

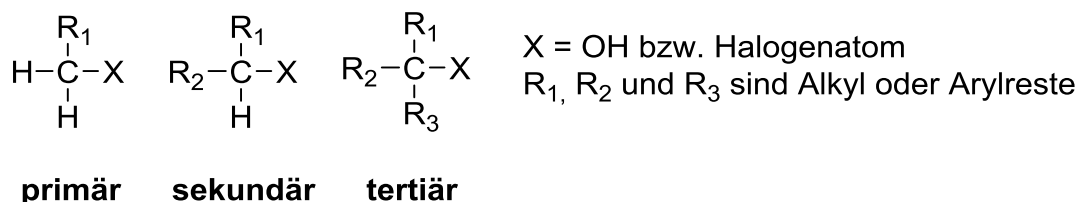


In diesem Versuch sollen Sie sich mit Substitutionsreaktionen an Alkoholen und Alkylhalogeniden beschäftigen.

1. Grundlagen

1.1. Primäre, sekundäre, und tertiäre C-Atome

Die chemischen Eigenschaften einer organischen Verbindung werden durch die funktionelle(n) Gruppe(n), aber auch durch den Alkylrest bestimmt. Hierbei spielt die Natur des Alkylrests häufig eine wichtige Rolle. Man klassifiziert Alkohole und Alkylhalogenide danach und unterscheidet zwischen primären, sekundären und tertiären Alkoholen bzw. Alkylhalogeniden, indem das C-Atom, an dem die funktionelle Gruppe angelagert ist, betrachtet wird:



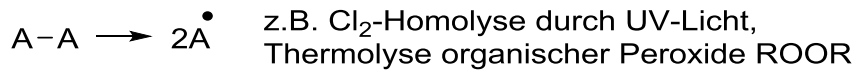
Ein primäres C-Atom ist ein solches, das mit einem oder keinem weiteren C-Atom verbunden ist; ein sekundäres ist mit 2 weiteren C-Atomen und ein tertiäres mit 3 weiteren C-Atomen verbunden. Das C-Atom, an dem die funktionelle Gruppe sitzt, hat starken Einfluss auf chemische Reaktionen der Alkylhalogenide und Alkohole wie z. B. die nukleophile Substitution oder das Redoxverhalten (vgl. Versuch 2).

1.2. Nukleophile Substitution am gesättigten C-Atom

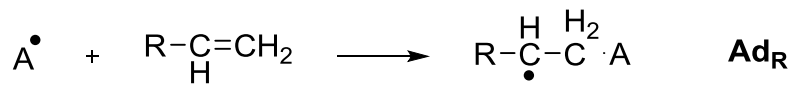
Die Substitution (Reaktionssymbol S) ist eine Grundreaktion der organischen Chemie, wobei H-Atome oder funktionelle Gruppen durch andere Atome oder Atomgruppen ersetzt (substituiert) werden. Nach der Art (Nukleophil, Elektrophil, Radikal) des angreifenden Agens teilt man die Substitutionsreaktionen in nukleophile (S_N), elektrophile (S_E) und radikalische (S_R) Substitutionen ein. Das Molekül, das vom reaktiven Agens (= Reagenz) angegriffen wird, bezeichnet man als Substrat. Reaktive Teilchen in der Organischen Chemie, die an Substraten angreifen, sind:

a) Radikale

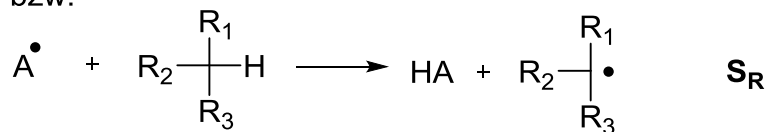
Bildung durch homolytische Spaltung von vorwiegend unpolaren Bindungen



oder durch Übertragung der Radikaleigenschaften bei radikalischen Additionen (Ad_R) bzw. Substitutionen (S_R)



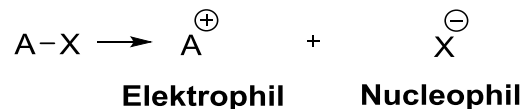
bzw.



sowie durch Reduktion von Kationen oder Oxidation von Anionen (meist unter Beteiligung von Schwermetallionen).

b) Polare bzw. ionische Reagenzien: Nukleophile und Elektrophile

Sie werden häufig durch heterolytische Spaltung von vorwiegend polaren Bindungen gebildet:



Elektrophile sind Elektronenpaarakzeptoren, sie haben elektrophile, d. h. elektronenfreundliche Eigenschaften! Somit sind sie reaktiv gegenüber Zentren erhöhter Elektronen-dichte im Substrat-Molekül.

Beispiele für Elektrophile (nach abnehmender Elektrophilie geordnet):

- Kationen (Carbeniumkationen, H^+ etc.);
- neutrale Moleküle mit Elektronenlücke (BF_3);
- neutrale Moleküle mit verminderter Elektronendichte der π -Bindung (wie p-Benzochinon)

Nukleophile sind Elektronenpaardonatoren, sie haben nukleophile, d. h. kernfreundliche Eigenschaften! Sie sind reaktiv gegenüber positiven bzw. positivierten Zentren im Substrat-Ion bzw. -Molekül.

Beispiele für Nukleophile (nach abnehmender Nukleophilie geordnet):

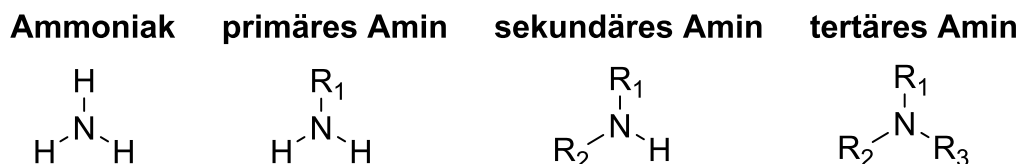


- Anionen (Carbanionen, OH^- etc.);
- neutrale Moleküle mit freiem Elektronenpaar (NH_3 , R-NH_2 , H_2O , ROH);
- neutrale Moleküle mit erhöhter Elektronendichte der π -Bindungen (Alkene, Aromaten mit +M-Substituenten wie p-Hydrochinon)

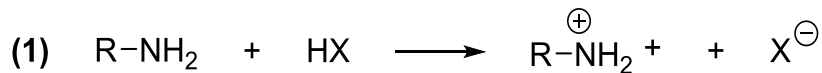
Nukleophilie (auch als Stärke des Nukleophils bezeichnet) ist die Reaktivität eines Nukleophils gegenüber positiven bzw. positivierten Zentren im Substrat. Als Maß der Nukleophilie kann man die Geschwindigkeitskonstanten von $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktionen mit einem definierten Substrat (Ethyljodid) unter definierten Bedingungen (Temperatur, Lösungsmittel) nutzen. Nukleophilie ist also eine kinetisch definierte Größe! Für Nukleophile ähnlicher Struktur gilt in grober Näherung: **Die Nukleophilie ist proportional der Basizität!**

Dieser Zusammenhang ermöglicht Ihnen abzuschätzen, welches Nukleophil in einem Reaktionsgemisch mit mehreren Nukleophilen (z. B. wässrige Lösungen von NH_3 oder Aminen im Versuch 5) bevorzugt reagiert. Bei ambidenten Nukleophilen (Moleküle mit zwei oder mehr nukleophilen Zentren (z. B. *p*-Aminophenol im Versuch 5) können Sie damit erkennen, welches Zentrum am Substrat angreift. Schließlich ist mit diesem Zusammenhang grob abschätzbar, ob ein Nukleophil eine bestimmte funktionelle Gruppe im Substrat substituieren kann, die ja selbst als Nukleophil austritt [H_2O in Gleichung (3)] oder ob die Rückreaktion dominieren würde.

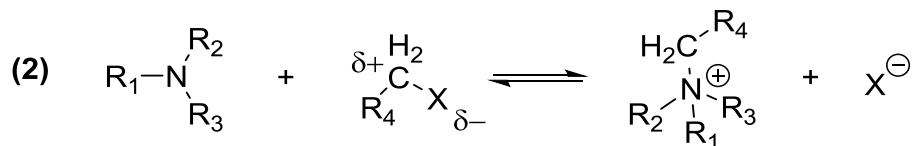
Wichtige Nukleophile sind die Amine, das sind organische Ammoniak-Derivate, bei denen ein, zwei oder alle drei Wasserstoffatome durch organische Reste (aliphatische oder aromatische) ersetzt sind, wonach sie eingeteilt werden in:



Das am Stickstoff vorhandene freie Elektronenpaar prägt das chemische Verhalten dieser Substanzklasse: Es ist Grundlage der Basizität [Gl. (1)] und der Nukleophilie [Gl. (2)] der Amine. Sie bilden mit Säuren nach dem Säure-Base-Gleichgewicht (1) Ammo- niumsalze und sind wie Ammoniak schwache Basen ($\text{pK}_{\text{B}} > 2$).



Die Nukleophilie tertiärer Amine ermöglicht mit Alkylhalogeniden die Bildung quartärer Ammoniumhalogenide („Quarternisierung“, vgl. Versuch 6-2) nach Gleichung **(2)**.

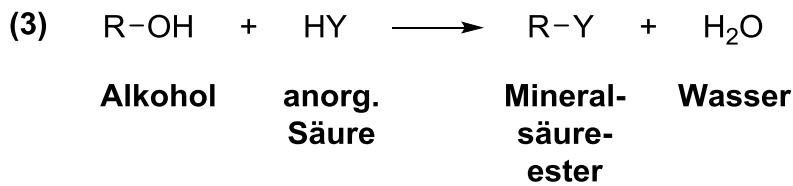


Quartäre Ammoniumsalze weisen vierfach an Kohlenstoffatome gebundenen, positiv geladenen, d. h. kationischen Stickstoff auf. Sie kristallisieren im Ionengitter und sind deshalb oft gut wasserlöslich. Da sie bei entsprechender Größe ihrer organischen Reste auch in aprotischen organischen Lösungsmitteln löslich sind, sind sie als "Phasentransferkatalysatoren" wichtig: Beispielsweise Tetra-*n*-butylammoniumsalze $(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{N}^+\text{X}^-$, die ihre Anionen X^- in organische Lösungsmittel wie Chloroform oder Toluol (vgl. Versuch 2) transportieren, aber mit ihnen auch Lipid-Membranen durchdringen und dadurch bioaktiv und für den Menschen gesundheitsschädigend sind. Einige quartäre Ammoniumhalogenide werden als inverse Seifen eingesetzt, sie wirken deshalb desinfizierend und sind, wie das 1-Cetylpyridiniumchlorid, in der Krankenhaushygiene wichtig.

Aus Alkoholen und anorganischen Säuren (Mineralsäuren) sind nach Gleichung **(3)** durch nukleophile Substitution der OH-Funktion viele Ester dieser Mineralsäuren herstellbar, von denen einige auch medizinisch bzw. pharmazeutisch wichtig sind:



Allgemeinegleichung



Bsp. für HY: $\text{HX} \longrightarrow$ Alkylhalogenide
(Halogenwasserstoffsäure)

Bsp. für HY: $\text{H}_2\text{SO}_4 \longrightarrow$ Alkylsulfate (Neutralwaschmittel)
(Schwefelsäure)

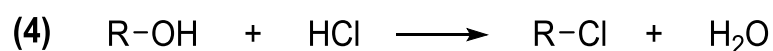
Bsp. für HY: $\text{H}_3\text{PO}_4 \longrightarrow$ Alkylphosphate (Weichmacher für Polymere)
(Phosphorsäure)

Bsp. für HY: $\text{HNO}_3 \longrightarrow$ Alkylnitrate (z. B. Nitroglycerin)
(Salpetersäure)

Bsp. für HY: $\text{HNO}_2 \longrightarrow$ Alkylnitrate (z.B. Isomylnitrite)
(Salpetrigsäure)

Die durchgeführte Substitution der OH-Gruppe nach (3) ist deshalb nukleophil, weil vom Agens letztlich das Y⁻-Anion, das nur "kernsuchend" sein kann, die OH-Gruppe ersetzt. (Die Definition nukleophil oder elektrophil muss also immer vom Agens aus getroffen werden, anorganische Stoffe bzw. einfacher gebaute Stoffe sind immer das Agens.)

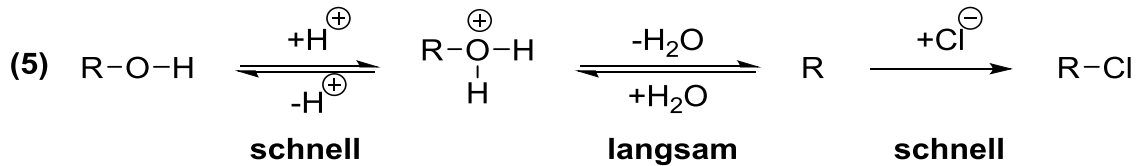
Bei Ihren heutigen Experimenten setzen Sie Alkohole mit konz. HCl (bzw. Lukas Reagens) zu Alkylhalogeniden um:



Das Chlorid-Anion ist dabei mit $pK_B \sim 20$ eine extrem schwache Base (Basizität ~ Nukleophilie) und kann deshalb aus eigener Kraft niemals die OH-Gruppe verdrängen, dazu muss letztere protoniert werden und als Wasser austreten, wie es in den Gleichungen (4) und (5) beschrieben und für alle Mineralsäureesterbildungen



nach (3) notwendig ist. HCl ist dazu schon selbst stark genug [pK_s (HCl wasserfrei) ~ -6 , H_2ZnCl_4 im Lukas-Reagenz ist noch stärker].

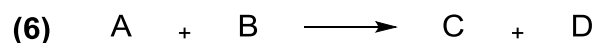


Wichtig ist, dass man bei dieser Reaktion eine ausgeprägte Abhängigkeit von der Natur des Restes R beobachtet: Tertiäre Alkohole reagieren nach einem S_N1 -Mechanismus, d. h. einem Zeitgesetz 1.Ordnung, primäre Alkohole nach einem S_N2 -Mechanismus, d. h. einem Zeitgesetz 2.Ordnung. An der Bruttoreaktionsgleichung (4) und den Produkten ändert sich dadurch nichts, aber die Reaktionsgeschwindigkeit ist für beide Prozesse bei Raumtemperatur so unterschiedlich, dass man sie zur analytischen Unterscheidung einfacher primärer (extrem langsam), sekundärer (langsam) und tertiärer (schnell) Alkohole mit dem Lukas-Reagenz benutzt. Denn bei dieser Reaktion gilt offenbar: Geschwindigkeit für $S_N1 \gg$ Geschwindigkeit für S_N2 .

1.3. Grundlagen der chemischen Reaktionskinetik

Reaktionsgeschwindigkeit - Reaktionsgeschwindigkeitsgesetze (Zeitgesetze) - Reaktions-ordnung

Die Reaktionsgeschwindigkeit r ist definiert als Änderung der Konzentration eines Stoffes (z.B. c_A oder $[A]$ für den Stoff A) mit der Zeit. Für eine chemische Reaktion nach der Gleichung (6)



gilt

$$(7) \quad r = - \frac{dc_A}{dt} = - \frac{dc_B}{dt} = \frac{dc_C}{dt} = \frac{dc_D}{dt}$$

Die negativen Vorzeichen der Differentialquotienten bedeuten, dass die Konzentrationen $[A]$ bzw. $[B]$ während der Reaktion abnehmen, weil A und B Edukte sind.



Untersucht man für Reaktionen nach Gleichung (6) die Abnahme von [A] analytisch in Zeitintervallen, so findet man, dass eine Reihe von solchen Reaktionen eine der beiden Differentialgleichungen (8) oder (9) befolgt, die die differentiellen *Reaktionsgeschwindigkeitsgesetze = Zeitgesetze* dieser betreffenden Reaktionen sind. Die Summe der Exponenten, mit denen die Konzentrationen in diesen Zeitgesetzen auftreten, nennt man *Reaktionsordnung*.

$$r = - \frac{dc_A}{dt} = k[A]$$

(8)

Reaktion 1. Ordnung,
r hängt nur von der
Konzentration eines
Eduktes (hier A) ab.

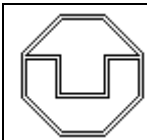
$$r = - \frac{dc_A}{dt} = k[A][B]$$

(9)

Reaktion 2. Ordnung,
r hängt von den Kon-
zentrationen beider
Edukte ab.

Die Prüfung, welches Zeitgesetz und welche Reaktionsordnung für eine Reaktion zutreffen, erfolgt meist anhand der integrierten Zeitgesetze, indem man prüft, ob gemessene Konzentrations-Zeit-Wertepaare diesem folgen. Das kann rechnerisch oder graphisch geschehen.

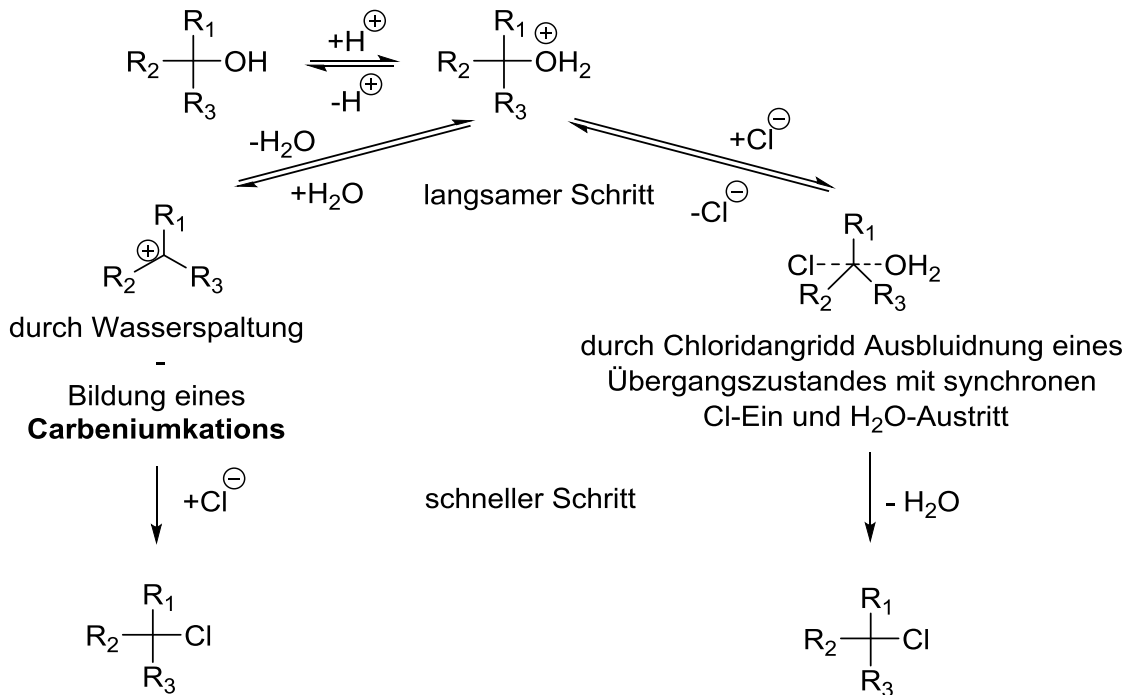
Wovon hängt es ab, dass ähnliche, der allgemeinen Gleichung (6) folgende Reaktionen verschiedene Reaktionsordnungen aufweisen? Diese wichtige Frage kann nur durch Betrachtung der Reaktionsmechanismen beantwortet werden, die das bestimmen und soll am Beispiel der heute durchzuführenden Reaktion (4) erläutert werden: Primäre Alkohole reagieren nach Gleichung (4) in einem Synchronprozess, der nur einen Übergangszustand aufweist, wobei das Nukleophil Cl^- und die Abgangsgruppe Wasser gleichzeitig ein- und austreten. Dieser Synchronprozess ist eine Elementarreaktion, die dem Zeitgesetz 2. Ordnung folgen muss und deshalb als $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion klassifiziert wird. Generell gilt für kinetische Untersuchungen: Von einer Mehrstufenreaktion kann nur der langsamste (das ist der geschwindigkeitsbestimmende) Schritt erfasst werden. Da tertiäre Alkohole nach



einem Zeitgesetz 1. Ordnung reagieren, muss zwangsläufig eine Zweistufenreaktion vorliegen, an deren geschwindigkeitsbestimmenden Schritt nur der Alkohol aber nicht das Nukleophil Cl^- beteiligt ist. Damit hat diese $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion 2 Übergangszustände.

Merke: Die Molekularität des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes der nukleophilen Substitution bestimmt deren Reaktionsordnung und damit den Reaktionstyp $\text{S}_{\text{N}}1$ oder $\text{S}_{\text{N}}2$!

Die Entscheidung, ob $\text{S}_{\text{N}}1$ - oder $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus abläuft, hängt in diesem Fall und unter gleichen Reaktionsbedingungen (Temperatur, Lösungsmittel) wesentlich von der Energie des im $\text{S}_{\text{N}}1$ -Mechanismus als Zwischenprodukt gebildeten Carbeniumkations (ein Alkylkation) im Verhältnis zur Energie des Übergangszustandes des $\text{S}_{\text{N}}2$ -Synchronprozesses ab. Energiearme (relativ stabile) Carbeniumkationen, wie das *tert*-Butylkation, bilden sich leicht und führen zum $\text{S}_{\text{N}}1$ -Mechanismus. Energiereiche primäre Carbeniumkationen, wie das Ethylkation (Versuch 6-1) oder das Methylkation (Versuch 6-2), bilden sich nicht und führen zum $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus.



Am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt ist nur eine Molekülart beteiligt. Die Reaktion ist monomolekular. Es kann nur das Zeitgesetz 1. Ordnung gelten, welches typisch für Zerfallsreaktionen ist.
Reaktionssymbol S_N1

Am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt sind beide Molekülarten beteiligt. Die Reaktion ist bimolekular. Es kann nur das Zeitgesetz 2. Ordnung gelten
Reaktionssymbol S_N2

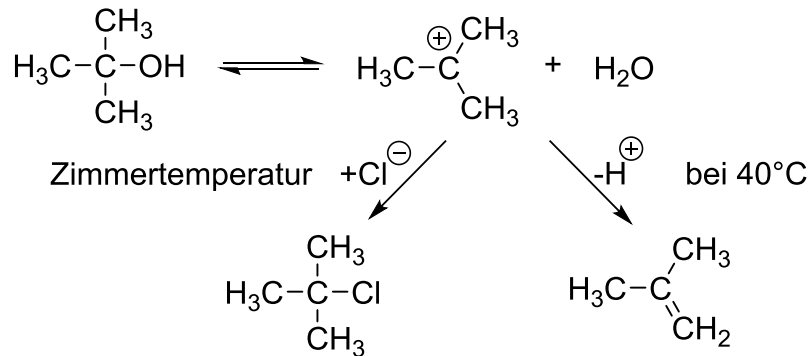
In Ihrem Versuch (6-1) stellen Sie fest, dass *tert*-Butanol (2-Methylpropan-2-ol) extrem rasch nach S_N1 reagiert. Der sekundäre Alkohol Isopropanol (Propan-2-ol) benötigt einige Minuten und primäre Alkohole lassen sich dagegen nur destillativ mit akzeptabler Geschwindigkeit umsetzen.

Die MENSCHUTKIN-Reaktion zwischen Methyljodid und Pyridin, einem heterocyclischen tertiären Amin (Versuch 6-2), ist dagegen das Paradebeispiel einer S_N2 -Reaktion.

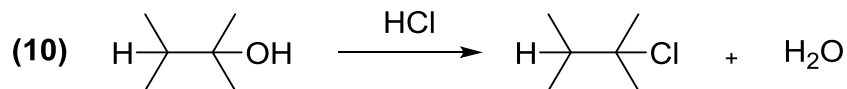
Im Versuch 6-3 synthetisieren Sie eine kleine Menge *tert*-Butylchlorid als Paradebeispiel der S_N1 -Reaktion und sollen am Produkt erkennen, wie leicht die polaren C-Halogen-Bindungen von *tert*-Alkylhalogeniden ionisch nach einem S_N1 -Mechanismus gespalten werden. Bei dieser *tert*-Butylchlorid-Synthese sind die Ausbeuten manchmal nicht sehr gut, weil stark temperaturabhängig, denn bereits bei 40 °C erhalten Sie als Hauptprodukt Isobuten und nicht das gewünschte Alkylchlorid. Grund ist die vom *tert*-Butylkation ausgehende Parallelreaktion (Konkurrenzreaktion),



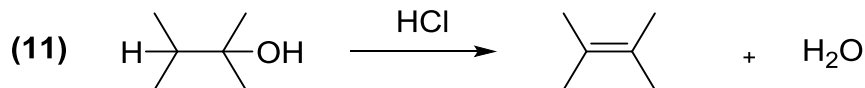
die als Produkt der kinetischen Kontrolle *tert*-Butylchlorid aber als Produkt der thermodynamischen Kontrolle durch Eliminierung Isobuten bildet.



Alkohole können also mit Mineralsäuren durch SN-Reaktion nach (3) gemischte Ester (z.B. Alkylhalogenide) bilden:



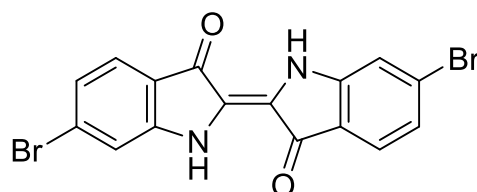
Alkohole können aber auch in Gegenwart von Mineralsäuren (durch Protonenkatalyse) in einer Konkurrenzreaktion zu (3) (E-Reaktion) Alkene (Olefine) bilden:



Diese intramolekulare Wasserabspaltung (Dehydratisierung) ist eine Eliminierung, weil dabei eine Doppelbindung ausgebildet wird.

1.4. Organische Halogenide

Heute werden Sie einige organische Halogenverbindungen praktisch kennen lernen. Organische Halogenverbindungen kommen in der Natur jedoch nicht sehr häufig vor.

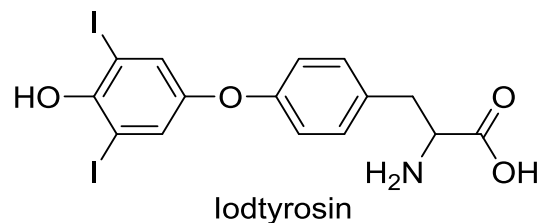


6,6-Dibromoindigo



Eine seit langem bekannte und vom Menschen genutzte Verbindung ist 6,6'-Dibromindigo, der kostbare Purpurfarbstoff der Antike, der mühsam aus kleinen Purpurschnecken *Murex trunculus* L. gewonnen wurde und am Aromaten gebundenes Brom enthält.

Lange schienen mit Ausnahme der modifizierten Aminosäure Iodtyrosin (ein wichtiges Schilddrüsenhormon) organische Halogenverbindungen im menschlichen Organismus keine große Rolle zu spielen, später wurden auch andere halogenhaltige Hormone entdeckt.

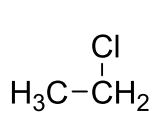


Viele organische Halogenverbindungen sind aber toxisch und als Ausgangsprodukte und Lösungsmittel in Industrie und Labor relativ weit verbreitet. Die Giftigkeit von Chlorverbindungen beruht u. a. darauf, dass sie Lipidmembranstrukturen zerstören und bei der Hydrolyse [Rückreaktion von Gleichung (4)] HCl freisetzen können. Einige Halogenverbindungen sind insbesondere leberschädigend (Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff und Tetrachlorethan). Die Giftigkeit gilt jedoch nicht für alle Halogenverbindungen! Denn C-F-Bindungen sind dagegen sehr fest und finden sich in manchen Arzneimitteln zum Schutz vor Verdauung. Die biologisch resistenten, nichttoxischen Fluorchlorkohlenstoffverbindungen (u.a. Treibgase in Sprays) CCl_3F , CCl_2F_2 wurden allerdings als Ozonschichtkiller erkannt und weitgehend aus dem Verkehr gezogen.

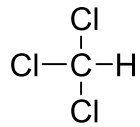
Das sehr lange für die Narkose benutzte Chloroform ist durch das Halothan ersetzt worden, welches jedoch für ein Inhalationsnarkotikum mit 20 % eine bedenklich hohe Biotransformationsrate hat. D. h., ca. 20 % des bei der Narkose aufgenommenen Halothans werden vom Organismus zu Metaboliten biotransformiert, die zu Nebenwirkungen führen und das Narkoserisiko erhöhen. Hauptmetabolit ist Trifluoressigsäure. Die modernen halogenierten Ether Enfluran und Isofluran haben niedrige Biotransformationsraten und werden deshalb von vielen Anästhesisten



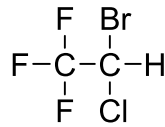
bevorzugt. Ethylchlorid dient weiterhin als Oberflächenanästhetikum durch „Vereisung“ und wird in der Zahnmedizin zu Vitalitätstests genutzt.



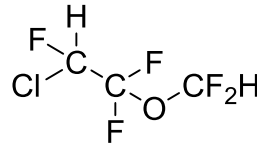
Ethylchlorid
Sdp = 12 °C
 $\Delta H = 25\text{kJ/mol}$



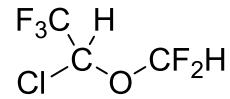
Chloroform



Halothan

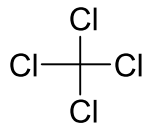


Enfluran

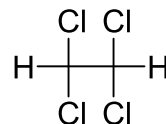


Isofluran

Beispiele für sehr toxische, Langzeitschäden bewirkende Alkylhalogenide T⁺:



Tetrachlorkohlenstoff

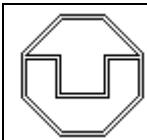


1,1,2,2-Tetrachlorethan

Aufgaben: Geben Sie die Konstitutionsformel und den Namen für ein primäres, sekundäres und tertiäres Alkylchlorid (Chloralkan) an! Nennen Sie mindestens zwei Reaktionen, auf die die Natur des Kohlenstoffs (prim., sek., tert.) im Substrat Einfluss hat!

Geben Sie die Konstitutionsformel und den Namen für ein primäres, sekundäres und tertiäres Amin an! Geben Sie die Konstitutionsformel und den Namen für zwei heterocyclische Amine an und ordnen Sie diese als primäre, sekundäre oder tertiäre Amine ein!

Erarbeiten Sie sich die Klassifizierung der Reaktionen der Organischen Chemie und die Symbole der Reaktionstypen an Vorlesungsfolien! Was ist eine S_N-Reaktion (erläutern und ein Beispiel nennen)? Was ist eine A_dE-Reaktion (erläutern und ein Beispiel nennen)? Was ist eine S_E-Reaktion (erläutern und ein Beispiel nennen)? Was ist eine E-Reaktion (erläutern und ein Beispiel nennen) und von welcher Reaktion ist sie die Rückreaktion? Welche polaren bzw. ionischen Reagenzien kennen Sie? Was sind Nukleophile? Was sind Elektrophile? Wann kann ein Molekül als Nukleophil reagieren? Nennen Sie je drei Beispiele für starke und für schwache Nukleophile! Erläutern Sie den Begriff Nukleophilie! Ordnen Sie die Konstitutionsformeln folgender



Stickstoffverbindungen nach steigender Nukleophilie (< bzw. > verwenden): Ammoniak, Dimethylamin, Anilin, Methylamin und begründen Sie Ihre Entscheidung kurz! Wie kann man die Nukleophilie abschätzen und welche evtl. tabellierte Größe hilft Ihnen dabei? Was sind grundlegende chemische Eigenschaften der Amine? Was sind quartäre Ammoniumsalze und welche Eigenschaften haben Sie? Was sind Phasen-transferkatalysatoren und was bewirken sie? Welche Konstitutionsformel hat 1-Cetyl-pyridiniumchlorid und wozu wird es benutzt?

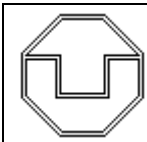
Welche Konstitutionsformel hat Aliquat 336 (Methyl-trioctylammoniumchlorid) und wozu haben Sie es evtl. benutzt?

Nennen Sie den Namen und die Wirkung bzw. Verwendung von einem wichtigen Stoff, der aus einem Alkohol durch S_N -Reaktion herstellbar ist! Welche Konstitution hat Nitroglycerin? Wozu wird es in der Medizin und wozu in der Technik verwendet?

Wie ist die Reaktionsgeschwindigkeit definiert? Erläutern Sie, wovon es abhängt, dass zwei Edukte A + B miteinander nach Geschwindigkeitsgesetzen 1. oder auch 2. Ordnung reagieren können! Was kennzeichnet den S_N1 - bzw. S_N2 -Mechanismus? Formulieren Sie die Bildungs-gleichung des *tert*-Butylchlorids und erläutern Sie den Mechanismus seiner Bildung! Welches Nebenprodukt entsteht und warum entsteht es? Was bestimmt, dass ein Alkohol mit konz. HCl oder LUKAS-Reagenz nach einem S_N1 -Mechanismus reagiert? Nennen Sie ein typisches Beispiel für eine S_N2 -Reaktion!

Formulieren Sie die Gleichung der Umsetzung des *tert*-Butylchlorids mit Silbernitrat (für organische Stoffe Konstitutionsformeln verwenden) und benennen Sie die Produkte! Erläutern Sie den Mechanismus der Reaktion!

Nennen Sie vier organische Halogenverbindungen, die physiologische oder medizinische Bedeutung haben und geben Sie für 3 davon die Konstitutionsformel an! Welche Stereo-isomeren gibt es vom Halothan, Enfluran und Isofluran? Welche Isomerie besteht zwischen den narkotisch wirkenden Ethern? Versuchen Sie diese oder Halothan chemisch exakt zu benennen! Was ist Biotransformation?



2. Versuchsaufgaben

2.1. Arbeitsorganisation

Alle Arbeiten sind unter dem Abzug durchzuführen, LUKAS-Reagenz und HCl sind stark ätzend, Methyljodid ist giftig, Pyridin stinkt! Ein Partner setzt zuerst den Versuch 6-2, der andere den Versuch 6-3 an. In den Warte- bzw. Stehzeiten dieser Versuche können Sie die Experimente des Versuchs 6-1 durchführen. Eine Gruppe stellt die im Versuch 6-3 benötigte 5%ige Natriumhydrogencarbonat-Lösung, $D^{20} = 1,05 \text{ g/cm}^3$, NaHCO_3 (= Bicarbonat) her, die von allen benutzt wird. Volumen (in ml) = $20 \times$ Anzahl der Gruppen am Versuch!

2.2. Versuch 6-1: Umsetzung von Alkoholen mit LUKAS-Reagenz zu Alkylchloriden

LUKAS-Reagenz ist konz. HCl, in der pro Mol HCl ein Mol ZnCl_2 gelöst wurde und die somit etwas H_2ZnCl_4 enthält. Grundlage Ihrer Beobachtung im Experiment ist die unterschiedliche Löslichkeit von Alkoholen und Alkylchloriden im Reagenz: Alkohole bis zu 5 C-Atomen sind sehr gut löslich, die daraus gebildeten Alkylchloride sind unlöslich!

Aufgaben: Erläutern Sie die Ursache dieser Löslichkeitsunterschiede! Welche Bindungen liegen im Tetrachlorozinkat-Anion ZnCl_4^{2-} vor und welche Koordinationspolyeder wären möglich?

In 4 Halbmikroreagenzgläser gibt man je 5 Tropfen des zu untersuchenden Alkohols. Aus einem 10 ml Messzylinder saugt man 1 bis 1,5 ml LUKAS-Reagenz mit einem zweiten Tropfer ein und gibt dieses Reagenzvolumen auf einmal so schnell zum zu untersuchenden Alkohol in das Halbmikroreagenzglas, dass dabei gute Durchmischung erfolgt, registriert die Zeit, lässt stehen und beobachtet:



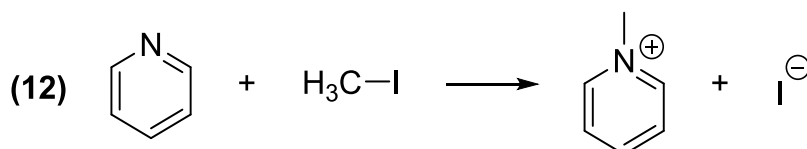
Beobachtung	Ethanol	Isopropanol ¹⁾	<i>tert</i> -Butanol ²⁾	Benzylalkohol
Trübung der Mischung nach	min	min	min	min
Bildung von Tröpfchen bzw. einer Alkylchloridphase nach				

Formulieren Sie für alle reagierenden Alkohole die Reaktionsgleichung unter Verwendung von Konstitutionsformeln! Erläutern Sie kurz Ihre Beobachtungen.

Aufgabe: Erläutern Sie die Ursache, warum sich Benzylalkohol wie ein tertiärer Alkohol verhält und offensichtlich nach einem S_N1-Mechanismus reagiert!

Entsorgung: Alle 4 Reaktionsmischungen in den Behälter für chemisch kontaminiertes Abwasser!

2.3. Versuch 6-2: Quarternierung von Pyridin mit Methyljodid (MENSCHUTKIN-Reaktion)



Eine Lösung von 1 ml Methyljodid in 1 ml absolutem Ethanol wird mit 1 ml Pyridin versetzt und im trockenen Reagenzglas mit einem Glasstab gerührt. Achtung: Edukte in absolut trockenen Messgefäßen abmessen! Man lässt die sich leicht erwärmte Lösung stehen. Nach einiger Zeit scheidet sich das Endprodukt ab (ggf. mit dem Glasstab an der Innenseite des Reagenzglases reiben, evtl. dazu auch Abkühlen in einem Eisbad). Es wird abgesaugt, mit wenig Ethanol „gewaschen“ (Ethanol wird während des Absaugens über die Kristalle getropft), und eine Spatelspitze des

¹⁾ Wenn die Probe nach 30 min unverändert ist, wird sie in ein heißes Wasserbad gestellt! ²⁾ *tert*-Butanol wird oft in der Flasche fest und muss durch Einstellen in ein ca. 40 °C warmes Wasserbad aufgeschmolzen werden!



Produktes wird auf einer Tonplatte getrocknet. Prüfen Sie den Geruch Ihrer getrockneten Substanz und ob sie in Wasser löslich ist! Wenn ja, erläutern Sie kurz warum!

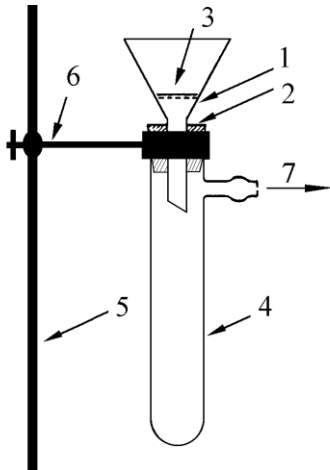
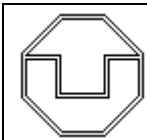


Abbildung 1 Absaugen mit Hirschtrichter und Saugröhrchen - 1 Hirschtrichter, 2 Gummimanschette, 3 Filterpapier (Bitte passend zurecht schneiden, so dass die Löcher im Hirschtrichter bedeckt sind, aber das Rundfilter-papier glatt aufliegt!), 4 Saugröhrchen, 5 Stativstange, 6 Klemme, 7 Verbindung zum Vakuumerzeuger.

Die Reaktion (12) liefert 1-Methylpyridinium-iodid. Methyljodid bildet leicht aus tertiären Aminen quartäre N-Methylammoniumiodide, sogenannte Methiodide, die gut kristallisieren und oft einen definierten und tabellierten Schmelzpunkt besitzen und so zur Identifizierung tertiärer Amine bzw. Stickstoffheteroaromaten genutzt werden können.

Aufgaben: Erläutern Sie den Mechanismus dieser Reaktion exakt! Welche Geometrie hat der Übergangszustand? Erklären Sie die räumlichen Verhältnisse beim synchronen Pyridineintritt und Iod austritt am Substratmolekül! Welche stereochemische Konsequenz hat die S_N2 -Reaktion am chiralen C-Atom? Erläutern Sie diesen Sachverhalt am Beispiel der Umsetzung der L-Milchsäure (L-2-Hydroxypropansäure) analog Gleichung (4) die durch die gewählten Reaktionsbedingungen a) nach einem S_N2 - b) nach einem S_N1 -Mechanismus verlaufen soll!



Entsorgung: Filtrat in den Lösungsmittelsammelbehälter für halogenhaltige Lösungsmittel!

1-Methylpyridinium-iodid in wenig Wasser gelöst in den Behälter für chemisch kontaminiertes Abwasser!

2.4. Versuch 6-3: Synthese von *tert*-Butylchlorid

In einen 100 ml Scheidetrichter (s. Abb. 2) gibt man 0.1 mol *tert*-Butanol und 25 ml konz. Salzsäure. Ohne den Stopfen aufzusetzen, werden durch vorsichtiges Schwenken die beiden Flüssigkeiten vermischt. Wenn die Exothermie abgeklungen ist, setzt man den Stopfen auf und schüttelt kurz kräftig durch, belüftet sofort (Hinweise zum Umgang mit dem Scheidetrichter beachten) und trennt nach 12 Minuten die untere Schicht (wässrige Salzsäure) ab. Die organische Phase wird nacheinander mit 15 ml Wasser, 15 ml 5%iger Bicarbonatlösung und wieder mit 15 ml Wasser gewaschen. Anschließend wird das wegen seines Wassergehalts meist trübe *tert*-Butylchlorid getrocknet, indem man es durch den Trichterhals in einen trockenen 50 ml Erlenmeyerkolben mit Schliff laufen lässt, einen Spatellöffel voll NaHCO_3 als Trockenmittel hinzufügt (Schüttvolumen des Trockenmittels sollte maximal 10% des Flüssigkeitsvolumens betragen) und es unter wiederholtem Schütteln 8 Minuten über dem Trockenmittel belässt. Das nun klare *tert*-Butylchlorid wird durch ein Faltenfilter vom Trockenmittel abfiltriert und zur Ausbeuteermittlung gewogen. Durch die Reinigung wurde gesichert, dass kein ionisches Chlor aus der Salzsäure mehr im Produkt vorliegt, sondern nur noch kovalent gebundenes!

Aufgabe: Welcher (welche) Reinigungsschritt(e) war(en) dafür zuständig? Formulieren Sie dafür die Reaktionsgleichung(en)! Was ist Bicarbonat? Wie erhält man die benötigte 5%ige Bicarbonatlösung? Beschreiben Sie, wie Sie diese herstellen!

Mit alkoholischer Silbernitrat-Lösung lässt sich jedoch zeigen, wie leicht Chlorid-Anionen aus tertiären Alkylchloriden bei einer $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion freigesetzt werden. Zu 1



ml 2%iger alkoholischer Silbernitrat-Lösung in einem Halbmikroreagenzglas geben
Sie 2 Tropfen Ihres Produkts, schütteln durch und beobachten.

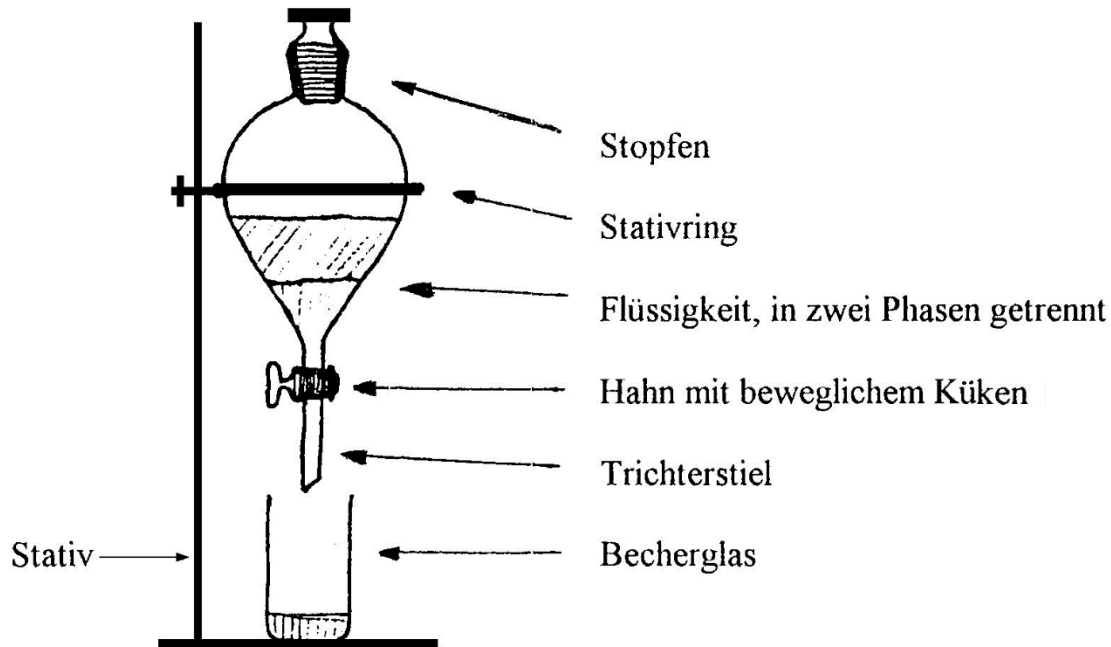
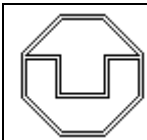


Abbildung 2 Scheidetrichter als Reaktionsgefäß und zum Waschen der organischen Phase

Hinweise zum Waschen des *tert*-Butylchlorids: Man fügt 15 ml Wasser bzw. Bicarbonat-lösung zum sich im Scheidetrichter befindenden *tert*-Butylchlorid hinzu. Danach wird der Scheidetrichter verschlossen, schnell mit dem Stiel nach oben zur Abzugsrückwand gehalten und sofort durch Öffnen des Kükens der durch CO₂-Entwicklung entstehende Überdruck ausgeglichen (belüftet). Man schüttelt nach dem Schließen des Kükens vorsichtig durch und belüftet erneut. Der Scheidetrichter wird in einen Stativring gehängt (Stopfen zwischenzeitlich anheben und wieder aufsetzen), wobei sich die Phasen entsprechend ihrer Dichten ausbilden. Danach trennt man die wässrige Phase ab, indem man den Stopfen abnimmt, das Kükens öffnet und die Unterphase durch den Trichterstiel in ein Becherglas auslaufen lässt.



Hinweise zum Umgang mit dem Scheidetrichter

1. Zuerst wird der Scheidetrichter leer mit aufgesetztem Stopfen in die Hände genommen und die Schüttelbewegung und das Lüften "blind" geübt. Dazu liegt der Stopfen in der hohlen rechten Hand (Rechtshänder) und die Finger halten den Schliffhals, so dass der Stopfen jederzeit fest angedrückt wird. Die linke Hand umfasst am Auslauf den Schliffhahn, der das sog. Küken enthält, das nach oben stehen muss, aber mit der Hand nicht herausgedrückt werden darf (es ist mit einem Ring gegen Herausfallen gesichert). Der Scheidetrichter wird in Schräglage, mit Schliffhahn und Auslauf nach oben vom Körper weg, am besten auf die Abzugsrückwand gerichtet, gehalten. (Scheidetrichter sind niemals mit ihrem Auslauf auf Personen zu richten!) Für das notwendige Belüften - der Überdruck entsteht durch das Nebenprodukt Isobuten und durch die Erwärmung - wird der Hahn mit den Fingern der linken Hand kurz geöffnet und wieder geschlossen.

2. Der Scheidetrichter ist mit geschlossenem Hahn in den passenden Ring einzusetzen, ein Becherglas darunter zu stellen und erst dann zu füllen.

3. Der Trichter wird in die Hand genommen, wie unter 1.) beschrieben, und kurz belüftet. Dann wird kurz aber kräftig geschüttelt und erneut belüftet. Dann schließen sich 2-3 weitere Schüttelphasen an, nach denen jedes Mal belüftet wird. Dabei wird aber der Überdruck nicht mehr so groß wie in der ersten.

Entsorgung: Alle Waschphasen in den Behälter für chemisch kontaminiertes Abwasser! *tert*-Butylchlorid in die Sammelflasche für *tert*-Butylchlorid! Die silberhaltige Probe in den Behälter für chemisch kontaminiertes Abwasser!

3. Protokoll

Versuch 6: Nukleophile Substitution am gesättigten C-Atom

Datum:

Name:

Praktikumsgruppe:



Versuchsaufgaben: Versuch 6-1: Umsetzung von Alkoholen mit LUKAS-Reagenz zu Alkylchloriden

Beobachtung	Ethanol	Isopropanol	<i>tert</i> -Butanol	Benzylalkohol
Trübung der Mischung nach	min	min	min	min
Bildung von Tröpfchen bzw. einer Alkylchloridphase nach				

Reaktionsgleichungen für alle reagierenden Alkohole analog (4) unter Verwendung von Konstitutionsformeln! Kurze Erläuterung Ihrer Beobachtungen.

Versuch 6-2: Quarternierung von Pyridin mit Methyljodid (MENSCHUTKIN-Reaktion)

Reaktionsgleichung unter Verwendung von Konstitutionsformeln!

Name der hergestellten Substanz:

Eigenschaften der hergestellten Substanz: (Aggregatzustand, Farbe, Geruch und Löslichkeit im Vergleich zu den Edukten, evtl. kurze Erläuterung)

Versuch 6-3: Synthese von *tert*-Butylchlorid

Reaktionsgleichung unter Verwendung von Konstitutionsformeln!

Name der hergestellten Substanz:

→ theoretische Ausbeute: (Masse in g)

→ praktische Ausbeute: (Masse in g)

→ Ausbeute in % der Theorie

Eigenschaften der hergestellten Substanz: (Aggregatzustand, Farbe, Geruch und Löslichkeit im Vergleich zu den Edukten, evtl. kurze Erläuterung)



Reaktionsgleichung der Umsetzung von *tert*-Butylchlorid mit ethanolischer Silbernitrat-Lösung!




Beobachtung und kurze Erklärung:



4. Einstufung der verwendeten Chemikalien

Chemikalienname	Signalwort	Pictogramm	Einstufung	H-Sätze	P-Sätze
<i>tert.</i> -Butanol C ₄ H ₉ OH	Gefahr		Entzündbare Flüssigkeiten (Kat. 2); Akute Toxizität, Einatmen (Kat. 4); Augenreizung (Kat. 2); Spezifische Zielorgan-Toxizität - einmalige Exposition (Kat. 3)	225, 319, 332, 335.	210, 261, 305+351+38
Isopropanol C ₃ H ₇ OH	Gefahr		Entzündbare Flüssigkeiten (Kat. 2), Augenreizung (Kat. 2), Spezifische Zielorgan-Toxizität - einmalige Exposition (Kat. 3).	225, 319, 336.	210, 261, 305+351+38.
Ethanol C ₂ H ₅ OH	Gefahr		Entzündbare Flüssigkeit Kat. 2.	225.	210
Zinkchlorid ZnCl ₂	Gefahr		Akute Toxizität, Oral (Kat. 4), Ätzwirkung auf die Haut (Kat. 1B), Akute aquatische Toxizität (Kat. 1), Chronische	302, 314, 400, 410.	273, 280, 305 + 351 + 338 310,



			aquatische Toxizität (Kat. 1).		501.
Pyridin C_5H_5N	Gefahr		Entzündbare Flüssigkeit (Kat. 2), Akute Toxizität, Oral (Kat. 4), Akute Toxizität, Einatmen (Kat. 4), Akute Toxizität, Haut (Kat. 4), Reizwirkung auf die Haut (Kat. 2), Augenreizung (Kat. 2).	225, 302, 332, 312, 315, 319.	210, 280, 305+351+3 38.
konz. Salzsäure 37% HCl	Gefahr		Korrosiv gegenüber Metallen (Kat. 1), Ätzwirkung auf die Haut und Atmungssystem (Kat. 1B), Spezifische Zielorgan-Toxizität - einmalige Exposition (Kat. 3).	290, 314, 335	261, 280, 305+351+3 38
Methyliodid CH_3I	Gefahr		Karzinogenität (Kat. 2), Akute Toxizität, Haut (Kat. 4), Akute Toxizität, Einatmen (Kat. 3), Akute Toxizität, Oral (Kat. 3), Spezifische Zielorgan-Toxizität - einmalige Exposition (Kat. 3), Reizwirkung auf die Haut (Kat. 2)	301, 315, 312, 331, 335, 351.	261, 280, 301+310, 311.



Silbernitratlösung 2% (AgNO ₃ in EtOH)	Achtung		Entzündbare Flüssigkeit Kat. 2. Verursacht Hautreizungen. Verursacht schwere Augenreizung. Sehr giftig für Wasserorganismen mit langfristiger Wirkung.	225, 315, 319, 410	273, 280, 305+351+ 338 501
Benzylalkohol	Achtung		Gesundheitsschädlich bei Verschlucken oder Einatmen. Verursacht schwere Augenreizung.	H302 + H332, H319.	P261, P301 + P312 + P330, P304 + P340 + P312, P305 + P351 + P338.