



Kapittel 11

Reaksjonene til alkylhalider:
Nukleofil substitusjon og eliminasjon

Nukleofil substitusjon og eliminasjon



- Substitusjonsreaksjoner
 - S_N2 (substitusjon, nukleofil, bimolekylær)
 - S_N1 (substitusjon, nukleofil, unimolekylær)
- Eliminasjonsreaksjoner
 - E2 (eliminasjon, bimolekylær)
 - E1 (eliminasjon, unimolekylær)
- Sammenligning av S_N vs. E

Nukleofil substitusjon: Waldens eksperiment



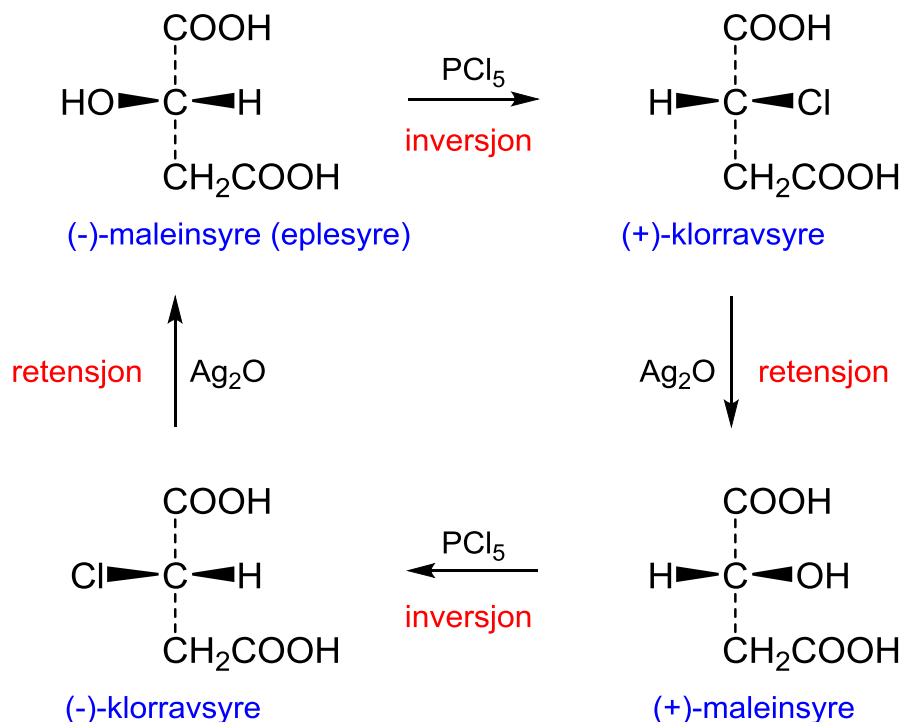
UNIVERSITETET
I OSLO



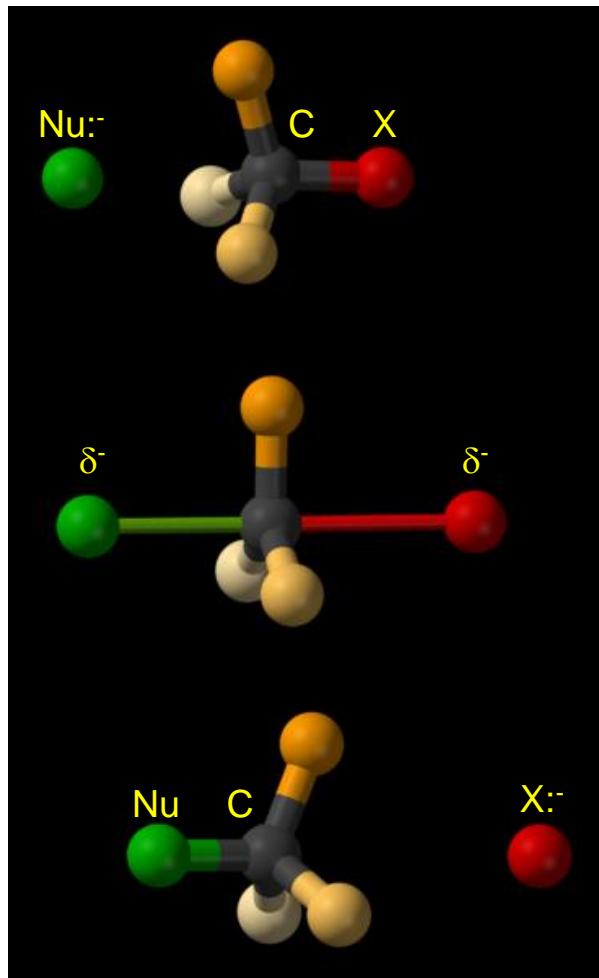
Paul Walden
(1863-1957)

Husk:

Dersom to grupper ved et kiralt
(tetraedrisk) senter bytter plass,
skjer det en inversjon – en
omvending av stereokjemien



S_N2 : Inversjon på karbon = “paraply-vrengning”



nukleofil

Nu^-

alkyl R

utgående gruppe

X^-

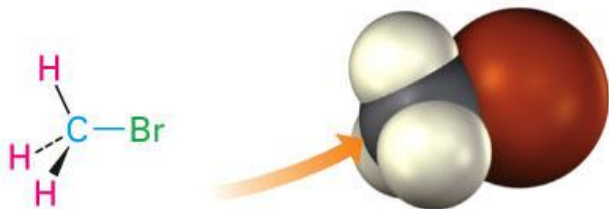
- Reaksjonshastighet
 - $\text{hast.} = k \cdot [RX] \cdot [Nu^-]$
 - første orden m.h.p. R-X
 - første orden m.h.p. Nu^-
 - andre orden totalt
 - k er hastighetskonstanten
- Inversjon på karbon
 - “Baksideangrep” av Nu^-
- $S_N2 = \underline{S}$ ubstitusjon, \underline{N} ukleofil, $\underline{2}$. ordens
- 1-trinns reaksjon

S_N2 : Noen særpreg

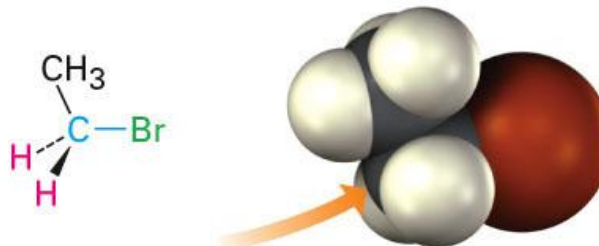
- Substrat-effekter:
 - Alkylgruppen:
Hastigheter for R = metyl > primær > sekundær >> tertiær
 - Steriske årsaker
 - Mange millioner gangers forskjell i hastighet
 - Type karbonatom:
 - S_N2 -reaksjon kun på sp^3 karbonatomer
 - Ingen reaksjon på sp^2 eller sp karbonatomer

S_N2 : Steriske effekter

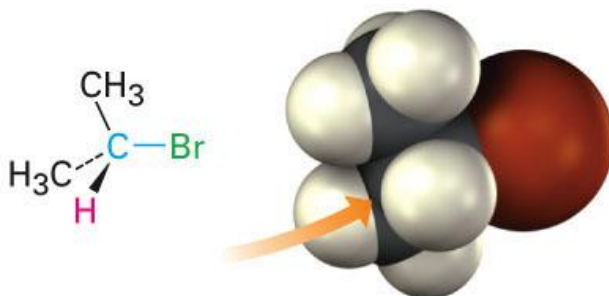
(a)



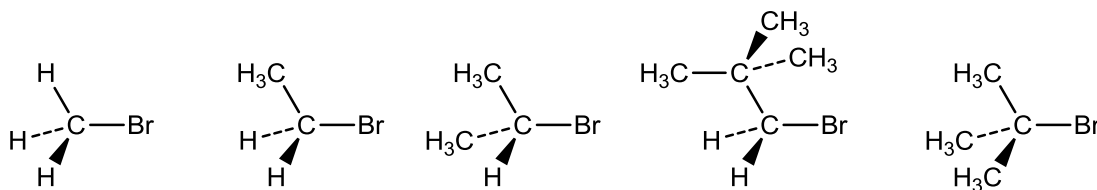
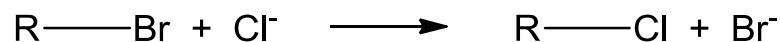
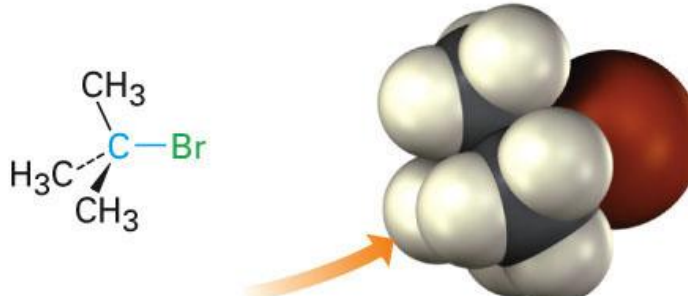
(b)



(c)



(d)

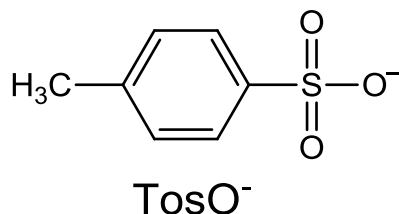


S_N2 : Noen særpreg

- Nukleofilen, $Nu:$ eller $Nu:^-$
 - Ledig elektronpar
 - Nøytral eller negativt ladd
 - Gode og dårlige nukleofiler
 - Følger i grove trekk basestyrken til nukleofilen når det reagerende atomet på nukleofilen er det samme
 - Bedre nukleofiler nedover i en gruppe i periodesystemet (mer polariserbart/mindre fast bundet elektronpar)
 - Negativt ladde nukleofiler er bedre enn nøytrale når sentralatomet er det samme (eks. OH^- mye bedre enn H_2O)
 - Derfor utføres S_N2 -reaksjoner ofte i basisk miljø
- NB! Komplisert tema, rangering kan påvirkes av endring av løsemiddel og andre faktorer

S_N2: Noen særpreg

- Utgående gruppe
 - Gode anioniske utgående grupper stabiliserer negativ ladning
 - Anioner som er svake baser er ofte gode utgående grupper
 - $\text{TosO}^- > \text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{F}^- \gg \text{HO}^-, \text{RO}^-, \text{NH}_2^-$



- Anioner som er sterke baser må først gjøres om til bedre utgående grupper, f.eks. ved protonering eller annen form for aktivering
 - HO^- til H_2O
 - HO^- til TosO^-
 - RO^- til ROH

S_N2: Noen særpreg

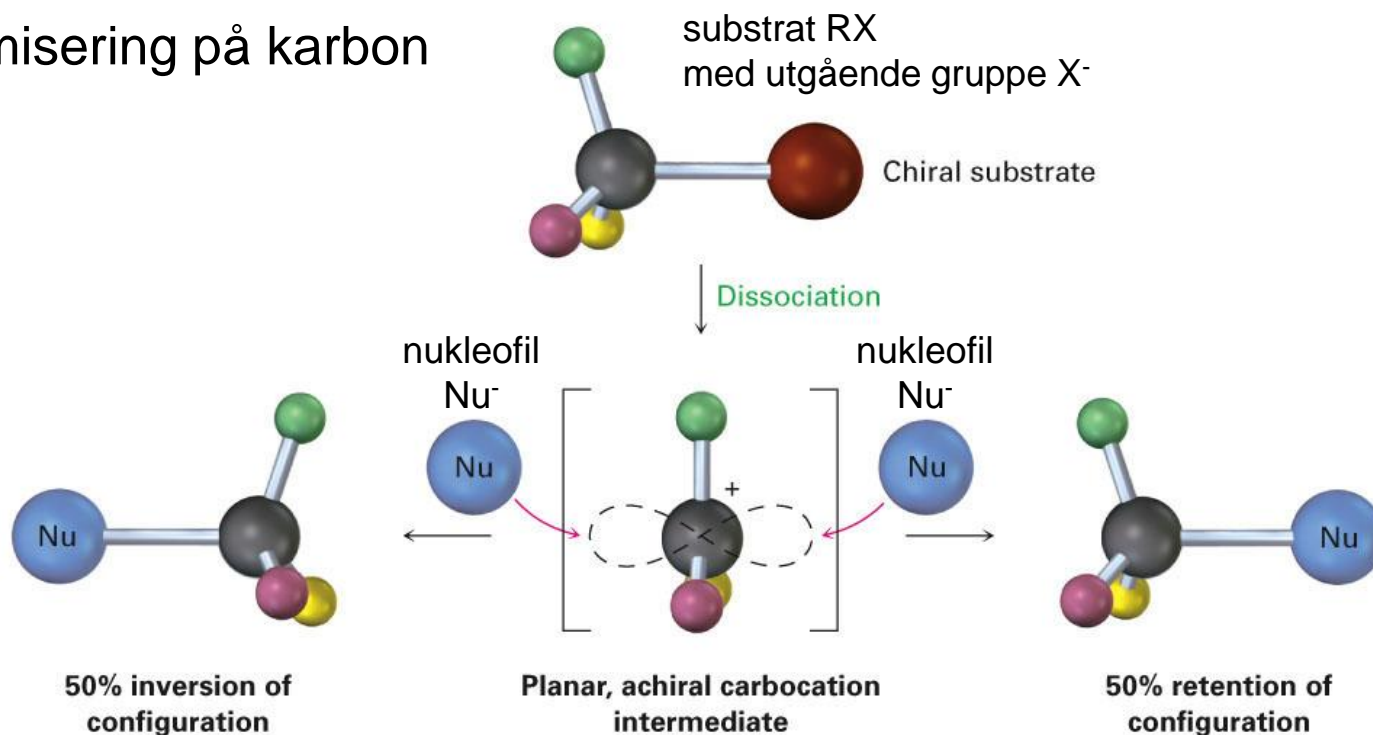
- Løsemiddelet

Hva er hensikten med et løsemiddel i en kjemisk reaksjon?

- S_N2-reaksjonshastigheten påvirkes sterkt av valg av løsemiddel
 - Store forskjeller mellom forskjellige løsemidler
 - Langsom reaksjon i protiske løsemidler
 - vann, alkoholer, etc.
 - Hurtig reaksjon i polare aprotiske løsemidler
 - acetonitril, aceton, DMSO, DMF
 - Komplisert samspill mellom mange faktorer gjør at...
 - rangering av nukleofiler
 - rangering av utgående grupper
 - etc.
- ...kan påvirkes av løsemiddelvalget

S_N1-reaksjonen

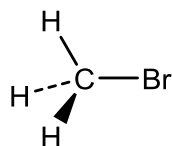
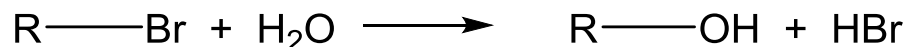
- Reaksjonshastighet
 - reaksjonshastighet = $k \cdot [\text{RX}]$
 - første orden m.h.p. RX
 - uavhengig av Nu⁻ konsentrasjonen
- S_N1 = Substitusjon, 1. ordens, nukleofil
- 2-trinns reaksjon
- Racemisering på karbon



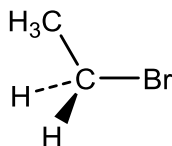
S_N1: Noen særpreg

- Substrat-effekter:

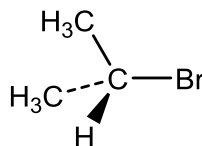
- Hastigheter for R =
tertiær >> sekundær ≈ allyl ≈ benzyl > primær > metyl
 - I henhold til karbokation-stabiliteten
 - Mange millioner gangers forskjell i hastighet
- Reaksjon kun på sp³ karbonatomer
 - Ingen reaksjon på sp² eller sp karbon



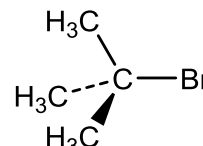
relative
hastigheter: < 1
metyl



1
primær



12
sekundær



1200000
tertiær



S_N1 : Noen særpreg

- Nukleofilen
 - Kan ofte være et polart løsemiddel-molekyl (H_2O , ROH)
 - "Solvolyse-reaksjon"
 - Liten effekt på reaksjonshastigheten
 - Fordi ioniseringen er hastighetsbegrensende

S_N1 : Noen særpreg

- Utgående gruppe – som for S_N2
 - Gode anioniske utgående grupper stabiliserer negativ ladning
 - Svake baser
 - $\text{TosO}^- > \text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{OH}^-$
 - Sterke baser må gjøres om til bedre utgående grupper
 - HO^- til H_2O , RO^- til ROH
 - NH_2^- til NH_3 osv.
- Løsemiddelet – kan også fungere som nukleofil
 - Store forskjeller mellom forskjellige løsemidler
 - Meget hurtig i protiske løsemidler
 - vann, alkoholer, etc.
 - Langsommere i polare aprotiske løsemidler
 - acetonitril, aceton, DMSO, DMF
 - Enda langsommere i upolare løsemidler
 - eter, hydrokarboner, etc.

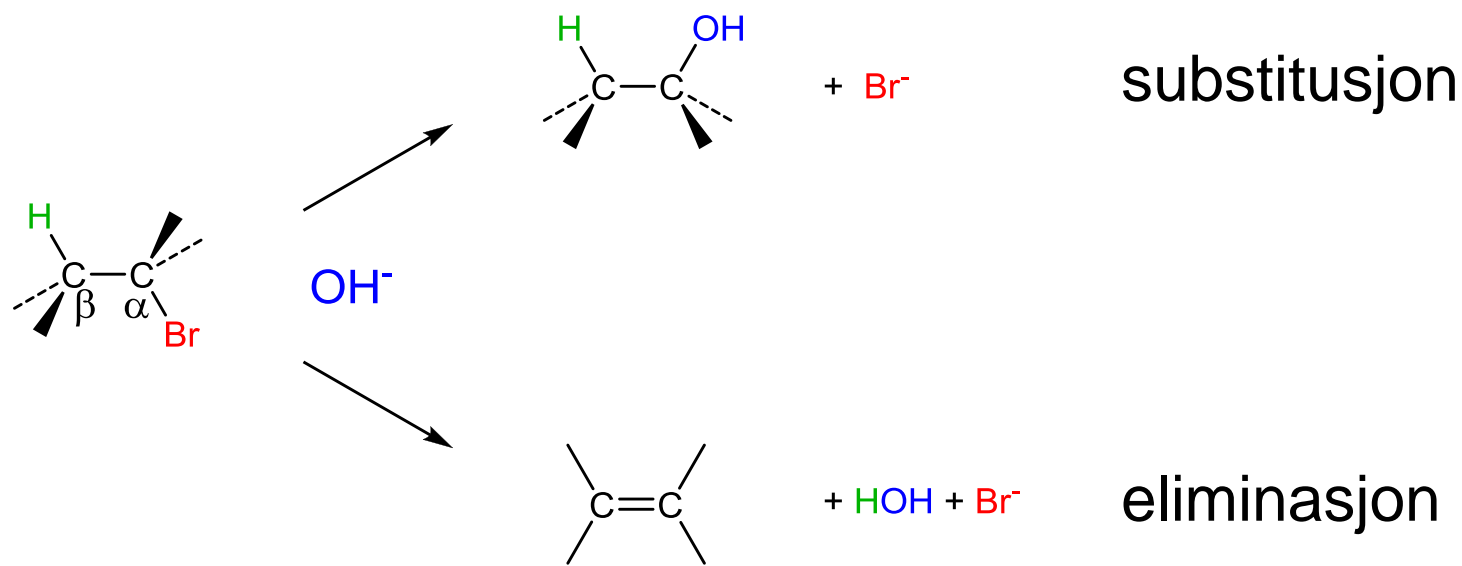
Substitusjonsreaksjoner i naturen



- Biologiske systemer
 - Både S_N2 og S_N1 er viktige
 - Naturen har laget sine egne, velegnede utgående grupper
- Kjemi i sjøen og på land
 - Produksjon av den minste klororganiske forbindelsen, CH_3Cl , fra biologisk materiale

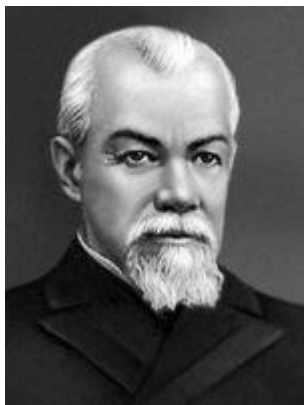
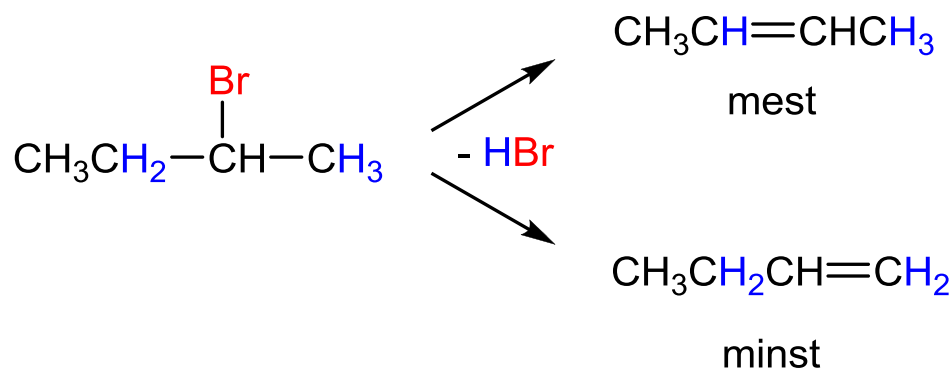
Eliminasjonsreaksjoner

- Konkurrerer med substitusjon
 - Substitusjon innebærer at en nukleofil (base) angriper på et karbonatom
 - Eliminasjon innebærer at en base (nukleofil) angriper på et hydrogenatom. Dette H-atomet er i β -posisjonen i forhold til den utgående gruppen



Zaitsevs regel

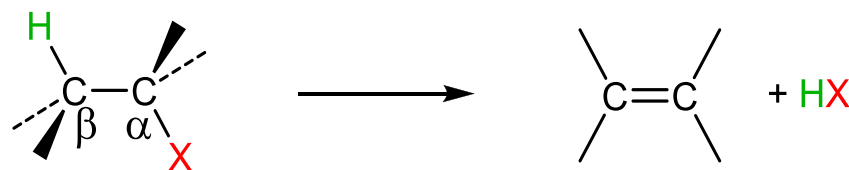
Mange alkyl-halider kan undergå eliminasjon i flere "retninger":
Reaksjonen kan skje med forskjellig *regiokjemi*.



Alexander Zaitsev (1841 – 1910):

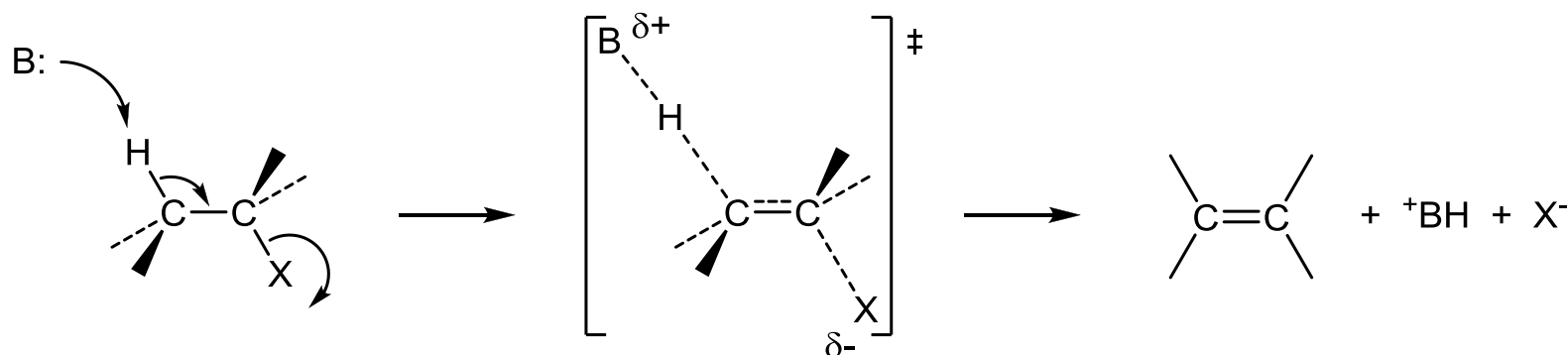
- Eliminasjonsreaksjoner gir normalt det *høyst substituerte* alken-produktet
- Eliminasjonsreaksjoner gir normalt det *mest stabile* alken-produktet

Eliminasjonsreaksjoner: Mekanismer



- Mekanismene er forskjellige i timingen av brudd på C-H og C-X bindingene
- E2 mekanisme
 - Eliminasjon, 2. ordens
 - Protonet avspaltes samtidig med den utgående gruppen
- E1 mekanisme
 - Eliminasjon, 1. ordens
 - Utgående gruppe spaltes av først, deretter protonet i β -posisjonen

E2-eliminasjon

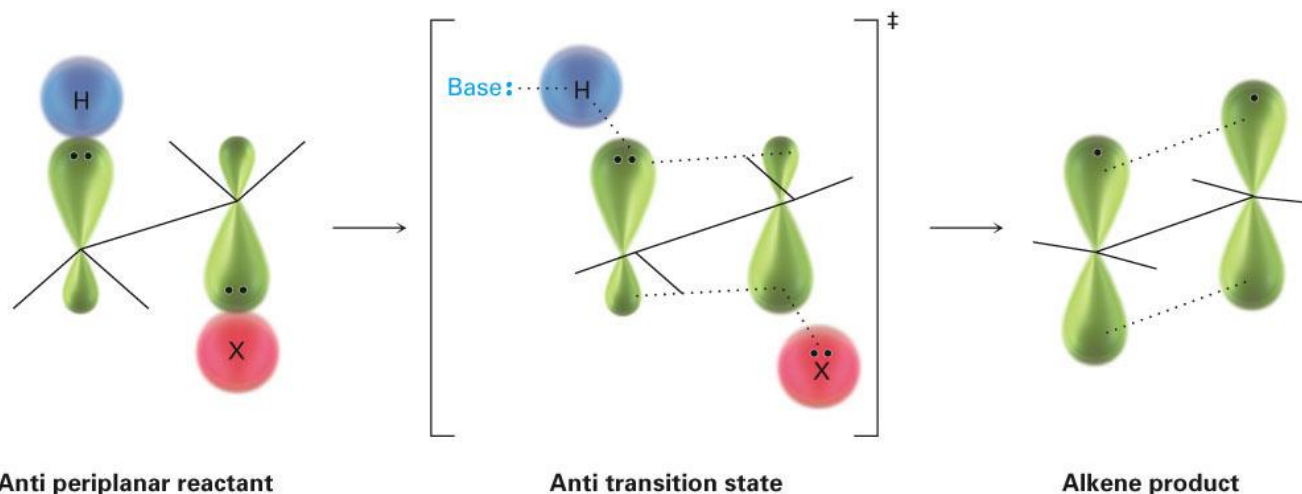
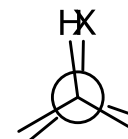
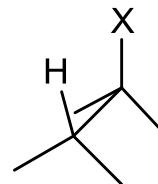
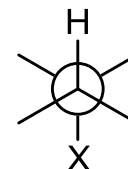
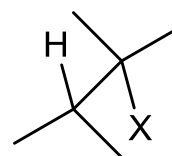


- Eliminasjon, 2. orden
 - Reaksjonshastighet = $k \cdot [RX] \cdot [Base]$
 - C-H og C-X bindingen brytes samtidig
 - *Anti periplanar* orientering av C-H og C-X bindingene er foretrukket:
Dette bestemmer *stereokjemien* i reaksjonen
 - Favoriseres av basiske betingelser

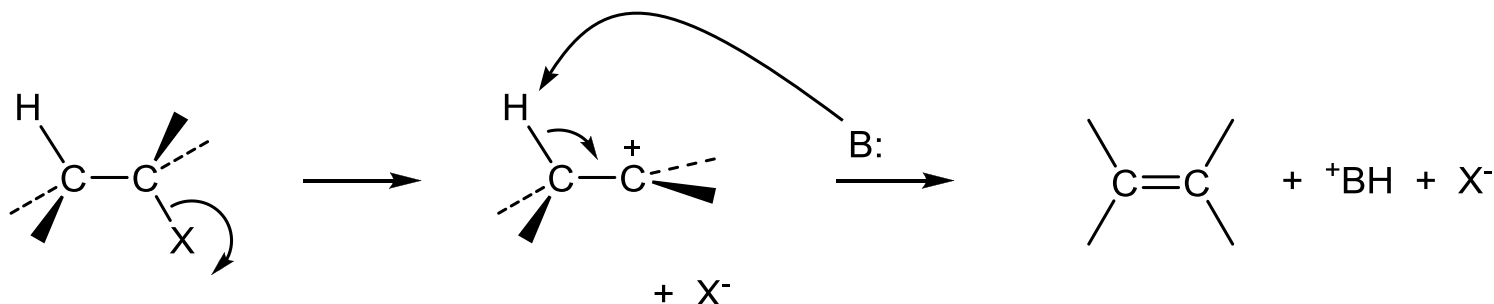
Anti periplanar orientering av C og X



- Periplanar: De 4 atomene som reagerer, er i samme plan
- Anti: På motsatt side av C-C bindingen
 - Anti er energetisk foretrukket, gir "staggered" interaksjoner
 - Syn er mindre foretrukket, vil gi "eclipsed" interaksjoner
 - Gradvis overgang fra sp^3 bindinger til π -binding



E1-eliminasjon



- Eliminasjon, 1. orden
 - Reaksjonshastighet = $k \cdot [RX]$
 - Karbokation intermediat (det samme som ved S_N1 !!) dannes ved dissosiasjon av X^- - *karbokationdannelse favoriseres av sure eller nøytrale reaksjonsbetingelser*
 - Intet geometrisk krav om orientering av C-H og C-X bindingene
 - C=C dannes ved deprotonering ($-H^+$) fra β -posisjonen (naboposisjonen) til utgående gruppe
- Gode E1 substrater er også gode S_N1 substrater
 - Produktblandinger oppstår
 - Eliminasjon favoriseres over substitusjon ved høyere temperaturer

Oppsummering:

E1 – E2 – S_N1 – S_N2



- Primære alkyl-halider
 - S_N2 dersom god nukleofil tilstede
 - E2 dersom sterk base tilstede
- Sekundære alkyl-halider
 - S_N2 dersom svakt basisk nukleofil i polart aprotisk løsemiddel
 - E2 dersom sterk base tilstede
- Tertiære alkyl-halider
 - E2 dersom base tilstede
 - Konkurrerende S_N1 og E1 dersom nøytrale og sure betingelser