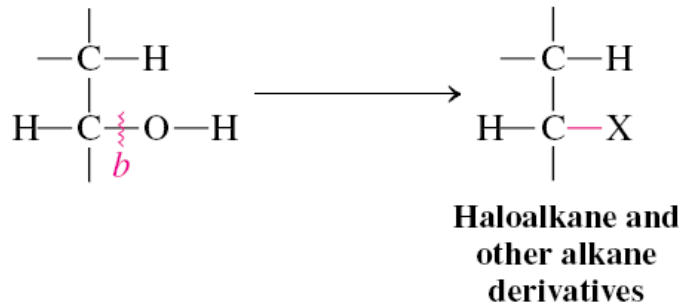


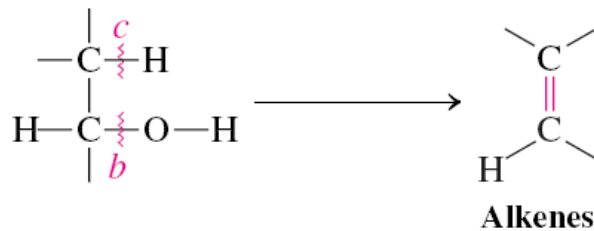
Poglavlje 9: Reakcije alkohola



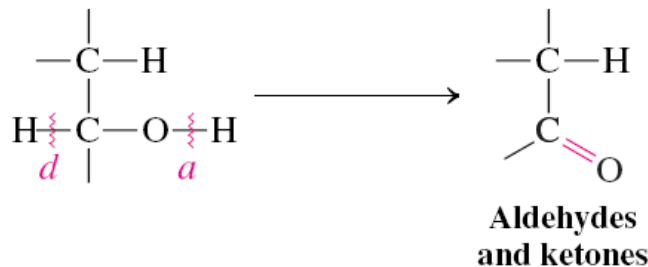
Deprotonovanje



S_N1 / S_N2



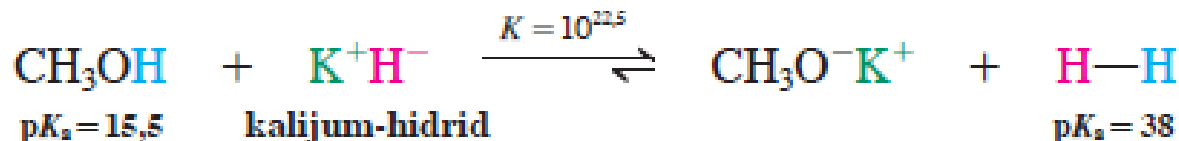
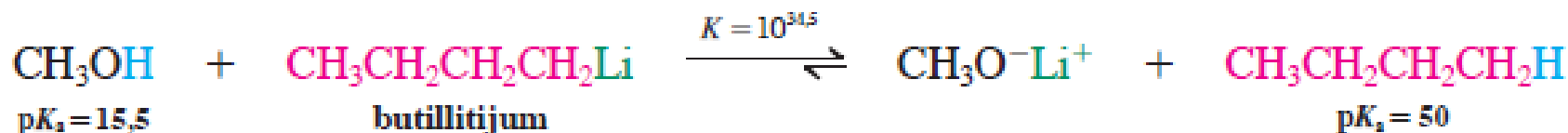
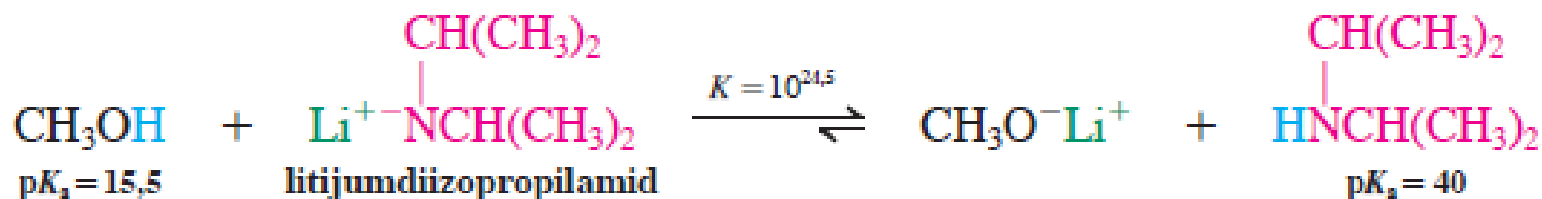
E1 / E2



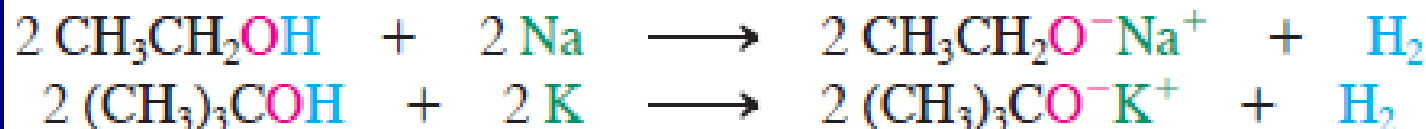
Oksidacija

1. Deprotonovanje

Tri načina za dobijanje metoksida iz metanola



Alkoksidi iz alkohola i alkalnih metala



Relativne reaktivnosti ROH sa alkalnim metalima

R = CH₃ > primarni > sekundarni > tercijski

Zašto dolazi do deprotonovanja?

pK_a (ROH) ~ 15-18.

Potrebna baza jača od RO^- :

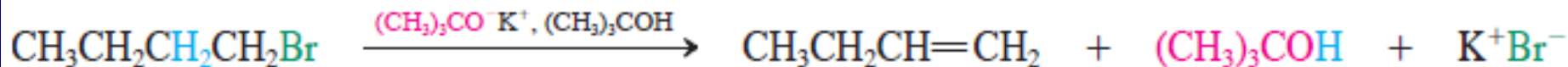
a. RLi, e.g., CH_3Li [$pK_a(\text{CH}_4) \sim 50$];

b. $\text{Na}^+ \text{NH}_2^-$ (NH_3 , 35); LDA (R_2NH , 40);

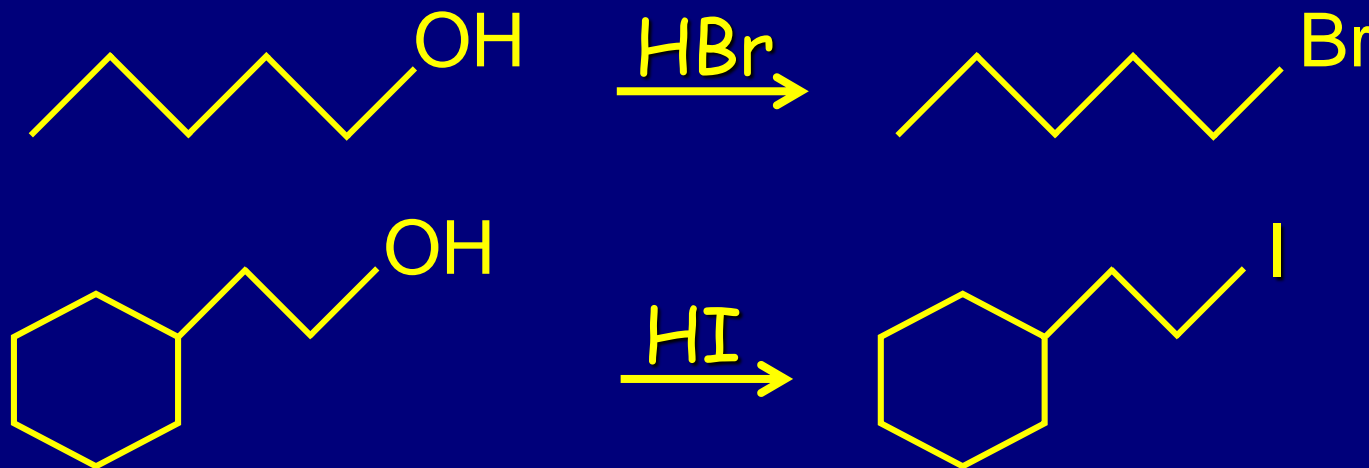
c. $\text{K}^+ \text{H}^-$ or $\text{Li}^+ \text{H}^-$ (H_2 , 38);

d. $(\text{CH}_3)_3\text{CO}^-$ [$(\text{CH}_3)_3\text{COH}$, 18]

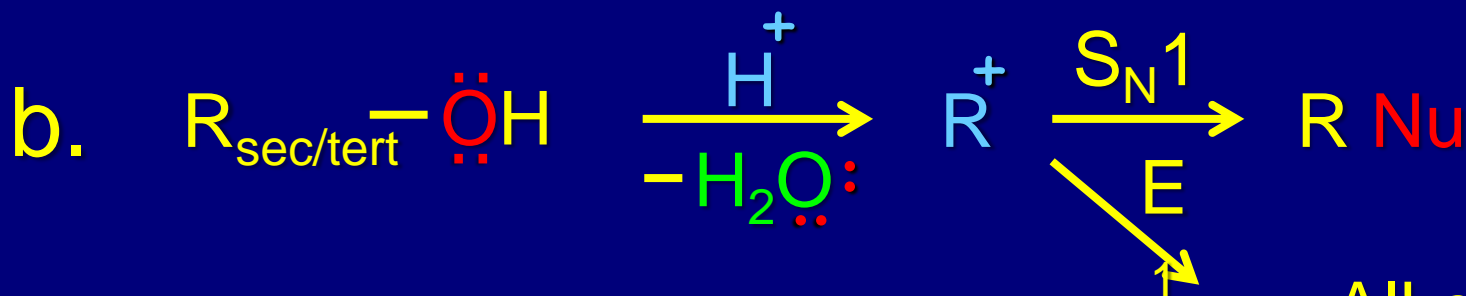
Primena alkoksida:



2. Protonovanje



Potrebno H^+ i
dobar Nu (X)



Problem: Smesa proizvoda

TABELA 6-4

Jačine baza i odlazeće grupa

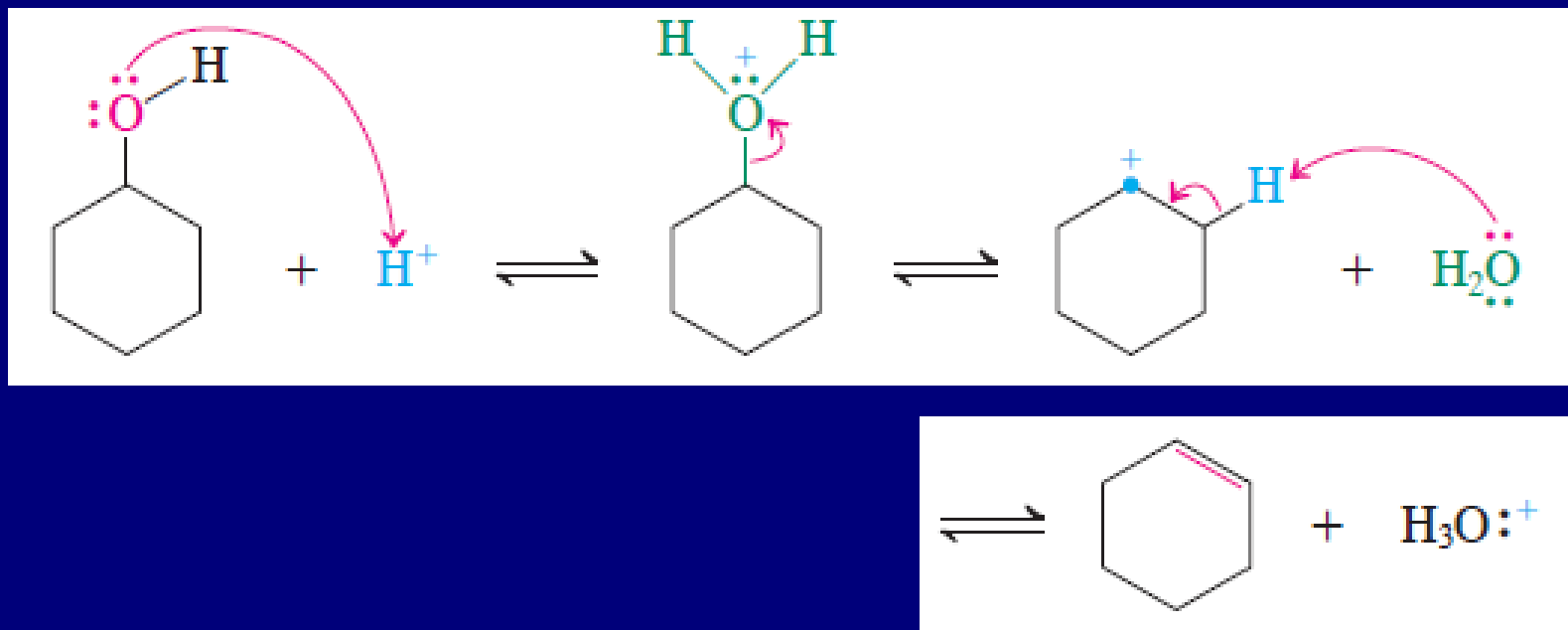
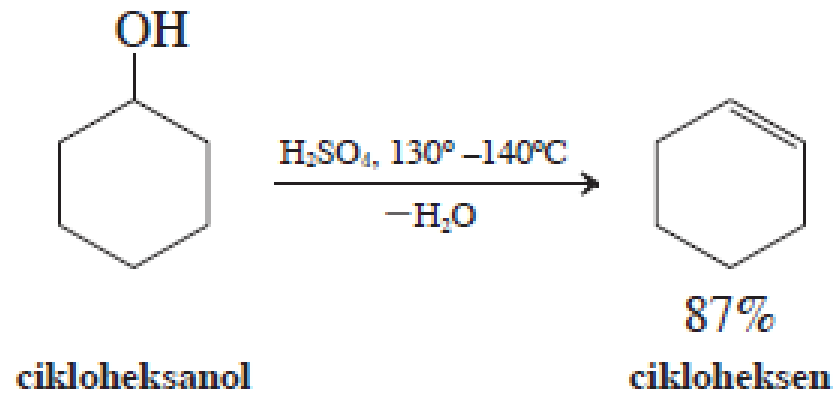
 pK_a

Konjugovane kiseline		Odlazeće grupe	Konjugovane kiseline		Odlazeće grupe
<i>jaka</i>	pK_a	<i>dobra</i>	<i>slaba</i>	pK_a	<i>loša</i>
HI (najjača)	-5,2	I^- (najbolja)	HF	3,2	F^-
H_2SO_4	-5,0	HSO_4^-	CH_3CO_2H	4,7	$CH_3CO_2^-$
HBr	-4,7	Br^-	HCN	9,2	NC^-
HCl	-2,2	Cl^-	CH_3SH	10,0	CH_3S^-
H_3O^+	-1,7	H_2O	CH_3OH	15,5	CH_3O^-
CH_3SO_3H	-1,2	$CH_3SO_3^-$	H_2O	15,7	HO^-
			NH_3	35	H_2N^-
			H_2 (najslabija)	38	H^- (najgora)

Vežba 9-1

Da li biste upotreбили natrijum-cijanid kao reagens za transformaciju metanola u natrijum-metoksid na osnovu pK_a vrednosti navedenih u tabeli 2-2? (Pomoć: videti odeljak 2-2).

Dehidratacija alkohola E1-mehanizmom



Vežba 9-2

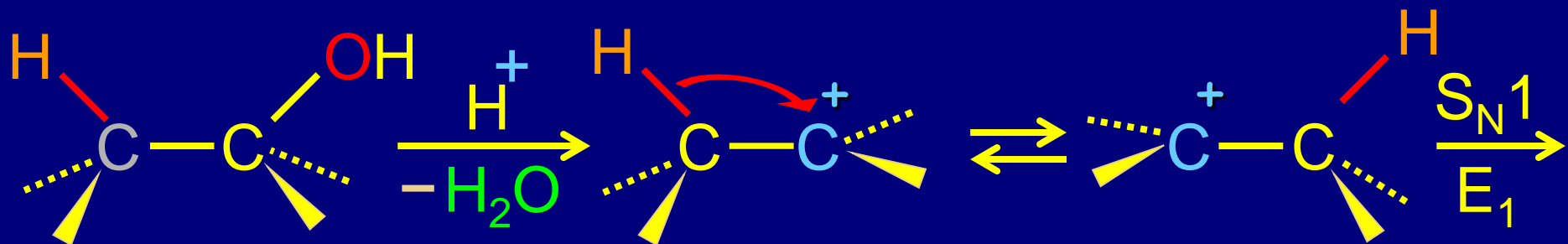
Napišite očekivanu strukturu proizvoda reakcije 4-metil-1-pentanol sa koncentrovanom HI. Napišite mehanizam reakcije.

Vežba 9-3

Napišite očekivane strukture proizvoda reakcije 1-metilcikloheksanola sa (a) koncentrovanom HCl i (b) koncentrovanom H_2SO_4 . Uporedite mehanizme ova dva procesa.

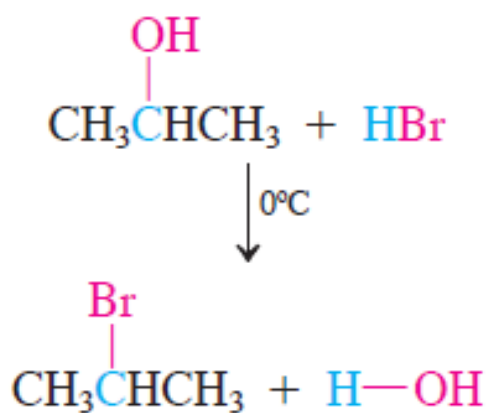
Lukasov test

3. Premeštanje karbokatjona

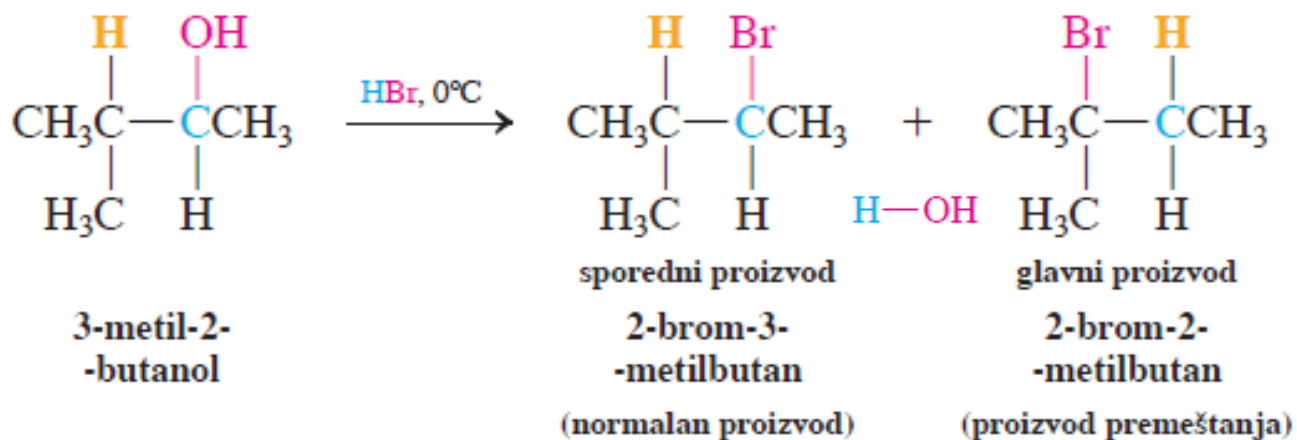


Normalna $\text{S}_{\text{N}}1$ -reakcija alkohola

(nema premeštanja)

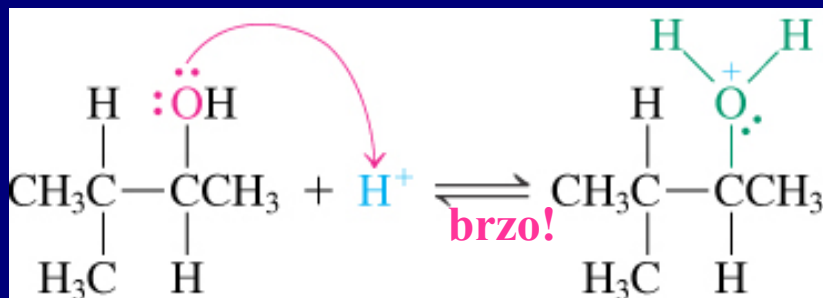


Pomeranje hidrida u $\text{S}_{\text{N}}1$ -reakciji alkohola sa HBr

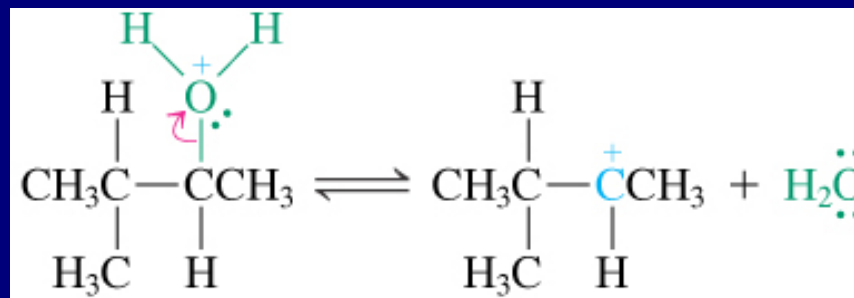


Mehanizam premeštanja karbokatjona

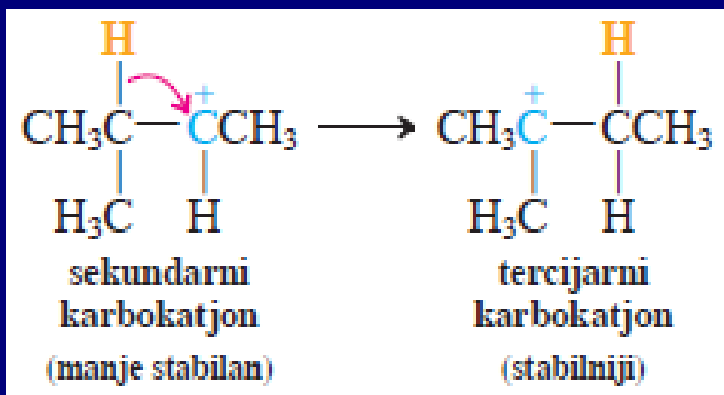
Faza 1: protonovanje



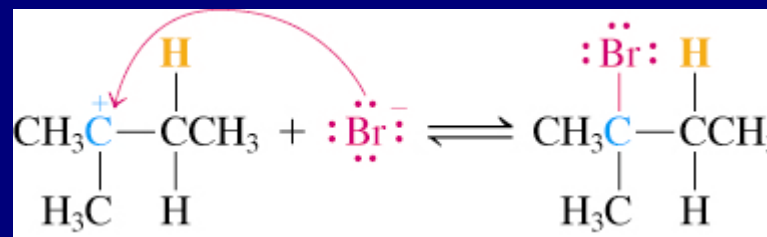
Faza 2: gubitak vode



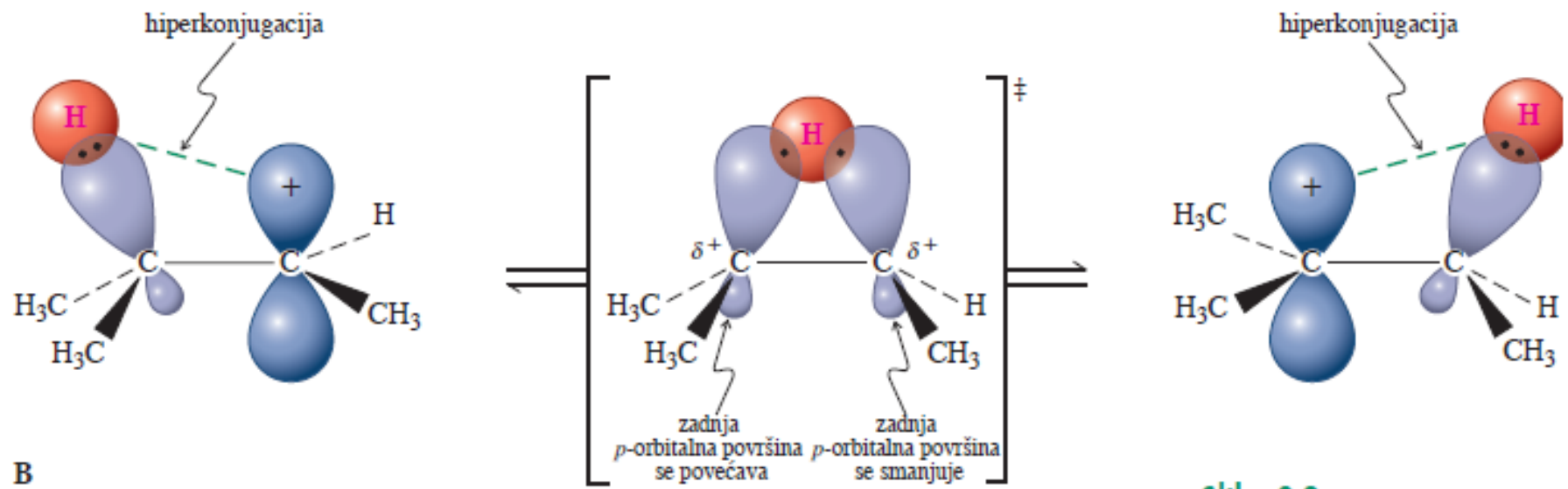
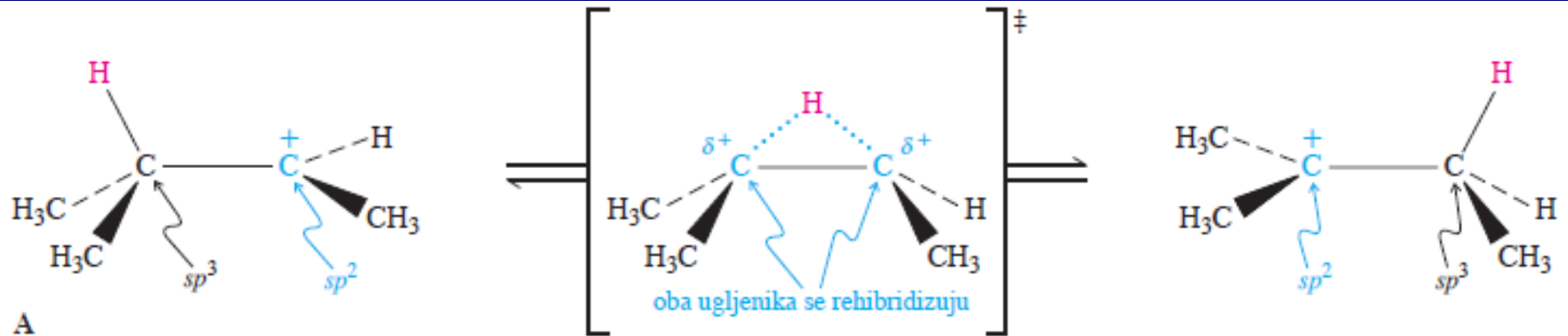
Faza 3: pomeranje hidrida

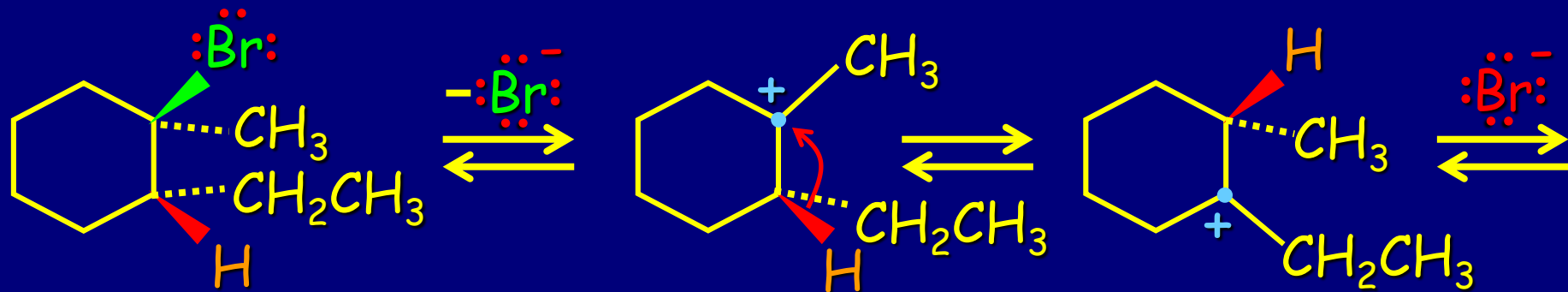


Faza 4: reakcija sa bromidom

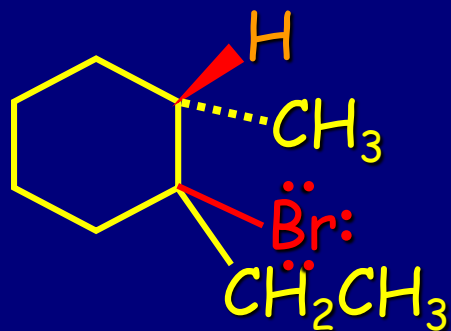


Pomeranje hidrida

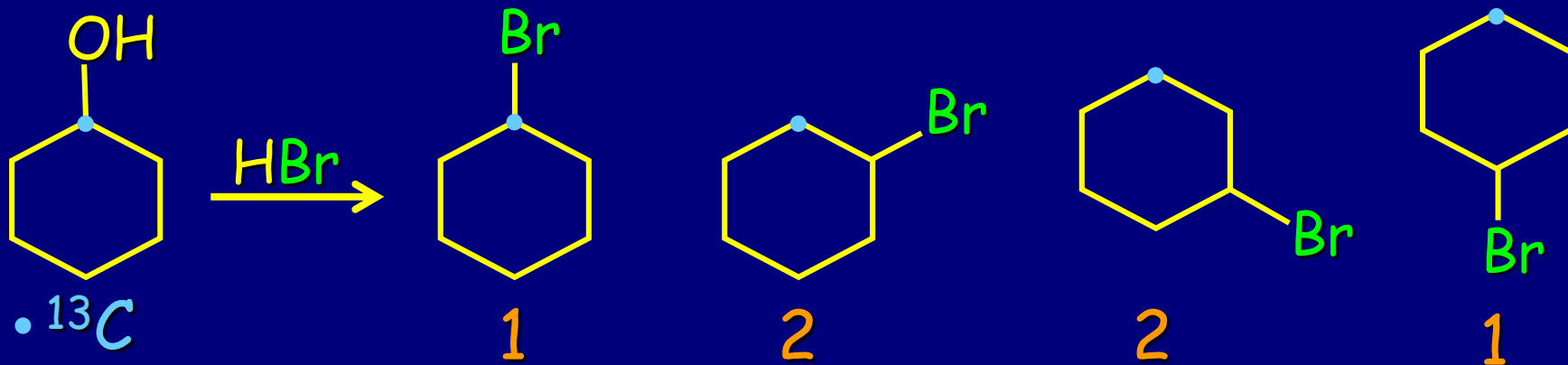




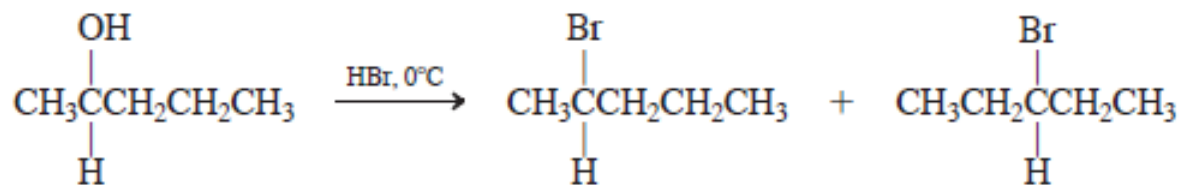
važno: H ostaje sa iste strane prstena



Cis/trans smesa, nakon adicije Br^-



Statistička raspodela proizvoda.



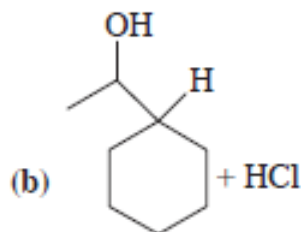
Vežba 9-4

2-Metilcikloheksanol tretiranjem sa HBr daje 1-brom-1-metilcikloheksan. Objasnite ovu reakciju pomoću mehanizma.

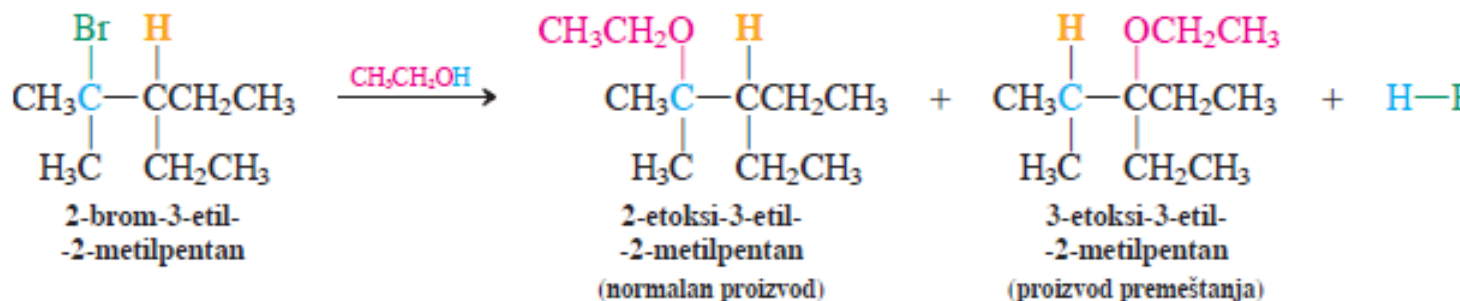
Vežba 9-5

Predvidite glavne proizvode sledećih reakcija.

(a) 2-metil-3-pentanol + H₂SO₄, CH₃OH rastvarač



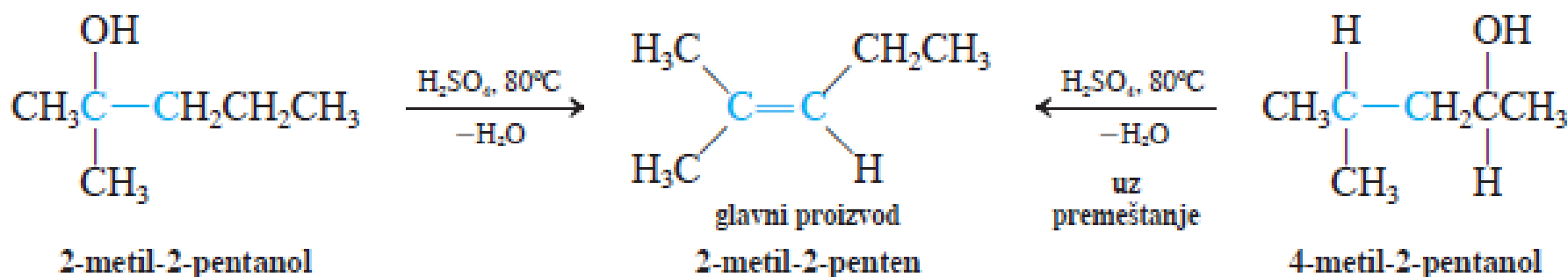
Premeštanje tokom solvolize halogenalkana



Vežba 9-6

Napišite mehanizam gore navedene reakcije. Zatim predvidite ishod reakcije 2-hlor-4-metilpentana sa metanolom. (Pomoć: pokušajte sa dva uzastopna hidridna premeštanja da biste dobili najstabilniji karbokatjon.)

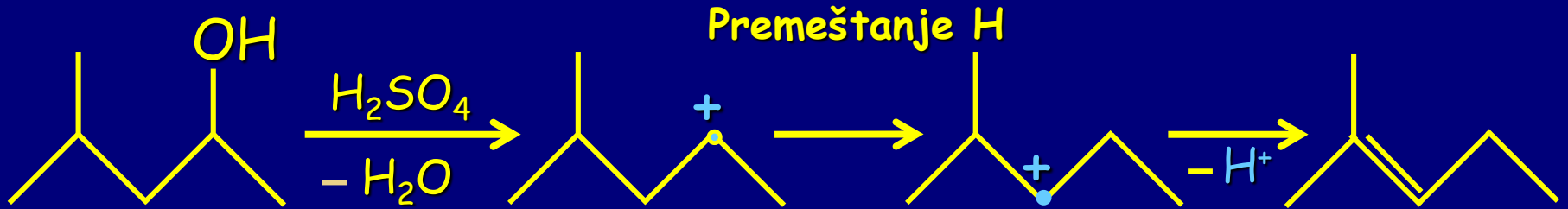
Premeštanje za vreme E1-eliminacije



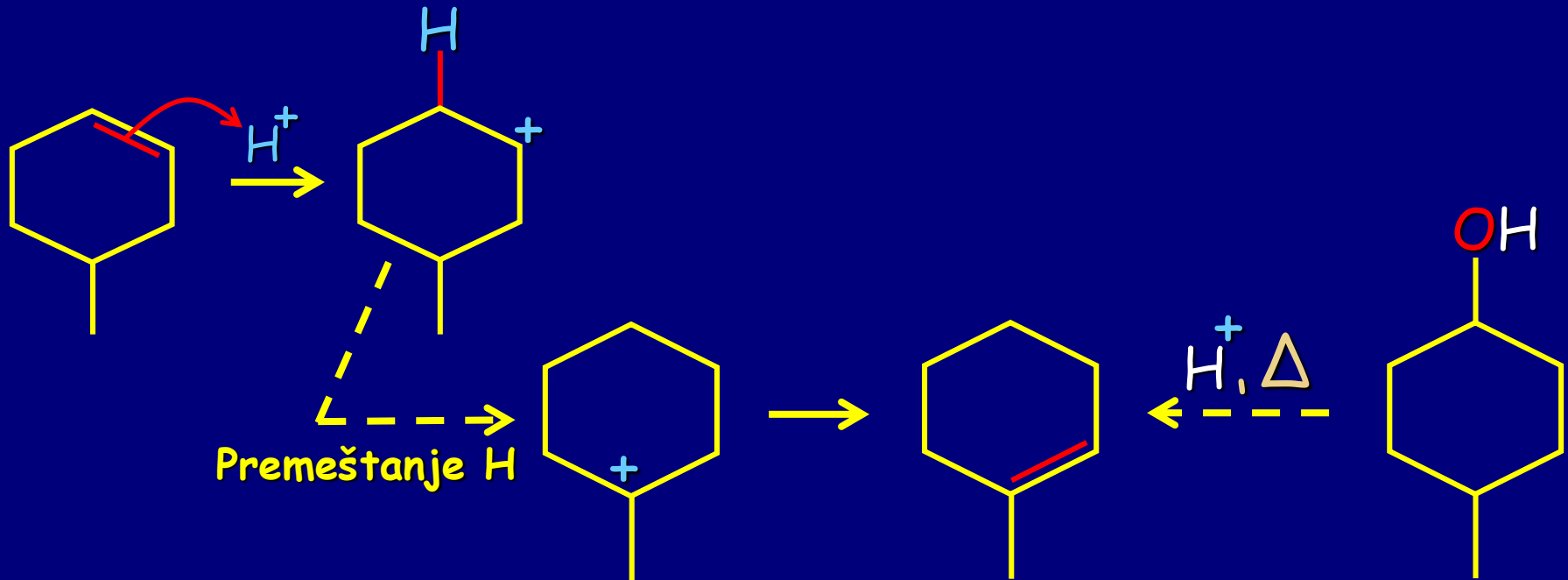
Vežba 9-7

(a) Napišite mehanizme gornjih reakcija. (b) Dejstvo tople kiseline na 4-metilcikloheksanol daje 1-metilcikloheksen. Objasnite pomoću mehanizma. (Pomoć: razmotrite nekoliko uzastopnih hidridnih premeštanja).

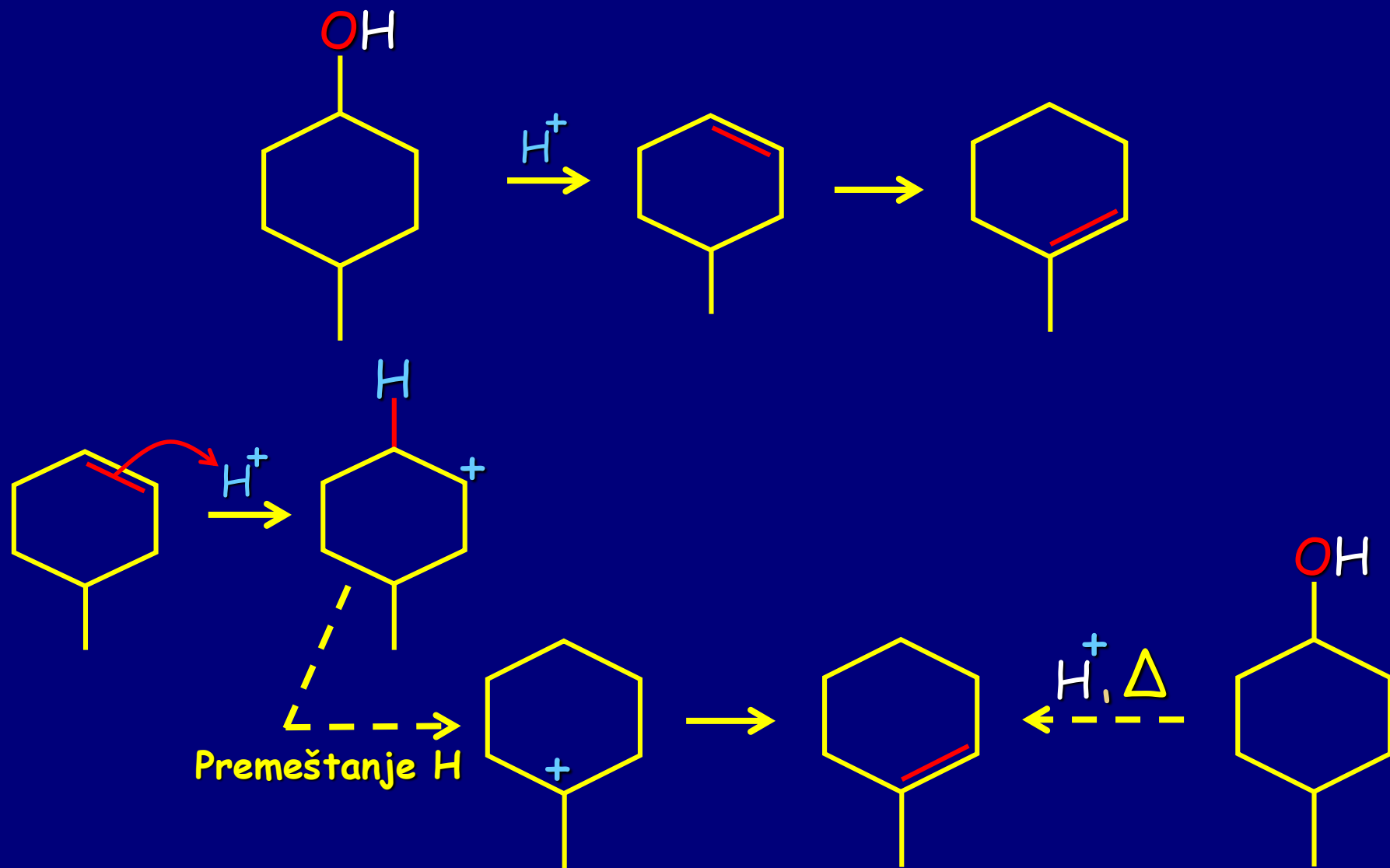
E1 sa premeštenim katjonima: nastaje više suspsituisana dvostruka veza jer je satabilnija



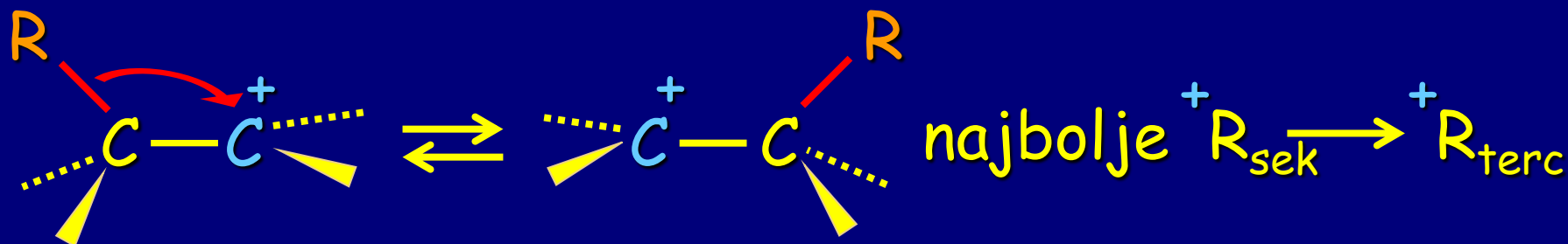
Intermedijerni katjoni se mogu uhvatiti S_N1 reakcijom, ali je proces reverzibilan u jako kiselj sredini



Dejstvo tople kiseline na 4-metilcikloheksanol daje 1-metilcikloheksen:

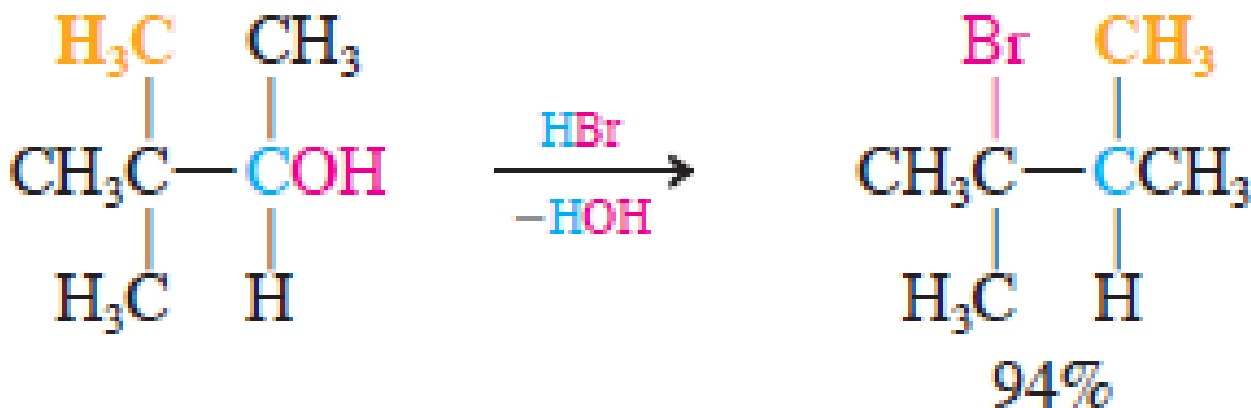


4. Premeštanje karbokatjona uz pomeranje alkil-grupa (sporije od pomeranja H)



Posebno kad nema mogućnosti za pomeranje vodonika:

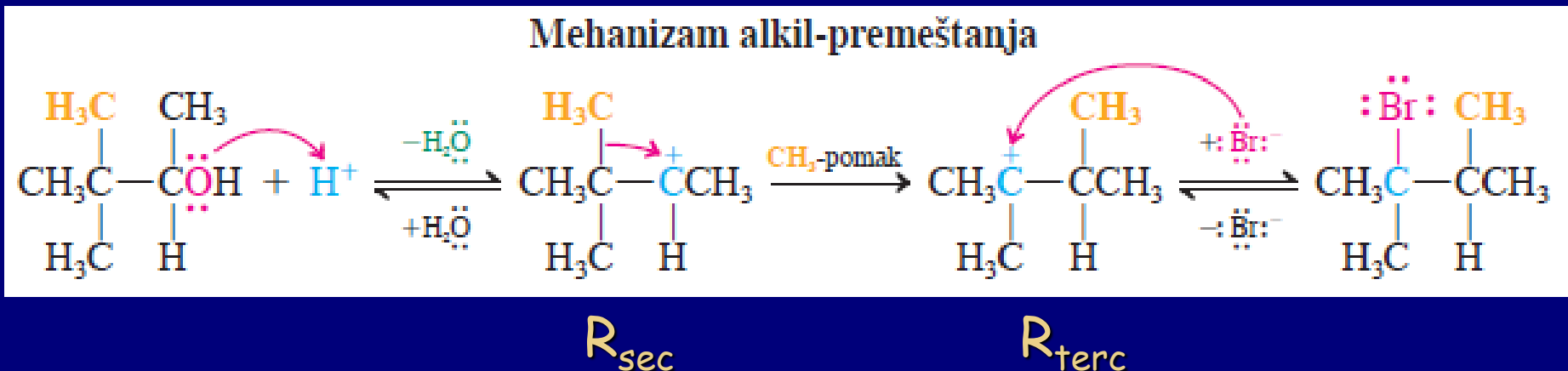
Premeštanje alkil-grupe za vreme S_N1 -reakcije



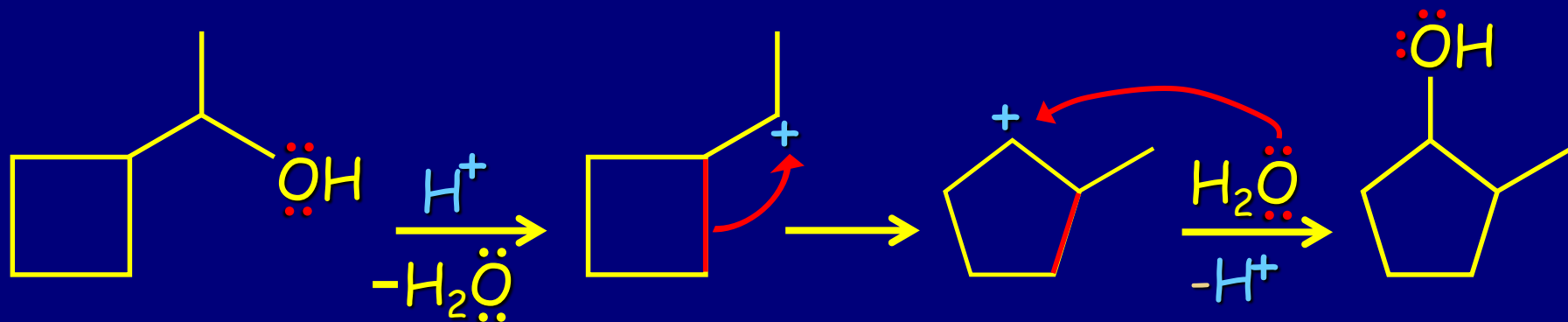
3,3-dimetil-2-butanol

2-brom-2,3-dimetilbutan

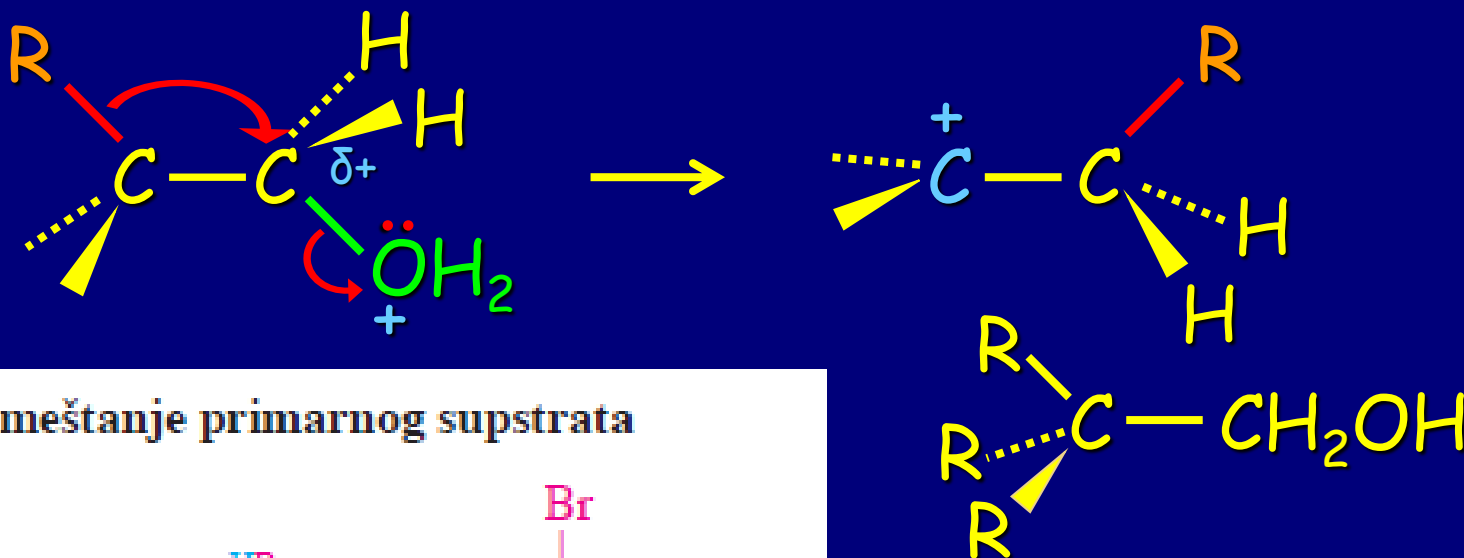
Mehanizam pomeranja alkil-grupe



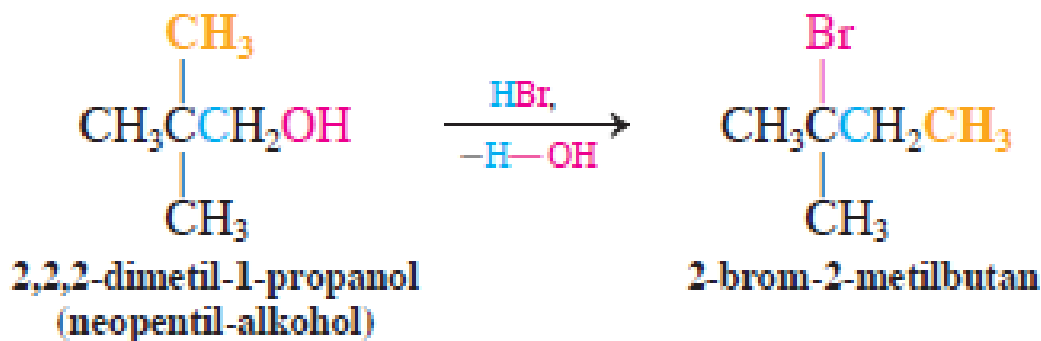
Premeštanje alkil-grupe je brže kada tom prilikom dolazi do oslobađanja napona u prstenu:



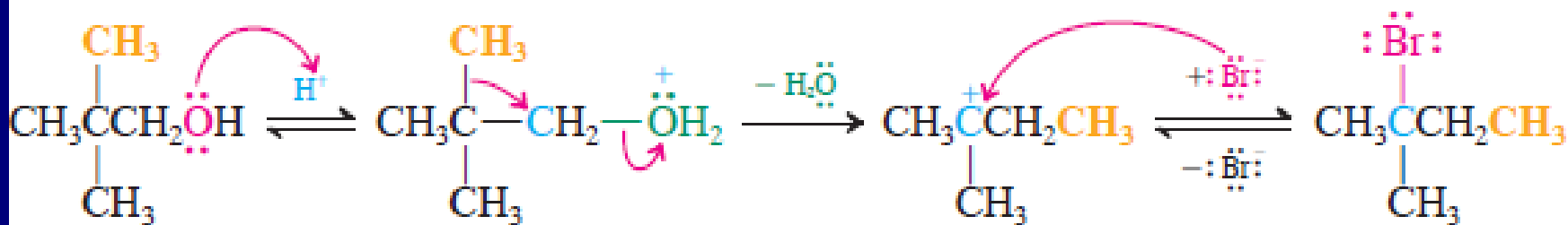
Premeštanja kod primarnih alkohola



Premeštanje primarnog supstrata

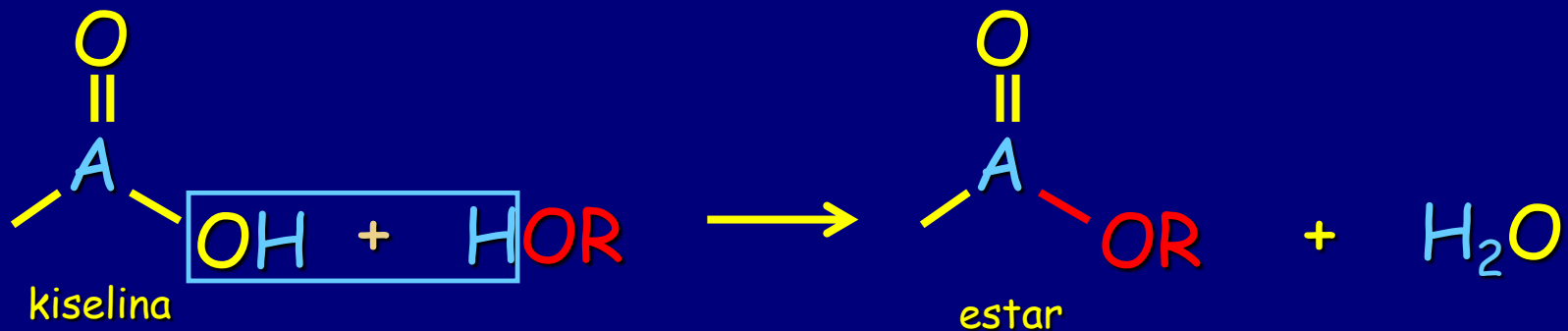


Mehanizam koncertovanog premeštanja alkil-grupe



5. Organski i neorganski estri iz alkohola

"esterifikacija":



A = C, N, S, P, Cr, itd.

Organski estri: ravnoteža



Neorganski estri

Blagi uslovi za konverziju $\text{ROH} \rightarrow \text{RX}$ bez H^+

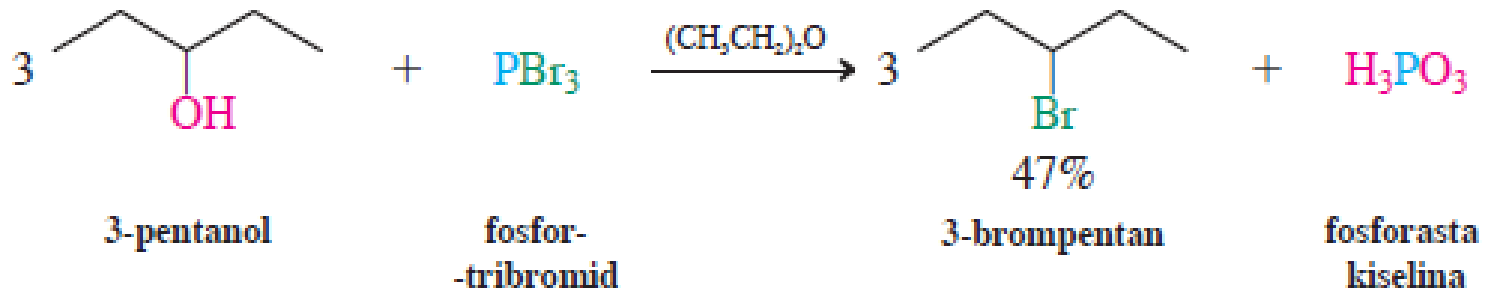
Reagensi: PBr_3 za RBr ; PCl_3 ili ClSCl za RCl .



Fosforasta kiselina

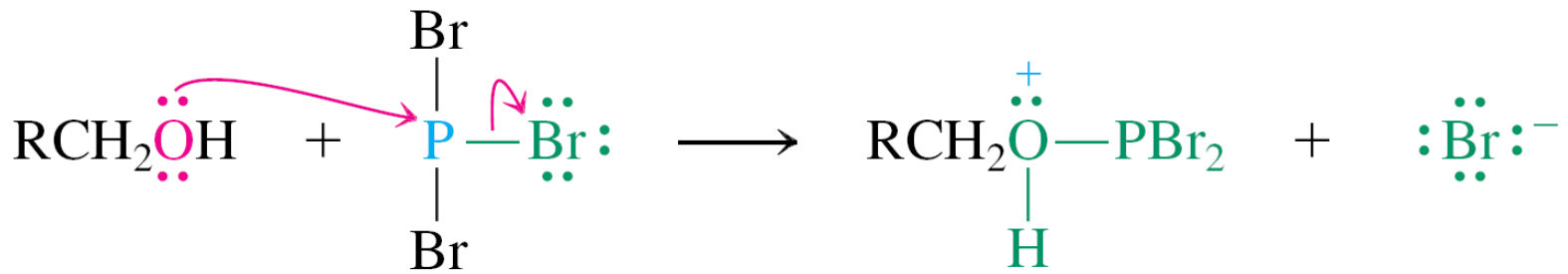
Mehanizam obuhvata neorganske estre koji se ne mogu izolovati.

Sinteza bromalkana pomoću PBr₃

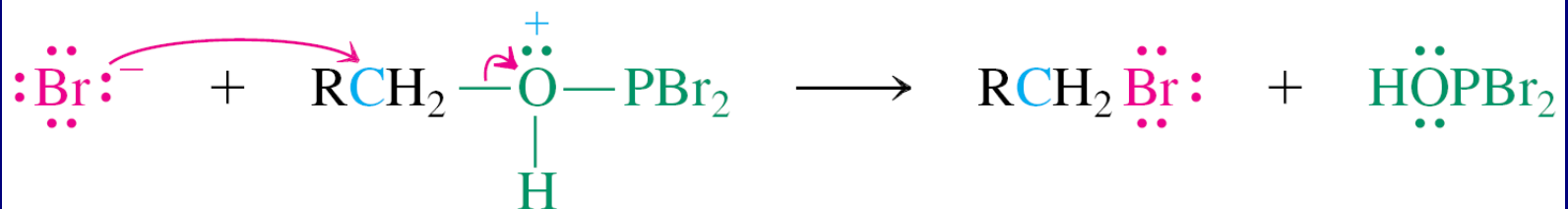


Mehanizam:

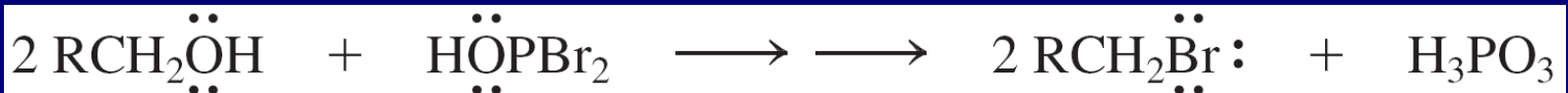
Faza 1



Faza 2

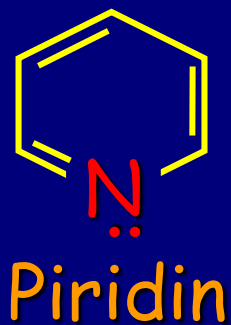
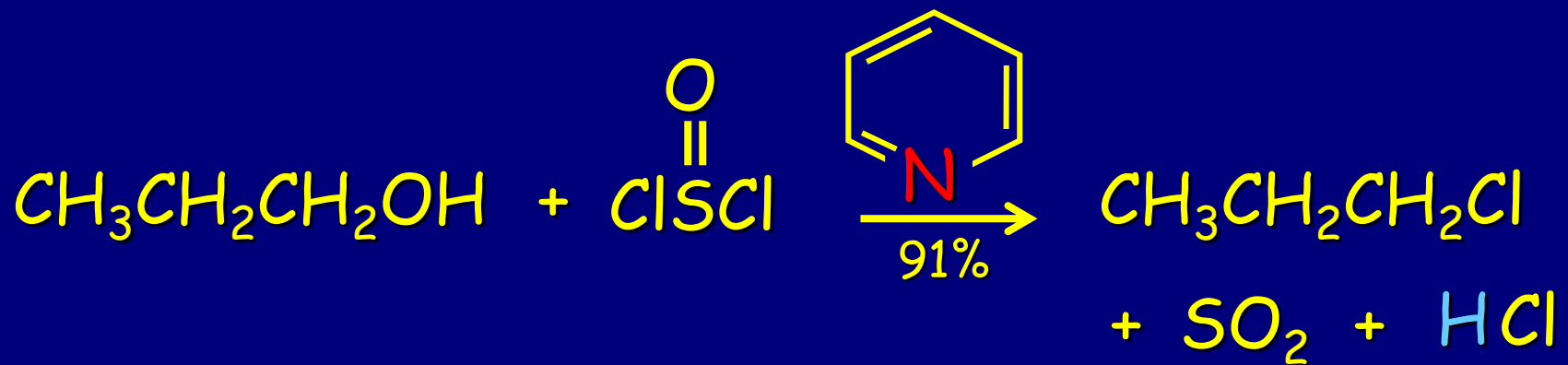
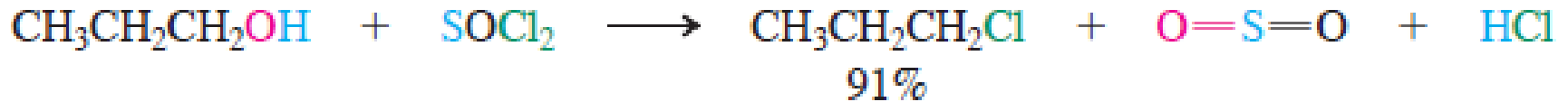


Potom sledi reakcija sa još dva molekula ROH

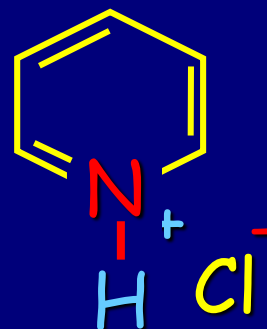


Sinteza hloralkana pomoću SOCl_2

Sinteza hloralkana pomoću SOCl_2

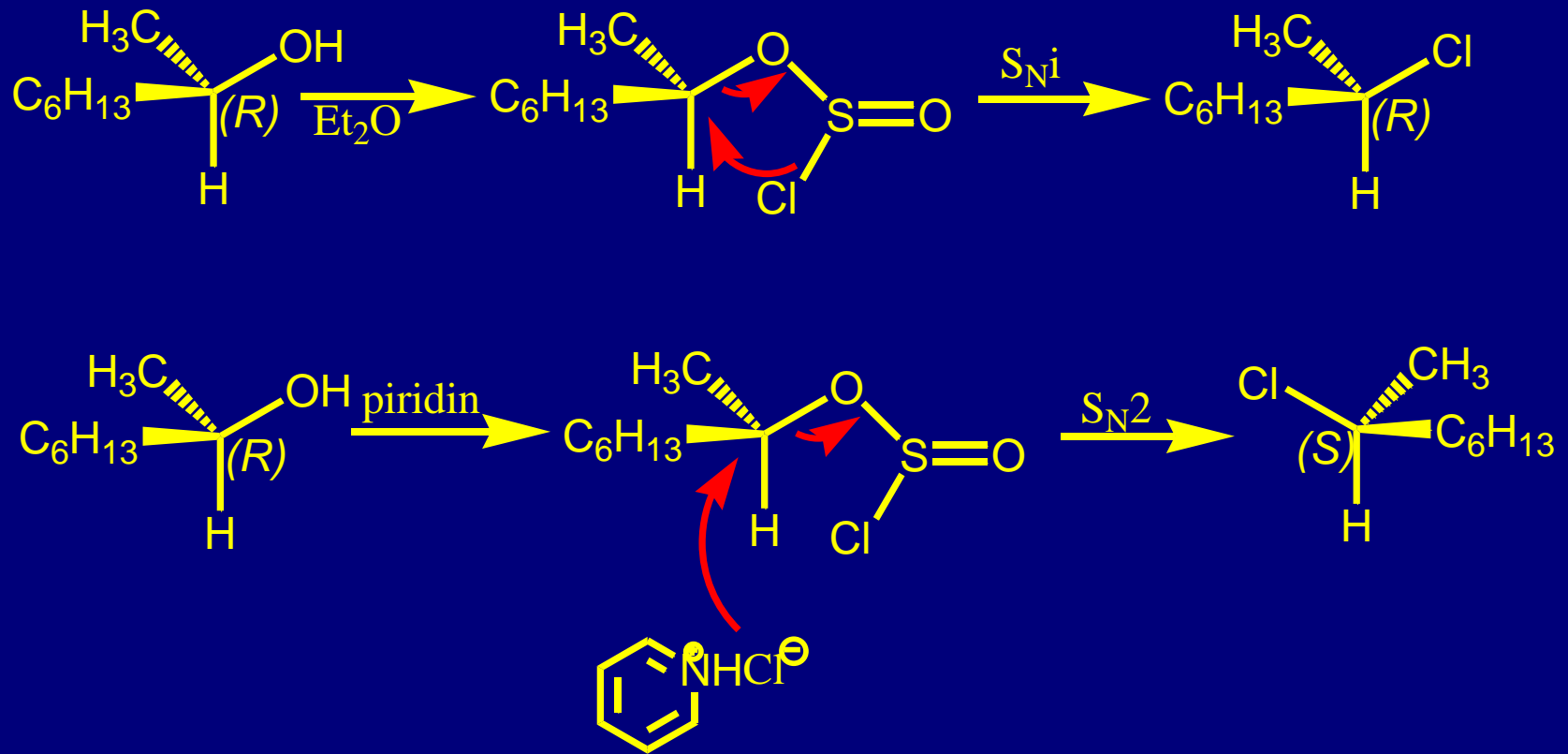


+

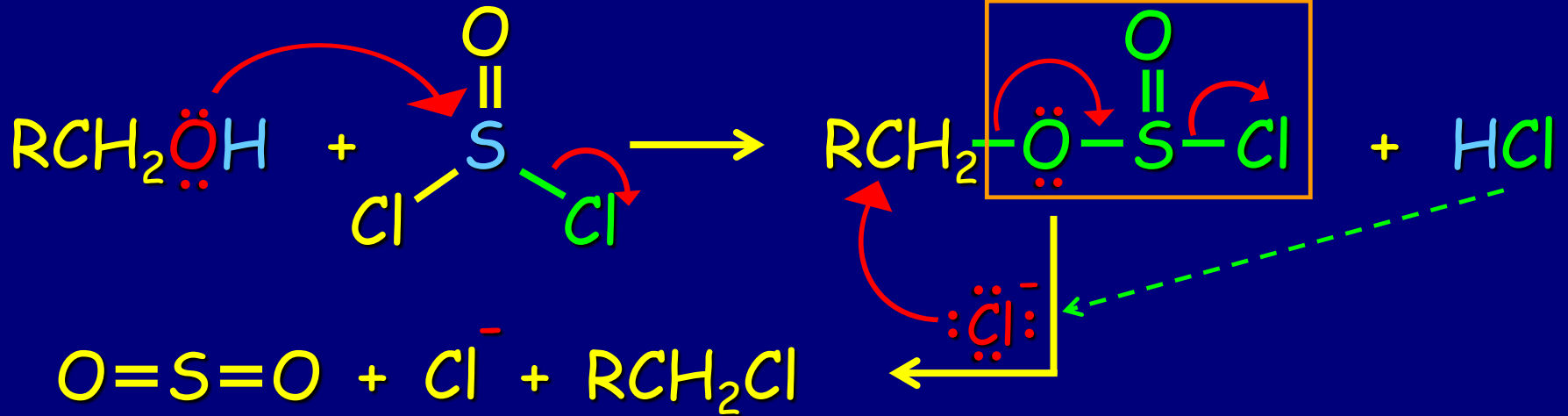


"hvata" kiselinu

Reakcija sa tionil-hloridom u rastvaračima različite polarnosti

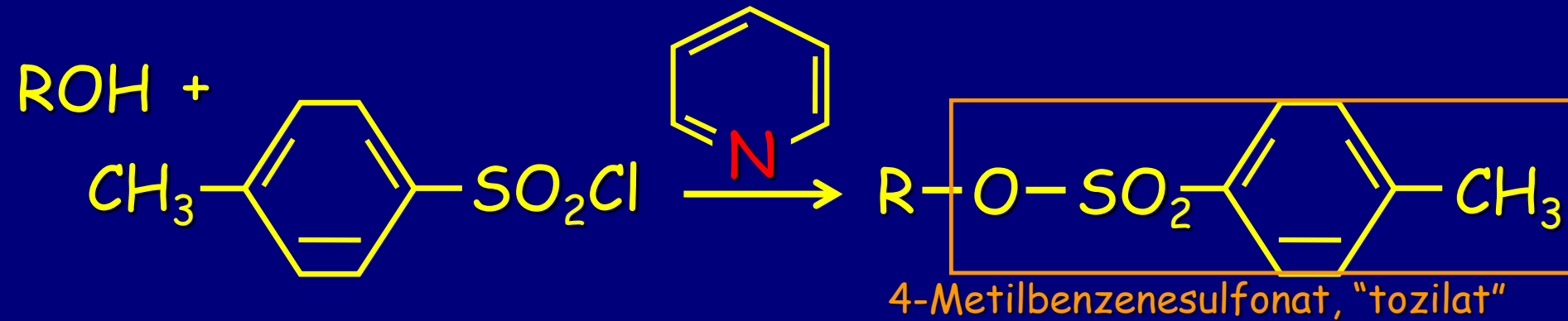
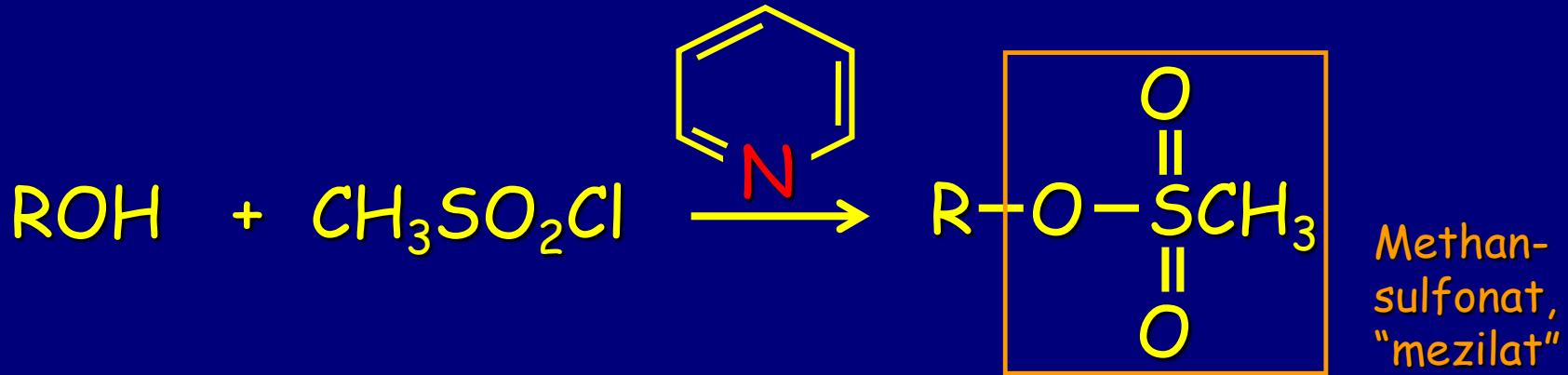


Mehanizam:



alkil-hlorsulfit

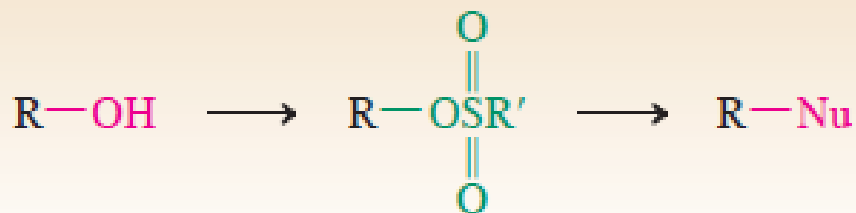
Alkil-Sulfonati R-L



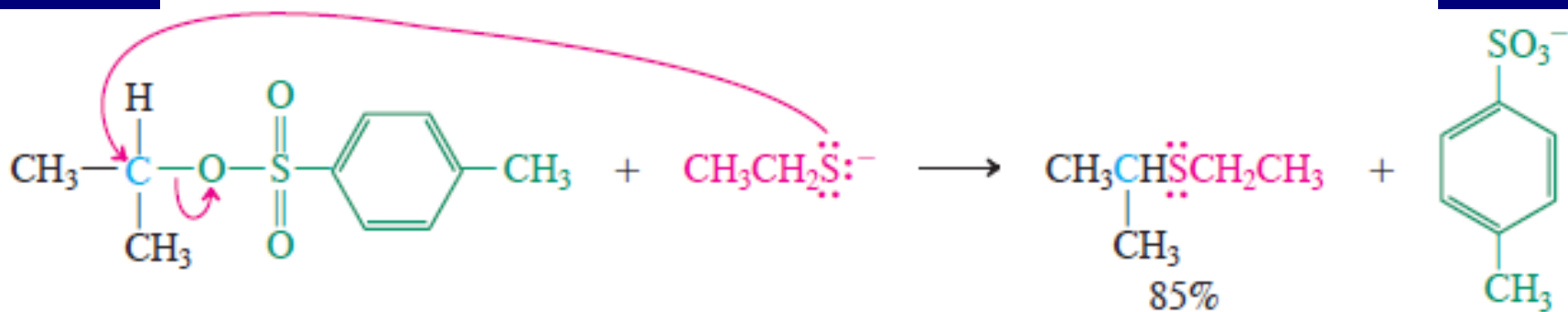
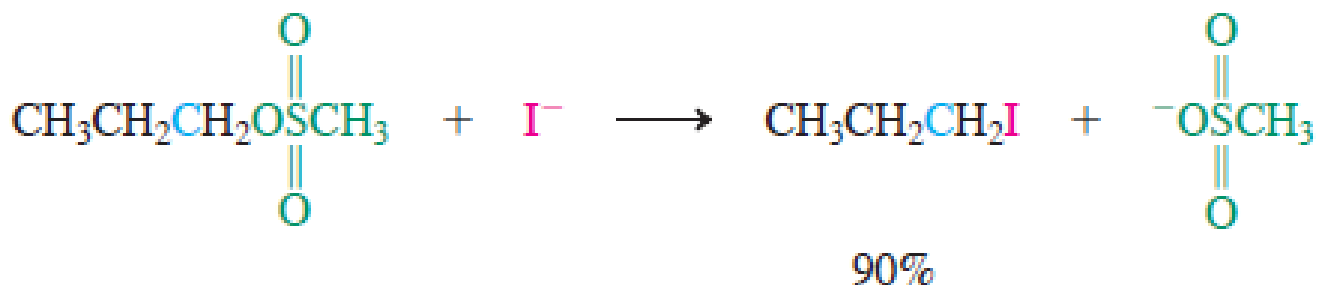
Reaguju po S_N1 ili S_N2 : Supstitucija OH grupe

Reaguju po S_N1 ili S_N2: Supstitucija OH grupe

Intermedijerni sulfonatni estri prilikom nukleofilne zamene hidroksilne grupe alkohola

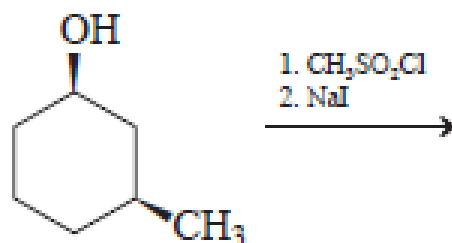


Reakcije supstitucije alkil-sulfonata



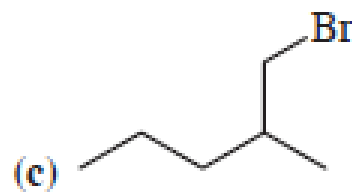
Vežba 9-9

Šta je proizvod reakcione sekvence prikazane na margini?

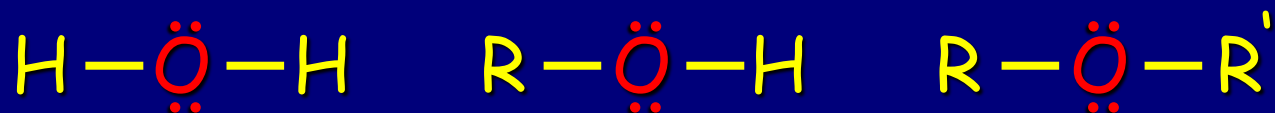


Vežba 9-10

Navedite reagense pomoću kojih biste sintetizovali sledeće halogenalkane iz odgovarajućih alkohola:



Etri: alkoksialkani



Etri ne grade vodonične veze:
tačka ključanja i rastvorljivost u vodi

TABELA 9-1

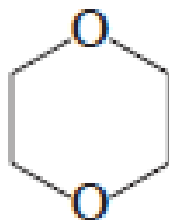
Tačke ključanja etara i izomernih 1-alkanola

Etar	Ime	Tačka ključanja (°C)	1-alkanol	Tačka ključanja (°C)
CH_3OCH_3	metoksimetan (dimetil-etar)	-23,0	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	78,5
$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$	metoksietan (etil-metil-etar)	10,8	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	82,4
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	etoksietan (dietil-etar)	34,5	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	117,3
$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$	1-butoksibutan (dibutil-etar)	142	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{OH}$	194,5

Etarski rastvarači i njihova imena



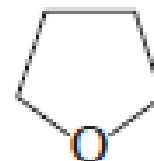
etoksietan
(dietil-etar)



1,4-dioksacikloheksan
(1,4-dioksan)



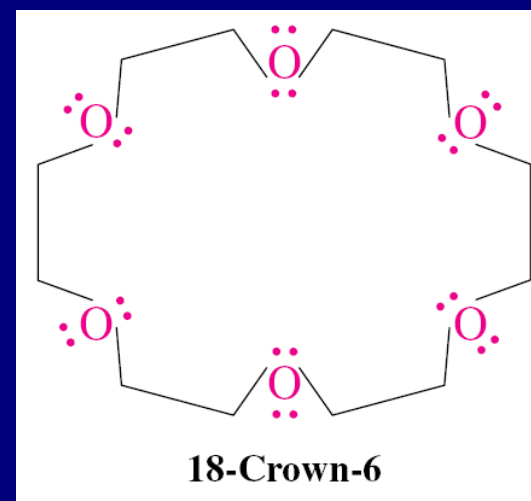
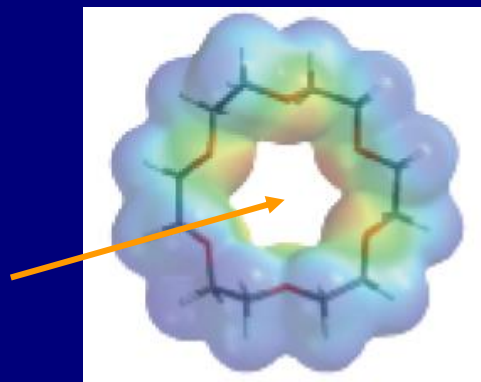
1,2-dimetoksietan
(glikol-dimetil-etar,
glim)



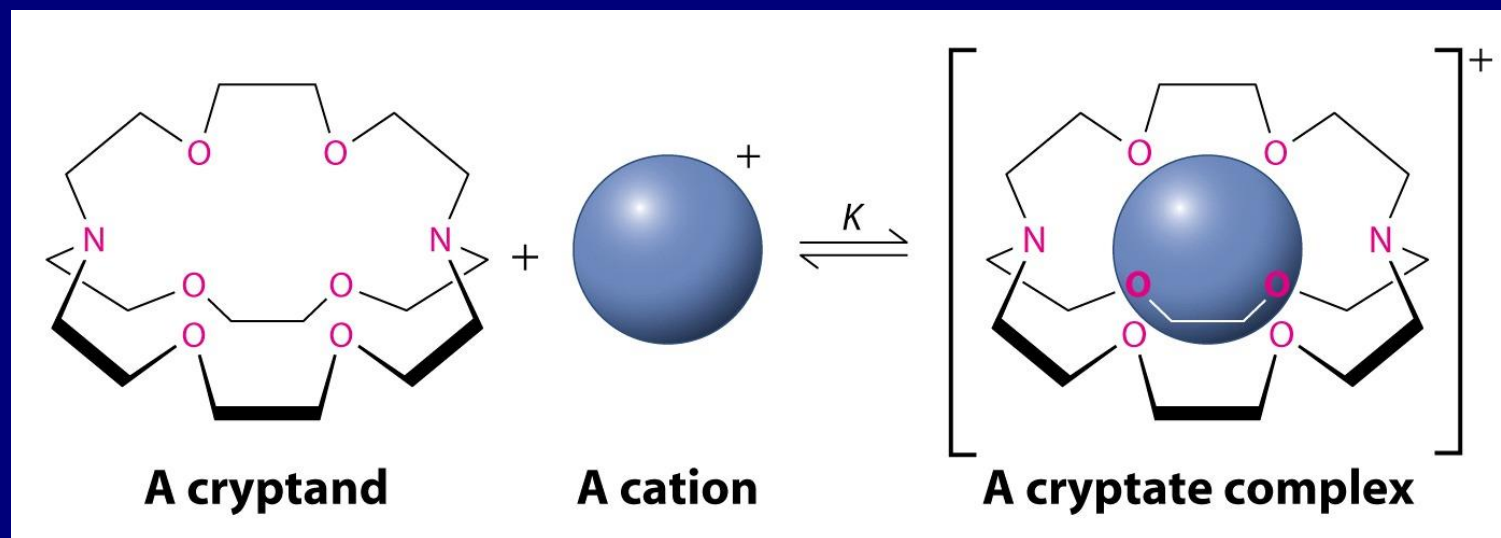
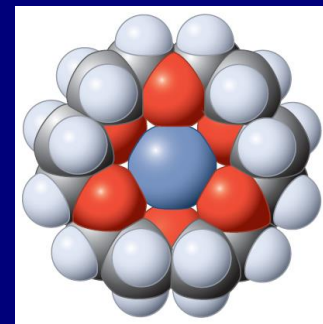
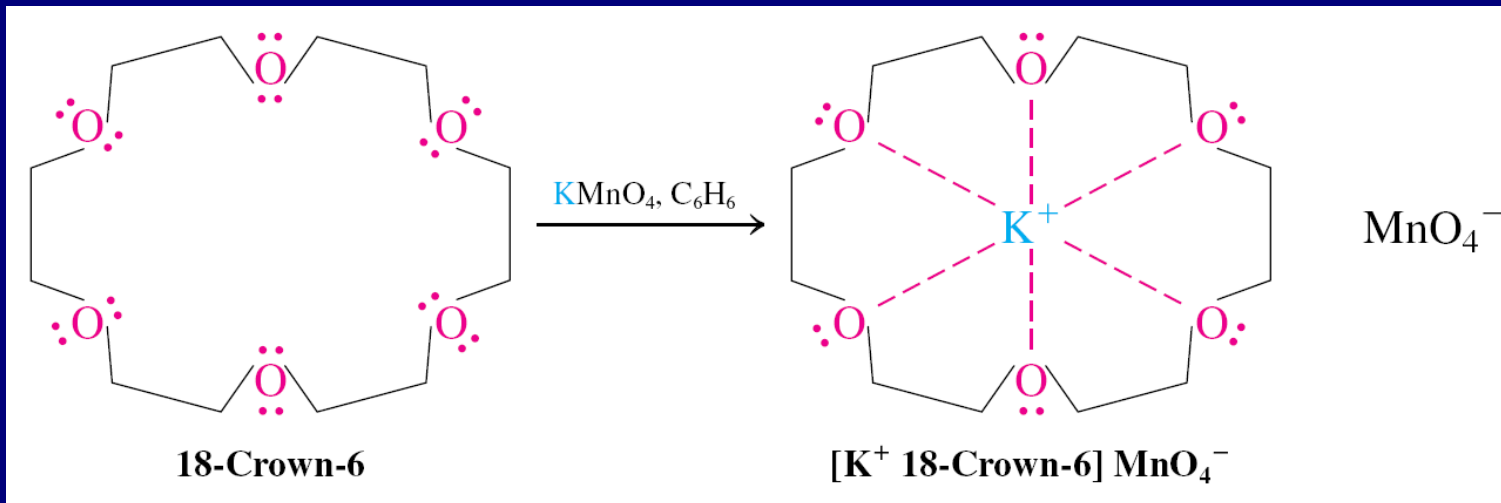
oksaciklopentan
(tetrahidrofuran,
THF)

Ciklični polietri: Krunski etri

Šupljina u koju se
može smestiti K^+



Krunski etri solvatišu katjone



Nomenklatura: Alkoksialkan.

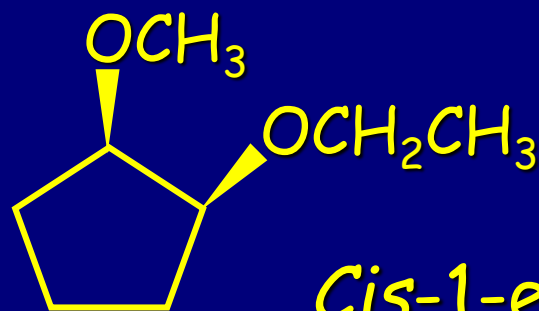
Ista pravila kao i za RH.



Etoksietan

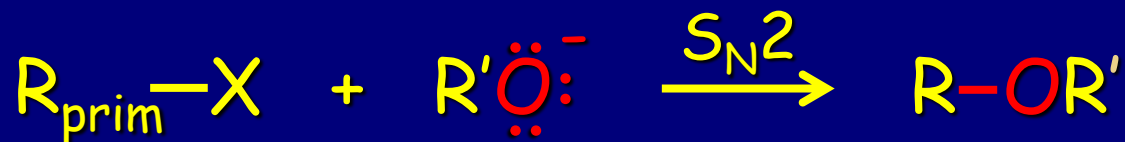


1-Metoksi-
butan



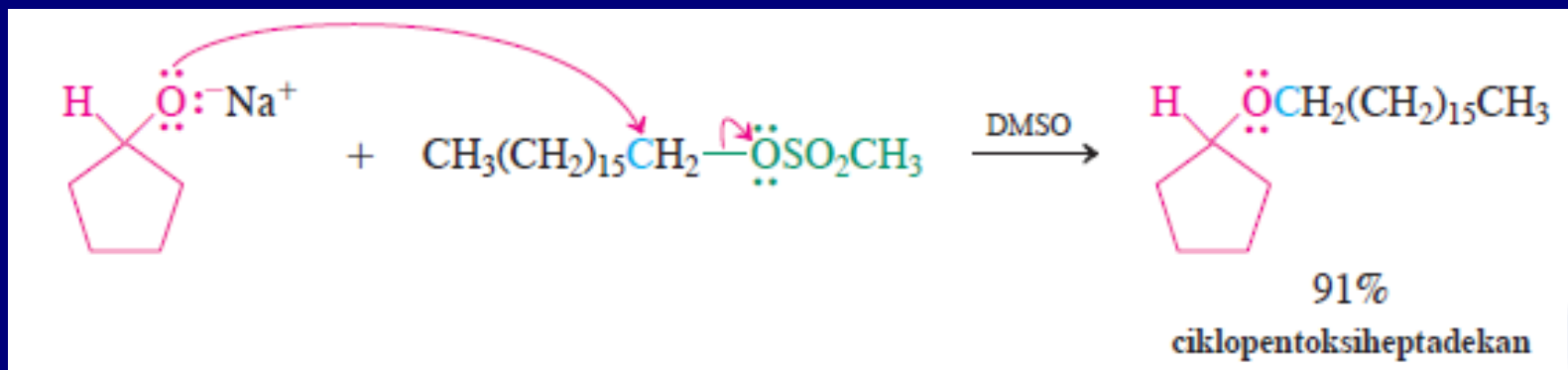
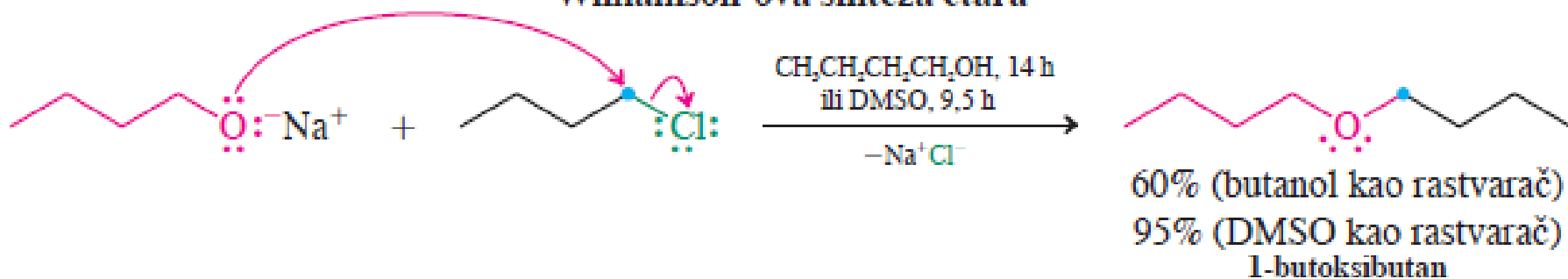
Cis-1-etoksi-2-metoksiciklopentan

Dobijanje: Williamson-ova sinteza etara

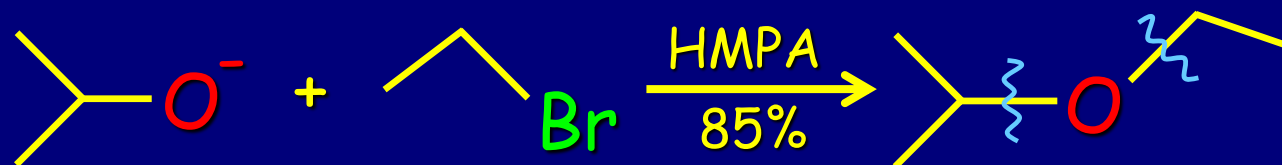


Najbolje za: $X = \text{L}$, nezaklonjene R, R' ; polarni aprotični rastvarači; u suprotnom dolazi do E_2 !

Williamson-ova sinteza etara

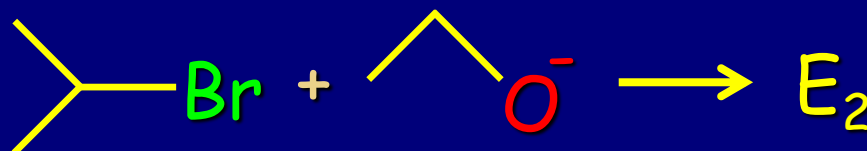


sekundarni R-O⁻:



2-Etoksipropan

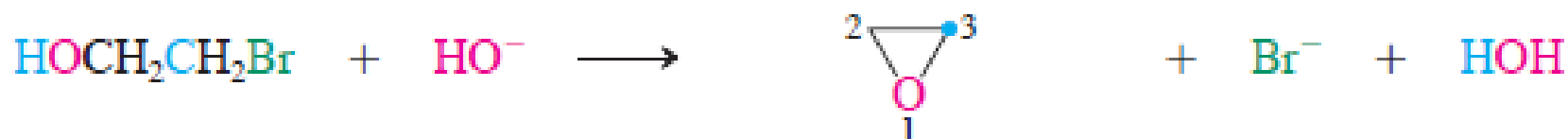
sekundarni R-X:



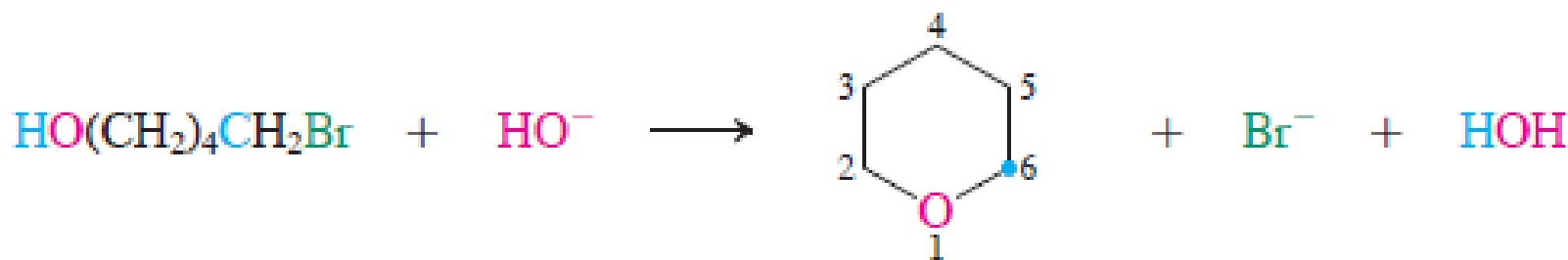
Ciklični etri

Intramolekulska Williamson-ova sinteza

Sinteza cikličnih etara

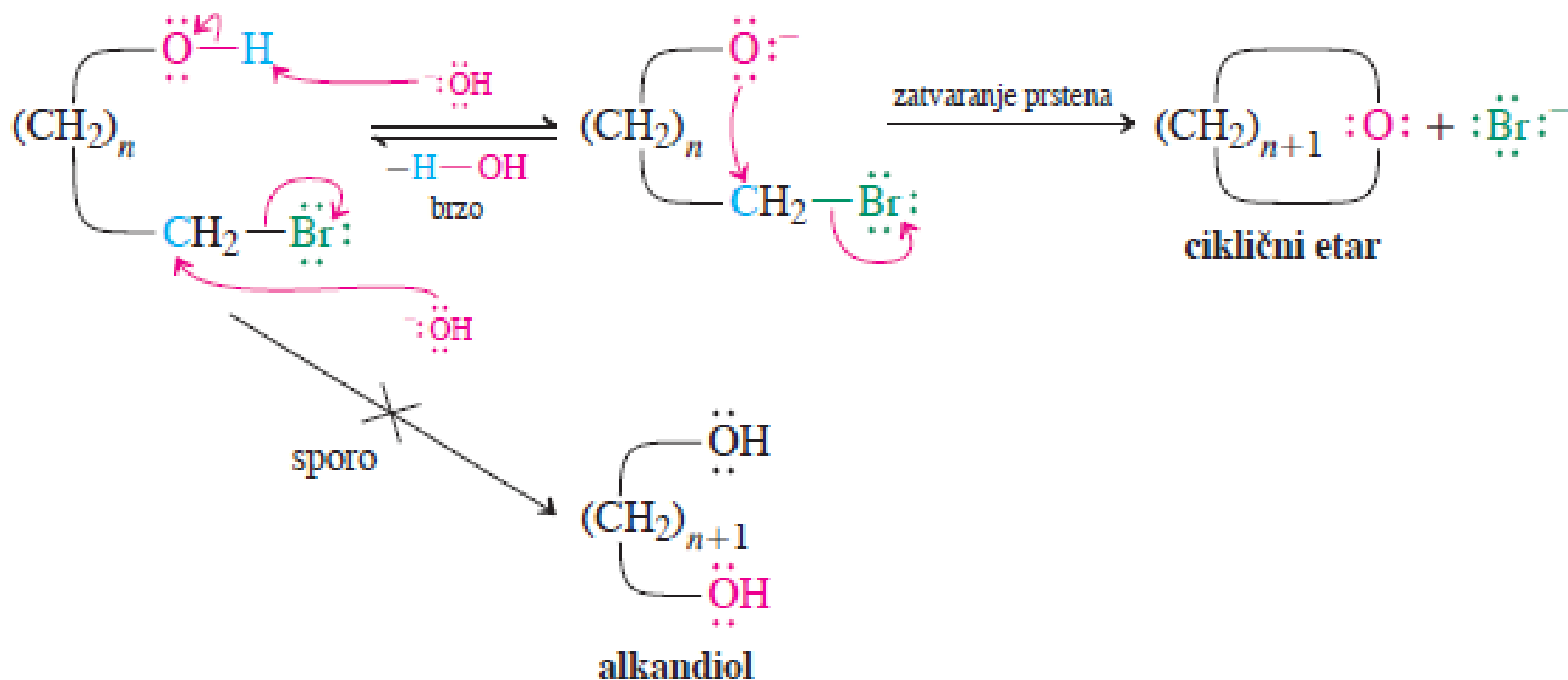


oksaciklopropan
(oksiran, etilen-oksidi)



oksacikloheksan
(tetrahidropiran)

Visoko razblaženje favorizuje intramolekulsku reakciju



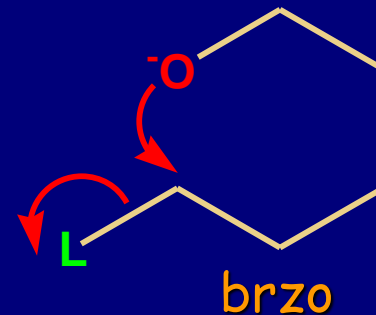
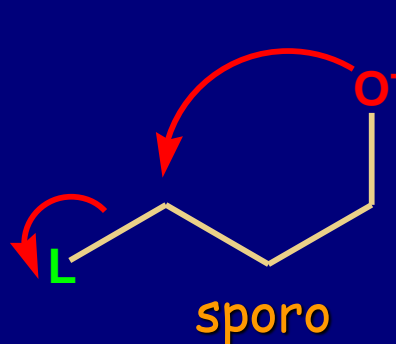
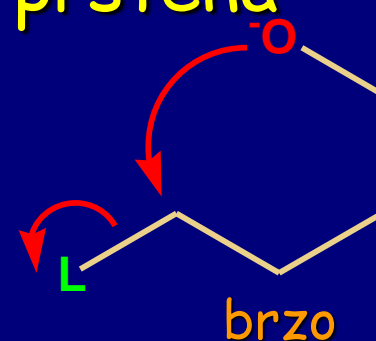
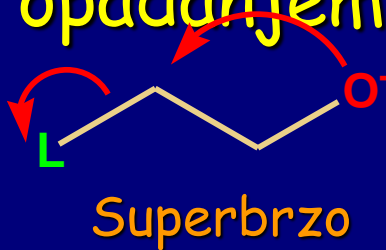
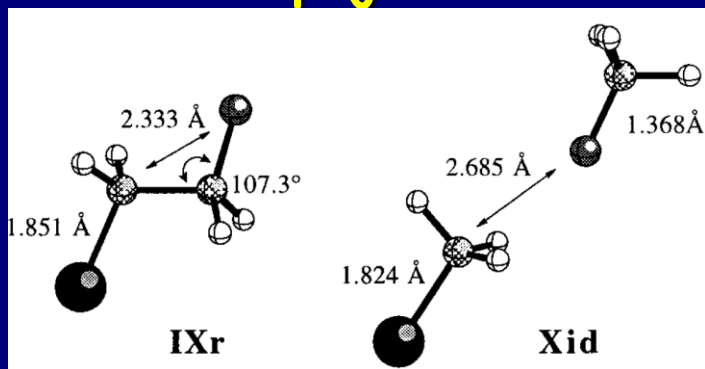
Relativne brzine $3 \gg 5 > 6 > 4 \gg 7 > 8$

Blizina naspram
napona

Napon i
rastojanje

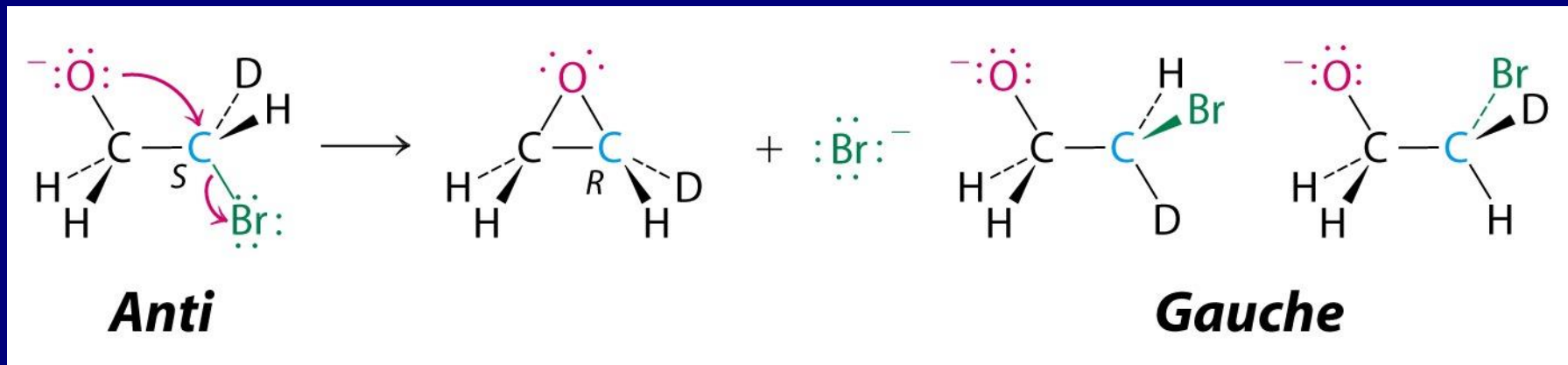
Na brzinu reakcije utiču ΔH i ΔS .

Entropija raste sa opadanjem veličine prstena



Intramolekulska Williamson-ova sinteza je stereospecifična

Podsećanje: S_N2 je stereospecifična.



dobro!

loše!

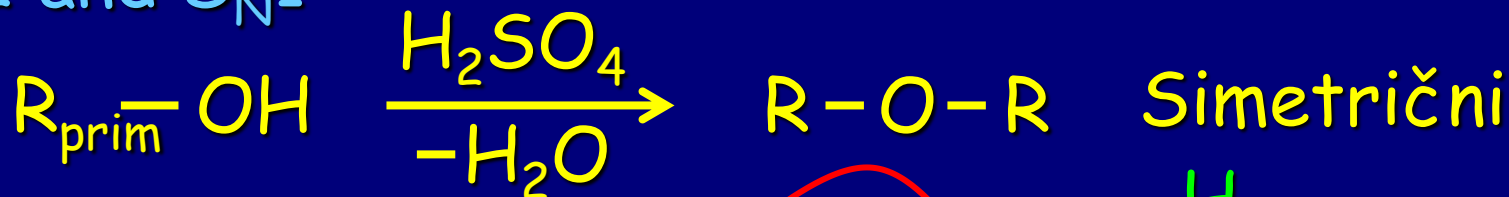
napad sa zadnje strane uz inverziju!

Vežba 9-13

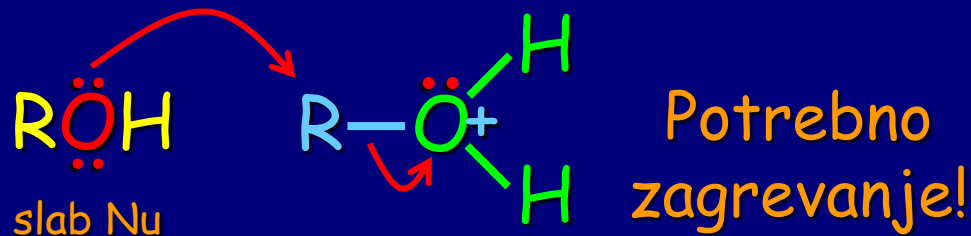
(1*R*,2*R*)-2-Bromciklopentanol brzo reaguje s natrijum-hidroksidom i dobija se optički neaktivan proizvod. Za razliku od njega, (1*S*,2*R*)-izomer znatno je manje reaktivan. Objasnite.

Etri iz alkohola

S_N2 and S_N1



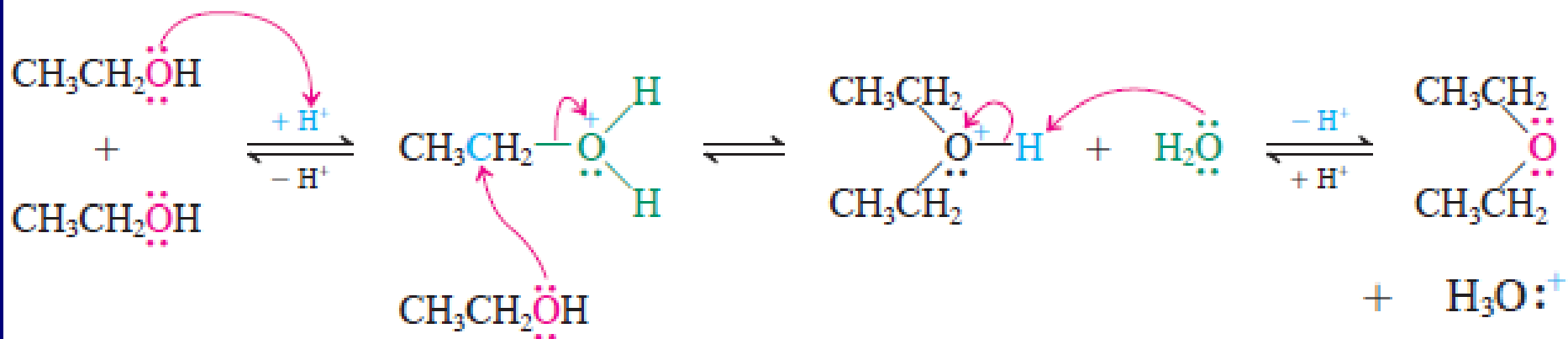
Mehanizam S_N2 :



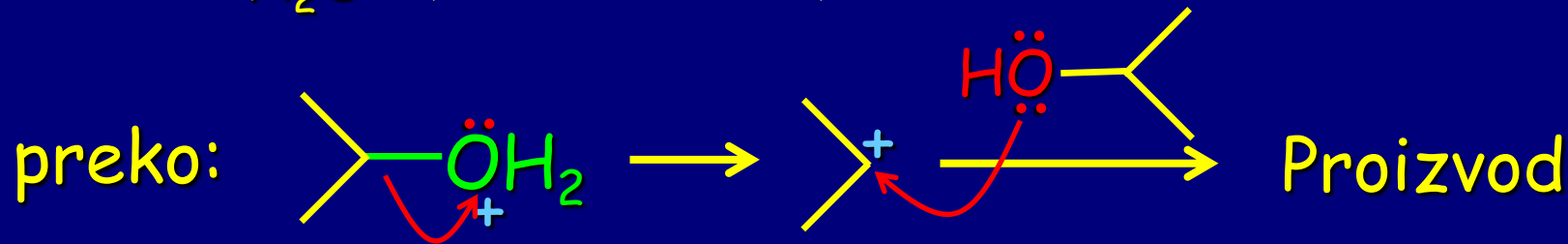
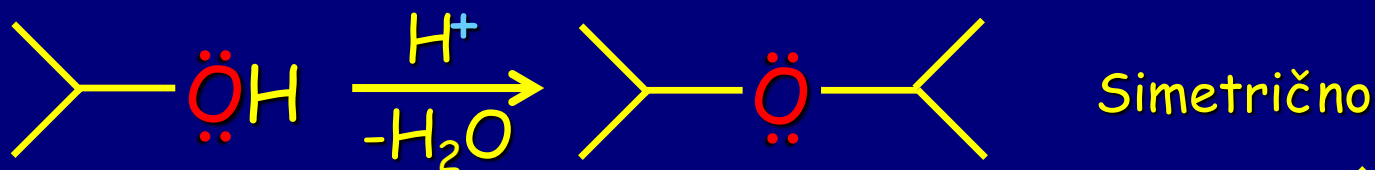
Sinteza etara iz primarnih alkohola u prisustvu jakih kiselina



Mehanizam sinteze etara

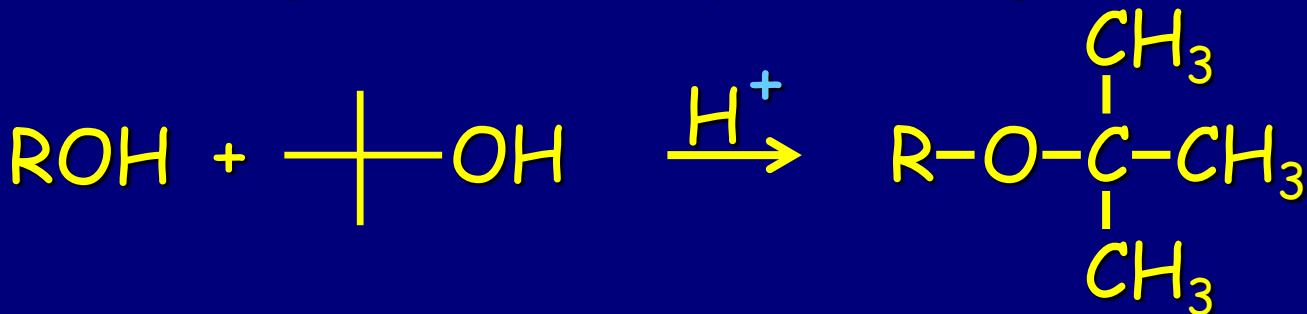


$R_{\text{sec/tert}}-\text{OH} : S_N1$ preko R^+

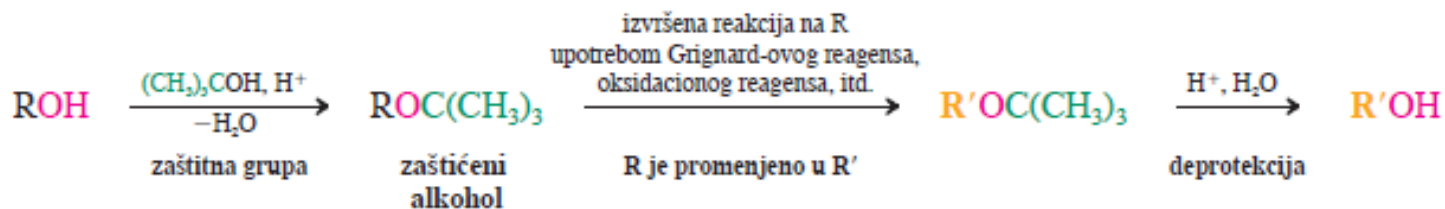


Sinteza mešovityh etara

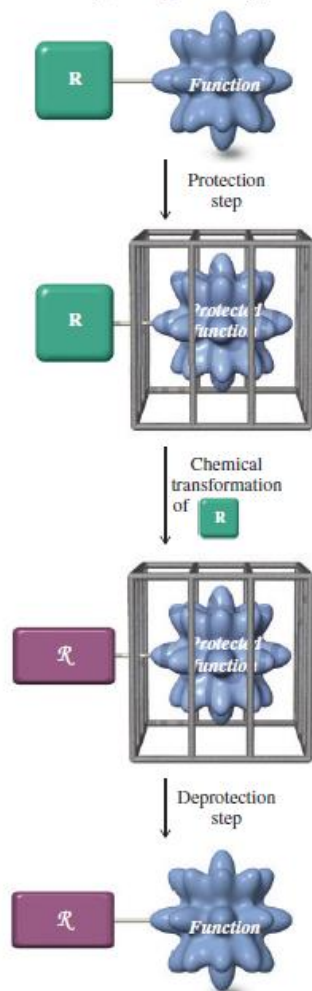
Alkoholi se mogu „zaštiti“ prevođenjem u *t*-butil-etre:



Zaštita alkohola tercijernim butil-etrima

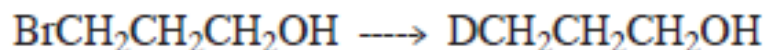


Protecting-Group Strategy

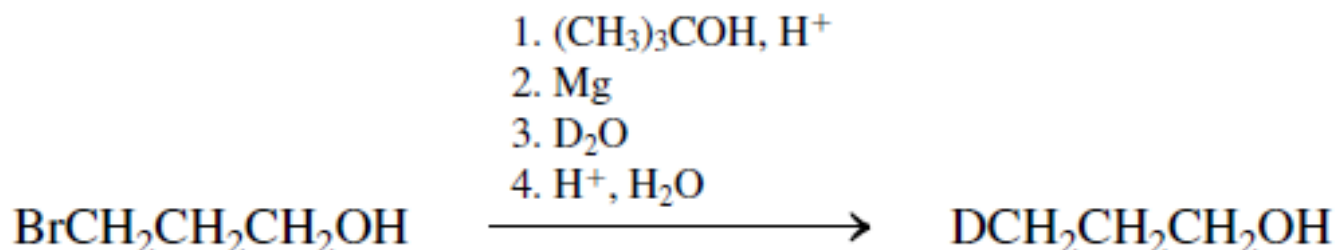


Vežba 9-18

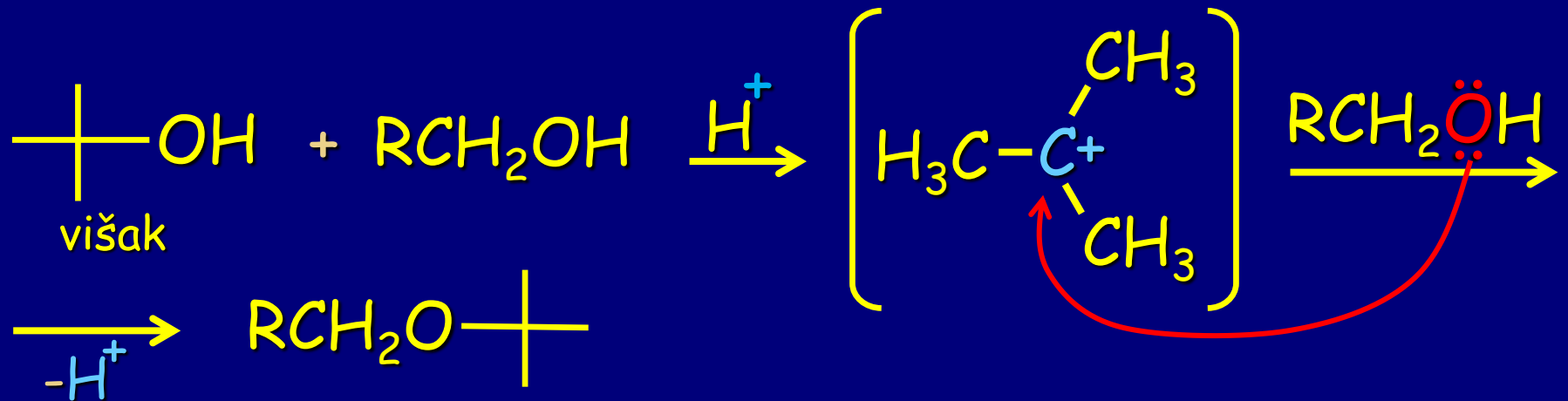
Pokažite kako biste izvršili sledeću konverziju (isprekidana strelica označava da je za to potrebno nekoliko faza). (Pomoć: neophodno je da zaštitite OH grupu.)



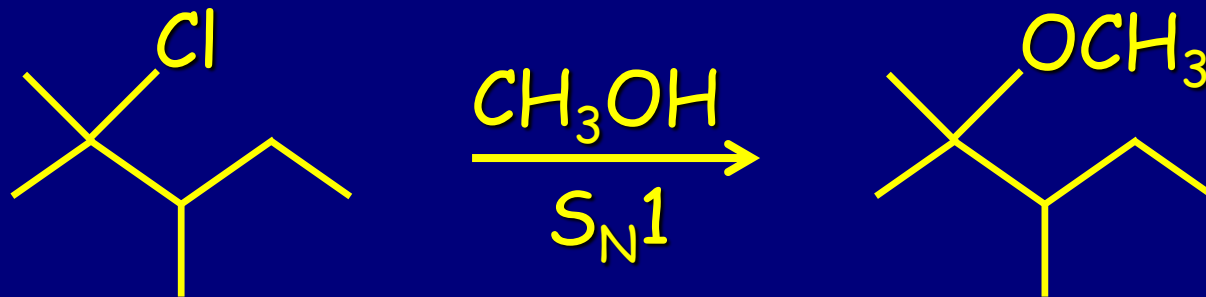
9-18



t-Bu katjon nastaje veoma brzo:



Etri se mogu dobiti alkoholizom R-X



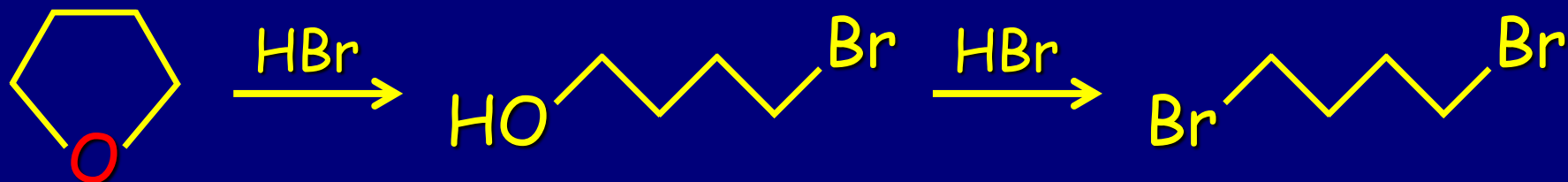
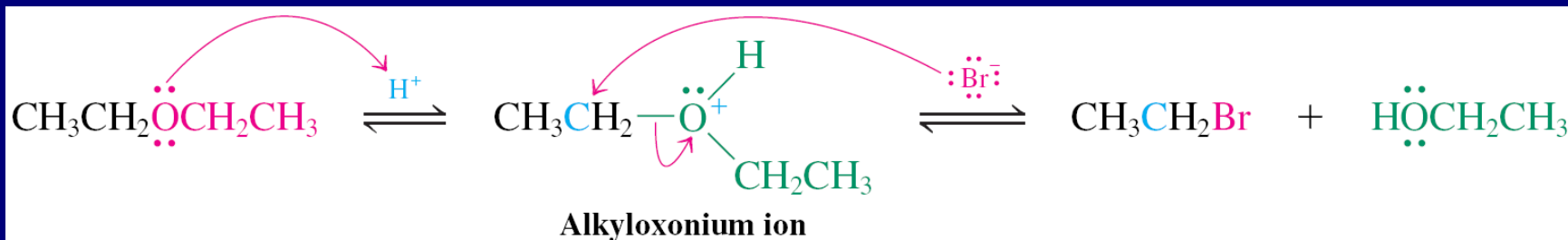
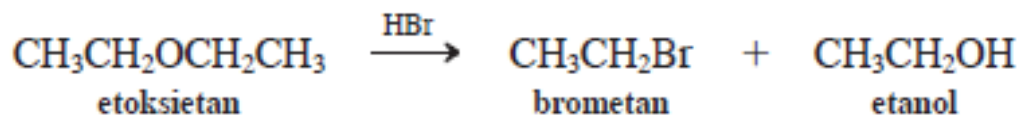
Reakcije etara

R_{prim} etri:

Stabilni prema bazama, RLi , RMgBr , razblaženim H^+

Ali sa jakim H^+ : $\text{S}_{\text{N}}2$

Raskidanje etara pomoću HBr

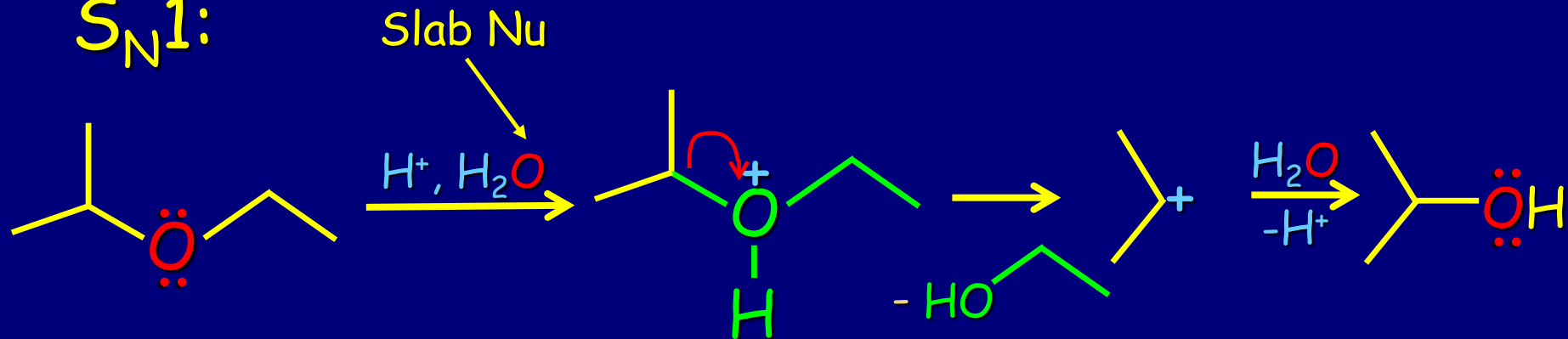


Reakcije nesimetrični etara (prim/sec) istovremeno S_N1 i S_N2

S_N2 :

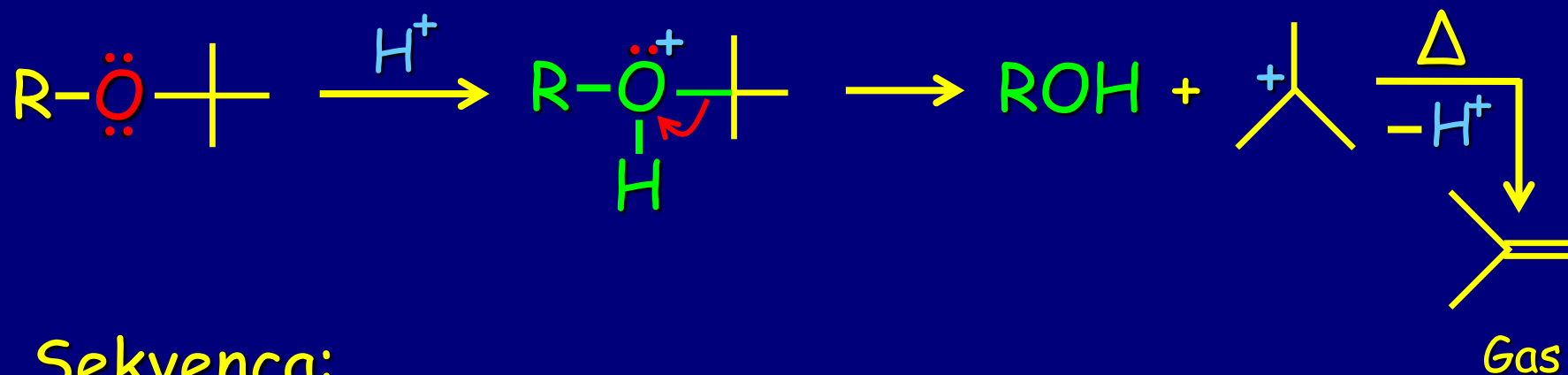


S_N1 :

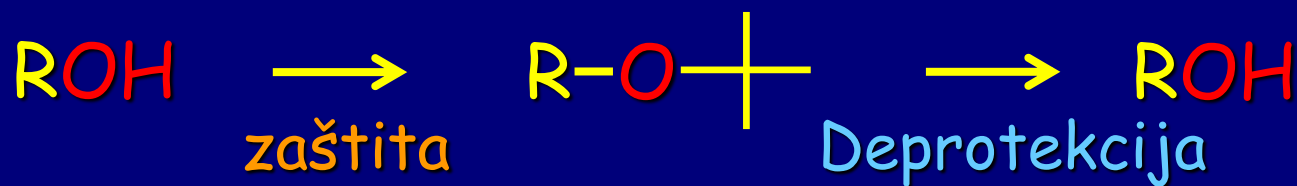


Uspešna primena:

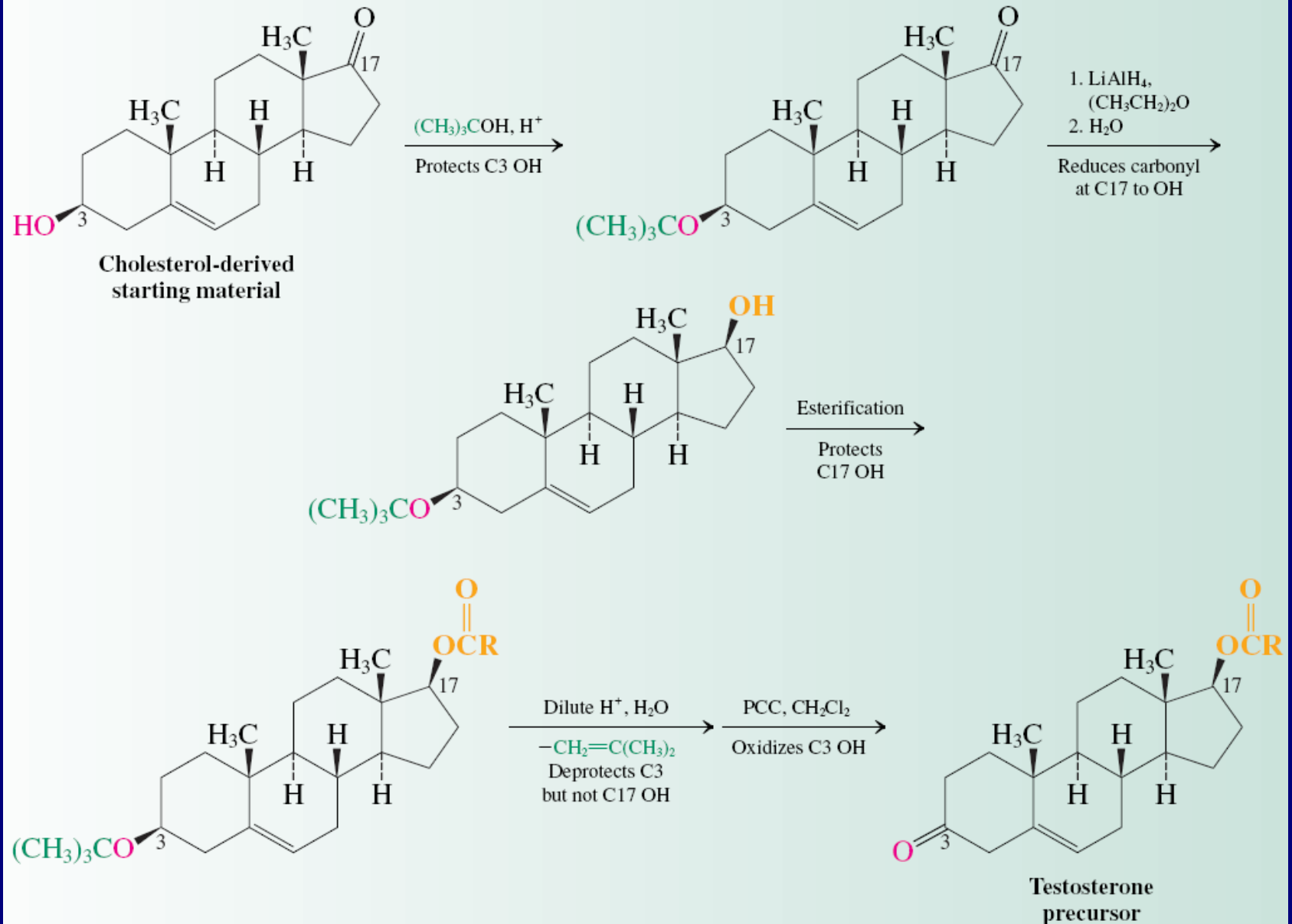
tert-Bu etar hidrolizuje: H^+ , H_2O blagi uslovi



Sekvenca:



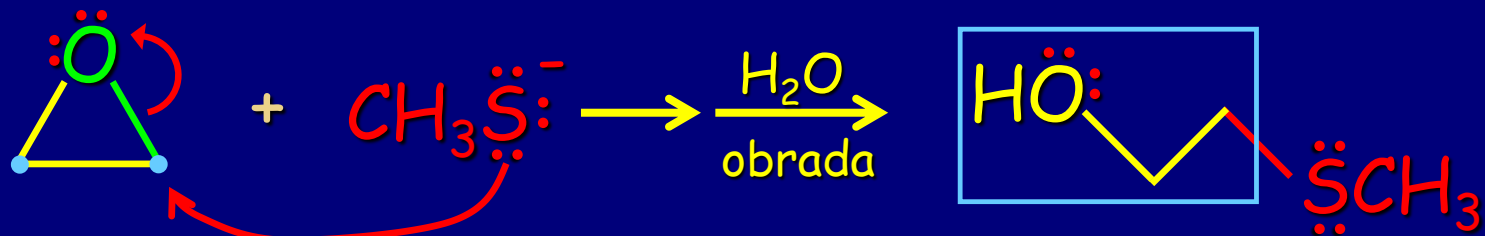
Zaštita alkohola preko *terc*-butil-etra



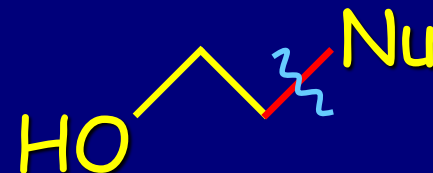
Cilični etri sa naponom u prstenu

Otvaranjem prstena oslobađa se ugaoni napon ($\sim 27 \text{ kcal mol}^{-1}$).

Bazni uslovi: Nu^- napada direktno!

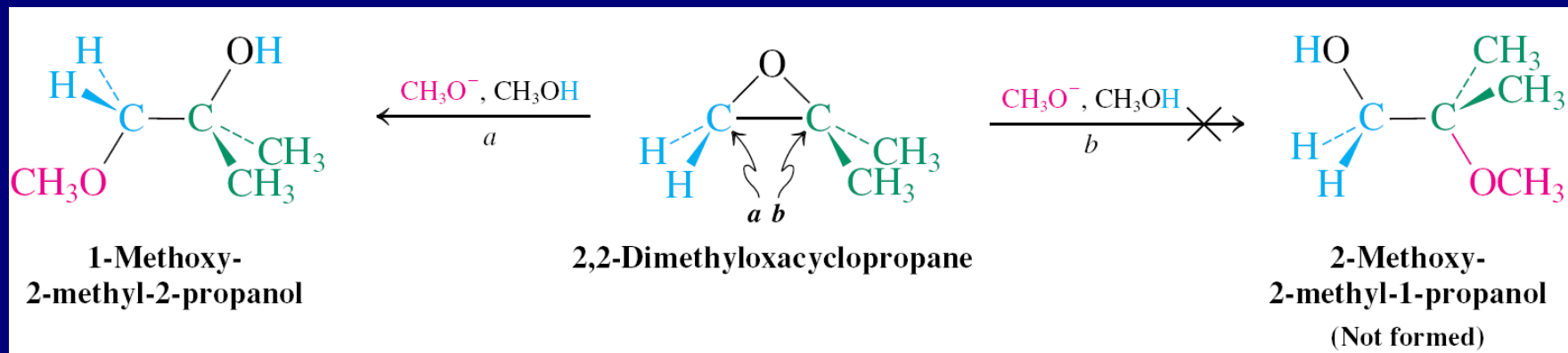


Hidroksietilovanje Nu^- :

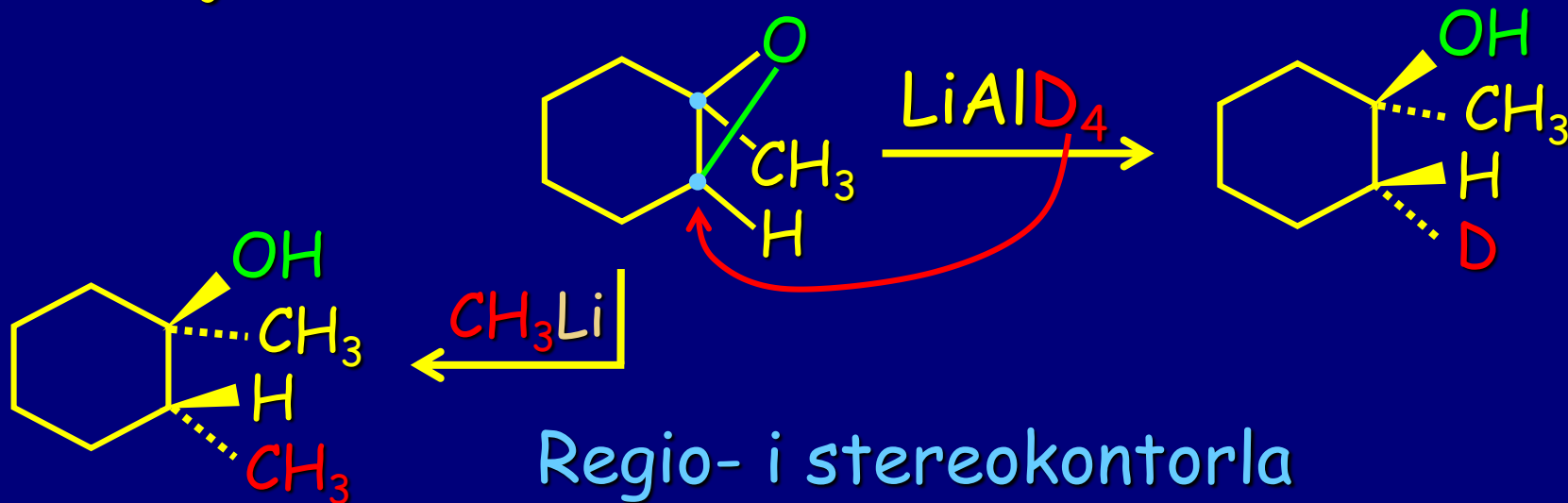


Regioselektivnost:

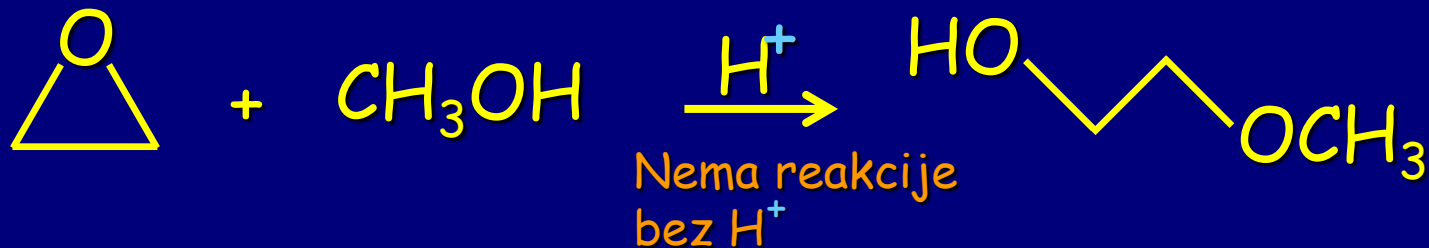
S_N2 na manje supstituisanu stranu



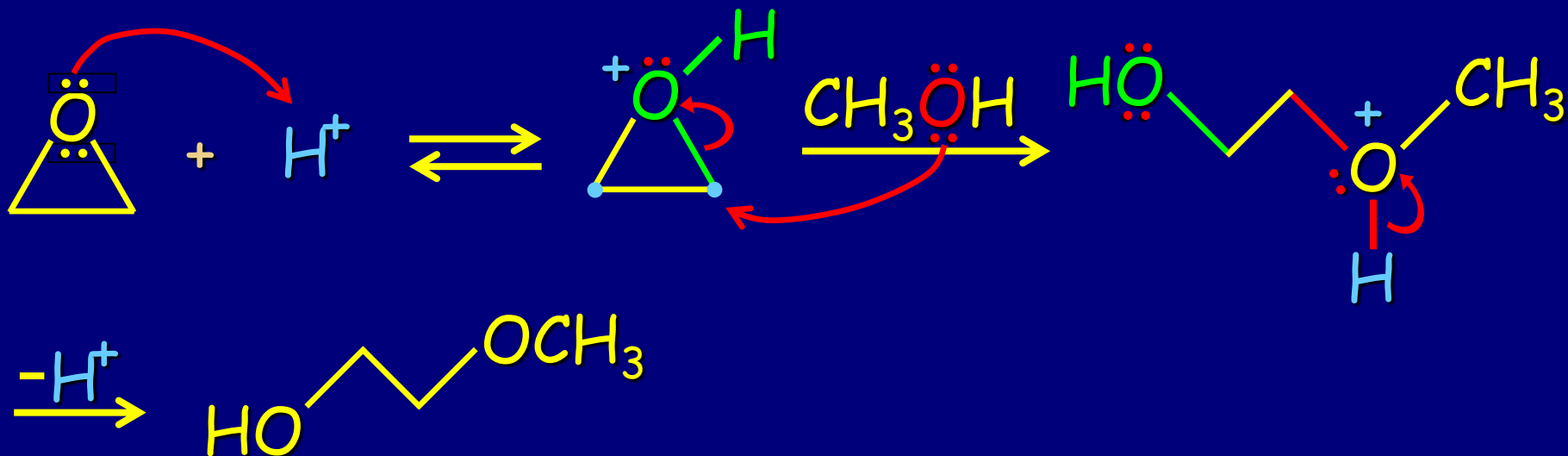
Reakcije sa različitim Nu



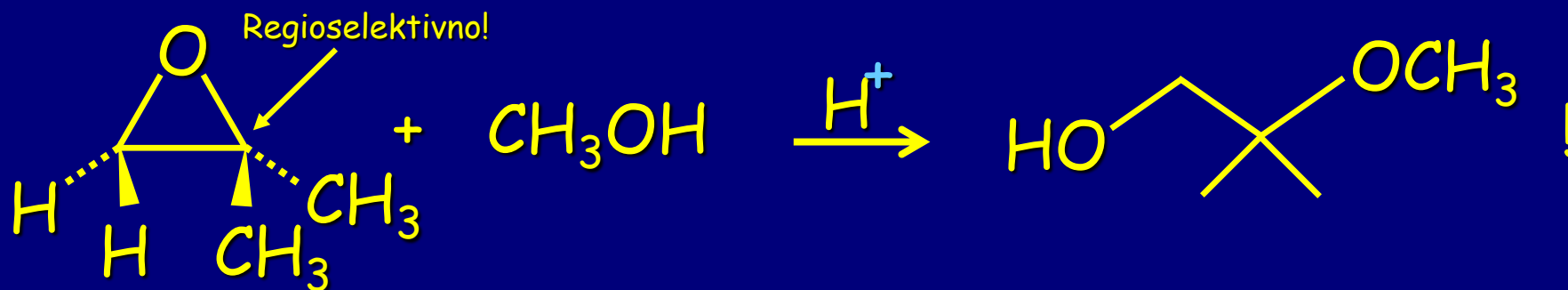
Sa neutralnim :Nu, potrebna kiselina za aktivaciju etra za nukleofilni napad.



Mehanizam:

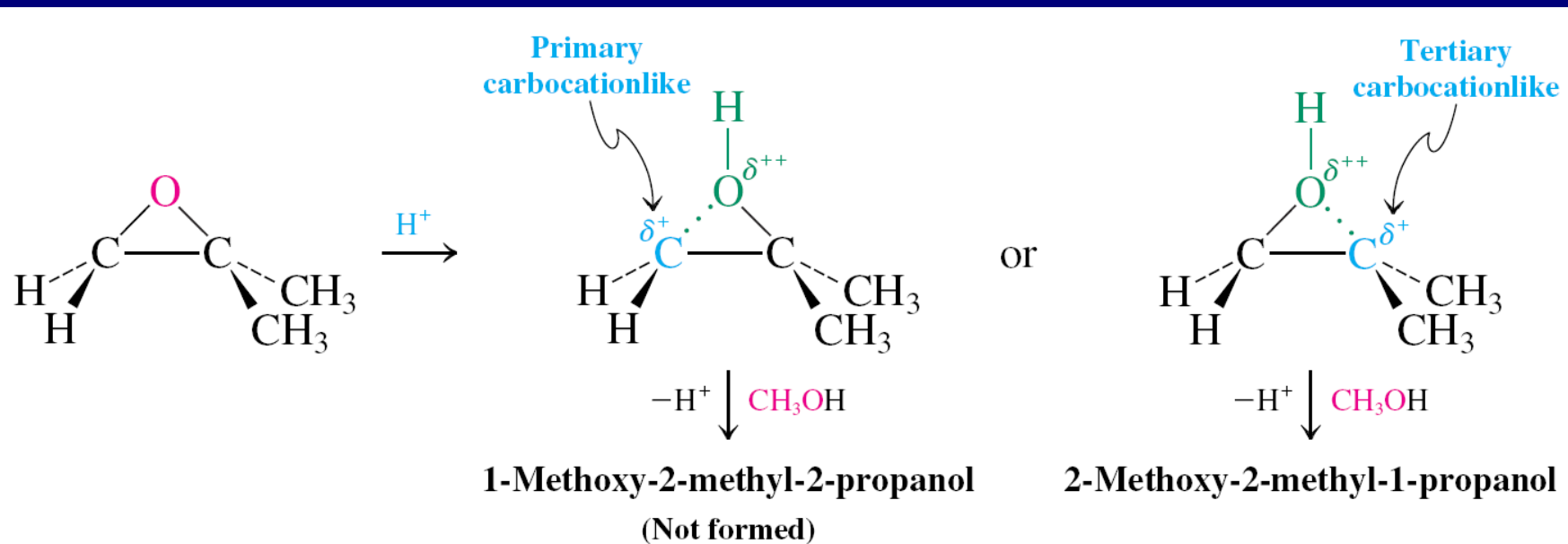


Sa nesimetričnim sistemima može nastati smesa, ali je reakcija regioselektivna-napad Nu: na više supstituisanu stranu

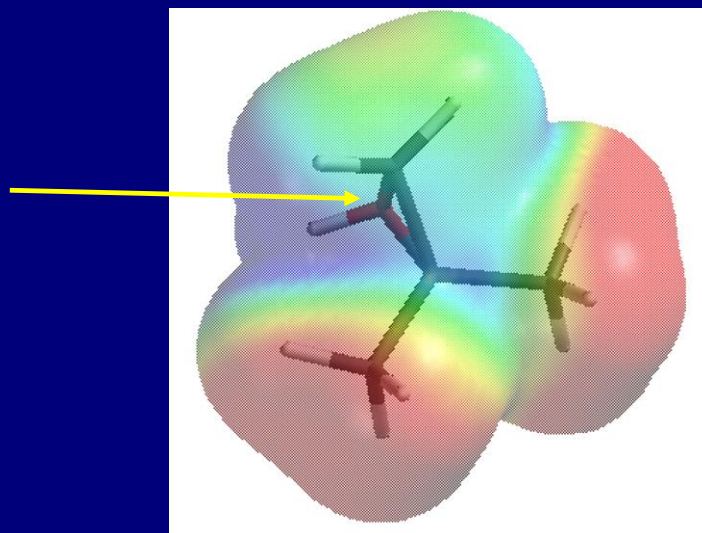


Selektivnost je indukovana elektronskim efektima: više supstituisani ugljenik bolje stabilizuje δ^+

Mehanizam:

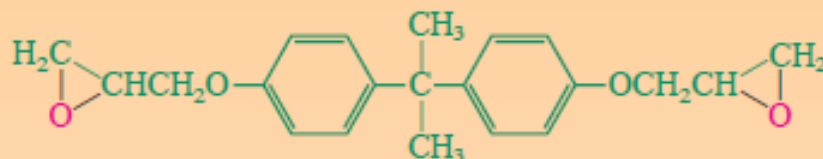


Protonovani
kiseonik



Naglasak 9-3

Epoksi smole kao lepkovi



DGEBA epoksi smola
(diglicidil-etar bisfenola A)

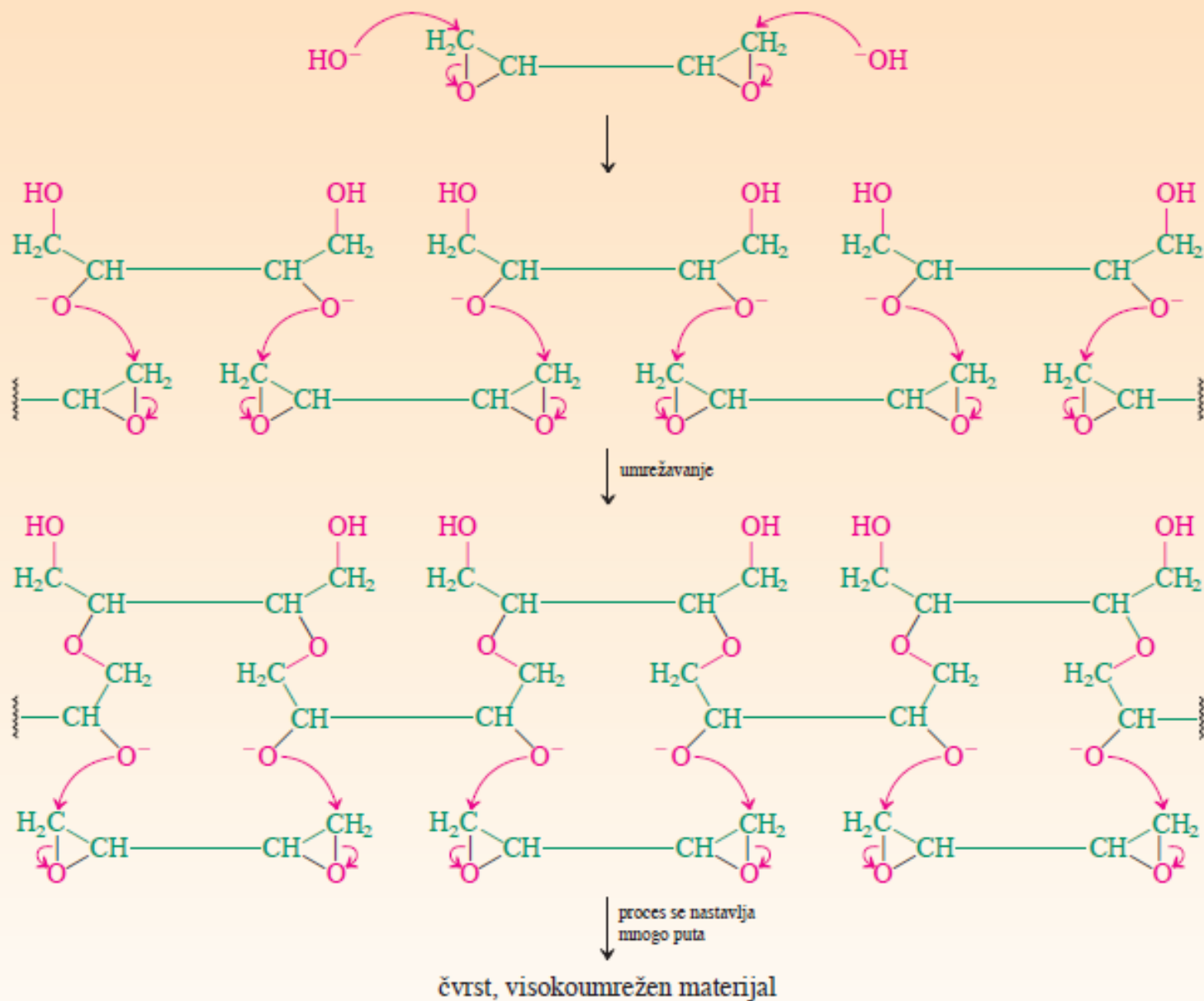
Reaktivnost oksaciklopropana iskorišćena je u razvoju *epoksi smola* (termin izveden iz „epoksid“, uobičajeno ime oksaciklopropana). Tipičan primer je DGEBA.

Epoksi smole podležu transformaciji nazvanoj *otvrdnjavanje* zagrevanjem ili izlaganjem različitim reagensima, obično kiselinama ili bazama. Tako nastaje izuzetno tvrda supstanca. Najveći broj smola sadrži dve oksaciklopropane funkcionalne grupe. Bazno-katalizovano otvrdnjavanje započinje otvaranjem prstena hidroksidnim jonom. Nastale

alkoksidne jedinice zatim napadaju druge molekule smole, u procesu koji se zove *umrežavanje*. Svako otvaranje prstena generiše sledeći alkoksid, koji se umrežava sa drugim molekulom smole, na kraju dajući materijal vrlo velike molekulske težine. Ovaj proces je predstavljen shematski.

Kada do otvrdnjavanja dolazi u kontaktu sa čvrstom površinom koja sadrži površinske hidroksilne grupe (dobar primer je staklo), dolazi do *površinskog vezivanja* preko kovalentnih veza: smola deluje kao jak lepak.

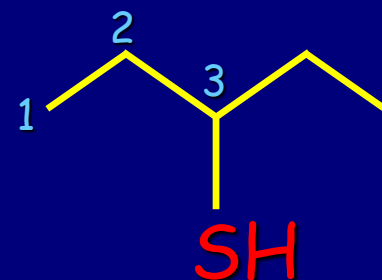
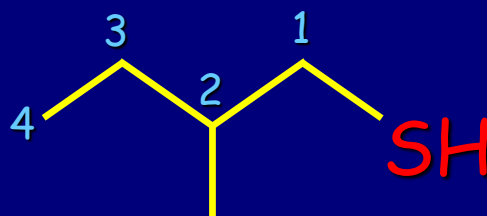
Dobijanje epoksi smole



Sumporni analozi ROH i ROR': Alkantioli i Alkil-sulfidi



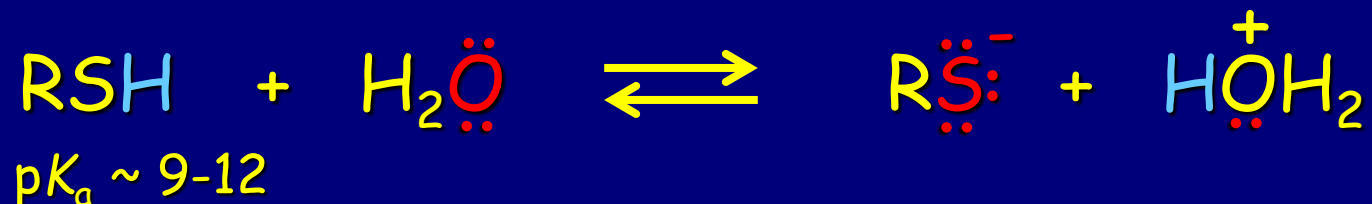
nomenklatura:



Supstituenti: $-SH$ merkapto, $-SR$ alkiltio



Kiselost:



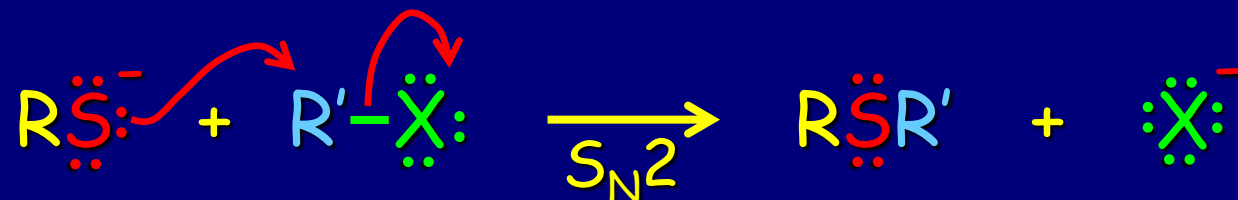
- Tioli su kiseliji od ROH, jer je RS-H slabija i RS je polarizabilniji
- Tioli grade slabije vodonične veze u odnosu na ROH
- R-S-H je manje polarna, H₂S je gas!

CH₃SH: $pK_a = 10$, b.p. 6.2 °C

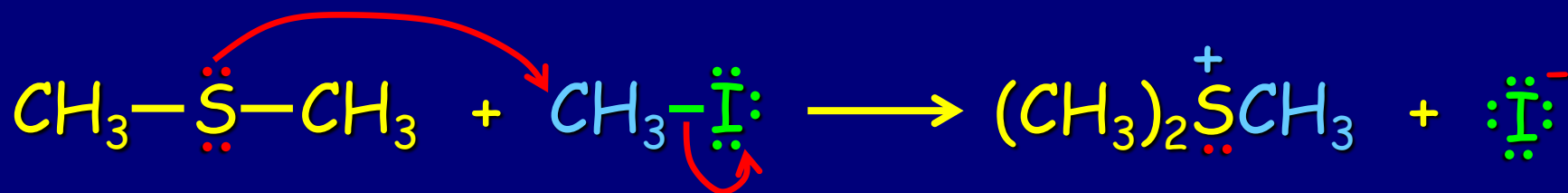
CH₃OH: $pK_a = 15.5$, b.p. 65 °C

Nukleofilnost:

Mnogo bolji nukleofili od RO^- , manje bazni, više polarizabilni. Nema problem sa $\text{R}_{\text{sec}}\text{X}$.

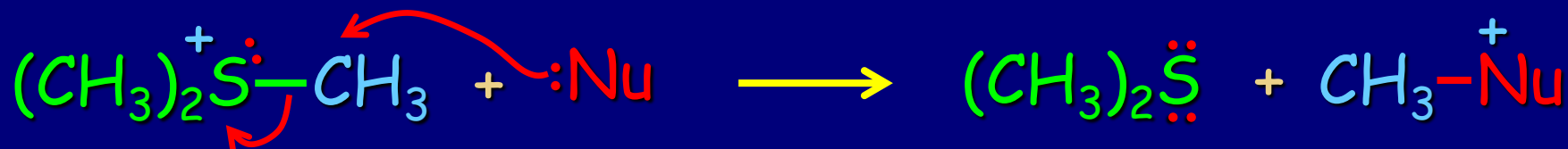


Neutralni RSR' podležu $\text{S}_{\text{N}}2$ (slično NH_3 , PR_3)



Poređenje: CH_3OCH_3 ne reaguje na ovaj način.

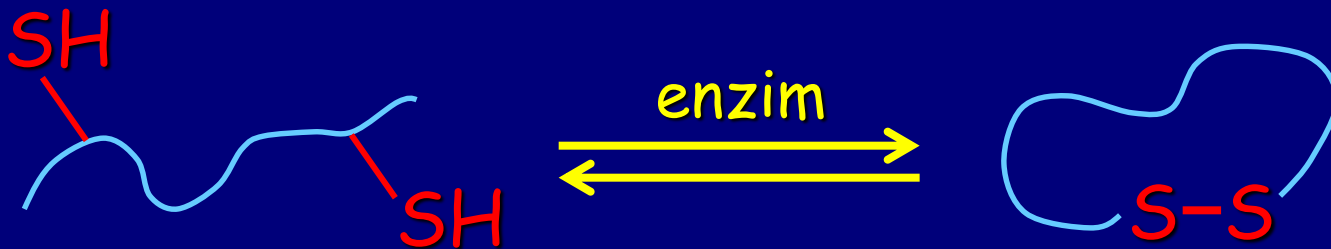
Neutralni sulfidi su dobre odlazeće grupe (kao H₂O):
Sulfonijum soli su alkilujuću reagensi.



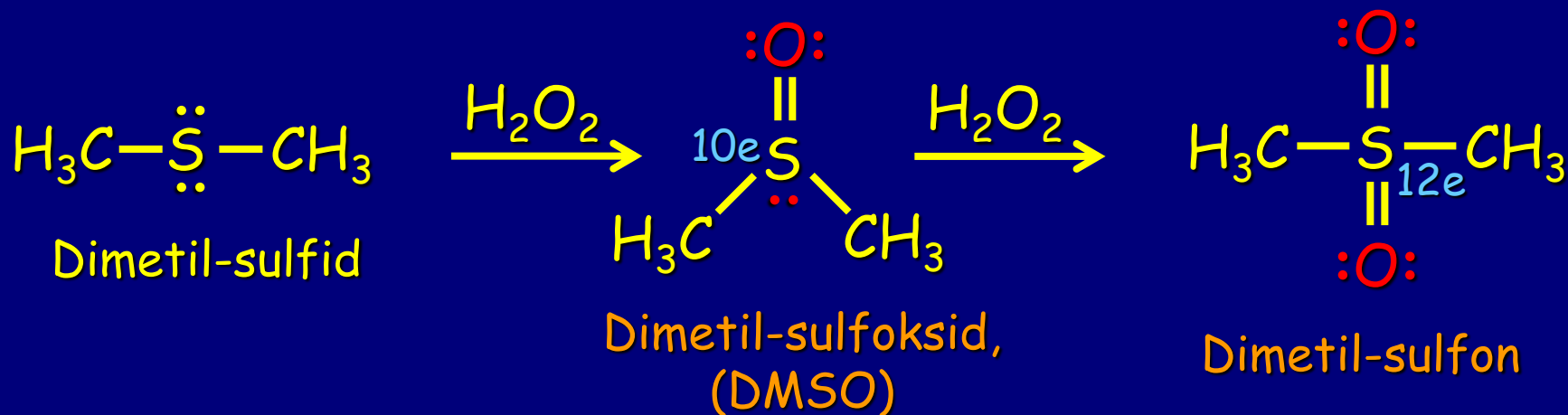
Oksidacija do disulfida
(reverzibilna reakcija je redukcija)



Značaj: povezivanje polipeptidnih lanaca

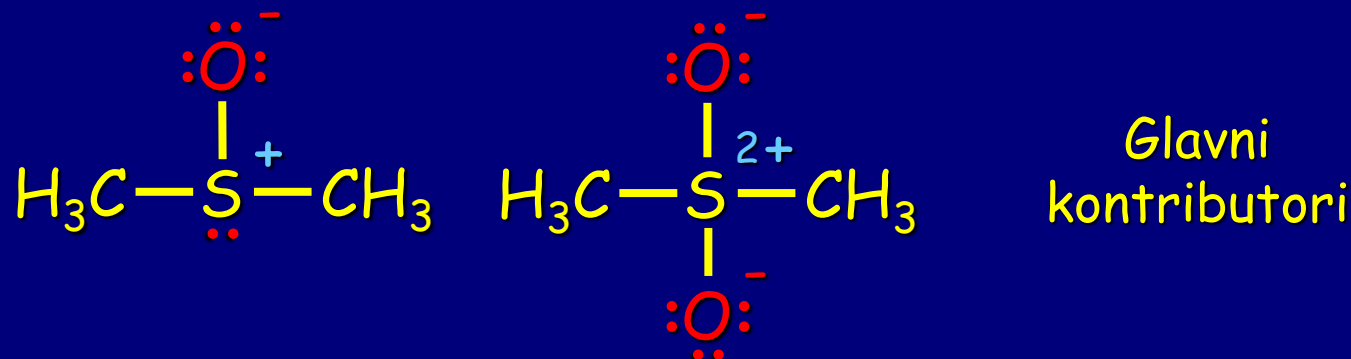


Oksidacija do sulfoksida i sulfona



Proširenje valence (učešće d orbitala sumpora).

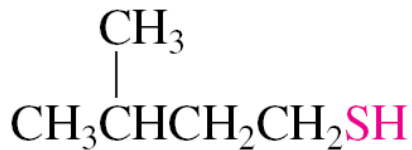
Oktetni oblici:



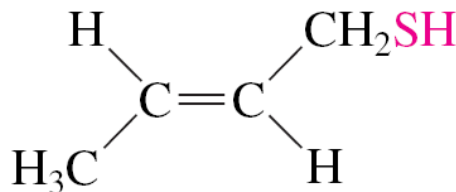
Tioli (i sulfidi) neprijatno mirišu...

Raspadanje hrane, biljaka, metantiol se dodaje prirodnom gasu, otpadne vode, fekalije, neke hemijske laboratorije... .

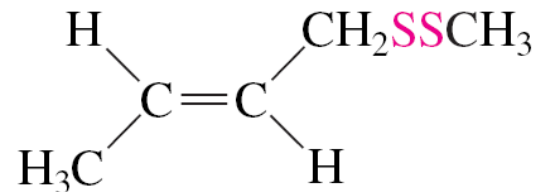
Hemijsko oružje tvora:



3-Methyl-1-butanethiol



trans-2-Butene-1-thiol

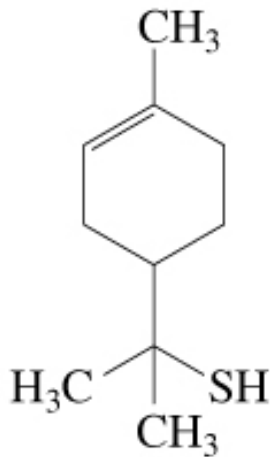


trans-2-Butenyl methyl disulfide

...prijatni u vema malim koncentracijama

Dimetil-sulfid: $\text{H}_3\text{C}-\overset{\cdot\cdot}{\underset{\cdot\cdot}{\text{S}}}-\text{CH}_3$ crni čaj

grejpfrut



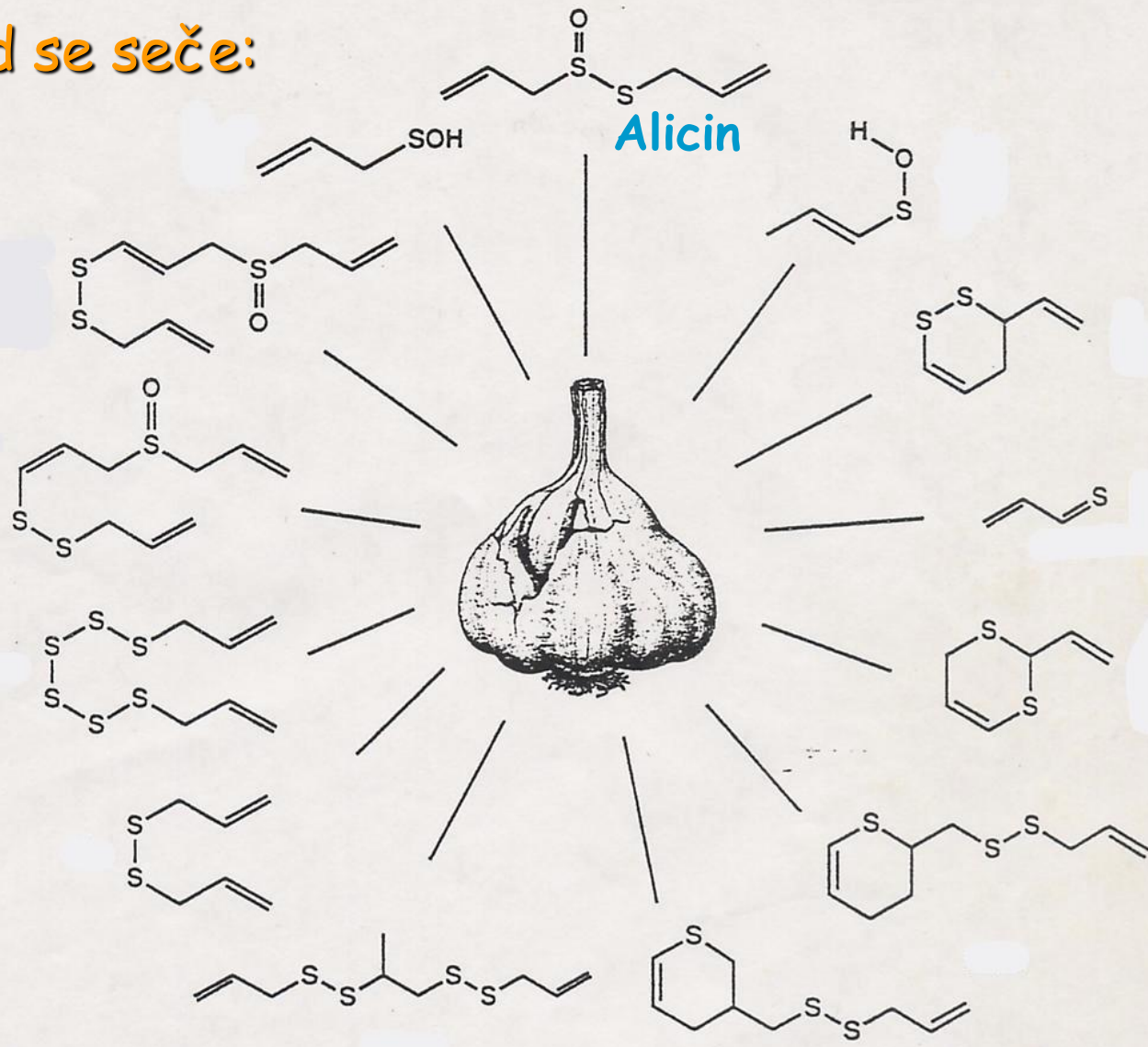
(R,S)-2-(4-Methyl-3-cyclohexenyl)-
2-propanethiol

Može se osetiti u koncentraciji od 1×10^{-5} ppbl!!
(1 mg u olimpijskom bazenu)

Crni i beli luk u kuhinji



Kad se seče:



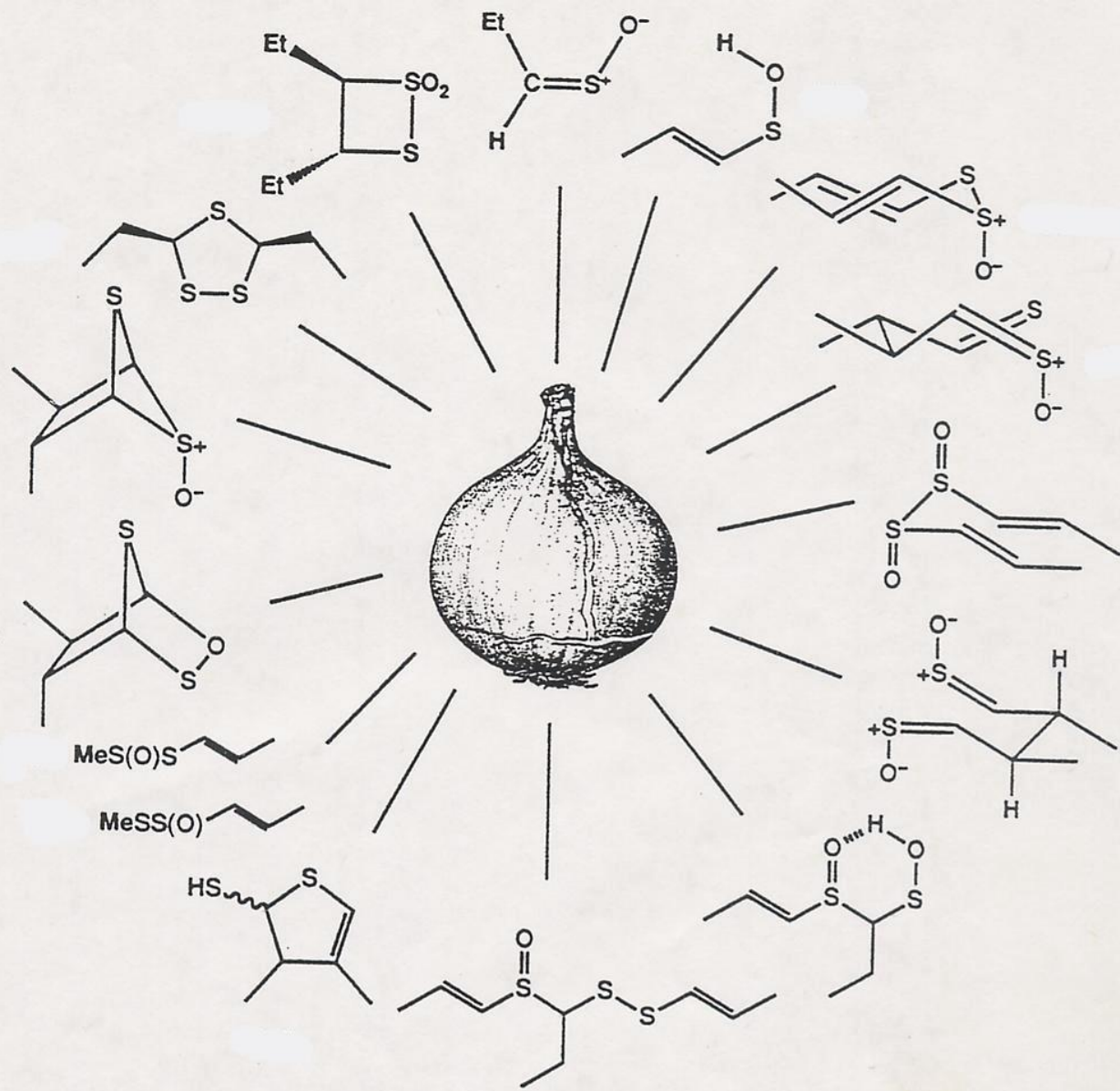
Beli luk

- Antibacterial
- Antimicrobial
- Fungicidal
- Anticancer
- Cardiovascular
- Cholesterol reducer
- Anticoagulant

LD₅₀ = 60mg/kg

Plants: chemical protection against insects

Collection of some of the principal organosulfur compounds and intermediates associated with garlic.



Collection of some of the principal organosulfur compounds and intermediates associated with onion.

Vežba 9-8

Na višim temperaturama 3,3-dimetil-2-butanol, u E1-reakciji, daje dva proizvoda, jedan izveden iz karbokationa prisutnog pre premeštanja, a drugi iz kationa nastalog alkil-premeštanjem. Navedite strukture ovih eliminacionih proizvoda.

Vežba 9-11

Napišite Williamson-ove sinteze navedenih etara. (a) 1-Etoksibutana (dva načina); (b) 2-metoksipentana (Postoje li dva dobra postupka takođe?); (c) propoksicikloheksana; (d) 1,4-dietoksibutana.

Vežba 9-12

Navedite proizvode reakcije 5-brom-3,3-dimetil-1-pentanola sa hidroksidnim jonom i predložite mehanizam reakcije.

Vežba 9-14

Napišite mehanizme sledeće dve reakcije: (a) 1,4-butandiol + H^+ \rightarrow oksaciklopentan (tetrahidrofuran); (b) 5-metil-1,5-heksandiol + H^+ \rightarrow 2,2-dimetiloksacikloheksan (2,2-dimetiltetrahidropiran).

Vežba 9-15

Postoji nekoliko načina za sintezu etara iz alkohola i halogenalkana. Koji prilaz biste vi izabrali za sintezu (a) 2-metil-2-(1-metiletoksi)butana; (b) 1-metoksi-2,2-dimetilpropana? [Pomoć: proizvod iz (a) je tercijarni etar, a kod (b) dobija se neopentil-etar.]

Vežba 9-16

Tretiranjem metoksimetana toplom HI dobija se jodmetan. Predložite mehanizam.

Vežba 9-17

Reakcijom oksacikloheksana (tetrahidropirana, koji prikazan na margini) sa HI dobija se 1,5-dijodpentan. Napišite mehanizam reakcije.

Vežba 9-19

Koji oksaciklopropan daje 3-heksanol dejstvom LiAlH_4 (za čime sledi obrada reakcije razblaženom kiselinom)? (Pomoć: primenite retrosintetičku analizu kao što je opisano u odeljku 8-9. Dva odgovora su moguća, ali prema jednom se dobija 3-heksanol u smesi sa izomerom.)

Vežba 9-20

Predložite efikasnu sintezu 3,3-dimetil-1-butanola polazeći od jedinjenja koja nemaju više od četiri ugljenikova atoma. (Pomoć: proizvod analizirajte retrosintetički kao 2-hidroksietilovanje tercijarnog butila.)

Vežba 9-21

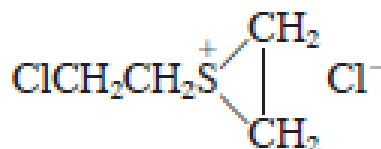
Predvidite glavni proizvod otvaranja prstena 2,2-dimetiloksaciklopropana dejstvom (a) LiAlH_4 , zatim H^+ , H_2O ; (b) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{MgBr}$, zatim H^+ , H_2O ; (c) CH_3SNa u CH_3OH ; (d) razblažena HCl u $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$; (e) koncentrovana HBr .

Vežba 9-22

(a) Sulfid A je jak otrov koji je upotrebljen kao hemijski otrov („gas sa mirisom senfa“) u Prvom svetskom ratu i u osmogodišnjem ratu 1980-tih godina između Iraka i Irana. Čitav niz hemijskog i biološkog oružja ponovo se pojavio tokom Zalivskog rata 1990-1991. i sumnja se da je medicinski fenomen poznat kao „sindrom zalivskog rata“ posledica izlaganja kopnenih trupa hemijskom i možda biološkom oružju za vreme rata. Ženevskim protokolom iz 1921. godine izričito je zabranjena upotreba hemijskog i biološkog oružja. Konvencija o hemijskom oružju je 1983. i 1993. (SAD su je ratifikovale 1997. g.) zabranila posedovanje takvih materija i velika pažnja se posvećuje pridržavanju i primeni propisa. Jedan od velikih problema je to što se takve otrovne materije lako proizvode, pa je ovaj problem još izraženiji. Predložite sintezu A polazeći od oksaciklopropana. (Pomoć: vaša retrosintetička analiza treba da krene od diolskog prekursora molekula A.) (b) Mehanizam njegovog dejstva izgleda da uključuje sulfonijum-so B, za koju se misli da reaguje sa nukleofilima u telu. Kako se B dobija, i kako bi reagovala sa nukleofilima?

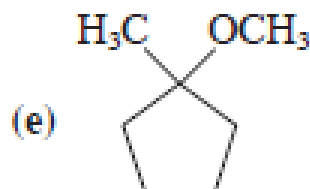
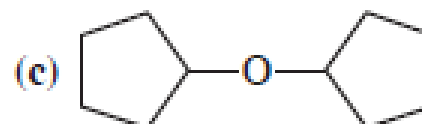


A



B

37. Napišite IUPAC-ova imena svakog navedenog molekula.



50. Imenujte svako od navedenih jedinjenja prema IUPAC-ovoj nomenklaturi.

