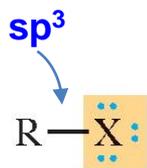
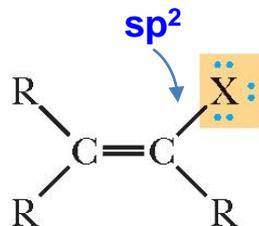


ALOGENOALCANI O ALOGENURI ALCHILICI

Struttura



Alogenoalcano
(alogenuro
alchilico)

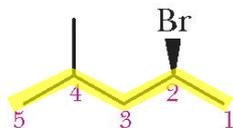


Alogenoalchene
(alogenuro alchenilico
o vinilico)

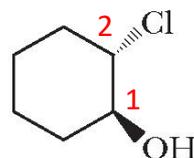


Alogenoarene
(alogenuro
arilico)

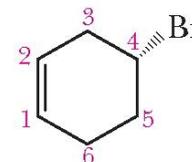
Nomenclatura IUPAC



(*S*)-2-Bromo-4-metilpentano



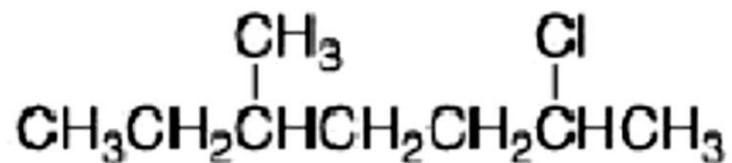
(1*S*,2*S*)-2-Clorocicloesano



(*R*)-4-Bromocicloesene

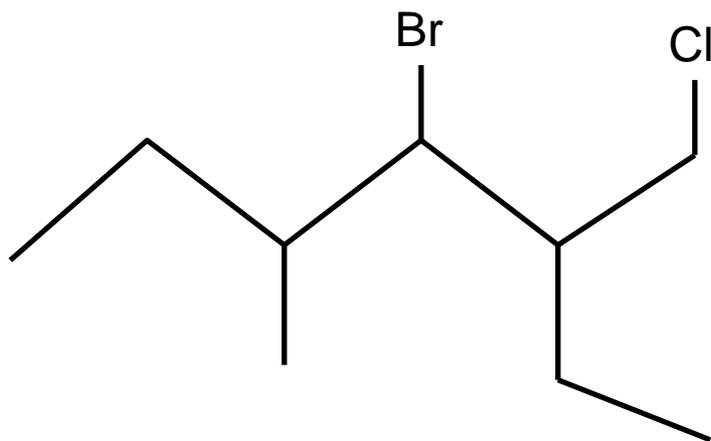
1. Individuare catena principale (più lunga) che contiene l'alogeno
2. Contare da estremità che individua il numero più basso per C-X
3. Suffisso per alogeno è -o quindi *fluoro*, *cloro*, *bromo*, *iodo*,
4. Se presenti altri gruppi funzionali, questi hanno priorità nella numerazione (priorità gruppi funzionali). Alogeni sono quelli a più bassa priorità tra gruppi funzionali

ordine alfabetico: cloro \longrightarrow c; metile \longrightarrow m

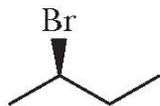


2-cloro-5-metileptano

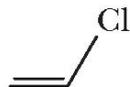
ASSEGNA IL NOME IUPAC:



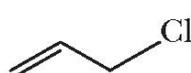
Nomi Comuni



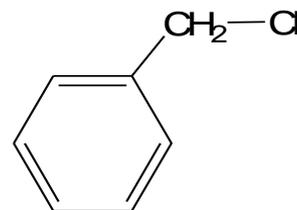
(R)-2-Bromobutano
 [(R)-Bromuro di *sec*-butile]
 alogenuro 2°



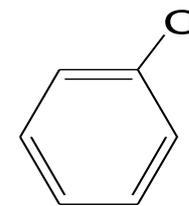
Cloroetene
 (Cloruro di vinile)
 alogenuro vinilico



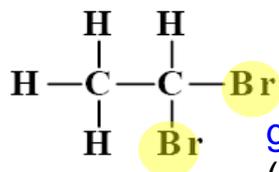
3-Cloropropene
 (Cloruro di allile)
 alogenuro allilico



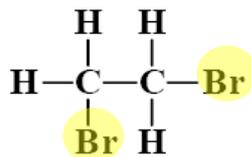
Benzil cloruro
 alogenuro benzilico



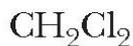
Cloro benzene
 alogenuro arilico



geminale
 (1,1-dialogenoalcani)



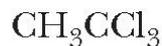
vicinale
 (1,2-dialogenoalcani)



Diclorometano
 (Cloruro di metilene)



Triclorometano
 (Cloroformio)

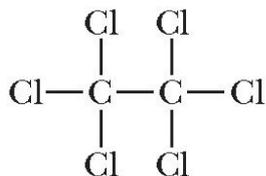


1,1,1-Tricloroetano
 (Metil cloroformio)

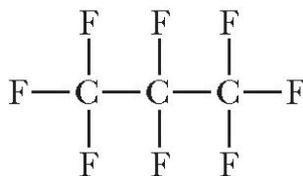


Tricloroetilene
 (Trielina)

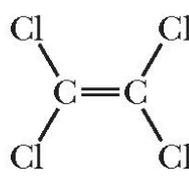
Importanti
 solventi



Percloroetano



Perfluoropropano



Percloroetilene

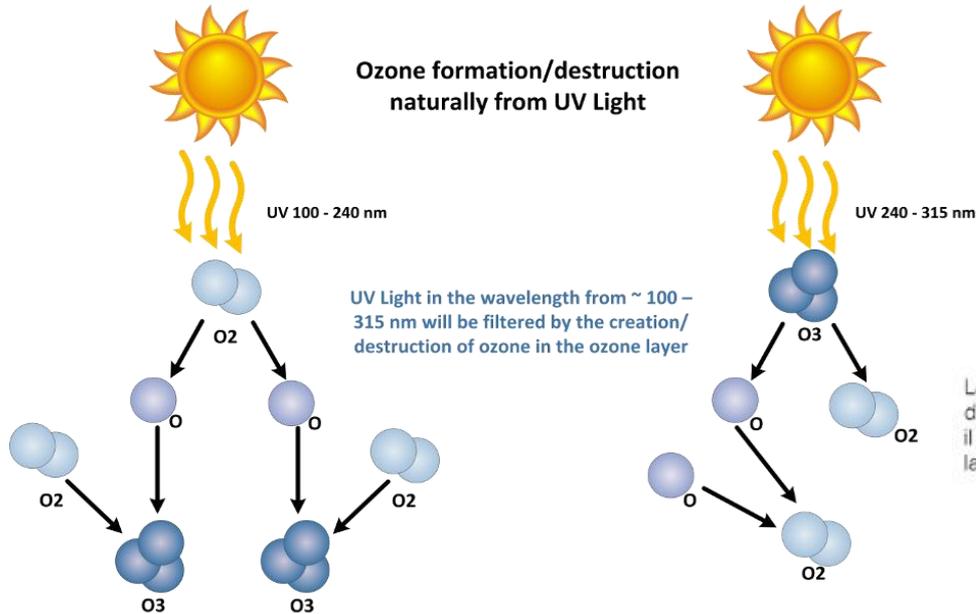
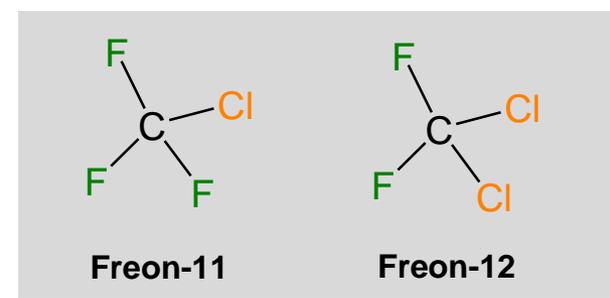
Solvente per lavaggio
 a secco

Clorocarburi/fluorocarburi

Clorofluorocarburi (CFC) o clorofluoroalcani (CFA)

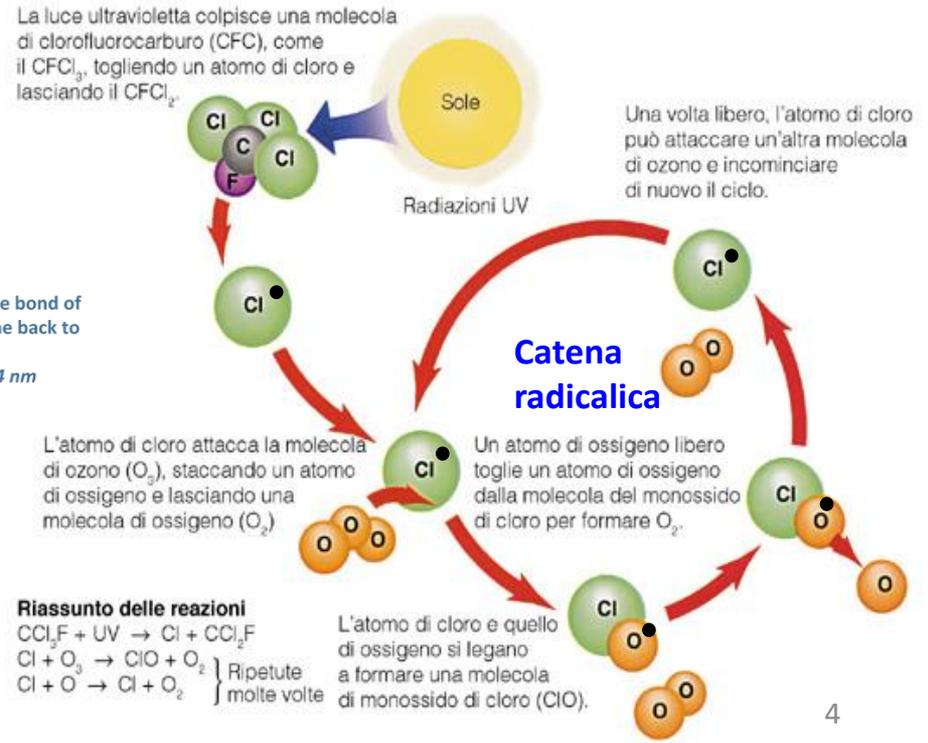
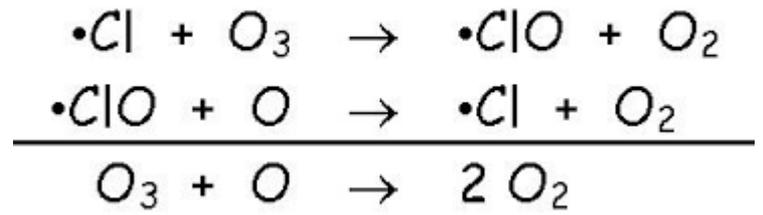
Gas refrigeranti

Ozono blocca raggi UVC (ad alta energia) e parte UVB nella stratosfera

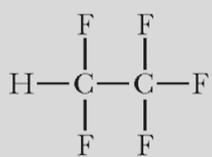


UV Light below 240 nm will disrupt the bond of the oxygen molecule and form two oxygen atoms. These oxygen atoms will quickly attach to natural oxygen to form Ozone (O3).
Peak ozone generation occurs at 185 nm wavelength of UV light.

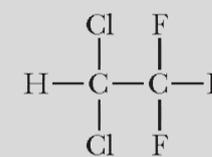
UV Light in the 240-315 nm will disrupt the bond of the ozone molecule and convert this ozone back to oxygen.
Peak ozone destruction occurs at 254 nm wavelength of UV light.



Idrofluoroclorocarburi (HFC) Nuovi refrigeranti.



HFC-134a



HCFC-123

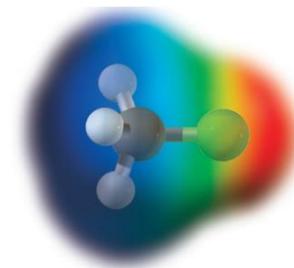
Molto meno stabili, si decompongono prima di raggiungere stratosfera, ma fanno parte dei gas serra. Verranno sostituiti

Proprietà fisiche e polarità

Gli alogeni sono più elettronegativi del C

Il legame C-alogeno è polare e il C ha parziale carica positiva quindi è un **ELETTROFILO**

Il C può essere attaccato da un **NUCLEOFILO**; l'alogeno può uscire con il doppietto elettronico.



Mappe di potenziale elettrostatico del fluorometano

Tabella 8.1 Momenti dipolari degli alogenometani (in fase gassosa)

Alogenometano	Elettronegatività dell'alogeno	Lunghezza del legame carbonio-alogeno (pm)	Momento dipolare (debye, D)
CH ₃ F	4.0	139	1.85
CH ₃ Cl	3.0	178	1.87
CH ₃ Br	2.8	193	1.81
CH ₃ I	2.5	214	1.62

Tabella 8.2 Raggi di van der Waals (pm) per alcuni atomi e gruppi di atomi

H	F	Cl	Br	CH ₂	CH ₃	I
120	135	180	195	200	200	215

Raggio di van der Waals crescente

Punti di ebollizione

Tabella 8.3 Punti di ebollizione di alcuni alcani e alogenocalcani a basso peso molecolare

Gruppo alchilico	Nome	Punto di ebollizione (°C)				
		H	F	Cl	Br	I
CH ₃ —	Metile	-161	-78	-24	4	43
CH ₃ CH ₂ —	Etile	-89	-37	13	38	72
CH ₃ (CH ₂) ₂ —	Propile	-45	3	46	71	102
(CH ₃) ₂ CH—	Isopropile	-45	-11	35	60	89
CH ₃ (CH ₂) ₃ —	Butile	0	32	77	100	130
CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH—	<i>sec</i> -Butile	0	25	67	90	119
(CH ₃) ₂ CHCH ₂ —	Isobutile	-1	16	68	91	120
(CH ₃) ₃ C—	<i>terz</i> -Butile	-1	12	51	72	98
CH ₃ (CH ₂) ₄ —	Pentile	36	63	108	129	157
CH ₃ (CH ₂) ₅ —	Esile	69	92	134	155	181

- Ramificati bollono prima dei lineari (forma più sferica)
- Alcani bollono prima dei bromoalcani con dimensioni simili (es etano -89°C e bromometano +4°C); dovuto alla maggiore **polarizzabilità** degli alogeni che intensificano le **forze di dispersione**
- **Polarizzabilità** dipende dal n. di e⁻ di non legame (meno trattenuti di quelli di legame) e dalla loro distanza dal nucleo, per cui polarizzabilità -F < -Cl < -Br < -I
- Siccome Fluoro poco polarizzabile, **i fluoroalcani hanno P.eb. simile agli alcani con PM simile** (esano ~ 1-fluoropentano, 2-metilpropano ~ 2-fluoropropano)

Lunghezza e forza di legame (rottura omolitica)

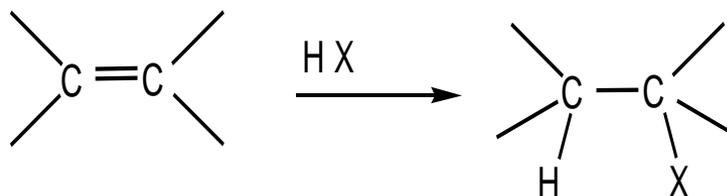
Tabella 8.6 Entalpia media di dissociazione di legame per i legami C—H e C—X

Legame	Lunghezza di legame (pm)	Entalpia di dissociazione del legame [kJ (kcal)/mol]
C—H	109	414 (99)
C—F	142	464 (111)
C—Cl	178	355 (85)
C—Br	193	309 (78)
C—I	214	228 (57)

- C-F molto più forte anche di C-H. Difficile da rompersi, molto stabile
- Per altri seguono ordine del gruppo. Aumentando numero atomico, diminuisce la stabilità del legame poiché diminuisce sovrapposizione orbitali di gusci sempre più diversi da quelli del Carbonio

Preparazione degli alogenocalcani (vedi capitolo alcani e alcheni)

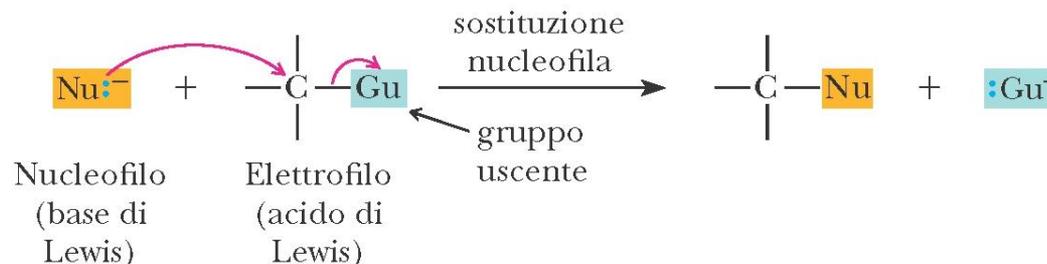
- Sostituzione radicalica di alcani $\text{R-H} \xrightarrow{\text{Cl}_2/\text{Br}_2} \text{R-H}$
- Addizione HX ad alcheni (Markovnikov o anti-Markovnikov)



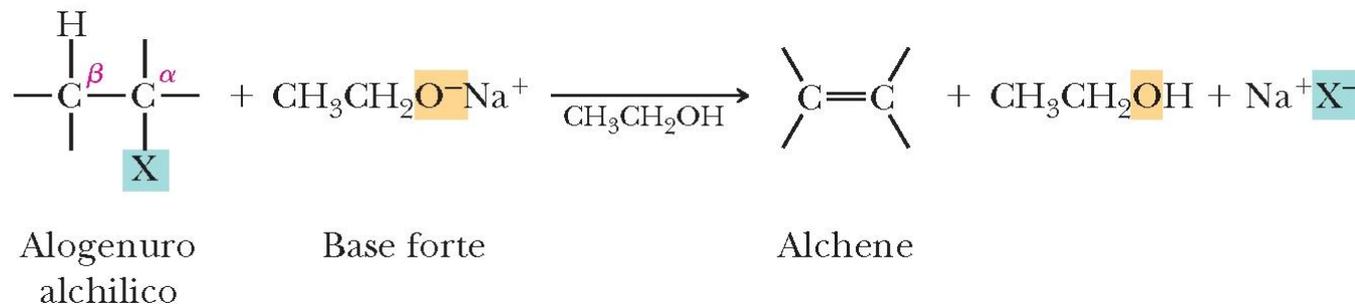
Reattività degli alogenocalcani

La reattività degli alogenuri alchilici è dovuta:

1- alla **parziale carica positiva** presente **sull'atomo di Carbonio** del legame C-X (C elettrofilo) che porta alla **sostituzione dell'alogeno da parte di un nucleofilo** (S_N)



2 - all'aumento della **acidità dei C-H** degli atomi di C sia in α (stesso atomo di C che porta l'alogeno) che in β (atomo di C adiacente) dovuto all'effetto induttivo elettrone-attrattore dell'alogeno. Questo facilita la **β eliminazione (E)** che porta alla uscita del protone presente sul C in β e del gruppo uscente X^- dal carbonio α con formazione del doppio legame $C=C$



I due processi sono fra loro in competizione (a volte avvengono anche insieme) 8

Sostituzione Nucleofila S_N1 e S_N2 (esistono due differenti meccanismi)

Tabella 9.1 Alcune reazioni di sostituzione nucleofila



Nucleofilo	Prodotto	Classe del prodotto ottenuto
$\ddot{\text{O}}\text{H}^- \longrightarrow \text{CH}_3\ddot{\text{O}}\text{H}$		Alcol
$\ddot{\text{O}}\text{R}^- \longrightarrow \text{CH}_3\ddot{\text{O}}\text{R}$		Etere
$\ddot{\text{S}}\text{H}^- \longrightarrow \text{CH}_3\ddot{\text{S}}\text{H}$		Tiolo (mercaptano)
$\ddot{\text{S}}\text{R}^- \longrightarrow \text{CH}_3\ddot{\text{S}}\text{R}$		Solfuro (tioetere)
$\text{C}\equiv\text{C}^- \longrightarrow \text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CH}$		Alchino
$\text{C}\equiv\text{N}^- \longrightarrow \text{CH}_3\text{C}\equiv\text{N}$		Nitrile
$\text{I}^- \longrightarrow \text{CH}_3\text{I}$		Ioduro alchilico
$\text{N}^+=\text{N}=\text{N}^- \longrightarrow \text{CH}_3-\text{N}^+=\text{N}=\text{N}^-$		Alchil azide
$\text{NH}_3 \longrightarrow \text{CH}_3\text{NH}_3^+$		Ione alchilammonio
$\text{H}-\ddot{\text{O}}-\text{H} \longrightarrow \text{H}-\text{CH}_3\overset{+}{\text{O}}-\text{H}$		Alcol (dopo la rimozione di un protone)
$\text{H}-\ddot{\text{O}}-\text{CH}_3 \longrightarrow \text{H}-\text{CH}_3\overset{+}{\text{O}}-\text{CH}_3$		Etere (dopo la rimozione di un protone)

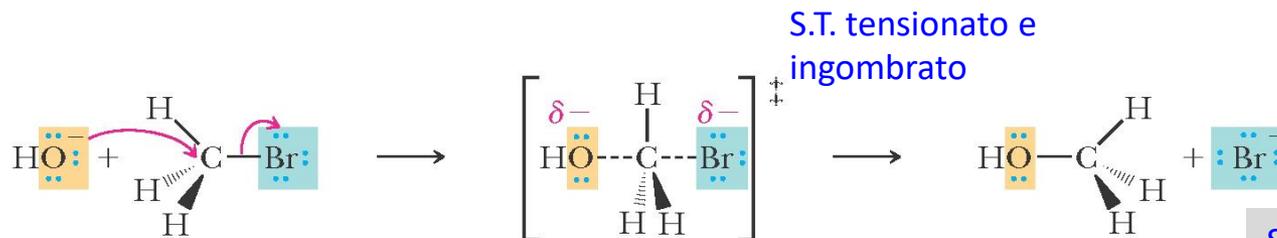
Se Nu è carico negativo il prodotto che si ottiene è neutro

Si forma nuovo legame C-C

Se Nu è neutro il prodotto che si ottiene è carico positivamente (ma poi può perdere H⁺ e diventa neutro)

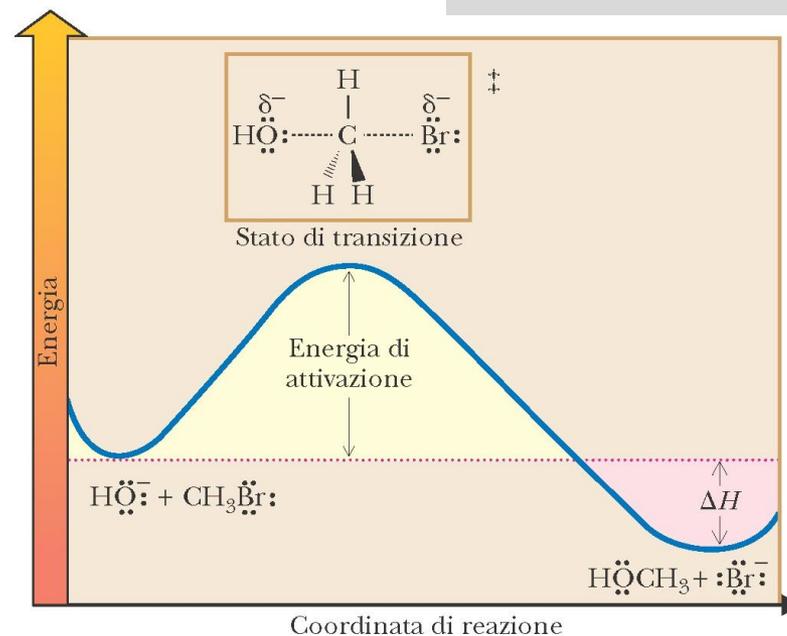
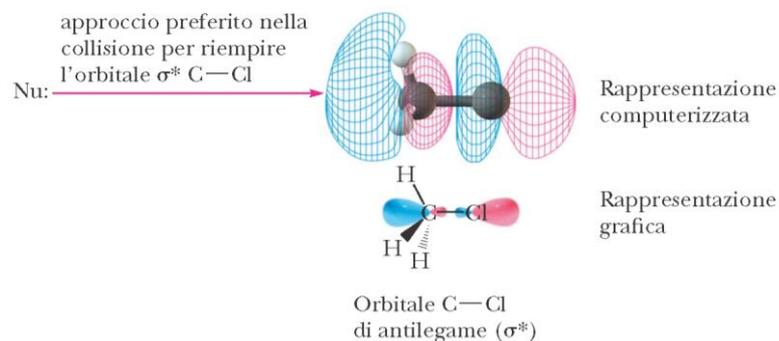
Meccanismo S_N2 : bimolecolare (2 specie nel RDS, un solo passaggio)

Un solo stadio (e quindi è RDS). S.T. pentavalente, formazione legame Nu...C è simultaneo alla rottura del legame C...GU



Stato di transizione con simultanea formazione e rottura dei legami

Stereoselettiva ANTI
Inversione configurazione detta
INVERSIONE DI WALDEN



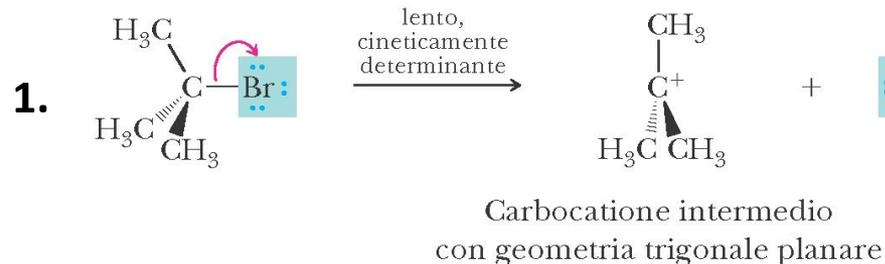
Legge cinetica

$$v = k [RX] [Nu]$$

Essendo bimolecolare devono esserci sia RX che Nu nell'equazione cinetica

Meccanismo S_N1 : monomolecolare (1 sola specie nel RDS, due passaggi)

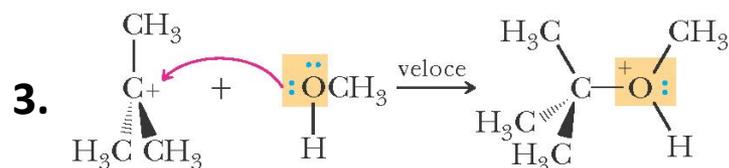
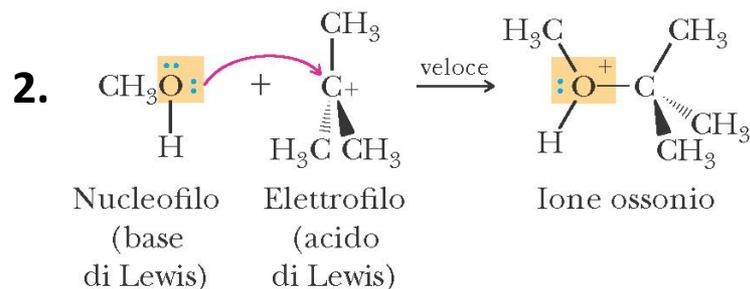
Prima si rompe il legame C...GU (RDS) e si forma C⁺, poi si lega il Nu



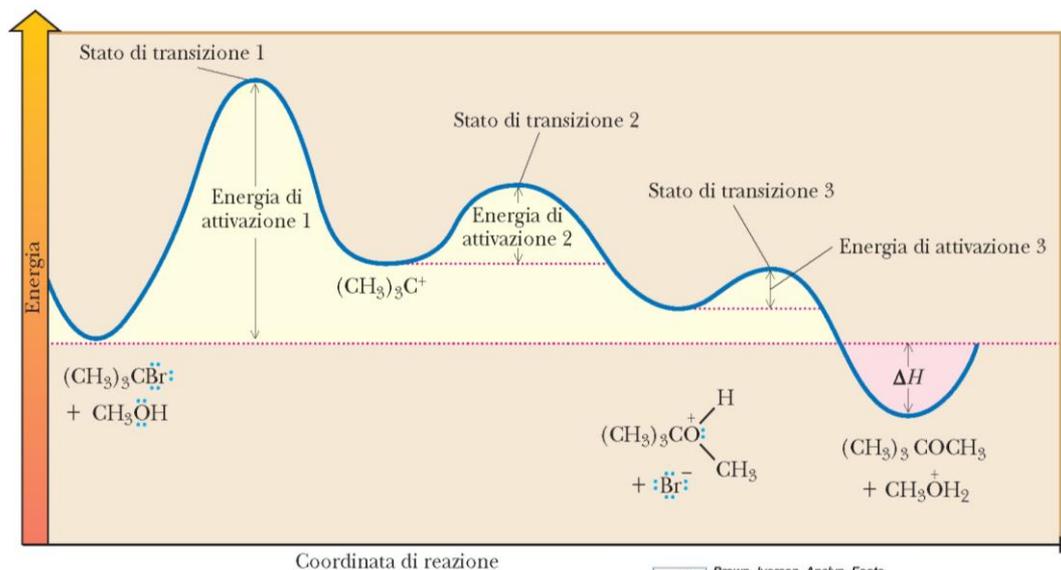
Essendo il carbocatione planare il Nu può attaccare con uguale probabilità dai due lati del piano NON è stereoselettiva

Legge cinetica

$$v = k [RX]$$



Se Nu è anche il solvente (come per esempio del metanolo) si parla di **reazione di solvolisi**



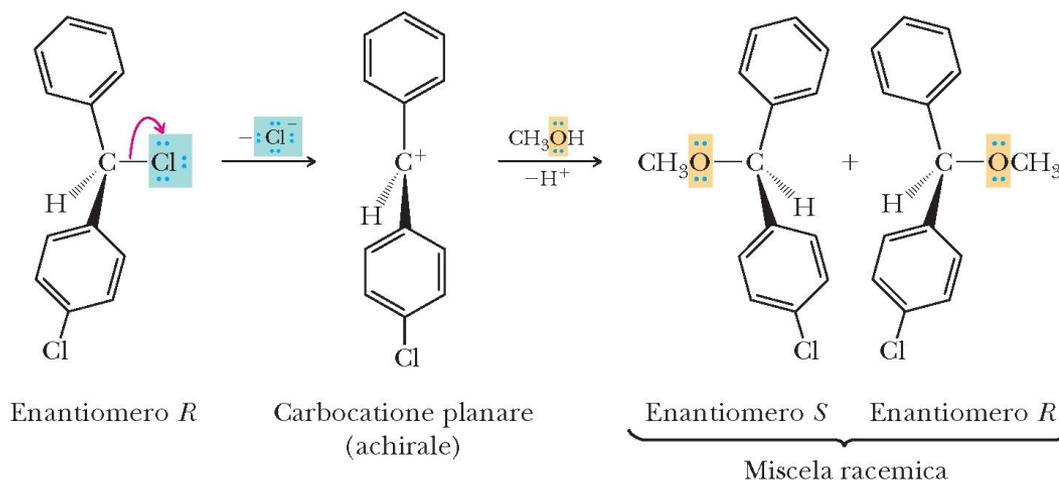
Come distinguere quale dei due meccanismi ha luogo

Cinetica: si determina la v di reazione al variare della conc. di nucleofilo

S_N2

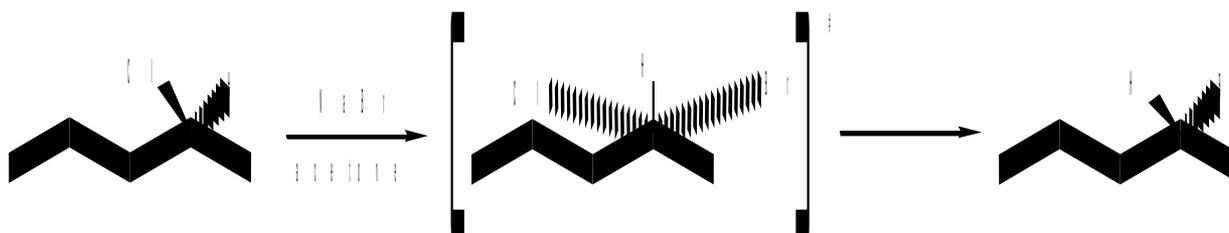
$$v = k [RX] [Nu]$$

Stereochimica: si conduce una reazione di sostituzione con un substrato chirale



S_N1

racemizzazione

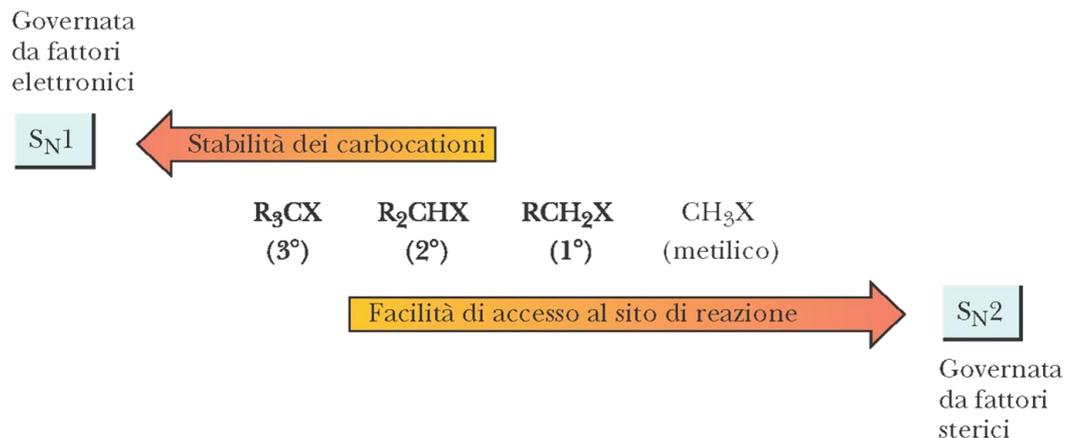


S_N2

Inversione di
 configurazione

Si può prevedere quale meccanismo ha luogo?

a. Struttura dell'alogenuro alchilico



b. Tipologia del Nucleofilo

Buoni nucleofili favoriscono le S_N2

c. Gruppo Uscente (GU)

Non favorisce un meccanismo o l'altro. È sempre meglio che sia un buon GU

d. Il solvente

solventi dipolari aprotici favoriscono le S_N2

solventi protici favoriscono le S_N1

a. Struttura dell'alogenuro alchilico

- Le S_N1 sono principalmente governate da fattori elettronici: stabilità carbocationi intermedi
- Le S_N2 sono influenzate da fattori sterici (stati di transizione pentavalenti molto affollati)

VELOCITA' RELATIVE DELLA REAZIONE DI BROMOALCANI SOSTITUITI CON I^-

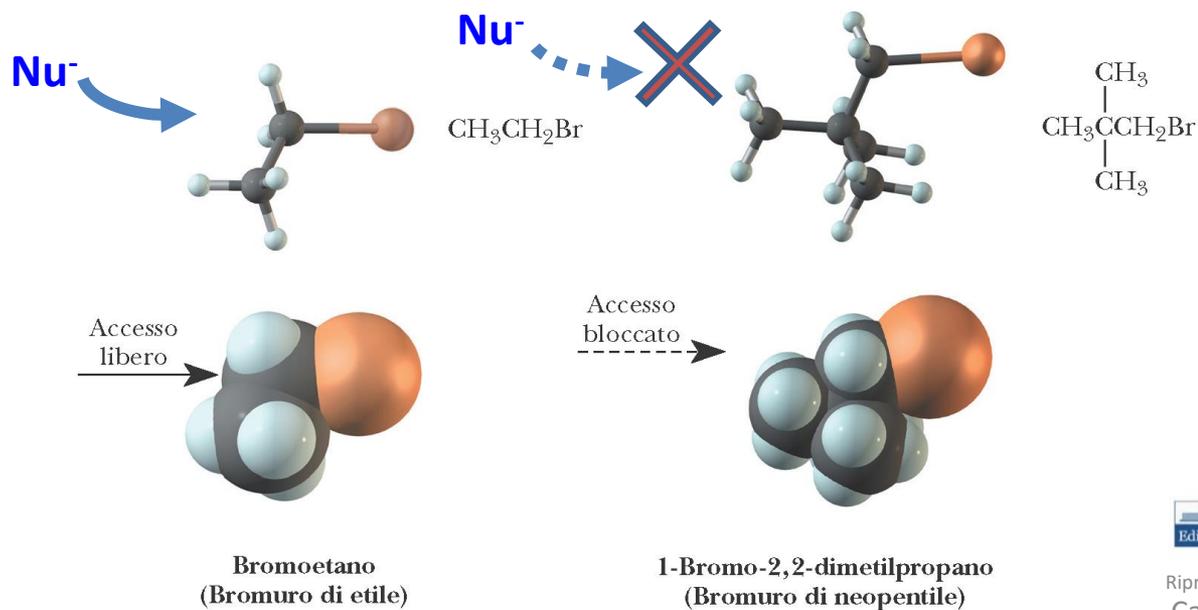
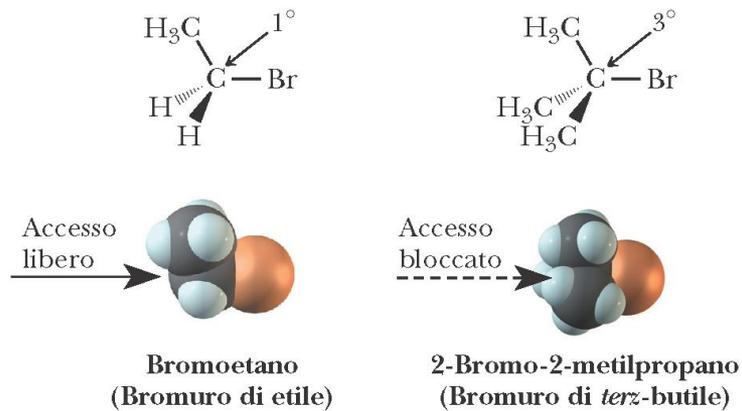


RX	Bromoalcano	velocità
metile	CH_3Br	145
C primario	CH_3CH_2Br	1
C secondario	$(CH_3)_2CHBr$	0,0078
C terziario	$(CH_3)_3CBr$	trascurabile

 S_N2 

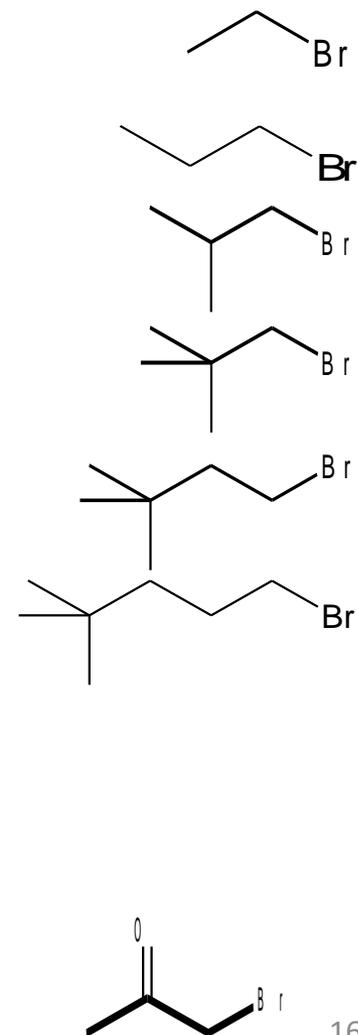
reattività

Impedimento sterico nelle reazioni S_N2

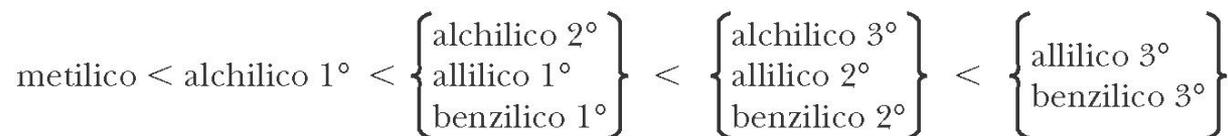


REATTIVITA' DI BROMURI PRIMARI CON IODURO (condizioni S_N2)

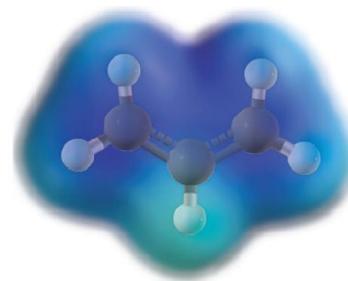
Bromoalcano	Velocità relativa
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$	1
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$	0,8
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{Br}$	0,003
$(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{Br}$	0,000013
$(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$	0,03
$(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$	1
$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$	40
 - CH_2Br	120
$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{Br}$	13000



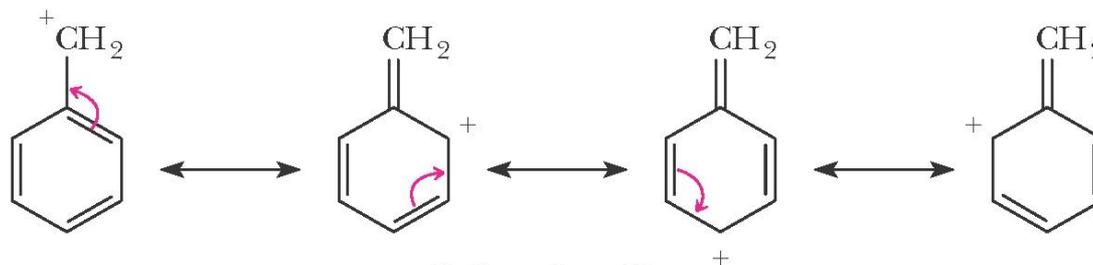
Procedono invece con meccanismo S_N1 quelle reazioni in cui si forma un carbocatione stabile



Catione allile
(ibrido di due strutture limite equivalenti)



Mapa di potenziale elettrostatico per il catione allile. La carica positiva (in blu) è sui carboni 1 e 3.



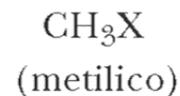
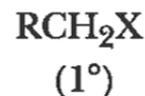
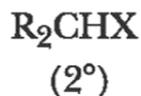
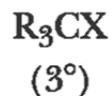
Catione benzilico
(carbocatione benzilico)

Ricapitolando struttura RX

Governata
da fattori
elettronici

S_N1

Stabilità dei carbocationi



Facilità di accesso al sito di reazione

S_N2

Governata
da fattori
sterici

RX primari danno sempre S_N2

RX terziari danno sempre S_N1

In caso di RX secondari invece occorre vedere anche altri parametri (solvente e nucleofilo), che possono giocare un ruolo fondamentale

b. Gruppo Uscente (GU) – Leaving Group (LG)

Il legame Carbonio - GU si rompe
 Per questo il GU deve essere
 NON è una discriminante per

Sono **BUONI GU** le basi deboli

← Reattività come gruppo uscente



← Stabilità dell'anione; forza del gruppo uscente

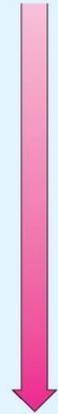
Anche le **MOLECOLE NEUTRE**
 sono **BUONI GU**

alcoli ammine fosfine
 H_2O, ROH, NR_3, PR_3

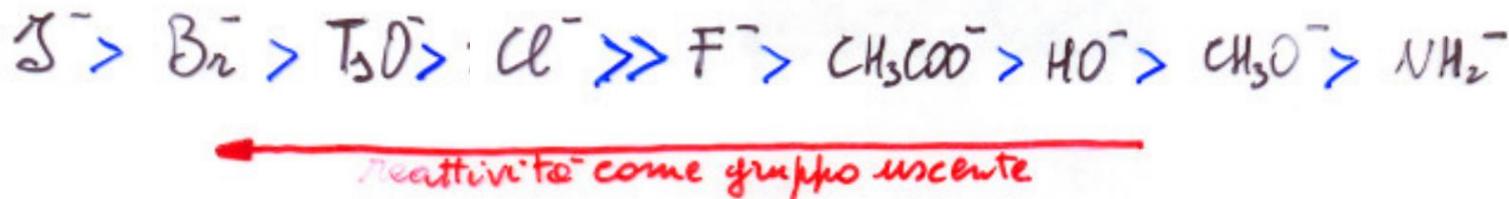
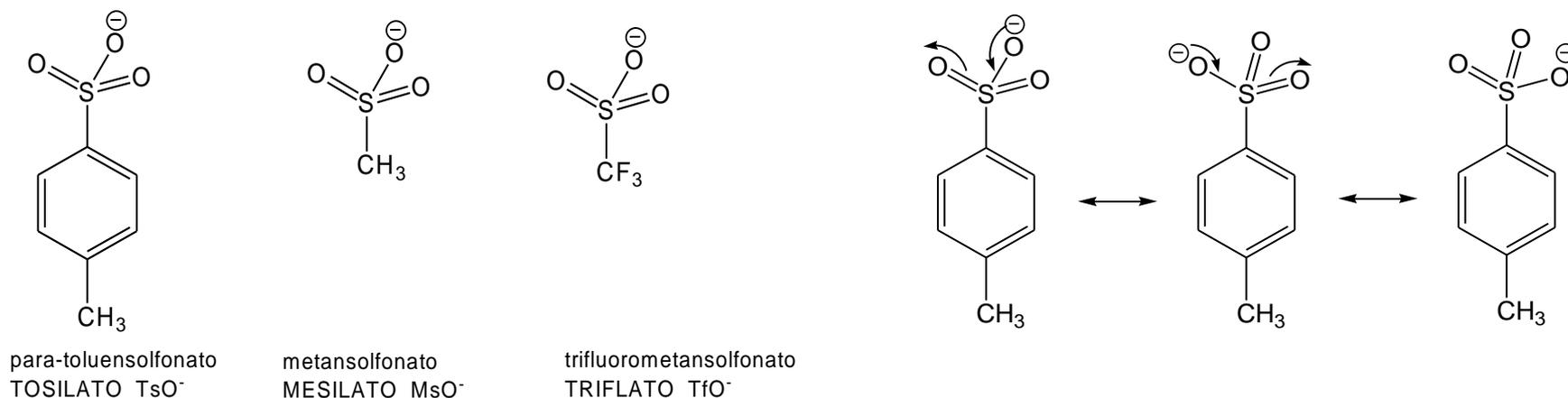
(sono anche loro le basi
 coniugate di acidi molto forti)

$H_3O^+, ROH_2^+, HNR_3^+, HPR_3^+$

Tabella 4.1 Valori di pK_a per alcuni acidi organici e inorganici

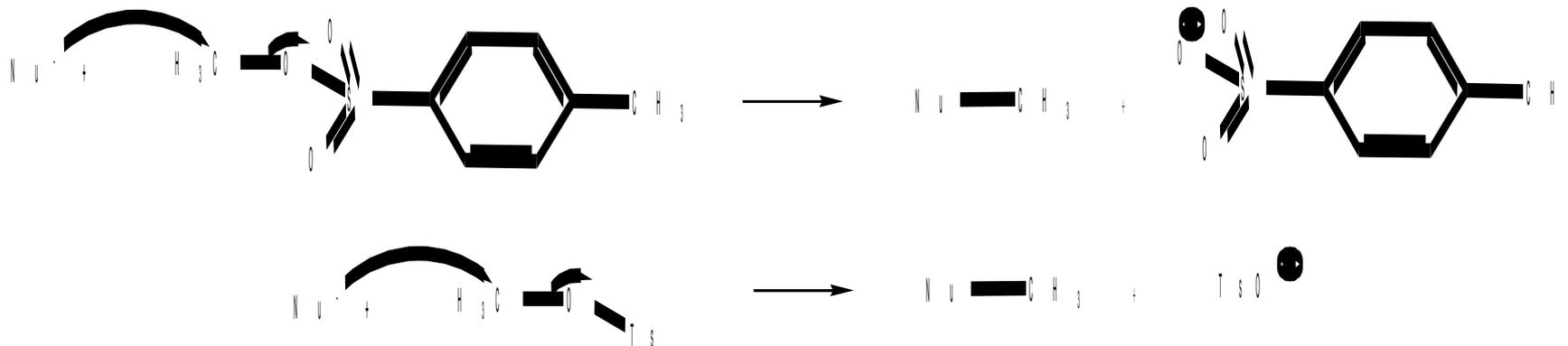
	Acido	Formula	pK_a	Base coniugata	
<p>Acido più debole</p>  <p>Acido più forte</p>	Etano	CH_3CH_3	51	$CH_3CH_2^-$	<p>Base coniugata più forte</p>  <p>Base coniugata più debole</p>
	Etilene	$CH_2=CH_2$	44	$CH_2=CH^-$	
	Ammoniaca	NH_3	38	NH_2^-	
	Idrogeno	H_2	35	H^-	
	Acetilene	$HC\equiv CH$	25	$HC\equiv C^-$	
	Etanolo	CH_3CH_2OH	15.9	$CH_3CH_2O^-$	
	Acqua	H_2O	15.7	HO^-	
	Ione metilammonio	$CH_3NH_3^+$	10.64	CH_3NH_2	
	Ione bicarbonato	HCO_3^-	10.33	CO_3^{2-}	
	Fenolo	C_6H_5OH	9.95	$C_6H_5O^-$	
	Ione ammonio	NH_4^+	9.24	NH_3	
	Acido solfidrico	H_2S	7.04	HS^-	
	Ione piridinio	$C_5H_5NH^+$	5.2	C_5H_5N	
	Acido benzoico	C_6H_5COOH	4.19	$C_6H_5COO^-$	
	Acido fluoridrico	HF	3.2	F^-	
	Acido fosforico	H_3PO_4	2.1	$H_2PO_4^-$	
	Acido <i>p</i> -toluensolfonico	$CH_3C_6H_4SO_3H$	0.7	$CH_3C_6H_4SO_3^-$	
	Acido nitrico	HNO_3	-1.5	NO_3^-	
Ione idrossonio	H_3O^+	-1.74	H_2O		
Acido solforico	H_2SO_4	-5.2	HSO_4^-		
Acido cloridrico	HCl	-7	Cl^-		
Acido bromidrico	HBr	-8	Br^-		
Acido iodidrico	HI	-9.9	I^-		

Sono ottimi GU, al pari degli alogenuri tipo Br⁻ e Cl⁻. Sono basi deboli (i loro acidi coniugati son molto forti) e in più possono delocalizzare per risonanza la carica negativa.



Da Fluoruro in poi sono pessimi gruppi uscenti e non si rompono mai. Così R-F, R-OOCCH₃, R-OH, R-OR e R-NH₂ **NON si rompono mai** (come tali) e questi gruppi funzionali **NON danno le SN alchiliche**

Invece i tosilati reagiscono come gli alogenocalciani



La Natura invece usa il Pirofosfato come GU.



c. II SOLVENTE

Sono spesso determinanti nel favorire un meccanismo rispetto all'altro

Classificazione dei solventi:

Tabella 9.3 Solventi protici comuni

Solvente	Struttura	Costante dielettrica (25 °C)
Acqua	H ₂ O	79
Acido formico	HCOOH	59
Metanolo	CH ₃ OH	33
Etanolo	CH ₃ CH ₂ OH	24
Acido acetico	CH ₃ COOH	6

Protici

Protici: hanno H acidi e quindi si possono scindere per dare un H⁺

Tabella 9.4 Solventi aprotici comuni

Solventi	Struttura	Costante dielettrica
Polari		
Dimetilsolfossido (DMSO)		48.9
Acetonitrile		37.5
<i>N,N</i> -Dimetilformammide (DMF)		36.7
Acetone		20.7
Moderatamente polari		
Diclorometano		9.1
Tetraidrofurano (THF)		7.6
Apolari		
Etere dietilico		4.3
Toluene		2.3
Esano		1.9

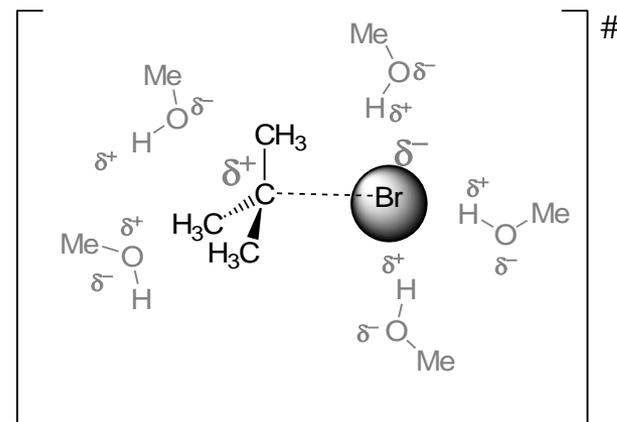
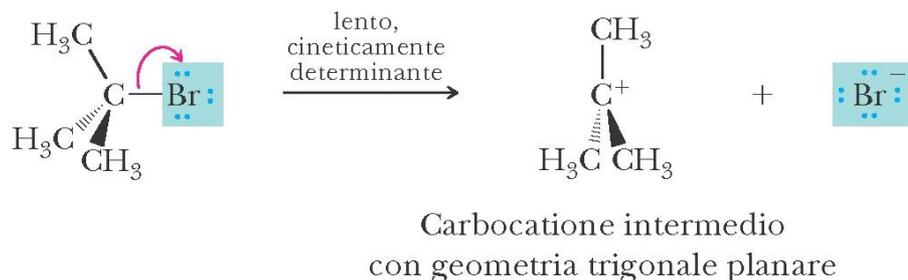
Dipolari Aprotici

Apolari

Polarità crescente del solvente

Dipolari Aprotici: sono polari ma NON hanno H acidi

Effetto del sovente su S_N1

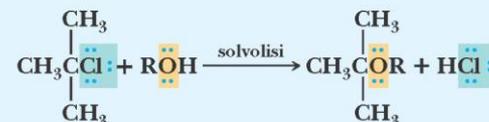


Occorre separare cariche di segno opposto nello ST del RDS.

Viene facilitato da solventi molto polari e in grado di stabilizzare GU che si sta staccando con legami di H e il carbocatione che si sta formando con interazioni con δ^- su ossigeno di solventi protici.

Ideali CH₃COOH, EtOH, MeOH e H₂O

Tabella 9.5 Velocità delle reazioni S_N1 in funzione del solvente



Solvente	$\frac{k_{(\text{solvente})}}{k_{(\text{etanolo})}}$
Acqua	100 000
80% acqua : 20% etanolo	14 000
40% acqua : 60% etanolo	100
Etanolo	1

Una S_N1 può avvenire SOLAMENTE in solventi protici !

La solvatazione dei reagenti e dello ST dei RDS delle due reazioni influenza fortemente la velocità della reazione

Solvatazione stabilizza ST

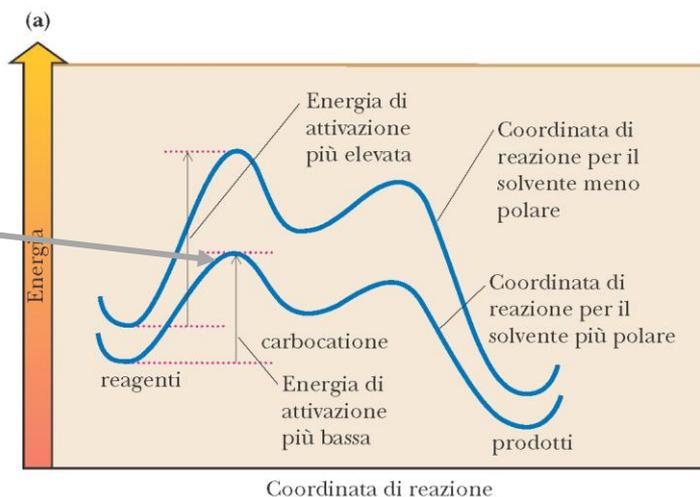
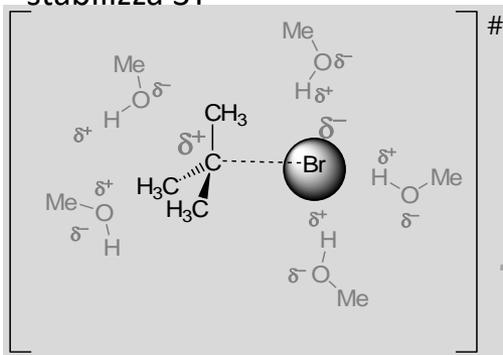
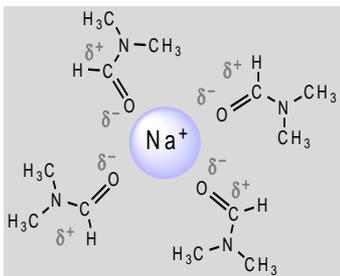
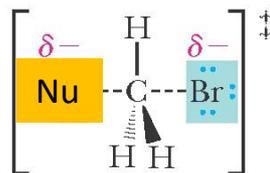
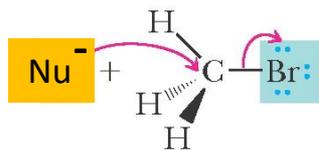
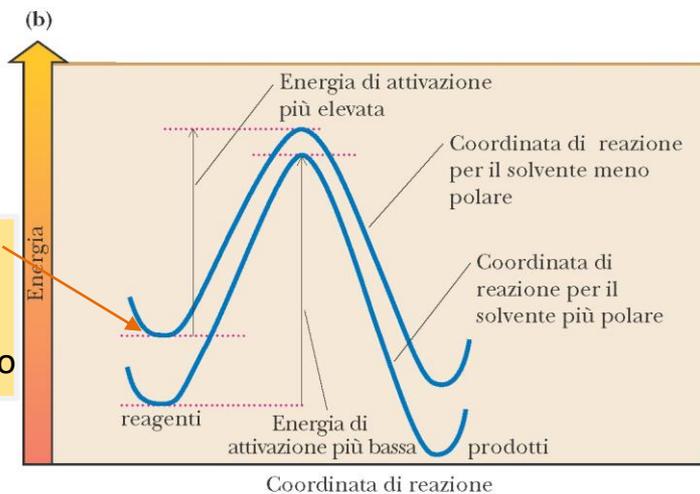


FIGURA 9.5 Diagrammi di energia per le reazioni di sostituzione in solventi di diversa polarità. (a) Reazione S_N1 condotta in due solventi diversi. Il solvente più polare solvata meglio tutte le specie e offre la minore energia di attivazione per la formazione del carbocatione intermedio. Quindi la reazione è più veloce nel solvente più polare. (b) Reazione S_N2 condotta in due solventi diversi. Il solvente più polare solvata meglio tutte le specie, ma offre la più alta energia di attivazione per il reagente nucleofilo in forma anionica. Quindi la reazione è più veloce nel solvente meno polare.

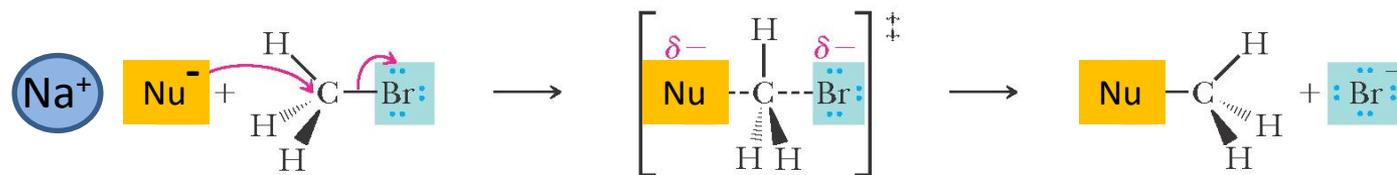
Solvatazione specifica del solo catione



Nu⁻
Anione nudo
Molto reattivo



Effetto del sovente su S_N2

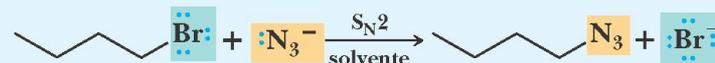


Nello ST la carica negativa è dispersa

Nelle S_N2 se il Nu è carico negativamente, la solvatazione del suo controione (catione metallico in genere) può essere molto importante per la velocità di reazione. Solventi **dipolari aprotici**, come DMF, DMSO, ACN danno solvatazione specifica e lasciano il **nucleofilo anionico «nudo»** e quindi **molto reattivo**

Ideali DMF, DMSO, ACN

Tabella 9.6 Velocità delle reazioni S_N2 in funzione del solvente



Tipo di solvente	Solvente		$\frac{k_{(\text{solvente})}}{k_{(\text{metanolo})}}$
Polare aprotico	Acetonitrile	CH ₃ C≡N	5000
	DMF	(CH ₃) ₂ NCHO	2800
	DMSO	(CH ₃) ₂ S=O	1300
Polare protico	Acqua	H ₂ O	7
	Metanolo	CH ₃ OH	1

Una S_N2 può avvenire in qualunque solvente purchè sciogla i reagenti, ma è molto più veloce in solventi dipolari aprotici

d. II NUCLEOFILO

Nucleofilicità è una proprietà cinetica misurata dalla velocità relativa con cui i nucleofili reagiscono con un composto di riferimento in condizioni sperimentali standard

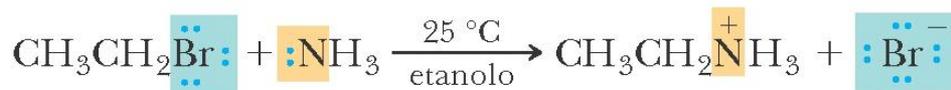


Tabella 9.7 Nucleofili comuni e la loro nucleofilicità in alcol o in acqua

Efficienza dei nucleofili nelle reazioni di sostituzione S_N2 Nucleofili

	Buoni	Br^-, I^- $\text{CH}_3\text{S}^-, \text{RS}^-$ $\text{HO}^-, \text{CH}_3\text{O}^-, \text{RO}^-, \text{R}-\text{C}\equiv\text{C}^-$ $\text{CN}^-, \text{N}_3^-, \text{H}_2\text{N}^-$
	Moderati	Cl^-, F^- $\text{CH}_3\text{COO}^-, \text{RCOO}^-$ $\text{CH}_3\text{SH}, \text{RSH}, \text{R}_2\text{S}$ $\text{NH}_3, \text{RNH}_2, \text{R}_2\text{NH}, \text{R}_3\text{N}$
	Deboli	H_2O $\text{CH}_3\text{OH}, \text{ROH}$ $\text{CH}_3\text{COOH}, \text{RCOOH}$

Alcune regole pratiche:

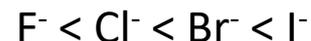
- Un nucleofilo carico negativamente è più forte del suo acido coniugato (neutro)



- Andando da destra a sinistra nello stesso periodo aumenta la nucleofilia e la basicità



- In un gruppo la nucleofilia aumenta dall'alto al basso perché aumenta polarizzabilità



- Al contrario la basicità
- $$\text{F}^- > \text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$$

NUCLEOFILICITA' RELATIVA

Velocità relativa della reazione S_N2 di vari nucleofili con CH₃I, a 25°C

Nucleofilo	k _v relativa
CH ₃ OH	1
F ⁻	500
CH ₃ COO ⁻	20000
Cl ⁻	23500
NH ₃	316000
CH ₃ SCH ₃	347000
N ₃ ⁻	603000
Br ⁻	617000
CH ₃ O ⁻	1950000
CN ⁻	5010000
I ⁻	26300000
HS ⁻	100000000

In rosso nucleofili con medesimo sito nucleofilo (O): la nucleofilia aumenta con la basicità.

In blu: gli alogenuri. Polarizzabilità maggiore aumenta nucleofilia

Polarizzabilità: tendenza di una nuvola elettronica (atomo o molecola) ad essere modificata nella sua distribuzione all'interno di un campo elettrico (ad opera di uno ione per esempio). Elettroni in gusci più esterni sono più polarizzabili.

Altri importanti fattori che influenzano NucleofilicITÀ

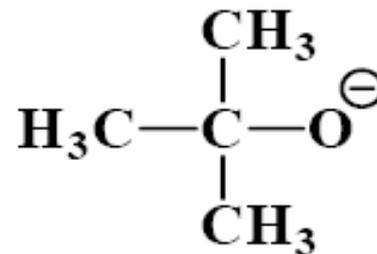
Ingombro sterico attorno all'atomo «nucleofilo»

Nucleofili ingombranti, stericamente sfavoriti per l'attacco al C hanno nucleofilia minore.



Etossido: base piÙ debole

poco ingombro \Rightarrow nucleofilo forte

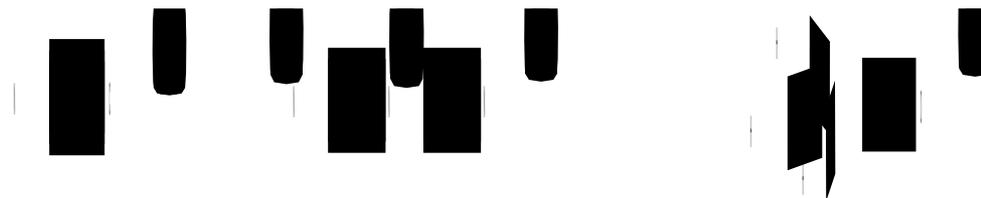


Terz-butossido: base piÙ forte

molto ingombro \Rightarrow nucleofilo debole

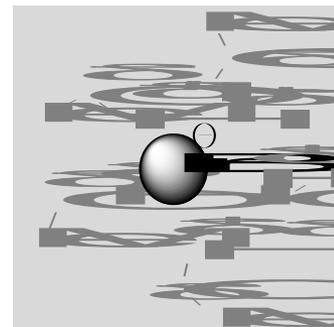
La forma del nucleofilo

Cianuro e azide hanno forma a «lancia» quindi non stupisce che nelle S_N2 , dove devono attaccare facendosi spazio tra i sostituenti del C, siano piÙ nucleofili anche del metossido o dell'etossido che hanno maggior ingombro sterico



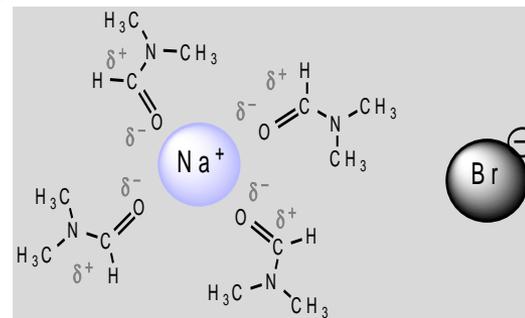
Solvatazione del nucleofilo

La solvatazione del nucleofilo ne abbassa la reattività. In un solvente protico un nucleofilo, specialmente se carico, reagisce più lentamente



Nucleofilo solvatato

In solventi dipolari aprotici, il nucleofilo è «nudo» e quindi più reattivo



Nucleofilo «nudo»

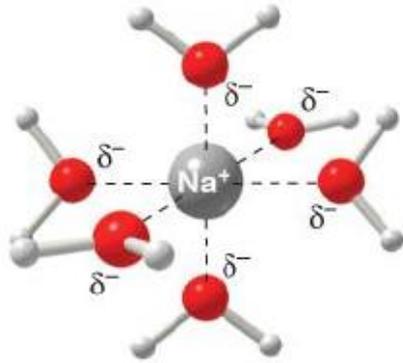
Nei solventi dipolari aprotici, essendo l'anione nudo, basicità e nucleofilia seguono lo stesso ordine.

In solventi protici, invece, prevale l'effetto di polarizzabilità e l'ordine di nucleofilia è inverso

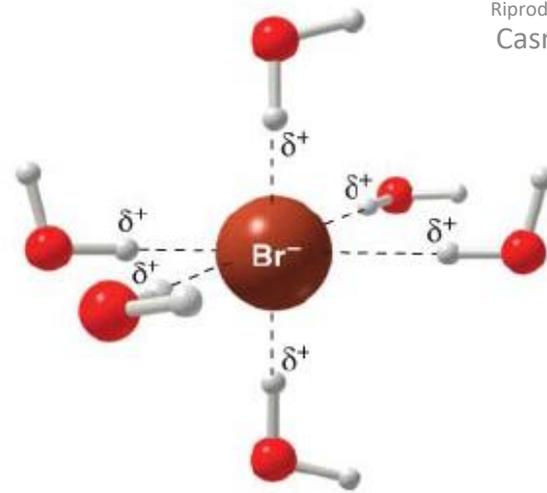
Tabella 9.8 Nucleofilicità relativa degli ioni alogenuro in solventi aprotici e protici

Solvente	Nucleofilicità crescente
Polare aprotico	$I^- < Br^- < Cl^- < F^-$
Polare protico	$F^- < Cl^- < Br^- < I^-$

Na Br in acqua

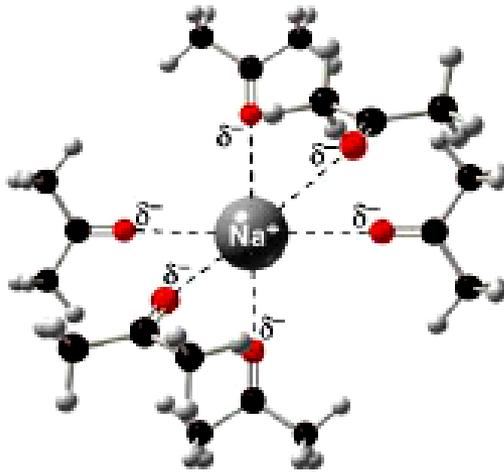


Na^+ viene solvatato per interazione ione dipolo dalle molecole di H_2O

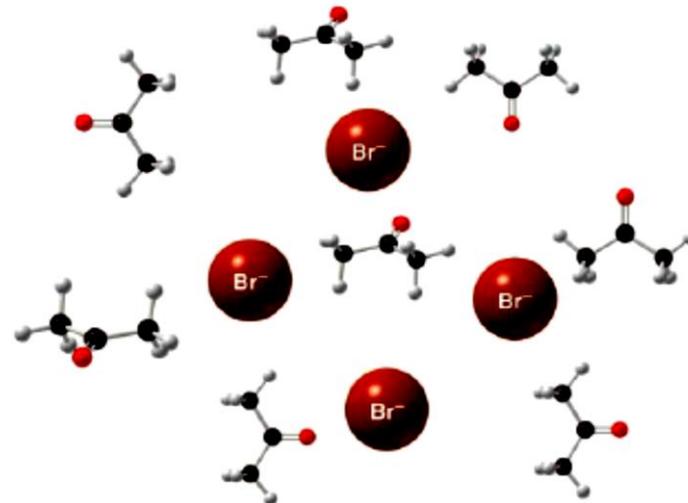


Br^- è solvatato dall' H_2O attraverso legami idrogeno

Na Br in acetone



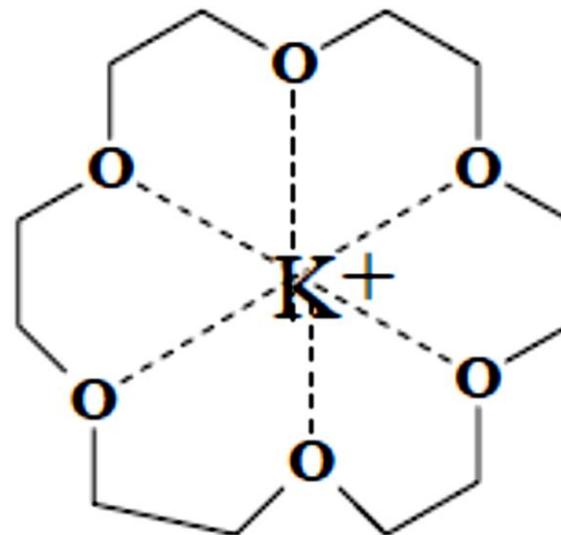
$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{O}$ solvata Na^+ con interazioni ione-dipolo



Br^- è circondato dal solvente ma non ben solvatato

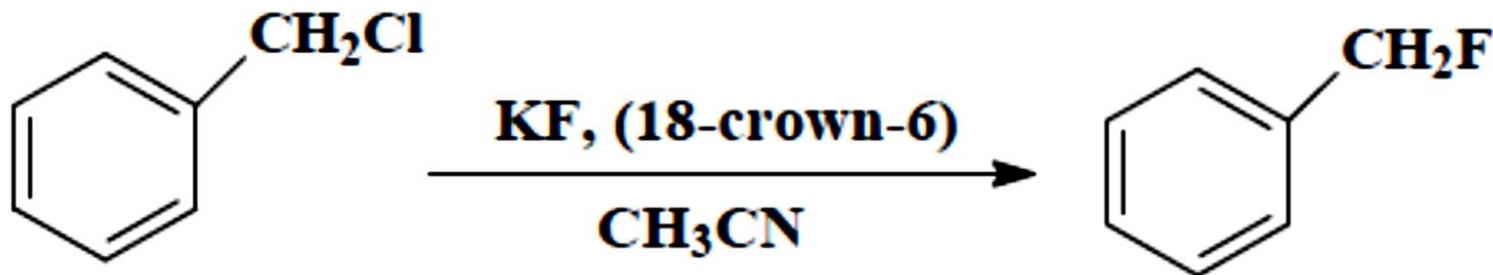
ETERI CORONA

COMPLESSAZIONE DEL CATIONE diminuisce l'interazione catione-anione e aumenta quindi la nucleofilia dell'anione



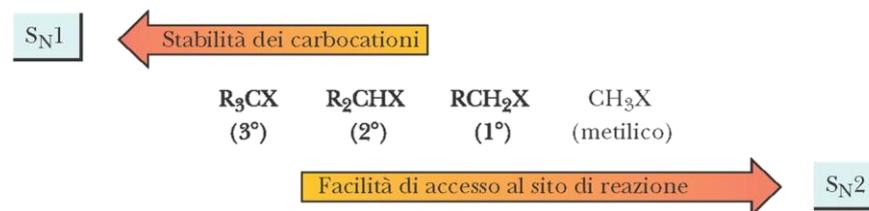
18-crown-6

F⁻ diventa un buon nucleofilo

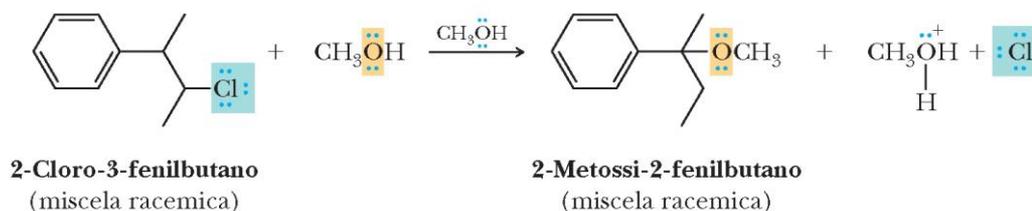


Differenze principali tra S_N2 e S_N1

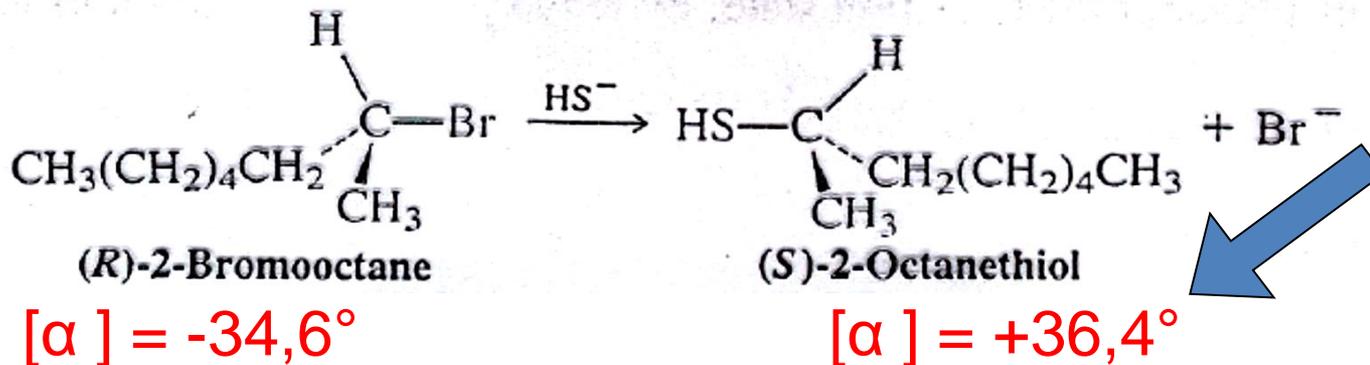
- Inverso ordine di reattività terziario----primario



- Su stereochimica: S_N2 porta a **Inversione di Walden**; S_N1 a **racemizzazione**
- S_N2 è bimolecolare quindi **favorita con buoni/ottimi Nu**; S_N1 è monomolecolare quindi non è importa avere buoni nucleofili.
- S_N2 procede favorita in solventi **dipolari aprotici**; S_N1 favorita in solventi **protici**
- S_N1 avendo carbocationi come intermedi dà **trasposizioni**; S_N2 non dà trasposizioni



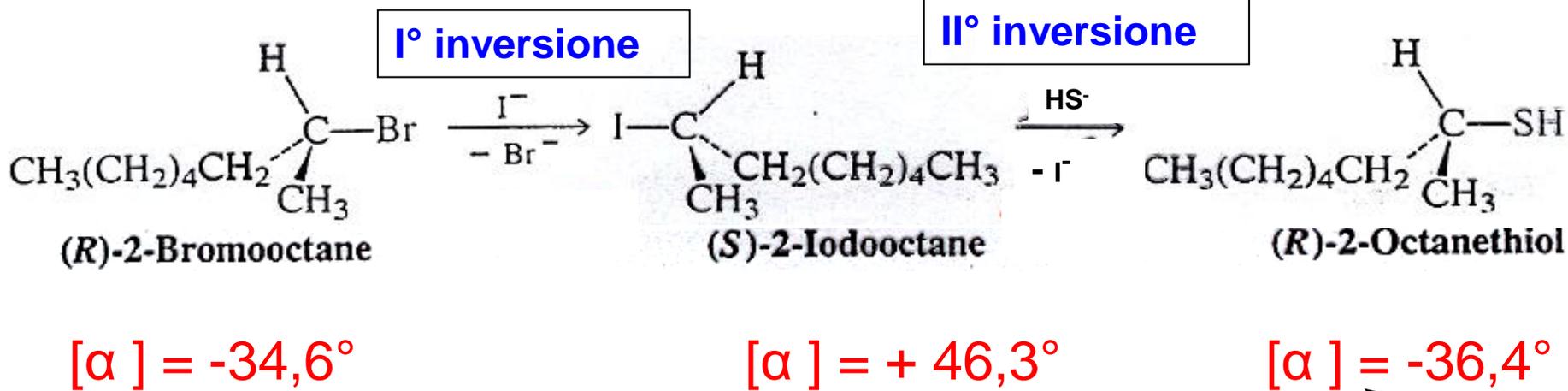
Inversione di configurazione detta di di Walden



Non sono antipodi ottici
 $[\alpha]$ diverso in valore
assoluto (casualmente
di segno opposto). Sono
due composti diversi

DOPPIA INVERSIONE

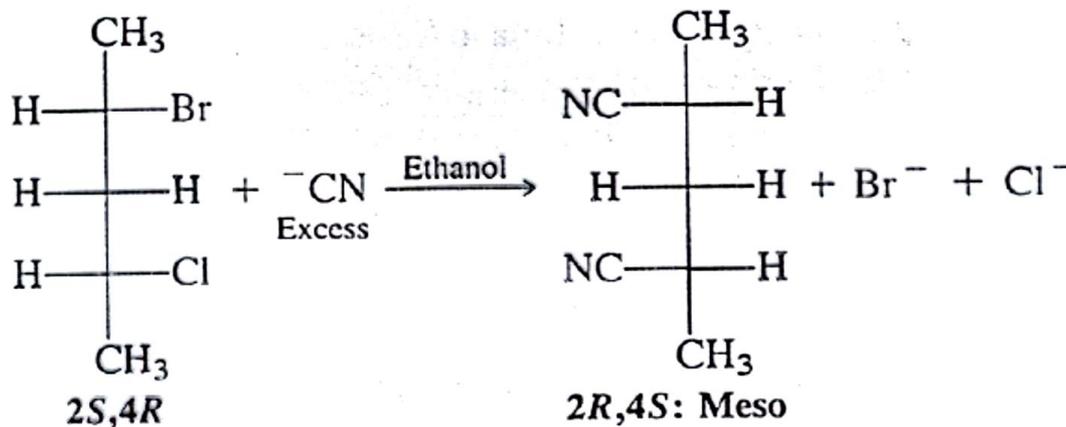
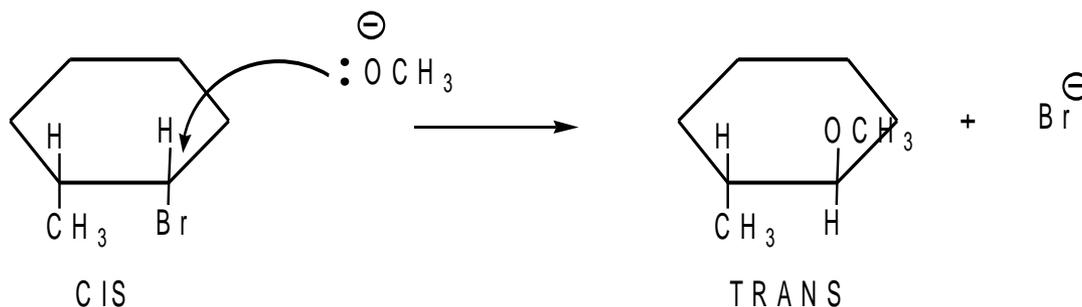
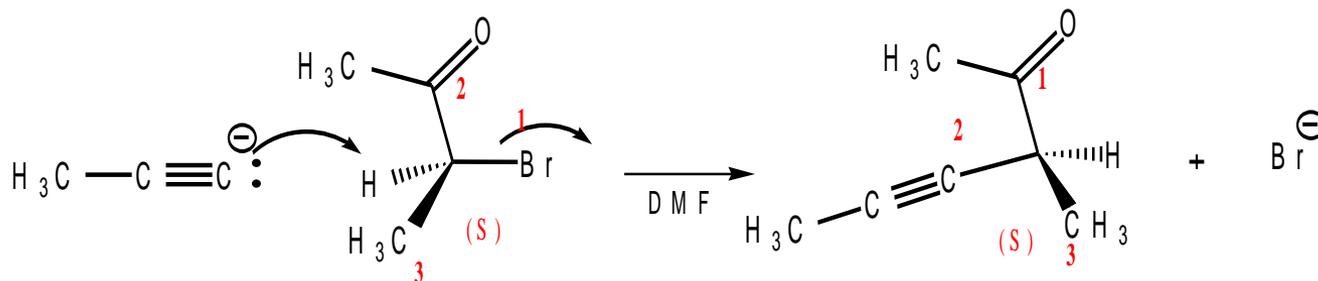
RITENZIONE DI CONFIGURAZIONE



I° inversione

II° inversione

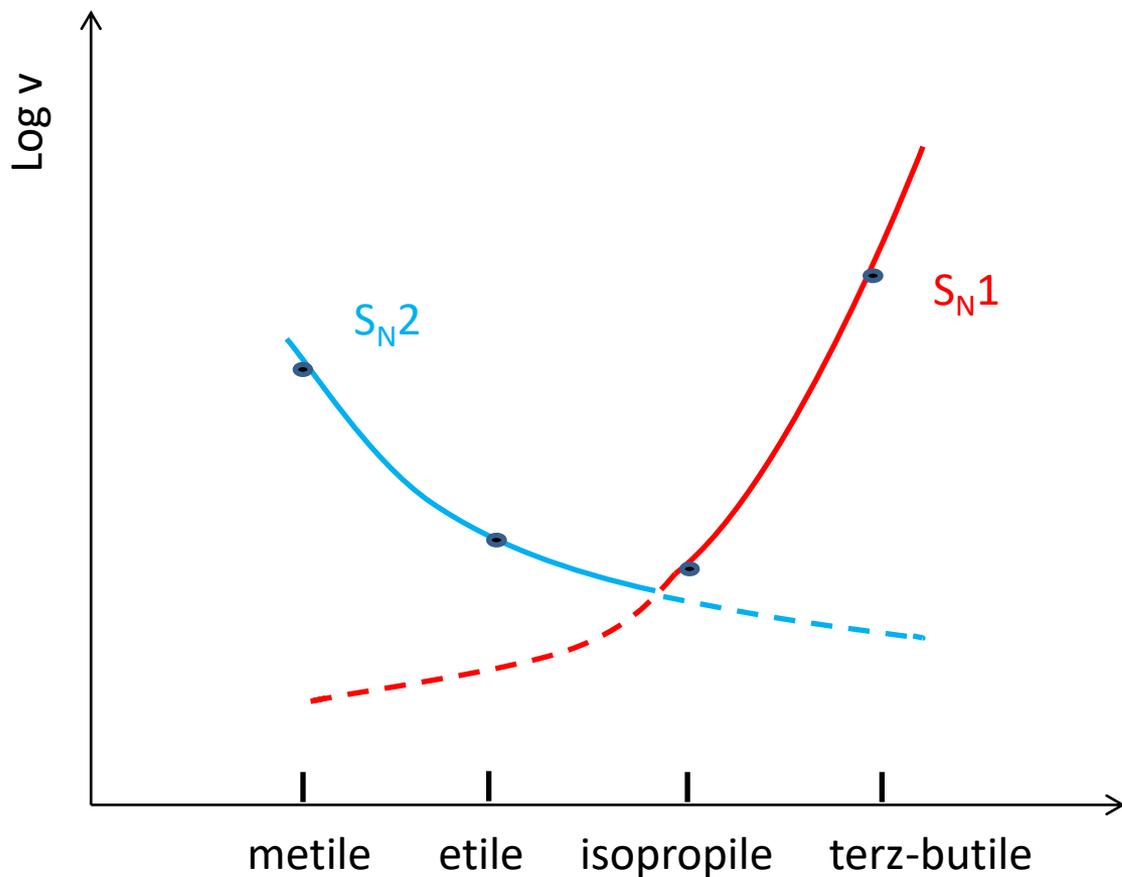
Inversione di configurazione ma denotatore rimane lo stesso perché cambia ordine priorità dei gruppi (caso raro). Il gruppo che entra ha priorità diversa da quello che esce.



Chirale, otticamente attivo

Achirale, otticamente inattivo

S_N2 e S_N1 sono reazioni in competizione tra loro ma scegliendo opportunamente certe condizioni si può fare prevalere l'una o l'altra.



Determinante è la struttura di RX

Con CH₃X e 1° sempre S_N2

Con RX 3° sempre S_N1

Per RX 2° occorre vedere altri parametri (solvente e nucleofilo)

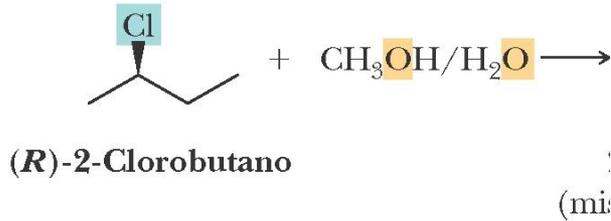
ORDINE DI VELOCITA' S_N2

CH₃X > 1° > 2° > 3°

Tabella 9.9 Sommario delle reazioni S_N1 e S_N2 degli alogenuri alchilici

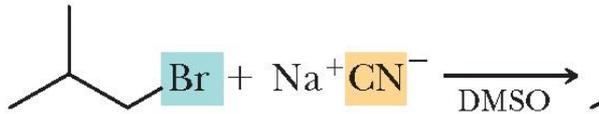
Alogenuro alchilico	S_N2	S_N1
Metilico CH_3X	S_N2 favorita.	S_N1 non avviene. Il carbocatione metilico è così instabile che la sua formazione in soluzione non è mai stata osservata.
Primario RCH_2X	S_N2 favorita.	S_N1 avviene di rado. I carbocationi primari sono così instabili che la loro formazione in soluzione viene osservata raramente (fanno eccezione i cationi alilici e benzilici).
Secondario R_2CHX	S_N2 favorita in solventi aprotici con buoni nucleofili.	S_N1 favorita in solventi protici con nucleofili deboli. Il carbocatione può dare trasposizione.
Terziario R_3CX	S_N2 non avviene a causa dell'impedimento sterico intorno al centro di reazione.	S_N1 favorita perché i carbocationi terziari si formano facilmente.
Sostituzione su un centro chirale	Inversione di configurazione. Il nucleofilo attacca il centro chirale dalla parte opposta rispetto al gruppo uscente.	Racemizzazione. Il carbocatione intermedio è planare, quindi l'attacco del nucleofilo può avvenire con uguale probabilità da entrambi i lati. Spesso si osserva globalmente una parziale inversione di configurazione.

ESEMPI



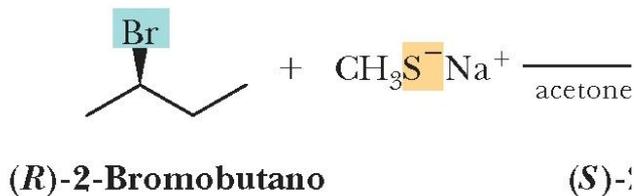
R-X è 2° (sia S_N1 che S_N2)

Solvente protico → S_N1
 Nucleofilo MEDIO che è
 anche solvente → S_N1



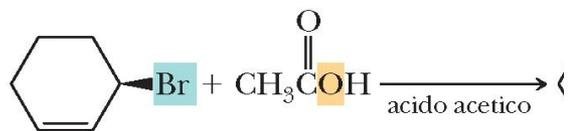
R-X è 1° (sembra S_N2)

Solvente dipolare aprotico → S_N2
 Nucleofilo FORTE → S_N2
 (c'è inversione ma non chirale)



R-X è 2° (sia S_N1 che S_N2)

Solvente dipolare aprotico → S_N2
 Nucleofilo FORTE → S_N2
 Inversione di Walden



(R)-3-Bromo-
cicloesene

R-X è allilico 2° (sia S_N1 che S_N2)

Solvente protico $\rightarrow S_N1$

Nucleofilo (e solvente) debole

$\rightarrow S_N1$

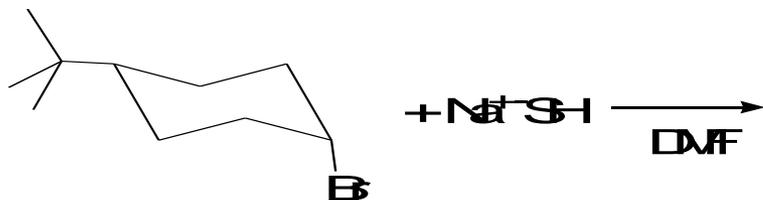
Racemo



R-X è 1° (sembra S_N2)

Solvente apolare

Nucleofilo forte (neutro ma polarizzabile) $\rightarrow S_N2$



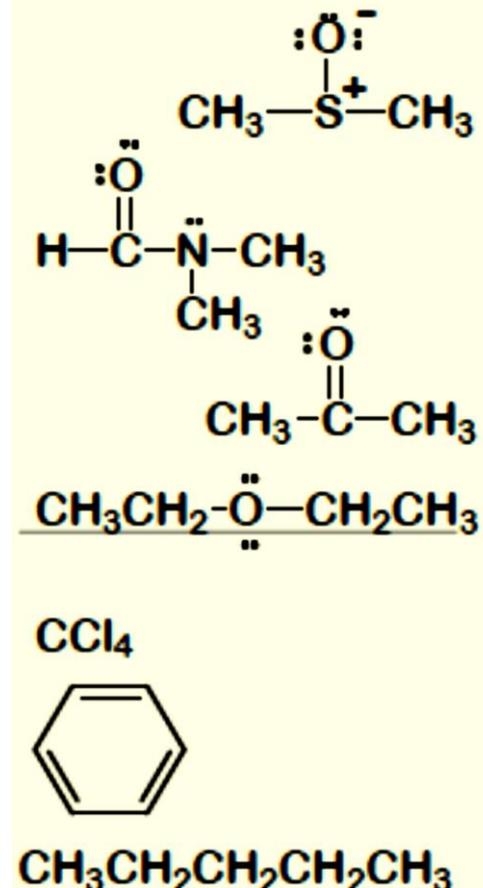
R-X è 2° (sia S_N1 che S_N2)

Solvente dipolare aprotico $\rightarrow S_N2$

Nucleofilo forte $\rightarrow S_N2$

(inversione provoca cis \rightarrow trans)

SOLVENTI APROTICI POLARI



POLARITA'



S_N1

S_N2

CF_3COOH

H_2O

$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$

HCOOH

CH_3OH

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$

CH_3COOH

SOLVENTI PROTICI

Donatori di legami idrogeno

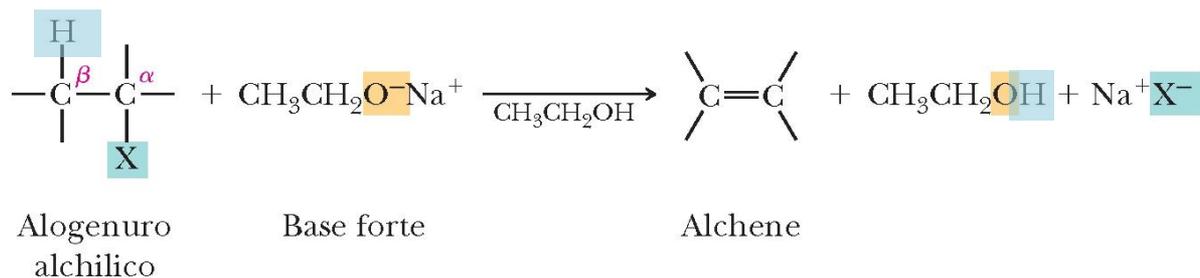
SOLVENTI APROTICI APOLARI

Linee guida per operare la scelta dei solventi

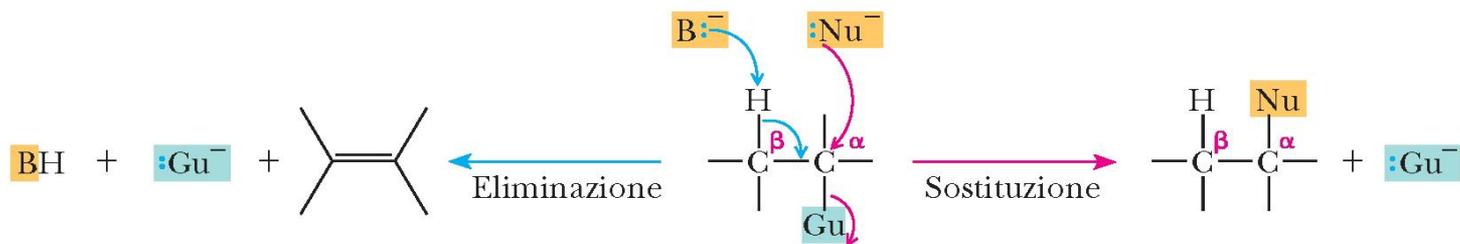
- 1.- Capacità solvente.
- 2.- Proprietà fisiche (e.g. :tensione di vapore, p.e., miscibilità o immiscibilità con altri solventi, viscosità, tensione superficiale)
- 3.- Assenza di reattività con soluto(i).
- 4.- Effetti sulle velocità di reazione (ricerca di incremento di k_v).
- 5.- Effetti sugli equilibri (K_{eq} , e.g.: equilibri acido-base).
- 6.- Costo.
- 7.- Infiammabilità (Tens. di vapore e temp. di autoaccensione).
- 8.- Reattività (e.g stabilità nelle variazioni termiche, nello stoccaggio per formazione di perossidi, etc.)
- 9.-Tossicità.
- 10.- Ecocompatibilità e facilità di smaltimento o recupero.

β -Eliminazioni E1 e E2

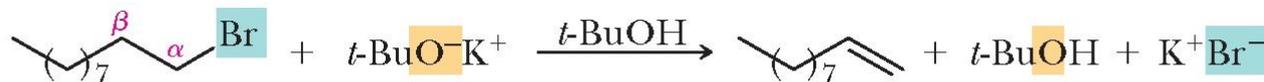
Dette reazioni di de-idroalogenazioni perché viene eliminata una molecola di H-X tra C α e C β



Questo succede perché i Nu sono spesso anche basi avendo per definizione un doppietto di non legame. Le reazioni di **sostituzione** e di **eliminazione** sono quindi **in competizione**



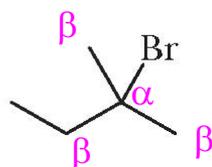
OH $^-$, RO $^-$, NH $_2^-$ sono le basi che danno più facilmente eliminazione. In genere si sano come solventi gli acidi coniugati H $_2$ O, ROH



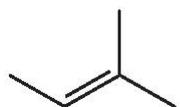
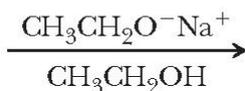
1-Bromodecano

terz-Butossido
di potassio

1-Decene

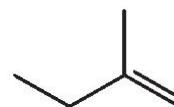


2-Bromo-2-
metilbutano

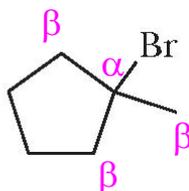


2-Metil-2-butene
(prodotto principale)

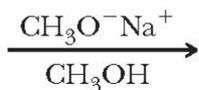
+



2-Metil-1-butene

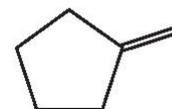


1-Bromo-1-metilciclopentano



1-Metilciclopentene
(prodotto principale)

+



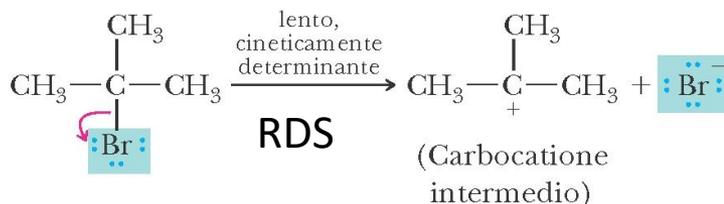
Metilenciclopentano

Moderatamente Regioselettiva

Regola di Zaitsev: in una eliminazione, il prodotto principale è l'alkene più stabile, ovvero quello più sostituito (quello con più sostituenti R sul C=C)

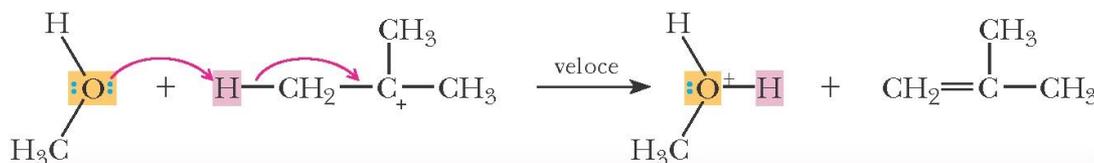
Meccanismo E1 (monomolecolare)

1. Rottura del legame C col GU

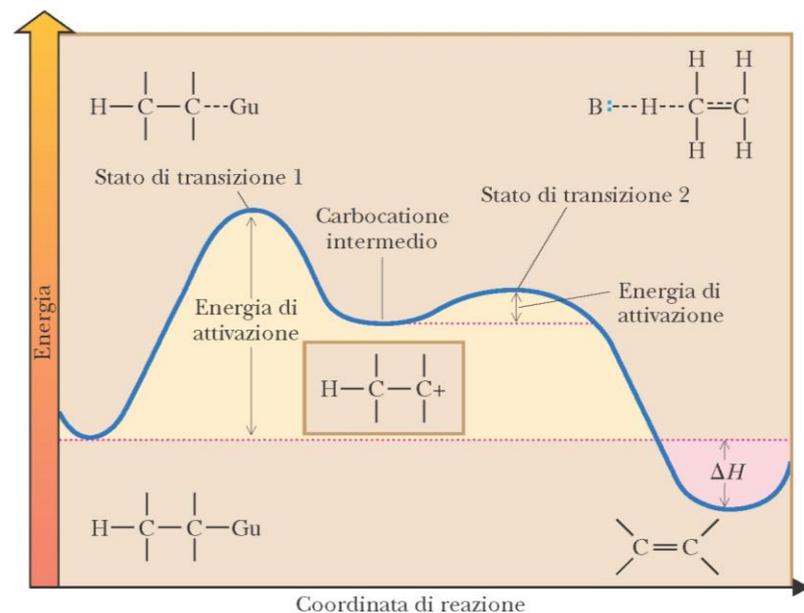


Passaggio lento identico a S_N1
 Per questo E1 e S_N1 sono spesso insieme

2. Estrazione del H^+ in β



NON è necessaria base forte!



legge cinetica

$$v = k [RX]$$

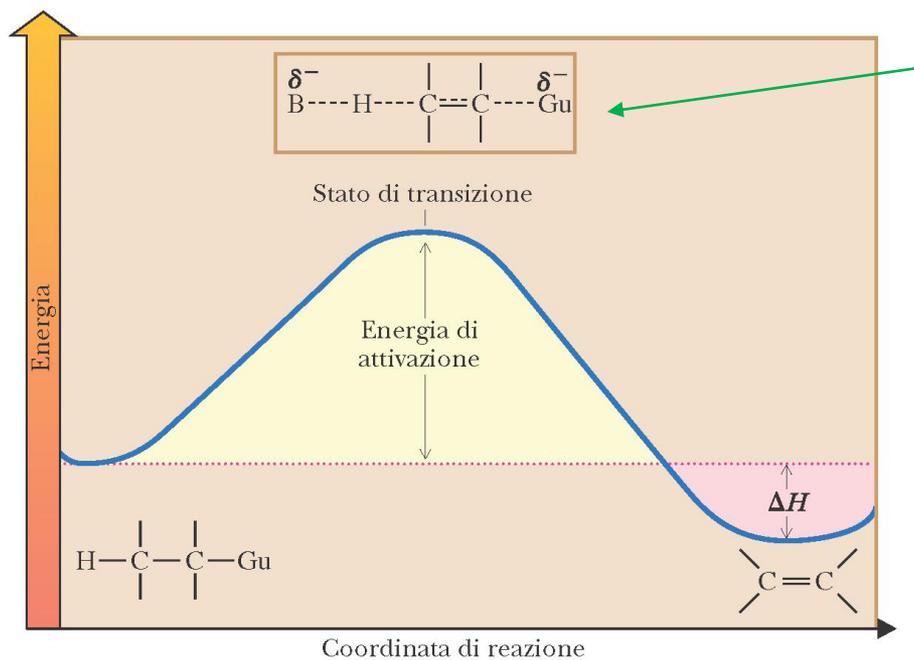
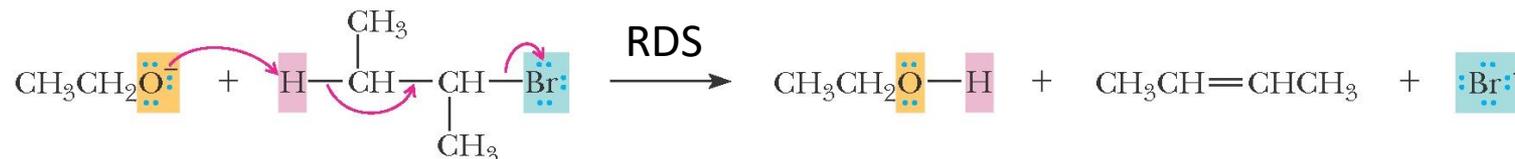
Si può avere trasposizione!

E1 favorita su S_N1 ad alte T

Ordine reattività RX $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ$

Meccanismo E2 (bimolecolare)

1. Rimozione del H⁺ contemporanea alla rottura del legame C col GU



Lo ST ha già un importante carattere di alchene (si sta formando il C=C). Si forma quindi alchene più sostituito perché è quello con ST a Energia più bassa

legge cinetica

$$v = k [\text{RX}][\text{base}]$$

Ordine reattività RX 3° > 2° > 1° (come E1)

Più la base è forte più sarà facilitata E2 su E1 perché la base interviene nel RDS

Basi molto forti (OH⁻, RO⁻, NH₂⁻ i cui acidi coniugati pKa > 11) **favoriscono E2** anche rispetto alla S_N2
RS⁻, RCOO⁻, CN⁻ invece (ac coniug pKa < 11) sono basi deboli e ottimi nucleofili -> S_N2

Regioselettività

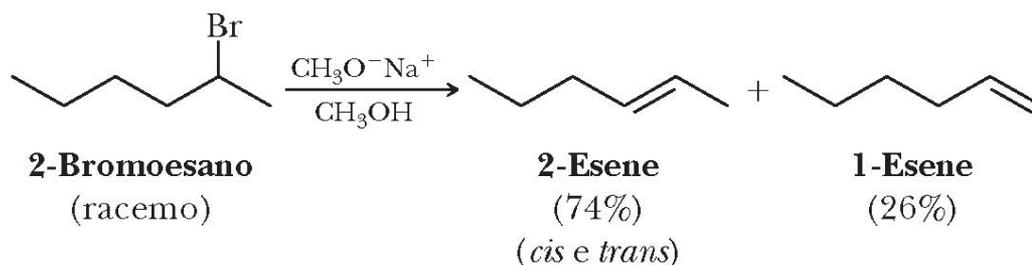
E1

Dopo eventuali trasposizioni del carbocatione, si forma l'alchene più sostituito, il più interno, quello con un maggior numero di gruppi R sul C=C, perché più stabile termodinamicamente.

E2

Reazione sincrona con rottura C-X e C-H contemporanea e forte carattere di alchene nello ST. Si forma alchene più sostituito perché è più veloce a formarsi.

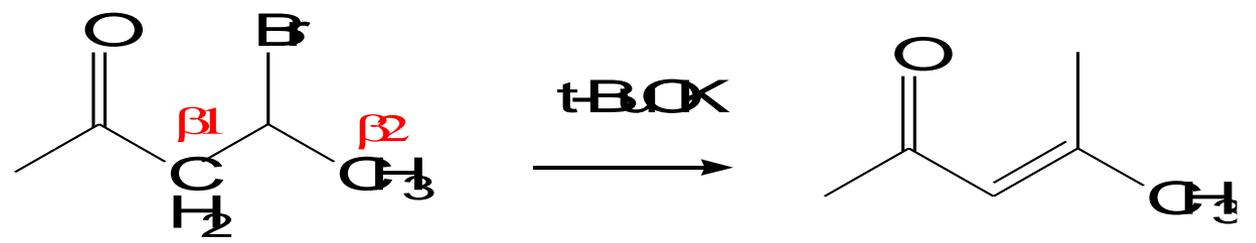
Trans prevale su cis, quando c'è isomeria geometrica per gli stessi motivi.



Spesso si usa t-BuOK, base forte e pessimo nucleofilo per grande ingombro sterico, minimizza $\text{S}_{\text{N}}2$

La direzione di eliminazione può essere influenzata dalla presenza di nuclei aromatici o altri doppi legami presenti

La vicinanza con doppi legami, aromatici, gruppi carbonilici che **possono dare coniugazione** favorisce la formazione dell'alchene diminuendo E^\ddagger



Stereoselettività

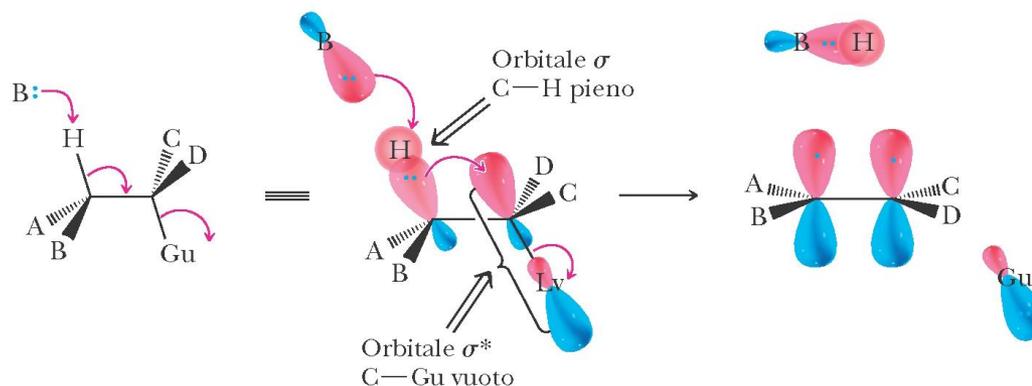
E1

NON è una reazione stereoselettiva. Sia alcheni E che Z

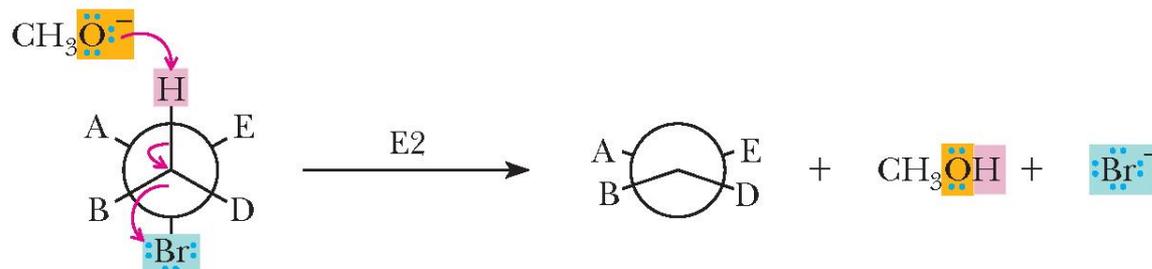
E2

Reazione sincrona per cui la rottura dei legami può avvenire solo quando H-C e C-X sono in una particolare conformazione detta **ANTI-COMPLANARE**

Questo perché ci deve essere sovrapposizione tra l'orbitale σ pieno del legame H-C con l'orbitale di antilegame σ^* del legame C-X



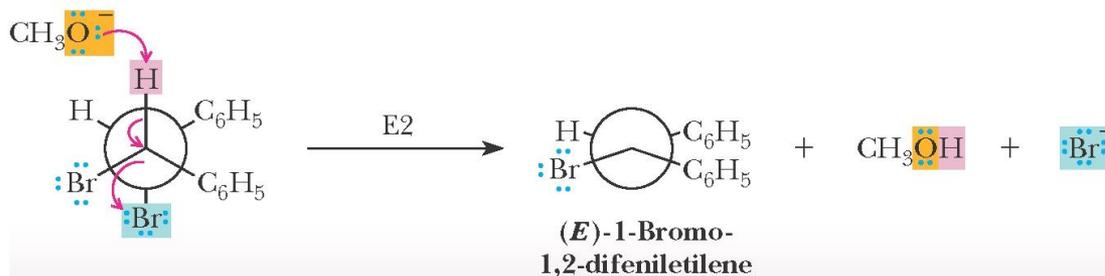
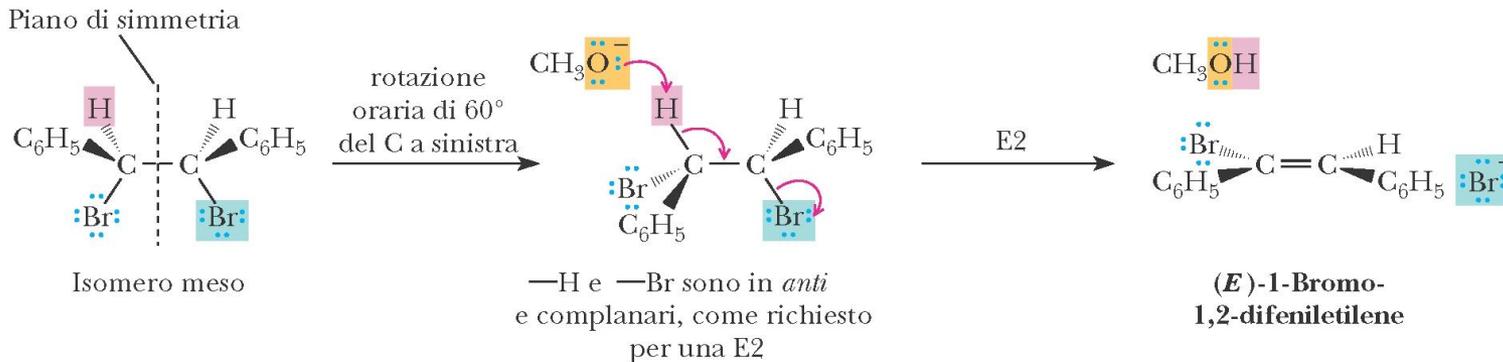
Questo requisito stereoelettronico fa sì che si formi **SOLO uno dei due** possibili alcheni o Z o E (**reazione stereoselettiva**)



Si vede bene con proiezioni di Newmann

In una E2, se parto da uno stereoisomero ottengo solo uno stereoisomero

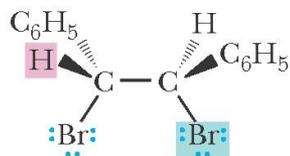
Es da questo meso



SOLO ALCHENE E

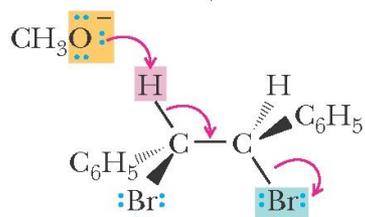
Se parto da altri stereoisomeri (in questo caso miscela enantiomeri)

Enantiomero (1*R*,2*R*)



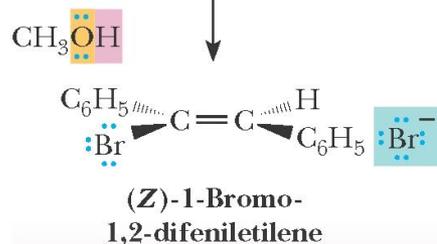
Queste conformazioni non hanno un —H e un —Br in *anti* e complanari

rotazione antioraria di 60° del carbonio a sinistra



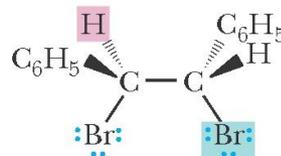
Queste conformazioni hanno ora un —H e un —Br in *anti* e complanari, come richiesto per la E2

E2

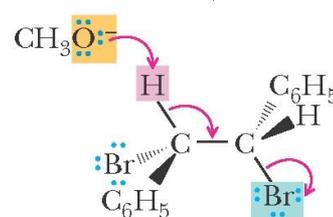


Queste strutture sono identiche, ma sono orientate in maniera diversa nello spazio

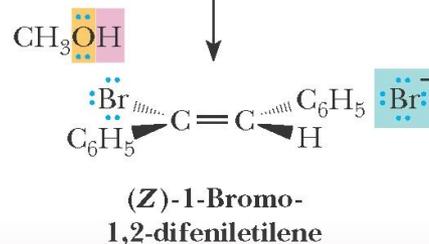
Enantiomero (1*S*,2*S*)



rotazione oraria di 60° del carbonio a sinistra



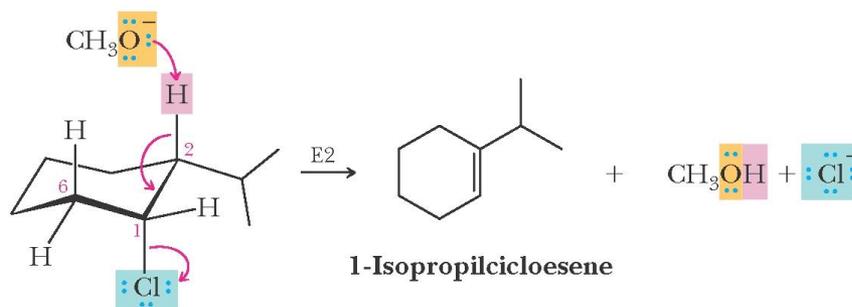
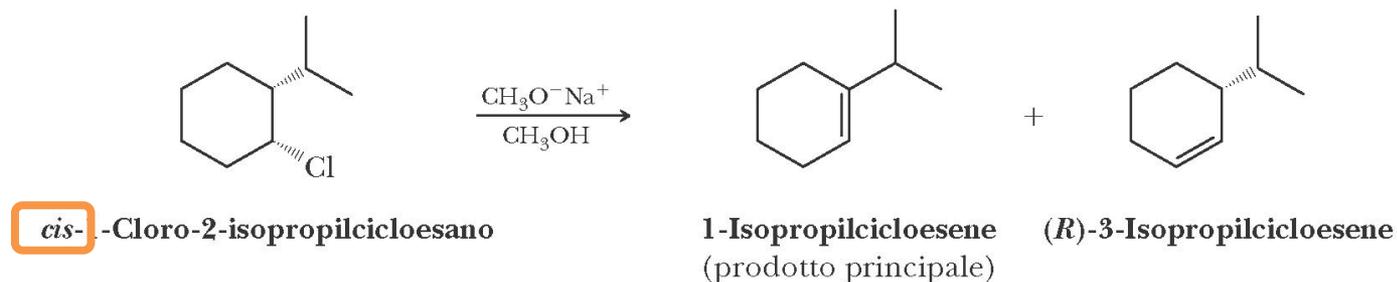
E2



Si ottiene solo alchene **Z** partendo sia da (R,R) che da (S,S)

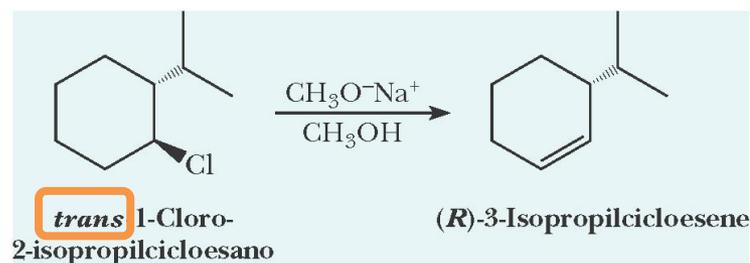
La reazione è anche quindi stereospecifica

Importanti conseguenze negli alogeno-cicloalcani

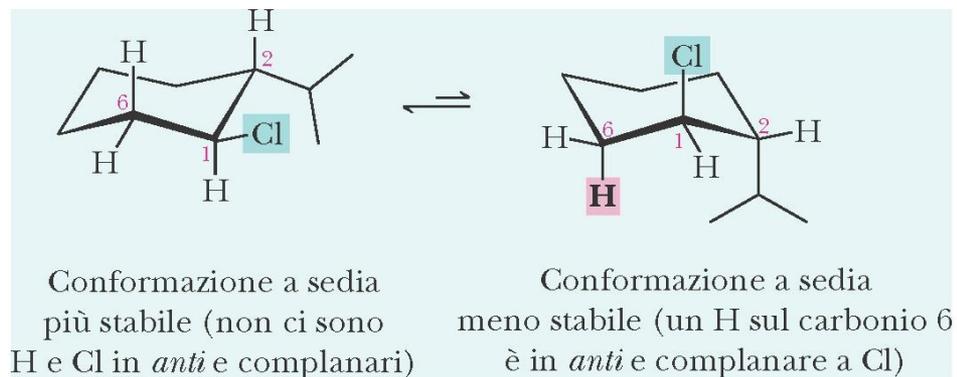


Come aspettato. Ma occorre controllare che ci sia un H **anti-complanare** !!!

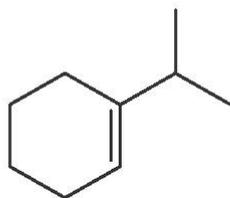
Se non c'è H anticoplanare può cambiare la direzione di eliminazione e magari non si forma l'alchene più **sostituito**



Solo alchene meno sostituito



Alchene **MENO SOSTITUITO**



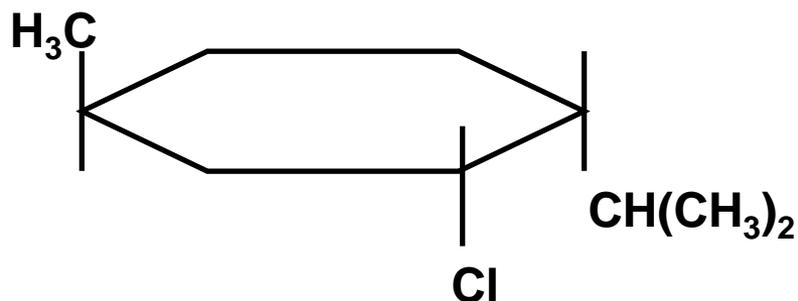
1-Isopropilcicloesene
(prodotto principale)

L' Alchene più sostituito **NON SI FORMA**

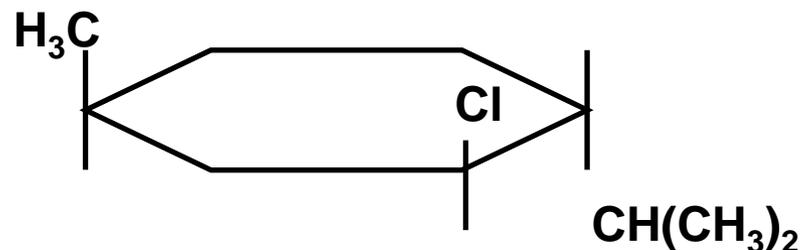
PROBLEMA

Utilizzando il requisito stereoelettronico *anti* richiesto dai processi E2, discutere i prodotti di eliminazione E2 ottenuti trattando con $(\text{CH}_3)_3\text{CO}^-\text{Na}^+$ i due clorocicloesani isomeri qui di seguito riportati:

a)

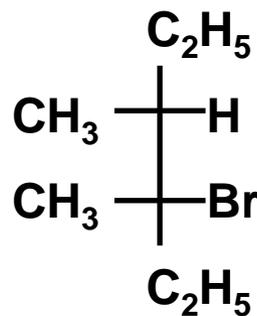


b)



c)

Discutere la reattività E2 di



con $(\text{CH}_3)_3\text{CO}^-\text{Na}^+$

E1

- Base debole
- Sfavorita rispetto a SN1
- Solvente protico ionizzante
- Terziari > secondari
- $v = k[\text{alogenuro}]$
- Prodotti secondo ZAITSEV
- Nessun requisito stereoelettronico
- Trasposizioni

E2

- Base forte
- Polarità solvente insignificante
- Terziari > secondari
- $v = k[\text{alogenuro}][\text{base}]$
- Prodotti secondo ZAITSEV
- Posizione complanare ANTI
- Nessun riarrangiamento

Competizione E1/E2 vista da RX

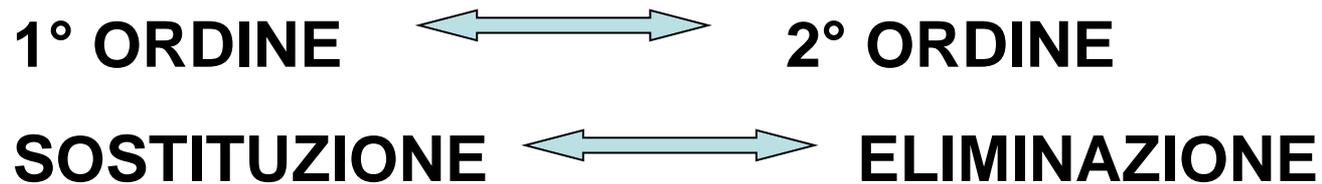
Tabella 9.10 Sommario delle reazioni E1 ed E2 per gli alogenuri alchilici

Alogenuro alchilico	E1	E2
Primario RCH_2X	La E1 non avviene. I carbocationi primari sono così instabili che non sono mai osservati in soluzione.	Se si ha eliminazione, la E2 è favorita. Di solito è richiesta una base forte stericamente impedita.
Secondario R_2CHX	Reazione principale con le basi deboli come H_2O e ROH .	Reazione principale con le basi forti come OH^- e OR^- .
Terziario R_3CX	Reazione principale con le basi deboli come H_2O e ROH .	Reazione principale con le basi forti come OH^- e OR^- .

COMPETIZIONE $S_N2 \longleftrightarrow E2$

Velocità di sostituzione ed eliminazione nella reazione di alchil bromuri con sodio etossido

	Alkyl bromide	Temp., ^a °C	k_2 , liters mole ⁻¹ sec ⁻¹ , $\times 10^5$			Olefin, %
			Total	S_N2	E2	
1°	CH ₃ CH ₂ Br	55	174	172	1.6	0.9
	CH ₃ CH ₂ CH ₂ Br	55	60	54.7	5.3	8.9
	CH ₃ (CH ₂) ₃ Br	55	43.9	39.6	4.3	9.8
	CH ₃ (CH ₂) ₄ Br	55	39.2	35.7	3.5	8.9
	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ Br	55	14.3	5.8	8.5	59.5
	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ Br	55	593	32	561	94.6
2°	CH ₃ CHBrCH ₃	25	0.295	0.058	0.237	80.3
	C ₆ H ₅ CHBrCH ₃	25	0.422	0.075	0.347	82.2 ^b
	<i>n</i> -C ₇ H ₇ CHBrCH ₃	25	0.343	0.067	0.276	80.7 ^c
	C ₆ H ₅ CHBrC ₆ H ₅	25	0.455	0.054	0.401	88.1
3°	CH ₃ CBr(CH ₃) ₂ ^d	25	4.17	<0.1	4.17	>97
	C ₆ H ₅ CBr(CH ₃) ₂ ^d	25	9.44	<0.2	9.44	>97 ^e



Tre requisiti richiesti contemporaneamente da reazioni del 1° ordine:

- 1 - Bassa nucleofilia (specie non carica)
- 2 - Carbocatione stabile
- 3 - Solvente protico

Se questi sono tutti soddisfatti SN1 favorito (vs E1)

Se anche uno solo non viene soddisfatto (per esempio nucleofili carichi) allora sarà reazione del **2° ordine**

Se alogenuro primario e nucleofilo non molto ingombrato -> SN2

Se alogenuro terziario -> E2

Se alogenuro secondario -> SN2 + E2

Altri parametri:

Buoni nucleofili -> SN2

Basi ingombrate -> E2

Le alte temperature tendono a favorire le reazioni di eliminazione per questioni entropiche

S_N2



Uguale numero di molecole $\Delta S = 0$

$E2$



Aumenta numero di molecole $\Delta S > 0$



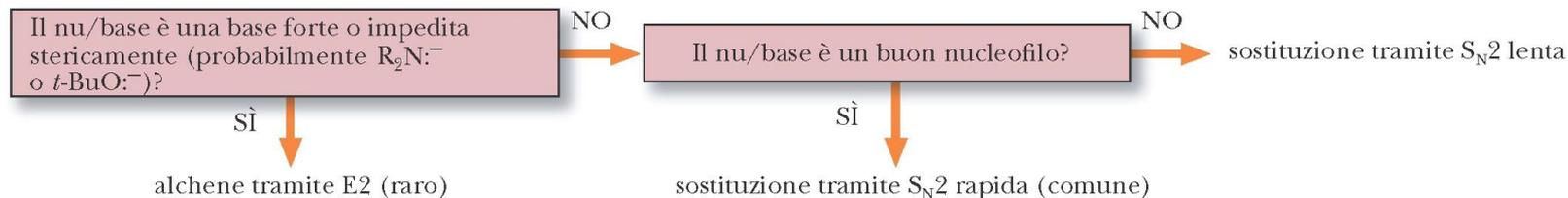
Brown, Iverson, Anslyn, Foote
Chimica organica, VI ed.
EdiSES Università

Per la $\Delta G = \Delta H - T \Delta S$ aumentando n. molecole il ΔG diventa sempre più negativo, quindi più favorevole



Brown, Iverson, Anslyn, Foote
Chimica organica, VI ed.
EdiSES Università

(a) Il gruppo alchilico è primario e stericamente impedito: nessuna reazione S_N1 o $E1$



(b) Il gruppo alchilico è secondario



(c) Il gruppo alchilico è terziario: nessuna reazione S_N2

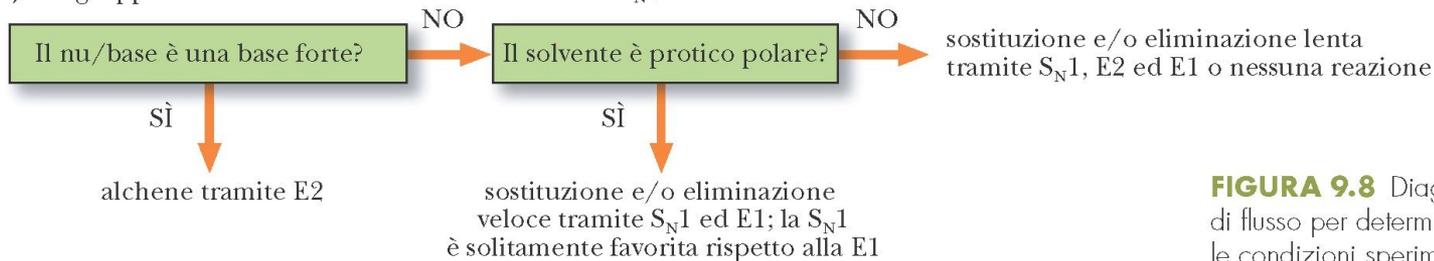


FIGURA 9.8 Diagramma di flusso per determinare le condizioni sperimentali e la scelta dei reagenti che favoriscono le reazioni S_N2 , S_N1 , $E2$ ed $E1$.

Tabella 9.11 Sommario delle reazioni di sostituzione ed eliminazione degli alogenuri alchilici

Alogenuro	Reazione	Commenti
Metilico CH_3X	$\text{S}_{\text{N}}2$	Non si osservano reazioni $\text{S}_{\text{N}}1$ da parte degli alogenuri metilici. Il catione metilico è così instabile che non si osserva nei comuni solventi.
Primario RCH_2X	$\text{S}_{\text{N}}2$	Reazione principale con buoni nucleofili/basi deboli, come I^- e CH_3COO^- .
	E2	Reazione principale con le basi forti e ingombrate, come $(\text{CH}_3)_3\text{CO}^-$.
	$\text{S}_{\text{N}}1/\text{E}1$	I cationi primari si formano raramente in soluzione, quindi le reazioni $\text{S}_{\text{N}}1$ ed E1 degli alogenuri primari sono improbabili.
Secondario R_2CHX	$\text{S}_{\text{N}}2$	Reazione principale con basi/nucleofili per i quali il pK_{a} dell'acido coniugato è minore o uguale a 11 (per esempio I^- e CH_3COO^-).
	E2	Reazione principale con basi/nucleofili per i quali il pK_{a} dell'acido coniugato è maggiore o uguale a 11 (per esempio OH^- e $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^-$).
	$\text{S}_{\text{N}}1/\text{E}1$	Comuni nelle reazioni con i nucleofili deboli nei solventi protici polari (acqua, metanolo, etanolo).
Terziario R_3CX	E2	Reazione principale con basi forti come OH^- e RO^- .
	$\text{S}_{\text{N}}1/\text{E}1$	Reazioni principali con nucleofili deboli/basi deboli se il solvente è protico polare.
	$\text{S}_{\text{N}}2$	Le reazioni $\text{S}_{\text{N}}2$ non si osservano mai con gli alogenuri terziari, a causa dell'elevato ingombro intorno al carbonio 3°.

INDIVIDUA MECCANISMI E PRODOTTI

