

Reattività degli alogenuri alchilici:
Reazioni di sostituzione nucleofila alifatica
Reazioni di eliminazione

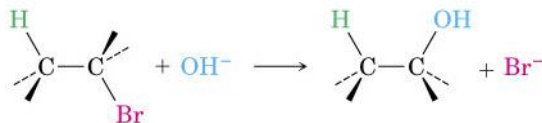
Queste reazioni hanno rilevanza
prevalentemente per la sintesi
organica

Alogenuri alchilici: presentano un **carbonio** sp^3 , tipico centro di reazione **elettrofilo**, ma anche un **H** reso più **acido** dall'effetto induttivo dell'alogeno

Nucleofilo

OH^-

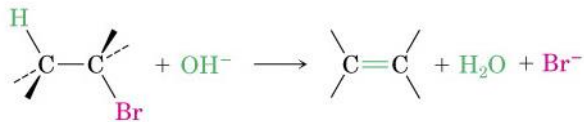
Sostituzione



Base

OH^-

Eliminazione



OH^- reagirà da base o da nucleofilo?

Caso a)

OH^- reagisce da nucleofilo

Sostituzione nucleofila alifatica



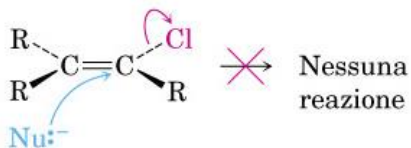
Nucleofilo

C
elettrofilo
sp³

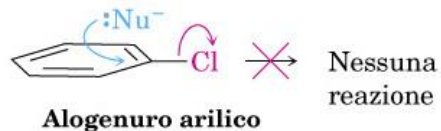
Nucleofilo uscente

Tipicamente un
alogenuro alchilico

Avviene solo su C elettrofili con
geometria tetraedrica sp^3

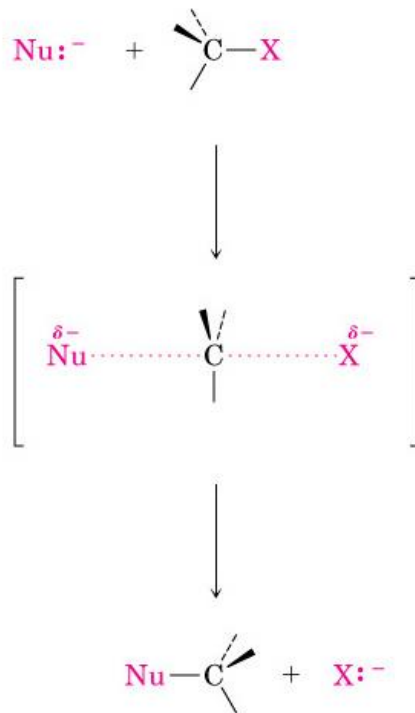


Alogenuro vinilico



La sostituzione nucleofila alifatica bi-molecolare: S_N2

Il nucleofilo elettron-ricco attacca un C elettrofilo elettron-povero e si forma un **unico stato di transizione** al quale partecipano tutte e 2 le specie coinvolte nella reazione



Esce un altro nucleofilo

Il meccanismo della sostituzione nucleofila alifatica bi-molecolare S_N2 : unico stadio, nessun intermedio

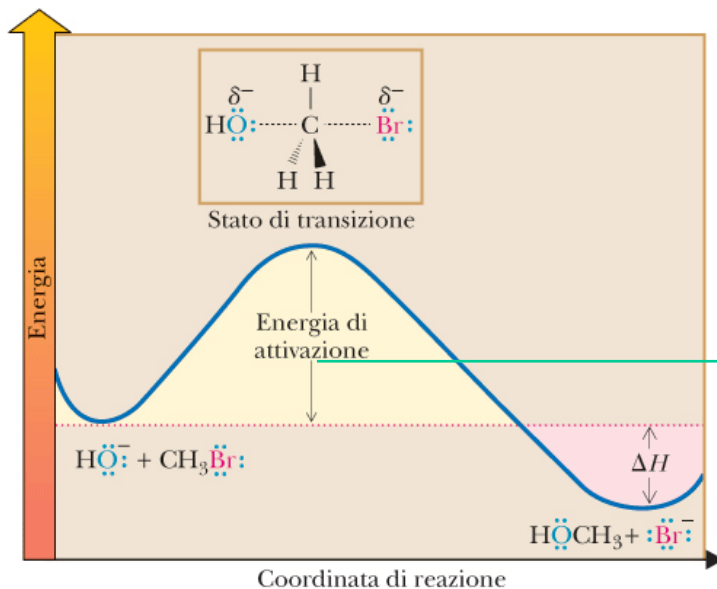


Figura 9.1

Un diagramma di energia potenziale per una reazione S_N2 . Vi è uno stato di transizione e nessun intermedio reattivo.

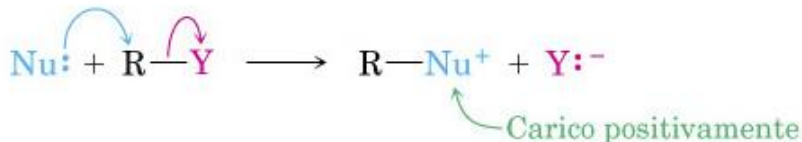
L'energia di attivazione mi determina la velocità

Le sostituzioni nucleofile bimolecolari possono avvenire con nucleofili neutri o carichi negativamente

Nu:⁻ carico negativamente



Nu: neutro



I principali nucleofili



H_2O

CH_3CO_2^-

NH_3

Cl^-

OH^-

CH_3O^-

I^-

CN^-

HS^-

Ione acetato
(uno ione
carbossilato è la
base coniugata di
un acido
carbossilico)

Ione metossido
(uno ione alcossido
è la base coniugata
di un alcol)

Ione cianuro
(Base
coniugata
dell'acido
cianidrico)

NaSH : monoidrogenosolfuro di sodio
(Ione idrogeno solfuro SH^- è la base coniugata del
solfuro di diidrogeno, detto anche acido solfidrico.)

Cosa si può sintetizzare a partire da alogenuri alchilici sfruttando le reazioni Sn2?

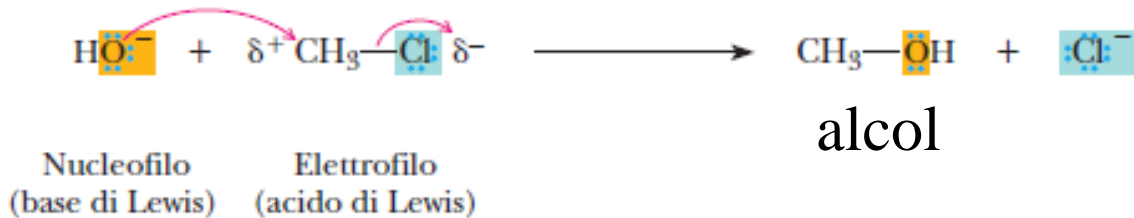
Tabella 9.1 Alcune reazioni di sostituzione nucleofila



Nucleofilo	Prodotto	Classe del composto formato
HO:^-	CH_3OH	Un alcol
RO:^-	CH_3OR	Un etere
HS:^-	CH_3SH	Un tiolo (mercaptano)
RS:^-	CH_3SR	Un solfuro (tioetere)
$\text{HC}\equiv\text{C:}^-$	$\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CH}$	Un alchino
$\text{:N}\equiv\text{C:}^-$	$\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{N}$	Un nitrile
:I:^-	CH_3I	Un alchil ioduro
$\text{:N}=\text{N}=\text{N:}^-$	$\text{CH}_3-\text{N}=\text{N}=\text{N:}^-$	Una alchil azide
:NH_3	CH_3NH_3^+	Uno ione alchilammonio
$\text{:}\overset{\cdot\cdot}{\underset{\text{H}}{\text{O}}}\text{-H}$	$\text{CH}_3\overset{\cdot\cdot}{\underset{\text{H}}{\text{O}}}\text{-H}$	Un alcol (dopo il trasferimento del protone)
$\text{:}\overset{\cdot\cdot}{\underset{\text{H}}{\text{O}}}\text{-CH}_3$	$\text{CH}_3\overset{\cdot\cdot}{\underset{\text{H}}{\text{O}}}\text{-CH}_3$	Un etere (dopo il trasferimento del protone)

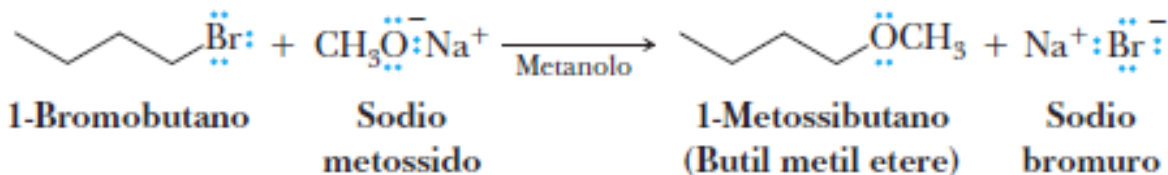
N_3^- ; ione azoturo; Ione azide

Cosa si può sintetizzare a partire da
alogenuri alchilici
sfruttando le reazioni S_N2?



Nu= HO⁻
→ alcol

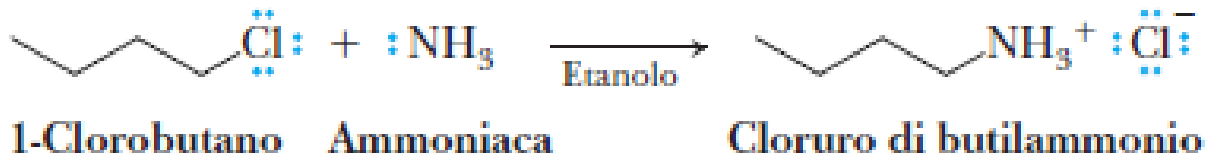
Cosa si può sintetizzare sfruttando le reazioni Sn2?



Nu= anione alcossido
prodotti: Eteri

→ Base coniugata di un alcol

Cosa si può sintetizzare sfruttando le reazioni Sn2?



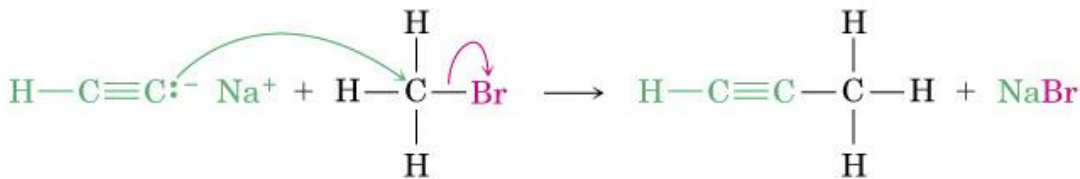
Nu= ammoniaca / ammina

prodotti: ammine o Sali di ammonio (alchilazione dell'N)

Cosa si può sintetizzare a partire da alogenuri alchilici sfruttando le reazioni S_N2?



**Anione acetiluro
(nucleofilo)**



**Nu= anione acetiluro
prodotti: Nuovi legami C-C**

→ Base coniugata
di un alchino

Cosa si può sintetizzare sfruttando le reazioni Sn2?



Nu= anione carbossilato
prodotti: Esteri

Base coniugata
degli acidi
carbossilici

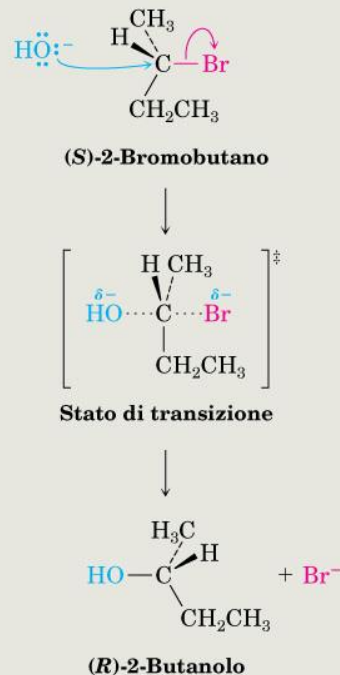
Stereochimica del meccanismo della sostituzione nucleofila alifatica bi-molecolare S_N2: inversione di configurazione

FIGURA 11.3 MECCANISMO:

La reazione S_N2. La reazione avviene in un solo stadio quando il nucleofilo si avvicina da una direzione opposta all'alogeno uscente, invertendo di conseguenza la stereochimica dell'atomo di carbonio chirale.

Il nucleofilo OH⁻ usa la sua coppia di elettroni non condivisi per attaccare l'atomo di carbonio dell'alogeno alchilico dalla parte opposta rispetto all'alogeno. Si forma quindi uno stato di transizione con il legame C-OH parzialmente formato e il legame C-Br parzialmente rotto.

La stereochimica al carbonio chirale si inverte quando il legame C-OH è completamente formato e lo ione bromuro si allontana portando con sé la coppia di elettroni che formava il legame C-Br.




Il Nu entrante attacca dalla parte opposta del Nu uscente

Fattori che influiscono **umentando** la velocità delle reazioni Sn2

Reattività dei nucleofili

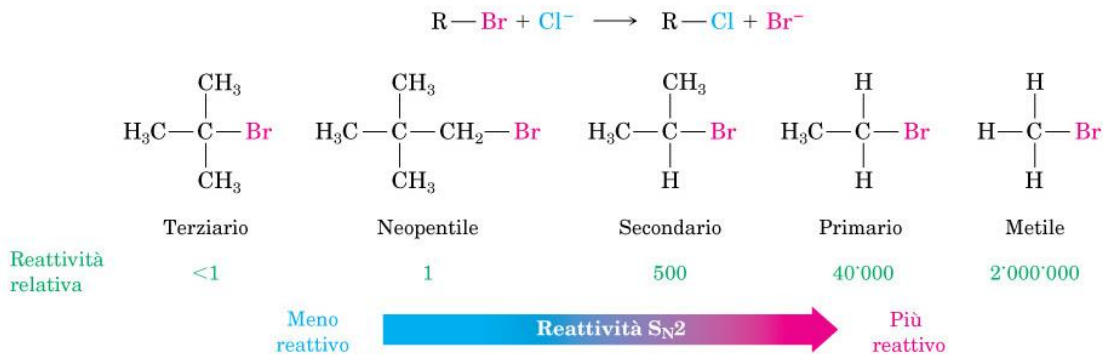


	Nu = H ₂ O	CH ₃ CO ₂ ⁻	NH ₃	Cl ⁻	OH ⁻	CH ₃ O ⁻	I ⁻	CN ⁻	HS ⁻
Reattività relativa	1	500	700	1'000	16'000	25'000	100'000	125'000	125'000
		Meno reattivo	Reattività del nucleofilo 					Più reattivo	

La reattività dipende dalla disponibilità del doppietto elettronico a formare un nuovo legame covalente

Fattori che influiscono **diminuendo** la velocità delle reazioni Sn2

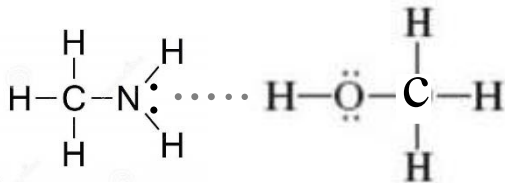
Ingombro sterico sul C elettrofilo



Carboni più ingombri sono meno reattivi: solo i C primari e secondari portano a reazioni Sn2

Fattori che influiscono sulla velocità delle reazioni Sn2

Effetto del solvente di reazione



Solventi polari protici instaurano interazioni elettrostatiche con il doppietto elettronico del Nu che diventa meno reattivo: diminuisce la velocità di reazione

I solventi impiegati nelle reazioni organiche

Solventi polari protici

Solvente		<u>T ebollizione</u>	<u>Polarità</u> <u>(costante</u> <u>dielettrica)</u>
Acido acetico	CH ₃ -COOH	118 °C	6.2
<i>n</i>-butanolo	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -OH	118 °C	18
isopropanolo	CH ₃ -CH(-OH)-CH ₃	82 °C	18
<i>n</i>-propanolo	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -OH	97 °C	20
Etanolo	CH ₃ -CH ₂ -OH	79 °C	24
Metanolo	CH ₃ -OH	65 °C	33
Acido formico	H-COOH	100 °C	58
Acqua	H-O-H	100 °C	80

Costante dielettrica

legge di Coulomb:

$$F = \frac{1}{4\pi\epsilon} \frac{Q_1 Q_2}{r^2}$$

Nella formula, le due cariche elettriche sono rappresentate da Q_1 e Q_2 , mentre la distanza a cui sono poste è r .

I mezzi materiali hanno l'effetto di indebolire sempre la forza elettrica: di questo fatto la legge sopra riportata tiene conto grazie alla **costante dielettrica**, qui indicata con la lettera greca ϵ (si legge epsilon). *Ogni sostanza è infatti caratterizzata da un proprio valore di ϵ che esprime quanto è capace di schermare l'interazione elettrostatica:* come si vede dall'espressione matematica della legge di Coulomb, più è alto il valore di ϵ , minore sarà l'intensità della forza elettrostatica.

La costante dielettrica del vuoto è indicata con ϵ_0 e vale numericamente $8,854187817 * 10^{-12}$

Solventi polari aprotici

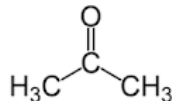
Solvente

T ebollizione

Polarità

(costante dielettrica)

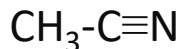
Acetone



56 °C

21

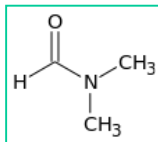
Acetonitrile



82 °C

37

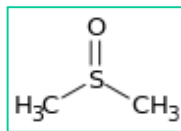
Dimetilformamide
(DMF)



153 °C

38

Dimetilsolfossido
(DMSO)



189 °C

47

Solventi apolari o debolmente polari

Solvente

Punto di
ebollizione

Polarità
(costante dielettrica)

Esano $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ 69 °C 2.0

Benzene C_6H_6 80 °C 2.3

Toluene $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_3$ 111 °C 2.4

Dietiletere $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3$ 35 °C 4.3

Cloroformio CHCl_3 61 °C 4.8

Acetato di etile $\text{CH}_3\text{-COO-CH}_2\text{-CH}_3$ 77 °C 6.0

Tetraidrofurano
(THF)  66 °C 7.5

Cloruro di metilene
(diclorometano) CH_2Cl_2 40 °C 9.1

Siccome le specie
«elettron ricche» possono
comportarsi sia da **nucleofili** che
da **basi**, le reazioni S_N2 possono
presentare sottoprodotti



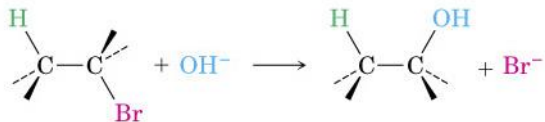
le reazioni di eliminazione
competono con quelle di
sostituzione

Caso b) OH⁻ reagisce da base

ELIMINAZIONE

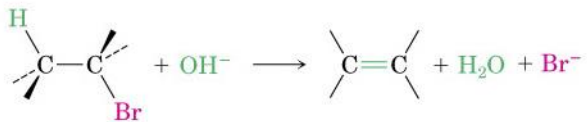
Nucleofilo

Sostituzione



Base

Eliminazione



Cosa avviene quando OH⁻ reagisce da base?

Eliminazioni (β -eliminazioni)

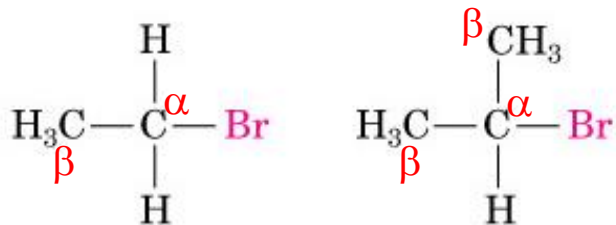
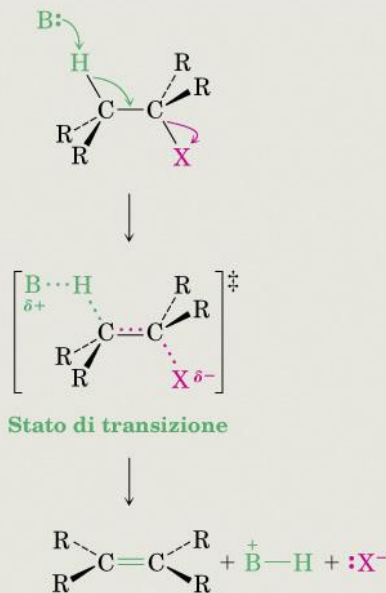


FIGURE 11.17 MECCANISMO: La reazione E2 di un alogenuro alchilico. La reazione avviene in un unico stadio attraverso uno stato di transizione in cui il doppio legame inizia a formarsi allo stesso momento in cui escono i gruppi H e X.

La base (B:) attacca l'idrogeno adiacente e lo rimuove quando il doppio legame inizia a formarsi e il gruppo X inizia ad uscire.

L'alchene neutro si ottiene quando il legame C-H è rotto completamente e il gruppo X si è allontanato con la coppia di elettroni del legame C-X.



Meccanismo bimolecolare E2

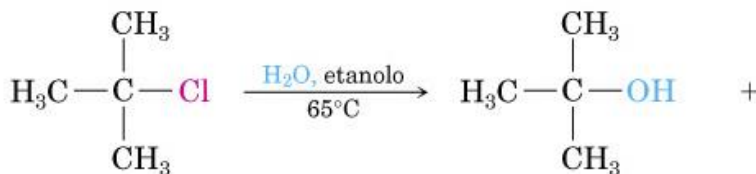
La deprotonazione e l'uscita del Nu avvengono in un unico stato di transizione

**Come reagiscono invece gli
alogenuri alchilici «ingombrati»
(terziari o secondari)?**

**Possano formare carbocationi
molto reattivi**
*(vedi lezione: Addizione elettrofila
agli alcheni)*

Reazioni negli alogenuri alchilici terziari: Sn1 ed E1

Reazioni monomolecolari che prevedono la formazione di un intermedio carbocationico



2-Cloro-2-metilpropano

2-Metil-2-propanolo
(64%)

2-Metilpropene
(36%)

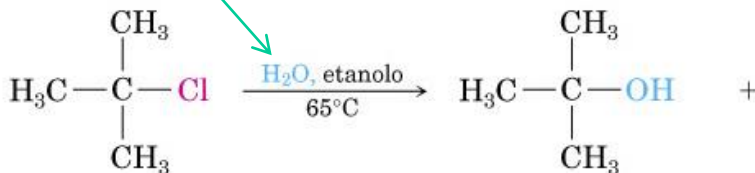
Sostituzione
Sn1

Eliminazione
E1

Reazioni negli alogenuri alchilici terziari: monomolecolari

Nu e base debole

Sono sufficienti basi molto deboli



2-Cloro-2-metilpropano

2-Metil-2-propanolo
(64%)

2-Metilpropene
(36%)

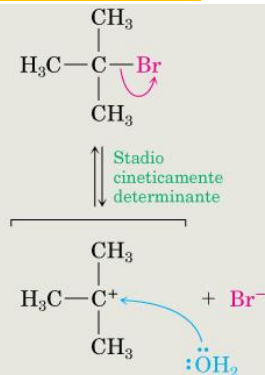
Sostituzione
S_N1

Eliminazione
E1

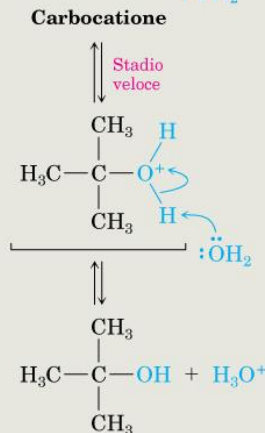
Reazione Sn1: il carbocatione reagisce portando a sostituzione nucleofila monomolecolare

Se si possono formare intermedi carbocationici sufficientemente stabili la reazione di sostituzione nucleofila può avvenire con meccanismo monomolecolare Sn1: due stadi con intermedio carbocationico

La dissociazione spontanea del bromuro alchilico avviene in uno stadio lento, cinematicamente determinante, per generare un intermedio carbocationico e uno ione bromuro.



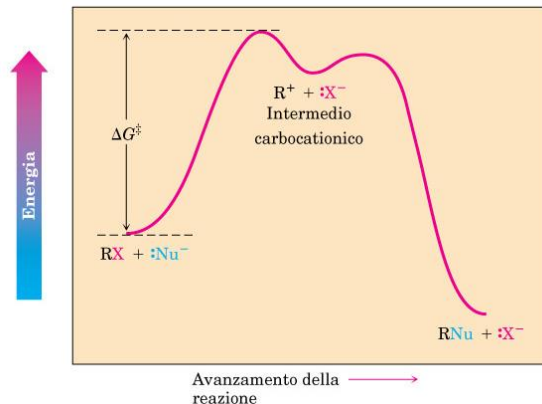
L'intermedio carbocationico reagisce con l'acqua, che agisce come nucleofilo, in uno stadio veloce che genera un alcol protonato come prodotto.



La perdita di un protone converte l'alcol protonato intermedio nel prodotto finale.

Se si possono formare intermedi carbocationici sufficientemente stabili la reazione di sostituzione nucleofila può avvenire con meccanismo monomolecolare S_N1: due stadi con intermedio carbocationico

FIGURA 11.10 Diagramma energetico per una reazione S_N1. Lo stadio lento è la dissociazione spontanea dell'alogenuro alchilico per formare un intermedio carbocationico.



Si formano intermedi carbocationici sufficientemente stabili solo con i **carboni terziari e secondari**.

Il passaggio **lento** della reazione è sempre la **formazione del carbocatione** (come nelle addizioni elettrofile agli alcheni)

Fattori che influiscono sulla velocità delle reazioni S_n1

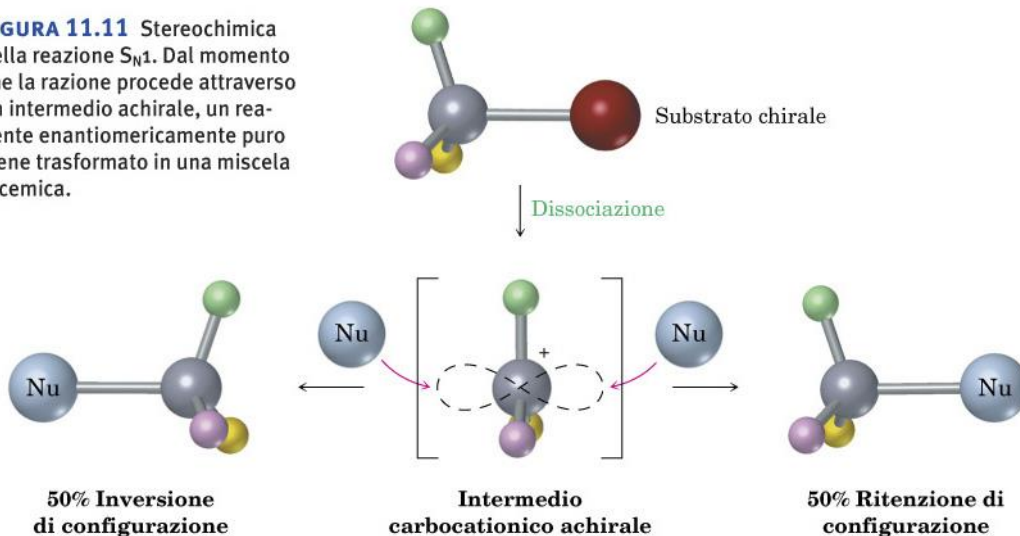
La reattività del Nu **non influisce** sulla velocità: il Nu non partecipa allo stato di transizione del passaggio lento.

L'attacco del Nu avviene in un passaggio veloce.

Le reazioni S_n1 avvengono anche con Nu deboli, per es. acqua

Stereochimica delle reazioni S_N1

FIGURA 11.11 Stereochimica della reazione S_N1 . Dal momento che la reazione procede attraverso un intermedio achirale, un reagente enantiomericamente puro viene trasformato in una miscela racemica.

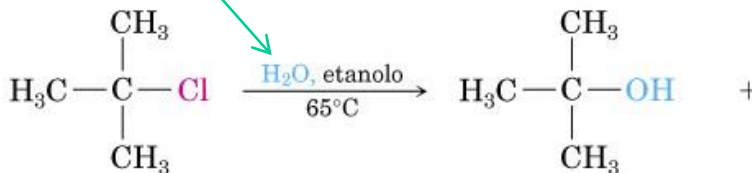


Il Nu può attaccare da tutte e due i lati il carbocatione planare

Reazioni E1: il carbocatione reagisce portando ad Eliminazione con meccanismo monomolecolare

Reazioni di eliminazione negli alogenuri alchilici terziari

Nu e base debole



2-Cloro-2-metilpropano

2-Metil-2-propanolo
(64%)

2-Metilpropene
(36%)

Sostituzione
S_n1

Eliminazione
E1

Sono sufficienti basi molto deboli

Meccanismo delle eliminazioni monomolecolari E1 negli alogenuri terziari

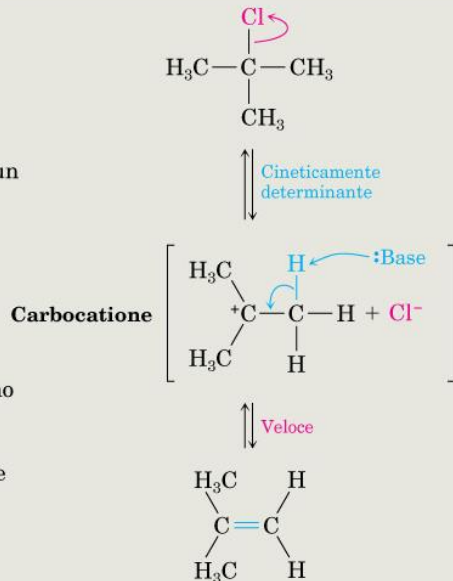
FIGURA 11.21 MECCANISMO:
La reazione E1. Sono implicati due stadi, il primo dei quali è lo stadio che determina la velocità; è presente un carbocatione intermedio.

E1

si forma un carbocatione

La dissociazione spontanea del cloruro alchilico terziario porta ad un carbocatione intermedio in un passaggio lento, cineticamente determinante.

La perdita di un H⁺ adiacente in uno stadio veloce porta all'alchene neutro. La coppia di elettroni del legame C—H va a formare il legame π dell'alchene.



Sono sufficienti basi molto deboli perché lo stadio lento è la formazione del carbocatione

Regole generali per le reazioni di sostituzione nucleofila alifatica ed eliminazione

Competizione fra eliminazione e sostituzione

Con un alogenuro alchilico primario:

- con nucleofili forti, si ha sostituzione S_N2
- con basi forti e stericamente impedito, si ha eliminazione E2

Con un alogenuro alchilico terziario:

- con nucleofili o basi deboli, si ha una miscela di prodotti S_N1 ed E1
- con basi forti, si ha eliminazione E2

Con un alogenuro alchilico secondario:

- con nucleofili e basi forti, si ha una miscela di prodotti S_N2 ed E2
- con basi forti e stericamente impedito, si ha eliminazione E2
- con nucleofili o basi deboli, si ha una miscela di prodotti S_N1 ed E1

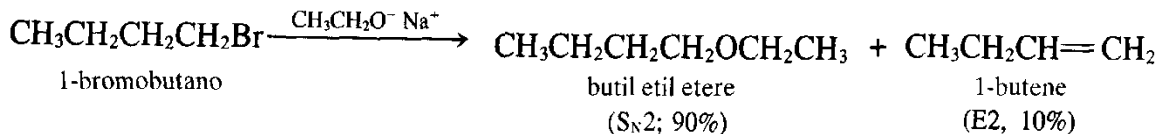
Esempi

Competizione tra sostituzione ed eliminazione

ALOGENURI PRIMARI:

Reagiscono sempre con meccanismo bimolecolare

Base forte e buon nucleofilo

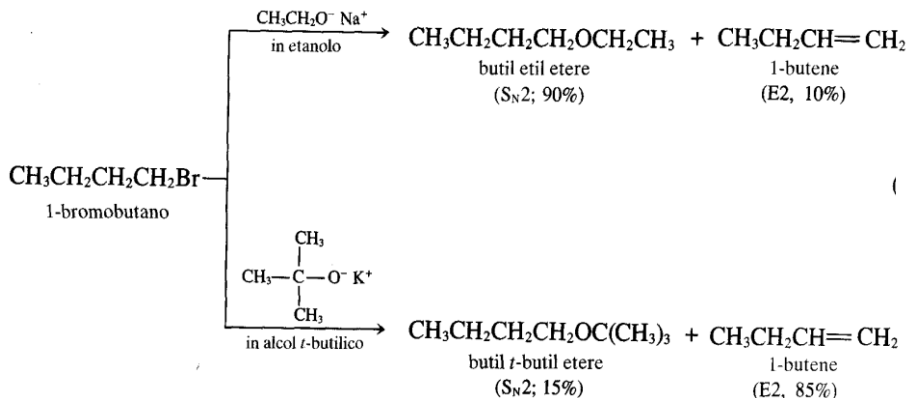


Competizione tra sostituzione ed eliminazione

ALOGENURI PRIMARI: S_N2 e E2

S_N2 generalmente prevale nettamente,

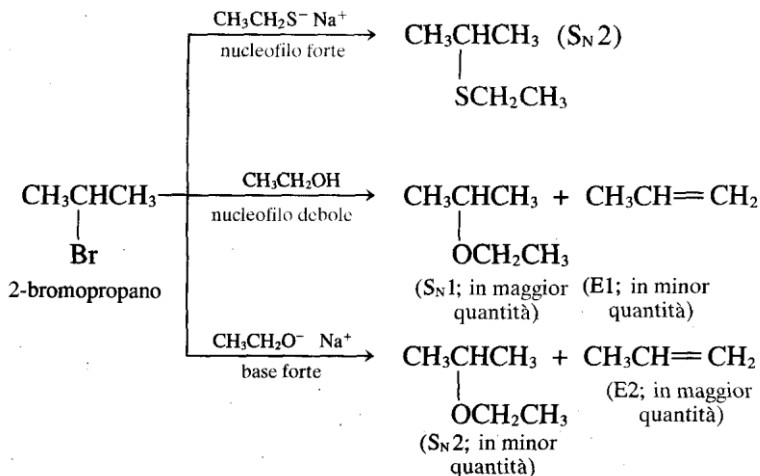
Solo in caso di **nucleofili ingombranti** che sono anche **basi forti** predomina E2.



Competizione tra sostituzione ed eliminazione

ALOGENURI SECONDARI: S_N1 , S_N2 , $E1$ e $E2$

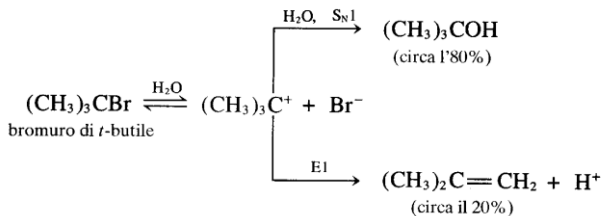
La distribuzione dei prodotti dipende dal nucleofilo e dalle condizioni di reazione.



Competizione tra sostituzione ed eliminazione

ALOGENURI TERZIARI: SN1, E1, E2 ; MAI Sn2

In presenza di
nucleofili deboli



In presenza di
nucleofili forti

