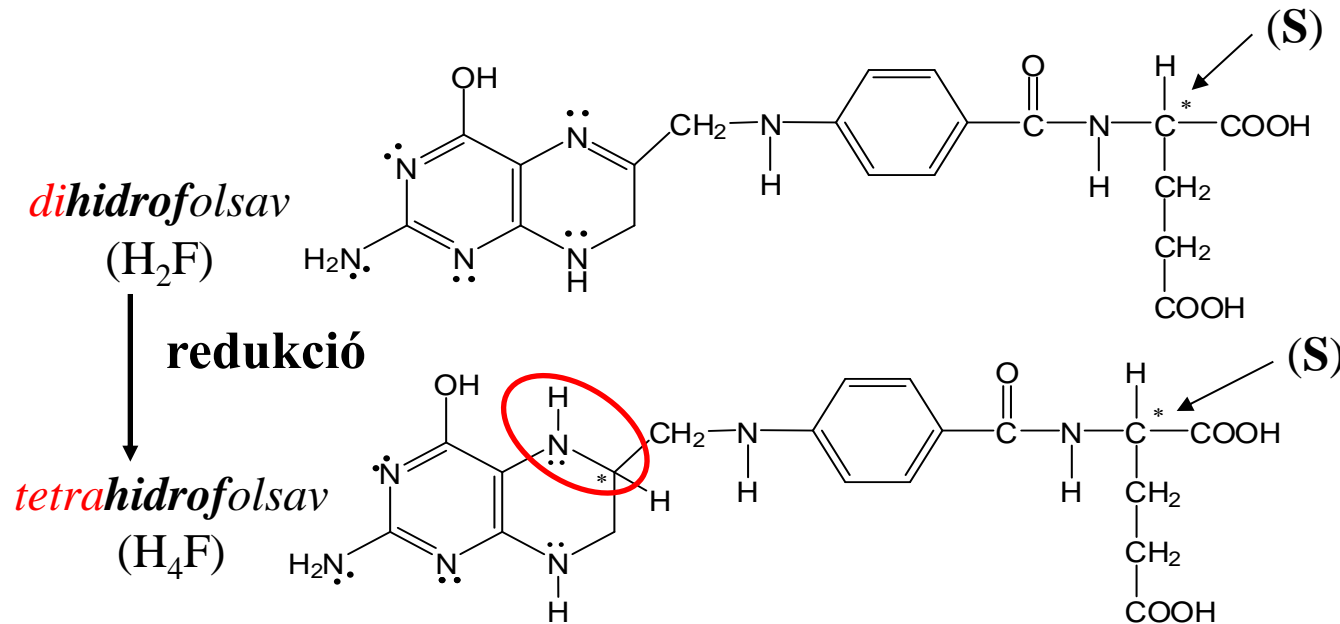


Alap szerves kémiai reakciók szisztematikus tárgyalása

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 kiviteleződnek**.

a reakció célja: (mindkét esetben ugyanaz): redukáljuk a dihidrofolsavat tetrahidrofolsavvá.



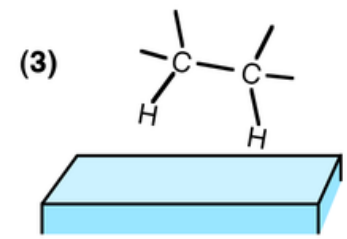
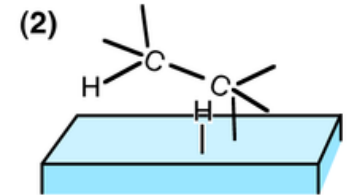
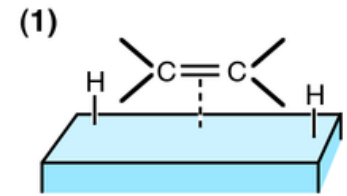
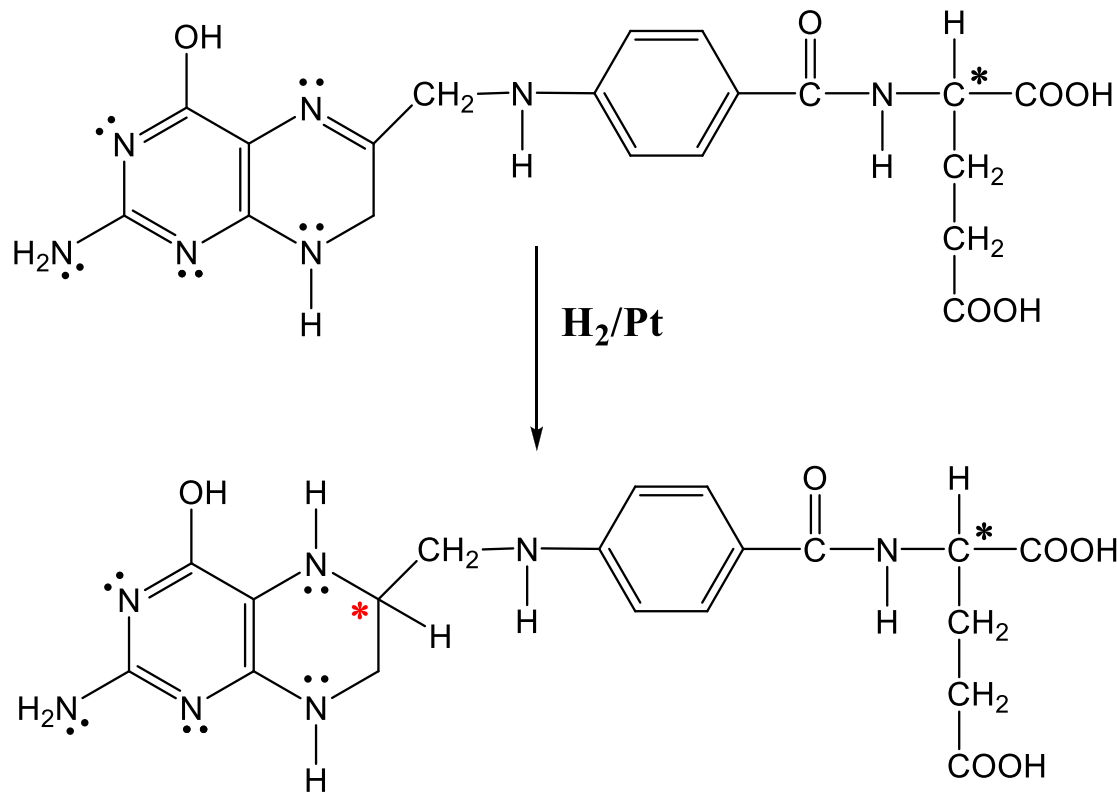
- gondok:**
- legyen **szelektív a redukció:** csak a pirazin gyűrűt érintse (dihidropirazin → piperazin),
(a pirimidin és a benzol gyűrűket ne telítsük)
 - legyen **sztereoszelektív a redukció:** cél csak az egyik diaszteromer előállítása, mert csak az hordoz biológia aktivitást.

a termék (H₄F) jelentősége:

- purin- és pirimidinvázis vegyületek,
- 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**.

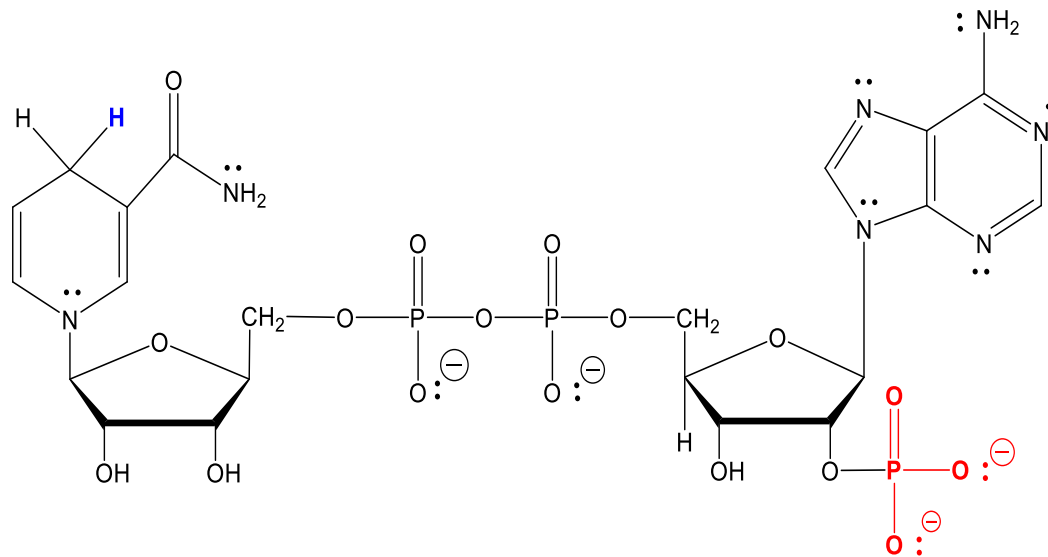


Az enzimatis megoldás:

A dihidrofolát-reduktáz (DHFR, EC 1.5.1.3) „végzi” a reakciót, amely enzim mind prokarióta, mind eukarióta sejtben életfontosságú és nélkülözhetetlen a normális anyagcseréhez.

memo: ez az enzim a **rákellenes** és **antibakteriális** szerek célpontja. Számos hatóanyag, például a metotrexát és a trimetoprim ezt az enzimet gátolja (kiemelt gyógyászati jelentőségű).

megoldás: az **enzim** és **szubsztrát** mellett kell még egy **koenzim** is: ez a **NADPH**.



nikotinsavamid-adenin-dinukleotidfoszfát

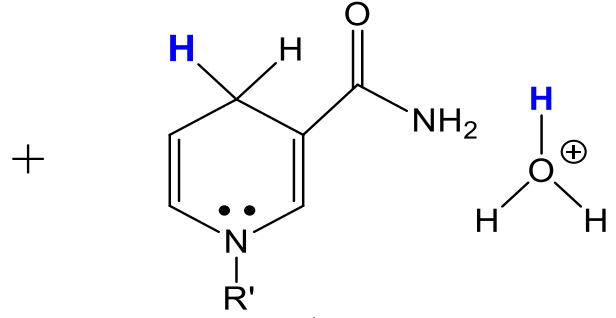
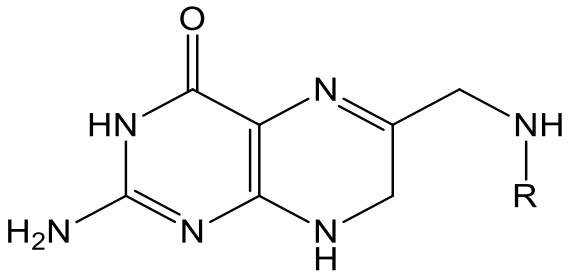
(NAD**PH** röviden **NH**)

Az enzimatis reakció,

- amely során a dihidrofolsav redukálódik és
- a koenzim (NADPH) pedig oxidálódik

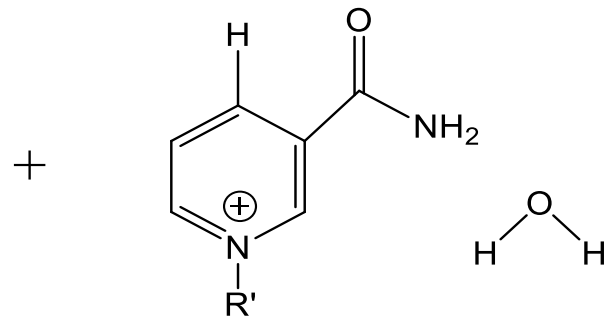
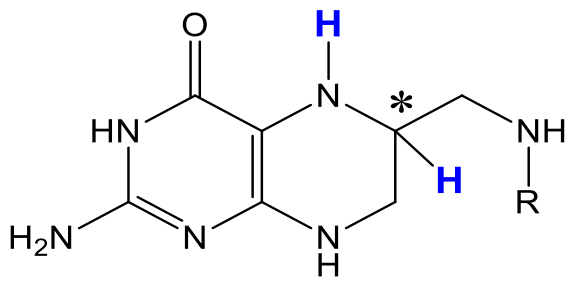
dihidrofolsav (H₂F)

NADPH (NH)



redukció

oxidáció



tetrahidrofolsav (H₄F)

NADP⁺ (N⁺)

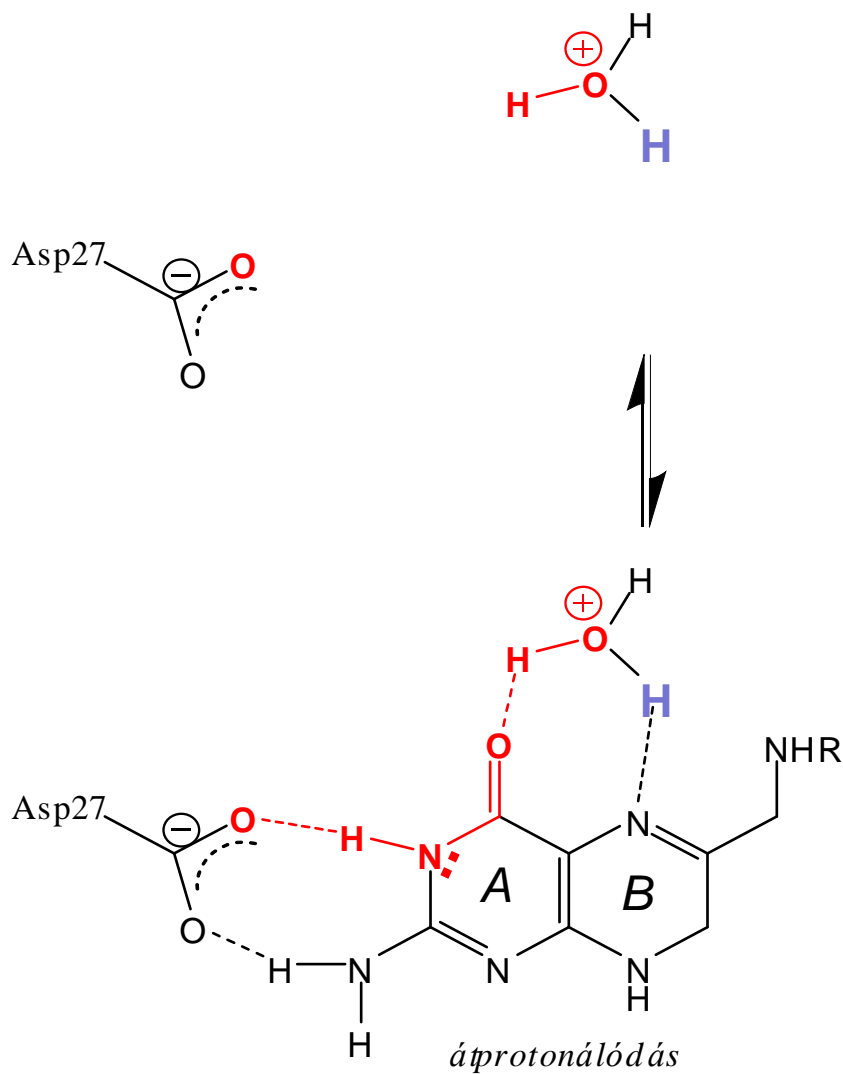
megjegyzés:

a **NADPH** itt hasonló szerepet tölt be, mint a klasszikus reakcióban a **H₂/Pt** heterogén fázisú katalizátor. A Pt szerepe hasonló a NADP-hez, hiszen „**hordozza**” és „**aktiválja**” a hidrogént.

megjegyzés:

A NADPH **nem-aromás** (sp³-as C-atom), de a NADP(+) már **aromás**, s ezért stabilabb :
ez a reakció hajtóereje!

Mind a sztereoszelektivitást, mind a reakció nagy sebességét a „komponensek” **optimális térbeli pozicionálása** biztosítja: ez megvalósul a fehérjében

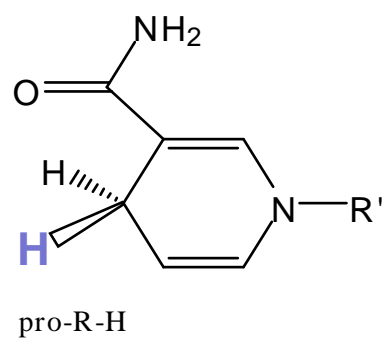


1) Asp-O⁻ és H₃O⁺ egyensúlyi rendszer „kiegészül” a dihidrofolsavval és a NADPH-val.

2) Oxo-enol tautomerizációval aromássá válik az „A-gyűrű” (extra stabilitás, mint a folyamat hajtóereje). Ezt hívják átprotonálódási lépésnek.

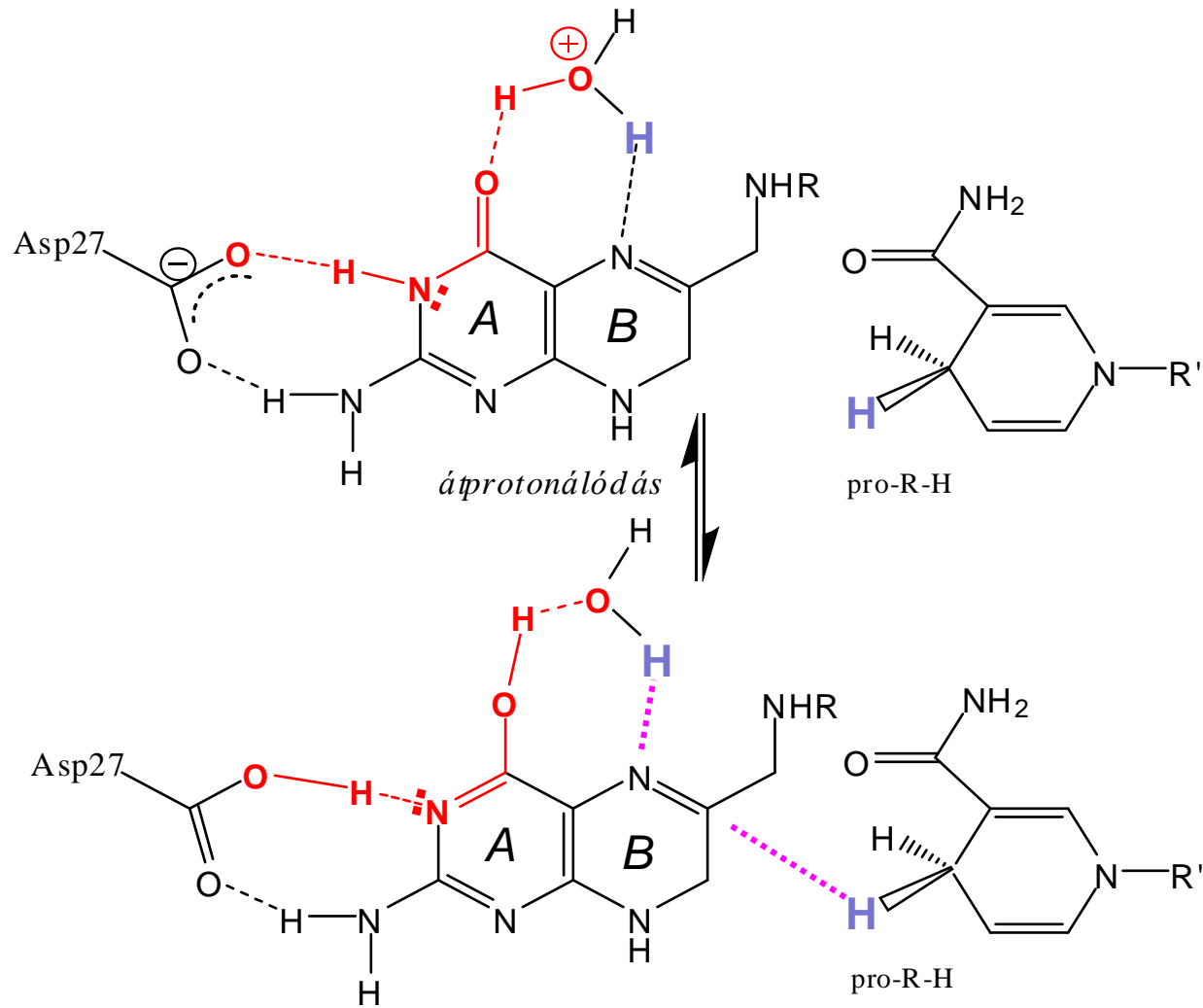
3) A víz protonvesztése (**kék H**) visszafordítja a tautomerizációt és az aromatizálódást.

4) A „kék” hidrogének átmennek a B-gyűrűre, de közben a NADP⁺ kialakul, amely során a nikotinamid gyűrűje aromássá válik, valamint a Asp27 ismét deprotonálódik.



sztereospecifikus **H** átadás

Mind a sztereoszelektivitást, mind a reakció nagy sebességét a „komponensek” optimális térbeli pozicionálása biztosítja: ez megvalósul a fehérjében



1) Asp-O⁻ és H₃O⁺ egyensúlyi rendszer „kiegészül” a dihidrofolsavval és a NADPH-val.

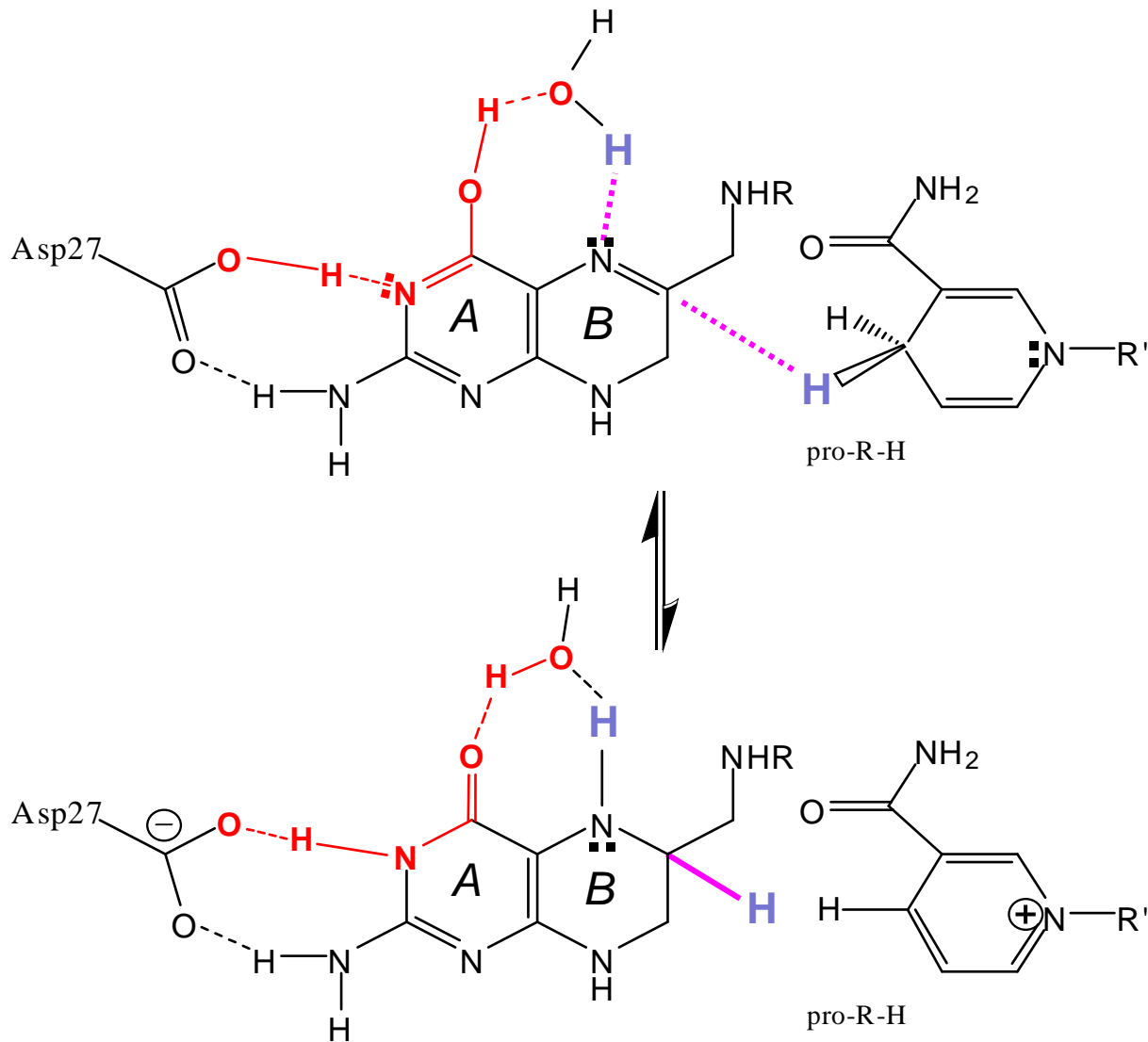
2) Oxo-enol tautomerizációval aromássá válik az „A-gyűrű” (extra stabilitás, mint a folyamat hajtóereje). Ezt hívják átprotonálódási lépésnek.

3) A víz protonvesztése (**kék H**) visszafordítja a tautomerizációt és az aromatizálódást.

4) A „**kék**” H-atomok átmennek a B-gyűrűre, de közben a NADP⁺ kialakul, amely során a nikotinamid gyűrűje aromássá válik, valamint a Asp27 ismét deprotonálódik.

sztereospecifikus **H** átadás

Mind a sztereoszelektivitást, mind a reakció nagy sebességét a „komponensek” optimális térbeli pozicionálása biztosítja: ez megvalósul a fehérjében



1) Asp-O⁻ és H₃O⁺ egyensúlyi rendszer „kiegészül” a dihidrofolsavval és a NADPH-val.

2) Oxo-enol tautomerizációval aromássá válik az „A-gyűrű” (extra stabilitás, mint a folyamat hajtóereje). Ezt hívják átprotonálódási lépésnek.

3) A víz protonvesztése (**kék H**) visszafordítja a tautomerizációt és az aromatizálódást.

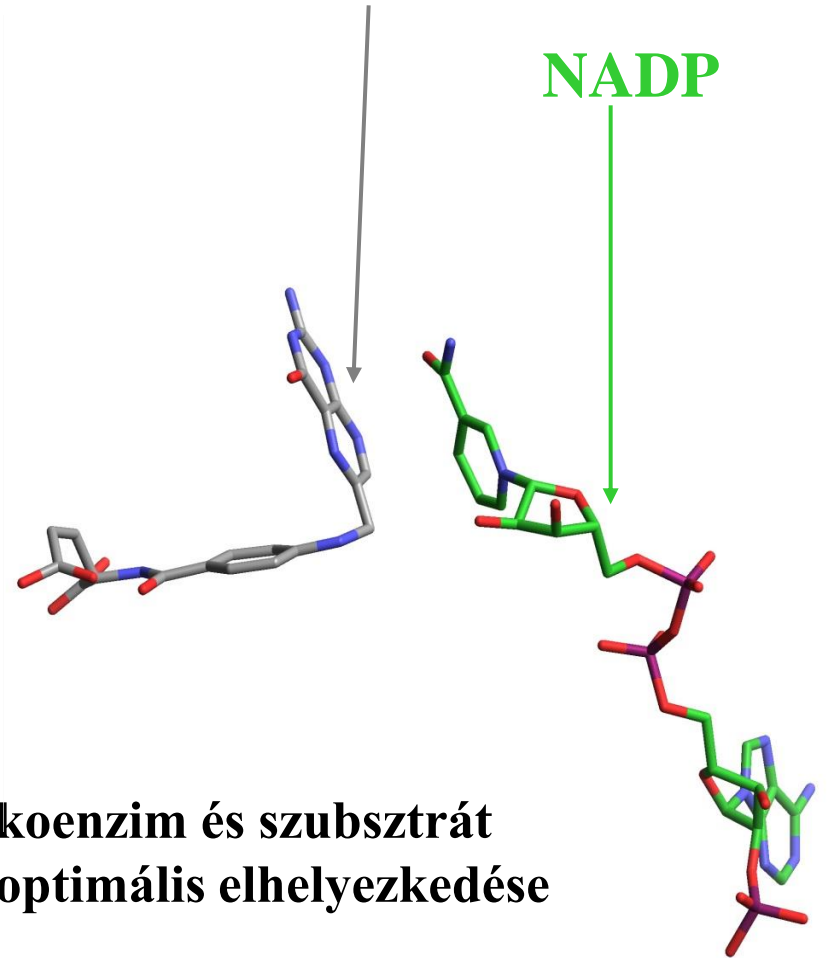
4) A „**kék**” H-atomok átmennek a B-gyűrűre, de közben a NADP⁺ kialakul, amely során a nikotinamid gyűrűje aromássá válik, valamint a Asp27 ismét deprotonálódik.

- 1) Mind a sztereoszelektivitást, mind a reakció nagy sebességét a „komponensek” optimális térbeli pozicionálása biztosítja.
- 2) Mindez egy evolúciósan finomhangolt fehérjében optimálisan tud meg valósulni.



Sawaya, M.R., Kraut, J. *Biochemistry* 36: 586-603 (1997)

dihidrofolsav



A teljes folyamat kinetikája elemi lépésenként feltérképezett:

Rövidítések:

dihydrofolát-reduktáz (**E**)

dihydrofolsav (**H₂F**)

tetrahydrofolsav (**H₄F**)

nikotinsavamid-adenin-dinukleotidfoszfát (**NH**)

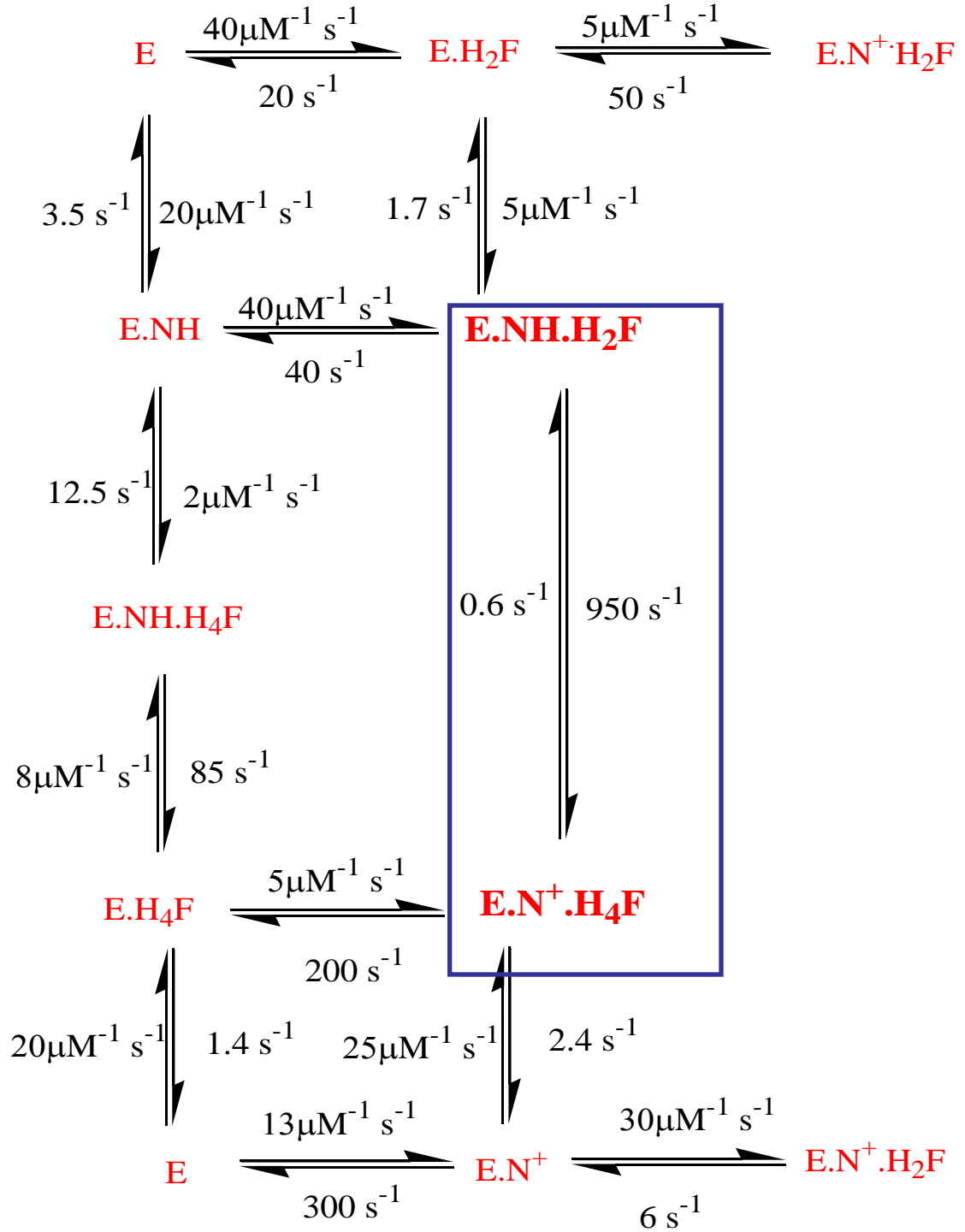
nikotinsavamid-adenin-dinukleotidfoszfát oxidált formája (**N⁺**)

konklúzió:

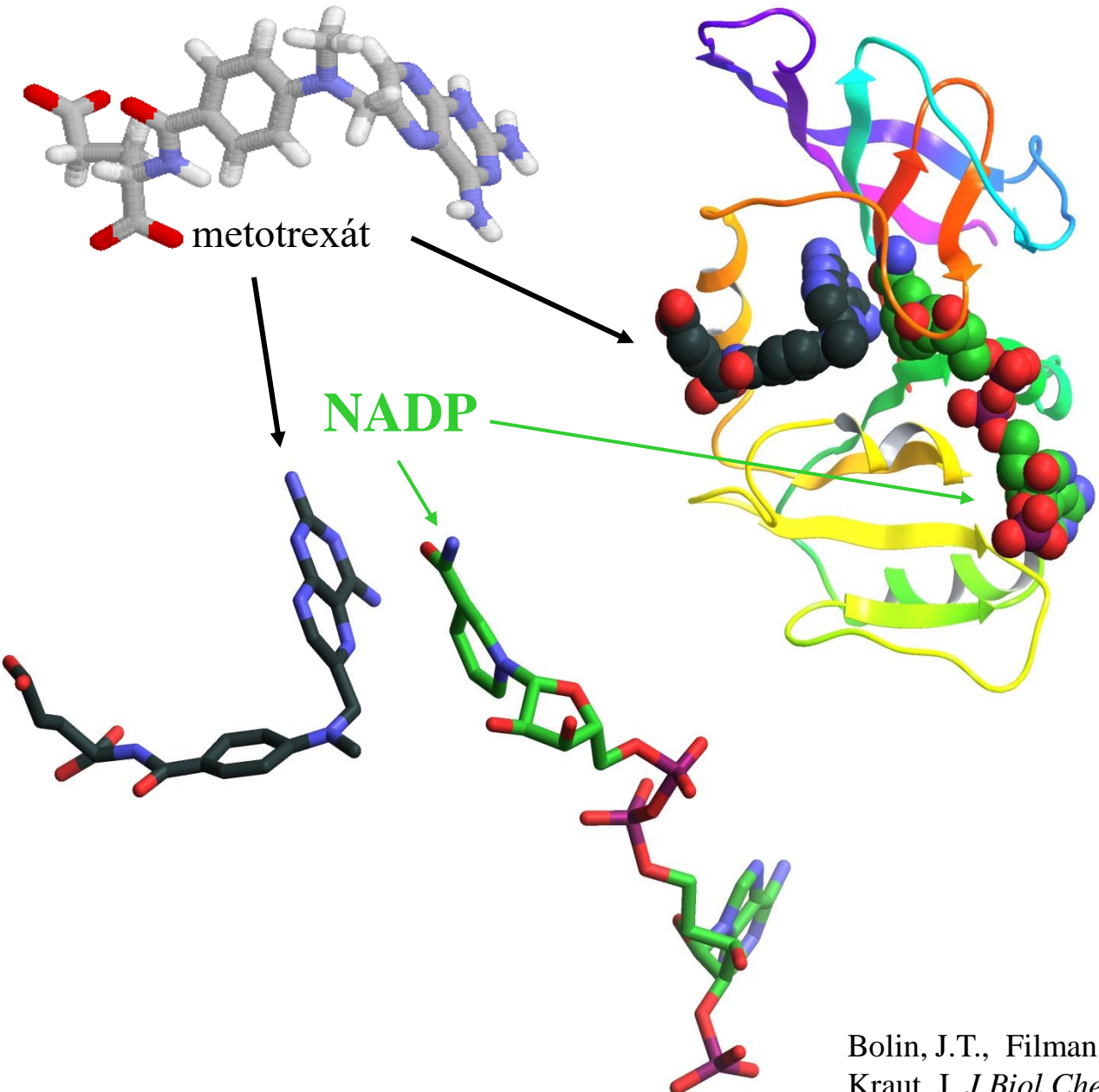
az enzimkatalizált reakció kémiaja igen hasonló ahhoz mint amit a lombikban végzünk

de, finomabban hangolt, gyorsabb és jobban kontrolált folyamat,

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



memo: dihidrofolát reduktáz metotrexáttal együtt kristályosítva



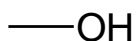
Bolin, J.T., Filman, D.J., Matthews, D.A., Hamlin, R.C., Kraut, J. *J.Biol.Chem.* 257: 13650-13662 (1982)

Szerves kémiai alapreakciók

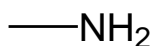
I. Bevezető gondolatok

1. Funkciós csoportok

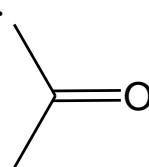
Azonos funkciós csoportot tartalmazó molekulák rendelkeznek hasonló kémiai tulajdonságokkal.



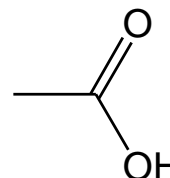
hidroxil



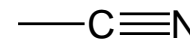
amino



karbonil



karboxil

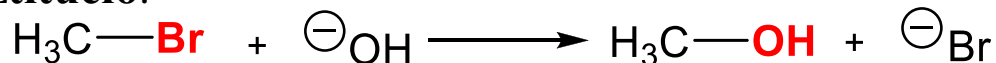


ciano

2. Reakciótípusok

Az elemi reakciók típusa kevés:

- Szubsztitúció:



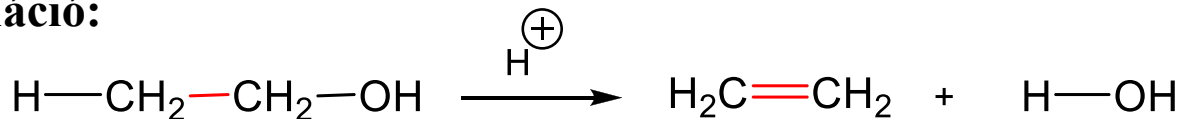
a brómatomot helyettesítjük a hidroxilcsoporttal.

- Addíció:



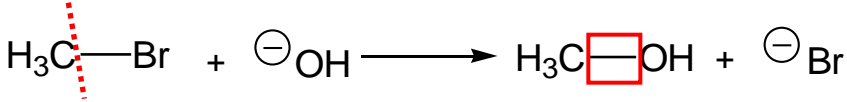
brómatomokat adunk telítetlen kötésű szénatompárra.

- Elimináció:



egy hidrogénatomot és egy hidroxilcsoportot elvonunk a molekulából.

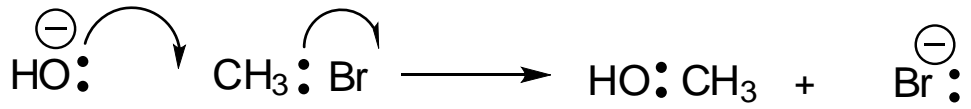
3. Kötések kialakítása és felbontása



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	Ne
	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4		

Így mivel a C 2.5 és a Br pedig 2.8, ezért a **kötés** a két atom között **poláros jellegű** lesz.
jelölésmódok:



6. Reagens típusok

A) Nukleofil

(lat, *nucleus* `mag`)
(gör, *filosz* `valamit kedvelő`)

„esettanulmány”

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

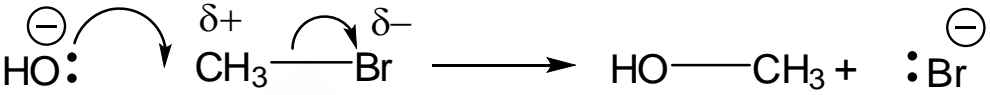
2. Ezt a C-atomot egy elektronban gazdag reagens fogja leginkább

megtámadni pl.:



Ezek a csoportok jellegzetesen bázisok és esetenként redukáló hatásukat egy elektronpár

„közösbeadásán” keresztül fejtik ki:

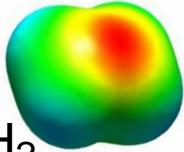


B) Elektrofil

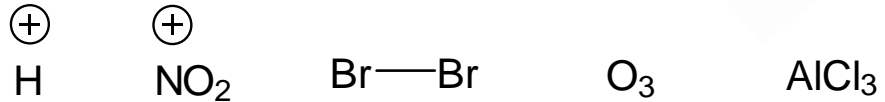
„esettanulmány”

1. Vegyünk egy elektronban viszonylag

gazdag szénatomot pl.: $H_2C=CH_2$

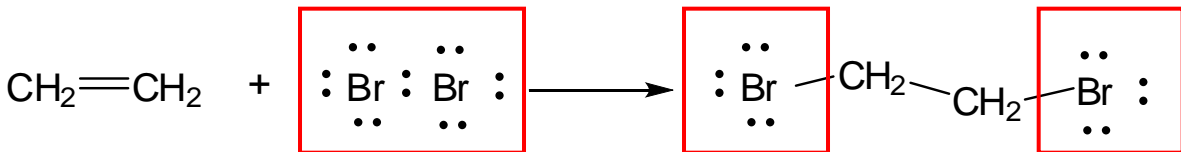


2. továbbá egy elektronban szegény reagenst pl.:



Az utóbbi csoportok, jellegzetesen Lewis-savak és oxidáló hatásúak,

tevékenységüket egy **elektronpár „elszívásán”** keresztül fejtik ki.



Megjegyzés :
míg a Br_2 molekula külső héján összesen **14** közös elektron van, addig az 1,2-dibrometánban ($2 \cdot 8 =$) már **16** elektron van a 2 Br körül.

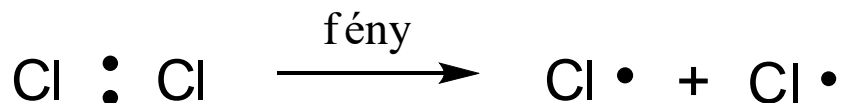
C) Gyök

„esettanulmány”

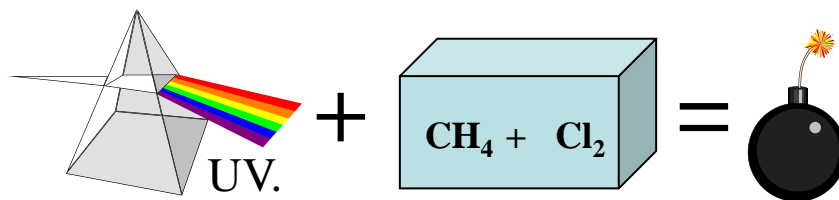
1. vegyünk egy elektronszerkezetében kiegyensúlyozott molekulát (pl.: CH_4),
amellyel se egy nukleofil, se egy elektrofil nem tud eredményesen reagálni,

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

a végbemenő reakció során a párosítatlan elektronnal rendelkező klóratom reagál:



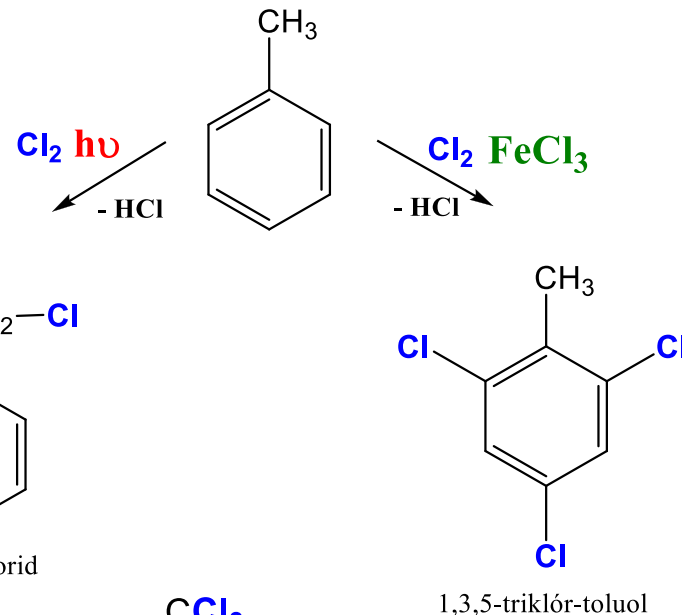
Megjegyzés : ha nincs foton, akkor nincs gyökképződés és akkor nincs reakció
(avagy sötétben nincs semmi, **de** UV. fény hatására robban a gázkeverék.)



Egy gyökös reakció általában kevésbé szelektív:

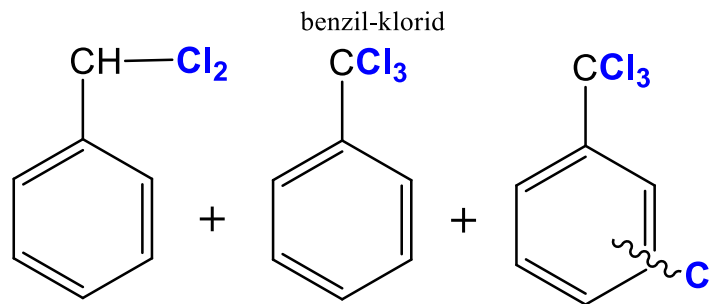
Pl.: lehet gyökösen, de lehet alkalmas katalizátorral is klórozni a toluolt:

:



1) más és más lesz a termék, mert eltérő a klórozás 2 útja (más mechanizmusok):

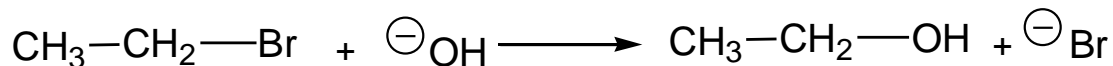
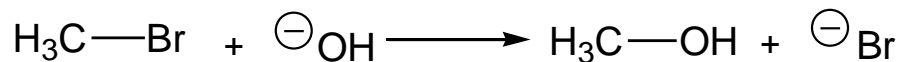
2) A gyökös klórozás esetében jellegzetesen több terméket (keveréket) kapunk, a reakció nem szelektív, s ez általában nem szerencsés:



7. A molekulaszervezet befolyásoló hatások: A) elektronos hatás

„esettanulmány”:

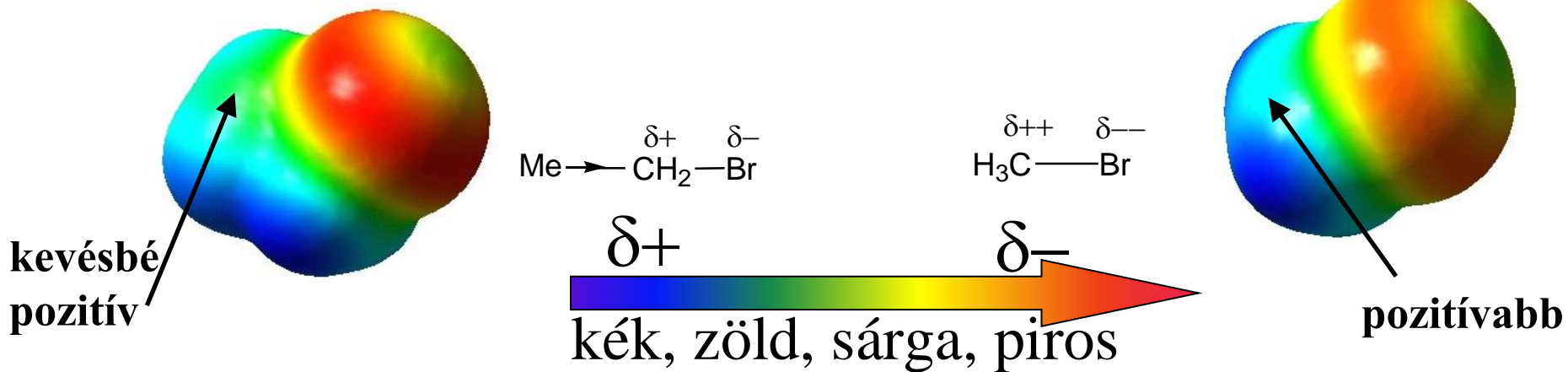
B) sztérikus hatás (térhatás)



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

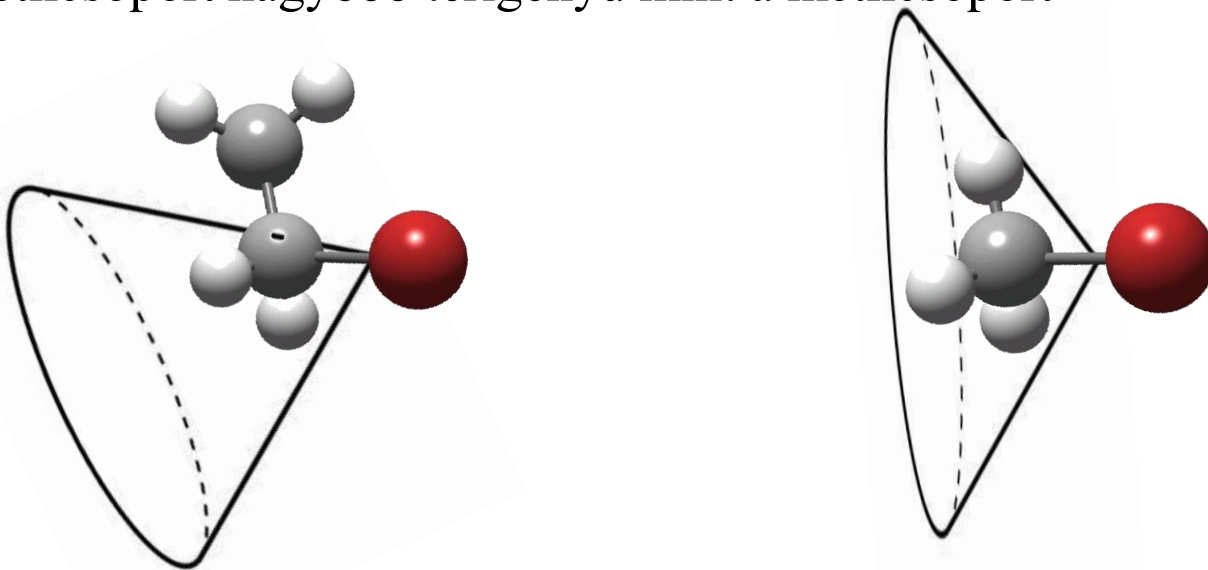
elektronos hatás:

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



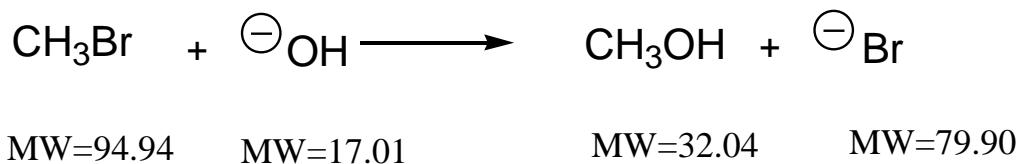
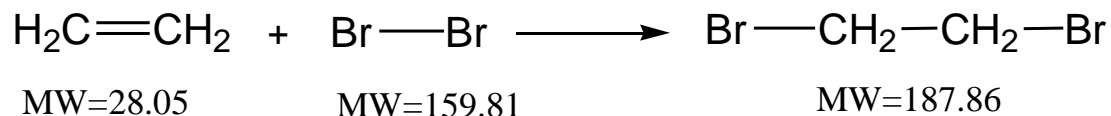
szterikus hatás:

az etilcsoport nagyobb térigényű mint a metilcsoport

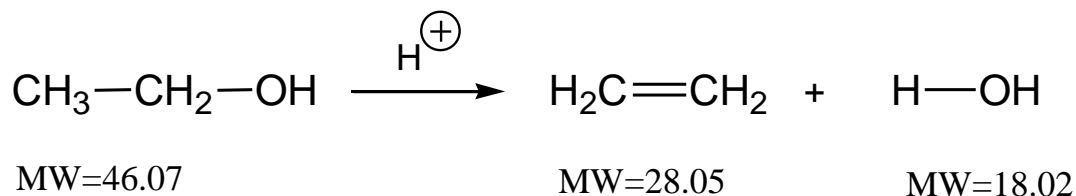


8. Az egyenletírás alapkövetelményei: A) tömeg megmaradás (mass balance)
 B) töltésmegmaradás (charge balance)
 C) spinállapot megmaradás (spin balance)

A)



a protonok hiánya nem zavaró

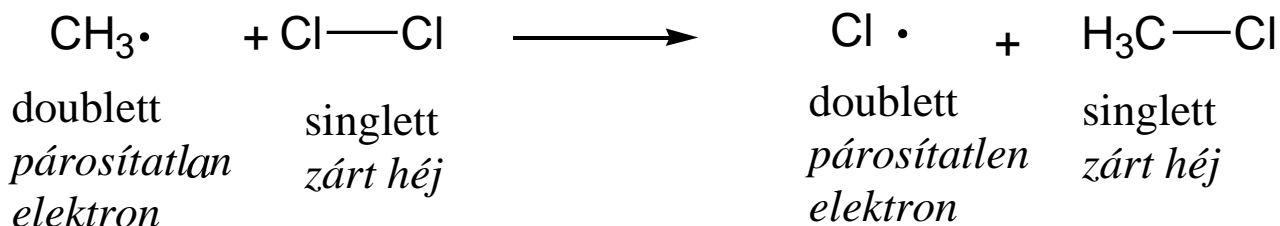


a proton csak katalizátor

B)



C)

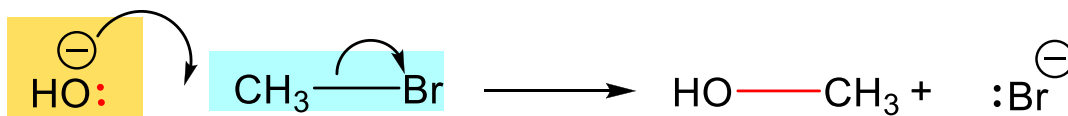


II. Nukleofil szubsztitúció

Ruff-Csizmadia 323-380

II/A. Nukleofil szubsztitúció telített szénatomon

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

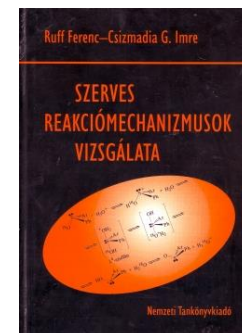
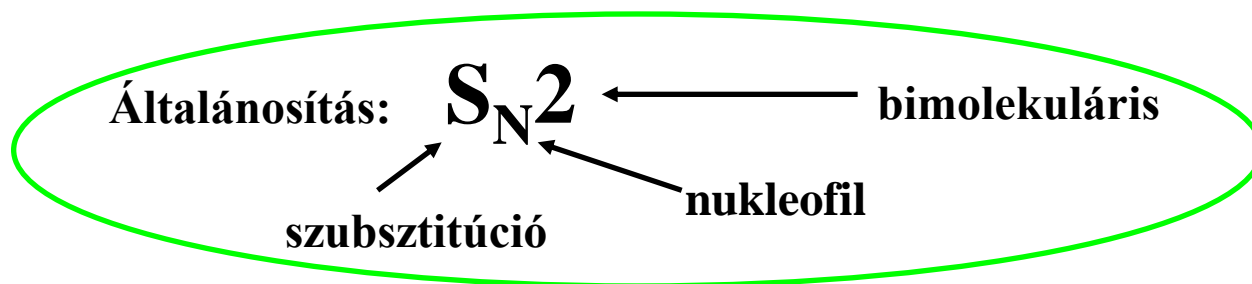


módszer: megfigyeljük a résztvevő molekulák koncentrációinak alakulását t -függvényében.

tapasztalat: igen, mind a reagens (OH^-), mind a szubsztrátum (CH_3Br) moláris koncentrációja befolyásolja a **reakciósebességet**. A keletkezett anyag CH_3OH konc. változása az időben:

$$d[\text{CH}_3\text{OH}]/dt = k[\text{CH}_3\text{Br}][\text{OH}^-] \text{ azaz } d[\text{X}]/dt = k[\text{A}][\text{B}] = k[\text{A}]^2$$

ez egy **másodrendű** reakció sebességi egyenlete, ahol k a **reakció sebességi együtthatója**

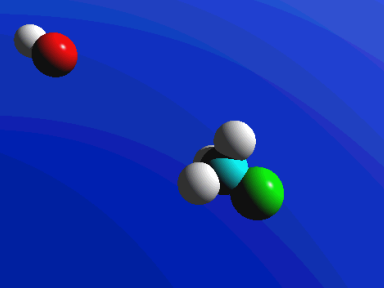


memo: a kémiai reakció előrehaladását annak **sebességével** (v) mérjük, ahol a jelen esetben $v = -d[\text{A}]/dt = -d[\text{B}]/dt = +d[\text{X}]/dt$, azaz „ v ” a koncentrációk időegység alatti megváltozása.

(Azért van a „-” előjel az A és a B esetében, mert azok koncentrációja (mind A-nak, mind B-nek) csökken az időben (elfogynak), ám a sebesség definíciószerűen pozitív szám kell hogy legyen.)

Ruff-Csizmadia 75-

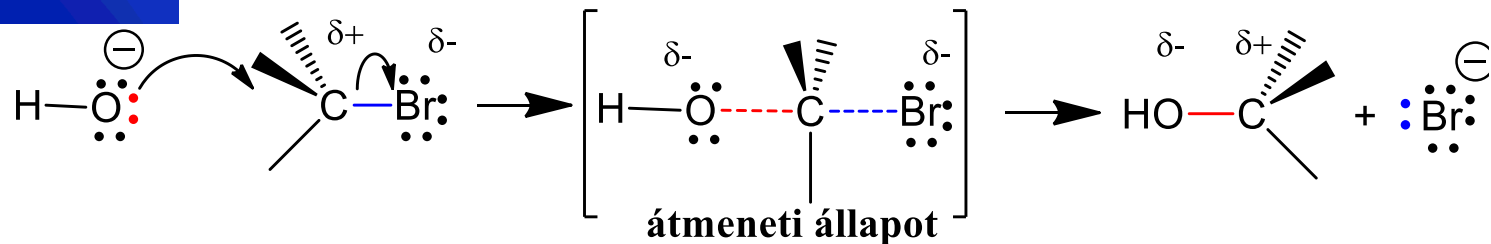
memo: kinematikában a haladás ds/dt , reakciókinetikában ugyanez $d[\text{konc.}]/dt$. A sebesség dimenziója $[\text{konc.}] * \text{idő}^{-1}$ azaz, $[\text{mol}/\text{dm}^3] * \text{s}^{-1}$. (a k dimenziója a sebességi egyenlettől függ!)



Az S_N2 reakciómechanizmus részleteinek leírása

O	F
3,44	3,98
S	Cl
2,58	3,16

kérdés: hogyan rendeződnek át kötések a reakció során?

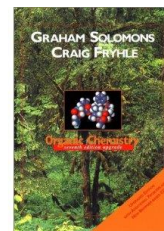


A hidroxidion egy elektrópárt „küld” a pozitívan polározott szénatom felé (az elektron ha lehet akkor „kiterjed”), amely kiterjedés az elektrosztatikának megfelelő orientációjú

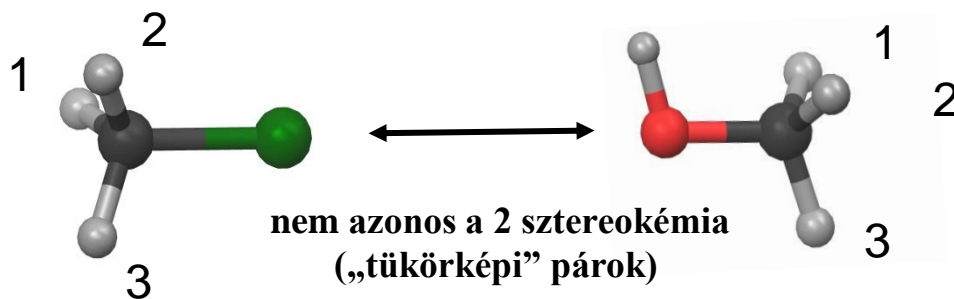
Az átmeneti állapotban az O-C kötés részlegesen kialakult, míg a C-Br kötés részlegesen elhasadt. (A C- atom konfigurációja az inverzió felé tart.)

Az O-C kötés kialakult, a C-Br kötés megszűnt.
memo: A C-atom invertálódott.

Solomons 237



memo: ha a kiindulási anyag királis és optikailag tiszta, akkor az S_N2 reakció során **inverzió** történik.



kérdés: hogyan csökken az A és B kiindulási anyagok koncentrációja az időben?

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

levezetés:

MeOH konc. képződési sebessége azonos a Me-Br konc. fogyási sebességével s ezért $d[X]/dt = -d[A]/dt$

Továbbá korábban leszögeztük hogy $d[X]/dt = k[A]^2$. E 2 egyenlet összevonásával kapjuk a

$-d[A]/dt = k[A]^2$ (ez a **másodrendű reakció integrált sebességi egyenlete**)

$-d[A]/[A]^2 = kdt$ amelynek integrálalakja

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

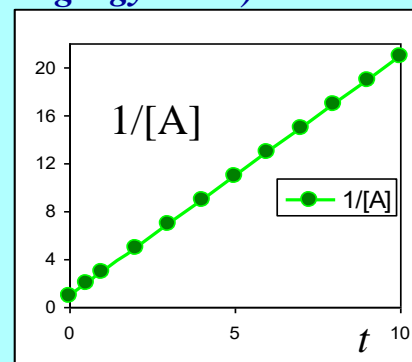
a kiindulási koncentráció: $[A]_0 = [OH]_0$

$$1/[A]_{[A]} - 1/[A]_0 = k [t]_{[0]} \text{ amely azonos az } 1/[A] - 1/[A]_0 = kt \text{ egyenlettel}$$

Tehát : **$1/[A] = kt + 1/[A]_0$**

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

azaz ha $[A]_0 = 1$ (tehát egységnyi volt a kiindulási MeOH koncentráció), akkor a $0 \leq t \leq 10$ idő intervallumra a fenti ábrát kapjuk, ahonnan a meredekség alapján meghatározhatjuk a reakció sebességi együtthatóját.



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

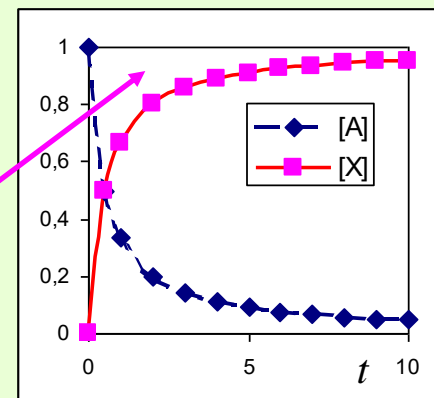
az $1/[B] = kt + 1/[B]_0$ egyenletet kapjuk

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:

$[X] = [B]_0 - 1/(kt + 1/[B]_0)$, ha $[B]_0 = 1$ akkor **$[X] = 1 - 1/(kt)$**

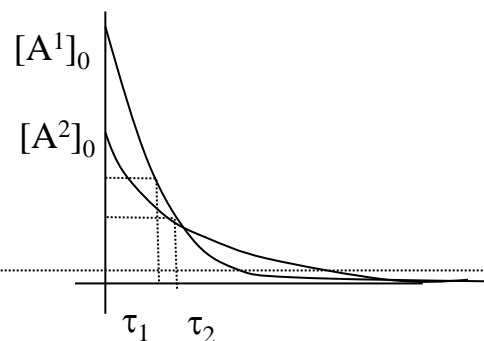


A **felezési időben** (τ) az az idő amely alatt a kiindulási anyag koncentrációja a kezdeti érték felére csökken, tehát $[A] = [A]_0/2$ behelyettesítve a $1/[A] = kt + 1/[A]_0$

kapjuk : $2/[A]_0 = kt + 1/[A]_0$ ahol $t = \tau$ azaz $2/[A]_0 = k\tau + 1/[A]_0$

Összevonás után: $\tau = 1/k[A]_0$

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



Ebből következik hogy:

1) Minél **nagyobb a kezdeti koncentráció** (azaz $[A]_0$), annál **gyorsabb a reakció** ($v = -d[A]/dt$), s ezért annál hamarabb érünk a reakció félidejéhez.

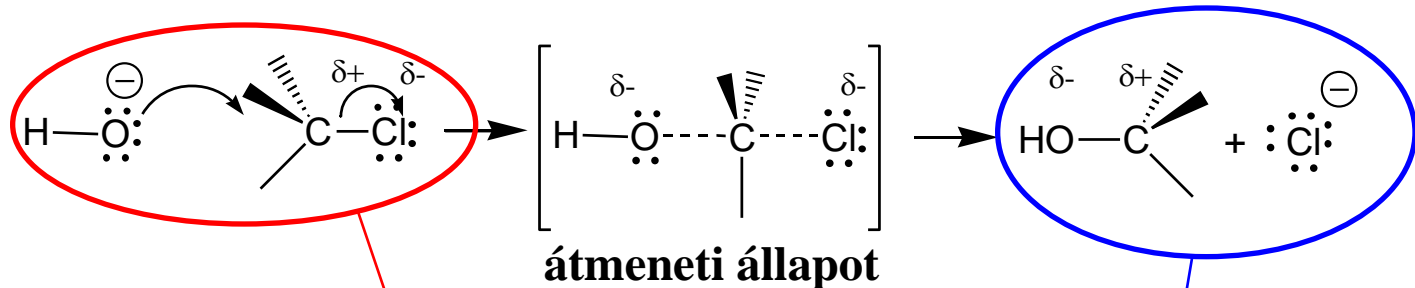


A vas oxidációja ($Fe + H_2O \rightarrow Fe(OH)_2$ majd O_2 hatására Fe_2O_3) (rozsdásodás) **kis reakciósebességű**, míg a cellulóz égése nagy reakciósebességű oxidáció.

2) Ugyanolyan kezdeti koncentráció $[A]_0$ esetén ha **k értéke nagyobb, akkor τ kisebb**. Mondjuk pl. ha ugyanazt a reakciót két eltérő oldószerben valósítjuk meg.

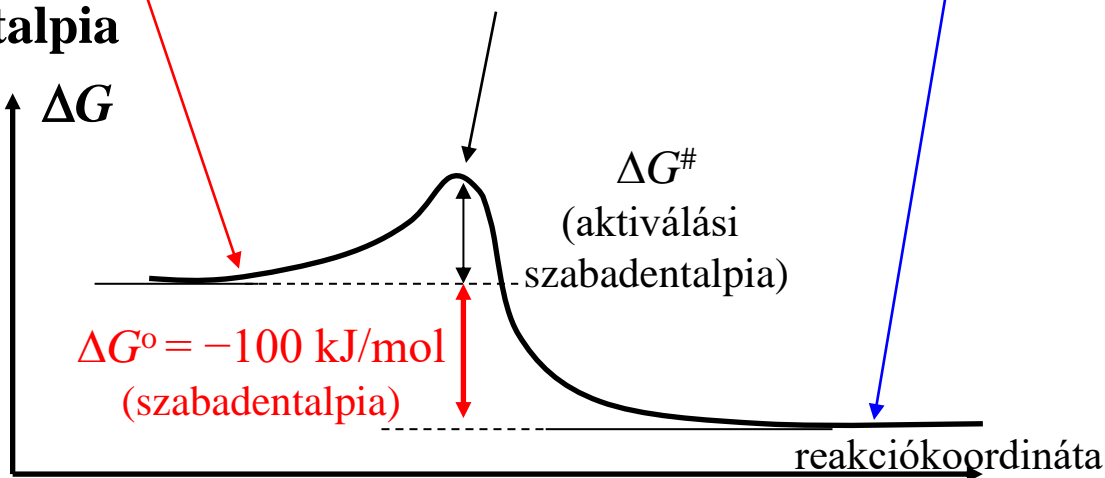
memo:

a S_N2 reakciómechanizmus részleteinek leírása:

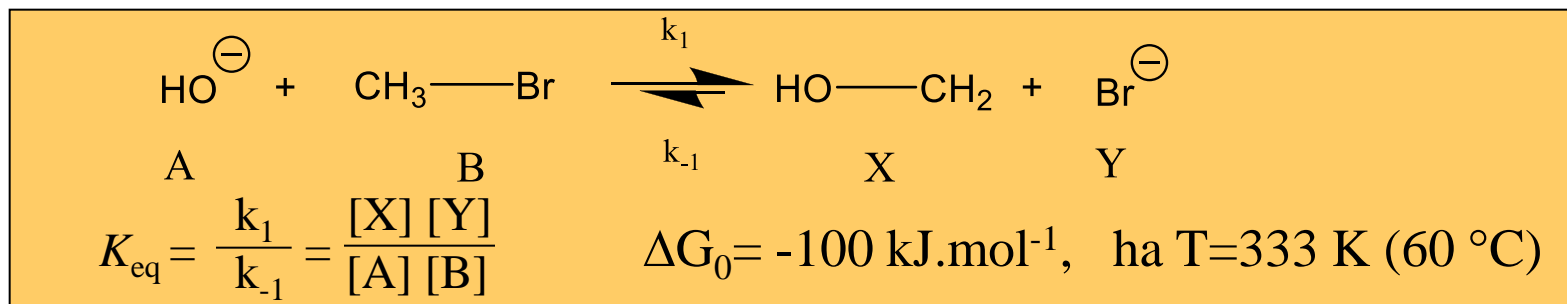


A szabadentalpia diagram:

Solomons 237

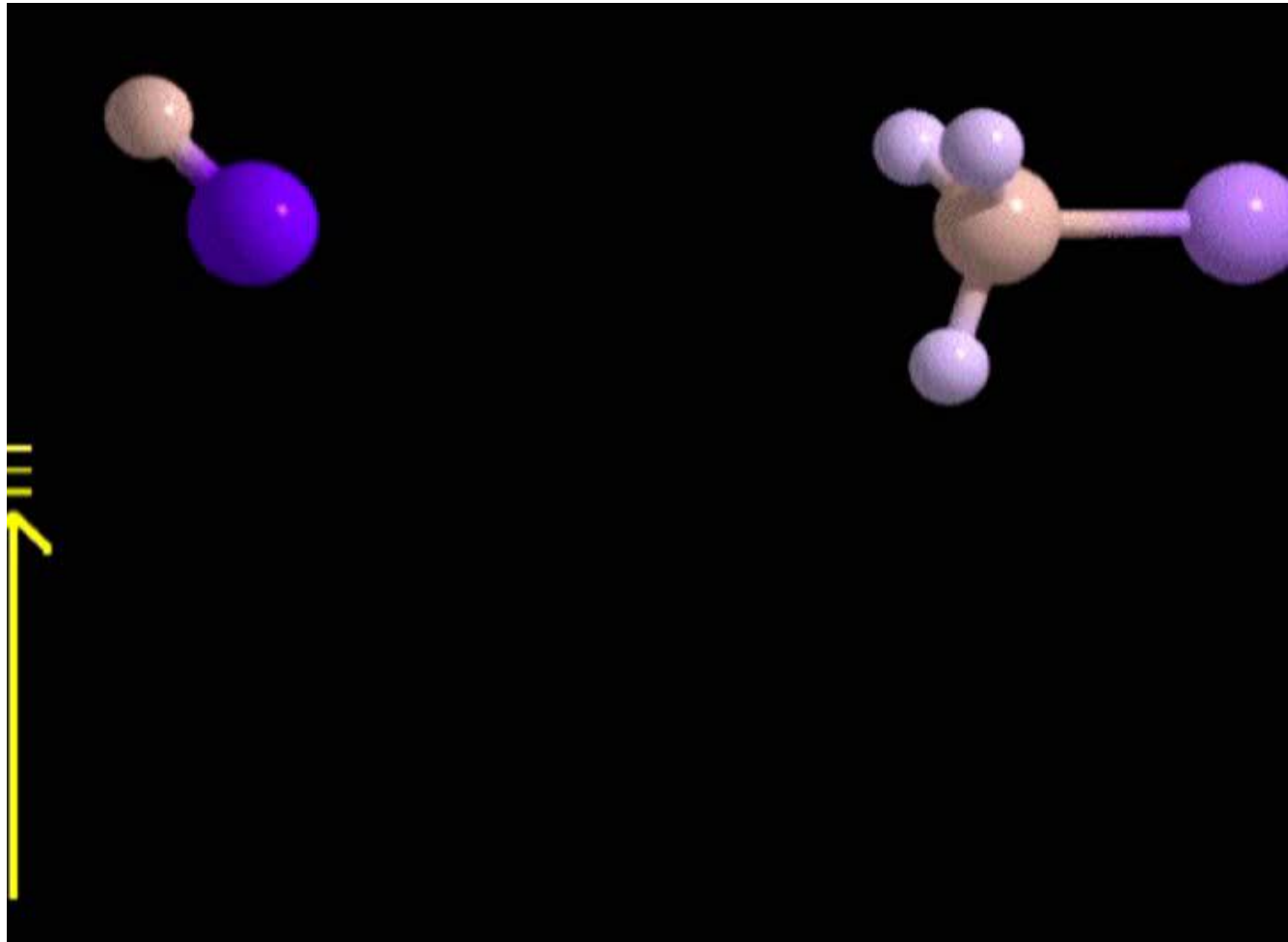


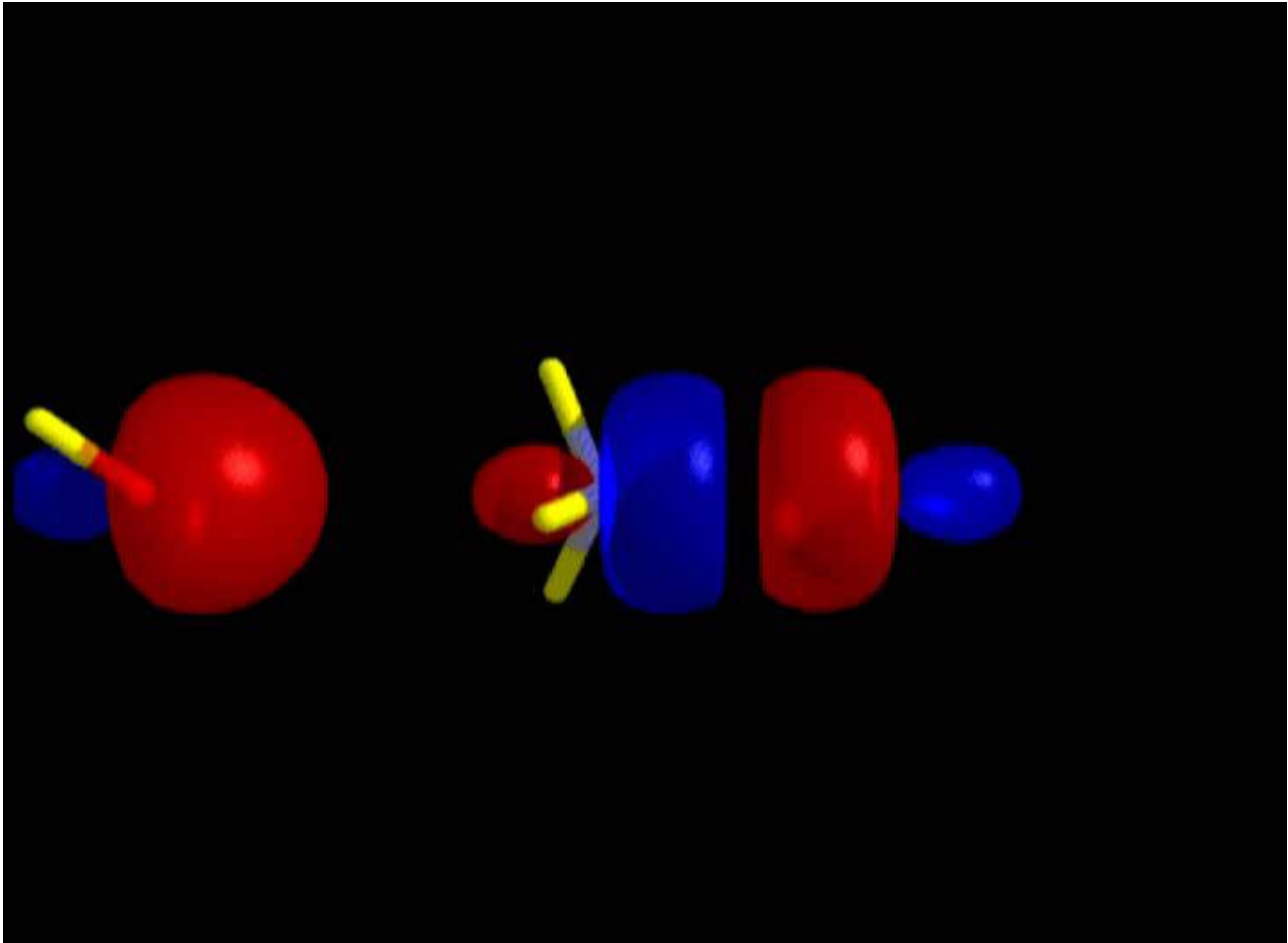
kérdés: végbe megy-e a reakció, avagy mekkora a K_{eq} értéke az Arrhenius egyenlet alapján?

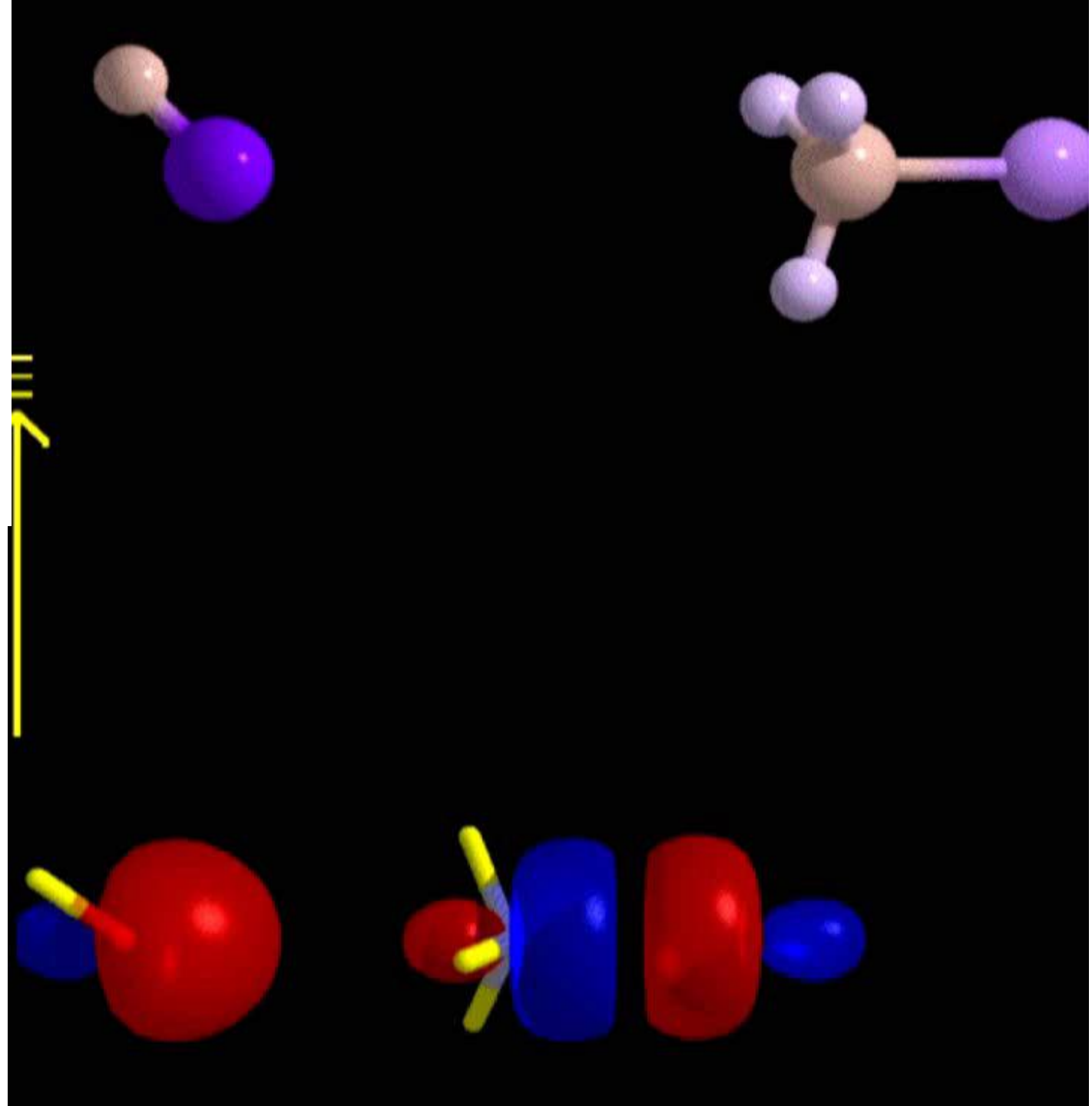


$$\Delta G^{\circ} = -2.303 RT \log K_{eq} \Rightarrow \log K_{eq} = -\Delta G^{\circ} / 2.303 RT = \frac{-(-100 \text{ kJ/mol})}{2.303 \times 0.00831 \text{ kJ/molK} \times 333\text{K}} = \mathbf{15.7}$$

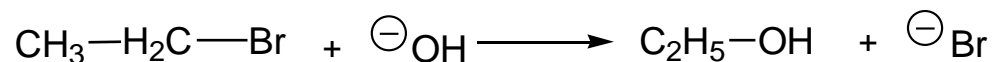
konklúzió: mivel ΔG kellően **nagy negatív** szám (-100 kJ/mol) és ezért az egyensúlyi állandó logaritmus **nagy pozitív** szám (15.7), s ezért a reakció teljesen **végbeme gy**.







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 (OH^-) mind a szubsztrát ($\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$) moláris koncentrációja befolyásolja a **reakciósebességet**. Azaz továbbra is $d[\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}]/dt = k[\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}][\text{OH}^-]$

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

válasz: igen, ez is $\text{S}_\text{N}2$ reakció.

további megfigyelés:

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

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

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

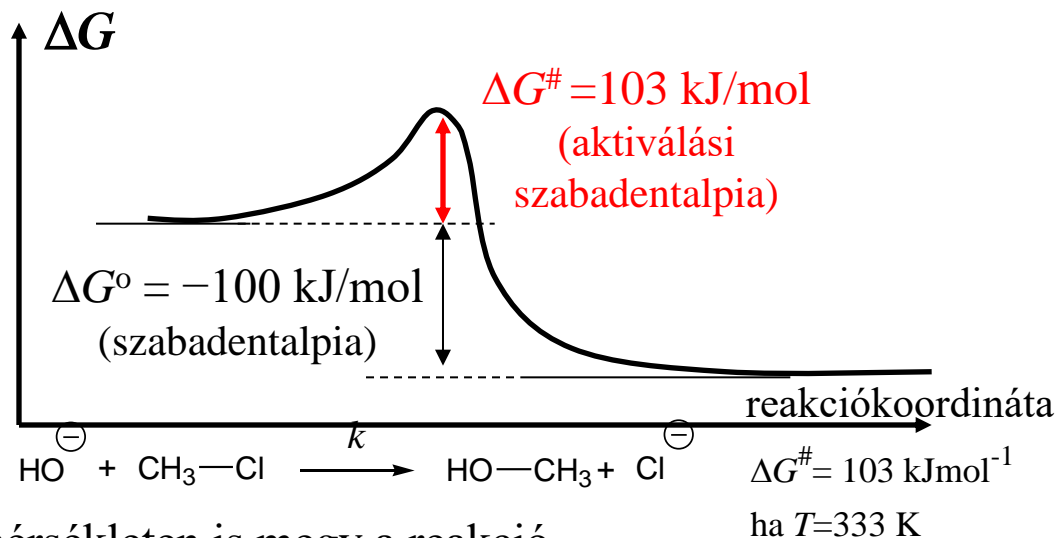
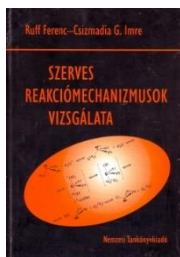
$\Delta S \rightarrow$ ha a molekuláris rendszer rendezettsége nő, akkor a rendszer entrópiája csökken.

memo: ΔG az entalpia (azaz ΔH) szabadon felhasználható része.

kérdés:

milyen hőmérsékleten megy végbe eredményesen a reakció?

Ruff-Csiz. 59



memo:

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

Tehát a metilklorid + hidroxidion reakció ($\Delta G^\ddagger = 103$ kJ/mol) szobahőmérsékleten nem megy végbe, mert kevés az eredményes ütközések száma, de 60°C-on (333 K) már kellően magas az eredményes ütközések száma és a reakció végbemegy: $k = k_0 \exp(-\Delta G^\ddagger/RT)$

memo: Vegyük észre, hogy a **reakció sebességi együtthatója** az aktiválási szabentalpiától exponenciálisan függvénye (k_0 az abszolút reakció sebességi együttható = $6.2 \times 10^{12} \text{s}^{-1}$ [25°C-on]). Tehát egy elsőrendű reakcióra (lásd később pl. S_N1 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: $\tau = \ln 2/k \rightarrow \tau = 1603 \text{s} \sim 27 \text{perc}$ Tehát a reakció 27 perc alatt már félig végbement.

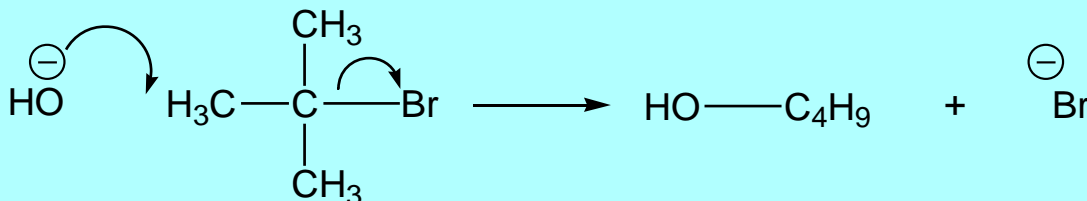
kérdés: ugyanez marad-e a mechanizmus, ha akár az összes hidrogént lecseréljük metilcsoportokra?

megfigyelés:

$k_{relatív}$	1	0.079	0.014	47.2 !
	H_3C-Br	$MeCH_2-Br$	Me_2CH-Br	Me_3C-Br

válasz: nem lehet ugyanaz a mechanizmus a ^tBu-Br esetében mint a korábban leírt S_N2 , 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 (C_4H_9Br) moláris koncentrációja befolyásolja a reakciósebességet, az nem függ a reagens (OH^-) moláris koncentrációjától. Azaz :

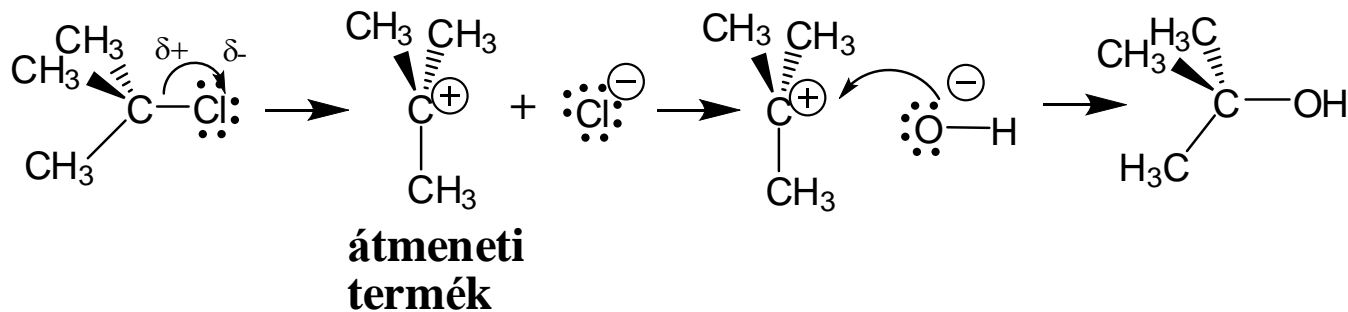
$$d[C_4H_9OH]/dt = k[C_4H_9Br]$$

elsőrendű reakció sebességi egyenlete, ahol k a sebességi együttható

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

Altalánosítás: **S_N1** ← monomolekuláris
↑
szubsztitúció ← nukleofil

S_N1 reakció mechanizmusa:



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

Az átmeneti termék létrejötte, mely során a karbokation kialakul (sp²-es C-atom), ez a reakció lassú lépése.

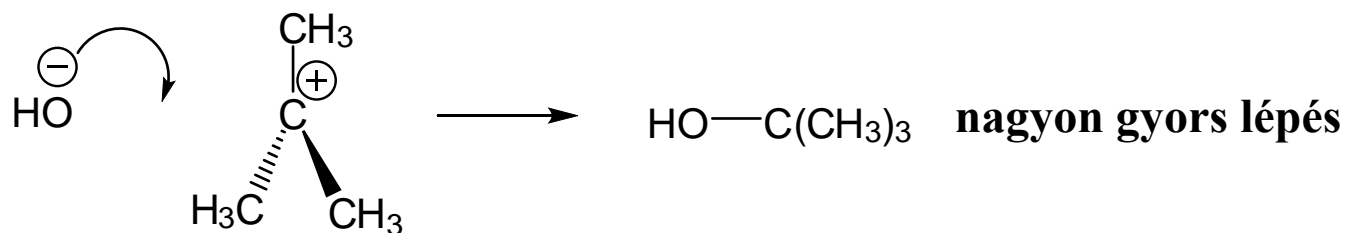
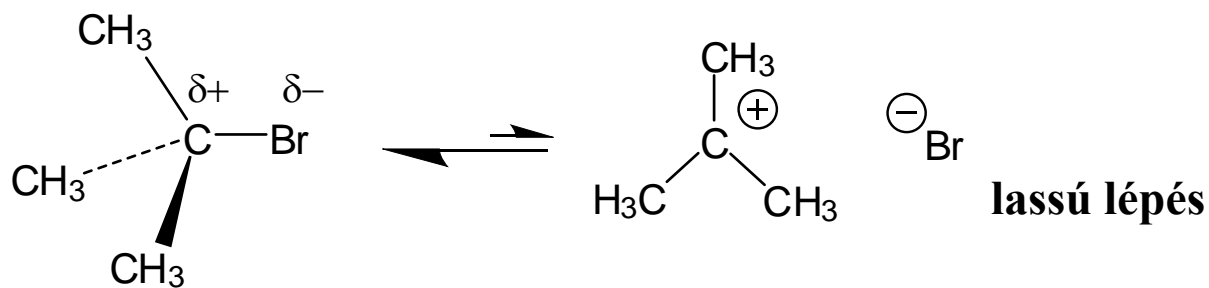
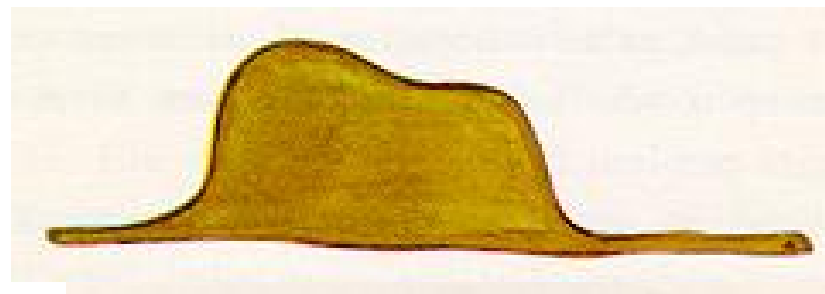
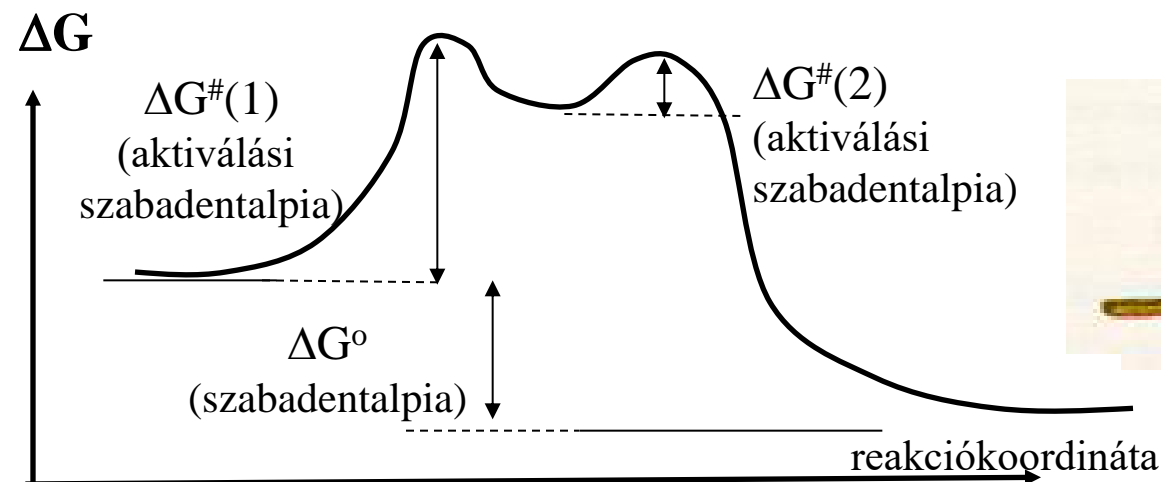
A hidroxidion egy elektronpárt „küld” a karbokation felé.

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

Solomons 245

memo: ➔ a tisztán S_N2 mechanizmusú reakció ha királis szénen történik, akkor az **inverzióhoz** vezet.
➔ a tisztán S_N1 mechanizmusú reakció ha királis szénen történik, akkor az **racemátot** eredményez.

S_N1 reakció mechanizmusa:



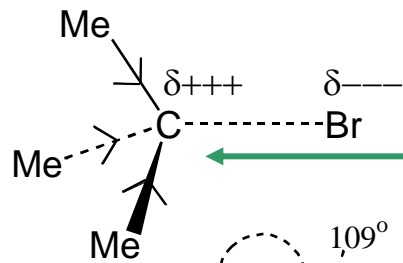
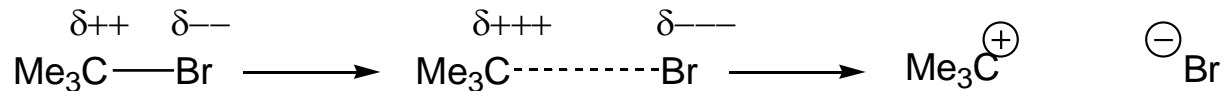
Antoine de Saint-Exupéry
A KIS HERCEG

MÓRA

megjegyzés: a nukleofil szubsztitúcióra bemutatott két mechanizmus (S_N1 és S_N2) a két szélsőség. Tipikusan S_N1 a t-Bu – Br és S_N2 a Me–Br hidrolízise, ám számos (pl. szekunder) alkil-halogenid esetében „vegyes” mechanizmust észlelhetünk.

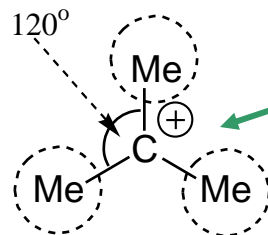
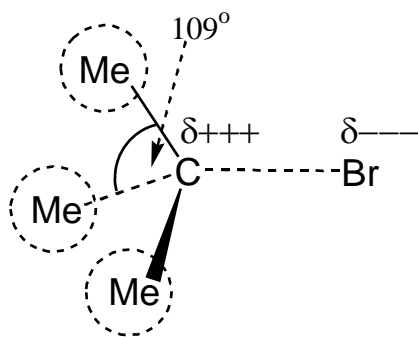
S_N1 beceneve: reakció a „csináld magad” mozgalom keretében

kérdés: hogyan képes a tBu–Br heterolitikusan bomlani és hogyan stabilizálódnak a visszamaradó ionok?



a megnövekedett kötéshossz növeli a részleges töltéseket,

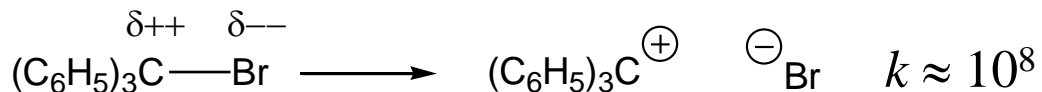
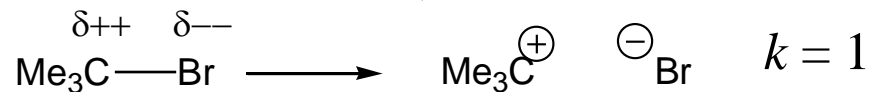
a kialakuló karbokatiónt stabilizálja a metilcsoportok elektronküldő (+I) effektusa



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

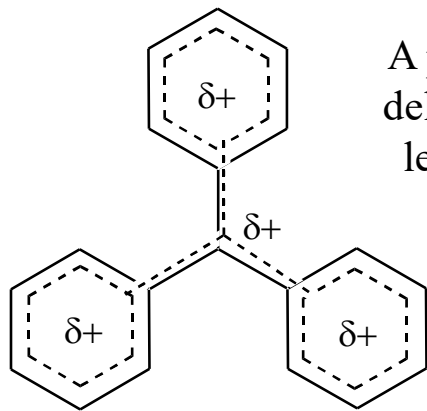
kérdés: hogyan hat az alkilhalogenid szerkezete az S_N reakció mechanizmusára?

tapasztalat: bonyolultabb (esetleg elágazó) alkilcsoport esetén az S_N1 valószínűbb, különösen ha a karbokatiónt valamilyen hatás stabilizálja:

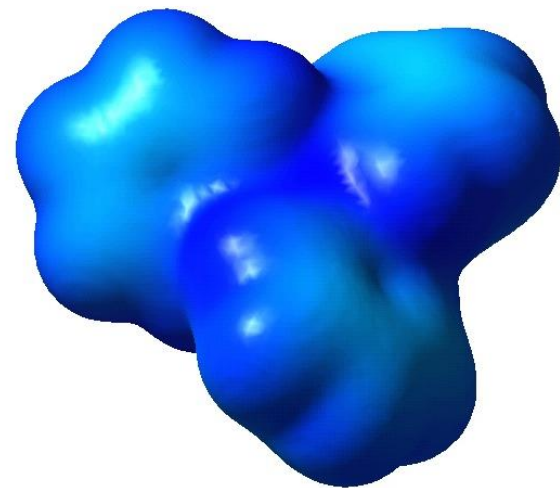


kérdés: miért **gyorsabb** ~100 milliószor a trifenilmetil-bromid, mint a terc.-butil-bromid S_N reakciója?

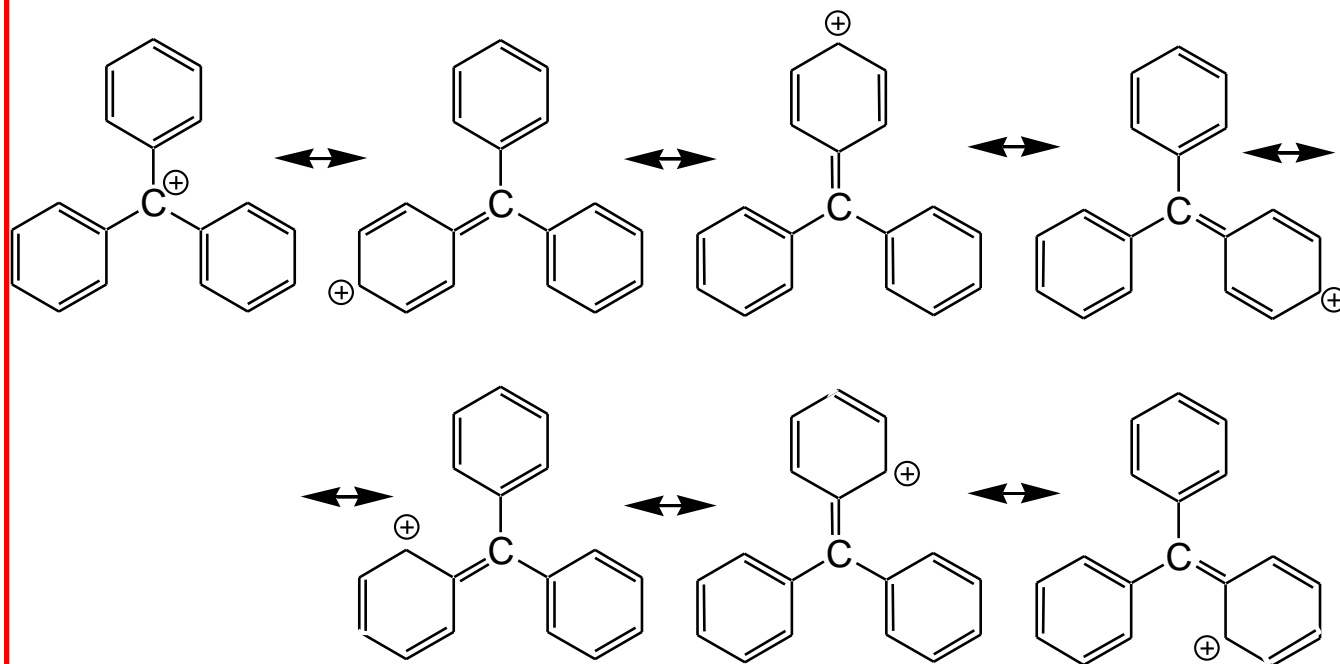
válasz: mert a 3 fenilcsoport eredményesebben stabilizálja a karbokatont:



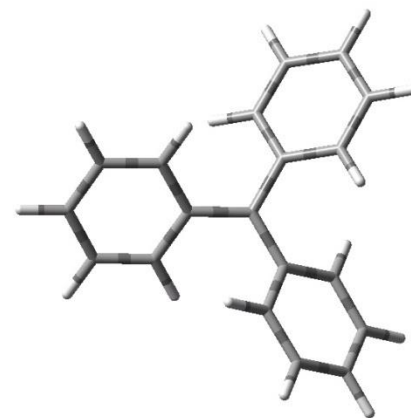
A pozitív töltés delokalizációját leíró „kombó-szerkezet”



Határ- vagy kanonikus-szerkezetek:



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



memo.: legyen a molekula kiindulási koncentrációja: $[C_4H_9Br]_0$

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

$-d[A]/dt = k[A]$ (ez az **elsőrendű reakció integrált sebességi egyenlete**)

$-d[A]/[A] = kdt$ amelynek integrálalakja

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

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

$\ln[A] - \ln[A_0] = -kt$ avagy az

$\ln([A]/[A_0]) = -kt$ egyenlettel,

amely exponenciális alakja :

$$[A] = [A_0] \exp(-kt)$$

Azaz az ha $A_0=1$ és

$0 \leq t \leq 10$ akkor:

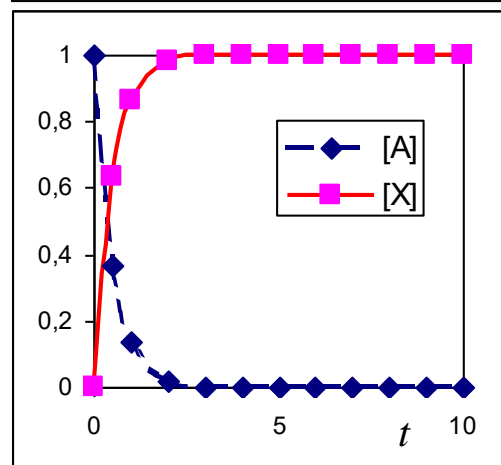
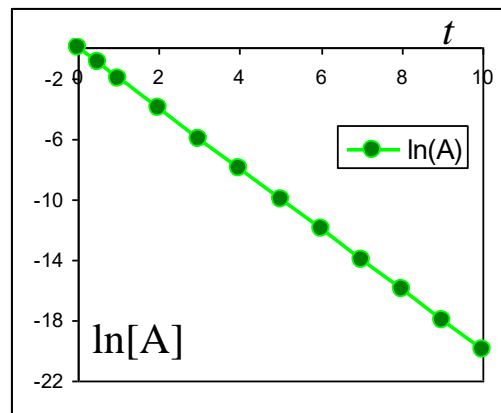
A **felezési időben** (τ) $[A] = [A]_0/2$ azaz

$$\ln\{([A_0]/2)/[A_0]\} = -kt$$

az alapegyenletünk: **$t = \ln 2/k$** .

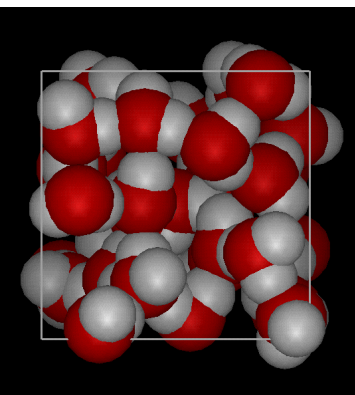
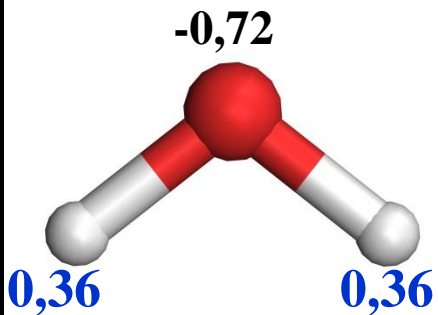
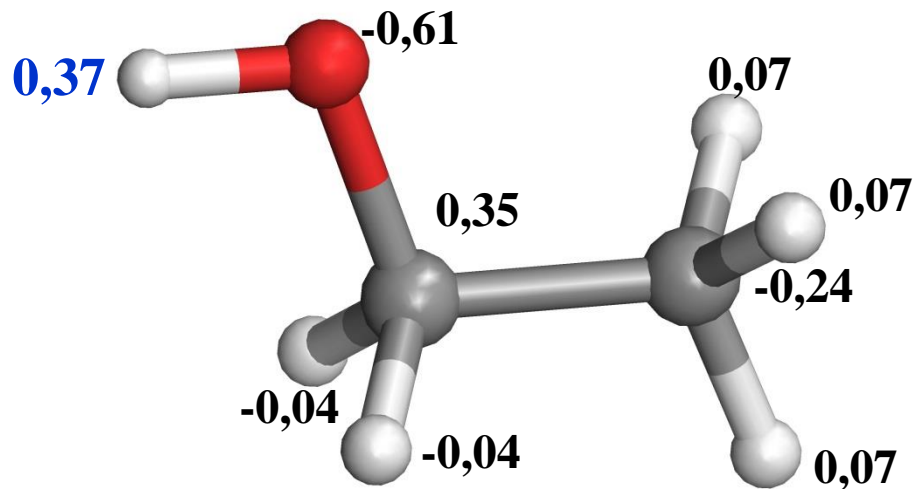
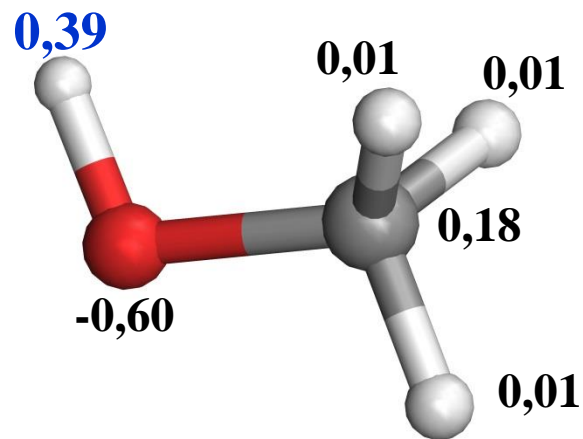
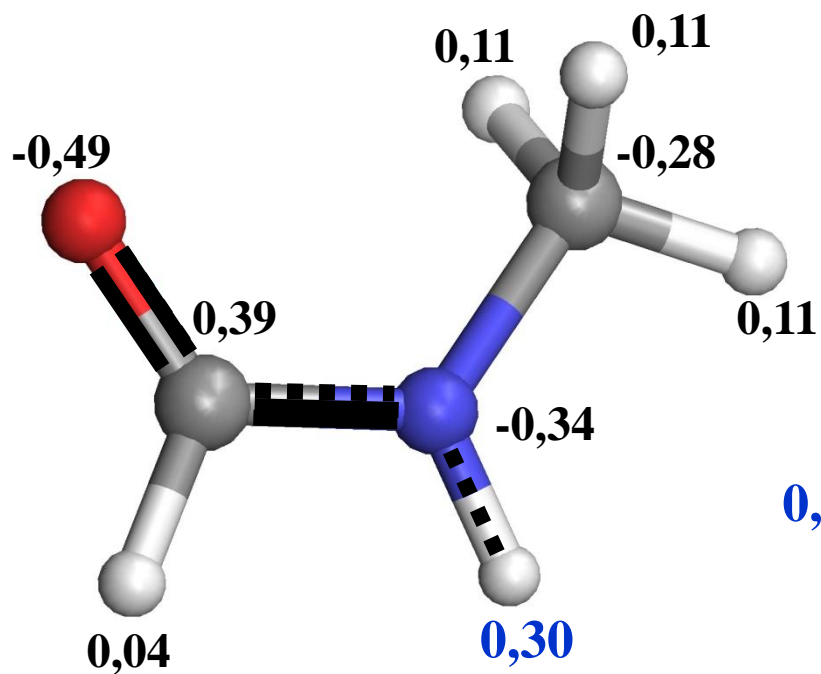
memo: $\ln(1/2) = \ln(2^{-1}) = -\ln(2)$

tehát a felezési idő csak a sebességi együttható reciprokával arányos.



Oldószerhatás

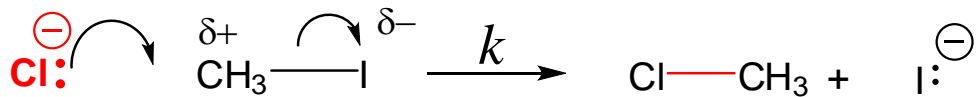
Poláris protikus oldószerek:



Oldószerhatás

1. kérdés:

hogyan hat az alkil-halogenidek S_N2 reakcióinak sebességére az *oldószer milyensége*?



megfigyelés:

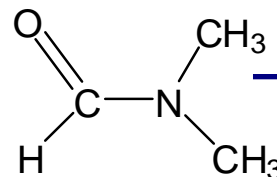
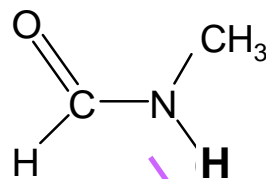
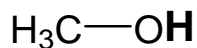
a nukleofil **szolvatációjának csökkenése gyorsítja** a reakciót:

$k_{\text{relatív}}$

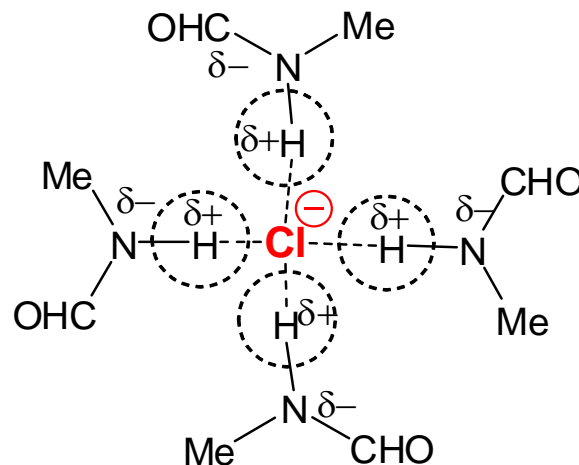
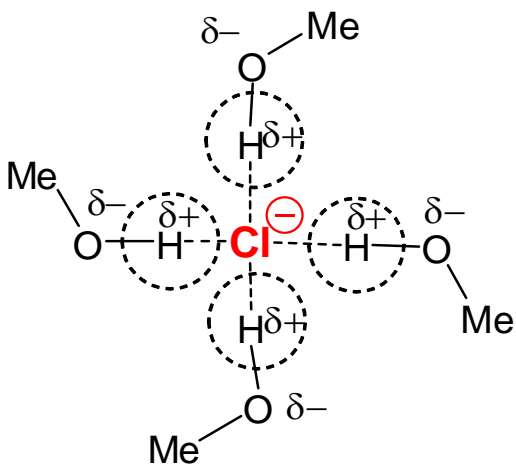
1

45.3

$1.2 \cdot 10^6$



nincs Cl^- szolvatáció és...



magyarázat:

a nukleofil (Cl^-) szolvatáltsága egyre csökken:

($\text{MeOH} > \text{HCONHMe} > \text{HCONMe}_2$) a gyengülő H-hidak miatt, s ezért reaktivitása egyre nő. A HCONMe_2 (DMF) csak H-híd akceptor; nincs proton donor tulajdonsága.

Oldószerhatás

2. kérdés:

hogyan hat az alkil-halogenidek **S_N1** reakcióinak sebességére az *oldószer milyensége*?



megfigyelés:

az oldószer **polaritásának növekedése** (hatékonyabb solvatáció) **gyorsítja** a reakciót

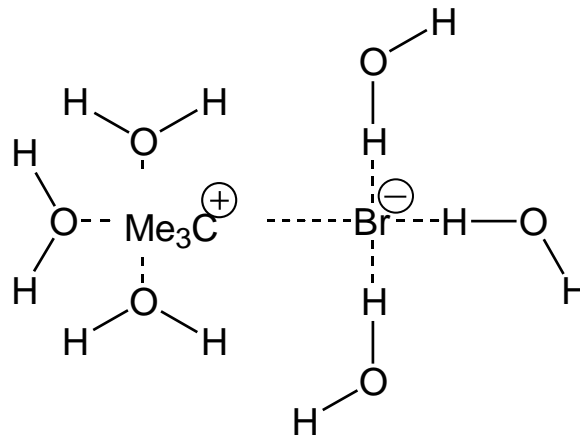
$k_{\text{relatív}}$

1

3.10⁴

EtOH

EtOH/H₂O [1:1]



magyarázat:

az S_N1 reakció eredményességét meghatározó

„csináld magad” elkülönülési lépést két módon is **segíti a poláris oldószer** (pl. víz):

- 1) a bromidaniont a δ^+ polaritású hidrogénjével a víz,
- 2) az alkilkationt a δ^- polaritású oxigénjével stabilizálja a víz.

3. kérdés:

Hogyan hat a **belépőcsoport** (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

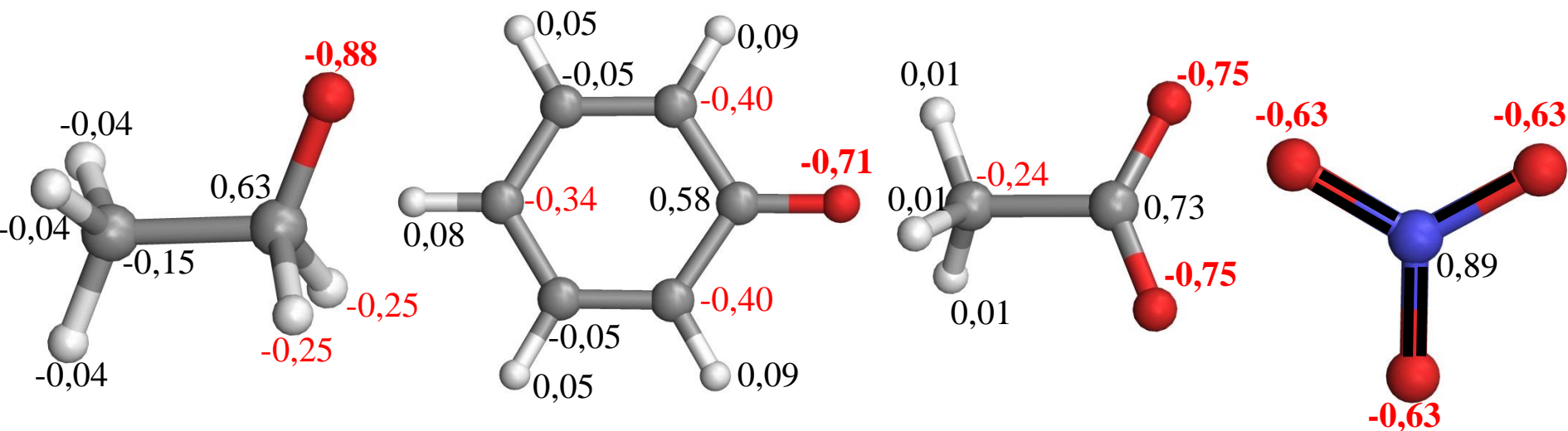
(etoxid, fenoxid, acetát, nitrát):



legerősebb bázis
legerősebb nukleofil

leggyengébb bázis
leggyengébb nukleofil

válasz: ha a vegyületsorozatban azonos atomtípus az elektronpár-donor (jelen esetben az O⁻), akkor minél jobb bázis annál jobb nukleofil is a molekula ~ **atomi töltéssel korreláltatható**.



4. kérdés:

Hogyan hat a **belépőcsoport** (a nukleofil) *bázicitása* az **S_N** reakció sebességére **változó elektrondonor** esetén?

memo: a nukleofil erősség az

•**S_N2 reakció** sebessége miatt **fontos**,

•ám az **S_N1** mechanizmus esetén annak **sebességére nem hat.**

tapasztalat: a bázicitás és a nukleofilitás **nem párhuzamosan** változik.

Tekintsük az alábbi vegyületsorozatot:

	pK _a	H-F	H-Cl	H-Br	H-I
	forráspont (°C)	+19,5	-85,0	-66,4	-35,4
bázis erősség:	EtO [⊖] > EtS [⊖]	F [⊖] > Cl [⊖] > Br [⊖] > I [⊖]			
nukleofilítási képesség:	EtS [⊖] > EtO [⊖]	I [⊖] > Br [⊖] > Cl [⊖] > F [⊖]			

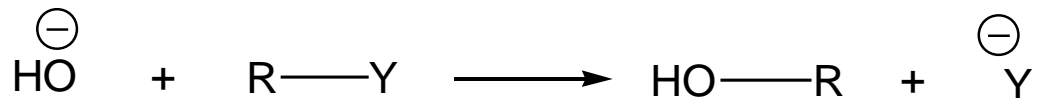
magyarázat: •minél nagyobb az elektrópárt donáló atom rádiusza, annál **lazábban kötött** az elektrópár. Ezért az jobban polarizálható, s így könnyebben alakítanak ki kötést.
•szolvatációs effektus

memo: vannak semleges vegyületek, amelyekben van elektrópárt donáló atom, így ezek is jó nukleofilok lehetnek :

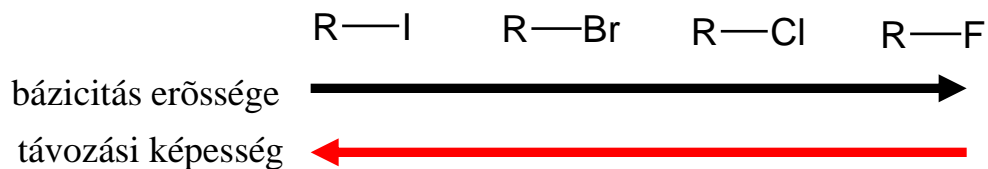


5. kérdés:

hogyan hat az **Y távozó csoport** bázicitása az **S_N** reakció sebességére?

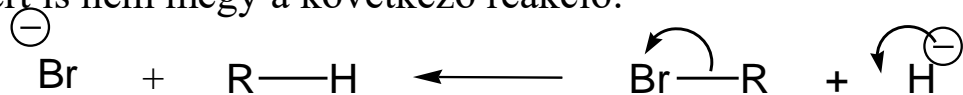


tapasztalat: mind S_N2 mind S_N1 mechanizmus esetén a távozó csoport bázicitása erősen befolyásolja a reakciósebességet.



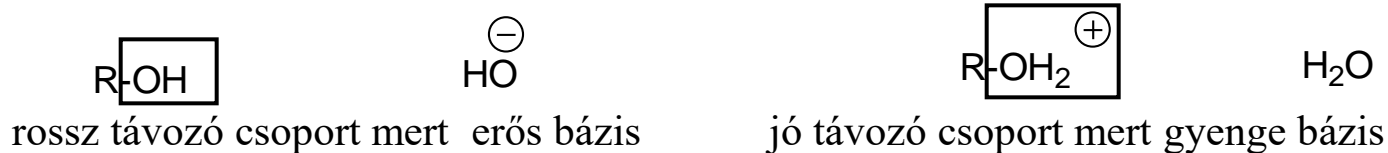
magyarázat: minél erősebb a bázis (pl. F⁻ > Cl⁻ > Br⁻ > J⁻), **annál rosszabb** távozócsoport az Y-csoport, s így annál lassabb a reakció.

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:



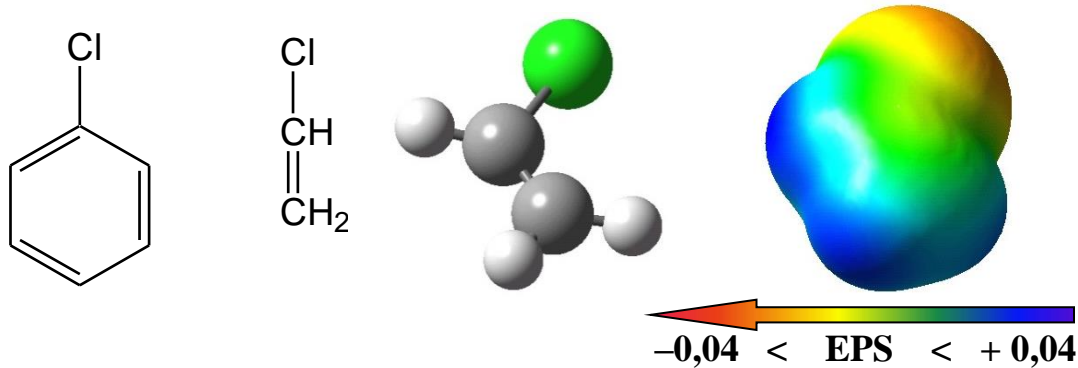
II/B. Nukleofil subsztitúció telítetlen szénatomon

kérdés:

nem gátolja-e a nukleofil szubsztitúciót 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.:



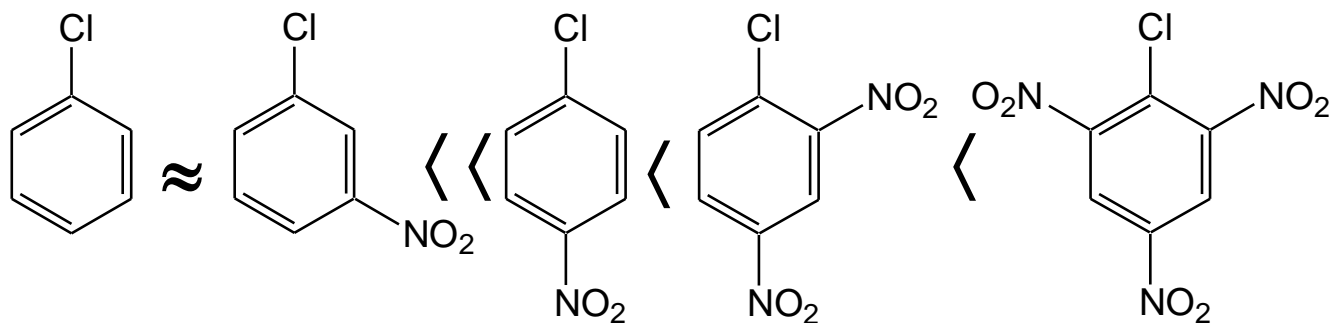
1. várt tapasztalat: a klórbenzol vagy a vinil-klorid S_N reakciója OH^- nukleofillal **csak 200°C feletti** hőmérsékleten megy végbe, míg egyszerű alkil-halogenidek esetében ugyanez a reakció már szobahőmérsékleten is lezajlik.

következtetés: tehát a szubsztrátum kulcsatomjának
 fokozott π -elektron-gazdagsága rossz.

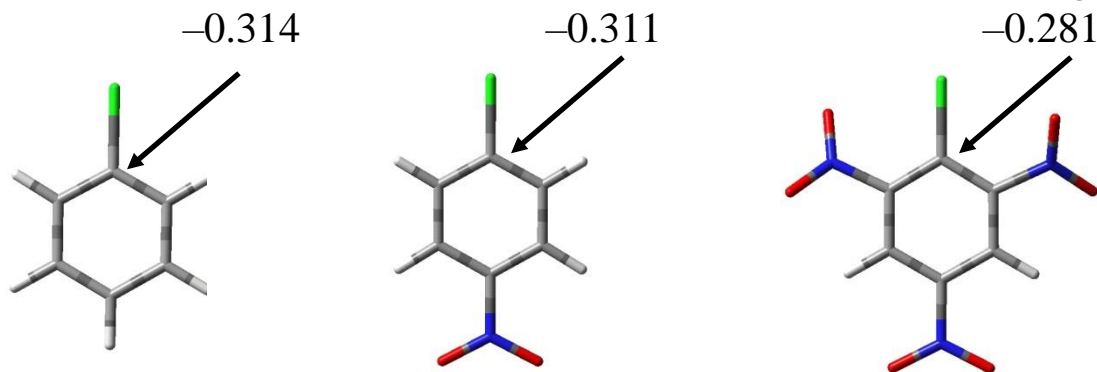
kérdés: hogyan csökkenthető egy telítetlen szén körül az elektronsűrűség?

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

tapasztalat: nitroklórbenzolok esetén a reaktivitás így fokozódik:



Mulliken töltések: a kiszemelt C atomon csökken az elektronsűrűség:



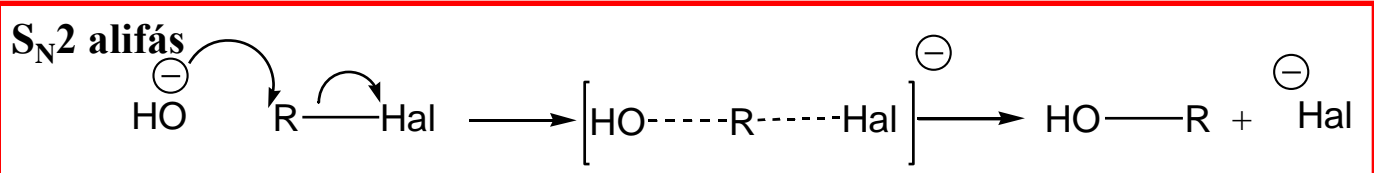
Mind a reagens (OH^-) mind a reaktáns ($\text{Ar}-\text{Cl}$) moláris koncentrációja befolyásolja a reakciósebességet. Azaz

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

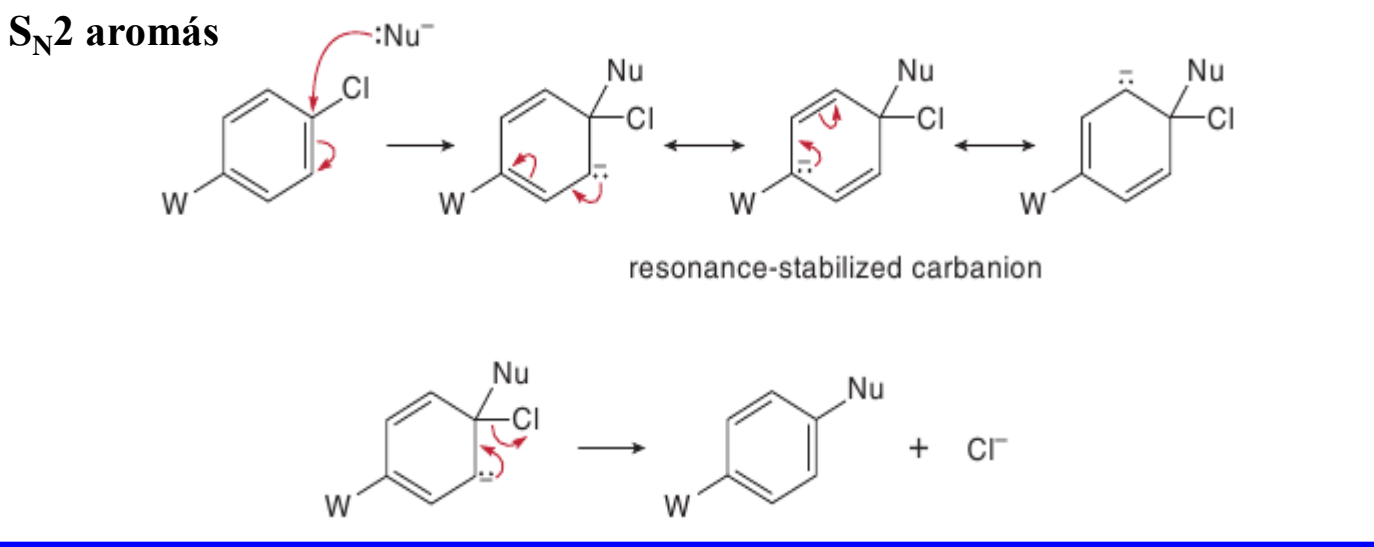
másodrendű reakció sebességi egyenlete ahol k a sebességi együttható

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

kérdés: Lehet-e ennek ismeretében az aromás esetben is csupán egyetlen lépés az S_N2 reakció?

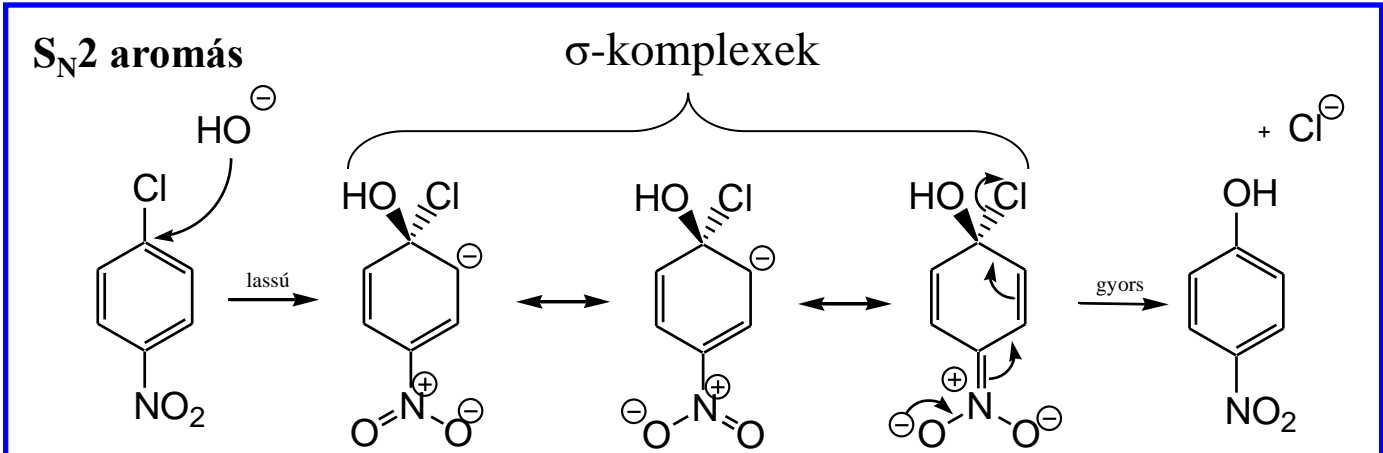


memo.:
Alifás esetben (R–X) az S_N2 reakció **egyetlen átmeneti állapot**on átvezető lépés.

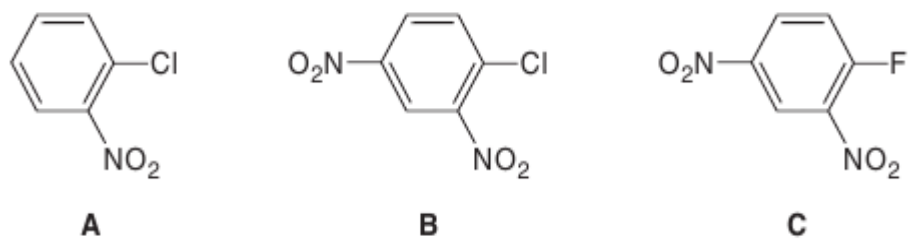
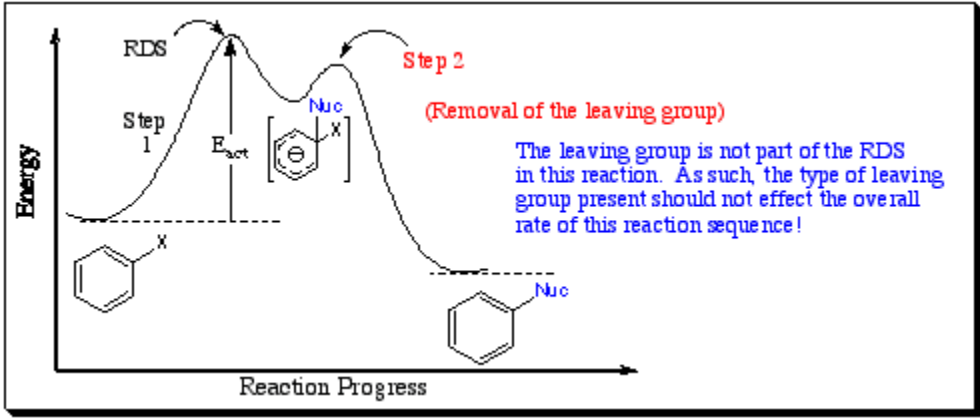
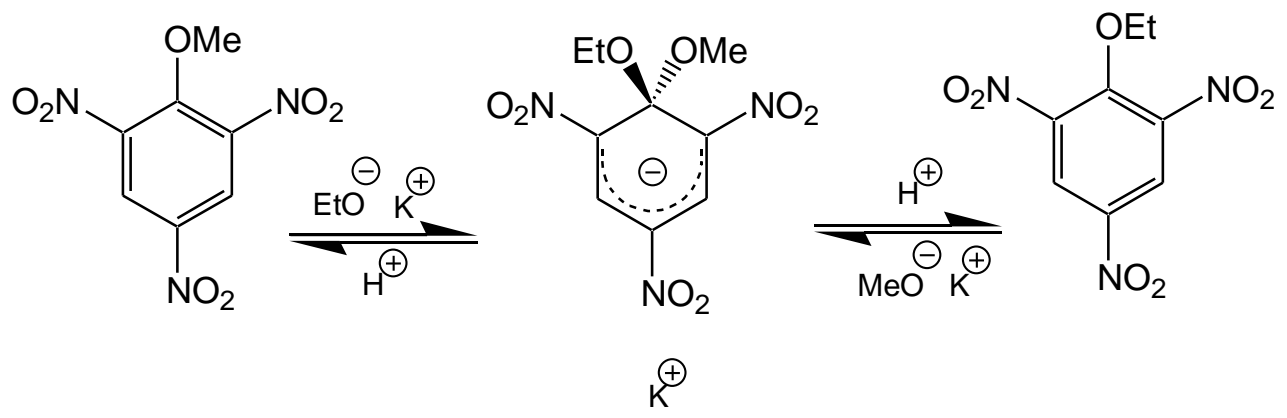


válasz:
Nem egyetlen lépés az aromás S_N2 reakció. A negatív töltésű szigma-komplex (intermedier vagy köztitermék) kialakulása a reakció sebesség-meghatározó lépése.

A nitrocsoport szerepe kettős: 1. **elszívja** a π-elektronokat a C–X szénről, növelve annak részleges pozitív jellegét, segítve a nukleofil támadását, 2. delokalizáció révén **stabilizálja** a szigma-komplex negatív töltését.



A szigma-komplex egyes esetekben izolálható, pl.:



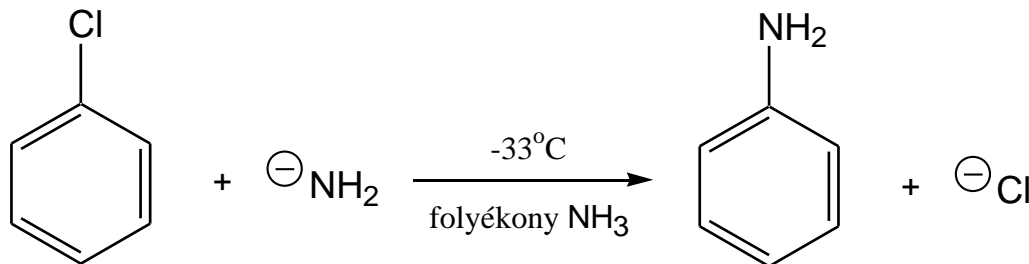
Increasing reactivity →

2. Nem várt tapasztalat:

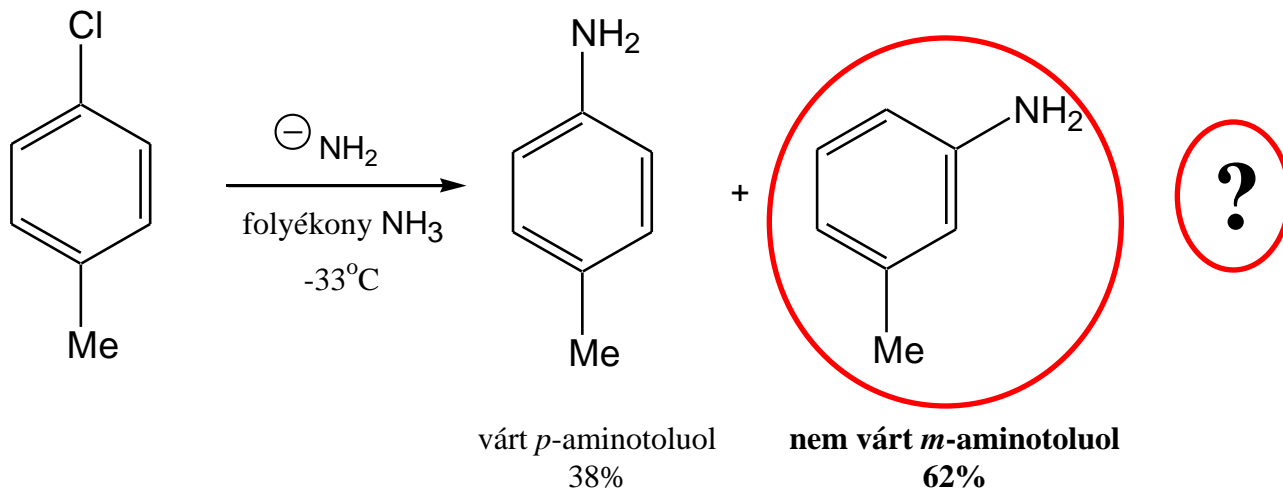
ha a klórbenzol S_N reakciójában a nukleofilt lecseréljük ($\text{OH}^- \rightarrow \text{NH}_2^-$), akkor a reakció már -33°C -on is végbemegy. (A reakciót folyékony ammóniában kivitelezük, innen a -33°C .)

memo.: Emlékezzünk arra hogy klórbenzol S_N reakciója OH^- nukleofillal csak 200°C feletti hőmérsékleten következett be.

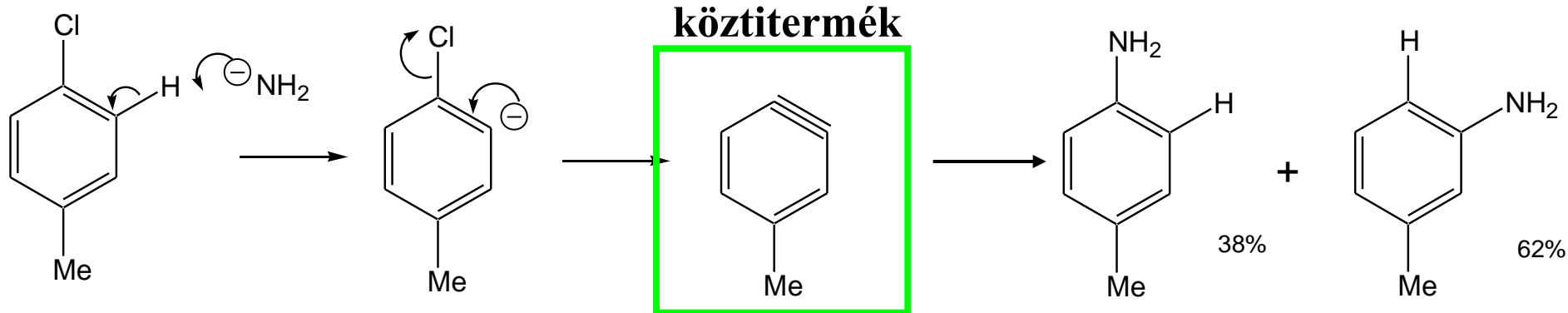
megfigyelés:



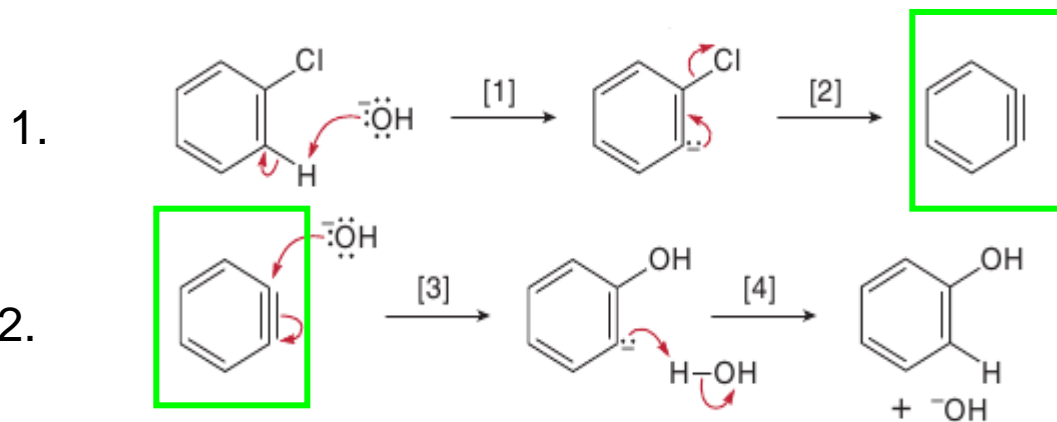
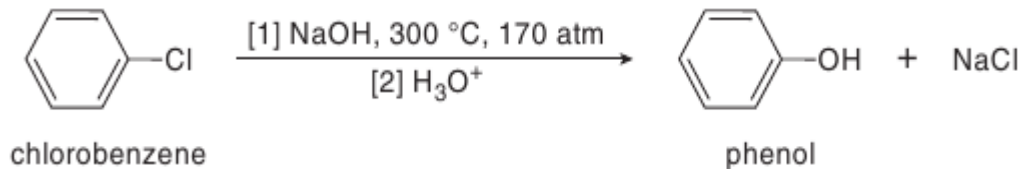
magyarázathoz vezető út:



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

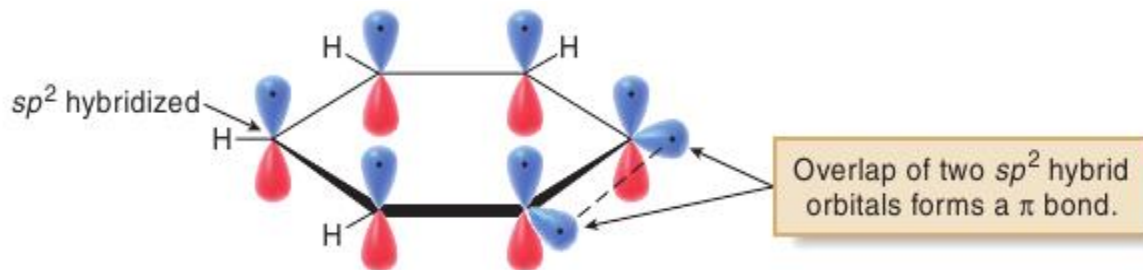


vagy:

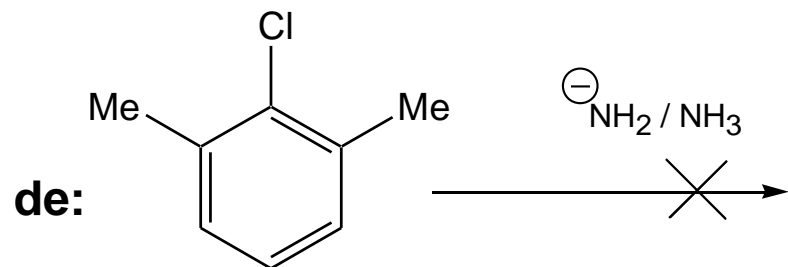
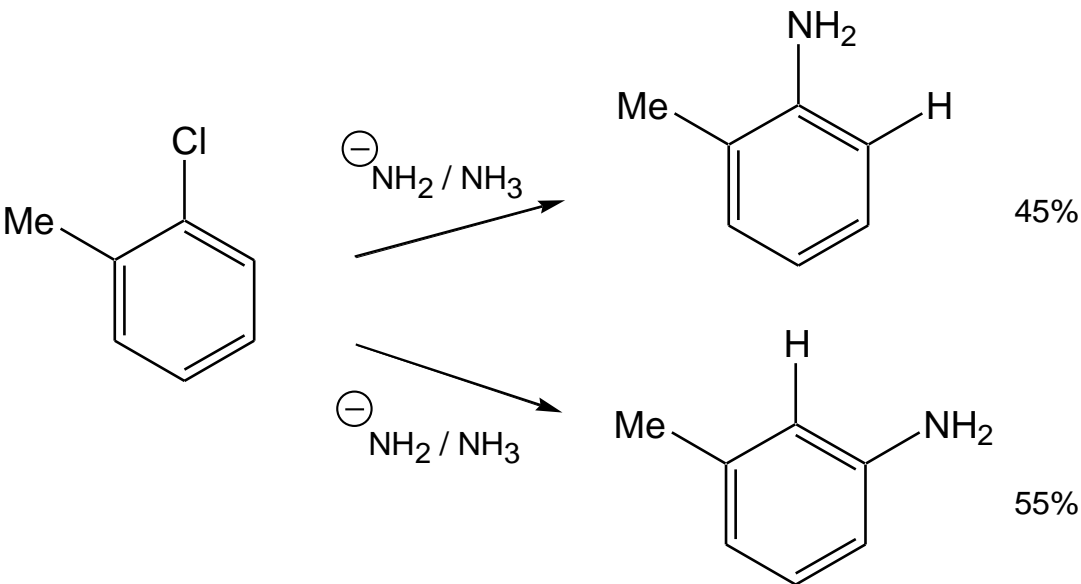


memo: az OH^- -nál nem sokkal **jobb nukleofil** az NH_2^- , ám az utóbbi sokkal **erősebb bázis** mint a hidroxid anion!

A hármas kötés sp^2 hibridállapotú C atomok közt jön létre – nem „igazi” a 2. π kötés



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



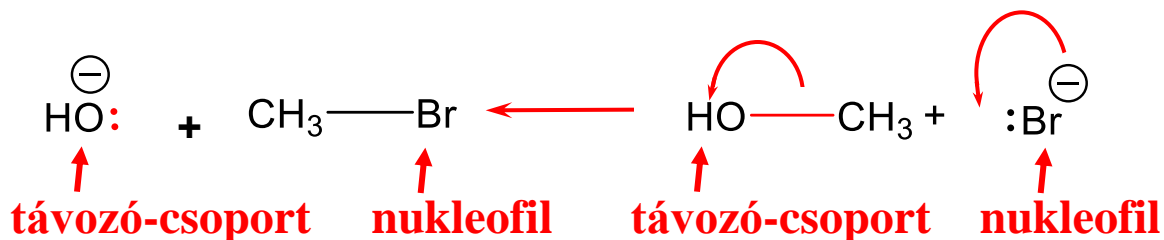
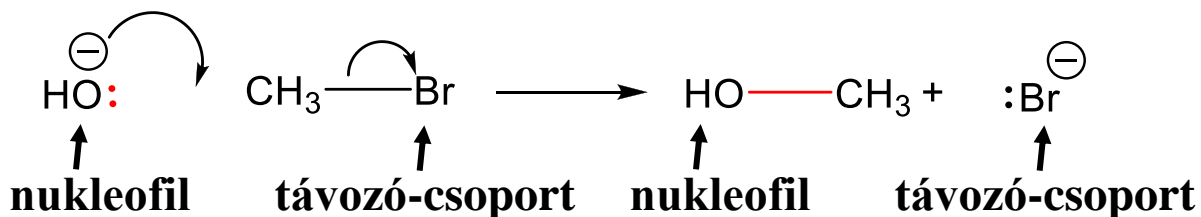
memo:

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.

Összegzés és kitekintés

eddig volt: **Nukleofil szubsztitúció**

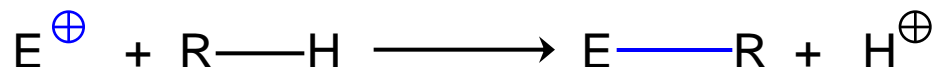
(telített és telítetlen szénatomokon → alifás illetve aromás/kettős kötéses rendszerek)



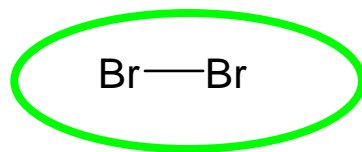
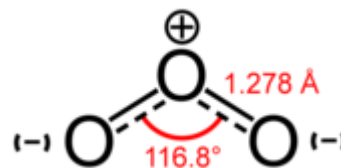
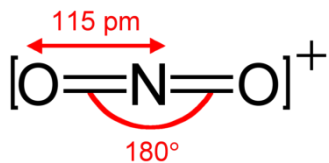
- szolvatációs effektus: mechanizmusfüggő
- nukleofil: **általában negatív töltésű** (kivétel: pl. NH₃)
- nukleofil erősség: töltés, polarizálhatóság, solvatáltság mértékének függvénye
- távozási hajlandóság: bázicitás növekedésével csökken

most jön: **Elektrofil szubsztitúció**

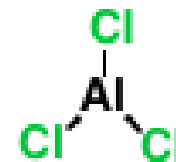
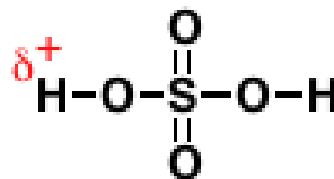
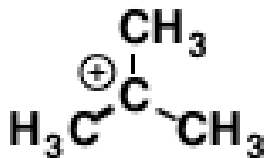
- elektrofil: **pozitív töltésű vagy semleges**
- távozó csoport: **általában a H⁺**



Az elektrofil reagensek elektronhiányos vegyületek, melyek gyakran pozitív töltést hordoznak



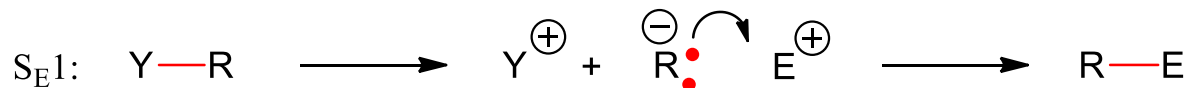
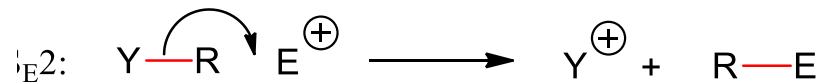
és



II. Elektrophil szubsztitúció

II/A Elektrophil szubsztitúció telített szénatomon

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



válasz: - a sikeres reakció esetén az $\text{Y}-\text{R}$ σ -kötés **heterolitikusan bomlik**,
a **C-atomon visszahagyva az elektrópárt**.

Ez a reakció csak akkor kivitelezhető, ha **Y elektronegativitása kisebb mint a szénatomé!**

- Ha tehát **Y = N, O** vagy halogén (F, Cl, Br, I) atom, akkor ez a feltétel nem teljesül, s az S_E reakció **nem mehet végbe**.
- **Fémorganikus** molekula esetén viszont **kivitelezhető az S_E reakció** a „szén-centrumon”, mivel itt a Y elektronegativitása tényleg kisebb mint a szénatomé.

Fémorganikus vegyületek: •fém-C kötés (**M-C**) tartalmazznak,
•míg a fém pozitív, addig a C-atom negatív polározottságú

Fémorganikus vegyületek:

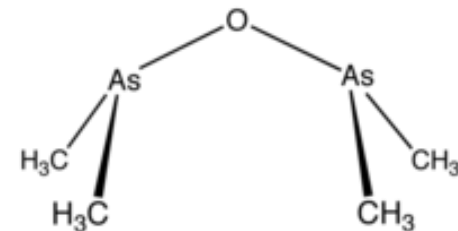
1 H Hydrogen 1.008	2 He Helium 4.002602																																																																						
3 Li Lithium 6.94	4 Be Beryllium 9.012182																																																																						
11 Na Sodium 22.999769	12 Mg Magnesium 24.305																																																																						
19 K Potassium 39.0983	20 Ca Calcium 40.078	21 Sc Scandium 44.955912	22 Ti Titanium 47.867	23 V Vanadium 50.9415	24 Cr Chromium 51.9961	25 Mn Manganese 54.938045	26 Fe Iron 55.845	27 Co Cobalt 58.933195	28 Ni Nickel 58.6934	29 Cu Copper 63.546	30 Zn Zinc 65.38	31 Ga Gallium 69.723	32 Ge Germanium 72.63	33 As Arsenic 74.92160	34 Se Selenium 78.96	35 Br Bromine 79.904	36 Kr Krypton 83.798	37 Rb Rubidium 85.4678	38 Sr Strontium 87.62	39 Y Yttrium 88.90585	40 Zr Zirconium 91.224	41 Nb Niobium 92.90638	42 Mo Molybdenum 95.96	43 Tc Technetium (98)	44 Ru Ruthenium 101.07	45 Rh Rhodium 102.90550	46 Pd Palladium 106.42	47 Ag Silver 107.8682	48 Cd Cadmium 112.411	49 In Indium 114.818	50 Sn Tin 118.710	51 Sb Antimony 121.760	52 Te Tellurium 127.60	53 I Iodine 126.90447	54 Xe Xenon 131.293	55 Cs Caesium 132.90545	56 Ba Barium 137.327	57-71	72 Hf Hafnium 178.49	73 Ta Tantalum 180.94788	74 W Tungsten 183.84	75 Re Rhenium 186.207	76 Os Osmium 190.23	77 Ir Iridium 192.217	78 Pt Platinum 195.084	79 Au Gold 196.96656	80 Hg Mercury 200.59	81 Tl Thallium 204.38	82 Pb Lead 207.2	83 Bi Bismuth 208.98040	84 Po Polonium (209)	85 At Astatine (210)	86 Rn Radon (222)	87 Fr Francium (223)	88 Ra Radium (226)	89-103	104 Rf Rutherfordium (267)	105 Db Dubnium (268)	106 Sg Seaborgium (271)	107 Bh Bohrium (272)	108 Hs Hassium (270)	109 Mt Meitnerium (276)	110 Ds Darmstadtium (281)	111 Rg Roentgenium (280)	112 Cn Copernicium (285)	113 Uut Ununtrium (284)	114 Fl Flerovium (289)	115 Uup Ununpentium (288)	116 Lv Livermorium (293)	117 Uus Ununseptium (294)	118 Uuo Ununoctium (294)

1 H Hydrogen 2.20	2 He Helium																																																																						
3 Li Lithium 0.98	4 Be Beryllium 1.57																																																																						
11 Na Sodium 0.93	12 Mg Magnesium 1.31																																																																						
19 K Potassium 0.82	20 Ca Calcium 1.0	21 Sc Scandium 1.36	22 Ti Titanium 1.54	23 V Vanadium 1.63	24 Cr Chromium 1.66	25 Mn Manganese 1.55	26 Fe Iron 1.83	27 Co Cobalt 1.88	28 Ni Nickel 1.91	29 Cu Copper 1.90	30 Zn Zinc 1.65	31 Ga Gallium 1.81	32 Ge Germanium 2.01	33 As Arsenic 2.38	34 Se Selenium 2.55	35 Br Bromine 2.96	36 Kr Krypton 3.0	37 Rb Rubidium 0.82	38 Sr Strontium 0.95	39 Y Yttrium 1.22	40 Zr Zirconium 1.33	41 Nb Niobium 1.6	42 Mo Molybdenum 2.16	43 Tc Technetium 1.9	44 Ru Ruthenium 2.2	45 Rh Rhodium 2.28	46 Pd Palladium 2.20	47 Ag Silver 1.93	48 Cd Cadmium 1.69	49 In Indium 1.78	50 Sn Tin 1.96	51 Sb Antimony 2.05	52 Te Tellurium 2.66	53 I Iodine 2.66	54 Xe Xenon 2.6	55 Cs Caesium 0.79	56 Ba Barium 0.89	57-71	72 Hf Hafnium 1.3	73 Ta Tantalum 1.5	74 W Tungsten 2.36	75 Re Rhenium 1.9	76 Os Osmium 2.2	77 Ir Iridium 2.20	78 Pt Platinum 1.9	79 Au Gold 2.54	80 Hg Mercury 2.0	81 Tl Thallium 1.62	82 Pb Lead 2.33	83 Bi Bismuth 2.02	84 Po Polonium 2.1	85 At Astatine 2.7	86 Rn Radon	87 Fr Francium 0.7	88 Ra Radium 0.9	89-103	104 Rf Rutherfordium	105 Db Dubnium	106 Sg Seaborgium	107 Bh Bohrium	108 Hs Hassium	109 Mt Meitnerium	110 Ds Darmstadtium	111 Rg Roentgenium	112 Cn Copernicium	113 Uut Ununtrium	114 Fl Flerovium	115 Uup Ununpentium	116 Lv Livermorium	117 Uus Ununseptium	118 Uuo Ununoctium

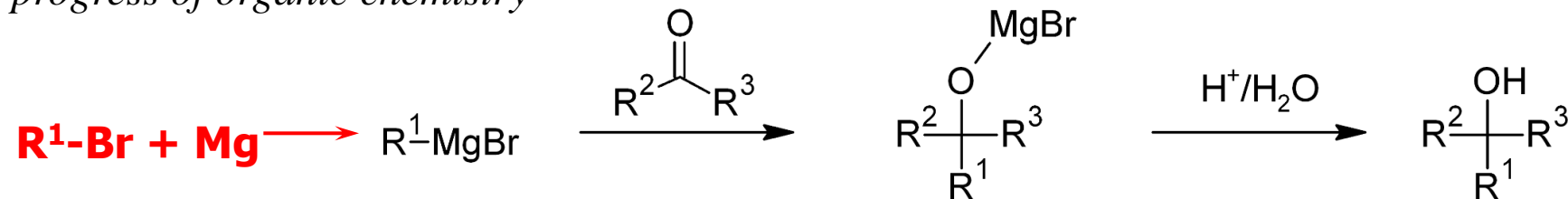
IUPAC Series Carbon Radius 67 pm
 State at 273 K Solid Hardness Unknown
 Melting Point 3823 K Modulus 33 GPa
 Boiling Point 4300 K Density 2260 kg/m³
 Electronegativity 2.55 Conductivity 140 W/mK
 Electron Affinity 153.9 Heat 710 J/kgK
 Valence 4 Abundance 0.50%
 Ionization 1086.5 Discovered Unknown

Fémorganikus vegyületek:

1760: *Louis Claude Cadet de Gassicourt* → **kakodil-oxid** előállítása



1912: Kémiai Nobel díj: *François Auguste Victor Grignard* → "for the discovery of the so-called Grignard reagent, which in recent years has greatly advanced the progress of organic chemistry"



2005: Kémiai Nobel díj: *Yves Chauvin, Robert H. Grubbs and Richard R. Schrock* → "for the development of the metathesis method in organic synthesis"

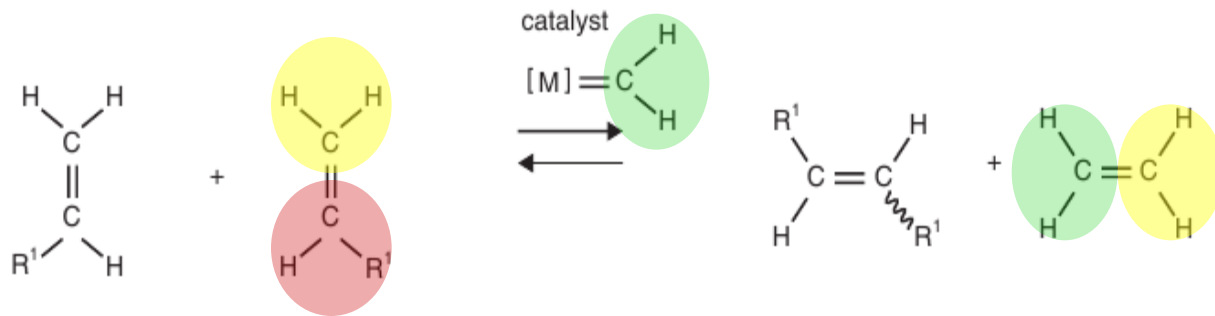


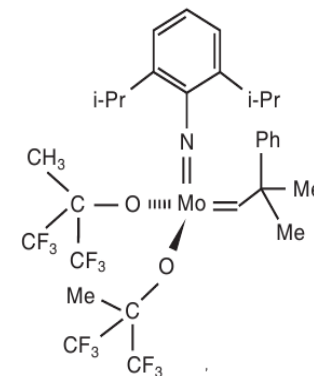
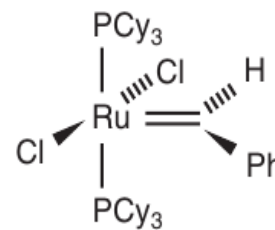
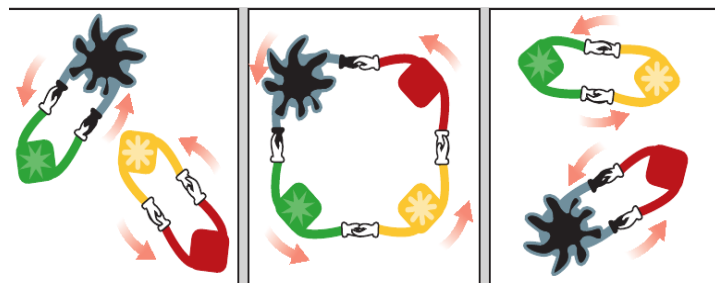
Photo: U. Montan
Yves Chauvin



Photo: R. Paz
Robert H. Grubbs



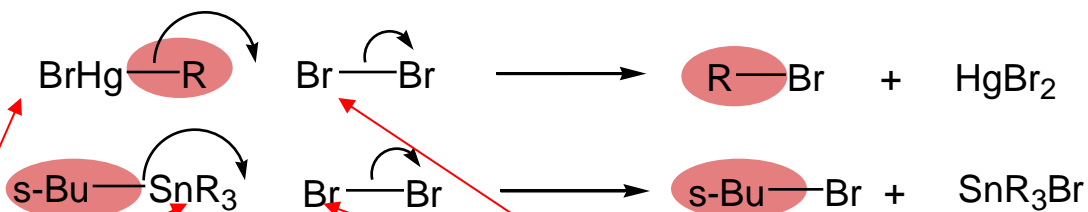
Photo: L.B. Hetherington
Richard R. Schrock



II. Elektrophil szubsztitúció

II/A Elektrophil szubsztitúció telített szénatomon

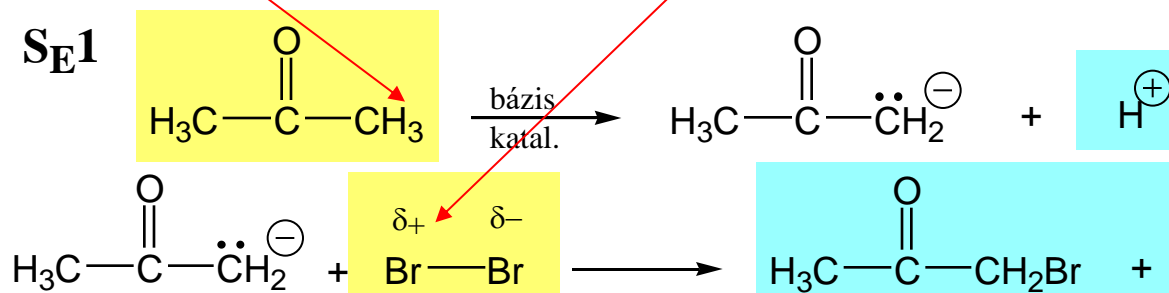
S_E2



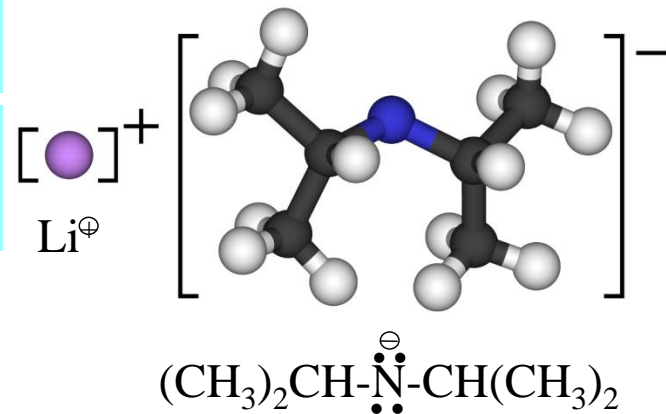
	elektronegativitás
C	2,55
Hg	2,00
Sn	1,96

távozó csoport (HgBr^+ , SnR_3^+ , H^+) **elektrophil reagens** (Br_2 (valójában Br^+))

S_E1

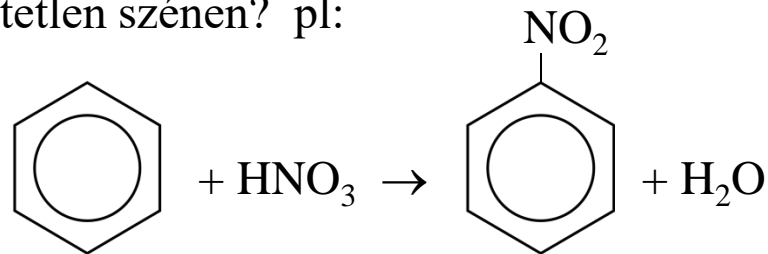


jó erős bázis:
pl. LDA (lítium-diizopropil-amid)



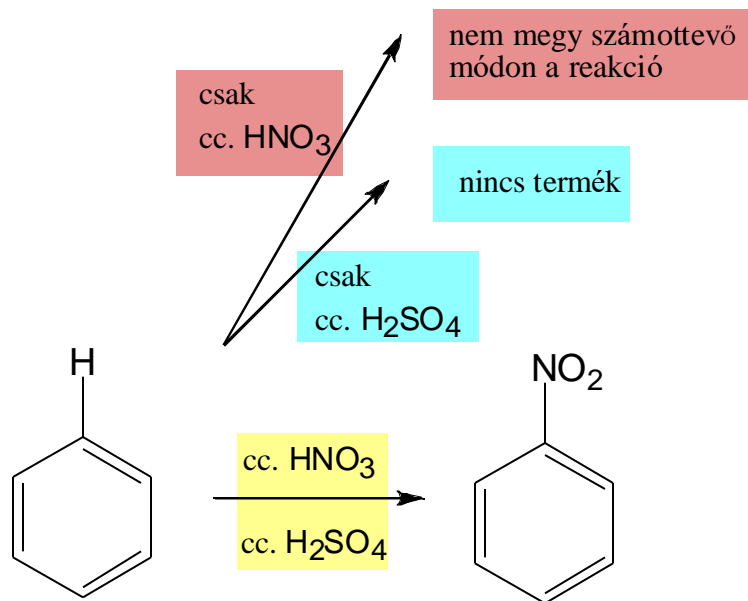
II/B Elektrophil subsztitúció **telítetlen** szénatomon

kérdés: megoldható-e egy S_E reakció telítetlen szénen? pl:

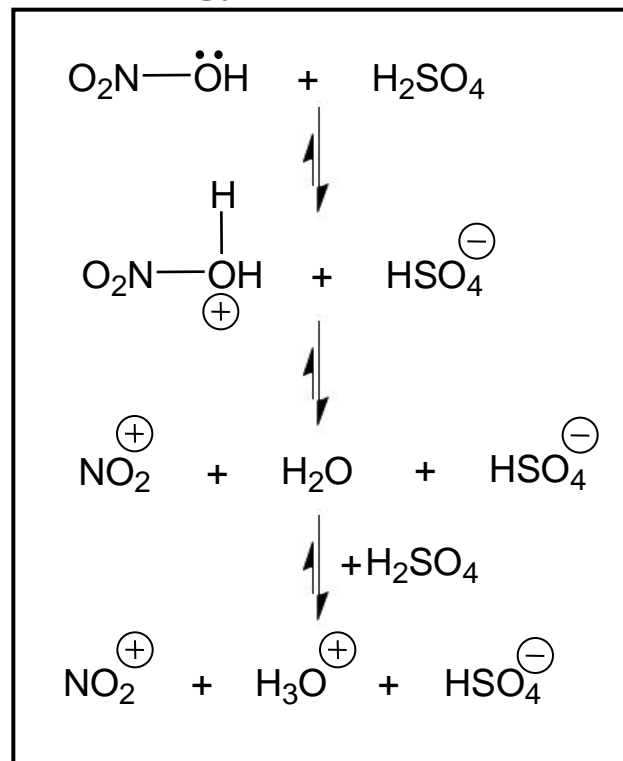


(H^+ -t cserélünk NO_2^+ -ra (nitrónium kation): S_E)

tapasztalat:



magyarázat:



	pK _a
H_2SO_4	-3
HNO_3	-1.4

bruttó reakcióegyenlet:



megjegyzés:



a nitrónium kation (NO_2^+) **kiváló elektrofil** amely pl. $\text{NO}_2^+\text{BF}_4^-$ só formájában is felhasználható.

kérdés: mi lehet ennek az S_E reakciónak mechanizmusa ($\text{NO}_2^+\text{BF}_4^-$ -et használva NO_2^+ forrásként)?

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

tapasztalat: mind a reagens (NO_2^+), mind a szubsztrát (Ar-H) moláris koncentrációja befolyásolja a reakciósebességet, azaz a reakciósebesség (a termék koncentrációjának időbeli változása):

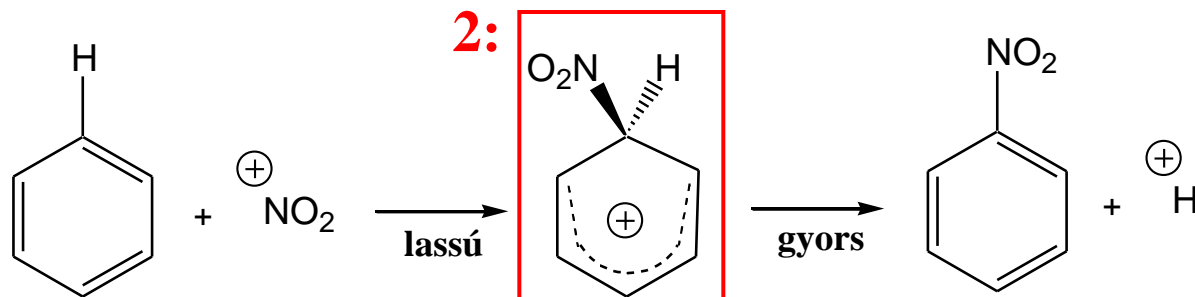
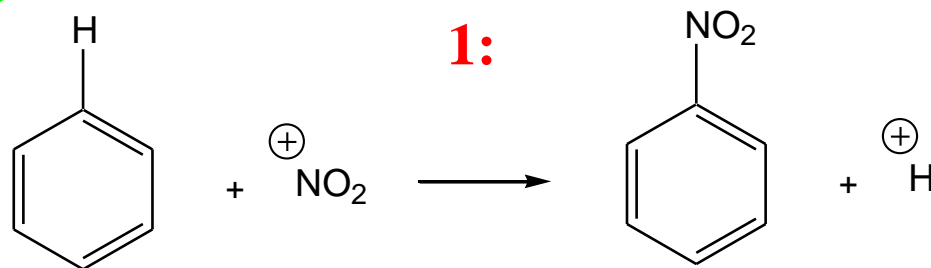
$$d[\text{Ar-NO}_2]/dt = k[\text{NO}_2^+][\text{Ar-H}].$$

másodrendű reakció sebességi egyenlet, ahol k a sebességi együttható

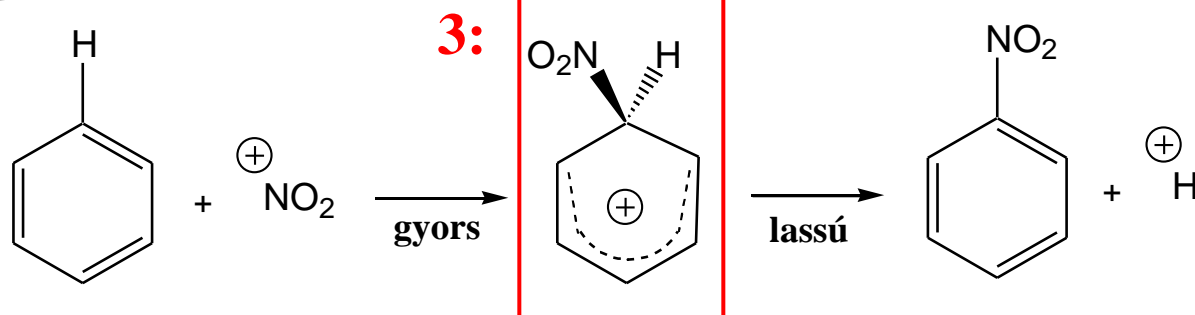
válasz: bimolekulás azaz S_E2 .

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

- 1) Egy lépés
- 2) Két lépés, ahol az első a seb. meghatározó
- 3) Két lépés, ahol a második a seb. meghatározó



σ -komplex



memo: a lassú a sebességmeghatározó lépés.

módszer:

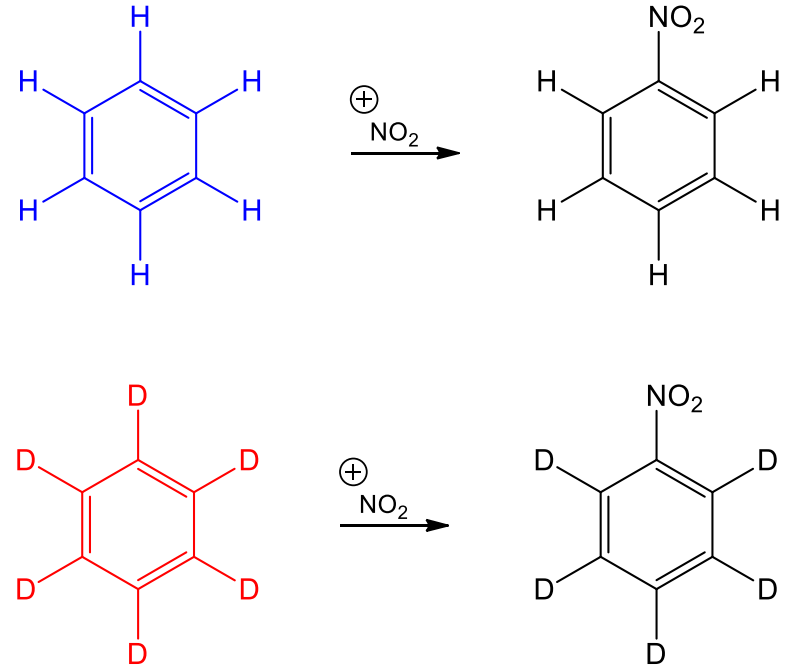
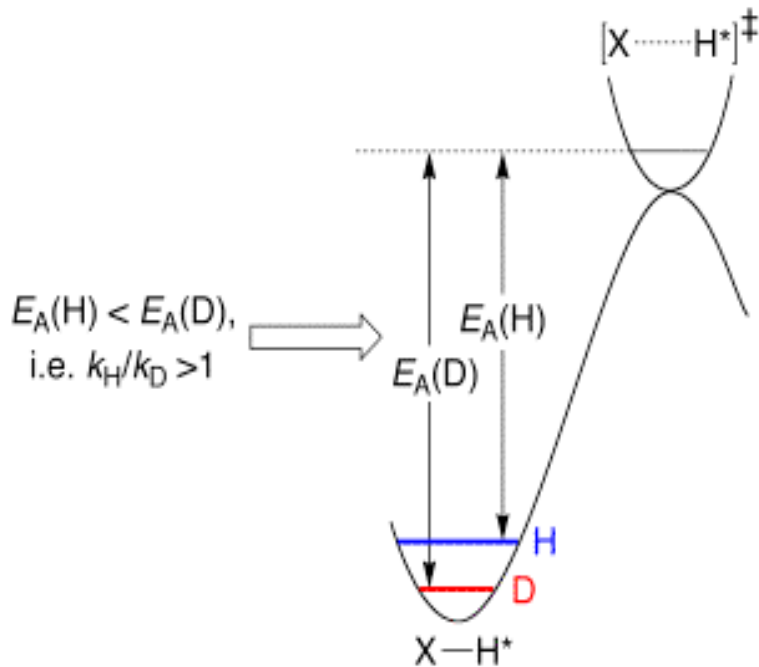
kinetikus izotóp effektus

kémiai alap:

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

megfigyelés:

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



módszer:

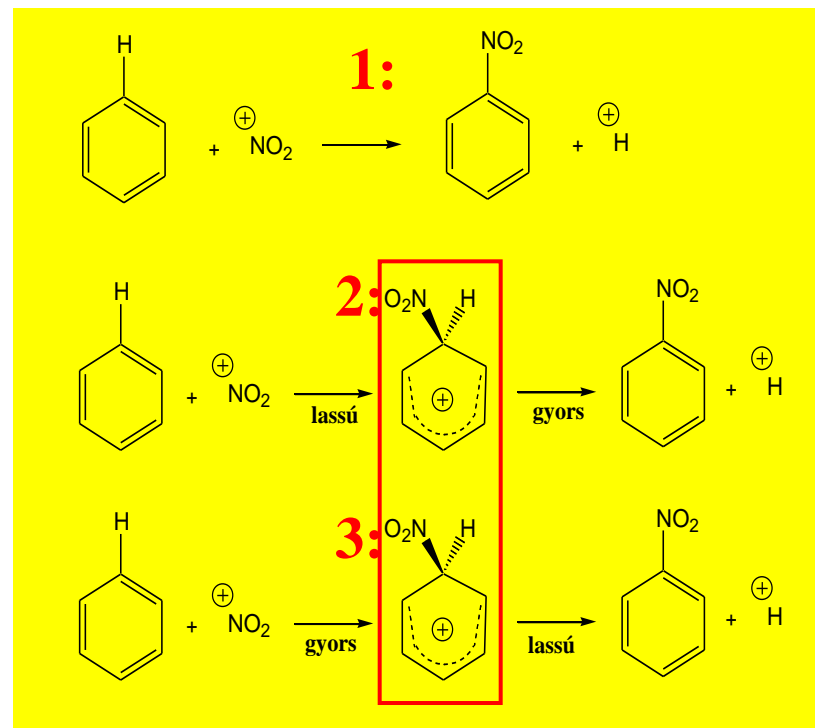
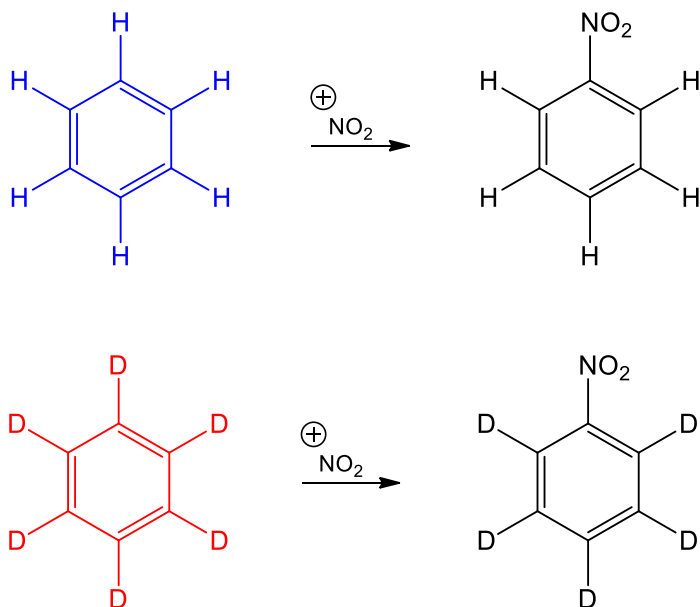
kinetikus izotóp effektus

kémiai alap:

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

megfigyelés:

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



következtetés:

tehát **nem a C–H kötés elhasadása** a sebességmeghatározó 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, itt az első lépés során ugyanis nincs C–H kötéshasadás. Az elektrofil támadása és a **szigma-komplex kialakulása** a sebességmeghatározó lépés.

memo.:

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

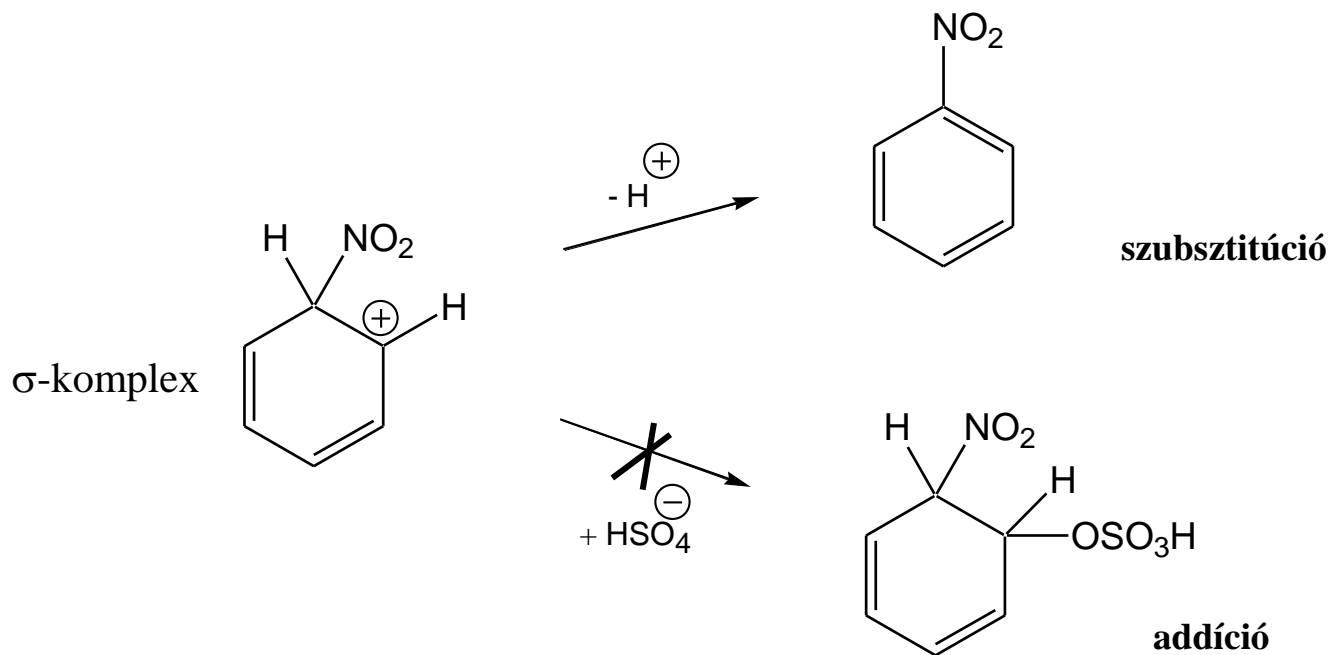
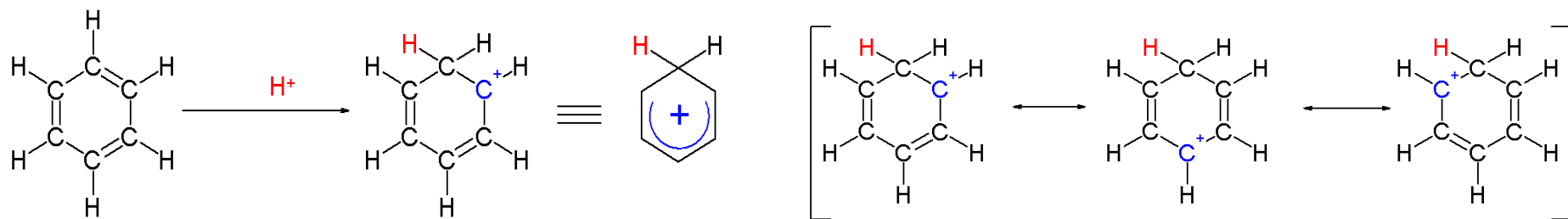
memo: vegyük észre, hogy a σ -komplex kialakulása **megbontotta a π -szextettet!**

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.

de: ez nem így van: **nincs addíció!** (HSO_4^- túl jó távozócsoport).

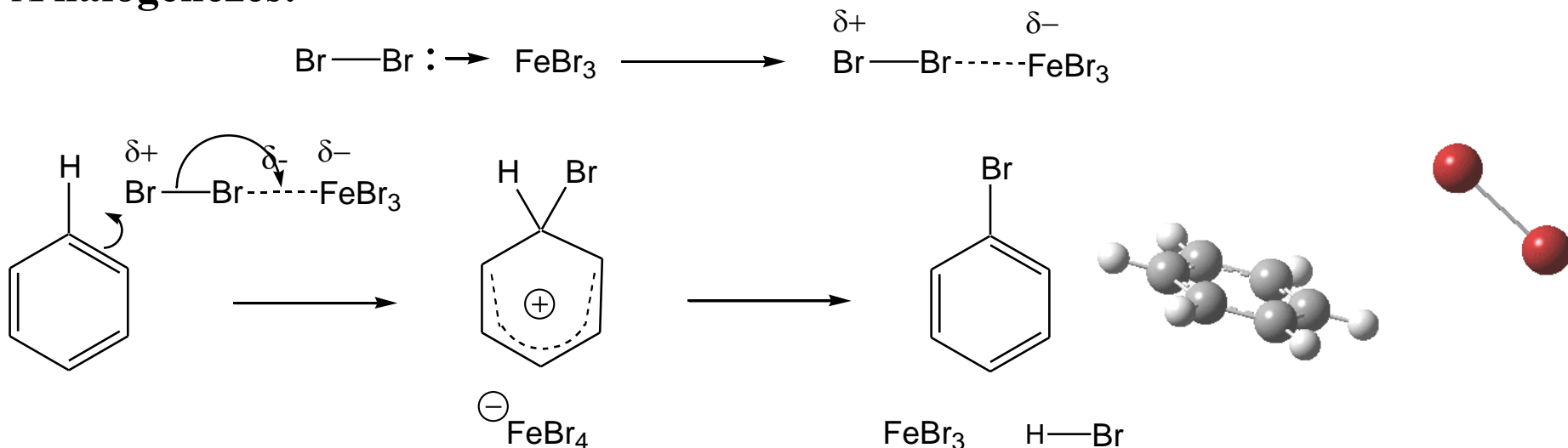
(memo: akkor van HSO_4^- a reakcióterben ha a nitrálást nitrálsavval végezzük)



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

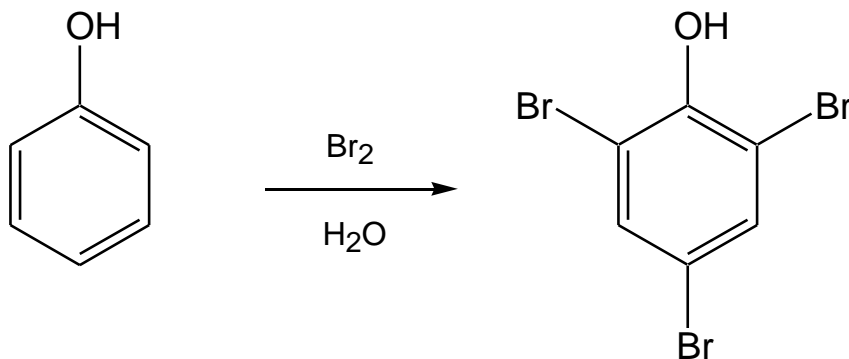
válasz: igen, pl. halogénezés

A halogénezés:



memo: a megfelelő Lewis-savval (FeBr₃) polarizált brómmolekula pozitív fele ugyanazt a szerepet tölti be mint a nitrónium kation a nitrálás során. (Más Lewis-sav is alkalmazható pl. AlCl₃.)

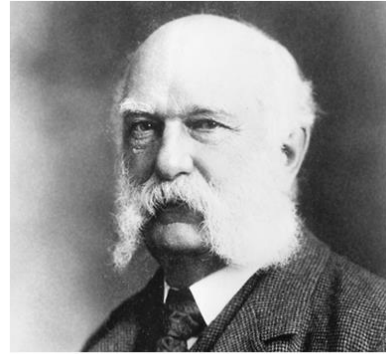
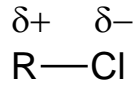
memo: 1) A benzol esetében a Br₂ önmagában (Lewis-sav nélkül) nem elég elektrofil, de fenol esetében már igen:



2) F₂-el (Lewis-sav jelenlétében) túlságosan hevesen, míg I₂-val nem megy a reakció.

kérdés: lehet-e S_E2 reakcióval **alkil**csoportot bevinni?

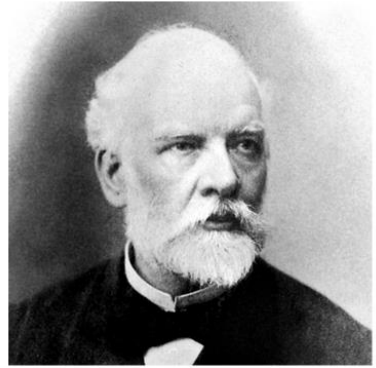
válasz: igen: **Friedel–Crafts-alkilezési reakció**
a már önmagában is polarizált alkilhalogenid Lewis-sav hatására elegendően erős elektrofil az S_E2 reakcióhoz.



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

Charles Friedel

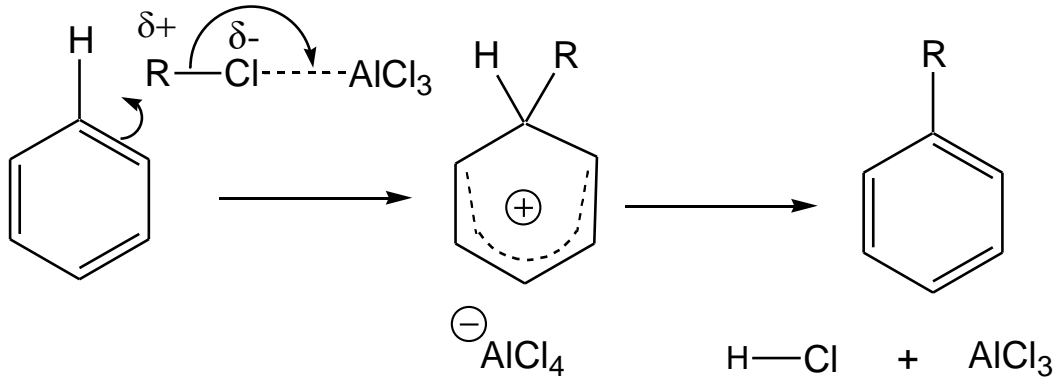
1832-1899



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

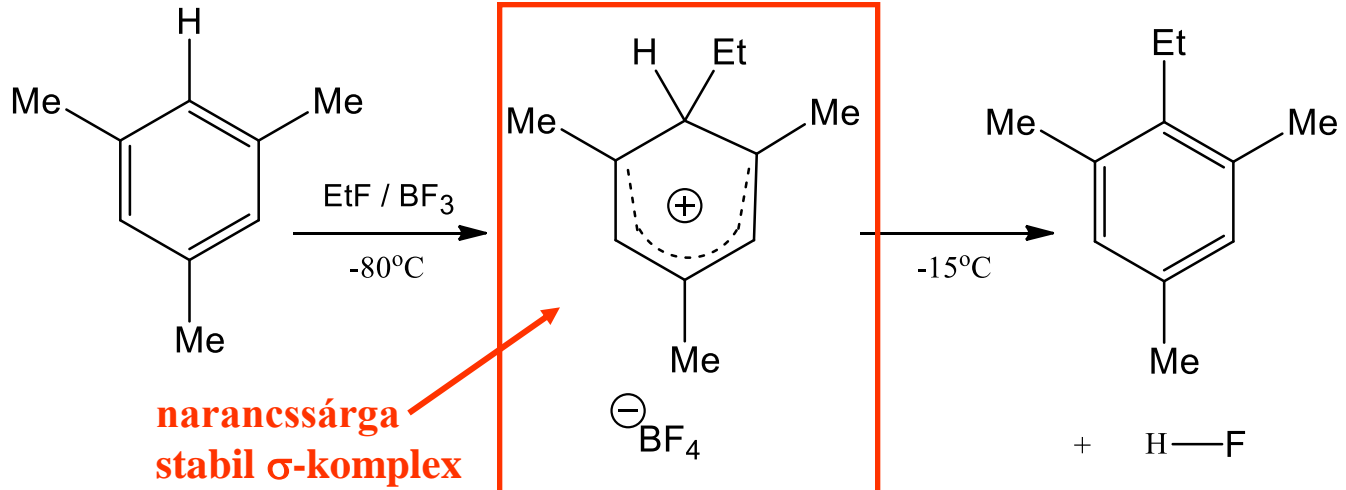
James Mason Crafts

1839-1917



problémák:
•túl-alkileződés
•alkil-csoport átrendeződés

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



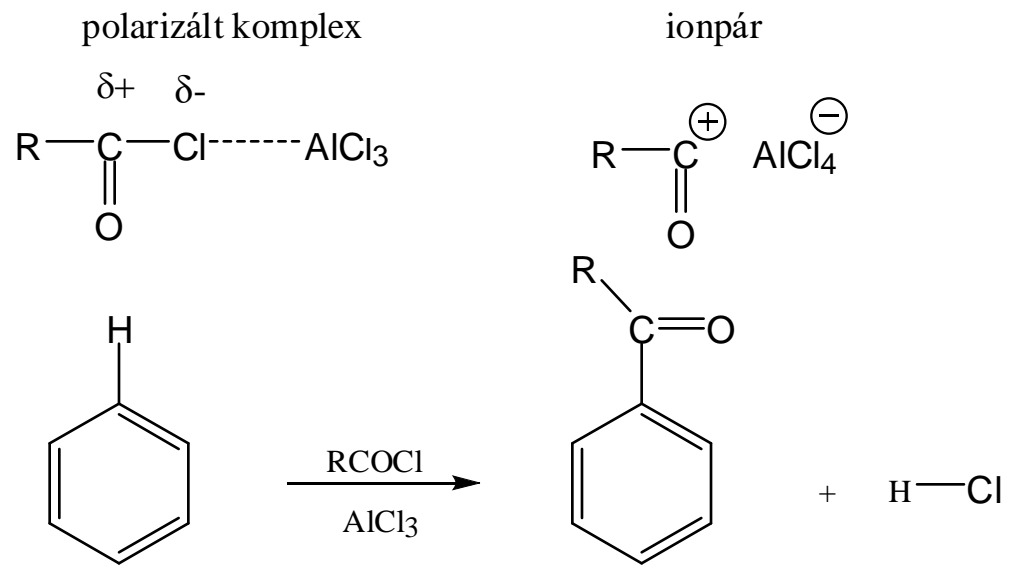
narancssárga stabil σ-komplex



kérdés: lehet-e S_E2 reakcióval **acil**csoportot bevinni?

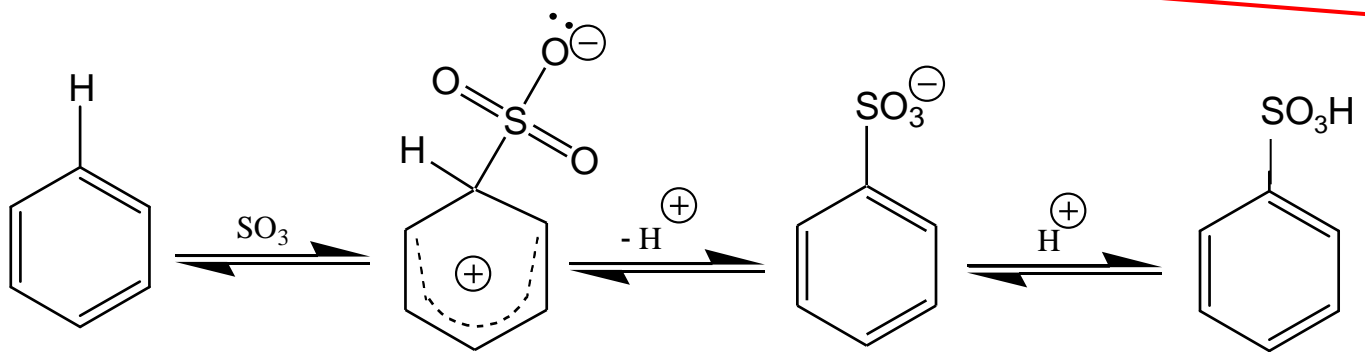
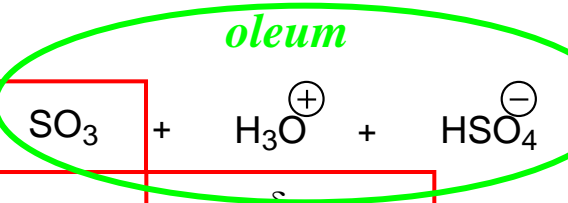
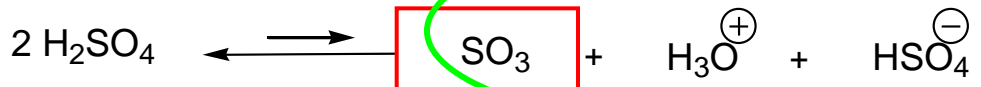
válasz: igen: **Friedel–Crafts-acilezési reakció**

a már önmagában is polarizált acil-halogenid karbonilcsoportjának szénatomja Lewis-sav hatására tovább polarizálódik és így elegendően erős elektrofil lesz egy S_E2 reakcióhoz.

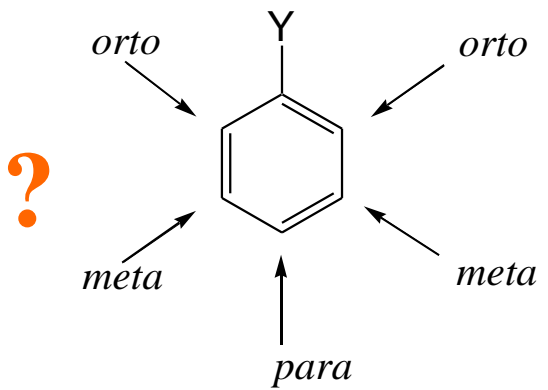


kérdés: lehet-e S_E2 reakcióval **szulfonálni**?

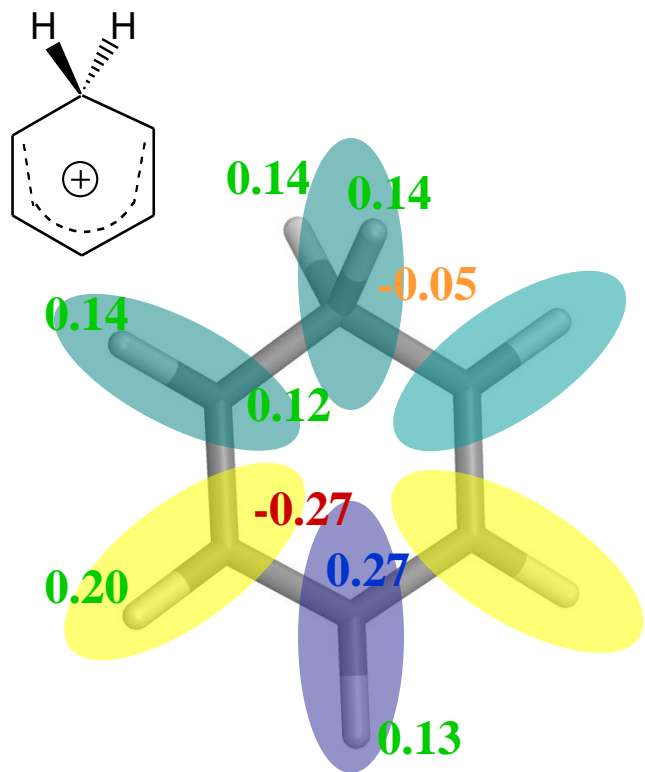
válasz: igen: a kéntrioxid elegendően erős elektrofil egy S_E2 reakcióhoz.



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

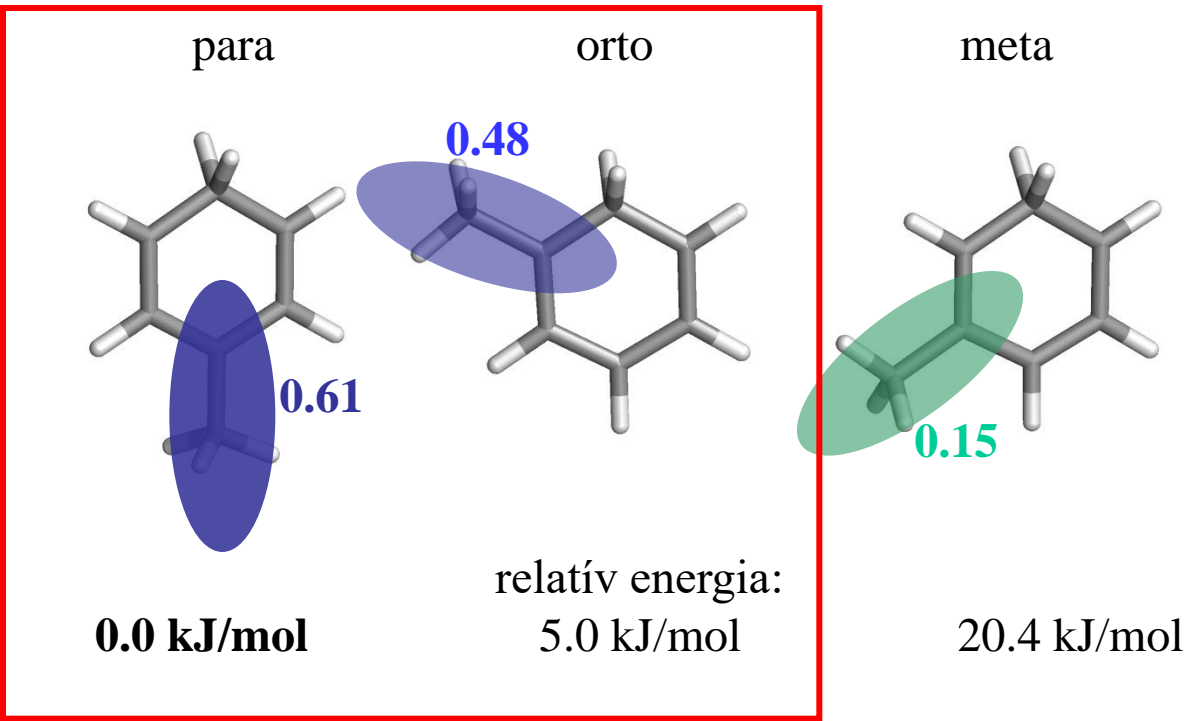


Válasz: az Y szubsztituenstől függ, és a σ -komplex töltéeloszlásától:

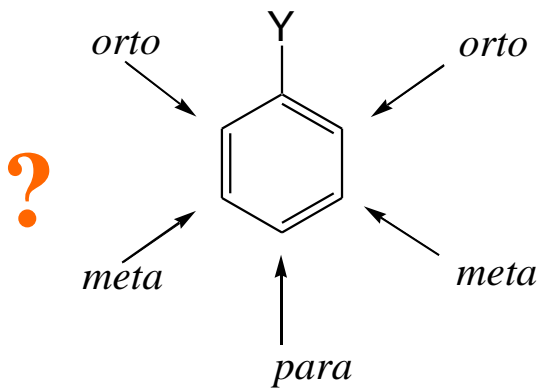


Hová kerül a pozitív töltés?

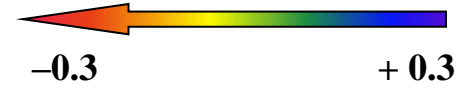
elektronküldő szubsztituens (-CH₃):



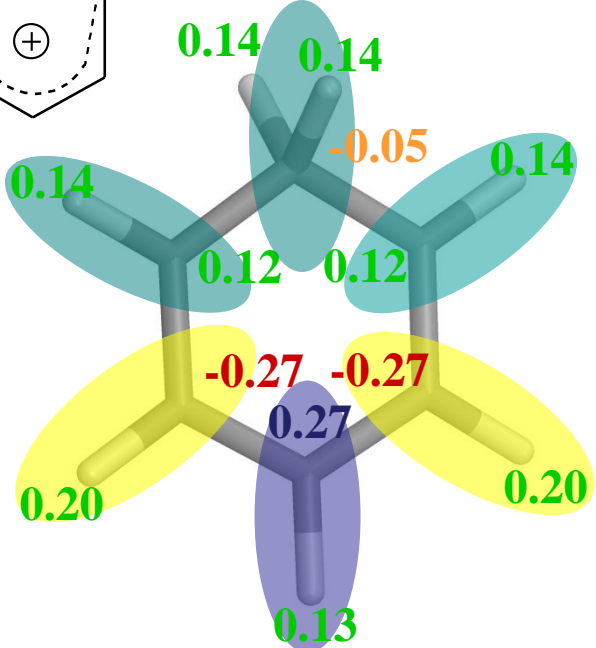
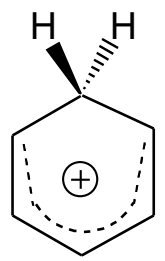
kérdés: hová megy egy szubsztituens ha már van egy (vagy több) az aromás gyűrűn?



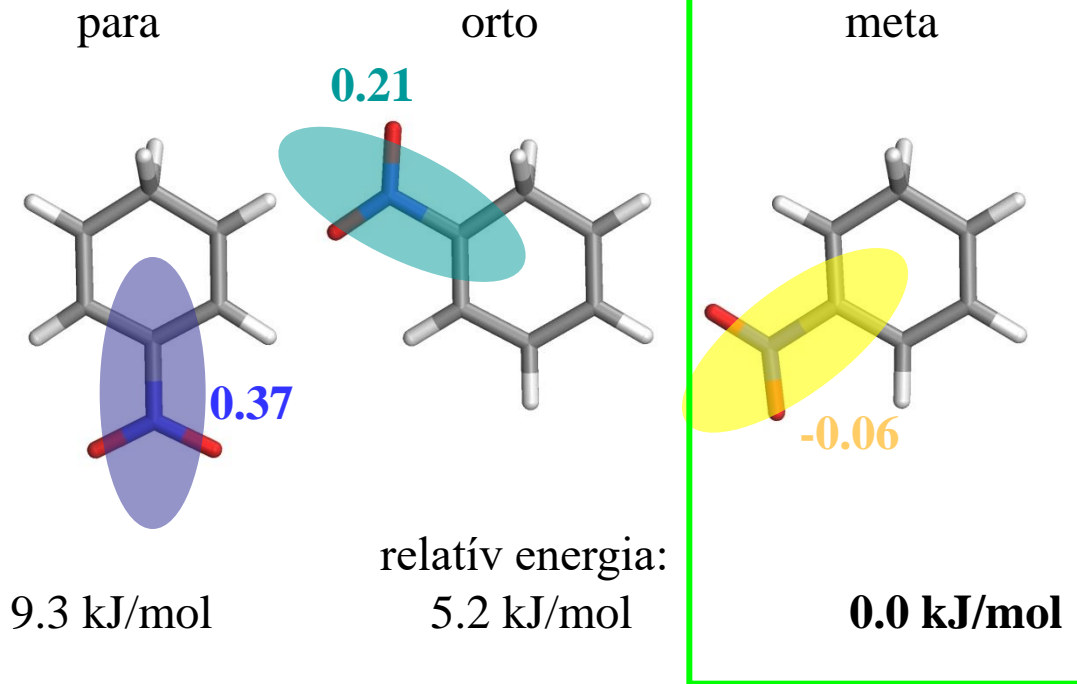
Válasz: az Y szubsztituenstől függ, és a σ -komplex töltéseloszlásától:



kérdés: Hol lokalizálódik a +1 pozitív töltés?



elektronvonzó szubsztituens (-NO₂):



tapasztalat:

–Y: irányításának helye

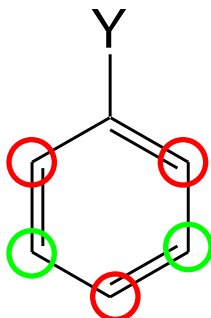
elektronküldő

orto/para

–CH₃

–OH, OR

–NH₂, –NR₂



elektronvonzó

meta

–NR₃⁺

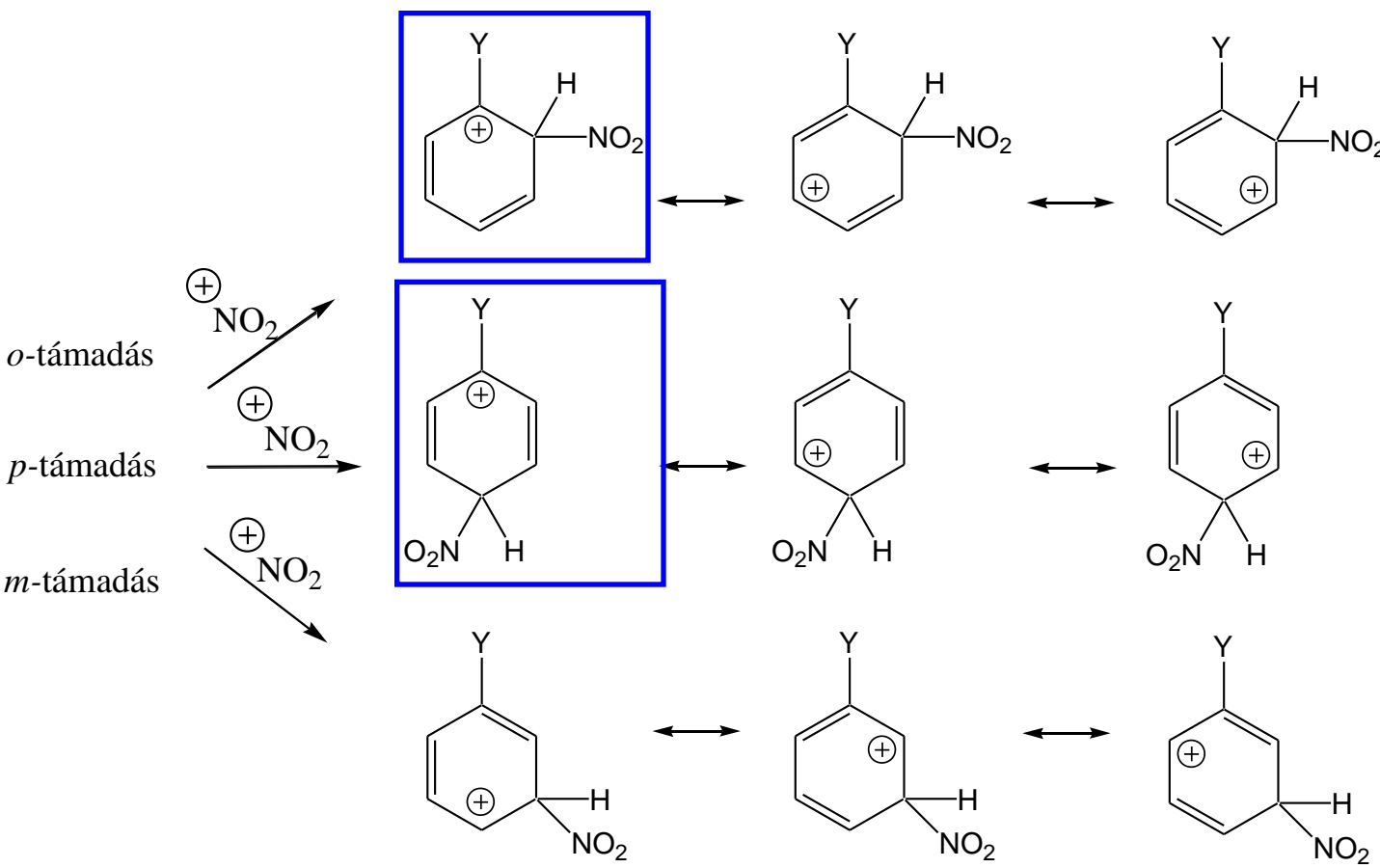
–NO₂

–CHO, –RCO

–CO₂H, –CO₂R, –SO₃H

–CF₃, –CCl₃

magyarázat: σ -komplex határszerkezetét kell megvizsgálni:



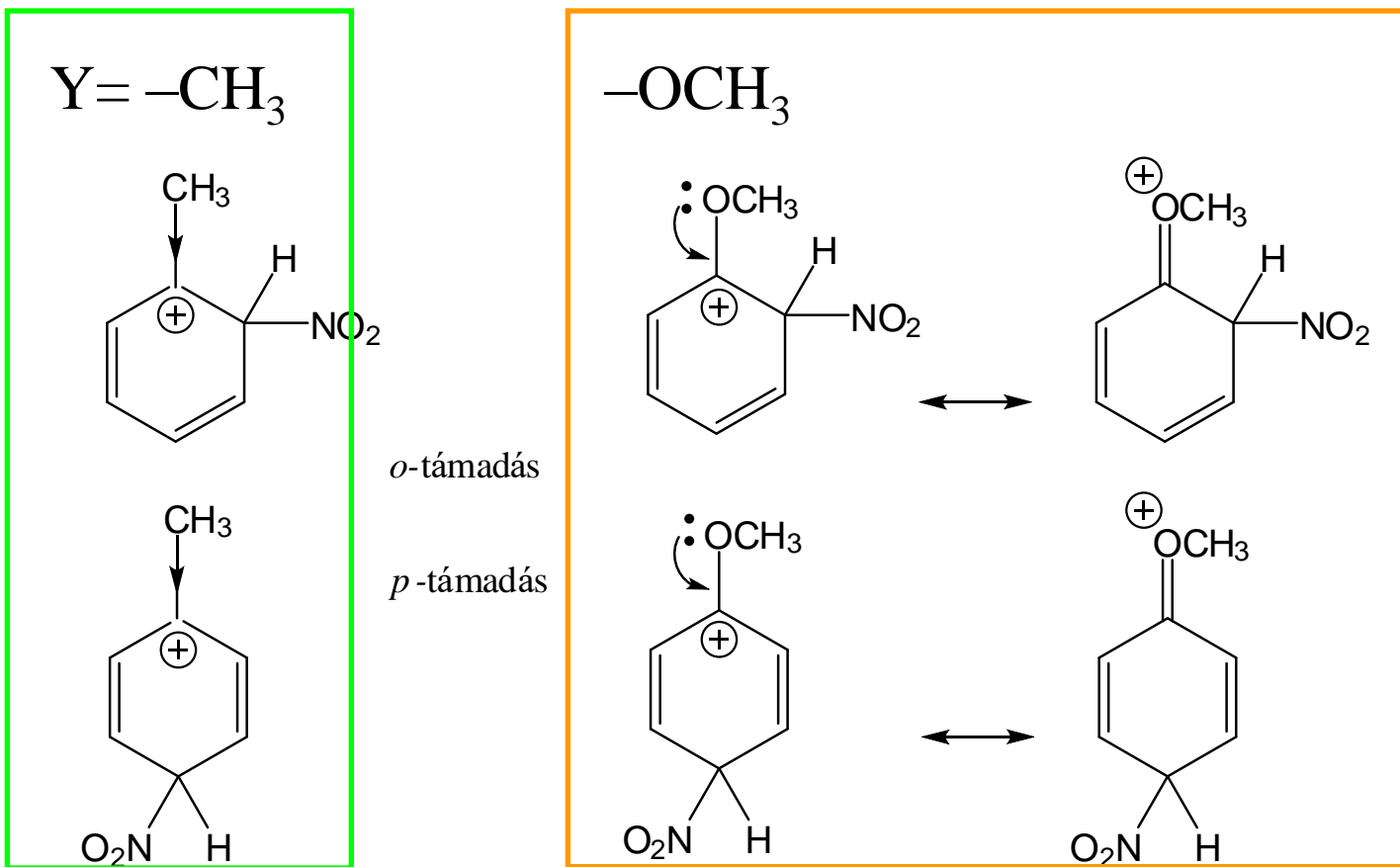
megoldás: mely határszerkezet esetében képes az elektronküldő szubsztituens stabilizálni a σ -komplexet?

A két kiemelt határszerkezet esetében erre lehetőség nyílik.

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

kérdés: hogyan képes pl. a metil ($-Y = -\text{CH}_3$) vagy a metoxi ($-Y = -\text{OCH}_3$) szubsztituens a két kiemelt határszerkezeten keresztül stabilizálni a σ -komplexet, s így aktiválni valamint *orto*-, illetve *para*- helyzetbe irányítani az új szubsztituenst?

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

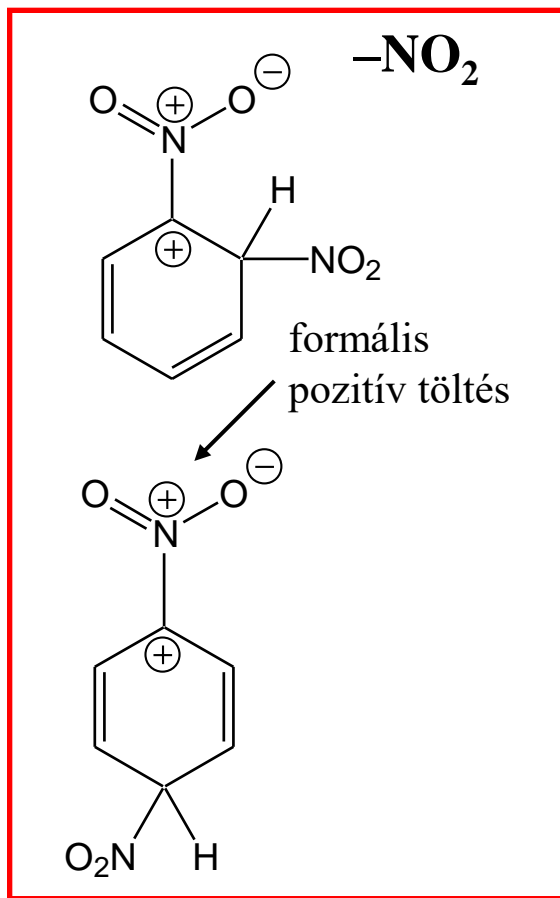
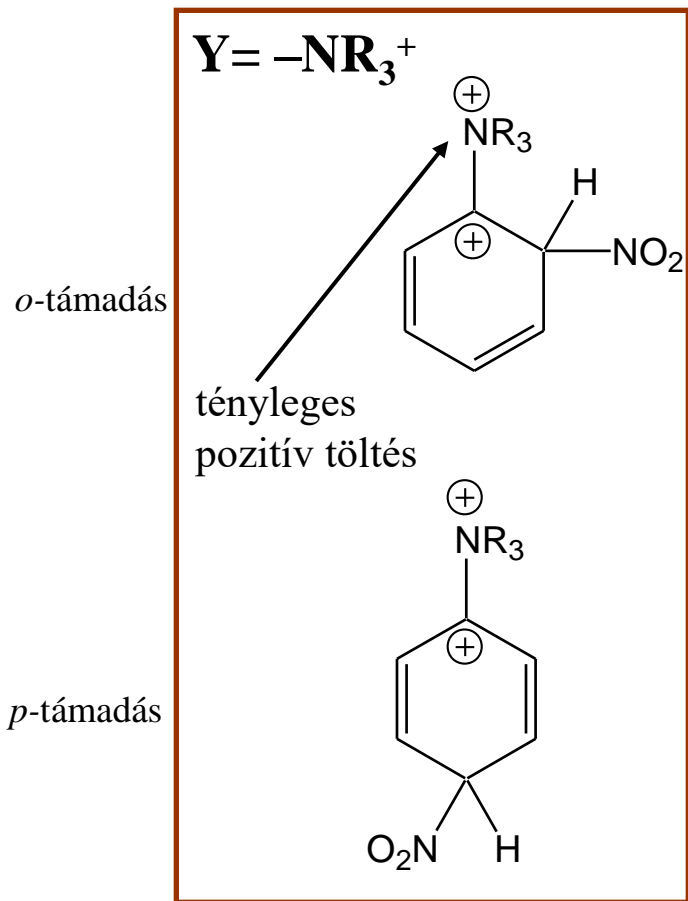


itt csak elektronküldő hatás itt elektronküldő és delokalizációs hatások együttese

magyarázat: Az S_E2 aromás reakció **sebességmeghatározó lépése a σ -komplex kialakulása**, mely folyamatot gyorsítják és szelektívebbé teszik a „stabilizált” σ -komplexek.

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 σ -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

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



árnyékolás mértéke

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

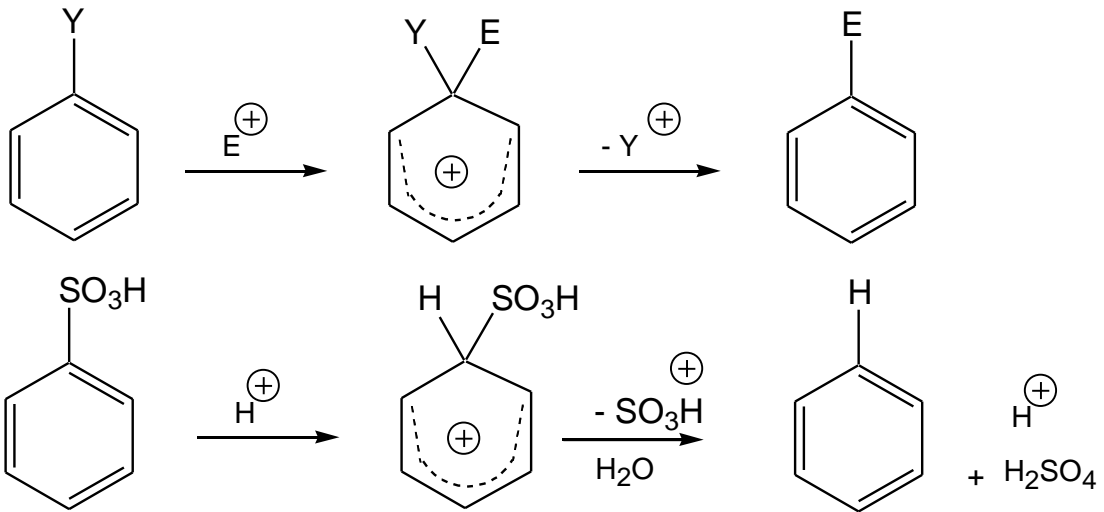
kérdés: befolyásolja-e az **E⁺-mérete** az *orto:para* termékarányt?

megfigyelés: igen

-E⁺:	% orto-	% para-
-Cl ⁺	39	55
-NO ₂ ⁺	30	70
-Br ⁺	11	87
-SO ₃	1	99

magyarázat: sztérikus gátlás (Az E⁺ növekvő mérete miatt **nem fér** az *orto*-pozícióhoz.)

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



megfigyelés: igen

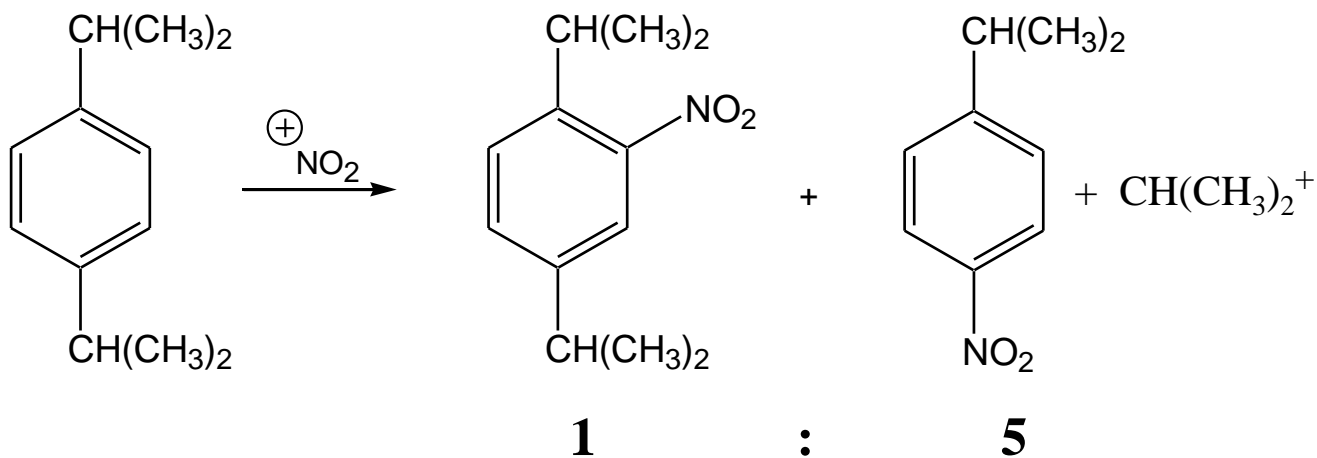
ipso-szubsztitúció

....ha Y jó távozó csoport, pl: Y⁺ → CH(CH₃)₂⁺

kérdés: mitől függ a sebességmeghatározó lépés gyorsasága, a σ -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

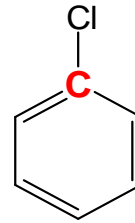
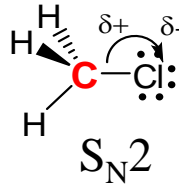
S_N
telített :
 $sp^3(R)$

telítetlen,
aromás: $sp^2(\Phi)$

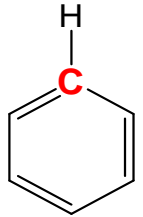
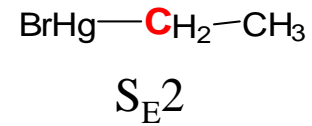
S_E
telített:
 $sp^3(R)$

telítetlen,
aromás: $sp^2(\Phi)$

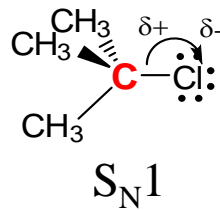
reaktáns,
mechanizmus



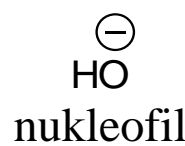
S_N2 aromás



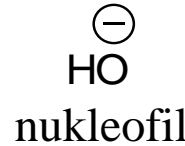
S_E2
aromás



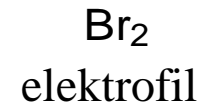
reagens



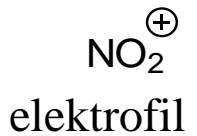
nukleofil



nukleofil

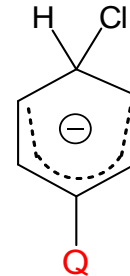
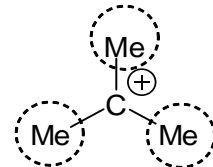
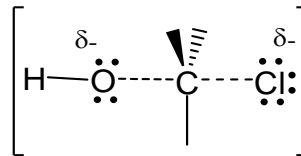


elektrofil

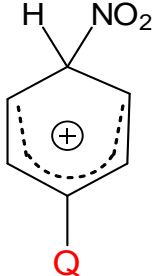


elektrofil

közti-termék



Q



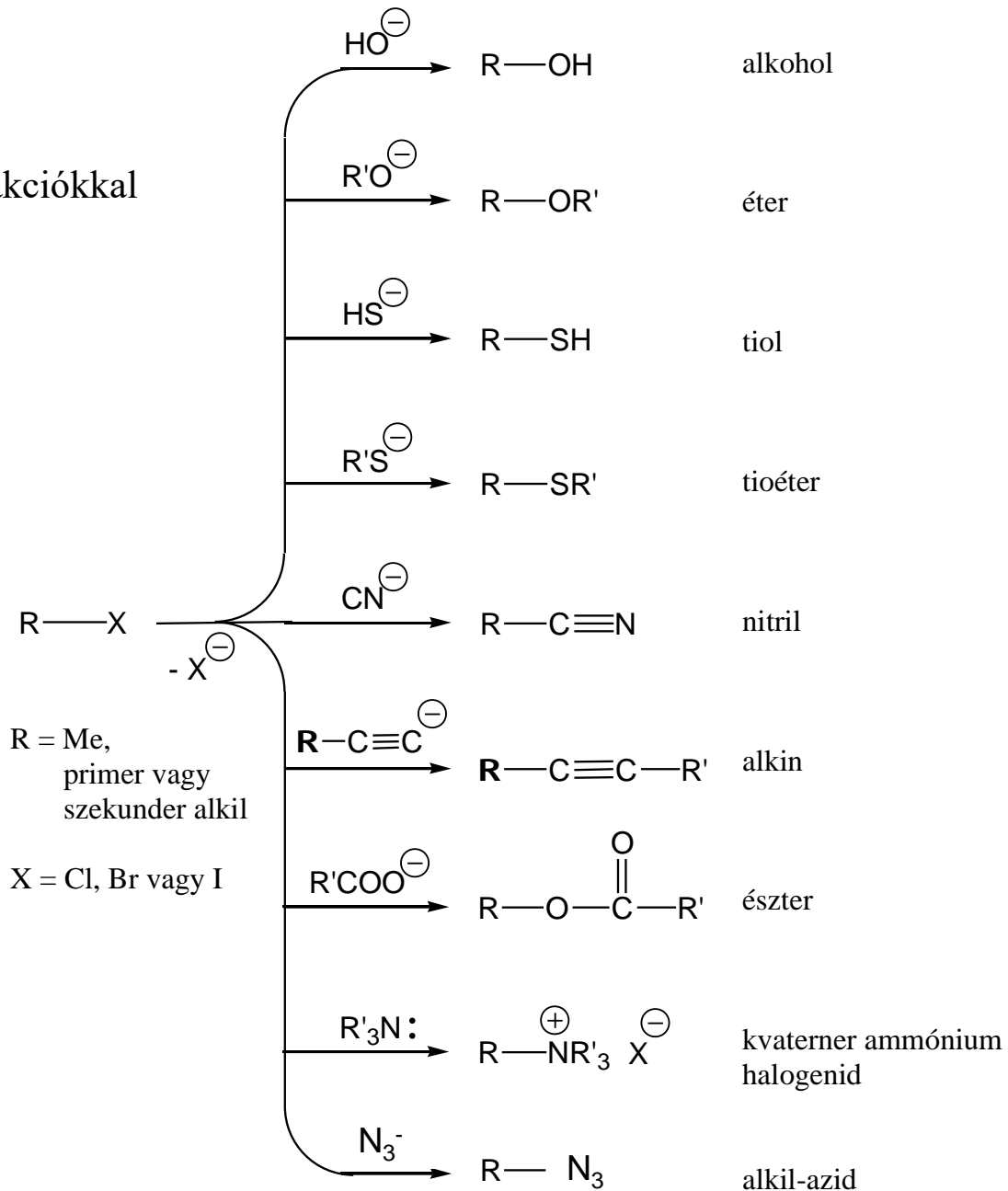
Q

potencirozás

Q=NO₂ e-szívó





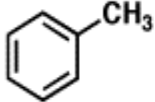
Q=alil e-küldő

Alkil-halogenidek átalakítása S_N2 reakciókkal




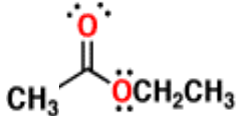
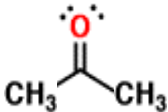
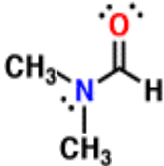
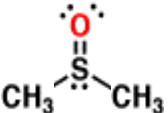
Oldószerhatás

Apoláris oldószerek:

		realtív permittivitás	dipólus momentum
	pentán	1.8	0.00 D
	hexán*	1.9	0.00 D
	ciklohexán	2.0	0.00 D
	benzol*	2.4	0.00 D
	toluol	2.3	0.36 D
CHCl_3	kloroform	4.8	1.04 D
$\text{CH}_3\text{CH}_2-\ddot{\text{O}}-\text{CH}_2\text{CH}_3$	dietil-éter	4.3	1.15 D

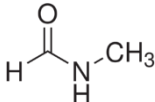
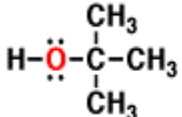
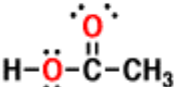
Oldószerhatás

Poláris **aprotikus** oldószerek:

		realtív permittivitás	dipólus momentum
CH_2Cl_2	diklórmetán	9.1	1.60 D
	tetrahidrofurán	7.5	1.75 D
	etil-acetát	6.0	1.78 D
	aceton	21	2.88 D
	dimetil- formamid	38	3.82 D
$\text{H}_3\text{C}-\text{C}\equiv\text{N}:$	acetonitril	37	3.92 D
	dimetil- szulfoxid	47	3.96 D

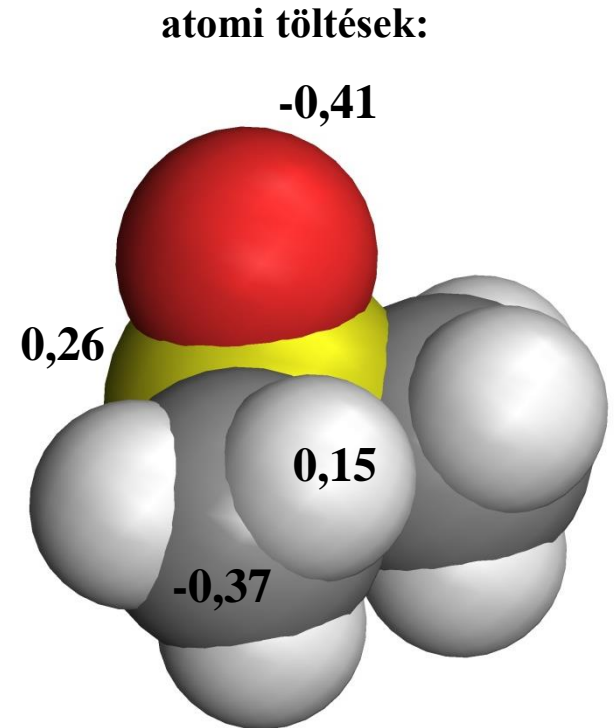
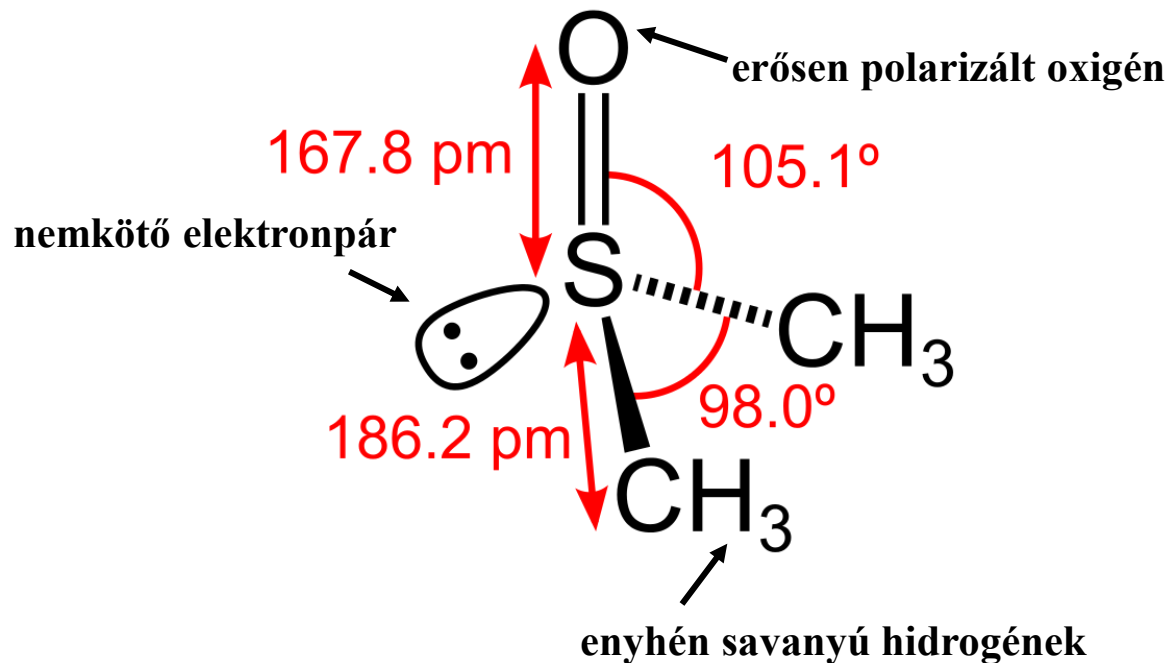
Oldószerhatás

Poláris **protikus** oldószerek:

		realtív permittivitás	dipólus momentum
	metil- formamid	19	3.84 D
$:\text{NH}_3$	ammónia	~25	1.4 D
	t-butanol	12	1.7 D
$\text{H}-\ddot{\text{O}}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	propanol	20	1.68 D
$\text{H}-\ddot{\text{O}}-\text{CH}_2\text{CH}_3$	etanol	25	1.69 D
$\text{H}-\ddot{\text{O}}-\text{CH}_3$	metanol	33	1.70 D
	ecetsav	6.2	1.74 D
$\text{H}-\ddot{\text{O}}-\text{H}$	víz	80	1.85 D

Oldószerhatás

Dimetilszulfoxid (DMSO): „miracle solvent”



- vegyületek széles körének oldószere
- vízzel korlátlanul elegyedik
- forráspont: 189 °C, fagyáspont: 19 °C
- sejtek (pl. hámsejtek) permeabilitását megnöveli
- toxikus (?)