu hydridem lithnohlinitým probíhá pravděpodobně mechanismem S_N2. Redukcí (−)-α-chlorethylbenzenu $LiAlD_4$ vzniká opticky aktivní α-deuteroethylbenzen opačné konfigurace (39):



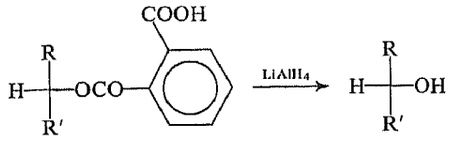
(39)

Redukcí esterů opticky aktivních kyselin získáme konfiguračně odpovídající alkoholy, popř. po jejich převedení na sulfoestery a další redukcí až příslušné uhlovodíky. Reakce nezasahuje asymetrické centrum, a proto neovlivní jeho konfiguraci. Bylo jí použito ke korelaci aminů s aminokyselinami (40):



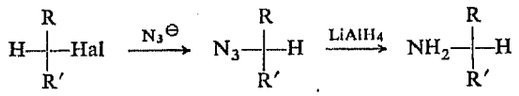
(40)

Při redukčním štěpení hydridem lithnohlinitým zůstává zachována konfigurace asymetrického uhlíku alkoholové složky esteru. Tento způsob je proto vhodný pro uvolnění opticky aktivních alkoholů z esterů po štěpení v antipody ve formě hydrogenftalátů nebo methoxyoctanů, neboť při alkalické i kyselé hydrolýze je vždy nebezpečí racemizace (41):



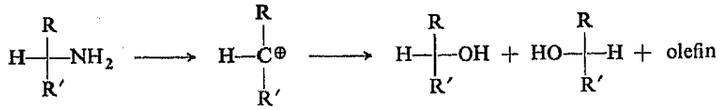
(41)

Jedna z metod zjišťování konfiguračních vztahů mezi aminy a sloučeninami s jinou skupinou na asymetrickém uhlíku je založena na náhradě halogenidového iontu iontem azidovým za kineticky řízených podmínek, zaručujících reakci S_N2 (42):



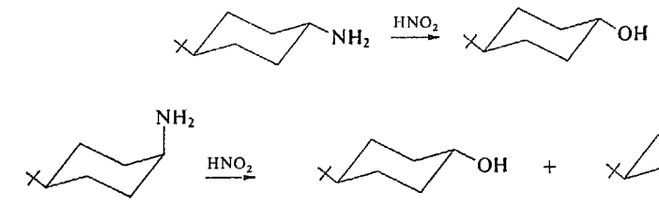
(42)

Reakce S_N1 se přednostně uplatňuje u reakcí primárních alifatických aminů s kyselinou dusitou. Produktem reakce jsou racemický alkohol a alkohol s částečnou inverzí vedle olefinu jako produktu eliminace (43):



(43)

Alicyklické aminy již tak jednotně nereagují. U aminoderivátů cyklohexanu se ukazuje, že reakce je konformačně stereospecifická. Ekvatoriální aminoskupina reaguje s kyselinou dusitou přednostně za zachování konfigurace, axiální aminoskupina reaguje s inverzí konfigurace a reakce je provázena eliminací, v některých případech i přesmykem (44).

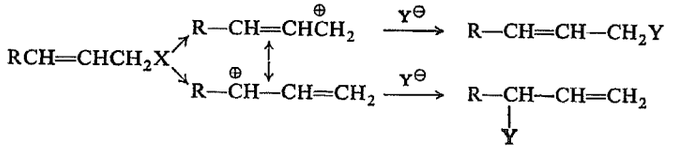


(44)

Podobně u α-dekalylaminu s ekvatoriální aminoskupinou získáme α-dekanol se zachováním konfigurace. V případě axiální aminoskupiny převládá eliminace. Ve steroidní řadě derivátů koprostanu a cholestanu poskytují ekvatoriální aminoskupiny téměř kvantitativně ekvatoriální alkoholy, u axiálních aminoskupin je substituce provázena převládající eliminací.

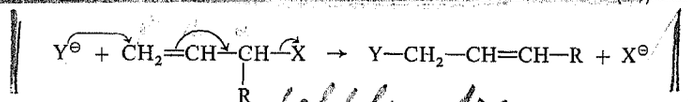
Zvláštní postavení v nukleofilních substitučních reakcích zaujímají allylhalogenidy a sloučeniny, které obsahují v molekule allylové seskupení.

Reakce S_N1, která bude u tohoto druhu sloučenin preferována, vede k dvěma izomerním produktům (45):



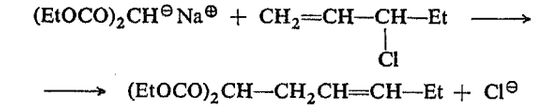
(45)

Vedle reakce S_N2 byla pozorována u acyklických, alicyklických i heterocyklických allylových systémů i reakce S_N2'. Reakce S_N2' nastává zejména tehdy, když je normální reakce S_N2 potlačena sterickými faktory a reakce S_N1 je omezena použitím vysoce nukleofilního činidla a málo polárního rozpouštědla. Mechanismus S_N2' představuje současně štěpení vazby na α-uhlíku a vznik nové vazby na γ-uhlíku (46):



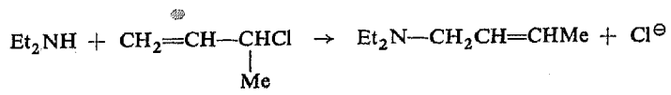
(46)

Mechanismus S_N2' (bimolekulární nukleofilní substituce s allylovým přesmykem) byla prokázána u reakcí natriummalonanu ethylnatého se sekundárními allylovými systémy (47):



(47)

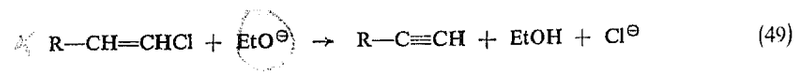
Stejně probíhá i reakce diethylaminu s α-methylallylchloridem (48).



$$Et_2NH + CH_2{=}CH{-}CHCl \rightarrow Et_2N{-}CH_2CH{=}CHMe + Cl^{\ominus} \quad (48)$$

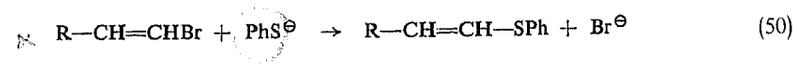
U primárních aminů, kde není takové sterické zábrany, probíhají analogické reakce přednostně mechanismem S_N2.

Nukleofilní substituce na uhlíku nesoucím dvojnou vazbu nastává velmi obtížně. Jednoduché vinylhalogenidy reagují s hydroxylovým nebo ethoxidovým iontem za relativně vysokých teplot tak, že poskytují za eliminace halogenvodíku přednostně deriváty acetylenu (49):



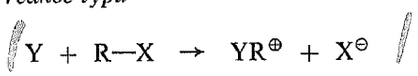
$$R{-}CH{=}CHCl + EtO^{\ominus} \rightarrow R{-}C{\equiv}CH + EtOH + Cl^{\ominus} \quad (49)$$

Na druhé straně thiofenolátový ion dává překvapivě produkt substituce (50):



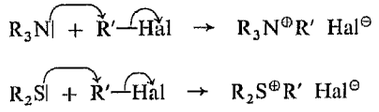
$$R{-}CH{=}CHBr + PhS^{\ominus} \rightarrow R{-}CH{=}CH{-}SPh + Br^{\ominus} \quad (50)$$

2. *Mezi nejdůležitější reakce typu*



$$Y + R{-}X \rightarrow YR^{\oplus} + X^{\ominus}$$

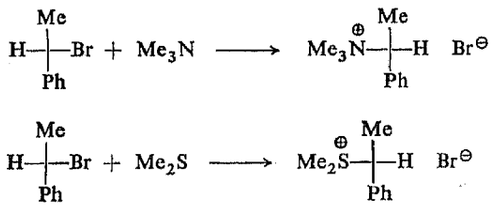
při nichž je atakující částice elektricky neutrální a částice X se eliminuje jako anion, patří vznik amoniových a sulfoniových solí (51):



$$R_3N + R'{-}Hal \rightarrow R_3N^{\oplus}R'\ Hal^{\ominus}$$

$$R_2S + R'{-}Hal \rightarrow R_2S^{\oplus}R'\ Hal^{\ominus} \quad (51)$$

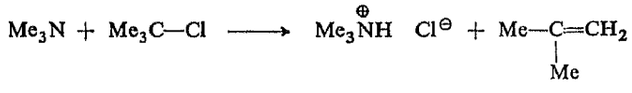
Reakce většinou probíhá mechanismem S_N2 (52):



$$H{-}CMePh{-}Br + Me_3N \longrightarrow Me_3N^{\oplus}{-}CMePh{-}H\ Br^{\ominus}$$

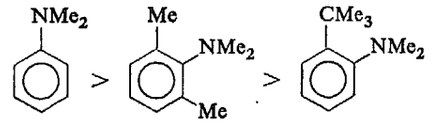
$$H{-}CMePh{-}Br + Me_2S \longrightarrow Me_2S^{\oplus}{-}CMePh{-}H\ Br^{\ominus} \quad (52)$$

Použijeme-li k reakci alkylhalogenidu, u něhož lze očekávat mechanismus S_N1, dochází zpravidla přednostně k eliminaci (53):



$$Me_3N + Me_3C{-}Cl \longrightarrow Me_3N^{\oplus}H\ Cl^{\ominus} + Me{-}C(Me){=}CH_2 \quad (53)$$

Sterický vliv připojených alkylskupin vysvětluje rostoucí obtížnost přípravy kvartérních solí u aromatických aminů (54):



$$NMe_2 > Me,\ NMe_2,\ Me > CMe_3,\ NMe_2 \quad (54)$$

Brown a spolupracovníci sledovali vliv objemnosti alkylu v α-poloze pyridinového jádra a velikosti používaného alkylhalogenidu na tvorbu kvartérních solí (tab. 26) a zjistili, že pyridin – ačkoliv je nejslabší zásadou – reaguje téměř vždy nejrychleji.

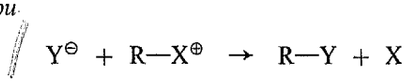
Kvaternizace derivátů pyridinu s alkylhalogenidy v nitrobenzenu při 25 °C — *Tabulka 26*

Sloučenina	pK_a	Methyljodid		
		$k \cdot 10^{-6}$ ($l\,mol^{-1}\,s^{-1}$)	$\Delta H^{\neq}$ ($kJ\,mol^{-1}$)	$\Delta S^{\neq}$ ($J\,K^{-1}\,mol^{-1}$)
pyridin	5,23	343	55,7	−121
α-pikolin	5,97	162	56,1	−130
β-pikolin	5,68	712	54,4	−123
2-isopropylpyridin	5,83	24,5	59,5	−134
2-terc.butylpyridin	5,76	0,08	70,3	−145

Sloučenina	Ethyljodid			Isopropyljodid
	$k \cdot 10^{-6}$ ($l\,mol^{-1}\,s^{-1}$)	$\Delta H^{\neq}$ ($kJ\,mol^{-1}$)	$\Delta S^{\neq}$ ($J\,K^{-1}\,mol^{-1}$)	$k \cdot 10^{-6}$ ($l\,mol^{-1}\,s^{-1}$)
pyridin	18,3	64,5	−121	0,941
α-pikolin	4,27	66,1	−126	0,051
β-pikolin	40,0	62,4	−121	
2-isopropylpyridin	0,56	68,2	−136	
2-terc.butylpyridin				

Reakce probíhá tím pomaleji, čím objemnější je zbytek na α-uhlíku vzhledem k atomu dusíku. Reaktivita alkylhalogenidu klesá od methyljodidu k isopropyljodidu podle sterické náročnosti alkylu.

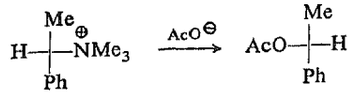
3. *Mezi reakce typu*



$$Y^{\ominus} + R{-}X^{\oplus} \rightarrow R{-}Y + X$$

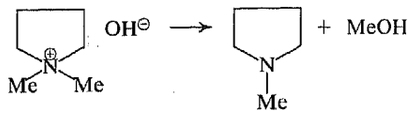
kde atakující částice Y je záporně nabitá a eliminuje se částice elektricky neutrální, patří rozklad amoniových a sulfoniových solí. Oba typy reakce probíhají zpravidla

s Waldenovým zvratem. Například acetát opticky aktivního N-trimethyl-α-fenylethylamonia poskytuje pyrolytickým rozkladem s 98%ní inverzí konfigurace α-fenylethanolacetát (55):



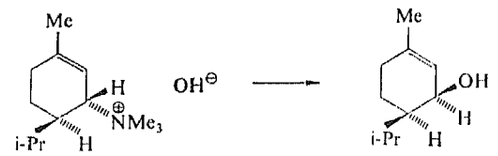
(55)

Preparativní význam má zvláště reakce aniontů organických kyselin, u nichž je prakticky znemožněna rekombinace aminu s esterem na původní kvartérní sůl. Použijeme-li aniontu s bazičtějším charakterem, např. aniontu $OH^{\ominus}$ nebo $RO^{\ominus}$, dochází k eliminaci vodíku na β-uhlíku a produktem reakce je olefin. Pouze v případě, kdy nejsou splněny podmínky pro β-eliminaci vodíku, eliminuje se přednostně obvykle nejmenší alkyl jako alkohol (56):



(56)

U (−)-piperityltrimethylamoniumhydroxidu, kde nejsou splněny podmínky pro β-aliminaci vodíku, vzniká štěpení (+)-neopiperitol opět s inverzí konfigurace (57):



(57)

5.1.8 Substituční reakce probíhající za spoluúčasti sousedních skupin

Reakce organických sloučenin jsou urychlovány nebo zpomalovány přítomností atomů nebo skupin atomů vedle reagujícího centra. Tento vliv souvisí přímo s indukčními, mezomerními a sterickými vlivy těchto skupin, majících zpravidla k dispozici alespoň jeden elektronový pár, schopný vytvořit dočasně nebo trvale vazbu s atomem uhlíku, na němž je vázán reagující substituent. Uplatní-li se toto působení ve stupni určujícím reakční rychlost, urychlí značně průběh reakce ve srovnání s podobnou reakcí, kde tento vliv nepůsobí.

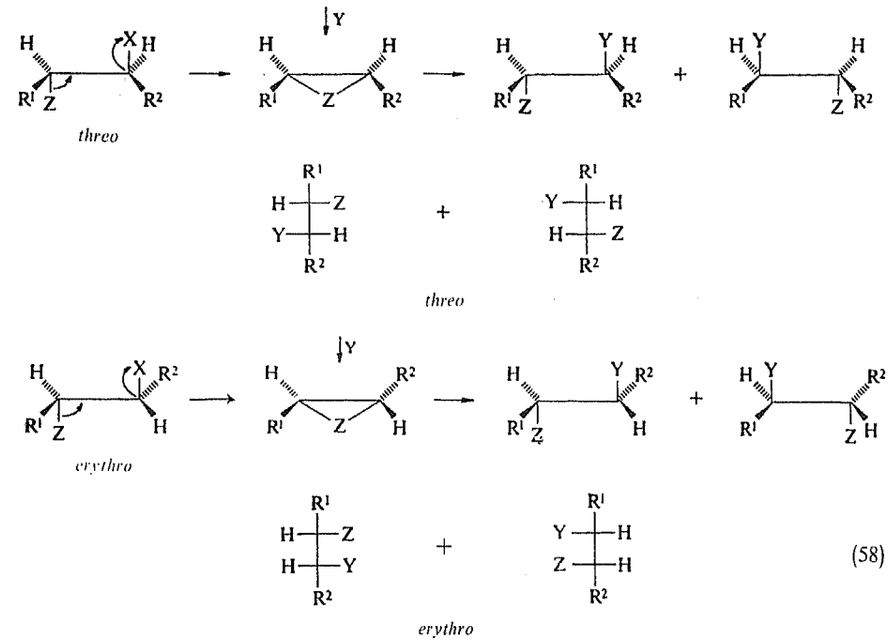
Účastní-li se substituční reakce skupina vedle reagujícího atomu uhlíku, vznikne nejprve cyklická struktura, která může být buď stabilní sloučeninou (epoxidy, sulfidy, iminy), nebo nestálým útvarem nesoucím obvykle kladný náboj[1]). Je-li cyklický útvar

[1]) V britské literatuře se cyklický ion často označuje jako synartetický ion a zvýšení reakční rychlosti jako synartetický efekt. Americká literatura používá výrazu *anchimeric assistence*.

nestálý, závisí struktura reakčních produktů na tom, ve kterém místě se přechodně vzniklý cyklus v další reakci štěpí.

Kdyby se skupina Z neúčastnila tvorby cyklického tranzitního stavu, vznikl by při reakci S_N1 na místě substituce klasický ion, který by kombinací s částicí Y poskytl směs produktů neurčené konfigurace. U reakce S_N2 by na substituovaném uhlíku došlo k inverzi konfigurace. Při uzavření tříčlenného kruhu a při jeho otevření nastává vždy Waldenův zvrat. Proběhnou-li oba pochody na témže uhlíkovém atomu, získáme produkt s původní konfigurací. Vyjdeme-li z produktu, v němž zaujímají zúčastněné skupiny *threo*-konfiguraci, získáme produkt substituce rovněž s touto konfigurací; v případě *erythro*-konfigurace je průběh reakce obdobný a vede rovněž ke sloučenině téže konfigurace (58).

Je-li atakující částicí Y molekula rozpouštědla, jde opět o solvolytickou reakci. Tento typ reakcí má zvlášť velký význam pro sledování relativních rychlostí, a tím i pro kvantitativní hodnocení vlivu sousedních skupin na průběh substituce.

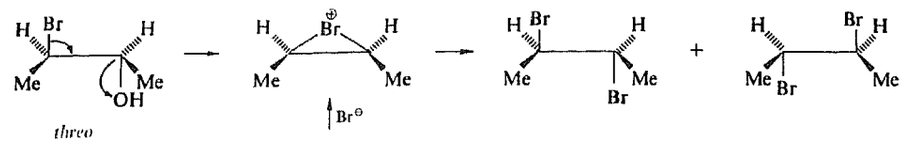


(58)

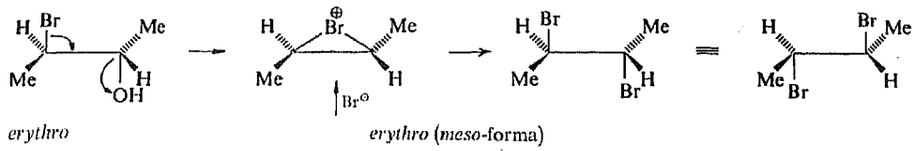
5.1.8.1 Halogen jako sousední skupina

Při reakci diastereoizomerních 3-brom-2-butanolů s kyselinou bromovodíkovou nebo bromidem fosforitým vznikají dibromderiváty se zachovanou konfigurací. Reakční průběh lze uspokojivě vysvětlit vznikem cyklického bromoniového iontu, shodného s iontem vzniklým adicí bromoniového kationtu na nenasycenou sloučeninu. Vyjdeme-li z opticky aktivní sloučeniny, získáme z *threo*-izomeru reakcí probíhající přes

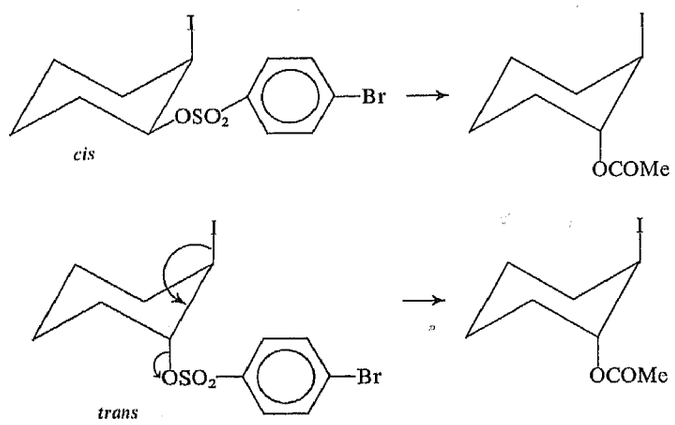
symetrický cyklický bromoniový ion racemický *threo*-2,3-dibrombutan, v případě *erythro*-izomeru *meso*-formu *erythro*-2,3-dibrombutanu (59). Podobným způsobem probíhá např. reakce obou 2,3-dibrombutanů s octanem stříbrným v kyselině octové. Analogický průběh lze očekávat u sloučenin obsahujících chlor nebo jod; v některých případech byly dokonce izolovány stabilní bromoniové soli.



(59)



Na příkladu solvolytické reakce *p*-brombenzensulfonanů *cis*- a *trans*-2-halogencyklohexanolů vidíme, jak povaha halogenu ovlivňuje ionizaci, a tím i rychlost reakce. Reakce octové kyseliny s *p*-brombenzensulfonanem *trans*-2-jodcyklohexanolu, který podléhá solvolytické reakci 3 000 000krát rychleji než analogický *cis*-izomer, je 1600krát rychlejší než reakce nesubstituovaného *p*-brombenzensulfonanu cyklohexanolu (60). Naproti tomu solvolytická reakce *p*-brombenzensulfonanu *trans*-2-chlorcyklohexanolu probíhá 2500krát pomaleji než u izomeru *cis*. Pravděpodobnost vzniku chloroniového iontu je tedy menší.



(60)

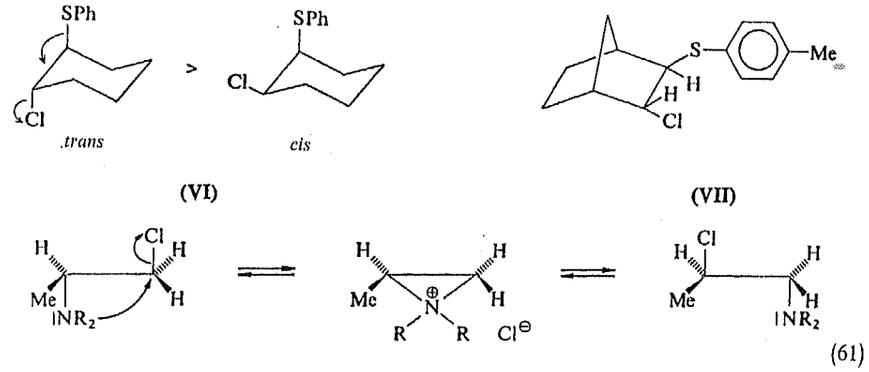
Z *meso*-formy i racemické formy 1,2-dichlor-1,2-difenylethanu získáme působením octanu stříbrného v octové kyselině v obou případech převážně *meso*-1,2-diacetoxy-1,2-difenylethan. Chloroniový ion (IV) zde vzniká pouze v případě *meso*-konfigurace, nikoliv z racemátu (V), pravděpodobně pro značnou interakci dvou fenylových skupin na téže straně kruhu.



(IV) (V)

5.1.8.2 Sousední skupiny obsahující atomy síry, kyslíku a dusíku

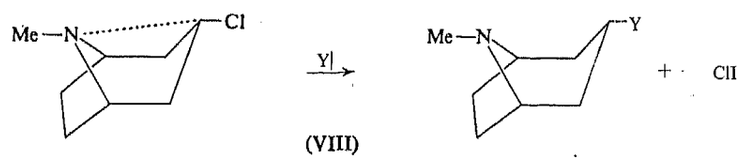
Atom síry se může účastnit řady substitučních reakcí buď vznikem izolovatelných sulfoniových solí, nebo tak, že svou přítomností ovlivní rychlost substituční reakce. Například *trans*-2-chlorcyklohexylfenylsulfid (VI), v němž mohou obě skupiny, —S—C_6H_5 i —Cl, zaujmout axiální polohu, reaguje asi o pět řádů rychleji než příslušný *cis*-izomer. U rigidních systémů, jako je třeba derivát (VII), nemohou skupiny účastnící se reakce zaujmout v žádném z obou izomerů potřebnou *anti*-periplanární polohu, a proto solvolytická reakce probíhá u obou stejně pomalu. Substituční reakce 1,2-aminochloralkanů jsou často provázeny izomerací (61):



(VI) (VII)

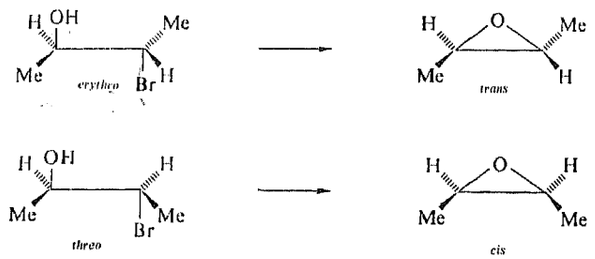
(61)

Substituční reakce chloru u 3-chlortropanu probíhají naproti tomu se zachováním konfigurace, neboť konformace molekuly umožňuje interakci terciárního dusíkového atomu (VIII):



(VIII)

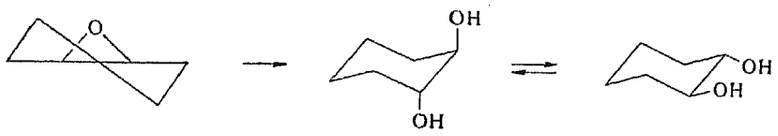
Preparativně důležitou reakcí, při níž se uplatňuje vliv kyslíkového atomu, je příprava epoxidů z halogenhydrinů. Srovnáváme-li rychlost reakce ethylenchlorhydrinu a ethylchloridu při reakci s methanolátem sodným, zjistíme, že v prvém případě je 5100krát větší. Reakce vyžaduje, aby atom halogenu a hydroxyskupina zaujaly *anti*-periplanární uspořádání. V alifatické řadě vzhledem k možné otáčivosti kolem vazby C—C můžeme připravit epoxidy jak z *erythro*-halogenhydrinů, tak i z *threo*-halogenhydrinů. Například z 3-brom-2-butanolu získáme z *erythro*-halogenhydrinu *trans*-epoxid a z *threo*-izomeru *cis*-epoxid (62):



(62)

Při bazickém zmýdelnění halogenhydrinu izolujeme často až produkty otevření epoxidového kruhu. *trans*-Bromhydriny cyklohexanové řady, v nichž jsou oba substituenty axiální, přecházejí na epoxidy, resp. produkty jejich štěpení. *cis*-Izomery reagují odlišně. Například u steroidních *cis*-bromhydrinů, kde atom bromu zaujímá axiální polohu, vznikají ketony, kdežto při jeho ekvatoriální poloze dojde k zúžení kruhu.

Epoxidy sloučenin cyklických se otvírají též *trans*-mechanismem a vstupující substituent a vznikající hydroxyskupina jsou pak v poloze axiální. To platí i pro redukční štěpení epoxidů. Vznik axiálních vazeb (Fürstovo–Plattnerovo pravidlo) byl ověřen a platí zejména u rigidních systémů. Z cyklopentenoxidu a cyklohexenoxidu vznikají *trans*-dioly (63):

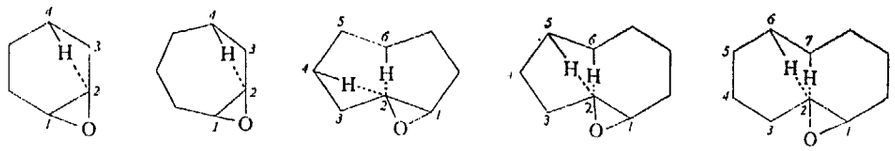


(63)

U pětičlenného, šestičlenného, sedmičlenného a částečně i osmičlenného kruhu vznikají při hydrolýze epoxidů jako hlavní produkty mechanismem S_N2 *trans*-1,2--dioly. Otevření epoxidů u osmičlenných až jedenáctičlenných kruhů a podle novějších experimentálních důkazů v nepatrné míře (z 0,4 %) i u kruhu šestičlenného a sedmičlenného probíhá neklasickým způsobem. Kation vzniklý adicí protonu na kyslík epoxidu nereaguje s donorem elektronů intermolekulárně, nýbrž intramolekulárně s druhou stranou kruhu se současným posunem hydridových iontů. Probíhá-li reakce mechanismem S_N2, nastává při působení kyseliny na uhlíku druhé strany kruhu Waldenův zvrat a současně migruje vodík z tohoto uhlíku s oběma elektrony na

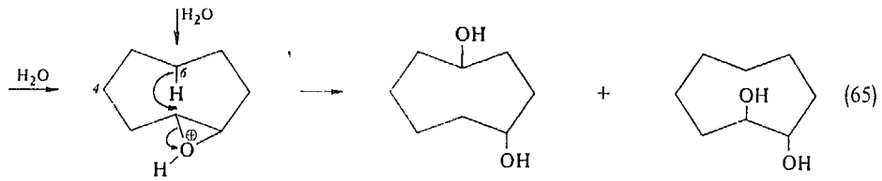
druhý atom uhlíku. Pro tento reakční průběh mluví pozorovaná stereospecifita reakce.

U šestičlenného a sedmičlenného kruhu se může uplatnit pouze posun 1,3 hydridového iontu, u osmičlenného posun 1,3 nebo 1,5, u devítičlenného 1,5 nebo 1,4 a u desetičlenného 1,5, i když byl pozorován i posun 1,6; u kruhu jedenáctičlenného jsou již tyto posuny složitější a u vyšších kruhů nebyly pozorovány vůbec (64).



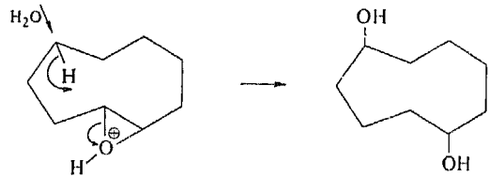
(64)

Z produktů hydroxylace *cis*-cyklooktenu permravenčí kyselinou byl izolován vedle *trans*-1,2-cyklooktandiolu jako normální produkt reakce ještě *cis*-1,4-cyklooktandiol, který vznikl posunem 1,3 nebo 1,5 hydridového iontu. Při solvolýze epoxidu získaného z *trans*-cyklooktenu byl naopak izolován *trans*-1,4-cyklooktandiol vedle jiných produktů (65):



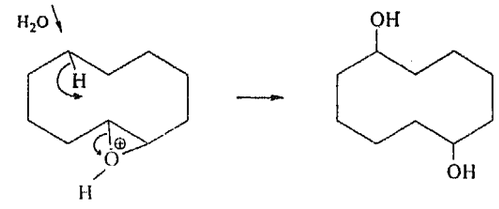
(65)

V devítičlenné řadě byla získána jak z *cis*-cyklononenu, tak i *trans*-cyklononenu směs *cis*-1,5-cyklononandiolu a *trans*-1,5-cyklononandiolu. 1,2-Dioly izolovány nebyly (66).



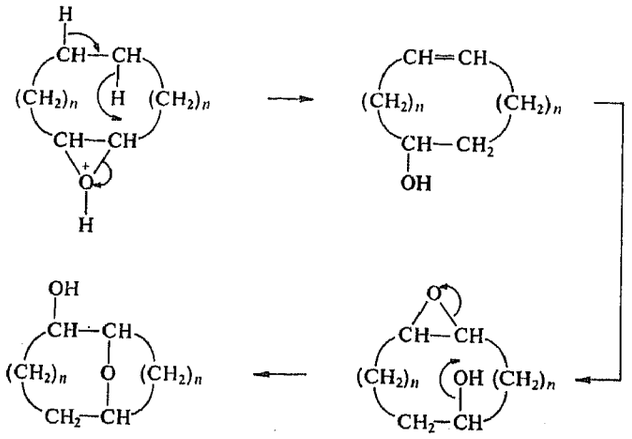
(66)

Z cyklodecenu byl izolován vedle jiných produktů 1,6-cyklodekandiol. Tvorba 1,6-cyklodekandiolů je reakcí stereospecifickou. Za předpokladu, že při ní dochází na uhlíku $C_{(6)}$ k Waldenově zvratu, přísluší 1,6-cyklodekandiolu z *cis*-cyklodecenu konfigurace *cis*- a z *trans*-cyklodecenu konfigurace *trans* (67):



(67)

Otevření epoxidů cykloundecenů neprobíhá již tak jednoznačně. Hlavním produktem jsou zde bicyklické hydroxyethery, vzniklé z nenasycených alkoholů další reakcí s peroxykyselinou (68):



(68)

Redukcí hydridem lithnohlinitým *cis*-1,2-dimethyl-1,2-epoxycyklohexanu (X) vzniká 1,2-dimethyl-1-cyklohexanol (XI) s *trans*-konfigurací methylů (69):



(69)

Podobně z *trans*-(+)-2,3-epoxybutanu byl získán (−)-2-butanol 99%ní optické čistoty (70):

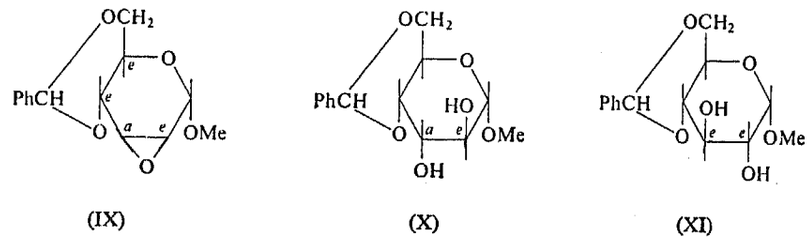


(70)

U nesymetrických epoxidů je směr štěpení ovlivňován nejen sterickými vlivy, ale i polárními vlastnostmi substituentů. Například alifatické neaktivované epoxidy jsou atakovány hydridovým iontem na méně substituovaném uhlíku. Alkoxidový ion, vytvořený částečnou reakcí činidla s epoxidem, má větší sterické nároky než malý ion aluminohydridový, a proto méně ochotně atakuje sekundární uhlík.

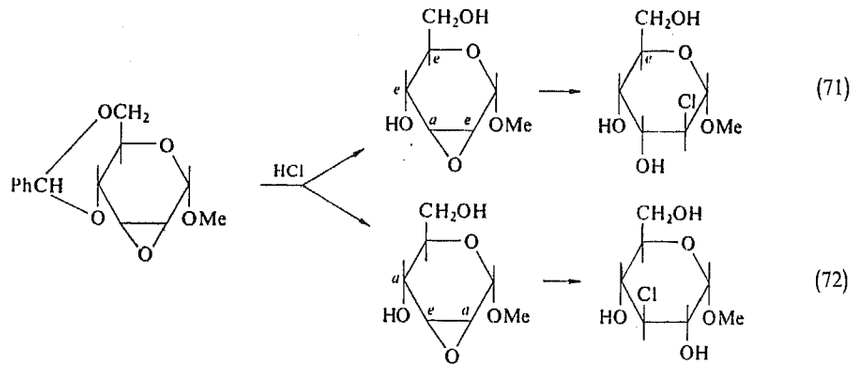
Poněkud nejasnější jsou faktory, které ovlivňují redukční štěpení epoxidů cukrů. Při otvírání epoxidů cukrů na rozdíl od epoxidů steroidů vznikají jisté rozdíly dané tím, že epoxidy steroidů jsou útvary rigidní, kdežto epoxidy cukrů mohou existovat ve dvou konformacích, jež mohou během reakce v sebe přecházet. Teprve připojením kruhu (např. přípravou benzalderivátu) vznikne útvar rigidní.

Z 4,6-benzal-2,3-anhydro-α-methylallosidu (napojení *trans*) (IX) získáme hydroxidem draselným 84 % 4,6-benzal-α-methylaltrosidu (X) (axiální atak) s pouze 7 % 4,6-benzal-α-methylglukosidu (XI) (ekvatoriální atak):



(IX) (X) (XI)

Působením kyseliny chlorovodíkové se snáze štěpí benzalderivát a ekvatoriálním atakem získáme 40 % 3-chlor-α-methylglukosidu (71) a pouze 20 % 2-chlor-α-methylaltrosidu (72):

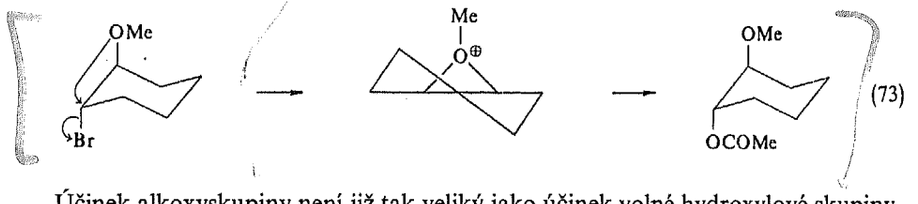


(71) (72)

Je-li epoxidový kruh substituován fenylem nebo jinou vhodnou skupinou a použijeme-li polárního rozpouštědla, uplatní se při otvírání epoxidu více mechanismus S_N1, vznikající produkty jsou však stericky nejednotné.

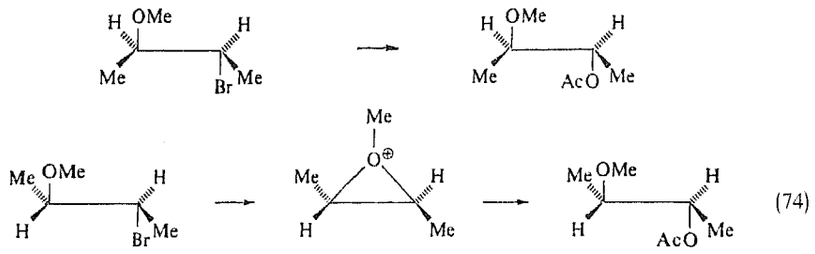
5.1.8.3 Vliv sousední alkoxyskupiny

Působením octanu stříbrného v kyselině octové na *trans*-1-brom-2-methoxycyklohexan získáme pouze *trans*-2-methoxycyklohexylacetát. Reakce probíhá beze změny konfigurace a vyžaduje, aby v tranzitním stavu reakce byly skupiny —OMe a —Br v axiální poloze (73):



(73)

Účinek alkoxyskupiny není již tak veliký jako účinek volné hydroxylové skupiny. Například oba diastereoizomerní 2-brom-3-methoxybutany reagují s octanem stříbrným v octové kyselině za zachování konfigurace (74):

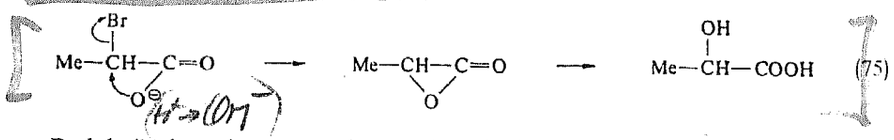


(74)

p-Toluensulfonan *trans*-4-methoxycyklohexanolu reaguje asi šestkrát rychleji než *cis*-izomer a poskytuje vedle olefinu jako produkt eliminace i *trans*-4-methoxycyklohexanolacetát.

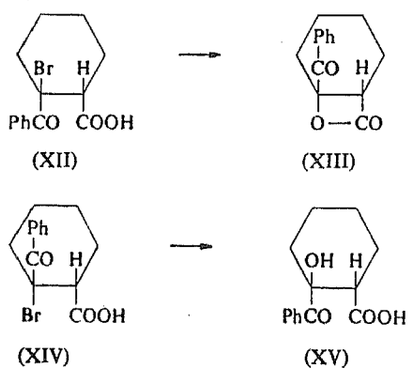
5.1.8.4 Vliv sousední karboxylové skupiny

První případy ovlivnění sterického průběhu substituce přítomným karboxylem byly pozorovány při hydrolytickém štěpení α-halogenkyselin. Kysele katalyzovaná reakce opticky aktivní α-brompropionové kyseliny vede ke vzniku směsi obou antipodů hydroxykyseliny, v níž převažuje kyselina s obrácenou konfigurací, jak to vyžaduje reakce S_N1. Použijeme-li však alkalického prostředí, získáme mléčnou kyselinu stejné konfigurace. Nejpravděpodobnější vysvětlení je, že se v reakčním sledu uplatňuje struktura neizolovaného α-laktonu (75).



(75)

Podobně desaminace α-aminokyselin působením kyseliny dusité probíhá se zachováním konfigurace. Určitou analogií je příprava izolovatelných β-laktonů z β-halogenkyselin působením slabých zásad, probíhající s inverzí konfigurace. V souladu s tím poskytuje *threo*-izomer β-halogenkyseliny (XII) za působení zásad lakton (XIII), kdežto *erythro*-izomer (XIV) pouze hydroxykyselinu (XV):

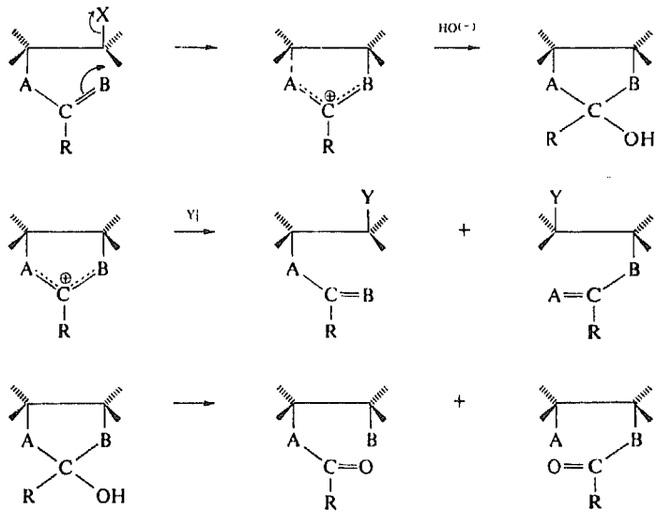


(XII) (XIII) (XIV) (XV)

Reakční mechanismus otvírání β-laktonů závisí do značné míry na reakčních podmínkách. Pokud nastává reakce na atomu kyslíku, získáme produkt za zachování konfigurace (reakce probíhající v kyselém i alkalickém prostředí). Naproti tomu reakce na atomu uhlíku (v neutrálním prostředí) vede k produktu s inverzí konfigurace.

5.1.8.5 Vliv sousední esterové a amidové skupiny

Stereochemický průběh reakcí této skupiny je velmi závislý na experimentálních podmínkách. Intramolekulární průběh substituce opět vyžaduje, aby esterová nebo amidová skupina byly v *anti*-periplanární poloze ke skupině eliminované (76).

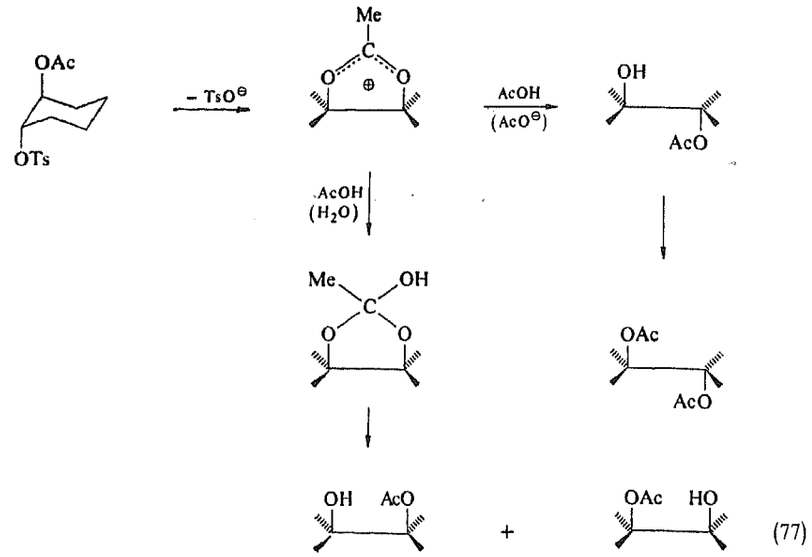


(76)

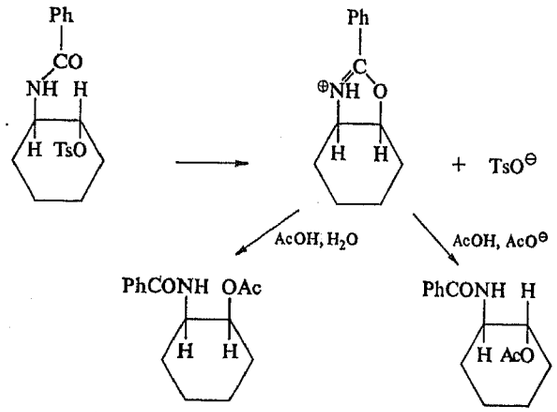
Solvolýza *trans*-2-acetoxycyklohexyl-*p*-toluensulfonanu je 10^4krát rychlejší než solvolýza *cis*-izomeru. Při reakci v bezvodé octové kyselině v přítomnosti acetátového iontu získáme *trans*-1,3-diacetoxycyklohexan. Reakce probíhá se zachováním konfigurace. Použijeme-li opticky aktivní sloučeniny, bude produktem racemát v souhlasu s tím, že reakce probíhá přes stadium symetrického mezistupně. Naproti tomu solvolýza ve zředěné octové kyselině vede ke směsi *cis*-monoacetátu a *cis*-diacetátu. Při této reakci se uplatní reakce neklasického iontu s vodou (77).

Obecně lze říci, že všechna nukleofilní činidla atakují přednostně uhlík neklasického iontu; v přítomnosti vody má primární adukt možnost přesunout proton, čímž se získá produkt s inverzí konfigurace na substituovaném uhlíku. Ostatní činidla, která tuto možnost nemají, poskytují produkty se zachovanou konfigurací.

Amidová skupina se chová analogicky jako skupina esterová. Ester kyseliny *p*-toluensulfonové a *trans*-benzoylamino-2-cyklohexanolu reaguje 100krát rychleji než *cis*-izomer a 200krát rychleji než ester kyseliny *p*-toluensulfonové s 2-acetoxy--1-cyklohexanolem. Vliv benzoylaminoskupiny je tedy ještě výraznější než u skupiny esterové (78).

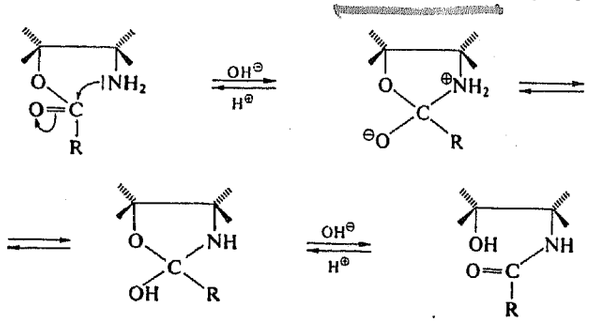


(77)



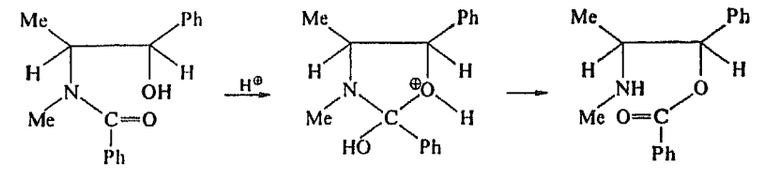
(78)

K reakcím uvedeného typu je nutno řadit i migrace N → O acylových zbytků (79):

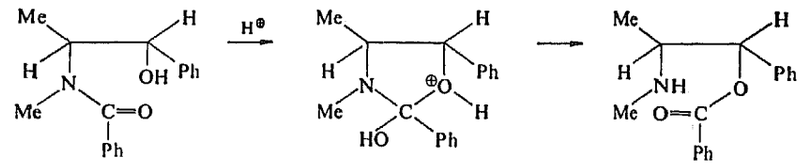


(79)

U alifatických aminoalkoholů reagují *threo*-izomery mnohem rychleji než *erythro*--izomery. Rozdíl je dán tím, že migrace vyžaduje v tranzitním stavu *syn*-periplanární uspořádání reagujících skupin, které je znesnadňováno nevazebnými interakcemi u *erythro*-izomerů. Z diastereomerní dvojice efedrin (80) – ψ-efedrin (81) probíhá migrace snáze u ψ-efedrinu, neboť v tranzitním stavu reakce jsou methyl a fenyl v energeticky výhodnější poloze na opačné straně kruhu:



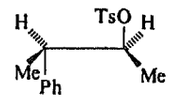
(80)



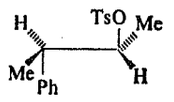
(81)

5.1.8.6 Vliv sousední fenylové skupiny

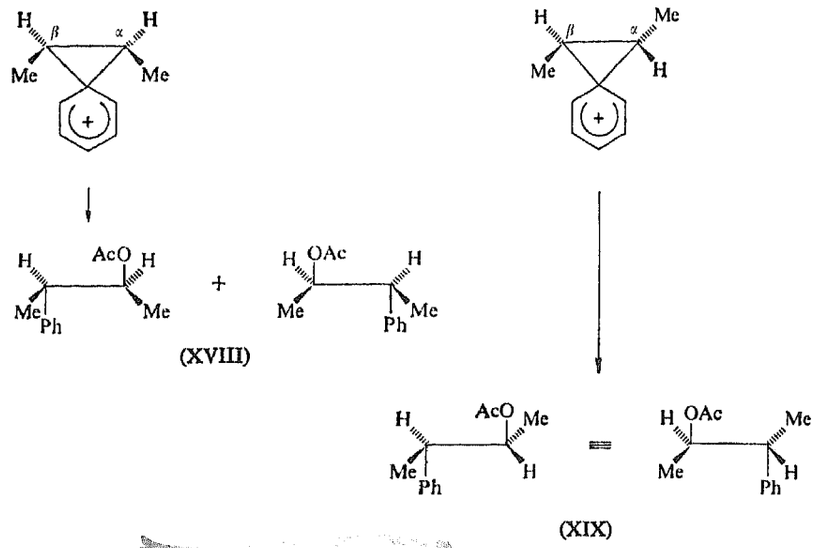
Ve všech dosud uvedených případech měly skupiny přítomné v reagující molekule a ovlivňující průběh substituce k dispozici alespoň jeden volný elektronový pár. Jelikož nukleofilní vlastnosti má do jisté míry i aromatické jádro, můžeme očekávat, že za určitých podmínek ovlivní substituci vznikem cyklického tzv. *fenoniového iontu*. Oprávněnost tohoto předpokladu potvrdil poprvé Cram při reakci stereoizomerních *p*-toluensulfonanů 3-fenyl-2-butanolů s octovou kyselinou. Použil-li k reakci opticky aktivního *erythro*-izomeru (XVI) nebo *threo*-izomeru (XVII), získal v obou případech octany 3-fenyl-2-butanolu téže konfigurace, jakou měl výchozí alkohol. Rozdíl byl pouze v tom, že z opticky aktivního *threo*-izomeru získal pouze racemický produkt (XVIII) a u *erythro*-izomeru opticky aktivní produkt (XIX). Nepřítomnost *erythro*--izomeru v produktech reakce, vyjdeme-li z *threo*-izomeru (a naopak), ukazuje, že při vzniku fenoniového iontu nastává změna konfigurace na $C_{(\alpha)}$ a při otevření iontu se mění konfigurace jak na $C_{(\alpha)}$, tak i na $C_{(\beta)}$. Ztráta optické aktivity v případě *threo*-izomeru je způsobena vznikem zcela symetrického iontu.



(XVI)



(XVII)

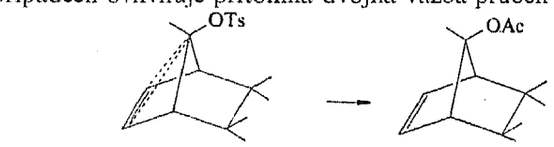


(XVIII)

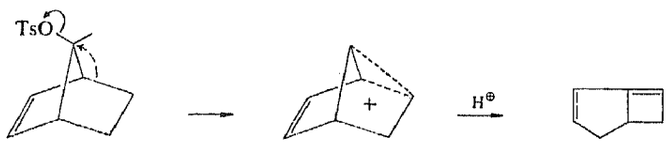
(XIX)

5.1.8.7 Vliv sousední dvojné vazby

Již delší dobu je známo, že estery kyseliny *p*-toluensulfonové se steroidními 3-β-hydroxyderiváty, obsahujícími dvojnou vazbu mezi uhlíky $C_{(5)}$ a $C_{(6)}$, reagují s nukleofilními částicemi za zachování konfigurace na $C_{(3)}$. Rozdíl v reaktivitě, způsobený dvojnou vazbou, byl pozorován u mnoha bicyklických sloučenin. Například ester kyseliny *p*-toluensulfonové se 7-hydroxy-bicyklo[2,21]hept-2-enem u *anti*-izomeru (XX) reaguje 10^{11}krát rychleji než nasycená sloučenina a *syn*-izomer (XXI) reaguje 10^{7}krát pomaleji než *anti*-izomer, při čemž poskytuje hlavně přesmyknutý produkt. Ve všech uvedených případech ovlivňuje přítomná dvojná vazba průběh reakce (82):



(XX) (XXI)

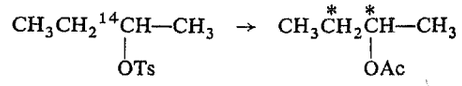


(82)

5.1.8.8 Vliv sousedního atomu vodíku a uhlovodíkového zbytku

Mnohé organické reakce jsou spojeny s migrací vodíku. Jako příklad uveďme reakci *p*-toluensulfonanu 2-butanolu-(2-^{14}C) s octovou kyselinou. Rozložení radioaktivity

v produktu reakce svědčí o 1,2-posunu vodíku (83). Ethanolýza *p*-toluensulfonanu *cis*-2-methylcyklohexanolu, v němž se může dostat vodík do *anti*-periplanární polohy se substituovanou skupinou a usnadnit její ionizaci, je 71krát rychlejší než u *trans*-izomeru a vede k produktu substituce *cis*-konfigurace. Běžné jsou posuny methylu např. při reakcích neopentylderivátů.

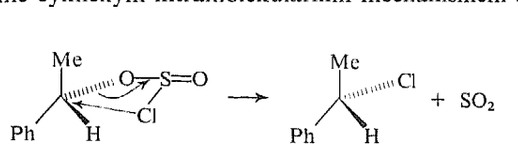


(83)

5.1.9 Intramolekulární substituční reakce

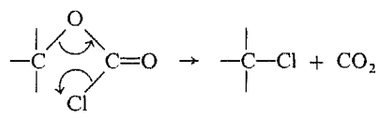
U reakcí, které probíhají přes cyklické tranzitní stavy bez spoluúčasti skupin přítomných v molekule, předpokládáme mechanismus S_Ni.

Jedním z nejpoužívanějších způsobů přípravy alkylchloridů je reakce alkoholů s thionylchloridem. O této reakci bylo zjištěno, že probíhá v relativně bazických, ale inertních rozpouštědlech s malou relativní permitivitou (dioxanu, alkylhalogenidech) přes esterchlorid kyseliny siřičité, v některých případech izolovatelný, který se termicky rozkládá na alkylchlorid a kysličník siřičitý. Použijeme-li k reakci opticky aktivního alkoholu, získáme chlorid se zachovanou konfigurací. Pozorovaný reakční průběh vysvětlujeme cyklickým intramolekulárním mechanismem S_Ni (84):



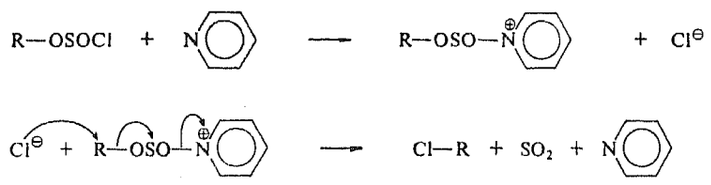
(84)

Podobným mechanismem probíhá i rozklad chloromravenčanů (85).



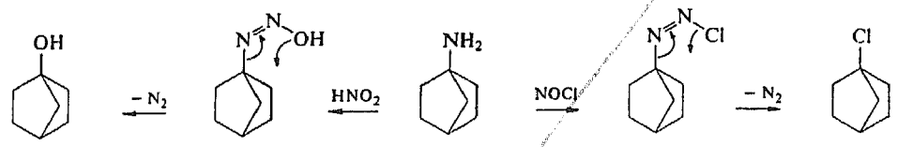
(85)

Provádíme-li však reakci v přítomnosti terciárních aminů, např. pyridinu, získáme alkylhalogenidy s opačnou konfigurací. Přidaná zásada usnadňuje disociaci na chloridové ionty, které pak reagují dále mechanismem S_N2 (86).



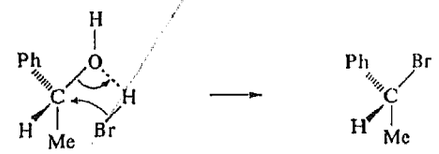
(86)

Z (−)-α-fenylethanolu účinkem thionylchloridu vzniká (−)-α-fenylethylchlorid, v přítomnosti pyridinu (+)-α-fenylethylchlorid. Mechanismem S_Ni probíhají někdy reakce aminů s kyselinou dusitou a nitrosylhalogenidy (87).



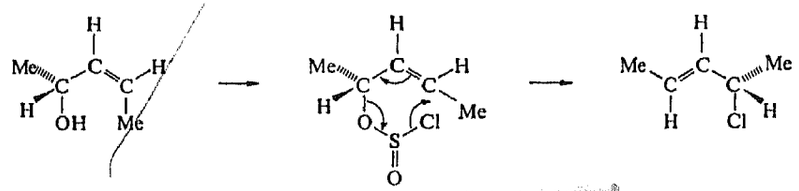
(87)

Reakce S_Ni byla pozorována i při reakcích halogenovodíků s alkoholy za velmi nízkých teplot. Z (−)-α-fenylethanolu a bezvodého bromovodíku při −80 °C vzniká (−)-α-fenylethylbromid téže konfigurace. Při reakci se zřejmě uplatňuje komplex stabilizovaný vodíkovými můstky, podporující intramolekulární průběh reakce (88):



(88)

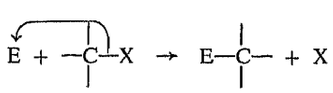
Intramolekulární substituce S_Ni' byla prokázána u allylových systémů. Například při reakci thionylchloridu s opticky aktivním *trans*-3-penten-2-olem byl získán chlorid opačné konfigurace (89):



(89)

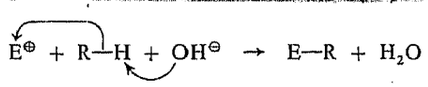
5.2 Elektrofilní substituční reakce na nasycených systémech

Poznali jsme na řadě příkladů, že u alifatických sloučenin dochází přednostně k nukleofilním substitučním reakcím. V případě, že vazba, která se heterolyticky štěpí, je dostatečně aktivována a solvatací odstupující částice usnadní reakci, je možný i elektrofilní atak na nasyceném uhlíku (90):



(90)

Reakce je v mnoha případech katalyzována zásadami (91):



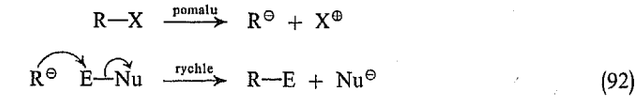
(91)

Odstupující částicí X může být vodík, uhlík, kyslík, dusík, fosfor a zvláště kovy pro svou velmi malou afinitu k elektronům. Atakující elektrofilní částicí mohou být soli kovů, halogeny, kyslík, kysličník uhličitý, uhlík karboxylové skupiny, derivátů kyselin, aldehydů, ketonů.

5.2.1 Mechanismus elektrofilní substituce na nasyceném atomu uhlíku

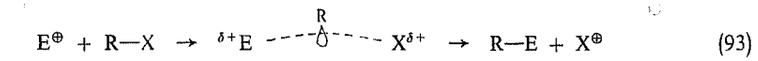
Podobně jako u alifatické nukleofilní substituce rozeznáváme i u substituce elektrofilní mechanismus monomolekulární S_E1 a bimolekulární S_E2.

Při monomolekulárním mechanismu S_E1 je prvým, nejpomalejším stupněm, který určuje rychlost celé reakce, vznik karbaniontu. Reakce je zakončena rychlou reakcí karbaniontu s elektrofilní částicí (92):



(92)

Při bimolekulárním mechanismu S_E2 probíhá atakování elektrofilní částice $E^{\oplus}$ a odštěpení substituované skupiny $X^{\oplus}$ současně (93):



(93)

Teoreticky je možný i mechanismus S_Ei, lze jej však jen velmi nesnadno odlišit od mechanismu S_E2.

Podobně jako u nukleofilních substitučních reakcí je reakční rychlost u reakcí probíhajících mechanismem S_E1 nezávislá na koncentraci elektrofilní částice. Naproti tomu při S_E2 je reakční rychlost závislá jak na koncentraci elektrofilní částice, tak i na koncentraci substrátu.

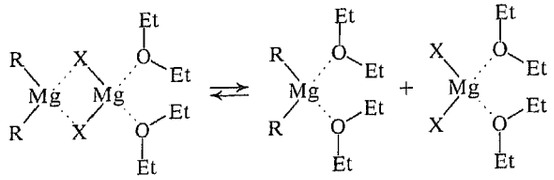
5.2.2 Organokovové sloučeniny

Jednou z nejdůležitějších elektrofilních substitučních reakcí je příprava a reakce organokovových sloučenin.

Příprava Grignardových a organolithných sloučenin z alkylhalogenidů patří mezi redukčně metalační reakce.

Příprava činidla z organického halogenidu a kovového hořčíku je vázána na přítomnost organických sloučenin schopných sdílet volné elektronové páry, nejčastěji etherů nebo terciárních aminů. Organohořečnaté sloučeniny, reagující stejně jako činidla připravená Grignardovým postupem, lze sice připravit i v nepřítomnosti uvedených rozpouštědel, reakce však probíhá velmi pomalu a vyžaduje zvýšenou teplotu. Běžně uváděná struktura organohořečnatých činidel vystihuje pouze stechiometrické poměry pro určitý typ reakcí, činidlo je ve skutečnosti rovnovážnou směsí

komplexu dialkylhořčíku a bromidu hořečnatého a dialkylhořčíku a solvatovaného etheru (94):



(94)

Asociace v roztocích Grignardových činidel velmi značně ovlivňuje jejich reaktivitu. Podobně jako při jiných reakcích reagují s hořčíkem zpravidla snáze bromidy a jodidy než analogické chloridy. Tvorba organohořečnatých sloučenin z organických halogenidů je dále ovlivněna povahou uhlíkového zbytku. Souvisí s pevností vazby mezi uhlíkem a halogenem a s přístupností halogenového atomu pro reakci s kovovým hořčíkem. Nemůžeme říci, že sloučeniny, u nichž je vazba mezi uhlíkem a halogenem slabší, budou snáze poskytovat činidlo. Spíše naopak. Velmi reaktivní alkylhalogenidy sice rychle reagují, ale karbanion činidla podléhá snadno dalším změnám. Stabilitu vazby uhlík—halogen ovlivňují též sterické vlivy v okolí atomu uhlíku, na který je halogen vázán. Sekundární halogenidy a halogenidy s terciárním uhlíkem v poloze α k halogenu snadno odštěpují halogenovodík za vzniku nenasyceného uhlovodíku. Alifatické nasycené a nerozvětvené halogenidy reagují s hořčíkem velmi snadno. Rozvětvení nebo přítomnost násobné vazby není překážkou, pokud se nevyskytne v blízkosti halogenu. S rostoucím počtem uhlíků v řetězci se rychlost tvorby činidla zpravidla zpomaluje. Zajímavá je otázka horní hranice délky řetězce normálního alkylhalogenidu, od něhož lze činidlo ještě připravit. Zdá se, že to je kolem 25 uhlíků v molekule. Rozvětvení řetězce na vzdálenějších uhlících přípravu činidla nijak podstatně neovlivňuje. Uhlovodíky rozvětvené v poloze β k halogenu poměrně snadno odštěpují halogenovodík, pokud ovšem zbývá na terciárním uhlíku odštěpitelný vodík. U izomerních alkylhalogenidů klesá rychlost tvorby činidla v řadě primární > sekundární > terciární. Zvláštním případem jsou halogenidy cyklických uhlovodíků. Cyklopentylbromid a cyklohexylbromid poskytují činidlo velmi snadno. Vyšší cykloalkylhalogenidy reagují s hořčíkem mnohem hůře. U aromatických halogenidů (příprava a reakce arylorganokovových sloučenin patří mezi elektrofilní substituce na nenasyceném uhlíku, pro úplnost a přehlednost je však řadíme sem) se ukazuje, že reagují pomaleji než alifatická jednoduchá činidla. Přítomnost dvojné vazby v alifatickém halogenidu neovlivňuje schopnost tvořit organohořečnatou sloučeninu, pokud není v blízkosti atomu halogenu. Příprava organohořečnatých činidel allylového typu vyžaduje určité úpravy v provedení reakce. Obdobou halogenidů allylového typu jsou benzylhalogenidy, při jejichž přípravě dochází též z velké části k zdvojení molekuly činidla s molekulou dosud nezreagovaného halogenidu. Halogen vázaný přímo na uhlíku nesoucím dvojnou vazbu je velmi málo reaktivní. Reakce s hořčíkem probíhá v etheru neochotně a teprve zásluhou Normanta, který nahradil při přípravě vinylmagnesiumhalogenidů ether tetrahydrofuranem, můžeme uvedené činidlo připravit v celkem velmi dobrých výtěžcích.

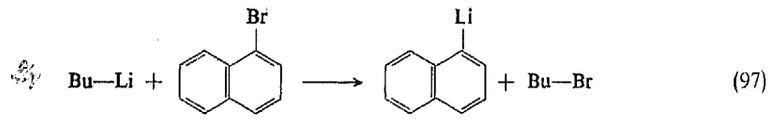
Reakcí alkylhalogenidů s lithiem vznikají organolithná činidla. Protože sekundární a zvláště terciární organolithná činidla štěpí ethery již za teploty místnosti, připravujeme je v etheru za nízkých teplot (kolem −50 °C) nebo v uhlovodících (např. petroletheru) při laboratorní teplotě (95):

$$R{-}X + 2\,Li \rightarrow R{-}Li + Li{-}X \qquad (95)$$

Jiným typem redukčně metalačních reakcí je reakce kovů s organokovovými sloučeninami odvozenými od kovů, jejichž redukční schopnosti jsou menší (96):

$$2\,Li + Et{-}MgBr \rightarrow Et{-}Li + Li{-}Br + Mg$$
$$2\,Na + Ph_2Hg \rightarrow 2\,Ph{-}Na + Hg$$
$$2\,Na + Bu{-}MgBr \rightarrow Bu{-}Na + Na{-}Br + Mg \qquad (96)$$

Máme-li dva karbanionty, je stabilnější ten, který je stabilizován mezomerními nebo jinými efekty. Proto je možná výměna halogenu vázaného na aromatické jádro za kov alifatickými organokovovými činidly (97):

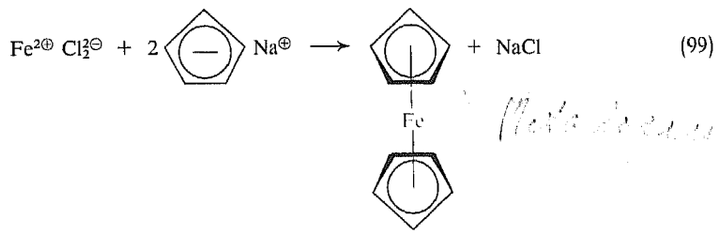


(97)

Reakce organokovových činidel se solemi kovů představují další typ elektrofilní reakce, při níž dochází k výměně kovu v organokovové sloučenině. Reakce probíhá úspěšně tam, kde je nově vznikající vazba mezi uhlíkem a kovem méně polární než vazba v atakující organokovové sloučenině (98):

$$Cd^{2\oplus}Cl_2^{2\ominus} + 2\,Et{-}Mg{-}Br \rightarrow Et_2Cd + 2\,MgCl_2$$
$$Hg^{2\oplus}Cl_2^{2\ominus} + 2\,Ph{-}Li \rightarrow Ph_2Hg + 2\,LiCl \qquad (98)$$

Reakce cyklopentadienylnatria s chloridem železnatým vede k dicyklopentadienylželezu, známému pod jménem ferrocen (99):



(99)

Obdobným způsobem se dají připravit i jiné dicyklopentadienylové sloučeniny kovů s tzv. „sendvičovou" strukturou, obecně zvané metaloceny.

5.2.3 Výměna vodíku za kov

Výměna vodíku za kov je další možností přípravy organokovových sloučenin. K reakci se však musí použít organosodných sloučenin. Reakce může být relativní mírou kyselosti uhlovodíků, která klesá v pořadí $Ar_3CH > Ar_2CH_2 > ArCH_3 > ArH > RH$ (100).

$$Ph{-}Na + Ph{-}CH_3 \rightarrow Ph{-}CH_2Na + Ph{-}H$$
$$Ph{-}CH_2Na + Ph_2CH_2 \rightarrow Ph_2CH{-}Na + Ph{-}CH_3$$
$$Ph_2CH{-}Na + Ph_3CH \rightarrow Ph_3C{-}Na + Ph_2CH_2 \qquad (100)$$

Aromatické uhlovodíky jsou kyselejší než alifatické a alicyklické uhlovodíky, protože uhlík s hybridizací sp^2 má větší afinitu k elektronům než sp^3-hybridizovaný

uhlík. Vzrůstající podíl hybridizovaných elektronů zvyšuje stabilitu volného elektronového páru.

V alifatické řadě stoupá kyselost vodíku v řadě (101)

$$R_3CH < R_2CH_2 < R{-}CH_3 < R{-}CH{=}CH_2 < R{-}C{\equiv}CH \qquad (101)$$

Acetyleny s koncovou trojnou vazbou, s vodíkem vázaným orbitalem sp, jsou tak kyselé, že reagují již s organokovovými sloučeninami (102):

$$R{-}C{\equiv}CH + Et{-}MgBr \rightarrow R{-}C{\equiv}C{-}MgBr + Et{-}H \qquad (102)$$

Reakce elektrofilních činidel s organokovovými sloučeninami

Většina organokovových sloučenin reaguje s vodou a jinými sloučeninami s aktivním vodíkem za vzniku uhlovodíku (103):

$$Z{-}H + R{-}Mg{-}X \longrightarrow Mg^{2\oplus} + Z^{\ominus} + X^{\ominus} + R{-}H \qquad (103)$$

Z = HO—, RO—, ArO—, RS—, ArS—, RCO_2—, RCONH—, HNH—, RC≡C— apod.

Poměrně stálé jsou sloučeniny organortuťnaté, které se štěpí až minerálními kyselinami (104):

$$Cl{-}H + R{-}Hg{-}Cl \longrightarrow R{-}H + HgCl_2 \qquad (104)$$

Přehled o reakcích některých elektrofilních činidel s organokovovými sloučeninami podává tento sled rovnic (105):

$$|\dot{\underline{O}}{-}\dot{\underline{O}}| + R{-}Mg{-}X \rightarrow R{-}O{-}O^{\ominus}Mg^{2\oplus}X^{\ominus} \xrightarrow{HX} R{-}O{-}O{-}H + MgX_2$$

$$R{-}O{-}O{-}MgX + R{-}Mg{-}X \rightarrow 2\,R{-}O{-}Mg\,X \xrightarrow{HX} R{-}O{-}H + MgX_2$$

$$S + Ph{-}Mg{-}Br \rightarrow Ph{-}S{-}Mg{-}Br \xrightarrow{H^{(+)}} Ph{-}S{-}H$$

$$3\,Ph{-}Mg{-}Cl + PCl_3 \rightarrow Ph_3P + 3\,MgCl_2$$

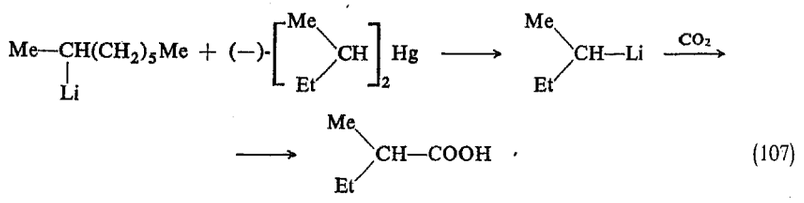
$$O{=}C{=}O + R{-}Mg{-}X \rightarrow RCOOMgX \rightarrow RCOOH + MgX_2 \qquad (105)$$

Probíhá-li poslední reakce za velmi nízkých teplot, může si karbanion zachovat konfiguraci. Působením butyllithia na opticky aktivní 2-jodoktan při −70 °C a následujícím působením kysličníku uhličitého vzniká částečně opticky aktivní kyselina se zachovanou konfigurací. Při 0 °C získáme však pouze opticky inaktivní produkt (106).

$$Me{-}CH(CH_2)_5Me \xrightarrow{BuLi} Me{-}CH(CH_2)_5Me \quad (I \rightarrow Li)$$

$$Me{-}CH(CH_2)_5Me + CO_2 \rightarrow Me{-}CH(CH_2)_5Me \quad (Li \rightarrow COOH) \qquad (106)$$

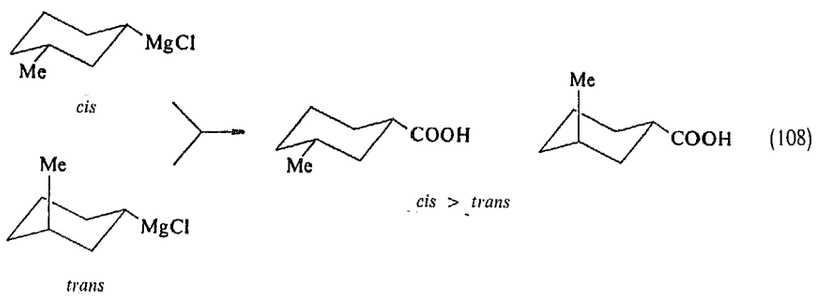
Činidlo připravené z 2-oktyllithia a (−)-di-2-butylrtuti v pentanu při −10 °C poskytuje s kysličníkem uhličitým kyselinu s 50%ní retencí konfigurace (107):



(107)

Naproti tomu analogická reakce s Grignardovým činidlem vede téměř vždy pouze k opticky inaktivnímu produktu.

Reakce *cis*- i *trans*-3-methylcyklohexylmagnesiumchloridu s kysličníkem uhličitým poskytuje směs obsahující 26 % *trans*-3-methylcyklohexankarboxylové kyseliny a 74 % termodynamicky stálejší *cis*-3-methylcyklohexankarboxylové kyseliny (108):



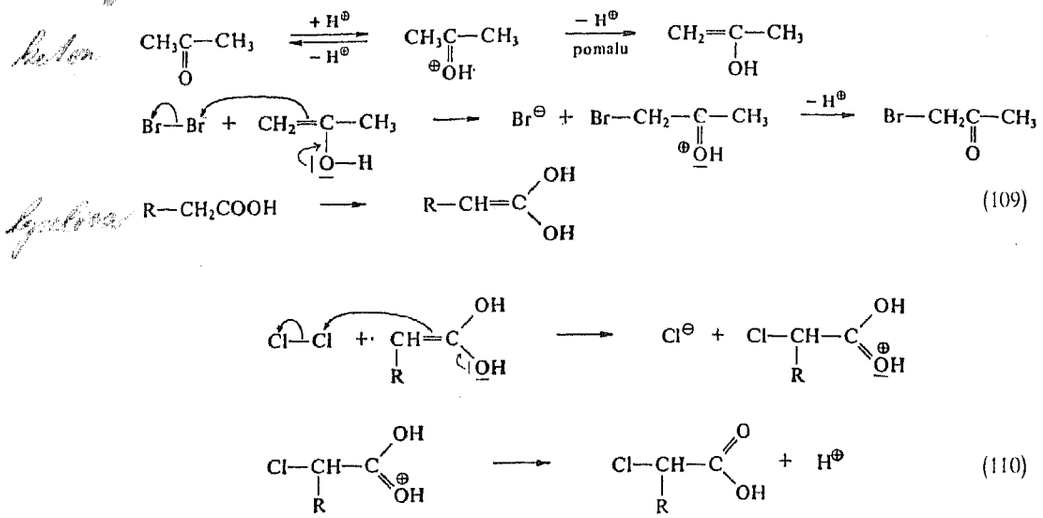
(108)

Čím kovalentnější je charakter vazby C—kov, tím je organokovová sloučenina stálejší. Velmi stálé jsou proto organortuťnaté sloučeniny RHgX.

5.2.4 Halogenace aldehydů, ketonů, kyselin a nitrolátek

Alifatické aldehydy, ketony, kyseliny a jejich deriváty, chloridy a estery se halogenují pravděpodobně tak, že dochází k reakci halogenu s dvojnou vazbou enolu. V souhlasu s tímto probíhá halogenace kyselin snáze v přítomnosti fosforu nebo halogenidu fosforečného. Přechodně vznikající halogenid kyseliny snáze enolizuje než volná

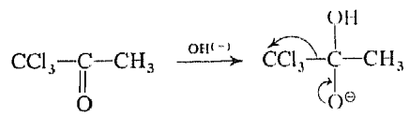
kyselina, a proto halogenace probíhá rychleji (reakce Hellova–Volhardova–Zelinského). Halogenace je obecně katalyzována kyselinami (109, 110).



(109)

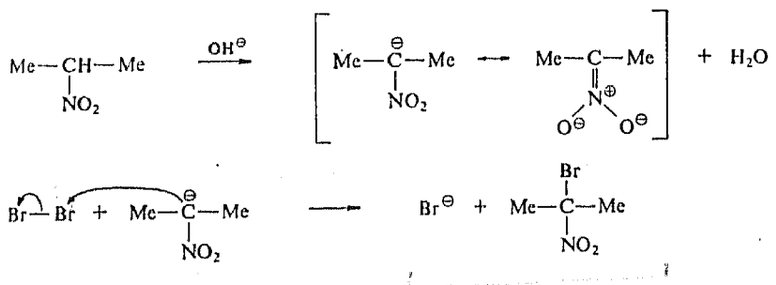
(110)

Bazicky katalyzovanou halogenaci methylketonů není možno zastavit ve stadiu monohalogenderivátu. Vzniklý trihalogenmethylketon se v alkalickém prostředí štěpí na trihalogenmethan a sůl karboxylové kyseliny (111):



(111)

Nitroalkany se v alkalickém prostředí halogenují na α-halogennitroalkany (112):



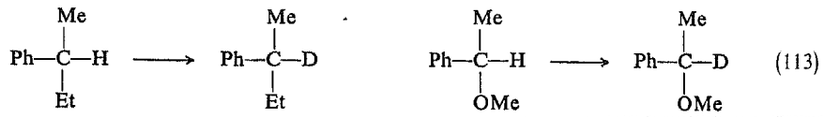
(112)

5.2.5 Bazicky katalyzovaná výměna vodíku za deuterium

Typickým příkladem elektrofilních substitučních reakcí na nasyceném uhlíku je výměna vodíku za deuterium. Reakce je nejlépe prostudována na případech, kdy je výměna usnadněna přítomností skupin přitahujících elektrony aromatického jádra, skupiny karbonylové, nitrilové apod.

Výměna vodíku za deuterium a naopak u opticky aktivních sloučenin ukázala, že sterický průběh reakce závisí kromě na struktuře látky především na rozpouštědlu.

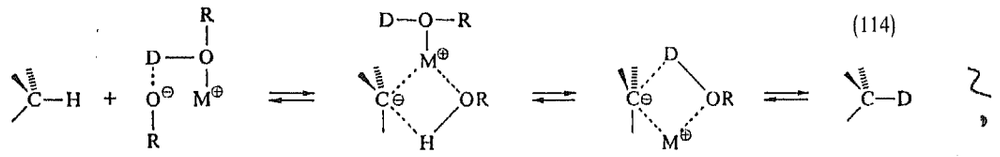
V aprotických rozpouštědlech s velkou ionizační schopností (dimethylsulfoxidu, dimethylformamidu) nastává hlavně racemizace. V rozpouštědlech s malou relativní permitivitou (benzenu, dioxanu, terc.butylalkoholu) zůstává konfigurace zachována. V protických rozpouštědlech s velkou relativní permitivitou (ethylenglykolu a diethylenglykolu) převládá inverze v konfiguraci. V souhlasu s tím probíhá bazicky katalyzovaná výměna vodíku u 2-fenylbutanu a 1-fenyl-1-methoxyethanu v terc.butylalkoholu s 97%ním zachováním konfigurace, v dimethylsulfoxidu se 100%ní racemizací a u diethylenglykolu lze pozorovat malou inverzi konfigurace (113).



(113)

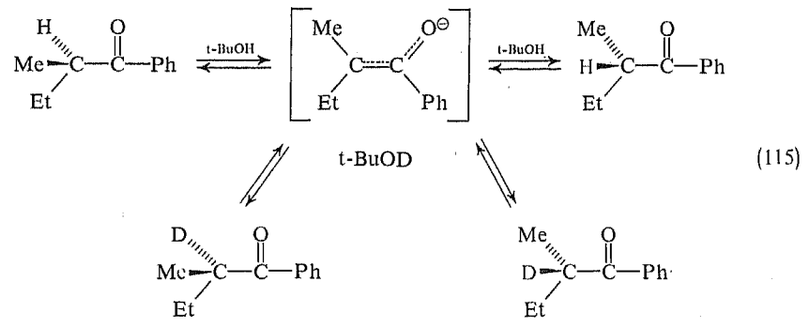
Sterický průběh této reakce typu S_N1 lze vysvětlit různou solvatací vznikajícího karbaniontu.

K zachování konfigurace dochází v málo ionizujícím prostředí, jako je terc.butylalkohol, s kterým vytváří terc.butoxid iontový pár. Iontový pár karbaniontu s kationtem kovu je solvatován na téže straně deuterovaným alkoholem (114):



(114)

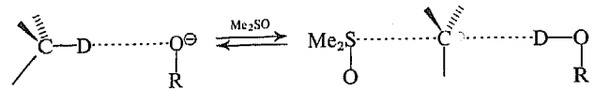
asymetricky solvatovaný iontový pár



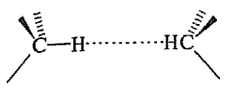
(115)

Karbanion stabilizovaný mezomerií, např. odvozený od fenyl-sek.butylketonu, poskytuje v terc.butylalkoholu produkt s kompletní racemizací, neboť přístup k mezomernímu karbaniontu je z obou stran stejně pravděpodobný (115).

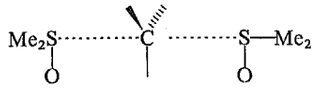
Racemizace do značné míry závisí na disociační konstantě prostředí. Dimethylsulfoxid jako rozpouštědlo s velkou ionizační schopností vytváří symetricky solvatovaný karbanion, v němž může nastat protonace též na obou stranách se stejnou pravděpodobností a povede téměř vždy k racemickému produktu (116):



asymetricky solvatovaný anion (116)

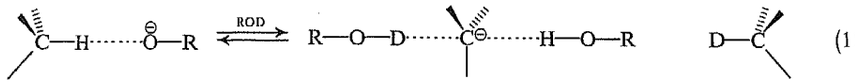


racemizace



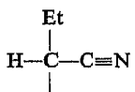
symetricky solvatovaný anion

Inverze konfigurace nastává tehdy, když je karbanion asymetricky solvatován protickým rozpouštědlem (117):

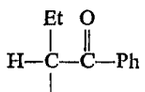


asymetrický solvatovaný ion inverze konfigurace (117)

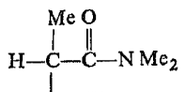
Výměna vodíku u sloučenin (XXII až XXIV), jejichž karbanion je stabilizován mezomerií, je téměř vždy provázena racemizací:



(XXII)



(XXIII)



(XXIV)

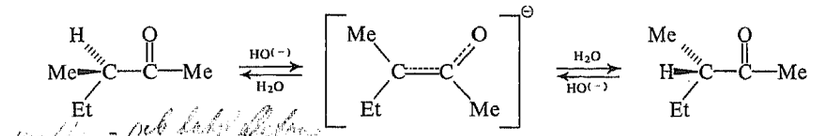
Karbanionty vznikají při různých reakcích, při nichž se štěpí vazba C—C, C—O, C—N. Většinu těchto reakcí probereme ve stati o eliminačních reakcích.

Ve sterickém průběhu reakcí, probíhajících přes karbanionty, vidíme určitou analogii mezi karbanionty a karbokationty. Při zachování konfigurace je karbanion atakován protonem z téže strany primárně vzniklého iontového páru. Tento reakční průběh se podobá mechanismu S_Ni při nukleofilní substituci. Racemizace nastává symetrickou solvatací karbaniontů ve velmi dobře ionizujících rozpouštědlech. Při mechanismu S_N1 se podobně uplatňuje symetrická solvatace karbokationtu. Analogii nalezneme též mezi reakcemi probíhajícími mechanismem S_N2 a přeměnami karbaniontů s inverzí konfigurace.

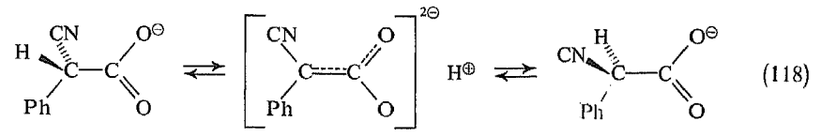
5.2.6 Sterický průběh elektrofilních substitučních reakcí na nasyceném uhlíku

Sterický průběh monomolekulární elektrofilní substituce závisí na několika faktorech, které způsobí, že reakce proběhne se zachováním konfigurace, s racemizací nebo s částečnou inverzí konfigurace. Racemizace nastává v těchto případech:

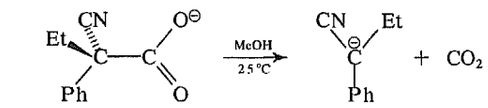
a) Je-li karbanion planární, může se elektrofilní částice přiblížit k reagujícímu uhlíku z obou stran se stejnou pravděpodobností, což musí vést opět k racemickému produktu (118,119):

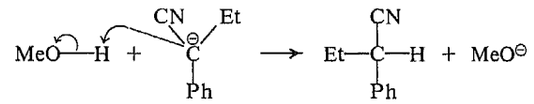


antipod planární enolát druhý antipod



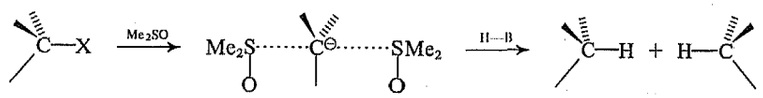
(118)



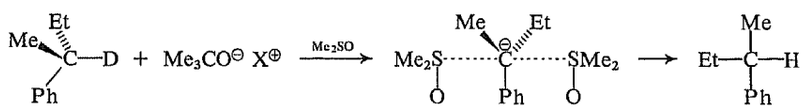


racemát (119)

b) Reakce probíhá snadno v aprotických rozpouštědlech s velkou ionizační schopností, která symetricky solvatují karbanion (120):

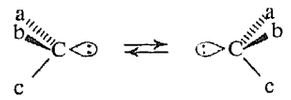


symetrický solvatovaný karbanion



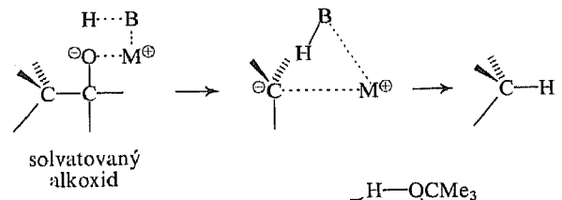
opticky čistý antipod racemát (120)

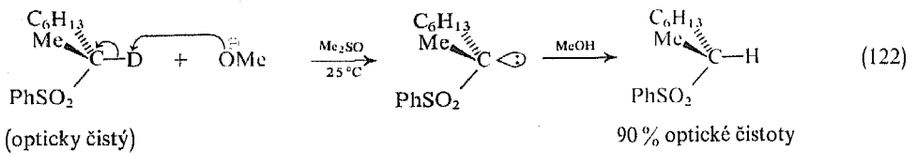
c) V případě, že karbanion má tetrahedrální uspořádání (čtvrtou valenci zde nahrazuje volný elektronový pár), ale rychlost ekvilibrace jeho enantiomerních forem je větší než reakce s elektrofilní částicí, je nutno očekávat vznik racemického produktu (121):



(121)

K zachování konfigurace může dojít tehdy, je-li planární karbanion asymetricky solvatován elektrofilními částicemi na straně odstupující částice nebo je-li tetrahedrální, a tím asymetrický a rychleji reaguje s elektrofilní částicí – dříve, než dojde k inverzi konfigurace nebo ekvilibraci.



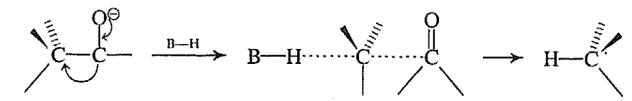


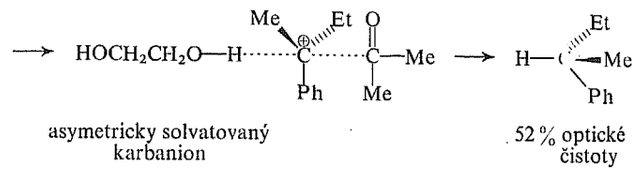
(122)

Zachování konfigurace pozorujeme zejména v případech, kdy odstupující částice má komplexní charakter. Příkladem je štěpení alkoxidů v málo ionizujících rozpouštědlech (122).

S inverzí konfigurace, probíhající s velkou stereospecifitou, se setkáváme v případech, kdy je planární karbanion asymetricky solvatován. Energetická bilance tohoto procesu ukazuje na vznik meziproduktu s minimem potenciální energie. Anion je solvatován na straně odstupující částice a atakován elektrofilním činidlem na straně opačné.

Reakce S_E1 s inverzní konfigurace nastává přednostně v silně elektrofilních a snadno ionizujících rozpouštědlech, která přejímají úlohu vlastní elektrofilní částice při reakci s karbaniontem malé životnosti (123).

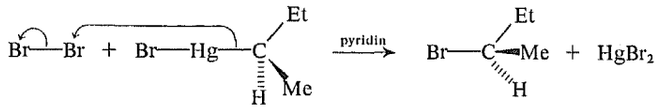




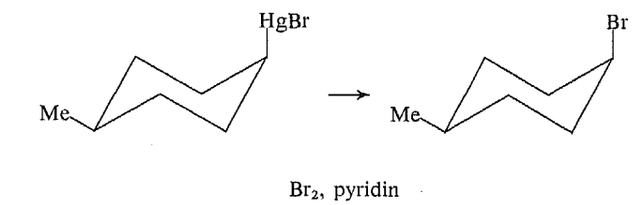
(123)

Na uvedeném případě vidíme, jak odstupující skupina stíní a solvatuje karbanion na jedné straně, kdežto rozpouštědlo solvatuje ion na opačné straně.

Bimolekulární elektrofilní reakce S_E2 probíhají naproti tomu stericky mnohem jednodušeji. Ve všech případech dochází k zachování konfigurace. Sterický průběh je zřejmý z toho, že elektrofilní částice atakuje vlastně elektrony, které poutají substituovaný uhlík k odstupující částici (124, 125):



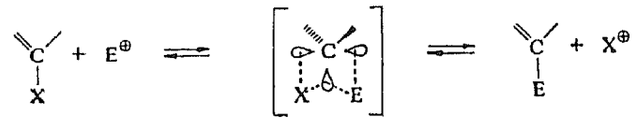
(124)



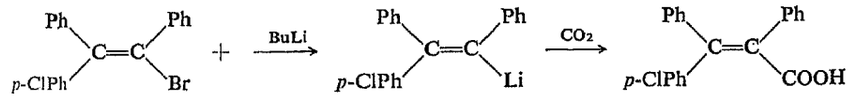
(125)

5.3 Elektrofilní substituce na nenasycených systémech

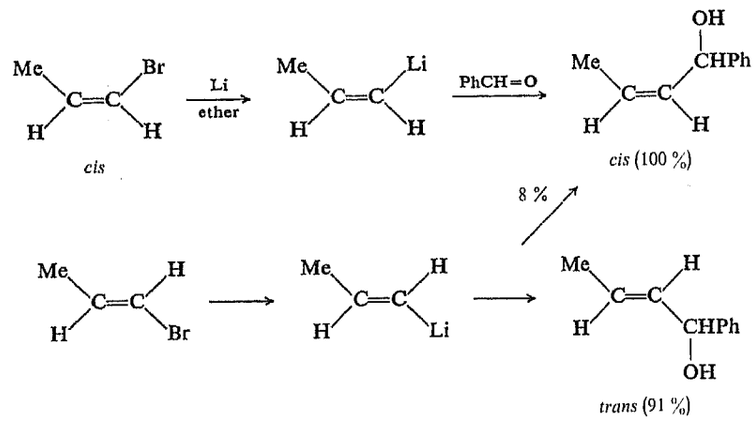
U systému s reagujícím substituentem na uhlíku nesoucím dvojnou vazbu se uplatňuje mechanismus S_E2:



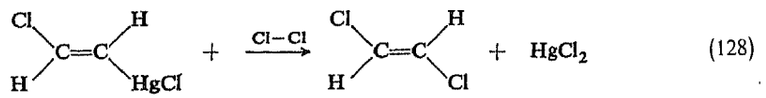
Mezi reakcemi probíhajícími na nenasyceném uhlíku zaujímají přední místo reakce vinylových organokovových sloučenin. U karbaniontů na nenasyceném uhlíku je nutno předpokládat větší stabilitu, formálně přirovnatelnou ke stabilitě konfigurace N-substituovaných iminů nebo oximů. Elektrofilní substituční reakce tohoto typu probíhají proto téměř vždy se zachováním konfigurace (126, 127, 128):



(126)



(127)

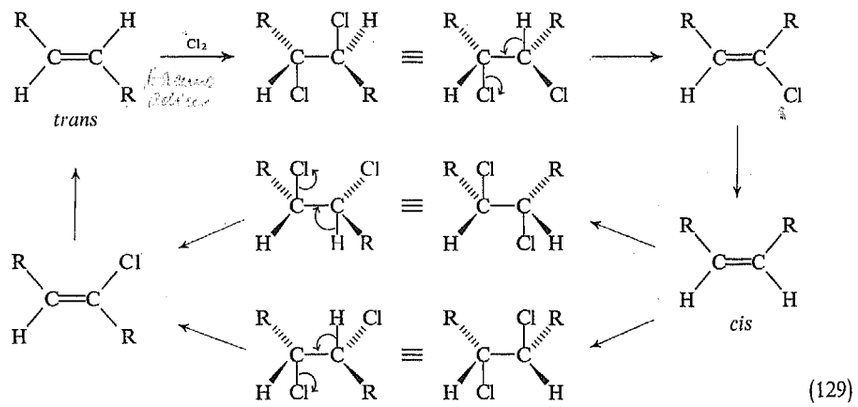


(128)

Varem etherického roztoku organolithné sloučeniny připravené z *cis*-1-brom-1-propenu nenastává ekvilibrace na sloučeninu odpovídající té, jaká vzniká z *trans*-1-brom-1-propenu.

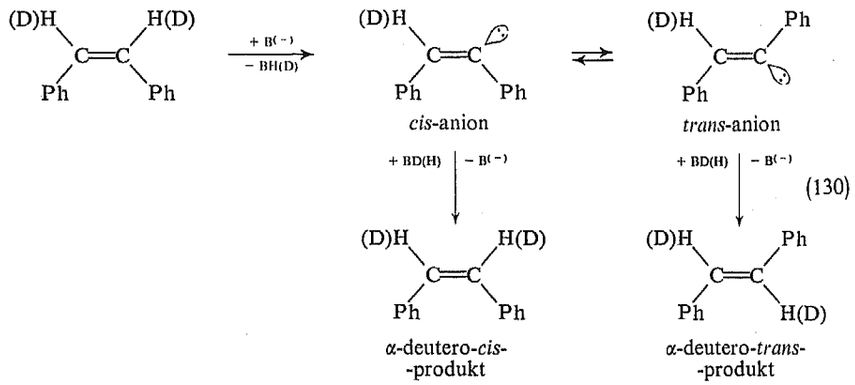
Zachování konfigurace bylo pozorováno při redukci alkenylhalogenidů sodíkovým amalgámem, sodíkem v kapalném amoniaku.

Jedna z preparativních chemických metod, umožňujících získat z *trans*-alkenu *cis*-alken a naopak, spočívá v adici chloru na dvojnou vazbu alkenu (*trans*-adice), dehydrohalogenaci alkoholickým roztokem NaOH (*anti*-eliminace) na chloralken a odredukování chloru sodíkem v kapalném amoniaku (129).



(129)

Mezi elektrofilní substituční reakce na nenasyceném uhlíku patří bazicky katalyzovaná výměna vodíku u vinylových systémů, kde dochází často k ekvilibraci *cis-trans*-izomerů. Reakcí terc.butoxidu draselného v terc.butylalkoholu, tetrahydrofuranu, dimethylsulfoxidu nebo hydroxidu draselného v dimethylsulfoxidu bylo u *cis*- i *trans*-stilbenu, *cis*- a *trans*-α,α'-dideuterostilbenu dokázáno, že výměna vodíku probíhá přes karbanion. Výměna vodíku u *cis*-izomerů je v obou případech rychlejší (130):



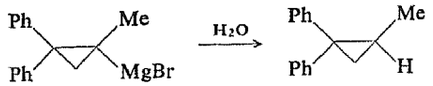
(130)

Vinylovým karbaniontům se stabilitou blíží cyklopropylové karbanionty. Například (+)-2,2-difenyl-1-brom-1-methylcyklopropan (131) poskytuje s BuLi organo-

lithnou sloučeninu, ze které rozkladem methanolem vzniká (−)-1-methyl-2,2-difenylcyklopropan (132), mající z 80 % zachovanou konfiguraci. Stereospecifita této reakce je menší, použije-li se místo lithné sloučeniny sloučeniny organohořečnaté.



(131)



(132)

5.4 Elektrofilní aromatická substituce

5.4.1 Aromatické sloučeniny

5.4.1.1 Aromatické monocyklické sloučeniny

Systém střídajících se jednoduchých a dvojných vazeb je konjugován pouze tehdy, je-li jeho geometrické uspořádání takové, že elektrony π jsou v interakci. Tak je tomu v plné míře, jsou-li atomové orbitaly p_z orientovány rovnoběžně, jinými slovy, je-li systém planární. Formálně si lze představit graduální přechod od systému plně konjugovaného až po systém střídajících se jednoduchých a dvojných vazeb. Společným rysem konjugovaných sloučenin a obdobných sloučenin nekonjugovaných je energetická stabilizace základního stavu.

Zvlášť významná je tato stabilizace u cyklických konjugovaných sloučenin ve srovnání s necyklickými systémy majícími stejný počet elektronů π. Jako příklad lze uvést dvojice allyliový kation a cyklopropeniový kation, 1,3,5-hexatrien a benzen a pentadienylový anion a cyklopentadienylový anion. Je-li cyklický útvar u takovýchto dvojic energeticky výhodnější, říkáme, že jde o aromatický systém. Jejich společným rysem je relativně velká delokalizační energie. Číselnou hodnotu delokalizační energie získáme prostě jako rozdíl energie delokalizovaného systému a systému s fixními dvojnými vazbami, který odpovídá energeticky nejvýhodnější kekulovské struktuře. Například v případě benzenu činí podle Hückelovy metody molekulových orbitalů π-elektronová energie $6\alpha + 8\beta$ a energie „1,3,5-cyklohexatrienu" činí $6\alpha + 6\beta$; delokalizační energie benzenu je rovna rozdílu těchto hodnot, tedy 2β. Poněkud choulostivější je definice delokalizační energie u iontů s delokalizovaným nábojem. Energetická stabilizace je podmíněna vytvořením molekulových orbitalů, které se rozprostírají přes celý konjugovaný systém. Protože však s výjimkou energeticky nejvýhodnějšího molekulového orbitalu se všechny ostatní molekulové orbitaly vyznačují určitým počtem uzlových rovin (roviny, v nichž je pravděpodobnost výskytu elektronu nulová), nelze si představovat, že ve všech molekulových orbitalech se pohybují elektrony π volně v oblasti celého cyklu. Nicméně delokalizace elektronů π je často velmi značná, a proto se aromatické sloučeniny nechovají jako soubory nenasycených vazeb.

Původně se jako aromatické sloučeniny označovaly pouze deriváty benzenu. Dnes se tak označují cyklické konjugované uhlovodíky a jejich deriváty, vyznačující se velkou delokalizační energií, tendencí podléhat spíše substitučním než adičním reakcím, kyselostí hydroxyderivátů, inertním charakterem halogenidů, tvorbou diazoniových solí z aminoderivátů, zvláštní reaktivitou aldehydů a dalšími rysy.

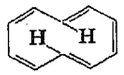
Pojem stabilizace a delokalizační energie vyžadují krátký komentář. Především si musíme uvědomit, že stabilizace se týká energie základního stavu. Avšak o reaktivitě látek rozhoduje rozdíl energie aktivovaného komplexu a reaktantů. Z tohoto hlediska v zásadě není vůbec důležité, jak dalece je jeden z reaktantů, aromatický systém, stabilizován. Je-li totiž uvedený rozdíl, tj. aktivační entalpie, malý, byla by reaktivita aromatického systému velmi vysoká, tedy „nearomatická". Ze zkušenosti víme, že existuje paralelita mezi stabilizací základního stavu a hodnotami aktivačních entalpií, avšak nelze dokázat, že tomu tak musí být vždy. Navíc je třeba si uvědomit, že velikost delokalizační energie vzrůstá s velikostí konjugovaného systému, a proto je žádoucí používat při porovnávání delokalizační energie systémů různé velikosti specifických hodnot. Lze použít jak hodnot vztažených na jeden elektron π, tak hodnot vztažených na jednu vazbu C—C.

Podle Hückelova pravidla [zvaného též pravidlo $(4n + 2)$] mohou být aromatické jen takové monocyklické konjugované systémy, které mají zcela určitý počet elektronů π. Tento počet je roven hodnotě $4n + 2$, kde n se rovná nule a celým kladným číslům (1, 2, 3 ...). Jde tedy o 2, 6, 10, 14, 18 ... elektronů π. Je třeba si uvědomit, že počet uhlíkových atomů cyklu není rozhodující. Aromatickou stabilizací se vyznačuje nejen benzen, ale i cyklopentadienylový anion a tropyliový kation (pokud jde speciálně o cykly s lichým počtem uhlíků, viz 5.4.1.3 na str. 142): společným rysem těchto cyklů je přítomnost sextetu elektronů π. Myšlenku, na níž je toto pravidlo založeno, snadno pochopíme, uvážíme-li, které hladiny molekulových orbitalů mají tyto systémy k dispozici. Nejčastěji se chemici prohřešují proti tomuto pravidlu tím, že je aplikují na polycyklické systémy, ačkoli bylo odvozeno jen pro systémy monocyklické. Tento prohřešek je přípustný u *kata*-kondenzovaných uhlovodíků, avšak u uhlovodíků *peri*-kondenzovaných může vést ke zcela nesprávnému závěru.

Mezomerní (delokalizační) energie některých aromatických sloučenin *Tabulka 27*

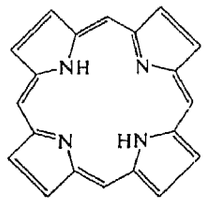
Sloučenina	E_m (kJ mol^{-1})		Sloučenina	E_m (kJ mol^{-1})	
	nalezeno	vypočteno		nalezeno	vypočteno
butadien	15	15	bifenyl	297	318
benzen	151	151	difenylen	42	301
naftalen	255	264	stilben	322	343
anthracen	352	368	azulen	134	226
fenanthren	381	385	fulven	46	92
styren	155	172	fulvalen	84	172

Z neutrálních uhlovodíků monocyklických splňuje Hückelovo kritérium aromaticity pouze benzen. Další aromatickou sloučeninou by měl být 1,3,5,7,9-cyklodekapentaen ($n = 2$). Analýza jeho modelu (XXV) však ukazuje, že sterické interakce mezi „vnitřními" atomy vodíku musí vést k deformaci planarity molekuly. Mislow předpověděl aromatický charakter teprve pro molekulu cyklotriakontapentadekaenu $C_{30}H_{30}$, pro kterou vypočítal delokalizační energii 586 kJ mol^{-1}.

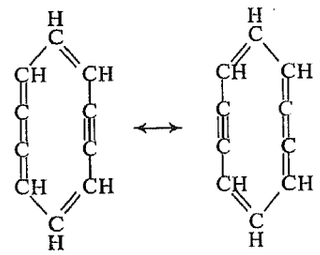


(XXV)

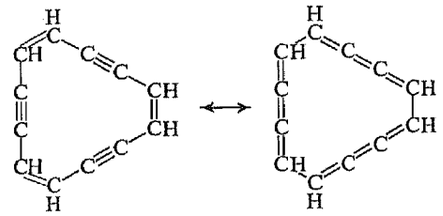
Aromatický charakter však mají např. molekuly porfyrinu (XXVI) nebo ftalocyaninu. Vysokou delokalizační energii lze očekávat u hypotetických sloučenin (XXVII a XXVIII).



(XXVI)



(XXVII)



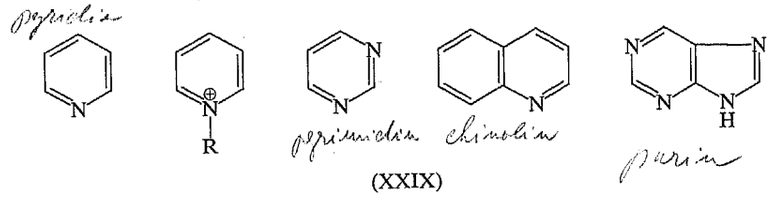
(XXVIII)

Vnitřní úhly pravidelného mnohoúhelníku (kromě šestiúhelníku) jsou odlišné od 120° – to znamená určité úhlové napětí u planárních cyklopolyolefinů s jiným počtem uhlíků než 6. K malým deformacím vazebných úhlů však není zapotřebí velké energie. Za určitých okolností může být i pětičlenný nebo sedmičlenný kruh aromatický, je-li splněna Hückelova podmínka o počtu elektronů π.

5.4.1.2 Aromatické heterocyklické sloučeniny

Aromatický charakter je možno pozorovat i u derivátů benzenu, v nichž je skupina —CH= nahrazena dusíkem —N= (pyridin, pyrimidin ...), kyslíkem —O= (pyryliový kation, pyrony ...), borem —B= nebo fosforem —P=. Z nich daleko nejdů-

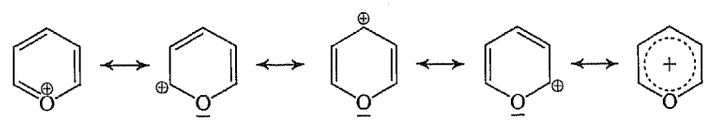
ležitější jsou sloučeniny obsahující jeden nebo více heterocyklických dusíkových atomů (XXIX):



(XXIX)

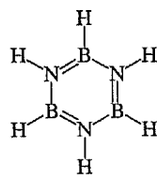
heterocyklů (N-alkylpyridiniový kation). Ačkoliv kladný náboj je lokalizován na dusíkovém atomu (jde o záležitost skeletu σ), přesto je jím pronikavě ovlivněna i distribuce elektronů π.

Poměry u pyriliového kationtu (XXX) lze popsat takto:

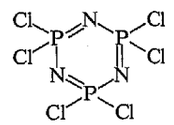


(XXX)

Substituce benzenového jádra heteroatomy může jít až tak daleko, že budou všechny atomy uhlíku nahrazeny jinými atomy. Vznikne vlastně anorganická analogie aromatického systému. Příklady těchto extrémů jsou borazan (XXXI) nebo sloučenina (XXXII):



(XXXI)



(XXXII)

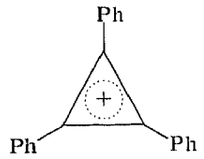
Benzenové jádro má šest elektronů π. U aromatických kondenzovaných sloučenin (naftalenu, anthracenu) klesá počet elektronů π, připadajících na jedno benzenové jádro, s rostoucím počtem jader. U naftalenu připadá na každé jádro průměrně pět elektronů π, u anthracenu a fenanthrenu pouze 4,67. Limitním případem je grafit se dvěma elektrony. Klesající počet elektronů π se ovšem projevuje i v reaktivitě. Anthracen se velmi snadno redukuje na 9,10-dihydroanthracen (nebo oxiduje na 9,10-anthrachinon) a dvojná vazba v poloze 9,10 u fenanthrenu má téměř olefinický charakter. Také mezomerní energie, připadající na jedno benzenové jádro, je zde menší než u benzenu.

5.4.1.3 Nealternující aromatické uhlovodíky

Kvantově chemické výpočty stability iontů u tříčlenného, pětičlenného a sedmičlenného kruhu ukazují, že nejstabilnější budou kationty u tříčlenného a sedmičlenného kruhu a anion u kruhu pětičlenného, pokud budou obsahovat systém alternujících jednoduchých a dvojných vazeb. Cyklopropenyliový kation tedy bude mít aromatické vlastnosti. Skutečně byl ve formě pikranu a fluoroborátu připraven trifenylcyklopropenyliový kation (XXXIII):



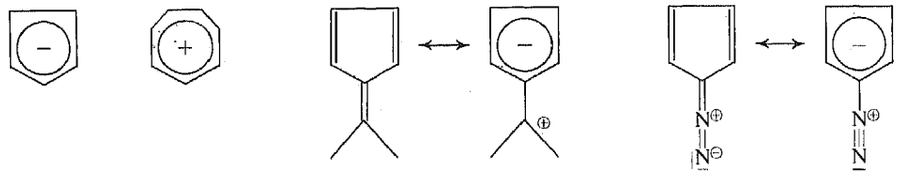
dva elektrony π



(XXXIII)

Analogické kvantově chemické výpočty ukazují, že aromatický charakter by dále měl mít anion od cyklopentadienu (XXXIV) a kation od cykloheptatrienu (XXXV). Všechny tyto tři ionty vyhovují Hückelovu pravidlu o počtu elektronů π. Nedostatek (přebytek) elektronů u těchto iontů je rovnoměrně rozložen po celém kruhu.

Cyklopentadien má mezomerní energii asi 12,6 kJ mol^{-1} (stejnou jako butadien). Zavedení exocyklické dvojné vazby [u dimethylfulvenu (XXXVI)] způsobuje pronikavé zvýšení stability, jež je vysvětlována naznačenou mezomerií:

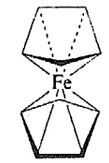


(XXXIV) (XXXV) (XXXVI) (XXXVII)

Pětičlenný kruh tím získává částečně aromatický charakter (mezomerní energie 54.4 kJ mol^{-1}. Analogicky lze vysvětlit i stabilitu diazocyklopentadienu (XXXVII).

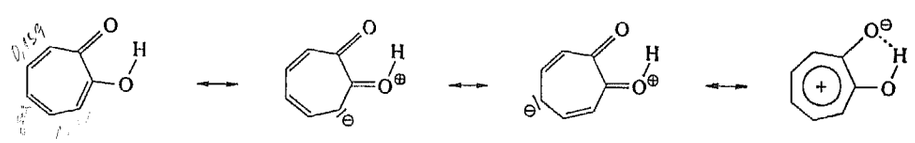
Zvláštní kapitolu tvoří komplexní sloučeniny cyklopentadienu s kovy. Velmi intenzívně jsou např. studovány deriváty dicyklopentadienylželeza (XXXVIII). V jejich molekule se vyskytuje pouze jeden typ vazby C—H, oba pětičlenné kruhy jsou planární s délkou vazby 0,140 nm (v benzenu je délka vazby 0,139 nm). Pro svou podobnost s aromatickými sloučeninami (nereagují s dienofily jako cyklopentadien, nedají se katalyticky hydrogenovat, podléhají Friedelově–Craftsově reakci atd.) byly tyto komplexy nazvány ferroceny.

Aromatický charakter je v sedmičlenné řadě nejvíce vyvinut u tropolonu a jeho derivátů, z nichž mnohé se vyskytují v přírodě. Tropolony připomínají chemickou reaktivitou fenoly — snadno se bromují, nitrují, kopulují s diazoniovými solemi atd.

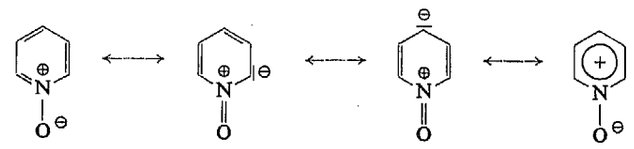


(XXXVIII)

Reakce přitom vesměs nastává v poloze α a γ (analogie *o*-polohy a *p*-polohy u fenolu). Difrakční studium molekuly tropolonu ukázalo, že existuje ve formě pravidelného sedmiúhelníku s délkou vazby C—C téměř stejnou jako v benzenu. Aktivaci poloh α a γ při elektrofilní substituci tropolonu lze vysvětlit jeho mezomerní stabilizací (XXXIX). Podobně je např. aktivována poloha 2 a 4 v pyridin-N-oxidu (XL):



(XXXIX)



(XL)

Podobnou stabilitu jako tropolon by měla vykazovat sloučenina obsahující kombinaci pětičlenného aniontu a sedmičlenného kationtu (XLI):



(XLI)

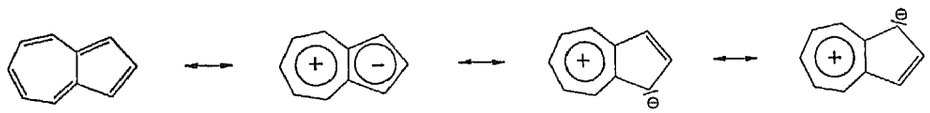


(XLII)

V molekule pentalenu obsahuje každý z obou pětičlenných kruhů čtyři elektrony π. Vzhledem k symetrii molekuly není možný přesun elektronů z jednoho jádra do druhého za vzniku dipólu (jako je tomu u azulenů). Deriváty pentalenu tedy vykazují pouze vlastnosti typické pro polyeny. Pentalen sám je natolik nestabilní, že se jej doposud nepodařilo připravit (XLII).

Výrazné aromatické vlastnosti naproti tomu vykazuje kombinace pětičlenného a sedmičlenného kruhu v azulenech. Přesunem jednoho elektronu ze sedmičlenného do pětičlenného kruhu vznikne dipól. Každé z obou kondenzovaných jader v něm obsahuje šest elektronů π, což znamená vysokou mezomerní energii (192,6 kJ mol^{-1}) a stabilitu. U azulenu je nicméně mezomerní energie poněkud menší než u izomerního naftalenu (322,4 kJ mol^{-1}), čemuž odpovídá i ireverzibilní izomerace azulenu na naftalen.

Azulen se přesto chová jako aromatická sloučenina, lze jej nitrovat, kopulovat s diazoniovými solemi, podléhá Friedelově–Craftsově reakci atd. Všechny tyto elektrofilní reakce jsou orientovány do polohy 1, jejíž aktivace vyplývá z mezních stavů azulenu (XLIII).

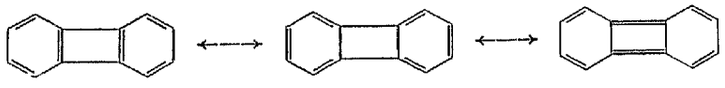


(XLIII)

Rovněž tak bromace azulenu N-bromsukcinimidem poskytuje směs 1-monobromazulenu a 1,3-dibromazulenu.

Azulen a jeho deriváty se vyznačují velmi intenzívním modrým zbarvením (od něho dostal i jméno), projevujícím se i ve zředění až $1:10^4$. Rozpouštějí se velmi dobře v anorganických kyselinách, čehož lze využít k jejich izolaci.

Cyklobutadien sám nebyl doposud připraven, pouze několik málo jeho substitučních derivátů – nejprve difenylen a až roku 1967 derivát obsahující dva nesubstituované uhlíky v kruhu (XLIV):



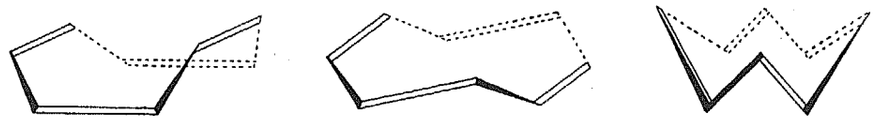
(XLIV)

Důvodem extrémní nestability cyklobutadienu je zřejmě skutečnost, že molekula by musela mít v základním stavu dva nevazebné elektrony. Při pokusech o jeho přípravu dochází proto většinou k otevření kruhu.

Cyklooktatetraen obsahuje čtyři dvojné vazby, jež však nejsou v konjugaci, protože jeho molekula není rovinná. Difrakčním studiem se zjistilo, že molekula má v tuhém stavu konformaci XLV.

Vazby v molekule cyklooktatetraenu mají délku 0,154 nm a 0,134 nm, tedy hodnoty typické pro jednoduchou a dvojnou vazbu. Dříve byly navrhovány i jiné neplanární

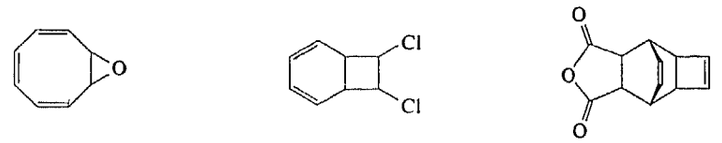
konformace molekuly cyklooktatetraenu („koruna" XLVI s *trans*-dvojnými vazbami a „židlička" (XLVII).



(XLV) (XLVII) (XLVI)

Vazebné úhly v planární molekule cyklooktatetraenu by musely být 135° (místo přirozených 120°). Je však pravděpodobné, že ani takové vnitřní napětí by nestačilo zabránit aromatickému charakteru molekuly (existují i napnutější olefiny – cyklopropen, difenylen aj.). Rozhodující je zde zřejmě skutečnost, že osm elektronů π nevyhovuje Hückelovu pravidlu o počtu elektronů aromatického jádra.

Mezomerní energie cyklooktatetraenu je o 151 kJ mol^{-1} menší než u izomerního styrenu. Molekula sama má proto větší sklon k adičním než k substitučním reakcím. Cyklooktatetraen se např. snadno hydrogenuje na cyklookten nebo cyklooktan, tvoří epoxid (XLVIII) působením kyseliny peroxybenzoové, dichlorid (IL) působením chloru, reaguje s dienofily ve smyslu Dielsovy–Alderovy adice (L).



(XLVIII) (IL) (L)

Mnohé adiční reakce cyklooktatetraenu lze uspokojivě vysvětlit pouze za předpokladu existence rovnováhy (LI).



(LI)

Typickou vlastností aromatických sloučenin je, že snadno reagují s řadou různých elektrofilních činidel. Z teoretického i praktického hlediska vystupuje do popředí halogenace, nitrace, sulfonace, alkylace a acylace, které spolu s reakcemi diazoniových solí tvoří podstatu všech známých přeměn na aromatickém jádru. Poznali jsme u nukleofilní substituce, že nukleofilní částice přináší do molekuly dvojici elektronů a substituovaná skupina s sebou odnáší oba vazebné elektrony. Při elektrofilní substituci na aromatickém jádru se odštěpuje zpravidla vodík jako proton. Než se začneme zabývat mechanismem jednotlivých elektrofilních substitučních reakcí, probereme faktory, které určují polohu elektrofilní aromatické substituce.

5.4.2 Vliv substituentů aromatické sloučeniny na směr a snadnost substituce

Jak vyplývá z definice elektrofilní substituční reakce, atakující činidlo bude mít při aromatické elektrofilní substituci deficit elektronů, bude mít tedy nejčastěji povahu kationtu. Lze proto očekávat, že bude vyhledávat místa s největší hustotou elektronů. Nepřihlížíme-li k dirigujícímu vlivu skupin, můžeme předem říci, že atomy nebo skupiny atomů odpuzující elektrony, bezprostředně připojené na aromatické jádro budou elektrofilní substituci usnadňovat a naopak substituenty přitahující elektrony ji budou zpomalovat. Poněvadž každé aromatické jádro je představováno konjugovaným systémem elektronů π, musíme předpokládat, že se vedle čistě indukčního vlivu připojených skupin uplatní i efekty konjugační.

Bez znalostí elektronové teorie byla vyslovena již v minulém století empiricky odvozená substituční pravidla. Podle nich některé substituenty (známé jako substituenty 1. třídy) orientují další substituci již jednou substituovaného aromatického jádra do polohy *ortho* a *para*. Na druhé straně substituenty 2. třídy dirigují další substituent do polohy *meta*. Nutno zdůraznit, že i u substituentů 1. třídy vzniká určité množství *meta*-izomeru a naopak u substituentů 2. třídy pozorujeme vznik izomerů, v nichž došlo k substituci v poloze *ortho* a *para*.

Substituenty 1. třídy:

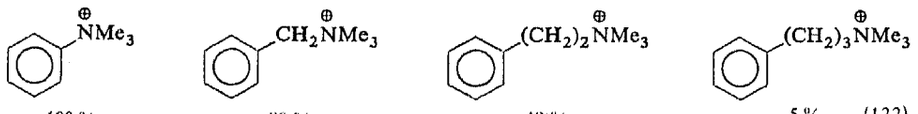
$-NR_2$, $-NHR$, $-NH_2$, $-NHCOR$, $-OH$, $-OR$, $-OCOR$, $HS-$, $RS-$, alkyl, halogen, $-NO$

Substituenty 2. třídy:

$R_3N^{\oplus}-$, $R_2S^{\oplus}-$, $-NO_2$, $-CN$, $-CHO$, $-COR$, $-SO_2R$, $-SO_3^{\ominus}$, $-COOR$, $-CONH_2$

Velmi vyhraněná bývá orientace vyvolaná skupinami s kladným iontovým centrem přímo vázaným na aromatické jádro. Příkladem může být dusík v kvartérních amoniových solích nebo kyslík, síra v analogických solích oxoniových a sulfoniových. Substituenty tohoto druhu patří mezi nejsilnější známé *meta*-orientující skupiny. Jejich účinek však rychle klesá s rostoucí délkou uhlíkového řetězce, který je vložen mezi benzenové jádro a kladně nabitý atom dusíku apod.

Vliv prodloužení postranního řetězce na množství *meta*-derivátu (v %) při mononitraci aromatických amoniových sloučenin ukazuje tato skupina látek (133):



100 % 88 % 19 % 5 % (133)

Vidíme, že v posledním případě se projevuje vliv kladného náboje amoniového dusíku jen nepatrně. Množství *m*-izomeru, které v tomto případě vzniká, je zhruba stejné jako množství *m*-izomeru při nitraci toluenu.

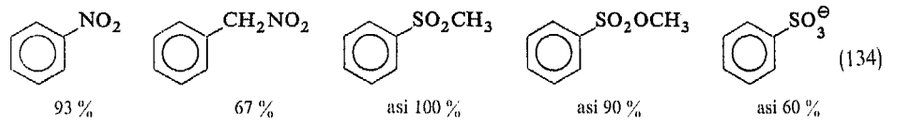
5.4.2.1 Vliv iontů, dipolárních substituentů

Vliv kladného oniového iontu shrnuje tato poučka: Schopnost oniového prvku dirigovat vstup dalšího substituentu do polohy meta vzrůstá v dané periodě Mendělejevovy tabulky zleva doprava a klesá v dané skupině s rostoucí relativní atomovou hmotností

$$N^{\oplus} > P^{\oplus} > As^{\oplus} > Sb^{\oplus} \qquad O^{\oplus} > S^{\oplus} > Se^{\oplus} \qquad S^{\oplus} > P^{\oplus}$$

Podobně můžeme očekávat silný *ortho-para*-orientující účinek skupiny, která bude mít záporný náboj. Například substituce fenolů v alkalickém prostředí probíhá výhradně do poloh *ortho* a *para*. Mezi substituenty 2. třídy patří většinou skupiny obsahující dipolární nebo dvojnou vazbu. Každá dipolární skupina je vždy vázána na aromatické jádro kladným koncem dipolární vazby. Můžeme proto očekávat, že vliv těchto skupin bude kvalitativně stejný jako vliv kladného náboje. Po kvantitativní stránce je jejich účinnost snížena především opačným účinkem vzdálenějšího konce dipólu.

Nitroskupina je jednou z nejúčinnějších *meta*-dirigujících skupin, jejíž hlavní vliv na průběh substituce spočívá v přitahování elektronů kladným koncem dipolární vazby. Jinou silně *meta*-dirigující skupinou je skupina sulfonylová. Sulfony a estery sulfonových kyselin poskytují více *meta*-izomeru než volné sulfokyseliny, u nichž nutno předpokládat, že se substituují ve formě aniontu, potlačujícího *meta*-dirigující účinek kladně nabité síry. Pro srovnání uvádíme množství *meta*-izomerů (v %), vznikajících při mononitraci sloučenin, které obsahují právě uvedené skupiny atomů (134).



93 % 67 % asi 100 % asi 90 % asi 60 % (134)

5.4.2.2 Orientující účinek formálně neutrálních skupin

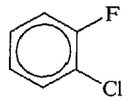
Ze studia dipólových momentů i z chemických důkazů vyplývá, že náhrada vodíku na aromatickém jádru alkylskupinou způsobí určitý elektronový tah do jádra. Podobným způsobem bylo zjištěno, že náhrada vodíku elektronegativními prvky, např. halogeny, karbonylovou skupinou aldehydů, ketonů a derivátů kyselin nebo skupinou nitrilovou, vyvolává posun elektronů z jádra k substituentu. Alkylskupiny jsou silně elektropozitivní. Z toho plyne, že alkylskupiny budou orientovat do poloh *ortho* a *para*, skupina nitrilová a skupiny, jejichž karbonyl je vázán na aromatické jádro, do polohy *meta*.

U karbonylové skupiny, nitrilové skupiny a nitroskupiny se uplatňuje ještě konjugace násobné vazby s aromatickým jádrem.

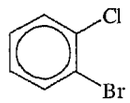
U skupin majících volné elektronové páry schopné konjugace s aromatickým jádrem se setkáváme s výraznou orientací *ortho-para* bez zřetele na směr indukčního

efektu. *ortho-para*-Dirigující účinek těchto skupin přičítáme konjugaci volných elektronových párů s aromatickým jádrem, projevující se zvýšením záporného náboje v polohách *ortho* a *para*.

Například halogeny vykazují velmi silný efekt – *I*, který by měl znesnadňovat substituci v řadě F > Cl > Br > I. Řekli jsme si, že orientace *ortho-para* je v tomto případě závislá na mezomerním efektu, který převládá, a halogeny proto substituci ve stejném pořadí usnadňují. Celkový výsledek orientace závisí značně na poměrné síle obou efektů. Konkurenční vliv halogenů vysvitne z dále uvedených příkladů, udávajících orientaci při mononitraci dihalogenbenzenů (v procentech udáno celkové množství izomerů *ortho-para* vzhledem k určitému halogenatomu) (135).



ortho-para k F 79 %
ortho-para k Cl 21 %

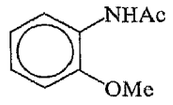


ortho-para k Cl 55 %
ortho-para k Br 45 %

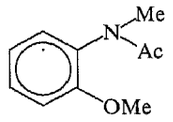
(135)

U ostatních skupin se mění v izoelektronových řadách dirigující účinek paralelně s reaktivitou volných elektronových párů.

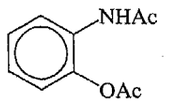
Alkylaminoskupina a aminoskupina patří mezi neutrálními substituenty k nejsilněji aktivujícím skupinám, obě dirigují vstup dalšího substituentu do poloh *ortho-para*. Totéž platí i pro hydroxyskupinu a alkoxyskupinu. Při hodnocení účinku dusíku a kyslíku si musíme uvědomit, že acylací dusíku, jejímž účelem je zabránit především tvorbě solí s atakujícím činidlem, *ortho-para*-orientující schopnost aminoskupiny klesá. Konkurenční vliv dusíku a kyslíku na orientaci při nitraci disubstituovaných benzenů ukazují tyto příklady (136):



ortho-para k NHAc 76 %
ortho-para k OMe 13 %



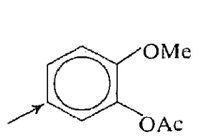
ortho-para k NMeAc 69 %
ortho-para k OMe 4 %

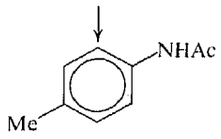


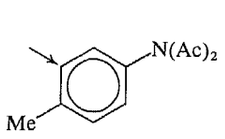
ortho-para k NHAc 71 %
ortho-para k OAc 0 %

(136)

Jednou acylovaná aminoskupina má větší *ortho-para*-dirigující účinek než methylskupina, při dvojnásobné acylaci převládne již vliv methylskupiny (137).





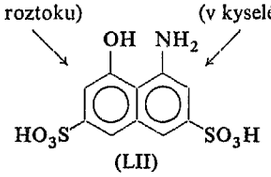


(137)

Vliv násobných vazeb v konjugaci s aromatickým jádrem se projevuje podobným způsobem. *ortho-para*-Dirigující účinek těchto skupin není zpravidla rušen přítomností koncové, elektrony přitahující skupiny. U kyseliny PhCH=CHCOOH bylo

nalezeno 0 % *m*-izomeru a u $PhCH{=}CHNO_2$ asi 2 % *m*-izomeru. Zdánlivé výjimky z pravidla, že neutrální dusík má silnější *ortho-para*-dirigující vliv než neutrální kyslík, souvisí mnohdy s tím, že během substituce vzniká na jednom či druhém z nich náboj. Teoretické pořadí *ortho-para*-dirigujícího účinku dusíku a kyslíku ve formě s nábojem nebo bez něho je $-O^{\ominus} > -NR_2 > -OR > -NR_3^{\oplus}$. Například H-kyselina (LII) kopuluje v alkalickém prostředí v poloze *ortho* k hydroxyskupině a v kyselém prostředí k aminoskupině:

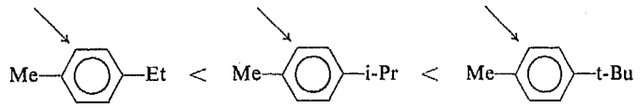
(v alkalickém roztoku) (v kyselém roztoku)



(LII)

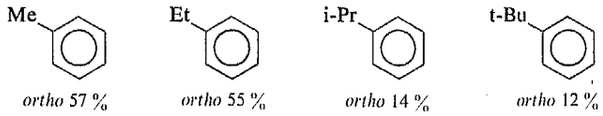
5.4.2.3 Vliv substituentů na poměr substituce do polohy *ortho* a *para*

Na poměr *o*/*p*-izomerů při aromatické elektrofilní substituci působí především sterické faktory. Z experimentálního materiálu vyplývá, že se množství *o*-izomeru při všech substitučních reakcích zmenšuje se vzrůstající sterickou objemností substituentu na jádru a částečně též s rostoucí velikostí substitučního činidla. Takový průběh substituce byl zjištěn např. při substituci *p*-ethyltoluenu, *p*-cymenu a *p*-terc.butyltoluenu (138).



(138)

Podobně poměr *o*/*p*-izomeru klesá v řadě (139):



ortho 57 % *ortho* 55 % *ortho* 14 % *ortho* 12 %
para 40 % *para* 45 % *para* 86 % *para* 79 %

(139)

Jak se zmenšuje množství *o*-izomeru se vzrůstající objemností atakujícího elektrofilního činidla, ukazuje tab. 28.

Složení produktů vznikajících při substituci chlorbenzenu — *Tabulka 28*

Izomer	Vstupující skupina (%)			
	—Cl	$-NO_2$	—Br	$-SO_3H$
ortho	39	30	11	0
para	55	70	87	100

5.4.3 Substituční reakce u polycyklických uhlovodíků

Přes významný pokrok, k němuž v posledních letech došlo v kvantově chemické teorii reaktivity v rozmanitých oborech chemie, zůstává její klasickou doménou oblast reaktivity planárních konjugovaných uhlovodíků. V době, kdy tato teorie vznikala, byl rozvoj samočinných počítačů na samém počátku. Proto bylo nutno zavést do teoretických výrazů pro rychlostní rovnovážné konstanty četné zjednodušující předpoklady, aby se množství potřebných numerických výpočtů co nejvíce zmenšilo. Obecně se přitom využívalo kompenzačního zákona (lineární závislost změny entalpie a entropie při reakci daného typu u série strukturně příbuzných látek), takže výpočty se omezovaly na výpočet změny entalpie (či aktivační entalpie), přesněji řečeno na výpočet π-elektronového příspěvku k těmto veličinám. Velice vhodnou metodou pro tyto účely je Hückelova metoda molekulových orbitalů (HMO). Z rozvojových koeficientů obsazených molekulových orbitalů lze snadno vypočítat dvě velmi užitečné veličiny – elektronovou hustotu (q_μ) a řád vazby ($p_{\mu\nu}$) (140, 141):

$$q_\mu = c_{1\mu}^2 + c_{2\mu}^2 + \ldots + c_{n\mu}^2 = \sum_{i=1}^{n} c_{i\mu}^2 \qquad (140)$$

$$p_{\mu\nu} = c_{1\mu}c_{1\nu} + c_{2\mu}c_{2\nu} + \ldots + c_{n\mu}c_{n\nu} = \sum_{i=1}^{n} c_{i\mu}c_{i\nu} \qquad (141)$$

V těchto rovnicích značí μ a ν pozice (uhlíkové atomy, event. atomové orbitaly $2p_z$ uhlíkových atomů) v konjugovaném uhlovodíku. Tyto indexy nabývají např. u benzenu a fulvenu hodnot 1 až 6, u naftalenu a azulenu hodnot 1 až 10. Elektronové hustoty a řády vazeb se připisují k jednotlivým pozicím a vazbám ve schematickém vzorci vyšetřované sloučeniny; obrázek, který vznikne, se nazývá molekulový diagram. Kompletní molekulový diagram obsahuje ještě údaje o volných valencích (F_μ) (142):

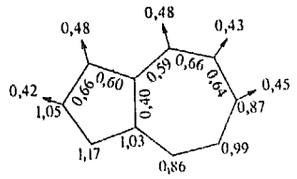
$$F_\mu = 1{,}732 - \sum p_\mu z \qquad (142)$$

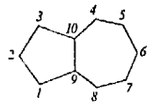
($\sum p_\mu z$) je součet řádů vazeb, vycházejících z pozice μ; (konstanta 1,732 platí pouze pro sekundární uhlíkové atomy). Veličiny q, p a F slouží k interpretaci průběhu substitučních a adičních reakcí i k předpovědím. Společně se nazývají statické indexy chemické reaktivity. Používá se jich takto: pozice mající nejvyšší (nejmenší) elektronovou hustotu q se pokládá za teoretické centrum elektrofilní (nukleofilní) substituce; pozice, jíž přísluší největší hodnota volné valence, se pokládá za centrum radikálových substitucí a vazba vyznačující se maximálním řádem se pokládá za centrum adičních reakcí (adice na vazbě). Tyto statické indexy reaktivity bývají kritizovány proto, že závěry o reaktivitě (tedy o rozdílu energie mezi aktivovaným komplexem a reaktanty) se vyvozují na základě charakteristik samotného reaktantu. Avšak pomocí poruchového počtu lze ukázat, že všechny charakteristiky reaktantů, o něž jde, jsou také relativní mírou aktivační entalpie, a to v rámci modelu zvaného aproximace izolované molekuly.

Konečně dodejme, že existují i dynamické indexy chemické reaktivity (lokalizační

energie, superdelokalizabilita), avšak jejich popis přesahuje rámec této kapitoly. Naštěstí se však ukazuje, že u mnoha reakcí je *pořadí* hodnot statických a dynamických indexů stejné.

Pro ilustraci se zabývejme HMO-molekulovým diagramem u nealternujícího uhlovodíku azulenu (143):

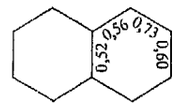




(143)

Údaje chybějící v molekulovém diagramu si snadno doplníme na základě symetrie. Z toho, co bylo uvedeno, je zřejmé, že pozice 1 a 3 jsou centry elektrofilní reaktivity a pozice 4 a 8 jsou centry reaktivity nukleofilní. Volné valence naznačují, že radikály budou substituovat nejsnáze pozice 1 (3) a 4 (8); ze zkušeností však víme, že mnohé radikály mají elektrofilní charakter, a proto bude patrně pozice 1 (3) preferována. Konečně z řádů vazeb lze usuzovat na maximální reaktivitu vazeb 1–2 (2–3) a 4–5 (7–8).

Další příklad se týká několika alternujících benzenoidních uhlovodíků. Tu se ukazuje, že elektronová hustota q je ve všech pozicích jednotková. Tak je tomu nejen při metodě HMO, ale i při některých metodách dokonalejších. Proto nelze pomocí hustot elektronů usuzovat na rozdíly v reaktivitě neekvivalentních pozic. Lze však dokázat, že volná valence je univerzálním indexem pro posouzení substitučních reakcí. Pozice vyznačující se maximální volnou valencí je ovšem centrem jak radikálových, tak i polárních (elektrofilních, nukleofilních) reakcí. Pro ilustraci se zabývejme poměry u naftalenu, jemuž přísluší tyto HMO-řády vazeb (144):



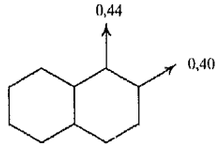
(144)

Z rov. (142) lze snadno vypočítat volné valence v pozicích 1 a 2:

$$F_1 = 1{,}73 - 0{,}56 - 0{,}73 = 0{,}44$$

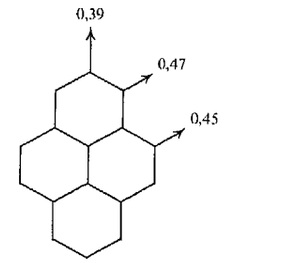
$$F_2 = 1{,}73 - 0{,}73 - 0{,}60 = 0{,}40$$

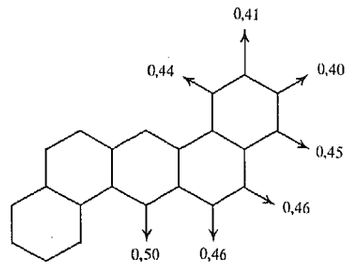
Tyto volné valence můžeme zapsat do schematického vzorce naftalenu:

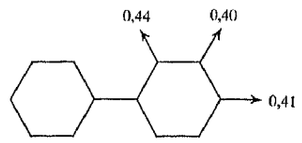


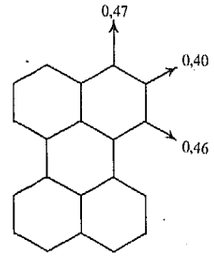
Lze soudit, že pozice 1 je reaktivnější než pozice 2 v naftalenu.

Závěrem uveďme u několika uhlovodíků hodnoty volných valencí v neekvivalentních pozicích:





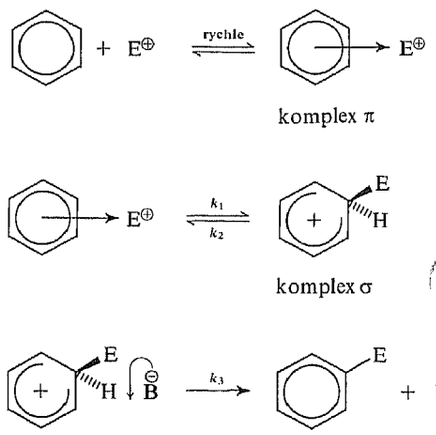




5.4.4 Mechanismus elektrofilní substituce

Výsledky kinetických studií ukazují, že rychlost aromatické elektrofilní substituce ovlivňují dvě částice, proto ji považujeme za reakci bimolekulární (S_E2).

Elektrofilní částice $E^{\oplus}$ reaguje nejprve v rychlé rovnovážné reakci s aromatickou sloučeninou za tvorby komplexu π, který přechází v pomalém stupni na komplex σ, v němž je již vytvořena kovalentní vazba s aromatickým systémem. Na tuto reakci navazuje rychlé odštěpení protonu bazí (rozpouštědlem, aniontem kyseliny) (145):



(145)

Komplex σ nepředstavuje při tom tranzitní stav, ale meziprodukt reakce, prokazatelný spektroskopicky (v některých případech byl dokonce izolován.)

Specifická rychlost celé reakce (čili rychlostní konstanta), vztažená na jednotkovou koncentraci, závisí pak na specifických rychlostech obou stupňů reakce:

$$k = \frac{k_1 k_3 [B]}{k_2 + k_3 [B]} \qquad [ArH] = 1\,; \quad [E^{\oplus}] = 1$$

Pokud bude eliminace protonu velmi rychlou reakcí $k_3 \gg k_2$, pak celková specifická reakční rychlost bude

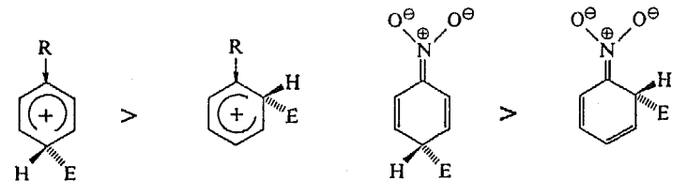
$$k = k_1 \qquad (\text{pro } k_3 [B] \gg k_2)$$

Vznik komplexu σ je stupněm určujícím reakční rychlost celého procesu. Poněvadž v tomto případě se eliminuje vodík nezávisle na stupni určujícím rychlost celé reakce, musí sloučeniny, v nichž je vodík na reagujícím centru nahrazen deuteriem nebo tritiem, reagovat stejnou rychlostí. Skutečně bylo dokázáno, že nitrace a bromace jednoduchých aromatických sloučenin probíhá bez kinetického izotopového efektu. Toto zjištění podporuje uvedený předpoklad o dvoustupňovém mechanismu aromatické substituce. Známe však reakce, u nichž byl pozorován pozitivní izotopový jev. Nastane v případě, když rychlost vratné reakce k_2 bude větší než rychlost eliminace protonu k_3. Specifická celková rychlost reakce je pak dána výrazem (146):

$$k = \frac{k_1 k_2}{k_3 [B]} \qquad (\text{pro} \quad k_3 \ll k_2) \qquad (146)$$

Izotopový kinetický jev můžeme očekávat tehdy, je-li k_3 velmi velké nebo k_2 velmi malé. Takové případy byly zjištěny u sulfonace, kopulace diazoniových solí, z méně běžných při jodaci fenolu apod.

Faktory, které ovlivňují poměr izomerů, souvisí s energetickým obsahem komplexů σ. Pokud jde o elektronové faktory, je komplex vzniklý z aromatické sloučeniny, která obsahuje substituent s efektem $+I$ s elektrofilní částicí v *p*-poloze, energeticky chudší, a tím i výhodnější než analogický komplex σ s částicí v poloze *ortho*. Podobné závěry platí, obsahuje-li molekula skupiny aktivující *p*-polohu mezomerním efektem (147).



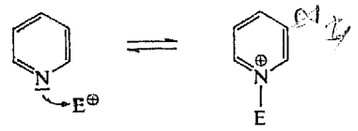
(147)

5.4.5 Elektrofilní substituce u heterocyklických sloučenin

Při elektrofilní substituci heterocyklických sloučenin dochází k některým jevům, které jsou způsobeny přítomností heteroatomů v kruhu.

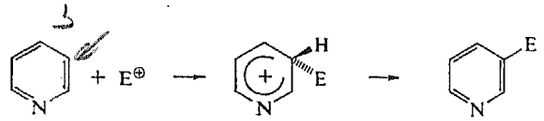
5.4.5.1 Šestičlenné heterocyklické sloučeniny s jedním heteroatomem

Pyridin má některé specifické vlastnosti, které jej odlišují při elektrofilní substituci od derivátů benzenu. Dusíkový atom, nahrazující jednu skupinu =CH— v benzenovém jádru, má podobný deaktivující vliv na elektrofilní substituci jako skupina —NO_2 v nitrobenzenu. Kromě toho volný elektronový pár na dusíkovém atomu reaguje vratně s elektrofilními činidly a vzniklý pyridiniový ion je k elektrofilní substituci rezistentní (148).



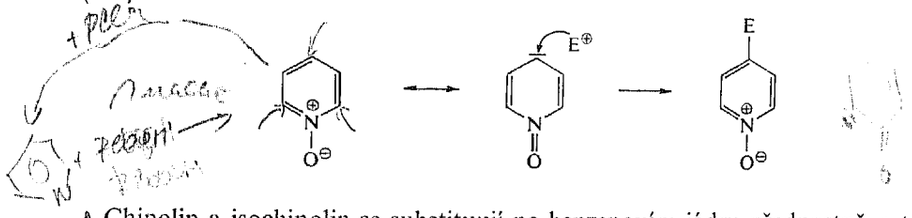
(148)

V reakční směsi je však vždy přítomno malé množství volné báze, která (i když neochotně) s elektrofilními činidly reaguje. Průběh elektrofilní substituce na pyridinovém jádru můžeme znázornit schématem (149):



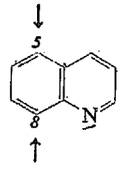
(149)

Zvláštní postavení zaujímá pyridin-N-oxid, který se na rozdíl od pyridinu, kde substituční reakce probíhají obtížně v poloze 3, substituuje snadno v poloze 2, 4, 6 (150).



(150)

Chinolin a isochinolin se substituují na benzenovém jádru přednostně, a to především v poloze 5 a 8 (151):

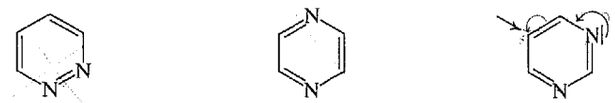


(151)

Jsou-li na pyridinovém jádru přítomny skupiny odpuzující elektrony, pak je usnadněna elektrofilní substituce na témže kruhu. Na druhé straně, obsahuje-li heterocyklické jádro skupinu elektrony přitahující, nastává substituce přednostně v připojeném benzenovém jádru.

5.4.5.2 Šestičlenné heterocyklické sloučeniny s více heteroatomy

Dva terciární atomy dusíku v kruhu pyridazinu a pyrazinu dezaktivují aromatický systém tak, že zde elektrofilní substituce nenastává. Reakce vynucená drastickými podmínkami vede k přednostnímu otevření kruhu. Substituce na pyrimidinovém jádru probíhá obtížně, a to do polohy 5 (152):



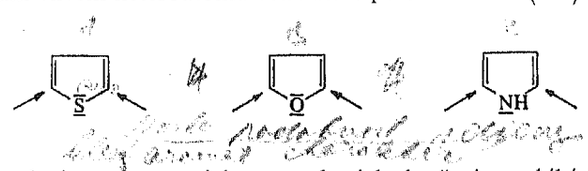
(152)

Substituce benzoderivátů uvedených sloučenin probíhá výlučně na jádru benzenovém.

5.4.5.3 Pětičlenné heterocyklické sloučeniny s jedním heteratomem

U pětičlenných heterocyklických sloučenin s jedním heteroatomem v kruhu (thiofenu, furanu, pyrrolu) vystupuje do popředí jejich zvýšená reaktivita k elektrofilním činidlům. Na druhé straně elektronegativnější heteroatom oslabuje aromatický charakter heterocyklické sloučeniny tím, že silně váže volný elektronový pár, takže se u thiofenu, furanu i pyrrolu objevují reakce typické pro dieny. Podobnost s benzenem klesá od thiofenu k furanu. U furanu se objevují ve zvýšené míře reakce charakteristické pro dieny a cyklické ethery.

Všechny elektrofilní reakce probíhají především v polohách 2 a 5, protože hustota elektronů je tam vlivem heteroatomu větší než v polohách 3 a 4 (153).



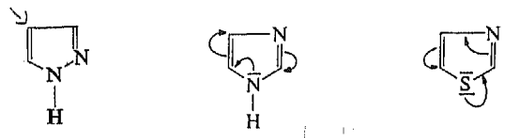
(153)

Elektrofilní substituce furanových a pyrrolových sloučenin probíhá již s použitím slabých elektrofilních činidel. Nevýhodou je velká citlivost furanu a pyrrolu ke kyselému prostředí. Proto k reakci používáme komplexních sloučenin, např. dioxan-dibromidu k bromaci, pyridinsulfotrioxidu k sulfonaci, acetylnitrátu k nitraci apod. Připojení benzenového jádra u indolu ovlivní rozložení elektronů v tom smyslu, že již není tak výrazně preferována poloha 2, nýbrž poloha 3. Halogenace i sulfonace indolu probíhá přednostně na tomto uhlíku.

Thiofenový kruh je na rozdíl od furanu a pyrrolu stálejší ke kyselému prostředí. Chlorace probíhá snadno a vede k 2-chlorthiofenu a 2,5-dichlorthiofenu. O snadnosti substituce svědčí např. to, že thiofen můžeme přímo jodovat.

5.4.5.4 Pětičlenné heterocyklické sloučeniny s více heteroatomy

Substituce pyrazolu nastává výhradně v poloze 4, kde je hustota elektronů vlivem obou atomů dusíku největší. U imidazolu jsou z téhož důvodu preferovány obě možné polohy 4 a 2. Aromatický charakter thiazolu je na druhé straně kompromisem mezi vlastnostmi thiofenu a pyridinu. Proto elektrofilní substituce derivátů thiazolu probíhají méně snadno a v poloze 5 (154).



(154)

5.4.6 Nitrace

V přechozí části jsme probrali faktory, které určují polohu aromatické elektrofilní substituce. Dále se budeme zabývat vlastními pochody, jež na určených místech probíhají. Klasickou ukázkou je vyřešení mechanismu nitrace, který je nejlépe prostudován, a proto o něm pojednáme nejdříve.

1. K nitraci se nejčastěji používá směsi kyseliny dusičné a kyseliny sírové (nitrační směsi), ale jsou známy i případy nitrace samotnou kyselinou dusičnou (zředěnou nebo koncentrovanou), popř. kyselinou dusičnou v přítomnosti jiných anorganických kyselin, jako je třeba kyselina chloristá.
2. Nitrovat můžeme kyselinou dusičnou v různých organických rozpouštědlech (v nitromethanu, kyselině octové a acetanhydridu).

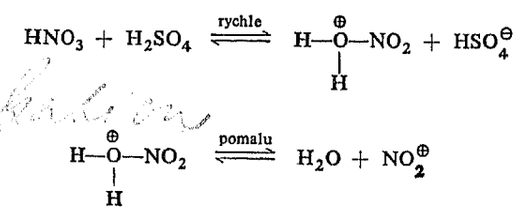
Mezi méně časté způsoby nitrace patří:

3. Nitrace acylnitráty nebo nitroniovými solemi v organických rozpouštědlech.
4. Nitrosace a následující oxidace nitrososloučenin.

Mechanismus nitrace je téměř u všech uvedených způsobů stejný, i když se reakční podmínky dosti různí. Kinetickým studiem nitrace nitrační směsí bylo zjištěno, že jde o reakci druhého řádu, vyhovující vztahu

$$v = k_2 [\mathrm{ArH}] [\mathrm{HNO_3}]$$

Reakční rychlost určuje proces, při kterém je aromatická sloučenina atakována buď přímo kyselinou dusičnou, nebo nitroniovým iontem $NO_2^{\oplus}$, který vzniká z kyseliny dusičné rychlou, vlastní substituci předřazenou rovnovážnou reakcí. Vyloučíme-li protonaci kyseliny dusičné jako pochod neměřitelně rychlý, může být stupněm určujícím rychlost reakce štěpení protonované kyseliny na vodu a nitroniový kation (155):



(155)

Existence nitroniového iontu byla dokázána kryoskopickým měřením roztoků kyseliny dusičné v kyselině sírové a změřením Ramanových spekter různých nitračních činidel v organických sloučeninách.

Zajímavé jsou poznatky o nitraci v organických rozpouštědlech (v octové kyselině nebo nitromethanu). V těchto případech se ukázalo, že kinetický vztah závisí i nezávisí na konstituci aromatické sloučeniny.

Rychlost nitrace snadno se nitrujících sloučenin, jako jsou homology benzenu, prakticky nezávisí na koncentraci výchozí látky. Závislost na koncentraci aromatické sloučeniny se zato výrazně projevuje u látek, u nichž probíhá aromatická elektrofilní substituce velmi pomalu.

Z těchto faktů lze usuzovat, že tvorba nitroniového iontu je v organických rozpouštědlech pomalejší než v kyselině sírové. U snadno nitrovatelných sloučenin se nitroniový kation spotřebovává rychleji, takže jeho tvorba z protonované kyseliny dusičné určuje rychlost celé reakce. U málo reaktivních sloučenin je vznik nitroniového kationtu rychlejší než jeho spotřeba a reakční rychlost opět závisí jako při nitraci nitrační směsí na koncentraci organické sloučeniny. Rychlost nitrace zředěnými roztoky kysličníku dusičného v tetrachlormethanu je dána vztahem

$$v = k_2 [\mathrm{ArH}] [\mathrm{N_2O_5}]$$

Srovnáme-li průběh nitrace nitroniovým iontem a kysličníkem dusičným, zdá se, že kysličník dusičný nitruje bez předchozí heterolýzy na nitroniový kation.

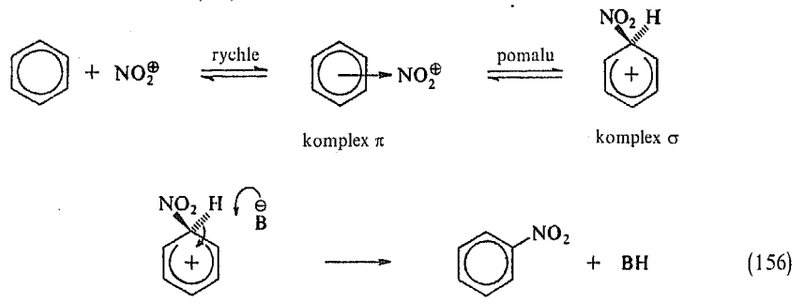
Nitrace benzoylnitrátem v tetrachlormethanu je pomalejší než kysličníkem dusičným, proto se předpokládá, že ji přechází heterolýza podle rovnice

$$2\,\mathrm{BzONO_2} \rightleftharpoons \mathrm{Bz_2O} + \mathrm{N_2O_5}$$

Nitrace acylnitráty (nebo kyselinou dusičnou v acetanhydridu) probíhá přednostně působením nitroniového iontu, vzniklého z kysličníku dusičného. Rozdíl v průběhu nitrace vzhledem k samotnému kysličníku dusičnému se vysvětluje větší polaritou anhydridu než tetrachlormethanu.

Průběh nitrace solemi nitroniového iontu typu $NO_2^{\oplus}X^{\ominus}$ (kde $X = BF_4^{\ominus}$, $ClO_4^{\ominus}$, $AsF_6^{\ominus}$ a $HS_2O_7^{\ominus}$) v nitromethanu, tetramethylensulfonu a jiných rozpouštědlech svědčí o tvorbě komplexu π.

Vlastní nitrace, tj. reakce nitroniového iontu s aromatickou sloučeninou, je považována za dvoustupňový proces, skládající se z pomalé reakce nitroniového kationtu s aromatickým systémem a z relativně rychlého odštěpení protonu z takto vzniklého adičního mezistadia, čímž se opět obnoví aromatický systém. Ve skutečnosti vlastní reakci předchází tvorba komplexu π, z něhož teprve vzniká komplex σ, ve kterém je už vyvinuta kovalentní vazba (156):



(156)

Deriváty fenolů a aminů se mohou nitrovat zředěnou kyselinou dusičnou za přítomnosti kyseliny dusité. Nejdříve probíhá nitrosace a pak následuje oxidace vzniklé nitrososloučeniny.

Reakce se provádí za nižších teplot, aby se potlačily vedlejší oxidační reakce (157):

$$\mathrm{ArH} + \mathrm{HNO_2} \xrightarrow{\text{pomalu}} \mathrm{ArNO} + \mathrm{H_2O}$$

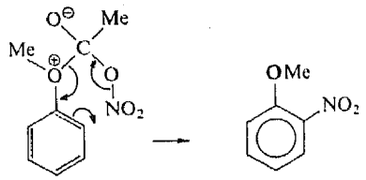
$$\mathrm{ArNO} + \mathrm{HNO_3} \xrightarrow{\text{rychle}} \mathrm{ArNO_2} + \mathrm{HNO_2} \qquad (157)$$

Skupina vázaná na aromatické jádro atomem, který má kladný náboj, vyvolává převažující nebo výlučnou *meta*-orientaci, bez ohledu na kvalitu prvku nesoucího kladný náboj. Výsledky mnoha pokusů můžeme v podstatě shrnout v tom smyslu, že schopnost oniového prvku řídit substituci do polohy *meta*

vzrůstá v dané periodě Mendělejevovy tabulky zleva doprava a klesá v dané skupině s rostoucí relativní atomovou hmotností.

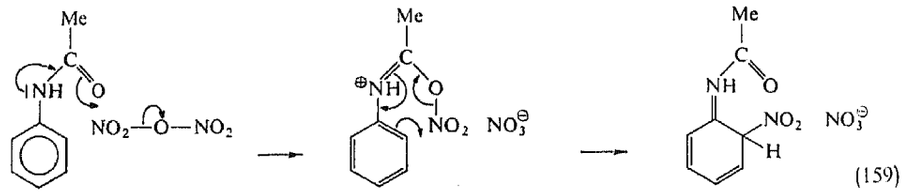
Nitroskupina je jednou z nejsilněji *meta*-orientujících skupin. Při nitraci nitrobenzenu vzniká 93 % *meta*-dinitrobenzenu. Vzdaluje-li se nitroskupina od jádra, její vliv postupně slábne. Nitrací fenylnitromethanu vzniká 67 % a nitrací 2-fenyl-1-nitroethanu 13 % *meta*-nitroderivátu.

U anisolu je nápadné zvětšení poměru derivátů *ortho* : *para* při nitraci kyselinou dusičnou v acetanhydridu nebo při nitraci benzoylnitrátem. Vysvětlujeme to reakcí činidla s kyslíkovým atomem a cyklickým mechanismem následující nitrace (158).

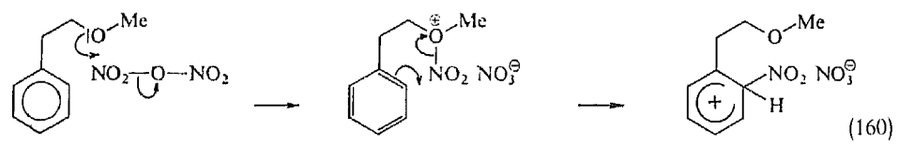


+ MeCOOH (158)

Podobnou změnu v poměru získaných izomerů lze pozorovat u acetanilidu. Také zde je možné podobné vysvětlení (159). Další tři uvedené ethery dávají poměrně vysoký poměr *o*/*p*-izomerů, i když neobsahují na atomu, vázaném na jádro, volný elektronový pár. Tento poměr ještě vzrůstá při nitraci v acetanhydridu a při nitraci acylnitráty nebo N_2O_5. Průběh nitrace N_2O_5 methylfenetyletheru lze vysvětlit tzv. *ortho*-efektem za vzniku mezistadia, které dá přes šestičlenný cyklický tranzitní stav očekávaný produkt elektrofilní substituce v poloze *ortho* (160).



(159)



(160)

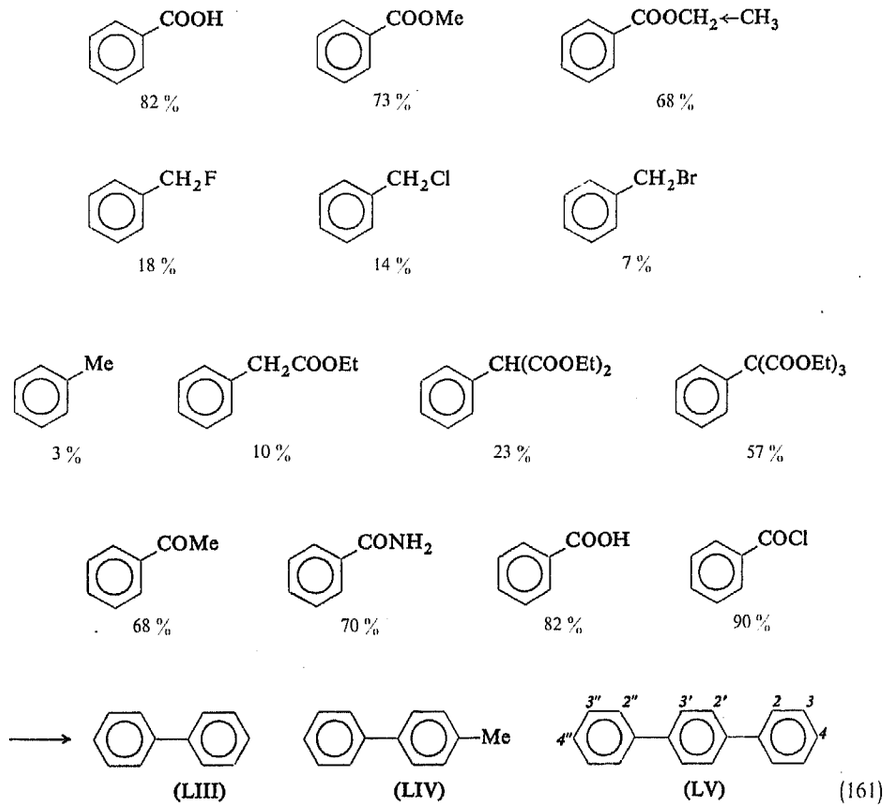
Alkyly vesměs aktivují benzenové jádro a dirigují nitroskupinu do polohy *ortho* a *para*.

Poměr *o*/*p*-derivátů se mění v různých případech jen málo, což ukazuje, že polární efekty alkylových skupin jsou si velmi podobné. Pravidelný pokles v poměru *o*/*p*-izomerů od toluenu k terc.butylbenzenu může být způsoben především vzrůstající sterickou zábranou substituce v poloze *ortho* objemnější alkylovou skupinou.

Postupným zavedením dalších elektrony přitahujících skupin do methylu v toluenu vzrůstá reaktivita *m*-polohy i množství izomeru *meta*.

Substituenty typu —CH=CH—X a —C≡C—X, kde X je skupina přitahující elektrony, orientují do poloh *ortho* a *para*. Po nitraci *ω*-nitrostyrenu zjišťujeme toto zastoupení jednotlivých izomerů: 31 % *ortho*, 2 % *meta* a 67 % *para*. Při nitraci fenylpropargylové kyseliny se získá 27 % izomeru *ortho*, 9 % izomeru *meta* a 65 % izomeru *para*. Při nitraci ethylesteru téže kyseliny vzroste poněkud výtěžek *ortho*-derivátu. Skořicová kyselina i kvartérní sůl $C_6H_5CH{=}CH{-}{}^{\oplus}NMe_3X^{\ominus}$ se nitrují v poloze *ortho* a *para*. Množství

meta-derivátů (v %), vznikajících při mononitraci různě substituovaných derivátů benzenu, ukazuje schéma (161):



(161)

Při nitraci bifenylu (LIII) je poloha 3 mírně dezaktivována efektem $-I$ fenylu. Nitroskupina v poloze 2 snižuje reaktivitu polohy 4 asi 30krát, kdežto nitroskupina v nitrobenzenu dezaktivuje polohu *para* asi 10^7krát více. Je-li bifenyl substituován skupinou odpuzující elektrony, nitruje se do jádra se substituentem (LIV).

Reaktivitu poloh v *p*-terfenylu vystihuje podle nalezených i vypočtených hodnot toto pořadí: 4 > 2 > > 2′ ≫ 3 (LV).

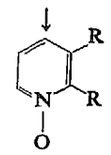
Z bicyklických a polycyklických uhlovodíků zasluhuje pozornosti především naftalen. Naftalen se nitruje v poloze 1.

Další substituce monosubstituovaných naftalenů probíhá podle druhu substituentů. Elektrony přitahující substituenty v poloze 1 nebo 2 dezaktivují substituovaný kruh a reakce probíhá do druhého jádra, hlavně do polohy 5 a 8. Skupiny odpuzující elektrony aktivují substituovaný kruh. Je-li takový substituent v poloze 2, další substituce nastává v poloze 1; je-li v poloze 1, řídí substituci do polohy 2 a 4.

Anthracen je reaktivnější než fenanthren a nejsnáze se nitruje v poloze 9. 1,2-Benzanthracen se nitruje přednostně do polohy 5.

Obecně platné zásady elektrofilní substituce heterocyklických sloučenin byly probrány již v úvodní kapitole (viz str. 153). Výsledky nitrace heterocyklických sloučenin, obsahujících pyridinová jádra, udává v přehledu tab. 29.

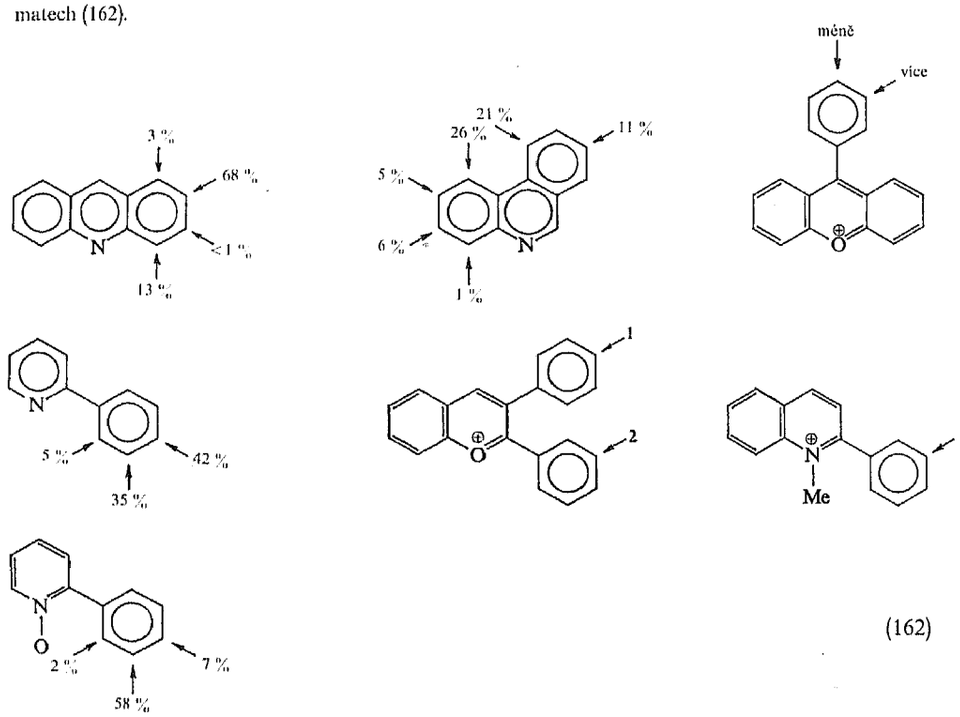
Pikoliny se při nitraci přednostně oxidují. Pyridin-N-oxid, substituovaný v poloze 2 nebo 3 methylem, halogenem nebo methoxyskupinou, se nitruje v poloze 4 (LVI).



R = Me—, halogen, —OMe

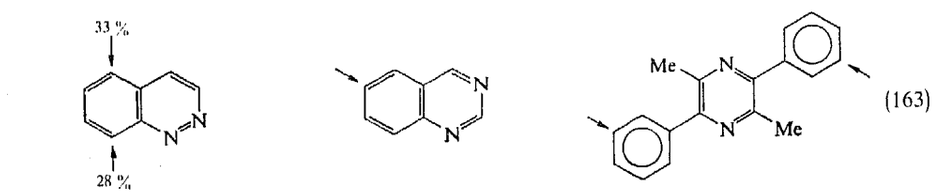
(LVI)

Přednostně atakované polohy při nitraci některých heterocyklických sloučenin jsou uvedeny na schématech (162).



(162)

Nitraci heterocyklických sloučenin s dvěma heteroatomy lze uskutečnit pouze v přítomnosti aktivujících skupin na jádru. Benzoderiváty uvedených heterocyklů se nitrují do benzenového jádra (163).



(163)

U difenylderivátu pyrazinu se nitrují podle očekávání fenylové skupiny, a to v poloze *meta* k heterocyklickému jádru.

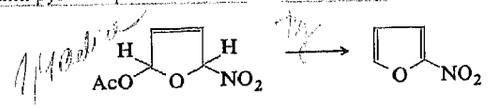
Nitrace šestičlenných heterocyklů *Tabulka 29*

Výchozí sloučenina	Substituované polohy	Reakční podmínky
pyridin	3	H_2SO_4, SO_3, KNO_3, 300 °C
2,6-lutidin	3	H_2SO_4, SO_3, HNO_3, 100 °C
2-aminopyridin	5 a 3,5	H_2SO_4, HNO_3, 40 °C
3-aminopyridin	2 a 2,6	HNO_3
4-aminopyridin	3 a 3,5	HNO_3
2-pyridon	3 (3,5)	HNO_3, 30 °C
4-pyridon	3 (3,5)	HNO_3, 30 °C
pyridin-1-oxid	4	HNO_3, 100 °C
chinolin	5 (43 %) a 8 (47 %)	HNO_3, 0 °C
karbostyryl	6	HNO_3, 20 °C
2-chinolon a 4-chinolon	3	HNO_3, 100 °C
chinolin-1-oxid	4	H_2SO_4, HNO_3, 80 °C
8-nitrochinolin	6	H_2SO_4, SO_3, HNO_3
5-nitrochinolin	7	SO_3
isochinolin	5 (80 %) a 8 (10 %)	H_2SO_4, HNO_3, 0 °C

Nitrace pětičlenných heterocyklů *Tabulka 30*

Výchozí sloučenina	Substituované polohy	Reakční podmínky (S = H_2SO_4), (D = HNO_3)
thiofen	2 (97 %), 5 (3 %)	D, AcOH
2-nitrothiofen	5 (90 %), 4 (5 %)	S, D
3-nitrothiofen	5	S, D
2-kyanothiofen	4	S, D
thiofen-2- sulfonylchlorid	4	S, D
pyrrol	2 (malý výtěžek)	D, Ac_2O
2-acetylpyrrol	4,5 (směs)	D, Ac_2O
2-methoxykarbonylpyrrol	4,5 (směs)	D, Ac_2O
1-methylpyrrol	2,3 (směs)	S. D
1-fenylpyrrol	2,3 (směs)	S, D
furan	2 (přes 2,5 adukt)	D, Ac_2O
furfural	5	D, Ac_2O
2-methylfuran	5	D, Ac_2O
furan-3-karbaldehyd	5	D, Ac_2O
5-methylpyroslizová kyselina	4	D, Ac_2O
benzofuran	2	D, Ac_2O
3-nitrobenzothiofen	4	S, KNO_3
dibenzothiofen	3 (+ sulfoxid)	D, AcOH
dibenzofuran	2 (dále do 6)	D, AcOH
1,2,3,4-tetrahydrodibenzofuran	7	
1,2,3,4-tetrahydrokarbazol	6	

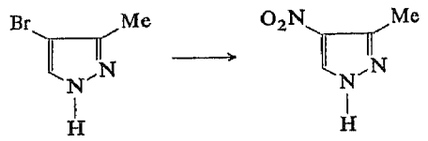
Furan a některé jeho deriváty poskytují působením kyseliny dusičné v acetanhydridu adiční sloučeninu, která působením pyridinu přechází ve 2-nitrofuran (164):



(164)

Průběh nitrace některých pětičlenných heterocyklických sloučenin je zachycen v tab. 30.

Údaje o nitraci pětičlenných heterocyklů s více heteroatomy jsou shrnuty v tab. 31. Někdy může nastat výměna halogenu za nitroskupinu, jak naznačuje schéma (165):



(165)

Nitrace pětičlenných heterocyklů s více heteroatomy *Tabulka 31*

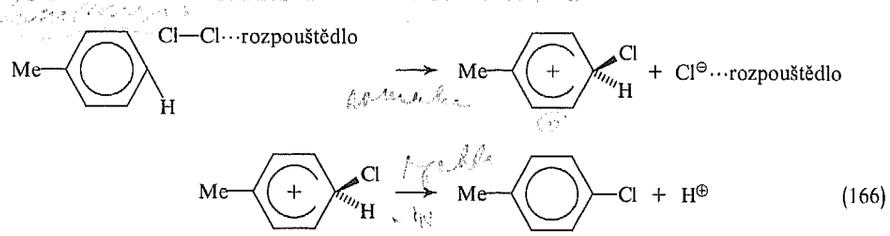
Výchozí sloučenina	Substituovaná poloha	Reakční podmínky (D = HNO_3), (S = H_2SO_4)	
pyrazol	4	D, S, SO_3,	100 °C
imidazol	4 (nebo 5)	D, S (var)	
3-methylisoxazol	4	D, S, SO_3,	70 °C
3,5-dimethylisoxazol	4	D, S, SO_3	70 °C
4-methylthiazol	5	D, S, SO_3,	160 °C
2,4-dimethylthiazol	5	D, S, SO_3,	160 °C
2,5-dimethylthiazol	4	D, S, SO_3,	160 °C
2-aminothiazol	5	D, S,	20 °C
5-aminothiazol	4	D, S,	20 °C
1-fenyl-3-methylpyrazol-5-on	4	D, S,	20 °C
thiazol-2-on	5	D, S,	20 °C

5.4.7 Halogenace

Halogenace aromatických uhlovodíků v přítomnosti katalyzátorů, jako jsou halogenidy železa, hliníku a antimonu, je obecnou metodou k získání aromatických chlorderivátů a bromderivátů. Kinetický průběh, a tím i mechanismus těchto reakcí je však poněkud složitější než při nitraci. Především rozhodují o mechanismu reakce podmínky halogenace. Je všeobecně známo, že reakce molekulárního chloru nebo bromu s toluenem a jinými aromatickými uhlovodíky v nepolárních rozpouštědlech probíhá při laboratorní teplotě velmi pomalu. Reakční rychlost lze zvýšit přidáním polárního rozpouštědla nebo ještě lépe přídavkem různých halogenidů železa, hliníku nebo antimonu. V souhlasu s tím probíhá halogenace uhlovodíku jako reakce třetího řádu:

$$+\frac{d[Ar—Hal]}{dt} = k[ArH]\,[Hal]_2^{\ddagger}\,[katalyzátor]$$

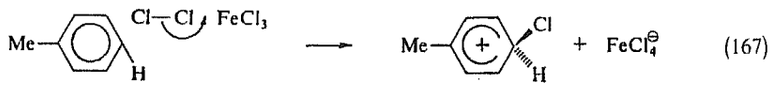
Při halogenaci jde opět o relativně pomalou reakci kationoidního halogenačního činidla ($Cl^{\oplus}$, $Br^{\oplus}$) s aromatickým uhlovodíkem, na niž navazuje rychlé odštěpení protonu, spojené s regenerací aromatického systému. Vlastní reakci je pak předřazena rovnovážná reakce, při níž vzniká vlastní halogenační činidlo.



(166)

Reakční rychlost stoupá, i když ne zcela rovnoměrně, s relativní permitivitou rozpouštědla. Velké hodnoty aktivačních entropií poukazují jasně na specifický účinek rozpouštědla resp. přidaného halogenidu železa nebo hliníku na průběh halogenace (166).

Halogenaci toluenu za katalýzy halogenidu železa naznačuje schéma (167):

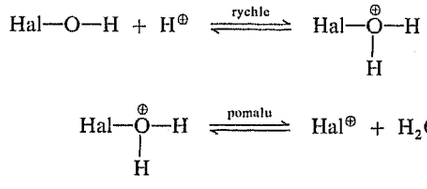


(167)

U halogenací probíhajících ve vodném prostředí (168) bylo dokázáno, že může dojít k halogenaci organické sloučeniny nejenom halogeniovým iontem, ale i protonovanou kyselinou chlornou $H_2ClO^{\oplus}$:

$$Cl_2 + H_2O \rightleftharpoons HOCl + HCl \qquad (168)$$

Kyselina chlorná a kyselina bromná jsou skutečně velmi účinnými halogenačními činidly, ale pouze v přítomnosti silných kyselin, které ovlivňují jejich disociaci (169).



(169)

Svědčí o tom i kinetický průběh odpovídající reakci třetího řádu:

$$+\frac{d[ArH]}{dt} = k[Ar—H]\,[HOHal]\,[H^{\oplus}]$$

Hal = —Cl, —Br, —I

Při halogenaci derivátů benzenu, které obsahují elektrony přitahující substituenty, stoupá vedle hlavního produktu *meta*-derivátu poměr *o*/*p*-derivátů zpravidla s rostoucí schopností derivátů benzenu přitahovat elektrony. Podobně vzrůstá poměr *meta*/*para*, což nasvědčuje tomu, že halogenace je řízena především elektronovými faktory (tab.32).

U aromatické substituce se poměr k/k_0 nazývá parciálním rychlostním faktorem f. Symbol f_p vyjadřuje poměr rychlosti substituce derivátu benzenu (do polohy *para*) a benzenu nesubstituovaného. Faktor f je možno vypočítat, známe-li množství vznikajících izomerů (*o*-, *p*-, *m*-) a poměr reaktivit (nezávisle na poloze substituce) benzenu : derivátu benzenu. Např. při chloraci toluenu chlorem v octové kyselině při 20 °C vzniká směs 59,78 % *o*-, 0,48 % *m*- a 39,74 % *p*-izomeru. Poměr reaktivity benzenu k toluenu je 1 : 344, $f_p = 344(39{,}74/100) \cdot 6 = 820$. (Benzen má k dispozici šest poloh a toluen pouze jednu.)

Množství izomerů, vznikajících při chloraci různě substituovaných derivátů benzenu *Tabulka 32*

Substituent	Izomer (%)			Vzájemný poměr izomerů	
	ortho	*meta*	*para*	*o*/*p*	*m*/*p*
$-NO_2$	17,6	80,9	1,5	11,8	54,0
—CN	23,2	73,9	2,9	8,0	25,4
—CHO	30,7	63,5	5,8	5,2	11,0
$-CF_3$	15,7	80,2	4,1	3,8	15,8
—Br	39,7	3,5	56,9	0,7	0,06
—Cl	36,4	1,3	62,3	0,58	0,02

Halogenace dialkylbenzenů probíhá obvykle rychleji než halogenace monoalkylovaných derivátů benzenu i benzenu samého.

Halogenace substituovaných naftalenů se řídí podobnými zásadami jako jejich nitrace. Aktivující skupiny řídí vstup halogenu do téhož jádra, kdežto dezaktivující substituenty dirigují halogen do kruhu nesubstituovaného.

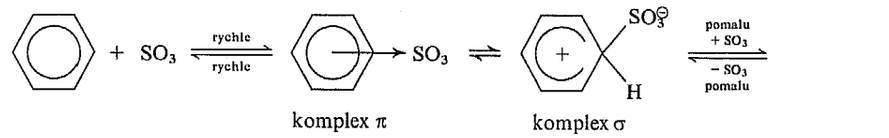
Halogenace pyridinu probíhá poměrně obtížně. Při teplotách kolem 200 °C získáme obvykle směs 3-halogenpyridinu a 3,5-dihalogenpyridinu (Hal = —Cl, —Br). Naproti tomu halogenace hydroxypyridinů a aminopyridinů nastává velmi snadno, a to zpravidla již za laboratorní teploty.

Halogenace furanu, thiofenu a pyrrolu začíná vždy vznikem 2-halogensloučenin. Z thiofenu vzniká postupně od 2-halogenthiofenu až 2,3,4,5-tetrahalogenthiofen. Furan poskytuje s bromem hexabromderivát. Je-li furanové jádro substituováno skupinami přitahujícími elektrony, můžeme izolovat definovatelné produkty. 2-Furankarboxylová kyselina poskytuje 5-bromderivát (vedle malého množství 4-bromderivátu). Halogenace diazinů zpravidla neprobíhá a halogenderivát izolujeme pouze tehdy, když je na jádru alespoň jeden aktivující substituent. Naproti tomu halogenace pětičlenných heterocyklických sloučenin s více heteroatomy probíhá neobyčejně snadno. Imidazol se snadno halogenuje do polohy 4.

5.4.8 Sulfonace

Poněkud jiný charakter než nitrace a halogenace má sulfonace aromatických sloučenin. Studium mechanismu sulfonace znesnadňuje složité sulfonační prostředí (sulfonace kyselinou sírovou, obsahující volný kysličník sírový, může probíhat jiným mechanismem než sulfonace pouhou kyselinou sírovou) a dále tím, že sulfonace je reakcí vratnou (opačný pochod – desulfonace – se může uplatnit zvláště za vyšší teploty a při menší koncentraci SO_3 a je mnohdy příčinou vzniku izomerních sulfokyselin).

Kinetická měření přesvědčivě dokazují, že vlastním sulfonačním činidlem v kyselině sírové i v oleu je monomerní kysličník sírový (170):

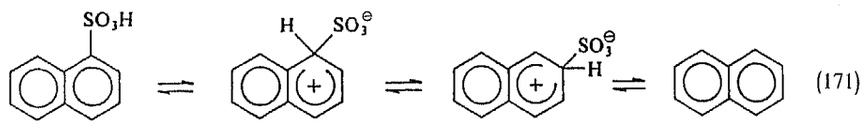


(170)

Při sulfonaci mnoha aromatických sloučenin můžeme pozorovat kinetický izotopový efekt. To znamená, že deuterované nebo tritiované sloučeniny reagují pomaleji. Proto musí být deprotonace mezistupně karbokationtu pomalá. V reakčním sledu nutno předpokládat rychlou tvorbu dvou komplexů σ, jednoho při sulfonaci a druhého při desulfonaci, a naopak jejich pomalou izomeraci.

Je dobře známo, že účinkem zředěné kyseliny sírové můžeme „odhydrolyzovat" sulfoskupinu, tj. nahradit ji vodíkem.

Poměr *o*-, *m*-, *p*-izomerů do značné míry závisí na reakčních podmínkách. Například při sulfonaci toluenu kyselinou sírovou při 35 °C vzniká směs kyselin toluensulfonových obsahující 32 % izomeru *ortho*, 6 % izomeru *meta* a 62 % izomeru *para*; zvýšíme-li teplotu sulfonace, vzroste množství izomeru *meta*. Při 140 °C vzniká směs obsahující 3 % izomeru *ortho*, 60 % izomeru *meta* a 37 % izomeru *para*. Podobně sulfonací naftalenu při 80 °C vzniká 96 % kyseliny 1-naftalensulfonové, kdežto při 165 °C získáme 85 % kyseliny 2-naftalensulfonové. Aktivační energie sulfonace do polohy 1 je nižší, aktivační entropie je záporná. Látky v tranzitním stavu, vedoucí k 1-sulfokyselině, jsou energeticky chudší a tedy výhodnější, proto se tranzitní stav uplatňuje při nižší teplotě (171).



(171)

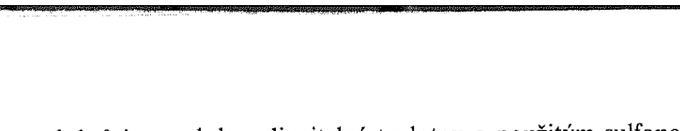
Složení produktů je mnohdy ovlivnitelné teplotou a použitým sulfonačním činidlem. Sulfonací chlorbenzenu 100%ní kyselinou sírovou vzniká při 150 °C 0,6 % izomeru *meta*, ale při teplotě 238 °C až 55,5 %. Při sulfonaci fenolu 98%ní kyselinou sírovou získáme 49 % *o*-izomeru, sulfonací 20%ním oleem při téže teplotě 42 % *ortho*-derivátu, kdežto při 120 °C klesne jeho výtěžek na pouhých 9 %.

Změna sulfonačního činidla má mnohdy preparativní význam. Například sulfonací fenanthrenu kyselinou sírovou vzniká hlavně 2-izomer a 3-izomer; použijeme-li kysličníku sírového v dioxanu, získáme při 60 °C převážně směs 3-izomeru a 9-izomeru.

Relativní rychlost sulfonace alkylbenzenů kyselinou sírovou klesá v řadě methyl > > ethyl > isopropyl > terc.butyl. Není dosud jasné, zda to způsobuje objemnost alkylu, nebo hyperkonjugační zapojení methylu.

Thiofen, furan i pyrrol se snadno sulfonují do polohy 2 nebo 5 (LVII). Zvlášť snadná je sulfonace thiofenu 95%ní kyselinou sírovou při 30 °C, které se využívá k odstranění thiofenu z benzenu. Stejně snadná je i sulfonace furanu. Potíže v tomto případě působí neobyčejná citlivost furanových sloučenin na kyselé prostředí. K sulfonaci furanu používáme proto komplexního sulfonačního činidla – pyridinsulfotrioxidu, snadno vznikajícího ze svých složek.

Indol se sulfonuje pyridinsulfotrioxidem v poloze 3 (LVIII). Sulfonace pyrazolu, podobně jako jiné elektrofilní substituční reakce, nastává výhradně v poloze 4, v níž je nejvyšší hustota elektronů (LIX). Imidazol se sulfonuje ještě snadněji do polohy 4, dále pak do polohy 2 (LX).

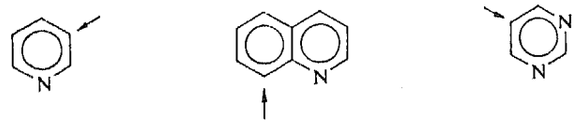


Z = —O—, —S—, —NH—

(LVII) (LVIII) (LIX) (LX)

Z šestičlenných heterocyklických sloučenin se sulfonuje pyridin velmi nesnadno (kyselina sírová + sůl $Hg^{2\oplus}$ při teplotě kolem 230 °C) (LXI). U chinolinu vzhledem k dezaktivaci všech poloh pyridinového jádra nastává sulfonace kyselinou sírovou při 220 °C přednostně v poloze 8 do benzenového jádra (LXII).

Z šestičlenných heterocyklických sloučenin s větším počtem heteroatomů nelze sulfonovat vůbec pyridazin a pyrazin a pyrimidin jen obtížně do polohy 5 (LXIII).



(LXI) (LXII) (LXIII)

5.4.9 Friedelova–Craftsova alkylace a acylace

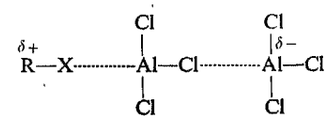
Friedelova–Craftsova alkylace (alkoholy, alkylhalogenidy, ethery a olefiny) a acylace (kyselinami, jejich anhydridy a halogenidy) je další preparativně důležitou elektrofilní substituční reakcí. Produktem reakce jsou v prvém případě alkylované a v druhém acylované aromatické sloučeniny. K těmto nejdůležitějším a nejobvyklejším typům můžeme přiřadit chlormethylaci, Gattermannovu–Kochovu reakci, Gattermannovu reakci apod.

Reakce alkylhalogenidů s aromatickými sloučeninami je obvykle katalyzována chloridem hlinitým nebo jinými halogenidy. Obecně se volí mírnější katalyzátor v případě reaktivnějšího alkylhalogenidu. Využívá se přitom toho, že volné elektronové páry halogenu v alkylhalogenidech vytvářejí snadno s Lewisovými kyselinami komplexy (172):



(172)

Zda jde o znázorněnou polarizovanou formu, nebo o iontový pár $R^{\oplus}AlCl_4^{\ominus}$, nelze říci. Na tvorbě komplexu, usnadňujícího disociaci vazby C—Hal, se mohou účastnit i dvě molekuly chloridu hlinitého (LXIV):



(LXIV)

Schopnost Friedelových–Craftsových katalyzátorů vytvářet komplexy závisí ovšem též na reakčním prostředí, rozpustnosti a reakčních podmínkách, z nich pak především na teplotě.

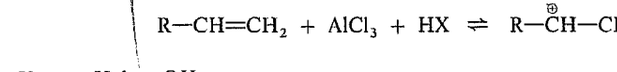
Katalytická schopnost Lewisových kyselin klesá v řadě

$$AlBr_3 > AlCl_3 > GaBr_3 > GaCl_3 > FeCl_3 > SbF_5 > SnCl_4$$

$$BF_3 > TiCl_4 > ZnCl_2$$

$$HF > H_2SO_4 > P_2O_5 > H_3PO_4$$

Alkylace olefiny se provádí v přítomnosti silných minerálních kyselin nebo Lewisových kyselin s trochou vody nebo halogenovodíku (173):



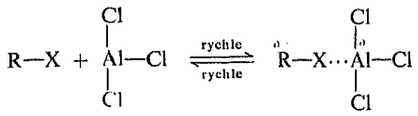
X = —Hal, —OH

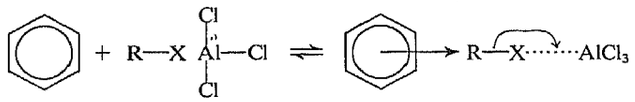
(173)

Alkylace neprobíhá se všemi alkylhalogenidy stejně snadno. Primární alkylhalogenidy poskytují karboniové ionty obtížněji než alkylhalogenidy se zbytkem sekundárním nebo terciárním. Za podmínek reakce může dojít k izomeraci karbokationtů, neboť jejich termodynamická stálost klesá v řadě terciární > sekundární > primární. V přítomnosti katalyzátoru může již alkylovaný produkt izomerovat nebo disproporcionovat.

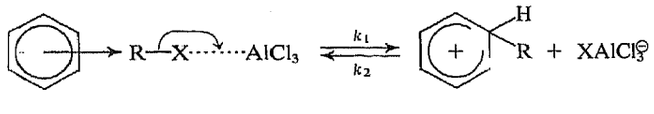
Friedelova–Craftsova alkylace je obecně reakcí třetího řádu a probíhá tímto mechanismem (174):

$$+\frac{d[HX]}{dt} = -\frac{d[RX]}{dt} = k[ArH][R{-}X][AlX_3]$$

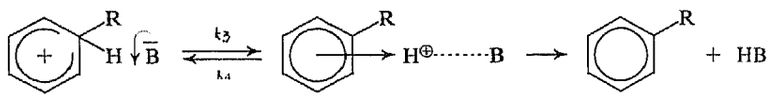




komplex π



komplex σ



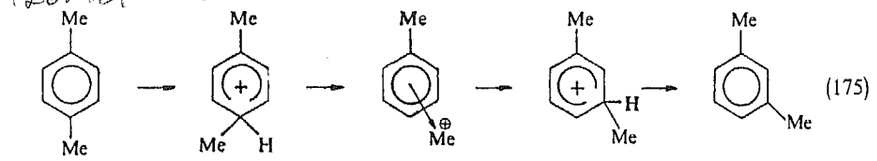
$$H{-}B + XAlCl_3^{\ominus} \rightarrow |B + HX + AlCl_3 \qquad (174)$$

Pokud je rozpouštědlo slabší zásadou než produkt reakce ArR, rozloží se komplex σ až při zpracování reakční směsi vodou a pro reakci je nutná přítomnost celého molu katalyzátoru. V přítomnosti bazičtějšího rozpouštědla se regeneruje katalyzátor během reakce a vystačíme proto s jeho katalytickým množstvím. Friedelova–Craftsova reakce je reakcí vratnou; rychlost odštěpování alkylu z aromatického jádra souvisí se stabilitou karbokationtu eliminovaného alkylu. Proto se snáze štěpí terc.butylbenzen než isopropylbenzen a ten snadněji než toluen. Odštěpená alkylskupina

může ihned reagovat na jiném místě molekuly. Při této izomeraci vzniká přednostně *meta*-disubstituovaný produkt. V souhlasu s předchozím schématem je nutná přítomnost protonů, samotný katalyzátor tuto izomeraci vyvolat nemůže.

Například při izomeraci *p*-xylenu chloridem hlinitým v přítomnosti chlorovodíku vzniká nejprve komplex σ. Proton se může sice adovat na kterékoliv místo aromatického jádra, ale alkylová skupina se odštěpí pouze z komplexu stejné struktury jako při vlastní Friedelově–Craftsově reakci (175).

IZOMERACE



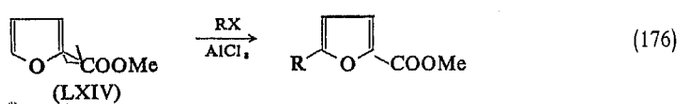
(175)

Izomerace může být provázena přesmykem migrujícího alkylu. Například propylbenzen poskytuje v přítomnosti 0,3 mol $AlCl_3$, obsahujícího stopy HCl, při 100 °C 31 % isopropylbenzenu. Během reakce se izomeruje energeticky bohatší propylový primární kation na energeticky chudší sekundární isopropylový kation a ten dále reaguje. Čím méně bazický charakter má aromatické jádro, tím pomaleji reaguje při Friedelově–Craftsově reakci a v reakci převládá přesmyknutý produkt. Například méně bazický benzen poskytuje při 25 °C v přítomnosti $GeBr_3$ s propylbromidem asi 72 % isopropylbenzenu, kdežto bazičtější toluen pouze 53 %.

Za podmínek Friedelovy–Craftsovy reakce může nastat i disproporcionace. Ethylbenzen, přechází v přítomnosti BF_3 a fluorovodíku na rovnovážnou směs, obsahující 45 % benzenu, 10 % ethylbenzenu a 45 % *m*-diethylbenzenu.

Aromatické jádro substituované skupinami přitahujícími elektrony je tak desaktivováno, že na něm Friedelova–Craftsova reakce neprobíhá. Nitrobenzen je např. velmi dobrým rozpouštědlem pro řadu obtížně probíhajících alkylačních reakcí.

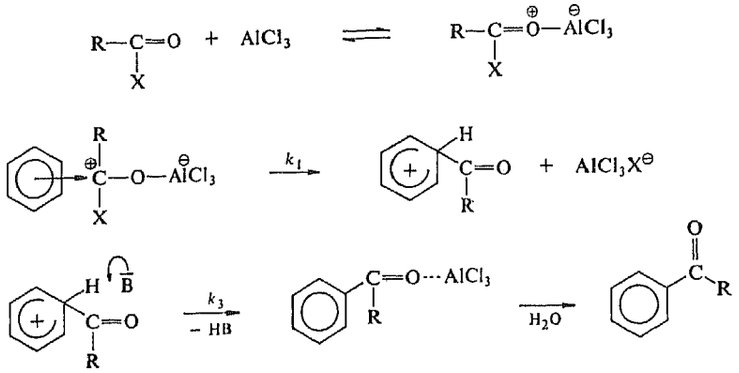
Z heterocyklických sloučenin jsou možné Friedelovy–Craftsovy alkylace u pětičlenných heterocyklů. Thiofen lze alkylovat olefiny nebo alkoholy za vzniku alkylovaných produktů v poloze 2. Friedelovu–Craftsovu reakci u derivátů furanu je možno provést dobře jen tehdy, je-li na jádru substituent zabraňující otevření furanového jádra. Tak se např. pyroslizan methylnatý (LXIV) alkyluje alkylhalogenidy v přítomnosti $AlCl_3$ do polohy 5 (176):



(LXIV) (176)

ACYLACE

Mechanismus Friedelovy–Craftsovy acylace je podobný mechanismu alkylace (177). V přítomnosti Lewisových kyselin vzniká s halogenidem kyseliny nebo jejím anhydridem komplex, který je zdrojem reagujícího acyliového kationtu.



(177)

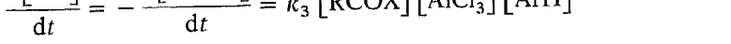
Reakce je opět reakcí třetího řádu:

$$+\frac{d[HX]}{dt} = -\frac{d[RCOX]}{dt} = k_3\,[RCOX]\,[AlCl_3]\,[ArH]$$

Acyl desaktivuje aromatické jádro, takže při acylaci jsou jediným produktem monoacylderiváty. Jelikož komplex Lewisovy kyseliny a acylhalogenidu je mnohem méně reaktivní než analogický komplex s alkylhalogenidem, závisí snadnost reakce na bazicitě uhlovodíku. Benzen sám reaguje velmi pomalu, čehož lze využít při některých acylacích. Například Friedelova–Craftsova reakce s anthracenem, vedoucí k 9-acylanthracenu, se uskutečňuje v benzenu jako rozpouštědle.

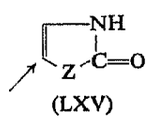
Na rozdíl od alkylace, kdy se obvykle vystačí s katalytickým množstvím katalyzátoru, je ho při acylaci zapotřebí více než molární množství.

Podobným způsobem probíhá i reakce arylsulfonylchloridů s aromatickými uhlovodíky. Produktem reakce je sulfon (178):



(178)

Pětičlenné heterocykly se acylují snadno. V případě thiofenu stačí méně energické katalyzátory (např. $SnCl_4$, $ZnCl_2$). Acetylchlorid, benzoylchlorid a anhydrid jantarové kyseliny dávají příslušný 2-acylthiofen. Thiofeny s elektrony přitahujícími substituenty se acylují velmi nesandno, 2-acetylthiofen např. dává pouze 6 % 2,5-diacetylthiofenu ($ZnCl_2$, Ac_2O). Furan a pyrrol reagují s acetanhydridem již bez katalyzátoru v poloze 2, indol v poloze 1 a 3. Karbazol se acyluje postupně do polohy 3 a 6, avšak N-acylkarbazoly do poloh 2 a 7; 1,2,3,4-tetrahydrodibenzofuran se acyluje do polohy 7.

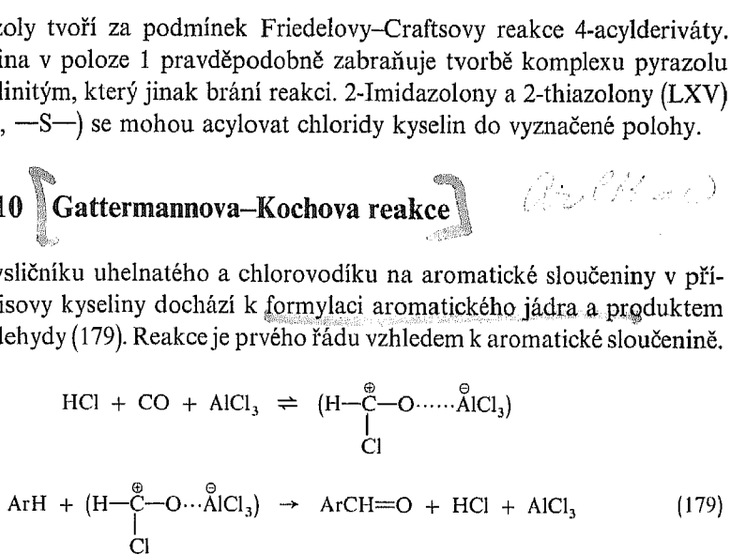


(LXV)

1-Arylpyrazoly tvoří za podmínek Friedelovy–Craftsovy reakce 4-acylderiváty. Arylová skupina v poloze 1 pravděpodobně zabraňuje tvorbě komplexu pyrazolu s chloridem hlinitým, který jinak brání reakci. 2-Imidazolony a 2-thiazolony (LXV) (Z = —NH—, —S—) se mohou acylovat chloridy kyselin do vyznačené polohy.

5.4.10 Gattermannova–Kochova reakce

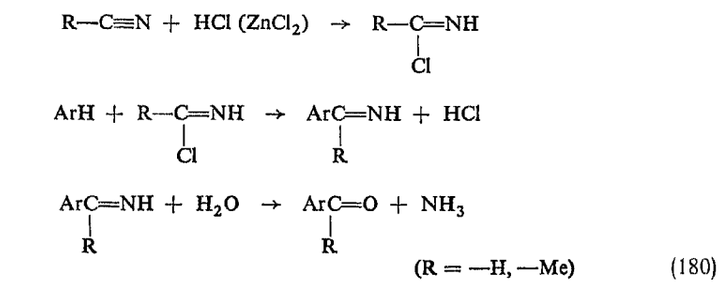
Působením kysličníku uhelnatého a chlorovodíku na aromatické sloučeniny v přítomnosti Lewisovy kyseliny dochází k formylaci aromatického jádra a produktem reakce jsou aldehydy (179). Reakce je prvého řádu vzhledem k aromatické sloučenině.



(179)

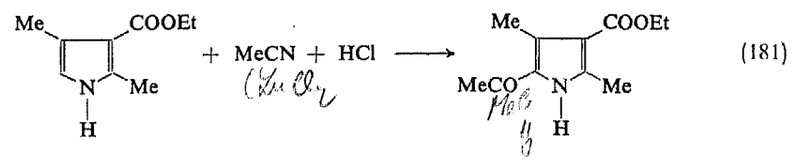
5.4.11 Gattermannova–Hoeschova reakce

Tato reakce je obměnou předešlé. Pouze málo reaktivní kysličník uhelnatý je nahrazen reaktivnějším kyanovodíkem. V případě reaktivnějších sloučenin (fenoly a ethery fenolů) je možno nahradit chlorid hlinitý chloridem zinečnatým. Fenoly a jejich ethery reagují též s nitrily kyselin v přítomnosti chlorovodíku a Lewisovy kyseliny, nejčastěji chloridu zinečnatého. Produktem reakce jsou po hydrolýze ketony (Hoeschova reakce) (180):



(180)

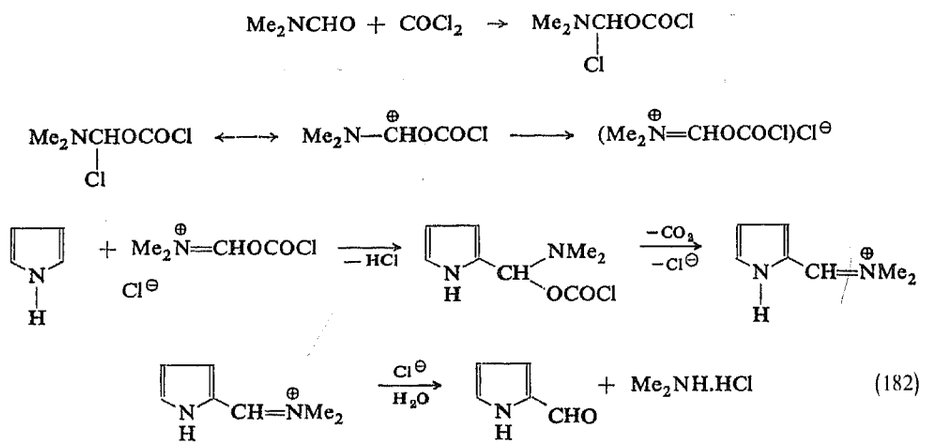
U heterocyklických sloučenin se může využít Hoeschovy reakce k přípravě acetylderivátů pyrrolu. Prve popsaným mechanismem vzniká např. z ethylesteru 2,4-dimethylpyrrol-3-karboxylové kyseliny a acetonitrilu v přítomnosti chlorovodíku příslušný 2-acetylderivát (181):



(181)

5.4.12 Vilsmeierova-Haackova reakce

Z dimethylformamidu a oxychloridu fosforečného nebo fosgenu vzniká činidlo reagující s aktivovanými aromatickými sloučeninami. Hydrolýzou přechodně vzniklé imoniové soli získáme aldehyd (182):



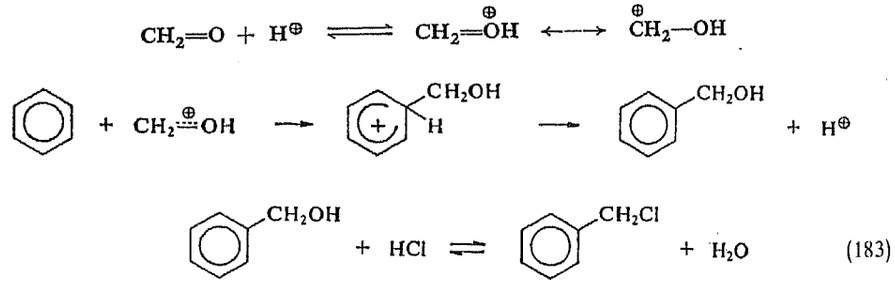
(182)

S formylačním činidlem reagují např. fenoly, ethery fenolů, z uhlovodíků anthracen, z heterocyklů pyrrol a thiofen.

5.4.13 Chlormethylace

Reakci aromatických sloučenin s formaldehydem, chlorovodíkem a kysele reagujícím katalyzátorem, nejčastěji chloridem zinečnatým, lze zavést na aromatické jádro skupinu $-CH_2Cl$. Kinetickým měřením se zjistilo, že atakující elektrofilní částicí je hydroxymethyliový kation $^{\oplus}CH_2OH$. Posledním stupněm reakce je výměna hydroxyskupiny za halogen (183).

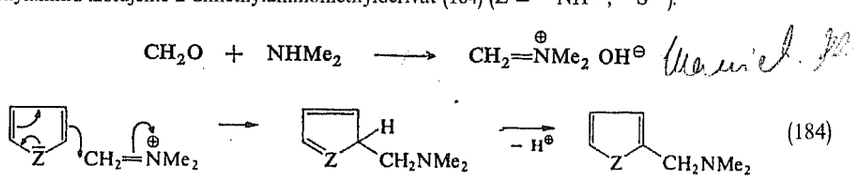
Chlormethylaci lze uskutečnit i u desaktivovaných sloučenin. Vysoce aktivní látky (fenoly, aminy) reagují dále a vedou k polymerům.



(183)

5.4.14 Mannichova reakce v aromatické řadě

Některé aromatické sloučeniny poskytují reakcí s formaldehydem v přítomnosti amoniaku nebo aminů aminomethylderiváty. Preparativně významná je reakce s thiofenem nebo pyrrolem, kde při použití dimethylaminu izolujeme 2-dimethylaminomethylderivát (184) (Z = —NH—, —S—).



(184)

5.4.15 Méně obvyklé typy aromatické elektrofilní substituce

5.4.15.1 Výměna vodíku za deuterium či tritium

Studie deuterace aromatického jádra deuterovanými kyselinami ukázaly, že ve všech studovaných případech jde o typickou elektrofilní substituční reakci. Reakce je vratná, podobně jako náhrada vodíku tritiem.

Výměnu vodíku na aromatickém jádru můžeme provést buď minerálními kyselinami samotnými (koncentrovanými či zředěnými), nebo v přítomnosti halogenidů kovů atd. Výměna vodíku s různými činidly je různě rychlá. Mechanismus výměny je analogický jiným reakcím S_E2 (185):



(185)

Pro tento mechanismus hovoří řada poznatků. Je to především fakt, že různé substituenty na aromatickém jádru ovlivňují reaktivitu aromatického jádra k deuteračním činidlům obdobným způsobem, jako tomu bylo u jiných elektrofilních substitučních reakcí. Aktivující účinek skupin se při této reakci až překvapivě různí. Benzen lze deuterovat konc. kyselinou sírovou, anisol a anilin se deuterují již zředěnou kyselinou sírovou. Fenol můžeme deuterovat ve vodně-alkalickém prostředí. Výměna vodíku se řídí obvyklými pravidly orientace aromatické substituce. Například fenol nebo anilin se deuterují pouze v polohách 2, 4, 6. U naftalenu je reaktivnější poloha 1.

5.5 Aromatická nukleofilní substituce

Tímto názvem označujeme takové substituční reakce na aromatickém jádru, při nichž je substituent přímo vázaný na aromatické jádro nahrazován nukleofilním činidlem. Poněvadž mnohé z těchto reakcí mají značný praktický význam, pojednáme o nich podrobněji. Na rozdíl od elektrofilní substituce nastává nukleofilní substituce vodíku na aromatickém jádru poměrně zřídka a velmi obtížně. Běžnější je substituce halogenu, nitroskupiny a diazoniového iontu, a to zejména v případech, kdy je reagující substituent aktivován skupinami přitahujícími elektrony v poloze *ortho* nebo *para*.

Nukleofilní aromatická substituce může probíhat několikerým mechanismem. Vedle reakce s mechanismem monomolekulárním (reakce S_N1-Ar) je nejčastější mechanismus bimolekulární (reakce S_N2-Ar). V několika případech byl dokázán eliminačně-adiční mechanismus, při němž reakce prochází stadiem arynu.

5.5.1 Monomolekulární nukleofilní aromatická substituce (S_N1-Ar)

Nejlépe dokázaným příkladem aromatické nukleofilní substituce monomolekulárním mechanismem je rozklad diazoniových iontů na fenoly nebo fenolethery. Tyto reakce probíhají snadno v hydroxylových rozpouštědlech (vodě, methanolu, ethanolu) a jsou často provázeny tvorbou arylhalogenidů (pokud jsou v prostředí přítomny potřebné anionty) (186).

$$\begin{aligned}
&Ar{-}\overset{\oplus}{N}{\equiv}N| \xrightarrow{\text{pomalu}} Ar^{\oplus} + |N{\equiv}N|\\
&Ar^{\oplus} + H_2O \xrightarrow{\text{rychle}} Ar{-}OH + H^{\oplus}\\
&Ar^{\oplus} + MeOH \xrightarrow{\text{rychle}} Ar{-}OMe + H^{\oplus}\\
&Ar^{\oplus} + Cl^{\ominus} \xrightarrow{\text{rychle}} Ar{-}Cl
\end{aligned} \qquad (186)$$

Vliv substituentů na rozklad benzendiazoniových solí ve vodě při 28,8 °C — *Tabulka 33*

Substituent	$k \cdot 10^{-7}$ (l mol^{-1} s^{-1})		
	ortho	*meta*	*para*
—OH	6,8	9100	0,93
—OCH_3	–	3400	0,11
—Ph	1100	1700	37
—Me	3700	3400	91
—H	740	740	740
—COOH	140	410	91
—$SO_3^{\ominus}$	91	150	42
—Cl	0,14	31	1,4
—NO_2	0,37	0,69	3,1

Pro monomolekulární průběh hovoří skutečnost, že rozklad aryldiazoniových iontů ve vodě nebo v methanolu je reakcí prvého řádu, jejíž rychlost není ovlivňována koncentrací aniontu, který doprovází diazoniový kation. Rychlost tvorby fenolu je v těžké vodě i v H_2O stejná. Reakce je urychlována substituenty, které zvětšují hustotu elektronů na jádru, a naopak zpomalována substituenty odčerpávajícími elektrony. Stericky objemné substituenty v poloze *ortho* urychlují heterolýzu, a tím i celou reakci. Přehled podává tab. 33.

Vliv substituentů v poloze *meta* je v souhlasu s očekáváním. Určité nesrovnalosti u substituentů v polohách *ortho* a *para* lze vysvětlit jejich mezomerním efektem, jímž se stává vazba Ar—$N_2^{\oplus}$ odolnější k heterolýze. Methylskupina působí v důsledku hyperkonjugace podobně:



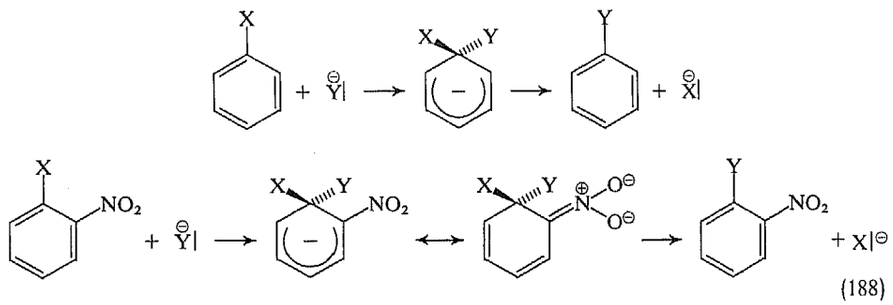
Monomolekulární mechanismus se uplatňuje též při hydrolýze arylhalogenidů za vysokých teplot; důkazy jsou i pro alkalickou hydrolýzu některých *ortho*-halogenfenolů a *para*-halogenfenolů. Monomolekulární je i tepelný rozklad benzendiazoniumfluoroborátu (Schiemannova reakce) (187):

$$Ph{-}\overset{\oplus}{N}{\equiv}N|\ BF_4^{\ominus} \rightarrow PhF + N_2 + BF_3 \qquad (187)$$

5.5.2 Bimolekulární nukleofilní aromatická substituce (S_N2-Ar)

Většina aromatických nukleofilních substitučních reakcí, probíhajících při nepříliš vysokých teplotách, vykazuje bimolekulární mechanismus. Substituce má charakter reakce druhého řádu, tj. její rychlost je závislá na koncentraci výchozí aromatické látky i nukleofilního činidla. Reakce se silně nukleofilními činidly je obvykle o několik řádů rychlejší než reakce se slabě nukleofilními činidly. Všechny aromatické bimolekulární nukleofilní reakce jsou usnadňovány substituenty, které odčerpávají elektrony z místa substituce. Velmi dobře je znám aktivující účinek nitroskupin v polohách *ortho* a *para*: např. 2,4,6-trinitrohalogenbenzeny reagují velmi snadno s vodou, alkoholem, amoniakem, aminy, kdežto 2,4-dinitrohalogenbenzeny reagují s uvedenými činidly pomaleji a reakce s mononitrohalogenbenzeny je nejpomalejší.

Skutečnost, že aromatická nukleofilní substituce je urychlována skupinami odčerpávajícími elektrony, odlišuje tuto reakci od alifatické reakce S_N2, kde naopak příznivě působí skupiny s efektem $+I$ resp. $+M$. Rozdíl je způsoben účastí π-elektronů aromatického jádra na reakci S_N2-Ar. Při aromatické nukleofilní substituci přechází uhlík s planární sp^2-hybridizací v intermediátu na uspořádání s hybridizací sp^3. Dočasně se při tom ruší dokonalá konjugace aromatického jádra a přebytek elektronů se koncentruje především v poloze *ortho* a *para* (188):

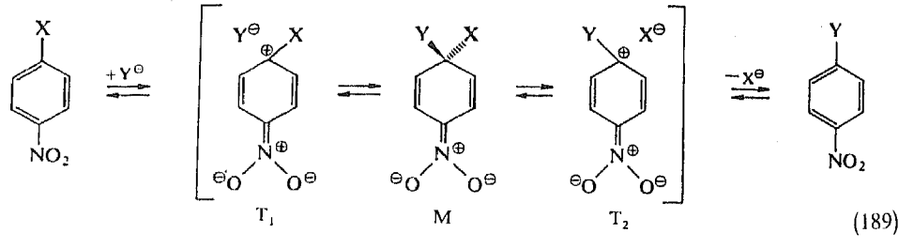


(188)

Přítomnost nitroskupiny v poloze *ortho* nebo *para* způsobí odčerpání elektronů z místa reakce a usnadní atak nukleofilního činidla. Je-li tato konjugační stabilizace tranzitního stavu dostatečně veliká, zejména je-li přítomno více nitroskupin v polohách *ortho* a *para*, může nabýt látka v tranzitním stavu v některých případech podoby izolovatelného meziproduktu reakce.

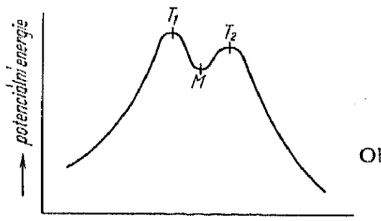
Reakční koordináta aromatické nukleofilní substituce vykazuje minimum potenciální energie, odpovídající meziproduktu reakce, které je ohraničeno dvěma tranzitními stavy, jejichž energie odpovídá vzniku a rozpadu meziproduktu reakce.

Reakci *p*-nitrohalogenbenzenu s nukleofilní částicí Y vystihuje rovnice (189) (obr. 32):



(189)

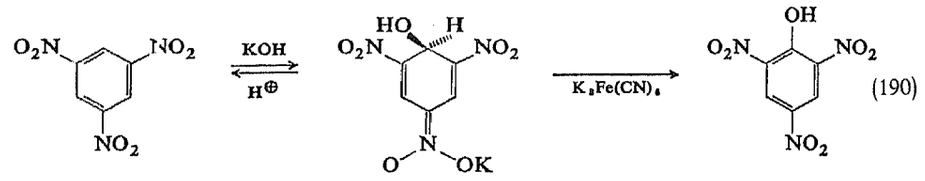
Charakteristickou vlastností aromatických reakcí typu S_N2 je jejich principiální vratnost. Tento zásadní rys reakce není většinou patrný z makroskopického posouzení výsledku reakce. Odhadnout, kterým směrem reakce proběhne, nám umožní



Obr. 32. Reakční koordináta reakce *p*-nitrohalogenbenzenu s nukleofilní částicí Y

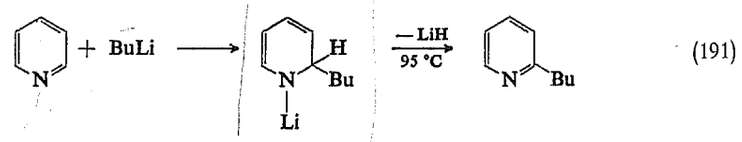
porovnání nukleofility vytěsňované skupiny a vstupujícího substituentu. Reakce probíhá tak, že vzniká vždy méně aktivní částice. Například při reakci *p*-nitrochlorbenzenu s natriumethanolátem posouvá se rovnováha reakce zcela na stranu *p*-nitrofenetolu, neboť chloridový anion je slabším nukleofilním činidlem než anion ethanolátový.

V daném případě je energie tranzitního stavu T_2 menší než T_1. V opačném případě (např. $X = H^{\ominus}$ a $Y = OH^{\ominus}$) bude substituce hydridového aniontu tak pomalá, že reakce proběhne až za vysoké teploty. Většinou se odštěpení hydridového iontu z meziproduktu reakce usnadňuje přídavkem oxidačního činidla. Z 1,3,5-trinitrobenzenu a alkalického hydroxidu získáme stálý adukt (energie $T_2 \gg T_1$). Energeticky nepříznivé odštěpení hydridového aniontu usnadníme oxidací hexakyanoželezitanem draselným (190):



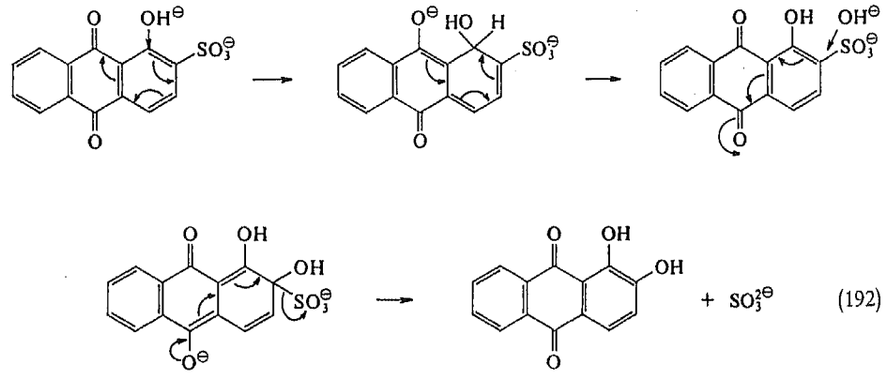
(190)

Z pyridinu a butyllithia vzniká krystalický adukt, z kterého se za vyšší teploty uvolňuje hydrid lithný (191):



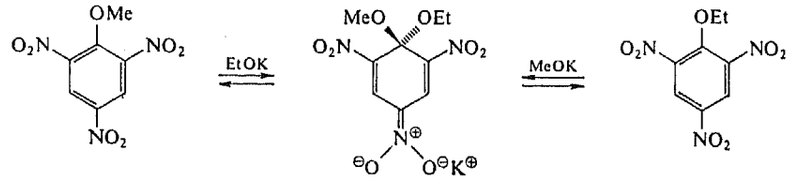
(191)

Reakci chinolinu s natriumamidem v kapalném amoniaku lze podstatně urychlit přidáním dusičnanu draselného. Produktem reakce je směs 2-aminochinolinu a 4-aminochinolinu. Při reakci aromatických nitrosloučenin se silně nukleofilními činidly ($RO^{\ominus}$, $NH_2^{\ominus}$, $CN^{\ominus}$) působí obvykle některá nitroskupina sama jako oxidační činidlo. Tak je tomu např. při tvorbě *o*-nitrofenolu z nitrobenzenu a tuhého hydroxidu draselného. Nemůže-li působit aromatická sloučenina sama jako oxidační činidlo, je výhodné nějaké přidat. Příkladem je výroba alizarinu tavením anthrachinon-2-sulfonové kyseliny s alkalickým hydroxidem v přítomnosti alkalického dusičnanu nebo chlorečnanu (192):



(192)

Stálé meziprodukty aromatické nukleofilní substituce lze izolovat tehdy, je-li nukleofilita obou aniontů X a Y přibližně stejná a přitom dostatečně velká. Reakce 2,4,6-trinitroanisolu s ethanolátem draselným dává stejný izolovatelný meziprodukt jako reakce 2,4,6-trinitrofenetolu s methanolátem draselným (193):



(193)

5.5.2.1 Faktory, které ovlivňují aromatickou nukleofilní substituci S_N2

Bylo již uvedeno, že aromatická bimolekulární nukleofilní substituce je značně závislá na přítomnosti určitých aktivujících skupin umístěných v poloze *ortho* nebo *para* k vytěsňovanému substituentu. V obecném případě, je-li původně vázaným substituentem X halogen, nitroskupina nebo diazoniový ion (—Hal, $—NO_2$, $—N_2^{\oplus}$), usnadní jeho substituci přítomnost substituentů přitahujících elektrony, jejichž aktivující účinek klesá v řadě

$$—N_2^{\oplus} > —^{\oplus}CR_2 > =^{\oplus}NR > —NO > —NO_2 >$$ heterocyklický terciární

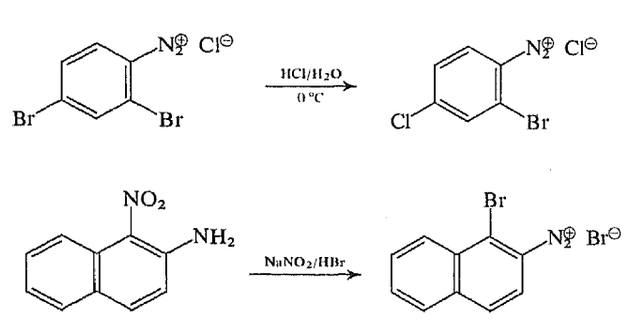
dusík > $MeSO_2—$ > $Me_3N^{\oplus}—$ > $—CF_3$ > RCO— > —CN >

> —COOH > $—SO_3^{\ominus}$ > —Cl > —Br > —I > $—COO^{\ominus}$ > Ph

5.5.2.1.1 Aktivující skupiny

Diazoniový kation

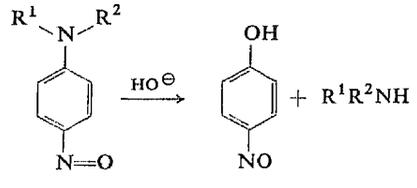
Při diazotaci aromatického aminu s halogenem, nitroskupinou, nebo methoxylem v poloze *ortho* nebo *para* nahrazují se tyto skupiny často hydroxylem nebo aniontem kyseliny použité k diazotaci (194):



(194)

Nitrososkupina

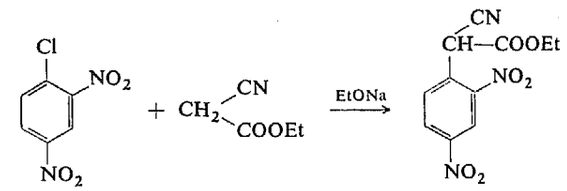
Aktivační účinek nitrososkupiny ukazuje alkalické štěpení *p*-nitrosodialkylanilinů, sloužících k přípravě sekundárních aminů (195):



(195)

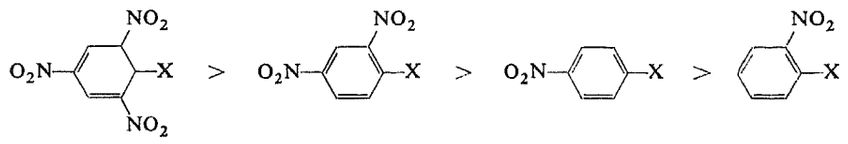
Nitroskupina

Nitroskupina patří mezi nejdéle známé a nejobvyklejší skupiny s aktivujícím účinkem při aromatické reakci S_N2. Halogen na aromatickém jádru, aktivovaný nitroskupinami v poloze *ortho* a *para*, lze převést na amin, hydrazin, fenol, ether fenolu, sulfid, disulfid. Známé jsou též reakce s karbanionty (196):

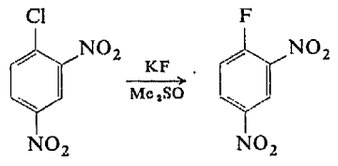


(196)

Reaktivita klesá v řadě

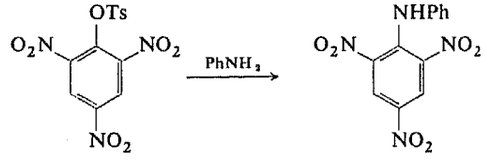


Reakcí s fluoridem draselným v roztoku dimethylsulfoxidu je možno převést chloridy na fluoridy (197)



(197)

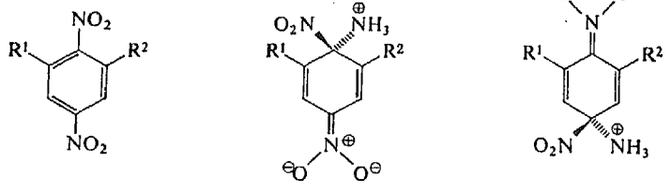
Přímá náhrada fenolické skupiny aktivované nitroskupinou se nedaří. Obvykle stačí připravit tosylderivát, který již reaguje snadno s halogenidovým aniontem či aminem (198).



(198)

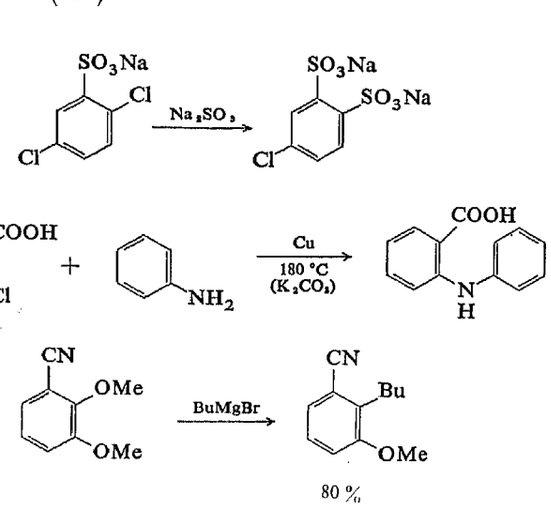
Nitroskupina může snadno reagovat sama s nukleofilními činidly. Zajímavá je reakce substituovaného *p*-dinitrobenzenu se stericky objemnými substituenty v poloze *ortho*. V tomto případě se dostávají atomy kyslíku v tranzitním stavu reakce do jedné roviny s kruhem, což ovlivní průběh substituce. Například při reakci 2,5-dinitro-*m*-xylenu $R^1 = R^2 = Me$ nebo 2,5-dinitro-terc.butylbenzenu $R^1 = H$, $R^2 =$ = t-Bu s amoniakem vzniká ze dvou možných tranzitních stavů pouze prvý, v němž

může být nitroskupina koplanární s jádrem a ovlivní tak jednoznačně strukturu produktu substituce (LXVI):



(LXVI)

Mezi běžnější skupiny se slabším aktivačním účinkem patří skupina nitrilová, karboxyl, sulfoskupina a halogen. Reakce sloučenin, obsahujících tyto skupiny, jsou často katalyzovány mědí (199):



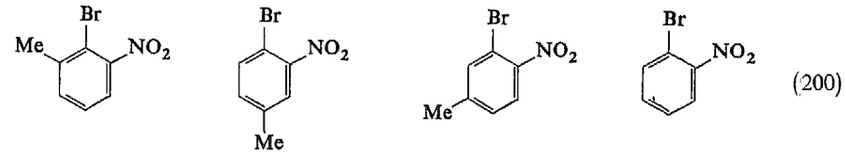
(199)

5.5.2.1.2 Desaktivující skupiny

Na aromatickou nukleofilní substituci mají nepříznivý vliv substituenty odpuzující elektrony. Desaktivující účinek takových skupin klesá v řadě

$$-NH_2 > -OH > Me_2N- > -OR > -Me > Me_3C- > -F > -H$$

Vliv polohy alkylu na průběh substituce ukazuje příklad reakce piperidinu se substituovanými *o*-nitrobrombenzeny. Po jednohodinovém zahřívání na 45 °C zreaguje v prvém případě pouze 1 %, v druhém 13 %, ve třetím 54 % a v posledním 53 %. Desaktivující vliv methylu klesá v řadě *ortho* > *para* > *meta* > H (200):



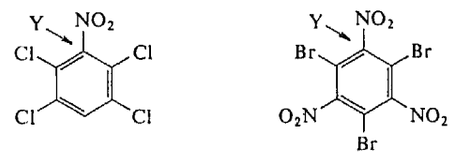
(200)

5.5.2.1.3 Struktura substituované skupiny

Snadnost náhrady jednotlivých substituentů klesá v řadě

$$-F > -NO_2 > -Cl, -Br, -I > -N_3 > -SO_3^{\ominus} > -{}^{\oplus}NR_3 > > RO^{\ominus}- > RS^{\ominus}- > ArS^{\ominus}- > RSO_2- > -NH_2$$

Uvedené pořadí vystihuje reaktivitu jednotlivých substituentů pouze v hrubých rysech. U podobných skupin reaguje obvykle snáze ta skupina, která tvoří anion silnější kyseliny. Pozoruhodná je velká reaktivita aromatických aktivovaných fluorderivátů. Elektrofilní charakter substituovaného uhlíku je v takovém případě silně zvýšen velkou elektronegativitou fluoru, k čemuž přispívá i jeho malý objem. Jsou-li obě polohy *ortho* k uhlíku, nesoucímu nitroskupinu, obsazeny halogeny, reaguje přednostně nitroskupina, např. (LXVII, LXVIII)



(LXVII) (LXVIII)

5.5.2.1.4 Vliv činidla

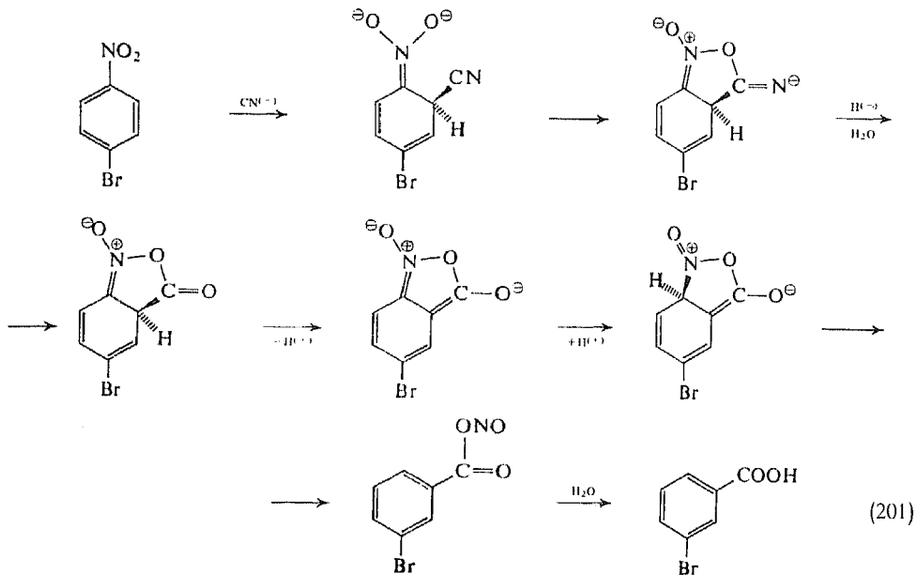
Určitou představu o nukleofilitě činidla podává tab. 34. U strukturně podobných částic roste nukleofilita činidla s jeho bazicitou. U alifatických aminů klesá jejich reaktivita s rozvětvením.

Kyanidový anion snadno tvoří ve vodně alkoholických roztocích komplexy, takže substituční reakce i aktivovaného halogenu skupinou $-CN^{\ominus}$ probíhají obtížně.

Reakce různých nukleofilních činidel s různě aktivovanými halogenbenzeny *Tabulka 34*

Nukleofilní činidlo	Reakce	Teplota (°C)
$NH_2^{\ominus}$ $Ph_3C^{\ominus}$ $SO_3^{2\ominus}$ $RS^{\ominus}$	s halogenbenzeny	20 až 30
$RO^{\ominus}$ $PhO^{\ominus}$ piperidin $HO^{\ominus}$	s 1-chlor-2,4-dinitrobenzenem	25
anilin amoniak		100
halogenidový anion voda	s 1-chlor-2,4-dinitrobenzenem	170 a výše

V mnoha případech získáme produkt přesmyku. Například působením alkoholického roztoku kyanidu draselného na *p*-nitrobrombenzen získáme *m*-brombenzoovou kyselinu (Richterova reakce). V poslední době bylo dokázáno, že prvým stupněm této reakce je adice skupiny $CN^{\ominus}$ do polohy *ortho* k nitroskupině; cyklickým mechanismem se přeruší vazba dusíku nitroskupiny s aromatickým jádrem a vzniklý smíšený anhydrid kyseliny dusité a substituované benzoové kyseliny se hydrolyzuje.

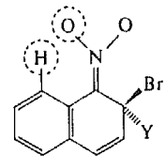


(201)

Stejným způsobem získáme z *m*-bromnitrobenzenu směs *o*-brombenzoové a *p*-brombenzoové kyseliny, kdežto *o*-bromnitrobenzen vůbec nereaguje (201).

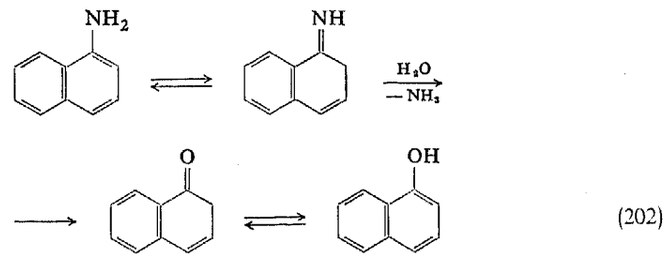
Všechny uvedené substituční reakce silně ovlivňuje rozpouštědlo solvatací vstupující i eliminované skupiny.

Zajímavé je porovnání reaktivity derivátu benzenu a naftalenu. Halogenderiváty naftalenu, ať již aktivované, či nikoliv, jsou reaktivnější než odpovídající deriváty benzenu. Pozoruhodný je rozdíl v reaktivitě 1-halogennaftalenů a 2-halogennaftalenů. 2-Halogennaftaleny reagují snáze, kdežto u 1-halogenderivátů se uplatňuje sterické stínění atomem vodíku na $C_{(8)}$, které znesnadňuje substituční reakce. Z podobného důvodu reaguje 1-nitro-2-bromnaftalen pomaleji než 1-brom-2-nitronaftalen, neboť v prvém případě se v tranzitním stavu reakce uplatňuje interakce kyslíků nitroskupiny s vodíkem na $C_{(8)}$ (LXIX):



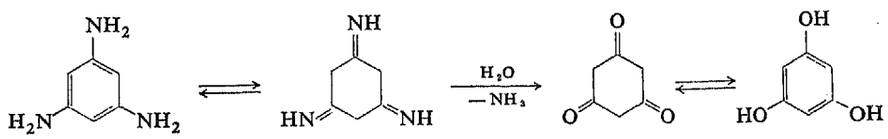
(LXIX)

Zvláštní pozornosti zasluhuje hydrolýza α-naftylaminu účinkem vodného roztoku bisulfitu sodného, tj. za podmínek Buchererovy reakce. Produktem reakce je α-naftol (202).



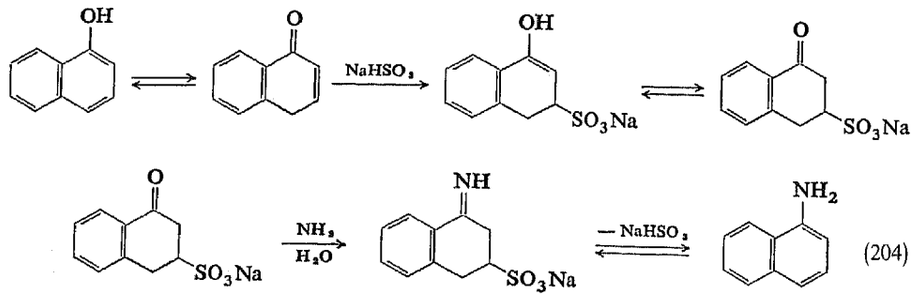
(202)

Poměrně snadnou heterolýzu aminoderivátů naftalenu vysvětlujeme větší možností rovnováhy mezi aminoformou a iminoformou (obdoba ketoformy a enolformy) u α-naftylaminu. U derivátů benzenu se s podobným případem setkáváme až u 1,3,5-triaminobenzenu, snadno hydrolyzovatelného na floroglucinol (203):



(203)

Buchererova reakce, při níž vzniká z β-naftolu účinkem siřičitanu amonného a amoniaku β-naftylamin a podobně z α-naftolu α-naftylamin, probíhá podle nejnovějších názorů s α-naftolem tak, že nejprve nastává 1,4-adice hydrogensiřičitanu na ketoformu α-naftolu, načež vzniklá sůl 1-tetralon-3-sulfonové kyseliny vymění kyslík ketoskupiny za iminoskupinu. Nakonec se odštěpí molekula hydrogensiřičitanu, čímž se obnoví aromatický charakter a vznikne α-naftylamin (204).



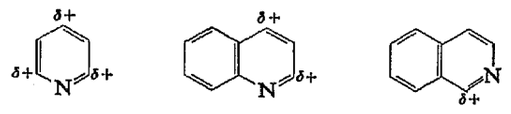
(204)

5.5.3 Nukleofilní substituce u heterocyklických sloučenin

Heterocyklické aromatické sloučeniny, které obsahují v molekule „formálně" dvojnou vazbu mezi atomem uhlíku a dusíku, kyslíku nebo síry (pyridin, chinolin, isochinolin, akridin, jejich kvartérní soli, cyklické oxoniové a sulfoniové soli) reagují snadno s nukleofilními činidly. Vlastním produktem reakce je ve všech případech dihydroderivát, který se snadno dehydrogenuje na aromatický heterocyklický útvar. Poněvadž nukleofilní částice vstupuje zpravidla na uhlík sousedící s heteroatomem, můžeme celou reakci formálně pokládat za adici činidla na dvojnou vazbu C=X (X = O, S, N). Skutečná lokalizace dvojné vazby u aromatických heterocyklických sloučenin je ovšem těžko slučitelná s orbitalovou teorií. Správnější výklad předpokládá, že atak nukleofilního činidla nastává v místě malé hustoty elektronů v aromatickém systému, které nemusí být právě na uhlíku sousedícím s heteroatomem, nýbrž může se přenést konjugací na třetí i další uhlík. Klesající reaktivitu nejběžnějších aromatických heterocyklických sloučenin s nukleofilními činidly vystihuje toto pořadí:

chinoxalin > akridin > fenanthridin > isochinolin > chinolin > pyridin

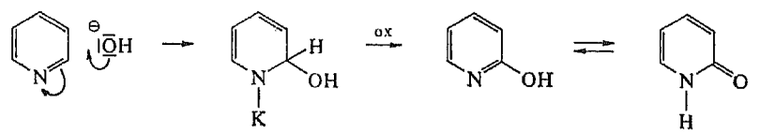
Akridin reaguje s nukleofilními činidly v poloze 9, fenanthridin a chinoxalin v poloze *ortho*, chinolin a pyridin v poloze 2 nebo 4 (205):



(205)

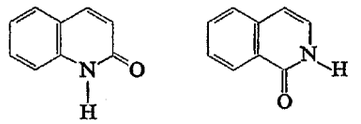
Zdá se, že nukleofilní činidla o velké bazicitě ($OH^{\ominus}$, $OR^{\ominus}$, $R^{\ominus}$ z Grignardových činidel) vstupují přednostně do polohy 2, méně bazická činidla ($CN^{\ominus}$) do polohy 4 pyridinového a chinolinového jádra. Primárně vzniklý dihydroderivát lze zachytit pouze tehdy, když vlastní adice probíhá snadno a s dobrými výtěžky. Jinak izolujeme pouze oxidovaný produkt. V praxi se dihydroderivát neizoluje, ale přímo oxiduje.

Pyridin reaguje s alkalickými hydroxidy až za drastických podmínek (300 °C) a v přítomnosti vzduchu na 2-pyridon (206):



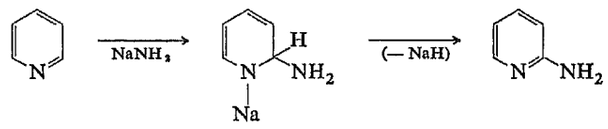
(206)

O něco snazší je reakce s chinolinem a isochinolinem. Produktem reakce jsou 2-chinolony resp. 1-isochinolony (LXX, LXXI):



(LXX) (LXXI)

Typickým příkladem nukleofilní substituční reakce na pyridinovém jádru je Čičibabinova reakce, probíhající zpravidla v α-poloze pyridinového a chinolinového jádra. Substituce v γ-poloze nastává jen tehdy, když jsou všechny α-polohy obsazeny (207):

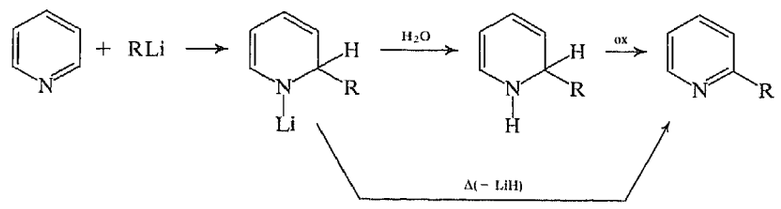


(207)

Reakce aromatických heterocyklických sloučenin s organohořečnatými sloučeninami obvykle probíhá až za drastických podmínek. Reaktivnější činidla typu benzylmagnesiumchloridu a zejména allylmagnesiumchloridu reagují již za mírných podmínek při bodu varu etheru. Alifatická a aromatická Grignardova činidla poskytují s pyridinem 2-substituované deriváty, kdežto produktem adice benzylmagnesiumbromidu je směs obsahující 4-benzylpyridin a 2-benzylpyridin v poměru 3 : 1. S allylmagnesiumbromidem byl zaznamenán vznik jediného 4-substituovaného derivátu. U reaktivních organohořečnatých činidel je zřejmě aktivační energie reakce, vedoucí k 4-substituovanému pyridinu (1,4-adice), nižší než při vzniku 2-derivátu (1,2-adice), takže prvá reakce převládá.

Pyridin aduje velmi snadno alkyl- a aryllithium. Vzniklý derivát není stálý, zahřátím odštěpuje hydrid lithný a konečným produktem je pyridin alkylovaný v poloze 2 (208). Je-li směs rozložena před zahřátím, vzniká nestálý dihydroderivát. Průběh reakce je obdobný Čičibabinově aminaci pyridinových zásad amidem sodným.

Organolithné sloučeniny se adují i na jiné heterocyklické sloučeniny, obsahující pyridinové jádro. Vzniklé primární adiční produkty jsou u polycyklických zásad mnohem stálejší. Nepřihlížíme-li k 1,4-adici na sloučeniny akridinové, získáme ve všech případech pouze α-substituované produkty. U derivátů chinolinu, v nichž je α-poloha obsazena uhlíkatým zbytkem, vstoupí druhý substituent na uhlík již substituovaný, je-li reakce prováděna za vyšší teploty. Chinolin aduje organolithná činidla do α-polohy i tehdy, je-li v α-poloze substituován etherovou nebo thioetherovou skupinou, popř. halogenem. Pouze u sloučenin, které obsahují methylskupinu v α-poloze k atomu dusíku (α-pikolin, chinaldin), dochází k rychlejší substituci vodíku v methylové skupině lithiem (208):



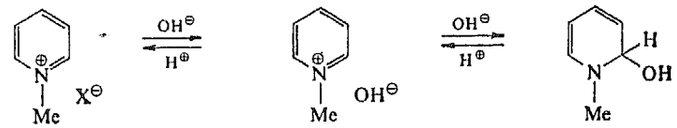
(208)

5.5.3.1 Reakce oniových solí aromatických heterocyklických sloučenin s nukleofilními činidly

Kvartérní soli aromatických heterocyklických zásad reagují mnohem snáze s nukleofilními činidly, než volné terciární báze. Zvýšená reaktivita α-poloh ukazuje, že ve všech případech jde spíše o imoniové než pravé kvartérní soli.

Působením alkalických hydroxidů na kvartérní pyridiniové soli vznikají „pseudobáze", mající hydroxyskupinu v α-poloze k atomu dusíku. I u derivátů pyridinu, v nichž je tato poloha obsazena alkylem, je hydroxyskupina „pseudobáze" lokalizována na témže uhlíku jako alkyl. V β-poloze substituované deriváty pyridinu poskytují „pseudobáze" na té straně, kde je alkyl. Pouze v případě objemného nebo silně elektronegativního substituentu vznikají na straně opačné. N-Alkylchinoliniové soli poskytují s alkalickými hydroxidy 1-alkyl-1,2-dihydro-2-hydroxychinoliny. N-Alkylpyridiniové soli se silnými kyselinami (sírany, chloristany apod.) jsou typickými kvartérními solemi. Přidáme-li k vodnému roztoku kvartérní soli zásadu, má roztok v prvém okamžiku vlastnosti kvartérního hydroxidu (je vysoce vodivý a silně alkalický). Časem vodivost roztoku klesá a roztok se stává téměř neutrálním. Přeměna ionizovaných kvartérních hydroxidů na izomerní pseudozásady je změnou tauto-

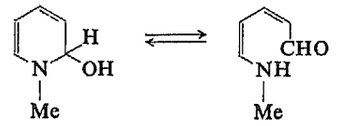
merní. Reakce je vratná; přidáme-li k pseudozásadě silnou kyselinu, získáme zpět kvartérní sůl (209):



kvartérní sůl — kvartérní zásada — pseudozásada

(209)

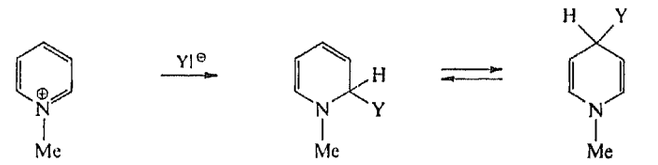
Cyklické pseudozásady jsou tautomerní s otevřenými aminokarbonylovými sloučeninami (210):



(210)

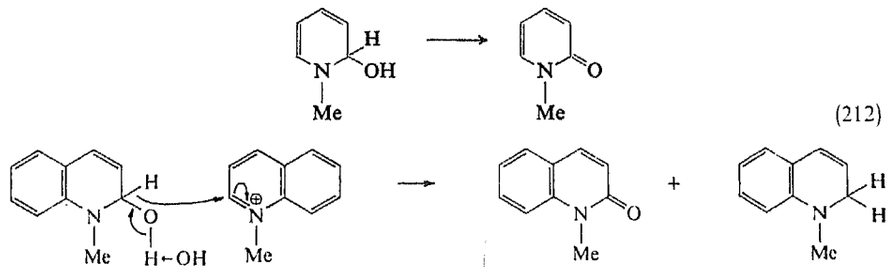
Schéma reakce s hydroxylovým iontem můžeme rozšířit na všechny reakce nukleofilních činidel.

Ukazuje se, že primární kineticky řízenou reakcí je atak nukleofilní částice na α-uhlíku. Reakce silných nukleofilních činidel o velké bazicitě (hydroxylového iontu, alkoxylového iontu, aniontu organokovových činidel) vede k 2-alkylovaným produktům. Při působení vysoce účinných nukleofilních činidel malé bazicity (kyanidového iontu, jiných karbaniontů) dojde často k izomeraci primárně vzniklého produktu 1,2-adice na termodynamicky výhodnější produkt 1,4-adice (211):



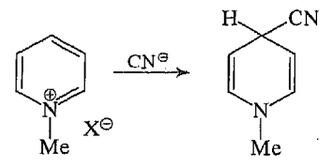
(211)

Pseudobáze lze oxidovat hexakyanoželezitanem draselným na odpovídající pyridony. Velmi často samy disproporcionují na dihydrosloučeninu a pyridon (212):



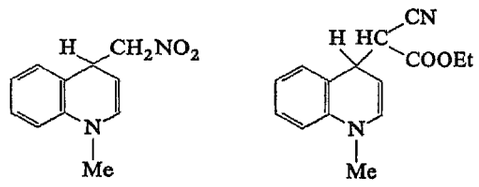
(212)

Kvartérní soli pyridinu a chinolinu reagují s kyanidovým iontem v poloze 4 (213):



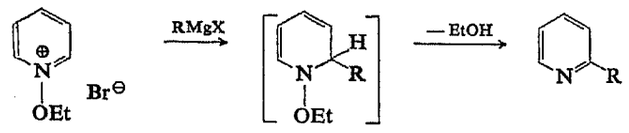
(213)

Kvartérní chinoliniové soli dávají s alkalickými kyanidy 1-alkyl-4-kyano-1,4-dihydrochinoliny a podobně reakce s kyanoctanem, nitromethanem a ostatními sloučeninami s aktivní methylenovou skupinou nastává v poloze 4. Ukazuje se, že zvláště N-acylpyridiniové soli mají větší tendenci reagovat v poloze 4 (214)



(214)

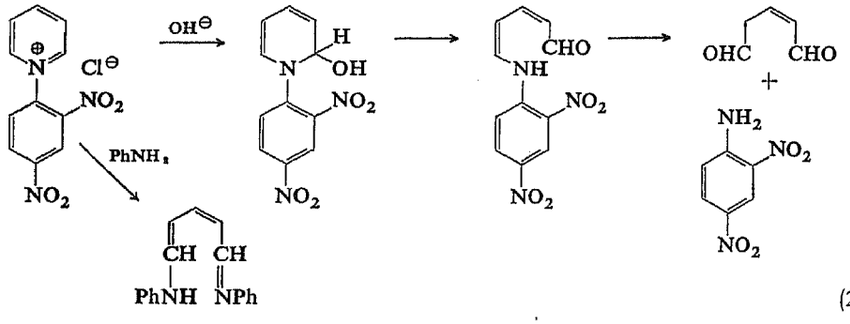
K preparativním účelům bylo využito reakce Grignardova činidla s kvartérními solemi získanými z N-oxidů pyridinu, chinolinu a jejich homologů, vedoucí téměř výlučně k sloučeninám alkylovaným v poloze 2 (215)



(215)

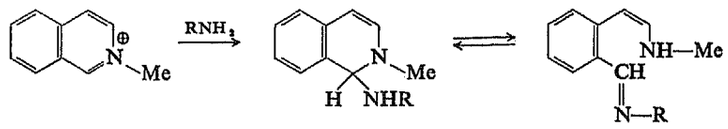
Redukce kvartérních solí borohydridem sodným a hydridem lithno-hlinitým a mravenčí kyselinou vede ke směsi zásad nenasycených a nasycených (str. 377).

Pokud jsou na dusíku substituenty odčerpávající elektrony, dojde při reakci s nukleofilními činidly k otevření pyridinového kruhu (216).



(216)

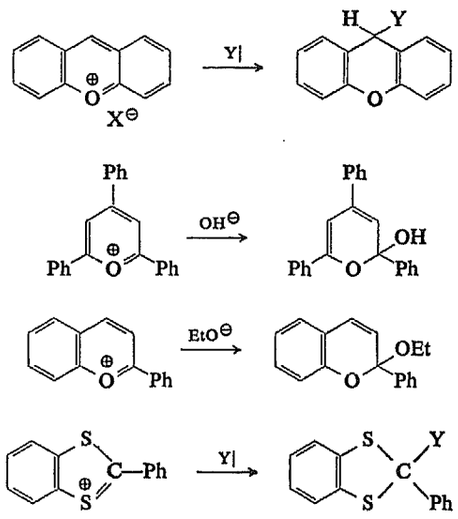
Některé kvartérní soli chinolinu a zvláště isochinolinu reagují s hydroxylaminem a deriváty hydrazinu za vzniku otevřených produktů (217):



(217)

R = —OH, —NH_2, —NHPh

Podobný průběh mají reakce nukleofilních činidel se solemi oxoniovými a s některými solemi sulfoniovými (218):

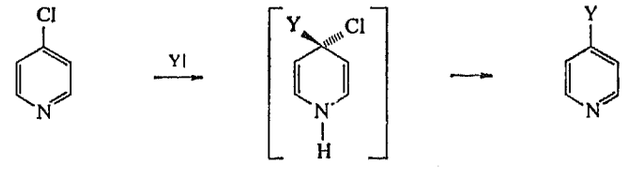


(218)

Y = $OH^{\ominus}$, RNH_2

Nukleofilní substituce skupin vázaných na heterocyklické aromatické jádro

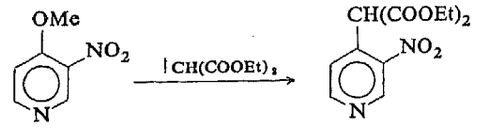
Halogen, vázaný v α-poloze a γ-poloze na pyridinovém a chinolinovém jádru, je velmi reaktivní. Aktivační účinek heteroatomu odpovídá zhruba účinku jedné nitroskupiny (219).



(219)

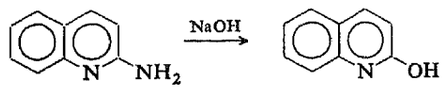
Y = $OH^{\ominus}$, $RO^{\ominus}$, $PhO^{\ominus}$, $PhS^{\ominus}$, NH_3, Me_2NH, NH_2NH_2, $CN^{\ominus}$, $SO_3^{2\ominus}$, $(EtOCO)_2CH^{\ominus}$

Podobným způsobem můžeme substituovat alkoxyskupinu v α-poloze nebo γ-poloze, zejména je-li ještě aktivována nitroskupinou (220):



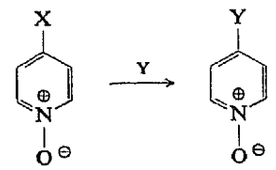
(220)

Známé jsou i případy substituce aminoskupiny (221):



(221)

Zvlášť snadno probíhá substituce halogenu, alkoxyskupiny i nitroskupiny v γ-poloze pyridin-N-oxidu (222):

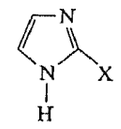


(222)

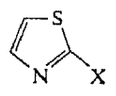
X = halogen, —OR, —NO_2
Y = halogen, —OH, —NO_2 apod.

U šestičlenných heterocyklických sloučenin s dvěma atomy dusíku probíhá nukleofilní substituce halogenu velmi snadno. Naproti tomu halogen na jádru pyrrolovém, furanovém i thiofenovém je velmi málo reaktivní, ale další heteroatom v kruhu jeho reaktivitu podstatně zvýší. Tak např. 2-chlorbenzthiazol reaguje snáze s nukleofilními činidly než 2-chlorchinolin.

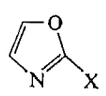
Velmi reaktivní je halogen na uhlíku $C_{(2)}$ v imidazolu, thiazolu, oxazolu (LXXII, LXXIII, LXXIV):



(LXXII)

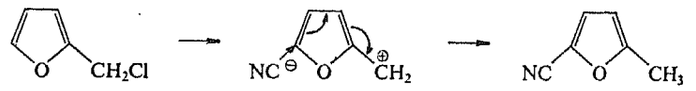


(LXXIII)



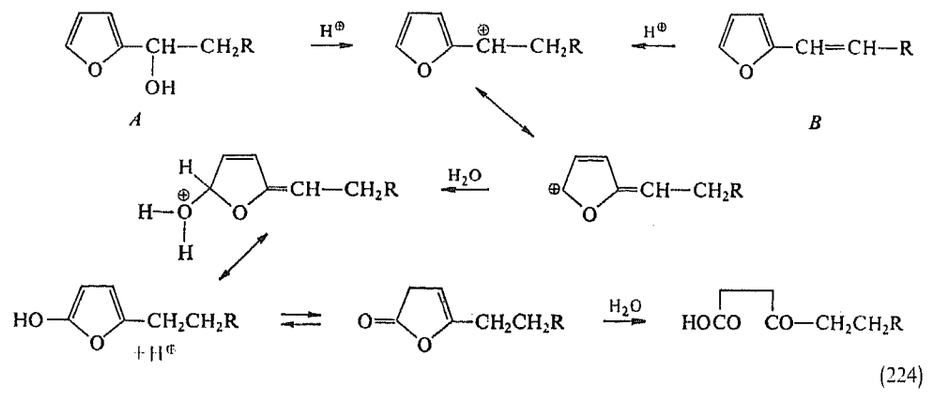
(LXXIV)

Za pozornost stojí reaktivita halogenu v chlormethylové skupině, vázané v poloze 2 furanového jádra. Při reakci s kyanidovým iontem nastává podle podmínek reakce buď jeho přímá substituce, nebo substituce v poloze 5 furanového kruhu (223):



(223)

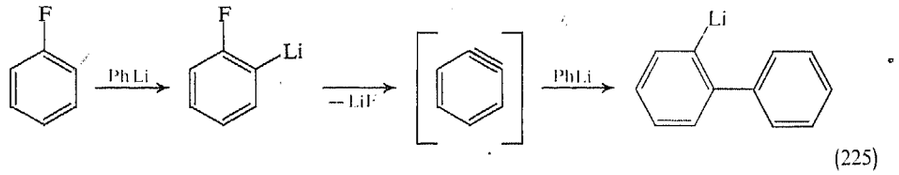
Jistou analogii této reakce má i Marckwaldovo štěpení furanového jádra. Sloučeniny typu A a B se štěpí účinkem alkoholického chlorovodíku. Primárně vzniklý karbokation reaguje s nukleofilní částicí (molekulou vody) na $C_{(5)}$ furanového jádra za současného otevření kruhu (224):



(224)

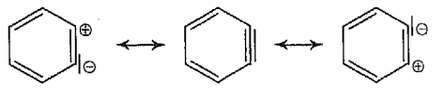
5.5.4 Substituční reakce probíhající před stadium arinu

Myšlenka, že tzv. dehydrobenzen či nesprávně benzyn může být mezistupněm při některých reakcích aromatických sloučenin, není nová. Teprve v roce 1942 se však podařilo dokázat jeho existenci. Při reakci fluorbenzenu s fenyllithiem vzniká velmi snadno *o*-lithiumbifenyl (225):



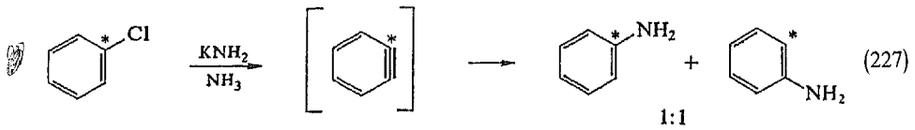
(225)

Předpokládaná struktura nejjednoduššího arinu, dehydrobenzenu, tvoří symetrickou molekulu stabilizovanou mezomerií (226):



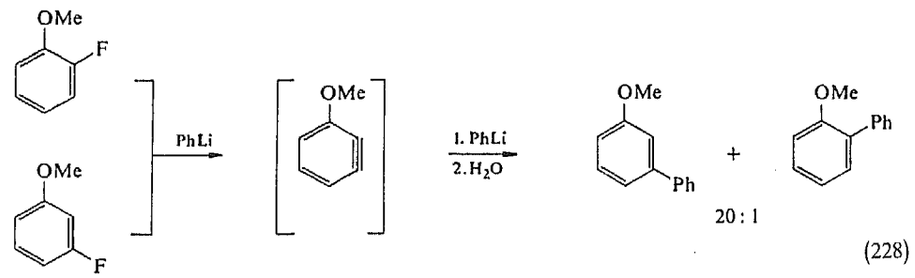
(226)

Důkazem je např. reakce 1-^{14}C-chlorbenzenu s natriumamidem, při níž vzniká anilin obsahující radioaktivní uhlík jak na uhlíku nesoucím aminoskupinu, tak i v poloze *ortho* (227):



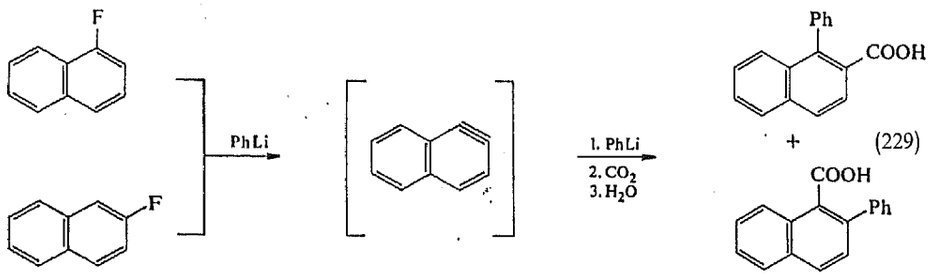
(227)

Je-li v molekule přítomen substituent, který ovlivní rozložení náboje na aromatickém jádru, odrazí se to ve výsledku další reakce — dehydrobenzenu (228):



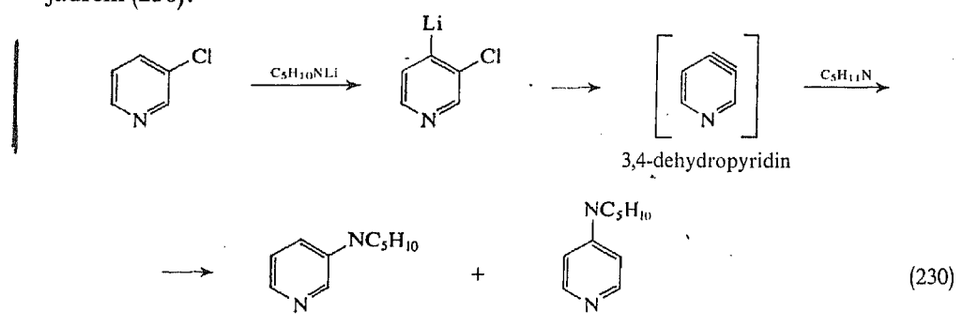
(228)

Eliminační reakce, u nichž je nutno předpokládat vznik arinů, byly uskutečněny i v řadě naftalenové (229):



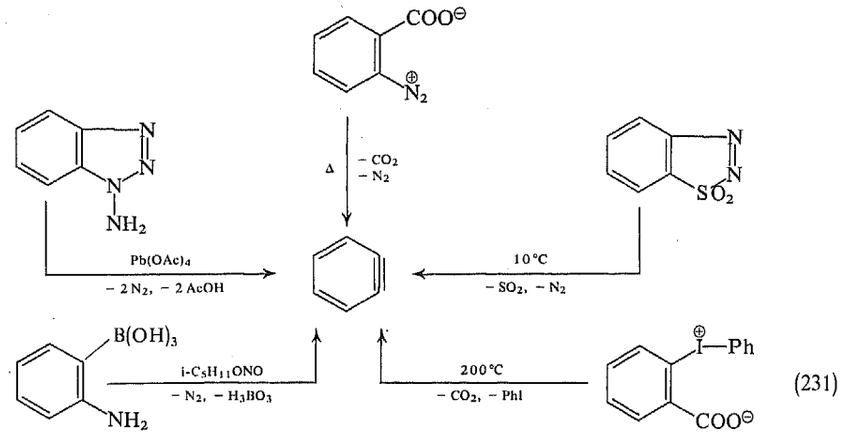
(229)

Byly též dokázány sloučeniny podobné struktury s heterocyklickým aromatickým jádrem (230):



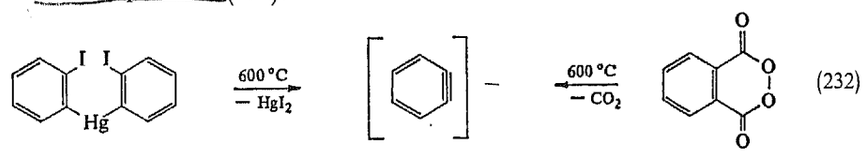
(230)

Pro získání dehydrobenzenu byla vypracována řada metod, z nichž nejběžnější uvádíme v tomto přehledu (231):



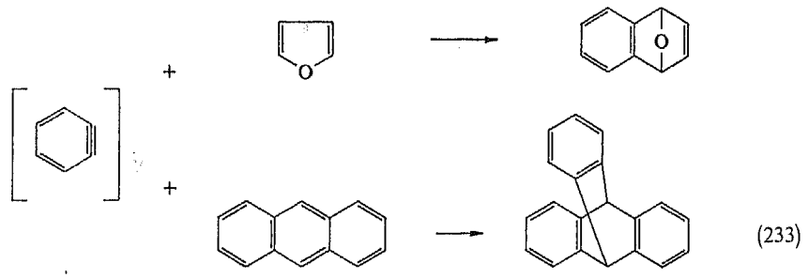
(231)

V plynné fázi byl dehydrobenzen dokázán při tepelném rozkladu bis(*o*-jodfenyl)-rtuti a ftaloylperoxidu (232):



(232)

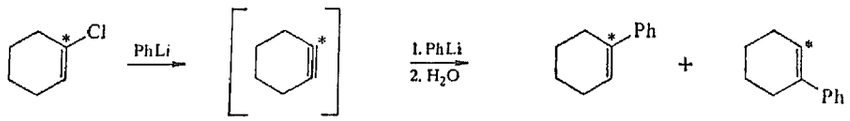
Existence arinů byla potvrzena vesměs nepřímými metodami. Využilo se při tom především jejich elektrofilního chování při substitučních reakcích a dienových adicích (233). Dehydrobenzen vzniklý rozkladem *o*-benzendiazoniumkarboxylátu byl dokázán ultrafialovými a hmotnostními spektry. Maximální životnost dehydrobenzenu v plynné fázi se odhaduje asi na $2 \cdot 10^{-4}$ s.



(233)

Také u nearomatických cyklických látek se můžeme setkat s přechodným vznikem nestálých, a tím i neizolovatelných sloučenin s trojnou vazbou. Působením fenyllithia na 1-^{14}C-chlorcyklohexen byl získán 1-fenylcyklohexen, který měl radioaktivní uhlík

na obou uhlících spojených dvojnou vazbou. Reakci můžeme vysvětlit vznikem dehydrosloučeniny, která vzhledem ke své symetrii může adicí molekuly fenyllithia poskytovat oba produkty (234):



(234)

Stejným způsobem byl dokázán dehydrocyklopenten.

5.6 Substituční reakce probíhající radikálovým mechanismem

5.6.1 Úvod

Homolytické štěpení vazby je obecně energeticky výhodnější než štěpení heterolytické. Při heterolytickém štěpení vznikají totiž opačně nabité ionty, k jejich oddělení je třeba vynaložit elektrostatickou práci. Reakce v plynné fázi jsou většinou homolytické (radikálové). V roztocích je naopak častější heterolytické štěpení vazeb, zvláště v rozpouštědlech s velkou relativní permitivitou, protože vzájemné elektrostatické působení molekuly a rozpouštědla snižuje energii potřebnou k oddělení opačně nabitých částic.

Disociační energie vazeb při 25 °C (v kJ mol^{-1}) *Tabulka 35*

H—H	435	H—F	565	HO—H	502
F—F	155	H—Cl	431	HO—OH	226
Cl—Cl	243	H—Br	364	HOO—H	377
Br—Br	193	H—I	297		
I—I	151				

R—X → R$^{\bullet}$ + X$^{\bullet}$

R	X				
	H—	Me—	Cl—	Br—	I—
Me—	427	352	339	285	222
Et—	410				218
i-Pr—	394		306	247	176
t-Bu—	377				
PhCH$_2$—	327	264	285	213	163
Ph—	427				
MeCO—	314	301			

Silně polární vazby (s velkým dipólovým momentem) budou zřejmě snáze podléhat heterolytickému štěpení. Ionizační energie vazby je nepřímo úměrná relativní permitivitě prostředí. Pro homolytické reakce bude tedy nejvýhodnější prostředí s malou relativní permitivitou. Příprava a reakce volných radikálů se proto většinou provádějí v málo polárním prostředí (benzenu, etheru, sirouhlíku aj.).

Pro názornost uvádíme některé disociační energie vazeb R—X → R$^{\bullet}$ + X$^{\bullet}$. Tyto energie se u víceatomových molekul neshodují s vazebnými energiemi. Při stejné skupině X přispívá stabilnější radikál R$^{\bullet}$ k větší stabilitě celé sloučeniny RX (tab. 35).

Radikálové reakce jsou obvykle řetězové procesy, u nichž lze rozeznat základní stupně – iniciaci, propagaci a terminaci. Příkladem je radikálová chlorace uhlovodíků:

iniciace
$$Cl_2 \xrightarrow{h\nu} 2\,Cl^{\bullet}$$
propagace
$$Cl^{\bullet} + RH \longrightarrow HCl + R^{\bullet}$$
$$R^{\bullet} + Cl_2 \longrightarrow RCl + Cl^{\bullet}$$
terminace
$$2\,Cl^{\bullet} \longrightarrow Cl_2$$
$$2\,R^{\bullet} \longrightarrow R{-}R$$
$$R^{\bullet} + Cl^{\bullet} \longrightarrow R{-}Cl$$

K iniciaci obvykle dochází za vyšších teplot (termická iniciace) nebo působením záření velké energie (ultrafialové záření, fotoiniciace). K terminaci (ukončení reakce) může kromě spojením dvou radikálů dojít i tak, že reaktivní radikál reaguje s jinou molekulou (např. rozpouštědla) za vzniku nové neutrální molekuly a stabilního radikálu. Tento radikál již obvykle dále nereaguje a reakce se tím ukončí.

V propagačním stadiu probíhají obvykle některé z těchto tří typů reakcí:

a) Substituce (atom-transfer reaction). Těchto reakcí se zpravidla zúčastní vodík nebo halogen:

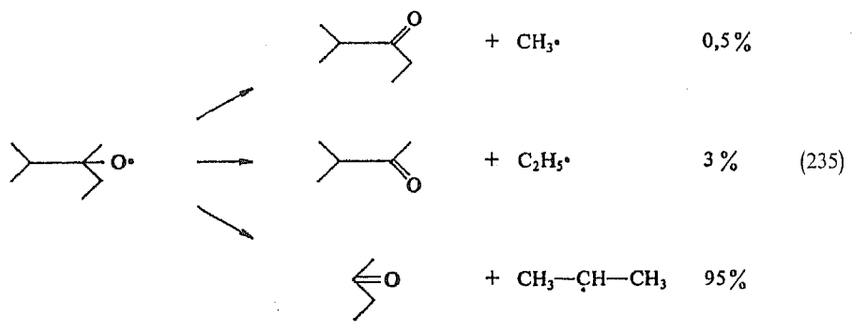
$$Cl^{\bullet} + Ph{-}CH_3 \rightarrow HCl + Ph{-}\dot{C}H_2$$
$$R^{\bullet} + CH_3I \rightarrow R{-}I + \dot{C}H_3$$

b) Adice – např. adice radikálů na olefiny. Dochází k nim tehdy, vzniká-li při nich stabilnější radikál (proto např. radikálová adice HBr odporuje Markovnikovovu pravidlu):

$$R{-}CH{=}CH_2 + Br^{\bullet} \rightarrow R{-}\dot{C}H{-}CH_2Br$$
$$R{-}CH{=}CH_2 + CH_3^{\bullet} \rightarrow R{-}\dot{C}H{-}CH_2{-}CH_3$$

Radikálové polymerace olefinů, vedoucí k plastům, jsou nesporně nejdůležitější radikálové reakce vůbec.

c) Fragmentační reakce představují opačný proces, než k jakému dochází při adici. K rozštěpení radikálů dojde opět tehdy, je-li energie výsledného systému nižší, než byla energie původního radikálu. Například alkoxylový radikál se může rozštěpit trojím způsobem (235):



(235)

Množství jednotlivých produktů odpovídá relativní stabilitě volných radikálů (stabilita uhlovodíkových radikálů obecně klesá v řadě: terciární > sekundární > primární alkyl).

d) Přesmyky. Radikálové přesmyky jsou poměrně vzácné (viz str. 424).

5.6.1.1 Sterická stavba volných radikálů

Existují tři možné konfigurace trojvazného uhlíkového radikálu. Radikál může být planární, tetragonální (s nepárovým elektronem místo čtvrté vazby) anebo zploštělá pyramida. Prozatím nelze rozhodnout, která z těchto tří možností se u uhlíkových radikálů uplatňuje nejvíce. Spektra UF a EPR methylového radikálu naznačují, že základní stav je buďto planární, nebo téměř planární.

Určitou odpověď na otázku, zda uhlíkové radikály jsou planární či nikoliv, by mohly dát radikálové reakce na centru chirality opticky aktivní sloučeniny. Je-li vzniklý radikál planární, musí být produktem reakce vždy racemická sloučenina. Bylo uskutečněno značné množství takovýchto reakcí, avšak žádná z nich nepodala jasný důkaz o konfiguraci uhlíkových radikálů.

5.6.2 Alifatická radikálová substituce

5.6.2.1 Halogenace

Alkany a cykloalkany se halogenují nejčastěji elementárními halogeny. Působení elementárního fluoru je příliš energické, aby se dalo využít k přípravě individuálních fluorovaných sloučenin. Reakce s chlorem a bromem je mnohem lépe ovladatelná. Alkany a cykloalkany s jodem nereagují. Při vyšších teplotách (kolem 500 °C) reaguje chlor i s olefiny substitučně. Elementární brom působí substitučně jen na rozvětvené olefiny, jako je isobuten a isopenten.

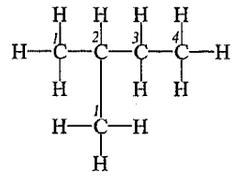
Při posuzování reakcí tohoto typu nás především zajímá, které atomy vodíku se substituují nejsnáze, jak je reakce ovlivňována teplotou, ozářením, katalyzátory apod. Reakce mezi uhlovodíkem a molekulárním halogenem jsou poměrně vzácné. Nejběžnější jsou halogenace působením automárního halogenu na molekulu uhlovodíku.

Potřebný atomární halogen získáme termickým štěpením, fotochemicky nebo účinkem jiných volných radikálů na molekulární halogen. Na mechanismus halogenace má značný vliv povaha halogenu. Molekula fluoru pro značnou afinitu fluoru k elektronům se nikdy neštěpí iontově, naproti tomu molekuly chloru, bromu a jodu se štěpí radikálově i iontově a způsob štěpení je závislý na reakčních podmínkách. Obecně probíhá iontové štěpení v přítomnosti katalyzátorů a radikálové štěpení v přítomnosti radikálů, za vyšší teploty a při osvětlení.

Radikálový průběh má chlorace alkanů a cykloalkanů a postranního nasyceného řetězce aromatických sloučenin.

Podrobnými studiemi chlorace alkanů byly zjištěny některé zákonitosti, které nám umožňují předvídat průběh a někdy i výsledek chlorace. Významnou úlohu má přitom teplota, tlak a molární poměr chloru k uhlovodíku. Zvláště na posledním faktoru závisí, kolik atomů chloru vstoupí do molekuly. Chceme-li získat monochlorderiváty, musíme pracovat s velkým přebytkem uhlovodíku, popř. ještě zředit chlor inertním plynem, nejčastěji dusíkem. U vyšších uhlovodíků může chlor nahradit vodík ve skupině primární, sekundární nebo terciární. Při teplotách do 300 °C, kdy je možnost přesmyku uhlíkatého řetězce ještě minimální, je poměr reaktivit vodíků v uvedených seskupeních 1 : 3,25 : 1,43. Tento poměr nám dovoluje odhadnout rozmístění jednotlivých atomů chloru v molekule chlorovaného uhlovodíku. S jeho pomocí můžeme přibližně vypočítat, kolik kterého monoderivátu vznikne.

Například v 2-methylbutanu nese druhý uhlík dvě rovnocenné methylové skupiny celkem se šesti vodíky. Jeden vodík je na terciárním uhlíku, dva na třetím uhlíku sekundárním:



Primární čtvrtý uhlík má opět tři vodíky. Pravděpodobnost substituce chlorem v polohách 1, 2, 3, 4 je za předpokladu platnosti uvedených reaktivit tato:

6 . 1,0	6,00	6,00 : 19,93	30,1 %
1 . 1,43	4,43	4,43 : 19,93	22,2 %
2 . 3,25	6,50	6,50 : 19,93	32,6 %
3 . 1,00	3,00	3,00 : 19,93	15,1 %
	19,93		

Podobným způsobem lze vypočítat příslušné hodnoty i pro jiné uhlovodíky. Porovnání vypočtených a nalezených hodnot umožňuje tab. 36.

Poměr relativní reaktivity vodíků na primárním, sekundárním a terciárním uhlíku se mění s teplotou, až při vyšších teplotách dosáhne hodnot 1 : 1 : 1. Použijeme-li přebytku chloru, budou v reakční směsi převládat polychlorsloučeniny nad sloučeninami monosubstituovanými. Vstup druhého atomu chloru je ovlivněn polohou již přítom-

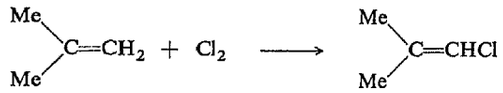
Množství monochlorderivátů při chloraci alkanů *Tabulka 36*

Uhlovodík	Monochlorderivát (%)							
	1-chlor		2-chlor		3-chlor		4-chlor	
	nalezeno	vypočteno	nalezeno	vypočteno	nalezeno	vypočteno	nalezeno	vypočteno
propan	48	48	52	52				
butan	32	32	68	68				
2-methylpropan	67	67	33	33				
pentan	23,5	23,8	48,8	51	27,4	25,5		
2-methylbutan	33,5	30	22	22	28	33	16,5	15

ného atomu chloru. Chlor znesnadňuje přístup druhého atomu chloru k témuž atomu uhlíku. Chlorace cykloalkanů podléhá podobným pravidelnostem jako chlorace alkanů s otevřeným řetězcem. Alkeny typu $CH_2{=}CH_2$, $RCH{=}CH_2$ a $RCH{=}CHR$ reagují s chlorem především adičně. Substituce nastává až za vysokých teplot, a to přednostně na uhlíku sousedícím s dvojnou vazbou:

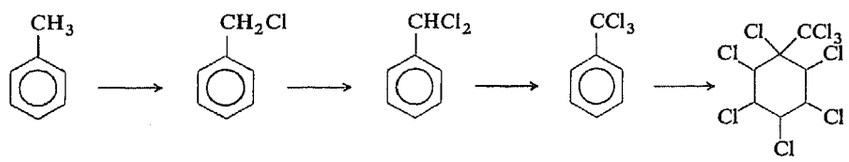
$$CH_3CH{=}CH_2 + Cl_2 \xrightarrow{600\,^{\circ}C} CH_2ClCH{=}CH_2 + HCl$$

Proti očekávání reagují olefiny s rozvětvením na dvojné vazbě s chlorem za laboratorní teploty přednostně substitučně, adice na dvojnou vazbu ustupuje zcela do pozadí:



Pomocí radioaktivního uhlíku bylo dokázáno, že substituční produkty nevznikají adicí halogenu na dvojnou vazbu a následujícím odštěpením halogenu, jak se původně předpokládalo.

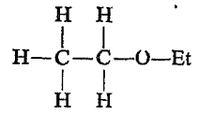
Chlorace postranního řetězce aromatických uhlovodíků se daří za tepla a při ultrafialovém ozařování. Z toluenu vzniká postupně benzylchlorid, benzalchlorid a benzotrichlorid, až konečně se aduje chlor na benzenové jádro (236).



(236)

Radikálová chlorace může nastat i u sloučenin obsahujících silně polární skupiny. Například chlorace etherů probíhá podobně jako chlorace uhlovodíků. Diethylether

se postupně chloruje, při čemž pořadí vstupu jednotlivých atomů chloru udává toto schéma:



2,3,4 1,5

Více halogenované ethery se chlorují přednostně na atomu uhlíku s menším počtem halogenů. Rozdíl mezi chlorací a bromací organických sloučenin je v energetické bilanci reakce. Teplo, které se vyvine při substituci vodíku bromem, je vždy menší než teplo vznikající podobnou reakcí s chlorem.

Bromace uhlovodíků byla vzhledem ke svému menšímu průmyslovému významu studována méně. Z experimentálního materiálu však jasně vysvítá, že reaktivita vazby H—C je do značné míry závislá na povaze halogenu. Poněvadž je reaktivita vazby C—H při bromaci menší než při chloraci, je třeba téměř vždy reakční směs zahřívat, neboť malé reakční teplo nestačí k udržení reakce v chodu. Rozdíly v reaktivitě vodíků na primárním, sekundárním a terciárním uhlíku jsou při bromaci mnohem větší, než tomu bylo při chloraci, a odpovídají zhruba poměru 1 : 82 : 1 600.

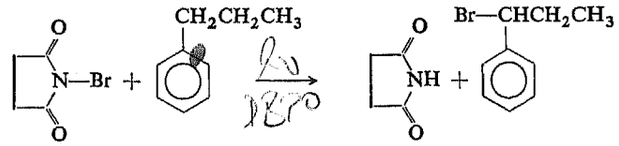
Při halogenaci cyklopropanu a cyklobutanu dochází k otevření kruhu a dostaneme 1,3-dihalogenpropany nebo 1,4-dihalogenbutany. U vyšších kruhů dochází přednostně k substituci vazby C—H a produktem reakce jsou halogencykloalkany.

Z halogenovaných sloučenin síry se v organické chemii uplatňuje zejména thionylchlorid a sulfurylchlorid. Sulfurylchlorid je znám jako činidlo, jímž lze chlorovat alifatický uhlovodíkový řetězec. Vedle toho, že má chlorační účinek, může však působit sulfurylchlorid i sulfochloračně.

Chlorace alkanů sulfurylchloridem se provádí buď bez rozpouštědla, nebo v roztoku tetrachlormethanu. Vyšší alkany se chlorují v prvém stupni na směs izomerních monochlorderivátů. Studie o chování alkanů k sulfurylchloridu v přítomnosti dibenzoylperoxidu ukázaly, že se přednostně substituuje sekundární uhlík před primárním. Druhý atom chloru téměř nikdy nevstupuje na uhlík nesoucí chlor. Zavedení třetího atomu chloru se nedaří vůbec (237).

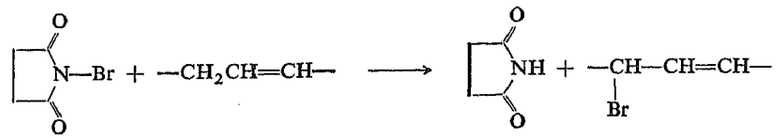
$$CH_3CH_2CH_3 + SO_2Cl_2 \xrightarrow{(PhCOO)_2} \underset{\displaystyle Cl}{\overset{\displaystyle |}{CH_3CHCH_3}} > CH_3CH_2CH_2Cl \qquad (237)$$

Nahrazením vodíků aminoskupiny (nejčastěji v amidech nebo imidech) vznikají halogenační činidla. N-Chlorsukcinimid a N-bromsukcinimid dovedou v přítomnosti dibenzoylperoxidu a za ultrafialového ozařování halogenovat postranní řetězec na aromatickém jádru v α-poloze k aromatickému kruhu (238).



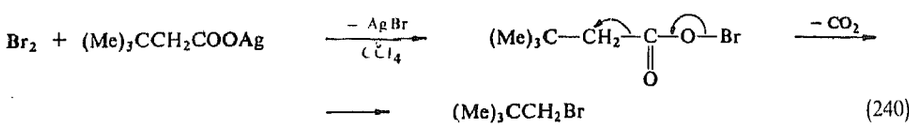
(238)

N-Bromsukcinimid substituuje též vodíky methylenové skupiny vedle dvojné vazby (239).



(239)

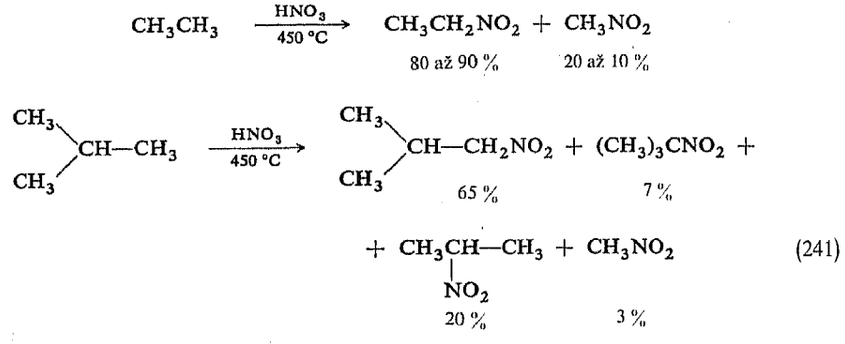
Radikálový průběh má i reakce Hunsdieckerova–Borodinova, při níž se působí bromem na stříbrnou sůl kyseliny. Produktem reakce jsou za ztráty kysličníku uhličitého alkylhalogenidy nebo arylhalogenidy (240):



(240)

5.6.2.2 Nitrace

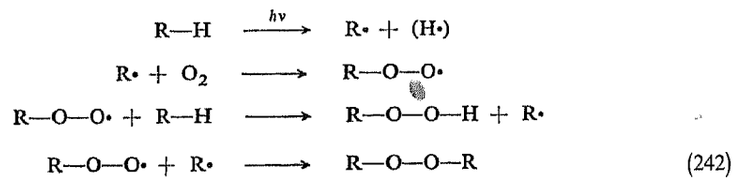
Nitrace alkanů v plynné fázi probíhá radikálovým mechanismem. U vyšších alkanů je provázena degradací, takže nalezneme nitromethan v produktech nitrace prakticky všech alkanů (241):



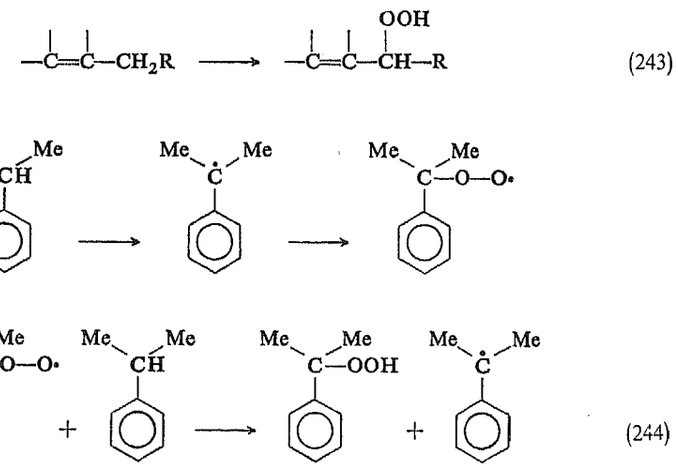
(241)

5.6.2.3 Autooxidace

Některé organické sloučeniny reagují snadno s kyslíkem (242). Jde především o reakce na uhlíku, který sousedí s dvojnou vazbou (243) nebo s aromatickým kruhem (244). Produktem této reakce jsou hydroperoxidy.



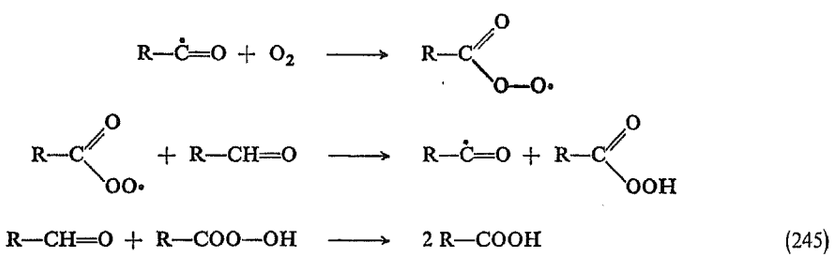
(242)



(243)

(244)

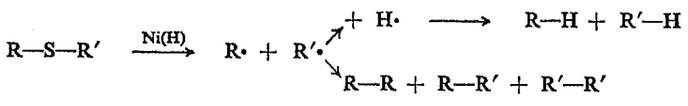
Autooxidace je katalyzována solemi těžkých kovů $Co^{3\oplus}$, $Fe^{2\oplus}$. Dlouho známou a technicky důležitou reakcí je autooxidace aldehydů (245):



(245)

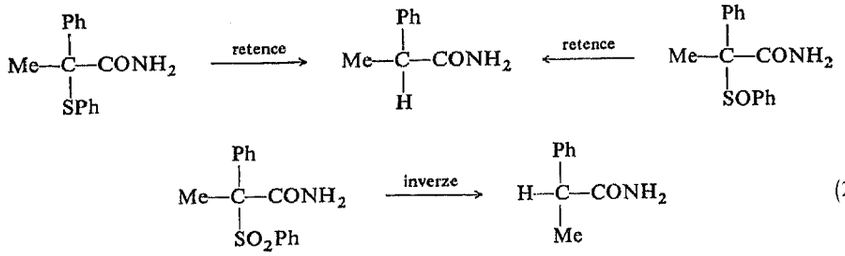
5.6.2.4 Desulfurace Raneyovým niklem

Desulfurace organických sloučenin Raneyovým niklem patří k oblíbeným reakcím v organické chemii. Obecně se předpokládá, že prvním stupněm reakce je chemisorpce atomu síry na povrchu katalyzátoru a po ní následuje štěpení vazby C—S za vzniku radikálů. Reakce je dokončena hydrogenací nebo rekombinací vzniklých radikálů (246):



(246)

Hydrogenolýza Raneyovým niklem na asymetrickém uhlíku souvisí s chemickou povahou eliminované částice. Příkladem mohou být následující reakce (247):



(247)

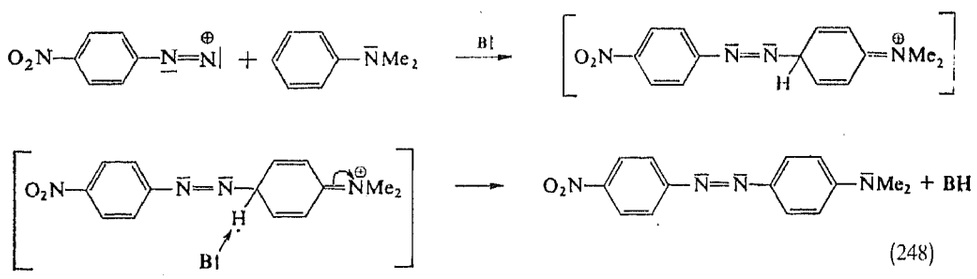
5.6.3 Aromatická radikálová substituce

Je známa již řada reakcí na aromatickém jádru, při nichž se uplatňuje radikálový mechanismus. Především jsou to reakce aromatických radikálů, jež vznikají rozkladem nestálých aromatických sloučenin nebo reakcí reaktivních radikálů jiného typu s aromatickými látkami.

5.6.3.1 Rozklad diazolátek

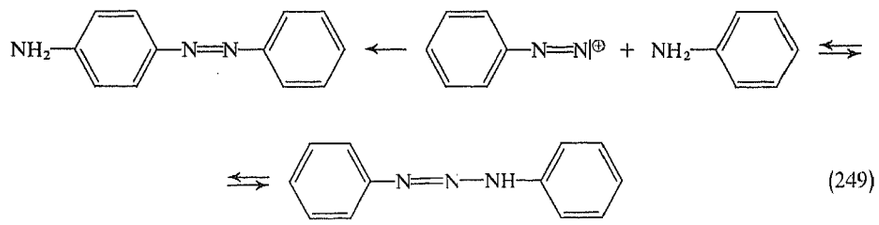
Je velmi pravděpodobné, že mnohé reakce diazoniových solí probíhají radikálovým mechanismem. V každém případě velmi záleží na reakčním prostředí, zda se diazoniové soli budou štěpit iontově, nebo radikálově.

Ukazuje se, že kopulační reakce diazoniových solí mají iontový charakter. Pro ucelený pohled na tuto oblast organické chemie se zde zmíníme i o těchto reakcích. Při kopulačních reakcích diazoniových solí reaguje diazoniový ion nejčastěji s fenolem nebo aminem. Přítomnost octanu nebo uhličitanu sodného je nezbytná, neboť jednak zmírňuje kyselost reakční směsi, jednak zvětšuje koncentraci volné zásady nebo fenoxidového iontu. Substituenty, které přitahují elektrony v poloze *ortho* nebo *para* diazoniového iontu, zmenšují hustotu elektronů diazoskupiny, a zvyšují tak její reaktivitu (248):



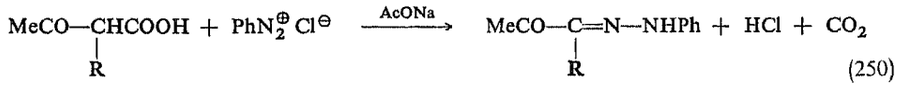
(248)

Neuděláme velkou chybu, když řekneme, že kopulace probíhá nejsnáze tehdy, když je mezistupeň nejvíce stabilizován mezomerií. Proto např. N,N,2,6-tetramethylanilin nekopuluje vůbec. Při kopulaci s primárními aminy atakuje přednostně diazoniový ion v málo kyselém roztoku dusík aminoskupiny, mající nejvyšší hustotu elektronů, za vzniku diazoaminosloučeniny. Diazoaminosloučeniny se v kyselém prostředí snadno štěpí a získáme nakonec očekávanou sloučeninu (249):

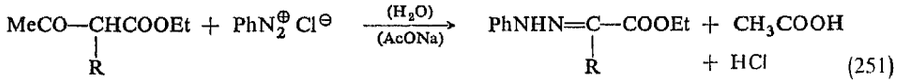


(249)

Diazoniové sloučeniny reagují snadno s aktivovanou methylenovou skupinou např. ethylacetoacetátu a jiných esterů β-ketokyselin. Jappova–Klingemannova reakce slouží k přípravě fenylhydrazonů reakcí diazoniových solí buď s volnou β-ketokyselinou, nebo s jejím esterem. V prvém případě vzniká za eliminace kysličníku uhličitého monohydrazon α-diketonu, ve druhém se eliminuje acyl a získáme fenylhydrazon esteru α-ketokyseliny (250, 251):



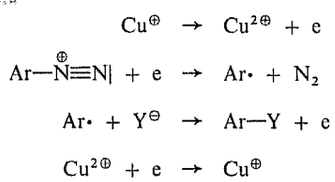
(250)



(251)

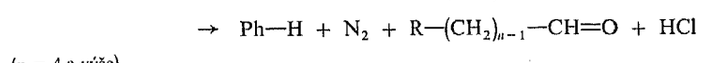
Homolytický rozklad diazoniových solí bývá přisuzován Sandmeyerově a Gattermannově reakci. Při těchto reakcích se nahrazuje diazoniová skupina jinými substituenty za katalýzy měďnými nebo alkalickými solemi v přítomnosti práškové mědi.

Jednomocné měďné ionty vyvolávají homolytický rozklad diazoniového kationtu přenosem jednoho elektronu (252):



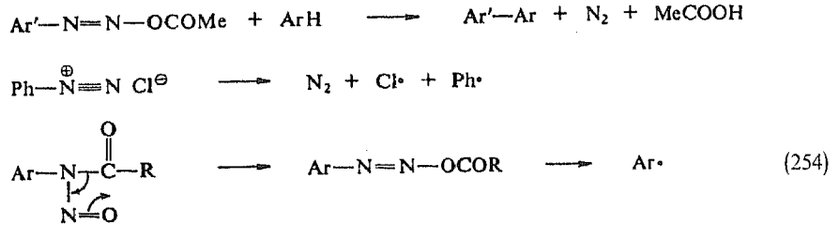
Y = halogen, —CN, —SH, —SCSOEt, $—N_3$ apod.

Redukce diazoniových solí vyššími alkoholy, při níž přechází alkohol v aldehyd, probíhá pravděpodobně též radikálovým mechanismem (253):



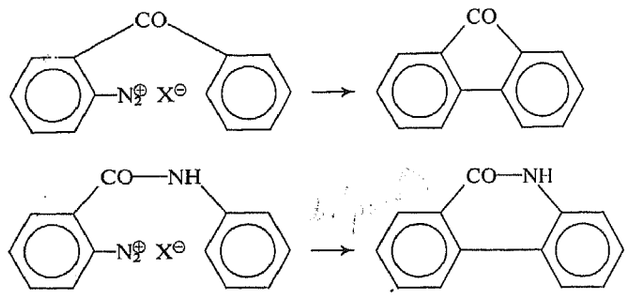
(n = 4 a výše)

Rozklad diazoacetátů, některých diazoniových solí, acylnitrosaminů poskytuje arylové radikály, schopné arylovat jiné aromatické sloučeniny (254):



(254)

Acylnitrosaminy se nejprve přesmykují na diazoestery a ty se teprve štěpí. Intramolekulární arylace (rozklad diazoniových solí, arylacylnitrosaminů v přítomnosti práškové mědi) vede k polycyklickým aromatickým systémům (Pschorrova reakce) (255):



(255)

Diazolátky arylují ve vodném prostředí aromatické sloučeniny (Gombergova reakce) (256):

$$Ar—N_2Cl + NaOH \rightarrow Ar—N=N—ONa + NaCl$$

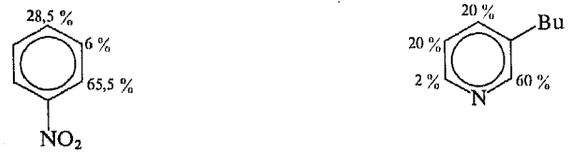
$$Ar—N=N—ONa + Ar'H \rightarrow Ar—Ar' + NaOH + N_2$$

Například arylací pyridinu vznikají 2,3,4-monosubstituované pyridiny v poměru 53 : 33 : 14 %.

Rozklad některých alifatických sloučenin, štěpících se na radikály v přítomnosti aromatických uhlovodíků, vede přímo k produktům substituce.

5.6.4 Heteroaromatická radikálová substituce

Také heterocyklické systémy podléhají homolytické substituci, podobně jako aromatické sloučeniny, jak ukazuje srovnání výtěžků (v %) monosubstituovaných izomerů při methylaci nitrobenzenu a 3-butylpyridinu s octanem olovičitým.

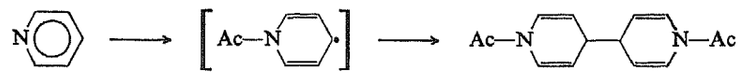


(256)

Alkylace pyridinu diacylperoxidem dává směs 2-alkylpyridinu a 4-alkylpyridinu, v níž první převládá. Snadnost této reakce u různých sloučenin stoupá v řadě:

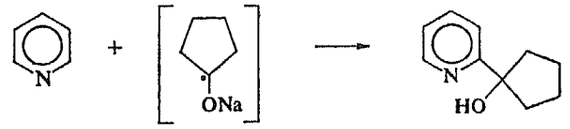
benzen < pyridin < chinolin < isochinolin < akridin
1 3 29 30 430

Redukcí pyridinu zinkem v prostředí octové kyseliny vzniká 1,1′-diacetyl-1,1′,4,4′-tetrahydro-4,4′-dipyridyl (257):



(257)

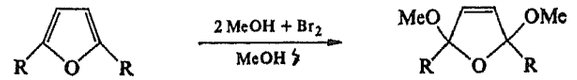
Pyridin s cyklopentanonem působením sodíku dává produkt radikálové reakce v α-poloze pyridinového jádra (258):



(258)

Furan a thiofen se působením alkalického roztoku diazoniové soli arylují v poloze 2.

Z radikálových reakcí heterocyklických sloučenin zaslouží pozornost alkoxylace derivátů furanu, proveditelná buď bromem v methanolu za přítomnosti uhličitanu draselného, nebo elektrolyticky (Clausonova–Kaasova reakce) (259):



(259)

6 Eliminační reakce

Názvem eliminační označujeme reakce, při nichž se z organické sloučeniny odštěpují dvě nebo více částí za vzniku násobné vazby, popř. kruhu. Podle vzájemné polohy odštěpujících se částí hovoříme o α-eliminaci, odštěpují-li se dvě části z téhož atomu, o β-eliminaci, eliminují-li se ze dvou sousedních atomů, atd. Nejběžnějším a dosud nejprostudovanějším typem eliminačních reakcí jsou 1,2-eliminace neboli β-eliminace, u nichž byly zatím nejlépe objasněny otázky týkající se jak jejich mechanismu, tak i stereochemického průběhu.

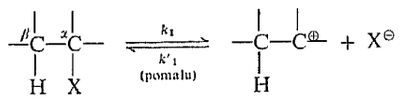
Podobně jako jiné reakce dělíme i reakce eliminační podle druhu štěpení vazeb na heterolytické čili iontové a homolytické čili radikálové.

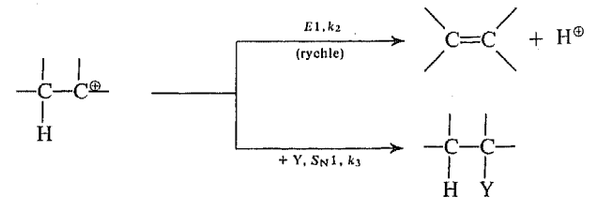
Eliminační reakce mohou probíhat různým mechanismem. Při monomolekulárním mechanismu (eliminační reakce *E*1) disociuje nejprve sloučenina na ionty nebo radikály a rychlost jejich vzniku určuje zároveň rychlost celé reakce. Reakce končí rychlým odštěpením druhé částice, nejčastěji atomu vodíku. Při bimolekulárním průběhu (eliminační reakce *E*2) se odštěpují obě částice současně. Odštěpují-li se obě skupiny v *syn*-periplanární nebo v některé ze synklinálních poloh, hovoříme o *syn*-eliminaci. Pokud eliminace vyžaduje *anti*-periplanární uspořádání eliminovaných částic, nazývá se *anti*-eliminace.

6.1 Heterolytické eliminační reakce

6.1.1 Mechanismus a kinetika eliminací *E*1

Jak již bylo uvedeno, je prvním a nejpomalejším stupněm monomolekulárních eliminačních reakcí heterolytické štěpení vazby C—X za vzniku karbokationtu. Karbokation buď předá proton z β-uhlíku přítomné bázi nebo rozpouštědlu a pak dojde k eliminaci, nebo reaguje přímo s rozpouštědlem či jinou nukleofilní částicí za vzniku produktu monomolekulární substituce S_N1 (1):





(1)

Eliminace *E*1 a substituce S_N1 probíhají jako bočné reakce a ze zákonů kinetiky plyne pro rychlost prvé z nich vztah (2)

$$v = \frac{k_1 k_2 [S]}{k_2 + k_3[Y] + k'_1[X^{\ominus}]} \tag{2}$$

[S] je látková (molární) koncentrace reagující látky (substrátu)
[Y] – molární koncentrace nukleofilního činidla (nebo rozpouštědla)
$[X^{\ominus}]$ – molární koncentrace aniontů, odštěpujících se v prvém kroku

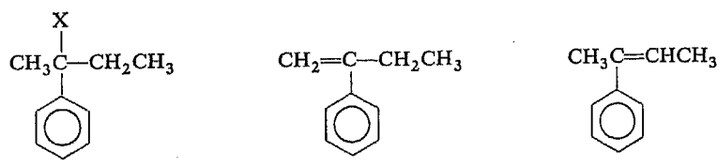
Označíme-li $k_4 = (k_2 + k_3[Y])$ a platí-li, že $k_4 > k'_1[X^{\ominus}]$, přechází rovnice na tvar (3):

$$v = \frac{k_1 k_2 [S]}{k_4} \tag{3}$$

Z této rovnice vidíme, že reakce *E*1 vykazuje kinetiku prvého řádu a její rychlost je prakticky závislá pouze na koncentraci substrátu. Měřená rychlostní konstanta k_1k_2/k_4 je vlastně rychlostní konstantou ionizace, násobenou podílem eliminace na všech proměnách karbokationtu.

Mechanismus *E*1 byl prokázán u určitých typů sloučenin, kde X = —$S^{\oplus}(CH_3)_2$, —$N^{\oplus}(CH_3)_3$, —Cl, —Br, —I, —$O^{\oplus}HR$, —$^{\oplus}OH_2$, —$N_2^{\oplus}$, —OCOR a —OSO_2R a za přesně vymezených podmínek. Eliminace *E*1 provází často reakce substituční S_N1 a její podíl dosahuje někdy až 20 %.

Za jinak stejných podmínek by neměl být průběh reakce *E*1 ovlivněn povahou odštěpující se částice X. V posledních letech však byla nalezena řada příkladů, kdy eliminující skupina X značně ovlivňuje výsledek reakce. Tak např. při solvolýze 2-substituovaných 2-fenylbutanů klesá poměr 2-fenyl-2-butenu ke 2-fenyl-1-butenu se vzrůstající bazicitou eliminované částice X (4):

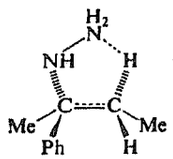


(4)

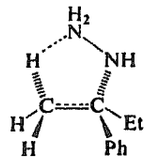
X = —Cl, —$OCOCH_3$, —OH, —$NHNH_2$

Předpokládá se, že anion X zůstává po rozštěpení kovalentní vazby v blízkosti karbokationtu a vzniklý iontový pár má s měnícím se X rozdílné vlastnosti. S rostoucí

bazicitou částice X vzrůstá snadnost přenosu protonu z karbokationtu na tuto skupinu a to vede ke zvětšení podílu 1-alkenu. Například pro X = NH—NH_2 se mohou uplatnit při eliminaci dva tranzitní stavy (I, II):



(I)



(II)

Druhý stav je v důsledku menších sterických interakcí („eclipsing effect") energeticky výhodnější, a proto je preferován. Je-li rozpouštědlo bazičtější než eliminovaná skupina, stává se průběh reakce nezávislým na skupině X.

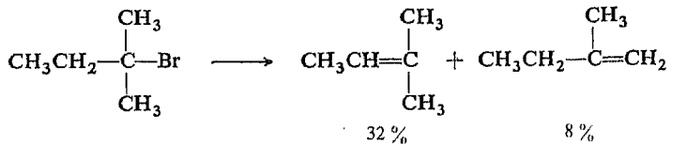
O struktuře sloučenin, které budou inklinovat k monomolekulární eliminaci, platí totéž, co bylo uvedeno v kapitole o substitučních reakcích.

6.1.1.1 Vzájemná souvislost mezi monomolekulárními substitučními a eliminačními reakcemi

Nyní si všimneme faktorů, které ovlivňují vzájemný poměr produktů eliminace a substituce při reakcích $E1$ a S_N1.

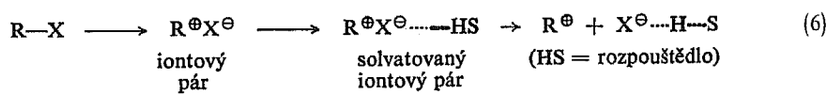
Ukazuje se, že při monomolekulárních eliminačních reakcích jsou vznik a poloha dvojné vazby podporovány množstvím vazeb C—H, které jsou v hyperkonjugaci k tvořící se dvojné vazbě. Porovnáme-li množství produktů eliminace a substituce ze sekundárních alkylhalogenidů za jinak stejných reakčních podmínek, zjistíme, že nejvíce olefinů vzniká z 3-brompentanu, který má nejvíce vazeb C—H schopných hyperkonjugace. Stejným způsobem můžeme vysvětlit, proč vzniká více olefinu z 2-brombutanu než z 2-brompentanu. Z téhož důvodu působí příznivě i přítomnost alkylskupin na uhlík. Poměr alken : produkt substituce vzrůstá v řadě terciární > > sekundární > primární alkyl. Terciární alkylhalogenidy poskytují nejméně 50 % olefinu v reakční směsi.

Eliminaci podporují silné zásady ($HO^\ominus$, $RO^\ominus$), zvláště ve větší koncentraci. Ve směsi vzniklých olefinů dominuje obvykle termodynamicky stálejší, nejvíce alkylovaný olefin, podle Zajcevova pravidla. Například z terc.pentylbromidu při solvolýze v 80%ním ethanolu vzniká vedle 60 % produktů substituce eliminací 32 % 2-methyl-2-butenu a pouze 8 % 2-methyl-1-butenu (5).



(5)

Disociace elektricky neutrální molekuly v ionty je značně podporována elektrofilním atakem rozpouštědla na záporně nabitém konci vzniklého iontového páru (6):



(6)

Solvatační energie aniontu totiž zpravidla převyšuje solvatační energii kationtu, zvláště karbokationtu. Proto jsou amfoterní rozpouštědla (voda, alkoholy) dobrým ionizačním prostředím pro neutrální látky a podporují jejich monomolekulární reakci. Také větší ionizace v prostředí kyselém než zásaditém souvisí s větší solvatací aniontů elektrofilními vodíkovými atomy. Nese-li disociující molekula náboj, uplatní se vliv rozpouštědla trochu odlišným způsobem (7):



(7)

Při disociaci dochází postupně k rozptylu náboje. Proto v prostředí s velkou solvatační schopností bude ionizace potlačena. Například trimethylethylamoniumjodid podléhá monomolekulární eliminaci teprve v terc.butanolu, kdežto ve vodě nebo v ethanolu nereaguje tímto způsobem ani při vyšších teplotách. Vliv rozpouštědla na vzájemný poměr reakcí $E1$ a S_N1 souvisí především s rozdílem solvatačních energií stavu, v němž dochází k reakci částice s nukleofilním charakterem s karbokationtem, a stavu, v němž táž částice eliminuje proton za vzniku násobné vazby. Solvatace zde obecně stoupá s velikostí náboje a klesá s jeho delokalizací v molekule.

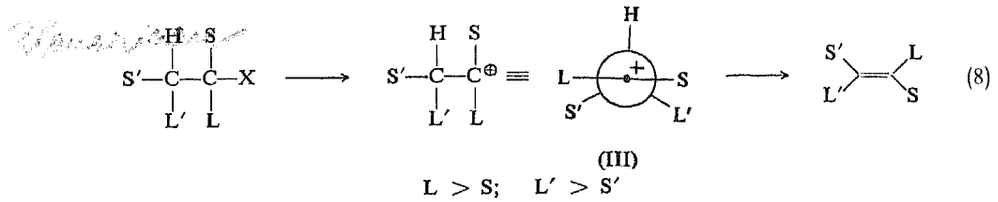
Porovnáme-li předpokládané tranzitní stavy reakcí $E1$ a S_N1, zjistíme, že v případě $E1$ je rozptyl náboje poněkud větší, a proto přechod k více solvatujícím rozpouštědlům povede ke snížení aktivační energie pro substituční reakci a projeví se poklesem množství olefinů v produktu reakce.

Vliv teploty na vzájemný poměr produktů eliminace a substituce je dosud málo prostudován. Protože aktivační energie monomolekulárních eliminací $E1$ bývá o 8,4 až 18,8 kJ mol^{-1} vyšší než u reakcí S_N1 a za vyšší teploty je, jak známo, preferována reakce s větší aktivační energií, povede zvýšení teploty obecně ke zvětšení podílu olefinů v produktech.

6.1.1.2 Stereochemie monomolekulárních eliminačních reakcí

Ze stereochemického hlediska je důležité, že se při eliminačních reakcích $E1$, podobně jako při substitučních reakcích S_N1, uplatňují karbokationty, jež jsou útvary rovinnými. Již na str. 206 jsme ukázali, že povaha eliminované částice ovlivňuje nejenom tvorbu karbokationtu, ale i jeho přeměny. Jestliže se během reakce oba ionty oddálí dostatečně daleko od sebe, projeví se to planarizací karbokationtu. Přítomné substituenty zaujmou při tom takovou energeticky výhodnou konformaci (III), aby nedošlo

ve vznikajícím olefinu ke kumulaci stericky objemných substituentů na téže straně dvojné vazby (8):



(8)

(III)

$L > S; \quad L' > S'$

Dokončí-li se však eliminace dříve, než se eliminovaná částice dostatečně oddálí a nevznikne-li planární ion, uplatní se i při monomolekulární eliminaci *E*1 *anti*-mechanismus, který již má výrazně sterické nároky. Vyžaduje, aby molekula zaujala v tranzitním stavu eliminace takovou konformaci, v níž eliminované skupiny jsou v *anti*-periplanární poloze. Tranzitní stav je tedy podobný tranzitnímu stavu reakcí *E*2 (viz dále).

K zajímavým výsledkům se došlo při studiu solvolýzy tosylesterů *erythro*-2-butanolu-3-d. Použijeme-li dostatečně bazického rozpouštědla, obsahuje izolovaný *cis*-olefin jeden atom deuteria v molekule a musel tedy vzniknout *anti*-mechanismem (*trans*-olefin je naproti tomu deuteria prost) (9):



(9)

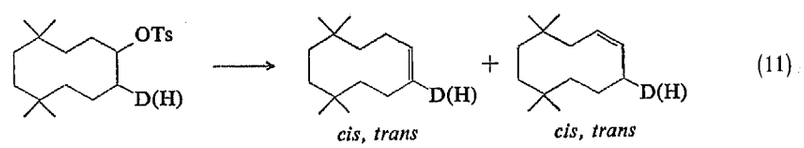
V méně bazickém rozpouštědle lze překvapivě prokázat *syn*-eliminaci. Tosylátový anion zde přebírá úlohu zásady a *cis*-olefin neobsahuje žádné deuterium (to je naopak obsaženo v *trans*-izomeru) (10):



(10)

Na cyklohexanovém kruhu dochází vždy pouze k *anti*-eliminaci, a to i v případech, kdy reakce probíhá přes méně výhodnou nežidličkovou konformaci. (Například *trans*-4-terc.butylcyklohexyltosylát se solvolyzuje výhradně *anti*-mechanismem.) *syn*-Eliminace dominuje v řadě sloučenin odvozených od středních kruhů. Studium kinetického izotopového efektu a obsahu deuteria produktů solvolýzy tosylderivátů alkoholů odvozených od 1,1,4,4-tetramethylcyklodekanu přineslo důkazy, že

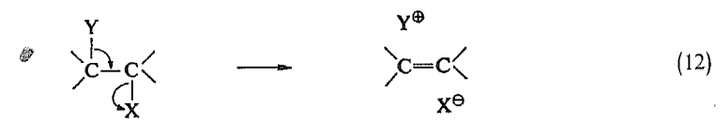
cis-olefiny i *trans*-olefiny vznikají jak v silně, tak v méně bazickém prostředí výhradně *syn*-mechanismem (11):



(11)

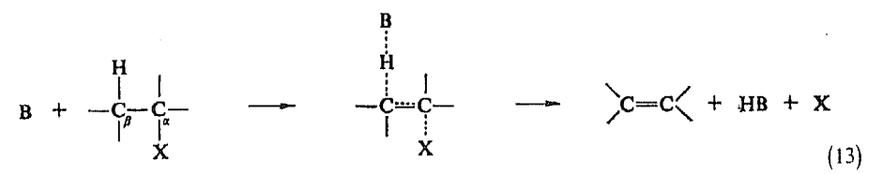
6.1.2 Mechanismus a kinetika eliminací *E*2

Při eliminačních reakcích probíhajících bimolekulárním mechanismem je přerušování vazeb $C_{(\alpha)}$—X a $C_{(\beta)}$—Y současné (12):



(12)

Ze všech reakcí tohoto druhu jsou nejznámější a též nejdůležitější ty, při nichž se z β-uhlíku odštěpuje účinkem zásad proton (13):



(13)

Kinetiku bimolekulární reakce vystihuje rovnice pro reakce druhého řádu (14):

$$v = k[B][S] \tag{14}$$

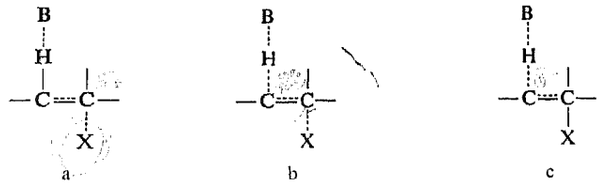
[B] je látková (molární) koncentrace báze
[S] – molární koncentrace reagující látky

Přímý důkaz štěpení vazby $C_{(\beta)}$—H ve stupni určujícím rychlost eliminace byl podán na základě měření kinetického izotopového efektu. Látky, které obsahují na $C_{(\beta)}$ deuterium, reagují 3 až 8krát pomaleji za podmínek bimolekulární eliminace než látky bez deuteria. Deuterium na $C_{(\alpha)}$ nemá na rychlost eliminace prakticky žádný vliv.

Tranzitní stav

Štěpení vazeb $C_{(\alpha)}$—X a $C_{(\beta)}$—H nemusí probíhat naprosto synchronně. V jednom extrémním případě je vazba C—X již značně narušena, kdežto narušení vazby $C_{(\beta)}$—H je jen nepatrné. Tento tranzitní stav (IVa) značně připomíná prvý stupeň monomolekulární eliminace (v anglosaské literatuře je označován jako „*E*1-like").

Dvojná vazba je zatím vytvořena jen ve velmi malé míře, vazba mezi bází B a vodíkem je rovněž teprve na počátku svého vzniku a $C_{(\alpha)}$ proto nese parciální kladný náboj:



(IV)

Druhou extrémní možností je opačný případ, kdy částice B má již značně vyvinutou vazbu s vodíkem a vazba $C_{(\beta)}$—H je mnohem více rozštěpena než vazba $C_{(\alpha)}$—X. Dvojná vazba mezi oběma uhlíky je málo vytvořena a $C_{(\beta)}$ nese parciální záporný náboj (IVc). Tento tranzitní stav je blízký prvému stupni karbaniontového mechanismu.

Mezi těmito dvěma případy leží neomezené množství dalších tranzitních stavů, uprostřed pak ideálně synchronní případ se stejným stupněm heterolýzy obou vazeb a výrazněji vyvinutou dvojnou vazbou (IVb).

Který tranzitní stav se uplatní při daném typu eliminační reakce, to lze odhadnout na základě znalosti struktury látky a reakčních podmínek.

Arylové a alkylové skupiny vázané na $C_{(\alpha)}$ budou posouvat tranzitní stav v uvedené řadě doleva (IVa).

Snadno se odštěpující skupiny X usnadňují heterolýzu vazby $C_{(\alpha)}$—X a podporují tvorbu tranzitního stavu (IVa).

Arylová skupina vázaná v β-poloze bude posouvat tranzitní stav směrem k (IVc).

U reakcí, které začínají štěpením jak vazby $C_{(\beta)}$—H, tak i vazby $C_{(\alpha)}$—X, způsobuje β-alkylskupina posun tranzitního stavu k (IVa).

Zavedení elektronegativní skupiny na $C_{(\beta)}$ podporuje vznik záporného náboje na tomto uhlíku a působí nepříznivě na tvorbu $C_{(\alpha)}$-kationtu. Proto je tranzitní stav posunut k (IVc).

Polárnější rozpouštědlo usnadňuje větší solvatací eliminaci částice X (většinou v podobě aniontu), zatímco částice B se stává vlivem větší solvatace méně reaktivní. Dochází tak k posunutí tranzitního stavu směrem k (IVa).

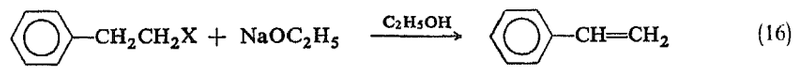
Nejasný je dosud vliv bazicity částice B na charakter tranzitního stavu. Nějaký jednoduchý vztah mezi bazicitou a stupněm rozštěpení vazby $C_{(\beta)}$—H v tranzitním stavu rozhodně nelze očekávat.

Obraz tranzitního stavu poskytuje např. studium izotopového jevu odstupující částice X. Je-li totiž v této skupině atom bezprostředně vázaný na $C_{(\alpha)}$ přítomen v několika různých izotopech, odštěpuje se nejsnadněji ta skupina, kde je izotop nejlehčí. Tento efekt bude tím výraznější, čím více bude štěpena v tranzitním stavu vazba $C_{(\alpha)}$—X. Velikost efektu se proto bude snižovat od (IVa) k (IVc). Na druhé straně je známo, že přenos protonu podle schématu (15) vykazuje největší izotopový

efekt (vyjádřený poměrem rychlostních konstant k_H/k_D) tehdy, když je proton v tranzitním stavu vázán oběma partnery stejně. I když nelze předpokládat, že v ideálně synchronním tranzitním stavu (IVb) je vazba protonu s B a $C_{(\beta)}$ stejně silná, je pravděpodobné, že v obou extrémních případech bude jednou silněji vyvinuta vazba $C_{(\beta)}$—H (IVa) a podruhé vazba B—H (IVc). Proto je u tranzitního stavu (IVa) a (IVc) izotopový efekt menší než u tranzitního stavu (IVb).

$$A—H + B \rightarrow A + H—B \qquad (15)$$

Následující dva příklady ilustrují některé z uvedených závěrů. V tab. 37 jsou zachycena data získaná při reakci (16):



(16)

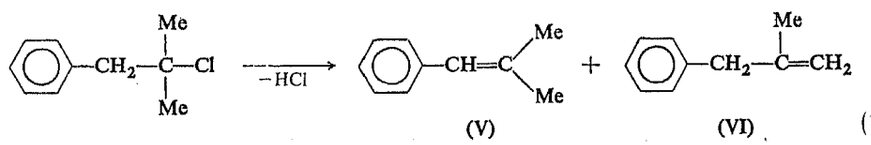
Skupiny X jsou seřazeny podle klesající snadnosti odštěpení. Elektronegativní substituenty v poloze *para* benzenového jádra reakci urychlují, což je v souhlasu s předpokládaným vznikem parciálního záporného náboje na $C_{(\beta)}$ v tranzitním stavu.

Kinetická data pro bimolekulární eliminaci sloučenin C_6H_5—CH_2CH_2X účinkem C_2H_5ONa *Tabulka 37*

X	Relativní rychlostní konstanta k_r	k_H/k_D	Hammetova konstanta ϱ
—I	26 600		+2,07
—Br	4 100	7,1	+2,14
—$OSO_2C_7H_7$	392	5,7	+2,27
—Cl	68		+2,61
—$^{\oplus}S(CH_3)_2$	7,7	5,1	+2,75
—F	1		+3,12
—$^{\oplus}N(CH_3)_3$		3,0	+3,77

Přechodem ke skupinám, které se odštěpují nesnadněji, stává se karbaniontový charakter tranzitního stavu výraznějším, což se projeví růstem konstanty ϱ. V souladu s tím se zmenšuje i izotopový efekt k_H/k_D.

2-Methyl-3-fenyl-2-chlorpropan poskytuje při bimolekulární eliminaci ionty $CH_3O^{\ominus}$ a $C_2H_5S^{\ominus}$ směs dvou izomerních alkenů (V) a (VI) (17):



(17)

V tab. 38 je uvedena reakční rychlost vzniku obou produktů. Zavedení dvou atomů deuteria do benzylové části molekuly (rychlostní konstanta $k_{(V)-D}$) způsobuje jen malé snížení reakční rychlosti. Protože na $C_{(\alpha)}$ jsou dvě methylové skupiny, bude tranzitní stav vzhledem k jejich stabilizačnímu vlivu na karbokation posunut k (IVa).

Rychlostní konstanty pro bimolekulární eliminaci 2-methyl-3-fenylpropylchloridu v MeOH při 76 °C *Tabulka 38*

Rychlostní konstanta	MeONa $k \cdot 10^{-4}$ ($l\ mol^{-1}\ s^{-1}$)	EtSNa $k \cdot 10^{-4}$ ($l\ mol^{-1}\ s^{-1}$)
$k_{(V)}$	1,52	9,85
$k_{(V)-D}$	0,58	4,14
$k_{(VI)}$	0,38	4,35
$k_{(V)}/k_{(V)-D}$	2,6	2,4

Některé další případy, související s povahou tranzitního stavu, probereme v souvislosti se stereochemií a orientací bimolekulárních eliminací.

6.1.2.1 Vztahy mezi bimolekulární eliminací a substitucí

Otázka vlivu struktury reagující molekuly na poměr eliminace a substituce je dosti složitá. Je známo, že rozvětvení na $C_{(\alpha)}$ nebo $C_{(\beta)}$ vede obecně ke zpomalení substituční reakce S_N2. Alkyly na uhlíku $C_{(\alpha)}$ usnadňují bimolekulární eliminaci, a proto také zvyšují poměr produktů reakcí $E2/S_N2$. Vliv alkylů uhlíku $C_{(\beta)}$ na rychlost eliminace není tak jednoznačný a závisí na typu tranzitního stavu. Obecně je substitucí na $C_{(\beta)}$ zpomalována eliminace méně než substituce.

Také o vlivu odstupující skupiny X je dosud málo známo. Pro halogenderiváty stoupá poměr produktů reakcí $E2/S_N2$ pozvolna v řadě Cl < Br < I. Známá je i neochota esterů sulfonových kyselin k eliminaci (vzhledem k bromderivátům nebo jodderivátům). Tak např. oktadecylbromid při reakci s terc.butylátem draselným dává 83,7 % olefinu, kdežto odpovídající tosylester se za stejných podmínek kvantitativně substituuje. Reakční průběh závisí i na řadě dalších činitelů a již např. při použití ethanolátu sodného je zastoupení etheru a olefinu v produktech prakticky stejné. Také u β-fenylethylderivátů je rozdíl mezi tosylátem a bromidem téměř zcela setřen.

Většina reakčních činidel, která urychlují eliminaci, má stejný vliv i na substituci. O vzájemném poměru těchto dvou reakcí bude rozhodovat afinita atakující částice k vodíku (rozhodující pro eliminaci) nebo k uhlíku (u substituce).

Částice, které urychlují eliminaci, buď vytvářejí silnou vazbu s odtrženým protonem (H_2O, alkoholy), nebo je zpětná adice konjugované kyseliny k olefinu velmi pomalá. Účinnost bází při eliminaci klesá v řadě

$$Me_3CO^{\ominus} > Me_2CHO^{\ominus} > EtO^{\ominus} > MeO^{\ominus} > HO^{\ominus}$$

shodné s pořadím hodnot pK_a příslušných konjugovaných kyselin. Tyto kyslíkaté báze mohou tvořit vazbu jak s vodíkem, tak s uhlíkem. Bazicita je u nich však větší (převládá eliminace). S menší bazicitou rychle klesá podíl eliminace (např. $CH_3COO^{\ominus}$, $C_6H_5O^{\ominus}$).

Jak jsme již uvedli, je thiolátový anion účinnější eliminační činidlo než anion alkoholátový, i když hodnoty pK_a příslušných konjugovaných kyselin mají pořadí obrácené. Je to pravděpodobně způsobeno snazší polarizovatelností atomu síry, a tím i jeho zvýšenou afinitou k elektrofilnímu vodíku. Také menší solvatace v protických rozpouštědlech může být příčinou větší reaktivity thiolátových iontů.

Anionty silných kyselin mají nepatrnou afinitu k protonu a jejich schopnost vyvolat eliminaci je zanedbatelná ($Cl^{\ominus}$, $Br^{\ominus}$, $I^{\ominus}$, $NO_3^{\ominus}$, $ClO_4^{\ominus}$ apod.). Situace se změní, je-li reakčním prostředím aprotické rozpouštědlo. Částice, která v protickém rozpouštědle byla k němu silně vázána, má v aprotickém rozpouštědle zvýšenou afinitu k vodíku reagující látky. Stejně jako rychlost eliminace může však vzrůst i rychlost substituce. Použijeme-li aniontu se značnou polarizovatelností nebo značným záporným nábojem, můžeme očekávat, že bude atakovat spíše vodíkový atom než uhlík. Tak např. tetraethylamoniumfluorid v chloroformu nebo jiných dipolárních aprotických rozpouštědlech odštěpuje ethylen za poměrně mírných reakčních podmínek. Ostatní halogenidy vyžadují drastičtější podmínky a reagují hlavně substitučně. V řadě steroidů bylo použito fluoridu lithného v dimethylformamidu jako účinného dehydrohalogenačního činidla. Také chlorid lithný v acetonu nebo dimethylformamidu podporuje eliminaci u alkylhalogenidů, tosylesterů a acetátů. Kombinace LiCl–dimethylformamid je výhodná pro snadnou rozpustnost LiCl.

Zvýšení bazicity činidla přechodem k aprotickým rozpouštědlům vystihují dále uvedené příklady. Methanolátový anion urychluje eliminaci v závislosti na rozpouštědle takto: methanol < dimethylformamid < acetonitril ≪ aceton ≪ dioxan. Bazicita terc.butylátu draselného je v dimethylsulfoxidu 10^9krát větší než v methanolu a způsobuje eliminaci sulfoniových solí již při laboratorní teplotě.

Nemá-li použitá báze záporný náboj (např. aminy), stává se solvatační efekt méně významným. Přesto je známo několik příkladů eliminací terciárními aminy v dimethylformamidu. Obsahuje-li použitý amin hydroxylovou skupinu (např. triethanolamin), je eliminace potlačena substitucí. Zvětšování koncentrace bazického činidla vede ke snížení aktivity rozpouštědla. Důsledkem je rozdílná solvatace tranzitních stavů vedoucích k eliminaci či substituci a většinou zvýšení podílu olefinů v produktu.

Vliv rozpouštědla na poměr eliminace a substituce je opět dán rozdílem solvatací příslušných tranzitních stavů. Pochody, při nichž dochází ke vzniku nebo zániku náboje, jsou rozpouštědlem ovlivněny více než pochody spojené pouze s rozptylem náboje. Kvantitativně je vliv solvatace zahrnut v aktivitních koeficientech (f) rovnice pro reakční rychlost v (18):

$$v = k[B][S]\frac{f_B f_S}{f^*}, \qquad (18)$$

kde f^* je aktivitní koeficient aktivovaného komplexu.

Jak eliminace, tak substituce budou zpomaleny přechodem k více solvatujícím rozpouštědlům. V tranzitním stavu eliminace dochází k rozložení náboje na více atomů než u substituce, a proto s rostoucí solvatační schopností rozpouštědla bude podíl olefinů v produktu klesat.

Při použití aprotických rozpouštědel dochází ke značnému zvýšení rychlosti reakce S_N2 a totéž lze v menší míře očekávat i pro bimolekulární eliminaci. Protože dipolární aprotická rozpouštědla dobře solvatují kationty, budou v nich všechny reakce doprovázené vznikem kladného náboje urychlovány, a naopak.

Rychlostní konstanta závisí také na změně entropie spojené se vznikem tranzitního stavu (19):

$$k = \frac{RT}{Nh} e^{\Delta S^*/R - \Delta H^*/RT} \qquad (19)$$

Dochází-li během reakce ke snižování nebo rozptylu náboje, je část molekul rozpouštědla nucena opustit své místo v orientované vrstvě kolem molekuly a entropie systému vzroste. Aktivační entropie i enthalpie se obvykle mění ve stejném smyslu,

Aktivační entalpie ΔH^* bimolekulární eliminace některých β-fenylethylderivátů *Tabulka 39*

Látka	Soustava		ΔH^* (kJ mol^{-1})
$PhCH_2CH_2OSO_2C_7H_7$	$EtO^\ominus$	EtOH	85,4
	t-$BuO^\ominus$	t-BuOH	61,5
$PhCH_2CH_2Br$	$EtO^\ominus$	EtOH	85,4
	t-$BuO^\ominus$	t-BuOH	54,4
$PhCH_2CH_2S^\oplus Me_2I^\ominus$	$HO^\ominus$	H_2O	100,5
	$EtO^\ominus$	EtOH	97,5

jejich účinek na reakční rychlost je však opačný. Je nutno přihlédnout i ke stupni uspořádání molekul v rozpouštědle mimo solvatační obal, protože desolvatace může být někdy faktorem, který vnáší do systému více pořádku. V tab. 39 je uvedeno několik příkladů, kdy byly v čistých rozpouštědlech měřeny aktivační enthalpie a entropie při bimolekulární eliminaci.

Přidáním inertních solí do reakční směsi se změní hodnota aktivačních koeficientů (viz str. 215, rovnice 18) a účinek je ekvivalentní změně solvatačních schopností rozpouštědla (tzv. primární solný efekt). Dosavadní měření naznačují, že účinek inertních solí na rychlost eliminace i substituce je patrně stejný.

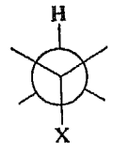
Reakce, která má větší aktivační energii, bude při vyšších teplotách probíhat rychleji, a proto také každý rozdíl v energetických nárocích tranzitních stavů eliminace a substituce způsobí změnu poměru produktů s měnící se teplotou. Většinou bývá aktivační energie bimolekulární eliminace o 4,2 až 8,4 kJ mol^{-1} větší než substituce, což je přisuzováno menší solvataci tranzitního stavu, a tím jeho menší stabilizaci.

U oniových solí musí nejprve dojít k rozštěpení silné vazby $C_{(\beta)}$—H, což je krok energeticky náročný. Podle toho, co bylo uvedeno, bude se s rostoucí teplotou zvyšovat rychlost eliminace.

Se vzestupem teploty většinou také klesá solvatační schopnost rozpouštědla. To se nejvíce projeví u reakcí, při nichž vystupují ionty. Důsledkem je zvýšení reakční rychlosti. Celkový účinek aktivační entalpie i entropie zůstává při změně struktury v homologických řadách prakticky konstantní.

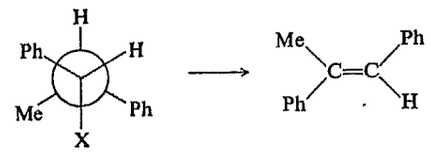
6.1.2.2 Stereochemie bimolekulární eliminace

Velká většina dosud studovaných bimolekulárních eliminací podporuje předpoklad, že převážně probíhají *anti*-mechanismem. V systému H—$C_{(\beta)}$—$C_{(\alpha)}$—X vstupují elektrony vazby $C_{(\beta)}$—H do oktetu $C_{(\alpha)}$ nejsnáze na straně opačné k odtrhujícím se elektronům vazby $C_{(\alpha)}$—X. Tím se na minimum zmenšuje odpudivá síla mezi příslušnými elektronovými páry. Preferovaný tranzitní stav s *anti*-periplanárním uspořádáním eliminovaných částic pak vypadá takto (VII):

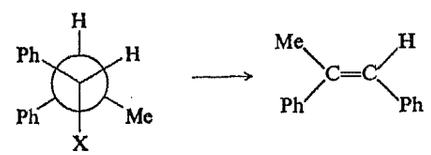


(VII)

Klasickým příkladem pro tento stereoselektivní průběh je bazicky katalyzovaná eliminace substituovaných diastereoizomerních 1-methyl-1,2-difenylpropanů (20):



threo



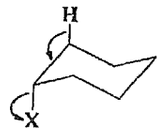
erythro (20)

X = —Cl, —Br, —$\overset{\oplus}{N}Me_3$

erythro-Forma poskytuje výhradně *cis*-methylstilben, kdežto produktem eliminace *threo*-formy je *trans*-izomer.

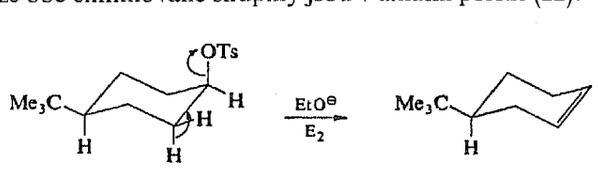
Porovnáme-li obě konformace nutné pro průběh eliminace *anti*-mechanismem (20), vidíme, že v *erythro*-izomeru se k sobě přiblíží dva stericky nejnáročnější substituenty (fenyly). V druhém případě (*threo*-izomer) dochází k interakci fenylu a methylu, která bude zřejmě menší. K dosažení určité konformace musí molekula překonat energetickou bariéru, která bude v uvedeném případě větší pro *erythro*-izomer. Kineticky se to projeví jeho menší reakční rychlostí při eliminaci.

Na šestičlenném kruhu vyhovuje požadavkům *anti*-periplanárního uspořádání nejlépe židličková konformace, v níž jsou obě eliminované částice v axiálních polohách (21):



(21)

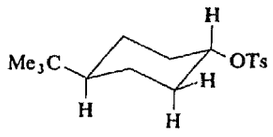
Proto bývá rychlost eliminace mnohem větší u izomerů, kde eliminované substituenty mohou snadno zaujmout axiální polohu, než v případě, kdy přechod na požadovanou konformaci je spojen s energeticky nevýhodným zkroucením kruhu. Zajímavý případ nastane, je-li na cyklohexanovém jádru objemný substituent, zaujímající ze sterických důvodů výhradně ekvatoriální polohu. Příkladem takové látky je 4-terc.butylcyklohexanol. Bazicky katalyzované *E*2-eliminace tosylesteru *cis*-izomeru (VIII) nastává snadno, protože obě eliminované skupiny jsou v axiální poloze (22):



(22)

(VIII)

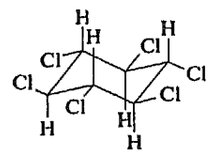
trans-Izomer (IX), v němž tosyloxyskupina nemůže zaujmout axiální polohu, reaguje velmi pomalu a převážně reakcemi *E*1 a S_N2. Přednostní orientace terc.butylové skupiny do ekvatoriální polohy znemožní molekule zaujmout konformaci nutnou pro eliminaci, takže solvolýza převládne.



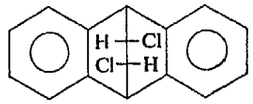
(IX)

β-Hexachlorcyklohexan (X) je příkladem sloučeniny, která nemá ani jednu dvojici sousedních vodíkových a chlorových atomů v axiální poloze. Látka nepodléhá bimolekulární eliminaci a když použijeme silné báze, dojde k odštěpení chlorovodíku

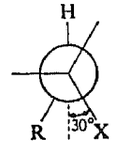
zřejmě jiným mechanismem, neboť rychlost eliminace je 7000krát až 24 000krát menší než u ostatních izomerů. Aktivační energie je přibližně o 50,2 kJ větší než u normální reakce *E*2.



(X)



(XI)

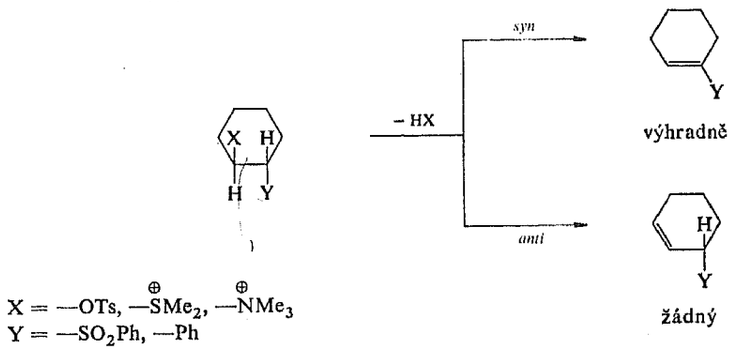


(XII)

V některých cyklických systémech, kde nemůže být dosaženo úplné planarity center účastněných na eliminaci (např. XI), způsobuje minimální nutná odchylka od ideálního stavu (asi 60°) zvýšení aktivační energie o 20,9 až 33,5 kJ mol^{-1} vzhledem k hexachlorcyklohexanovým izomerům, schopným eliminace *E*2. V alicyklických systémech, kde velký substituent R v poloze *β* znemožňuje dosažení *anti*-periplanárního uspořádání (úhel odklonu je asi 30°), činí aktivační energie asi o 8,4 kJ mol^{-1} více než pro stericky nebráněné homology (XII). Řada dalších bimolekulárních eliminací, o nichž pojednáme později (dehalogenace kovy a jodidy, dekarboxylační dehalogenace apod.), probíhá *anti*-mechanismem.

Eliminace obou odstupujících částic z *anti*-periplanární polohy není jedinou možností. V poslední době se množí pozorování svědčící o tom, že se uplatňuje také jiný mechanismus – tzv. *syn*-eliminace.

Podrobně byl tento mechanismus studován na 1,2-disubstituovaných derivátech cyklohexanu (23):

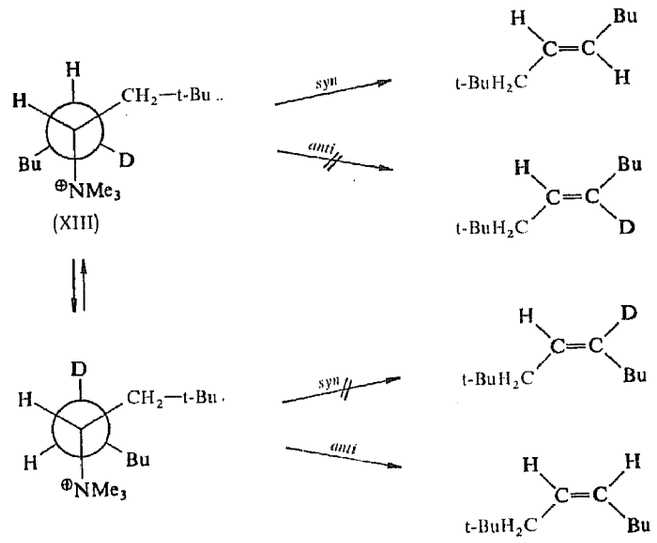


(23)

Jako skupiny Y na $C_{(\beta)}$ byly voleny substituenty silně přitahující elektrony a bylo zjištěno, že se vždy odštěpuje vodík z aktivované polohy *β*. Při bazické eliminaci u *trans*-izomeru nebyl nikdy nalezen produkt *anti*-mechanismu. Srovnáním s *cis*-izomerem se dále zjistilo, že *syn*-eliminace je sice obecně mnohem pomalejší (při odštěpení stejně aktivovaného vodíku), ale stále ještě 50 až 100krát rychlejší než *anti*-eliminace neaktivovaného vodíku. V základní konformaci budou ze sterických důvodů

oba velké substituenty *trans*-izomeru v ekvatoriální poloze. Jejich přechod do polohy axiální, jak to vyžaduje *anti*-mechanismus pro odštěpení vodíku na $C_{(6)}$, způsobí vzrůst aktivační energie na větší hodnotu, než jakou vyžaduje tranzitní stav *syn*-eliminace.

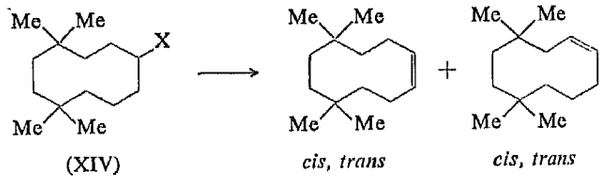
Souběžné uplatnění obou mechanismů bylo zjištěno při alkalickém štěpení některých deuterovaných diastereoizomerních kvartérních solí. Tak např. *threo*-izomer (XIII) poskytuje *trans*-olefin a *cis*-olefin zcela prosté deuteria. Prvý musel vzniknout *syn*-mechanismem, druhý je produktem *anti*-mechanismu (24).



(24)

Obě reakce vykazují značný izotopový efekt. Také při reakci *erythro*-izomeru vzniká *trans*-olefin *syn*-mechanismem a *cis*-olefin *anti*-mechanismem.

Výhodné pro studium uplatnění obou mechanismů se ukázaly konformačně stabilní monosubstituované deriváty 1,1,4,4-tetramethylcyklodekanu (XIV) (25):



(25)

$X = -\overset{\oplus}{N}Me_3, -OTs$

Také zde, jak bylo zjištěno pomocí deuterovaných látek, vznikají *trans*-olefiny při bazické eliminaci draselnými alkoholáty *syn*-mechanismem a *cis*-olefiny *anti*-mecha-

nismem. Při zahřívání tosylátu (X = −OTs) v octové kyselině, dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu nebo kollidinu však vzniká i *cis*-olefin *syn*-mechanismem.

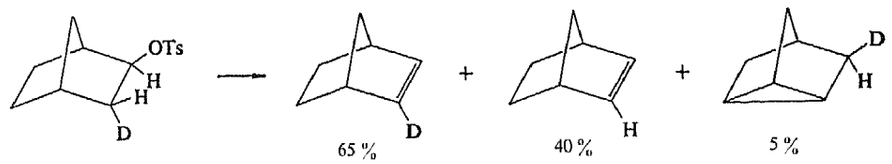
Tranzitní stav *syn*-eliminace se blíží tranzitnímu stavu karbaniontového mechanismu (*E*1cB), jak dokazuje měření kinetického izotopového efektu, hodnoty ϱ některých vhodně substituovaných aromatických derivátů a růst množství produktu *syn*-eliminace se stoupající afinitou použité báze k protonu.

Někteří autoři v poslední době usuzují, že rychlost eliminace je funkcí dihedrálního úhlu mezi vazbami $C_{(\alpha)}$—X a $C_{(\beta)}$—H. Eliminace probíhá nejrychleji, je-li tento úhel 0° nebo 180° (26).



(26)

S rostoucí odchylkou od těchto mezních poloh se rychlost eliminace zmenšuje. Prvý případ představuje uspořádání při *syn*-mechanismu, druhý při *anti*-mechanismu. Ilustrací tohoto předpokladu může být např. reakce *endo*-3D-*exo*-2-norbornyltosylátu (26a):



Většina norbornenu vzniká *syn*-eliminací (se zachováním deuteria), protože odchylka „dihedrálního" úhlu příslušných vazeb je pro daný tranzitní stav menší (malé množství tricyklenu je výsledkem γ-eliminace).

Nejpříznivější podmínky pro *syn*-eliminaci jsou u napnutých bicyklických systémů, u kruhů čtyř-, pětičlenných a osmi- až čtrnáctičlenných. U alifatických sloučenin byla pozorována tehdy, pokud byly přítomny v molekule dlouhé a zejména rozvětvené uhlovodíkové zbytky. *syn*-Eliminací vznikají *trans*-alkeny. Izomerní *cis*-olefiny pocházejí výhradně z *anti*-eliminace. Benzen a terc.butylalkohol podporují *syn*-eliminaci, naproti tomu rozpouštědla dimethylsulfoxid a methanol ovlivňují příznivě *anti*-eliminaci.

6.1.3 Eliminace probíhající karbaniontovým mechanismem

Další možný mechanismus 1,2-eliminace je znázorněn rovnicí (27):

$$B| + CR_2H—CR_2X \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} HB^{\oplus} + |\overset{\ominus}{C}R_2—CR_2X$$

$$|\overset{\ominus}{C}R_2—CR_2X \xrightarrow{k_2} CR_2{=}CR_2 + |X^{\ominus} \qquad (27)$$

Tento dvoustupňový proces začíná odtržením protonu bází B, načež následuje eliminace částice X z konjugované báze výchozí molekuly. Za předpokladu vratnosti prvého stupně reakce ($k_{-1} > k_2$) můžeme vyjádřit mechanismus reakce *E*1cB kinetickou rovnicí (28):

$$v = \frac{k_1 k_2 [\mathrm{B}] [\mathrm{S}]}{k_{-1} [\mathrm{BH}^{\oplus}]} \tag{28}$$

Pokud je rychlost rozkladu karbaniontu na olefin stejná nebo větší než jeho zpětná reakce s částicí B, poruší se rovnováha prvého stupně a v mezním případě, kdy karbanion okamžitě poskytuje olefin, přechází mechanismem *E*1cB na mechanismus *E*1 (tranzitní stav IVc). U vysoce reaktivních karbaniontů snaha rozpadnout se na olefin převládne, protože obrácenou reakci s bází B nepříznivě ovlivňuje entropický faktor (je nutná orientace rozpouštědla kolem karbaniontu). V tomto případě pak platí rovnice (29):

$$v = \frac{k_1 k_2 [\mathrm{B}] [\mathrm{S}]}{k_{-1} [\mathrm{BH}^{+}]} + k_2 \tag{29}$$

Je-li $k_2 \gg k_{-1} [\mathrm{BH}^{+}]$, přejde tato rovnice na tvar rovnice pro bimolekulární mechanismus *E*2; pro $k_2 \ll k_{-1} [\mathrm{BH}^{+}]$ dostáváme rovnici (28).

Karbaniontový mechanismus byl dlouhou dobu pouhou spekulací. Výpočty ukazují, že v obvyklých případech bývá jednostupňový bimolekulární pochod energeticky výhodnější než reakce *E*1cB o 29,3 až 58,6 kJ mol^{-1}. Mechanismus *E*1cB bude podporován stejnými faktory jako extrémní případ mechanismu *E*2, při němž se uplatňuje tranzitní stav IVc. Nejefektivnější metodou pro indikaci průběhu přes karbanion je metoda využívající izotopového efektu. V případě $k_{-1} [\mathrm{HB}] \gg k_2$ bude veškeré deuterium z β-polohy vyměněno za normální vodík (v protickém rozpouštědle) ještě před vlastním začátkem eliminace a nebude možno pozorovat žádný kinetický izotopový efekt. Pokud se však stanou obě konstanty souměřitelnými, izotopový efekt poroste a v případě blízkém limitnímu, tj. při $k_2 > k_{-1}$, dosáhne maxima.

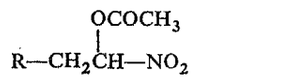
Vliv substituentů na rychlost reakce *E*1cB se často obtížně hodnotí, neboť měřená rychlostní konstanta je složená (viz 28). Musí se proto přihlížet k vlivu substituentů na každý jednotlivý stupeň reakce. Substituenty s elektropozitivními vlastnostmi budou prakticky bez vlivu. Elektronegativní skupiny na $C_{(\beta)}$ budou zmenšovat záporný náboj karbaniontu a zvyšovat stupeň vytvoření dvojné vazby. Tím bude karbanion stabilizován. Odčerpávání elektronů bude dále brzdit prvý stupeň, ale usnadní zpětnou reakci i tvorbu konečného stupně reakce. Pouze za předpokladu že $k_2 \gg k_{-1} [\mathrm{BH}^{\oplus}]$, lze interpretovat změřenou rychlostní konstantu na základě vlivu polárního efektu na prvý stupeň reakce. Když se účinek substituentů na k_2 a k_{-1} přibližně kompenzuje, ovlivní prvý stupeň reakce především indukční efekt substituentů.

Z mála dosud známých údajů se zdá, že dvoustupňový mechanismus *E*1cB se uplatňuje pouze ve zvláštních aktivovaných strukturách a v případech, kdy normální

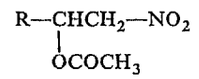
bimolekulární eliminace nemůže ze sterických důvodů proběhnout. Přes stadium karbaniontu probíhají především pochody opačné adicím na karbonylovou skupinu a reakce jim příbuzné. Také alkalická hydrolýza trihalogenmethanů, která bude probrána v kapitole o α-eliminacích, probíhá pravděpodobně přes karbanion.

Při bazicky katalyzované eliminaci bromovodíku ze sloučeniny XCH_2CH_2Br byl pozorován vzrůst reakční rychlosti s měnícím se X v pořadí F < Cl < Br. Stejným směrem roste i stabilizace karbaniontu, takže lze uvažovat o mechanismu *E*1cB (další důkazy ovšem chybí).

Eliminaci u látek typu (XV) až (XVIII) je možno vyložit dvojstupňovým mechanismem *E*1cB, ale přímé důkazy opět podány nebyly.

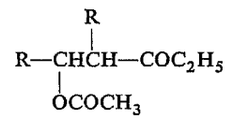


(XV)

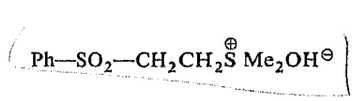


(XVI)

(R = alkyl)



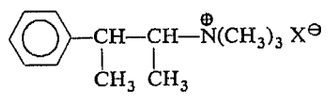
(XVII)



(XVIII)

Zvláště látky typu XVIII, které obsahují β-substituent se silnými elektronegativními vlastnostmi a α-substituent s kladným nábojem, mají největší předpoklady pro tvorbu karbaniontu.

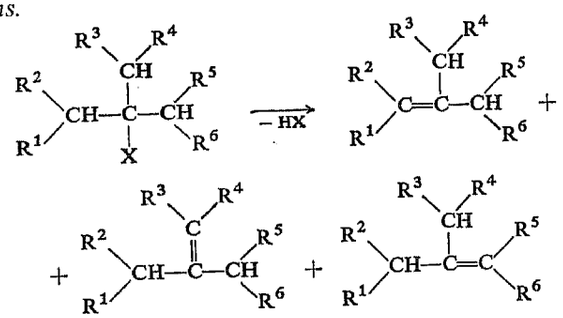
Zvýšení bazicity činidla může u vhodných látek příznivě ovlivnit vznik karbaniontu. Je např. známo, že u obou diastereoizomerů kvartérních solí (XIX) při eliminaci ethanolátem sodným v ethanolu se uplatňuje *anti*-mechanismus, kdežto přechod k systému terc.butylát–terc.butylalkohol podporuje *syn*-mechanismus. Výhodné působení kombinace oniové skupiny a silné báze je zde sice poněkud oslabeno hůře solvatujícím prostředím (které usnadňuje štěpení vazby $C_{(\alpha)}—N^{\oplus}$), ale přesto je pravděpodobný průběh štěpení mechanismem *E*1cB nebo alespoň *E*2, když se uplatňuje tranzitní stav (IVc).



(XIX)

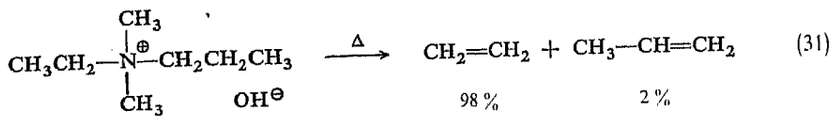
6.1.4 Orientace při β-eliminačních reakcích

Molekula s maximálním rozvětvením na $C_{(\alpha)}$ může poskytnout obecně při eliminaci tři různé nenasycené produkty (30); kolem každé dvojné vazby je nutno ještě uvažovat izomerii *cis-trans*.



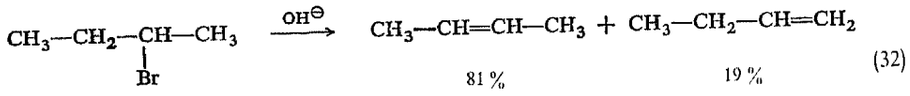
(30)

V druhé polovině minulého století byla vyslovena pro určení pravděpodobné struktury převládajícího olefinu při eliminačních reakcích dvě nezávislá pravidla. Podle prvého z nich, Hofmannova, vzniká při štěpení kvartérních amoniových zásad nebo jiných oniových sloučenin přednostně ten olefin, který má nejméně alkylskupin na uhlících, z nichž vychází dvojná vazba (31):



(31)

Na druhé straně bazicky katalyzované dehydrohalogenace primárních a sekundárních alkylhalogenidů se řídí Zajcevovým pravidlem, podle něhož se odštěpuje vodík přednostně z toho atomu uhlíku, který nese nejméně vodíkových atomů. Vzniká tedy olefin s co největším počtem alkylů na uhlících spojených dvojnou vazbou (32).



(32)

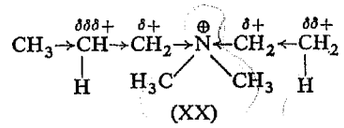
Zajcevova pravidla lze použít též při eliminaci esterů sulfonových kyselin, při kyselé dehydrataci alkoholu a obecně při všech monomolekulárních eliminačních reakcích.

O tom, kdy se které pravidlo uplatní, rozhoduje řada různých faktorů, jak vyplyne z dalšího rozboru.

6.1.4.1 Hofmannovo pravidlo

Při teplotách nižších než 400 °C je termodynamicky stabilnější olefin s největším počtem alkylskupin na dvojné vazbě. Protože při eliminacích Hofmannova typu vzniká olefin termodynamicky méně stálý, nebudou se zřejmě během vlastní reakce

uplatňovat faktory termodynamické. Hofmannovo pravidlo vysvětlujeme na základě působení indukčního efektu. Eliminující se skupina X silně přitahuje elektrony, a proto usnadňuje štěpení vazby C—H na přítomných β-uhlících. Jednoduchý případ, kde může eliminace probíhat dvojím směrem, znázorňuje vzorec (XX):



(XX)

Směry posunu elektronů jsou vyznačeny šipkami, velikost parciálního kladného náboje klesá směrem $\delta+ > \delta\delta+ > \delta\delta\delta+$. Je-li parciální kladný náboj snížen indukčním efektem alkylové skupiny (elektropozitivní substituent), je odštěpení méně kyselého vodíku nepravděpodobné, což se v uvedeném příkladu (XX) projeví eliminací směrem k ethylové skupině. Tato polarizace molekuly existuje již v základním stavu a bazická částice vždy přednostně atakuje ten vodík, který je nejkyselejší. Výpočty se zjistilo, že se kladný náboj indukovaný v oniových sloučeninách v poloze β rovná asi $\frac{1}{50}$ náboje elektronu. Již hodnota 10krát menší způsobuje v aktivační energii homologů rozdíl 4,2 kJ mol^{-1}.

Indukční efekt alkylskupin roste s jejich délkou a rozvětvením v řadě

t-Bu— > i-Pr— > vyšší prim. alkyly > Pr— > Et— > Me—

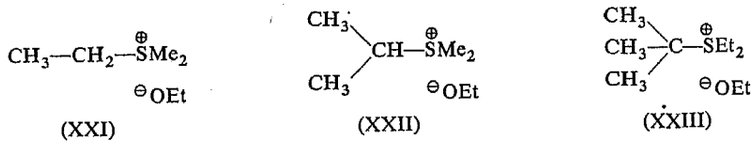
Záleží tedy na počtu a povaze alkylskupin vázaných na $C_{(\beta)}$, jak svým indukčním efektem znesnadní odštěpení protonu.

Srovnáme-li změny reakčních rychlostí eliminace amoniových a sulfoniových solí s rostoucí délkou a rozvětvením alkylu na C, vidíme, že reakční rychlost zvolna klesá k limitní hodnotě (tab. 40).

Rychlostní konstanty bimolekulární eliminace oniových sloučenin $R—CH_2CH_2X^{\oplus}$ ethanolátovým aniontem v ethanolu $[k \cdot 10^{-5}$ (l mol^{-1} s^{-1})] *Tabulka 40*

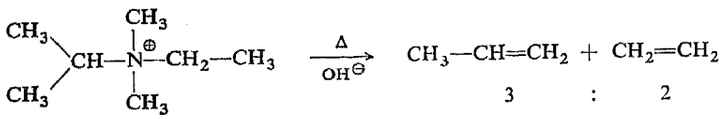
R	H—	CH_3—	C_2H_5—	C_8H_{17}—	i-C_3H_7—
$X = —^{\oplus}S(CH_3)_2$	79	29	21	–	16
$X = —^{\oplus}N(CH_3)_3$	71	5	3	2,6	1

Substituce na $C_{(\alpha)}$ má poněkud jiný vliv. Při srovnávání rychlosti eliminace různých sulfoniových sloučenin s ethanolátovým aniontem se zjistilo, že dochází ke zvýšení rychlosti při přechodu od sloučenin s uhlíkovým zbytkem primárním k sekundárnímu a terciárnímu (XXI až XXIII):



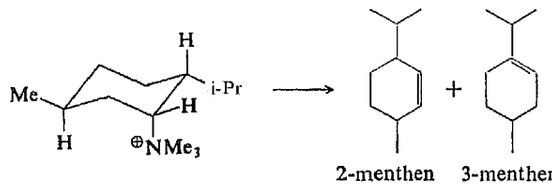
(XXI) (XXII) (XXIII)

Indukční efekt methylové skupiny na $C_{(\alpha)}$ opět vede ke zmenšení reakční rychlosti. Oniové zásady, u nichž může nastat eliminace do dvou směrů a které mají v jednom z nich v poloze α alkyl, rozkládají se převážně za vzniku rozvětveného olefinu, tedy proti původnímu znění Hofmannova pravidla (33):



(33)

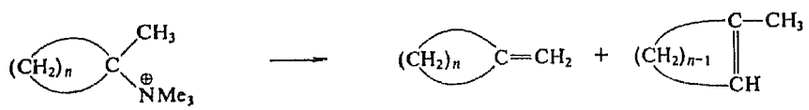
Oniové zásady reagují pravděpodobně přes tranzitní stav blízký extrému IVc. Zavedením methylu na $C_{(\alpha)}$ se zvýší heterolýza vazby $C_{(\alpha)}$—X a tranzitní stav eliminace se posouvá k druhému extrému. I když rozhodujícím faktorem stále zůstává kyselost β-vodíku a je zachována orientace podle Hofmannova pravidla, začnou se uplatňovat faktory, které stabilizují vznikající dvojnou vazbu, což nejlépe vystihuje synchronní tranzitní stav IVb. Platnost Hofmannova pravidla mohou ovlivnit sterické interakce. Nejznámějším příkladem je eliminace neomenthyltrimethylamoniových sloučenin (34). V reakční směsi vždy převládá 3-menthen — v některých případech až z 92 %. Toto výjimečné štěpení proti Hofmannovu pravidlu bývá vysvětlováno tendencí uvedené látky reagovat mechanismem *E*1 (opačně než obdobný menthylový derivát), a to i při velkých koncentracích hydroxidu. Protože při *E*2 eliminaci *anti*-mechanismem musí být skupina $—^{\oplus}NMe_3$ v axiální poloze, dochází přitom ke značnému sterickému napnutí, kterému se molekula snaží vyhnout natahováním vazby $C—N^{\oplus}$, což působí polarizaci na $^{\delta+}C—N^{\delta+}$. Tranzitní stav eliminace se tím posouvá směrem k extrému IVa. V tomto stavu se již mohou uplatnit faktory, které podporují orientaci podle pravidla Zajcevova.



(34)

Při eliminacích 1-methyl-cykloalkylamoniových sloučenin (35) je převládajícím produktem Hofmannova štěpení termodynamicky méně stálý *exo*-olefin.

Pro $n > 5$ stoupne podíl *endo*-olefinu podle Zajcevova pravidla, neboť se zřejmě zvětšuje podíl molekul s amoniovou skupinou v „axiální" poloze, která je výhodnější právě pro vznik *endo*-olefinu:



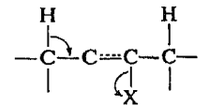
(35)

6.1.4.2 Zajcevovo pravidlo

Při bimolekulárních eliminačních reakcích sekundárních a terciárních halogenidů, alkoholů a esterů i při všech monomolekulárních reakcích se uplatňuje pravidlo Zajcevovo: Vzniká termodynamicky stálejší nejvíce alkylovaný olefin. Zajcevovo pravidlo bývá vysvětlováno hyperkonjugací. Elektronové páry vazeb C—H jsou pohyblivější než elektrony vazeb C—C. Proto se v některých případech může uplatnit konjugace mezi elektrony vazeb C—H a elektrony π vznikající násobné vazby. Efekt je tím větší, čím více vazeb C—H je v sousedství dvojné vazby, a klesá proto v pořadí

$CH_3—\underset{|}{C}=C— > —CH_2C=C > —\underset{|}{CH}—C=C$. Při dehydrataci i dehydrohalogenaci pak platí, že čím více vazeb C—H je zapojeno do hyperkonjugace, tím snadnější je eliminace.

Tranzitní stav s naznačenou stabilizací hyperkonjugací je znázorněn vzorcem XXIV. Na průběh eliminace působí příznivě alkyly jak na $C_{(\alpha)}$, tak na $C_{(\beta)}$.



(XXIV)

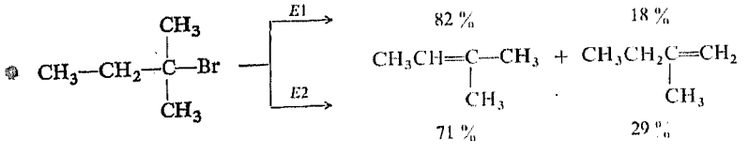
V tab. 41 jsou uvedeny relativní reakční rychlosti pro některé β-substituované alkylbromidy. Z tabulky je zřejmo, že stabilizace je zvlášť silná, když je přítomen aromatický substituent, který stabilizuje tranzitní stav i produkt konjugací, která je mnohem účinnější než pouhá hyperkonjugace.

Relativní rychlost bimolekulární eliminace alkylbromidů $\begin{matrix}R^1\\ \\R^2\end{matrix}\!\!>\!CHCH_2Br$ pomocí ethanolátového aniontu v ethanolu *Tabulka 41*

R^1, R^2	—H, —H	—H, —Me	—H, —Et	—H, —Pr	—Me, —Me	—H, —Ph
relativní rychlost	1,0	3,3	2,7	2,2	5,4	350

Je-li fenylová skupina na $C_{(\alpha)}$, pak za stejných podmínek je relativní reakční rychlost vyjádřena číslem 30. Z toho opět vyplývá stabilizační schopnost fenylu vzhledem k vznikající dvojné vazbě; zároveň však vidíme, že má v tomto případě mnohem menší účinek, než když byl v poloze β. Je to zřejmě důsledkem indukčního vlivu na eliminující se β-vodík. Tento vliv je pochopitelně mnohem silnější, je-li příslušná skupina vázána na týž uhlík. Stejně se uplatňují i jiné aromatické systémy, nenasycené substituenty a obecně všechny skupiny s elektrony π. Z téhož důvodu reaguje např. 1,2-dibromethan 200krát rychleji než izomerní 1,1-dibromethan.

Při monomolekulární eliminaci, provedené za souměřitelných reakčních podmínek, je množství olefinu, předpovědělné podle Zajcevova pravidla, ještě výraznější (36):



(36)

Při studiu monomolekulární eliminace není výhodné interpretovat celkovou rychlostní konstantu, protože obsahuje jako součinitele rychlostní konstantu disociace na karbokation a tento stupeň je řízen indukčními vlivy (rychlost disociace je např. větší pro terc.pentylbromid než pro terc.butylbromid). Vhodnější je srovnání podílů olefinů v jednotlivých možných směrech eliminace, jak ukazuje tab. 42.

Množství olefinů vznikajících při monomolekulární eliminaci terc.butylbromidu a terc.pentylbromidu *Tabulka 42*

Alkylbromid	Obsah olefinu v produktu (směr eliminace) (%)		Celkový podíl eliminace (%)
	$C—CH_3$	$C—CH_2CH_3$	
$CH_3CBr(CH_3)_2$	6,3	–	19
$CH_3CH_2CBr(CH_3)_2$	3,3	29,6	36,3

6.1.4.3 Novější výklad orientačních pravidel

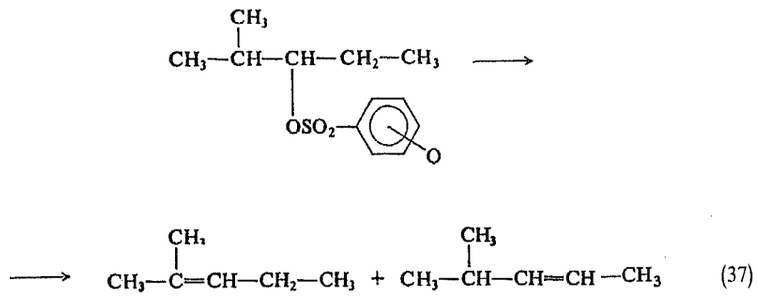
Podle novějších názorů Hofmannovo pravidlo vystihuje složení produktů reakce probíhající přes tranzitní stav IVc, v němž stupeň přerušení vazby C—H je mnohem větší než u vazby C—X. Zajcevovo pravidlo vyžaduje, aby poměr štěpení vazeb C—H/C—X byl roven 1 nebo byl menší než 1. V principu je možno měnit strukturu látky a reakční podmínky tak, že orientace přechází z oblasti platnosti Hofmannova pravidla do oblasti pravidla Zajcevova, a naopak.

O vlivu substituentů na typ tranzitního stavu již byla zmínka, proto si nyní všimneme některých dalších činitelů, které mohou ovlivnit orientaci. Eliminace terciárních sulfoniových solí ethanolátem sodným v ethanolu probíhá bimolekulárním mechanismem podle Hofmannova pravidla. Přechod k hůře solvatujícímu prostředí, jako je 2,6-lutidin, vede ke zvětšení množství produktů vzniklých podle Zajcevova pravidla. U eliminace tosylátů sekundárních alkoholů ethanolátem draselným bylo pozorováno, že změna rozpouštědla z ethanolu na dimethylsulfoxid posouvá poměr 1-olefinu : 2-olefinu k 1-olefinu. Oba případy můžeme vysvětlit vlivem solvatace na disociaci protonu.

Vzrůstající bazicita činidla zvyšuje stupeň heterolýzy vazby C—H a podporuje vznik olefinu podle Hofmannova pravidla. Dokladem toho může být opět zvětšení podílu 1-olefinu při přechodu od ethylátu draselného k terc.butylátu draselnému při eliminacích již uvedených tosylderivátů.

Skupina X může svými elektronegativními vlastnostmi způsobit zvýšení kyselosti vodíku na $C_{(\beta)}$, ale může i usnadnit štěpení vazby C—X.

Při alkalické eliminaci arylsufonových esterů 2-methyl-3-pentanolu se ukázalo, že substituenty na aromatickém jádru ovlivňují především heterolýzu vazby C—X. S rostoucí elektronegativitou substituentu O roste podíl produktu podle pravidla Zajcevova, tj. podíl 2-methyl-2-pentenu (37):



(37)

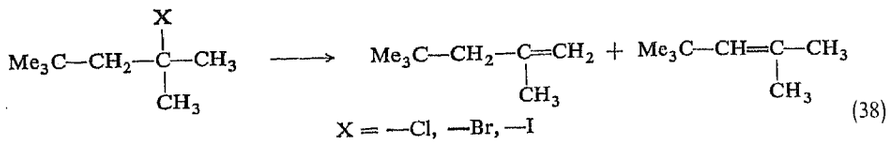
O = —*p*-NMe_2; —*p*-NH_2; —*p*-OMe; —*p*-Br; —*p*-NO_2; —3,4-di-Cl

6.1.4.4 Sterická teorie orientace při eliminačních reakcích

Uvedený výklad orientace při eliminačních reakcích, vycházející z čistě elektronových faktorů, prosazuje zejména Ingoldova škola. Existují však i teorie, které přihlížejí výlučně k vlivům sterickým. Zastáncem takové teorie je H. C. Brown a jeho škola. Řada jiných autorů však zaujímá kompromisní stanovisko. V další části uvedeme hlavní zásady sterického výkladu orientace při reakcích *E*1 i reakcích *E*2 podle Brownova názoru, aniž bychom hodnotili správnost jeho předpokladů. Pravda je, že Ingoldova teorie, založená na elektronových faktorech, je starší a tedy i propracovanější a dosud se jí nejvíce používá.

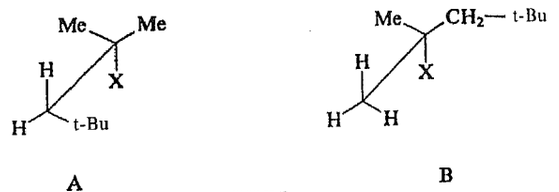
Sterický výklad orientace při monomolekulárních eliminacích

Při solvolytické eliminaci *E*1 2,4,4-trimethyl-2-halogenbutanů převládá v olefinických produktech 2,4,4-trimethyl-1-buten, tedy produkt podle pravidla Hofmannova (38):



(38)

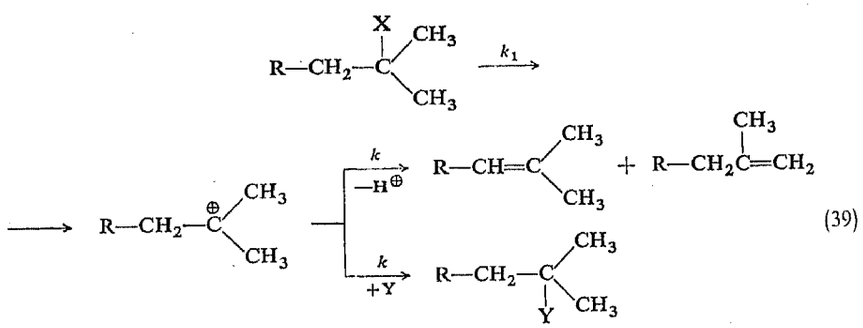
Za předpokladu *anti*-eliminace se v tranzitním stavu eliminace uplatní konformace XXVA a XXVB, z nichž prvá vede k 2-alkenu a druhá k 1-alkenu. Jelikož tranzitní stav, při němž se uplatňuje konformace A s poměrně značným neklasickým napětím, pramenícím z interakce terc.butylové a methylové skupiny, je energeticky méně výhodný, převládá v reakční směsi 1-alken, vzniklý eliminací z konformace B. Není ovšem bez zajímavosti, že na základě hydrogenačních tepel bylo v uvedeném případě zjištěno, že 1-alken je o 6,3 kJ mol^{-1} stálejší než 2-olefin.



A B

(XXV)

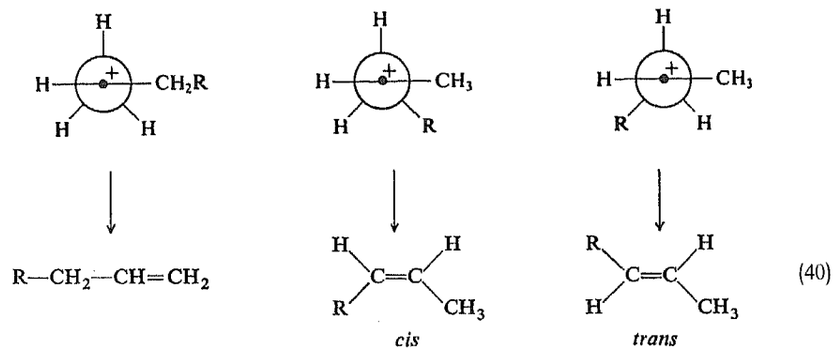
V řadě terciárních halogenderivátů $R—CH_2CXMe_2$ (R = —Me, —Et, —i-Pr, —t-Bu) je rychlost solvolýzy, tj. monomolekulární eliminace a substituce, pro první tři členy prakticky stejná. Skupina ethylová i isopropylová mohou vhodným natočením kompenzovat možné sterické interakce, skupina terc.butylová však vzhledem ke své symetrii již tuto možnost nemá. Proto v posledním případě vzroste jak celková rychlost solvolýzy, tak relativní zastoupení 1-olefinu v reakční směsi (39).



(39)

V karbokationtu uvedené přeměny jsou vzhledem k jeho planární struktuře sterické interakce menší než v původní molekule. Připojením částice Y by se regeneroval původní napnutý systém, a proto substituce bude méně pravděpodobná. Důsledkem toho je větší množství olefinu v produktu na úkor produktů substituce.

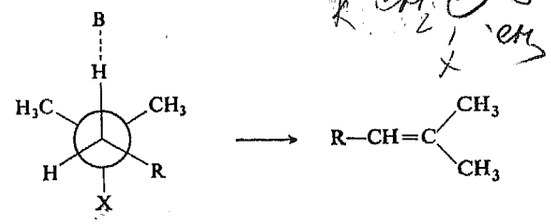
Projevuje se to výrazně u terciárních derivátů, kdežto v řadě sekundární je sterické bránění obecně menší, a proto ani v přítomnosti terc.butylové skupiny nebyla pozorována odchylka od Zajcevova pravidla. Tak např. při acetolýze brosylátů sekundárních alkoholů stoupá obsah 1-olefinu s rostoucí sterickou náročností alkylu R (R = —Me, —Et, —i-Pr, —t-Bu) jen velmi zvolna a nikdy v reakční směsi nepřevládá. Citlivější na sterické zábrany je zde poměr *trans*/*cis* izomerů 2-olefinů (40):



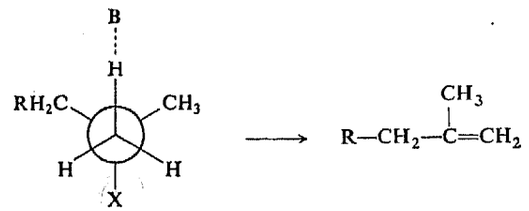
(40)

Sterický výklad orientace při bimolekulárních eliminacích

Při bimolekulární eliminaci může molekula (např. sloučenina $MeCHX—CH_2R$) zaujmout větší nebo menší počet konformací, v nichž jsou eliminované atomy nebo skupiny atomů v *anti*-periplanární poloze. Ze všech možných konformací vyhovujících této podmínce se především uplatní ty, v nichž nevazebné interakce jsou nejmenší. V tranzitním stavu eliminace uvedené sloučeniny se uplatňují konformace XXVI a XXVII. V prvém případě vzniká podle Zajcevova pravidla 2-alken a ve druhém podle Hofmannova pravidla 1-alken:



(XXVI)



(XXVII)

Konformace XXVI je v důsledku menších sterických interakcí preferována, k čemuž přispívá i stabilizace hyperkonjugací. Ukazuje se však, že poměr 1-alkenu : 2-alkenu závisí dále na povaze eliminované skupiny. Je zřejmé, že čím bude eliminovaná skupina větší, tím pravděpodobnější bude konformace XXVII, vedoucí k 1-alkenu, v níž jsou interakce mezi eliminovanou skupinou a alkyly řetězce nejmenší. Poměr 1-alken : 2-alken závisí také ještě na objemnosti atakující zásady. Poměr izomerních olefinů je v tomto případě ovlivňován různou přístupností eliminovaného vodíku na $C_{(\beta)}$.

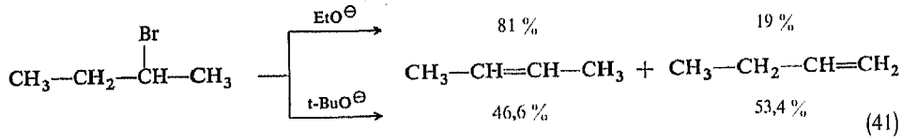
Tabulka 43 ukazuje vliv velikosti alkylu R na poměr 1-olefinu k 2-olefinu při eliminaci některých tericárních alkylbromidů. V posledním případě, tj. pro R = —t-Bu, již převládne v reakční směsi výrazně produkt podle Hofmannova pravidla.

Závislost složení produktů bimolekulární eliminace terc.alkylbromidů $R—CH_2CBrMe_2$ na velikosti alkylů — *Tabulka 43*

R	Poměr 1-olefin/2-olefin při použití báze	
	pyridin	EtOK
—Me	0,33	0,43
—Et	0,47	1,00
—i-Pr	0,81	1,17
—t-Bu	2,33	6,14

Podobně jako při monomolekulární eliminaci uplatní se sterické vlivy více při eliminaci z terciárních než ze sekundárních derivátů.

Vliv sterické náročnosti atakující zásady na poměr 1-alken : 2-alken udává tento příklad: Ze sek.butylbromidu vzniká účinkem ethanolátu sodného podle Zajcevova pravidla 2-buten. Použijeme-li k eliminaci stericky náročnějšího terc.butylátu draselného, převládne v reakční směsi podle Hofmannova pravidla 1-buten (41):



(41)

Podobné souvislosti byly zjištěny u dalších sekundárních a terciárních halogenderivátů.

Důkaz, že bazicita nemá při eliminaci rozhodující úlohu, přinesla eliminace za použití různě stericky bráněných pyridinových zásad. Přechodem od 4-pikolinu k 2,6-lutidinu se zvětší podíl 1-olefinu, i když hodnoty pK_a obou látek jsou takřka stejné.

Ethylátový anion dává větší výtěžek 1-olefinu než stericky objemnější pyridin, což je asi způsobeno zvětšením jeho efektivního objemu solvatací.

Na základě studia molekulárních modelů a matematických výpočtů lze odvodit řadu sterické náročnosti některých skupin:

$$—Br < —I < —OTs < —^{\oplus}SMe_2 < —SO_2Me < —^{\oplus}NMe_3$$

V tomto pořadí také vzrůstá i množství 1-olefinu v reakční směsi. Zajímavé je srovnání poměru 1-olefinu k 2-olefinu při eliminaci 2-halogenbutanů a terc.pentylhalogenidů. Bylo zjištěno, že tento poměr klesá v řadě Cl > Br > I. Kdyby mělo platit výše uvedené pořadí, bude atom chloru stericky náročnější než atom bromu a ten zase náročnější než atom jodu. Podobné nesrovnalosti však byly pozorovány u halogenů i v jiných případech. Zdá se proto, že sterickou náročnost není možno obecně ztotožňovat pouze s objemem skupiny. Velkou úlohu zde má také solvatační obal každého substituentu.

6.1.5 Příklady eliminačních reakcí, při nichž vzniká dvojná vazba mezi atomy uhlíku

6.1.5.1 Bazicky katalyzované eliminační reakce

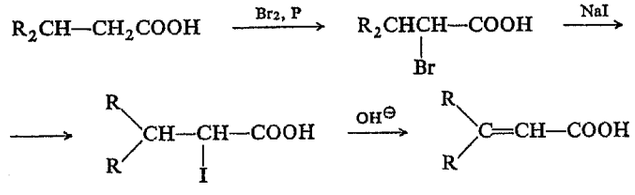
Do této skupiny patří největší počet dosud zkoumaných a prakticky prováděných eliminací. Většina teoretických závěrů o mechanismu, orientaci atd. byla odvozena právě u bazicky katalyzovaných β-eliminací, probíhajících podle obecného schématu (42):

(42)

Skupiny X mohou být $—^{\oplus}NR_3$, $—^{\oplus}PR_3$, $—^{\oplus}SR_2$, $—SO_2R$, $—OSO_2R$, halogen, —CN a další, částice B pak všechny molekuly nebo atomy schopné vázat proton, tedy obecně báze v Brönstedově formulaci. Zde si probereme jenom některé zvláštnosti, o kterých nebyla řeč v předchozích kapitolách.

6.1.5.1.1 Dehydrohalogenace

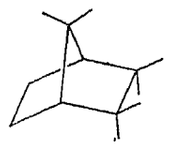
Při eliminacích halogenovodíků klesá snadnost jejich odštěpování v řadě HI > > HBr > HCl > HF. Snadné eliminace jodovodíku se využívá např. při zavádění dvojné vazby do α,β-polohy kyselin následujícím sledem reakcí (43):



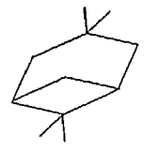
(43)

α-Bromkyseliny a α-chlorkyseliny odštěpují halogenovodík méně snadno.

Eliminace u bicyklických derivátů (XXVIII), (XXIX) jsou nemožné, pokud by proti Bredtovu pravidlu vznikla dvojná vazba.

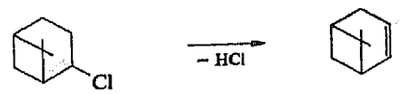


(XXVIII)



(XXIX)

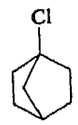
Z téhož důvodu je odštěpení chlorovodíku z látky (XXX) jednoznačné (44) a z 1-chlor-bicyklo[2,2,1]heptanu (XXXI) nemožné. Bredtovo pravidlo neplatí pro *ortho*-kondenzované kruhy, jako jsou např. deriváty dekalinu (XXXII).



(44)

(XXX)

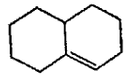
S rostoucí velikostí kruhu pravidlo přestává platit. Asi nejjednodušší možnou „proti-bredtovskou" bicyklickou sloučeninou je bicyklo[3,3,1]-1-nonen (XXXIII).



(XXXI)



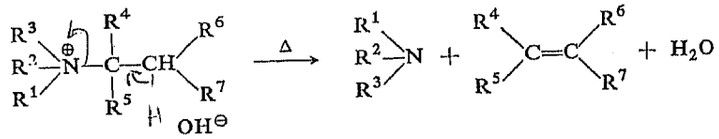
(XXXIII)



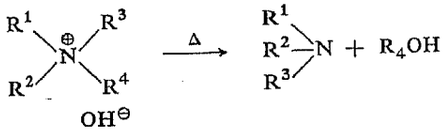
(XXXII)

6.1.5.1.2 Hofmannovo štěpení kvartérních amoniových zásad

Při termickém štěpení kvartérních amoniových zásad vzniká terciární amin, olefin a voda (45). Pouze v ojedinělých případech byl vedle terciárního aminu izolován též alkohol (46).

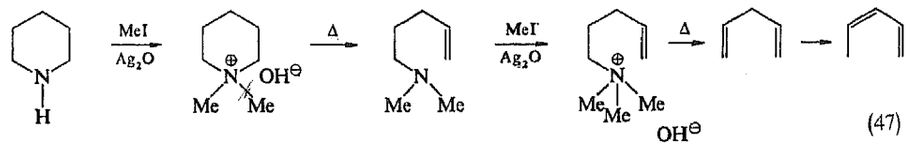


(45)



(46)

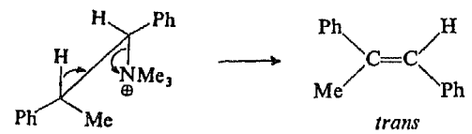
Reakce našla značné použití a má dosud velkou úlohu při určování konstituce alkaloidů. Pokud je atom dusíku součástí kruhu, můžeme štěpením získanou desbázi převést opět na kvartérní hydroxid. Opakovaným štěpením můžeme tak dusík zcela odstranit z molekuly. Příkladem je dvoustupňové odbourání piperidinu (47):



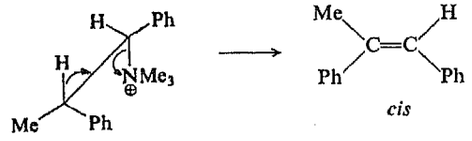
(47)

Hofmannovo štěpení kvartérních amoniových zásad probíhá téměř pravidelně bimolekulárním *anti*-mechanismem. Atakem zásady na vodík vázaný na $C_{(\beta)}$ dochází k současnému přerušení vazeb C—H a C—$N^{\oplus}$ ak vytvoření dvojné vazby.

Tato podmínka je splnitelná u alifatických sloučenin, v nichž alespoň jeden vodík na $C_{(\beta)}$ může zaujmout *anti*-periplanární polohu. Není-li tento požadavek splněn nebo je-li jeho dosažení spojeno se vzrůstem nevazebných interakcí, probíhá eliminační reakce buď neochotně, nebo jiným mechanismem, popř. vůbec neprobíhá. Významnou úlohu má i vzrůst nevazebných interakcí provázející tvorbu tranzitního stavu. Například z dále uvedeného diastereoizomerního páru poskytuje prvý izomer *trans*-alken snáze než v případě druhého izomeru, kde tvorba *cis*-alkenu je znesnadňována nevazebnými interakcemi dvou fenylů v tranzitním stavu eliminace (48).



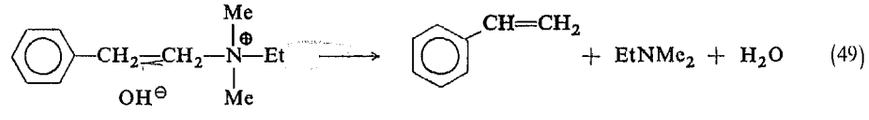
trans



cis

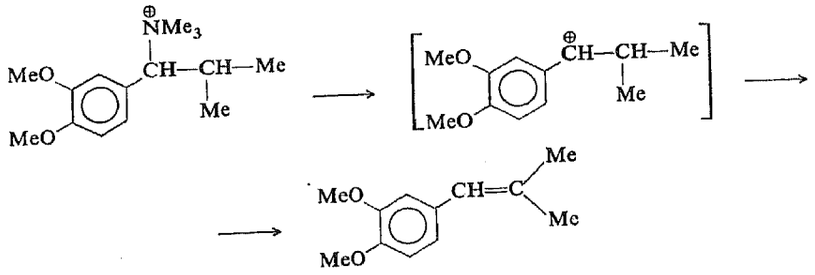
(48)

Složení produktů odpovídá ve většině případů Hofmannovu pravidlu. Jak již víme, přítomnost např. fenylových skupin může reakční průběh obrátit (49):



(49)

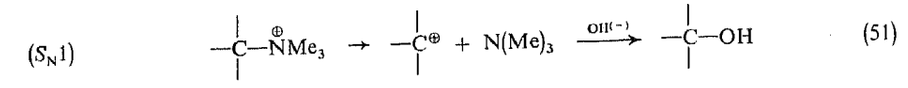
V několika případech byl dokázán při Hofmannově štěpení amoniových zásad i mechanismus monomolekulární. S tímto průběhem se setkáme hlavně tam, kde vznikající karbokation je stabilizován např. aromatickým jádrem na $C_{(\alpha)}$ (50):



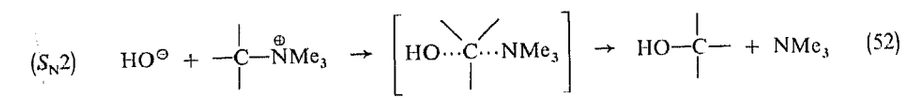
(50)

O možnosti uplatnění mechanismu *E*1cB byla zmínka na str. 221.

Z vedlejších reakcí, které probíhají souběžně s eliminací, je nejdůležitější nukleofilní substituce S_N1 (51) a S_N2 (52):

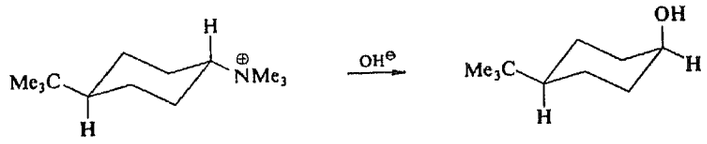


(51)



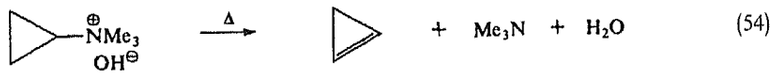
(52)

Produktem reakce je terciární amin a alkohol. Dochází k ní hlavně u látek, které nemají na $C_{(\beta)}$ žádný nebo jen obtížně přístupný vodík. V případě *trans*-trimethyl-4-terc.butylcyklohexylamoniumhydroxidu substituce zcela převládne, což je způsobeno tím, že oba objemné substituenty jsou ze sterických důvodů v ekvatoriální poloze a jejich přechod do poloh axiálních, nutných pro bimolekulární eliminaci *anti*-mechanismem, je stericky velice náročný (53):



(53)

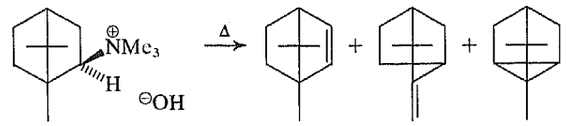
Na druhé straně Hofmannovo štěpení cyklopropyltrimethylamoniumhydroxidu poskytne normálně olefin, i když jde o velmi napnutý systém (54):



(54)

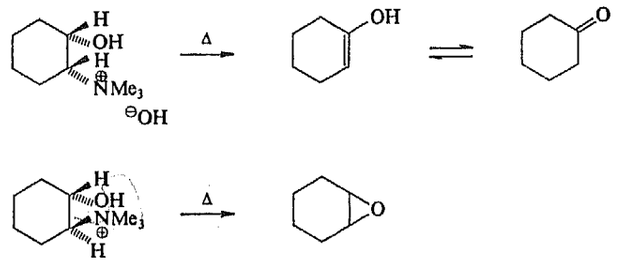
Ve zvláštních případech provází Hofmannova štěpení molekulární přesmyk. Klasickým příkladem je termický rozklad trimethyl-isobornylamoniumhydroxidu, po-

skytující vedle normálního produktu bornylenu (v malé míře) ještě kamfen (který převládá) a tricyklen (55):



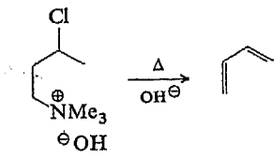
(55)

Na příslušném místě jsou podrobněji objasněny další přesmyky, s kterými se při Hofmannově štěpení setkáváme (Stevensův, Sommeletův, Hofmannův–Martiův, Wagnerův–Meerweinův aj.). Zajímavé je štěpení 2-hydroxyalkyltrimethylamoniových zásad. Z *cis*-izomeru vznikají při tom ketony, v případě *trans*-izomeru vzniká intramolekulární nukleofilní substituční reakcí epoxid (56):



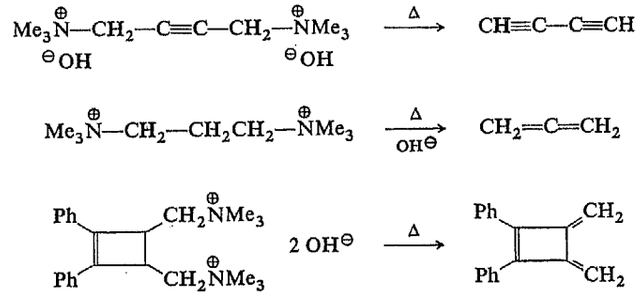
(56)

Může-li vzniknout systém konjugovaných vazeb, dochází často při Hofmannově štěpení halogenovaného derivátu i k odštěpení halogenvodíku (57).



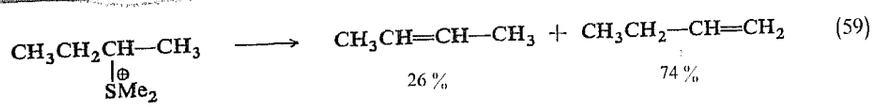
(57)

Štěpení bis-amoniových solí bylo použito k přípravě acetylenů, allenů a jiných nenasycených systémů (58).



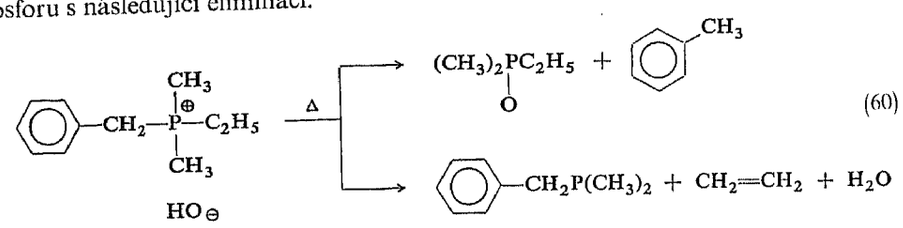
(58)

Analogický průběh jako Hofmannovo štěpení amoniových zásad má i štěpení zásad sulfoniových (59):



$$CH_3CH_2\underset{\oplus SMe_2}{CH}-CH_3 \longrightarrow \underset{26\,\%}{CH_3CH=CH-CH_3} + \underset{74\,\%}{CH_3CH_2-CH=CH_2} \qquad (59)$$

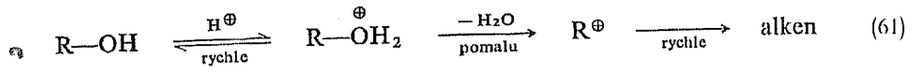
Poněkud překvapivě probíhá štěpení fosfoniových zásad. Produktem reakce není pouze sloučenina nenasycená, nýbrž i nasycený uhlovodík vedle příslušného fosfinoxidu (60). Přitom dochází k nukleofilnímu ataku hydroxylem na kladně nabitém fosforu s následující eliminací.



$$\left(\bigcirc\right)-CH_2-\overset{\oplus}{P}(CH_3)(C_2H_5)-CH_3 \;HO^{\ominus} \xrightarrow{\Delta} \begin{cases} (CH_3)_2PC_2H_5 + \bigcirc-CH_3 \\ \quad \| O \\ \bigcirc-CH_2P(CH_3)_2 + CH_2=CH_2 + H_2O \end{cases} \qquad (60)$$

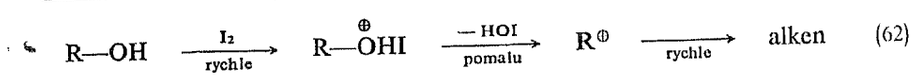
6.1.5.2 Kysele katalyzovaná dehydratace alkoholů

Dehydratace alkoholů a dehydrohalogenace alkylhalogenidů probíhají velmi podobným reakčním mechanismem. Alkoholy se dehydratují kyselinami nebo jinými elektrofilními činidly, pouze hydroxysloučeniny, mající hydroxyskupinu v β-poloze ke skupině karbonylové, se dehydratují i v prostředí alkalickém. Při použití silných minerálních nebo organických kyselin se předpokládá nejprve protonace alkoholu na kyslíku, následovaná pomalým monomolekulárním rozpadem za vzniku karbokationtu, který pak odštěpením protonu z β-polohy poskytne olefin (61):



$$R-OH \underset{\text{rychle}}{\overset{H^{\oplus}}{\rightleftharpoons}} R-\overset{\oplus}{O}H_2 \xrightarrow[\text{pomalu}]{-H_2O} R^{\oplus} \xrightarrow{\text{rychle}} \text{alken} \qquad (61)$$

Podobný mechanismus se uplatňuje i při zahřívání alkoholů se stopou jodu při tzv. Hibbertově reakci (62):



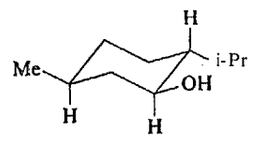
$$R-OH \xrightarrow[\text{rychle}]{I_2} R-\overset{\oplus}{O}HI \xrightarrow[\text{pomalu}]{-HOI} R^{\oplus} \xrightarrow{\text{rychle}} \text{alken} \qquad (62)$$

Při dehydrataci silnými kyselinami převládá v reakční směsi olefin podle pravidla Zajcevova. Během reakce často dochází k přesmykům, což svědčí o reakčním průběhu přes karbokationty. Snadnost dehydratace klesá v řadě alkoholů takto: terciární > sekundární > primární (tedy stejně jako u jiných monomolekulárních eliminací). Pro Hibbertovu reakci byl zjištěn vliv β-substituentů na reakční rychlost v pořadí —Me > —Et > —i-Pr > —H a také zde bývá složení produktů podobné jako při jiných eliminacích *E*1. Monomolekulární průběh byl potvrzen i pokusy se značenými atomy. Bimolekulární eliminace přes oxoniový ion $R^{\oplus}OH_2$ se zřejmě neuplatní pro nepřítomnost vhodného nukleofilního činidla, které by odštěpilo proton z $C_{(\beta)}$.

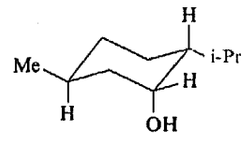
Vzhledem k závislosti reakční rychlosti na Hammetově funkci kyselosti h_0 uvádějí někteří autoři druhý stupeň, tj. ztrátu protonu z karbokationtu, v souvislost se vznikem komplexu π mezi protonem a vznikající dvojnou vazbou. Tento komplex poněkud připomíná iontový pár, se kterým jsme se již setkali při jiných monomolekulárních eliminacích.

Kyselina sírová, kyselina fosforečná, kaliumhydrogensulfát a Lewisovy kyseliny mohou tvořit s alkoholy estery, které se tak stávají meziprodukty dehydratace. Tvorba esteru a oxoniového iontu s následujícím jejich rozpadem probíhá většinou asi paralelně. Rozdíl v průběhu dehydratace, způsobený použitými činidly, názorně ukazuje tento příklad: Menthol (XXXIV), který má hydroxyl i isopropylovou skupinu v ekvatoriální poloze, tvoří s kyselinou mravenčí, chloridem fosforečným i thionylchloridem estery. Se zředěnou kyselinou sírovou však poskytuje 3-menthen, tedy produkt eliminace podle Zajcevova pravidla. Neomenthol (XXXV) s axiálním hydroxylem a ekvatoriálním isopropylem dává se všemi těmito činidly převážně 3-menthen, pravděpodobně s primární tvorbou esterů.

Často používané dehydratační činidlo, oxychlorid fosforečný v pyridinu, podporuje vlivem přítomné báze uplatnění bimolekulárního mechanismu, pravděpodobně rozkladem esteru $ROPOCl_2$.



(XXXIV)

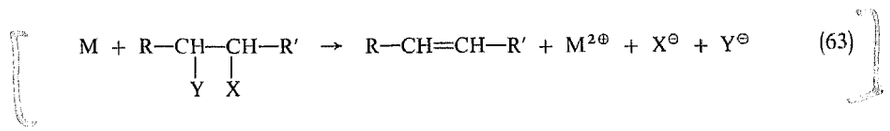


(XXXV)

6.1.5.3 Dehalogenace a příbuzné reakce

6.1.5.3.1 Dehalogenace kovy

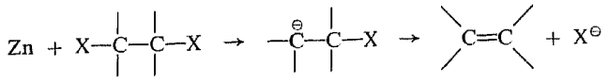
Dehalogenace vicinálních dihalogenderivátů účinkem některých kovů (zinku, hořčíku, sodíku) je reakcí v heterogenním prostředí, nicméně značně podobnou předchozím bimolekulárním reakcím. Kovový povrch, na kterém probíhá, dodává elektrony potřebné pro celou reakci probíhající v jediném stupni se současným zánikem obou vazeb C—X a C—Y (63):



$$M + R-\underset{Y}{CH}-\underset{X}{CH}-R' \rightarrow R-CH=CH-R' + M^{2\oplus} + X^{\ominus} + Y^{\ominus} \qquad (63)$$

V obecném případě je X halogen a Y může být halogen nebo skupiny —OR, —OCOR, —OH.

Otázky mechanismu byly studovány hlavně na dehalogenaci vicinálních dihalogenderivátů (X = Y = halogen) zinkem. Předpokládá se tvorba karbaniontu s krátkou životností, vázaného během své existence k povrchu kovu, protože nikdy nebyly izolovány produkty jeho reakce s prostředím (64).



(64)

Při dehalogenaci diastereoizomerních 2,3-dibrombutanů (XXXVI), (XXXVII) vznikají stereospecificky produkty *anti*-eliminace (65, 66):



(65)

(XXXVI)



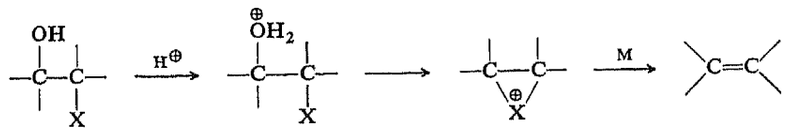
(66)

(XXXVII)

U vyšších homologů stereospecifita reakce klesá. Dibromoktany poskytují již směs obsahující 20 % druhého izomeru. Objemnější substituenty v polohách α nebo β podporují vzrůstajícími sterickými interakcemi i uplatnění jiných konformací než s *anti*-periplanárním uspořádáním obou halogenů. Primárně vzniklý karbanion může pak reagovat *syn*-mechanismem dříve, než zaujme konformaci vhodnou pro *anti*-eliminaci. V přítomnosti skupin, které stabilizují karbanion (—Ph, —COOR), je vzhledem k jeho dlouhé životnosti reakce zcela nestereospecifická.

Snadnost odštěpování halogenu klesá v řadě I > Br > Cl > F. Vicinální dijodderiváty odštěpují jod již pouhým zahřátím, fluor se naproti tomu odštěpuje jen ve výjimečných případech.

Pro eliminaci halogenhydrinů kovy byl navržen jiný mechanismus, a to přes haloniový ion (67):



(67)

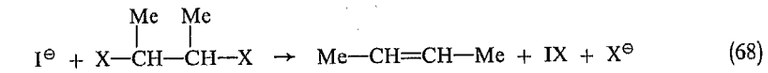
V souhlasu s tím chlorhydriny neodštěpují účinkem zinku HOCl, neboť chloroniový kation tohoto typu vzniká jen obtížně.

1,2-Dihalogenderiváty můžeme dehalogenovat také alkalickými kovy v inertních rozpouštědlech (tetrahydrofuranu, kapalném amoniaku apod.).

Dehalogenace jednomocnými kovy probíhá většinou nestereospecificky, což poukazuje na radikálový průběh reakce.

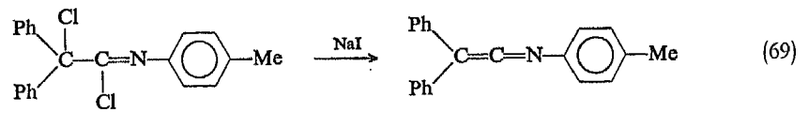
6.1.5.3.2 Dehalogenace jodidovými ionty

Reaktivita vicinálních dibromderivátů je vždy větší než u dichlorderivátů, a proto můžeme k jejich dehalogenaci použít i alkalických jodidů v acetonu (68). Reakce je zvlášť vhodná pro kinetické studie, neboť probíhá v homogenním prostředí.



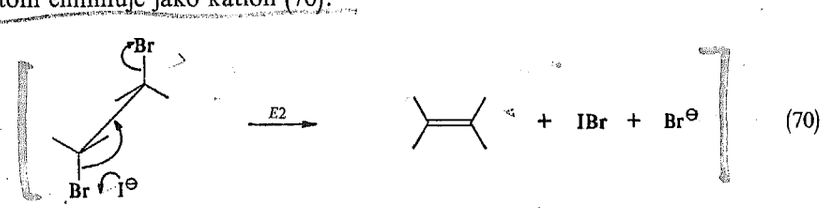
(68)

Reakce probíhá nevratně, protože vzniklý halogen – jod ihned reaguje s rozpouštědlem. Chlor lze takto eliminovat jen ve speciálních případech, kdy je aktivován (např. vznik keteniminů z imidchloridů α-chlorkyselin) (69):



(69)

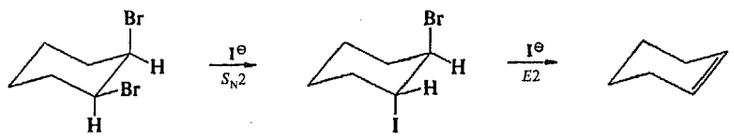
Jodidový anion přejímá zde úlohu nukleofilní částice a atakuje atom bromu, který se přitom eliminuje jako kation (70):



(70)

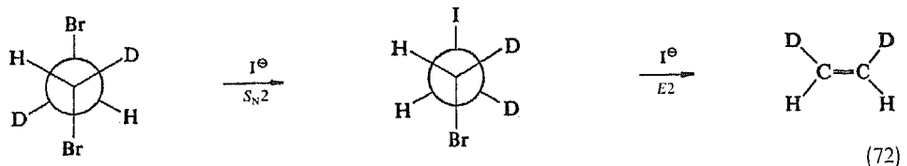
Reakce probíhá stereospecificky *anti*-mechanismem. U alifatických *erythro*-1,2-dibromderivátů nastává odštěpení bromu v důsledku menších sterických interakcí v tranzitním stavu snadněji než u *threo*-izomerů.

U derivátů cyklohexanu reaguje *trans*-1,2-dibromcyklohexan 11,5krát rychleji než analogický *cis*-izomer. Pro *cis*-izomer, kde nejsou splněny podmínky mechanismu *E*2, je pravděpodobné, že vlastní eliminaci předchází substituce axiálního atomu bromu jodidovým iontem, za vzniku *trans*-bromjodderivátu (71):



(71)

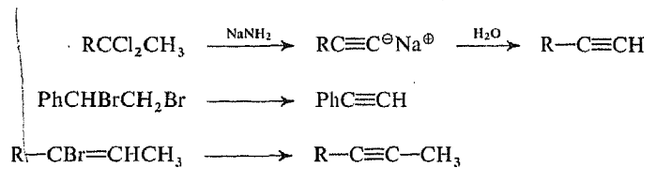
Nápadný rozdíl mezi sloučeninami $RCHBrCH_2Br$ a $RCHBrCHBrR$ ve snadnosti dehalogenace jodem se vysvětluje tím, že v prvém případě dojde nejprve k substituci na snadno přístupném primárním uhlíku a ve vzniklém bromjodderivátu je atom jodu přístupnější nukleofilnímu ataku než atom bromu. Tento výklad byl podpořen studiem deuterovaných látek (72):



(72)

6.1.6 Vznik trojné vazby mezi dvěma atomy uhlíku

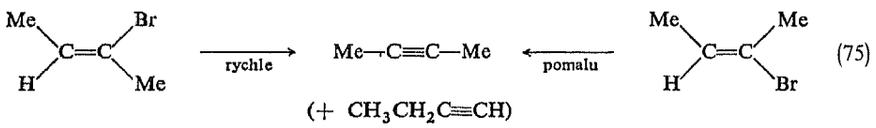
Zvláštní pozornost zasluhuje dehydrohalogenace vinylhalogenidů, geminálních a vicinálních dihalogenderivátů (73, 74):



(73)

(74)

Dehydrohalogenace geminálních a vicinálních dihalogenderivátů probíhá postupně přes vinylhalogenidy. Reakční mechanismus bývá obvykle interpretován jako reakce *E2* (*trans*-olefiny), u *cis*-olefinů jako reakce *E1*. Sterické nároky v průběhu eliminace jsou podobné jako u ostatních *anti*-eliminací (75):



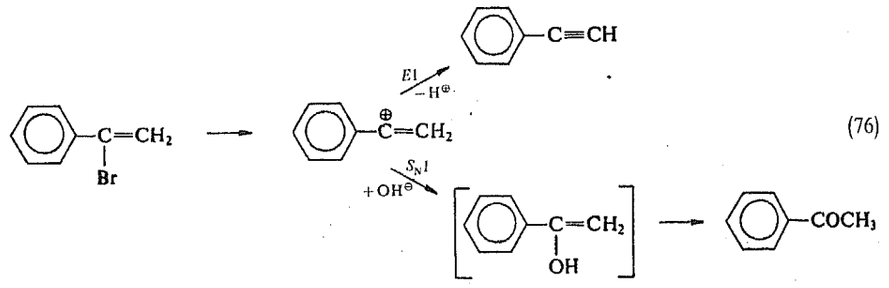
(75)

Například dehalogenace *cis*-1,2-dihalogenethylenu probíhá řádově asi 10^3 až 10^4krát rychleji než u *trans*-izomeru. Podobně je asi $2 . 10^5$krát rychlejší eliminace bromovodíku z *cis*-β-bromstyrenu než z *trans*-izomeru.

Reakční rychlost pro různé halogeny klesá opět v řadě

$$I > Br > Cl > F$$

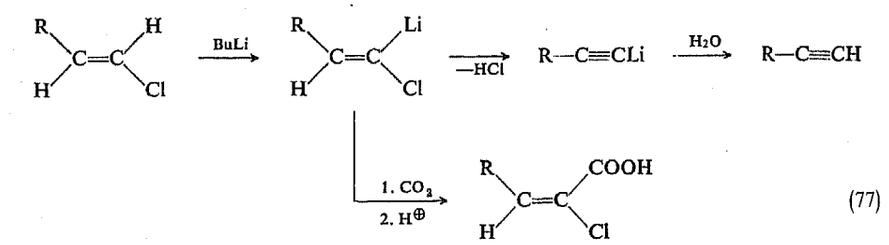
Monomolekulární mechanismus byl prokázán při solvolýze α-bromstyrenu ve zředěném alkoholu. Vedle acetofenonu vzniká 20 % fenylacetylenu (76):



(76)

para-Substituenty, které odčerpávají elektrony, reakci urychlují, a naopak.

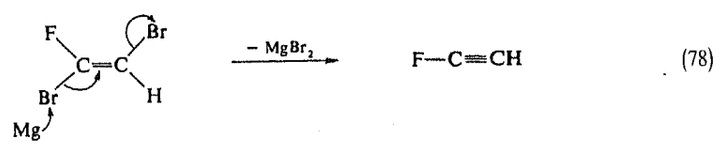
Při studiu eliminace halogenvodíků z halogenovaných olefinů pomocí organokovových činidel se ukázalo, že reakce probíhá zvlášť snadno v případech, kdy na uhlíku, nesoucím halogen, je přítomen ještě vodík. Proto např. β-methyl-β-chlorstyren nereaguje s fenyllithiem ani při několikadenním stání, kdežto β-chlorstyren reaguje velmi snadno. Příčinou je tvorba organokovového meziproduktu, který byl v řadě případů dokázán (např. reakcí s CO_2) (77).



(77)

Atom kovu vyvolává částečný negativní náboj na místě, kde je vázán, a tím znesnadňuje odštěpení vodíku z $C_{(\beta)}$. Zároveň je však usnadněna eliminace halogenu, čímž se celkový negativní náboj molekuly sníží a umožní se tak heterolýza vazby $C_{(\beta)}$—H.

Trojnou vazbu můžeme do molekuly zavést též dehalogenací 1,2-dibromalkenů kovy (zinkem nebo hořčíkem) (78).



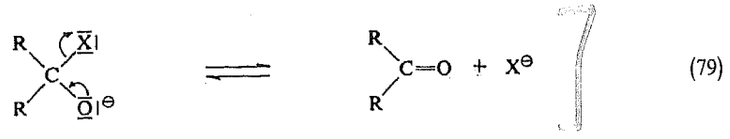
(78)

Reakce probíhá opět rychleji, jsou-li oba halogeny navzájem v poloze *trans*. O dalších eliminačních metodách, vedoucích k acetylenům, bude zmínka v kapitole o α-eliminaci.

6.1.7 Eliminace, při nichž vznikají násobné vazby mezi uhlíkem a jinými atomy

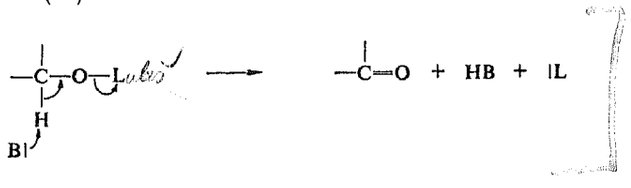
6.1.7.1 Eliminace vedoucí ke vzniku karbonylové skupiny

Eliminační reakce, které jsou obdobou olefinotvorných β-eliminací a vedou k vytvoření vazby $>C{=}O$, můžeme rozdělit do dvou skupin. Prvá z nich, znázorněná obecným schématem (79), je opačný pochod než nukleofilní adice na karbonylovou skupinu. Tato reakce je pochodem vratným a z hlediska vzniku karbonylové skupiny málo významným.



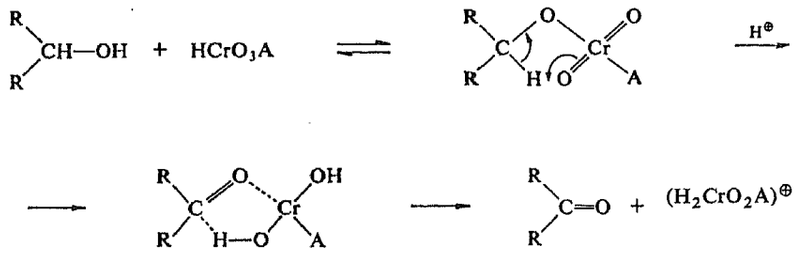
(79)

Druhou skupinu eliminací, při níž vzniká dvojná vazba mezi uhlíkem a kyslíkem, znázorňuje schéma (80):



(80)

Například při oxidaci alkoholů sloučeninami šestimocného chromu $HCrO_3A$ je prvým stupněm reakce tvorba esteru, který odtržením protonu poskytne karbonylovou sloučeninu (81):

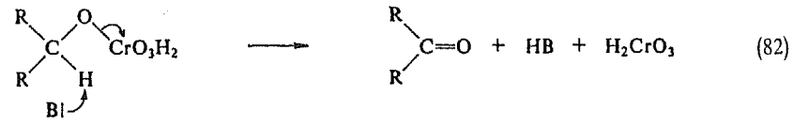


(81)

S měnící se částí A roste oxidační schopnost v řadě

$$H_3CrPO_7 < HCrClO_3 < H_2CrSO_7 < HCrClO_7 < HCrNO_6$$

Kromě uvedené možnosti intramolekulárního rozpadu esteru může být proton odtržen i intermolekulárně. Kyselina chromová reaguje takto (82):

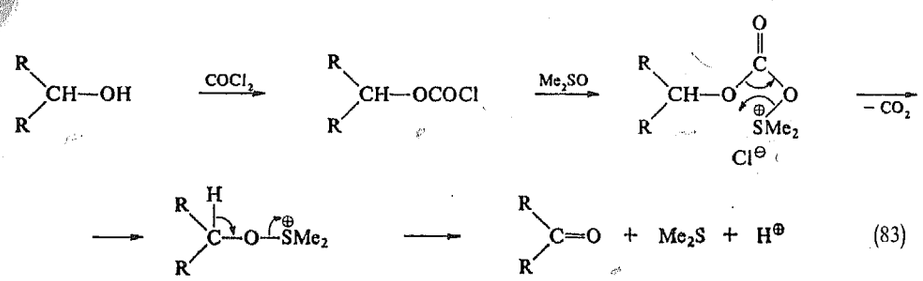


(82)

Ve prospěch tohoto průběhu svědčí např. katalytický účinek pyridinu na rozklad diisopropylchromátu. Většina autorů se přiklání k intramolekulárnímu mechanismu.

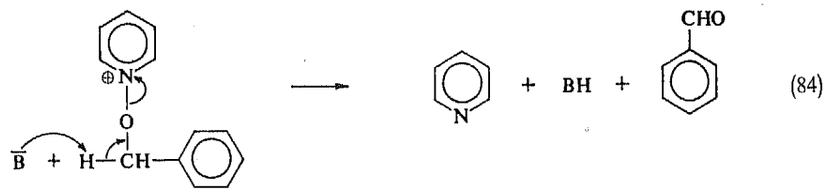
Podobný sled reakcí se předpokládá při oxidaci aromatických aldehydů kyselinou chromovou.

Mírnou oxidaci alkoholů (15 °C) lze uskutečnit dimethylsulfoxidem (83):



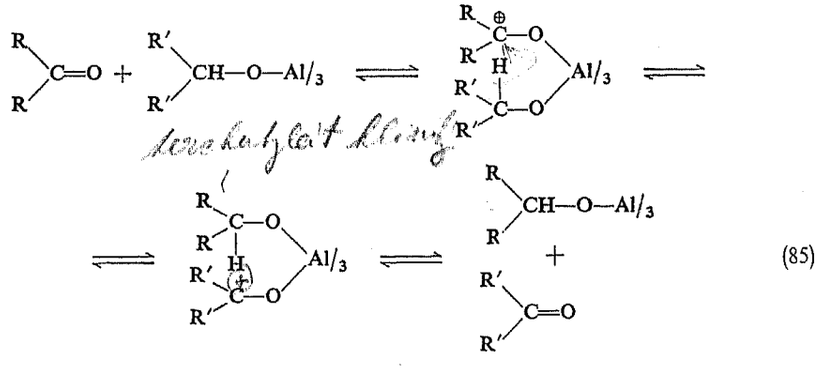
(83)

Obdobou této reakce je rozklad kvartérních solí substituovaných hydroxylaminů (84):



(84)

V kapitole o adicích na karbonylovou skupinu (viz str. 367) se dovíme, že Meerweinova–Ponndorfova–Verleyova redukce je reakcí vratnou. Opačný pochod, známý jako Oppenauerova oxidace, patří formálně rovněž mezi uvedené typy eliminačních reakcí (85).

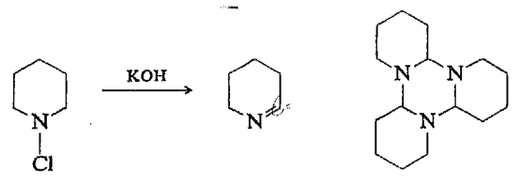


(85)

6.1.7.2 Vznik dvojné a trojné vazby mezi uhlíkem a dusíkem

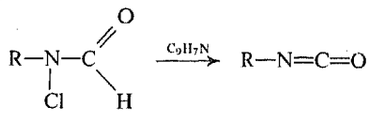
Mezi eliminační reakce, při nichž se odštěpuje voda ze sousedních atomů uhlíku a dusíku, patří tvorba oximů, hydrazonů, imidů a řady derivátů aldehydů a ketonů. Tyto reakce jsme zahrnuli mezi reakce na karbonylové skupině.

Mezi reakce, při nichž se odštěpuje molekula halogenvodíku za vzniku vazby C=N, patří např. eliminace chlorovodíku z N-chlorpiperidinu. Primárně vzniklý 1-piperidein, značně reaktivní, ihned trimeruje na tzv. tripiperidein (86):



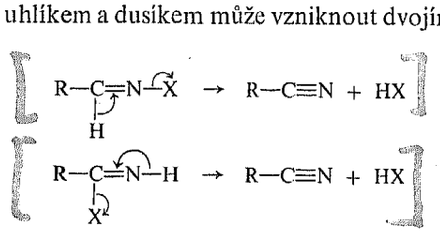
(86)

Sem náleží také příprava isokyanátů odštěpením chlorovodíku účinkem zásad z N-chlorformamidů (87):



(87)

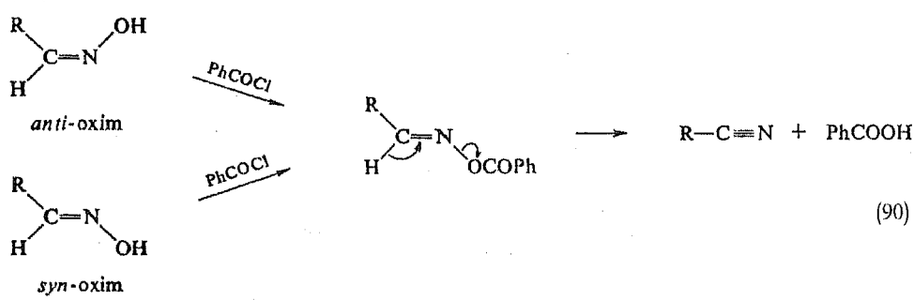
Trojná vazba mezi uhlíkem a dusíkem může vzniknout dvojím způsobem (88 a 89):



(88)

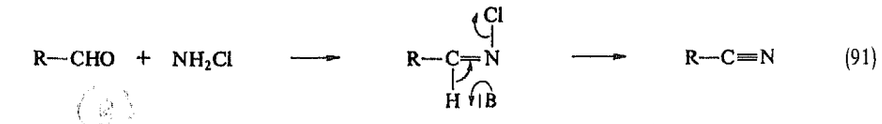
(89)

Mezi nejdůležitější reakce prvé skupiny přeměn patří dehydratace oximů (X = —OH). Jako dehydratačních činidel se nejčastěji používá anhydridů a chloridů kyselin. V prvém stupni reakce vzniká nejprve ester a ten pak přechází ztrátou kyseliny na nitril. Při acylaci se izomeruje *anti*-oxim na *syn*-oxim, který se rozkládá na nitril (90).



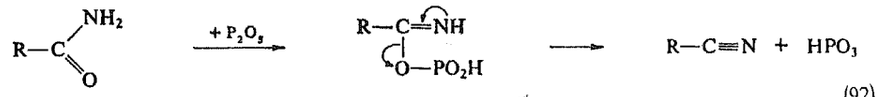
(90)

Také N-chloriminy odštěpují účinkem zásad chlorovodík za vzniku nitrilu (91):



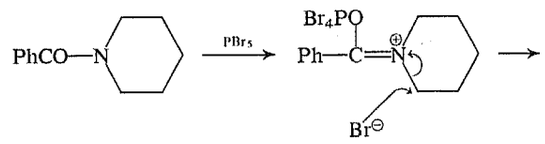
(91)

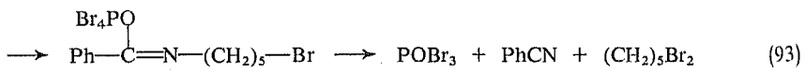
Z druhé skupiny reakcí je nejdůležitější dehydratace amidů. Při použití kysličníku fosforečného vypadá celý pochod takto (92):



(92)

Iminoestery přechodně vznikají také tehdy, když se k dehydrataci použije $POCl_3$, $SOCl_2$, acetanhydridu a jiných činidel. Z N-substituovaných amidů aromatických kyselin lze připravit nitrily von Braunovou reakcí. N-Benzoylpiperidin poskytne účinkem PBr_5 benzonitril a 1,5-dibrompentan (93):





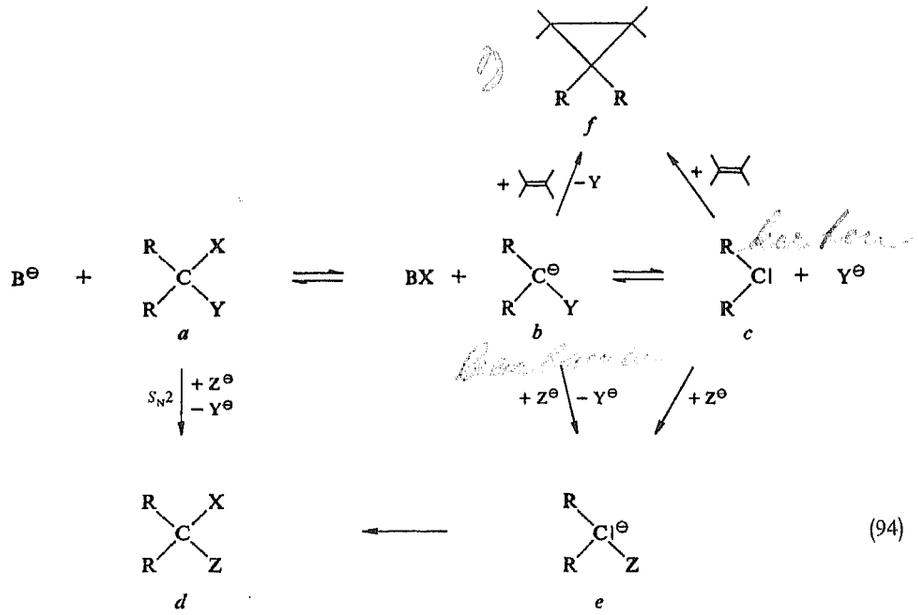
(93)

6.1.8 Reakce, při nichž eliminované skupiny nejsou na sousedních atomech

6.1.8.1 α-Eliminace

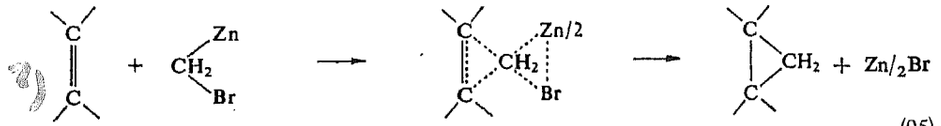
Při reakcích tohoto typu se eliminují částice z téhož atomu molekuly. Na rozdíl od ostatních druhů eliminačních reakcí není vzniklý útvar karbenu stálý a stabilizuje se různým způsobem – přesmykem, dimerací, intramolekulární cyklizací apod. Protože vznik reakčních produktů lze velmi často vysvětlit i jinak, bývá mnohdy otázka účasti karbenů na reakci sporná. Následující schéma ukazuje možnosti interpretace vzniku některých produktů na základě různých mechanismů (94).

Přímou substituci, vedoucí k produktu (*d*), můžeme snadno vyloučit, mnohem obtížnější je však rozhodnout mezi průběhem reakce přes karbanion (*b*) a přes karben (*c*). Poslední z nich (*c*) může také vzniknout přímo z (*a*) bez účasti karbaniontu (*b*).



(94)

Schopnost adice karbenu na dvojnou vazbu za vzniku trojčlenného kruhu je známa. Stejně reagují i organokovové sloučeniny vzniklé např. z methylendibromidu a zinku. Pro tyto reakce byl navržen zajímavý mechanismus, který předpokládá tvorbu komplexu a velmi dobře tak vysvětluje vysokou stereospecifitu vzniku cyklopropanových derivátů (95).



(95)

Z reakcí, které můžeme vysvětlit jak α-eliminací, tak i reakcí karbaniontů, jsou nejlépe prostudovány reakce trihalogenmethanů se silnými bázemi, reakce methylhalogenidů s organolithnými nebo organosodnými sloučeninami a konečně reakce α-chloretherů s alkyllithnými sloučeninami (96):

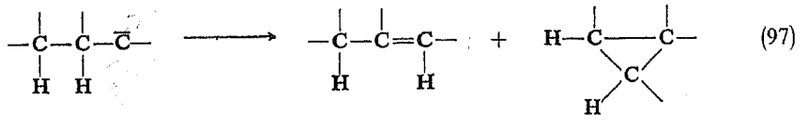
$$BH + X^{\ominus} + |CX_2 \leftarrow CHX_3 + |B^{\ominus} \rightarrow |CX_3^{\ominus} + HB$$

$$Li + RH + |CH_2 \leftarrow CH_3X + R{-}Li \rightarrow |CH_2X^{\ominus} + RH$$

$$LiCl + RH + R{-}O{-}\bar{C}H \leftarrow R{-}O{-}CH_2Cl + RLi \rightarrow$$

$$\rightarrow R{-}O{-}\bar{C}HCl + RH \qquad (96)$$

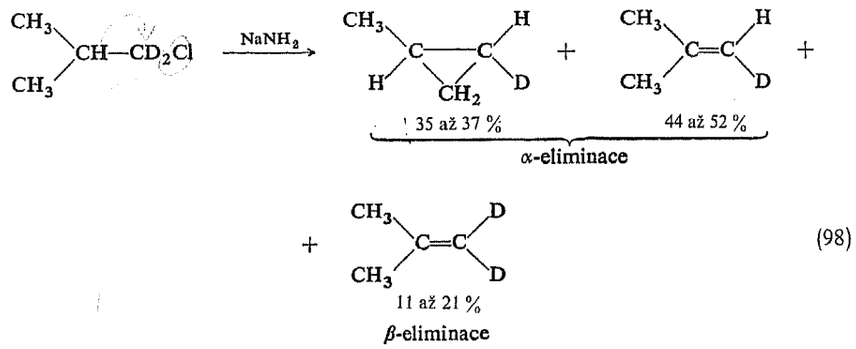
Velmi dobře je možno rozhodnout o povaze meziproduktu při α-eliminaci homologických monohalogenalkanů a dihalogenalkanů. Vzniklé karbeny se mohou stabilizovat intramolekulárním posunem za vzniku olefinů a cyklopropanů (97).



(97)

Tyto reakce nejsou u karbaniontů známy. Vznik cyklopropanových derivátů γ-eliminací lze snadno vyloučit použitím deuterovaných látek (98).

V případě γ-eliminace by musel methylcyklopropan obsahovat oba atomy deuteria. Získané olefiny ukazují názorně konkurenci α-eliminací a β-eliminací, jejichž uplatnění závisí na síle použité báze. V daném případě použití natriumamidu nebo alkyllithia nestačí k vyvolání α-eliminace, u neopentylchloridu jsou však již tato činidla dostatečně silná.



(98)

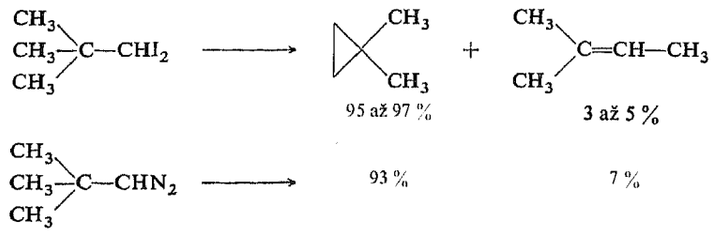
S rostoucí silou zásady se aktivační energie α-eliminace snižuje rychleji než u β-eliminace. Energie potřebná k odtržení protonu při α-eliminaci je kompenzována jenom energií nově vznikající vazby protonů s bází. Tato vazba je už v tranzitním stavu silně vyvinutá (malý izotopový efekt při α-eliminaci). Při β-eliminacích vzniká kromě vazby proton—báze ještě nová vazba C═C, a proto prvá vazba je jen malým přínosem k celkové energetické bilanci (větší izotopový efekt) (99).



(99)

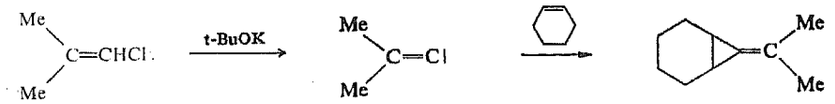
Čím snadnější je štěpení vazby C—X, tím větší bude podíl β-eliminace. Je zajímavé, že u sekundárních alkylchloridů ani nejsilnější báze nevyvolají α-eliminaci.

Konkurence obou eliminací je vyloučena při odštěpování halogenů z geminálních dihalogenderivátů nemajících žádný vodík na $C_{(\beta)}$. Produkty prosté halogenu mohly vzniknout pouze α-eliminací. Reakční směs, získaná termickým rozkladem příslušných diazosloučenin, má prakticky stejné složení (100).



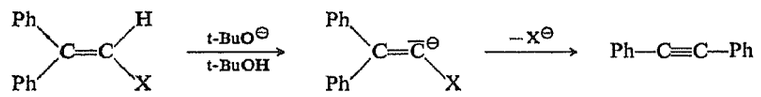
(100)

Karbenový meziprodukt vzniká také při eliminacích vhodně substituovaných sloučenin s dvojnou vazbou (101):



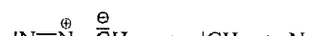
(101)

Je zajímavé, že při těchto reakcích nedochází k přesmyku za vzniku trojné vazby. Ta vzniká pouze v případě, že na dvojně vázaném uhlíku jsou aromatické substituenty. Reakce se pak nazývá Fritschův–Buttenbergův–Wiechellův přesmyk a jejím mezistupněm není karben, nýbrž karbanion (102):



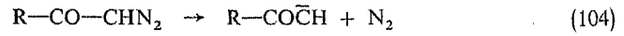
(102)

Pro úplnost se zde přehledně zmíníme o dalších způsobech přípravy karbenů, i když tyto reakce nelze zařadit mezi α-eliminace, jak byly definovány na začátku. Jedním z nejstarších a nejpoužívanějších zdrojů karbenů jsou alifatické diazolátky. Termický nebo fotochemický rozklad diazomethanu vede ke vzniku nejjednoduššího karbenu – methylenu (103):



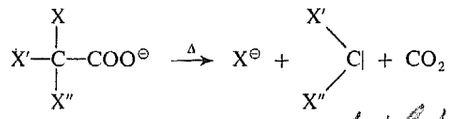
(103)

Stejným způsobem se rozkládají i homology diazomethanu. Ze snadno přístupných diazoketonů vznikají takto oxokarbeny, které jsou předpokládaným meziproduktem při Wolfově přesmyku (104):



(104)

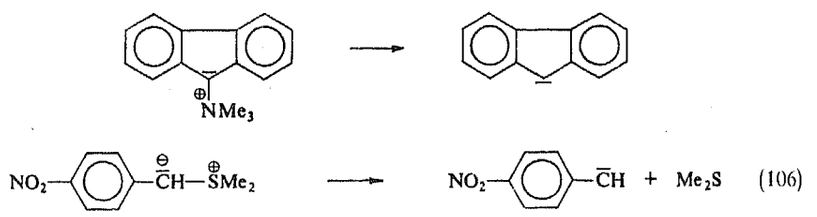
Dihalogenkarbeny se často připravují dekarboxylací trihalogenoctových kyselin, většinou v podobě sodných solí (105):



(105)

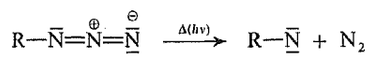
X, X′, X″ = —F, —Cl

Z ostatních speciálních případů se zde zmíníme pouze o rozkladu některých ylidových sloučenin, které se mohou izolovat (106):



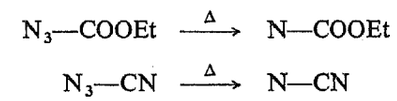
(106)

Dusíkatou obdobou karbenů jsou tzv. nitreny. Jejich nejčastějším zdrojem jsou azidy, které termicky nebo fotolyticky odštěpí molekulu dusíku za vzniku sloučeniny s formálně jednovazným dusíkem (107):



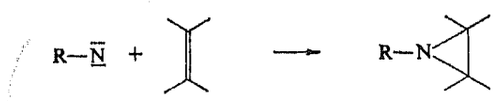
(107)

Takto byl např. dokázán při rozkladu azoimidu nejjednodušší nitren H—N. Substituované nitreny byly připraveny rozkladem alkylazidů a arylazidů, nitrenový meziprodukt se předpokládá také při rozkladu azidů karboxylových a sulfonových kyselin. Zajímavé nitreny vznikají rozkladem azidomravenčanu ethylnatého a kyanazidu (108):



(108)

Důkazy vzniku nitrenů jsou podobné těm, jakých se používalo v chemii karbenů. Nejběžnějším důkazem je jejich adice na dvojnou vazbu za vzniku aziridinového kruhu (109):



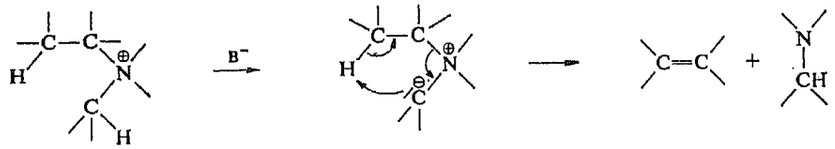
(109)

Některé další prvky ze III. až VI. skupiny periodické soustavy mohou vytvářet sloučeniny obdobné karbenům. Některé z nich jsou stabilní (např. sloučeniny dvojmocného cínu nebo germania), jiné jsou zase pouze předpokládaným meziproduktem při různých reakcích. Jako příklad lze uvést vznik tzv. fenylfosforu při reakci dichlorfenylfosfinu se zinkem (110). Přechodně vzniklý „fosfen" ihned polymeruje.

$$Ph{-}PCl_2 \xrightarrow{Zn} Ph{-}\underline{P} \longrightarrow (PhP)_n \qquad (110)$$

6.1.8.2 α′,β-Eliminace

Z reakcí probíhajících tímto mechanismem (zvaným též ylidový) je preparativně nejdůležitější rozklad ylidů, vznikajících účinkem silných zásad, jako je methyllithium či fenyllithium, na kvartérní soli (Wittigova reakce). Odtrhuje se přitom přednostně vodík z methylové skupiny a vzniklý ylid se cyklickým mechanismem rozpadne na olefin a amin (111):

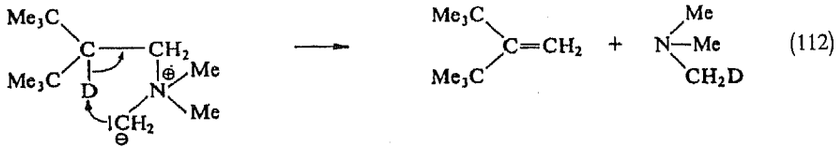


(111)

Mechanismus je obdobný termickému štěpení aminoxidů a tato reakce je též příkladem *syn*-eliminace. Nejúčinnějšími bazickými činidly, vyvolávajícími průběh reakce ylidovým mechanismem, jsou organokovy; amidy alkalických kovů nebo alkoxidy způsobují normální β-eliminaci.

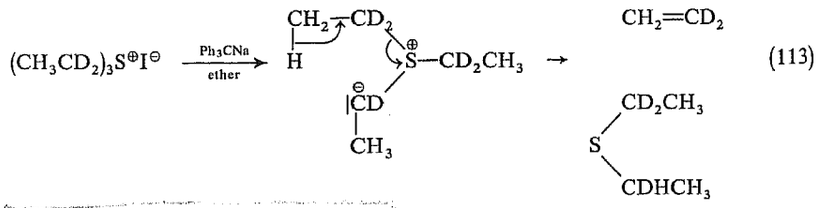
Kritérium pro ylidový mechanismus je přenos značeného vodíku z polohy β do polohy α odštěpeného aminu. Takto byla eliminace přes ylid prokázána např. při štěpení trimethylethylamoniumhydroxidu alkylkovy v aprotických rozpouštědlech. V protických rozpouštědlech došlo pouze k β-eliminaci. Protické rozpouštědlo potlačuje ylidový mechanismus; vzniklý ylid je zřejmě ihned neutralizován přítomnými protony. Vznik cyklického tranzitního stavu je spojen s velkou negativní aktivační entropií, kdežto β-eliminace se vyznačuje pozitivní aktivační entropií.

U silně bráněných zásad, kde je přístup zásady k vodíku na $C_{(\beta)}$ znesnadněn, má rozklad ylidů dokonce přednost před obvyklou β-eliminací (112):



(112)

Také při rozkladu některých sulfoniových solí značených deuteriem byla prokázána α′,β-eliminace (113):



(113)

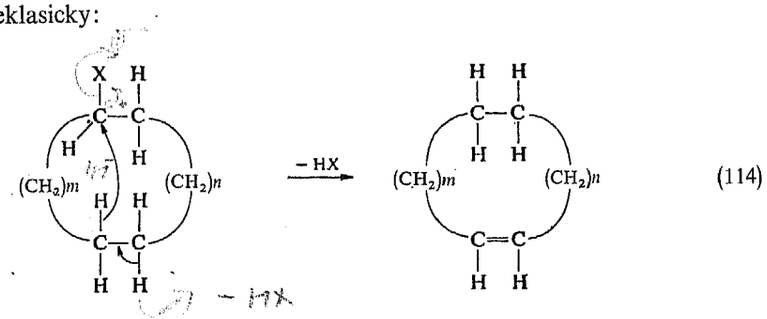
6.1.8.3 Transanulární eliminace

Při eliminačních reakcích, které jsme dosud poznali, eliminovaly se většinou oba atomy nebo skupiny atomů ze sousedních poloh. V poslední době se v literatuře stále více setkáváme (zejména u derivátů cykloalkanů s kruhem osmičlenným až jedenáctičlenným) s neklasickým průběhem, při kterém nereaguje uhlík nesoucí substituent, nýbrž uhlík na druhé straně kruhu. Konformačním rozborem středních kruhů můžeme zjistit, že v případě, kdy jsou v molekule dvě centra, jedno s nukleofilním a druhé s elektrofilním charakterem, uplatní se jejich vzájemná interakce, a pokud je to možné, budou reagovat přes kruh transanulárně. V řadě transanulárních reakcí, které dosud známe, jsou mnohé provázeny posunem hydridového iontu na elektrofilní uhlík v molekule. Vzájemné souvislosti ukáže nejlépe toto schéma (114):

eliminace klasicky:

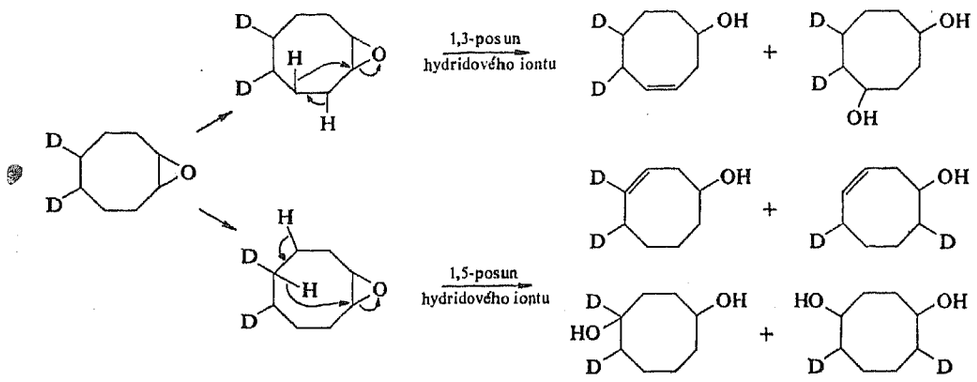


eliminace neklasicky:



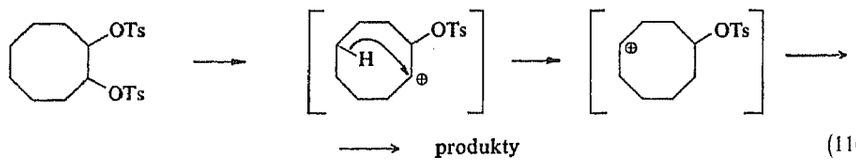
(114)

Podle toho, jak daleko jsou od sebe v řetězci dva zúčastněné atomy, mluvíme o transanulárním posunu 1,3-, 1,4-, 1,5- atd. Osvědčenou metodou pro důkaz transanulárního průběhu reakce je použití deuterovaných látek. Konkrétní aplikaci ukazuje následující příklad (115):



(115)

V osmičlenném kruhu jsou zřejmě lepší podmínky pro 1,5-posun (takto zde vzniká 94 % veškerého cyklooktenolu). Je-li v sousedství karbokationtu skupina, která zmenšuje jeho stabilitu (např. TsO), může být hnací silou transanulárního posunu větší stabilita nově vznikajícího iontu (116):



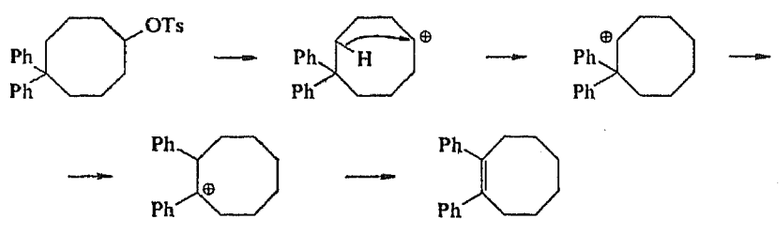
(116)

Migrovat mohou i jiné substituenty než vodík. Tak byl při solvolýze tosylátu 5,5-difenylcyklooktanolu získán přesmykem v 1%ním výtěžku produkt 1,5-posunu fenylu, 1,5-difenylcyklookten (117):



(117)

Vlivem dvou geminálních fenylových skupin se stává konformace osmičlenného kruhu příznivější i pro 1,4-posun hydridového iontu. Ten je v daném příkladě provázen 1,2-migrací fenylu a následující eliminací protonu za vzniku 1,2-difenylcyklooktenu (118):



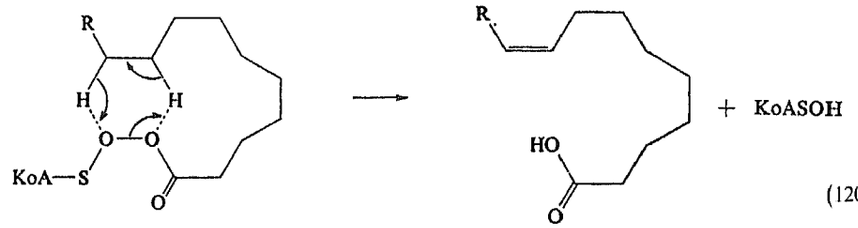
(118)

Jak bylo nedávno zjištěno, neomezují se transanulární reakce pouze na střední kruhy. Při bazické eliminaci tosylesteru 4-fenyl-4-methylcyklohexanolu byl např. z 19 % izolován produkt 1,4-posunu fenylu (119):



(119)

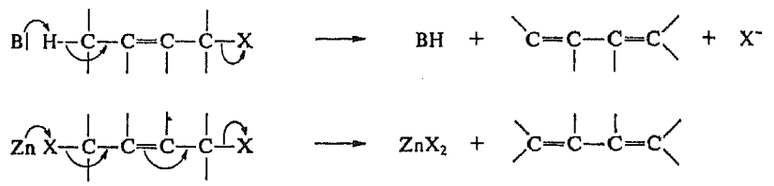
Také u delších alifatických řetězců může docházet k reakcím tohoto typu. Tak např. biosyntéza olejové kyseliny ze stearové kyseliny předpokládá reakci acetylkoenzymu A s kyslíkem za vzniku sloučeniny, která může intramolekulárně dehydrogenovat na útvar s *cis*-dvojnou vazbou (120):



(120)

6.1.9 Ostatní eliminace

S 1,4-eliminacemi se setkáváme při dehydrohalogenaci a dehalogenaci nenasycených monohalogenderivátů a 1,4-dihalogenderivátů (121):



(121)

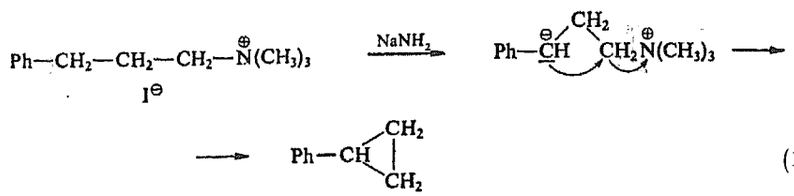
Jiným příkladem 1,4-eliminace (122) jsou deriváty 9,10-dihydroanthracenu substituované na $C_{(9)}$ a $C_{(10)}$:



(122)

X = —OH, —OCOPh, —OAc

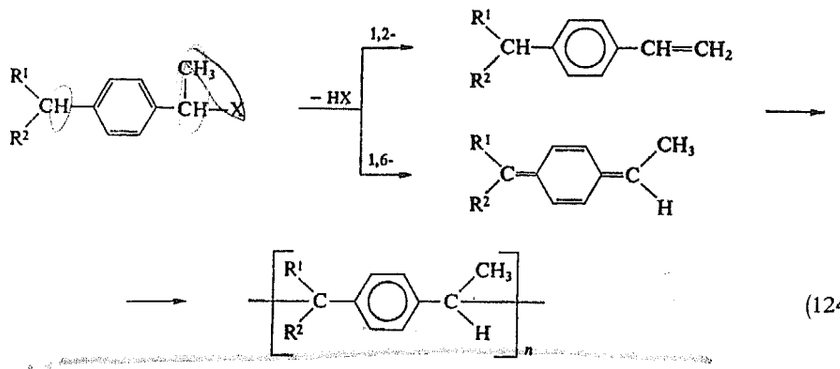
Ve speciálních případech může u sloučenin, v nichž je aktivován vodík na $C_{(\gamma)}$ k uhlíku nesoucímu substituent X, dojít ke γ-eliminaci, provázené vznikem kruhu (123):



(123)

Vhodně substituované *p*-xyleny mohou vedle normálního produktu 1,2-eliminace poskytnout 1,6-eliminací tzv. xylyleny, které ovšem ihned polymerují (124).

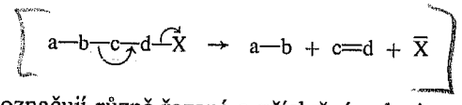
1,6-Eliminace je podporována acidifikací vodíku vhodnými substituenty (R^1 = —CN, —COOR, R^2 = —H, —Et, —Ph) a její tranzitní stav vykazuje silný karbaniontový charakter.



(124)

6.1.10 Štěpné heterolytické eliminační reakce

Mezi heterolytické eliminační reakce můžeme zařadit velmi četné reakce, při nichž se při eliminaci molekula současně štěpí podle obecného schématu (125):



(125)

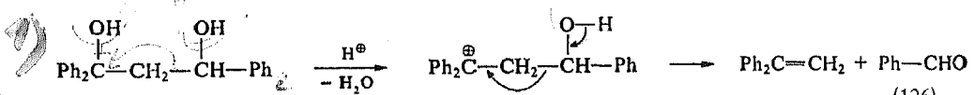
Písmena a, b, c, d označují různě řazené a příslušné substituované atomy C, O, N, S, P, B nebo i kovů. Skupina X se eliminuje s elektronovým párem většinou jako anion. Bývá to halogen, zbytky silných kyselin, skupina diazoniová, oxoniová, amoniová, sulfoniová a další. Z tab. 44 lze vhodnými kombinacemi vykonstruovat různé možnosti štěpných reakcí.

Heterolytická fragmentace sloučenin typu a—b—c—d—X a—b + c=d + $\bar{X}$ *Tabulka 44*

Skupina a—b	Eliminuje se a—b	Skupina c—d	Eliminuje se c=d	Skupina —X	Eliminuje se X
HO—CR_2—	O—CR_2	—CR_2—CR_2—	R_2C=CR_2	—Cl	$Cl^{\ominus}$
RO—CR_2—	$RO^{\oplus}$=CR_2	—CR=CR—	RC≡CR	—Br	$Br^{\ominus}$
HOOC—	CO_2	—CR_2—NR—	R_2C=NR	—I	$I^{\ominus}$
R_2N—CR_2	$R_2N^{\oplus}$=CR_2	—CR=N—	RC≡N	—SO_3R	$RSO_3^{\ominus}$
R_3C—	$R_3C^{\oplus}$	—CR_2—O—	R_2C=O	—OCOR	$RCOO^{\ominus}$
RCO—	R—$C^{\oplus}$=O	—CO—O—	CO_2	—$OH_2^{\oplus}$	H_2O
$R_2\bar{C}$—CR_2—	R_2C=CR_2	—N=N—	N_2	—$NR_3^{\oplus}$	NR_3
H_2N—NH—	HN=NH	—CO—	CO	—$SR_2^{\oplus}$	SR_2

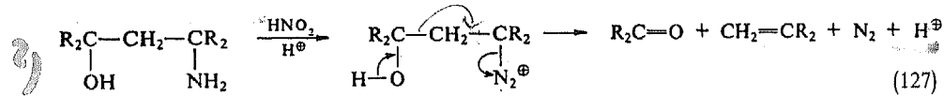
6.1.10.1 Olefinotvorné štěpné reakce

Do této skupiny reakcí patří především kyselé štěpení 1,3-glykolů (126):



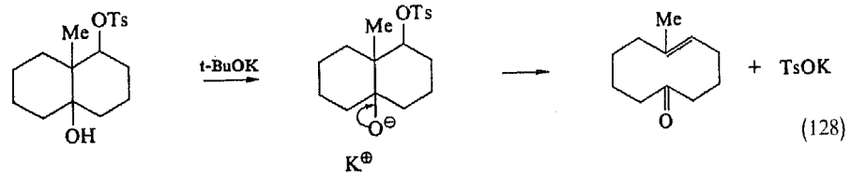
(126)

Benzaldehyd a 1,1-difenylethylen (místo druhé možnosti — benzofenonu a styrenu) vzniká v důsledku přednostní tvorby karbokationtu na uhlíku nesoucím dva fenyly. Podobným způsobem probíhá i desaminace β-aminoalkoholů kyselinou dusitou (127):



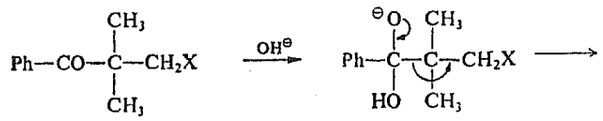
(127)

Preparativní význam pro přípravu sloučenin se substituovanými středními kruhy má bazicky katalyzované štěpení tosylátů bicyklických 1,3-diolů (128):



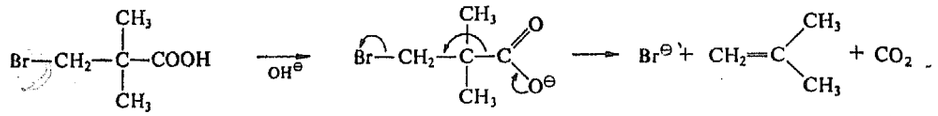
(128)

Je-li z nějakých důvodů ztížena nebo znemožněna β-eliminace halogenvodíků z β-substituovaných aldehydů nebo ketonů, rozpadá se molekula účinkem bazických činidel na olefin a kyselinu (129):



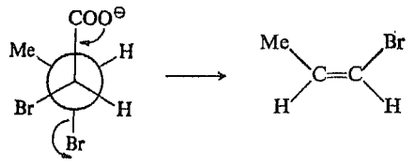
(129)

Druhou známou štěpnou reakcí je tzv. dekarboxylační dehalogenace β-halogenkyselin (130):



(130)

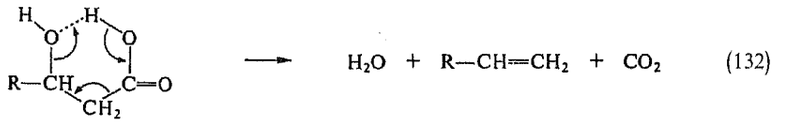
V málo polárních rozpouštědlech probíhá reakce stereospecificky *anti*-mechanismem. *erythro*-α,β-Dibrommáselná kyselina poskytuje s uhličitanem sodným *cis*-brompropen (131):



(131)

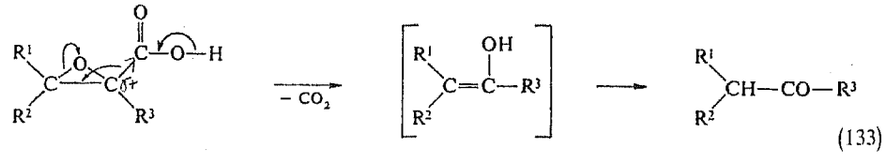
Reakce *threo*-derivátu, který má v tranzitním stavu menší sterické interakce, probíhá rychleji.

U sloučenin, v nichž je místo alkylu fenyl, nebo při použití vodných roztoků alkalických hydroxidů je stereospecifita reakce podstatně menší. β-Hydroxykyseliny, které mohou vytvořit intramolekulární vodíkový můstek, se snadno štěpí na olefin, CO_2 a vodu (132):



(132)

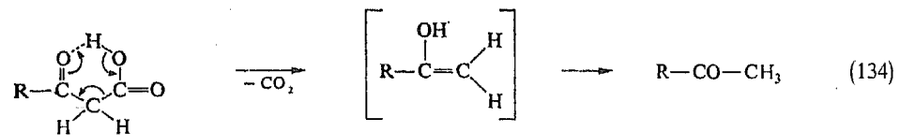
Tímto způsobem poskytuje např. 3-hydroxy-3-(*p*-methoxyfenyl)-propionová kyselina (R = —*p*-PhOMe) ve slabě kyselém prostředí *p*-methoxystyren. V kyselejším prostředí se normálně dehydratuje na *p*-methoxyskořicovou kyselinu.



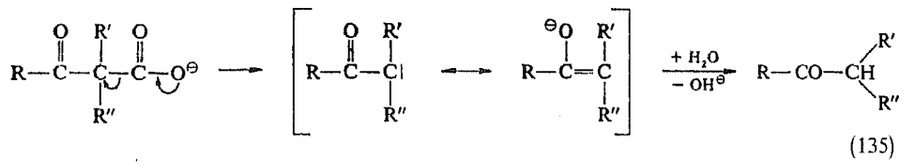
(133)

Preparativně důležitou reakcí je dekarboxylace glycidokyselin (133). Přitom zůstává kyslíkový atom spojen s nenasyceným fragmentem a produktem reakce je enol. Přesmykem enolu vznikne aldehyd, event. keton.

K nejlépe prostudovaným dekarboxylačním reakcím patří rozklad β-ketokyselin. Protože reakce probíhá i s α,α-disubstituovanými β-ketokyselinami, kde je enolizace nemožná, je nutno ji interpretovat dvojím mechanismem (134 a 135):

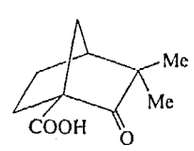


(134)



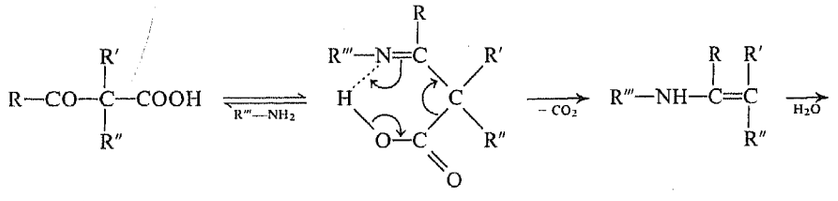
(135)

Rychlostní konstanta pro prvou reakci bývá obvykle větší, což je způsobeno intramolekulárním vodíkovým můstkem. V souhlasu s tím dekarboxylují bicyklické β-ketokyseliny (XXXVIII) s karboxylem na větvení nesnadno.

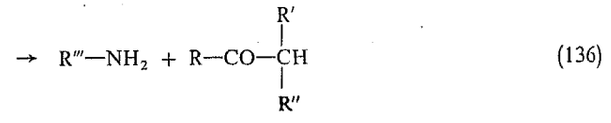


(XXXVIII)

Dekarboxylace β-ketokyselin jsou urychlovány primárními aminy. Bylo dokázáno, že oxoskupina reaguje nejprve s aminem za vzniku iminoderivátu (XXXIX), který se cyklickým mechanismem rozpadá na enamin (136):



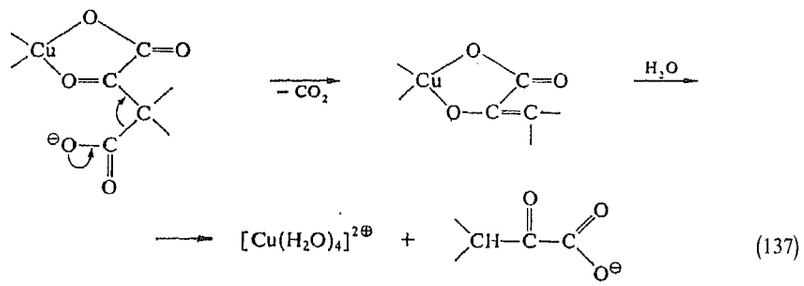
(XXXIX)



(136)

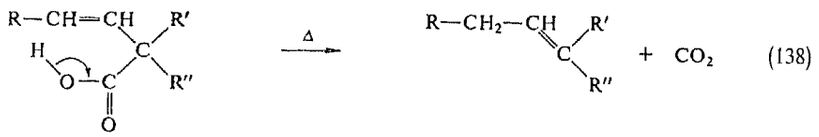
Dusík iminoskupiny je mnohem bazičtější než karbonylový kyslík původní β-ketokyseliny a přenos vodíku z karboxylu je proto v tomto případě snazší.

Dekarboxylace β-ketokyselin se dvěma karboxyly je katalyzována ionty těžkých kovů ($Cu^{2\oplus}$, $Fe^{3\oplus}$, $Mn^{2\oplus}$ atd.). Katalýza je nejúčinnější při takovém pH, kdy kyselina existuje převážně jako dianion. Předpokládá se průběh přes chelátový komplex, kde kovový kation nahrazuje proton při ostatních dekarboxylacích (137):



(137)

Podobným způsobem jako β-ketokyseliny dekarboxylují i β,γ-nenasycené kyseliny (138):



(138)

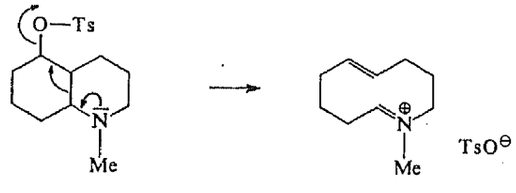
Reakce vyžaduje poněkud drastičtější podmínky, neboť zde nevzniká tak pevný vodíkový můstek jako u β-ketokyselin nebo jejich iminoderivátů. Dekarboxylace α,β-nenasycených kyselin je snadná v případech, kdy může dojít k posunu dvojné vazby do polohy β, γ.

Z dalších štěpných reakcí zasluhuje zmínku štěpení γ-aminohalogenderivátů, známé z alkaloidové chemie. Vzniká přitom imoniová sůl a olefin (139):



(139)

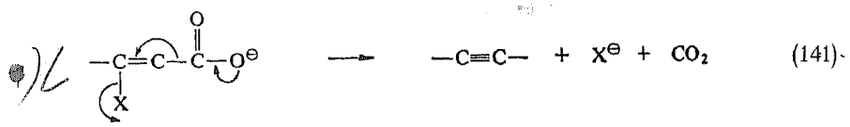
Stejně se štěpí i estery sulfokyselin s γ-aminoalkoholy (140):



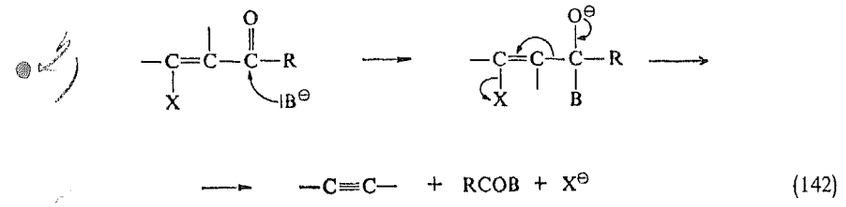
(140)

Štěpné reakce vedoucí k acetylenům

Tyto reakce vyžadují přítomnost halogenu na uhlíku nesoucím dvojnou vazbu. Nejznámější z nich jsou dekarboxylace α,β-nenasycených β-halogenkyselin (141) a bazicky katalyzované štěpení β-halogenovaných α,β-nenasycených ketonů nebo aldehydů (142):

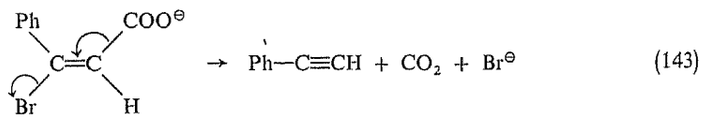


(141)



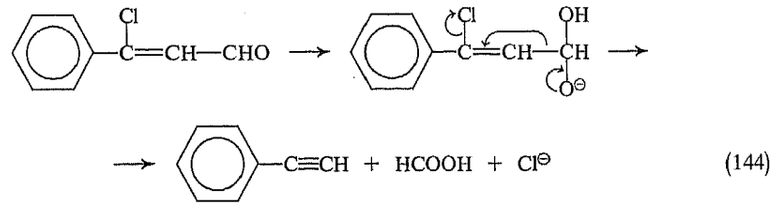
(142)

Dekarboxylace kyselin probíhá stereospecificky, kyseliny s *trans*-uspořádáním halogenu a karboxylu (143) reagují mnohem rychleji než jejich stereoizomery.



(143)

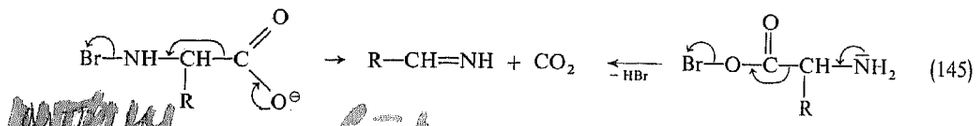
Příkladem druhého typu může být vznik fenylacetylenu z aldehydu β-chlorskořicové kyseliny (144):



(144)

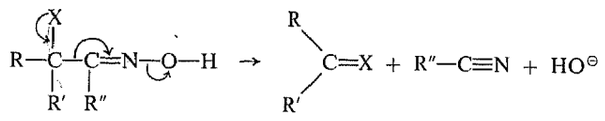
6.1.10.2 Štěpné reakce vedoucí k iminům a nitrilům

Příkladem prvé skupiny reakcí může být oxidační dekarboxylace α-aminokyselin alkalickým chlornanem nebo N-bromsukcinimidem. Vlastnímu štěpení podléhá N-halogenaminokyselina, popř. přechodně vzniklý chlornan nebo bromnan kyseliny (145):



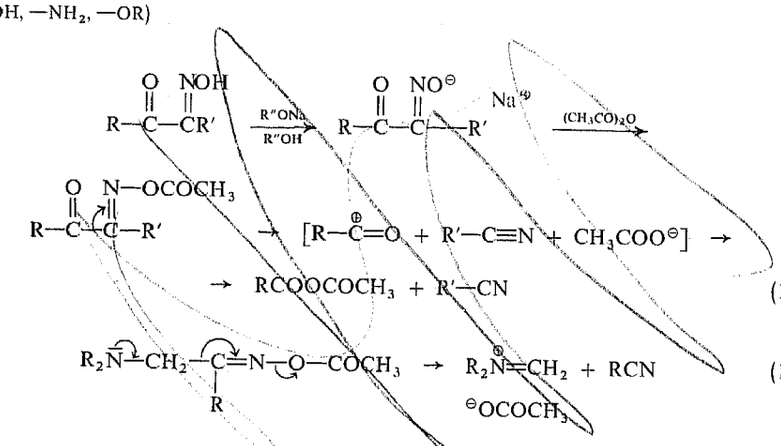
(145)

Při Beckmannově přesmyku oximů α-amino-, α-hydroxy-, α-alkoxy-, α-oxo-, α-imino- a α-karboxyketonů vznikají nitrily. Reakce se nazývá Beckmannův přesmyk druhého řádu nebo nověji též Beckmannovo štěpení (146 až 148).



(146)

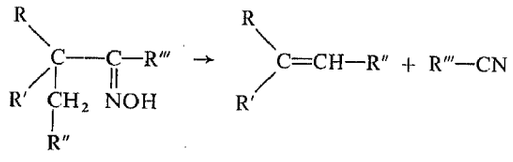
(X = —OH, —NH_2, —OR)



(147)

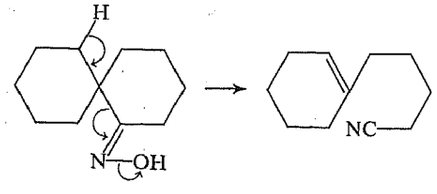
(148)

Také oximy α-alkylketonů nebo α-arylketonů často podléhají Beckmannovu štěpení, zvláště nemají-li na $C_{(\alpha)}$ žádný vodík (149).



(149)

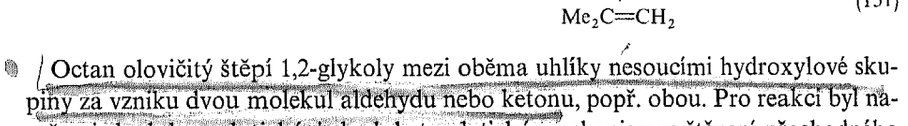
Velice častý je tento průběh štěpení u oximů spirocyklických ketonů, kdy snadno dochází k otevření kruhu (150):



(150)

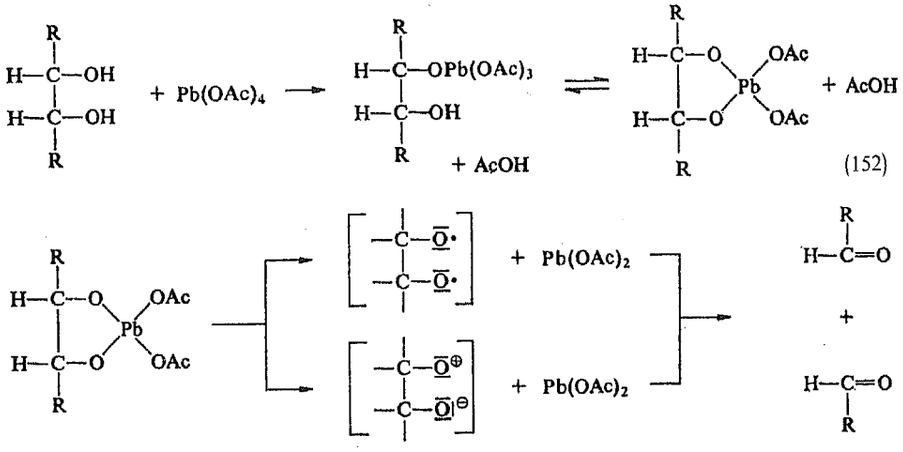
6.1.10.3 Štěpení za vzniku karbonylové skupiny

Při oxidaci některých sekundárních alkoholů rozvětvených na $C_{(\beta)}$ vznikají vedle ketonu i produkty štěpné reakce (151):



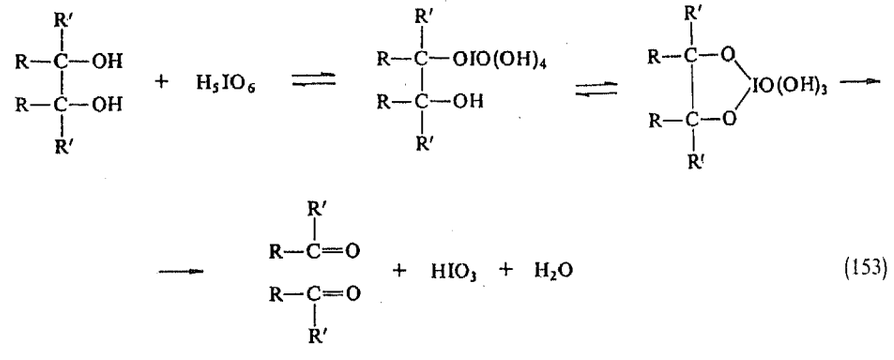
(151)

Octan olovičitý štěpí 1,2-glykoly mezi oběma uhlíky nesoucími hydroxylové skupiny za vzniku dvou molekul aldehydu nebo ketonu, popř. obou. Pro reakci byl navržen jednak homolytický, jednak heterolytický mechanismus štěpení přechodného cyklického derivátu (152). Předpoklad cyklického mezistupně je podporován zjištěním, že cyklické *cis*-1,2-glykoly reagují rychleji než jejich *trans*-izomery.



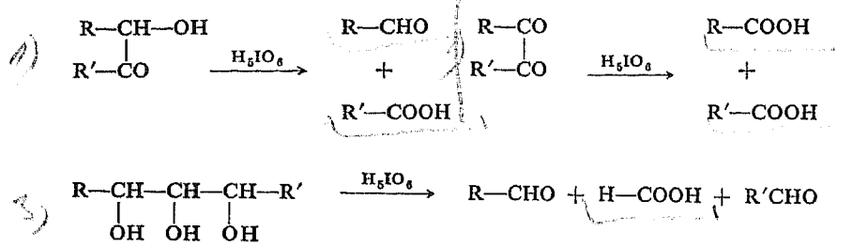
(152)

Štěpení 1,2-glykolů kyselinou jodistou probíhá podobným cyklickým mechanismem (153):



(153)

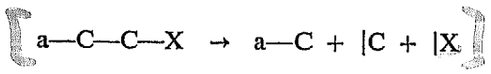
Oxidace α-hydroxyketonů poskytuje vedle aldehydu nebo ketonu kyselinu, z α-diketonů vznikají dvě molekuly kyseliny. Při oxidaci 1,2,3-trihydroxysloučenin kyselinou jodistou vzniká z prostředního uhlíku nesoucího hydroxyskupinu, pokud není substituován, kyselina mravenčí (154):



(154)

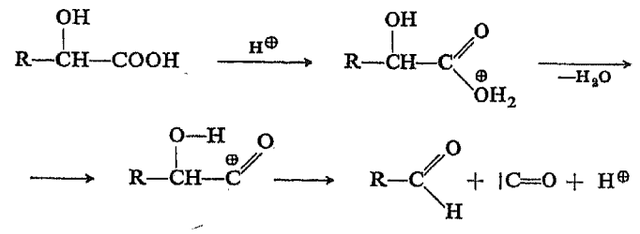
6.1.10.4 Štěpné reakce na α-uhlíku

Řadu reakcí, při nichž dochází ke štěpení vazby mezi dvěma uhlíky, je možno naznačit jednoduchým schématem (155):



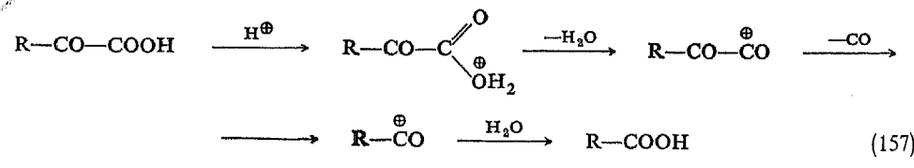
(155)

Patří sem především štěpení α-hydroxykyselin silnými minerálními kyselinami, při němž vznikají aldehydy či ketony a kysličník uhelnatý (156):



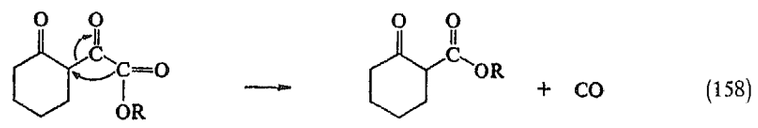
(156)

Také kyselá dekarbonylace α-ketokyselin probíhá analogicky (157):



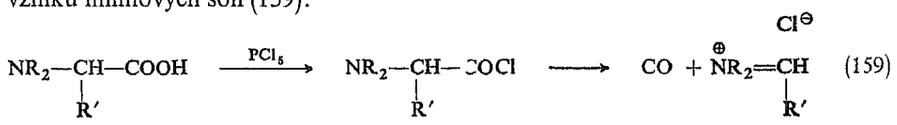
(157)

Termická dekarbonylace produktů Claisenovy kondenzace s estery kyseliny šťavelové probíhá tak, že se kysličník uhelnatý odštěpuje ze skupiny ketonické a nikoliv esterové (158):



(158)

Chloridy α-dialkylaminokyselin odštěpují již při přípravě kysličník uhelnatý za vzniku iminiových solí (159):



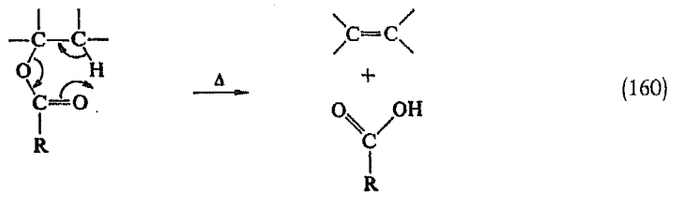
(159)

6.2 Pyrolytické *syn*-eliminace

Ze *syn*-eliminačních reakcí probíhajících intramolekulárním cyklickým mechanismem nabyly v poslední době jak teoretického, tak i praktického významu pyrolytické eliminace esterů organických i anorganických kyselin s alkoholy, štěpení amin-N-oxidů a sulfoxidů. Z praktického hlediska umožňují zavést dvojnou vazbu do molekuly za téměř neutrálních podmínek, což omezuje nebezpečí přesmyku během reakce.

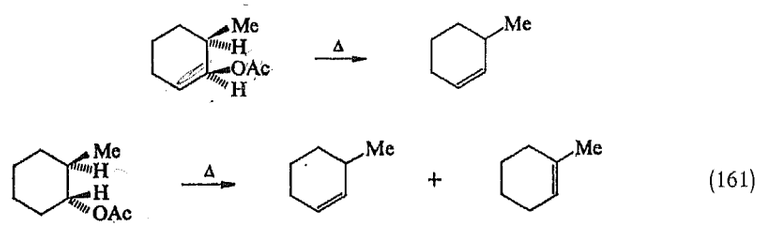
6.2.1 Pyrolýza esterů

Mezi nejdéle známé eliminace, probíhající cyklickým monomolekulárním *syn*-mechanismem, patří pyrolytické štěpení esterů karboxylových kyselin. Estery se po zahřátí na 300 až 550 °C štěpí na olefin a kyselinu (160):



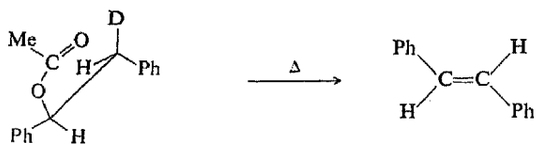
(160)

Pro *syn*-mechanismus je dnes k dispozici řada důkazů. Tak *cis*-2-methylcyklohexylacetát poskytuje termickým rozkladem převážně 3-methylcyklohexen, *trans*-2-methylcyklohexylacetát dává směs dvou izomerů (161):

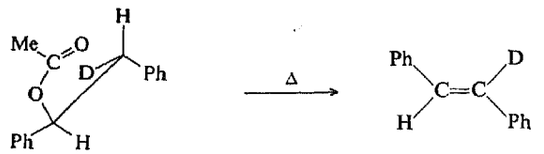


(161)

Pyrolyzují-li se acetáty *threo*- a *erythro*-2-d-1,2-difenylethanolu, vzniká v obou případech *trans*-stilben. Produkt prvé reakce neobsahuje takřka žádné deuterium (162), ve druhém případě je v něm kvantitativně zachováno (163).



(162)

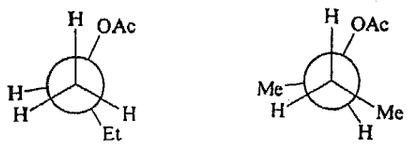


(163)

Složení směsí olefinů vznikajících pyrolýzou může být ovlivněno v podstatě čtyřmi faktory:

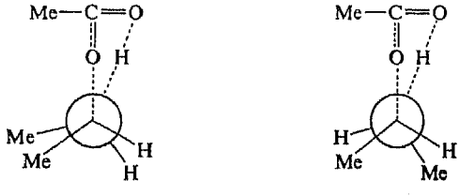
a) počtem β-vodíků ve všech možných směrech eliminace (statistický faktor),
b) nevazebnými interakcemi skupin v tranzitním stavu (sterický efekt),
c) relativní stabilitou vznikajících olefinů (termodynamický efekt),
d) kyselostí vodíku, který se účastní reakce.

Statistický efekt si můžeme ukázat např. na pyrolýze sekundárního butylacetátu, kde při eliminaci ve směru methylové skupiny mohou zaujímat *syn*-periplanární polohu s esterovou skupinou tři atomy vodíku, kdežto při eliminaci ve směru methylenové skupiny pouze dva (XL).



(XL)

Teoreticky by poměr 1-butenu ke 2-butenu měl být 3 : 2, což je v dobré shodě s nalezenou hodnotou 57 : 43. U terc.pentylacetátu je teoretický poměr 6 : 2, nalezený 76 : 24.

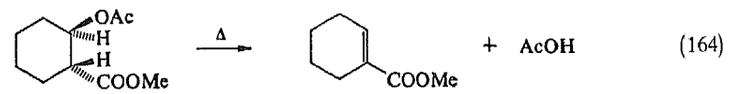


(XLI) (XLII)

Uvažujeme-li pouze statistický faktor, měl by při reakci sekundárního butylacetátu vzniknout *cis*-olefin ve stejném množství jako *trans*-izomer. Druhého však ve skutečnosti vzniká asi dvakrát více. Z projekčních vzorců obou tranzitních stavů vedoucích k 2-butenu je vidět, že v prvém z nich (XLI), který vede k *cis*-2-butenu, dochází k nevazebným interakcím mezi dvěma methylovými skupinami, kdežto v tranzitním stavu (XLII), který vede k *trans*-2-butenu, k těmto interakcím nedochází.

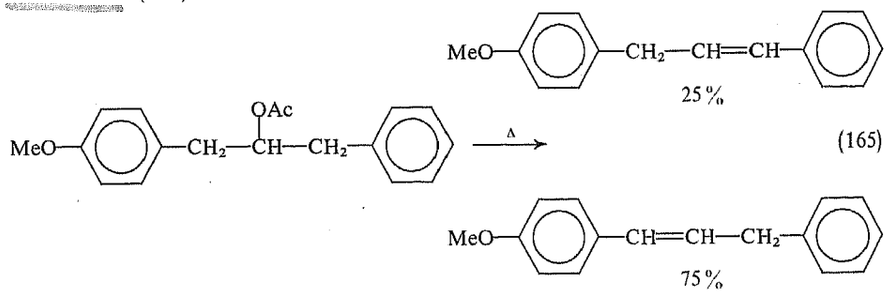
Tento sterický efekt obecně zvýhodňuje tvorbu *trans*-olefinů. Poněvadž jde o reakci probíhající za vysokých teplot, uplatňuje se přitom i *cis-trans*-izomerace vznikajících olefinů. Například u butenů je při 500 °C zastoupeno v rovnovážné směsi 28 % 1-butenu, 41 % *trans*-2-butenu a 31 % *cis* -2-butenu. To nepochybně ovlivňuje složení produktů pyrolytické reakce.

Je-li v molekule přítomna skupina aktivující β-vodík, urychlí to reakci asi 100krát. Proto například pyrolýzou methylesteru kyseliny *trans*-2-acetoxycyklohexankarboxylové vzniká takřka výlučně methylester kyseliny 1-cyklohexenkarboxylové (164):



(164)

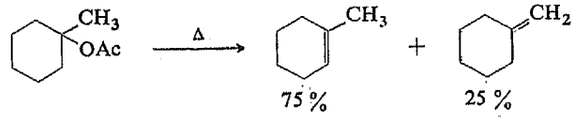
U nenasycených substituentů má významnou úlohu konjugace se vznikající dvojnou vazbou (165):



(165)

Bezvýznamným se ukázal vliv substituentů na uhlíku, nesoucím acyloxyskupinu. Reakční rychlost sice klesá v řadě terc.uhlík > sek.uhlík > prim.uhlík, ale rozdíly nejsou tak velké, aby z nich bylo možno usuzovat na event. přednostní štěpení vazby C—O. Také vzestup rychlosti eliminace s rostoucí silou eliminované kyseliny je nepatrný.

Původní předpoklad přísně *syn*-periplanárního uspořádání eliminovaných skupin v tranzitním stavu nevysvětluje některá fakta, pozorovaná u cyklických sloučenin. Pyrolýzou 1-methylcyklohexylacetátu vzniká směs *exo-endo*-olefinů v poměru 1 : 3 (166):

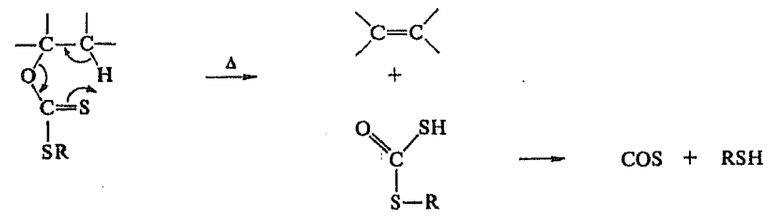


(166)

Aby byla v cyklohexanovém kruhu acetoxylová skupina v *syn*-poloze s β-vodíkem, musí přejít kruh do vaničkové formy. Eliminace k methylové skupině však může proběhnout z energeticky výhodnější formy židličkové. Výsledek reakce je však s tímto předpokladem v rozporu. Proto je třeba předpokládat, že v tranzitním stavu eliminace nemusí být dosaženo úplné *syn*-planarity a že tedy eliminace může proběhnout i u židličkové formy cyklohexanového kruhu.

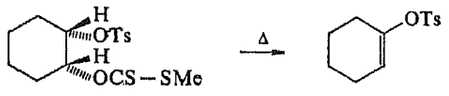
6.2.2 Pyrolýza xanthátů

Pro pyrolýzu xanthátů, tzv. Čugajevovu reakci, byl pomocí značených atomů dokázán průběh přes tranzitní stav analogický tranzitnímu stavu pyrolýzy esterů (167):



(167)

Aktivační energie Čugajevovy reakce bývá proti pyrolýze esterů organických kyselin asi o 33,5 kJ mol^{-1} menší, což se projevuje v mírnějších podmínkách rozkladu. Kromě produktů *syn*-eliminace však lze v reakční směsi dokázat někdy až 20 % olefinu vzniklého *anti*-mechanismem. Přítomnost skupin zvyšujících kyselost β-vodíku může způsobit úplný posun ve prospěch *anti*-eliminace. Tak např. takřka výhradním produktem pyrolýzy *cis*-2-*p*-toluensulfonylcyklohexyl-S-methylxanthátu je 1-(*p*-toluensulfonyl)-1-cyklohexen [místo očekávaného 3-(*p*-toluensulfonyl)cyklohexenu] (168):

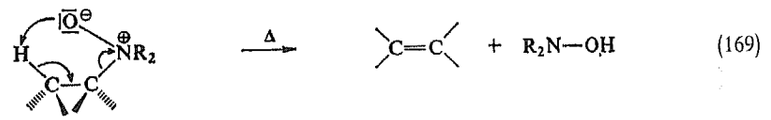


(168)

Výsledky dosažené Čugajevovou reakcí odpovídají výsledkům pyrolýzy esterů; se zřetelem k nižší reakční teplotě však dochází v menší míře k vedlejším reakcím, a proto bývá často pyrolýze xanthátů dávána přednost před pyrolýzou esterů. V poslední době se zjistilo, že při pečlivém odstranění peroxidů z xanthátu se při Čugajevově reakci musí použít také vyšších teplot. Výsledek reakce tím však není ovlivněn.

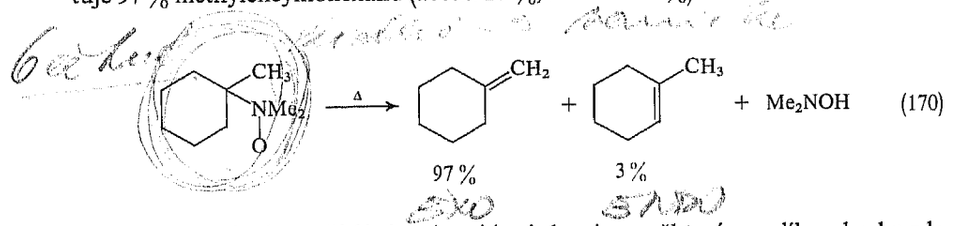
6.2.3 Pyrolýza amin-N-oxidů

Pyrolytický rozklad amin-N-oxidů, vedoucí k olefinu a substituovanému hydroxylaminu (Copeho reakce), je rovněž *syn*-eliminací vodíku. Předpokládá se opět, že reakce probíhá přes cyklický tranzitní stav (169):



(169)

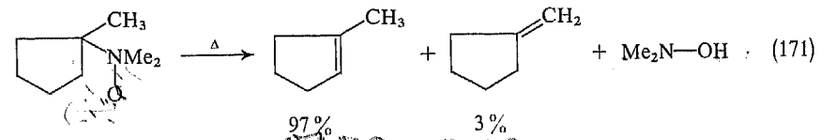
Tranzitní stav však je náročnější na *syn*-periplanární uspořádání odstupujících částic. Důsledkem je větší stereoselektivita Copeho reakce ve srovnání s pyrolýzou esterů a xanthátů. 2-Butyldimethylaminoxid dává pyrolýzou směs 1-butenu, *trans*-2-butenu a *cis*-2-butenu v poměru 67 : 21 : 12 (při pyrolýze 2-butylacetátu byl tento poměr 57 : 28 : 15). Nápadný je rozdíl mezi pyrolýzou dimethyl(1-methylcyklohexyl)aminoxidu (170) a odpovídajícího acetátu či xanthátu. Copeho reakce poskytuje 97 % methylencyklohexanu (acetát 25 %, xanthát 21 %):



(170)

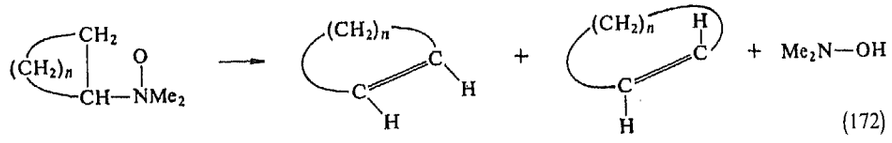
syn-Periplanární uspořádání aminoxidové skupiny s některým vodíkem kruhu zde nutně musí vést ke změně židličkové konformace v energeticky nevýhodnou vaničku. Proto dojde přednostně k eliminaci vodíku methylové skupiny.

Konformace cyklopentanového kruhu je naopak příznivá pro vznik olefinu s endocyklickou dvojnou vazbou (171):



(171)

U cyklických látek s více než sedmi uhlíky v kruhu vede rozklad aminoxidů k směsi *cis*-olefinu a *trans*-olefinu (172).



(172)

Rychlost vzniku *cis*-olefinu dosahuje maxima v kruhu osmičlenném ($n = 6$), *trans*-cykloolefin vzniká nejsnáze v kruhu desetičlenném ($n = 8$). V tranzitním stavu eliminace se snaží zúčastněné skupiny zaujmout *syn*-periplanární uspořádání, čímž dochází částečně ke zvětšení úhlu mezi vazbami $H—C_{(\beta)}—C_{(\alpha)}$ a $Me_2N(O)—C_{(\alpha)}—C_{(\beta)}$.

Rychlost reakce je tedy ovlivněna především těmito dvěma faktory:

a) energií nutnou k přivedení skupin do *syn*-periplanární polohy,
b) energií potřebnou ke zvětšení obou úhlů.

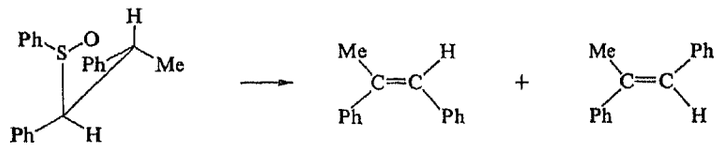
V šestičlenném kruhu jsou obě potřebné energie vysoké, v kruhu desetičlenném naopak nízké. Proto *trans*-cyklodecen vzniká $2{,}5 \cdot 10^5$krát rychleji než cyklohexen.

Porovnáním Copeho reakce s pyrolýzami esterů nebo xanthátů zjistíme, že β-vodík je v prvém případě atakován bazičtější částicí $—O^{\ominus}$ než karbonylový kyslík ve druhých dvou reakcích. Alkyly na $C_{(\alpha)}$ mají mnohem menší vliv na rychlost Copeho reakce než na rychlost pyrolýzy esterů, což svědčí o tom, že heterolýza vazby C—N se uplatňuje mnohem méně než heterolýza vazby C—O při pyrolýze esterů. Význam štěpení vazby C—H dokazuje stonásobné zrychlení reakce, je-li na $C_{(\beta)}$ fenyl (β-fenylethylderivát místo ethylderivátu).

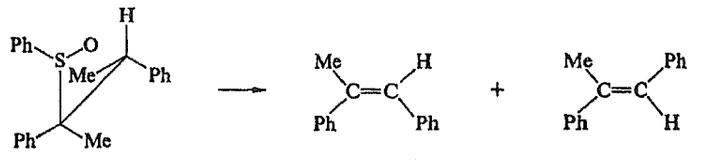
V alifatické řadě vznikají z *threo*-izomerů převážně *cis*-olefiny a z *erythro*-izomerů *trans*-olefiny.

6.2.4 Pyrolýza sulfoxidů

Pyrolýza sulfoxidů byla studována později než pyrolýza aminoxidů. Porovnáme-li sterický průběh pyrolýzy amin-N-oxidu a příslušného sulfoxidu, zjistíme, že eliminace sulfoxidů je značně ovlivňována teplotou rozkladu. Pyrolýza diastereomerních sulfoxidů (XLIII) a (XLIV) probíhá při 80 °C tak, že *erythro*-izomer dává převážně *trans*-olefin a *threo*-izomer *cis*-olefin. Při 120 °C dominuje v produktech reakce v obou případech *trans*-olefin. (Pro značné nevazebné interakce dvou fenylů v tranzitním stavu *syn*-eliminace *threo*-izomeru uplatňuje se zřejmě za vyšší teploty i *anti*-eliminace.) (173, 174)



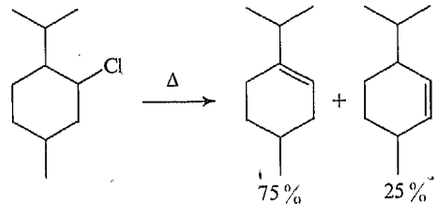
(XLIII) — *cis* 90 % (80 °C), 27 % (120 °C) — *trans* 10 % (80 °C), 73 % (120 °C) (173)



(XLIV) — *cis* 10 % (80 °C), 16 % (120 °C) — *trans* 90 % (80 °C), 84 % (120 °C) (174)

6.2.5 Pyrolýza halogenderivátů

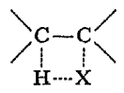
Většina alkylhalogenidů odštěpuje při vyšších teplotách halogenovodík za vzniku olefinu. U této reakce provedené v přítomnosti radikálových inhibitorů byl prokázán heterolytický mechanismus, vykazující kinetiku reakce prvého řádu. Reakce probíhá *syn*-mechanismem s orientací podle Zajcevova pravidla, jak bylo dokázáno např. při pyrolýze menthylchloridu (175).



(175)

Na rychlost eliminace má velký vliv substituce na $C_{(\alpha)}$. Bromovodík se odštěpuje z izopropylbromidu 170krát a z terc.butylbromidu dokonce 32 000krát rychleji než z ethylbromidu. Dokladem vlivu α-substituce je srovnání reakčních rychlostí dehydrohalogenací polyhalogenethanů: $CH_3CX_3 > CH_3CHX_2 > CH_3CH_2X$. Zavedením methoxylu na $C_{(\alpha)}$ se reakční rychlost zvýší řádově 10^{10}krát. Methylová skupina na $C_{(\beta)}$ naproti tomu ovlivňuje průběh jen málo, kyselost β-vodíku má tedy druhořadý význam. Částečný vznik dvojné vazby v tranzitním stavu, jako tomu bylo při bimolekulární eliminaci, rovněž není významný, neboť eliminace z ethylhalogenidů probíhá prakticky stejně rychle jako z β-fenylethylhalogenidů nebo β-vinylethylhalogenidů.

Pro všechny tyto podobnosti se solvolytickými *E*1-eliminacemi byl navržen i podobný tranzitní stav (XLV):

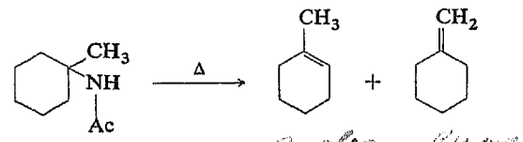


(XLV)

6.2.6 Ostatní pyrolitické *syn*-eliminace

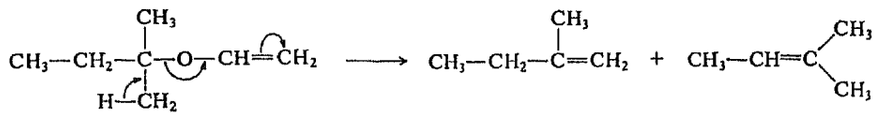
Mnoho látek se štěpí za různých teplot podobným způsobem jako estery, xantháty, amin-N-oxidy nebo halogenderiváty. Většina těchto reakcí má podružnější význam, proto se zde o nich zmíníme jen stručně.

Obdobou štěpení esterů je pyrolýza amidů, poskytující přibližně stejné výsledky (176):



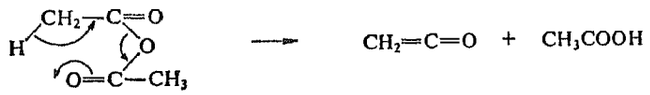
(176)

Pyrolýza vinyletherů dává větší výtěžky olefinu podle Zajcevova pravidla než tepelné štěpení acetátů (177):



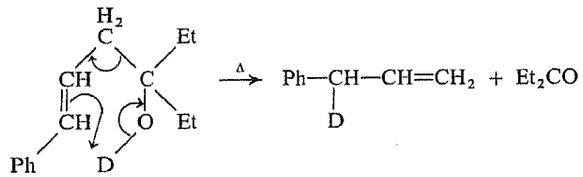
66 % 34 % (177)

Z pyrolytických eliminací anhydridů je nejznámější termický rozklad acetanhydridu na keten (178):



(178)

Zajímavou cyklickou eliminací, probíhající se štěpením vazby C—C, je pyrolýza β-hydroxyolefinů. Reakce je kineticky prvého řádu a použitím deuteria byl pro ni dokázán cyklický mechanismus (179):



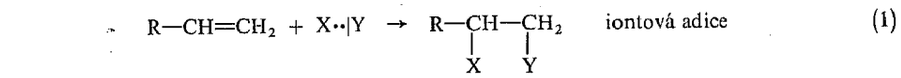
(179)

Štěpení 3-cyklohexenolu neprobíhá v souhlasu s navrženým mechanismem, neboť látka nemůže zaujmout potřebný cyklický tranzitní stav.

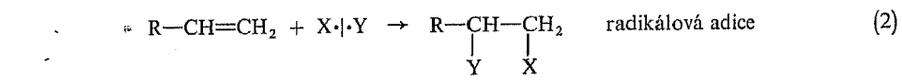
7 Adiční reakce

7.1 Iontové adiční reakce na násobných vazbách mezi atomy uhlíku

Typickou vlastností nenasycených sloučenin obsahujících v molekule jednu nebo více dvojných nebo trojných vazeb je jejich schopnost adovat různé látky. Původní dvojná vazba přechází při tom ve vazbu jednoduchou a trojná v dvojnou. Obecně mohou probíhat adiční reakce na násobných vazbách iontovým (1) nebo radikálovým (2) mechanismem.

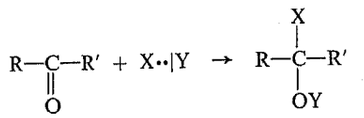


iontová adice (1)

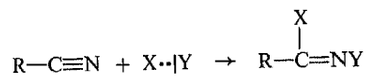


radikálová adice (2)

Adiční reakce však nejsou omezeny jen na čistě uhlíkaté sloučeniny, nýbrž dochází k nim i na násobných vazbách uhlíku s kyslíkem (3), dusíkem (4) a jinými atomy.



(3)



(4)

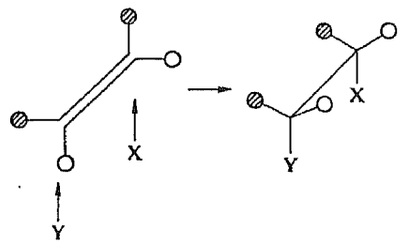
Heterolytické adiční reakce nemůžeme obecně klasifikovat, aniž bychom znali nebo alespoň předpokládali mechanismus adice. Než se začneme podrobněji zabývat jednotlivými typy adičních reakcí, můžeme obecně říci, že izolované a ničím neaktivované násobné vazby snadno reagují s elektrofilními částicemi a že adice nukleofilních částic nastává snadno pouze tehdy, je-li dvojná vazba aktivována skupinami silně přitahujícími elektrony (—CHO, —COR, $—NO_2$, —CN, —COOR atd.).

Adiční reakce na násobných vazbách C=O, C=N, C≡N mezi různými atomy jsou převážně reakcemi nukleofilními. Rozdělení na tyto dvě velké skupiny iontových adičních reakcí bylo učiněno na základě toho, že při adičních reakcích na vazby C=C určuje rychlost celého procesu adice elektrofilní částice, u adičních reakcí na

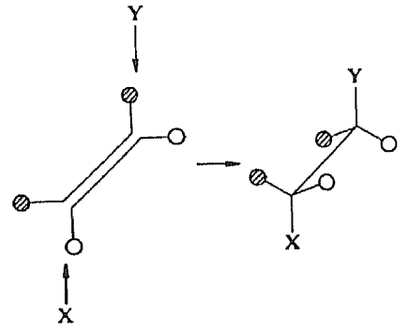
násobných vazbách mezi atomy uhlíku a kyslíku nebo dusíku adice nukleofilní částice; průběh adice závisí na povaze adovaných částic, na struktuře molekuly, na níž nastává adice, a na použitém prostředí. Jelikož násobné vazby mezi dvěma různými atomy, např. atomem uhlíku a kyslíku nebo dusíku, jsou mnohem polárnější než násobné vazby mezi dvěma atomy uhlíku, můžeme předem říci, že s iontovým mechanismem se sice setkáváme u obou těchto typů sloučenin, ale že u polárnějších vazeb bude pravděpodobnější. Radikálové adice jsou naopak typické pro méně polární vazby mezi atomy uhlíku.

Zvláštní skupinu tvoří reakce probíhající cyklickým mechanismem za současného posunu elektronů všech atomů zúčastněných na chemické přeměně.

Z hlediska stereochemického mohou být adiční reakce na násobné vazby mezi atomy uhlíku buď *cis-adicemi* (5), kdy se adují obě částice z téže strany k původně přítomné dvojné vazbě, nebo *trans-adicemi* (6), při nichž se částice adují z protilehlých stran. Tento předpoklad ovšem platí pouze tehdy, je-li celý reakční průběh řízen kineticky, takže o konfiguraci produktů adice rozhoduje reakční rychlost (na rozdíl od rovnovážných reakcí řízených termodynamicky, kdy o vzniku preferovaných izomerů rozhoduje termodynamická stabilita konečných produktů reakce).



(5)



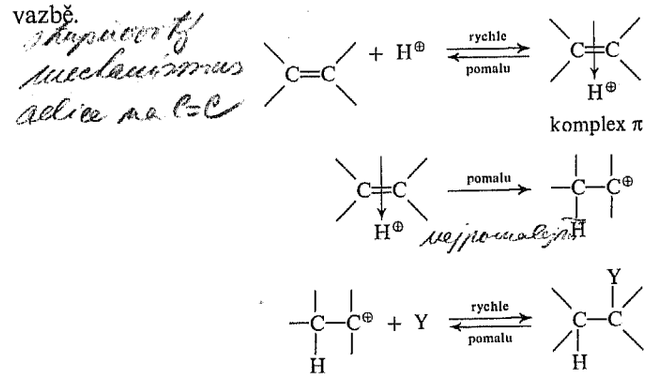
(6)

Vidíme, že reakce na násobných vazbách mezi atomy uhlíku mají zcela jiný charakter než reakce na skupině karbonylové, iminové nebo nitrilové, a proto o nich pojednáme zvlášť. Přitom budeme zvláštní pozornost věnovat adicím na konjugované systémy a reakcím probíhajícím cyklickým mechanismem.

7.1.1 Elektrofilní adice na vazbách C=C

Jak již bylo řečeno v úvodu, jsou hlavními chemickými přeměnami organických látek, obsahujících v molekule násobné vazby, reakce adiční, při nichž se ruší násobná vazba a vznikají deriváty nasycených sloučenin. U nenasycených sloučenin je každý atom uhlíku dvojné vazby zapojen do molekuly třemi hybridovanými orbitaly sp^2, zbývají proto ještě dva elektrony na obou uhlíkových atomech. Ve skutečnosti nezůstane toto elektronové rozdělení izolováno: elektrony se spojí vzájemnou interakcí ve společný elektronový oblak, jehož maximální hustota bude na obou stranách vazby σ C—C nad a pod rovinou molekuly. Takto vzniklá vazba π vnáší do molekuly dvě význačné vlastnosti. Rozložení elektronového oblaku nad rovinou a pod rovinou molekuly jednak znemožňuje otáčení kolem vazby σ, což je příčinou geometrické izomerie na dvojné vazbě, a může ovlivnit konfiguraci produktů adice, a konečně elektrony π jsou nositelem reaktivnosti dvojné vazby.

Dvojná vazba C=C představuje tedy určitý zvláštní případ nukleofilního činidla, a reaguje proto s kyselinami. Poněvadž při tom dvojná vazba poskytuje elektrony a proton nebo jiná Lewisova kyselina působí jako jejich akceptor, lze obecně očekávat, že dvojná vazba bude odpuzovat nukleofilní částice a naopak zpřístupní atak částicemi s celistvým nebo částečně kladným nábojem, tj. činidly elektrofilními. Jak uvidíme, mají iontové adice na uhlíkaté dvojné vazby skutečně charakter elektrofilních reakcí. Vytvoření kovalentní vazby s elektrofilní částicí předchází obvykle tvorba komplexu π s charakterem jiných komplexů donor–akceptor, což vede ke snížení celkové energie systému. Vlastní adice nastává ve dvou stupních. V prvém stupni se vytvoří kovalentní vazba s elektrofilní částicí vázanou v komplexu π, načež následuje atak částicí nukleofilní. Přesun elektrofilní částice, nejčastěji protonu z komplexu π na olefin, je nejpomalejším stupněm reakce a určuje proto rychlost celé adice (7). (Pomocí izotopů bylo dokázáno, že reakce olefinu s protonem není nejpomalejší a tím ani rychlost reakce určující stupeň reakce. Při adici v těžké vodě lze pozorovat jak kinetický izotopový jev, tak i výměnu vodíku za deuterium.) Z komplexů π uvolněné olefiny nejsou nikdy izomerovány. Reakce probíhá většinou stereospecificky, elektrofilní a nukleofilní částice se adují *trans*-mechanismem k původně přítomné dvojné vazbě.



(7)

Uvedený dvoustupňový mechanismus s primární adicí elektrofilní částice podporují mnohá zjištění:

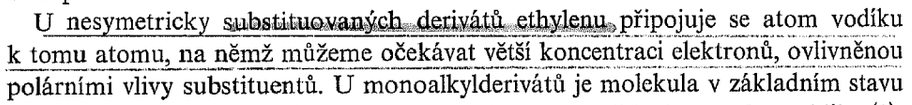
a) Pro přechodnou existenci karbokationtu svědčí např. to, že při některých adičních reakcích (adici vody, halogenovodíků) na určité alkeny byly vedle normálních produktů s uhlíkatým řetězcem odpovídajícím výchozí látce izolovány i produkty přesmyku. Přesmyk uhlíkatého řetězce, probíhající přes karbokationty, je tak typický, že může být kritériem pro posouzení mechanismu sledované reakce.

b) Ve prospěch elektrofilního mechanismu také svědčí skutečnost, že polární vlivy, které celkově zvyšují elektronový náboj násobně vazby, usnadňují adici, a naopak. Vyšší olefiny, v nichž se uplatňuje příznivě efekt $+I$ alkylových skupin, reagují snáze než samotný ethylen.

7.1.1.1 Orientace při adičních reakcích na vazby C=C

Orientace při adičních reakcích na vazby C=C bývá obvykle spojována s empiricky odvozeným pravidlem Markovnikovým, podle něhož se při adicích vody, halogenvodíků, kyseliny chlorné a kyseliny bromné připojuje „těžší" částice (—OH, halogen) k uhlíku s menším počtem vodíkových atomů. Dnešní výklad orientace polárními vlivy substituentů a stabilitou mezistadia karbokationtu dává tomuto empirickému pravidlu teoretický podklad a vysvětluje nadto i případy, s nimiž bylo pravidlo v rozporu.

U nesymetricky substituovaných derivátů ethylenu připojuje se atom vodíku k tomu atomu, na němž můžeme očekávat větší koncentraci elektronů, ovlivněnou polárními vlivy substituentů. U monoalkylderivátů je molekula v základním stavu polarizována tak, že se elektrony dvojné vazby posouvají ke koncovému uhlíku (8):

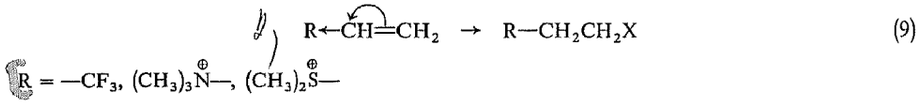


$$R{\rightarrow}CH{=}CH_2 \rightarrow R{-}\overset{X}{\underset{|}{C}}H{-}CH_3 \qquad (8)$$

X = —OH, halogen

R = $(CH_3)_3C{-}$ > $(CH_3)_2CH{-}$ > $R{-}CH_2{-}$ > $CH_3CH_2{-}$ > $CH_3{-}$

Vyšší olefiny adují elektrofilní činidla snáze než samotný ethylen. Zavedením substituentu, který naopak přitahuje elektrony, např. skupiny trifluormethylové, trialkylamoniové nebo dialkylsulfoniové, dochází k přesunu elektronů opačným způsobem. Činidla se v takových případech adují obráceně (9):



$$R{\leftarrow}CH{=}CH_2 \rightarrow R{-}CH_2CH_2X \qquad (9)$$

R = $-CF_3$, $(CH_3)_3\overset{\oplus}{N}{-}$, $(CH_3)_2\overset{\oplus}{S}{-}$

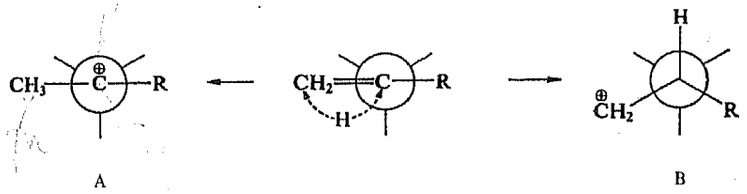
Stejně je orientována adice vody a halogenovodíků na α,β-nenasycené kyseliny. Jednoznačný průběh adice zde vyvolává jak efekt $-I$ karbonylové skupiny, tak i konjugační posun elektronů (10):



$$R{-}CH{=}CH{-}COOH \qquad R{-}CH{=}CH{-}C(=O){-}OH \qquad (10)$$

U vinylhalogenidů se setkáváme s protichůdným orientačním vlivem indukčního a konjugačního efektu, v němž druhý zřejmě převládá. Výklad orientace adicí na násobné vazby C=C čistě indukčními či mezomerními efekty je nutno doplnit ještě jednou podstatnou souvislostí: Uvedli jsme již, že rychlost celé adice je určována přesunem protonu z komplexu π na uhlík. Ukazuje se, že volná aktivační energie potřebná k tomuto přesunu je úměrná energii vznikajícího karbokationtu. K energetickému rozdílu přispívají v mnoha případech značnou měrou i konformační možnosti obou možných karbokationtů.

Schéma (11) názorně ukazuje, že vznik karbokationtu A (podle Markovnikovova pravidla) je spojen s menšími změnami celého systému než v případě B (proti Markovnikovovu pravidlu), kdy dochází k přeorganizování celého systému. Lze očekávat, že přesun malého protonu bude podporovat konformaci karbokationtu A; ale čím bude elektrofilní částice objemnější (např. $Br^{\oplus}$, $Cl^{\oplus}$), tím bude izomerace komplexu π na karbokation pomalejší a při reakci se uplatní konformace B větší měrou. S tímto případem se setkáváme např. při adici kyseliny chlorné nebo kyseliny bromné. Ostatní případy probereme u jednotlivých typů adičních reakcí.



(11)

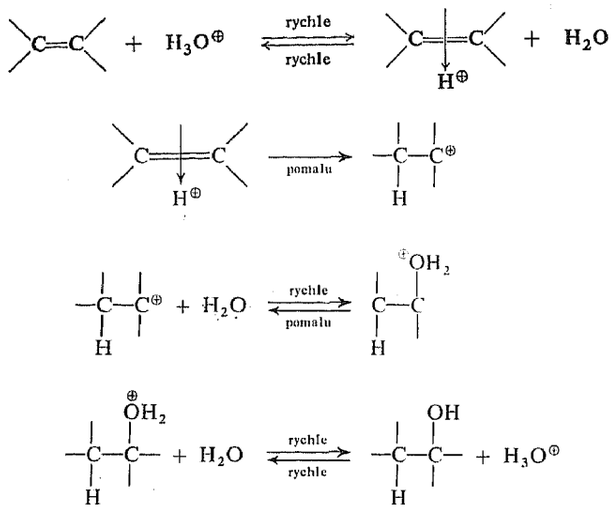
7.1.1.2 Sterický průběh adičních reakcí na vazby C=C

Adiční reakce na vazby C=C se vyznačují značnou stereospecifitou. Adice obou částic probíhá většinou *trans*-mechanismem. Je zřejmé, že stereospecifický průběh adičních reakcí nelze vysvětlit vznikem klasického karbokationtu, který by pro jeho hybridizaci sp^2 s volnou otáčivostí kolem vznikající jednoduché vazby C—C nutně vedl ke směsi produktů. Předpokládáme proto, že se na tvorbě vazby se vznikající elektronovou mezerou podílí buď rozpouštědlo, které svými solvatačními schopnostmi zabrání jeho úplné planarizaci, nebo sousední atomy, které mají k dispozici volné elektronové páry, a tím stabilizují vznikající karbokation ať již elektrostatickým působením, nebo vznikem neklasických iontů.

Vedle *trans*-adicí probíhá řada adičních reakcí *cis*-mechanismem. Neuděláme velkou chybu, když předem řekneme, že všechny *cis*-adice předpokládají vznik cyklické struktury, ať již izolovatelného meziproduktu, nebo látky v tranzitním stavu, který určuje konfiguraci konečných produktů reakce.

7.1.1.3 Kyselé katalyzovaná hydratace olefinů

Na základě kinetické studie hydratace byl navržen mechanismus hydratace dvojné vazby (12).



(12)

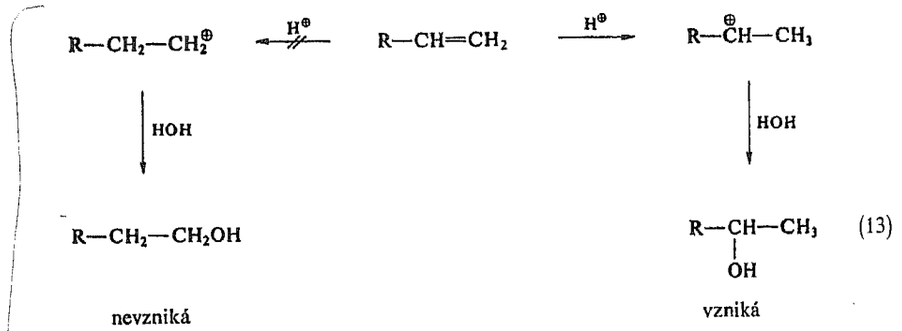
Prvým stupněm reakce je tvorba komplexu π z olefinu a protonu, který přechází v nejpomalejším stupni, určujícím rychlost celého procesu, v karbokation.

Substituenty, jež zvyšují elektronovou hustotu na dvojné vazbě olefinu, urychlují adici, kdežto skupinami přitahujícími elektrony je reakce zpomalována. Tabulka 45 ukazuje vliv různých substituentů na relativní rychlost hydratace:

Relativní rychlost hydratace olefinů R—CMe=CH_2 v 30%ní kyselině chloristé při 38 °C — *Tabulka 45*

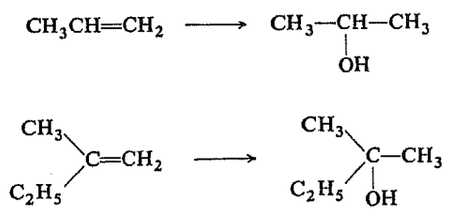
Skupina R	Relativní rychlost	Skupina R	Relativní rychlost
—H	1	—CH_3	8 000
—CH_2Cl	1	—C_2H_5	10 000
—CH_2OMe	30	$(CH_3)_3C$—	8 000
—Ph	5 000		

Při adici vody na nesymetricky substituované olefiny je orientace adice řízena stabilitou intermediárního karbokationtu. Na příkladu monoalkylovaného olefinu lze ukázat vliv elektrony odpuzujících substituentů na orientaci: ze dvou možných karbokationtů, vznikajících adicí elektrofilního protonu, je stabilnější ten, který vzniká připojením protonu na méně substituovaný uhlíkový atom, protože sekundární ion je více stabilizován hyperkonjugací než karbokation primární (13):



(13)

Například adicí vody na propen vzniká skoro výlučně isopropylalkohol a hydratací 2-methylbutenu příslušný terciární alkohol (14):



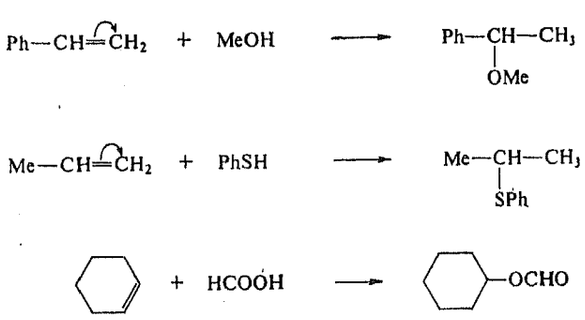
(14)

Stereochemie hydratace byla dosud studována pouze u 1,2-dimethylcyklohexenu. Pozorovaný nestereospecifický průběh adice nasvědčuje existenci karbokationtu, jehož reakce s další molekulou vody vede k téměř stejnému množství obou diastereomerních alkoholů (15):



(15)

Obdobou hydratace je adice alkoholů (16), fenolů, thiolů (17) a karboxylových kyselin (18) na olefiny:

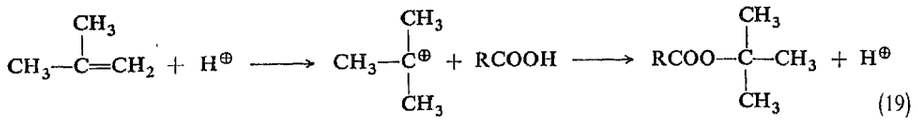


(16)

(17)

(18)

Adice probíhá tímto mechanismem (19):



(19)

Uvedené reakce jsou katalyzovány kyselinami.

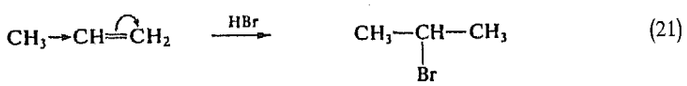
7.1.1.4 Adice halogenovodíků

O adici halogenovodíků na olefiny platí totéž, co bylo uvedeno při hydrataci týchž sloučenin. Adice je i zde urychlována substituenty odpuzujícími elektrony; chlorovodík se proto aduje rychleji na isobutylen než na propen. Snadnost adice klesá v řadě HI > HBr > HCl.

Arylové skupiny orientují připojení protonu podle Markovnikovova pravidla (20), u alkylovaných olefinů je orientace obdobná (21):

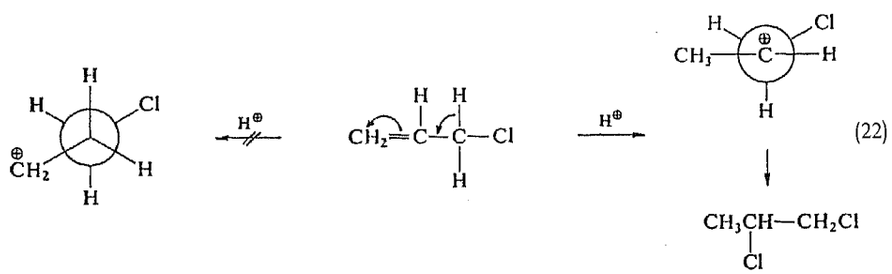


(20)



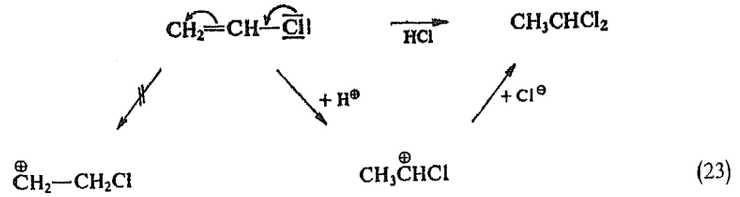
(21)

Uplatnění hyperkonjugačního efektu při orientaci adice na alkylované olefiny dobře ilustruje příklad adice HCl na allylchlorid (22). Elektrony přitahující atom chloru působí podobně jako při hydrataci snížení reakční rychlosti. Při orientaci se však indukční vliv atomu chloru neuplatňuje, proton přistupuje ke koncovému uhlíku, protože takto vzniklý karbokation je energeticky chudší.



(22)

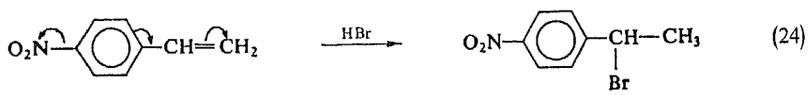
V případě adice chlorovodíku na vinylchlorid vzniká 1,1-dihalogenderivát. Orientaci při adici můžeme vysvětlit opět tím, že reakční průběh přes energeticky výhodnější karbokation A je snazší, takže vznik 1,1-dichlorethanu je preferován (23):



(23)

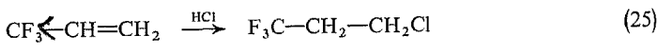
A

Obdobná situace byla pozorována při adici bromovodíku na *p*-nitrostyren. Adice probíhá mnohem pomaleji než na styren (vyžaduje vyšší teplotu nebo katalýzu Lewisovými kyselinami). Orientace je však stejná jako u nenitrovaného styrenu, přes opačný indukční vliv nitroskupiny, a je řízena pouze konjugací fenylu s dvojnou vazbou (24):



(24)

Teprve seskupení velmi silně přitahující elektrony zvrátí orientaci. Například trifluormethylová skupina polarizuje dvojnou vazbu tak, že proton atakuje nejvíce substituovaný uhlík (25):



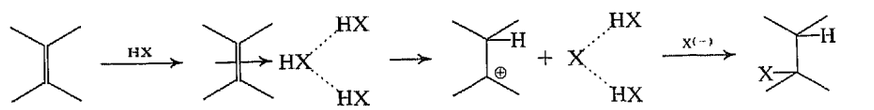
(25)

Podobnou „zdánlivou výjimkou" z Markovnikovova pravidla je adice jodovodíku na neurinjodid (26):



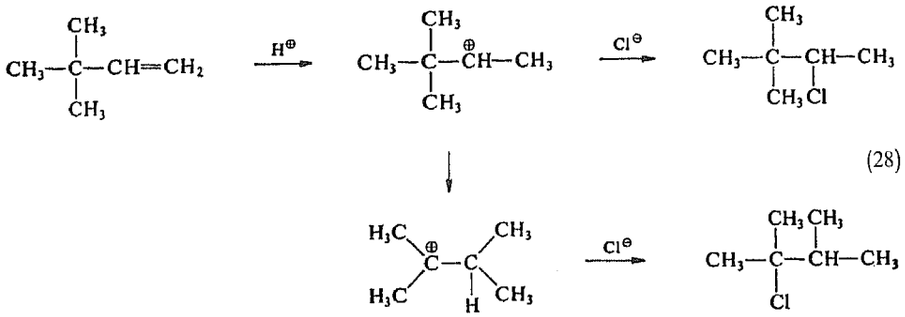
(26)

Kinetika adice halogenovodíku, probíhající jako reakce I. řádu vzhledem k olefinu a přibližně jako reakce III. řádu vzhledem k halogenovodíku, ukazuje, že na aktivovaném komplexu pomalého stupně jsou zúčastněny tři molekuly halogenovodíku. Předpokládá se, že nejdříve vzniká komplex π z olefinu a z molekuly halogenvodíku. Úloha dvou dalších molekul HX pravděpodobně spočívá v tom, že usnadňují štěpení atakující molekuly v ionty. Štěpením uvolněný proton potom vytváří karbokation (27). Podobný katalytický účinek mají Lewisovy kyseliny, např. chlorid cíničitý.



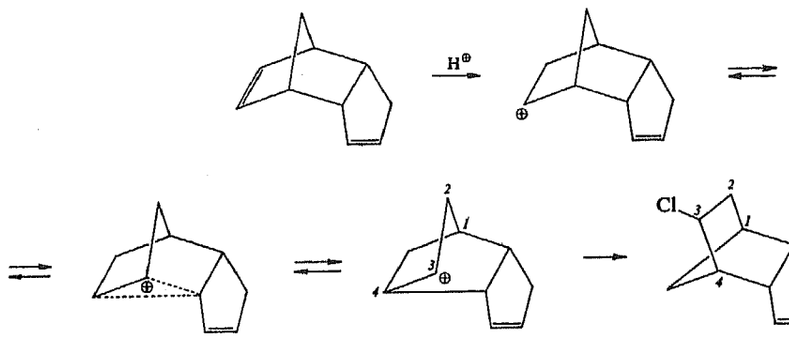
(27)

Dvojstupňový mechanismus, probíhající přes stadium karbokationtu, vysvětluje také, proč bývá adice halogenovodíku často provázena přesmyky, jak bylo pozorováno např. při adici chlorovodíku na terc.butylethylen (28):



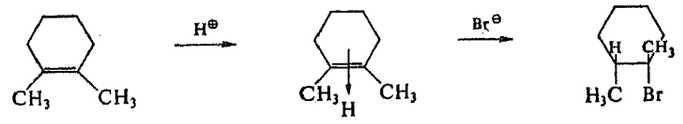
(28)

Adicí HCl na *endo*-dicyklopentadien vzniká přesmyknutý produkt, který si můžeme vysvětlit pomocí neklasického karbokationtu, jak ukazuje schéma (29):



(29)

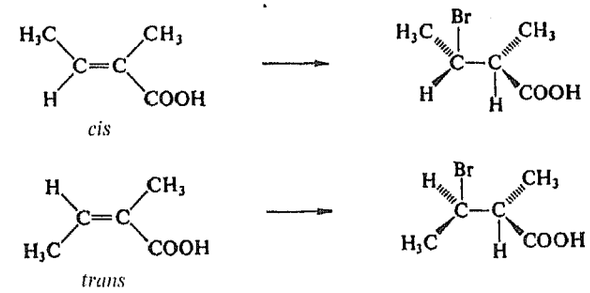
Navržený mechanismus dobře vysvětluje orientaci adovaných částic, nepřihlíží však ke skutečnosti, že adice halogenovodíků velmi často probíhá stereospecificky *trans*-mechanismem. Ukazuje se, že rozpouštědla, která tvoří oxoniové soli s kyselinami, zpomalují adici halogenovodíků. Tak adice chlorovodíku nebo bromovodíku k cyklohexenu nebo 3-hexenu probíhá pomaleji v etheru nebo dioxanu než v heptanu nebo v benzenu. Adice bromovodíku na 1,2-dimethylcyklohexen v hexanu nebo v octové kyselině při 0 °C poskytuje téměř výhradně *trans*-adicí *trans*-1,2-dimethyl--1-bromcyklohexan (30):



(30)

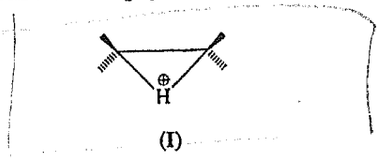
Konfigurace produktu adice v octové kyselině je však značně ovlivňována reakční teplotou a trváním reakce. Již po 6 minutách se v reakční směsi objevuje asi 12 % *cis*-1,2-dimethyl-1-bromcyklohexanu, což se blíží termodynamické rovnováze (85 % *trans*- a 15 % *cis*-1,2-dimethyl-1-bromcyklohexanu).

trans-Adicí je i adice bromovodíku na α,β-nenasycené kyseliny. Adice bromovodíku na izomerní pár kyselin (tiglinovou *cis* a angelikovou *trans*) vede v prvém případě k β-halogenkyselině konfigurace *erythro*, ve druhém případě vzniká *threo*-izomer (31):



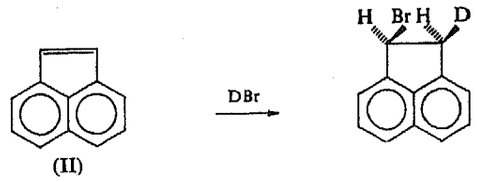
(31)

Stereospecifický průběh těchto adicí lze vyložit několikerým způsobem. Nejběžnější je představa, že mezistupněm adice není klasický karbokation, který by vzhledem k volné otáčivosti kolem jednoduché vazby C—C vedl ke směsi produktů *cis*-adice a *trans*-adice, nýbrž neklasický kation s tříčlenným kruhem (I), ve kterém konfigurace substituentů je fixována. Blíže o tom pojednáme u stereospecifické adice halogenů.

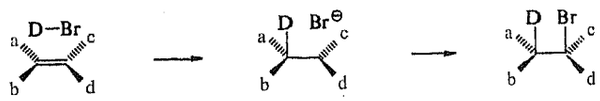


(I)

Jiní autoři vysvětlují stereospecifický průběh reakce tím, že primárně vzniklý karbokation je atakován nukleofilní částicí tak rychle, že přítomnost elektrofilní částice na jedné straně roviny dvojné vazby brání přístupu nukleofilní částice z této strany a reakce je ukončena dříve, než může dojít k rotaci kolem vazby C—C.



(II)

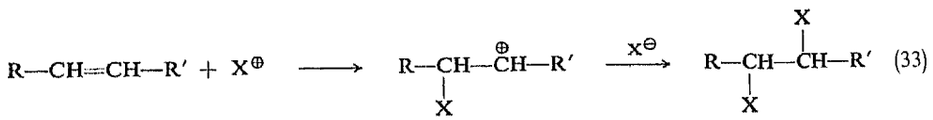


(32)

V novější době bylo popsáno několik případů, kdy adice halogenovodíků vede k produktům *cis*-adice. Například iontová adice deuteriumbromidu na norbornen dává produkt *cis-exo*. Adicí DBr na acenaftylen (II), *cis*-1-fenylpropen a *trans*-1-fenylpropen byly též získány produkty *cis*-adice (32). Autoři předpokládají, že karbokation v těchto případech neexistuje volně, nýbrž ve formě iontového páru, ve kterém bromidový anion leží na téže straně roviny olefinu jako deuterium. Rozpadá-li se iontový pár rychle, převažuje *cis*-adice.

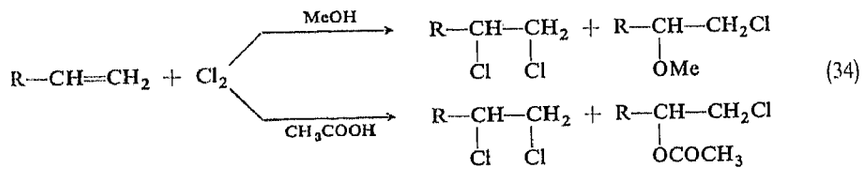
7.1.1.5 Adice halogenů, kyseliny chlorné a kyseliny bromné

Adice halogenů na dvojnou vazbu je v principu podobná adici halogenovodíku. I zde si představujeme, že v prvém stupni dochází k reakci pozitivně nabitého halového kationtu $X^{\oplus}$ nebo spíše pozitivního konce polarizované molekuly halogenu. Druhým stupněm procesu je reakce získaného útvaru s halogenidovým aniontem (33):



(33)

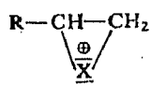
Důkazem dvojstupňového mechanismu je např. zjištění, že při adici v polárním prostředí (v alkoholech, octové kyselině apod.) vznikají produkty, obsahující v molekule anion rozpouštědla (34):



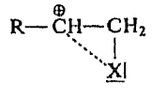
(34)

Adice halogenů je také často provázena substitucí. Přesto, že schopnost halogenu existovat jako pozitivní ion stoupá od chloru k jodu, je olefin atakován rychleji halogeny Br—Cl a Br—Br než I—Cl a I—Br.

Jiným důležitým rozdílem je, že těžší halogeny vykazují silnější interakci svými volnými elektronovými páry s karbokationtem. Poněvadž možnost participace halogenů jako sousední skupiny klesá v pořadí I > Br > Cl, bude také existence neklasického iontu (III) v uvedeném pořadí méně pravděpodobná a u sloučenin, kde se aduje chlor, je nutno předpokládat strukturu mající pouze částečný charakter oniového iontu (IV):

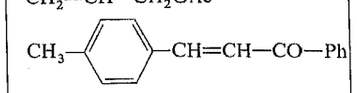
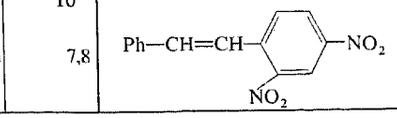


(III)

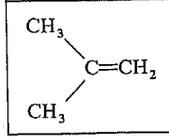


(IV)

Relativní rychlost adice bromu na olefiny v kyselině octové při 24 °C *Tabulka 46*

Olefin	Relativní rychlost	Olefin	Relativní rychlost
$Ph—CH=CH_2$	11 000	$CH_2=CH—CH_2Br$	1
$C_4H_9CH=CH_2$	2 000	$Ph—CH=CH—CO—Ph$	0,33
$CH_2=CH_2$	84	$(CH_3)_2C=CH—COOH$	0,15
$Ph—CH=CH—CH_2Cl$	77	$Ph—CH=CH—Br$	0,11
$CH_2=CH—CH_2OAc$	10		
	7,8		0,028

Průběh adice na olefiny *Tabulka 47*

Olefin	Obsah produktu podle Markovnikovova pravidla při adici HOCl (%)	Olefin	Obsah produktu podle Markovnikovova pravidla při adici HOCl (%)
	100	$CH_3CH=CH_2$	91
		$HOCH_2CH=CH_2$	73
		$ClCH_2CH=CH_2$	31
		$Cl_2CH—CH=CH_2$	3

Na rozdíl od adice chloru a bromu je adice jodu reakcí reverzibilní a rovnováha je posunuta více na stranu výchozího olefinu. Vliv struktury olefinu na rychlost adice s urychlujícím vlivem skupin odpuzujících elektrony a zpomalujícím vlivem skupin přitahujících elektrony ukazuje tab. 46.

Elektrofilní adice halogenů mohou být urychleny katalyzátory, jejichž funkce spočívá v usnadnění polarizace molekuly halogenu. Jako katalyzátorů se používá např. $FeCl_3$ anebo LiCl. Je zajímavé, že zatímco u adice chloru se podle výsledků kinetických měření zúčastní na stupni určujícím rychlost adice olefin a jedna molekula halogenu, je adice bromu v octové kyselině při větších koncentracích druhého řádu vzhledem k bromu. Druhá molekula bromu zde pravděpodobně rovněž katalyzuje odštěpení bromidového aniontu. Orientaci ataku elektrofilním halogenem lze pochopitelně sledovat jen v případech, kdy je reakce ukončena adicí rozdílné nukleofilní částice, jako je tomu např. při adici kyseliny chlorné anebo smíšených halogenů (např. BrCl). Adicí kyseliny chlorné na olefiny se silně elektrony odpuzujícími substituenty vznikají výlučně produkty podle Markovnikovova pravidla (35):



(35)

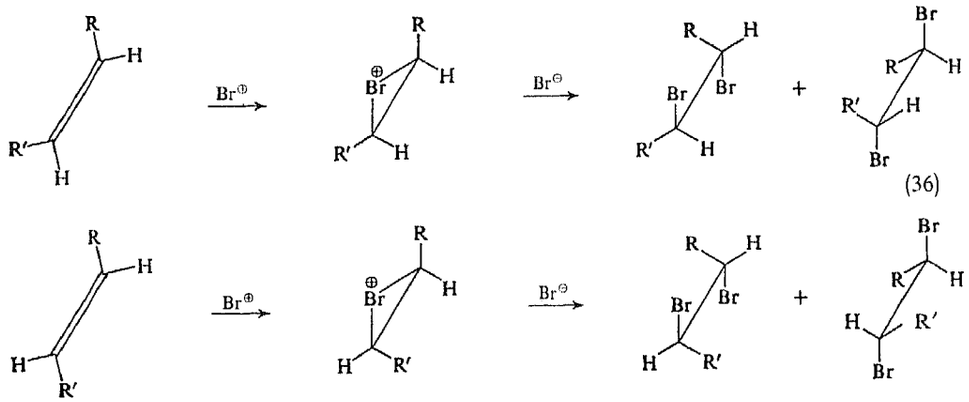
U olefinů, jejichž polarizovatelnost je menší, vzniká menší podíl produktu podle Markovnikovova pravidla (tab. 47).

Odchylky proti Markovnikovovu pravidlu jsou ještě výraznější při adici chlorbromu. Zde již vzniká prakticky stejný podíl obou produktů. Vysvětlením pro toto chování je předpoklad, že meziprodukt při reakci s elektrofilním halogenem má jinou povahu než při reakci s protonem. Řekli jsme si již, že výsledkem interakce mezi vstupujícím halogenem a vznikajícím karbokationtem je útvar, který lze formulovat buďto jako symetrický halogeniový ion (III), anebo jako strukturu (IV), která má jen částečně charakter oniového iontu.

Je též možné, že oba tyto útvary mohou existovat vedle sebe, přičemž (IV), který má více charakter klasického iontu, odpovídá za orientaci podle Markovnikovova pravidla. Proto také chlor s nejmenší schopností participace dává větší podíl produktu podle pravidla Markovnikovova.

7.1.1.5.1 Sterický průběh adice halogenů, kyseliny chlorné a kyseliny bromné na dvojnou vazbu

Vznikem neklasického jodoniového, bromoniového a částečně i chloroniového iontu s tříčlenným kruhem uspokojivě vysvětlíme stereospecifický průběh adice halogenů na olefiny. Geometrické uspořádání halogenoniového iontu, v němž všechny čtyři substituenty původní dvojné vazby leží v rovině kolmé na rovinu vzniklého tříčlenného kruhu, usnadní následující reakci s aniontem halogenu, spojenou s inverzí konfigurace na atakovaném uhlíku. Pravděpodobnost reakce halogenidového aniontu je na obou atomech uhlíku původně přítomné dvojné vazby stejná, takže získáme z *trans*-olefinů 1,2-dihalogenderiváty konfigurace *erythro* a z *cis*-olefinů sloučeniny konfigurace *threo*. Byla-li dvojná vazba symetricky substituována, získáme v prvém případě *meso*-produkty a ve druhém případě racemáty (36):

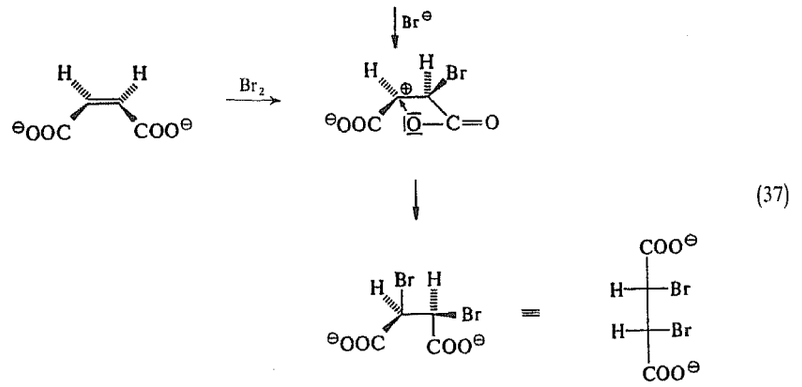


(36)

Je třeba podotknout, že pro stereospecifickou adici není nutné, aby halogen byl symetricky vázán k oběma uhlíkovým atomům. Stačí, aby existovala interakce mezi halogenem a karbokationtem, která znemožňuje rotaci kolem původní dvojné vazby. Tomuto požadavku vyhovuje docela dobře i útvar IV.

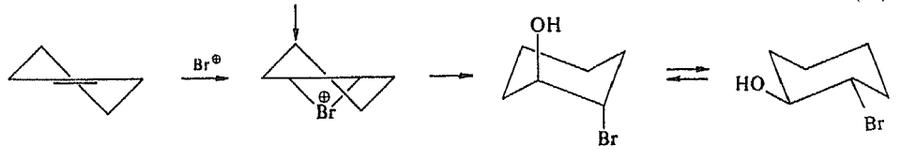
Tímto způsobem probíhá adice na oba izomerní 2-buteny (R = R′ = Me) nebo

na maleinovou či fumarovou kyselinu (R = R′ = COOH). Poněkud zvláštní případ nastává při adici bromu na sůl maleinové kyseliny, kdy získáme *meso*-dibromjantarovou kyselinu. Toto zdálivě anomální chování však lze vysvětlit tak, že karboxylátový anion ovlivňuje sterický průběh adice tvorbou β-laktonu, jehož otevřením získáme *erythro*-formu dibromjantarové kyseliny (37):



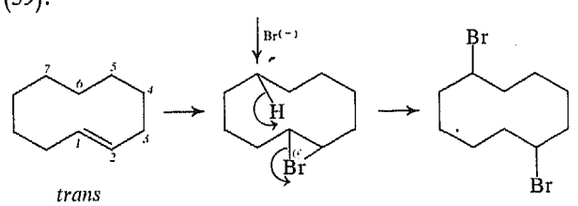
(37)

Podobně jako halogeny aduje se na dvojnou vazbu kyselina chlorná a kyselina bromná. Z cyklohexenu vzniká tak *trans*-bromhydrin (38):



(38)

Mimořádné sterické poměry cykloalkenů se středními kruhy se projeví často odlišným transanulárním průběhem adičních reakcí. Se zřetelem k určité formální podobnosti mezi protonovaným epoxidem a cyklickým bromoniovým kationtem lze i v tomto případě očekávat transanulární průběh adice. Skutečně při adici bromu na *cis*-cyklodecen nebo *trans*-cyklodecen vzniká v prvém případě *cis*-1,6-dibromcyklodekan a v druhém *trans*-1,6-dibromcyklodekan. Mechanismus tvorby 1,6-dibromcyklodekanů lze vysvětlit sledem reakcí, při nichž dochází k transanulárnímu otevření bromoniového kationtu, přenosu hydridového aniontu z uhlíku $C_{(7)}$ na uhlík $C_{(1)}$ a nukleofilnímu ataku bromidového aniontu na $C_{(7)}$, který je spojen s inverzí konfigurace (39):



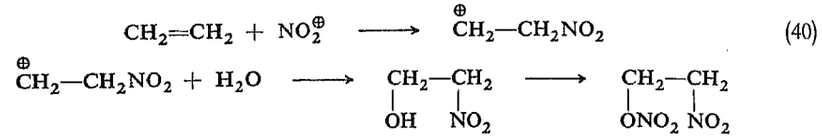
trans

(39)

7.1.1.6 Adice dusíkatých činidel

7.1.1.6.1 Adice kyseliny dusičné

Na dvojitou vazbu lze adovat, zvláště v přítomnosti kyseliny sírové, kyselinu dusičnou. Kyselina dusičná disociuje po předchozí protonaci na nitroniový kation $NO_2^{\oplus}$ a vodu. Produktem reakce jsou β-nitroalkoholy, resp. jejich dusičnanové estery (40):

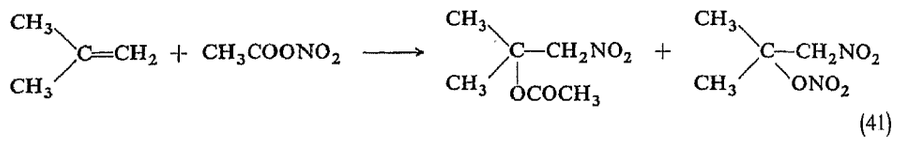


(40)

Adice kysličníku dusičitého na olefiny, vedoucí k směsi dusitanu β-nitroalkoholu a 1,2-dinitrosloučeniny, probíhá podle novějších názorů radikálovým mechanismem.

7.1.1.6.2 Adice acetylnitrátu

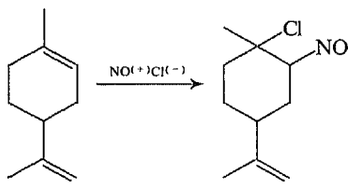
Reakcí kyseliny dusičné s acetanhydridem vzniká acetylnitrát (octan nitronia), který se snadno aduje na izolovanou dvojnou vazbu (41):



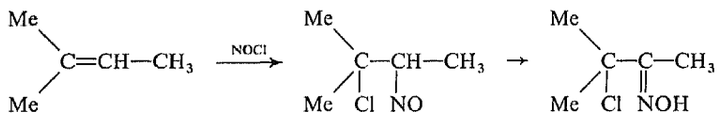
(41)

7.1.1.6.3 Adice nitrosylchloridu

Této reakce se zvláště v dřívější době často používalo k charakterizaci terpenických nenasycených sloučenin (42).



(42)

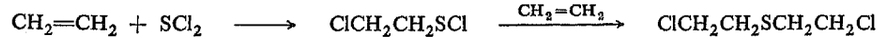


(43)

Elektrofilní částicí je ion $NO^{\oplus}$. Jestliže na uhlíku, na který se aduje skupina $NO^{\oplus}$, je vodík, dochází k snadné izomeraci nitrososloučenin na oxim (43). Jak kinetické studie, tak i orientace svědčí ve prospěch elektrofilní adice iontu $NO^{\oplus}$.

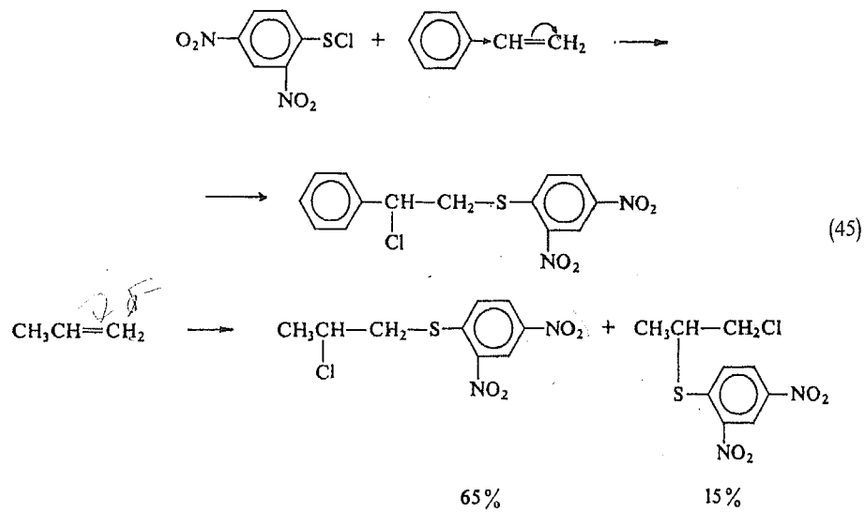
7.1.1.7 Adice sulfenylhalogenidů

Reakce SCl_2 s ethylenem je již dlouho známa jako příprava yperitu (44):



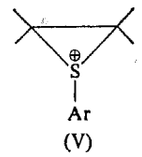
(44)

Podobně reagují alkylsulfenylhalogenidy a arylsulfenylhalogenidy s různými olefiny. Při těchto adicích reaguje skupina $RS^{\oplus}$ jako elektrofilní činidlo. Orientace se řídí převážně Markovnikovovým pravidlem (45):



(45)

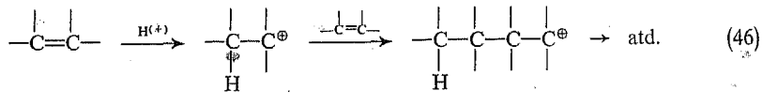
Sulfenylhalogenidy se adují na olefiny *trans*-mechanismem. Jelikož je známo, že atom síry má značnou schopnost participovat jako sousedící skupina s přilehlým karboniovým centrem, je pravděpodobné, že v tranzitním stavu adice je síra vázána k oběma atomům uhlíku (V):



(V)

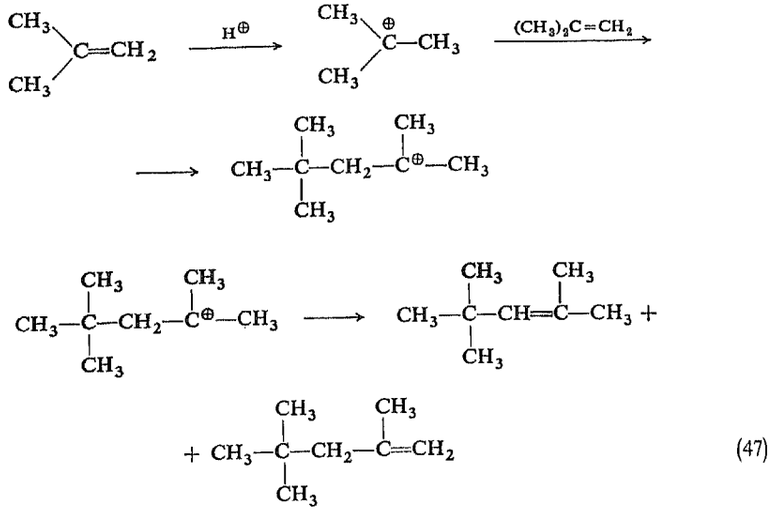
7.1.1.8 Adice karbokationtů

Mezi tento typ adičních reakcí nutno zařadit především kysele katalyzovanou polymeraci olefinů (46):



(46)

Reakce může být přerušena reakcí karbokationtu s jinou nukleofilní částicí nebo eliminací protonu z β-uhlíku. Pro orientaci při polymeraci platí stejná pravidla jako pro adice nesymetrických činidel na nesymetricky substituovanou dvojnou vazbu (47):

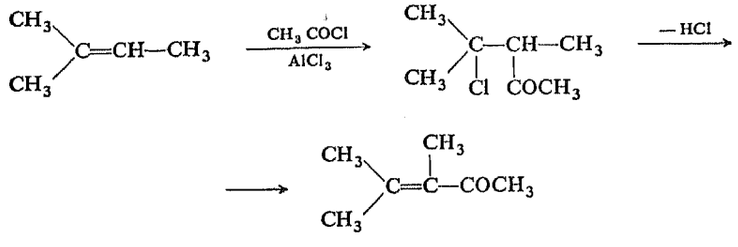


(47)

Proton se aduje opět za vzniku terciárního karboniového iontu a ten se aduje na druhou molekulu isobutylenu tak, že vznikne opět terciární karbokation, poskytující eliminací β-vodíku dva izomerní olefiny (47).

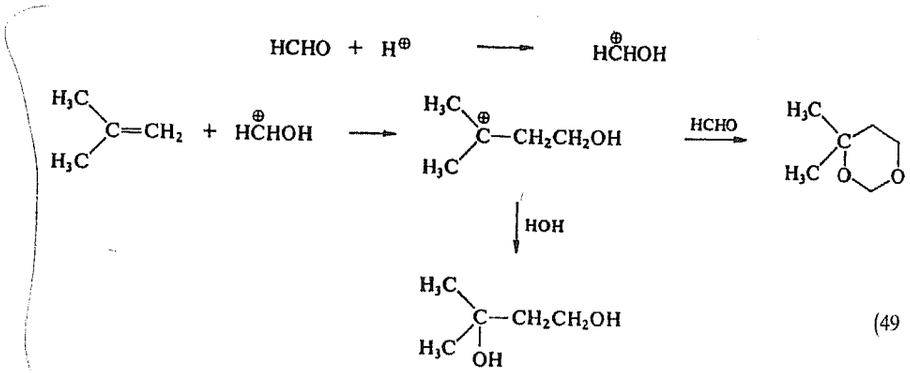
7.1.1.9 Adice acylových iontů

Analogií Friedelovy–Craftsovy reakce je adice acylových kationtů na olefiny. Adiční produkt ztrátou halogenovodíku poskytuje α,β-nenasycený keton (48):



(48)

Do této skupiny reakcí je možno zařadit i Prinsovu reakci, tj. reakci olefinů s formaldehydem nebo jinými aldehydy v přítomnosti kyselin. Produktem reakce je směs 1,3-diolu a 1,3-dioxanu (49):



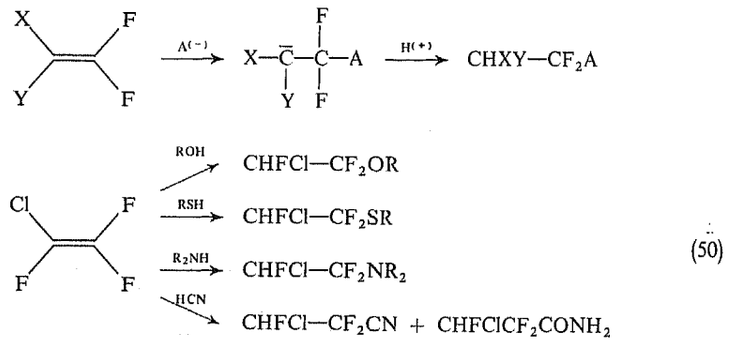
(49)

Z orientace adice a ze skutečnosti, že reakci katalyzují Lewisovy kyseliny, se usuzuje, že olefin je atakován protonovanou molekulou formaldehydu.

7.1.2 Nukleofilní adice na vazbách C=C

Dvojná vazba, která je v konjugaci s karbonylovou skupinou (α,β-nenasycené aldehydy, ketony, kyseliny a jejich deriváty), reaguje snadno s nukleofilními činidly. Reakce tohoto druhu budou probrány u reakcí na karbonylové skupině.

Nukleofilním mechanismem probíhají i některé adice na fluorované olefiny. Nejpomalejším krokem je adice nukleofilní částice, která přistupuje na uhlík s větším počtem atomů fluoru. To souvisí se silnějším záporným indukčním efektem a silnějším kladným mezomerním efektem fluoru oproti chloru. Jako příklady lze uvést adici alkoholů, merkaptanů, sekundárních aminů a kyanidů na trifluorchlorethylen (50):



(50)

7.1.3 Adiční reakce na vazbách C≡C

Trojná vazba v acetylenech se liší od olefinické dvojné vazby hlavně tím, že elektrony π v acetylenech jsou k uhlíkovým atomům pevněji vázány. Vazebná energie elektronů π u trojné vazby je v důsledku zkrácení vazeb a většího překrývání orbitalů π asi

o 15 % větší než u dvojné vazby. Proto jsou elektrony π acetylenu obtížněji delokalizovatelné a lze tedy očekávat i menší ochotu acetylenických sloučenin k elektrofilním adicím. Vskutku také probíhají reakce acetylenů s elektrofilními činidly pomaleji. Na druhé straně jsou acetyleny reaktivnější k nukleofilním činidlům než olefiny. Zdá se, že jedině protony reagují s acetyleny elektrofilně, pokud jde o adici objemnějších atomů (např. u bromu), není dosud zcela jasno, zda se nejprve neaduje nukleofilní částice.

7.1.3.1 Adice vody

Hydratace acetylenů rozpouštěním acetylenu v kyselině sírové probíhá analogicky jako hydratace olefinů přes karbokation (51):

$$R{-}C{\equiv}C{-}R' + H_2SO_4 \rightarrow R{-}CH{=}\overset{\oplus}{C}{-}R' \rightarrow RCH{=}\underset{\underset{O-H}{|}}{C}{-}R' \rightarrow RCH_2{-}COR' \qquad (51)$$

Studium kinetiky hydratace acetylenických etherů, probíhající podle schématu (52)

$$CH{\equiv}COR \xrightarrow{H_2O} CH_2{=}C\begin{matrix}OH\\OR\end{matrix} \longrightarrow CH_3COOR\,, \qquad (52)$$

ukázalo, že stupněm určujícím rychlost reakce je pomalá protonace, po níž následuje rychlá reakce s vodou anebo s jiným nukleofilním činidlem (53):

$$CH{\equiv}CSC_2H_5 \xrightarrow[\text{pomalu}]{H^{(+)}} CH_2{=}\overset{\oplus}{C}SC_2H_5 \xrightarrow[\text{rychle}]{H_2O,\ C_2H_5OH}$$

$$\longrightarrow \left[CH_2{=}C\begin{matrix}SC_2H_5\\OH\end{matrix}\right] \rightarrow CH_3{-}C\begin{matrix}SC_2H_5\\{=}O\end{matrix} \qquad (53)$$

7.1.3.2 Adice alkoholů a kyselin

Kysele katalyzované adice alkoholů a kyselin představují důležitý technologický proces vinylace (54):

$$CH{\equiv}CH + ROH \rightarrow ROCH{=}CH_2$$
$$CH{\equiv}CH + RCOOH \rightarrow RCOOCH{=}CH_2 \qquad (54)$$

Řada adičních reakcí je katalyzována ionty kovů. Nejznámější z nich je hydratace acetylenů podle Kučerova, katalyzovaná ionty Hg.

Měřením kinetiky adice methanolu na fenylacetylen v přítomnosti methylátu sodného se zjistilo, že stupněm určujícím rychlost celého procesu je adice alkoxidového aniontu. V dalším stupni následuje reakce primárně vzniklého karbaniontu s vodíkem z molekuly alkoholu (55):

$$C_6H_5{-}C{\equiv}CH \xrightarrow[\text{pomalu}]{CH_3O^{\ominus}} C_6H_5{-}\overset{\ominus}{C}{=}CH{-}OCH_3$$

$$C_6H_5{-}\overset{\ominus}{C}{=}CH{-}OCH_3 \xrightarrow{CH_3OH} C_6H_5{-}CH{=}CH{-}OCH_3 + CH_3O^{\ominus} \qquad (55)$$

7.1.3.3 Adice halogenovodíků

Při adici halogenovodíků na acetylen a jeho homology bylo zjištěno, že alkylované acetyleny reagují rychleji. Při adici fluorovodíku v kapalné fázi pod tlakem byla z acetylenu získána směs vinylfluoridu a 1,1-difluorethanu, z homologů vznikl jen nasycený produkt. Je pravděpodobné, že v takových případech je stupněm určujícím rychlost reakce atak elektrofilního protonu (56):

$$R{-}C{\equiv}CH \xrightarrow{H^{\oplus}} R{-}\overset{\oplus}{C}{=}CH_2 \xrightarrow{X^{\ominus}} R{-}\underset{\underset{X}{|}}{C}{=}CH_2 \xrightarrow{HX} R{-}CX_2CH_3 \qquad (56)$$

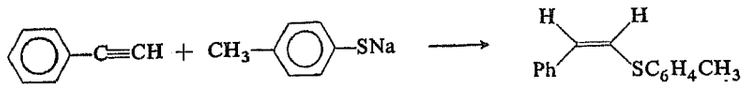
U α,β-acetylenických kyselin a esterů je situace obdobná jako u odpovídajících olefinických sloučenin. Rychlost reakce je určována atakem nukleofilní částice, ale reakci často katalyzují kyseliny, což znamená, že adice je usnadněna předcházející rychlou protonací karbonylového kyslíku. S tímto mechanismem je ve shodě porovnávání reaktivity fenylacetylenu, esteru propiolové kyseliny a acetylendikarboxylové kyseliny k chlorovodíku v methanolu, která stoupá od prakticky inertního fenylacetylenu směrem k velmi rychle reagujícímu acetylendikarboxylanu.

7.1.3.4 Adice halogenů

Adice halogenů na trojnou vazbu je řízena stejnými kinetickými faktory jako adice na olefiny. Srovnáváním bromace $CH{\equiv}C(CH_2)_8COOH$ a $C_2H_5C{\equiv}C{-}COOH$ bylo zjištěno, že prvá kyselina reaguje mnohem rychleji, což je ve shodě s elektrofilním mechanismem (negativní karboxylová skupina snižuje reaktivitu k elektrofilnímu bromoniovému činidlu). V rozporu s navrženým elektrofilním mechanismem u adice halogenů je zajímavá studie zabývající se reaktivitou konjugovaných polyinů s různými činidly. Při těchto adicích se ukázalo, že rychlost reakce nukleofilních činidel stoupá s rostoucím počtem konjugovaných trojných vazeb, kdežto rychlost adice elektrofilních činidel s rostoucím počtem trojných vazeb klesá. Adice bromu na samotný acetylen probíhá velmi pomalu a silně stoupá s rostoucím počtem konjugovaných trojných vazeb, tj. způsobem typickým pro nukleofilní činidla. V souladu s navrženým nukleofilním mechanismem je reakce urychlována skupinami odčerpávajícími elektrony a zvýšenou nukleofilitou atakující částice.

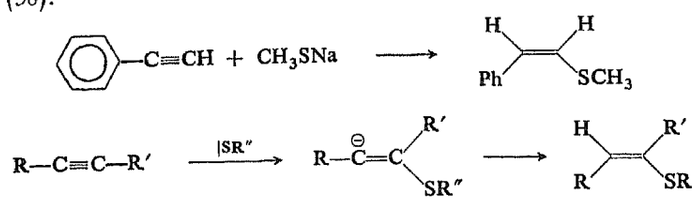
7.1.3.5 Sterický průběh adičních reakcí na trojnou vazbu

Stereochemie typických nukleofilních adicí byla studována na reakci thiokresolátového aniontu s různými acetylenickými sloučeninami. Ve všech případech byly získány produkty *trans*-adice (57):



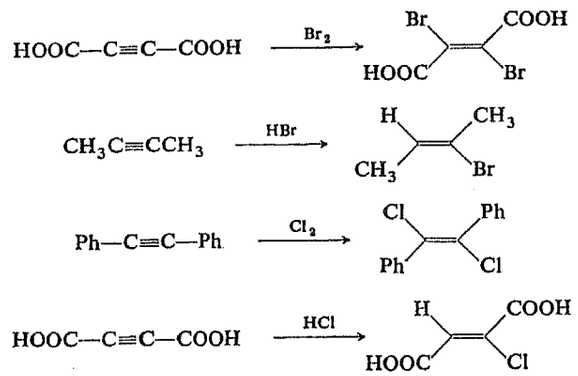
(57)

Při adici na fenylacetylen se orientace řídí fenylovou skupinou, která zde vystupuje jako negativní substituent. Za předpokladu dvoustupňového procesu může být meziproduktem konfiguračně stálý karbanion. V tranzitním stavu se uplatňuje odpudivost volného elektronového páru karbaniontu se záporně nabitým sulfidovým aniontem (58):



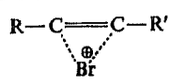
(58)

V literatuře je popsána řada dalších příkladů *trans*-adice na acetylenické systémy, např. (59):



(59)

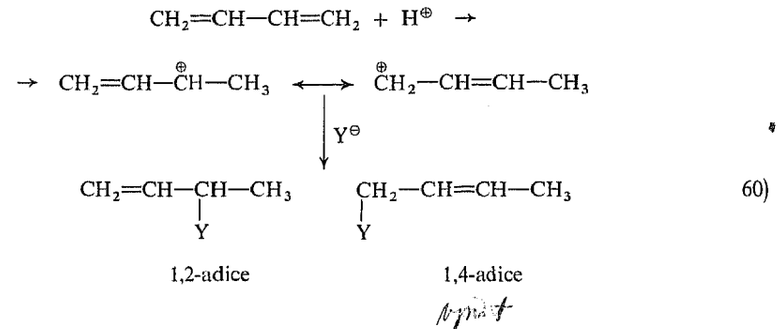
Ty z nich, které reagují nukleofilním mechanismem, probíhají zřejmě přes konfiguračně stabilní karbanionty. U elektrofilních adicí je možno předpokládat analogický průběh jako u stereospecifických *trans*-adicí na olefiny s tou výhradou, že zde je existence halogeniového iontu (VI) méně pravděpodobná.



(VI)

7.1.4 Adiční reakce na konjugovaném systému dvojných vazeb

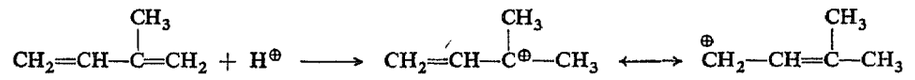
Iontové elektrofilní adiční reakce na dvojné vazbě si zachovávají svůj charakter i při adicích na konjugovaný systém dvojných vazeb mezi atomy uhlíku. U konjugovaného systému dvojných vazeb atakuje elektrofilní částice zpravidla koncový uhlík. Vzniklý mezomerní karbokation může poskytnout produkt 1,2-adice nebo 1,4-adice (60):



(60)

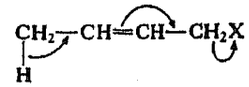
1,2-adice 1,4-adice

Elektrony odpuzující substituenty jak na $C_{(1)}$, tak i na $C_{(2)}$ podporují adici elektrofilní částice (61):



(61)

O tom, bude-li konečným produktem produkt 1,2-adice nebo 1,4-adice, rozhoduje do značné míry vratnost druhého reakčního stupně. Je-li tento stupeň prakticky nevratný, převládne v reakční směsi ten izomer, který vzniká rychleji, tj. produkt 1,2-adice. Reakce je v tomto případě řízena kineticky. Je-li druhý stupeň vratný, převládne v reakční směsi izomer termodynamicky stálejší. Bývá to obvykle produkt 1,4-adice, neboť jeho dvojná vazba je stabilizována hyperkonjugací (62):



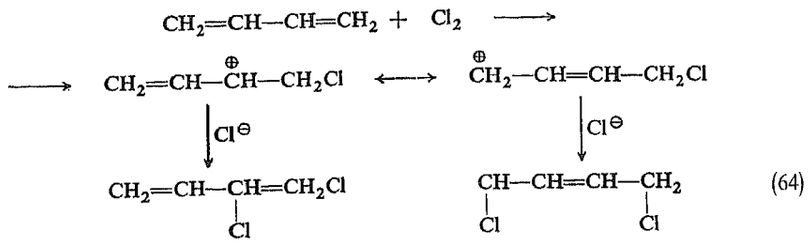
(62)

Adicí chlorovodíku na butadien vzniká při obyčejné teplotě směs termodynamicky méně stálého aduktu 1,2 a produktu 1,4-adice v poměru 8 : 2 (63):



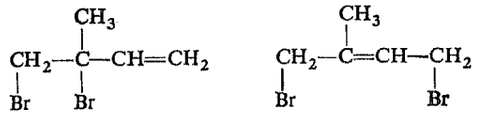
(63)

Při adici chloru na 1,3-butadien vzniká při obyčejné teplotě jako hlavní produkt 1,2-dichlorderivát, za zvýšené teploty převážně 1,4-dichlorderivát. Zahříváme-li směs získanou za obyčejné teploty, vzroste značně podíl 1,4-izomeru (64):



(64)

Při adici bromu na isopren získáme směs 3,4-dibrom-3-methyl-1-butenu a 1,4-dibrom-2-methyl-2-butenu, v níž druhý izomer převládá (65):



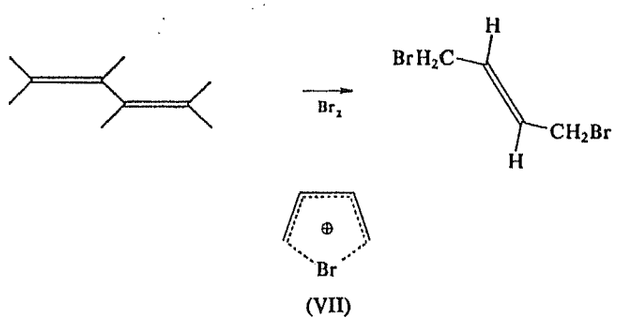
(65)

Produkt 1,4-adice převládá při adici bromu na 1,4-difenyl-1,3-butadien. Adicí bromu na 1-fenyl-1,3-butadien vzniká však přednostně 1-fenyl-3,4-dibrom-1-buten. V reakční směsi převládne sloučenina, která má dvojnou vazbu v konjugaci s aromatickým jádrem (66):



(66)

Po sterické stránce je produktem 1,4-adice halogenu na 1,3-butadien výlučně *trans*-1,4-dibrom-2-buten (67). Z toho lze usuzovat, že se při adici neuplatňuje cyklický chloroniový nebo bromoniový ion s pětičlenným kruhem (VII).



(67)

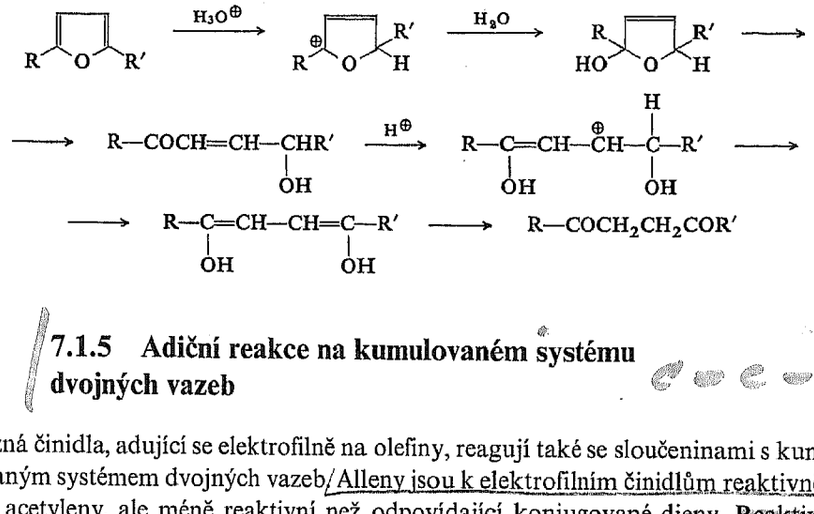
(VII)

Je-li dien součástí kruhu, která má fixovanou opačnou konformaci, izolujeme často jako produkt adice 1,4-disubstituovaný *cis*-derivát (68):



(68)

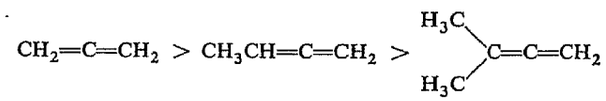
Adice vody a slabých kyselin je jako u jednoduchých olefinů iniciována elektrofilním protonem a vede převážně k produktům 1,4-adice. Podle novějších poznatků je hydrolytické otvírání pětičlenných heterocyklů také kysele katalyzovanou hydratací konjugovaného dienu (69). Prvním stupněm je přenos protonu na uhlík $C_{(2)}$:



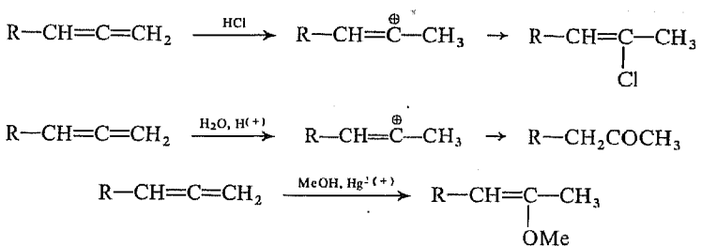
(69)

7.1.5 Adiční reakce na kumulovaném systému dvojných vazeb

Různá činidla, adující se elektrofilně na olefiny, reagují také se sloučeninami s kumulovaným systémem dvojných vazeb. Alleny jsou k elektrofilním činidlům reaktivnější než acetyleny, ale méně reaktivní než odpovídající konjugované dieny. Reaktivita allenů stoupá v řadě

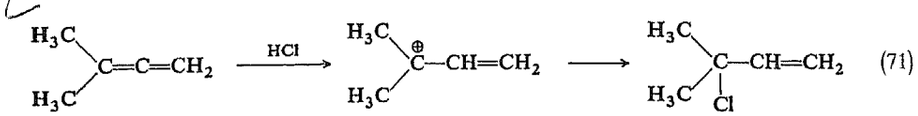


Všimněme si orientačních efektů při těchto adicích: adice chlorovodíku a vody na nesubstituovaný anebo monoalkylovaný allen vede k produktu, kde elektrofilní částice, proton, je připojena ke koncovému atomu uhlíku (70):



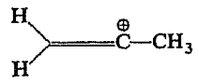
(70)

Zavedením dvou methylových skupin se orientace při adici obrátí (71):

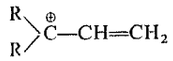


(71)

Tato pozorování lze vysvětlit porovnáváním stability obou karbokationtů. U nesubstituovaných a monosubstituovaných allenů, kde proton atakuje koncový uhlík, musí reakce probíhat přes karbokation vinylového typu (VIII), kdežto u dialkylovaných allenů je třeba uvažovat allyliový kation (IX). Ačkoliv by se dalo čekat, že allylová struktura kationtu bude stabilnější než vinylová, ukazuje se, že to platí jen pro dvakrát alkylované alleny, kde dva alkyly podstatně zvyšují hustotu elektronů na středním uhlíku. U méně substituovaných allenů naproti tomu dominuje kation vinylového typu, patrně proto, že se geometrií více podobá výchozímu uhlovodíku.

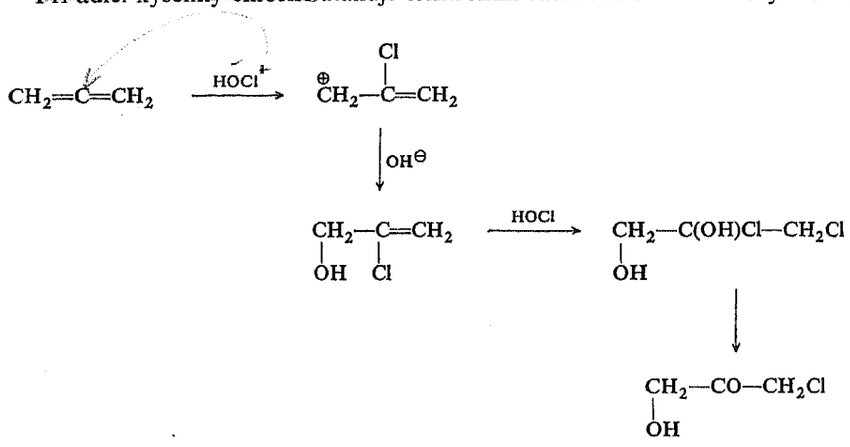


(VIII)



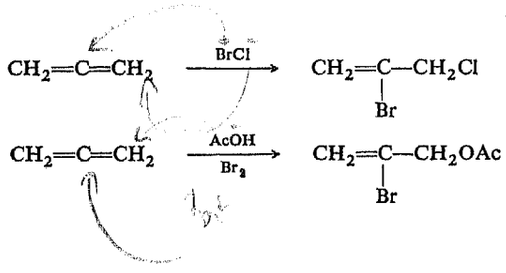
(IX)

Při adici kyseliny chlorné atakuje elektrofilní částice střední uhlíkový atom (72):



(72)

Adice bromchloru anebo halogenu v octové kyselině do prvního stupně je orientována stejně (73):



(73)

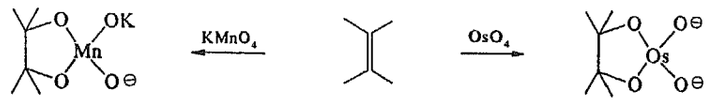
7.1.6 *cis*-Adice na olefiny

Vedle probraných příkladů *trans*-adicí je ještě řada adičních reakcí probíhajících *cis*-mechanismem.

7.1.6.1 Hydroxylace dvojné vazby

Jednou z preparativně důležitých reakcí je 1,2-adice dvou hydroxylových skupin na dvojnou vazbu, obvykle označovaná jako hydroxylace dvojné vazby.

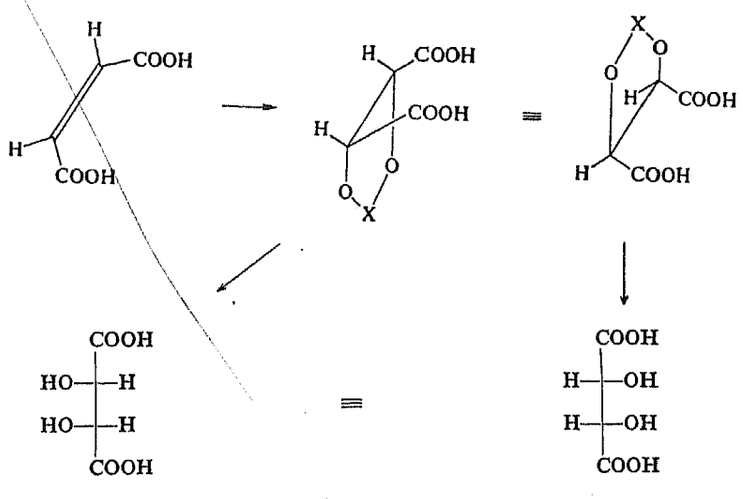
K nejdéle známým adičním reakcím, probíhajícím *cis*-mechanismem, patří hydroxylace olefinů manganistanem draselným nebo osmiumtetroxidem, vedoucí k 1,2-diolům. V případě oxidace kysličníkem osmičelým bylo dokázáno, že primárně vznikají cyklické estery, které jsou potom hydrolyzovány na dioly, a u oxidace manganistanem se předpokládá analogický cyklický meziprodukt (74):

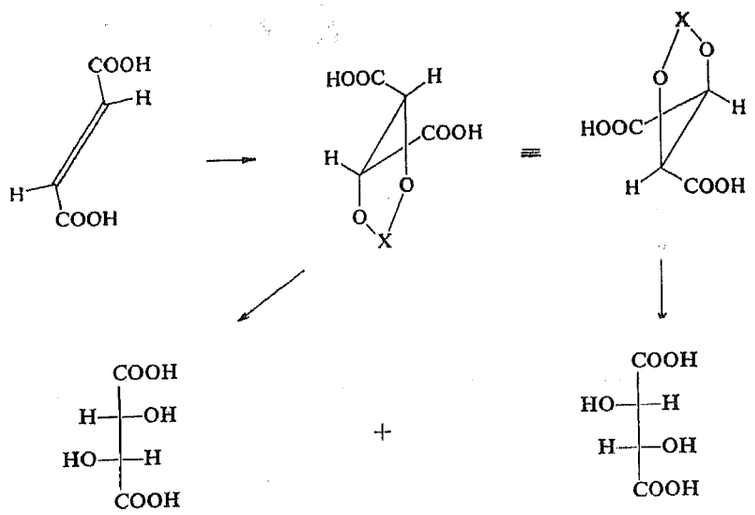


(74)

Z *cis*-olefinů získáme těmito pochody 1,2-glykoly konfigurace *erythro*, z *trans*-olefinů vznikají naopak glykoly konfigurace *threo*.

Hydroxylací kyseliny maleinové oběma činidly vzniká mesovinná kyselina, kdežto z fumarové kyseliny vzniká (±)-vinná kyselina (75). Cyklohexen se oxiduje na *cis*-1,2-cyklohexandiol (76). Podobně vzniká z *cis*-krotonové kyseliny (±)-*erythro*-2,3-dihydroxymáselná kyselina a z *trans*-krotonové kyseliny příslušný *threo*-derivát.





(75)

X = MnO(OK); OsO_2



(76)

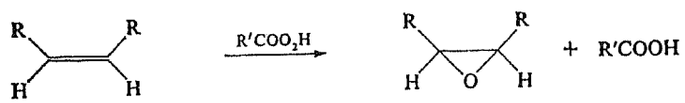
V případech, kdy přístup ke dvojné vazbě není z obou stran stejně snadný, dochází k hydroxylaci z méně bráněné strany, jak ukazuje tento příklad (77):



(77)

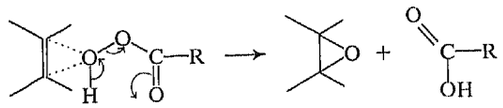
7.1.6.2 Epoxidace dvojné vazby

Působením peroxykyselin na olefiny vznikají epoxidy. Je to další případ *cis*-adice. Získané epoxidy jsou konfiguračně identické s produkty *trans*-adice kyseliny chlorné na olefiny a následující dehydrohalogenace (*trans*-eliminace). Z *cis*-olefinů vznikají *cis*-disubstituované oxirany, z *trans*-olefinů *trans*-deriváty (78).



(78)

Mechanismus epoxidace vystihuje toto reakční schéma (79):



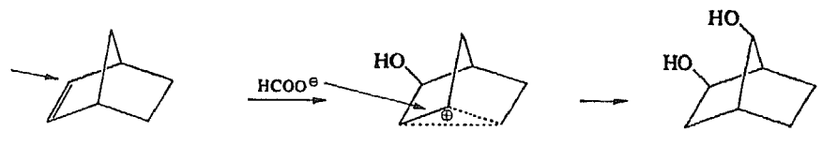
(79)

Adice je usnadněna alkylovými skupinami na dvojné vazbě olefinu, z čehož se usuzuje na elektrofilní atak na dvojné vazbě. Reaktivita používaných peroxykyselin klesá v pořadí

$$CF_3CO_2H > HCO_2H > CH_3CO_2H > PhCO_2H$$

Naproti tomu reagují peroxykyseliny velmi neochotně s α,β-nenasycenými ketony, kyselinami a jejich deriváty. Například 2-methylbuten reaguje s peroctovou kyselinou 7500krát rychleji než skořicová kyselina. Otevření epoxidového kruhu při kyselé anebo alkalické hydrolýze probíhá s inverzí konfigurace na atakovaném uhlíku za vzniku α-glykolů, takže z *cis*-olefinů vznikají *threo*-deriváty a z *trans*-olefinů *erythro*-deriváty. Celkový stereochemický průběh přípravy glykolů otvíráním epoxidů je tedy *trans*-hydroxylace a takto získané α-glykoly jsou konfiguračně opačné než glykoly připravené hydroxylací pomocí $KMnO_4$ nebo OsO_4.

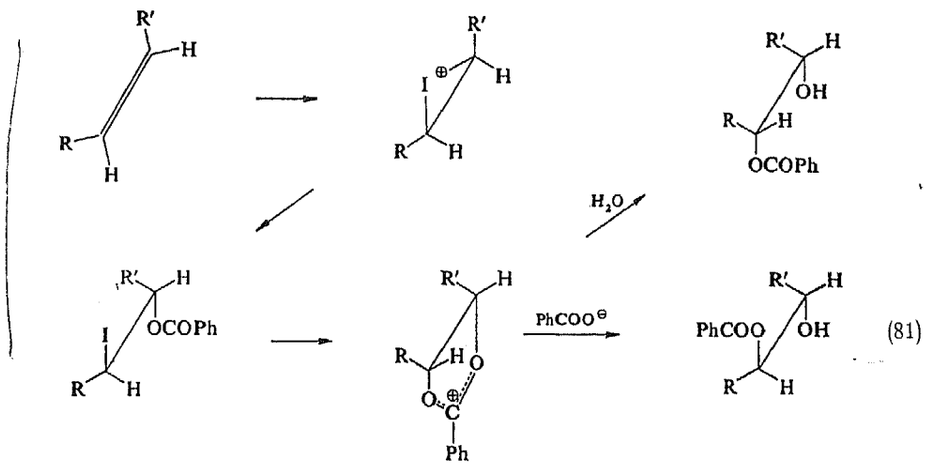
Někdy probíhá otevření epoxidového kruhu anomálně: z norbornylenu (X) vzniká působením permravenčí kyseliny 2,7-glykol reakcí probíhající přes neklasický ion (80):



(X) (80)

Epoxidy cykloalkanů se středními kruhy reagují při kyselé hydrolýze trans-anulárně (viz str. 115).

K hydroxylacím patří také Prévostova reakce, při které se na olefin působí benzoanem (nebo octanem) stříbrným a jodem. Průběh reakce vystihuje toto schéma (81):

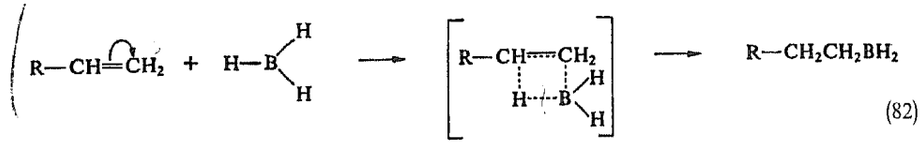


(81)

Účinkem benzoátového aniontu na původně vytvořený jodoniový ion vzniká *trans*-derivát, který přechází v cyklický meziprodukt. Působením vody se hydrolyzuje meziprodukt na *erythro*-diol, kdežto v nepolárním prostředí, např. v benzenu, je cyklický meziprodukt atakován nukleofilním benzoanovým iontem s inverzí konfigurace na atakovaném uhlíku a produktem reakce je *threo*-diol.

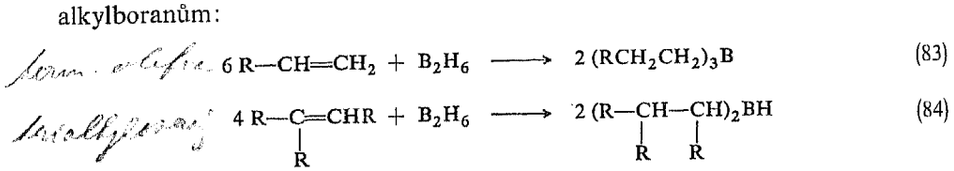
7.1.6.3 Hydroborace olefinů

K *cis*-adicím patří také reakce vazeb C=C s diboranem. Diboran, který se rozkládá na Lewisovu kyselinu BH_3 (boran), se aduje na olefinickou vazbu pravděpodobně čtyřcentrovým mechanismem, přičemž atom boru přistupuje na uhlík s největší hustotou elektronů a vodík přechází na sousední uhlík (82):



(82)

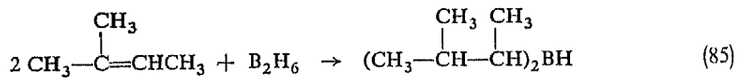
Reakce s terminálními olefiny vede hlavně k trialkylboranům (83), reakce s trisubstituovanými olefiny většinou k dialkyboranům (84) a s některými jen k monoalkylboranům:



(83)

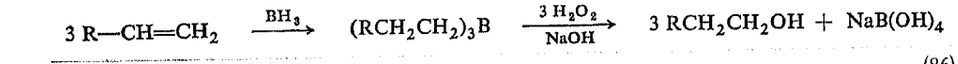
(84)

Dialkylboran získaný hydroborací 2-methyl-2-butenu je vhodným činidlem pro různé selektivní hydroborace (85):



(85)

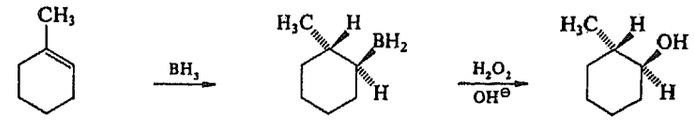
Nejdůležitějším preparativním využitím této reakce je oxidace alkylboranů alkalickým roztokem peroxidu vodíku na příslušné estery kyseliny borité, které se zároveň hydrolyzují na alkoholy (86). Celý sled reakcí tedy představuje hydrataci olefinů „proti Markovnikovovu pravidlu".



(86)

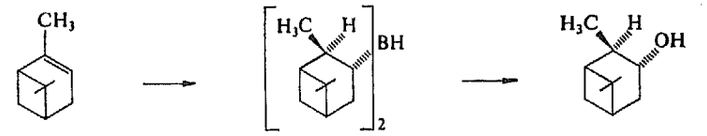
Hydroborace se liší od kysele katalyzované hydratace olefinů nejen orientací adice, ale také sterickým průběhem. Hydroborací 1-methylcyklohexenu vzniká *cis*-adicí

stereospecificky jednotný *trans*-2-methyl-1-cyklohexanol s hydroxylovou skupinou na méně substituovaném uhlíku (87):



(87)

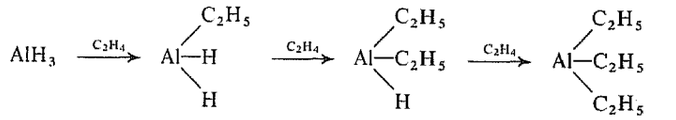
U rigidních terpenoidních a steroidních systémů se aduje atom boru a vodíku z méně bráněné strany molekuly, např. u α-pinenu ze strany odvrácené od geminální dimethylskupiny. Produktem je di-3-pinanylboran, jehož hydrolýzou vzniká *trans*-alkohol (88). Tohoto činidla lze použít k asymetrickým hydroboracím s mimořádně velkou stereospecifitou. Jeho adice na *cis*-2-buten vede k (−)-2-butanolu o optické čistotě 87 %.



(88)

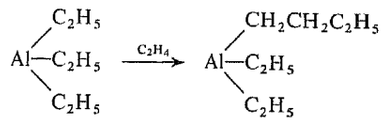
(X)

Analogií hydroborace je adice aluminiumhydridu, který se na rozdíl od diboranu aduje jen na terminální olefiny, a to za zvýšených teplot. Značný význam má jeho reakce s ethylenem, při které postupně vzniká až triethylaluminium (89):



(89)

Vedle této adice může dojít za použití vhodných katalyzátorů k narůstání řetězce, např. (90):



(90)

Tato reakce je principem výroby polyolefinů.

7.1.7 Cykloadiční reakce

Nenasycené sloučeniny obsahující jednu nebo více násobných vazeb podléhají řadě různých cyklizačních reakcí, při nichž vzniká kruh buď z téže molekuly, nebo ze dvou nebo více molekul, obvykle cyklickým mechanismem. Cykloadiční reakce můžeme

klasifikovat podle počtu nově vznikajících vazeb σ nebo podle velikosti vznikajícího kruhu. V následující kapitole se pokusíme vybrat alespoň nejdůležitější reakce tohoto typu.

7.1.7.1 Adice karbenů

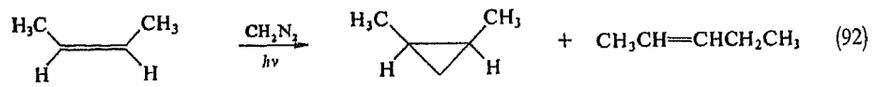
Zvláštním případem cykloadičních reakcí jsou reakce, při nichž vzniká vazba mezi uhlíky spojenými násobnou vazbou a týmž atomem. Produktem reakce jsou sloučeniny s trojčlenným kruhem. V posledních letech se věnuje značná pozornost reakcím probíhajícím přes meziprodukty s dvojvazným uhlíkem. Tyto species, označované v literatuře jako „karbeny" nebo „methyleny", mají na dvojvazném uhlíkovém atomu dva volné elektrony. Samotný karben vzniká fotolytickým nebo termickým rozkladem diazomethanu anebo fotolýzou ketenu, kdežto dihalogenkarbeny jsou obyčejně generovány α-eliminací HCl z haloformů účinkem silných bází (91):

$$\begin{aligned} CH_2{=}C{=}O &\rightarrow :CH_2 + CO \\ CH_2N_2 &\rightarrow :CH_2 + N_2 \\ CHCl_3 + OH^{\ominus} &\rightarrow {}^{\ominus}CCl_3 + H_2O \\ {}^{\ominus}CCl_3 &\rightarrow :CCl_2 + Cl^{\ominus} \end{aligned} \qquad (91)$$

Existenci dvou volných elektronů si můžeme představit dvojím způsobem. Mohou být spárovány [s antiparalelním spinem (XII)], přičemž jde o uspořádání odpovídající hybridizaci sp^2. Při adici takového systému na olefiny lze očekávat podobné vztahy mezi strukturou a reaktivitou jako např. u iontové adice bromu; takový karben by měl elektrofilní vlastnosti. Při alternativním uspořádání by oba elektrony měly paralelní spin; částice má dva nepárové elektrony a existuje jako biradikál (XI), který by při adicích vykazoval reaktivitu typickou pro radikálové reakce. Atom uhlíku je sp-hybridizován. Struktura (XII) odpovídá singletovému stavu, struktura (XI) tripletu. Pokusy, ve kterých byl diazomethan podroben fotolýze a měřila se ultrafialová spektra rozkladných produktů, lze interpretovat tak, že karben bezprostředně po svém vzniku je v singletovém stavu a přechází potom velmi rychle v biradikál. Skutečnost, že velmi mnoho adičních reakcí karbenů probíhá stereospecificky, podporuje představu o adici karbenu v singletovém stavu:

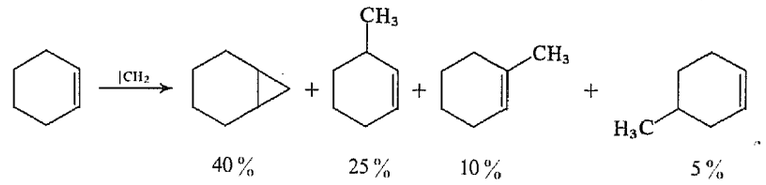
$\cdot\ddot{C}H_2$ (XI) $\qquad$ $|CH_2$ (XII)

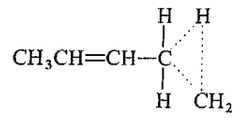
Nejjednodušší karben, $|CH_2$, se aduje na olefiny stereospecificky za tvorby cyklopropanových derivátů (92). Tyto produkty jsou při všech reakcích provázeny homologickými olefiny, vzniklými vsunutím skupiny $-CH_2-$ mezi uhlík a vodík.



(92)

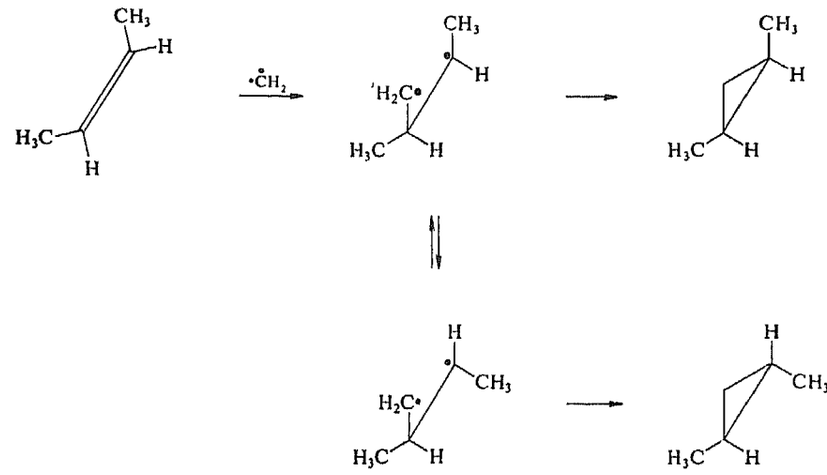
Při adici karbenu na cyklohexen byly izolovány produkty vsunutí methylenové skupiny do všech poloh. Tranzitním stavem při vzniku *cis*-2-pentenu je pravděpodobně útvar (XIIa).





(XIIa)

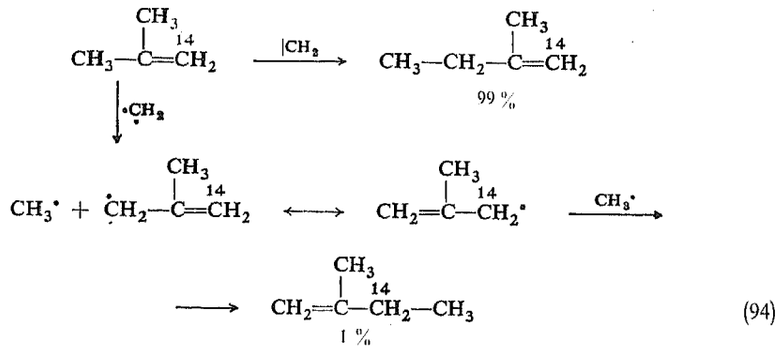
Ze stereospecifického průběhu adice karbenu usuzujeme, že se částice $|CH_2$ aduje jako částice mající jak sextet, tak i volný elektronový pár. Bylo však zjištěno, že za přítomnosti velkého přebytku inertního plynu stereospecifita reakce klesá, což se vysvětluje tím, že částice se za těch okolností mění v biradikál. Při jeho adici vzniká primárně radikál, ve kterém před uzavřením tříčlenného kruhu může dojít k rotaci kolem vazby C—C (93):



(93)

Přesvědčivým důkazem toho, že vsunutí karbenu mezi uhlík a vodík probíhá přímo, bez tvorby radikálu, je průběh adice methylenu na 2-methylpropen(1-^{14}C). Produktem reakce je 2-methyl-1-buten, značený prakticky výlučně na koncové methylenové

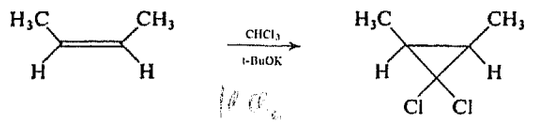
skupině. Kdyby adice probíhala přes volné radikály, poskytl by mezomerní 2-methylallylový radikál částečně produkt allylového přesmyku (94):



(94)

7.1.7.2 Adice dihalogenkarbenů

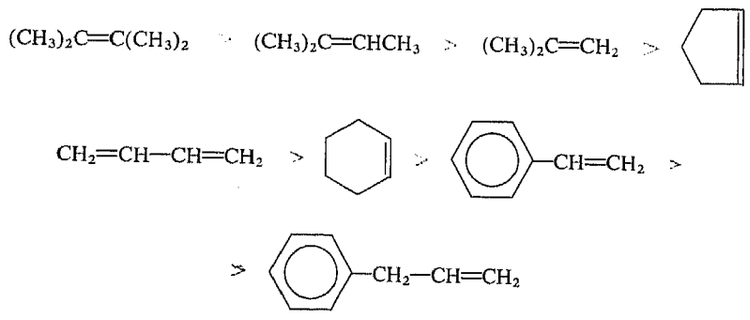
Působíme-li na haloformy silnými bázemi v prostředí olefinů, vznikají substituované dihalogencyklopropany, a to stereospecificky z *cis*-olefinů *cis*-substituované deriváty cyklopropanu (95) a z *trans*-olefinů *trans*-substituované deriváty.



(95)

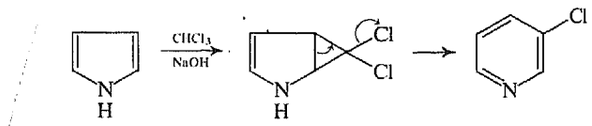
I zde je nejpravděpodobnější ten mechanismus, že v jednostupňové reakci vznikají obě nové vazby C—C zároveň.

Relativní reaktivita olefinů k dihalogenkarbenům má podobné pořadí jako k elektrofilnímu bromoniovému kationtu anebo k epoxidaci, tj.:

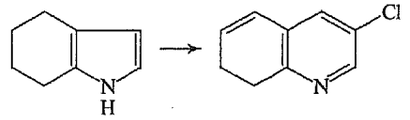


a podstatně se liší od pořadí reaktivity u radikálových adicí. Porovnáváním reaktivity různých dihalokarbenů se zjistilo, že dichlorkarbeny reagují snáze než dibromkarbeny, kdežto pořadí reaktivity k různým olefinům zůstává stejné.

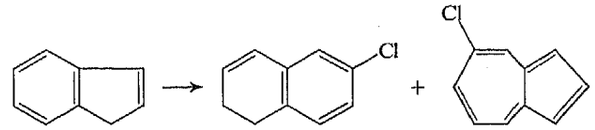
Adukty z cyklických olefinů a dihalogenkarbenů často přesmykují a izolujeme produkty s rozšířeným kruhem. Pyrrol s chloroformem za přítomnosti hydroxidu sodného dává β-chlorpyridin (96), indol β-chlorchinolin (97) a z indenu vzniká za stejných podmínek β-chlornaftalen (98). Při poslední reakci vzniká jako vedlejší produkt azulenový derivát (produkt adice na benzenové jádro), jehož výtěžek je však menší, protože aromatická dvojná vazba je ke karbenům méně reaktivní než vazba olefinická.



(96)

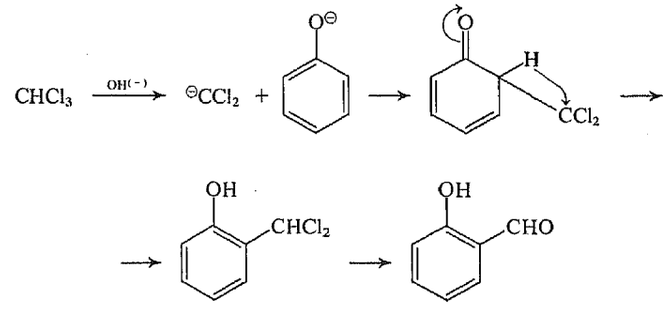


(97)



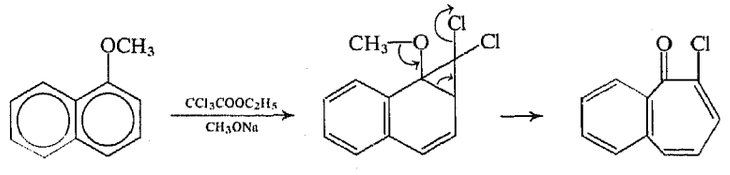
(98)

Karbenovým mechanismem probíhá pravděpodobně i Reimerova–Tiemannova reakce, proto ji sem řadíme (99):



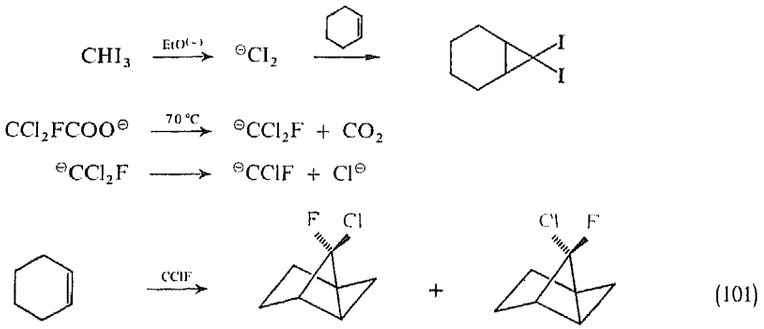
(99)

Dichlorkarben vzniká také dekarboxylací trichloracetátových iontů anebo působením alkoholátu na estery kyseliny trichloroctové. Takto získaný dichlorkarben reaguje jak s olefinickou, tak s aktivovanou aromatickou dvojnou vazbou (100):



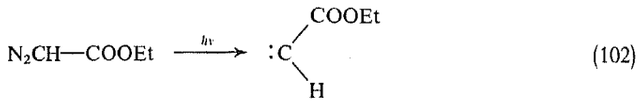
(100)

Reakce dijodkarbenu a smíšeného chlorfluorkarbenu probíhá obdobně (101):

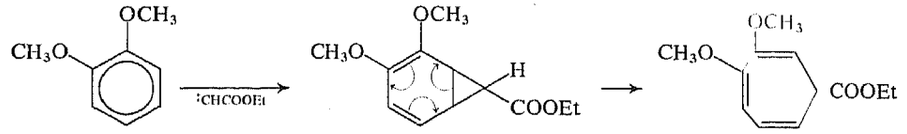


(101)

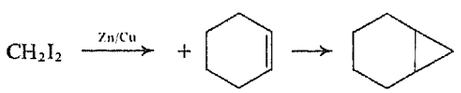
Karbethoxymethylen, získaný fotolyticky z diazooctanu ethylnatého, se aduje stereospecificky na *cis*-2-buten a *trans*-2-buten. Reakce probíhá pomaleji než s halokarbeny. Jeho reakce s aktivovanými aromatickými sloučeninami vede k produktům se sedmičlenným kruhem (102):



(102)

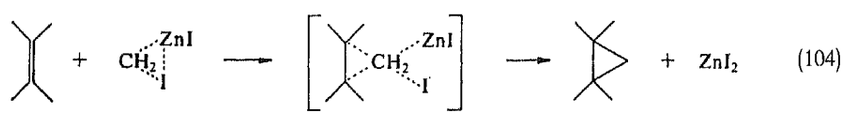


Reakcí methylenjodidu se slitinou mědi a zinku v etheru vzniká roztok, který s cyklohexenem hladce reaguje za tvorby cyklopropanového kruhu (103):



(103)

Ačkoliv tato reakce připomíná adice karbenů, bylo dokázáno, že meziproduktem reakce je jodmethylzinkjodid, protože činidlo se vodou hydrolyzuje na methyljodid. Odlišnému mechanismu nasvědčuje také okolnost, že se při této reakci neobjevují produkty vzniklé vsunutím methylenu mezi uhlík a vodík. Pravděpodobný mechanismus této adice vyjadřuje schéma (104):



(104)

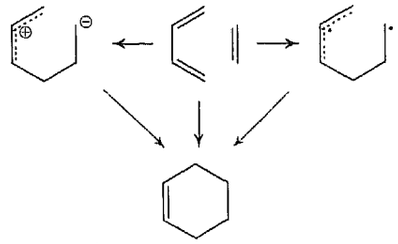
7.1.8 Dielsova–Alderova reakce

Z cykloadičních reakcí je nejdéle známa a preparativně nejvíce využita Dielsova–Alderova či dienová syntéza. Reakce se zúčastní dien a olefinická sloučenina (dienofil) a produktem je sloučenina s šestičlenným kruhem (105):



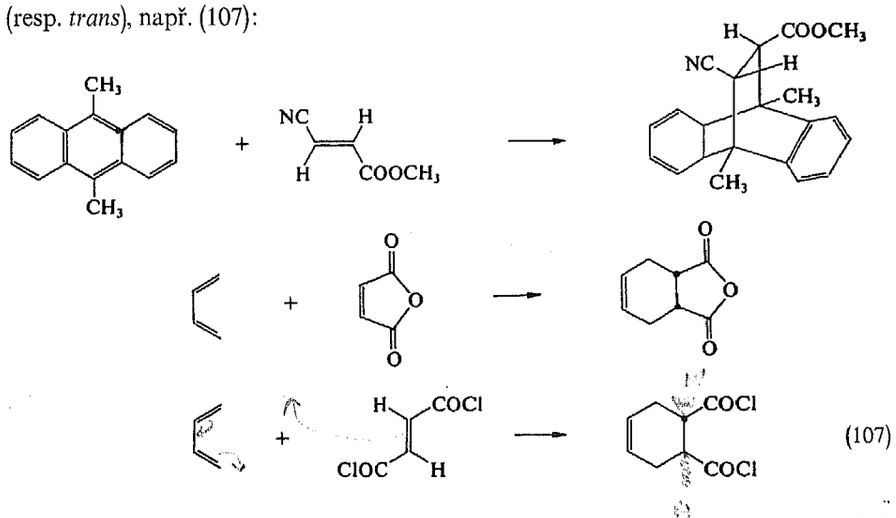
(105)

Během reakce dochází k úplnému přeskupení elektronů. Na úkor dvou vazeb π vznikají dvě nové vazby σ a jedna vazba σ přechází ve vazbu π. Toto přeskupení může probíhat buď synchronně „mechanismem na více centrech", anebo ve dvou stupních. Dvoustupňový mechanismus by zase mohl probíhat buď homolyticky, přičemž by se jako mezistupeň uplatňoval biradikál, tj. elektrony by se posunuly jednotlivě, nebo heterolyticky s obojakým iontem v mezistupni, kdyby se posouvaly elektronové dvojice (106).



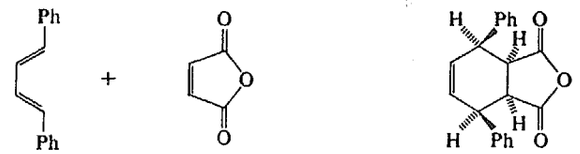
(106)

Dielsova–Alderova reakce je vysoce stereospecifická: probíhá *cis* vzhledem k dienu (vzniká cyklický produkt), i vzhledem k dienofilu, to znamená, že relativní poloha substituentů v dienofilu zůstává ve vzniklém cyklu zachována. Skupiny, které byly v dienofilu v poloze *cis* (resp. *trans*), zůstanou i v produktu ve vzájemné poloze *cis* (resp. *trans*), např. (107):



(107)

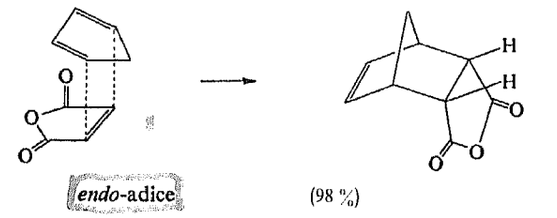
Pravidlo *cis*-adice platí také pro substituenty na dienu: z *trans-trans*-difenyl-1,3-butadienu a maleinanhydridu vzniká kvantitativně adukt s fenylovými skupinami v poloze *cis* (108):



(108)

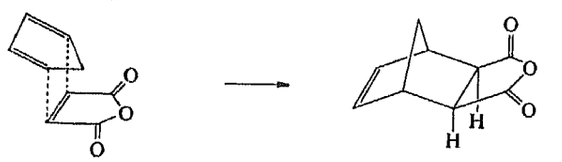
Skutečnost, že pravidlo *cis*-adice platí téměř bez výjimky, podporuje výklad synchronní tvorby kruhu jednostupňovým mechanismem, nevylučuje však zcela dvojstupňový pochod za předpokladu, že druhý stupeň probíhá podstatně rychleji než rotace kolem vazby C=C.

Při adici cyklických dienů na cyklické dienofily je principiálně možný dvojí způsob vzájemné orientace obou složek: dienofil a dien se mohou adovat tak, že v tranzitním stavu dojde k maximálnímu nahromadění dvojných vazeb, a to jednak elektronů π, zúčastněných přímo na reakci, jednak elektronů π na aktivujících substituentech. Tato orientace, která je označována „*endo*", je ve většině reakcí preferována (109), kdežto obrácená orientace, při které vzniká „*exo*"-produkt, je vzácnější, přestože *exo*-sloučenina je termodynamicky stálejší (110):



(109)

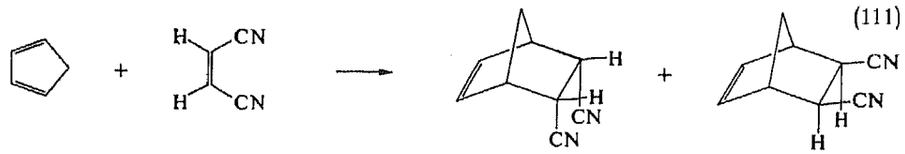
endo-adice (98 %)



(110)

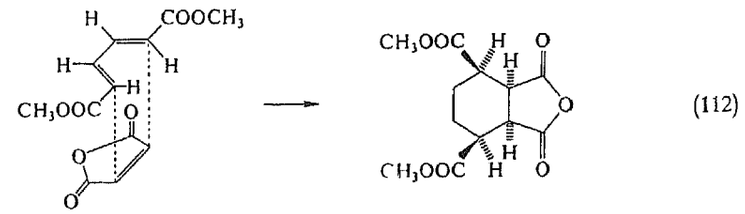
exo-adice (2 %)

Při adici cyklických dienů na *cis*-1,2-disubstituované necyklické olefiny platí pravidlo *endo*-adice jen částečně: při adici cyklopentadienu na dinitril maleinové kyseliny je poměr *exo*-izomer : *endo*-izomer 25 : 75 (111).



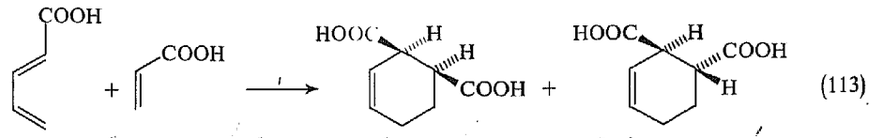
(111)

I při reakci dienů s otevřeným řetězcem s cyklickými dienofily zůstává platnost tohoto pravidla často zachována (112).



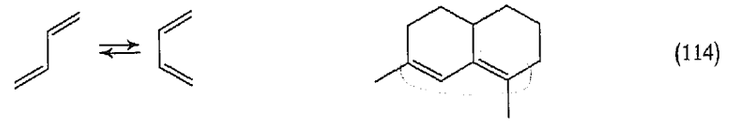
(112)

Při adici monosubstituovaných olefinů na cyklické dieny již pravidlo *endo*-adice neplatí, podíl *endo*-izomeru lze však zvýšit použitím polárnějšího rozpouštědla a přidáním Lewisových kyselin. Dienová adice s oběma komponentami s otevřeným řetězcem vede za nízkých teplot převážně k jednomu izomeru a za vyšších teplot ke směsi dvou izomerů (113):



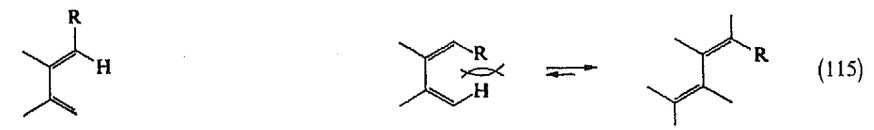
(113)

Snadnost dienové adice je ovlivňována také konformací výchozího dienu. U necyklických dienů existuje konformační rovnováha mezi „*cisoidní*" a „*transoidní*" formou. Protože uzavření šestičlenného kruhu předpokládá cisoidní konformaci, bude adice znemožněna např. tam, kde transoidní konformace je fixována v bicyklickém systému (114):



(114)

Naopak v dienech, kde jsou dvojné vazby součástí téhož kruhu, je fixována cisoidní konformace a adice probíhá snadno. Substituenty na dienu mohou svým sterickým vlivem konformační rovnováhu posunout a ovlivnit tak rychlost dienové adice. Například *cis*-1-substituované butadieny reagují hůře než *trans*-izomery. Čím větší bude substituent, tím více se uplatňuje v reakci nepříznivý transoidní konformer. Interakce mezi substituentem na $C_{(1)}$ a vodíkem na $C_{(4)}$ pravděpodobně vyvolává přechod dienu do transoidní konformace (115):



(115)

trans-1-subst. butadien

cis-1-subst.butadien

Rozdíl ve faktoru mezi reaktivitou *cis*-1,3-pentadienu a *trans*-1,3-pentadienu k tetrakyanoethylenu dosahuje hodnoty 10^5. *cis*-1-terc.Butylbutadien vůbec nereaguje. Objemné substituenty na $C_{(2)}$ naopak usnadňují adici, protože jejich vlivem je konformační rovnováha posouvána směrem k cisoidnímu uspořádání (116):



(116)

Podle stejných úvah je pro 2,3-disubstituované dieny s objemnými skupinami příznivější transoidní uspořádání. 2,3-Dimethylbutadien-1,3 reaguje ještě hladce, ale 2,3-dichlorbutadien a 2,3-di-terc.butylbutadien již vůbec nereagují (117):



(117)

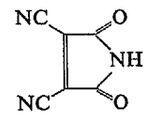
Na základě obsáhlého experimentálního materiálu vyslovil Alder pravidlo, podle něhož zvětšují rychlost Dielsovy–Alderovy reakce elektrony dodávající substituenty

Kinetika reakce různých dienofilních komponent s cyklopentadienem a 9,10-dimethylanthracenem v dioxanu při 20 °C *Tabulka 48*

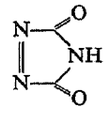
Dienofilní komponenta	Dien	
	cyklopentadien $k_2 . 10^{-5}$ ($l\ mol^{-1}\ s^{-1}$)	9,10-dimethylanthracen $k_2 . 10^{-6}$ ($l\ mol^{-1}\ s^{-1}$)
tetrakyanoethylen	$43 . 10^6$	$13 . 10^9$
trikyanoethylen	$48 . 10^4$	$59 . 10^5$
1,1-dikyanoethylen	45 500	127 000
trans-1,2-dikyanoethylen	91	139
cis-1,2-dikyanoethylen	81	131
akrylonitril	1,04	0,89
dimethylester kyseliny fumarové [a])	74	2 150
dimethylester kyseliny acetylendikarboxylové [a])	31	1 400
methylakrylát [a])	–	718
methylpropiolát [a])	–	113
nitril kyseliny methakrylové [a])	–	203
nitril kyseliny akrylové	–	1 450
nitril kyseliny *trans*-krotonové [a])	–	11

[a]) při 130 °C.

na dienu [např. skupiny $-N(CH_3)_3$, $-OCH_3$, $-CH_3$] a elektrony přitahující skupiny v dienofilu (např. skupiny $-CN$, $-COOCH_3$, $-CHO$, $-NO_2$). Tabulka 48 uvádí kvantitativní údaje pro srovnání reaktivity různě substituovaných dienofilů k cyklopentadienu a 9,10-dimethylanthracenu, kde toto pravidlo bezvýhradně platí. Dienofily s dvojnou vazbou jsou reaktivnější než dienofily s trojnou vazbou a *trans*-olefiny reagují snáze než *cis*-izomery. Z tabulky lze také vyčíst velmi vysokou dienofilní aktivitu tetrakyanoethylenu. Zvláště velkou reaktivitu vnáší do dienofilu cyklická struktura: dikyanomaleinimid (XIII) je reaktivnější než tetrakyanoethylen. Dosud nejúčinnějším popsaným dienofilem je cyklická azosloučenina (XIV).



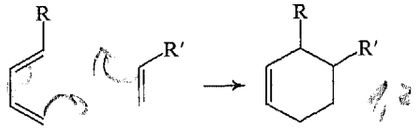
(XIII)



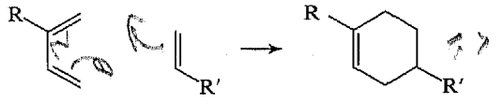
(XIV)

Uvedené příklady zahrnují systémy, ve kterých reagují dieny bohaté na elektrony s dienofily se sníženou hustotou elektronů. Je však popsána řada případů, kdy Alderovo pravidlo neplatí. Například dieny jako *o*-chinon, tetrafenylcyklopentadienon, hexachlorcyklopentadien aj. reagují snáze s dienofily bohatými na elektrony. Alderovo pravidlo lze tedy obrátit v tom smyslu, že dieny chudé na elektrony přednostně reagují s dienofily na elektrony bohatými. Pro tyto reakce byl navržen název „Dielsova–Alderova reakce s inverzním nárokem na elektrony".

Při reakci nesymetricky substituovaných dienů s nesymetricky substituovanými dienofily lze pozorovat určitou pravidelnost v orientaci, která dosud není teoreticky zdůvodněna. Například adicí *trans*-1-substituovaných dienů na monosubstituovaný olefin vzniká přednostně 1,2-disubstituovaný derivát cyklohexanu, kdežto 1,3-derivát se získává jen v malém množství, bez zřetele na povahu substituentu (118). U 2-substituovaných butadienu zase převládá 1,4-derivát nad 1,3-derivátem (119). Ani zde se neuplatňuje elektronová povaha připojených skupin.



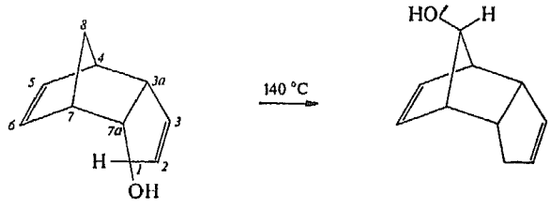
(118)



(119)

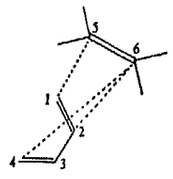
Všechny uvedené experimentální výsledky lze nejlépe vysvětlit „mechanismem na více centrech", při kterém vznikají obě nové vazby σ mezi dienem a dienofilem současně. S tímto předpokladem souhlasí nejen stereospecifický průběh reakce, ale také nezávislost vzájemné orientace komponent na elektronové povaze připojených

substituentů, která svědčí proti meziproduktu s povahou obojakého iontu, nevylučuje však mezistupeň s biradikálovou povahou. Proti biradikálovému mechanismu však mluví jiné závažné argumenty, hlavně okolnost, že u fotoindukovaných dienových syntéz vznikají jiné produkty. Substituenty na dienu a na dienofilu sice ovlivňují reakční rychlost, jejich vliv je však příliš malý pro polární tranzitní stav určující rychlost reakce. K stejnému závěru vede i pozorování, že reakční rychlost je velmi málo ovlivněna polaritou rozpouštědla a že reakce v plynné fázi probíhají srovnatelnou rychlostí. Podle toho je tranzitní stav jen o málo polárnější než výchozí komponenty. Pro takový mechanismus mluví též silně negativní hodnoty aktivační entropie, které byly nalezeny skoro u všech studovaných systémů a jsou pro vícecentrové reakce typické. V novější době byl popsán zajímavý, stereospecificky probíhající přesmyk dicyklopentadienového derivátu podle schématu (120)



(120)

Přesmyk je vykládán pomocí mezistupně, ve kterém je rozštěpena jen vazba 3a—4 a vytváří se nová vazba 2—6. Na základě tohoto zjištění se i u vlastní dienové adice předpokládá analogický mezistupeň, ve kterém se vytvoří jen jedna vazba mezi dienem a dienofilem. Reakce by probíhala ve dvou stupních: dien a dienofil jsou před reakcí uspořádány ve dvou paralelních rovinách. Ve stupni určujícím rychlost celého procesu se vytváří jedna vazba mezi $C_{(1)}$ a $C_{(5)}$, přičemž přitažlivé síly druhého řádu mezi uhlíky $C_{(2)}$, $C_{(4)}$ a $C_{(6)}$ zabraňují rotaci mezi novou vazbou C—C a zajišťují stereospecifičnost reakce (XV). To lze také chápat jen jako tvorbu komplexu mezi reakčními partnery, která předchází přeskupení vazeb. Vytvoření druhé vazby by potom nastalo velmi snadno, takže z energetického hlediska by šlo o jednostupňový proces a diagram volné energie by vykazoval jen jedno maximum, patřící k aktivovanému komplexu prvního mezistupně.



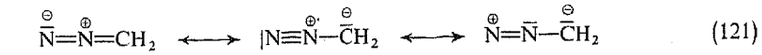
(XV)

Zajímavý je aktivující vliv Lewisových kyselin na Dielsovu–Alderovu reakci (BF_3, $SnCl_4$, $AlCl_3$). Katalytický účinek těchto látek se vysvětluje tvorbou komplexu s polárními aktivujícími skupinami v dienofilu.

7.1.9 1,3-Dipolární adice

Mezi reakce příbuzné s Dielsovou–Alderovou reakcí patří 1,3-dipolární adice, při nichž vzniká pětičlenný kruh. Při této reakci se aduje sloučenina s 1,3-dipolární strukturou $^{\delta+}a{=}b{-}c^{\delta-}$ (atom a má elektronový sextet a formální kladný náboj, atom c má volný elektronový pár) na nenasycenou sloučeninu d=e, která je označována jako dipolarofilní (121a). 1,3-Dipolární struktura je vnitřně stabilizována obvykle tím, že atom b disponuje elektronovou dvojicí, kterou si může atom a zaplnit oktet. Jinak řečeno představuje 1,3-dipolární struktura jednu z mezních struktur izolovatelných sloučenin.

Příkladem takové sloučeniny může být diazomethan (121):

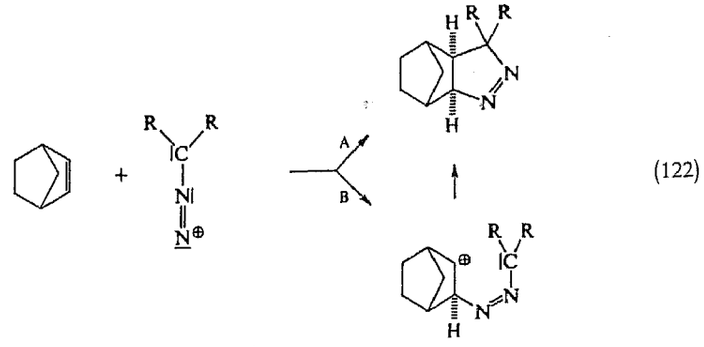


(121)

Při vlastní adici dochází k cyklickému posunu elektronů, jak to vystihuje schéma



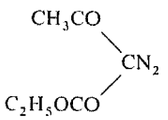
Jako u jiných příbuzných adicí je i zde třeba rozhodnout mezi alternativou synchronního mechanismu na více centrech a dvoustupňovým průběhem, při kterém obě nové vazby σ vznikají postupně, jak to vyjadřuje schéma A a B pro reakci diazoalkanů s bicykloheptenem (122):



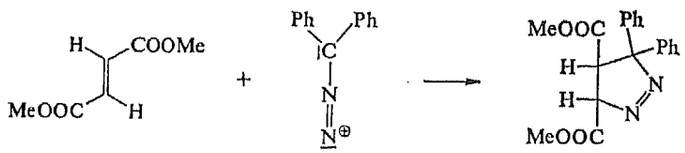
(122)

Porovnání rychlostí adice různých diazosloučenin může sloužit jako jedno z kritérií mechanismu reakce. V případě dvoustupňového mechanismu, kde diazoalkan funguje jako elektrofilní činidlo, by měly substituenty, stabilizující záporný náboj na uhlíku, usnadnit reakci. Například zavedení karbonylových skupin na uhlík by mělo mít vlivem konjugace s volným elektronovým párem příznivý účinek na průběh reakce. Jak ukazuje tab. 49, je skutečnost právě opačná: jedna karbonylová skupina zpomaluje reakci a diazosloučeniny se dvěma karbonyly nereagují vůbec.

Rychlost adice diazoalkanů na bicyklo[2,2,1]hepta-2,5-dien *Tabulka 49*

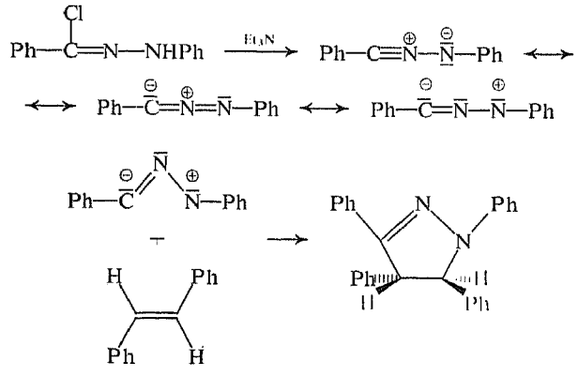
Diazoalkan	Rychlost adice	Diazoalkan	Rychlost adice
CH_2N_2 $(C_6H_5)_2CN_2$ $C_2H_5OCOCHN_2$ $C_6H_5COCHN_2$ p-NO_2—C_6H_4—$COCHN_2$	rychle pomaleji pomalu velmi pomalu		nereaguje

Nalezené hodnoty jsou v souladu s koncepcí synchronního uzavření kruhu, protože pozorovaný pokles reaktivity lze vysvětlit zvýšenou stabilitou základního stavu. Důležitým argumentem pro synchronní proces je malý vliv polarity rozpouštědla na rychlost reakce. Rychlostní konstanta reakce II. řádu pro reakci dimethylfumarátu s difenyldiazomethanem (123), provedenou v benzenu (relativní permitivita $\varepsilon_r = 2{,}2$) je $1{,}44 \cdot 10^{-4}$ l mol^{-1} s^{-1}, v ethylacetátu ($\varepsilon_r = 6{,}0$) $1{,}25 \cdot 10^{-4}$ l mol^{-1} s^{-1} a v dimethylformamidu ($\varepsilon_r = 37{,}6$) $2{,}45 \cdot 10^{-4}$ l mol^{-1} s^{-1}. Rychlostní konstanty nevykazují se stoupající polaritou rozpouštědla prudké stoupání, jak by se mohlo očekávat za předpokladu, že reakce vede přes polární mezistupeň.



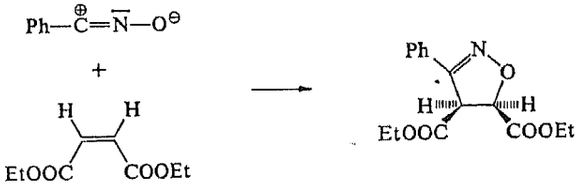
(123)

U všech dosud zkoumaných 1,3-dipolárních adicí byla pozorována stereospecifická *cis*-adice. Například adicí *cis*-stilbenu a *trans*-stilbenu na difenylnitrilimin, generovaný z chloridu benzenfenylhydrazonové kyseliny účinkem triethylaminu, vznikají diastereoizomerní 2-pyrazoliny bez příměsi druhého izomeru (124):



(124)

Adice benzonitriloxidu na estery maleinové kyseliny a fumarové kyseliny vede stereospecificky k diastereoizomerním isoxazolinům (125):



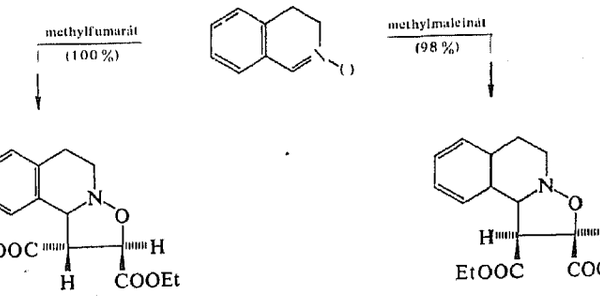
(125)

Dalším příkladem je reakce diazomethanu s esterem dimethylfumarové kyseliny (126):



(126)

Z řady nitronů, 3,4-dihydroisochinolin-N-oxid reaguje s estery fumarové kyseliny a maleinové kyseliny za tvorby diastereoizomerních isoxazolidinů (127):



(127)

I zde však platí, že stereoselektivitu adice není možno považovat za jednoznačný důkaz pro synchronní mechanismus. Stejně jako u dienových adicí by bylo možné, že ve dvoustupňovém procesu dojde rychleji k uzavření kruhu než k rotaci kolem jednoduché vazby.

1,3-Dipolární adiční reakce vykazují silně negativní aktivační entropii. Adiční reakce na více centrech totiž vyžadují přesnou vzájemnou orientaci obou složek v tranzitním stavu. Reakční rychlost je silně ovlivněna sterickým faktory na dipolarofilu, jak ukazuje srovnání relativních rychlostí adice difenyldiazomethanu na estery akrylové, methakrylové a krotonové kyseliny:

CH_2=CH—COOR	CH_2=C(CH$_3$)—COOR	CH_3CH=CH—COOR
$v_{rel} = 1$	$v_{rel} = 0{,}071$	$v_{rel} = 0{,}0035$

Že vliv methylu je sterický a ne elektronový, dokazuje skutečnost, že zpomalující vliv methylů je větší při reakci se stericky náročnějšími 1,3-dipolárními komponentami. *trans*-Olefiny obecně reagují rychleji než *cis*-olefiny, což pravděpodobně souvisí s tím, že u *cis*-olefinů dochází v tranzitním stavu adice k většímu hromadění připojených skupin než u *trans*-olefinů. Dalším faktorem silně ovlivňujícím reaktivitu olefinů je konjugace. Alkylované olefiny reagují pomalu, zavedení fenylu (např. v styrenu) urychluje reakci a přítomná karbonylová skupina zvyšuje reakční rychlost o 1 až 4 řády. Tuto okolnost nelze vysvětlit jinak než předpokladem, že v tranzitním stavu není tvorba obou nových vazeb σ stejně pokročilá a že některé centrum reakce je nositelem parciálního náboje, který může být přebírán připojenou skupinou, čímž se sníží energie tranzitního stavu.

7.2 Radikálové adiční reakce na násobných vazbách mezi atomy uhlíku

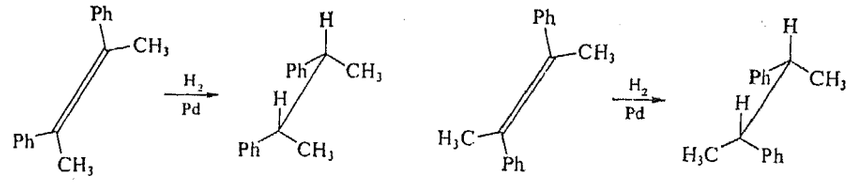
Typickým znakem homolytických adičních reakcí je jejich řetězový charakter. Nepárový elektron dodává radikálům (a volným atomům) charakter elektrofilních činidel. Radikálové adice jsou obvykle katalyzovány kovy, peroxidy, ultrafialovým zářením nebo dodáním reaktivních radikálů. Za těchto podmínek se aduje na dvojnou vazbu řada sloučenin (tab. 50).

Radikálové adice na alkeny *Tabulka 50*

Adující se molekula	Produkt adice na alkeny $R—CH=CH_2$ (R = alkyl nebo aryl)	Adující se molekula	Produkt adice na alkeny $R—CH=CH_2$ (R = alkyl nebo aryl)
H_2	$R—CH_2CH_3$	CCl_3Br	$R—CHBrCH_2CCl_3$
RSH	$R—CH_2CH_2SR$	$BrCH_2COOEt$	$R—CHBrCH_2CH_2COOEt$
CCl_4	$R—CHClCH_2CCl_3$	RCHO	$R—CH_2CH_2COR$
CBr_4	$R—CHBrCH_2CBr_3$	$(C_6H_5)_3SiH$	$R—CH_2CH_2Si(C_6H_5)_3$
$CHBr_3$	$R—CHBrCH_2CHBr_2$	$COCl_2$	$R—CHClCH_2COCl$

7.2.1 Katalytická hydrogenace

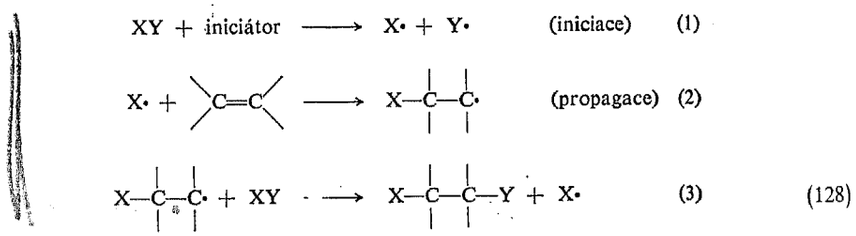
Izolované, neaktivované násobné vazby olefinů a acetylenů se redukují vodíkem v přítomnosti katalyzátorů, nejčastěji kovů skupiny platiny. Při katalytické hydrogenaci se předpokládá, že jak olefin, tak vodík se nejdříve adsorbují na povrchu katalyzátoru a potom dojde k přenosu vodíku na redukovanou látku. V souladu s touto představou dochází převážně k *cis*-adici dvou atomů vodíku. U alifatických disubstituovaných olefinů byla stereochemie hydrogenace studována s použitím deuteria. Deuterace 2-butenu probíhá *cis*-mechanismem. Katalytickou hydrogenací *cis*-2,3-difenylbutenu se získá 98 % *erythro*-2,3-difenylbutanu, z *trans*-derivátu byl získán stejný podíl *threo*-derivátu:



V poslední době se však ukazuje, že v mnoha případech vzniká při hydrogenaci značný podíl produktu *trans*-adice. Hydrogenací 1,2-dimethylcyklohexenu při zvýšeném tlaku (30 MPa) vzniká 5 % produktu *trans*-adice, při tlaku 0,1 MPa až 18 %, což poukazuje na komplikovanější průběh, související pravděpodobně s vratností adsorpce jednotlivých složek. Jelikož vlastní hydrogenaci předchází adsorpce nenasycené sloučeniny na povrch katalyzátoru, bude průběh hydrogenace určován tím, jak snadno k adsorpci dojde, jinými slovy prostorovou stavbou hydrogenované látky Proto se *cis*-olefiny hydrogenují snáze než *trans*-olefiny. Rovněž z důvodů přístupnosti probíhá hydrogenace terminální dvojné vazby snáze než hydrogenace dvojné vazby uvnitř řetězce nebo v kruhu a rychlost hydrogenace klesá s počtem skupin vázaných na dvojnou vazbu. Jsou popsány případy tetrasubstituovaných ethylenů s objemnými substituenty, které nelze vůbec hydrogenovat. Částečná hydrogenace disubstituovaných acetylenů nebo jejich hydrogenace za použití selektivních katalyzátorů vede k *cis*-olefinům, což má největší význam pro přípravu *cis*-cykloolefinů se středními kruhy.

7.2.2 Průběh radikálových reakcí

Uvedli jsme již, že radikálové adice mají řetězový charakter. Volný atom nebo radikál vzniklý homolytickým štěpením adující se molekuly (teplem, ultrafialovým světlem nebo jinými radikály) reaguje v druhém stupni reakce s násobnou vazbou tak, že vytvoří nový uhlíkatý radikál. Reakcí uhlíkatého radikálu s adovanou molekulou vznikne konečný produkt adice za současného uvolnění nového radikálu. Tento radikál zahajuje nový cyklus (128):



Řetězová reakce pokračuje tak dlouho, dokud se radikály nezničí kombinací s dalším radikálem anebo disproporcionací. Stupně (2) a (3) musí probíhat rychle, aby se

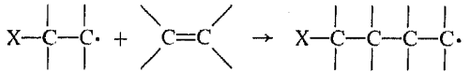
nezvětšila koncentrace intermediárních radikálů, které by usnadňovaly terminaci řetězové reakce.

Jedním z důležitých předpokladů principiální možnosti průběhu radikálové adice je proto exotermnost obou stupňů, (2) i (3).[1]) V tab. 51 jsou uvedeny vypočtené hodnoty entalpií pro oba stupně u adice různých činidel na propen. Vidíme, že pouze pro adici HBr, Br_2, Cl_2, CH_3CHO a CCl_4 jsou hodnoty entalpií pro oba reakční stupně záporné (to znamená, že reakce jsou exotermní). Adice těchto látek vskutku probíhají, kdežto k homolytické adici ostatních činidel (H_2O, HCl, HI, I_2) nedochází.

Entalpie některých adičních reakcí *Tabulka 51*

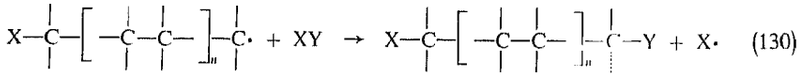
XY	$X\cdot + CH_3CH{=}CH_2 \rightarrow CH_3{\cdot}CHCH_2X$ ΔH(kJ mol^{-1})	$CH_3{\cdot}CHCH_2X + XY \rightarrow CH_3CHY{-}CH_2X + X\cdot$ ΔH(kJ mol^{-1})
HOH	−150,8	108,85
H—Cl	−125,6	37,7
H—Br	− 37,68	−29,3
H—I	12,5	−96,3
Cl—Cl	−125,6	−62,8
Br—Br	− 37,7	−54,4
I—I	12,5	−41,8
$HC(=O)-CH_3$	− 83,73	−29,3
$ClCCl_3$	− 75,36	−16,7

V mnoha případech reaguje uhlíkatý radikál s další molekulou nenasycené sloučeniny (129):



(129)

Vzniklý nový radikál může reagovat s další molekulou olefinu atd. Výsledkem je neustále se prodlužující uhlíkatý řetězec, který se zakončí reakcí radikálu s molekulou XY (130):



(130)

V případě, že *n* je dostatečně velké, nemají koncové skupiny X a Y podstatnější vliv na chemický charakter látky. Hovoříme v takovém případě o polymeru výchozí

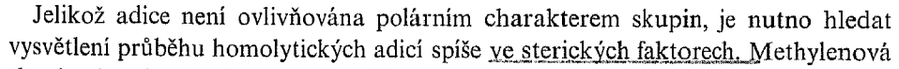
[1]) Ovšem za předpokladu, že reakce nemá příliš velkou aktivační energii nebo značně negativní aktivační entropii.

nenasycené sloučeniny. Pokud se dvojice uhlíku opakuje v řetězci pouze několikrát, nazýváme takové molekuly telomery výchozího olefinu.

O tom, zda homolytická reakce mezi nenasycenou sloučeninou a adující se molekulou XY proběhne jako adice 1 : 1 nebo jako polymerace, rozhoduje vedle jejich chemické povahy i jejich poměr v reagující směsi.

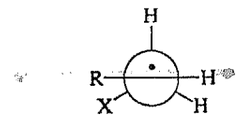
7.2.3 Orientace při homolytických reakcích

Experimentální data ukazují, že při radikálové adici na terminální dvojnou vazbu začíná adice vždy na koncové methylenové skupině, a to bez zřetele na povahu připojených skupin R (131):

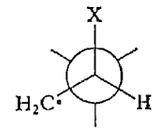


(131)

Jelikož adice není ovlivňována polárním charakterem skupin, je nutno hledat vysvětlení průběhu homolytických adicí spíše ve sterických faktorech. Methylenová skupina je přístupnější pro atak radikálu X a získaný radikál (XVI) je stabilnější než druhý možný primární radikál (XVII).



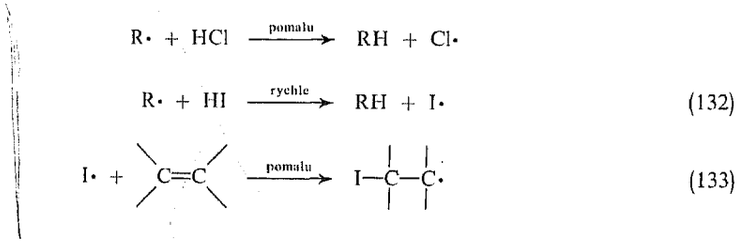
(XVI)



(XVII)

7.2.4 Adice bromovodíku

Homolytická adice bromovodíku na olefiny je obecnou reakcí, kterou lze vyvolat přídavkem peroxidů do reakční směsi. Energetické předpoklady pro homolytickou adici chlorovodíku a jodovodíku nejsou splněny, protože reakce uhlíkového radikálu s chlorovodíkem je pomalá (132). Analogická reakce s jodovodíkem je sice rychlá, ale následující adice jodového radikálu na olefin je opět pomalá (133).



(132)

(133)

Adici bromovodíku lze ovlivnit experimentálními podmínkami.

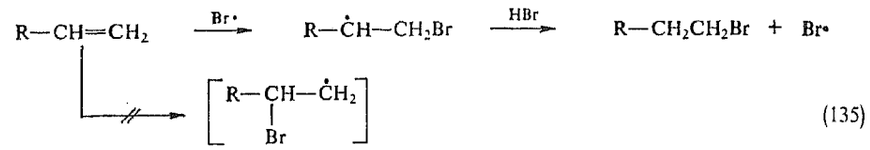
V polárních rozpouštědlech a za nepřítomnosti radikálů probíhá elektrofilní adice podle Markovnikovova pravidla. V nepolárních rozpouštědlech, v přítomnosti kyslí-

ku, peroxidu anebo při ozařování dochází k homolytické reakci. Chceme-li zaručit jednoznačně elektrofilní průběh, musíme pracovat v přítomnosti inhibitorů, protože v olefinických sloučeninách jsou téměř vždy přítomny peroxidy, které vznikají jejich autooxidací.

Účinkem peroxidů vzniká z molekuly bromovodíku bromový atom (134):

$$R{-}O{-}O{-}R + 2\,HBr \rightarrow 2\,ROH + Br\cdot \qquad (134)$$

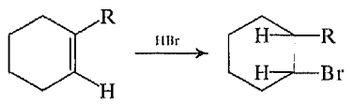
„Peroxidový efekt" (Kharaschův efekt), tj. obrácenou orientaci při radikálové adici HBr, lze vysvětlit stabilitou radikálů: při adici na nesymetrický olefin přistupuje bromový atom na koncový uhlík, protože sekundární radikál je více stabilizován hyperkonjugací než radikál primární (135):



(135)

(nevzniká)

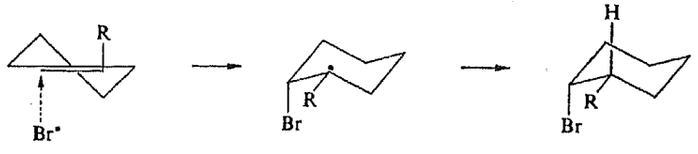
Homolytická adice bromovodíku na substituované cyklohexeny (bromcyklohexen nebo alkylcyklohexeny) probíhá stereospecificky *trans*-mechanismem, i když vzniká termodynamicky méně stálý *cis*-derivát (136):



(136)

R = Br, alkyl

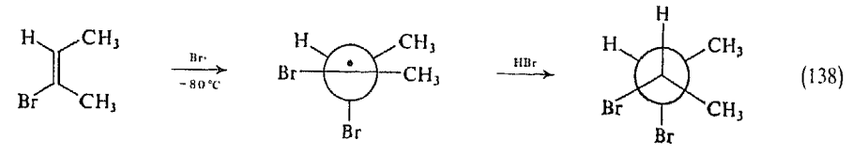
Stereospecifický průběh těchto adicí se vysvětluje různě. Meziproduktem může být neklasický radikál s tříčlenným kruhem, podobný bromoniovému iontu u elektrofilní adice, který by byl atakován molekulou HBr z opačné strany. Jiné vysvětlení vychází z předpokladu, že bromový atom atakuje dvojnou vazbu z nejméně bráněné strany, kterou je — jak vyplývá z pohledu na model — axiální směr. Ve vzniklém radikálu je pro substituent R preferována ekvatoriální poloha a pro další atak bromovodíku zůstává volná axiální poloha, čímž vzniká přednostně *trans*-produkt (137).



(137)

Homolytickou adicí HBr na alifatické olefiny získáme naproti tomu ve většině případů směs obou diastereoizomerů. Zjistilo se však, že při adici HBr na 2-brom-

-2-buteny při −80 °C vznikají produkty *trans*-adice, a to z *cis*-olefinu *erythro*-2,3-dibrombutan a z *trans*-olefinu *threo*-derivát (138).

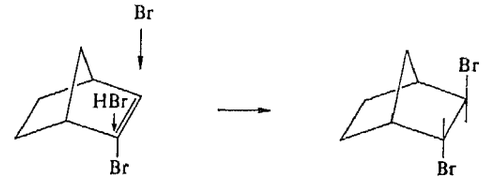


(138)

erythro-2,3-dibrombutan

Abstrakce vodíku z HBr nastává na té straně radikálu, která je nejméně bráněna objemným atomem bromu na sousedním uhlíku.

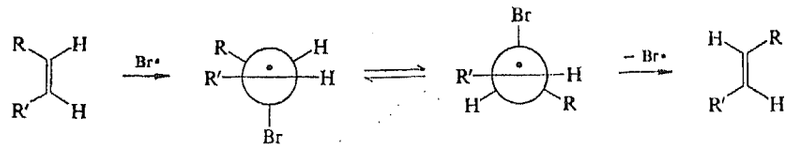
Na základě uvedeného experimentálního materiálu se nabízí nejpravděpodobnější vysvětlení, že atakem bromového atomu vzniká klasický radikál s otevřenou strukturou. Stereospecifický či nestereospecifický průběh adice závisí na rychlosti druhého stupně adice. Dojde-li k adici dříve než k rotaci kolem vazby C—C v radikálu, dojde převážně k *trans*-adici. Proběhne-li však adice pomaleji, může se v intermediárním radikálu ustavit konformační rovnováha a získáme směs diastereoizomerů. Za hlubokých teplot je volná otáčivost kolem vazby C—C snížena a první případ bude preferován. Na cyklohexenovém kruhu je energetická bariéra přechodu konformací relativně vyšší než u konformerů s alifatickým řetězcem a v souladu s tím probíhá zde v mnoha případech velmi čistá *trans*-adice. U adice na alifatický systém při normální teplotě je ustavení konformační rovnováhy zpravidla rychlejší než druhý stupeň reakce. Adice bromovodíku na 1-methylcyklopenten a 1-methylcyklohexen vede téměř výlučně k produktům *trans*-adice. Zajímavé je porovnání stereospecifického průběhu adice bromovodíku na 1-bromcyklobuten, 1-bromcyklopenten a 1-bromcyklohepten, při čemž je poměr produktů *cis*/*trans* 79/21, 94/6 a 99/1. Poměrně menší podíl *cis*-dibromderivátu (produktu *trans*-adice) u cyklobutenu je zde vysvětlován termodynamicky nepříznivou konfigurací se dvěma objemnými atomy bromu v *cis*-poloze. U adicí na bicyklické systémy je třeba u obou stupňů reakce uvažovat přístup činidla z méně bráněné strany. Tak např. při adici bromovodíku na 2-bromnorbornen je systém atakován bromovým atomem ze strany *exo* a rovněž druhá molekula HBr se přibližuje z méně bráněného směru *exo*. Vzniká převážně *exo-cis*-adicí *trans*-2,3-dibromnorbornan (139).



(139)

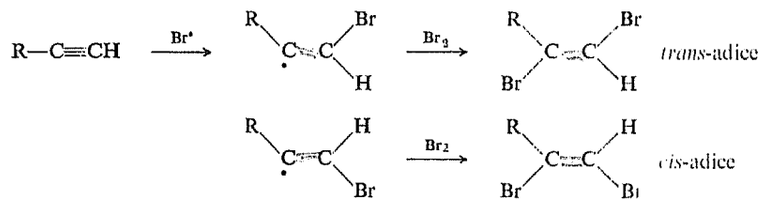
7.2.5 Adice halogenů

Z tab. 49 lze vyčíst, že se chlor a brom mohou homolyticky adovat na olefiny, kdežto jod ne. Homolytické adici často konkuruje elektrofilní adice, a proto je třeba pečlivě vyloučit stopy polárních příměsí. Adice chloru je za nižších teplot ireverzibilní, nad 200 °C se stává vratnou a může dojít k radikálové substituci na sousedním uhlíku, protože za vyšších teplot se štěpí vazba C—H. Příkladem pro takový průběh je známá příprava allylchloridu z propenu působením chloru při 600 °C. Adice bromu je i za obyčejné teploty reverzibilní. Uvažujeme-li možnost volné rotace kolem vazby C—C v radikálu vytvořeném adicí bromového atomu na olefin, zjistíme, že opětné odštěpení bromu vede k částečné izomeraci olefinu, která byla vskutku často pozorována (140). Proto je obtížné sledovat stereochemii adice halogenů na alifatické systémy.



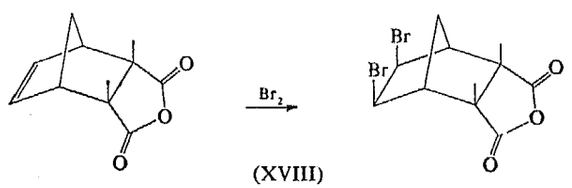
(140)

Tuto komplikaci lze vyloučit u cyklických sloučenin, u nichž byl proto sterický průběh radikálových adicí nejvíce studován. Adicí bromu na cyklohexen vzniká *trans*-dibromcyklohexan. Sterický průběh radikálové adice bromu na sloučeniny s trojnou vazbou se řídí objemností substituentů. U řady monosubstituovaných acetylenů se ukázalo, že tendence k *cis*-adici vzrůstá s velikostí připojené skupiny, např. v řadě $-H < -CH_3 < -CH_2OH < (CH_3)_2CH- < -C(CH_3)_3$. Čím je totiž substituent větší, tím více se bude uplatňovat meziprodukt, ve kterém by substituent a atom bromu zaujímaly polohu *trans* (141).



(141)

U disubstituovaných acetylenů závisí poměr *cis*/*trans*-produktů na tom, zda budou větší interakce obou připojených skupin anebo interakce mezi substituentem a vstupujícím atomem bromu. V prvním případě převládá *trans*-adice, ve druhém *cis*-adice.



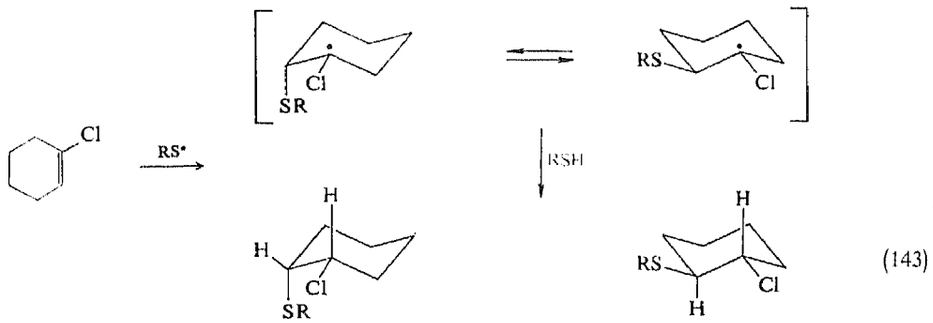
(142)

(XVIII)

Na bicyklické systémy se brom aduje za tvorby *cis*-dibromidů. Ze sloučeniny (XVIII) vzniká skoro výlučně *exo-cis*-5,6-dibromid (142), což lze vysvětlit tím, že anhydrid v *endo*-poloze znesnadňuje přístup z téže strany.

7.2.6 Adice sloučenin obsahujících síru

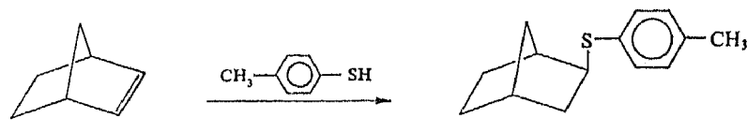
Fotochemická nebo peroxidy katalyzovaná adice thiolů probíhá jak svou orientací, tak stereochemicky podobně jako adice bromovodíku. Stereospecifita těchto adicí je však podstatně menší. Jelikož thioly jsou méně účinné přenášeče vodíku než např. bromovodík, setkáváme se zde se situací, kdy ještě před atakem druhé molekuly thiolu může dojít ke změně konformace v primárně vzniklém radikálu, a proto je produkt *trans*-adice více anebo méně provázen produktem *cis*-adice (143). Použijeme-li thiolu ve velkém přebytku, klesá podíl produktu *cis*-adice, protože pravděpodobnost ataku druhou molekulou thiolu před izomerací stoupá.



(143)

Adicí thiofenolu na 1-chlorcyklohexen se získalo 94 % produktu *trans*-adice, při adici H_2S 75 % a adicí thiooctové kyseliny asi 70 % produktu téže konfigurace. Rozdíly jistě souvisejí s různou konformační stabilitou primárně vzniklého radikálu.

Při adici *p*-thiokresolu na rigidní norbornenový systém přistupuje thiolový radikál ze strany *exo*, která je patrně přístupnější (144). Z produkce nelze usoudit, zda adice probíhá uspořádáním cis nebo trans, je však pravděpodobné, že i následující atak molekuly thiolu nastane z téže strany:



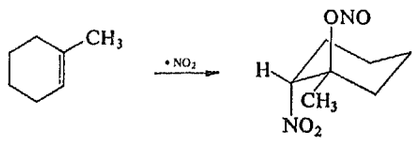
(144)

7.2.7 Adice kysličníku dusičitého

Zmínky si zasluhuje ještě radikálová adice kysličníku dusičitého. Vazba N—N v molekule N_2O_4 je velmi slabá a štěpí se velmi snadno ve dva radikály NO_2. Předpokládá se proto, že adice N_2O_4 na olefiny v nepolárních rozpouštědlech probíhá radikálově,

tím spíše, že za přítomnosti jodu anebo bromtrichlormethanu vznikají smíšené produkty (145). Jako u elektrofilní adice vzniká i zde směs dinitrosloučenin a dusitanu 2-nitroalkoholu (146).

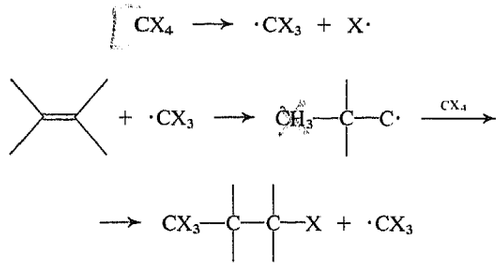
$$CH_2{=}CH{-}C_2H_5 \xrightarrow{N_2O_4 + I_2} NO_2CH_2CHIC_2H_5 \qquad (145)$$



(146)

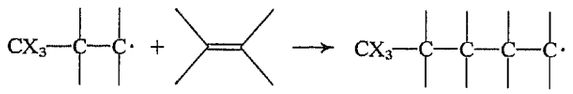
7.2.8 Adice polyhalogenmethanu

Zajímavým typem homolytické adice je reakce olefinů s polyhalogenmethany iniciovaná peroxidy (diacetylperoxidem nebo dibenzoylperoxidem) nebo fotochemicky. Průběh reakce vystihuje toto schéma (147):



(147)

Adice je často komplikována tím, že primárně vzniklý radikál není atakován další molekulou polyhalogenmethanu, ale reaguje s dvojnou vazbou nové molekuly olefinu (148):



(148)

Nový radikál pak může reagovat s dalším olefinem a výsledkem několikerého opakování tohoto sledu by byl neustále se prodlužující řetězec. V přítomnosti přebytku polyhalogenmethanu však polymerace nepokračuje příliš daleko, protože rostoucí uhlíkatý řetězec brzy reaguje s molekulou polyhalogenmethanu. Takto vzniklé několikauhlíkaté krátké polymery jsou označovány jako telomery. Kromě koncentrací činidla je rozsah telomerace ovlivňován také reaktivitou polyhalogenmethanu (s klesající reaktivitou stoupá podíl telomeru) a stabilitou intermediárního radikálu. Při fotochemické adici trifluorjodmethanu na akrylonitril je meziproduktem mezomerií stabilizovaný radikál. Vzhledem k poměrně delší životnosti tohoto radikálu stoupá pravděpodobnost další adice na molekulu olefinu a tvoří se značný podíl telomerních produktů. Typickými příklady jsou tyto adiční reakce (149):

$$CH_3CH{=}CH_2 \xrightarrow[-O-O-]{CCl_4} CCl_3CH_2CHClCH_3 \qquad 1:1$$

$$CH_2{=}CH{-}CN \xrightarrow{CF_3I} CF_3{-}\underset{|}{\overset{|}{C}}{-}\dot{\underset{|}{\overset{|}{C}}}{-}CN$$

směs telomerů

$$CH_3(CH_2)_5CH{=}CH_2 \xrightarrow[-O-O-]{CHBr_3} Br{-}\underset{C_6H_{13}}{\underset{|}{CH}}{-}CH_2CHBr_2 \qquad 1:1$$

$$CF_2{=}CH{-}CH_3 \xrightarrow[h\nu]{CF_3I} CF_3\underset{CH_3}{\underset{|}{CH}}{-}CF_2I \qquad 1:1 \qquad (149)$$

Reaktivita různých polyhalogenmethanů stoupá v řadě $CCl_3I < CCl_3Br <$ $< CCl_4$. Tetrahalogenmethany jsou reaktivnější než haloformy a dihalogenmethany reagují jen obtížně.

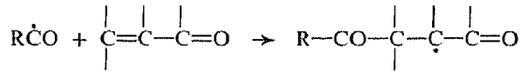
7.2.9 Adice aldehydů

Peroxidy katalyzovaná adice aldehydů na terminální olefiny probíhá obdobně podle schématu (150):

$$R{-}CH{=}O \xrightarrow{-O-O-} R\dot{C}O \xrightarrow{R'{-}CH{=}CH_2} RCOCH_2\dot{C}HR' \xrightarrow{RCH=O}$$

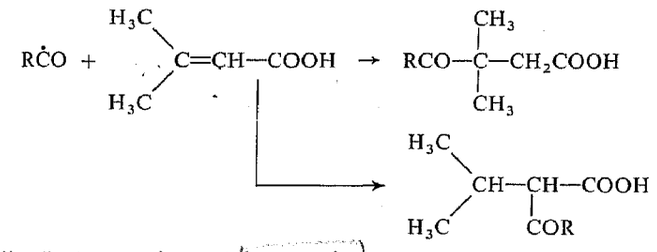
$$\longrightarrow RCOCH_2CH_2R' + R\dot{C}O \qquad (150)$$

Zvlášť snadno reagují v tomto smyslu olefiny, ve kterých je dvojná vazba v konjugaci s karbonylovou anebo s nitrilovou skupinou. K reakci dochází na β-uhlíku, protože primárně vzniklý radikál je opět stabilizován mezomerií (151):



(151)

Je-li β-uhlík stericky bráněn, dochází k částečnému ataku na α-uhlíku a získáme směs produktů (152):



(152)

I zde je adice často provázena telomerací.

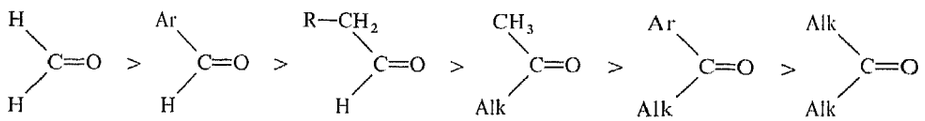
7.3 Nukleofilní adiční reakce na polárních vazbách

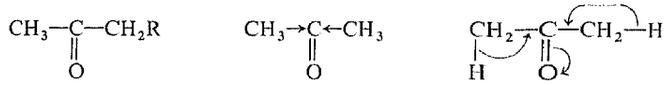
7.3.1 Adiční reakce na karbonylové skupině

Srovnáme-li adiční reakce různých karbonylových sloučenin s adicemi na dvojných vazbách mezi atomy uhlíku, je na první pohled zřejmý zásadní rozdíl v povaze adujících činidel. Jestliže u adičních reakcí na olefiny převládaly adice elektrofilních činidel, mají všechny adiční reakce na karbonylovou skupinu aldehydů, ketonů, kyselin a jejich derivátů přes značnou různorodost výchozích látek i reakčních produktů jeden důležitý společný znak: Při všech reakcích dochází k adici nukleofilní částice na elektrodeficitní uhlík. Produktem adice mohou být látky stálé, izolovatelné, jiné odštěpují již za podmínek reakce molekulu vody, alkoholu, halogenvodíku apod. a přecházejí na sloučeniny nenasycené. Toto odlišné chování systémů obsahujících násobné vazby C=C od reakcí látek obsahujících násobnou vazbu mezi různými atomy C=X je způsobeno nesymetrickým rozložením elektronů π dvojné vazby C=X, vyplývajícím z vyšší elektronegativity druhého atomu (X je nejčastěji atom kyslíku, méně často atom dusíku).

7.3.1.1 Faktory, které ovlivňují reaktivitu karbonylové skupiny

Snadnost adice nukleofilních částic na vazbu C=O ovlivňují faktory polární a faktory sterické. Jak již bylo uvedeno, dvojná vazba mezi atomem uhlíku a jiným atomem bude tím polárnější, čím bude druhý atom elektronegativnější. Lze proto očekávat, že reaktivita na vazbě C=NR bude nižší než na vazbě C=O apod. Hustota elektronů na uhlíku, a tím i jeho přístupnost k nukleofilním činidlům bude ovlivňována indukčním, popř. mezomerním efektem skupin, které jsou na karbonylovou skupinu připojeny. Substituenty odpuzující elektrony budou zvyšovat hustotu elektronů na karbonylovém uhlíku, a tím znesnadní adici nukleofilní částice. Substituenty s opačným efektem ji naopak usnadňují. Pokud budeme přihlížet pouze k vlivu alkylskupin, můžeme očekávat, že formaldehyd bude nejreaktivnější karbonylovou sloučeninou vůbec. Formaldehyd je reaktivnější než ostatní aldehydy a ty reagují opět snáze než ketony. U ketonů dvě alkylskupiny svým kladným indukčním efektem a částečně snad i hyperkonjugací snižují deficit elektronů daný polaritou vazby C=O silněji než jedna alkylskupina u aldehydů (153):

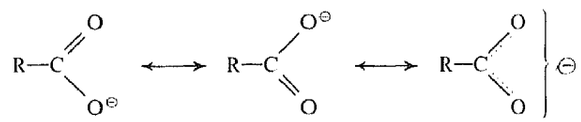




(153)

Zavedení elektronegativního halogenu, skupin s násobnými vazbami (arylu, skupin —CO, —CN, —NO_2 apod.) sníží ještě podstatněji hustotu elektronů na uhlíku karbonylové skupiny. α-Halogenaldehydy a ketony, chloral, glyoxal a mesoxalová kyselina reagují velmi snadno s nukleofilními činidly.

Podobně jako alkyly snižují reaktivitu karbonylové skupiny i jiné skupiny, které zvyšují hustotu elektronů kladným mezomerním efektem. Typickým příkladem jsou kyseliny a jejich deriváty, v nichž je karbonylová skupina v konjugaci s volným elektronovým párem kyslíku, dusíku nebo halogenu. Tyto sloučeniny jsou mnohem méně reaktivní než ketony. Platí to zejména o kyselinách a jejich solích, kde rozložení záporného náboje na kyslíku je podporováno mezomerií (154).



(154)

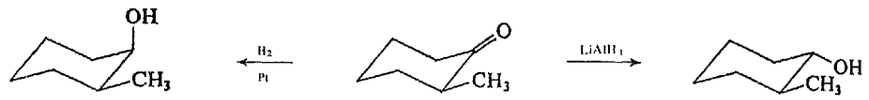
U derivátů kyselin proto klesá snadnost reakce s nukleofilními činidly v řadě

$$RCOHal > RCOOR' > RCONH_2 > RCONHR > RCONR_2 > RCOOH > RCOO^{\ominus}$$

Vedle čistě indukčního vlivu ovlivňují reaktivitu karbonylové skupiny i vlivy sterické. Čím je alkyl připojený ke karbonylové skupině stericky objemnější, tím více brání přístupu nukleofilního činidla a snižuje reaktivitu skupiny C=O. Tento vliv se projevuje zejména u ketonů s rozvětvenými alkyly. Diisopropylketon, isopropyl-terc.butylketon a di-terc.butylketon patří k nejméně reaktivním alifatickým ketonům. Snadnost adice nukleofilních činidel na cyklické ketony ovlivňuje konformace těchto sloučenin. Zvýšená reaktivita cyklopropanonu a cyklobutanonu je dána deformací vazebných úhlů. Změnou hybridizace sp^2 na sp^3 přechodem na tetraedrální uhlík se sníží napětí sloučeniny, a reaktivita tím vzroste. Nevazebné interakce ovlivňují reaktivitu cyklopentanonu a cyklohexanonu, která je v prvém případě obvykle menší. U cyklohexanonu je nutno uvažovat interakci dvou vodíků v α-polohách ke skupině karbonylové. Přechodem do tetraedrálního uspořádání tyto interakce zanikají, neboť v nasyceném cyklohexanovém derivátu jsou všechny vazby v energeticky výhodných konformacích. Cyklohexanon je proto po cyklopropanonu a cyklobutanonu nejreaktivnějším alicyklickým ketonem. Pokles reaktivity pozorujeme u ketonů odvozených od středních kruhů (8 až 12členných), kde nevazebné interakce se adicí ještě zvýší.

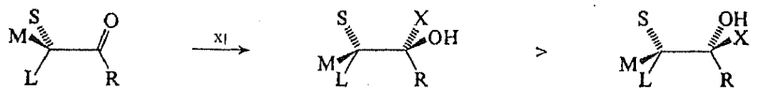
Vlivem omezené pohyblivosti probíhají reakce karbonylové skupiny na šestičlenném kruhu stereospecificky. Například katalytická hydrogenace derivátů cyklohexanonu vede k cyklohexanolu s hydroxylem v axiální poloze (155). Tuto okolnost si vysvětlíme tím, že se vodík přibližuje ke karbonylu adsorbovanému na povrchu katalyzátoru z méně bráněné ekvatoriální strany a vzniká axiální alkohol. Podobně i Meerweinova–Ponndorfova–Verleyova redukce vede k axiálnímu alkoholu, protože

sterické nároky činidla, ze kterého se přenáší hydridový anion, jsou značné a činidlo přistupuje z výhodnější, ekvatoriální strany. V těchto dvou případech je sterický průběh řízen kineticky, podle sterických nároků činidla. Jiná je situace u většiny hydridových redukcí, kde sterické nároky reagujícího hydridového činidla jsou malé. Například redukcí derivátů cyklohexanonu $LiAlH_4$ vznikají termodynamicky stálejší cyklohexanoly s hydroxylovou skupinou v ekvatoriální poloze (155). Výjimku ovšem tvoří silně bráněné systémy, ve kterých hydridový ion je nucen přiblížit se z ekvatoriální strany.



(155)

Analogické závěry platí i pro redukce oximů cyklických ketonů. Při všech těchto adičních reakcích na karbonylové skupině, až na výjimky, kdy byl výchozí sloučeninou symetrický keton, vzniká nový asymetrický uhlík. Pokud je vedle karbonylové skupiny přítomno asymetrické centrum, uplatňuje se při adici nukleofilních činidel tzv. asymetrická indukce. Označujeme tak ovlivnění vzniku nového asymetrického uhlíku asymetrickým atomem přítomným již v molekule. Pro nekatalytické reakce tohoto druhu navrhli Cram a Elhafez velice užitečné zevšeobecnění – tzv. pravidlo sterického řízení asymetrické indukce. Výchozí keton reaguje v konformaci, v níž je dvojná vazba karbonylové skupiny umístěna mezi nejmenší a středně velký substituent ze tří skupin vázaných na sousedním uhlíku. Nukleofilní skupina přistupuje ke karbonylové skupině z méně bráněné strany, tj. ze strany, kde je umístěn nejmenší substituent asymetrického uhlíku, takže v reakční směsi převažuje vznik jedné ze dvou možných diastereomerních sloučenin (156):



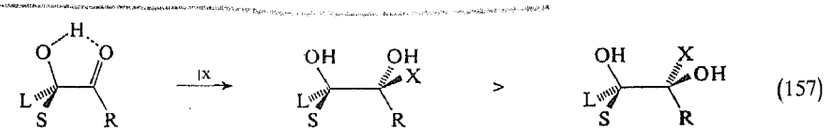
(156)

L = velký, M = střední, S = malý substituent

Ve formulaci pravidla je již obsažena výhrada, že pravidlo platí pouze pro reakce, u nichž se neuplatňuje vliv katalyzátoru. Platnost tohoto pravidla je dále omezena na reakce, jejichž sterický průběh je ovládán kineticky.

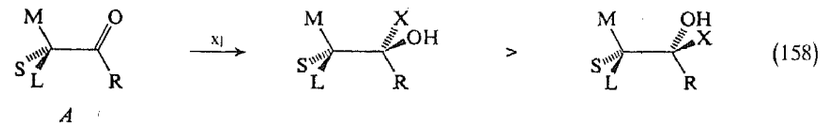
Pravidla bylo s úspěchem použito při výkladu poměru diastereomerních alkoholů získaných redukcí ketonů komplexními hydridy, alkalickými kovy, sodíkovým amalgámem a při reakci organokovových sloučenin. U cyklických sloučenin lze Cramova pravidla použít pouze s rezervou, neboť relativní rozdíly možných tranzitních stavů nejsou dány interakcemi mezi α-substituenty a adující se částicí, nýbrž celkovým konformačním uspořádáním celé sloučeniny. Uvedené závěry platí pro sloučeniny, které neobsahují v molekule kromě karbonylové skupiny žádnou funkční skupinu. U sloučenin, které nesou v sousedství ke karbonylové skupině (v poloze

α nebo β) skupinu schopnou interakce s činidlem (skupiny —OH, —NH_2, —OR, —OCOR, —NHCOR atd.), lze předpokládat, že se při reakci uplatní alternativní mechanismus s cyklickým tranzitním stavem (157). Vzhledem k větší rigidnosti tohoto stavu můžeme očekávat jednoznačnější orientaci vstupujícího činidla a tedy stereospecifičtější průběh reakce než u mechanismu necyklického:



(157)

V poslední době bylo zjištěno, že konformaci molekuly v tranzitním stavu reakce vystihuje vzorec *A*, který též vysvětluje některé nesrovnalosti vlivu přítomných substituentů na průběh reakce. Sterický průběh reakce je však v souladu s dnes „klasickým" výkladem Cramovým (158):

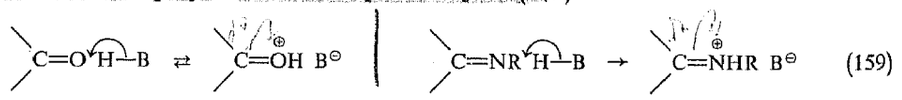


(158)

A

7.3.1.2 Kyselá a bazická katalýza při adici na karbonylovou skupinu

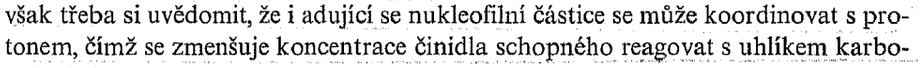
Poněvadž při adičních reakcích na násobných polárních vazbách C=O, C=N je nejpomalejším stupněm určujícím rychlost celé reakce adice nukleofilní částice, lze očekávat, že všechny adiční reakce na systémech, které uvedená seskupení obsahují, budou katalyzovány kyselinami. Adicí protonu na kyslík karbonylové skupiny nebo dusík iminoskupiny stane se uhlík pozitivnějším (159):



(159)

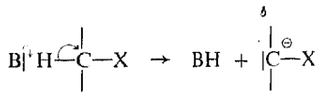
Protože iminy jsou mnohem zásaditější než aldehydy nebo ketony, vzniká v druhém případě mnohdy izolovatelná sůl a reakce se pak stává nevratnou. Obecně jsou skutečně jednoduché adiční reakce na skupině C=O katalyzovány kyselinami. Je však třeba si uvědomit, že i adující se nukleofilní částice se může koordinovat s protonem, čímž se zmenšuje koncentrace činidla schopného reagovat s uhlíkem karbonylové skupiny.

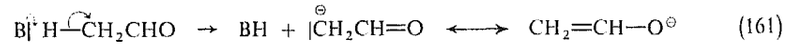
Přídavek kyselin tedy zvyšuje adiční schopnost karbonylové skupiny, ale snižuje současně koncentraci činidla, které se aduje. Je tedy obvykle určité optimální pH, při němž reakční rychlost studované reakce dosahuje maxima. Účelem bazické katalýzy je naopak zvýšit koncentraci reaktivních nukleofilních částic z často málo disociované sloučeniny. Například adice kyanovodíku je katalyzována zásadami (160):



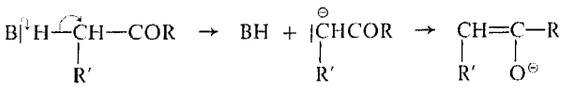
(160)

Velkou skupinu reaktivních látek poznáme u reakcí, při nichž vzniká vazba mezi atomy uhlíku různými typy aldolizačních reakcí. Patří sem aldehydy, ketony a deriváty kyselin, nitrily, sulfoxidy, sulfony a obecně všechny sloučeniny, v nichž přítomnost skupiny přitahující elektrony silně acidifikuje vodíky na uhlíku, kde jsou vázány. Účinkem zásad dochází k jejich odtržení a vznikají reaktivní karbanionty (161) a (162). Reakce je také usnadněna tím, že ionty jsou stabilizovány mezomerií, která přispívá značným podílem k snížení energie systému:





(161)



(162)

Zvlášť snadné bude odštěpení protonu z uhlíku, kde vodíky jsou acidifikovány přítomností dvou nebo více skupin přitahujících elektrony. Snadnost odštěpení protonů vystihuje toto pořadí:

$$OCH{-}CH_2CHO > CH_3COCH_2CHO > CH_3COCH_2COCH_3 >$$
$$> CH_3COCH_2COOR > CNCH_2COOR > NO_2CH_2COOR > ROCOCH_2COOR$$

Pro srovnání jsou uvedeny hodnoty pK_a některých C-kyselin (tab. 52).

Hodnoty pK_a některých C-kyselin *Tabulka 52*

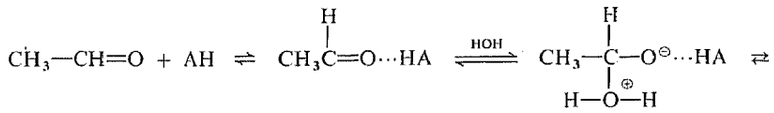
$CH_3{-}H$	$CH_3\|^{\ominus}$	asi 40	$H{-}CH_2NO_2$	$^{\ominus}\|CH_2NO_2$	10,2
$PhCH_2H$	$PhCH_2\|^{\ominus}$	27	H—CN	$^{\ominus}\|CN$	10,1
$H{-}CH_2CN$	$^{\ominus}\|CH_2CN$	asi 25			
$H{-}CH_2COOEt$	$^{\ominus}\|CH_2COOEt$	asi 24,5	MeCOCHCOMe	MeCOCHCOMe	9,0
$H{-}CH_2COCH_3$	$^{\ominus}\|CH_2COCH_3$	asi 20			
$H{-}CH(COOEt)_2$	$^{\ominus}\|CH(COOEt)_2$	13,3	OCH—CHCHO	CHO	5,0
$CH_3COCH{-}COOEt$ (H)	$CH_3CO\overset{\ominus}{C}HCOOEt$	10,7	H	$^{\ominus}\|CHCHO$	

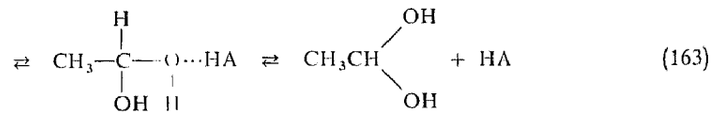
7.3.1.3 Adice vody a alkoholů

Rozpustíme-li aldehyd ve vodě nebo v některém z alkoholů, ustaví se rovnováha mezi aldehydem a jeho hydrátem nebo poloacetalem.

Podrobným studiem hydratace acetaldehydu se zjistilo, že reakce je katalyzována jak bazicky, tak kysele. Pro kysele katalyzovanou reakci byl navržen mechanismus (163), při kterém se předpokládá, že tvorba a disociace komplexu a přechod protonu

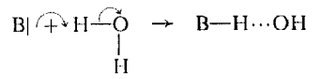
z jednoho kyslíku na druhý probíhá rychle, kdežto tvorba nové vazby C—O je pomalým stupněm určujícím rychlost celé reakce. Reakce je vratná.

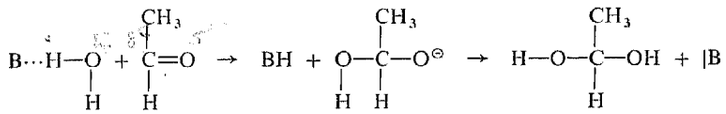




(163)

V zásaditém prostředí je pomalým stupněm atak hydroxylového iontu na karbonylovou skupinu. Za přítomnosti slabé báze je atakujícím činidlem molekula vody, jejíž nukleofilní charakter koordinací s bází vzrůstá (164):

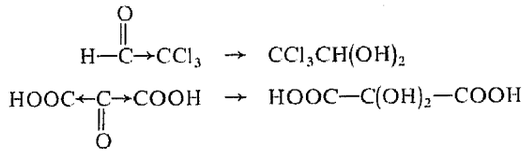


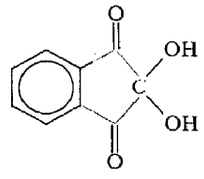


(164)

Analogicky probíhá reakce s alkoholy, vedoucí k poloacetalům. Hydráty a poloacetaly jednoduchých aldehydů nemůžeme většinou izolovat pro jejich nestálost. Ve zředěných roztocích při 20 °C je např. formaldehyd hydratován téměř úplně, acetaldehyd z 58 % a aceton prakticky vůbec ne, což je v souladu s nepříznivým indukčním vlivem alkylskupin.

Vznik stálých hydrátů a poloacetalů lze očekávat v případech, kdy jsou ke karbonylu připojeny skupiny silně přitahující elektrony. Příkladem jsou chloral, mesoxalová kyselina a ninhydrin (XIX):





(XIX)

Ze sterických důvodů jsou stálé hydráty cyklopropanonu a cyklobutanonu.



Dobře prostudovaným příkladem reverzibilní tvorby a štěpení cyklických hemiacetalů je přechod cukrů z jedné diastereoizomerní cyklické formy přes otevřený hydroxyaldehyd na druhý diastereoizomerní poloacetal. Tato přeměna, která se projevuje mutarotací a jejíž rovnovážný stav lze sledovat polarimetricky, je katalyzována zároveň kyselinami i zásadami. Tuto dvojí úlohu může vyplnit voda a zvlášť účinným katalyzátorem je 2-hydroxypyridin, ve kterém kyselé a bazické centrum jsou fixovány v polohách příznivých pro dvojí atak na molekulu poloacetalu (165).

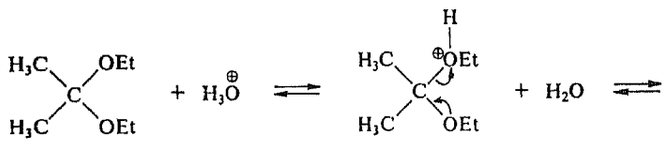


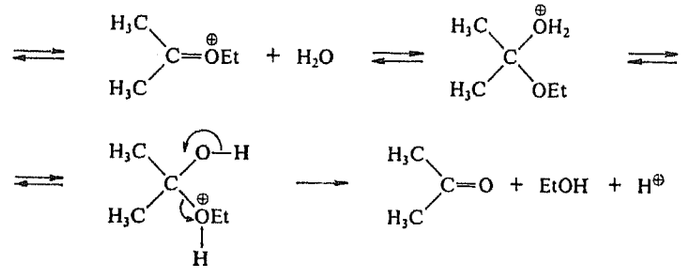
(165)

Poloacetaly v kyselém prostředí přecházejí na acetaly. Protonizovaná forma poloacetalu podléhá nukleofilní substituci (166):

(166)

Acetaly a ketaly jsou stálé v neutrálním a bazickém prostředí, kyseliny katalyzují jejich zpětný rozklad (167):

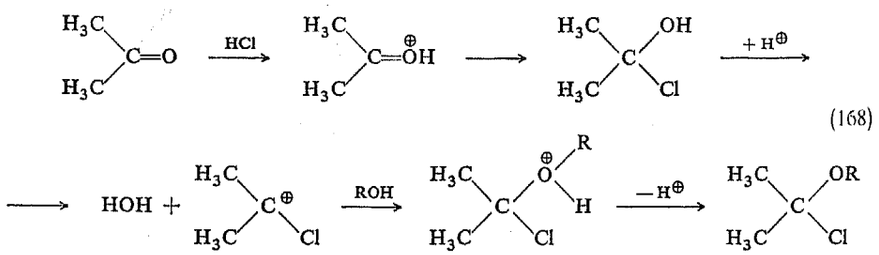




(167)

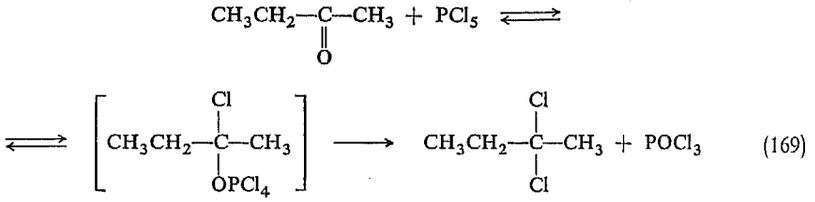
7.3.1.4 Adice halogenovodíků

Také halogenovodíky se reverzibilně adují na karbonylovou skupinu za vzniku halogenhydrinů, které však opět nelze izolovat. Následující nukleofilní substitucí vznikají z nich v alkoholických roztocích α-halogenethery (168):



(168)

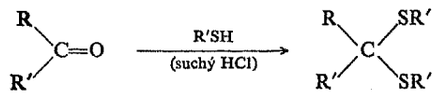
Geminální dihalogenderiváty vznikají z aldehydů účinkem halogenidů fosforu (169):



(169)

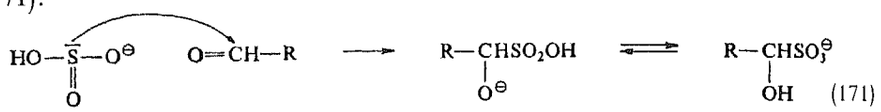
7.3.1.5 Adice sirovodíku, merkaptanů a hydrogensiřičitanu sodného

Sirovodík a merkaptany se pro vyšší nukleofilitu síry adují na karbonylovou skupinu snáze než voda a alkoholy. Produktem adice jsou 1,1-dithioly a thioacetaly. Ketony reagují s alkoholy za vzniku ketalů jen neochotně, analogická reakce s merkaptany však probíhá snadno (170):



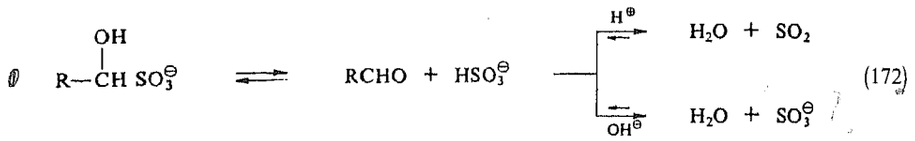
(170)

Aldehydy a ketony, které nemají v α-poloze ke karbonylové skupině objemné skupiny, reagují s hydrogensiřičitanem sodným za vzniku solí α-hydroxysulfokyselin (171):



(171)

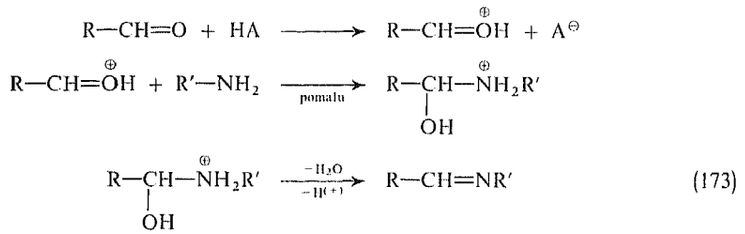
Reaktivita klesá v pořadí MeCHO > EtCHO > PhCHO > MeCOMe > > EtCOMe > t-BuCO—CH_3 > cyklické ketony. Aldehydy nebo ketony se snadno regenerují z bisulfitových aduktů účinkem kyselin i zásad (172):



(172)

7.3.1.6 Reakce s dusíkatými sloučeninami

Aldehydy a ketony reagují s amoniakem, aminy, hydroxylaminem, hydrazinem, semikarbazidem a jejich deriváty. Reakce je obecně katalyzována kyselinami (173):



(173)

R′ = —H, alkyl, —OH, —NH_2; —NHR, —NHCONH$_2$

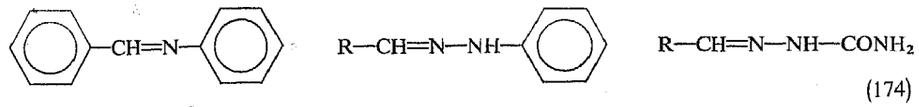
Příznivý katalytický vliv kyselin se však uplatňuje jen do určité jejich koncentrace. Další zvyšování koncentrace kyseliny vede k prudkému poklesu reakční rychlosti. Zmenšenou reaktivitu v přebytku kyseliny lze vysvětlit protonací nukleofilního činidla, které přechodem na sůl ztrácí reaktivitu.

Kromě kyselé katalýzy byla zjištěna při tvorbě oximů i katalýza hydroxylovými ionty. Zdá se, že hydroxylový anion vytváří reakcí s hydroxylaminem anion $NHOH^{\ominus}$, který jako silné nukleofilní činidlo reaguje s karbonylovou skupinou.

Zatímco reakce s hydroxylaminem, hydrazinem, semikarbazidem a jejich deriváty vede za současné eliminace k oximům, hydrazonům a semikarbazonům, je situace u reakce s aminy složitější. Produkty adice primárních aminů, tzv. aldehydamoniaky, jsou velmi reaktivní, snadno trimerují až polymerují.

K těmto dalším kondenzačním reakcím nedojde, je-li dvojná vazba v iminu v konjugaci s jedním a zvláště se dvěma aromatickými jádry anebo s elektronovými

páry kyslíku nebo dusíku; je dobře známa stálost Schiffových bází (benzalanilinů), a iminů, odvozených od aromatických aldehydů; tím se také vysvětluje stálost oximů, semikarbazonů a fenylhydrazonů (174):

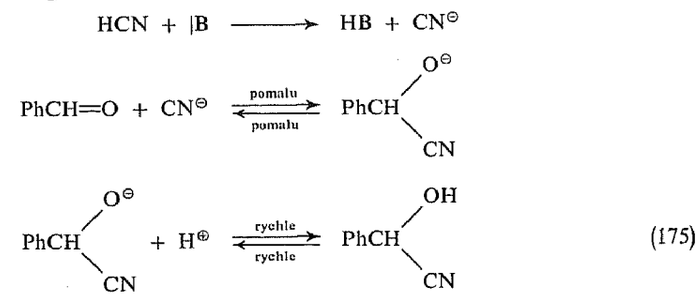


(174)

7.3.1.7 Vznik kyanhydrinů

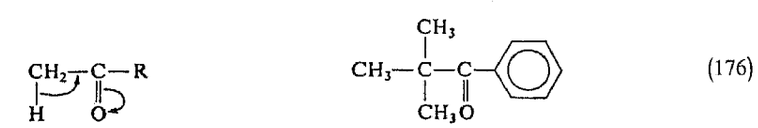
Studium kyanhydrinové syntézy značně přispělo k objasnění mechanismu reakcí nukleofilních činidel s karbonylovou skupinou aldehydů a ketonů. Kinetická měření ukázala, že reakce je katalyzována již malým množstvím zásad, což dokazuje, že stupněm určujícím rychlost adice je adice kyanidového iontu a nikoliv protonu (175):

$$v = k\,[\text{karbonyl}]\,[CN^{\ominus}]$$



(175)

U různě substituovaných benzaldehydů byl studován vliv substituentů na průběh adice. Aldehyd je stabilizován skupinami na jádru, které jsou v konjugaci s aldehydickou skupinou. Tento vliv klesá v pořadí $(CH_3)_2N$— > —OH > —OCH_3 > > —CH_3 > —Cl. U alkylových skupin se výrazně uplatňuje hyperkonjugace, protože alkyly zvyšují stabilitu aldehydů v pořadí methyl > ethyl > i-propyl > > terc.butyl, tj. obráceně, než by se dalo očekávat podle jejich indukčního efektu. I u alifatických methylalkylketonů je skupina $\rangle$CO zřejmě stabilizována hyperkonjugací se skupinou methylovou, což vyplývá ze srovnání rovnováhy této reakce mezi fenyl-terc.butylketonem a acetofenonem a mezi pinakolonem a acetonem. Kyanhydrin acetonu je stejně stabilní jako kyanhydrin pinakolonu, kdežto stabilita kyanhydrinu fenyl-terc.butylketonu je vyšší než stabilita acetofenonu, kde je rovnováha příznivější pro výchozí keton, protože se uplatňuje efekt hyperkonjugace methylové skupiny s karbonylem; tento vliv patrně převládá nad vlivy sterickými (176):

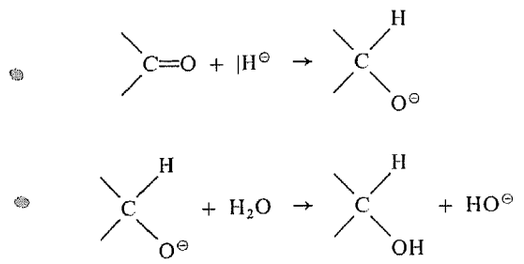


(176)

7.3.1.8 Redukce kovy

Z reakcí aldehydů a ketonů je jak z preparativního, tak z teoretického hlediska důležitá jejich redukce kovy a hydridovými činidly. Produktem reakce jsou alkoholy.

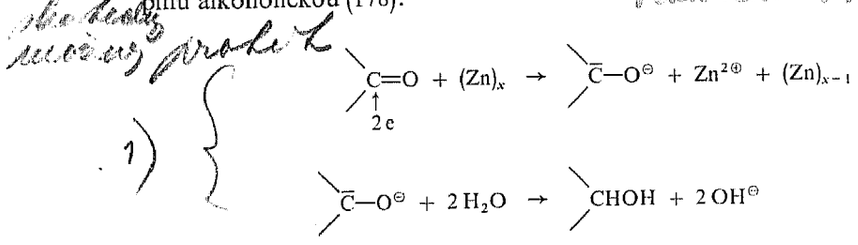
Dnes se obecně předpokládá, že redukčním činidlem je v obou případech hydridový ion nebo lépe řečeno jemu ekvivalentní částice. Průběh redukce vystihuje toto schéma(177):



(177)

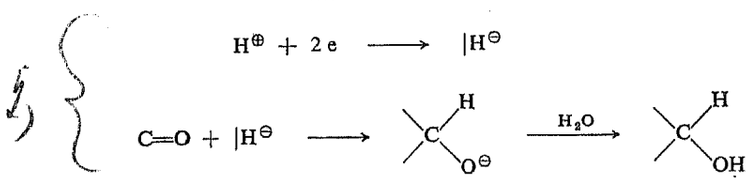
Redukci kovy lze uskutečnit jak v prostředí kyselém (např. zinek a minerální kyselina), tak v prostředí alkalickém (sodík ve vlhkém etheru, sodíkový amalgám apod.).

Předpokládáme, že uhlíkový atom karbonylové skupiny je atakován elektrony z kovového povrchu, na který je karbonylová skupina v okamžiku reakce připoutána chemisorpcí. Je ovšem třeba, aby byl v reakční směsi přítomen nějaký donor protonů (voda, kyselina, alkohol), který by dokončil přeměnu karbonylové skupiny na skupinu alkoholickou (178):



(178)

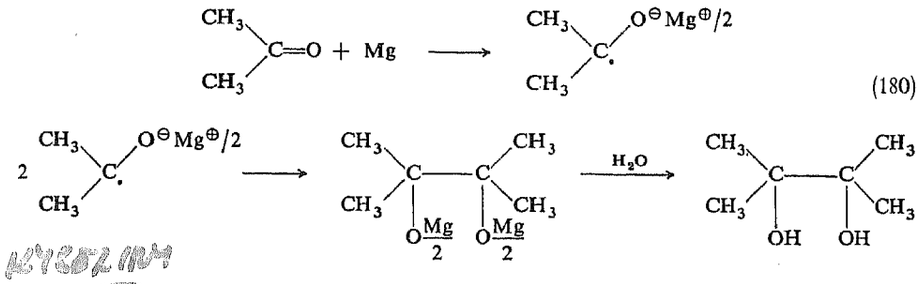
Můžeme předpokládat i přímou reakci protonu s elektrony kovu (179)



(179)

Stejný mechanismus lze navrhnout i pro elektroredukci ketonů na kovové katodě. Uvedená reakční schémata ukazují, že je nutno provést reakci v polárním prostředí.

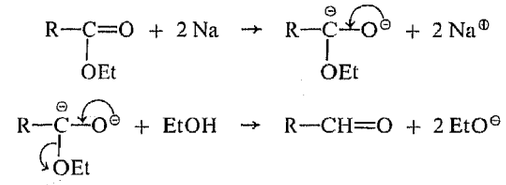
Redukujeme-li však ketony, např. aceton, v méně polárním prostředí (v benzenu) a vhodnými kovy (hořčíkem), probíhá reakce jiným způsobem: karbonylová skupina reaguje s elektrony kovu za vzniku radikál-iontu, který se pro nepřítomnost protonů v reakčním prostředí zdvojí. Produktem reakce jsou pinakoly (180):



(180)

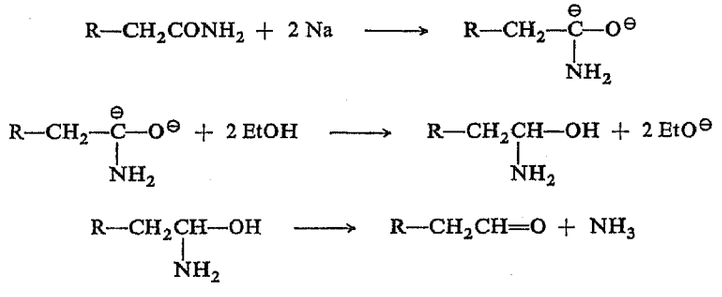
Kyseliny, jejichž karbonylová skupina je mnohem méně reaktivní než skupina v aldehydech a ketonech, lze redukovat ve formě derivátů (esterů nebo amidů) kovy za poněkud obměněných reakčních podmínek.

Redukce esterů kyselin sodíkem v alkoholu (ethanolu nebo pro vyšší bod varu v butanolu), známá jako Bouveaultova a Blancova redukce, probíhá pravděpodobně přes příslušný aldehyd (181):



(181)

Disociace vazby O—Et v prvém stupni redukce je usnadněna záporně nabitým atomem kyslíku, vázaným na týž atom uhlíku. Redukce amidů sodíkem v alkoholu (Ladenburgova–Višněgradského redukce) má analogický průběh (182):



(182)

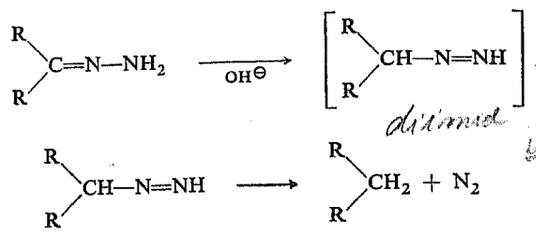
Desulfurace merkaptalů Raneyovým niklem probíhá pravděpodobně radikálovým mechanismem (183):



(183)

7.3.1.9 Wolffova-Kižnerova redukce

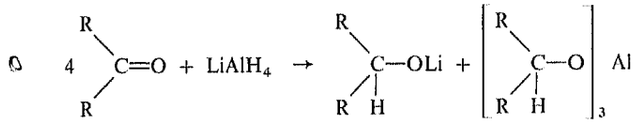
Zahříváme-li hydrazon aldehydu nebo ketonu se silnými zásadami, vznikne za odštěpení dusíku methylenová skupina. Je velmi pravděpodobné, že dochází nejprve účinkem zásad k izomeraci hydrazonu na derivát diimidu a ten pak přejde za odštěpení dusíku na nasycenou sloučeninu (184):



(184)

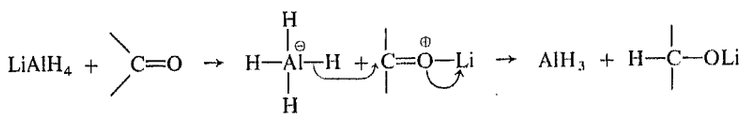
7.3.1.10 Redukce komplexními hydridy

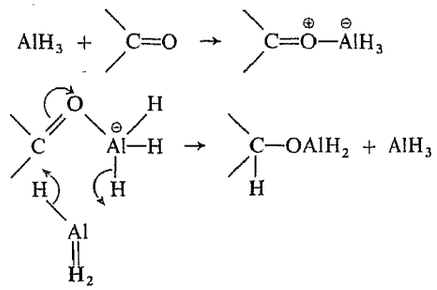
Z bohatého výběru komplexních hydridů, používaných k redukcím polárních nenasycených funkcí, věnujme pozornost těm nejdůležitějším, totiž natriumborohydridu a lithiumaluminiumhydridu. První z nich má jontovou strukturu soli a redukce se provádějí v polárních rozpouštědlech. $LiAlH_4$ má kovalentnější povahu, a protože se v polárním prostředí rozkládá, je třeba pracovat v etherických rozpouštědlech. Při redukci karbonylových skupin těmito činidly probíhá podobně jako u reakcí s organokovovými činidly bimolekulární nukleofilní adice, při čemž na karbonylový uhlík přistupuje hydridový anion (185):



(185)

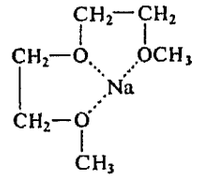
Při vlastní redukci se výrazným způsobem uplatňuje elektrofilní katalýza kationtem lithia a hydridem hlinitým (186):





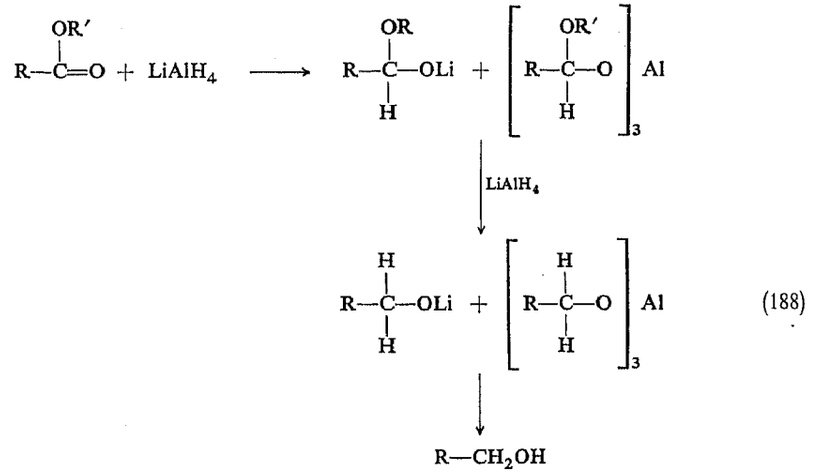
(186)

Důkazem je např. průběh redukce ketonů natriumborohydridem v diglymu. Pomalý průběh redukce lze v tomto případě vysvětlit tvorbou chelátu s diglymem. Tím je sodík vyřazen z možnosti uplatnit se při elektrofilní katalýze (187):



(187)

Při redukci derivátů kyselin následuje po prvním stupni nukleofilní substituce (188):



(188)

Ani zde není dosud jasná vlastní povaha redukující částice. Velmi užitečná, i když trochu zjednodušená je představa existence ionizovatelných hydridových ekvivalentů $Me^{\oplus}H^{\ominus}$. Redukce karbonylových sloučenin pomocí $NaBH_4$ probíhá — jak ukázaly kinetické studie — ve čtyřech po sobě následujících stupních (189):

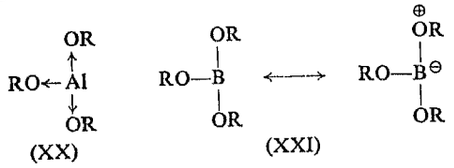
$$R_2CO + NaBH_4 \rightarrow (R_2CHO)NaBH_3 \quad (1)$$

$$(R_2CHO)NaBH_3 + R_2CO \rightarrow (R_2CHO)_2NaBH_2 \quad (2)$$

$$(R_2CHO)_2NaBH_2 + R_2CO \rightarrow (R_2CHO)_3NaBH \quad (3)$$

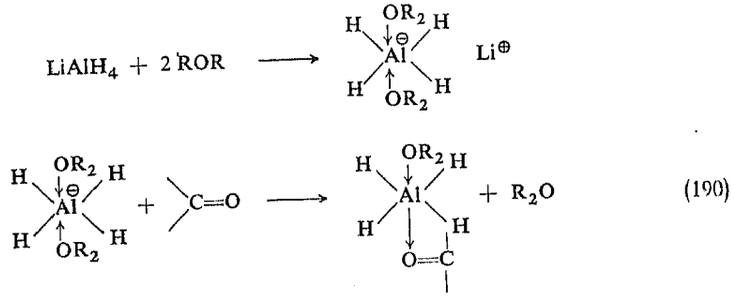
$$(R_2CHO)_3NaBH + R_2CO \rightarrow (R_2CHO)_4NaB \quad (4) \qquad (189)$$

Kinetika redukce pomocí $LiAlH_4$ nebyla měřena, ale předpokládá se stejný průběh. Nejpomalejším stupněm určujícím rychlost celé reakce je stupeň prvý. Z faktu, že druhý, třetí a čtvrtý stupeň probíhají rychleji, logicky vyplývá, že mono-, di- a trialkoxynatriumborohydridy jsou silnějšími redukčními činidly než samotný $NaBH_4$, což bylo potvrzeno redukcemi snadno připravitelnými natriumalkoxyborohydridy. Trialkoxylithiumaluminiumhydridy naproti tomu jsou slabšími redukčními činidly než samotný $LiAlH_4$. U $LiAlH(O—t\text{-}Bu)_3$ může být příčinou tohoto jevu sterická náročnost činidla. Ukázalo se však, že $LiAlH(OCH_3)_3$ se chová podobně. Rozdíl v relativní reaktivitě $NaBH_4$ – $NaBH(OR)_3$ a $LiAlH_4$ – $LiAlH(OR)_3$ se vysvětluje tím, že v trialkoxyaluminiumhydridu se uplatňuje indukční efekt alkoxylových skupin, který zvyšuje tendenci atomu Al ke koordinaci s donory elektronů (v našem případě s H) (XX). Proto se odštěpuje vodík relativně obtížně. V esteru kyseliny borité naproti tomu je indukční efekt alkoxylů kompenzován mezomerní strukturou, ve které je hydridový ion slaběji vázán (XXI):



(XX) (XXI)

U redukcí $LiAlH_4$ se ukazuje nezbytnou přítomnost etheru v reakční směsi. To vede k předpokladu, že $LiAlH_4$ tvoří s etherem solváty, z nichž při styku s redukovanou karbonylovou skupinou dojde k vytěsnění jedné molekuly etheru (190):



(190)

Reaktivita různých karbonylových skupin k hydridovým činidlům stoupá – podobně jako u jiných nukleofilních adicí – s klesající hustotou elektronů na atakovaném uhlíku:

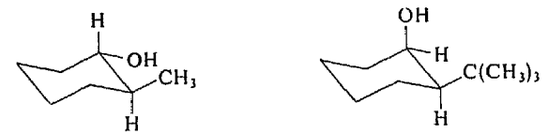
$$R—COO^{\ominus} < R—\overset{\overset{O}{\|}}{C}—NRR < R—COOH < R—COOR < R—COR < R—CHO < R—COCl$$

7.3.1.10.1 Sterický průběh redukce komplexními hydridy

Redukce ketonů s rovně probíhajícím řetězcem se řídí Cramovým pravidlem, tj. hydridový ion přistupuje ke karbonylovému uhlíku přednostně z přístupnější strany.

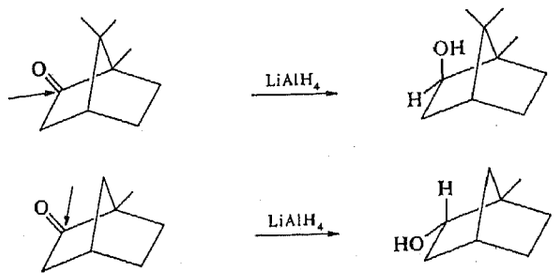
Značná pozornost byla věnována stereochemii redukce cyklických ketonů. Ukazuje se, že průběh jejich redukcí se řídí efektivním objemem redukčního činidla a konformací výchozího ketonu. Redukcí stericky nebráněných cyklohexanonů jak $LiAlH_4$, tak $NaBH_4$, vzniká vždy termodynamicky stálejší alkohol s hydroxylovou skupinou v ekvatoriální poloze.

U stericky bráněných ketonů přistupuje obvykle činidlo z ekvatoriální strany a produktem je termodynamicky méně stálý axiální alkohol. Tak např. redukce cyklohexanonu a 2-methylcyklohexanonu je řízena převážně termodynamicky, kdežto u redukce 2-terc.butylcyklohexanonu již více dominuje sterický faktor a vzniká reakcí řízenou kineticky větší podíl méně stálého *cis*-izomeru (191).



(191)

Bylo pozorováno, že při redukci cyklických ketonů pomocí $NaBH_4$ se získávají větší podíly alkoholů s axiálním hydroxylem než při redukci $LiAlH_4$, ačkoliv druhé z obou činidel je objemnější. Tento rozpor je vysvětlován předpokladem, že $NaBH_4$ je v roztoku silně solvatován, a tím je zvětšen efektivní objem redukující částice. Dále uvedené příklady ilustrují uplatnění kinetických (sterických) faktorů při redukci karbonylové skupiny u rigidních systémů. Redukcí kafru $LiAlH_4$, kde přístup činidla z *exo*-strany je vlivem gem.dimethylové skupiny stíněn, přistupuje činidlo z *endo*-strany a vzniká 95 % *exo*-alkoholu. Norkafr, u něhož není stínění z *exo*-strany, se naopak redukuje na *endo*-alkohol (192):



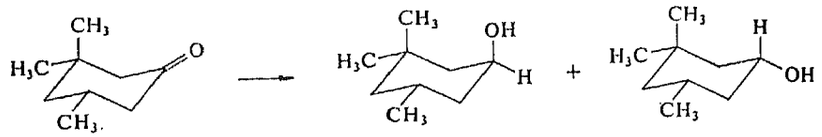
(192)

Zvlášť zajímavě probíhají hydridové redukce u steroidních sloučenin s karbonylovými skupinami v různých, a proto různě přístupných polohách. Pomocí stereoselektivnějšího $NaBH_4$ je možno dosáhnout selektivní redukce různě položených ketoskupin.

7.3.1.10.2 Selektivita hydridových činidel

Nejsilnější redukční účinky má hydrid lithno-hlinitý, který redukuje až na nepatrné výjimky všechny polární násobné vazby. Komplexní borohydridy mají mnohem menší redukční schopnost a umožňují tak selektivní redukci některých funkčních skupin za zachování jiných. Například $NaBH_4$, neredukuje volné kyseliny, funkci amidickou a nitrily. $Ca(BH_4)_2$ je použitelný hlavně k redukcím esterů.

Z hlediska selektivních redukcí je třeba zmínit se o alkoxylovaných hydridech, které lze připravit částečným rozkladem komplexních hydridů alkoholy a které se také vytvářejí – jak již bylo uvedeno – jako meziprodukty během redukce karbonylových sloučenin. Do jaké míry se tato různě alkoxylovaná činidla podílejí na vlastní redukci, ukazuje redukce 3,3,5-trimethylcyklohexanonu jednak samotným $LiAlH_4$, jednak $LiAlH(OR)_3$, kde R = —Me, —Et, i-Pr— a t-Bu— (193).



(193)

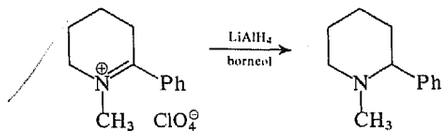
trans (axiální —OH) *cis* (ekvatoriální —OH)

Ukázalo se, že při redukci samotných $LiAlH_4$ vzniká nezávisle na použitém přebytku hydridu a na způsobu přidávání (ať byl keton přidáván k roztoku činidla, nebo naopak) vždy směs *trans*-alkoholu a *cis*-alkoholu v poměru 55 : 45. Protože se dalo očekávat, že objemnější alkoxylované činidlo, více se uplatňující při inverzním způsobu přidávání, by vedlo k většímu podílu axiálního (*trans*) alkoholu (atak činidla z přístupnější, ekvatoriální strany), usuzuje se, že částečně alkoxylovaná činidla se v tomto případě nepodílejí na redukci. Jakmile je ukončeno první stadium redukce, vzniklý $LiAlH_3OR$ velmi rychle disproporcionuje podle schématu (194),

$$4\ LiAlH_3OR \rightarrow 3\ LiAlH_4 + LiAl(OR)_4 \qquad (194)$$

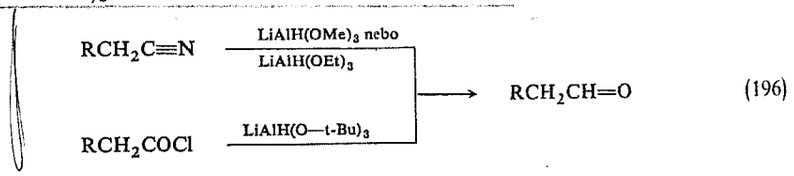
čili celou redukci obstarává samotný $LiAlH_4$. Provede-li se redukce pomocí alkoxylovaných činidel, změní se složení produktu ve prospěch *trans*-alkoholu.

Z řady nápadně vybočuje redukce $LiAlH(O—i\text{-}Pr)_3$, jehož stereoselektivita nepřevyšuje samotný $LiAlH_4$. Z toho vyplývá, že sekundární alkoholy nedávají stabilní alkoxyhydridy, ale že dochází k jejich disproporcionaci. Alkoxyhydridy odvozené od primárních a terciárních alkoholů jsou naproti tomu stálé. Při redukci aldehydů samotným $LiAlH_4$ je sterický průběh značně závislý na způsobu přidávání a na poměru obou složek. I to potvrzuje skutečnost, že přechodně vzniklé alkoxyhydridy, odvozené zde od primárních alkoholů, disproporcionaci nepodléhají a podílejí se na redukci. V řadě činidel se sekundárně alkoholickými zbytky tvoří výjimku ty, které jsou odvozeny od stericky objemných alkoholů. Zjistilo se, že např. činidlo obsahující objemné isobornyloxyskupiny (při redukci za přídavku kafru) nepodléhá disproporcionaci a zúčastní se redukce. Že taková činidla jsou stálá, potvrzují také asymetrické redukce solí enaminů, nesymetricky substituovaných ketonů a ketiminů pomocí činidel z $LiAlH_4$ a jednoho ekvivalentu objemného opticky aktivního sek.alkoholu (např. menthol, borneol, aminoalkoholy typu chininu). Například redukce chloristanu 1-methyl-2-aryl-2-piperideinia vedla k částečně opticky aktivnímu 1-methyl-2-arylpiperidinu (195):



(195)

Různých alkoxylithiumaluminiumhydridů se také používá k selektivním redukcím některých funkčních skupin. Jako příklady lze uvést redukci nitrilů působením $LiAlH(OMe)_3$ nebo $LiAlH(OEt)_3$ na aldehydy a redukci chloridů kyselin účinkem $LiAlH(O—t\text{-}Bu)_3$, vedoucí rovněž k aldehydům (196):



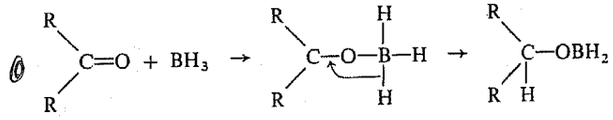
(196)

7.3.1.10.3 Redukce diboranem

Polární nenasycené skupiny lze redukovat i diboranem, který vzniká nejlépe redukcí halogenidů boru komplexními hydridy (197):

$$3\ NaBH_4 + BF_3 \rightarrow 2\ B_2H_6 + 3\ NaF \qquad (197)$$

Redukující částicí je boran BH_3, který je Lewisovou kyselinou. Je snadno pochopitelné, že mechanismus redukcí boranem bude odlišný od redukcí komplexními hydridy. Jako elektrofilní činidlo atakuje karbonylový kyslíkový atom s následujícím přenosem hydridového iontu na karbonylový uhlík (198):



(198)

V souhlasu s tím je reaktivita různě substituovaných karbonylových skupin k diboranu jiná než ke komplexním hydridům. Zatímco $NaBH_4$ a $LiAlH_4$ reagovaly tím snáze, čím byla hustota elektronů na karbonylové skupině menší, je pořadí reaktivity k diboranu následující: kyseliny > olefiny > ketony > nitrily > estery. Chloridy kyselin, ke komplexním hydridům nejreaktivnější, se diboranem většinou neredukují. Komplexní hydridy naopak neatakují izolovanou dvojnou vazbu, kdežto diboran s ní reaguje velmi snadno (viz hydroboraci).

7.3.1.10.4 Redukce smíšenými hydridy

Pod názvem redukce smíšenými hydridy si představujeme takové redukční systémy, které vznikají z komplexních hydridů přídavkem Lewisových kyselin. Věnujme pozornost systému $LiAlH_4$—$AlCl_3$. Podle vzájemného poměru jednotlivých složek můžeme vytvořit takové reakční prostředí, ve kterém se uplatňují jako vlastní redukující činidla AlH_3, AlH_2Cl anebo $AlHCl_2$ (199):

$$3\ LiAlH_4—AlCl_3 \rightarrow 4\ AlH_3 + 3\ LiCl$$
$$LiAlH_4—AlCl_3 \rightarrow 2\ AlH_2Cl + LiCl$$
$$3\ LiAlH_4—5\ AlCl_3 \rightarrow 4\ AlH_3 \cdot AlCl_3 + 3\ LiCl\ aj. \qquad (199)$$

Je nesporné, že v těchto činidlech je zeslaben nukleofilní charakter hydridu a více se uplatňuje jeho elektrofilní charakter. V důsledku toho jsou tato činidla selektivnějšími redukovadly než $LiAlH_4$ a blíží se svým chováním diboranu. Důležitou aplikací smíšených hydridů jsou redukce bráněných cyklických ketonů. Při provedení redukcí za kinetického řízení vzniká – patrně pro větší sterické nároky solvatovaného činidla – větší množství méně stabilních alkoholů. Za termodynamického řízení vzniká naproti tomu kvantitativně termodynamicky stálejší ekvatoriální alkohol.

Při redukcích ketonů smíšenými hydridy dochází snadno k hydrogenolýze za tvorby uhlovodíku, zvláště tam, kde přechodně vzniklý karbokation je stabilizován konjugací, jak tomu je např. u derivátů acetofenonu (200):

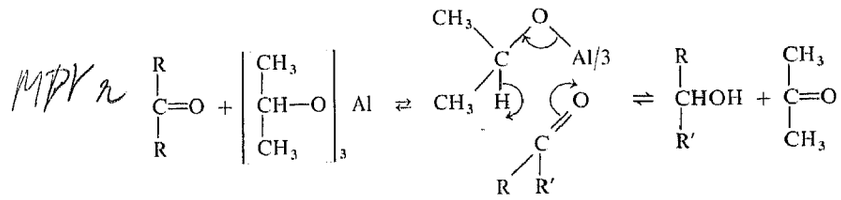


200)

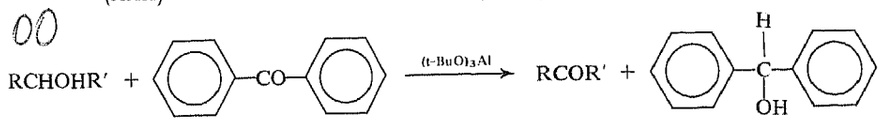
7.3.1.11 Meerweinova–Ponndorfova–Verleyova redukce a Oppenauerova oxidace

Meerweinova–Ponndorfova–Verleyova redukce, při níž se redukují aldehydy nebo ketony primárními nebo sekundárními alkoholy v přítomnosti týchž alkoholátů hliníku, má zvláštní preparativní význam tam, kde jsou v molekule redukovaného aldehydu nebo ketonu jiné snadno redukovatelné skupiny (např. různé halogenované, nitrované, α,β-nenasycené aldehydy a ketony). Cyklický mechanismus Meerweinovy–Ponndorfovy–Verleyovy redukce, navržený Woodwardem, předpokládající přenos vodíku z uhlíku nesoucího hydroxyskupinu k redukci použitého alkoholu na uhlík karbonylové skupiny redukovaného ketonu, byl potvrzen na redukci deuterovanými alkoholy typu R—CD(OH)R′. V poslední době byly nalezeny kinetické důkazy pro to, že se při redukci uplatňují mechanismy dva. Při prvém mechanismu reagují spolu molekula redukovaného aldehydu nebo ketonu a redukujícího alkoholu ve formě alkoholátu v poměru 1 : 1. Při druhém mechanismu se redukce účastní dvě molekuly alkoholátu. Jedna se koordinuje s karbonylovou skupinou a druhá vyvolá vlastní redukci.

Redukce je reakcí vratnou. Reakční rovnováha se nejlépe posune oddestilováním obvykle níževroucího ketonu z reakční směsi. K redukci se nejčastěji používá isopropylalkoholu. Opačný pochod, oxidace alkoholů ketonem, známý jako Oppenauerova oxidace, se experimentálně provádí nejčastěji v modifikaci Woodwardově. K oxidaci se použije benzofenonu v přítomnosti terc.butylátu hlinitého. Redukci ketonu (XXII) isopropylátem hlinitým v přebytku isopropylalkoholu vzniká alkohol (XXIII). Rovnovážná reakce probíhá přes cyklický tranzitní stav (XXIV). Analogicky lze znázornit Oppenauerovu oxidaci benzofenonem (XXV) (201).



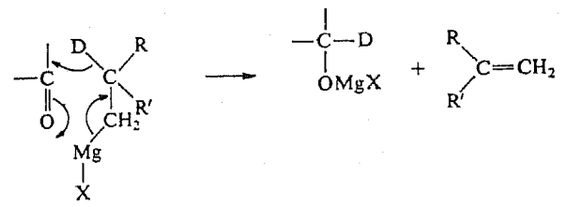
(XXII) (XXIV) (XXIII)



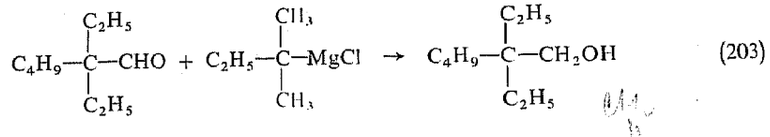
(XXV) (201)

7.3.1.12 Redukce Grignardovými činidly

Při reakcích Grignardových činidel s ketony s rozvětvenými alkyly v činidle nebo ketonu nedochází obvykle k normální adici organokovového činidla na karbonylovou skupinu, nýbrž k přenosu hydridového aniontu z β-uhlíku Grignardova činidla na karbonylový uhlík ketonu. Výsledkem je redukce ketonu na alkohol a Grignardovo činidlo přechází na olefin (203). I tato reakce probíhá podobně jako Meerweinova–Ponndorfova–Verleyova redukce cyklickým mechanismem, který byl rovněž prokázán pomocí deuterovaných činidel (202):



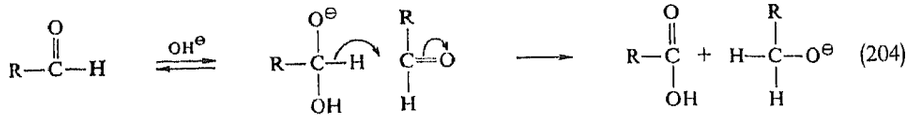
(202)



(203)

7.3.1.13 Cannizzarova reakce

Cannizzarova reakce, disproporcionace aldehydu na směs alkoholu a sůl příslušné kyseliny, je většinou katalyzována alkáliemi. Vodík, který redukuje jednu molekulu aldehydu na alkohol, pochází z druhé molekuly aldehydu a nikoli z rozpouštědla, což bylo prokázáno tím, že při redukci v těžké vodě alkohol neobsahoval deuterium. Mechanismus reakce vystihuje toto schéma:



(204)

(XLI)



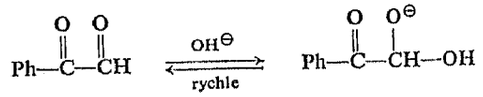
(205)

(XLII)

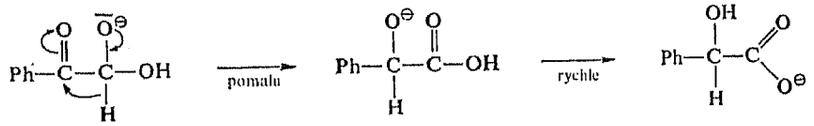
Z aldehydů a z hydroxylových iontů se vytvoří dva různé ionty (XLI a XLII) v rychle se ustavující rovnováze, druhý je silnějším donorem hydridového iontu. Rychlost první reakce (204) je úměrná součinu [aldehyd]^2 [OH], rychlost druhé (205) součinu [aldehyd]^2 [OH]^2. Pomalým stupněm reakce je potom přenos hydridového iontu na druhou molekulu aldehydu. V souladu s tím jsou výsledky kinetických měření této reakce. Elektrony odpuzující substituenty na aromatickém jádru zpomalují Cannizzarovu reakci, elektrony přitahující substituenty ji naopak urychlují. Reakční rychlost substituovaných benzaldehydů stoupá proto v pořadí substituentů:

$$p\text{-Me}_2\text{N}— < p\text{-MeO}— < p\text{-Alkyl}— < \text{H}— < \text{Cl}—$$

S intramolekulární Cannizzarovou reakcí se setkáváme u glyoxalu a α-ketoaldehydů (206) a (207):



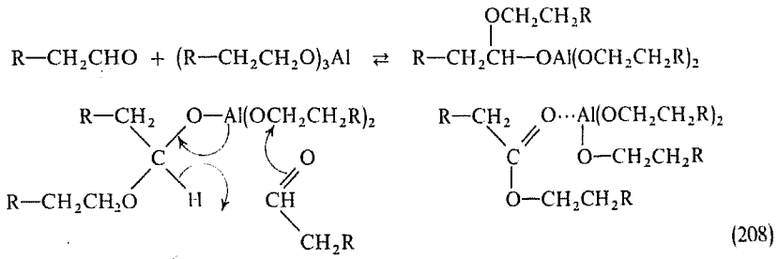
(206)



(207)

7.3.1.14 Tiščenkova reakce

Bazicky katalyzovaná disproporcionace aldehydu na alkohol a sůl kyseliny je omezena na aldehydy, které nemají na sousedním atomu uhlíku žádný vodík. U ostatních aldehydů se uplatňuje za týchž podmínek aldolizace. Nahradíme-li však bázi alkoholátem hliníku, můžeme z aldehydů připravit disproporcionací přímo ester kyseliny. Průběh Tiščenkovy reakce můžeme vysvětlit mechanismem podobným mechanismu Meerweinovy–Ponndorfovy–Verleyovy redukce (208):



(208)

7.3.1.15 Reakce karbonylové skupiny s karbanionty

Reakce karbaniontů na násobné vazbě uhlík—kyslík můžeme zhruba rozdělit do čtyř velkých skupin:

a) Reakce karbonylové skupiny s organokovovými činidly. Produkty reakce jsou zpravidla alkoholy.

b) Aldolizace. Karbanionty, které mohou vzniknout z řady různých organických látek, v nichž vazba C—H má kyselejší charakter v důsledku přítomnosti skupin přitahujících elektrony (např. —CH_2—X), se mohou za určitých podmínek adovat ke karbonylové skupině. Nejtypičtější je kondenzace aldehydů a ketonů; produktem jsou β-hydroxy-karbonylové sloučeniny (X = substituent přitahující elektrony).

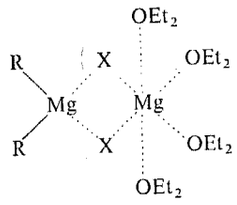
c) Reakce esterů s karbanionty. Sem patří především Claisenova kondenzace. Produktem reakce jsou β-dikarbonylové sloučeniny.

d) Vznik α,β-nenasycených karbonylových sloučenin. Kondenzační reakce je provázena odštěpením vody (Perkinova, Knoevenagelova, Claisenova a podobné reakce).

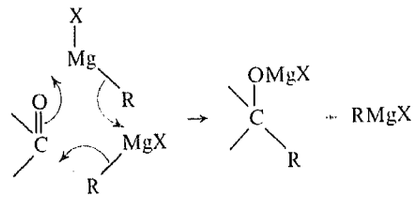
a) 7.3.1.16 Reakce organokovových činidel s karbonylovou skupinou

Vazba uhlík—kov v těchto činidlech má kovalentní, značně polární charakter a umožňuje, aby se alkyl adoval jako karbanion. Kinetiku adice Grignardových činidel na karbonyl nelze dobře studovat, protože probíhá příliš rychle a v heterogenní fázi. Není dosud zcela jasno o vlastní konstituci reagující částice, která obecně bývá formulována RMgX, v řadě prací se však uvažuje, že vlastním činidlem je R_2Mg, vznikající disproporcionací $2\,RMgX \rightarrow R_2Mg + MgX_2$, anebo komplikovanější asociované útvary. Ze spekter NMR bylo vyvozeno, že Grignardovo činidlo v etheru

má konstituci (XXV) s halogenovými můstky a s čtyřmi koordinovanými molekulami etheru. Je velmi pravděpodobné, že se při adici jedna molekula činidla koordinuje s karbonylovým kyslíkem (působí jako Lewisova kyselina), a tím usnadňuje nukleofilní atak druhé molekuly činidla cyklickým mechanismem (209):



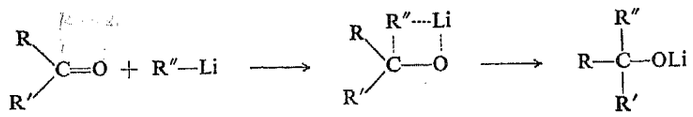
(XXV)



(209)

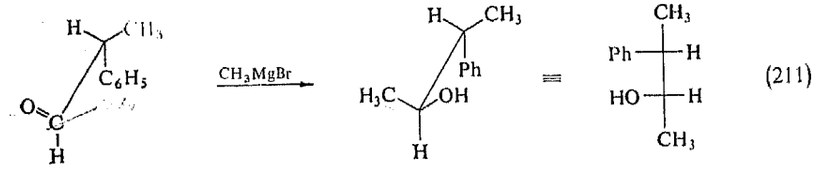
Tento předpoklad byl podepřen výsledkem studia reakce rozvětvených Grignardových činidel, u kterých adiční reakci konkuruje redukce Grignardovým činidlem (viz str. 347). Ukázalo se, že přísada bromidu hořečnatého jako ještě silnější Lewisovy kyseliny podstatně zvyšuje výtěžek adice a potlačuje redukci.

Při reakci organolithného činidla s ketony vzniká pravděpodobně komplex ketonu s jednou molekulou činidla, které se potom rozpadá (210):



(210)

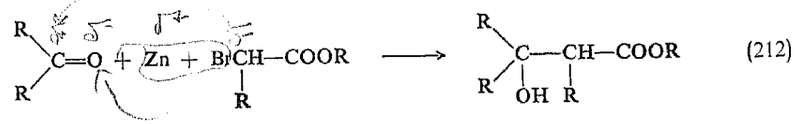
Je-li uhlík sousedící s karbonylovou skupinou asymetrický a skupiny na něm se dostatečně různí svou prostorovou náročností, vzniká podle Cramova pravidla (viz str. 330) přednostně jeden ze dvou stereoizomerů. Například reakcí α-fenylpropionaldehydu s methylmagnesiumbromidem vzniká v přebytku *erythro*-3-fenyl-2-butanol (211):



(211)

Cramovo pravidlo platí také pro reakci s organolithnými činidly, stereospecifita je však pro jejich menší efektivní objem menší.

Reformatského reakce, reakce esterů α-halogenkyselin a zinku s ketony, je obdobou reakcí organokovových činidel. Příprava Grignardových činidel z molekul, obsahujících seskupení reagující s tímto činidlem, není možná. Méně reaktivní organozinečnaté sloučeniny však dávají přednost reakci s aldehydy a ketony podle schématu (212):

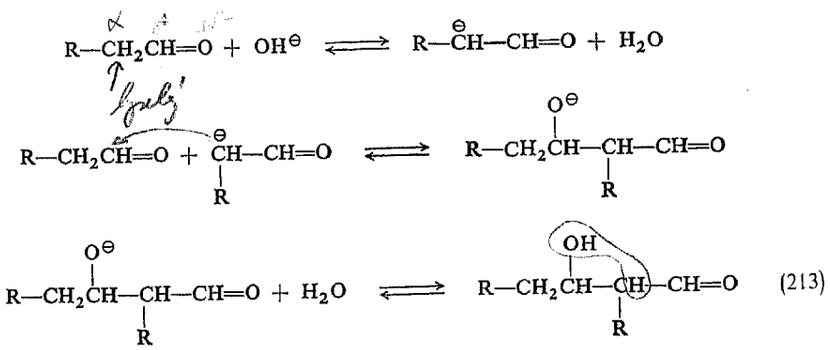


(212)

7.3.1.17 Aldolizace

Aldolizace aldehydů a ketonů může být obecně katalyzována jak alkalicky, tak i kysele. Prvý způsob je obvyklejší, a proto bude o něm pojednáno dříve.

Mechanismus alkalické aldolizace aldehydů vystihuje toto schéma (213):



(213)

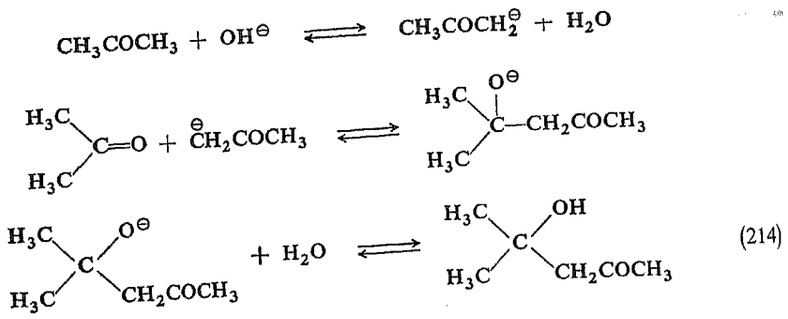
Pro rychlost aldolizace v zásaditém prostředí platí vztah

$$v = k\,[\mathrm{R{-}CH_2CH{=}O}]\,[\mathrm{OH^{\ominus}}]$$

Rychlost aldolizace závisí na první mocnině molární koncentrace aldehydu. Stupně, který určuje reakční rychlost, se tedy účastní pouze jedna molekula aldehydu, podílí se však na něm i hydroxylový ion. Prvým stupněm reakce je odtržení protonu z α-uhlíku aldehydu (pomalý stupeň reakce), na který navazuje rychlá reakce karbaniontu s karbonylovou skupinou druhé molekuly aldehydu. V posledním stupni reakce se vytvoří vlastní aldol a regeneruje se hydroxylový ion.

V některých případech, zvláště u reakcí mezi molekulou aldehydu a ketonu nebo při aldolizaci dvou molekul ketonu, závisí reakční rychlost na koncentraci obou karbonylových složek, popř. na druhé mocnině ketonu. V těchto případech přejímá úlohu nejpomalejšího stupně reakce karbaniontu s druhou molekulou karbonylové sloučeniny.

Tak např. při alkalické aldolizaci acetonu se uplatňuje obdobný mechanismus (214):



(214)

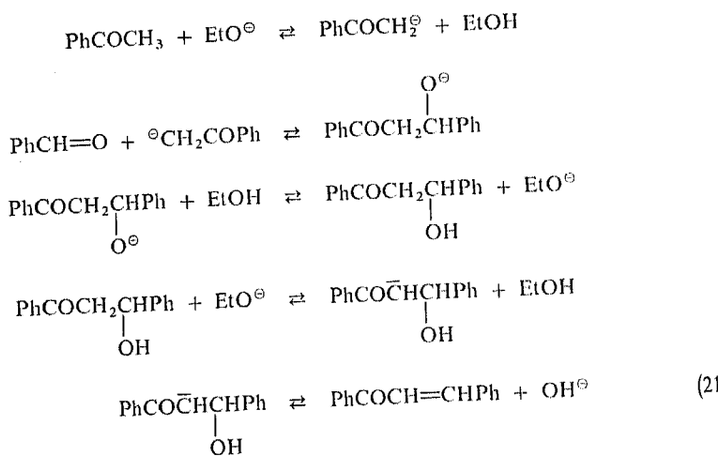
Rychlost aldolizace je zde dána vztahem (215):

$$v = k[CH_3COCH_3]^2\,[OH^{\ominus}] \qquad (215)$$

Souhrnně tedy můžeme říci, že při aldolizaci acetaldehydu a většiny ostatních aldehydů vzniká karbanion pomalu a aduje se rychle, kdežto při aldolizaci ketonů se karbanion naopak tvoří rychle, ale aduje se pomalu. V mnoha případech se musí počítat s oběma typy kinetických vztahů a ovšem i s přechodnými typy.

Dalším příkladem je aldolová kondenzace benzaldehydu s acetofenonem (216):

$$v = k[PhCH{=}O]\,[PhCOMe]\,[EtO^{\ominus}]$$



(216)

Poněvadž β-hydroxyketon se rychleji štěpí alkáliemi na aldehyd a keton, než se dehydratuje, nemůže být tento stupeň reakce stupněm určujícím rychlost celého procesu. Tím je v tomto případě pravděpodobné odštěpení vody v posledním stupni reakce.

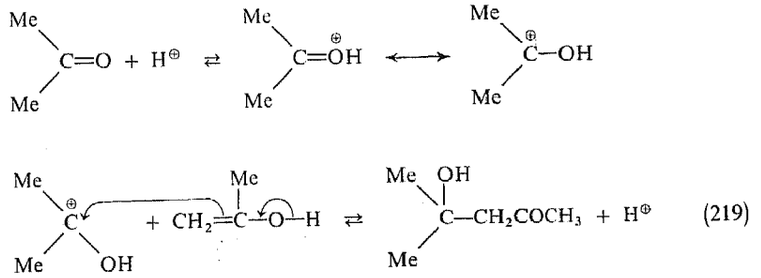
Vliv substituentů na průběh aldolizace je velmi složitý. Substituenty, které umožňují adici na karbonylovou skupinu, znesnadňují naopak tvorbu karbaniontu. Ze zkušenosti je známo, že alkylace na karbonylovém uhlíku (tj. srovnáme-li aldehyd s ketonem) adici termodynamicky zpomaluje. Stejný jev nastává i při alkylaci α-polohy aldehydu (srovnáme-li acetaldehyd a vyšší aldehydy). Proto vzniká při smíšené aldolizaci aldehydu a ketonu výlučně produkt adice na karbonylovou skupinu aldehydu (217):

$$R{-}CH_2CH{=}O + CH_3COCH_3 \rightarrow R{-}CH_2CH{=}CH{-}COCH_3 \qquad (217)$$

Ve všech aldolizačních reakcích katalyzovaných alkalicky je hybnou silou reakce odštěpení protonu účinkem zásady a stabilizace vzniklého karbaniontu mezomerií, např. (218):

$$R{-}CH_2CH{=}O \rightarrow R{-}\overset{\ominus}{C}H{-}CH{=}O \longleftrightarrow R{-}CH{=}CH{-}O^{\ominus} \qquad (218)$$

Po opětném okyselení vznikne rovnovážná směs původní látky s určitým množstvím enolformy. V těchto sloučeninách je v rovnovážné směsi zastoupena tautomerní enolforma v různé míře a platí přibližně, že čím více je enolformy v rovnovážné směsi, tím snáze vytváří sloučenina karbanion. Aldolizaci můžeme rovněž katalyzovat kyselinami. Prvým stupněm těchto reakcí je přechod karbonylové sloučeniny na konjugovanou kyselinu, která je částečně karboniovým a částečně oxoniovým iontem. Vystupuje-li jako karboniový ion, pak svými elektrofilními vlastnostmi působí na enolformu druhé molekuly karbonylové sloučeniny, jako je tomu např. při aldolizaci acetonu (219):

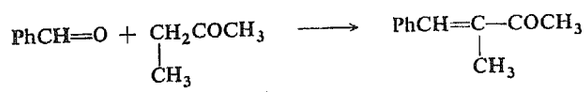


(219)

Aldolizace katalyzovaná kyselinami probíhá často dále a aldol se dehydratuje. V případě acetonu vzniká mesityloxid a jeho další aldolizací a dehydratací foron. Aldolizační reakce methylethylketonu s aldehydy, např. s benzaldehydem, probíhá podle reakčních podmínek různě. V alkalickém prostředí probíhá aldolizace na skupině methylové (220),

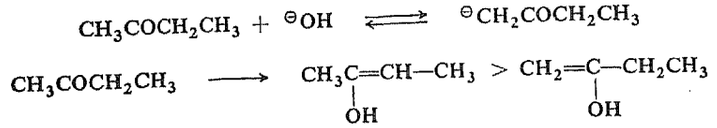
$$PhCH{=}O + CH_3COCH_2CH_3 \rightarrow PhCH{=}CHCOCH_2CH_3 \qquad (220)$$

a v kyselém prostředí naopak na skupině methylenové (221):



(221)

Toto rozdílné chování methylethylketonu při alkalické a kyselé aldolizaci můžeme uspokojivě vysvětlit tím, že v alkalickém prostředí vzniká karbanion snáze ze skupiny methylové a v kyselém prostředí se naopak uplatňuje forma enolu stabilizovaná hyperkonjugací (222):

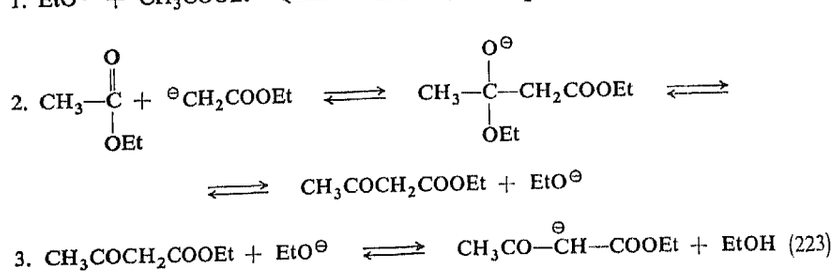


(222)

7.3.1.18 Reakce esterů s karbanionty

Jednou z nejdůležitějších chemických přeměn esterů je Claisenova kondenzace. Tato reakce je v podstatě kondenzací esteru karboxylové kyseliny libovolného typu s esterem, ketonem nebo nitrilem, majícím alespoň jediný vodík na α-uhlíku. Produktem reakce jsou β-ketoestery, β-diketony a β-ketonitrily. Jako kondenzačních činidel se používá zpravidla sodíku, methylátu nebo ethylátu sodného nebo ještě účinnějších zásad, jako je natriumamid a trifenylmethylnatrium, a silně bazického, ale málo reaktivního Grignardova činidla mesitylmagnesiumbromidu.

Mechanismus Claisenovy kondenzace je podobný mechanismu jiných aldolizačních reakcí. V případě přípravy ethylacetoacetátu ze dvou molekul ethylacetátu za katalýzy ethylátem sodným probíhá kondenzace tímto mechanismem (223):



(223)

Poslední stupeň reakce, při němž je ethylacetoacetát převeden v konjugovanou zásadu, je nejdůležitější pro praktický úspěch kondenzace.

Rovnovážná konstanta reakcí 1 a 2 má tuto formu (224):

$$K = \frac{[CH_3COCH_2COOEt]\,[EtOH]}{[CH_3COOEt]^2} \qquad (224)$$

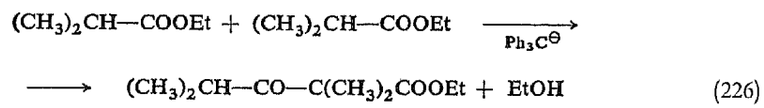
Rovnovážná konstanta všech tří stupňů je (225)

$$K' = \frac{[CH_3\overset{\ominus}{C}OCHCOOEt]\,[EtOH]^2}{[CH_3COOEt]^2\,[EtO^{\ominus}]}$$

$$K' = KK_3$$

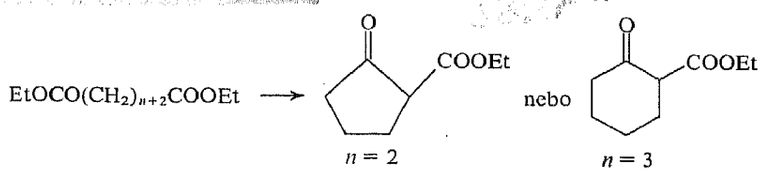
$$K_3 = \frac{[CH_3\overset{\ominus}{C}OCHCOOEt]\,[EtOH]}{[CH_3COCH_2COOEt]\,[EtO^{\ominus}]} \qquad (225)$$

K_3 je rovnovážná konstanta posledního stupně reakce. Rovnováha tohoto stupně musí ležet na pravé straně, neboť acetoctan ethylnatý s pK_a 10,7 ve vodě je za reakčních podmínek nejméně 10^4krát silnější kyselina než ethanol. Acidita β-ketoesteru tedy příznivě ovlivňuje rovnovážnou konstantu reakce. Svědčí o tom fakt, že estery, které mají pouze jeden vodík na α-uhlíku (např. isomáselnan ethylnatý), nereagují v přítomnosti ethylátu sodného za podmínek Claisenovy reakce vůbec, neboť vznikající β-ketoester není dostatečně kyselý, aby jej bylo možno převést na konjugovanou zásadu. Rovnováhu posledního stupně lze v tomto případě posunout na pravou stranu v případech, že se použije silnějších zásad, jako je trifenylmethylnatrium, mesitylmagnesiumbromid nebo natriumamid (226).



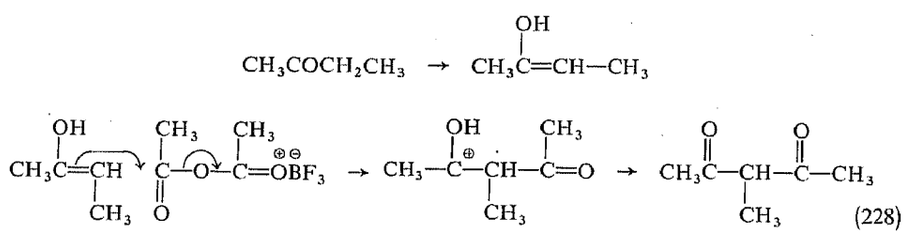
(226)

Použijeme-li k reakci esteru dikarboxylové kyseliny, získáme touto Dieckmannovou reakcí cyklické β-ketoestery (227):



(227)

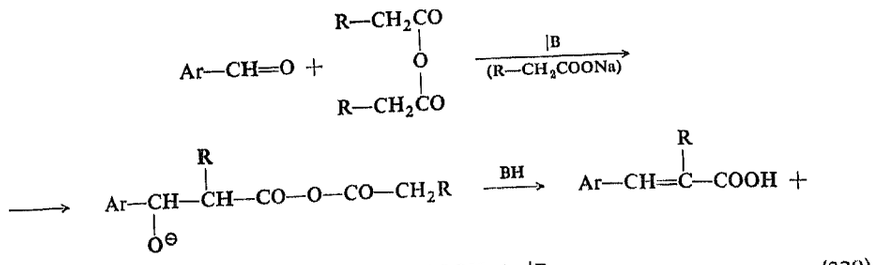
Produktem reakce esterů s ketony jsou β-diketony, přístupné též acylací ketonů anhydridy kyselin v přítomnosti bortrifluoridu. Z methylethylketonu a acetanhydridu získáme methylovaný acetylaceton (228):



(228)

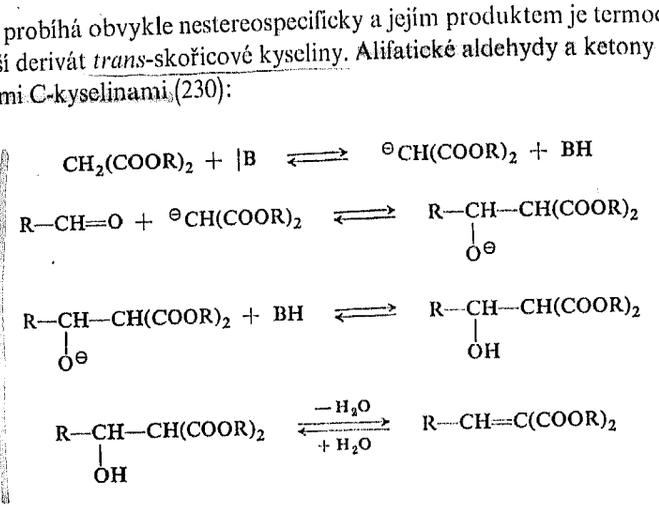
7.3.1.19 Perkinova reakce

Perkinova reakce spočívá v zahřívání aromatického aldehydu s anhydridem kyseliny a sodnou solí odpovídající kyseliny jako bazického katalyzátoru. (Sodnou sůl lze nahradit řadou jiných zásad, např. uhličitanem sodným nebo pyridinem.) Z anhydridu uvolněný karbanion reaguje s aromatickým aldehydem a reakci dokončí eliminace vody za vzniku konjugovaného systému (229):



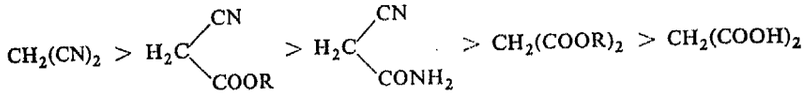
(229)

Reakce probíhá obvykle nestereospecificky a jejím produktem je termodynamicky výhodnější derivát *trans*-skořicové kyseliny. Alifatické aldehydy a ketony reagují jen se silnějšími C-kyselinami (230):



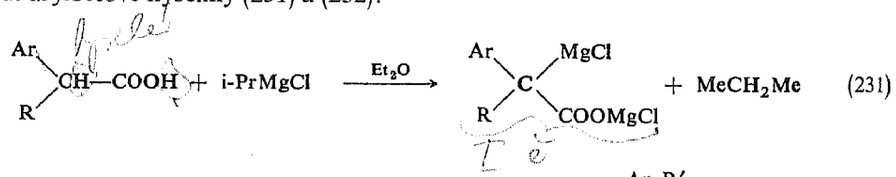
(230)

Pořadí vhodných sloučenin s klesající reaktivitou vypadá asi takto:



7.3.1.20 Ivanovova reakce

Ivanovova reakce, sloužící k přípravě substituovaných β-hydroxypropionových kyselin z aldehydů nebo ketonů, je podobná reakci Reformatského. Ivanovovo činidlo vzniká působením isopropylmagnesiumchloridu na volnou kyselinu nebo sodnou sůl aryloctové kyseliny (231) a (232):

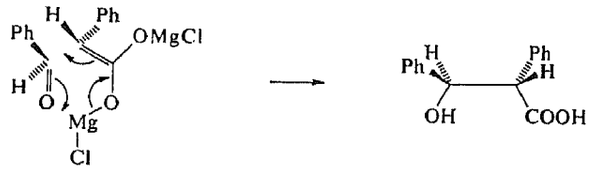


(231)

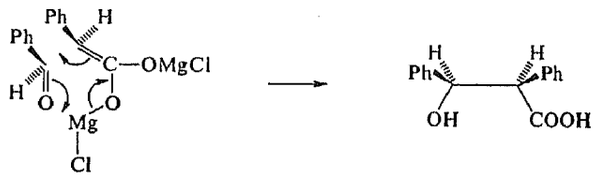


(232)

Reakce probíhá stereospecificky. Například při reakci benzaldehydu s hořečnatou solí fenyloctové kyseliny vzniká ze dvou možných tranzitních stavů (XXVI) a (XXVII), v důsledku menších sterických interakcí první, a proto je energeticky preferován. V produktech reakce je *threo*-izomer zastoupen ve větší míře (ze 76 %) než *erythro*-izomer (24 %) 2,3-difenyl-3-hydroxypropionové kyseliny (233).



(XXVI)



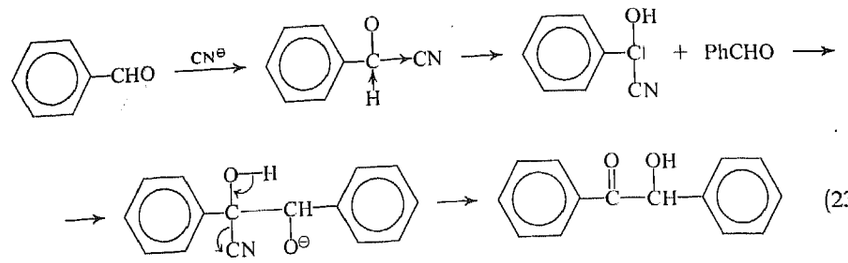
(XXVII)

(233)

7.3.1.21 Benzoinová kondenzace

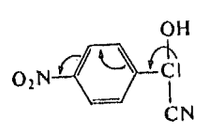
Benzoinová kondenzace, reakce dvou molekul aromatických aldehydů, při které vzniká α-hydroxyketon, je „formálně" podobná aldolizaci s tím rozdílem, že se z jedné molekuly aldehydu odštěpí vodík vázaný přímo na karbonylovém uhlíku, ačkoliv sám o sobě není dost kyselý. Reakce je katalyzována kyanidovými anionty. Kyanidový anion může podstatně zvýšit aciditu vodíku tím, že se aduje na molekulu aldehydu

a vytváří konjugovanou bázi kyanhydrinu, která se potom aduje na druhou molekulu aldehydu (234):



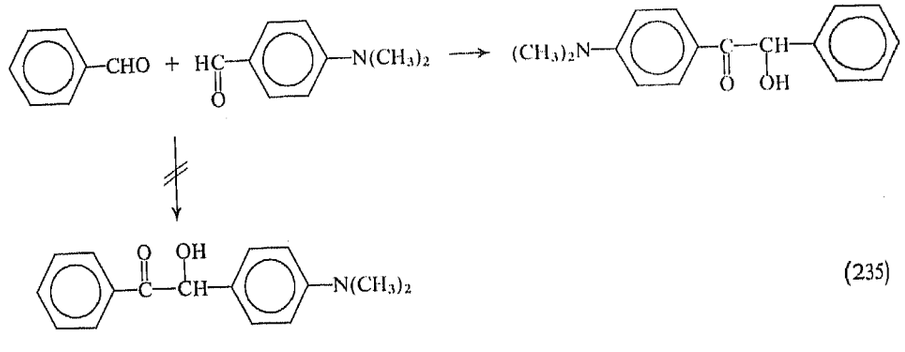
(234)

Zjistilo se, že aktivovaný komplex stupně, který určuje rychlost této reakce, obsahuje dvě molekuly aldehydu a jednu molekulu kyanidového aniontu. Podle toho je stupněm určujícím rychlost celé reakce samotná kondenzace a předcházející stupně probíhají rychle a reverzibilně. Vliv substituentů na aromatickém jádru je třeba posoudit jak z hlediska atakující částice, tak z hlediska atakované molekuly. V molekule atakujícího činidla působí inhibičně skupiny silně přitahující elektrony v *p*-poloze. Reakce selhává např. u *p*-nitrobenzaldehydu, protože se konjugací zmenšuje hustota elektronů na atakujícím uhlíku (XXVIII). Inhibiční účinek skupin odpuzujících elektrony se naopak projevuje u atakované molekuly, která se vlivem konjugace stává méně elektrofilní, a tím je zpomalován vlastní kondenzační stupeň.



(XXVIII)

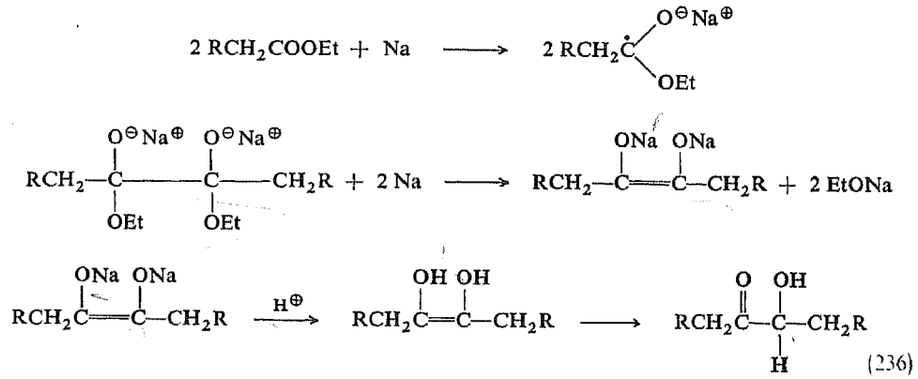
Situaci dobře ilustruje smíšená kondenzace benzaldehydů s *p*-dimethylaminobenzaldehydem účinkem kyanidových iontů, kterou vzniká jen první ze dvou možných izomerů (235):



(235)

7.3.1.22 Acyloinová kondenzace

Nejpoužívanější metodou přípravy α-hydroxyketonů je acyloinová kondenzace. Acyloiny vznikají působením sodíku na estery kyselin. Prvým stupněm reakce je vznik radikáliontu, jehož zdvojením vznikne sůl enolformy acyloinu (236):

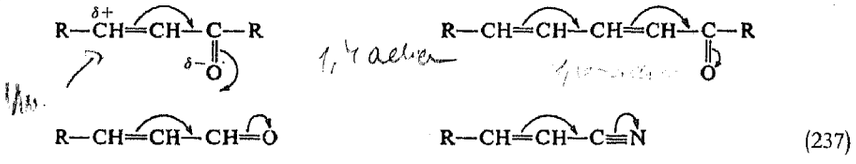


(236)

Použijeme-li k reakci esteru dikarboxylové kyseliny a pracujeme ve velkém zředění, čímž potlačíme nežádoucí reakci mezi dvěma molekulami esteru, nastává reakce na povrchu sodíku mezi karboxylovými skupinami téže molekuly, čímž získáme cyklické acyloiny. Reakce je zvlášť vhodná k přípravě sloučenin se středními kruhy, kde výtěžky v devítičlenné a desetičlenné řadě činí nejméně 50 %.

7.3.2 Adiční reakce na α,β-nenasycené aldehydy, ketony, nitrily a deriváty kyselin

Elektrofilní adiční reakce k násobným vazbám mezi atomy uhlíku jsou typické pro izolované dvojné vazby nebo pro čistě uhlíkaté konjugované systémy. Je-li dvojná vazba konjugována s nenasycenou skupinou, např. karbonylovou, nitrilovou nebo nitroskupinou, odčerpávají tyto skupiny π-elektrony dvojné vazby natolik, že se k ní adují nukleofilní činidla. Posun elektronů v takových systémech ukazuje toto schéma (237):

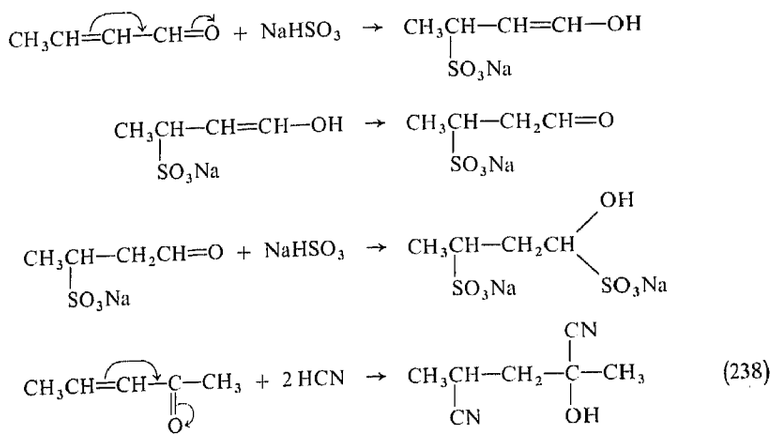


(237)

Vzhledem k přesunu π-elektronů k elektronegativnímu atomu kyslíku nebo dusíku připojuje se nukleofilní částice ke koncovému uhlíku konjugovaného systému. Na rozdíl od elektrofilních adicí je reakce zpomalována alkyly, vázanými na uhlíky spojené dvojnou vazbou. Toto jen potvrzuje nukleofilní charakter adicí.

7.3.2.1 Adice hydrogensiřičitanu sodného a kyanovodíku

α,β-Nenasycené aldehydy a ketony adují snadno dvě molekuly hydrogensiřičitanu sodného nebo kyanovodíku. Reakce probíhá po stupních. V prvém stupni vznikají 1,4-adicí β-sulfosloučeniny, resp. kyanosloučeniny a reagují pak dále 1,2-adicí jako ostatní nasycené ketony nebo aldehydy (238).

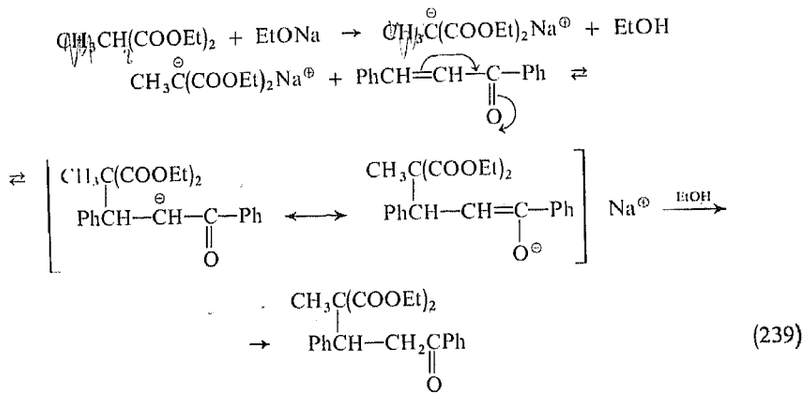


(238)

Z kinetických měření vyplynulo, že stupněm určujícím rychlost adice kyanovodíku je adice kyanidového aniontu na β-uhlík přítomného konjugovaného seskupení.

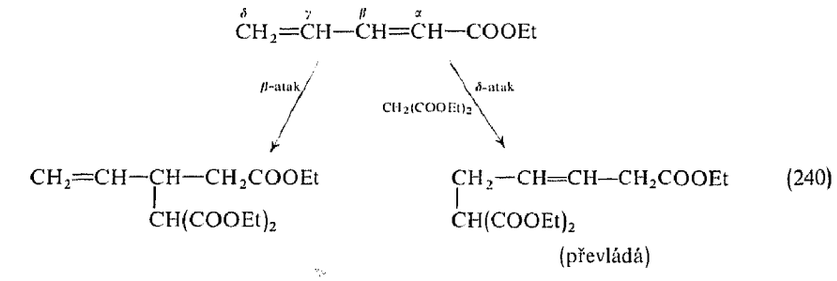
7.3.2.2 Michaelova adice

Tato kondenzace je jedním z nejdůležitějších případů adice na dvojnou vazbu α,β-nenasycených karbonylových sloučenin. Při Michaelově adici reaguje karbanion, uvolněný bazickou katalýzou z diethylmalonátu, ethylacetoacetátu a ethylkyanoacetátu nebo z méně reaktivních sloučenin, jako jsou ketony nebo nitrolátky. Stupněm určujícím rychlost adice je pravděpodobně tvorba nové vazby C—C (239).



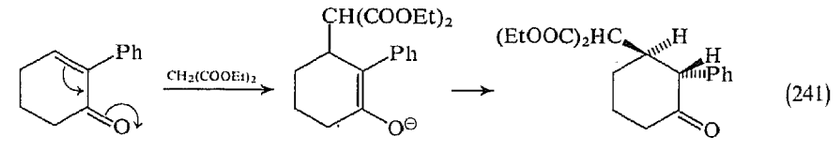
(239)

Je-li karbonylová skupina konjugována s dvěma dvojnými vazbami C=C, může karbanion atakovat buď β-uhlík, nebo δ-uhlík přítomného nenasyceného systému. Při obvyklé preparativní práci dosahuje Michaelova adice téměř vždy rovnováhy, takže musíme předpokládat, že orientace při adici je řízena termodynamicky. Znamená to, že závisí na energetickém obsahu konečných produktů reakce. Produkt, v němž je zachována co nejdelší konjugace, bývá obvykle energeticky chudší, a tím stabilnější a bude v reakční směsi dominovat (240):



(240)

Sterický průběh Michaelovy adice byl studován na substituovaných cyklohexenonech. Ukázalo se, že v případě, kdy je dvojná vazba substituována na obou uhlících, probíhá adice nestereospecificky. Pokud je substituována pouze jednou, získáme např. při adici malonanu ethylnatého na 2-fenyl-2-cyklohexenon téměř výlučně *trans*-adukt (241):



(241)

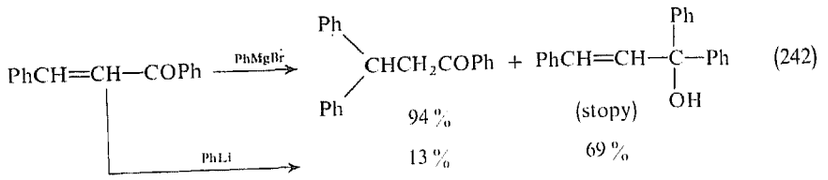
Za předpokladu 1,4-adice rozhoduje o sterickém průběhu přístup protonu na uhlík nesoucí fenyl při přeměně enolu v keton. Tento reakční stupeň je pravděpodobně řízen termodynamicky, a proto vzniká *trans*-adukt.

7.3.2.3 Kyanoethylace

Při adicích na α,β-nenasyceném systému uplatňuje se nitrilová skupina jako jedna z nejúčinnějších aktivujících skupin. Akrylonitril, který je nejjednodušším α,β-nenasyceným nitrilem, aduje aminy, fenoly, alkoholy, sirovodík a látky s aktivní methylenovou nebo methinovou skupinou. Tyto adice se nazývají kyanoethylační reakce.

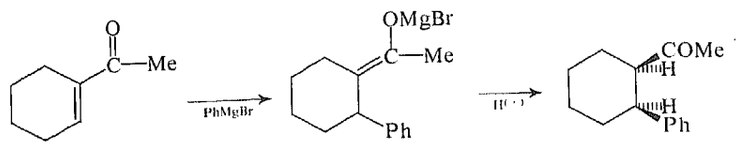
7.3.2.4 Adice organokovových činidel

Z dostupného experimentálního materiálu se ukazuje, že při adici organolithných sloučenin na α,β-nenasycené systémy převládá 1,2-adice, u organohořečnatých sloučenin 1,4-adice (242):



(242)

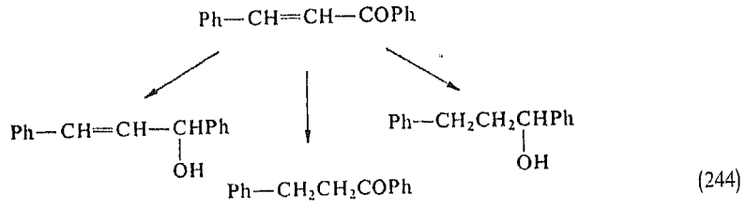
Při adici fenylmagnesiumbromidu na 1-acetylcyklohexen vzniká 1,4-adicí *cis*-produkt. Reakci si vysvětlujeme tím, že při přeměně enolu v ketoformu přistupuje proton z přístupnější – ekvatoriální – strany a produktem reakce je termodynamicky méně stálý *cis*-produkt (243):



(243)

7.3.2.5 Redukce komplexními hydridy

Sloučeniny typu PhCH=CHX (X = —CHO, —COR, —COOR) dávají někdy s hydridem lithno-hlinitým produkty 1,4-adice. Reakce byla studována hlavně u esterů skořicové kyseliny a u benzalacetofenonu. Za mírných podmínek při normálním způsobu přidávání při −10 °C dochází k redukci karbonylové skupiny, při inverzním přidání vzniká produkt 1,4-adice, nenasycený keton. Za energičtějších podmínek byl získán úplně redukovaný nasycený alkohol (244):



(244)

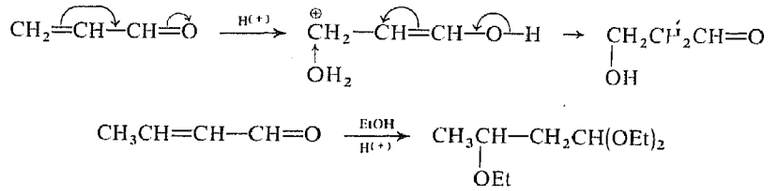
Není-li dvojná vazba konjugována s fenylem, dochází k 1,4-adici jen za energičtějších podmínek:

$$CH_3CH{=}CHCOOC_2H_5 \xrightarrow[\text{ether}]{\text{vroucí}} CH_3CH_2CH_2CH_2OH$$

Při redukci borohydridem sodným zůstává dvojná vazba většinou zachována.

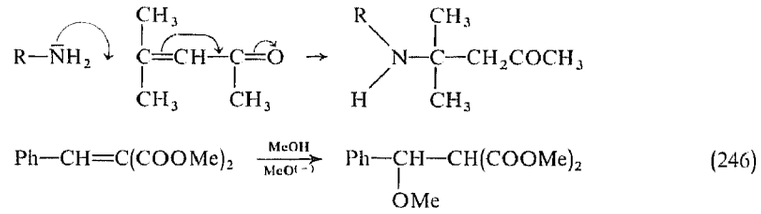
7.3.2.6 Adice vody, alkoholů a dusíkatých činidel

Jako 1,4-adice probíhá i kysele katalyzovaná adice vody a alkoholů na α,β-nenasycené aldehydy a ketony (245). Například rychlost adice vody na akrolein, katalyzovaná kyselinou sírovou, je úměrná koncentraci aldehydu a minerální kyseliny.



(245)

Silnější nukleofilní činidla se adují na α,β-nenasycené systémy i bez předchozí protonace. Jako příklad uvádíme adici amoniaku, aminů a fenylhydrazinu a alkoholáty katalyzovanou adici alkoholů (246):



(246)

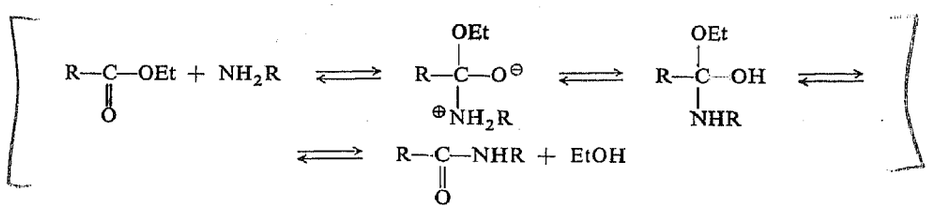
7.3.3 Reakce karboxylových kyselin a jejich derivátů

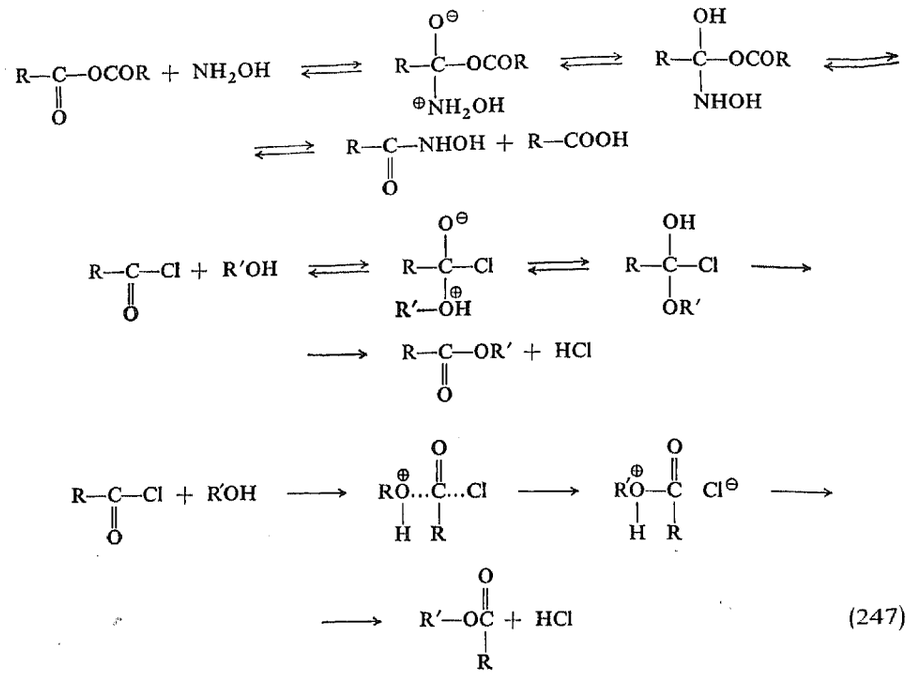
Řekli jsme již v úvodu, že reaktivitu karbonylové skupiny v kyselinách a jejich derivátech snižuje zejména kladný konjugační efekt připojených skupin (—OR v esterech, —NH_2, —NHR, —NR_2 v amidech, halogen v halogenidech a —OCOR v anhydridech kyselin). Kyseliny a jejich deriváty proto nereagují se slabšími nukleofilními činidly a se silnými nukleofilními činidly je adice provázena další, většinou eliminační reakcí. Listou analogii s adičními reakcemi aldehydů a ketonů je možno spatřovat v některých funkčních přeměnách karboxylových kyselin. Patří sem reakce esterů, anhydridů a halogenidů kyselin s amoniakem a aminy, hydroxylaminem, hydrazinem a jeho deriváty, vedoucí k amidům, hydroxamovým kyselinám a hydrazinům kyselin. Reaktivita derivátů kyselin při těchto reakcích klesá v pořadí

halogenidy kyselin > anhydridy kyselin > estery kyselin

Z halogenidů kyselin jsou nejreaktivnější jodidy, z esterů obvykle methylestery karboxylových kyselin.

Prvním stupněm těchto reakcí je adice nukleofilní částice na karbonylovou skupinu s následující eliminací alkoholu, kyseliny resp. halogenovodíku. U halogenidů kyselin probíhají tyto reakce často jako přímá substituce nukleofilní skupinou (247):





(247)

Mezi nejdůležitější přeměny karboxylových kyselin a jejich derivátů patří esterifikace a hydrolýza esterů a amidů.

Při esterifikaci karboxylové skupiny a hydrolýze skupiny esterové nebo amidové můžeme rozlišit řadu mechanismů. Je známo, že estery a amidy se hydrolyzují jak kyselinami, tak i zásadami, naproti tomu esterifikace v alkalickém prostředí neprobíhá.

K podrobnější klasifikaci mechanismu esterifikace nebo hydrolýzy použijeme jako rozlišovacího znaku místa, kde se přerušuje vazba v karboxylové skupině. Jak při esterifikaci, tak i při hydrolýze mohou teoreticky nastat dva případy: buď se štěpí vazba acyl—kyslík (O—acylové štěpení), nebo vazba alkyl—kyslík (štěpení O—alkyl).

Hydrolýza:	R′—CO┼OR + H┼OH štěpení vazby acyl—kyslík	R′—CO—O┼R + HO┼H štěpení vazby alkyl—kyslík
Esterifikace:	R′—CO┼OH + H┼OH štěpení vazby acyl—kyslík	R′CO—O┼H + HO┼H štěpení vazby alkyl—kyslík

Přerušení vazby může nastat samovolně – monomolekulárně, nebo účinkem vody, alkoholu, popř. jiného rozpouštědla – bimolekulárně. Štěpení vazby acyl—kyslík a alkyl—kyslík je rozlišeno indexem Ac a Al a připojená číslice značí molekularitu reakce.

V tab. 53 označujeme jako „bazické mechanismy" alkalické a příbuzné neutrální mechanismy (symbol *B*) a „kyselé" mechanismy symbolem *A*.

Mechanismus esterifikace a hydrolýzy karboxylové skupiny *Tabulka 53*

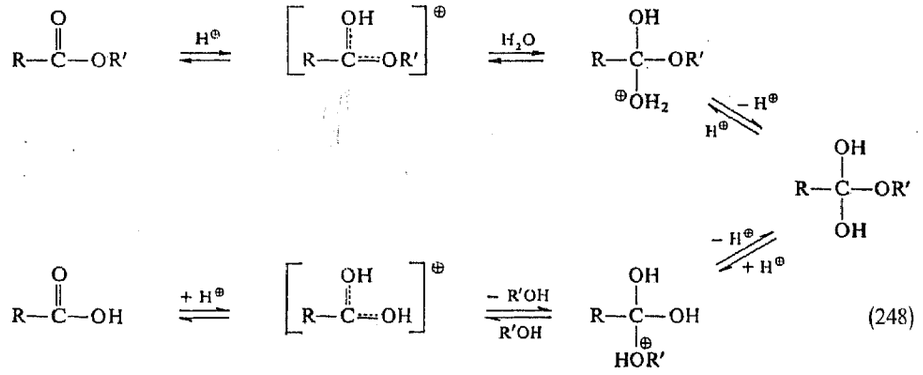
Mechanismus	Forma atakované molekuly	Reakce	Štěpení	
			acyl-	alkyl-
zásaditý	R′COOR	hydrolýza	$B_{Ac}2$	$B_{Al}1$
kyselý	nebo	hydrolýza a esterifikace	$A_{Ac}1$ $A_{Ac}2$	$A_{Al}1$ –

7.3.3.1 Esterifikace a hydrolýza esterů, probíhající za štěpení vazby acyl—kyslík

Mechanismus $A_{Ac}2$ a $A_{Al}1$

Kyselá hydrolýza esterů a esterifikace jsou vzájemně vratné pochody, a proto probíhají stejným mechanismem v příslušném směru (248). Jako zvláštní případ můžeme sem zařadit i transesterifikaci. Bimolekulární mechanismus $A_{Al}2$ se liší od mechanismu monomolekulárního $A_{Ac}1$ stejně, jako se od sebe liší substituční reakce, probíhající mechanismem S_N2 a S_N1.

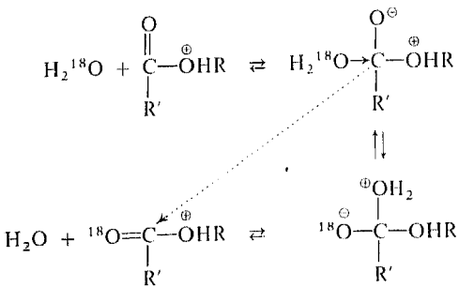
Mechanismus $A_{Ac}2$



(248)

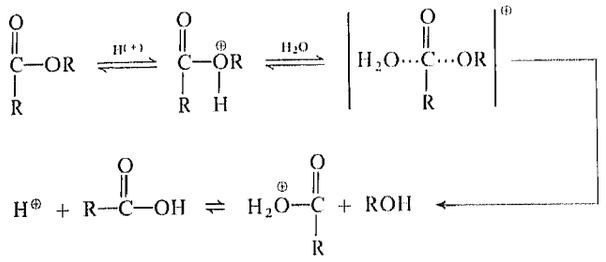
Bender ukázal, že komplex, který tvoří ester, voda a proton, je meziproduktem s minimem potenciální energie v reakční koordinátě. Na hydrolýze benzoanu ethylnatého ve vodě obohacené izotopem ^{18}O v přítomnosti kyseliny chloristé dokázal, že výměna kyslíku mezi esterem a vodou, která byla zjišťována z obsahu ^{18}O v nezreagovaném esteru v různém stupni hydrolýzy, je značná. To jasně ukazuje, že přechodně vzniklý komplex má dostatečně dlouhou životnost, takže se mohou uskutečnit přesuny protonu, nutné k tomu, aby se jeho nealkylované kyslíkové atomy staly ekvivalentní.

Princip metody vystihuje tento adiční model (249):



(249)

Tím byl zároveň vyloučen často uváděný mechanismus (250), v němž komplex představuje tranzitní stav s maximem potenciální energie.



(250)

Vedle výsledků studií s vodou $H_2{}^{18}O$ jsou i starší důkazy – provedené za použití opticky aktivních alkoholů s asymetrickým uhlíkem, vázaným na kyslík alkoholu – svědčící o tom, že při reakci dochází ke štěpení vazby acyl—kyslík (asymetrický uhlík si zachová svou konfiguraci). Reakce vykazuje kinetiku reakce druhého řádu; pochodem udávajícím její celkovou rychlost je nukleofilní adice vody (alkoholu) ke karbonylové skupině esteru (kyseliny).

Reakce, které probíhají mechanismem $A_{Ac}2$, jsou silně ovlivňovány sterickými faktory. Dobře známa je sterická zábrana u aromatických kyselin a jejich derivátů s oběma substituovanými polohami *ortho*. Vykládá se obvykle tím, že substituenty v polohách *ortho* aromatického jádra znemožňují uložení karboxylu nebo esterové skupiny v rovině aromatického kruhu. Poněvadž činidlo přistupuje ke karboxylové

skupině ve směru kolmém na její rovinu, brání této přístupnosti substituenty v polohách *ortho*.

Obtížnost esterifikace řady alifatických kyselin přivedla Newmanna k formulaci empirického pravidla šesti. Podle tohoto pravidla rozhoduje o snadnosti esterifikace počet atomů v poloze šest od atomu kyslíku karboxylové skupiny. Alifatické kyseliny, které mají v těchto polohách velký počet atomů, jsou obtížně esterifikovatelné. Newmannovo pravidlo šesti platí i pro zmýdelňování esterů, amidů a nitrilů. Relativní rychlost esterifikace alifatických kyselin ethanolem při 40 °C vystihuje toto pořadí:

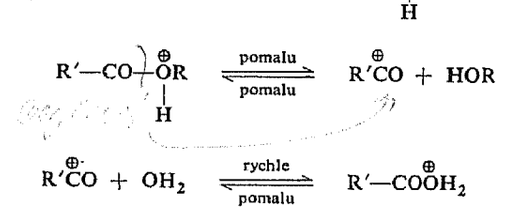
$$CH_3COOH > (CH_3)_3CCOOH > (CH_3)_3CCH_2COOH >$$
$$> (CH_3)_3CCH(CH_3)COOH > (CH_3)_3C{-}C(CH_3)_2COOH >$$
$$> [(CH_3)_2CH]_2CHCOOH$$

Mechanismem $A_{Ac}2$ probíhá esterifikace a hydrolýza u většiny esterů organických kyselin.

Mechanismus $A_{Ac}1$

Při monomolekulárním mechanismu $A_{Ac}1$ dochází k štěpení protonované formy kyseliny nebo jejího esteru na acyliový (karboxoniový) ion, který reaguje s vodou nebo alkoholem (251) a (252). Tímto způsobem vznikají např. estery 2,4,6-trimethylbenzoové kyseliny a probíhá též jejich hydrolýza v prostředí kyseliny sírové. Tento průběh reakce můžeme očekávat ovšem pouze v silně kyselých, vysoce polárních rozpouštědlech a u kyselin, v nichž je stabilizován acyliový ion.

Mechanismus $A_{Ac}1$:



(251)

(252)

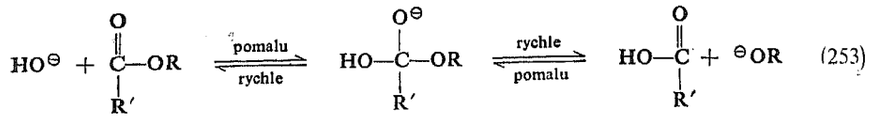
Je-li rozpouštědlem voda, pak nestačí jen určit reakční řád, abychom mohli rozhodnout mezi mechanismy $A_{Ac}2$ a $A_{Ac}1$. Rozlišení je možné s použitím Hammetovy funkce h_0.

Alkalická hydrolýza esterů (mechanismus $B_{Ac}2$)

O alkalické hydrolýze esterů karboxylových kyselin je známo, že při ní dochází ke štěpení vazby acyl—kyslík a z kinetického hlediska je reakcí druhého řádu.

Na základě studií s $H_2{}^{18}O$ lze i zde vyloučit synchronní mechanismus.

Mechanismus $B_{Ac}2$ (253):



(253)



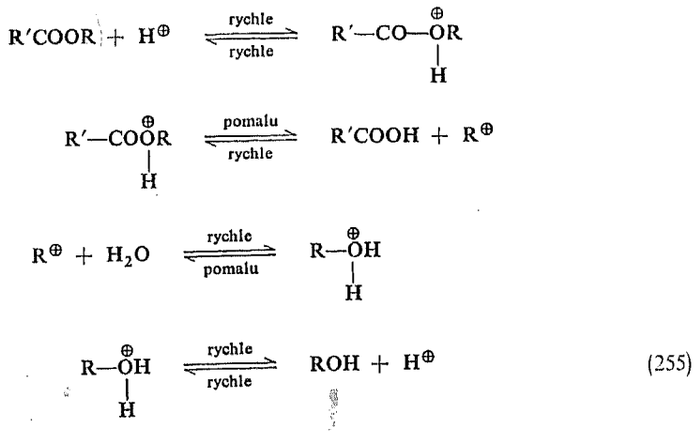
(254)

První část reakce je reakcí vratnou. V druhé části procesu přechází však vznikající karboxylová kyselina nevratným pochodem na karboxylátový anion, jehož rovnováha je posunuta doprava, čímž nabývá celá alkalická hydrolýza charakteru nevratného děje, který za předpokladu dostatečného množství zásady probíhá v uvedeném směru až do konce (254).

7.3.3.2 Esterifikace a hydrolýza esterů, probíhající za štěpení vazby alkyl—kyslík

Mechanismus $A_{Al}1$

Při esterifikaci primárních a většiny sekundárních alkoholů a stejně i při hydrolýze esterů, v nichž jsou vázány, dochází většinou ke štěpení vazby acyl—kyslík. U esterifikace terciárních a některých sekundárních alkoholů se setkáváme se štěpením vazby alkyl—kyslík (255). Hydrolýza, při níž dochází ke štěpení vazby alkyl—kyslík, je usnadněna přítomností skupiny snadno vytvářející karbokation. Vedle terciárních alkoholů k ní tedy budou inklinovat alkoholy allylového a benzylového typu.

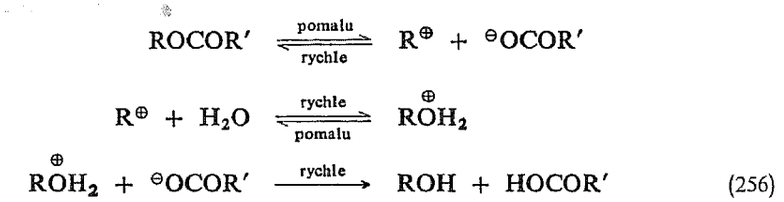


(255)

V obou směrech je stupněm určujícím rychlost reakce heterolýza oxoniového iontu. Při reakcí probíhající mechanismem $A_{Al}1$ lze očekávat částečnou racemizaci alkoholu, pokud v něm byla vázána hydroxyskupina na asymetrický uhlík. Esterifikaci vždy provází tvorba olefinu a produktů přesmyku, což svědčí o existenci karbokationtu v průběhu reakce.

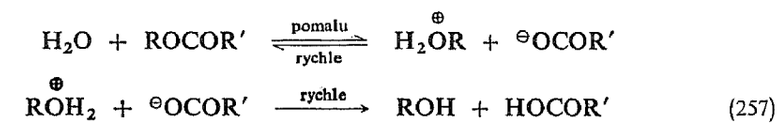
Alkalická hydrolýza esterů (mechanismus $B_{Al}1$ a $B_{Al}2$)

Mechanismus $B_{Al}1$ (256):



(256)

Mechanismus $B_{Al}2$ (257):



(257)

Při alkalické hydrolýze esterů terciárních nebo některých sekundárních alkoholů může v případě, že R bude mít vhodnou strukturu a že zvolíme vhodné rozpouštědlo, dosáhnout rychlost ionizace esteru R′COOR na $R'COO^{\ominus}$ $R^{\oplus}$ určité konečné hodnoty. Zeslabíme-li nukleofilní činidlo, klesne nejprve rychlost ataku na alkyl a pak rychlost ataku na acyl pod rychlost ionizace esteru. Potom přejde bimolekulární štěpení vazby acyl—kyslík v monomolekulární štěpení vazby alkyl—kyslík, což znamená, že se změní mechanismus $B_{Ac}2$ na $B_{Al}1$. Zabýváme se zde hydrolýzou, a proto se zajímáme hlavně o hydroxylové ionty a molekuly vody jako činidla. Z toho plyne důležitý závěr, že dojde-li ke změně mechanismu dříve, než bylo nukleofilní činidlo natolik oslabeno, že se jako činidlo začne uplatňovat molekula vody, pak i když alkalická hydrolýza probíhá mechanismem $B_{Ac}2$, bude hydrolýza v neutrálním roztoku probíhat mechanismem $B_{Al}1$.

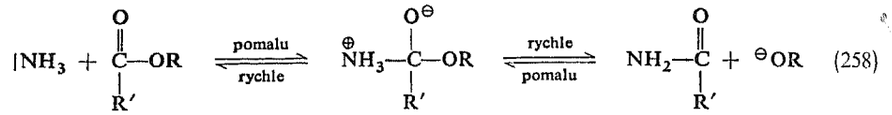
Mechanismem $B_{Al}1$ může reakce probíhat v neutrálním nebo slabě alkalickém roztoku. Bude-li alkohol opticky aktivní, dojde při hydrolýze k racemizaci. Během reakce může dojít k izomeraci, popř. k přesmyku skupiny R. Mechanismus byl prokázán u různě substituovaných allylesterů aromatických kyselin.

Nejvhodnějším kritériem mechanismu $B_{Al}2$ při hydrolýze je změna konfigurace opticky aktivního alkylu R — dochází k inverzi.

Zvláštním systémem, u něhož byl tento mechanismus prokázán, je β-laktonový kruh. Například β-lakton jablečné kyseliny se v alkalickém prostředí hydrolyzuje za štěpení vazby acylu s kyslíkem. V přechodné oblasti pH se však hydrolyzuje bimolekulárním mechanismem $B_{Al}2$, což se projeví inverzí konfigurace. Podobný případ byl pozorován při hydrolýze derivátů β-butyrolaktonu.

7.3.3.3 Vznik a hydrolýza amidů

Estery reagují s amoniakem a aminy za tvorby amidů. Reakce probíhá, jak ukazují studie vlivu substituentů i kinetická měření, jako reakce $B_{Ac}2$ (258):



(258)

Je známo, že estery silných kyselin, např. trichloroctové kyseliny, tvoří snadno amidy, kdežto estery slabých kyselin reagují pomalu. U substituovaných ethylbenzoátů urychlují substituenty reakční rychlost v tomto pořadí:

$$p\text{-}NO_2\text{—} > m\text{-}NO_2\text{—} > H\text{—} > p\text{-}Me > p\text{-}MeO\text{—} >$$

$$> p\text{-}NH_2\text{—} > p\text{-}O^{\ominus}$$

U esterů alifatických kyselin RCOOR′ (R = —Me) je to pořadí

$$R' = \text{—}Ph > CH_2{=}CH\text{—} > Me\text{—}, Et\text{—} > i\text{-}Pr\text{—} > t\text{-}Bu\text{—}$$

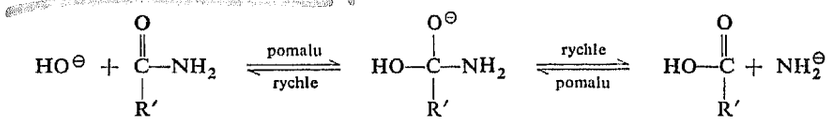
a u methylesterů R′ = —Me

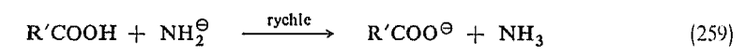
$$R = H\text{—} > Me\text{—} > Et\text{—} > i\text{-}Pr\text{—} > t\text{-}Bu\text{—}$$

Urychlující vliv fenylu a vinylu zvyšuje konjugací afinitu karboxylového uhlíku k nukleofilním činidlům.

Pro hydrolýzu amidů byl odvozen mechanismus (259) a (260).

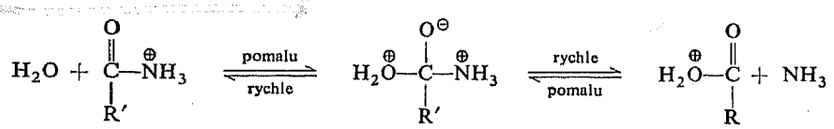
Alkalická hydrolýza B_{Ac} 2:

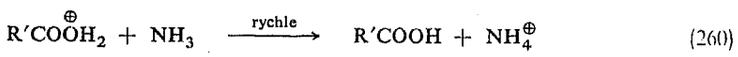




(259)

Kyselá hydrolýza $A_{Ac}2$:



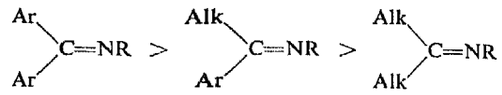


(260)

Stejně jako v předešlých případech je nutno očekávat, že skupiny přitahující elektrony budou reakci urychlovat a skupiny odpuzující elektrony ji budou zpomalovat.

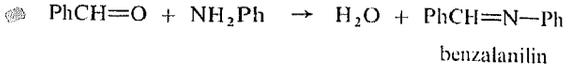
7.3.4 Adiční reakce na vazbě C=N

Adiční reakce na dvojné vazbě C=O a C=N mají podobný charakter. Rozdíl, a tím i praktické uplatnění v syntetické organické chemii sloučenin, které tato seskupení obsahují, je dán tím, že látky obsahující iminoskupinu buď obtížněji vznikají, nebo snadno odštěpují za hydrolytických podmínek amoniak a přecházejí v karbonylové sloučeniny. U jednoduchých látek stálost i přístupnost iminů klesá v řadě (261)



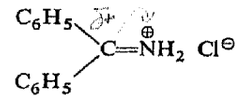
(261)

Z aromatických aldehydů a alifatických nebo aromatických primárních aminů vznikají stálé Schiffovy zásady (262).

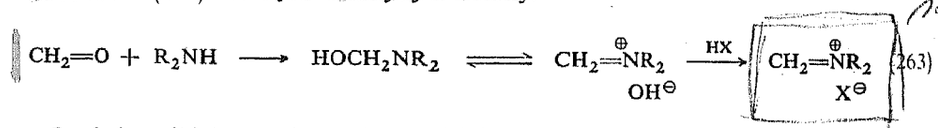


(262)

Iminoskupina vnáší do molekuly bazické vlastnosti. Iminy tvoří soli a pokud byly připraveny z diarylketiminů, jsou stálé i ve vodném prostředí.

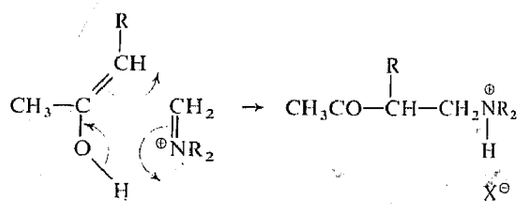


Kladný náboj na atomu dusíku zvýší elektrofilní charakter uhlíku, s nímž je vázán dvojnou vazbou. Reakce solí iminů s nukleofilními činidly je proto snazší než u volných iminů. Se seskupením C=N se setkáváme jako s mezistupněm mnoha důležitých organických reakcí. Při Mannichově reakci reaguje sloučenina vzniklá z formaldehydu a aminů (263) s různými aldehydy a ketony.



(263)

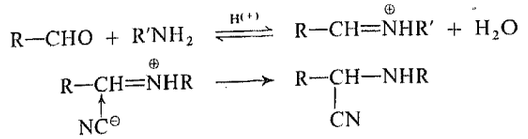
Reakci vzniklého meziproduktu s aldehydy a ketony můžeme vysvětlit cyklickým mechanismem. V souhlasu s tím probíhá Mannichova reakce s vyššími methylalkylketony na methylenové a nikoliv methylové skupině ketonů (264):



(264)

sůl Mannichovy zásady

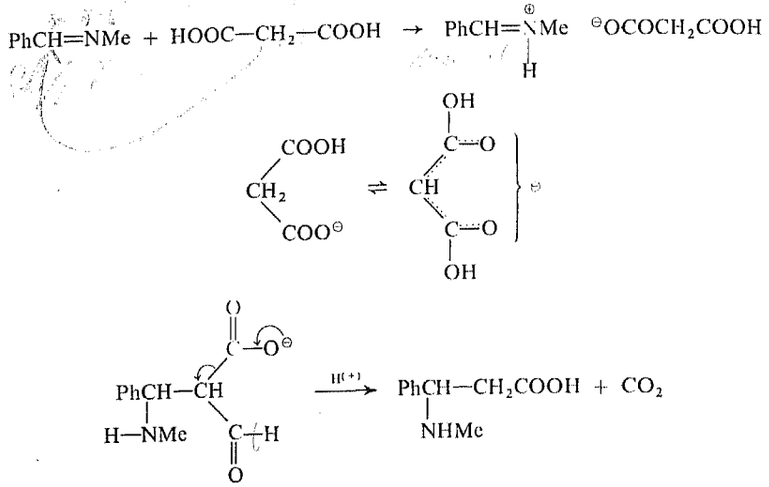
Při Streckerově syntéze nitrilů α-aminokyselin reaguje pravděpodobně kyanidový anion s primárně vzniklým iminem (265).



(265)

I méně reaktivní sloučeniny s iminoseskupením reagují adičně s různými β-dikarbonylovými sloučeninami.

Snadno probíhá reakce malonové kyseliny s iminosloučeninami (266):



(266)

Podobný průběh má i reakce Knoevenagelova a Knoevenagelova–Döbnerova (reakce malonové kyseliny resp. malonanu ethylnatého s aldehydy v přítomnosti primárních nebo sekundárních aminů).

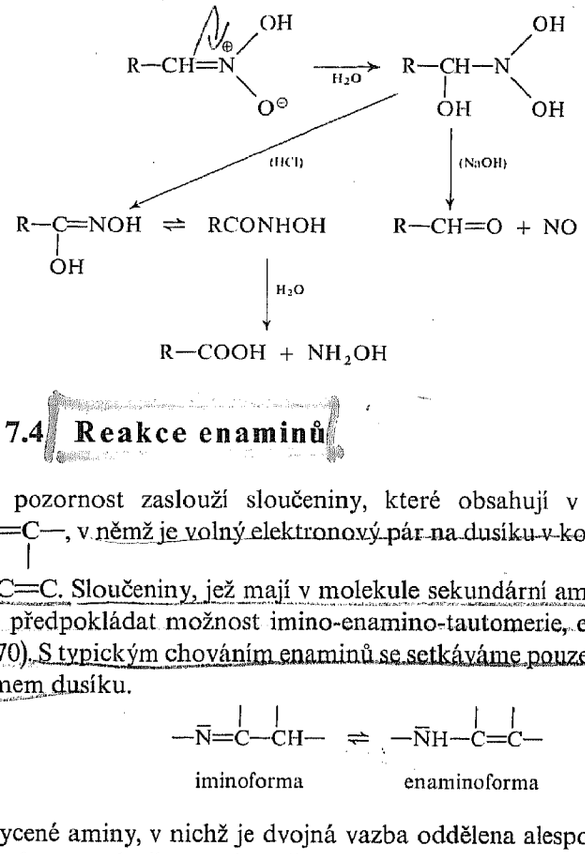
Mnohé z adičních reakcí na vazbu C=N byly probrány v kapitole o aromatické nukleofilní substituci.

Nakonec se ještě zmíníme o jedné důležité reakci. Primární nitrolátky se rozpouštějí v alkalických hydroxidech za vzniku acinitroformy či isonitroformy nitrolátek (267).

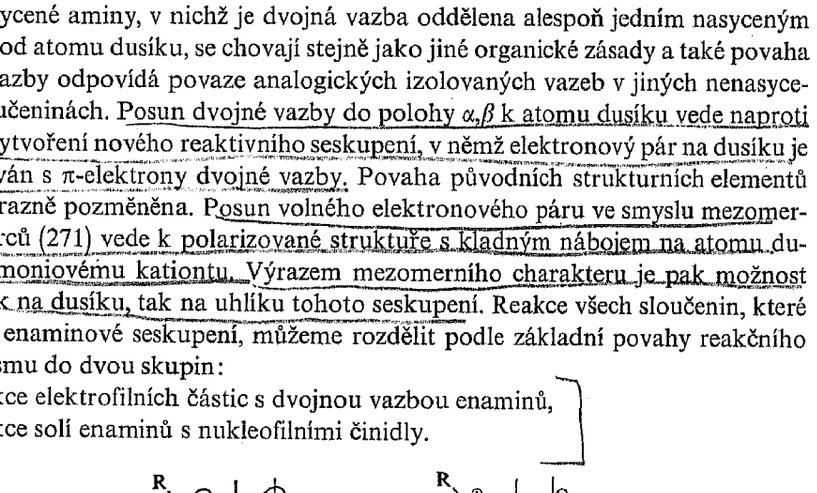


(267)

Další reakcí s hydroxylovým aniontem a odštěpením kysličníku dusíku vznikne aldehyd nebo keton (Nefova reakce) (268). V přítomnosti minerálních kyselin získáme z primárních nitrolátek hydroxamové kyseliny a jejich hydrolýzou kyselinu a hydroxylamin (269).



(268)



(269)

7.4 Reakce enaminů

Zvláštní pozornost zaslouží sloučeniny, které obsahují v molekule seskupení —N—C=C—, v němž je volný elektronový pár na dusíku v konjugaci s α,β-dvojnou vazbou C=C. Sloučeniny, jež mají v molekule sekundární aminoskupinu a u nichž je nutno předpokládat možnost imino-enamino-tautomerie, existují a reagují jako iminy (270). S typickým chováním enaminů se setkáváme pouze u sloučenin s terciárním atomem dusíku.

(270)

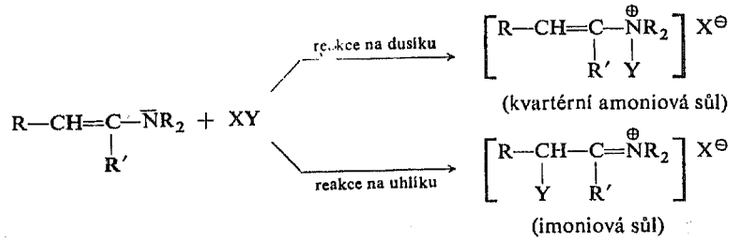
Nenasycené aminy, v nichž je dvojná vazba oddělena alespoň jedním nasyceným uhlíkem od atomu dusíku, se chovají stejně jako jiné organické zásady a také povaha dvojné vazby odpovídá povaze analogických izolovaných vazeb v jiných nenasycených sloučeninách. Posun dvojné vazby do polohy α,β k atomu dusíku vede naproti tomu k vytvoření nového reaktivního seskupení, v němž elektronový pár na dusíku je konjugován s π-elektrony dvojné vazby. Povaha původních strukturních elementů je tím výrazně pozměněna. Posun volného elektronového páru ve smyslu mezomerních vzorců (271) vede k polarizované struktuře s kladným nábojem na atomu dusíku, k imoniovému kationtu. Výrazem mezomerního charakteru je pak možnost reakcí jak na dusíku, tak na uhlíku tohoto seskupení. Reakce všech sloučenin, které obsahují enaminové seskupení, můžeme rozdělit podle základní povahy reakčního mechanismu do dvou skupin:

1. reakce elektrofilních částic s dvojnou vazbou enaminů,
2. reakce solí enaminů s nukleofilními činidly.

(271)

7.4.1 Reakce elektrofilních činidel s dvojnou vazbou enaminů

Při reakci enaminů s elektrofilními činidly může se elektrofilní částice adovat buď na atom dusíku za vzniku amoniových solí, nebo na atom uhlíku v poloze β a produktem reakce jsou kvartérní imoniové soli (272).



(272)

(273)

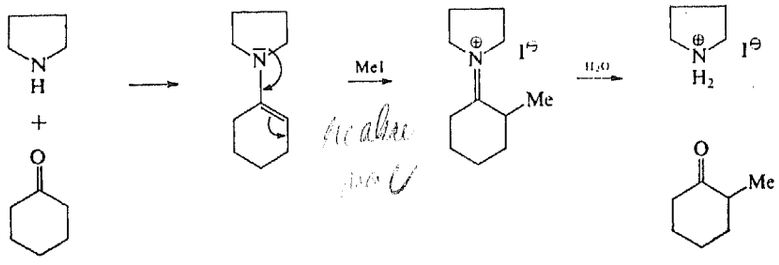
Adice protonu, pokud není sterickými nebo jinými vlivy zmenožněna konjugace dvojné vazby mezi atomy uhlíku s elektronovým párem na dusíku, probíhá na β-uhlíku enaminového seskupení a produktem reakce jsou imoniové soli (273).

Reakce s alkylačními činidly probíhá buď na dusíku, nebo na β-uhlíku enaminového seskupení. To závisí jednak na reaktivitě použitého alkylačního činidla, jednak na struktuře alkylovaného enaminu a konečně i na polaritě použitého rozpouštědla.

Alkylace na β-uhlíku, známá jako Storkova metoda alkylace ketonů, je příkladem praktického využití alkylace enaminů. Její předností před přímou alkylací ketonů nebo aldehydů je, že vede prakticky výlučně k monoalkylderivátům a že nevyžaduje dělení produktů alkylovaných do různého stupně.

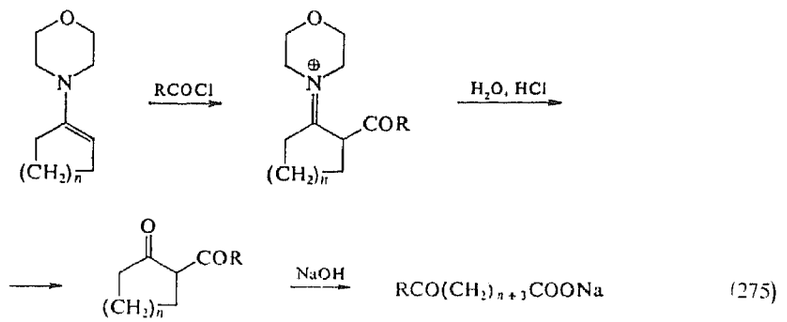
Z výchozího ketonu se připraví nejprve pomocí cyklické sekundární báze (piperidinu, pyrrolidinu nebo morfolinu) enamin, ten se v druhém stupni alkyluje a vzniklá imoniová sůl se pak hydrolyzuje na α-alkylketon.

Například z 1-pyrrolidino-1-cyklohexenu působením methyljodidu získáme 50 % 2-methylcyklohexanonu (274):



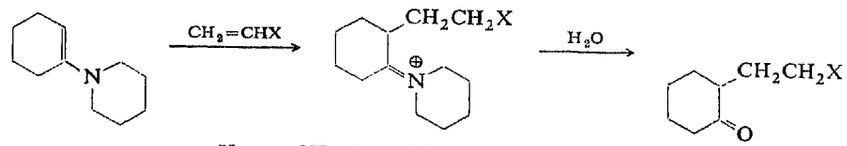
(274)

Acylace enaminů je do značné míry podobná jejich alkylaci, neboť probíhá především na β-uhlíku enaminového seskupení. Acylace morfolino-derivátů cyklopentanonu a cyklohexanonu lze využít k prodloužení kyselin o pět nebo šest atomů uhlíku (275):



(275)

Enaminy reagují velmi snadno na β-uhlíku se sloučeninami, v nichž je dvojná vazba aktivována elektronegativními skupinami (276):

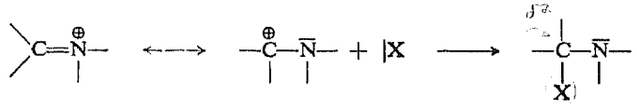


(276)

X = —CH=O, —COR, —COOR, —CN apod.

7.4.2 Reakce solí enaminů s nukleofilními činidly

V reakcích na dvojné vazbě mezi atomy uhlíku a dusíku vidíme jistou analogii nukleofilních reakcí na karbonylových skupinách aldehydů a ketonů. Volné enaminy s nukleofilními činidly nereagují a teprve jejich soli jsou schopny reakce. Podobné reakce lze očekávat i u iminoformy na dusíku nesubstituovaných zásad. Reaktivita solí enaminů s nukleofilními činidly je však vzhledem ke kladnému náboji na dusíku větší než u iminů (277):



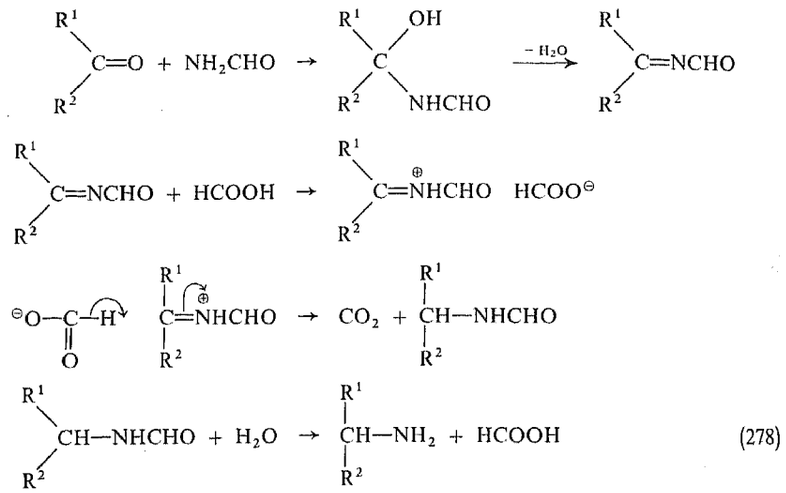
(277)

Soli enaminů se na rozdíl od volných zásad redukují hydridem lithno-hlinitým nebo borohydridem sodným za vzniku nasycených sloučenin. Zvláštním případem redukce vazby C=N je redukce mravenčí kyselinou, a proto o ní promluvíme podrobněji.

Redukce mravenčí kyselinou

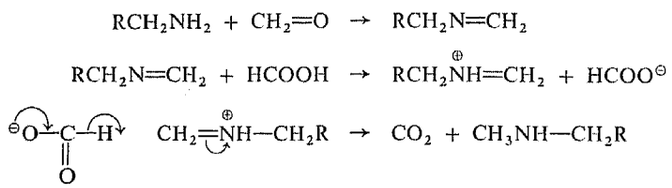
Mezi důležité reakce aminů patří redukční aminace ketonů, známá jako Wallachova-Leuckartova reakce. Spočívá v zahřívání ketonu s formamidem, substituovaným formamidem nebo amonnou solí mravenčí kyseliny. Nověji se do reakční směsi přidává mravenčí kyselina. Předpokládáme, že prvým stupněm této reakce je tvorba formylovaného iminu, který se protonuje na dusíku mravenčí kyselinou. Imoniová

sůl reaguje s hydridovým aniontem, vznikajícím rozkladem formiátového aniontu. Produktem reakce je zpravidla formylovaný amin, poskytující hydrolýzou amin (278):



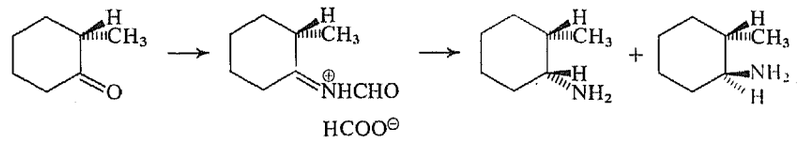
(278)

Zvláštním případem Leuckartovy reakce je reakce Eschweilerova–Clarkova, při níž oxosloučeninou, která podléhá redukční aminaci, je formaldehyd. Reakce slouží k N-methylaci primárních nebo sekundárních aminů (279).



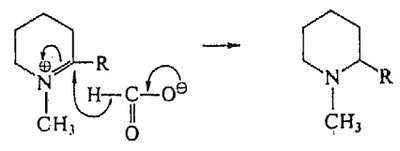
(279)

Redukce mravenčí kyselinou probíhá stereospecificky. Při redukci 2-substituovaných cyklohexanonů vzniká v přebytku jeden z diastereomerních aminů, a to ten, který vznikl adicí hydridového iontu ze strany stericky přístupnější (280):



(280)

Na stejném principu je založena i redukce solí enaminů mravenčí kyselinou (281):

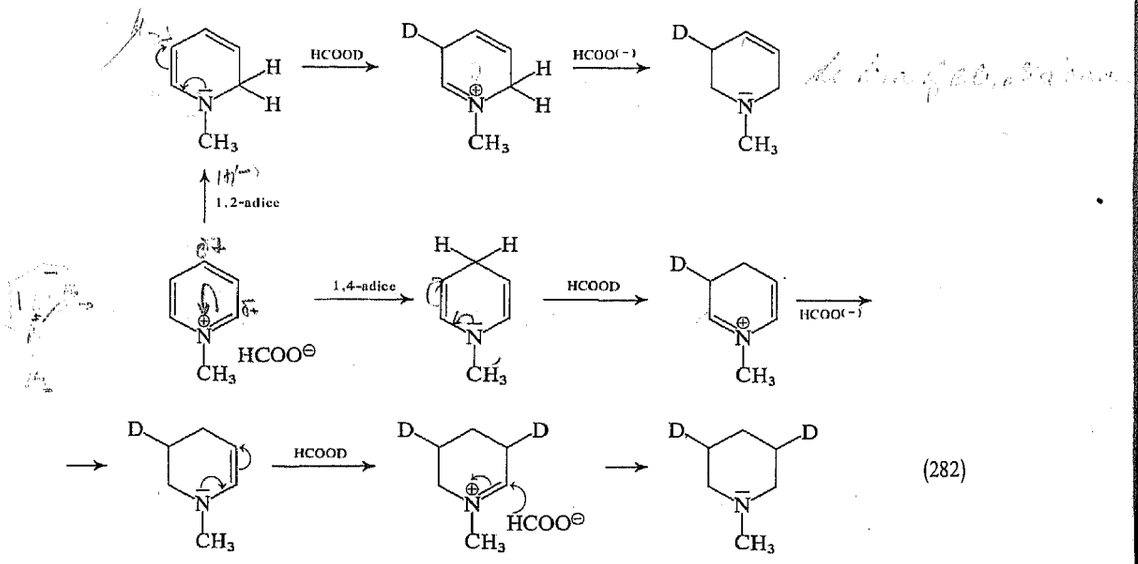


(281)

Také mnohé heterocyklické aromatické sloučeniny, které obsahují v molekule formálně enaminové seskupení (pyridin, chinolin, isochinolin, akridin), reagují s nukleofilními činidly. Vlastním produktem reakce je ve všech případech dihydroderivát, který se snadno dehydrogenuje na aromatickou heterocyklickou sloučeninu. Poněvadž nukleofilní částice vstupuje zpravidla na uhlík, sousedící s dusíkem, můžeme celou reakci pokládat formálně za adici činidla na dvojnou vazbu C=N. Atak nukleofilního činidla nastává v místě malé hustoty elektronů π v aromatickém systému, které ovšem nemusí být právě na uhlíku sousedícím s dusíkem, ale může se přenést konjugací na třetí a další uhlík.

Z četných reakcí nukleofilních činidel s aromatickými heterocyklickými systémy (viz str. 188) zde uvedeme příklad redukce kvartérních solí pyridinu mravenčí kyselinou.

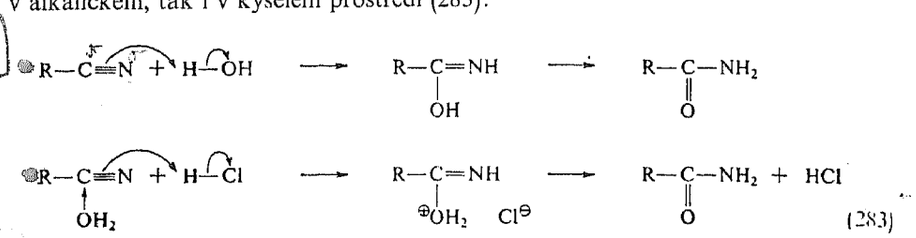
Pyridin a jeho homology se mravenčí kyselinou neredukují. Převedením na kvartérní soli vlivem kladného náboje na dusíku se zmenší elektronová hustota na α-uhlíku, popř. v důsledku konjugace na γ-uhlíku a α'-uhlíku, a tím je usnadněna redukce mravenčí kyselinou (Lukešova reakce) nebo i komplexními hydridovými činidly. Výsledkem redukce je směs hexahydrozásady (1,4-adice) a tetrahydrozásady (1,2-adice). Mechanismus těchto redukcí byl prokázán pomocí deuterované mravenčí kyseliny. Hydridový ion může atakovat buď $C_{(2)}$ nebo $C_{(4)}$ pyridinového jádra. V prvém případě následuje protonace přítomného enaminového seskupení, spojená s posunem dvojné vazby mezi uhlík a dusík. Pouze tato vazba je totiž redukovatelná. Produktem redukce je v tomto případě 3-piperidein, obsahující vazbu C=C, která se již nemůže redukovat mravenčí kyselinou. 1,4-Dihydrosloučenina vzniklá při primárním ataku hydridového iontu na $C_{(4)}$ obsahuje dvojnásobné enaminové seskupení, a proto se může redukovat až na sloučeninu zcela nasycenou (282):



(282)

7.5 Adiční reakce na nitrilové skupině C≡N

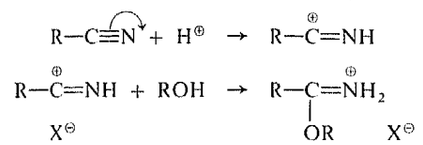
Adice k nitrilové skupině se v podstatě neliší od adicí na skupinu karbonylovou C=O. Rozdíl je pouze v tom, že adiční reakce na C≡N probíhají mnohem obtížněji a primární produkty adice jednoduchých činidel, jako je voda, alkoholy nebo amoniak, na nitrily jsou stálejší. Adice vody na nitrily, vedoucí k amidům, probíhá jak v alkalickém, tak i v kyselém prostředí (283):



(283)

Neobyčejně snadno se aduje na nitrily sirovodík. Tvorba thioamidů je usnadněna tím, že atom síry má nukleofilnější charakter než atom kyslíku.

Alkoholy reagují podobně s nitrily za přítomnosti kyselých katalyzátorů za vzniku solí iminoetherů (284):



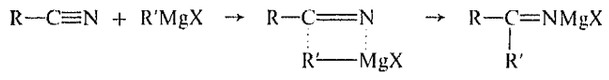
(284)

Adice aminů vede k amidinům (285):



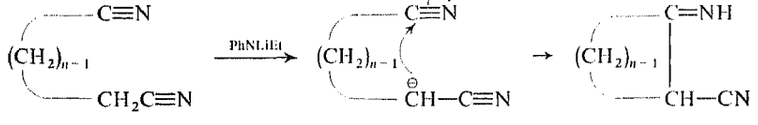
(285)

Nitrily reagují snadno s Grignardovými sloučeninami (286):



(286)

Nitrilová skupina acidifikuje vodíky α-uhlíku a usnadňuje tak řadu cyklizačních reakcí nitrilů, majících alespoň jeden vodík na α-uhlíku k nitrilové skupině. Příkladem může být Zieglerova cyklizace dinitrilů vyvolaná bazickými činidly, jako je lithiumethylanilin. Produktem jsou iminoderiváty nitrilů cyklických β-ketokyselin, snadno hydrolyzovatelné na cyklické ketony (287):



8 Molekulární přesmyky

Molekulárními přesmyky rozumíme reakce, při nichž dochází k přesunu atomu nebo skupin atomů z jednoho místa v molekule na jiné. Přitom může (ale nemusí) dojít ke změně uhlíkaté kostry.

Podle charakteru molekuly, u níž dochází k přesmyku, rozlišujeme

1. přesmyky v nasycených systémech – molekula může obsahovat i násobné vazby nebo aromatická jádra, která se však nezúčastní reakce,
2. přesmyky v nenasycených systémech – existence násobné vazby je zde nutnou podmínkou,
3. přesmyky v aromatické řadě.

Podle vlastností migrující částice můžeme přesmyky dále dělit na

a) nukleofilní – migrující skupina má charakter nukleofilní částice, tj. má přebytek elektronů a stěhuje se na to místo v molekule, kde je jich nedostatek,

b) elektrofilní – migrující skupina se stěhuje jako elektrofilní částice, tj. s elektronovým deficitem na místo elektronového přebytku,

c) radikálové – migrující skupina se stěhuje ve formě radikálu.

Nukleofilní i elektrofilní přesmyky předpokládají heterolytické štěpení vazby mezi migrující částicí a zbytkem molekuly. V prvém případě odnáší celý elektronový pár migrující částice s sebou, ve druhém případě zůstává elektronový pár u zbytku ...ly. Radikálový přesmyk začíná homolytickým štěpením vazby – obě části ...y si podrží jeden elektron z původní vazby.

8.1 Pře... ...asycených systémech

8.1 ... ...myky

...ypickým ...ních přesmyků je vznik atomu s elektronovým deficitem na urči... ...y. Tento a... může nést kladný náboj (není to však podmín... a... ...u mezerou (sextetem) dojde k deformaci va... ...štěpení vazby a k přesunu sousedního ...Migrující skupina má přitom povahu ...ovým párem. Posunem substituentu ...olekuly – současně však tam, kde ...ukleofilní přesmyky tedy můžeme ...sextetu ato... ...a němž vznikl, na jiné, výhodnější

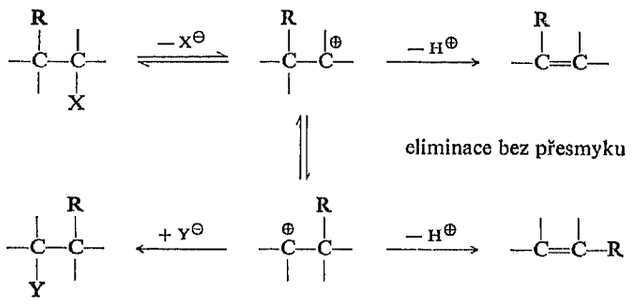
Hybnou silou těchto přesmyků je především rozdíl v elektronegativitě obou atomů, mezi nimiž dochází k přesunu elektronového sextetu. Naprosto běžný je takový přesun z dusíku nebo kyslíku na uhlík jako atom a menší afinitou k elektronům. Poněkud složitější je situace při přesunu sextetu z uhlíku na uhlík, kde rozhodují jemnější rozdíly v elektronegativitě obou atomů, sterické zábrany apod.

Při nukleofilních přesmycích nemusí vždy vznikat dvě samostatné části molekuly a někdy to ani není možné. Deformace vazebných orbitalů v sousedství elektronového deficitu může být postupná – stěhující se substituent „klouže" podél sousední vazby, až se dostane do termodynamicky výhodnější polohy.

8.1.1.1 Wagnerovy–Meerweinovy přesmyky

Rozsáhlou část nukleofilních přesmyků v nasycených systémech tvoří Wagnerovy–Meerweinovy přesmyky. V širším slova smyslu jimi rozumíme eliminační a substituční reakce alkoholů a jejich derivátů (halogenidů, esterů s aromatickými sulfokyselinami), pokud při nich dochází ke změně uhlíkaté kostry. Patří sem zejména dehydrohalogenace, dehydratace a izomerace halogenidů a alkoholů.

Mechanismus Wagnerových–Meerweinových přesmyků byl po dlouhou dobu předmětem dohadů a sporů. Nyní je obecně přijímán předpoklad, že jako první stupeň vzniká karbokation. Přesunem substituentu ze sousedního atomu na místo elektronového deficitu vzniká jiný kation se změněnou uhlíkatou kostrou (substituent se stěhuje s volným elektronovým párem – proto je přesmyk nukleofilní) (1).

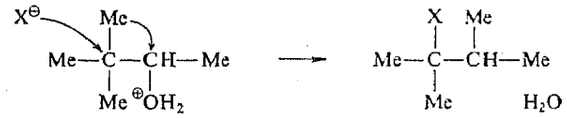


(1)

Ovšem ne každý vznik karboniového kationtu vyvolá přesmyk; je třeba, aby přesmyknutý kation měl menší obsah volné energie než kation původní. Tento rozdíl v obsahu volné energie je právě hybnou silou přesmyku.

Vytvoření karbokationtu a jeho přesmyk na izomerní kation však nelze chápat jako dva časově naprosto oddělené procesy. Naopak je výhodné představit si celý děj přesmyku jako synchronní štěpení vazby, vedoucí ke vzniku původního kationtu, a přesun sousedního substituentu. Z takto vzniklého přesmyknutého kationtu vznikne neutrální molekula buďto připojením jiné nukleofilní částice, nebo eliminací protonu, čímž vzniká olefin.

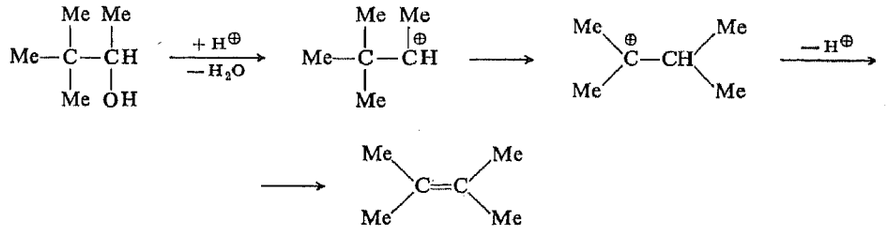
Izomeraci při eliminaci nebo substituci lze však vysvětlit i atakem nukleofilního činidla v poloze β:



Skutečně se také v poslední době zjistilo, že reakce je stericky stíněna substitucí v poloze β. K rozlišení mezi oběma možnými typy průběhu reakce bude nutno provést důkladná kinetická měření. První mechanismus (vznik kationtu a jeho izomerace) totiž předpokládá monomolekulární štěpení protonované formy alkoholu nebo jeho derivátu. Nukleofilní atak v poloze β, spojený s přesmykem, je však reakcí bimolekulární.

8.1.1.2 Retropinakolinový (retropinakolonový) přesmyk

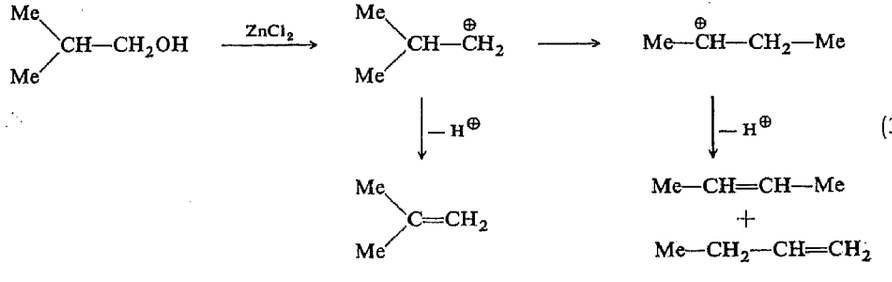
Snad nejdéle známým přesmykem tohoto typu je přesmyk doprovázející dehydrataci pinakolinalkoholu, při němž vzniká 2,3-dimethyl-2-buten (2):



(2)

Celý přesmyk je velmi snadno pochopitelný, uvědomíme-li si, že místo karbokationtu na sekundárním uhlíku vznikl kation na uhlíku terciárním, který je mnohem stabilnější.

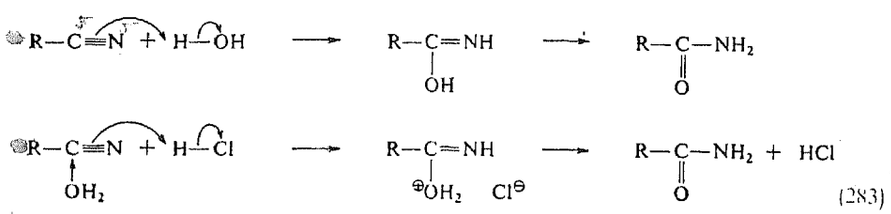
Můžeme to ovšem pozorovat při dehydrataci všech typů alkoholů (primárních, sekundárních i terciárních). U alkoholů, kde energetický rozdíl mezi oběma kationty není veliký, dostaneme dva izomerní olefiny (3)



(3)

7.5 Adiční reakce na nitrilové skupině C≡N

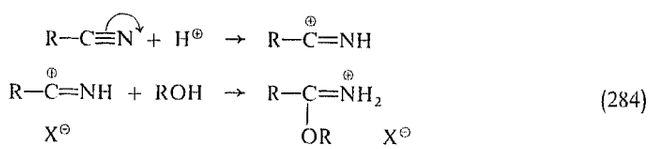
Adice k nitrilové skupině se v podstatě neliší od adicí na skupinu karbonylovou C=O. Rozdíl je pouze v tom, že adiční reakce na C≡N probíhají mnohem obtížněji a primární produkty adice jednoduchých činidel, jako je voda, alkoholy nebo amoniak, na nitrily jsou stálejší. Adice vody na nitrily, vedoucí k amidům, probíhá jak v alkalickém, tak i v kyselém prostředí (283):



(283)

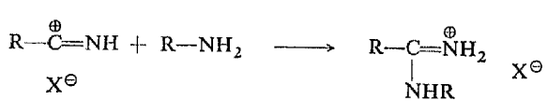
Neobyčejně snadno se aduje na nitrily sirovodík. Tvorba thioamidů je usnadněna tím, že atom síry má nukleofilnější charakter než atom kyslíku.

Alkoholy reagují podobně s nitrily za přítomnosti kyselých katalyzátorů za vzniku solí iminoetherů (284):



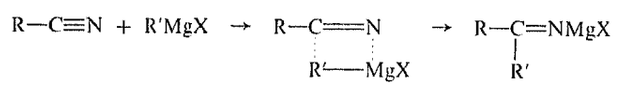
(284)

Adice aminů vede k amidinům (285):



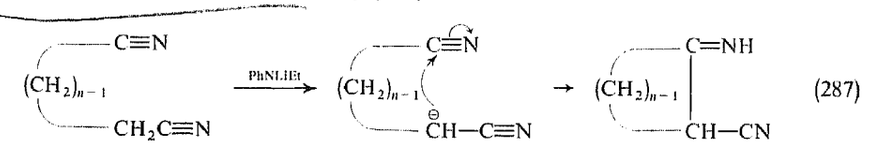
(285)

Nitrily reagují snadno s Grignardovými sloučeninami (286):



(286)

Nitrilová skupina acidifikuje vodíky α-uhlíku a usnadňuje tak řadu cyklizačních reakcí nitrilů, majících alespoň jeden vodík na α-uhlíku k nitrilové skupině. Příkladem může být Zieglerova cyklizace dinitrilů vyvolaná bazickými činidly, jako je lithium-ethylanilin. Produktem jsou iminoderiváty nitrilů cyklických β-ketokyselin, snadno hydrolyzovatelné na cyklické ketony (287):



(287)

8 Molekulární přesmyky

Molekulárními přesmyky rozumíme reakce, při nichž dochází k přesunu atomu nebo skupin atomů z jednoho místa v molekule na jiné. Přitom může (ale nemusí) dojít ke změně uhlíkaté kostry.

Podle charakteru molekuly, u níž dochází k přesmyku, rozlišujeme

1. přesmyky v nasycených systémech – molekula může obsahovat i násobné vazby nebo aromatická jádra, která se však nezúčastní reakce,
2. přesmyky v nenasycených systémech – existence násobné vazby je zde nutnou podmínkou,
3. přesmyky v aromatické řadě.

Podle vlastností migrující částice můžeme přesmyky dále dělit na

a) nukleofilní – migrující skupina má charakter nukleofilní částice, tj. má přebytek elektronů a stěhuje se na to místo v molekule, kde je jich nedostatek,

b) elektrofilní – migrující skupina se stěhuje jako elektrofilní částice, tj. s elektronovým deficitem na místo elektronového přebytku,

c) radikálové – migrující skupina se stěhuje ve formě radikálu.

Nukleofilní i elektrofilní přesmyky předpokládají heterolytické štěpení vazby mezi migrující částicí a zbytkem molekuly. V prvém případě odnáší celý elektronový pár migrující částice s sebou, ve druhém případě zůstává elektronový pár u zbytku molekuly. Radikálový přesmyk začíná homolytickým štěpením vazby – obě části molekuly si podrží jeden elektron z původní vazby.

8.1 Přesmyky v nasycených systémech

8.1.1 Nukleofilní přesmyky

Typickým znakem nukleofilních přesmyků je vznik atomu s elektronovým deficitem na určitém místě molekuly. Tento atom může nést kladný náboj (není to však podmínkou). V sousedství atomu s elektronovou mezerou (sextetem) dojde k deformaci vazebných orbitalů, jež vede k heterolytickému štěpení vazby a k přesunu sousedního substituentu na místo elektronového deficitu. Migrující skupina má přitom povahu nukleofilní částice – migruje s volným elektronovým párem. Posunem substituentu se doplní nedostatek elektronů na tomto místě molekuly – současně však tam, kde byl substituent původně vázán, znovu vznikne. Nukleofilní přesmyky tedy můžeme chápat i jako přesun elektronového sextetu atomu, na němž vznikl, na jiné, výhodnější místo v molekule.

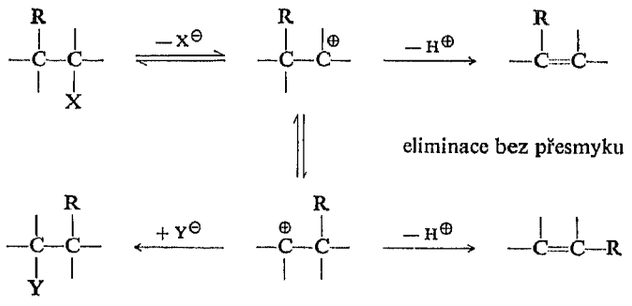
Hybnou silou těchto přesmyků je především rozdíl v elektronegativitě obou atomů, mezi nimiž dochází k přesunu elektronového sextetu. Naprosto běžný je takový přesun z dusíku nebo kyslíku na uhlík jako atom a menší afinitou k elektronům. Poněkud složitější je situace při přesunu sextetu z uhlíku na uhlík, kde rozhodují jemnější rozdíly v elektronegativitě obou atomů, sterické zábrany apod.

Při nukleofilních přesmycích nemusí vždy vznikat dvě samostatné části molekuly a někdy to ani není možné. Deformace vazebných orbitalů v sousedství elektronového deficitu může být postupná – stěhující se substituent „klouže" podél sousední vazby, až se dostane do termodynamicky výhodnější polohy.

8.1.1.1 Wagnerovy–Meerweinovy přesmyky

Rozsáhlou část nukleofilních přesmyků v nasycených systémech tvoří Wagnerovy–Meerweinovy přesmyky. V širším slova smyslu jimi rozumíme eliminační a substituční reakce alkoholů a jejich derivátů (halogenidů, esterů s aromatickými sulfokyselinami), pokud při nich dochází ke změně uhlíkaté kostry. Patří sem zejména dehydrohalogenace, dehydratace a izomerace halogenidů a alkoholů.

Mechanismus Wagnerových–Meerweinových přesmyků byl po dlouhou dobu předmětem dohadů a sporů. Nyní je obecně přijímán předpoklad, že jako první stupeň vzniká karbokation. Přesunem substituentu ze sousedního atomu na místo elektronového deficitu vzniká jiný kation se změněnou uhlíkatou kostrou (substituent se stěhuje s volným elektronovým párem – proto je přesmyk nukleofilní) (1).



(1)

Ovšem ne každý vznik karboniového kationtu vyvolá přesmyk; je třeba, aby přesmyknutý kation měl menší obsah volné energie než kation původní. Tento rozdíl v obsahu volné energie je právě hybnou silou přesmyku.

Vytvoření karbokationtu a jeho přesmyk na izomerní kation však nelze chápat jako dva časově naprosto oddělené procesy. Naopak je výhodné představit si celý děj přesmyku jako synchronní štěpení vazby, vedoucí ke vzniku původního kationtu, a přesun sousedního substituentu. Z takto vzniklého přesmyknutého kationtu vznikne neutrální molekula buďto připojením jiné nukleofilní částice, nebo eliminací protonu, čímž vzniká olefin.

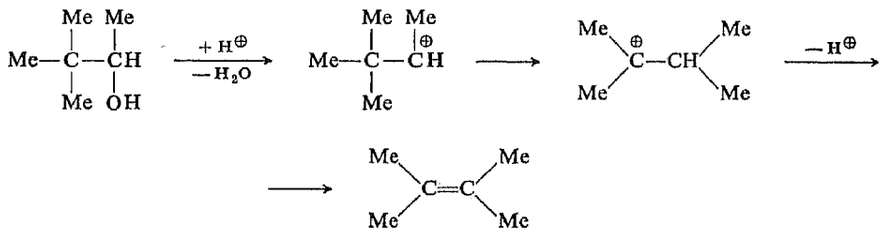
Izomeraci při eliminaci nebo substituci lze však vysvětlit i atakem nukleofilního činidla v poloze β:



Skutečně se také v poslední době zjistilo, že reakce je stericky stíněna substitucí v poloze β. K rozlišení mezi oběma možnými typy průběhu reakce bude nutno provést důkladná kinetická měření. První mechanismus (vznik kationtu a jeho izomerace) totiž předpokládá monomolekulární štěpení protonované formy alkoholu nebo jeho derivátu. Nukleofilní atak v poloze β, spojený s přesmykem, je však reakcí bimolekulární.

8.1.1.2 Retropinakolinový (retropinakolonový) přesmyk

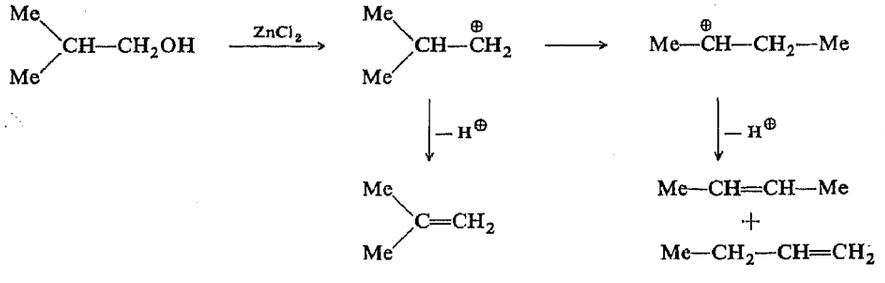
Snad nejdéle známým přesmykem tohoto typu je přesmyk doprovázející dehydrataci pinakolinalkoholu, při němž vzniká 2,3-dimethyl-2-buten (2):



(2)

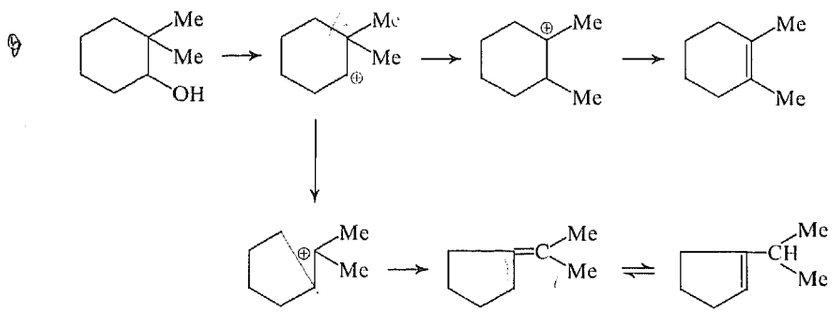
Celý přesmyk je velmi snadno pochopitelný, uvědomíme-li si, že místo karbokationtu na sekundárním uhlíku vznikl kation na uhlíku terciárním, který je mnohem stabilnější.

Můžeme to ovšem pozorovat při dehydrataci všech typů alkoholů (primárních, sekundárních i terciárních). U alkoholů, kde energetický rozdíl mezi oběma kationty není veliký, dostaneme dva izomerní olefiny (3)



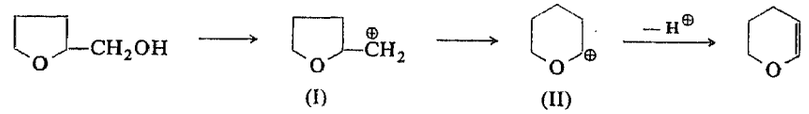
(3)

U cyklických alkoholů se může během přesmyku změnit velikost kruhu. Je-li hydroxylová skupina v sousedství kruhu, dojde k jeho rozšíření, je-li vázána přímo na uhlík, který je součástí kruhu, dojde k jeho zúžení (4):



(4)

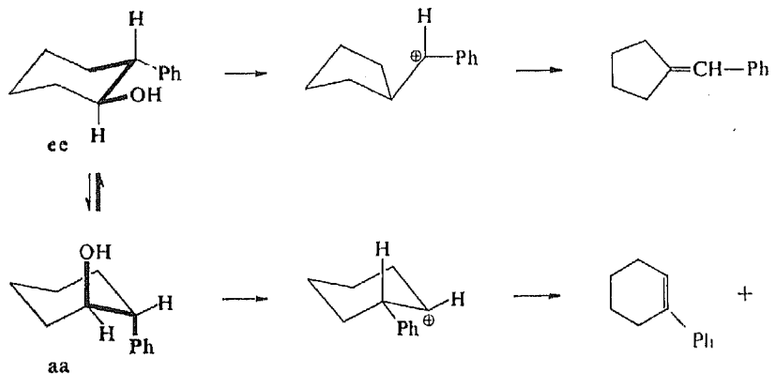
Preparativně významná je příprava dihydropyranu z tetrahydrofurfurylalkoholu:



(I) (II)

Kation II je zde proti kationtu I značně zvýhodněn sousedstvím kyslíkového atomu.

Zajímavá je stereochemie dehydratace *cis*- a *trans*-2-fenylcyklohexanolu (5). U *trans*-derivátu je energeticky mnohem výhodnější konformace s oběma substituenty v evaktoriální poloze.

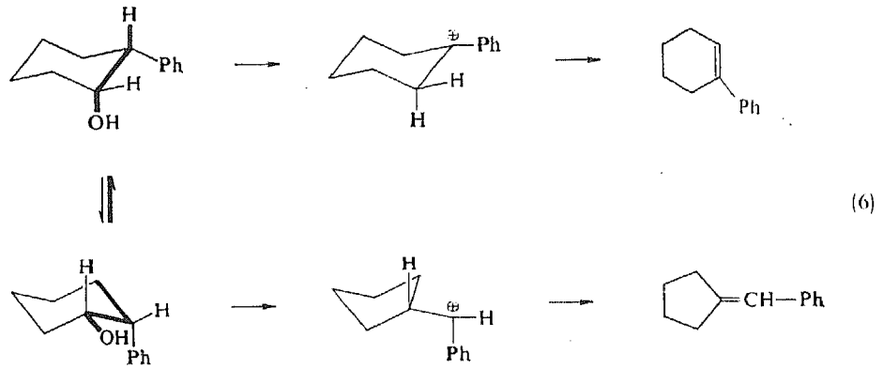


ee aa

(5)

Z této konformace vzniká [podle pravidla o koplanaritě vazeb v tranzitním stavu reakce (silně vytaženy) – viz eliminace] přesmykem benzylidencyklopentan. Produktem dehydratace *trans*-2-fenylcyklohexanolu bude tedy hlavně benzylidencyklopentan – vedle malého množství směsi fenylcyklohexenů, vzniklých jednak přesmykem nevýhodné diaxiální konformace (s migrací fenylu), jednak prostou dehydratací

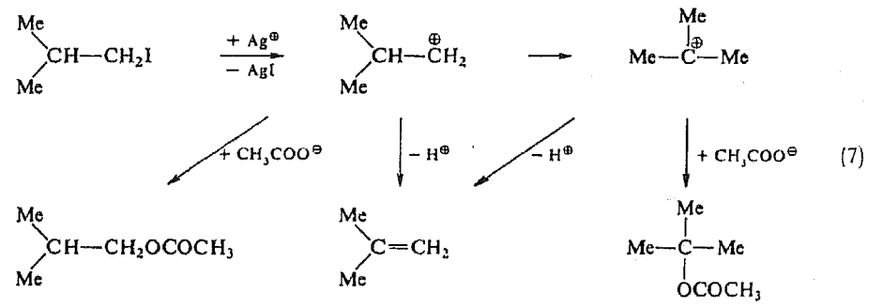
bez přesmyku (4). U *cis*-2-fenylcyklohexanolu je naopak vzhledem k tomu, že fenylová skupina je objemnější než skupina hydroxylová, v tranzitním stavu preferována konformace s fenylem v ekvatoriální poloze, z níž přesmykem vzniká fenylcyklohexen. Protože značná část 2-fenylcyklohexanolu dehydratuje bez přesmyku (vzniká rovněž směs fenylcyklohexenů), je zřejmé, že produktem dehydratace *cis*-2-fenylcyklohexanolu bude téměř výhradně fenylcyklohexen (6).



(6)

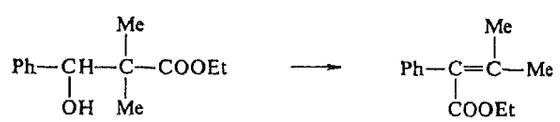
Přesmyky při substitučních reakcích

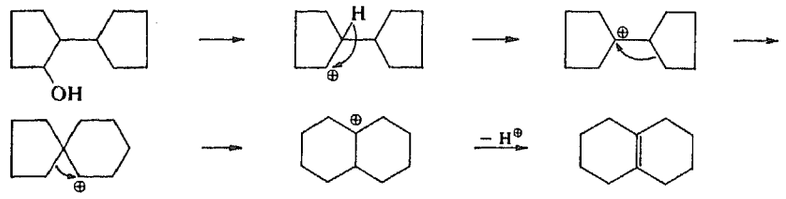
K podobným přesmykům dochází i při substitučních reakcích. Například při reakci octanu stříbrného s isobutyljodidem v octové kyselině vzniká jako hlavní produkt octan terc.butylnatý vedle octanu isobutylnatého a isobutylenu (7):



(7)

Přesmykovat mohou obecně i jiné než uhlíkové skupiny (např. karbonyl) nebo na sebe může navazovat řada podobných přesmyků (8):

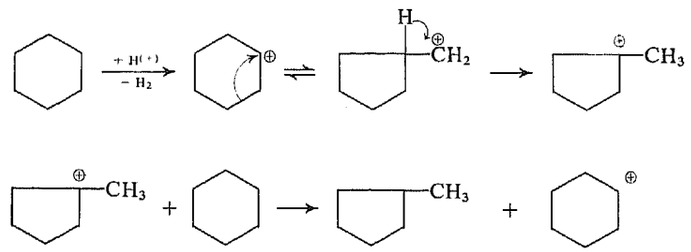




(8)

8.1.1.3 Izomerace uhlovodíků

Průmyslově důležitou skupinu přesmyků tvoří izomerace uhlovodíků účinkem silně kyselých katalyzátorů. Tyto reakce probereme souběžně s přesmyky Wagnerova–Meerweinova typu, i když nejde o alkoholy ani jejich funkční deriváty. Úvodní reakce i průběh přesmyku jsou zde naprosto stejné. Účinkem kyselého katalyzátoru dojde k odtržení vodíkového aniontu z molekuly uhlovodíku – spolu s protonem vytvoří molekulu vodíku. Vzniklý karbokation se může izomerovat a výsledek reakce je rovnovážná směs uhlovodíků. Tyto izomerace lze nejlépe sledovat u cykloparafinů, neboť se při nich mění velikost kruhu (9):



(9)

V tomto případě je zřejmě hybnou silou reakce to, že kation na terc.uhlíku methylcyklopentanu je stabilnější než sekundární karbokation odvozený od cyklohexanu. Reakce může řetězově probíhat dále, takže k izomeraci postačí velmi malé množství katalyzátoru.

8.1.1.4 Děmjanovův přesmyk

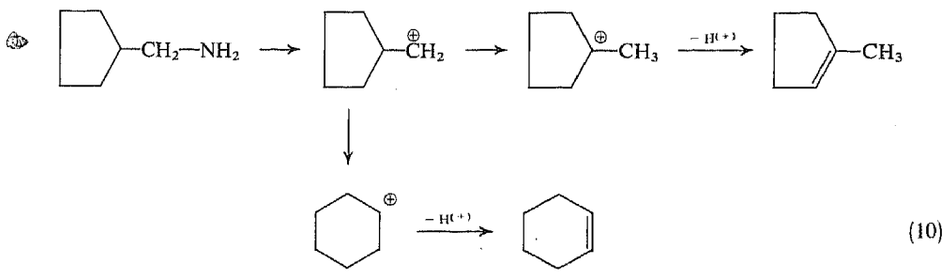
Tento přesmyk probíhá při reakcích kyseliny dusité s primárními aminy, jejímiž produkty jsou alkoholy a olefiny. Alkoholy však nemusí mít hydroxylovou skupinu v téže poloze, v jaké byla původně aminoskupina, a někdy může docházet i ke změně uhlíkaté kostry (zvláště u cyklických aminů).

Prvním stadiem reakce je diazotace aminu za vzniku nestálého diazoniového kationtu, který se rozpadá na dusík a karbokation.

Reakce vzniklého kationtu jsou již podobné reakcím analogických kationtů při Wagnerově–Meerweinově přesmyku. Hlavní rozdíl je v tom, že zde tak často nedochází k izomeraci jako při dehydrataci alkoholů. Štěpení diazoniového kationtu je totiž

velmi snadné, prakticky se při něm neuplatňuje vliv sousedních skupin, který má naopak při štěpení mnohem stabilnější protonové formy alkoholu významnou úlohu.

K nasycení elektronového sextetu na uhlíku může opět docházet několikerým způsobem. Odštěpením protonu v poloze α vznikají olefiny (10)



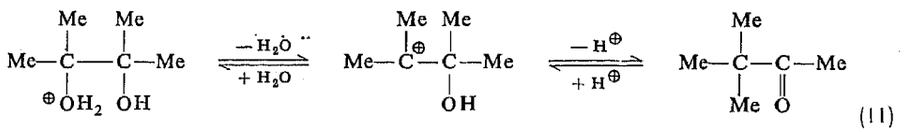
(10)

8.1.1.5 Pinakolinový (pinakolonový) přesmyk

Původně byl pinakolinový přesmyk pozorován při pokusu o dehydrataci pinakolu (2,3-dimethyl-2,3-butandiolu); produktem reakce zde však není dien (2,3-dimethyl--1,3-butadien), nýbrž pinakolon (3,3-dimethyl-2-butanon), od něhož dostala celá reakce jméno.

K pinakolinovému přesmyku dochází obecně při dehydrataci 1,2-diolů kyselými činidly (Lewisovými kyselinami). Při těchto reakcích se odštěpuje pouze jedna molekula vody za vzniku aldehydu nebo ketonu. Stejným mechanismem jako kyselá dehydratace 1,2-diolů probíhá i deaminace α-aminoalkoholů kyselinou dusitou a dehydrohalogenace halogenhydrinů účinkem iontů $Ag^{\oplus}$ nebo $Hg^{2\oplus}$. Rovněž kysele katalyzovaná rovnováha acyloinů má stejný reakční průběh.

Účinkem silně kyselých činidel (nejčastěji kyseliny sírové) dojde k protonaci jedné z obou hydroxylových skupin s následujícím odštěpením vody za vzniku karbokationtu. Tento kation se stabilizuje přesunem methylové skupiny ze sousedního uhlíku na původně kladně nabitý uhlík a vznikem nového kationtu (11):

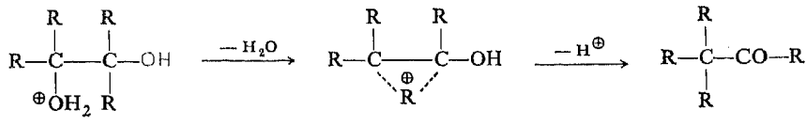


(11)

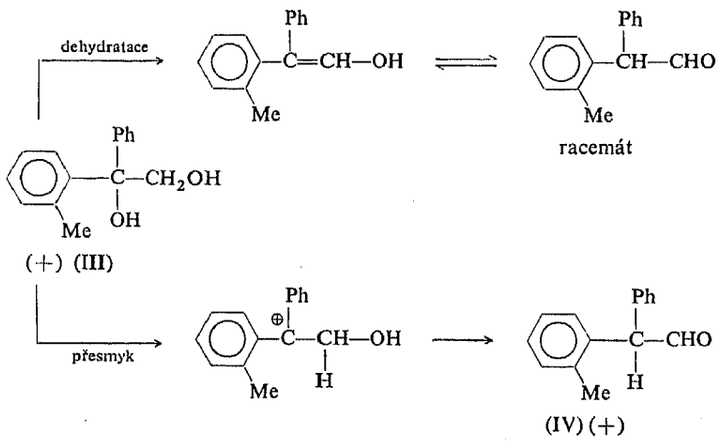
Jde-li o nesymetrický diol, vzniká karbokation přednostně tam, kde je více stabilizován – na terciárním uhlíku snáze než na uhlíku sekundárním nebo primárním, v sousedství aromatických substituentů snáze než v sousedství substituentů alifatických.

Průběh pinakolinového přesmyku si můžeme stejně dobře představit pomocí tzv. neklasického karbokationtu. Přitom předpokládáme, že současně s eliminací vody

z protonované formy 1,2-diolu dojde k vytvoření cyklopropanového kruhu. Migrující substituent je v tomto okamžiku vázán na oba uhlíkové atomy, jež se zúčastní reakce, a kladný náboj je delokalizován podél všech tří vazeb cyklopropanového kruhu. Tento předpoklad je zvláště oprávněn tam, kde migrující částicí je fenyl nebo jiný aromatický zbytek, protože podobné případy vytvoření neklasického karbokationtu známe ze substitučních reakcí. Delokalizace kladného náboje kationtu je pak mnohem větší, a tím roste i stabilita iontu.



Dehydratací (+)-1-fenyl-1-*o*-tolylethylenglykolu (III) vzniká opticky aktivní (+)-fenyl-*o*-tolylacetaldehyd (IV) (12):

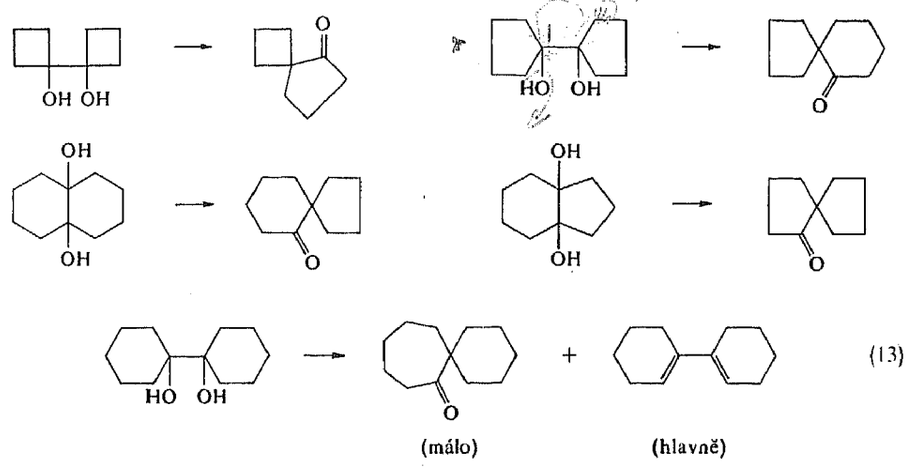


(12)

Kdyby při reakci došlo pouze k prosté dehydrataci bez přesmyku, byl by meziproduktem substituovaný vinylalkohol, z něhož by tautomerním posunem protonu vznikl racemický aldehyd (při vytvoření dvojné vazby by zaniklo centrum chirality). Že tomu tak není, dokazuje optická aktivita izolovaného fenyl-*o*-tolylacetaldehydu (12). Z této skutečnosti kromě toho vyplývá, že pinakolinový přesmyk je značně stereospecifický.

1,2-Dioly s oběma sekundárními, s jednou sekundární a jednou terciární nebo s oběma terciárními hydroxylovými skupinami dehydratují kyselými činidly pouze s přesmykem. Chceme-li získat nepřesmyknutý dien, musíme použít jemnějších způsobů dehydratace (Čugajevova apod.).

Preparativní význam má pinakolinový přesmyk zejména u cyklických diolů, kde lze tímto způsobem připravit řadu jinak těžko dostupných spirosloučenin (13)

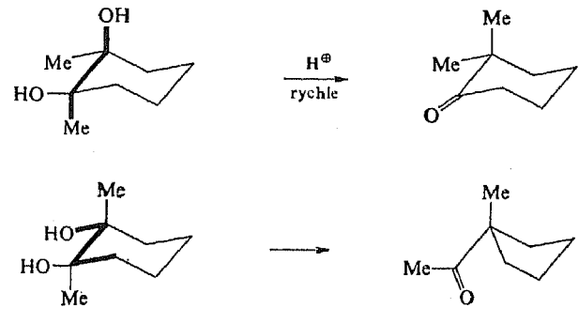


(13)

(málo) (hlavně)

8.1.1.5.1 Stereochemie pinakolinového přesmyku

V energeticky výhodnějším tranzitním stavu budou zřejmě eliminovaná hydroxylová skupina a migrující substituent v antiperiplanární poloze. Tento předpoklad potvrzuje dehydratace 1,2-dimethyl-1,2-cyklohexandiolu. Z *cis*-diolu vzniká 2,2-dimethylcyklohexanon a reakce probíhá rychleji než u *trans*-diolu, kde dochází k zúžení kruhu za vzniku 1-methyl-1-acetylcyklopentanu. U *cis*-diolu je totiž splněn jak požadavek *anti*-periplanárního uspořádání hydroxylu a migrující částice (v tomto případě methylu), tak i požadavek koplanarity vazeb (silně vytaženy). U *trans*-diolu se již nijak nedaří uspořádat hydroxyl a methyl do *anti*-periplanární polohy. Požadavku koplanarity vyhovuje za dané situace jedna z vazeb cyklohexanového kruhu, a proto dochází k jejímu štěpení za vzniku substituovaného cyklopentanu (14):

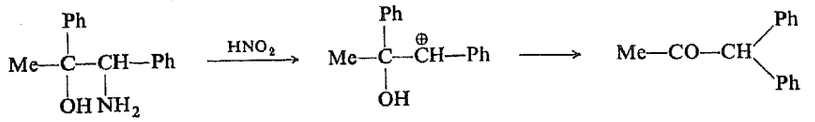


(14)

8.1.1.5.2 Přesmyk α-aminoalkoholů

Deaminace α-aminoalkoholů kyselinou dusitou je reakce formálně téměř shodná s dehydratací 1,2-diolů. Prvním stupněm reakce je vytvoření nestálé diazoniové soli, která je obdobou protonované formy 1,2-diolu. Odštěpením molekuly dusíku z této

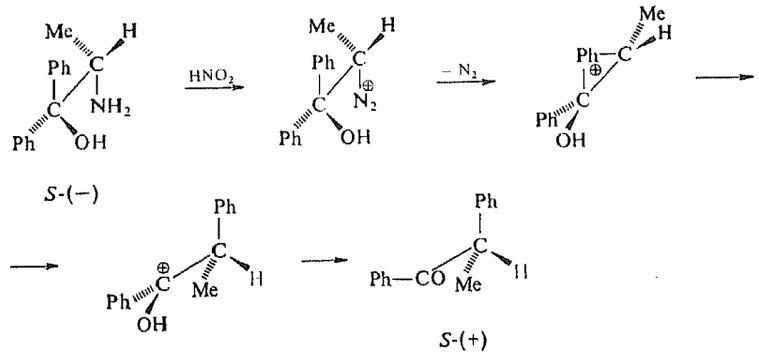
diazoniové soli vzniká stejný kation, jaký vznikne odštěpením vody z protonované formy 1,2-diolu. Jeho další reakce jsou nám tedy známy – přesmyk kationtu do termodynamicky výhodnější polohy a odštěpení protonu, vedoucí ke karbonylové sloučenině (15):



(15)

Při dehydrataci 1,2-diolů kyselými činidly se může teoreticky protonovat kterákoliv z obou hydroxylových skupin a vytvořit kladný náboj na kterémkoliv z obou uhlíkových atomů. V některých případech to vede ke vzniku několika různých karbonylových sloučenin vedle sebe. Tato neurčitost je odstraněna u deaminací α-aminoalkoholů kyselinou dusitou, protože zde je uhlík, který ponese kladný náboj, jednoznačně určen polohou aminoskupiny. Reakční produkt je proto jednotný.

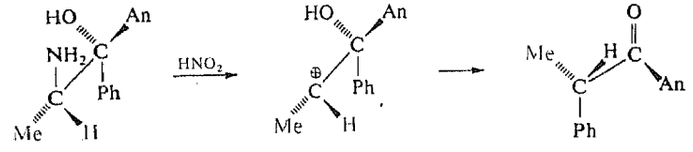
Při deaminaci opticky aktivního *S*-(−)-1,1-difenyl-2-aminopropanolu vzniká opět opticky aktivní *S*-(+)-1,2-difenylpropanon. Z připojeného reakčního schématu je zřejmo, že při přesmyku muselo dojít k Waldenovu zvratu (16).



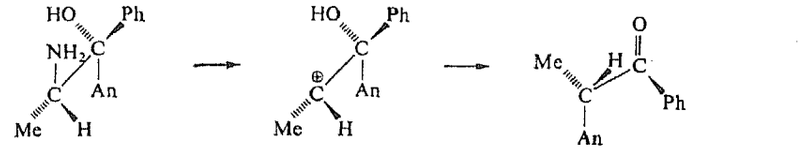
(16)

Vzhledem k formální shodnosti průběhu deaminace α-aminoalkoholů a dehydratace 1,2-diolů je pravděpodobné, že i samotný pinakolinový přesmyk probíhá rovněž s Waldenovým zvratem.

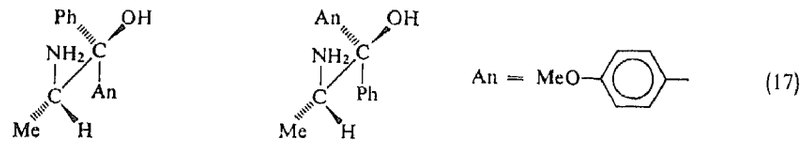
Průběh deaminace izomerních 1-fenyl-1-*p*-methoxyfenyl-2-aminopropanolů přinesl důkaz o *anti*-periplanárním uspořádání eliminované skupiny (zde aminoskupiny) a migrující částice v tranzitním stavu přesmyku. Zjistilo se totiž, že u *erythro*-aminoalkoholu migruje přednostně fenyl, kdežto u *threo*-izomeru *p*-methoxyfenyl (17):



(V)



(VII)



(VI) (VIII)

(17)

erythro-Izomer zaujímá v okamžiku přesmyku konformaci V, která je z termodynamického hlediska zřejmě nejvýhodnější. Sterické interakce mezi nezúčastněnými substituenty jsou zde mnohem menší než u konformace VI, kterou by molekula musela zaujmout za předpokladu, že migruje *p*-methoxyfenyl. Právě naopak je tomu u *threo*-izomeru, u něhož je energeticky výhodnější konformace VII než konformace VIII: konformace VII podporuje přednostní migraci *p*-methoxyfenylu.

8.1.1.5.3 Migrační schopnosti skupin

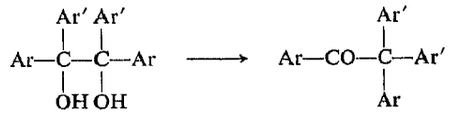
Migrující substituent s sebou odnáší i elektronový pár. Již z toho lze usuzovat na pořadí substituentů, seřazených podle migrační schopnosti. Je zřejmé, že fenyl jako substituent přitahující elektrony bude migrovat snáze než alkyl.

Migrační schopnost klesá v řadě

aryl > vodík > alkyl

Pro snazší pochopení nám pomůže představa, že jde o elektrofilní substituci na migrující skupině. U aromatických zbytků, kde elektrofilní reakce jsou nejsnazší, je i migrační schopnost největší.

V glykólech typu (IX) bylo zjištěno toto pořadí:



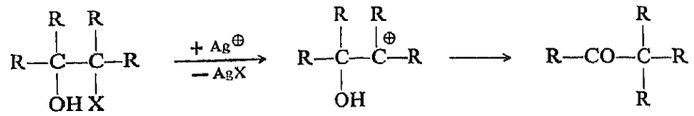
(IX)

2-thienyl- = 2-furyl- > *p*-ethylfenyl > *p*-anisyl- > *p*-alkoxyfenyl- > α-naftyl- = β-naftyl- > *p*-tolyl- > *m*-tolyl- > fenyl- > *p*-chlorfenyl- > > *o*-methoxyfenyl- > α-pyridyl- = β-pyridyl-

Z alkylových zbytků nejsnáze migrují substituenty benzylového typu. V migrační schopnosti ostatních čistě alifatických substituentů jsou již rozdíly poměrně malé.

8.1.1.5.4 Přesmyk α-halogenalkoholů

Stejný mechanismus jako pinakolinový přesmyk má i dehydrohalogenace α-halogenalkoholů pomocí iontů $Ag^{\oplus}$ nebo $Hg^{2\oplus}$ (18):

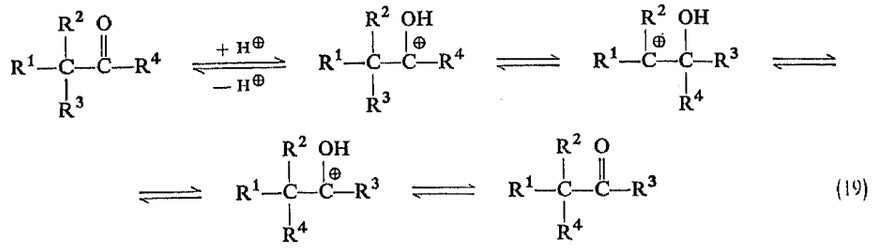


(18)

X = —Cl, —Br, —I

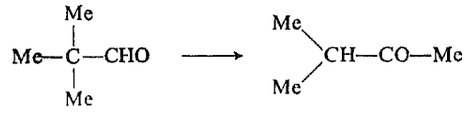
8.1.1.6 Izomerace aldehydů a ketonů

Izomerace aldehydů a ketonů v kyselém prostředí je obecná reakce. Karbokation vzniklý protonací kyslíku karbonylu se může izomerovat stejným způsobem, jako je tomu u pinakolinového přesmyku. Výsledkem však není jednotná látka, nýbrž směs, jejíž složení závisí na energetických rozdílech mezi jednotlivými kationty (19):



(19)

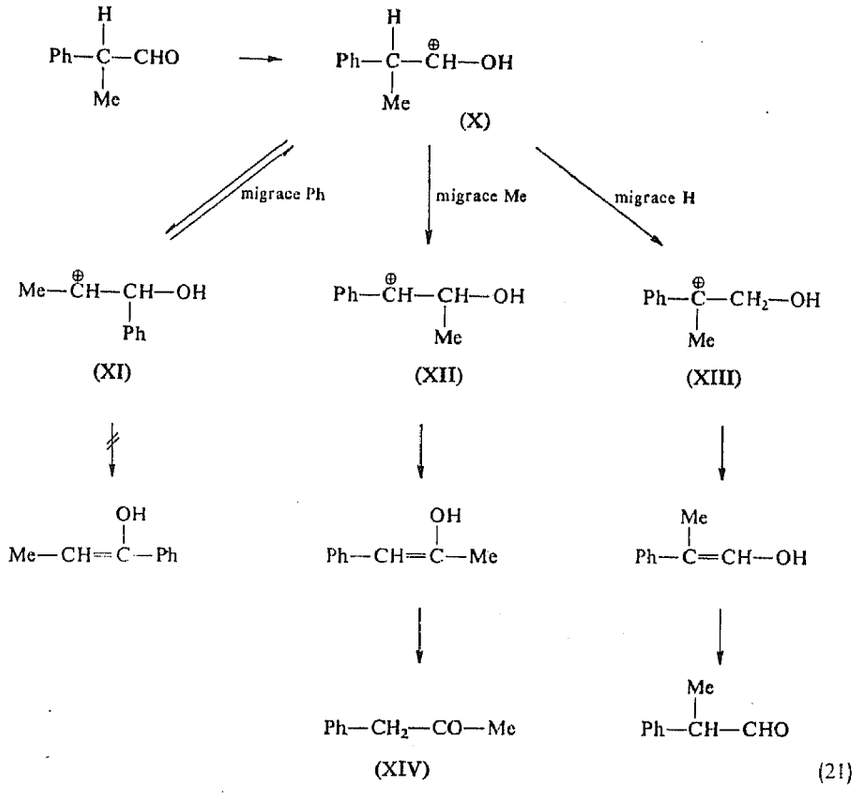
U aldehydů je nejvýhodnější provádět přesmyk tam, kde za reakčních podmínek nemůže dojít k aldolizaci (z alifatických aldehydů tedy pouze u těch, které nemají α-vodík). Aromatické aldehydy izomerují snáze než alifatické a produkty jejich izomerace jsou stálejší. Například difenylacetaldehyd lze kvantitativně izomerovat na desoxybenzoin (20):



$Ph_2CH-CHO \longrightarrow Ph-CH_2-CO-Ph$ (20)

Je zajímavé, že u disubstituovaných acetaldehydů s jedním substituentem alifatickým a druhým aromatickým je produktem izomerace výhradně nekonjugovaný keton, vzniklý migrací alkylu. Tato zdánlivá nesrovnalost je však pochopitelná, uvědomíme-li si mechanismus celého děje. Při izomeraci methylfenylacetaldehydu se vzniklý kation (X) může přesmyknout trojím způsobem — s migrací fenylu,

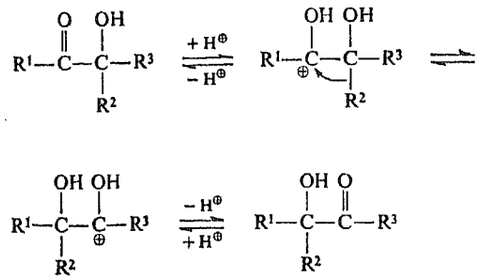
s migrací methylu nebo s migrací vodíku. I když víme, že největší migrační schopnost při reakcích tohoto typu má fenyl před vodíkem a alkylem, můžeme připustit všechny tři reakce vedle sebe. Je však zřejmé (viz pinakolinový přesmyk), že kation (XI), vzniklý migrací fenylu, se bude nejsnáze stabilizovat zpětným přesmykem na protonovanou formu aldehydu. Pravděpodobnost stabilizace kationtu (XI) odštěpením protonu a vznikem enolformy konjugovaného ketonu je velmi malá. Naproti tomu kation (XII), vzniklý migrací methylu, se stabilizuje výhradně odštěpením protonu a vznikem izomerního (nekonjugovaného) ketonu (XIV). A z kationtu (XIII), vzniklého migrací vodíku, vzniká opět výchozí aldehyd. Je tedy zřejmé, že produktem izomerace bude pouze nekonjugovaný keton (XIV) (21):



(21)

Obecně je možno říci, že s izomerací aldehydů a ketonů je nutno počítat vždy, dostanou-li se do styku s konc. kyselinou sírovou za chladu nebo i se zředěnou kyselinou za vyšších teplot — a to jak volné, tak i ve formě oximů nebo semikarbazonů. Nealdolizující aldehydy izomerují obecně, z ketonů hlavně ty, které mají v sousedství karbonylové skupiny silně rozvětvený řetězec. Produktem reakce jsou pravidelně methylketony. Preparativní význam má však tato izomerace jen výjimečně.

K přesmykům vyvolaným vznikem karbokationtu v určitém místě molekuly patří i kysele katalyzovaná izomerace acyloinů (22):



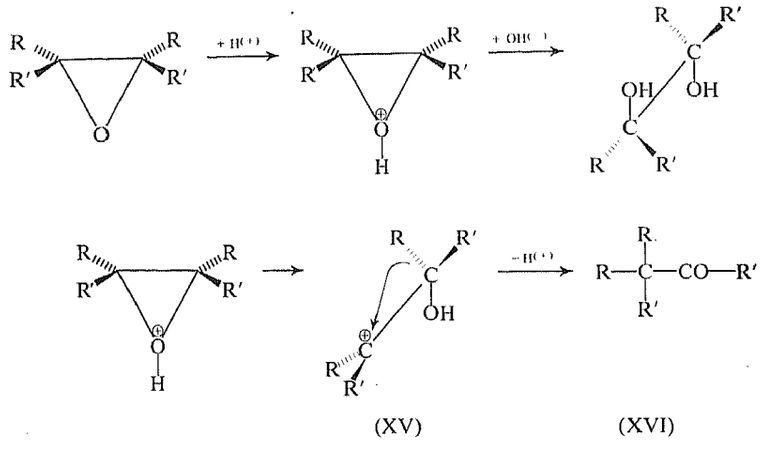
(22)

Rovnováha mezi izomerními kationty zde však již není tak výrazně porušována ve prospěch jednoho z nich, jak tomu bylo u pinakolinového přesmyku. Produktem izomerace je proto pouze rovnovážná směs.

8.1.1.7 Izomerace epoxidů

Izomerace epoxidů není výhradně kysele katalyzovanou reakcí. Je sice pravda, že nejčastěji se provádí v kyselém prostředí, lze jí však dosáhnout i pouhým zahřátím bez katalyzátoru nebo dokonce alkalickými činidly (amidem lithným).

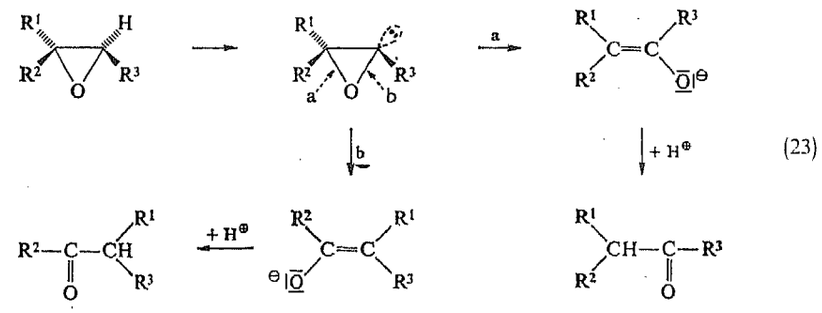
Kysele katalyzovaná izomerace epoxidů je zahájena protonací oxiranového kruhu. Tento kation může v mírně kyselém vodném prostředí poskytnout pouhou hydratací 1,2-diol, aniž dojde k přesmyku. Tato hydratace je způsobována atakem vnější nukleofilní částice (OH, H_2O), reakci je tedy možno považovat za bimolekulární nukleofilní substituci a na uhlíkovém atomu dochází k Waldenovu zvratu. V kyselejším prostředí však může dojít k monomolekulárnímu štěpení protonované formy oxidu za vzniku karbokationtu (XV), který pak způsobem známým z pinakolinového přesmyku poskytne keton (XVI):



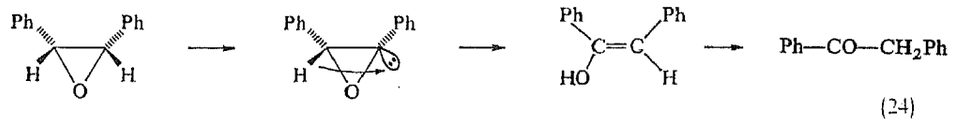
(XV) (XVI)

Termická nebo bazicky katalyzovaná izomerace je naopak zahájena deprotonací jednoho z uhlíků oxiranového kruhu (izomerace proto také neprobíhá u tetrasubstituovaných ethylenoxidů, které tento vodík nemají) za vzniku karbaniontu. Následuje štěpení jedné z obou vazeb C—O oxiranového kruhu, provázené v druhém případě (*b*) přesunem jednoho ze substituentů (23). Posun sám probíhá bez Waldenova zvratu. Celá reakce je příkladem tzv. *cis*-migrace, což znamená, že migrující částice zůstává na stejné straně oxiranového kruhu (24).

Stěhující se skupina však migruje jako kation, má tedy charakter elektrofilní částice. Termická nebo bazicky katalyzovaná izomerace epoxidů proto náleží mezi elektrofilní přesmyky (pro zachování souvislosti výkladu je zde výjimečně uvedena mezi nukleofilními přesmyky).

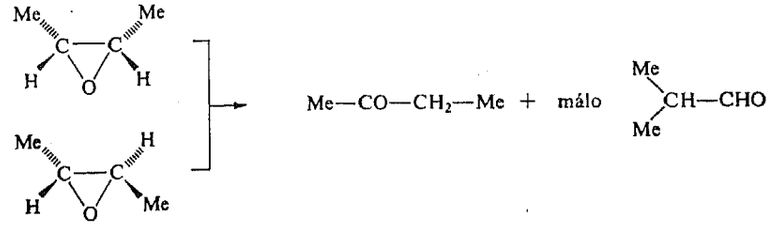


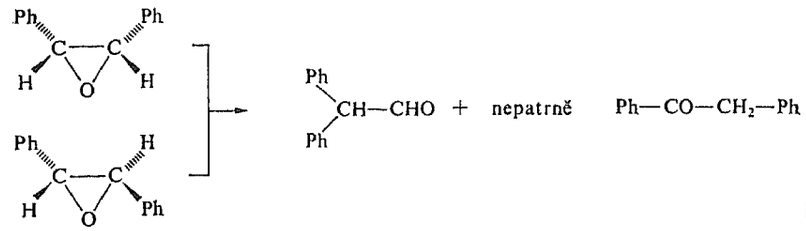
(23)



(24)

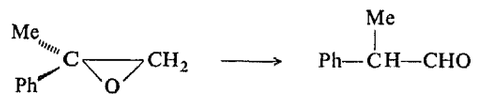
Kysele katalyzované přesmyky oxidů probíhají podobně jako přesmyky glykolů, které z nich vznikají hydratací. Stereospecifita zde není příliš výrazná. Například z 2-butenoxidu vzniká hlavně methylethylketon bez zřetele na konfiguraci výchozího oxidu (podobně jako u glykolu). Podobně ze stilbenoxidu vzniká převážně difenylacetaldehyd (25):





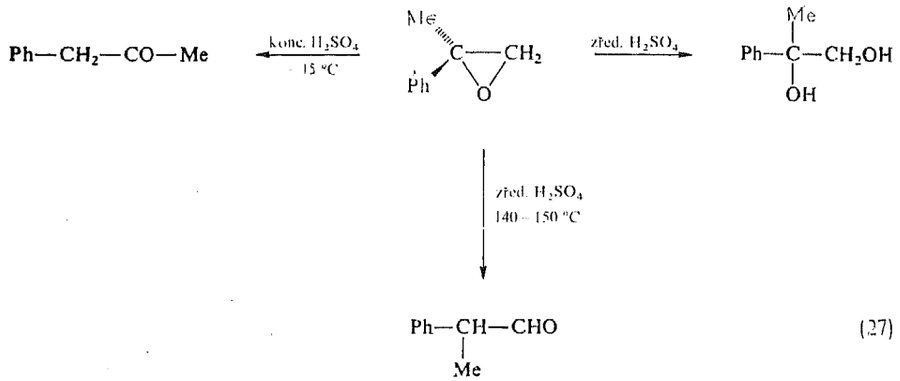
(25)

S termickou izomerací se setkáváme u nesymetricky disubstituovaných a trisubstituovaných oxiranů. Například fenylmethyloxiran poskytuje destilací 2-fenylpropionaldehyd (aldehyd hydratropové kyseliny (26):



(26)

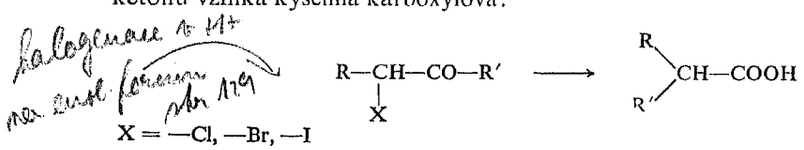
Ilustrativní je pak reakce tohoto oxiranu s kyselinou sírovou za různých podmínek (27):



(27)

8.1.1.8 Přesmyk Favorského

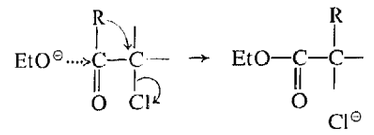
Favorského přesmyk nastává u α-halogenketonů účinkem alkálií. Místo α-hydroxyketonů vzniká kyselina karboxylová:



Mechanismus Favorského přesmyku není dosud zcela vyjasněn. Postupně bylo navrženo několik různých možností. Pro uspokojivé vysvětlení všech známých fakt je však nutno předpokládat minimálně dva různé mechanismy.

Z analogie benzilového přesmyku se nabízí přímý atak nukleofilní částice na

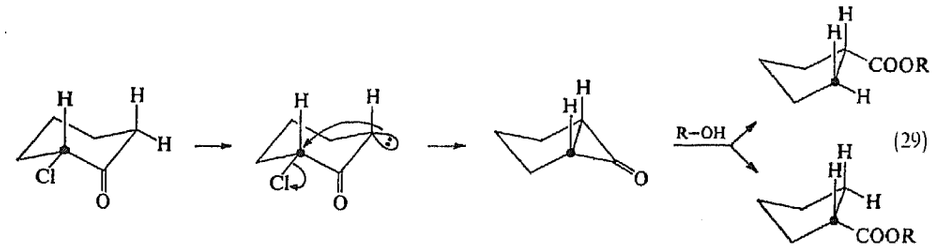
karbonylový uhlík, doprovázený přesunem elektronů v molekule s odštěpením halogenidového aniontu (28):



(28)

Reakce opět předpokládá 1,2-posun substituentu z uhlíku karbonylové skupiny na sousední uhlík, původně nesoucí halogen. Reakcí s ethanolátem sodným tak vznikají estery, s hydroxidem sodným alkalické soli karboxylových kyselin.

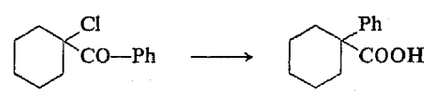
Druhá alternativa předpokládá nejprve deprotonaci α′-uhlíku (a je proto aplikovatelná pouze u halogenketonů, které mají vodík v této poloze). Jelikož vazba mezi uhlíkem a vodíkem je v sousedství karbonylové skupiny silně polarizována, bude tato deprotonace probíhat nepochybně dobře. Vznikne tak karbanion, který intramolekulární nukleofilní substitucí uzavře trojčlenný kruh (29):



(29)

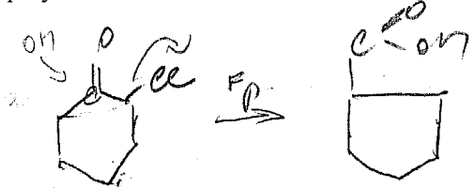
Vzniklý derivát cyklopropanonu se v reakčním prostředí solvolyticky otevře na derivát karboxylové kyseliny (29). Tento druhý mechanismus byl dokázán pomocí izotopů uhlíku u cyklických α-halogenketonů. α-Chlorcyklohexanon s uhlíkem ^{13}C v poloze α poskytuje cyklopentankarboxylovou kyselinu, v níž je uhlík ^{13}C rovnoměrně rozložen mezi $C_{(1)}$ a $C_{(2)}$ cyklopentanového kruhu, což předpokládá symetrický přechodný produkt. Tvorba cyklopropanonového meziproduktu byla mj. prokázána i u polycyklických α-halogenketonů s halogenem v určité fixované konformaci.

Na druhé straně však nelze cyklopropanonový derivát předpokládat u α-halogenketonů, které nemají v α′-poloze žádný vodík, a přesto Favorského přesmyku podléhají. Příkladem je 1-benzoylchlorcyklohexan (30):



(30)

Můžeme tedy předpokládat, že jsou dva různé mechanismy Favorského přesmyku a že prvý z nich – nukleofilní atak na karbonylovém uhlíku – se uplatňuje tam,



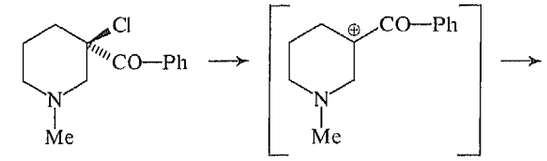
kde druhý – předpokládající cyklopropanonový meziprodukt – z jakýchkoliv důvodů nemůže proběhnout.

Se stereochemického hlediska je důležité zjištění, že na α-uhlíku α-halogenketonu dochází při reakci k Waldenovu zvratu (31):

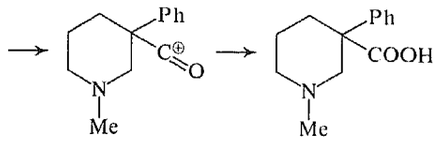


(31)

Zdá se však, že stereospecifičnost reakce je u Favorského přesmyku vyhrazena pouze ketonům, které mají v poloze α vodík. Při studiu přesmyku opticky aktivního 3-chlor-3-benzoyl-N-methylpiperidinu se totiž zjistilo, že vzniká pouze racemická 3-fenyl-methylpiperidin-3-karboxylová kyselina. Při přesmyku takovýchto α-halogenketonů lze s úspěchem aplikovat „klasický" kationoidní mechanismus, analogický mechanismu pinakolinového nebo Wagnerova–Meerweinova přesmyku (32):



optický aktivní racemizace

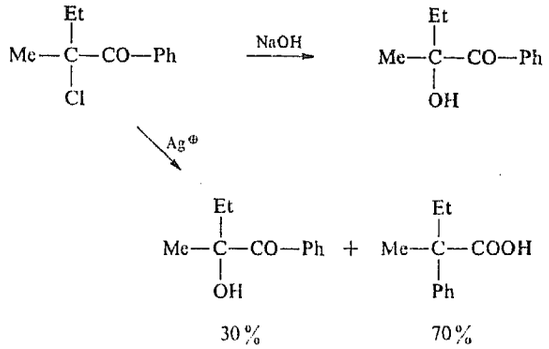


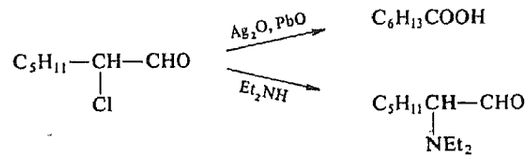
racemát

(32)

Účinkem bazického katalyzátoru dojde k heterolytické disociaci α-halogenketonu na halogenidový anion a karbokation. Tento kation je útvarem planárním – tím zaniká centrum asymetrie a kyselina získaná přesmykem je proto racemát (32). Této skutečnosti nasvědčuje fakt, že neenolizovatelné α-halogenketony se přesmykují pouze účinkem ionizujících činidel (Ag_2O, PbO), kdežto běžnými činidly, vyvolávajícími Favorského přesmyk, dochází pouze k substituci (33).

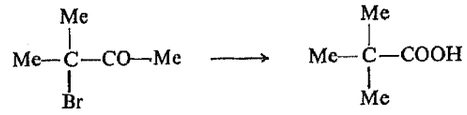
α-Halogenaldehydy podléhají Favorského přesmyku jen velmi neochotně a pouze působením ionizujících činidel (Ag_2O, PbO).





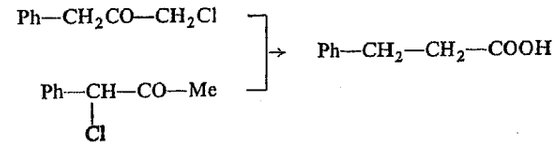
(33)

Nejjednodušší α-halogenketony (chloraceton, bromaceton, α-bromethylmethylketon) se účinkem alkoholátů nepřesmykují. Teprve α-halogenketony s vyššími substituenty poskytují s alkoholáty karboxylové kyseliny, event. jejich estery (34):



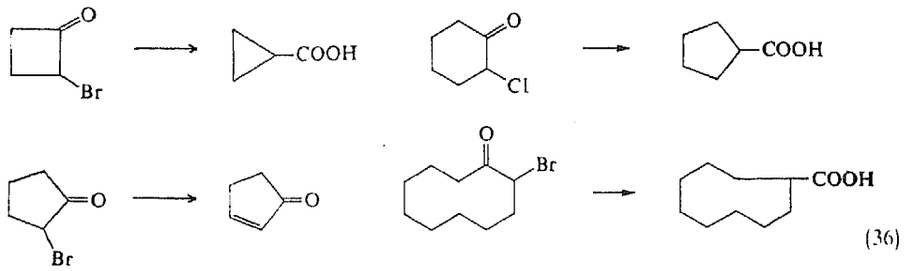
(34)

Velmi dobře reagují α-halogenketony, které mají v poloze α ke karbonylové skupině aromatické jádro (tedy sloučeniny s vysoce aktivovanými vodíkovými atomy v benzylovém seskupení) (35):



(35)

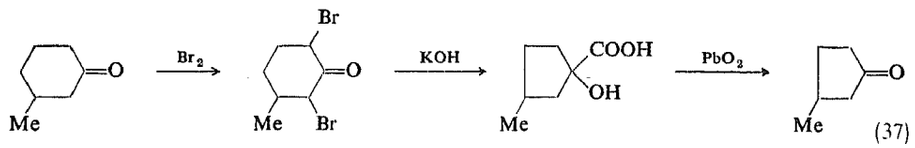
Zajímavé je srovnání reaktivity homologických cyklických α-chlorketonů. Zatímco α-chlorcyklobutanon hladce poskytuje cyklopropankarboxylovou kyselinu (stejně jako α-chlorcyklohexanon cyklopentankarboxylovou kyselinu), nevzniká v žádném případě z α-chlorcyklopentanonu cyklobutankarboxylová kyselina. α-Halogenketony s vyššími kruhy reagují opět normálně (36):



(36)

Obsahuje-li α-halogenketon v poloze α,α′ nebo β ještě jeden halogen, vzniká při reakci α-halogenkyselina, α-hydroxykyselina nebo kyselina α,β-nenasycená.

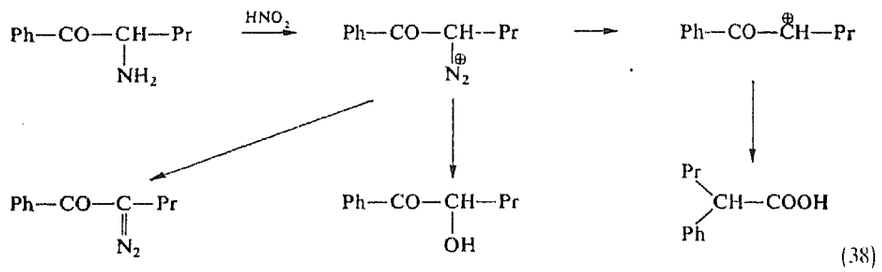
Reakce lze využít k zúžení kruhu cyklických ketonů o jeden uhlíkový atom. Provedení je zřejmé z připojeného schématu (37):



(37)

8.1.1.9 Přesmyk α-aminoketonů

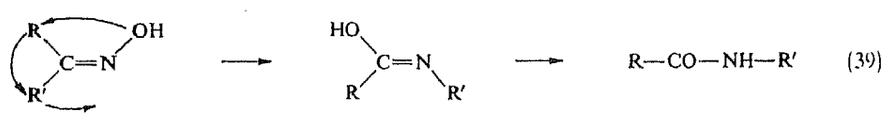
Přesmyk α-aminoketonů kyselinou dusitou je formální analogií Favorského přesmyku. Při této reakci vzniká velké množství různých produktů, z nichž tvoří produkt přesmyku jen malou část. Mechanismus přesmyku se zřejmě nejvíce blíží nukleofilnímu průběhu Favorského přesmyku (38):



(38)

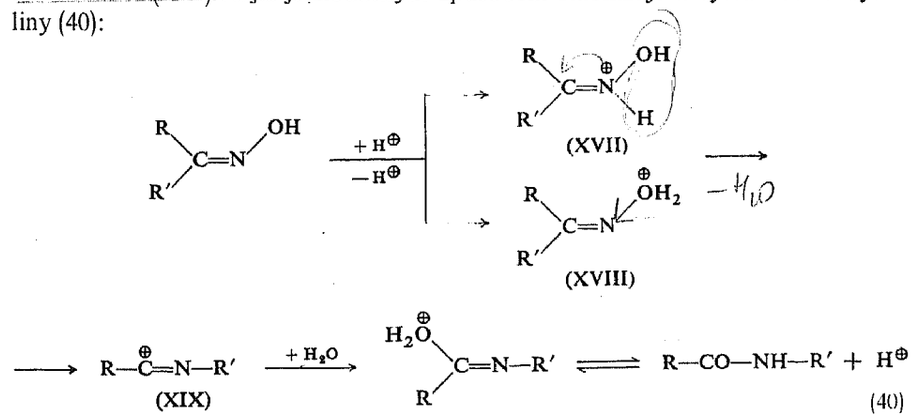
8.1.1.10 Beckmannův přesmyk

Oximy ketonů se účinkem silně kyselých činidel (Lewisových kyselin) přesmykují na amidy kyselin (39):



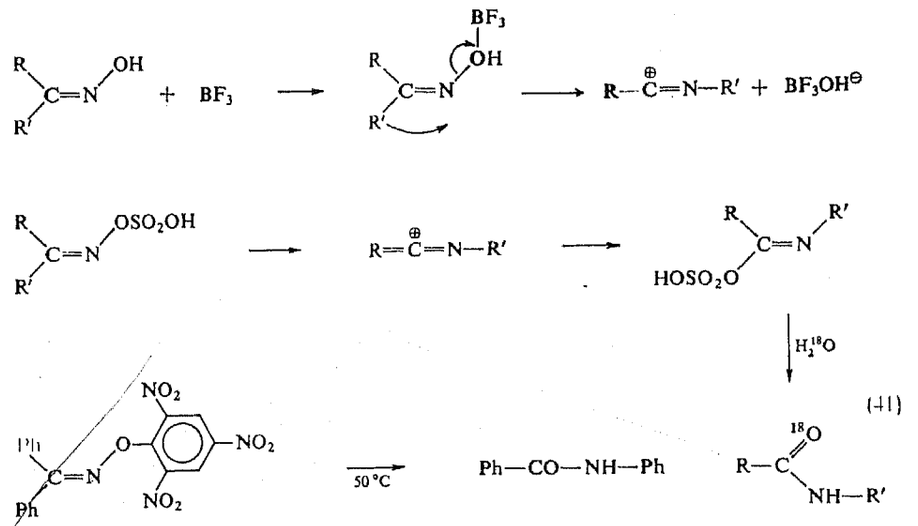
(39)

Mechanismus této reakce závisí do jisté míry na prostředí a na použitém činidle. V prostředí protickém se nejdříve oxim protonuje. Je známo, že protonace oximů probíhá na dusíku, je však možná izomerace takto vzniklého kationtu (XVII) na kation (XVIII) s protonem na kyslíku, z něhož se v důsledku silné polarizace vazby N—O odštěpí molekula vody. Vznikající elektronová mezera na dusíku se současně s eliminací vody zaplní přesunem jednoho ze sousedních substituentů. Takto vzniklý karbokation (XIX) se již jednoduchým způsobem stabilizuje a vytváří amid kyseliny (40):



(40)

Úvodní reakce přesmyku se různí podle druhu použitého činidla a prostředí. K tvorbě sextetu na dusíku může dojít např. i adicí molekuly Lewisových kyselin na kyslík a odštěpením konjugované báze. V jiném prostředí může opět docházet k tvorbě esterů nebo etherů oximů. Tyto estery nebo ethery byly v mnoha případech izolovány a zjistilo se, že přesmykují zahřátím samy, bez katalyzátoru (41).

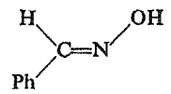


(41)

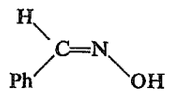
Produkty reakce jsou v těchto případech estery nebo ethery tautomerní formy amidů kyselin. Amidy z nich získáme teprve hydrolýzou reakční směsi vodou. Skutečně při hydrolýze reakční směsi vodou, obohacenou $H_2{}^{18}O$, je izotop kyslíku ^{18}O obsažen ve vzniklém amidu.

8.1.1.10.1 Sterický průběh Beckmannova přesmyku

Oximy aldehydů a ketonů mohou obecně existovat ve dvou geometricky izomerních formách – *syn* a *anti*. Pouze v některých případech (zejména u aromatických ketoximů) se dají obě formy izolovat.



syn, b. t. 35 °C

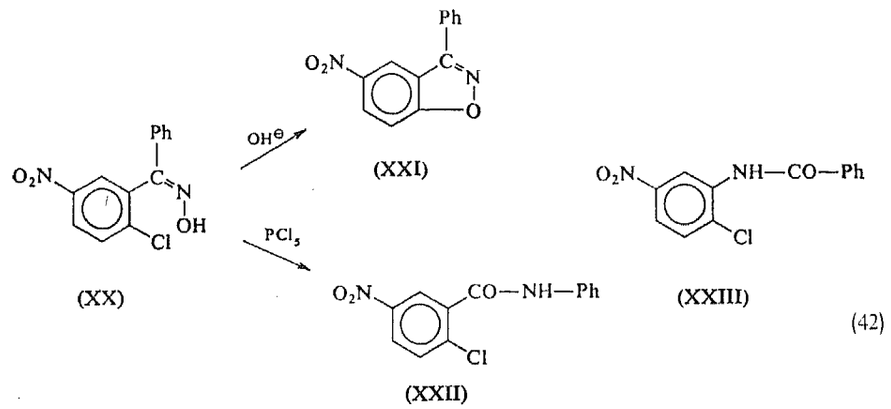


anti, b. t. 130 °C

Naskýtá se tedy otázka, jaký vliv na průběh reakce a tím i na složení produktů má tato izomerie.

U oximů, kde můžeme obě formy izolovat, bylo zjištěno, že migrující částice přistupuje na dusíkový atom z opačné strany, než byla původně vázána hydroxyskupina. Ketoxim (XX), který působením alkalických činidel přechází na substituovaný benzisoxazol (XXI) (a má tudíž hydroxylovou skupinu v poloze *anti* k fenylové skupině), přesmykuje účinkem kyselých činidel na amid (XXII). Migrující částicí je tedy výhradně fenyl [vznik izomerního amidu (XXIII) nebyl při reakci vůbec pozorován].

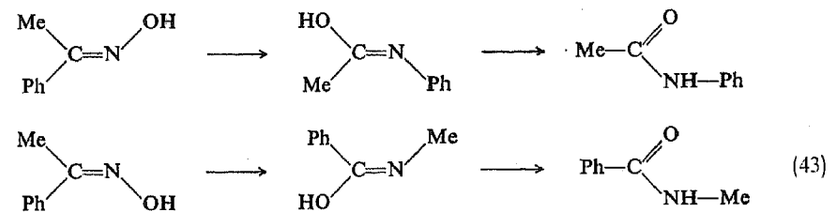
Připojení migrující částice k dusíkovému atomu z opačné strany, než byla hydroxylová skupina, napovídá, že přesmyk nastává v okamžiku, kdy dusíkový atom je ještě stíněn (ne-li vázán) eliminovanou skupinou (H_2O, $HOSO_2O^{\ominus}$ apod.) (42):



(XX) (XXI) (XXII) (XXIII) (42)

Na základě tohoto zjištění je možno předpovědět konstituci produktů přesmyku

izomerních ketoximů. Migrovat bude vždy ten substituent, který je v *anti*-poloze k hydroxylové skupině (43):



(43)

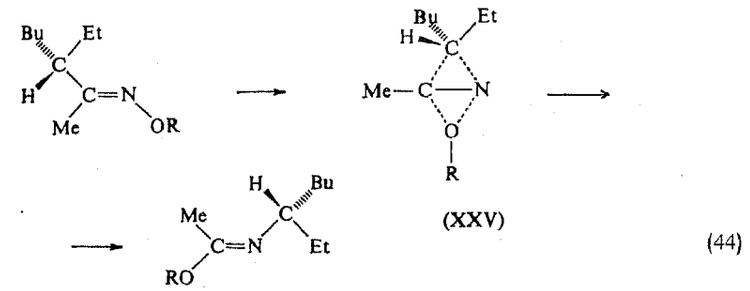
Toto pravidlo platí u Beckmannova přesmyku obecně. Lze je však aplikovat pouze tam, kde za reakčních podmínek nemůže jedna forma oximu izomerovat v druhou. Tam, kde je izomerace *syn*-formy a a *anti*-formy vzájemná, dostáváme směs dvou izomerních amidů.

Migrující částice s sebou odnáší elektronový pár, a proto při Beckmannově přesmyku si zachovává svou konfiguraci. Příkladem je přesmyk opticky aktivního oximu (XXIV):



(XXIV)

Vysoce stereospecifický průběh Beckmannova přesmyku lze vysvětlit intramolekulárním mechanismem, přičemž eliminace hydroxyskupiny a dusíkového atomu a přesmyk substituentu ze sousedního uhlíku jsou synchronní reakce. V méně polárním prostředí můžeme předpokládat i tvorbu aktivovaného komplexu XXV (44):



(XXV) (44)

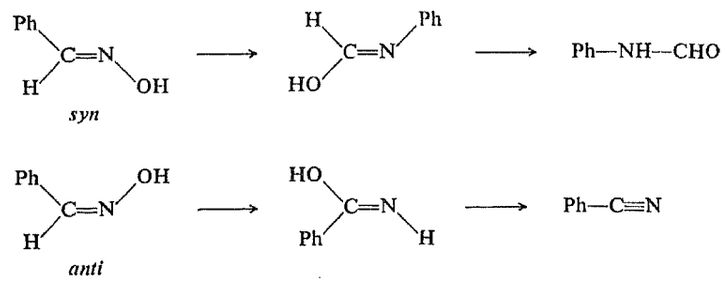
R = $HOSO_2$—, $ClCH_2CO$—

Beckmannův přesmyk je reakce prvého řádu; její reakční rychlost je přímo závislá na aktivitě protonů v reakční směsi (je úměrná Hamettově funkci h_0). Protože se tato funkce při přechodu od kyseliny sírové k oleu skokem mění, je i reakční rychlost

Beckmannova přesmyku v oleu o několik řádů vyšší než v kyselině sírové s malým množstvím vody. Změna reakční rychlosti, způsobená změnou koncentrace vody (v kyselině sírové) nebo SO_3 (v oleu), již není tak výrazná a rovněž Hamettova funkce h_0 se zde mění pomalu.

8.1.1.10.2 Beckmannův přesmyk aldehydů

Beckmannův přesmyk aldoximů by měl podle dosavadních znalostí vést k alkylformamidům (ze *syn*-aldoximů) nebo k amidům kyselin (z *anti*-aldoximů) [1]) (45):



(45)

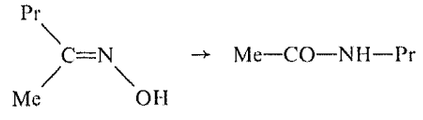
Tvorba N-alkylformamidů je však jen velmi vzácná, daleko běžnější je vznik nitrilů nebo amidů kyselin (za mírnějších podmínek). Například oxim heptanalu poskytuje působením kyseliny polyfosforečné amid kyseliny heptanové:

$$C_6H_{13}—CH=N—OH \rightarrow C_6H_{13}—CONH_2$$

U aromatických aldehydů vznikají většinou příslušné substituované benzamidy nebo benzonitrily.

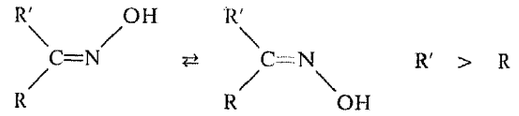
8.1.1.10.3 Beckmannův přesmyk ketonů

Z oximů alifatických ketonů se stejnými substituenty na karbonylovém uhlíku vzniká Beckmannovým přesmykem jediný produkt. U oximů nesymetrických ketonů by se opět měl projevit vliv izomerie *syn-anti*. Dosud se nepodařilo izolovat obě formy oximů alifatických ketonů. Přesmyk probíhá takto:



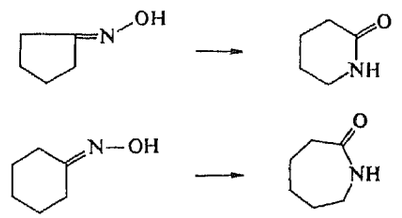
tj. delší alkylový zbytek se stěhuje, což nasvědčuje izomeraci podle schématu

[1]) Pozor na názvosloví aldoximů – notace *syn* a *anti* se vztahuje na vzájemnou polohu vodíku a hydroxylu.



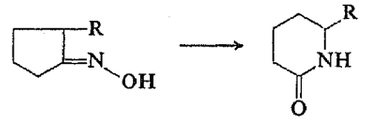
Přesmyk alifaticko-aromatických a čistě aromatických ketoximů je již určován konfiguraci výchozího oximu. Je-li rozdíl ve sterické náročnosti obou zbytků ketonu dostatečně velký, vzniká již při přípravě oximu převážně jeden izomer (s hydroxylovou skupinou v *syn*-poloze k menšímu z nich) a migrující částici je objemnější substituent. Například oxim acetofenonu poskytuje výhradně acetanilid. Je-li sterická objemnost obou substituentů ketonu srovnatelná a můžeme-li izolovat obě formy oximu, závisí struktura reakčního produktu na konfiguraci oximu.

Beckmannovým přesmykem oximů cyklických ketonů vznikají laktamy ω-aminokyselin. Značný průmyslový význam má přesmyk oximu cyklohexanonu, při němž vzniká kaprolaktam (46):



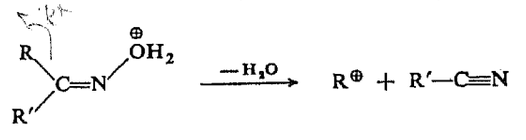
(46)

U oximů nesymetricky substituovaných cyklických ketonů migruje snáze objemnější substituent (tj. uhlíkový atom, z něhož vychází rozvětvení):

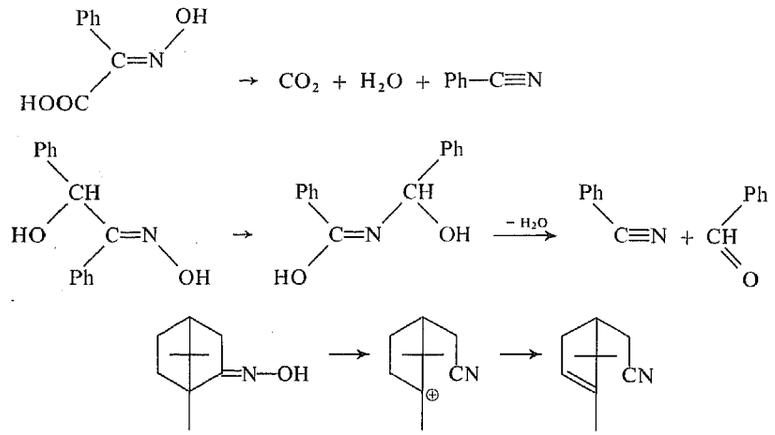


8.1.1.10.4 Beckmannův přesmyk druhého řádu

Anomálně probíhá Beckmannův přesmyk u oximů ketonů, které mají v sousedství karbonylové skupiny substituenty, jež se snadno odštěpují jako kationty (Beckmannův přesmyk druhého řádu). Vznikající nestabilní útvar se sextetem na dusíku se zde stabilizuje tak, že odštěpením kationtu (nejčastěji protonu) vznikne nitril:



Tímto způsobem reagují oximy α-hydroxyketonů, α-diketonů a α-oxokyselin; mohou tak reagovat oximy aldehydů a oximy ketonů, které mají v sousedství karbonylové skupiny kvartérní uhlík (47):



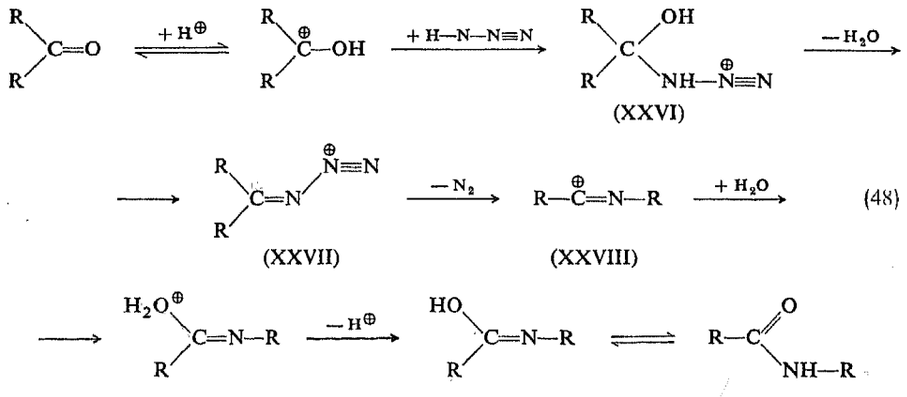
(47)

8.1.1.11 Reakce azoimidu s karbonylovými sloučeninami (Schmidtova reakce)

Co se týče struktury získaných produktů, je reakce azoimidu s karbonylovými sloučeninami do jisté míry analogií Beckmannova přesmyku oximů. Produktem reakce jsou rovněž amidy kyselin karboxylových (popř. nitrily).

$$R'—CO—R \xrightarrow{HN_3} R'—NH—CO—R + R'—CO—NH—R$$

Reakce se vždy provádí v kyselém prostředí; prvním stupněm je protonace karbonylového kyslíku. Elektronový sextet v takto vzniklém karbokationtu se zaplní adicí molekuly azoimidu. Adukt (XXVI) je ovšem krajně nestálý a poskytuje eliminací vody kation (XXVII), který je zcela analogický protonované formě oximu v Beckmannově přesmyku. Obdobným způsobem se také rozkládá – odštěpuje molekulu dusíku za vzniku kationtu (XXVIII), který se známým způsobem (přesmykem jednoho ze substituentů uhlíku na dusík a adicí vody) stabilizuje na amid (48):

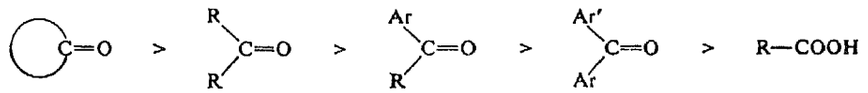


(48)

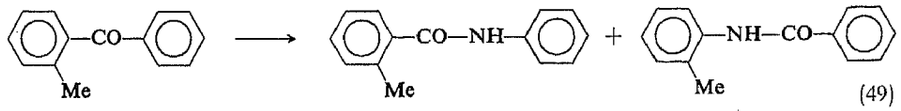
U nesymetrických ketonů lze opět očekávat vznik dvou izomerních amidů. Ukazuje se, že analogie s Beckmannovým přesmykem je dokonalá i v tomto směru. Kation (XXVII) má podobnou strukturu jako oximy ketonů, a je proto velmi pravděpodobné, že jeho tvorba se bude řídit stejnými závislostmi, jaké ovlivňují vznik oximů. U nesymetrických ketonů s různě objemnými substituenty se dá očekávat převážná orientace skupiny $—^{\oplus}N{\equiv}N$ do polohy *trans* k objemnějšímu substituentu. Migruje opět snáze substituent v poloze *trans*.

Struktura produktů reakce azoimidu s aldehydy – vznikají jak nitrily, tak i substituované formamidy – poukazuje opět na podobnost s Beckmannovým přesmykem.

Snadnost, s jakou reaguje karbonylová sloučenina s azoimidem, roste s bazicitou ketonu, tj. s jeho schopností vytvořit přijetím protonu konjugovanou kyselinu. Snadnost protonace – a tím i reaktivita – klesá v řadě

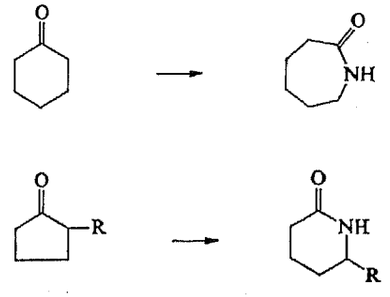


Reakce methylalkylketonů a methylarylketonů s azoimidem vede (v souhlasu s našimi představami) k N-substituovaným acetamidům. U diarylketonů obvykle izolujeme směs obou možných amidů v různém poměru podle povahy substituentů na aromatickém jádru (49):



(49)

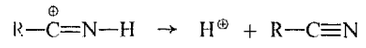
Značný preparativní význam má (vedle Beckmannova přesmyku) i reakce azoimidu s cyklickými ketony, vedoucí k laktamům. Jednotný produkt vzniká i u α-substituovaných ketonů – migruje snáze terciární uhlíkový atom (50):



(50)

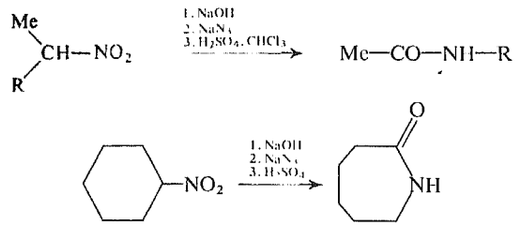
Vznik nitrilů z aldehydů (vedle substituovaných formamidů) je možno vysvětlit

přímo odštěpením protonu z přesmyknutého kationtu (XXIX). Dehydratace amidů na nitrily je za podmínek Schmidtovy reakce málo pravděpodobná.



(XXIX)

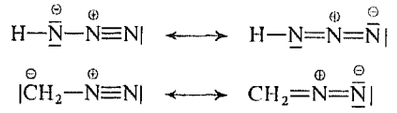
Zajímavou aplikací Schmidtovy reakce je působení azoimidu na nitroparafiny. Předpokládáme, že působením hydroxidu sodného z nich nejdříve vzniknou ketony, jejichž reakce s azoimidem vede k amidům (51):



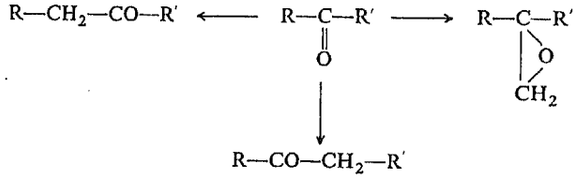
(51)

8.1.1.12 Reakce diazomethanu s karbonylovými sloučeninami

Všechny vlastnosti a souvislosti poznané při reakci azoimidu s karbonylovými sloučeninami můžeme převést i na reakce diazomethanu. Diazomethan a azoimid vytvářejí totiž izosterní molekuly – mají stejnou strukturu a stejný počet elektronů a reagují proto velmi podobně.



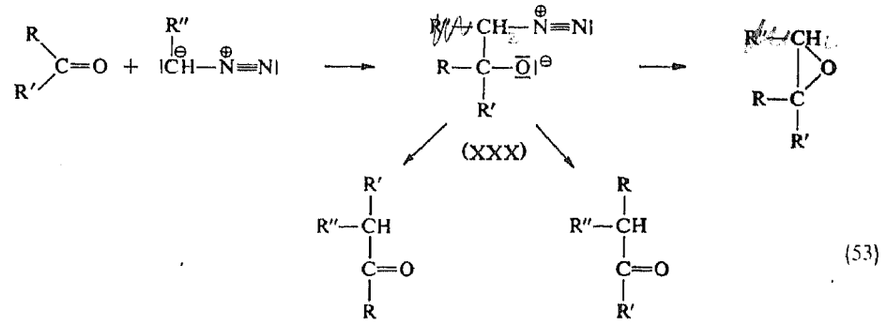
Produkty reakce diazomethanu s aldehydy a ketony můžeme odvodit myšleným vsunutím methylenové skupiny (u azoimidu to byla iminoskupina) mezi karbonylový uhlík a jeden ze sousedních atomů. Na rozdíl od azoimidu však tímto sousedním atomem může být i kyslík, takže mohou vzniknout i deriváty oxiranu (52):



(52)

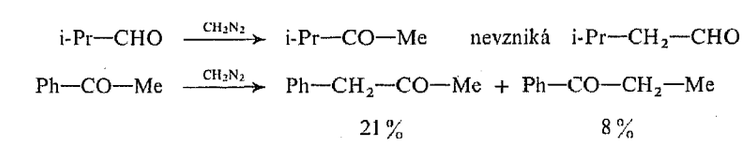
Prvním stupněm reakce je opět adice alifatické diazolátky na karbonylovou skupinu za vzniku diazoniumbetainu (XXX). Torzo, vzniklé eliminací dusíku, se může

stabilizovat dvojím způsobem. Přesun elektronů vazby C—N směrem k eliminovanému dusíku je doprovázen 1,2-posunem jednoho ze dvou substituentů karbonylového uhlíku, anebo se vznikající elektronová mezera zaplní jedním z volných elektronových párů kyslíku, čímž vznikne derivát oxiranu. Tvorbu obvykle nežádoucího oxiranu lze potlačit přidáním fluoridu boritého do reakční směsi (53):

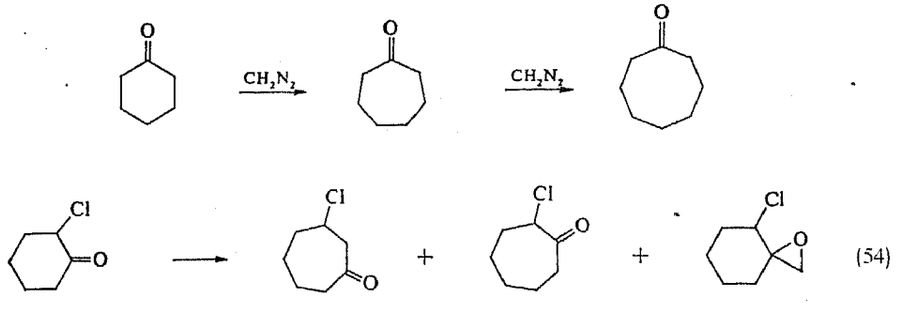


(53)

Protože stěhující se substituent s sebou odnáší i elektronový pár, zůstává pořadí substituentů podle migračních schopností stejné jako u pinakolinového přesmyku. O podobnosti obou reakcí svědčí i to, že diazoniumbetain (XXX) má podobnou strukturu jako meziprodukt reakce α-aminoalkoholů s kyselinou dusitou (viz pinakolinový přesmyk). Největší migrační schopnost mají opět aromatické zbytky, pak následuje vodík (reakcí diazomethanu s aldehydy, při níž migruje vodík, vznikají zásadně methylketony) a nakonec alkylskupiny.

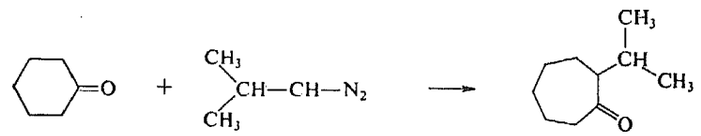


Nejdůležitější je reakce diazomethanu s cyklickými ketony, protože při ní dochází k rozšíření kruhu o jeden uhlík (a jelikož lze tuto reakci stále opakovat, je možno rozšířit tímto způsobem kruh o libovolný počet uhlíků) (54).



(54)

Použijeme-li u symetrických ketonů vyšších diazouhlovodíků než je diazomethan, dostaneme α-substituované homologické ketony (55).

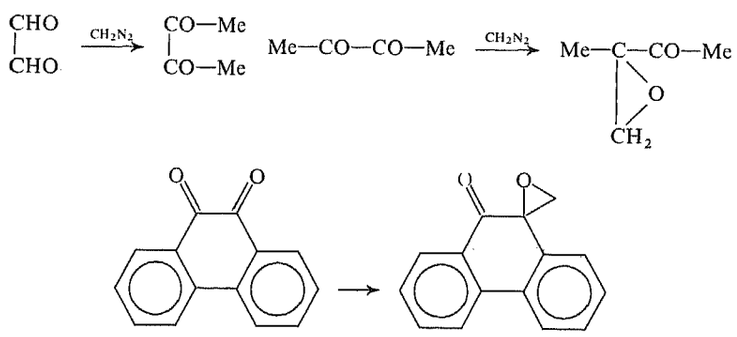


(55)

Pokud molekula aldehydu nebo ketonu obsahuje i jiné funkční skupiny, které mohou s diazomethanem reagovat, probíhá reakce podle empiricky zjištěného pořadí

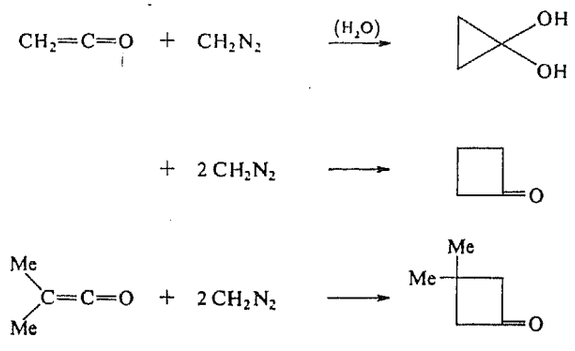
$$-COOH > -COBr > -COCl > -OH > -COCH_3$$

Reakce diazomethanu s glyoxalem vede k diacetylu, ostatní α-diketony poskytují vesměs deriváty oxiranu jako produkty adice na jednu karbonylovou skupinu (56):



(56)

Zajímavá je reakce diazomethanu s keteny. Podle dosavadních znalostí bychom očekávali, že produktem reakce bude cyklopropanový kruh. V některých případech byl také skutečně tento derivát zachycen, většinou však byla pozorována reakce ketenu se dvěma molekulami diazomethanu, vedoucí k derivátům cyklobutanonu (57):

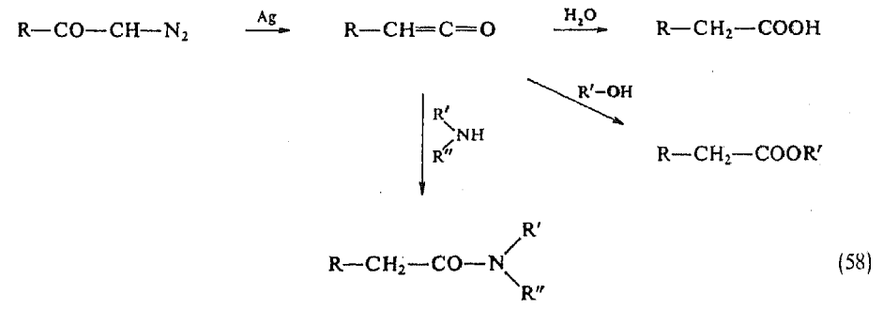


(57)

Všimněme si nyní podrobněji empiricky zjištěného pořadí několika vybraných skupin podle jejich reaktivity s diazomethanem. Volná karboxylová nebo hydroxylová skupina reagují s diazomethanem (obecně s diazouhlovodíky) stejně jako všechny sloučeniny s kyselým vodíkem – uvolňuje se dusík a vznikají estery nebo ethery. Nás však bude hlavně zajímat reakce s halogenidy kyselin, která tvoří důležitý stupeň při tzv. Arndtově–Eistertově syntéze homologických kyselin. Podstatou metody je Wolffův přesmyk diazoketonů, kombinovaný s jejich výhodnou přípravou z halogenidů kyselin a diazomethanu.

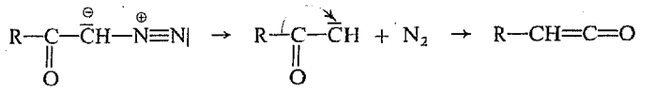
8.1.1.13 Wolffův přesmyk

Zahřátím diazoketonů s katalytickým množstvím stříbra vznikají keteny. Podle toho, v jakém prostředí reakce probíhá, vznikají z nich dále karboxylové kyseliny, estery nebo amidy (58):

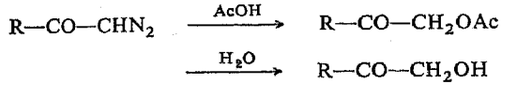


(58)

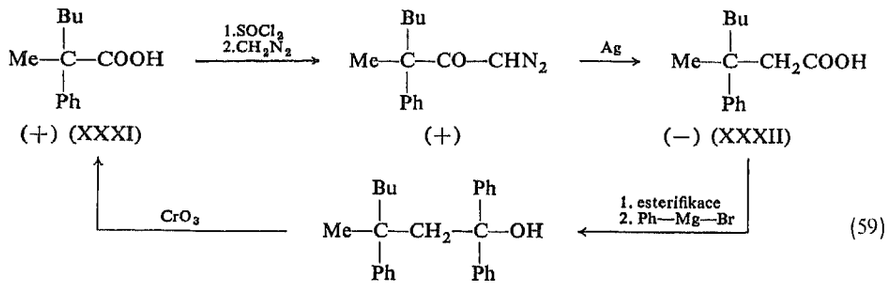
Prvním stupněm této reakce (Wolffova přesmyku) je heterolytické štěpení vazby C—N v diazoketonech, kterým vzniká elementární dusík a torzo se sextetem na uhlíku (karben):



Je zajímavé, že Wolffův přesmyk probíhá pouze za přítomnosti elementárního stříbra, jehož vliv na průběh reakce však není zcela jasný. Provádíme-li reakci bez katalyzátoru za jinak stejných podmínek, dochází rovněž k eliminaci dusíku, avšak bez následujícího přesmyku a produktem je hydroxyketon nebo jeho ester:



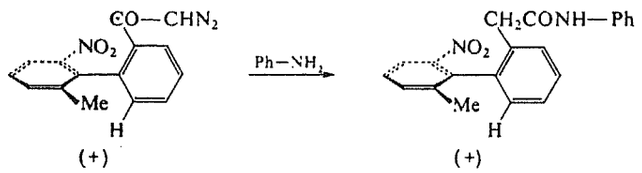
Migrující substituent si opět s sebou odnáší elektronový pár a – jako vždy v podobných případech – migruje se zachováním konfigurace. To bylo prokázáno na mnoha příkladech a zvláštně markantní je tento fakt u opticky aktivních diazoketonů (59):



(59)

Zpětné odbourání homologické kyseliny (XXXII) podle Barbiera–Wielanda probíhá mimo centrum chirality, a proto nemůže ovlivnit jeho konfiguraci. Poněvadž v uzavřeném cyklu reakcí byla získána výchozí kyselina (XXXI), bylo tím prokázáno, že migrace opticky aktivní methyl-butylfenylmethylové skupiny probíhala s retencí konfigurace.

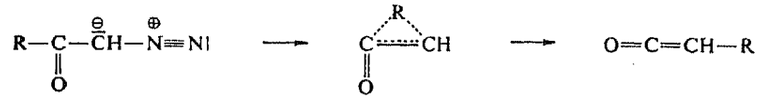
Podobně při přesmyku pravotočivého diazomethyl-2′-methyl-6′-nitro-2-bifenylketonu (XXXIII) vzniká homologická kyselina bez patrné racemizace (60):



(60)

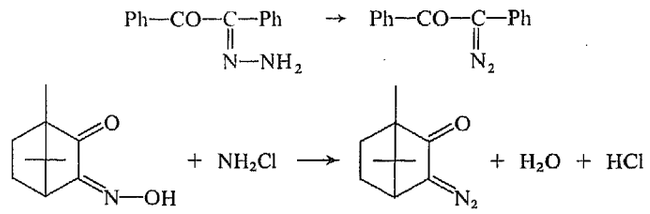
(XXXIII)

Znamená to, že během přesmyku buďto nedochází k úplnému odtržení migrující skupiny od uhlíkatého zbytku, nebo že přesmyk je rychlejší než racemizace. Opět se zde nabízí jako tranzitní stav sloučenin analogie již známých „neklasických iontů".



Protože Wolffův přesmyk je posledním stupněm důležité Arndtovy–Eistertovy syntézy homologických kyselin, uvedeme několik možností přípravy diazoketonů. Diazoketony mohou vznikat (vedle jiných produktů) při reakci α-aminoketonů s kyselinou dusitou. Reakce je provázena vznikem velkého množství vedlejších produktů (hydroxyketonů, kyselin vzniklých oxidací atd.) v závislosti na struktuře aminoketo-

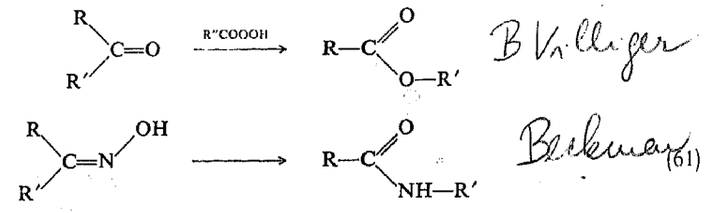
nu. Oxidace monohydrazonů α-diketonů pomocí HgO vede rovněž k diazoketonům, stejně jako reakce monooximů α-diketonů s chloraminem.



Technicky nejjednodušší (a proto i nejvýznamnější) je reakce halogenidů kyselin s diazoalkany v přítomnosti ekvivalentního množství terciárního aminu, který váže vznikající halogenovodík (ten by jinak mohl reagovat s diazoketonem na α-halogenketon nebo s další molekulou diazoalkanu na alkylhalogenid).

8.1.1.14 Bayerova–Villigerova reakce

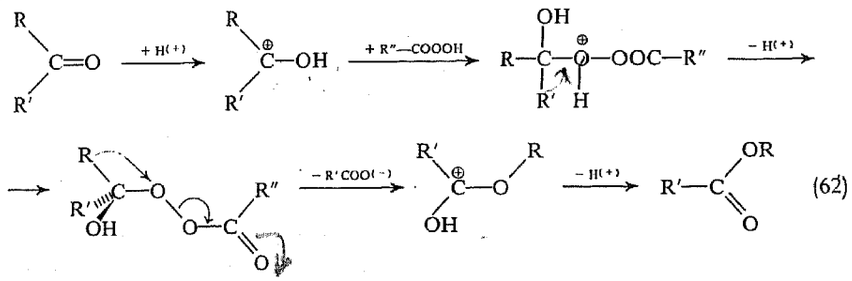
Působením organických peroxykyselin na ketony vznikají estery kyselin karboxylových (61):



(61)

Pokud jde o strukturu produktů, je reakce kyslíkatou analogií Beckmannova přesmyku oximů.

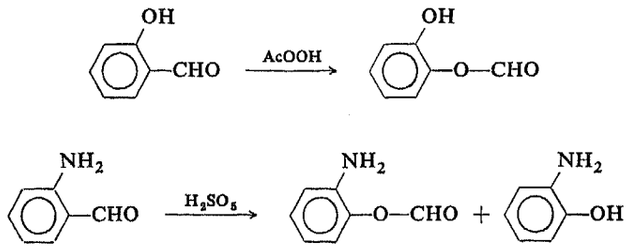
Prvním stupněm Bayerovy–Villigerovy reakce je protonace karbonylového kyslíku, po níž následuje adice peroxykyseliny. Vzniklý peroxid (XXXIV) se heterolyticky štěpí nukleofilním atakem jednoho z obou substituentů karbonylového uhlíku na kyslík, při čemž se odštěpí anion kyseliny a zbude protonovaná forma esteru (XXXV) (62).



(62)

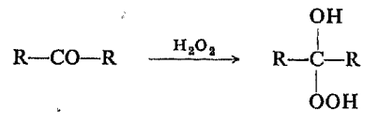
(XXXIV) (XXXV)

Aromatické aldehydy, které mají v poloze *ortho* nebo *para* substituenty odpuzující elektrony, reagují většinou tak, že poskytují formylestery fenolů, které se ovšem v reakčním prostředí hydrolyzují na fenoly (63):



(63)

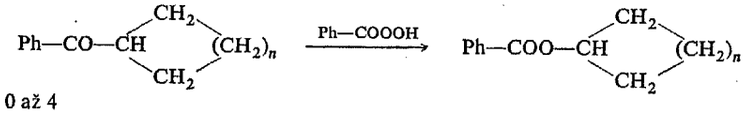
Při oxidaci ketonů s oběma alifatickými zbytky nedochází zpravidla k přesmyku, nýbrž vznikají pouze peroxidy ketonů.



Přesmyku podléhají teprve ketony, které mají alespoň jeden alicyklický zbytek anebo v řetězci vázaný aryl. Methylcykloalkylketony poskytují přesmykem octany cykloalkanolů. Tento případ je názorným příkladem souhlasného působení vlivu sterického i elektronového. Cykloalkyl je objemnější než methyl a také si snáze podrží elektronový pár, což se projeví tím, že při reakci migruje pouze cykloalkylový zbytek.

Podobně je tomu i při oxidaci alifaticko-aromatických ketonů. Produktem reakce jsou většinou estery fenolů (popř. alifatické kyseliny a fenoly).

Teprve když je sterická náročnost alifatického a aromatického zbytku srovnatelná, stává se produktem reakce směs esteru fenolu a esteru alkoholu. Názorné je srovnání produktů reakce fenylcykloalkylketonů. U fenylcyklopropylketonu migruje převážně fenyl (je objemnější a má větší migrační schopnost), u fenylcyklobutylketonu až cykloheptylketonu je sterická náročnost cykloalkylového zbytku větší a produktem je převážně benzoan alkoholu (64):

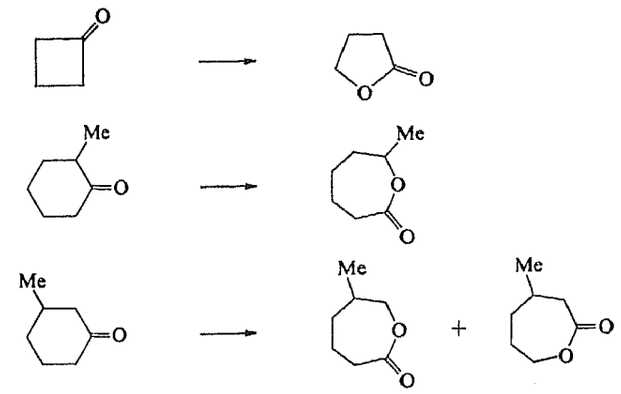


(64)

$n = 0$ až 4

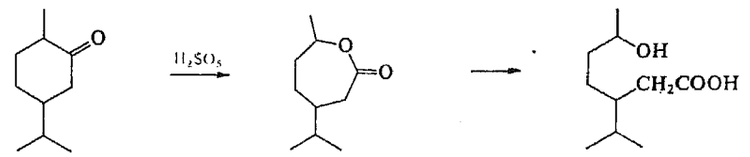
Z cyklických ketonů vznikají působením organických peroxidů laktony. Zde je opět zřejmá analogie s Beckmannovým přesmykem – u nesymetrických ketonů s rozvětvením v poloze α se vsouvá kyslíkový atom mezi karbonylový uhlík a uhlík,

z něhož vychází rozvětvení. Není-li rozvětvení na uhlíku bezprostředně vázaném na karbonyl, vzniká zpravidla směs obou možných produktů (65):



(65)

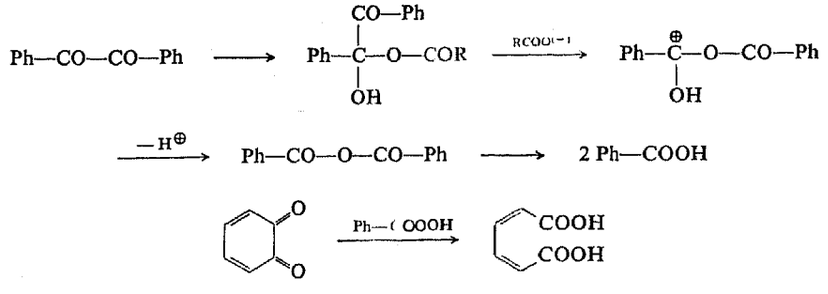
Bayerova–Villigerova reakce má značný význam v chemii terpenů, kde dovoluje mírné a značně specifické odbourání (66):





(66)

Oxidace α-diketonů, *o*-chinonů a α-ketokyselin se řídí naprosto stejnými pravidly jako oxidace jejich monofunkčních analogů. Z α-diketonů a *o*-chinonů vznikají přes anhydridy karboxylové kyseliny (67):

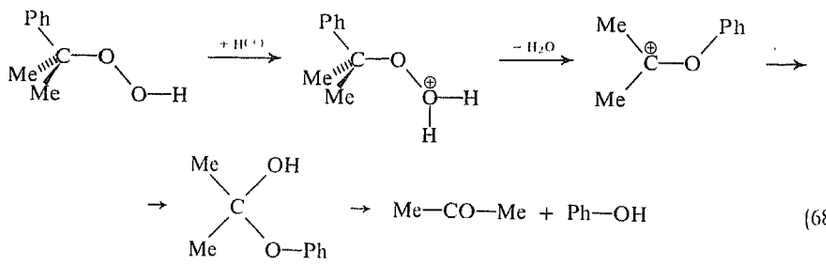


(67)

U esterů α-ketokyselin vznikají kyseliny o jeden uhlík chudší. Jako mezistupeň lze předpokládat vznik smíšeného anhydridu karboxylové kyseliny a kyseliny uhličité,

$$R{-}CO{-}COOEt \rightarrow R{-}CO{-}O{-}CO{-}OEt \rightarrow R{-}COOH$$

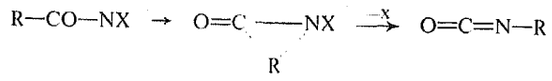
Bayerově–Villigerově reakci se podobá i průběh rozkladu kumenhydroperoxidu účinkem kyselin, jímž vzniká fenol a aceton (68):



(68)

8.1.1.15 Hofmannovo odbourání amidů kyselin

K převedení kyselin na aminy o jeden uhlík chudší slouží Hofmannovo, Curtiovo, Lossenovo a Schmidtovo odbourání. Jejich průběh lze znázornit obecným schématem (69):

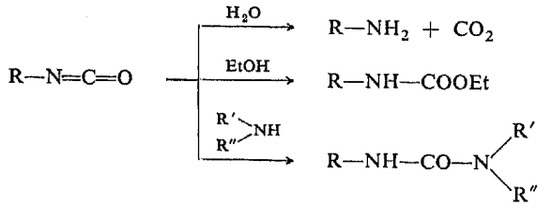


(69)

X = HCl, HBr (odbourání Hofmannovo)
N_2 (odbourání Curtiovo a Schmidtovo)
HO—CO—R (odbourání Lossenovo)

Při všech čtyřech způsobech má odbourání stejný průběh – účinkem prostředí se odštěpí z dusíku neutrální molekula (minerální nebo karboxylová kyselina anebo dusík). Vznikající nedostatek elektronů na dusíku se současně s eliminací této molekuly zaplní přesunem substituentu z karbonylového uhlíku. Migrující substituent se stěhuje i s elektronovým párem. Reakce tedy bude mít všechny vlastnosti nukleofilních přesmyků – zejména zachování konfigurace migrující částice.

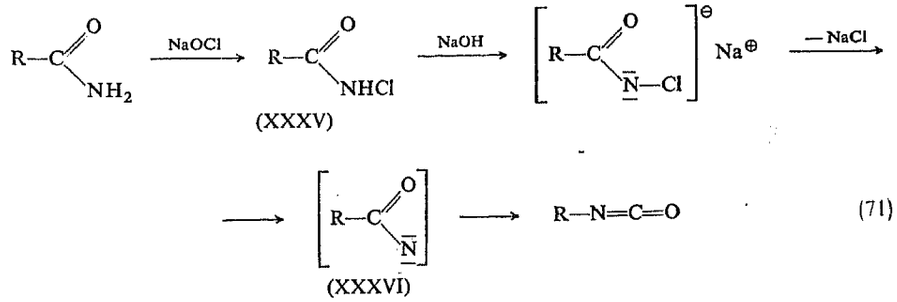
Isokyanát vzniklý přesmykem může v reakčním prostředí podléhat dalším chemickým přeměnám. Po reakci izolujeme amin, urethan nebo derivát močoviny (70):



(70)

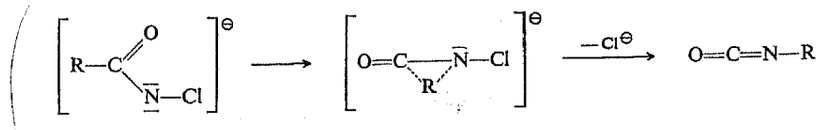
Pod pojmem Hofmannova odbourání rozumíme reakci amidů kyselin s alkalickými chlornany nebo bromnany. V poslední době se zjistilo, že stejná reakce probíhá u amidů kyselin i působením fluoridu jodičného.

Prvním stupněm reakce je substituce jednoho vodíkového atomu na dusíku halogenem za vzniku N-halogenamidu (XXXV). N-Halogenamidy jsou sloučeniny schopné existence; v některých případech byly dokonce izolovány a připraveny jejich alkalické soli, které se velmi snadno rozkládají za vzniku halogenidu alkalického a organického isokyanátu (71).

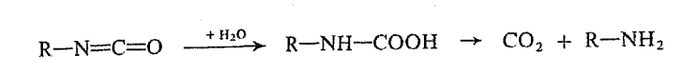


(71)

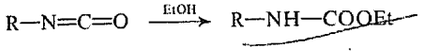
Předpoklad, že nejdříve dojde k eliminaci alkalického halogenidu ze soli N-halogenamidu za vzniku torza XXXVI (se sextetem na dusíku), které se pak přesmykne na isokyanát, se zdá poněkud násilný. Kdyby tento elektronově deficitní nitren existoval samostatně, musel by velmi snadno reagovat s vodou v reakčním prostředí a poskytnout hydroxamovou kyselinu – což však při Hofmannově odbourání nebylo nikdy pozorováno. Tato nesrovnalost zmizí, představíme-li si, že eliminace halogenidu a přesmyk jsou současné pochody. Mezistupněm může být neklasický ion:



Pracujeme-li ve vodném prostředí, hydrolyzuje se vzniklý isokyanát na karbamovou kyselinu, která je nestálá a odštěpuje ihned kysličník uhličitý za vzniku aminu:



Provádíme-li reakci v bezvodém alkoholu (připravíme alkalickou sůl N-bromacylamidu a rozkládáme ji v bezvodém alkoholu), je produktem reakce urethan:



Hofmannovo odbourání amidů kyselin je preparativně velmi široce používáná reakce – výchozí látky jsou obvykle snadno přístupné, pracuje se za mírných podmínek a reakce sama probíhá s velkým výtěžkem. Musí se však pečlivě dodržovat ekvivalentní poměr mezi chlornanem (bromnanem) a amidem. Přebytek jednoho nebo druhého vyvolává nežádoucí vedlejší reakce, a snižuje tak výtěžek.

Průvodním jevem každého Hofmannova odbourání je vznik alkylacylmočoviny reakcí vzniklého isokyanátu s nezreagovaným amidem:

$$R{-}N{=}C{=}O + R{-}CONH_2 \rightarrow R{-}CO{-}NH{-}CO{-}NH{-}R$$

Za normálních okolností probíhá tato reakce v malém měřítku, ve větším množství vzniká alkylacylmočovina tehdy, použijeme-li nedostatečného množství hypohalogenidu. Reakci však lze potlačit – stejně jako podobnou kondenzaci isokyanátu s aminem, vedoucí k dialkylmočovině – odstraňováním aminu z reakční směsi (destilací s vodní párou):

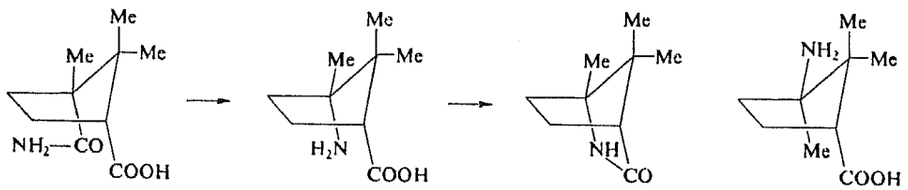
$$R{-}N{=}C{=}O + R{-}NH_2 \rightarrow R{-}NH{-}CO{-}NH{-}R$$

Je-li naopak v reakční směsi značný přebytek hypohalogenidu, může se amin dehydrogenovat až na nitril, chudší o jeden atom uhlíku, než měl výchozí amid:

$$R{-}CH_2{-}CONH_2 \rightarrow R{-}CH_2{-}NH_2 \rightarrow R{-}C{\equiv}N$$

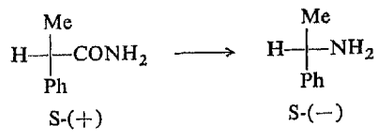
Konečně v alkalickém prostředí se amid může částečně hydrolyzovat na kyselinu.

Hofmannovo odbourání je reakce přísně stereospecifická, probíhá s retencí konfigurace na uhlíku, nesoucím původně karboxyl. To bylo dokázáno např. při odbourání amidu kafrové kyseliny (XXXVII), v němž skupiny —COOH a $—CONH_2$ jsou v poloze *cis*. Aminokyselina (XXXVIII), vzniklá odbouráním, poskytne zahřátím laktam (XXXIX), což dokazuje, že aminoskupina i karboxyl jsou opět v poloze *cis*. Izomerní aminokyselina s aminoskupinou a karboxylem v poloze *trans* (XL), která by vznikla za předpokladu, že by reakce proběhla s Waldenovým zvratem, nemůže ze sterických důvodů uzavřít laktam



(XXXVII) (XXXVIII) (XXXIX) (XL)

Odbourání opticky aktivních amidů poskytuje opticky aktivní aminy se stejnou absolutní konfigurací (72). Konfigurace zůstává dokonce zachována i u atropoizomerů typu nesymetricky substituovaných difenylů (73):

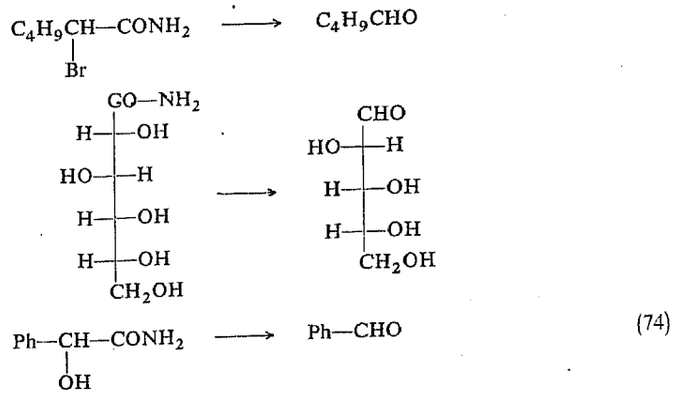


(72)



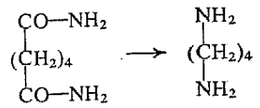
(73)

Při Hofmannově odbourání amidů α-halogen- a α-hydroxykyselin vznikají – jak lze ostatně očekávat – příslušné karbonylové sloučeniny (aldehydy nebo ketony). Tato reakce je velmi důležitá při odbourávání v řadě cukrů (Weermannově odbourání) (74).

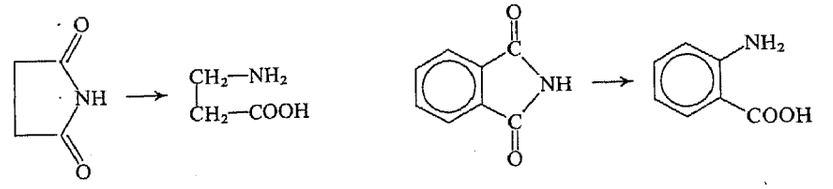


(74)

Odbourávání amidů dikarboxylových kyselin můžeme vést tak, abychom získali buď aminokyselinu, nebo diamin (75):

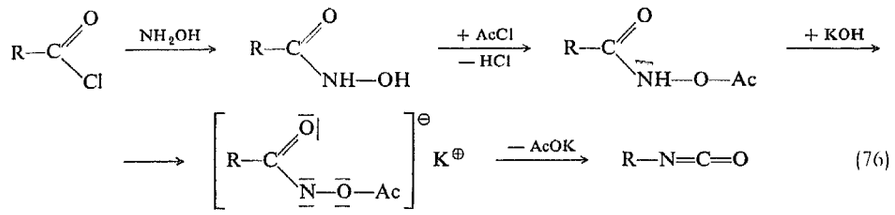


(75)



8.1.1.16 Lossenovo odbourání hydroxamových kyselin

Analogií Hofmannova odbourání je odbourání Lossenovo. Průběh reakce a produkty jsou stejné, pouze místo N-halogenovaného amidu je meziproduktem O-acetylovaná kyselina hydroxamová (76):



(76)

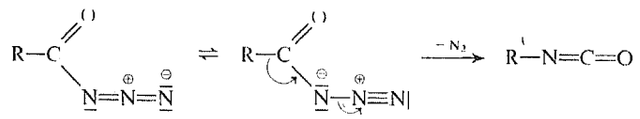
Podobně jako u Hofmannova odbourání můžeme si představit i zde, že při reakci nevzniká přímo nitrenové torzo, nýbrž že eliminace octové kyseliny a přesmyk substituentu z uhlíku na dusík jsou pochody současné.

Vlastní reakci můžeme vést tak, abychom připravili isokyanát, urethan nebo amin. Reakce sama má naprosto stejné vlastnosti jako Hofmannovo odbourání (stereospecifičnost přesmyku, zachování konfigurace migrující částice atd.).

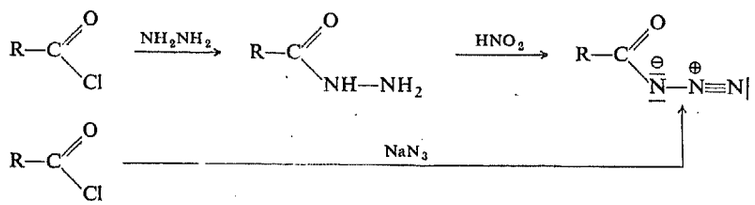
Nevýhodou Lossenova odbourání je obtížnější příprava hydroxamových kyselin. Ani vlastní provedení reakce není tak jednoduché jako u Hofmannova odbourání. Proto se této metody používá v preparativní organické chemii jen zřídka.

8.1.1.17 Curtiovo odbourání azidů kyselin

Přeměna azidů karboxylových kyselin na aminy o jeden uhlík chudší je podstatou Curtiova odbourání kyselin. Reakce je umožněna snadným štěpením silně polarizované vazby mezi dvěma dusíkovými atomy azidu, při němž vzniká molekula dusíku a isokyanát (opět je možno představit si synchronní odštěpení dusíku a přesmyk).



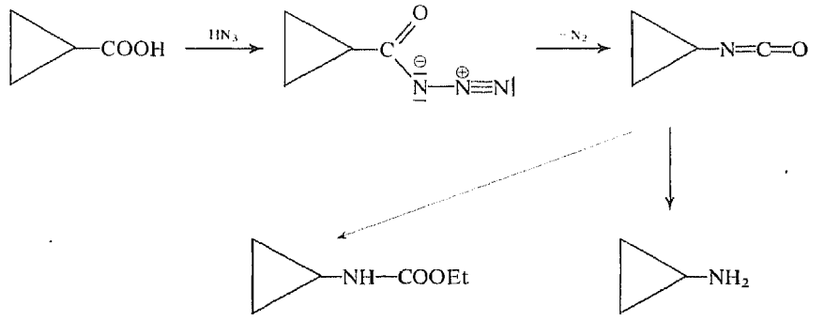
Azid kyseliny připravíme buď z hydrazidu kyseliny působením kyseliny dusité, nebo z halogenidu kyseliny reakcí s azidem alkalickým.



Vlastní reakce se provádí pouhým zahřátím azidu. Podle reakčních podmínek získáme isokyanáty, urethany, aminy nebo deriváty močoviny.

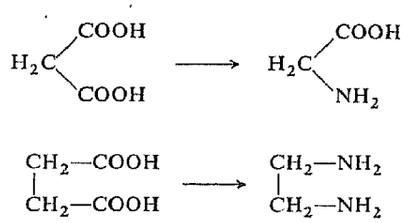
8.1.1.18 Schmidtovo odbourání kyselin

Schmidtovo odbourání kyselin se liší od odbourání Curtiova jen způsobem přípravy azidů kyselin. Připravujeme je reakcí volného azoimidu s karboxylovými kyselinami. Způsob provedení, průběh reakce i reakční produkty jsou pak naprosto stejné jako v předchozím případě (77):



(77)

U dikarboxylových kyselin lze reakci vést tak, aby vznikl buď diamin, nebo ω-aminokarboxylová kyselina (78).



(78)

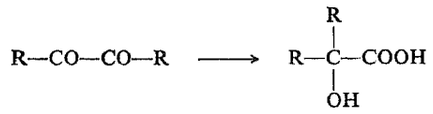
Azoimid reaguje do jisté míry i s estery a anhydridy kyselin — jejich reaktivita je však ve srovnání s volnými kyselinami nepatrná. Ilustrativní je v tomto případě reakce diesteru trikarboxylové kyseliny, poskytující diester aminodikarboxylové kyseliny (reaguje pouze volný karboxyl).

$$[EtOCO(CH_2)_4]_2CHCOOH \rightarrow [EtOCO(CH_2)_4]_2CH_2NH_2$$

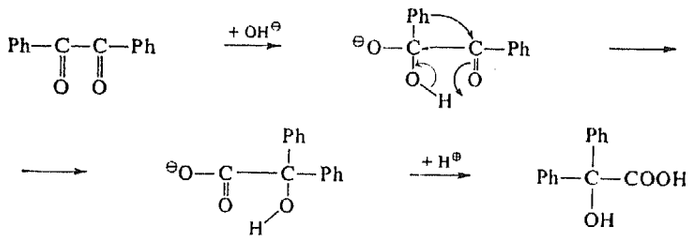
Pod pojmem Schmidtova reakce se někdy rozumí obecně reakce azoimidu s karbonylovými sloučeninami. Z hlediska mechanismu je však výhodnější probrat reakce azoimidu s volnými karboxylovými kyselinami společně s Hofmannovým odbouráním amidů a reakce s aldehydy a ketony zvlášť.

8.1.1.19 Benzilový přesmyk

Posledním v řadě nejdůležitějších nukleofilních přesmyků je benzilový přesmyk. Setkáváme se s ním u α-diketonů (převážně aromatických) – při působení alkalických činidel z nich vznikají α-hydroxykyseliny:



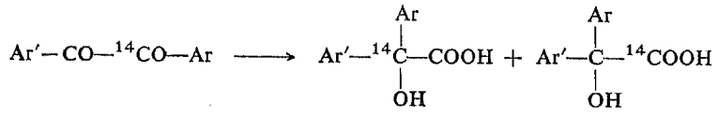
Své jméno dostal podle nejstarší známé reakce tohoto druhu a snad nejstaršího známého přesmyku v organické chemii vůbec – přesmyku benzilu na benzilovou kyselinu (79).



(79)

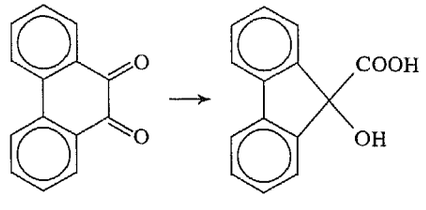
Prvním stupněm reakce je adice hydroxylového iontu na jeden z obou karbonylových uhlíků. Vzniklý adukt se zahřátím ve vodě přesmykuje na benzilovou kyselinu. Průběh přesmyku lze nejlépe znázornit cyklickým mechanismem.

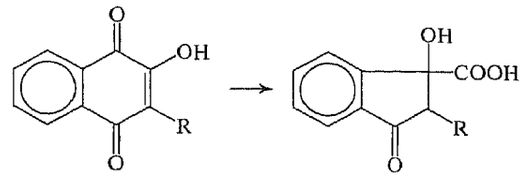
Stěhující se substituent migruje opět s elektronovým párem. Pořadí substituentů podle migrační schopnosti bylo stanoveno pomocí sloučenin obsahujících izotop uhlíku ^{14}C (80), nemá však význam se jím podrobněji zabývat, protože i z nesymetrických diketonů může vzniknout pouze jeden produkt.



(80)

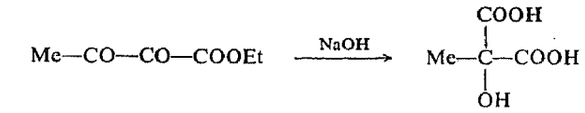
Benzilový přesmyk probíhá stejně dobře i u *o*-chinonů (81):





(81)

Benzilový přesmyk je velmi důležitou preparativní metodou pro přípravu α-hydroxykyselin, které se jinými způsoby získávají jen obtížně. Probíhá, i když vzácněji, i v alifatické řadě, nejsnáze však u těch α-diketonů, které mají v sousedství karbonylové skupiny skupinu karboxylovou.

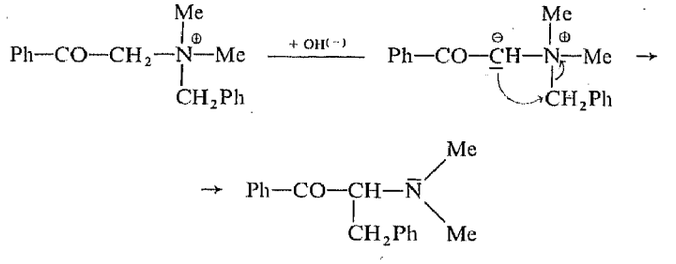


8.1.2 Elektrofilní přesmyky

Elektrofilní přesmyky jsou daleko méně obvyklé než přesmyky nukleofilní. Jejich společným znakem je migrace částice bez elektronového páru (tedy elektronově deficitní) na jiné místo molekuly, kde je přebytek elektronů (u nukleofilních přesmyků tomu bylo právě naopak). Jde tedy vlastně o přesun elektronového přebytku z jednoho místa molekuly na jiné. Z kapitoly o nukleofilních přesmycích víme, že elektronový deficit (sextet) se snadno a výhradně stěhuje z atomů s větší afinitou k elektronům (dusíku, kyslíku atd.) na uhlík. U elektrofilních přesmyků je tomu obráceně – vlivem reakčních podmínek se vytvoří na jednom místě molekuly elektronový přebytek (nejčastěji karbanion), který se během reakce vlastně přesune na elektronegativnější atom (dusík, kyslík).

8.1.2.1 Stevensův přesmyk

Stevensův přesmyk je jedním z nejdůležitějších elektrofilních přesmyků. Dochází při něm k přesunu benzylové skupiny z kvartérního dusíkového atomu na sousední uhlíkový atom ve fenacylové skupině (82):



(82)

Vazby mezi uhlíkem methylenové skupiny fenacylu a oběma vodíkovými atomy jsou vlivem dvou silně elektronegativních sousedů (z jedné strany silně elektrony přitahující amoniový dusík, z druhé strany karbonylová skupina) značně polarizovány. Proto se snadno odštěpí jeden z nich jako proton již účinkem hydroxidu sodného nebo alkoholátu. Tak vzniká karbanion, který se stabilizuje přesunem skupiny, schopné migrovat v podobě kationtu (což je nejsnáze benzyl, allyl nebo fenacyl), na karbanion (82).

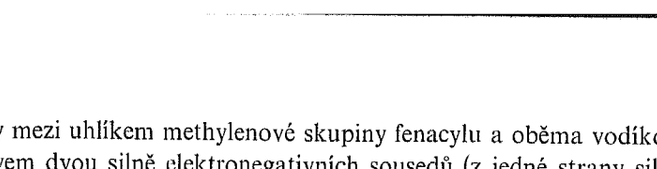
Rychlost reakce je silně ovlivňována substitucí. U migrující části (benzylu) zvyšují reakční rychlost substituenty, které přitahují elektrony. Pro substituenty ve všech polohách klesá reakční rychlost v řadě

$$-NO_2 > -Cl, Br, -I > -Me > -H > -OMe$$

Vliv substituce na fenacylové skupině na reakční rychlost je menší. Pořadí substituentů v poloze *para* podle reakční rychlosti je opačné než u migrující skupiny.

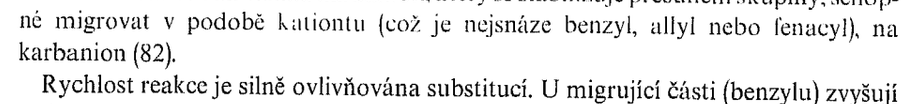
Pořadí substituentů na benzylové skupině benzylfenacyldimethylamoniového iontu, stanovené podle reakční rychlosti, je přesně opačné než analogické pořadí substituentů při nukleofilních přesmycích. To jen potvrzuje zcela odlišný charakter Stevensova přesmyku.

Stevensův přesmyk je stereospecifická reakce – migruje-li opticky aktivní skupina (např. α-fenylethyl), je produktem reakce opticky aktivní amin. Migrující částice se stěhuje s retencí konfigurace (83):



(83)

Za stejných podmínek jako u fenacylamoniových solí lze Stevensův přesmyk provést i u solí fenacylsulfoniových (84):



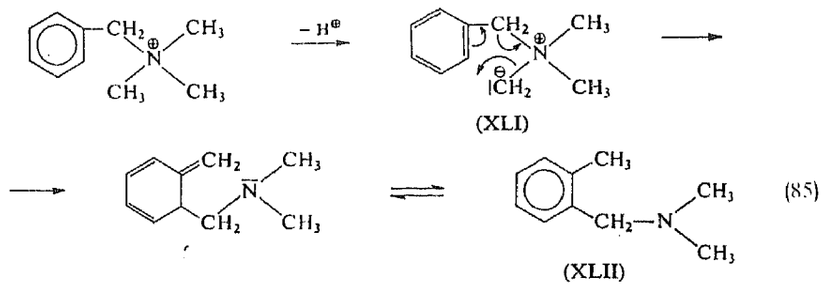
(84)

Analogií Stevensova přesmyku je konečně i izomerace isonitrilů na nitrily:



8.1.2.2 Sommeletův přesmyk

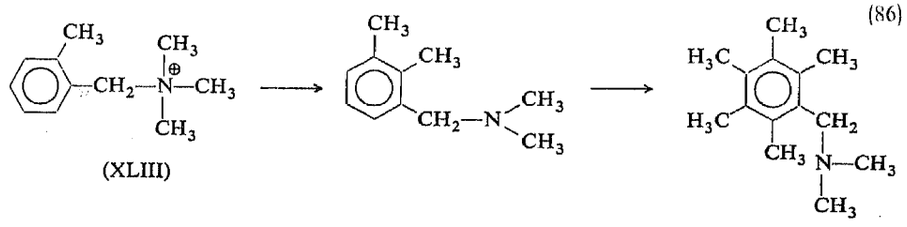
Sommeletův přesmyk má podobný průběh jako přesmyk Stevensův. Prvním stupněm reakce je tvorba karbaniontu (ylidu) (XLI). „Nepřirozené" rozložení elektronů v tomto ylidu (dusík jakožto atom s největší afinitou k elektronům má nedostatek elektronů, kdežto mnohem méně elektronegativní uhlíkový atom jich má přebytek) se vyrovná přesmykem, jehož průběh vystihuje nejlépe cyklický mechanismus (85):



(XLI) (XLII) (85)

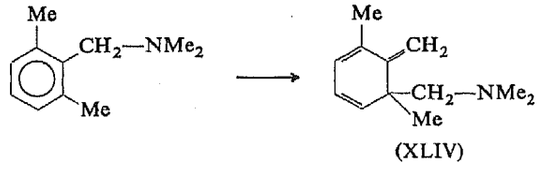
Na první pohled je poněkud zarážející eliminace protonu z methylové skupiny, jejíž vodíkové atomy jsou pro heterolytické štěpení daleko méně aktivovány než vodíky benzylové skupiny. Je ovšem nutno si uvědomit, že vznik karbaniontu na benzylovém uhlíku (který je skutečně mnohem pravděpodobnější) je reverzibilní, kdežto vznik analogického aniontu na methylovém uhlíku je ihned doprovázen přesmykem.

Produkt přesmyku (XLII) je možno převést působením methyljodidu na kvartérní amoniovou sůl (XLIII), která se opět účinkem zásad přesmykuje. Tímto způsobem lze provést několikanásobnou postupnou methylaci benzenového jádra (preparativní metoda) (86):



(XLIII) (86)

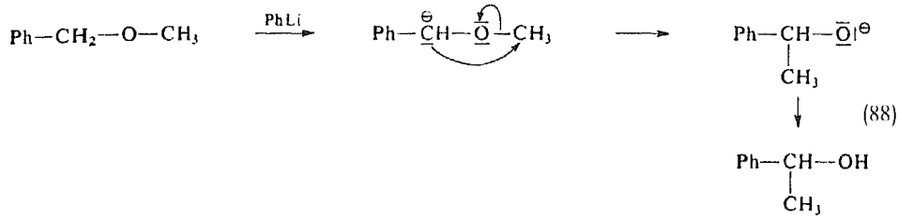
Jsou-li obě polohy *ortho* benzenového jádra substituovány, vzniká produkt XLIV, který potvrzuje naše představy o průběhu reakce (87):



(XLIV) (87)

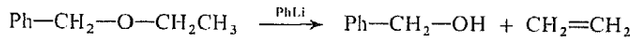
8.1.2.3 Wittigův přesmyk

S Wittigovým přesmykem se setkáváme u některých etherů benzylového typu při působení silně bazických činidel. Poprvé byl popsán u methylbenzyletheru, z něhož vzniká účinkem fenyllithia α-fenylethanol (88):



(88)

Mechanismus Wittigova přesmyku je zcela obdobný mechanismu Stevensova přesmyku. Prvním stupněm této reakce je opět vytvoření karbaniontu na benzylovém uhlíku. Protože však reakční rychlost do značné míry závisí i na charakteru kationtu, je zřejmé, že k přesmyku nedochází ve formě volného aniontu (stabilizovaného mezomerií s benzenovým jádrem), nýbrž ve formě iontového páru. Volbou vhodného rozpouštědla je nutno udržet karbanion a kovový kation v takové vzájemné blízkosti, aby se zabránilo konkurenčním reakcím. Reakce náleží mezi elektrofilní přesmyky, protože migrující částice se opět stěhuje bez elektronového páru. Obsahuje-li alkyl v benzylalkyletheru vodík v poloze β, může jako hlavní reakce probíhat štěpení za vzniku benzylalkoholu a alkenu:

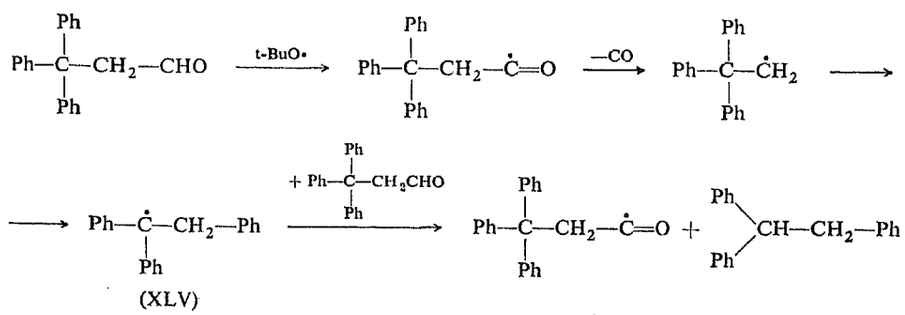


8.1.3 Radikálové přesmyky

K přesmyku volných radikálů dochází velmi vzácně, a to jen u určitých vhodných typů sloučenin. První přesmyk, probíhající radikálovým mechanismem, byl proto také pozorován až v roce 1944.

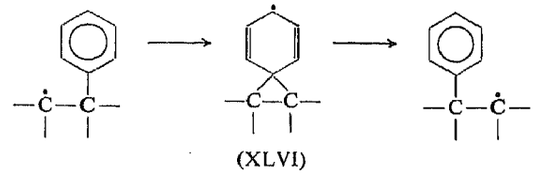
Většina přesmyků, probíhajících při homolytickém štěpení, jsou 1,2-posuny a téměř ve všech případech je migrující skupinou aryl.

β,β,β-Trifenylethylový radikál, vzniklý rozkladem β,β,β-trifenylpropionaldehydu účinkem peroxidu, se přesmykuje úplně na radikál (XLV):



(XLV)

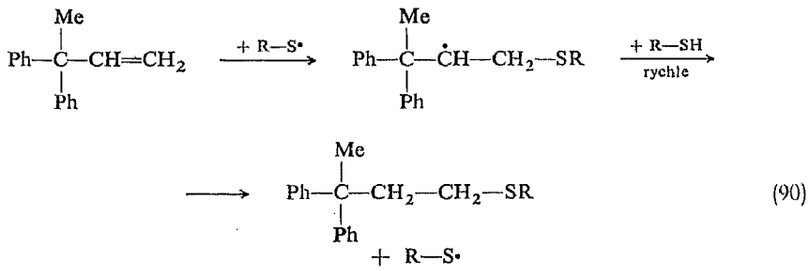
Hybnou silou přesmyku je jednak sterická tíseň na kvartérním uhlíkovém atomu, jednak větší stabilizace radikálu (XLV) mezomerií. Je velmi pravděpodobné, že při tomto 1,2-posunu aromatického zbytku se uplatňuje tzv. můstkový radikál (XLVI), který je z hlediska delokalizace elektronů výhodnější (89):



(89)

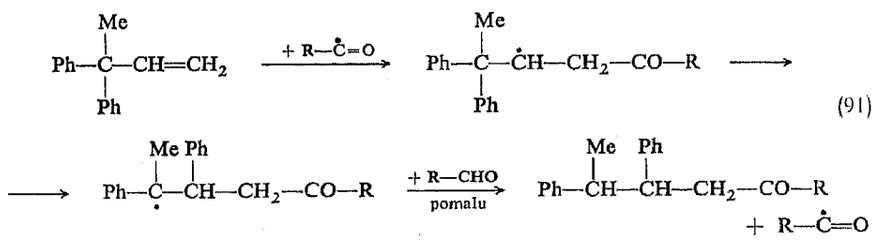
(XLVI)

Je zajímavé, že v přítomnosti merkaptanů nedochází vůbec k radikálovým přesmykům, přestože mnohé jejich reakce (např. adice merkaptanu na alkeny v přítomnosti peroxidů) probíhají radikálovým mechanismem. Tento stabilizační vliv merkaptanů lze vysvětlit tím, že homolytické odštěpení vodíku z molekuly merkaptanu (a jeho přenos na uhlíkatý radikál) je mnohem rychlejší než 1,2-posun aromatického jádra (90):



(90)

Analogická radikálová adice aldehydů na dvojnou vazbu naproti tomu probíhá vždy s přesmykem (je ovšem nutno uvědomit si, že ve všech zde probíraných případech předpokládáme, že molekula má strukturu vhodnou pro radikálový přesmyk, což je spíše výjimkou než pravidlem). Přenos vodíku z aldehydu na radikál je totiž pomalejší a radikál může existovat alespoň po dobu nutnou k přesmyku (91).

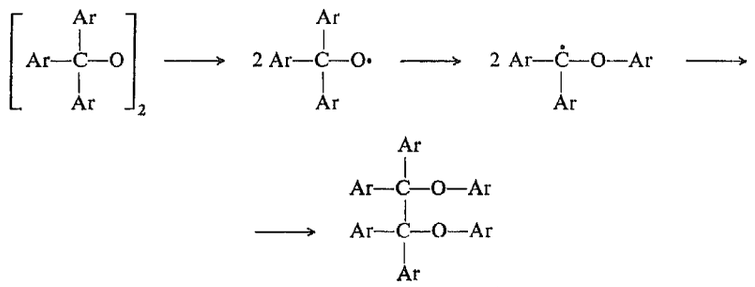


(91)

Až na nepatrné výjimky migrují při radikálových přesmycích aromatické zbytky, z nich pak nejsnáze ty, které zaručují maximální delokalizaci volného elektronu „můstkového radikálu". Například α-naftyl, xenyl nebo *p*-nitrofenylová skupina migruje mnohem snáze než fenyl.

8.1.3.1 Wielandův přesmyk

K přesmyku tohoto typu dochází i u jiných radikálů než uhlíkových. Hybnou silou přesmyku je zde přesun elektronového deficitu z jiného atomu (kyslíku, dusíku apod.) na uhlík jako atom s menší afinitou k elektronům. Takové přesmyky, běžné např. při rozkladu triarylmethylperoxidů, jsou známy pod názvem Wielandův přesmyk (92).



(92)

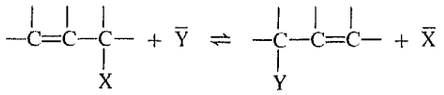
Reakce však není intramolekulárním přesmykem. Radikály existují určitou dobu samostatně a mohou reagovat i s prostředím.

8.2 Přesmyky v nenasycených systémech

8.2.1 Allylový přesmyk

Pod pojem allylový přesmyk zahrnujeme všechny reakce probíhající při izomeraci nebo substituci různých typů allylových systémů (halogenidů, alkoholů, esterů, etherů aj.).

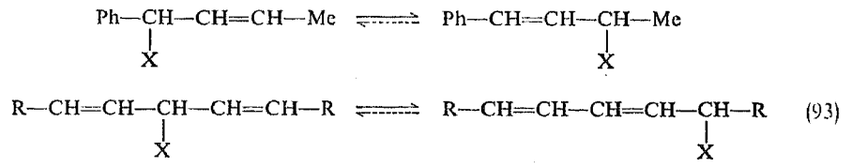
Obecně je možno allylový přesmyk vyjádřit schématem, které vystihuje jeho podstatu při izomeraci a substituci.



Izomerace allylových alkoholů a halogenidů je reverzibilní proces. Vzniká při něm rovnovážná směs, jejíž složení závisí na charakteru allylového seskupení. Například v rovnovážném systému primární–sekundární nebo primární–terciární alkohol nebo halogenid obvykle značně převažuje primární allylový derivát:



Tam, kde rovnováha není tímto způsobem jednoznačně určena, rozhodují o struktuře produktu obvykle jiné konstituční vlivy, zejména konjugace a hyperkonjugace (93):



(93)

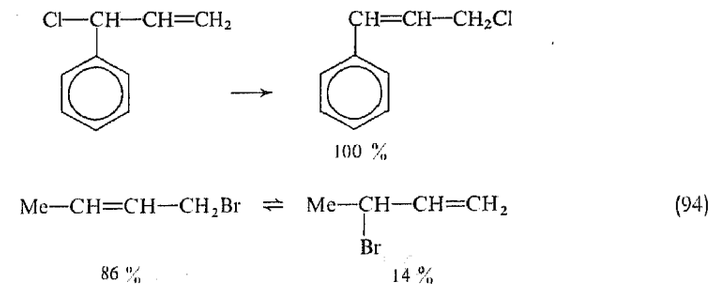
Allylový přesmyk je obecně katalyzován kyselinami. Jeho reakční rychlost značně závisí na povaze substituentu X. Nejsnáze se izomerují allylhalogenidy (některé z nich i pouhým zahřátím nebo dokonce samovolně), nejméně snadno alkoholy (zde je vždy nutná katalýza kyselinami). Pro různé substituenty klesá reakční rychlost v pořadí

$$-Br > -Cl > CCl_3COO- > p\text{-}O_2NC_6H_4COO- > Ph-COO- > Me-COO- > -OH$$

Snadnost izomerace je silně ovlivněna i polaritou prostředí (v polárních rozpouštědlech je reakce rychlejší). Dost překvapující je např. zjištění, že v nepolárním prostředí a v nepřítomnosti kyselého katalyzátoru vůbec neprobíhá izomerace allylchloridu až do 150 °C (pak dochází k polymeraci):

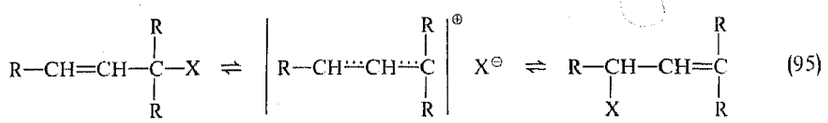
$$Cl-CD_2-CH=CH_2 \not\longrightarrow CD_2=CH-CH_2Cl$$

Izomerace α-fenylallylchloridu vede prakticky kvantitativně k cinnamylchloridu, rovnováha butenylbromidů již není tak jednoznačná (94):



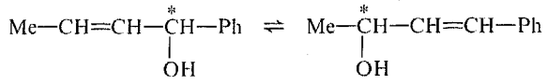
(94)

Mechanismus těchto izomerací (stejně jako později uvidíme u přesmyků provázejících substituční reakce) není zcela jasný. Obvykle se předpokládá monomolekulární štěpení allylového derivátu za vzniku karbokationtu, který se stabilizuje mezomerním posunem π-elektronů dvojné vazby (95):

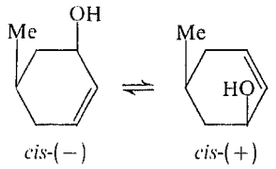


(95)

Zpětné přistoupení nukleofilní částice je pak v zásadě možné na uhlík $C_{(\alpha)}$ nebo $C_{(\gamma)}$ allylového systému. Schéma přechodného stavu je ovšem třeba chápat jako schéma strukturně definovaného iontového páru, v němž ionty neexistují samostatně a nezávisle na sobě. Jen tak lze vysvětlit stereospecifitu allylového přesmyku. Z opticky aktivních allylalkoholů vznikají totiž opět částečně opticky aktivní izomery, přestože zaniká původní centrum chirality:



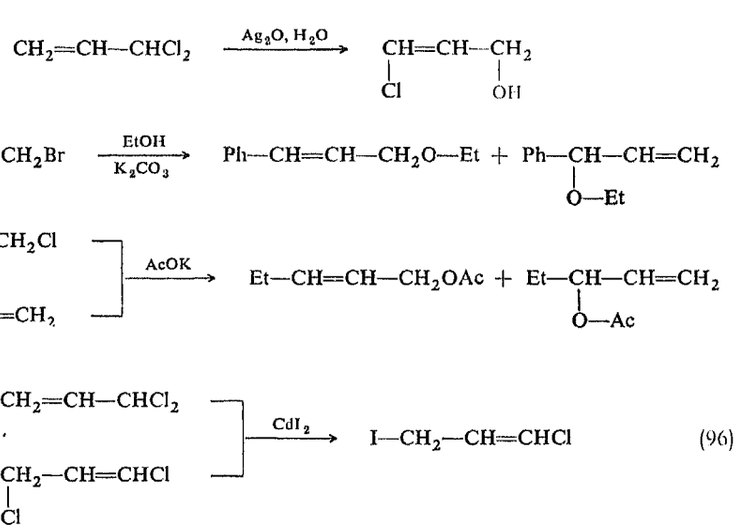
opticky aktivní — částečně opticky aktivní



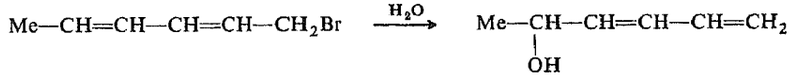
cis-(−) — *cis*-(+)

8.2.1.1 Substituce a izomerace allylových halogenidů

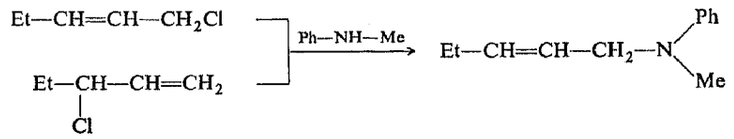
S allylovým přesmykem se setkáváme i při substitučních reakcích na allylovém systému. Hydrolýza a alkoholýza allylhalogenidů nebo jejich reakce s organickými kyselinami a jejich solemi dává vždy směs produktu přesmyknutého a nepřesmyknutého. Složení reakční směsi se řídí zhruba stejnými pravidly jako jejich izomerace (96):



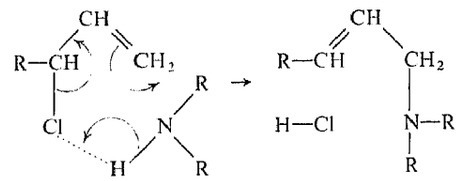
Je-li v konjugaci s allylovou skupinou ještě jedna nebo více dvojných vazeb, účastní se jejich π-elektrony reakce a může nastat přesmyk až do polohy ε nebo i do vzdálenější polohy:



Zajímavá je reakce allylhalogenidů s aminy. Většinou vzniká jedna látka, a to z obou izomerních dvojic allylhalogenidů (vzniká amin s primární allylovou skupinou):

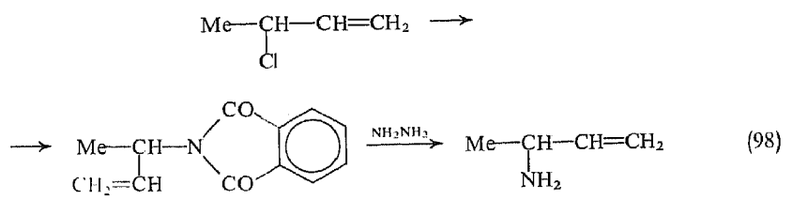


Primární allylhalogenidy poskytují normální produkt, sekundární vždy produkt přesmyknutý. Reakce je v obou případech reakcí druhého řádu, u sekundárních allylhalogenidů můžeme vysvětlit přesmyk cyklickým mechanismem, předpokládajícím vodíkový můstek mezi vodíkem aminu a halogenem (97):



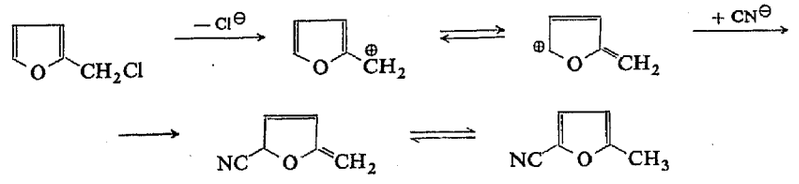
(97)

Chceme-li připravit primární amin s nezměněnou polohou dvojné vazby, musíme použít Gabrielovy metody. Při reakci jak primárních, tak i sekundárních allylhalogenidů s kaliumftalimidem nedochází k přesmyku (98):



(98)

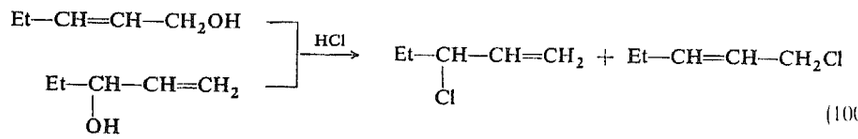
Charakter allylového přesmyku má i reakce furfurylchloridu s alkalickým kyanidem, při níž vzniká jako hlavní produkt nitril kyseliny 5-methyl-2-furoové (99):



(99)

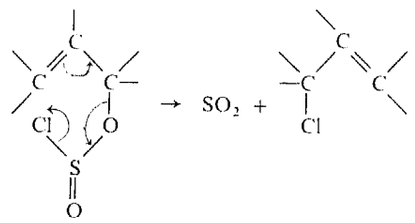
8.2.1.2 Substituce a izomerace allylových alkoholů

Substituční reakce allylových alkoholů jsou většinou rovněž doprovázeny přesmykem. Příprava allylhalogenidů z allylalkoholů pomocí halogenovodíků, halogenidů fosforu nebo thionylchloridu poskytuje směs přesmyknutého a nepřesmyknutého produktu (100):



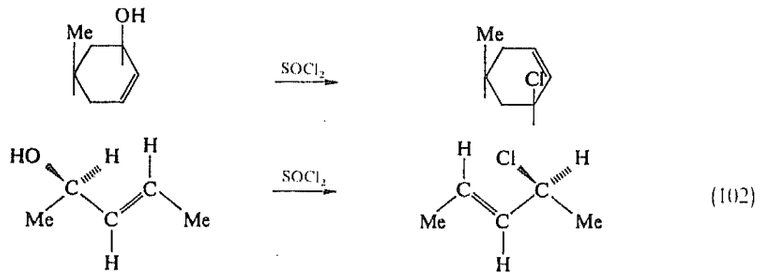
(100)

Vznik přesmyknutého halogenidu při reakci allylových alkoholů s thionylchloridem lze vysvětlit cyklickým mechanismem rozkladu primárně vzniklého chlorosiřičitého esteru (101):



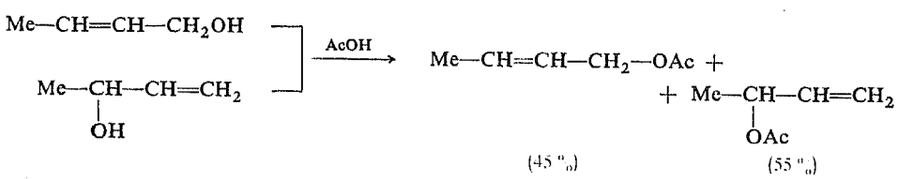
(101)

Reakce je opět stereospecifická – z *cis*-5-methyl-2-cyklohexenolu vzniká výlučně *cis*-5-methyl-3-chlorcyklohexen, z opticky aktivního *trans*-2-hydroxy-3-pentenu opticky aktivní *trans*-3-chlor-2-penten (102):

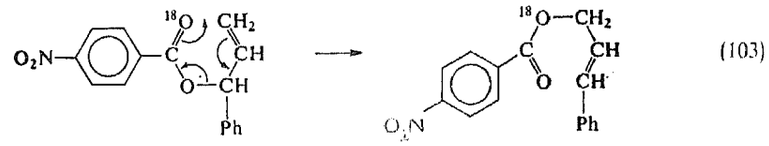


(102)

Esterifikace allylových alkoholů nebo hydrolýza jejich esterů v kyselém prostředí probíhá rovněž s přesmykem. Lze si ovšem stejně dobře představit, že esterifikace probíhá bez přesmyku a přesmyk nastává teprve při izomeraci allylových esterů v kyselém prostředí. Intramolekulární průběh této izomerace, dokázaný pomocí kyslíku ^{18}O, je možno nejlépe znázornit cyklickým mechanismem (103):

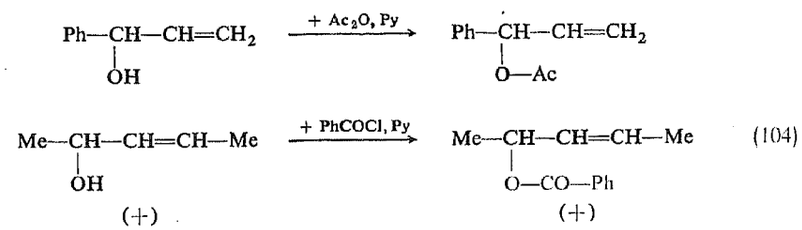


(45 %) (55 %)



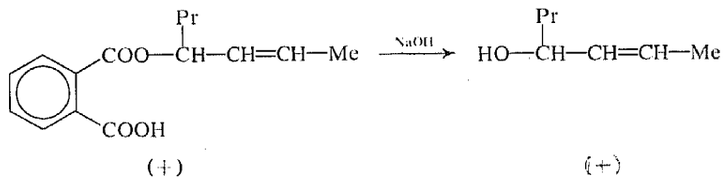
(103)

Chceme-li připravit estery allylových alkoholů bez přesmyku, musíme je esterifikovat anhydridy nebo chloridy kyselin v přítomnosti pyridinu. Pyridin jako zásada zabraňuje dodatečné izomeraci vzniklých esterů (104):



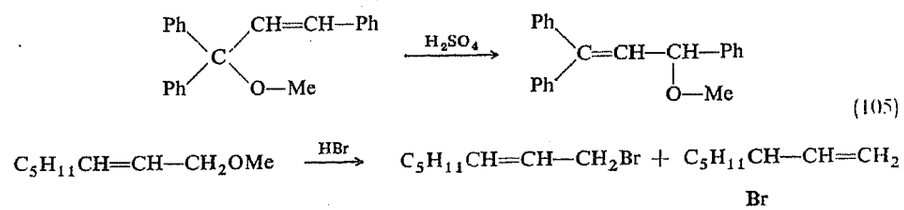
(104)

Allylovému přesmyku při hydrolýze esterů se zabrání volbou takových podmínek, při nichž se štěpí vazba O—acyl a nikoliv vazba O—alkyl. Nejvýhodnější je hydrolýza v alkalickém prostředí, při níž vznikají výhradně alkoholy s původní polohou dvojné vazby:



8.2.1.3 Izomerace allyletherů

Allylový přesmyk byl pozorován i při izomeraci a štěpení allylových etherů. Izomeraci lze uskutečnit v přítomnosti silných kyselin. Reakce je vratná, vzniká vždy směs obou izomerů (105):



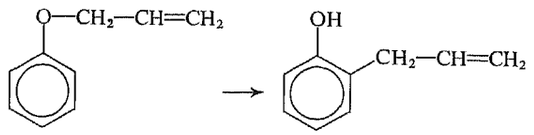
(105)

8.2.2 Claisenův přesmyk

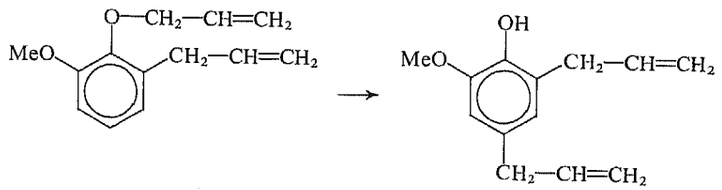
Za přítomnosti kyselin probíhá allylový přesmyk i u arylallyletherů:

$$ArOCH_2CD{=}CD_2 \xrightarrow{H^{(+)}} ArOCD_2CD{=}CH_2$$

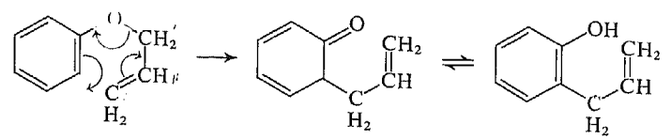
Při zahřívání těchto etherů na vyšší teplotu (přes 200 °C) a bez kyselého katalyzátoru dochází k poněkud odlišné reakci, zvané Claisenův přesmyk. Allylová skupina při ní migruje z kyslíku do *o*-polohy benzenového jádra a vzniká izomerní *o*-allylfenol:



Jsou-li obě polohy *ortho* obsazeny, přesmykuje se allyl do polohy *para*:

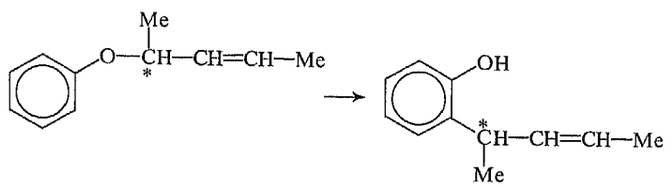


Claisenův přesmyk vykazuje kinetiku reakce 1. řádu. Bylo dokázáno, že probíhá intramolekulárně. Typickým znakem při přesmyku do polohy *ortho* je inverze allylové skupiny. K benzenovému jádru v poloze *ortho* se nepřipojuje uhlík $C_{(\alpha)}$ který byl původně vázán na etherový kyslík, nýbrž uhlík $C_{(\gamma)}$ allylového systému. Je zřejmé, že tato inverze je pozorovatelná pouze u derivátů se substituenty na allylové skupině. Průběh vystihuje nejlépe cyklický mechanismus (106):



(106)

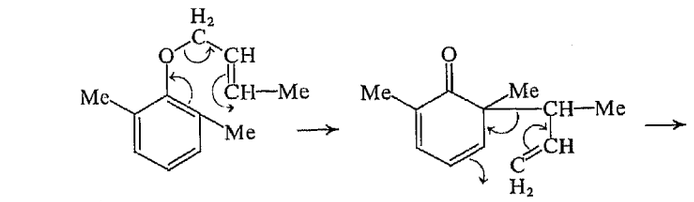
Přesmyk do polohy *ortho* je opět stereospecifický. Z opticky aktivního etheru (XLVII) vzniká částečně opticky aktivní allylfenol (XLVIII), přestože původní centrum asymetrie zaniká:



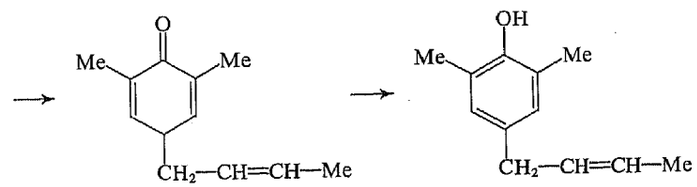
(−) (XLVII) (+) (XLVIII)

Allylový i Claisenův přesmyk se podstatně liší od jiných přesmyků, při nichž z opticky aktivních látek vznikají opticky aktivní produkty (pinakolinový přesmyk, Beckmannův přesmyk, Hofmannovo odbourání atd.). Ve všech předchozích případech šlo o zachování existujícího centra asymetrie a reakcí vznikaly opticky čisté produkty (nepřihlížíme-li k částečné racemizaci vlivem prostředí). Zde však vzniká nové centrum asymetrie, stereospecifita je určována pouze asymetrickou indukcí a složení reakční směsi se řídí statistickými zákony. Za předpokladu *trans*-uspořádání na dvojné vazbě uplatňují se v okamžiku přesmyku v podstatě dvě konformace – z každé vzniká jeden antipod produktu. Protože pravděpodobnost existence jedné konformace je v důsledku menších sterických interakcí mezi substituenty větší, je i pravděpodobnost vzniku jednoho z antipodů větší a reakční směs je tímto antipodem obohacena. V žádném případě však nevznikají opticky čisté produkty, pouze směs, v níž převažuje antipod, jehož tranzitní stav je energeticky výhodnější.

Claisenův přesmyk do polohy *para* (jsou-li obě polohy *ortho* obsazeny) probíhá ve dvou stupních. Prvním stupněm je přesmyk do polohy *ortho*, přičemž vzniká dienon (IL) (v předchozím případě se okamžitě izomeroval na fenol). Izomerace za vzniku aromatického jádra je u tohoto dienu bez přesmyku nemožná. Allylová skupina se tedy přesune opět analogickým způsobem z polohy *ortho* do polohy *para* (hybnou silou přesmyku je aromatizace kruhu) (107):



(IL)

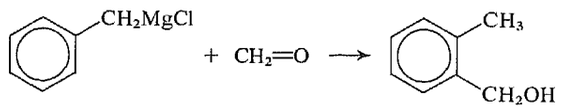


(107)

Protože zde došlo dvakrát k inverzi allylové skupiny, je výsledek stejný, jako kdyby k inverzi vůbec nedošlo. Přesmyknutá allylová skupina je tedy vázána k benzenovému jádru uhlíkem $C_{(\alpha)}$, který byl původně vázán k etherovému kyslíkovému atomu.

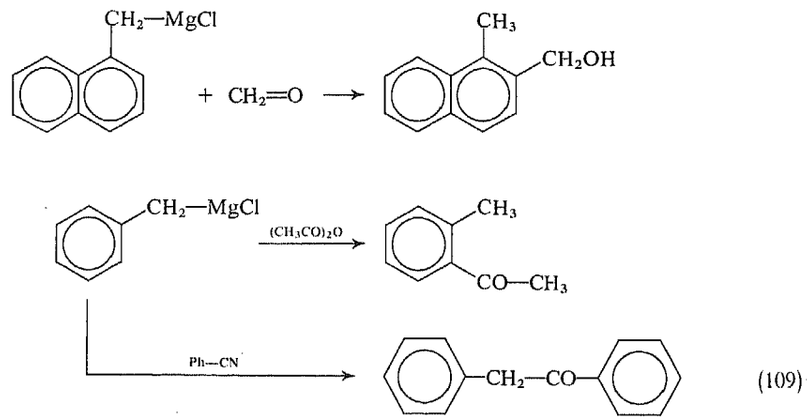
8.2.3 Tiffeneauův přesmyk

Grignardova činidla, připravená z benzylhalogenidů, reagují v některých případech anomálním způsobem (v závislosti na struktuře druhé reakční komponenty). Například reakce benzylmagnesiumchloridu s formaldehydem poskytuje nikoliv β-fenylethanol, nýbrž izomerní *o*-tolylmethanol (108)



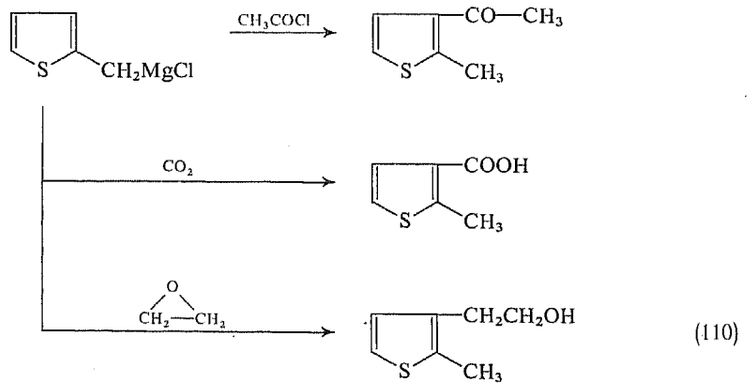
(108)

Podobně je tomu i při reakcích jiných typů benzylových Grignardových činidel – vznikají buď produkty normální adice, nebo produkty přesmyku, popř. směs obou (109):



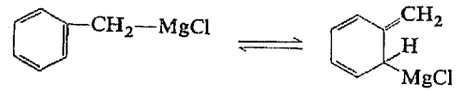
(109)

Reakce bývá nazývána Tiffeneauův přesmyk a setkáváme se s ní i v řadě heterocyklických analogů benzylmagnesiumhalogenidů. Zvlášť významné jsou tyto reakce u derivátů thiofenu (110):



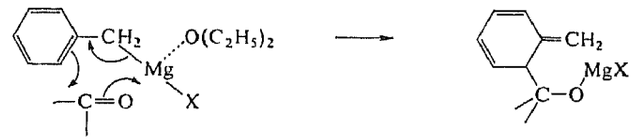
(110)

Jelikož se v některých případech získávají rozdílné produkty podle toho, přidává-li se Grignardovo činidlo ke karbonylové sloučenině, nebo naopak, pokusili se někteří autoři vysvětlit toto chování benzylových Grignardových činidel existencí dvou forem, které jsou v rovnováze (111):



(111)

Toto vysvětlení reakčního průběhu může být dobrou orientační pomůckou v některých složitějších případech. V poslední době je obecněji přijímáno jiné schéma, v němž se vychází z „klasické" formulace benzylového Grignardova činidla. Vznik anomálního produktu je vysvětlován cyklickým posunem elektronů u koordinačního komplexu Grignardova činidla se substrátem (112):



(112)

Tato představa o průběhu Tiffeneauova přesmyku je sice velmi pravděpodobná, nebyla však doposud podepřena experimentálními důkazy.

8.3 Přesmyky v aromatických systémech

8.3.1 Nukleofilní přesmyky

8.3.1.1 Bambergerův přesmyk

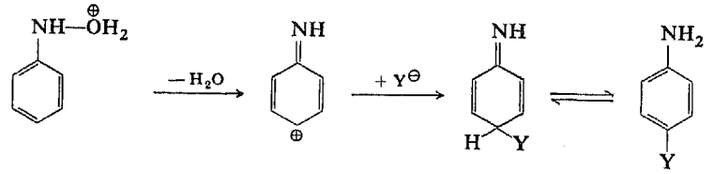
Nukleofilní přesmyky v aromatické řadě nejsou příliš časté. Jejich hlavním zástupcem je kysele katalyzovaný přesmyk arylhydroxylaminů, poskytující jako hlavní produkt *p*-aminofenoly (113):



(113)

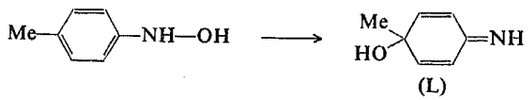
Prvním stupněm reakce je protonace kyslíku, po níž následuje heterolytické štěpení vazby N—O. Odštěpující se molekula vody si odnáší ssebou celý vazebný elektronový pár. Vznikající elektronový deficit na dusíku se zaplní mezomerním posunem elektronů a tvorbou kationtu s elektronovou mezerou v poloze *para* (stejně dobře však může

vzniknout izomerní kation s kladným nábojem v poloze *ortho* a z něho pak *o*-aminofenol). Tuto mezeru pak zaplní nukleofilní částice (v našem případě $OH^{\ominus}$) (114):



(114)

Je zajímavé, že přesmyk do polohy *para* převládá i v případě, že poloha *para* je obsazena. Přesmyk *p*-tolylhydroxylaminu poskytuje jako hlavní produkt látku (L), která potvrzuje naše představy o průběhu reakce:



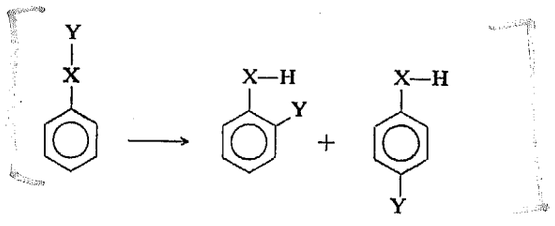
(L)

Uvedený mechanismus byl odvozen na základě experimentálních údajů. Provádíme-li přesmyk fenylhydroxylaminu ve zředěné kyselině sírové, vzniká jako hlavní produkt *p*-aminofenol. Použijeme-li alkoholického roztoku kyseliny, vzniká hlavně *p*-alkoxyanilin, reakce s kyselinou chlorovodíkovou pak vede k *p*-chloranilinu (ve všech uvedených případech vzniká ovšem i určité množství *ortho*-izomeru).

Reakce má opět základní charakteristický znak většiny nukleofilních přesmyků – přesun elektronového deficitu z dusíku nebo kyslíku na atom s menší afinitou k elektronům (zde uhlík).

8.3.2 Elektrofilní přesmyky

Průběh většiny aromatických elektrofilních přesmyků je možno znázornit základním schématem (115):



(115)

X = —O, —NR
Y = halogen, —NO, Ar—N=N—, alkyl, acyl

Tyto přesmyky N-substituovaných anilinů (O-substituovaných fenolů) jsou vesměs charakterizovány heterolytickým štěpením vazby mezi dusíkem (kyslíkem) a jiným atomem, při němž vznikají elektrofilní částice ve formě kationtů. Lze si představit, že samotnému přesmyku předchází vznik π-komplexu tohoto kationtu s elektrony π

benzenového jádra. V tomto komplexu vytvořený kation „klouže" ze svého původního místa až do *o*-polohy nebo *p*-polohy, kde vytvoří novou vazbu.

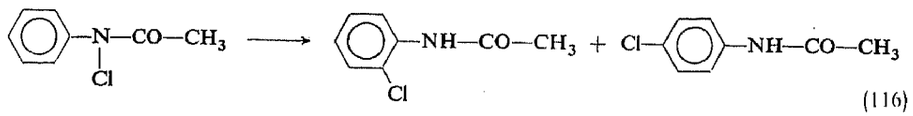
Vyloženě intermolekulární charakter těchto přesmyků však dokazuje, že tento komplex není dostatečně pevný a je zřejmě v rovnováze s volnými ionty.



Složení reakční směsi (relativní množství *o*-izomeru a *p*-izomeru) se různí podle druhu přesmyku. Je však vždy stejné jako složení směsi vzniklé elektrofilní substitucí základní sloučeniny příslušným činidlem. Například přesmykem N-chloracetanilidu vzniká produkt stejného složení jako při chloraci acetanilidu volným chlorem.

8.3.2.1 Ortonův přesmyk

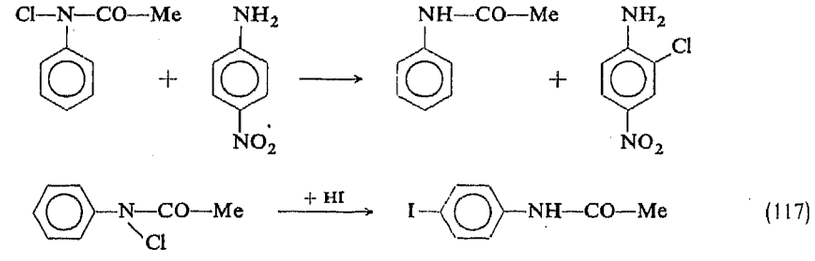
N-Chloracetanilid a jeho substituční deriváty poskytují působením kyselých činidel v protickém prostředí směs *o*-chloracetanilidu a *p*-chloracetanilidu (Ortonův přesmyk) (116):



(116)

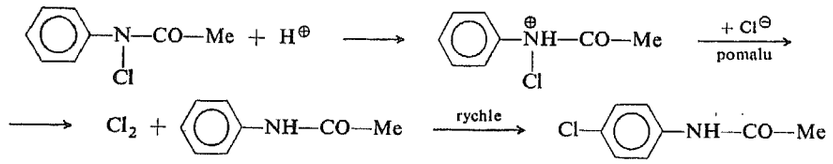
Obecně probíhá Ortonův přesmyk u N-halogenanilidů a produktem jsou zde převážně *p*-halogenanilidy.

Přesun halogenu je intermolekulární a může dojít i k záměně halogenu z N-halogenanilidu za jiný halogen z reakčního prostředí. Reakce N-chloracetanilidu s chlorovodíkem za přítomnosti *p*-nitroanilinu vede ke směsi acetanilidu a 2-chlor-4-nitroanilinu. Použijeme-li jako reakčního prostředí bromovodíku nebo jodovodíku, získáme jako reakční produkt *p*-bromacetanilid nebo *p*-jodacetanilid (117).



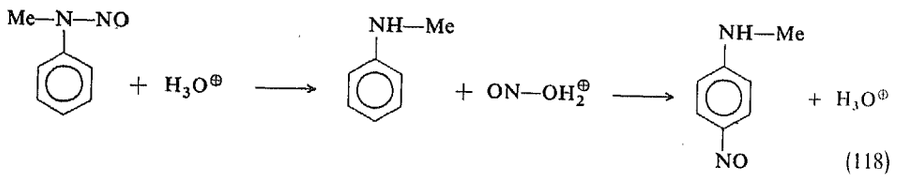
(117)

Ortonův přesmyk tedy pravděpodobně probíhá takto:



8.3.2.2 Fischerův–Heppův přesmyk

Izomerace N-alkyl-nitrosoanilinů účinkem kyselých katalyzátorů (známá jako Fischerův–Heppův přesmyk) vede k *p*-nitroso-N-alkyl-anilinům. Reakci je možno opět rozložit do dvou stupňů – v prvém vzniká volný N-alkylanilin a nitrosační činidlo (nitrosylhalogenid nebo kyselina dusitá), ve druhém pak dochází k vlastní nitrosaci (118):



(118)

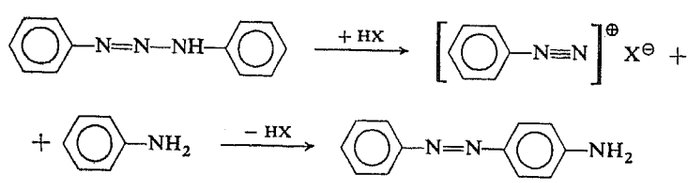
U derivátů α-naftylaminu migruje nitrososkupina do polohy *para*, avšak z derivátů β-naftylaminu vznikají α-nitrosolátky.

8.3.2.3 Přesmyk diazoaminosloučenin

Diazoaminosloučeniny vzniklé kopulací diazoniových solí s primárními aromatickými aminy v neutrálním nebo alkalickém prostředí se v kyselém prostředí přesmykují na izomerní *p*-aminoazosloučeniny.

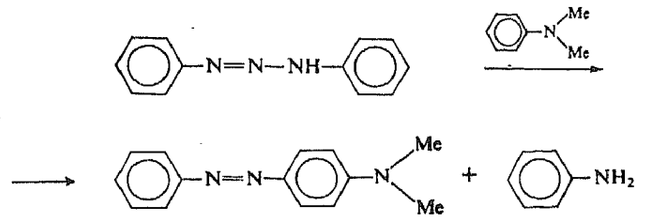


Reakci si lze představit jako dvoustupňový proces – v prvém stupni se diazoaminolátka rozštěpí zpět na diazoniovou sůl a volný amin a ty se pak ve druhém stupni novým způsobem spojí (119):



(119)

Pro štěpení svědčí i skutečnost, že při zahřívání diazoaminolátky s kyselým katalyzátorem v přítomnosti jiného aminu vzniká azosloučenina, obsahující jednu nebo dokonce i dvě molekuly tohoto „cizího" aminu.



8.3.2.4 Hofmannův-Martiův přesmyk

Zahříváním hydrochloridů (hydrobromidů) sekundárních nebo terciárních aromatických aminů na teplotu až 300 °C dochází k přesmyku a ke vzniku *p*-alkylanilinů. Alkylová skupina vstupuje převážně do polohy *para* a jen v menší míře do polohy *ortho*:

$$C_6H_5\overset{\oplus}{N}H_2\text{—Bu } X^{\ominus} \rightarrow p\text{-Bu—}C_6H_4NH_3X$$

Průběh tohoto Hofmannova–Martiova přesmyku je možno znázornit dvoustupňovým pochodem. Nejdříve vzniká směs alkylhalogenidu a anilinu. V průběhu reakce pak dochází k disociaci alkylhalogenidu na alkyliový kation, který alkyluje benzenové jádro přítomného anilinu (120):

$$C_6H_5\overset{\oplus}{N}H_2\text{—Bu } X^{\ominus} \longrightarrow C_6H_5NH_2 + \text{Bu—X}$$

$$\text{Bu—X} \rightleftharpoons \text{Bu}^{\oplus} + X^{\ominus}$$

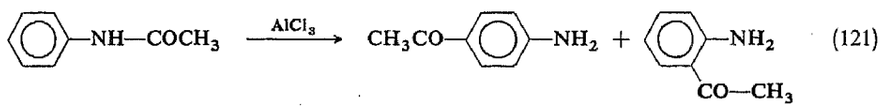
$$\text{Bu}^{\oplus} + C_6H_5NH_2 \longrightarrow p\text{-Bu—}C_6H_4NH_2 + H^{\oplus} \qquad (120)$$

X = —Cl, —Br

Hofmannův–Martiův přesmyk nemá praktické použití, protože výtěžky *p*-alkylanilinů jsou velmi malé a v mnoha případech se získají těžko dělitelné směsi produktů alkylovaných do různého stupně.

8.3.2.5 Přesmyky N-arylamidů

Přesmyk N-arylamidů účinkem kyselých katalyzátorů vede k aromatickým aminoketonům (které ovšem mohou v reakčním prostředí podléhat dalším kondenzačním reakcím) (121):

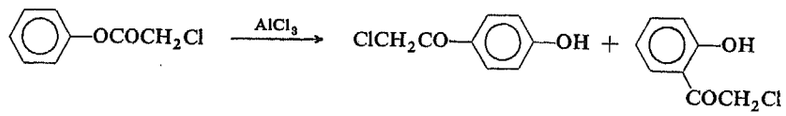


(121)

Mechanismus těchto reakcí není zcela jasný, jako reakční mezistupeň se předpokládá vznik acyliového kationtu.

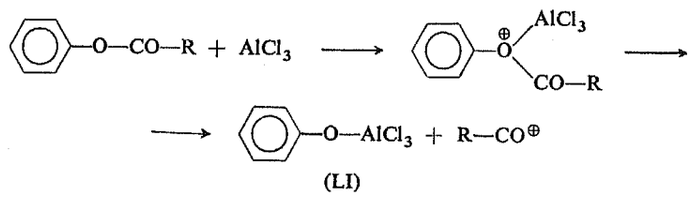
8.3.2.6 Friesův přesmyk

Působením Lewisových kyselin na estery fenolů dochází k migraci acylové skupiny do benzenového jádra, hlavně do polohy *ortho*, v menší míře pak i do polohy *para*.



Tento Friesův přesmyk je formálně podobný Friedelově–Craftsově reakci. Stejně jako tam předpokládáme i zde vznik acyliového kationtu a jeho reakci s další molekulou esteru.

Reakce je zahájena vznikem komplexu (LI) esteru fenolu s chloridem hlinitým. V tomto komplexu je vazba mezi karbonylovým uhlíkem a fenolickým kyslíkem natolik polarizována, že dojde k odštěpení acyliového kationtu:



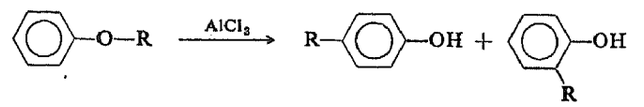
(LI)

Úkolem $AlCl_3$ je tedy zmenšit elektronovou hustotu na kyslíkovém atomu a umožnit tak heterolytické štěpení vazby C—O (produkty tohoto štěpení velmi nápadně připomínají podobné meziprodukty při Friedelově–Craftsově reakci – $AlCl_4^{\ominus}$ a $R{-}CO^{\oplus}$). Vzniklý acyliový kation pak acyluje zbylý fenolát hlinitý. Z rozložení elektronových hustot je zřejmé, že k acylaci může dojít v poloze *ortho* a *para*.

Zdálo by se pravděpodobné, že acylace proběhne ze sterických důvodů přednostně v poloze *para*. Při vyšších teplotách (150 °C) tomu tak skutečně je, za normální teploty však obvykle vzniká převážně *o*-izomer, zřejmě proto, že u něho může dojít k vytvoření intramolekulárního můstku v molekule fenolátu. Vznik *o*-izomeru je tedy na rozdíl od vzniku *p*-izomeru ireverzibilní, proto se *o*-izomeru za normální teploty tvoří více. Při vyšší teplotě již k vytváření tohoto můstku tak snadno nedochází (a vznikne-li, není tak pevný) a uplatňuje se sterická výhodnost *p*-acylfenolu.

Provádíme-li Friesův přesmyk v přítomnosti jiného fenolu, který může být vznikajícím acylovým kationtem acylován, vzniká vždy směs obou acylderivátů.

Za stejných podmínek jako estery se přesmykují i ethery fenolů. Při reakci dochází k migraci alkylové skupiny z kyslíku do polohy *ortho* a *para*:

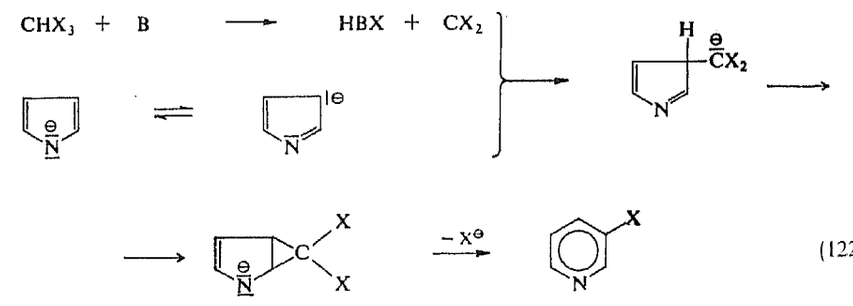


Průběh reakce je naprosto stejný. Nejsnáze se izomerují alkylarylethery se sekundárním nebo terciárními alkyly (u nich dochází ke vzniku karbokationtu.

8.3.2.7 Přesmyk při Reimerově–Tiemannově reakci

Reakce haloformů s fenoly v zásaditém prostředí vede k substituovaným *o*- a *p*-hydroxybenzaldehydům (Reimerova–Tiemannova reakce). Provádíme-li však tutéž reakci s alkalickými solemi pyrrolu, vznikne podle reakčního prostředí buďto 2-formylpyrrol (ve vodném prostředí), nebo dochází k zajímavému přesmyku a vznikne β-halogenpyridin (v nepolárním prostředí). Indol a jeho deriváty poskytují analogicky buďto 3-formylindol, nebo deriváty β-halogenchinolinu.

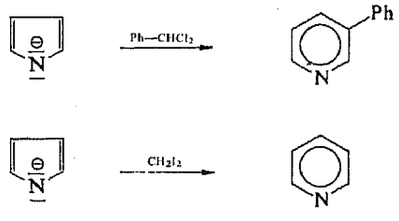
Výklad mechanismu tohoto přesmyku předpokládá vznik dihalogenkarbenu (reakcí haloformu s alkálií) se sextetem na uhlíkovém atomu. Tento sextet se nejsnáze zaplňuje reakcí s jednou z tautomerních forem soli pyrrolu za vzniku trojčlenného kruhu. Naznačeným posunem elektronů pak dojde k rozštěpení kruhu a vzniku β-halogenpyridinu (122):



(122)

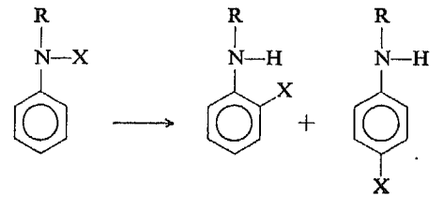
B = zásada
X = —Cl, —Br

Použijeme-li místo chloroformu benzalchloridu, vzniká místo β-chlorpyridinu β-fenylpyridin, reakcí s methylenjodidem pak vznikají nesubstituované pyridiny.



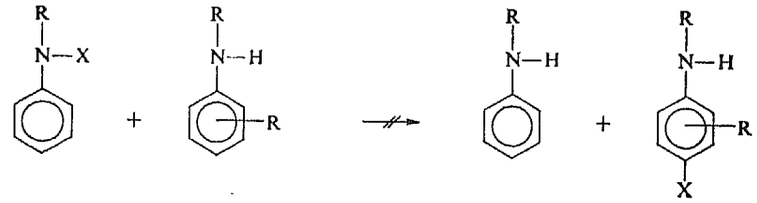
8.3.3 Intramolekulární přesmyky

Pokud jde o strukturu produktů, jsou aromatické intramolekulární přesmyky podobné již probraným aromatickým elektrofilním přesmykům. Celkovou reakci lze opět znázornit obecným schématem (123):



(123)

Vlastní průběh obou typů přesmyků se však zásadně různí. Přesmyky probírané v této kapitole jsou výhradně intramolekulární procesy. Při přesmyku několika substrátů vedle sebe není nikdy pozorován vznik „zkříženého" produktu (124):

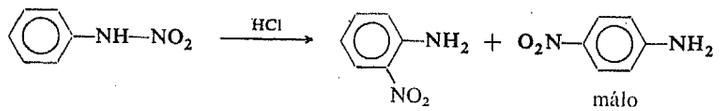


(124)

Složení reakční směsi vzniklé přesmykem je naproto odlišné od složení směsi vzniklé elektrofilní substitucí příslušného substituovaného anilinu.

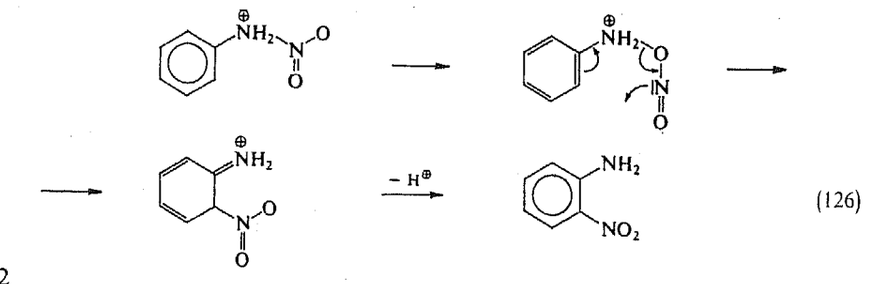
8.3.3.1 Přesmyk nitroanilinů

N-Nitroaniliny podléhají účinkem kyselých katalyzátorů přesmyku, při němž dochází k migraci nitroskupiny do aromatického jádra, převážně do polohy *ortho* a v množství i do polohy *para* (125):



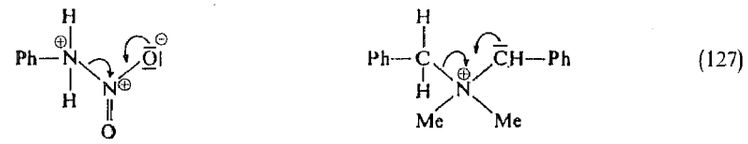
(125)

V kyselém prostředí dojde nejdříve k izomeraci N-nitroanilinu na dusitan fenylhydroxylaminu, z něhož cyklickým posunem elektronů vznikne *o*-nitroanilin (126):



(126)

Úvodní izomerace N-nitroanilinu na dusitan fehylhydroxylaminu připomíná poněkud Stevensův přesmyk (127):

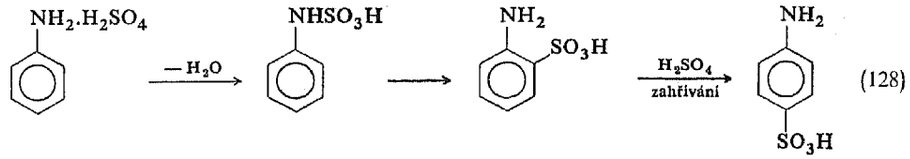


(127)

8.3.3.2 Přesmyky arylsulfamových kyselin

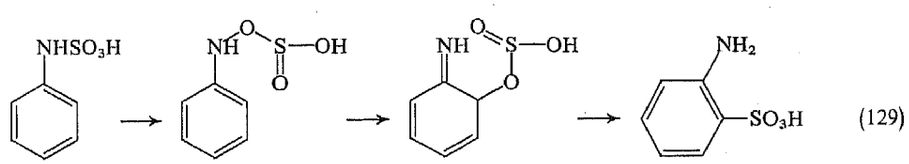
Podobným způsobem probíhá i přesmyk kyselin arylsulfamových.

V kyselém prostředí za vyšší teploty z nich vznikají kyseliny *o*-aminoarylsulfonové. Technicky je významný zejména vznik kyseliny sulfanilové při tzv. vypékání fenylsulfamové kyseliny. Přesmykem vzniká nejprve orthanilová kyselina, která zahříváním s koncentrovanou kyselinou sírovou přechází na sulfanilovou kyselinu (důležitý barvářský meziprodukt) (128):



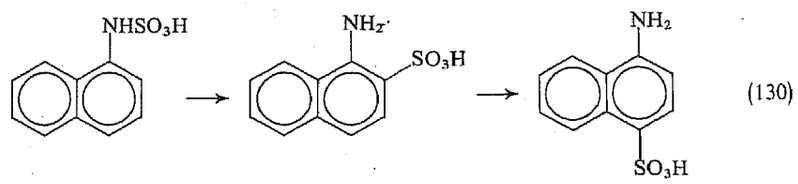
(128)

Přesmyk fenylsulfamové kyseliny na orthanilovou kyselinu lze výhodně znázornit cyklickým posunem elektronů (podobně jako u přesmyku N-nitroanilinů). Posledním stupněm reakce je izomerace vzniklého esteru *o*-aminofenolu s kyselinou siřičitou na orthanilovou kyselinu (129):



(129)

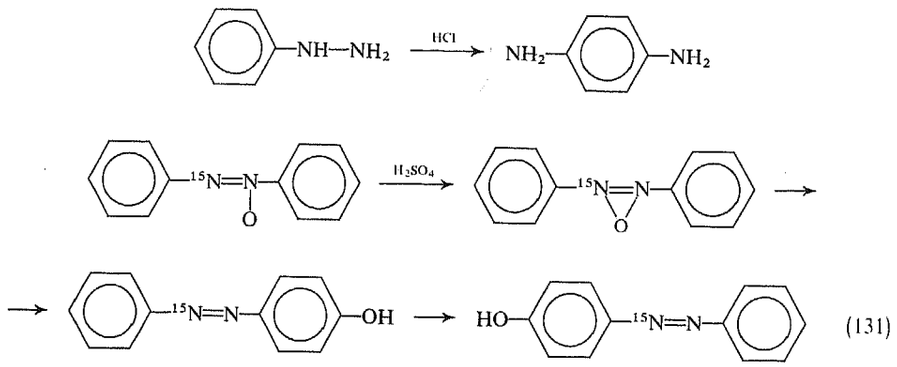
Podobně jako sulfanilová kyselina se dá připravit i naftionová kyselina (130):



(130)

8.3.3.3 Přesmyky aromatických hydrazinů a azoxysloučenin

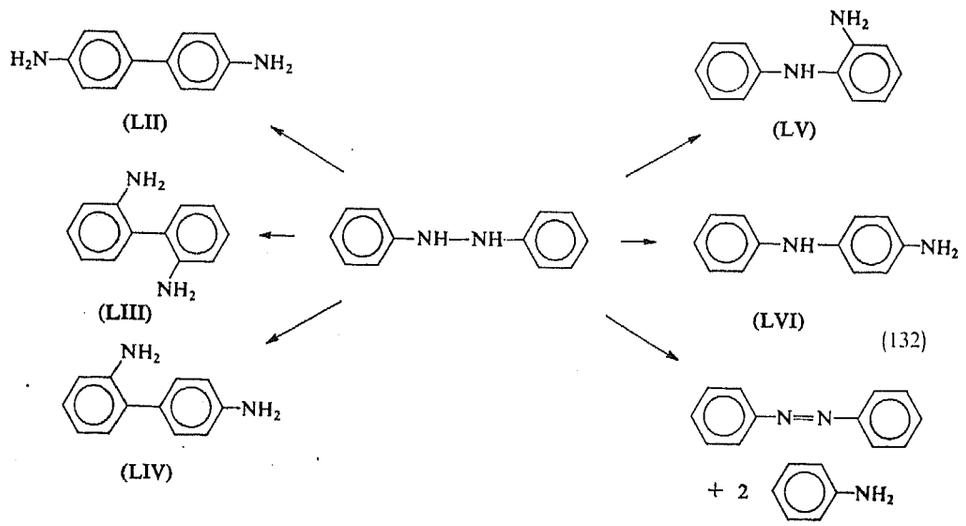
Řadu přesmyků z dusíku do jádra doplňují přesmyky arylhydrazinů a azoxysloučenin. Probíhají rovněž v kyselém prostředí a substituenty z dusíku migrují vesměs do polohy *para* (131):



(131)

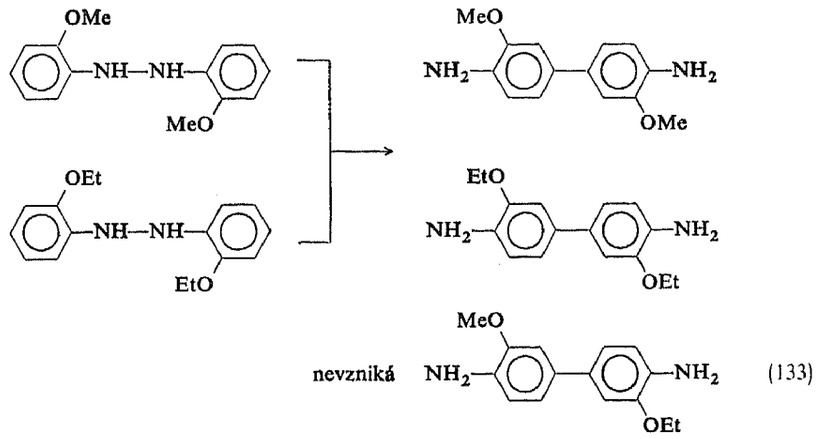
8.3.3.4 Benzidinový přesmyk

Benzidinový přesmyk patří mezi nejznámější přesmyky probíhající na aromatickém jádru. Počítáme k němu obvykle všechny reakce, k nimž dochází účinkem minerálních kyselin na aromatické hydrazolátky. Vzniká přitom značné množství produktů – při přesmyku hydrazobenzenu byl vedle benzidinu (LII), po němž dostal celý přesmyk jméno, izolován i *o*-benzidin (LIII), difenylin (LIV), *o*-semidin (LV) a *p*-semidin (LVI). Kromě toho částečně disproporcionuje hydrazolátka na azolátku a amin (132).



(132)

Benzidinový přesmyk je tedy charakterizován štěpením vazby N—N (pravděpodobně homolytickým), po němž následuje spojení obou vzniklých fragmentů za vzniku nové vazby C—C nebo C—N. Je reakcí výhradně intramolekulární – provádíme-li souběžně přesmyk několika různých hydrazolátek, nikdy nedojde ke spojení dvou fragmentů, vzniklých ze dvou různých molekul hydrazolátky (133).

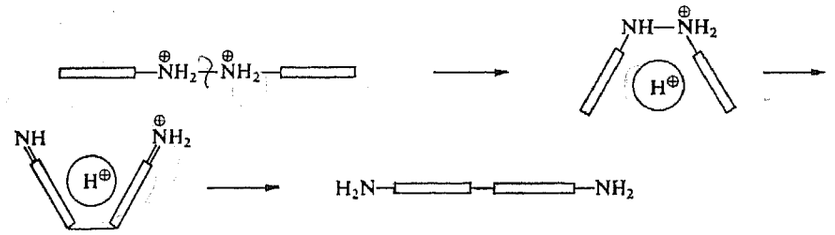


(133)

Benzidin je důležitým barvářským meziproduktem, takže benzidinový přesmyk má značný průmyslový význam; proto mu bylo věnováno značné množství prací. O jeho vlastním mechanismu však toho dodnes víme velmi málo – přesněji řečeno, je známo příliš mnoho odporujících si faktů, takže nelze navrhnout jednotný mechanismus pro všechny reakce probíhající při kysele katalyzované přeměně hydrazolátek.

Vzhledem k intramolekulárnímu charakteru benzidinového přesmyku bývá jeho průběh vysvětlován tak, že oba fragmenty, vzniklé štěpením vazby N—N, jsou drženy pohromadě ve formě komplexu π obou benzenových jader.

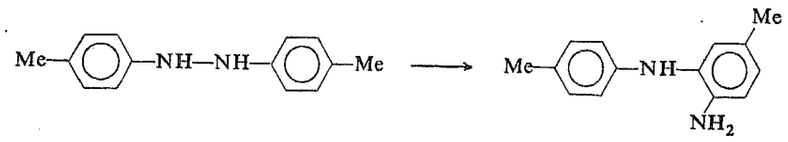
Velmi názorná je představa o tzv. sendvičovém tranzitním stavu, používaná zejména v poledni době, Poněvadž je známo, že dusík hydrazobenzenu je pouze dvakrát až třikrát bazičtější než elektrony π benzenového jádra, je pravděpodobné, že bude existovat rovnováha soli hydrazobenzenu s protonem na dusíku a s protonem vázaným na π-elektronový systém. Vzniklý komplex π dvou benzenových jader, mezi nimiž je proton, se kolem tohoto protonu překlopí – dojde přitom k roztržení původní vazby N—N a k vytvoření nové vazby C—C nebo C—N (134):



(134)

K podobnému přesmyku dochází i při pouhém zahřívání hydrazolátek. Při tomto tepelném přesmyku však vznikají ve značné míře produkty disproporcionace a jen v menším množství vlastní produkty přesmyku. Pozornost byla proto většinou soustředěna na kysele katalyzovaný přesmyk, který je z hlediska jeho využití mnohem výhodnější.

Vliv substituce na průběh přesmyku není zcela přehledný. Obecně je možno říci, že substituenty zvyšující bazicitu hydrazolátky zvětšují i rychlost přesmyku, a naopak. Substituenty v polohách *para* obou benzenových jader většinou zabraňují tvorbě benzidinu – vznikají vesměs deriváty *o*-semidinu (135):



(135)

Je-li substituent v poloze *para* pouze na jednom jádru, mohou vznikat deriváty *o*-semidinu nebo *p*-semidinu, popř. směs obou. V některých případech však může dojít i k elektrofilnímu vytěsnění substituentu v *p*-poloze a ke vzniku benzidinu.

9 Asymetrické reakce

9.1 Definice asymetrických reakcí

Řada organických reakcí probíhá stereoselektivně, to znamená, že při nich vzniká výlučně nebo v přebytku jedna z většího počtu možných stereoizomerních sloučenin. Výchozí látky mohou, ale nemusí vykazovat sterickou izomerii. Příkladem je přednostní tvorba *trans*-stilbenu (a nikoliv *cis*-stilbenu) eliminací chlorovodíku z 1,2-difenylchlorethanu nebo reakce, při nichž vznik jednoho diastereoizomeru (nebo racemického diastereoizomerního páru) určité struktury výrazně převládá nad ostatními možnými diastereoizomery (nebo racemickými diastereoizomerními páry). O stereospecifickém průběhu reakce se hovoří tehdy, když se z výchozích izomerních látek lišících se stereochemií tvoří rozdílné stereoizomerní produkty. Jako příklad lze uvést tvorbu *meso*-vinné kyseliny *cis*-hydroxylací kyseliny maleinové a kyseliny (±)-vinné z kyseliny fumarové. Mohlo by se říci, že všechny stereospecifické reakce jsou stereoselektivní, ale ne všechny stereoselektivní reakce jsou stereospecifické. Například radikálová adice bromovodíku k 2-brom-2-butenům je za nízkých teplot stereospecifická i stereoselektivní, poněvadž *trans*-alken poskytuje (±)-2,3-dibrombutan, kdežto *cis*-alken dává *meso*-2,3-dibrombutan. Za vyšších teplot je reakce ještě stále stereoselektivní (vzniká 25 % *meso*-izomeru a 75 % (±)-izomeru), ale již není stereospecifická, neboť oba alkeny poskytují stejnou směs produktů.

Zvláštním příkladem stereoselektivních reakcí jsou reakce asymetrické. To jsou všechny reakce, při nichž dochází ke vzniku nebo zániku centra (nebo jiného elementu) chirality, a to v nestejné míře pro obě možné konfigurace na tomto centru. Z látky původně opticky inaktivní vzniká opticky aktivní sloučenina. Poněvadž vznikající chirální molekuly nemusí být asymetrické (mohou obsahovat *n*-četnou rotační osu), prosazuje se dnes v literatuře pro tento typ reakcí správnější označení reakce enantioselektivní. Ugi zavedl pojem chemické chirality. Molekula je za daných podmínek chemicky chirální, když za podmínek pozorování látka není schopna přejít ani do jediné achirální konformace.

Asymetrické reakce lze obecně definovat jako stereoselektivní reakce, které jsou provázeny vzrůstem chirality systému účinkem chirálních vlivů.

Každou reakci splňující podmínky asymetrické reakce je možno vést asymetricky. Největší pozornost se věnuje reakcím, u nichž lze vystihnout konfigurační vztahy mezi výchozími a konečnými sloučeninami, a asymetrickým reakcím, při nichž vzniká pouze jeden enantiomer buď výlučně, nebo alespoň ve velkém optickém výtěžku.

Asymetrické reakce, pokud je znám jejich mechanismus, představují jednoduchý

způsob stanovení absolutní konfigurace na vznikajícím prvku chirality. Jejich vhodnost a použitelnost závisí na správné interpretaci sterického průběhu, zejména na určení preferovaných konformací uplatňujících se během reakce. Přesto, že jsou tyto podmínky splněny jen u omezeného počtu dosud známých asymetrických reakcí, udržují si svůj význam i reakce, u nichž byly zjištěny konfigurační souvislosti na ryze empirickém podkladu.

Příprava opticky aktivních látek je jedním z nejstarších problémů organické chemie. Klasické metody dělení racemátů, mechanická separace enantiomerních krystalů, dělení pomocí diastereoizomerů byly pouze vylepšeny zavedením selektivní krystalizace a chromatografie na opticky aktivním materiálu. Společnou nevýhodou všech těchto metod je, že se v nejlepším případě může dosáhnout pouze padesátiprocentního výtěžku jednoho enantiomeru. Z teoretického hlediska je nejúčinnějším způsobem získávání jednoho enantiomeru asymetrická syntéza. Nadějným způsobem přípravy opticky aktivních sloučenin je katalyzovaná asymetrická syntéza.

9.2 Charakteristické znaky asymetrických reakcí a jejich klasifikace

Asymetrický průběh každé reakce je podmíněn přítomností chirální složky v reakčním systému, jak to principiálně vyjádřil již Pasteur. Podle její povahy můžeme asymetrické reakce rozdělit do dvou skupin:

a) asymetrické reakce, v nichž některá z látek přítomných v reakční směsi je chirální,

b) asymetrické reakce probíhající vlivem chirálního faktoru fyzikální povahy.

Z hlediska organické chemie zůstává pojem asymetrické reakce omezen na prvou kategorii, a to na reakce, při nichž je vnášen element chirality charakteristickou strukturou některé složky reakční směsi. Chirální složkou může být vhodně zvolená molekula reagující látky, molekula činidla, katalyzátoru nebo rozpouštědla. Nejvíce asymetrických reakcí nacházíme v oblasti enzymových reakcí. Jsou velmi důležité v biochemii a mnohé z nich jsou využívány průmyslově při přípravě farmaceuticky důležitých sloučenin.

Pro mechanistické představy má podružný význam, zda prvek chirality ovlivňující průběh asymetrické reakce se po provedení reakce odstraní, či nikoliv (nekatalytické asymetrické syntézy), popř. zda působí jako katalyzátor (katalyzované asymetrické syntézy). Průběh asymetrických reakcí je zpravidla řízen kineticky, to znamená, že o poměrném zastoupení enantiomerů ve směsi rozhoduje rychlost, s jakou vznikají.

Chirální stavba složek se při reakcích řízených kineticky uplatňuje především tak, že ovlivňuje přístup činidla k molekule reagující látky. Přístup k vazbě, na níž k reakci dochází, není z obou stran stejně snadný. Tranzitní stavy s většími sterickými interakcemi jsou energeticky bohatší, a proto méně pravděpodobné. Cyklické sloučeniny usnadňují přístup činidla z jedné strany mnohem více než pohyblivější sloučeniny alifatické, proto optický výtěžek asymetrických reakcí na nich probíhajících bývá zpravidla větší.

Jelikož uspořádání tranzitního stavu není v současné době zjistitelné, omezujeme se při výkladu asymetrického průběhu na geometrické představy odvozené z modelů, na nichž můžeme odvodit empirické vztahy mezi sterickou stavbou výchozích látek a převládajícího enantiomeru. Nejobecnější jsou modely, které vedly k formulaci Cramova a Prelogova pravidla (str. 330).

Důležitou veličinou charakterizující asymetrické reakce je optická čistota ϱ vyjádřená poměrem naměřené specifické otáčivosti racemátu, obohaceného jedním antipodem, a specifické otáčivosti čistého enantiomeru

$$\varrho = \frac{[\alpha]}{[\alpha]_{max}} = \frac{E^+ - E^-}{E^+ + E^-}$$

$$E^+ + E^- = 1$$

Veličina získaná vynásobením optické čistoty 100 se nazývá optický výtěžek.

Má-li podle této definice racemát optickou čistotu $\varrho = 0$ a čistý enantiomer $\varrho = 1$, můžeme vypočítat poměrné zastoupení obou enantiomerů E^+/E^- ve směsi. K vocient se nazývá enantiomerní čistotou, E^+ značí převládající enantiomer.

$$\frac{E^+}{E^-} = \frac{1 + \varrho}{1 - \varrho}$$

9.3 Nekatalytické asymetrické reakce

Mezi nekatalytické asymetrické reakce patří reakce, při nichž se zúčastní reakce chirální složka (činidlo, substrát reakce) v stechiometrickém množství.

9.3.1 Asymetrické reakce, v nichž je chirální prvek v molekule reagující sloučeniny

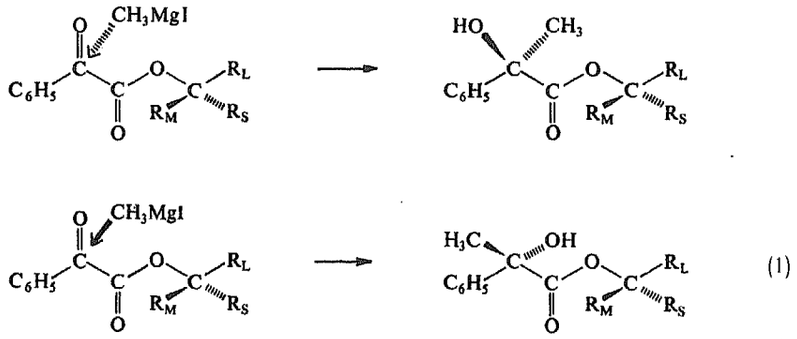
9.3.1.1 Prelogova „atrolaktinová" asymetrická syntéza

Klasickým modelem pro řadu asymetrických syntéz se stala reakce chirálních α-ketoesterů s Grignardovými činidly, studovaná Prelogem. Ester α-ketokyseliny (nejčastěji fenylglyoxylové kyseliny) s opticky aktivním alkoholem reakcí s Grignardovými činidly poskytují dvojici diastereoizomerních hydroxyesterů, z nichž jeden vzniká v přebytku. Prelog ukázal, že tuto asymetrickou reakci je možno vysvětlit nevazebnými interakcemi připojených skupin v tranzitním stavu reakce a objasnit vztah mezi konfigurací použitého alkoholu a konfigurací na nově vznikajícím chirálním centru. Metoda se stala spolehlivým a užitečným nástrojem k určení absolutní konfigurace sekundárních alkoholů.

Představme si ester α-ketokyseliny s opticky aktivním alkoholem, jehož asymetrický uhlík nesoucí hydroxyl je substituován malou (R_S), střední (R_M) a velkou

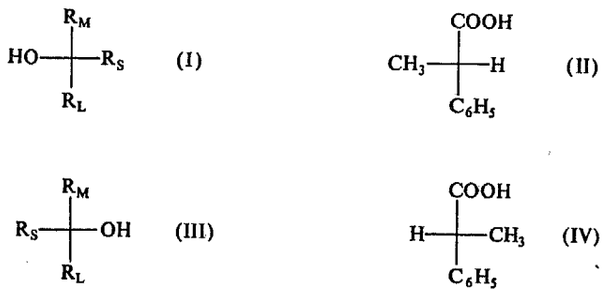
(R_L) skupinou. Seskupení atomů —CO—CO—O—C—R_L leží v jedné rovině s valencemi vesměs v *anti*-periplanárních polohách; vidíme, že nukleofilní činidlo má k uhlíku reaktivnější ketonické karbonylové skupiny různě snadný přístup podle toho, zda se přiblíží ze strany malého substituentu R_S, nebo ze strany středně objemného substituentu R_M, které jsou přímo vázány na uhlík opticky aktivního alkoholu nesoucího hydroxyskupinu.

Je zřejmé, že v druhém případě bude tranzitní stav energeticky bohatší vzhledem k větší sterické interakci mezi substituentem R_M a přistupujícím činidlem. Ze dvou možných diastereoizomerních esterů hydroxykyseliny bude proto prvý vznikat ve větší míře, což se projeví optickou aktivitou hydroxykyseliny uvolněné hydrolýzou (1).



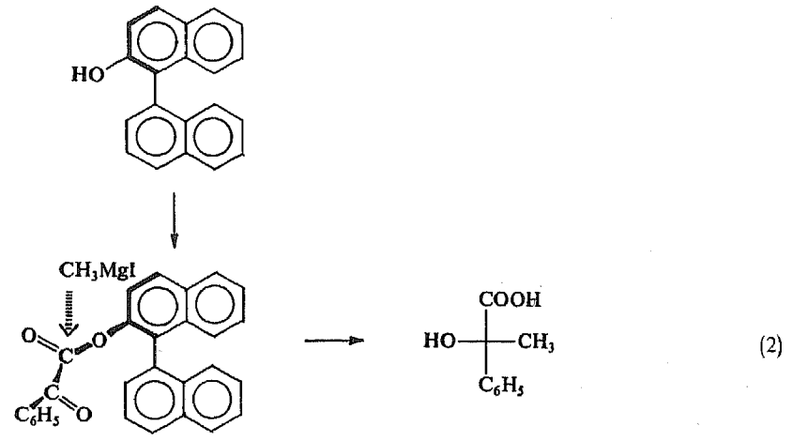
(1)

Prelog použil k reakci převážně estery kyseliny fenylglyoxylové, reakcí s methylmagnesiumjodidem vzniká atrolaktinová kyselina. Jelikož konfigurace této kyseliny byla určena jiným způsobem, můžeme ze znaménka otáčivosti izolované atrolaktinové kyseliny stanovit absolutní konfiguraci použitého opticky aktivního alkoholu. Ze schématu vyplývá, že ester s opticky aktivním alkoholem absolutní konfigurace I povede k hydroxykyselině absolutní konfigurace II, a naopak ester s alkoholem absolutní konfigurace III poskytne hydroxykyselinu absolutní konfigurace IV.



Metodu lze pochopitelně použít k určení absolutní konfigurace alkoholů jen tehdy, když sterická náročnost substituentů na asymetrickém uhlíku je dostatečně rozdílná.

Prelog a později i jiní autoři tak určili absolutní konfiguraci řady alkoholů. Tento způsob asymetrické reakce dovolil korelovat látky s centrální a axiální chiralitou (2).



(2)

9.3.2 Asymetrické reakce, v nichž je chirální prvek v molekule činidla

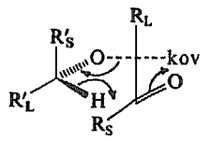
Mezi reakcemi tohoto druhu zaujímají čelné místo asymetrické redukce, při nichž dochází k přenosu hydridového iontu z redukujícího činidla na substrát, nejčastěji keton (redukce katalyzované alkoholáty kovů a redukce Grignardovými činidly).

9.3.2.1 Asymetrická Meerweinova–Ponndorfova–Verleyova redukce

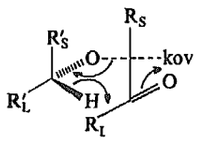
Cyklický mechanismus Meerweinova–Ponndorfovy–Verleyovy redukce (str. 346) využili k asymetrické redukci Doering a Young. Na redukci ketonů sekundárními opticky aktivními alkoholy dokázali, že se v tranzitním stavu redukce přednostně orientují vedle sebe molekula alkoholu a redukovaného ketonu tak, aby sterické interakce byly co nejmenší. Zjistili, že při redukci ketonů typu R_SCOR_L (V) alkoholem absolutní konfigurace znázorněné projekčním vzorcem VI, $R'_L > R'_S$, se ze dvou možných tranzitních stavů, VII a VIII, přednostně uplatňuje prvý, který vyžaduje pro menší sterické interakce nižší aktivační energii. Redukcí vzniká přednostně antipod absolutní konfigurace odpovídající vzorci IX.

Známe-li absolutní konfiguraci k redukci použitého alkoholu a dokážeme-li rozhodnout, který ze substituentů redukovaného ketonu a k redukci použitého alkoholu je stericky objemnější, můžeme na základě znalosti preferovaného tranzitního stavu určit absolutní konfiguraci v přebytku vznikajícího enantiomeru alkoholu.

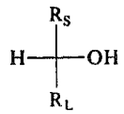




(VII)



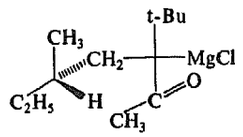
(VIII)



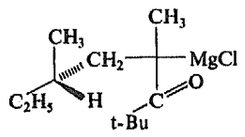
(IX)

9.3.2.2 Asymetrická redukce Grignardovými činidly

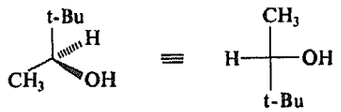
Pro asymetrickou redukci Grignardovými činidly, kde redukuje vodík na β-uhlíku vzhledem k uhlíku, na který je vázán hořčík, navrhl H. Mosher podobný model jako pro redukci alkoholáty hliníku. Používá nejčastěji Grignardovo činidlo připravené z (*S*)-(+)-1-chlor-2-methylbutanu. Například při redukci methyl-terc.butylketonu tímto činidlem se uplatňuje z tranzitních stavů X a XI přednostně prvý a vzniká alkohol o absolutní konfiguraci *S*:



(X)



(XI)



(3)

9.3.2.3 Asymetrická redukce opticky aktivními alkoxylithiumaluminiumhydridy

Asymetrická redukce prochirálních ketonů hydridovými činidly, ve kterých je jeden hydridový ekvivalent nahrazen chirálním alkoholem, byla studována na několika pracovištích. Jako chirální složky se používají aminoalkoholy, které jsou zvlášť vhodné z izolačních důvodů, např. alkaloidy z chinové kůry, efedrin, „Darvon" (4-dimethylamino-1,2-difenyl-3-methyl-2-butanol), dále deriváty monosacharidů (3-O-benzyl-1,2-O-cyklohexyliden-α-D-glukofuranosa) a řada dalších. Lze obecně říci, že reakce tohoto typu jsou velmi citlivé k reakčním podmínkám a malé změny teploty, rozpouštědla, poměru hydrid/alkohol mohou výrazně ovlivnit optické výtěžky, dokonce zvrátit sterický průběh, a proto je nutná maximální optimalizace.

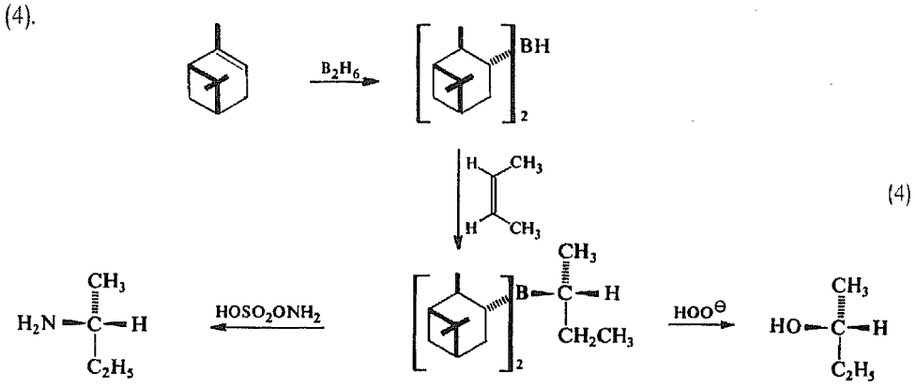
Asymetrický průběh reakcí je umožněn tím, že alkoxylithiumaluminiumhydridy odvozené od objemných sekundárních alkoholů nepodléhají disproporcionaci. Asymetrická redukce s chininovými činidly je opět metodou pro určení absolutní konfigurace sekundárních alkoholů, v případě arylalkylmethanolů poskytuje poměrně velké optické výtěžky a lze jí použít k přípravě opticky značně obohacených alko-

holů. Vysokou enantioselektivitu vykazuje také činidlo s „Darvonem", které bylo aplikováno zejména k redukci acetylenických ketonů.

9.3.2.4 Asymetrická hydroborace

Reakcí diboranu s (+)-α-pinenem vzniká tzv. di-3-pinanylboran, s jehož pomocí byla provedena řada asymetrických hydroborací olefinů (H. C. Brown 1961).

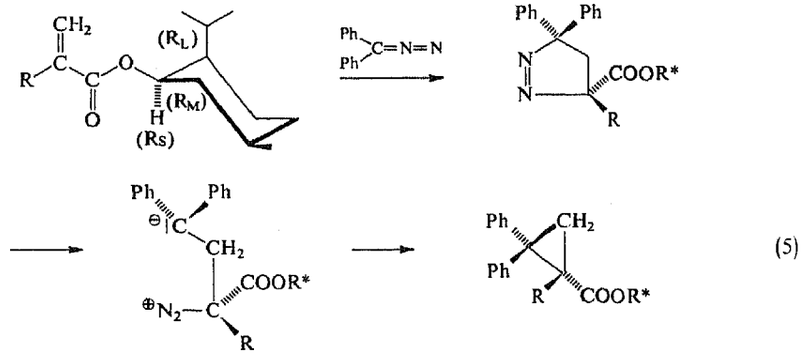
S alkeny poskytuje toto činidlo *cis*-adicí diastereoizomerní trialkylboranyy, z nichž jeden vzniká ve značném přebytku. Hydroborace jde nejsnáze u nebráněných *cis*-alkenů, hůře u bráněných a nejpomaleji u *trans*-alkenů. Trialkylboranyy poskytují s alkalickým hydroperoxidem za zachování konfigurace alkoholy, s hydroxylamin-O-sulfonovou kyselinou pak opticky aktivní aminy, obojí ve velkých optických výtěžcích (4).



(4)

9.3.3 Asymetrické cykloadiční reakce

Jako příklad asymetrických cykloadičních reakcí je možno uvést reakci difenyldiazomethanu s menthylmethakrylátem. Výchozímu esteru se přisuzuje obdobná konformace jako v Prelogově reakci a předpokládá se atak činidla z méně bráněné strany. Podle sterického průběhu se usuzuje na iontový průběh otevření pyrazolinového cyklu, který je následován tvorbou cyklopropanového kruhu (5).



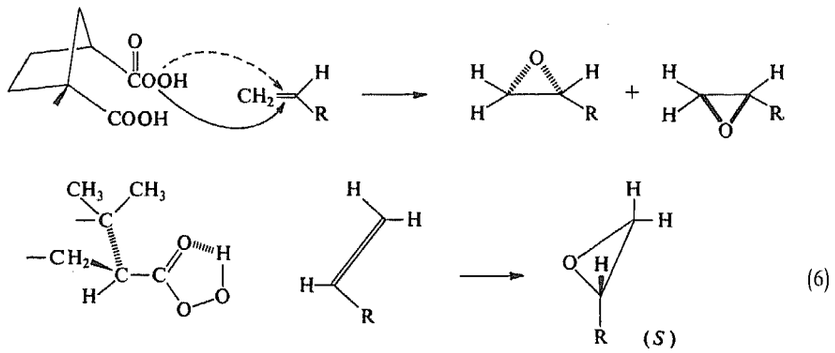
(5)

Z dalších cykloadičních reakcí je popsána Simmonsova–Smithova reakce s menthylestery nenasycených kyselin a některé dienové syntézy s chirálním dienofilem (např. butadien s dimenthylfumarátem).

9.3.3.1 Asymetrická epoxidace

Asymetrickou epoxidaci alkenů lze uskutečnit buď a) reakcí chirálního činidla s alkenem, nebo b) reakcí achirálního činidla s chirálním alkenem (6).

První variantą – epoxidace achirálního alkenu chirální peroxykyselinou, např. (+)-monoperoxykafrovou kyselinou, je poměrně dobře propracována. U reakce terminálních olefinů lze podle jednoduchého empirického modelu dobře předpovídat konfiguraci epoxidu vznikajícího v přebytku (6).



(6)

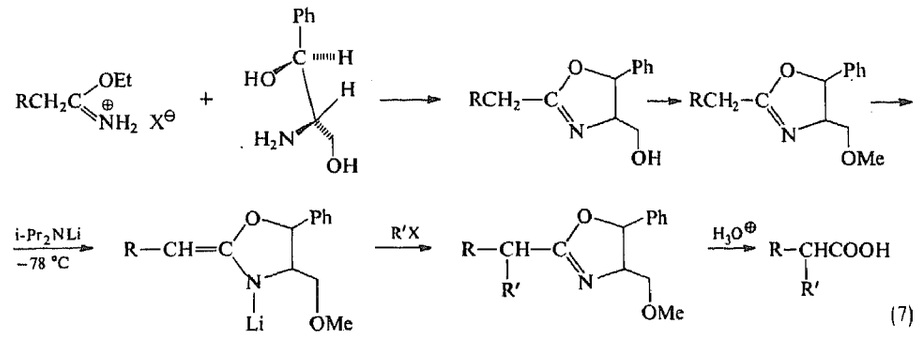
Příkladem pro druhý typ je např. epoxidace menthylesterů α,β-nenasycených kyselin běžnými epoxidačními činidly (H_2O_2–$NaWO_4$). Enantioselektivita těchto epoxidací je obecně nízká.

9.3.4 Vybrané příklady některých významných asymetrických reakcí

9.3.4.1 Asymetrická alkylace

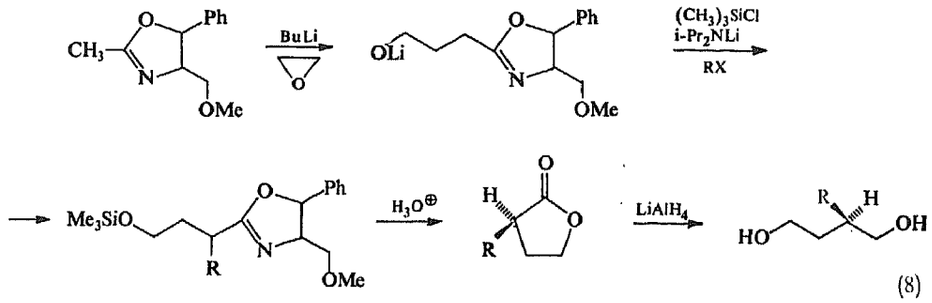
K novějším metodám patří asymetrická syntéza některých karboxylových kyselin, která je jednou z mála reakcí, při nichž vzniká nová vazba C—C za současné tvorby nového chirálního centra. Reakce je navíc vysoce enantioselektivní a je možné podle potřeby připravit žádaný enantiomer. V podstatě jde o alkylaci soli oxazolinů. Celý postup je znázorněn schématem 7.

Oxazolin vzniká kondenzací iminoetheru s opticky aktivním 1-fenyl-2-amino-1,3-propandiolem, methylací se připraví methylether, jehož lithná sůl se alkyluje. Hydrolýzou se uvolní alkylovaná kyselina v optickém výtěžku až 75 % a opticky aktivní aminoalkohol se regeneruje. Příčinou velkého optického výtěžku je zřejmě rigidní lithný chelát.



(7)

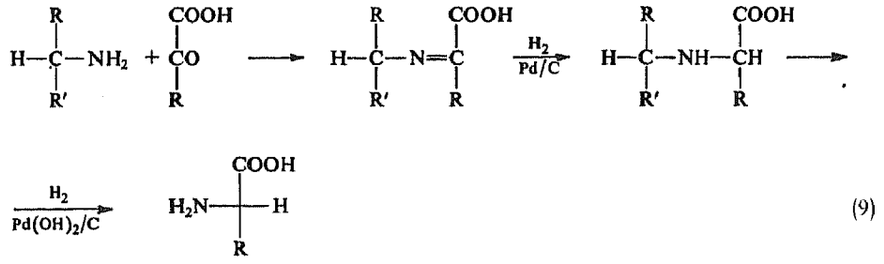
Na stejném principu je založena syntéza chirálních laktonů a butandiolů (8).



(8)

9.3.4.2 Asymetrická hydrogenolytická transaminace

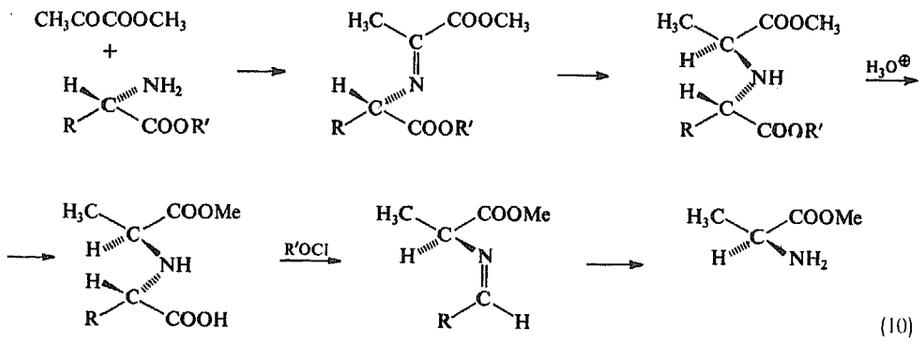
V souvislosti se syntézou opticky aktivních aminokyselin je podrobně studována tzv. asymetrická hydrogenolytická transaminace, která je formální obdobou enzymatických reakcí, kdy α-ketokyselina působením transaminasy přechází v aminokyselinu. Z opticky aktivního aminu a α-ketokyseliny se nejprve připraví chirální imin. Hydrogenací vazby C=N vznikne nové centrum chirality. Pomocné chirální centrum se nakonec odstraní hydrogenolyticky na speciálním katalyzátoru $Pd(OH)_2$ na uhlí (9).



(9)

Optické výtěžky jsou závislé na alkylu ketokyseliny (u pyrohroznové kyseliny dosahují až 80 %).

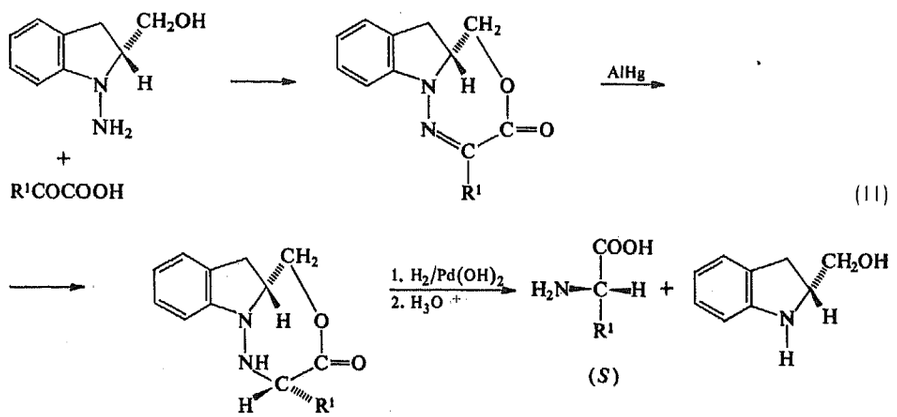
Zajímavá je modifikace této reakce, při níž se vazba C—N neštěpí hydrogenolyticky, ale zavedením hydrolyzovatelné iminové funkce. Metoda využívá přednostní hydrolýzu terc.butylesterů (10).



(10)

R′ = terc. butyl

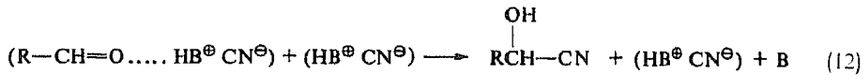
Při hydrogenolytických transaminačních reakcích se původní centrum chirality z α-fenylethylaminu hydrogenolýzou ruší (redukcí na ethylbenzen), což je z ekonomického hlediska značně nevýhodné. Výhodnější alternativou je reakce ketoesterů s chirálními hydraziny. V tomto případě zůstává pomocné centrum chirality zachováno a opticky aktivní hydrazin se může regenerovat. Velkých optických výtěžků bylo dosaženo při použití esteru s opticky aktivním 1-amino-2-hydroxymethyl--2,3-dihydroindolem. Pozorovaná vysoká enantioselektivita (96 až 99 %) zřejmě souvisí s nemožností izomerace cyklického iminu a s rigiditou použitého heterocyklického systému (11).



(11)

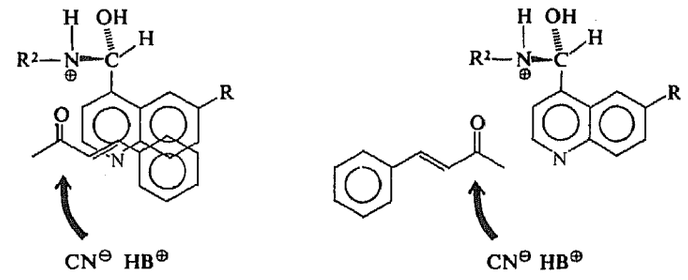
9.3.4.3 Asymetrická kyanhydrinová a Streckerova syntéza

Asymetrickou kyanhydrinovou syntézu aromatického aldehydu s kyanovodíkem studoval V. Prelog se spolupracovníky. Ukázali, že pomalým stupněm celého procesu, který zároveň rozhoduje o sterickém průběhu reakce, je reakce iontového páru z kyanovodíku a báze s aldehyd-amoniovým intermediátem (12).



(12)

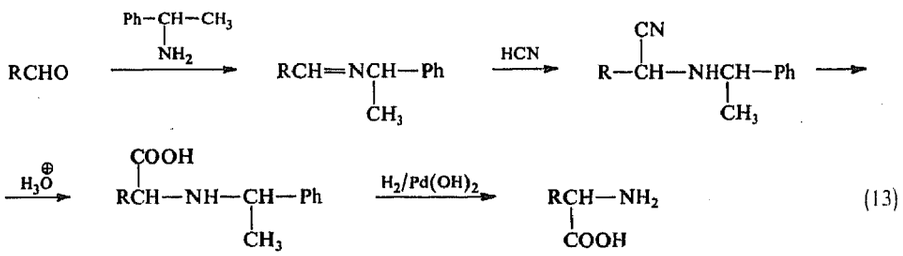
Četné experimenty s různými alkaloidy chininového typu a srovnání reakce benzaldehydu a cinnamaldehydu je vedly k pracovní hypotéze, že stereochemie reakce je určena principiálně dvěma intermediáty tvořenými z aldehydu a amoniového iontu. Iontový pár $CN^{\ominus}$ $HB^{\oplus}$ může atakovat každý z nich pro stínění chinuklidinovým jádrem přednostně z jedné strany, což vede ke dvěma diastereoizomerním tranzitním stavům, XII a XIII, poskytujícím enantiomery v nestejném množství.



(XII) (XIII)

Za zmínku stojí kyanhydrinová syntéza katalyzovaná enzymem flavoprotein--D-oxynitrilasou, vázaným na ionexu. Tímto způsobem lze v kilogramových kvantech vyrobit nitril mandlové kyseliny v kontinuálním procesu v optickém výtěžku kolem 95 %.

Při asymetrické Streckerově syntéze se působí na Schiffovu bázi z aldehydu a opticky aktivního α-fenylethylaminu bezvodým kyanovodíkem a získaný aminonitril se po kyselé hydrolýze podrobí hydrogenolytickému štěpení. Hmotnostní výtěžek se pohybuje kolem 60 %, po rekrystalizaci se získává aminokyselina ve 100%ní optické čistotě (13).



(13)

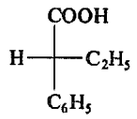
9.3.4.4 Asymetrické reakce založené na asymetrické transformaci

Mezi reakce, při nichž se uplatňuje asymetrická transformace (kinetické štěpení racemátů), se řadí reakce mezi dvěma molekulami majícími v okolí reagujících center centrum chirality nebo jiný prvek chirality, z nichž jedna je opticky aktivní a druhá je racemát (14).

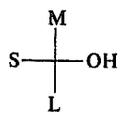
$$(+)A + (\pm)B \longrightarrow [(+)A(\pm)B]^{+} \longrightarrow (+)A(+)B + (+)A(-)B$$
$$(\pm)A + (+)B \longrightarrow [(\pm)A(+)B]^{+} \longrightarrow (+)A(+)B + (-)A(+)B \qquad (14)$$

Reakce probíhá přes dva energeticky rozdílné diastereoizomerní tranzitní stavy, jejichž energetický obsah souvisí zejména s nevazebnými interakcemi mezi substituenty na centrech chirality reagujících molekul. Výsledkem je, že vzniká jedna diastereoizomerní sloučenina ve větším množství. Použijeme-li racemickou sloučeninu v mírném přebytku, můžeme její nezreagovaný podíl izolovat po reakci jako opticky aktivní. Její konfigurace je opačná té, která zreagovala na diastereoizomerní sloučeninu vznikající v přebytku.

Horeau vypracoval empirickou metodu pro určování absolutní konfigurace alkoholů, využívající esterifikaci daného opticky aktivního alkoholu hledané absolutní konfigurace s přebytkem anhydridu kyseliny α-fenylmáselné. S alkoholem reaguje přednostně jeden antipod anhydridu. Po ukončení reakce a hydrolýze reakční směsi izolujeme nezreagovanou opticky aktivní α-fenylmáselnou kyselinu. Horeau odvodil empirický vztah mezi alkoholem o absolutní konfiguraci znázorněné projekčním vzorcem XIV a (*R*)-(−)-α-fenylmáselnou kyselinou (XV) vznikající v přebytku.



(XV)



(XIV)

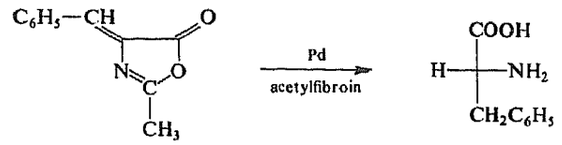
Analogickou reakci mezi hydratropovou kyselinou (α-fenylpropionovou kyselinou) a sloučeninami majícími aminoskupinu na centru chirality v přítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu použil Červinka se spolupracovníky k určení absolutní konfigurace aminů, α-aminoalkoholů, α-aminokyselin a aminocukrů. Reakce je použitelná pro racemickou kyselinu a opticky aktivní amin anebo naopak. Podobně ji lze využít k určení absolutní konfigurace kyselin majících centrum chirality v α-poloze ke karboxylu.

9.4 Katalyzované asymetrické reakce

Katalyzované asymetrické reakce jsou z hlediska přípravy opticky aktivních sloučenin nejperspektivnější. Jejich výhodou je minimální spotřeba pomocné chirální látky, přičemž jejich enantioselektivita je značně vysoká, takže často vznikají přímo opticky čisté sloučeniny.

9.4.1 Asymetrická hydrogenace

Japonští autoři vyvinuli dva typy heterogenních asymetrických katalyzátorů, které již mají jen historický význam. První se připraví nanášením katalytického materiálu na opticky aktivní nosič. Například hydrogenace azlaktonu na palladiu na acetylovaném hedvábném fibroinu poskytla fenylalanin s 64%ním optickým výtěžkem (15).



(15)

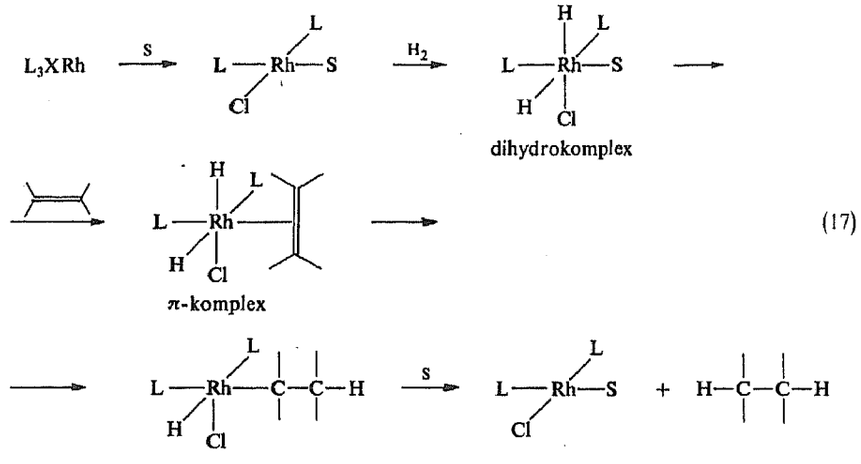
Hmotnostní výtěžky jsou malé a reprodukovatelnost do značné míry závisí na povaze fibroinu.

Druhý typ katalyzátoru je připravován tzv. modifikací kovu opticky aktivní hydroxykyselinou nebo aminokyselinou. Vykazuje velkou asymetrickou aktivitu vůči vazbě C=O v β-dikarbonylových sloučeninách (16).

$$CH_3COCH_2COOCH_3 \xrightarrow[\text{vinná kyselina}]{\text{Ra—Ni}} CH_3\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCH_2COOH \qquad (16)$$

U jednoduchých ketonů je méně účinný a u vazby C=N je inaktivní.

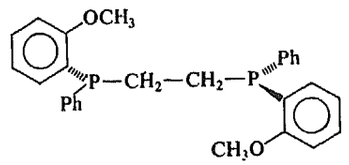
V posledním desetiletí bylo možno zaznamenat rychlý vývoj katalytických asymetrických reakcí, zejména po objevení homogenní katalýzy na rozpustných chirálních komplexech rhodia s fosfiny. Aktivní částicí těchto katalyzátorů Wilkinsonova typu je pravděpodobně dihydrokomplex $L_2XH_2Rh(S)$ (kde L je fosfinový ligand, X – halogen, S – rozpouštědlo), který vzniká z původního komplexu L_3XRh nahrazením jednoho fosfinového ligandu rozpouštědlem a adicí vodíku. Působením alkenu se tvoří π-komplex a další fází katalytického cyklu je přenos vodíku na alken za vzniku nasycené sloučeniny podle schématu (17):



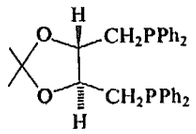
(17)

Ve většině případů se asymetrické katalyzátory generují z komplexu rhodia s alkenem nebo dienem typu $[RhCl(en)_2]_2$ (ethylen, hexadien, cyklookten) s chirálním fosfinem, vodíkem a rozpouštědlem in situ.

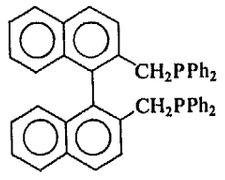
Na optické výtěžky hydrogenací má vliv mnoho faktorů. Důležitý je poměr ligand/rhodium, povaha rozpouštědla, chirální složky a substrátu. Jako chirální složka byly původně používány fosfiny s centrem chirality na atomu fosforu. Některé studované příklady ukazují, že čím je systém rigidnější, tím větší jsou optické výtěžky hydrogenací. Příznivě zde působí např. bifunkční interakce substrátu s ligandem, což bylo přesvědčivě prokázáno porovnáním optických výtěžků při redukci acetamidoakrylové kyseliny na jedné straně a α-fenylakrylové kyseliny na straně druhé za přítomnosti různých arylfosfinů: je-li jedna arylová skupina substituovaná methoxyskupinou, může se tvořit vodíkový můstek s amidickým vodíkem, což se výrazně projevuje v enantioselektivitě reakce. Účinnější jsou katalyzátory s centrem chirality na atomu uhlíku, které jsou navíc snáze dostupné. Z nich se nejlépe osvědčily difosfiny. Použitím difosfinů jako ligandů se zvyšuje rigidita celého komplexu. Z řady používaných difosfinů mají největší použití tyto:

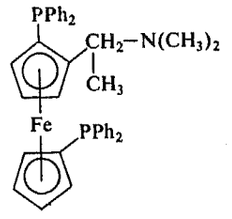


DIPAMP



DIOP





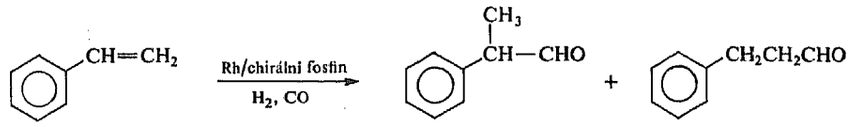
BPPFA

Nejdůležitější aplikací je homogenní hydrogenace Z-izomerů prochirálních enamidů, poskytujících ve velkých optických výtěžcích chirální α-acylaminokyseliny; je to metoda použitelná ke komerční syntéze opticky aktivních aminokyselin (18).



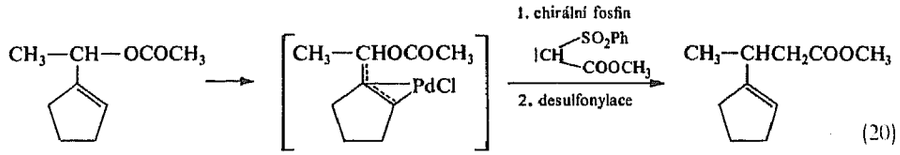
(18)

Stejné katalyzátory se používají k hydroformylaci alkenů (19).



(19)

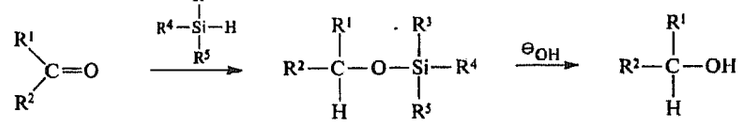
Komplexy chirálních fosfinů s palladiem se používají k alkylaci alkenů. Jde o reakci π-komplexu alkenu a katalyzátoru s nukleofily (20).



(20)

9.4.2 Hydrosilylace

Hydrosilylace, tj. reakce prochirálních ketonů se silany za přítomnosti chirálních rozpustných komplexů rhodia s fosfiny, je metodou redukce ketonů na opticky aktivní sekundární alkoholy (21).

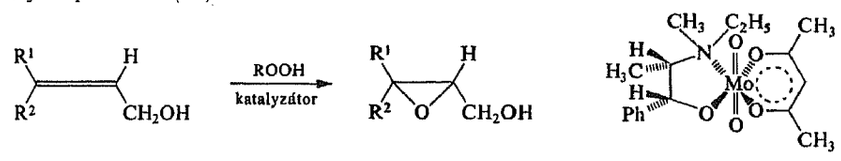


(21)

Dihydrosilany reagují rychleji než monohydrosilany. α,β-Nenasycené ketony poskytují produkt 1,2-adice s dihydrosilany, s monohydrosilany produkt 1,4-adice; je tedy možno selektivně redukovat vazbu C=O nebo C=C. Optická čistota produktů se pohybuje kolem 50 %, jen ketoestery dávají větší optické výtěžky.

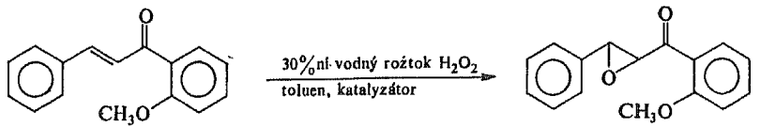
9.4.3 Epoxidace

Katalytické asymetrické epoxidace probíhají s mnohem vyšší enantioselektivitou než již uvedené stechiometrické reakce. Pomocí komplexu vanadu nebo molybdenu s chirální hydroxamovou kyselinou nebo aminoalkoholem (např. ethylefedrinem), připraveným in situ z acetonylacetonátu vanadu nebo molybdenu, se podařily epoxidace alkoholů allylového typu pomocí terc.butylhydroperoxidu nebo kumenhydroperoxidu (22).



(22)

α,β-Nenasycené ketony poskytují chirální epoxyketony působením vodného peroxidu vodíku za přítomnosti katalyzátorů fázového přenosu (např. N-benzylchininiumchloridu) (23).



(23)

10 Fotochemické reakce

Aby mohly organické reakce probíhat, je třeba dodat reagujícímu systému určitou aktivační energii. Obvyklým opatřením je zvýšení reakční teploty. Za vyšší teploty se molekuly pohybují rychleji, jejich translační energie spojitě vzrůstá. Molekuly se mohou pohybovat libovolnou rychlostí, neboť translační energie není kvantována. Čím vyšší bude teplota, tím více molekul bude mít dostatečnou energii a reakční rychlost se zvětší. Se stoupající teplotou mohou molekuly navíc získat energii vibrační a rotační, která se liší od translační energie v tom, že jsou kvantovány, a mění se proto nikoliv spojitě, ale skoky. V extrémním případě může dojít až k přetržení vazeb.

Pokud molekula v elektronovém základním stavu absorbuje elektromagnetické záření, přechází do některého ze svých excitovaných stavů. Absorbce světla atomem je spojena s excitací elektronu do orbitalu s vyšší energií. Absorbuje-li molekula světlo o určité vlnové délce ($\Delta E = h\nu$), je to spojeno s excitací elektronu z vazebného do antivazebného molekulového orbitalu, což souvisí s nahromaděním velkého množství energie v jedné molekule. To je zásadní rozdíl mezi termickou a fotochemickou excitací molekul. Chemické reakce probíhající v těchto excitovaných stavech se nazývají fotochemické reakce.

10.1 Základy fotochemických reakcí

Základem všech fotochemických reakcí je aktivace jedné ze složek reagujícího systému absorpcí světelného kvanta, jehož zdrojem je v ojedinělých případech viditelné, většinou energeticky bohatší ultrafialové záření. Vlastní reakce probíhá ve třech etapách:

1. Absorpce fotonu – vznik elektronového excitovaného stavu.
2. Primární fotochemický proces – zahrnuje reakce probíhající v excitované molekule po absorpci světelného kvanta. Tento stupeň je nejpomalejší, a proto určuje rychlost celé reakce.
3. Sekundární fotochemický proces – spočívá v reakci aktivované molekuly s aktivovanou nebo neaktivovanou druhou molekulou a průběhem se neliší od jiných, jinak aktivovaných reakcí.

Energii potřebnou ke vzniku excitovaného stavu molekuly, zjistitelnou z emisních nebo absorpčních spekter, lze vyjádřit rovnicí

$$E_{exc} = E^* - E_0 = hc\tilde{\nu} = \frac{hc}{\lambda}$$

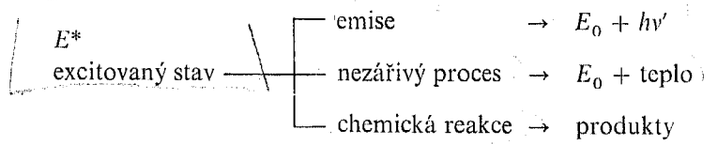
kde E_{exc} je excitační energie molekuly v kJ mol^{-1}, E^* – energie excitovaného stavu v kJ mol^{-1}, E_0 – energie základního stavu v kJ mol^{-1}, h – Planckova konstanta ($6{,}63 \cdot 10^{-34}$ J s), $\tilde{\nu}$ – vlnočet absorbovaného světla v cm^{-1}, c – rychlost světla ($2{,}998 \cdot 10^{8}$ m s^{-1}), λ – vlnová délka absorbovaného světla v nm.

Při absorpci 1 molu světelného kvanta je molekule předána energie $1{,}197 \cdot 10^{5}$ kJ mol^{-1}. Z uvedeného vztahu můžeme vypočítat energii, kterou získá systém absorpcí světla určité vlnové délky.

Abychom vyvolali fotochemickou reakci, musíme reagující systém ozářit světlem takové vlnové délky, při které excitované molekuly světlo absorbují (Grotthusův–Draperův zákon). Zjistíme ji ze spektra zkoumané excitované molekuly. Excitačním zdrojem bývá rtuťová výbojka (nízkotlaká pro rtuťovou čáru 253,7 nm, vysokotlaká pro čáry 313,0 nm a 366,0 nm). Emisi lze pomocí vhodných filtrů měnit.

Při absorpci světla dochází k interakci mezi jedním fotonem a jednou molekulou resp. atomem, takže počet aktivovaných molekul je roven počtu absorbovaných kvant (Starkův–Einsteinův zákon).

Srážkou s fotonem se molekula dostává do excitovaného stavu, ve kterém je schopna fotochemické reakce. Excitovaný stav může zaniknout trojím způsobem:



Excitovaná molekula E^* se může vrátit do původního stavu E_0, aniž dojde k chemické reakci. Emise a nezářivý pochod konkurují vlastní fotochemické reakci. Účinnost fotochemické reakce vyjadřuje kvantová účinnost čili kvantový výtěžek reakce Φ_i, což je kvantitativní vztah mezi počtem získaných molekul produktu a počtem fotonů absorbovaných v jednotce času.

Počet reagujících molekul lze zjistit konvenční technikou sledování kinetiky reakce, počet fotonů se měří aktinometrem. Jestliže každý absorbovaný foton vyvolá určitý fotochemický proces, je kvantový výtěžek 1, v ostatních případech je $\Phi_i < 1$.

Kvantové výtěžky menší než jednotka jsou způsobeny tím, že část aktivovaných molekul ztratila absorbovanou energii dříve, než měla možnost chemicky reagovat, nebo že sekundární reakce vedou k rekombinaci primárních produktů reakce.

Je též třeba uvědomit si rozdíl mezi „chemickým výtěžkem" a „kvantovým výtěžkem". Chemický výtěžek ukazuje pouze celkovou účinnost konverze bez zřetele na absorbovaná kvanta, proto známe řadu fotochemických reakcí, při nichž vzniká žádaný produkt ve velkém výtěžku, ale kvantový výtěžek fotoreakce je velmi malý.

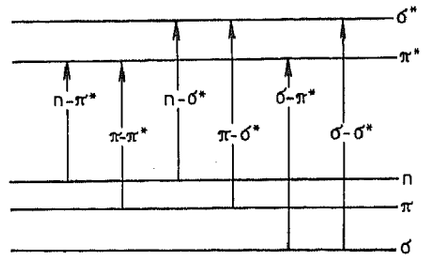
10.1.1 Elektronové přechody

Absorpce v ultrafialové i ve viditelné oblasti souvisí s excitací elektronů ve valenčních sférách organických molekul. Ujasněme si nejdříve, jaké excitace elektronů u jednotlivých sloučenin mohou nastat. Elektrony valenční sféry molekuly jsou umístěny

u základních stavů ve vazebných molekulových orbitalech (σ-elektrony jednoduchých a π-elektrony násobných vazeb) nebo nevazebných atomových orbitalech (n-elektrony v tzv. volných elektronových párech). Absorpcí energie proto mohou elektrony σ, π, n přejít ze základního stavu do stavů energeticky bohatších, tzv. antivazebných orbitalů, které označujeme σ* a π*. Energie uvedených orbitalů vzrůstají obecně v řadě

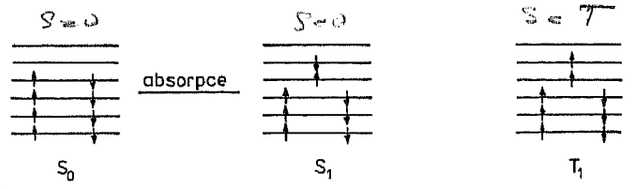
$$\sigma < \pi < n < \pi^* < \sigma^*$$

Energetickou náročnost jednotlivých elektronových přechodů ukazuje energetický diagram na obr. 33.



Obr. 33. Diagram energií elektronových přechodů

Většina stálých organických molekul má sudý počet elektronů. Tyto elektrony jsou umístěny v orbitalech vždy v párech, což je systém s minimální energií. Podle Pauliho principu nemohou být ve stejném orbitalu dva elektrony se stejným spinem. V takovém případě je multiplicita stavu, kterou rozumíme hodnotu $2s + 1$ (s = celkový spin molekuly), v základním stavu ($s = 0$) rovna jedné. Hovoříme proto o singletovém stavu molekuly. Absorbuje-li molekula viditelné či ultrafialové záření, dojde k excitaci jednoho elektronu do dosud neobsazeného orbitalu, aniž se jeho spin změní. Také tento stav představuje singlet. Na rozdíl od základního stavu může přejít excitovaný singlet do nového stavu, přičemž se změní spin jednoho z elektronů.



Obr. 34. Schematické znázornění singletových a tripletových stavů

Celkový spin elektronového systému se rovná jedné ($\frac{1}{2} + \frac{1}{2}$) a multiplicita třem ($2s + 1 = 3$) – odtud také název tripletový stav. Singletový a tripletový stav se navenek od sebe liší tím, že prvý se jeví jako diamagnetický, kdežto druhý je paramagnetický. Při sledování obou stavů si musíme uvědomit, že jako biradikál se chová pouze tripletový stav (obr. 34).

Elektronový stav molekuly nebo určité skupiny lze vyjádřit její elektronovou konfigurací. Umístíme počet elektronů (počet vazeb 2) do orbitalů tvořících vazby v mo-

lekule. Jednotlivé molekulové orbitaly se uvedou v pořadí podle stoupající energie, tj. σ, π, n, π*, σ*. Písemný index u symbolů orbitalů označuje vazbu, na které se orbital podílí, nebo atom, jemuž nevazebný orbital přísluší. Číselný index za závorkou značí počet elektronů v molekulovém orbitalu v daném elektronovém stavu. Zpravidla se uvádějí pouze energeticky významné molekulové orbitaly:

$$(\sigma_{CC})^2(\pi_{CC})^2(\sigma^*_{CC})^0(\pi^*_{CC})^0$$

elektronová konfigurace základního stavu molekuly ethylenu

$$(\sigma_{CC})^2(\pi_{CC})^1(\pi^*_{CC})^1(\sigma^*_{CC})^0$$

elektronová konfigurace prvního excitovaného stavu molekuly ethylenu

Podobně je možno napsat elektronovou konfiguraci formaldehydu v základním stavu:

$$S_0 = (\pi_{CO})^2(n_O)^2(\pi^*_{CO})^0(\sigma^*_{CO})^0$$

Stejným způsobem se znázorňují elektronové konfigurace jeho čtyř možných excitovaných stavů o nejnižší energii:

$$S_1 = {}^1(n, \pi^*) = (\pi_{CO}\uparrow\downarrow)^2(n_O\uparrow)^1(\pi^*_{CO}\downarrow)^1(\sigma^*_{CO})^0$$
$$S_2 = {}^1(\pi, \pi^*) = (\pi_{CO}\uparrow)^1(n_O\uparrow\downarrow)^2(\pi^*_{CO}\downarrow)^1(\sigma^*_{CO})^0$$
$$T_1 = {}^3(n, \pi^*) = (\pi_{CO}\uparrow\downarrow)^2(n_O\uparrow)^1(\pi^*_{CO}\uparrow)^1(\sigma^*_{CO})^0$$
$$T_2 = {}^3(\pi, \pi^*) = (\pi_{CO}\uparrow)^1(n_O\uparrow\downarrow)^2(\pi^*_{CO}\uparrow)^1(\sigma^*_{CO})^0$$

Tripletové stavy mají vždy menší energii než příslušné singletové stavy. Je to důsledek odpuzování elektronů v excitovaných singletových stavech.

10.1.2 Potenciální energie molekuly

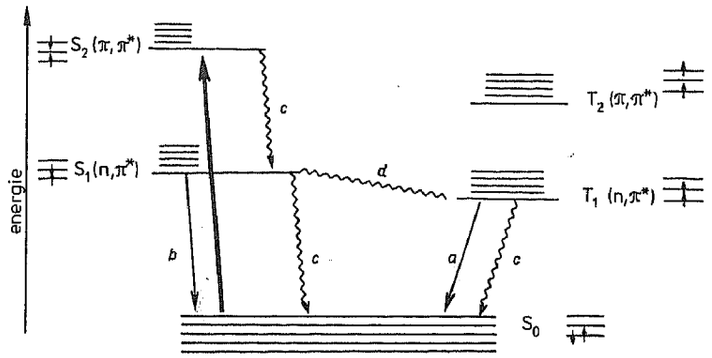
Jak základní stav, tak i stavy excitované jsou elektronovými stavy molekuly. Celková energie molekuly je součtem její energie elektronové (E_e), vibrační (E_v), rotační (E_r) a translační (E_t):

$$E = E_e + E_v + E_r + E_t$$

Prvé tři složky jsou kvantovány, jejich součet udává potenciální energii molekuly. Energie nutná k přechodu mezi elektronovými stavy je několik stovek kJ mol^{-1}, mezi hladinami vibrační energie je energetický rozdíl několik desítek kJ. Energie potřebná k přechodu z jedné rotační hladiny do druhé činí řádově několik kJ mol^{-1}. Z tohoto srovnání vyplývá, že příspěvky vibrační a rotační energie jsou proti elektronové energii zanedbatelné, a nemají proto ve většině případů vliv na průběh fotochemických reakcí.

K znázornění excitovaných stavů se používá tzv. Jabloňskiho diagram (obr. 35). Poněvadž energie excitovaného stavu je mnohem větší než stavu základního, je jeho životnost velmi krátká. Excitovaná molekula se snaží přejít za ztráty energie do stavu

základního. K dezaktivaci dochází nezářivými i zářivými přechody mezi stavy, popř. intermolekulárním přenosem excitační energie. Nevratná chemická změna z excitovaného stavu nastane pouze tehdy, když její rychlost bude srovnatelná s rychlostí dezaktivace.



Obr. 35. Jabloňskiho diagram (diagram energetických hladin)
a – fosforescence, *b* – fluorescence, *c* – vnitřní přeměna, *d* – mezisystémový přechod

V diagramu (obr. 35) jsou uvedeny singletové stavy na levé straně a tripletové stavy na straně pravé. Nezářivé přechody jsou označeny vlnovkou, zářivé přechody plnou čárou. Elektronové přechody mezi stavy téže multiplicity (singlet→singlet, triplet→triplet) jsou spinově dovolené. Přechody mezi stavy různé multiplicity (singlet→triplet, triplet→singlet) jsou spinově zakázané. Spinově zakázané přechody mezi excitovanými singlety a triplety (tzv. mezisystémové přechody) nastávají u mnoha molekul. Při absorpci světelného kvanta o dostatečné energii dojde např. k excitaci ze základního stavu (S_0) na některou vyšší hladinu druhého singletového stavu (S_2). Nezářivým dějem při přechodu do okolí (vibrační kaskádou) přejde molekula velmi rychle na nulovou vibrační hladinu S_2-stavu a z něho vnitřní přeměnou, což je opět nezářivý přechod, do vyšší vibrační hladiny stavu S_1. Životnost prvého singletového stavu S_1 je již dostatečně veliká (kolem 10^{-8} s), aby molekula v tomto stavu mohla chemicky reagovat. Chemická reaktivita je snížena zářivým přechodem, tzv. fluorescencí, což je emise světla při návratu z excitovaného stavu do stavu základního. Mnohem významnější je nezářivý přechod mezi stavy různé multiplicity, tzv. přechod mezisystémový. Mezisystémový přechod je spojen se změnou spinu (spinově zakázán) a vzniká při něm tripletový stav o nižší energii. Ve fotochemii je tento přechod velmi důležitý, poněvadž životnost tripletového stavu je vždy větší, a tím vzrůstá i pravděpodobnost chemické reakce. Prvý tripletový stav T_1 má obvykle delší životnost než 10^{-6} s, někdy dokonce i několik sekund.

Účinnost mezisystémového přechodu závisí na energetickém rozdílu stavů S_1 a T_1. Je-li tento rozdíl malý, je mezisystémový přechod účinný; při velkém rozdílu je účinnost mezisystémového přechodu malá až nulová. Obecně je účinnost mezisystémového přechodu u aromatických sloučenin a ketonů velká a u alkenů malá. Doba ži-

vota prvého tripletového stavu T_1 je částečně omezena fosforescencí, což je emise světla při návratu molekuly z nejnižšího tripletového stavu do stavu základního. Jde opět o přechod spinově zakázaný, neboť probíhá mezi stavy o rozdílné multiplicitě. Uplatnit se může i nezářivé vyhasínání do základního stavu S_0.

Vztah mezi potenciální energií molekuly a mezijadernými vzdálenostmi lze znázornit křivkou odpovídající určitému elektronovému stavu molekuly. Absorpcí světelného kvanta se zvýší nejen energie molekuly, ale i rozložení elektronů, proto potenciálové křivky základního a excitovaného stavu molekuly budou rozdílné. Poněvadž elektronové přechody jsou mnohem rychlejší než pohyby jader, mezijaderné vzdálenosti se bezprostředně po excitaci nemění (Franckův–Condonův princip), zmenší se pouze síla vazby v molekule.

10.1.3 Přenos energie

Excitované molekuly (donory D*) mohou předat svoji energii kromě zářivými a nezářivými dezaktivačními intramolekulárními pochody též jiným molekulám (akceptorům A) intermolekulárním nezářivým procesem. Podmínkou je, aby excitační energie donoru byla větší než excitační energie akceptoru a aby se při tom nezměnil celkový spin systému.

Se zřetelem ke krátké životnosti prvých singletových stavů je pravděpodobnost interakce donoru s akceptorem malá, a proto singlet-singletový přenos energie je málo účinný. Triplet-tripletový přenos energie je vzhledem k delší životnosti tripletových stavů nejvýznamnější. Podmínkou je, aby energie tripletu donoru byla alespoň o 12,5 kJ mol^{-1} větší než energie tripletu molekuly akceptoru.

$$D + h\nu \longrightarrow {}^1D^*$$
$${}^1D^* \longrightarrow {}^3D^*$$
$$\xrightarrow[\text{přechod}]{\text{mezisystémový}}$$
$${}^3D^* + A \longrightarrow D + {}^3A^*$$
$${}^3A^* \longrightarrow \text{produkty (senzibilizace)}$$
$${}^3D^* \longrightarrow \text{produkty (zhášení)}$$

Nejpoužívanější fotosensibilizátory *Tabulka 54*

Fotosensibilizátor	E_T (kJ mol^{-1})	Φ
acetofenon	310	0,99
benzofenon	289	1,00
Michlerův keton	255	1,01
fluorenon	222	0,93

E_T je tripletová excitační energie,
Φ – kvantový výtěžek mezihladinového přenosu

Pokud vznikají produkty z tripletového excitovaného stavu akceptoru, hovoříme o senzibilizačním mechanismu. Vznikají-li produkty reakce z tripletového stavu donoru, hovoříme o zhášecím mechanismu.

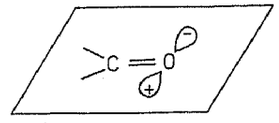
Fotosenzibilizace je nepřímá cesta k získání tripletových excitovaných stavů. Například u alkenů je kvantový výtěžek mezisystémového přechodu malý, a proto jejich fotochemické přeměny z tripletových stavů jsou prakticky nemožné. U ketonů je kvantový výtěžek mezisystémového přechodu blízký 1, a proto některé z nich slouží jako fotosenzibilizátory, není-li možné získat tripletový stav přímým ozářením (tab. 54).

10.1.4 „Charge-transfer" komplexy

Při řadě organických reakcí i fotoreakcí vystupují tzv. „charge-transfer" komplexy; věnujme jim při této příležitosti pozornost. Na tyto komplexy lze pohlížet podobně jako na „iontovou sůl kyseliny a zásady". V komplexu dochází k přeskoku elektronu z nejvyšší obsazené hladiny donoru (např. naftalenu nebo jiných aromatických sloučenin) na nejnižší neobsazenou hladinu akceptoru (symetrického trinitrobenzenu apod.). Tento jev nastává tehdy, je-li tento přeskok energeticky výhodnější než normální excitace donoru, jinými slovy, je-li energie přeskoku z nejvyšší obsazené hladiny donoru na nejnižší neobsazenou hladinu akceptoru podstatně nižší než energie přeskoku na nejnižší neobsazenou hladinu vlastní.

10.1.5 Excitace z hlediska molekulových orbitalů

Podle představ kvantové mechaniky jsou elektrony v atomech umístěny v atomových orbitalech (AO). s-Orbitaly jsou kulově symetrické, 2p-orbitaly jsou prostorově orientovány. Orbitaly vystihují pravděpodobnost nalezení elektronu kolem jádra. Každý atomový orbital může být obsazen maximálně dvěma elektrony lišícími se spinem (Pauliho princip). Vznik chemické vazby lze kvantově chemicky popsat lineární kombinací atomových orbitalů. Interakcí x atomových orbitalů (AO) vznikne x molekulových orbitalů (MO). Část molekulových orbitalů má menší energii než výchozí atomové orbitaly. To jsou tzv. vazebné molekulové orbitaly. Molekulové orbitaly o větší energii se nazývají antivazebné, orbitaly se stejnou energií jsou nevazebné.



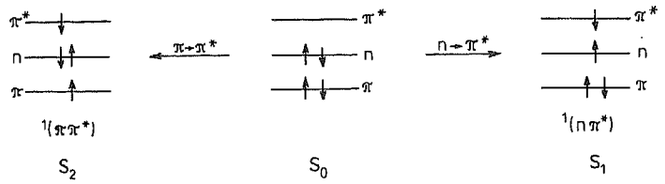
Obr. 36. n-Orbital kyslíku karbonylové skupiny

Ve vazebných orbitalech převažují kombinace atomových orbitalů s laloky ve stejné fázi (se stejnými znaménky), v antivazebných atomové orbitaly s laloky mimo fázi (s nestejnými znaménky); tyto mají tedy větší počet uzlových ploch mezi atomy.

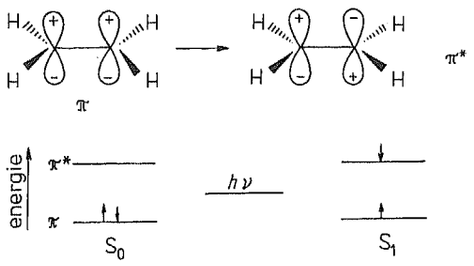
V karbonylové skupině se navíc setkáváme s volnými elektronovými páry na kyslíku (n-elektrony, n-MO). Mají zpravidla nejnižší excitační energii. Z přítomných dvou

n-elektronových párů, které se kvantově chemicky obvykle popisují jako $2p_x$ a sp, má prvý relativně velkou energii a uplatňuje se u většiny pochodů při fotochemických reakcích aldehydů a ketonů. Tento orbital je kolmý k π-orbitalu molekuly (obr. 36).

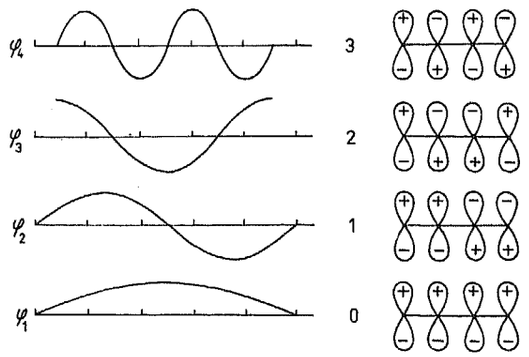
Přechod n → π* se vyznačuje u většiny ketonů nejmenší excitační energií a je přechodem $S_0 \rightarrow S_1$. Přechod π → π* odpovídá přechodu $S_0 \rightarrow S_2$.



Obr. 37. Schematické znázornění singletových a tripletových stavů karbonylové skupiny



Obr. 38. Schematické znázornění základního a excitovaného stavu π → π*



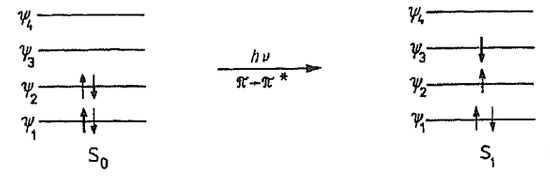
Obr. 39. Molekulové diagramy 1,3-butadienu (φ jsou vlnové funkce, čísla udávají počet uzlů)

Absorpční pás přechodu n → π* přísluší větším vlnovým délkám (u ketonů kolem 285 nm) než pás odpovídající přechodu π → π*. Přechod n → π* je méně intenzívní, poněvadž je symetricky zakázaný, než symetricky dovolený přechod π → π* (obr. 37).

Každému orbitalu přísluší určitá vlnová funkce ψ. V uzlové ploše je amplituda vlnové funkce při jejím měnícím se znaménku nulová. σ-Molekulové orbitaly odpovídající jednoduchým σ-vazbám tvoří kostru celé molekuly. V molekule alkenu pozorujeme π-molekulový orbital o nižší energii a antivazebný π*-molekulový orbital

o vyšší energii. Absorpcí světelného kvanta je jeden elektron z vazebného orbitalu excitován do antivazebného orbitalu. Tento přechod se označuje π → π* (obr. 38).

V molekule 1,3-dienu pozorujeme dva vazebné molekulové orbitaly, kterým odpovídají vlnové funkce ψ_1, ψ_2, a dva antivazebné orbitaly o vyšší energii ψ_3, ψ_4. Elektronovým přechodem v molekule 1,3-dienu je přechod π → π*, spojený s vybuzením elektronu z ψ_2 do ψ_3 (obr. 39) a obr. 40).



Obr. 40. Základní stav $(S_0)\ \psi_1^2\psi_2^2$ a prvý excitovaný stav $(S_1)\ \psi_1^2\psi_2\psi_3$ molekuly 1,3-butadienu

10.1.6 Studium mechanismu fotochemických reakcí

Pro studium mechanismů fotochemických reakcí je nezbytná znalost struktury výchozích látek a produktů reakce. K objasnění vlastního mechanismu používáme stejné postupy jako u reakcí termických (izolace meziproduktů, kinetické a spektrální studie, pokusy s izotopy značenými sloučeninami, studium stereochemických souvislostí apod.). K tomu ještě přistupuje určování kvantových výtěžků, senzibilizace, zhášení a emisní spektroskopie. Zejména ozařování při nízkých teplotách umožní dokázat nestabilní meziprodukty.

Kvantový výtěžek je mírou účinnosti použitého světla při fotochemické reakci. Pohybuje se od 0 do 1. Pouze řetězové reakce, při nichž se uplatňují volné radikály, probíhají s kvantovým výtěžkem až několik tisíc, neboť fotochemická reakce iniciuje řetězovou reakci volných radikálů.

Studium senzibilizace umožní zjistit, zda fotochemická reakce probíhá či neprobíhá přes tripletový stav.

Zhášení je kinetická metoda k určování životnosti excitovaných stavů. Vychází se ze Sternerova–Volmerova vztahu, podle něhož poměr kvantových výtěžků v nepřítomnosti zhášeče a za jeho přítomnosti je lineární funkcí koncentrace zhášeče.

Fluorescence a fosforescence poskytují důležité informace o životnosti a elektronové konfiguraci excitovaných stavů.

10.2 Organické fotochemické reakce

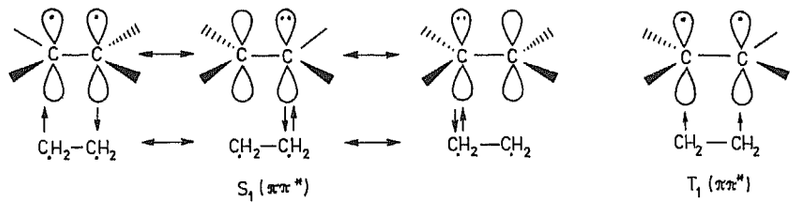
Fotochemické reakce pronikají v posledních létech stále více do organické syntézy. Důvodů pro to je několik. Energie excitovaných stavů je při fotochemických reakcích tak veliká, že tyto reakce nepotřebují k svému průběhu další aktivační energii. Fotochemické reakce jsou často velmi selektivní. Vhodnou volbou vlnové délky použitého záření, popř. za použití senzibilizátorů, je možno excitovat určité vazby nebo skupiny atomů v molekule. Fotochemické reakce probíhají i za nízkých teplot, což umožňuje

přípravu nestabilních sloučenin. Jelikož reaktivita molekul v excitovaných stavech se obvykle liší od reaktivity molekul ve stavech základních, dovoluje nám to zejména stericky diferenciovat reakční průběh. Jeho rozdílnost názorně vystihuje např. praktická aplikace Woodwardových a Hoffmannových pravidel.

Reakční mechanismus většiny fotochemických reakcí není znám, a proto se k jejich třídění volí systém běžný u reakcí termických nebo se rozlišují podle druhu chromoforů přítomných v excitovaných molekulách. Předpona foto- (fotosubstituce, fotoadice apod.) v obou případech zdůrazňuje, o jaký druh reakce jde.

10.2.1 Fotochemické reakce alkenů

Fotochemických reakcí alkenů se účastní excitované stavy $\pi\pi^*$. Jsou výsledkem excitace π-elektronu z nejvyššího obsazeného vazebného orbitalu do nejnižšího neobsazeného antivazebného molekulového orbitalu dvojné vazby. Tato $\pi\pi^*$-excitace může proběhnout za zachování spinu a za vzniku prvního singletového excitovaného stavu $^1(\pi\pi^*)$, nebo s jeho inverzí. Výsledkem je první tripletový excitovaný stav $^3(\pi\pi^*)$



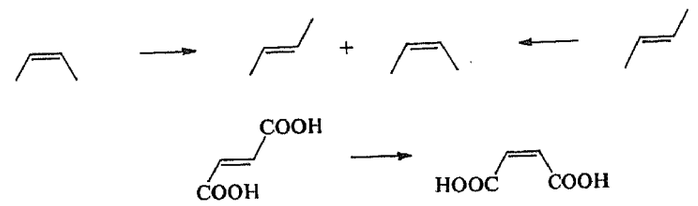
Obr. 41. Prvý singletový a tripletový stav dvojné vazby alkenů

(obr. 41). Poněvadž energetický rozdíl mezi stavy S_1 a T_1 je velmi velký (více než 350 kJ mol^{-1}), je mezisystémový přechod $S_1 \rightarrow T_1$ prakticky zanedbatelný. Proto probíhají fotochemické reakce alkenů přímým ozařováním v singletovém stavu. Můžeme u nich očekávat součinný průběh s uplatněním pravidel o reakcích řízených symetrií orbitalů. K vyvolání tripletových reakcí je nutno použít senzibilizátory se stejně velkou energií tripletu. Nejčastěji to bývá toluen nebo xylen. Poněvadž stav T_1 je popsán biradikálovou strukturou, je pravděpodobné, že u fotochemických reakcí probíhajících ze stavu T_1 se budou uplatňovat intermediáty se strukturou biradikálů.

Nejvýznamnějšími fotochemickými reakcemi alkenů je jejich *cis-trans*-izomerace a fotocykloadiční reakce.

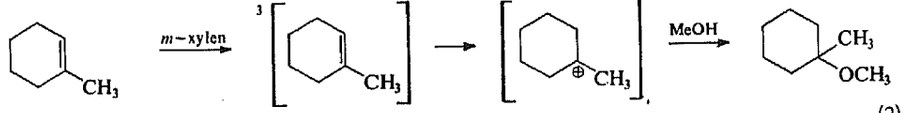
10.2.2 Fotochemická *cis-trans*-izomerace

Fotochemická *cis-trans*-izomerace alkenů (obecně sloučenin s geometrickou *cis-trans*-izomerií na dvojné vazbě) představuje preparativní způsob přípravy termodynamicky méně stálých izomerů. Je umožněna rozdílností molárních absorpčních koeficientů obou geometrických izomerů. Poněvadž *trans*-izomer má obvykle molární absorpční koeficient větší, pohlcuje více záření a jeho molekuly jsou více excitovány, než je tomu u izomeru *cis*. Jak se mění ozařováním složení reakční směsi, mění se i poměr mezi excitovanými molekulami obou izomerů. V učitém okamžiku dospějeme k tzv. fotostacionárnímu stavu, v němž je excitován stejný počet molekul obou izomerů a složení reakční směsi se již dále nemění, lhostejno, zda ozařujeme *cis*-izomer nebo *trans*-izomer. Fotochemické *cis-trans*-izomerace je možno uskutečnit v singletovém nebo lépe v tripletovém stavu v přítomnosti vhodného fotosenzibilizátoru (1).



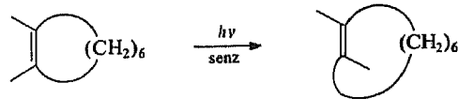
(1)

Tripletové stavy cykloalkenů, které se nemohou izomerovat, se snadno protonují (2).



(2)

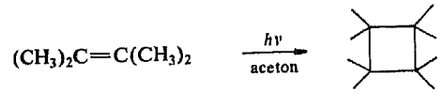
U cykloalkenů, u nichž lze *trans*-cykloalken izolovat (počínaje cyklooktenem), vzniká ozařováním v přítomnosti senzibilizátoru *trans*-alken (3).



(3)

10.2.3 Fotocykloadiční reakce

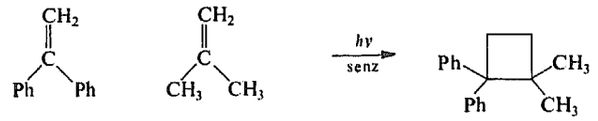
Při cykloadičních reakcích reagují spolu molekuly alkenu v excitovaném stavu s molekulami alkenu v základním stavu za vzniku cyklického produktu. Jsou-li obě molekuly stejné, hovoříme o dimeraci; v opačném případě jde o cykloadici. Poněvadž jednoduché alkeny absorbují až v krátkovlnné ultrafialové oblasti, jsou fotocykloadiční reakce vyvolané přímým ozařováním málo účinné. Účinnější jsou fotocykloadice probíhající v přítomnosti senzibilizátoru v tripletovém stavu (4).



(4)

V tomto případě probíhají i reakce vyvolané tripletovým excitovaným stavem senzibilizátoru (fotoredukce, polymerace, odštěpení vodíku z alkenu apod.).

Cykloadiční reakce různých alkenů, pokud lze dosáhnout excitace pouze jednoho druhu molekul, jsou preparativně velmi významné (5).



(5)

10.2.4 Fotochemické reakce polyenů

Průběh fotochemických reakcí polyenů do značné míry závisí na tom, zda reagující molekula obsahuje izolovaný, nebo konjugovaný systém dvojných vazeb. V prvém případě je elektronová struktura jak v základním stavu, tak i v excitovaných stavech analogická elektronové struktuře alkenů, a proto u nich můžeme očekávat i podobné fotochemické reakce (*cis-trans*-izomerace, cykloadice).

Dieny, u nichž jsou dvojné vazby odděleny jedním atomem uhlíku (jedna dvojná vazba může být nahrazena aromatickým jádrem), 1,4-dieny a 3-fenylalkeny fotochemicky přesmykují na deriváty cyklopropanu (6).

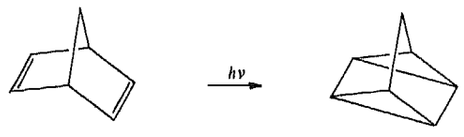
(6)

Tento přesmyk je součinnou reakcí, probíhá stereoselektivně se zachováním konfigurace na atomech $C_{(1)}$ a $C_{(5)}$ a s inverzí konfigurace na atomu $C_{(3)}$. (Ve schématu jsou pro jednoduchost ne zcela správně uvedeny biradikálové struktury.)

U řady sloučenin vznikají produkty cyklické struktury. Např. 1,5-hexadien poskytuje bicyklo[2,1,1]hexan (7), norbornadien kvadricyklan (8).



(7)



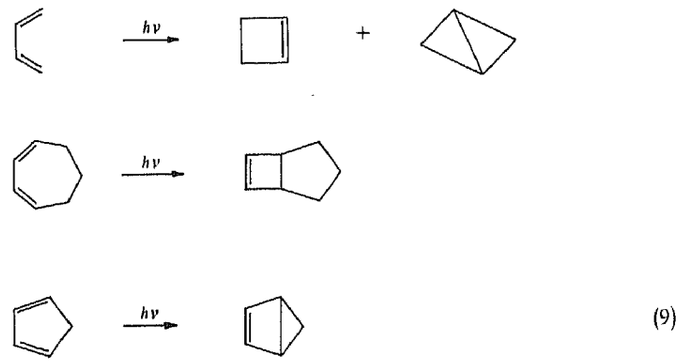
(8)

Nejdůležitějšími fotochemickými reakcemi konjugovaných dienů a trienů jsou elektrocyklické reakce, cykloadiční reakce a tvorba bicyklických sloučenin.

Za elektrocyklické reakce považujeme reakce, při nichž vzniká nebo zaniká jednoduchá vazba mezi konci konjugovaného systému za současného posunu vazeb. Elektrocyklické reakce jsou součinnými reakcemi a probíhají podle Woodwardových–Hoffmannových pravidel (str. 494).

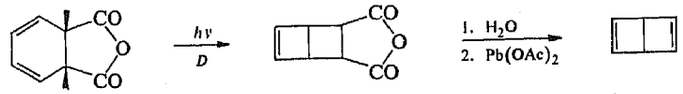
Nejjednodušší dien, 1,3-butadien, se vyskytuje v roztoku jako směs transoidních a cisoidních konformerů, zastoupených v rovnovážném stavu v poměru 20 : 1. Nejnižší excitované stavy molekuly butadienu jsou výsledkem excitace π-elektronu z nejvyššího obsazeného orbitalu do nejnižšího neobsazeného orbitalu, a to buď se zachováním nebo s inverzí spinu (str. 465). V tomto stavu se vazba $C_{(2)}$—$C_{(3)}$ blíží svým charakterem dvojné vazbě, a proto je u excitovaných stavů dienů v tripletovém stavu znesnadněna rotace kolem středové vazby. Analogické závěry lze vyvodit i pro vyšší polyeny.

Poněvadž u cyklických 1,3-dienů vznikají pouze deriváty cyklobutenu, lze předpokládat, že v případě 1,3-butadienu se uzavírá cyklobutanový kruh z cisoidního konformeru, zatímco transoidní poskytuje bicyklobutan (9).



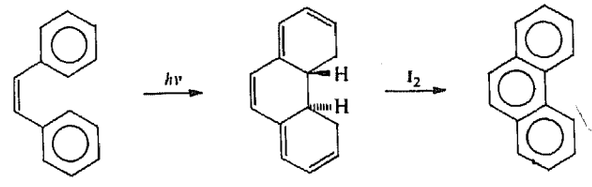
(9)

Fotochemickou elektrocyklickou reakcí byl poprvé připraven Dewarův benzen (10).

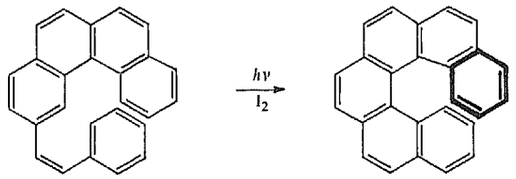


(10)

Mezi preparativně významné fotoelektrocyklické reakce trienů patří přeměna *cis*-stilbenu na fenanthren (11) a syntéza hexahelicenu (12).

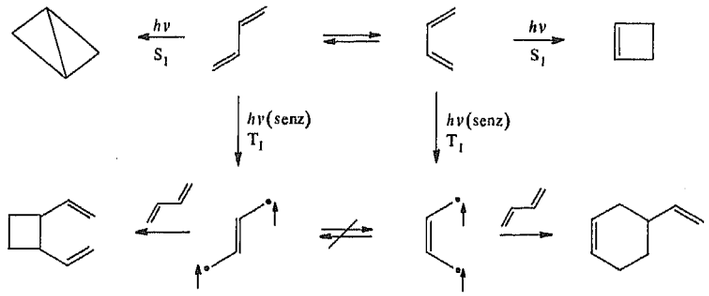


(11)



(12)

Průběh fotoelektrocyklických reakcí lze ovlivnit vlnovou délkou použitého světla a multiplicitou stavu uplatňujícího se při reakci. Například ozářením 1,3-butadienu v roztoku vzniká směs cyklobutenu a bicyklobutanu, fotosenzibilizovaná reakce vede ke směsi dimerů (13).



(13)

V základním stavu 1,3-butadienu vzhledem k možné otáčivosti kolem vazby $C_{(2)}—C_{(3)}$ existuje rovnováha mezi cisoidní a transoidní konformací, jejichž cyklizací vzniká cyklobuten a bicyklobutan. Tripletové stavy, uplatňující se při senzibilizované reakci, nejsou konformačními, ale konfiguračními izomery a reagují různým způsobem. *cis*-Forma poskytuje reakcí s butadienem v základním stavu vinylcyklohexen a *trans*-forma směs divinylcyklobutanů.

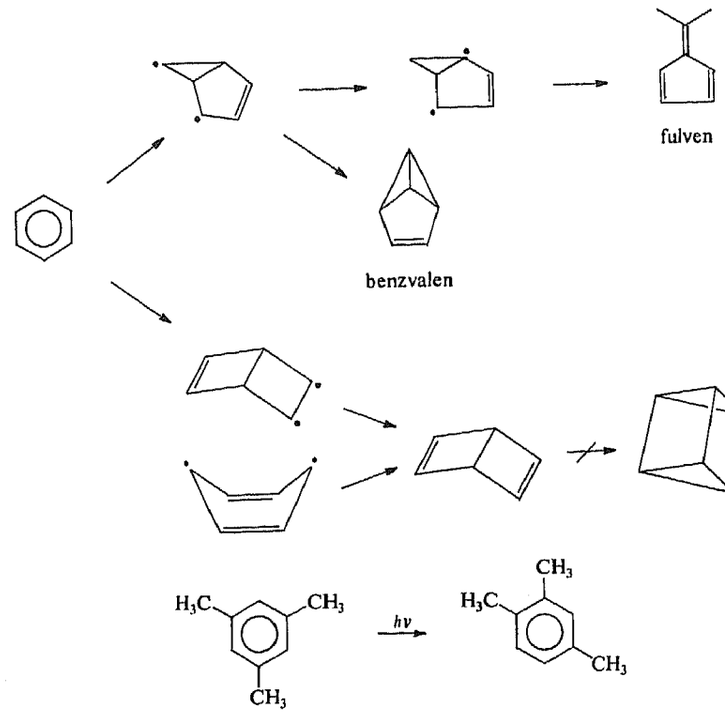
Podobně jako dimerační reakce probíhají přes tripletové stavy i ostatní cykloadiční reakce.

10.2.5 Fotochemické reakce aromatických sloučenin

Aromatické systémy, vyznačující se neobyčejnou termickou stabilitou, jsou při fotochemických reakcích velmi reaktivní. Například molekula benzenu má i v nejnižších excitovaných stavech větší energii, než je její delokalizační energie v základním stavu. Proto ztrácí v excitovaných stavech aromatický charakter a reaguje podle schématu (14).

Předpokládáme, že fulven a benzvalen vznikají přes stavy S_1, Dewarův benzen přes stav S_2. Prisman nebyl sice izolován z produktů ozáření benzenu, substituovaný prisman vzniká však při fotolýze jeho derivátů, např. 1,3,5-tri-terc.butylbenzenu.

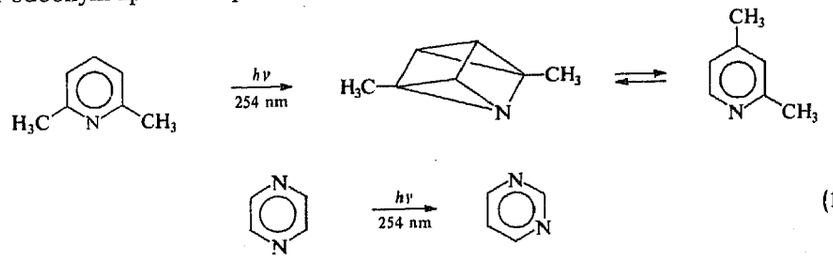
Alkylbenzeny se fotochemicky izomerují na izomerní alkylbenzeny (15).



(14)

(15)

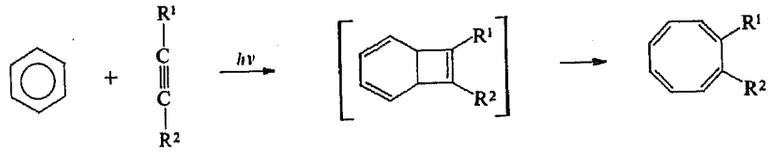
Podobným způsobem probíhá též i izomerace heterocyklických sloučenin (16).



(16)

Z biraldikálových struktur uvedených ve schématu 14 lze odvodit 1,2-, 1,3- a 1,4-cykloadiční reakce benzenu.

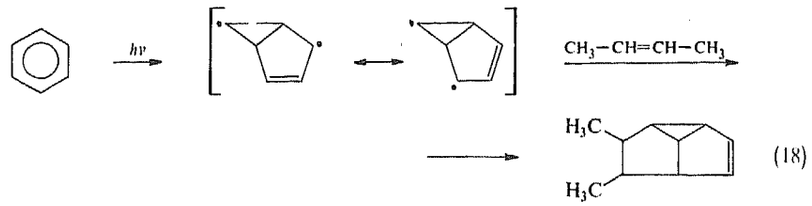
Deriváty acetylenu (fenylacetylen, estery propiolové a acetylendikarboxylové kyseliny) se adují na benzen za vzniku derivátů cyklooktatetraenu (17).



(17)

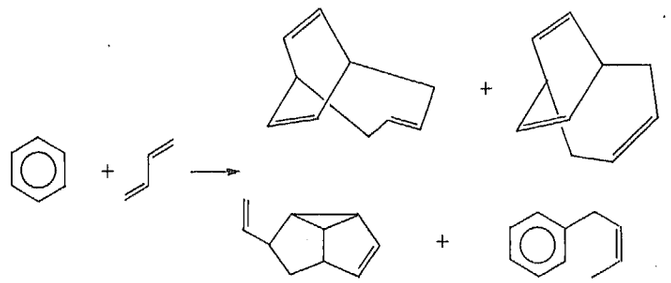
$R^1 = C_6H_5$, $R^2 = H$
$R^1 = H$, $R^2 = COOCH_3$
$R^1 = R^2 = COOCH_3$

Vznik produktu 1,3-cykloadice 2-butenu na benzen lze vysvětlit tak, že se při ní uplatňuje 1,3-biradikál, který je předpokládaným intermediátem při vzniku fulvenu nebo benzvalenu (18).



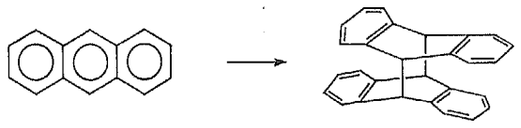
(18)

Mezi 1,4-fotocykloadiční reakce patří především reakce benzenu s dieny. Pozoruhodný je vznik tricyklického alkenu s *trans*-konfigurací na dvojné vazbě (19).



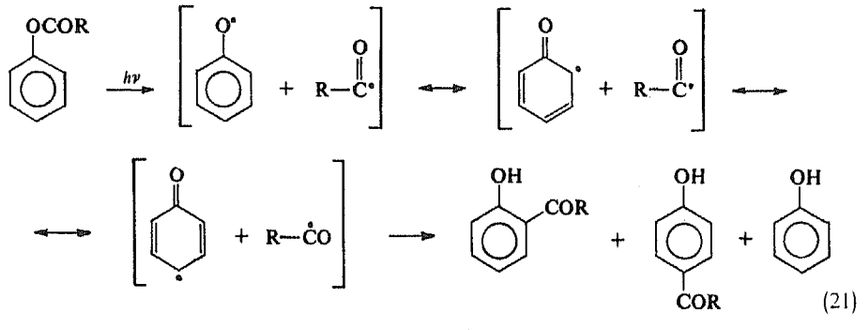
(19)

Naftalen, anthracen a jejich deriváty snadno dimerují. Při fotodimeraci anthracenu se spojují dvě molekuly v polohách 9 a 10 (20).



(20)

Nejvýznamnějším přesmykem aromatických sloučenin, proveditelným za fotochemických podmínek, je Friesův přesmyk esterů fenolů (21).



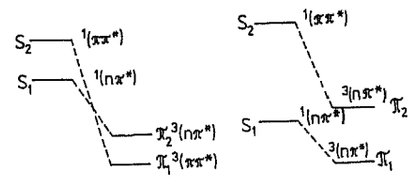
(21)

10.2.6 Fotochemické reakce ketonů

U ketonů mohou nastat dva druhy přechodů, $n \rightarrow \pi^*$ a $\pi \rightarrow \pi^*$. Singletový stav S_1 s nejnižší excitační energií odpovídá přechodu $n \rightarrow \pi^*$.

První tripletový stav může mít konfiguraci $n\pi^*$ nebo $\pi\pi^*$, protože energetický rozdíl mezi stavem $^1(\pi\pi^*)$ a stavem $^3(\pi\pi^*)$ je mnohem větší než rozdíl mezi stavem $^1(n\pi^*)$ a $^3(n\pi^*)$.

Lze předpokládat, že pokud bude energetický rozdíl mezi stavy $^1(n\pi^*)$ a $^1(\pi\pi^*)$ malý, bude mít tripletový stav T_1 konfiguraci $^3(\pi\pi^*)$. Bude-li rozdíl mezi stavy $^1(n\pi^*)$ a $^1(\pi\pi^*)$ dostatečně velký, bude mít tripletový stav T_1 konfiguraci $^3(n\pi^*)$ (obr. 42).



Obr. 42. Schematické znázornění $n \rightarrow \pi^*$ a $\pi \rightarrow \pi^*$ excitace karbonylové skupiny. Vzorce se zachovanou dvojnou vazbou a elektronem v π^*-orbitalu lépe vystihují skutečné uspořádání molekuly
vlevo: nejnižší triplet $\pi\pi^*$,
vpravo: nejnižší triplet $n\pi^*$

Reaktivita ketonu v excitovaném stavu závisí na multiplicitě excitovaného stavu a na jeho elektronové konfiguraci. Poněvadž v $n\pi^*$-excitovaném stavu je n-orbital obsazen pouze jedním elektronem, lze očekávat, že u stavů $n\pi^*$ budou přednostně probíhat reakce, při nichž se do tohoto orbitalu umístí další elektron. Excitované stavy $\pi\pi^*$ mají delší životnost jsou méně reaktivní než stavy $n\pi^*$.

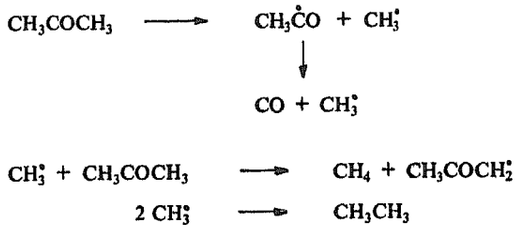
U aromatických karbonylových sloučenin je situace poněkud složitější. Rozlišujeme zde sloučeniny, jejichž nejnižší excitovaný stav je $T_1(n\pi^*)$ o malé životnosti a vysoké energii, u nichž lze očekávat fotochemické reakce jako u nenasycených karbonylových sloučenin, a aromatické karbonylové sloučeniny, jejichž nejnižší excitovaný stav je T_1 $(\pi\pi^*)$. Ty mají menší energii, ale poměrně dlouhou životnost za nízkých teplot. Nepozorujeme u nich reakce typické pro $n\pi^*$-stavy karbonylových sloučenin.

10.2.6.1 α-Štěpení (Norrishovo štěpení typu I)

α-Štěpení čili Norrishovo štěpení typu I je štěpení vazby uhlík—α-uhlík excitované karbonylové sloučeniny vedoucí k acylovému a alkylovému radikálu. Štěpení usnadňuje překryv jen jedním elektronem obsazeného n-orbitalu kyslíku v $n\pi^*$-excitovanému stavu se σ-orbitalem vazby mezi uhlíkem karbonylu a α-uhlíkem. Štěpení nastává jak v singletovém stavu S_1 $(n\pi^*)$, tak v tripletovém stavu T_1 $(n\pi^*)$.

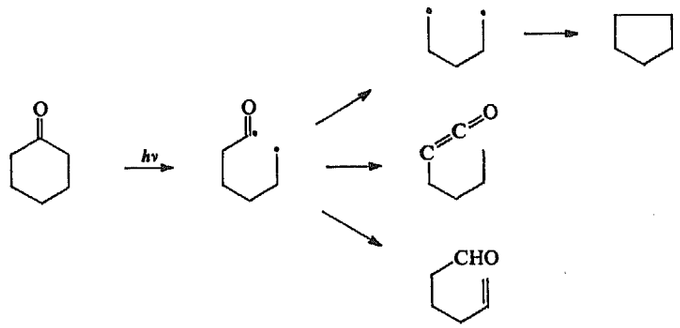
Například štěpení acetonu na acetylový a methylový radikál je dále provázeno odštěpením kysličníku uhelnatého z acetylového radikálu, odtržením vodíku methylovým radikálem z další molekuly acetonu a rekombinací methylových radikálů.

Štěpení je nejúčinnější v plynné fázi; v roztoku probíhá snadno tehdy, vzniká-li stabilní radikál allylový, benzylový nebo terc.butylový (22).



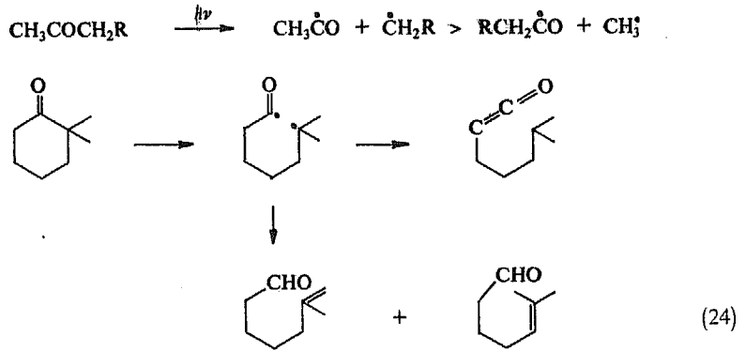
(22)

U cyklických ketonů se stabilizuje biradikál buď dekarbonylací (v aprotických rozpouštědlech), nebo přesunem vodíku z α-uhlíku na uhlovodíkový radikál za vzniku ketenu (v protických rozpouštědlech) (23).



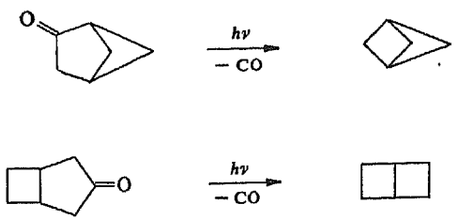
(23)

Nesymetricky substituované ketony se štěpí na místě, kde vzniká stabilnější radikál (24).



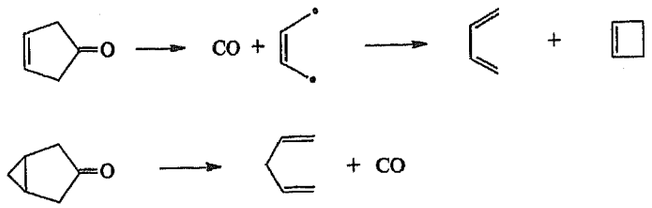
(24)

Tímto způsobem byly připraveny velmi napnuté, jinak nedostupné uhlovodíky (25).



(25)

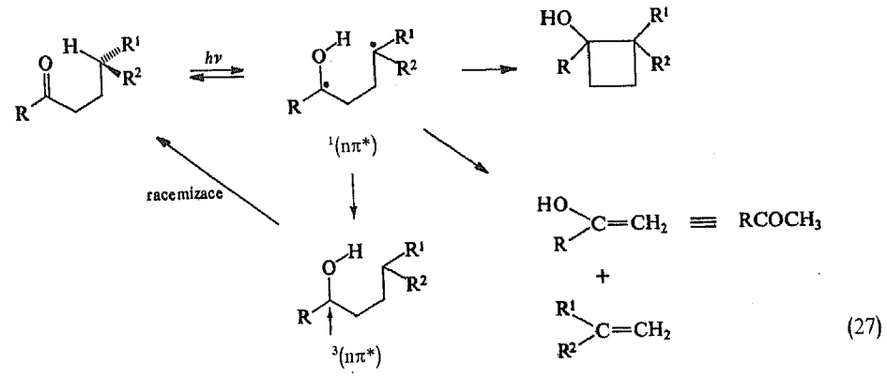
Štěpení usnadňuje dvojná vazba nebo cyklopropanový kruh v β,γ-poloze ke karbonylu (26).



(26)

10.2.6.2 Přenos vodíku z γ-uhlíku (Norrishovo štěpení II)

Ketony obsahující na γ-uhlíku ke karbonylové skupině atom vodíku se štěpí v excitovaném stavu nπ* jak singletovém, tak i tripletovém tak, že se nejprve přesune vodík z γ-uhlíku na kyslíkový atom karbonylové skupiny. Vzniklý biradikál se stabilizuje tak, že se buď štěpí β-vazba mezi atomy uhlíku a vznikne enolforma ketonu a alken, nebo se získá derivát cyklobutanolu (27).

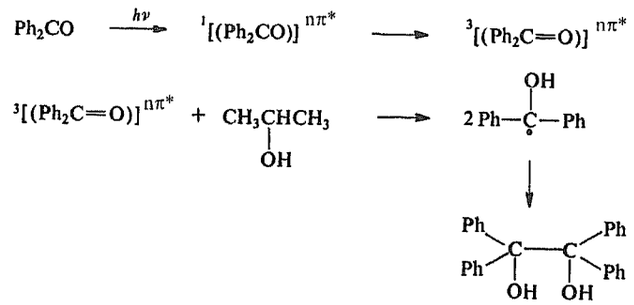


(27)

1,4-Biradikál může též přejít na výchozí keton. Vyjdeme-li z opticky aktivního ketonu, pak částečnou racemizaci můžeme vysvětlit pouze tak, že singletový stav $^1(n\pi^*)$ přejde mezisystémovým procesem do stavu tripletového $^3(n\pi^*)$, který jediný může poskytnout racemický výchozí keton.

10.2.6.3 Fotoredukce karbonylových sloučenin

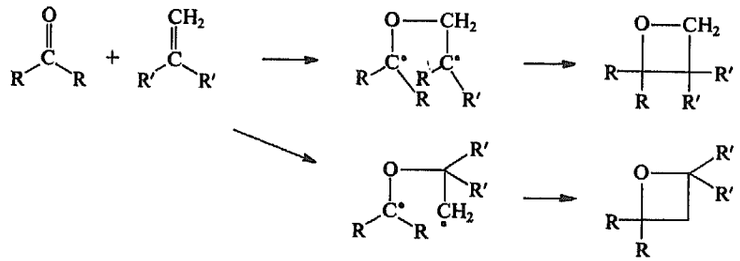
Fotochemická redukce ketonů vodíkem odštěpeným z vhodného donoru (sekundárních alkoholů, zvláště 2-propanolu, alkylbenzenů toluenu, kumenu, aminů) excitovanou karbonylovou skupinou v tripletovém stavu $^3(n\pi^*)$ poskytuje pinakoly (28).



(28)

10.2.6.4 Fotochemické reakce ketonů s alkeny (Paternova-Büchiho reakce)

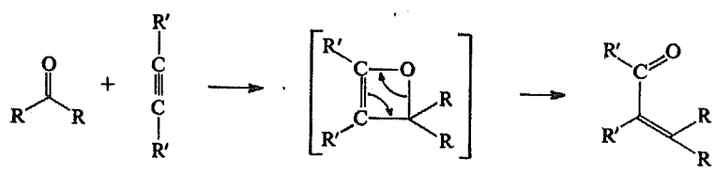
Reakcí aldehydů a ketonů v excitovaném tripletovém stavu $^3(n\pi^*)$ s alkeny v základním stavu vznikají cykloadicí oxetany. Primárně vzniklý exiplex [komplex ketonu v $^3(n\pi^*)$ stavu s alkenem v základním stavu] poskytne regioselektivně biradikálový nejstabilnější intermediát, který přejde na derivát oxetanu (29).



(29)

málo pravděpodobný vedlejší produkt

Karbonylové sloučeniny ve stavu $^3(n\pi^*)$ reagují též s alkiny. Primárně vzniklé oxeteny nelze izolovat, neboť se ihned přesmykují na α,β-nenasycené karbonylové sloučeniny (30).

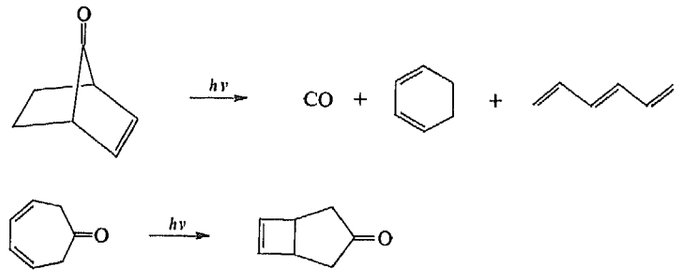


(30)

Preparativní využití této reakce částečně omezuje fotoredukce, k níž dochází, probíhá-li reakce v protickém rozpouštědle, a dimerace alkenu, je-li jeho tripletová energie srovnatelná s tripletovou energií ketonu nebo je dokonce menší.

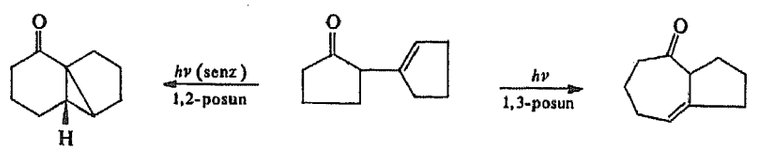
Fotochemické reakce nenasycených ketonů

Nenasycené ketony, u nichž dvojná vazba není v konjugaci s karbonylovou skupinou, poskytují fotochemickými reakcemi produkty analogické sloučeninám získaným fotochemickými přeměnami ketonů (31).



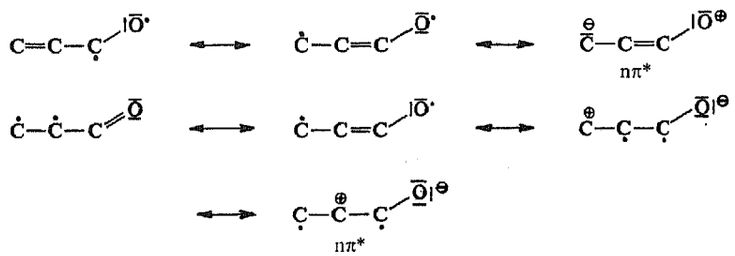
(31)

U β,γ-nenasycených ketonů dochází při reakci v singletovém stavu k 1,2-migraci, v tripletovém stavu k 1,3-migraci acylového zbytku (32).



(32)

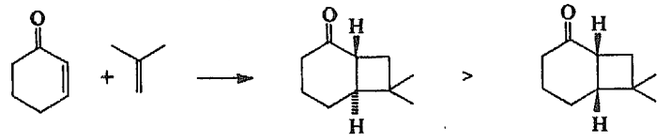
Fotochemické reakce α,β-nenasycených ketonů s konjugovaným systémem dvojných vazeb probíhají neobyčejně snadno. Zatímco tripletový stav $^3(n\pi^*)$ má povahu biradikálu s deficitem elektronů na atomu kyslíku, stav $^3(\pi\pi^*)$ může mít rovněž vlastnosti biradikálu, ale na kyslíku je nukleofilní (33).



(33)

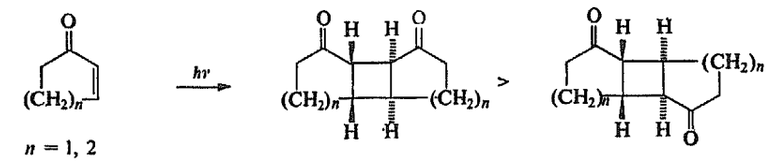
Cyklické α,β-nenasycené ketony (2-cyklopentenon, 2-cyklohexenon) reagují velmi snadno s alkeny, alkiny i alleny. Ozářením cyklohexenonu v přítomnosti isobutylenu

se získá regioselektivně směs dvou produktů adice, ve které převládá silně napnutý produkt s *trans*-konfigurací (34).



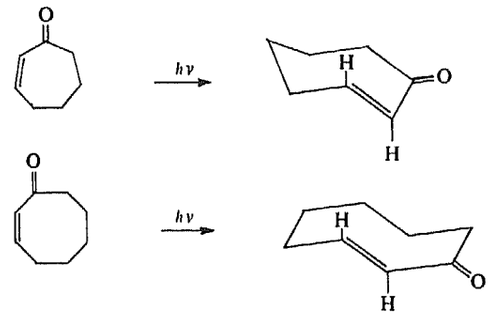
(34)

Dimerací 2-cyklopentenonu nebo 2-cyklohexenonu, probíhající přes tripletový stav $^3(\pi\pi^*)$, se získají dva dimery, jejichž poměr je závislý na použitém rozpouštědle. V polárních rozpouštědlech vzniká přednostně dimer „hlava–hlava" (35).



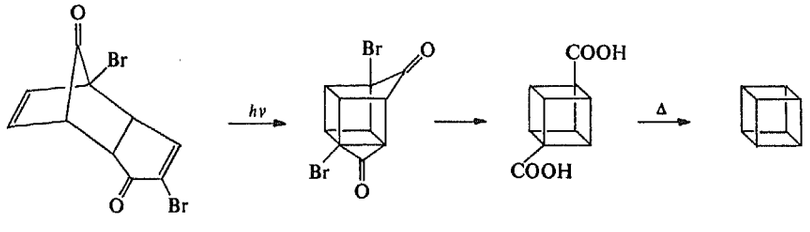
(35)

U 2-cykloheptenonu a 2-cyklooktenonu probíhá přednostně *cis-trans*-izomerace na dvojné vazbě, vedoucí k nestabilnímu *trans*-2-cykloheptenonu a *trans*-2-cyklooktenonu. Existence prvého z nich byla prokázána nepřímo spektrálními metodami, druhý byl skutečně izolován (36).



(36)

Fotocykloadiční reakcí byl např. poprvé připraven uhlovodík kuban (37).

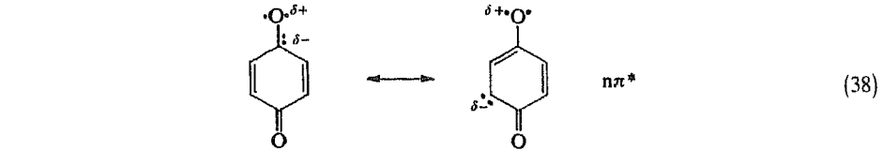


(37)

Pracuje-li se ve zředěných roztocích, potlačí se cykloadiční reakce a uplatní se především přesmyky.

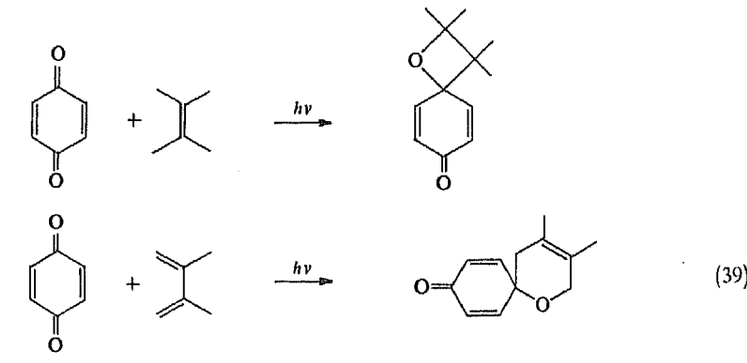
Fotochemickým reakcím α,β-nenasycených ketonů jsou blízké reakce *p*-benzo-

chinonů. Jejich fotoredukce a tvorba oxetanů probíhá přes $n\pi^*$-stavy, cykloadiční reakce přes $\pi\pi^*$-stav chinonu (38).



(38)

Reakcí *p*-benzochinonu s alkeny vznikají oxetany (cykloadice [2 + 2]), s 1,3-dieny spirodihydropyranové deriváty (cykloadice [4 + 2]) (39).



(39)

10.2.7 Fotochemické reakce dusíkatých sloučenin

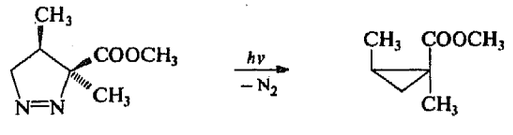
Aromatické azosloučeniny poskytují ozářením *cis*-izomery, protože vznikají z neplanárního stavu T_1 rychleji (40).



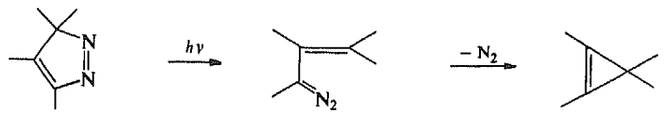
(40)

V plynné fázi dochází k štěpení na bifenyl a dusík.

Fotolýzou pyrazolinů vznikají deriváty cyklopropanu (41), z 3*H*-pyrazolů pak cyklopropeny (42).

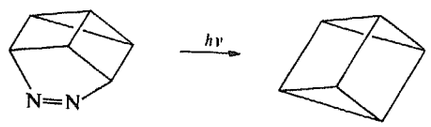


(41)



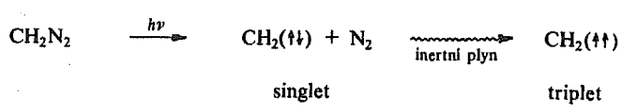
(42)

Tímto způsobem byl připraven uhlovodík prisman (43).



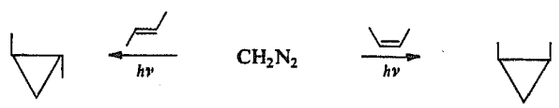
(43)

Alifatické diazosloučeniny se působením ultrafialového záření rozkládají na karbeny. Při fotolýze diazomethanu vzniká jako primární produkt methylen v singletovém stavu, který izomeruje na tripletový stav (44).



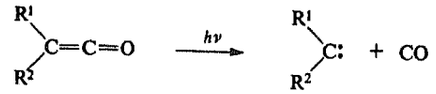
(44)

Důležité je, že pouze reakce singletového stavu molekuly $CH_2(\uparrow\downarrow)$ s olefiny probíhá stereospecificky (45).

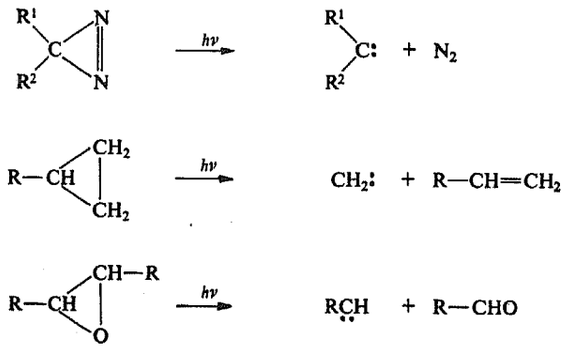


(45)

Karbeny vznikají též fotolýzou ketenů (46), fotochemickými cykloeliminacemi z diazirinů, cyklopropanů a oxiranů (47).

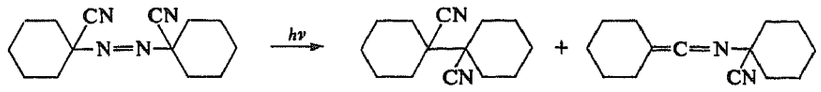


(46)



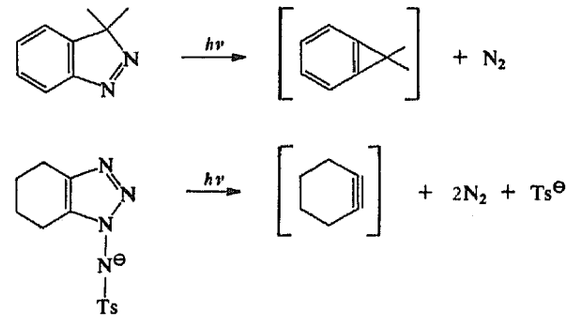
(47)

Alifatické stálejší azolátky, např. 1,1′-dikyano-azocyklohexan, poskytují fotolýzou stejné produkty jako při termickém rozkladu (48).



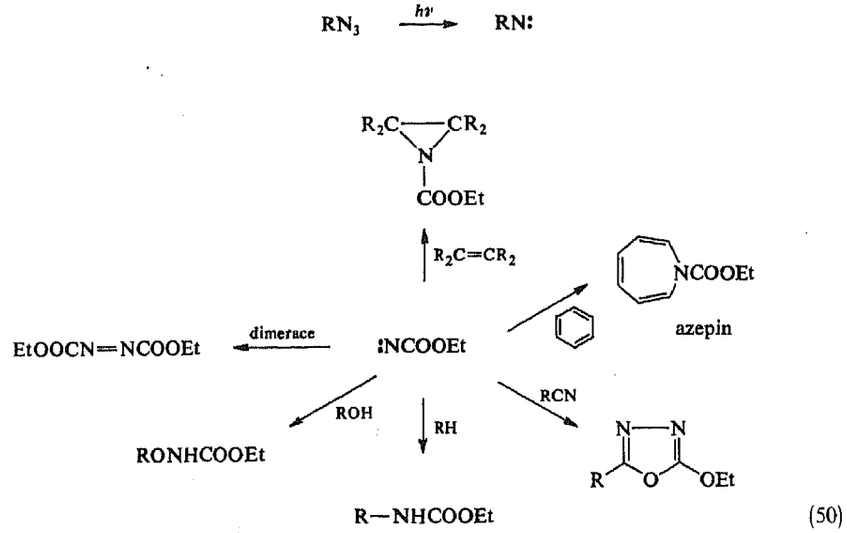
(48)

Eliminace dusíku, spojená se vznikem volných radikálů, probíhá při fotolýze alifatických diazolátek v roztocích již za mírných podmínek. Byly tak získány velmi napnuté sloučeniny. Pokud se týče mechanismu tohoto rozpadu, není dosud rozhodnuto, zda k eliminaci dusíku dochází ve stavu S_1 (n, π*) nebo T_1 (n, π*) (49).



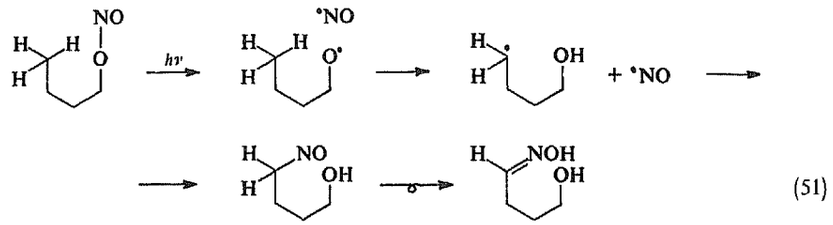
(49)

Fotolýzou azidů vznikají nitreny, jejich reakcí s alkeny deriváty aziridinu (50).



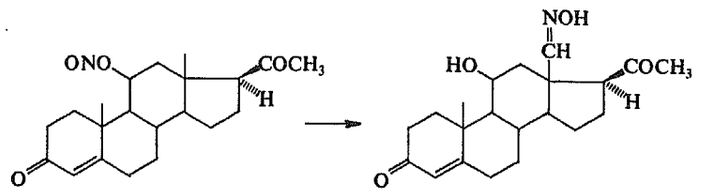
(50)

Z fotochemických reakcí nitrososloučenin je nejvýznamnější fotolýza nitritů, známá jako Bartonova reakce (51).



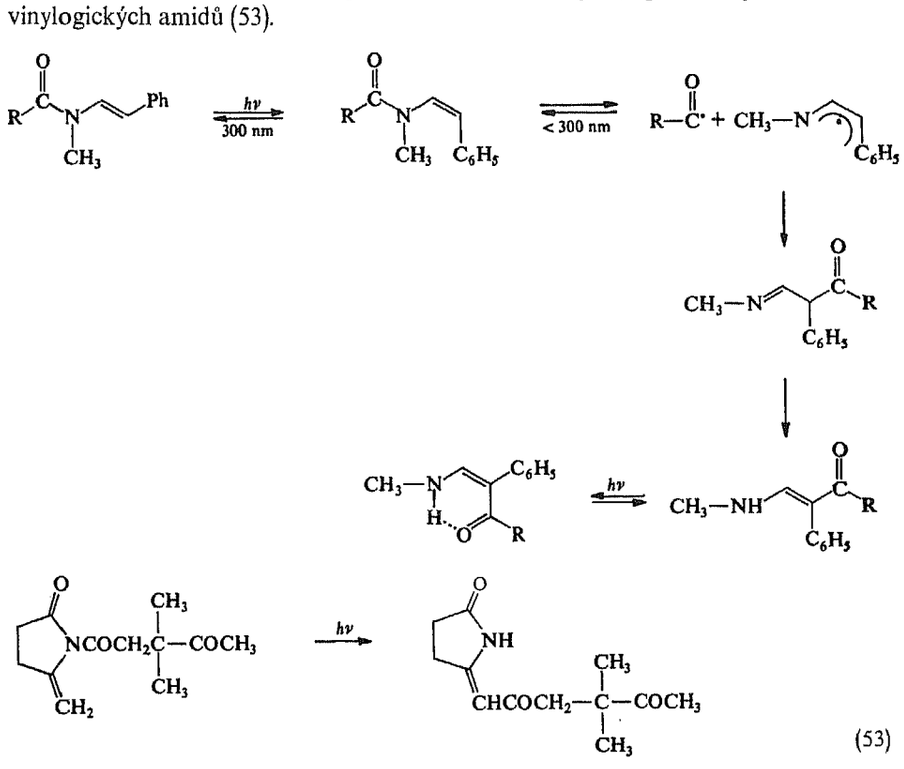
(51)

Bartonova reakce má největší použití při syntéze steroidních sloučenin (52).



(52)

Nejdůležitější fotochemickou přeměnou „enamidů" je 1,3-posun acylu za vzniku vinylogických amidů (53).

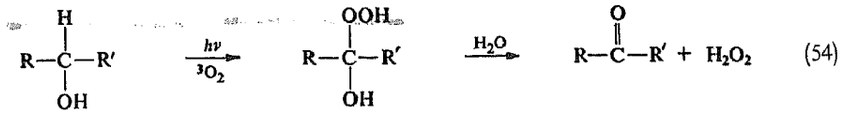


(53)

10.2.8 Fotochemické oxidace

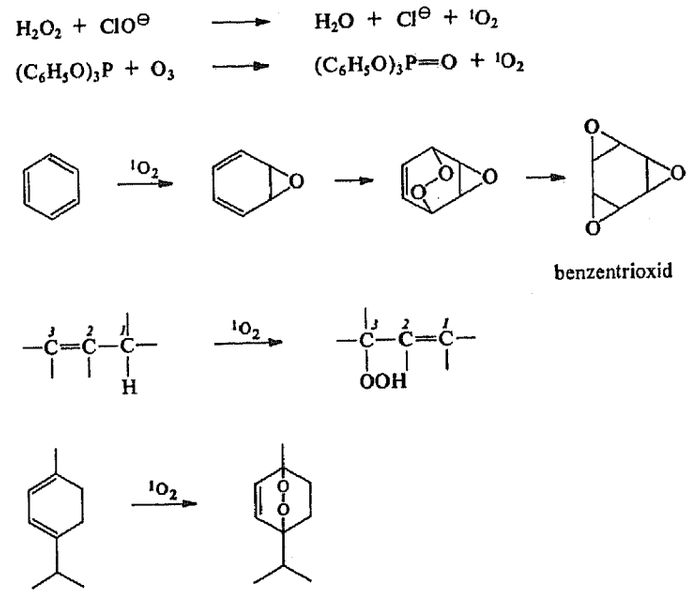
Molekula kyslíku má základní stav tripletový ($^3O_2$) s dvěma nepárovanými elektrony, a tím s vlastnostmi biradikálu. Jeho nejnižšími excitovanými stavy jsou dva singletové stavy, S_1 a S_2. Molekula kyslíku v prvém singletovém stavu $^1O_2$ má jeden z nejvyšších molekulových orbitalů neobsazený, a proto lze očekávat, že bude mít elektrofilní vlastnosti.

Reakcí kyslíku v tripletovém stavu je oxidace alkoholů. Primárně vzniklé α-hydroperoxidy se štěpí na keton a peroxid vodíku (54).



(54)

Mnohem významnější jsou oxidace singletovým kyslíkem. Reaguje s alkeny a 1,3-dieny ve smyslu 1,2-, 1,3- a 1,4-cykloadičních reakcí. Lze jej připravit fotosenzibilizací fluoresceinem a jeho halogenderiváty, methylenovou modří nebo chemicky chemiluminiscenčními reakcemi. Nejvýznamnější je rozklad peroxidu vodíku roztokem chlornanu nebo termický rozklad komplexu trifenylfosfitu s ozonem (55).



(55)

benzentrioxid

11 Reakce řízené symetrií orbitalů

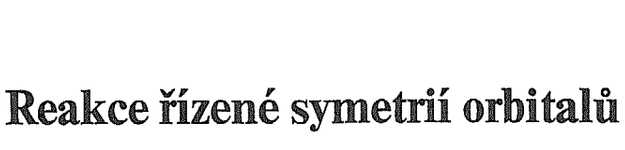
11.1 Symetrie orbitalů

Elektron jakéhokoliv atomu se dá popsat vlnovou funkcí φ, pravděpodobnost P jeho výskytu v určitém objemu V (nazývaným orbitalem) vystihuje rovnice

$$P = \int V(\varphi)^2 \, \mathrm{d}V$$

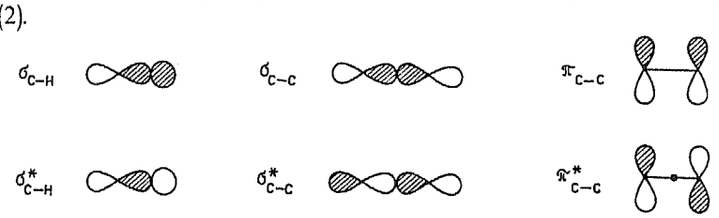
Kombinací atomových orbitalů získáme orbitaly molekulové. Kombinací dvou (čtyř) atomových orbitalů $\varphi_1\varphi_2$ ($\varphi_1\varphi_2\varphi_3\varphi_4$) vzniknou dva (čtyři) orbitaly molekulové $\psi_1\psi_2$ ($\psi_1\psi_2\psi_3\psi_4$), jejichž jedna polovina bude vazebná a druhá antivazebná.

Znaménko + a − uváděné uvnitř orbitalů odpovídá fázi vlnové funkce. Významu nabude při relativním porovnání se znaménkem sousedních orbitalů, případně s těmi, mezi nimiž dochází k chemické vazbě. Vazebná kombinace se vyznačuje pozitivním překryvem a zvýšenou elektronovou hustotou mezi jádry, antivazebná kombinace naproti tomu negativním překryvem a uzlovou plochou mezi jádry (1).



(1)

Překryv dvou orbitalů s kladným znaménkem je rovnocenný překryvu dvou orbitalů se znaménkem záporným. Tím orbitaly $+\varphi_1 + \varphi_2$ a $-\varphi_1 - \varphi_2$ představují totožné vazebné orbitaly. Popis σ-vazeb C—H a C—C, stejně i π-vazeb je jednoduchý (2).



(2)

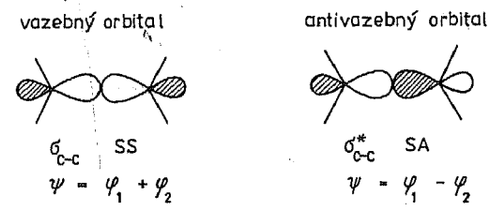
Překryv mezi 2p$_z$ orbitaly je slabší než překryv typu σ. Z tohoto důvodu je π-vazba slabší než σ-vazba a π- a π*-hladiny leží nad σ- a pod σ*-hladinami.

$$\sigma^*_{C-C} > \sigma^*_{C-H} > \pi^* > \pi > \sigma_{C-H} > \sigma_{C-C}$$

Přijmeme-li, že v základním stavu jsou vždy obsazeny orbitaly o nejnižší energii a že molekulové orbitaly můžeme zkonstruovat z lineární kombinace atomových orbitalů, můžeme přistoupit k posouzení symetrie v molekule přítomných orbitalů.

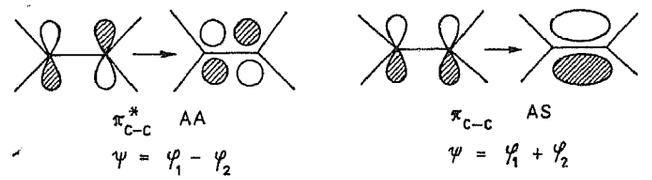
11.1.1 Symetrie valenčních orbitalů

Např. u planární molekuly ethylenu se uplatňují 1s-atomové orbitaly vodíku a 2s- a 2p-atomové orbitaly uhlíku. Prvky symetrie jsou zde rovina molekuly a rovina na ni kolmá, půlící vazbu C—C. Jestliže zrcadlením v těchto rovinách nezmění atomové orbitaly svá znaménka, hovoříme o symetrických orbitalech vůči operaci symetrie (označení S). Změní-li svá znaménka, mluvíme o antisymetrických orbitalech (označíme A) (3).



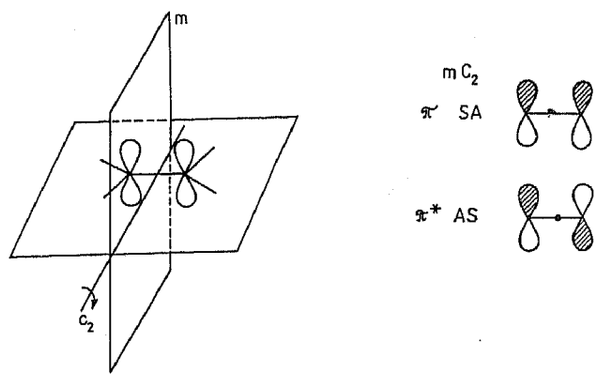
(3)

K charakterizaci orbitalů π a π* použijeme podobných operací. Zjistíme přitom, že orbitaly jsou symetrické při zrcadlení v rovině molekuly a vůči stejné operaci v rovině kolmé jsou orbitaly antisymetrické (4).



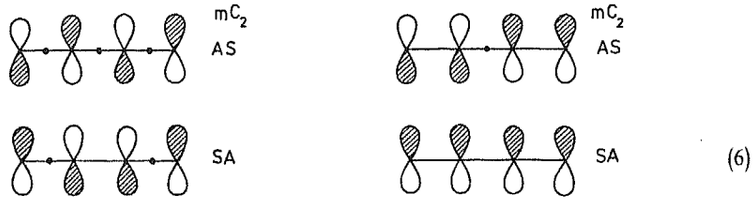
(4)

K charakterizaci orbitalů π a π* můžeme použít též dvě jiné operace symetrie. Rovinu, která je kolmá na rovinu molekuly a půlí vazbu C—C, a dvojčetnou rotační osu C_2, která prochází středem vazby (5).



(5)

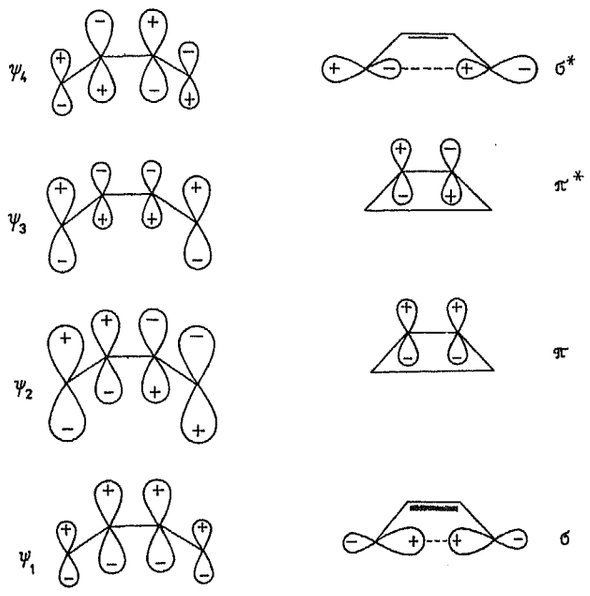
σ-Vazebné orbitaly mají nižší energii než π-vazebné orbitaly a antivazebné orbitaly mají vyšší energii než orbitaly vazebné. U molekuly butadienu můžeme znázornit čtyři molekulové orbitaly, dva vazebné a dva antivazebné. Důležité je zjištění, že se zvyšováním energie se počet uzlových ploch zvyšuje (symetrie orbitalů se střídá) (6).



(6)

11.2 Korelační diagramy

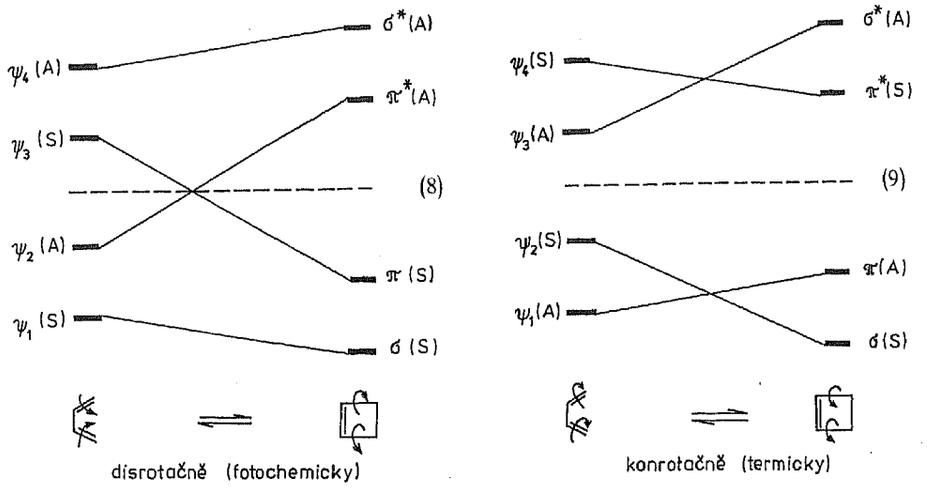
Řada organických reakcí probíhá součinným mechanismem (concerted reaction), to znamená, že při přeměně látky A v látku B nevzniká žádný meziprodukt radikálového nebo iontového typu. Reakční průběh můžeme znázornit diagramem, na jehož jedné straně umístíme energetické hladiny reagujících látek a na straně druhé energetické hladiny produktů. Hladiny na obou stranách můžeme klasifikovat podle prvku symetrie, který zůstává při tomto procesu zachován. Spojením hladin stejných energií získáme korelační diagram, který poskytuje cenné informace o oblasti ležící mezi výchozími látkami a produkty, o tranzitním stavu reakce. Např. reversibilní cyklizaci 1,3-butadienu na cyklobuten můžeme znázornit pomocí odpovídajících molekulových orbitalů následovně (7).



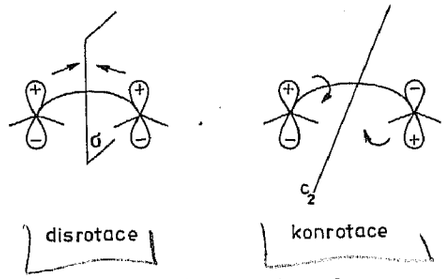
(7)

Spojením hladin o stejné symetrii získáme korelační diagram (8).

Pokud během celé chemické přeměny zůstane zachována místo rovin symetrie dvojčetná rotační osa symetrie, získáme obdobný diagram (9).



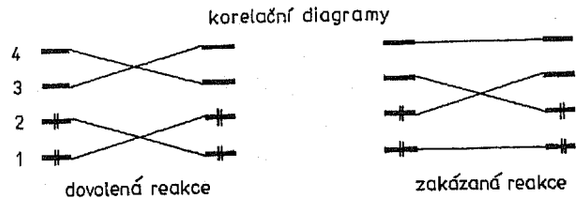
Použijeme-li hraničních orbitalů, nastává uzávěr kruhu překryvem orbitalů koncových atomů stejného znaménka. Konrotační či disrotační charakter cyklizace závisí na relativní poloze laloků stejného znaménka (10).



(10)

11.2.1 Reakce dovolené a zakázané

Rozborem korelačního diagramu můžeme kvalitativně odhadnout velikost aktivační energie reakce ve smyslu vysoké nebo nízké energetické bariéry, a tím předpovědět, zda bude reakce probíhat termicky nebo fotochemicky (11).



(11)

Přijmeme-li, že se celková energie systému rovná součtu orbitálních energií obsazených hladin, pak přenosu elektronů, např. z molekulového orbitalu výchozí látky 1 do molekulového orbitalu produktu 2, je třeba dodat určité množství energie. Poněvadž se stejné množství energie získá převodem z orbitalu 2 do orbitalu 1, můžeme očekávat malou aktivační energii reakce. Říkáme, že základní stav výchozí látky je korelován se základním stavem produktu a že reakce je dovolená. V jiném případě přenos elektronů z orbitalu 2 do orbitalu 3 vyžaduje mnohem větší množství energie. Základní stav je sice korelován s druhým excitovaným stavem, ale pro velkou aktivační energii je termicky neproveditelný. Termická reakce je proto zakázána. Podobná situace je u fotochemických reakcí, které probíhají zpravidla přes nejnižší excitovaný stav (2→3). V prvém diagramu to znamená přechod od stavu 2→3 výchozí látky do stavu produktu 1→4, což je nevýhodné (reakce je fotochemicky zakázána). V druhém diagramu jsou stavy 2→3 výchozí látky i produktu navzájem korelovatelné, a tím fotochemicky dovolené.

Z uvedeného rozboru vyplývá, že termická cyklizace 1,3-dienu a podobně termické otevření cyklobutenového kruhu bude probíhat konrotačně, při fotochemicky provedené reakci disrotačně. Sterické důsledky jsou uvedeny na str. 497.

11.2.2 Zásady pro konstrukci korelačních diagramů

1. Rozhodneme, které molekulové orbitaly jsou pro reakci podstatné. Jsou to orbitaly týkající se vzniku nebo zániku vazeb. Ostatní nebereme v úvahu.
2. Uvažujeme molekulové orbitaly typu σ i π (včetně volných nekonjugovaných elektronových párů) jak ve vazebném, tak i v antivazebném stavu.
3. Zvolíme takové prvky symetrie, aby byla vystižena nejvyšší symetrie systému. Vyloučit můžeme pouze ty prvky, vůči kterým mají všechny molekulové orbitaly stejnou symetrii.
4. Nebereme v úvahu substituenty, které sice snižují symetrii matečného uhlovodíku, ale nemění výrazně jeho elektronovou strukturu.
5. Pokud mají dva nebo více molekulových orbitalů stejnou symetrii, je třeba respektovat pravidlo o nekřížení, které v korelačním diagramu zakazuje křížení hladin o stejné symetrii.

11.2.3 Zákon zachování orbitalové symetrie

Abychom zjistili, který molekulový orbital výchozí látky koreluje s kterým molekulovým orbitalem produktu, využijeme zákona o zachování orbitalové symetrie:

Zůstává-li zachován podél reakční koordináty nějaký prvek symetrie, tj. má-li výchozí sloučenina, tranzitní stav a produkt reakce nějaký společný prvek symetrie (osu nebo rovinu), pak platí, že ani molekulové orbitaly podél reakční koordináty nemění k tomuto prvku svou symetrii. Je však třeba zdůraznit, že tento zákon platí pouze pro součinné reakce.

Pomocí zákona o zachování orbitalové symetrie formulovali Woodward a Hoffmann pravidla, vysvětlující sterický průběh mnohých součinných reakcí.

11.3 Teorie hraničních orbitalů

Mnoho chemických vlastností prvků lze vysvětlit na základě znalostí elektronové konfigurace valenčních elektronů. Teorie hraničních orbitalů vychází z molekulových orbitalů, které jsou pojaty analogicky. Těmto molekulovým orbitalům se říká hraniční, neboť jde o nejvyšší obsazený a nejnižší neobsazený orbital u látek s uzavřenými elektronovými hladinami a jednou obsazený molekulový orbital u radikálů. Používá se pro ně zkratka HOMO (highest occupied), LUMO (lowest unoccupied) a SOMO (singly occupied). Při termicky vyvolaných reakcích se uplatňují nejvyšší obsazené orbitaly, při fotochemických reakcích nejnižší neobsazené orbitaly. Mnohé reakce uskutečňující se mezi dvěma reakčními centry probíhají snadno, pokud si symetrie HOMO a LUMO reaktantů odpovídají.

Hraniční orbitaly musí mít vhodnou symetrii, aby při jejich interakci došlo k nejúčinnějšímu překryvu. HOMO musí odpovídat vazbám, které při reakci zanikají, LUMO vazbám, které se při reakci tvoří. Toto platí, když jsou oba orbitaly vazebné. Jsou-li antivazebné, platí opačný požadavek. Mezi HOMO a LUMO musí být malý energetický rozdíl. Není-li splněna podmínka jejich vhodné symetrie, mohou úlohu hraničních orbitalů převzít další orbitaly, pohybující se v uvedeném energetickém rozmezí. Pokud je jedna z reagujících molekul radikál, přejímá její SOMO úlohu HOMO či LUMO. Nenalezne-li se pár orbitalů, který by splňoval uvedené požadavky, je reakce symetricky zakázaná. Teorii hraničních orbitalů lze aplikovat i na fotochemické reakce, kde je jeden z reaktantů v excitovaném stavu.

Přístup založený na představě hraničních orbitalů (spojený především se jménem K. Fukui) je pro kvalitativní posouzení reakcí z hlediska organického chemika velmi atraktivní, zvláště tam, kde konstrukce korelačních diagramů je obtížná.

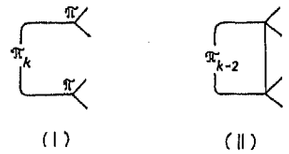
11.4 Pericyklické reakce

Mnohé organické reakce ať již iontového nebo radikálového charakteru probíhají součinným mechanismem (v tranzitním stavu reakce vazby vznikají nebo zanikají současně, byť s rozdílnou rychlostí). Potřebnou aktivační energii jim dodáváme teplem nebo světlem a nejsou zpravidla ovlivňovány katalyzátory. Součinné reakce s cyklickým tranzitním stavem jsou označovány jako reakce pericyklické. Řadí se sem reakce elektrocyklické, sigmatropní, cheletropní a cykloadiční. Jejich stereospecifický průběh je určován symetrií atomových orbitalů, které se účastní reakce.

11.4.1 Elektrocyklické reakce

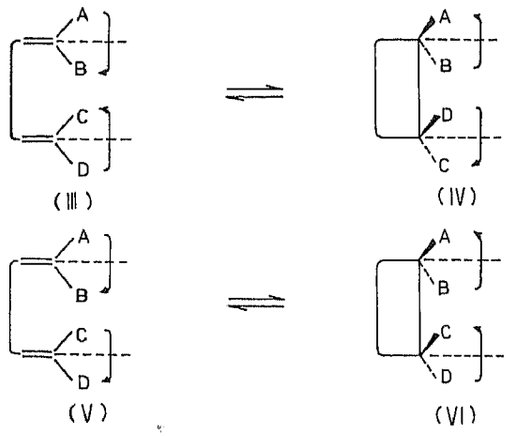
Již řadu let jsou středem zájmu organických chemiků reakce polyenů, vyvolané buď termicky nebo působením ultrafialového světla. Za elektrocyklickou reakci, jak tento typ reakcí nazývá Woodward, lze obecně považovat každou reakci, při níž vzniká nebo zaniká jednoduchá vazba mezi konci konjugovaného systému, obsahujícího

k π-elektronů. O všech těchto reakcích je známo, že se vyznačují neobyčejnou stereospecifitou (12).



(I) (II) (12)

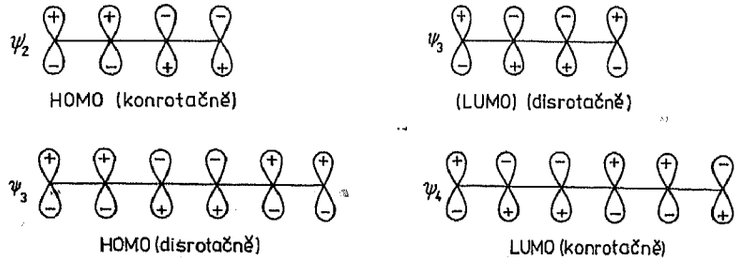
Strukturní změnu, kterou vystihují schematické vzorce I a II, provází souvislost mezi geometrickou izomerií otevřeného a cyklického systému, ovlivnitelná způsobem provedení reakce. U všech elektrocyklických reakcí se může uplatnit buď disrotační („disrotatory") (III, IV) nebo konrotační („conrotatory") (V, VI) průběh reakce (13).



(III) (IV)

(V) (VI) (13)

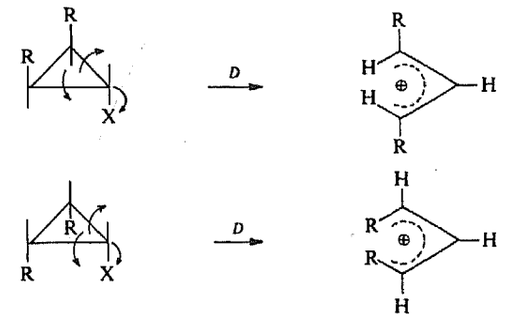
Sterický průběh elektrocyklických reakcí lze předpovědět buď rozborem korelačních diagramů (str. 492), nebo jednodušeji pomocí hraničních orbitalů. Předpokládáme, že jsou řízeny symetrií nejvyššího obsazeného orbitalu. Proto budou termicky vyvolané reakce polyenů s *k* π-elektrony probíhat disrotačně, pokud je $k = 4q + 2$, a konrotačně při $k = 4q$ ($q = 0, 1, 2 \ldots$). Při fotochemických reakcích, probíhajících přes prvý excitovaný stav, kde se uplatňuje symetrie nejnižšího neobsazeného orbitalu, je situace opačná (14).



(14)

Woodward a Hoffmann dále předpověděli, že elektrocyklické reakce u systémů s lichým počtem elektronů budou probíhat se stejnými sterickými důsledky jako u sloučenin se sudým počtem elektronů s jedním elektronem navíc. Systémy obsahující náboj v molekule se budou chovat stejně jako elektricky neutrální systémy s týmž počtem elektronů.

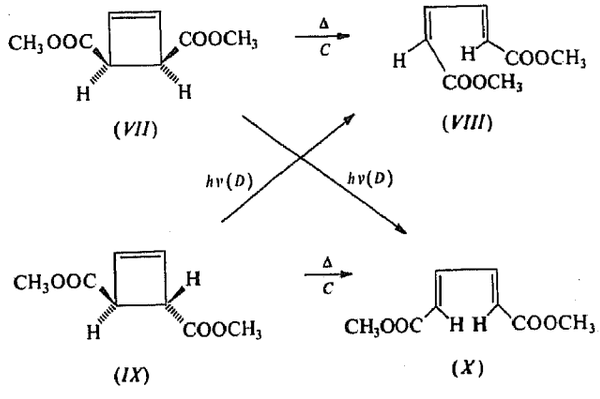
Například při přechodu cyklopropyliového kationtu na allyliový kation se za podmínek termické reakce uplatní disrotační průběh, a naopak při přeměně cyklopropylového radikálu na allylový radikál, cyklopropanidového (cyklopropylového) aniontu na 2-propenidový (allylový) anion a konečně pentadienyliového kationtu na cyklopentenyliový kation má přednost konrotační průběh těchto reakcí (15).



(15)

11.4.1.1 Termická a fotochemická cyklizace dienů a otvírání cyklobutenového kruhu

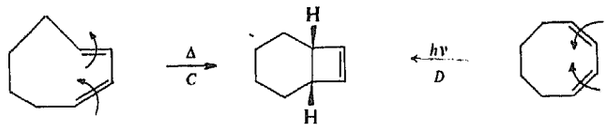
Dimethylester *cis*-3-cyklobuten-1,2-dikarboxylové kyseliny (VII) se při 120 °C kvantitativně izomeruje na dimethylester *cis,trans*-mukonové kyseliny (VIII), z *trans*-esteru IX vzniká ester *trans,trans*-mukonové kyseliny (X). Naproti tomu při fotochemické reakci získáme v prvém případě ester *trans,trans*-kyseliny (X) a v druhém *cis,trans*-kyseliny (VIII)[1]) (16).



(VII) (VIII) (IX) (X) (16)

[1]) Ve schématech značí symbol *C* konrotační a symbol *D* disrotační průběh reakce.

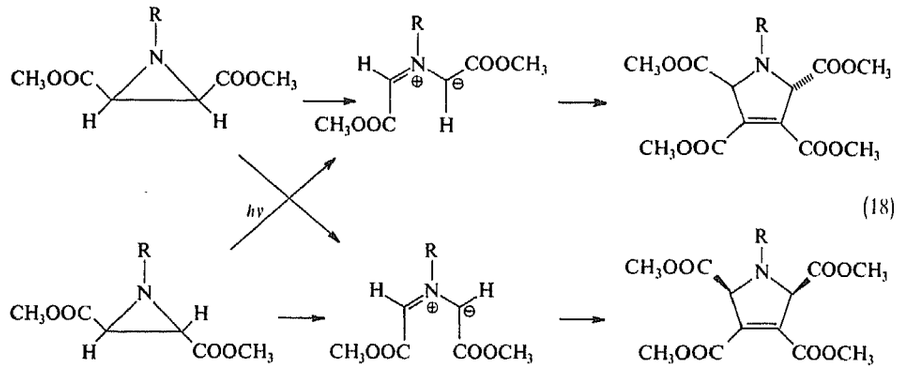
Z cyklických dienů *cis,trans*-1,3-cyklooktadien přechází termicky a *cis,cis*-izomer fotochemicky na bicyklo[4,2,0]okten (17).



(17)

2-Propenidový anion obsahuje čtyři π-elektrony, a jeho termické přeměny proto probíhají konrotačně a fotochemické disrotačně.

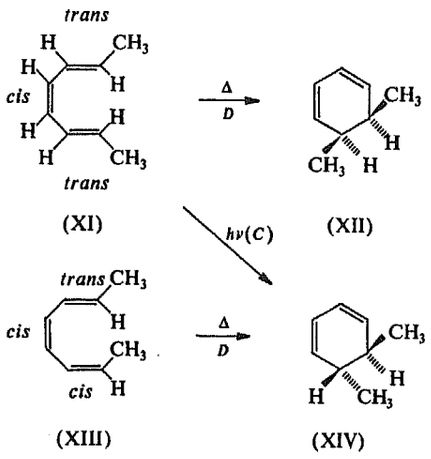
Zahříváním diastereoizomerních aziridinů na teplotu nad 100 °C vznikají konrotačně různé ylidy, jak lze soudit ze stereochemie jejich reakce s dimethylesterem acetylendikarboxylové kyseliny. Fotochemicky probíhá rozklad aziridinů naopak disrotačně (18).



(18)

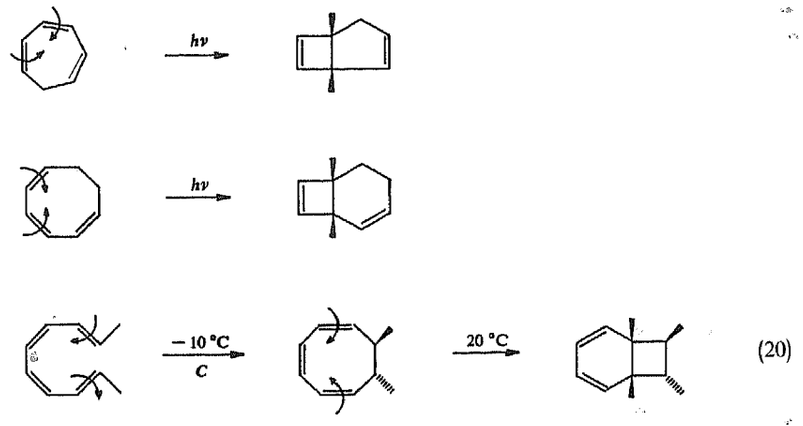
11.4.1.2 Termická a fotochemická cyklizace trienů

Termickou cyklizací *trans,cis,trans*-2,4,6-oktatrienu (XI) vzniká *cis*-5,6-dimethyl--1,3-cyklohexadien (XII) a podobně se z *trans,cis,cis*-izomeru (XIII) získá *trans*--5,6-dimethyl-1,3-cyklohexadien (XIV) (19).



(19)

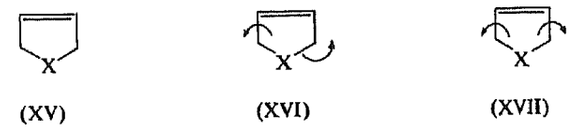
Stereochemie cyklizace cykloalka-1,3,5-trienů a tetraenů vyplývá z dále uvedených příkladů (20).



(20)

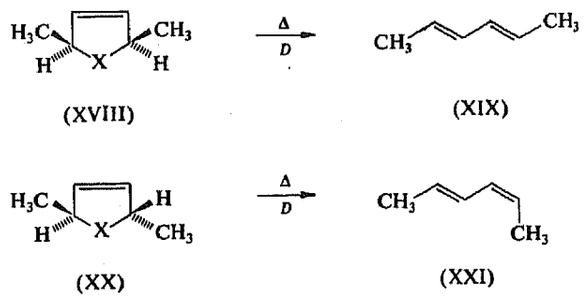
11.4.1.3 Jiné příklady elektrocyklických reakcí

V literatuře nalezneme řadu příkladů štěpení cyklických sloučenin obsahujících dvojnou vazbu a heteroatom v pětičlenném kruhu, které se vyznačuje značnou stereospecifitou. Otevření kruhu sloučenin typu XV může mít buď konrotační, nebo disrotační průběh. Sterický průběh vystihují dva stavy, XVI a XVII, z nichž prvý má osu a druhý rovinu symetrie. Při disrotačním průběhu se uplatňuje asymetricky podle roviny energeticky výhodnější tranzitní stav XVII, a proto bude tento způsob štěpení preferován (21).



(21)

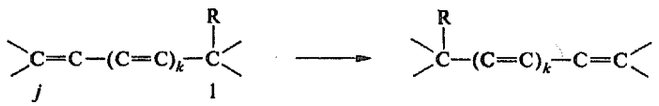
Pyrolýzou *cis*-2,5-dimethyl-2,5-dihydrothiofen-1,1-diodu (XVIII, X = SO_2) vzniká *trans,trans*-2,4-hexadien (XIX). *trans*-Derivát (XX, X = SO_2) vede k *trans,cis*--2,4-hexadienu (XXI) (22).



(22)

11.4.2 Sigmatropní reakce

Za sigmatropní reakce $(1, j)$ považujeme intramolekulární migraci σ-vazby, vázané na jeden nebo více systémů π-elektronů z atomu 1 k atomu j. Sigmatropní posuny probíhají přes cyklické tranzitní stavy, v nichž je migrující skupina současně vázána ve výchozím i konečném produktu, aniž se při tom změní počet původně přítomných jednoduchých a dvojných vazeb (23).

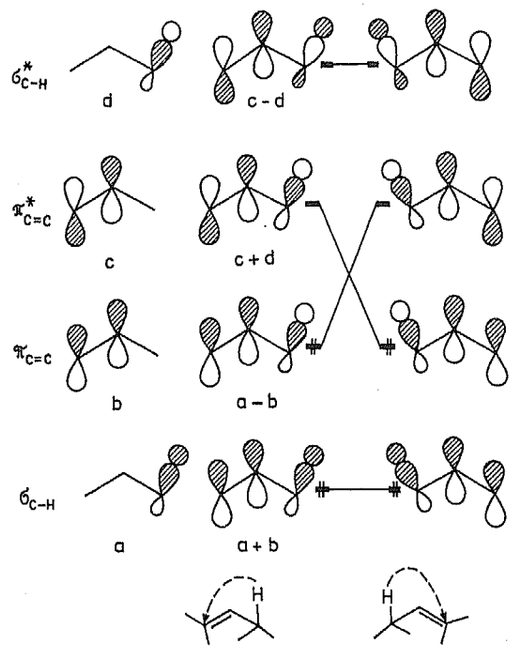


(23)

R = H, alkyl

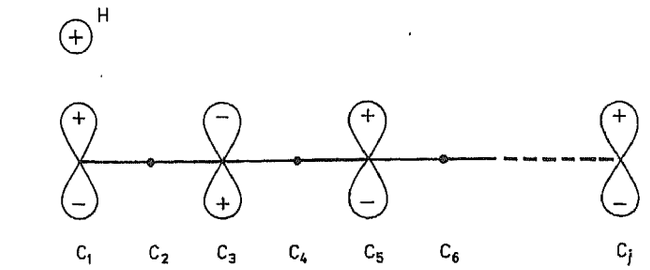
Jsou dvě cesty, kterými se může σ-vazba přesunout z $C_{(1)}$ na $C_{(j)}$. Pokud bude neustále během přesunu na téže straně systému π-vazeb, půjde o tzv. *supra*-faciální posun. Tranzitní stav reakce má rovinu symetrie. V druhém případě probíhá migrace *antara*-faciálně, z horní strany na spodní stranu přes tranzitní stav mající dvojčetnou osu symetrie.

Na *supra*-faciálním 1,3-přesunu vodíkového atomu vidíme další využití zákona zachování symetrie orbitalů, i když se zdá, že reakce nemá žádný prvek symetrie. Významnými orbitaly jsou zde vazebný a antivazebný orbital π-vazby a vazebný a antivazebný orbital vazby C—H. Z korelačního diagramu je vidět, že se ze čtyř elektronů, jimiž jsou obsazeny vazebné orbitaly, pouze dva převedou do vazebného orbitalu produktu. Termicky je reakce symetricky zakázaná, fotochemicky dovolená (24).

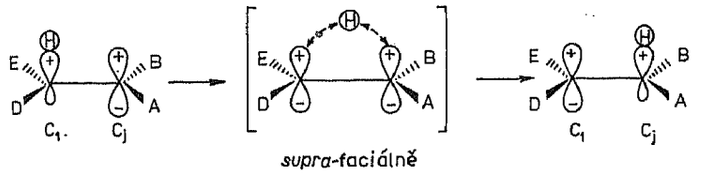


(24)

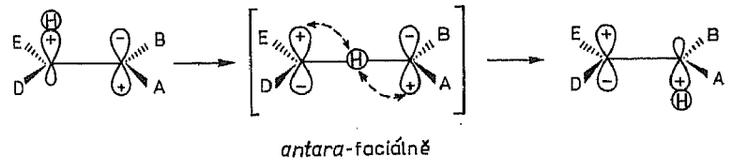
Přijmeme-li předpoklad, že migraci ovlivňuje nejvyšší obsazený orbital nenasyceného konjugovaného systému (25), pak bude probíhat termický přesun vodíku *supra*-faciálně pro $j = 4n + 1$ a *antara*-faciálně pro $j = 4n - 1$. U fotoizomerace je situace opačná (26).



(25)



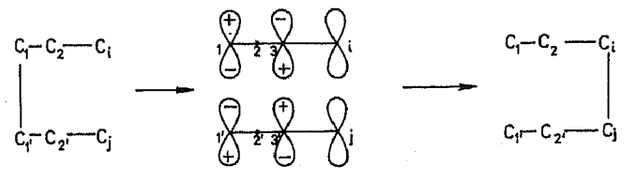
supra-faciálně



(26)

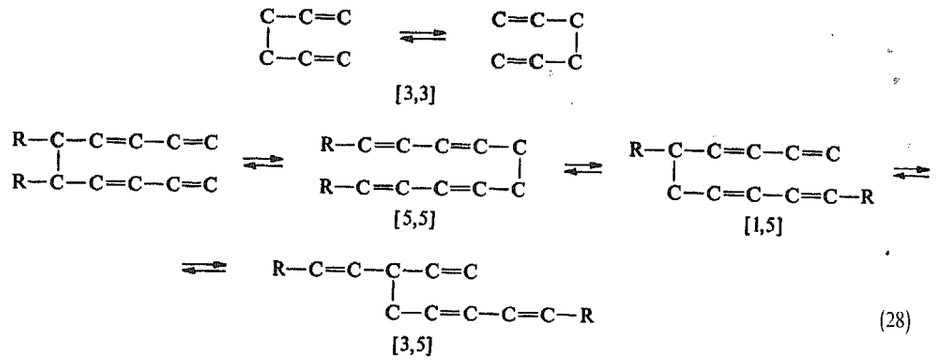
antara-faciálně

Migrující částicí může být i nenasycený systém π-elektronů (27).



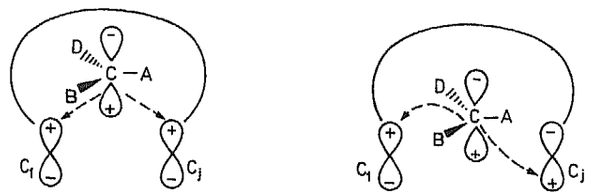
(27)

V tomto případě probíhá termický sigmatropní posun *supra-supra* (s, s) nebo *antara-antara* (a, a), pokud bude $i + j = 4k + 2$, a *supra-antara* (s, a) či *antara-supra* (a, s) pro $i + j = 4k$ $(k = 0, 1, 2 \ldots)$. Z toho vyplývá, že fotochemický přesun bude probíhat (a, a) nebo (s, s) pro $i + j = 4k$ a (s, a) nebo (a, s) pro $i + j = 4k + 2$ (28).

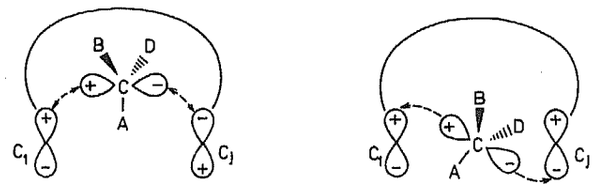


(28)

Pokud je migrující částicí alkyl, probíhá reakce přes *supra*-faciální nebo *antara*-faciální tranzitní stav se zachováním konfigurace nebo s inverzí (obr. 43 a 44).



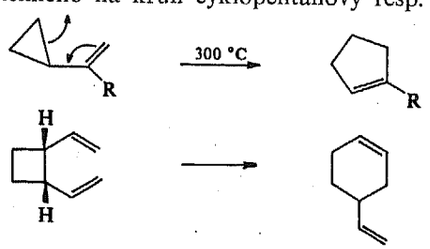
Obr. 43. Tranzitní stavy [1,*j*]-sigmatropní reakce se zachováním konfigurace na migrujícím alkylu *vlevo: supra*-faciálně $C_{(1)} \sim C_{(j)}$, *vpravo: antara*-faciálně $C_{(1)} \sim C_{(j)}$



Obr. 44. Tranzitní stavy [1,*j*]-sigmatropní reakce s inverzí konfigurace na migrujícím alkylu *vlevo: supra*-faciálně $C_{(1)} \sim C_{(j)}$, *vpravo: antara*-faciálně $C_{(1)} \sim C_{(j)}$

11.4.2.1 Termicky vyvolané [1,3]-sigmatropní reakce

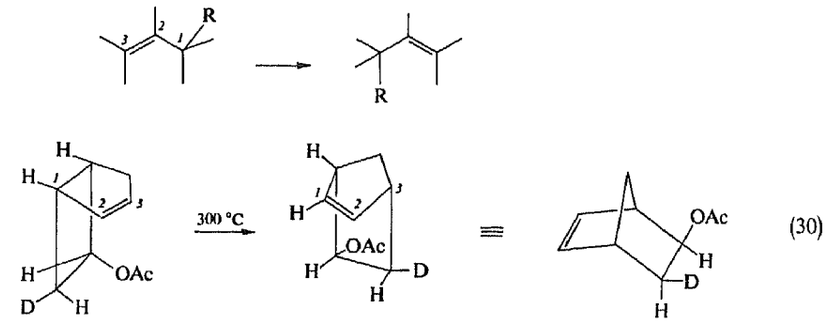
Mezi reakce s [1,3]-sigmatropním posunem vazby C—C patří rozšíření kruhu tříčlenného, popř. čtyřčlenného na kruh cyklopentanový resp. cyklohexanový (29).



(29)

supra-Faciální 1,3-posun se zachováním konfigurace na migrujícím alkylu reakce $[{}_{\sigma}2_s + {}_{\pi}2_s]$ [1]) je reakcí zakázanou.

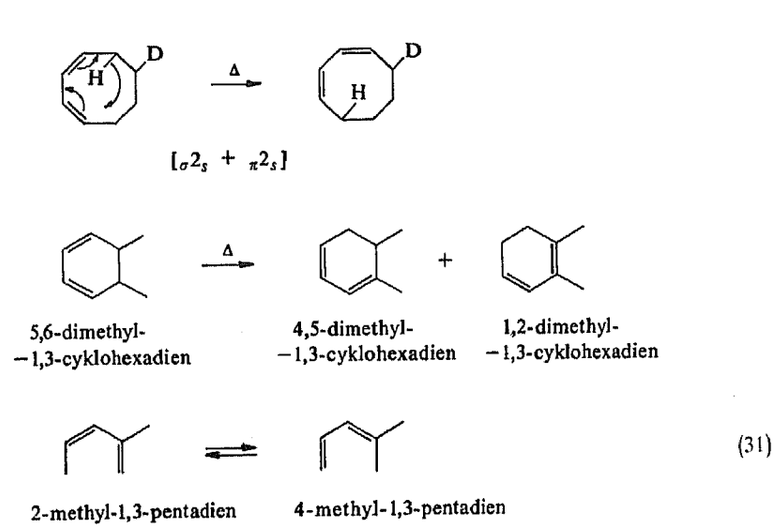
Dovolené reakce probíhají buď *antara*-faciálně s retencí konfigurace reakce $[{}_{\sigma}2_s + {}_{\pi}2_a]$, nebo *supra*-faciálně s inverzí reakce $[{}_{\sigma}2_a + {}_{\pi}2_s]$ (30).



(30)

11.4.2.2 Termicky vyvolané [1,5]-sigmatropní reakce

Tento druh sigmatropních reakcí lze pozorovat při izomeraci derivátů cyklopentadienu a cykloheptatrienu a též v acyklické řadě. Symetricky dovolený je *supra*-faciální posun s retencí konfigurace nebo *antara*-faciální posun s inverzí konfigurace (31).

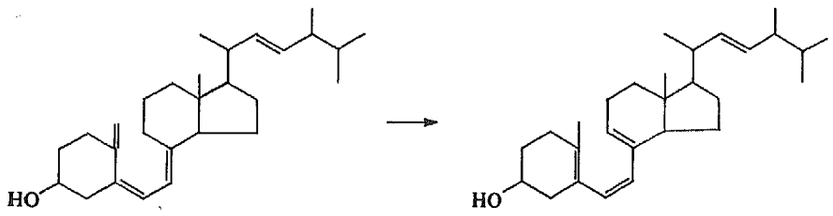


(31)

[1]) Při schematickém znázornění se používají symboly, v nichž číslo značí počet elektronů systému; index před číslem vyznačuje, zda jde o vazbu σ, nebo o vazbu π a písmeno za číslem značí *supra*-faciální (*s*) nebo *antara*-faciální (*a*) pochod. Podobně můžeme označit i jednotlivé obsazené či neobsazené orbitaly. Karbanionty značíme $({}_{\sigma}2)$, karbokationty $({}_{\sigma}0)$.

11.4.2.3 Termicky vyvolané [1,7]-sigmatropní reakce

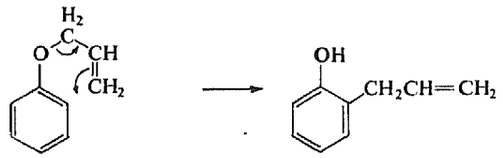
S těmito posuny se setkáváme u látek skupiny vitaminu D. Dobře je známa izomerace kalciferolu (vitaminu D_2) na prekalciferol. Reakce (1_s, 7_a) (32):



(32)

11.4.2.4 Termicky vyvolané [3,3]-sigmatropní reakce

Chronologicky nejstarší reakcí tohoto druhu je Claisenův přesmyk (33).



(33)

V alifatické řadě byl tento druh přesmyku později pozorován u vinylallyletheru, který se při 255 °C přesmykuje na 4-pentenal (34).



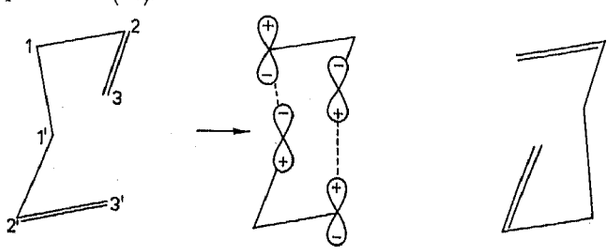
(34)

Poněkud novější je přesmyk Copeho. Je to tepelný přesmyk 1,5-dienů, substituovaných na třetím uhlíku skupinami X, Y, z nichž jedna je zpravidla skupina nitrilová, fenyl nebo karboxyl, na izomerní dien (35).



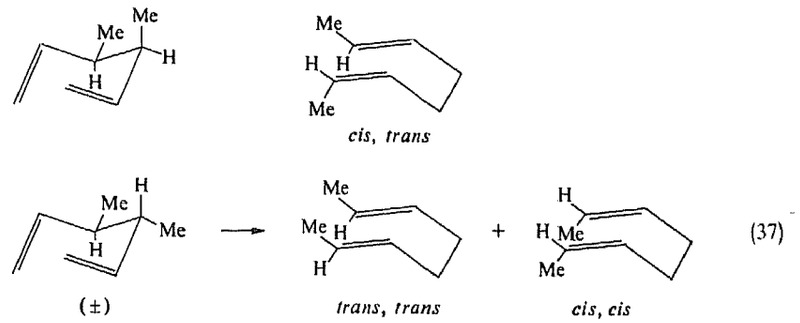
(35)

Podle Woodwardových–Hoffmannových pravidel je možná izomerace *supra-supra* a *antara-antara*. Prvá probíhá přes tranzitní stav analogický židličkové konformaci. Izomerace *antara-antara* je pro nepříznivé sterické uspořádání tranzitního stavu velmi málo pravděpodobná (36).



(36)

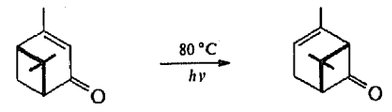
Izomerací *meso*-3,4-dimethyl-1,5-hexadienu vzniká pouze *cis,trans*-2,6-oktadien, kdežto racemát dává směs izomerů *cis,cis* a *trans,trans* (37).



(37)

11.4.2.5 Fotochemicky vyvolané sigmatropní reakce

Fotochemicky vyvolaná 1,3-izomerace (1_s, 3_s) byla pozorována jak u atomu vodíku, tak i uhlovodíkového zbytku. Verberon se např. izomeruje na chrysanthenon (38).



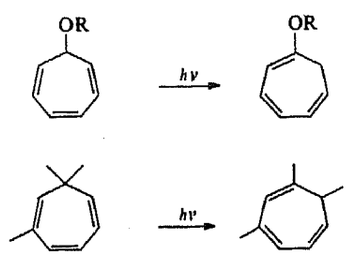
(38)

[1,5]-Sigmatropní reakce za fotochemických podmínek (1_s, 5_a) nebo (1_a, 5_s) je známa pouze v alifatické řadě. Z 1,3,5-hexatrienu vzniká ozářením vedle benzenu a cyklohexadienu vznikajících cyklizací ještě 1,2,4-hexatrien (39).



(39)

Fotochemické [1,7]-sigmatropní reakce (1_s, 7_s) resp. (1_a, 7_a), pozorované u cykloalkatrienů, patří mezi nejběžnější reakce tohoto druhu (40).



(40)

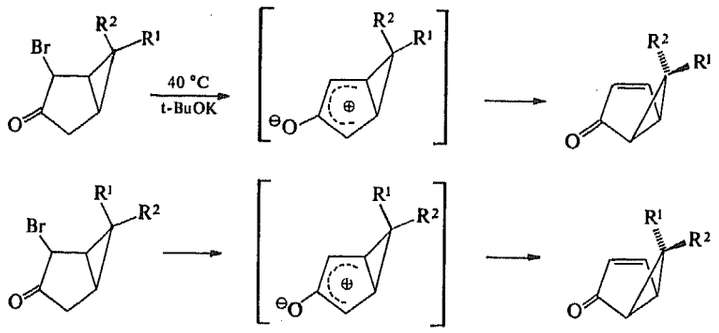
Fotochemická [3,3]-sigmatropní reakce se symetrií (3_a, 3_s) je sice reakcí dovolenou, ale ze sterických důvodů těžko realizovatelnou. Proto se nedaří vyvolat Copeho přesmyk ozářením.

11.4.2.6 Sigmatropní přeměny iontů

Pravidlo o sigmatropních reakcích lze použít nejen pro neutrální molekuly, ale i pro ionty. Ve druhém případě se počet elektronů zúčastnících se reakce musí rovnat součtu $i + j$ (str. 500).

Například typickým znakem nukleofilních přesmyků je vznik atomu s elektronovým deficitem na určitém místě molekuly. Nukleofilní částice migruje za zachování konfigurace. Přesmyk odpovídá dvouelektronové reakci ($i + j = 2$), a probíhá proto *supra*-faciálně (str. 379)

Méně známé 1,4-přesmyky vykazují stereochemii *supra-antara* (41).



(41)

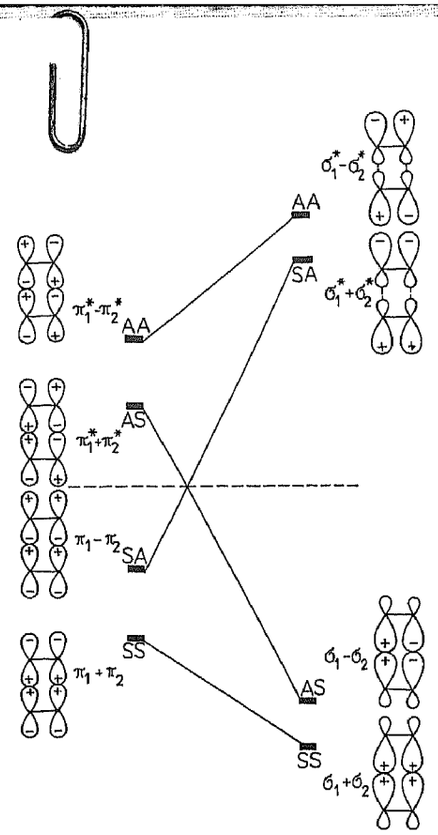
11.4.3 Cykloadiční reakce

Cykloadiční reakce mezi dvěma nenasycenými systémy jsou na rozdíl od reakcí elektrocyklických a sigmatropních intermolekulární. Jejich reakční průběh lze vysvětlit buď analýzou korelačních diagramů, nebo jednodušeji pomocí hraničních orbitalů.

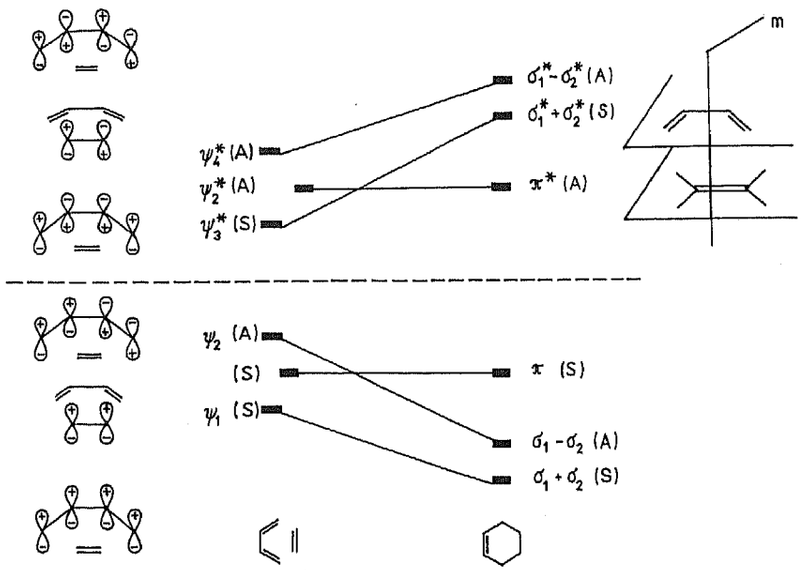
Např. při adici dvou ethylenů za tvorby cyklobutanu je podstatný zánik dvou π-molekulových orbitalů dvou ethylenů a vznik dvou nových σ-vazeb v cyklobutanu. V korelačním diagramu uvažujeme proto pouze tyto molekulové orbitaly ($\pi_1 + \pi_2$, $\pi_1 - \pi_2$, $\pi_1^* + \pi_2^*$, $\pi_1^* - \pi_2^*$ a $\sigma_1 + \sigma_2$, $\sigma_1 - \sigma_2$, $\sigma_1^* + \sigma_2^*$, $\sigma_1^* - \sigma_2^*$).

Během celé reakce se nemění dvě roviny symetrie m_1 a m_2. Zjistíme tak, že termicky vyvolaná adice je symetricky zakázaná, fotochemická reakce je symetricky dovolená (obr. 45).

Korelační diagram cykloadiční reakce ethylenu na butadien se sestrojí snadno, neboť adující se systém má pouze jednu rovinu symetrie. Termická reakce je symetricky dovolená, protože všechny obsazené hladiny reaktantů jsou korelovány s obsaze-

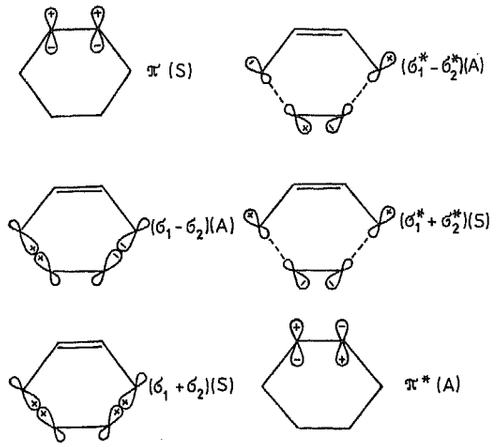


Obr. 45. Korelační diagram cykloadice dvou molekul ethylenu

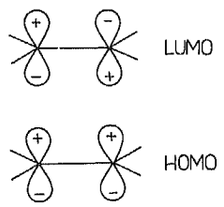


Obr. 46. Korelační diagram pro cykloadici butadienu a ethylenu

nými hladinami produktu. Naproti tomu je fotochemická reakce zakázaná, neboť první excitovaný stav butadienu není korelován s prvním excitovaným stavem produktu (obr. 46, 47).



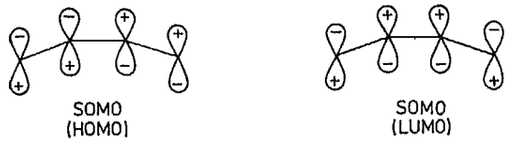
Obr. 47. Orbitaly uplatňující se při adici ethylenu na butadien



Obr. 48. Interakce hraničních orbitalů při ($s + s$)-cykloadici dvou molekul ethylenu (reakce je termicky zakázána)







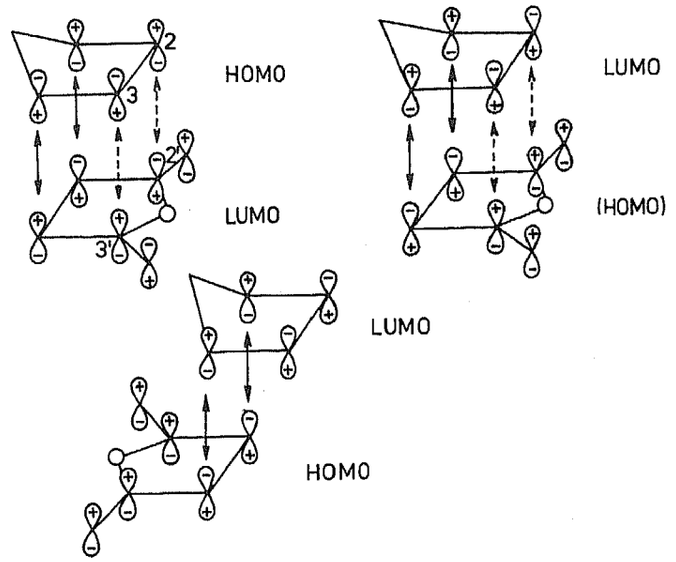


◀ Obr. 49. Interakce hraničních orbitalů při termické ($s + s$)-cykloadiční reakci 1,3-dienu a alkenu. Reakce je symetricky dovolená a probíhá pro obě molekuly *supra*-faciálně

◀ Obr. 50. Interakce hraničních orbitalů při fotochemické cykloadiční reakci 1,3-dienu a alkenu. Reakce je symetricky zakázaná

Jednoduché vysvětlení cykloadičních reakcí nabízí použití hraničních orbitalů (obr. 48, 49, 50).

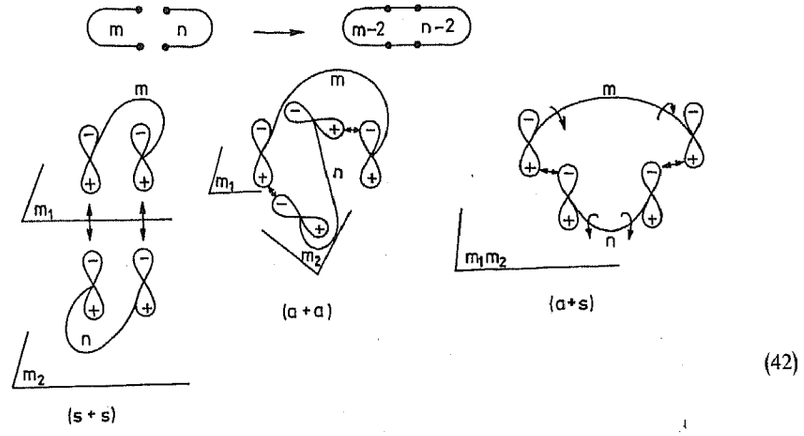
Pomocí hraničních orbitalů lze vysvětlit endocharakter Dielsovy–Alderovy reakce. Dienovou adici cyklopentadienu a maleinanhydridu lze znázornit trojím geometrickým uspořádáním A, B, C. Vznik *endo*-aduktu (⟷) je preferován ve stejné fázi probíhající interakcí orbitalů na uhlících $C_{(2)}$—$C'_{(2)}$ a $C_{(3)}$—$C'_{(5)}$ (←–→) (obr. 51).



Obr. 51. Tranzitní stavy dienové syntézy maleinanhydridu a cyklopentadienu

Cykloadiční reakce [2 + 2] a [4 + 2] představují nejčastější případy cykloadičních reakcí dvou π-systémů, obsahujících m a n elektronů.

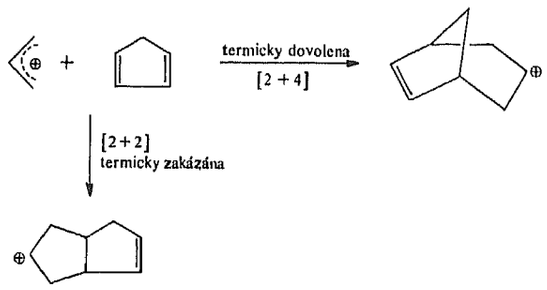
Cykloadice může proběhnout jako *supra-supra* ($s + s$), *antara-antara* ($a + a$) a *supra-antara* ($s + a$) (42).



(42)

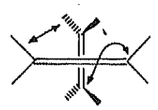
Cykloadice je reakce termicky dovolená, pokud mezi sebou korelují vazebné molekulové orbitaly obou systémů. V případě, že spolu korelují jejich vazebné a antivazebné molekulové orbitaly, je reakce fotochemicky dovolená. Termicky vyvolaná cykloadice probíhá stericky *supra-supra* (možná je i stereochemie *antara-antara*), pokud je $m + n = 4k + 2$, a *supra-antara* (nebo *antara-supra*), pokud je $m + n = 4k$. U fotochemických cykloadicí platí obrácená pravidla. Fotochemická cykloadice probíhá *supra-supra* (nebo *antara-antara*), když $m + n = 4k$, a *supra-antara* (nebo *antara-supra*), když $m + n = 4k + 2$.

Pravidla lze použít též pro cykloadiční reakce iontů (43).



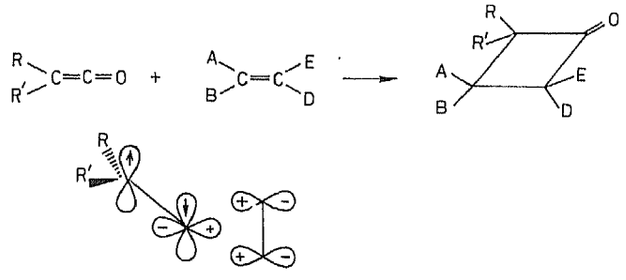
(43)

Termická cykloadice $[2 + 2]$ je teoreticky možná tehdy, bude-li vykazovat stereochemii *supra-antara* (44).



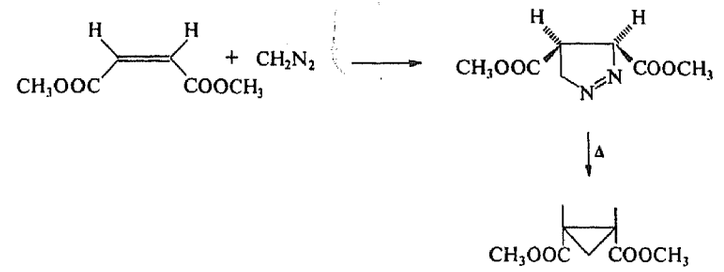
(44)

Tímto způsobem probíhá např. adice ketenů na alkeny. Neobsazený 2p-orbital uhlíku karbonylové skupiny reaguje *antara*-faciálně s dvojnou vazbou (45).



(45)

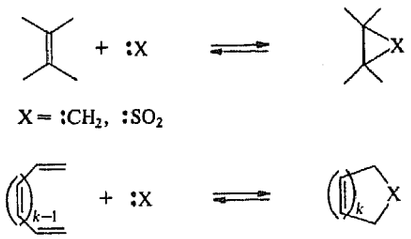
1,3-Dipolární cykloadice (str. 315), k jejichž průběhu přispívají reagující molekuly celkem čtyřmi elektrony, jsou příkladem *supra-supra*-faciální reakce. Například diazomethan reaguje s maleinanem methylnatým na pyrazolin, který přechází konrotačně na derivát cyklopropanu (46).



(46)

11.4.4 Cheletropní reakce

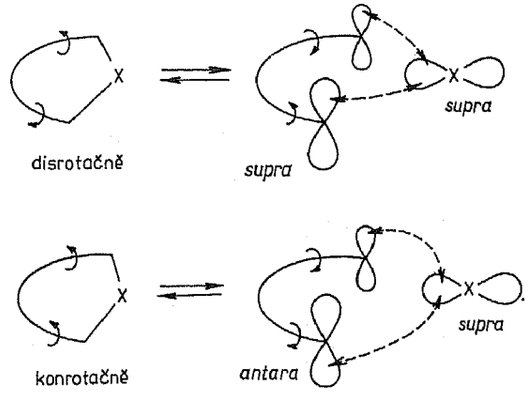
Cheletropní reakce jsou speciálním případem cykloadičních reakcí. Reaguje při nich jediný atom (atom uhlíku nebo jiný heteroatom) svým volným elektronovým párem umístěným v orbitalu p, sp nebo sp^2 s atomy dvojné vazby nebo s koncovými atomy konjugovaného systému dvojných vazeb. V obou případech je možný i opačný pochod (47).

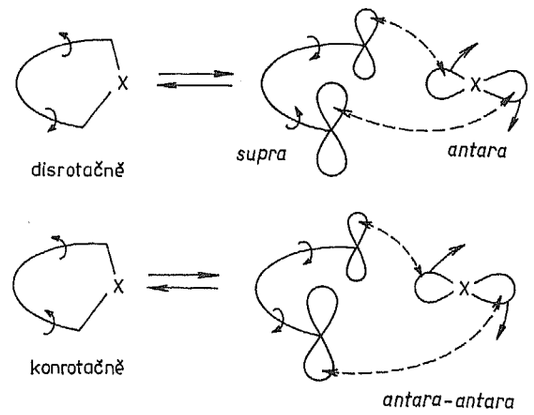


X = :CH_2, :SO_2

(47)

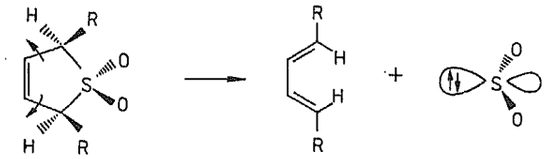
Pokud je k sudé číslo, bude tato termicky vyvolaná reakce probíhat stericky *supra,antara* nebo *antara,supra*. Bude-li k číslo liché, bude reakční průběh *supra,supra* nebo *antara,antara*. *supra*-Faciální (*supra*) pochod při tom značí, že obě σ-vazby pocházejí pouze z jednoho laloku orbitalu atomu X. Při *antara*-faciálním (*antara*) procesu reagují oba laloky tohoto orbitalu (48).





(48)

Podle geometrie tranzitního stavu procesu rozlišujeme lineární cheletropní reakce (*supra*-faciální proces) a nelineární cheletropní reakce (*antara*-faciální proces). Příkladem lineární cheletropní reakce je termické štěpení sulfolenu na 1,3-butadien a SO_2 (*supra*-faciálně k SO_2) (49).



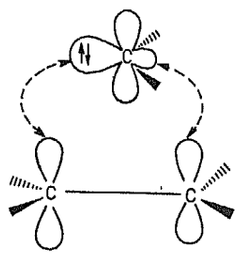
(49)

Naproti tomu termické štěpení sulfonu na ethylen a SO_2 (*antara*-faciálně k SO_2) je nelineární cheletropní reakcí (50).



(50)

Mezi cheletropní reakce patří epoxidace alkenů, tvorba neklasických iontů při adici halogenů na alkeny. Adice karbenů a nitrenů v singletovém stavu vykazuje stereochemii (*s* + *a*). Poněvadž alken reaguje ze sterických důvodů pouze *supra*-faciálně, musí se adovat karben v singletovém stavu *antara*-faciálně (51).



(51)

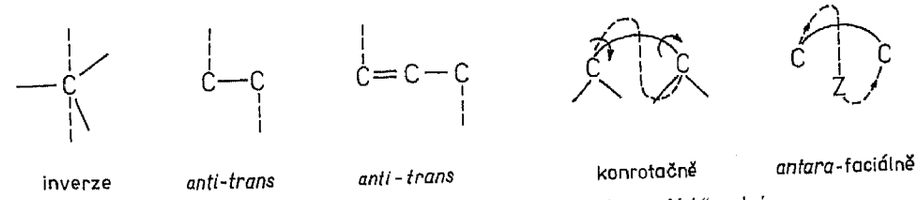
11.5 Pravidla parity

Na rozdíl od koncepcí založených na korelačních diagramech (Woodward–Hoffmann) a na představách hraničních orbitalů (Fukui) formulovali v roce 1972 A. Rassat a J. Mathieu soubor v podstatě empirických pravidel, pomocí nichž lze předpovědět sterický průběh součinných reakcí.

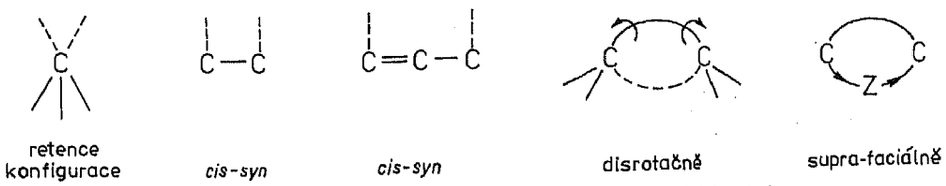
1. Reakce jsou „sudé" nebo „liché" podle toho, zda se na nich podílí sudý nebo lichý počet elektronových párů.
2. Při sudých reakcích vznikají nebo zanikají vazby na opačných stranách myšlené roviny molekuly. V případě lichých reakcí tento děj probíhá na stejné straně této roviny.
3. Pokud reakce probíhá na několika centrech chirality, můžeme ji rozdělit na několik reakčních stupňů, přičemž stereochemický průběh celé reakce je „součtem" jednotlivých stereochemických operací.

Obecná formulace stereochemického průběhu termicky probíhajících reakcí zní: Pro sudé reakce je charakteristický *antara*-faciální a pro liché reakce *supra*-faciální sterický průběh reakce.

Předpokladem je, aby reakce probíhaly součinně. V případě fotochemických reakcí musíme přidat pár navíc (obr. 52, 53).



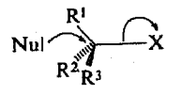
Obr. 52. Schematické znázornění sterického průběhu „sudých" reakcí



Obr. 53. Schematické znázornění sterického průběhu „lichých" reakcí

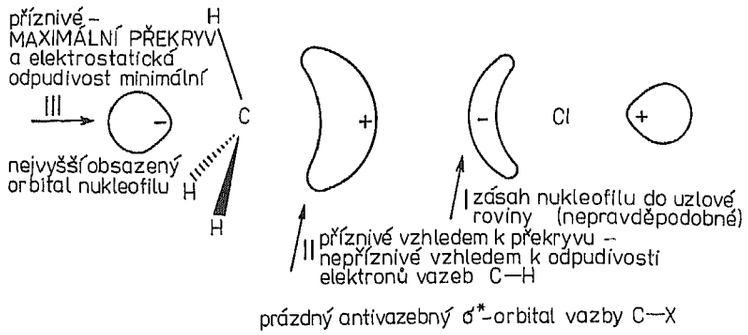
11.5.1 Substituční reakce

Reakce S_N2 patří mezi „sudé" reakce, neboť se na nich podílejí dva elektronové páry (dva elektrony nukleofilní a dva odstupující částice). *antara*-Faciální charakter reakce se projeví inverzí konfigurace (52).



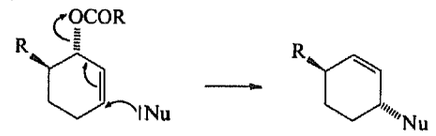
(52)

Sterický průběh reakce S_N2 vysvětluje teorie hraničních orbitalů tak, že při ní nastává tok elektronů z nejvyššího obsazeného orbitalu nukleofilu do antivazebného σ*-orbitalu vazby C—X (obr. 54).



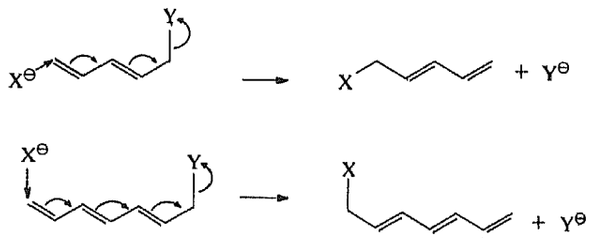
Obr. 54. Sterický průběh S_N2 reakce

Naproti tomu reakce S_N2' probíhají *supra*-faciálně se zachováním konfigurace, neboť se jich účastní tři elektronové páry (dva nukleofilu, dva odstupující částice a dva π-elektrony dvojné vazby) (53).



(53)

U reakce S_N2' s 1,5-posunem vazeb lze očekávat *antara*-faciální průběh reakce a při 1,7-posunu průběh *supra*-faciální (54).



(54)

Nukleofilní 1,2-přesmyky, které jsou v organické chemii velmi obvyklé a při nichž zůstává zachována konfigurace na migrujícím uhlíku, jsou příkladem „lichých" reakcí.

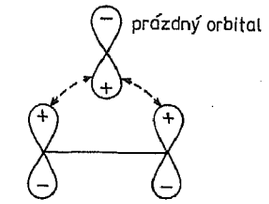
11.5.2 Adiční a eliminační reakce

Iontové 1,2-adiční reakce molekul XY na alkeny, stejně jako 1,2-eliminace XY ze získaných nasycených sloučenin jsou příkladem „sudých" reakcí (na reakci se podílejí dva elektronové páry, dvojné vazby a nukleofilní částice), probíhajících *anti*-mechanismem (55).



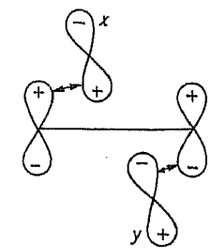
(55)

Obsazený molekulový orbital alkenu má rovinu symetrie. Pokud má reagující částice neobsazený orbital symetrický k této rovině, může se adovat *supra*-faciálně – *cis*-adice (56).



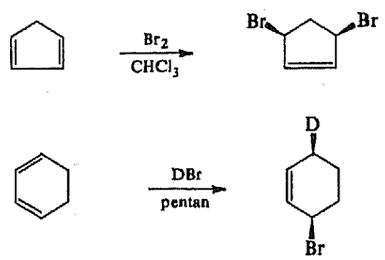
(56)

(Ionty $Br^{\oplus}$, fenoniové ionty, kyslíkový atom při epoxidaci, ionty $MnO_4^{\ominus}$, OsO_4 i diboran.) Pokud je však neobsazený orbital k této rovině nesymetrický, aduje se *antara*-faciálně a výsledkem je *trans*-adice (57).



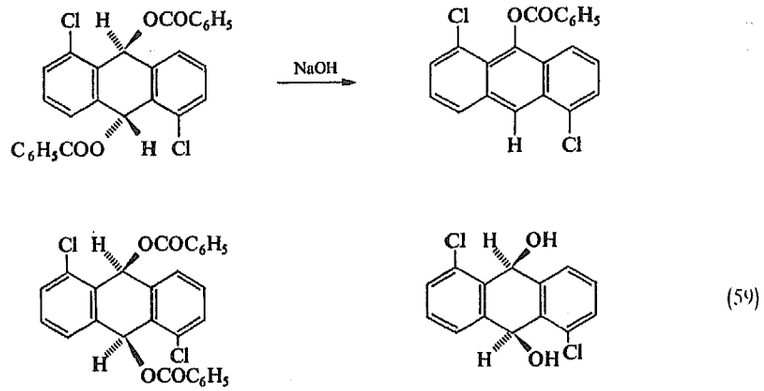
(57)

syn-Mechanismus lze očekávat u 1,4-adicí a eliminací (58).



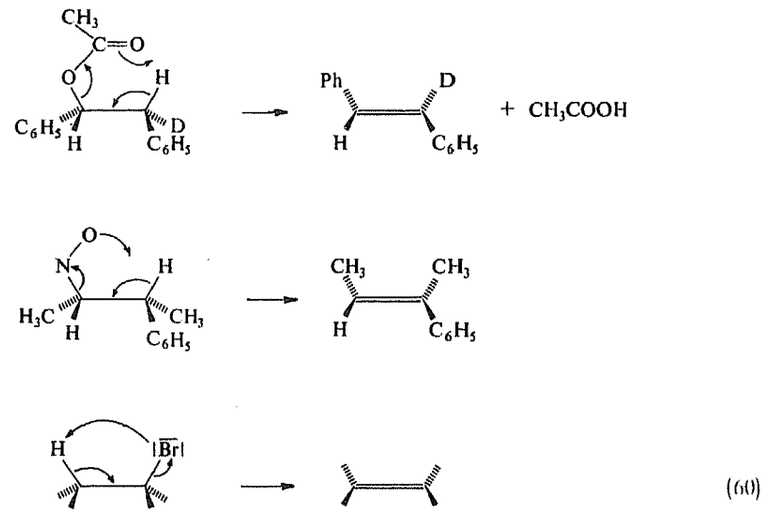
(58)

cis-Izomer se za stejných reakčních podmínek pouze zmýdelňuje (59).



(59)

Eliminace halogenovodíků reprezentují „liché" reakce, jichž se účastní tři elektronové páry (60).



(60)

Pravidla parity lze použít k jednoduchému výkladu pericyklických reakcí.

Elektrocyklické reakce

Termická cyklizace 1,3-butadienu na cyklobuten probíhá za účasti dvou elektronových párů. Je příkladem „sudé" reakce s konrotačním průběhem. Podobné závěry lze činit i v ostatních případech.

Sigmatropní reakce

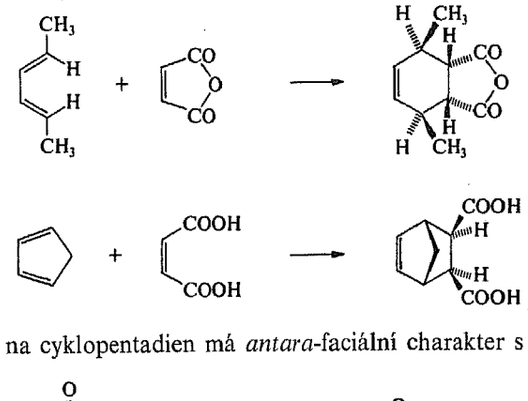
Copeho přesmyk, zahrnující posun tří elektronových párů, probíhá *supra*-faciálně, za zachování konfigurace (61).



(61)

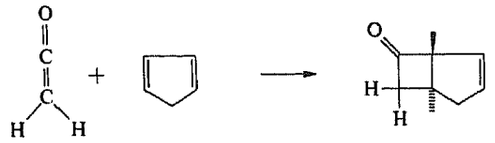
11.5.3 Cykloadiční reakce

U Dielsovy–Alderovy reakce se uplatňuje *supra*-faciální průběh (účast tří elektronových párů), projevující se *cis*-adicí obou adujících se komponent (62).



(62)

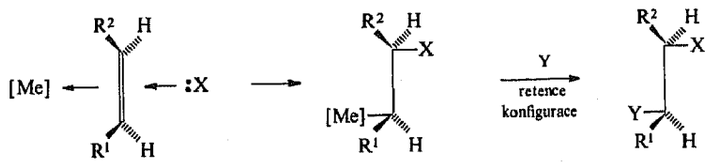
Adice ketenu na cyklopentadien má *antara*-faciální charakter s inverzí konfigurace (63).



(63)

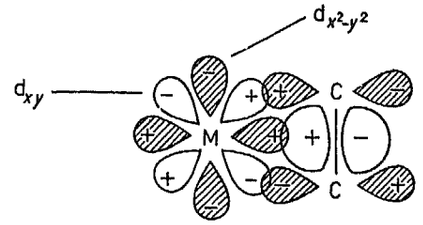
11.6 Reakce katalyzované komplexy přechodných kovů

Mnohé organické reakce, jejichž termický průběh je z hlediska zachování orbitální symetrie zakázán, lze uskutečnit v přítomnosti přechodných kovů. Při reakci na násobné vazbě se předpokládá vznik komplexu, v němž převezme přechodový kov úlohu Lewisovy kyseliny. Toto uspořádání zvyšuje reaktivitu nukleofilní částice (64).



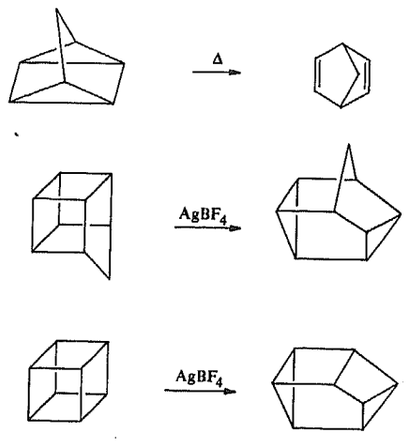
(64)

Interakce π-orbitalu dvojné vazby s neobsazeným d-orbitalem atomu kovu vytváří σ-vazbu. Naproti tomu koordinace mezi obsazeným d-orbitalem a π*-orbitalem alkenu vede k π-vazbě (obr. 55).



Obr. 55. Komplex přechodného kovu s alkenem

Orbitaly vzniklé interakcí kovu s organickým substrátem mají zřejmě požadované prvky symetrie pro termicky dovolenou reakci. Některé reakce katalyzované přechodnými kovy (65):



(65)

K vysvětlení průběhu izomerace a substituce na komplexech přechodných kovů byla formulována řada pravidel [D. R. Eaton (1938), T. H. Whitesides (1969), R. G. Pearson (1969)], jejich rozbor však není úkolem této knihy.

DOPORUČENÁ LITERATURA

Alexander E. R.: *Základy iontových organických reakcí.* NČSAV, Praha 1956.

Allinger N. L., Allingerová J.: *Struktura organických molekul.* SNTL, Praha 1973. (Překlad z anglického originálu *Structures of Organic Molecules.* Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N. J. 1965.)

Augood D. R., Williams G. H.: Homolytic Aromatic Arylation. Chem. Revs 57, 123 (1957).

Autorenkollektiv: *Einführung in die Photochemie.* VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1976.

Banthorpe D. V.: *Elimination Reactions.* Elsevier Publishing Co., Amsterdam, London, New York (1964.

Bartlett P. D.: *Nonclassical Ions.* W. A. Benjamin Inc., New York 1965.

Becker H.: *Einführung in die Elektronentheorie organisch-chemischer Reaktionen.* VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1961.

Bláha K., Červinka O., Kovář J.: *Základy stereochemie a konformačního rozboru.* SNTL, Praha 1966. (Anglický překlad: *Fundamentals of Stereochemistry and Conformational Analysis.* SNTL, Praha 1970. Ruský překlad: *Osnovy stereochemii i konformacionnogo analiza.* Chimija, Leningrad 1974.)

Bohm B. A., Abell P. J.: Stereochemistry of Free Radical Additions to Olefins. Chem. Revs *62*, 599 (1962).

Bunnett J. F.: Der Mechanismus bimolekularer β-Eliminierung. Angew. Chem. *74*, 731 (1962).

Bunton C. A.: *Nucleophilic Substitution at a Saturated Carbon Atom.* Elsevier Publishing Co., Amsterdam, London, New York 1965.

Campbell J. A.: *Proč probíhají chemické reakce.* SNTL, Praha 1974. (Překlad z anglického originálu *Why Do Chemical Reactions Occur.* Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N. J. 1965.)

Cram D. J.: *Fundamentals of Carbanion Chemistry.* Academic Press, New York 1965.

Cram D. J., Hammond G. S.: *Organic Chemistry.* McGraw–Hill Book Co., New York 1944. (Český překlad: *Organická chemie.* Academia, Praha 1969.)

De la Mare P. B. D., Bolton R.: *Electrophilic Additions to Unsaturated Systems.* Elsevier Publishing Co., Amsterdam, London, New York 1966.

De la Mare P. B. D., Ridd J. H.: *Aromatic Substitution.* Academic Press Inc., New York 1959.

De Puy Ch. H., Chapman O. L.: *Molekulové reakce a fotochemie.* SNTL, Praha 1978. (Překlad z anglického originálu *Molecular Reactions and Photochemistry.* Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N. J. 1972.)

De Puy C. H., King R. W.: Pyrolytic *cis*-Eliminations. Chem. Revs *60*, 431 (1960).
Dermer O. C., Edmison M. T.: Radical Substitution in Aromatic Nuclei. Chem. Revs *57*, 77 (1957).
Eliel E. L.: *Stereochemistry of Carbon Compounds.* McGraw–Hill, New York 1962. (Český překlad: *Stereochemie uhlíkatých sloučenin.* Academia, Praha 1970.)
Eliel E. L., Allinger N. L.: *Topics in Stereochemistry.* Vol. 1–6. Wiley, New York 1967 až 1972.
Eliel E. L., Allinger N. L., Angyal S. J., Morrison G. A.: *Conformational Analysis.* J. Wiley & Sons, Inc., New York 1965.
Epiotis N. D.: *Theory of Organic Reactions.* Springer Verlag, Berlin 1978.
Ferguson L. N.: Orientation of Substitution in the Benzene Nucleus. Chem. Revs *50*, 47 (1950).
Fukui K.: *Theory of Orientation and Stereoselection.* Fortschritte der Chemischen Forschung. Band 15. Springer Verlag, Berlin–Heidelberg–New York (1970).
Gilchrist T. L., Rees C. W.: *Carbene, Nitrene und Dehydroaromaten.* A. Hüthing Verlag, Heidelberg 1972.
Gilman H.: *Organic Chemistry.* Vol. 1, druhé vyd. J. Wiley & Sons, Inc., New York 1943.
Gould E. S.: *Mechanism and Structure in Organics Chemistry.* Holt, Rinehart and Winston, Inc., New York 1959. (Německý překlad: *Mechanismus und Struktur in der organischen Chemie.* Verlag Chemie, Weinheim 1964.)
Grob C. A., Schiess P. W.: Die heterolytische Fragmentierung als Reaktionstypus in der organischen Chemie. Angew. Chem. *79*, 1 (1967).
Hammett L. P.: *Physikalische Organische Chemie.* Akademie Verlag, Berlin (1976).
Hine J.: *Physical Organic Chemistry.* Druhé vyd. McGraw–Hill Book Co. Inc., New York 1962. (Německý překlad: *Reaktivität und Mechanismus in der organischen Chemie.* G. Thieme Verlag, Stuttgart 1966.)
Hogg D. R.: *Elektronische Effekte in der Organischen Chemie.* Verlag Chemie, Weinheim 1974.
Hughes E. D.: *Reaction Mechanisms in Organic Chemistry I*, v knize Bunton C. A.: *Nucleophilic Substitution at a Saturated Carbon Atom.* Elsevier Publishing Co., London 1963.
Hughes E. D.: *Reaction Mechanisms in Organic Chemistry II*, v knize Banthorpe D. V.: *Elimination Reactions.* Elsevier Publishing Co., London 1963.
Hughes E. D.: *Reaction Mechanisms in Organic Chemistry III*, v knize Norman R. O. C., Taylor R.: *Electrophilic Substitution in Benzenoid Compounds.* Elsevier Publishing Co., London 1963.
Hughes E. D.: *Reaction Mechanisms in Organic Chemistry IV*, v knize De la Mare P. D. B., Bolton R.: *Electrophilic Additions to unsaturated Systems.* Elsevier Publishing Co., London 1966.
Huisgen R.: 1,3-Dipolare Cykloadditionen Angew. Chem. *75*, 604 (1963).
Huisgen R., Sauer J.: Nucleophile aromatische Substitutionen über Arine. Angew. Chem. *72*, 91 (1960).

Hückel W.: *Theoretische Grundlagen der organischen Chemie.* Band I, II. Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig 1956.
Ingold C. K.: *Otázky struktury a mechanismu v organické chemii.* NČSAV, Praha 1957. (Překlad z anglického originálu: *Structure and Mechanism in Organic Chemistry.* Cornell University Press, Ithaca, N. Y. 1953.)
Houben–Weyl: *Methoden der organischen Chemie.* Band 4, Teil 15, Photochemie I, II. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1975.
Kagan H. B.: *Stereochemistry.* Vol. 1–4. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1977.
Kagan H. B.: *Organische Stereochemie.* G. Thieme Verlag, Stuttgart (1977).
Katritzky A. R., Lagowski J. M.: *Heterocyclic Chemistry.* J. Wiley & Sons Inc., London 1960.
Kirmse W.: Zwischenstufen der α-Eliminierung. Angew. Chem. *77*, 1 (1965).
Klabunovskij E. I.: *Asymmetričeskij syntez.* Gostechizdat, Moskva 1960.
Klumpp G. W.: *Reaktivität in der Organischen Chemie.* Band I, II. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1978.
Klyne W., de la Mare P. B. D.: *Progress in Stereochemistry.* Vol. I až III. Butterworths, London 1954, 1958, 1962. (Ruský překlad: *Stereochemija proizvodnych ciklogeksana.* Chimija, Moskva 1958.)
Köbrich G.: Eliminierung an Olefinen. Angew. Chem. *77*, 75 (1965).
Lehr R. E., Marchand A. P.: *Orbital Symmetry.* Academic Press, New York, London (1972).
Lwowski W.: Nachbargruppen-Effekte in der organischen Chemie. Angew. Chem. *70*, 483 (1958).
Miller J.: *Aromatic Nucleophilic Substitution.* Elsevier Publishing Co., Amsterdam, London, New York 1968.
Mislow K.: *Introduction to Stereochemistry.* Benjamin Inc., New York 1966.
Morrison J. D., Mosher H. S.: *Asymmetric Organic Reactions.* Prentice–Hall, Englewood Cliffs, N. J. 1971.
Natta G., Farina M.: *Stereochémia organických zlúčenín.* Alfa, Bratislava 1974. (Překlad z italského originálu: *Stereochimica molecole in 3D.* A. Mandadori, Milano 1968.
Newman M. S.: *Steric Effects in Organic Chemistry.* J. Wiley & Sons Inc., New York 1956.
Nguyen Trong Anh: *Die Woodward–Hoffmann-Regeln und ihre Anwendung.* Verlag Chemie, Weinheim 1970.
Olah G. A.: *Carbocations and Electrophylic Reactions.* Verlag Chemie, J. Wiley & Sons Inc., Weinheim (1974).
Patai S.: *Chemistry of Alkenes.* Interscience Publishers, J. Wiley & Sons Inc., London 1964.
Pearson R. G.: *Symmetry Rules for Chemical Reactions.* J. Wiley & Sons, New York–London–Sydney–Toronto.
Reutov O. A.: *Teoretičeskije problemy organičeskoj chimii.* Chimija, Moskva 1956.

Sauer J.: Diels–Alder–Reaktionen: Zum Reaktionsmechanismus. Angew. Chem. *79*, 76 (1967).
Sauer J., Huisgen R.: Nucleophile aromatische Substitutionen mit additiven Chemismus. Angew. Chem. *72*, 294 (1960).
Seel F.: *Struktura atomu a chemická vazba.* Academia, Praha 1976. (Překlad z německého originálu *Atombau und chemische Bindung.* F. Enke Verlag, Stuttgart 1974.)
Shorter J.: *Correlation Analysis in Organic Chemistry.* Clarendon Press. Oxford 1973.
Staab H. A.: *Einführung in die theoretische organische Chemie.* Verlag Chemie, Weinheim 1959.
Stewart *N*: *Studium organických reakcí.* SNTL, Praha 1973. (Překlad z anglického originálu *The Investigations of Organic Reactions.* Prentice–Hall, Englewood Cliffs, N. J. 1973.)
Streitwieser A. Jr.: *Solvolytic Displacement Reactions.* McGraw–Hill Book Co. Inc., New York 1962.
Streitwieser A. Jr.: Solvolytic Displacement Reactions at Saturated Carbon Atoms. Chem. Revs *56*, 671 (1956).
Sykes P.: *Reaktionsaufklärung.* Verlag Chemie, Weinheim 1973.
Sykes P.: *Reaktionsmechanismen der Organischen Chemie.* Verlag Chemie, Weinheim 1974.
Temnikova T. I.: *Teoretické základy organickej chémie.* SAV, Bratislava 1962. (Překlad z ruského originálu: *Kurs teoretičeskich osnov organičeskoj chimii.* Gostechizdat, Leningrad 1959.)
Walling C.: *Free Radicals in Solution.* J. Wiley & Sons Inc., New York 1957.
Waters W. A.: *The Chemistry of Free Radicals.* Clarendon Press, Oxford 1948.
Witting G.: 1,3-Dehydrobenzene. Angew. Chem. *77*, 752 (1965).
Witting G.: Ylid-Elimination. Angew. Chem. *63*, 15 (1951).
Woodward R. B., Hoffmann R.: *Princip zachování orbitalové symetrie při chemických reakcích.* Academia, Praha 1973. (Překlad z německého vydání *Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie.* Verlag Chemie, Weinheim 1970.

REJSTŘÍK

acetofenon, jodace 50
acetofenon-2-^{14}C 67
1-acetylcyklohexen 362
acidolýza 82
acylace Friedelova–Craftsova 167
acylaminokyseliny 460
acylnitráty 157
acylnitrosaminy 204
acyly, 1,3-posun 488
adice aldehydů
– alkoholů 362
– bromovodíku 321
– *cis* 274, 277
– 1,3-dipolární 315
– dusíkatých činidel 362
– elektrofilní 275, 288, 290, 295, 374
– – halogenů 284, 286
– – karbokationtů 289
– – sulfenylhalogenidů 289
– *endo, exo* 310
– halogenovodíků 280
– halogenů 324
– hydrogensiřičitanu sodného 360
– karbenů 304
– kyanovodíku 360
– kysličníku dusičitého 325
– Michaelova 360
– na kumulovaný systém 297
– – nitrilovou skupinu 378
– – vazbu C═N 371
– nukleofilní 291, 328, 359
– – dusíkatých sloučenin 336
– – halogenovodíků 335
– organokovových činidel 361
– polyhalogenmethanu 326
– radikálová 318, 319
– sirných sloučenin 325, 335
– *trans* 274, 277
– transanulární 287
– vody 362
– – a alkoholů 333
aldehydy nenasycené 50
aldolizace 351
– kyselá 352
– zásaditá 351
aldoximy 402
alkaloidy 452
alkoholýza 82
alkylace 82
– asymetrická 454
– Friedelova–Craftsova 167
alkylhalogenidy 95, 123
alkyllithium opticky aktivní 129
alkylnitrity 488
allylethery 431
allylhalogenidy 107, 428
allyl-*p*-kresylether 60
aminoalkoholy 121
1-amino-2-hydroxymethyl-2,3-dihydroindol 456
1,2-aminochloralkany 113
aminokyseliny, desaminace 118
–, opticky aktivní 460
aminy, reakce s kyselinou dusitou 107, 124
–, – – nitrosylhalogenidy 124
amonolýza 82
anhydrid kyseliny α-fenylmáselné 458
anilin 37
anion cykloheptatrienu 142
– cyklopentadienu 142
anthracen 478
arylhydraziny 444
aryny 173, 191
atom-transfer-reaction 195
atropoizomery 417
autooxidace 200
azidy kyselin 418
aziridiny 251, 498
azobenzen 485
azoimidy 404
azoxysloučeniny 444
azuleny 144

benzen Dewarův 475
benzentrioxid 489
p-benzochinon 485
N-benzoyl-2-kyano-1,2-dihydrochinolin 47
benzvalen 476
3-O-benzyl-1,2-O-cyklohexyliden-α-D--glukofuranosa 452
benzylidencyklopentan 382, 383
bicyklo[2,2,0]hexan 481
bicyklo[1,1,1]pentan 481
biradikál 478, 481
borazan 141
bromace 1,3,5-triterc.butylbenzenu-2-D 65
3-brom-2-butanol 112, 114
2-brom-3-methoxybutan 117
N-bromsukcinimid 199
Brown H. C. 453
1,3-butadien 492, 512
(−)-2-butanol 116
butylbenzen 42
4-terc.butylcyklohexanol 218
4-terc.butylcyklohexyljodid 90
4-terc.butylcyklohexyltosylát 90
butylfenylacetamid 48

centrum chirality 20
concerted reaction 492
cykloadice 1,3 478
– 1,4 478
trans-cykloalken 270
cykloalkeny 473
cyklobutadien 144
cyklobutanon 408
1,3,5,7,9-cyklodekapentaen 140
2-cykloheptenon 484
2-cyklohexenon 484
cyklohexylmethylsulfoxid 61
cyklooktatetraen 36, 144
2-cyklooktenon 484
2-cyklopentenon 484
cyklopropany 486

Červinka O. 458
činidlo formylační 172
– Grignardovo 50, 53, 125, 350, 434
– nukleofilní 100, 101
– organokovové 349
číslo koordinační 87
– kvantové 15

čistota enantiomerní 449
– optická 449

Darvon 452
dehalogenace dekarboxylační 258
– jodidovými ionty 241
– kovy 239
dehydratace alkoholů 238
– amidů 247
– kyselými činidly 385
– oximů 246
dehydrobenzen 191
dehydrogenace α-halogenalkoholů 390
dehydrohalogenace 233
– vinylhalogenidů 242
dekarbonylace 52
– α-ketokyselin 264
– termická 264
dekarboxylace α-aminokyselin 261
– glycidokyselin 259
– kyseliny malonové-1-^{14}C 66
– α,β-nenasycených kyselin 49
– β,γ-nenasycených kyselin 260
delokalizace 35
deriváty cyklopropanu 249
desaminace β-aminoalkoholů 257
desoxybenzoin 390
desulfurace 201
– Raneyovým niklem 340
deuterium 61
α-deuteroethylbenzen 106
diagram Jabloňskiho 466
– molekulový 150
diagramy korelační 493, 506, 507
diastereoizomerie 20
diaziriny 486
diazoaminosloučeniny 203
diazocyklopentadien 142
diazoketony 409
– opticky aktivní 410
diazomethan 406, 486
diazoniumbetain 406
diazotace 58
dicyklopentadienylželezo 127, 142
dienofil 309
dienofily chirální 454
dieny, cyklizace 498
2,2′-diethoxyhydrazobenzen 54
(*S*)-(−)-1,1-difenyl-2-aminopropanol 388

2,2-difenyl-1-brom-1-methylcyklopropan 137
difenylin 444
(*S*)-(+)-1,2-difenylpropanon 388
difosfiny 460
dihalogenkarbeny 251
dihydropyran 382
1,2-dichlor-1,2-difenylethan 113
α-diketony 420
–, oxidace 413
1,1′-dikyano-azo-cyklohexan 487
2,2′-dimethoxyhydrazobenzen 54
p-dimethylaminobenzaldehyd 358
dimethylanilin 49
2,3-dimethyl-2,3-butandiol 385
dimethylcyklohexadieny 503
p,p′-dimethyldifenylmethylchlorid 57
2,5-dimethyl-2,5-dihydrothiofen--1,1-dioxid 499
dimethylfulven 142
meso-3,4-dimethyl-1,5-hexadien 505
Diop 460
dioxan, konformace 25
Dipamp 460
di-3-pinanylboran 453
diskriminace hmotnostní 64
disrotace 493, 496
dusík ^{15}N 55

efedrin 452
efekt elektrostatický 26, 29
– indukční 26, 28, 30, 225
– izotopový 24, 64, 222
– – kinetický 153
– konjugační 26, 33, 39
– mezomerní 26, 94
– Ogstonův 66
– *ortho* 158
– peroxidový (Kharaschův) 322
– rezonanční 26
– sterický 26, 43
– – sekundární 43
– synartetický 110
effect eclipsing 208
elektronegativita 24
eliminace *anti* 210, 240, 242
– *E*1 206
– *syn* 210, 219, 272
– transanulární 253
– α 247
eliminace α′, β 252
– 1,4 255
– 1,6 256
enamidy 488
– prochirální 460
energie aktivační 68, 463
– delokalizační 14, 138
– excitační 464
– excitovaného stavu 464
– ionizační 195
– lokalizační 150
– mezomerní 37, 38
– solvatační aniontů a kationtů 209
– vazebná 13, 14
– základního stavu 464
entalpie adičních reakcí 320
epoxidace 461
– asymetrická 454
– dvojné vazby 300
epoxidy 114
– cukrů 117
– cykloalkanů 116
–, izomerace 393
trans-(+)-2,3-epoxybutan 116
esterifikace 365
estery fenolů 478
– oximů 399

faktor frekvenční 68
– parciální rychlostní 164
fenol 37
1-fenyl-2-amino-1,3-propandiol 454
2-fenylcyklohexanol 382, 383
fenylcyklohexen 382, 383
2-fenyl-2-cyklohexenon 361
(−)-α-fenylethanol 124
fenylhydroxylamin 436
1-fenyl-1-*p*-methoxyfenyl-2-amino-propanol 388
(+)-fenyl-*o*-tolylacetaldehyd 386
(+)-1-fenyl-1-*o*-tolylethylen-glykol 386
ferrocen 127, 142
fibroin hedvábný acetylovaný 459
flavoprotein-D-oxynitrilasa 457
fluorescence 467
formylace aromatického jádra 171
fosfen 252
fosfiny chirální 460
fosfor ^{32}P 61
fosforescence 468

fotoiniciace 195
fotosenzibilizátory 468
ftalocyanin 140
fulven 478
funkce kyselosti Hammettova 239
– rozdělovací 69

halogenace 162, 196
– ketonů 130
– nitroalkanů 130
N-halogenamidy 415
halogenderiváty 94
halogenhydriny 114
α-halogenketony 394
halogenkyseliny 118
hexahelicen 475
β-hexachlorcyklohexan 218
Horeau A. 458
hustota elektronová 150
hybridizace 18, 25, 34
hydroborace asymetrická 453
– olefinů 278, 302
hydroformylace alkenů 460
hydrogenace asymetrická 459
– katalytická 318
hydrogenolýza 106
hydrolýza 82
– amidů 370
– epoxidů 99
– esterů 431
– –, alkalická 367
hydroperoxidy 200
hydrosilylace 461
hydroxylace cykloalkenů 115
hyperkonjugace 42, 208, 227
hyperplocha energetická 70

chinony, oxidace 413
chlorbenzen 38
(−)-α-chlorethylbenzen 106
trans-2-chlorcyklohexylfenylsulfid 113
chlormethylace 167, 172
(*S*)-(+)-1-chlor-2-methylbutan 452
chlorstyreny deuterované 65

imidazol 156
indukce asymetrická 20
indexy chemické reaktivity, dynamické 150
– – –, statické 150
inhibitory 53
iniciace 195, 319
inverze konfigurace 86, 103, 110
ion bromoniový 112
– fenoniový 121
– chloroniový 113
– neklasický 119, 410
– nitroniový 156
ionty aryldiazoniové 174
– solvatované 83
isobutyraldehyd 50
isokyanáty 414
izomerace aldehydů a ketonů 390
– *antara-antara* 504
– fotochemická *cis-trans* 472
– izonitrilů 422
– karbokationtů 168
– N-nitrosodialkylaminů 55
– *supra-supra* 504
– uhlovodíků 384
izotopy 55, 59

jod ^{131}I 61
jodace 2-nitropropanu-2-D 65

kalciferol 504
karbanion cyklopropylový 137
karbeny 247, 486
karbethoxymethylen 308
karbokation 49, 277, 476
– neklasický 282
kaskáda vibrační 467
katalýza acidobazická 52
– homogenní 459
katalyzátory fázového přenosu 462
– Wilkinsonova typu 459
kation acyliový 169, 440
– allyliový 298
– hydroxymethyliový 172
– nitroniový 57
– trifenylcyklopropenyliový 142
keten 480
ketendiacetal 75
keteniminy 241
α-ketokyseliny 455
–, oxidace 413
ketony, fotochemická reakce s alkeny 482
–, štěpení 479
–, fotoredukce 482
– nenasycené 483
koeficient absorpční molární 472
komplex aktivovaný 69
– „charge-transfer" 469
– π 152, 275, 278
– σ 152
kondenzace acyloinová 359
– aldolová 50, 352
– benzoinová 357
– Claisenova 354
– Dieckmannova 355
konfigurace absolutní 448
– elektronová 465
konjugace 34
konrotace 493, 496
konstanty nukleofilní 101
– ϱ 32
– σ substituentů benzenového jádra 31
– σ_p 41
koordináta reakční 76, 83, 84
kopulace 49, 202
kruh cyklobutenový, otvírání 497
– cyklopropanový 395
kruhy střední 253
kuban 484
kumenhydroperoxid 414
kvadricyklan 474
kvarternizace derivátů pyridinu 109
kyanhydrin 358
kyanoethylace 361
kyselina benzilová 420
– α-bromfenyloctová 56
– citronová-1-^{14}C 66
– 2,3-dimethylbenzoová 43
– (+)-α,α'-dimethyljantarová 73
– (+)-2-fenyl-2-methylhexanová 51
– hydratropová 458
– *p*-hydroxybenzoová 40
– Lewisova 51, 167
– (+)-monoperkafrová 454
– mravenčí 375
– naftionová 443
– sulfanilová 443
kyseliny arylsufamové 443
– dikarboxylové, disociační konstanty 29, 30
–, esterifikace 365
– karboxylové, hodnoty pK_a 27
– Lewisovy 440
kyselost uhlovodíků 127
kysličník osmičelý 50
kyslík ^{18}O 63
– singletový 489

laktony chirální 455
β-laktony 118

mechanismus *anti*- 217
– cyklický 430
– karbaniontový *E*1cB 221, 222
– S_N1 93
– S_N2 93
– senzibilizační 469
– součinný 492
– ylidový 252
– zhášecí 469
methylazid 39
2-methyl-2-butanol 49
methylcykloalkylketony 412
2-methylcyklohexanon 374, 376
methylen 250
2-methyl-2-ethoxybutan 49
2-methyl-1,3-pentadien 503
4-methyl-1,3-pentadien 503
2-methylpropen 42
metoda Hugginsova 16
– zkřížených reakcí 53
meziprodukt cyklický 49, 50
– reakční 46
mezomerie 37, 38
migrace acylů 120
– *cis* 393
moment dipólový 24
Mosher H. 452
mutarotace 52

neopentylbromid 49
nitrace 156, 200
– aromatických systémů 57
nitren 251, 415, 487
nitroaniliny 442
nitroparafiny 406
N-nitrosodibenzylamin 55
nukleofilita 100

objem efektivní 19
odbourání amidů kyselin, Hofmannovo 46, 48, 414
– Barbierovo–Wielandovo 410
– Curtiovo 418
– Lossenovo 418

odbourání Schmidtovo 419
– Weermannovo 417
2,6-oktadien, *cis*-, *trans*- 505
orbitaly antivazebné 465, 469
– hraniční 495
– molekulové, Hückelova metoda 150
– – vazebné 464, 465
– nevazebné 465
–, překryv 490
–, symetrie 491, 494
osa rotační dvojčetná 491
oxidace alkoholů 244
– alkylboranů 302
– dimethylsulfoxidem 245
– fotochemická 489
– Oppenauerova 245, 347
oximy α-diketonů 403
– α-hydroxyketonů 403
– α-oxokyselin 403
– spirocyklických ketonů 262
– *syn* a *anti* 400
oxirany 486
oxokarbeny 250

pentalen 144
4-pentenal 504
pinakolinalkohol 381
pinakolon 385
pinakoly 482
1-piperidein 246
3-piperidein 377
plocha uzlová 470
pnutí Bayerovo 87
– Pitzerovo 87
pochod intermolekulární 53
polarita vazby 23
polarizace 25
poloměr kovalentní 19
– van der Waalsův 20
polyeny 496
porfyrin 140
posun hydridového iontu 81
– vazeb antarafaciální 500, 501, 512
– – suprafaciální 500, 501, 512
1,2-posun vodíku 123
pravidla parity 513
– Woodwardova a Hoffmannova 304, 472, 497
pravidlo Bredtovo 234
– Cramovo 20, 330, 350, 449
pravidlo Fürstovo–Plattnerovo 114
– Hofmannovo 224
– Hückelovo 139
– Prelogovo 449
– Zajcevovo 208, 224, 227
princip Curtinův–Hammettův 71
– Franckův–Condonův 468
– Pauliho 465
prisman 486
proces fotochemický primární 463
– – sekundární 463
propagace 195, 319
přechod n → π* 470
– π → π* 470
přechody mezisystémové 467
– nezářivé 467
přenos energie 468
přesmyk allylový 426
– α-aminoalkoholů 387
– α-aminoketonů 398
– Bambergerův 435
– Beckmannův 398
– benzidinový 53, 444
– benzilový 420
– Claisenův 54, 60, 432, 504
– Copeho 504, 517
– Děmjanovův 384
– diazoaminosloučenin 438
– Favorského 394
– Fischerův–Heppův 438
– Friesův 478
– Fritschův–Buttenbergův–Wiechellův 250
– Hofmannův–Martiův 439
– intramolekulární 57
– molekulární 379
– nukleofilní 379, 514
– Ortonův 437
– pinakolinový 385
– pinakolonový 385
– radikálový 424
– retropinakolinový 381
– retropinakolonový 381
– Sommeletův 423
– Stevensův 421
– Tiffeneauův 434
– Wagnerův–Meerweinův 380, 384
– Wielandův 426
– Wittigův 424
– Wolffův 51, 250, 409
přesmyky elektrofilní 421, 436

pseudobáze 186
pyrazin 155
pyrazol 157, 486
pyrazoliny 485
pyridazin 155
pyridin-N-oxid 154
pyrimidin 155
pyrolýza amin-N-oxidů 269
– esterů 265
– halogenderivátů 271
– β-hydroxyolefinů 287
– kvartérních amoniových solí 110
– – – zásad 110
– sulfoxidů 270
1-pyrrolidino-1-cyklohexen 374

racemizace 481
radikál můstkový 425
reakce adiční 273, 297
– – a eliminační 515
– – iontová 273
– asymetrické 447
– – katalyzované 458
– – nekatalytické 449
– Bartonova 488
– Bayerova–Villigerova 411
– bimolekulární 84, 87
– von Braunova 247
– Buchererova 183
– Cannizzarova 348
– C-kyselin 356
– Clausonova–Kaasova 205
– Copeho 269
– cykloadiční 303, 453, 474, 506, 508, 510, 517
– Čičibabinova 185
– Čugajevova 268
– derivátů karboxylových kyselin 363
– Dielsova–Alderova 309, 517
– elektrocyklické 474, 516, 496
– eliminační 206
– enaminů 373, 374
– enantioselektivní 447
– Eschweilerova–Clarkova 376
– fotocykloadiční 473
– fotochemické 463, 474
– fragmentační 195
– Friedelova–Craftsova 51
– Gattermannova 167
– Gattermannova–Hoeschova 171
reakce Gattermannova–Kochova 167
– Gombergova 204
– Hellova–Volhardova–Zelinského 130
– Hibbertova 238
– Hoeschova 47, 171
– homolytické 318, 320, 321
– Hunsdieckerova–Borodinova 200
– cheletropní 511
– Ivanovova 357
– Jappova–Klingemannova 203
– karboxylových kyselin 363
– katalyzovaná přechodnými kovy 518
– Knoevenagelova 372
– Knoevenagelova–Döbnerova 372
– Lukešova 377
– Mannichova 173, 371
– monomolekulární 83, 85
– Neffova 105, 372
– nukleofilní 375
– pericyklické 595
– Perkinova 356
– Prévostova 301
– Pschorrova 204
– radikálové 53, 195
– Reformatského 351
– Reimerova–Tiemannova 441
– Reissertova 47
– Richterova 182
– S_E1 125, 134
– S_E2 125, 135
– Sandmeyerova 203
– Schiemannova 175
– Schmidtova 404
– sigmatropní 500, 517
– – fotochemické 505, 506
– Simmonsova–Smithova 454
– stereoselektivní 447
– stereospecifické 422, 430, 447
– substituční 513
– Tiščenkova 349
– transanulární 81
– Vilsmeierova–Haackova 172
– Wallachova–Leuckartova 375
– Wittigova 252
reaktivita axiální skupiny 89
– ekvatoriální skupiny 89
redukce acetylenických ketonů 453
– alkoxylovanými hydridy 344
– amidů 339

redukce Bouveaultova–Blancova 339
– Clemmensenova 48
– diboranem 345
– Grignardovými činidly 452
– komplexními hydridy 340, 362
– kovy 338
– Ladenburgova a Višněgradského 339
– Meerweinova–Ponndorfova–Verleyova 346, 451
– mravenčí kyselinou 375, 276
– opticky aktivními alkoxylithium-aluminiumhydridy 452
– smíšenými hydridy 346
– Wolffova–Kižněrova 340
resorcinol 47
retence konfigurace 104, 422
rovnice Arrheniusova 68
– Eyringova 84
– Hammettova 31, 41, 78
– Taftova 43
rozklad diazosloučenin 250
– β-ketokyselin 259
rozpouštědla aprotická 96
– protická 96

řád reakce 55, 85
– vazby 150

selektivita hydridových činidel 344
semidin 444
sensibilizace 468
síly van der Waalsovy 21, 76
síra ^{35}S 61
skupina karbonylová 244
sloučeniny aromatické heterocyklické 140
– β-dikarbonylové 354
– heterocyklické pětičlenné 155
– – šestičlenné 154
– karbonylové excitované 479
– organolithné 126, 186
– organortuťnaté 128
– ylidové 251
soli amoniové 108
– – kvartérní 67, 423
– diazoniové 174
– fenacylamoniové 422
– fenacylsulfoniové 422
– sulfoniové 108
solvatace 20, 76, 86, 96
– karbaniontů 132, 133, 135
solvolýza 119
– cykloalkyltosylátů 91
– tosylesterů 210
stav fotostacionární 473
– singletový 465
– tranzitní 19, 45, 89, 211, 445
– – cyklický 111
– tripletový 465
stereodiskriminace 64, 66
stereochemie bimolekulární eliminace 217
substituce alifatická radikálová 196
– aromatická elektrofilní 138
– – nukleofilní 173, 174, 175
– – radikálová 202
– bimolekulární 93
– elektrofilní 80, 136
– homolytická (radikálová) 80
– monomolekulární 93
– nukleofilní 80, 97
– radikálová heteroaromatická 204
substituenty 1. a 2. třídy 146
sulfonace 165
superdelokalizabilita 151
syntéza Arndtova–Eistertova 410
– asymetrická 449
– – kyanhydrinová 457
– dienová 309
– indolová Fischerova 63
– kyanhydrinová 337
– Streckerova 372, 457

štěpení acetátů 272
– γ-aminohalogenderivátů 260
– Beckmannovo 262
– epoxidů 63
– 1,2-glykolů 263
– 1,3-glykolů 257
– homolytické 194
– α-hydroxykyselin 264
– kvartérních amoniových zásad 224, 234
– Marckwaldovo 191
– Norrishovo I 479
– – II 481
– tosylátů bicyklických 1,3-diolů 257
– vazby alkyl—kyslík 365, 368

teorie Eyringova 68
– hraničních orbitalů 514
– Kirkwoodova–Westheimerova 30
terminace 195
tetrahydrofurylalkohol 382
tetramethylanilin 49
tetramethylcyklodekan 220
tetramethylglukopyranosa 52
thiazol 156
transaminace 455
transformace asymetrická 458
triaminobenzen 183
triarylmethylperoxidy 426
trieny, cyklizace 498
tritium 65
tropolony 143

úhel dihedrální 19, 221
– valenční 18
uhlovodíky alternující a nealternující 142, 151
uzavření kruhu synchronní 316

valence volná 150
vazba, délka 15, 16, 17
– chemická 13, 35
vinylhalogenidy 107
vitamin D_2 504
vlnová funkce ψ 470
výtěžek optický 449
– reakce kvantový 464, 471
vztah Shomakerův–Stevensonův 16
– Sternerův–Volmerův 471

ylidy 252, 423

zákon Grotthusův–Draperův 464
– Guldbergův–Waagův 56
– Starkův–Einsteinův 464
– zachování orbitalové symetrie 494
zásady fosfoniové 238
– sulfoniové 238
zvrat Waldenův 51, 87, 103, 388, 392

Doc. Dr. Ing. OTAKAR ČERVINKA, DrSc., a kolektiv

Mechanismy organických reakcí

Druhé, přepracované vydání

DT 541.124 : 547

Vydalo SNTL – Nakladatelství technické literatury, n.p., Spálená 51, 113 02 Praha 1 jako společné vydání s n.p. Alfa, vydavateľstvo technickej a ekonomickej literatúry, Hurbanovo nám. 3, 893 31 Bratislava v roce 1981 jako svou 8953. publikaci
Redakce chemické literatury
Odpovědná redaktorka Jana Štěpánová
Vazbu navrhl Josef Kalousek
Technická redaktorka Jana Zehnulová
Vytiskla Polygrafia, n.p., Svobodova 1, 128 17 Praha 2
536 stran, 55 obrázků, 54 tabulek Typové číslo L16-C3-III-41f/67 998 Vydání druhé, přepracované
Náklad 2 900 výtisků 45,57 AA, 47,68 VA

03/6

Cena vázaného výtisku Kčs 38,–

104/21.852

Publikace je určena posluchačům vysokých škol chemickotechnologických a odborným pracovníkům v provozech i výzkumu v oboru organické chemie, potravinářství, biologie, farmacie a lékařství.

04-632-81 Kčs 38,–