

## SOSTITUZIONI NUCLEOFILA SU CARBONI SATURI

Es di Nucleofili:

$\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{ROH}$ ,  $\text{RCO}_2\text{H}$ , e lo loro basi coniugate ( $\text{OH}^-$ ,  $\text{RO}^-$ ,  $\text{RCOO}^-$ )

$\text{H}_2\text{S}$ ,  $\text{RSH}$  e basi coniugate;

$\text{NH}_3$ ,  $\text{NH}_2^-$ , le ammine e i loro derivati

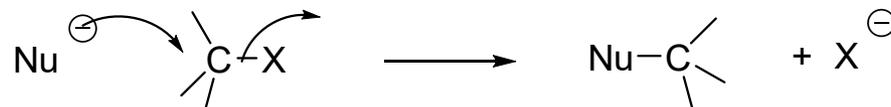
$\text{CN}^-$ ,  $\text{R}-\text{C}\equiv\ominus$  i carbanioni, i composti organo metallici

Gli ioni Alogenuri, gli ioni Idruri

Il substrato che subisce la reazione deve avere un gruppo uscente.

Questa reazione può avvenire in due modi a) Sostituzione sincrona; b) Eliminazione seguita da addizione

a)  $\text{SN}_2$ : Il nucleofilo è FORTE

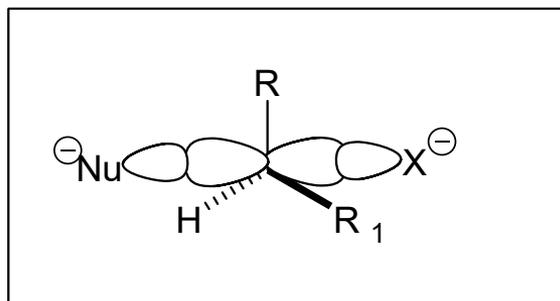


I Nucleofili possono essere anionici o neutri. In quest'ultimo caso se il substrato è neutro si formano dei sali.

1) La reazione presenta effetto Elemento. Cioè i gruppi uscenti devono essere dei buoni Gruppi Uscenti. L'ordine di reattività quindi degli alogenuri è:  $RI > RBr > RCl >> RF$   
I Solfati e i Solfonati sono particolarmente reattivi in quanto i relativi gruppi uscenti sono anioni fortemente stabili perchè basi coniugate di acidi forti

2) L'atomo di carbonio su cui avviene la sostituzione subisce inversione di Walden. Se il substrato è CHIRALE si ha una totale inversione di CONFIGURAZIONE

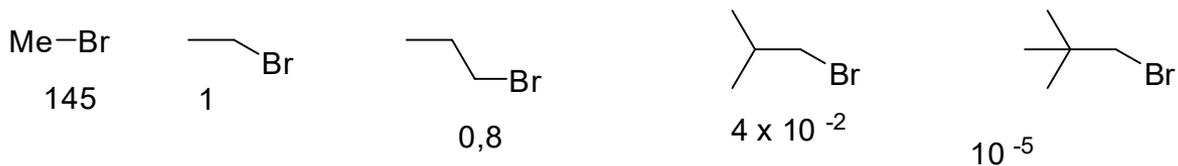
Questo dato sperimentale indica che nello ST il carbonio possiede una ibridazione ( $sp^2$ ) ed ha un orbitale p perpendicolare al piano dei legami (Geometria di una bipiramide a base triangolare), che si sovrappone in parte con un orbitale del gruppo uscente e in parte con quello del nucleofilo



3) La reattività dei gruppi alchili è, in accordo allo ST che è affollato e soffre dell'impedimento sterico:  $Me >> 1^\circ > 2^\circ$ ; I terziari normalmente non reagiscono con questo meccanismo e subiscono facilmente la E2.

L'impedimento sterico è anche determinante quando il carbonio  $\beta$ - viene sostituito con gruppi alchilici (tale effetto è chiamato Effetto  $\beta$ ).

Così ad esempio la reattività relativa dei bromuri alchilici in acetone con lo ione I

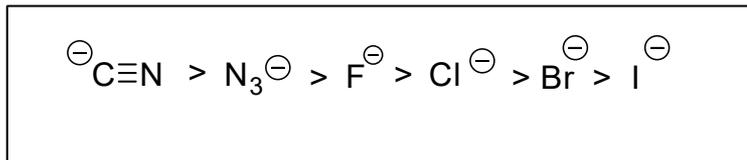


E' importante notare che si formano i rispettivi ioduri alchilici, perchè nella reazione si ottiene il KCl che è insolubile e precipita.

4) La nucleofilia dipende dal solvente.

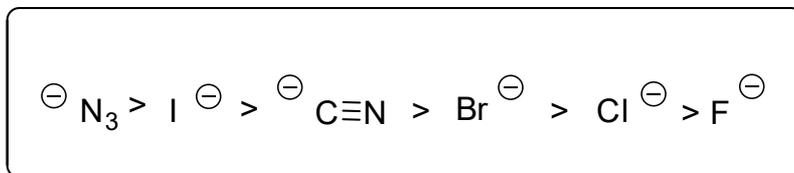
La reattività di tutti i nucleofili anionici è aumentata in SOLVENTI APROTICI POLARI, in quanto il nucleofilo è poco solvatato ed esplica pertanto tutta al sua nucleofilicità.

In DMSO l'ordine di reattività per i seguenti nucleofili è:



l'ordine di reattività dipende principalmente dalla basicità ed è opposto alla polarizzabilità

In MeOH l'ordine di reattività per gli stessi nucleofili è:



l'ordine di reattività è in accordo alla polarizzabilità

pKa di alcuni acidi coniugati:

HF = 3,45; HCl = - 5,7; HBr = -7,7; HI = -10,7; HCN= 9,3

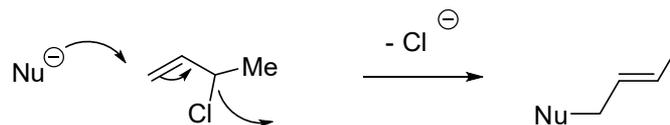
HN<sub>3</sub> = 4,74;

Sebbene la velocità della reazione è maggiore in solventi polari aprotici, essa è principalmente condotta in solventi protici polari (costi minori)

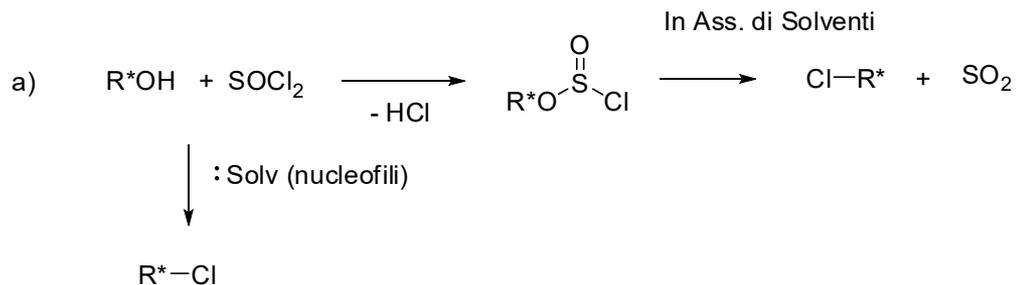
5) La catalisi elettrofila aumenta le velocità di reazione (es: ROH in catalisi acida).

6) Gli alogenuri allilici, benzilici e  $\alpha$ -carbonilici reagiscono più velocemente dei corrispondenti alogenuri alchilici. Effetto stabilizzante dell'orbitale p-greco del sistema allilico con l'orbitale p del carbonio dello stato di transizione. Anche i composti  $\alpha$ -alcossilici sono più reattivi. Per es. il  $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{Cl}$  è circa 5000 volte più reattivo del  $\text{CH}_3\text{Cl}$  nei confronti dello ione ioduro

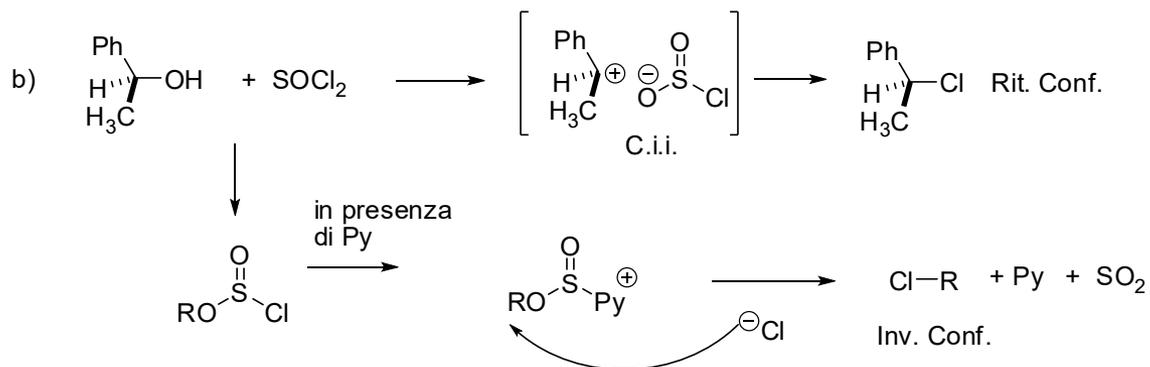
7)  $\text{SN}_2'$  I composti allilici oltre alla  $\text{SN}_2$  possono subire la sostituzione con riassetto del doppio legame. Questa sostituzione si verifica solo quando il processo  $\text{SN}_2$  è stericamente impedito:



8) S<sub>ni</sub>

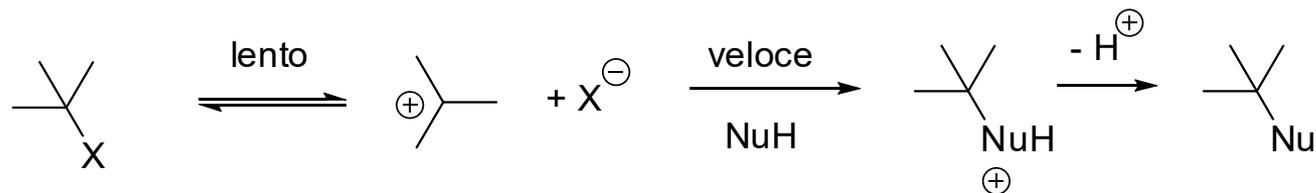


Con derivati del tipo qui riportati si è visto che

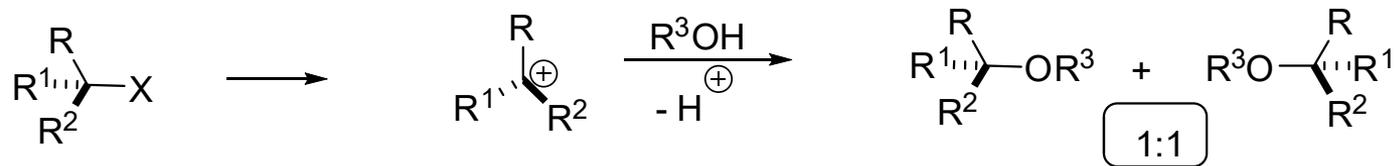


## ELIMINAZIONE SEGUITA DA ADDIZIONE (S<sub>N</sub>1)

Quando un atomo di carbonio è legato ad un buon gruppo uscente, la reazione di Sost. può avvenire in due stadi dove il primo è quello che controlla la velocità dell'intero processo. In questo caso nel primo stadio si forma un carbocatione, che nel secondo subisce l'attacco nucleofilo



- 1) La reattività degli alogenuri alchilici segue l'ordine  $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ$  e la reazione è, ovviamente, favorita da gruppi che stabilizzano il carbocatione
- 2) Le velocità di reazione dipendono dal gruppo uscente
- 3) La reazione avviene con totale racemizzazione (carbocatione completamente formato) o parziale racemizzazione (Sostituzione nucleofila di confine su substrati secondari).



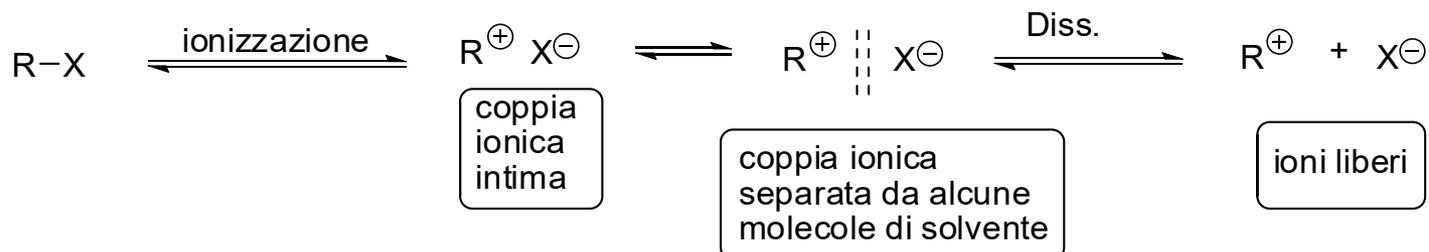
Molte Sn avvengono in condizioni in cui il nucleofilo si trova in largo eccesso rispetto al substrato. Queste reazioni, per lo più si verificano quando il nucleofilo risulta essere lo stesso solvente, e la reazione prende il nome di SOLVOLISI.

In queste condizioni la concentrazione del nucleofilo è costante. La cinetica osservata diventa di pseudo primo ordine e non è più possibile capire se il meccanismo è di tipo SN2 o SN1.

Anche lo studio stereochimico della reazione non ci fornisce evidenze sul meccanismo. Infatti, molte reazioni procedono con parziale inversione di configurazione piuttosto che completa racemizzazione (SN1) o inversione (SN2).

In queste condizioni il meccanismo prende il nome di "MECCANISMO di CONFINE" (Borderline). Cioè una via di mezzo tra una SN2 ed una SN1.

Lo schema che giustifica questo risultato sperimentale diventa:



L'attacco del nucleofilo o del solvente può avvenire in uno degli stadi di reazione sopra riportati

I solventi, normalmente, usati negli studi di solvolisi, dati in ordine di nucleofilicità, sono: acido trifluoroacetico (TFA) < trifluoroetanolo (TFE) < acido acetico < acqua < etanolo

I Substrati che prevalentemente reagiscono secondo questo meccanismo sono: gli alogenuri alchilici secondari, e i sistemi benzilici primari e secondari.

#### Esempi di alcune reazioni di SN

Reagente	Condizioni di reaz.	Prodotto	Stereochimica
Pr-CHDOBs	HCO <sub>2</sub> H, 99° C	Pr-CHDO <sub>2</sub> CH	99 ± 1 Inv.
PhCHDOTs	MeCO <sub>2</sub> H, 25° C	PhCHDOAc	82% Inv.
Es-CHMeOTs	75% acq. Dioss., 65° C	Es-CHMeOH	77% Inv.

La coppia ionica separata dal solvente è la causa del processo di racemizzazione del reagente ed è la giustificazione della formazione del prodotto ritenuto

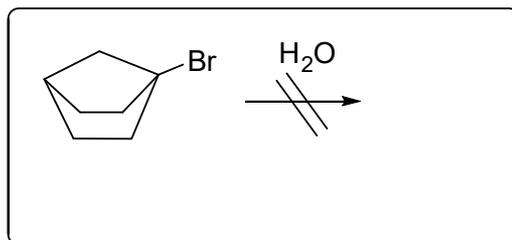
Bs (Brosile)= p-Bromobenzensolfonile [Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>-]

Ts(Tosile)= p-Metilbenzensolfonile [Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>-]

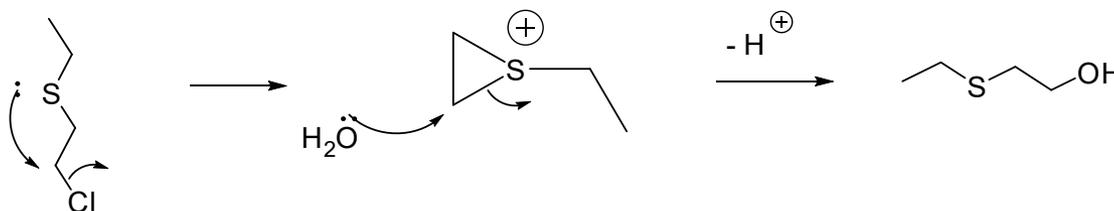
I Sistemi allilici danno miscele di prodotti:



Gli alogenuri a ponte sono essenzialmente inerti nei confronti delle SN1



Vi sono substrati che subiscono la SN anchimerica; Es: il  $\beta$ -clorosolfuro (2-cloroetil etil solfuro) si idrolizza in diossano acqua, nel (2-(etilio)etanolo, 10000 piú velocemente del suo analogo etero.

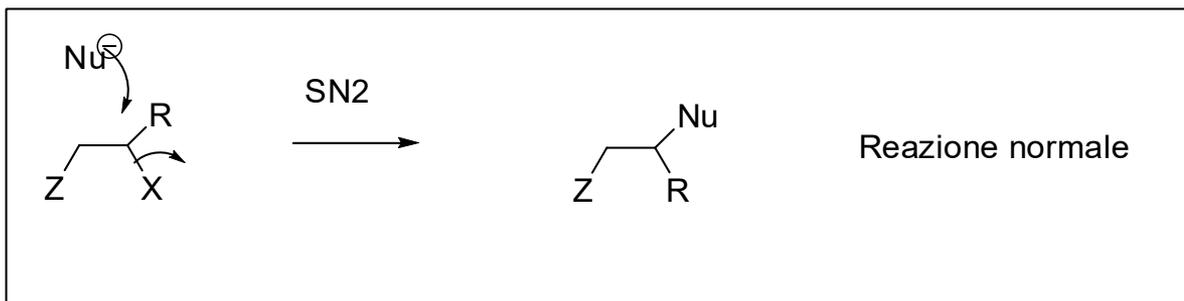
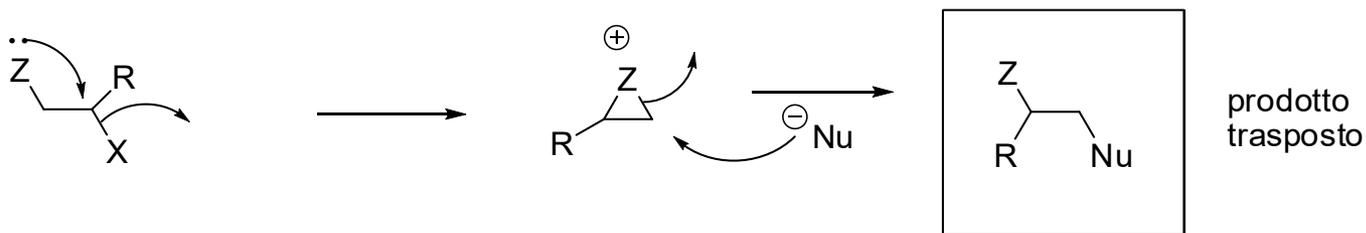


La reazione nel suo complesso è una doppia SN2

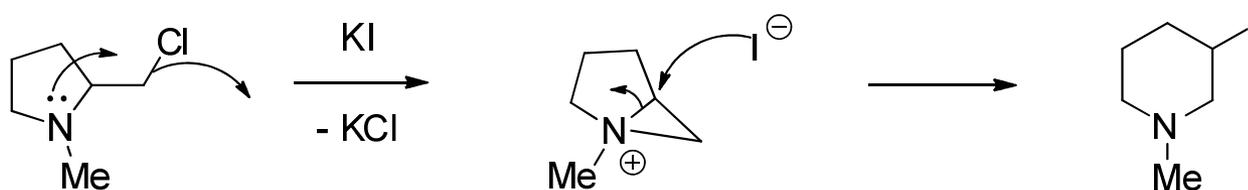
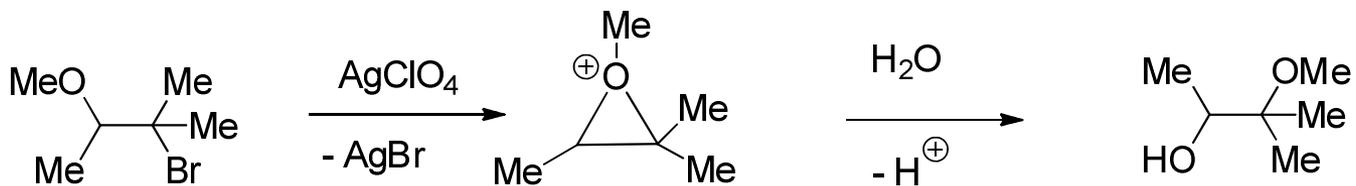
Altri atomi e gruppi che aumentano la velocità delle reazioni SN2 includono l'atomo di azoto nelle ammine, l'ossigeno etero ed in particolare l'ossigeno degli ioni carbossilato ed etilato, e gli anelli aromatici.

la loro partecipazione è efficace quando l'anello che si forma è un anello a tre, cinque e sei atomi  
La facilità di formazioni di questi anelli è:  $5 > 6 > 3 > 7$ ; gli anelli a quattro non si formano. Fattori entalpici ed entropici spiegano la loro peculiarità di formazione

Su un substrato non simmetrico una volta ottenuto lo ione a ponte, il nucleofilo può attaccare prevalentemente il carbonio meno impedito. Il composto finale risulta essere, quindi, il prodotto trasposto.



Esempi di reazioni con trasposizione:



Competizione fra  $\text{S}_\text{N}$  ed  $\text{E}$

Differenze di reattività fra alogenuri  $1^\circ$ ,  $2^\circ$  e  $3^\circ$ .

Gli alogenuri  $1^\circ$  non danno di norma reazioni monomolecolari; subiscono principalmente  $\text{S}_\text{N}2$  rispetto alla  $\text{E}2$  con nucleofili forti anche se sono basi forti, però danno  $\text{E}2$  con basi forti non nucleofile.

Gli alogenuri  $2^\circ$  subiscono  $\text{E}2$  con basi forti; danno  $\text{S}_\text{N}2$  con buoni nucleofili in solventi polari aprotici; subiscono  $\text{E}1$  e  $\text{S}_\text{N}1$  in solventi polari in assenza di basi forti o buoni nucleofili; danno anche  $\text{S}_\text{N}$  di confine

Gli alogenuri  $3^\circ$  non subiscono  $\text{S}_\text{N}2$ ; danno reazioni  $\text{S}_\text{N}1$  ed  $\text{E}1$  con solventi polari protici; subiscono reazioni  $\text{E}2$  con basi forti.