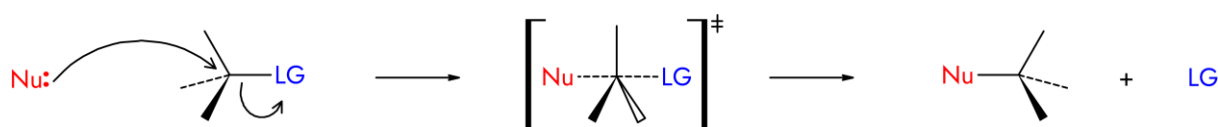


Substytucja nukleofilowa dwucząsteczkowa jednoetapowa S_N2

Podczas badań kinetyki reakcji halogenków metylu oraz różnych pierwszorzędowych halogenków alkilowych z wodnym roztworem wodorotlenku sodu stwierdzono, że szybkość reakcji, na przykład mierzona tempem zanikania substratu, zależy zarówno od stężenia halogenku, jak i zasady. Oznacza to, że oba te składniki uczestniczą w etapie decydującym o szybkości całej reakcji. Proces ten klasyfikuje się jako dwucząsteczkową substytucję nukleofilową, oznaczaną symbolem S_N2, dla której zaproponowano następujący mechanizm:

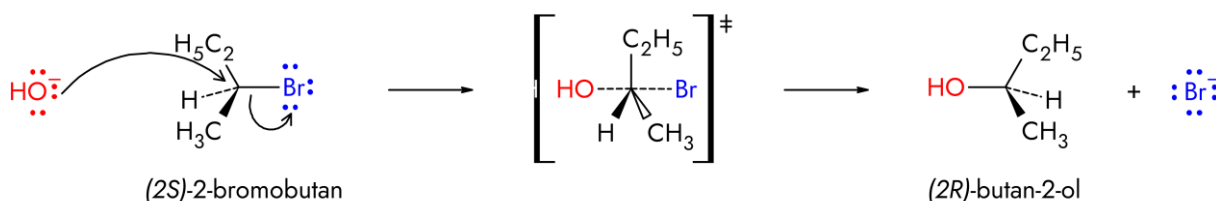


Rysunek 1. Ogólny schemat mechanizmu reakcji S_N2.

Proponowany mechanizm tej reakcji zakłada, że nukleofil atakuje atom węgla (o częściowym ładunku dodatnim) od strony przeciwnej do wiązania C-X (gdzie X to grupa odchodząca, np. halogen). W stanie przejściowym, który determinuje szybkość reakcji, atom węgla jednocześnie tworzy wiązania zarówno z nukleofilem, jak i z halogenem. Pozostałe trzy wiązania tego atomu (w konfiguracji przejściowej sp²) ułożone są w jednej płaszczyźnie, prostopadłej do osi łączącej nukleofil, atom węgla i grupę odchodzącą. Po pokonaniu bariery energetycznej (energii aktywacji) dochodzi do utworzenia nowego wiązania Nu-C i jednoczesnego zerwania wiązania C-X. Utworzenie wiązania pomiędzy nukleofilem a atomem węgla zapewnia wystarczająco dużo energii niezbędnej do zerwania wiązania między atomem węgla a grupą opuszczającą i jej odejścia. Reakcja zachodzi w jednym, ciągłym etapie.

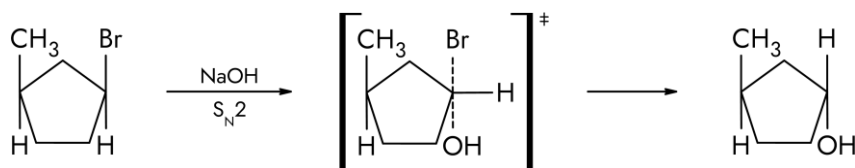
Dowody wspierające ten mechanizm pochodzą między innymi z reakcji, w których uczestniczą chiralne halogenki alkilowe lub odpowiednio podstawione halogenocykloalkany. W przypadku związków chiralnych produkt ma konfigurację przeciwną do tej, którą miał substrat, mówimy wtedy o inwersji konfiguracji. Z kolei w reakcjach cyklicznych podstawnik nukleofilowy pojawia się po przeciwnej stronie pierścienia niż opuszczająca go grupa, co również świadczy o zmianie konfiguracji w wyniku jednoczesnego ataku i odejścia.

W pierwszym przypadku otrzymuje się produkt o przeciwnej, w stosunku do substratu, konfiguracji absolutnej (mówimy, że reakcja przebiega z inwersją konfiguracji).



Rysunek 2. Reakcja (2S)-2-bromobutanu z jonem wodorotlenkowym przebiegająca wg mechanizmu S_N2 , w wyniku której powstaje produkt - alkohol - o konfiguracji przeciwnej do substratu: (2R)-butan-2-ol.

W drugim przypadku zmiana konfiguracji pociąga za sobą zmianę położenia podstawnika względem płaszczyzny pierścienia. Podstawnik Nu- w produkcie znajduje się po przeciwnej stronie tej płaszczyzny niż grupa odchodząca w substracie.



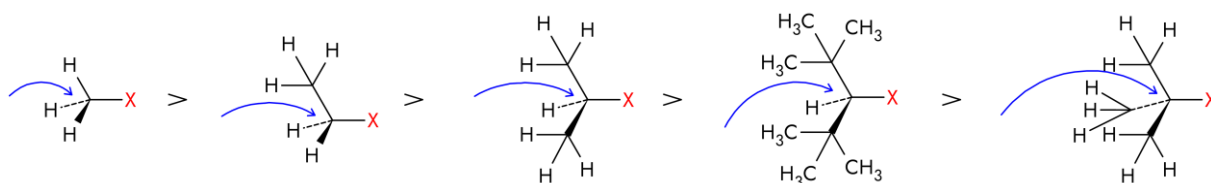
Rysunek 3. Reakcja S_N2 dla związków cyklicznych.

Czynniki wpływające na szybkość reakcji S_N2 :

1. Budowa grupy alkilowej

Szybkość reakcji S_N2 w dużym stopniu zależy od przeszkód sterycznych, które wynikają z budowy substratu. Najłatwiej przebiegają reakcje z halogenkami pierwszorzędowymi, wolniej z drugorzędowymi, a praktycznie nie zachodzą z trzeciorzędowymi ze względu na trudny dostęp nukleofila do centrum reakcji. Nawet niektóre pierwszorzędowe halogenki, jak 2,2-dimetylopropylowy, reagują wolno z powodu rozgałęzień zwiększających przeszkody steryczne.

Halogenopochodne



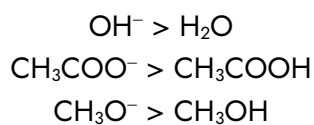
Rysunek 4. Względna reaktywność halogenków alkilowych w reakcji S_N2 .

2. Rodzaj nukleofilu

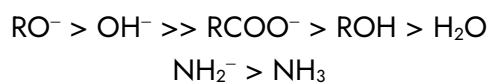
O szybkości reakcji S_N2 decyduje także rodzaj nukleofilu. Najczęściej spotykane nukleofile oraz rodzaje związków, jakie z ich udziałem można otrzymać

Względną reaktywność nukleofilów można skorelować z trzema ich cechami strukturalnymi:

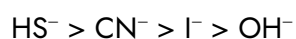
- ujemnie naładowany nukleofil jest zawsze lepszym, bardziej reaktywnym nukleofilem niż jego sprzężony kwas:



- w grupie nukleofilów, gdy atom nukleofilowy jest taki sam, nukleofilowość zmienia się analogicznie jak zasadowość, np. związki z tlenem i azotem wykazują następującą nukleofilowość:



- Gdy atomy nukleofilowe są różne, nukleofilowość może nie pokrywać się z szeregiem zasadowości, np. w rozpuszczalnikach protycznych HS^- , CN^- i I^- są słabszymi zasadami niż OH^- , jednak są lepszymi nukleofilami niż OH^- :



Nukleofilowość a zasadowość.

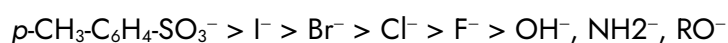
Pojęcia nukleofilowości i zasadowości są ze sobą powiązane, i często mylone, ale są mierzone w zupełnie inny sposób:

- zasadowość, wyrażona jest przez pK_a , jest stałą liczbowo mierzoną w stanie równowagi reakcji kwasowo-zasadowej,
- nukleofilowość mierzy się względnymi szybkościami reakcji substytucji - nie jest stałą liczbową stabelaryzowaną.

Przykład: Jon wodorotlenkowy OH^- jest silniejszą zasadą niż jon cyjankowy CN^- , ponieważ w stanie równowagi ma większe powinowactwo do protonu (pK_a dla H_2O wynosi ok. 16, podczas gdy pK_a dla HCN wynosi ok. 10). Niemniej jednak jon cyjankowy, pomimo że jest słabszą zasadą, jest lepszym (nie chce używać słowa silniejszym) nukleofilem w reakcji substytucji nukleofilowej i reaguje szybciej niż jon wodorotlenkowy.

3. Rodzaj grupy opuszczającej

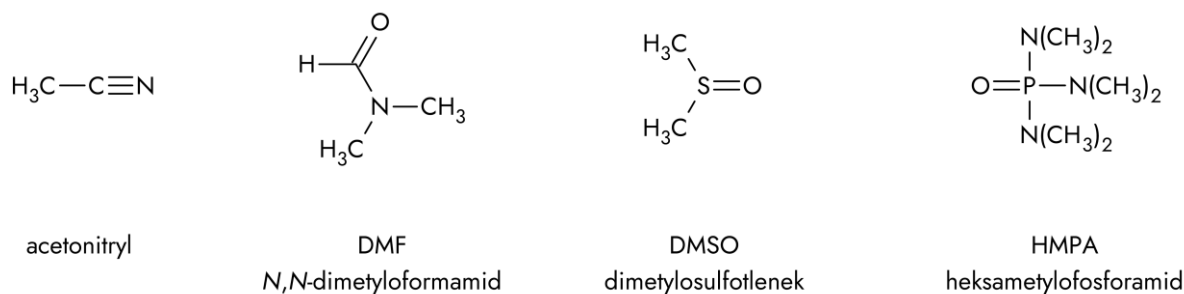
Dobrą grupą opuszczającą jest taka, która łatwo stabilizuje ładunek ujemny powstający w stanie przejściowym. Najlepiej sprawdzają się halogenki (zwłaszcza jodki) i związki takie jak tosylany. Grupy trudne do podstawienia bez wcześniejszych przekształceń to np. OH^- , NH_2^- i RO^- . Łatwość odchodzenia grupy ma istotny wpływ na obniżenie energii aktywacji reakcji.



4. Typ rozpuszczalnika

Reakcje S_N2 sprzyjają polarne rozpuszczalniki aprotyczne (np. aceton, DMSO, DMF i HMPA) których przykłady przedstawiono na rysunku poniżej.

Halogenopochodne

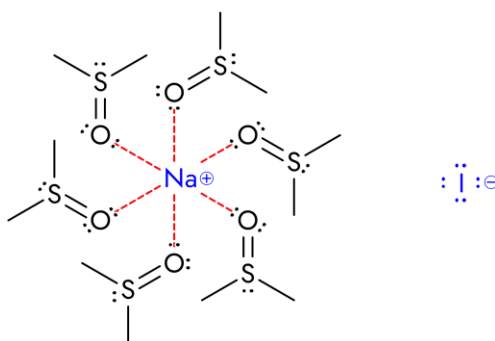


Rysunek 5. Rozpuszczalniki aprotyczne wykorzystywane w reakcji $\text{S}_{\text{N}}2$.

Rozpuszczalniki aprotyczne nie zawierają atomów wodoru, które mogłyby brać udział w tworzeniu wiązań wodorowych. W reakcjach $\text{S}_{\text{N}}2$ szczególnie często stosuje się polarne rozpuszczalniki aprotyczne, takie jak aceton, DMF, DMSO czy HMPA - zarówno samodzielnie, jak i w formie mieszanin, pełniących rolę współrozpuszczalników.

Przeprowadzanie reakcji $\text{S}_{\text{N}}2$ w takich środowiskach znacząco zwiększa ich szybkość. **Polarne rozpuszczalniki aprotyczne efektywnie solwują kationy za pomocą wolnych par elektronowych, natomiast nie oddziałują silnie z anionami**, ponieważ nie są zdolne do tworzenia wiązań wodorowych, a ich dodatnie regiony są przestrzennie osłonięte, co ogranicza kontakt z anionami.

Z powodu tej różnicy w solwatacji, **aniony zachowują większą swobodę działania jako nukleofile - są słabiej związane zarówno z kationami, jak i z cząsteczkami rozpuszczalnika**. W efekcie prowadzi to do znacznego przyspieszenia reakcji $\text{S}_{\text{N}}2$. Dobrym przykładem jest sytuacja, w której kationy sodu z jodku sodu zostają otoczone przez DMSO - wówczas anion jodkowy może skuteczniej działać jako nukleofil, co ilustruje rysunek.

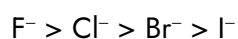


Rysunek 6. Wpływ rozpuszczalnika polarnego aprotycznego na reakcję $\text{S}_{\text{N}}2$: kation sodowy zostaje solwowany, natomiast anion jodkowy nie - zyskuje swobodę co sprzyja zachodzeniu reakcji.

Halogenopochodne

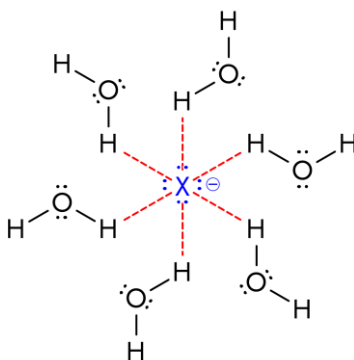
Tzw. „nagie” aniony w środowisku polarnych rozpuszczalników aprotycznych (np. I^-) są również bardziej zasadowe, a ich zdolność do działania jako nukleofili znacząco wzrasta. W DMSO obserwuje się, że kolejność zasadowości halogenków pokrywa się z ich siłą jako nukleofili, co kontrastuje z ich zachowaniem w rozpuszczalnikach protycznych - ta różnica zostanie omówiona w dalszej części.

Porządek nukleofilowości w aprotycznych rozpuszczalnikach jest następujący:



W przypadku rozpuszczalników protycznych, obecność wiązań wodorowych z nukleofilem prowadzi do jego silnej solwatacji, co ogranicza jego reaktywność w mechanizmie $\text{S}_{\text{N}}2$. Aby doszło do reakcji, solwatowany nukleofil musi najpierw częściowo uwolnić się z otaczających go cząsteczek rozpuszczalnika. W rozpuszczalnikach polarnych, ale aprotycznych, taki efekt nie zachodzi, ponieważ wiązania wodorowe nie mogą się utworzyć - przez co nukleofil jest bardziej „odsłonięty” i gotowy do działania.

Wiązanie wodorowe, które powstaje między nukleofilem a protycznym rozpuszczalnikiem (np. wodą, etanolem czy metanolem), odpowiada za jego solwatację i osłabienie aktywności nukleofilowej.



Rysunek 7. Wpływ rozpuszczalnika polarnego protycznego na reakcję $\text{S}_{\text{N}}2$: anion jest solwatowany za pomocą wiązań wodorowych rozpuszczalnika - następuje spadek mobilności anionu co nie sprzyja reakcji $\text{S}_{\text{N}}2$.

Halogenopochodne

Siła takiego wiązania wodorowego zależy od rozmiaru atomu nukleofila - im mniejszy atom, tym silniejsze oddziaływanie. Na przykład anion fluorkowy, jako najmniejszy wśród halogenków, jest najintensywniej solwatowany i przez to znacznie mniej reaktywny w środowisku protycznym. Z kolei anion jodkowy, mający największy promień, jest naj słabiej solwatowany - co sprawia, że w takich warunkach staje się najsilniejszym nukleofilem spośród halogenków.

Podsumowanie:

Reakcja S_N2 to jednoczesna substytucja nukleofilowa, w której nukleofil atakuje atom węgla od strony przeciwnej do grupy odchodzącej. Szybkość reakcji zależy od stężenia obu reagentów. W stanie przejściowym węgiel tworzy wiązania z nukleofilem i grupą odchodzącą, a reakcja zachodzi w jednym etapie. Dowodem mechanizmu jest m.in. inwersja konfiguracji w produktach pochodzących z chiralnych substratów.

Czynniki wpływające na szybkość reakcji S_N2 :

- Budowa grupy alkilowej - im mniej rozgałęzień przy atomie węgla związanym z grupą opuszczającą, tym reakcja przebiega szybciej ($1^\circ > 2^\circ \gg 3^\circ$).
- Rodzaj nukleofila - silniejsze nukleofile (często naładowane ujemnie) reagują szybciej. Jednak nukleofilowość nie zawsze pokrywa się z zasadowością - zależy ona od szybkości reakcji, nie od równowagi kwasowo-zasadowej.
- Grupa opuszczająca - dobra grupa opuszczająca to taka, która łatwo stabilizuje ładunek ujemny, np. jodki, bromki czy tosylany. Słabe grupy opuszczające to m.in. OH^- i NH_2^- .
- Rozpuszczalnik - S_N2 preferuje polarne rozpuszczalniki aprotyczne (np. DMSO, DMF, aceton). Takie środowisko nie tworzy wiązań wodorowych z nukleofilem, więc ten jest mniej solwatowany i bardziej reaktywny. Kationy są skutecznie solwatowane, co dodatkowo uwalnia anion do ataku.

W odróżnieniu od rozpuszczalników aprotycznych, rozpuszczalniki protyczne (np. woda, alkohole) solwatują aniony poprzez wiązania wodorowe, co ogranicza ich reaktywność w reakcjach

Halogenopochodne

S_N2. Efekt ten jest silniejszy dla mniejszych anionów (np. F⁻) niż większych (np. I⁻), co zmienia kolejność ich nukleofilowości zależnie od środowiska.