



Organická chemie pro biochemiky II

část 15 a 16

15,16-1

Základní typy mechanismů v organické chemii,

stereochemické aspekty, epimerace, izomerizace, zachování a převrácení konfigurace, Waldenův zvrát,

chirální indukce v organické syntéze, chirální katalýza,

pojem enantiomerní výtěžek (ee),

uplatnění supramolekulární chemie,

enzymy v organické syntéze,

rozdíl mezi tranzitním stavem (aktivovaným komplexem) a reaktivním meziproduktem,

reakční trajektorie, předpověď reakční trajektorie

příklady druhů organických reakcí

adice na alkeny

elektrofilní adice HX (X= Cl, Br, I)



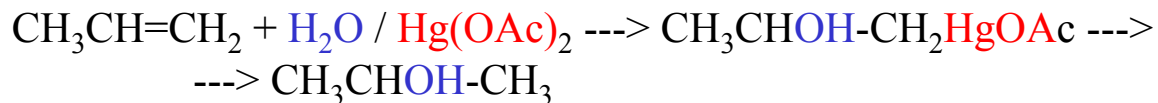
elektrofilní adice X₂ (X= Cl, Br)



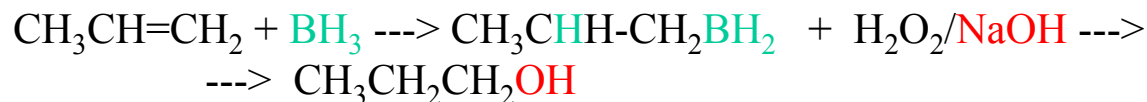
elektrofilní adice HO-X (X= Cl, Br, I)



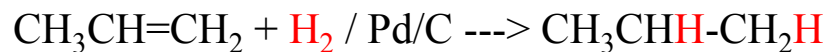
elektrofilní adice vody při oxymerkuraci



adice BH_3 hydroborace



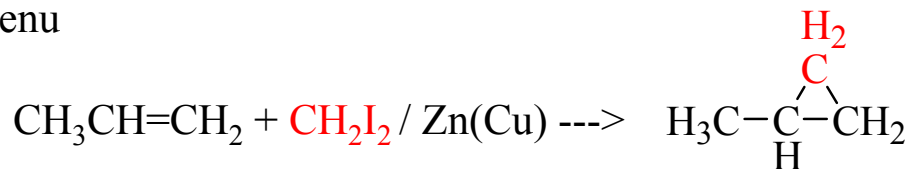
katalytická adice vodíku (hydrogenace)



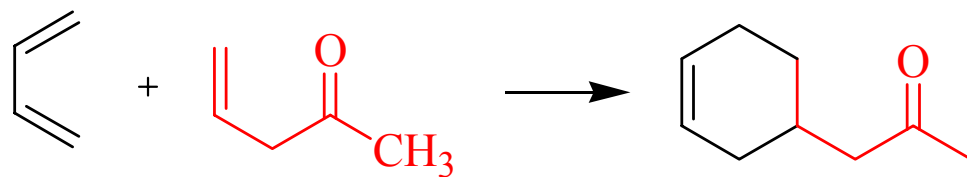
hydroxylace oxidem osmičelým



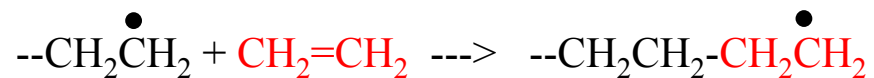
adice karbenu



cykloadice, Dielsova-Alderova reakce



radikálová adice

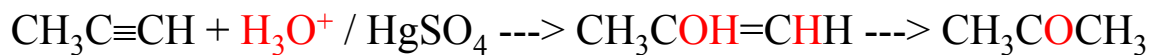


adice k alkynům

elektrofilní adice HX (X= Cl, Br, I)



elektrofilní adice vody

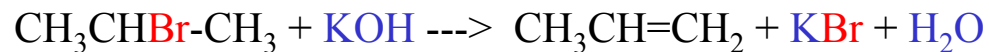


adice vodíku (hydrogenace)

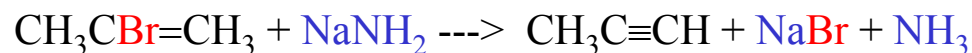


příklady eliminačních reakcí

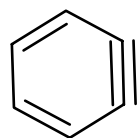
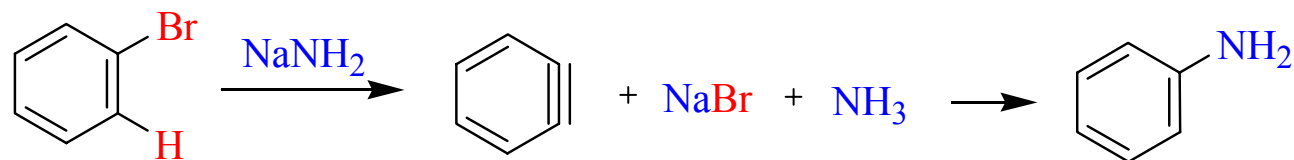
dehydrohalogenace aklylhalogenidů



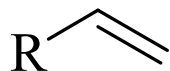
dehydrohalogenace vinylhalogenidů



dehydrohalogenace arylhalogenidů (vznik benzynu)



benzyn

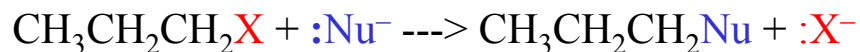


vinyl

15,16-7

příklady substitučních reakcí

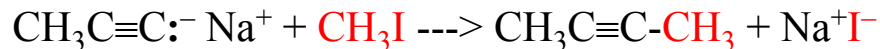
S_N2 reakce primárních alkylhalogenidů



X = Cl, Br, I, OTs, OMs

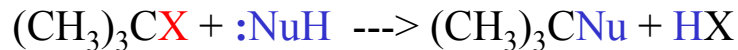
:Nu⁻ = CH₃O⁻, HO⁻, CH₃S⁻, HS⁻, CN⁻, CH₃COO⁻, NH₃, (CH₃)₃N

alkylace alkynů

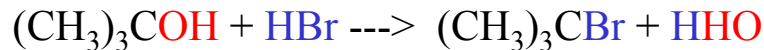


S_N1 reakce terciárních alkylhalogenidů

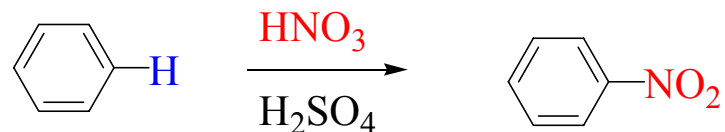
obecná reakce



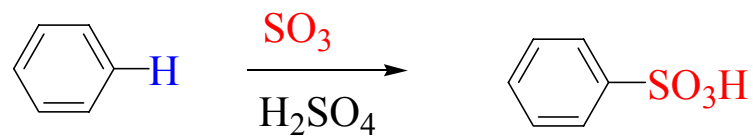
příprava terciárních alkylhalogenidů z alkoholů



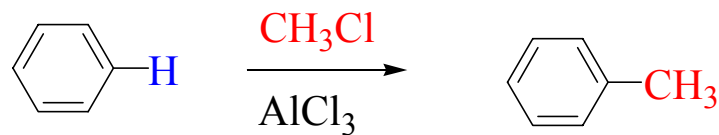
nitrace aromatických sloučenin



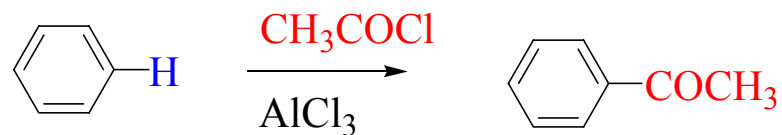
sulfonace aromatických sloučenin



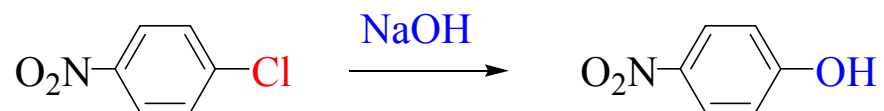
alkylace aromatických sloučenin



acylace aromatických sloučenin

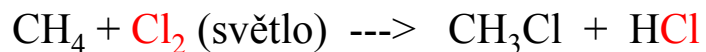


nukleofilní aromatická substituce

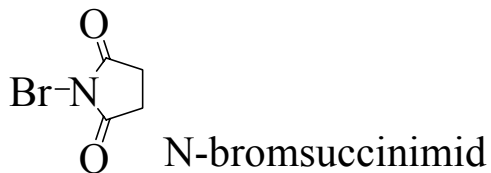


radikálové substituční reakce

chlorování methanu

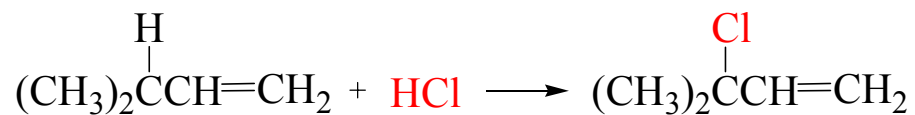


allylová bromace alkenů N-bromsuccinimidem

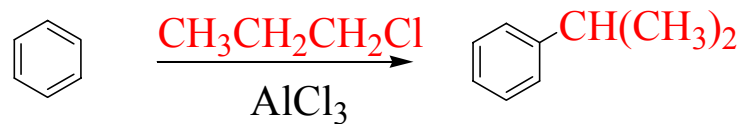


příklady přesmyků

přesmyk karbokationtu při elektrofilní adici na alken



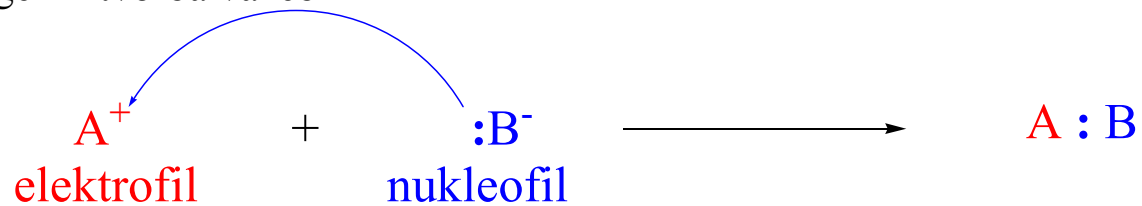
přesmyk karbokationtu při Friedelově-Craftsově alkylnaci



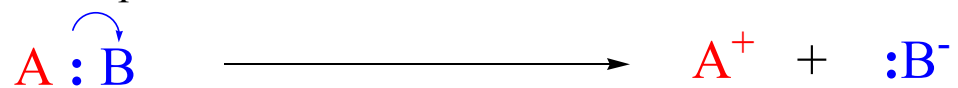
Typy a diskuse reakčních mechanismů

polární reakce

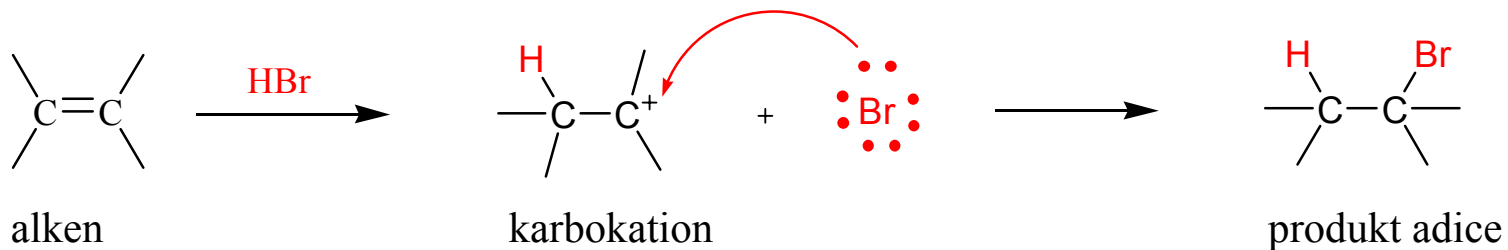
heterogenní tvorba vazeb



heterolytické štěpení vazeb



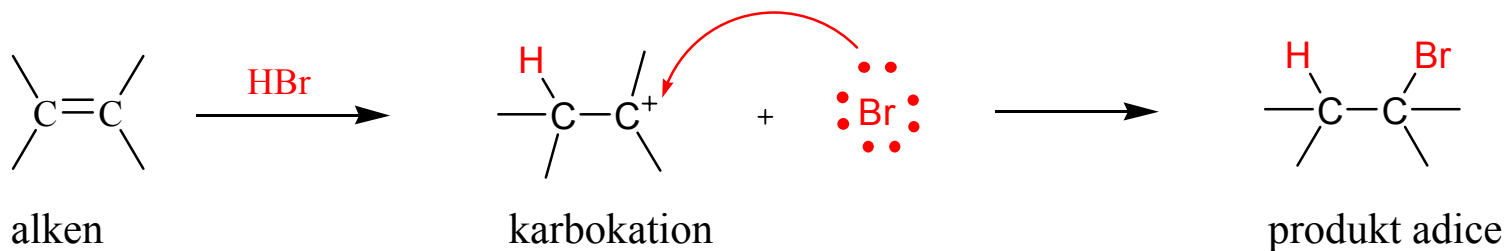
elektrofilní adice



alkeny reagují s elektrofilny jako HBr za vzniku nasycených adičních produktů
reakce probíhá ve dvou krocích (stupních)

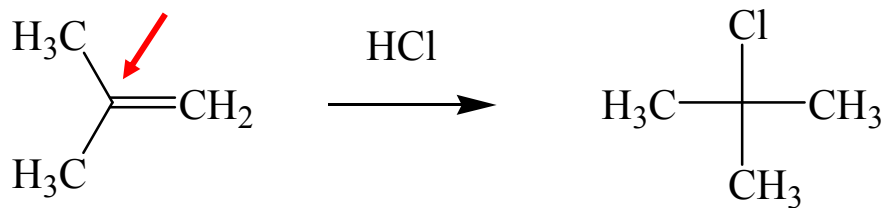
elektrofilem může být H^+ , X^+ , Hg^{2+} aj., nicméně, základní schema zůstává stejné

elektrofilní adice

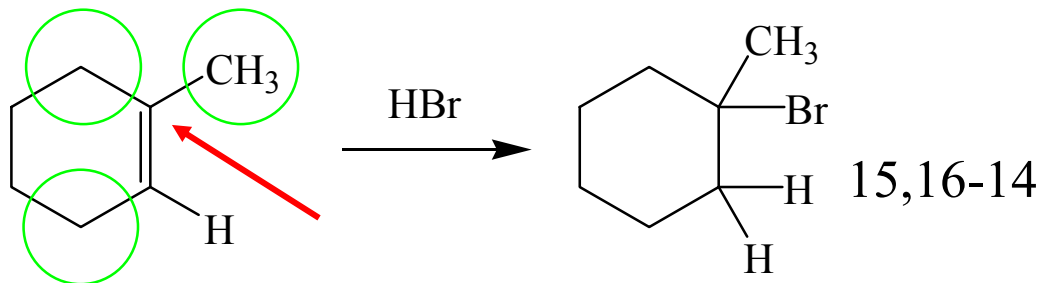


Markovnikovo pravidlo

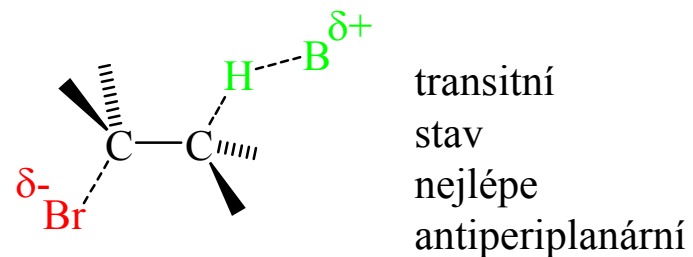
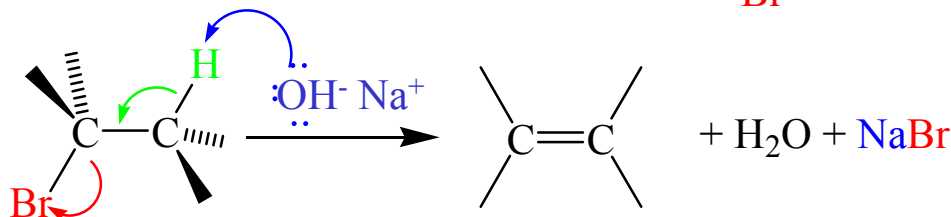
při adici HX na alken se vodík z HX připojí na ten uhlík, který má méně alkyků a X na uhlík s **více alkyly**



regioselektivita reakce

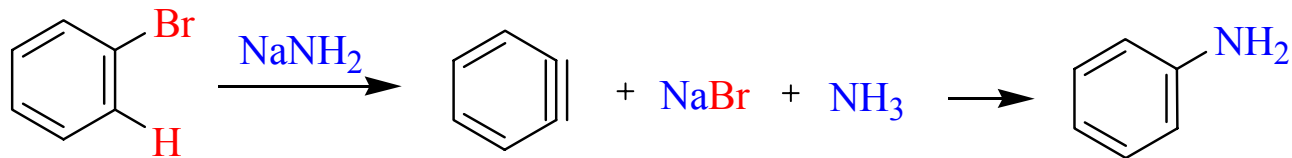
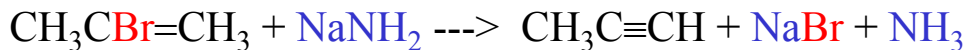
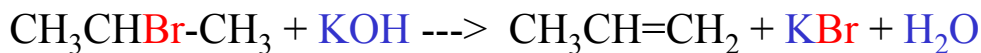


eliminace E2



alkylhalogenidy mohou ztratit HX působením báze za tvorby alkenu pokud se použije silná báze jako HO⁻, RO⁻, NH₂⁻ probíhá eliminace HX z alkylhalogenidu E2 mechanismem

halogenový iont opouští molekulu v též moment ve kterém vytrhává báze vodík ze sousední polohy alkenu

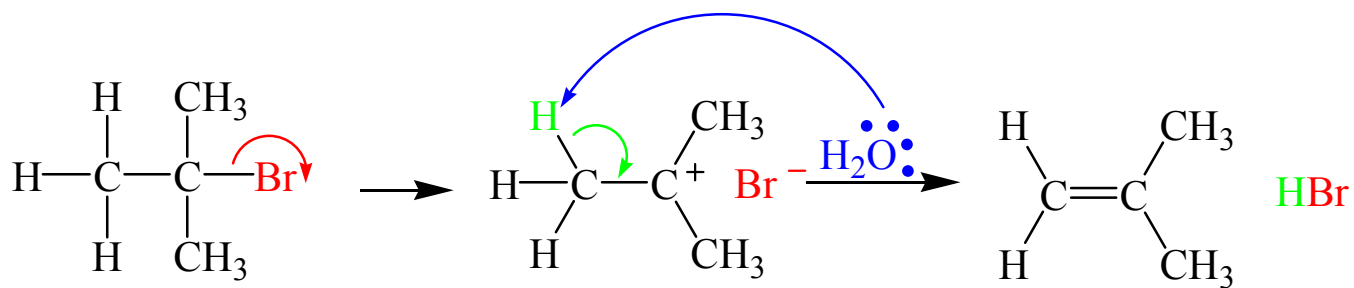


všechny tři zmíněné reakce mají stejný mechanismus

eliminace E1

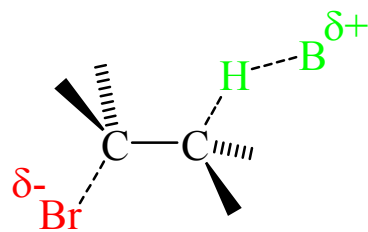
terciární alkylhalogenidy podléhají eliminaci E1 mechanismem, který často soutěží s S_N1 , zejména použijeme-li málo bazický nukleofil v hydroxylovém rozpouštědle

reakce probíhá dvoustupňově, alkylhalogenid nejprve ztratí halogen a ve druhém kroku ztratí karbokation vodík a stabilizuje se vytvořením dvojné vazby



nejlepší substráty pro E1 reakci jsou stejné substráty jako ty nejlepší pro S_N1

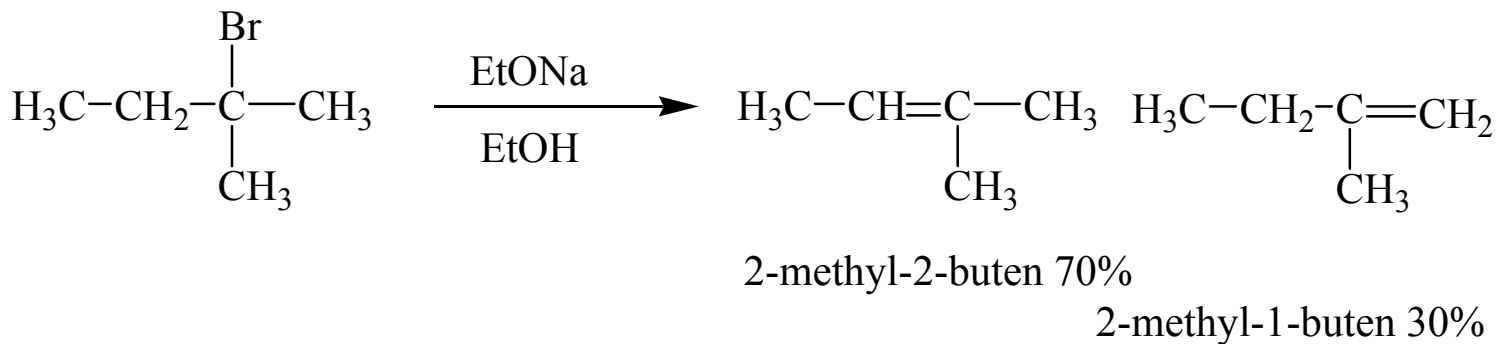
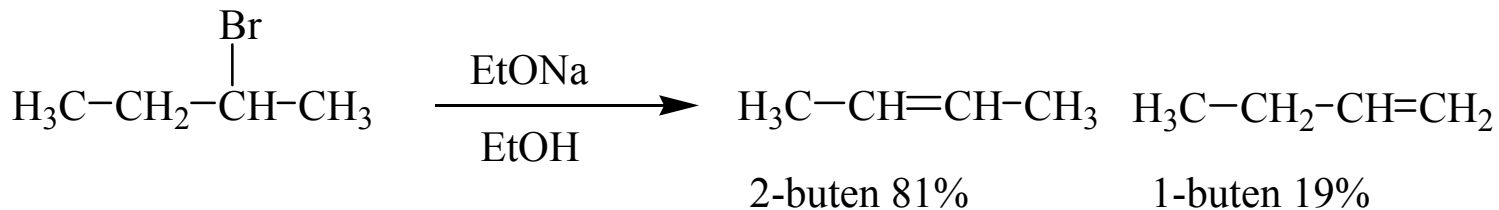
eliminace



transitní
stav
nejlépe
antiperiplanární

Zajcevovo pravidlo

eliminace HX z alkyl halogenidu proběhne tak, že vznikne více substituovaný alken



je-li to možné je hlavní substrát antiperiplanární („trans-diaxiální“)

15,16-17

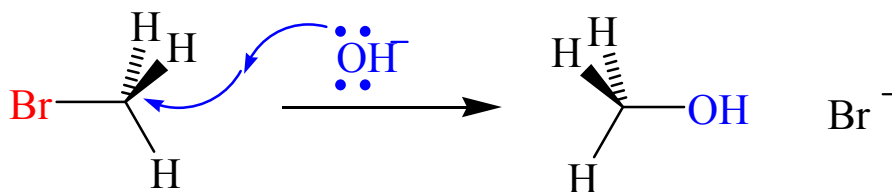
nukleofilní substituce na alkylovém uhlíku

S_N2 substituce

jde o nejrozšířenější reakci v organické chemii

probíhá tak, že v jednom kroku je atakován uhlík alkylu, který má „odcházející“ skupinu (je atakován z opačné strany než je připojena tato odcházející skupina) a v témž kroku opouští přechodový intermediát skupina odcházející při reakci dochází k Waldenovu zvratu

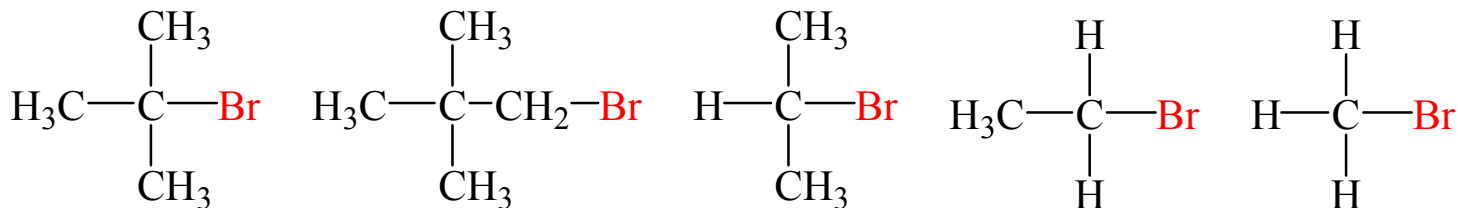
u reakce hodnotíme dobře a špatně odcházející skupiny a silné a slabé nukleofily



nukleofilní substituce na alkylovém uhlíku

S_N2 substituce

srovnání reaktivity uhlíků podle substituce



<1

1

500

40 000

2 000 000

terciární

neopentylový

sekundární

primární

methyl

sterická zábrana ataku centra zvyšuje energii transičního stavu a snižuje rychlost reakce

srovnání vybraných nukleofilů

H ₂ O	CH ₃ COO ⁻	NH ₃	Cl ⁻	OH ⁻	CH ₃ O ⁻	I ⁻	CN ⁻	HS ⁻
1	500	700	1000	16000	25000	100000	125000	125000

čím reaktivnější nukleofil tím je méně stabilní, snižuje energii transičního stavu a zvyšuje rychlost reakce

15,16-19

nukleofilní substituce na alkylovém uhlíku

S_N2 substituce

srovnání reaktivity odstupujících skupin

OH^- , NH_2^- , OR^-	F^-	Cl^-	Br^-	I^-	TsO^-
$\ll 1$	1	200	10000	30000	60000

dobře odstupující skupiny tvoří stabilní anionty, snižují energii přechodového stavu a zvyšují rychlost reakce

srovnání S_N2 reaktivity v rozpouštědle

(nemožnost solvatovat iont zvyšuje jeho aktivitu (nahatý iont))

CH_3OH	H_2O	DMSO $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$	DMF $(\text{CH}_3)_2\text{NCHO}$	CH_3CN	HMPA $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_3\text{PO}$
1	7	1300	2800	5000	200000

protická rozpouštědla solvatují nukleofil a snižují reakční rychlost
polární aprotická rozpouštědla solvatují kation a nechávají anion „nahatý“
a zvyšují reaktivitu

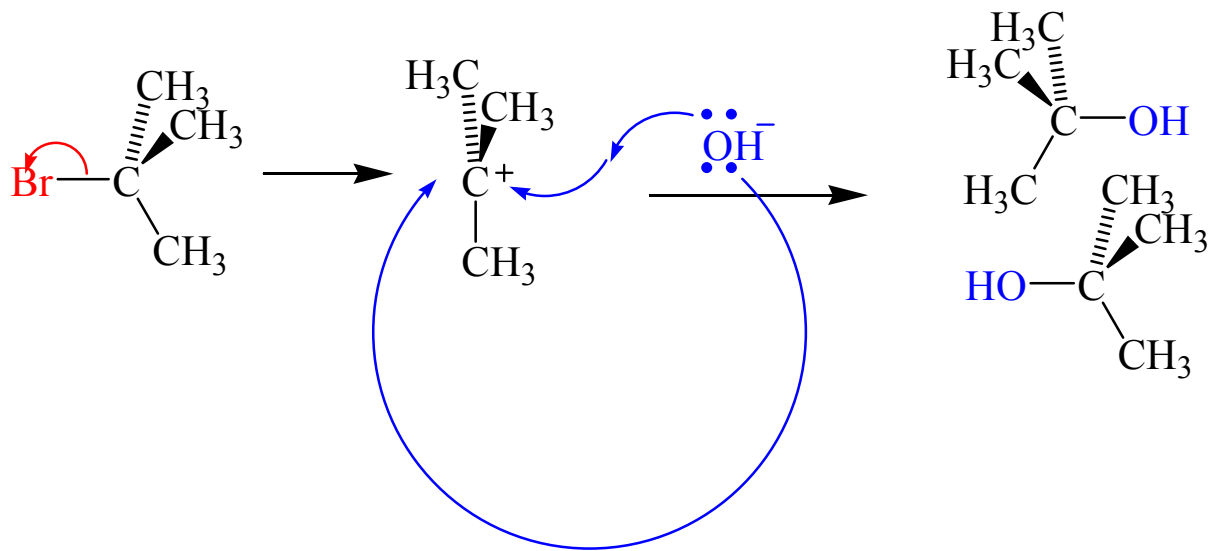
nukleofilní substituce na alkylovém uhlíku

S_N1 substituce

terciární alkylhalogenidy podléhají nukleofilní substituci dvoustupňovým mechanismem

po disociaci odcházející skupiny vznikne (stabilní) karbokation, který je v druhém kroku stabilizován atakem nukleofilu

disociační krok je pomalý a tím rychlost určující

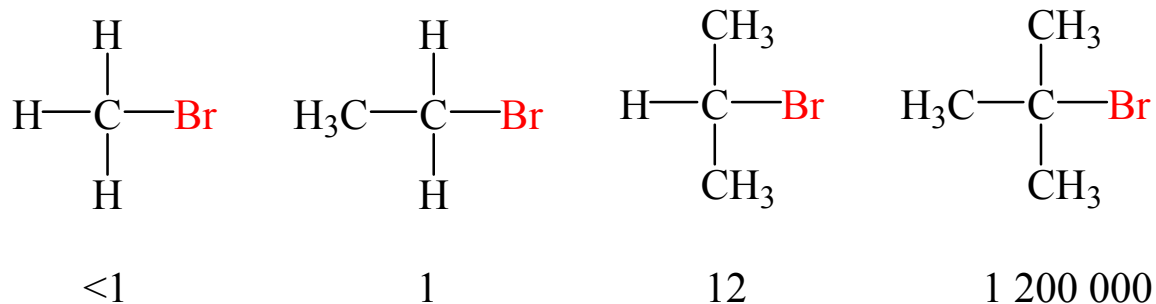


15,16-21

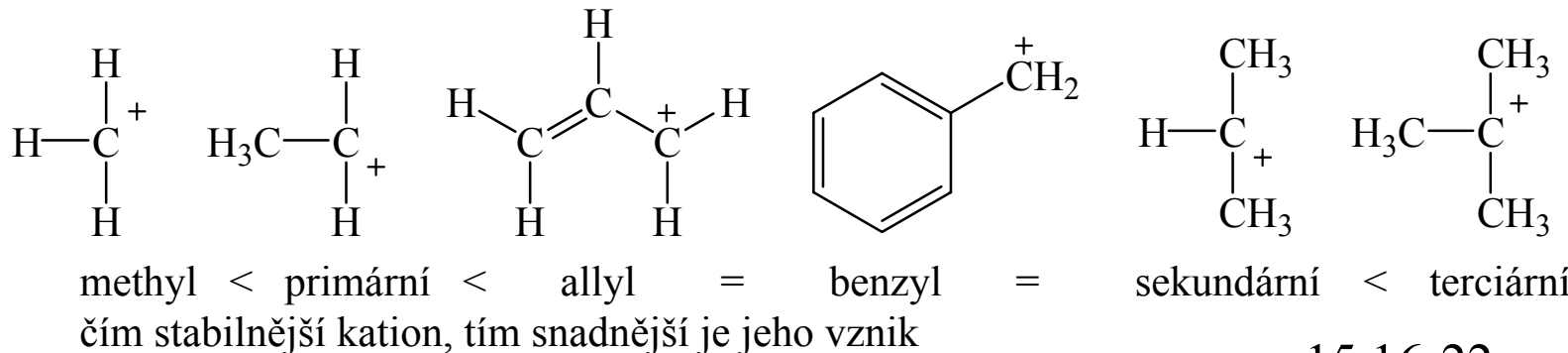
nukleofilní substituce na alkylovém uhlíku

S_N1 substituce

srovnání reaktivity různě substituovaných atomů uhlíku



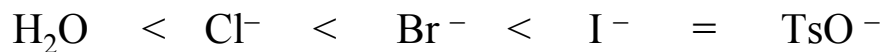
srovnání stability přechodně vzniklých karbokationtů



nukleofilní substituce na alkylovém uhlíku

S_N1 substituce

srovnání reaktivity odstupujících skupin



nejméně reaktivní

nejreaktivnější

čím je stabilnější anion, tím je reakce rychlejší

úloha nukleofilu a jeho vlastností nehraje u S_N1 reakcí větší roli
je však třeba aby nebyl basický a nevyvolal kompetitivní eliminaci

nukleofilní substituce na alkylovém uhlíku

S_N1 substituce

srovnání reaktivity v různých rozpouštědlech

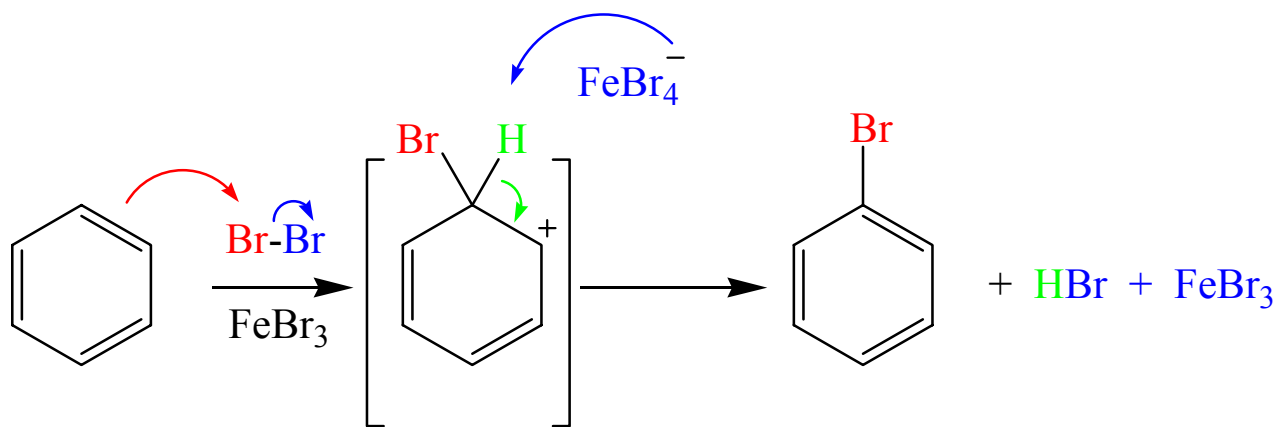
čím má rozpouštědlo větší polaritu tím více je schopno stabilizovat karbokationt a tím více urychluje reakci (jeho tvorbu)

EtOH	EtOH/H ₂ O (4/6)	EtOH/H ₂ O (8/2)	voda
1	100	14000	1000 000

elektrofilní aromatická substituce

probíhá zprvu podobně jako elektrofilní adice, na elektrony chudá částice interaguje s elektrony bohatým aromatickým jádrem

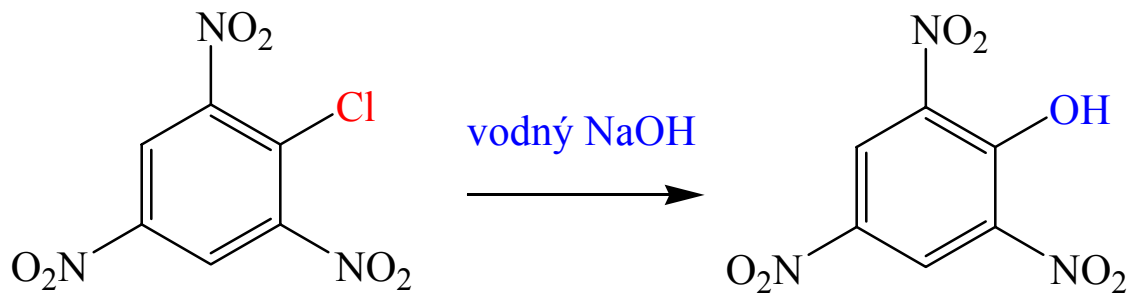
dokončena je podobně jako E2, báze vytržením protonu stabilizuje molekulu



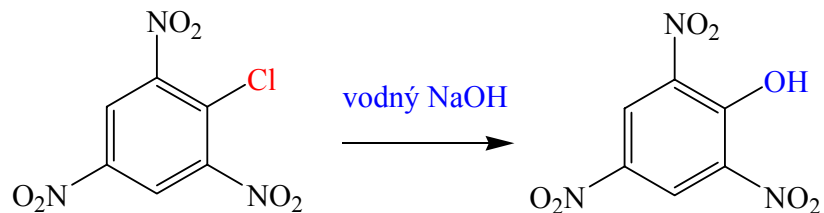
nukleofilní aromatická substituce

je případ, kdy na elektrony bohatá částice atakuje aromatické jádro přichází v úvahu tam, kde je prostřednictvím silně elektrony přitahující skupinou oslaben „dostatek“ elektronů na jádře

takovými skupinami jsou např. nitro-, kyano- a karbonylová skupina



nukleofilní aromatická substituce



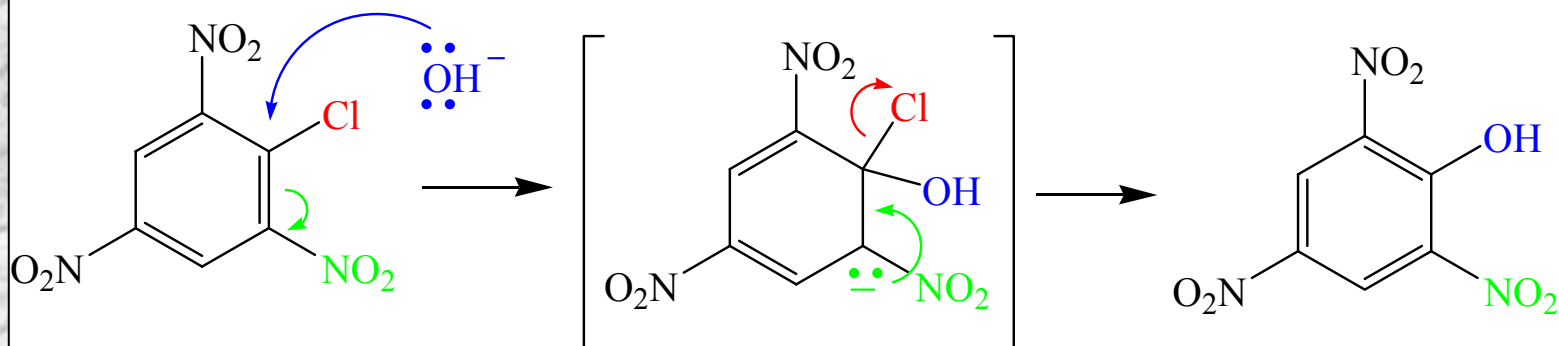
zdánlivě připomíná S_N1 a S_N2 substituci - není to však možné

a/ vazba C-Cl nedisociuje, neboť kation na sp^2 hybridizovaném uhlíku není stabilní, S_N1 tedy není možná

b/ podobně není možný atak tohoto uhlíku z druhé strany po ose probíhající vazbou C-Cl, nedojde tedy ani na S_N2 mechanismus

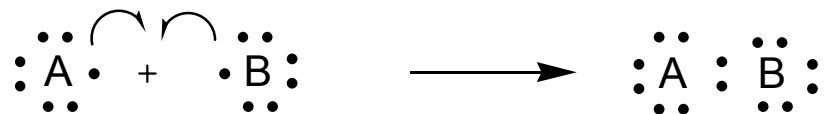
uplatní se kombinace adice a eliminace

atakující nukleofil vytvoří rezonanci stabilizovaný záporně nabitý meziprodukt, který se stabilizuje eliminací halogenu

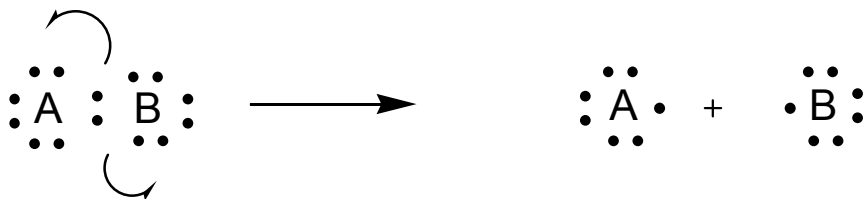


radikálové reakce

homogenní tvorba vazeb

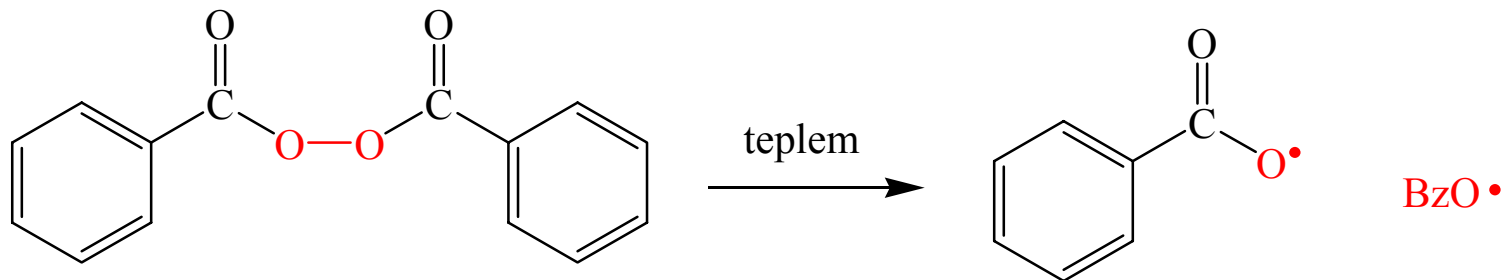


homolytické štěpení vazeb

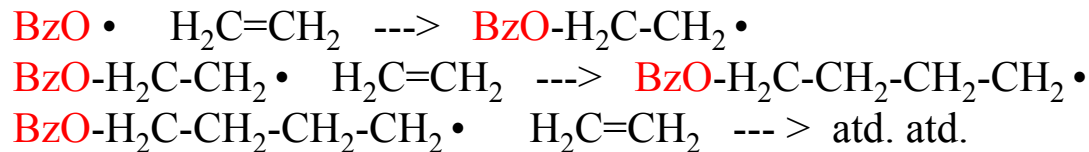


průběh radikálové reakce

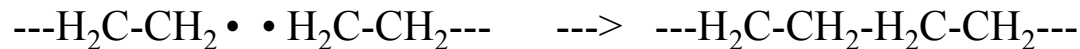
a/ iniciace homolytickou tvorbou dvou benzyloxylradikálů



b/ propagace



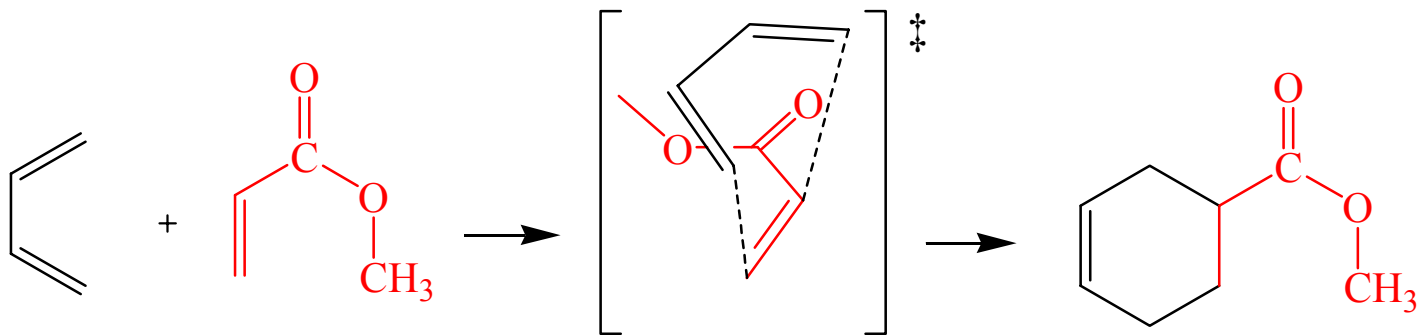
c/ terminace



cyklizační (pericyklizační) reakce

např. adice alkenů na dien

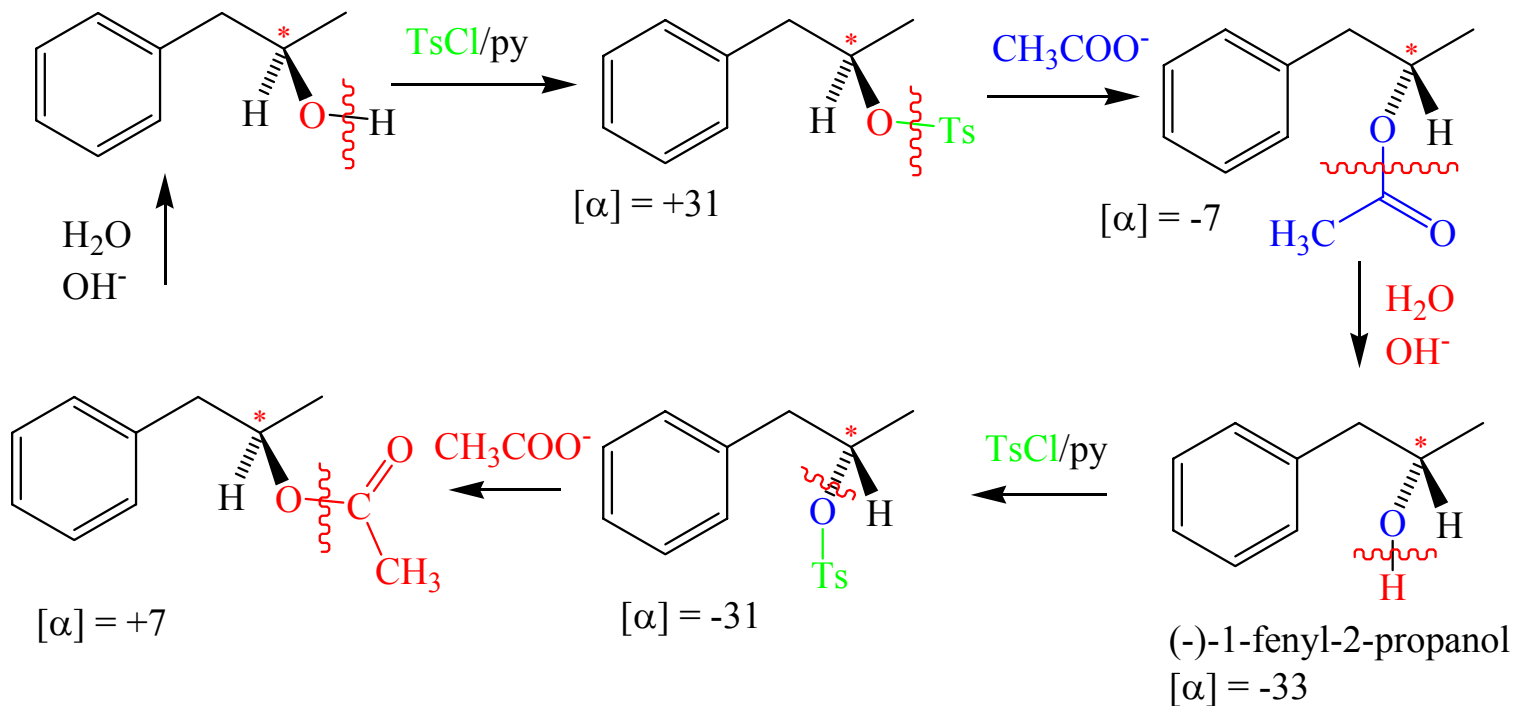
neprobíhá ani radikálově ani iontově či interakcí nukleofil-elektrofil
reakci si lze představit jako jednostupňový vznik komplexu, který stabilizuje
přeskupení molekulových orbitalů (elektronů)



zachování a převrácení konfigurace, Waldenův zvrát,

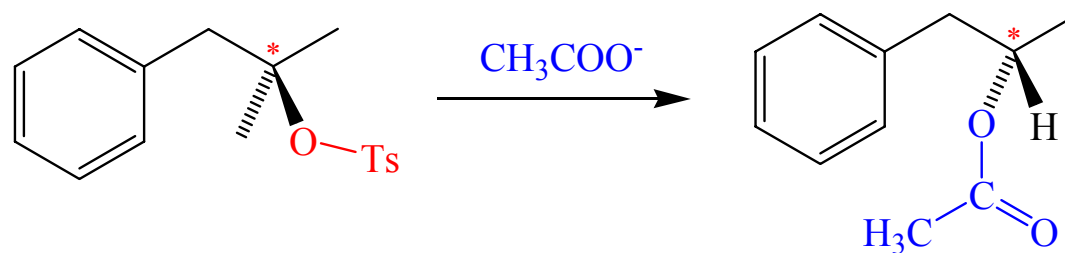
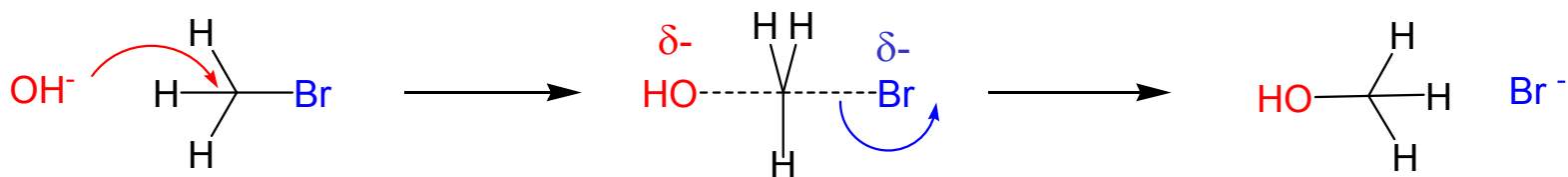
(+)-1-fenyl-2-propanol

$[\alpha] = +33$



15,16-31

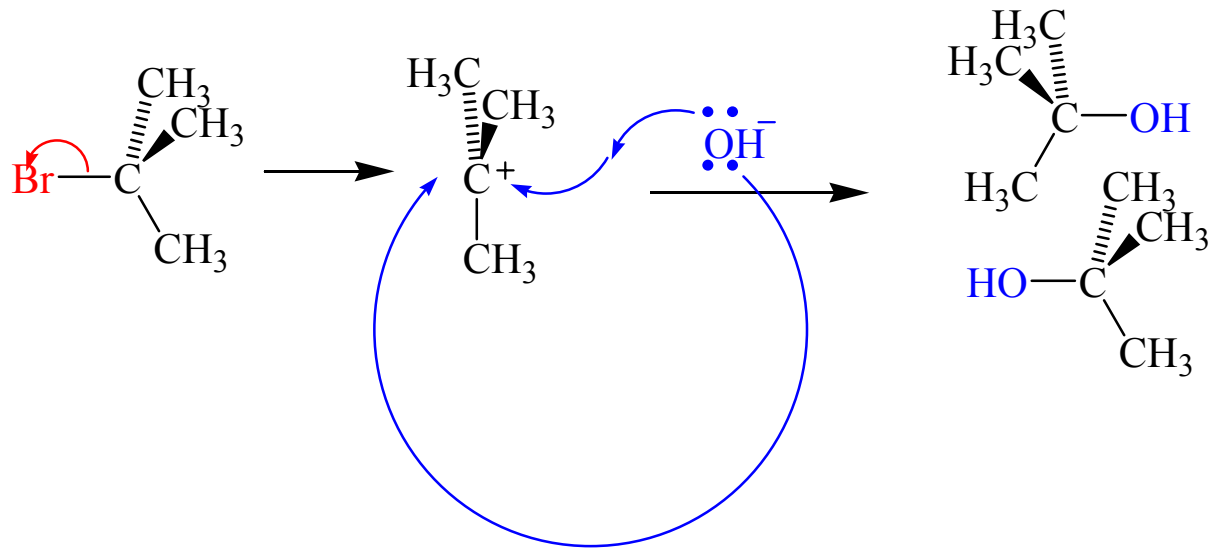
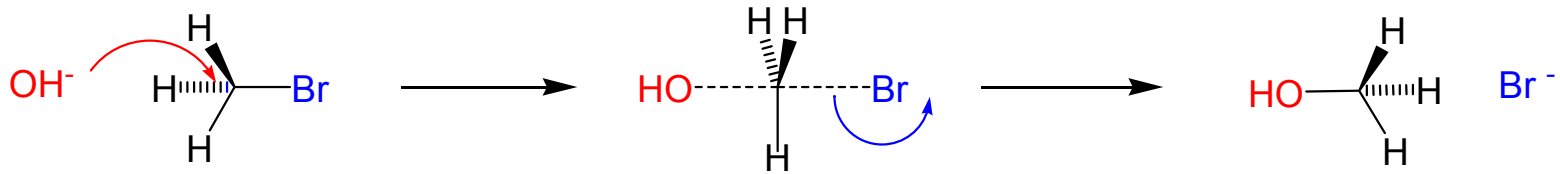
zachování a převrácení konfigurace, Waldenův zvrát,



proces inverze konfigurace
Waldenův zvrát

(opakem je retence konfigurace)

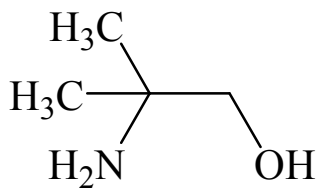
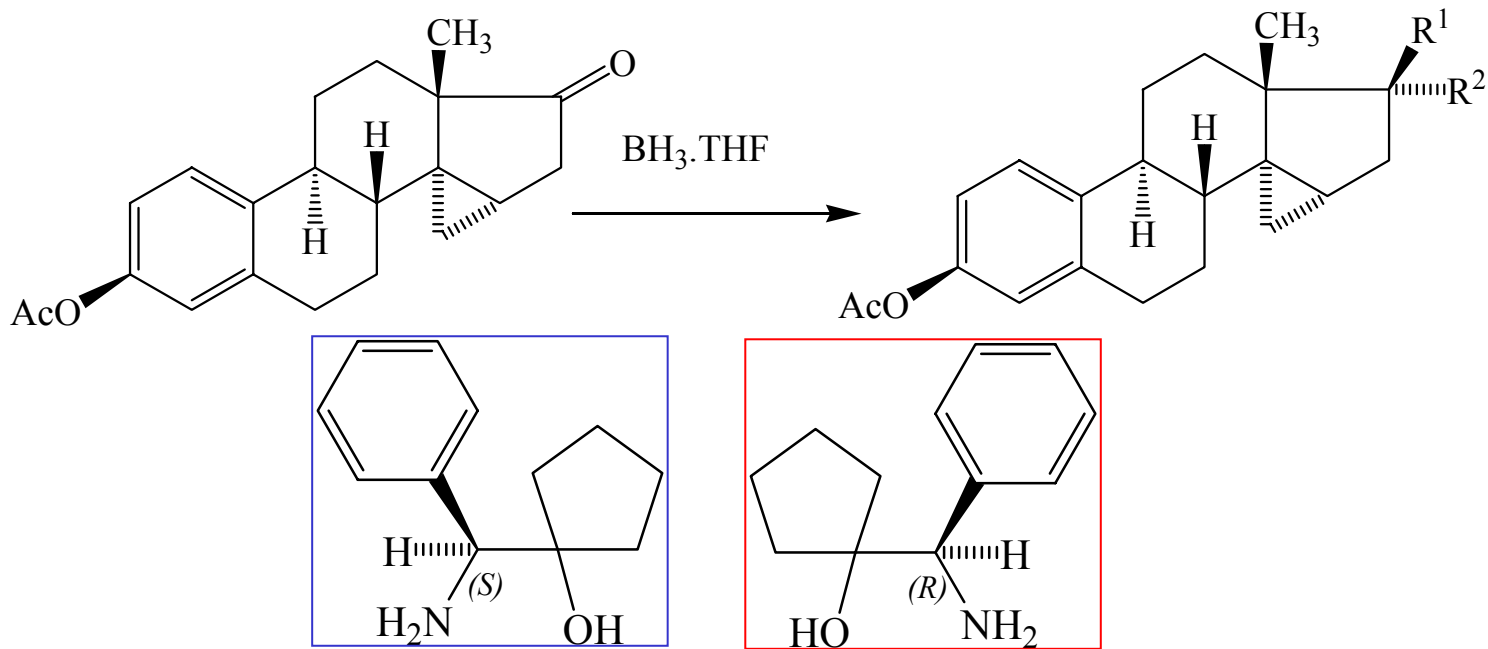
stereochemické aspekty, epimerace, izomerizace,



epimerace - přeměna jednoho epimeru na druhý
 isomerace - přeměna jednoho isomeru na druhý
 racemizace - přeměna chirální sloučeniny na racemát

chirální indukce v organické syntéze,

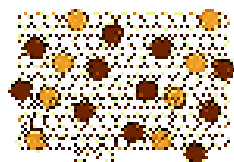
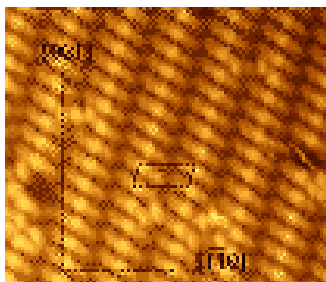
příkladem je redukce 17-ketonu na steroidu boranem za přítomnosti chirálního aminoalkoholu. V přítomnosti *S* aminoalkoholu vzniká 17 α /17 β v poměru 87:13. v přítomnosti *R* aminoalkoholu je poměr produktů 1:99.



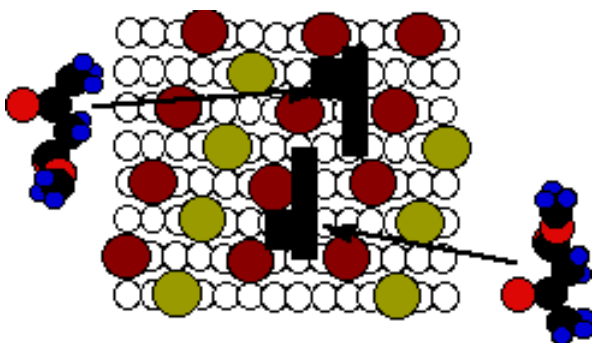
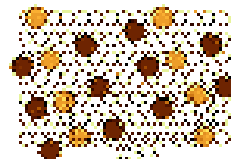
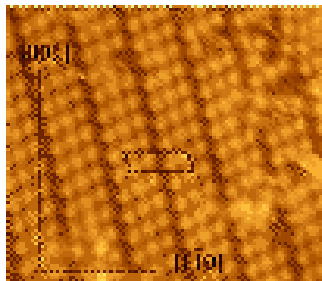
v přítomnosti achirálního aminoalkoholu je poměr 30:70

chirální katalýza,

Cu(110)-*R,R*-tartaric acid



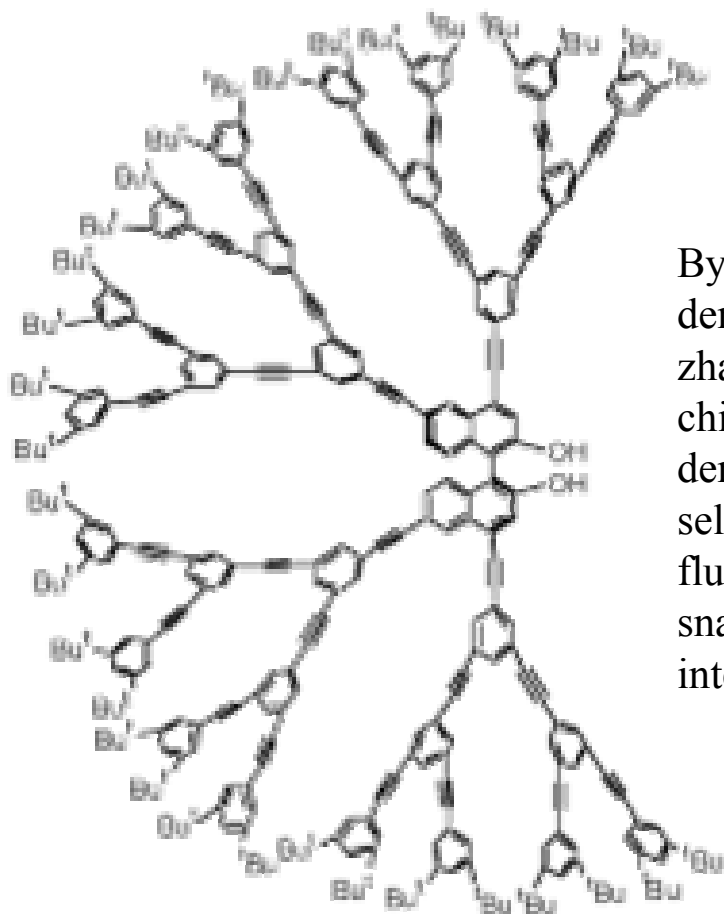
Cu(110)-*S,S*-tartaric acid



adsorpce *RR*-vinné a *SS*-vinné
kyseliny na povrchu mědi

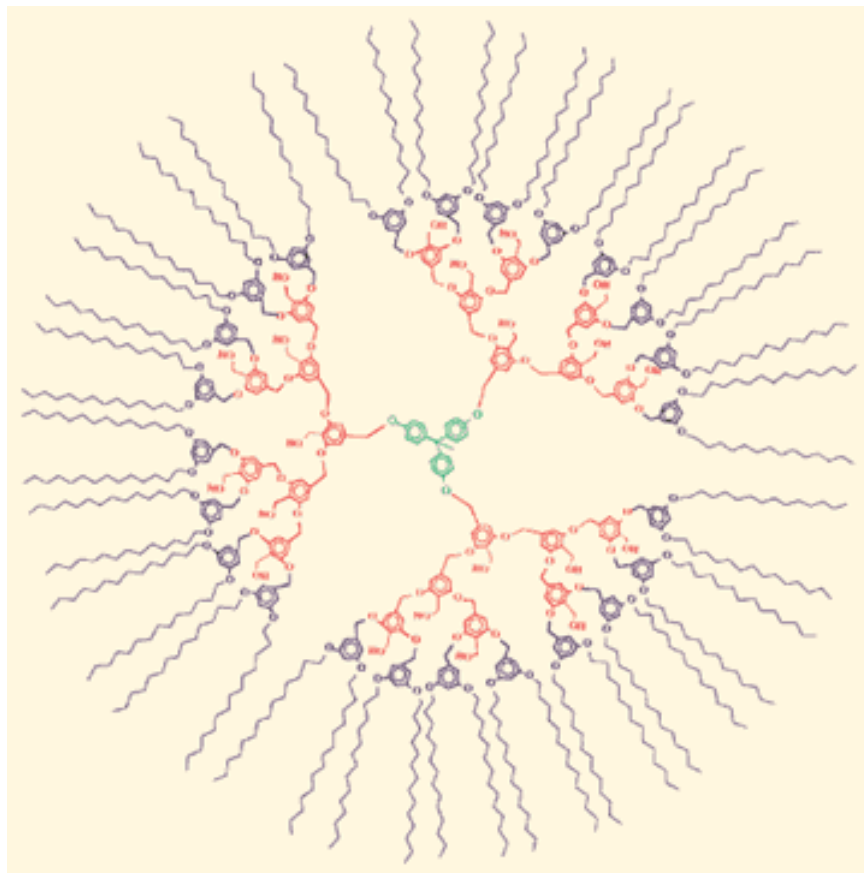
taková chirálně adsorbovaná
látka může být dále reagována
s výrazným chirálním
ovlivněním reakce

chirální rozpoznání a funkce



Byly syntetizovány látky, jako tento dendrimer, které enantioselektivně zhášejí fluorescenci působením chirálních aminokyselin. Tudiž, takové dendrimery mohou sloužit jako vysoce selektivní a enantioselektivní fluorescenční sensory pro rychlé a snadné rozpoznání chiraloty interagujících látek.

chirální rozpoznání a funkce

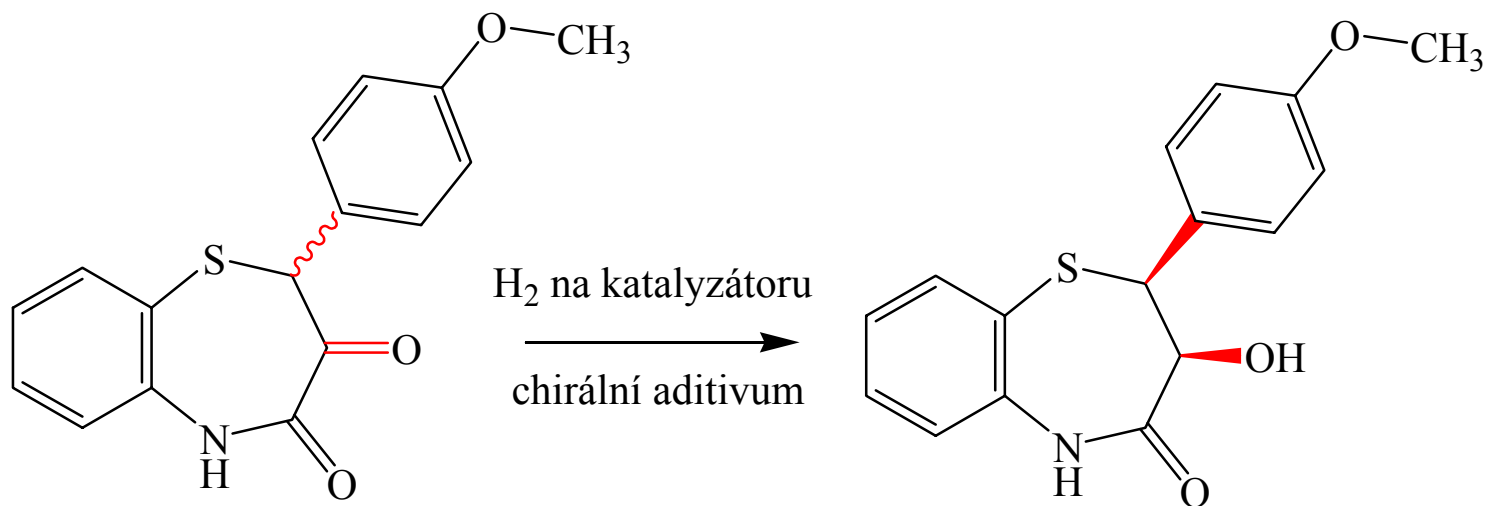


dendrimer tvořící
v kavitě katalytické
chirální centrum

Asymetrická syntéza

asymetrická syntéza je jednou z nejúčinnějších a nejelegantnějších metod na tvorbu chirálních molekul. Příkladem je chirálně ovlivněná hydrogenace ketolaktamu diltiazemu na *S,S*-laktam.

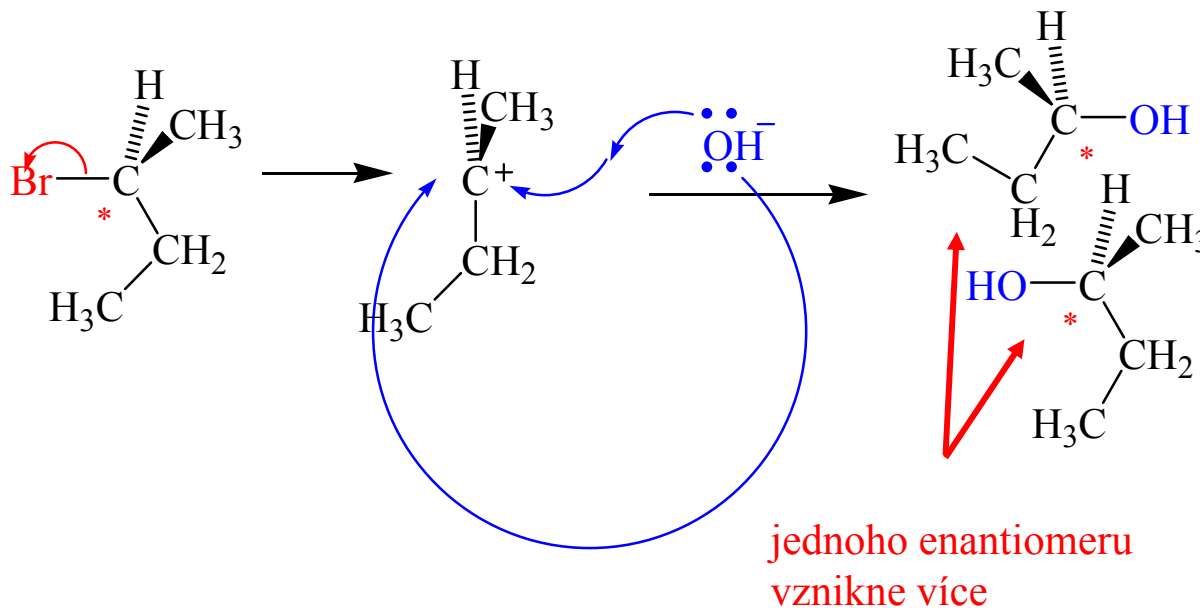
Diltiazem: heterogenní asymetrická hydrogenace



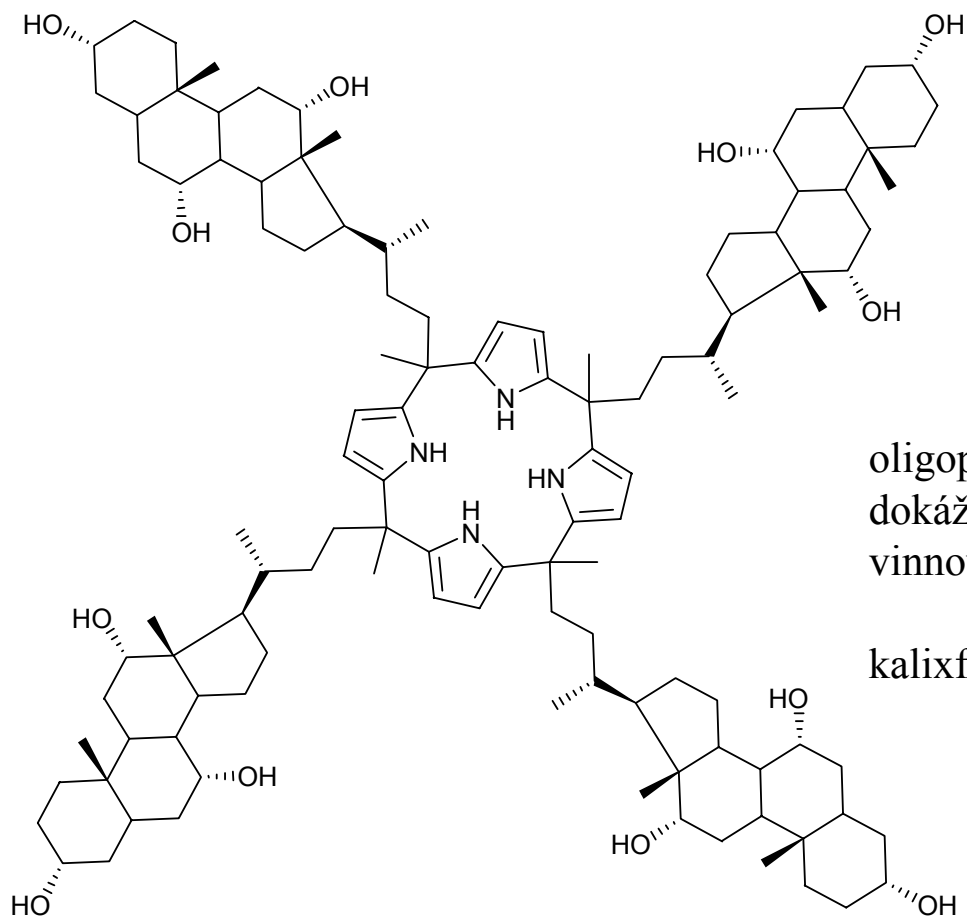
pojem enantiomerní výtěžek (ee),

**enantiomerní (chirální) čistota,
enantiomerní (chirální) přebytek (výtěžek)**

Pro směs (+)- a (-)-enantiomerů, jejíž složení je dáno molární frakcí $F_{(+)}$ a $F_{(-)}$ (kde $F_{(+)} + F_{(-)} = 1$) je enantiomerní přebytek (excess) definován jako $|F_{(+)} - F_{(-)}|$ (a procentuelní enantiomerní přebytek jako $100|F_{(+)} - F_{(-)}|$); obvykle je enantiomerní přebytek (excess) označován zkratkou ee či e.e.



uplatnění supramolekulární chemie,



oligopyrrolové makrocykly
dokáží rozeznat D- a L-kyselinu
vinnou

kalixfyrin

uplatnění supramolekulární chemie,

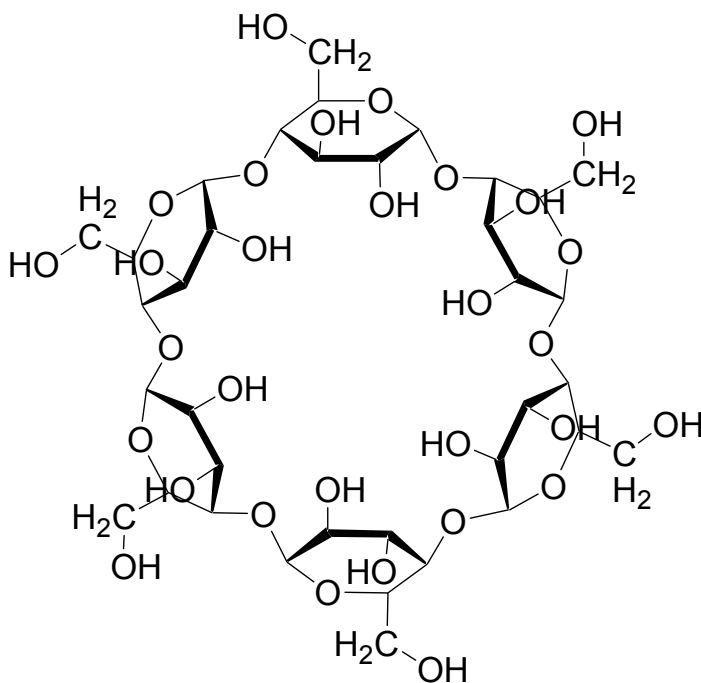
cykloamylosy, cyklodextriny

skládají se z 15,16-12 D-glukosových jednotek vzájemně vázaných α 1-->4 vazbami

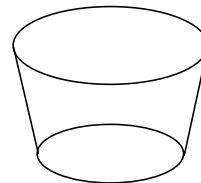
Připravují se za škrobu transglykosidačními enzymy z *Bacillus macerans*.

α -cykloamylosa 6 členná
 β -cykloamylosa 7 členná (hlavní produkt)
 γ -cykloamylosa 8 členná

vyznačují se tvorbou inkluzních komplexů s řadou sloučenin, kdy hostující molekula je uvnitř chirální dutiny připomínající květináč



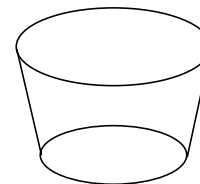
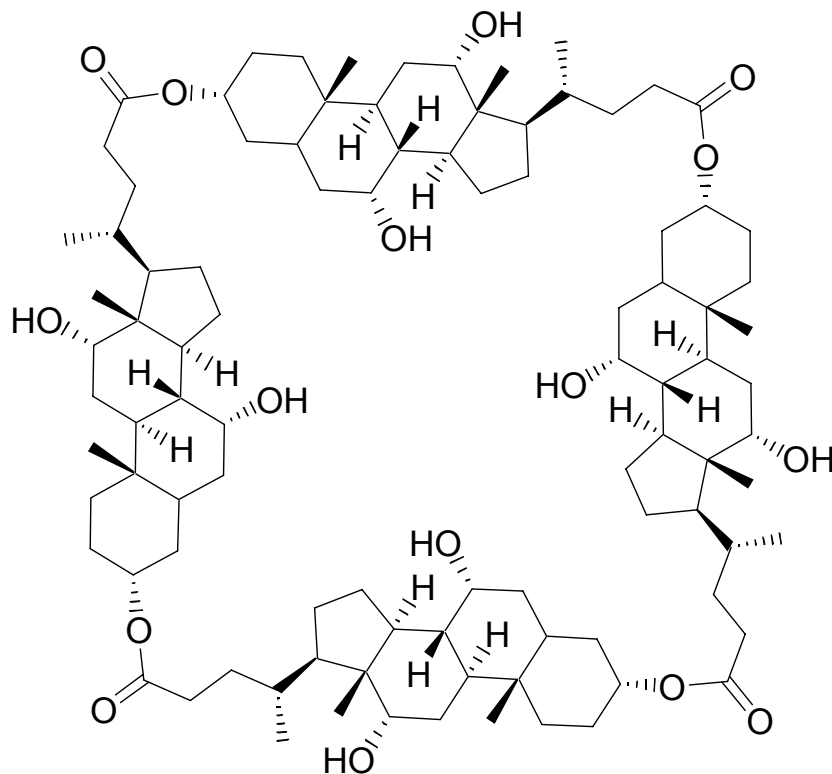
sekundární
strana



primární
strana

15,16-41

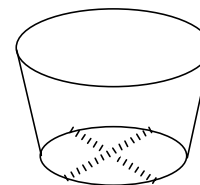
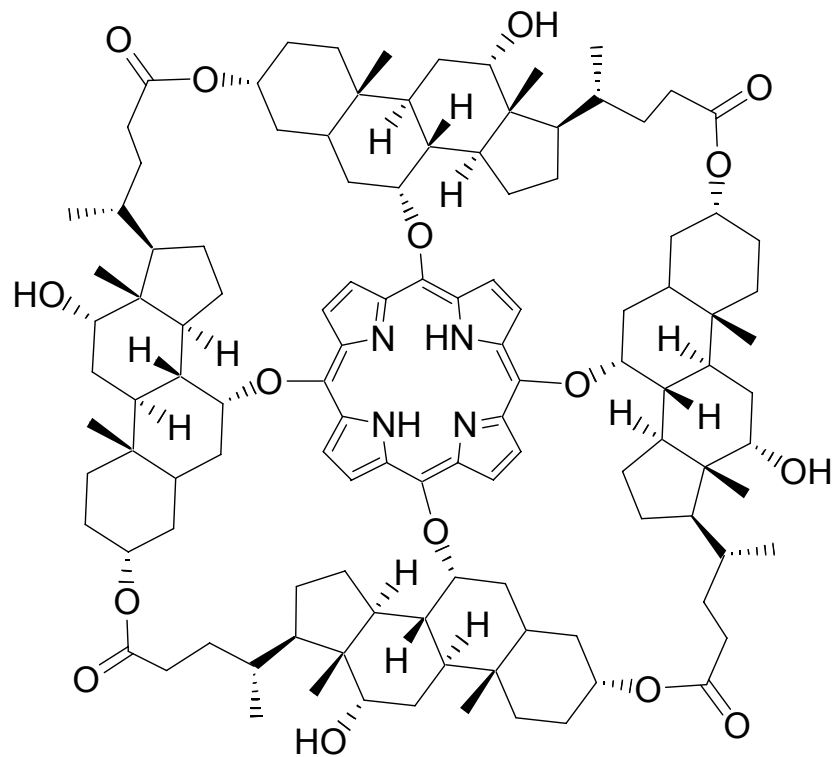
uplatnění supramolekulární chemie,



oligocyklocholáty tvoří „květináče“ s opačnou polaritou než cyclodextriny (CD-naruby)

15,16-42

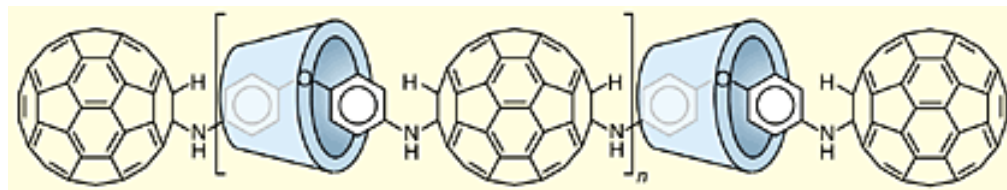
uplatnění supramolekulární chemie,



oligocyclocholáty s mostovanou strukturou porfyrinem
tvoří košík schopný komplexací s kovy

15,16-43

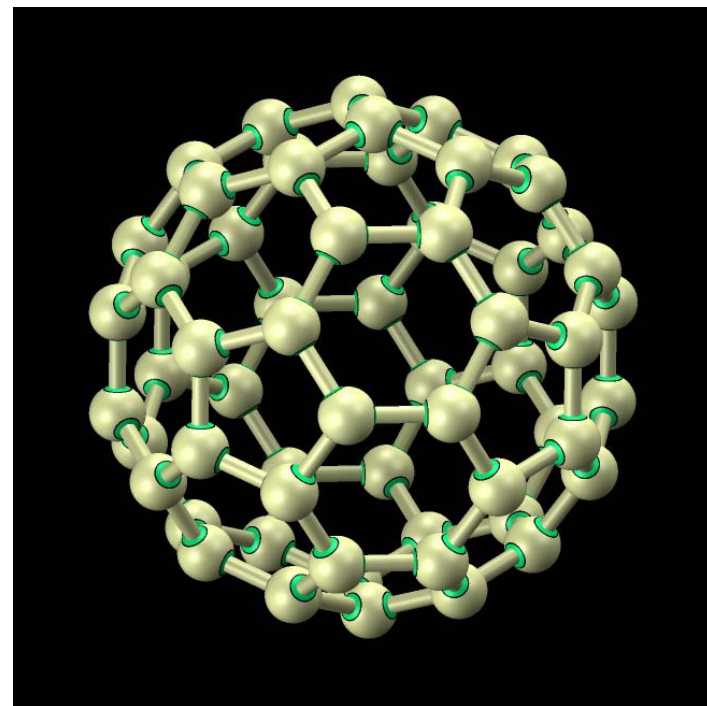
uplatnění supramolekulární chemie,



Rotaxan složený s polyfullerenového řetězce na kterém jsou navlečeny cyklodextrinové prstence.

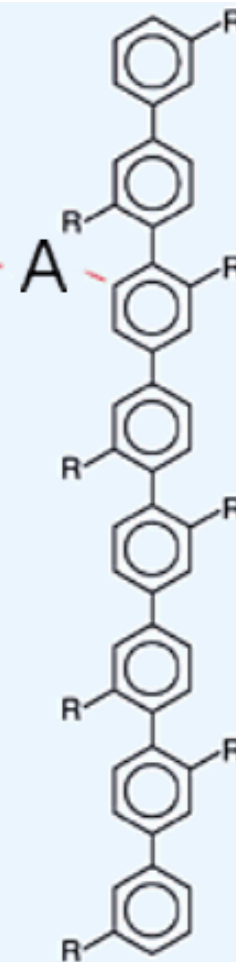
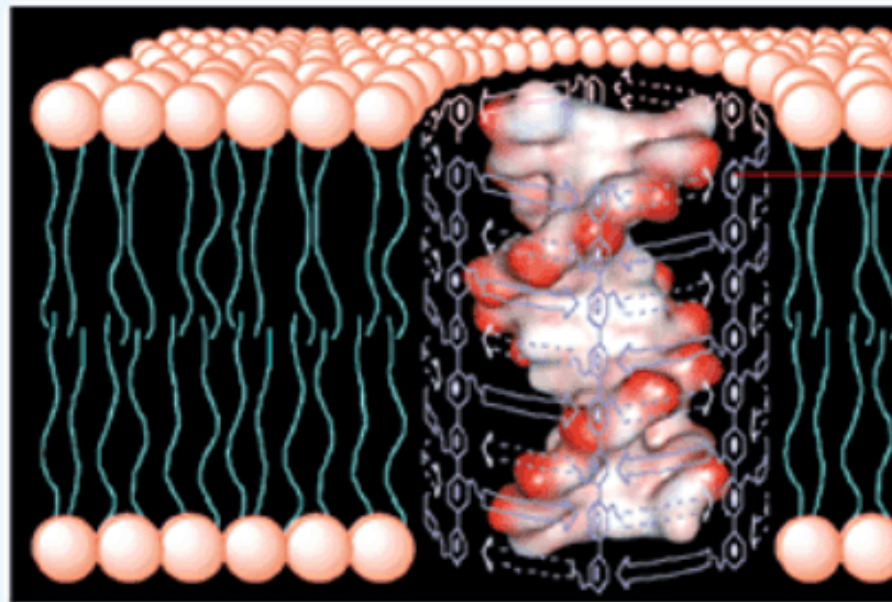
Rotaxan zháší radikály lépe než sám fullerén C_{60} .

Takové systémy mohou sloužit m.j. k vývoji nanozařízení.

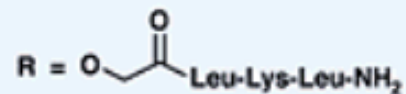


uplatnění supramolekulární chemie,

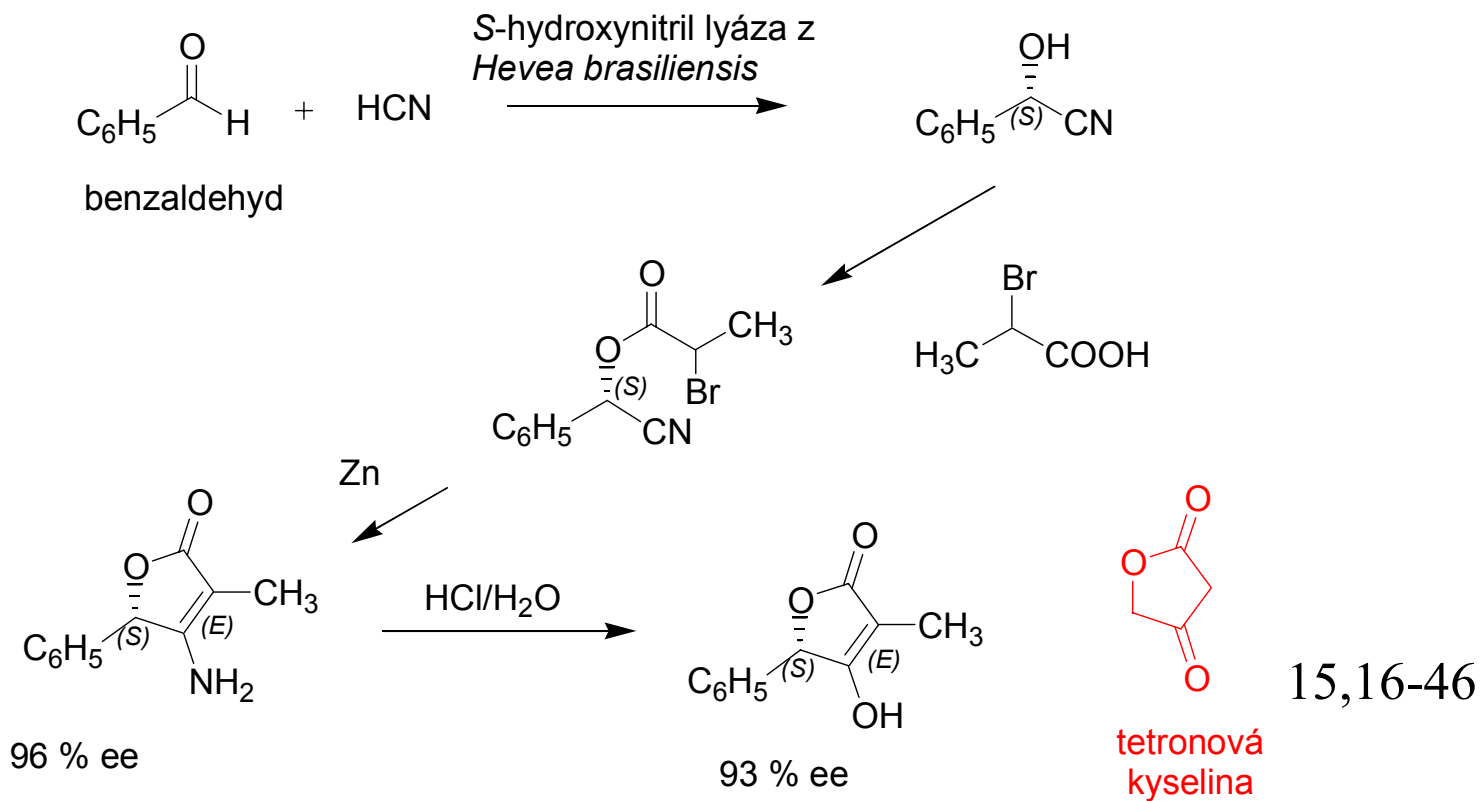
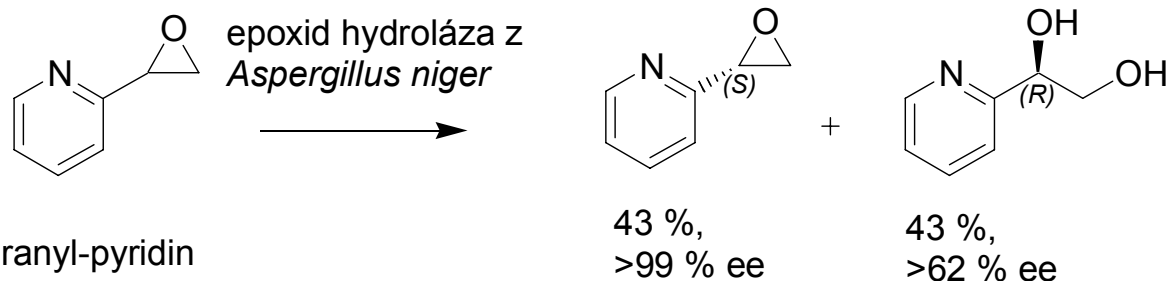
DNA vstupuje do membrány narušené molekulovými stužkami



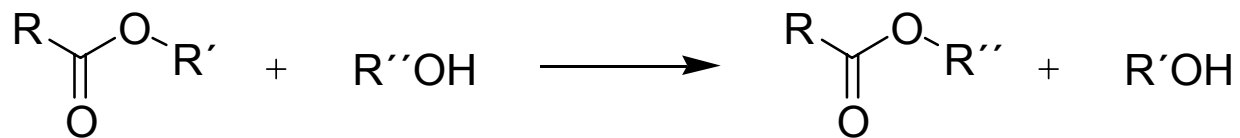
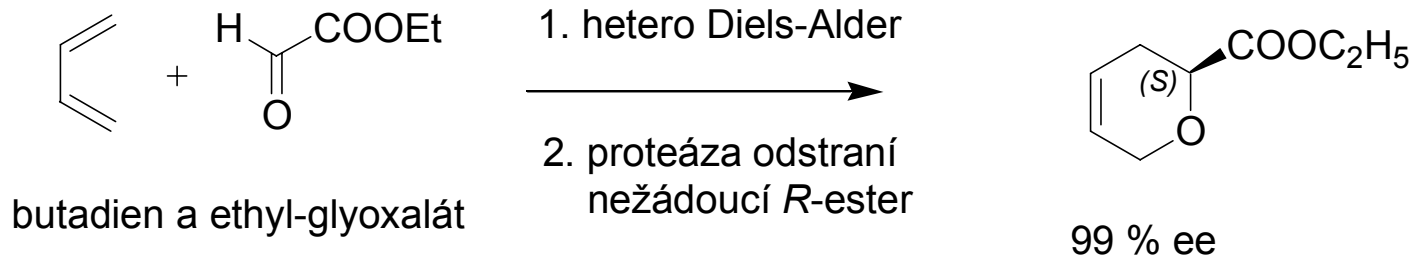
A - rigidní molekuová stužka



enzymy v organické syntéze,

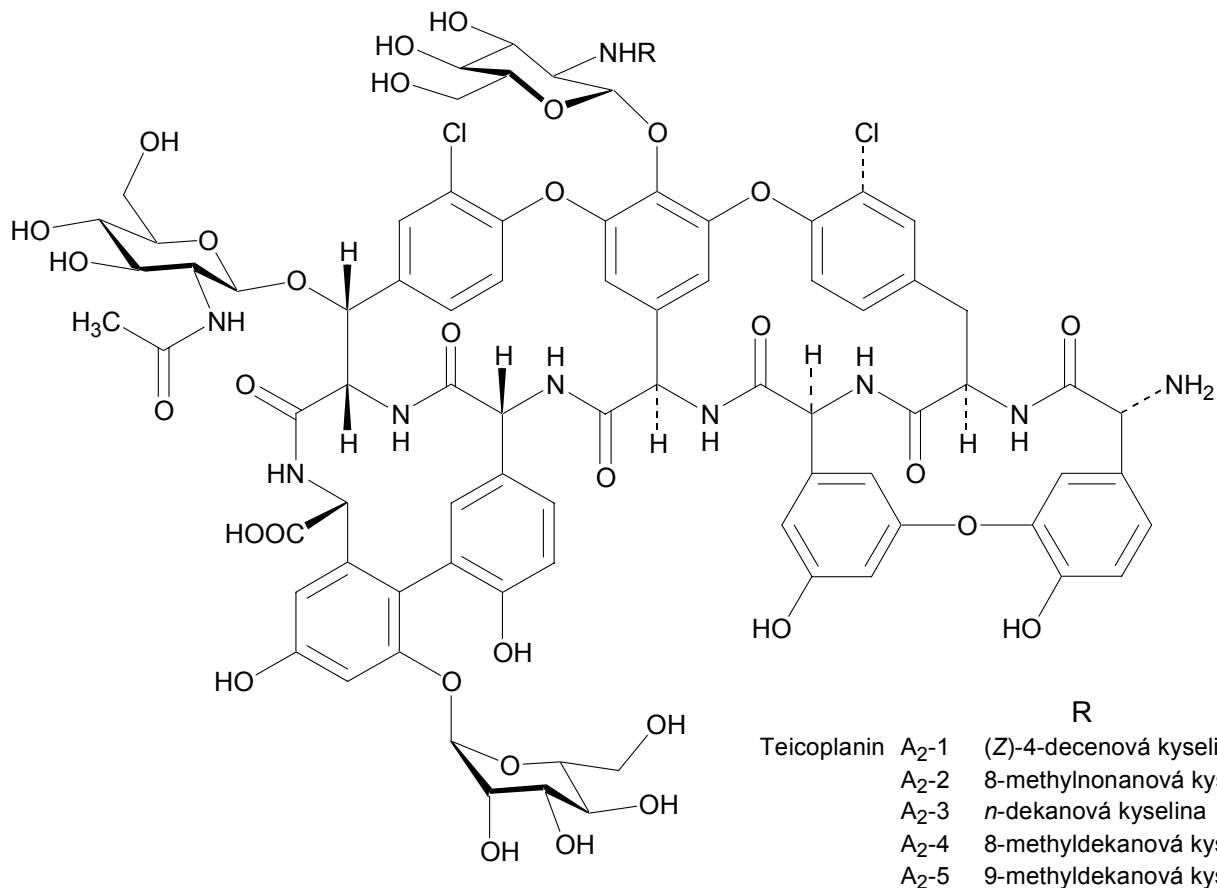


enzymy v organické syntéze,



Transesterifikace s využitím *lipáz*.

enzymy v organické syntéze, někdy to bez nich
vůbec nejde



Teikoplanin (teicoplanin), Teichomycin(y), použití: antibakteriální, antibiotický

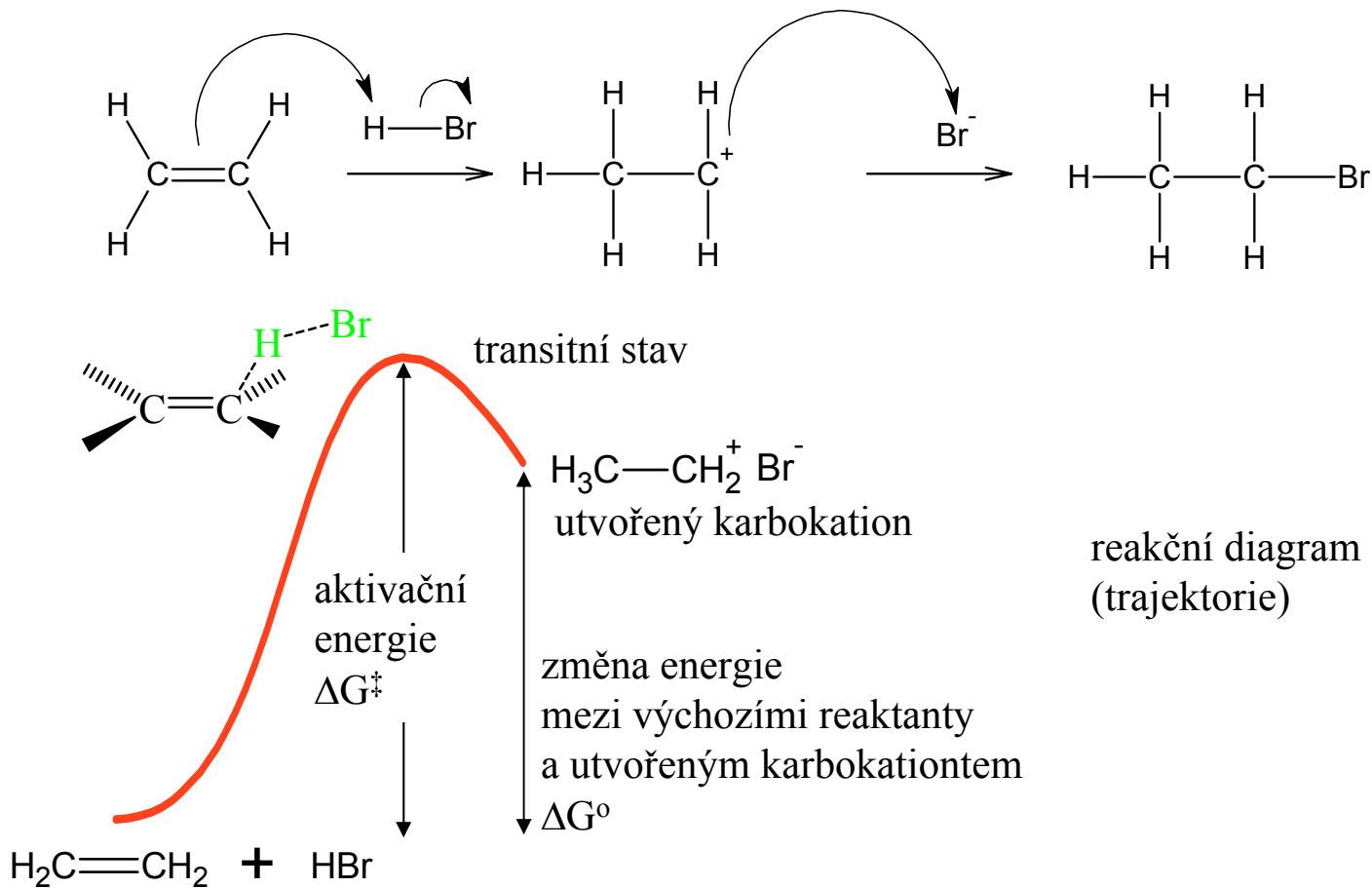
CAS RN: 610315,16-62-2

LD₅₀: 715 mg/kg (M, i.v.); 160 mg/kg (R, i.v.); 750 mg/kg (pes, i.v.)

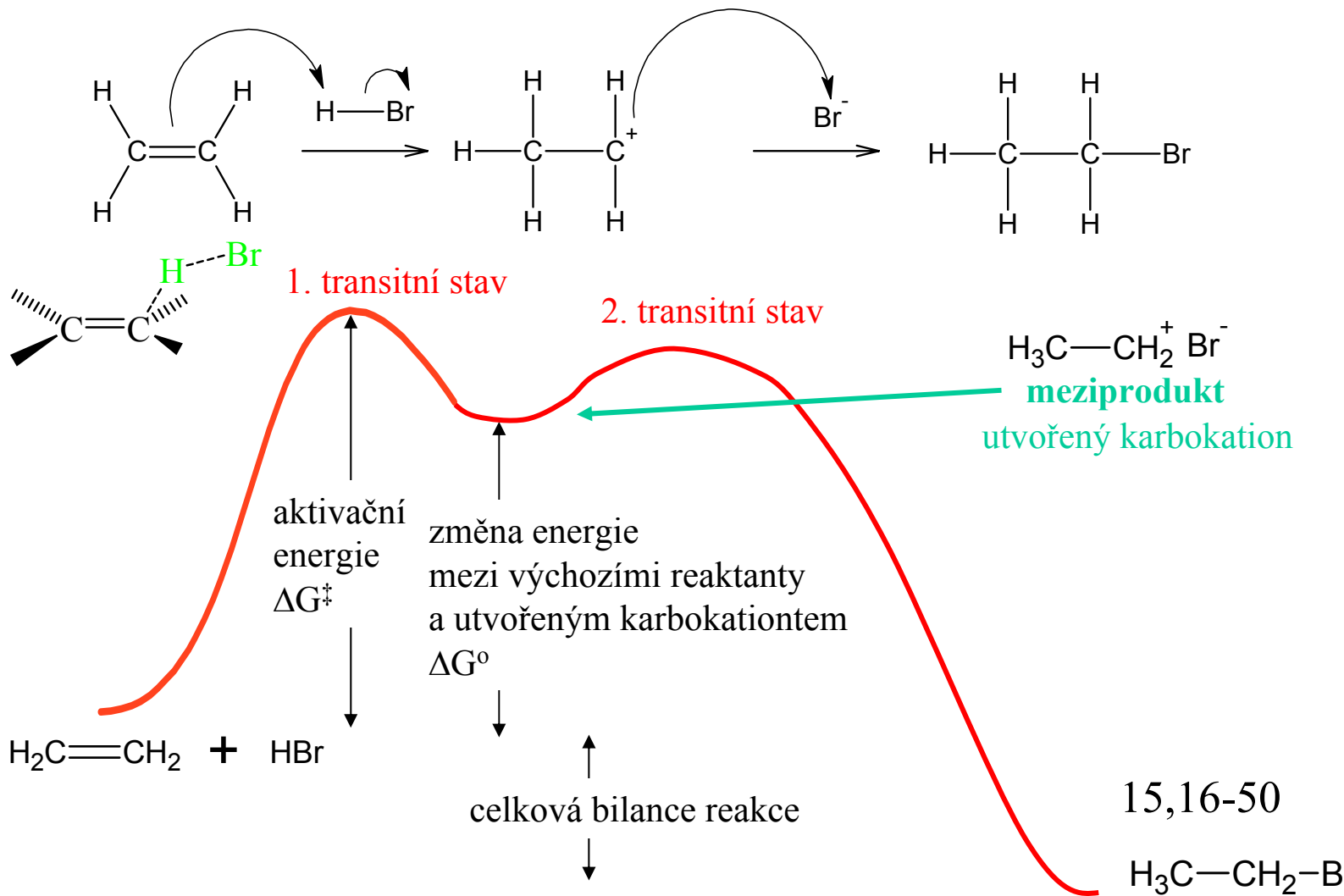
15,16-48

příprava z *Actinoplanes teichomyceticus* nov. sp.

rozdíl mezi tranzitním stavem (aktivovaným komplexem) a reaktivním meziproduktem, reakční trajektorie, předpověď reakční trajektorie

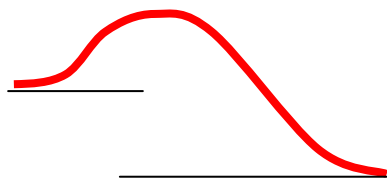


rozdíl mezi tranzitním stavem (aktivovaným komplexem) a reaktivním meziproduktem, reakční trajektorie, předpověď reakční trajektorie

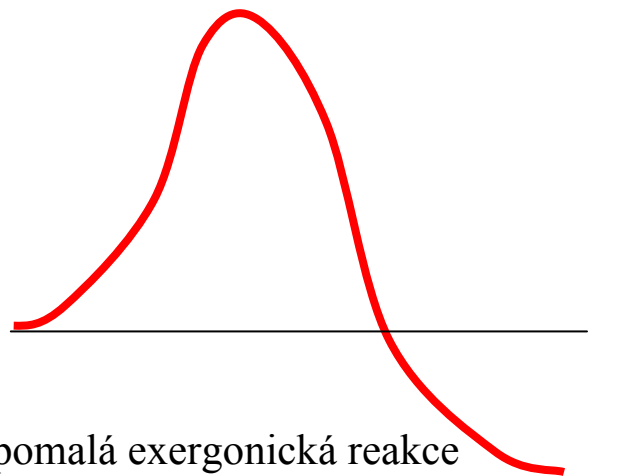


vzrůst energie

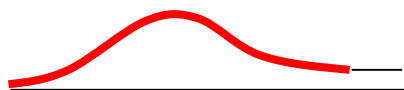
průběh reakce



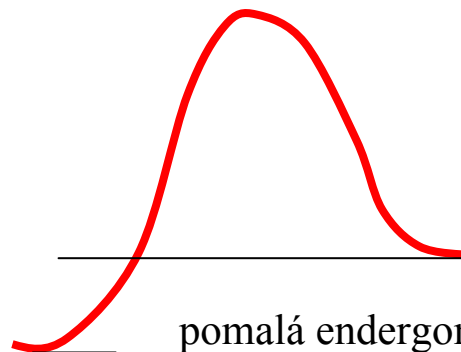
rychlá exergonická reakce
s malým ΔG^\ddagger a záporným
 ΔG°



pomalá exergonická reakce
s velkým ΔG^\ddagger a záporným
 ΔG°




rychlá endergonická reakce
s malým ΔG^\ddagger a malým
pozitivním ΔG°



pomalá endergonická reakce
s velkým ΔG^\ddagger a kladným ΔG°

typické energetické diagramy

15,16-51



... a to
bude
pro dnešek
vše.