

Capitolo 7 e 8 di Brown e Poon

Unità didattica 6

Reazioni di Sostituzione degli Alogenuri Alchilici

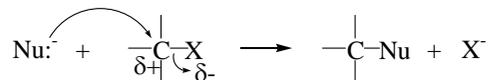
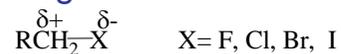
Cosa è una sostituzione?



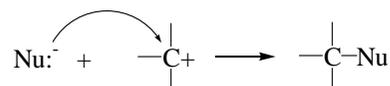
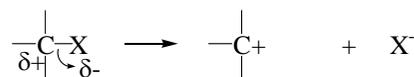
L'atomo o il gruppo che è sostituito o eliminato in queste reazioni è detto **gruppo uscente**.

Gli alogenuri alchilici hanno buoni gruppi uscenti

Come reagiscono gli alogenuri alchilici?



oppure ...



Poiché un nucleofilo sostituisce l'alogeno, queste reazioni sono dette *reazioni di sostituzione nucleofila*

Il meccanismo di reazione predominante dipende da:

- la struttura dell'alogenuro alchilico
- la reattività del nucleofilo
- la concentrazione del nucleofilo
- il solvente della reazione

Il meccanismo di una reazione S_N2



La cinetica della reazione segue l'equazione:

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

È una reazione di secondo ordine

Tre evidenze sperimentali supportano un meccanismo di reazione S_N2

1. La velocità di reazione dipende dalla concentrazione del nucleofilo e dell'alogenuro
2. La velocità di reazione di un dato nucleofilo diminuisce con la dimensione crescente dell'alogenuro alchilico
3. La configurazione del prodotto di sostituzione è invertita rispetto alla configurazione dell'alogenuro chirale di partenza

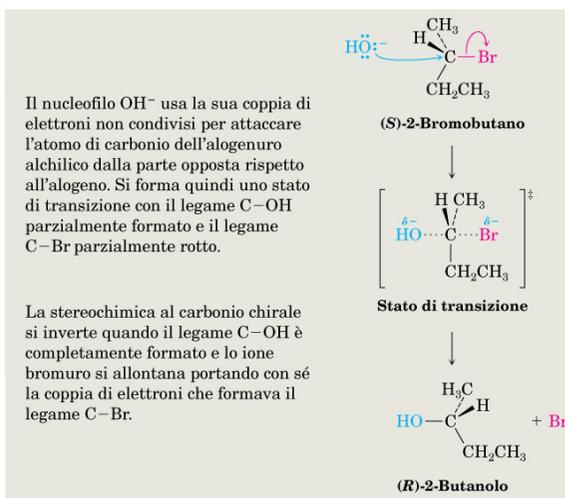
Table 10.1 Relative Rates of S_N2 Reactions for Several Alkyl Halides

Alkyl halide	Class of alkyl halide	Relative rate
CH ₃ -Br	methyl	1200
CH ₃ CH ₂ -Br	primary	40
CH ₃ CH ₂ CH ₂ -Br	primary	16
CH ₃ CH-Br	secondary	1
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}-\text{Br} \end{array}$	tertiary	too slow to measure

Il meccanismo di una reazione S_N2

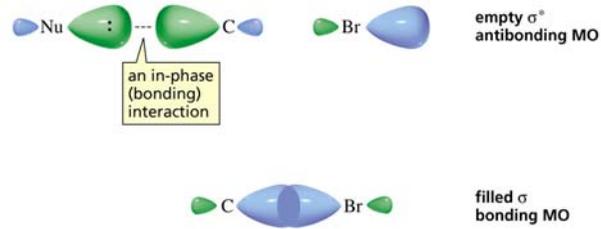


MECCANISMO:
La reazione S_N2. La reazione avviene in un solo stadio quando il nucleofilo si avvicina da una direzione opposta all'alogenuro uscente, invertendo di conseguenza la stereochimica dell'atomo di carbonio chirale.

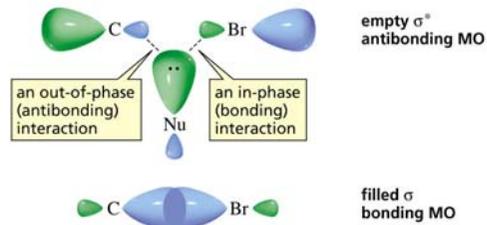


Perché un nucleofilo attacca dal retro?

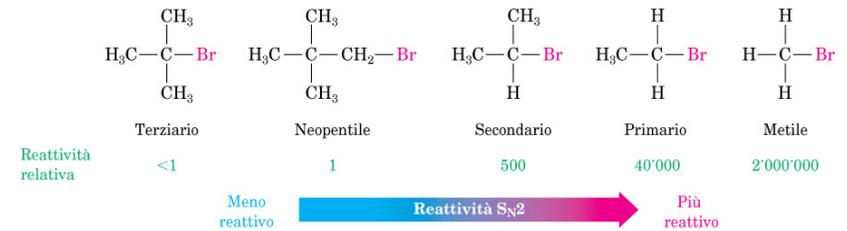
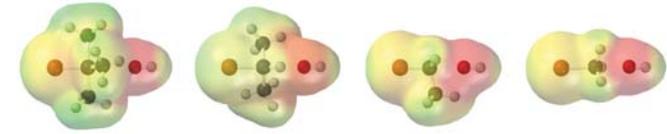
a. Back-side attack



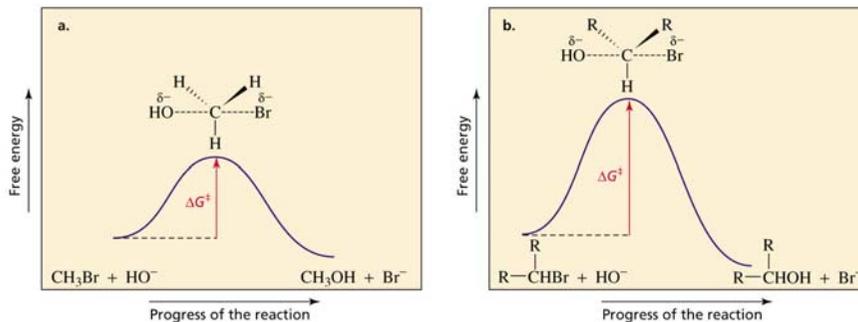
b. Front-side attack



Un sostituito ingombrante nell'alogenuro alchilico riduce la reattività: si parla di **impedimento sterico**



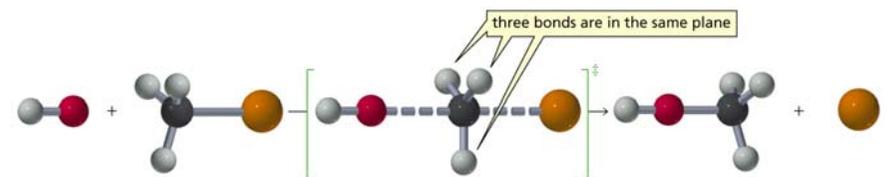
Diagrammi di reazione per (a) S_N2 del bromuro di metile e (b) S_N2 di un bromuro alchilico impedito stericamente



Un alto impedimento sterico sul centro elettrofilico ha l'effetto di alzare l'energia dello stato di transizione e quindi ΔG^\ddagger , poiché è richiesta più energia per il nucleofilo entrante per avvicinarsi al carbonio che porta il gruppo uscente. Il risultato è un rallentamento della reazione.

Una reazione infinitamente lenta non avviene, anche se ci fosse un ΔG molto negativo a renderla spontanea.

L'inversione di configurazione (inversione di Walden) in una S_N2 è dovuta all'attacco dal retro



Le reazioni S_N2 sono influenzate dal gruppo uscente

relative rates of reaction

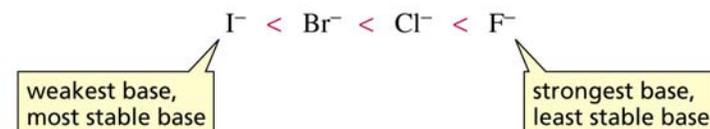
HO ⁻ + RCH ₂ I → RCH ₂ OH + I ⁻	30,000
HO ⁻ + RCH ₂ Br → RCH ₂ OH + Br ⁻	10,000
HO ⁻ + RCH ₂ Cl → RCH ₂ OH + Cl ⁻	200
HO ⁻ + RCH ₂ F → RCH ₂ OH + F ⁻	1

Reattività relativa	OH ⁻ , NH ₂ ⁻ , OR ⁻	F ⁻	Cl ⁻	Br ⁻	I ⁻	TosO ⁻
	<<1	1	200	10'000	30'000	60'000
	Meno reattivo	Reattività del gruppo uscente →				Più reattivo

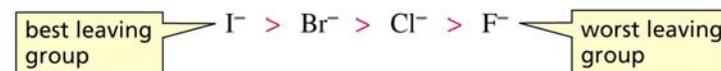


Più debole è la base, migliore è come gruppo uscente

relative basicities of the halide ions



relative leaving abilities of the halide ions



Il carbonio e lo iodio hanno la stessa elettronegatività

Perché RI è il più reattivo?

relative reactivities of alkyl halides in an S_N2 reaction



Gli atomi grandi sono più polarizzabili degli atomi piccoli

La grande polarizzabilità di un grande ioduro lo fa reagire come fosse un composto polare

Il nucleofilo influenza la reazione S_N2

La nucleofilicità è una misura di quanto velocemente un composto (il nucleofilo) può attaccare un atomo elettrone-deficiente

La nucleofilicità è misurata da una costante di velocità (k)

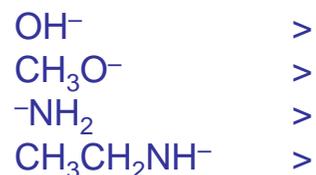
DIVERSAMENTE DA:

La basicità è una misura di quanto efficientemente un composto (la base) condivide un paio solitario con un protone

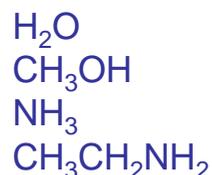
La basicità è misurata dalla costante di dissociazione acida (K_a)

Paragonando molecole con lo stesso atomo che attacca:

Base più forte,
Miglior nucleofilo

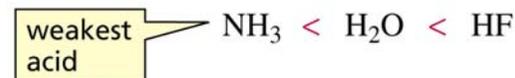


Basse più debole,
Peggior nucleofilo

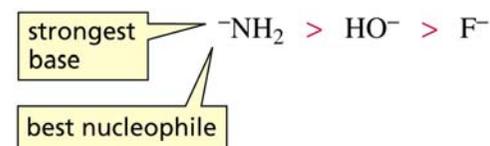


Paragone tra molecole con atomi che attaccano che hanno approssimativamente la stessa dimensione

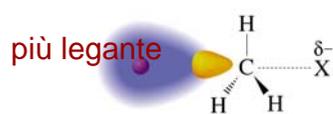
relative acid strengths



relative base strengths and relative nucleophilicities



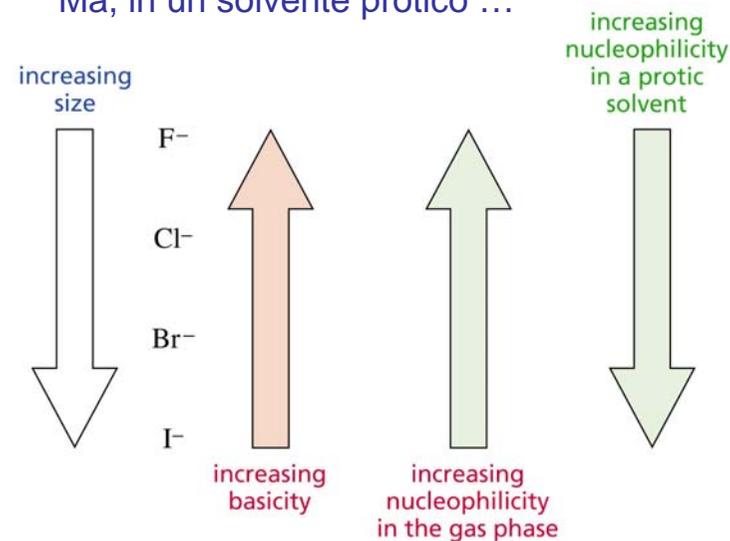
Paragonando molecole con gruppi che attaccano che hanno dimensioni, molto diverse



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

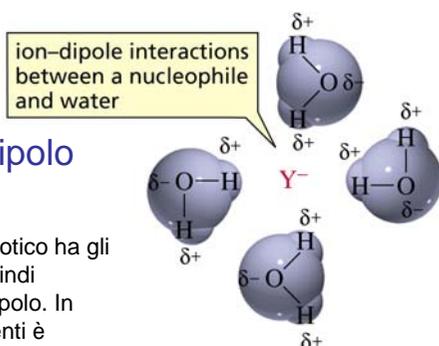
In una reazione in fase gas, la base più forte è anche il miglior nucleofilo

Ma, in un solvente protico ...



L'effetto solvente sulla nucleofilicità

Come può un solvente protico rendere una base più forte un nucleofilo più debole?



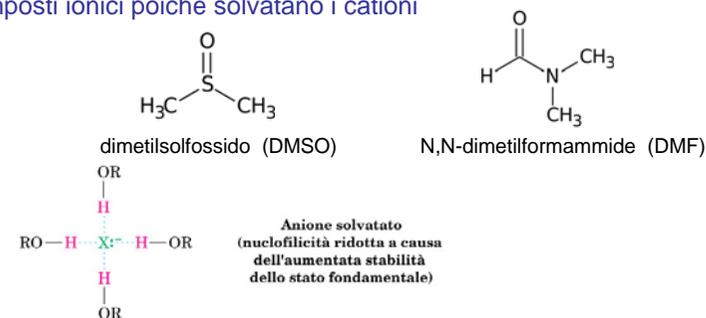
Le interazioni ione-dipolo

Una base forte in un solvente protico ha gli anioni fortemente solvatati, e quindi stabilizzati, da interazioni ione-dipolo. In questo modo l'energia dei reagenti è diminuita. Poiché lo stato di transizione della S_N2 non è altrettanto stabilizzato dal solvente protico (la carica negativa è condivisa) allora il risultato è un aumento di ΔG^\ddagger , quindi un rallentamento della reazione

È più facile rompere le interazioni ione-dipolo tra una base debole ed un solvente, piuttosto che tra una base forte ed il solvente

Quindi, il fluoruro è un nucleofilo migliore in un solvente non polare

Inoltre, solventi polari aprotici come DMSO e DMF facilitano la reazione dei composti ionici poiché solvatano i cationi

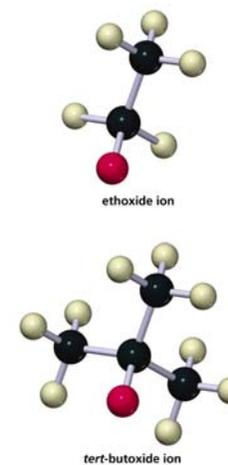


Solvente	CH ₃ OH	H ₂ O	DMSO	DMF	CH ₃ CN	HMPA
Reattività relativa	1	7	1'300	2'800	5'000	200'000
	Meno reattivo	Reattività del solvente →				Più reattivo



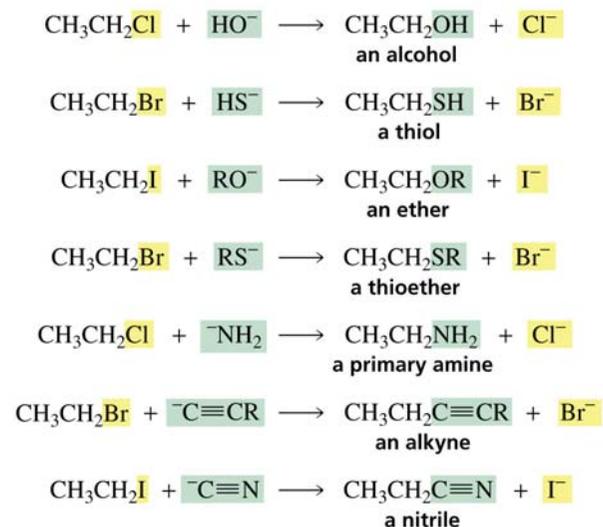
Solvente	CH ₃ OH	H ₂ O	DMSO	DMF	CH ₃ CN	HMPA
Reattività relativa	1	7	1'300	2'800	5'000	200'000
	Meno reattivo	Reattività del solvente →				Più reattivo

La nucleofilicità è influenzata da fattori sterici



Gli effetti sterici influenzano la nucleofilicità, non la basicità

Una S_N2 va nella direzione che permette alla base più forte di rimuovere la base più debole



Evidenze sperimentali per reazioni di tipo S_N1

1. La velocità della reazione dipende solo dalla concentrazione dell'alogeno alchilico
2. La reazione è favorita dall'ingombro sterico del sostituito alchilico
3. Nella sostituzione su un alogenuro alchilico chirale, si ottiene una miscela racemica di prodotti

Table 10.4 Relative Rates of S_N1 Reactions for Several Alkyl Bromides (solvent is H₂O, nucleophile is H₂O)

Alkyl bromide	Class of alkyl bromide	Relative rate
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{C}-\text{Br} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	tertiary	1,200,000
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}-\text{Br} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	secondary	11.6
$\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{Br}$	primary	1.00*
CH_3-Br	methyl	1.05*

*Although the rate of the S_N1 reaction of this compound with water is 0, a small rate is observed as a result of an S_N2 reaction.

Reazione R-Br + H₂O → R-OH in H₂O

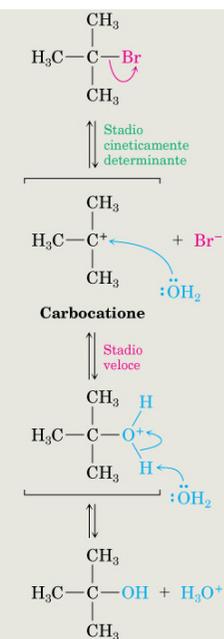
Secondo quanto visto per le S_N2, ci si attenderebbe che un alogenuro terziario non reagisca, invece in queste condizioni reagisce molto più rapidamente di uno secondario o primario!

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.

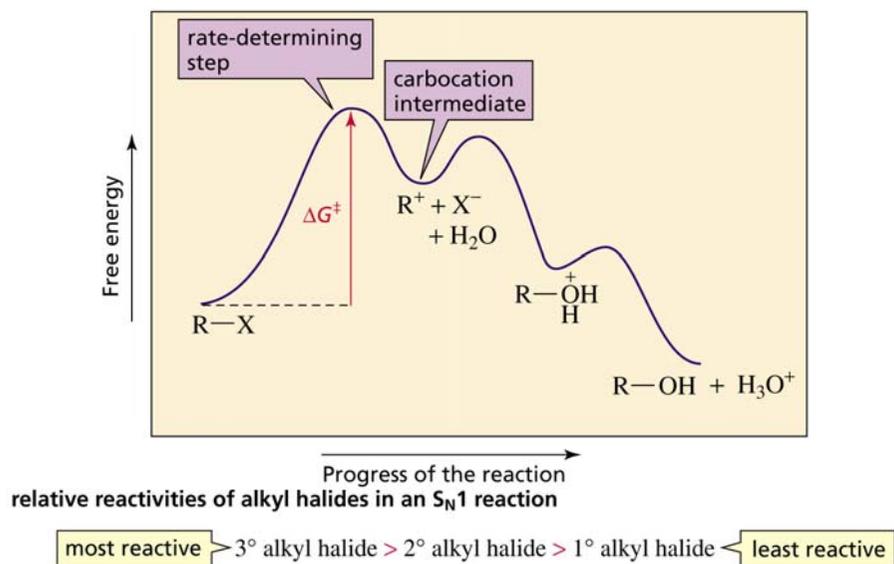
La dissociazione spontanea del bromuro alchilico avviene in uno stadio lento, cineticamente determinante, per generare un intermedio carbocationico e uno ione bromuro.

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

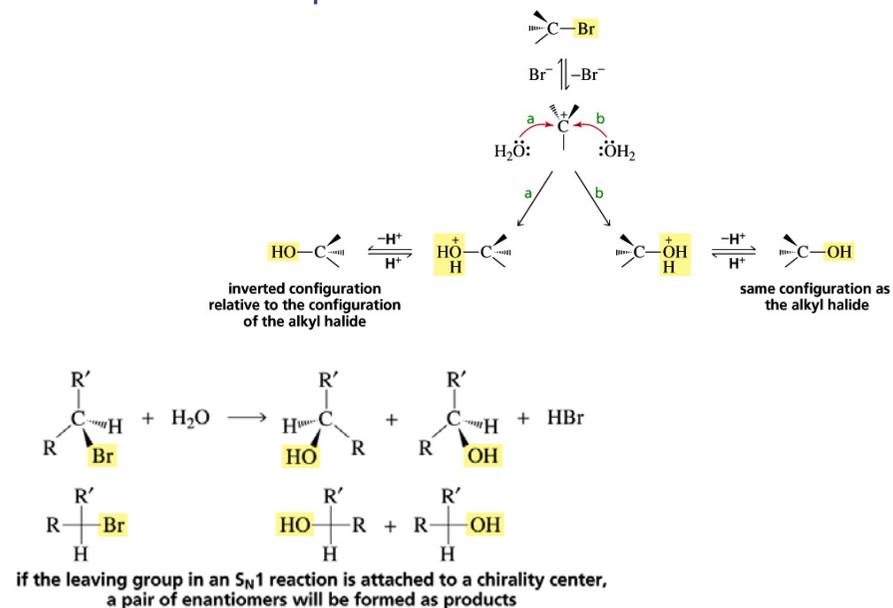
La perdita di un protone converte l'alcol protonato intermedio nel prodotto finale.



Coordinata di reazione per una reazione di sostituzione S_N1

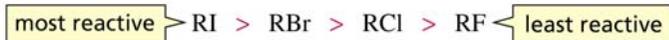


La reazione dell'intermedio carbocationico porta alla formazione di due prodotti stereoisomerici

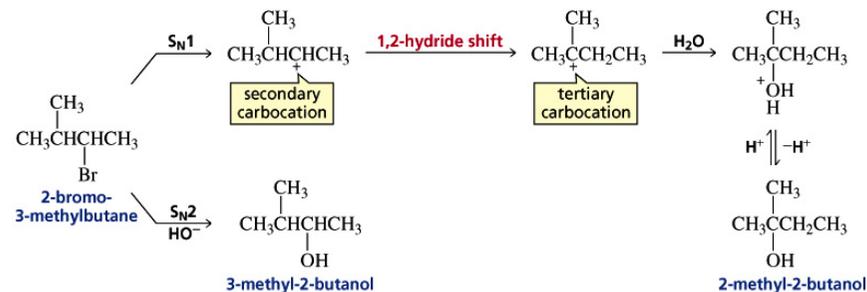


L'effetto del gruppo uscente sulla S_N1

relative reactivities of alkyl halides in an S_N1 reaction



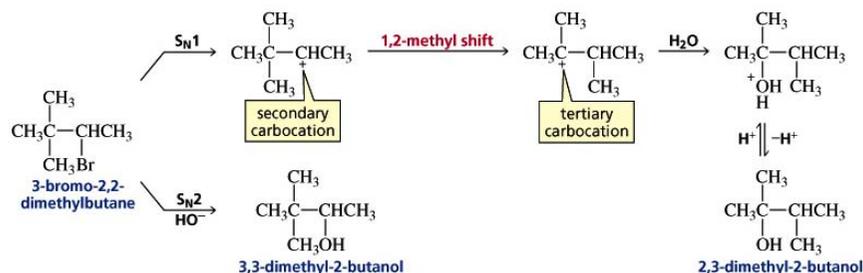
La regiochimica della S_N1: Quando una reazione forma degli intermedi carbocationici, controlla sempre la possibilità di riarrangiamenti dei carbocationi (a carbocationi più ramificati e quindi stabili)



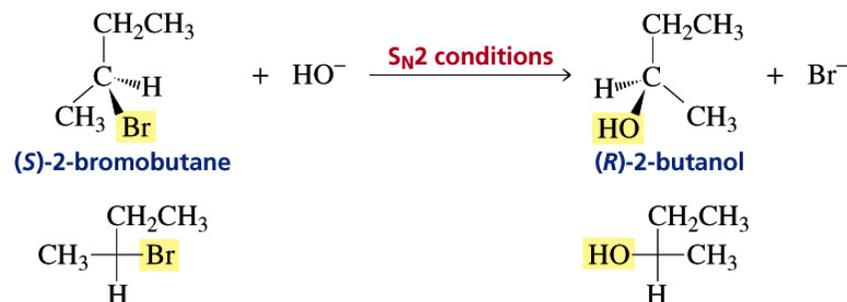
Il nucleofilo non ha effetto sulla velocità di una S_N1

(non entra nello stadio che determina la velocità di reazione)

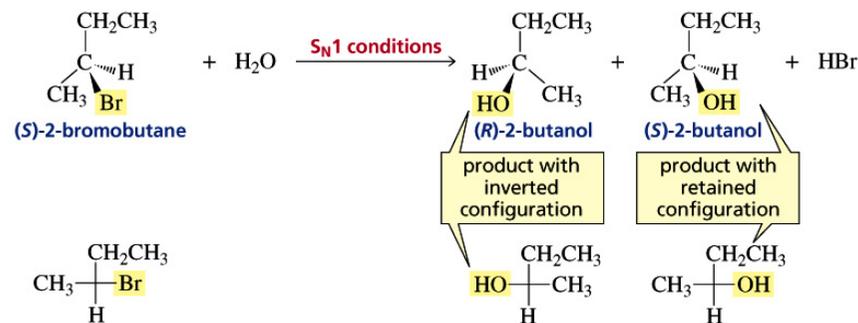
La regiochimica della S_N1: trasposizione 1,2 di metile per dare un carboanione più stabile



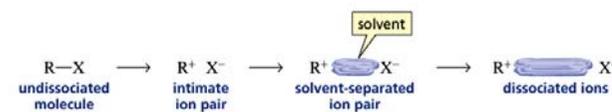
La stereochimica delle S_N2



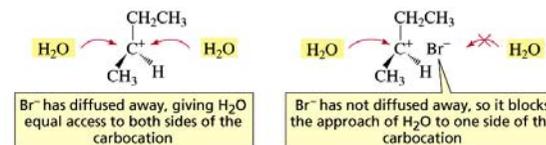
La stereochimica delle S_N1



A volte c'è un eccesso di prodotto invertito in una reazione S_N1



Se il gruppo uscente resta nelle prossimità del carboanione, in una gabbia di solvente, allora il nucleofilo entrante trova maggior facilità ad entrare dal lato opposto a quello del gruppo uscente, motivando l'eccesso del prodotto invertito.

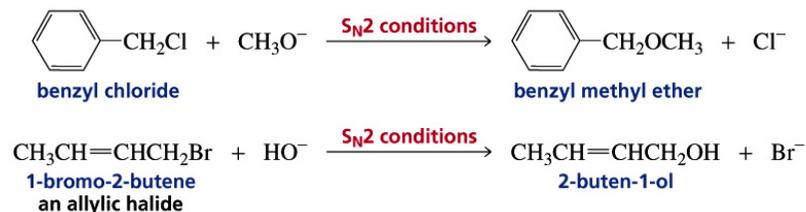


I prodotti risultanti da reazioni di sostituzione nucleofilica su substrati ciclici



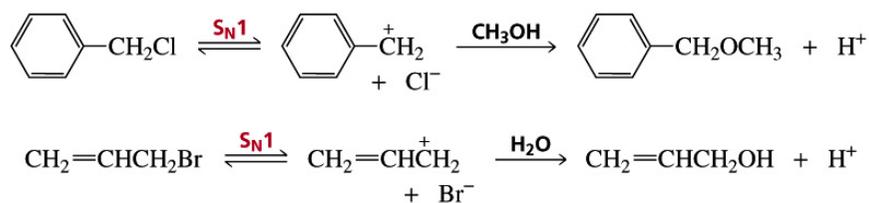
Sia il *cis*- che il *trans*-4-metilcicloesano sono ottenuti nella reazione S_N1

A meno di non essere terziari, gli alogenuri benzilici e allilici reagiscono secondo S_N2

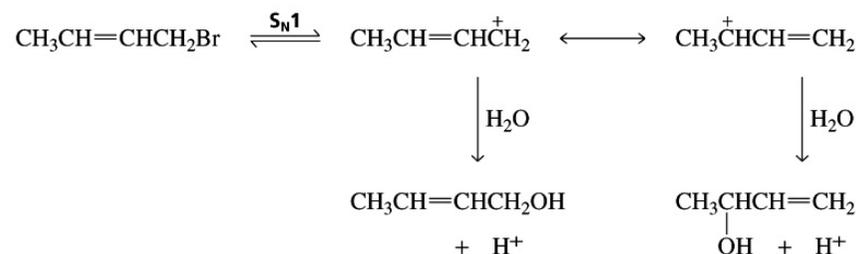


Gli alogenuri terziari allilici e benzilici non sono reattivi secondo S_N2 a causa dell'impedimento sterico

Gli alogenuri benzilici e allilici subiscono reazioni S_N1, poichè formano carbocationi stabili



Più di un prodotto può risultare da una reazione S_N1 su un alogenuro allilico



Le formule di risonanza che si possono scrivere per il catione allilico dicono che la carica positiva è condivisa da due carboni, per cui il nucleofilo può entrare con una certa probabilità su entrambi, per dare due prodotti che sono generalmente isomeri strutturali.

Paragoni tra le reazioni di sostituzione nucleofila

Table 10.5 Comparison of S _N 2 and S _N 1 Reactions	
S _N 2	S _N 1
A one-step mechanism	A stepwise mechanism that forms a carbocation intermediate
A bimolecular rate-determining step	A unimolecular rate-determining step
No carbocation rearrangements	Carbocation rearrangements
Product has inverted configuration relative to the reactant	Products have both retained and inverted configurations relative to the reactant
Reactivity order: methyl > 1° > 2° > 3°	Reactivity order: 3° > 2° > 1° > methyl

Propensione dei substrati a reagire secondo un meccanismo S_N

Table 10.6 Summary of the Reactivity of Alkyl Halides in Nucleophilic Substitution Reactions	
Methyl and 1° alkyl halides	S _N 2 only
Vinyl and aryl halides	Neither S _N 1 nor S _N 2
2° alkyl halides	S _N 1 and S _N 2
1° and 2° benzylic and 1° and 2° allylic halides	S _N 1 and S _N 2
3° alkyl halides	S _N 1 only
3° benzylic and 3° allylic halides	S _N 1 only

Quando un substrato può reagire sia secondo S_N1 che S_N2, allora le seguenti condizioni determinano il meccanismo prevalente:

La concentrazione del nucleofilo,

La reattività del nucleofilo,

Il solvente della reazione

Una S_N2 è favorita da un'alta concentrazione di un buon nucleofilo

Una S_N1 è favorita da una bassa concentrazione di nucleofilo o da un cattivo nucleofilo

Il ruolo del solvente nelle S_N2 e S_N1

Uno o più reagenti sono carichi nel *rate-determining step*

Un aumento della polarità del solvente

Diminuisce la velocità di reazione

Nessuno dei reagenti è carico nel *rate-determining step*

Un aumento della polarità del solvente

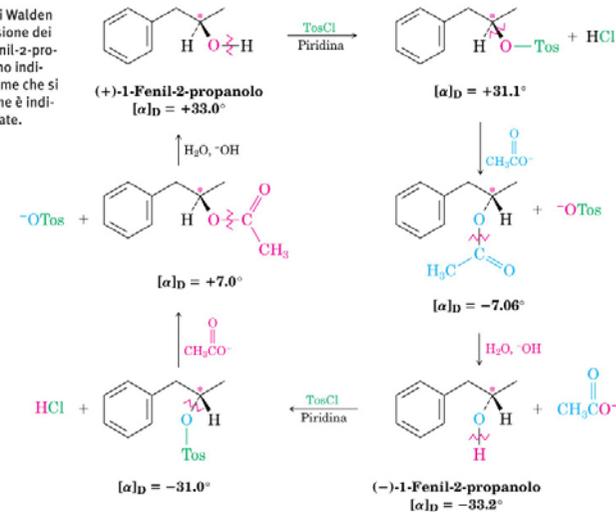
Aumenta la velocità di reazione

Table 10.7 The Dielectric Constants of Some Common Solvents

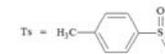
Solvent	Structure	Abbreviation	Dielectric constant (ϵ , at 25 °C)	Boiling point (°C)
<i>Protic solvents</i>				
Water	H ₂ O	—	79	100
Formic acid	HCOOH	—	59	100.6
Methanol	CH ₃ OH	MeOH	33	64.7
Ethanol	CH ₃ CH ₂ OH	EtOH	25	78.3
<i>tert</i> -Butyl alcohol	(CH ₃) ₃ COH	<i>tert</i> -BuOH	11	82.3
Acetic acid	CH ₃ COOH	HOAc	6	117.9
<i>Aprotic solvents</i>				
Dimethyl sulfoxide	(CH ₃) ₂ SO	DMSO	47	189
Acetonitrile	CH ₃ CN	MeCN	38	81.6
Dimethylformamide	(CH ₃) ₂ NCHO	DMF	37	153
Hexamethylphosphoric acid triamide	[(CH ₃) ₂ N] ₃ PO	HMPA	30	233
Acetone	(CH ₃) ₂ CO	Me ₂ CO	21	56.3
Dichloromethane	CH ₂ Cl ₂	—	9.1	40
Tetrahydrofuran		THF	7.6	66
Ethyl acetate	CH ₃ COOCH ₂ CH ₃	EtOAc	6	77.1
Diethyl ether	CH ₃ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	Et ₂ O	4.3	34.6
Benzene		—	2.3	80.1
Hexane	CH ₃ (CH ₂) ₄ CH ₃	—	1.9	68.7

Un esempio di "ciclo" di inversione della configurazione mediante S_N2 ripetute

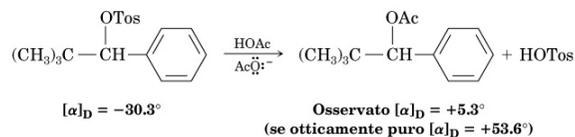
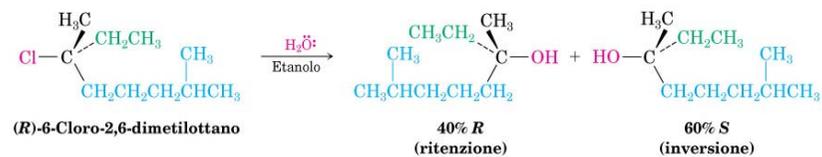
Un ciclo di Walden che porta all'interconversione dei due enantiomeri dell'1-fenil-2-propanolo. I centri chirali sono indicati da asterischi e il legame che si rompe in ciascuna reazione è indicato da linee rosse ondulate.



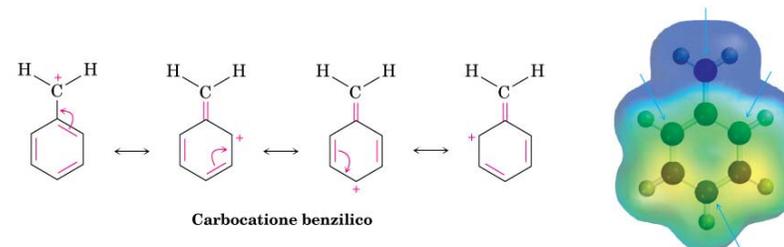
Tos- o Ts-, il gruppo tosilico, è un buon gruppo uscente, si comporta come un alogenuro per la sostituzione nucleofila.

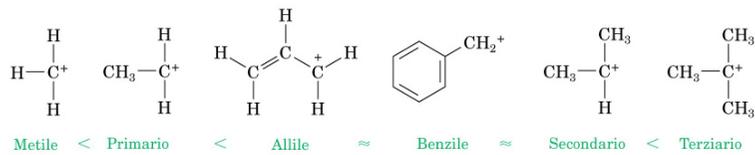


Esempi di parziale inversione in reazioni S_N1

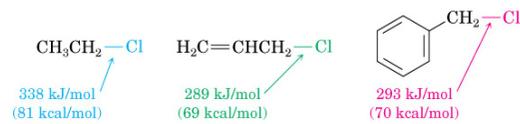


Forme di risonanza del carbocatione allilico e benzilico. Le mappe di potenziale elettrostatico mostrano che la carica positiva (blu) è delocalizzata sul sistema π in entrambi i casi. Gli atomi elettronpoveri sono indicati dalle frecce blu.

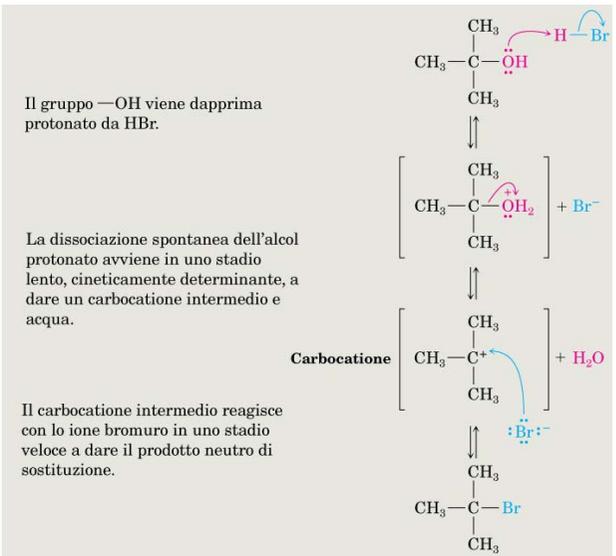




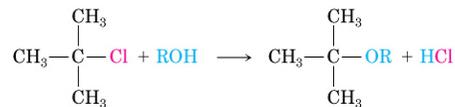
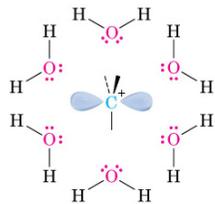
Meno stabile $\xrightarrow{\text{Stabilità dei carbocationi}}$ Più stabile



MECCANISMO:
 La reazione $\text{S}_{\text{N}}1$ di un alcol terziario con HBr per dare un alogenuro alchilico. Il gruppo uscente è acqua neutra.



Solvatazione di un carbocatione da parte dell'acqua. Gli atomi di ossigeno elettronricchi delle molecole di solvente si orientano intorno al carbocatione carico positivamente stabilizzandolo.



	Etanolo	40% Acqua/ 60% Etanolo	80% Acqua/ 20% Etanolo	Acqua
Reattività relativa	1	100	14'000	100'000
Meno reattivo $\xrightarrow{\text{Reattività del solvente}}$ Più reattivo				

L'effetto del solvente per le $\text{S}_{\text{N}}1$

L'effetto solvente su una reazione $\text{S}_{\text{N}}1$. L'energia dello stato di transizione cala drasticamente in un solvente polare.

