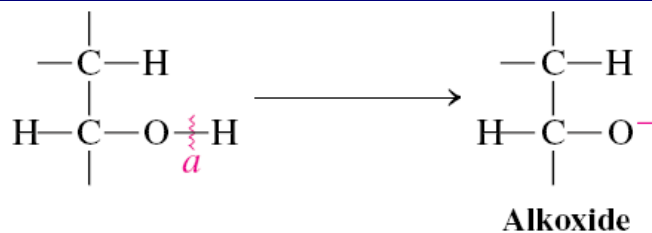
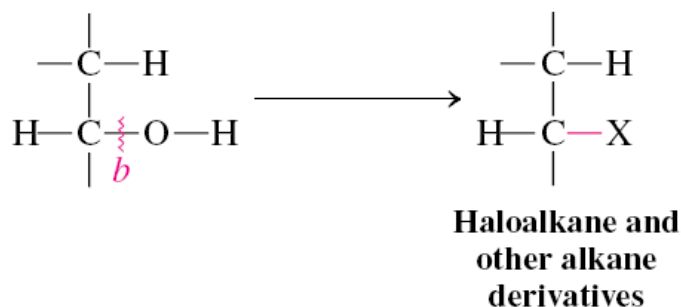


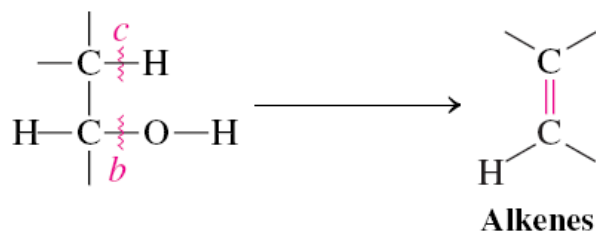
Poglavlje 9: Reakcije alkohola



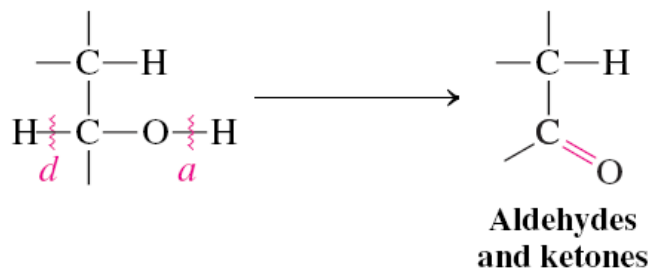
Deprotonovanje



S_N1 / S_N2



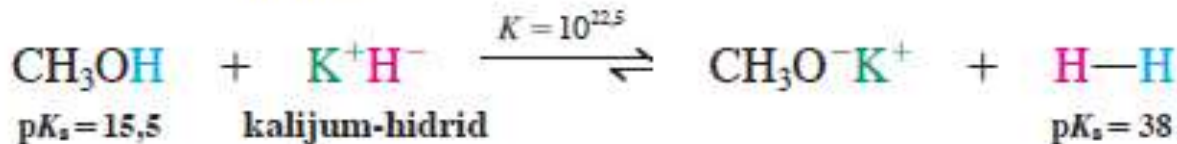
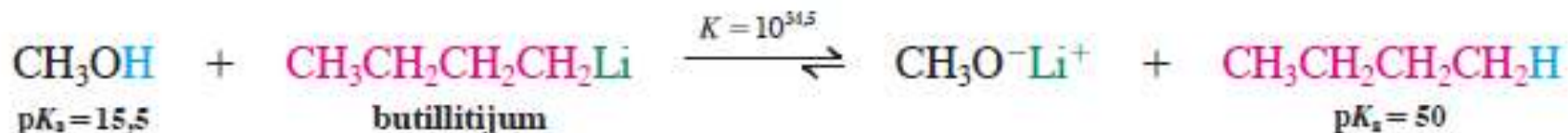
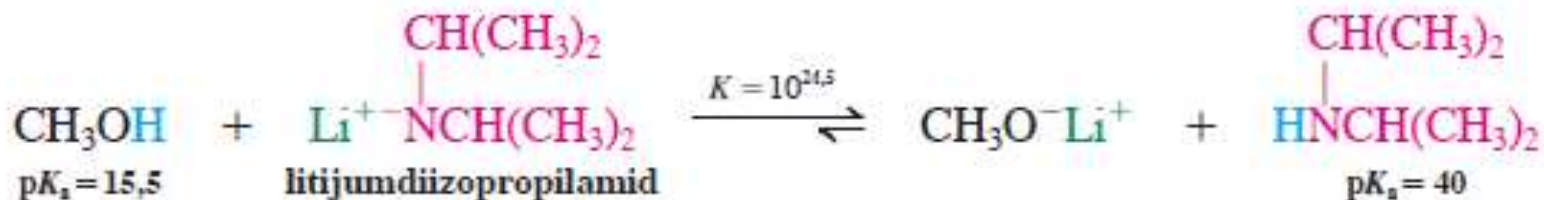
$E1 / E2$



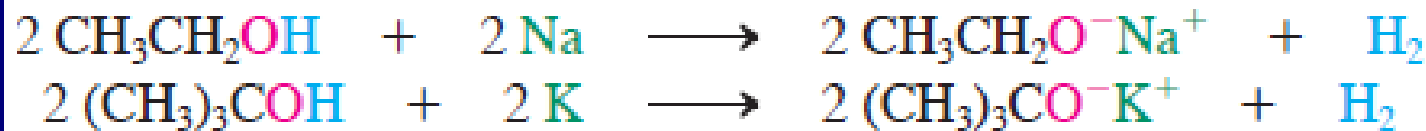
Oksidacija

1. Deprotonovanje

Tri načina za dobivanje metoksida iz metanola



Alkoksidi iz alkohola i alkalnih metala



Relativne reaktivnosti ROH sa alkalnim metalima

$\text{R} = \text{CH}_3 > \text{primarni} > \text{sekundarni} > \text{tercijarni}$

Zašto dolazi do deprotonovanja?

pK_a (ROH) \sim 15-18.

Potrebna baza jača od RO^- :

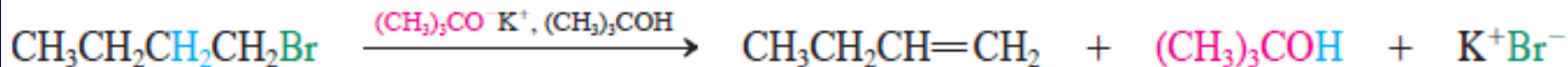
a. RLi, e.g., CH_3Li [$pK_a(\text{CH}_4) \sim 50$];

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

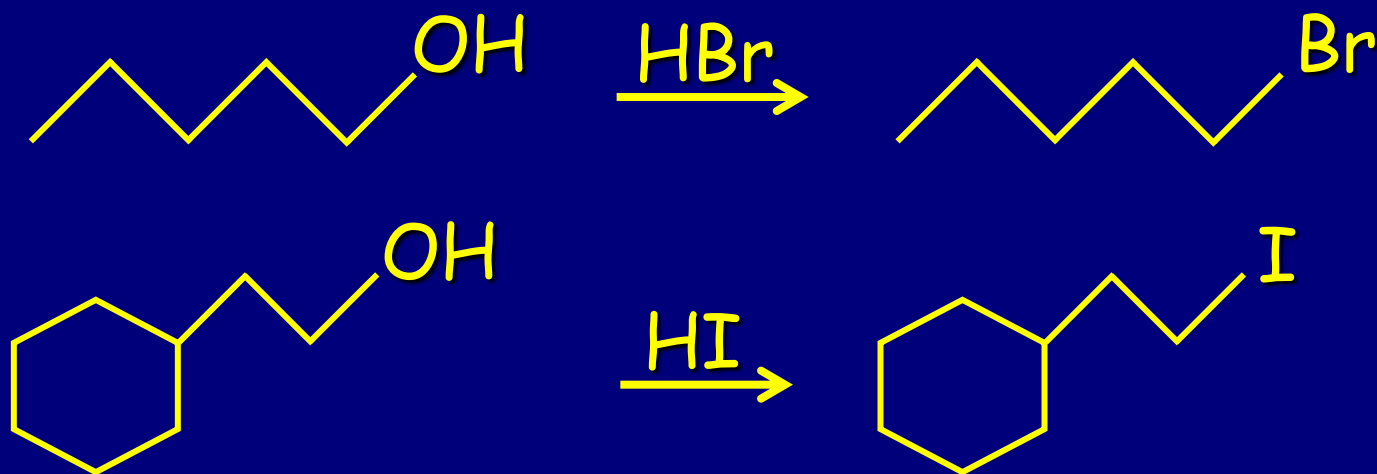
c. $\text{K}^+ \text{H}^-$ or $\text{Li}^+ \text{H}^-$ (H_2 , 38);

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

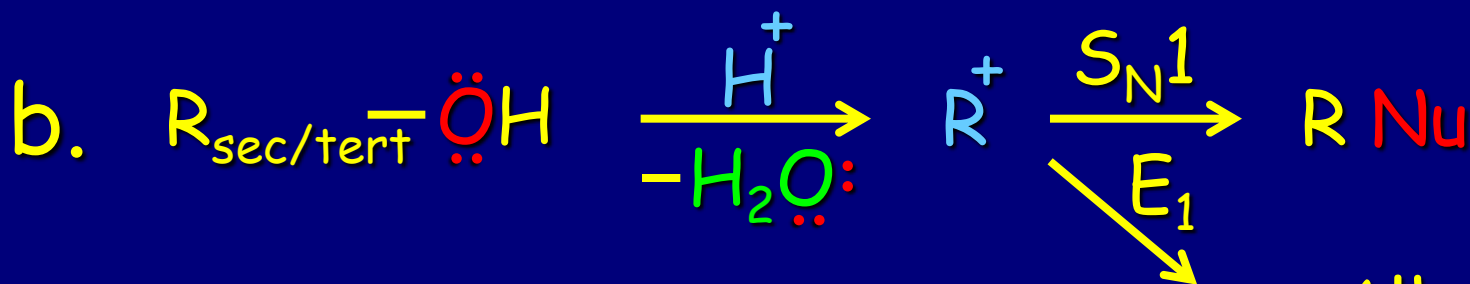
Primena alkoksida:



2. Protonovanje



Potrebno H^+ i
dobar Nu (X)



Alken

Problem: Smesa proizvoda

TABELA 6-4

Jačine baza i odlazeće grupa

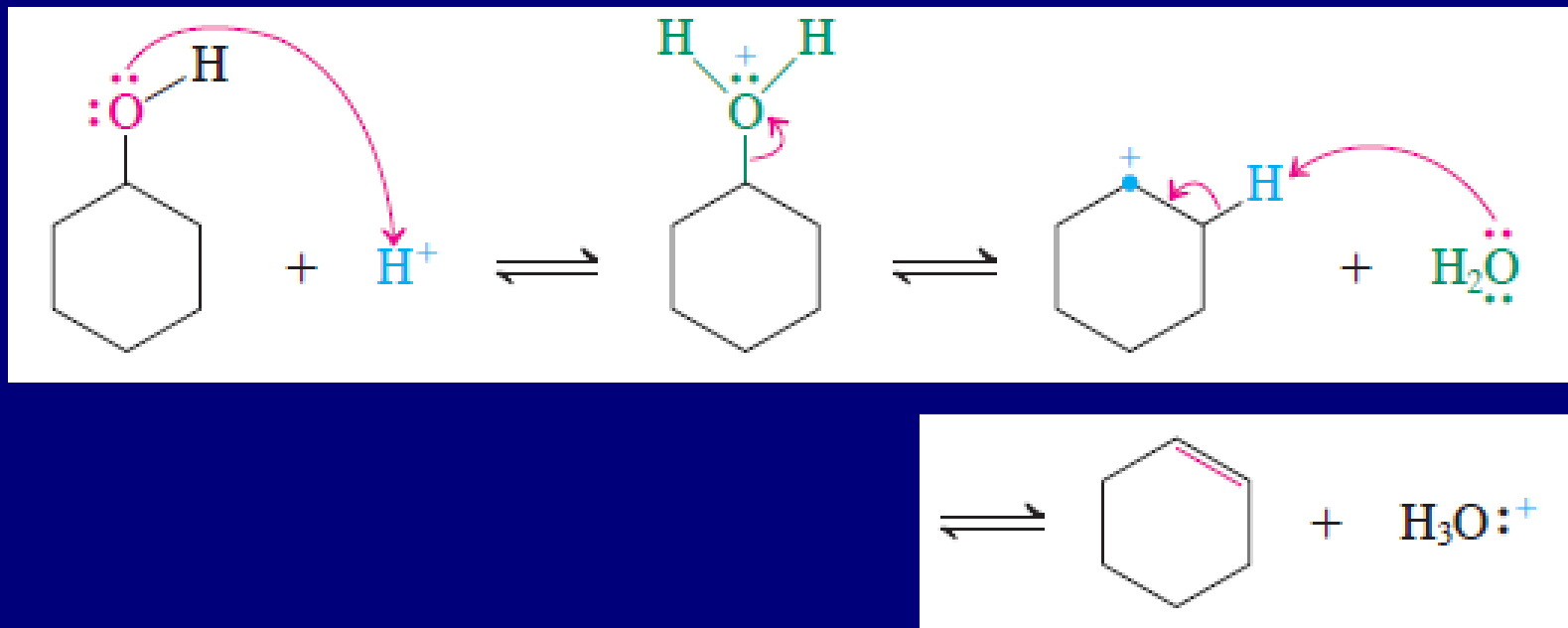
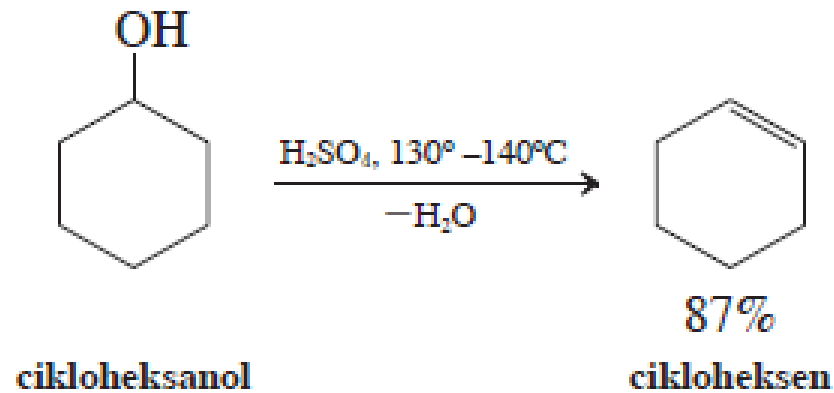
pKa

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 ₂ SO ₄	-5,0	HSO ₄ ⁻	CH ₃ CO ₂ H	4,7	CH ₃ CO ₂ ⁻
HBr	-4,7	Br ⁻	HCN	9,2	NC ⁻
HCl	-2,2	Cl ⁻	CH ₃ SH	10,0	CH ₃ S ⁻
H ₃ O ⁺	-1,7	H ₂ O	CH ₃ OH	15,5	CH ₃ O ⁻
CH ₃ SO ₃ H	-1,2	CH ₃ SO ₃ ⁻	H ₂ O	15,7	HO ⁻
			NH ₃	35	H ₂ N ⁻
			H ₂ (najslabija)	38	H ⁻ (najgora)

Vežba 9-1

Da li biste upotrebili 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



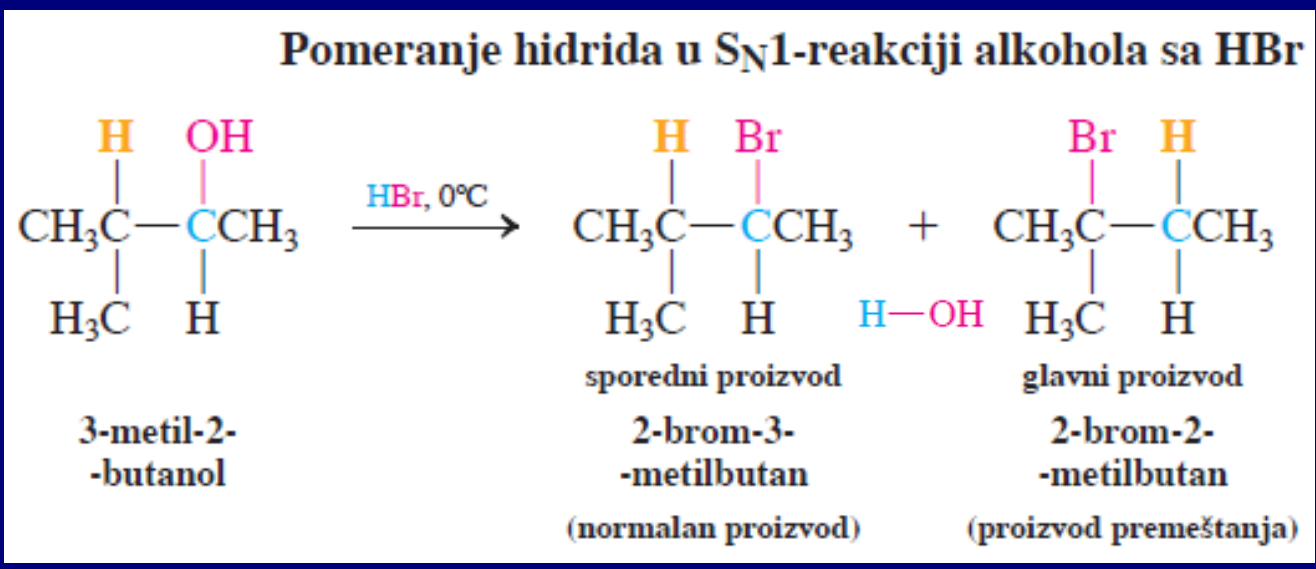
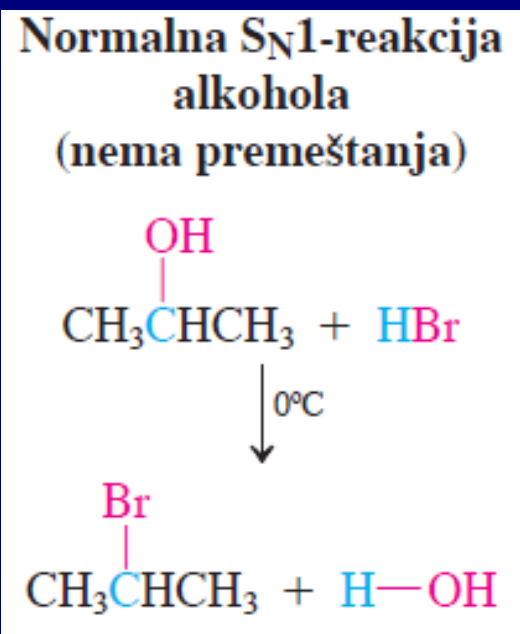
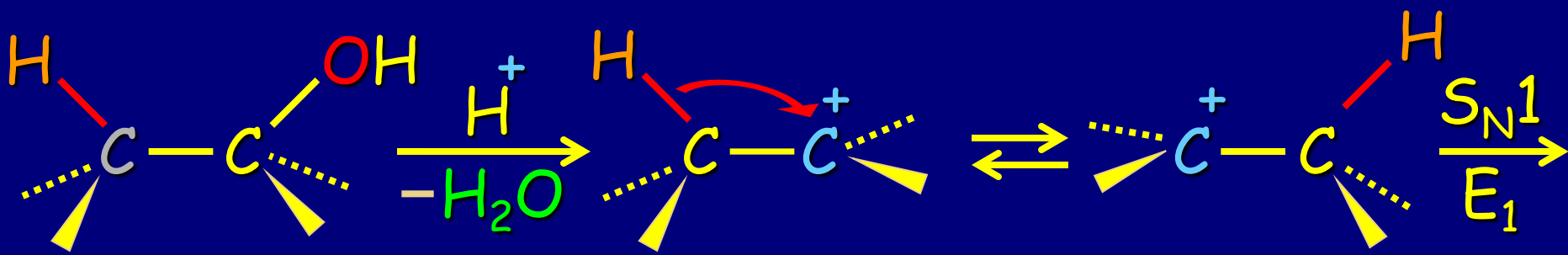
Vežba 9-2

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

Vežba 9-3

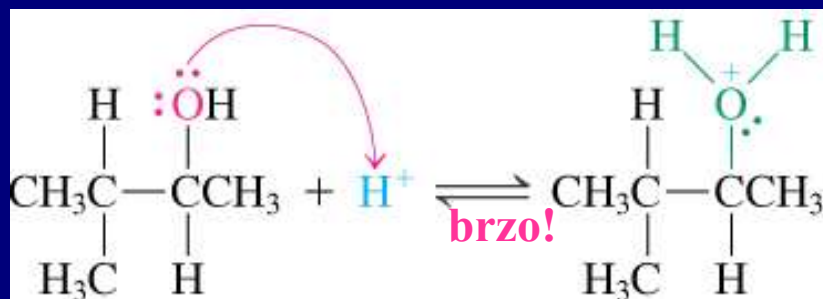
Napišite očekivane strukture proizvoda reakcije 1-metilcikloheksanola sa (a) koncentrovanom HCl i (b) koncentrovanom H_2SO_4 . Uporedite mehanizme ova dva procesa.

3. Premeštanje karbokatjona

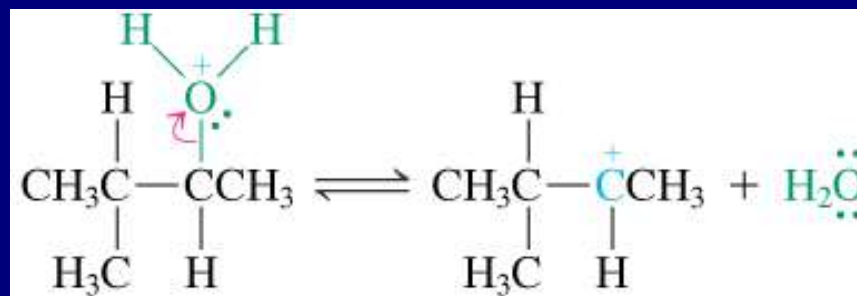


Mehanizam premeštanja karbokatjona

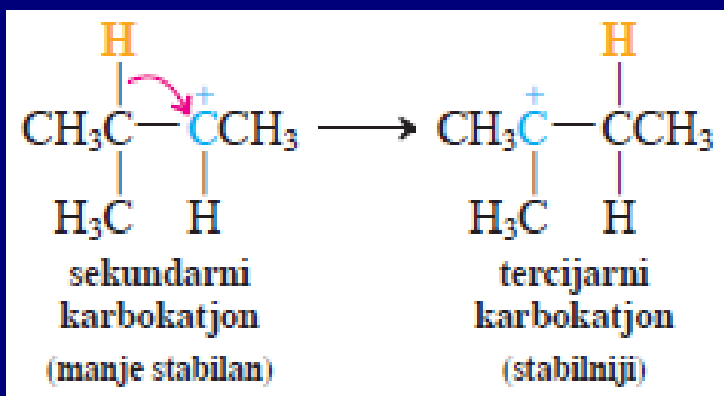
Faza 1: protonovanje



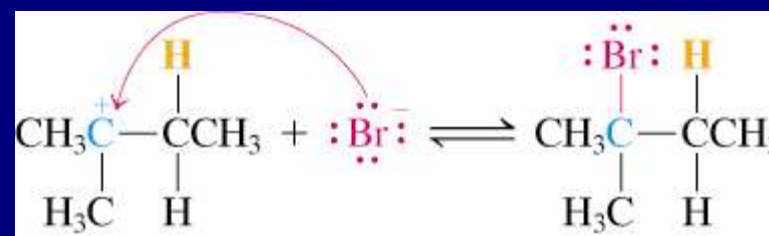
Faza 2: gubitak vode



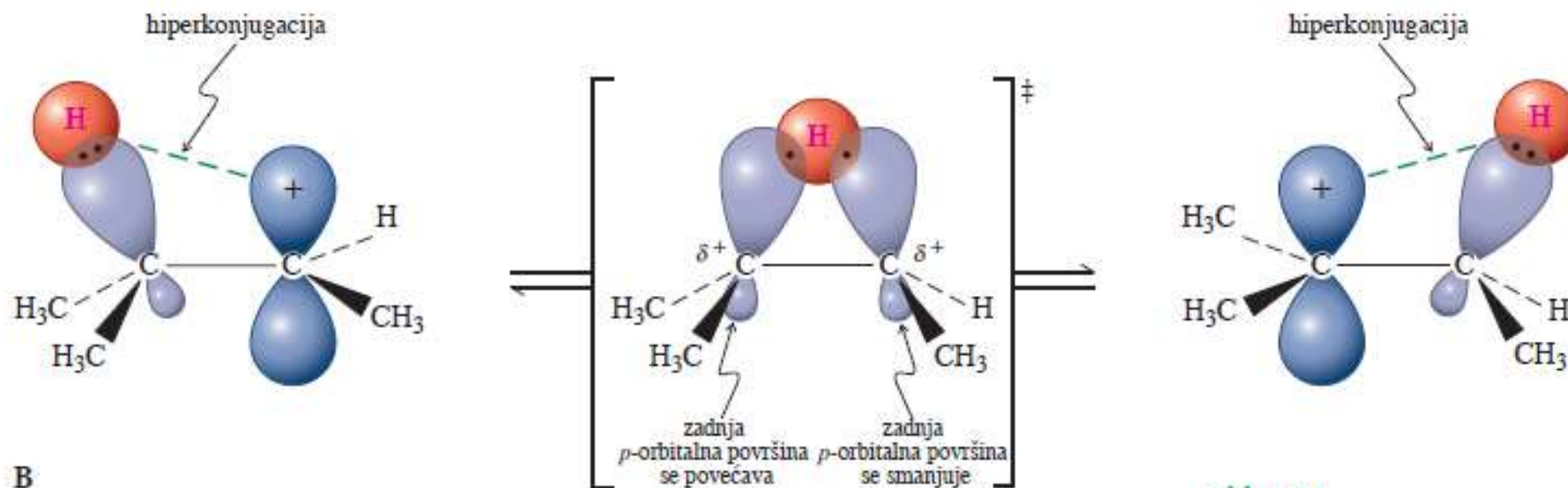
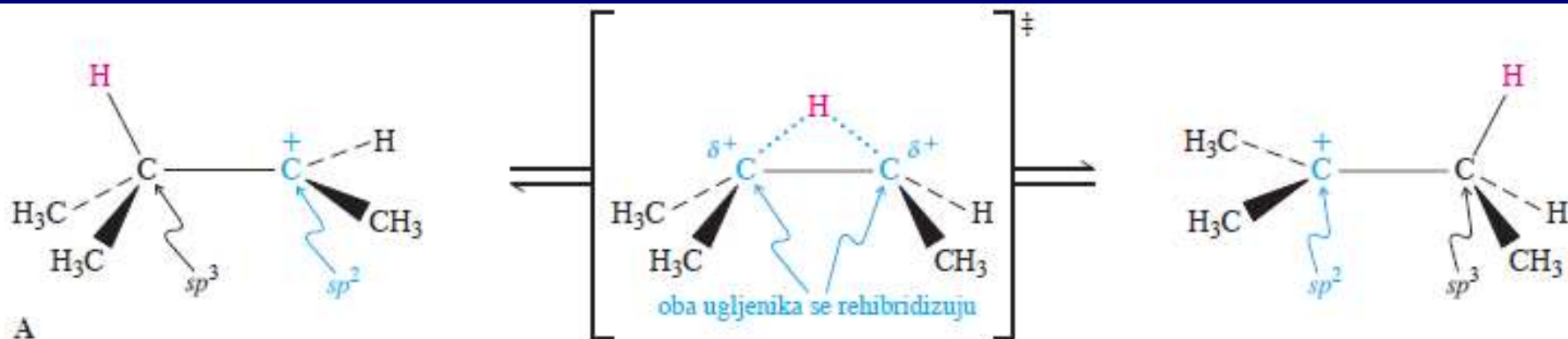
Faza 3: pomeranje hidrida

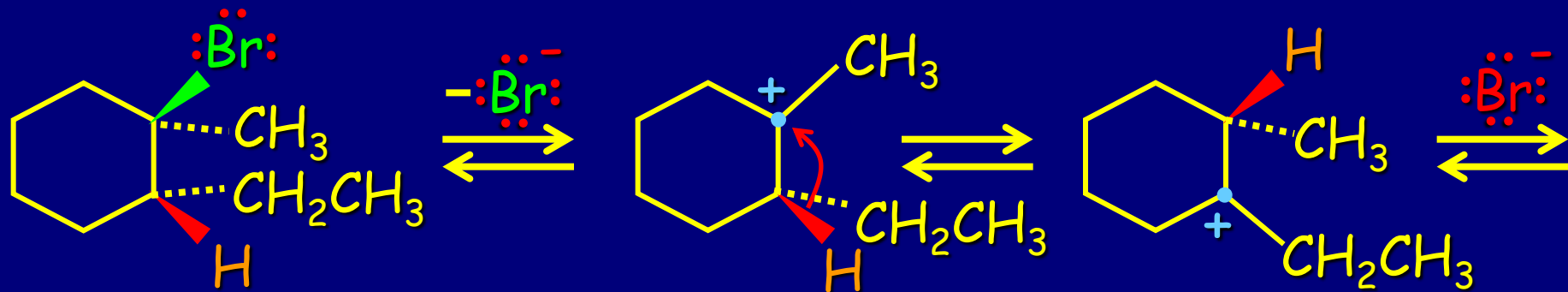


Faza 4: reakcija sa bromidom

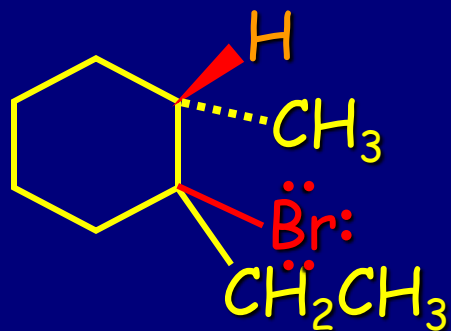


Pomeranje hidrida

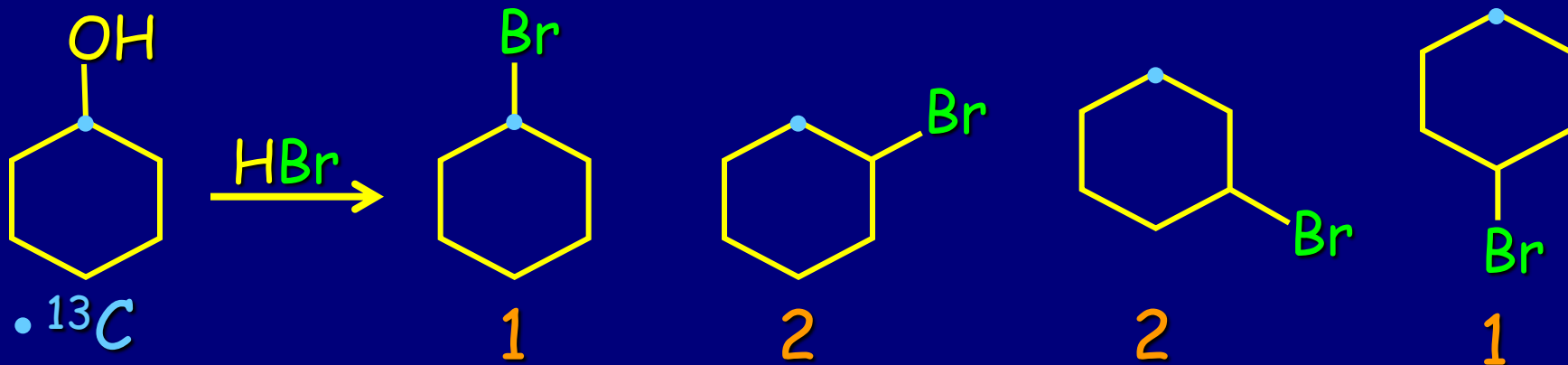




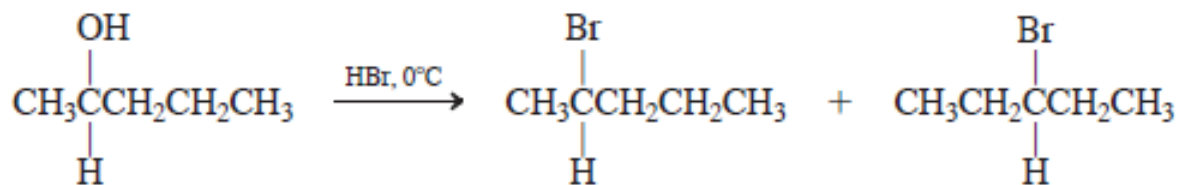
važno: H ostaje sa iste strane prstena



Cis/trans smesa, nakon adicije Br^-



Statistička raspodela proizvoda.



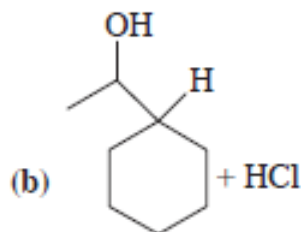
Vežba 9-4

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

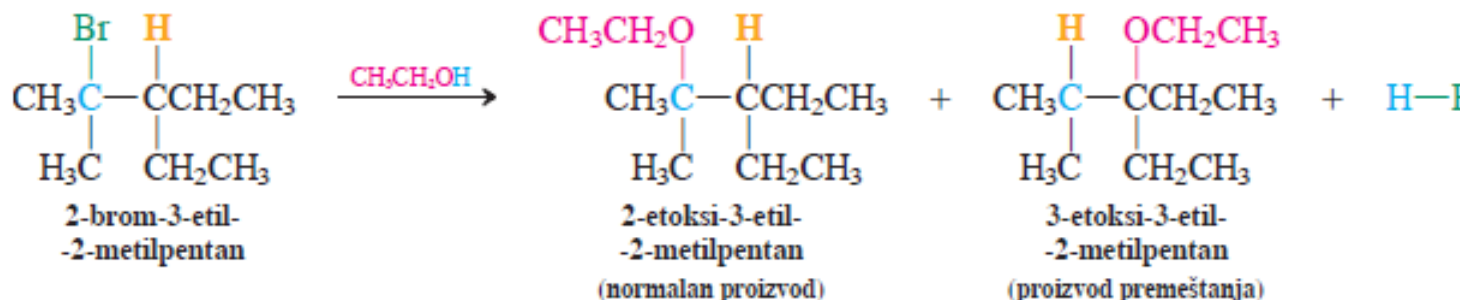
Vežba 9-5

Predvidite glavne proizvode sledećih reakcija.

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



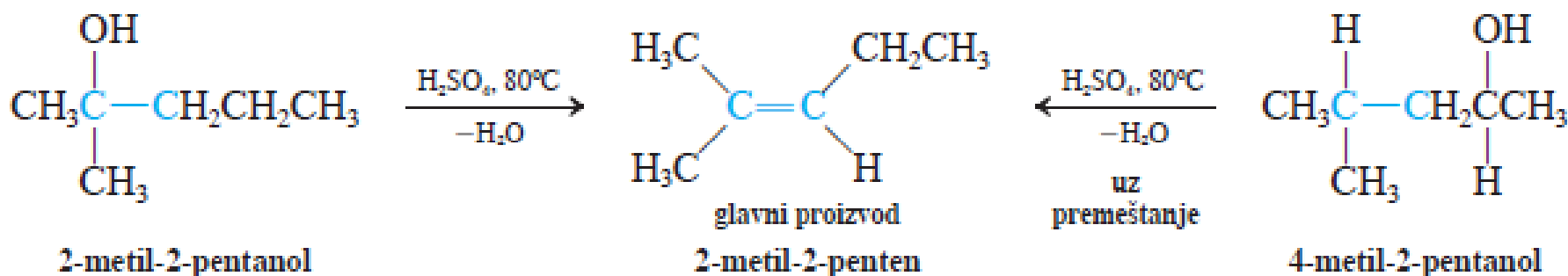
Premeštanje tokom solvolize halogenalkana



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.)

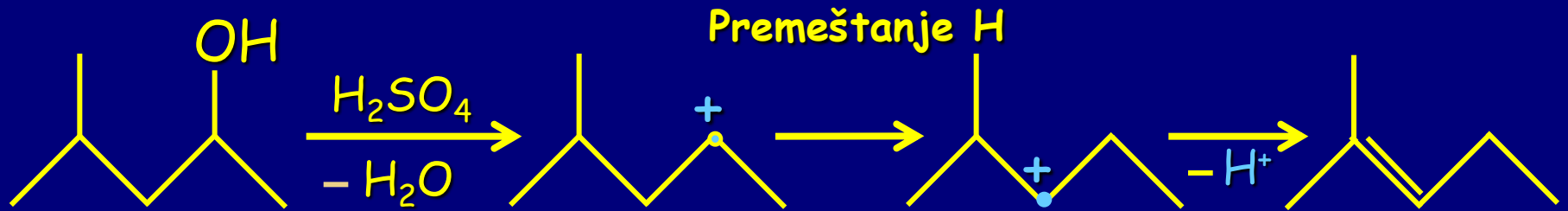
Premeštanje za vreme E1-eliminacije



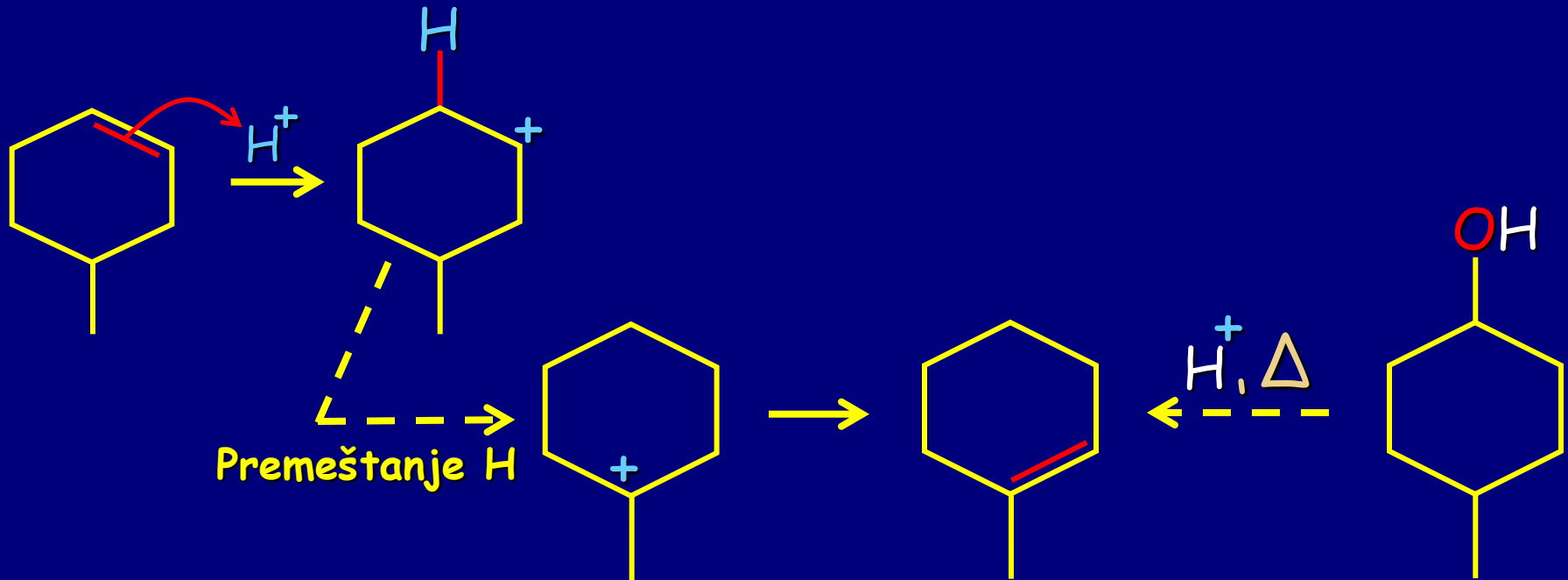
Vežba 9-7

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

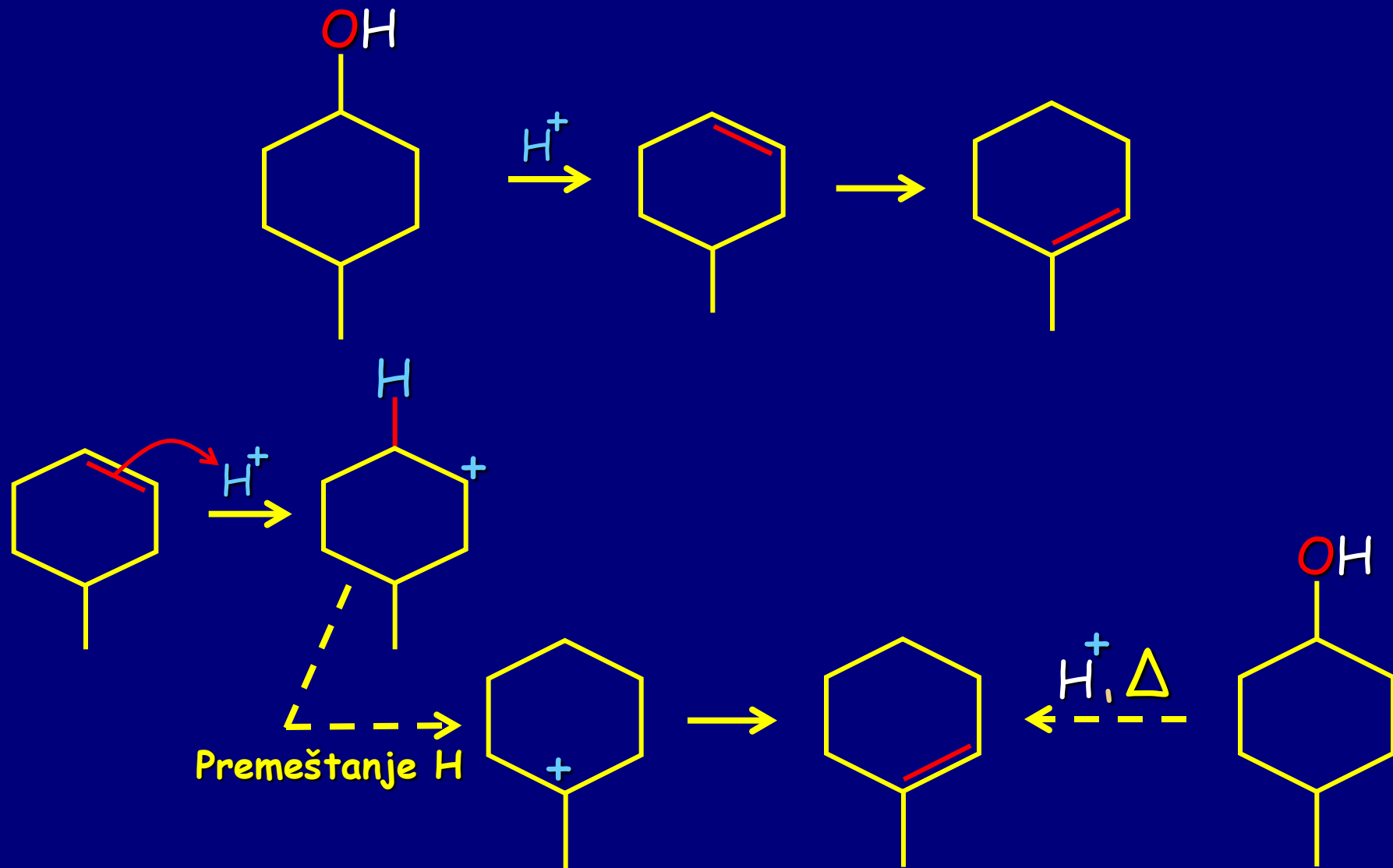
E1 sa premeštenim katjonima: nastaje više suspsituisana dvostruka veza jer je satabilnija



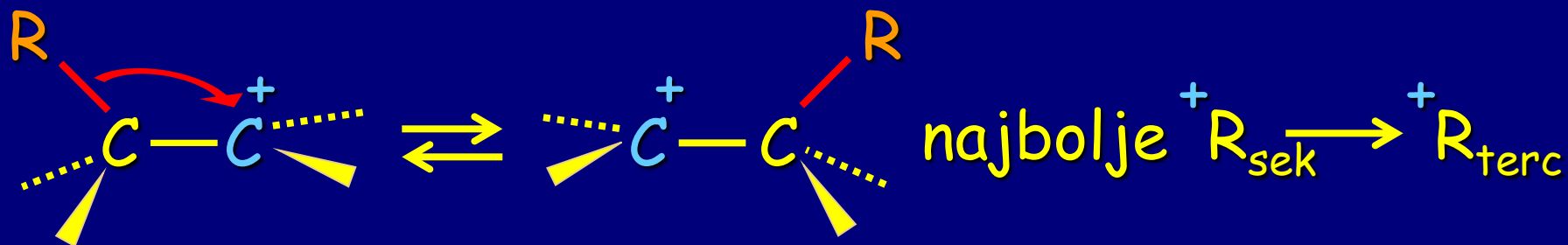
Intermedijerni katjoni se mogu uhvatiti $\text{S}_{\text{N}}1$ reakcijom, ali je proces reverzibilan u jako kiselj sredini



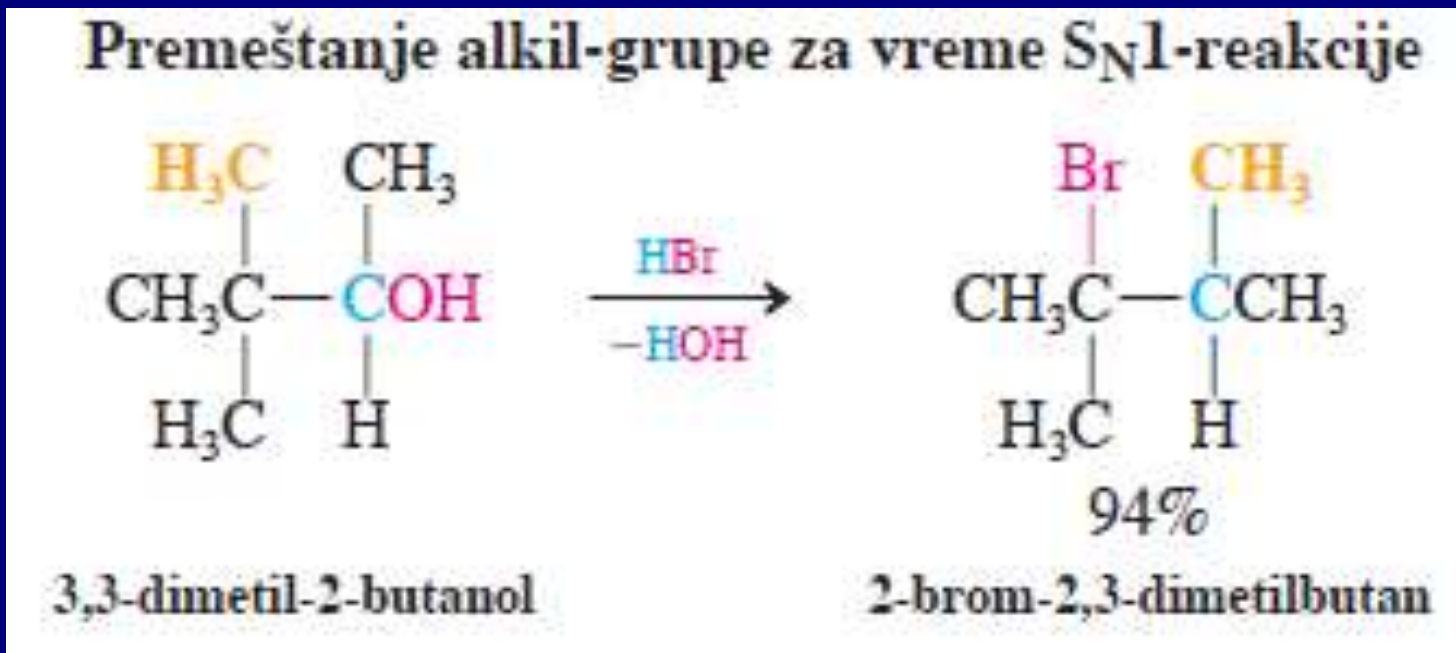
Dejstvo tople kiseline na 4-metilcikloheksanol daje 1-metilcikloheksen:



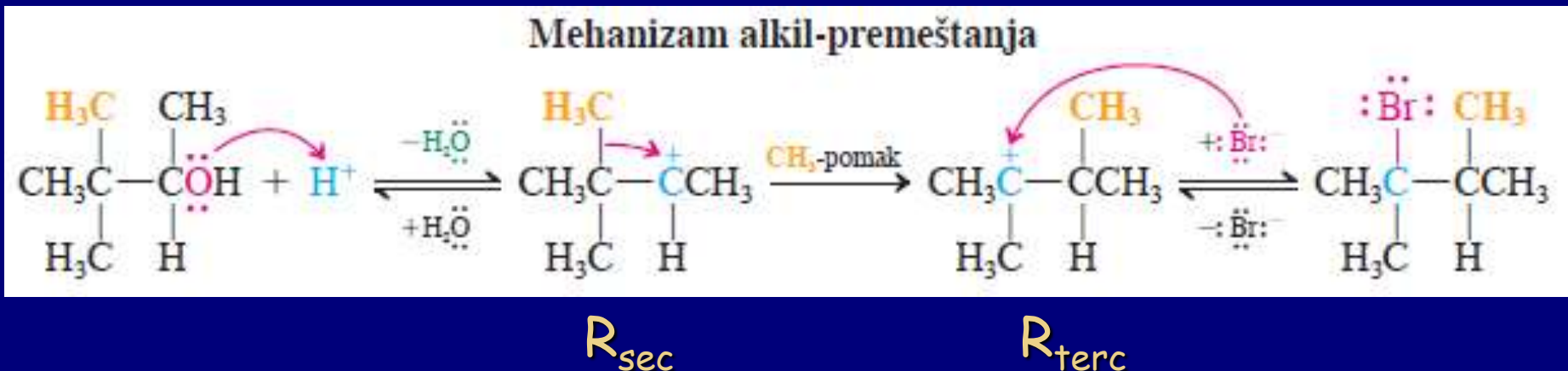
4. Premeštanje karbokatjona uz pomeranje alkil-grupa (sporije od pomeranja H)



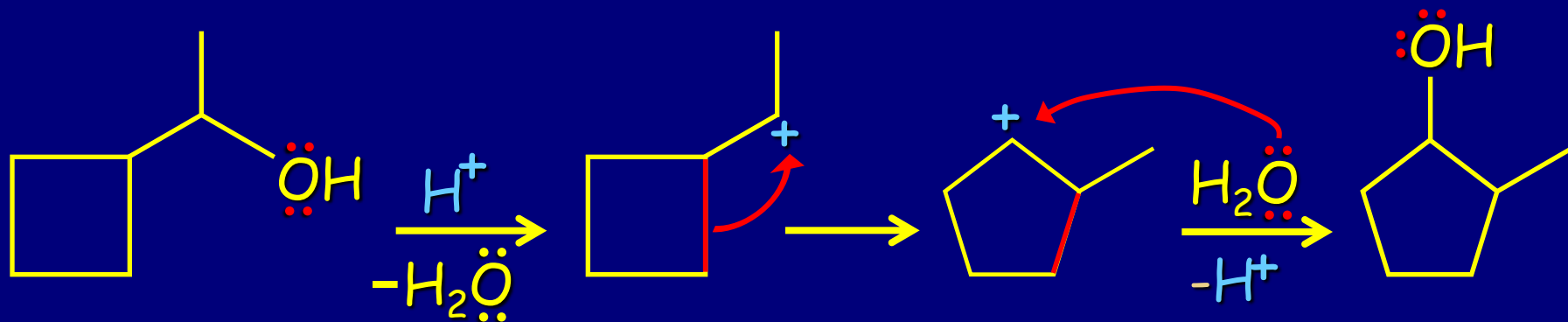
Posebno kad nema mogućnosti za pomeranje vodonika:



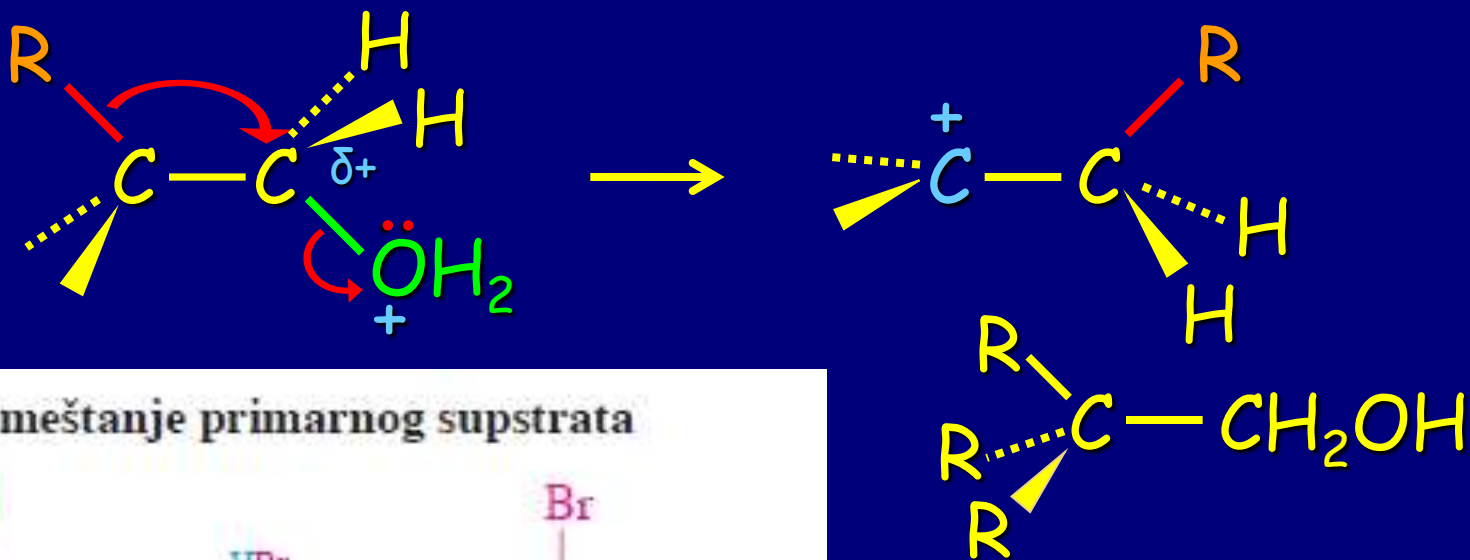
Mehanizam pomeranja alkil-grupe



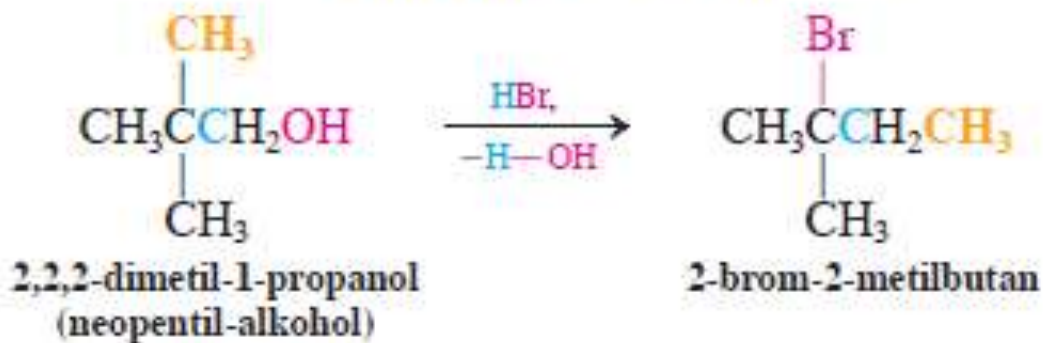
Premeštanje alkil-grupe je brže kada tom prilikom dolazi do oslobađanja napona u prstenu:



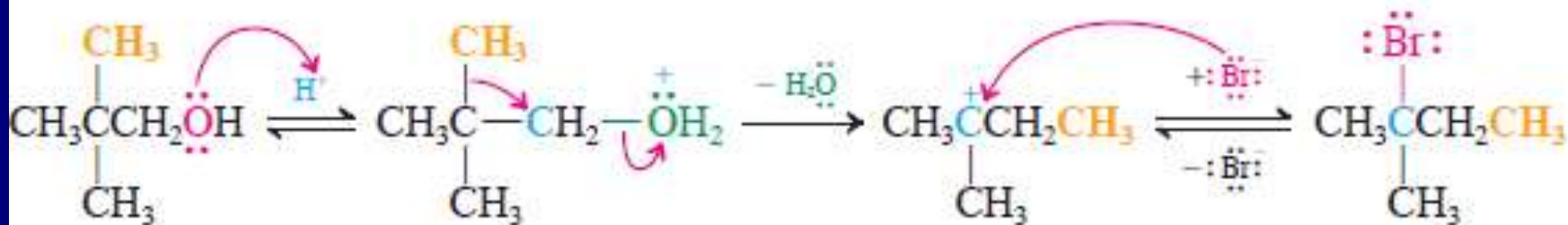
Premeštanja kod primarnih alkohola



Premeštanje primarnog supstrata

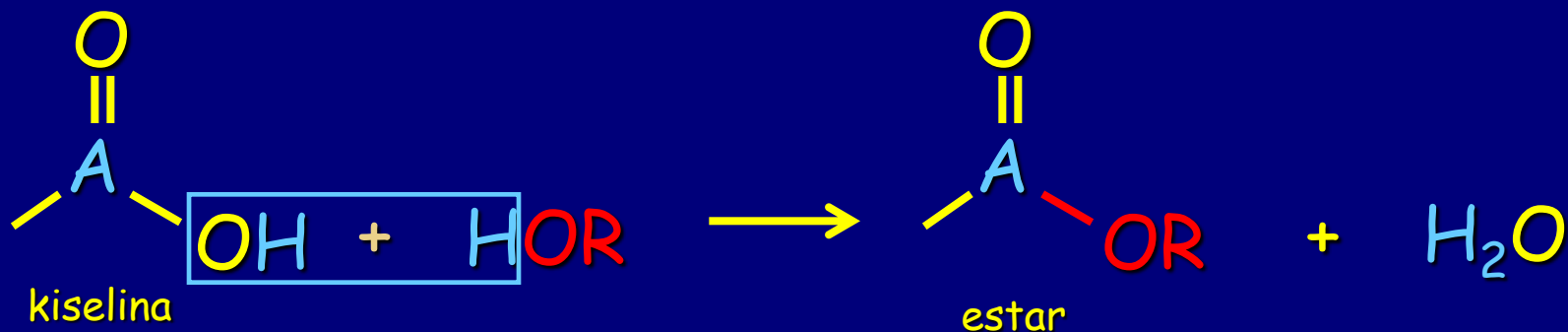


Mehanizam koncertovanog premeštanja alkil-grupe



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^+

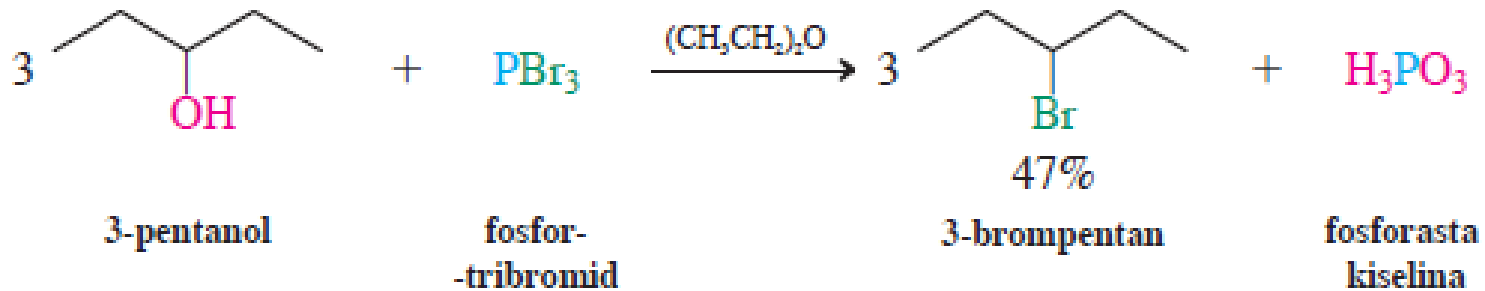
Reagensi: PBr_3 za RBr ; PCl_3 ili ClSCl za RCl .



Fosforasta kiselina

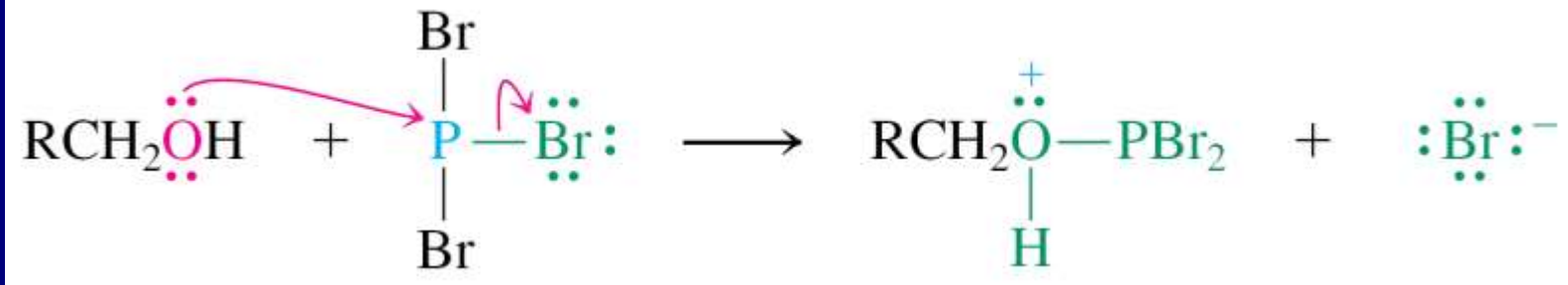
Mehanizam obuhvata neorganske estre koji se ne mogu izolovati.

Sinteza bromalkana pomoću PBr₃

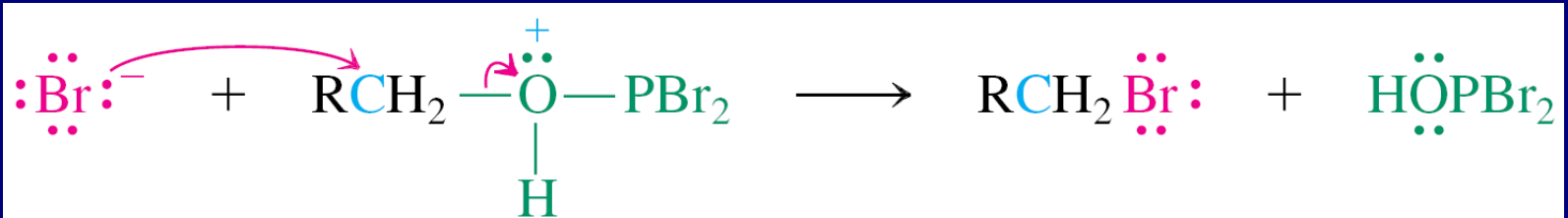


Mehanizam:

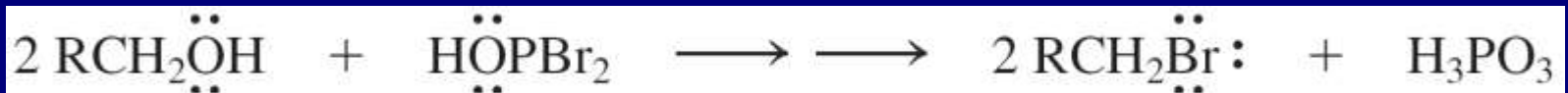
Faza 1



Faza 2

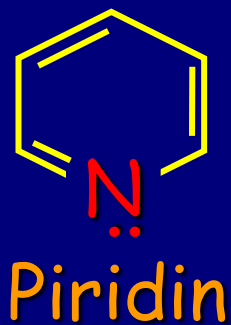
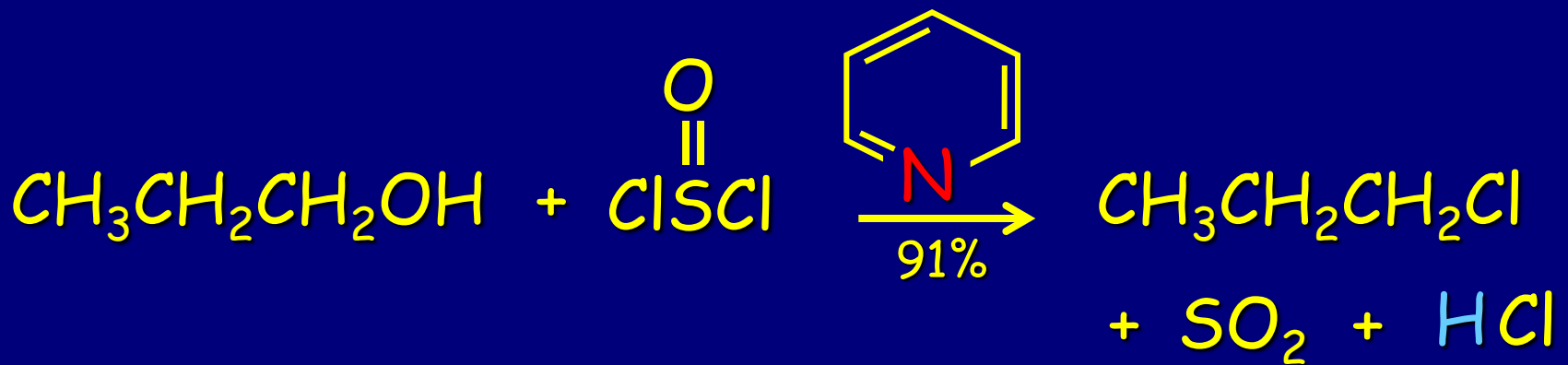
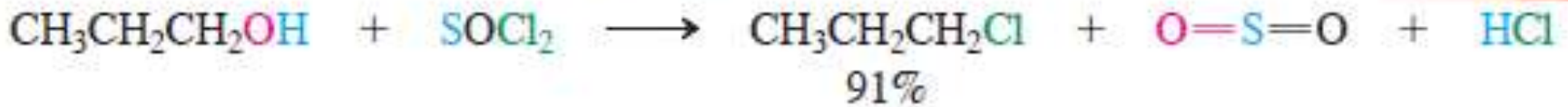


Potom sledi reakcija sa još dva molekula ROH

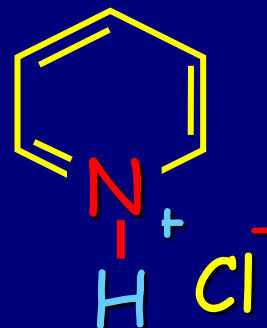


Sinteza hloralkana pomoću SOCl_2

Sinteza hloralkana pomoću SOCl_2

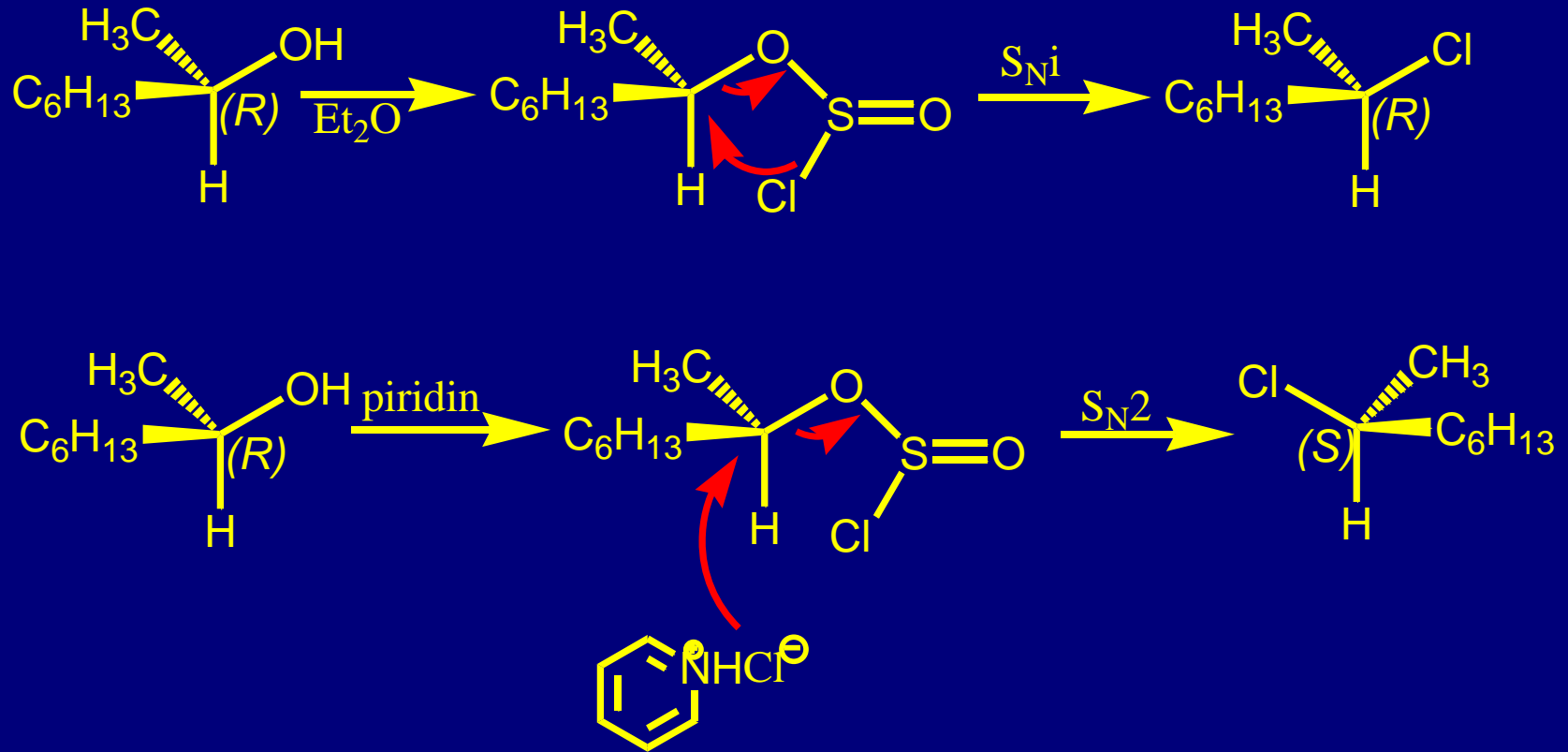


+

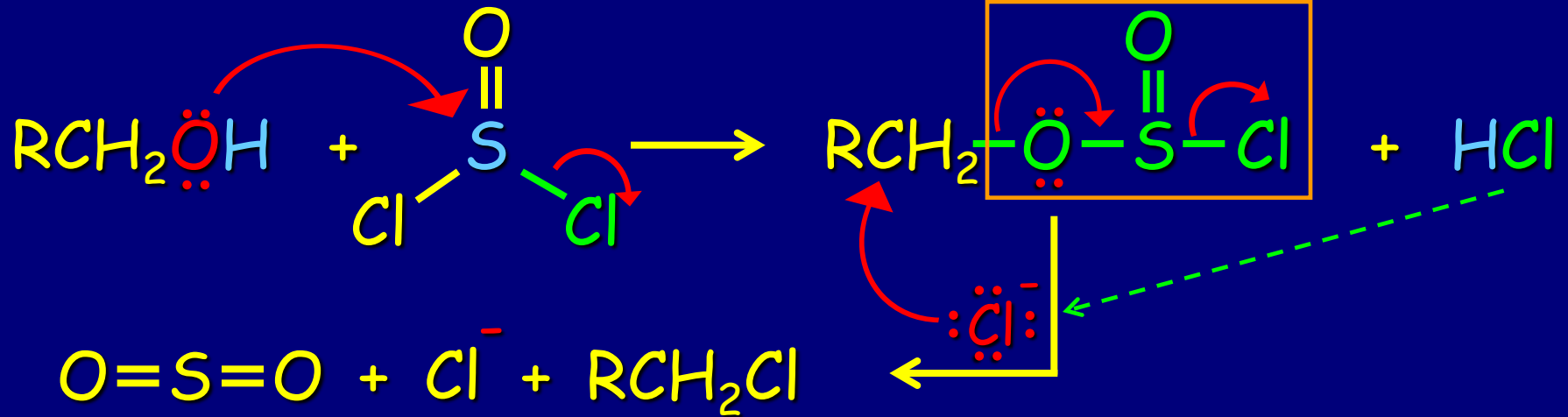


"hvata" kiselinu

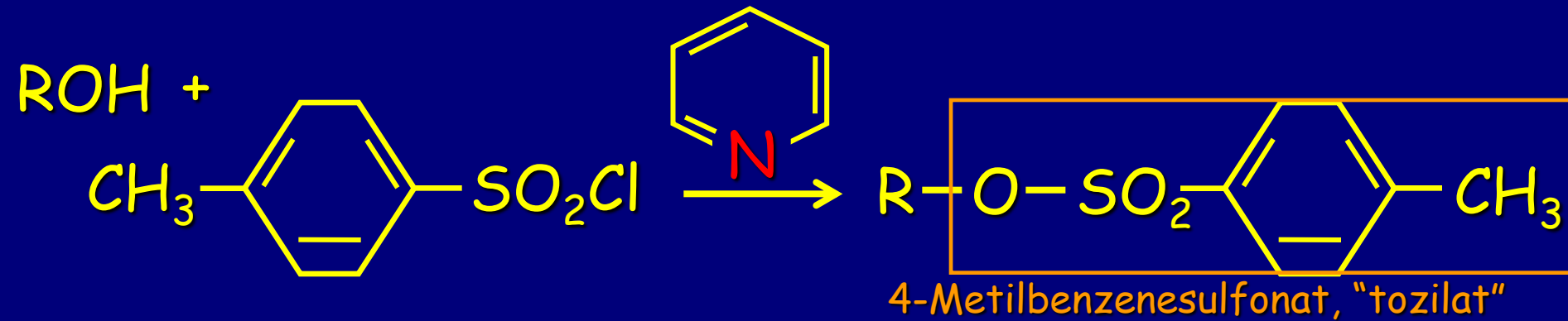
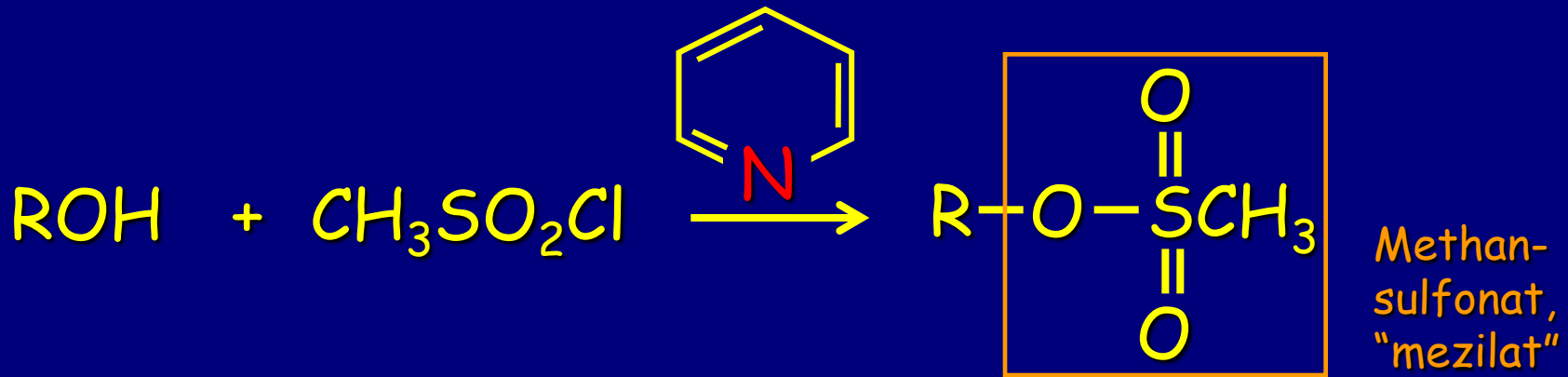
Reakcija sa tionil-hloridom u rastvaračima različite polarnosti



Mehanizam:



Alkil-Sulfonati R-L



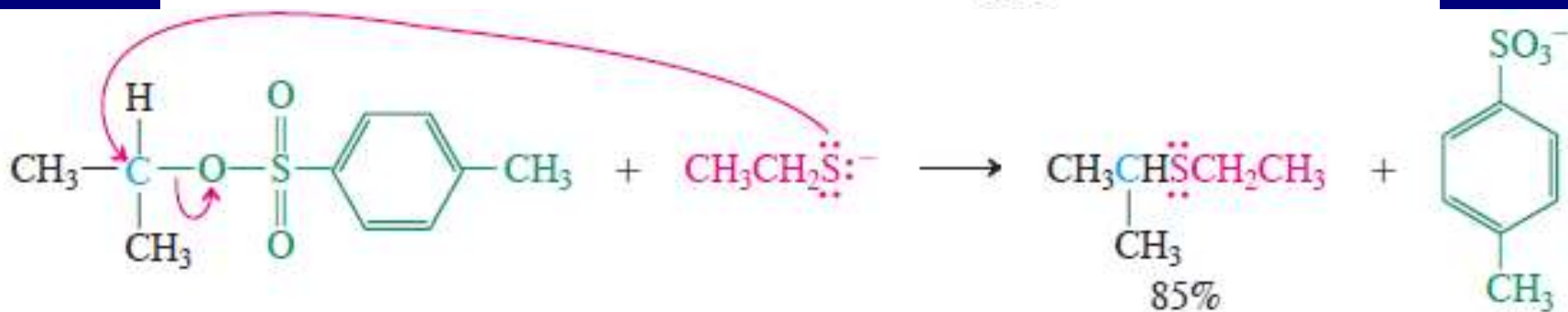
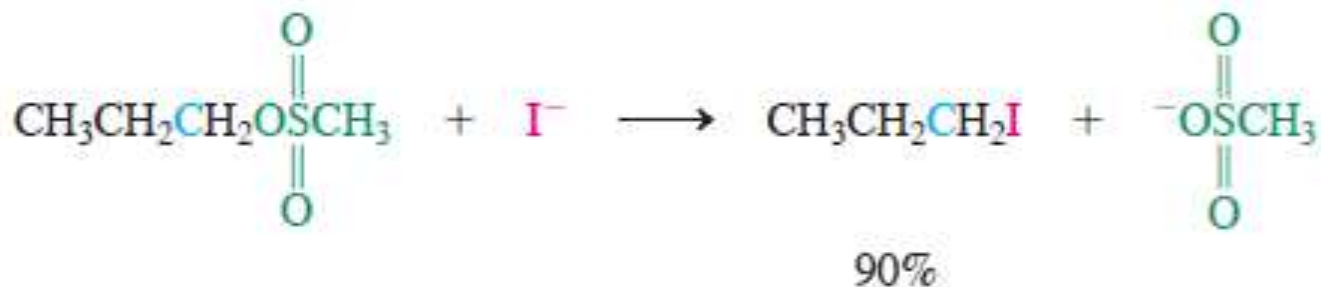
Reaguju po S_N1 ili S_N2 : Supstitucija OH grupe

Reaguju po S_N1 ili S_N2: Supstitucija OH grupe

Intermedijerni sulfonatni estri prilikom nukleofilne zamene hidroksilne grupe alkohola

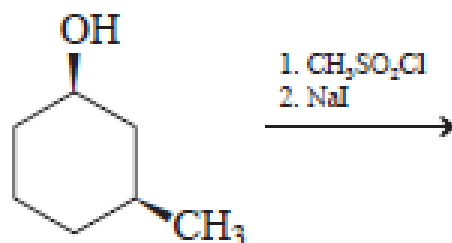


Reakcije supstitucije alkil-sulfonata



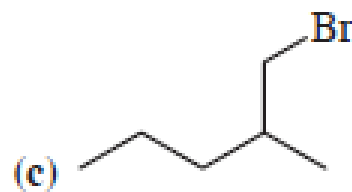
Vežba 9-9

Šta je proizvod reakcione sekvence prikazane na margini?

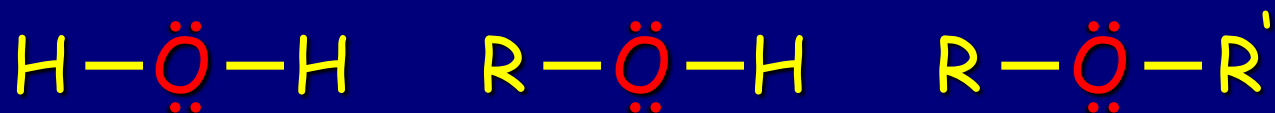


Vežba 9-10

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

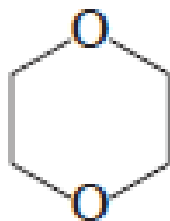
Tačke ključanja etara i izomernih 1-alkanola

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



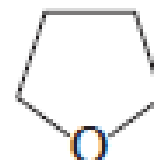
etoksietan
(dietil-etar)



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



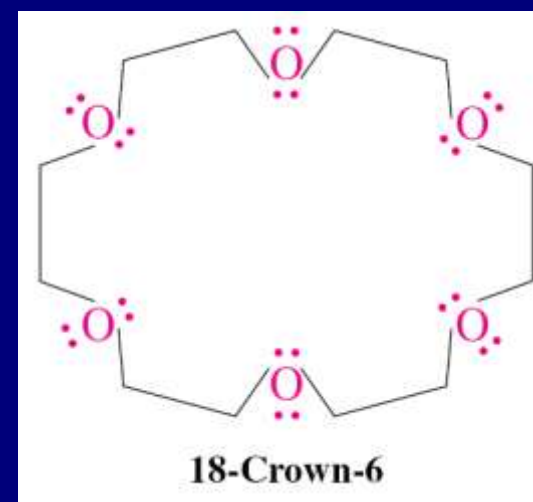
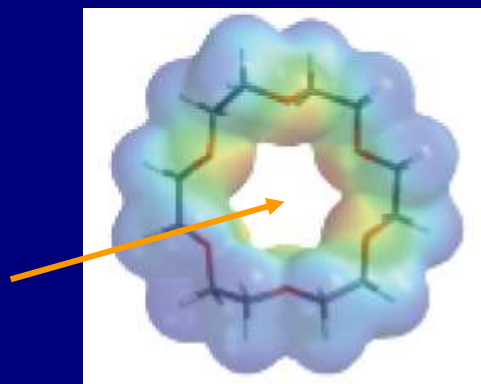
1,2-dimetoksietan
(glikol-dimetil-etar,
glim)



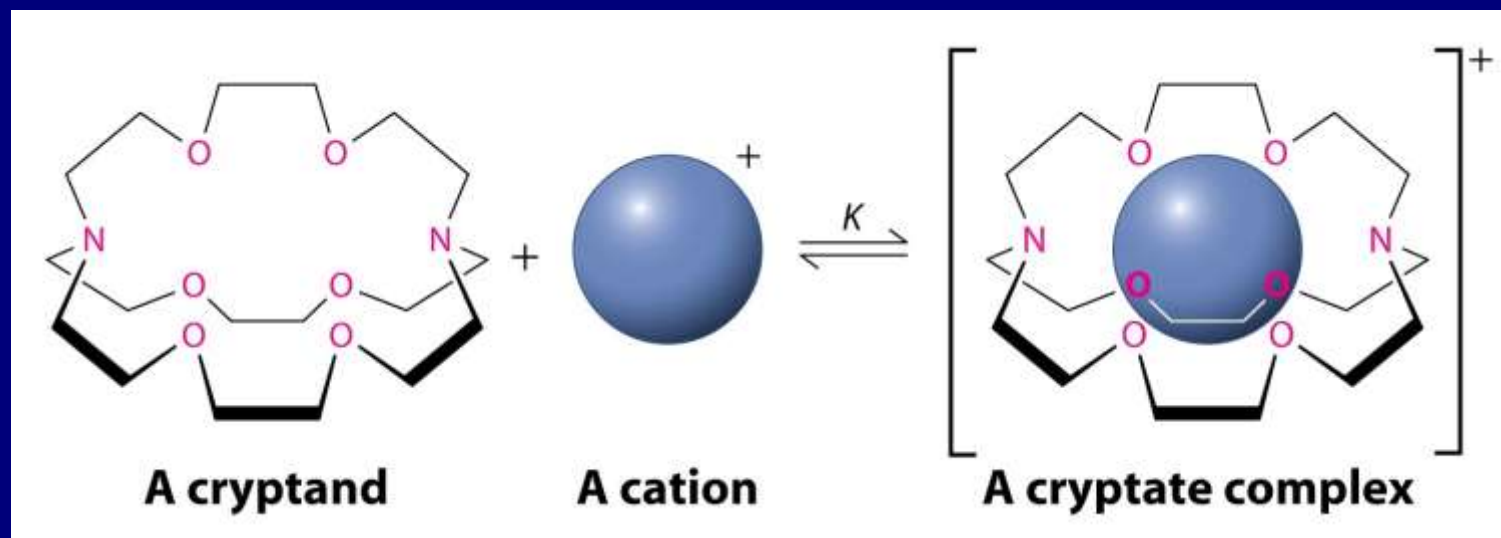
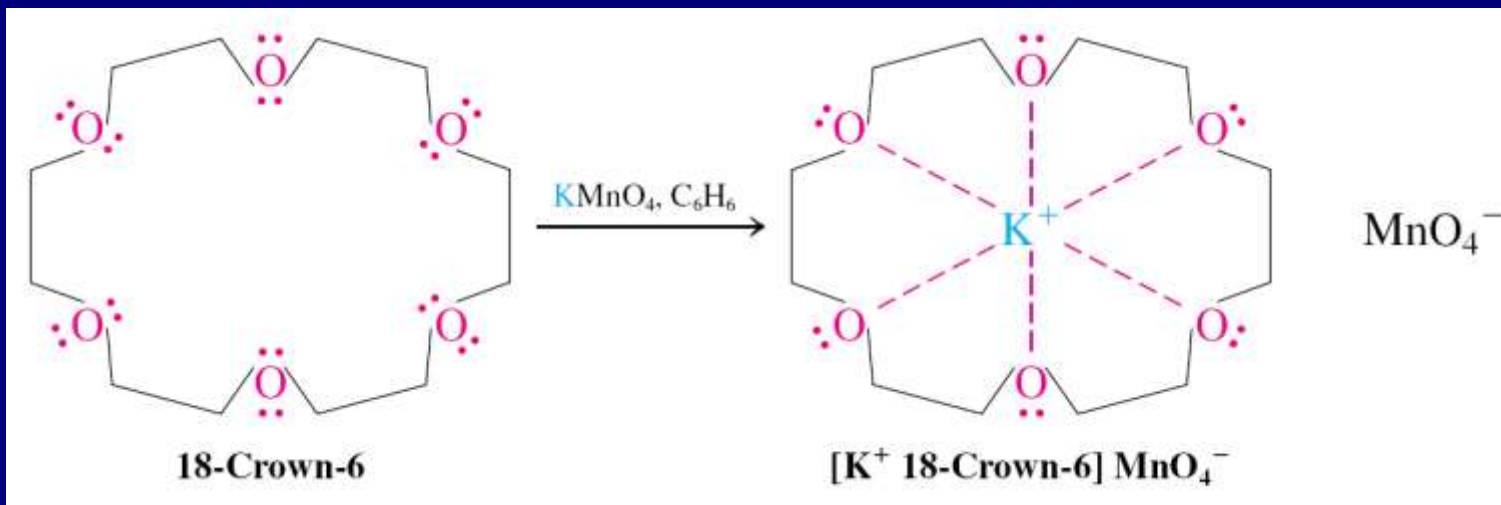
oksaciklopentan
(tetrahidrofuran,
THF)

Ciklični polietri: Krunski etri

Šupljina u koju se
može smestiti K^+

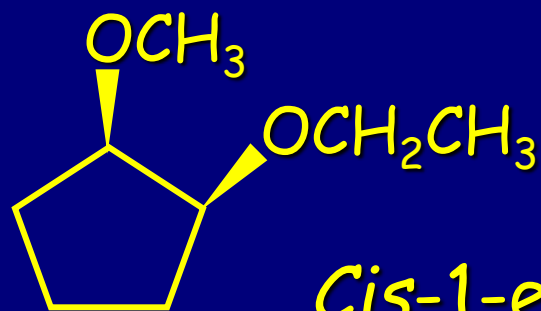
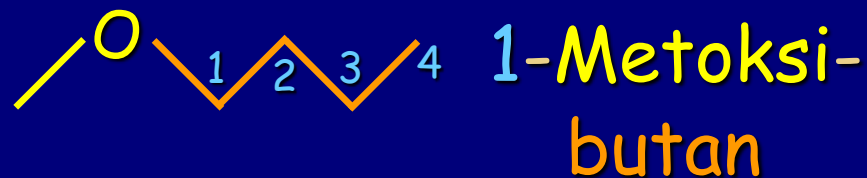


Krunski etri solvatišu katjone



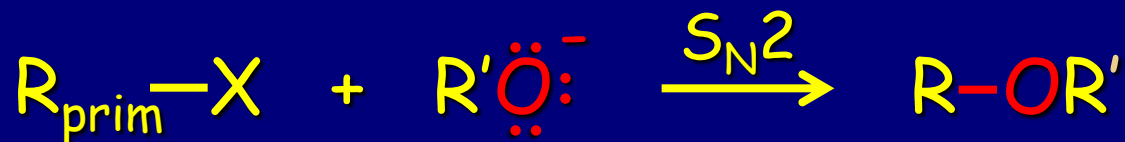
Nomenklatura: Alkoksialkan.

Ista pravila kao i za RH.



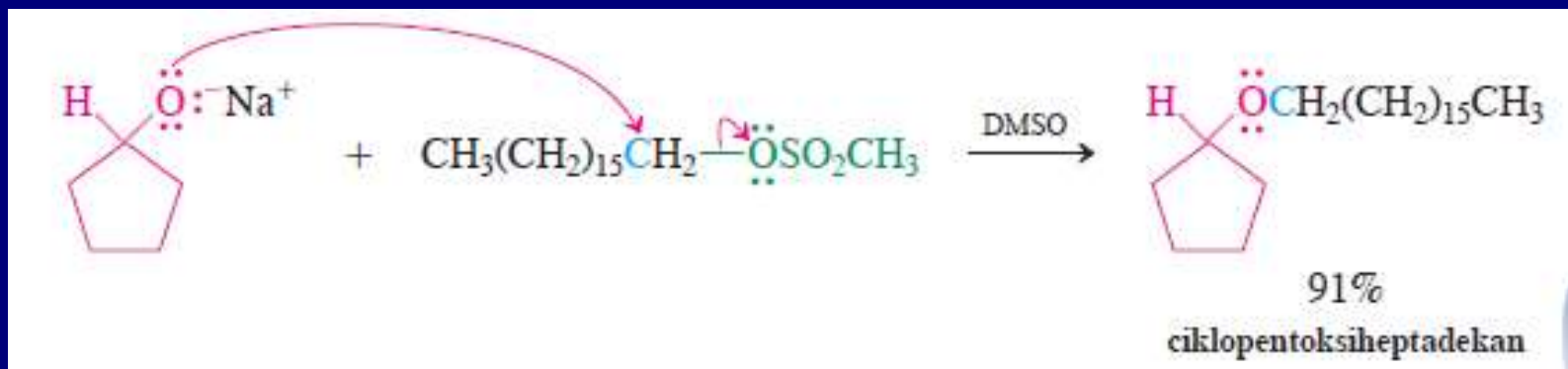
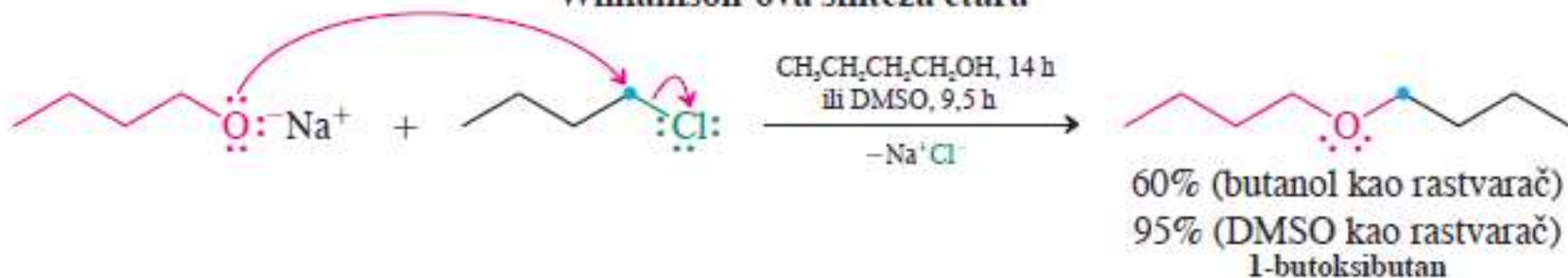
Cis-1-etoksi-2-metoksiciklopentan

Dobijanje: Williamson-ova sinteza etara

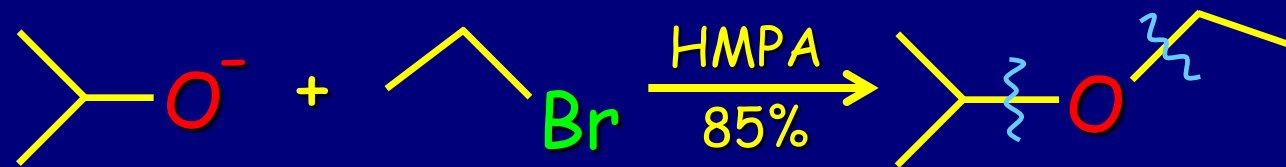


Najbolje za: $X = \text{I}$, nezaklonjene R, R' ; polarni aprotični rastvarači; u suprotnom dolazi do E_2 !

Williamson-ova sinteza etara

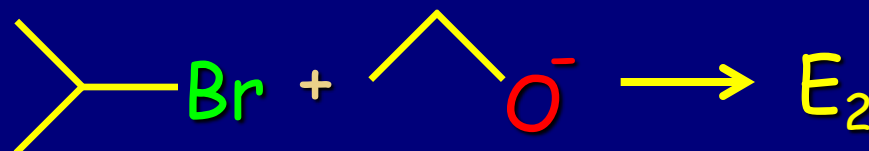


sekundarni R-O⁻:



2-Etoksipropan

sekundarni R-X:



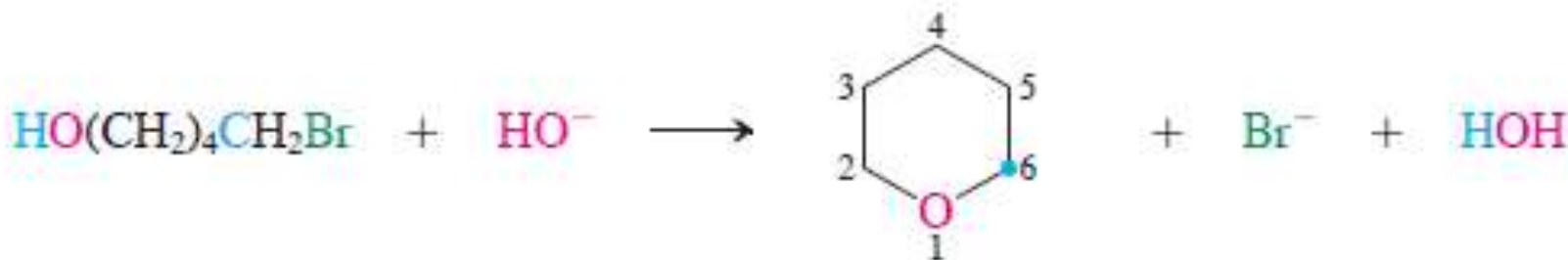
Ciklični etri

Intramolekulska Williamson-ova sinteza

Sinteza cikličnih etara

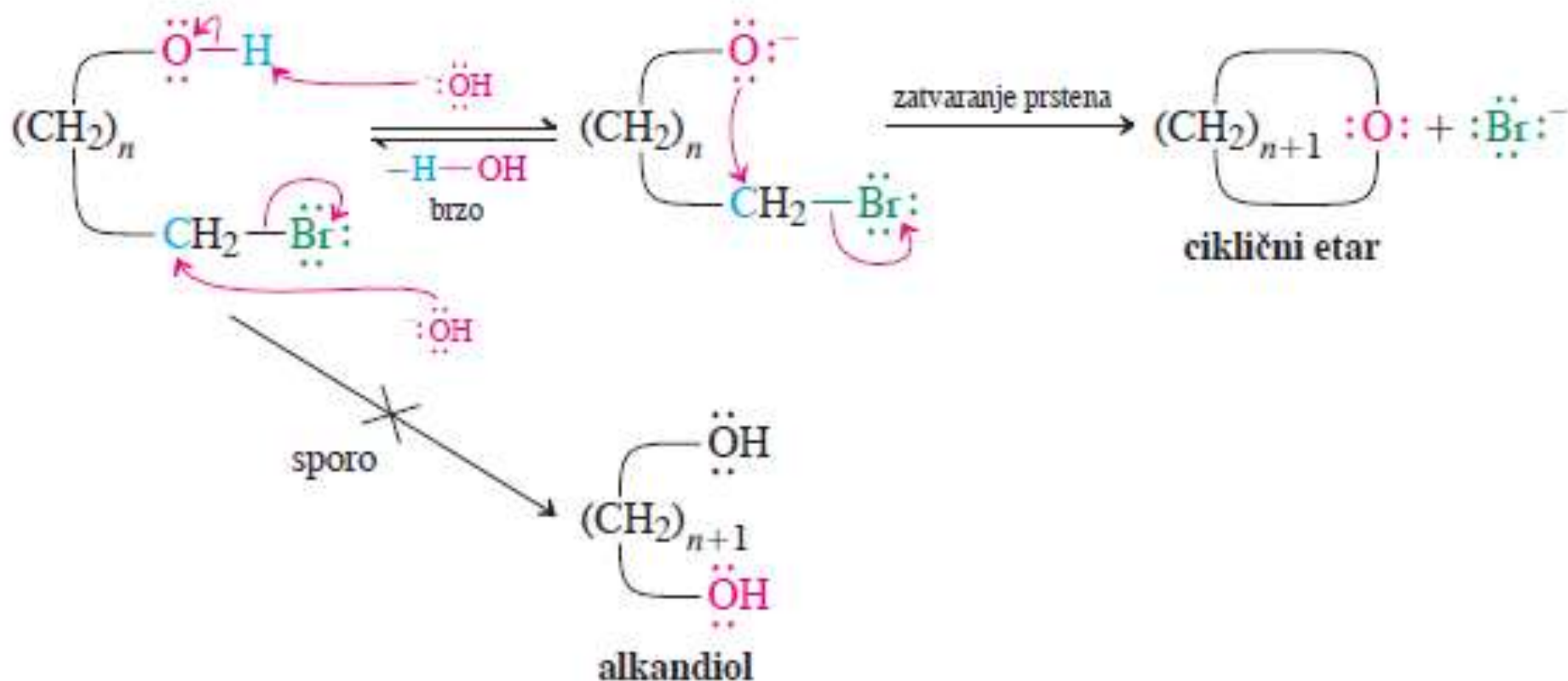


oksaciklopropan
(oksiran, etilen-oksidi)



oksacikloheksan
(tetrahidropiran)

Visoko razblaženje favorizuje intramolekulsku reakciju



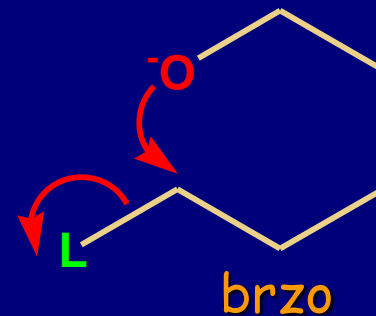
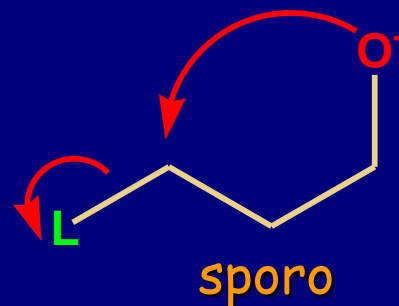
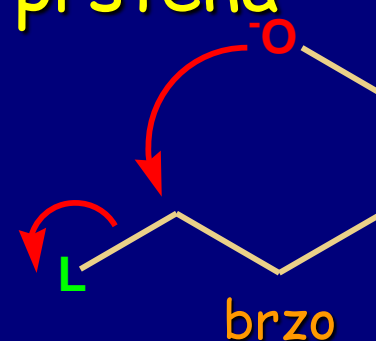
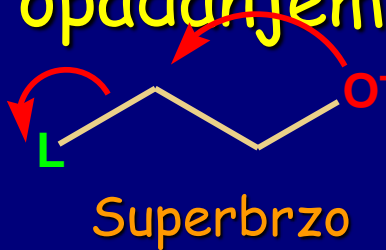
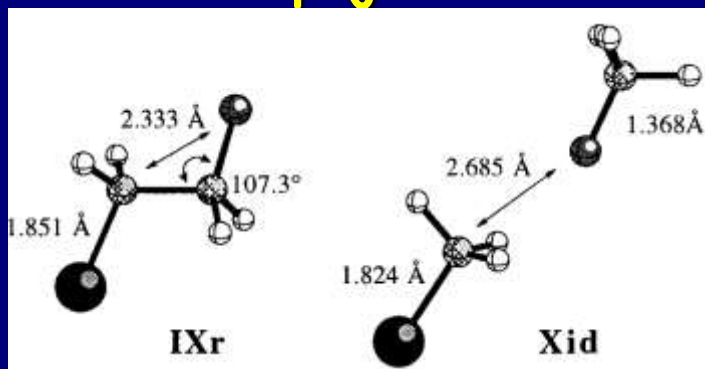
Relativne brzine $3 \gg 5 > 6 > 4 \gg 7 > 8$

Blizina naspram
napona

Napon i
rastojanje

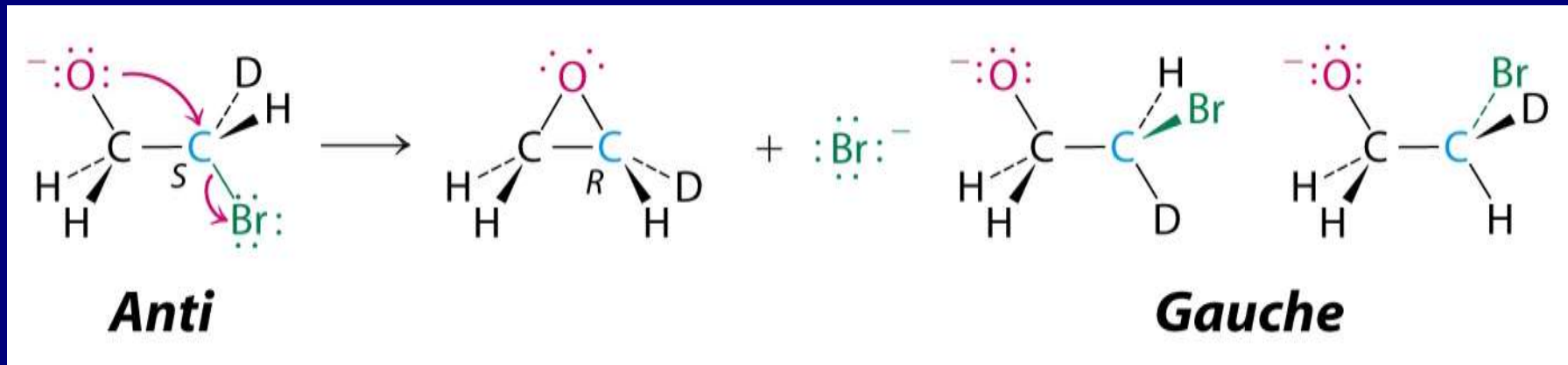
Na brzinu reakcije utiču ΔH i ΔS .

Entropija raste sa opadanjem veličine prstena



Intramolekulska Williamson-ova sinteza je stereospecifična

Podsećanje: S_N2 je stereospecifična.



dobro!

loše!

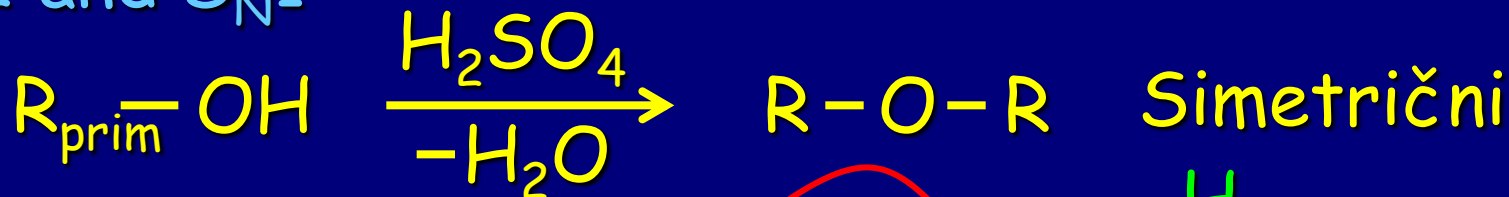
napad sa zadnje strane uz inverziju!

Vežba 9-13

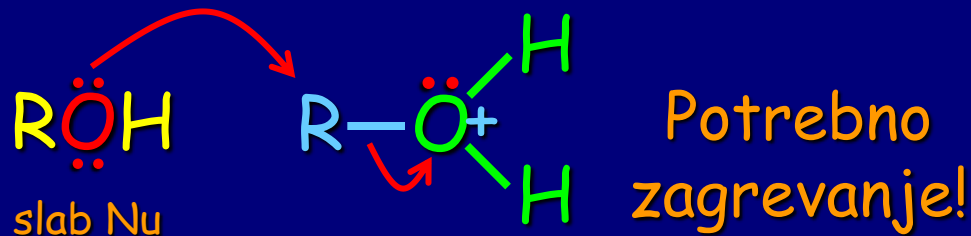
(1*R*,2*R*)-2-Bromciklopentanol brzo reaguje s natrijum-hidroksidom i dobija se optički neaktivan proizvod. Za razliku od njega, (1*S*,2*R*)-izomer znatno je manje reaktivan. Objasnite.

Etri iz alkohola

S_N2 and S_N1



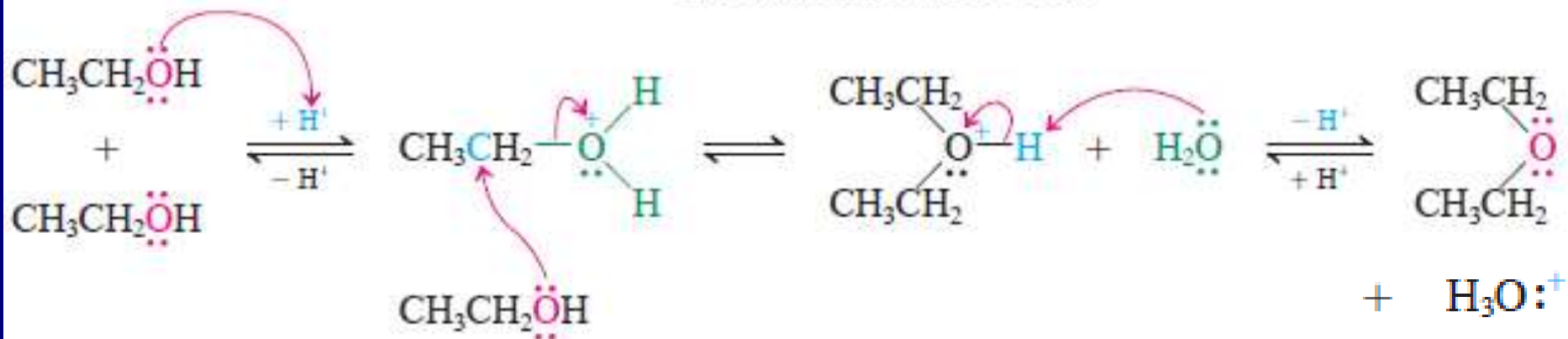
Mehanizam S_N2 :



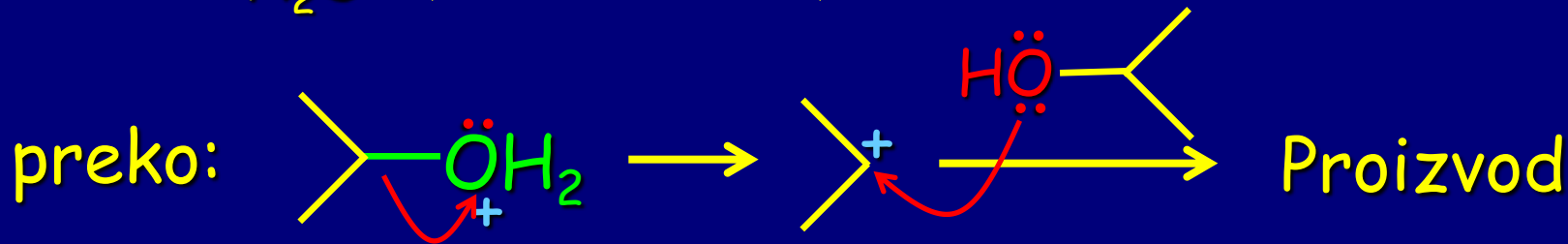
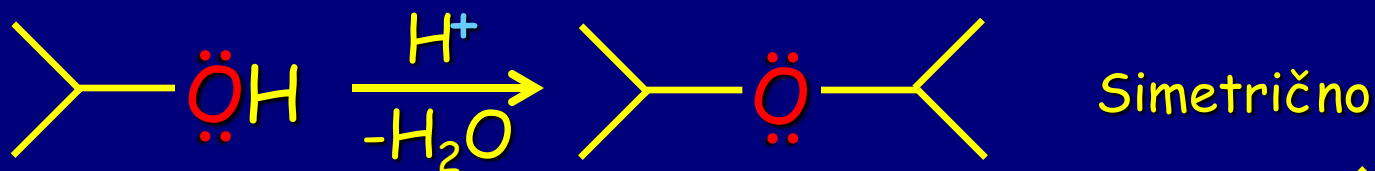
Sinteza etara iz primarnih alkohola u prisustvu jakih kiselina



Mehanizam sinteze etara

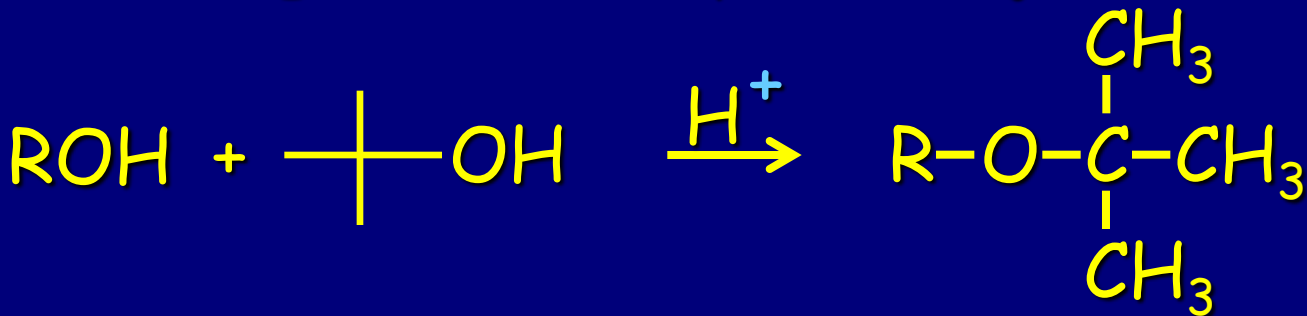


$R_{\text{sec/tert}}-\text{OH} : S_N1$ preko R^+

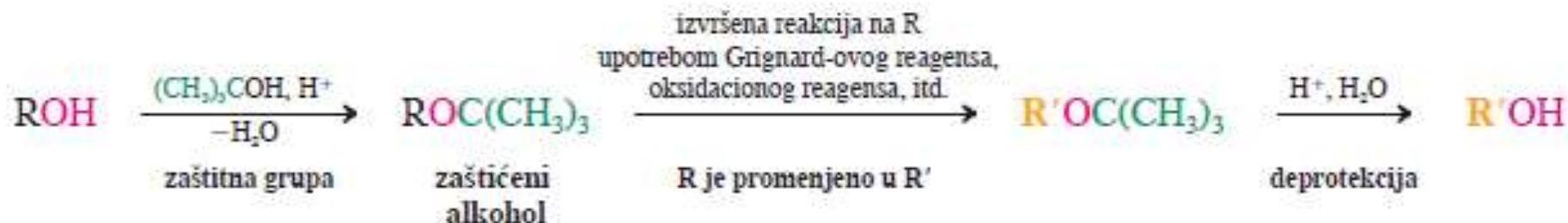


Sinteza mešovityh etara

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



Zaštita alkohola tercijernim butil-etrima

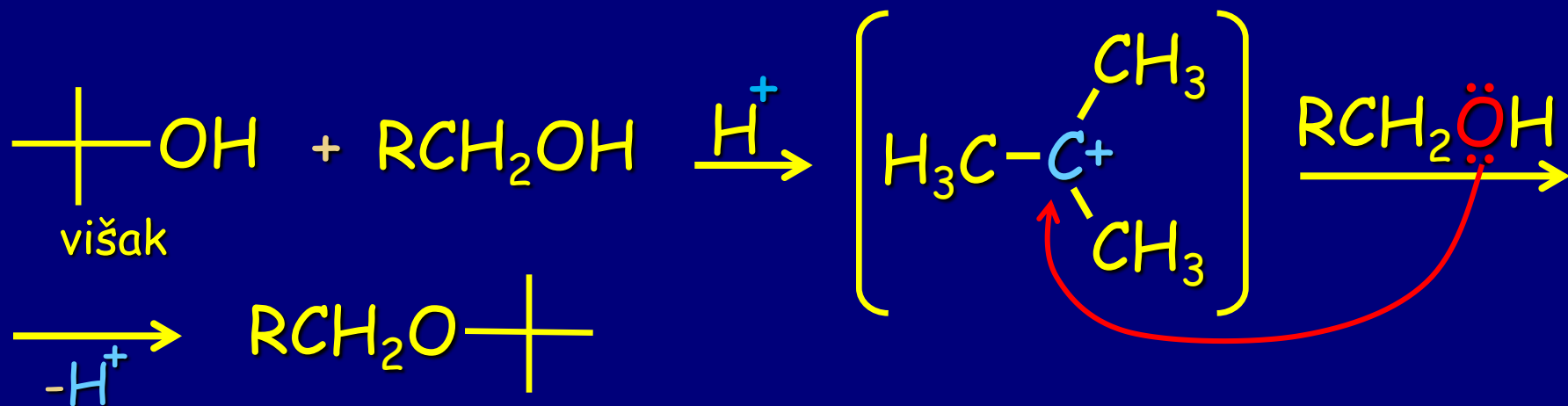


Vežba 9-18

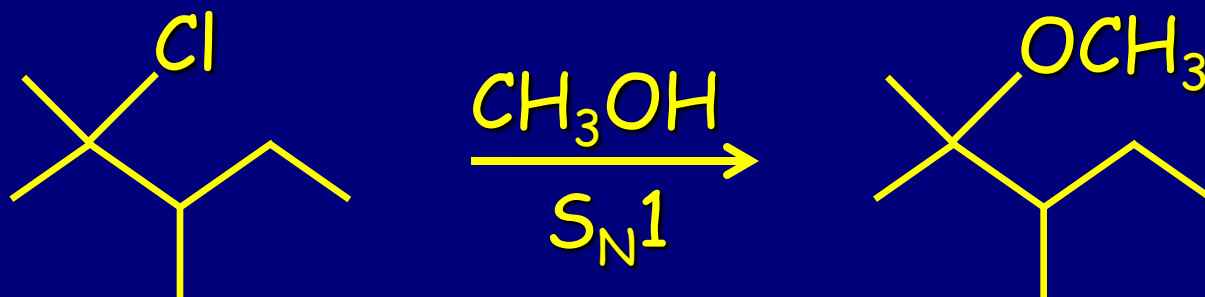
Pokažite kako biste izvršili sledeću konverziju (isprekidana strelica označava da je za to potrebno nekoliko faza). (Pomoć: neophodno je da zaštitite OH grupu.)



t-Bu katjon nastaje veoma brzo:



Etri se mogu dobiti alkoholizom R-X



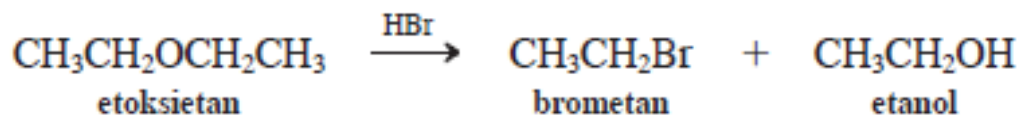
Reakcije etara

R_{prim} etri:

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

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

Raskidanje etara pomoću HBr

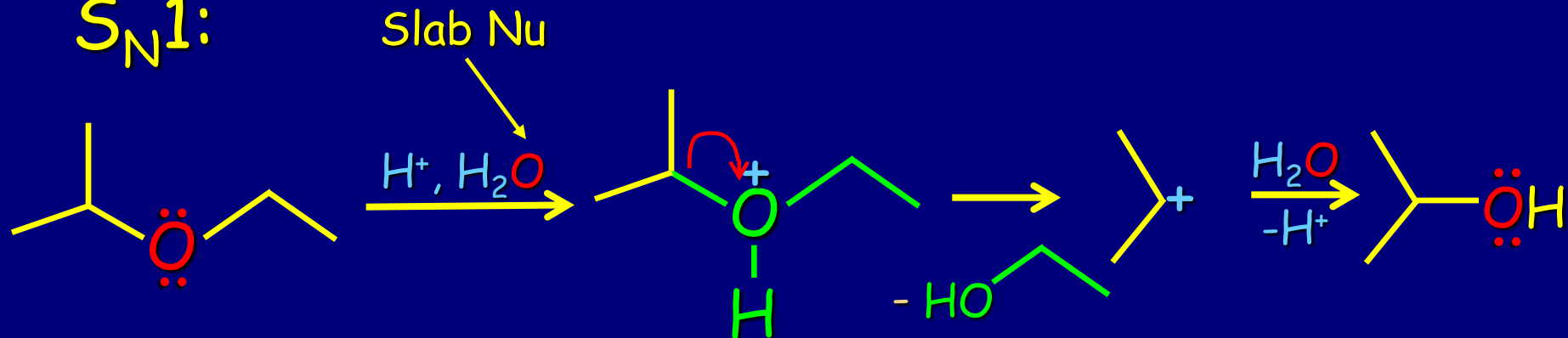


Reakcije nesimetrični etara (prim/sec) istovremeno S_N1 i S_N2

S_N2 :

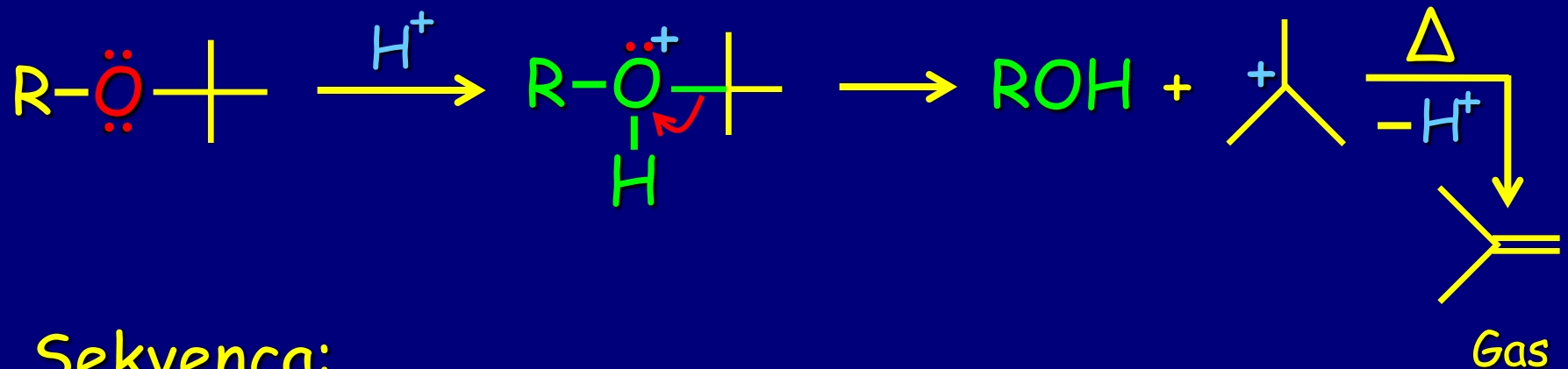


S_N1 :

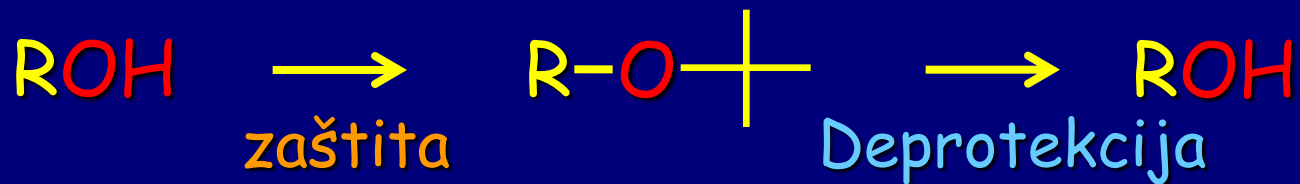


Uspešna primena:

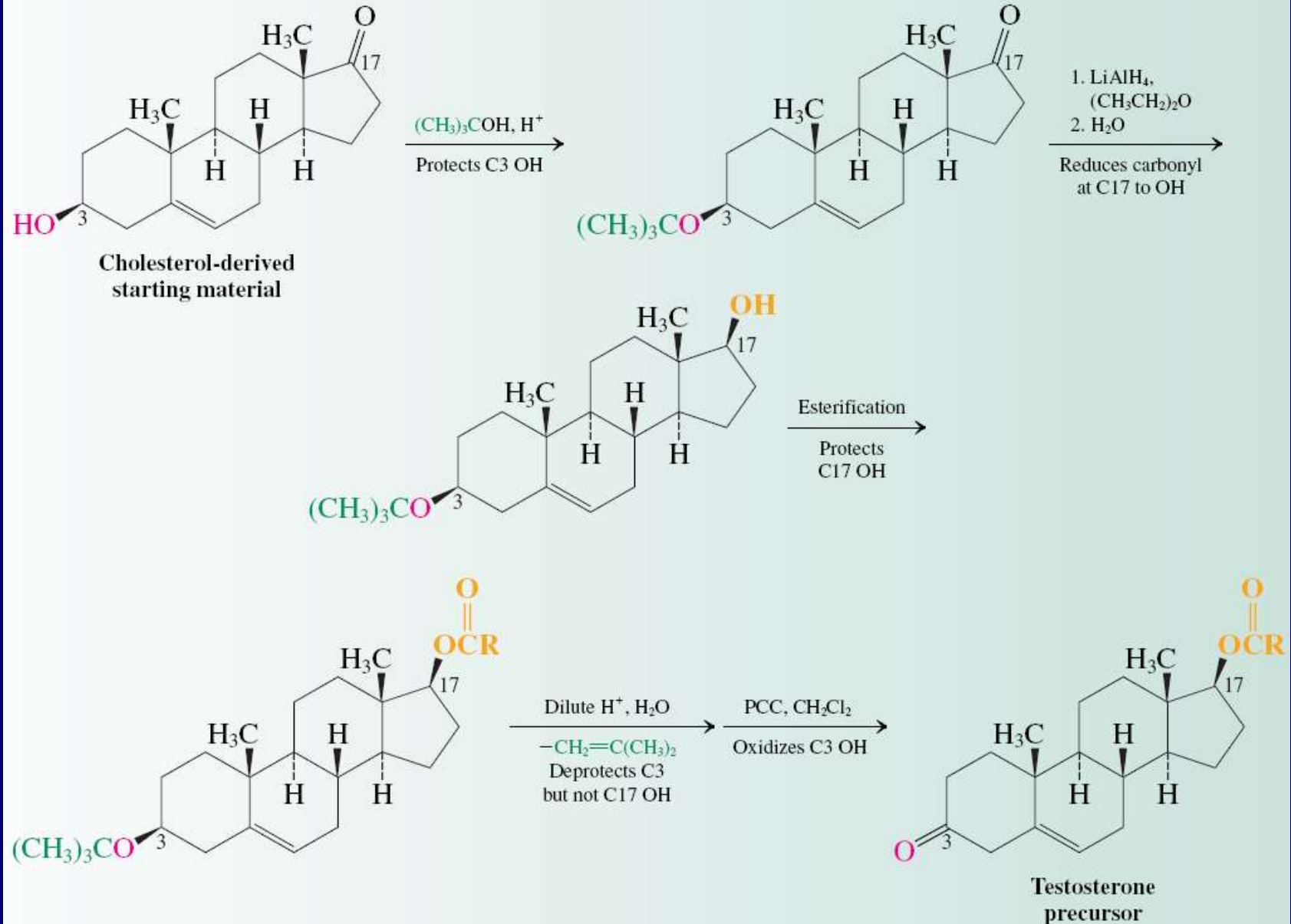
tert-Bu etar hidrolizuje: H^+ , H_2O blagi uslovi



Sekvenca:



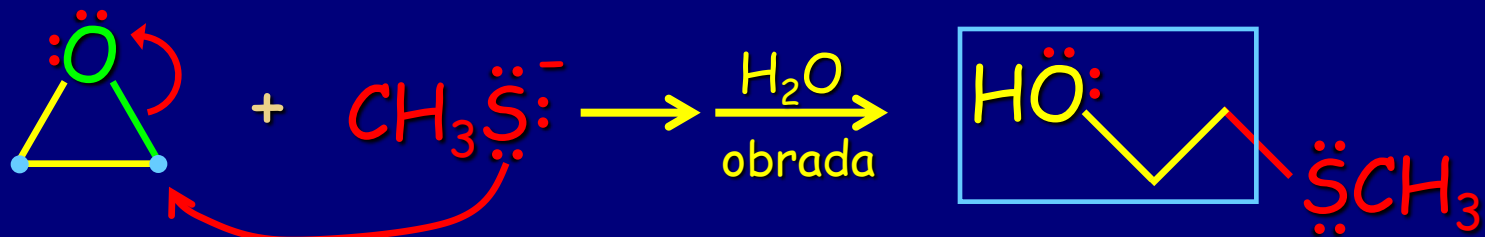
Zaštita alkohola preko *terc*-butil-etra



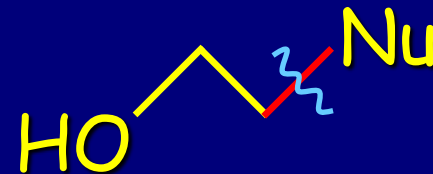
Cilični etri sa naponom u prstenu

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

Bazni uslovi: Nu^- napada direktno!

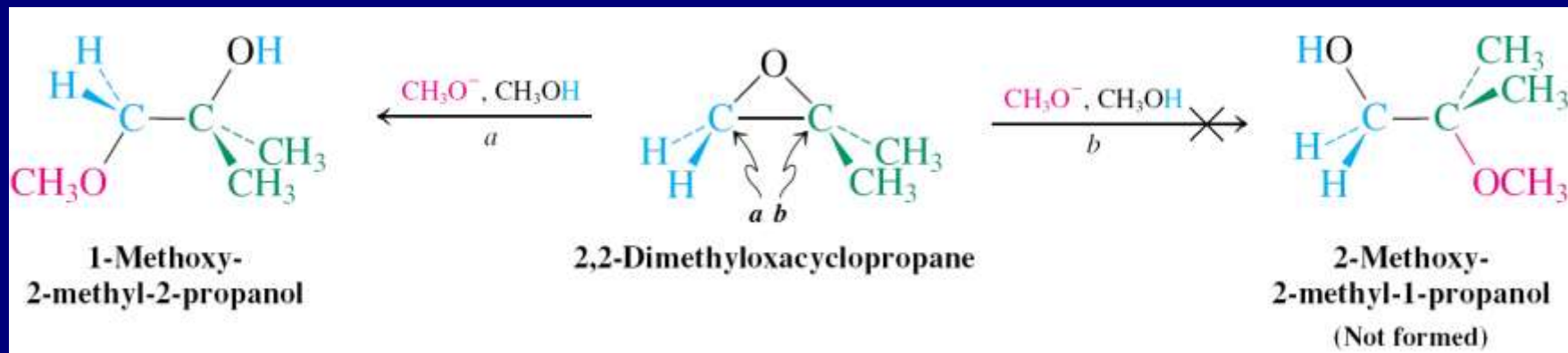


Hidroksietilovanje Nu^- :

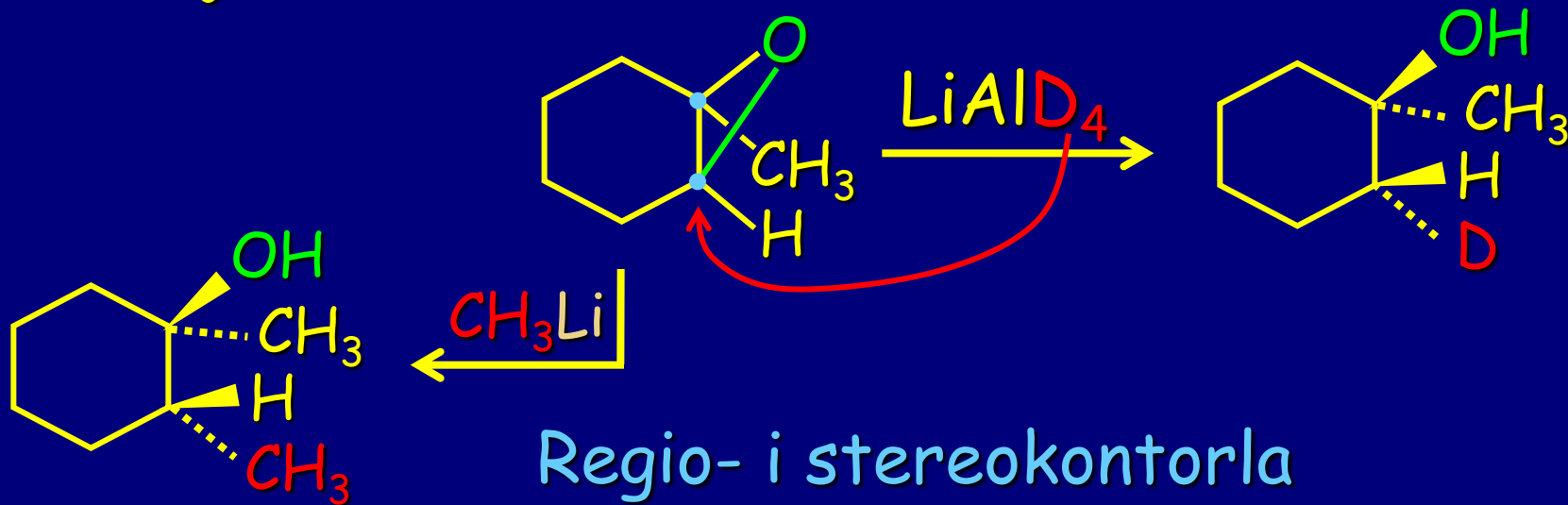


Regioselektivnost:

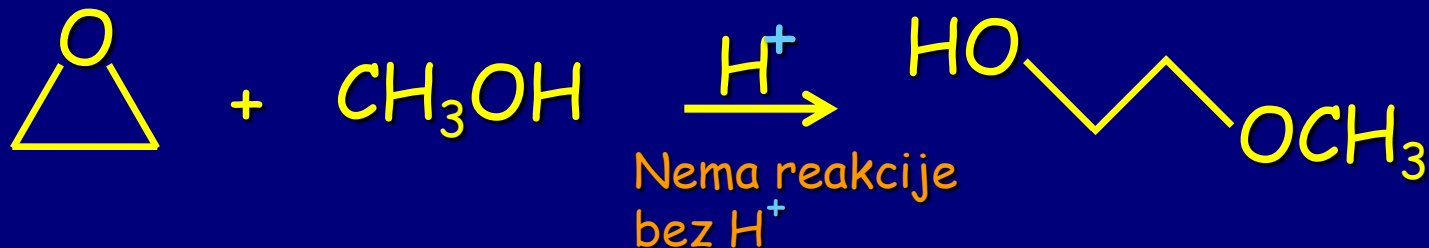
S_N2 na manje supstituisanu stranu



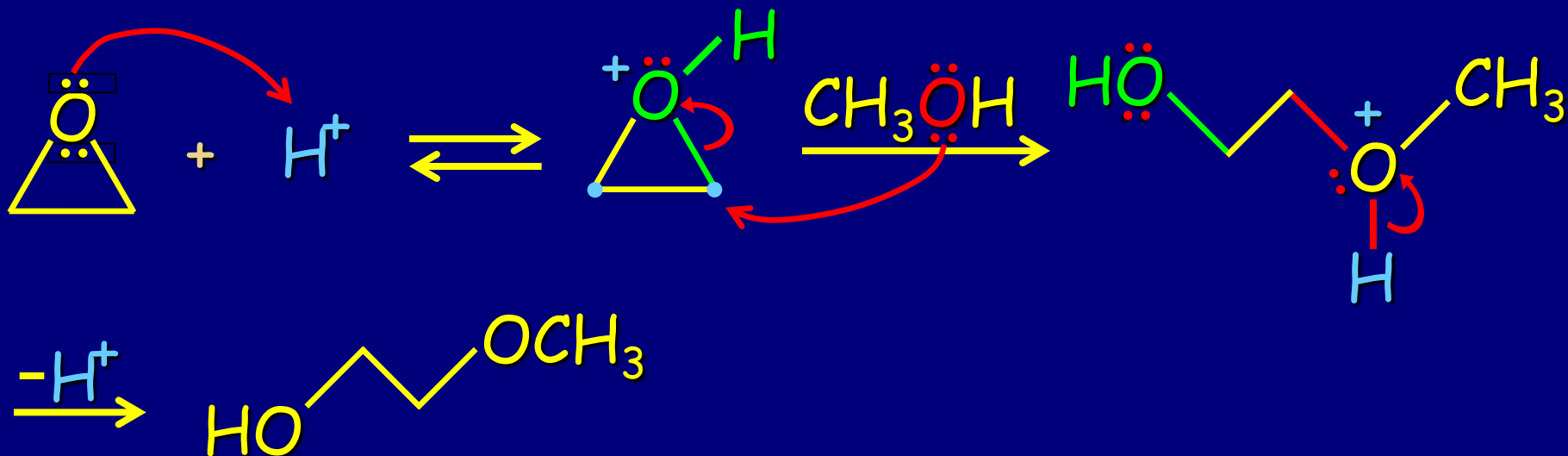
Reakcije sa različitim Nu



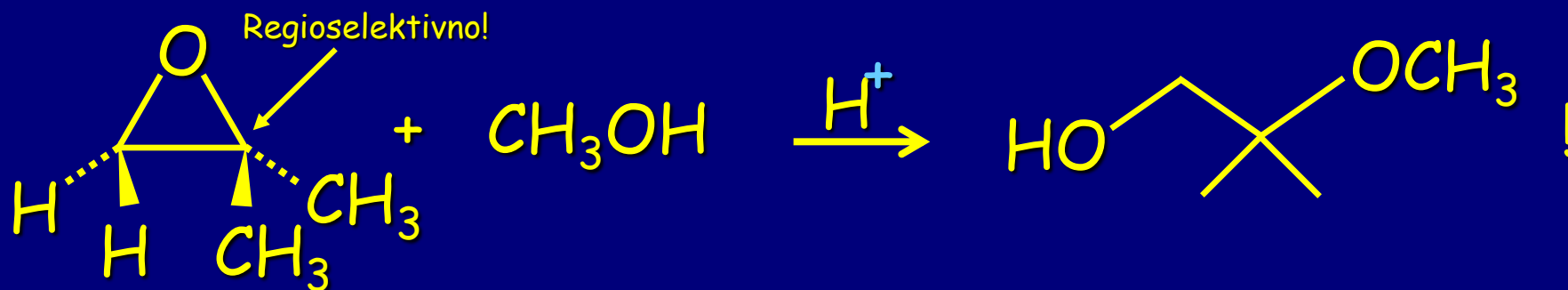
Sa neutralnim :Nu , potrebna kiselina za aktivaciju etra za nukleofilni napad.



Mehanizam:

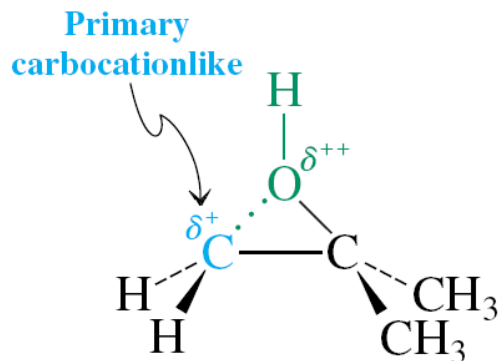
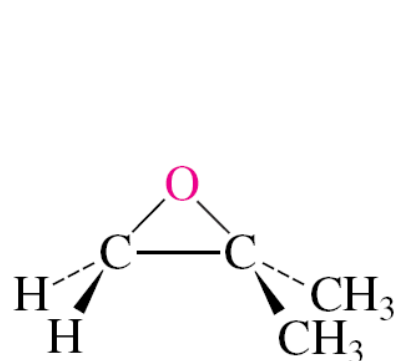


Sa nesimetričnim sistemima može nastati smesa, ali je reakcija regioselektivna- napad Nu: na više supstituisanu stranu



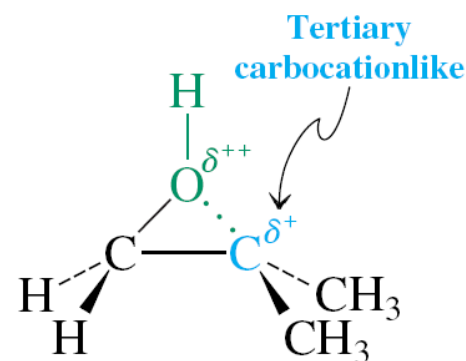
Selektivnost je indukovana elektronskim efektima: više supstituisani ugljenik bolje stabilizuje δ^+

Mehanizam:



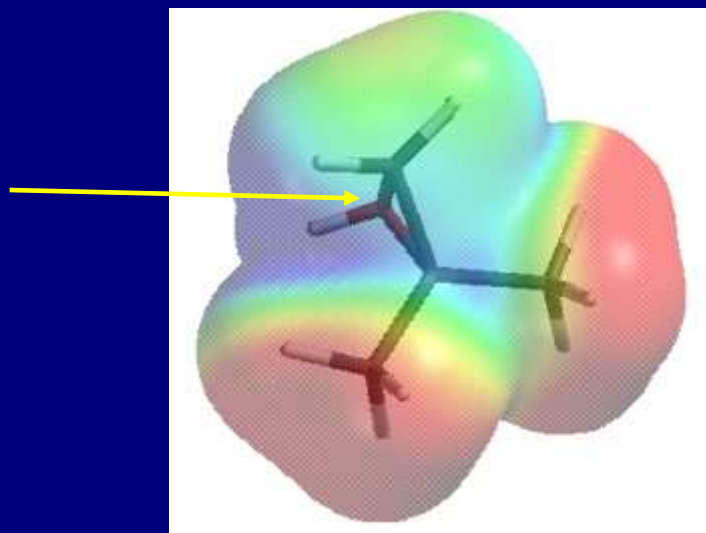
1-Methoxy-2-methyl-2-propanol
(Not formed)

or



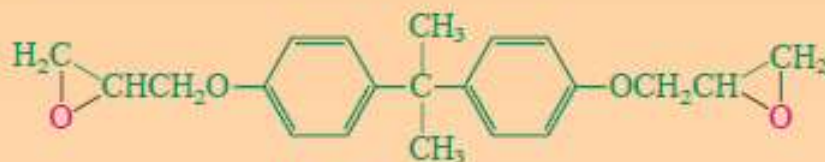
2-Methoxy-2-methyl-1-propanol

Protonovani
kiseonik



Naglasak 9-3

Epoksi smole kao lepkovi



DGEBA epoksi smola
(diglicidil-etar bisfenola A)

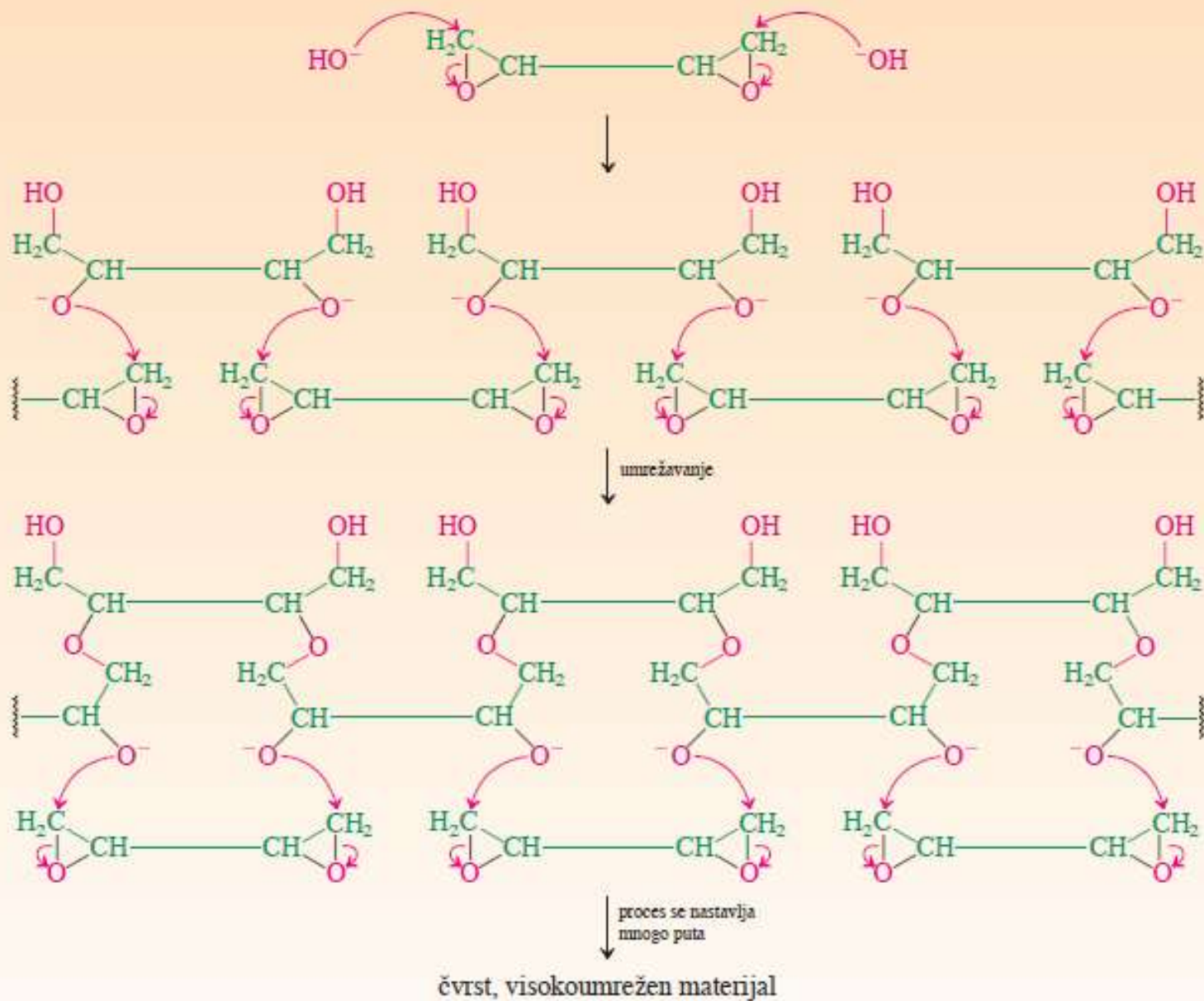
Reaktivnost oksaciklopropana iskorišćena je u razvoju *epoksi smola* (termin izveden iz „epoksid“, uobičajeno ime oksaciklopropana). Tipičan primer je DGEBA.

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.

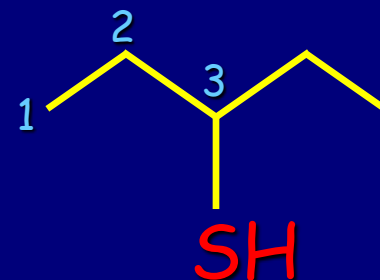
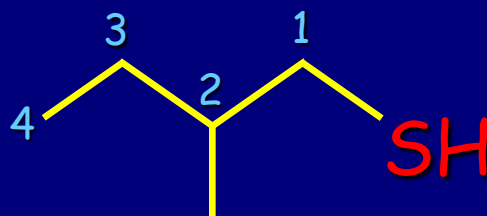
Dobijanje epoksi smole



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



nomenklatura:

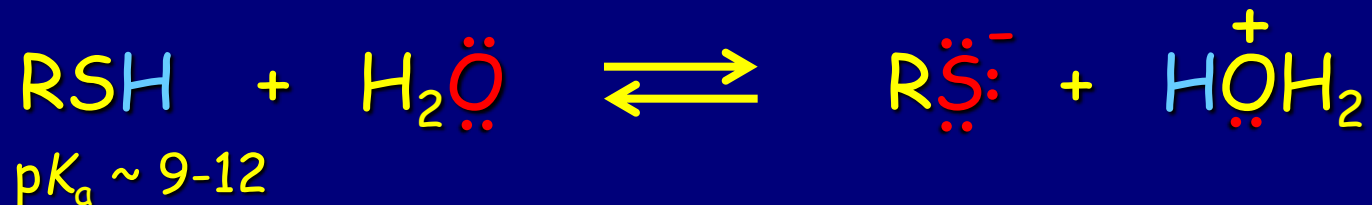


Sulfidi: $CH_3SCH_2CH_3$ Etil-metil-sulfid

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



Kiselost:



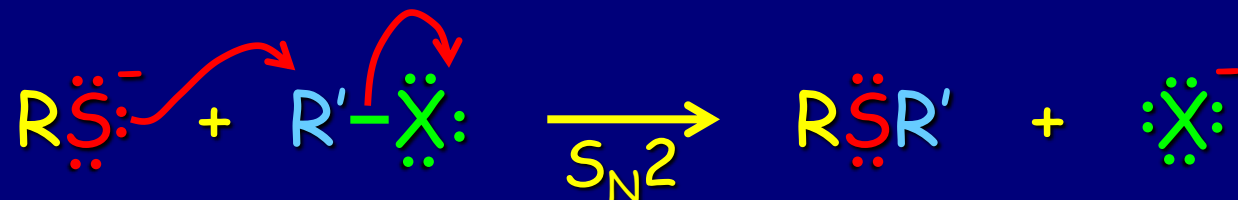
- Tioli su kiseliji od ROH, jer je RS-H slabija i RS je polarizabilniji
- Tioli grade slabije vodonične veze u odnosu na ROH
- R-S-H je manje polarna, H₂S je gas!

CH₃SH: $pK_a = 10$, b.p. 6.2 °C

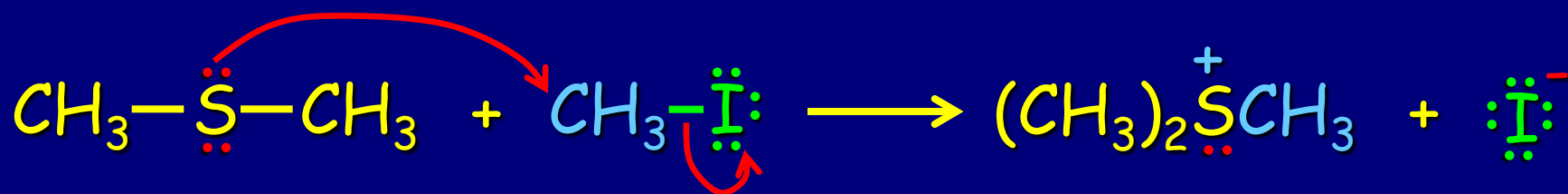
CH₃OH: $pK_a = 15.5$, b.p. 65 °C

Nukleofilnost:

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

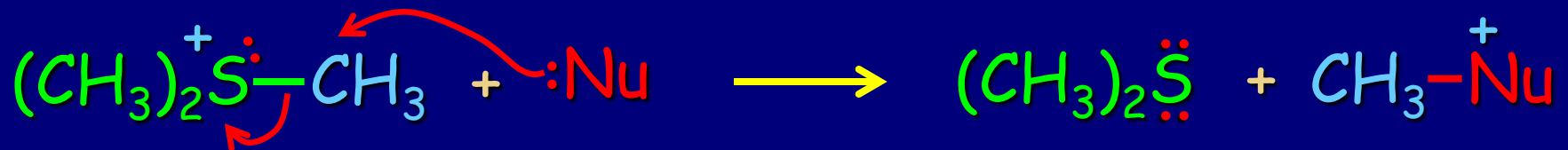


Neutralni RSR' podležu $\text{S}_{\text{N}}2$ (slično NH_3 , PR_3)

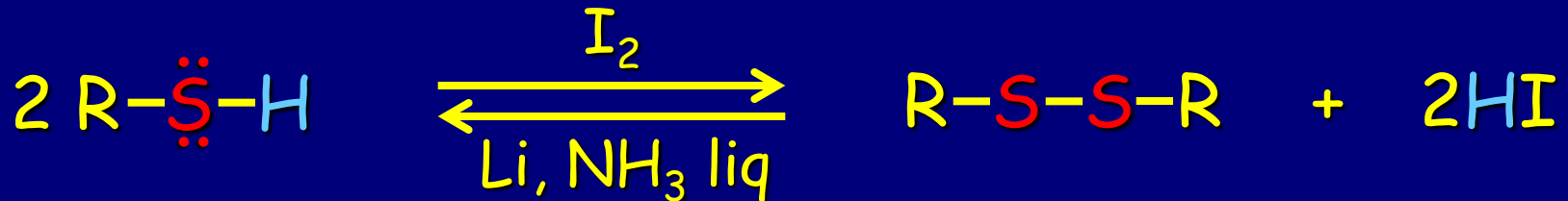


Poređenje: CH_3OCH_3 ne reaguje na ovaj način.

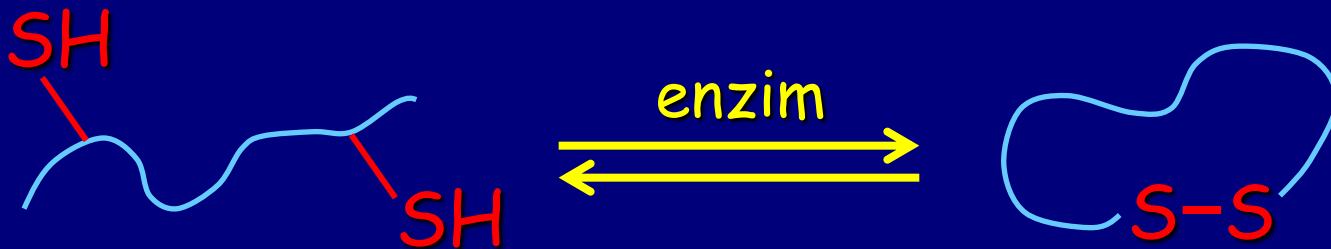
Neutralni sulfidi su dobre odlazeće grupe (kao H₂O):
Sulfonijum soli su alkilujuću reagensi.



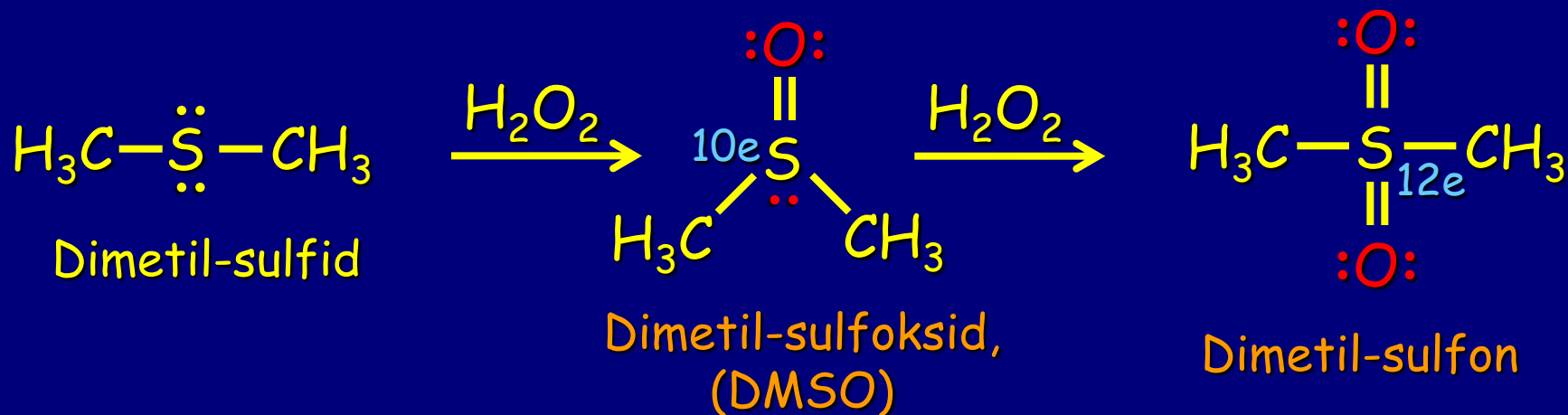
Oksidacija do disulfida
(reverzibilna reakcija je redukcija)



Značaj: povezivanje polipeptidnih lanaca

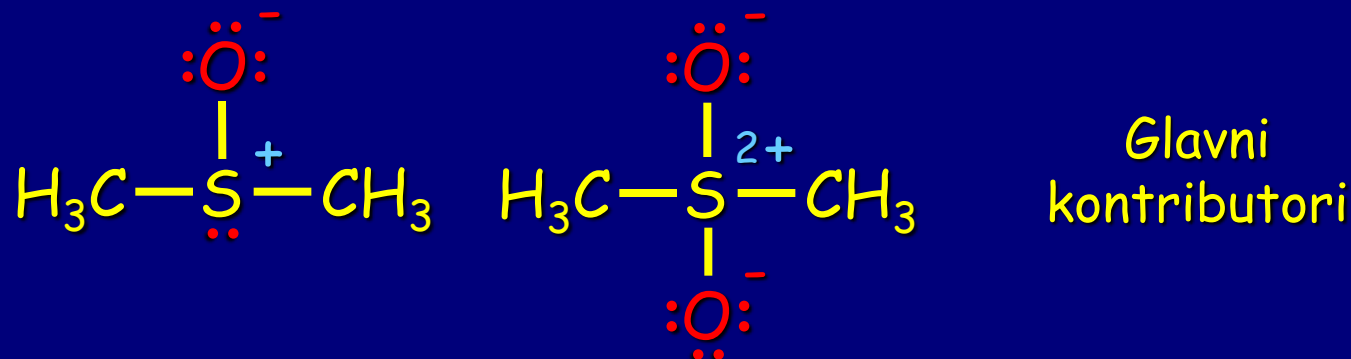


Oksidacija do sulfoksida i sulfona



Proširenje valence (učešće d orbitala sumpora).

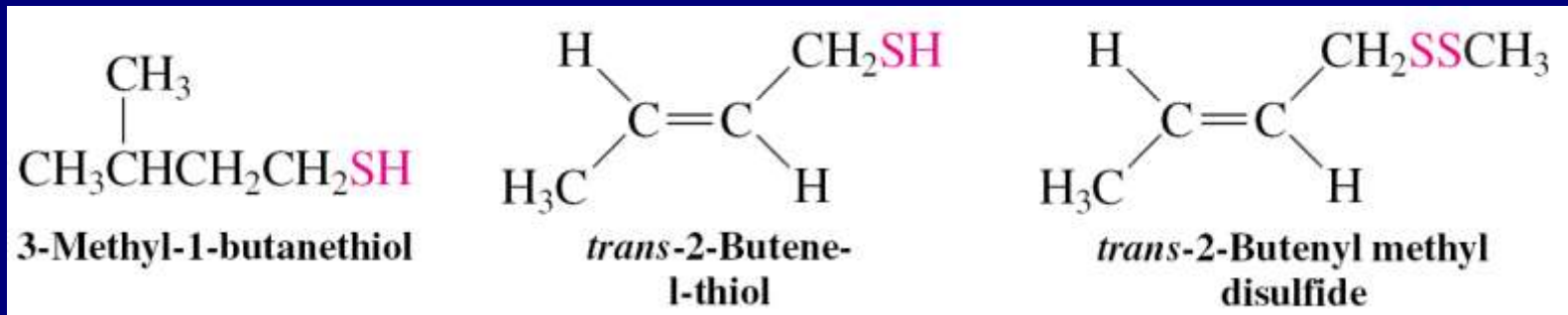
Oktetni oblici:



Tioli (i sulfidi) neprijatno mirišu...

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

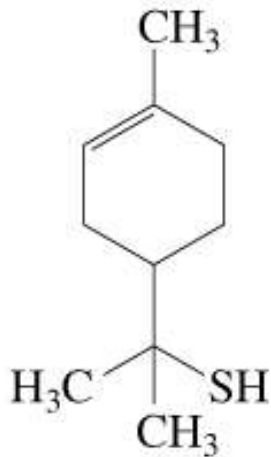
Hemijsko oružje tvora:



...prijatni u vema malim koncentracijama

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

grejpfrut



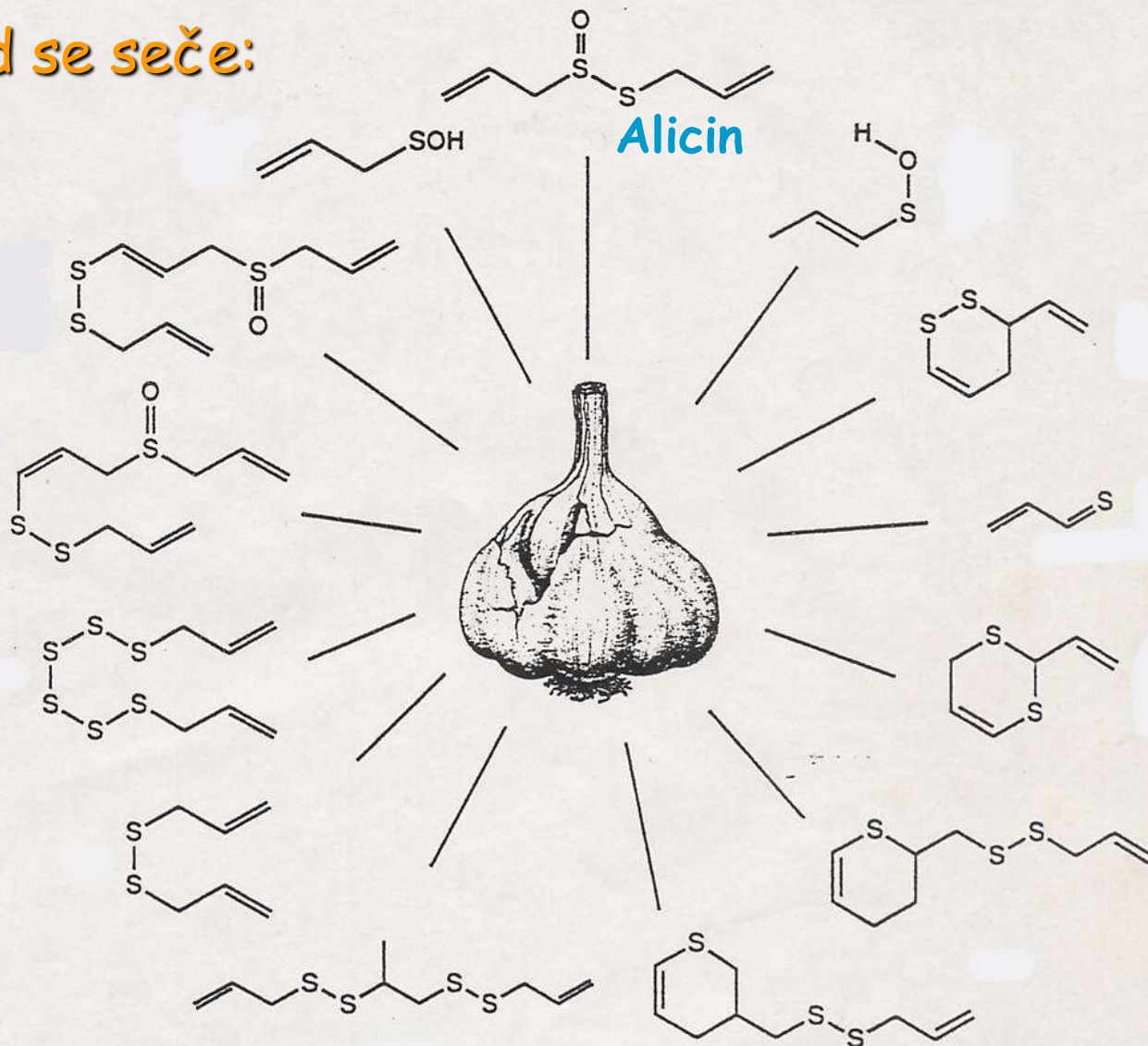
(R,S)-2-(4-Methyl-3-cyclohexenyl)-
2-propanethiol

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

Crni i beli luk u kuhinji



Kad se seče:



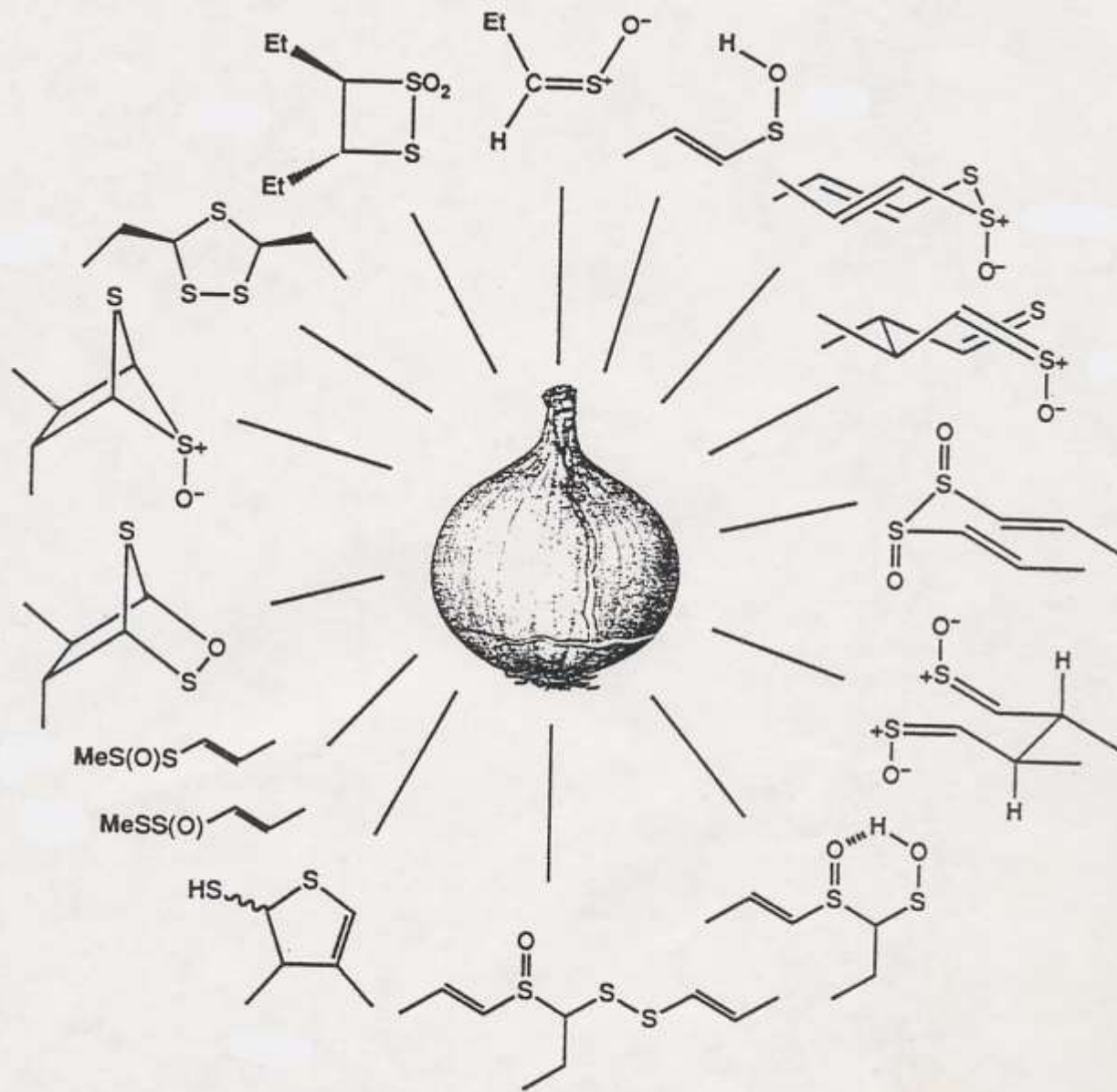
Collection of some of the principal organosulfur compounds and intermediates associated with garlic.

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 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-pentanol 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

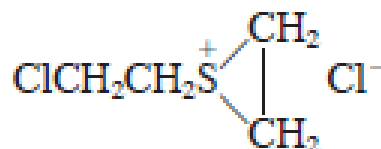
Predvidite glavni proizvod otvaranja prstena 2,2-dimetiloksaciklopropana dejstvom (a) LiAlH_4 , zatim H^+ , H_2O ; (b) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{MgBr}$, zatim H^+ , H_2O ; (c) CH_3SNa u CH_3OH ; (d) razblažena HCl u $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$; (e) koncentrovana HBr .

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?

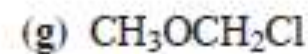
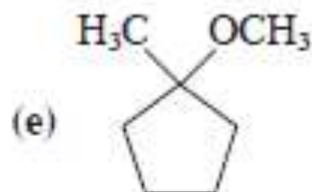
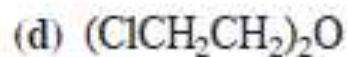
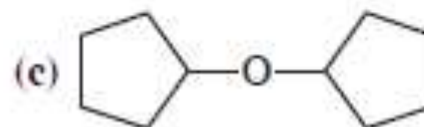
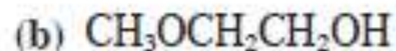


A



B

37. Napišite IUPAC-ova imena svakog navedenog molekula.



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

