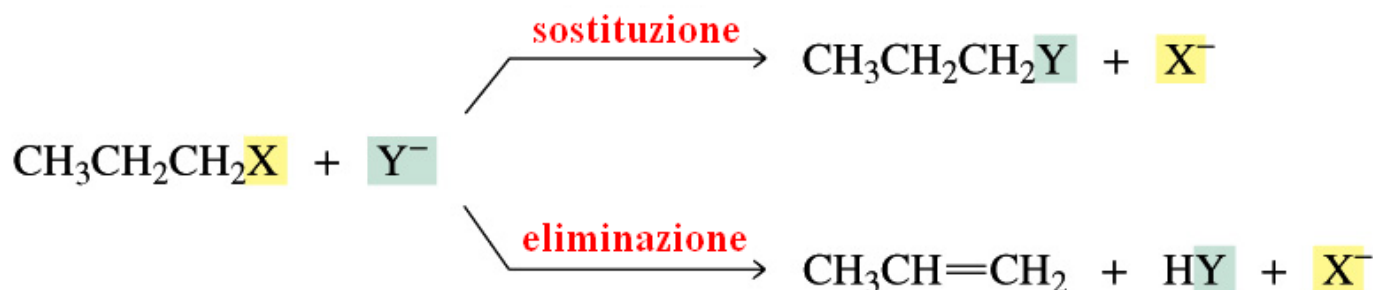


# Reazioni di eliminazione

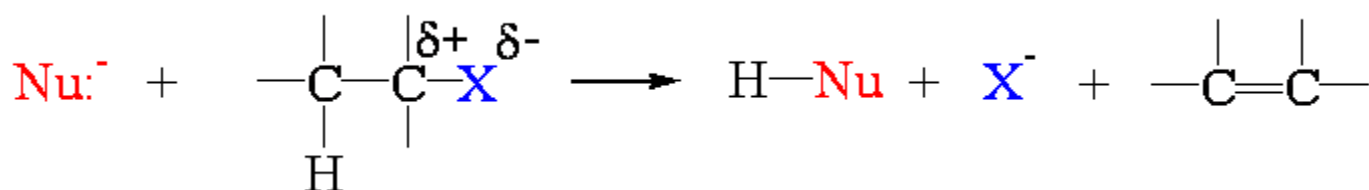
# Reazioni di eliminazione

Gli alogenuri alchilici oltre ad essere buoni substrati per reazioni di sostituzione nucleofila alifatica sono anche buoni substrati per reazioni di eliminazione.

Per questo le reazioni di eliminazione competono con quelle di sostituzione:



Ricordare che un nucleofilo è anche una base  $\text{Nu}: = \text{B}$ :

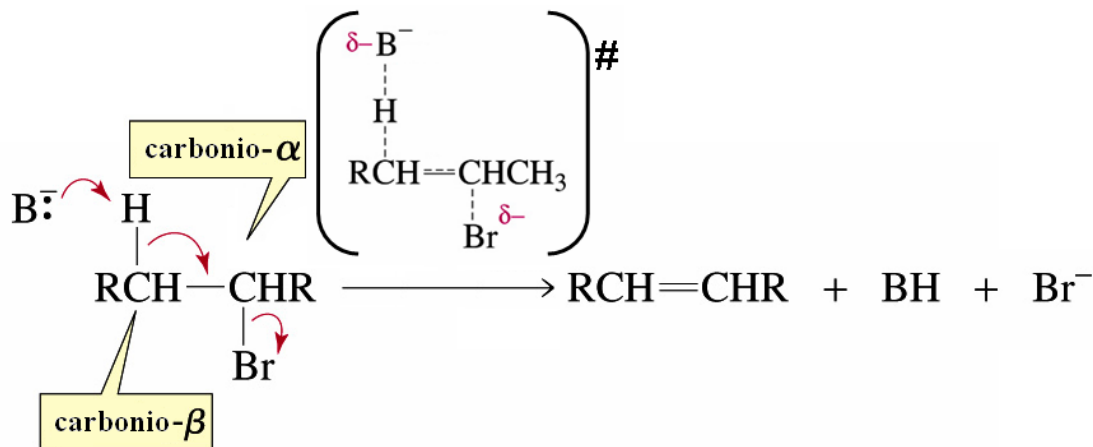


Poiché usando un alogenuro alchilico come substrato il decorso della reazione di eliminazione porta all'allontanamento di un atomo di alogeno e di uno di idrogeno dalla molecola, questa trasformazione è chiamata

**DEIDROALOGENAZIONE**

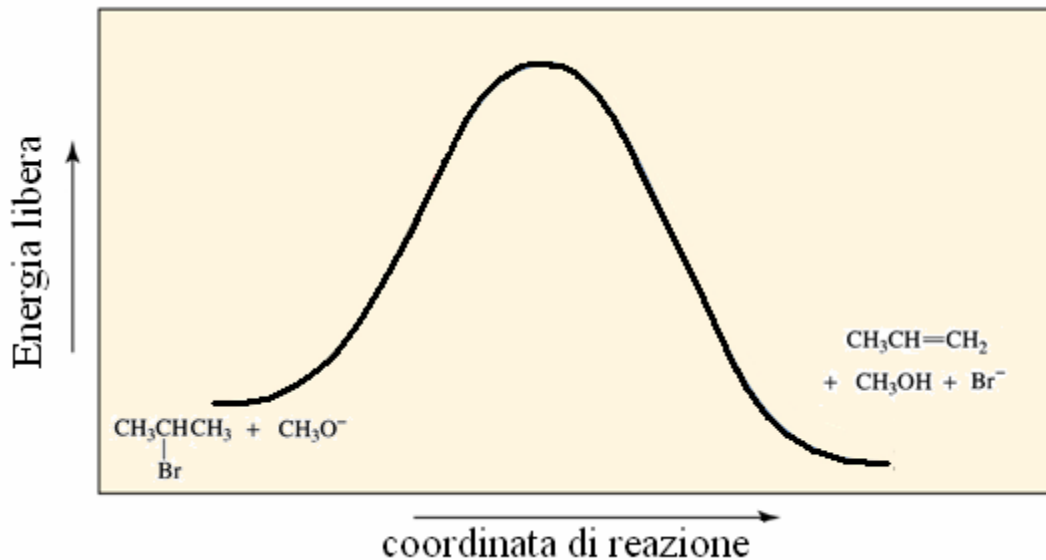
Le reazioni di eliminazione possono seguire 3 distinti meccanismi, denominati **E2**, **E1** ed **E1cb** :

**Meccanismo E2**: implica una reazione elementare bimolecolare che segue una cinetica del 2° ordine

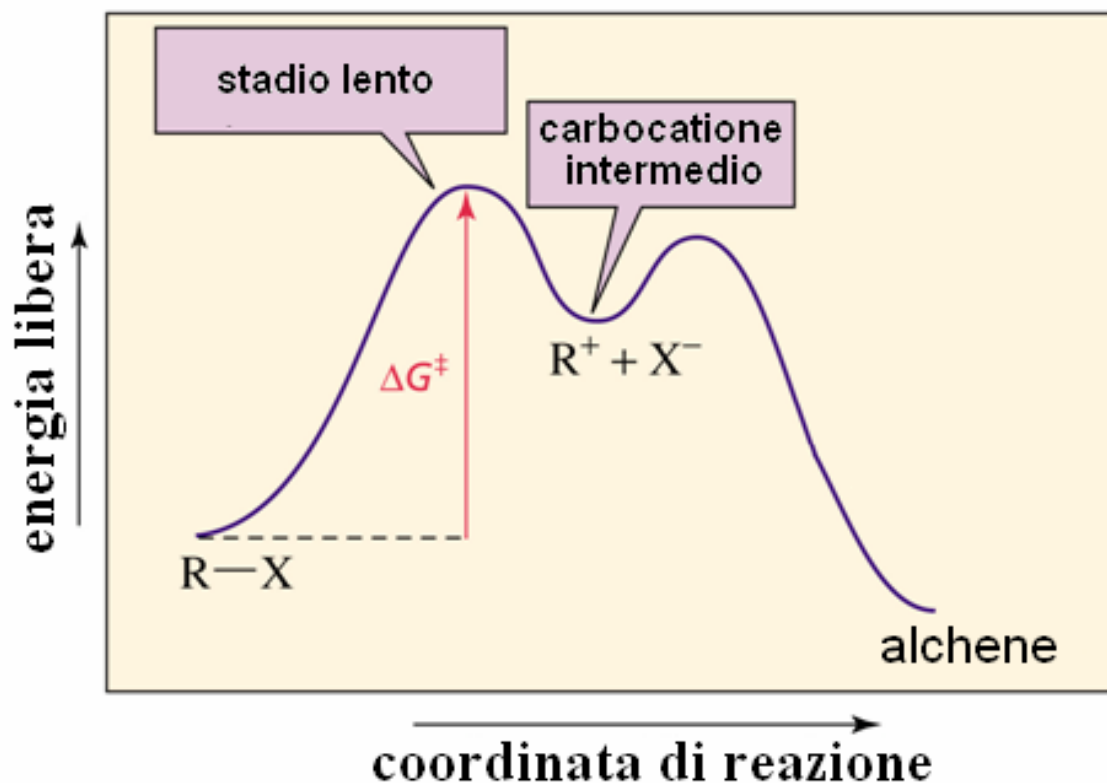
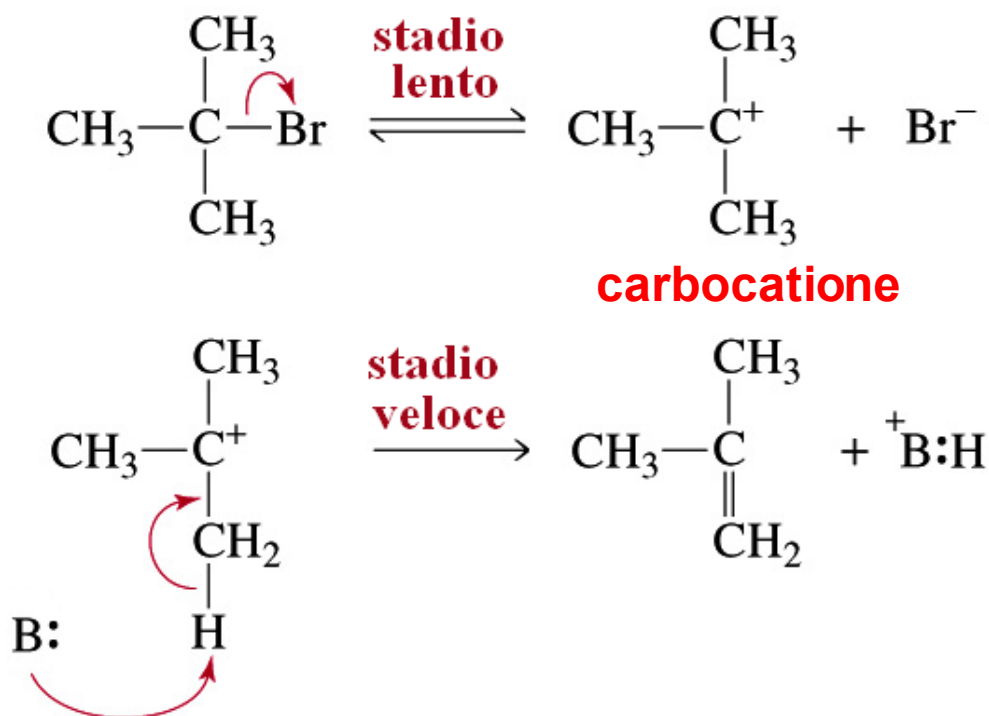


La reazione **E2** è **concertata**, cosicché, mentre la base comincia a legare il protone strappandolo al carbonio in posizione  $\beta$ , l'alogeno comincia a rompere il proprio legame con il carbonio adiacente:

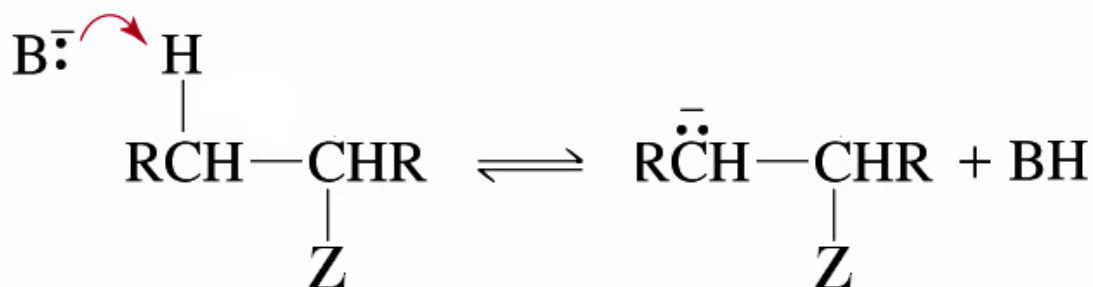
Pertanto **non si forma nessun intermedio**, e lo stato di transizione assume **un parziale carattere di doppio legame**



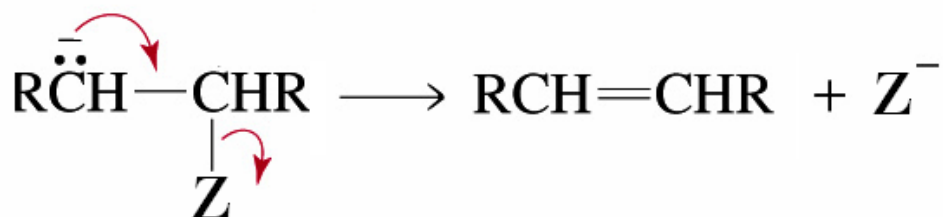
**Meccanismo E1** : implica una reazione a due stadi che segue una cinetica del 1°ordine



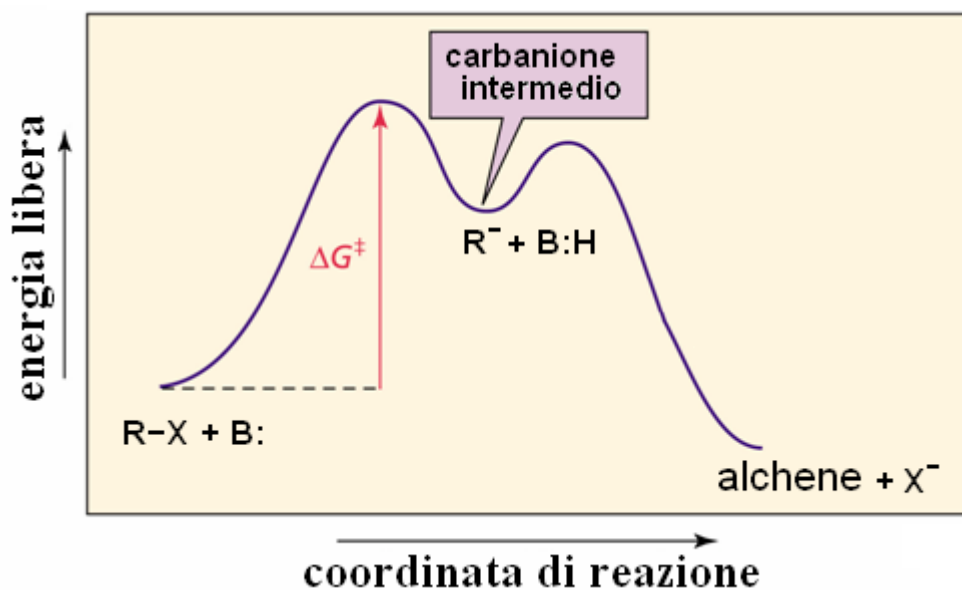
**Meccanismo E1cb** (eliminazione monomolecolare da base coniugata): implica una reazione a due stadi che segue una cinetica non univocamente definita nell'ordine (dipende se lo stadio lento, sia il primo o il secondo step della reazione):



**carbanione**

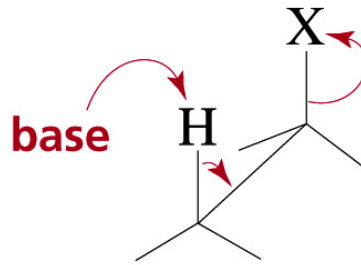


Questo meccanismo è molto meno frequente da incontrare. Richiede che il gruppo **Z** sia fortemente elettrone-attrattore. Quando lo stadio lento coincide con il 1° step la cinetica osservata è del 2° ordine

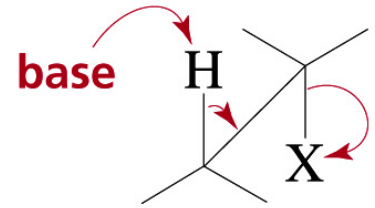


# Requisiti sterici

## Meccanismo E2:

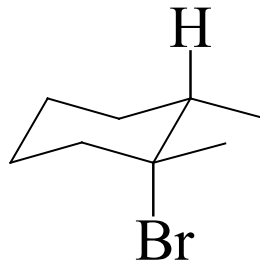
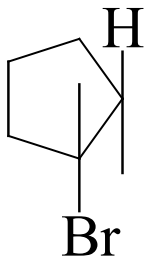


eliminazione **sin**



eliminazione **anti**

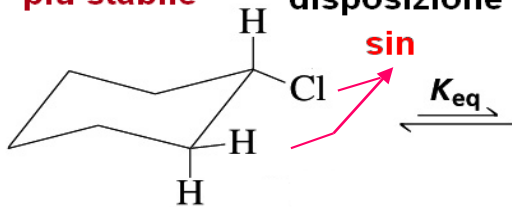
Perché l'eliminazione avvenga è necessario che base e gruppo uscente si trovino sullo stesso piano. In particolare, la disposizione più conveniente prevede che la base si avvicini all'idrogeno da estrarre dalla parte opposta rispetto alla direzione di uscita dell'alogenuro (eliminazione **anti**) Questo garantisce una buona sovrapposizione degli orbitali che devono interagire e minimizza la repulsione elettronica tra LP della base che si avvicina e carica negativa del gruppo uscente.



Perciò le eliminazioni che coinvolgono composti ciclici possono avvenire solo se i due gruppi che devono essere eliminati (H e X) hanno disposizione **trans**:

## esempio

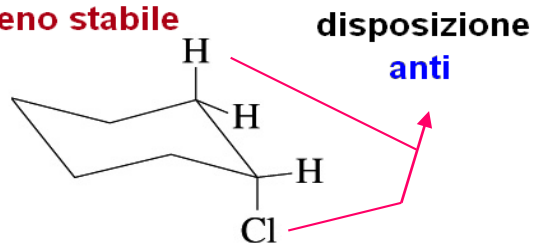
conformazione più stabile



$\downarrow$   $\text{HO}^-$   
condizioni E2

nessuna reazione

conformazione meno stabile

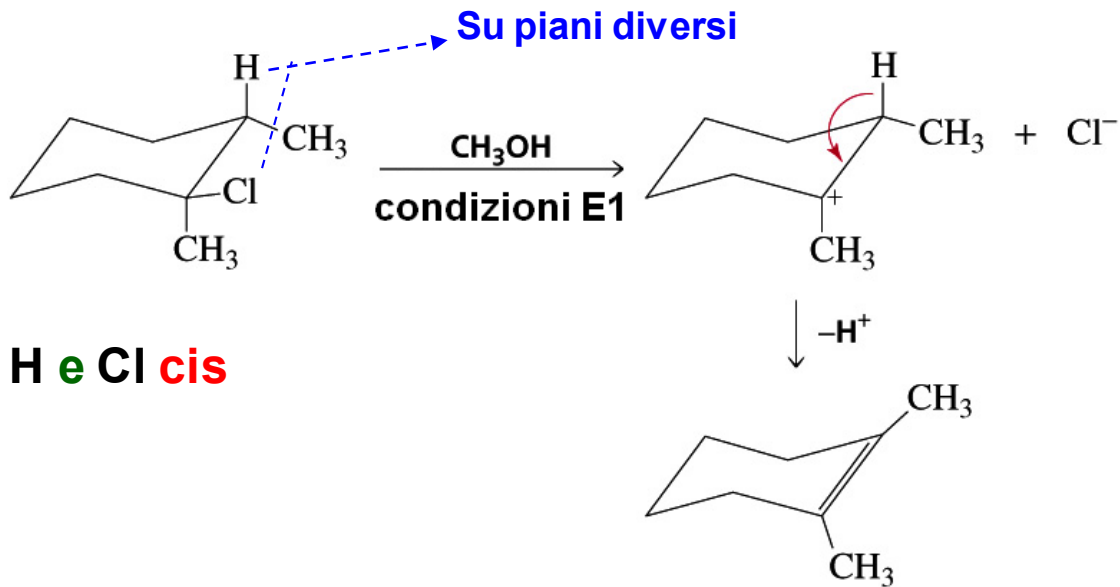


$\downarrow$   $\text{HO}^-$   
condizioni E2

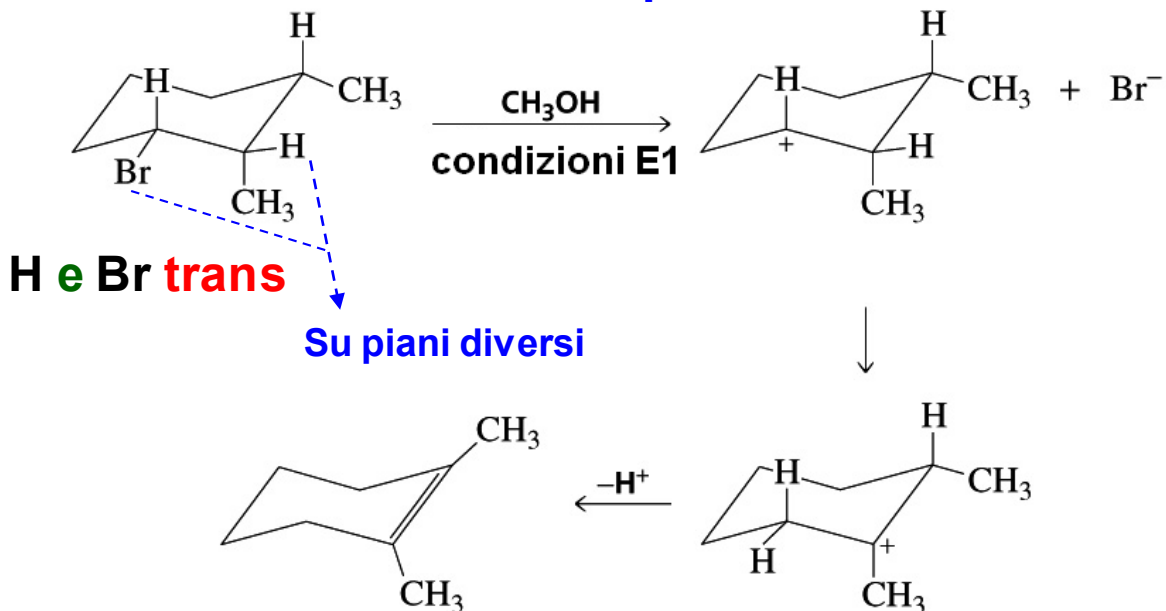


## Meccanismo E1:

Poiché l'eliminazione avviene in due stadi non si può parlare di approccio **sin** o **anti** della base rispetto al gruppo uscente. Infatti, quando la base interviene, l'alogeno è già uscito.



A differenza delle **E2**, le eliminazioni **E1** che coinvolgono composti ciclici **possono avvenire sempre**, sia quando i gruppi da eliminare (H e X) hanno orientamento **trans** che quando hanno orientamento **cis** e non si trovano nello stesso piano



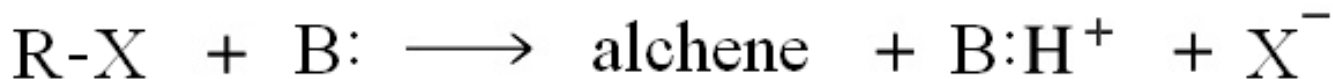
**Come nel caso delle reazioni di sostituzione, anche nell'analisi delle reazioni di eliminazione è importante considerare i 4 fattori sotto elencati:**

- 1. La concentrazione della base**
- 2. La struttura dell'alogenuro alchilico**
- 3. La reattività della base**
- 4. Il solvente di reazione**



# Meccanismo E2

## 1. La concentrazione della base



L'eliminazione **E2** è una reazione elementare che segue una **cinetica del 2° ordine**. Perciò:

$$\text{velocità} = k_v \times [\text{R-X}] \times [\text{B:}]$$

Quindi la velocità aumenta sia se cresce la concentrazione dell'alogenuro alchilico che quella della base. In particolare:

$$\text{velocità} = \infty [\text{B:}]$$

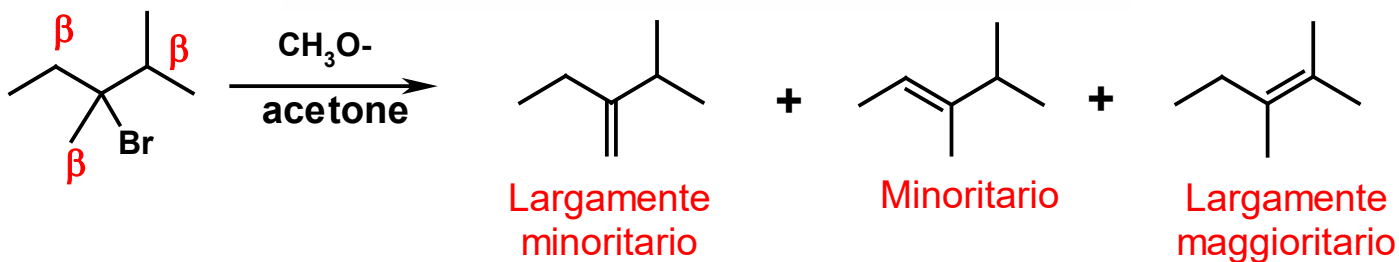
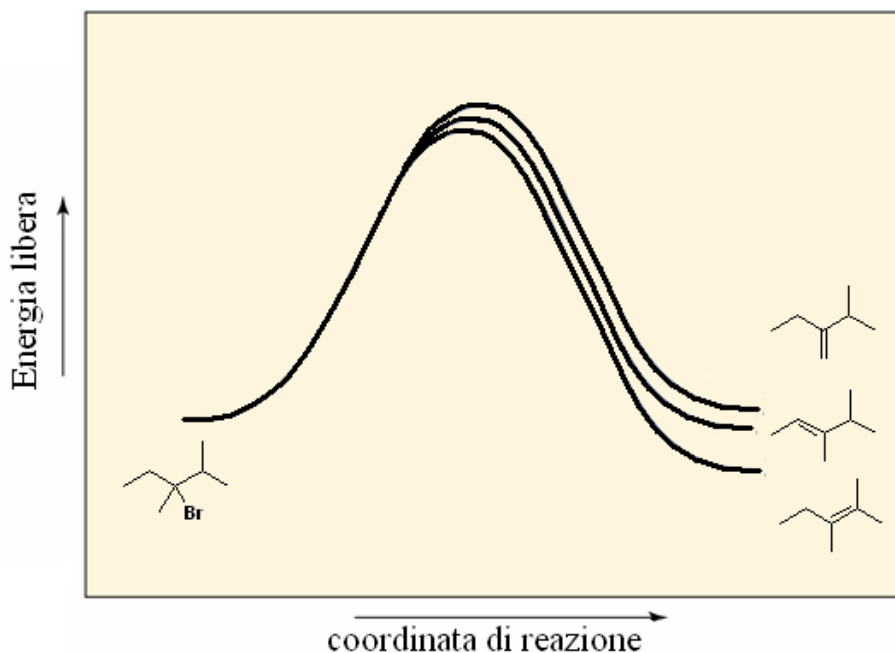
Al contrario, una reazione **E1** segue una **cinetica del 1° ordine** nell'alogenuro alchilico e quindi non è influenzata da variazioni di concentrazione della base

per  $[\text{B:}]$  crescente

velocità = costante

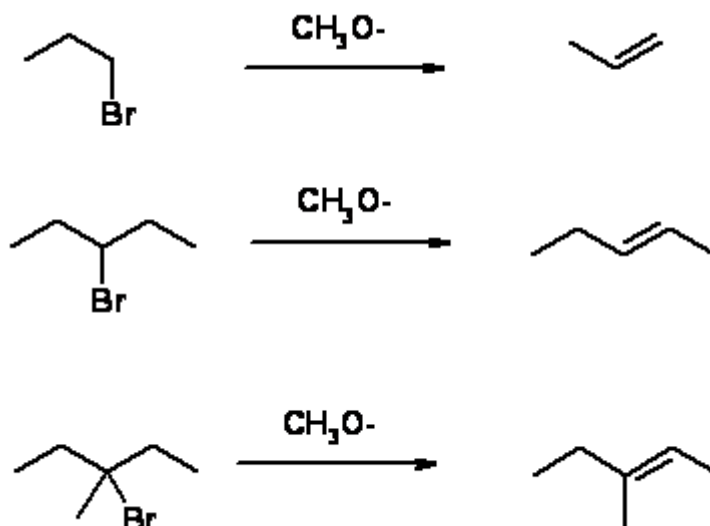
## 2. La struttura dell'alogenuro alchilico

Il grado di sostituzione degli atomi di carbonio  $\alpha$  e  $\beta$  influenza moderatamente la reattività dell'alogenuro alchilico. Comunque, un maggior grado di sostituzione comporta maggiore reattività. La spiegazione può essere data considerando il profilo energetico di una reazione E2 che può generare 3 regioisomeri:



Tra gli alcheni formati il più stabile, quello più sostituito, è anche quello generato più velocemente, perché prodotto dal superamento della barriera più bassa. Siccome lo stato di transizione ha solo un modesto carattere di doppio legame, la riduzione della barriera per la formazione dell'alchene più sostituito sarà altrettanto modesta.

Alcheni più sostituiti sono ottenuti partendo da alogenuri alchilici terziari, mentre il grado di sostituzione del prodotto tende a diminuire usando come substrati alogenuri alchilici secondari e primari:



Pertanto l'ordine di reattività degli alogenuri alchilici che seguono il meccanismo E2 sarà:  
**alogenuri alchilici terziari > secondari > primari.**



Anche la natura del gruppo uscente **condiziona** la reattività del substrato

Nel caso di alogenuri alchilici si ha:



Base più debole,  
(Miglior gruppo uscente)

Base più forte  
(Peggior gruppo uscente)



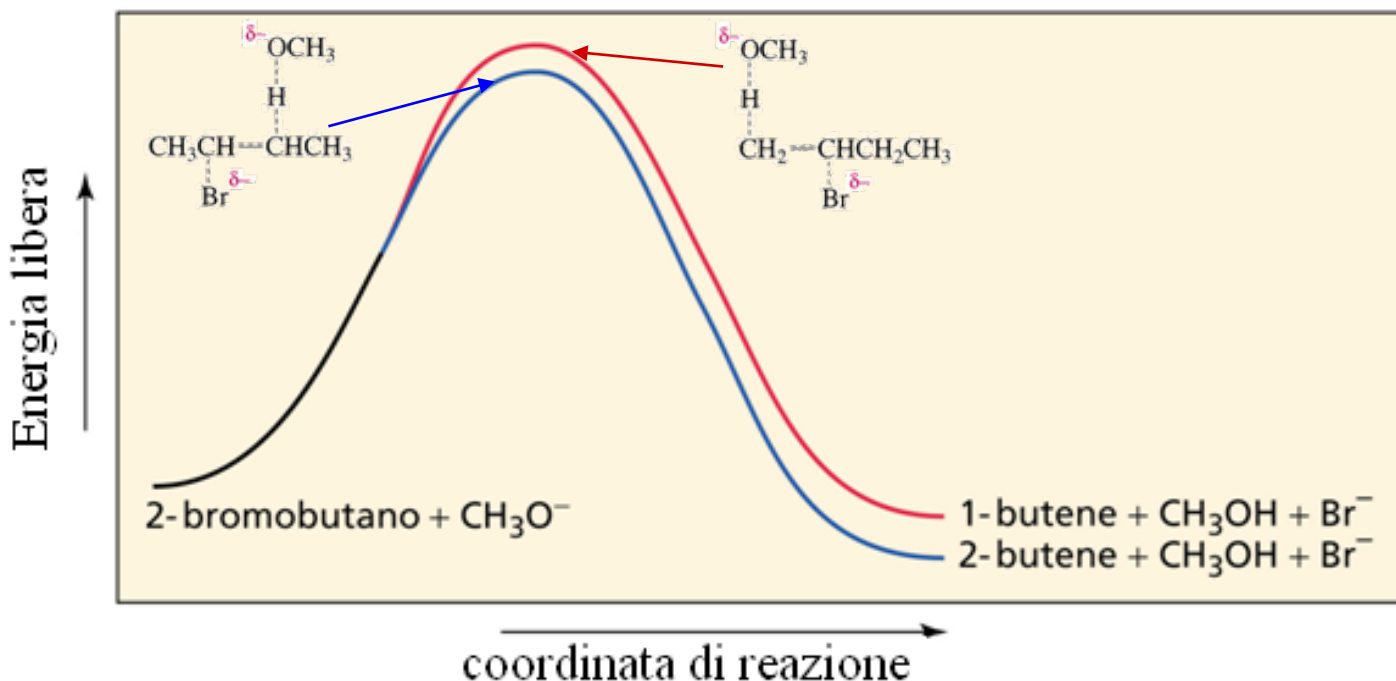
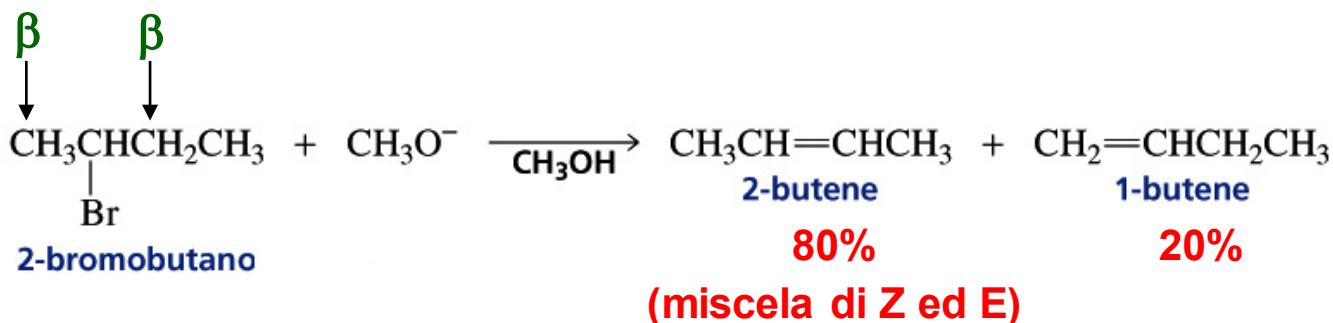
Alogenuro alchilico  
più reattivo

Alogenuro alchilico  
meno reattivo

Buoni substrati sono anche:



# Regioselettività implicata dal meccanismo E2

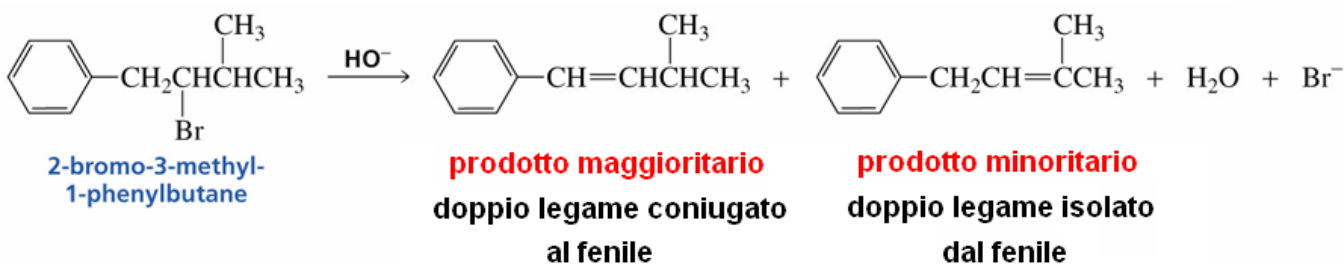


## Regola di Zaitsev

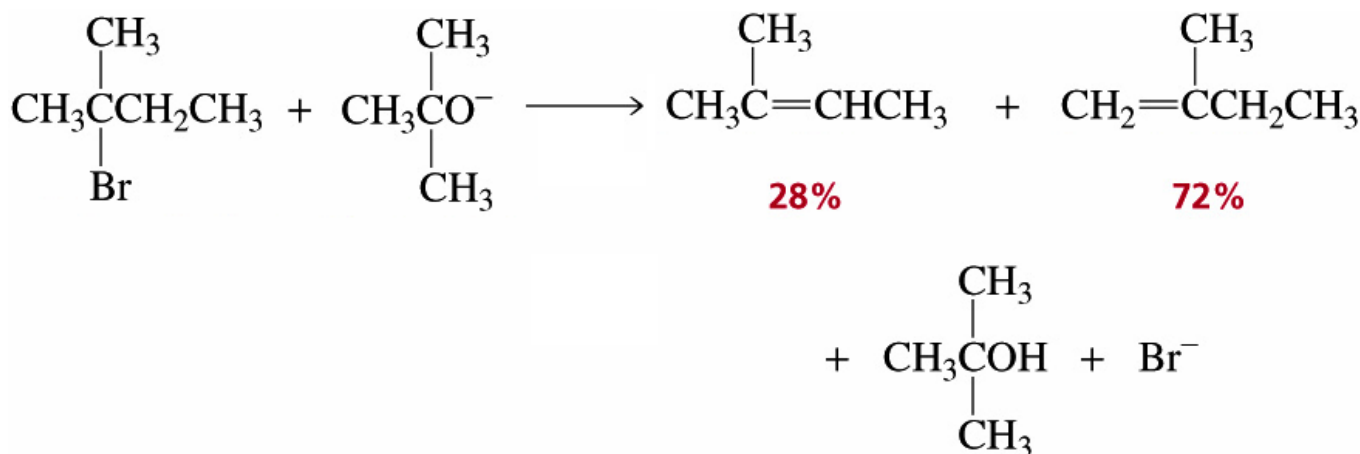
Se, a causa della struttura dell'alogenuro alchilico, è possibile la formazione di alcheni isomeri (esistenza di più posizioni  $\beta$  con idrogeno estraibile), si può prevedere che l'alchene più sostituito si formerà in quantità più abbondante, perché più stabile.

# Eccezioni alla regola di Zaitsev

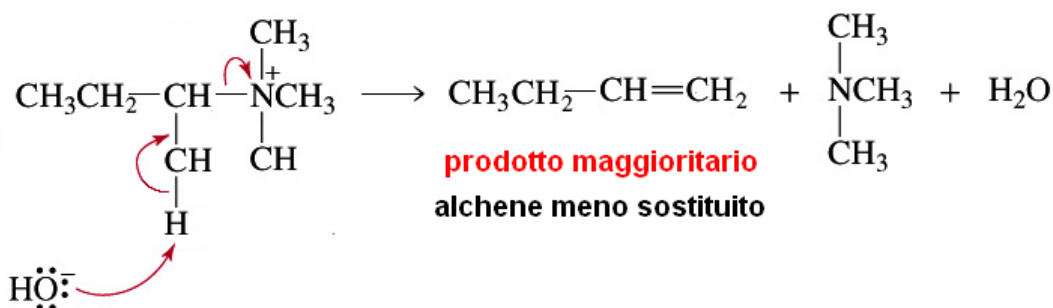
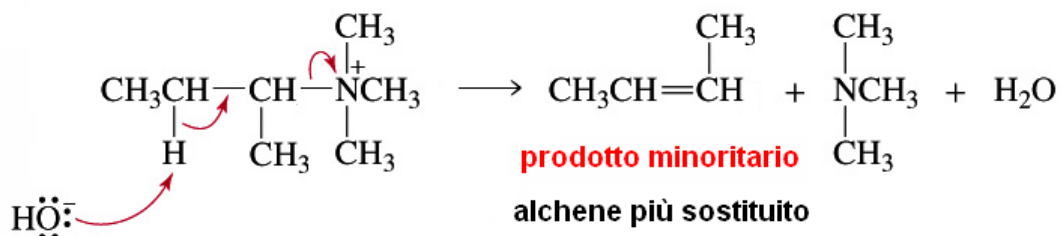
La regola di Zaitsev non è rispettata se l'ordine di stabilità degli alcheni isomeri non è governato dal grado di sostituzione dei carboni  $sp^2$ . E' il caso che si verifica quando il doppio legame formato può coniugarsi con altre insaturazioni:



Un'altra causa di eccezione può derivare da un elevato grado di impedimento sterico del reattivo basico. In questo caso, infatti, la base avvicinerà con difficoltà i carboni  $\beta$  più sostituiti:

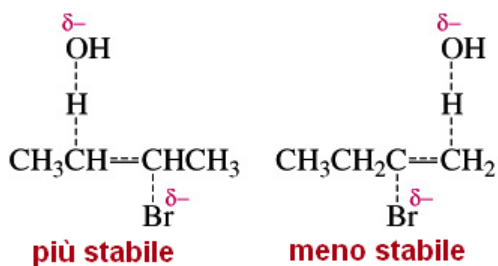


**Un'altra importante eccezione alla regola di Zaitsev si osserva nelle eliminazioni E2 che coinvolgono come substrati non alogenuri alchilici ma sali di ammonio quaternario:**

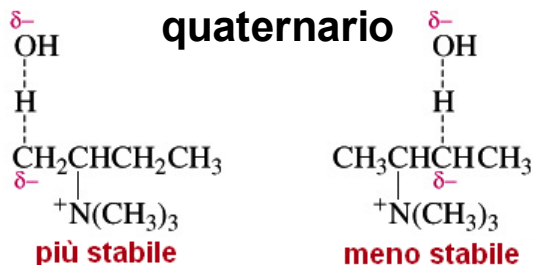


**Il motivo \u00e8 dovuto al fatto che, quando il substrato \u00e8 un alogenuro alchilico lo stato di transizione presenta parziale carattere di doppio legame, mentre quando il substrato \u00e8 un sale di ammonio quaternario lo stato di transizione possiede carattere di carbanione:**

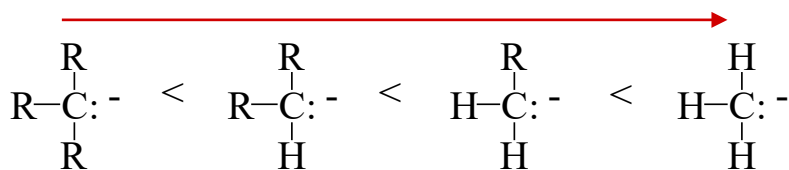
**Da alogenuro alchilico**



**Da sale di ammonio quaternario**

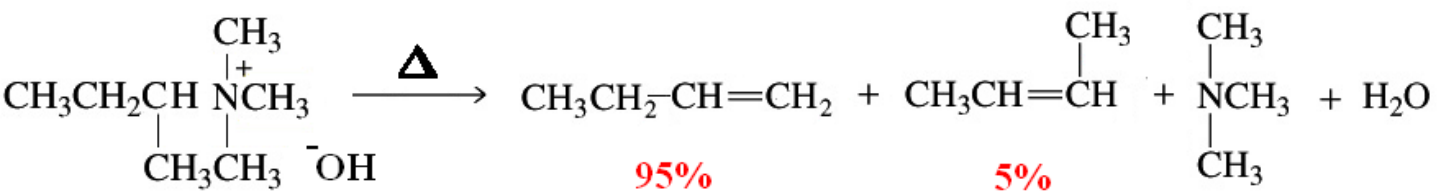
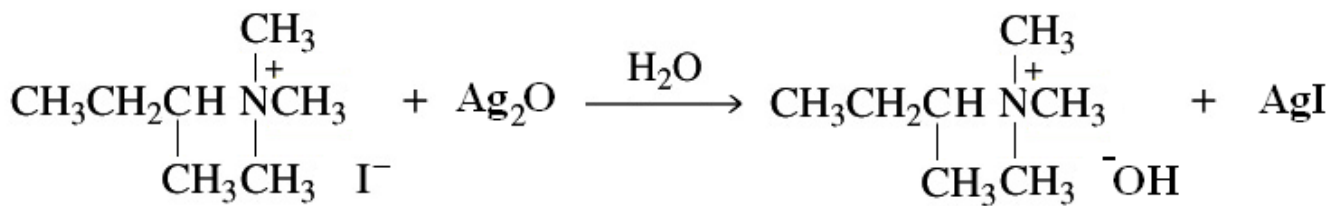
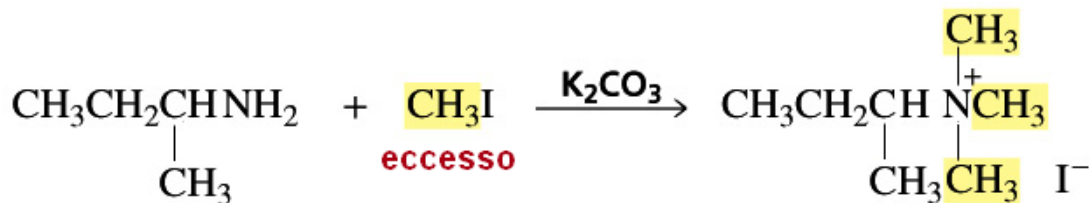


**Stabilit\u00e0 carbanioni**



Le eliminazioni che portano preferenzialmente ad alcheni meno sostituiti sono dette seguire la **regola di Hofmann**

Un importante esempio di eliminazione che sfrutta come substrati **sali di ammonio quaternario** e porta quindi all'ottenimento di alcheni meno sostituiti è rappresentata dalla reazione di **metilazione esauriente di una ammina** seguita da trattamento con **Ag<sub>2</sub>O** e **riscaldamento**:





## In generale:

1. Le eliminazioni che coinvolgono gruppi uscenti carichi negativamente, come  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{I}^-$  e  $\text{TsO}^-$ , seguono generalmente la regola di Zaitsev, a meno che non venga usata una base stericamente impedita;
2. Le eliminazioni che coinvolgono gruppi uscenti neutri, come  $\text{N}(\text{R})_3$  e  $\text{S}(\text{R})_2$ , seguono generalmente la regola di Hofmann;
3. Tanto più ingombrante è la base, come p.es.  $(\text{CH}_3)_3\text{CO}^-$ , tanto maggiore sarà il prodotto di eliminazione secondo Hofmann

### 3. La reattività della base

Basi forti favoriscono questo meccanismo rispetto a quello **E1**, soprattutto quando il solvente selezionato non facilita la ionizzazione

Basi con queste caratteristiche sono:

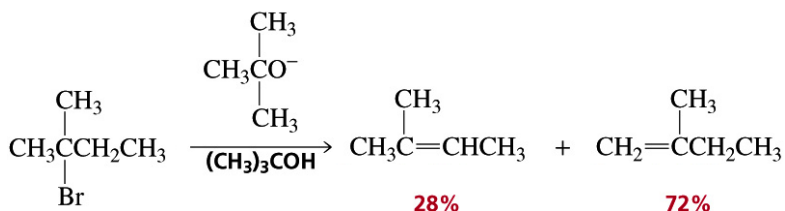


Le più usate sono:

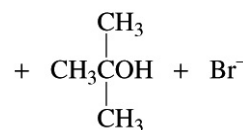
**-OH, -OR, -NH<sub>2</sub>** insieme con i corrispondenti acidi coniugati impiegati come solventi:



Basi fortemente ingombrate stericamente influenzano la regiochimica della reazione, in opposizione alla regola di Zaitsev:



Base	prodotto più sostituito	prodotto meno sostituito
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^-$	79%	21%
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3\text{CO}^- \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	27%	73%
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3\text{CO}^- \\   \\ \text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	19%	81%
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}^- \\   \\ \text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	8%	92%



## 4. Il solvente della reazione

Come prevedibile da considerazioni riguardanti il carattere dello stato di transizione, solventi più polari (di alta costante dielettrica) favoriscono i meccanismi E1 e E1cb perché questi implicano la formazione di specie ioniche (un carbocatione il primo meccanismo, un carbanione il secondo).

**Il meccanismo E2 sarà favorito dall'uso di solventi poco polari.**

# Meccanismo E1

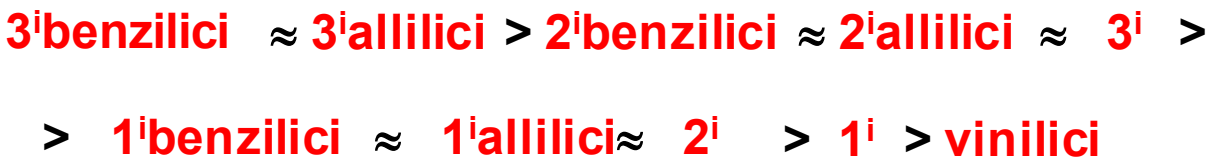
## 1. La concentrazione della base

Non è rilevante, perché lo stadio lento è rappresentato dalla generazione del carbocatione, cioè una cinetica di 1° ordine nel substrato.

## 2. La struttura del substrato

Valgono le stesse considerazioni già avanzate sulla reattività del substrato in reazioni  $S_N1$ : **gli alogenuri alchilici più reattivi sono quelli più sostituiti:**

Stabilità dei carbocationi formati



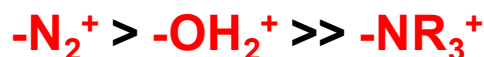
Inoltre, migliore è il gruppo uscente più reattivo è l'alogenuro alchilico



Le stesse considerazioni valgono anche per **substrati diversi dagli alogenuri alchilici**. Per esempio, **gli alcoli in ambiente acido** possono essere **disidratati**.

Gli **alcoli 1<sup>i</sup>** reagiscono con estrema difficoltà. Molto più reattivi sono invece gli **alcoli 2<sup>i</sup>**, mentre quelli **3<sup>i</sup>** reagiscono facilmente a T appena superiore a quella ambiente.

Nel confronto con altri tipi di substrati si può stabilire il seguente ordine di reattività:



### 3. La reattività della base

Come già ricordato **non riveste alcuna importanza**, perché la base interviene nello stadio veloce della reazione, ed è normalmente rappresentata dal solvente.

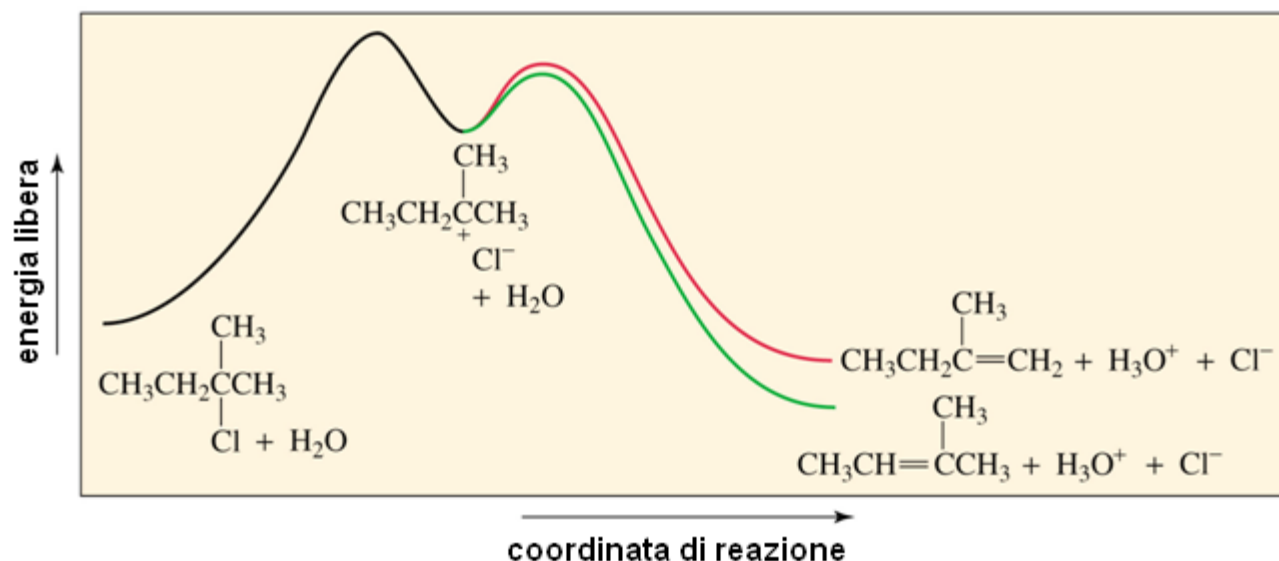
Un ambiente basico indirizza l'eliminazione verso il meccanismo **E2** oppure **E1cb**.

### 4. Il solvente della reazione

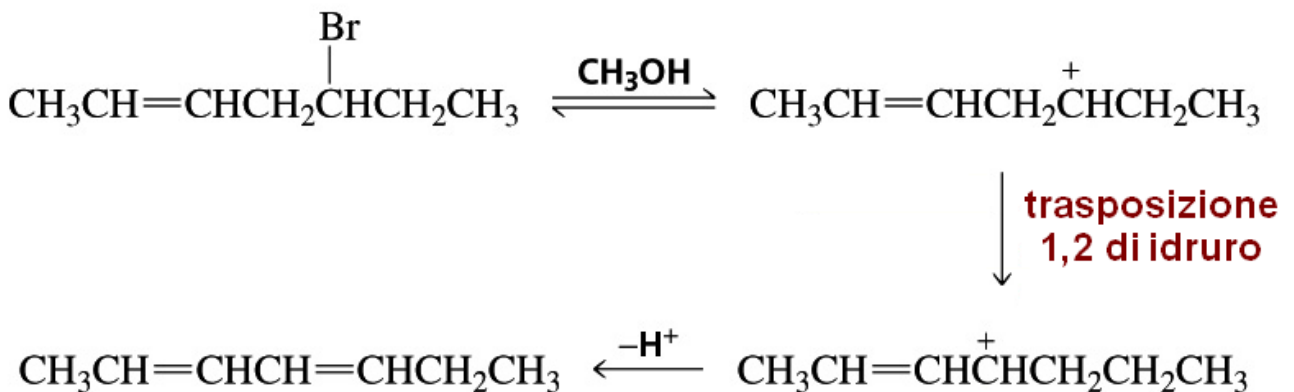
Solventi molto polari e protici favoriscono la ionizzazione del substrato e pertanto **giocano a favore** del meccanismo **E1**

## Regioselettività implicata dal meccanismo E1

Anche nel caso del meccanismo **E1** vale la **regola di Zaitsev**: si forma con maggiore abbondanza l'alchene più sostituito



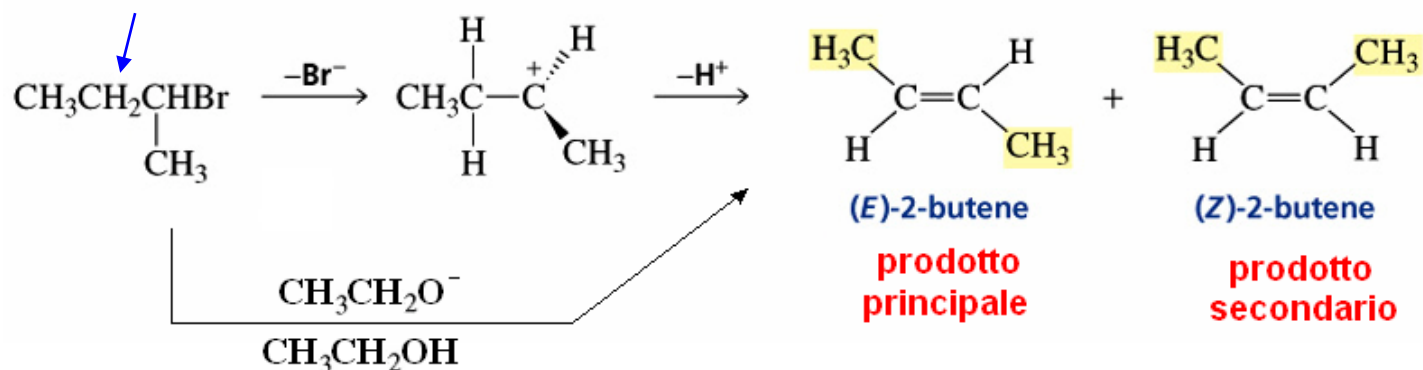
Poiché si passa attraverso la formazione di un carbocatione sono possibili trasposizioni:



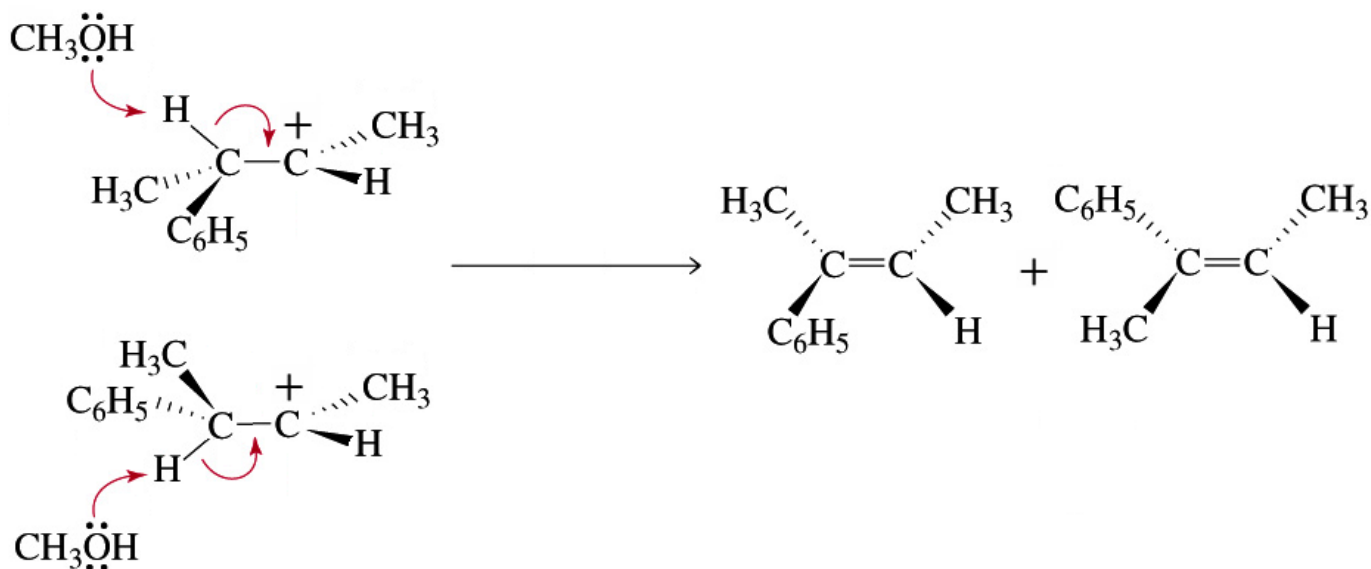
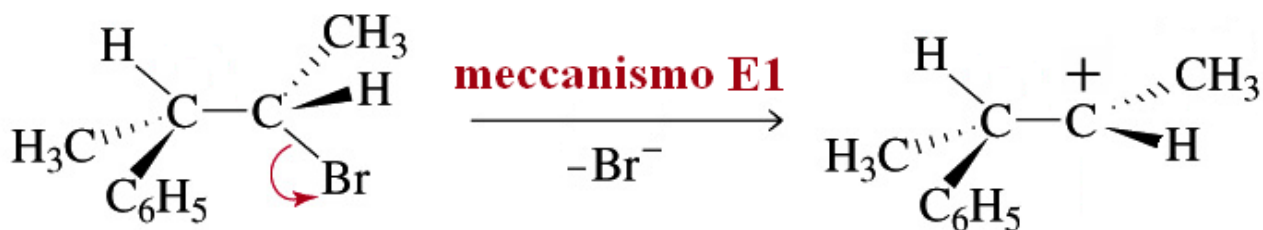
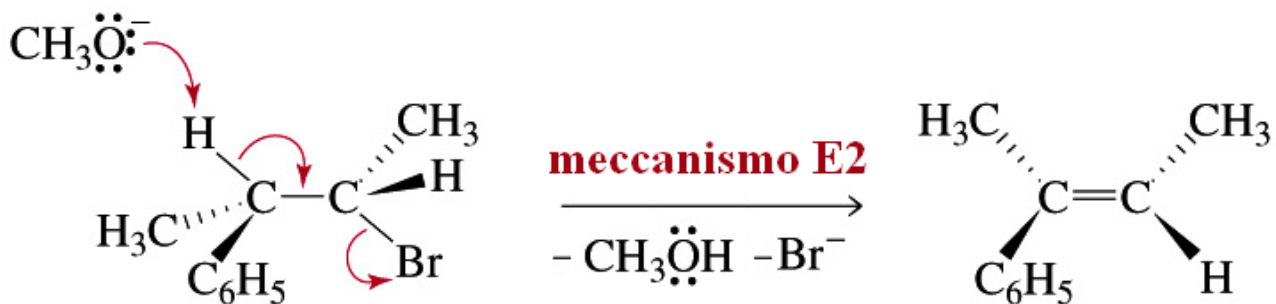
## Stereochimica dei meccanismi E2 ed E1

Quando sono possibili casi di stereoisomeria geometrica entrambi i meccanismi portano con preferenza ad alcheni di configurazione E (minore ingombro sterico tra i sostituenti):

2 idrogeni  $\beta$



Se in posizione  $\beta$  al gruppo uscente c'è un solo idrogeno estraibile allora il risultato stereochimico ottenibile con i due meccanismi **E1** e **E2** sarà diverso:



# Riassunto dei fattori che favoriscono/inibiscono i meccanismi E2 e E1

Sommario dei fattori che favoriscono le reazioni E1 o E2 degli alogenuri alchilici

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

## Competizione tra $S_N1$ ed E1

Nel caso dei meccanismi monomolecolari  $S_N1$  ed E1 è difficile prevedere quale sarà il rapporto tra prodotti di eliminazione e prodotti di sostituzione.

Generalmente **la sostituzione predomina sulla eliminazione**



# Competizione tra $S_N2$ ed E2

- Effetto della ramificazione del substrato in posizione  $\alpha$  e/o  $\beta$  rispetto al gruppo uscente:**  
un maggior grado di ramificazione favorisce la E2 (formazione di alcheni più sostituiti) e invece sfavorisce la  $S_N2$  (maggiore ingombro opposto all'attacco del nucleofilo)
- Effetto della nucleofilia-basicità del reattivo:**  
l'eliminazione prevale al crescere della basicità ( $pK_a$  dell'acido coniugato uguale o superiore a 11) e del volume del reattivo (anione **terz-butilato**).

Sommario riguardante la competizione fra reazioni di sostituzione ed eliminazione sugli alogenuri alchilici

Alogenuro	Reazione	Commenti
Metile $CH_3X$	$S_N2$	Le reazioni $S_N1$ non sono mai state osservate con gli alogenuri di metile. Il carbocatione metile è così instabile che non è mai stato osservato nei solventi comuni.
Primario $RCH_2X$	$S_N2$	Questa è la reazione prevalente con buoni nucleofili/basi deboli, quali $I^-$ e $CH_3COO^-$ .
	E2	La reazione principale con basi forti e voluminose come $(CH_3)_3CO^-$ .
	$S_N1/E1$	I carbocationi primari non sono mai stati osservati in soluzione, quindi le reazioni $S_N1$ ed E1 non sono mai state osservate con gli alogenuri primari.
Secondario $R_2CHX$	$S_N2$	Questa è la reazione principale con basi/nucleofili, quando il $pK_a$ dell'acido coniugato è 11 o meno, come $I^-$ e $CH_3CO^-$ .
	E2	La reazione principale con basi/nucleofili quando il $pK_a$ dell'acido coniugato è 11 o maggiore, come $OH^-$ e $CH_3CH_2O^-$ .
	$S_N1/E1$	Comune in reazioni con nucleofili deboli in solventi polari protici, come acqua, metanolo ed etanolo.
Terziario $R_3CX$	E2	Questa è la reazione principale con basi forti quali $OH^-$ e $RO^-$ .
	$S_N1/E1$	La reazione principale con nucleofili/basi deboli.
	$S_N2$	Le reazioni $S_N2$ non sono mai state osservate nel caso degli alogenuri terziari a causa del grande affollamento intorno al carbonio $3^\circ$ .