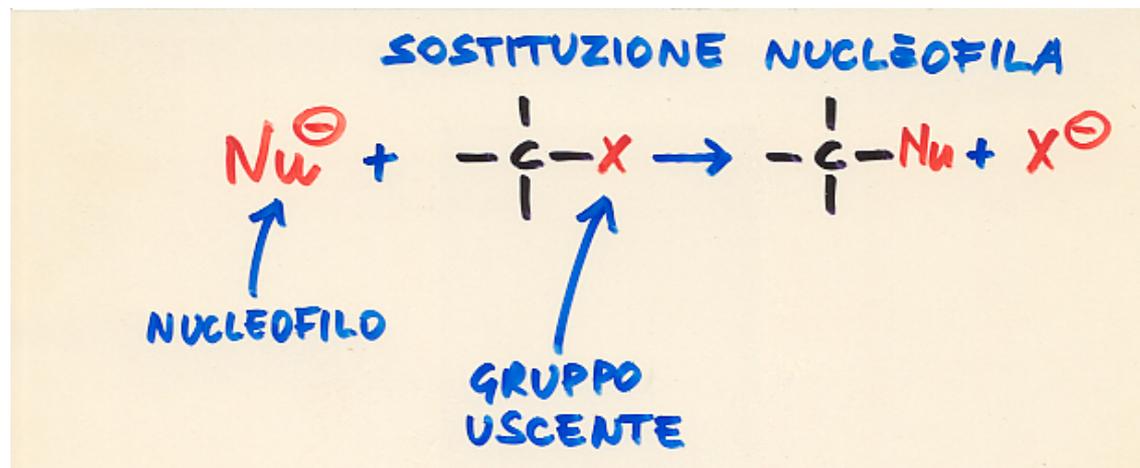
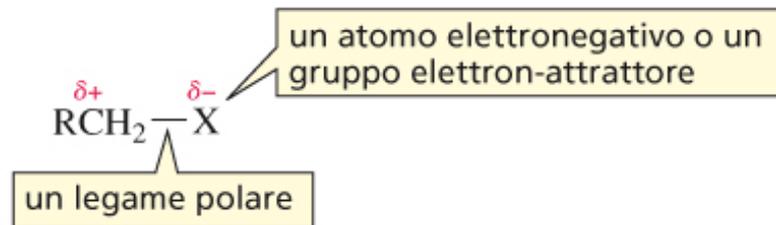
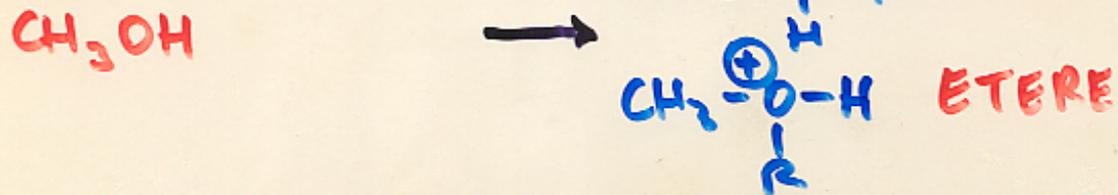


sostituzioni nucleofile al carbonio saturo

note relative al cap. 8 Bruice, 2 ed.





conversione degli alogenuri alchilici in un ampio numero di composti

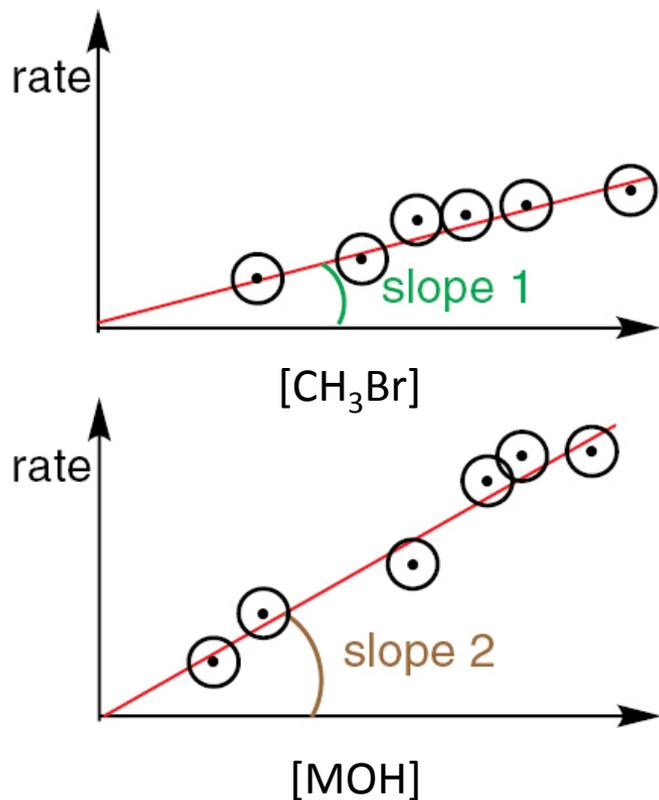
meccanismi della sostituzione nucleofila alifatica

- se la rottura del legame C-gruppo uscente avviene in maniera **concertata** il meccanismo è di tipo **S_N2**
- se la rottura del legame C-gruppo uscente avviene in maniera **non concertata** il meccanismo è di tipo **S_N1**

il meccanismo di una reazione si determina attraverso misure sperimentali di tipo cinetico



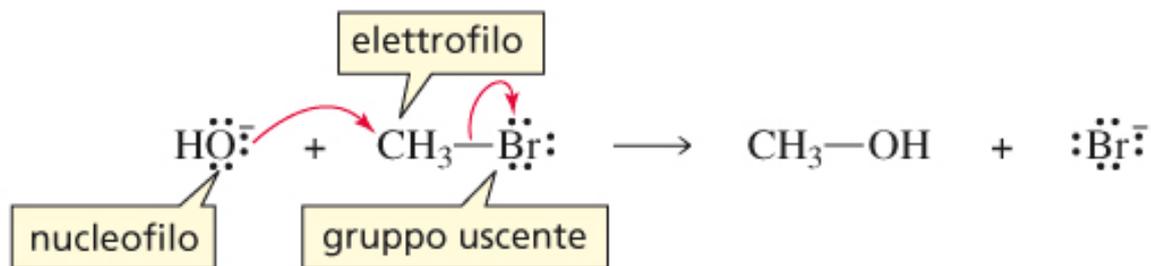
esempio di reazione di sostituzione nucleofila bimolecolare S_N2



- la velocità della reazione di sostituzione dipende dalla concentrazione dell'alogenuro alchilico e dalla concentrazione del nucleofilo: entrambe le specie sono coinvolte nello stato di transizione dello stadio che determina la velocità
- la sostituzione degli H con gruppi metilici rallenta la reazione
- si osserva inversione di configurazione al centro asimmetrico a cui è legato l'alogeno (se l'atomo di C a cui è legato l'alogeno è un centro asimmetrico)

$$\text{velocità} = k[\text{alogenuro alchilico}][\text{nucleofilo}]$$

$$\text{velocità} = k_2[\text{CH}_3\text{Br}][\text{MOH}]$$



- l'equazione cinetica ci dice che Nu^- e alogenuro alchilico sono coinvolti nello stadio lento che determina la velocità della reazione ($\text{S}_{\text{N}}2$ è una reazione a singolo stadio)
- il nucleofilo attacca sempre il carbonio dalla parte opposta a quella di allontanamento del gruppo uscente

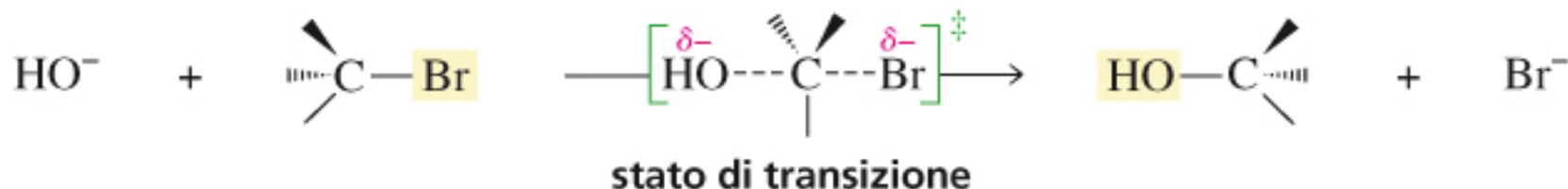
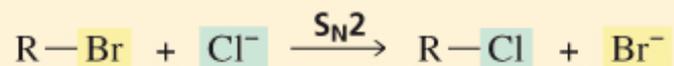


Tabella 8.1 Velocità relative di reazioni S_N2 per diversi alogenuri alchilici

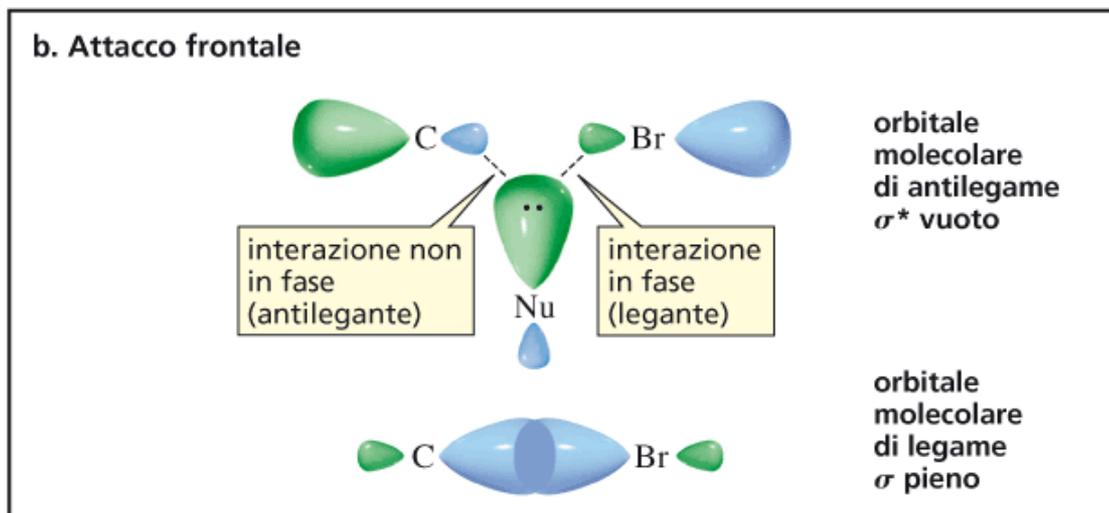
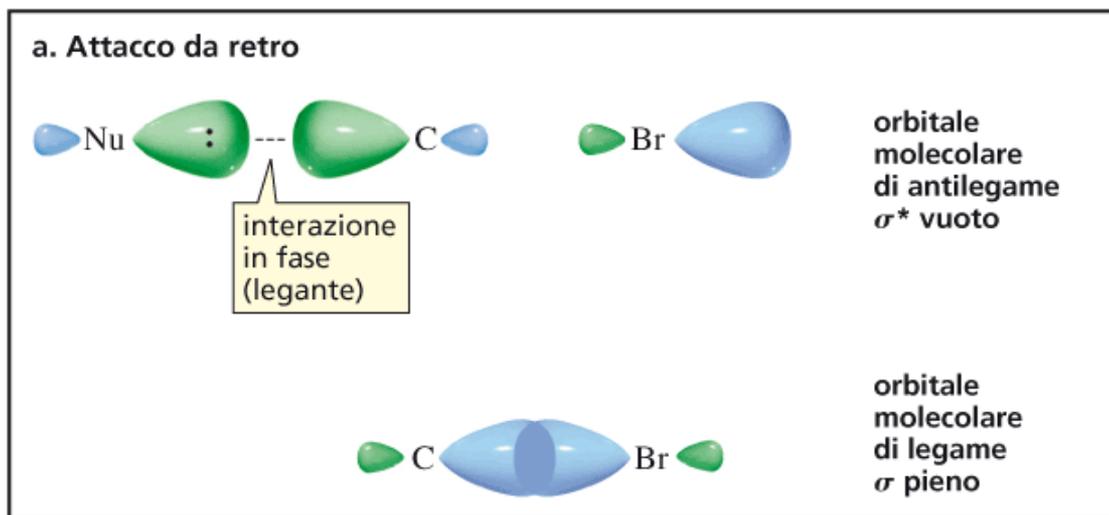


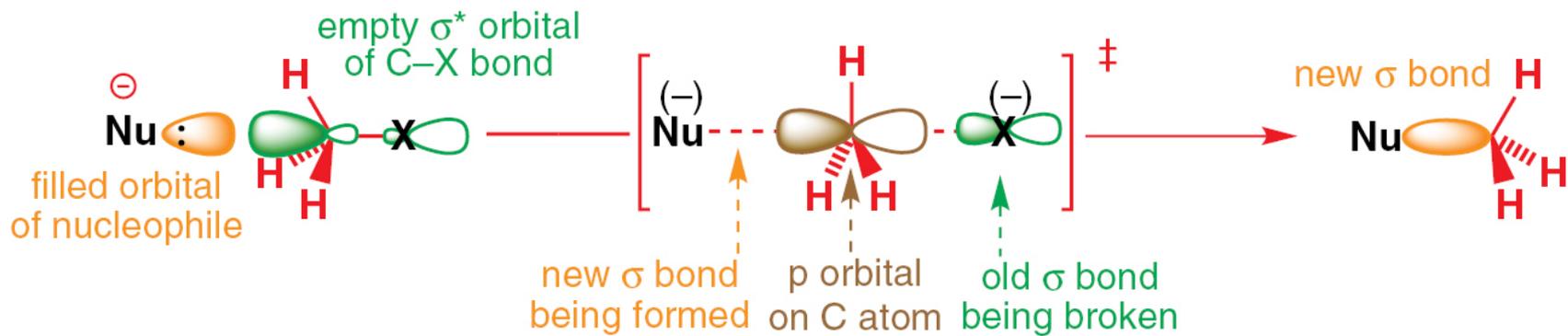
Alogenuro alchilico	Tipo di alogenuro alchilico	Velocità relativa
CH ₃ -Br	metile	1200
CH ₃ CH ₂ -Br	primario	40
CH ₃ CH ₂ CH ₂ -Br	primario	16
CH ₃ CH(Br)CH ₃	secondario	1
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{C}-\text{Br} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	terziario	troppo lenta per essere misurata

► **Figure 8.1**

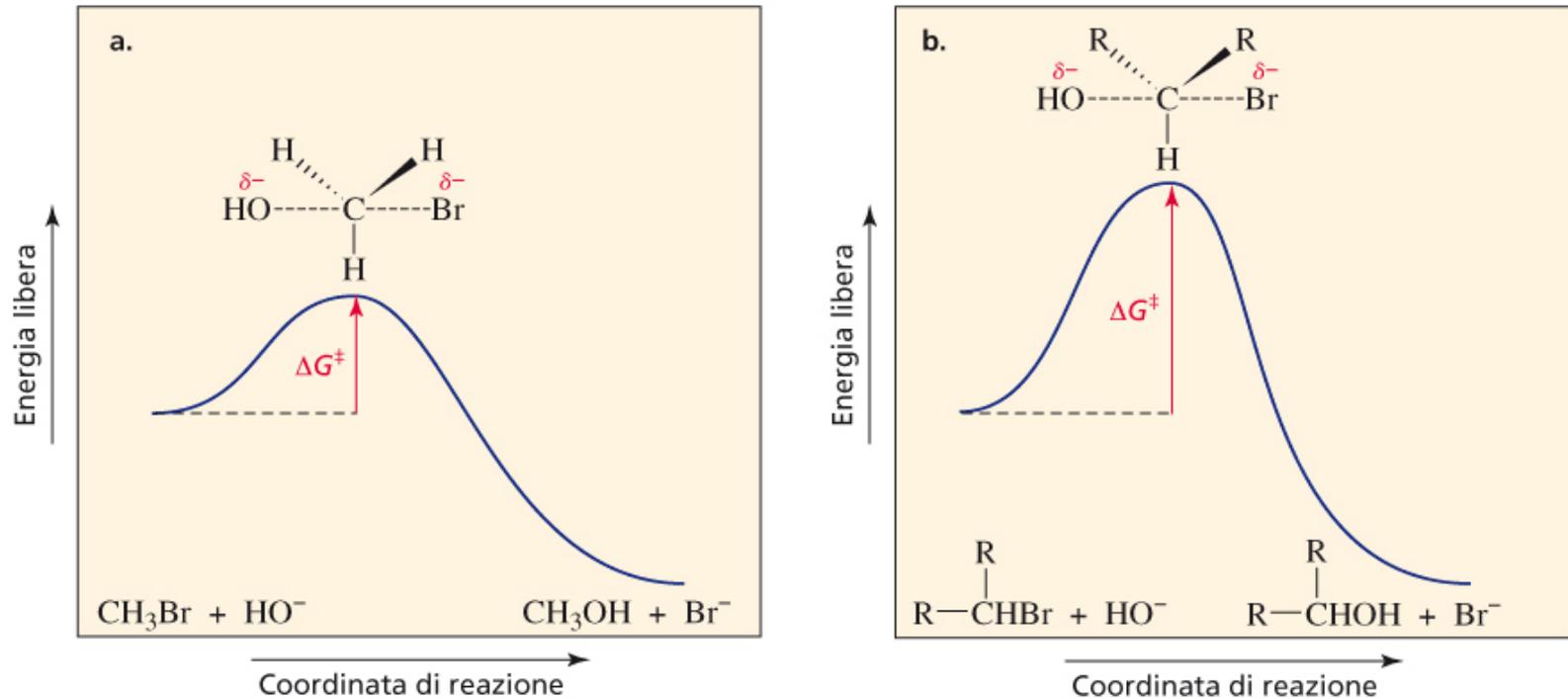
(a) L'attacco da retro dà luogo ad una interazione legante tra l'HOMO (orbitale pieno di non legame) del nucleofilo ed il LUMO (orbitale vuoto di antilegame σ^*) di C—Br.

(b) L'attacco frontale darebbe luogo sia ad un'interazione legante che ad una antilegante che si annullerebbero fra loro.





effetti sterici (numero e dimensioni dei gruppi alchilici legati al C che subisce attacco nucleofilo)

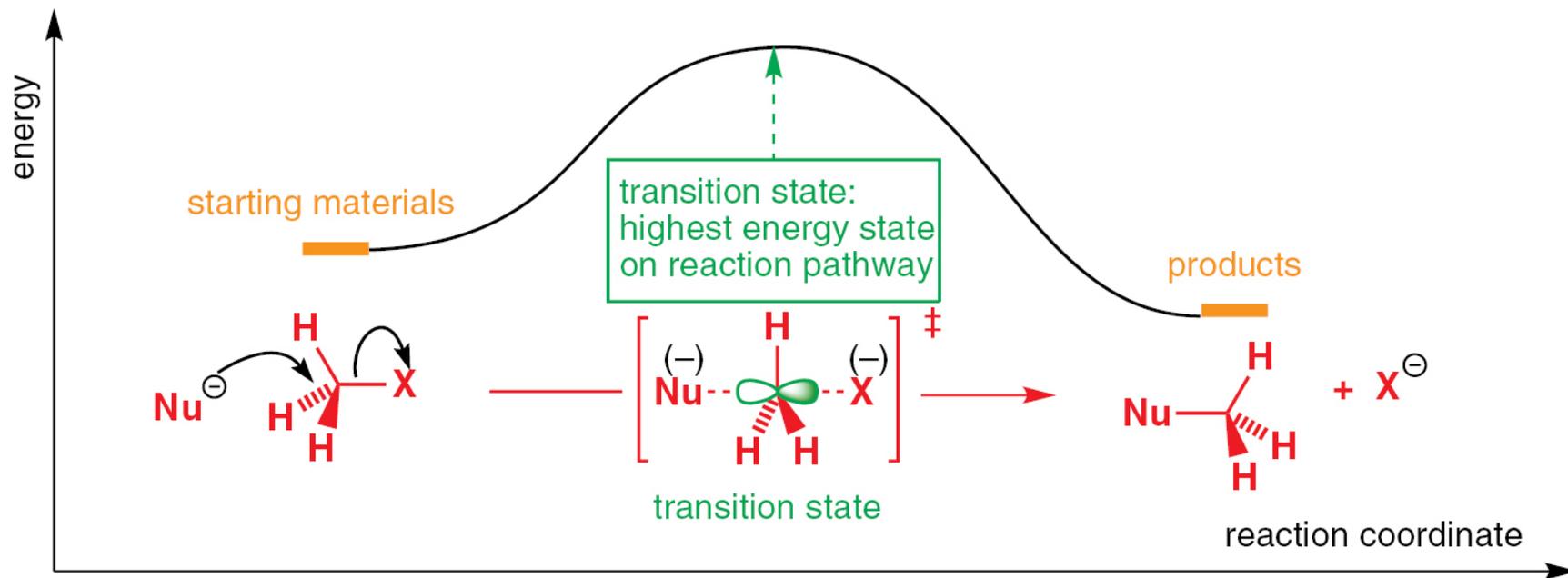


▲ **Figura 8.3**

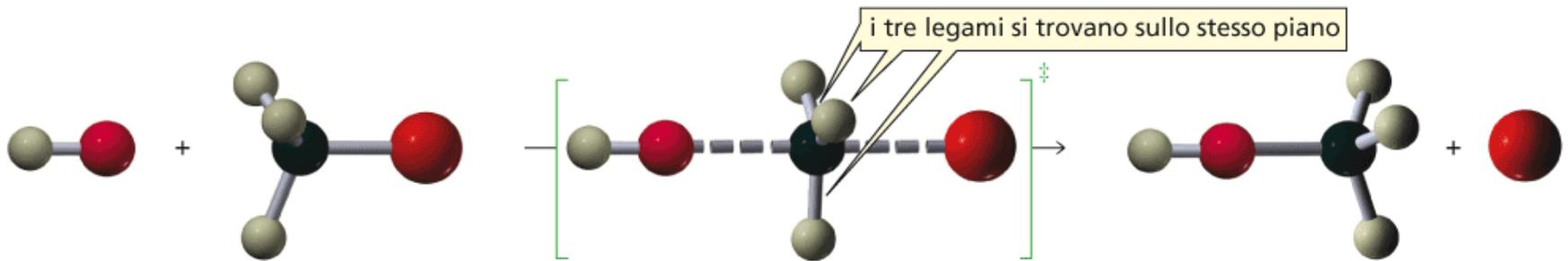
Diagrammi energia libera/coordinata di reazione per (a) reazione $\text{S}_{\text{N}}2$ del bromometano con lo ione idrossido; (b) reazione $\text{S}_{\text{N}}2$ di un bromuro alchilico secondario stericamente ingombrato con lo ione idrossido.

alogenuro metilico > alogenuro alchilico 1° > alogenuro alchilico 2° > alogenuro alchilico 3°

(non subisce $\text{S}_{\text{N}}2$)

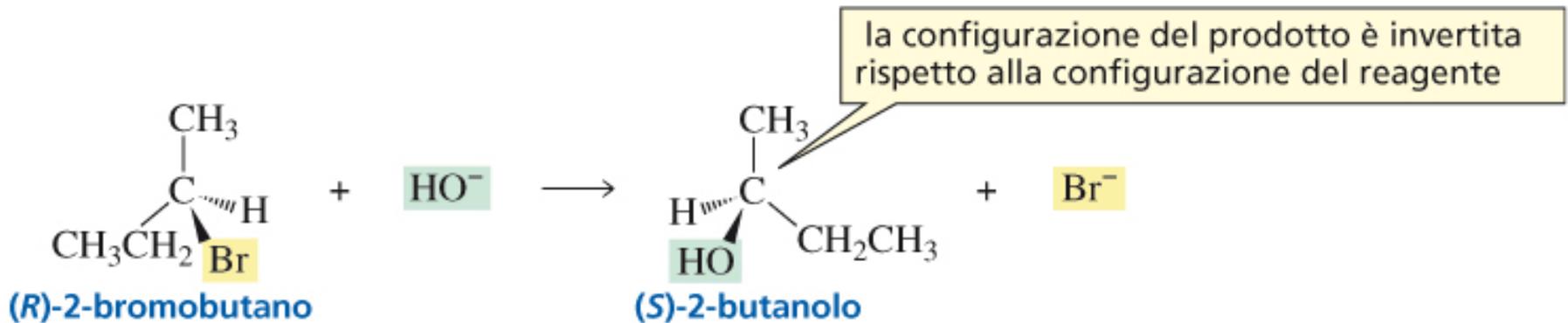


inversione di configurazione in una reazione S_N2



▲ **Figura 8.4**

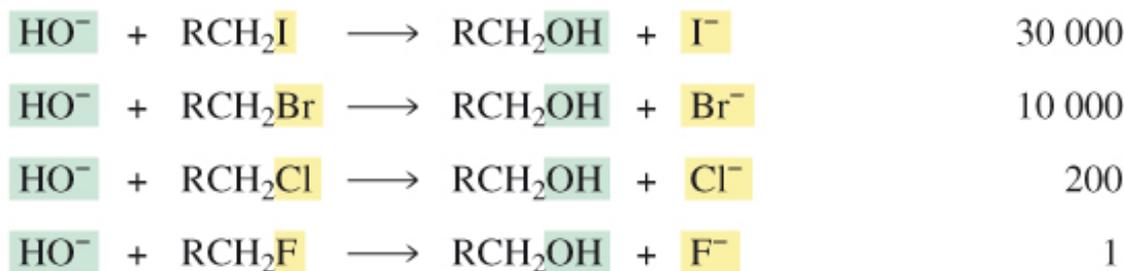
Una reazione di S_N2 fra lo ione idrossido e il bromometano.



la velocità di una S_N2 dipende da:

- il gruppo uscente
- il nucleofilo
- lo scheletro carbonioso

velocità relative di reazione



la capacità di fungere da gruppo uscente è correlata alla basicità

reattività relative di alogenuri alchilici in una reazione S_N2



basi deboli sono ottimi gruppi uscenti

il **nucleofilo** (basicità e nucleofilicità)

- **basicità**: concetto termodinamico; è misurata da una costante di equilibrio
- la **nucleofilicità** è misurata da una costante di velocità. La nucleofilicità è una misura della facilità con cui un Nu attacca un C sp³: migliore è il Nu più veloce sarà la S_N2

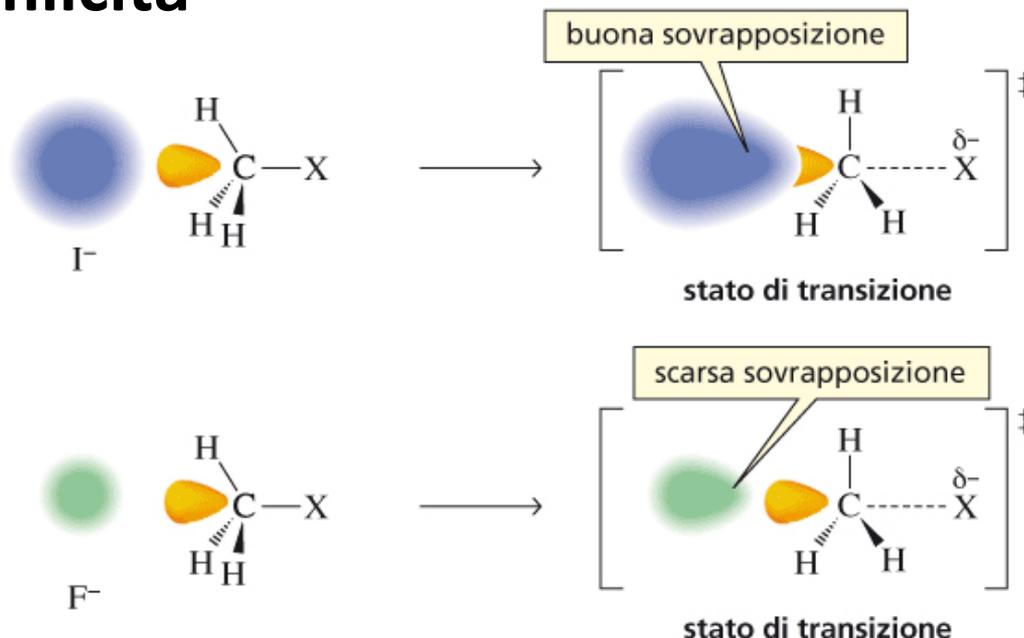
base più forte, miglior nucleofilo		base più debole, nucleofilo scadente
HO ⁻	>	H ₂ O
CH ₃ O ⁻	>	CH ₃ OH
⁻ NH ₂	>	NH ₃
CH ₃ CH ₂ NH ⁻	>	CH ₃ CH ₂ NH ₂

**le basi più forti sono i
migliori nucleofili**

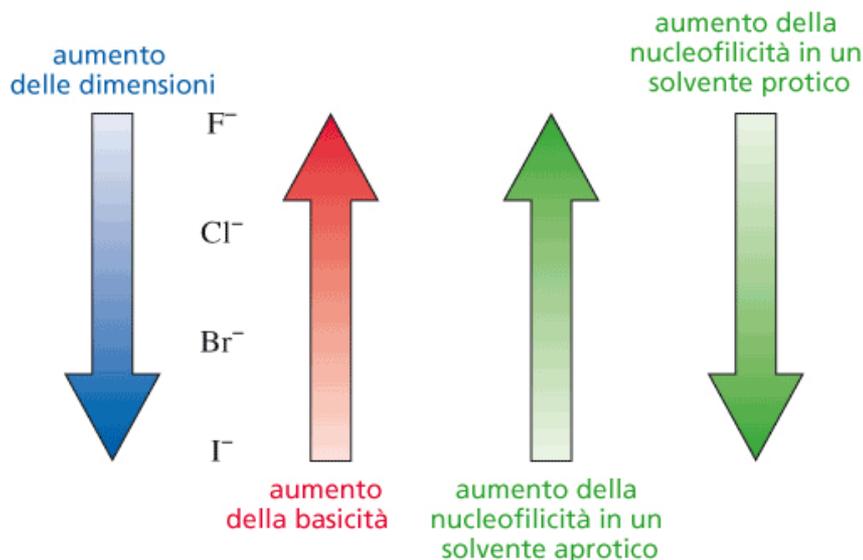
polarizzabilità e nucleofilicità

► Figura 8.5

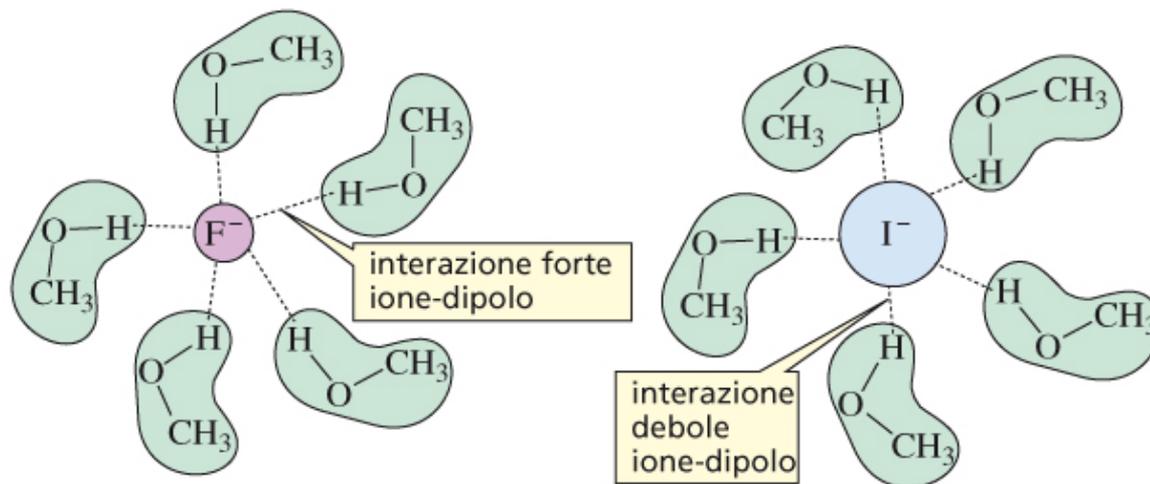
Uno ione ioduro è più grande e più polarizzabile di uno ione fluoruro. Perciò, quando uno ione ioduro attacca un carbonio, gli elettroni relativamente poco trattenuti dello ione possono sovrapporsi più efficacemente, anche da lontano, con l'orbitale del carbonio che subisce l'attacco nucleofilo. Gli elettroni fortemente trattenuti dello ione fluoruro non possono cominciare a sovrapporsi finché gli atomi non sono molto vicini.



polarizzabilità, nucleofilicità, solvatazione



un solvente protico rende le basi più forti meno nucleofile



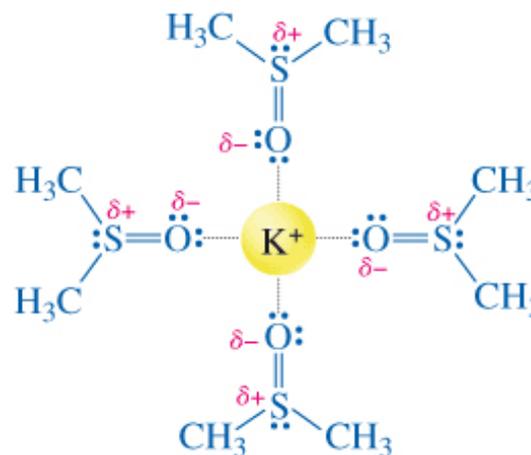
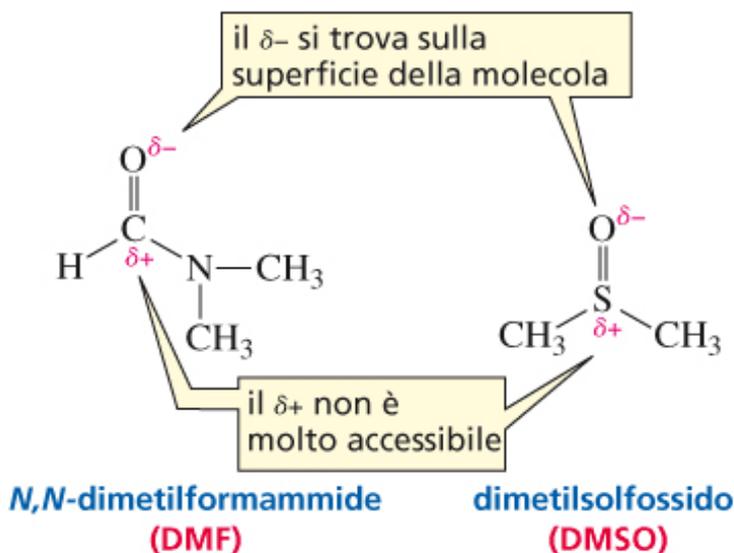
è più facile rompere le interazioni ione-dipolo tra il solvente e lo ione ioduro (una base debole) piuttosto che quelle tra il solvente e lo ione fluoruro (una base forte): in un solvente protico lo ione ioduro anche se è una base più debole è un miglior nucleofilo

Tabella 8.2 Nucleofilicità relativa nei confronti di CH_3I in metanolo



nucleofilicità crescente

- in un solvente non polare il fluoruro sarebbe un nucleofilo molto efficace. Per ovviare ai problemi di solubilità dei composti ionici (come ad es. i fluoruri) si impiegano solventi quali la DMF o il DMSO (solventi **polari aprotici** che solvatano bene le **specie cationiche** rendendo il Nu più reattivo)

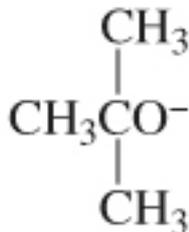


il DMSO può solvatare un catione meglio di quanto possa solvatare un anione

effetti sterici sulla nucleofilicità e basicità



ione etossido
nucleofilo migliore

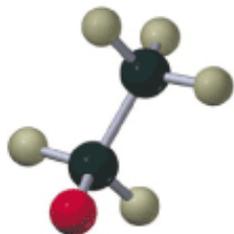


ione *terz*-butossido
base più forte

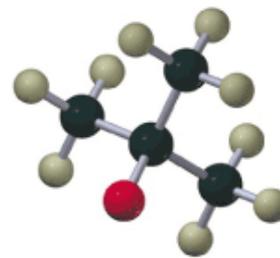
pKa (etanolo) = 15.9

pKa (*t*butanolo) = 18

- lo ione *t*butossido è una base più forte dello ione etossido (l'ingombro sterico influenza poco la basicità)
- al contrario gli effetti sterici hanno una forte influenza sul potere nucleofilo (l'avvicinamento al C che porta il gruppo uscente è impedito)

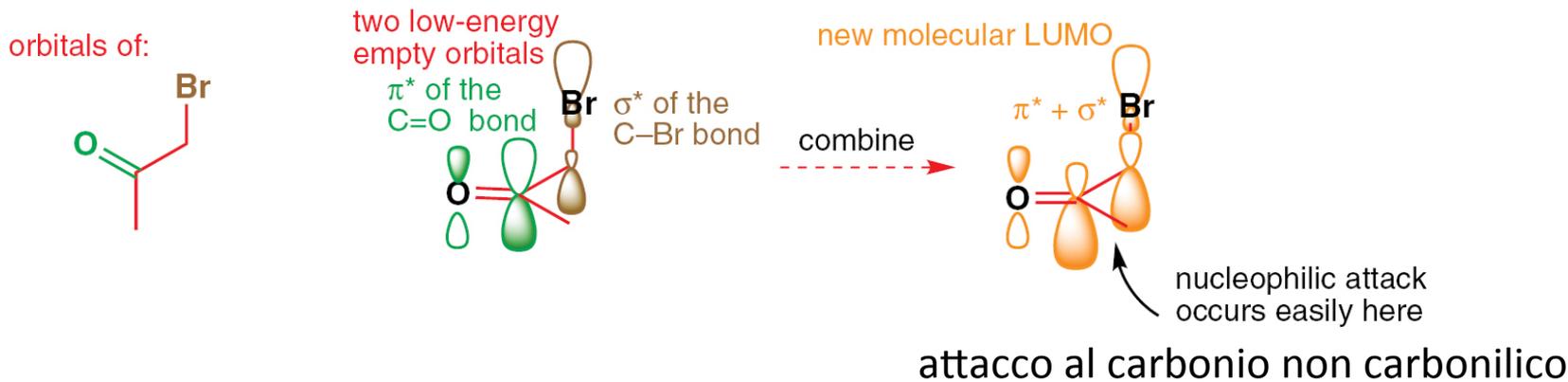
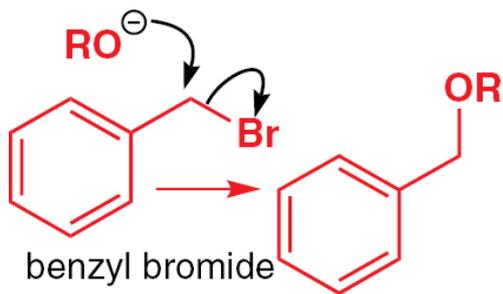
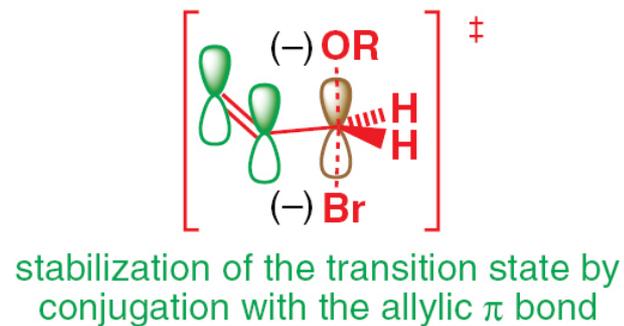
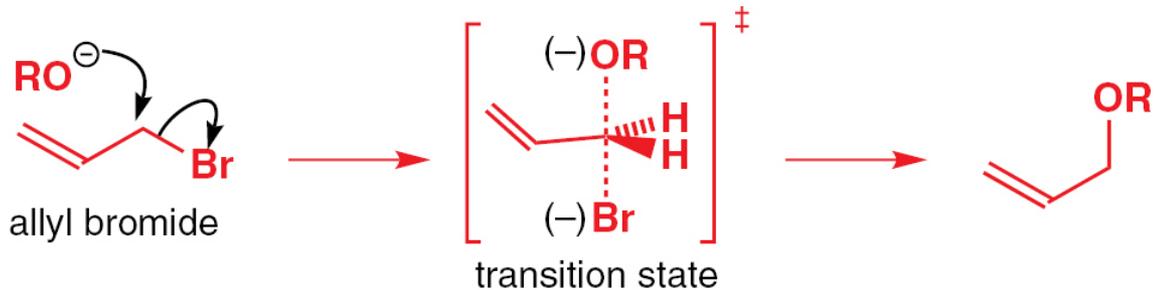


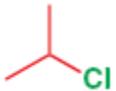
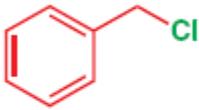
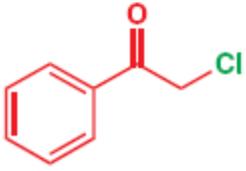
ione etossido



ione *terz*-butossido

variazioni strutturali e S_N2



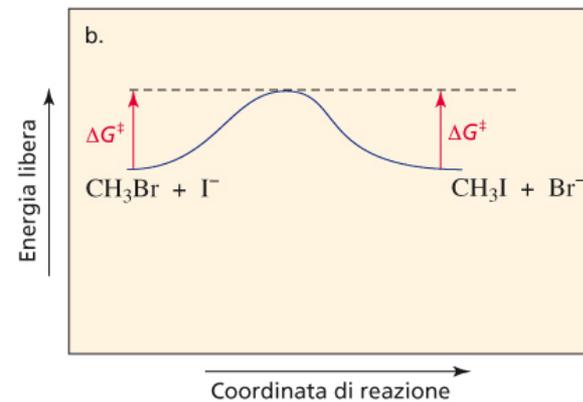
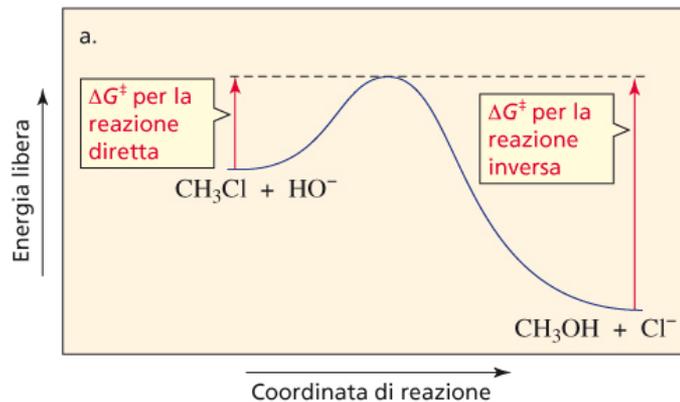
Alkyl chloride	Relative rate	Comments
	200	least hindered alkyl chloride
	0.02	secondary alkyl chloride; slow because of steric hindrance
	79	allyl chloride accelerated by π conjugation in transition state
	200	benzyl chloride a bit more reactive than allyl: benzene ring slightly better at π conjugation than isolated double bond
	920	conjugation with oxygen lone pair accelerates reaction (this is an S_N1 reaction)
	100,000	conjugation with carbonyl group much more effective than with simple alkene or benzene ring; these α -halo carbonyl compounds are the most reactive of all

velocità relative delle reazioni S_N2 dei cloruri alchilici con lo ione ioduro

reversibilità delle S_N2



una reazione S_N2 è reversibile quando le basicità dei gruppi uscenti sono simili



pKa (HBr) = -9
pKa(HI) = -10

pKa (HCl) = -7
pKa(H₂O) = 15.7

▲ Figure 8.6

(a) Diagramma energia libera/coordinata di reazione per una reazione S_N2 irreversibile.

(b) Diagramma energia libera/coordinata di reazione per una reazione S_N2 reversibile.

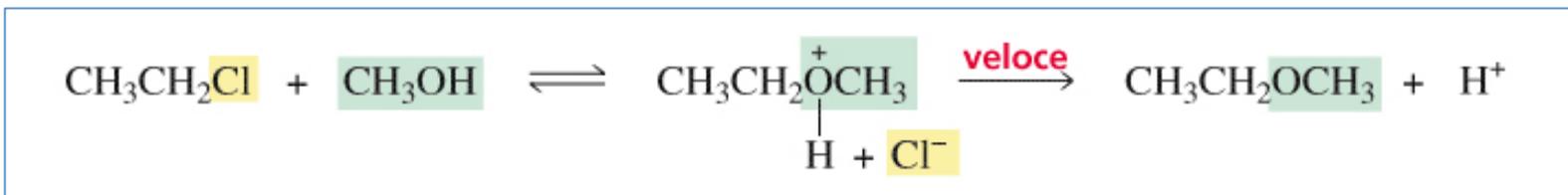
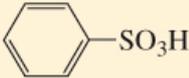
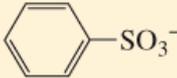
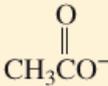
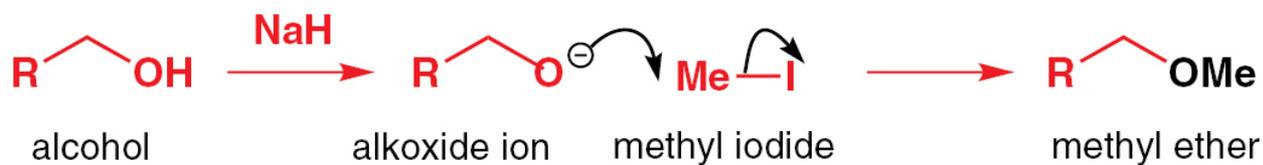


Tabella 8.3 Le acidità degli acidi coniugati di alcuni gruppi uscenti

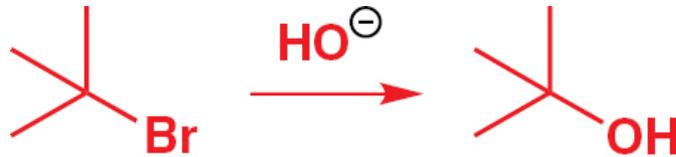
Acido	pK_a	Base coniugata (gruppo uscente)
HI	-10.0	I^-
HBr	-9.0	Br^-
HCl	-7.0	Cl^-
	-6.5	
H_2SO_4	-5.0	HSO_4^-
$CH_3\overset{+}{O}H_2$	-2.5	CH_3OH
H_3O^+	-1.7	H_2O
HF	3.2	F^-
	4.8	
H_2S	7.0	HS^-
$HC\equiv N$	9.1	$^-C\equiv N$
$\overset{+}{N}H_4$	9.4	NH_3
CH_3CH_2SH	10.5	$CH_3CH_2S^-$
$(CH_3)_3\overset{+}{N}H$	10.8	$(CH_3)_3N$
CH_3OH	15.5	CH_3O^-
H_2O	15.7	HO^-
$HC\equiv CH$	25	$HC\equiv C^-$
H_2	35	H^-
NH_3	36	$^-NH_2$

Perché conviene deprotonare l'alcol?



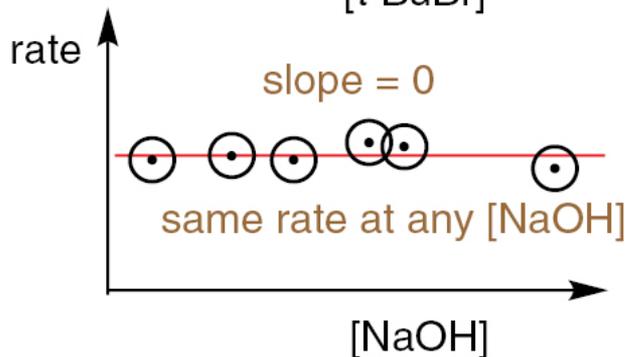
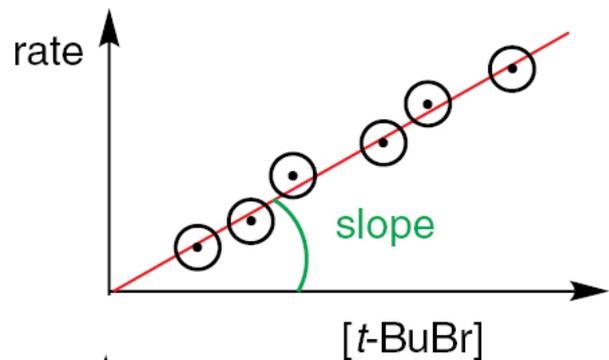
**perché in questo modo il nucleofilo
(l'alcoossido) è molto più efficace**

il meccanismo della S_N1



studio cinetico

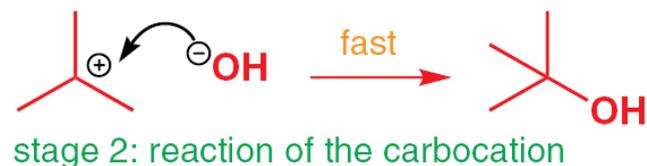
- la velocità della reazione dipende esclusivamente dalla concentrazione dell'alogenuro alchilico (che risulta quindi coinvolto nello stadio lento della reazione)
- quando i gruppi metilici vengono rimpiazzati da atomi di H la velocità diminuisce
- si osserva racemizzazione al centro asimmetrico a cui è legato l'alogeno (se l'atomo di C a cui è legato l'alogeno è un centro asimmetrico)



$$\text{velocità} = k[\text{alogenuro alchilico}]$$

esempio di reazione di sostituzione nucleofila unimolecolare S_N1

the S_N1 mechanism: reaction of *t*-BuBr with hydroxide ion



**il gruppo uscente si allontana prima
che il nucleofilo si avvicini**

va bene anche l'acqua

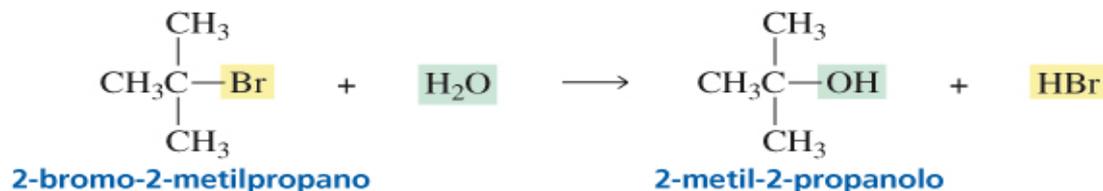
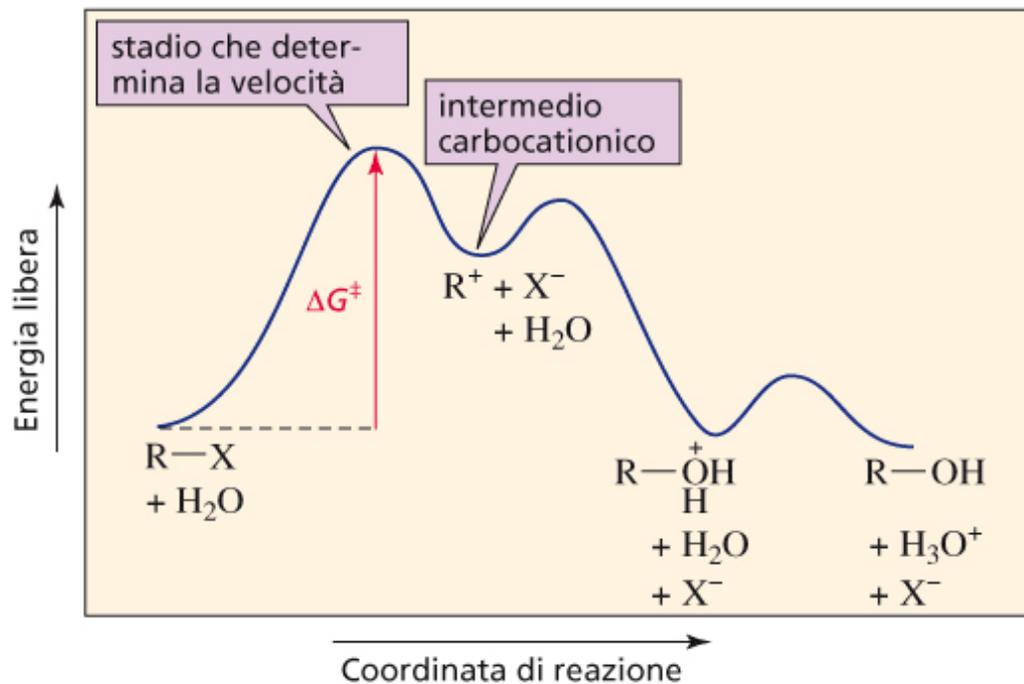
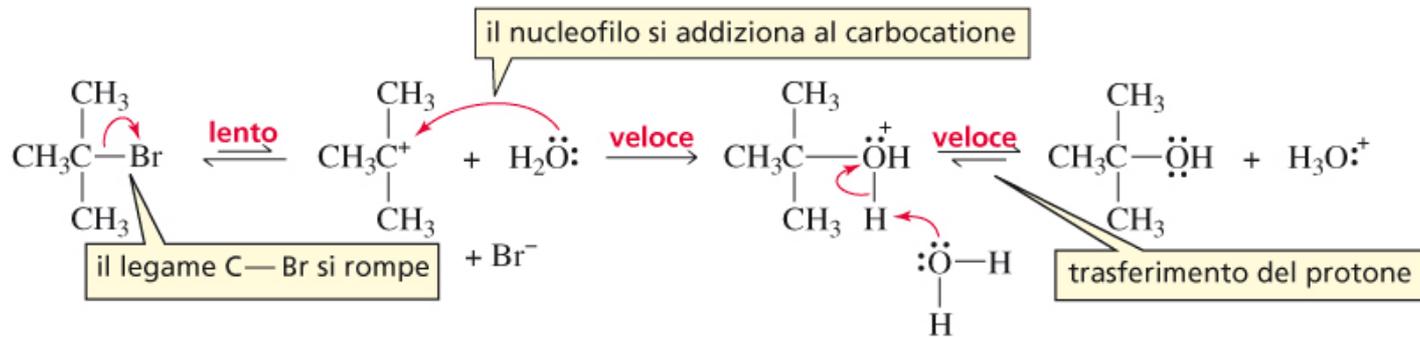


Tabella 8.4 Velocità relative delle reazioni S_N1 per diversi bromuri alchilici
(il solvente è H₂O, il nucleofilo è H₂O)

Bromuro alchilico	Tipo di bromuro alchilico	Velocità relativa
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{C}-\text{Br} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	terziario	1 200 000
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{CH}-\text{Br} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	secondario	11.6
$\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{Br}$	primario	1.00*
CH_3-Br	metile	1.05*

* Anche se la velocità della reazione S_N1 di questi composti con l'acqua è 0, essi si convertono in minima quantità come risultato di una reazione S_N2.

meccanismo



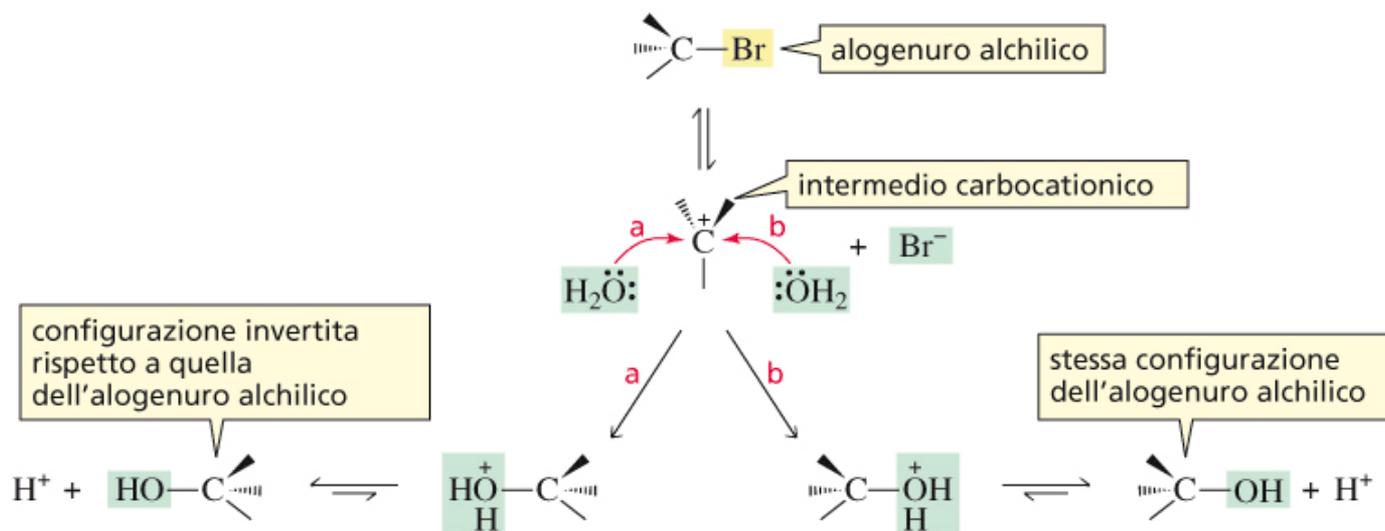
alogenuro metilico < alogenuro alchilico 1° < alogenuro alchilico 2° < alogenuro alchilico 3°

poco reattivo per dare S_N1

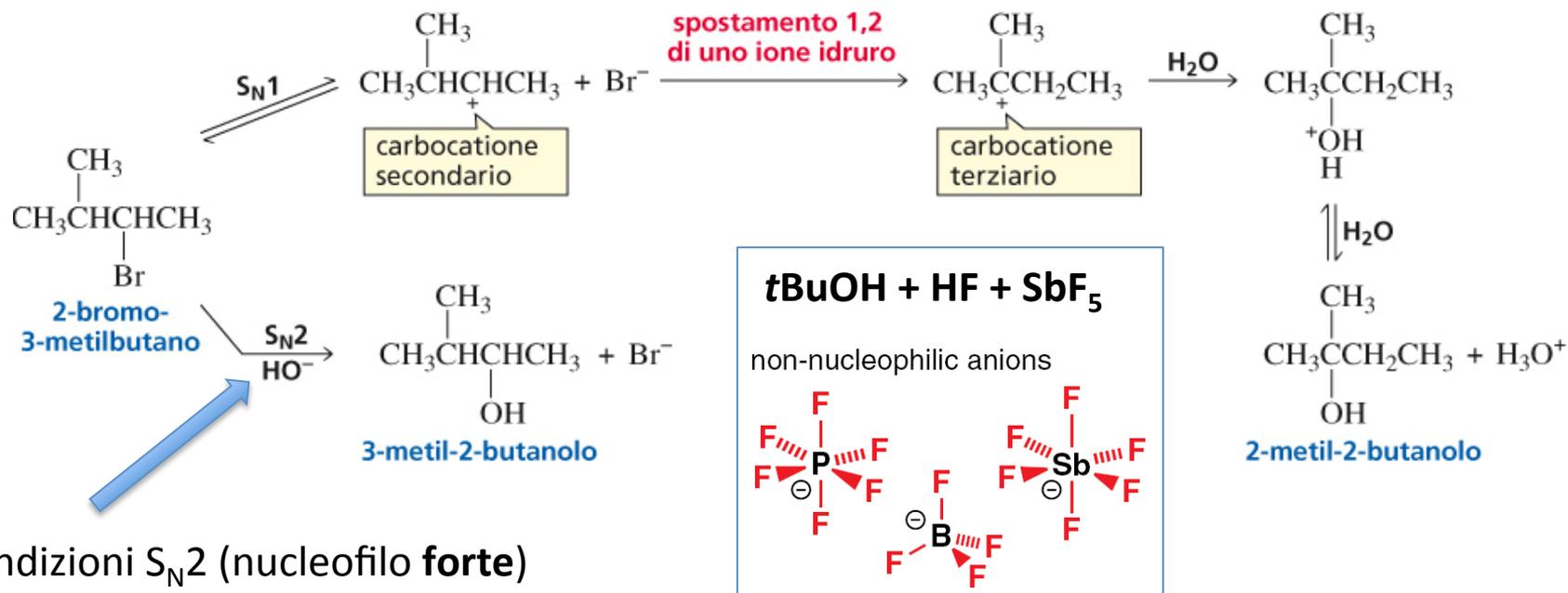
più reattivo

(gli alogenuri alchilici primari e metilici sono troppo poco reattivi per subire una S_N1)

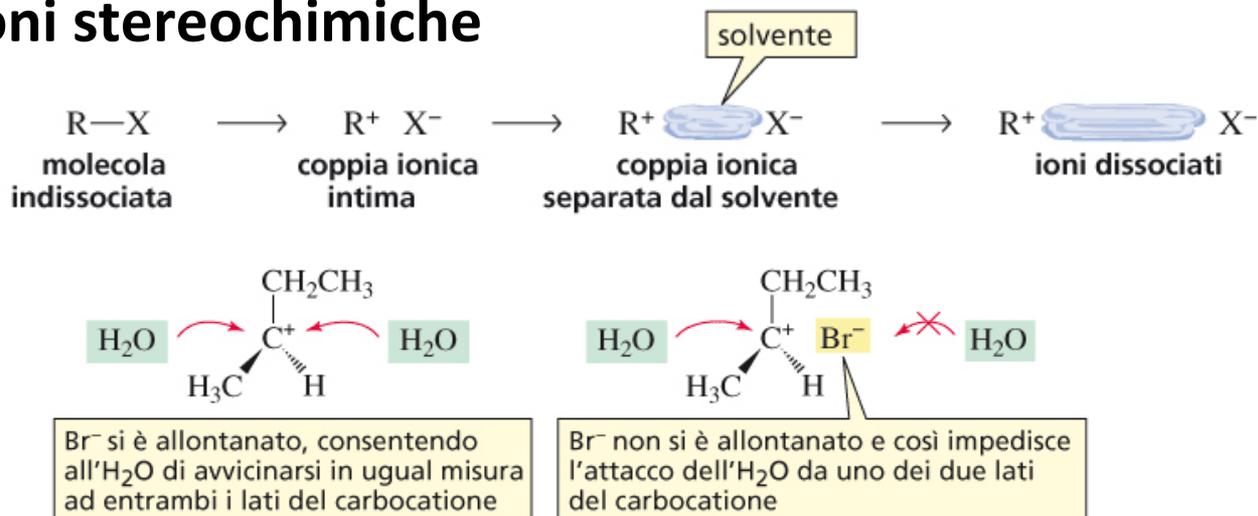
stereochimica della sostituzione S_N1



I carbocationi possono trasporre



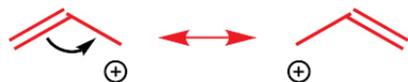
considerazioni stereochimiche



sistemi allilici

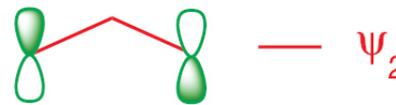
the allyl cation

curly arrows

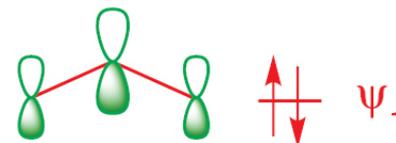


molecular orbitals

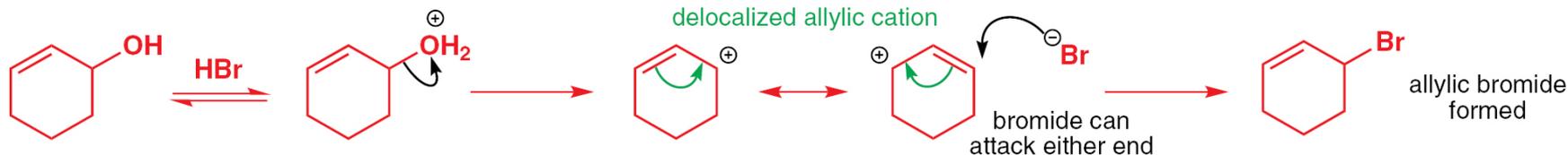
LUMO: empty non-bonding orbital of the allyl cation



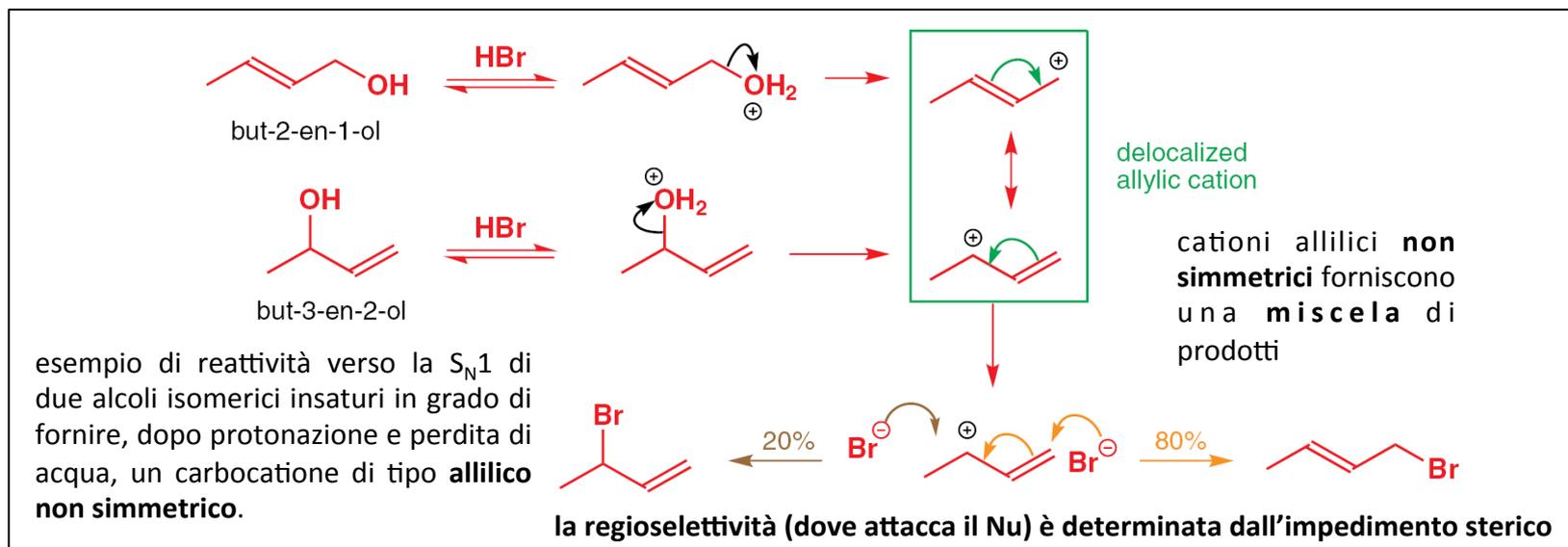
HOMO: filled bonding orbital of the allyl cation



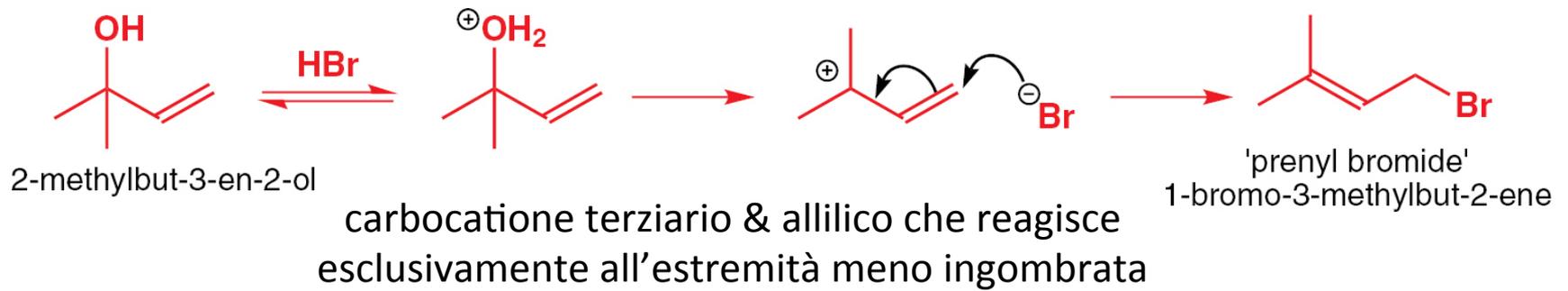
le due strutture delocalizzate sono identiche e forniscono il medesimo prodotto



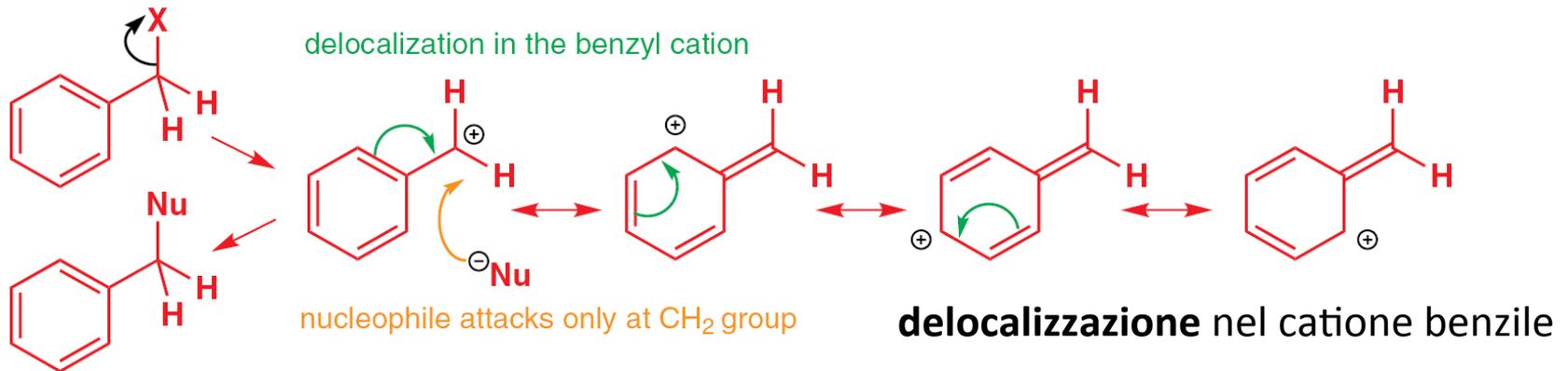
il gruppo ossidrilico è un cattivo gruppo uscente (base forte coniugata dell'acido debole acqua): la protonazione dell'alcol con HBr produce uno ione ossonio che perde acqua per dare il corrispondente carbocatione allilico (H_2O è un gruppo uscente migliore di OH^- in quanto base più debole).



esempio di reattività verso la $\text{S}_{\text{N}}1$ di due alcoli isomerici insaturi in grado di fornire, dopo protonazione e perdita di acqua, un carbocatione di tipo **allilico non simmetrico**.



sistemi benzilici



il catione benzilico è pressappoco stabile come quello allilico.
 NB: esso reagisce sempre sulla **catena laterale**

S_N1 vs S_N2

Tabella 8.5 Confronto fra le Reazioni S_N1 e S_N2

S _N 2	S _N 1
Meccanismo a stadio singolo	Meccanismo a più stadi con formazione di un intermedio carbocationico
Stadio che determina la velocità bimolecolare	Stadio che determina la velocità monomolecolare
Assenza di trasposizioni di carbocationi	Possibilità di trasposizioni di carbocationi
Migliore è il nucleofilo, maggiore è la velocità della reazione.	La forza del nucleofilo non influenza la velocità di reazione.
Ordine di reattività: metile > 1° > 2° > 3° (nessuna reazione con i terziari).	Ordine di reattività: 3° > 2° > 1° > metile (nessuna reazione con primari o metili).
Il prodotto ha la configurazione invertita rispetto a quella del reagente.	Il prodotto ha sia la configurazione identica che quella invertita rispetto a quella del reagente.
Gruppo uscente: I ⁻ > Br ⁻ > Cl ⁻ > F ⁻	Gruppo uscente: I ⁻ > Br ⁻ > Cl ⁻ > F ⁻

Tabella 8.6 Riepilogo delle reattività degli alogenuri alchilici nelle reazioni di sostituzione nucleofila

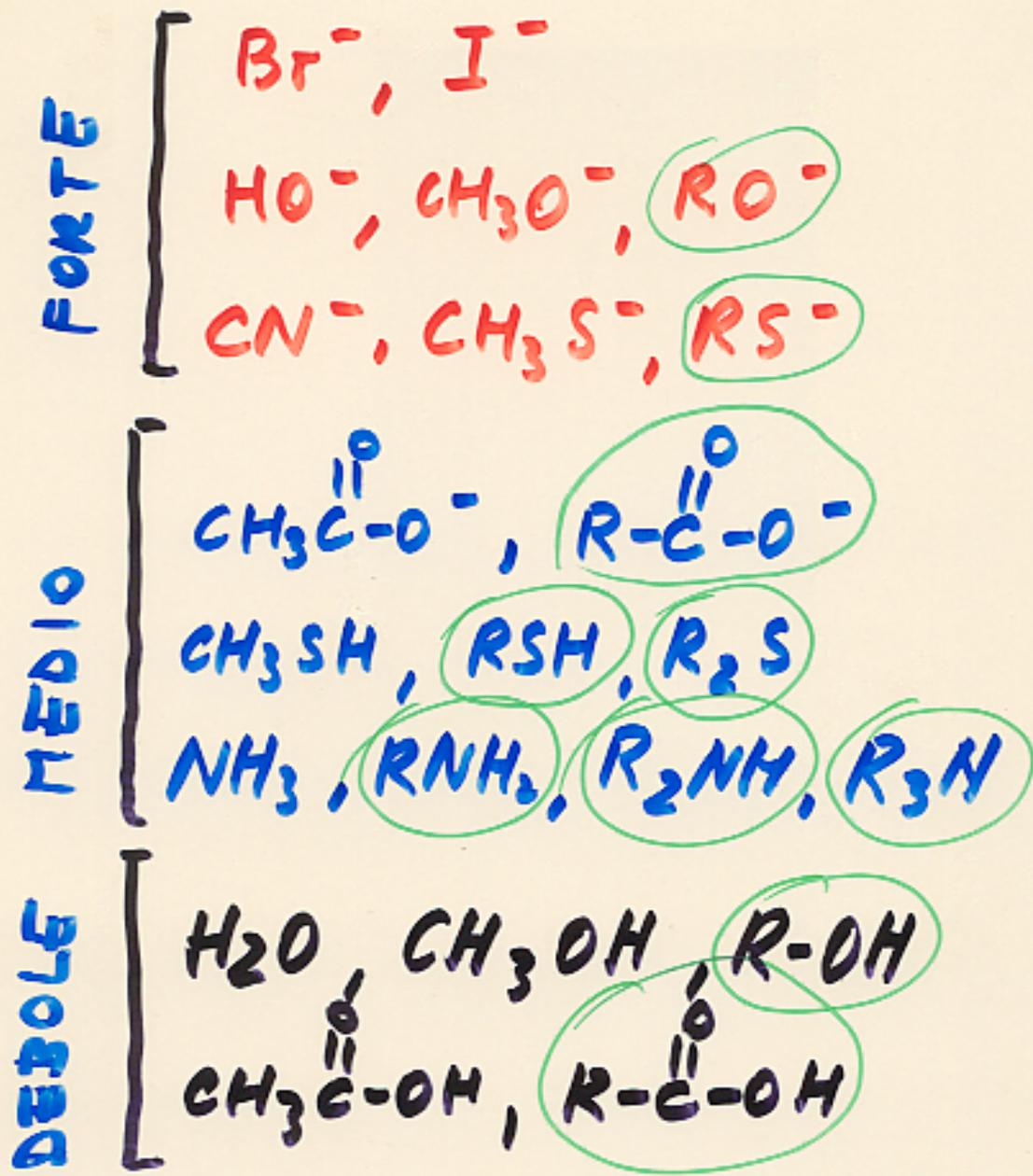
Metile ed alogenuro alchilico 1°	solo S _N 2
Alogenuri vinilici ed arilici	né S _N 1 né S _N 2
Alogenuri alchilici 2°	S _N 1 e S _N 2
Alogenuri benzilici ed allilici 1° e 2°	S _N 1 e S _N 2
Alogenuri alchilici 3°	solo S _N 1
Alogenuri benzilici ed allilici 3°	solo S _N 1



R	S _N 1	S _N 2
CH ₃	NO	SI
primario	NO	SI
<u>secondario</u>	dipende *	
terziario	SI	NO

* nucleofilo debole
buon gruppo uscente \Rightarrow S_N1
solvente polare

buon nucleofilo
solvente aprotico \Rightarrow S_N2
buon gruppo uscente





 NUCLEOFILICITA' \uparrow
 CRESCENTE