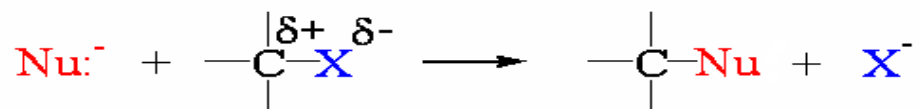


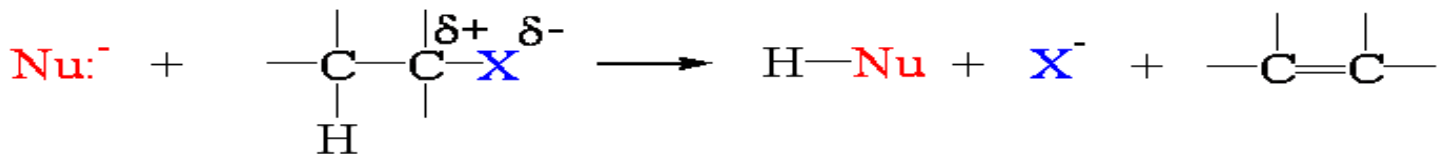
***Reazioni di
sostituzione
nucleofila alifatica***

Reazioni di sostituzione nucleofila

In queste reazioni **un nucleofilo viene sostituito da un altro nucleofilo**:



Tuttavia, poiché un nucleofilo è anche una base, oltre alla reazione di sostituzione questo può dare luogo anche ad una reazione parallela e competitiva di eliminazione:



Le reazioni di eliminazione verranno considerate in seguito.

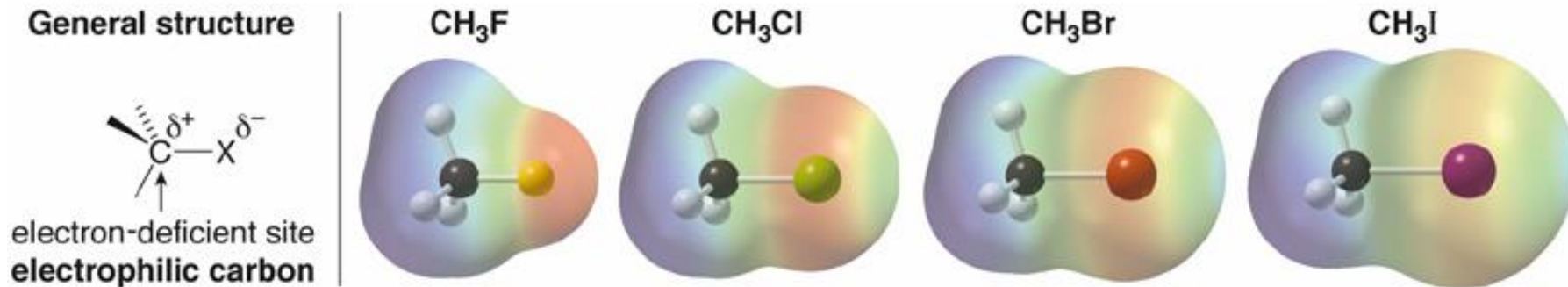
L'atomo o il gruppo che viene sostituito o eliminato (la specie X^- negli esempi) è chiamato **Gruppo Uscente**

Il legame polare carbonio-alogeno

Gli **alogenuri alchilici** sono **ottimi substrati** per reazioni di sostituzione nucleofila alifatica (S_N1 e S_N2), e sono utilizzati in chimica organica sintetica per la preparazione di una vasta varietà di composti.

L'atomo elettronegativo di alogeno crea un **legame C—X polare**, rendendo elettrone-povero l'atomo di carbonio.

Le mappe di potenziale elettrostatico di quattro alogenuri alchilici semplici illustrano questo punto.



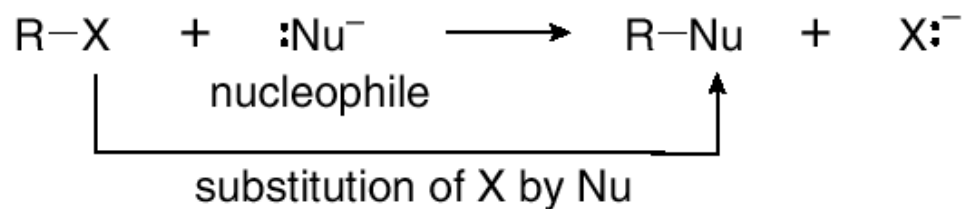
- The polar C—X bond makes the carbon atom *electron deficient* in each CH_3X molecule.

La chimica degli alogenuri alchilici è determinata dalla polarità di questo legame C-X

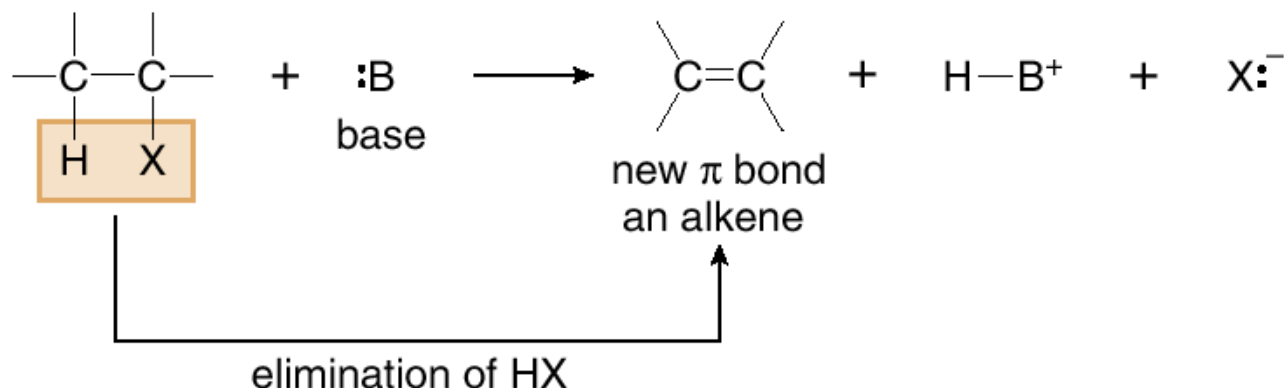
L'atomo di C elettrofilo reagirà con specie elettron-ricche:

- nucleofili (**sostituzione**)
- basi (**eliminazione**)

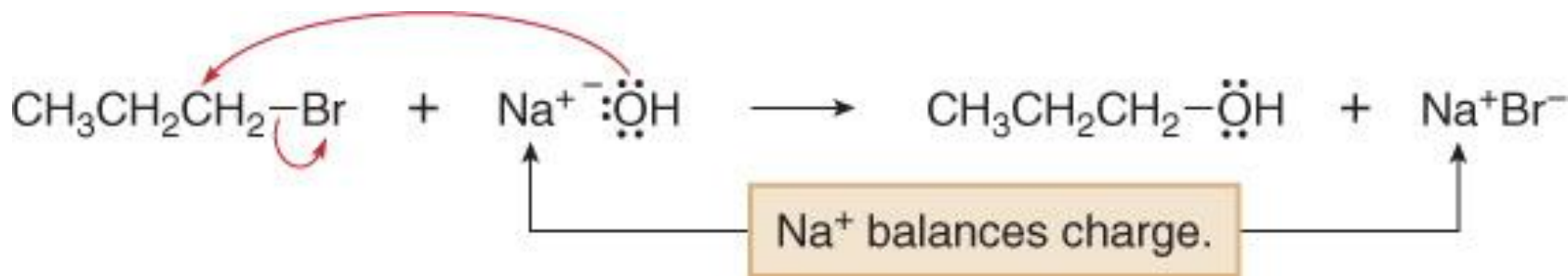
- Alkyl halides undergo substitution reactions with nucleophiles.



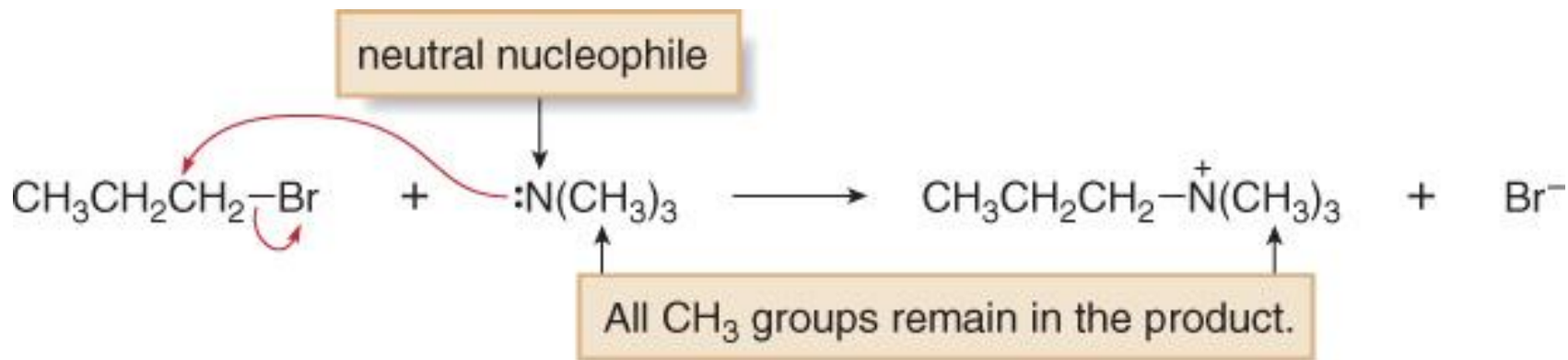
- Alkyl halides undergo elimination reactions with Brønsted-Lowry bases.



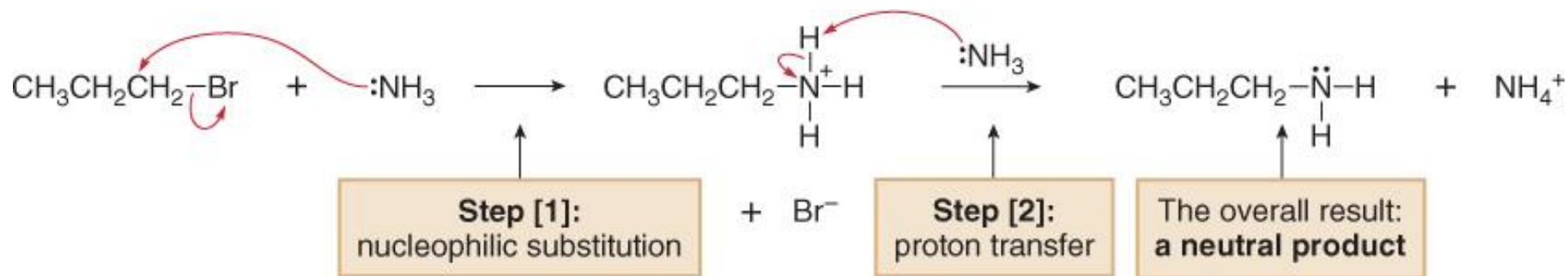
- I nucleofili carichi negativamente come HO^- e HS^- sono usati come **sali** con controione Li^+ , Na^+ , o K^+ per bilanciare la carica. *L'identità del catione è normalmente ininfluyente, pertanto essa è spesso omessa nella equazione chimica.*



- Quando si utilizza un nucleofilo neutro, il prodotto di sostituzione reca una carica positiva.



- Inoltre, quando il prodotto della sostituzione reca una carica positiva e contiene anche un protone legato ad O o N, il prodotto iniziale della sostituzione perde rapidamente un protone in una reazione acido-base di Brønsted-Lowry, formando così un prodotto neutro.

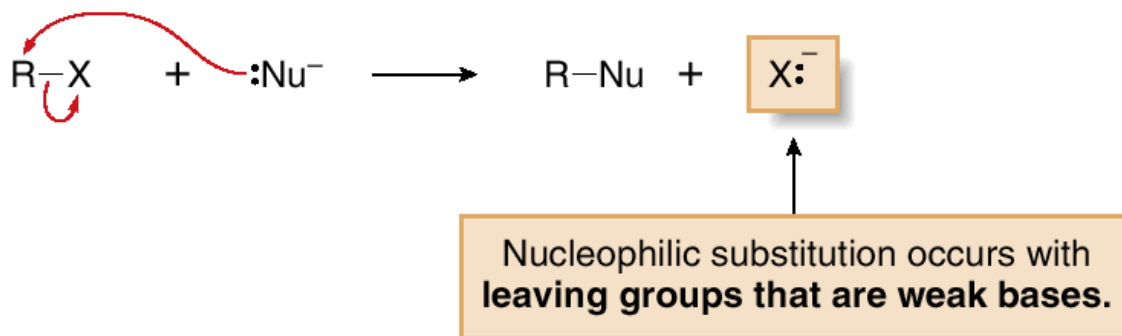


- Per scrivere i prodotti di una sostituzione nucleofila:
 - Trovare il carbonio ibrido sp^3 recante il gruppo uscente.
 - Identificare il nucleofilo, la specie con una coppia elettronica non condivisa o un legame π .
 - Sostituire il nucleofilo al gruppo uscente e assegnare le cariche (se necessario) ad ogni atomo che è implicato nella formazione o scissione di legame.

Il gruppo uscente

- In una reazione di sostituzione nucleofila di R—X, il legame C—X è scisso eteroliticamente, e il gruppo uscente si allontana con la coppia elettronica di quel legame formando X:⁻.
- Più stabile è il gruppo uscente X:⁻, più è in grado di accettare una coppia elettronica.

- In comparing two leaving groups, the better leaving group is the weaker base.



- Per esempio, H₂O è un miglior gruppo uscente rispetto ad HO⁻ perchè l'H₂O è una base più debole.

- Tutti i buoni gruppi uscenti sono basi deboli, con acidi coniugati forti aventi bassi valori di pK_a

Table 7.2

Good Leaving Groups for Nucleophilic Substitution

Starting material	Leaving group	Conjugate acid	pK_a
R-Cl	Cl ⁻	HCl	-7
R-Br	Br ⁻	HBr	-9
R-I	I ⁻	HI	-10
R-OH ₂ ⁺	H ₂ O	H ₃ O ⁺	-1.7

↑
These molecules undergo nucleophilic substitution.

↑
good leaving groups

cattivi gruppi uscenti

Table 7.3

Poor Leaving Groups for Nucleophilic Substitution

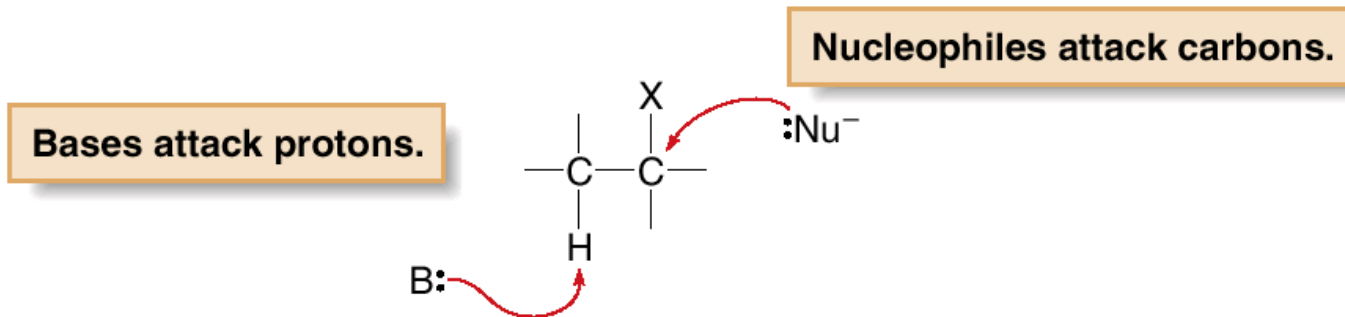
Starting material	Leaving group	Conjugate acid	pK _a
R-F	F ⁻	HF	3.2
R-OH	⁻ OH	H ₂ O	15.7
R-NH ₂	⁻ NH ₂	NH ₃	38
R-H	H ⁻	H ₂	35
R-R	R ⁻	RH	50

These molecules do *not* undergo nucleophilic substitution.

poor leaving groups

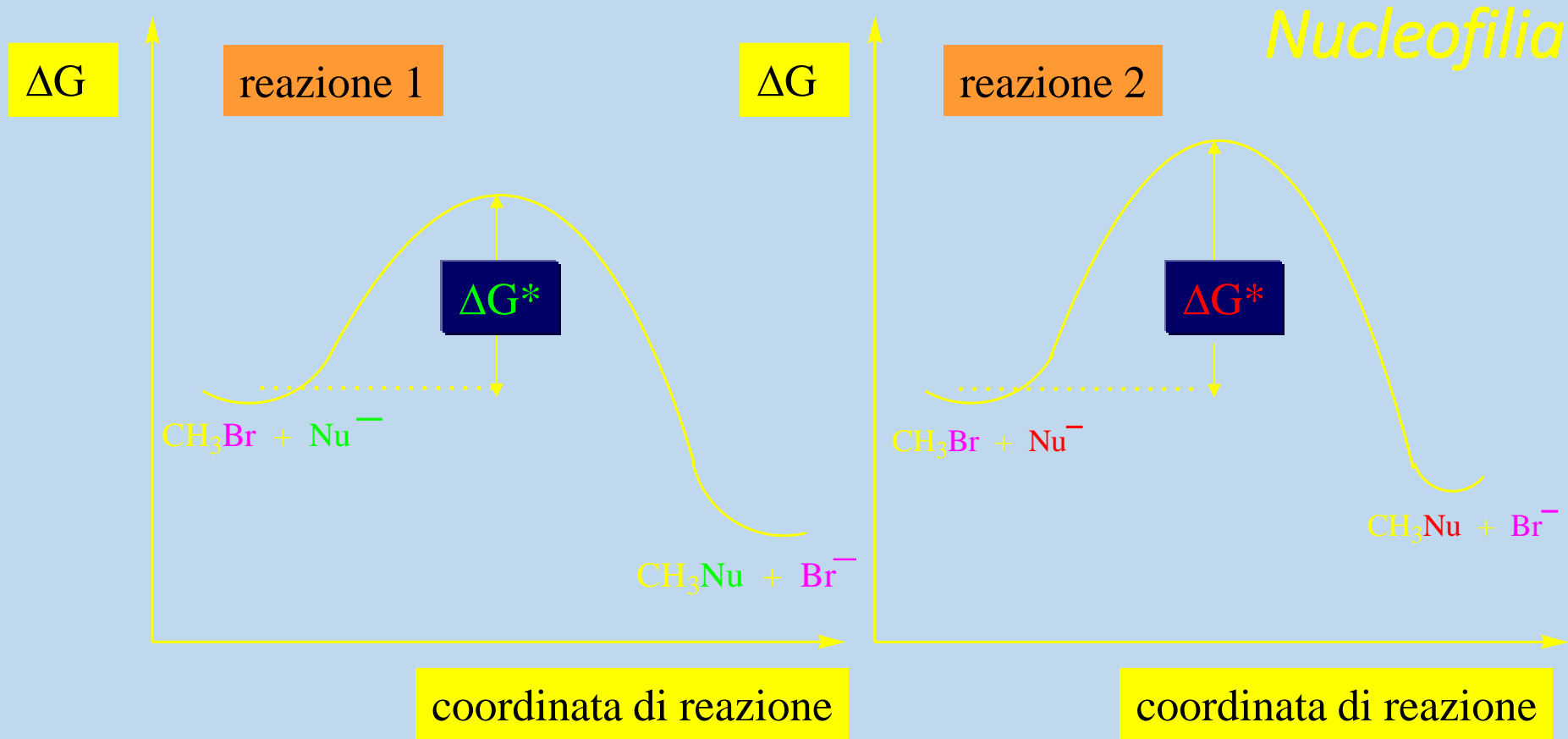
Il nucleofilo

- I nucleofili e le basi sono strutturalmente simili: entrambi hanno una coppia non condivisa o un legame π . Essi differiscono per cosa attaccano.



Confronto tra nucleofilia e basicità

- Benchè la nucleofilicità e la basicità siano correlate, esse sono fondamentalmente diverse.
 - ➡ La basicità è una misura di quanto prontamente un atomo dona la sua coppia elettronica al protone. Essa è caratterizzata dalla costante di equilibrio K_a di una reazione acido-base, che la rende una proprietà termodinamica.
 - ➡ La nucleofilicità è invece una misura di quanto prontamente un atomo dona la sua coppia elettronica ad altri atomi. Essa è caratterizzata dalla costante di velocità k , che la rende una proprietà cinetica.



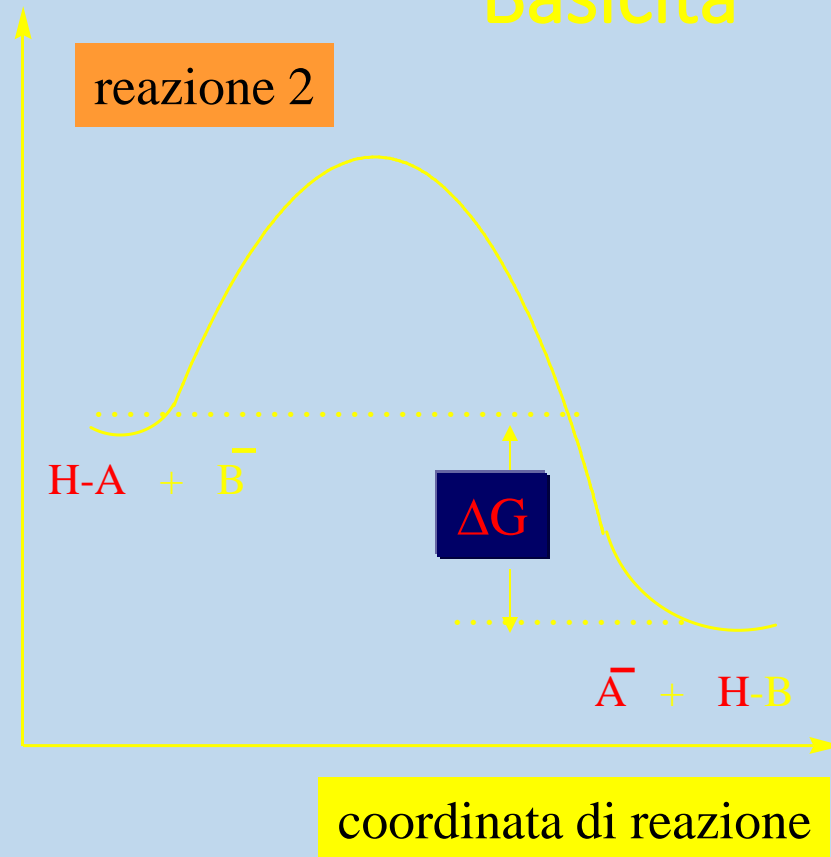
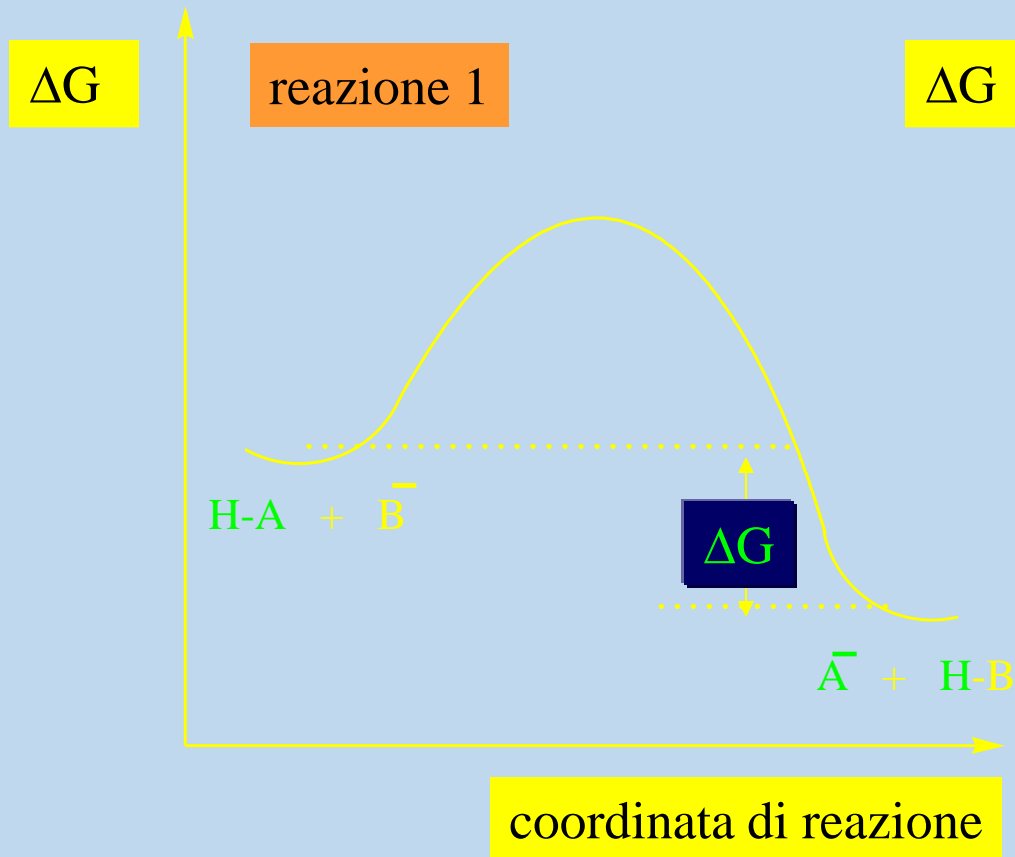
$$\Delta G^* < \Delta G^*$$

la velocità di reazione è inversamente proporzionale a ΔG^*

la reazione 1 è più veloce della reazione 2

Nu^- è un nucleofilo più forte di Nu^-

Basicità



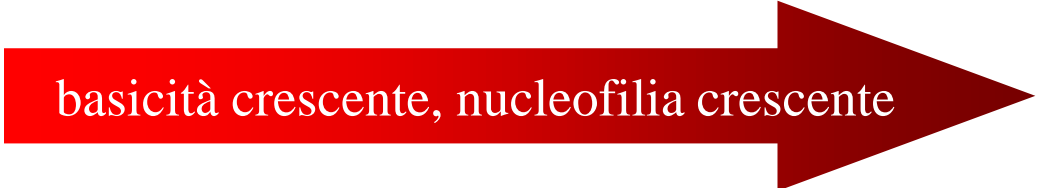
ΔG è più negativo di ΔG

l'equilibrio della reazione 2 è più spostato a destra di quello della reazione 1

HA è un acido più forte di HA

A^- è una base più forte di A^-

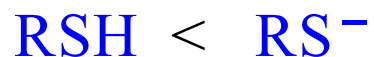
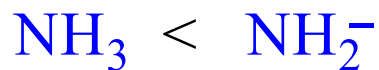
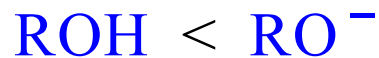
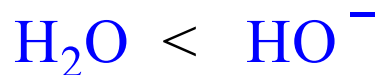
Nucleofilia e basicità di reagenti che hanno lo stesso atomo come nucleofilo

Nucleofilo	RCOO^- ione carbossilato	HO^- ione ossidrilico	RO^- ione alcolato
			
Acido coniugato	RCO_2H	H_2O	ROH
<i>pK_a</i>	4-5	15.7	16-18


Nucleofilia e basicità di reagenti anionici e neutri che hanno lo stesso atomo come nucleofilo



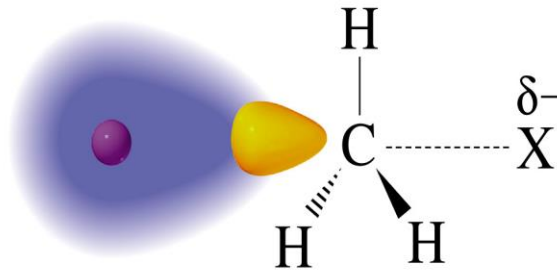
basicità crescente, nucleofilia crescente



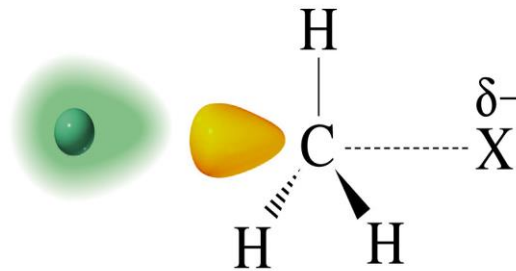
Nucleofilia e basicità di reagenti che si trovano nello stesso periodo della Tavola periodica

Periodo	
II periodo	${}^{-}\text{CH}_3 > {}^{-}\text{NH}_2 > {}^{-}\text{OH} > {}^{-}\text{F}$
III periodo	${}^{-}\text{PH}_2 > {}^{-}\text{SH} > {}^{-}\text{Cl}$

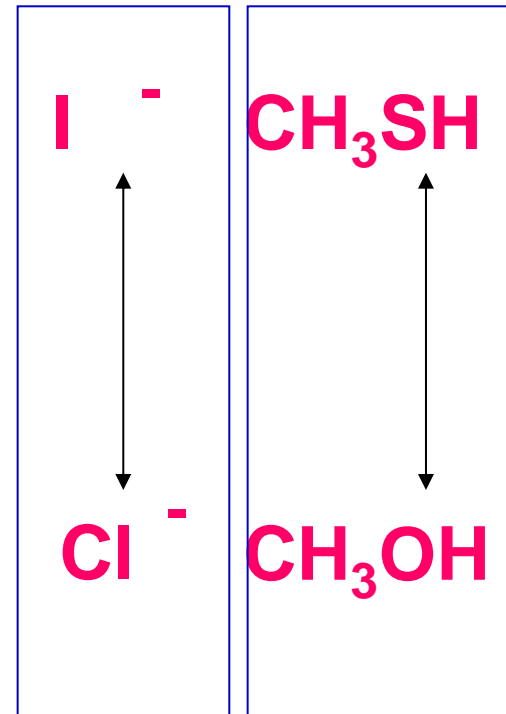
A parità degli altri fattori, atomi di **maggiori dimensioni** risultano **più polarizzabili** e per questo **più nucleofili**, potendo garantire una sovrapposizione degli orbitali interagenti più efficiente.



buona sovrapposizione orbitale



modesta sovrapposizione orbitale



In solvente protico

Nucleofili comuni e loro nucleofilicità in alcole e acqua

**Efficacia
nelle reazioni
di sostituzione
nucleofila**

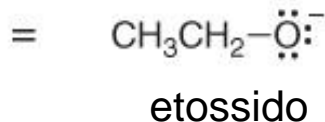
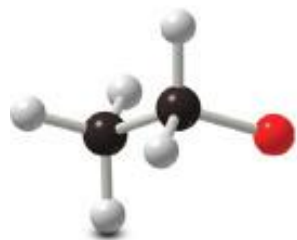
Nucleofilo



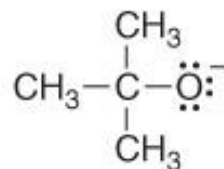
Buono	$\left\{ \begin{array}{l} \text{Br}^-, \text{I}^- \\ \text{CH}_3\text{S}^-, \text{RS}^- \\ \text{HO}^-, \text{CH}_3\text{O}^-, \text{RO}^- \\ \text{CN}^-, \text{N}_3^- \end{array} \right.$
Medio	$\left\{ \begin{array}{l} \text{Cl}^-, \text{F}^- \\ \text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CO}^-, \text{RCO}^- \\ \text{CH}_3\text{SH}, \text{RSH}, \text{R}_2\text{S} \\ \text{NH}_3, \text{RNH}_2, \text{R}_2\text{NH}, \text{R}_3\text{N} \end{array} \right.$
Cattivo	$\left\{ \begin{array}{l} \text{H}_2\text{O} \\ \text{CH}_3\text{OH}, \text{ROH}, [\text{CH}_3]_3\text{CO}^- \\ \text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COH}, \text{RCOH} \end{array} \right.$

Effetti sterici e nucleofilicità

- La nucleofilicità non è correlata alla basicità quando l'ingombro sterico diventa importante.
- L'ingombro sterico causa una diminuzione della reattività per la presenza di gruppi voluminosi attorno al centro di reazione.
- L'ingombro sterico diminuisce la nucleofilicità ma non la basicità.



stronger nucleophile



terz-butossido

stronger base



Three CH_3 groups sterically hinder the O atom, making it a **weaker nucleophile**.

Nucleofili di diversa grandezza: gli effetti del solvente

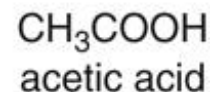
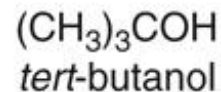
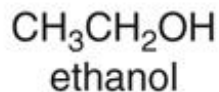
La nucleofilia di una specie dipende anche dal solvente. Nelle reazioni di sostituzione, dato che i materiali di partenza sono polari, si usano solventi polari.

Esistono due tipi di solventi polari:

- solventi polari *protici*
- solventi polari *aprotici*

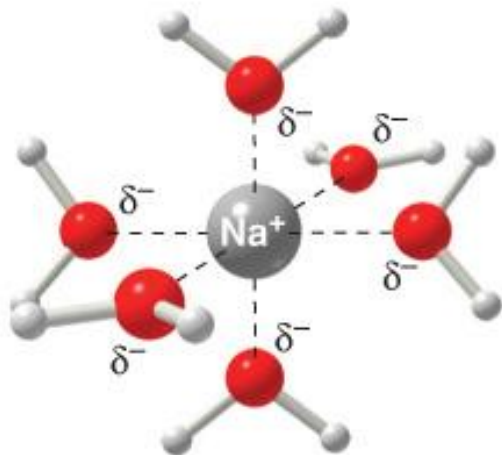
Solventi polari protici

I solventi polari protici sono quelli in grado di formare legami H (O-H; N-H) e solvatano sia gli *anioni* che i *cationi*

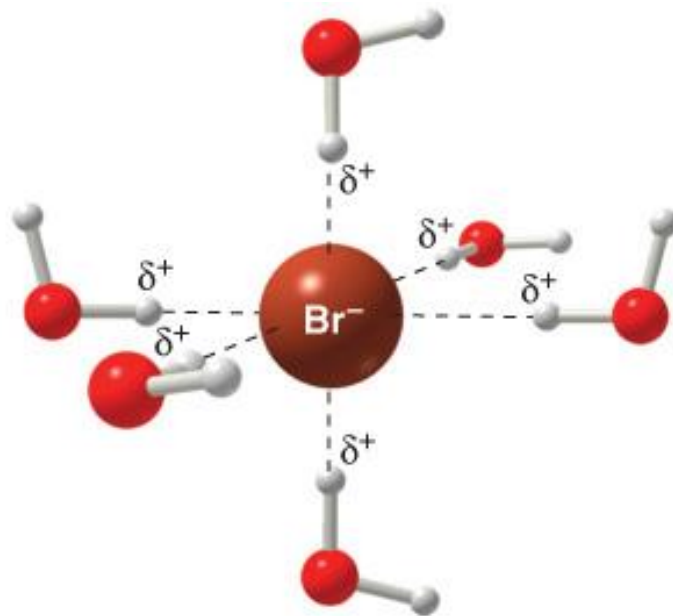


- I cationi sono solvatati mediante interazioni ione-dipolo
- Gli anioni sono solvatati mediante legame H

- Se si usa il sale NaBr come fonte del nucleofilo Br^- in H_2O , il catione Na^+ è solvatato dalle interazioni ione-dipolo con le molecole di H_2O , mentre gli ioni Br^- sono solvatati dalle forti interazioni del legame idrogeno.



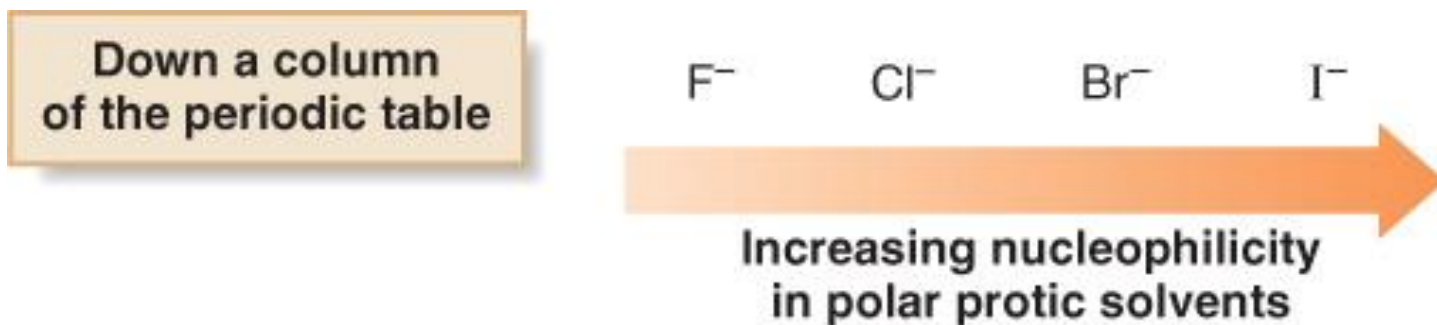
Na^+ is solvated by ion-dipole interactions with H_2O .



Br^- is solvated by hydrogen bonding with H_2O .

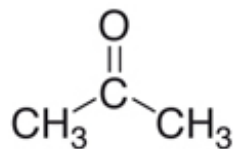
Un anione elettronegativo e piccolo come F^- è molto ben solvatato mediante legame H e questo gli impedisce di reagire, invece per I^- , grande e meno elettronegativo, succede l'opposto.

- In **solventi polari protici**, la nucleofilicità *aumenta* scendendo lungo una colonna della tavola periodica, parallelamente all'aumento del volume dell'anione. Questo andamento è opposto alla sua basicità.

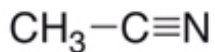


Solventi polari aprotici

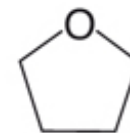
- Anche i solventi polari aprotici mostrano interazioni dipolo—dipolo, ma, non avendo legami O—H o N—H essi non sono in grado di formare legami idrogeno.



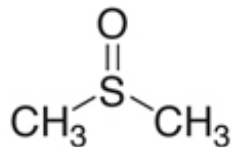
acetone



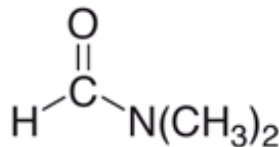
acetonitrile



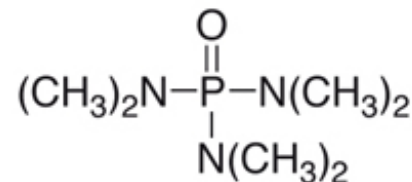
tetrahydrofuran
THF



dimethyl sulfoxide
DMSO



dimethylformamide
DMF

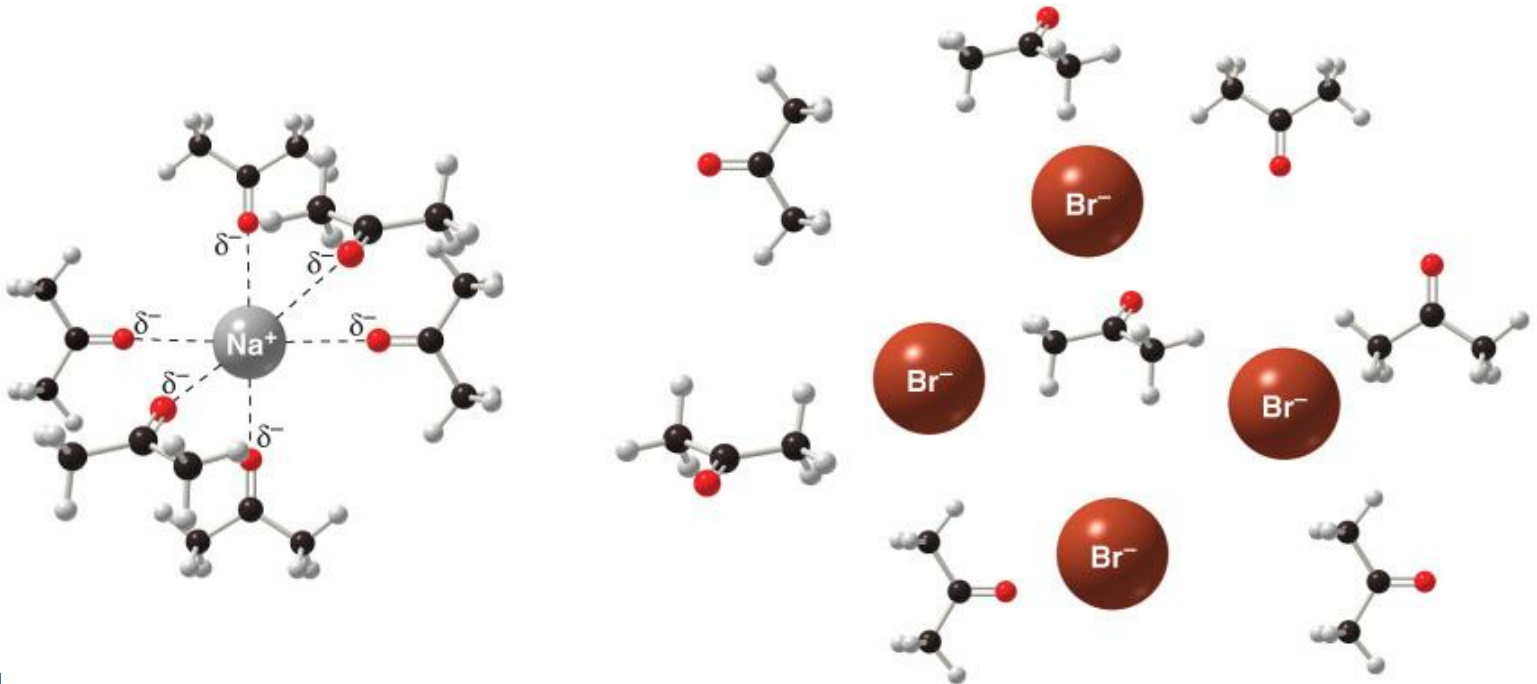


hexamethylphosphoramide
HMPA

I solventi polari aprotici sono in grado di solvatare efficacemente solo i cationi.

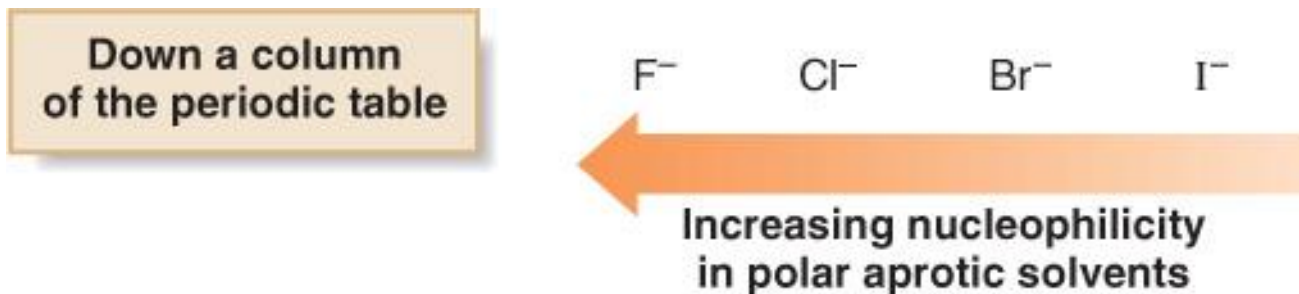
- I cationi sono solvatati da interazioni ione—dipolo.
- Gli anioni non sono ben solvatati perché il solvente non può legarli con legame ad idrogeno (anioni “nudi”).

Quando NaBr è sciolto in acetone, i cationi Na^+ sono solvatati da interazioni ione-dipolo senza legami H, mentre gli anioni Br^- non sono ben solvatati.



E' chiaro che in queste condizioni il solvente influirà molto poco sulla reattività dell'anione

- Nei solventi polari aprotici, la nucleofilicità è parallela alla basicità, e la base forte è il nucleofilo più forte.



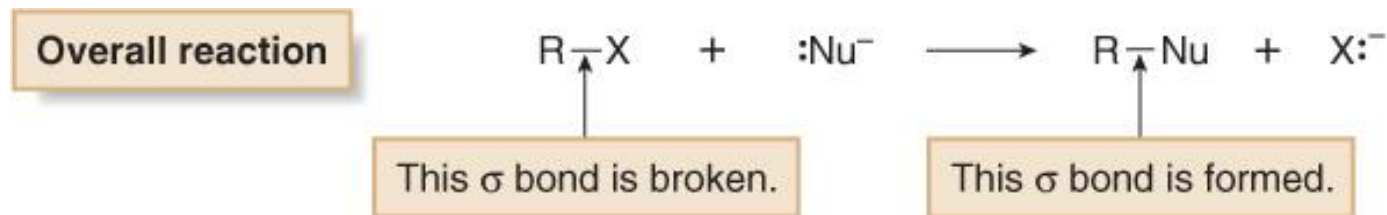
Quindi, confrontando due nucleofili e considerando la relazione tra nucleofilicità e basicità, si può dire che:

- In generale è vero che la base più forte è il nucleofilo più forte.
- Nei solventi polari protici, tuttavia, la nucleofilia aumenta al crescere della dimensione dell'anione (inversamente alla basicità).
- L'ingombro sterico diminuisce la nucleofilicità senza diminuire la basicità: questo per es. rende $(\text{CH}_3)_3\text{CO}^-$ una base più forte ma un nucleofilo più debole di $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^-$.

La Tb. seguente elenca alcuni nucleofili comunemente usati nelle reazioni di sostituzione nucleofila

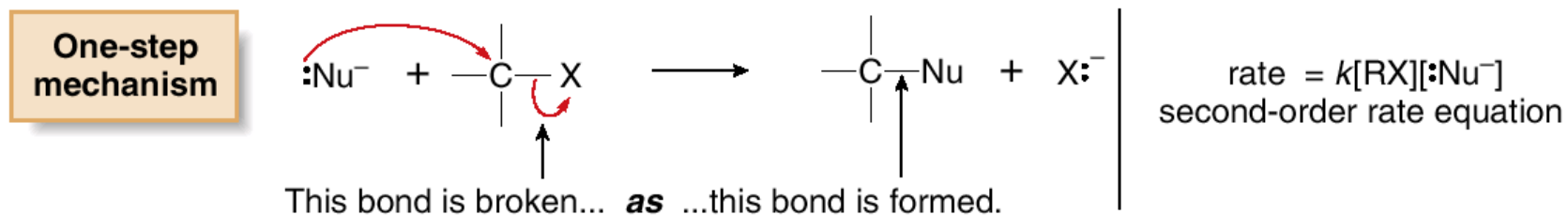
	Negatively charged nucleophiles			Neutral nucleophiles	
Oxygen	${}^{-}\text{OH}$	${}^{-}\text{OR}$	$\text{CH}_3\text{COO}^{-}$	H_2O	ROH
Nitrogen	N_3^{-}			NH_3	RNH_2
Carbon	${}^{-}\text{CN}$	$\text{HC}\equiv\text{C}^{-}$			
Halogen	Cl^{-}	Br^{-}	I^{-}		
Sulfur	HS^{-}	RS^{-}		H_2S	RSH

Meccanismi possibili per la sostituzione nucleofila



Qual è l'ordine in cui i legami si scindono e si formano? In teoria, ci sono due possibilità:

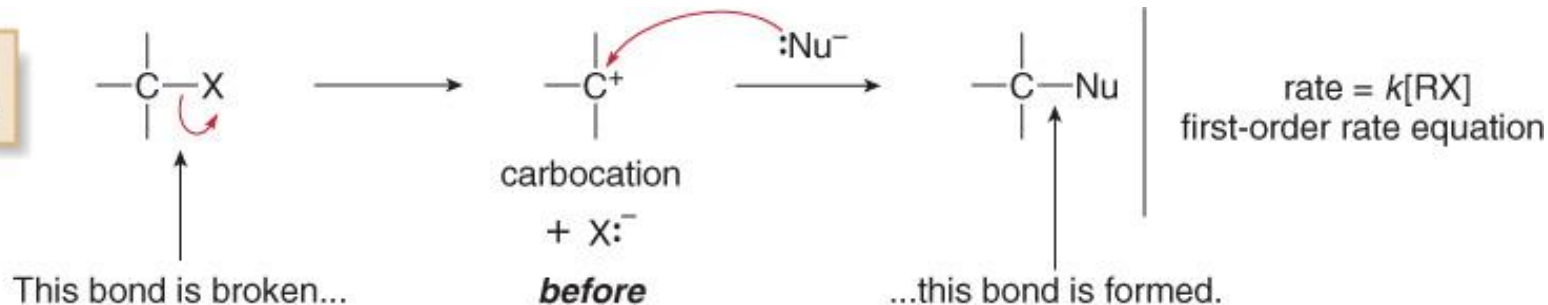
[1] La scissione e la formazione dei legami avvengono nello stesso tempo.



In questa reazione bimolecolare, la velocità dipende dalla concentrazione di entrambi i reagenti, cioè, la reazione è del secondo ordine.

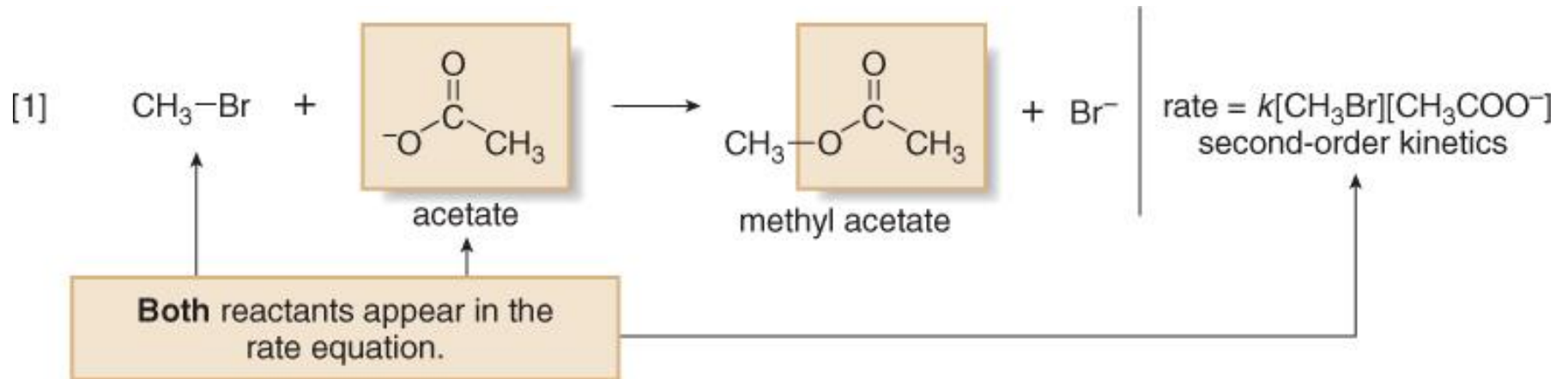
[2] La scissione del legame avviene prima della formazione del nuovo legame.

Two-step mechanism



In questo scenario, il meccanismo presenta due stadi e si forma un **carbocatione** come intermedio. Dal momento che il primo stadio è quello cineticamente determinante, la velocità dipende dalla concentrazione solamente di RX; cioè, l'equazione della velocità è del primo ordine.

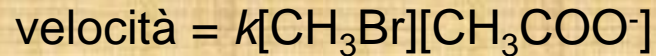
Il meccanismo S_N2



Esaminiamo le caratteristiche generali di questo meccanismo

Cinetica

La S_N2 mostra una cinetica del secondo ordine ed è bimolecolare: l'alogenuro alchilico e il nucleofilo compaiono nell'equazione di velocità

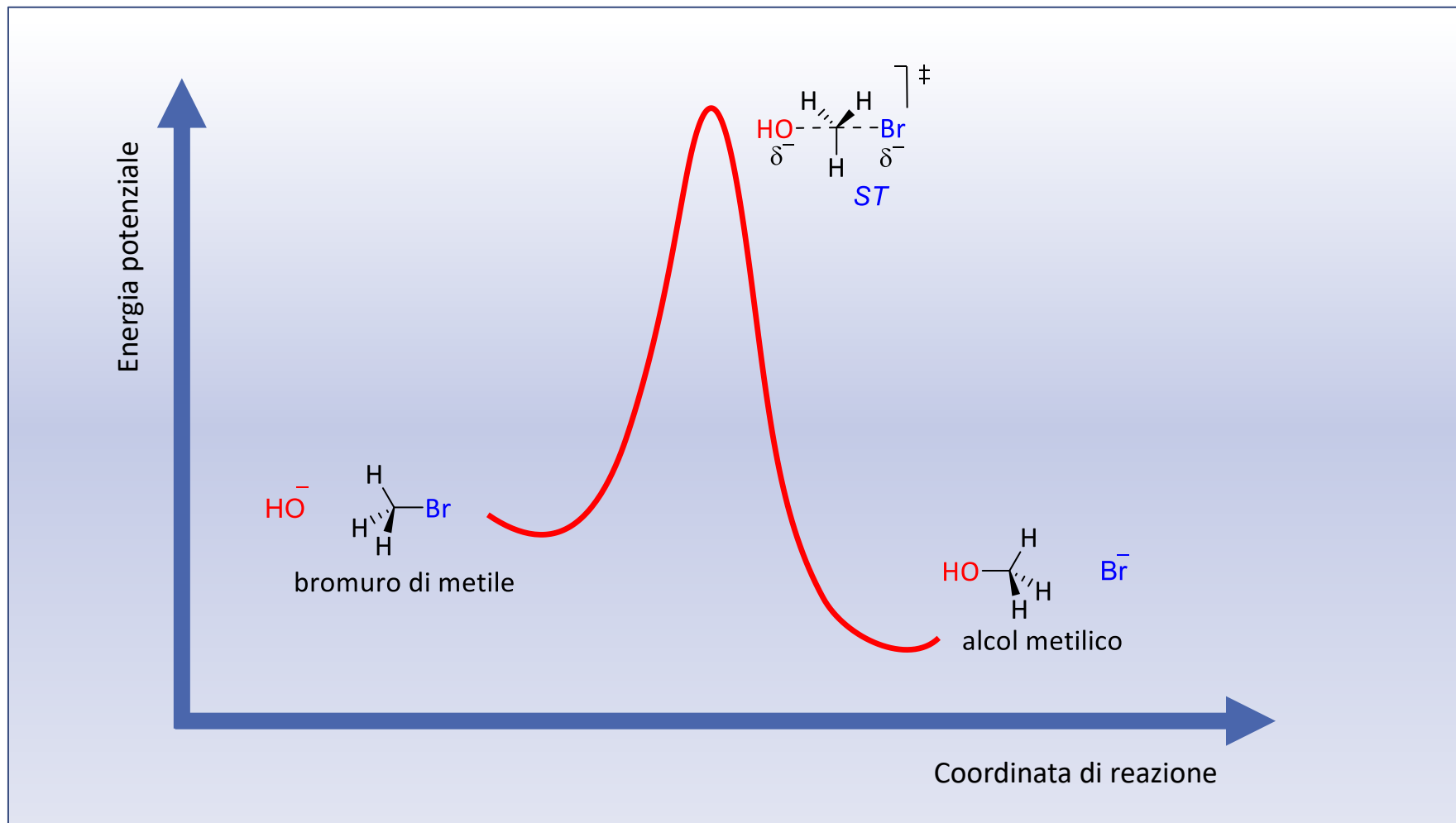


La velocità è influenzata dalla concentrazione di entrambi i reagenti

La spiegazione più diretta della cinetica del secondo ordine osservata è **una reazione concertata: la scissione e la formazione dei legami avvengono *nello stesso tempo***.

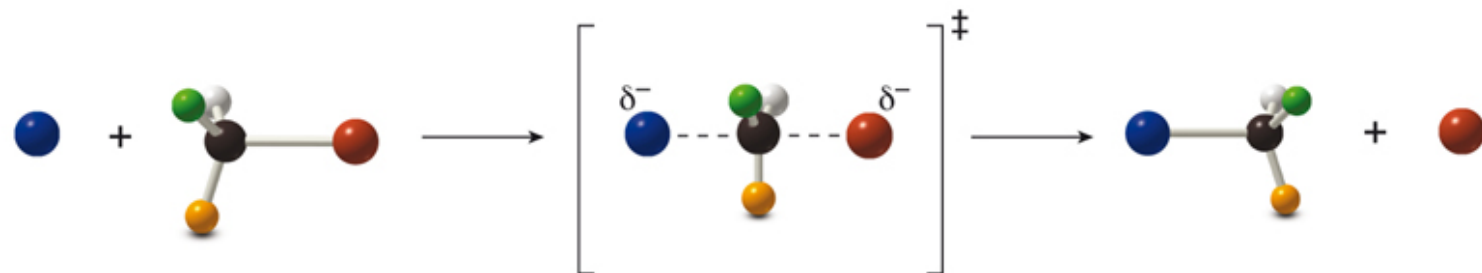
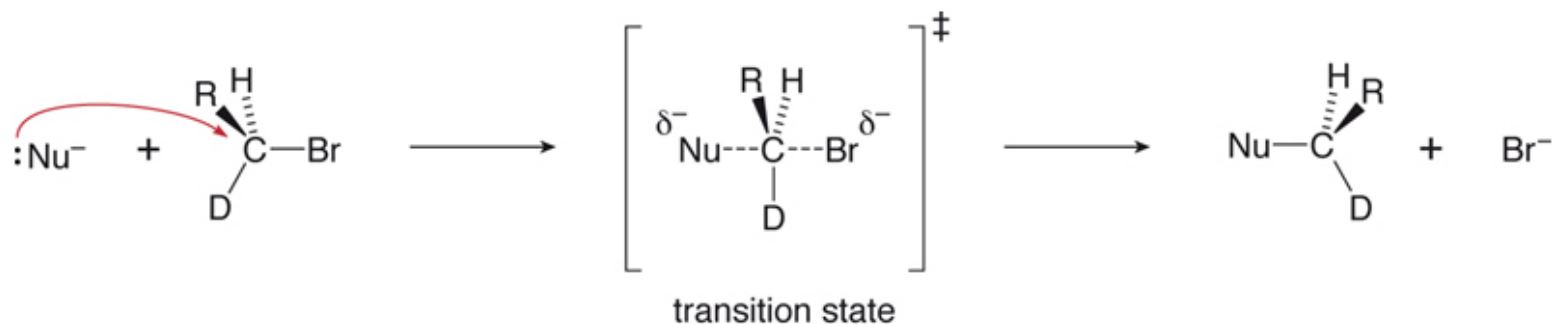
Un meccanismo a singolo stadio

Rappresentazione grafica della formazione dell'alcol metilico dal bromuro di metile attraverso una reazione S_N2



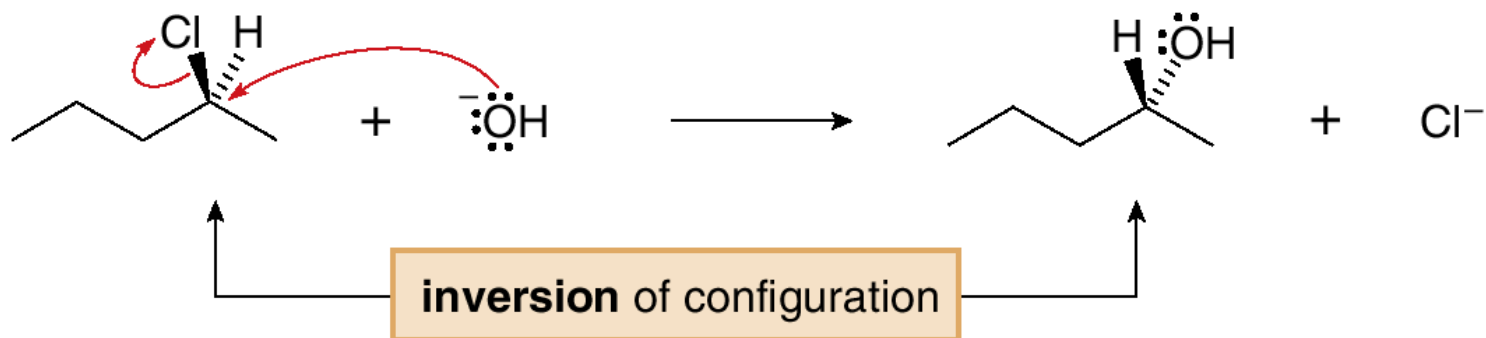
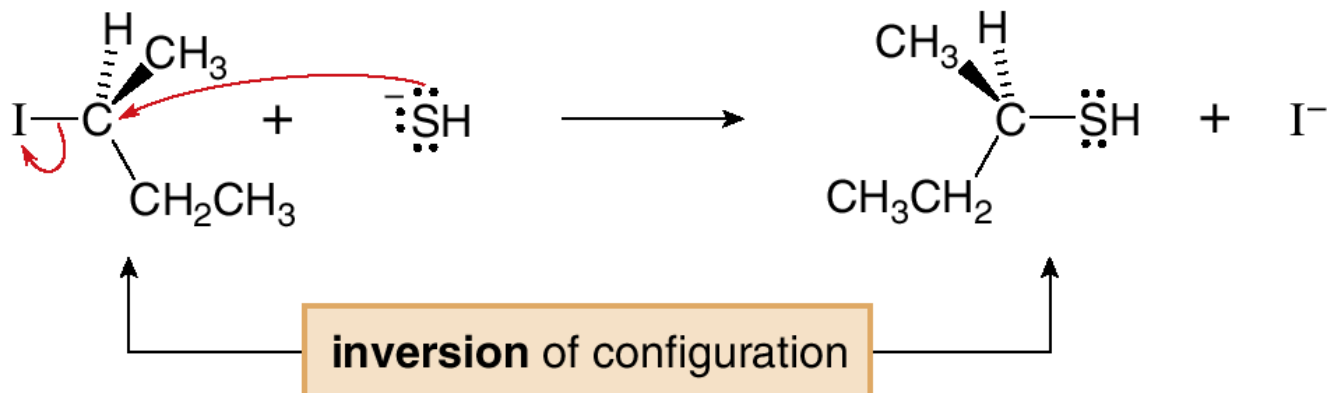
Stereochimica della S_N2

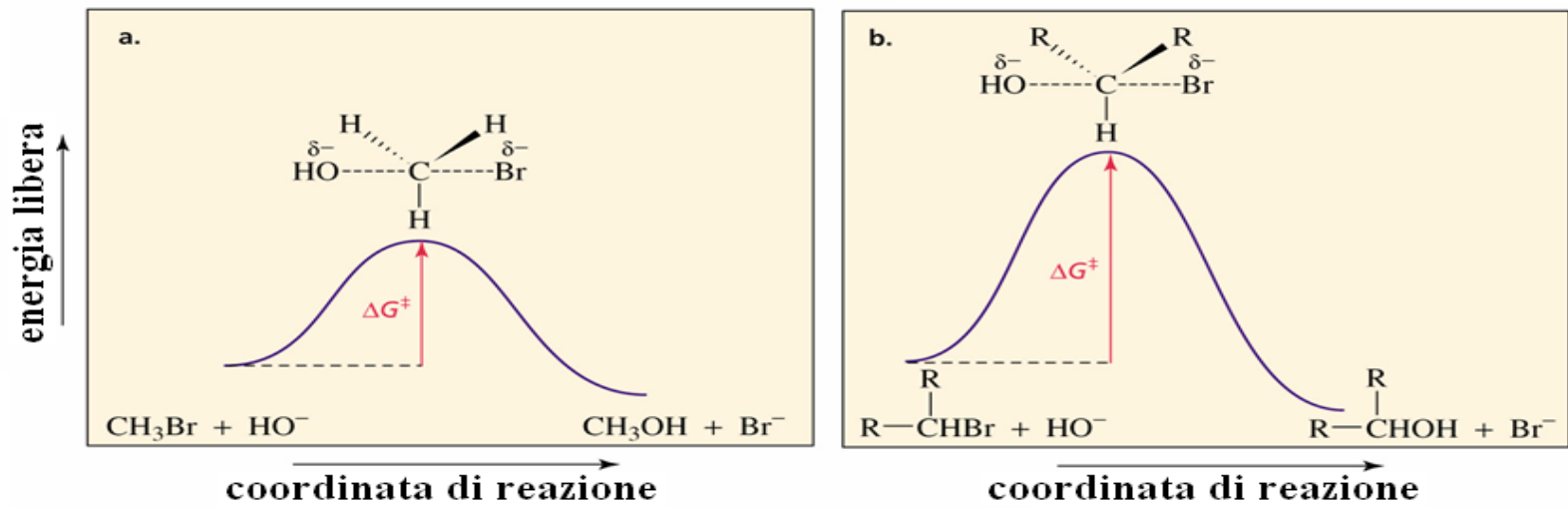
- Tutte le reazioni S_N2 procedono con un attacco da retro da parte del nucleofilo, che provoca un'inversione della configurazione del carbonio elettrofilo



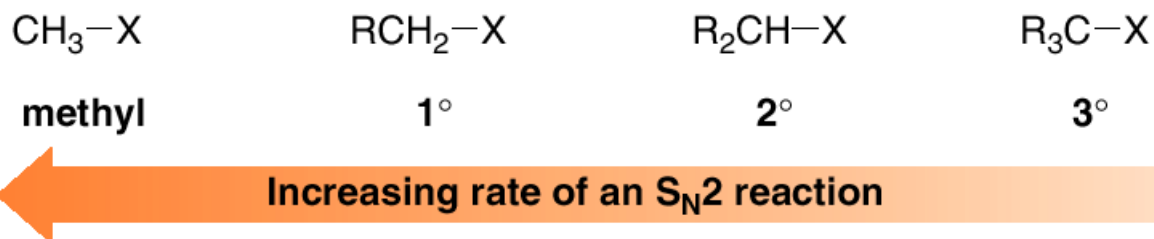
le due cariche negative sono alla massima distanza possibile

Esempi di inversione di configurazione nella reazione S_N2





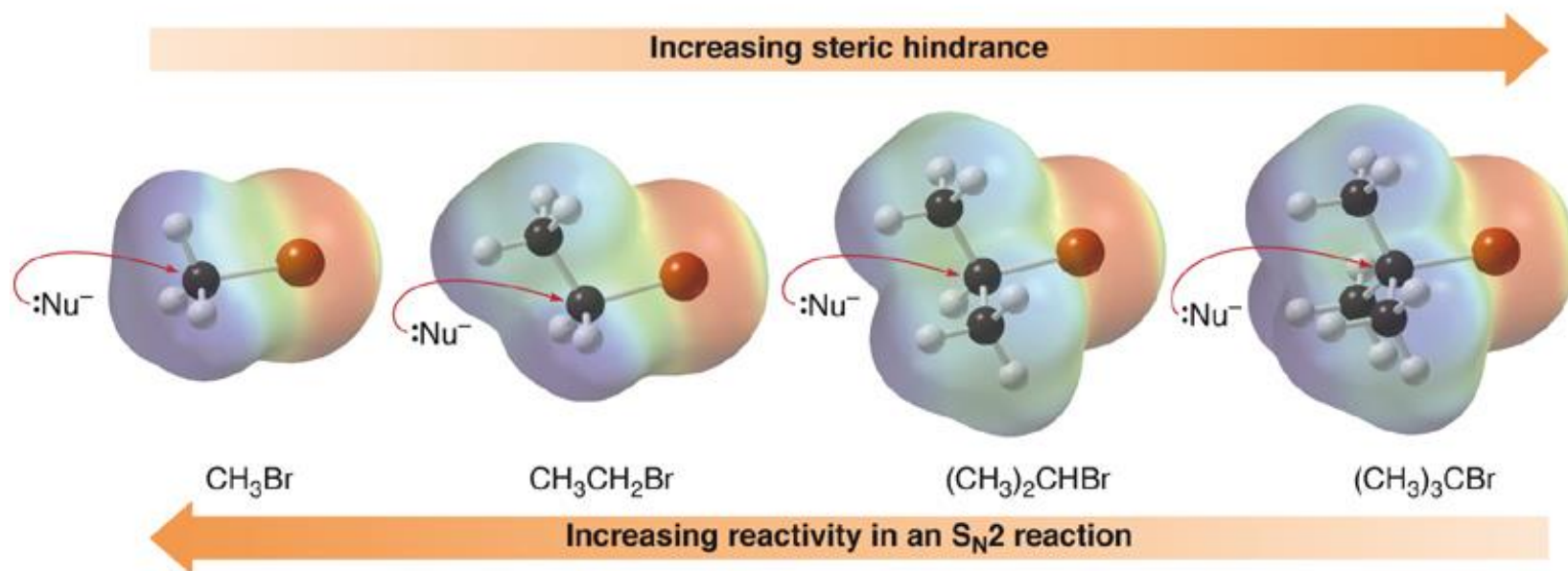
La natura del gruppo R



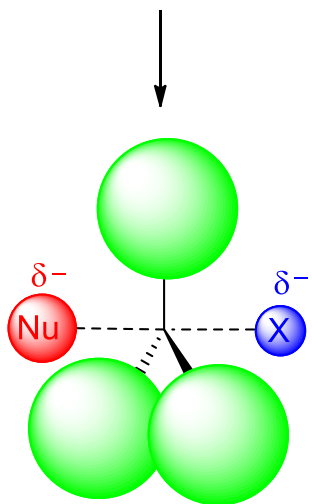
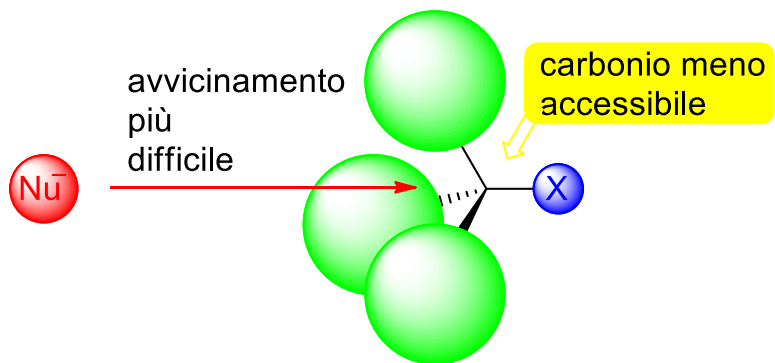
- Gli alogenuri metilici e alchilici primari danno le reazioni $\text{S}_{\text{N}}2$ con facilità.
- Gli alogenuri alchilici secondari reagiscono più lentamente.
- Gli alogenuri alchilici terziari non danno reazioni $\text{S}_{\text{N}}2$.

Questo ordine di reattività può essere spiegato con effetti sterici. **L'ingombro sterico causato dai voluminosi gruppi R rende più difficoltoso l'attacco nucleofilo da retro, rallentando la velocità.**

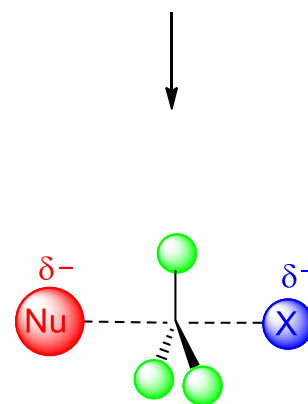
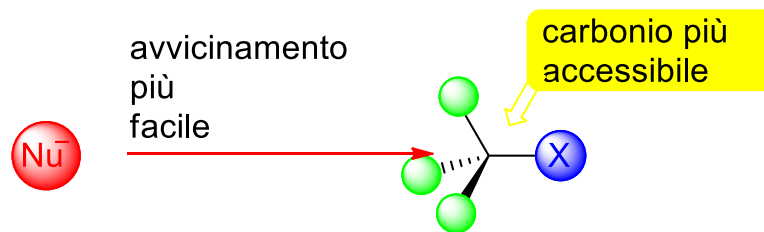
Le mappe di potenziale elettrostatico illustrano gli effetti dell'ingombro sterico attorno al carbonio che porta il gruppo uscente in una serie di alogenuri alchilici.



- La reazione S_N2 è più veloce con alogenuri non ingombrati.



stato di transizione con energia più elevata, si forma più lentamente



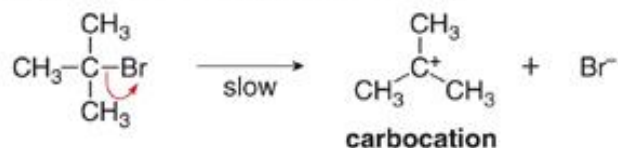
stato di transizione con energia più bassa, si forma più velocemente

Characteristic	Result
----------------	--------

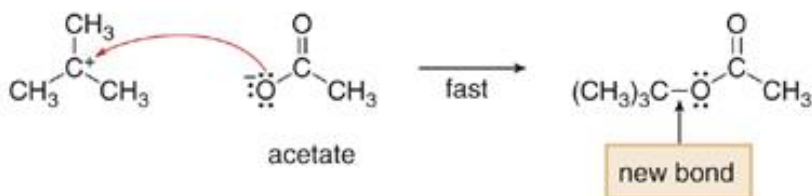
Kinetics	<ul style="list-style-type: none">• Second-order kinetics; rate = $k[\text{RX}][:\text{Nu}^-]$
Mechanism	<ul style="list-style-type: none">• One step
Stereochemistry	<ul style="list-style-type: none">• Backside attack of the nucleophile• Inversion of configuration at a stereogenic center
Identity of R	<ul style="list-style-type: none">• Unhindered halides react fastest.• Rate: $\text{CH}_3\text{X} > \text{RCH}_2\text{X} > \text{R}_2\text{CHX} > \text{R}_3\text{CX}$

Il meccanismo S_N1

Step [1] The C–Br bond is broken.



Step [2] The C–O bond is formed.



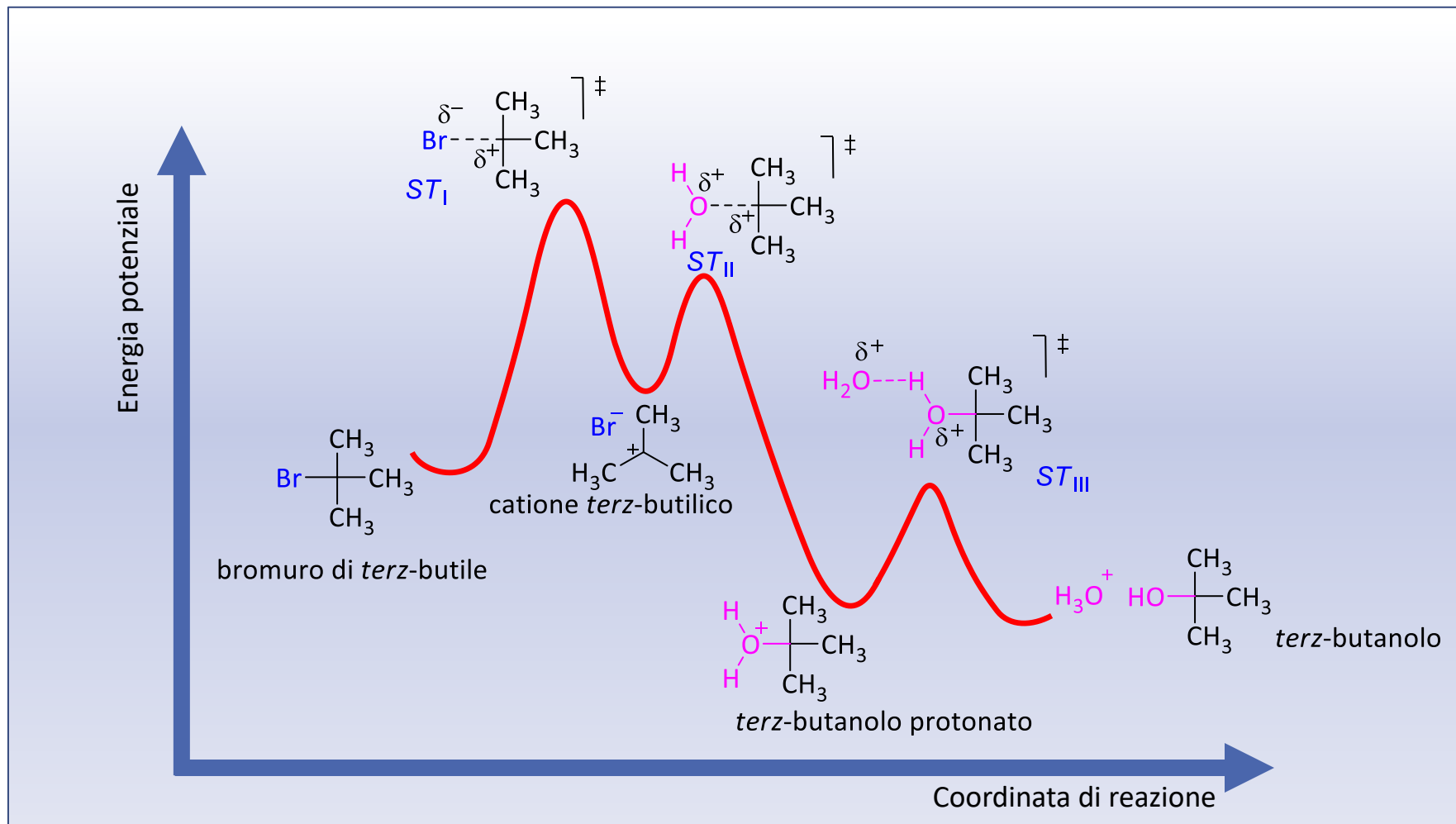
- ❖ Presenta due stadi
- ❖ Come intermedi reattivi si formano carbocationi.

Cinetica

La S_N1 mostra una cinetica del primo ordine ed è monomolecolare: solo l'alogenuro alchilico compare nell'equazione di velocità

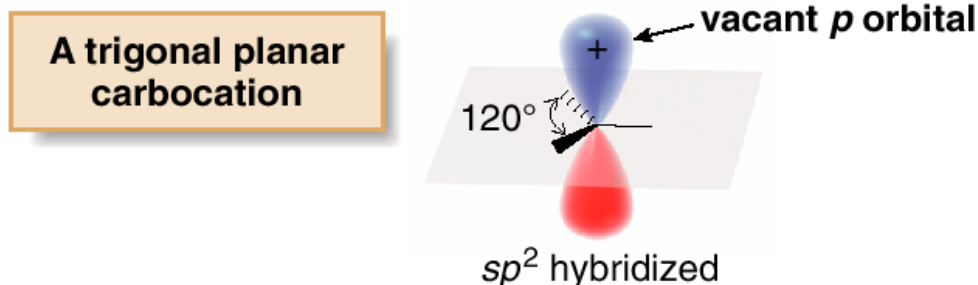
$$\text{velocità} = k[(\text{CH}_3)_3\text{CBr}]$$

Rappresentazione grafica della formazione del *t*-butanolo dal bromuro di *t*-butile attraverso una reazione S_N1



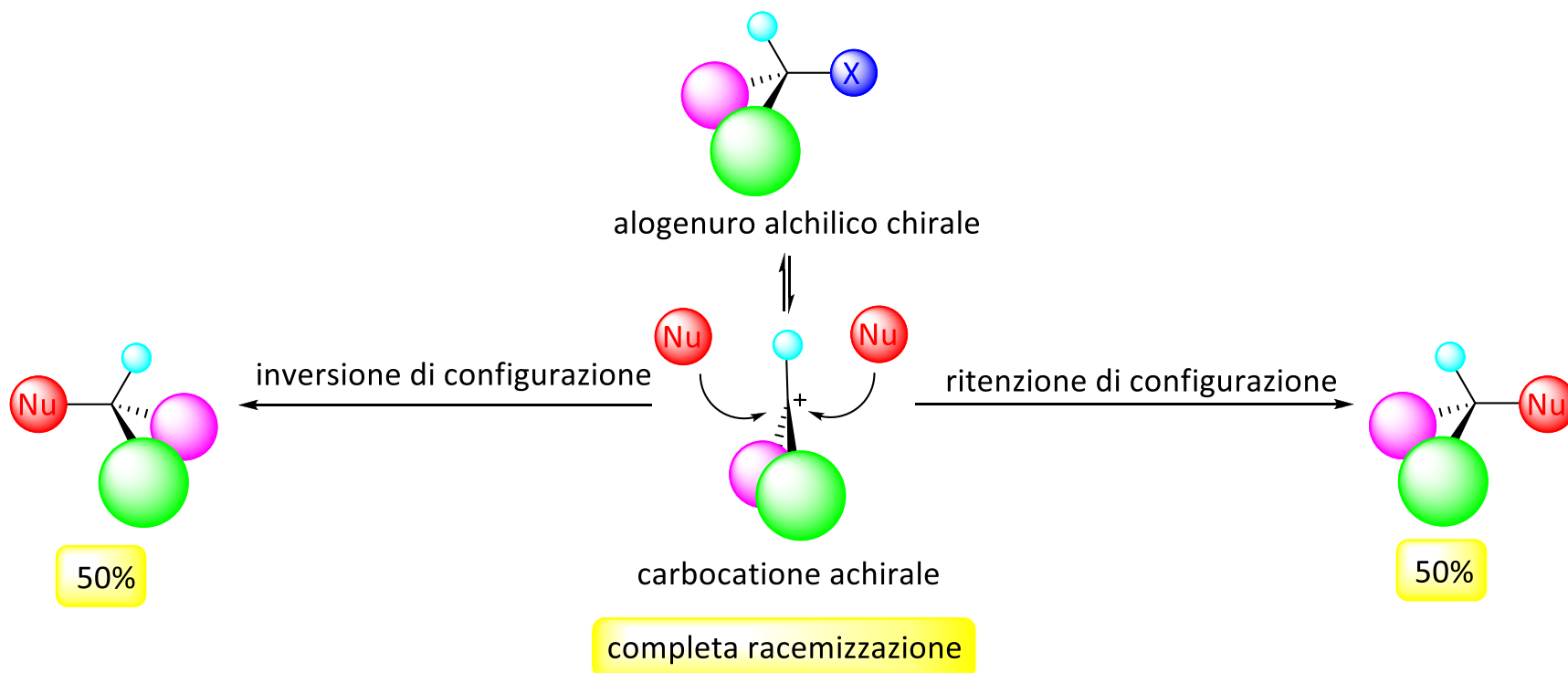
Stereochimica della S_N1

Per comprendere la stereochimica della reazione S_N1 , dobbiamo esaminare la geometria del carbocatione intermedio.

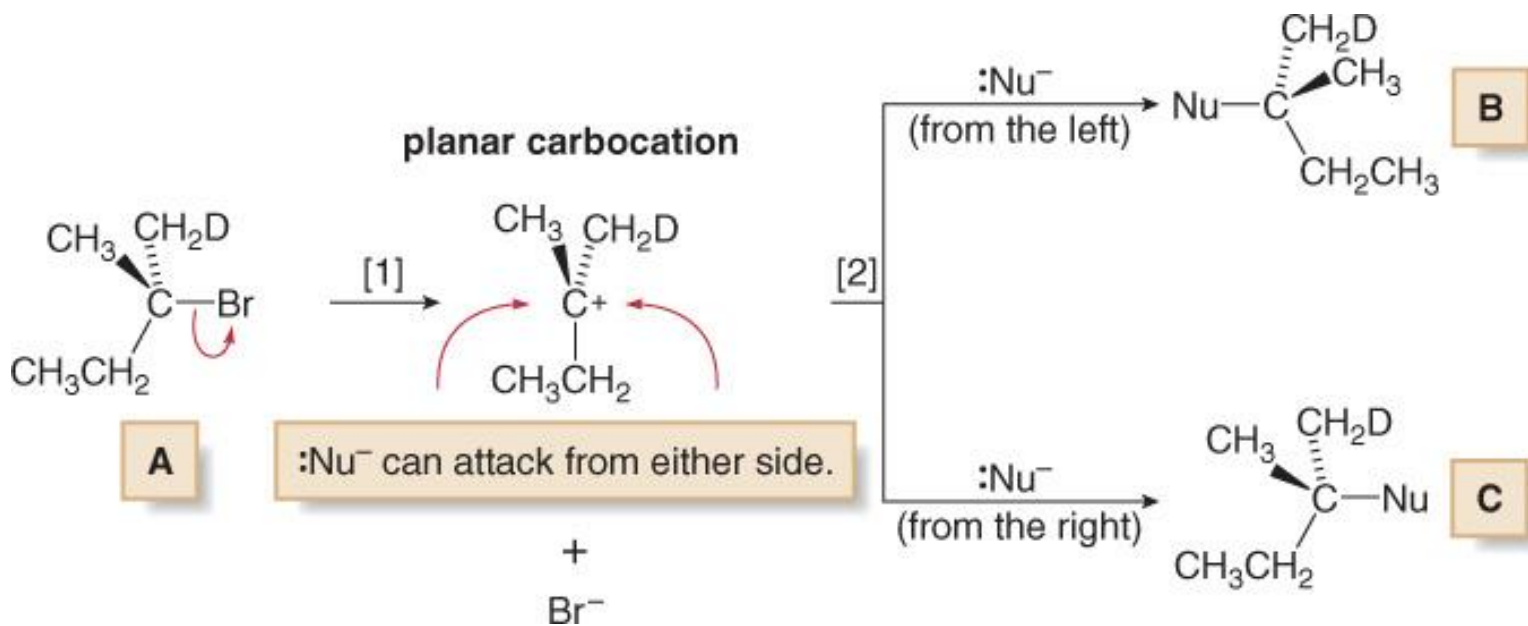


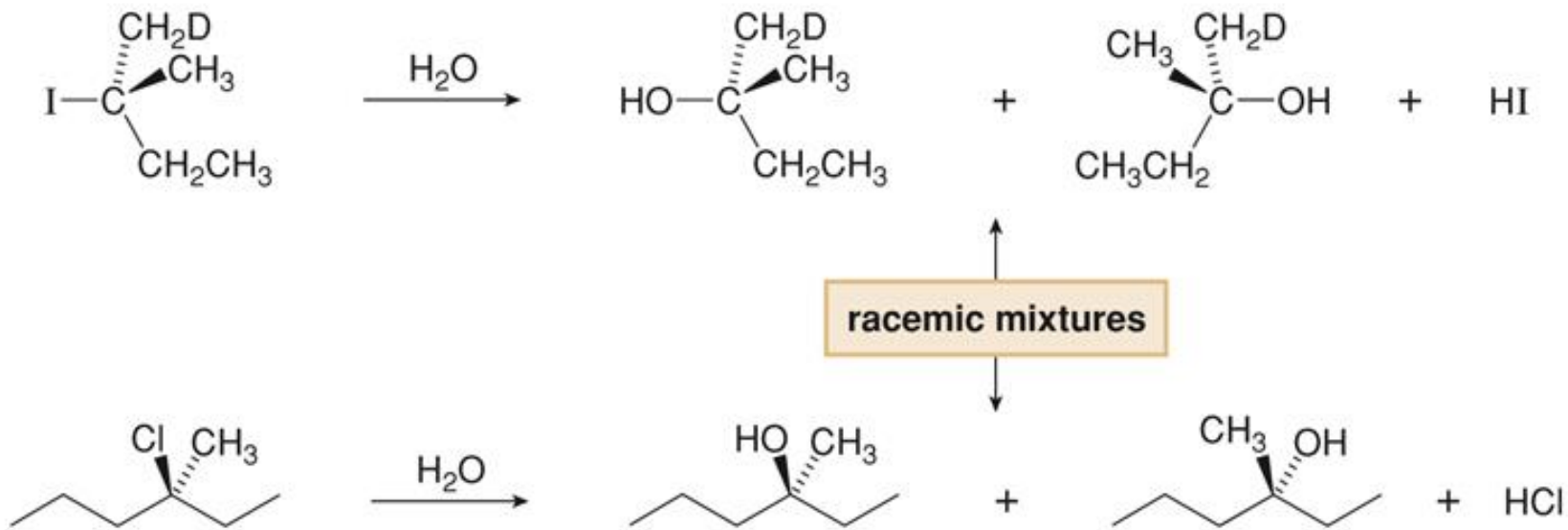
Il carbocatione che si forma nel primo stadio è una specie planare (il carbonio carico positivamente è ibridato sp^2): l'attacco del nucleofilo può avvenire indifferentemente da entrambe le facce.

Se il carbonio direttamente coinvolto nella reazione di sostituzione nucleofila è **chirale**, il prodotto della reazione è costituito da una miscela di enantiomeri. In pratica si osserva una completa **racemizzazione**.



- La perdita del gruppo uscente nello stadio [1] genera un carbocatione planare che è achirale. Nello stadio [2], l'attacco del nucleofilo può avvenire da entrambi i lati per fornire due prodotti che sono una coppia di enantiomeri.
- Dal momento che il nucleofilo non ha una direzione privilegiata di attacco, i due enantiomeri sono prodotti in ugual quantità, si forma cioè una miscela racemica. Si dice pertanto che è avvenuta una **racemizzazione**.

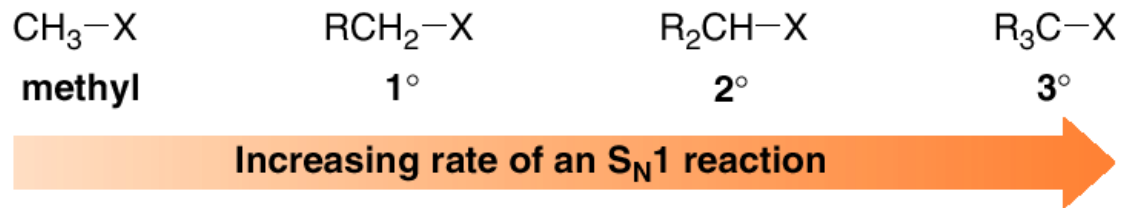




il meccanismo di reazione descritto suggerisce che nella S_N1 il risultato stereochimico è la racemizzazione

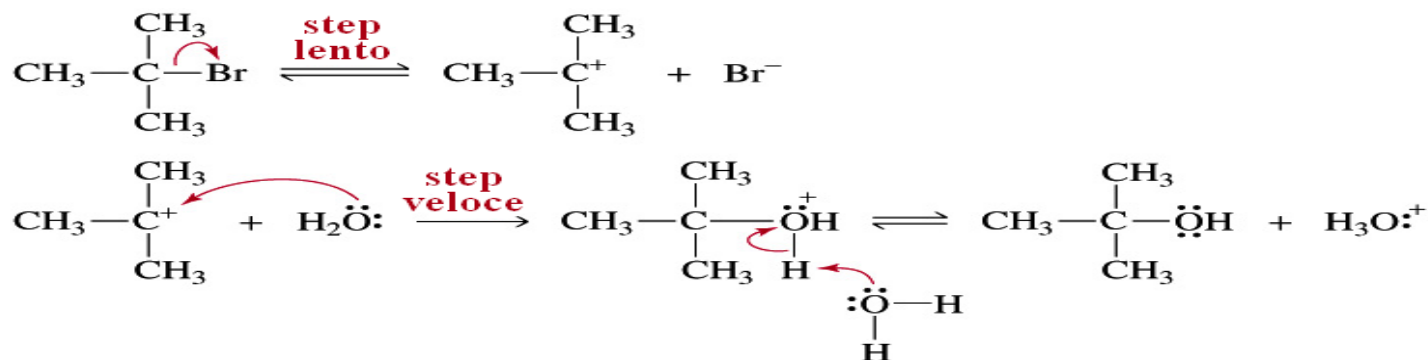
La natura del gruppo R

- La velocità di una reazione S_N1 è influenzata dal tipo di alogenuro coinvolto.

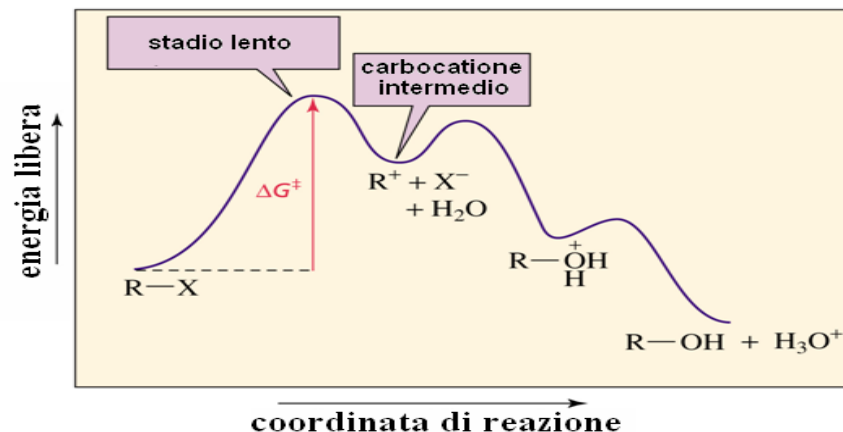


- 3° Alkyl halides undergo S_N1 reactions rapidly.
 - 2° Alkyl halides react more slowly.
 - Methyl and 1° alkyl halides do *not* undergo S_N1 reactions.
- Questo andamento è esattamente opposto a quello osservato nel meccanismo S_N2 .

La velocità della reazione è favorita dall'esistenza di un elevato ingombro sterico a livello del sito di reazione.

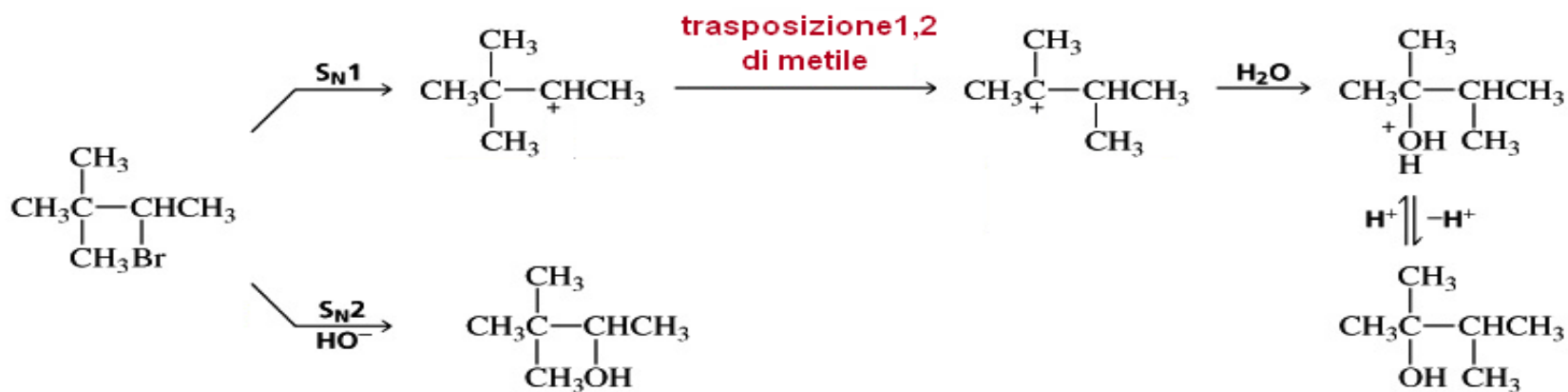
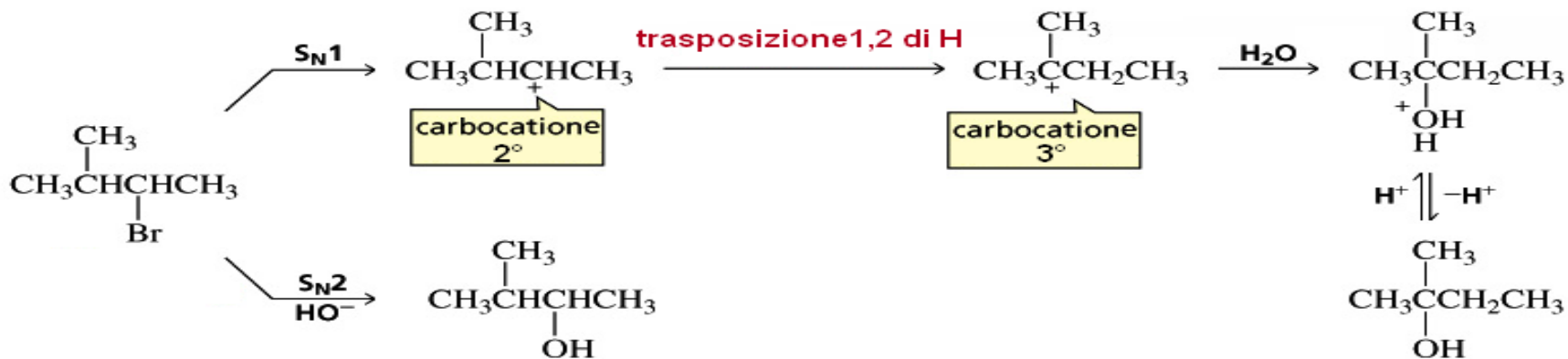


solvente H ₂ O		nucleofilo H ₂ O	
alogenuro alchilico	classe dell'alogenuro alchilico	velocità relativa	
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \text{Br} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	terziario	1,200,000	
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 - \text{CH} - \text{Br} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	secondario	11.6	
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{Br} \end{array}$	primario	1.00	
$\text{CH}_2 - \text{Br}$	metile	1.05	



più reattivo \rightarrow 3° alkyl halide > 2° alkyl halide > 1° alkyl halide \leftarrow **meno reattivo**

Poiché nel 1° stadio della sostituzione nucleofila S_N1 si forma un carbocatione è possibile che si realizzino trasposizioni:



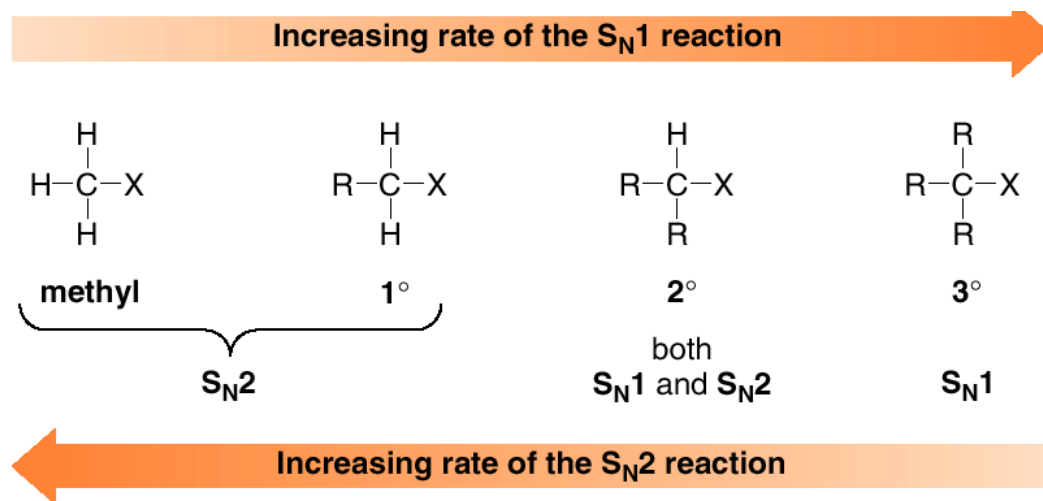
Characteristic	Result
-----------------------	---------------

Kinetics	<ul style="list-style-type: none">• First-order kinetics; rate = $k[\text{RX}]$
Mechanism	<ul style="list-style-type: none">• Two steps
Stereochemistry	<ul style="list-style-type: none">• Trigonal planar carbocation intermediate• Racemization at a single stereogenic center
Identity of R	<ul style="list-style-type: none">• More substituted halides react fastest.• Rate: $\text{R}_3\text{CX} > \text{R}_2\text{CHX} > \text{RCH}_2\text{X} > \text{CH}_3\text{X}$

Quando un meccanismo è S_N1 o S_N2 ?

- **Quattro fattori** sono importanti nel predire se una data reazione possa procedere attraverso un meccanismo S_N1 o S_N2 —Il più importante è la natura dell'alogenuro alchilico.

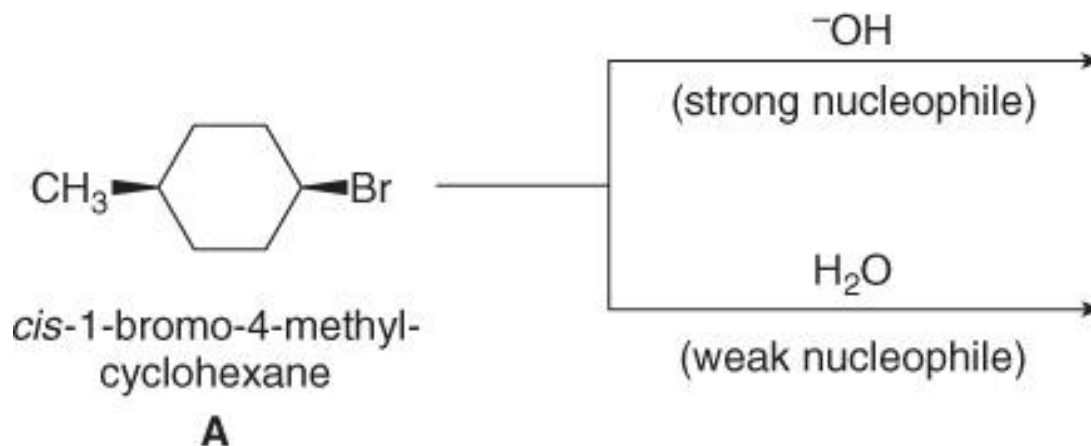
1-Natura dell'alogenuro alchilico (fattore più importante)



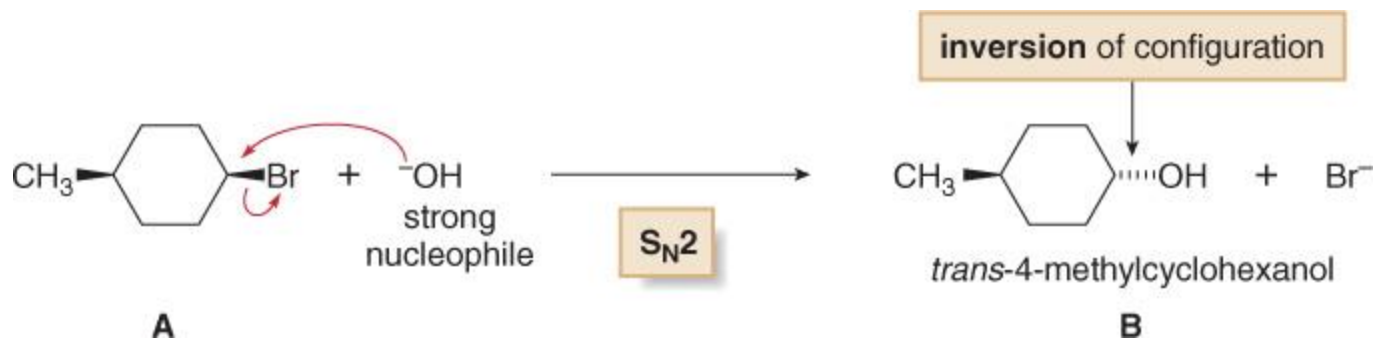
- Methyl and 1° halides (CH_3X and RCH_2X) undergo S_N2 reactions only.
- 3° Alkyl halides (R_3CX) undergo S_N1 reactions only.
- 2° Alkyl halides (R_2CHX) undergo both S_N1 and S_N2 reactions. Other factors determine the mechanism.

2-Natura del nucleofilo

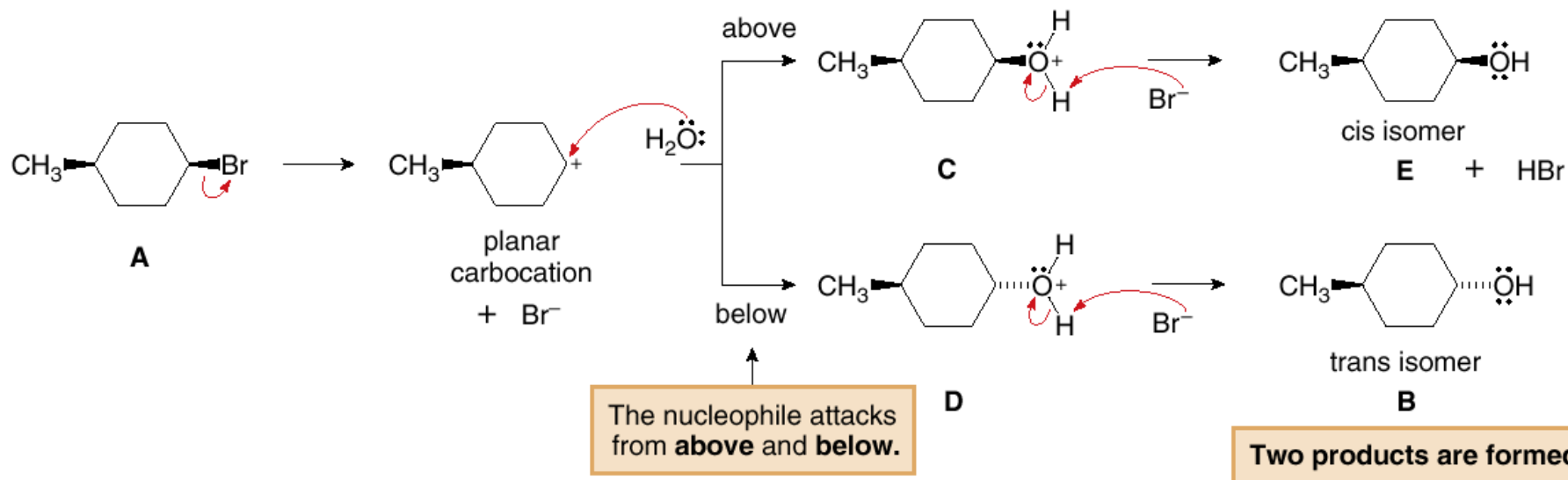
- La natura del nucleofilo è un altro fattore.
- Nucleofili forti (che di solito portano una carica negativa) presenti in alte concentrazioni favoriscono le reazioni S_N2 .
- Nucleofili deboli, come H_2O e ROH favoriscono le reazioni S_N1 diminuendo la velocità di ogni reazione competitiva S_N2 .
- Confrontiamo i prodotti di sostituzione formati quando un alogenuro 2° è trattato con il nucleofilo forte HO^- o con il nucleofilo debole H_2O . Poiché l'alogenuro 2° può reagire con entrambi i meccanismi, è la forza del nucleofilo a determinare quale meccanismo avrà luogo.



- Il nucleofilo forte favorisce il meccanismo S_N2 .

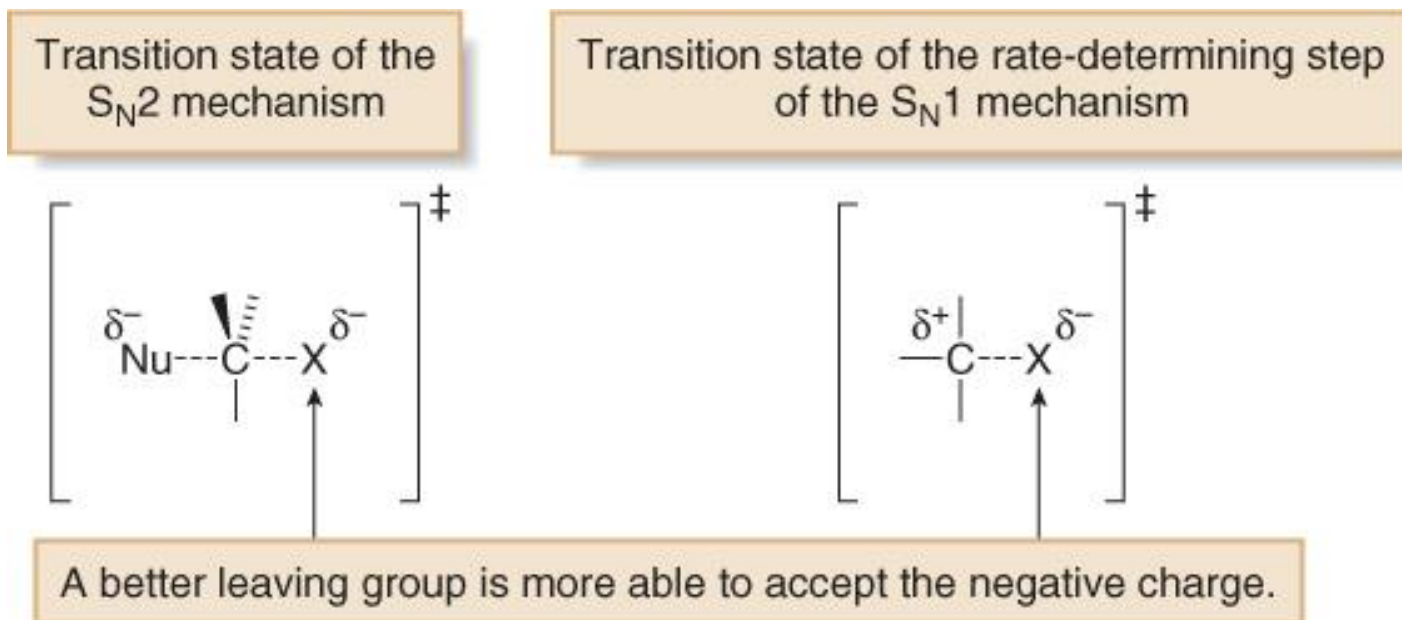


- Il nucleofilo debole favorisce il meccanismo S_N1 .



3-Natura del gruppo uscente

- Un miglior gruppo uscente fa aumentare la velocità sia della reazione S_N1 sia di quella S_N2 .



R-F R-Cl R-Br R-I



Increasing leaving group ability
Increasing rate of S_N1 and S_N2 reactions

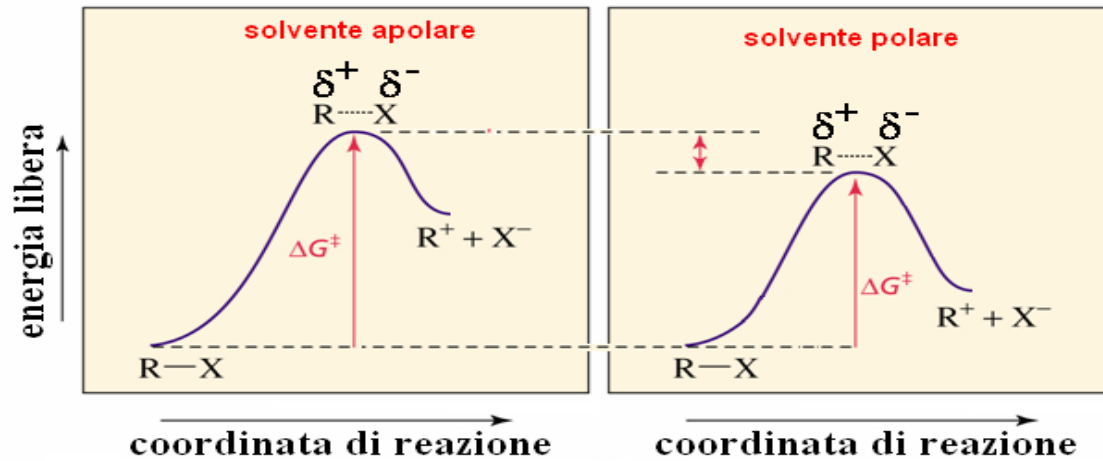
Natura del solvente

- ❖ Solventi polari protici sono adatti alle S_N1
- ❖ Solventi polari aprotici sono adatti alle S_N2

I solventi polari protici favoriscono le S_N1 perché gli intermedi ionici sono stabilizzati per solvatazione

I solventi polari aprotici favoriscono le S_N2 perché i nucleofili non sono efficacemente solvatati e quindi presentano una maggior nucleofilia

Nella S_N1 questo fattore ha molta importanza, perché nello stadio lento della reazione (il primo step) da una specie neutra si genera un catione.



Velocità delle reazioni S_N1 in funzione del tipo di solvente

$$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3\text{C} \text{---} \text{Cl} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array} + \text{ROH} \xrightarrow{\text{solvolisi}} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3\text{C} \text{---} \text{OR} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array} + \text{HCl}$$

Solvente	$\frac{k(\text{solvente})}{k(\text{etanolo})}$
Acqua	100.000
80% acqua: 20% etanolo	14.000
40% acqua: 60% etanolo	100
Etanolo	1

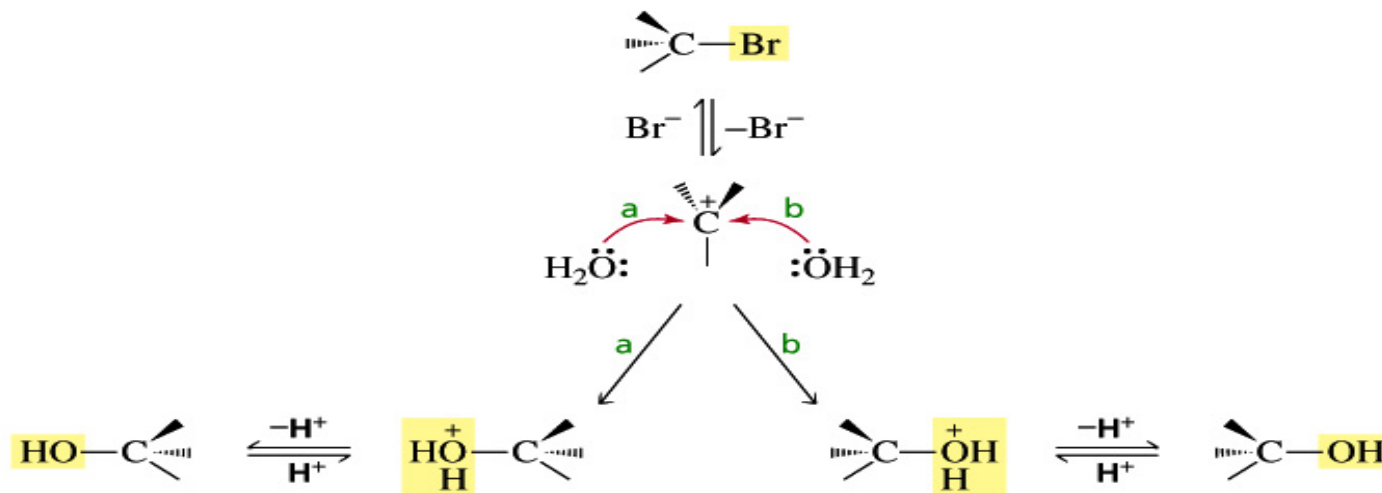
Polarietà del solvente crescente ↑

↑ Velocità di solvolisi crescente

La geometria dello stato di transizione, quindi, è caratterizzata da una significativa separazione di carica. Pertanto solventi polari stabilizzeranno più efficacemente lo stato di transizione che il reagente e promuoveranno così la reazione

Stereochimica della sostituzione nucleofila alifatica

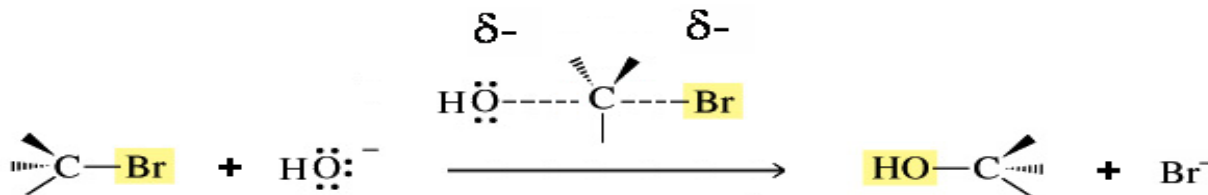
Quando il gruppo uscente è attaccato ad un carbonio chirale la sostituzione S_N1 porta alla formazione di **2 stereoisomeri**:



la configurazione relativa del Carbonio alcolico risulta invertita rispetto a quella che esso aveva nell'alogenuro di partenza

la configurazione relativa del Carbonio alcolico risulta conservata rispetto a quella che esso aveva nell'alogenuro di partenza

Se invece la sostituzione segue il meccanismo S_N2 allora il prodotto sarà costituito da un solo stereoisomero e presenterà la configurazione del carbonio chirale invertita.

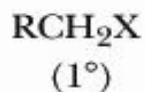
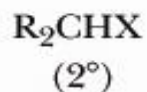
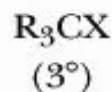


Effetto dei fattori sterici ed elettronici nella competizione fra reazioni S_N1 e S_N2 degli alogenuri alchilici

Governata dai fattori elettronici

S_N1

Stabilità del carbocatione



Accesso al sito di reazione

S_N2

Governata da fattori sterici

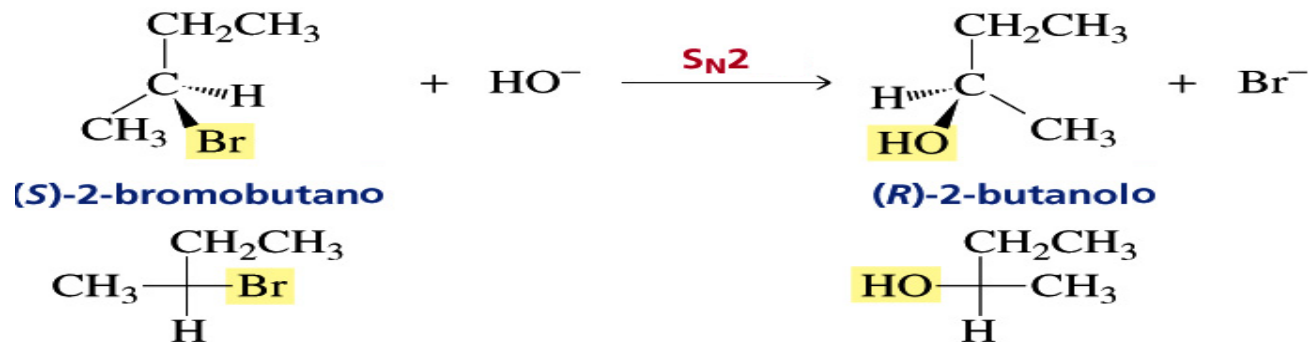
1. Gli alogenuri metilici e i primari reagiscono solamente con un meccanismo S_N2 ; non reagiscono con una reazione S_N1 .
2. Gli alogenuri terziari non reagiscono con una S_N2 ; reagiscono solamente con una S_N1 .
3. Gli alogenuri alchilici secondari possono reagire sia con un meccanismo S_N1 che S_N2 e ciò dipende dal solvente e dal nucleofilo.

Sommario dei fattori che favoriscono le reazioni S_N1 o S_N2 degli alogenuri alchilici

Tipo di alogenuro alchilico	S_N2	S_N1
Metile CH_3X	La S_N2 è favorita.	La S_N1 non avviene. Il carbocatione metilico è così instabile che la sua formazione in soluzione non è mai stata osservata.
Primario RCH_2X	La S_N2 è favorita.	La S_N1 avviene di rado. I carbocationi primari sono così instabili che la loro formazione in soluzione è stata osservata solo di rado.
Secondario R_2CHX	La S_N2 è favorita in solventi aprotici con buoni nucleofili.	La S_N1 è favorita in solventi protici con nucleofili deboli. Può verificarsi una trasposizione del carbocatione.
Terziario R_3CX	La S_N2 non avviene a causa dell'impedimento sterico intorno al centro di reazione.	La S_N1 è favorita a causa della facile formazione dei carbocationi terziari.
Sostituzione su un centro chirale	Inversione di configurazione. Il nucleofilo attacca il centro chirale dalla parte opposta rispetto al gruppo uscente.	La racemizzazione è favorita. 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.

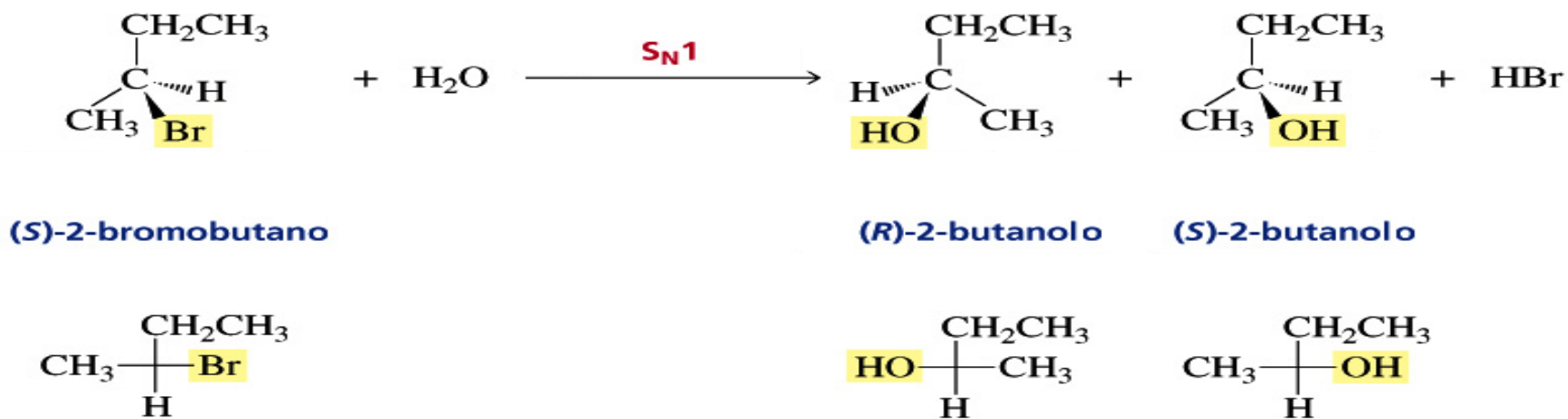
esempi

Meccanismo S_N2

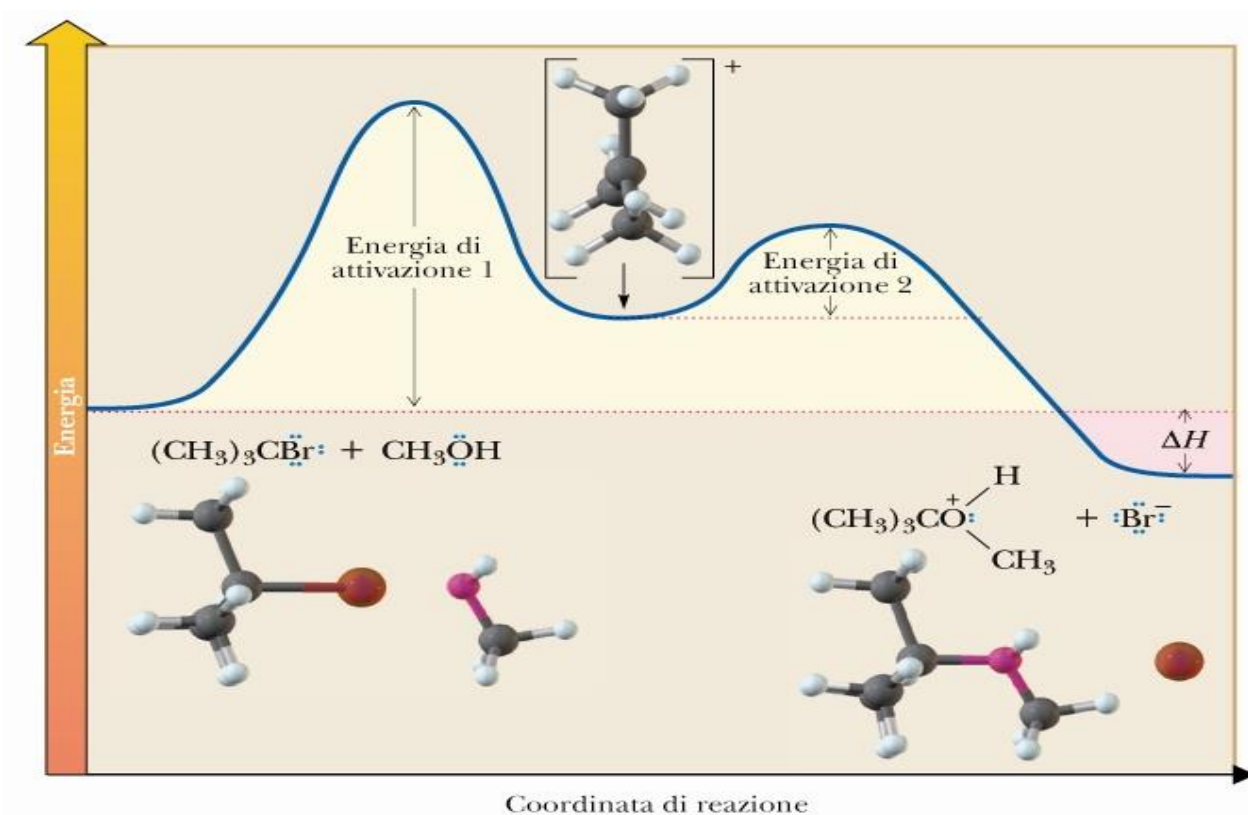
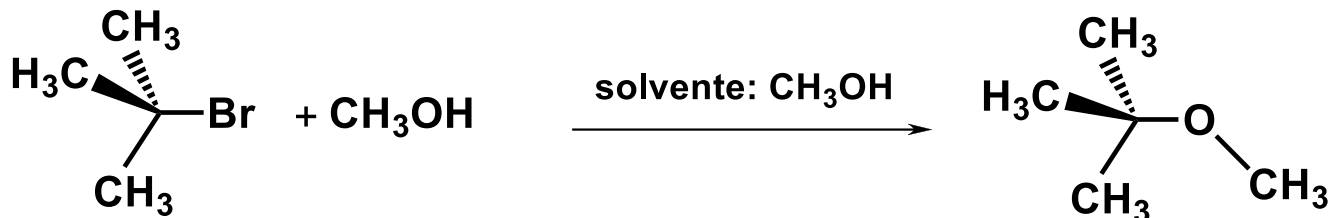


Meccanismo S_N1

Miscela racemica



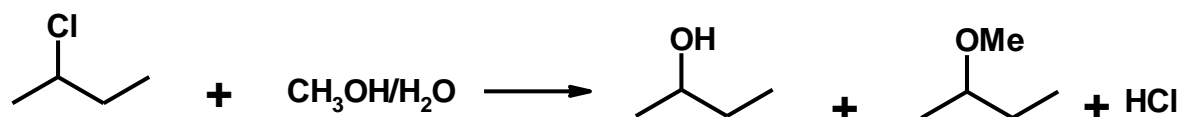
Quando il solvente rappresenta anche il nucleofilo la reazione viene chiamata **solvolisi** (idrolisi, nel caso dell'acqua)



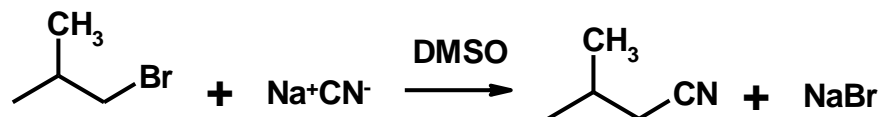
Analisi di reazioni di sostituzione nucleofila

Considerare:

1. La struttura del substrato che subisce la sostituzione
 - a) grado di sostituzione del centro che subisce l'attacco;
 - b) caratteristiche del gruppo uscente
2. reattività (nucleofilia) e ingombro del nucleofilo;
3. Caratteristiche del solvente (polarità ed eventuale proticità)

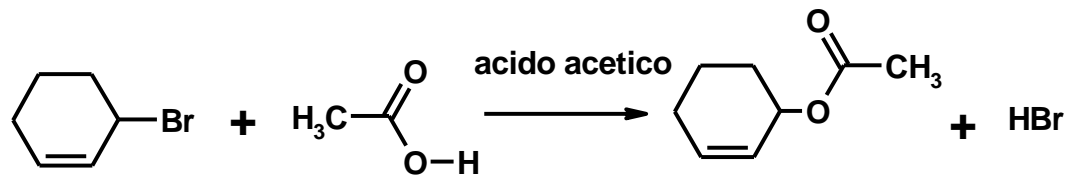


Meccanismo S_N1

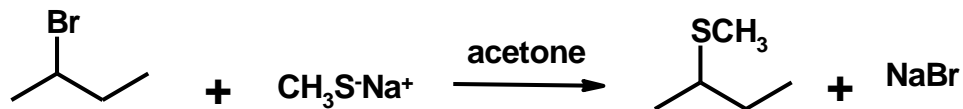


Meccanismo S_N2

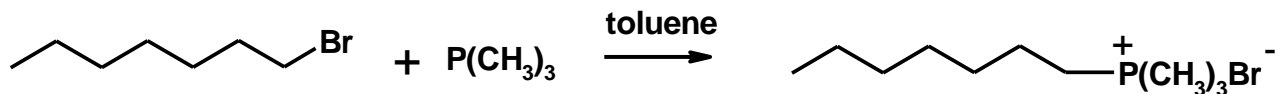
Analisi di reazioni di sostituzione nucleofila



Meccanismo S_N1



Meccanismo S_N2

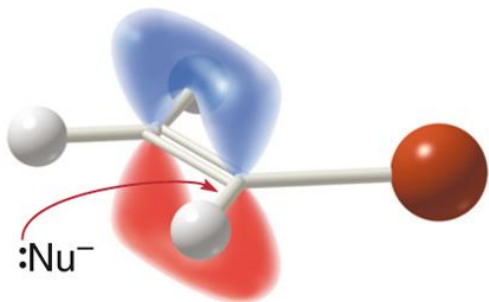


Meccanismo S_N2

Alogenuri vinilici e alogenuri arilici

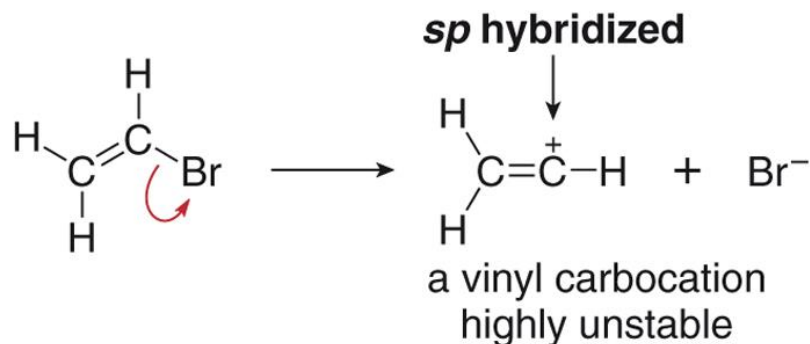
- Gli alogenuri vinilici ed arilici non subiscono le reazioni S_N1 o S_N2 , perchè l'eterolisi del legame C—X formerebbe un catione vinilico o arilico altamente instabile.

- a. **Vinyl halides and the S_N2 mechanism:**
Backside attack of the nucleophile is not possible.



Backside attack would force the nucleophile to approach in the plane of the double bond.

- b. **Vinyl halides and the S_N1 mechanism:**
Heterolysis of the C—X bond forms a very unstable carbocation, making the rate-determining step very slow.

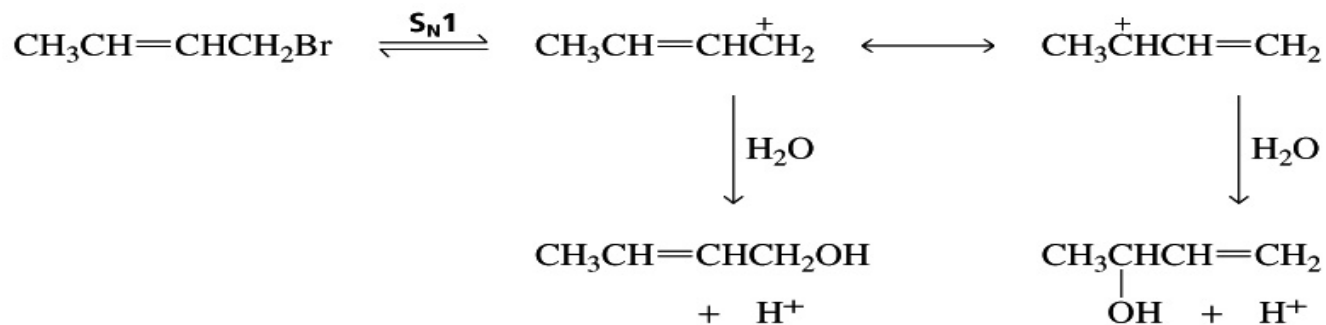
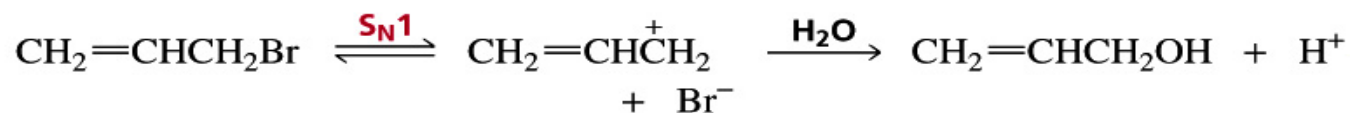
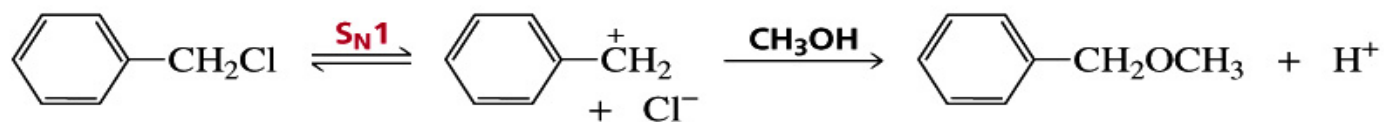


Alogenuri vinilici e alogenuri arilici

Alogenuri benzilici e allylici possono partecipare a sostituzioni alifatiche sia secondo il meccanismo S_N1 che S_N2 , in funzione delle particolari condizioni scelte per la reazione.



Però gli alogenuri benzilici e allilici terziari non reagiscono con il meccanismo S_N2 a causa dell'eccessivo impedimento sterico sul sito di reazione.



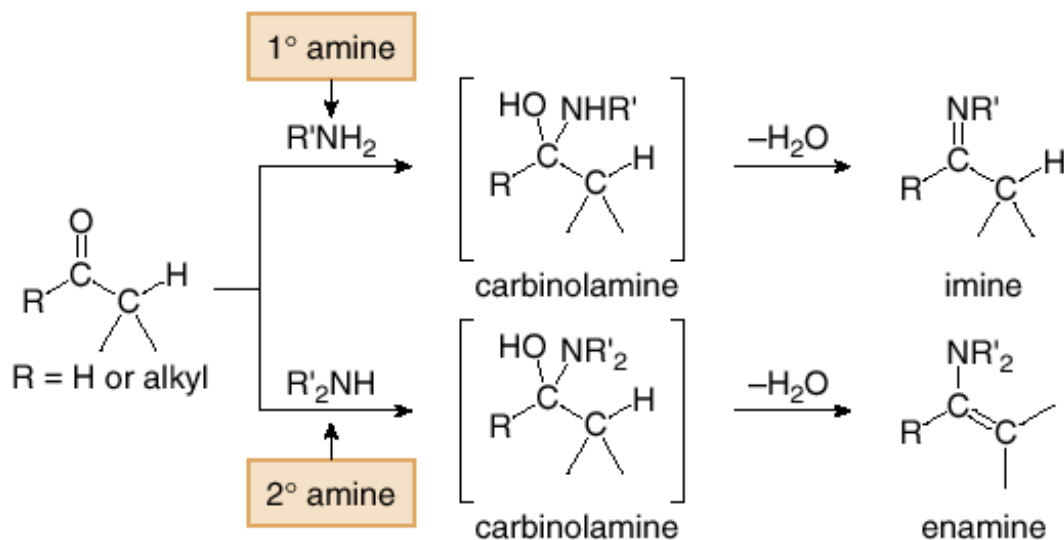
Gli alogenuri alchilici e la sostituzione nucleofila

	Nucleophile (:Nu ⁻)	Product	Name
Oxygen compounds	^-OH	R-OH	alcohol
	$^-OR'$	R-OR'	ether
	$\begin{array}{c} O \\ \\ ^-O-C-R' \end{array}$	$\begin{array}{c} O \\ \\ R-O-C-R' \end{array}$	ester
Carbon compounds	^-CN	R-CN	nitrile
	$^-C\equiv C-H$	R-C≡C-H	alkyne
Nitrogen compounds	N_3^-	R-N ₃	azide
	$:NH_3$	R-NH ₂	amine
Sulfur compounds	^-SH	R-SH	thiol
	$^-SR'$	R-SR'	sulfide
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> products of nucleophilic substitution </div> ↑			

Ammine che reagiscono come nucleofili

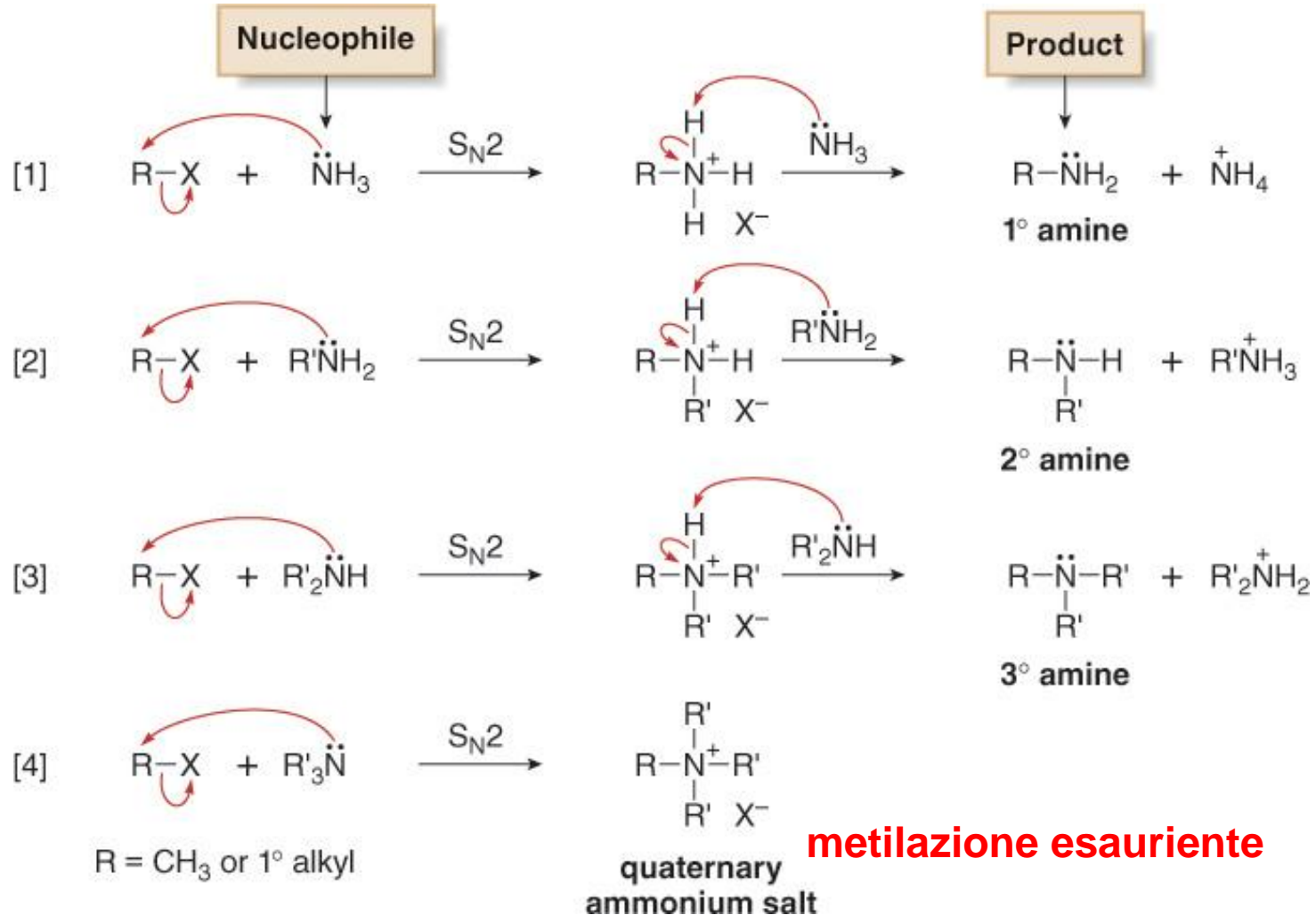
la reazione delle ammine con composti carbonilici:

Aldehydes and ketones react with 1° amines to form **imines** and with 2° amines to form **enamines**. Both reactions involve nucleophilic addition of the amine to the carbonyl group to form a carbinolamine, which then loses water to form the final product.



Preparazione delle ammine

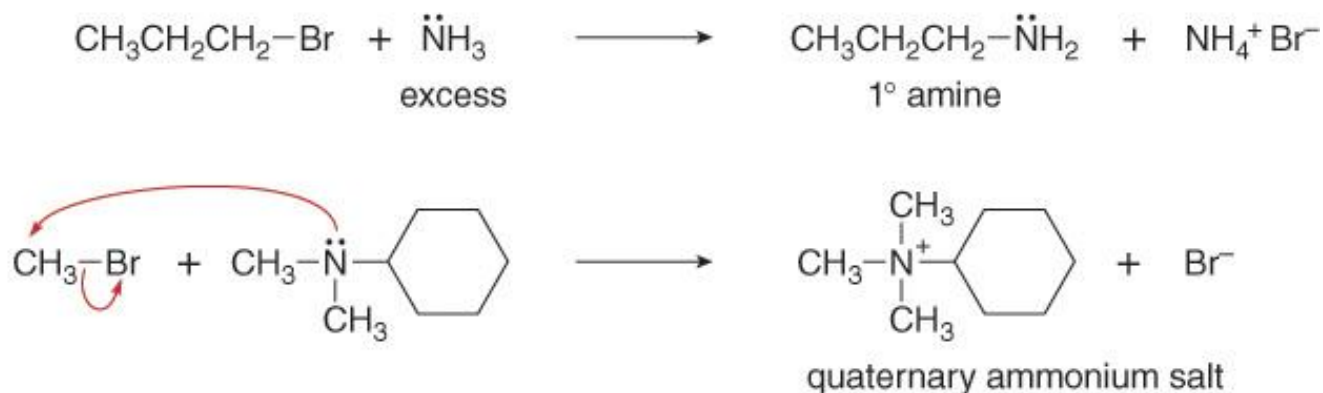
Formazione di ammine mediante sostituzione nucleofila



Sostituzione nucleofila diretta

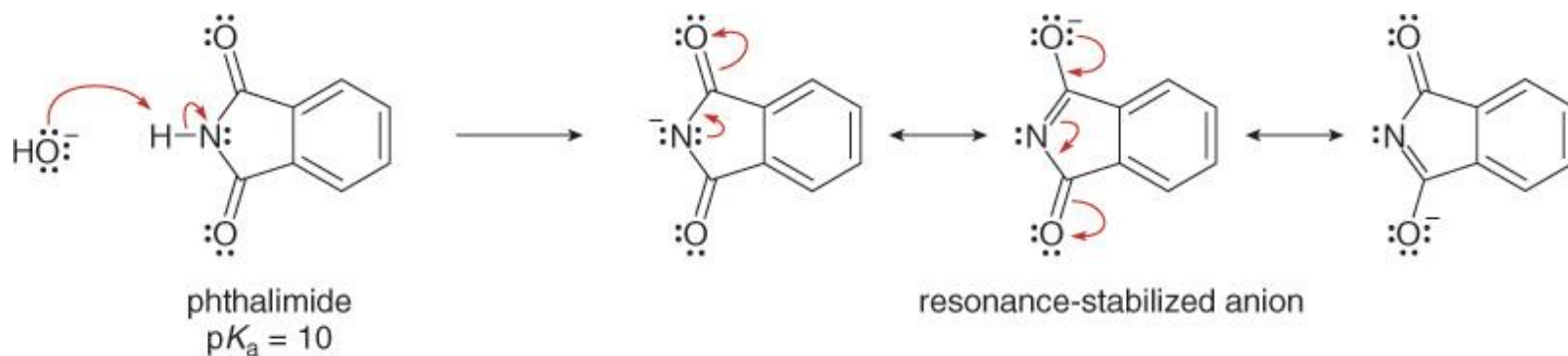
- Anche se questo processo sembra molto semplice, la sua utilità è limitata dalla **polialchilazione** dell'azoto.
- Tutte le ammine formate per sostituzione nucleofila hanno ancora un doppietto elettronico non di legame, che le rende buoni nucleofili. Esse sono in grado di reagire con il rimanente alogenuro alchilico per formare un'ammina più sostituita, con formazione di una miscela di ammine 1°, 2°, e 3°.
- Conseguentemente, questa reazione è molto utile per preparare ammine 1° usando un grande eccesso di NH_3 , e per preparare sali di amonio quaternari per alchilazione di un nucleofilo all'azoto con uno o più equivalenti di alogenuro alchilico.

Useful $\text{S}_{\text{N}}2$ substitutions



La sintesi di Gabriel delle ammine 1°

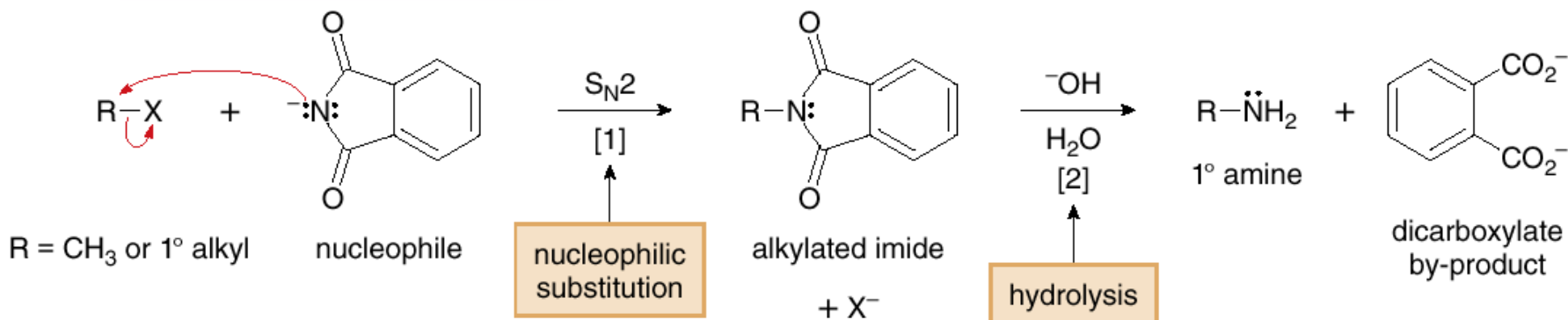
- La **sintesi di Gabriel** consiste di due stadi e usa un nucleofilo derivato dalla **ftalimide** per sintetizzare ammine 1° mediante sostituzione nucleofila.
- Il legame N—H di un'imide è particolarmente acido perchè l'anione che si ottiene è stabilizzato per risonanza dai due gruppi carbonilici vicini.



- Una reazione acido-base forma un anione nucleofilo che può reagire con un alogenuro alchilico non ingombrato in una reazione $\text{S}_{\text{N}}2$, per formare un prodotto di sostituzione.

- L'imide alchilata viene poi idrolizzata con una soluzione aquosa basica per formare un'ammina 1° e un dicarbossilato.

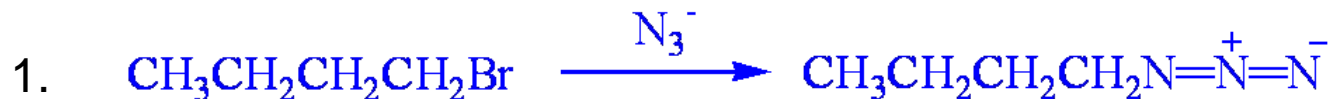
Steps in the Gabriel synthesis



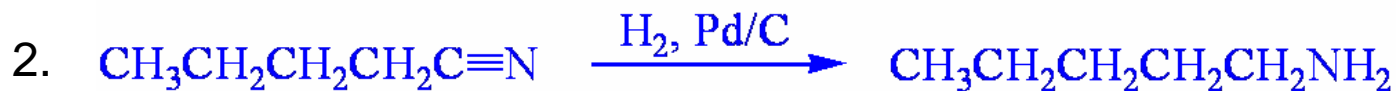
- The Gabriel synthesis converts an alkyl halide into a 1° amine by a two-step process: nucleophilic substitution followed by hydrolysis.

Altre reazioni SN2 utilizzabili per la preparazione di ammine primarie

Reazione di un alogenuro alchilico con l'anione azide (N_3^-), seguita da idrogenazione palladio-catalizzata del prodotto di sostituzione



Reazione di un alogenuro alchilico con l'anione cianuro (CN^-) e successiva idrogenazione palladio-catalizzata della funzione nitrilica

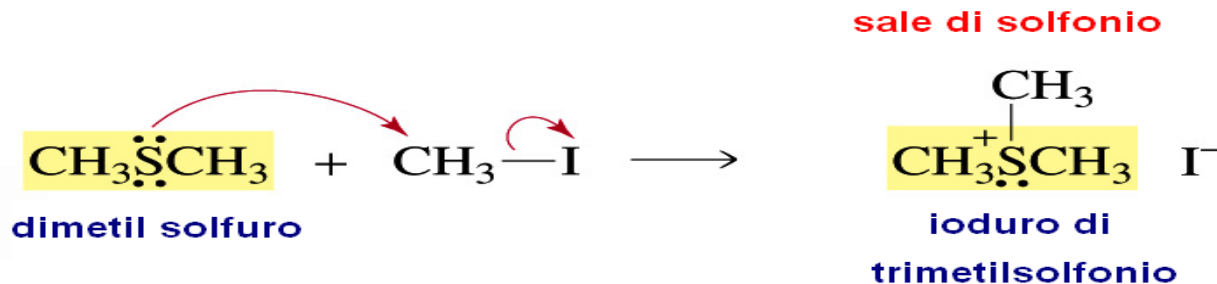


Tioalcoli e solfuri alchilici come nucleofili

Analogamente alle ammine, anche i **tioalcoli** e i **solfuri alchilici** sono **buoni nucleofili** e danno luogo facilmente a reazioni di sostituzione nucleofila alifatica:

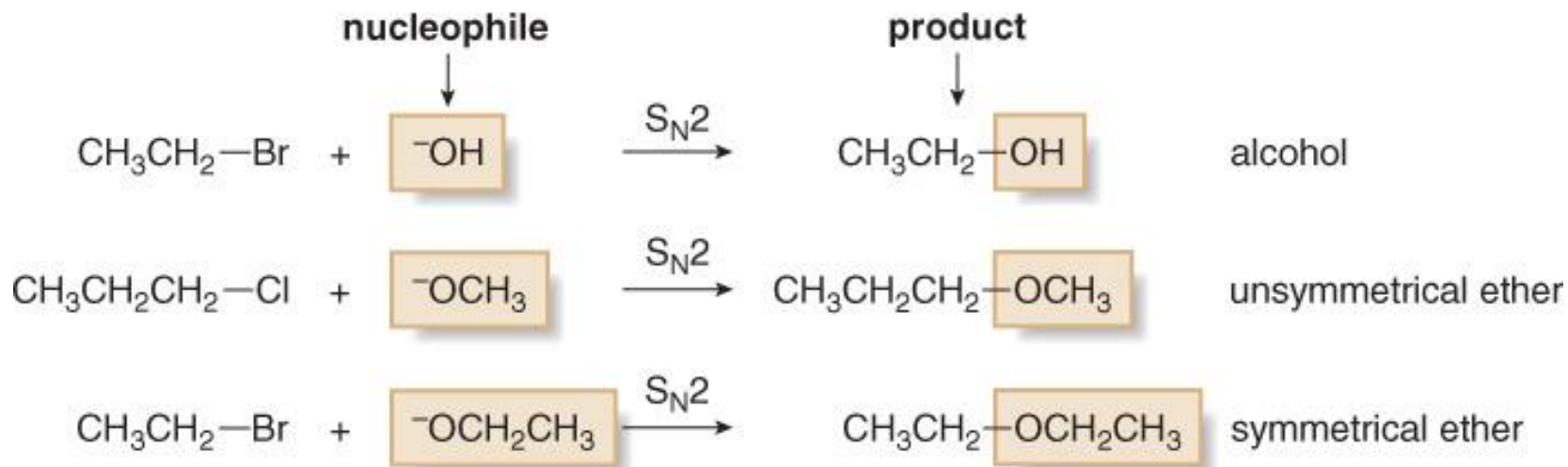


In solventi protici RS^- è più nucleofilo di RO^- (peggiore solvatazione perché S è molto più voluminoso di O e meno elettronegativo)



Alcoli e eteri come nucleofili

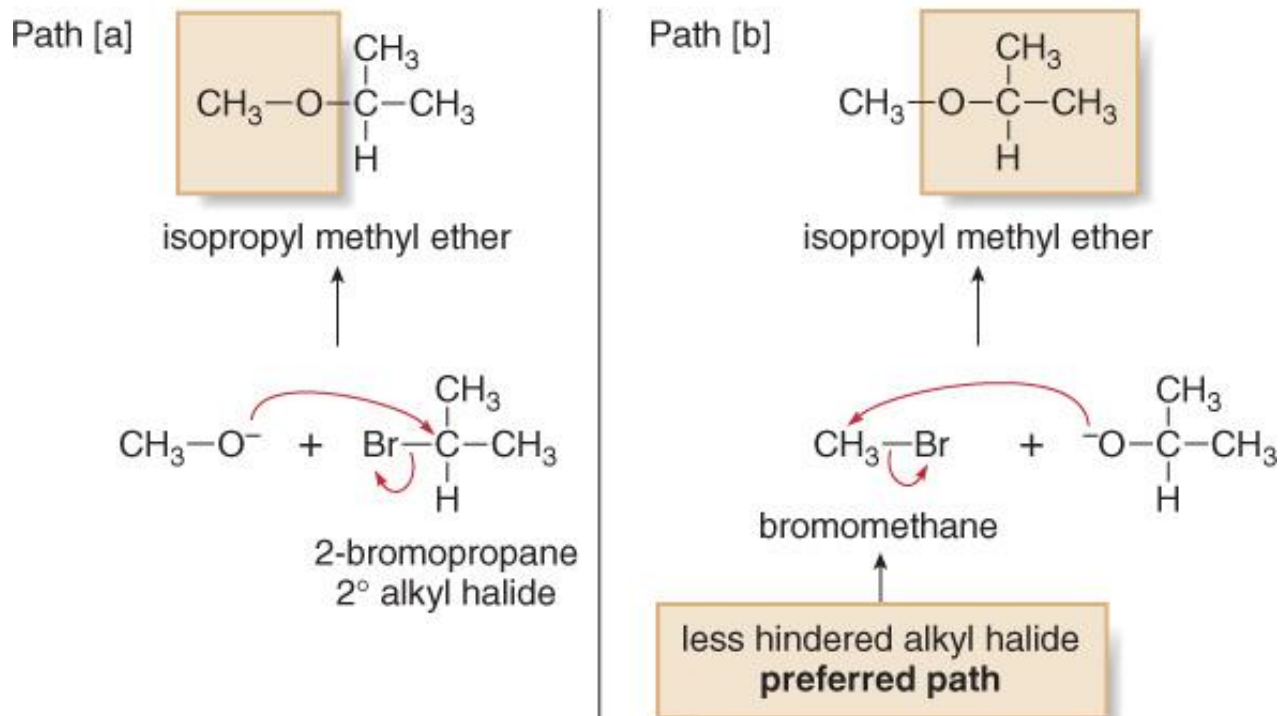
- **Preparazione:** Alcoli ed eteri sono entrambi prodotti comuni delle reazioni di sostituzione nucleofila.



- La preparazione degli eteri con il metodo descritto nelle ultime due equazioni è detta **sintesi di Williamson degli eteri**.

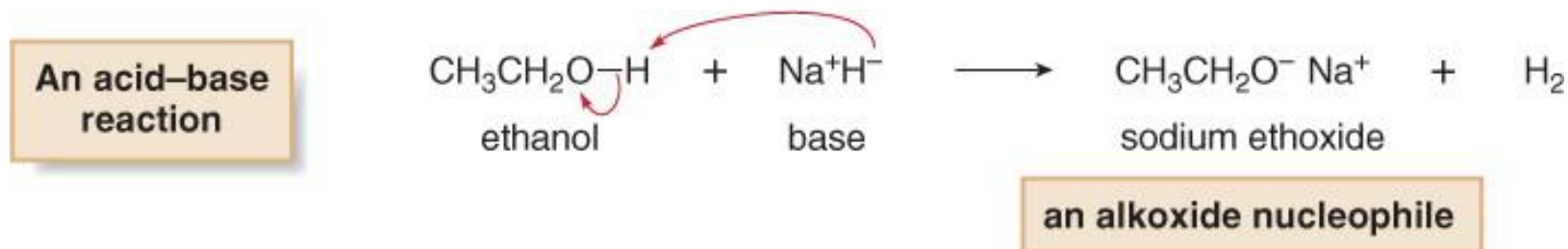
- In teoria, gli eteri non simmetrici possono essere sintetizzati in due modi diversi, ma in pratica uno dei due percorsi è preferibile.

Two possible routes to isopropyl methyl ether



Preparare un etere

- Per **preparare** un etere è necessario il sale di un alcossido.
- Gli alcossidi possono essere preparati dagli alcoli, mediante una reazione acido-base di Brønsted-Lowry. Per esempio, l'etossido di sodio ($\text{NaOCH}_2\text{CH}_3$) viene preparato per trattamento dell'etanolo con NaH .



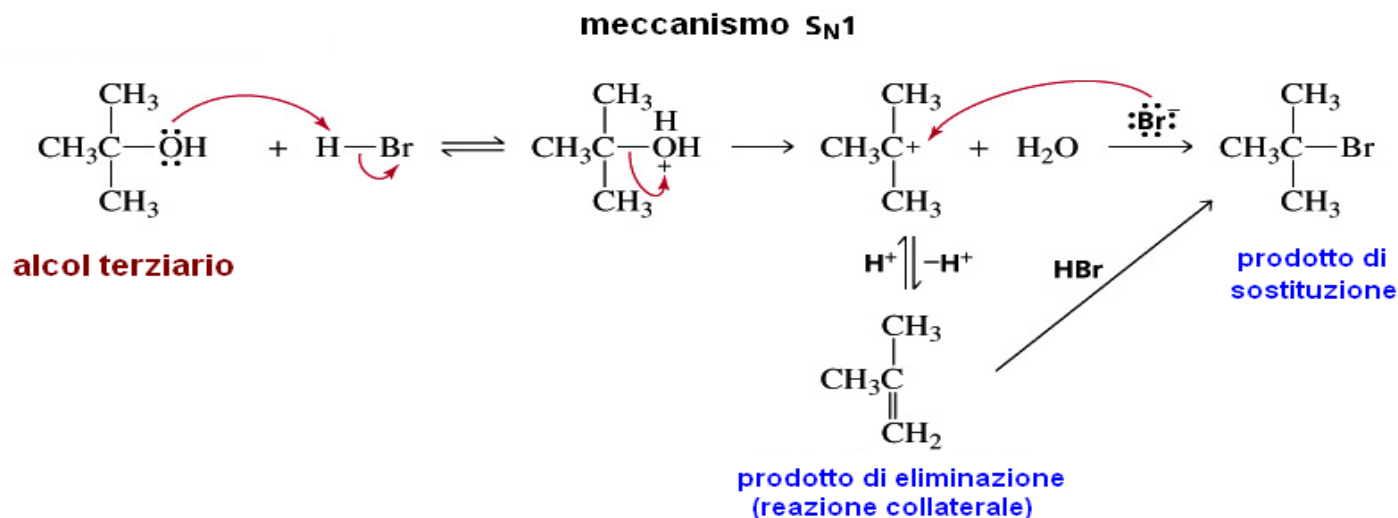
- NaH è una base particolarmente buona per preparare un alcossido perchè il prodotto secondario della reazione, H_2 , è un gas.

Substrati suscettibili di attacco nucleofilo diversi dagli alogenuri alchilici

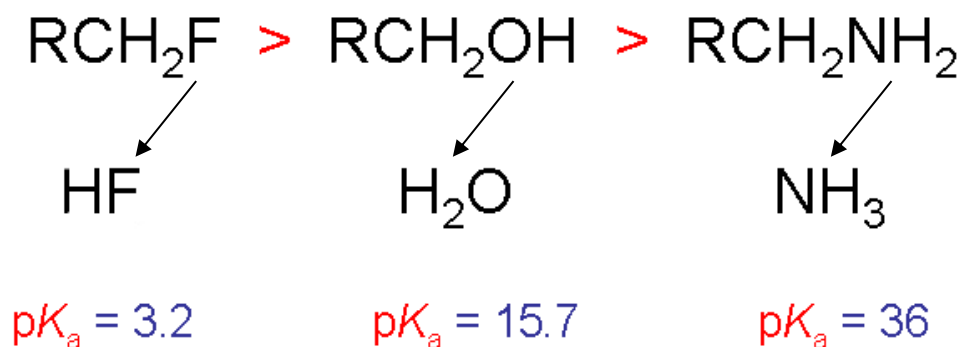
Buoni substrati su cui realizzare reazioni di sostituzione nucleofila alifatica sono: **Alcoli e Eteri, Tioalcoli e Solfuri, Alchil solfonati, Epossidi.**

Tuttavia, nel caso di **alcoli, eteri, tioalcoli e tioeteri** (solfuri) è necessario scegliere adatte condizioni di reazione per **convertire** i cattivi gruppi uscenti OH^- , SH^- , RO^- e RS^- nei **buoni gruppi uscenti** H_2O , H_2S , ROH e RSH .

Alcoli, Eteri, Tioalcoli e Solfuri reagiscono facilmente con idracidi:



A differenza di alcoli, eteri, tioalcoli e solfuri, le **ammine non** possono essere utilizzate come **substrati nelle reazioni SN**, perché l' NH_2^- è un **pessimo gruppo uscente** (è una **base molto forte**):

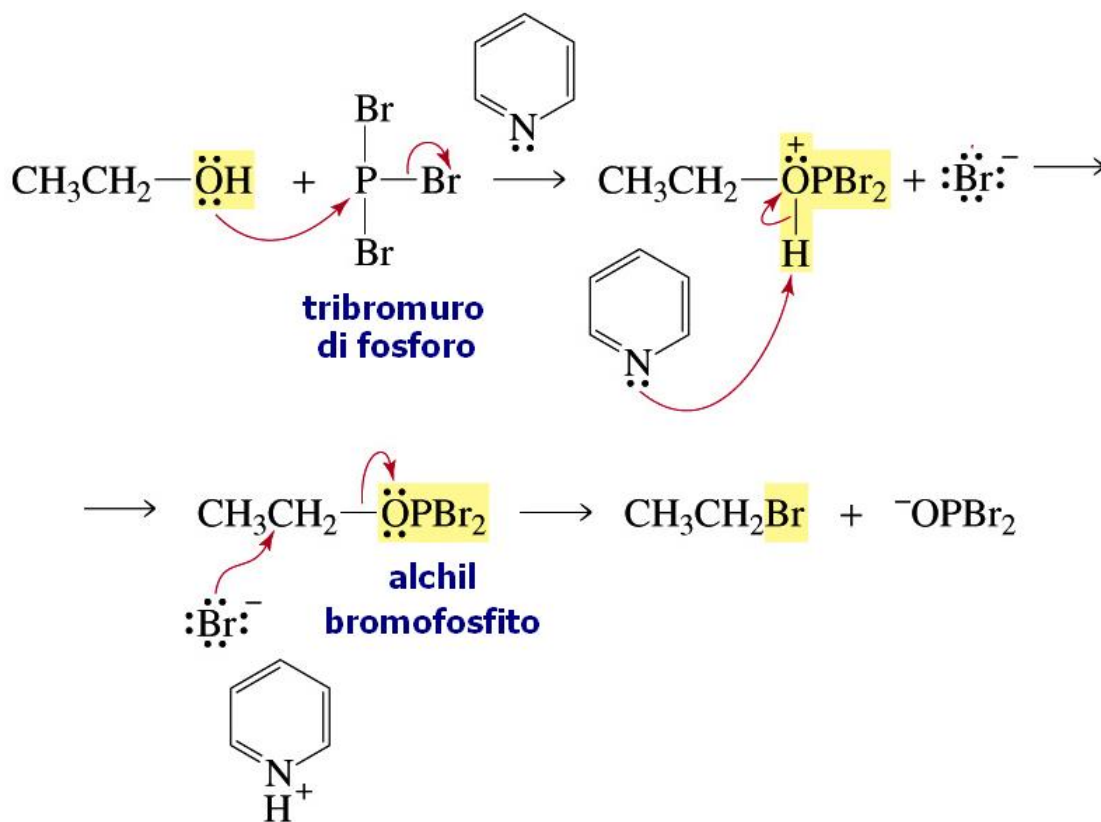


La situazione non migliora nemmeno con la protonazione, perché l' NH_3 come gruppo uscente è più basico di qualsiasi alogenuro, oltre che di H_2O , H_2S , ROH e RSH .

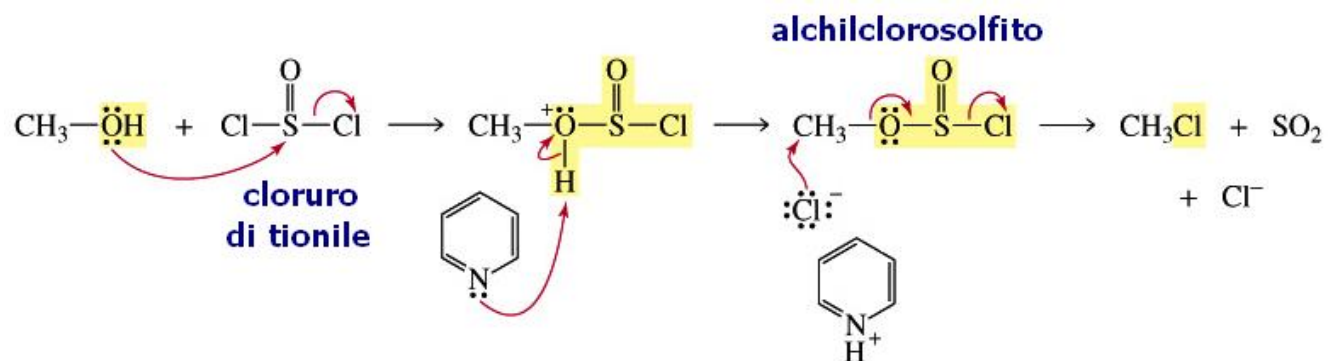


Conversione di Alcoli ad Alogenuri Alchilici con SOCl_2

Reazione di un alcol con tribromuro di fosforo PBr_3 in presenza di piridina



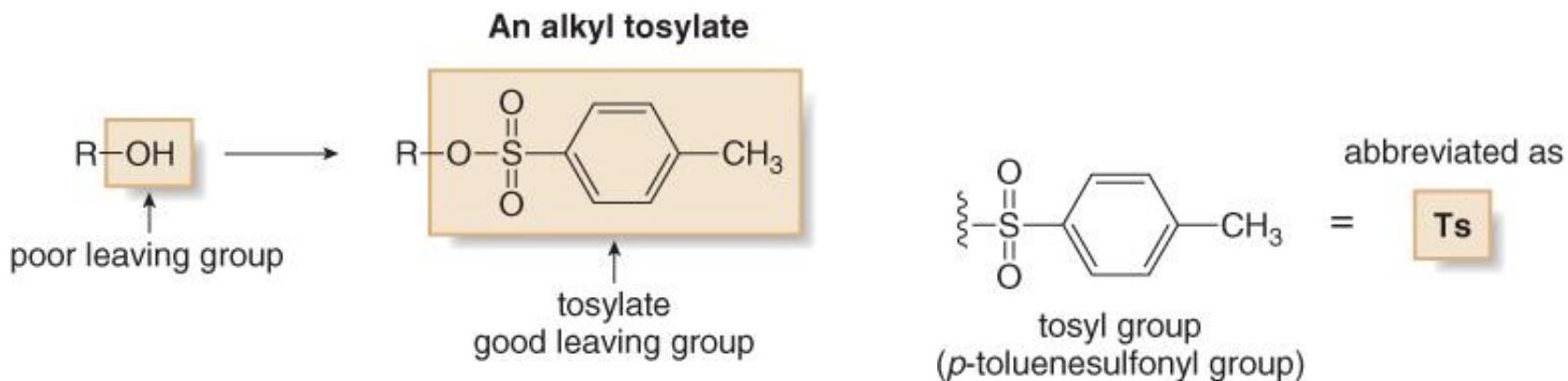
Reazione di un alcol con cloruro di tionile SOCl_2 in presenza di piridina.



Se il carbonio alcolico è chirale nella reazione con tribromuro di fosforo o cloruro di tionile esso subirà inversione di configurazione.

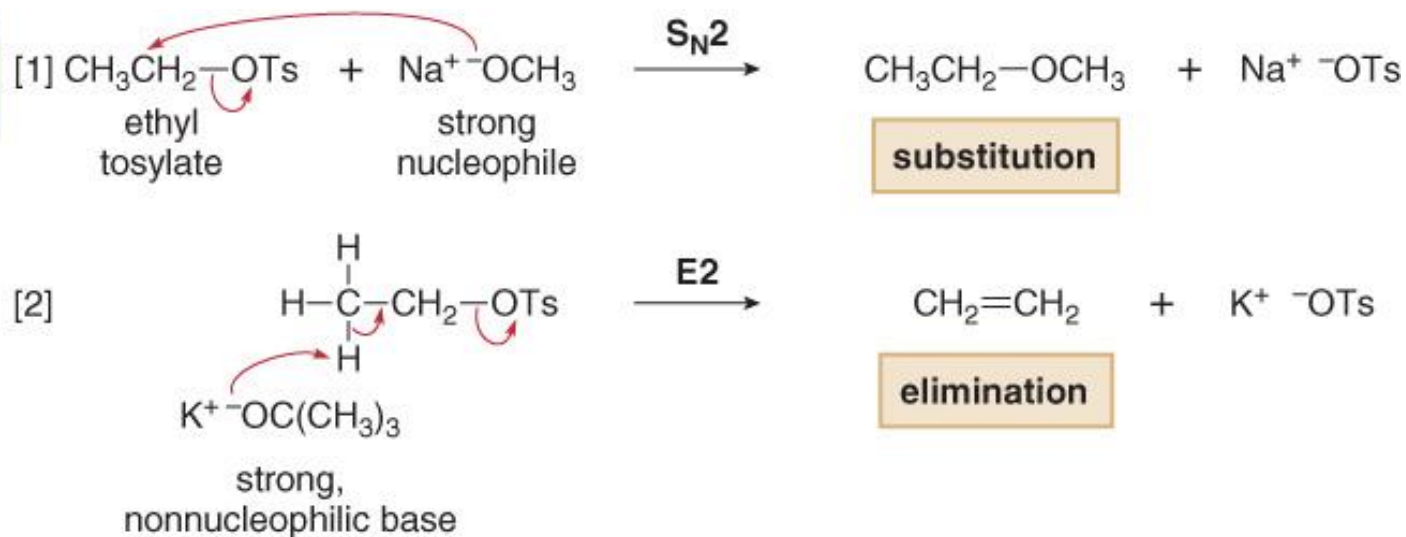
Tosilato—Un altro buon Gruppo Uscente

- Gli alcoli possono essere anche convertiti in alchil tosilati.
- Un **alchil tosilato** è composto di due parti: il gruppo alchilico R, derivato da un alcol; e il tosilato (abbreviazione di **p-toluensolfonato**), che è un buon gruppo uscente.
- Un tosilato è un buon gruppo uscente perchè il suo acido coniugato, **acido p-toluensolfonico** ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$, **TsOH**), è un acido forte ($\text{pK}_a = -7$).
- Un **gruppo tosilico**, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2^-$, è abbreviato con la sigla Ts e un tosilato con ROTs.



- Poichè i tosilati alchilici possiedono buoni gruppi uscenti, subiscono reazioni di sostituzione nucleofila e di β eliminazione, esattamente come gli alogenuri alchilici.
- Generalmente gli alchil tosilati vengono trattati con nucleofili e basi forti: in questo modo il meccanismo della sostituzione è S_N2 , e quello della eliminazione è E2.

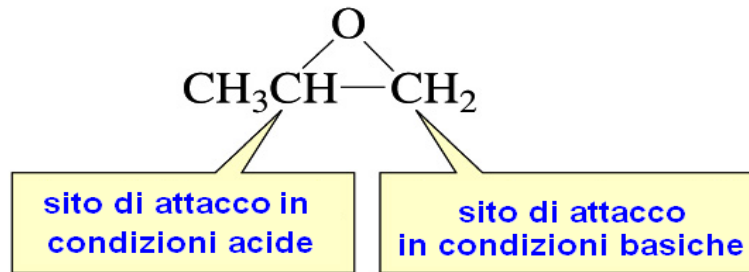
Two reactions of ethyl tosylate



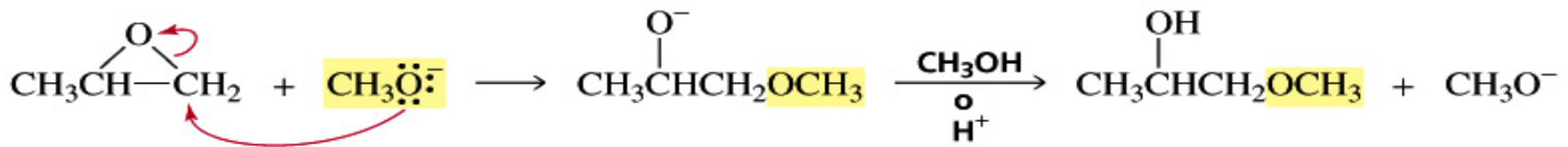
Reazioni degli epossidi

Gli **epossidi** sono eteri, ma con la particolarità di essere **molto reattivi** per la presenza di **un ciclo a 3 atomi fortemente in tensione**.

Possono reagire sia in condizioni basiche che acide, ma il risultato può essere molto diverso a livello della regiochimica se l'eossido è asimmetrico



In condizioni Basiche, l'ossigeno dell'eossido non è protonato e il meccanismo è strettamente un **S_N2**.



Il nucleofilo attacca il carbonio meno sostituito e quindi meno ingombrato

In ambiente acido, l'ossigeno dell'**epossido** viene **protonato** in uno stadio di pre-equilibrio. Il meccanismo è sempre S_N2 , ma nello **stadio di transizione** si sviluppa un **parziale carattere di carbocatione** che indirizza il nucleofilo preferenzialmente sul **carbonio più sostituito** (attacco anti, similitudine con le reazioni di attacco nucleofilo sugli ioni alonio e mercurinio)

