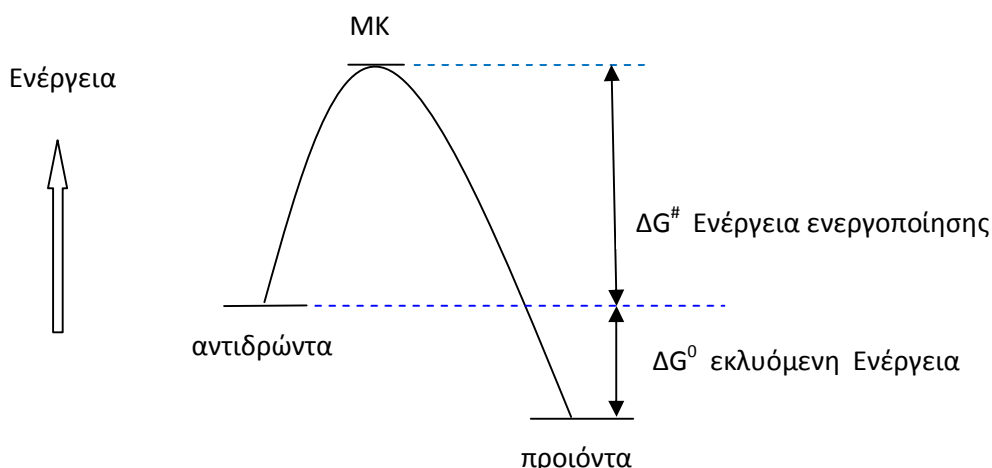


Αντίδραση πυρηνόφιλης υποκατάστασης σε πρωτοταγή αλειφατικό άνθρακα (δομή sp^3).

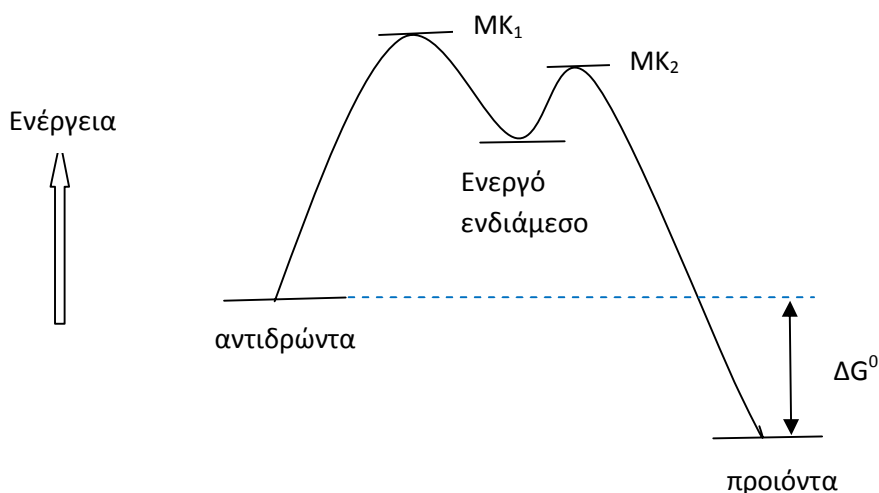
Ως μηχανισμό μιας αντίδρασης γενικά εννοούμε τη συμβολική απεικόνιση πληροφοριών για το μετασχηματισμό αντιδρώντων προς προϊόντα με τη λειτουργία της συγκεκριμένης αντίδρασης. Τη σειρά δηλαδή των διαδοχικών ασταθών δομών που δημιουργούνται κατά τη διάρκεια της μετατροπής καθώς και τους παράγοντες που καθορίζουν την ταχύτητα με την οποία θα γίνει η μετατροπή.

Ενεργειακό διάγραμμα

Για κάθε αντίδραση απεικονίζονται τα αντιδρώντα, τα προϊόντα και μια μεταβατική κατάσταση (MK) στο ενδιάμεσο και τους αποδίδεται ένα ενεργειακό περιεχόμενο (ενεργειακή στάθμη).



asn-1. Ενεργειακό διάγραμμα μιας απλής εξώθερμης αντίδρασης.



asn-2. Ενεργειακό διάγραμμα μιας μετατροπής μέσω ασταθούς ενδιάμεσου.

Μεταβατική Κατάσταση

Η μεταβατική κατάσταση (ΜΚ) είναι ένα μετασταθές συγκρότημα ατόμων, πλούσιο σε ενέργεια (λέγεται και ενεργό σύμπλεγμα) με εξαιρετικά μικρό χρόνο ζωής ($\sim 10^{-14}$ sec, ίδια τάξη μεγέθους με την περίοδο των δονήσεων) και με δομικά χαρακτηριστικά που μπορεί να διαφέρουν κατά πολύ από αυτά με τα οποία έχουμε να κάνουμε στα σταθερά μόρια (υβριδισμός, γωνίες και μήκη δεσμών, κατανομή φορτίων κ.λ.π.).

Οι ΜΚ είναι εξαιρετικά δύσκολο να παρατηρηθούν πειραματικά και τα δομικά χαρακτηριστικά που τους αποδίδονται προκύπτουν μόνο δια της επαγωγικής λογικής:

Η δομή μιας μεταβατικής κατάστασης αντιπροσωπεύει τη λογικότερη και απλούστερη αναγκαία αναδιοργάνωση δεσμών που έχουμε να προτείνουμε ώστε ξεκινώντας από την γνωστή δομή των αντιδρώντων να καταλήξουμε στην επίσης γνωστή δομή των προϊόντων.

Έτσι, μια ΜΚ βρίσκεται πάντα στην κορυφή της καμπύλης δυναμικού (μετασταθής κατάσταση) και δεν πρέπει να συγχέεται με ένα ενεργό ενδιάμεσο το οποίο πάντα βρίσκεται σ' ένα ελάχιστο περιστοιχιζόμενο από δυο διαφορετικές μεταβατικές καταστάσεις. Σε αντίθεση με τις ΜΚ τα ενεργά ενδιάμεσα είναι (υπό κατάλληλες συνθήκες) άμεσα παρατηρήσιμα, και σε κάποιες ευνοϊκές περιπτώσεις είναι και απομονώσιμα.

Επειδή ακριβώς οι ΜΚ δεν είναι άμεσα παρατηρήσιμες ενώ αντιθέτως τα αντιδρώντα και προϊόντα (ή και τα τυχόν ενδιάμεσα) είναι παρατηρήσιμα, συνάγουμε τις ιδιότητες των ΜΚ από τις ιδιότητες των γειτονικών αυτών δομών στο ενεργειακό διάγραμμα.

Είναι γενικά παραδεκτό ότι μια ΜΚ θα μοιάζει περισσότερο με τη δομή η οποία είναι κοντινότερη σ' αυτήν ενεργειακά π.χ. στο παραπάνω διάγραμμα $asn-2$ η $ΜΚ_1$ θα μοιάζει περισσότερο με το ενδιάμεσο παρά με τα αντιδρώντα. Η παραδοχή αυτή αναφέρεται συχνά και ως “ υπόθεση Hammond ” και έχει θεμελιώδη σημασία επειδή ακριβώς μας επιτρέπει να επεκτείνουμε προς τις ΜΚ συμπεράσματα που αφορούν παραπλήσιες με αυτήν δομές.

Θερμοδυναμικά δεδομένα

Στο ενεργειακό διάγραμμα επίσης εμπεριέχεται και η πληροφορία για τη θερμοδυναμική ισορροπία της αντίδρασης ($\Delta G^0 = -RT \ln K_{eq}$).

Συνήθως θεωρούμε μια αντίδραση μη αντιστρεπτή εάν δεν είναι δυνατόν να ανιχνευθούν αντιδρώντα μετά την ολοκλήρωση της (αποκατάσταση ισορροπίας).

Αυτό πρακτικά συμβαίνει για $\Delta G^0 < -60 \text{ KJmol}^{-1}$, ενώ για $\Delta G^0 = -12 \text{ KJmol}^{-1}$ η σύσταση του μίγματος ισορροπίας της αντίδρασης $A \rightleftharpoons B$ υπολογίζεται ότι είναι: αντιδρών 0,6%, προϊόν 99,4%, δηλαδή μια σαφής ισορροπία, μετατοπισμένη όμως προς τα δεξιά.

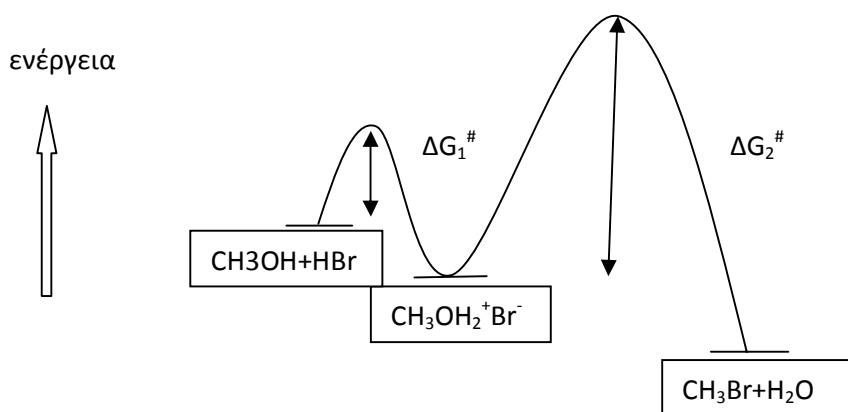
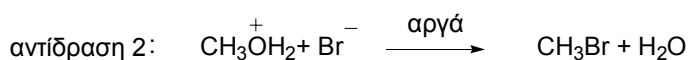
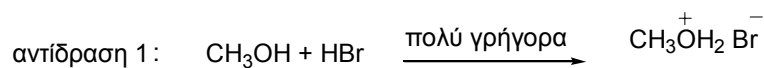
Τέλος στο ενεργειακό διάγραμμα εμπεριέχεται και η πληροφορία που αφορά την ταχύτητα με την οποία γίνεται η αντίδραση. Η ταχύτητα είναι η μεταβολή της συγκέντρωσης του αντιδρώντος στη μονάδα χρόνου και καθορίζεται από το μέγεθος ΔG^\ddagger , (ενέργεια ενεργοποίησης), δηλαδή τη διαφορά ενεργειακής στάθμης μεταξύ αντιδρώντων και μεταβατικής κατάστασης.

Μεγάλη τιμή του ΔG^\ddagger συνεπάγεται μικρή ταχύτητα αντίδρασης (υψηλό φράγμα δυναμικού).

Η σχέση είναι $\Delta G^\ddagger = -RT \ln k$, σε πλήρη αντιστοιχία με προηγουμένως, όπου όμως εδώ η k είναι η σταθερά ταχύτητας, και θα μπορούσε να θεωρηθεί και ως η σταθερά ισορροπίας μεταξύ αντιδρώντος και μεταβατικής κατάστασης.

Παραδείγματα ενεργειακών διαγραμμάτων

A) Δυο διαδοχικές αντιδράσεις

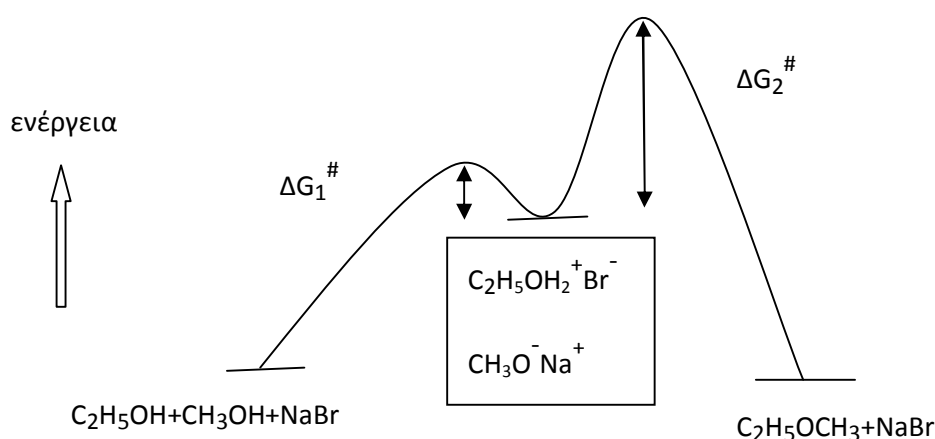
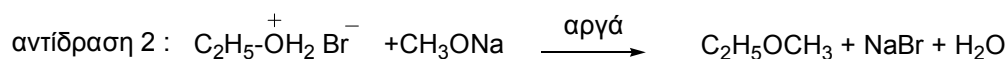
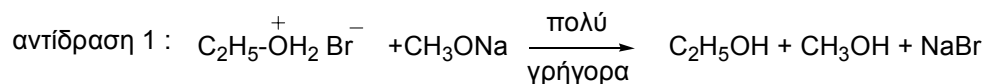


Σχήμα 1. Ενεργειακό διάγραμμα δυο διαδοχικών αντιδράσεων.

Η πρώτη αντίδραση είναι η αντιστρεπτή πρωτονίωση της αλκοόλης ,μια πολύ γρήγορη μεταφορά πρωτονίου (μικρό ΔG_1^\ddagger) μεταξύ ετεροατόμων, οξεοβασική αντίδραση.

Η δεύτερη αντίδραση είναι η αντιστρεπτή πυρηνόφιλη υποκατάσταση του πρωτονιωμένου υδροξυλίου από το ιόν βρωμίου που γίνεται πολύ πιο αργά $\Delta G_2^\ddagger > \Delta G_1^\ddagger$. (Σχήμα 1)

B) Δυο ισχυρά εξώθερμες ανταγωνιστικές αντιδράσεις.



Σχήμα 2. Ενεργειακό διάγραμμα δυο ανταγωνιστικών αντιδράσεων. (Τα αντιδρώντα έχουν σχεδιασθεί στο μεσο του διαγράμματος.)

Πρόβλημα

Όταν ένα πρωτοταγές αλογονίδιο αφεθεί να αντιδράσει με ένα μίγμα KCN και KI στον κατάλληλο διαλύτη τότε αν σταματήσουμε την αντίδραση μετά από 5 min και ελέγξουμε τα προϊόντα, βρίσκουμε να έχει παραχθεί σχεδόν αποκλειστικά αλκυλοϊωδίδιο. Εάν όμως η αντίδραση παραταθεί για 2h επί πλέον τότε διαπιστώνουμε ότι το προϊόν είναι αποκλειστικά νιτρίλιο. Εξηγήστε τα αποτελέσματα αυτά και σχεδιάστε ένα ενεργειακό διάγραμμα για τις αντιδράσεις.

Αντιδράσεις πυρηνόφιλης υποκατάστασης.

1. Η εξίσωση ταχύτητας .

A) Αλκαλική υδρόλυση του μεθυλοχλωριδίου προς μεθανόλη :



Η μορφή της εξίσωσης ταχύτητας μπορεί πολύ απλά να προκύψει ως εξής: Σε δεδομένη θερμοκρασία (έστω θερμοκρασία δωματίου) αναμιγνύονται ίσοι όγκοι δυο διαλυμάτων CH_3Cl και NaOH συγκεντρώσεων M_1 και M_2 αντίστοιχα και μετά από χρονικό διάστημα t προσδιορίζεται πόσο NaOH έχει καταναλωθεί (π.χ. με ογκομέτρηση με πρότυπο διάλυμα HCl ,).

Επαναλαμβάνεται το πείραμα με τον ίδιο τρόπο αλλά χρησιμοποιώντας διάλυμα NaOH συγκέντρωσης $2M_2$ και πάλι προσδιορίζεται πόση βάση έχει καταναλωθεί. Βρίσκεται έτσι, ότι στο διπλάσιας συγκέντρωσης διάλυμα NaOH έχει καταναλωθεί στον ίδιο χρόνο διπλάσια ποσότητα βάσης κ.ο.κ Όστε η ταχύτητα της αντίδρασης εξαρτάται γραμμικά από τη συγκέντρωση του ενός των αντιδρώντων:

$$\text{ταχύτητα αντίδρασης} = \text{σταθερά} \times (\text{NaOH})$$

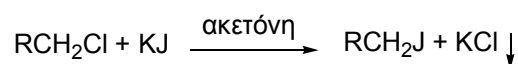
Με τον ίδιο τρόπο, διπλασιάζοντας τη συγκέντρωση του CH_3Cl διαπιστώνεται και πάλι διπλασιασμός στην κατανάλωση βάσης, άρα η ταχύτητα εξαρτάται επίσης γραμμικά από τη συγκέντρωση και του άλλου αντιδρώντος.

$$\text{ταχύτητα αντίδρασης} = \text{σταθερά} \times (\text{CH}_3\text{Cl})$$

Τέλος διπλασιάζοντας τις συγκεντρώσεις και των δυο αντιδρώντων παρατηρείται τετραπλασιασμός στην κατανάλωση βάσης. Όστε είναι σαφές ότι η ταχύτητα εξαρτάται ταυτόχρονα από το γινόμενο των συγκεντρώσεων και των δυο αντιδρώντων, δηλαδή τελικά:

$$\text{ταχύτητα αντίδρασης} = \text{σταθερά} \times (\text{NaOH}) \times (\text{CH}_3\text{Cl})$$

B) Ανταλλαγή αλογόνου μεταξύ χλωριδίων RCH_2Cl και KJ σε διαλύτη ακετόνη.



Η αντίδραση αυτή είναι μια τυπική αντίδραση πυρηνόφιλης υποκατάστασης και βασίζεται στη μεγάλη διαλυτότητα στην ακετόνη του KJ και τη μικρή διαλυτότητα του παραγόμενου KCl το οποίο καταβυθίζεται στο διάλυμα ακετόνης και απομακρύνεται από τον κύκλο της αντίδρασης μετατοπίζοντας την ισοποπία προς τα δεξιά σύμφωνα με την αρχή Le Chatellier.

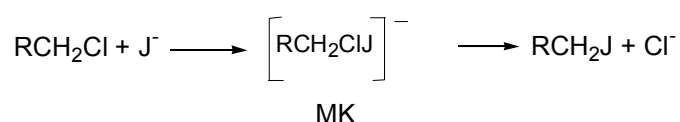
Από τη μελέτη της εξάρτησης της ταχύτητας από τις συγκεντρώσεις προκύπτει και για την αντίδραση αυτή η ίδια σχέση όπως και προηγουμένως διαπιστώθηκε για την υδρόλυση του χλωριδίου:

$$\text{ταχύτητα αντίδρασης} = \text{σταθερά} \times (KI) \times (RCH_2Cl)$$

Επιπλέον, παρατηρούνται τα ίδια αποτελέσματα ανεξαρτήτως του αν χρησιμοποιηθεί KJ, NaJ είτε LiJ: το μεταλικό κατιόν που συνοδεύει το ανιόν δεν φαίνεται να επηρεάζει την πορεία της αντίδρασης, ώστε μπορεί να γραφεί:

$$\text{ταχύτητα αντίδρασης} = \text{σταθερά} \times (J^-) \times (RCH_2Cl)$$

Τέτοιου τύπου εξισώσεις ταχύτητας λέγονται δεύτερης τάξης (δύο παράγοντες πρώτου βαθμού) ή και διμοριακές, και υποδεικνύουν ότι η μεταβατική κατάσταση πρέπει αναγκαστικά να περιέχει και τα δύο είδη σωματιδίων που συμμετέχουν στην αντίδραση.

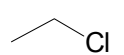
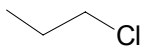
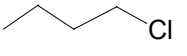
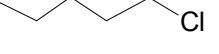


2. Φαινόμενα στερεοχημικής παρεμπόδισης.

Μελετάται και πάλι η ταχύτητα αντικατάστασης του αλογόνου σε διάφορα αλειφατικά πρωτοταγή χλωρίδια που διαφέρουν ως προς το μέγεθος της αλειφατικής αλυσίδας και προσδιορίζονται οι σχετικές ταχύτητες αντίδρασης (πίνακας 1).

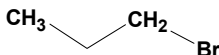
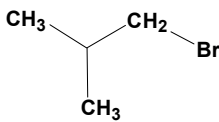
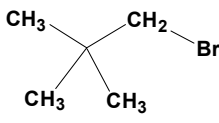
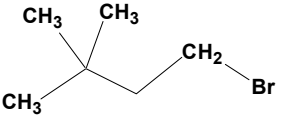
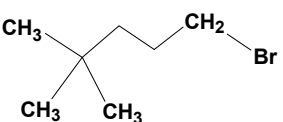
Από τον πίνακα 1 φαίνεται πως η αύξηση του μήκους της αλυσίδας επιβραδύνει την αντίδραση αλλά η διαφορά είναι σημαντική μόνο μεταξύ των πρώτων μελών της ομόλογης σειράς ενώ είναι αμελητέα για μεγαλύτερη επιμήκυνση.

χλωρίδιο	Σχετική ταχύτητα
CH ₃ -Cl	200

	2,5
	1,3
	1,0
	1,2

Πίνακας 1. Αντίδραση n-αλκυλοχλωριδίων με KI σε διαλύτη ακετόνη.

Εάν συλλεγούν αντίστοιχα δεδομένα για αλογονίδια που έχουν διακλαδώσεις στην αλυσίδα προκύπτει ένας πίνακας όπως ο ακόλουθος (πίνακας 2).

Βρωμίδιο	Σχετική ταχύτητα
	1
	0,04
	10^{-5}
	0,4
	1

Πίνακας 2. Αντίδραση διακλαδισμένων πρωτοταγών βρωμιδίων με KI σε ακετόνη.

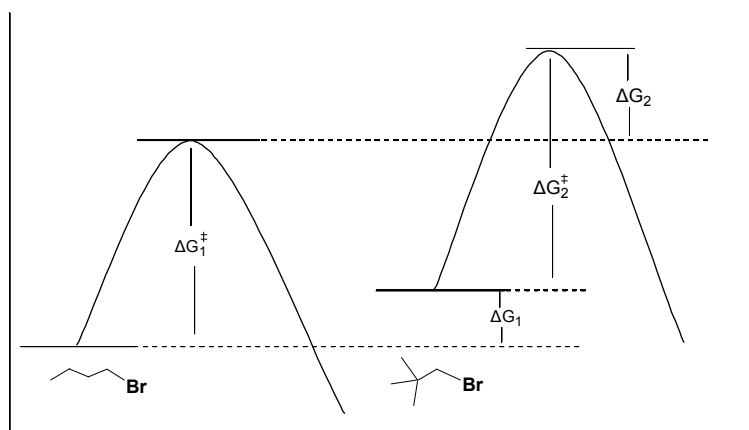
Από τις τιμές του πίνακα 2 είναι φανερό ότι η ύπαρξη ογκωδών υποκαταστατών επιβραδύνει την αντίδραση μόνο όταν αυτοί βρίσκονται σε άμεση γειτνίαση με τον

άνθρακα που υφίσταται την υποκατάσταση. Παρατηρείται λοιπόν ότι γενικά **ο πρωτοταγής άνθρακας αδρανοποιείται έναντι πυρηνόφιλης προσβολής από το συνωστισμό ογκωδών ομάδων γύρω του.**

Ας σημειωθεί ότι στον πίνακα 2 έχουν συμπεριληφθεί βρωμίδια που έχουν στερεοχημική παρεμπόδιση στους άνθρακες 2 και πέραν, αλλά όχι στον άνθρακα 1 ο οποίος έχει διατηρηθεί πρωτοταγής σε όλα τα παραδείγματα. Εάν είχαν εξετασθεί τέτοιες ουσίες θα είχαν παρατηρηθεί δραματικές αλλαγές στη συμπεριφορά των βρωμιδίων. Τέτοιες ουσίες θα εξετασθούν χωριστά, αργότερα.

Από τις προηγούμενες παρατηρήσεις συνάγεται ότι στη δομή της μεταβατικής κατάστασης των αντιδράσεων που συζητήθηκαν παραπάνω επικρατεί έντονος συνωστισμός. Το συμπέρασμα αυτό στηρίζεται στον ακόλουθο συλλογισμό:

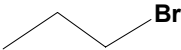
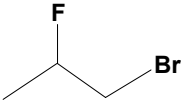
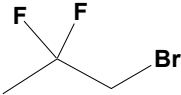
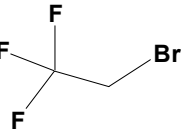
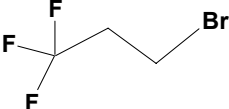
Αύξηση του συνωστισμού (στερεοχημική παρεμπόδιση) αυξάνει το ενεργειακό περιεχόμενο (αποσταθεροποίηση) του αντιδρώντος μορίου τόσο στην αρχική του κατάσταση (ΔG_1) όσο και στη μεταβατική κατάσταση (ΔG_2). Το ότι η αντίδραση επιβραδύνεται σημαίνει πως αυξάνεται η ενεργειακή διαφορά μεταξύ αρχικής και μεταβατικής κατάστασης ($\Delta G_2^\ddagger > \Delta G_1^\ddagger$) και άρα η μεταβατική κατάσταση αποσταθεροποιείται περισσότερο απ' ό,τι αποσταθεροποιείται η αρχική κατάσταση, δηλαδή $\Delta G_2 > \Delta G_1$ (Σχήμα3)



Σχήμα3. Ενεργειακό διάγραμμα αντίδρασης με ΚJ/ακετόνη του n-βουτυλοβρωμιδίου και του παρεμποδισμένου νεοπεντυλοβρωμιδίου.

3. Επαγωγικά φαινόμενα που επηρεάζουν τη δραστικότητα των πρωτοταγών αλκυλαλογονιδίων.

Η ύπαρξη ισχυρών δεκτών ηλεκτρονικής πυκνότητας στην θέση 2 των αλκυλαλογονιδίων αναμένεται λόγω του επαγωγικού φαινομένου να έχει επίδραση και στον άνθρακα 1. Αν λοιπόν εξετασθούν ως προς τη δραστικότητα τους έναντι KI σε ακετόνη διάφορα φθοριωμένα αλκυλοβρωμίδια, προκύπτει μια κατάταξή τους ως εξής: (Πίνακας 3)

Αλογονίδιο	Σχετική δραστικότητα
	1
	5×10^{-2}
	5×10^{-3}
	10^{-4}
	0,2

Πίνακας 3. Σχετική δραστικότητα φθοριωμένων βρωμιδίων έναντι KI σε ακετόνη.

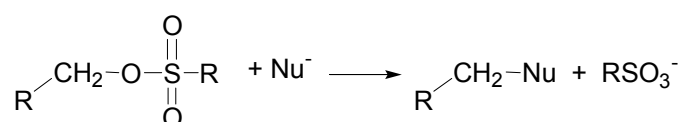
Από τον πίνακα 3 είναι φανερό ότι η ύπαρξη του ισχυρά ηλεκτραρνητικού ατόμου του φθορίου ως υποκαταστάτη σε γειτονική με τον $C1$ θέση, μειώνει τη δραστικότητα συγκριτικά με ανάλογα μη φθοριωμένα μόρια. Η επιβράδυνση της αντίδρασης σημαίνει αύξηση της ενεργειακής διαφοράς μεταξύ αρχικής και μεταβατικής κατάστασης είτε με σταθεροποίηση της αρχικής κατάστασης είτε με αποσταθεροποίηση της μεταβατικής είτε με αλλαγή στάθμης και στις δυο ταυτόχρονα. Επειδή η αρχική κατάσταση είναι ένα

αφόρτιστο μόριο η μετατόπιση ηλεκτρονικής πυκνότητας δεν αναμένεται να έχει σημαντική επίδραση στην ενεργειακή του στάθμη και συνεπώς ο λόγος της μειωμένης δραστηριότητας πρέπει να είναι η ανύψωση της στάθμης της μεταβατικής κατάστασης. Ένα άτομο φθορίου είναι λίγο μεγαλύτερο από ένα άτομο υδρογόνου συνεπώς δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι εισάγει σημαντική στερεοχημική παρεμπόδιση και συνεπώς η αδρανοποίηση των φθοριωμένων υποστρωμάτων πρέπει μάλλον να αποδοθεί στον έντονο ηλεκτραρνητικό χαρακτήρα του ατόμου του φθορίου: το άτομο φθορίου είναι ισχυρότατος επαγωγικός δέκτης ηλεκτρονικής πυκνότητας.

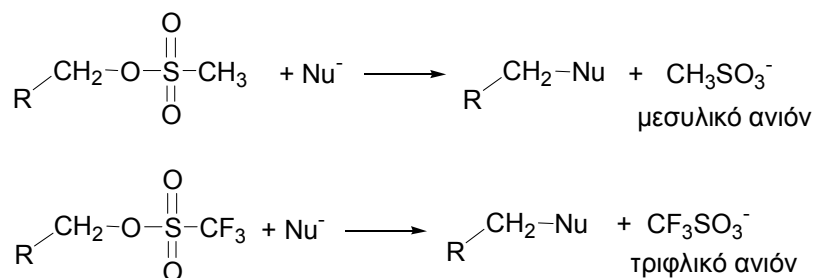
Επειδή η απομάκρυνση ηλεκτρονικής πυκνότητας από μια θέση ενός μορίου προκαλεί σταθεροποίηση μεν εάν η θέση είναι φορτισμένη αρνητικά (διασπορά φορτίου) αλλά αντίθετα προκαλεί αποσταθεροποίηση εάν η θέση είναι φορτισμένη θετικά (μεγέθυνση θετικού φορτίου) θα πρέπει ο άνθρακας C1 στη μεταβατική κατάσταση να φέρει ένα μερικό θετικό φορτίο, παρόλο ότι συνολικά το σύμπλεγμα της μεταβατικής κατάστασης θα είναι αρνητικά φορτισμένο. Ας σημειωθεί ότι το άτομο φθορίου στα φθοροβρωμίδια που αναφέρθηκαν δεν είναι ευκίνητο όπως το Br (ο δεσμός C-F είναι από τους ισχυρότερους δεσμούς) και συνεπώς η όποια αντίδραση υποκατάστασης αφορά αποκλειστικά το άτομο βρωμίου.

4. Η αποχωρούσα ομάδα

Επαγωγικά φαινόμενα όμως μπορούν να υπάρξουν και από την πλευρά της αποχωρούσας ομάδας. Για την παρακολούθηση τέτοιων φαινομένων τα βρωμίδια που χρησιμοποιήθηκαν προηγουμένως δεν είναι κατάλληλα, και γι' αυτό μελετώνται πρωτοταγείς σουλφονικοί εστέρες όπου το βρώμιο έχει αντικατασταθεί από τη σουλφονυλοξυ ομάδα η οποία αποχωρεί ως σουλφονικό ανιόν:

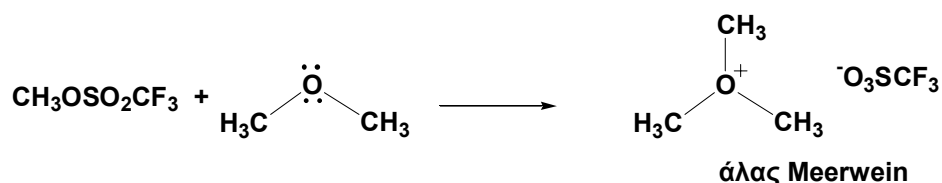


Τα επαγωγικά φαινόμενα που επιθυμούμε να μελετήσουμε μπορούν τώρα να δημιουργηθούν με εισαγωγή δεκτών ηλεκτρονικής πυκνότητας στην αλκυλομάδα του σουλφονικού. Έτσι, συγκρίνουμε τη δραστηριότητα του μεθανοσουλφονικού (η μεσυλικού) και του τριφθορομεθανοσουλφονικού (η τριφλικού) εστέρα μιας αλκοόλης RCH₂OH :



Το ισχυρό επαγωγικό φαινόμενο δέκτου της τριφθορομεθυλομάδας σταθεροποιεί το αρνητικό φορτίο και καθιστά το τριφλικό ανιόν ασθενέστερη βάση από το μεσυλικό ανιόν, και έτσι καλύτερη αποχωρούσα ομάδα.

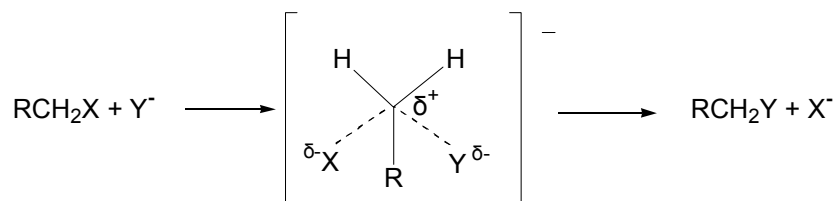
Οι τριφλικοί εστέρες μιας αλκοόλης αντιδρούν χιλιάδες φορές ταχύτερα από τους αντίστοιχους μεσυλικούς εστέρες. Μάλιστα είναι τόσο δραστικοί ώστε αντιδρούν ακόμη και με ασθενέστατα πυρηνόφιλα όπως ο διμεθυλαιθέρας CH_3OCH_3 , παράγοντας τριαλκυλοξονιακά άλατα (η άλατα Meerwein) :



Η αυξημένη δραστικότητα των τριφλικών εστέρων πρέπει να οφείλεται σε σταθεροποίηση της αντίστοιχης μεταβατικής κατάστασης, αφού όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως δέκτες σταθεροποιούν γειτονικά αρνητικά φορτία (διασπορά του φορτίου, απεντοπισμός) ενώ έχουν μικρή επίδραση σε αφόρτιστα μόρια. Ο αρχικός τριφλικός εστέρας είναι ουδέτερο μόριο και συνεπώς η σταθεροποίηση της μεταβατικής κατάστασης σημαίνει ότι υπάρχει ένα μερικό αρνητικό φορτίο στο οξυγόνο του δεσμού C—O, δηλαδή ο δεσμός C—O έχει αρχίσει να ετερολύεται (αρνητικό φορτίο συσσωρεύεται στο ηλεκτραρνητικό οξυγόνο) ώστε να έχει αποκτήσει χαρακτήρα σουλφονικού ανιόντος και άρα να σταθεροποιείται από τους ίδιους παράγοντες που σταθεροποιούν το πλήρως ελευθερωμένο σουλφονικό ανιόν.

5. Η δομή της μεταβατικής κατάστασης των αντιδράσεων πυρηνόφιλης υποκατάστασης σε αλειφατικό άνθρακα.

Το σύνολο των συμπερασμάτων που προέκυψαν από τις παρατηρήσεις που προηγήθηκαν οδηγεί στην απεικόνιση της μεταβατικής κατάστασης ως εξής.



Στην απεικόνιση αυτή εμφανίζονται τα εξής:

- α) συμμετέχουν στη σύνταξη το πυρηνόφιλο Y^- και η αποχωρούσα ομάδα X^-
- β) η ΜΚ είναι συνολικά ανιονική αλλά ο κεντρικός άνθρακας είναι θετικά φορτισμένος
- γ) ο κεντρικός άνθρακας είναι πενταδεσμικός, δηλαδή φέρει ένα επί πλέον υποκαταστάτη έναντι των τεσσάρων του συνήθους τετραεδρικού άνθρακα
- δ) τρεις δεσμοί (δυο C—H και ένας C—R) εμφανίζονται ως συνήθεις σ δεσμοί δυο ηλεκτρονίων, ενώ δυο δεσμοί (C.....X και C.....Y) εμφανίζονται ως “μερικοί δεσμοί”.

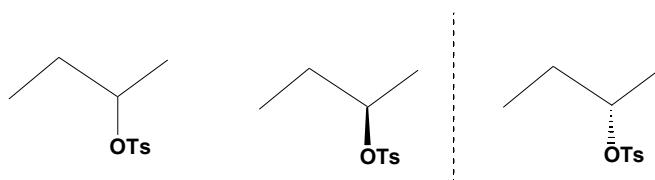
Πυρηνόφιλες υποκαταστάσεις (S_N , Substitution Nucleophilic) του είδους που περιγράφηκε προηγουμένως (δηλαδή διμοριακές) ονομάζονται $\text{S}_\text{N}2$.

6. Γεωμετρία της μεταβατικής κατάστασης στις αντιδράσεις $\text{S}_\text{N}2$.

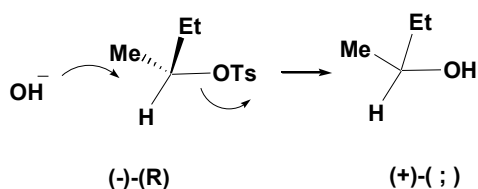
Επειδή, όπως προαναφέρθηκε, το ασταθές σύμπλεγμα που ονομάστηκε μεταβατική κατάσταση δεν μπορεί να παρατηρηθεί ευθέως, τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά του θα πρέπει να διερευνηθούν εμμέσως παρατηρώντας τις μεταβολές (ή μη) που επιφέρει η λειτουργία της αντίδραση στη δομή των αντιδρώντων.

Επειδή ακόμη, το κέντρο της υποκατάστασης είναι ένας τετραεδρικός (sp^3) άνθρακας, η οποιαδήποτε αλλαγή στη δομή του είναι εμφανής μόνο όταν οι τέσσερις υποκαταστάτες είναι με οποιοδήποτε τρόπο διαφορετικοί μεταξύ τους, δηλαδή ο άνθρακας αυτός συνιστά ένα χειρικό (ή χειρόμορφο) στερεογονικό κέντρο.

Ένα απλό μόριο που μπορεί να δώσει πληροφορίες για τη δομή του άνθρακα που υφίσταται την υποκατάσταση είναι ένα 2-υποκατεστημένο βουτάνιο π.χ. ο τοσουλκός εστέρας της 2-βουτανόλης ο οποίος προφανώς είναι χειρική ένωση και συνεπώς υπάρχει σε δυο στερεοϊσομερείς μορφές, τα δυο εναντιομερή.



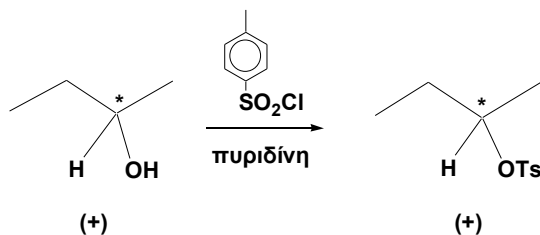
Έστω λοιπόν ότι μελετάται το αριστερόστροφο εναντιομερές του σουλφονικού εστέρα στην αντίδρασή του με NaOH την οποία θεωρούμε αντιπροσωπευτική των S_N2 αντιδράσεων που μας ενδιαφέρουν:



Η 2-βουτανόλη που παράγεται από την αντίδραση αυτή διαπιστώνεται ότι είναι οπτικά ενεργή (συγκεκριμένα είναι δεξιόστροφη) δηλαδή η δομή της είναι μια από τις δυο εναντιομερείς μορφές και συνεπώς κατά τη διάρκεια του μετασχηματισμού της αρχικής ουσίας έχει ασκηθεί κάποιος στεreoχημικός έλεγχος ώστε το παραγόμενο μόριο να έχει συγκεκριμένη δομή στο χώρο. Έχει αποφευχθεί δηλαδή η τυχαιοποίηση η οποία θα οδηγούσε με ίση πιθανότητα και στις δυο ισοενεργειακές εναντιομερικές δομές της αλκοόλης, η οποία τότε θα ήταν ένα ρακεμικό μίγμα, οπτικά ανενεργό εξ ορισμού.

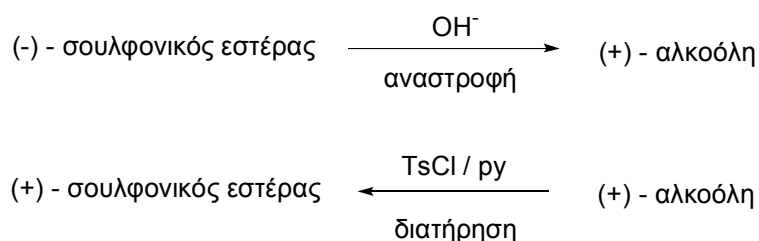
Εάν δεν είναι ήδη γνωστή η απόλυτη στερεοχημεία (η πλήρης δομή στο χώρο) της 2-βουτανόλης, δηλαδή ποιό εναντιομερές είναι το δεξιόστροφο (και ποιό το αριστερόστροφο) προφανώς είναι αδύνατο να συμπεράνουμε τη δομή στο χώρο μόνο από το πρόσρημο της στροφικής ικανότητας της αλκοόλης και το πρόσρημο του σουλφονικού εστέρα από τον οποίο προέκυψε. Τέτοιο συμπέρασμα μπορεί να βγει με βεβαιότητα (τουλάχιστον στο πλαίσιο της παρούσας συζήτησης) μόνο μεταξύ εναντιομερών της ίδιας ουσίας.

Η παρατήρηση λοιπόν ότι ο αριστερόστροφος σουλφονικός εστέρας παράγει δεξιόστροφη αλκοόλη δε σημαίνει κατ' ανάγκη ότι αναστράφηκε η δομή του στερεογονικού κέντρου (από *R* έγινε *S*). Εάν όμως μετατραπεί η δεξιόστροφη αλκοόλη και πάλι σε τοσυλικό εστέρα τότε είναι δυνατόν να συγκριθεί ευθέως το πρόσημο της στροφής αυτού του εστέρα με τον αρχικό και να εξαχθεί συμπέρασμα για τη δομή του. Π.χ. με τοσυλοχλωρίδιο παρουσία πυριδίνης η δεξιόστροφη 2-βουτανόλη μετατρέπεται στον αντίστοιχο τοσυλικό εστέρα ο οποίος με πολωσιμέτρηση βρίσκεται ότι είναι επίσης δεξιόστροφος.



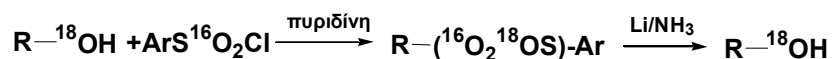
Αφού λοιπόν ο τοσυλικός εστέρας που παρασκευάστηκε είναι δεξιόστροφος ενώ αυτός που αρχικά χρησιμοποιήθηκε ήταν αριστερόστροφος πρέπει να συμπεράνουμε ότι έχει αναστραφεί η στερεοχημεία στο ασύμμετρο άτομο άνθρακα.

Για την ακρίβεια, σε μια από τις δυο αντιδράσεις του κύκλου που πραγματοποιήθηκε (κύκλος Walden) έχει συμβεί αναστροφή. Απομένει ακόμη ναδειχθεί ότι η αλκοόλη μετατράπηκε σε εστέρα με διατήρηση της στερεοχημείας της ώστε η παρατηρηθείσα αναστροφή να αποδοθεί στην άλλη αντίδραση του κύκλου, δηλαδή την αρχική S_N2 αντίδραση που μελετάται.



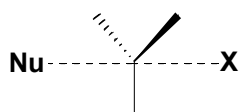
Ένας τρόπος που μπορεί να γίνει αυτό είναι ναδειχθεί ότι κατά τη διάρκεια της εστεροποίησης δεν έχει διασπασθεί κανένας από τους δεσμούς του στερεογονικού κέντρου.

Εάν χρησιμοποιηθεί αλκοόλη επισημασμένη με ισότοπο ^{18}O , για την παρασκευή του σουλφονικού εστέρα, το ισότοπο παραμένει στον εστέρα και ακολούθως με αναγωγική διάσπαση του δεσμού S-O παράγεται αλκοόλη η οποία εξακολουθεί να είναι επισημασμένη:

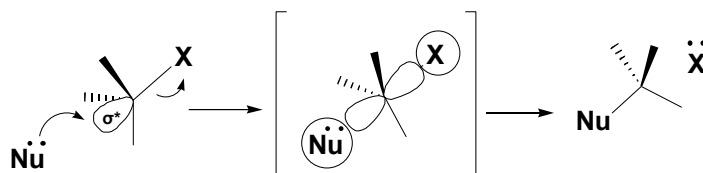


Όστε ο δεσμός C-O δε διασπάται κατά την εστεροποίηση και συνεπώς ο εστέρας διατηρεί τη όποια στεreoχημεία της αλκοόλης από την οποία προήλθε.

Όλα τα παραπάνω δεδομένα οδηγούν σε μια δομή τριγωνικής διπυραμίδας για τους πέντε υποκαταστάτες του άνθρακα στην MK με τις εισερχόμενη και εξερχόμενη ομάδα στις πολικές θέσει ενώ οι άλλοι τρεις υποκαταστάτες κατέχουν τις ισημερινές θέσεις.

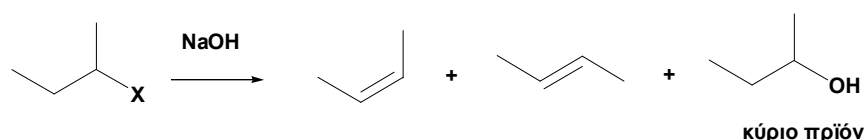


Ένα τέτοιο μοντέλο για τη μεταβατική κατάσταση υπονοεί sp^2 υβριδισμό για τον άνθρακα όπου το p τροχιακό έχει τους λοβούς του στις αξονικές θέσεις και χρησιμοποιείται για τους δεσμούς με τις διακινούμενες ομάδες Nu και X. Επίσης το μοντέλο αβίαστα εξηγεί την αναστροφή στη διάταξη των δεσμών. Η είσοδος του πυρηνόφιλου από την αντίθετη πλευρά απ' αυτήν της αποχωρούσας ωθεί τους μη συμμετέχοντες υποκαταστάτες να γίνουν συνεπίπεδοι με το κεντρικό άτομο άνθρακα (μεταβατική κατάσταση) και συνεχίζοντας αυτή την κίνηση να αποκτήσουν και πάλι τετραεδρικές θέσεις αλλά από την άλλη πλευρά αφού ολοκληρωθεί η απομάκρυνση της αποχωρούσας ομάδας. Η αλλαγή του υβριδισμού του ατόμου άνθρακα αρχίζει με την επικάλυψη του πλήρους μη δεσμικού τροχιακού του πυρηνόφιλου με το κενό σ^* αντιδεσμικό τροχιακό του δεσμού της αποχωρούσας ομάδας.



7. Επιβεβαίωση του μοντέλου S_N2 για διάφορα συστήματα.

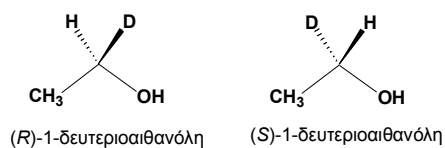
Προσεκτική ανάλυση των προϊόντων της αντίδρασης δευτεροταγών αλογονιδίων, σουλφονικών εστέρων κλπ με NaOH δείχνει ότι ένα μέρος του υποστρώματος μετατρέπεται σε ακόρεστες ενώσεις (μέσω μιας αντίδρασης απόσπασης με την οποία θα ασχοληθούμε σε επόμενο κεφάλαιο)



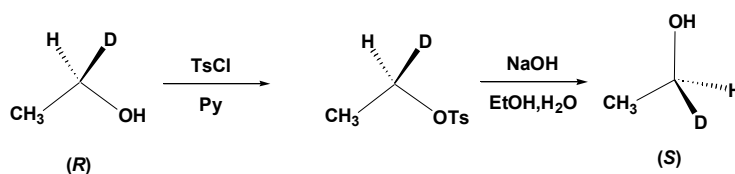
και σε κάποιες περιπτώσεις η παράπλευρη αυτή αντίδραση γίνεται η κύρια αντίδραση. Αντίθετα, πρωτοταγή υποστρώματα γενικά δεν παράγουν αλκένια σε ανιχνεύσιμες ποσότητες.

Η μελέτη λοιπόν δευτεροταγών συστημάτων δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι καλύπτει κατ' ανάγκη και τα πρωτοταγή συστήματα που εξετάζουμε εδώ.

Ένα πρωτοταγές σύστημα με "ασύμμετρη" μεθυλενομάδα μπορεί να δημιουργηθεί με ισοτοπική επισήμανση. π.χ. έχει παρασκευασθεί 1-δευτεριοαιθανόλη με εναντιοεκλεκτική αντικατάσταση ενός εκ των δυο υδρογόνων της θέσης 1.

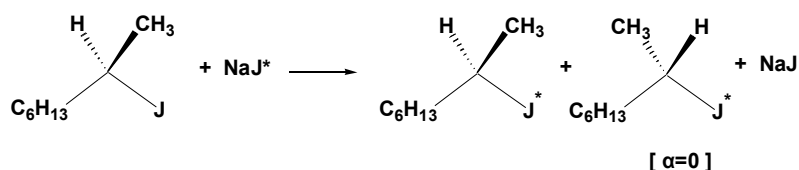


Τα δυο ισότοπα H και D του υδρογόνου έχουν πρακτικά τις ίδιες ακτίνες Van der Waals, μήκη δεσμών και ηλεκτραρνητικότητες. Αναμένεται λοιπόν να συμπεριφέρονται σχεδόν ισοδύναμα στις αντιδράσεις τους ενώ ταυτόχρονα καθίσταται εφικτή η παρακολούθηση της στεreoχημείας στον άνθρακα 1 ο οποίος πλέον είναι τυπικά χειρόμορφος μολονότι εξακολουθεί να είναι μεθυλενομάδα. Εάν για την αντίδραση S_N2 χρησιμοποιηθεί ο τοσυλικός εστέρας ενός τέτοιου εναντιομερούς τότε παρατηρείται άμεσα το φαινόμενο της αναστροφής.



Τα ισοτοπικά εναντιομερή της 1-δευτεριοαιθανόλης δείχνουν μια πολύ μικρή στροφική ικανότητα $[\alpha] = \pm 0,28^\circ$ που όμως είναι αρκετή για να πιστοποιηθεί το γεγονός της αναστροφής της δομής του άνθρακα 1. (Ένας άλλος τρόπος διερεύνησης του ζητήματος παρουσιάζεται στο παρακάτω πρόβλημα 1).

Όσον αφορά την επαλήθευση του μηχανισμού S_N2 σε δευτεροταγή συστήματα, η μέθοδος της ισοτοπικής επισήμανσης χρησιμοποιήθηκε και ως εξής:



Οπτικά ενεργό 2-οκτυλοϊωδίδιο παρουσία ιόντων J⁻ χάνει σταδιακά τη στροφική του ικανότητα μετατρέπόμενο (τελικά) κατά το ήμισυ στο εναντιομερές του (ρακεμίωση). Επειδή το ιώδιο είναι καλή αποχωρούσα αλλά και καλό πυρηνόφιλο λαμβάνει χώρα μία ιδιόμορφη πυρηνόφιλη υποκατάσταση της οποίας το προϊόν είναι ίδιο με το αντιδρών, ως προς τη σύνταξη, αλλά μίγμα δυο εναντιομερών ως προς τη δομή στο χώρο. Η αντίδραση γίνεται (οδεύει προς τα δεξιά) επειδή ευνοείται εντροπικά (εντροπία μίξεως των δυο

εναντιομερών). Ένα μοναδικό είδος μορίων (το καθαρό εναντιομερές του ιωδιδίου) μετατρέπεται σε μίγμα δυο διαφορετικών μορίων (τα δύο εναντιομερή). Εάν τα ιόντα ιωδίου είναι ραδιενεργά είναι δυνατόν να παρακολουθηθεί η ταχύτητα εμφάνισης, ραδιενεργού 2-ιωδοοκτανίου με απομόνωση μικρών ποσοτήτων κατά διαστήματα και μέτρηση της έντασης της ραδιενέργειας.

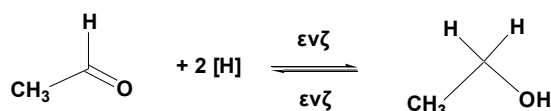
Ταυτοχρόνως είναι δυνατή η παρακολούθηση της μείωσης της στροφικής ικανότητας του 2-ιωδοοκτανίου, με πολωσιμέτρηση κατά διαστήματα.

Η ενσωμάτωση ραδιενέργειας στο 2-ιωδοοκτάνιο πιστοποιεί το γεγονός της υποκατάστασης και ταυτόχρονα η ρακεμίωση πιστοποιεί το γεγονός της αναστροφής της δομής.

Ο υπολογισμός της σταθεράς ταχύτητας (k) δίνει το ίδιο νούμερο και με τους δυο τρόπους υπολογισμού της, (ταχύτητα ενσωμάτωσης ραδιενέργειας ή ταχύτητα ρακεμίωσης) άρα κάθε υποκατάσταση που ενσωματώνει ραδιενέργεια στο ιωδοοκτάνιο αναστρέφει ταυτοχρόνως και τη δομή του.

Πρόβλημα 1 : Στερεοειδίκευση ενός ενζύμου

Το ένζυμο αλκοολική αφυδρογονάση καταλύει την αντιστρεπτή οξείδωση της αιθανόλης προς ακεταλδεΐδη.



Η (S)-δευτεριοαιθανόλη υπό την επίδραση του ενζύμου οξειδώνεται αποκλειστικά προς δευτεριωμένη ακεταλδεΐδη. Εάν η (S)-δευτεριοαιθανόλη υποστεί κατεργασία πρώτα με τολουολωρίδιο και κατόπιν με υδροξείδιο η δευτεριοαιθανόλη που προκύπτει παράγει υπό την επίδραση του ενζύμου ακεταλδεΐδη που δεν περιέχει το ισότοπο.

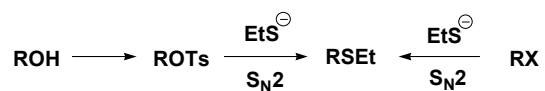
α) εξηγήστε σχετικά

β) προτείνετε μια μέθοδο παρασκευής (S)-δευτεριοαιθανόλης, (R)-δευτεριοαιθανόλης και 1-δευτεριοακεταλδεΐδης, εάν διαθέτετε ως πρώτη ύλη οξείκό αιθυλεστέρα και όποιο δευτεριωμένο αντιδραστήριο χρειάζεστε.

Πρόβλημα 2 : Στεροχημικός συσχετισμός.

Πως μπορεί να χρησιμοποιηθεί η ακόλουθη σειρά αντιδράσεων για την εύρεση της απόλυτης

στεreoχημείας ενός αλογονιδίου $R-X$ εάν είναι γνωστή η απόλυτη στεreoχημεία της αλκοόλης $R-OH$



Πρόβλημα 3: Στερεοειδίκευση των αντιδράσεων S_N2 (αναστροφή).

Σχεδιάστε στεreoχημικούς τύπους για τα προϊόντα πυρηνόφιλης υποκατάστασης στις ακόλουθες αντιδράσεις.

