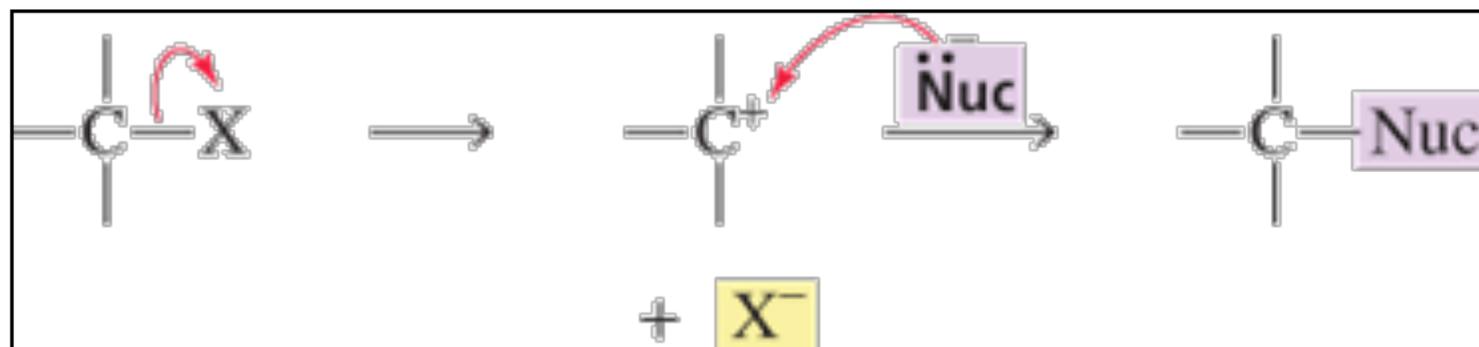
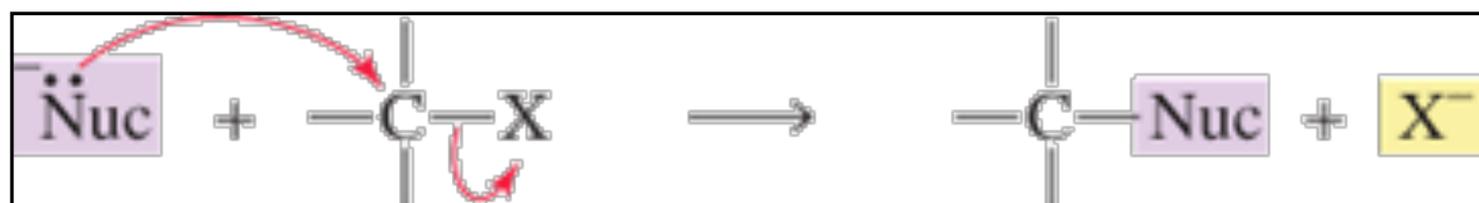




## 8a. Reazioni di sostituzione degli alogenuri alchilici

- (1) Meccanismo di una reazione di sostituzione nucleofila bimolecolare ( $S_N2$ ) e monomolecolare ( $S_N1$ ).
- (2) Fattori che influenzano le reazioni  $S_N2$  e  $S_N1$ .

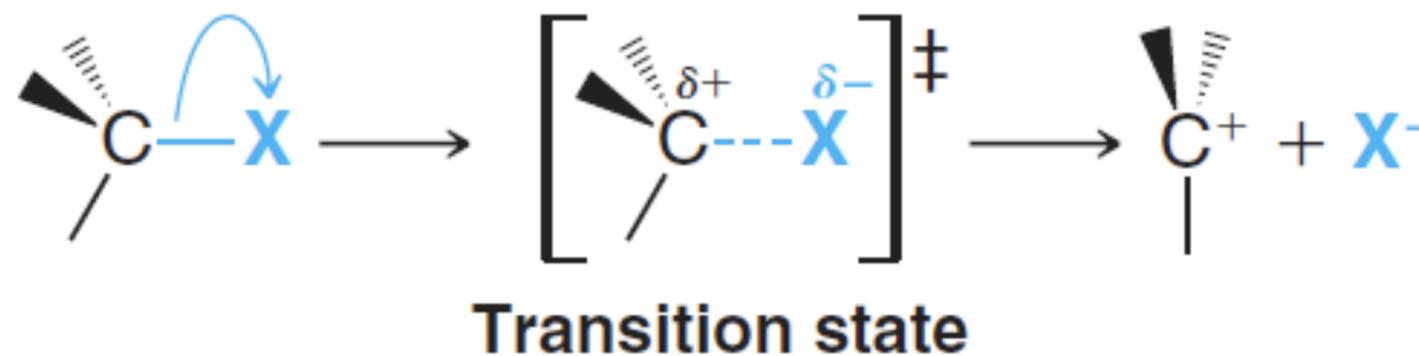


L'atomo o il gruppo che viene sostituito o eliminato è detto gruppo uscente.

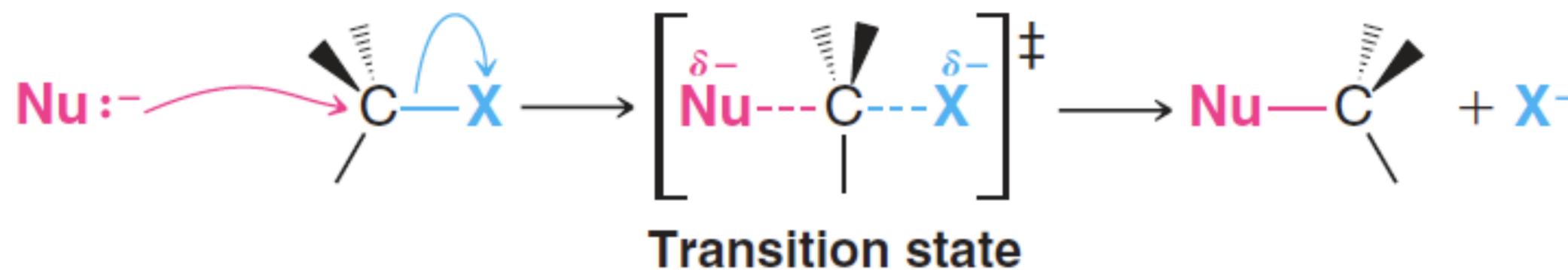
## 8a. Reazioni di sostituzione degli alogenuri alchilici

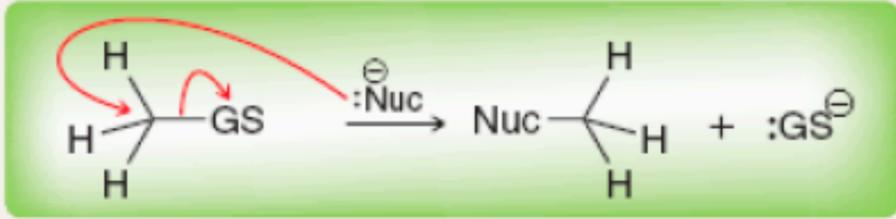
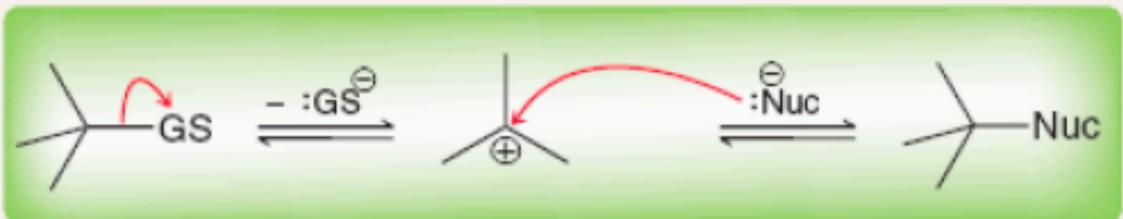
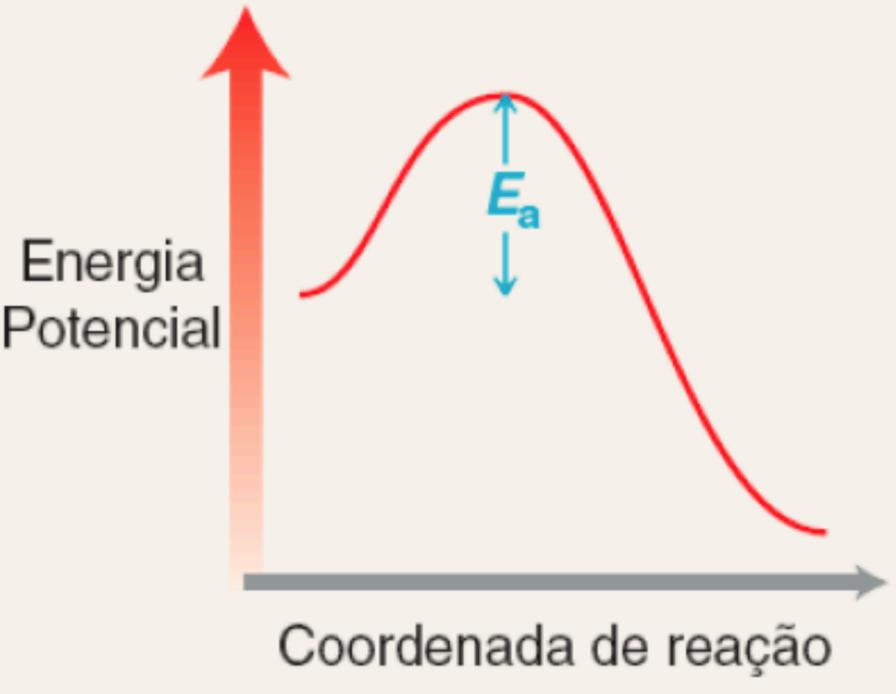
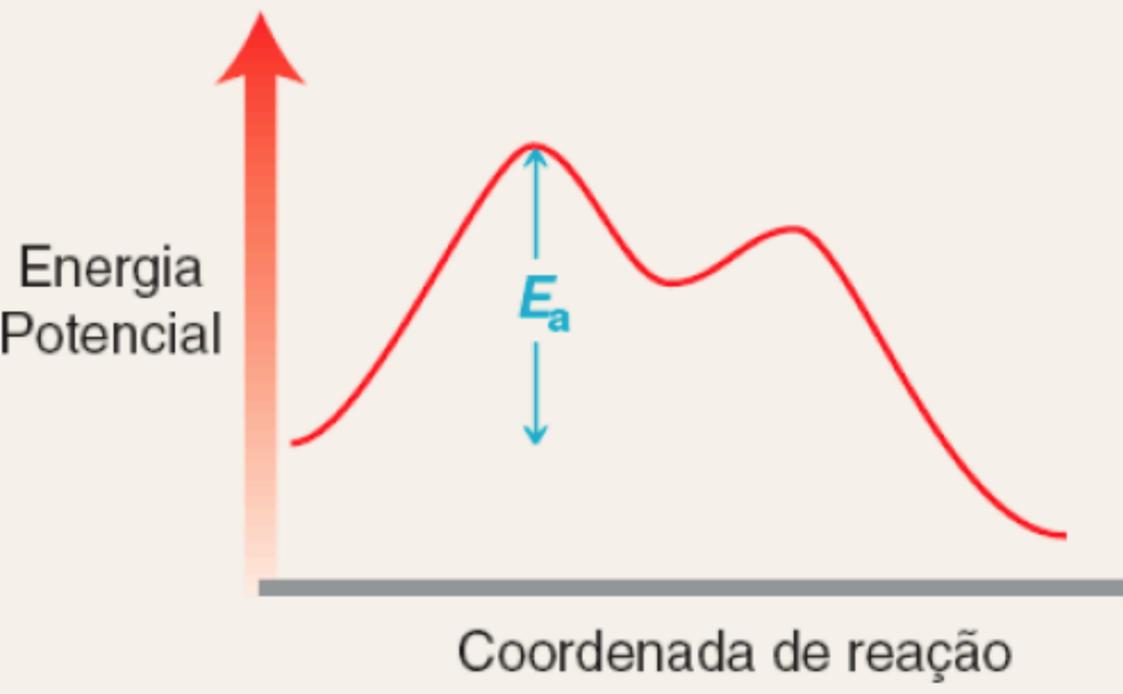
- (1) Meccanismo di una reazione di sostituzione nucleofila bimolecolare ( $S_N2$ ) e monomolecolare ( $S_N1$ ).
- (2) Fattori che influenzano le reazioni  $S_N2$  e  $S_N1$ .

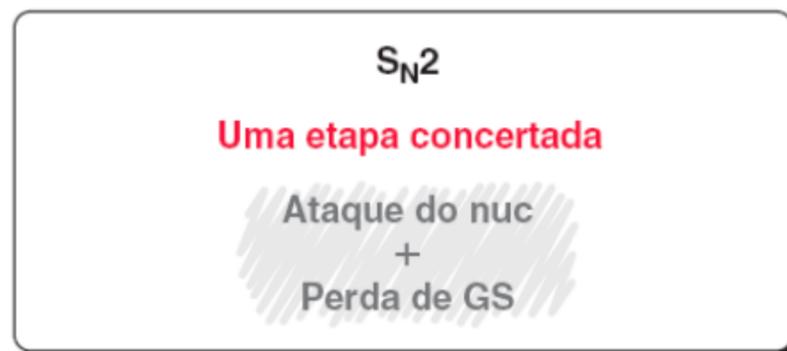
### $S_N1$ Reaction (Rate-Limiting Step)



### $S_N2$ Reaction



	<b>S<sub>N</sub>2</b>	<b>S<sub>N</sub>1</b>
Mecanismo		
Diagrama de energia		
Equação de velocidade	Velocidade = k [substrato] [nucleófilo]	Velocidade = k [substrato]
Velocidade de reação	Metila > 1° > 2° > 3°	3° > 2° > 1° > metila
Estereoquímica	Inversão de configuração	Racemização (com ligeira preferência pela inversão devido aos pares iônicos)



## FATTORI RILEVANTI X le Reazioni di sostituzione degli alogenuri alchilici

	$S_N2$	$S_N1$
SUBSTRATO	ALOGENURO METILICO, PRIMARIO O SECONDARIO	ALOGENURO TERZIARIO
NUCLEOFILO	NUC. FORTE	NUC. DEBOLE
GRUPPO USCENTE (GU)	BUON G.U.	ECCELLENTE G.U.
SOLVENTE	POLARE APROTICO	PROTICO POLARE

## LA REAZIONE S<sub>N</sub>2

Evidenze sperimentali per il meccanismo della reazione S<sub>N</sub>2



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

costante cinetica

La costante di proporzionalità è detta costante cinetica. Il valore di questa costante per una particolare reazione indica quanto è difficile per i reagenti superare la barriera energetica della reazione o, in altri termini, quanto è difficile raggiungere lo stato di transizione.

più bassa è la barriera energetica, più elevato è il valore della costante cinetica

Una barriera energetica bassa significa una maggiore facilità per i reagenti a raggiungere lo stato di transizione

## LA REAZIONE S<sub>N</sub>2

La reazione del bromometano con lo ione idrossido è un esempio di reazione S<sub>N</sub>2, dove “S” sta per sostituzione, “N” per nucleofila e “2” per bimolecolare. Bimolecolare significa che due molecole sono coinvolte nello stato di transizione dello stadio cineticamente determinante



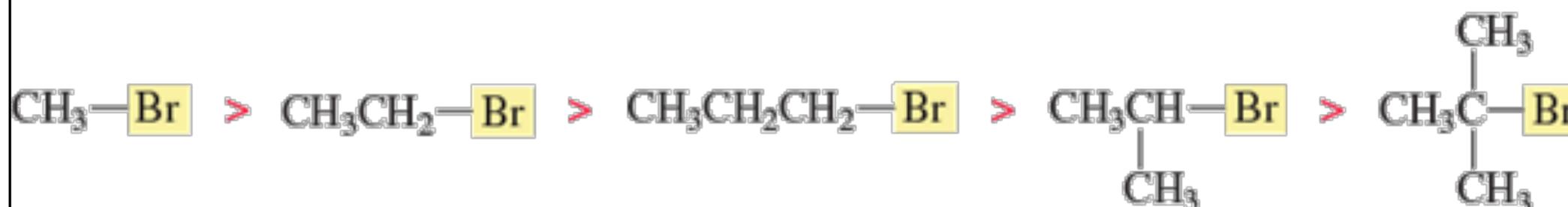
$$\text{velocità} = k [\text{alogenuro alchilico}][\text{nucleofilo}]$$

costante cinetica

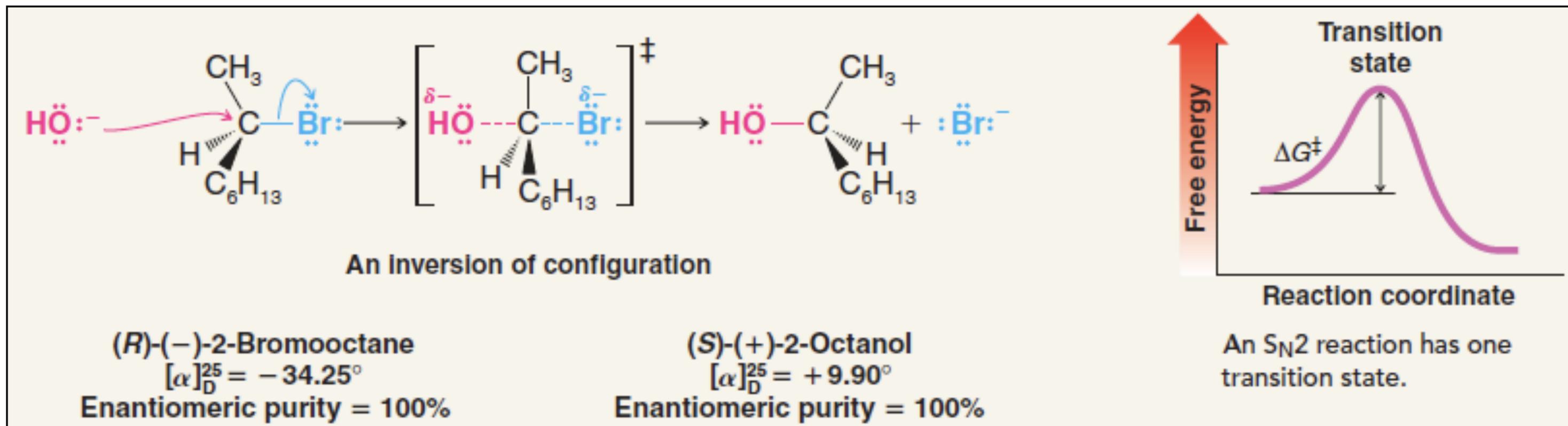
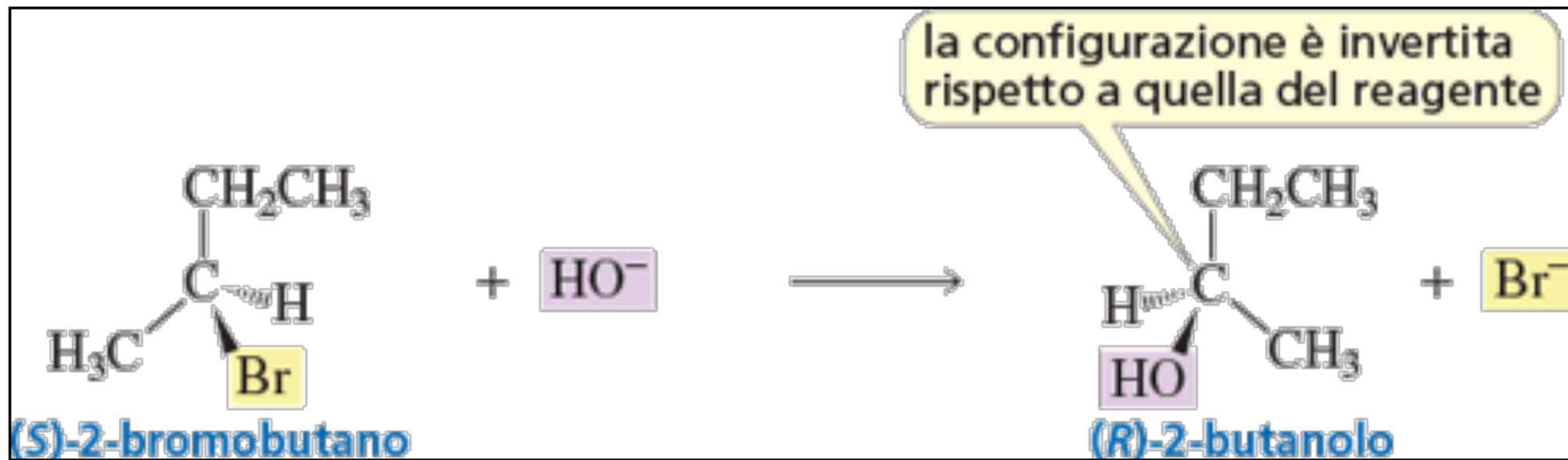
Il meccanismo si basa su tre evidenze sperimentali:

1. La velocità della reazione di sostituzione dipende dalla concentrazione dell'alogenuro alchilico e dalla concentrazione del nucleofilo. Questo indica che entrambi i reagenti sono coinvolti nello stato di transizione dello stadio cineticamente determinante
2. Se il gruppo alchilico diventa via via più ingombrante, ad esempio se i tre idrogeni del bromometano vengono progressivamente sostituiti da gruppi metilici, la velocità di reazione con un dato nucleofilo diminuisce.

velocità relative delle reazioni S<sub>N</sub>2

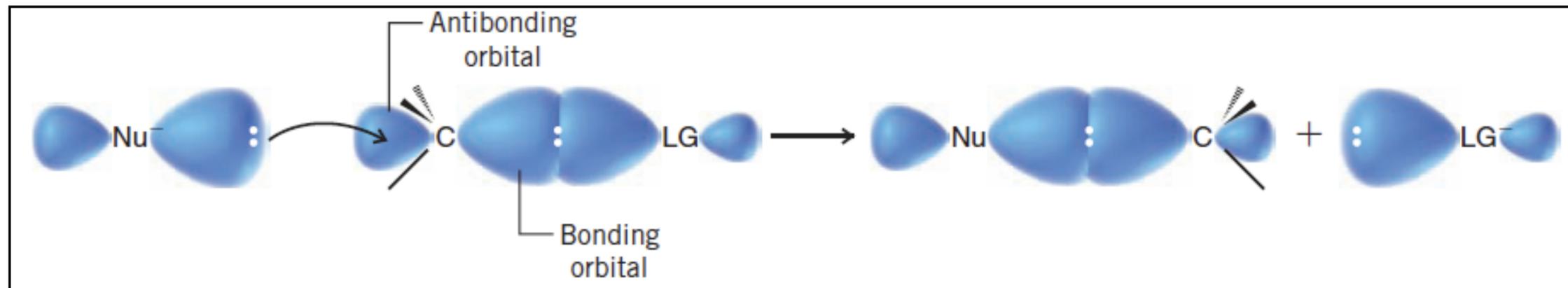


1. La reazione di sostituzione di un alogenuro alchilico in cui l'alogeno è legato a un centro asimmetrico porta alla formazione di un unico stereoisomero e la configurazione del centro asimmetrico nel prodotto risulta invertita rispetto alla configurazione dell'alogenuro alchilico di partenza.



Il meccanismo della reazione SN2 avviene in un unico stadio (è concertata).

Il carbonio subisce un attacco da retro.

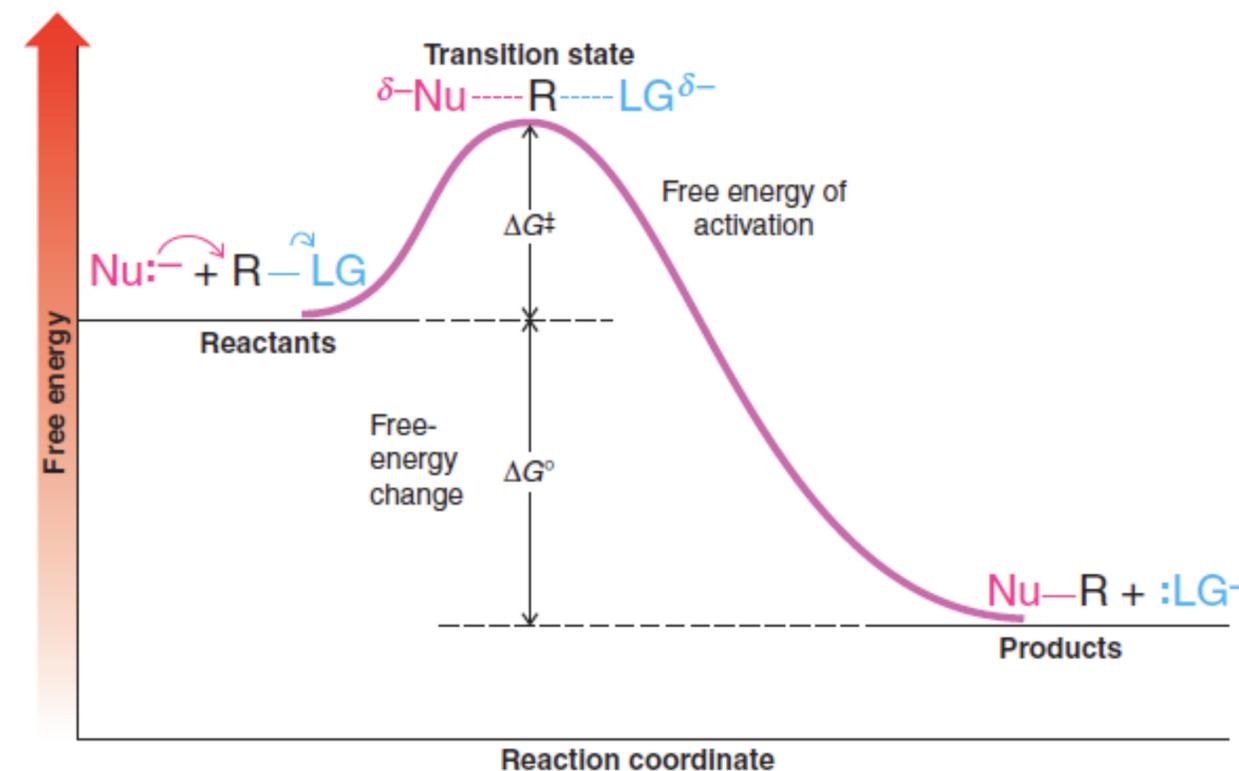
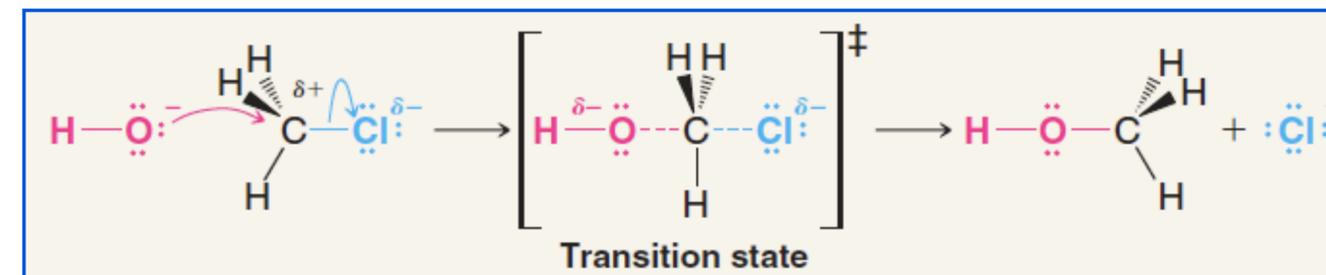


il legame C—Br si rompe mentre il legame C—O si forma



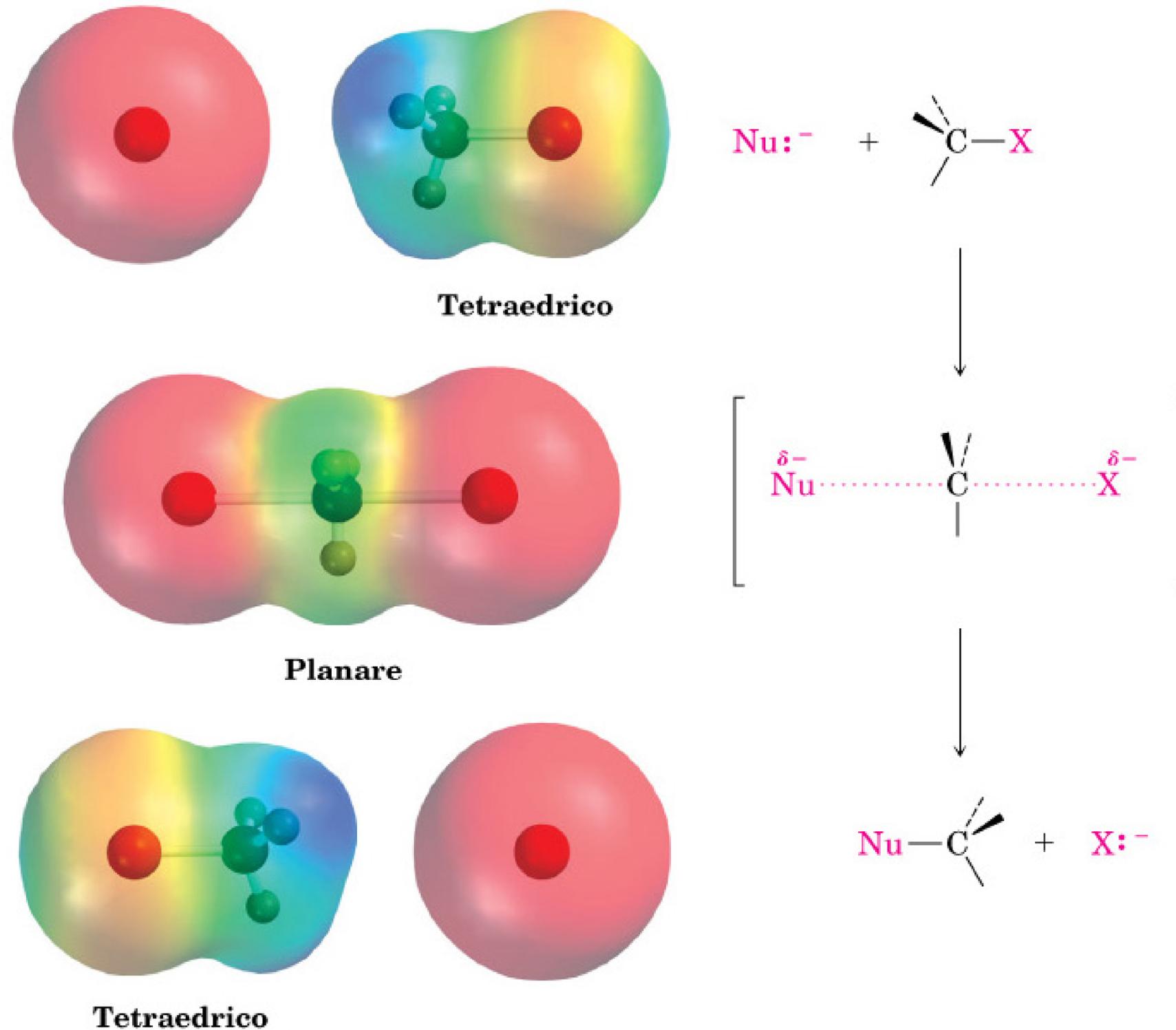
stato di transizione

lo stato di transizione coinvolge sia l'alogenuro alchilico sia il nucleofilo

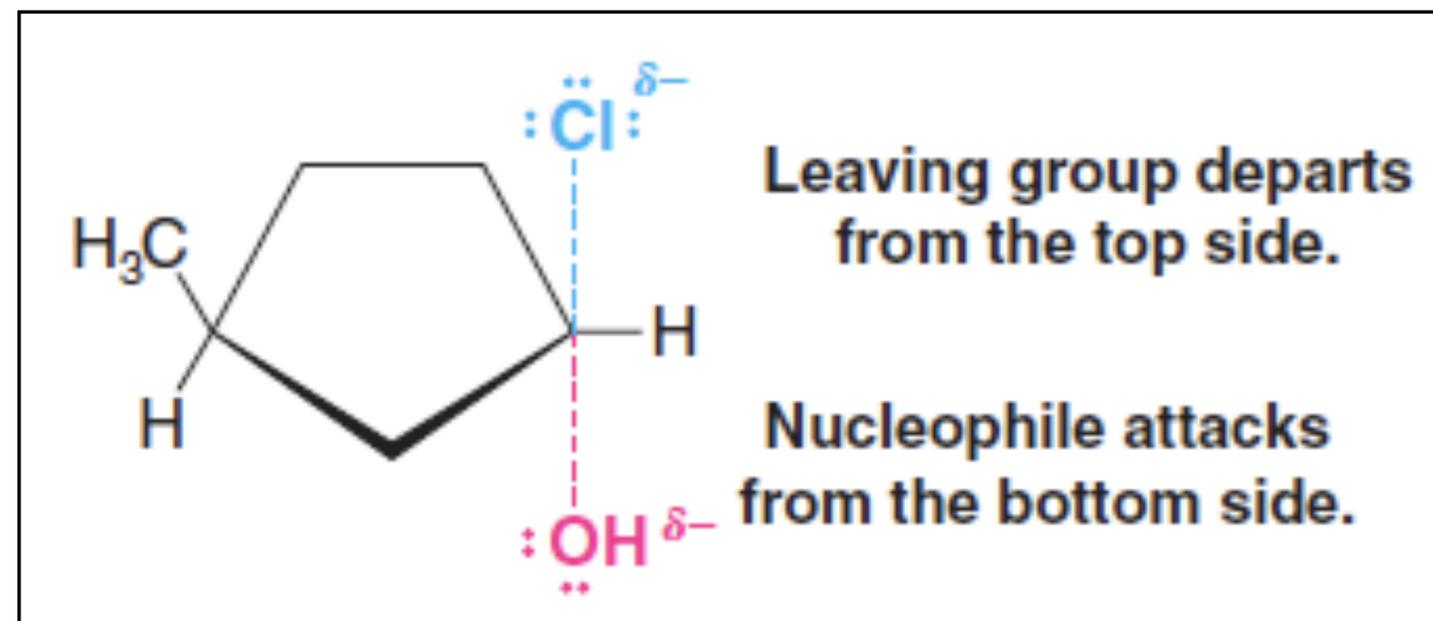
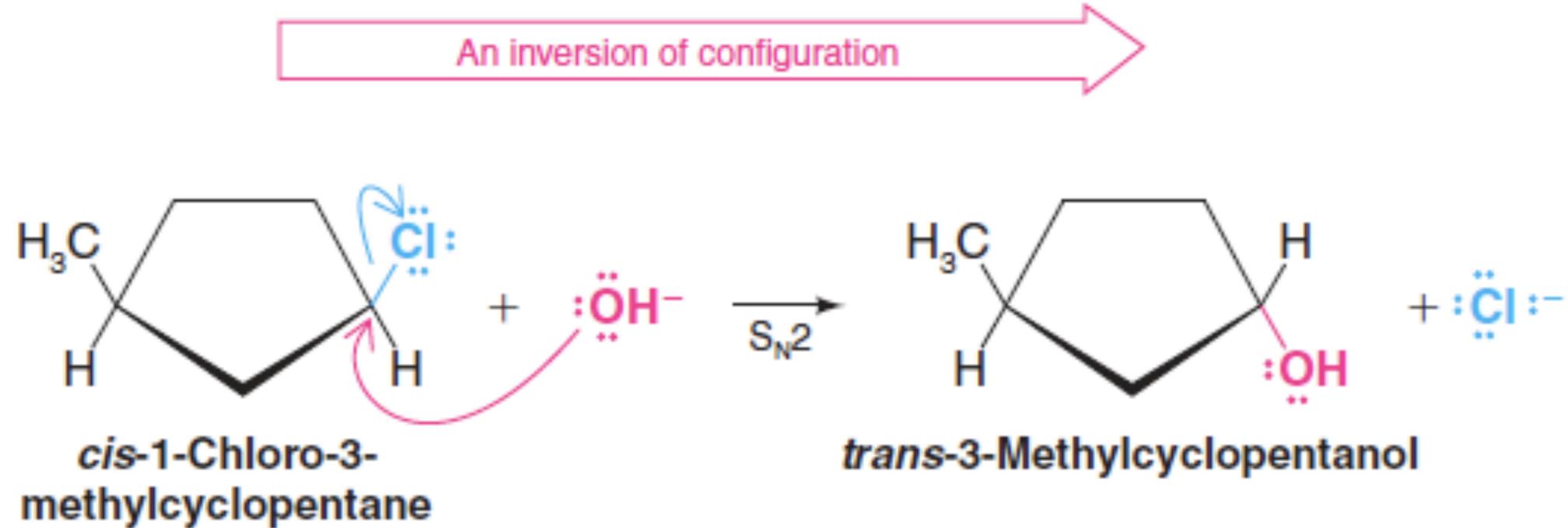


**Il meccanismo della reazione SN2 avviene in un unico stadio (è concertata).  
Il carbonio subisce un attacco da retro.**

**FIGURA 11.4** Nello stato di transizione della reazione S<sub>N</sub>2 l'atomo di carbonio ed i tre legami restanti hanno una configurazione planare. Le mappe di potenziale elettrostatico mostrano che la carica negativa (rosso) è delocalizzata nello stato di transizione.

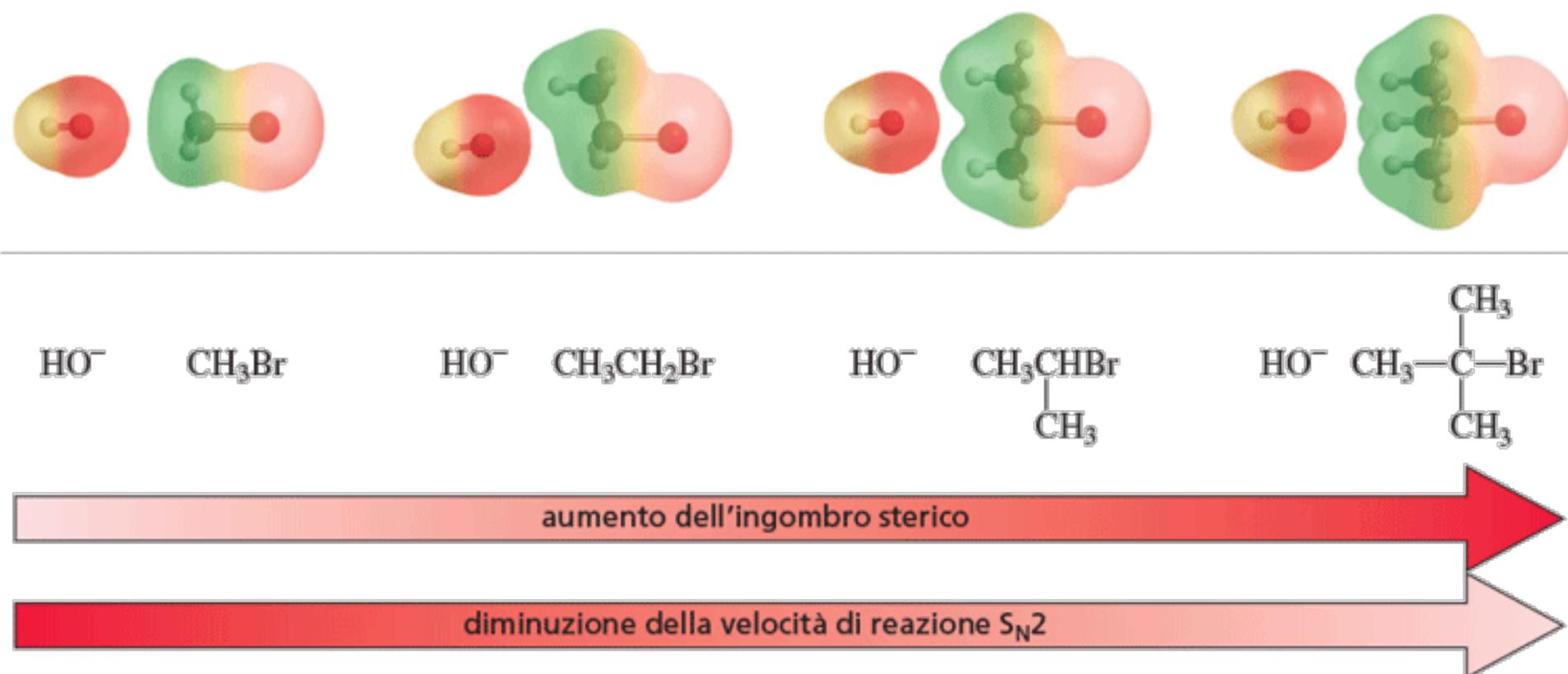
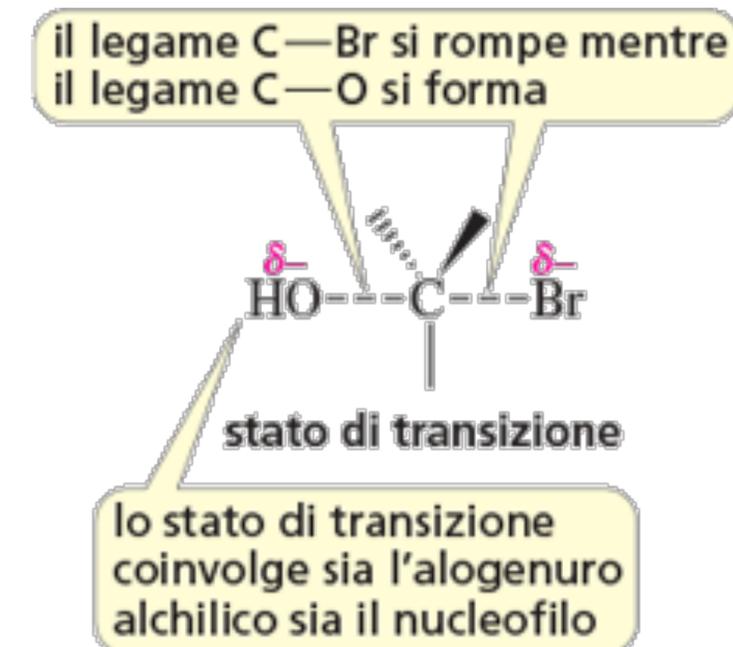


Il meccanismo della reazione SN2 avviene in un unico stadio (è concertata).  
Il carbonio subisce un attacco da retro.



## Evidenze sperimentali e meccanismo della reazione

Il meccanismo prevede che l'alogenuro alchilico e il nucleofilo giungano insieme allo stato di transizione in una reazione a singolo stadio. Perciò l'aumento della concentrazione di ciascuno di essi rende la loro collisione più probabile. Quindi la reazione seguirà una cinetica del secondo ordine, esattamente come osservato.



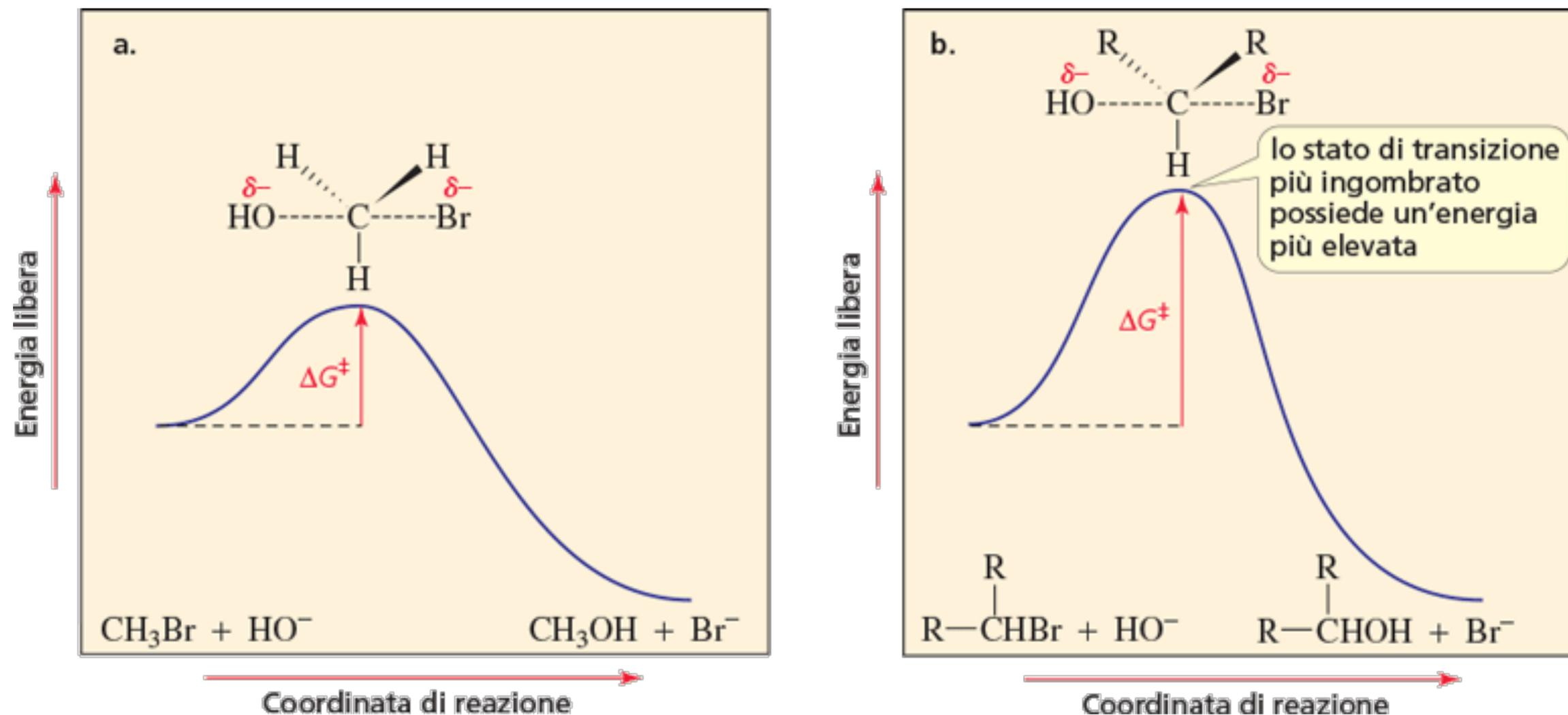
Sostituenti ingombranti legati al carbonio che subisce l'attacco da retro renderanno più difficile l'accesso al carbonio per il nucleofilo e per questo diminuiranno la velocità della reazione. Un effetto sterico che diminuisca la reattività è detto ingombro (o impedimento) sterico. Esso ha luogo quando i gruppi limitano l'approccio al sito di reazione

## reattività relative degli alogenuri alchilici in una reazione $S_N2$

i più reattivi

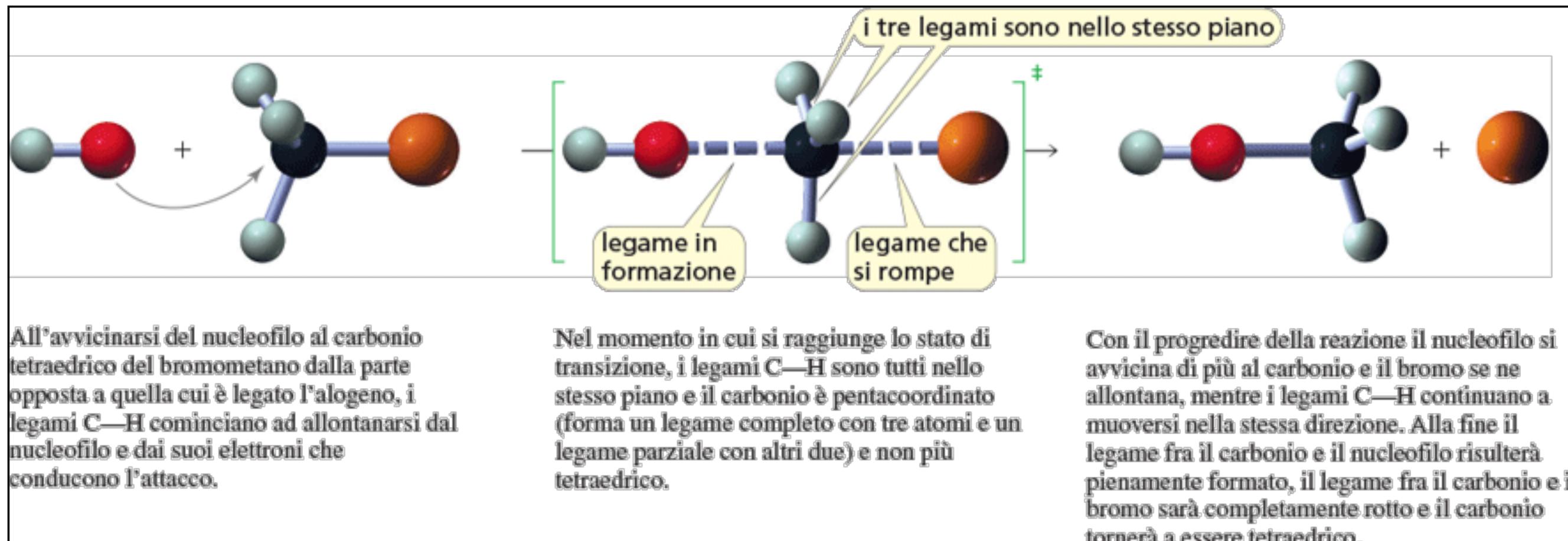
alogenuri metilici > alogenuri alchilici  $1^\circ$  > alogenuri alchilici  $2^\circ$  > alogenuri alchilici  $3^\circ$

non reattivi nei confronti di una reazione  $S_N2$



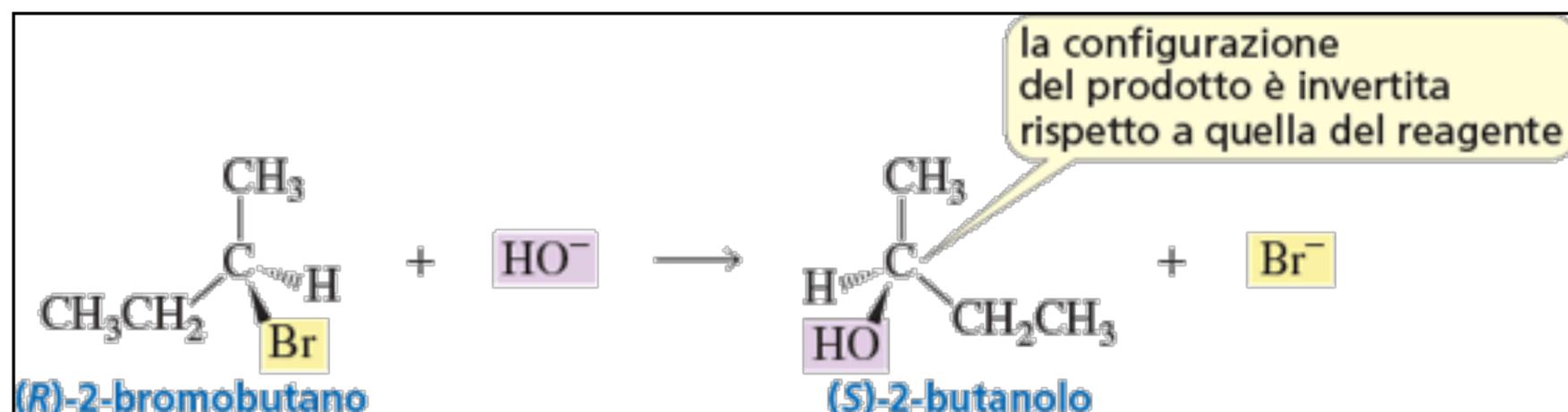
I diagrammi di energia libera/coordinata di reazione per la  $S_N2$  mostrano che l'ingombro sterico aumenta l'energia dello stato di transizione, rallentando la reazione.

Una reazione SN2 provoca un'inversione di configurazione al carbonio che subisce la sostituzione.

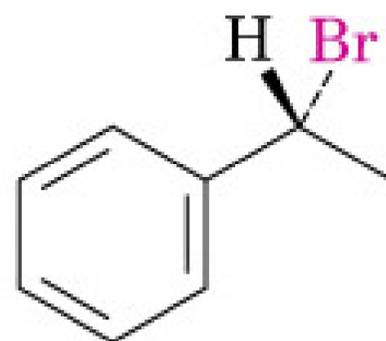
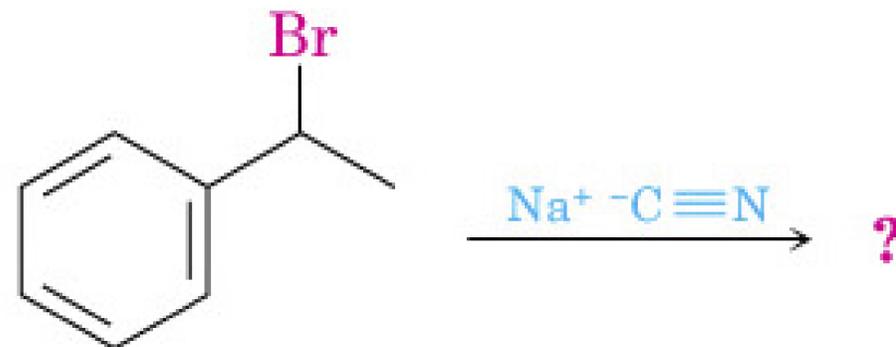


Questa inversione di configurazione è chiamata inversione di Walden, in onore di Paul Walden, il primo chimico a capire che la configurazione di un composto che subisce una reazione SN2 risulta invertita.

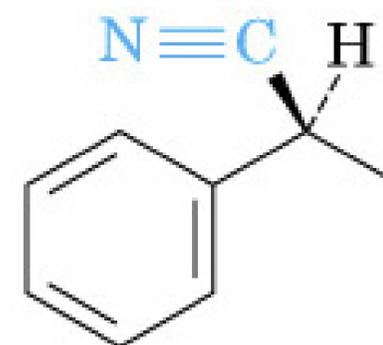
La reazione SN2 fra lo ione idrossido e il bromometano mostra come il carbonio su cui avviene la sostituzione inverte la configurazione, analogamente a un ombrello sotto l'azione di un colpo di vento



Una reazione SN2 provoca un'inversione di configurazione al carbonio che subisce la sostituzione.



**(R)-1-Bromo-1-feniletano**



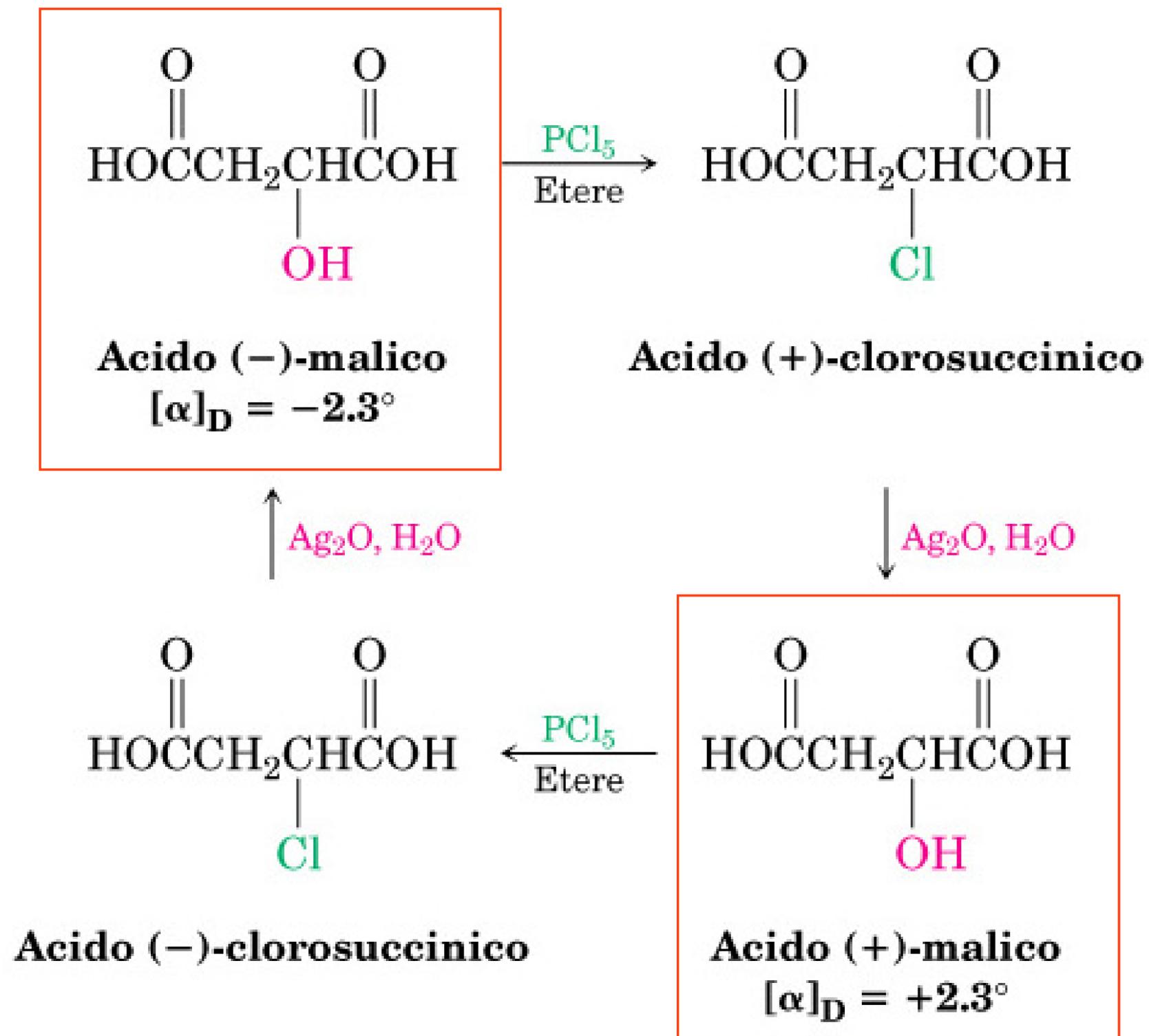
**(S)-2-Fenilpropanonitrile**

Una reazione SN2 provoca un'inversione di configurazione al carbonio che subisce la sostituzione.

**FIGURA 11.1** Ciclo di reazioni di Walden per l'interconversione degli acidi (+)- e (-)-malico.

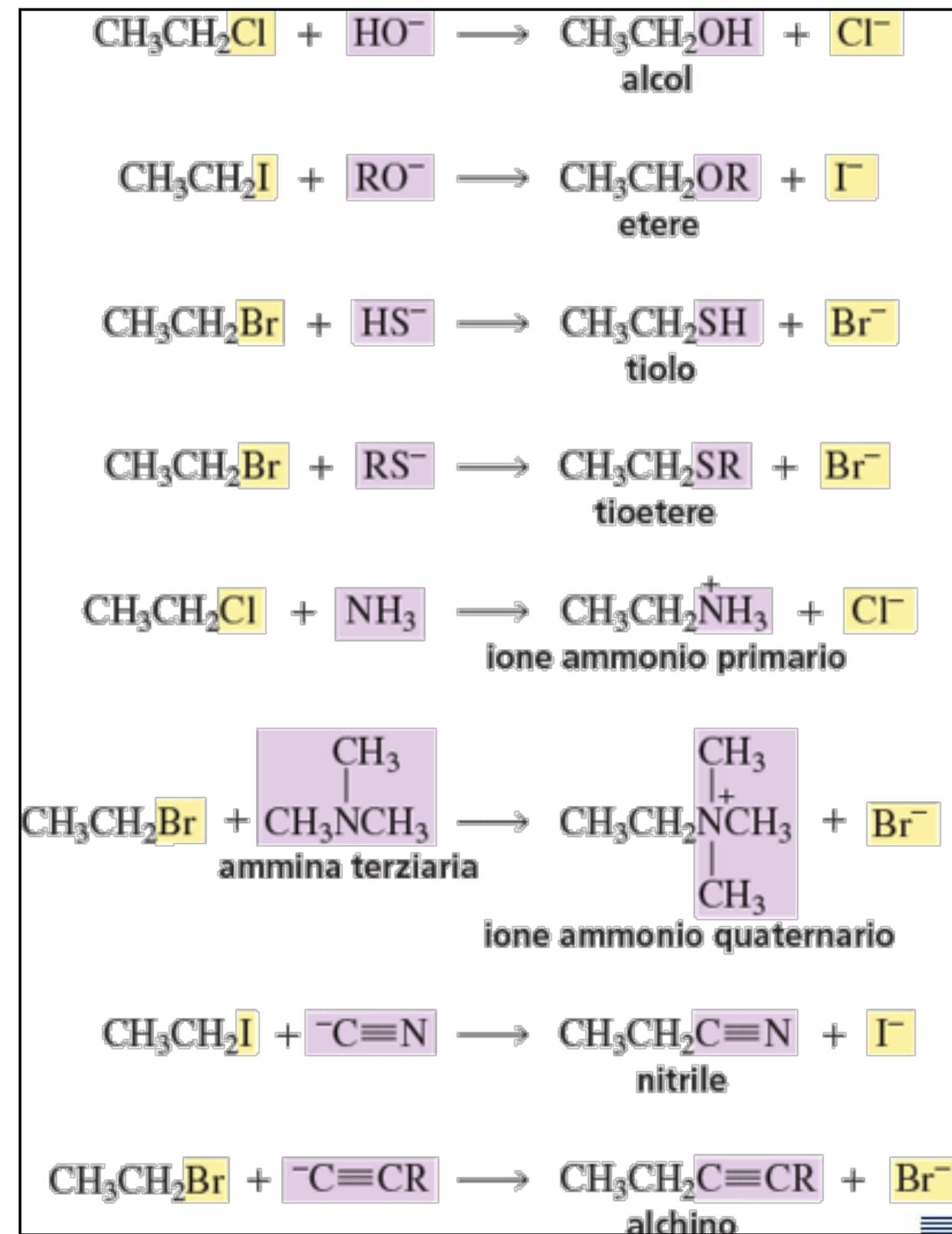
*Ciclo di reazioni di Walden Per l'interconversione  
Degli acidi (+) e (-) malici.  
Ricorda dcosa significa  
rotazione della luce plano-polarizzata*

Emil Fischer: "alcune reazioni nel ciclo devono essere avvenute con l'inversione, o lo scambio, Della configurazione del centro di chiralità."

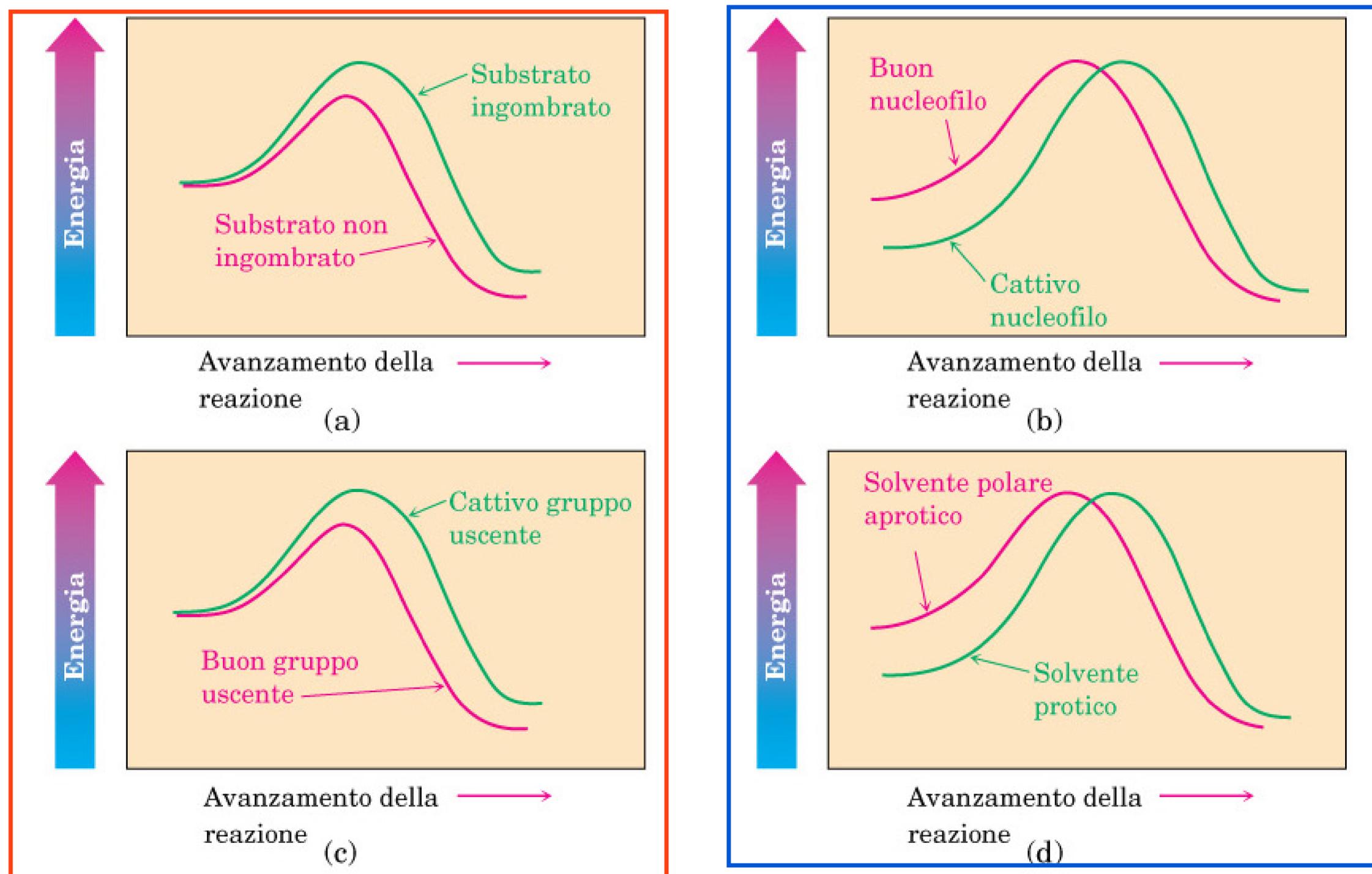


## 4 FATTORI CHE INFLUENZANO LE REAZIONI SN2

1. Substrato ingombrato (effetto sterico)
2. Il nucleofilo in una reazione SN2 (Effetto della basicità sulla nucleofilicità)
3. Il gruppo uscente in una reazione SN2
4. Effetto del solvente sulla nucleofilicità



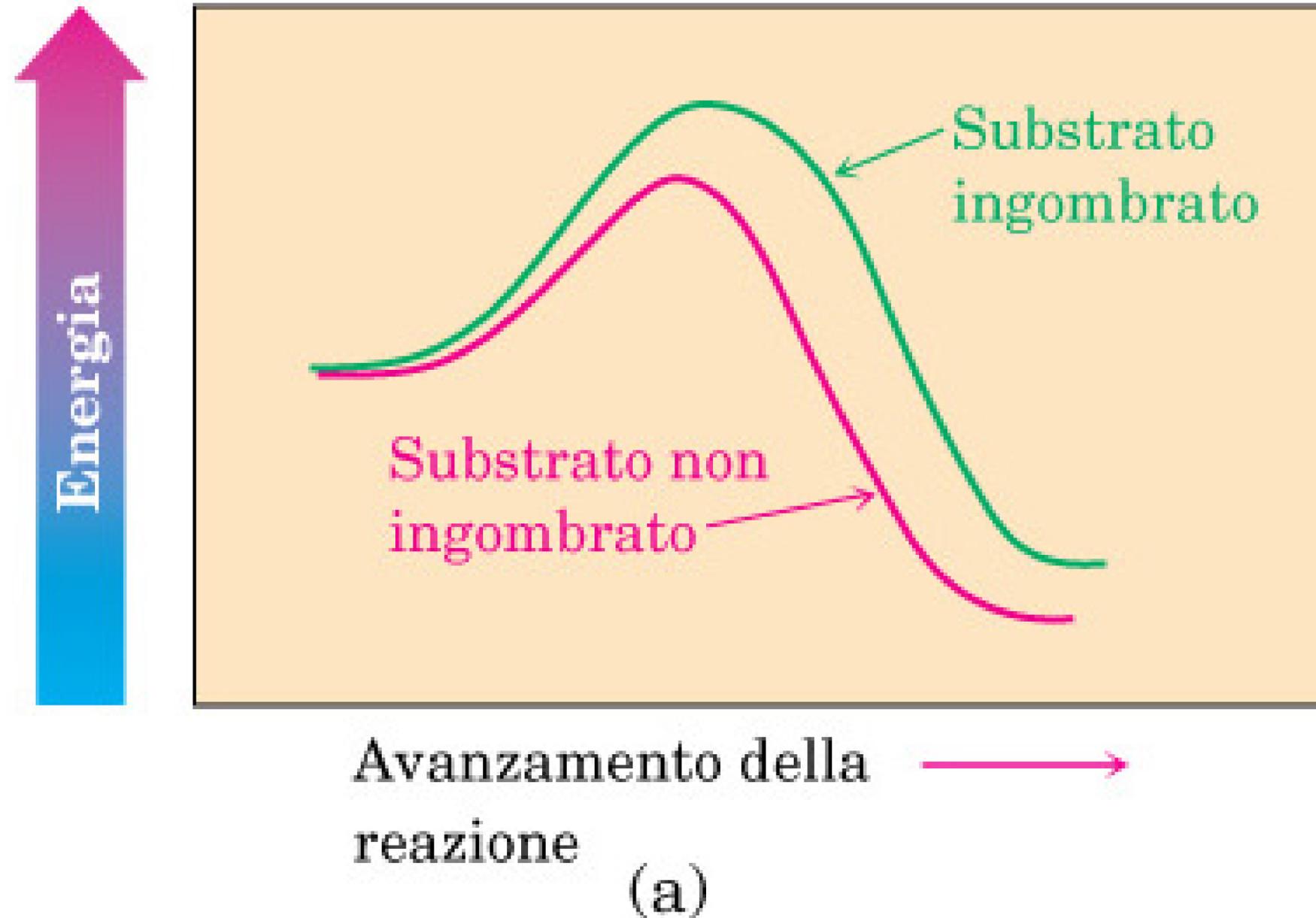
## 4 FATTORI CHE INFLUENZANO LE REAZIONI SN2



**FIGURA 11.7** Diagrammi di reazione che illustrano l'effetto (a) del substrato, (b) del nucleofilo, (c) del gruppo uscente e (d) del solvente sulle velocità delle reazioni  $S_N2$ . Gli effetti del substrato e del gruppo uscente si manifestano principalmente nello stato di transizione, mentre quelli del nucleofilo e del solvente sono attivi soprattutto sui reagenti.

# 4 FATTORI CHE INFLUENZANO LE REAZIONI SN2

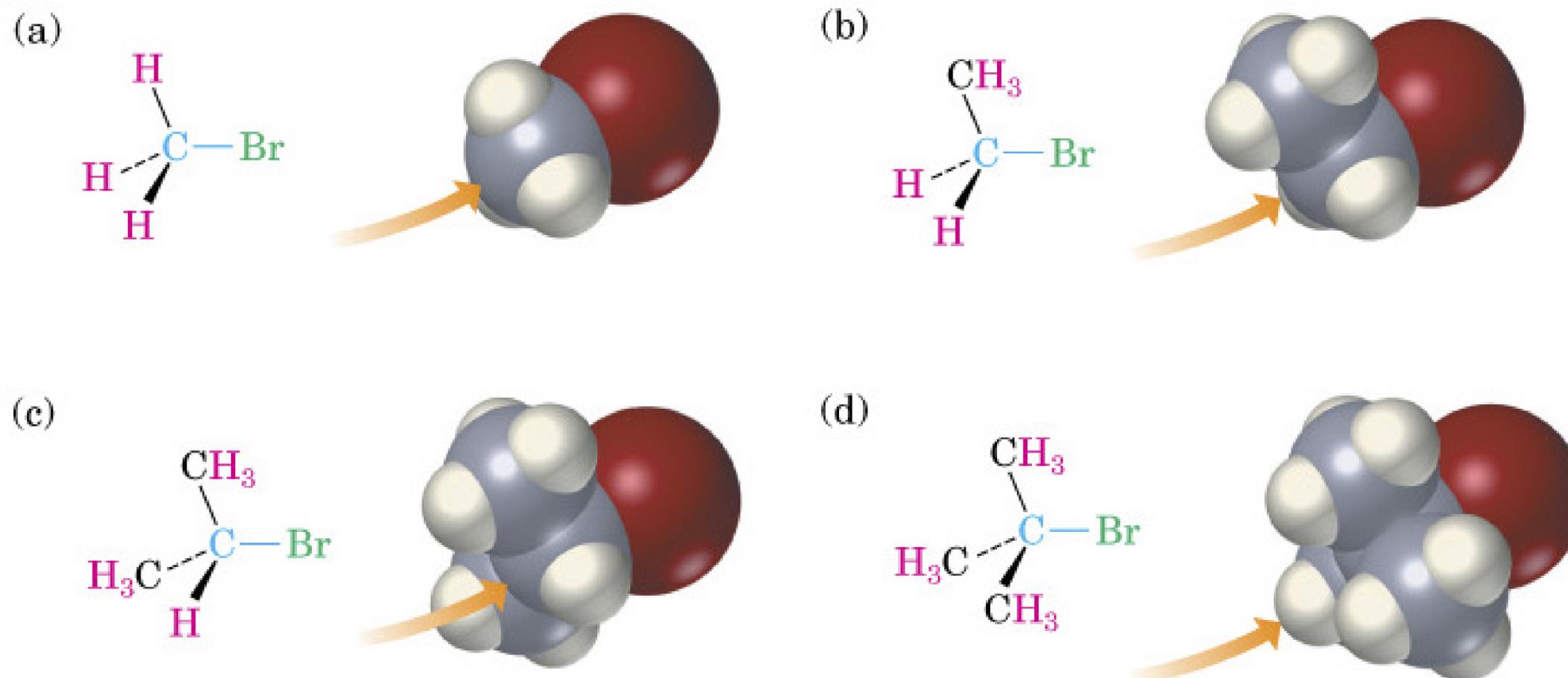
## 1. Substrato ingombro (effetto sterico)



# 4 FATTORI CHE INFLUENZANO LE REAZIONI SN2

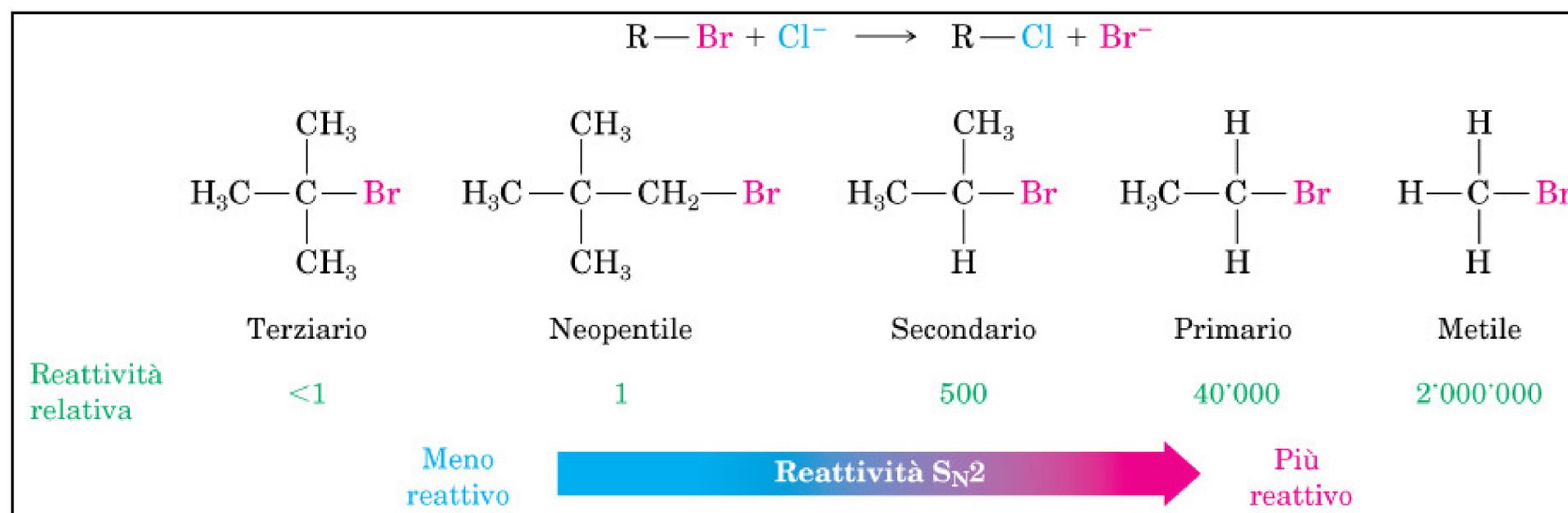
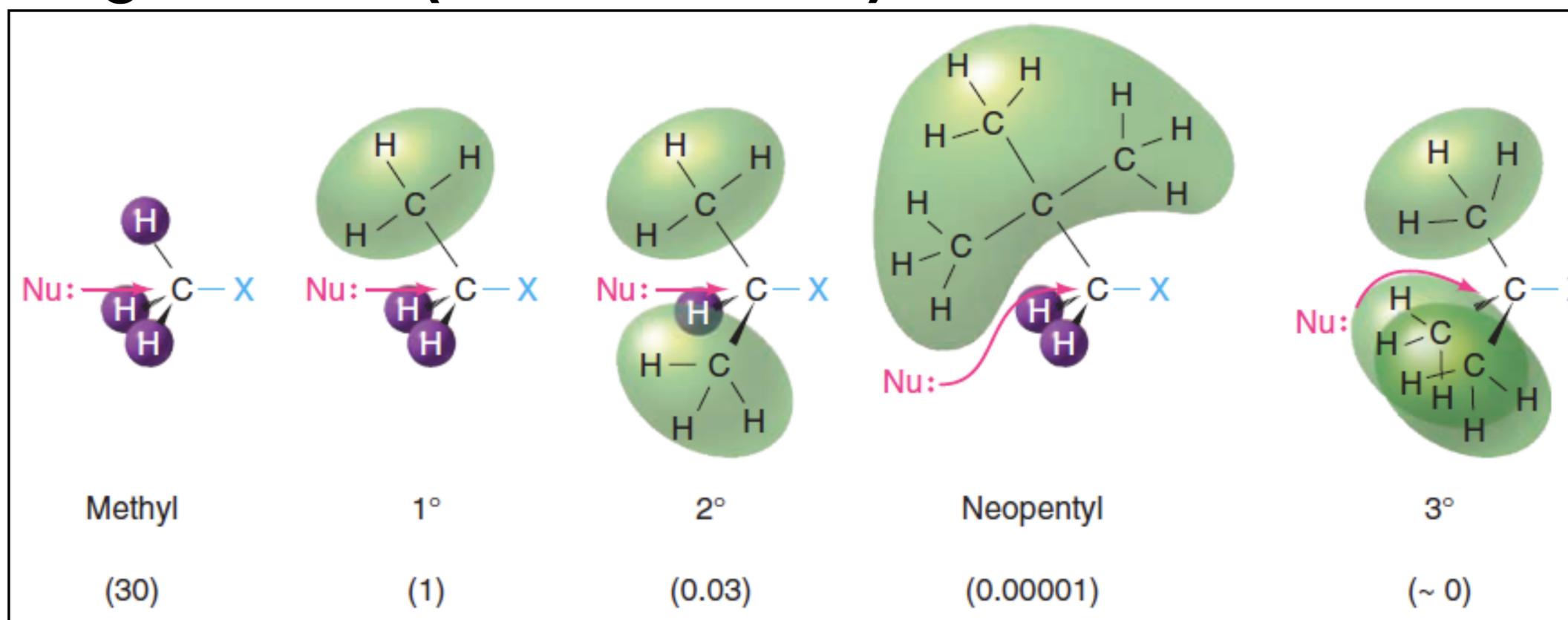
## 1. Substrato ingombrato (effetto sterico)

**FIGURA 11.6** Ingombro sterico nelle reazioni  $S_N2$ . Come indicano i modelli generati al computer, l'atomo di carbonio del bromometano (a) è facilmente accessibile, e quindi si ha una reazione  $S_N2$  veloce; l'atomo di carbonio nel bromoetano (primario, b), 2-bromopropano (secondario, c) e 2-bromo-2-metilpropano (terziario, d) sono successivamente più ingombrati e quindi reagiscono più lentamente.

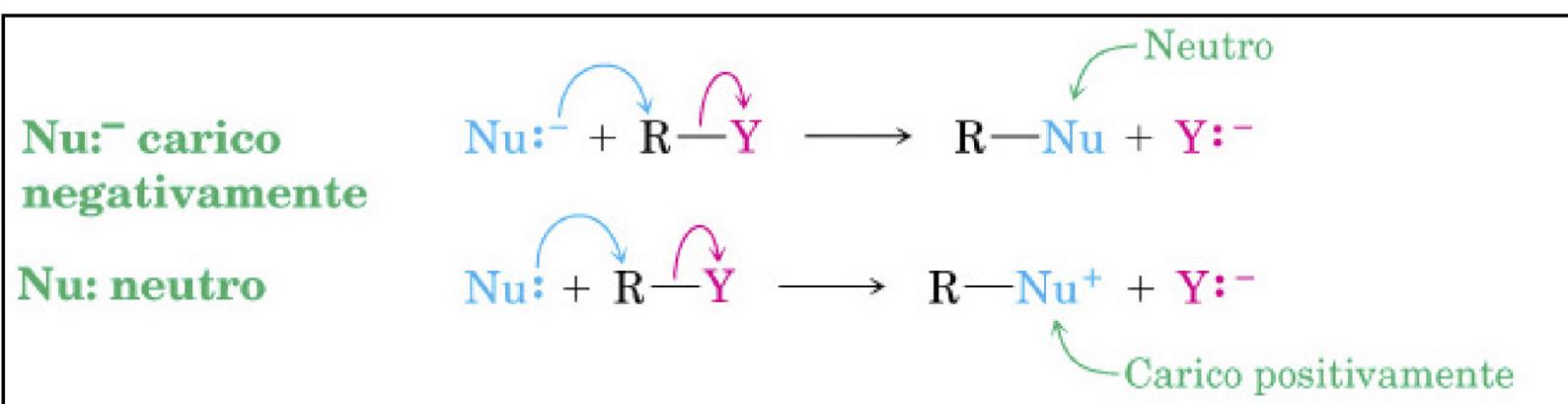
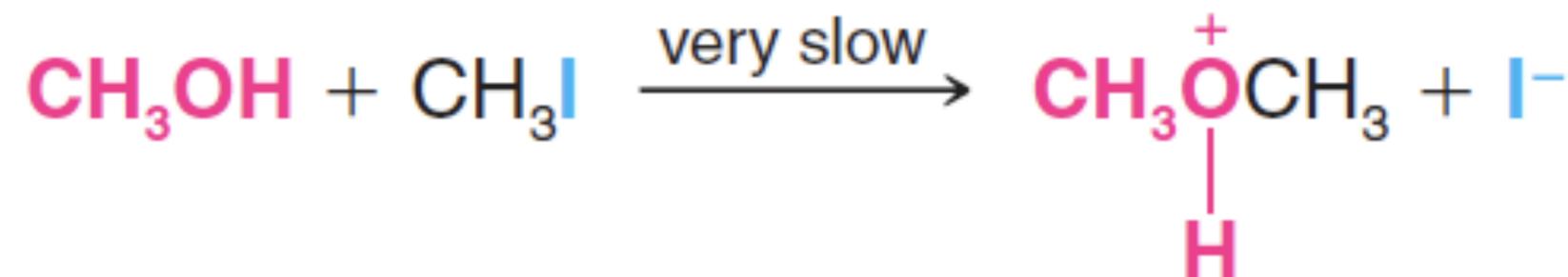
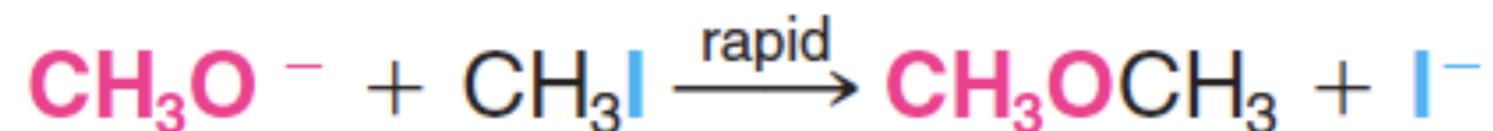
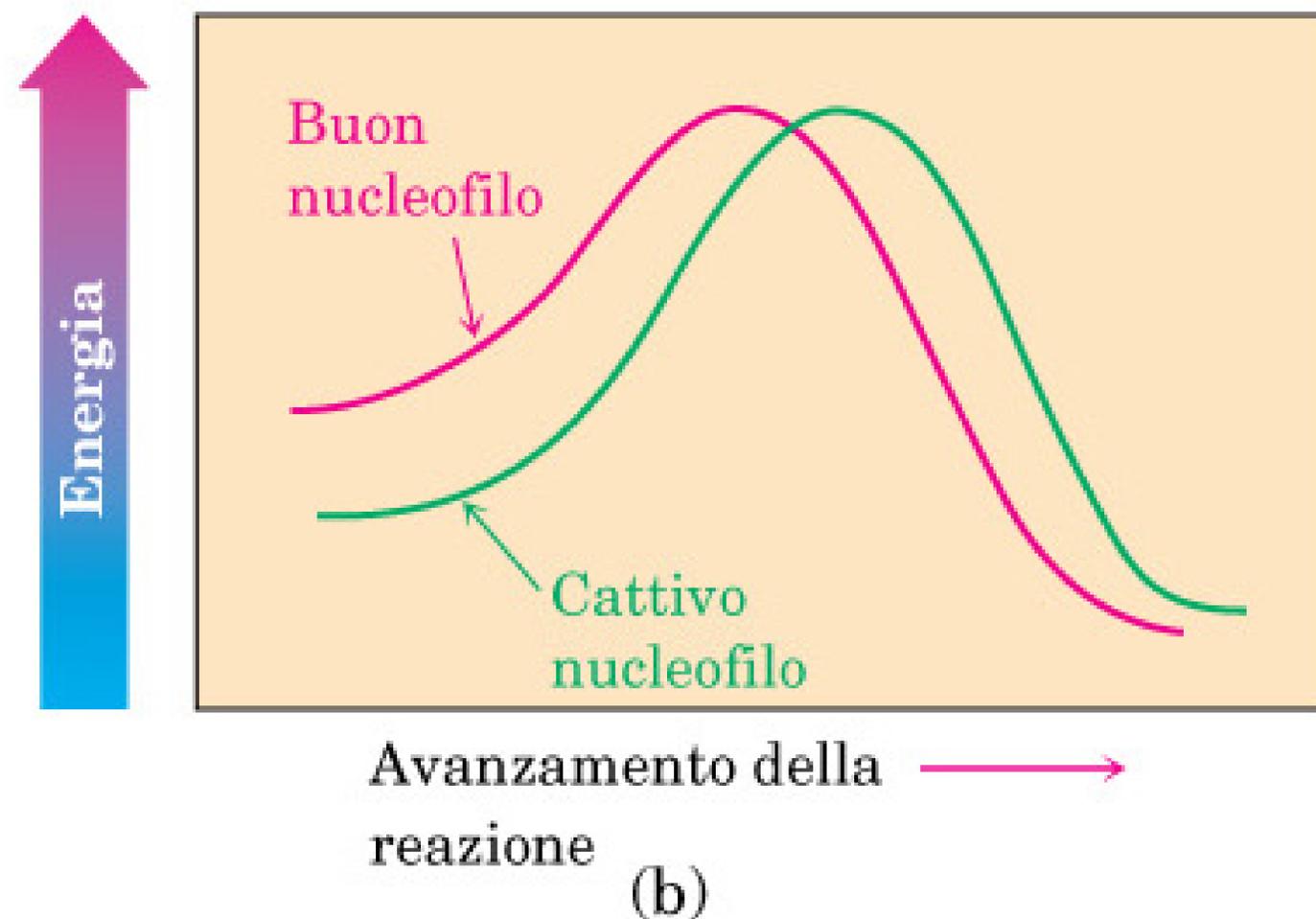


# 4 FATTORI CHE INFLUENZANO LE REAZIONI SN2

## 1. Substrato ingombrato (effetto sterico)



## 2. Il nucleofilo in una reazione SN2 (Effetto della basicità sulla nucleofilicità)



## 2. Il nucleofilo in una reazione SN2 (Effetto della basicità sulla nucleofilicità)

**Tabella 9.1** Basi/nucleofili comuni

HO <sup>-</sup>	RO <sup>-</sup>	H <sub>2</sub> O	ROH	RCOO <sup>-</sup>
HS <sup>-</sup>	RS <sup>-</sup>	H <sub>2</sub> S	RSH	
<sup>-</sup> NH <sub>2</sub>	RNH <sup>-</sup>	NH <sub>3</sub>	RNH <sub>2</sub>	
<sup>-</sup> C≡N	RC≡C <sup>-</sup>			
Cl <sup>-</sup>	Br <sup>-</sup>	I <sup>-</sup>		

base più forte, nucleofilo migliore		base più debole, nucleofilo peggiore
HO <sup>-</sup>	>	H <sub>2</sub> O
CH <sub>3</sub> O <sup>-</sup>	>	CH <sub>3</sub> OH
<sup>-</sup> NH <sub>2</sub>	>	NH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> NH <sup>-</sup>	>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>

La **basicità** è la misura della capacità di un composto (una base) di condividere la propria coppia di elettroni con un protone. Quanto più è forte la base tanto meglio essa condivide i suoi elettroni. La basicità è misurata da una costante di equilibrio (la costante di dissociazione acida,  $K_a$ ) che indica la tendenza dell'acido coniugato della base a perdere un protone.

La **nucleofilicità** misura la capacità di un composto (un nucleofilo) di attaccare un atomo elettrone-povero. La nucleofilicità è misurata da una costante cinetica ( $k$ ). Nel caso di una reazione SN2, la nucleofilicità è una misura della facilità con cui il nucleofilo attacca un carbonio ibridato sp<sup>3</sup> legato a un gruppo uscente.

## 2. Effetto della basicità sulla nucleofilicità

### forza basica e nucleofilicità relative

base più forte



nucleofilo migliore

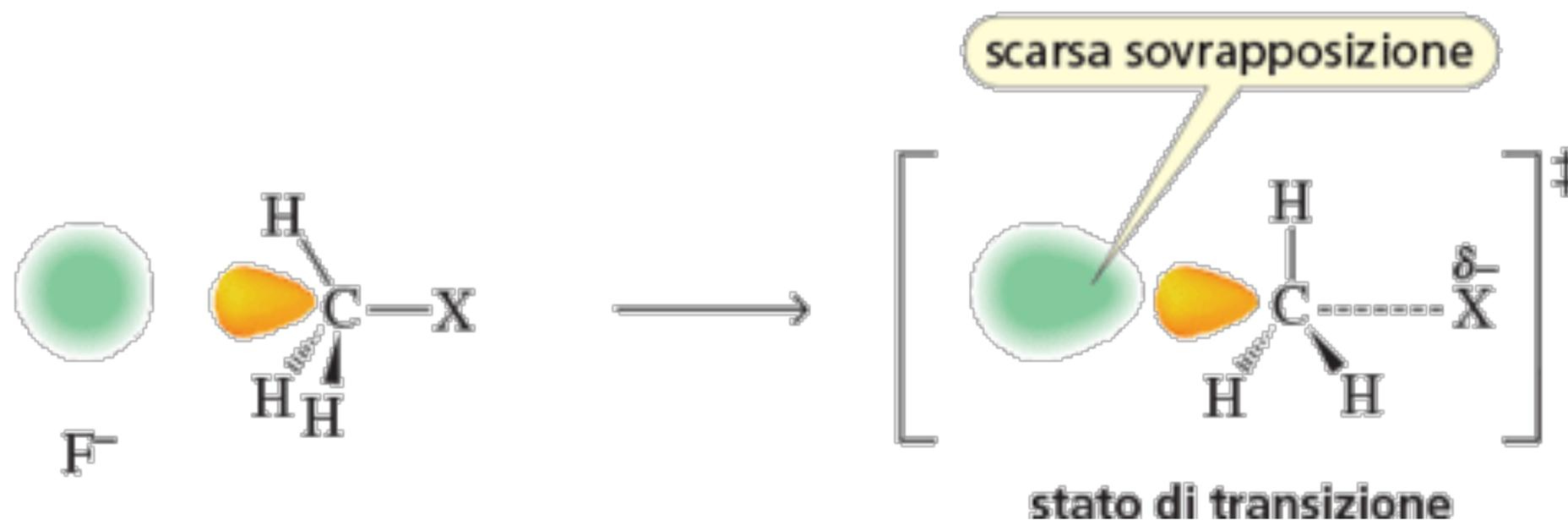
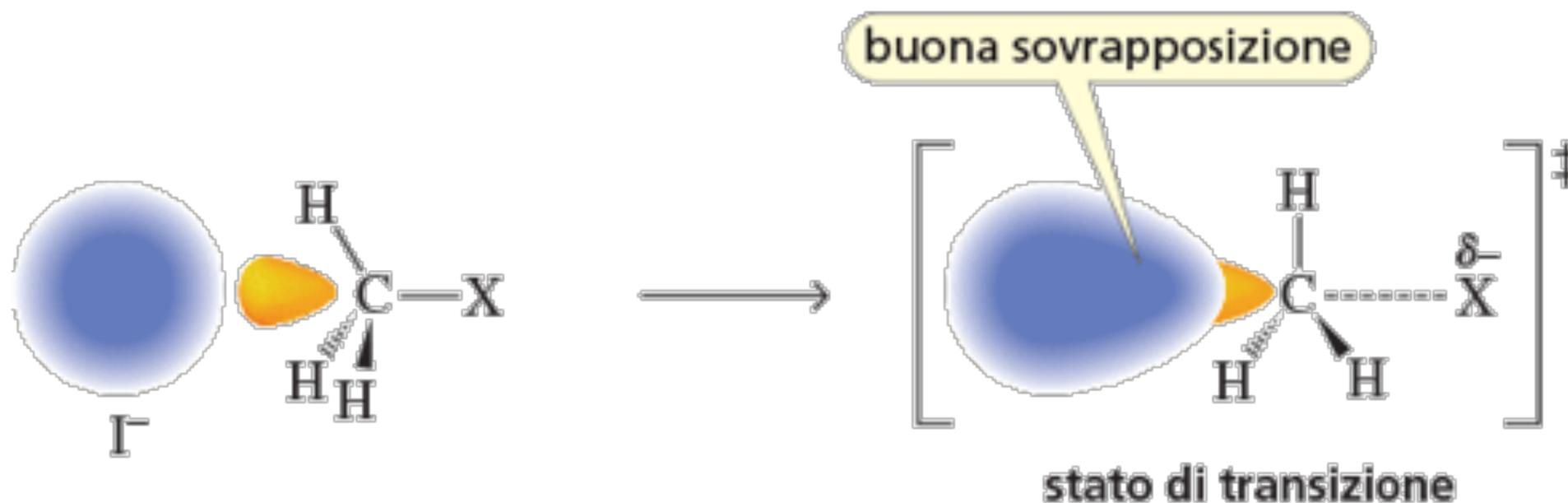
Se gli atomi carichi dei nucleofili (atomi che conducono l'attacco all'alogenuro) sono pressoché delle stesse dimensioni allora più forte è la base, migliore sarà il nucleofilo. Per esempio confrontando gli atomi della seconda riga della tavola periodica (così da avere le stesse dimensioni) lo ione ammoniuro è la base più forte e contemporaneamente il miglior nucleofilo.

TABELLA 2.3 Forza di alcuni acidi e delle loro basi coniugate

	Acido	Nome	pK <sub>a</sub>	Base coniugata	Nome	
Acido più debole	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	Etanolo	16.00	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O <sup>-</sup>	Ione etossido	Base più forte
	H <sub>2</sub> O	Acqua	15.74	HO <sup>-</sup>	Ione idrossido	
	HCN	Acido cianidrico	9.31	CN <sup>-</sup>	Ione cianuro	
	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	Acido acetico	4.76	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Ione acetato	
	HF	Acido fluoridrico	3.45	F <sup>-</sup>	Ione fluoruro	
	HNO <sub>3</sub>	Acido nitrico	-1.3	NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Ione nitrato	
Acido più forte	HCl	Acido cloridrico	-7.0	Cl <sup>-</sup>	Ione cloruro	Base più debole



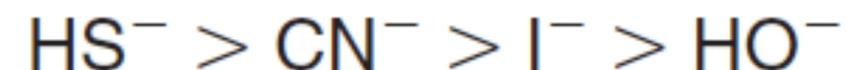
## 2. Effetto della basicità sulla nucleofilicità



Quando, invece, si confrontano molecole in cui gli atomi che conducono l'attacco hanno dimensioni molto differenti, entra in gioco un altro fattore: la polarizzabilità dell'atomo. Poiché in un atomo più grande gli elettroni sono più dispersi, essi non sono trattenuti così saldamente e possono muoversi più liberamente verso una carica positiva. Il risultato è che gli elettroni sono in grado di sovrapporsi con l'orbitale del carbonio anche da una certa distanza, come mostrato in Figura 9.5. Ciò porta a un maggior grado di legame nello stato di transizione, che ne risulta stabilizzato.

## 2. Effetto della basicità sulla nucleofilicità

Quando gli atomi nucleofili sono diversi,

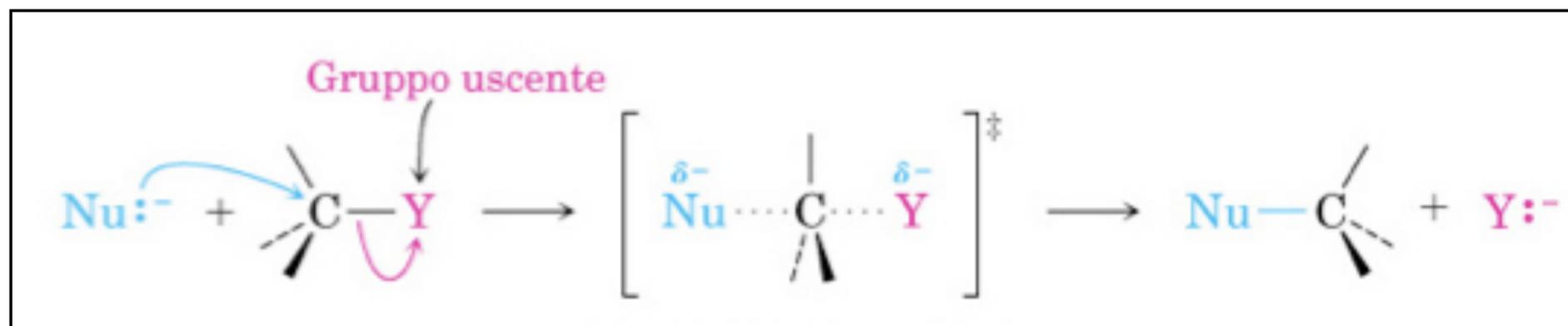
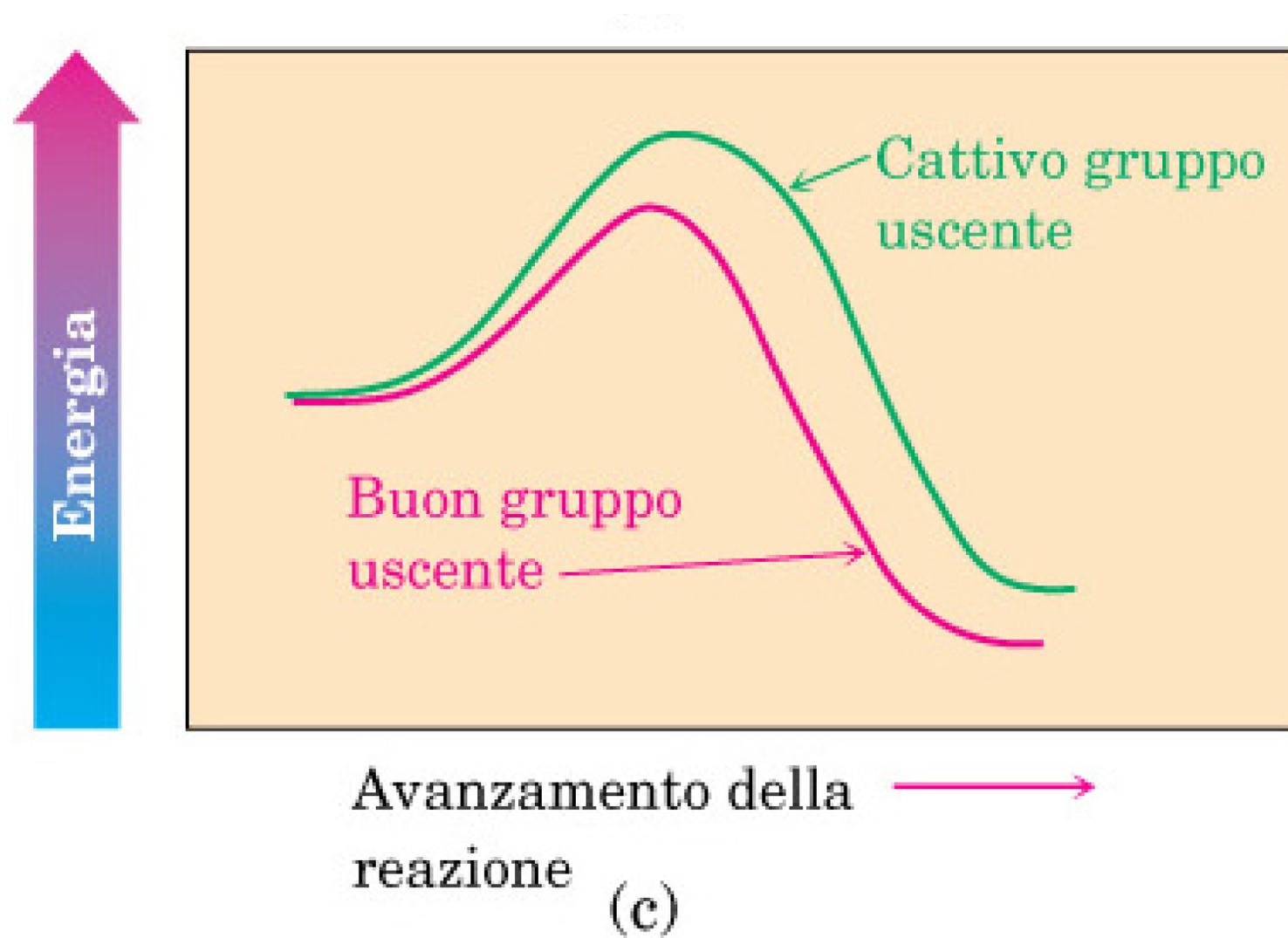


La nucleofilia non segue l'ordine di basicità:

	Nu = H <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	NH <sub>3</sub>	Cl <sup>-</sup>	OH <sup>-</sup>	CH <sub>3</sub> O <sup>-</sup>	I <sup>-</sup>	CN <sup>-</sup>	HS <sup>-</sup>
Reattività relativa	1	500	700	1'000	16'000	25'000	100'000	125'000	125'000
		Meno reattivo						Più reattivo	

## 4 FATTORI CHE INFLUENZANO LE REAZIONI SN2

3. Il gruppo uscente in una reazione SN2. Più debole è la base, migliore è come gruppo uscente.



## 4 FATTORI CHE INFLUENZANO LE REAZIONI SN2

- 3. Il gruppo uscente in una reazione SN2. Più debole è la base, migliore è come gruppo uscente.

				<u>velocità relativa della reazione</u>	<u>valore pK<sub>a</sub> di HX</u>
HO <sup>-</sup>	+	RCH <sub>2</sub> I	→ RCH <sub>2</sub> OH + I <sup>-</sup>	30000	-10
HO <sup>-</sup>	+	RCH <sub>2</sub> Br	→ RCH <sub>2</sub> OH + Br <sup>-</sup>	10000	-9
HO <sup>-</sup>	+	RCH <sub>2</sub> Cl	→ RCH <sub>2</sub> OH + Cl <sup>-</sup>	200	-7
HO <sup>-</sup>	+	RCH <sub>2</sub> F	→ RCH <sub>2</sub> OH + F <sup>-</sup>	1	3.2

### reattività relative di alogenuri alchilici per reazioni S<sub>N</sub>2

il più reattivo



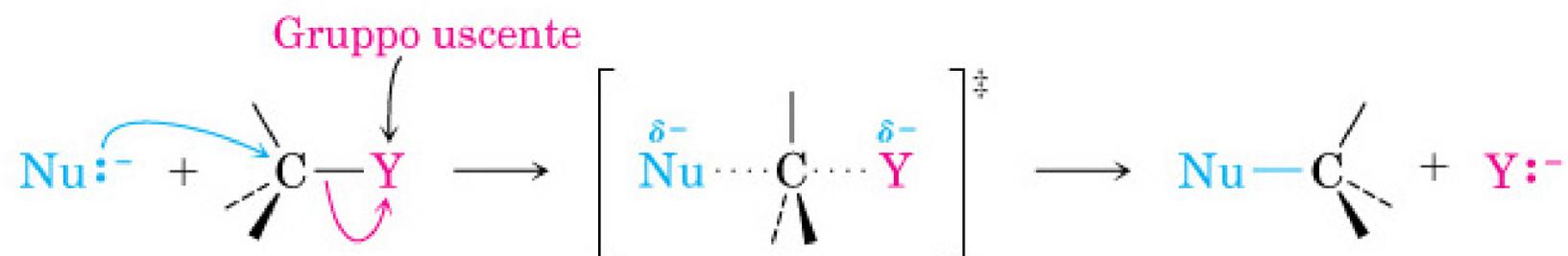
non reattivo nei confronti di reazioni S<sub>N</sub>2

Questo ci consente di enunciare un'importante regola della chimica organica, una regola che incontreremo frequentemente quando si confrontano basi dello stesso tipo: quanto più è debole la basicità di un gruppo, tanto maggiore è la sua tendenza a fungere da gruppo uscente

## 4 FATTORI CHE INFLUENZANO LE REAZIONI SN2

- 3. Il gruppo uscente in una reazione SN2. Più debole è la base, migliore è come gruppo uscente.

Reattività relativa	$\underbrace{\text{OH}^-, \text{NH}_2^-, \text{OR}^-}_{\ll 1}$	$\text{F}^-$	$\text{Cl}^-$	$\text{Br}^-$	$\text{I}^-$	$\text{TosO}^-$
		1	200	10'000	30'000	60'000
	Meno reattivo	<b>Reattività del gruppo uscente</b>				Più reattivo



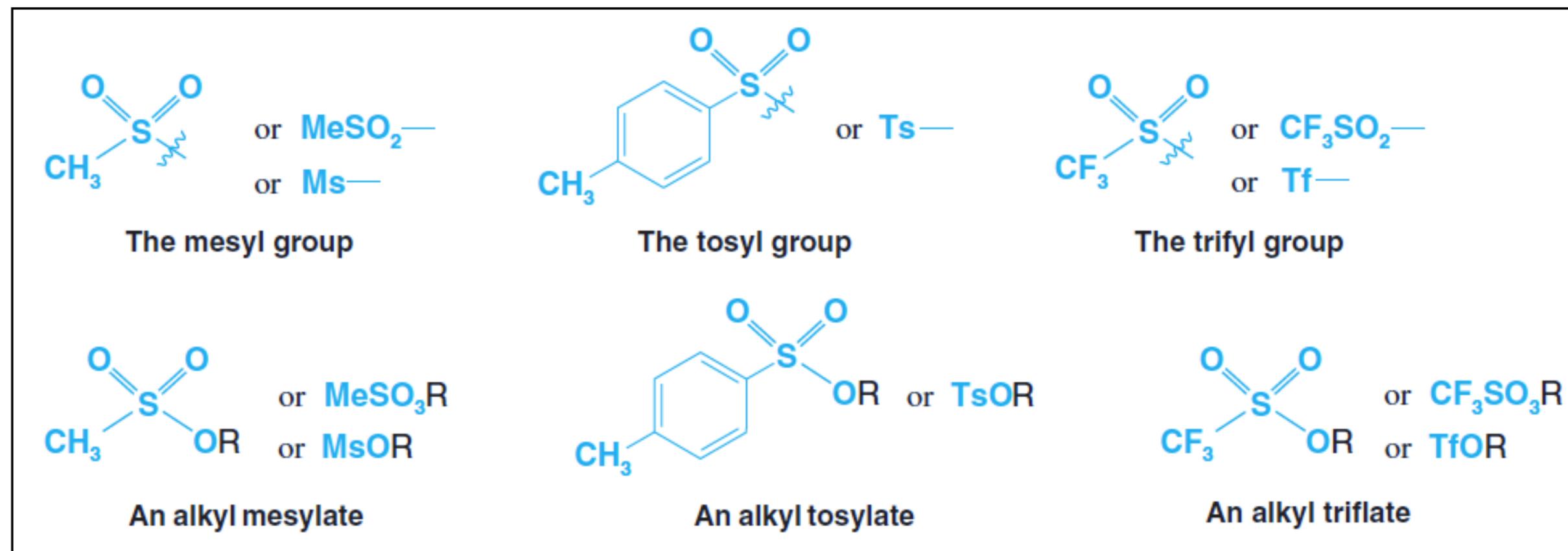
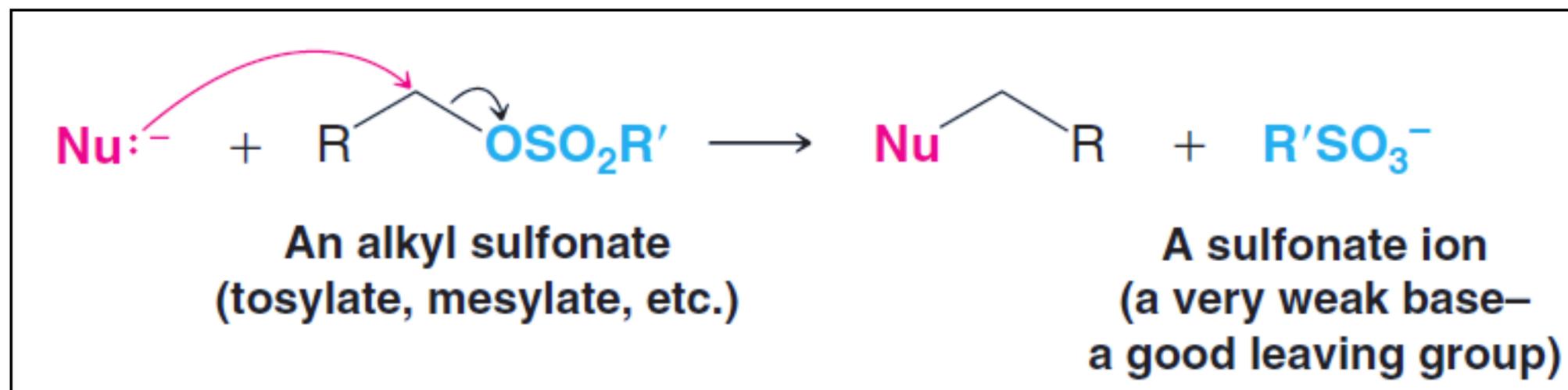
**Stato di transizione**  
(La carica negativa è delocalizzata  
su Nu: e Y)



Questi composti non subiscono reazioni  $S_N2$ .

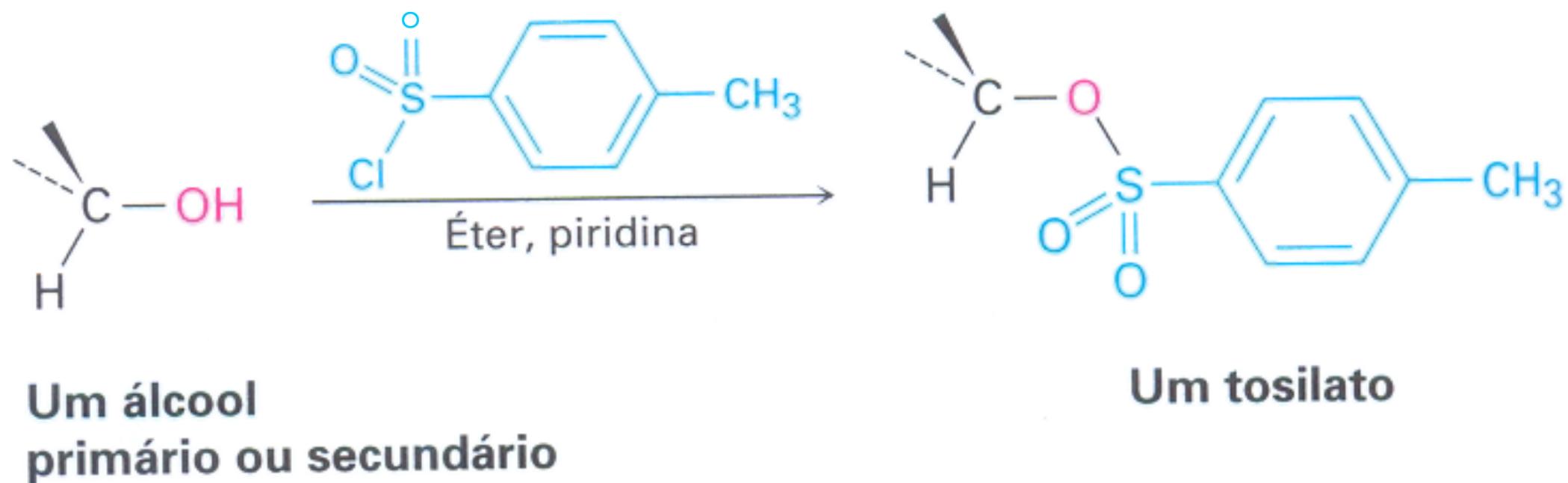
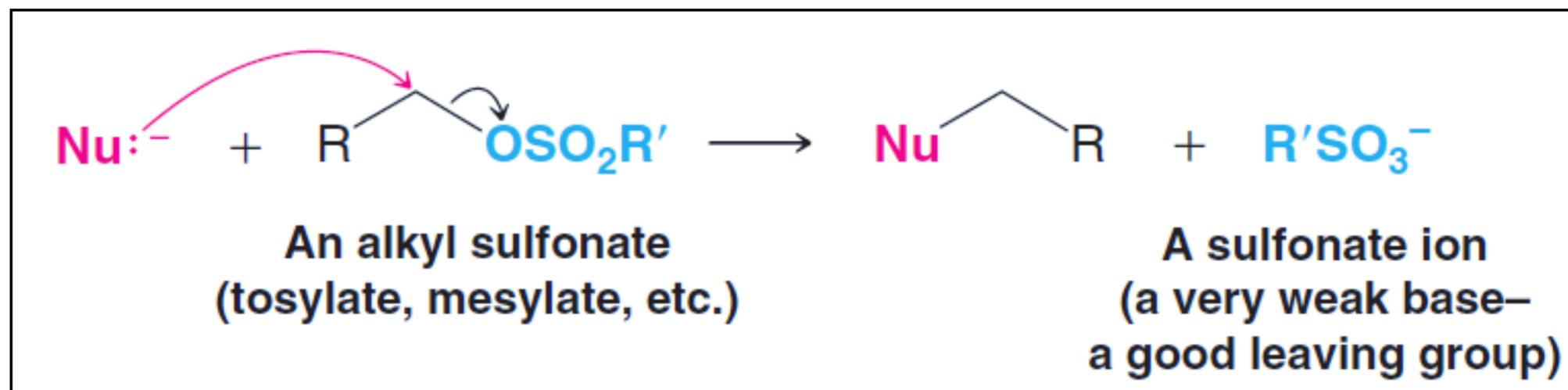
## 4 FATTORI CHE INFLUENZANO LE REAZIONI SN2

- 3. Il gruppo uscente in una reazione SN2. Più debole è la base, migliore è come gruppo uscente.



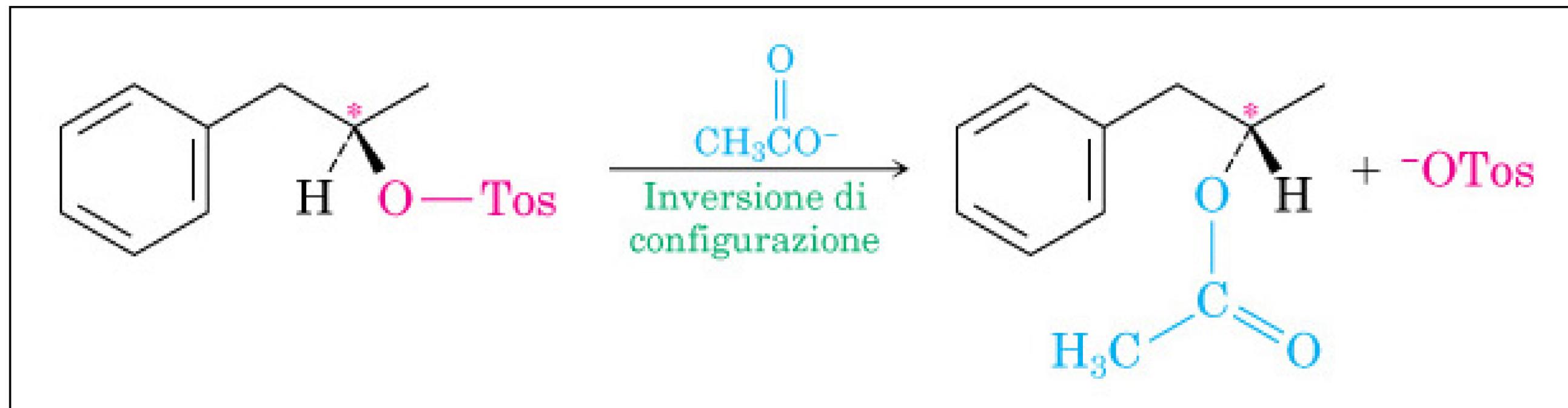
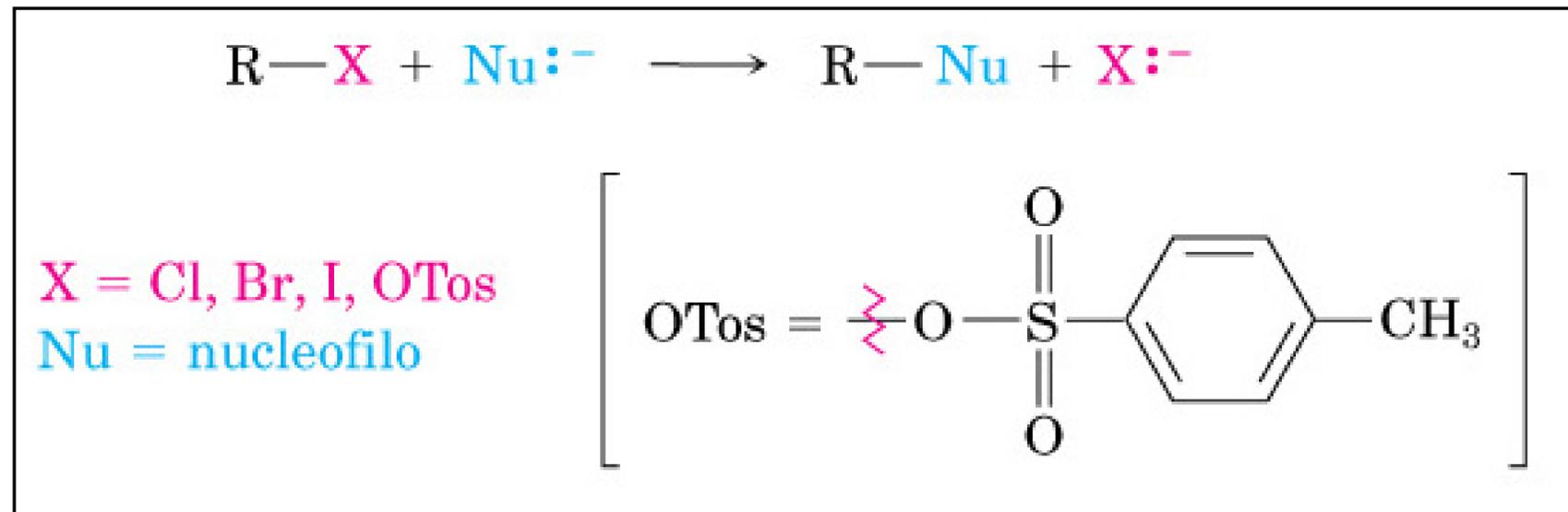
## 4 FATTORI CHE INFLUENZANO LE REAZIONI SN2

- 3. Il gruppo uscente in una reazione SN2. Più debole è la base, migliore è come gruppo uscente.



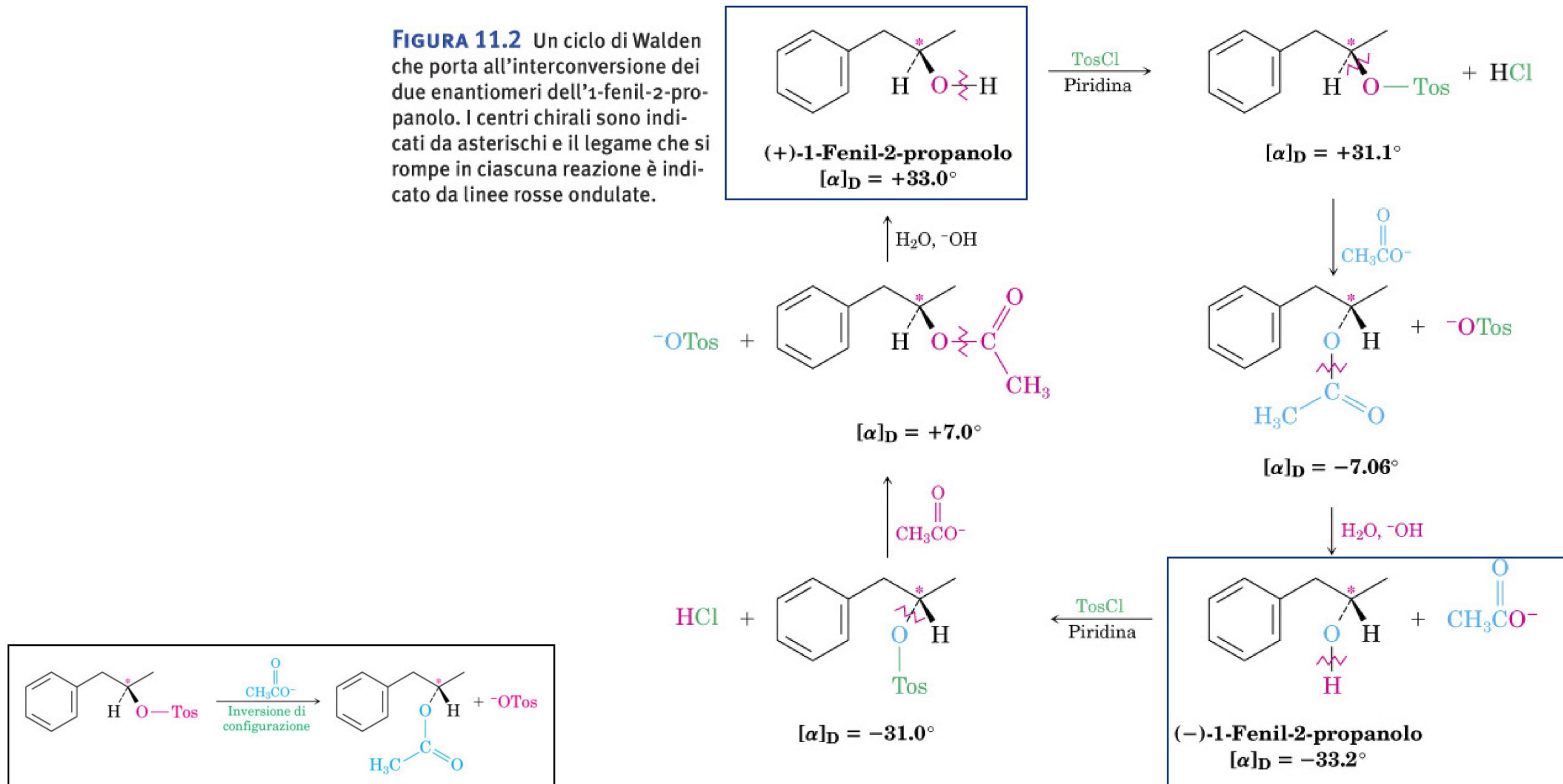
## 4 FATTORI CHE INFLUENZANO LE REAZIONI SN2

- 3. Il gruppo uscente in una reazione SN2. Più debole è la base, migliore è come gruppo uscente.



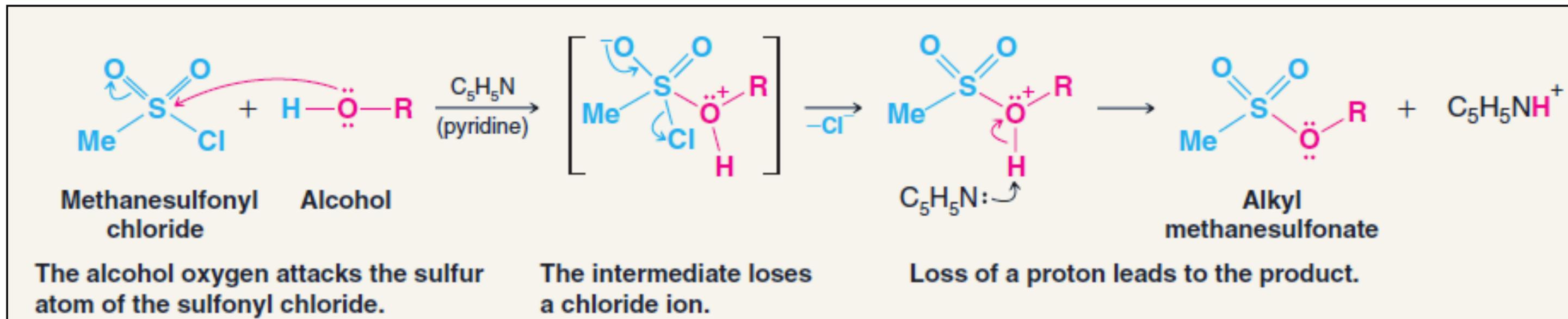
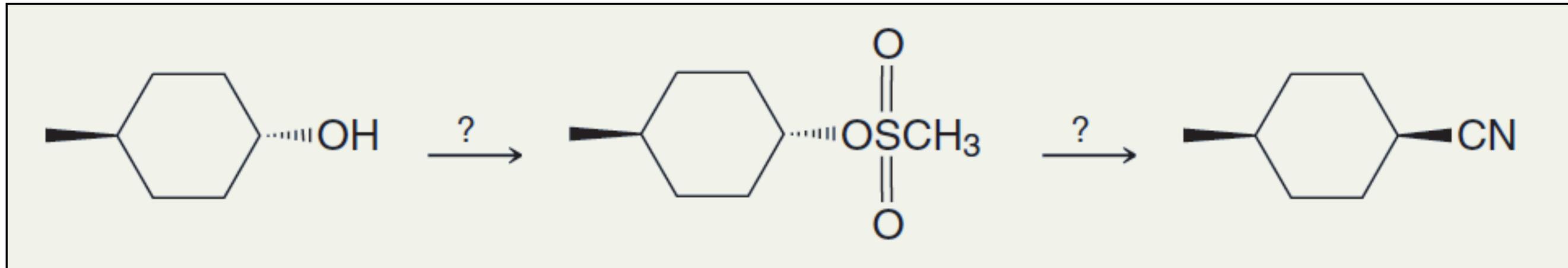
## Reazioni di interconversione degli enantiomeri (+) e (-) di 1-fenil-2-propanolo

**FIGURA 11.2** 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.



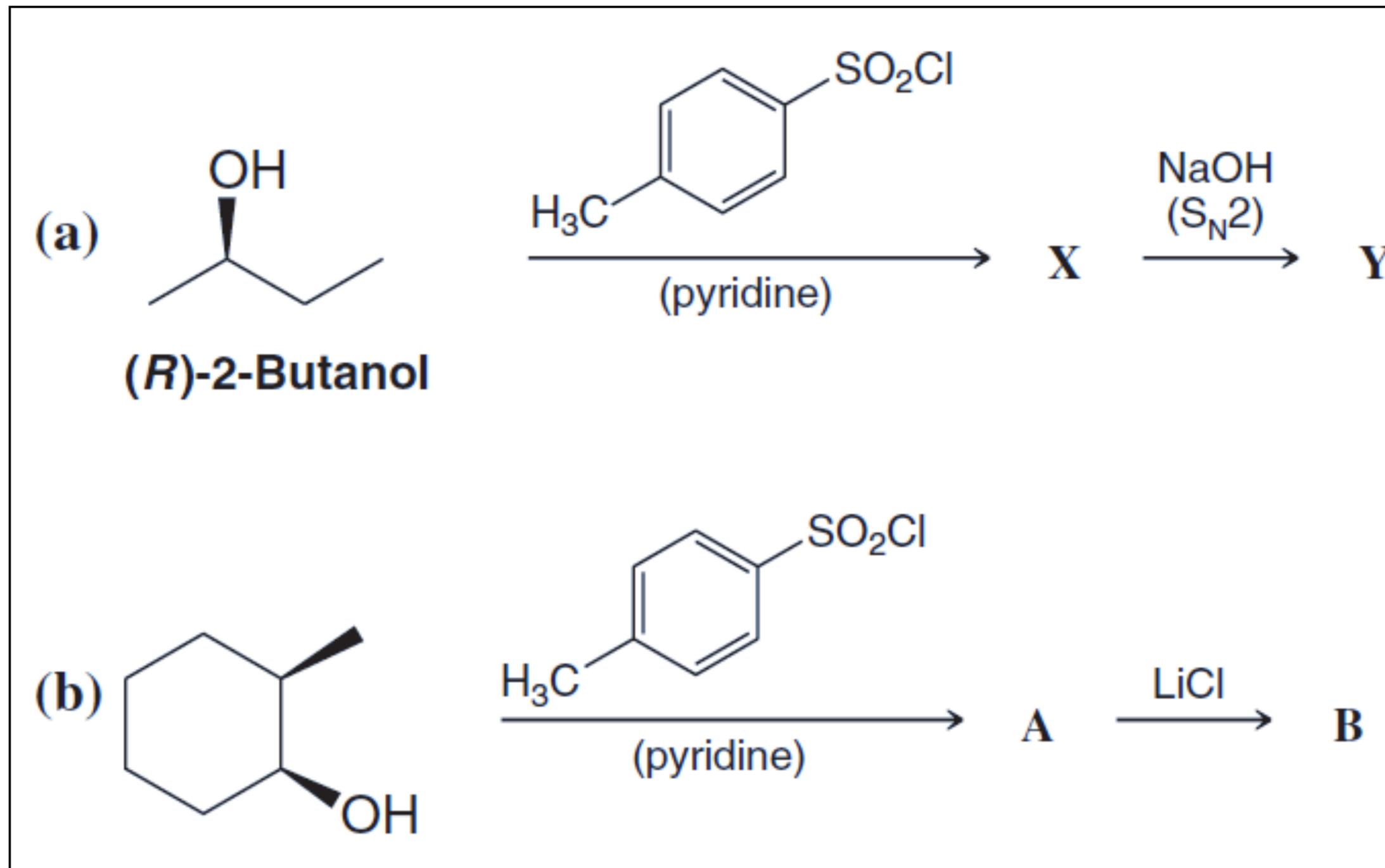
## 4 FATTORI CHE INFLUENZANO LE REAZIONI SN2

- 3. Il gruppo uscente in una reazione SN2. Più debole è la base, migliore è come gruppo uscente.

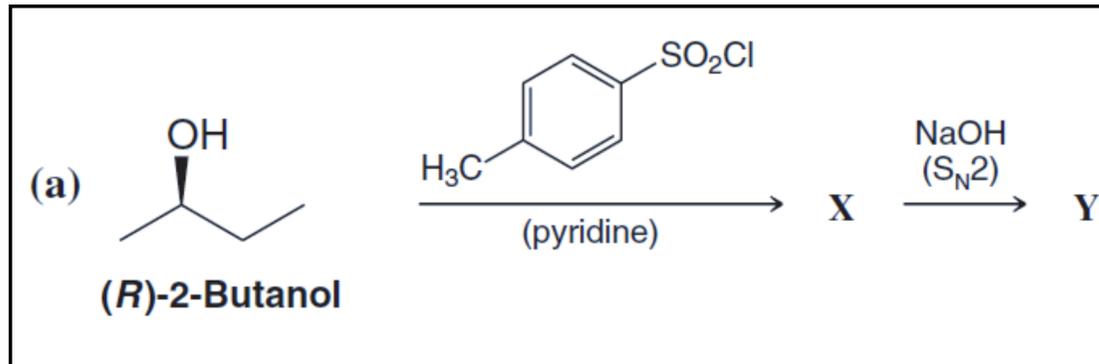


## 4 FATTORI CHE INFLUENZANO LE REAZIONI SN2

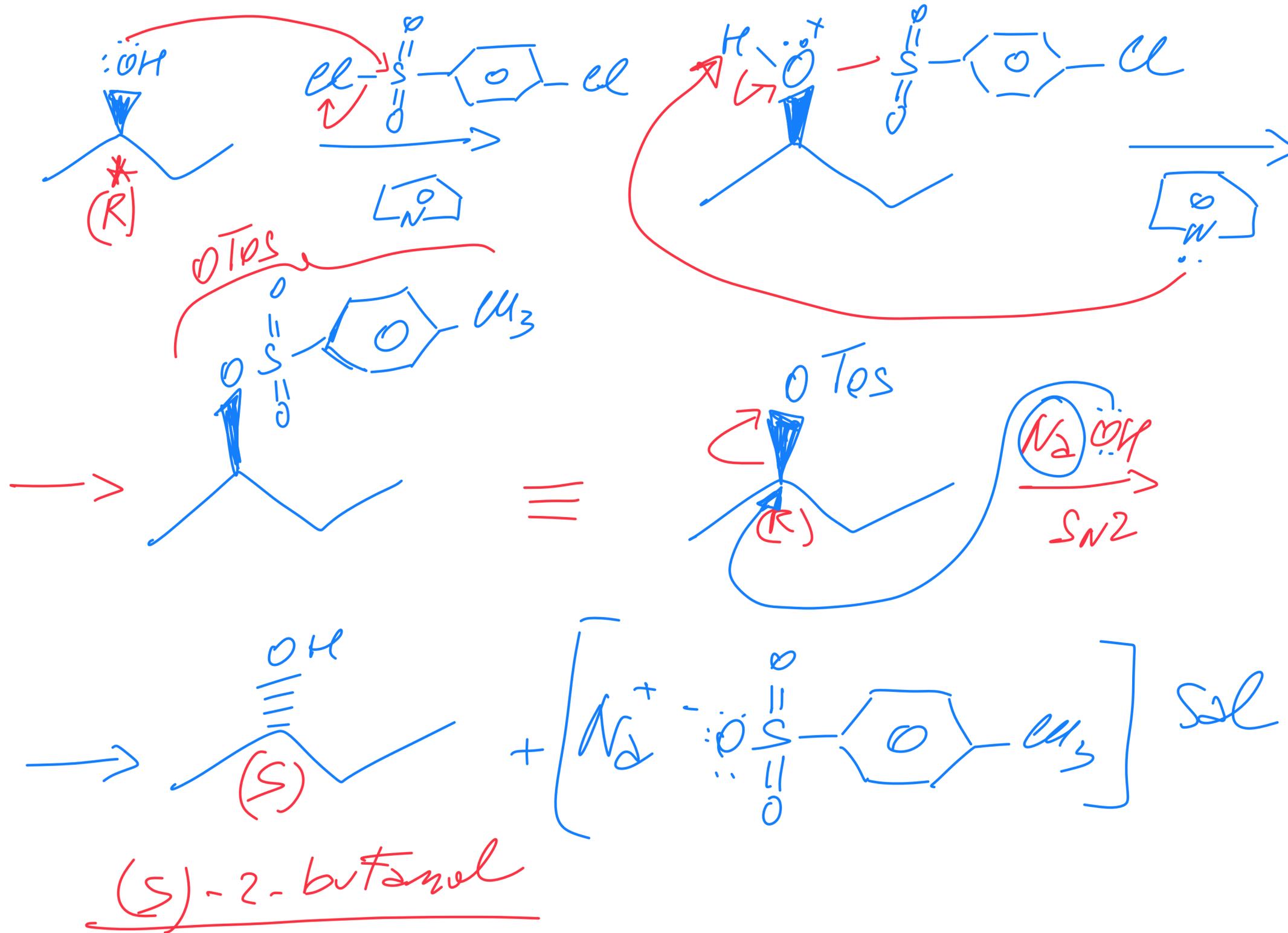
- 3. Il gruppo uscente in una reazione SN2. Più debole è la base, migliore è come gruppo uscente.



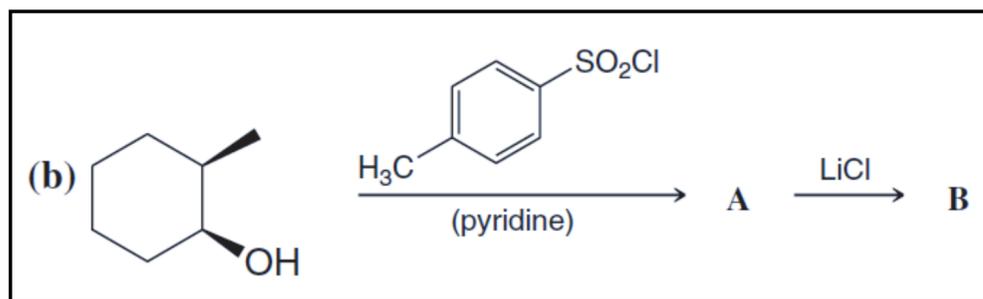
- 3. Il gruppo uscente in una reazione SN2. Più debole è la base, migliore è come gruppo uscente.



- 3. Il gruppo uscente in una reazione SN2. Più debole è la base, migliore è come gruppo uscente.

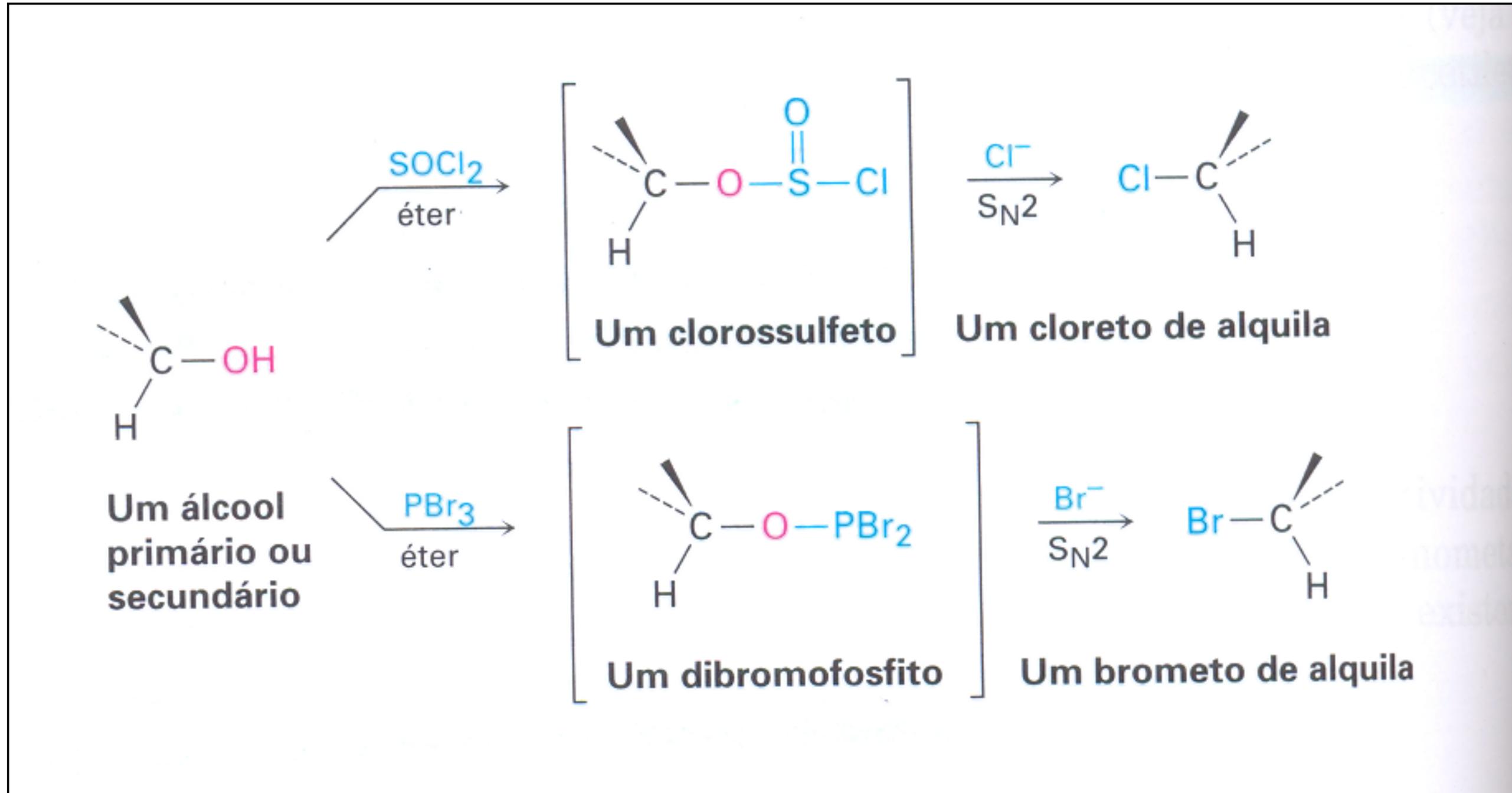


- 3. Il gruppo uscente in una reazione SN2. Più debole è la base, migliore è come gruppo uscente.



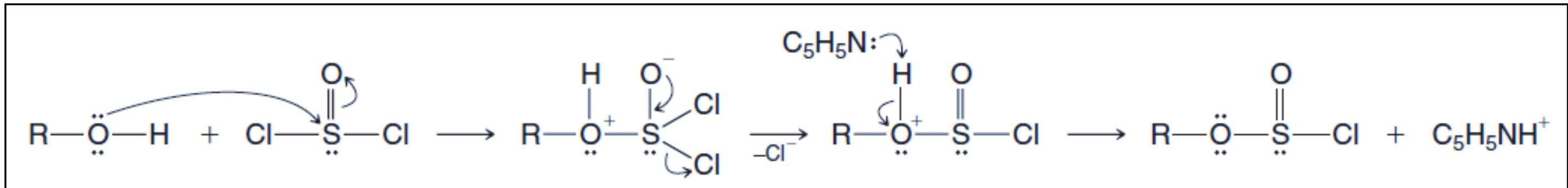
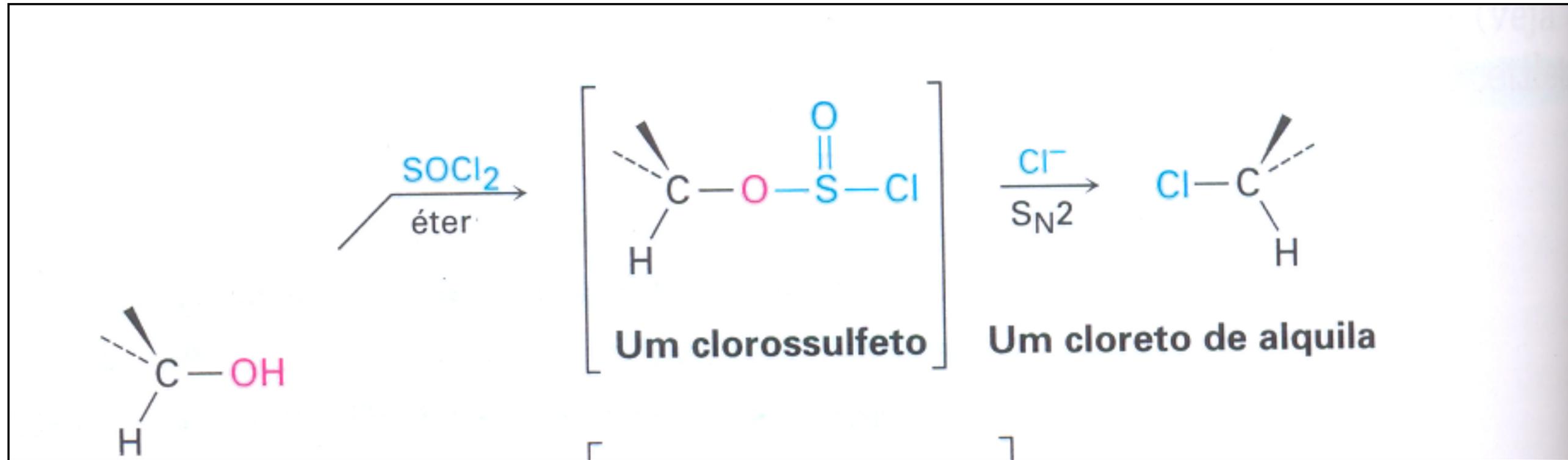
- 3. Il gruppo uscente in una reazione SN2. Più debole è la base, migliore è come gruppo uscente.

Per eseguire una reazione SN2 con un alcol è necessario convertire il gruppo OH in un gruppo uscente migliore.



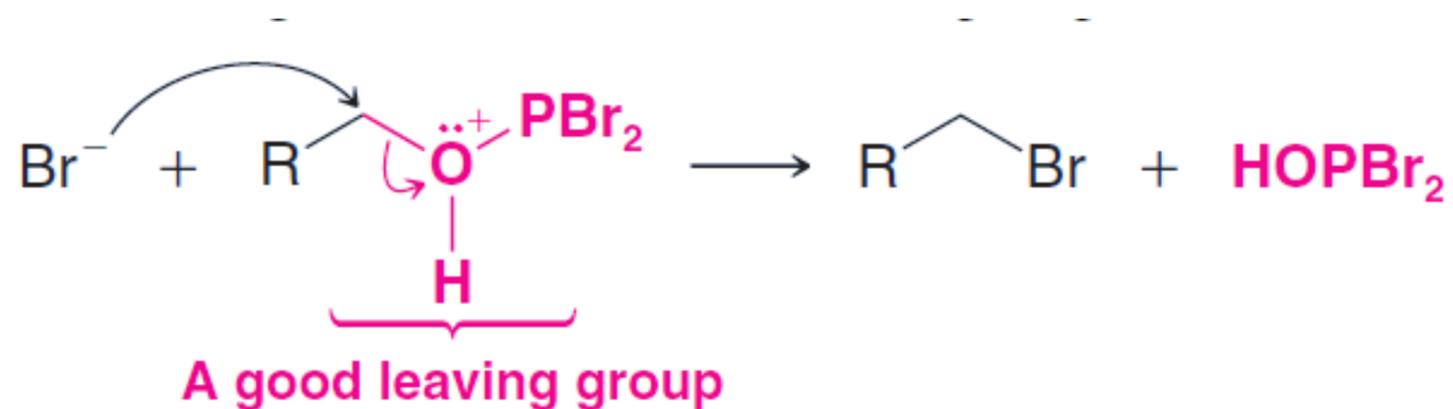
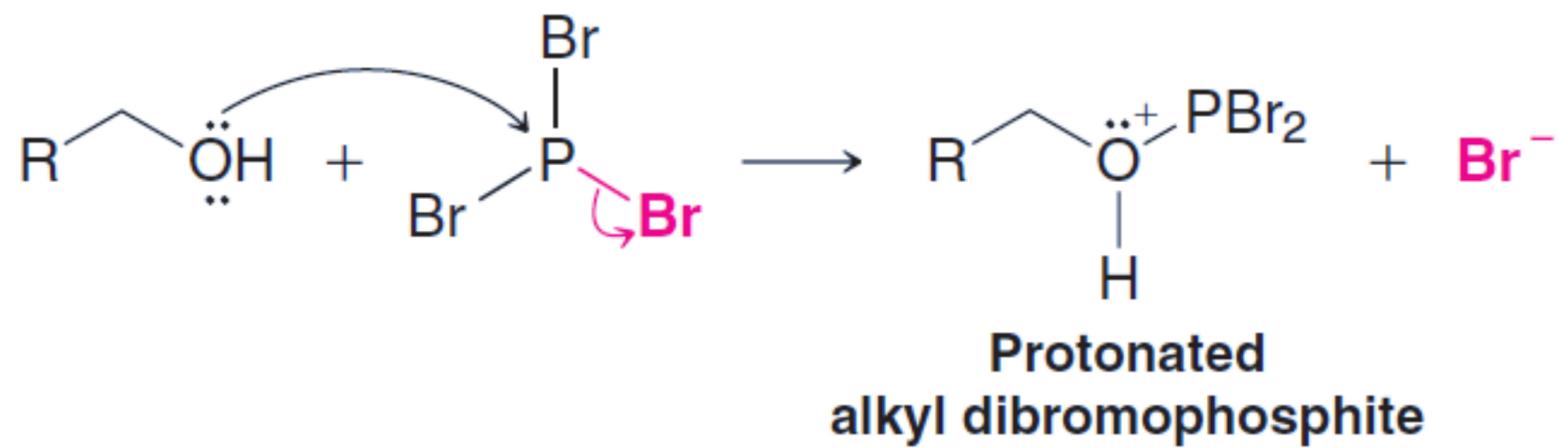
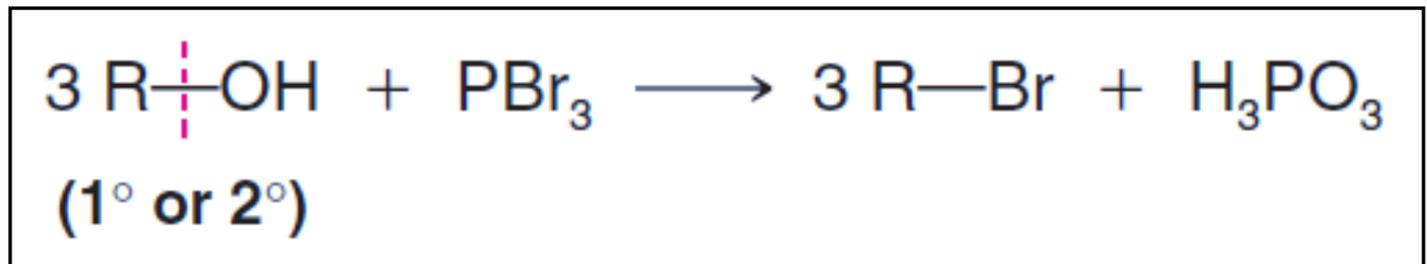
- 3. Il gruppo uscente in una reazione SN2. Più debole è la base, migliore è come gruppo uscente.

Per eseguire una reazione SN2 con un alcol è necessario convertire il gruppo OH in un gruppo uscente migliore.



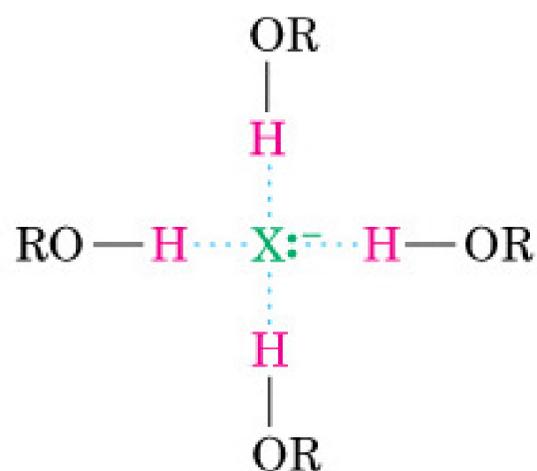
- 3. Il gruppo uscente in una reazione SN2. Più debole è la base, migliore è come gruppo uscente.

Per eseguire una reazione SN2 con un alcol è necessario convertire il gruppo OH in un gruppo uscente migliore.



# 4 FATTORI CHE INFLUENZANO LE REAZIONI SN2

## 4. Effetto del solvente sulla nucleofilicità



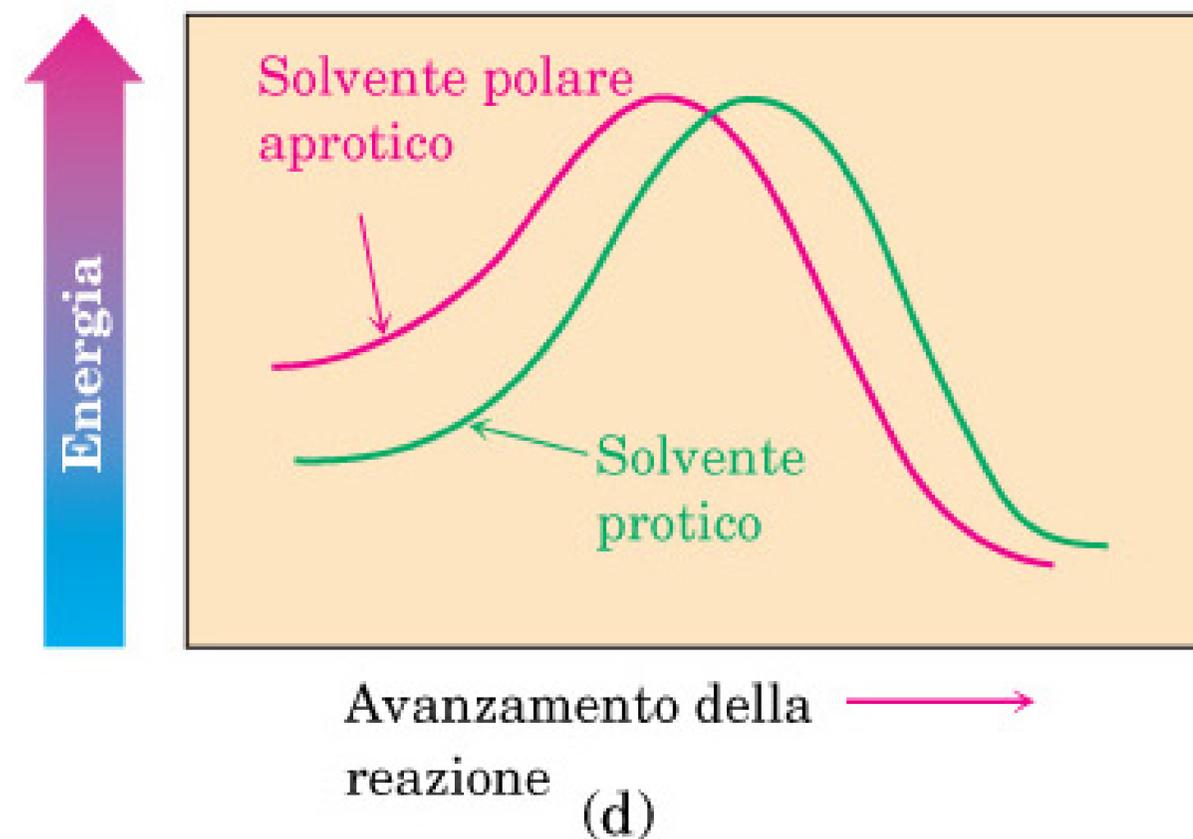
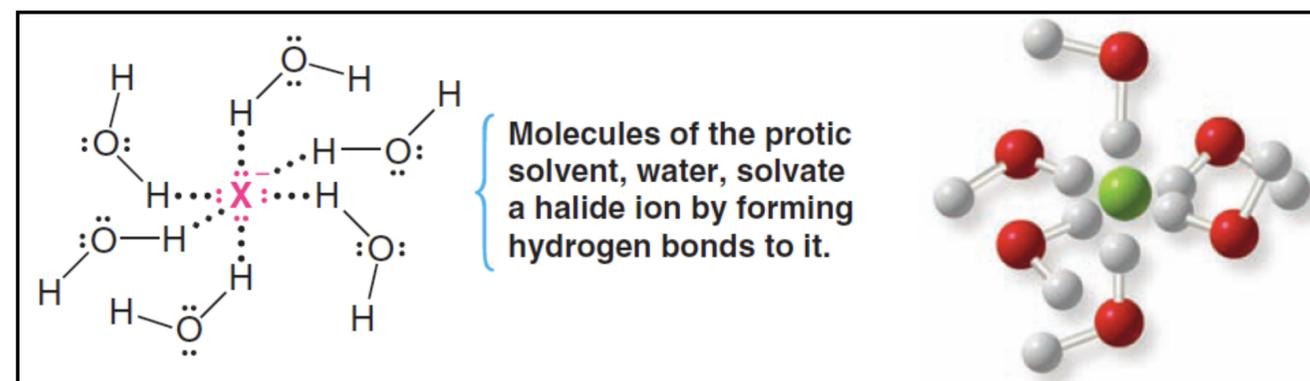
**Anione solvatato**  
(nucleofilicità ridotta a causa dell'aumentata stabilità dello stato fondamentale)



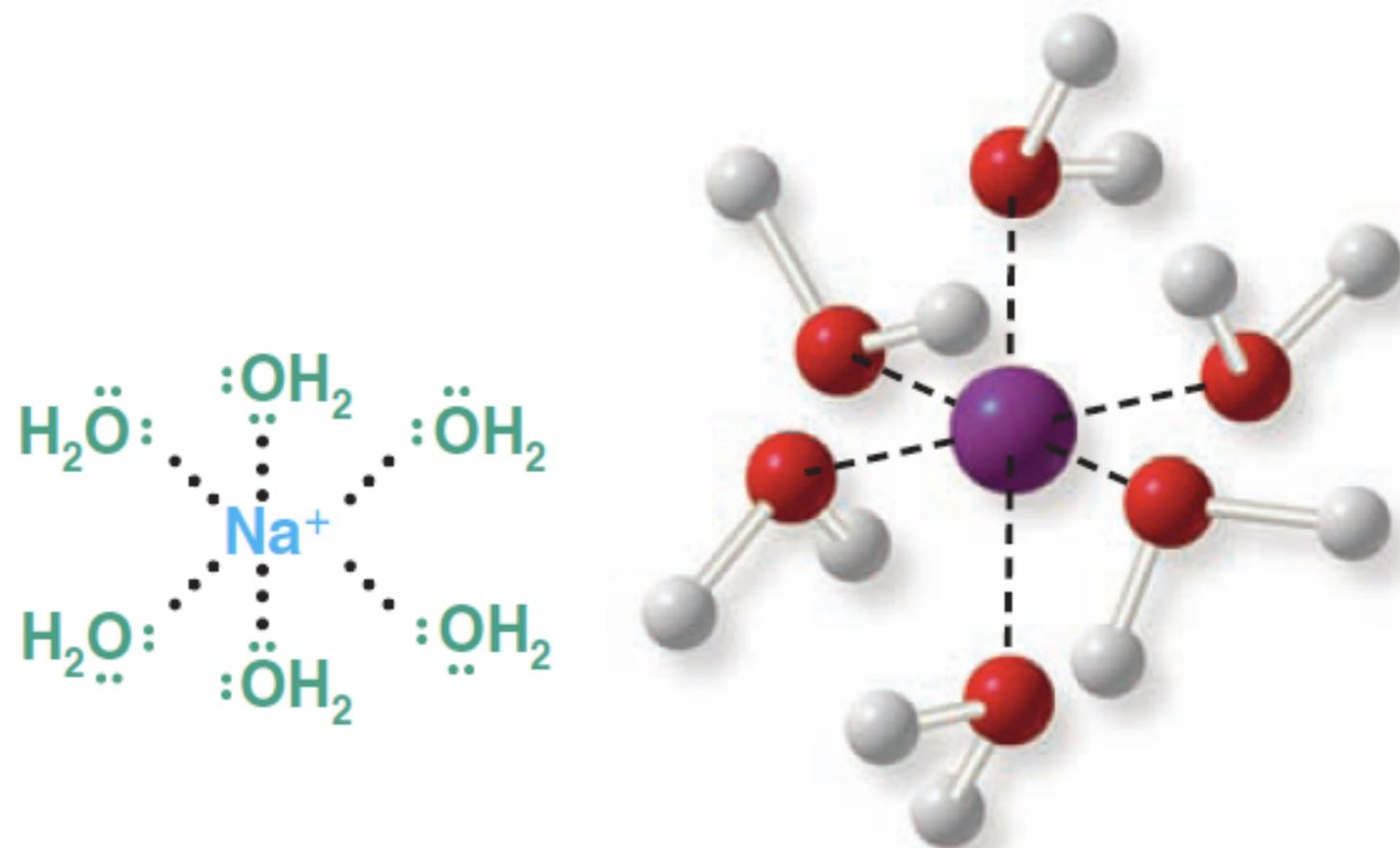
Solvente	CH <sub>3</sub> OH	H <sub>2</sub> O	DMSO	DMF	CH <sub>3</sub> CN	HMPA
Reattività relativa	1	7	1'300	2'800	5'000	200'000

Meno reattivo  Più reattivo

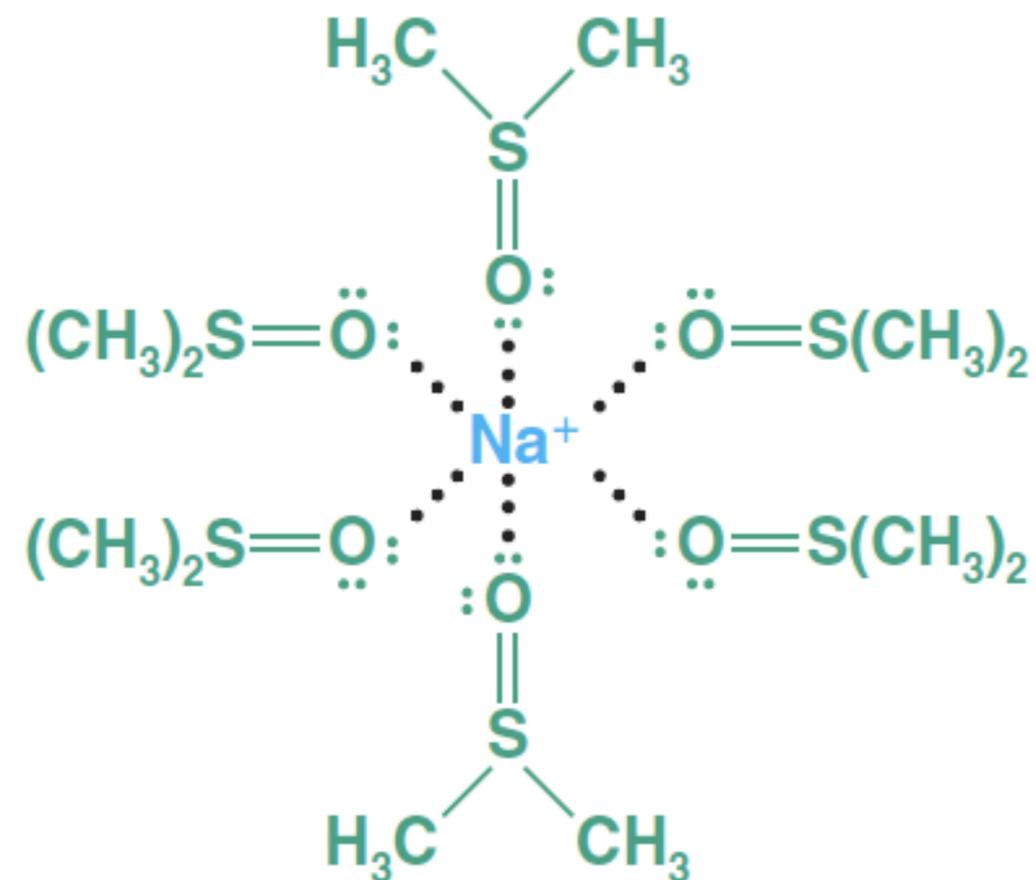
Reattività del solvente



## 4. Effetto del solvente sulla nucleofilicità



A sodium ion solvated by molecules of the protic solvent water



A sodium ion solvated by molecules of the aprotic solvent DMSO

# 4. Effetto del solvente sulla nucleofilicità

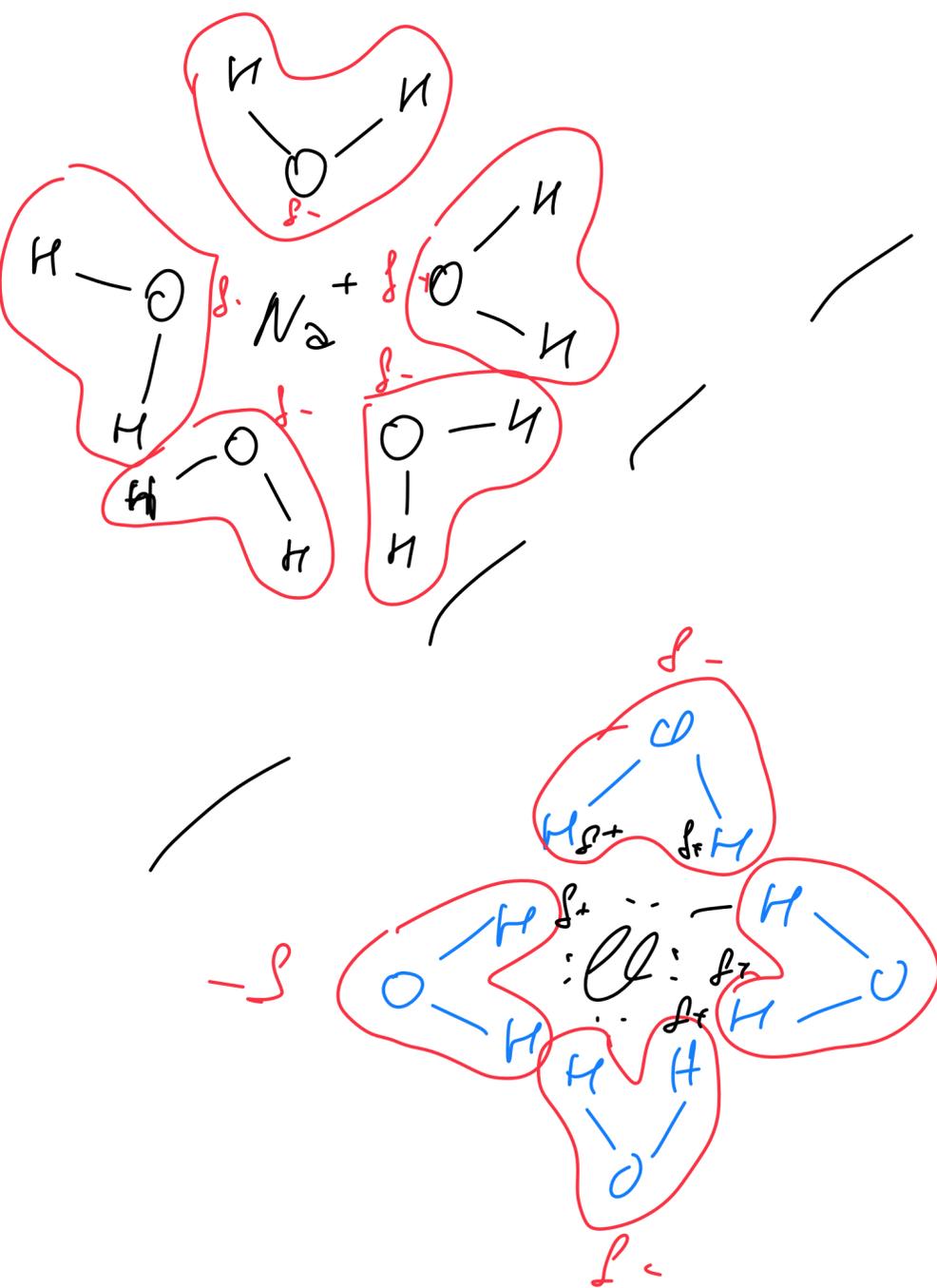
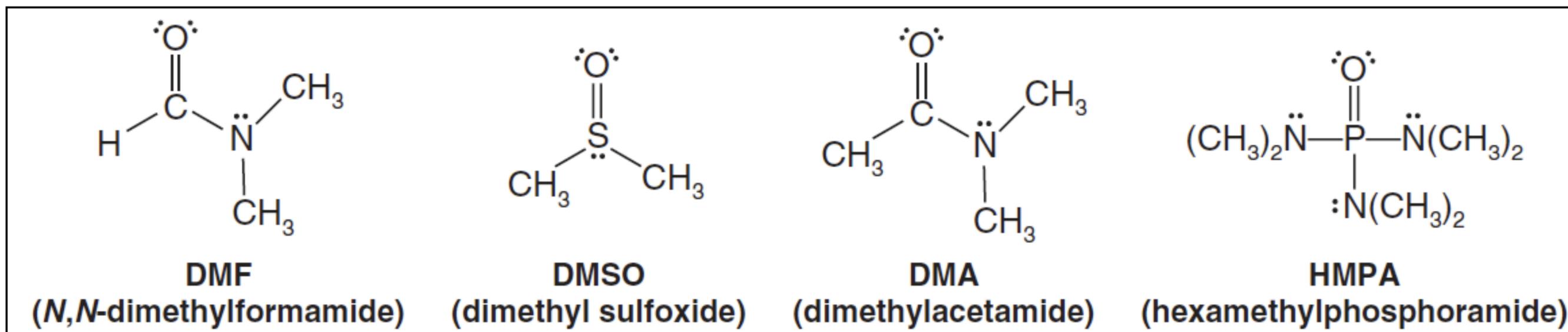
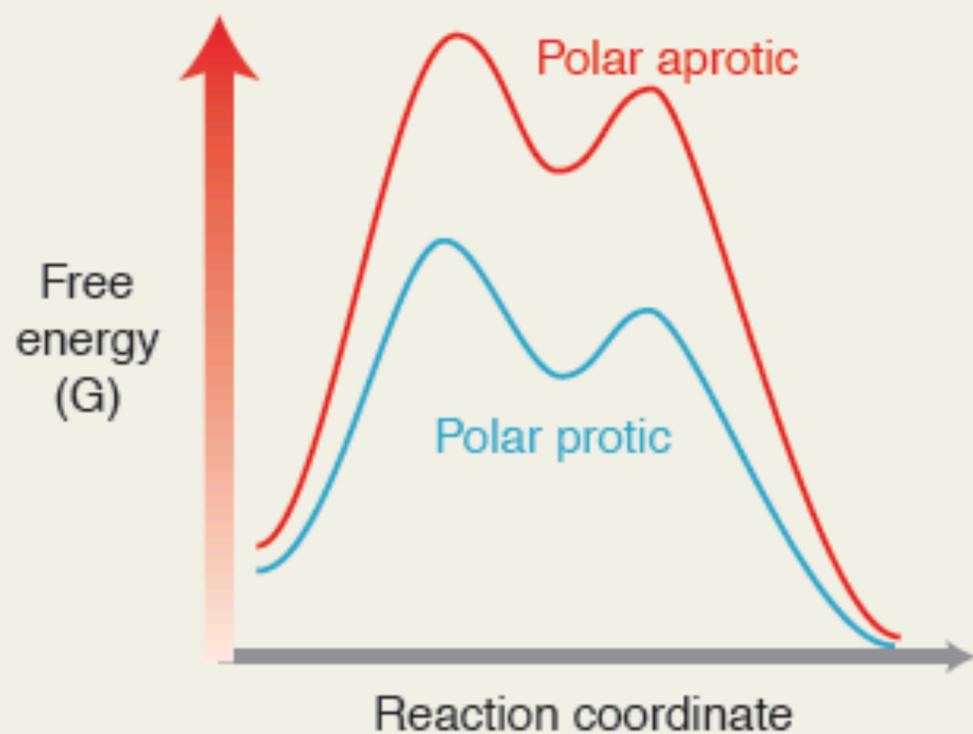


TABLE 7.2 THE EFFECTS OF POLAR PROTIC SOLVENTS AND POLAR APROTIC SOLVENTS		
	POLAR PROTIC	POLAR APROTIC
Definition	Polar protic solvents contain at least one hydrogen atom connected directly to an electronegative atom.	Polar aprotic solvents contain no hydrogen atoms connected directly to an electronegative atom.
Examples	<p>Water      Methanol      Ethanol</p> <p>Acetic acid      Ammonia</p>	<p>Dimethylsulfoxide (DMSO)      Acetonitrile</p> <p>Dimethylformamide (DMF)      Hexamethylphosphoramide (HMPA)</p>
Function	<p>Polar protic solvents stabilize cations and anions. Cations are stabilized by lone pairs from the solvent, while anions are stabilized by H-bonding interactions with the solvent:</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>The lone pairs on the oxygen atoms of H<sub>2</sub>O stabilize the cation.</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>Hydrogen-bonding interactions stabilize the anion.</p> </div> </div> <p>As a result, anions and cations are both solvated and surrounded by a solvent shell.</p>	<p>Polar aprotic solvents stabilize cations, but not anions. Cations are stabilized by lone pairs from the solvent, while anions are not stabilized by the solvent:</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>The lone pairs on the oxygen atoms of DMSO stabilize the cation.</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>The anion is not stabilized by the solvent.</p> </div> </div> <p>Cations are solvated and surrounded by a solvent shell, but anions are not. As a result, nucleophiles are higher in energy when placed in a polar aprotic solvent.</p>

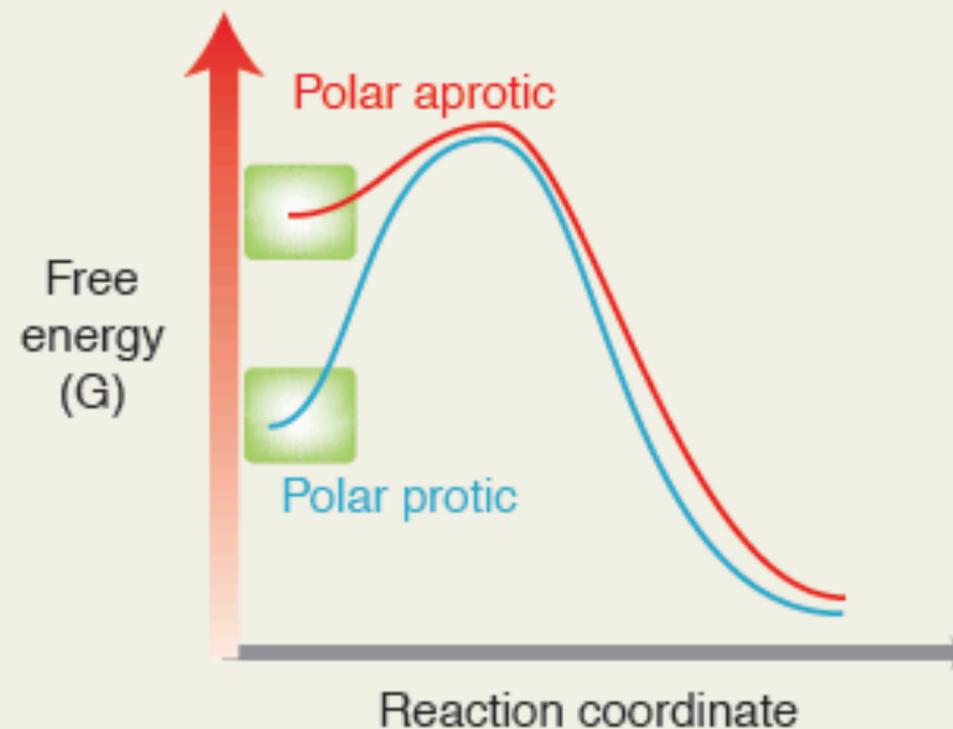
## 4. Effetto del solvente sulla nucleofilicità nelle $S_N1$ e $S_N2$



Favors  $S_N1$ . Polar protic solvents favor  $S_N1$  by stabilizing polar intermediates and transition states:



Favors  $S_N2$ . Polar aprotic solvents favor  $S_N2$  by raising the energy of the nucleophile, giving a smaller  $E_a$ :



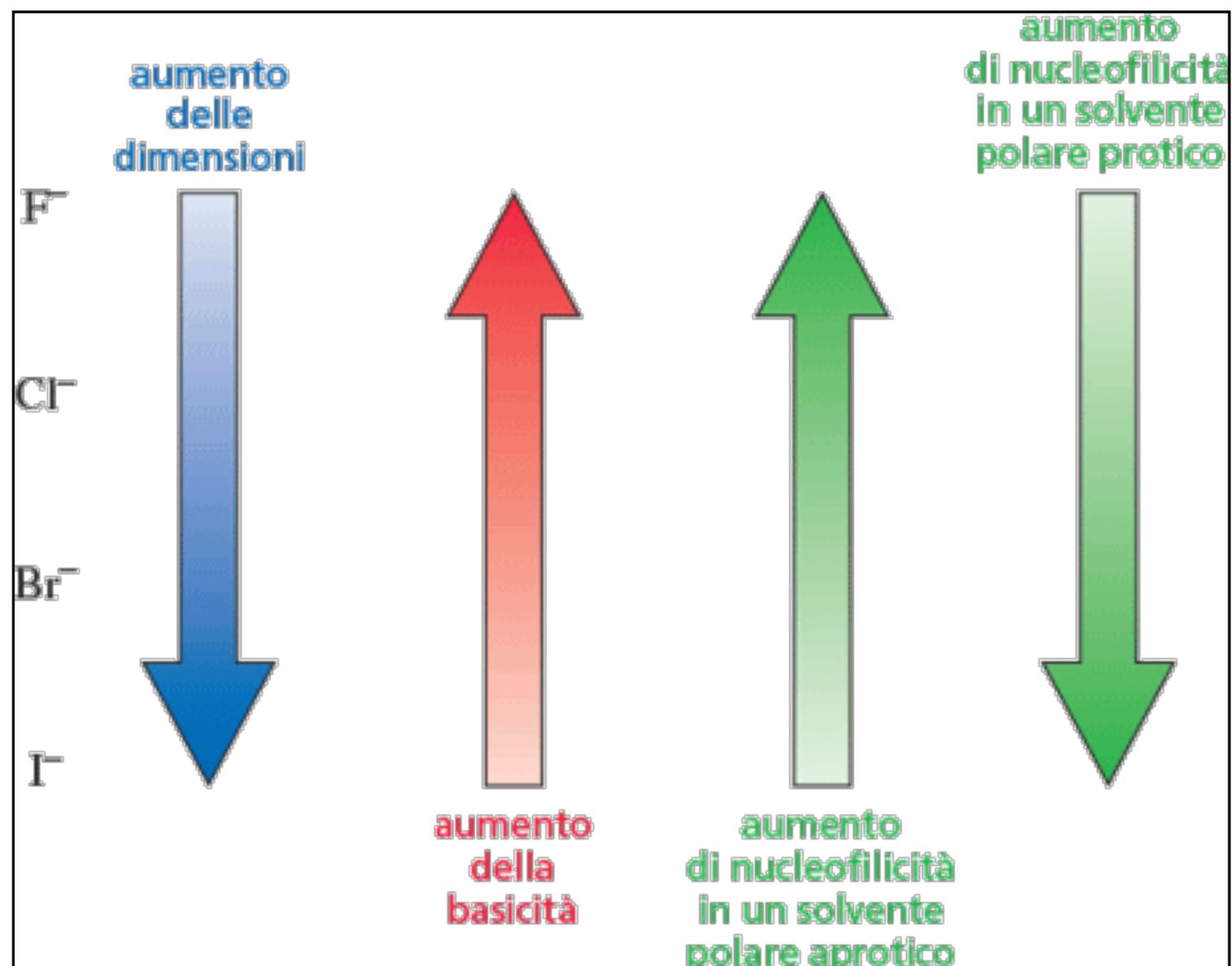
## FATTORI CHE INFLUENZANO LE REAZIONI SN2

### 4. Effetto del solvente sulla nucleofilicità

Solventes polares apróticos					
Diclorometano (DCM)	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	40 °C	9.1	1.3266 g/mL	1.60 D
Tetraidrofurano (THF)	$\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	66 °C	7.5	0.886 g/mL	1.75 D
Etilacetato	$\text{CH}_3\text{-C(=O)-O-CH}_2\text{-CH}_3$	77 °C	6.02	0.894 g/mL	1.78 D
Acetona	$\text{CH}_3\text{-C(=O)-CH}_3$	56 °C	21	0.786 g/mL	2.88 D
Dimetilformamida (DMF)	$\text{H-C(=O)N(CH}_3)_2$	153 °C	38	0.944 g/mL	3.82 D
Acetonitrila (MeCN)	$\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{N}$	82 °C	37.5	0.786 g/mL	3.92 D
Dimetilsulfóxido (DMSO)	$\text{CH}_3\text{-S(=O)-CH}_3$	189 °C	46.7	1.092 g/mL	3.96 D
Solventes polares próticos					
Ácido Fórmico	$\text{H-C(=O)OH}$	101 °C	58	1.21 g/mL	1.41 D
<i>n</i> -Butanol	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$	118 °C	18	0.810 g/mL	1.63 D
Isopropanol (IPA)	$\text{CH}_3\text{-CH(-OH)-CH}_3$	82 °C	18	0.785 g/mL	1.66 D
<i>n</i> -Propanol	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$	97 °C	20	0.803 g/mL	1.68 D
Etanol	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$	79 °C	30	0.789 g/mL	1.69 D
Metanol	$\text{CH}_3\text{-OH}$	65 °C	33	0.791 g/mL	1.70 D
Ácido acético	$\text{CH}_3\text{-C(=O)OH}$	118 °C	6.2	1.049 g/mL	1.74 D
Água	$\text{H-O-H}$	100 °C	80	1.000 g/mL	1.85 D

## 4. Effetto del solvente sulla nucleofilicità

Ora la domanda è: la polarizzabilità più elevata, che aiuta a rendere gli atomi più grandi migliori nucleofili, compensa la loro minore basicità che li rende cattivi nucleofili? La risposta dipende dal solvente in cui la reazione è condotta.



Quando le dimensioni delle basi sono diverse, quelle più forti sono i migliori nucleofili in solventi polari aprotici e i nucleofili peggiori in solventi polari protici.

Perché, in un solvente protico, l'atomo più piccolo è il nucleofilo più debole pur essendo la base più forte?

Perché un solvente protico rende le basi forti meno nucleofile?

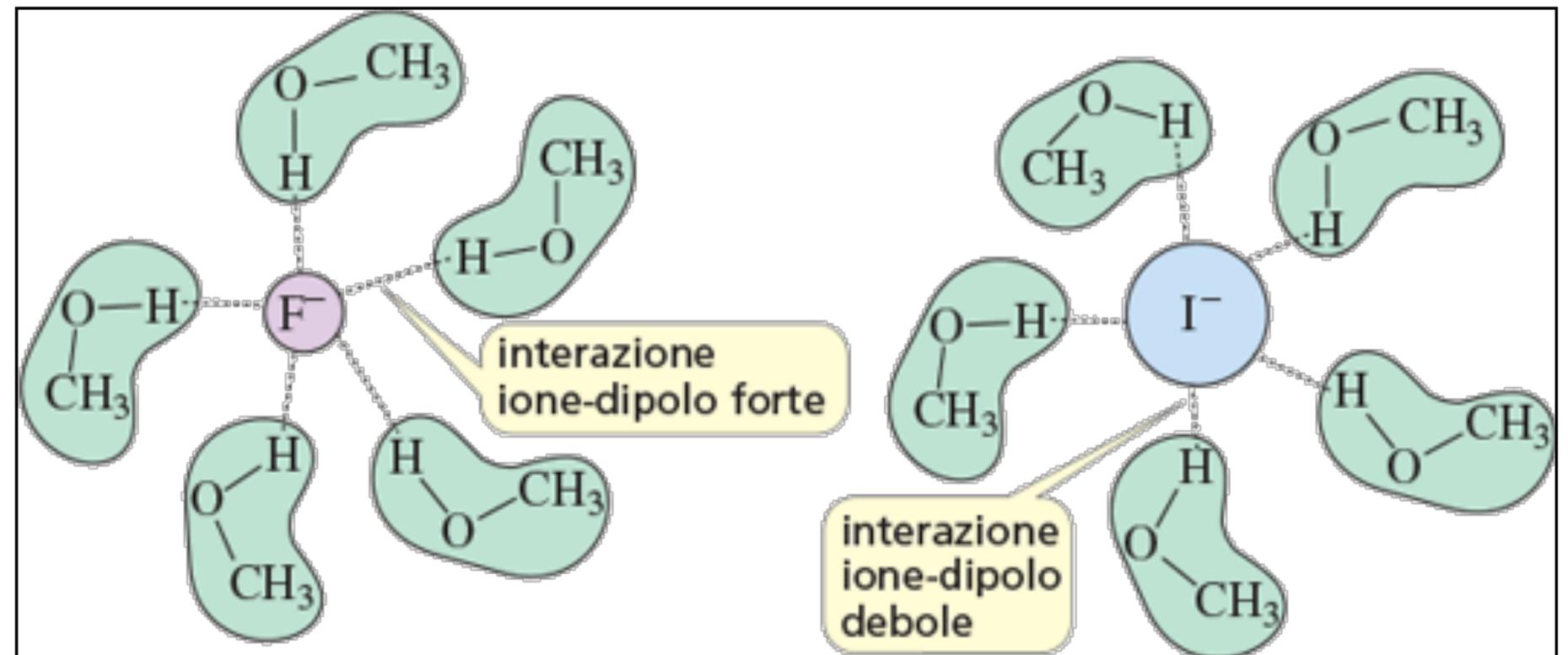
## Perché il solvente influenza la nucleofilicità?

Se la reazione è condotta in un **solvente polare aprotico**, cioè se le molecole del solvente non possiedono idrogeni legati a un atomo di ossigeno o di azoto, la relazione diretta fra basicità e nucleofilicità è mantenuta e la base più forte è anche il miglior nucleofilo. In altre parole la maggiore polarizzabilità degli atomi più grandi non compensa la loro diminuita basicità. Perciò in un solvente polare aprotico lo ioduro sarà il peggior nucleofilo fra gli ioni alogenuro.

Se invece la reazione è condotta in un **solvente polare protico**, cioè se le molecole del solvente possiedono un idrogeno legato a un ossigeno o a un azoto, la relazione fra basicità e nucleofilicità risulta invertita (Figura 9.6). L'atomo più grande (l'atomo più polarizzabile) è il miglior nucleofilo, anche se è la base più debole. Perciò in un solvente protico, lo ione ioduro è il nucleofilo migliore tra tutti gli ioni alogenuro.

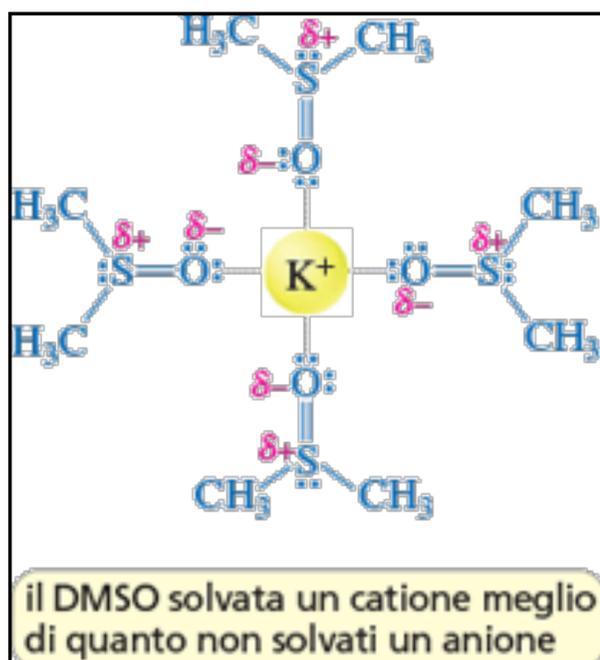
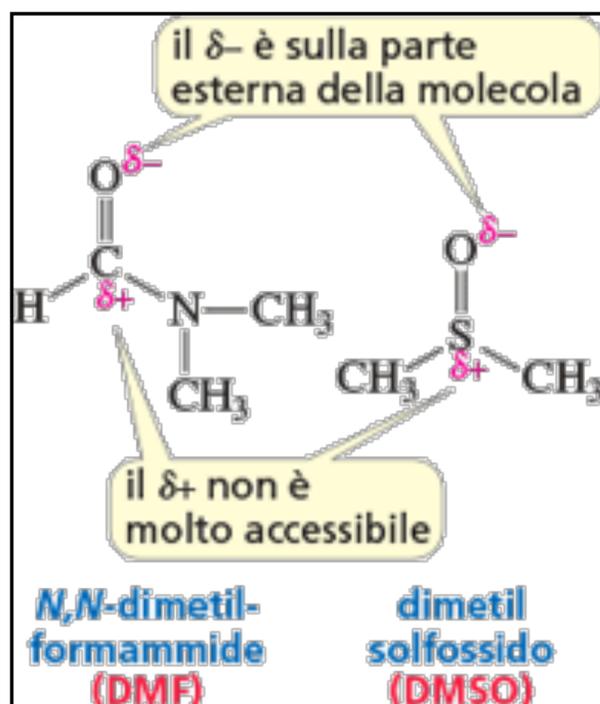
Perché, in un solvente protico, l'atomo più piccolo è il nucleofilo più debole pur essendo la base più forte?

Perché un solvente protico rende le basi forti meno nucleofile?



È più facile, perciò, 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). Di conseguenza, in un solvente protico, lo ione ioduro, anche se è una base più debole, è un nucleofilo migliore del fluoruro.

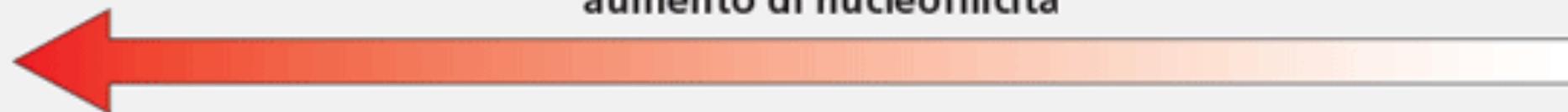
Le basi deboli interagiscono debolmente con i solventi protici, al contrario delle basi forti che hanno una maggiore tendenza a condividere i propri elettroni. È più facile, perciò, rompere le interazioni ione-dipolo tra il solvente e lo ione ioduro (una base debole) piuttosto che quelle tra il solvente e lo ione fluoruro (una base forte). Di conseguenza, in un solvente protico, lo ione ioduro, anche se è una base più debole, è un nucleofilo migliore del fluoruro (Tabella 9.2)



**Tabella 9.2** Nucleofilicità relativa nei confronti di  $\text{CH}_3\text{I}$  in metanolo



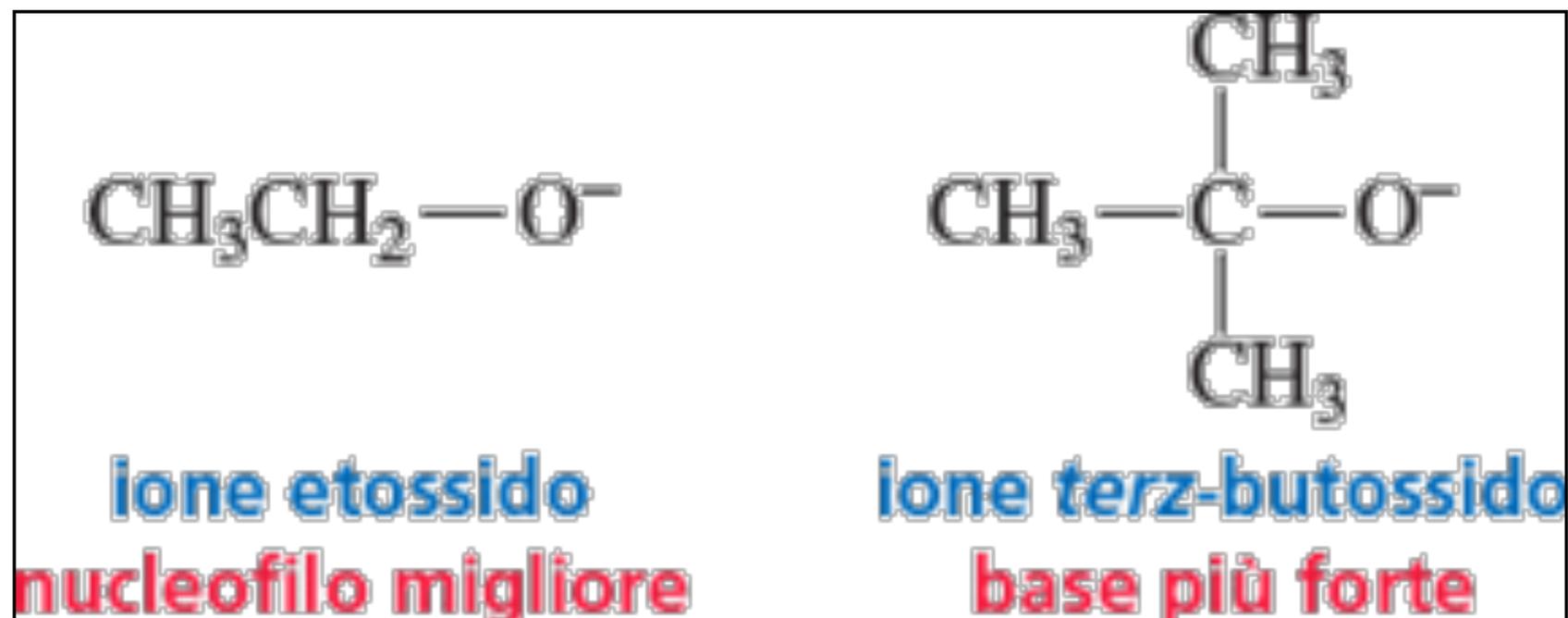
aumento di nucleofilicità



Un solvente polare aprotico non presenta idrogeni con una parziale carica positiva per formare interazioni ione-dipolo. Le molecole di un solvente polare aprotico (come DMF o DMSO) hanno una parziale carica negativa sulla loro superficie, capace di solvatare i cationi, mentre la carica parziale positiva è all'interno della molecola e quindi è meno accessibile. Così lo ione fluoruro è un buon nucleofilo in DMSO e un cattivo nucleofilo in acqua. Lo ione fluoruro sarebbe un nucleofilo più efficiente in un solvente non polare (come l'esano) perché in quel caso non ci sarebbero interazioni ione-dipolo fra lo ione e il solvente non polare.

## Influenza degli effetti sterici sulla nucleofilicità

La forza di una base è relativamente poco influenzata dagli effetti sterici perché una base rimuove un protone, una specie non ingombrata stericamente. La forza di una base dipende solo dalla tendenza a condividere i suoi elettroni con un protone

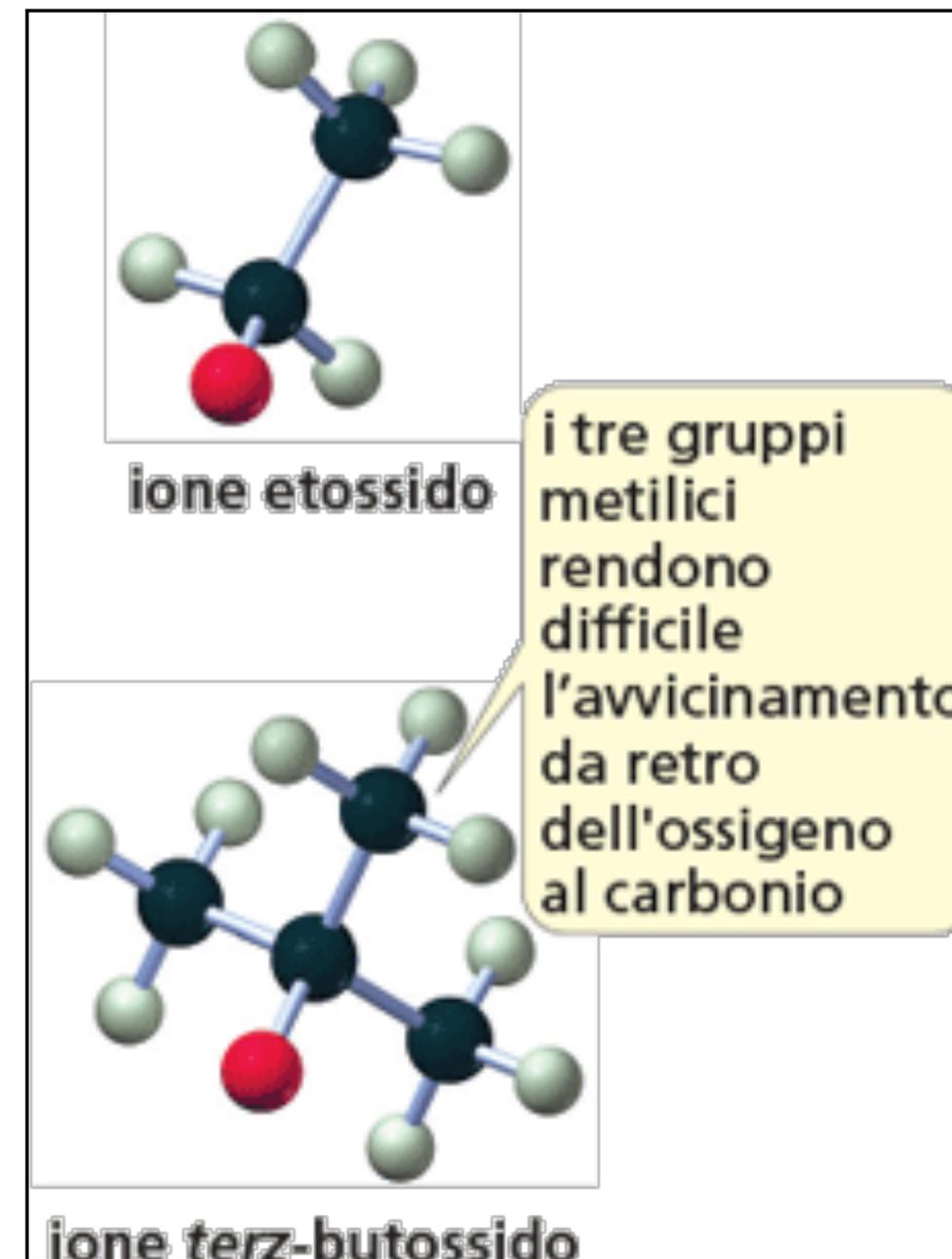


Quindi, lo ione terz-butossido, a dispetto dei suoi sostituenti ingombranti, è una base più forte dello ione etossido poiché il terz-butanolo ( $\text{pK}_a = 18$ ) è un acido più debole dell'etanolo ( $\text{pK}_a = 16$ ).

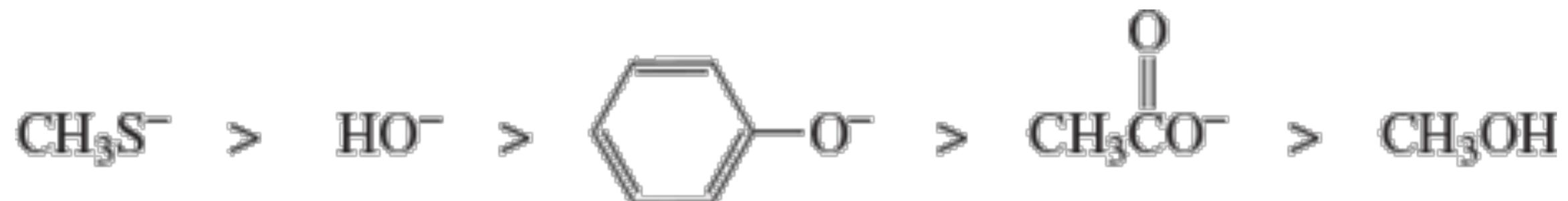
**Al contrario, gli effetti sterici hanno una forte influenza sul potere nucleofilo.**

Un nucleofilo stericamente ingombrato non può avvicinarsi al carbonio così agevolmente come un nucleofilo con minore ingombro sterico.

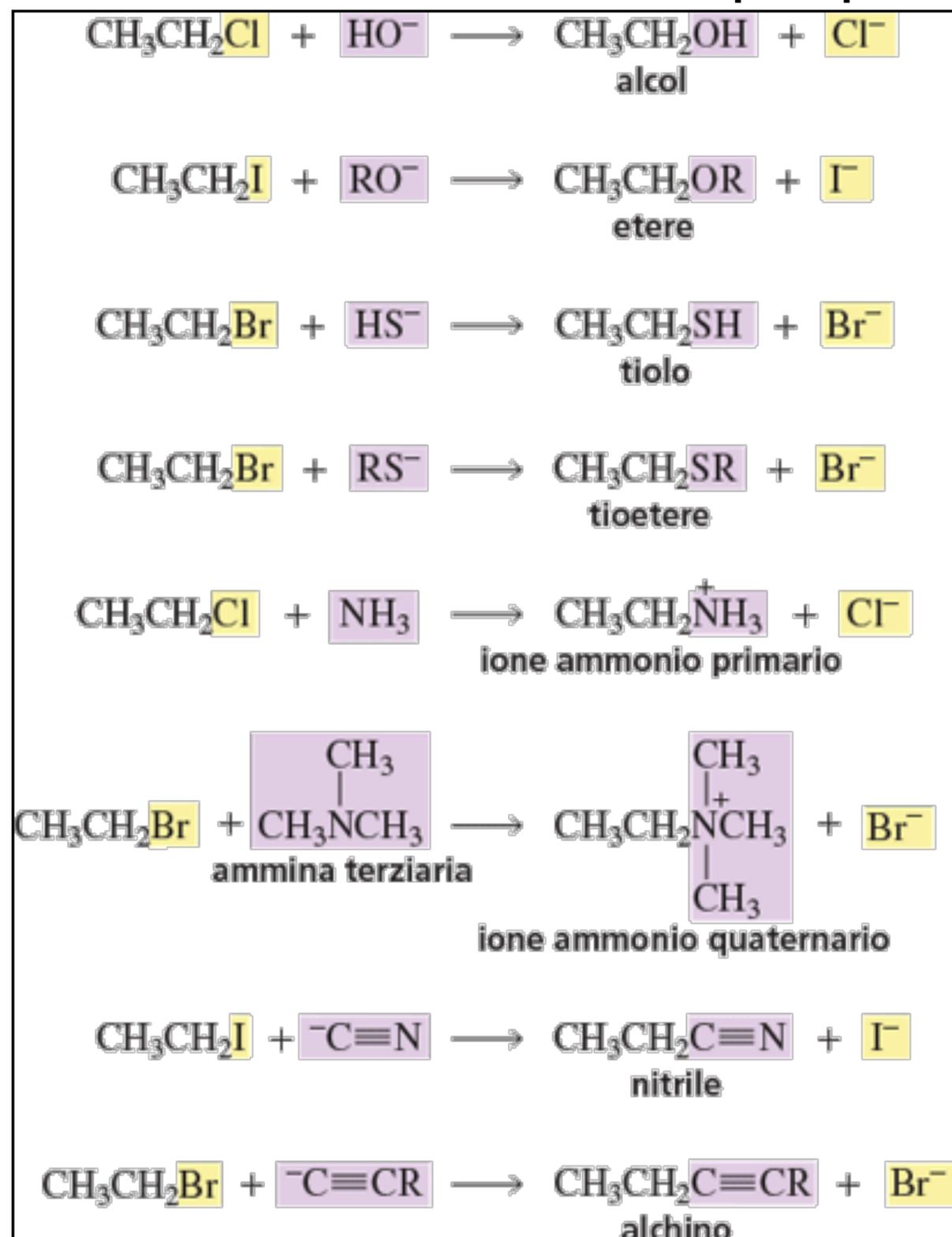
Di conseguenza, lo ione terz-butossido, con i suoi tre gruppi metilici, è un nucleofilo più debole rispetto allo ione etossido, anche se il terz-butossido è una base più forte



Esercizio: Elenca le seguenti specie in ordine di nucleofilicità decrescente in una soluzione acquosa:



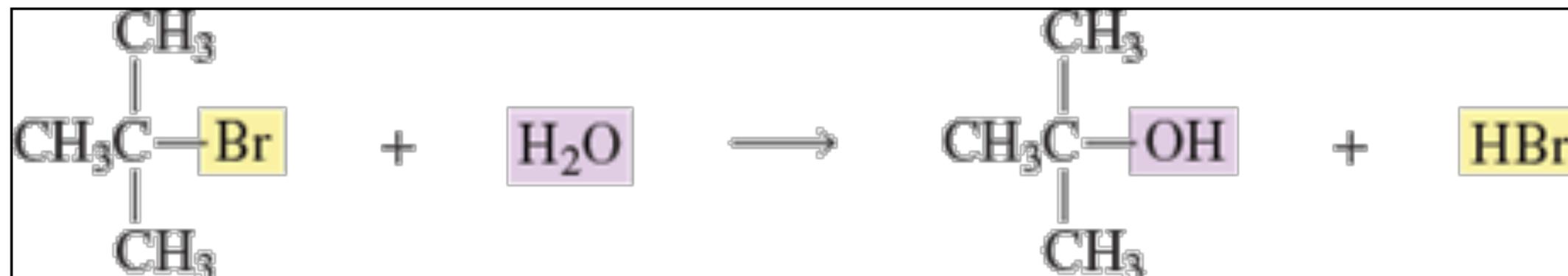
## Molti composti possono essere sintetizzati attraverso reazioni SN2



Gli alogenuri alchilici possono reagire con diversi tipi di nucleofili e quindi, grazie alle reazioni SN2, si può sintetizzare un'ampia varietà di composti organici.

Poiché l'acido cloridrico è un acido molto più forte dell'acqua  $\text{Cl}^-$  è una base molto più debole di  $\text{HO}^-$ ; poiché è una base più debole, lo ione  $\text{Cl}^-$  è anche un miglior gruppo uscente e, di conseguenza,  $\text{HO}^-$  può sostituire  $\text{Cl}^-$  (buon gruppo uscente) nella reazione diretta ma  $\text{Cl}^-$  non può sostituire  $\text{HO}^-$  (cattivo gruppo uscente) nella reazione inversa.

## LA REAZIONE SN1

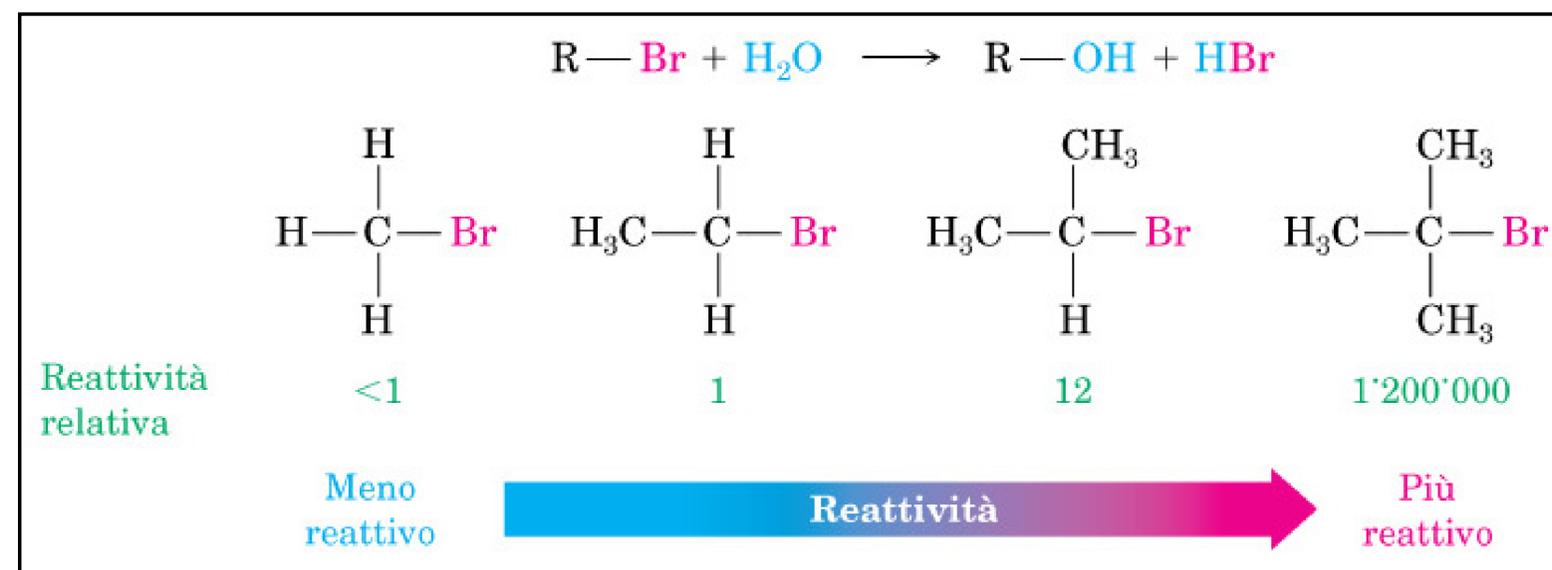


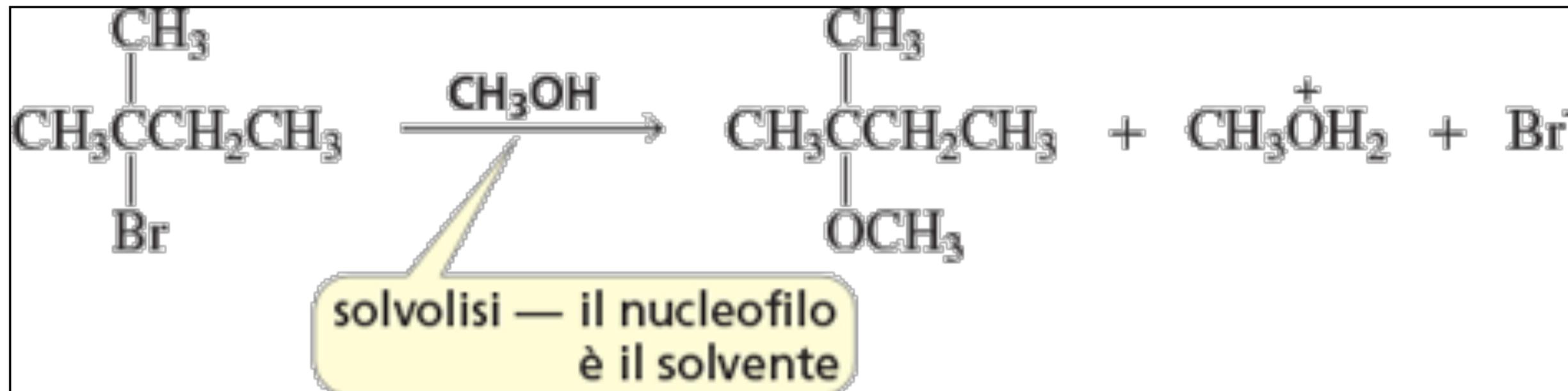
Evidenze sperimentali per il meccanismo della reazione SN1

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

La velocità della reazione dipende linearmente dalla concentrazione di uno solo dei reagenti, quindi la reazione è del primo ordine.

La reazione fra il 2-bromo-2-metilpropano e l'acqua è una reazione SN1, dove "S" sta per sostituzione, "N" sta per nucleofila e "1" sta per monomolecolare. Il termine monomolecolare significa che solo una specie è coinvolta nello stadio cineticamente determinante.



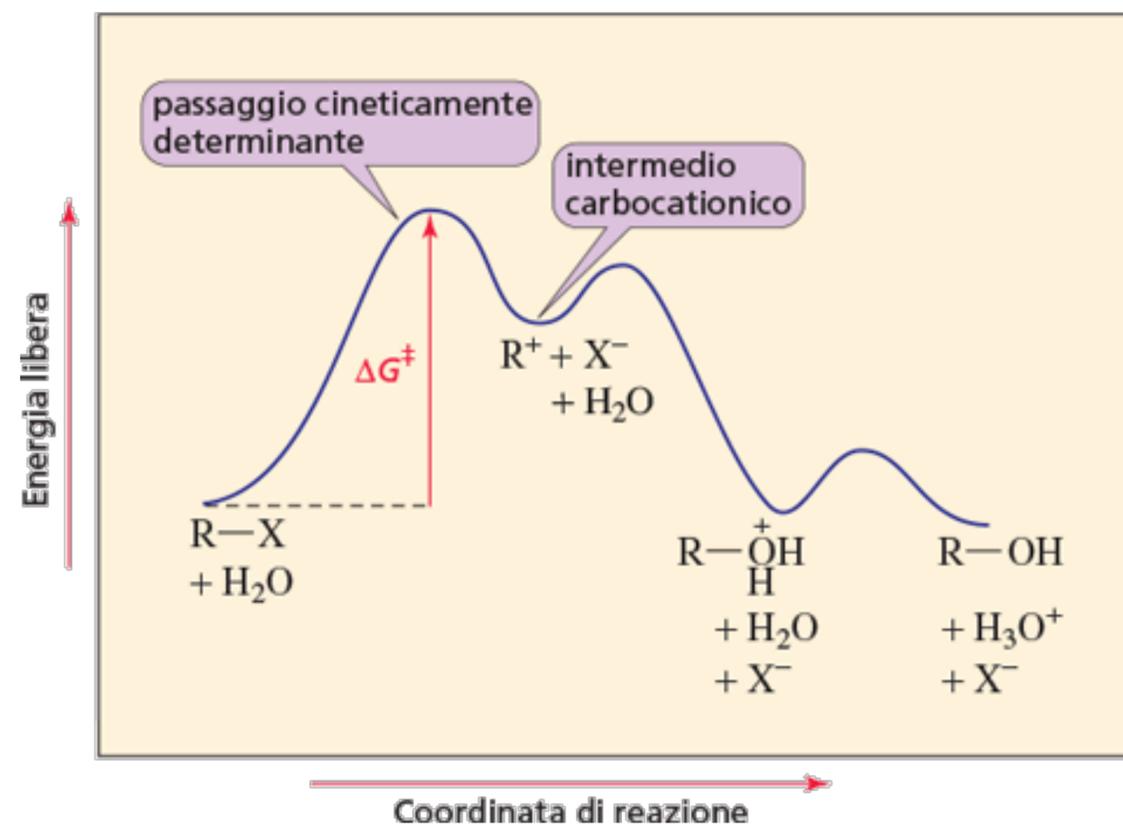
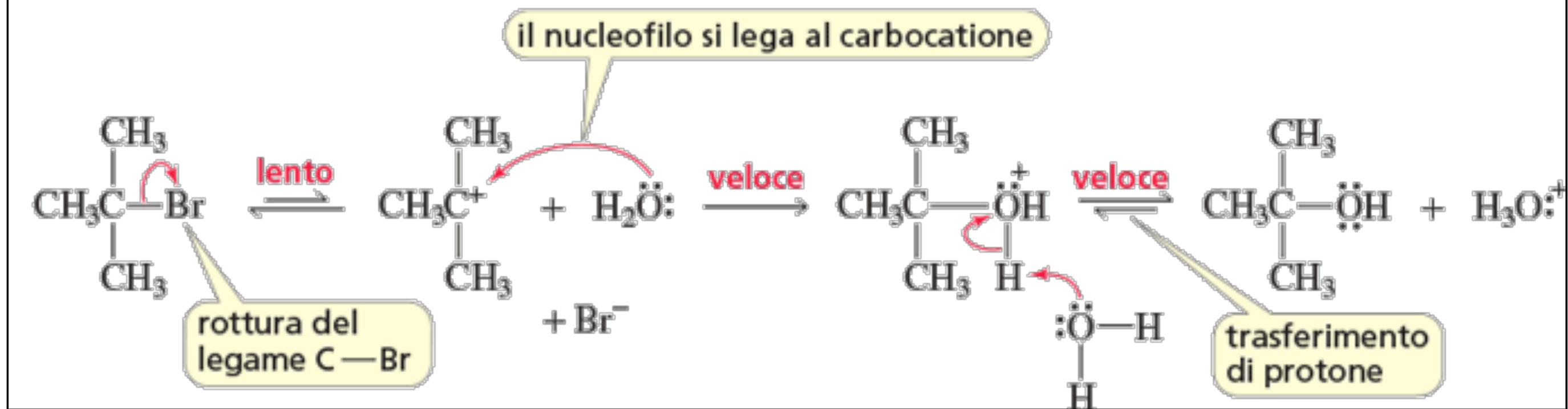


**Il meccanismo della reazione SN1 è basato sulle seguenti evidenze sperimentali:**

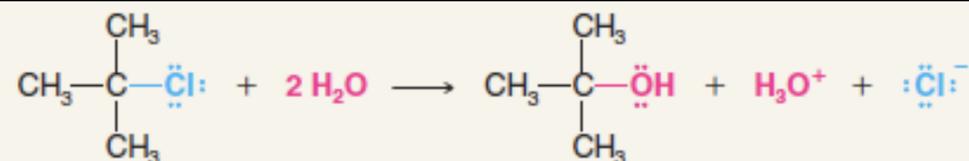
1. L'equazione cinetica mostra che la velocità della reazione dipende solo dalla concentrazione dell'alogenuro alchilico. Questo significa che solo l'alogenuro alchilico è coinvolto nello stato di transizione dello stadio cineticamente determinante.
2. Gli alogenuri alchilici terziari subiscono reazione di solvolisi SN1 con nucleofili come l'acqua e alcoli, mentre questo non avviene per alogenuri metilici e primari. Una recente ricerca<sup>1</sup> ha dimostrato pure che gli alogenuri alchilici secondari non subiscono reazione di solvolisi SN1 e quindi alogenuri metilici, alogenuri alchilici primari e secondari subiscono solo reazione di sostituzione nucleofila di tipo SN2..
3. Gli alogenuri alchilici terziari subiscono reazione di solvolisi SN1 con nucleofili come l'acqua e alcoli, mentre questo non avviene per alogenuri metilici e primari. Una recente ricerca<sup>1</sup> ha dimostrato pure che gli alogenuri alchilici secondari non subiscono reazione di solvolisi SN1 e quindi alogenuri metilici, alogenuri alchilici primari e secondari subiscono solo reazione di sostituzione nucleofila di tipo SN2.

Murphy, T.J. J. Chem. Ed. 2009, 86, 519–524.

# MECCANISMO DELLA REAZIONE S<sub>N</sub>1 DI UN ALOGENURO ALCHILICO

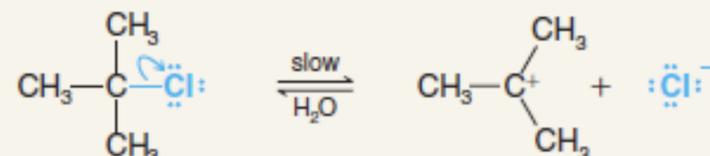


# MECCANISMO DELLA REAZIONE S<sub>N</sub>1 DI UN ALOGENURO ALCHILICO



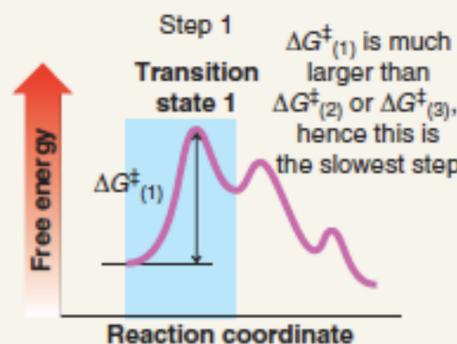
## MECHANISM

Step 1

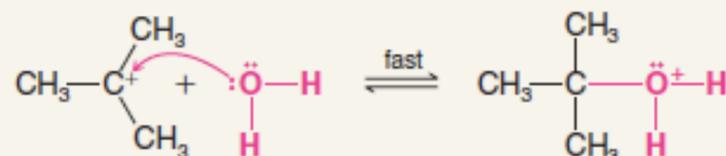


Aided by the polar solvent, a chlorine departs with the electron pair that bonded it to the carbon.

This slow step produces the 3° carbocation intermediate and a chloride ion. Although not shown here, the ions are solvated (and stabilized) by water molecules.

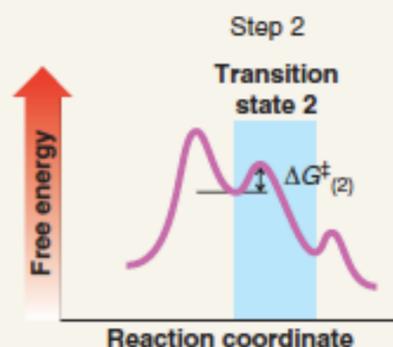


Step 2

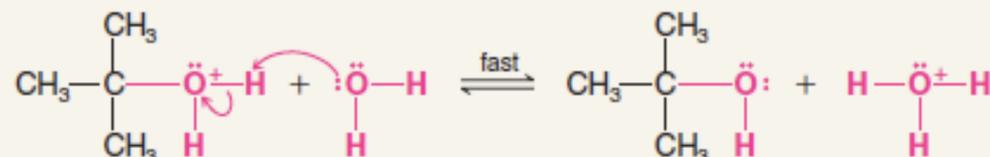


A water molecule acting as a Lewis base donates an electron pair to the carbocation (a Lewis acid). This gives the cationic carbon eight electrons.

The product is a *tert*-butyloxonium ion (or protonated *tert*-butyl alcohol).

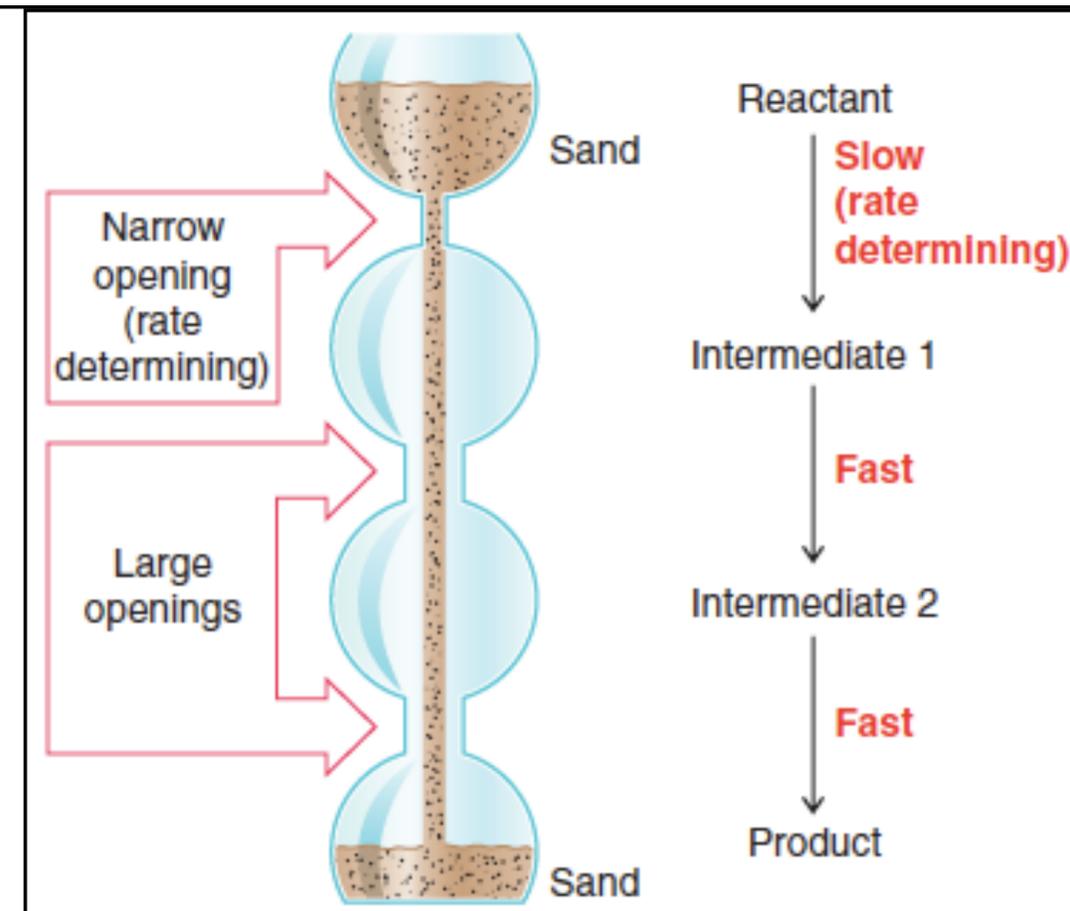
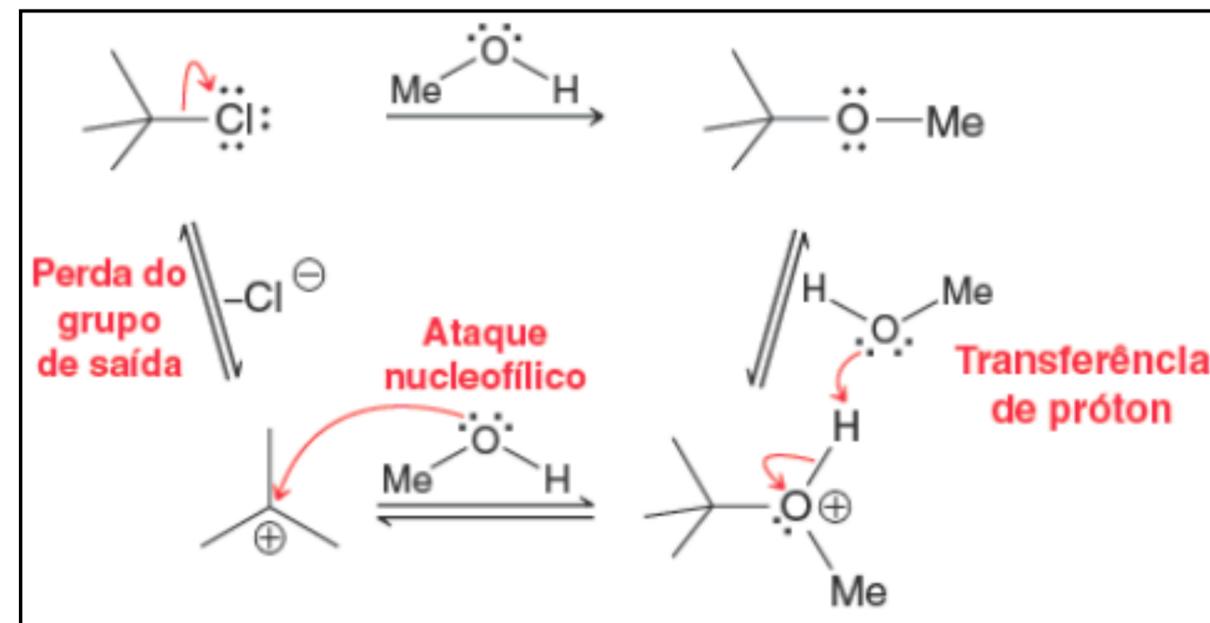
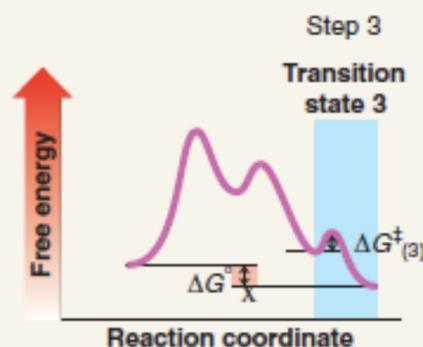


Step 3

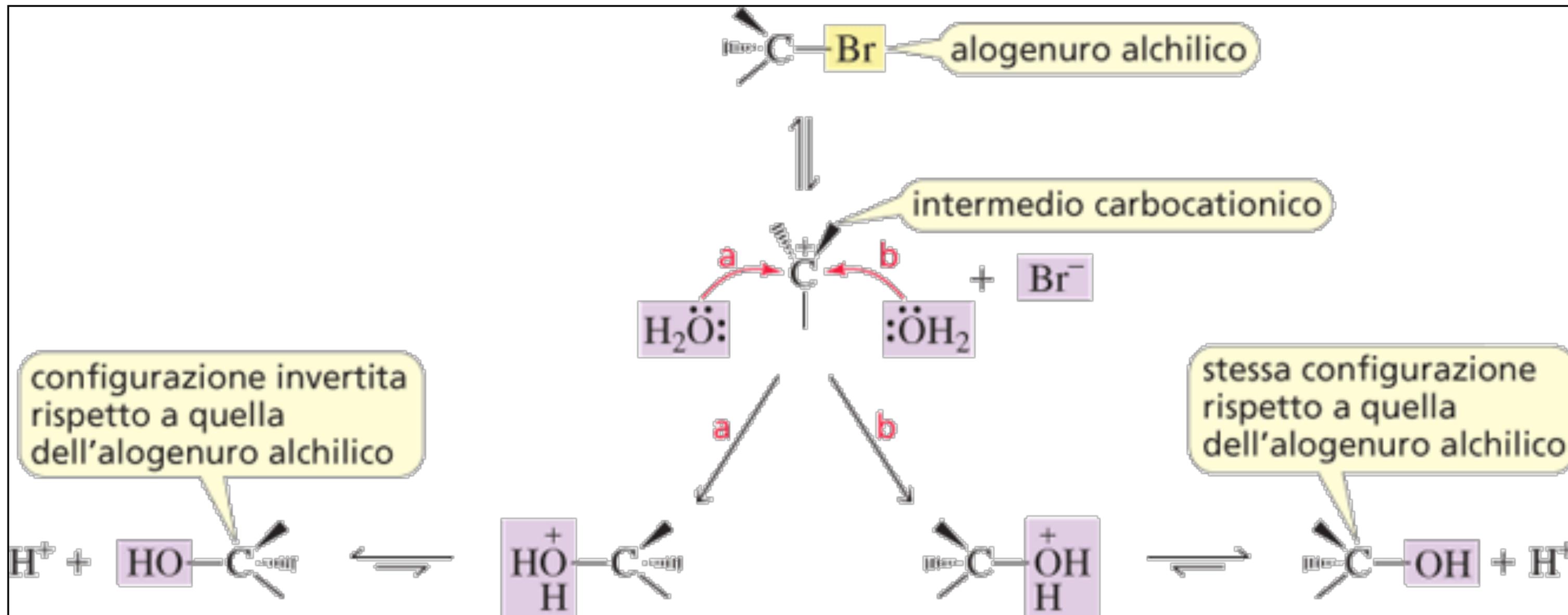


A water molecule acting as a Brønsted base accepts a proton from the *tert*-butyloxonium ion.

The products are *tert*-butyl alcohol and a hydronium ion.

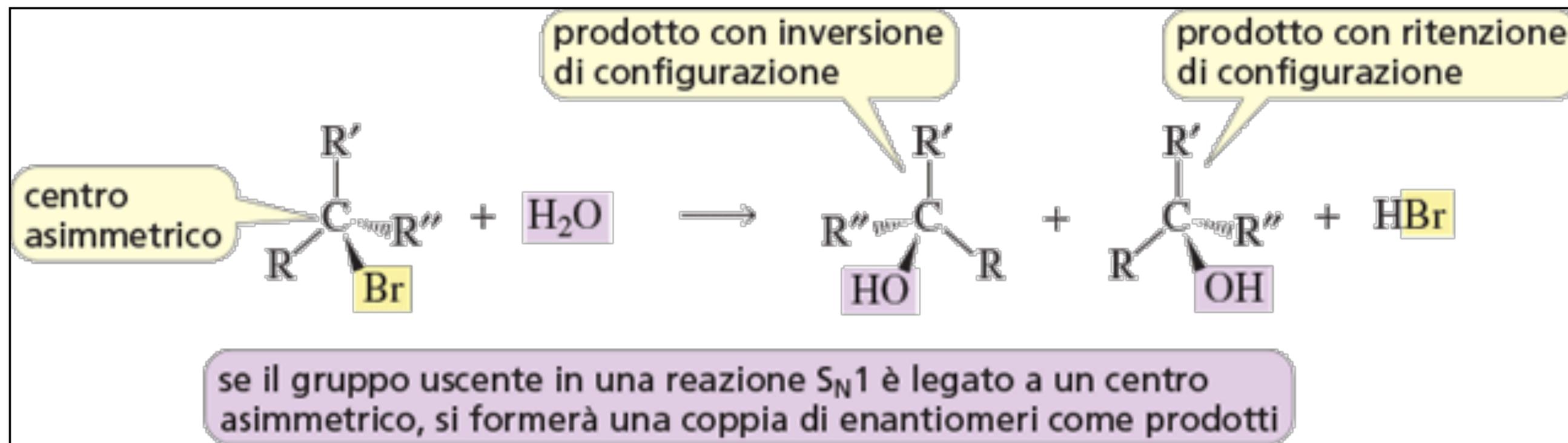


Gli alogenuri alchilici terziari subiscono reazioni SN1. Gli alogenuri alchilici primari e secondari subiscono reazioni SN2.

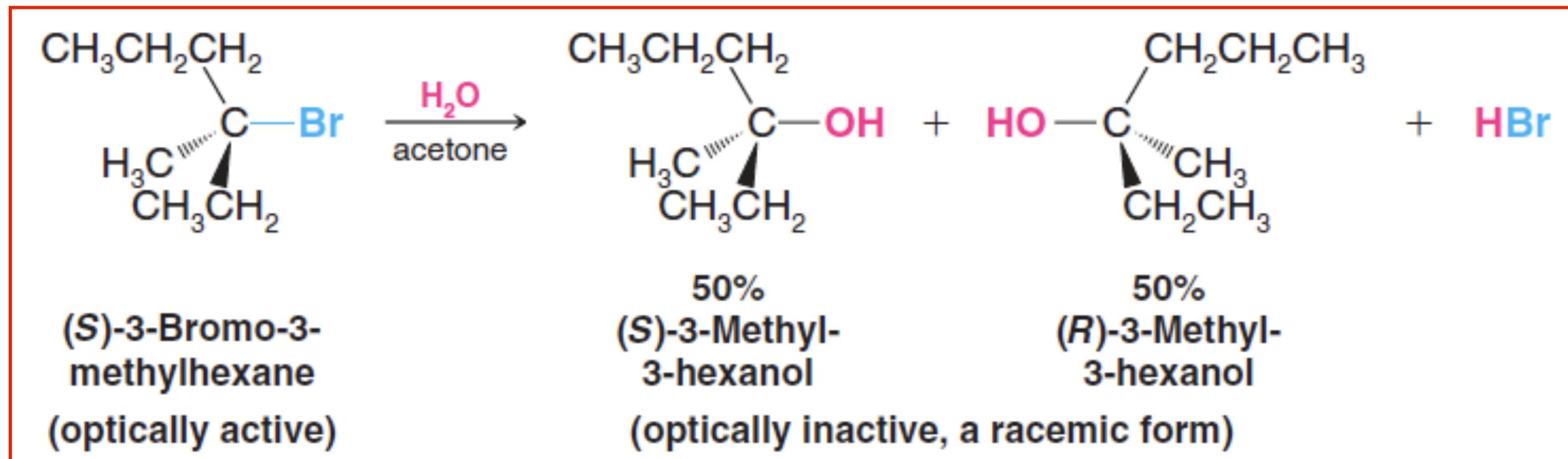


Una reazione SN1 avviene con inversione e ritenzione di configurazione.

Se il gruppo uscente è legato a un centro asimmetrico, la reazione SN1 forma una coppia di enantiomeri.



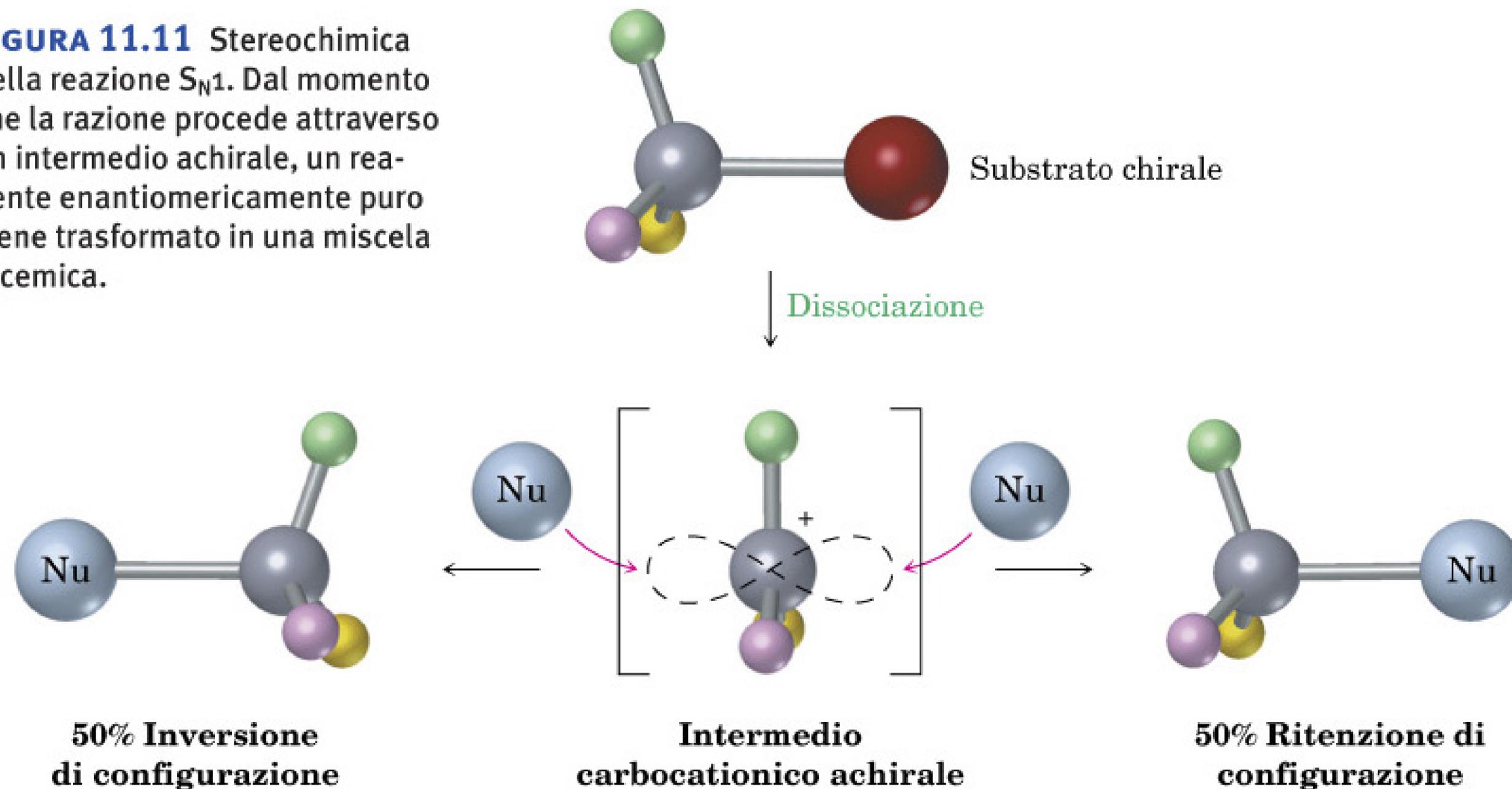
Una reazione SN1 avviene con inversione e ritenzione di configurazione.



## Molte reazioni SN1 portano a parziale racemizzazione

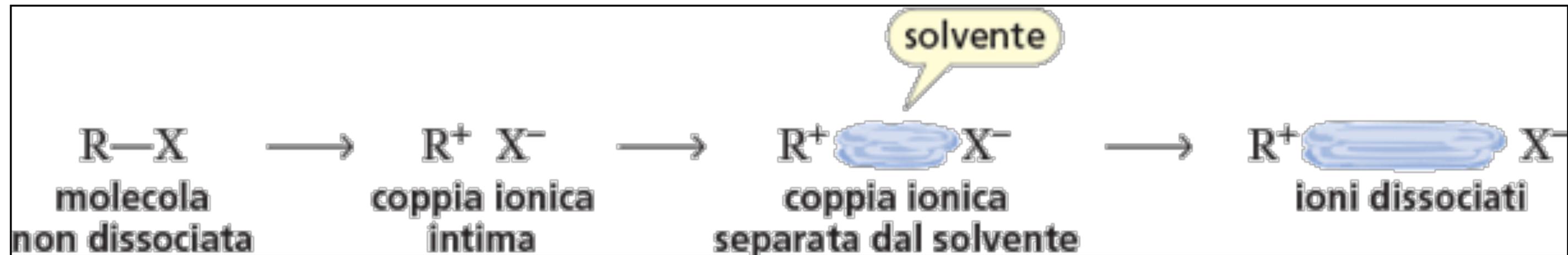
Perché, generalmente, la reazione di SN1 forma una quantità maggiore di prodotto invertito?

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

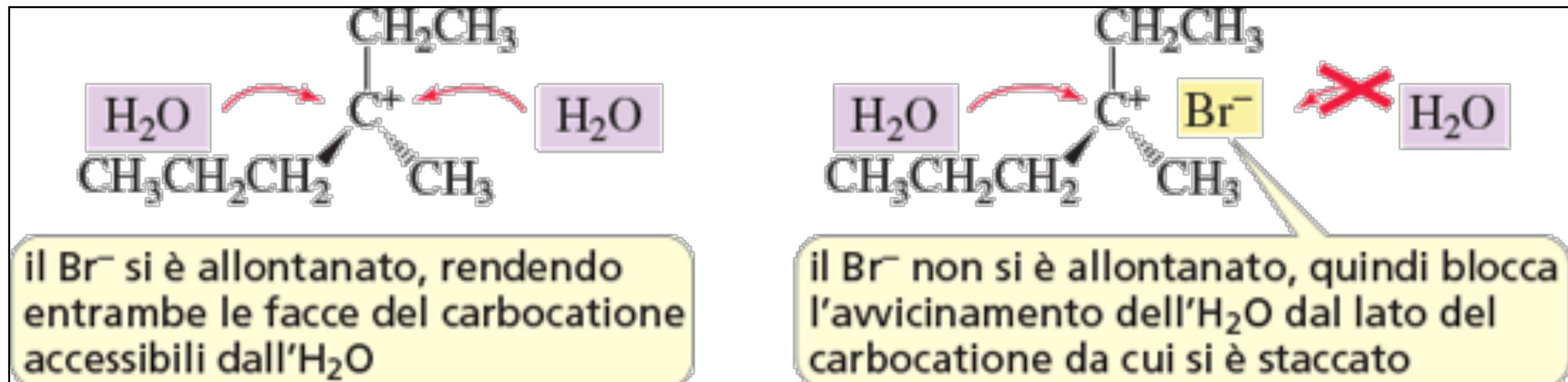


## Molte reazioni SN1 portano a parziale racemizzazione

Perché, generalmente, la reazione di SN1 forma una quantità maggiore di prodotto invertito?



Se il nucleofilo attacca il carbocatione nella forma di coppia ionica intima o di coppia ionica separata dal solvente, il gruppo uscente sarà in una posizione tale da bloccare, almeno parzialmente, l'avvicinamento del nucleofilo da quel lato del carbocatione e quindi si otterrà più prodotto con la configurazione invertita.



## FATTORI CHE INFLUENZANO LE REAZIONI SN1

- 1. Il gruppo uscente nelle reazioni SN1**
- 2. Il nucleofilo nelle reazioni SN1**
- 3. Effetto solvente**

Ora osserveremo come la natura del gruppo uscente e del nucleofilo influenzino le reazioni SN1.

## 1. Il gruppo uscente nelle reazioni SN1

Poiché lo stadio che determina la velocità di una reazione SN1 è la formazione del carbocatione, si possono individuare due fattori che influenzano la velocità di reazione:

1. la facilità con cui il gruppo uscente si dissocia dal carbonio;
2. la stabilità del carbocatione che si forma.

### reattività relative degli alogenuri alchilici in una reazione S<sub>N</sub>1



basicità e la capacità a fungere da gruppo uscente in una reazione SN1: quanto più la base è debole, meno saldamente essa è legata al carbonio e più facilmente si rompe il suo legame con esso. Di conseguenza, nelle reazioni SN1, come nelle SN2, uno ioduro è il composto più reattivo tra gli alogenuri alchilici mentre un fluoruro è quello meno reattivo.

## 2. Il nucleofilo nelle reazioni SN1

Lo stadio che determina la velocità di una reazione SN1 è la formazione del carbocatione. Poiché il nucleofilo entra in gioco dopo questo stadio, la reattività del nucleofilo non ha effetto sulla velocità di una reazione SN1.

**PROBLEMA:** Ordina i seguenti alogenuri alchilici dal più reattivo al meno reattivo in una reazione di tipo SN1:

2-bromo-2-metilpentano, 2-cloro-2-metilpentano, 3-cloropentano e 2-iodo-2-metilpentano.

## 2. Il nucleofilo nelle reazioni SN1

Lo stadio che determina la velocità di una reazione SN1 è la formazione del carbocatione. Poiché il nucleofilo entra in gioco dopo questo stadio, la reattività del nucleofilo non ha effetto sulla velocità di una reazione SN1.

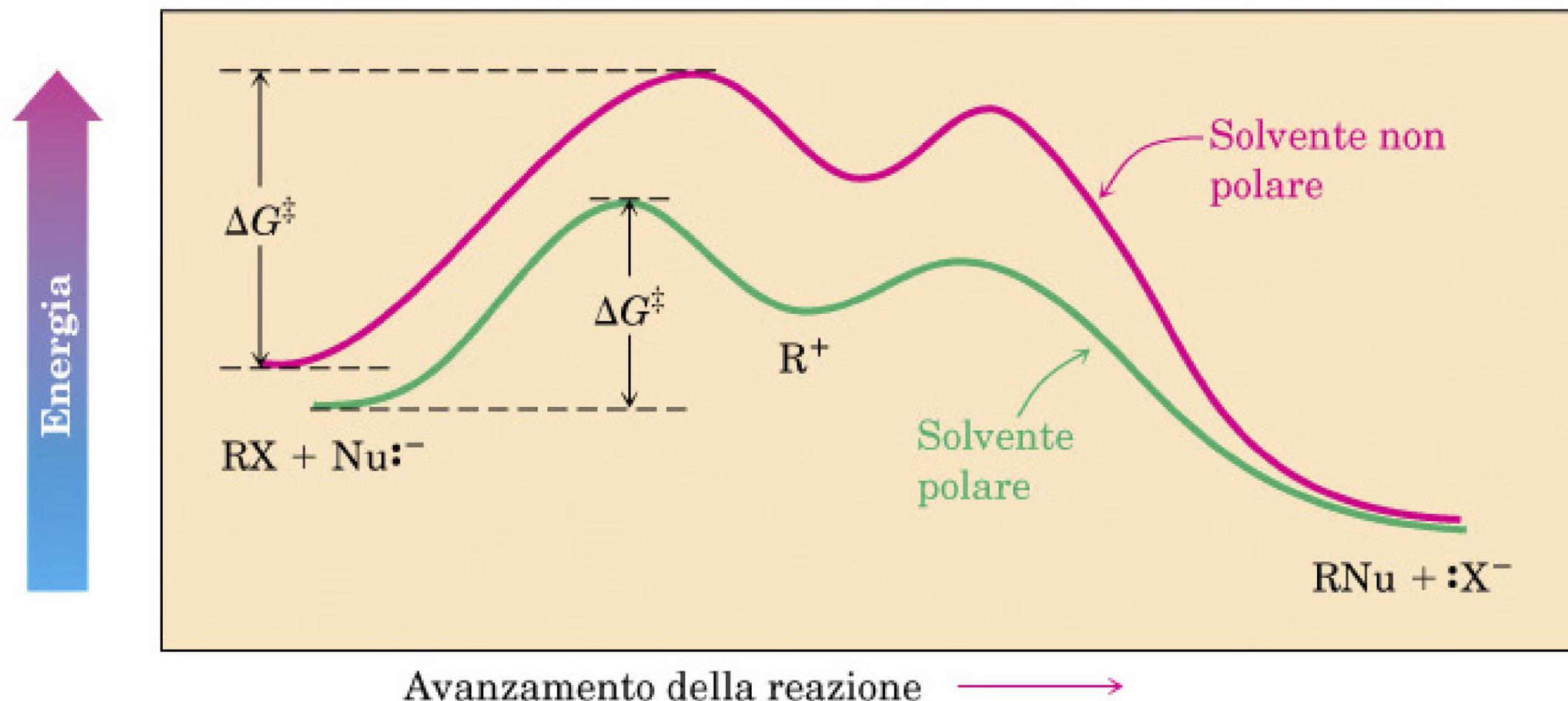
**PROBLEMA:** Ordina i seguenti alogenuri alchilici dal più reattivo al meno reattivo in una reazione di tipo SN1:

2-bromo-2-metilpentano, 2-cloro-2-metilpentano, 3-cloropentano e 2-iodo-2-metilpentano.

**RISPOSTA:**

2-iodo-2-metilpentano > 2-bromo-2-metilpentano. > 2-cloro-2-metilpentano. >. 3-cloropentano

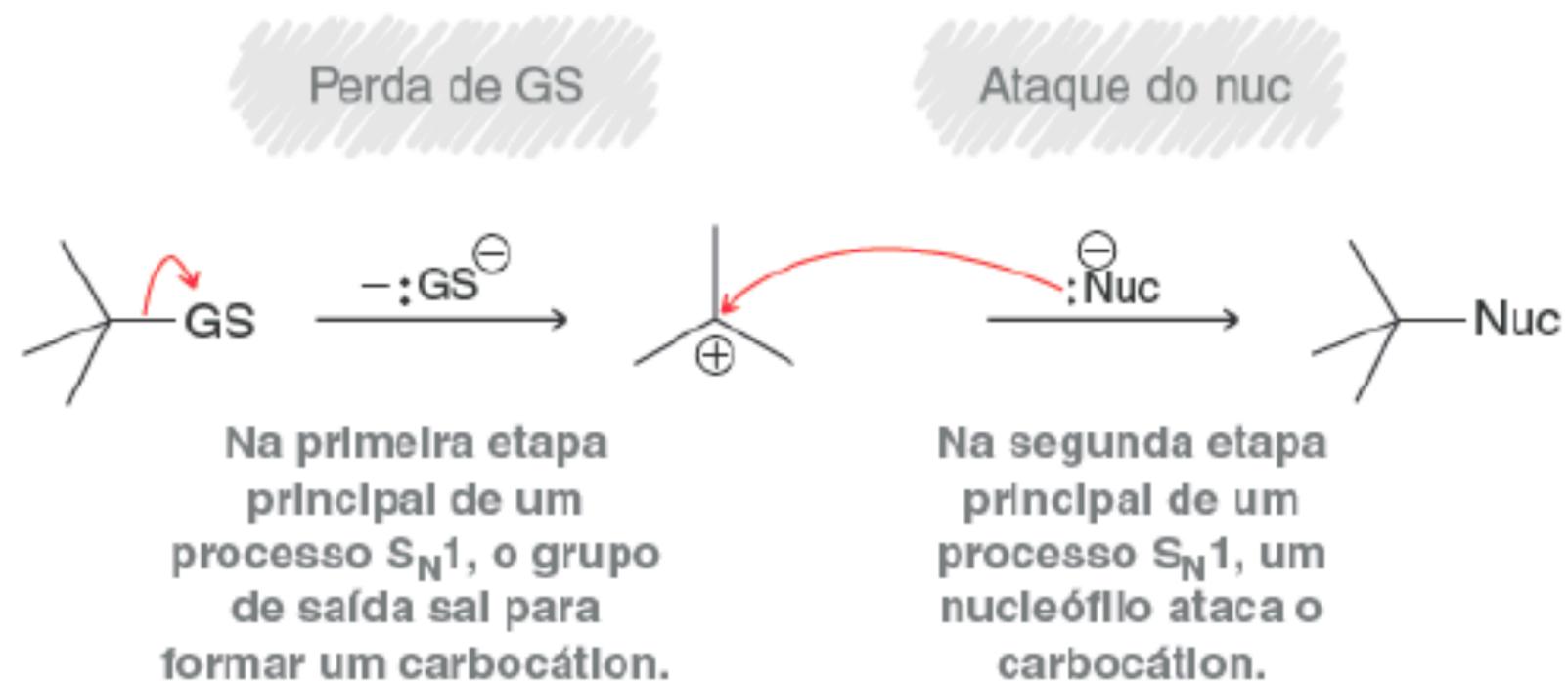
### 3. effetto solvente di un solvente protico polare favorisce le reazioni SN1



Stabilizzazione degli intermediari polari e gli stati di transizione  
Capacità ionizzante del solvente.

	Solvent	Formula	Dielectric Constant
↑ Increasing solvent polarity	Water	H <sub>2</sub> O	80
	Formic acid	HCO <sub>2</sub> H	59
	Dimethyl sulfoxide (DMSO)	CH <sub>3</sub> SOCH <sub>3</sub>	49
	<i>N,N</i> -Dimethylformamide (DMF)	HCON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	37
	Acetonitrile	CH <sub>3</sub> C≡N	36
	Methanol	CH <sub>3</sub> OH	33
	Hexamethylphosphoramide (HMPA)	[(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N] <sub>3</sub> P=O	30
	Ethanol	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	24
	Acetone	CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	21
	Acetic acid	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	6

## Trasposizione del carbocatione nelle reazioni SN1



Transferência de próton

Perda de GS

Rearranjo de carbocátion

Ataque do nuc

Transferência de próton

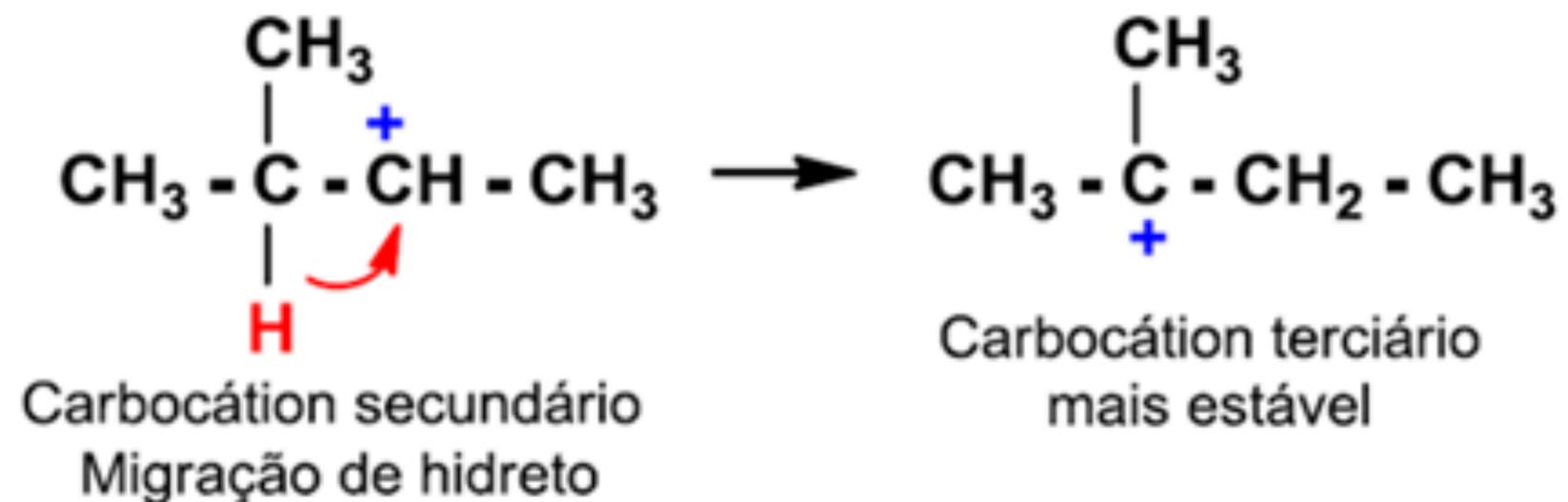
Se o substrato é um álcool, então o grupo OH tem de ser protonado antes que possa sair.

Se o carbocátion inicialmente formado pode sofrer rearranjo gerando um carbocátion mais estável, então um rearranjo ocorrerá.

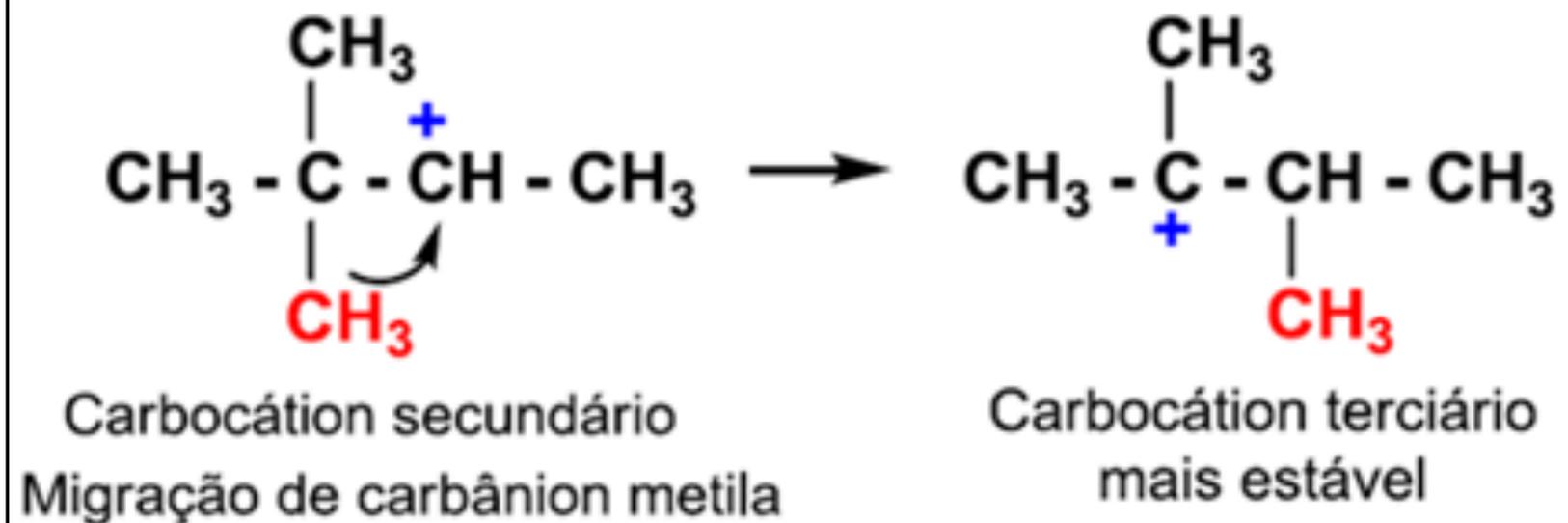
Se o nucleófilo for neutro, será necessária uma transferência de próton para remover a carga positiva que é gerada.

## Trasposizione del carbocatione nelle reazioni SN1

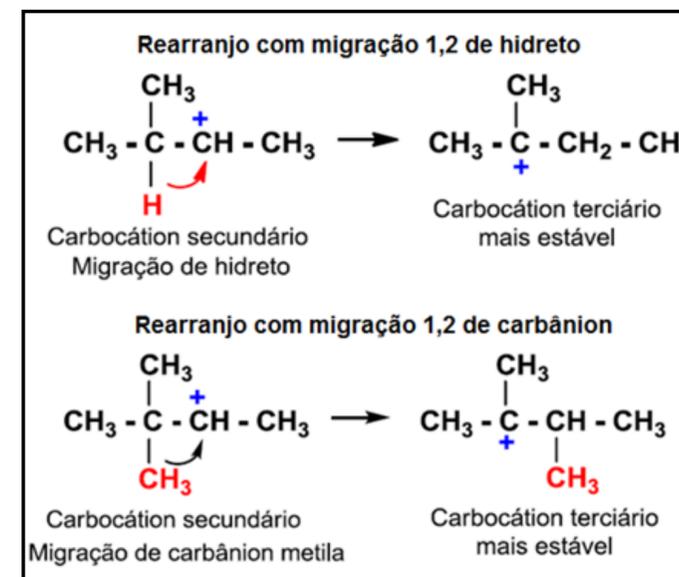
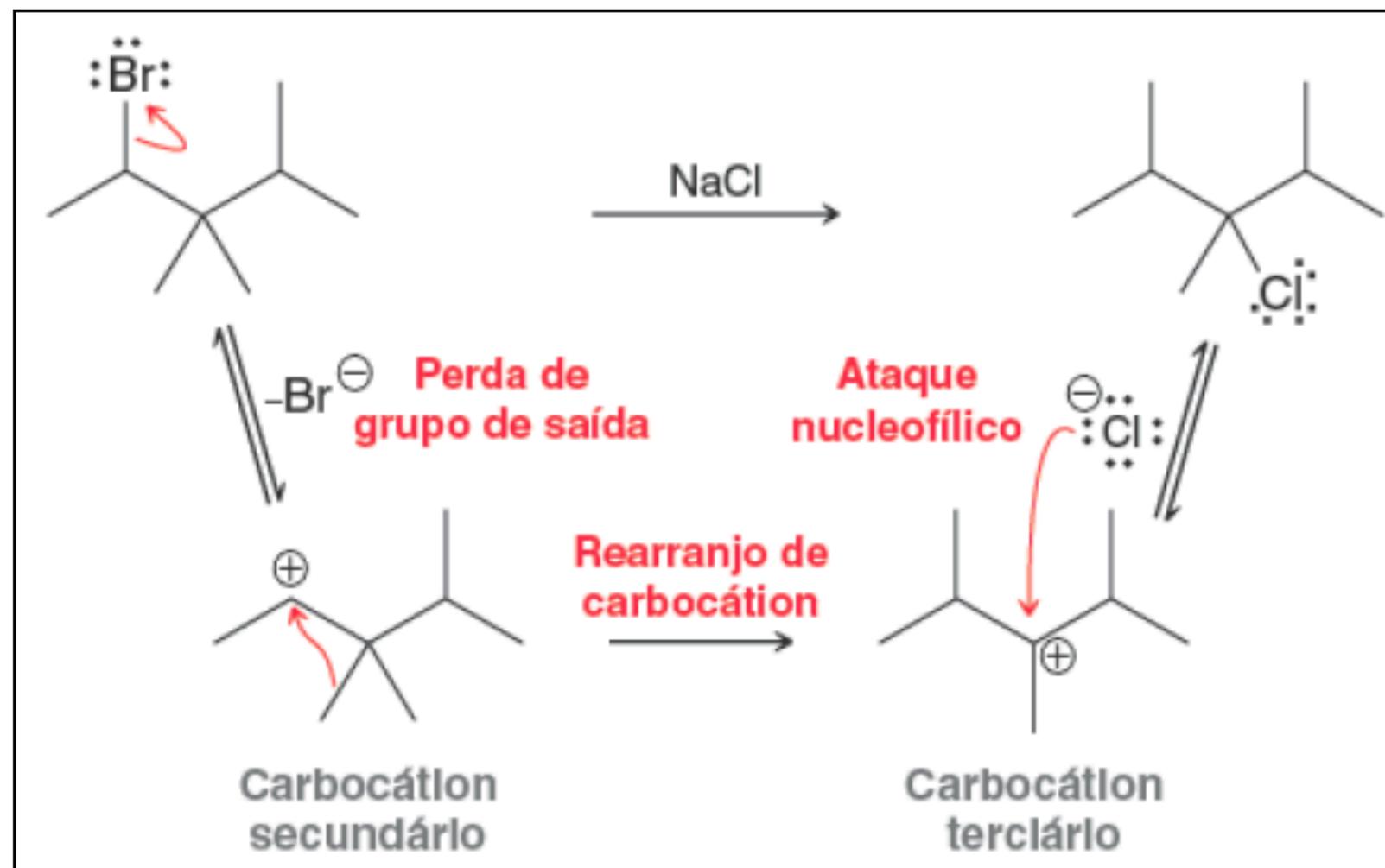
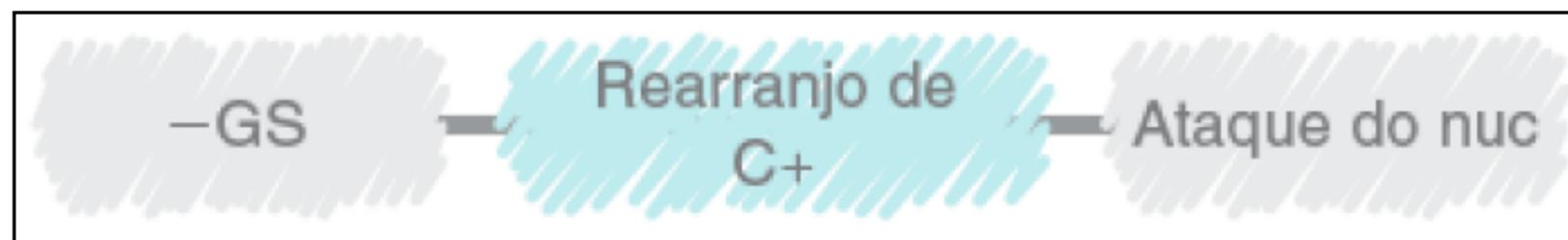
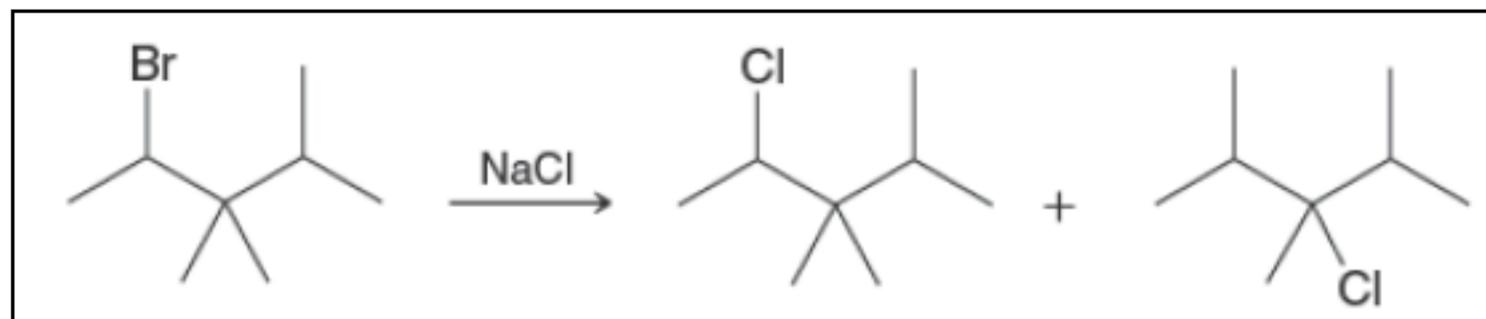
### Rearranjo com migração 1,2 de hidreto



### Rearranjo com migração 1,2 de carbânion

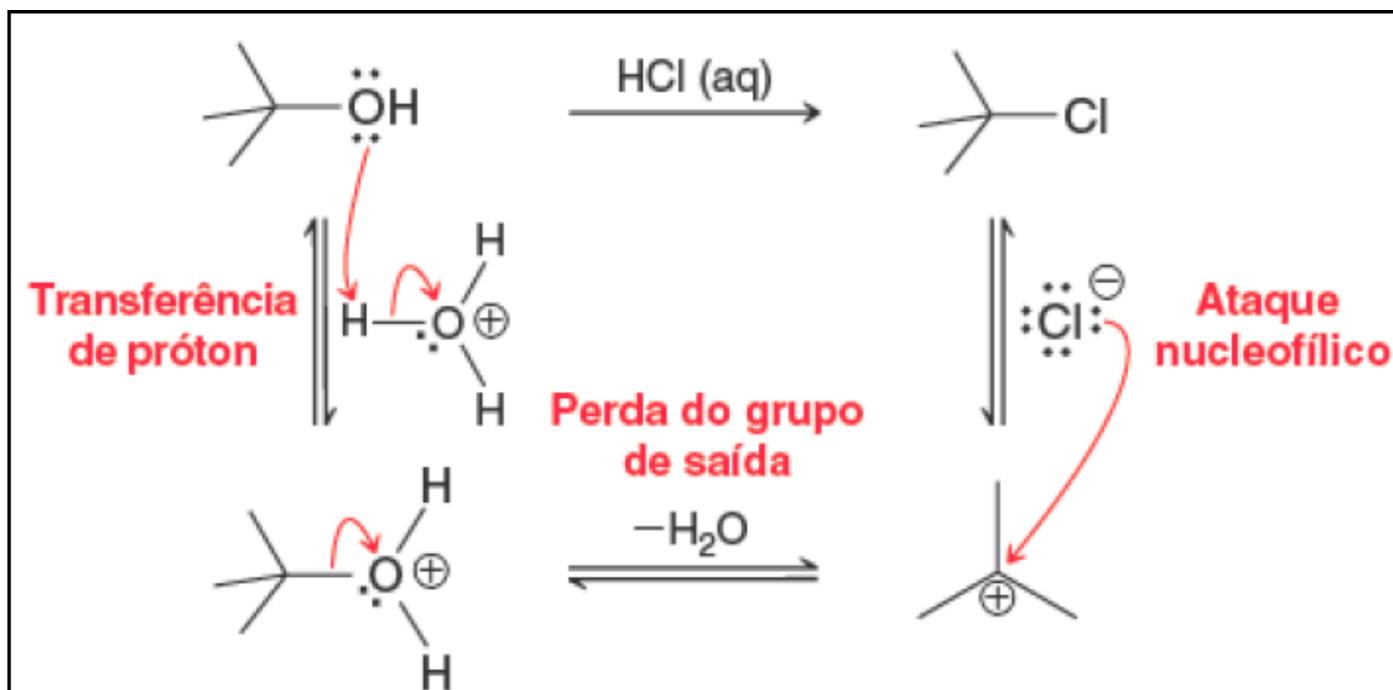


# Trasposizione del carbocatione nelle reazioni SN1



## reazioni SN1: Alcol terziario con HBr

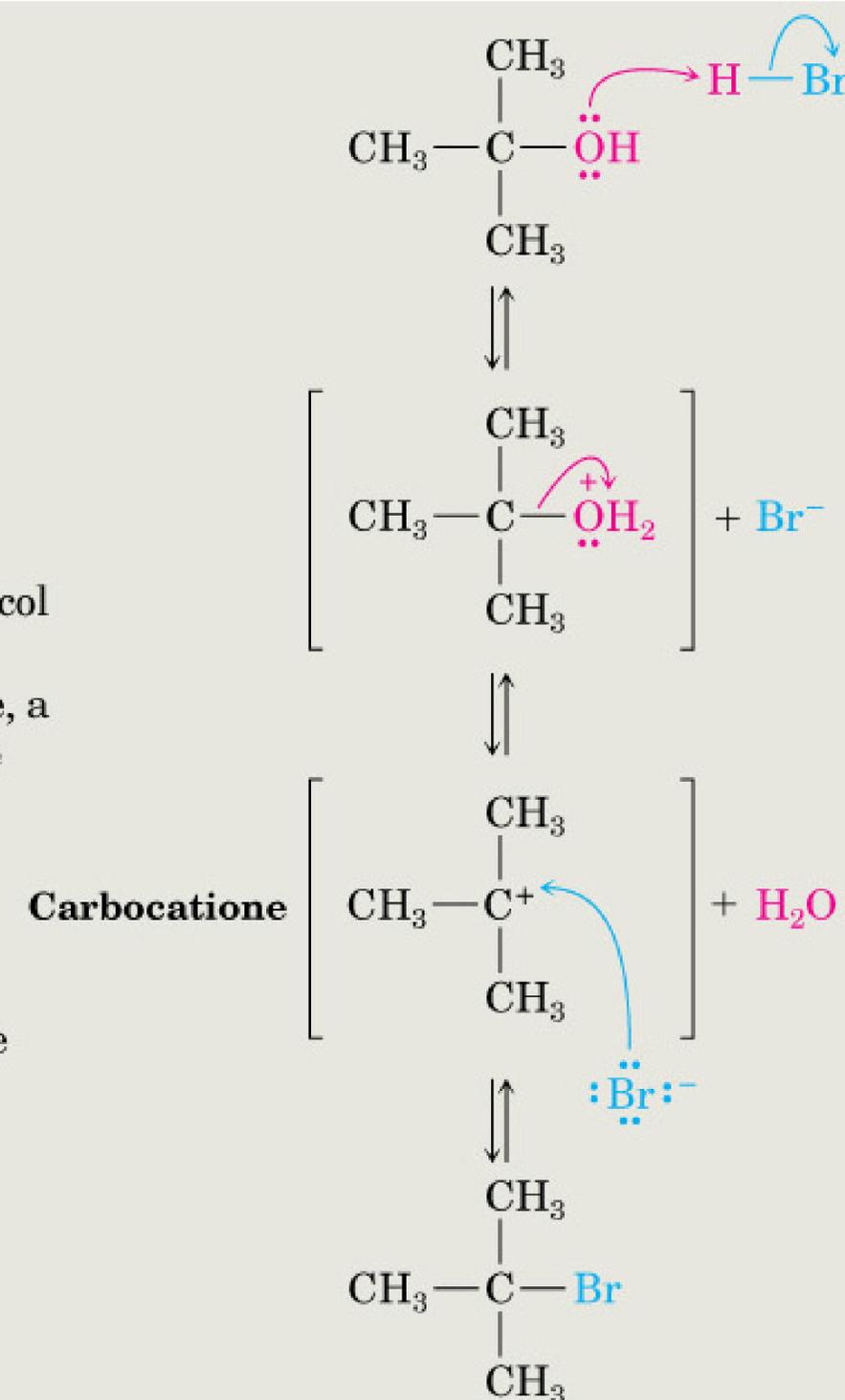
**FIGURA 11.14 MECCANISMO:**  
La reazione S<sub>N</sub>1 di un alcol terziario con HBr per dare un alogenuro alchilico. Il gruppo uscente è acqua neutra.



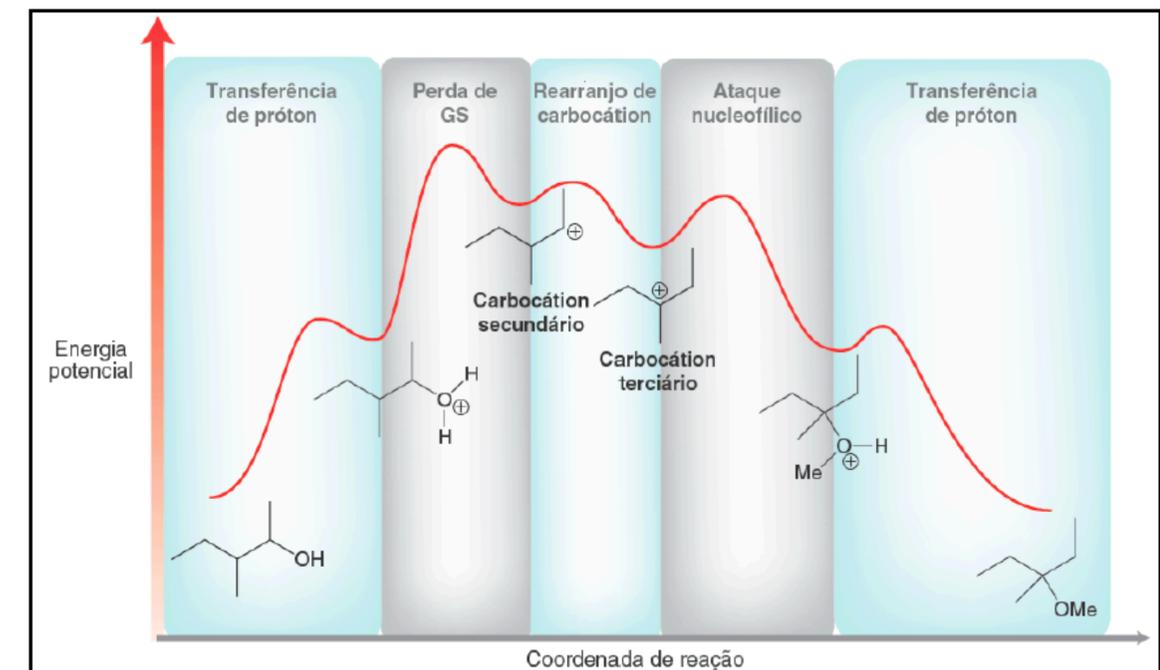
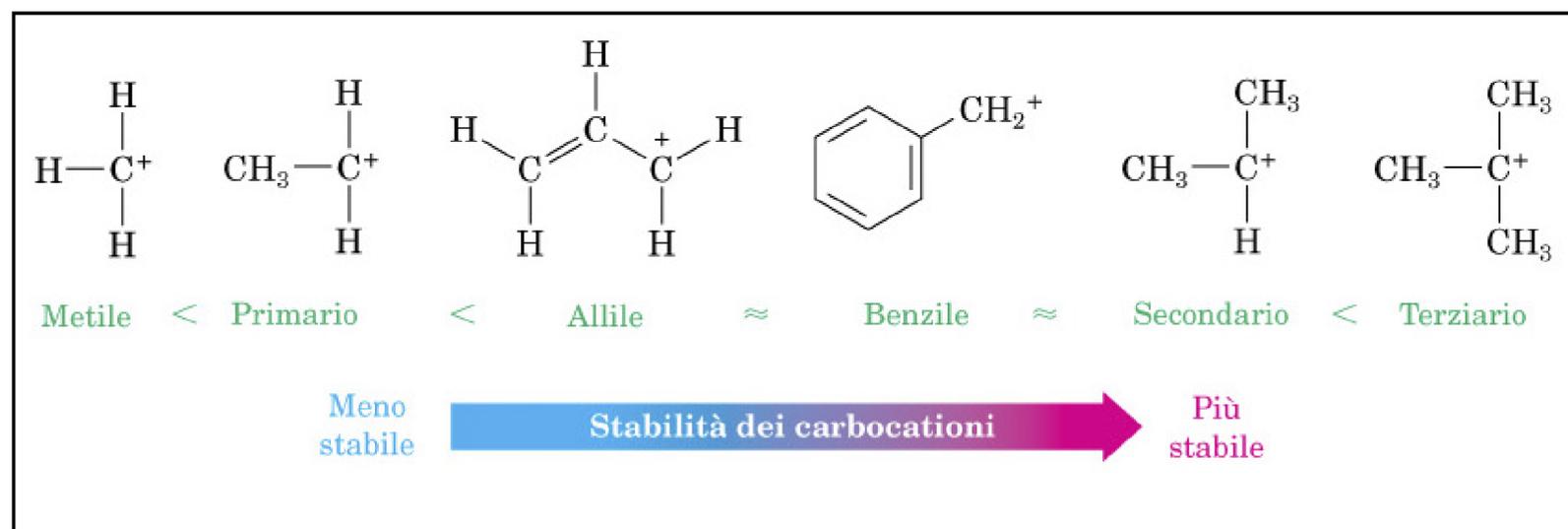
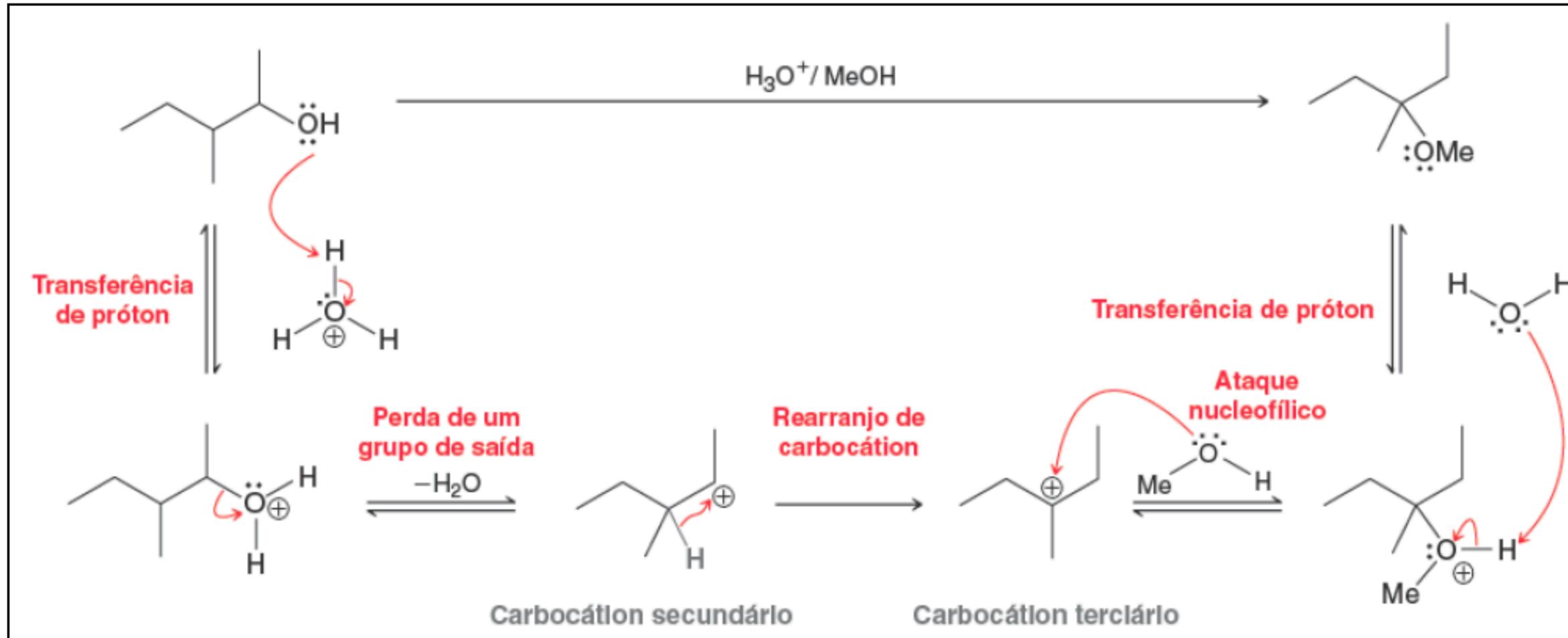
Il gruppo —OH viene dapprima protonato da HBr.

La dissociazione spontanea dell'alcol protonato avviene in uno stadio lento, cineticamente determinante, a dare un carbocatione intermedio e acqua.

Il carbocatione intermedio reagisce con lo ione bromuro in uno stadio veloce a dare il prodotto neutro di sostituzione.



# reazioni SN1: Alcol secondario con HBr e trasposizione del carbocatione



# COMPETIZIONE FRA REAZIONI S<sub>N</sub>2 E S<sub>N</sub>1

**Tabella 9.3** Confronto fra le Reazioni S<sub>N</sub>2 e S<sub>N</sub>1

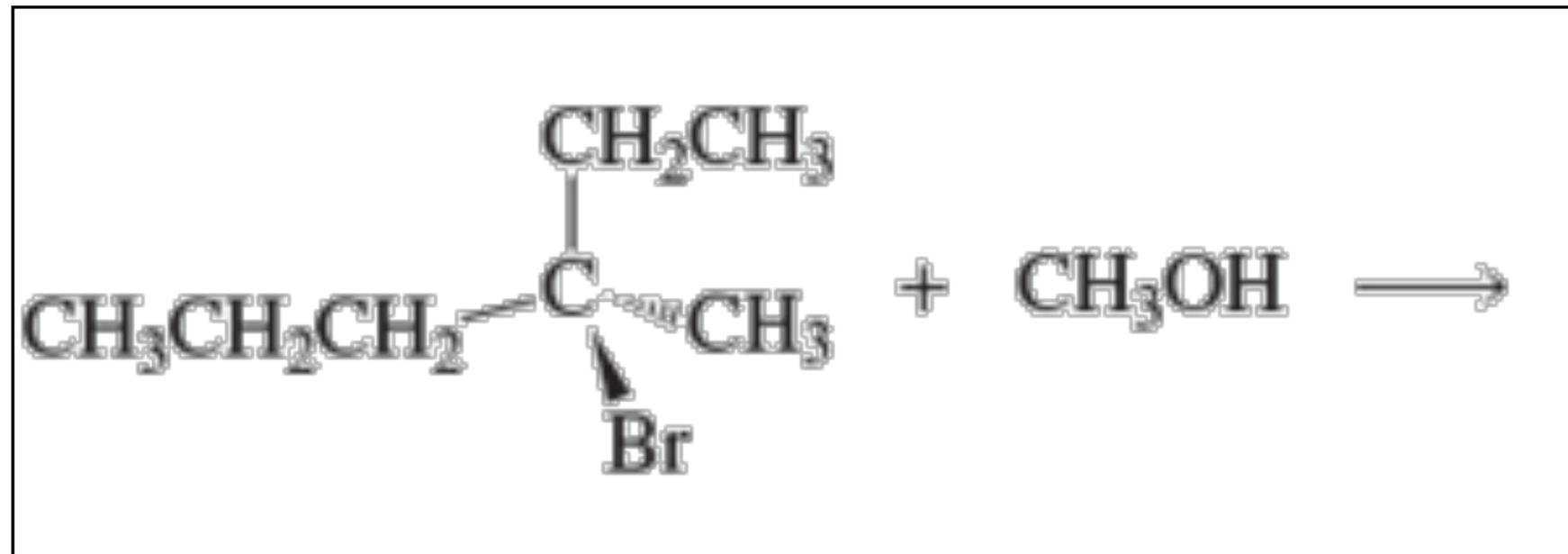
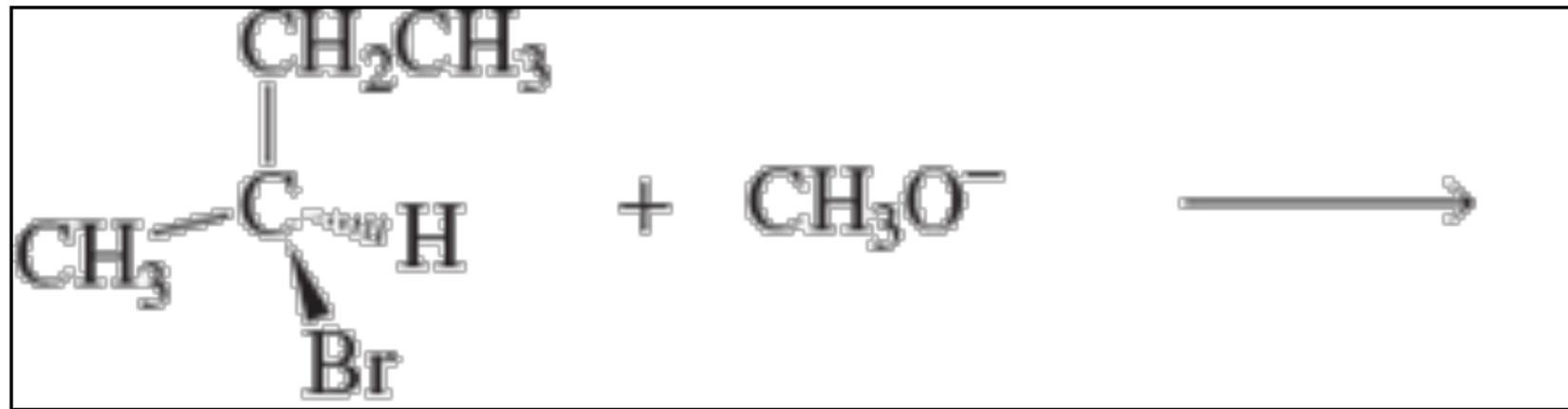
S <sub>N</sub> 2	S <sub>N</sub> 1
meccanismo a stadio singolo	meccanismo a due stadi con formazione di un intermedio carbocationico
stadio cineticamente determinante bimolecolare	stadio cineticamente determinante monomolecolare
la velocità diminuisce con l'aumento dell'ingombro sterico	la velocità diminuisce con la diminuzione della stabilità del carbocatione
il prodotto ha la configurazione invertita rispetto a quella del reagente	i prodotti hanno sia la stessa configurazione che quella invertita rispetto a quella del reagente
gruppo uscente: I <sup>-</sup> > Br <sup>-</sup> > Cl <sup>-</sup> > F <sup>-</sup>	gruppo uscente: I <sup>-</sup> > Br <sup>-</sup> > Cl <sup>-</sup> > F <sup>-</sup>
alogenuri reattivi: metile, primario, secondario	alogenuri reattivi: terziario
migliore è il nucleofilo, maggiore è la velocità della reazione	la forza del nucleofilo non influenza la velocità di reazione

**TABLE 6.6** Factors Favoring S<sub>N</sub>1 versus S<sub>N</sub>2 Reactions

Factor	S <sub>N</sub> 1	S <sub>N</sub> 2
Substrate	3° (requires formation of a relatively stable carbocation)	Methyl > 1° > 2° (requires unhindered substrate)
Nucleophile	Weak Lewis base, neutral molecule, nucleophile may be the solvent (solvolysis)	Strong Lewis base, rate increased by high concentration of nucleophile
Solvent	Polar protic (e.g., alcohols, water)	Polar aprotic (e.g., DMF, DMSO)
Leaving group	I > Br > Cl > F for both S <sub>N</sub> 1 and S <sub>N</sub> 2 (the weaker the base after the group departs, the better the leaving group)	

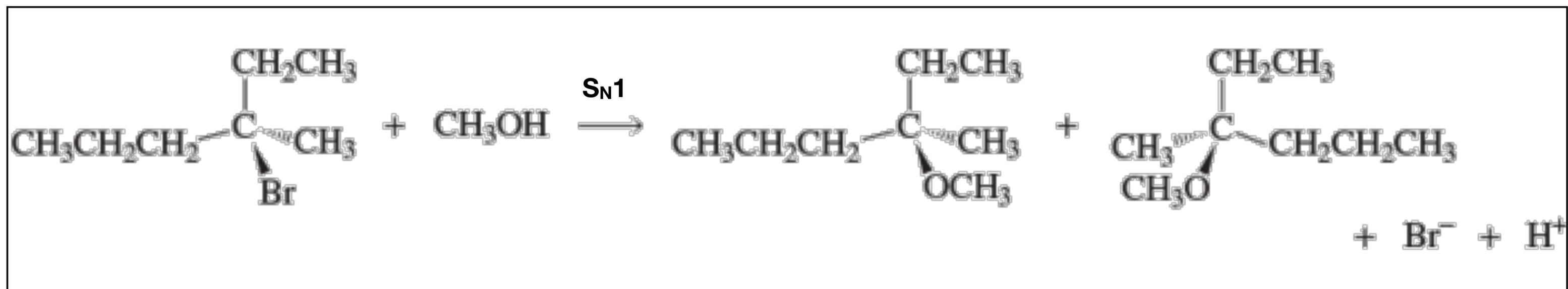
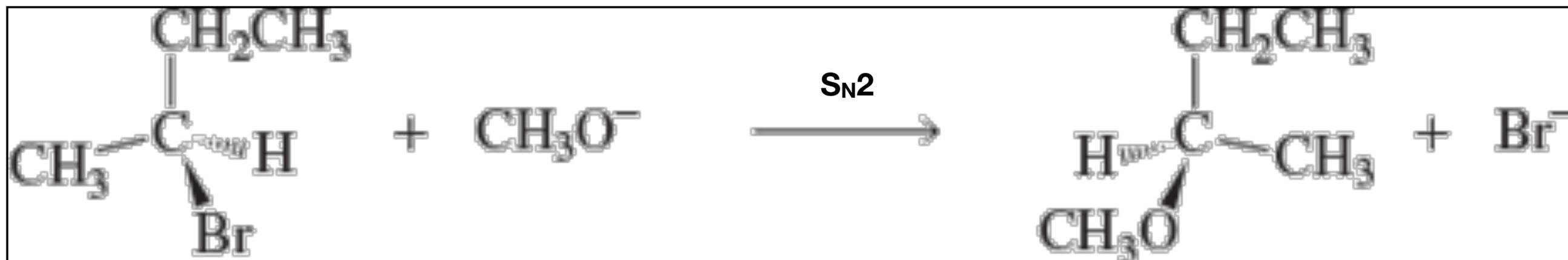
Predire se una reazione di sostituzione nucleofila sarà una SN1 o una SN2 e determinarne i prodotti

**PROBLEMA:** Assegna la configurazione al prodotto (o ai prodotti) di sostituzione ottenuti dalle reazioni dei seguenti alogenuri alchilici secondari con il nucleofilo indicato:

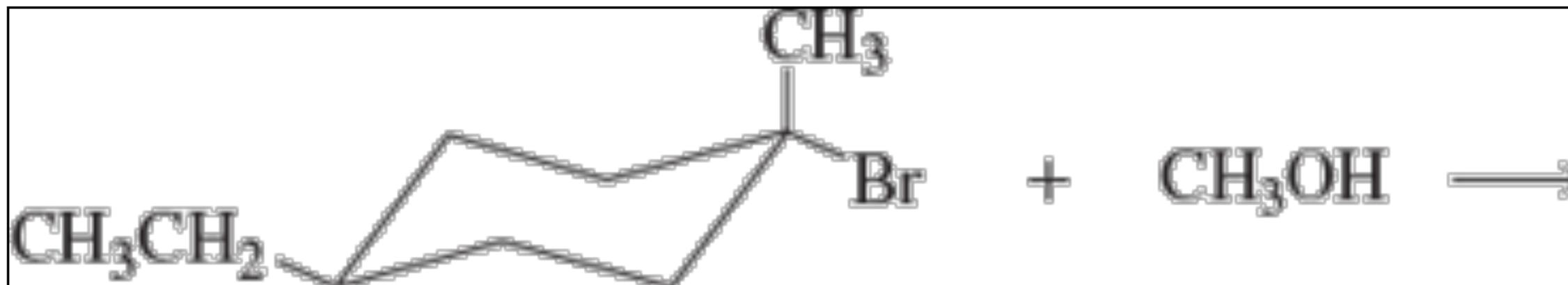
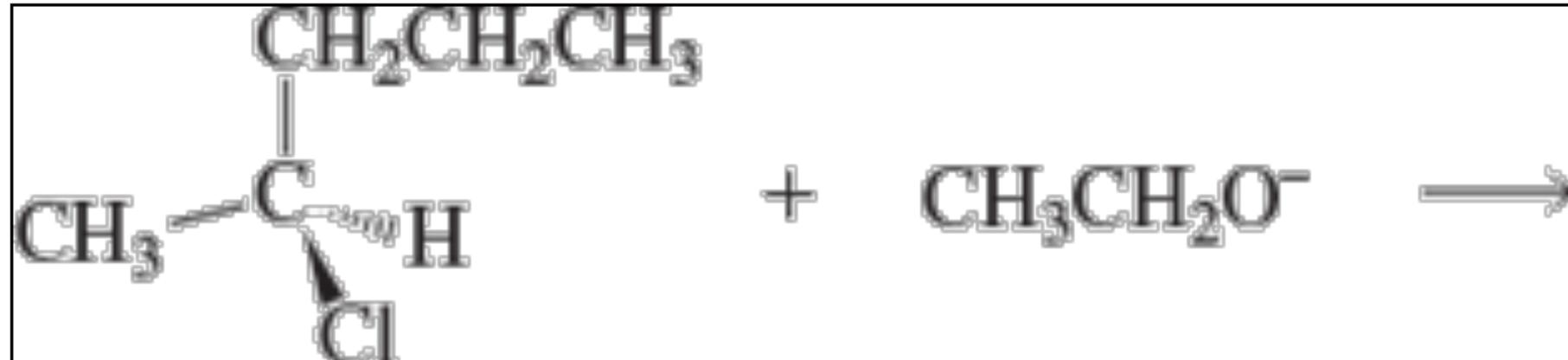


Predire se una reazione di sostituzione nucleofila sarà una SN1 o una SN2 e determinarne i prodotti

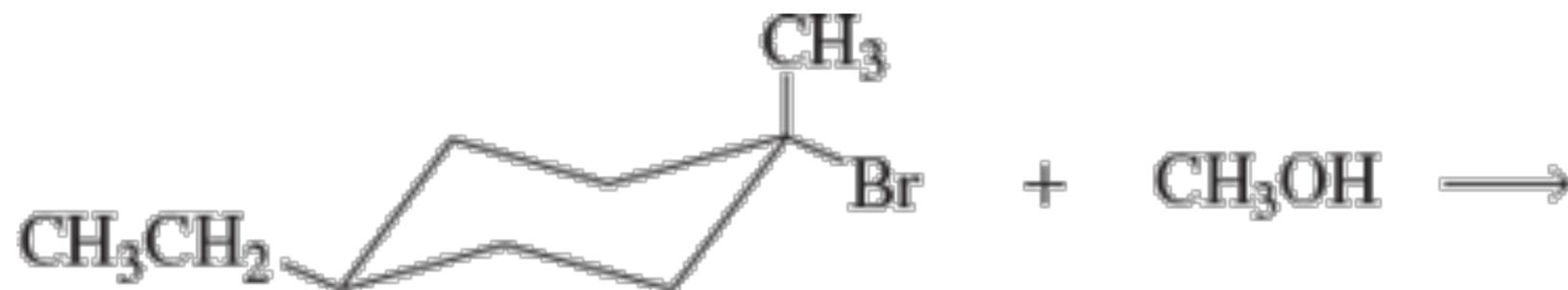
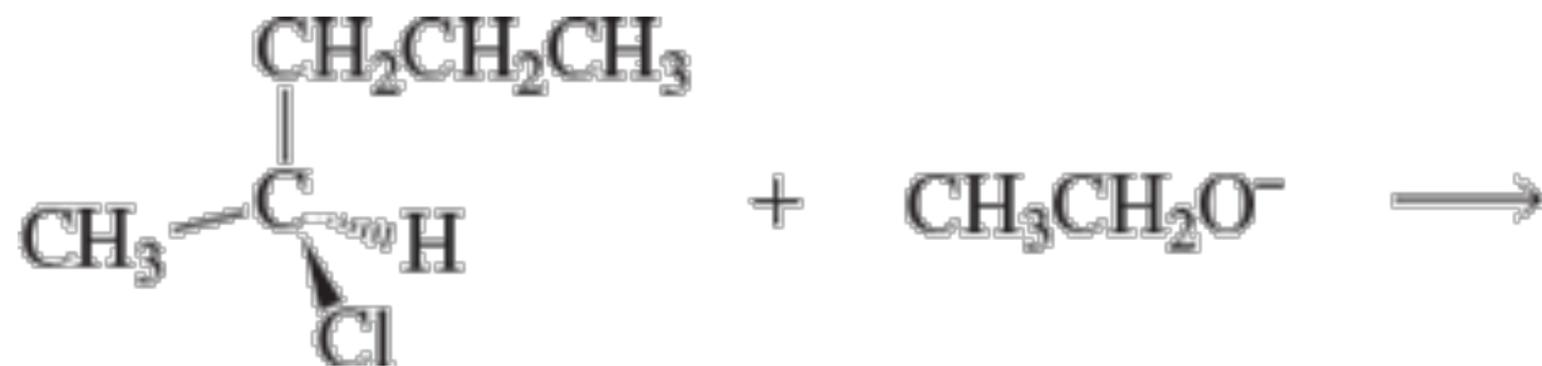
**PROBLEMA:** Assegna la configurazione al prodotto (o ai prodotti) di sostituzione ottenuti dalle reazioni dei seguenti alogenuri alchilici secondari con il nucleofilo indicato:



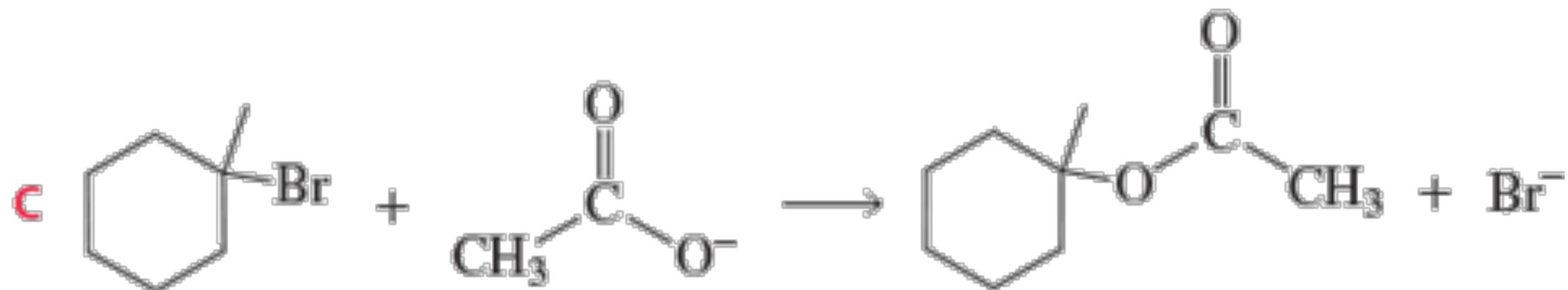
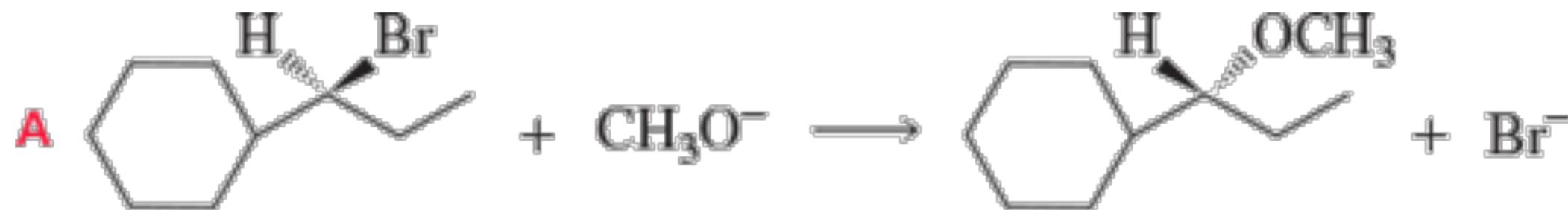
**PROBLEMA:** Assegna la configurazione ai prodotti di sostituzione che si otterranno dalle reazioni dei seguenti alogenuri alchilici con il nucleofilo indicato:



**PROBLEMA:** Assegna la configurazione ai prodotti di sostituzione che si otterranno dalle reazioni dei seguenti alogenuri alchilici con il nucleofilo indicato:



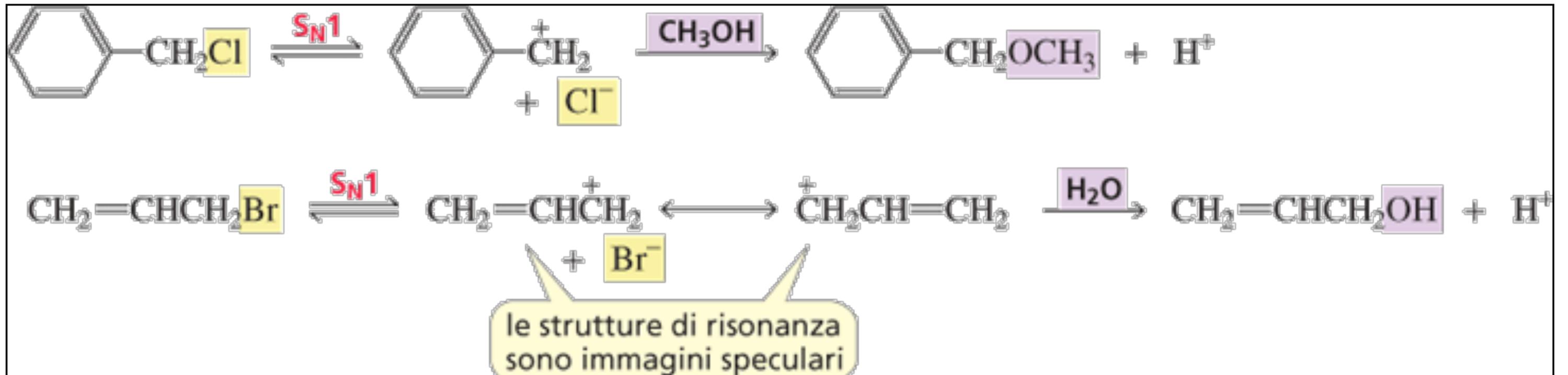
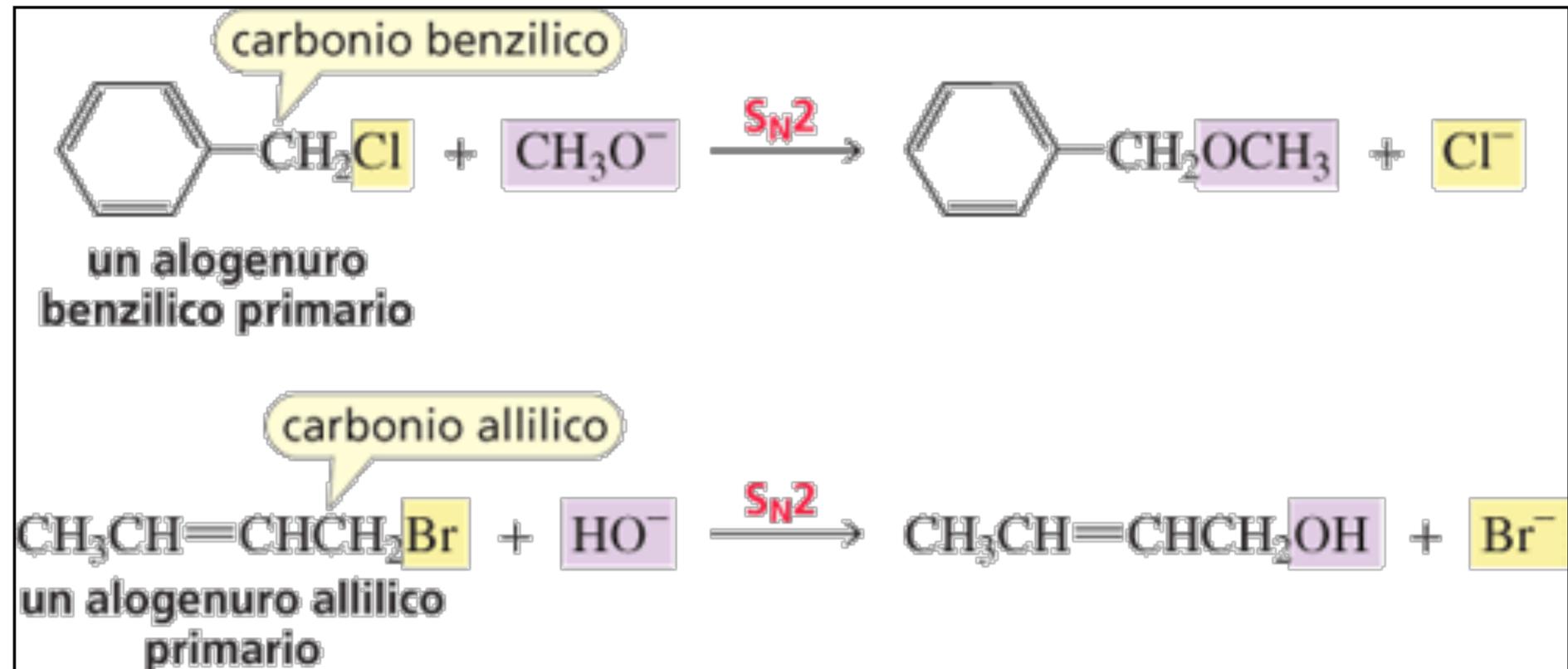
**PROBLEMA:** Quale delle seguenti reazioni procederà più rapidamente se si aumenta la concentrazione del nucleofilo?



# ALOGENURI BENZILICI, ALLILICI, VINILICI E ARILICI

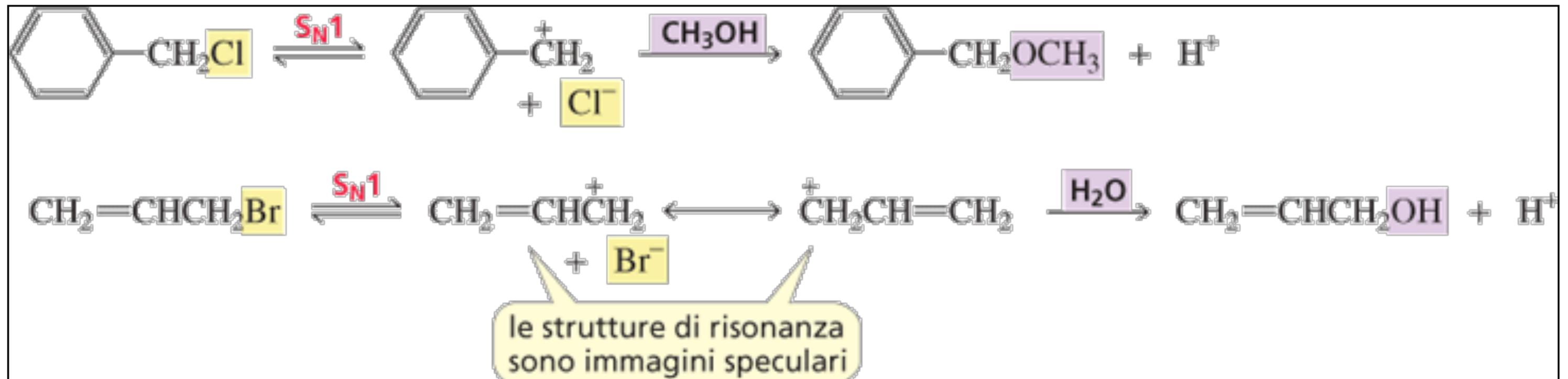
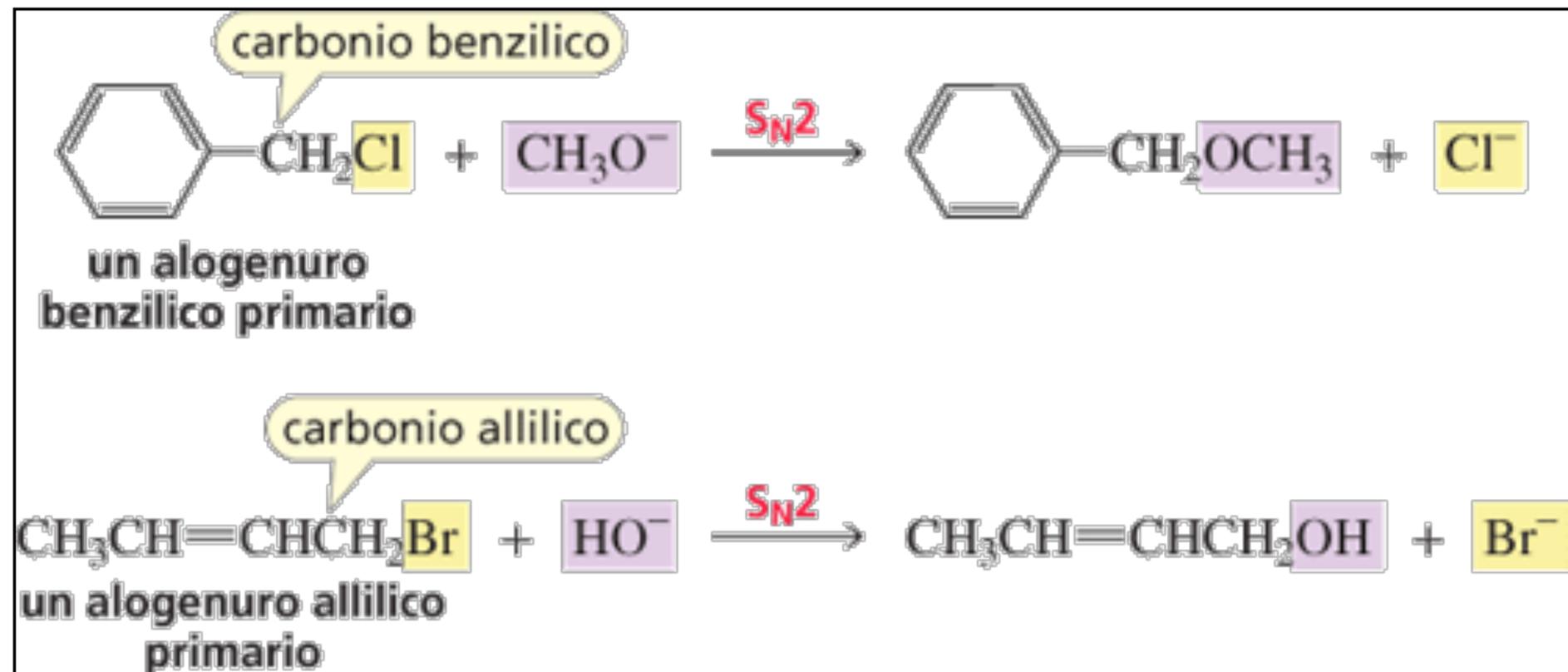
Alogenuri benzilici e allilici

Reazioni di sostituzione

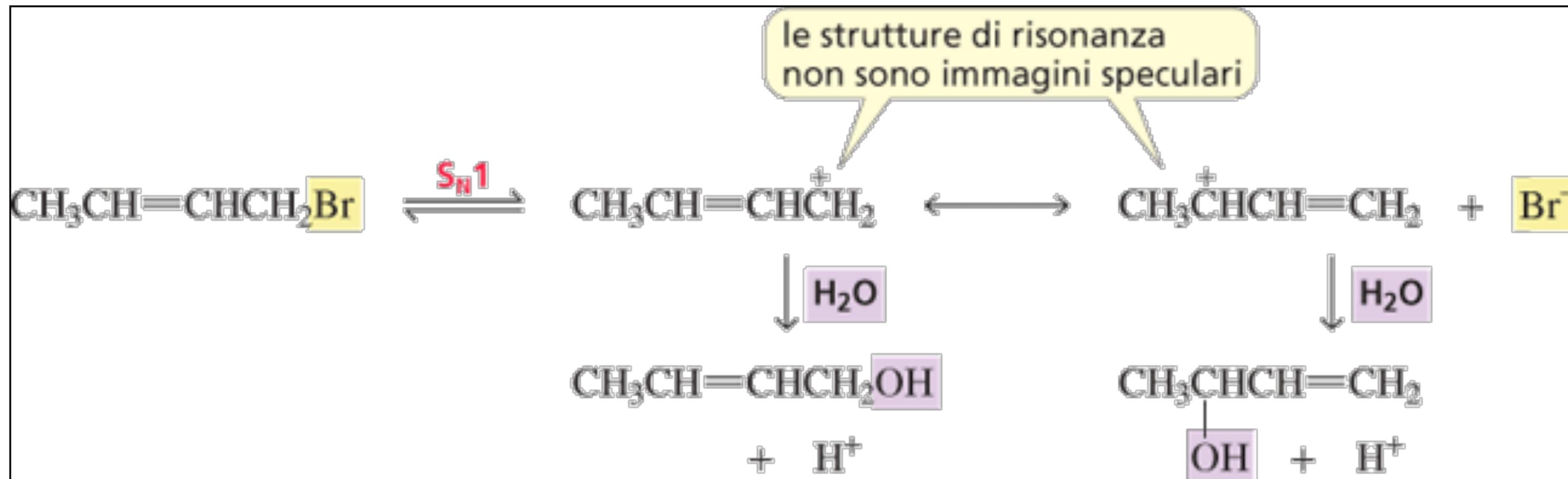


## ALOGENURI BENZILICI, ALLILICI, VINILICI E ARILICI

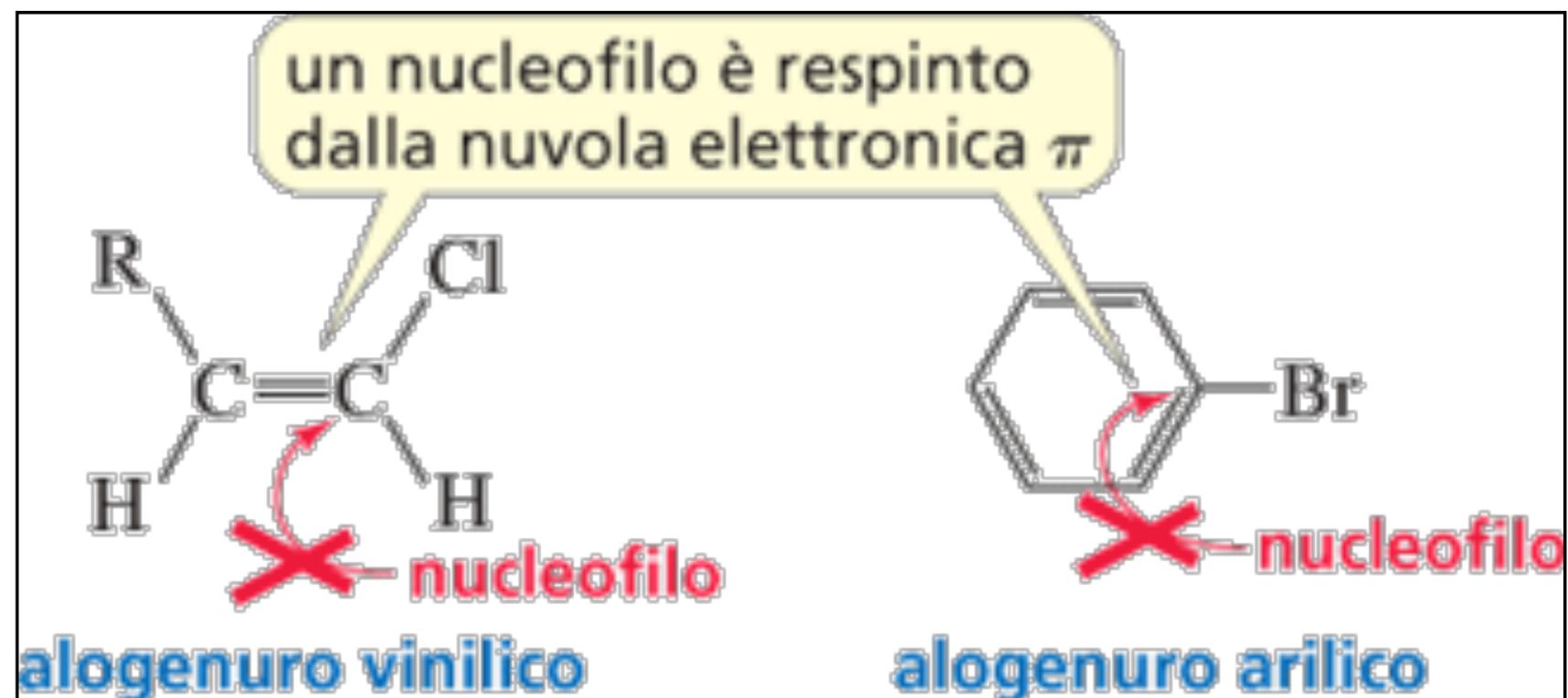
Alogenuri benzilici e allilici subiscono reazioni  $S_N1$  e  $S_N2$ .



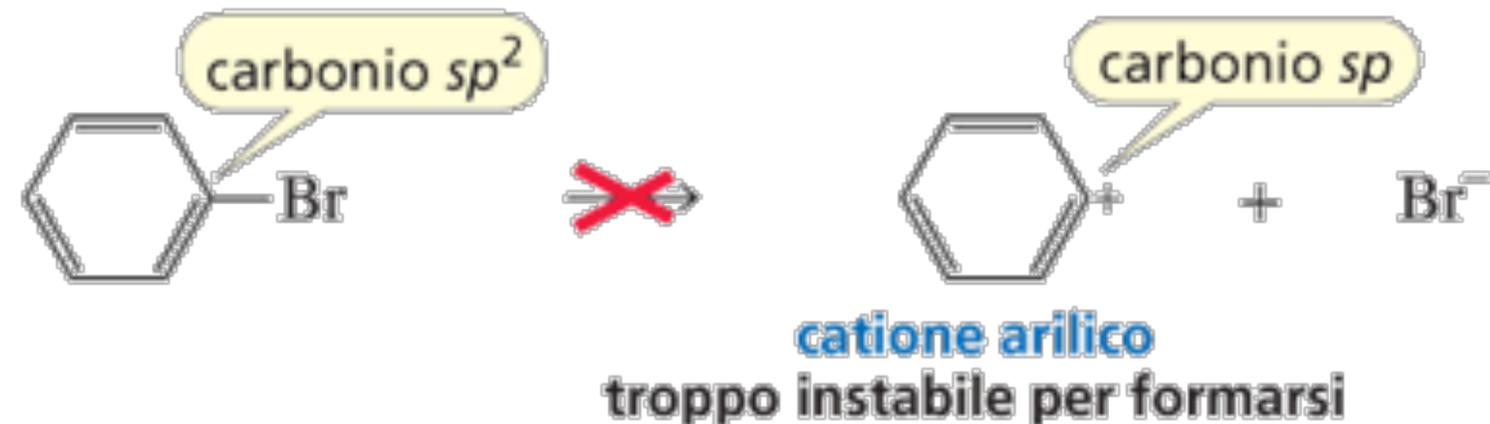
Alogenuri benzilici e allilici subiscono reazioni SN1 e SN2.



## Alogenuri vinilici e arilici



Gli alogenuri vinilici e arilici non subiscono reazioni  $S_N1$  e  $S_N2$ .

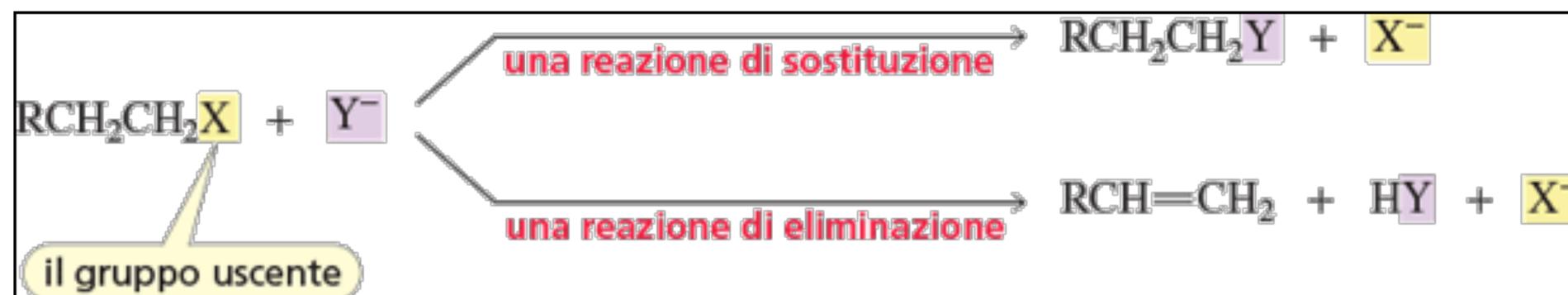






## 8a. Reazioni di sostituzione degli alogenuri alchilici

- (1) Meccanismo di una reazione di sostituzione nucleofila bimolecolare (SN2) e monomolecolare (SN1).
- (2) Fattori che influenzano le reazioni SN2 e SN1.



L'atomo o il gruppo che viene sostituito o eliminato è detto gruppo uscente.