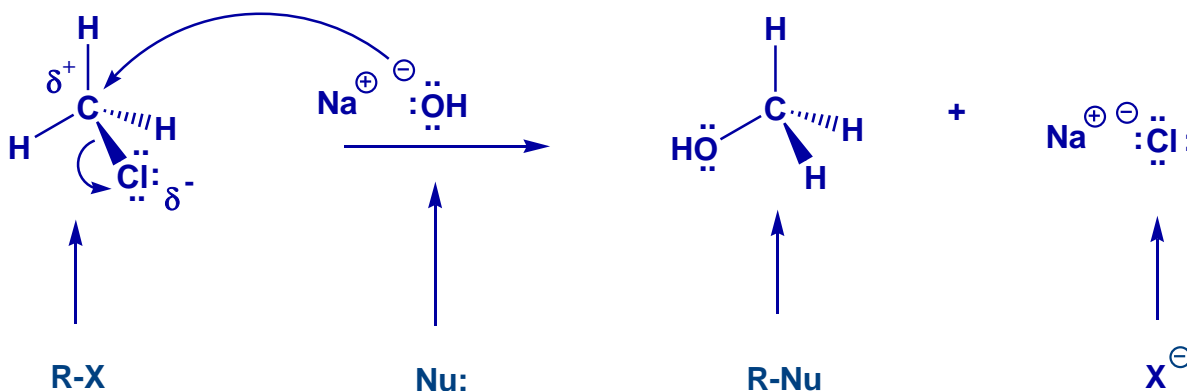


Substytucja nukleofilowa S_N1, S_N2 i eliminacja E1, E2

S_N2

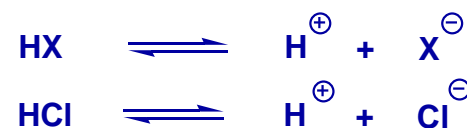


elektrofil -
deficyt
elektronów

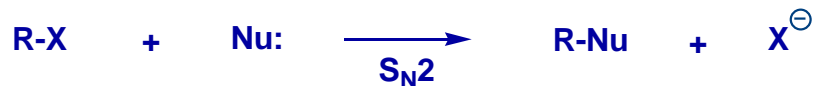
nukleofil -
donor wolnej
pary elektronowej,
która utworzy nowe
wiązanie chemiczne

produkt
podstawienia

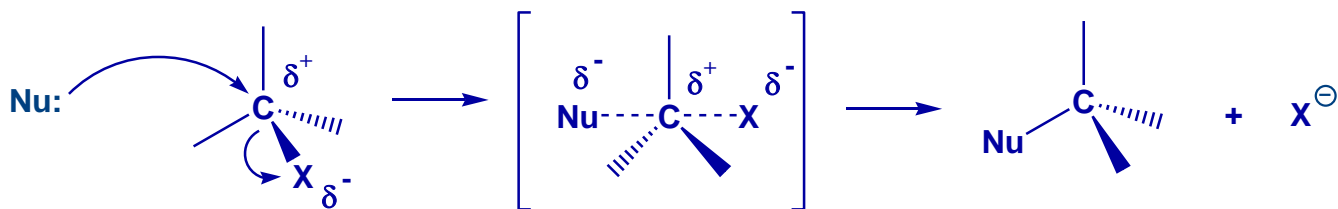
grupa opuszczająca -
im anion mocniejszego kwasu
tym lepsza



Od czego zależy szybkość reakcji dwucząsteczkowego podstawienia nukleofilowego S_N2 ?

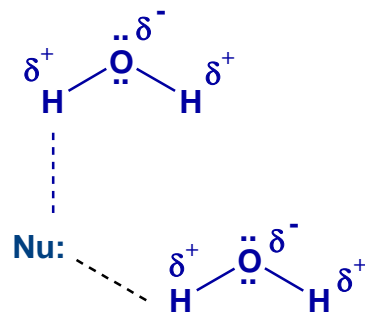


1. Szybkość reakcji zależy od stężenia elektrofila R-X i nukleofila Nu:
2. Warunki reakcji jak parametry stanu (T, P), budowa reagentów, rozpuszczalnik wpływają na stałą równania kinetycznego $V = -k[\text{R-X}] \cdot [\text{Nu:}]$
3. Reakcja biegnie poprzez polarny stan przejściowy, który jest stabilizowany przez rozpuszczalniki polarne

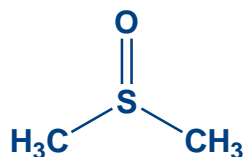


4. Jeśli podstawienie S_N2 biegnie na centrum asymetrii to reakcja zachodzi z inwersją (odwróceniem) konfiguracji
5. Reakcja biegnie efektywnie z udziałem halogenków pierwszorzędowych, drugorzędowe reagują znacznie wolniej, z kolei trzeciorzędowe praktycznie nie biorą udziału w tej reakcji z powodu zawady sterycznej – utrudniony dostęp nukleofila do centrum elektrofilowego

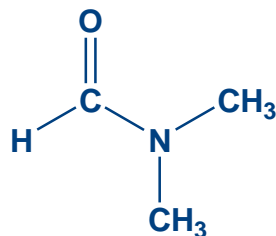
Szczególnie korzystne dla reaktywności nukleofila są rozpuszczalniki polarne i jednocześnie aprotonowe. Przykładem rozpuszczalnika polarnego protonowego jest woda, która mimo korzystnej dla reakcji podstawienia nukleofilowej polarności, solwatuje cząsteczkę nukleofila ograniczając jego reaktywność.



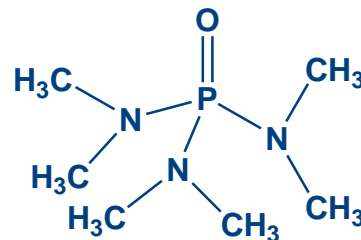
Z kolei rozpuszczalniki polarne aprotonowe nie posiadają protonów na heteroatomie i nie ograniczają reaktywności nukleofila poprzez jego solwatację. Przykładem takiego rozpuszczalnika jest dimetylosulfotlenek (DMSO), czy *N,N*-dimetyloformamid (DMF). Innym tego typu rozpuszczalnikiem jest triamid heksametylofosforowy (HMPA), posiada on jednak silne właściwości rakotwórcze.



DMSO



DMF



HMPA

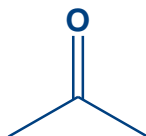
Ponadto rozpuszczalnik nie może jako nukleofil reagować z substratem - elektrofilem, jeśli nie jest to pożądany kierunek reakcji zwłaszcza, że rozpuszczalnik jest z reguły obecny w mieszaninie reakcyjnej w dużym nadmiarze wobec reagentów.

Przykład: przypisz typ rozpuszczalnika do niżej wymienionych (niepolarny, polarny protonowy, polarny aprotonowy)



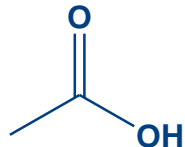
heksan

niepolarny



aceton

polarny
aprotonowy



kwas octowy

polarny
protonowy



disiarczek węgla

niepolarny

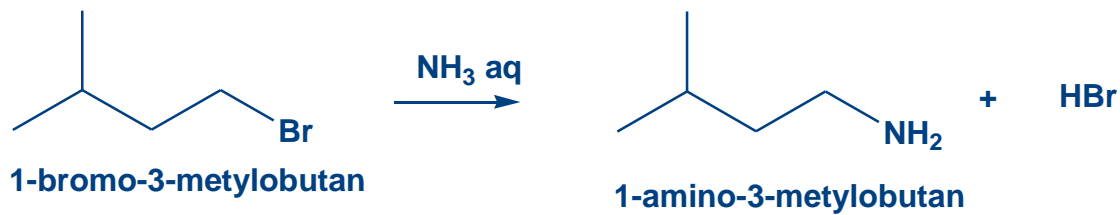
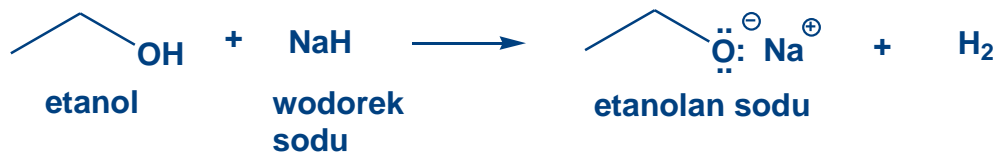


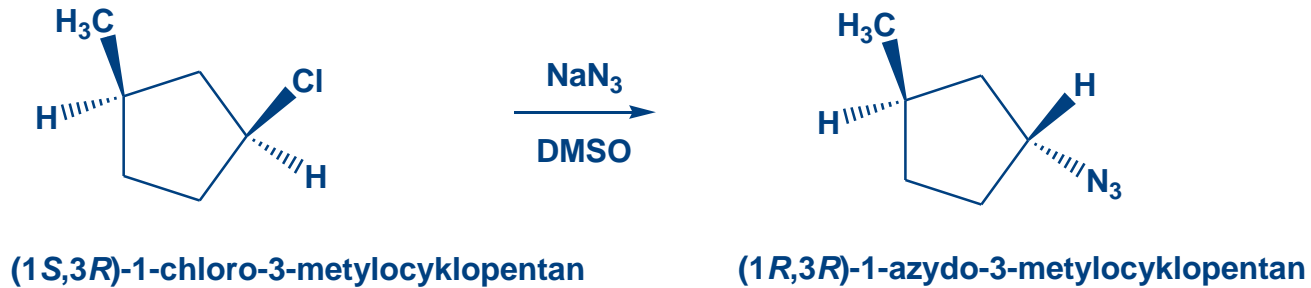
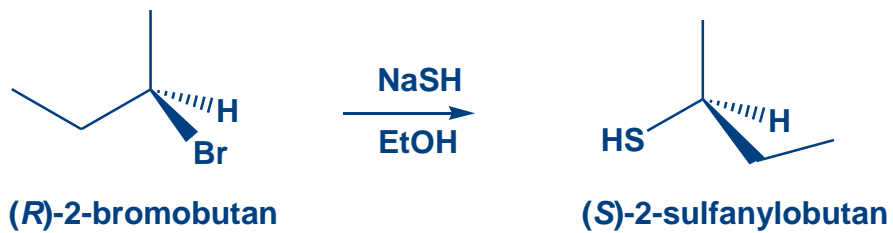
metanol

polarny
protonowy

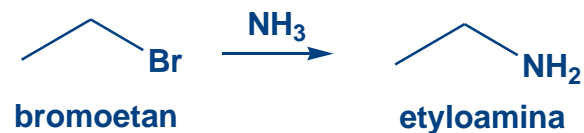
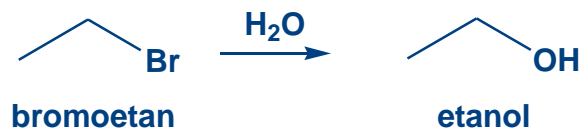
Optymalizacja warunków reakcji często wymaga uwzględnienia również innych właściwości rozpuszczalnika, takich jak toksyczność, palność, lotność. W dalszych etapach obróbki mieszaniny reakcyjnej produkt trzeba wyizolować i oczyścić, a zatem oddzielić od produktów ubocznych, nieprzereagowanych substratów i rozpuszczalnika. Jeśli rozpuszczalnik trzeba oddestylowywać lub izolowany produkt od niego wysuszyć, to jego lotność / temperatura wrzenia może okazać się również istotna. Np. DMSO (Tw 189 °C) mimo zapewnienia lepszej wydajności reakcji może być mniej optymalny podczas oczyszczania produktu niż aceton (Tw 56 °C) czy metanol (Tw 64,7 °C).

Przykład: podaj produkty reakcji S_N2





Podaj główne produkty reakcji S_N2 oraz wskaż szybszą



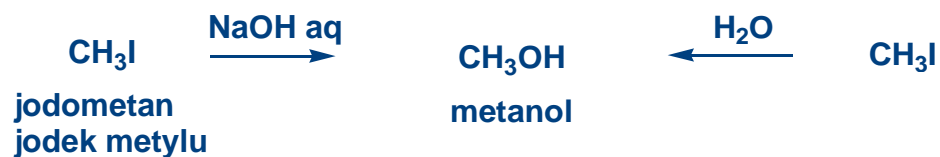
Wskazówka - elektroujemność w skali Paulinga: tlen 3,5, azot 3,0



Wskazówka – anion mocniejszego kwasu (stabilniejszy) lepszą grupą opuszczającą



Wskazówka – zawada steryczna spowalnia reakcję S_N2

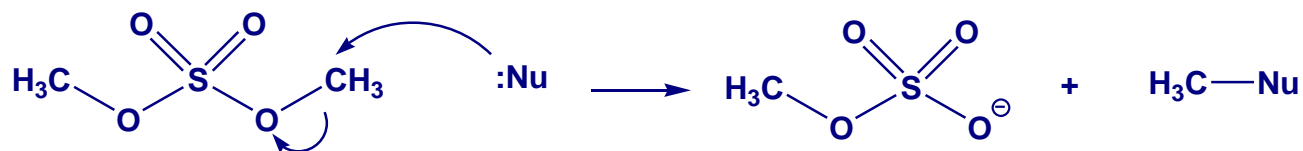
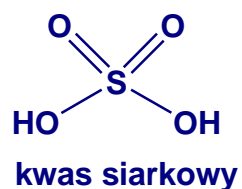


Wskazówka – nukleofil z ujemnym ładunkiem jest bardziej reaktywny



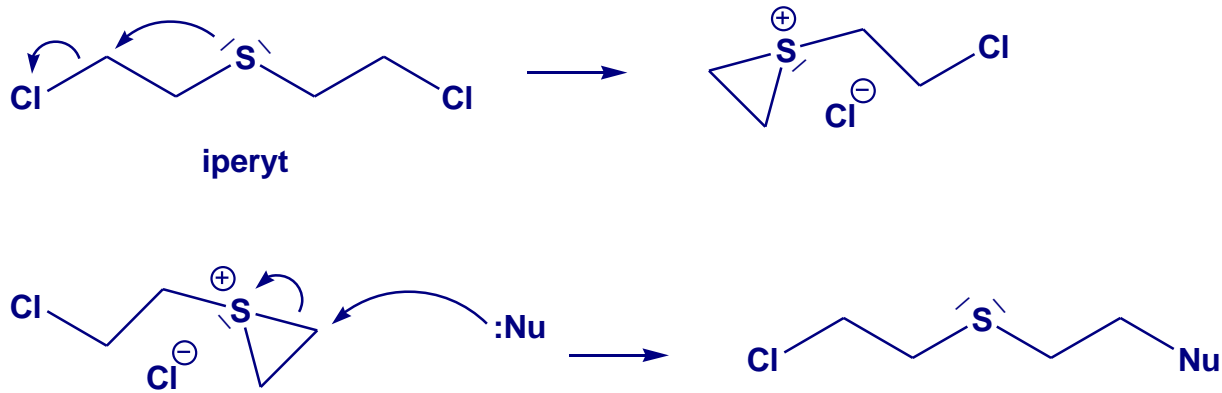
Wskazówka – rozpuszczalniki protonowe bardziej solwują nukleofil

Halogenki alkilu nie są jedynymi elektrofilowymi reagentami mogącymi ulegać podstawieniu nukleofilowemu. Podobną reaktywnością odznacza się przykładowo siarczan dimetylu, który podobnie do halogenku metylu CH_3I posiada niezatłoczoną sterycznie resztę alkilową a grupa opuszczająca jest anionem silnego kwasu.

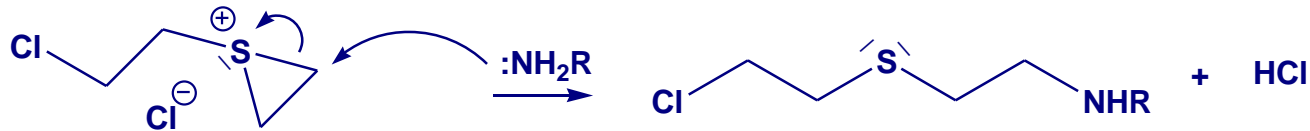


Wiąże się to także ze szkodliwością odczynników alkilujących. Substancje budulcowe oraz biologicznie czynne takie jak proteiny, kwasy nukleinowe zawierają w swoich strukturach m.in. wolne grupy hydroksylowe $-\text{OH}$, aminowe $-\text{NH}_2$, sulfidowe $-\text{SH}$, które to jako nukleofile łatwo ulegają takim reakcjom podstawienia, co prowadzi do modyfikacji struktury oraz nierzadko toksyczności, a w tym karcynogenności.

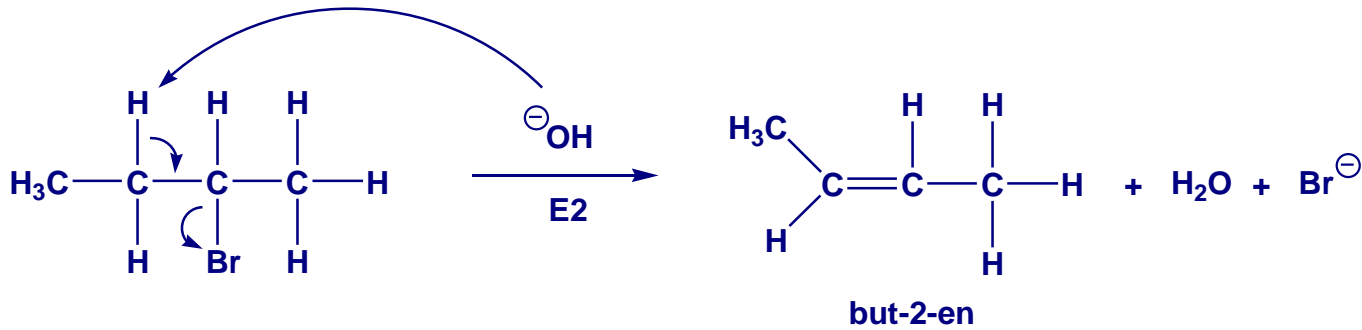
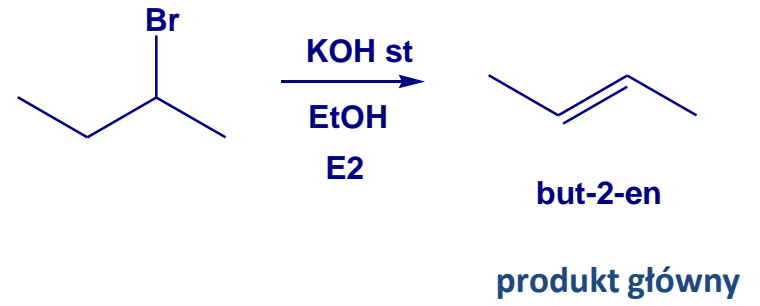
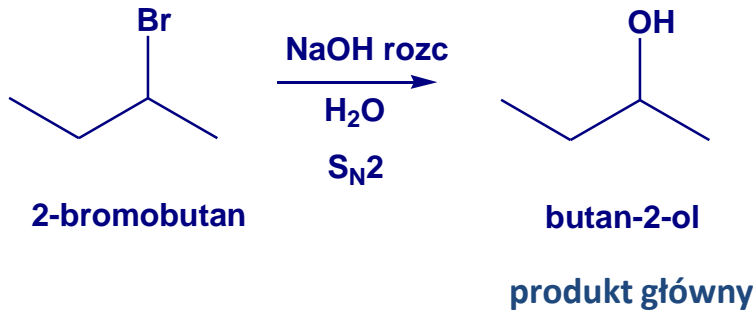
Dość podobny mechanizm wyjaśnia toksyczne właściwości iperytu siarkowego - sulfid bis(2-chloroetylu), znany także jako gaz musztardowy. Wolna para elektronowa atomu siarki dokonuje wewnątrzcząsteczkowego ataku nukleofilowego na atom węgla wraz z odejściem anionu chlorkowego. Powstaje trójczłonowy jon sulfoniowy, który jest wysoce reaktywny wobec nukleofili ze względu na naprężenie pierścienia oraz niską gęstość elektronową na atomie siarki. Takie zwiększenie reaktywności poprzez działanie innego fragmentu cząsteczki nazywane jest efektem grupy sąsiedniej.



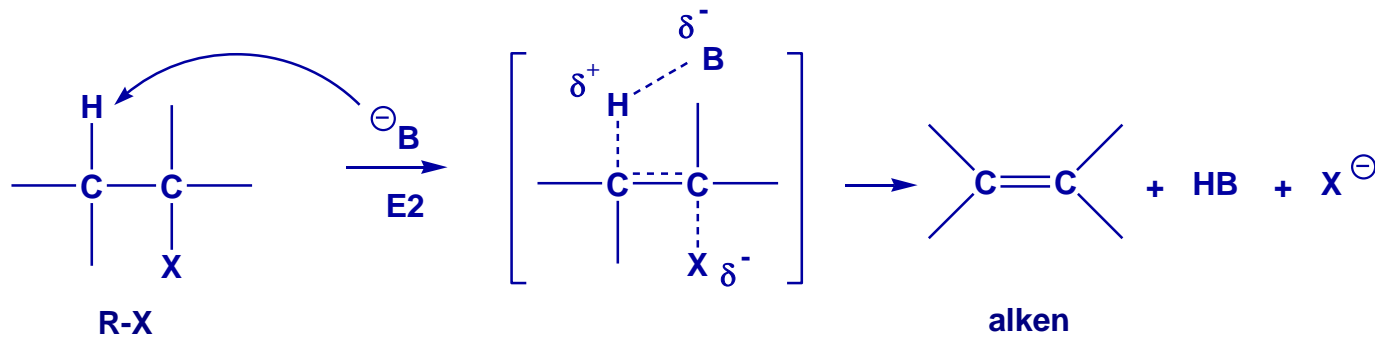
Np.:



Eliminacja E2

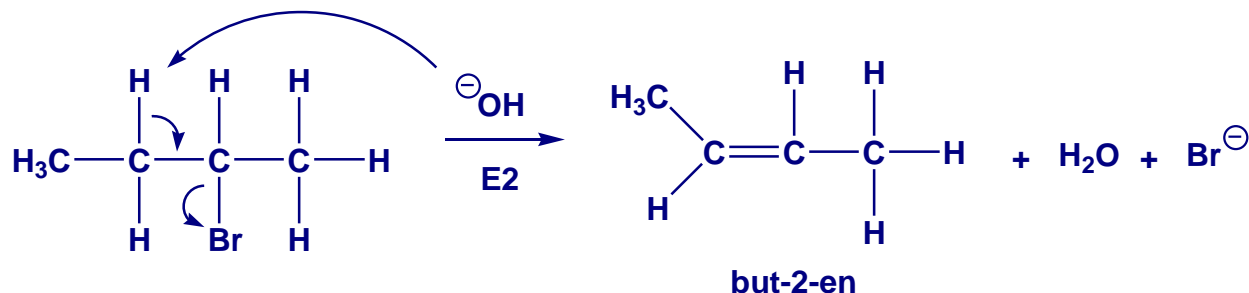


Mechanizm E2 bardziej ogólnie:

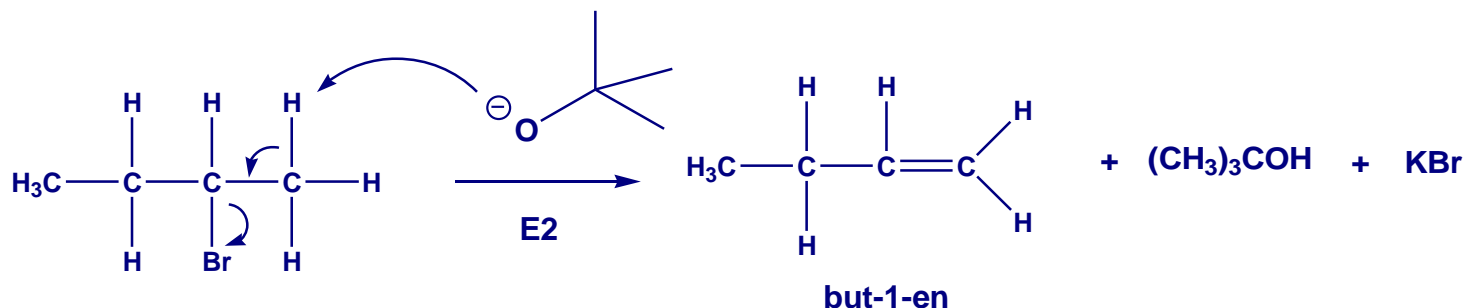


Szybkość eliminacji E2: $v = k[\text{R-X}][\text{B}]$

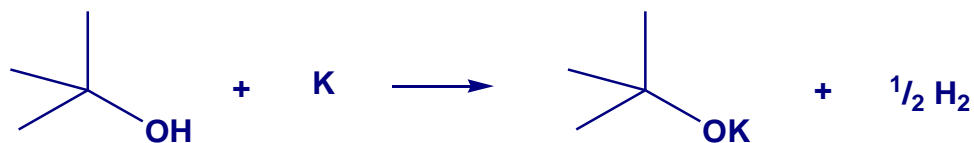
Głównym produktem eliminacji za pomocą stężonego wodorotlenku jest but-2-en, który zgodnie z regułą Zajcewa jest trwalszy niż mniej podstawiony but-1-en



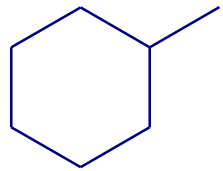
W jaki sposób pokierować reakcją, aby głównym produktem był but-1-en?



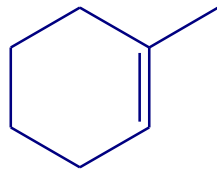
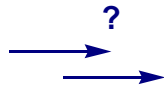
Tert-butanolan potasu jest na tyle rozbudowaną przestrzennie zasadą, że preferencyjnie odrywa bardziej dostępne sterycznie protony grupy metylowej $-\text{CH}_3$, co prowadzi do but-1-enu mimo mniejszej trwałości produktu – jest to eliminacja Hofmanna. Odczynnik ten przygotowuje się np. w reakcji metalicznego potasu z *tert*-butanolem w atmosferze gazu obojętnego.



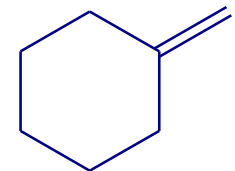
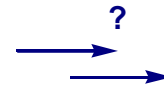
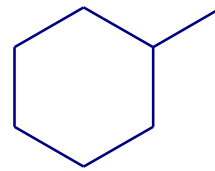
Przykład: zaproponuj warunki do następujących etapów syntez



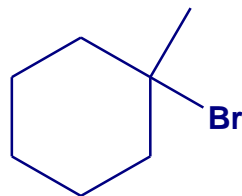
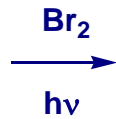
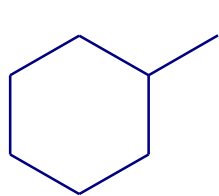
metylocykloheksan



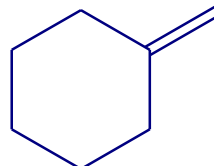
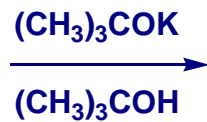
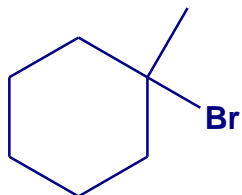
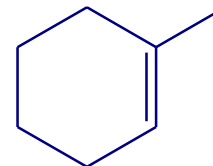
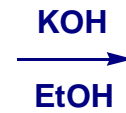
metylocykloheksen



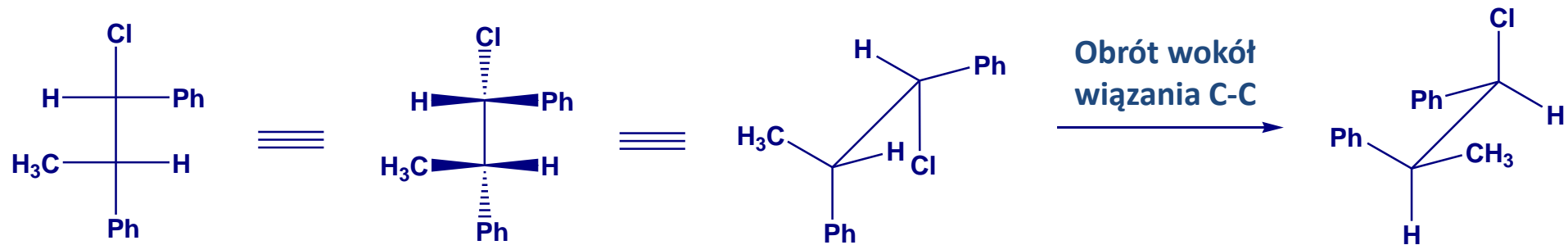
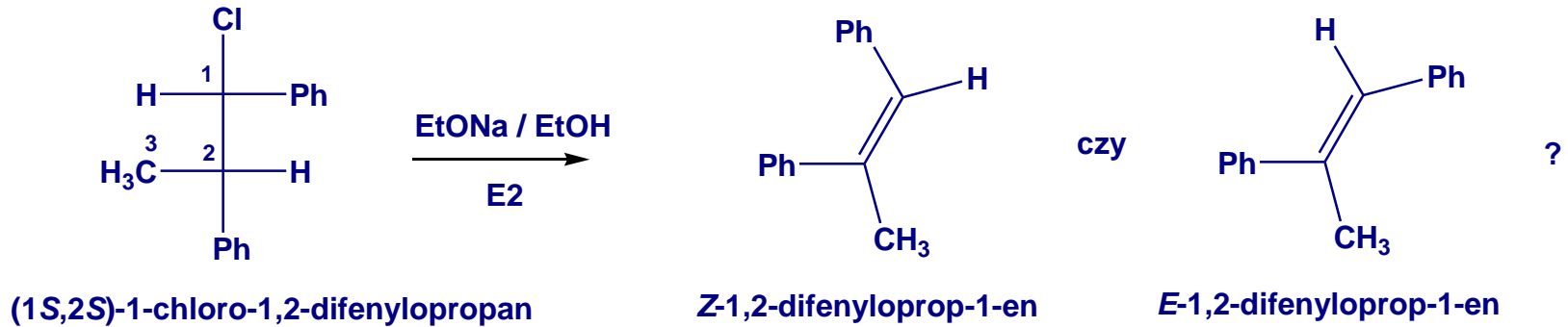
metylidencykloheksan



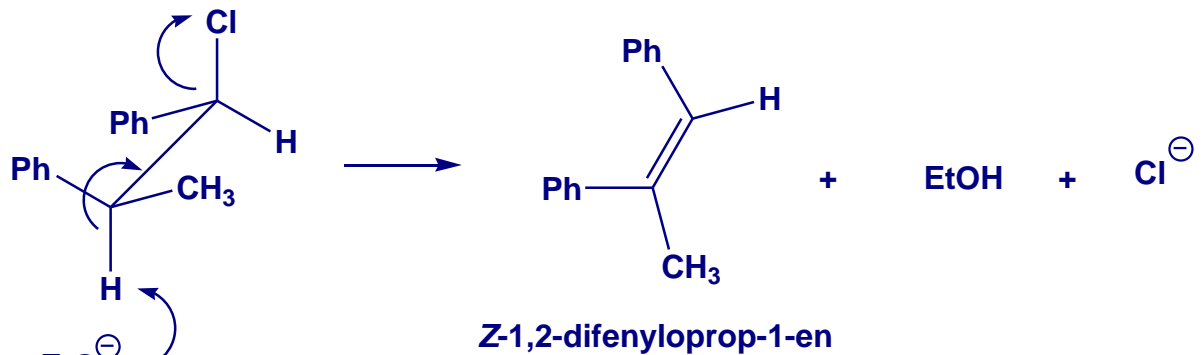
bromometylocykloheksan

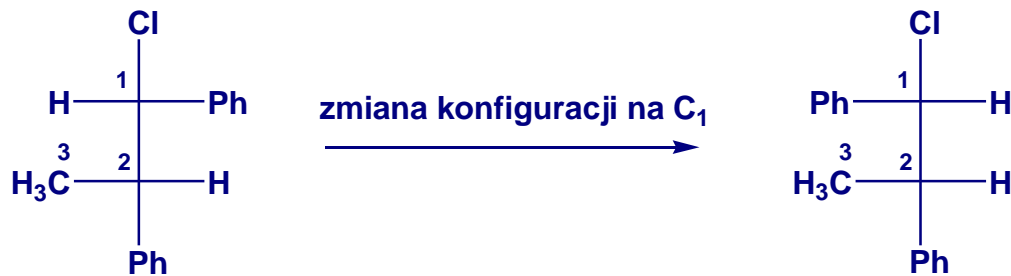


Stereochemia reakcji eliminacji E2



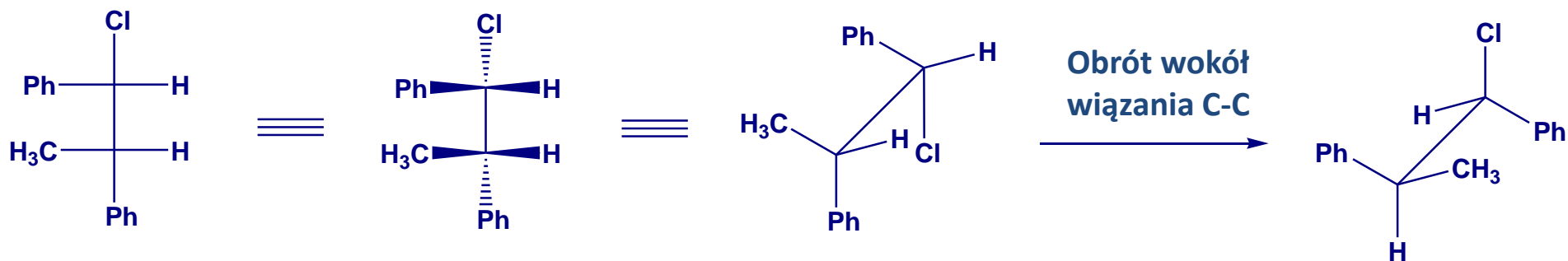
Eliminacja halogenowodoru zachodzi w konformacji antiperiplanarnej:



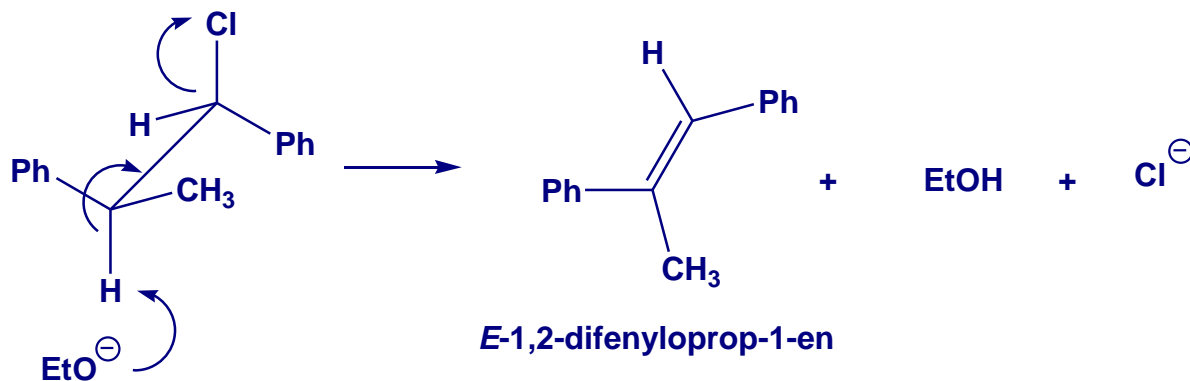


(1*S*,2*S*)-1-chloro-1,2-difenylopropan

(1*R*,2*S*)-1-chloro-1,2-difenylopropan



Obrót wokół
wiązania C-C

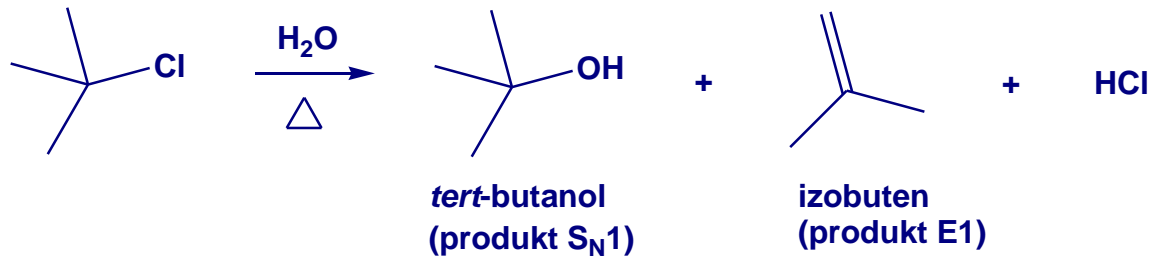


E-1,2-difenyloprop-1-en

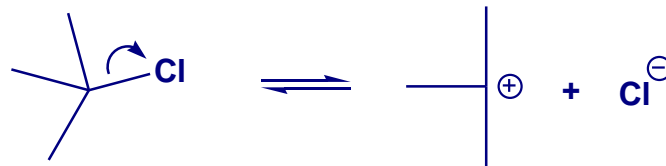
Eliminacja E2 jest reakcją stereospecyficzną – z każdego ze substratów będących stereoizomerami powstają różne stereoizomerycznie produkty.

Substytucja nukleofilowa S_N1 oraz eliminacja E1

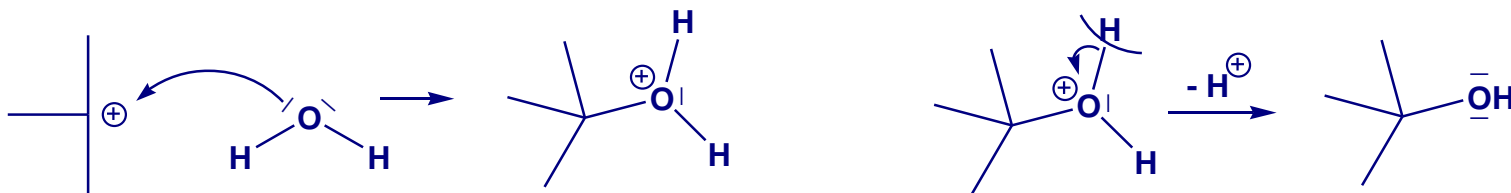
Podczas ogrzewania chlorku *tert*-butylu z wodą powstają dwa główne produkty



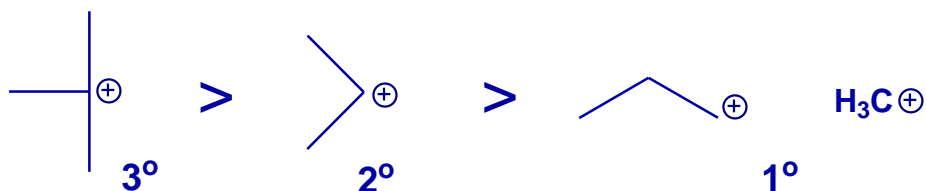
Halogenki trzeciorzędowe są podatne na heterolizę do karbokationu



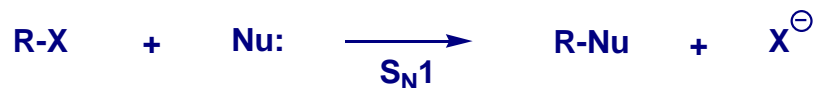
Karbokation, w przeciwieństwie do wyjściowego halogenku, jest płaski (hybrydyzacja sp²), stąd jest podatny na atak nukleofila, np. wody



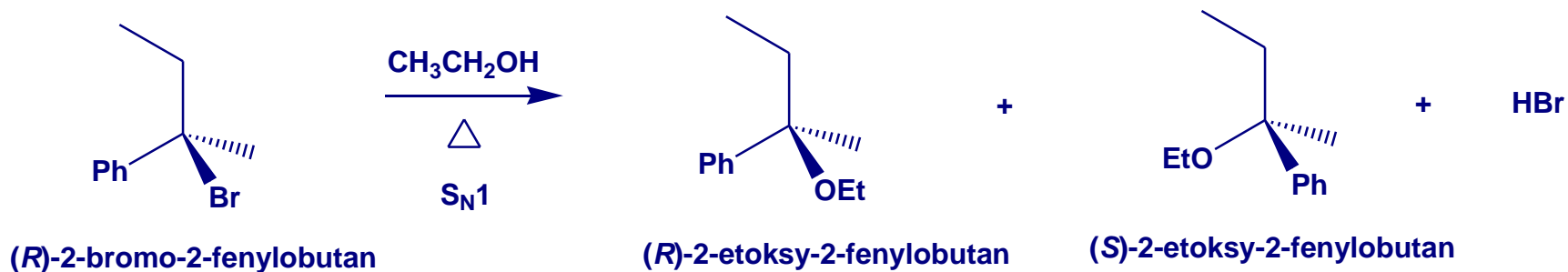
Trwałość karbokationów



Etapem decydującym o szybkości tej reakcji jest jonizacja do karbokationu, a szybkość podstawienia $\text{S}_{\text{N}}1$ nie zależy od stężenia nukleofila: $v = -k [\text{R-X}]$

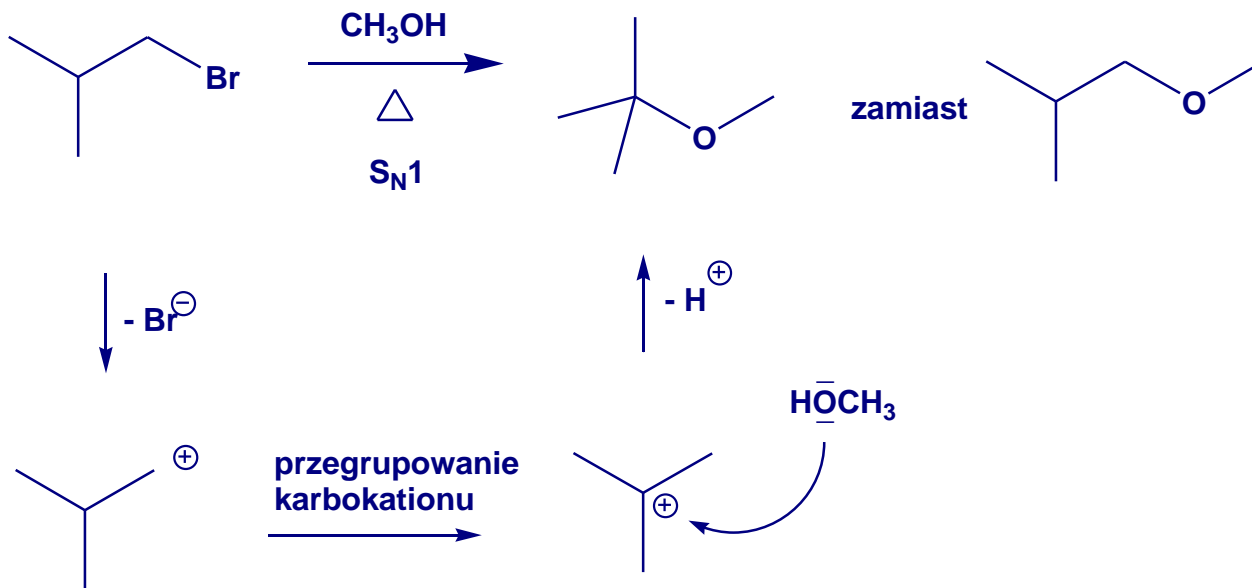


Karbokation jest płaski, a co za tym idzie nukleofil może atakować z dwóch stron. Jedną z istotnych cech substytucji $\text{S}_{\text{N}}1$ z optycznie czynnych substratów jest racemizacja, jeśli reakcja biegnie na centrum asymetrii

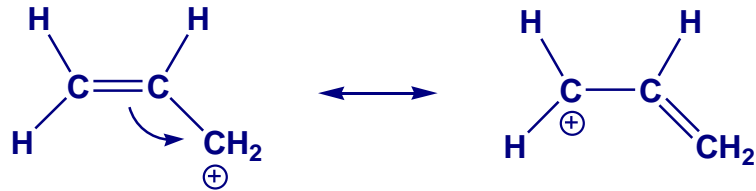


Kolejną cechą karbokationów jest przegrupowanie do trwalszego, co wpływa na strukturę produktu podstawienia.

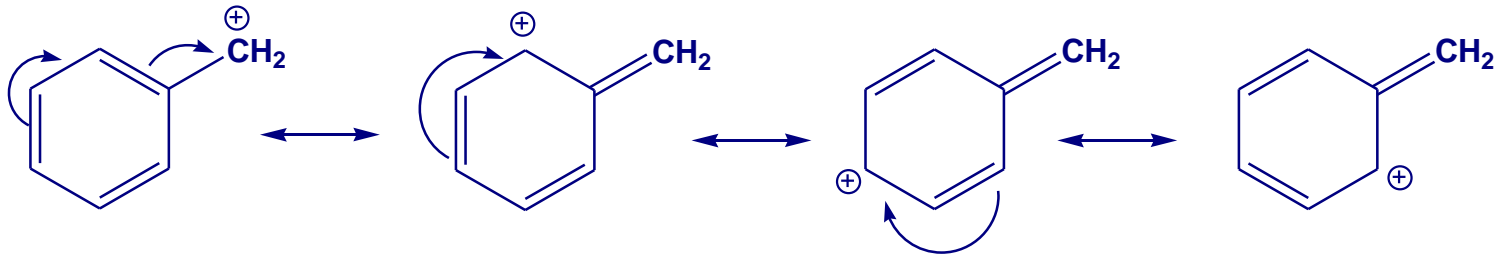
Przykład: wyjaśnij powstawanie eteru *tert*-butylo-metylowego zamiast izobutylo-metylowego w poniższej reakcji metanolu z bromkiem izobutyli



Trwałość karbokationów alilowego i benzyłowego

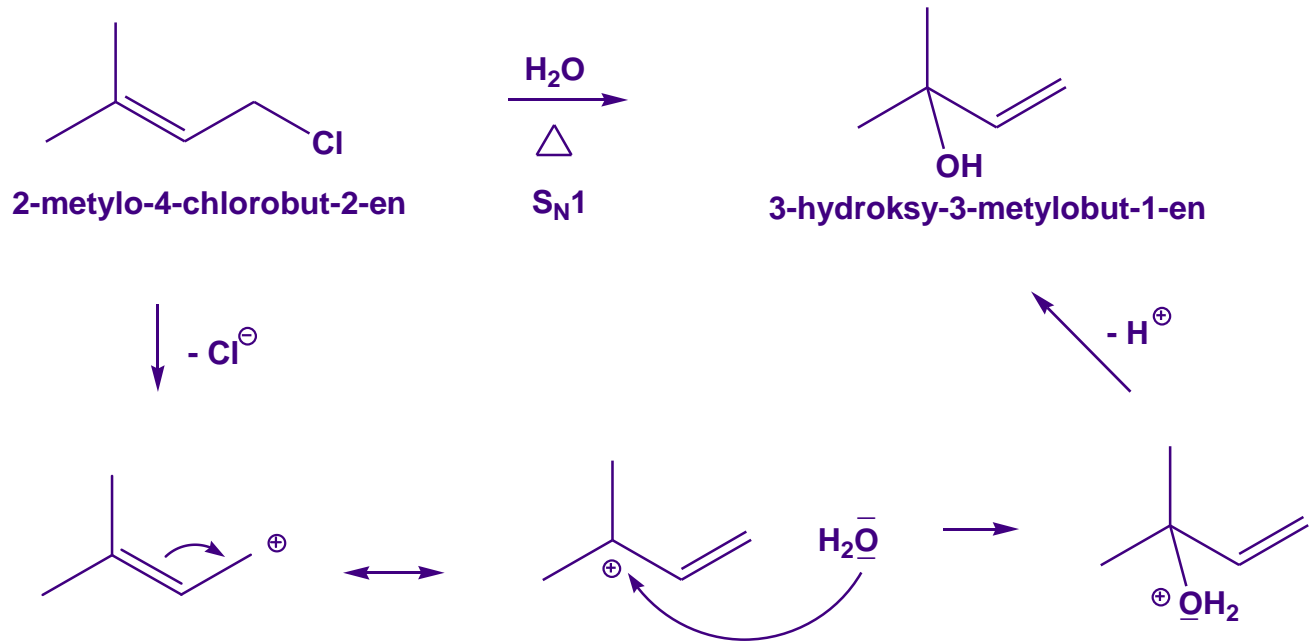


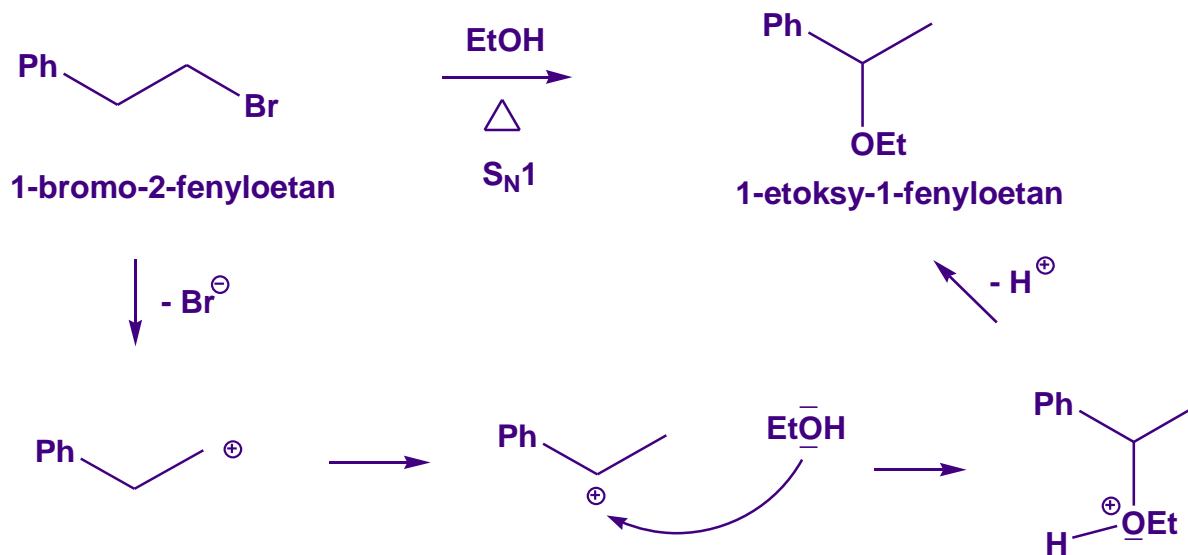
Stabilizacja rezonansowa karbokationu alilowego



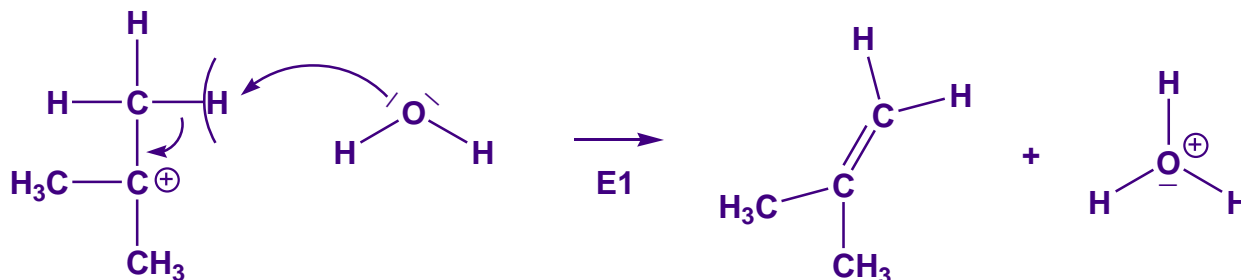
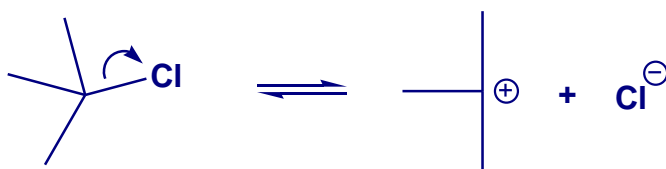
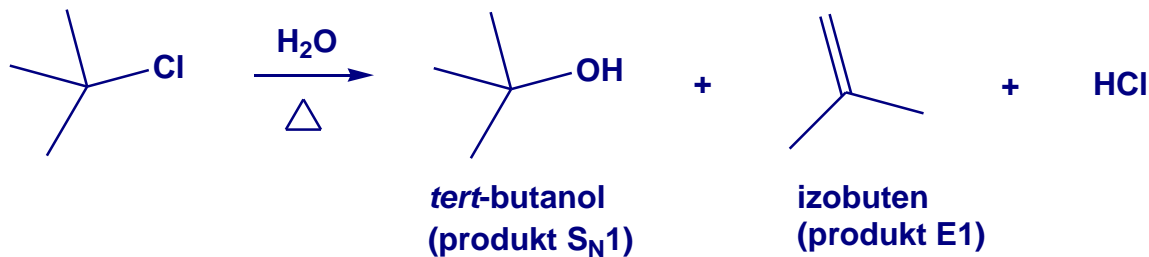
Stabilizacja rezonansowa karbokationu benzyłowego

Podaj produkty oraz wyjaśnij ich powstawanie:





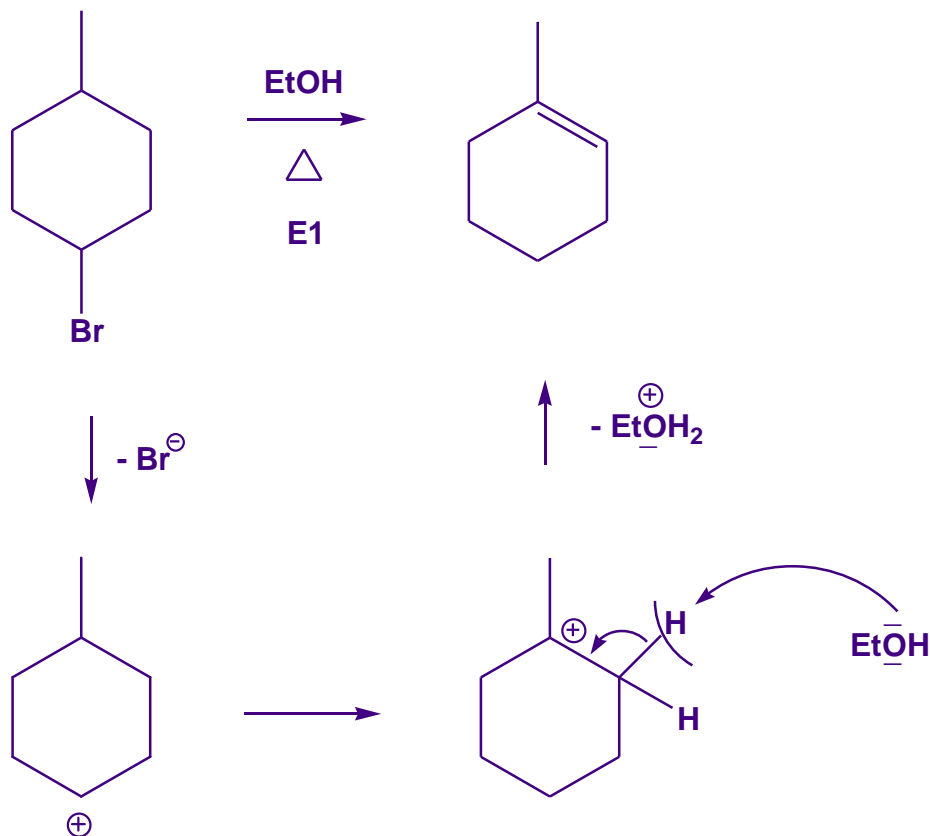
Eliminacja E1



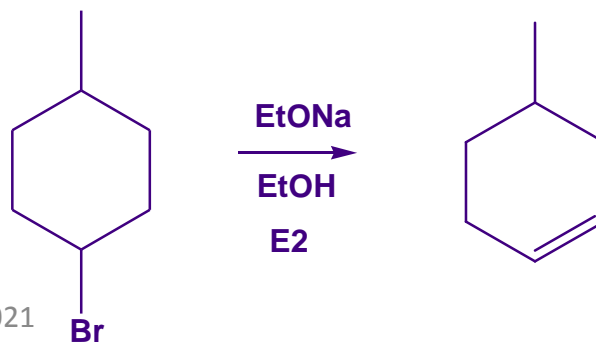
Etapem decydującym o szybkości tej reakcji jest jonizacja do karbokationu, a szybkość eliminacji E1 nie zależy od stężenia zasady: $V = -k [R-X]$.

Udział eliminacji E1 wobec podstawienia S_N1 zwiększa się wraz z temperaturą oraz zasadowością nukleofila. Z drugiej strony zasadowość może być na tyle znaczna, iż trzeciorzędowy halogenek alkilu ulegnie także reakcji E2, gdyż odrywanie protonu będzie szybsze od formowania się karbokationu.

Przykład: wyjaśnij powstawanie 1-metylocykloheks-1-enu jako jednego z produktów ogrzewania 1-bromo-4-metylocykloheksanu w etanolu



Z kolei etanolan sodu jako mocniejsza zasada prowadzi głównie do 4-metylocykloheks-1-enu na skutek E2:



Halogenki pierwszorzędowe są szczególnie podatne na atak nukleofila i reakcję S_N2 .

Halogenki drugorzędowe cechuje nieco większa zawada steryczna ale też możliwość bezpośredniej (bez przegrupowania) jonizacji do trwalszego karbokationu. Jeśli atakujący anion jest dobrym nukleofilem, a względnie słabą zasadą (np. NaSH, NaN_3) to S_N2 może jeszcze być głównym kierunkiem reakcji. Istotne jest także stężenie zasady, np. rozcieńczony roztwór NaOH prowadzi głównie do produktu S_N2 , podczas gdy stężony KOH w etanolu to dobre warunki do eliminacji E2.

Halogenki trzeciorzędowe ulegają przede wszystkim S_N1 i E1, co spowodowane jest znaczną zawadą steryczną i możliwością generowania trwałego karbokationu. Im nukleofil jest bardziej zasadowy (zwiększone powinowactwo do protonów), tym większy udział eliminacji.