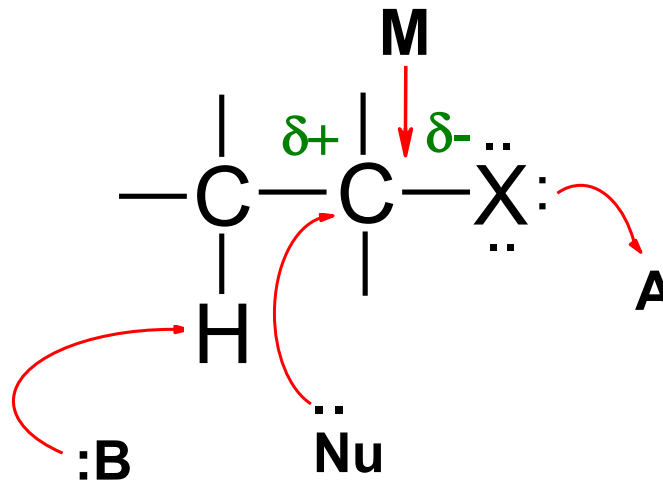


Właściwości chemiczne – reaktywność halogenoalkanów

efekt **polaryzacji** i **polaryzowalności** wiązań



cząsteczka podatna na atak:

- *kwasy Lewisa A* będą atakować miejsce obdarzone ładunkiem ujemnym, czyli halogen (X),

nukleofil Nu: ma powinowactwo do dodatnio naładowanego atomu C,

zaś *zasada B*: będzie odrywać proton z C2

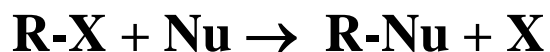
Metal (M) odda elektron dodatnio naładowanemu atomowi C, tworząc z nim *związki metaloorganiczne* -C-M lub -C-M-X,

Substytucja nukleofilowa S_N

Reakcje **substytucji** (podstawienia) należą obok reakcji **eliminacji** i **addycji** do trzech głównych typów reakcji, jakim ulegają *związki organiczne*

Reakcje **substytucji** mogą być reakcjami **substytucji nukleofilowej** lub **substytucji elektrofilowej**

Substytucja nukleofilowa polega na reakcji *nukleofilu* (Nu) ze *związkiem organicznym* zawierającym łatwo odchodzącą elektroujemną grupę (np. halogen) w wyniku, której następuje wymiana grupy odchodzącej na *nukleofil*:



Odczynnik nukleofilowy,

Nukleofil Nu:

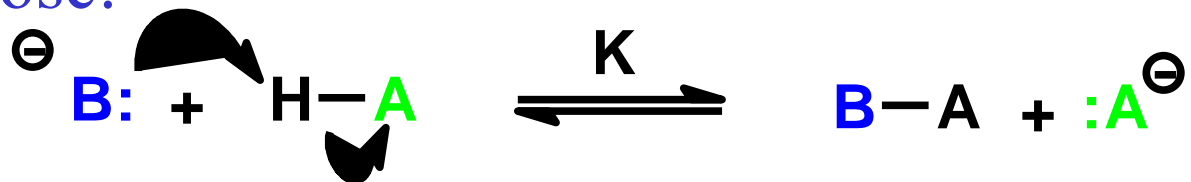
Z łaciny *fileo* – lubić, *nucleus* – jądro;
indywiduum molekularne, które
dostarcza (jest donorem) pary
elektronowej dla elektrofila w polarnej
reakcji tworzenia wiązania.

Nukleofil „poszukuje” w cząsteczce
miejsc z deficytem elektronowym.

Nukleofile są zasadami Lewisa.

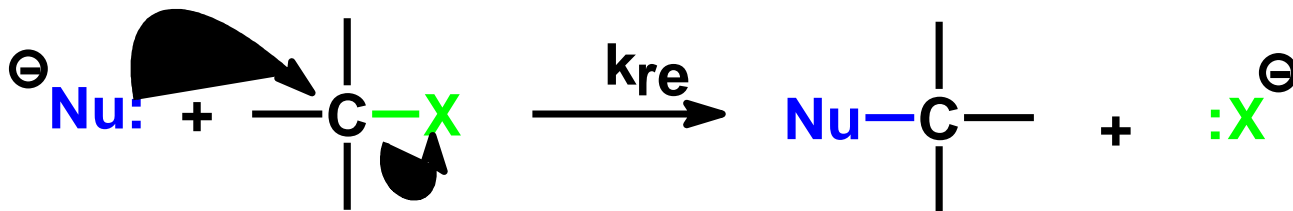
Zasadowość vs. nukleofilowość

Zasadowość:



$$K = \frac{[\text{B}-\text{A}][\text{:A}^\ominus]}{[\ominus \text{B:}][\text{H}-\text{A}]}$$

Nukleofilowość:



$$V = k_{re} [\ominus \text{Nu:}] [\text{---C---X}]$$

Odczynnik elektrofilowy, elektrofil E^+

**„Lubiący elektrony”, inaczej
indywiduum molekularne, które
przyjmuje parę elektronową od
nukleofila (jest akceptorem pary
elektronowej) w polarnej reakcji
tworzenia wiązania.**

nukleofile i ich produkty reakcji z bromkiem metylu

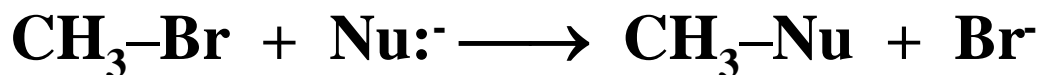


Nukleofil		Produkt	
Wzór	Nazwa	Wzór	Nazwa
H:^-	anion wodorkowy	CH_4	metan
CH_3S^-	anion metylosulfidowy	CH_3SCH_3	sulfid dimetylowy
HS^-	anion hydrosulfidowy	HSCH_3	metanotiol
CN^-	anion cyjankowy	$\text{N}\equiv\text{CCH}_3$	acetonitryl
I^-	anion jodkowy	ICH_3	jodek metylu
HO^-	anion wodorotlenkowy	HOCH_3	metanol
H_3CO^-	anion metanolanowy	CH_3OCH_3	eter dimetylowy
$\text{N}=\text{N}=\text{N}^-$	anion azydkowy	$\text{N}=\text{N}=\text{NCH}_3$	azydometan
Cl^-	anion chlorkowy	ClCH_3	chlorek metylu
CH_3COO^-	anion octanowy	$\text{CH}_3\text{COOCH}_3$	octan metylu
$\text{H}_3\text{N:}$	amoniak	$\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}_3 \text{Br}^-$	bromek metyloamoniowy
$(\text{CH}_3)_3\text{N:}$	trimetyloamina	$(\text{CH}_3)_4\text{N}^+\text{Br}^-$	bromek tetrametyloamoniowy

Kinetyka reakcji substytucji nukleofilowej (S_N)

Szybkość reakcji S_N zależy zarówno od warunków reakcji, jak i od **właściwości nukleofila** oraz **budowy reagenta organicznego**

szereg reaktywności najpopularniejszych *odczynników nukleofilowych* w reakcji z **bromkiem metylu**



względna
szybkość

1 700 10^3 $1,6 \cdot 10^4$ $2,5 \cdot 10^4$ 10^5 $1,25 \cdot 10^5$

Nu:

HOH NH_3 Cl^- HO^- CH_3O^- I^- NC^- HS^-

mniej reaktywne

bardziej reaktywne

Nukleofile obdarzone ładunkiem ujemnym są *zasadowe*, czyli wykazują powinowactwo do protonu

Nukleofilowość nie zawsze pokrywa się z zasadowością

HO^- jest silną zasadą, ale średniej mocy nukleofilem,
 HS^- jest bardzo silnym nukleofilem, ale słabą zasadą

Na szybkość reakcji S_N duży wpływ mają właściwości grupy odchodzącej; najłatwiej odchodzącą grupą jest anion tosyłanowy a bardzo trudno podstawić NH_2 , $-OH$, $-OR$, $-OAc$, F^-

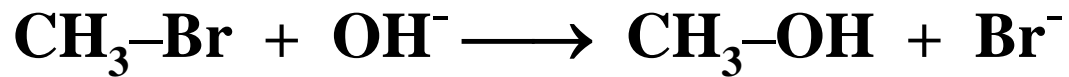
Względna reaktywność grup odchodzących w reakcjach S_N

zasadowość zasady skoniugowanej (pK_a)	35	16	15,7	4,8	3,2	-7	-9	-9,5	-6,5
względna szybkość	~0				1	$2 \cdot 10^2$	10^4	$3 \cdot 10^4$	$6 \cdot 10^4$
grupa odchodząca	NH_2^- , RO^- , HO^- , AcO^-				F^-	Cl^-	Br^-	I^-	$TosO^-$
	←					→			
	mniej reaktywne					bardziej reaktywne			

Aniony silnych kwasów (słabe zasady) są dobrymi grupami odchodzącym, **aniony słabszych kwasów (silne zasady) są gorszymi grupami odchodzącymi**

Kinetyka S_N zależy od rzędowości halogenku

Halogenki metylu i 1° ulegają reakcji z innymi *nukleofilami* wg kinetyki drugiego rzędu

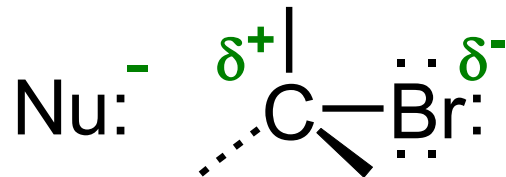


Szybkość powyższej reakcji jest zależna od stężenia obu reagentów

$$V = k[\text{CH}_3\text{Br}][\text{OH}^-]$$

S_N2

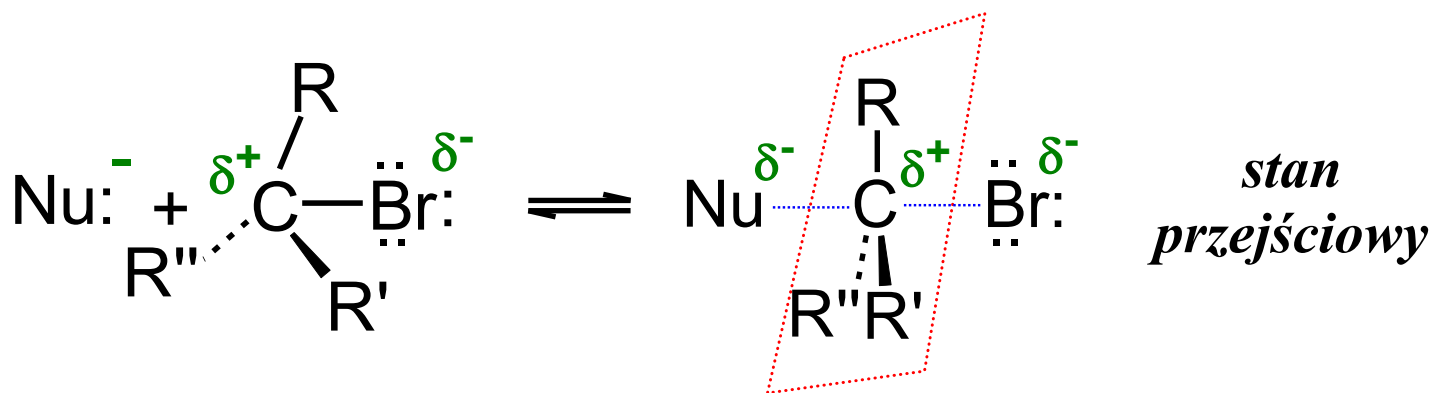
Mechanizm S_N2



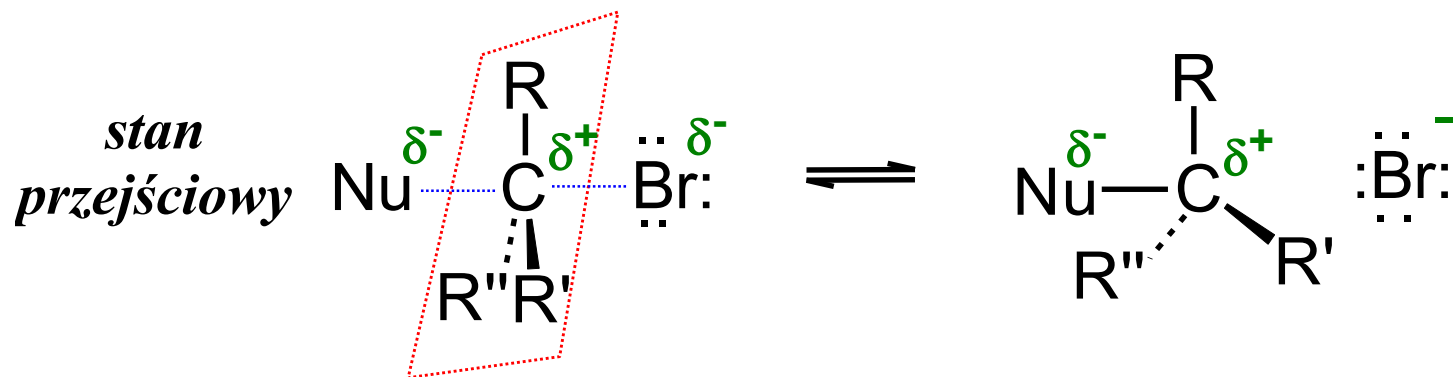
- Reakcje S_N2 zaczynają się od ataku nukleofila na atom **C** obdarzony ładunkiem dodatnim.
- Atak nukleofila z przeciwnej strony elektroujemnego atomu (grupy) związanego z tym atomem
- od strony **Br** nukleofil nie może podejść ze względów objętościowych i elektrostatycznych

Po takim zderzeniu poprzez utworzenie wiązki pomiędzy nukleofilem, a atomem węgla obdarzonym ładunkiem δ^+ ; równocześnie następuje rozluźnienie wiązania **C-Br**

stan przejściowy, w którym atom **C** staje się pięciowiązalny, a podstawniki przy nim (**R**, **R'** i **R''**) zostają zagęszczone w jednej płaszczyźnie

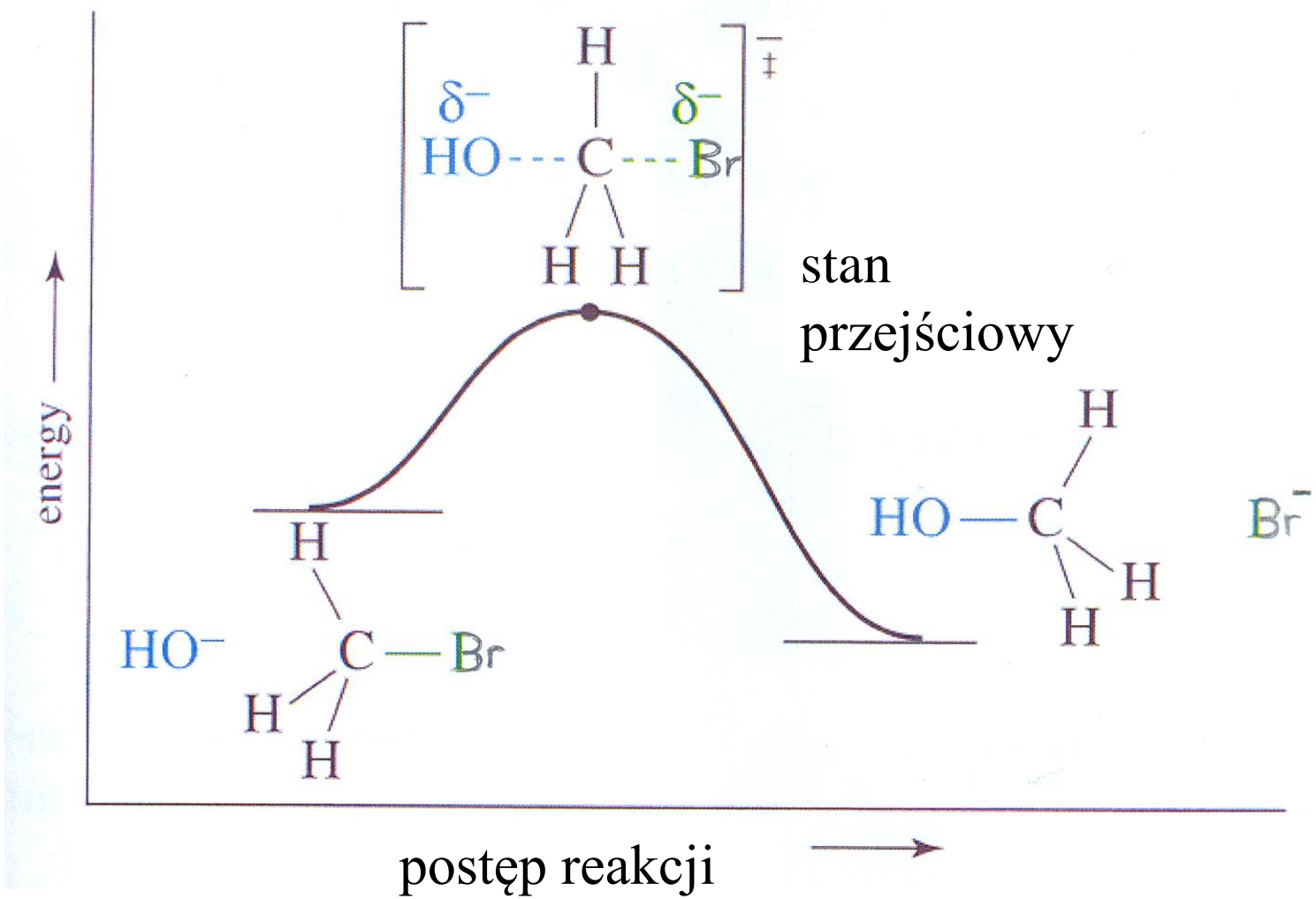


Stan przejściowy (**nie produkt pośredni**) jest bardzo nietrwały, wobec czego szybko przekształca się w trwały produkt poprzez odszczepienie anionu bromkowego



Reakcja jednoetapowa – nie tworzy się produkt pośredni

Wykres zmiany energii substratu (CH_3Br) i produktu (CH_3OH) w trakcie hydrolizy **bromku metylu**




Produkt ma zwykle niższą energię potencjalną niż substrat

Reaktywność halogenków alkilowych

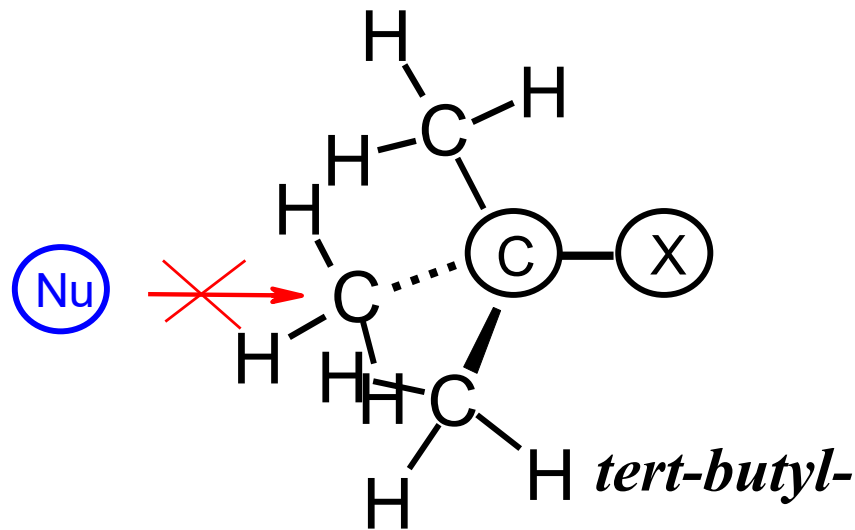
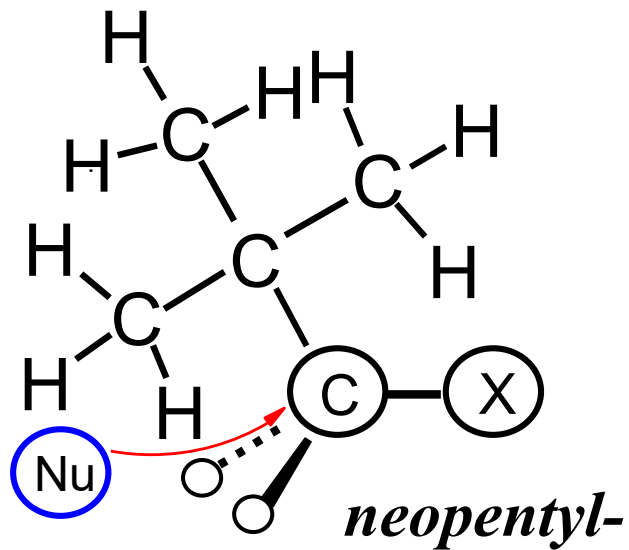
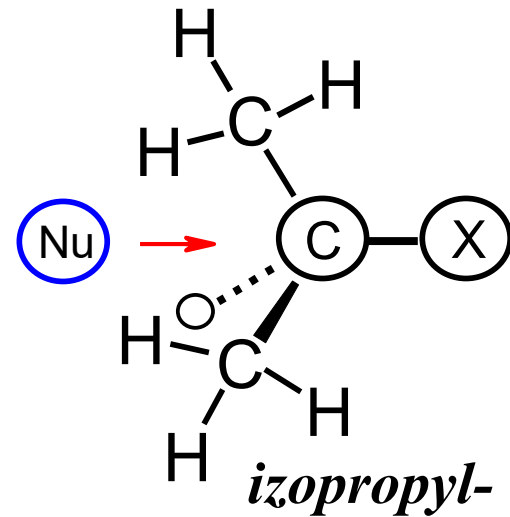
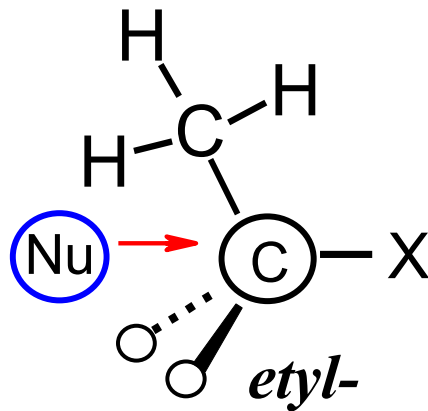
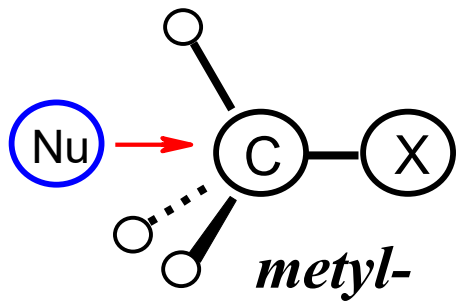
Podatność *halogenków alkilowych* na reakcję S_N2 zależy od ich rzędowości

Względna szybkość reakcji halogenków alkilowych w reakcji S_N2

względna szybkość	~ 0	10^{-5}	0,02	1	30
<i>alkil</i>	$(CH_3)_3C-$	$(CH_3)_3CCH_2-$	$(CH_3)CH-$	Et-	Me-
rzędowość	3°	neopentyl (1°)	2°	1°	0°

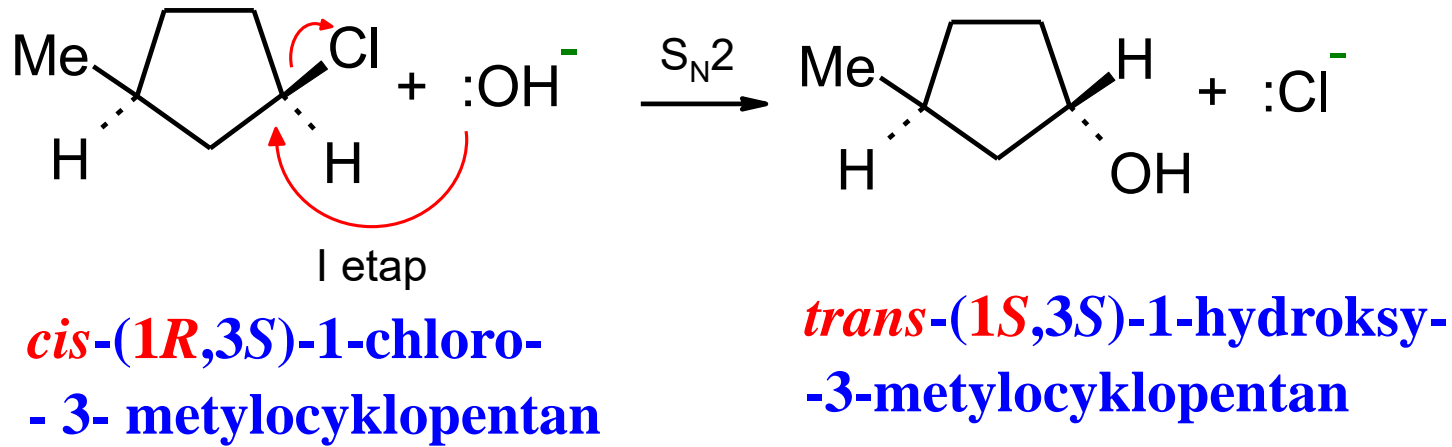


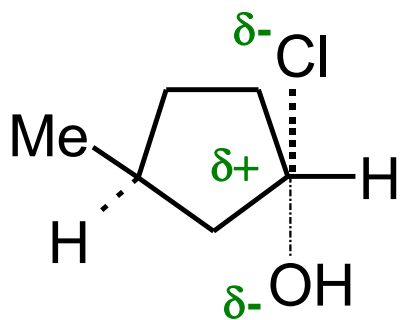
mniej reaktywne bardziej reaktywne



Inwersja konfiguracji

W trakcie reakcji S_N2 dochodzi do zmiany konfiguracji
(**inwersja konfiguracji**)

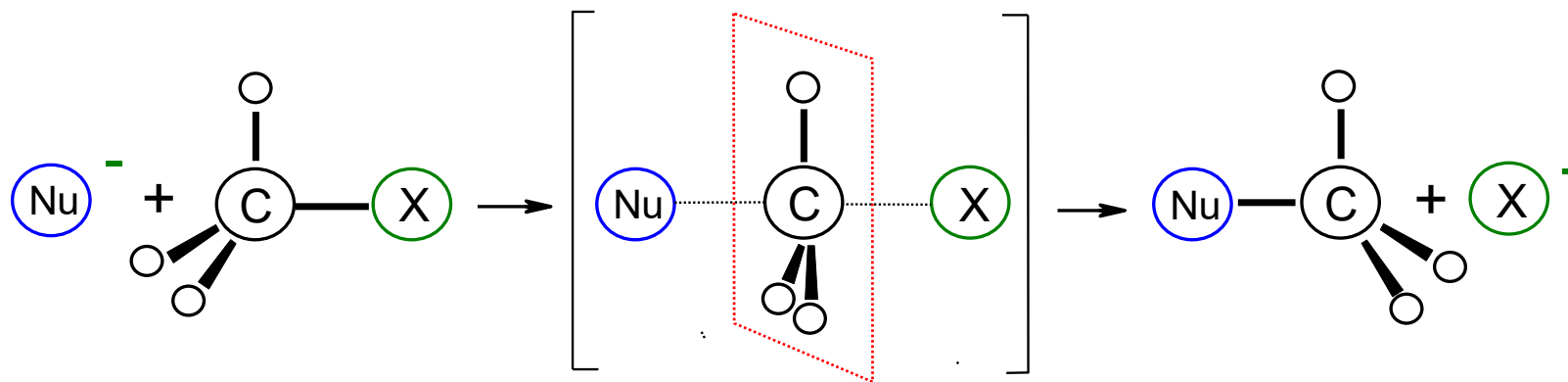


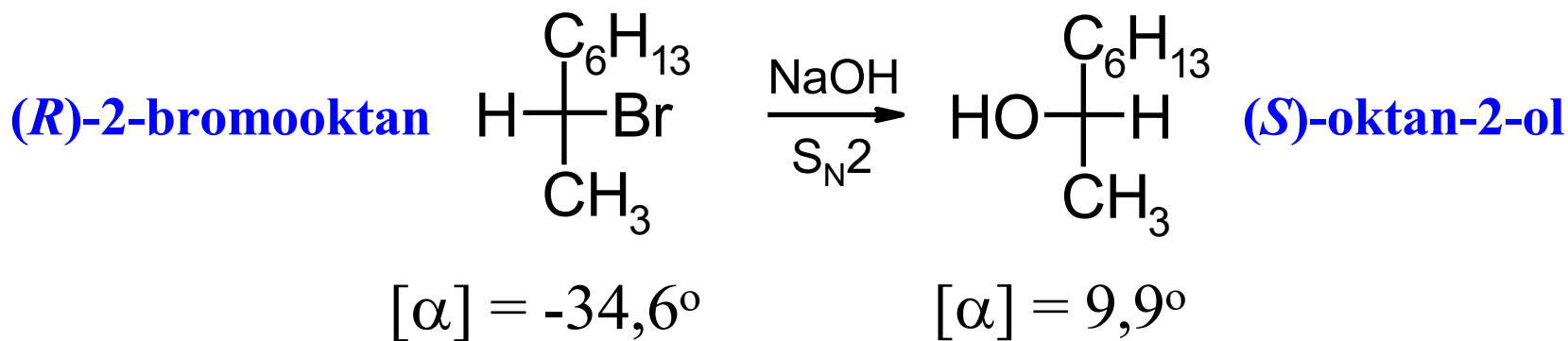


grupa odchodząca

nukleofil przyłącza się
z przeciwnej strony
grupy odchodzącej

Stan przejściowy reakcji S_N2



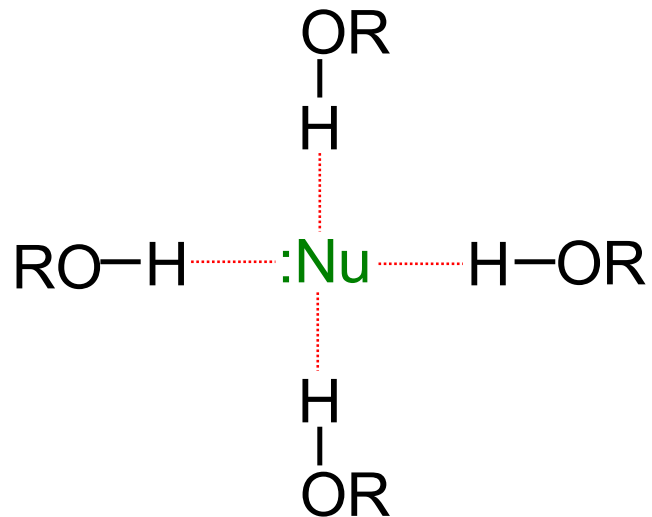


Inwersję konfiguracji, towarzyszącą reakcji **SN2** można obserwować mierząc skręcalność właściwą substratów i produktów

Wpływ rozpuszczalnika na reakcję S_N2

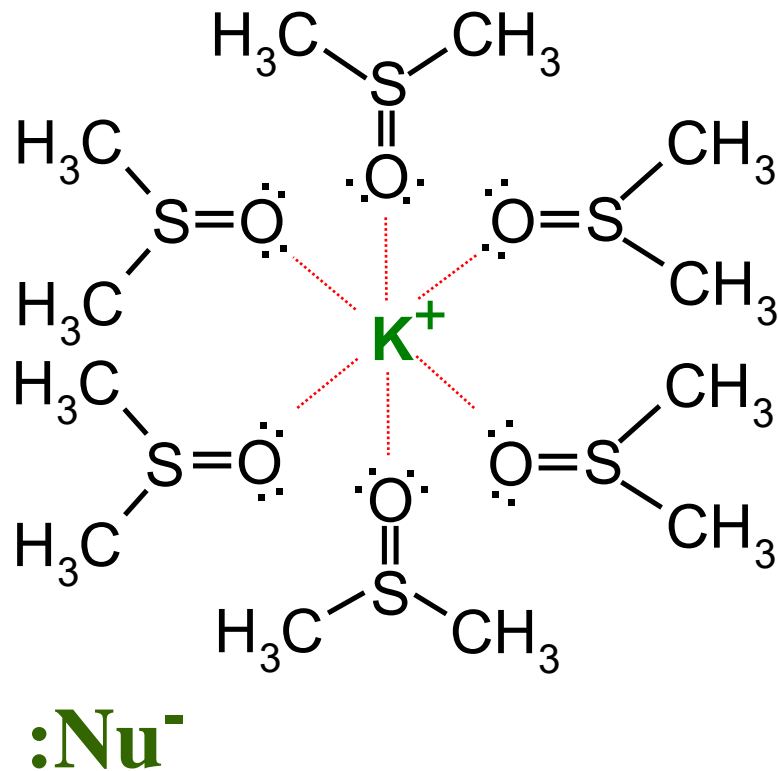
Środowisko, najczęściej rozpuszczalnik, ma ogromny wpływ na reakcję S_N2

Reakcję *utrudniają rozpuszczalniki protyczne*, czyli takie, które posiadają ruchliwe protony, np. *woda, alkohole* czy *aminy*;



Rozpuszczalniki protyczne solwatuja (osłaniają) one cząsteczki nukleofila, utrudniając zbliżenie się miejsca reaktywnego w cząsteczce **R-X**

nukleofile o większych rozmiarach (HS^- i HO^- lub Br^- i F^-) są aktywniejsze w $\text{S}_{\text{N}}2$ (im większy promień jonu tym słabiej jest on **solwatuwany** przez cząsteczki protycznego rozpuszczalnika)



Natomiast polarne rozpuszczalniki aprotyczne ułatwiają reakcje $\text{S}_{\text{N}}2$, ponieważ **solwatuja one kation, a nie anion** (nukleofil)

„nagi” anion jest bardziej ruchliwy (aktywny), ma mniejsze rozmiary, czyli łatwiej mu dostać się do miejsca reaktywnego cząsteczki organicznej

Wysoka polarność rozpuszczalników jest potrzebna do rozpuszczenia polarnych reagentów

polarne rozpuszczalniki aprotyczne: (CH₃CN), [(CH₃)₂NCHO, DMF], [(CH₃)₂SO, DMSO], heksametylofosfortriamid {[(CH₃)₂N]₃PO, HMPA }

szybkość reakcji S_N2 zwiększa się w aprotycznych rozpuszczalnikach polarnych



rozpuszczalnik:	CH₃OH	HOH	DMSO	DMF	CH₃CN	HMPA
względna reaktywność	1	7	1300	2800	5000	2·10⁵

Wartości stałej dielektrycznej popularnych rozpuszczalników

Rozpuszczalnik	Wzór	Stała dielektryczna
woda	HOH	80
kwask mrówkowy	HCOOH	59
dimetylosulfotlenek (DMSO)	CH₃SOCH₃	49
dimetyloformamid (DMF)	HCON(CH₃)₂	37
acetonitryl	CH₃CN	36
metanol	CH₃OH	33
heksametylofosfortriamid (HMPT)	[(CH₃)₂N]₃PO	30
etanol	CH₃CH₂OH	24
aceton	CH₃COCH₃	21
kwask octowy	CH₃COOH	6

Podsumowanie zależności w reakcjach S_N2

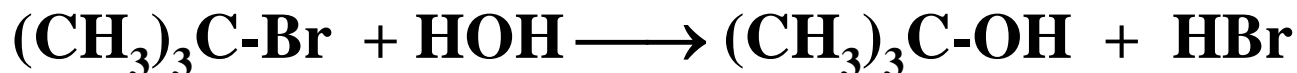
Reakcję S_N2 ułatwia:

- brak zawady przestrzennej reagenta organicznego;
- duża reaktywność odczynnika nukleofilowego;
- podatność grupy odchodzącej na odłączenie się od atomu **C**;
- wysoka polarność rozpuszczalników aprotycznych

Reakcje S_N1

Szybkość reakcji typu S_N1 nie zależy od stężenia odczynnika nukleofilowego, reakcja biegnie zatem zgodnie z kinetyką pierwszego rzędu

$$V = k \cdot [RX]$$

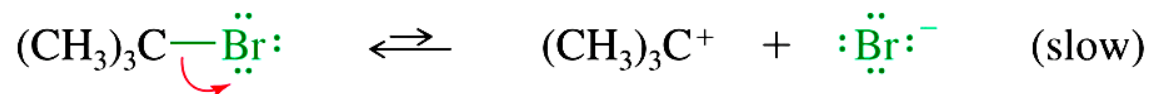


halogenki t-butyłowe 3° są odporne na atak nukleofilowy (reakcję typu S_N2),

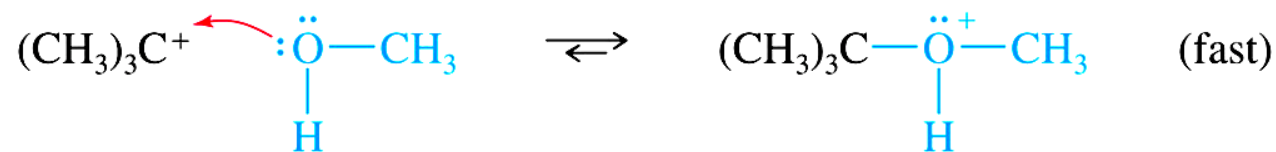
Bardzo łatwo ulegają dysocjacji z utworzeniem *karbokationu*

Mechanizm S_N1

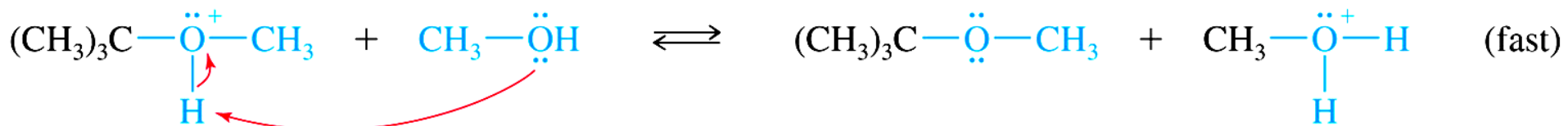
Step 1: utworzenie karbokationu (etap najwolniejszy)

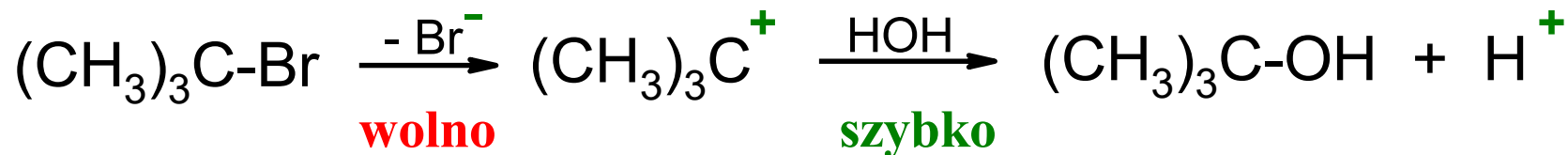


Step 2: atak nukleofilowy na karbokation



Final Step: oderwanie protonu





Karbokationy

$3^\circ > 2^\circ \gg \gg \gg \gg 1^\circ$

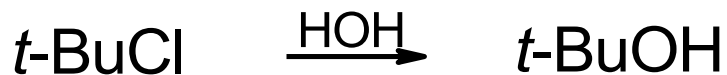
2° reagują mechanizmem mieszanym, częściowo $\text{S}_\text{N}1$ i częściowo $\text{S}_\text{N}2$

dysocjacja wiązania $\text{C}-\text{X}$ jest procesem wolnym
(oderwanie jonu halogenkowego wymaga dużej energii aktywacji)

W reakcjach $\text{S}_\text{N}1$ stanowi najwolniejszy etap reakcji – **on decyduje o szybkości całej reakcji!**

W S_N1 szybkość powstawanie kabokationu zależy tylko od stężenia R-X
(od jego stężenia zależy szybkość całej reakcji)

Wykres zmiany energii w reakcji S_N1

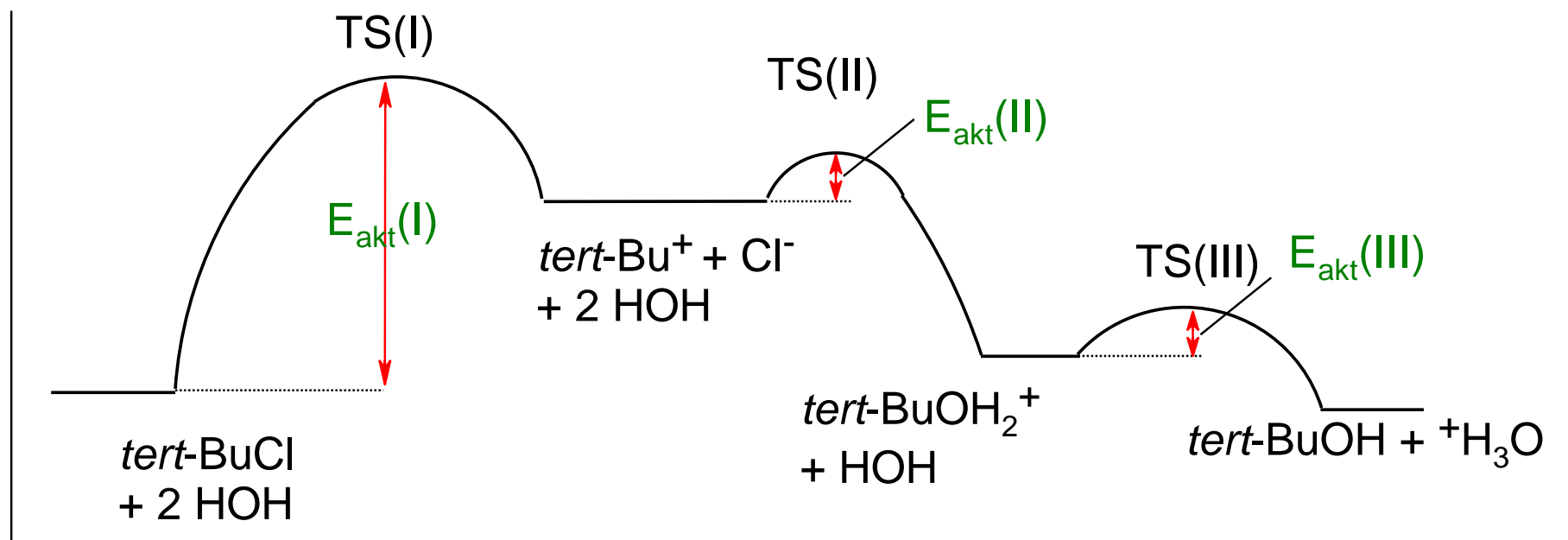


etap I

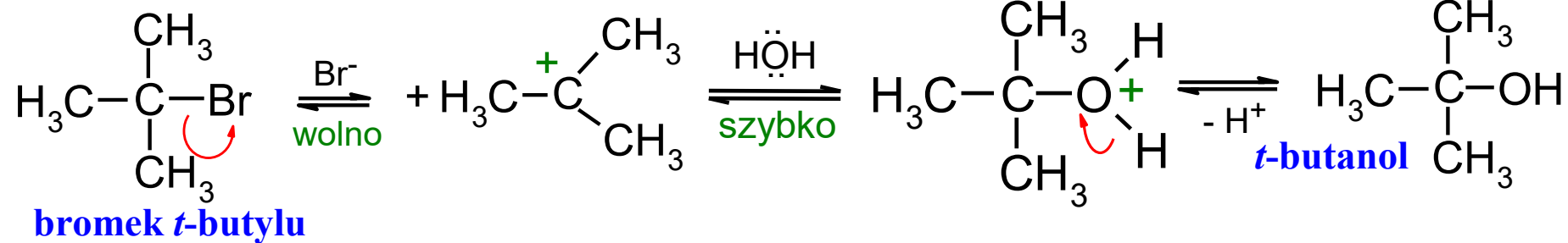
etap II

etap III

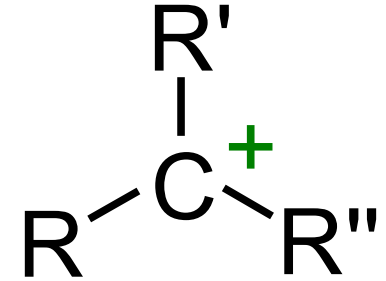
energia
potencjalna



Mechanizm hydrolizy bromku *t*-butylu



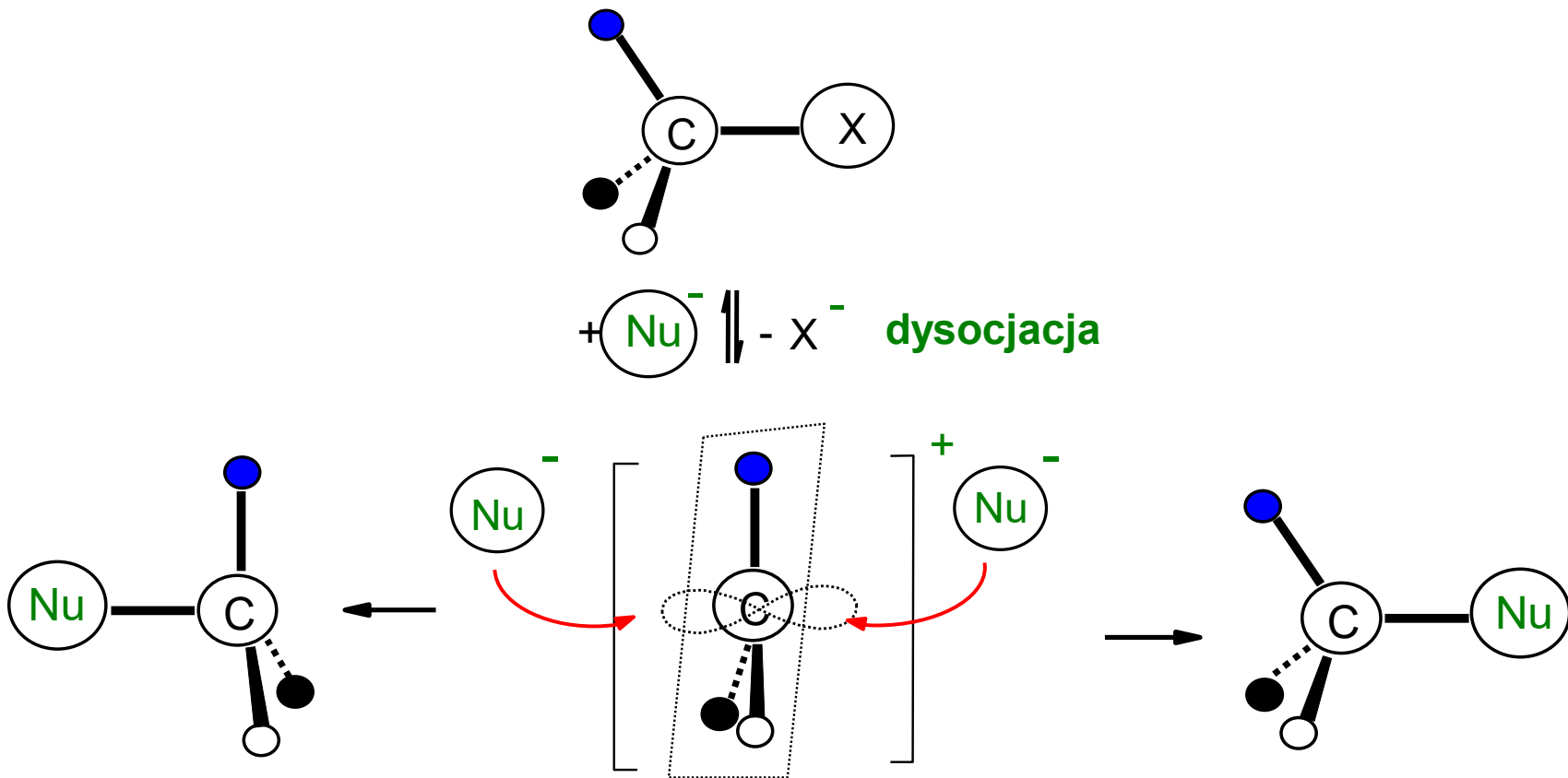
Stereochemia reakcji S_N1



Produktem pośrednim w procesie hydrolizy 3° *halogenku alkilowego* jest **płaski karbokation** – o hybrydyzacji sp^2 atomu **C**

powstaje mieszanina enancjomerów (***R***) i (***S***), często w stosunku **1:1**, niezależnie od tego, jaką konfigurację miał substrat

Zjawisko towarzyszące reakcji, w której z jednego *enancjomeru* tworzy się **mieszanina enancjomerów (***R***) i (***S***)** nazywa się ***racemizacją***

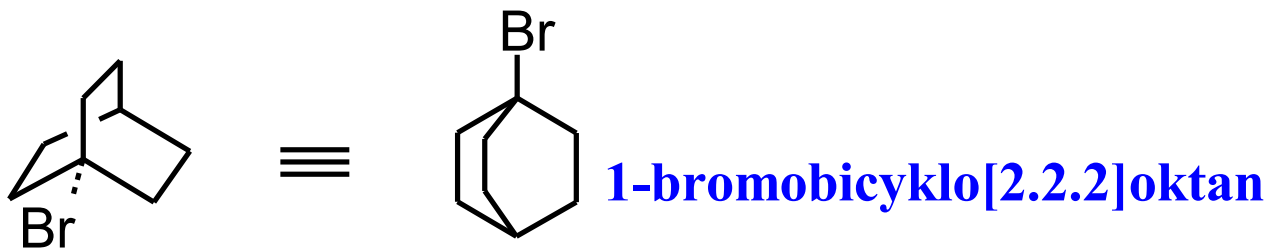


Tylko te *halogenki alkilowe*, które są zdolne utworzyć płaski karbokation mogą reagować wg mechanizmu $\text{S}_{\text{N}}1$

znane są *halogenki*, które nie ulegają ani reakcji S_N1 ani S_N2 ;
należą do nich niektóre 3° pochodne cykliczne

1-bromobicyklo[2.2.2]oktan – jest nieaktywny w reakcjach S_N2
(halogenek 3°)

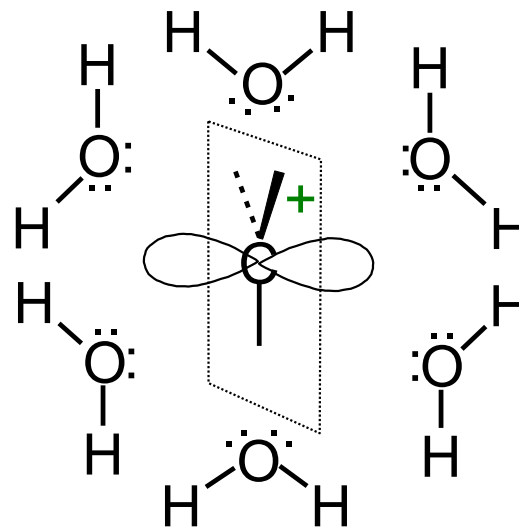
nie reaguje też wg mechanizmu S_N1 ponieważ nie może utworzyć
płaskiego karbokationu



Wpływ rozpuszczalnika na reakcję S_N1

Rozpuszczalnik ma duży wpływ na szybkość reakcji S_N1 ; może on ułatwiać dysocjację halogenku alkilowego i stabilizować *karbokation*, wpływa więc na pierwszy etap reakcji, tj. stan przejściowy

Rozpuszczalniki polarne, przede wszystkim protyczne solwatujać jony sprzyjają reakcjom S_N1 ; do tego typu rozpuszczalników należą alkohole, kwas mrówkowy i woda



Wpływ grupy odchodzącej

w reakcjach S_N1 i S_N2 reaktywność substratu zależy od właściwości grupy odchodzącej;

podobny jest też szereg reaktywności

– **najbardziej aktywne są tosylany**



Wpływ budowy substratu

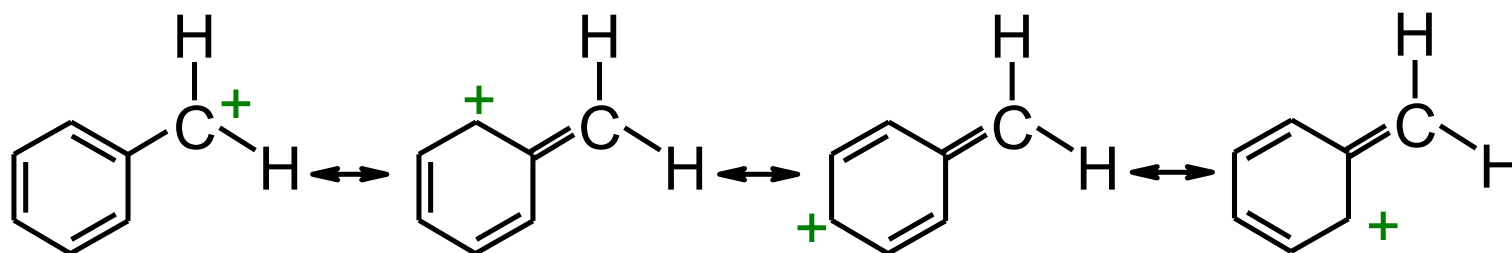
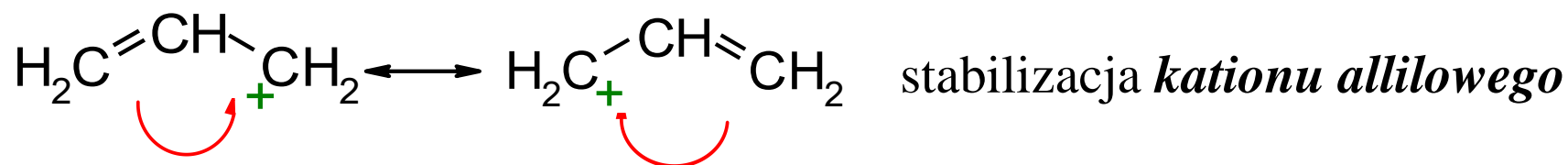
Struktury reszty organicznej stabilizujące *karbokation* ułatwiają S_N1

Wzrost rzędowości karbokationu wpływa na jego trwałość

Duży wpływ na stabilizację karbokationu ma mezomeria,
np. obecność podwójnego wiązania w położeniu β

układ allilowy

benzylowy



stabilizacja *kationu benzylowego*

Wpływ nukleofila

Nukleofil ma niewielki wpływ na szybkość reakcji S_N1
(nie bierze udziału w najwolniejszym etapie reakcji)

Po utworzeniu *karbokationu* reakcja z *nukleofilem* będzie szybko i nie wpływa na sumaryczną szybkość reakcji

Cl^- , Br^- , I^- reagują z *t-butanolem* z taką samą szybkością



Szybkość reakcji S_N1 jest uwarunkowana energią aktywacji tworzenia się karbokationu z *chlorku tert-butylu*

Porównanie reakcji biegnących mechanizmem S_N1 i S_N2

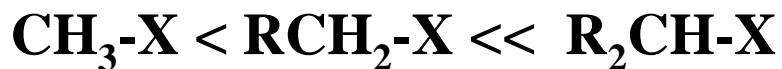
Substratami reakcji S_N1 są związki organiczne tworzące stabilne *karbokationy*, np. *halogenki 3°*, *allilowe* czy *benzylowe*;

Reakcję S_N1 **ułatwiają polarne rozpuszczalniki protyczne** (solwatuja aniony i kationy);

Odczynniki nukleofilowe nie wpływają na szybkość reakcji S_N1;

Solwoliza halogenków alkilowych jest przykładem reakcji biegnącej wg kinetyki S_N1

Substraty reakcji S_N2 nie mogą mieć zawaad sterycznych;
szybkość reakcji maleje wraz ze wzrostem rzędowości

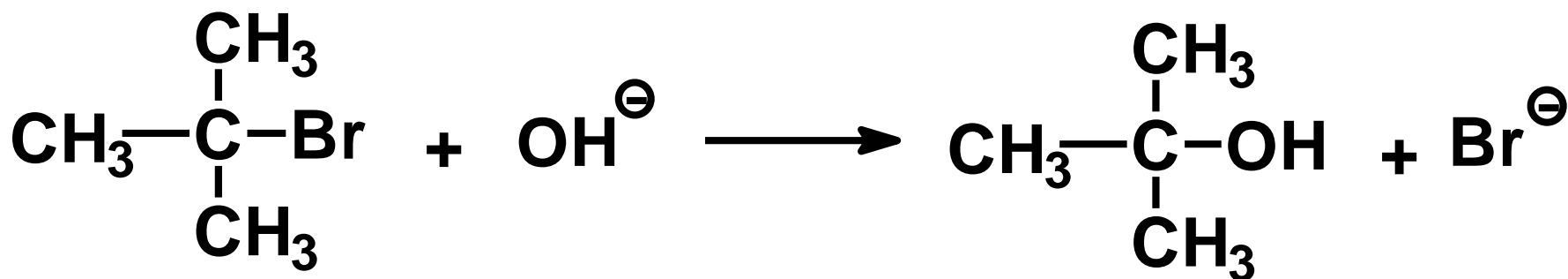
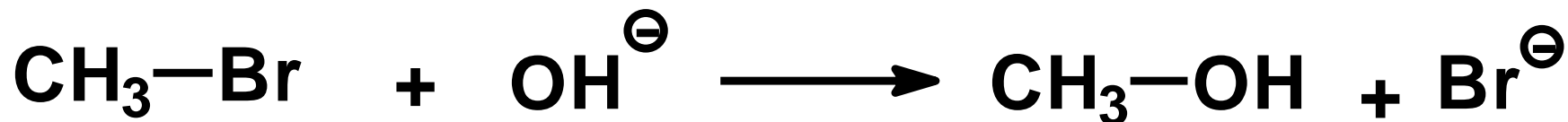


Reakcję S_N2 ułatwiają polarne rozpuszczalniki aprotyczne, a podwyższenie stężenia odczynnika nukleofilowego zwiększa szybkość reakcji;

Efekt grupy odchodzącej jest taki sam w obu reakcjach



Reakcje substytucji nukleofilowej



Profile energetyczne

