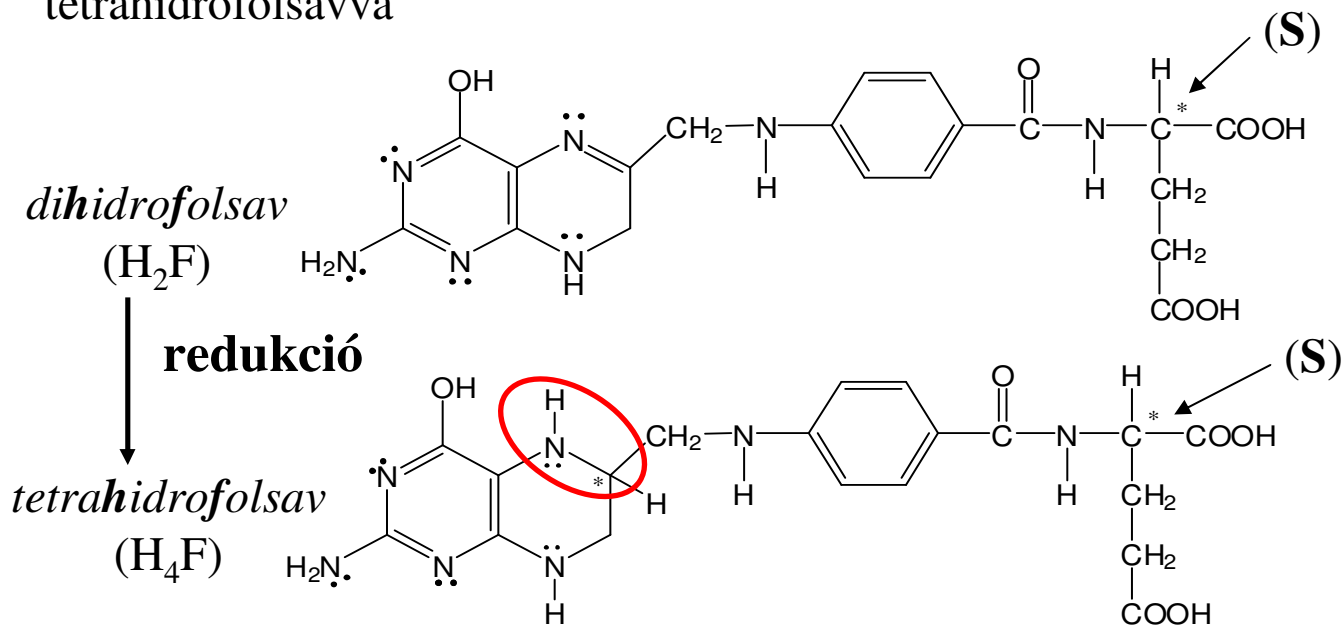


**Alap szerves kémiai  
reakciók szisztematikus  
tárgyalása**

## A biokémia is a szerves molekulák kémiája

Egy **példa** arra, hogy a szerves kémiai reakciók és az enzimkatalizált biokémiai reakciók hasonló alapelvek mentén szerveződnek, ám eltérő módon valósulnak meg.

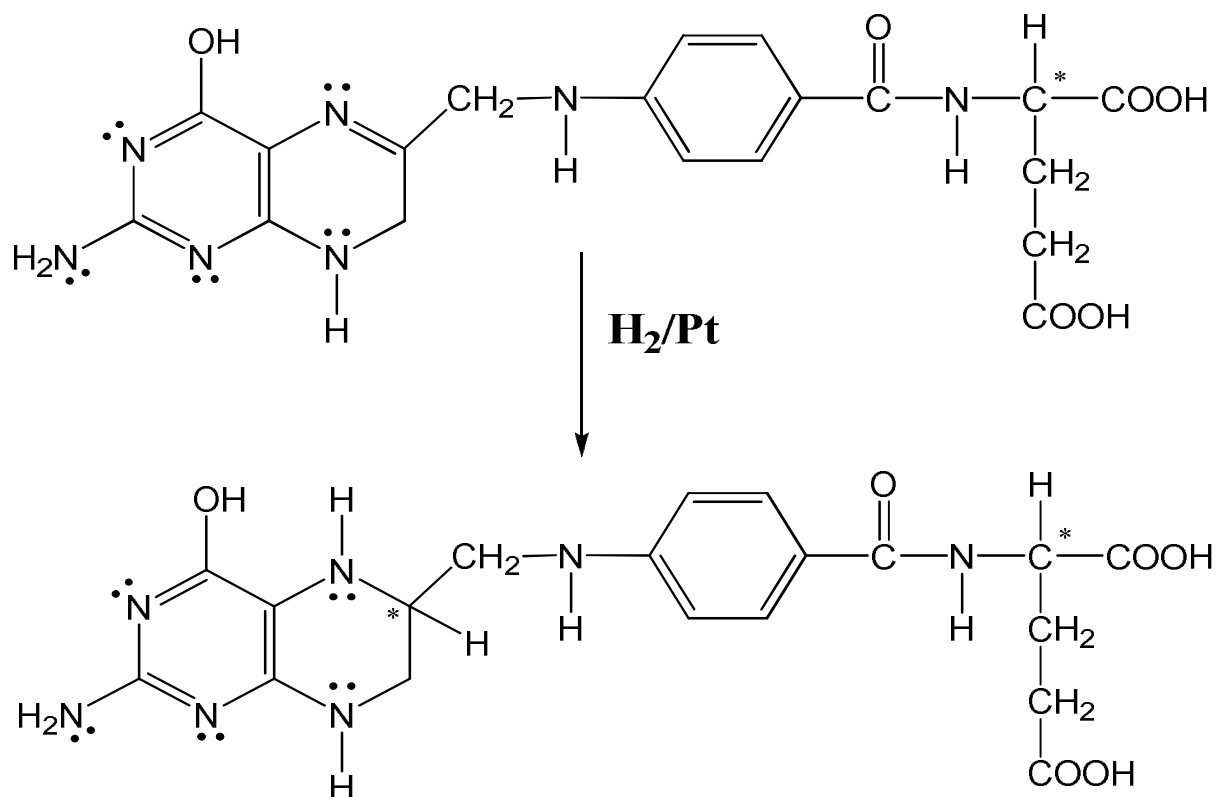
**cél:** mindkét esetben ugyanaz, redukáljuk a dihidrofolsavat tetrahidrofolsavvá



**gondok:** - a redukció csak a pirazin gyűrűt érintse  
(dihidropirazin → piperazin),  
(a pirimidin és a benzol gyűrűket ne telítsük)  
- legyen sztereoszelektív a redukció, mivel csak az egyik diaszteromer hordoz biológia aktivitást.

**jelentősége:** a tetrahidrofolsav a purin- és pirimidinvázis vegyületek, valamint egyes aminosavak bioszintéziséhez szükséges.

## A klasszikus szerves kémiai megoldás:



### megjegyzés:

a reakció során csak a dihidropirazin gyűrű redukálódott,  
**de** a hidrogénezéshez **Pt** katalizátor kell, és  
ez a redukció **nem sztereoszelektív**.

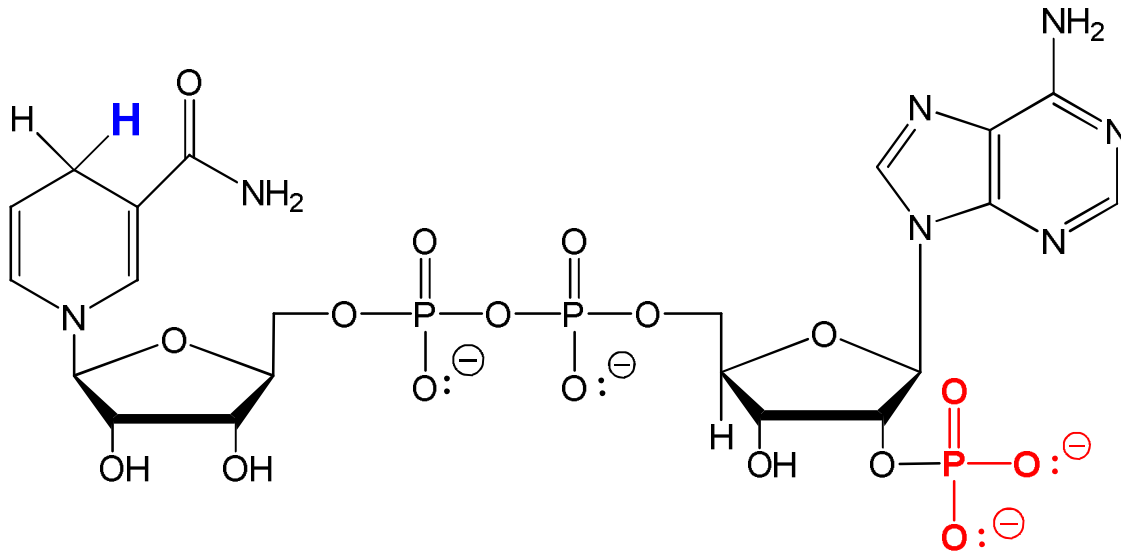
## Az enzimatis megoldás:

a megfelelő enzim a dihidrofolát-reduktáz (DHFR, EC 1.5.1.3) végzi, mely mind prokarióta és mind eukarióta sejtben életfontosságú és nélkülözhetetlen a normális folsavanyagcseréhez.

**memo:** az enzim rákellenes és antibakteriális szerek célpontja. Számos hatóanyag, például a metotrexát és a trimetoprim ezt az enzimet gátolja, gyógyászati jelentősége tehát kiemelkedő.

**megoldás:** az enzim és szubsztrátja mellett kell

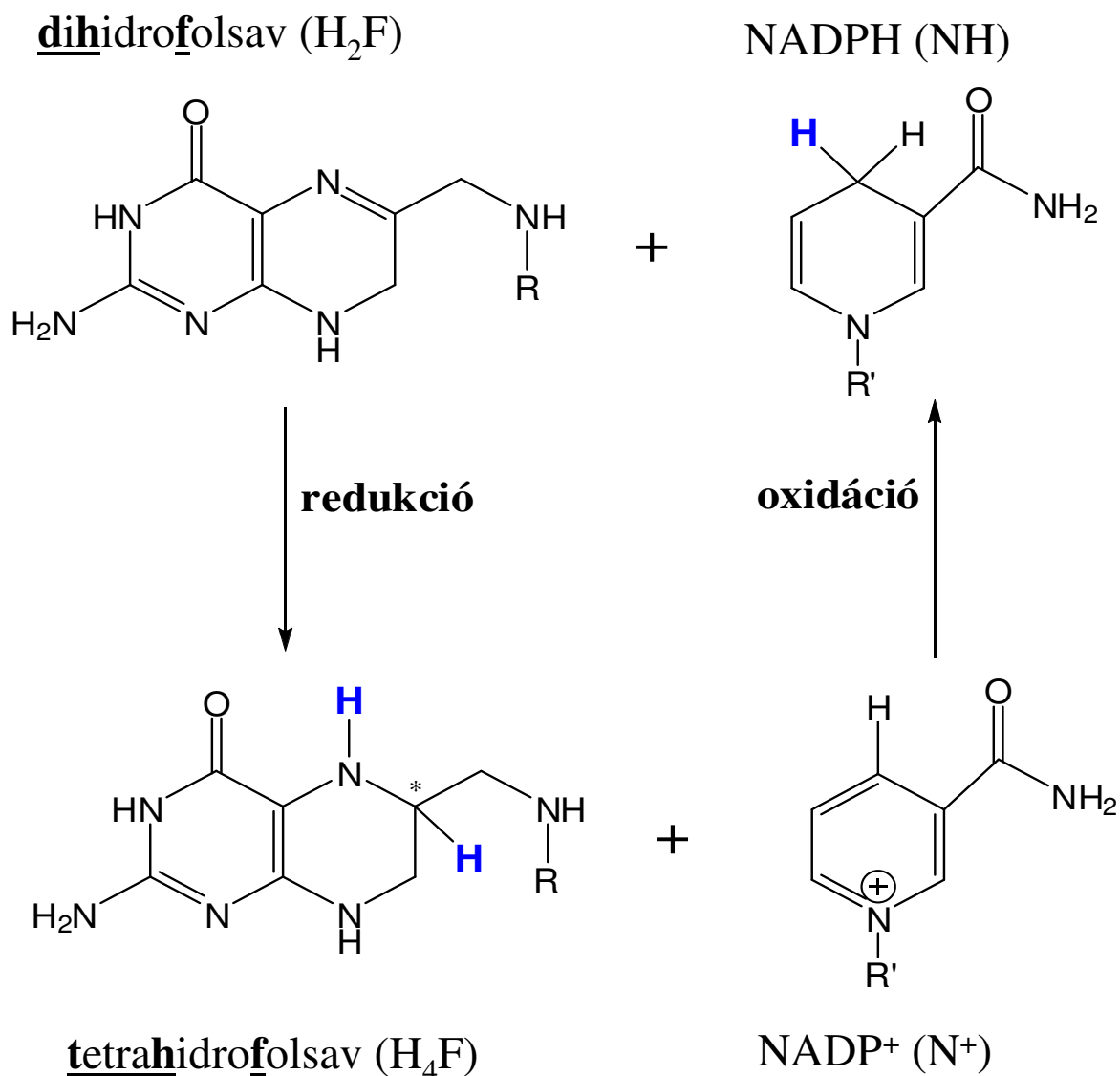
egy koenzim is: a **NADPH**



nikotinsavamid-adenin-dinukleotidfoszfát

(NAD**PH** röviden **NH**)

Az enzimatis reakció amely során a dihidrofolsav redukálódik és a koenzim (NADPH) oxidálódik



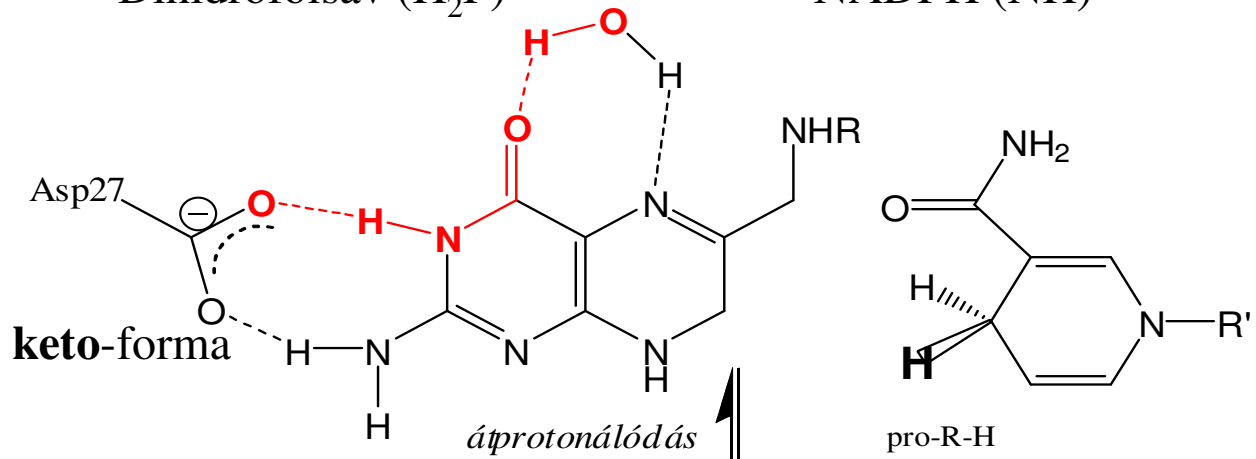
**megjegyzés:**

a NADPH hasonló szerepet tölt be itt, mint a klasszikus reakcióban a  $H_2/Pt$  heterogén fázisú katalizátor. A Pt szerepe hasonló a NADP-hez, hordozza és „aktiválja” a hidrogént.

Mind a sztereoszelektivitást mind a reakció nagy sebességét a „komponensek” optimális térbeli pozicionálása biztosítja:

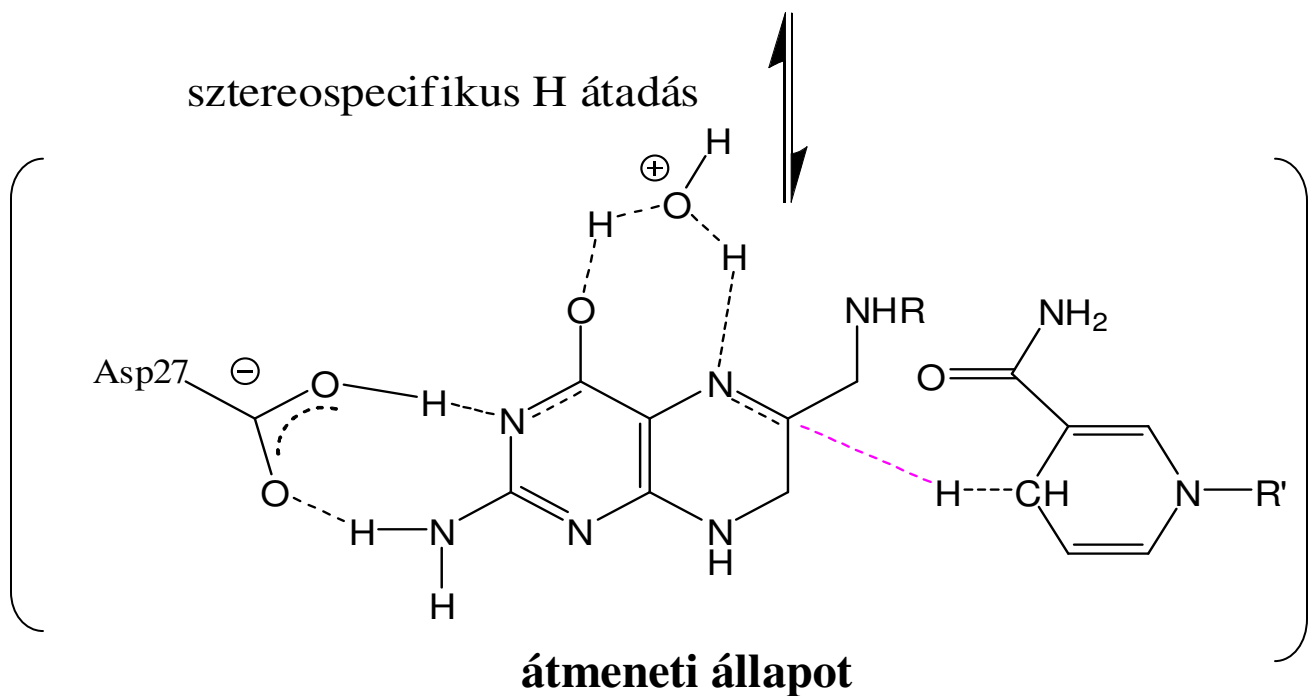
Dihidrofolsav ( $H_2F$ )

NADPH (NH)

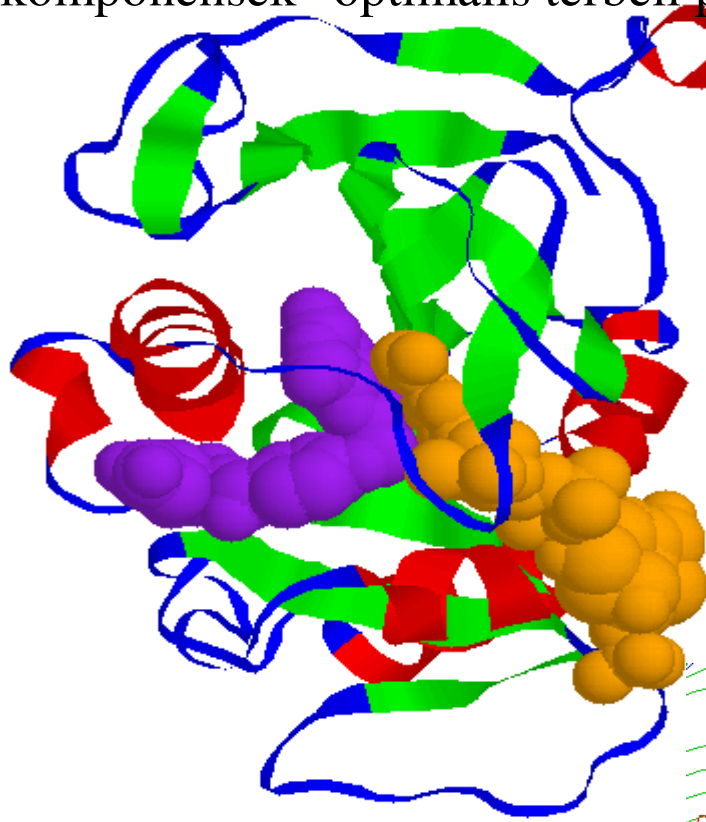


**enol-forma**

sztereospecifikus H átadás

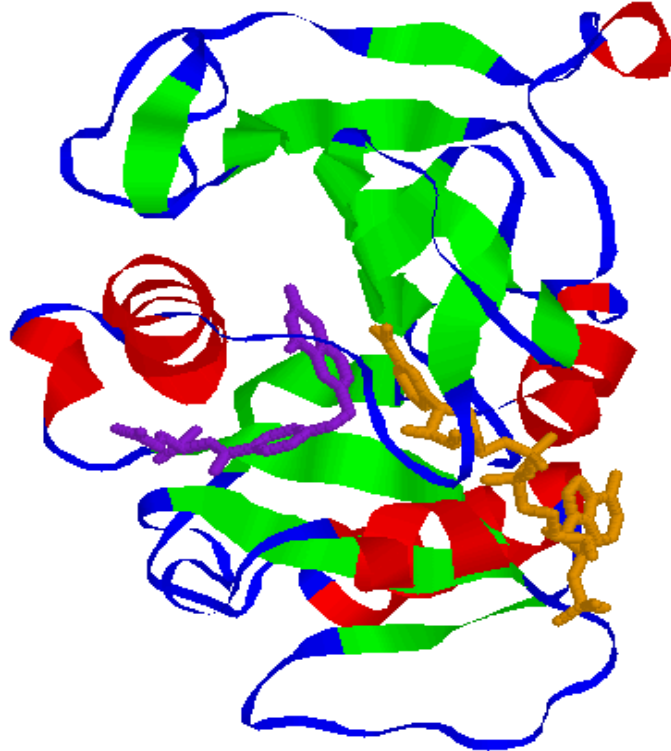
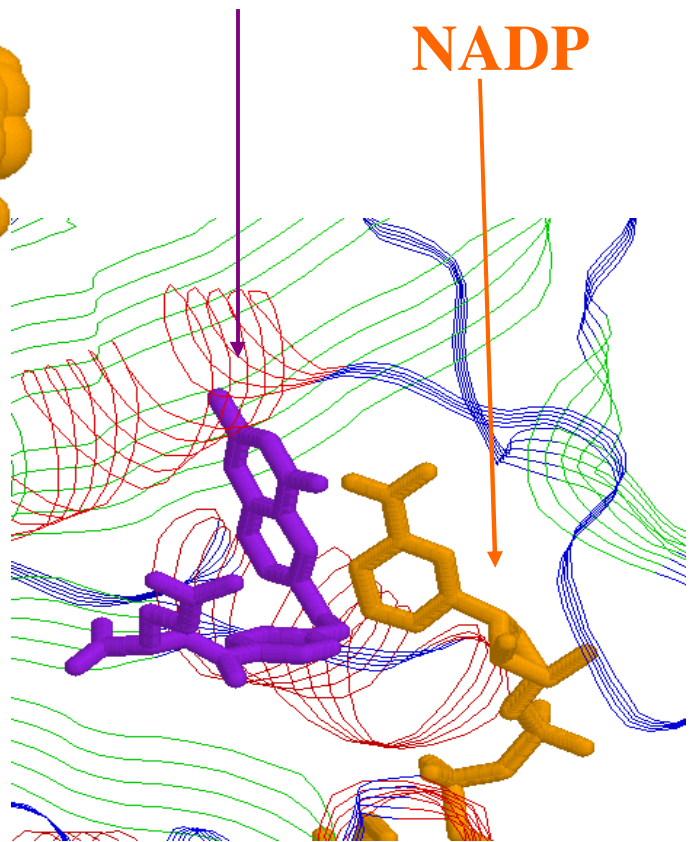


Mind a sztereoszelektivitást mind a reakció nagy sebességét a „komponensek” optimális térbeli pozicionálása biztosítja: ezt valósul meg a fehérjében



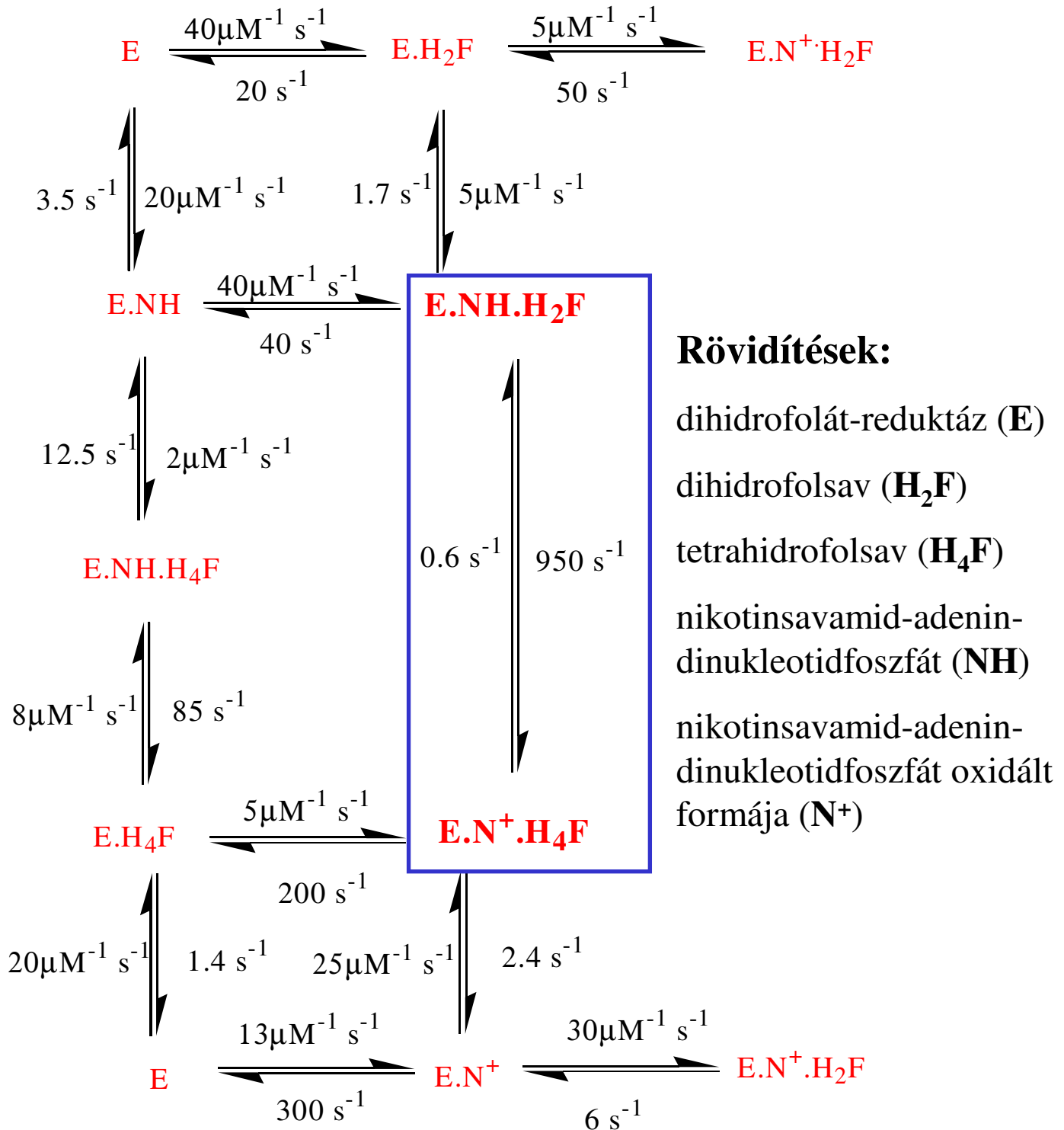
dihidrofolsav

NADP



koenzim és szubsztrát  
optimális elhelyezkedése

A teljes folyamat kinetikája elemi lépésenként feltérképezett:



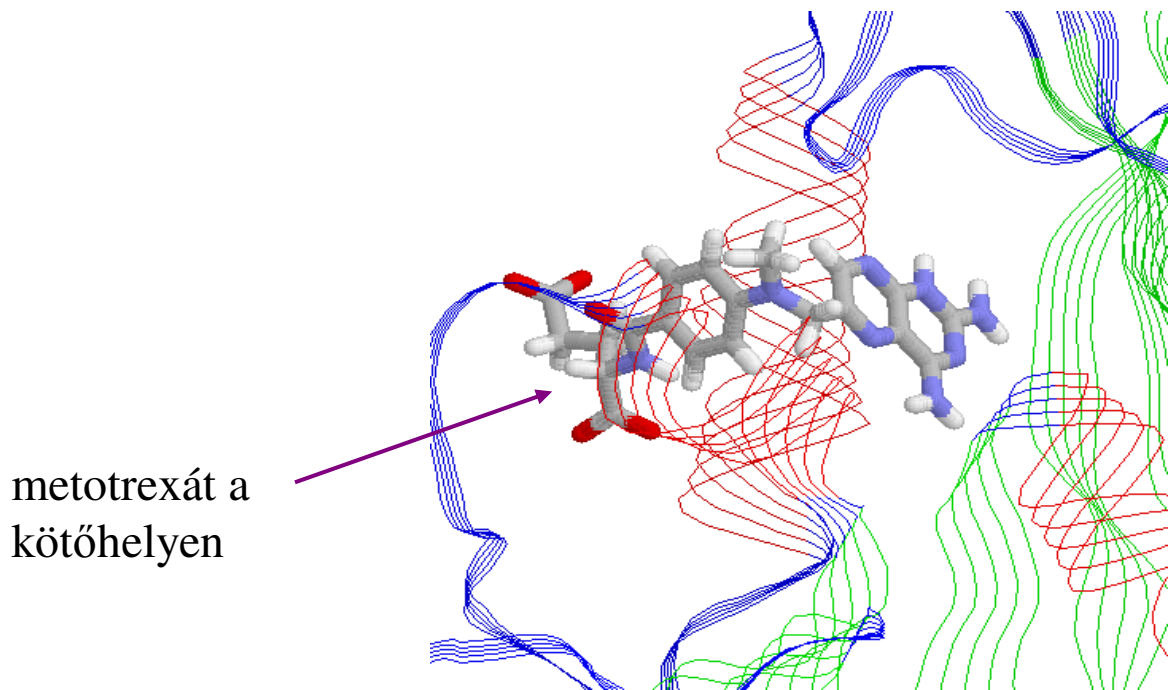
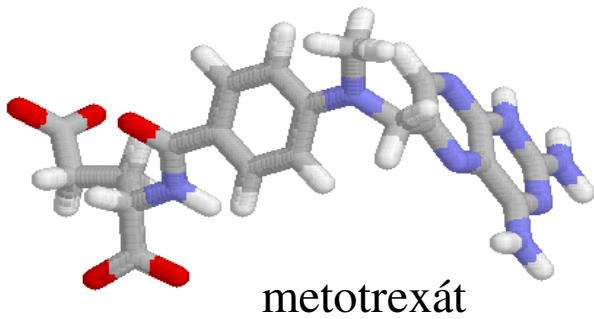
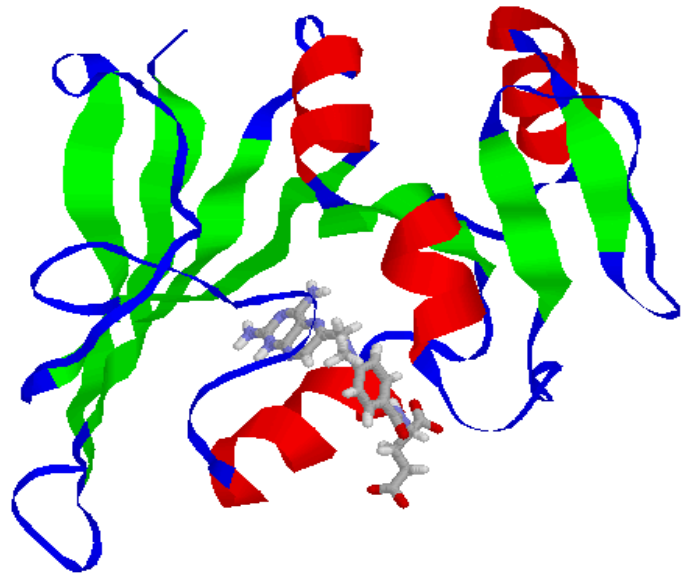
**konklúzió:** az enzimkatalizált reakció kémiaja igen hasonló ahhoz mint amit a lombikban végzünk

**de**, finomabban hangolt, gyorsabb és jobban kontrolált folyamat,

**viszont** mindennek az az „ára” hogy komplexebb rendszert igényel.



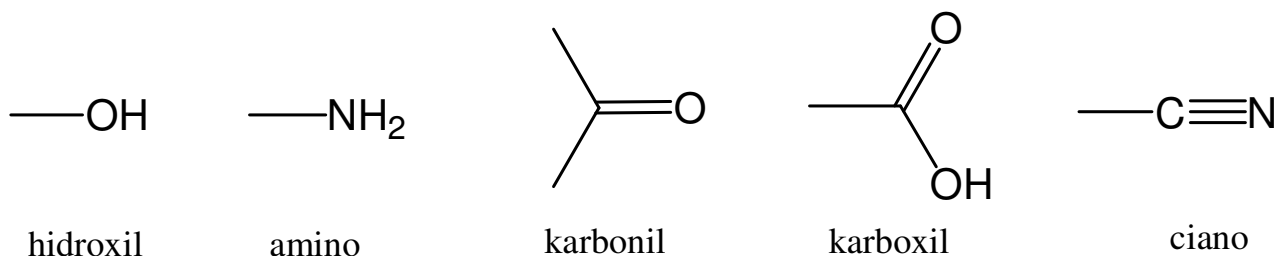
**memo:** dihidrofolát reduktáz metotrexáttal együtt kristályosítva



# Szerves kémiai alapreakciók

## I. Bevezető gondolatok

### 1. Funkciós csoportok

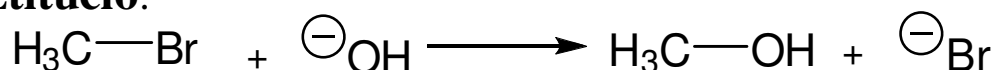


Azonos funkciós csoportot tartalmazó molekulák rendelkeznek hasonló kémiai tulajdonságokkal.

### 2. Reakciótípusok

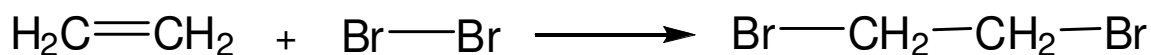
Az elemi reakciók típusa kevés:

- **Szubsztitúció:**



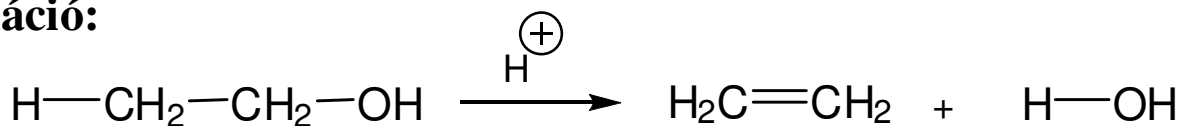
a brómatomot helyettesítjük a hidroxilcsoporttal.

- **Addíció:**



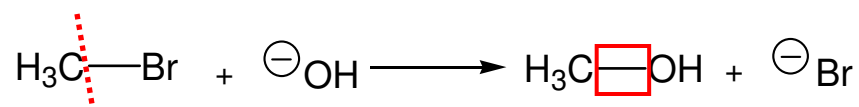
brómatomokat adunk telítetlen kötésű szénatompárra.

- **Elimináció:**

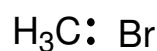
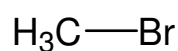


egy hidrogénatomot és egy hidroxilcsoportot elvonunk a molekulából.

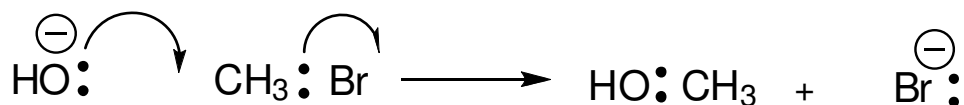
### 3. Kötések kialakítása és felbontása



### 4. A görbe nyíl jelentése



A két atom (C és Br) között lévő kötés egy elektronpárt jelent. A görbe vonal azt mutatja, hogy a kötéshez az elektronpár honnan jön és hova tart.



A kötéshez az elektronpár a hidroxidiontól jön, illetve a C-Br kötés heterolitikus bomlását követően a Br atomtörzséhez kapcsolódik.

### 5. Kötéspolaritás

Az atomok *Pauling*-féle elektronegativitás értéke:

	2.1							-
K-héj	H							He
L-héj	Li	Be	B	C	N	O	F	Ne
	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	

Így mivel a C (2.5) a Br (2.8) ezért a **kötés** a két atom között **poláros jellegű** lesz.



## 6. Reagens típusok

### A) Nukleofil

(lat, *nucleus* `mag`)

(gör, *filosz* `valamit kedvelő`)

„esettanulmány”

1. Vegyünk egy viszonylagos elektronhiányos szénatomot pl.:  $\overset{\delta+}{\text{C}}-\overset{\delta-}{\text{Br}}$

2. Ezt az atomot egy elektronban gazdag reagens fogja leginkább megtámadni pl.:



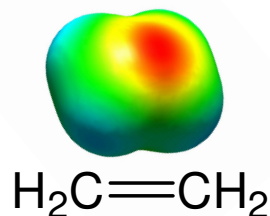
Ezek a csoportok jellegzetesen bázisok és esetenként redukáló hatásukat egy elektronpár „közösbeadásán” keresztül fejtik ki.



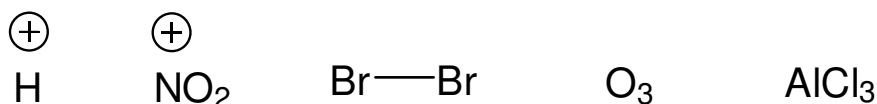
### B) Elektrofil

„esettanulmány”

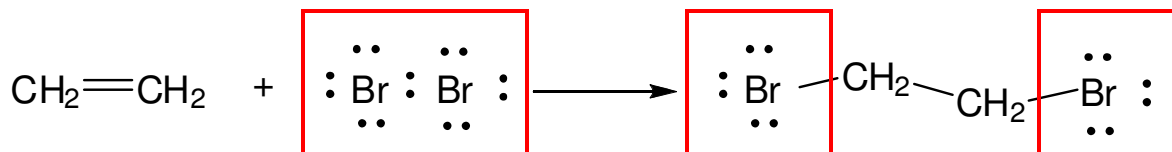
1. Vegyünk egy elektronban viszonylag gazdag szénatomot pl.:



2. továbbá egy elektronban szegény reagenst pl.:



Az utóbbi csoportok, jellegzetesen Lewis-savak és oxidáló hatásúak, tevékenységüket egy **elektronpár „elszívásán”** keresztül fejtik ki.



*Megjegyzés* : míg a  $\text{Br}_2$  molekula külső héján összesen 14 közös elektron van, addig az 1,2-dibrometánban ( $2 \cdot 8 =$ ) 16 elektron van a 2 Br körül.

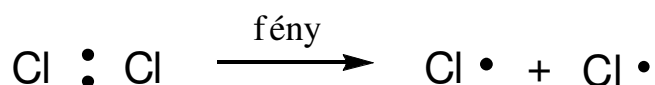
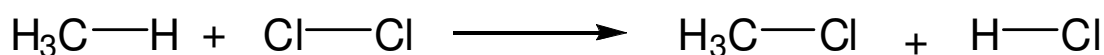
## C) Gyök

„esettanulmány”

1. Vegyünk egy elektronszerkezetében kiegyensúlyozott molekulát (pl.:  $\text{CH}_4$ ), amellyel se egy nukleofil se egy elektrofil nem tud eredményesen reagálni,

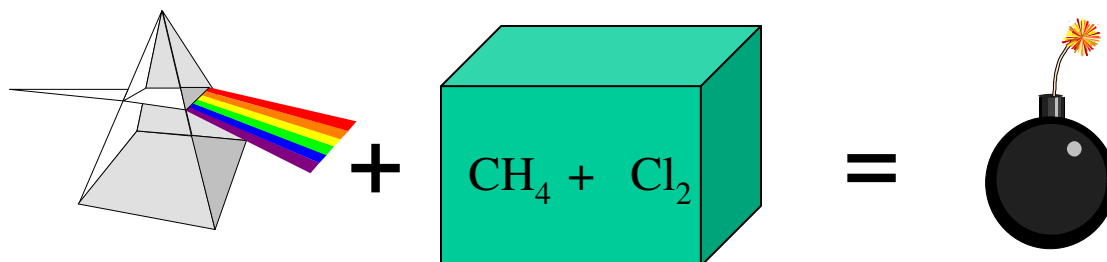
2. továbbá egy gyököt (pl.:  $\text{Cl}\cdot$ )

A végbemenő reakció során a párosítatlan elektronnal rendelkező klóratom reagál:



*Megjegyzés* : ha nincs foton, akkor nincs gyökképződés és akkor nincs reakció

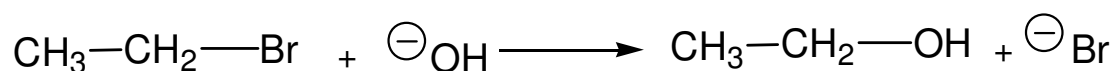
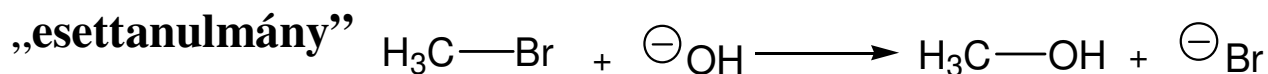
(avagy sötétben nincs semmi, **de** fény hatására robban a gázkeverék.)



## 7. A molekulaszervezet befolyásoló hatások:

A) elektronos hatás

B) sztérikus hatás (térhatás)



*Megfigyelés* : a második reakció **12 szer** lassúbban megy végbe mint az első, de **miért?**

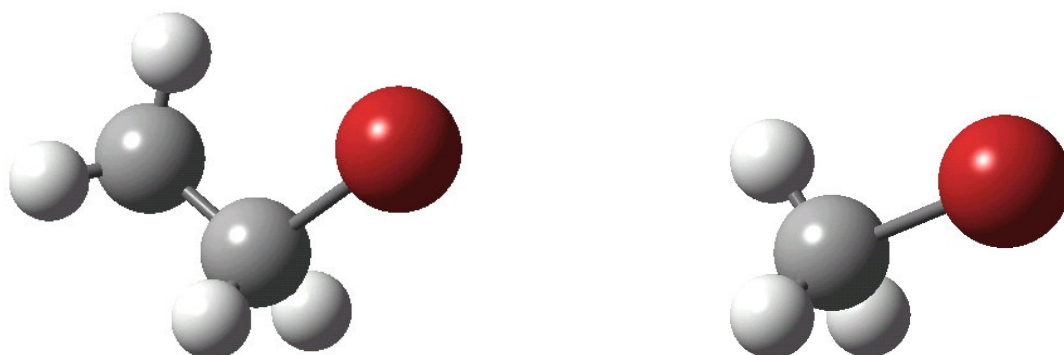
## *elektronos hatás:*

az etilcsoportban a metilcsoport elektronküldő hatása miatt a metilénecsoport szénének pozitív polarizáltsága csökken:



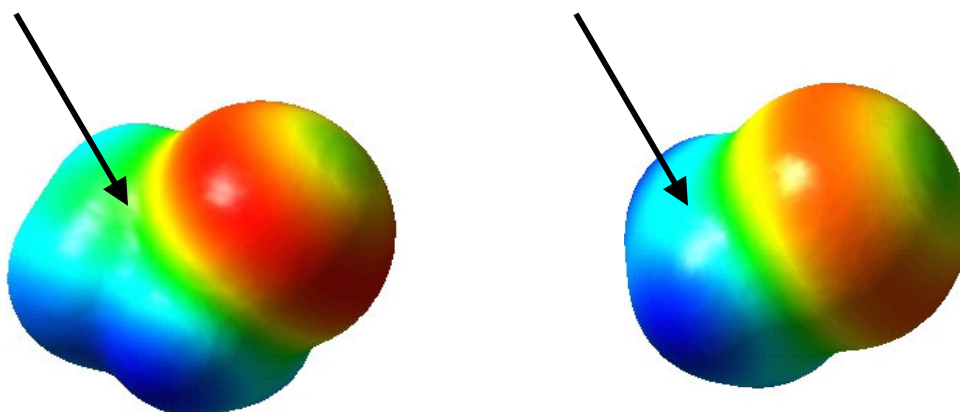
## *sztérikus hatás:*

az etilcsoport nagyobb térigényű mint a metilcsoport



kevésbé pozitív

pozitívabb



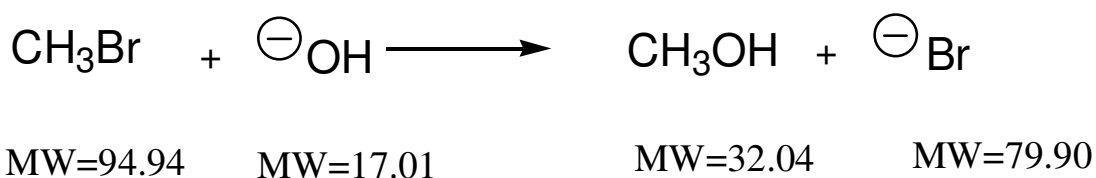
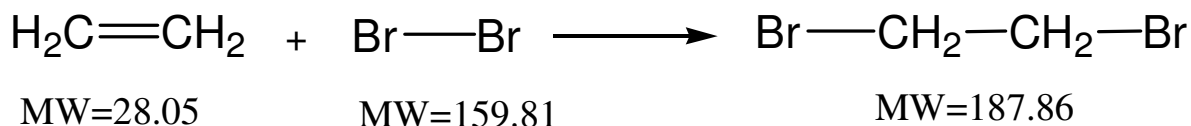
## 8. Az egyenletírás alapkövetelményei

A) tömeg megmaradás (*mass balance*)

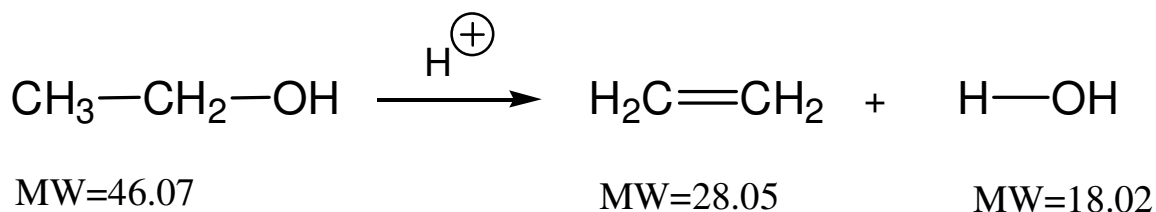
B) töltésmegmaradás (*charge balance*)

C) spinállapot megmaradás (*spin balance*)

A)



*a protonok hiánya nem zavaró*

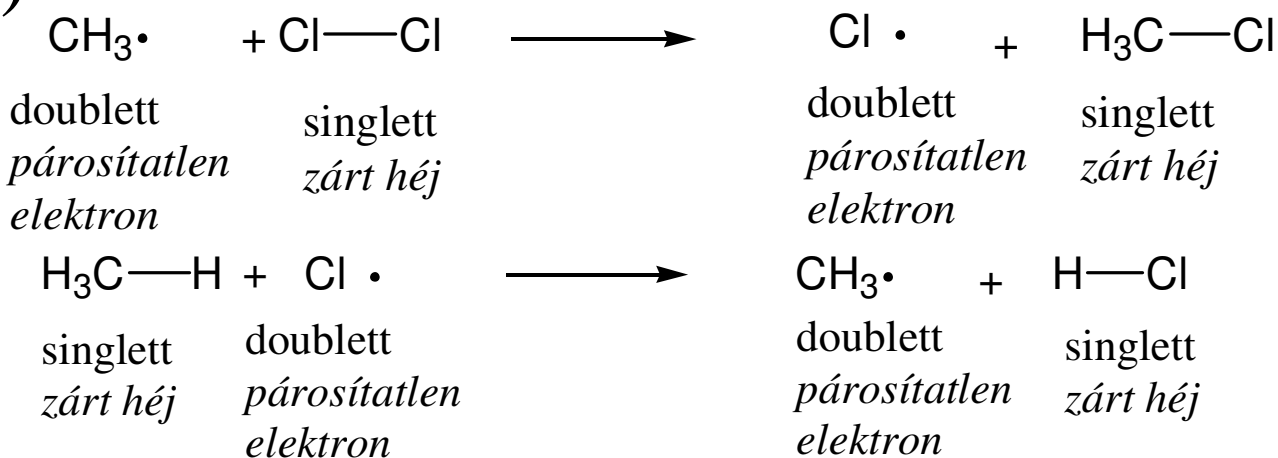


*a proton csak katalizátor*

B)



C)



## II. Nukleofil szubsztitúció

### II/A. Nukleofil szubsztitúció telített szénatomon

**kérdés:** egyformán befolyásolja-e mind a reagens mind a szubsztrátum koncentrációja az eredményes reakciót?



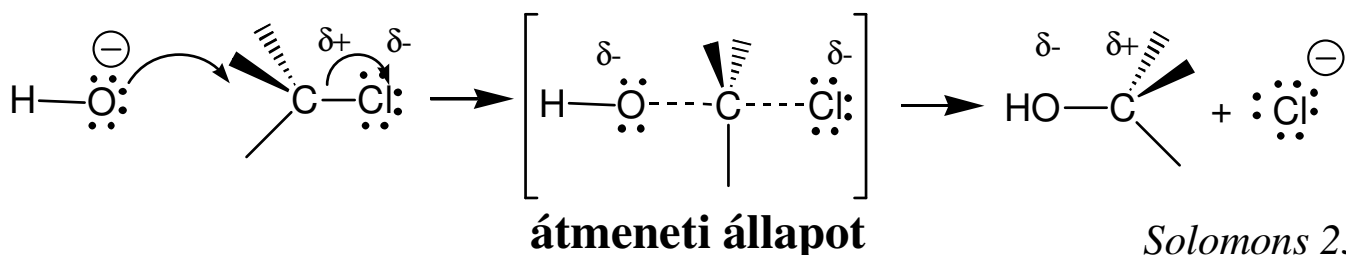
**módszer:** megfigyeljük a résztvevő molekulák koncentrációinak alakulását az idő függvényében.

**tapasztalat:** mind a reagens ( $\text{OH}^-$ ), mind a szubsztrátum ( $\text{CH}_3\text{Br}$ ) moláris koncentrációja befolyásolja a **reakciósebességet**. Azaz  $d[\text{CH}_3\text{OH}]/dt = k[\text{CH}_3\text{Br}][\text{OH}^-]$

(másodrendű reakció sebességi egyenlete, ahol  $k$  a **reakció sebességi együtthatója**)

**válasz:** igen

**memo:** a  $\text{S}_{\text{N}}2$  reakciómechanizmus részleteinek leírása

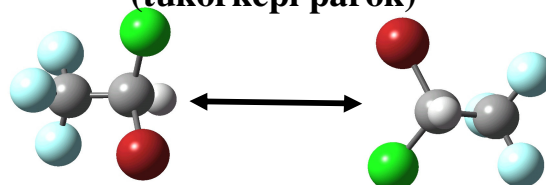


A hidroxidion egy elektronpárt „küld” a pozitívan polározott szénatom felé, amit az elektrosztatikának megfelelő orientáció kísér

Az átmeneti állapotban az O-C kötés részlegesen kialakult, míg a C-Cl kötés részlegesen elhasadt. (A C konfigurációja az inverzió felé tart)

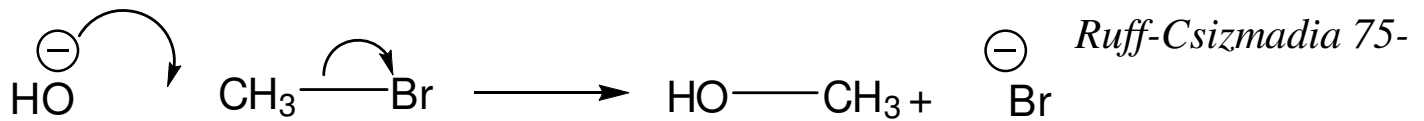
Az O-C kötés kialakult, a C-Cl kötés megszűnt. (A C invertálódott.)

**nem azonosak**  
(tükörcépi párok)



**memo:** ha a kiindulási anyag királis és optikailag tiszta, akkor az  $\text{S}_{\text{N}}2$  reakció során inverzió történik.





**A tapasztalat:** mind a reagens (A= OH<sup>-</sup>) mind a szubsztrátum (B= CH<sub>3</sub>Br) moláris koncentrációja befolyásolja a **reakciósebességet**. Azaz a metanol „képződése” (koncentrációjának növekedése) az időben:

$$d[\text{CH}_3\text{OH}]/dt = k[\text{CH}_3\text{Br}][\text{OH}^-]$$

(Ez egy másodrendű reakció sebességi egyenlete, ahol  $k$  a **reakció sebességi együtthatója**)

**memo:** a kémiai reakció előre haladását annak sebességével ( $v$ ) mérjük, ahol a jelen esetben

$v = -d[\text{A}]/dt = -d[\text{B}]/dt = +d[\text{X}]/dt$  azaz a koncentrációk időegység alatti megváltozása.

(azért van a „-” előjel az A és a B esetében, mert azok koncentrációja csökken az időben (elfogynak), ám a sebesség definíció szerűen pozitív szám kell legyen.)

**memo:** kinematikában a haladás  $ds/dt$ , reakciókinetikában ugyanez  $d[\text{konc.}]/dt$ . A sebesség dimenziója  $[\text{konc.}] \times \text{idő}^{-1}$  azaz,  $[\text{mol}/\text{dm}^3] \times \text{s}^{-1}$ . (a  $k$  dimenziója a sebességi egyenlettől függ!)

**kérdés:** hogyan csökken a kiindulási anyagok koncentrációja az időben?

**válasz:**  $1/[\text{A}] = kt + 1/[\text{A}]_0$  illetve  $1/[\text{B}] = kt + 1/[\text{B}]_0$  szerint! **De miért is?**

**levezetés:** legyen mindkét molekula kiindulási koncentrációja azonos:  $[\text{CH}_3\text{Br}]_0 = [\text{OH}^-]_0$

$d[\text{X}]/dt = k[\text{A}]^2$  mivel  $\text{A} + \text{B} \Rightarrow \text{X}$  ezért  $d[\text{X}]/dt = -d[\text{A}]/dt$

$-d[\text{A}]/dt = k[\text{A}]^2$  (ekkor ez a *másodrendű reakció sebesség egyenlete*)

$-d[\text{A}]/[\text{A}]^2 = kdt$  amelynek integrálalakja

$$\int_{[\text{A}]_0}^{[\text{A}]} -d[\text{A}]/[\text{A}]^2 = k \int_{[0]}^{[t]} dt$$

$$1/[\text{A}]_{[\text{A}]_0}^{[\text{A}]} = k [t]_{[0]}^{[t]}$$

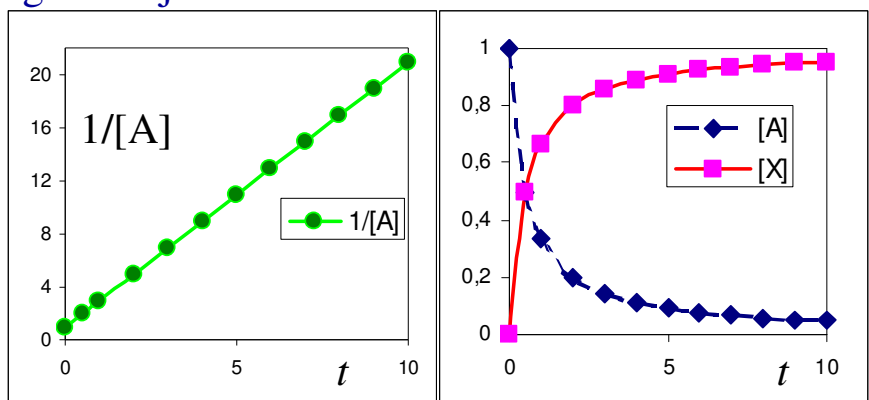
amely azonos az

$$1/[\text{A}] - 1/[\text{A}]_0 = kt \text{ egyenlettel.}$$

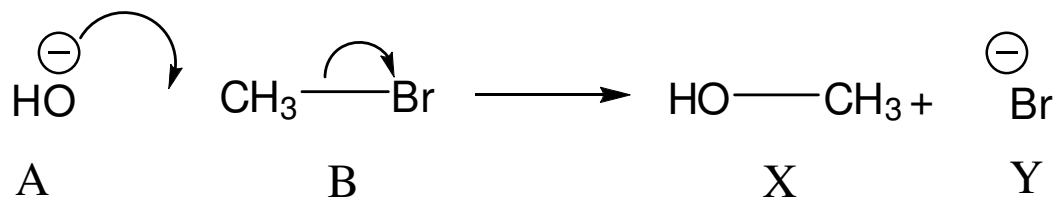
Tehát :  $1/[\text{A}] = kt + 1/[\text{A}]_0$

$f(t) = mt + b$  egyenes egyenlete

azaz az ha  $[\text{A}]_0 = 1$  (tehát egységnyi volt a kiind. MeOH konc.) akkor a  $0 \leq t \leq 10$  idő intervallumra a fenti ábrát kapjuk: meredekség = sebességi együttható.



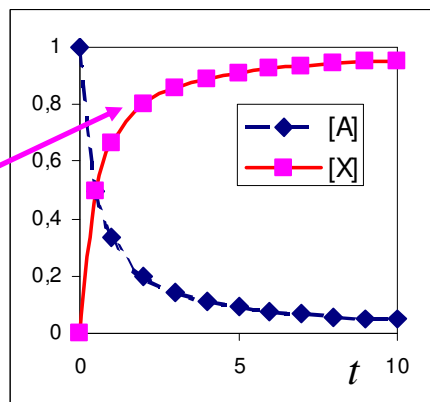
**kérdés:** hogyan nő a keletkezett anyag (pl. metanol) koncentrációja az időben?



**levezetés:** mivel a Me-Br [B] és a MeOH [X] koncentrációjának összege a reakció minden pillanatában a Me-Br kiindulási koncentrációjával azonos, azaz a  $[B]_0$ -al, ezért  $[B] + [X] = [B]_0$  ahonnan kifejezve  $[B] = [B]_0 - [X]$ .

Mivel a korábbiak értelmében  $[B] = [A]$ , ezért az  $1/[B] = kt + 1/[B]_0$  egyenletet kapjuk ahová behelyettesítve a  $[B] = [B]_0 - [X]$  az alábbi kifejezéshez jutunk:  
 $1/([B]_0 - [X]) = kt + 1/[B]_0 \rightarrow$   
 ahonnan [X]-et kifejezve kapjuk:

$$[X] = [B]_0 - 1/(kt + 1/[B]_0), \text{ ha } [B]_0 = 1 \text{ akkor}$$



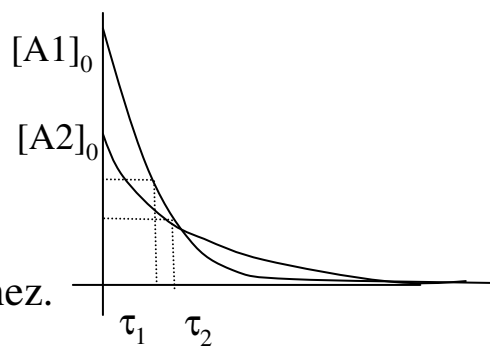
A **felezési időben** ( $\tau$ ) az az idő amely alatt a kiindulási anyag koncentrációja a kezdeti érték felére csökken, tehát  $[A] = [A]_0/2$  azaz  $2/[A]_0 = kt + 1/[A]_0$

Az alapegyenletünk:  $\tau = 1/k[A]_0$

**tehát** a felezési idő mind a sebességi együttható mind a kezdeti koncentráció reciprokával arányos.

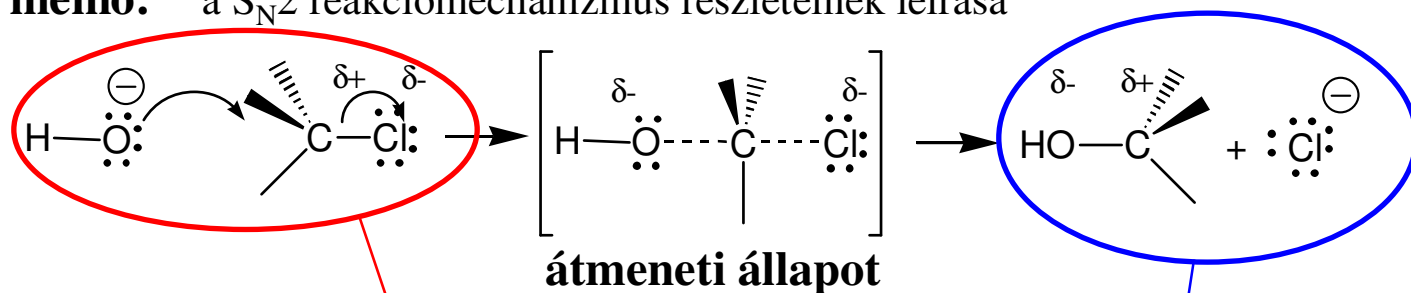
**Azaz**

1) Minél nagyobb a koncentráció, annál gyorsabb a reakció ( $v = -d[A]/dt$ ), s ezért annál hamarabb érünk a reakció félidejéhez.

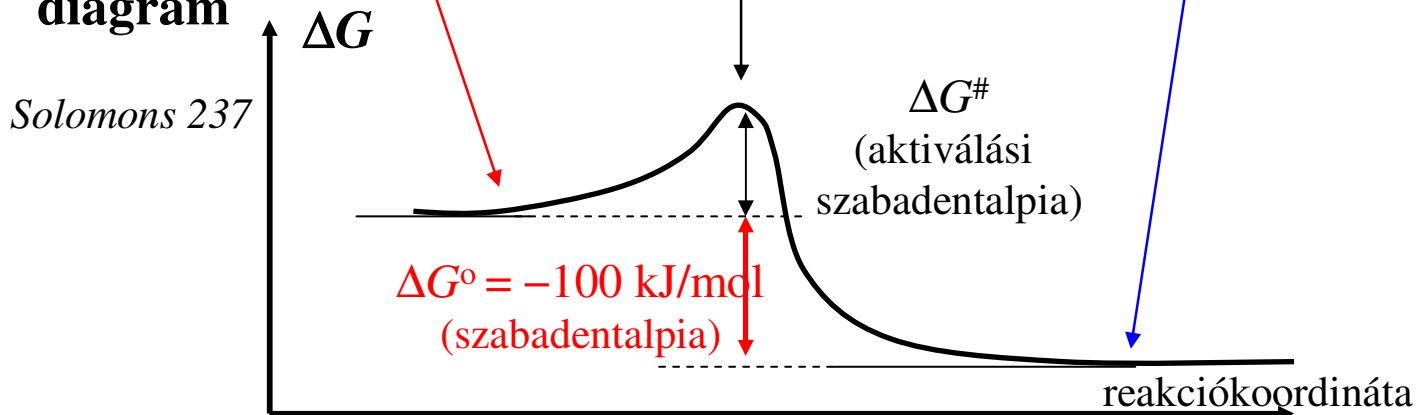


2) Ugyanolyan kezdeti koncentráció  $[A]_0$  esetén ha  $k$  értéke nagyobb, akkor  $\tau$  kisebb. (Mondjuk ugyanaz a reakciót két eltérő oldószerben valósítjuk meg.)

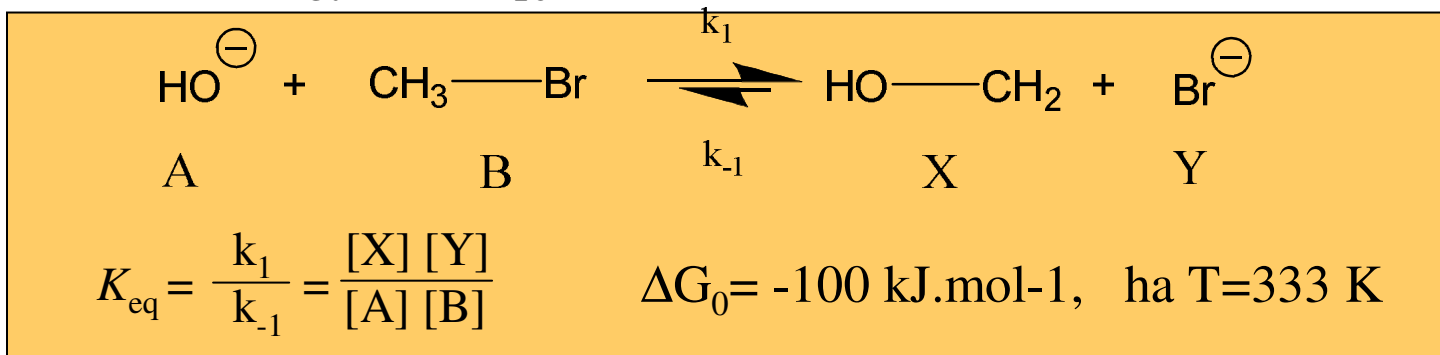
**memo:** a S<sub>N</sub>2 reakciómechanizmus részleteinek leírása



### A szabadentalpia diagram



**kérdés: végbe megy-e a reakció, avagy mekkora a  $K_{eq}$  értéke az Arrhenius egyenlet alapján?**



$$\Delta G^\circ = -2.303 RT \log K_{eq} \quad \longrightarrow \quad \log K_{eq} = -\Delta G^\circ / 2.303 RT$$

$$\log K_{eq} = 15.7$$

$$K_{eq} = 5 \cdot 10^{15}$$

$$\log K_{eq} = \frac{-(-100 \text{ kJ/mol})}{2.303 \times 0.00831 \text{ kJ/molK} \times 333 \text{ K}}$$

**konklúzió:** mivel  $\Delta G$  kellően **nagy negatív** szám és ezért az egyensúlyi állandó **nagy pozitív** szám, a reakció teljesen **végbeme gy**.

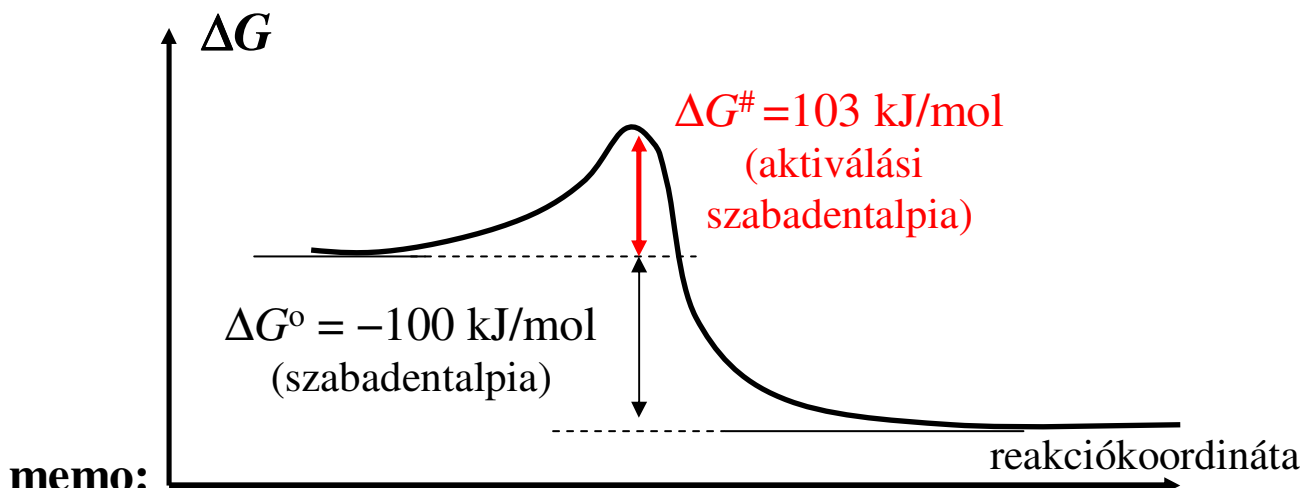
$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

$\Delta H \rightarrow$  ha a reakció során stabilabb kötések jönnek létre, akkor  $\Delta H$  negatív és a folyamat exoterm.

$\Delta S \rightarrow$  ha a molekuláris rendszer rendezettség nő, akkor a rendszer entrópiája csökken.

**memo:**  $\Delta G$  az entalpia (azaz  $\Delta H$ ) szabadon felhasználható része.

**kérdés: milyen hőmérsékleten** megy végbe eredményesen a reakció?

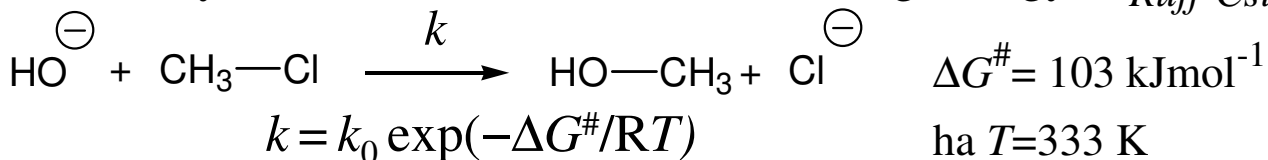


**memo:**

ha  $\Delta G^\ddagger < 84 \text{ kJ/mol}$  akkor már szobahőmérsékleten is megy a reakció

A metilklorid + hidroxidion reakció ( $\Delta G^\ddagger = 103 \text{ kJ/mol}$ )

szobahőmérsékleten nem megy végbe, mert kevés az eredményes ütközések száma, de  $60^\circ\text{C}$ -on (333 K) már kellően magas az eredményes ütközések száma és a reakció végbemegy. *Ruff-Csiz. 59*



**memo:** Vegyük észre, hogy a **reakció sebességi együtthatója** az aktiválási szabadentalpiától exponenciálisan függvénye.

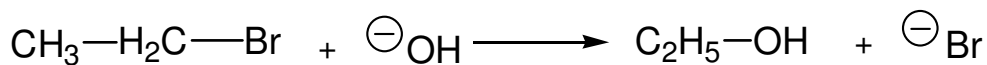
( $k_0$  az abszolút reakció sebességi együttható =  $6.2 \times 10^{12} \text{ s}^{-1}$  [ $25^\circ\text{C}$ -on])

Tehát egy elsőrendű reakcióra (lásd később pl.  $\text{S}_\text{N}1$  reakció)

a  $k = 6.2 \cdot 10^{12} \exp(-37.22) \text{ s}^{-1}$  azaz  **$k = 4.2 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$** . A reakció felezési ideje:  $\tau = \ln 2/k \rightarrow \tau = 1603 \text{ s} \sim \mathbf{27 \text{ perc}}$

**Tehát a reakció 27 perc alatt már félig végbement.**

**kérdés:** ugyanaz marad-e a mechanizmus, ha a metilcsoport egyik hidrogénjét egy metilcsoportra cseréljük?



**módszer:** megfigyeljük a résztvevő molekulák koncentrációinak alakulását az idő függvényében.

**tapasztalat:** bár lassul a reakció, de mind a reagens ( $\text{OH}^-$ ) mind a szubsztrát ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$ ) moláris koncentrációja befolyásolja a **reakciósebességet**. Azaz  
 $d[\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}]/dt = k[\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}][\text{OH}^-]$

(másodrendű reakció sebességi egyenlete **egy másik  $k$**  sebességi együtthatóval)

**válasz:** igen

**további megfigyelés:**

$k_{\text{relatív}}$	<b>1</b>	<b>0.079</b>	<b>0.014</b>
	$\text{H}_3\text{C—Br}$	$\text{MeCH}_2\text{—Br}$	$\text{Me}_2\text{CH—Br}$

**Általánosítás:  $\text{S}_{\text{N}}2$**  ← **bimolekuláris**  
 ↑ **szubsztitúció**      ↓ **nukleofil**

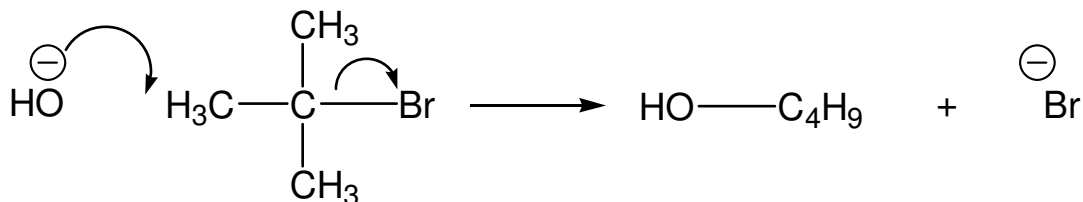
**kérdés:** ugyanez marad-e a mechanizmus, ha akár az összes hidrogént lecseréljük metilcsoportokra?

**megfigyelés:**

$k_{\text{relatív}}$	<b>1</b>	<b>0.079</b>	<b>0.014</b>	<b>47.2 !</b>
	$\text{H}_3\text{C—Br}$	$\text{MeCH}_2\text{—Br}$	$\text{Me}_2\text{CH—Br}$	$\text{Me}_3\text{C—Br}$

**válasz:** **nem** lehet ugyanaz a mechanizmus a  $^t\text{Bu—Br}$  esetében mint a korábban leírt  $\text{S}_{\text{N}}2$ , noha marad a szubsztitúció és a nukleofil támadás.

**kérdés:** egyformán befolyásolja-e mind a reagens mind a szubsztrát koncentrációja az eredményes reakciót?



**tapasztalat:** míg a reaktáns ( $\text{C}_4\text{H}_9\text{Br}$ ) moláris koncentrációja befolyásolja a reakciósebességet, az nem függ a reagens ( $\text{OH}^-$ ) moláris koncentrációjától. Azaz

$$d[\text{C}_4\text{H}_9\text{OH}]/dt = k[\text{C}_4\text{H}_9\text{Br}]$$

(elsőrendű reakció sebességi egyenlete, ahol  $k$  a sebességi együttható)

**memo.:** legyen a molekula kiindulási koncentrációja:  $[\text{C}_4\text{H}_9\text{Br}]_0$

$d[\text{X}]/dt = k[\text{A}]$  mivel  $\text{A} \Rightarrow \text{X}$  ezért  $d[\text{X}]/dt = -d[\text{A}]/dt$

$-d[\text{A}]/dt = k[\text{A}]$  (ez az elsőrendű reakció sebesség egyenlete)

$-d[\text{A}]/[\text{A}] = k dt$  amelynek integrálalakja

$$\int_{[\text{A}]_0}^{[\text{A}]} -d[\text{A}]/[\text{A}] = k_{[0]} \int_{[0]}^{[t]} dt$$

$\ln[\text{A}]_{[\text{A}]_0}^{[\text{A}]} = -k [t]_{[0]}^{[t]}$  amely azonos az

$\ln[\text{A}] - \ln[\text{A}_0] = -kt$  avagy az

$\ln([\text{A}]/[\text{A}_0]) = -kt$  egyenlettel,

amely exponenciális alakja :

$$[\text{A}] = [\text{A}_0] \exp(-kt)$$

Azaz az ha  $\text{A}_0 = 1$  és

$0 \leq t \leq 10$  akkor:

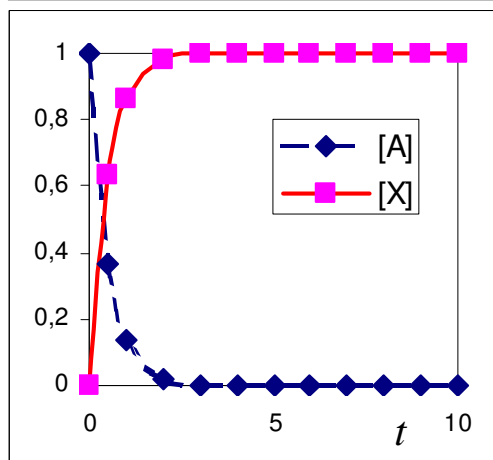
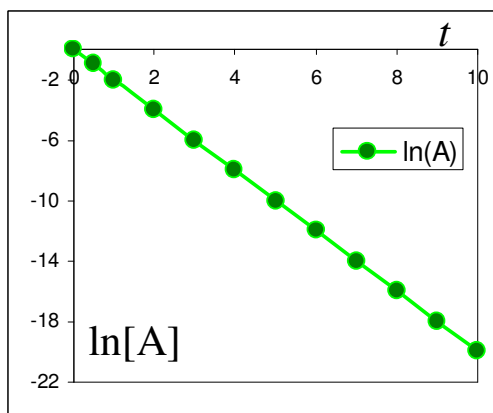
A felezési időben ( $\tau$ )  $[\text{A}] = [\text{A}_0]/2$  azaz

$$\ln\left\{\frac{[\text{A}_0]/2}{[\text{A}_0]}\right\} = -k\tau$$

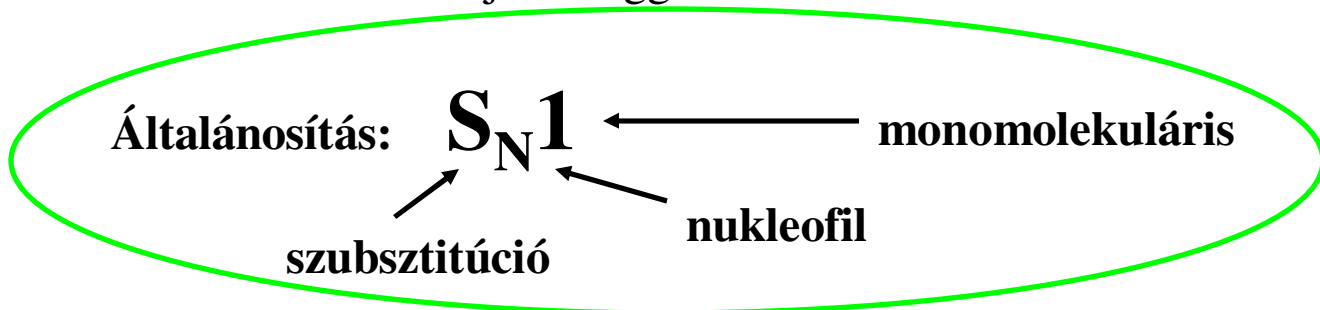
az alapegyenletünk:  $\tau = \ln 2/k$ .

memo:  $\ln(1/2) = \ln(2^{-1}) = -\ln(2)$

tehát a felezési idő csak a sebességi együttható reciprokával arányos.

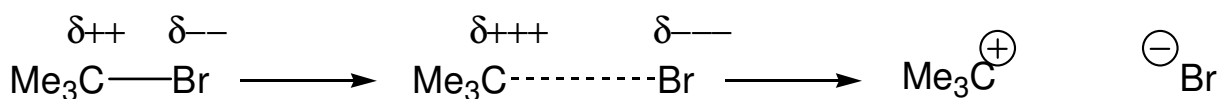


**válasz:** nem a reakciósebesség csak a reaktáns ( $C_4H_9Br$ ) koncentrációjától függ.

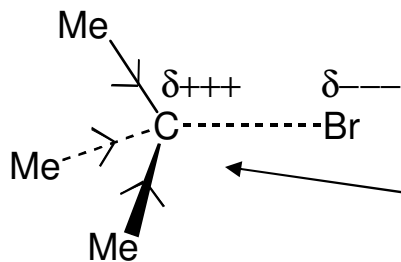


$S_N1$  beceneve: reakció a „csináld magad” mozgalom keretében

**kérdés:** hogyan képes a  $tBu-Br$  heterolitikusan bomlani és hogyan stabilizálódnak a visszamaradó ionok?

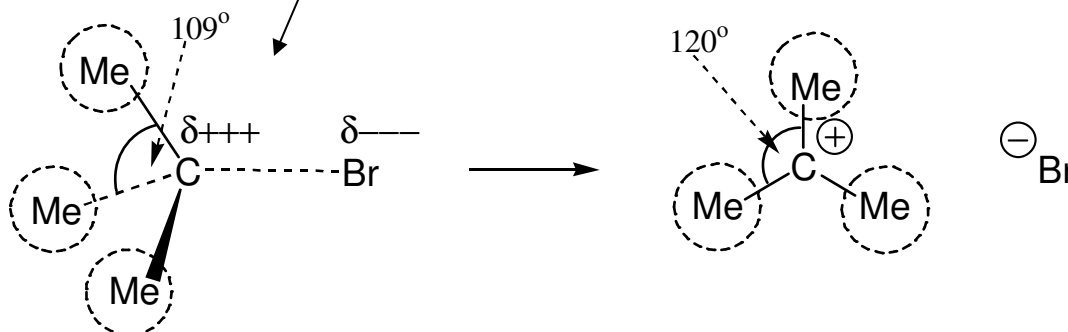


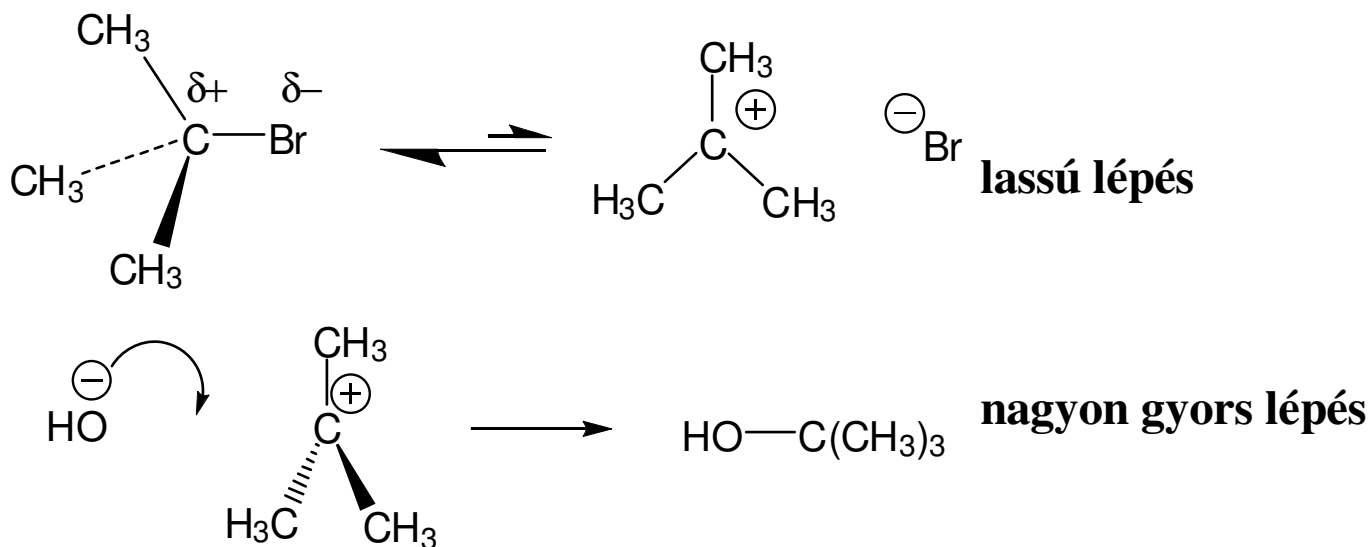
a megnövekedett kötéshossz növeli a részleges töltéseket,



a kialakuló karbokationt stabilizálja a metilcsoportok elektronküldő (+I) effektusa,

a síkalkatú karbokationban a metilcsoportok jobban elérnek mint a „tetraéderes”  $tBu-Br$ -ban, ahol a nagy térigényű Br torzító hatása jelentős.

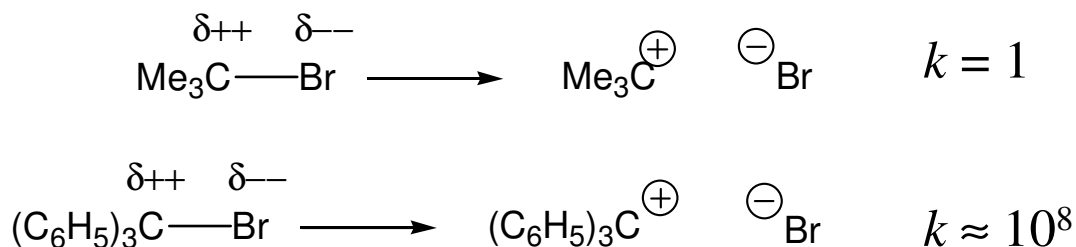




**megjegyzés:** a nukleofil szubsztitúcióra bemutatott két mechanizmus ( $S_N1$  és  $S_N2$ ) a két szélsőség. Tipikusan  $S_N1$  a  ${}^t\text{Bu}-\text{Br}$  és  $S_N2$  a  $\text{Me}-\text{Br}$  hidrolízise, ám számos (pl. szekunder) alkilhalogenid esetében „vegyes” mechanizmust észlelhetünk.

**kérdés:** hogyan hat az alkilhalogenid szerkezete az  $S_N$  reakció mechanizmusára?

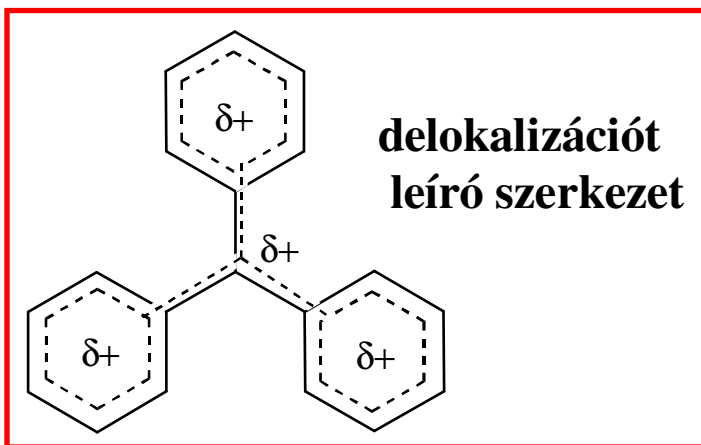
**tapasztalat:** bonyolultabb (esetleg elágazó) alkilcsoport esetén az  $S_N1$  valószínűbb. Különösen ha a karbokatont valamilyen hatás stabilizálja.



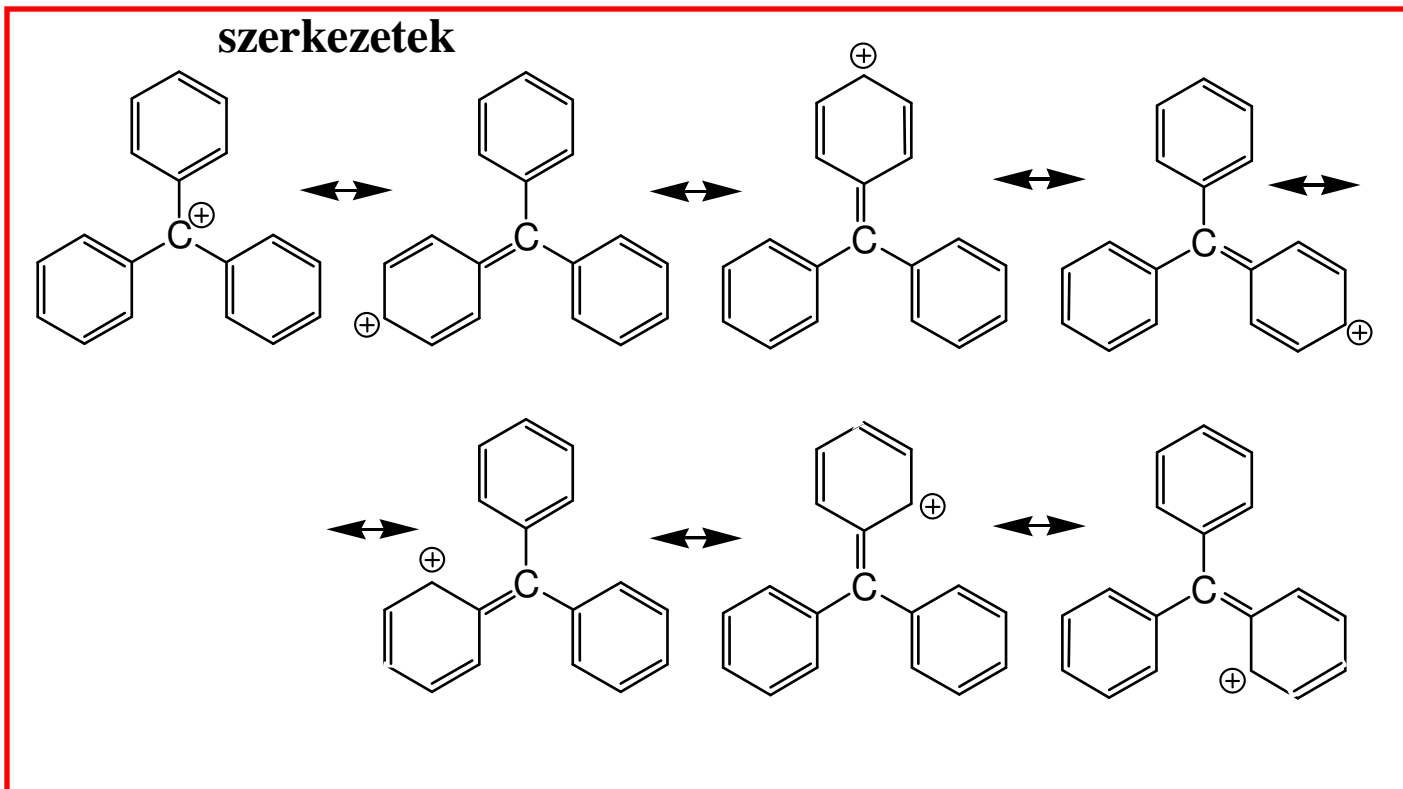
**kérdés:** miért **gyorsabb** a trifenilmetil-bromid mint a terc.-butil-bromid  $S_N1$  reakciója?



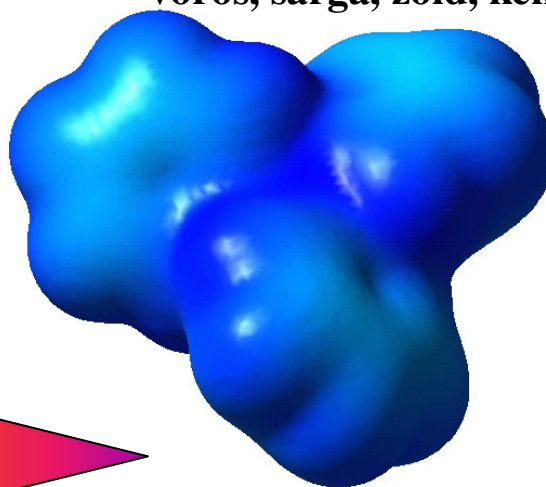
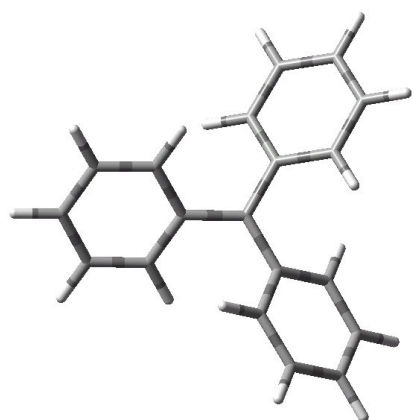
**válasz:** mert a 3 fenilcsoport eredményesebben stabilizálja a karbokatíont:



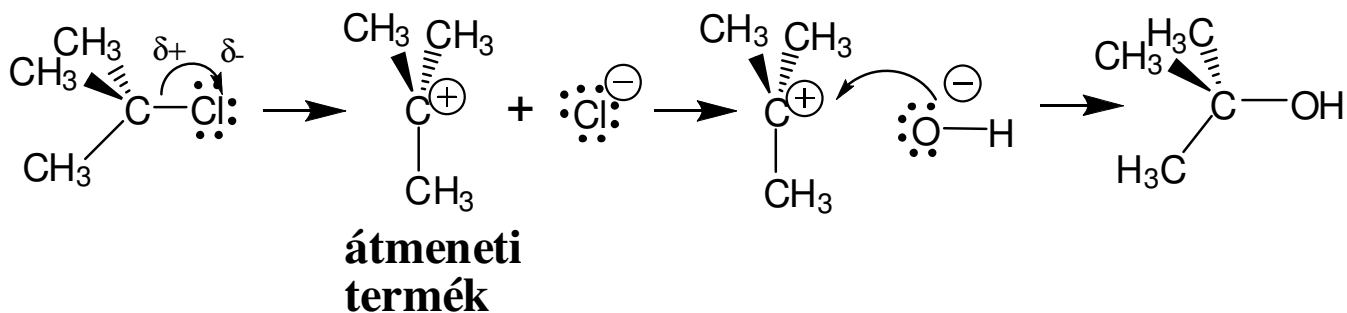
**Határ-vagy kanonikus-szerkezetek**



$-0.1340 < \text{EPS} < +0.1340$   
vörös, sárga, zöld, kék, mélykék



**memo:** az  $S_N1$  reakciómechanizmus részleteinek leírása



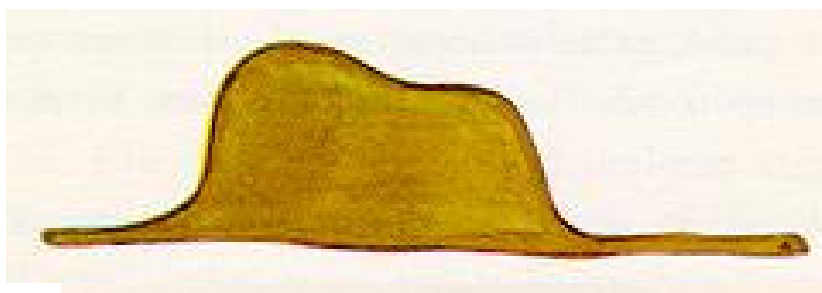
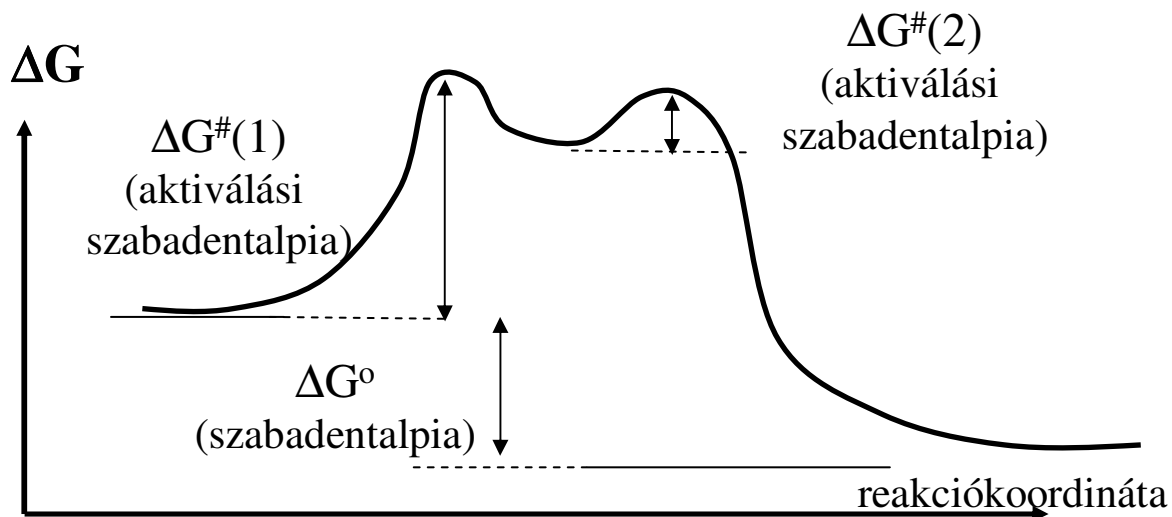
A poláris oldószer által segített klóratom eltávolodik a központi szénatomtól, a kovalens kötést heterolitikusan elhasítva.

Az átmeneti termék létrejötte, mely során a karbokation kialakul ( $sp^2$ -es C-atom), ez a reakció lassú lépése.

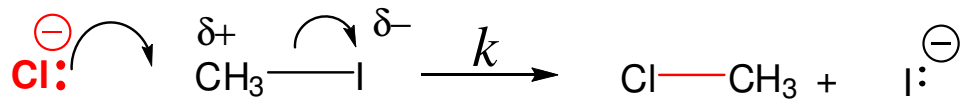
A hidroxidion egy elektronpárt „küld” a karbokation felé.

Az O-C kötés kialakult. (Ha a C-atom királis volt, akkor a termék racemát.)

*Solomons 245*



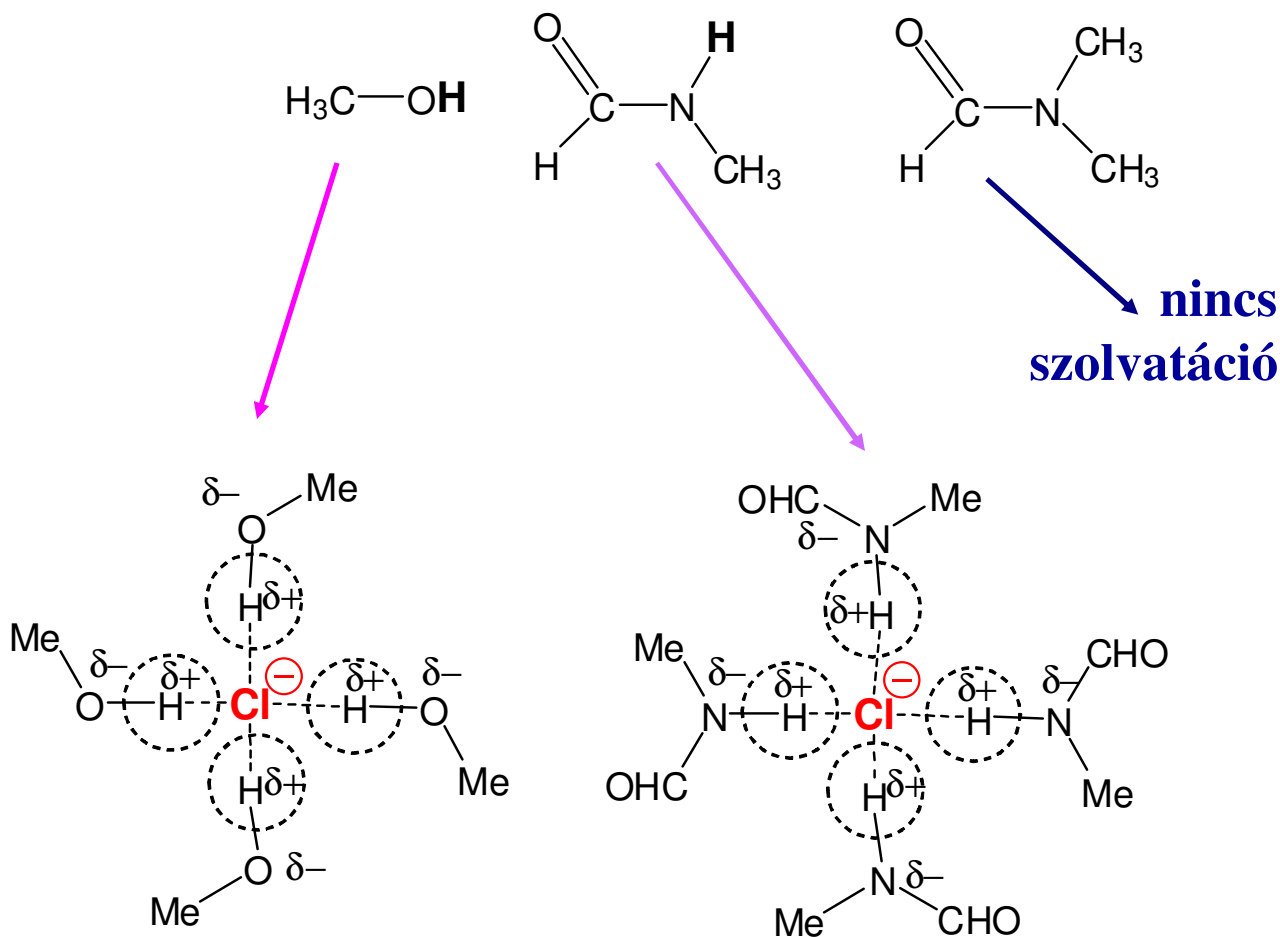
**1. kérdés:** hogyan hat az alkil-halogenidek  $S_N2$  reakcióinak sebességére az *oldószer* milyensége?



**megfigyelés:**

a nukleofil solvatációjának csökkenése **gyorsítja** a reakciót:

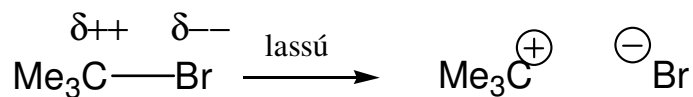
$k_{relatív}$       1              45.3              **1.2 10<sup>6</sup>**



**magyarázat:**

a nukleofil solvatáltsága egyre csökken (MeOH>HCONHMe>HCONMe<sub>2</sub>) a gyengülő H-hidak miatt, s ezért a nukleofil (Cl<sup>-</sup>) reaktivitása egyre nő. A HCONMe<sub>2</sub> (DMF) csak H-híd akceptor; nincs proton donor tulajdonsága.

**2. kérdés:** hogyan hat az alkil-halogenidek  $S_N1$  reakcióinak sebességére az oldószer milyensége?



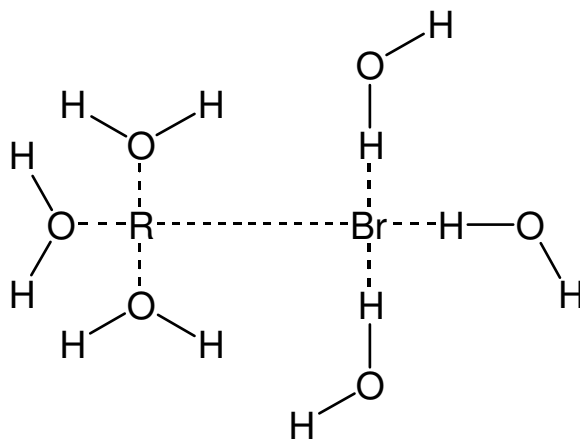
**megfigyelés:** az oldószer polaritásának növekedése gyorsítja a reakciót

$k_{\text{relatív}}$

**1**

**$3 \cdot 10^4$**

EtOH    EtOH/H<sub>2</sub>O [1:1]



**magyarázat:**

az  $S_N1$  reakció eredményességét meghatározó „csináld magad” elkülönülési lépést

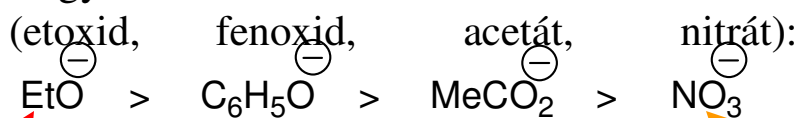
két módon is segíti a víz:

- 1) a bromidaniont a  $\delta^+$  polaritású hidrogénnel,
- 2) az alkilkationt a  $\delta^-$  polaritású oxigénnel stabilizálja.

**3. kérdés:** hogyan hat a belépő csoport (a nukleofil) *bázicitása* az  $S_N$  reakció sebességére?

**memo.:** *bázicitás:* proton irányába kifejtett elektronpár-donálási képesség  
*nukleofilitás:* szén vagy más atom irányába kifejtett elektronpár donálási képesség

**tapasztalat:** bázicitás és nukleofilitás gyakran **párhuzamosan** változik.  
 Tekintsük az alábbi oxigén kulcsatomot tartalmazó vegyületsorozatot



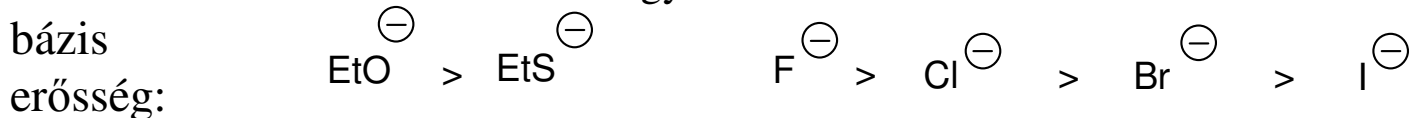
legerősebb bázis  
 legerősebb nukleofil

leggyengébb bázis  
 leggyengébb nukleofil

**válasz:** ha a vegyületsorozatban azonos atomtípus az elektronpár-donor, akkor minél jobb bázis annál jobb nukleofil is a molekula.

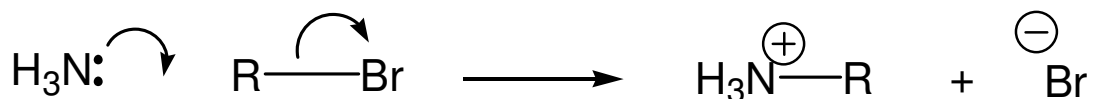
**4. kérdés:** hogyan hat a belépőcsoport (a nukleofil) *bázicitása* változó elektrondonor esetén az  $S_N$  reakció sebességére?

**tapasztalat:** a bázicitás és a nukleofilitás **nem párhuzamosan** változik.  
 Tekintsük az alábbi vegyületsorozatot:



**magyarázat:** minél nagyobb az elektronpárt donáló atom rádiusza, annál **lazábban kötött** az elektronpár. Ezért jobban polarizálhatók, s így könnyebben alakítanak ki kötést.

**memo:** vannak semleges vegyületek, amelyekben van elektronpárt donáló atom, így ezek jó nukleofilok lehetnek :



**memo:** a nukleofil erősség az S<sub>N</sub>2 reakció sebessége miatt fontos, ám S<sub>N</sub>1 mechanizmus esetén annak sebességére nem hat.

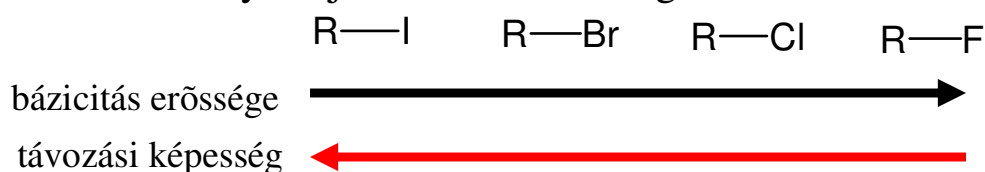
**memo:** a tisztán S<sub>N</sub>2 mechanizmusú reakció ha királis szézen történik, akkor az inverzióhoz vezet.

a tisztán S<sub>N</sub>1 mechanizmusú reakció ha királis szézen történik, akkor az racemátot eredményez.

**5. kérdés:** hogyan hat a **távozó csoport** az S<sub>N</sub> reakció sebességére?

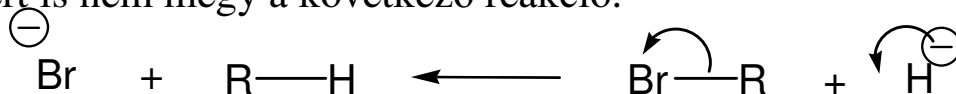


**tapasztalat:** mind S<sub>N</sub>2 mind S<sub>N</sub>1 mechanizmus esetén a távozó csoport erősen befolyásolja a reakciósebességet.



**magyarázat:** minél erősebb a bázis (pl. F<sup>-</sup> > Cl<sup>-</sup> > Br<sup>-</sup> > J<sup>-</sup>), annál kevésbé jó távozócsoport az Y-csoport, s így annál lassabb a reakció.

**memo:** Ezért is nem megy a következő reakció:



C—H kötés nagyon erős. No meg azért sem megy ez a reakció, mert a hidrid anion nagyon reaktív.

**memo:** A távozó csoport célszerű módosítása megoldhatja ezt a problémát:

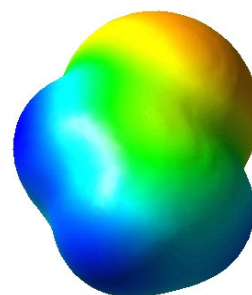
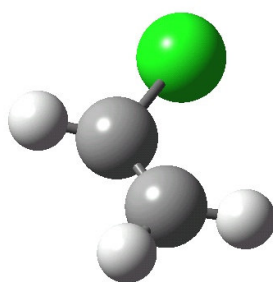
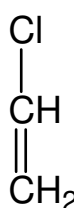
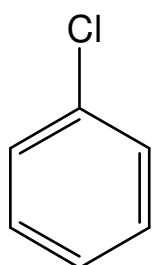


## II/B. Nukleofil subsztitúció telítetlen szénatomon

**kérdés:** nem gátolja-e a nukleofil subsztitúciót ha azt egy telítetlen pl.  $sp^2$  szénen kíséreljük meg?

**memo.:** - egy telítetlen szénatom jellegzetesen elektrondús molekularészlet,  
- a C–Y (ahol Y a feltételezett távozó csoport) kötéhossz lerövidül

Pl.:



$-0,04 < \text{EPS} < +0,04$

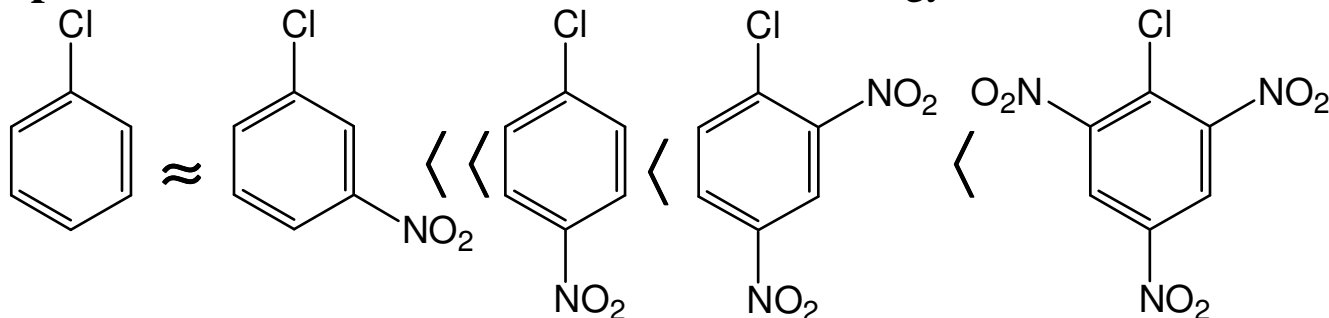
**1. várt tapasztalat:** a klórbenzol vagy a vinil-klorid  $S_N$  reakciója  $\text{OH}^-$  nukleofillal **csak 200°C feletti** hőmérsékleten megy végbe, míg egyszerű alkil-halogenidek esetében ugyanez a reakció már szobahőmérsékleten is lezajlik.

**következtetés:** tehát a szubsztrátum kulcsatomjának fokozott  $\pi$ -elektron-gazdagsága rossz.

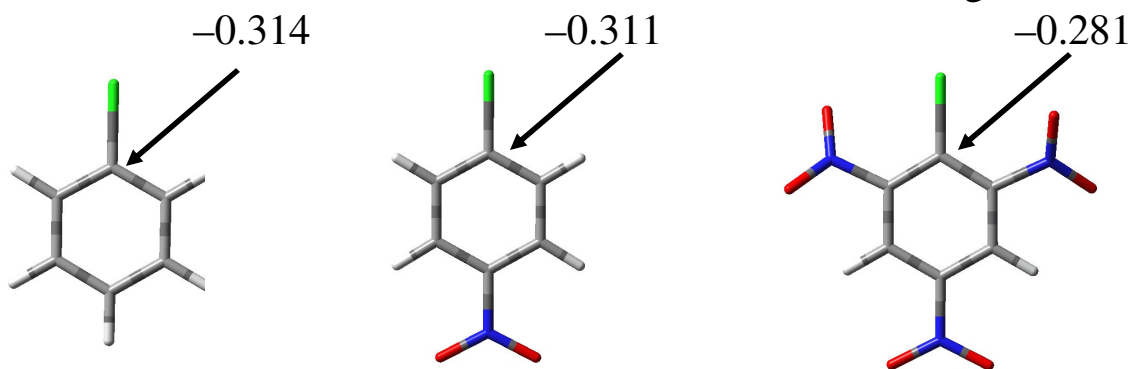
**kérdés:** hogyan csökkenthető egy telítetlen szén körül az elektronsűrűség?

**memo:** az  $\text{NO}_2$ -csoport elektronvonzó tulajdonságú

**tapasztalat:** nitroklórbenzolok esetén a reaktivitás így fokozódik:



Mulliken töltések: a kiszemelt C atomon csökken az elektronsűrűség:



mind a reagens ( $\text{OH}^-$ ) mind a reaktáns ( $\text{Ar-Cl}$ ) moláris koncentrációja befolyásolja a reakciósebességet. Azaz

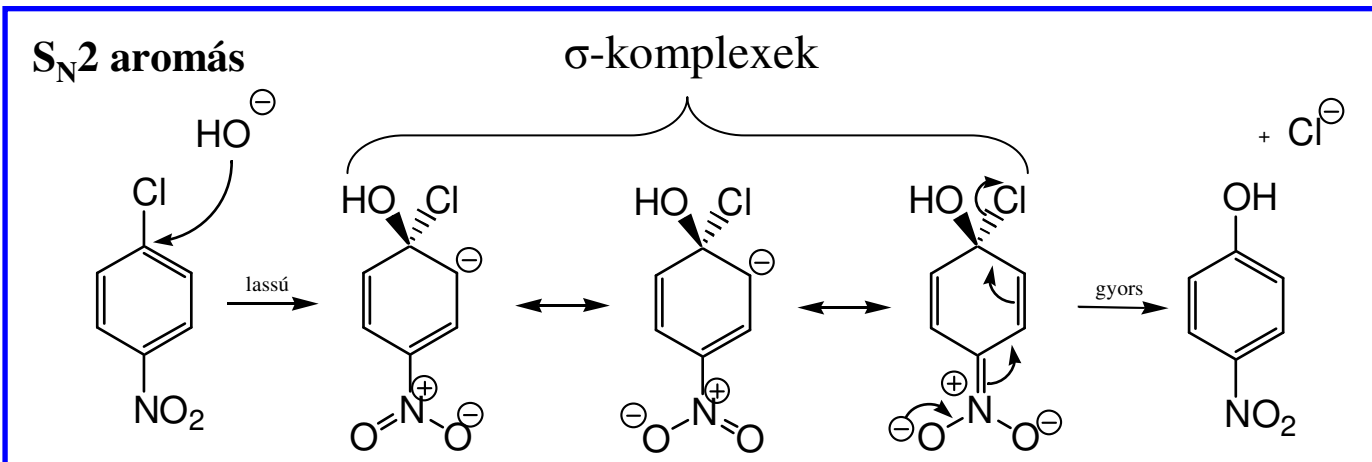
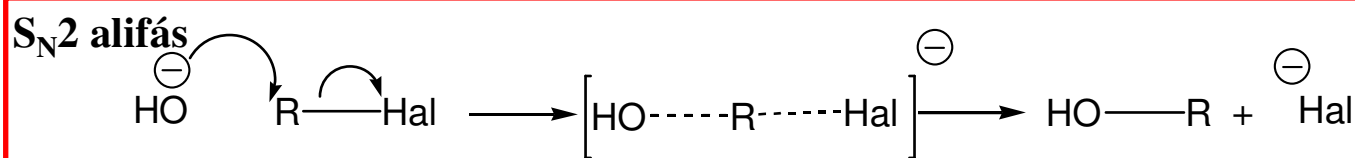
$$d[\text{Ar-OH}]/dt = k[\text{Ar-Cl}][\text{OH}^-]$$

(másodrendű reakció sebességi egyenlete ahol  $k$  a sebességi együttható)

**memo.:** -ellentétben az analóg alifás reakcióval, aromás  $\text{S}_\text{N}$  reakció esetén a távozó csoport milyenségének más szerepe van: (pl.  $\text{R-I}$  gyorsabban reagál mint  $\text{R-F}$ , de  $\text{Ar-I}$  lassabb mint  $\text{Ar-F}$ )

**kérdés:** Lehet-e ennek ismeretében az aromás esetben is csupán egyetlen lépés az  $\text{S}_\text{N}2$  reakció?

**memo.:** Alifás esetben ( $\text{R-X}$ ) az  $\text{S}_\text{N}2$  reakció **egyetlen átmeneti állapot**on átvezető lépés.



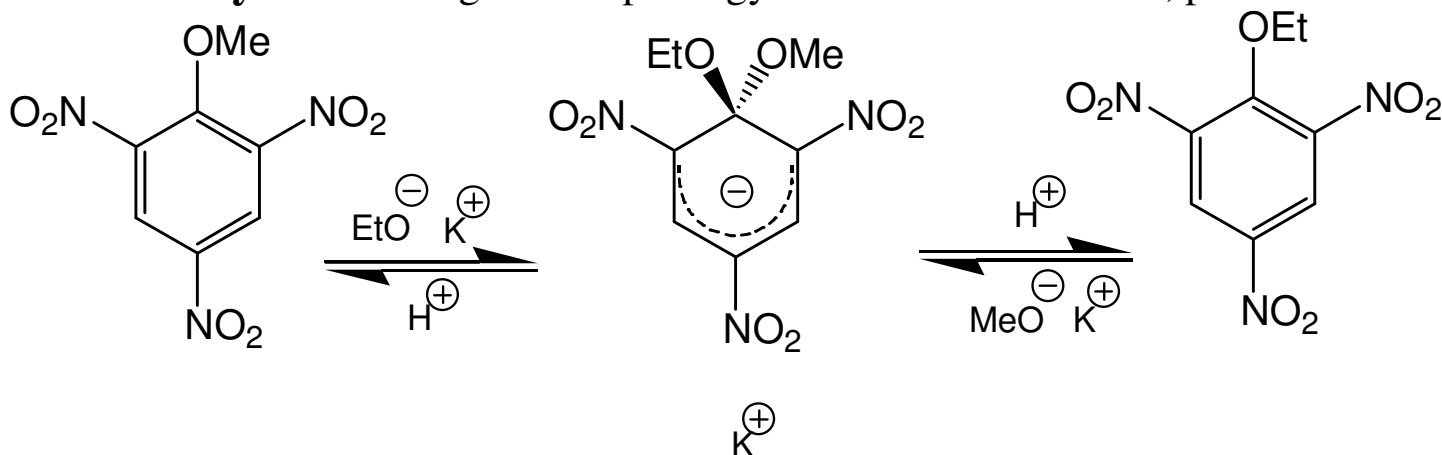


**válasz:** Nem egyetlen lépés az **aromás S<sub>N</sub>2 reakció**. A negatív töltésű szigma-komplex (intermediér vagy köztitermék) kialakulása a reakció sebességmeghatározó lépése.

**memo.:** A nitrocsoport szerepe kettős:

1. **elszívja** a  $\pi$ -elektronokat a C–X szénről, növelve annak részleges pozitív jellegét, segítve a nukleofil támadását,
2. delokalizáció révén **stabilizálja** a szigma-komplex negatív töltését.

**bizonyíték.:** A szigma-komplex egyes esetekben izolálható, pl.:

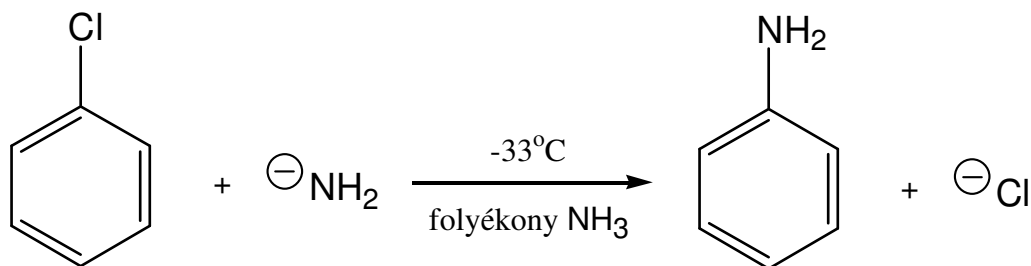


**2. Nem várt tapasztalat:** ha a klórbenzol S<sub>N</sub> reakciójában a nukleofil lecseréljük (OH<sup>-</sup> → NH<sub>2</sub><sup>-</sup>), akkor a reakció már –33 °C -on is végbemegy.

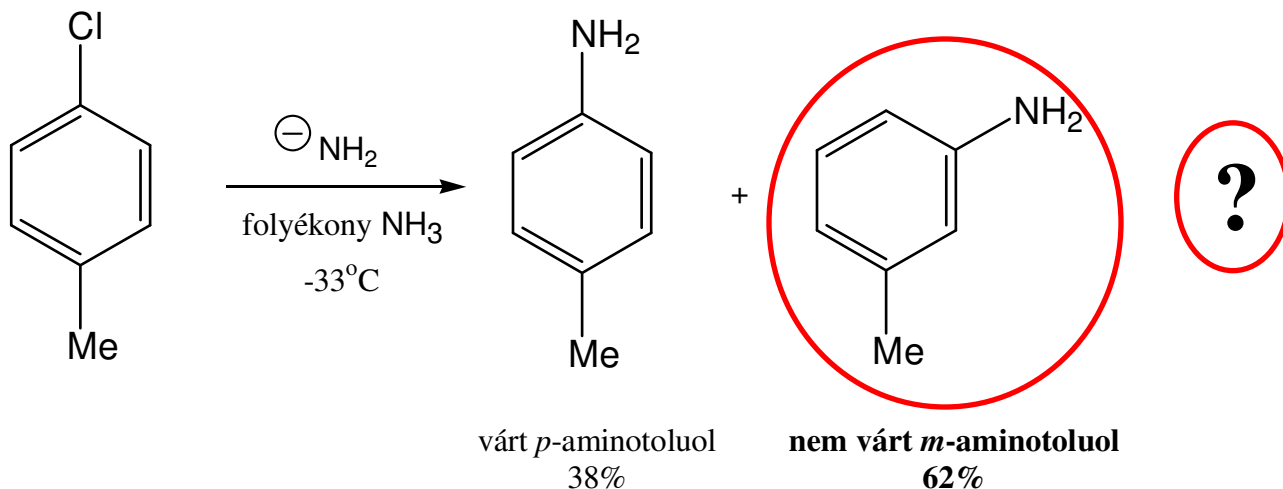
(A reakciót folyékony ammóniában kivitelezük, innen a –33 °C.)

**memo.:** Emlékezzünk arra hogy klórbenzol S<sub>N</sub> reakciója OH<sup>-</sup> nukleofillal csak 200°C feletti hőmérsékleten következett be.

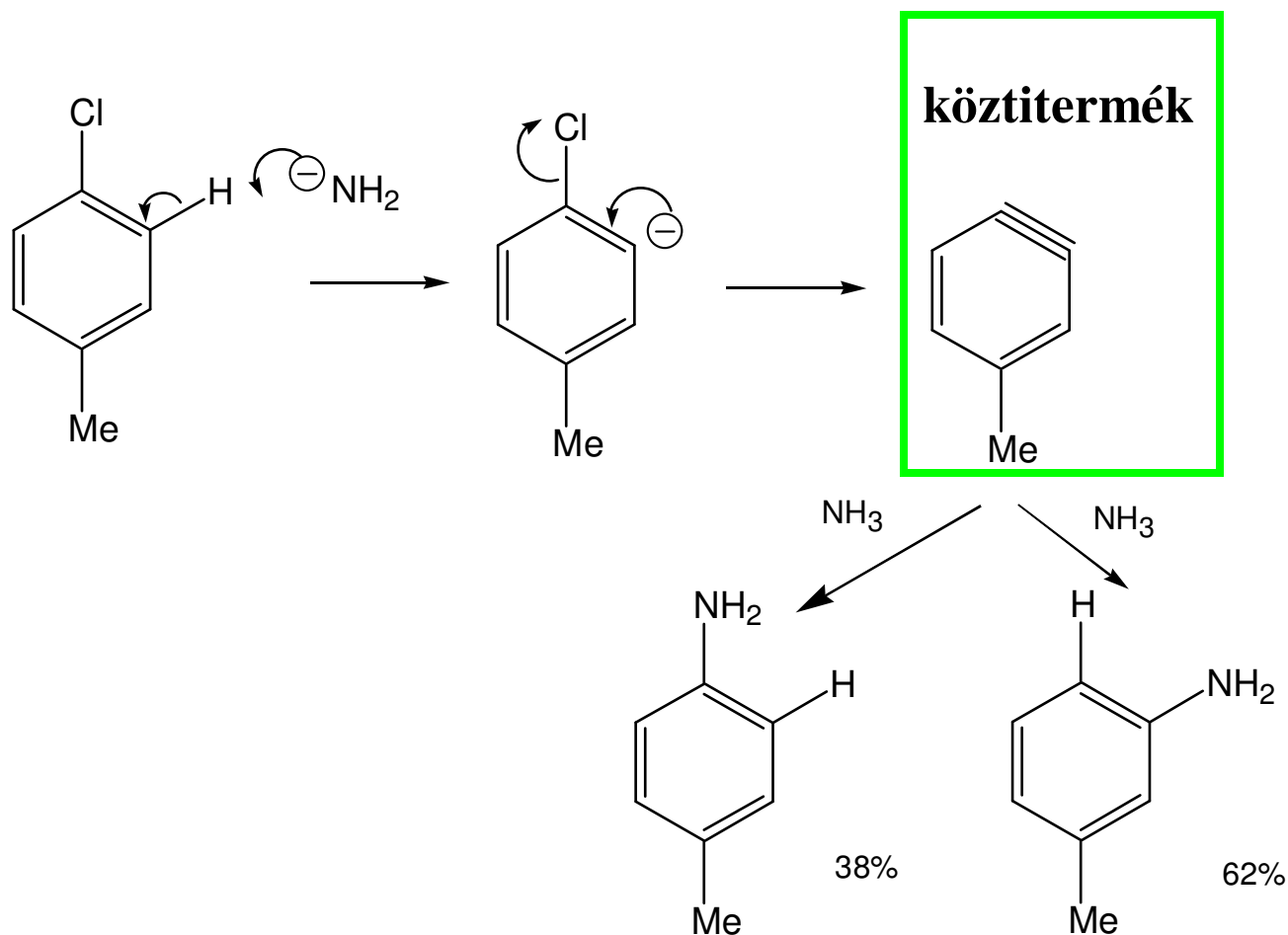
**megfigyelés:**



**magyarázathoz vezető út:**

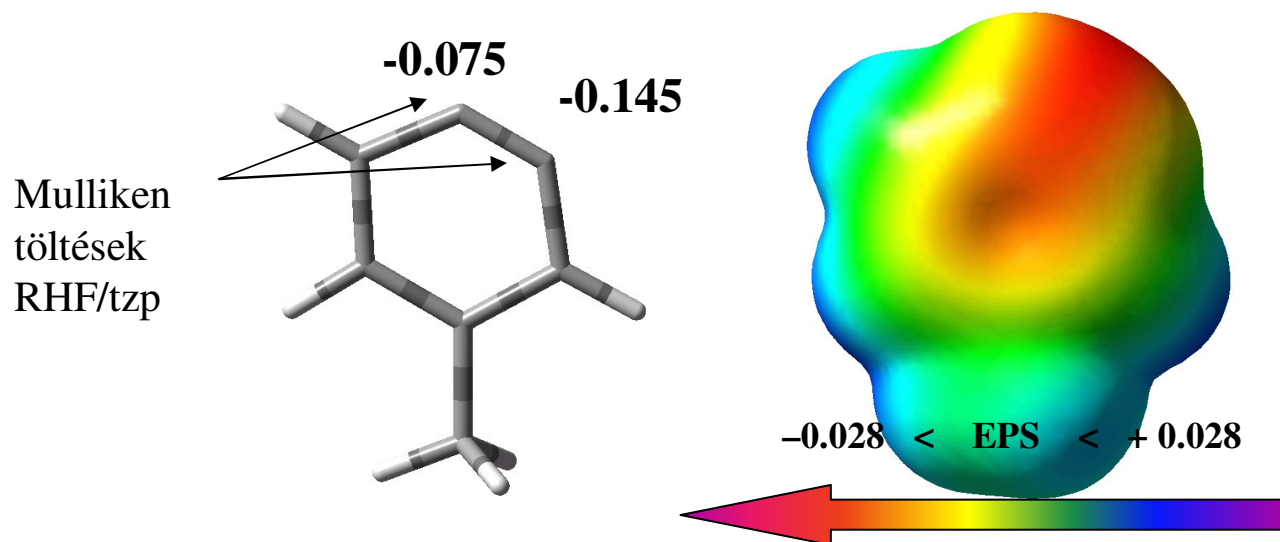


**memo:** az  $\text{OH}^-$ -nál nem sokkal **jobb nukleofil** az  $\text{NH}_2^-$ , ám az utóbbi sokkal **erősebb bázis** mint a hidroxid anion!

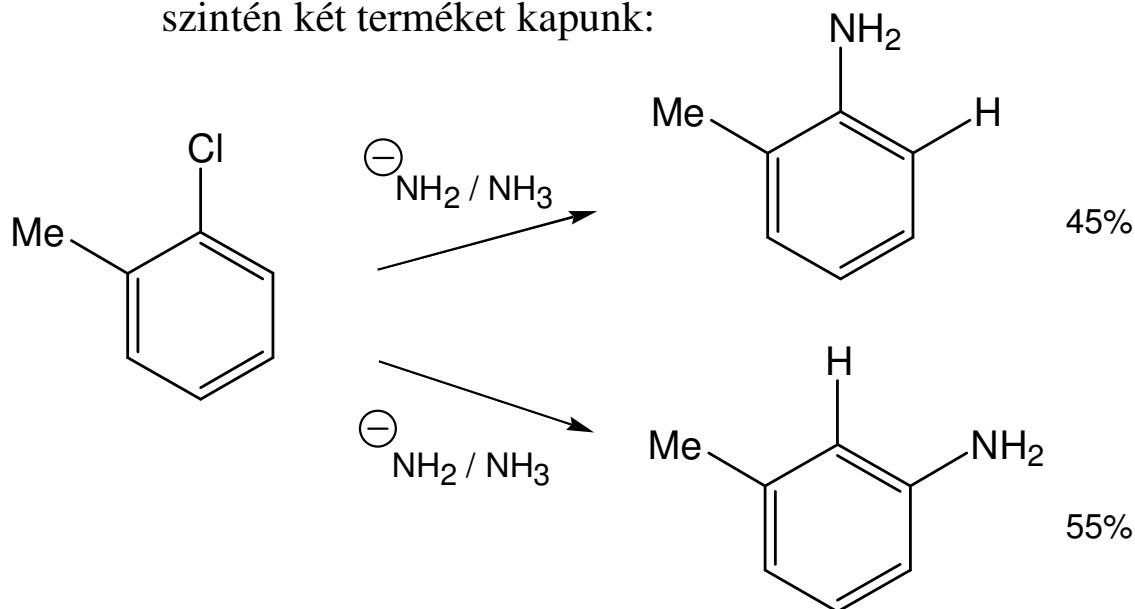


**memo.:** ez a szubsztitúciós reakció **valójában** egy elimináció és egy addíció elemi lépés együttese (**E + Ad**).

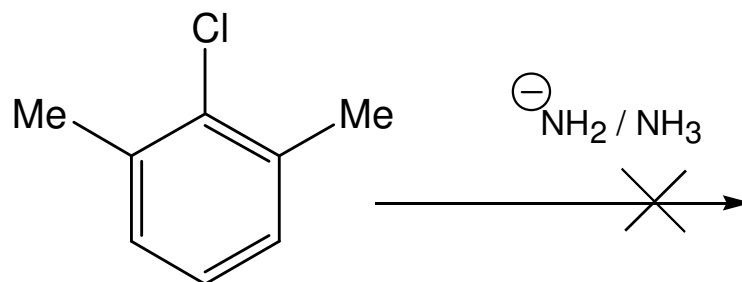
**kérdés:** az addíciós lépés miért eredményez kétszerannyi meta- mint para-aminotoluolt?



**memo.:** az orto-klórtoluol esetében is megy a reakció és szintén két terméket kapunk:



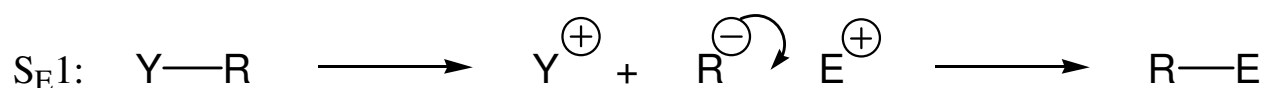
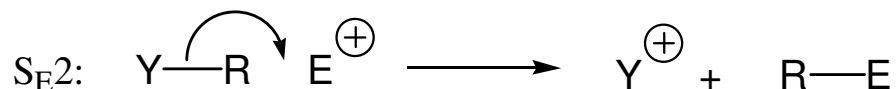
**memo:** ha a távozó csoporthoz viszonyítva mindkét orto helyzet már szubsztituált, azaz nincs H atom amit le tud szakítani a bázis, akkor nem megy a reakció.



## II. Elektrofil szubsztitúció

### II/A Elektrofil szubsztitúció telített szénatomon

**kérdés:** az  $S_N$  reakciók analógiájára lehet-e  $S_E$  reakciót kivitelezni?



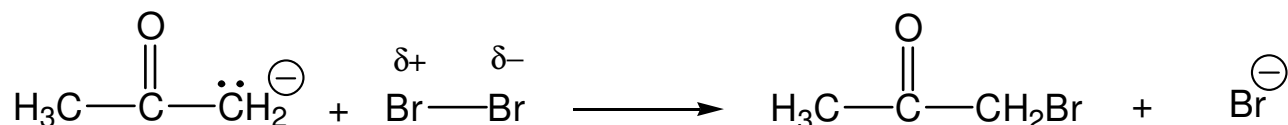
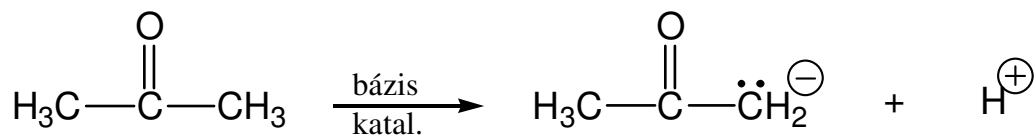
**válasz:** - a sikeres reakció esetén az  $\text{Y}-\text{R}$   $\sigma$ -kötés **heterolitikusan bomlik** a **szénen visszahagyva az elektronpárt**. Ez csak akkor kivitelezhető, ha Y elektronegativitása kisebb mint a szénéé! Ha  $\text{Y}=\text{N}$ , O vagy halogén (F, Cl, Br, I) ez nem teljesülhet.

- fémorganikus molekula esetén kivitelezhető ez a reakció „szén-centrumon” :

**$S_{E2}$**



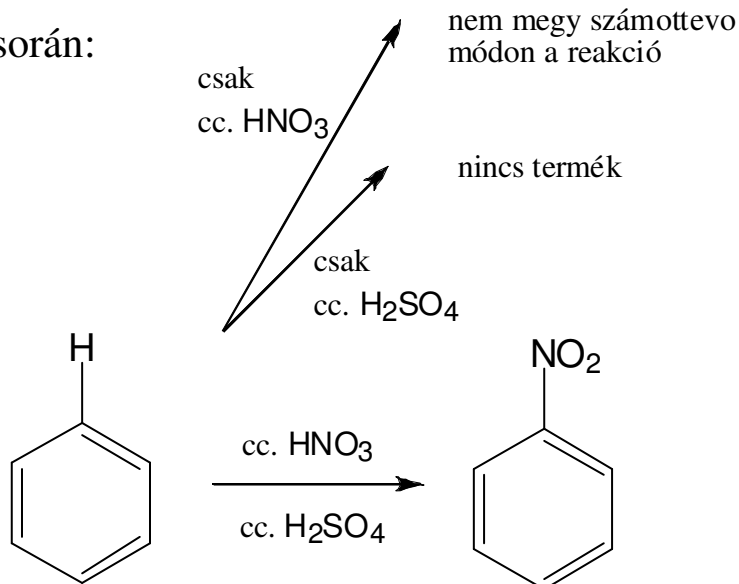
**$S_{E1}$**



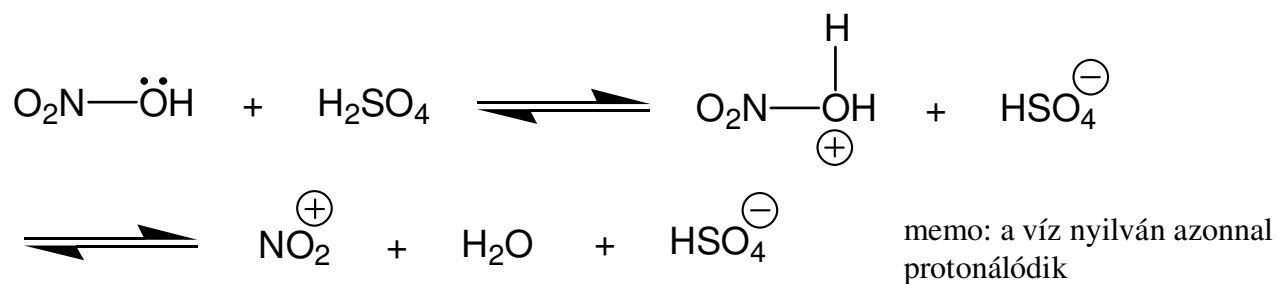
## II/B Elektrophil subsztitúció telítetlen szénatomon

**kérdés:** megoldható-e egy  $S_E$  reakció telítetlen szénen?

**tapasztalat:** benzol nitrálása során:



**magyarázat:** a kénsav a salétromsav elektrofil jellegét fokozza:



**bruttó reakcióegyenlet:**



**megjegyzés:** a nitrónium kation ( $\text{NO}_2^+$ ) kiváló elektrofil amely pl.  $\text{NO}_2^+ \cdot \text{BF}_4^-$  só formájában is felhasználható.

**kérdés:** mi lehet az  $S_E$  reakció mechanizmusa?

**módszer:** megfigyeljük a résztvevő molekulák **koncentrációinak** alakulását az **idő függvényében**.

**tapasztalat:** **mind** a reagens ( $\text{NO}_2^+$ ), **mind** a szubsztrát ( $\text{Ar-H}$ ) moláris koncentrációja befolyásolja a reakciósebességet.

Azaz a reakciósebesség (a termék koncentrációjának időbeli változása):

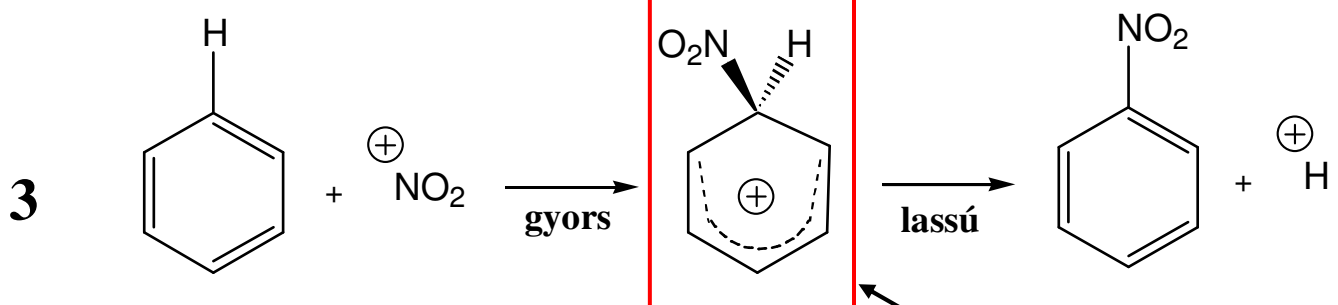
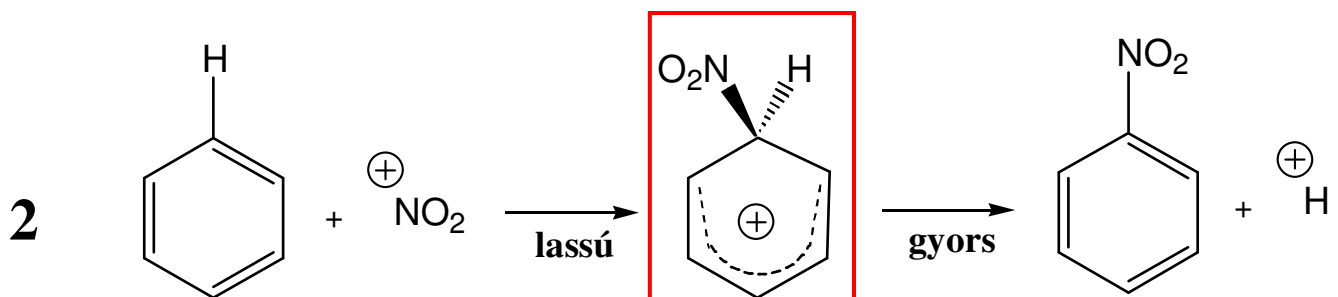
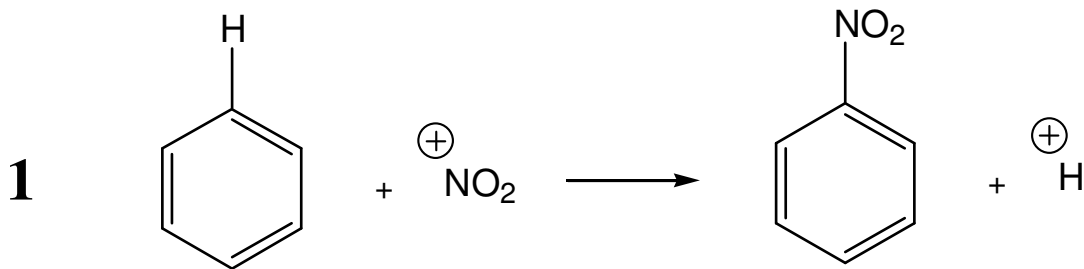
$$d[\text{Ar-NO}_2]/dt = k[\text{NO}_2^+][\text{Ar-H}].$$

(másodrendű reakció sebességi egyenlet, ahol  $k$  a sebességi együttható)

**memo:** a teljesség kedvéért jegyezzük meg, hogy használjunk  $\text{NO}_2^+\text{BF}_4^-$ -et  $\text{NO}_2^+$  forrásként

**válasz:** bimolekulás azaz  $S_E2$ .

**kérdés:** melyik az alábbi lehetőségek közül (**1**, **2** vagy **3**) a legvalószínűbb?



$\sigma$ -komplex

**memo:** a lassú a sebesség meghatározó lépés.

**módszer:**

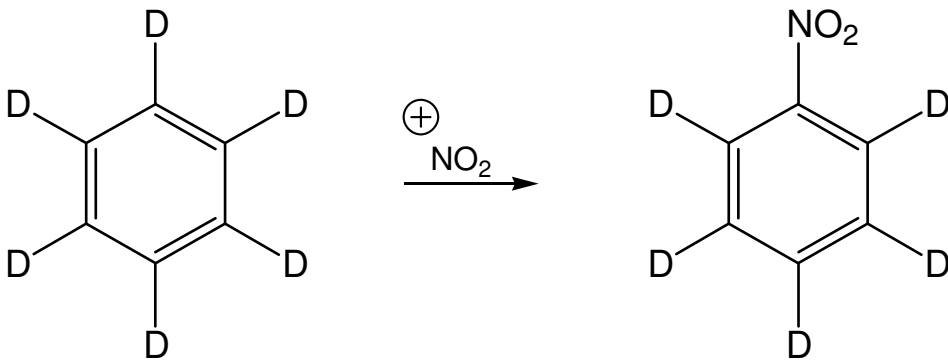
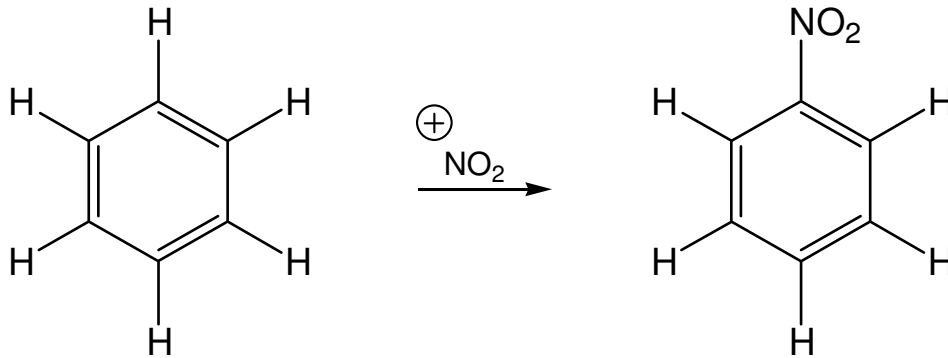
kinetikus izotóp effektus

**kémiai alap:**

azonos molekuláris környezetben a **C–D kötés erősebb** mint a C–H kötés, ezért az előbbi **nehezebben hasad** .

**tapasztalat:**

mind benzol mind perdeuterobenzol esetében **ugyanolyan gyors** a reakció.



**következtetés:**

tehát **nem a C–H kötés elhasadása** a sebesség-meghatározó lépés, ezért a mind a **3**-as mind az **1**-es reakció utakat ki lehet zárni. (Mivel mindkét kizárt esetben a sebesség meghatározó lépés tartalmazza a C–H kötés hasadását.)

**válasz:**

a **2**-es mechanizmus a valószínűsíthető út amely során a az elektrofil támadása és a **szigma-komplex kialakulása** a sebességmeghatározó lépés.

**memo.:**

mindez nem bizonyítja hogy **maximum két lépésben** játszódik le a reakció.

**memo:** vegyük észre, hogy a  $\sigma$ -komplex kialakulása

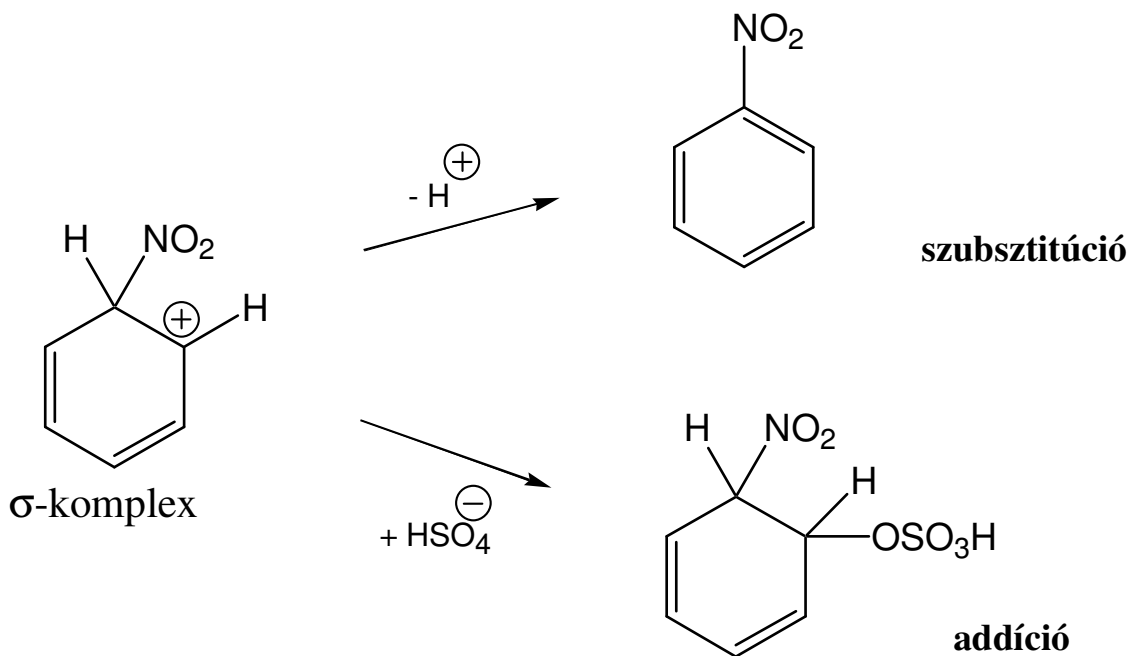
**megbontotta a  $\pi$ -szextettet!**

Az arénium kation továbbalakulása elvileg lehetne egy addíciós lépés:

- nem a proton távozik (ahogy azt már bemutattuk),
- hanem a hidrogénsulfát anion lép be a pozitívan töltött szénre.

Hogy ez nem így van (**nincs addíció**) azt lásd később.

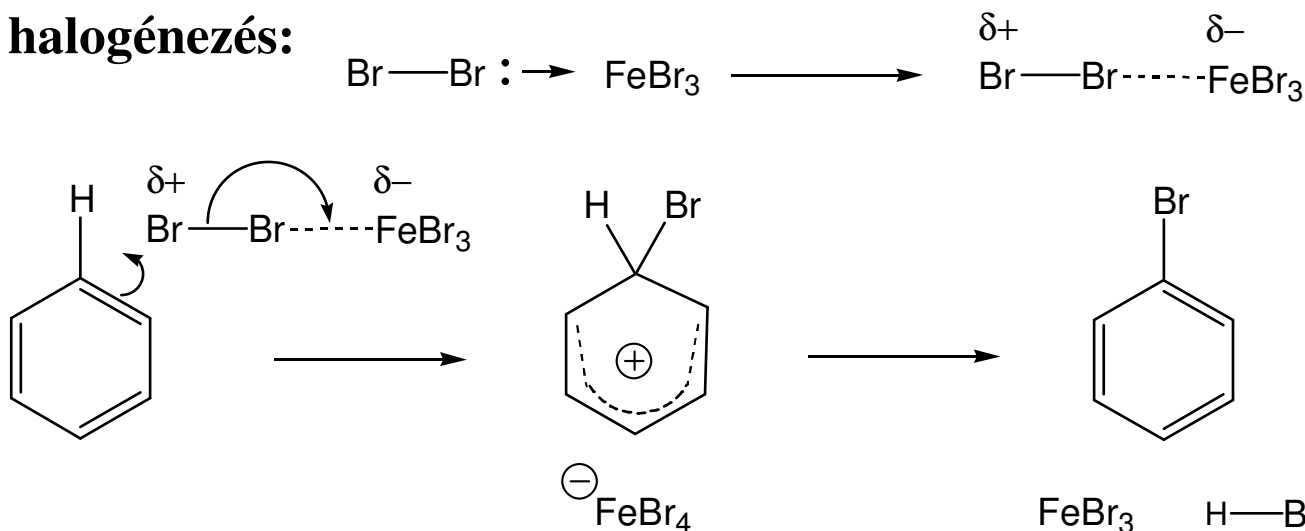
**memo:** akkor van  $\text{HSO}_4^-$  a reakcióterben ha a nitrálást nitrálásavval végezzük.



**kérdés:** hasonló  $S_E2$  reakció mechanizmussal lehet-e más szubsztituenst is bevinni az aromás gyűrűre?

**válasz:** igen, pl. halogénezés

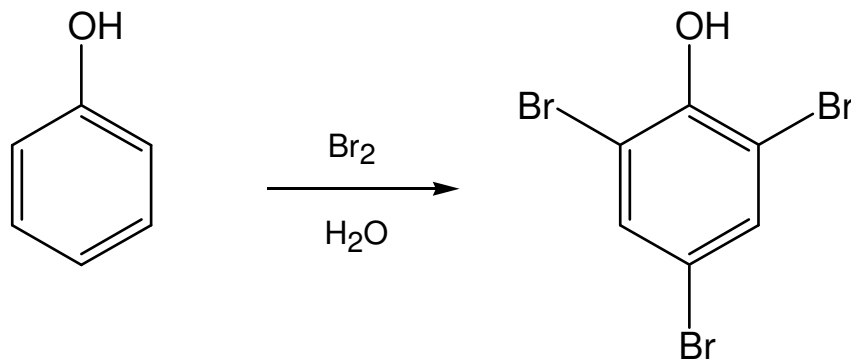
**A halogénezés:**



**memo:** a megfelelő Lewis-savval ( $\text{FeBr}_3$ ) polarizált brómmolekula pozitív fele ugyanazt a szerepet tölti be mint a nitrónium kation a nitrálás során. (Más Lewis-sav is alkalmazható pl.  $\text{AlCl}_3$ .)



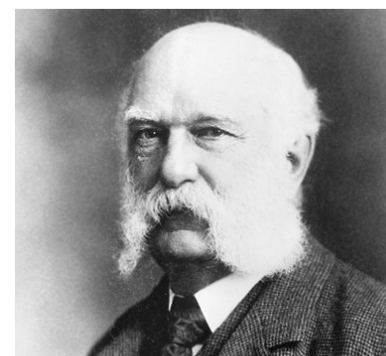
**memo:** 1) A benzol esetében a Br<sub>2</sub> önmagában (Lewis-sav nélkül) nem elég elektrofil, de fenol esetében már igen:



2) F<sub>2</sub> (Lewis-sav jelenlétében) túlságosan hevesen, I<sub>2</sub> nem megy a reakció.

**kérdés:** lehet-e S<sub>E</sub>2 reakcióval **alkil** csoportot bevinni?

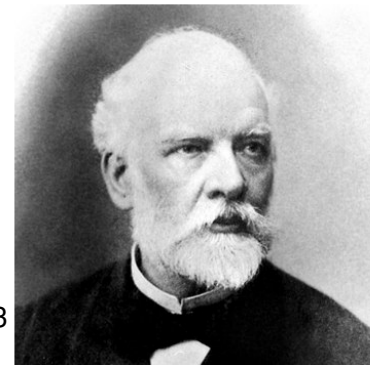
**válasz:** igen: (**Friedel-Crafts-alkilezési reakció**)  
a már önmagában is polarizált alkilhalogenid Lewis-sav hatására elegendően erős elektrofil az S<sub>E</sub>2 reakcióhoz.



Courtesy Edgar Fahs Smith Collection, Van Pelt Library, University of Pennsylvania

**Charles Friedel**

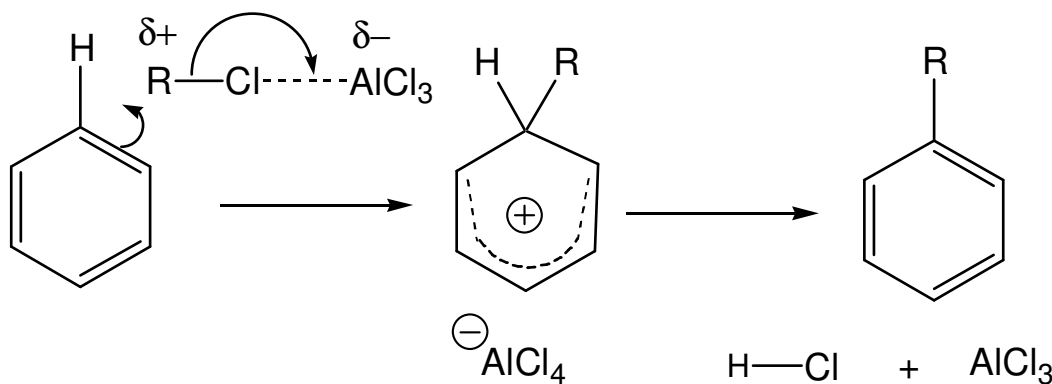
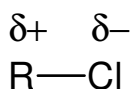
1832-1899



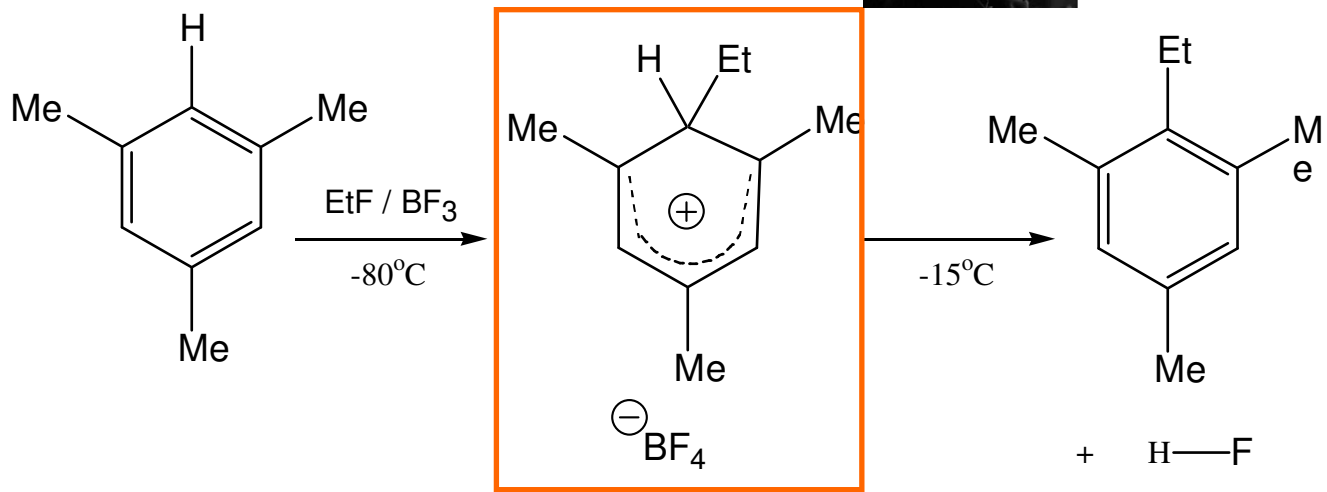
Courtesy Edgar Fahs Smith Collection, Van Pelt Library, University of Pennsylvania

**James Mason Crafts**

1839-1917



**Memo:** ilyen Friedel–Crafts-alkilezés során állították elő izolálható  $\sigma$ -komplexet (Oláh és Kuhn, 1958).



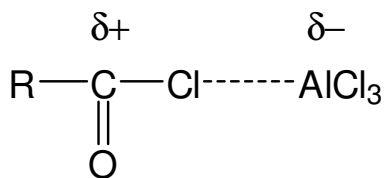
narancssárga  
stabil  $\sigma$ -komplex

**kérdés:** lehet-e  $\text{S}_{\text{E}2}$  reakcióval **acil** csoportot bevinni?

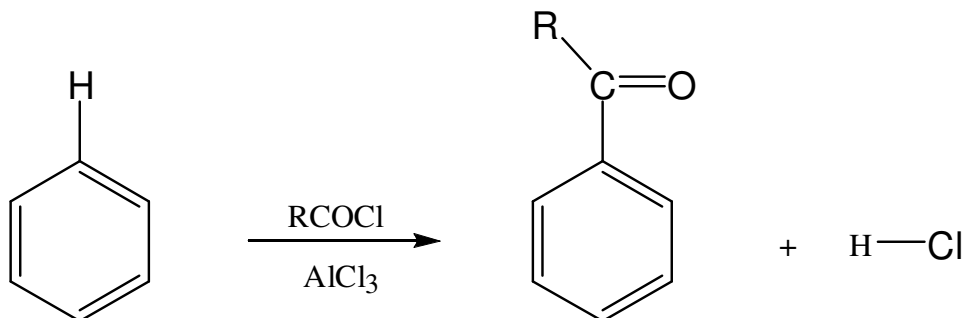
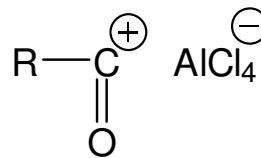
**válasz:** igen: **(Friedel–Crafts-acilezési reakció)**

a már önmagában is polarizált acil-halogenid karbonilcsoportjának szénatomja Lewis-sav hatására tovább polarizálódik és így elegendően erős elektrofil lesz egy  $\text{S}_{\text{E}2}$  reakcióhoz.

polarizált komplex



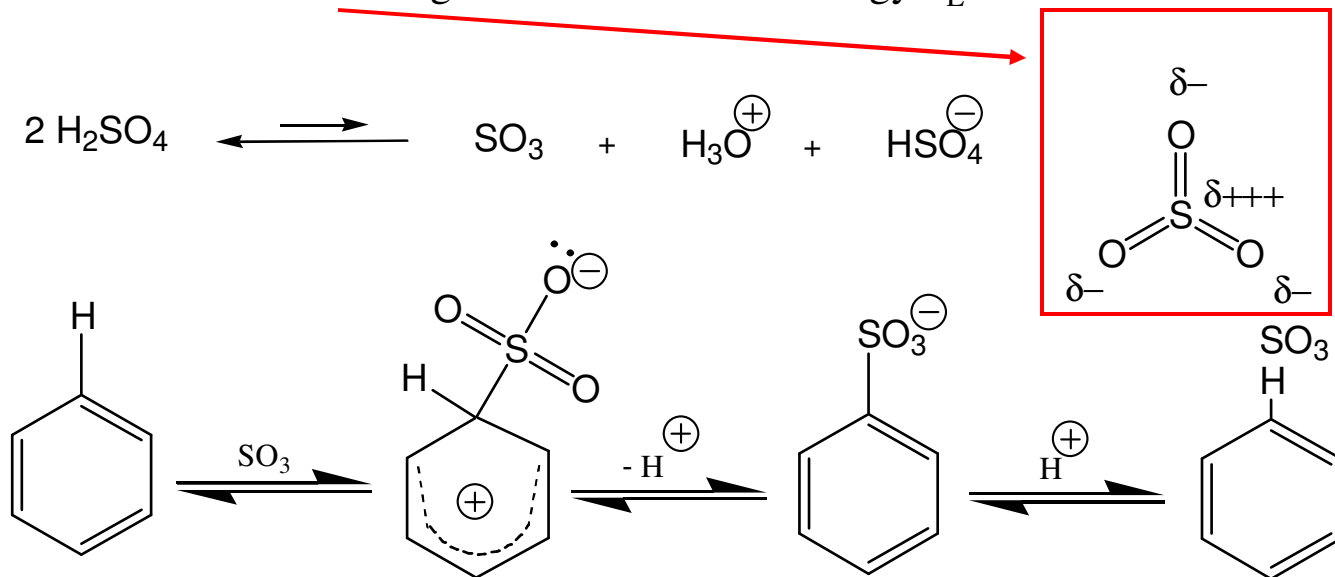
ionpár



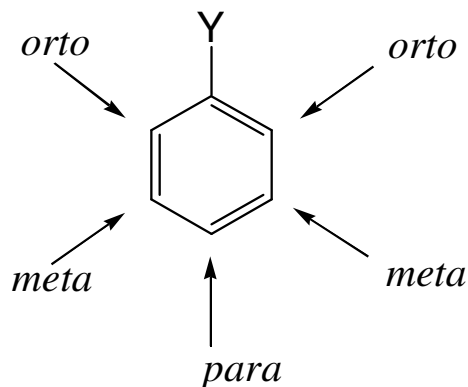
**kérdés:** lehet-e  $S_E2$  reakcióval **szulfonálni**?

**válasz:** igen:

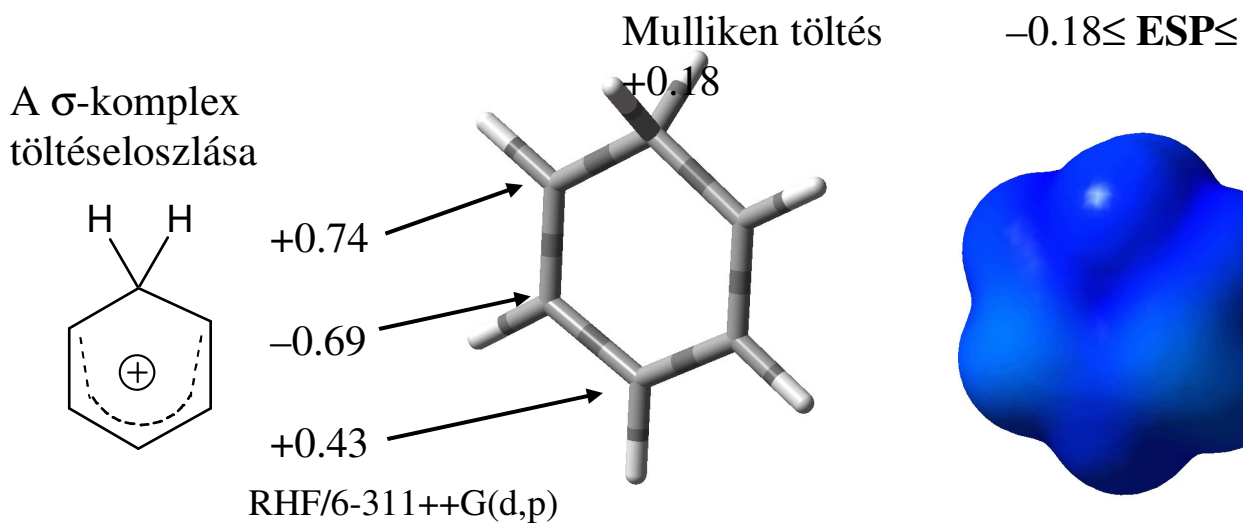
a kéntrioxid elegendően **erős elektrofil** egy  $S_E2$  reakcióhoz.



**kérdés:** **hová** megy egy szubsztituens ha már van egy (vagy több) az aromás gyűrűn?

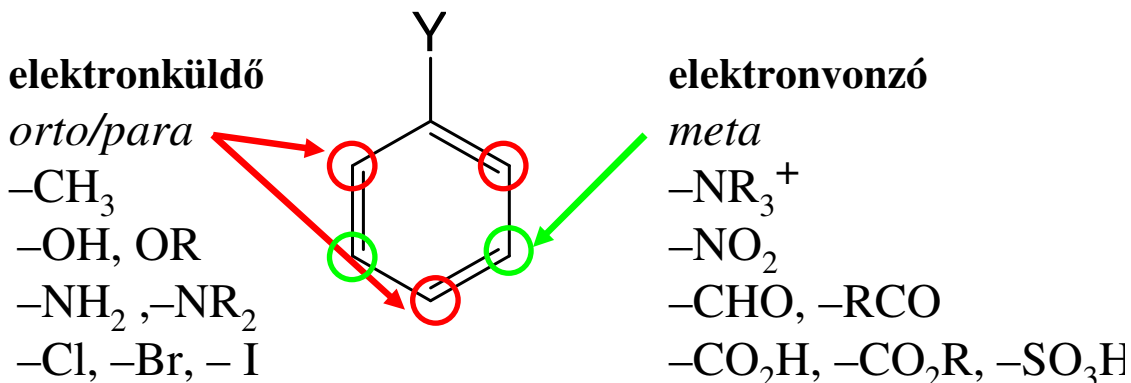


**Válasz:** az Y szubsztituenstől függ:

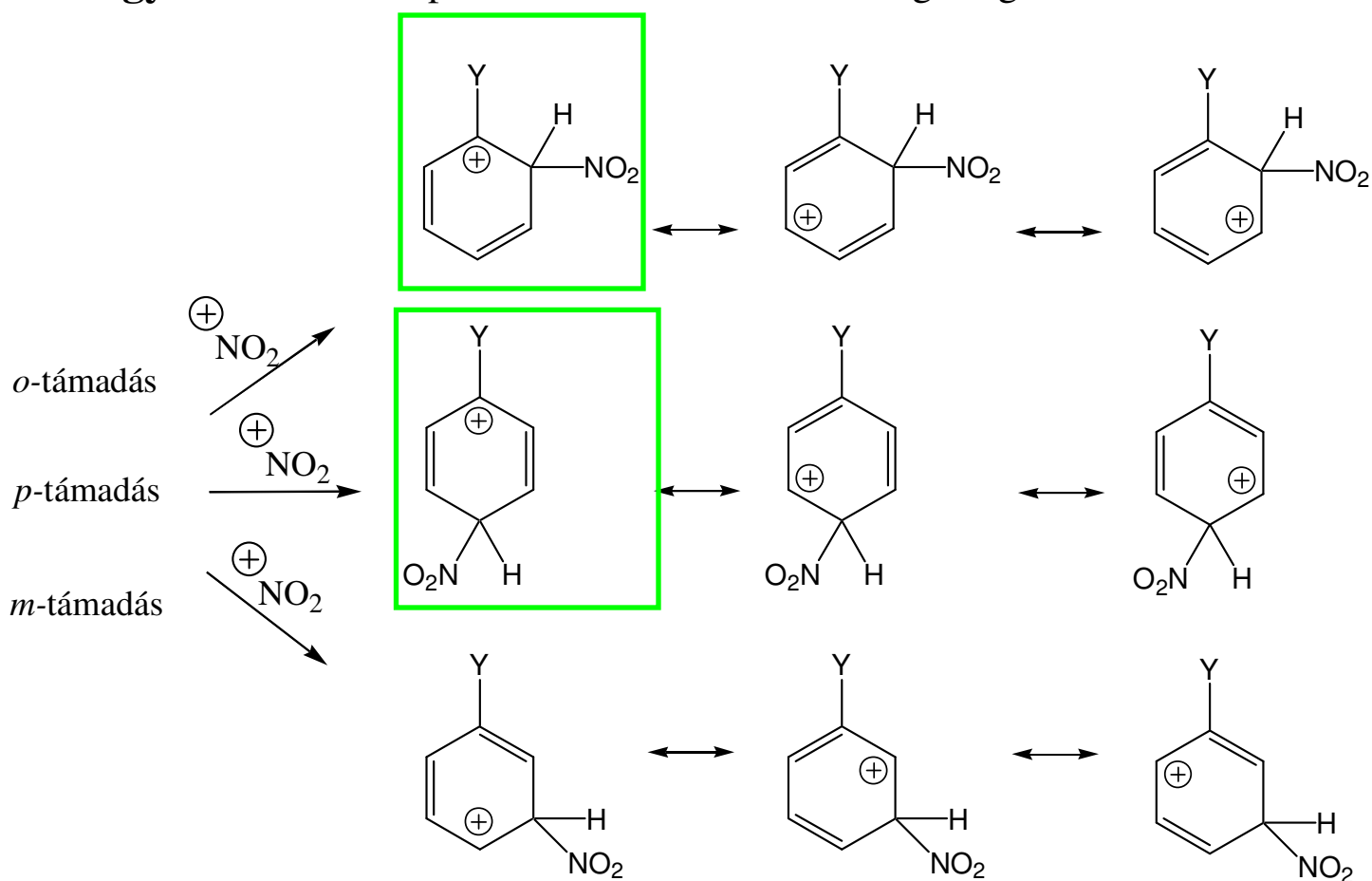


**tapasztalat:**

**-Y irányításának helye**



**magyarázat:**  $\sigma$ -komplex határszerkezeteit kell megvizsgálni



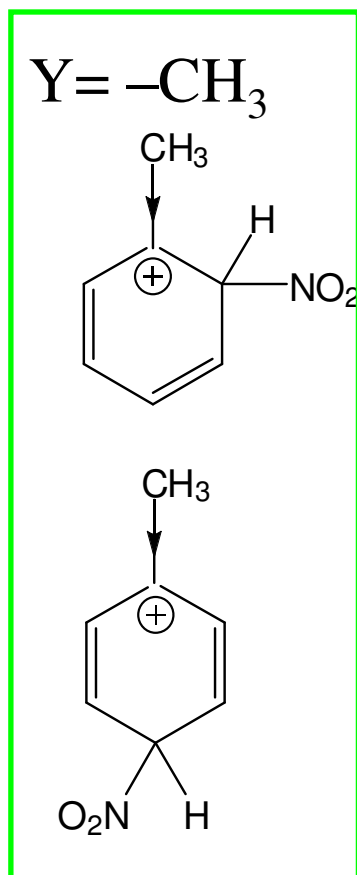
**megoldás:**

mely határszerkezet esetében képes az elektronküldő szubsztituens stabilizálni a  $\sigma$ -komplexet? A két kiemelt határszerkezet esetében erre lehetőség nyílik.

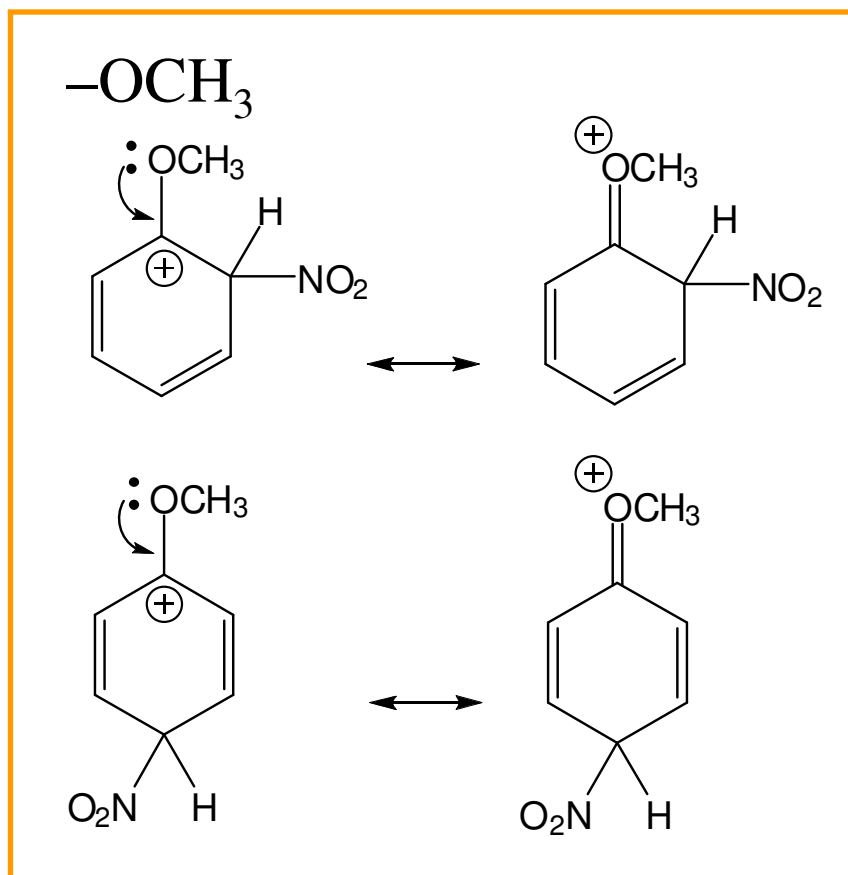
**memo:** Az irányítás általában nem kizárólagos, csak a szelektivitást fokozza.

**kérdés:** hogyan képes pl. a metil ( $-Y = -CH_3$ ) vagy a metoxi ( $-Y = -OCH_3$ ) szubsztituens a két kiemelt határszerkezeten keresztül stabilizálni a  $\sigma$ -komplexet, s így aktiválni valamint *orto*-, illetve *para*- helyzetbe irányítani az új szubsztituenst?

**válasz:** - az Y elektronküldő hatása révén,  
- további **delokalizációs** lehetőség biztosításával:



*itt csak elektronküldő hatás*



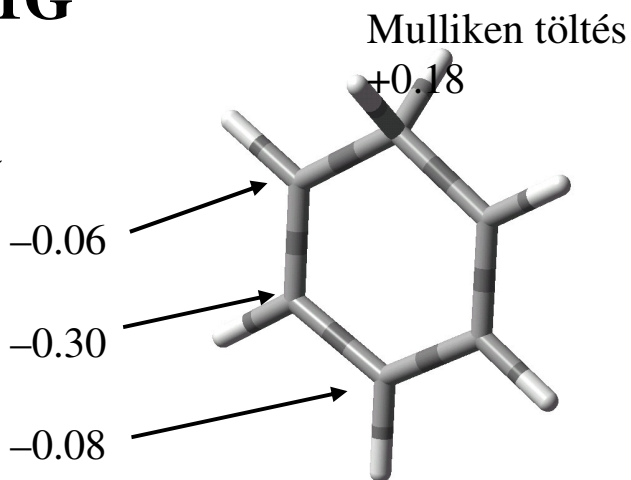
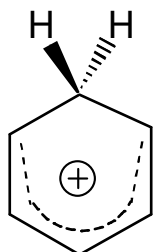
*itt elektronküldő és delokalizációs hatások együtteset*

**magyarázat:**

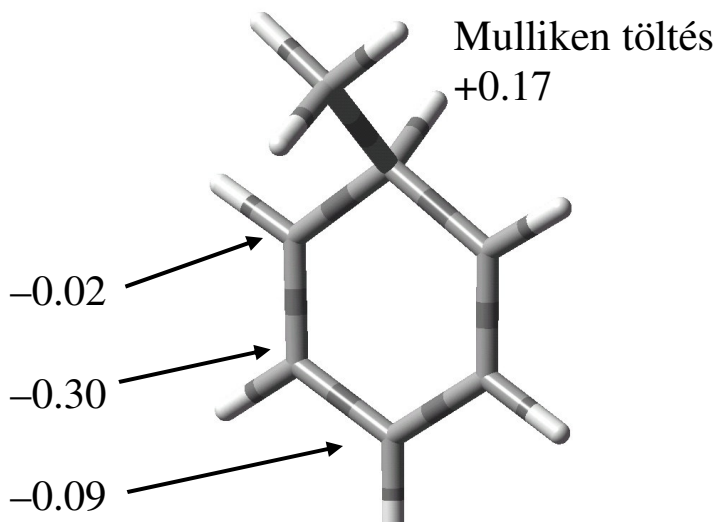
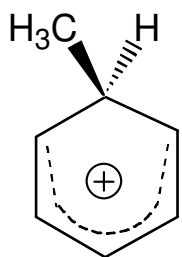
Az  $S_E2$  aromás reakció **sebességmeghatározó lépése** a  **$\sigma$ -komplex kialakulása**, mely folyamatot gyorsítják és szelektívebbé teszik a „stabilizált”  $\sigma$ -komplexek.

# RHF/3-21G

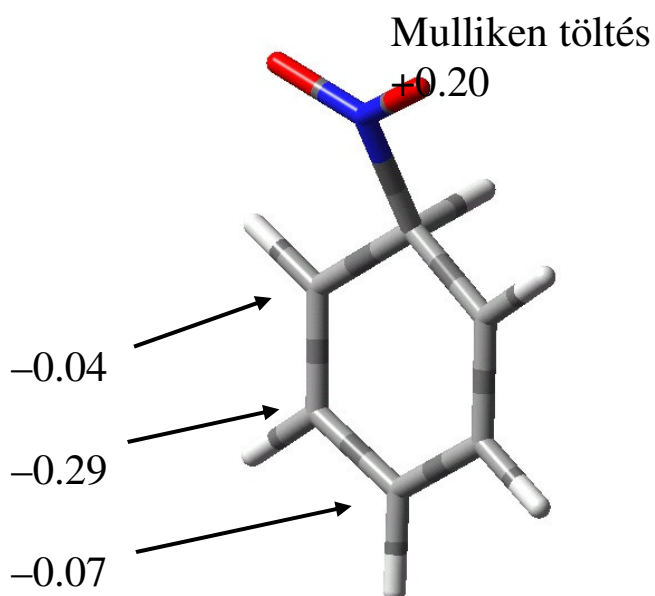
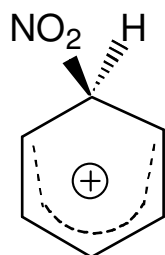
A  $\sigma$ -komplex  
töltéseloszlása



$$-0.18 \leq \text{ESP} \leq$$



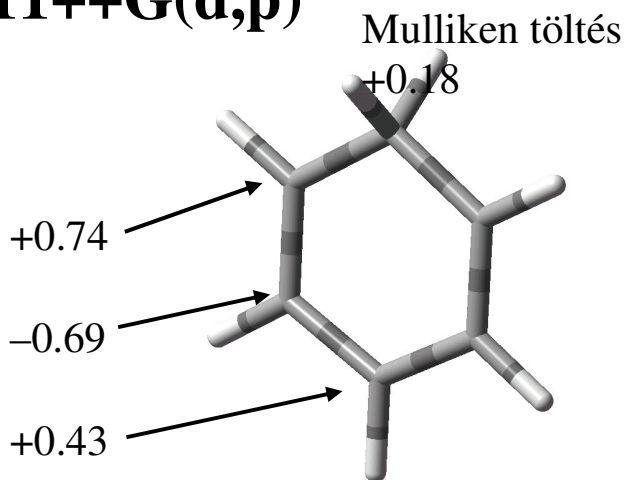
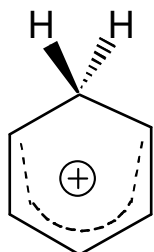
$$-0.17 \leq \text{ESP} \leq$$



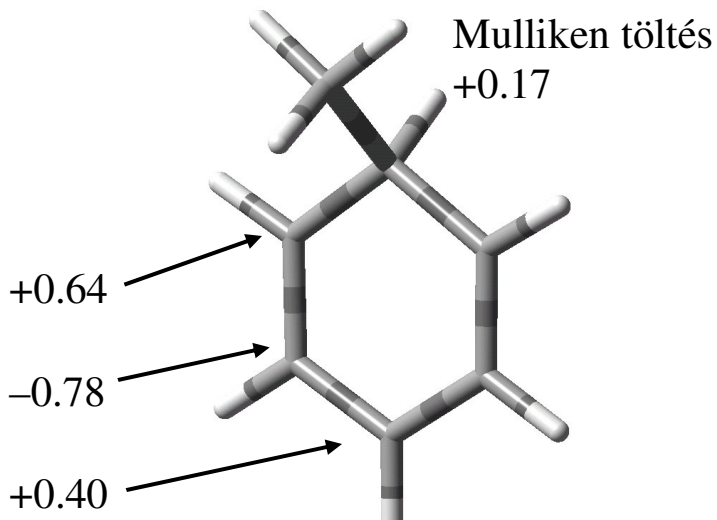
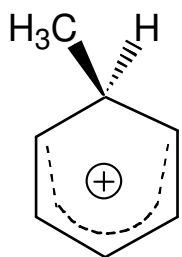
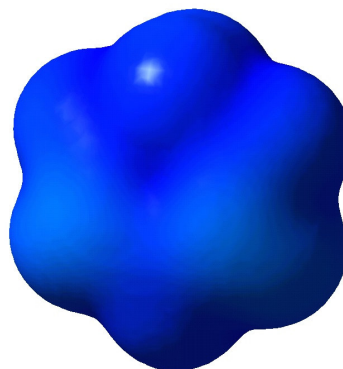
$$-0.20 \leq \text{ESP} \leq$$

# RHF/6-311++G(d,p)

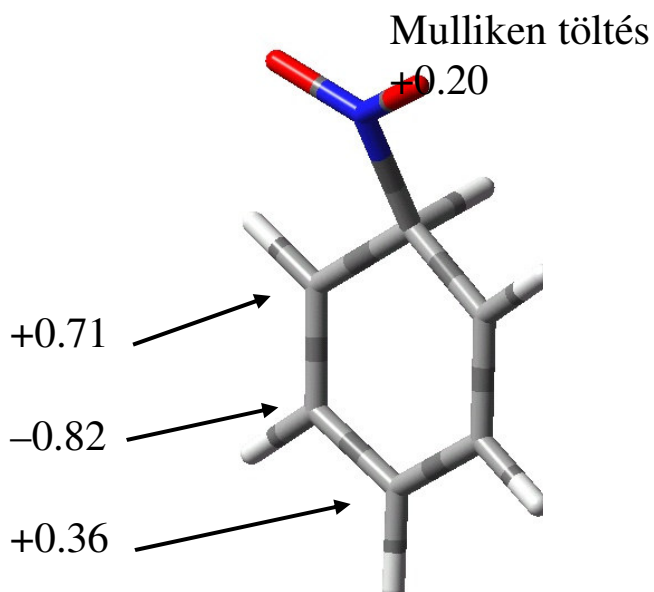
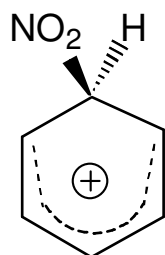
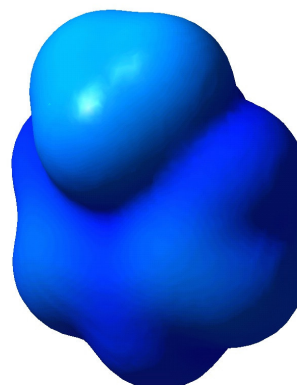
A  $\sigma$ -komplex  
töltéseloszlása



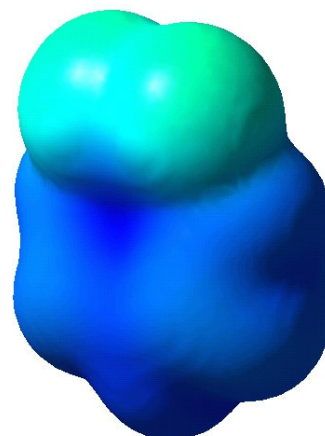
$-0.18 \leq \text{ESP} \leq$



$-0.17 \leq \text{ESP} \leq$

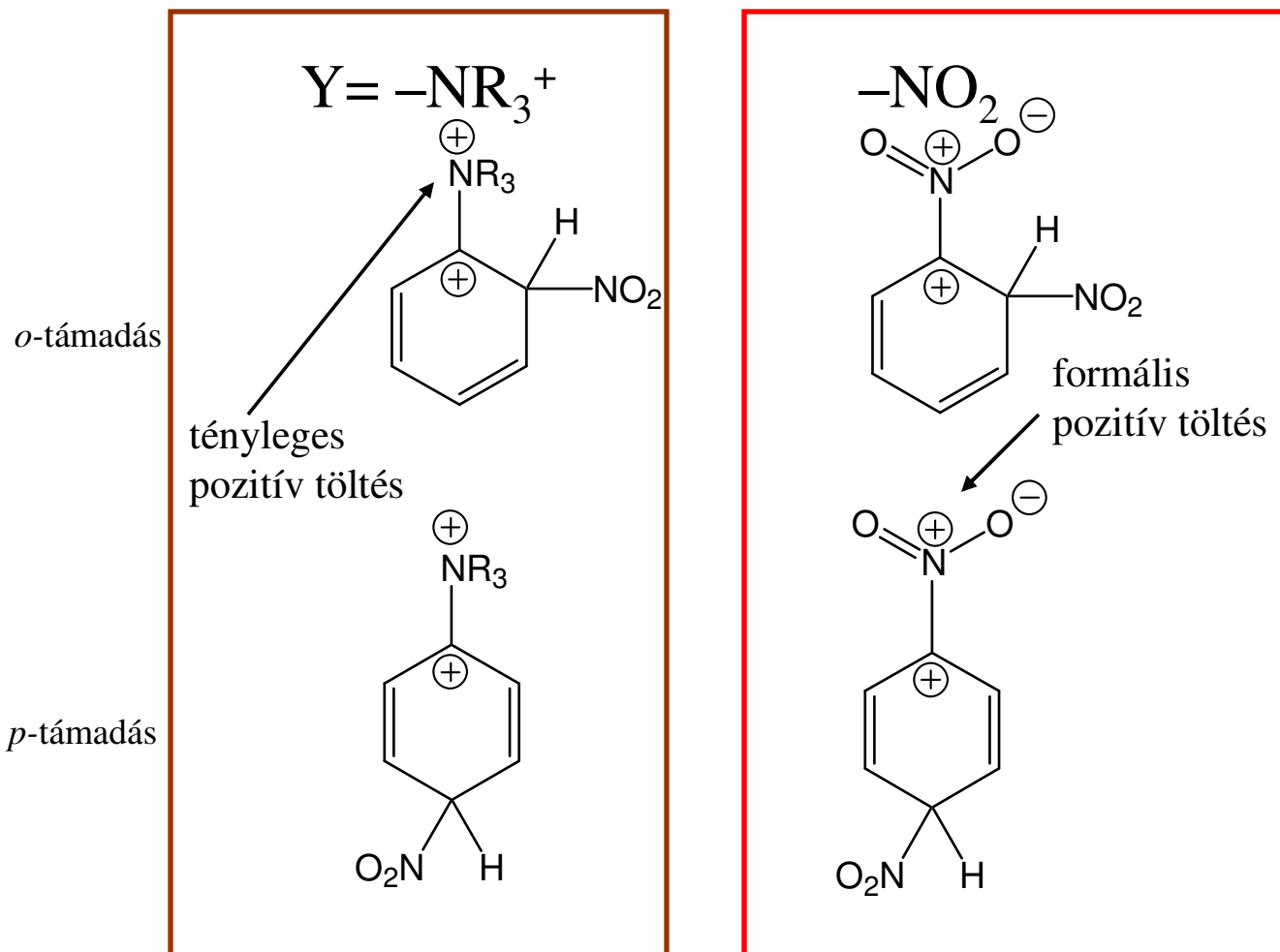


$-0.20 \leq \text{ESP} \leq$



**kérdés:** hogyan magyarázzuk hogy az elektronvonzó szubsztituensek ( $Y = -NR_3^+$ ,  $-NO_2$ ) dezaktiválnak és *meta*- helyzetbe irányítják az új szubsztituenst?

**megoldás:** ugyanazon két határszerkezet megvizsgálásával mint az előbb:



**magyarázat:** a  $\sigma$ -komplex pozitív töltése és az Y-szubsztituens pozitív töltése (formális vagy valós) **destabilizálják** mindkét határszerkezetet, s ezért nem kapunk se *orto*-, se *para*-terméket.

**Jobb híján** a *meta* termék dúsul fel.

memo: Ez az okfejtés **minden elektronvonzó** Y esetén igaz, akár pozitívan töltött akár nem.



**kérdés:** befolyásolja-e az **Y-mérete** az *orto:para* termékarányt?

**megfigyelés:** igen

<b>-Y:</b>	<b>% orto-</b>	<b>% para-</b>
-CH <sub>3</sub>	58	37
-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	45	49
-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	30	62
-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	16	73



árnyékolás  
mértéke

**magyarázat:** sztérikus gátlás

(Az Y növekvő mérete miatt az új szubsztituens **nem fér** az *orto*-helyzetre.)

**kérdés:** befolyásolja-e az **E<sup>+</sup>-mérete** az *orto:para* termékarányt?

**megfigyelés:** igen

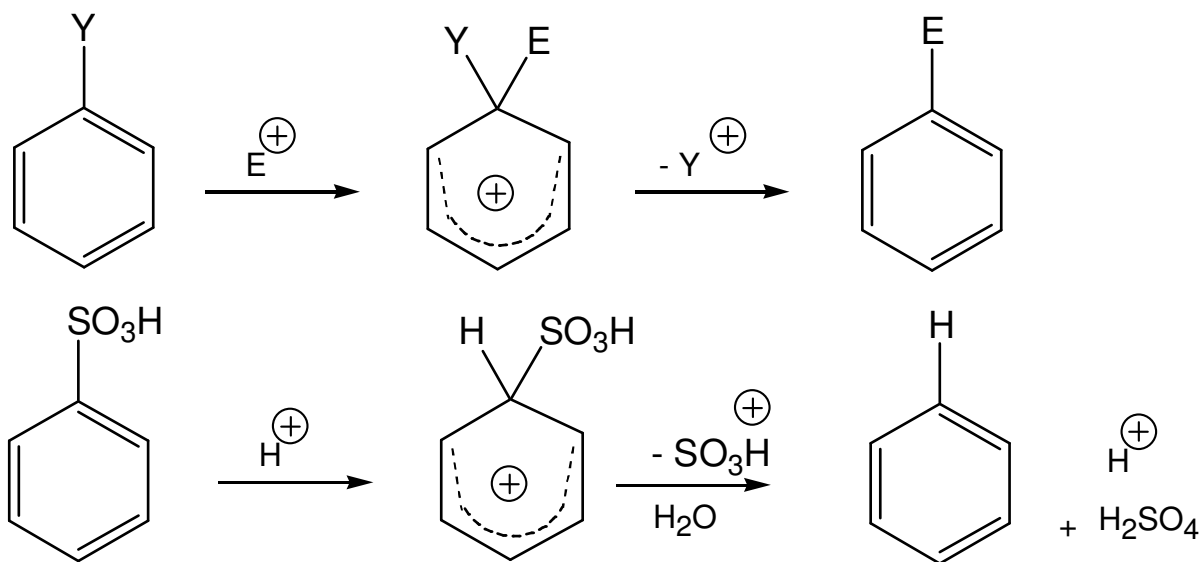
<b>-E<sup>+</sup>:</b>	<b>% orto-</b>	<b>% para-</b>
-Cl <sup>+</sup>	39	55
-NO <sub>2</sub> <sup>+</sup>	30	70
-Br <sup>+</sup>	11	87
-SO <sub>3</sub>	1	99

**magyarázat:** sztérikus gátlás

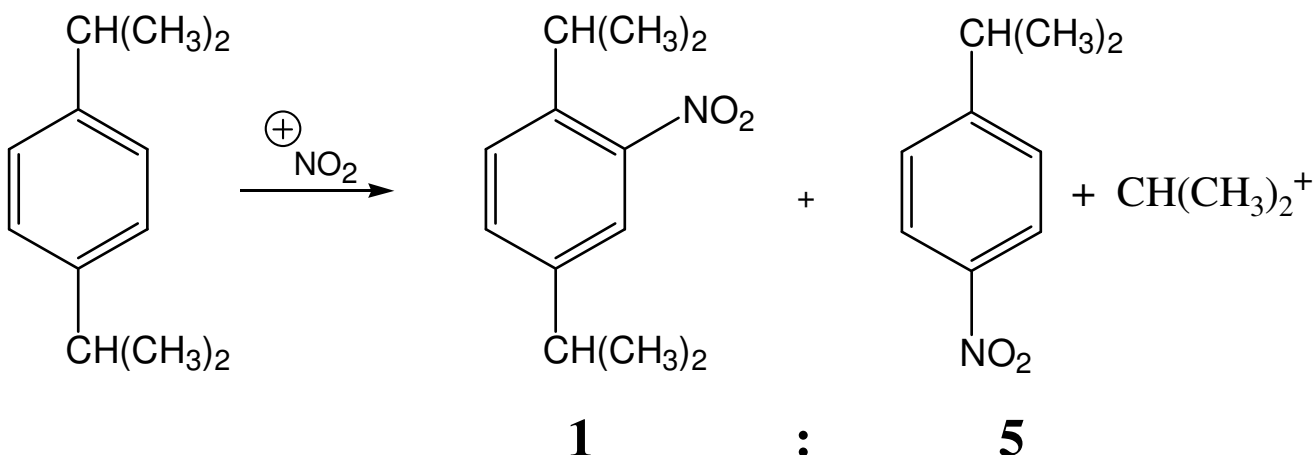
(Az E<sup>+</sup> növekvő mérete miatt **nem fér** az *orto*-pozícióhoz.)

**kérdés:** egy korábban bevitt szubsztituens el tud-e távozni az aromás gyűrűről?

**megfigyelés:** igen (*ipso*-szubsztitúció)



**magyarázat:** ha Y jó távozó csoport akkor .... pl:  $Y^+ \rightarrow CH(CH_3)_2^+$

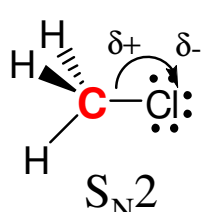
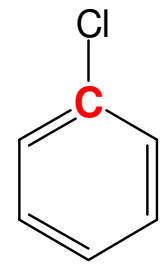
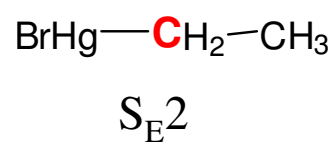
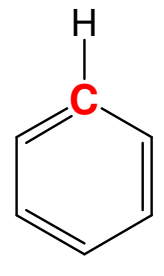
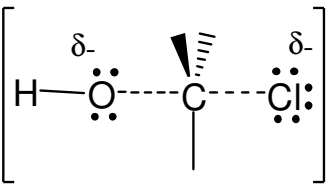
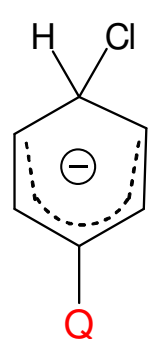
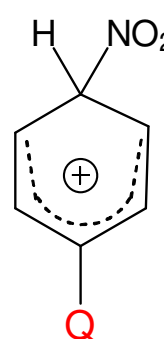


**kérdés:** mitől függ a sebességmeghatározó lépés gyorsasága, a  $\sigma$ -komplex kialakulása ?

**megfigyelés:** egyes Y-csoportok aktiválják, mások dezaktiválják az  $S_E2$ -t.

**memo:** Már láttuk az irányításnál hogy miért aktivál a  $-Me$  vagy  $-OMe$  és miért dezaktivál az  $-NR_3^+$  vagy  $-NO_2$ .

# Összefoglaló

A reakció- centrum szénének típusa	$S_N$		$S_E$	
	telített: $sp^3$ (R)	telítetlen, aromás: $sp^2$ ( $\Phi$ )	telített: $sp^3$ (R)	telítetlen, aromás: $sp^2$ ( $\Phi$ )
reaktáns, mecha- nizmus	 $S_N2$	 $S_N2$ aromás	 $S_E2$	 $S_E2$ aromás
reagens	$HO^-$ nukleofilc	$HO^-$ nukleofil	$Br_2$ elektrofil	$NO_2^+$ elektrofil
közti- termék	  $Q$	 $Q$		
potenci- rozás.			$Q=NO_2$ e-szívó	$Q=alil$ e-küldő

# Alkil-halogenidek átalakítása S<sub>N</sub>2 reakciókkal

