

**Alogenoalcani o Alogenuri alchilici:
Reazioni di sostituzione nucleofila
alifatica e di eliminazione**

Molto importanti per sintesi organica

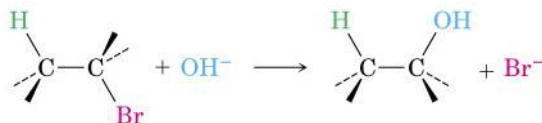
Non sono rilevanti per i sistemi
biologici

Alogenoalcani o 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

Sostituzione

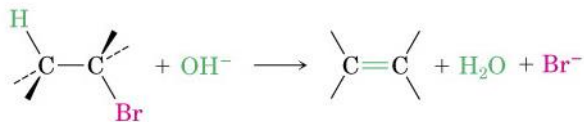
OH^-



Base

Eliminazione

OH^-



OH^- reagirà da base o da nucleofilo?

Caso a)

OH^- reagisce da nucleofilo

Sostituzione nucleofila alifatica



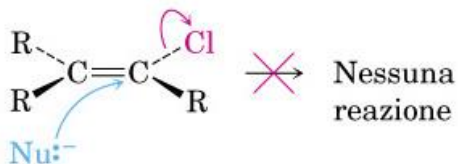
Nucleofilo

C
sp³

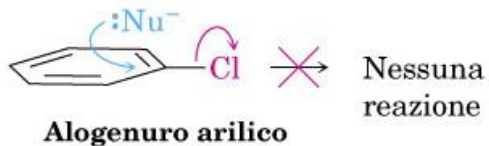
Nucleofilo uscente

Tipicamente un C
elettrofilo di un
alogenoalcano

Avviene solo su C elettrofilo con
geometria tetraedrica sp^3

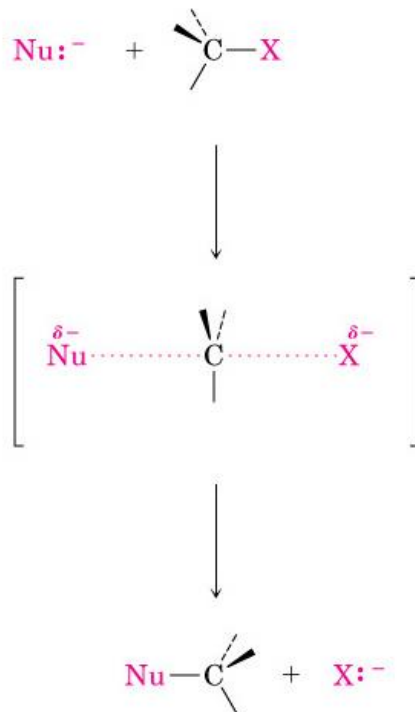


Alogenuro vinilico



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

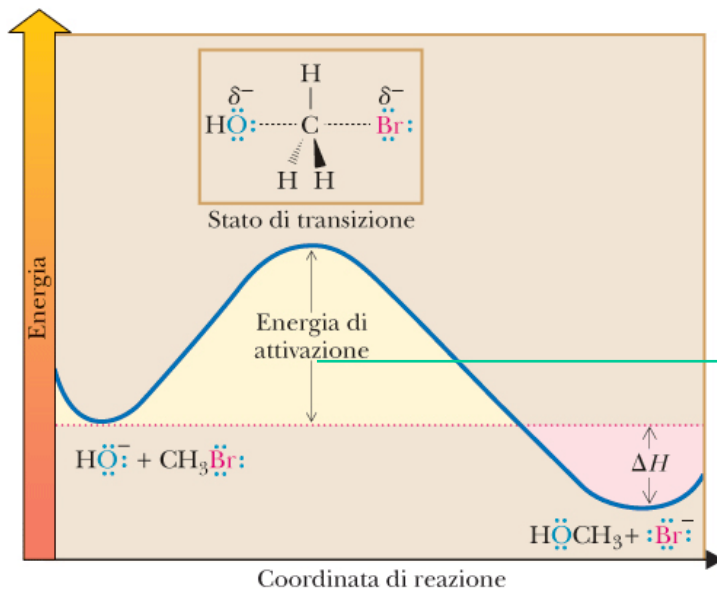


Figura 9.1

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

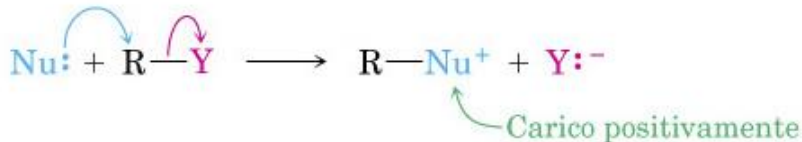
L'energia di attivazione mi determina la velocità

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

Nu:⁻ carico negativamente



Nu: neutro



I principali nucleofili



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
 $pK_a = 9,21$)

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

Lo ione acetiluro può reagire come base ma anche come nucleofilo

base estremamente forte (base coniugata dell'ammoniaca)

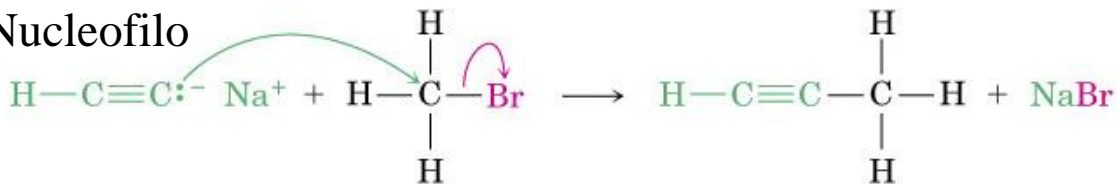
Base



Anione acetiluro

A	B	B	A
---	---	---	---

Nucleofilo



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

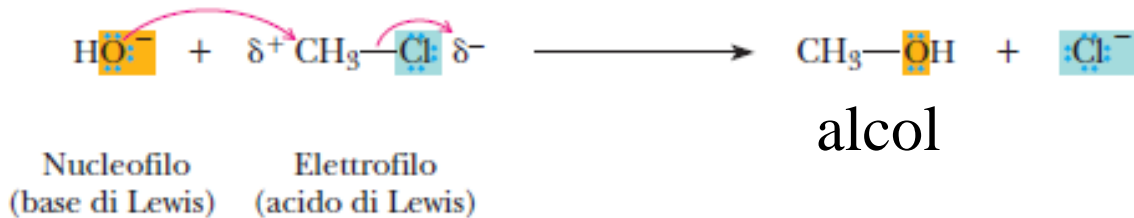
Tabella 9.1 Alcune reazioni di sostituzione nucleofila



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
$\begin{array}{c} \text{:}\ddot{\text{O}}\text{--H} \\ \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{O}^+\text{--H} \\ \\ \text{H} \end{array}$	Un alcol (dopo il trasferimento del protone)
$\begin{array}{c} \text{:}\ddot{\text{O}}\text{--CH}_3 \\ \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{O}^+\text{--CH}_3 \\ \\ \text{H} \end{array}$	Un etere (dopo il trasferimento del protone)

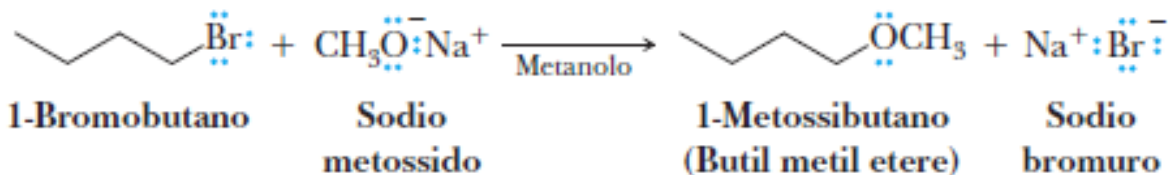
N_3^- ; ione azoturo; Ione azide

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



Nu = HO⁻
→ alcol

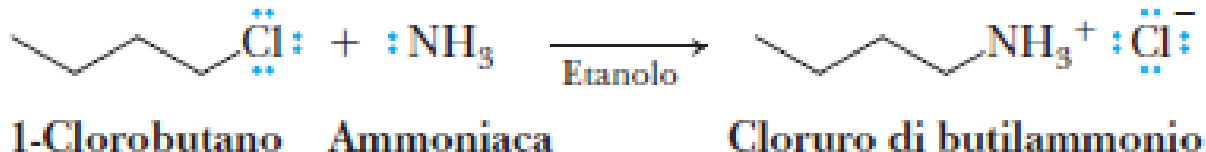
Cosa si può sintetizzare sfruttando le reazioni Sn2?



Nu= anione alcossido
prodotti: Eteri

→ Base coniugata di un alcol

Cosa si può sintetizzare sfruttando le reazioni Sn2?



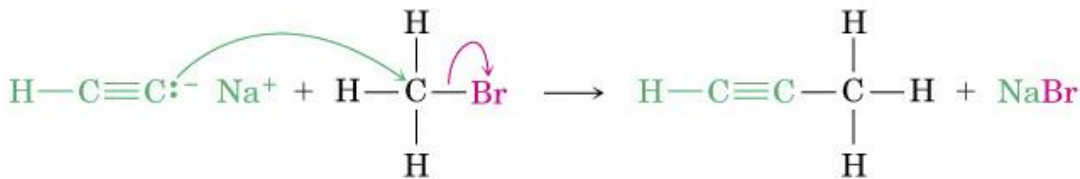
Nu= ammoniaca / ammina

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

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



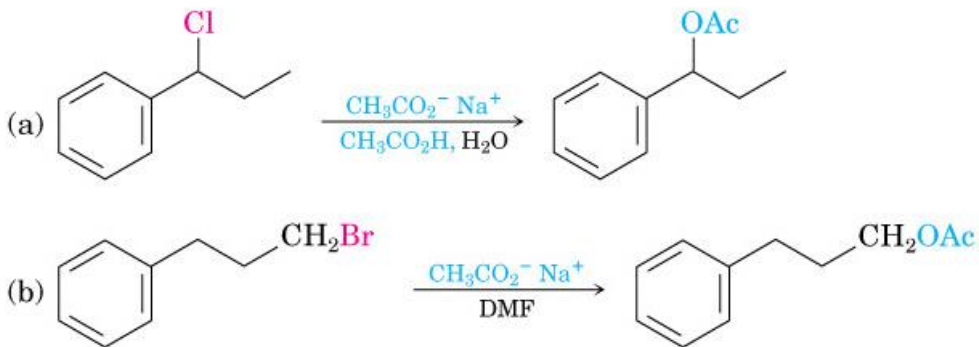
**Anione acetiluro
(nucleofilo)**



**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

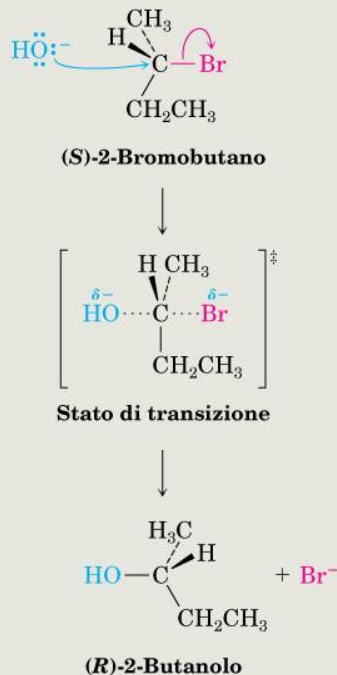
Stereochimica del meccanismo della sostituzione nucleofila alifatica bi-molecolare S_N2: inversione di configurazione

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

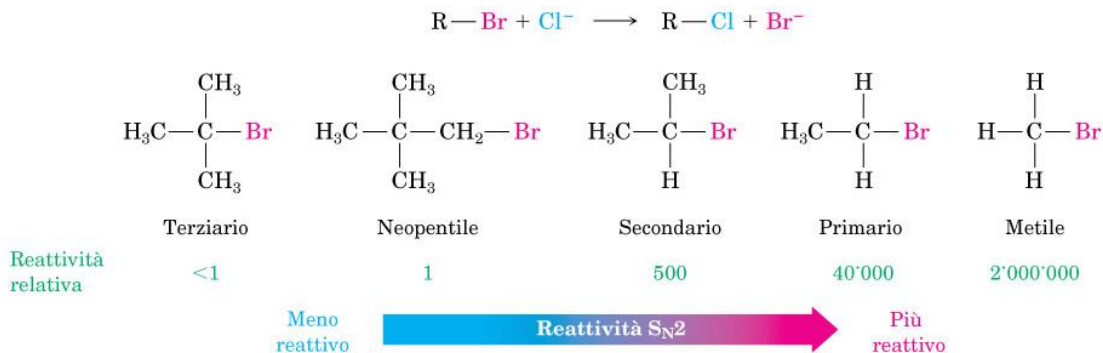


	Nu = H ₂ O	CH ₃ CO ₂ ⁻	NH ₃	Cl ⁻	OH ⁻	CH ₃ O ⁻	I ⁻	CN ⁻	HS ⁻
Reattività relativa	1	500	700	1'000	16'000	25'000	100'000	125'000	125'000
		Meno reattivo	Reattività del nucleofilo 					Più reattivo	

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

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

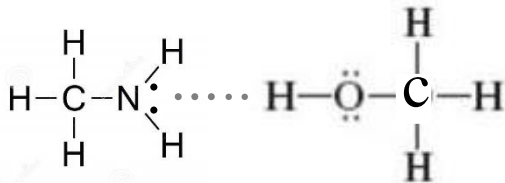
Ingombro sterico sul C elettrofilo



Carboni più ingombrati 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

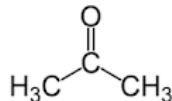
Solvente

T ebollizione

Polarità

(costante dielettrica)

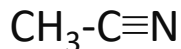
Acetone



56 °C

21

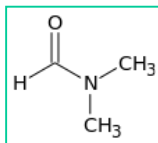
Acetonitrile



82 °C

37

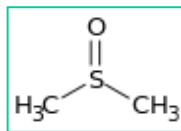
Dimetilformamide
(DMF)



153 °C

38


Dimetilsolfossido
(DMSO)



189 °C

47

Solventi apolari o debolmente polari

<u>Solvente</u>		<u>Punto di ebollizione</u>	<u>Polarità</u> (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



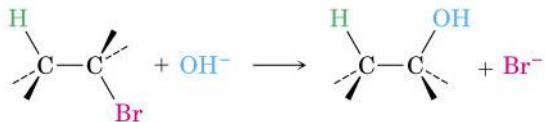
le reazioni di eliminazione
competono con quelle di
sostituzione

Caso b) OH⁻ reagisce da base

ELIMINAZIONE

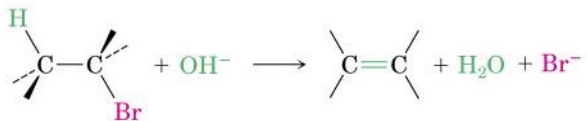
Nucleofilo

Sostituzione



Base

Eliminazione



Cosa avviene quando OH⁻ reagisce da base?

Eliminazioni (β -eliminazioni)

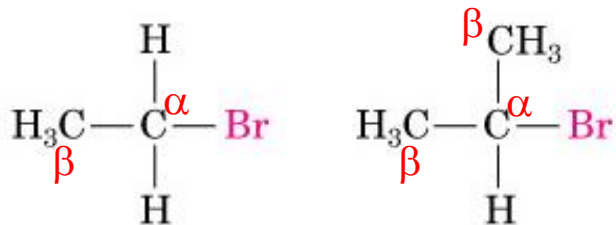


FIGURE 11.17 MECCANISMO: La reazione E2 di un alogenuro alchilico. La reazione avviene in un unico stadio attraverso uno stato di transizione in cui il doppio legame inizia a formarsi allo stesso momento in cui escono i gruppi H e X.

Meccanismo bimolecolare E2 (in presenza di base forte)

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.

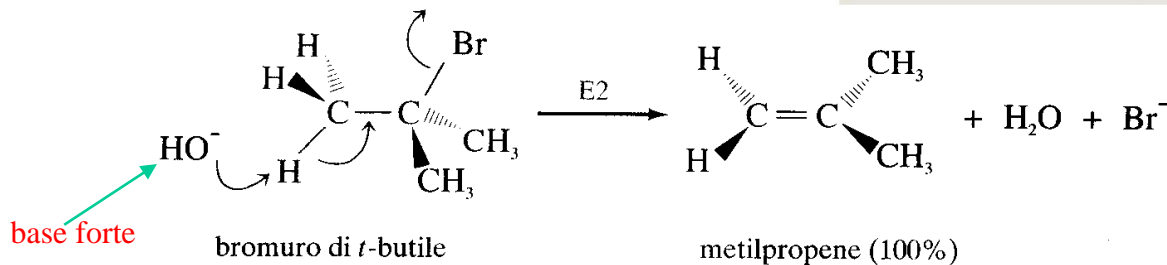


La deprotonazione e l'uscita del Nu avvengono in un unico stato di transizione

Meccanismo bimolecolare E2: unico stato di transizione

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'alkene 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.



In questo caso si ottiene solo prodotto di eliminazione perché l'alogeno alcano è ingombrato, quindi la reazione $\text{S}_{\text{N}}2$ sarà molto lenta

Regioselettività nella reazione E2



Il prodotto maggiore di una reazione E2 è l'alchene più stabile

Maggiore il numero di sostituenti, più stabile è l'alchene

La regola di Zaitsev

L'alchene più sostituito è il prodotto principale che si ottiene quando un protone è rimosso dal carbonio- β

Generalmente l'alchene più stabile è l'alchene più sostituito

Come possono reagire invece gli alogenuri alchilici «ingombrati» (terziari o secondari) in presenza di basi/nucleofili deboli?

Possono formare carbocationi molto reattivi

(vedi lezione: Addizione elettrofila agli alcheni)

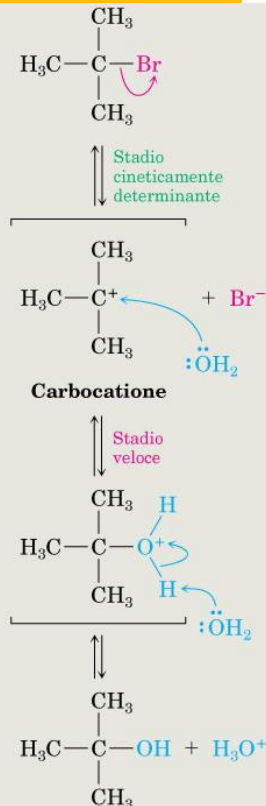
Reazioni S_N1: sostituzione nucleofila monomolecolare

FIGURA 11.9 MECCANISMO: La reazione S_N1 del 2-bromo-2-metilpropano con H₂O si svolge attraverso tre stadi. Il primo stadio, la dissociazione spontanea, unimolecolare dell'alogeno alchilico per formare un carbocatione, è lo stadio cineticamente determinante.

Alogeno alcano ingombrato (II_{ario} o III_{ario}) in presenza di nucleofilo debole

la reazione di sostituzione nucleofila può avvenire con meccanismo **monomolecolare S_N1**: due stadi con intermedio carbocationico

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



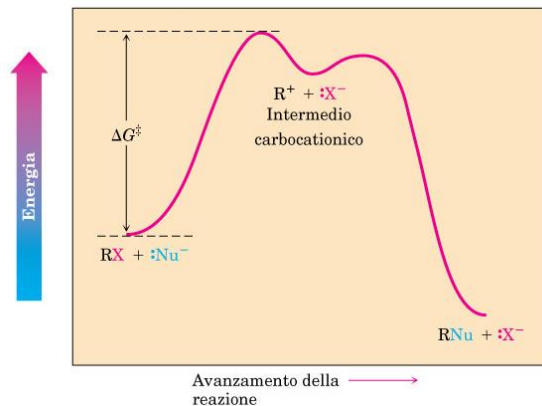
L'intermedio carbocationico reagisce con l'acqua, che agisce come nucleofilo, in uno stadio veloce che genera un alcol protonato come prodotto.

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

Meccanismo monomolecolare S_N1: due stadi con intermedio carbocationico

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

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.



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

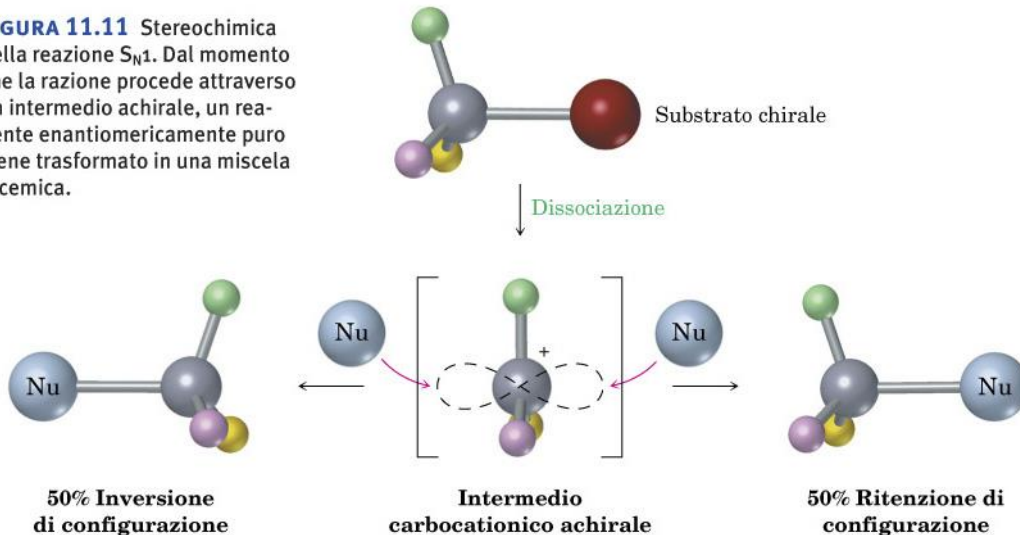
La reattività del Nu **non influisce** sulla velocità: il Nu non partecipa allo stato di transizione del passaggio lento.

L'attacco del Nu avviene in un passaggio veloce.

Pertanto le reazioni S_N1 avvengono anche con Nu deboli, per es. acqua/alcol

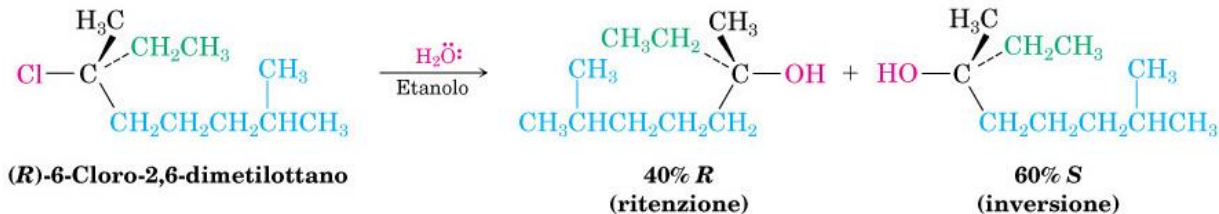
Stereochimica delle reazioni S_N1

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.

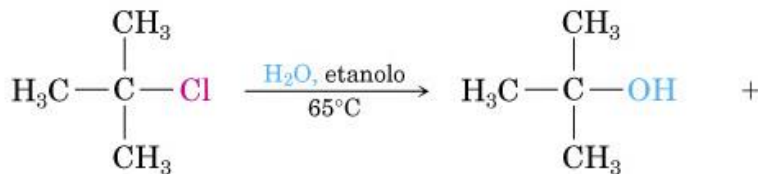


Il Nu può attaccare da tutte e due i lati il carbocatione planare

Stereochimica delle reazioni Sn1 che coinvolgono C chirali come centro di reazione elettrofilo: racemizzazione



Nelle reazioni con meccanismo monomolecolare che prevedono la formazione di un intermedio carbocationico si possono osservare anche prodotti di eliminazione



2-Cloro-2-metilpropano

**2-Metil-2-propanolo
(64%)**

**2-Metilpropene
(36%)**

**Sostituzione
S_n1**

**Eliminazione
E1**

Meccanismo delle eliminazioni monomolecolari E1 negli alogenuri terziari

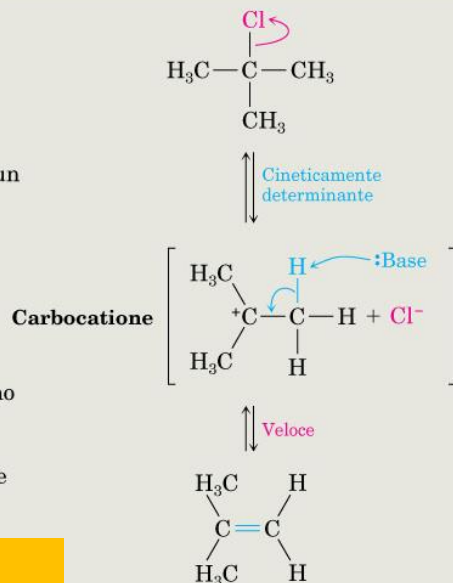
FIGURA 11.21 MECCANISMO:

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.

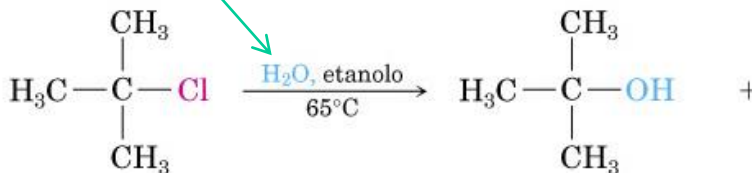


Sono sufficienti basi molto deboli perché lo stadio lento è la formazione del carbocatione

Reazioni E1: il carbocatione altamente reattivo porta 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

Regole generali per le reazioni di sostituzione nucleofila alifatica ed eliminazione

Competizione fra eliminazione e sostituzione

Con un alogenuro alchilico primario: mai S_N1 e $E1$

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

Con un alogenuro alchilico terziario: mai S_N2

- 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 **$E1$**

S_N2

$E2$

S_N1 ed $E1$

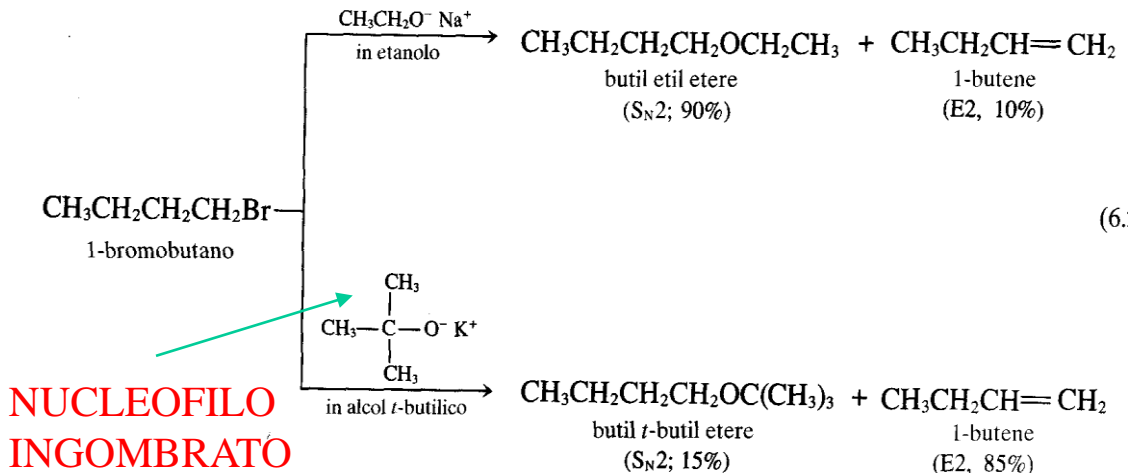
Esempi

Competizione tra sostituzione ed eliminazione

ALOGENO ALCANI PRIMARI: S_N2 e E2

S_N2 generalmente prevale nettamente,

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

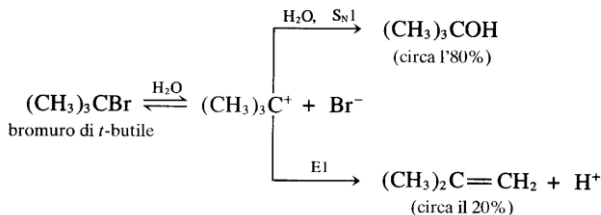


Basi deboli: acido coniugato con un pK_a < 11

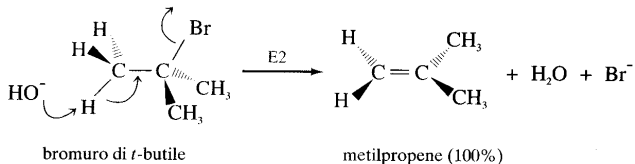
Competizione tra sostituzione ed eliminazione

ALOGENO ALCANI TERZIARI: SN1, E1, E2 ; MAI Sn2

In presenza di
nucleofili deboli



In presenza di
Nucleofili / **basi** forti

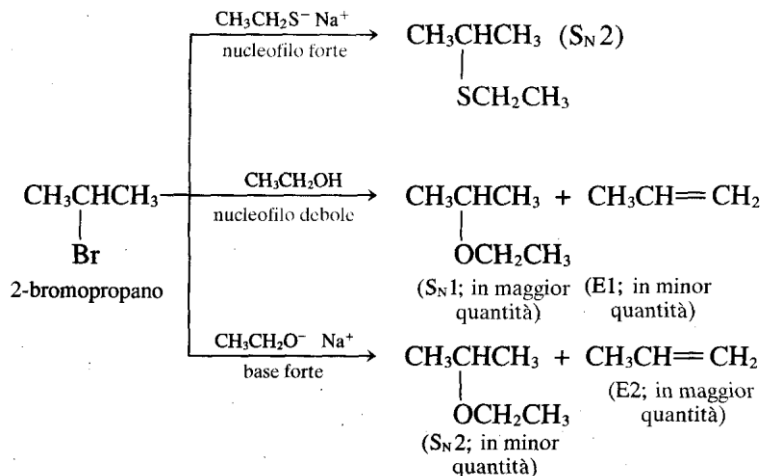


Basi deboli: acido coniugato con un $\text{pK}_\text{a} < 11$

Competizione tra sostituzione ed eliminazione

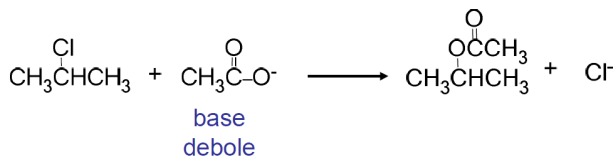
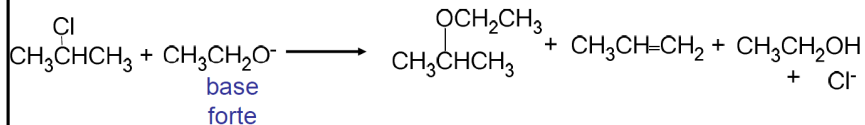
ALOGENO ALCANI SECONDARI: S_N1, S_N2, E1 e E2

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



Basi deboli: acido coniugato con un $\text{pK}_a < 11$

Con un alogenuro secondario sono presenti sia il processo di eliminazione E2 che quello di sostituzione S_N2

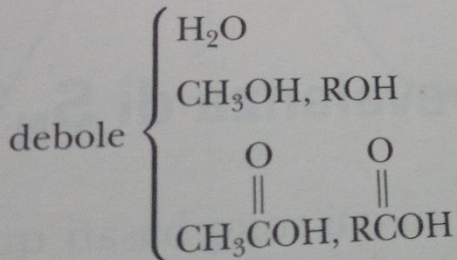
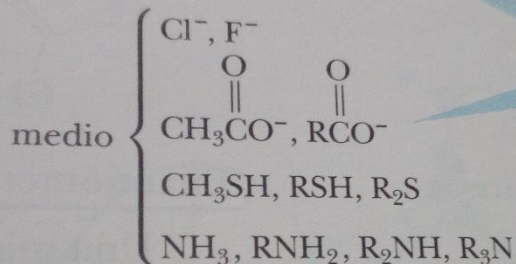
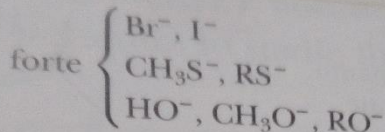


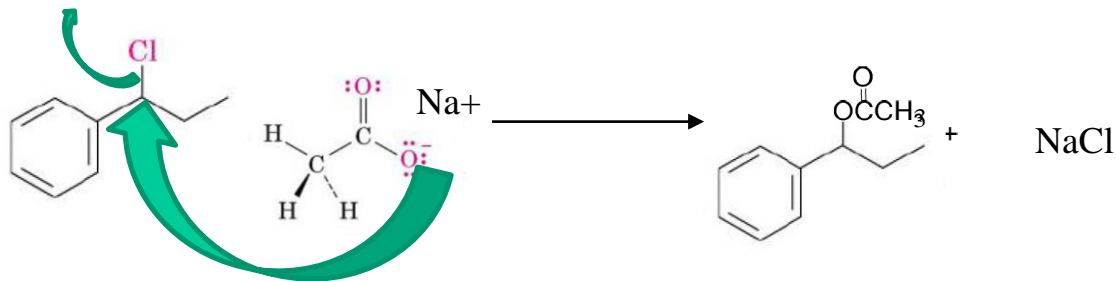
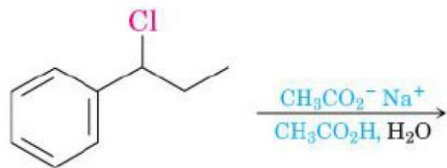
Una base debole favorisce la reazione di sostituzione piuttosto che l'eliminazione

La T favorisce prodotto di eliminazione

Basi deboli: acido coniugato con un pK_a < 11

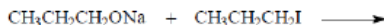
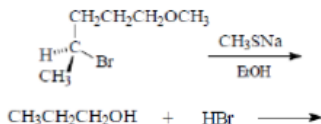
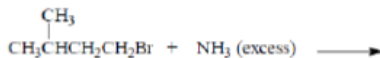
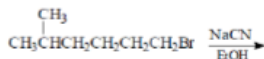
NUCLEOFILI

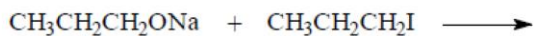
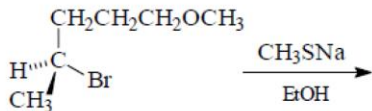
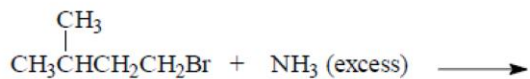
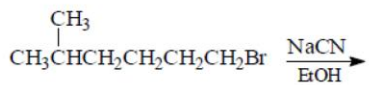




Sostituzioni nucleofile alifatiche e eliminazioni

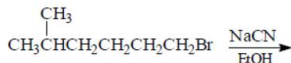
- Indicare come sia possibile sintetizzare i seguenti composti a partire da un alogenuro alchilico e un nucleofilo. Descrivere il meccanismo delle reazioni.
 - Cicloesammina
 - Dibutil etere $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$
- Spiegare perché l'(S)-2- bromobutano diventa otticamente inattivo per trattamento con bromuro di sodio
- Disegnare le formule di struttura degli alcheni formati per trattamento dei seguenti alogenuri alchilici con etossido di sodio in etanolo. Assumere che l'eliminazione avvenga con meccanismo E2. Nei casi in cui è possibile la formazione di due o più alcheni, stabilire quale alchene si ottiene come prodotto principale.
 - 2-bromo-3,3-dimetilbutano + etossido di sodio in etanolo (solvente)
 - 1-cloro-1-metilcicloesano + etossido di sodio in etanolo (solvente)
- Identificare le specie che reagiscono da nucleofili e quelle che reagiscono da elettrofili nelle reazioni qui di seguito riportate. Completare le reazioni specificando i prodotti e il meccanismo di reazione



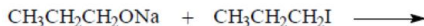
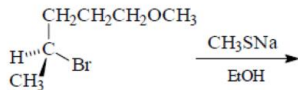
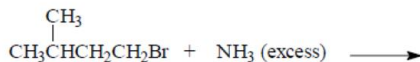


Sostituzioni nucleofile alifatiche e eliminazioni

- Indicare come sia possibile sintetizzare i seguenti composti a partire da un alogenuro alchilico e un nucleofilo. Descrivere il meccanismo delle reazioni.
 - Cicloesanimmina
 - Dibutil etere $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$
- Spiegare perchè l'(S)—2- bromobutano diventa otticamente inattivo per trattamento con bromuro di sodio
- Disegnare le formule di struttura degli alcheni formati per trattamento dei seguenti alogenuri alchilici con etossido di sodio in etanolo. Assumere che l'eliminazione avvenga con meccanismo E2. Nei casi in cui è possibile la formazione di due o più alcheni, stabilire quale alchene si ottiene come prodotto principale.
 - 2-bromo-3,3-dimetilbutano + etossido di sodio in etanolo (solvente)
 - 1-cloro-1-metilcicloesano + etossido di sodio in etanolo (solvente)
- Identificare le specie che reagiscono da nucleofili e quelle che reagiscono da elettrofili nelle reazioni qui di seguito riportate. Completare le reazioni specificando i prodotti e il meccanismo di reazione



pKa acido coniugato: 9.3



- 4) Descrivere le reazioni del (S)-1-cloro-1,2-dimetil ciclopentano con metanolo. Spiegare l'andamento della stereochimica della reazione.

