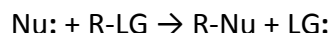


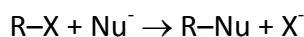
Výroby založené na nukleofilní substituci

V organické i anorganické chemii je nukleofilní substituce jedna ze základních tříd chemických reakcí, kde elektron nějakého nukleofilu Nu: napadá kladně, či částečně kladně nabitý atom substrátu (obvykle uhlík, nazývá se elektrofil), na kterém je navázána tzv. odstupující skupina LG (angl. leaving group). LG je příčinou parciálního kladného náboje elektrofilu.



Nukleofilní substituce halogenu

Obecné schéma této reakce je možno vyjádřit schématem:

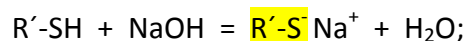
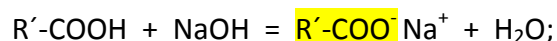
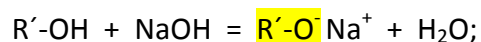


Roli Nu⁻ mohou hrát nejrůznější kyslíkaté, dusíkaté, sirné nebo uhlíkaté nukleofily, jak je vidět z následující tabulky.

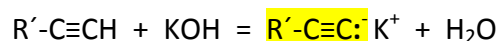
Nukleofil Nu	Produkt R-Nu	Název reakce
OH ⁻ nebo H ₂ O	R-OH	Syntéza alkoholů
R'-O ⁻ nebo R'OH	R-O-R'	Williamsonova syntéza etherů
R'-COO ⁻	R-OCOR'	Syntéza esterů
HS ⁻ (R'-S ⁻)	R-SH (R-S-R')	Syntéza thiolů (sulfidů)
NH ₃ , R'-NH ₂ , R' ₂ NH, R' ₃ N	R-NH ₂ , R-NH-R', atd.	Syntéza aminů, atd.
R'' ⁻	R-R'	Wurtzova reakce
R'-C≡C: ⁻	R-C≡CR'	Syntéza alkynů
CN ⁻	R-CN	Syntéza nitrilů
NO ₂ ⁻	R-NO ₂	Syntézy nitrolátek
R'XYC: ⁻	R-CXYR'	Acetocyanové syntézy (X = CH ₃ CO, Y = COOEt) Kyanocyanové syntézy (X = CN, Y = COOEt) Malonátové syntézy (X, Y = COOEt)

Z uvedeného přehledu vyplývá neobyčejná aplikační šíře této reakce. Reakce je ovlivněna několika faktory: reaktivitou halogenderivátu;
 reaktivitou nukleofilu;
 prostředím a podmínkami (rozpouštědlo, teplota, soli apod.).

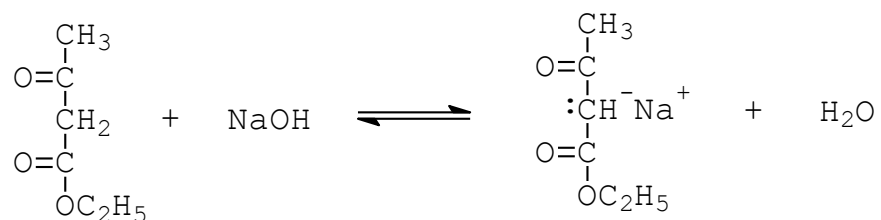
Aby předchozí tabulka byla více zřejmá, uvedeme několik rovnic (rovnováh):



Karbanion je anion, negativně nabitá molekula, která obsahuje atom uhlíku s negativním nábojem.



Karbanion také vzniká neutralizací tzv. Brönstedtových C-kyselin, například:



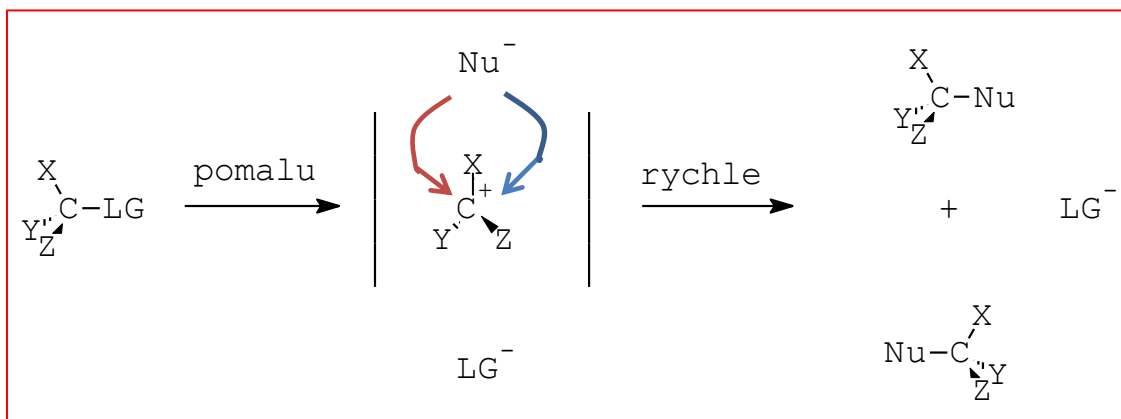
Reaktivita halogenderivátu závisí na typu halogenu a na strukturním typu halogenderivátu. U alifatických substrátů klesá reaktivita v pořadí I>Br>Cl>F. U typu halogenderivátu je situace složitější, záleží na mechanismu, kterým reakce probíhá. Pro jednoduchost lze napsat, že alkyhalogenidy allylového typu C=C–C–X vykazují zvýšenou reaktivitu vůči nukleofilům zatímco alkyhalogenidy vinylového typu C=C–X jsou vůči nukleofilům naopak nereaktivní.

U **reaktivity nukleofilu** lze zmínit jisté empirické pravidlo, že nukleofilita roste v periodické tabulce shora dolů a zprava doleva. Z toho plyne, že I⁻ je silnější nukleofil než Cl⁻ a :NH₃ je silnější nukleofil než H₂O. Je ovšem nutno dát pozor na to, že částice nesoucí záporný náboj je nukleofilnější než částice, která je elektroneutrální. Proto je např. OH⁻ silnějším nukleofilem než :NH₃. OH⁻ je ale v souladu se zmíněným pravidlem slabším nukleofilem než :NH₂⁻.

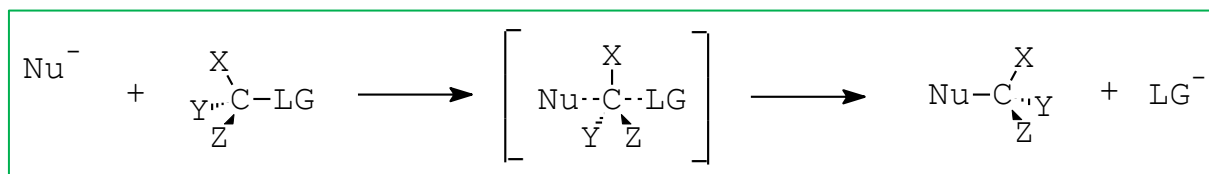
V organické technologii by se mohlo zdát, že je lhostejné, jakým mechanismem nukleofilní substituce probíhá. Tomu tak ovšem není, obzvláště pak v technologii léčiv, protože podle druhu mechanismu může nukleofilní substituce provedené na opticky čistém substrátu (*R* nebo *S*) vést k racemátu (racemické směsi), anebo ke změně optické stáčitosti.

Již v roce 1935 bylo objeveno, že nukleofilní substituce probíhá dvěma mechanismy S_N1 (substituce nukleofilní monomolekulární) a S_N2 (substituce nukleofilní bimolekulární), které mezi sebou soutěží.

Geometricky S_N1 lze znázornit následovně:

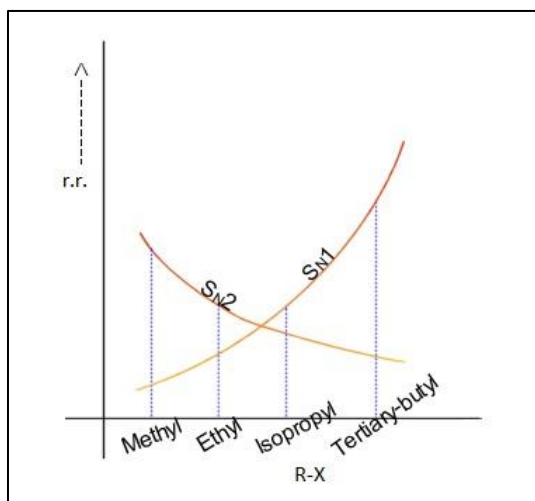


S_N2 lze znázornit následovně:



Povšimněme si, že při "čistém" S_N2 mechanismu vzniká např. z výchozí molekuly, která má konfiguraci např. (*R*), nová molekula s konfigurací (*S*). Naopak S_N1 vede ke vzniku racemátu.

Jak spolu oba mechanismy soutěží lze krásně vidět na následujícím obrázku nukleofilní substituce halogenu (substrát R-X), kde r.r. je rychlost reakce.



Výše uvedený text je koncentrován do následující tabulky.

Nukleofilní substituce na R-X

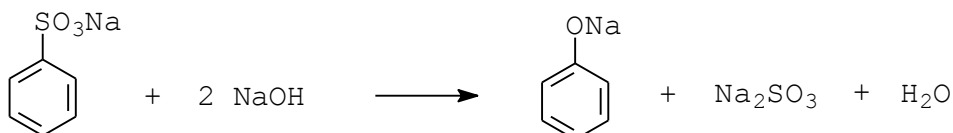
Faktor	S _N 1	S _N 2	Komentář
Rychlost reakce	$r.r. = k[RX]$	$r.r. = k[RX][Nu]$	
Primární alkyl	Nikdy, pokud není přítomná stabilizující skupina	Dobrá, pokud nukleofil není stíněný	
Sekundární alkyl	Střední	Střední	
Terciární alkyl	Vynikající	Nikdy	Eliminace obzvláště při záhřevu anebo použití silné báze**
Odstupující skupina	Důležitá	Důležitá	Pro halogeny platí: I > Br > Cl >> F
Nukleofilita	Nedůležitá	Důležitá	
Preferované rozpouštědlo	Polární protické	Polární aprotické	
Stereochemie	Racemizace (+ možná částečná inverze)	Inverze	
Přesmyk	Běžný	Vzácný	Vedlejší reakce
Eliminace	Běžná, obzvláště s bázičnými nukleofily	Pouze s bázičnými nukleofily a při současném záhřevu	Vedlejší reakce, obzvláště při záhřevu

**** Poznámka:** pozor, je nutné rozlišovat mezi nukleofilem a bází, tudíž existují rovněž další dva pojmy, nukleofilita a bazicita.

Samostatnou kapitolu představují **nukleofilní substituce halogenu u aromatických halogenderivátů**. Tyto substráty reagují zcela jiným mechanismem než alifatické halogenderiváty. Aromatické halogenderiváty nesubstituované nebo nesoucí elektrondonorní skupiny reagují s nukleofily neochotně a až za drastických podmínek. S přibývajícím počtem elektronakceptorních skupin (např. NO_2) tato neochota klesá a tak např. 2,4,6-trinitrochlorbenzen reaguje s nukleofily docela snadno. U aromatických halogenderivátů rovněž neplatí striktně výše zmíněné pořadí reaktivity halogenů, pořadí může být i obrácené tj. $\text{F} > \text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$.

Alkalické tavení

Jako příklad jedné z nejstarších, ale dodnes používaných metod alkalického tavení je výroba fenolu (obecně fenolů a naftolů) z benzensulfonanu sodného.

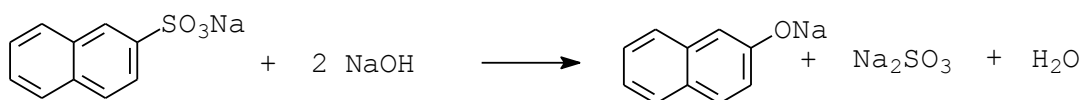


Alkalické tavení se nejlépe uskutečňuje v měděném kotli vybaveném víceramenným míchadlem, teploměrem a přímým ohřevem (plamenem).

Do kotle se předloží (například) 200 Kg NaOH ve formě šupin a přidá se 100 Kg vody. Za míchání se zapne ohřev a „tavenina“ se vyhřeje na 290°C (tím se zčásti zbaví vody). Potom se pomalu přidává 330 Kg benzensulfonanu sodného (obvykle je ve formě 60% vodné pasty z jeho předchozí výroby) a při této teplotě se po veškerém přidavku míchá ještě asi 45 minut. Potom se nechá reakční směs ochladnout a veškerý obsah se rozpustí ve vodě. Fenol se pak získá okyselením (např. HCl) a extrakcí do benzenu.

Zkušenějšímu čtenáři je jasné, že tato výroba produkuje obrovské množství odpadních anorganických solí a nutnost destilace a recyklace benzenu.

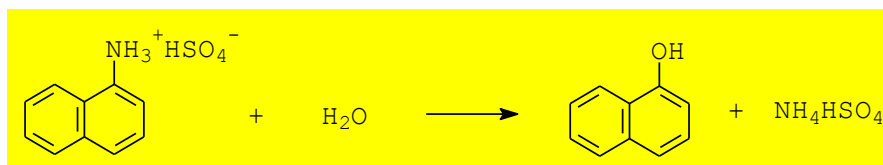
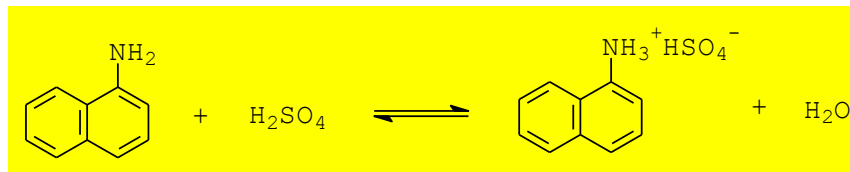
Naprosto obdobně se vyrábí 2-naftol z 2-naftalen sulfonanu sodného:



Poznámka: je zajímavé, že 1-naftol z 1-naftalen sulfonanu sodného takto vyrobit nelze.

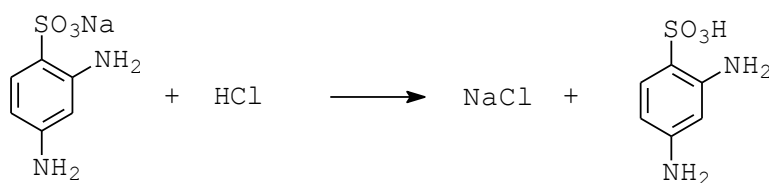
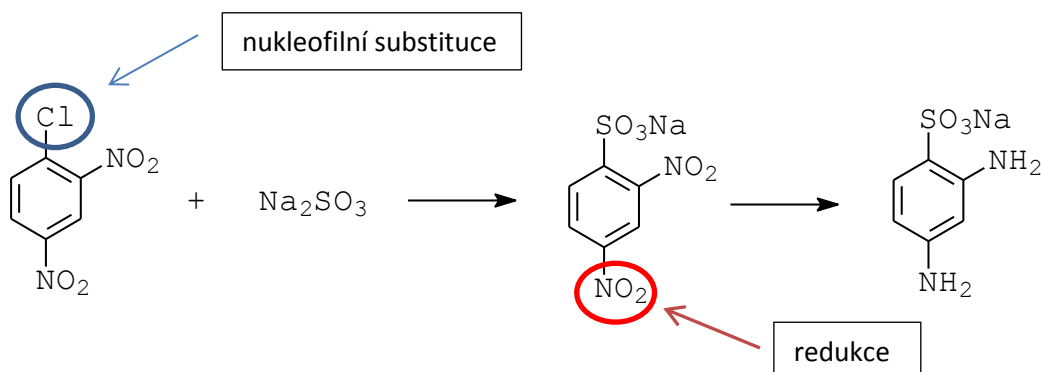
Výroba 1-naftolu

1-Naftol se vyrábí z 1-naftylaminu působením kyseliny sírové ve vodě, kde reakce se provádí v autoklávu při teplotě 200 °C (tlak cca. 1,4 MPa).

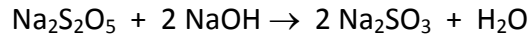


Reakce probíhá ve smaltovaném autoklávu po dobu asi 8 hodin. Získaný surový 1-naftol (α -naftol) se přečistí vakuovou destilací.

Jak už bylo řečeno dříve, nukleofilní substituce na aromátech je usnadněna, pokud na aromátu jsou přítomné elektrofilní skupiny ($-\text{NO}_2$, a podobně). Jako příklad uvádíme výrobu 2,4-diaminobenzen sulfonové kyseliny, kde výchozím polotovarem je 2,4-dinitrochlorbenzen:

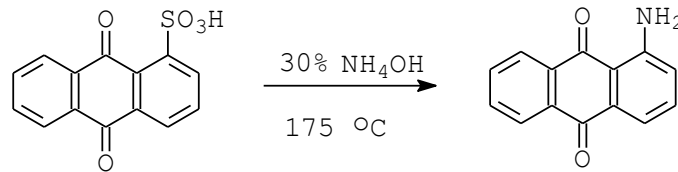


Protože je benzenové jádro aktivováno dvěma nitro skupinami, tak k substituci chloru stačí oxid siřičitý (SO_2). Platí ale, že do reakce se musí vnést ve formě co možná nejkoncentrovanějšího vodného roztoku Na_2SO_3 , který se připraví „čerstvý“ reakcí disiřičitanu sodného s louhem:



Oxid siřičitý s louhem ($\text{SO}_2 + \text{NaOH} = \text{NaHSO}_3$) má rovněž redukční vlastnosti, takže následně v reakční směsi („one pot“ výroba) proběhne redukce obou nitroskupin. Požadovaná „volná kyselina“ se pak získá okyselením reakční směsi nějakou levnou kyselinou.

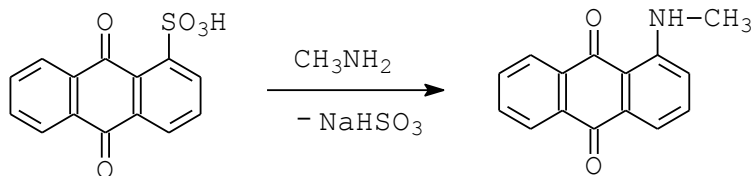
Normální nukleofilní aromatická substituce (adičně - eliminační mechanismus) je usnadněna přítomností elektron-akceptorních skupin v molekule zpracovávaného substrátu. Technologickým příkladem je výroba 1-aminoanthrachinonu:



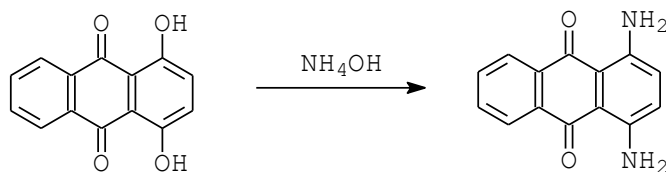
Pracuje se ve vodě pod tlakem v autoklávu. Během reakce vzniká siřičitan $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_3$, který se oxiduje na sulfát, aby se zabránilo redukci aminoanthrachinonu. Oxidace se provádí obvykle nitrobenzenem nebo kyselinou nitrobenzensulfonovou.

Co se týče sulfoskupiny v pozici 2, je také labilní a lze ji relativně snadno substituovat. Takže ze sodné sole 2-sulfoanthrachinonu lze zcela obdobně připravit 2-aminoanthrachinon.

Analogicky je možné připravit alkyl i arylaminoanthrachinony, například:

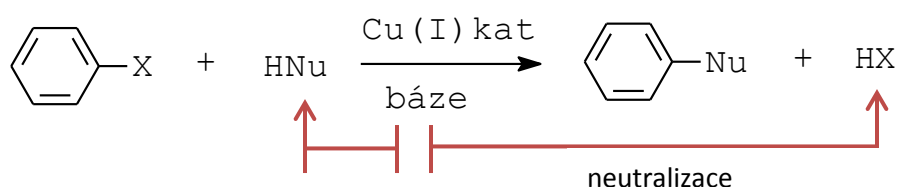


Aminoanthrachinony se připravují také z hydroxyderivátu působením amoniaku za mírného přetlaku. Tímto způsobem se především připravuje 1,4-diaminoanthrachinon z tzv. chinizarinu:



Nukleofilní aromacká substituce za přítomnosti katalyzátoru

Nukleofilní substituci lze samozřejmě provést i za přítomnosti katalyzátoru. Do této kategorie patří tzv. Ullmannovy reakce, kde katalyzátorem je měďná sůl a jedná se o náhradu halogenu na aromátu:

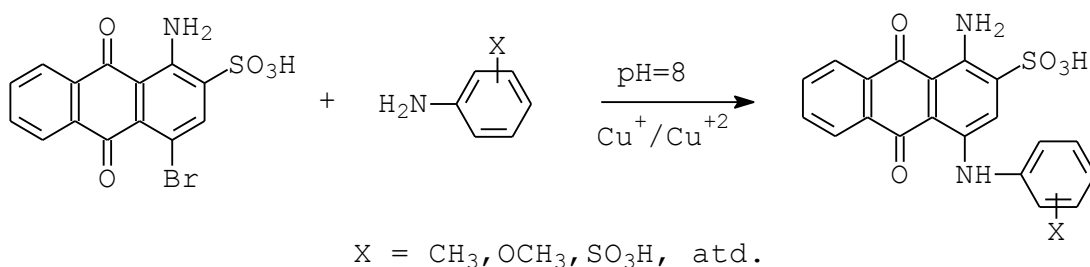


$\text{HNu} = \text{NHRR}'$, HOAr , HSR , ...atd. (R značí alkyl, Ar značí aryl)

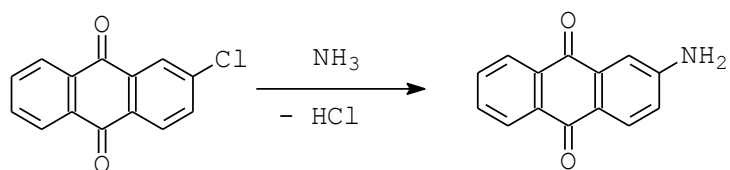
Do reakce se musí vnést báze, která jednak generuje nukleofil a dále pak neutralizuje vznikající halogenvodík HX . Platí ovšem, že i takto katalyzovaná reakce často vyžaduje drsné reakční podmínky.

Ullmannovy reakce

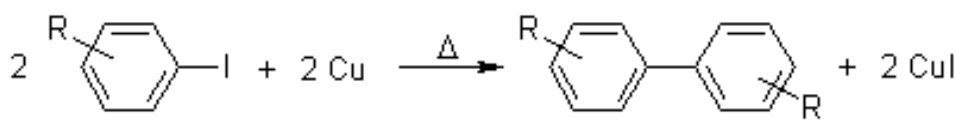
1. **Jedná se o nukleofilní substituce halogenu**, které jsou katalyzovány mědí. Reaktivita halogenu stoupá v pořadí ArCl , ArBr , ArI . Příkladem je výroba kyselých modří z tzv. kyseliny bromaminové:



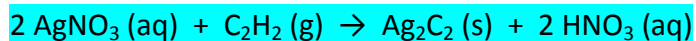
Měď nebo měďnatými solemi se také katalyzuje příprava 2-aminoanthrachinonu z 2-chlor derivátu. Je zajímavé, že tato reakce probíhá za přítomnosti oxidačních činidel, kde jeho role není úplně zřejmá:



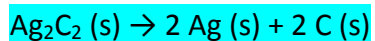
2. Jako **klasická Ullmannova reakce** se označuje syntéza symetrických biarylů, kde se jedná o mědi katalyzovaný C-C „coupling“, kde reakční mechanismus pravděpodobně zahrnuje tvorbu organokovové sloučeniny Ar-Cu-X:



Jako příklad, kdy ethyn (acetylen) slouží jako Nu-H uvádíme výrobu roznětky – acetylidu stříbra. Acetylid stříbra ($\text{Ag}^+ \text{C}\equiv\text{C}^- \text{Ag}^+$) se vyrábí probubláváním acetylenu (ethynu) vodným roztokem dusičnanu stříbrného.



Čistý acetylid stříbra je citlivý na teplo a úder, kde se jedná o třaskavinu používanou jako roznětky, protože se explosivně rozkládá bez vývoje plynu:



Detonační rychlost čistého acetylidu stříbra je 4000 m/s.