

Sostituzioni nucleofile e β -Eliminazioni

Francesca Anna Scaramuzzo, PhD

Dipartimento di Scienze di Base e Applicate per l'Ingegneria - Centro di Nanotecnologie Applicate all'Ingegneria

francesca.scaramuzzo@uniroma1.it

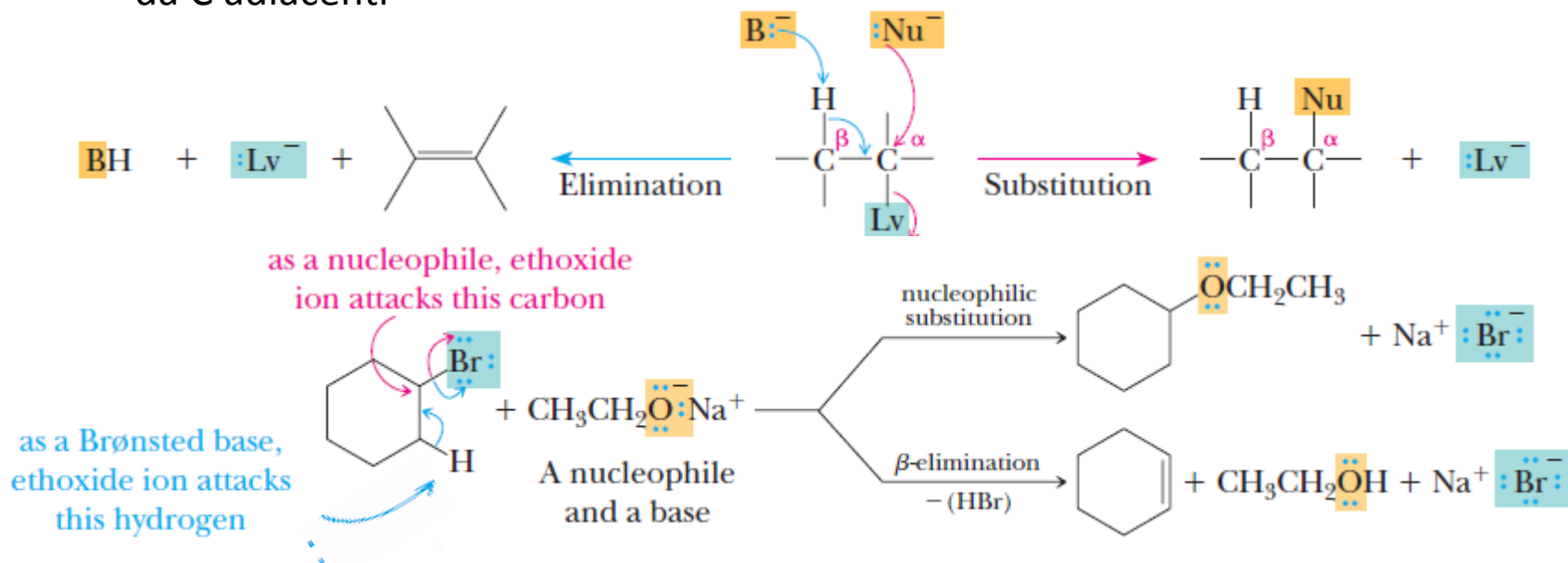
Definizione

Nucleofilo: una molecola o ione che dona una coppia di elettroni ad un altro atomo o ione per formare un nuovo legame covalente (base di Lewis)

Elettrofilo: Accettore di elettroni (acido di Lewis)

Sostituzione nucleofila: una reazione in cui un nucleofilo viene sostituito da un altro nucleofilo su un C tetraivalente

β -Eliminazione: una reazione nella quale una piccola molecola (es. HX o H₂O) viene eliminata da C adiacenti

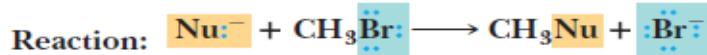
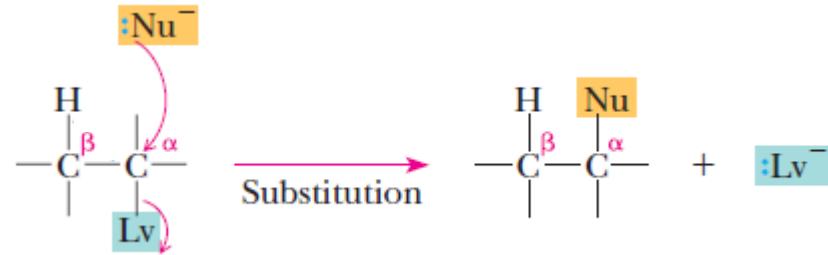


Nucleofilicità: Proprietà cinetica misurata attraverso la velocità con cui un nucleofilo reagisce in condizioni standard

Basicità: Proprietà termodinamica misurata dalla posizione di equilibrio in una reazione acido-base

Sostituzione nucleofila alifatica

Sostituzione nucleofila: una reazione in cui un nucleofilo viene sostituito da un altro nucleofilo su un C tetraivalente



Nucleophile	Product	Class of Compound Formed
$\ddot{\text{O}}\text{H}^- \longrightarrow \text{CH}_3\ddot{\text{O}}\text{H}$		An alcohol
$\ddot{\text{O}}\text{R}^- \longrightarrow \text{CH}_3\ddot{\text{O}}\text{R}$		An ether
$\ddot{\text{S}}\text{H}^- \longrightarrow \text{CH}_3\ddot{\text{S}}\text{H}$		A thiol (a mercaptan)
$\ddot{\text{S}}\text{R}^- \longrightarrow \text{CH}_3\ddot{\text{S}}\text{R}$		A sulfide (a thioether)
$\text{C}^- \equiv \text{CH} \longrightarrow \text{CH}_3\text{C} \equiv \text{CH}$		An alkyne
$\text{C}^- \equiv \text{N} \longrightarrow \text{CH}_3\text{C} \equiv \text{N}$		A nitrile
$\text{I}^- \longrightarrow \text{CH}_3\text{I}$		An alkyl iodide
$\text{N}^- = \text{N}^+ = \text{N}^- \longrightarrow \text{CH}_3 - \text{N} = \text{N}^+ = \text{N}^-$		An alkyl azide
$\text{NH}_3^- \longrightarrow \text{CH}_3\text{NH}_3^+$		An alkylammonium ion
$\begin{array}{c} \ddot{\text{O}} - \text{H} \\ \\ \text{H} \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{CH}_3\text{O}^+ - \text{H} \\ \\ \text{H} \end{array}$		An alcohol (after proton is taken away)
$\begin{array}{c} \ddot{\text{O}} - \text{CH}_3 \\ \\ \text{H} \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{CH}_3\text{O}^+ - \text{CH}_3 \\ \\ \text{H} \end{array}$		An ether (after proton is taken away)

- Se il nucleofilo è carico negativamente, si ottiene un prodotto neutro
- Se il nucleofilo è neutro, si ottiene un prodotto carico positivamente
- Se il nucleofilo contiene C, si forma un nuovo legame C-C

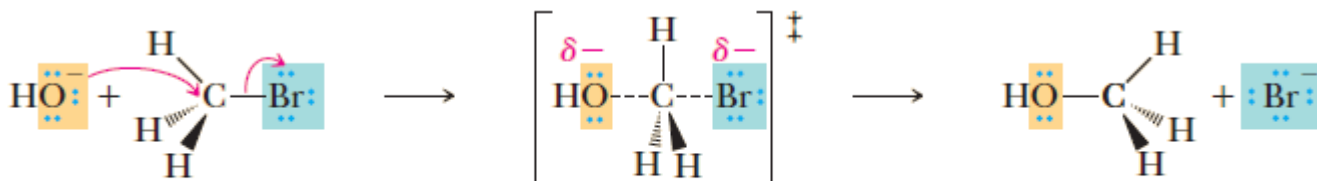
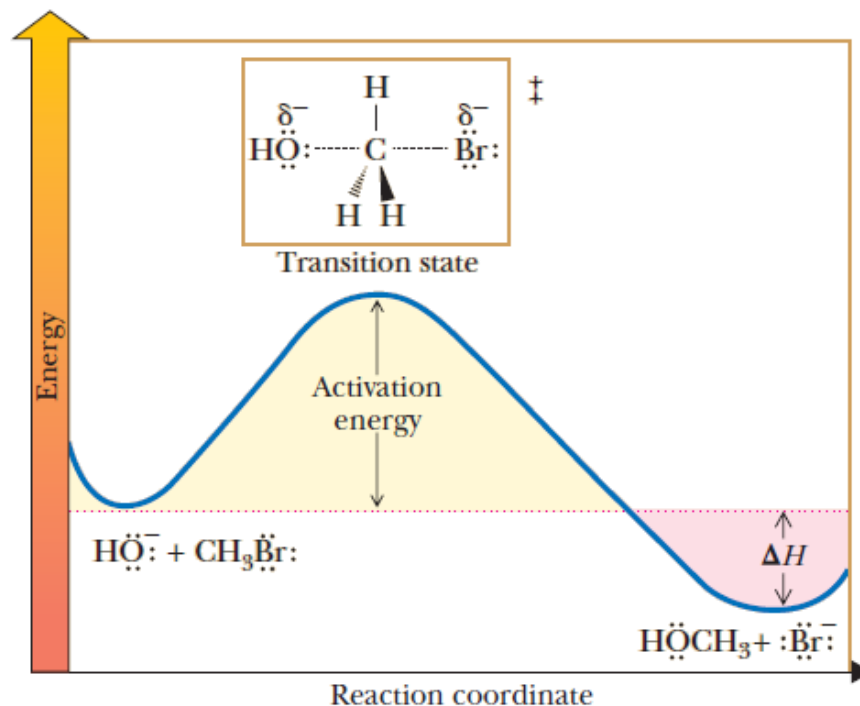
Meccanismi di sostituzione nucleofila alifatica

S_N2: Sostituzione nucleofila bimolecolare

Reazione bimolecolare: Reazione nella quale 2 specie sono coinvolte nello stadio determinante la velocità

$$v = - \frac{d[RX]}{dt} = k [RX] [Nu]$$

- Cinetica del secondo ordine
- Attacco del Nu da parti opposte rispetto al gruppo uscente (attacco da retro)
- Rottura e formazione simultanee di legami
- Velocità influenzata da fattori sterici



Transition state with simultaneous bond breaking and bond forming

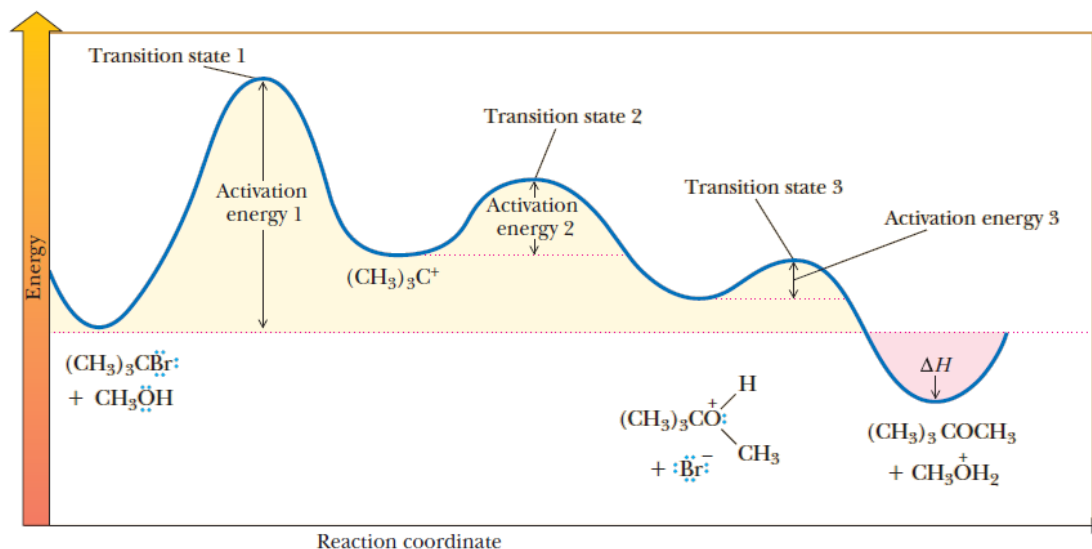
Meccanismi di sostituzione nucleofila alifatica

S_N1: Sostituzione nucleofila monomolecolare

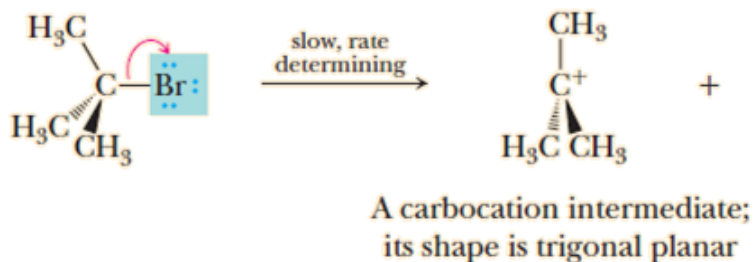
Reazione monomolecolare: Reazione nella quale 1 sola specie è coinvolta nello stadio determinante la velocità

$$v = - \frac{d[RX]}{dt} = k [RX]$$

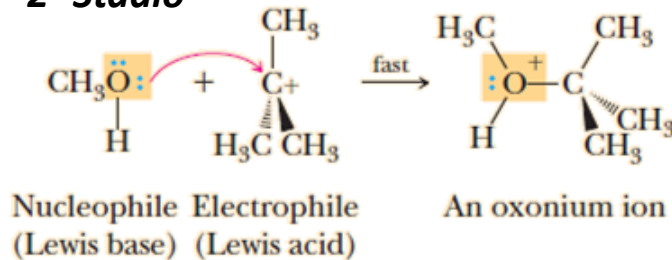
- Cinetica del primo ordine
- Reazione in più stadi con formazione di un carbocatione
- Velocità influenzata da fattori elettronici



1° Stadio

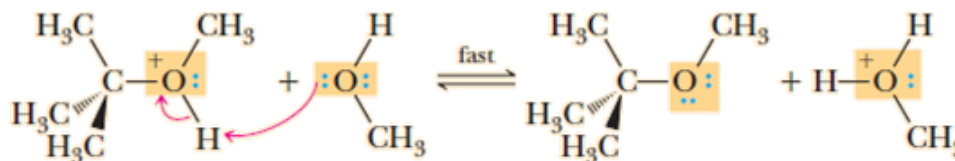


2° Stadio



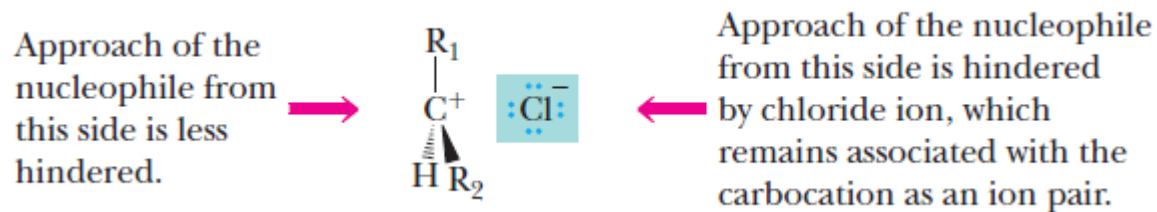
Da entrambi i lati

3° Stadio



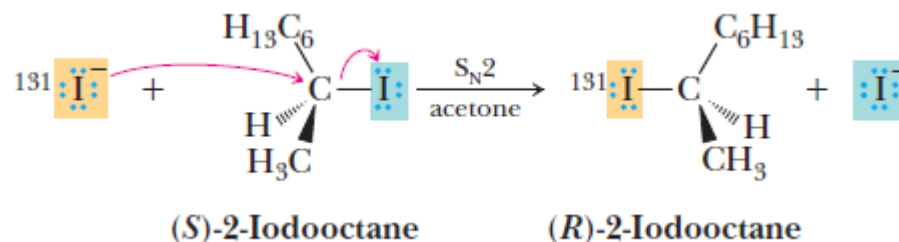
Stereochimica dei meccanismi S_N1 e S_N2

S_N1 : Sostituzione nucleofila monomolecolare



Racemizzazione (spesso parziale): il prodotto prevalente è quello con configurazione invertita dello stereocentro su cui avviene la reazione

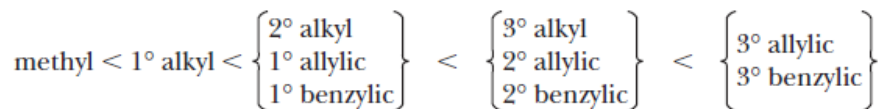
S_N2 : Sostituzione nucleofila bimolecolare



Inversione di configurazione

Struttura del substrato

S_N1: Avviene se si forma un carbocatione stabile

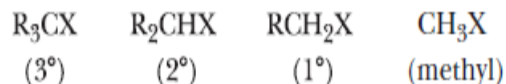


Increasing stability of carbocations

Governed by electronic factors

S_N1

Carbocation stability



Access to the site of reaction

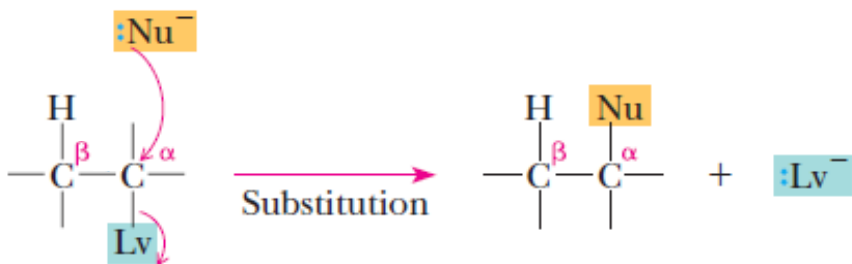
S_N2

Governed by steric factors

S_N2: Avviene se Nu ha spazio per l'attacco

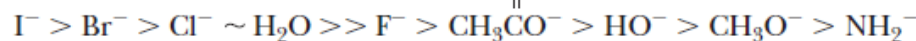
Alkyl bromide	β-Branches	Relative rate
	0	1.0
	1	4.1 × 10 ⁻¹
	2	1.2 × 10 ⁻³
	3	1.2 × 10 ⁻⁵

Struttura del gruppo uscente



Reactivity as a leaving group

rarely function as leaving groups



Stability of anion; strength of conjugate acid

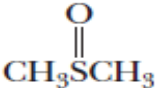
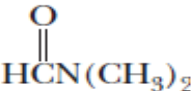
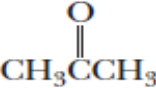
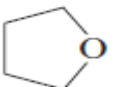
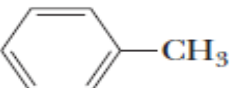
La bontà di un gruppo uscente è proporzionale alla sua stabilità come anione

Solventi per le reazioni di sostituzione nucleofila

Solvente protico: Un solvente donatore di legami idrogeno (generalmente contengono -OH)

Solvent	Structure	Dielectric Constant (25°C)
Water	H ₂ O	79
Formic acid	HCOOH	59
Methanol	CH ₃ OH	33
Ethanol	CH ₃ CH ₂ OH	24
Acetic acid	CH ₃ COOH	6

Solvente aprotico: Un solvente che non può donare legami idrogeno

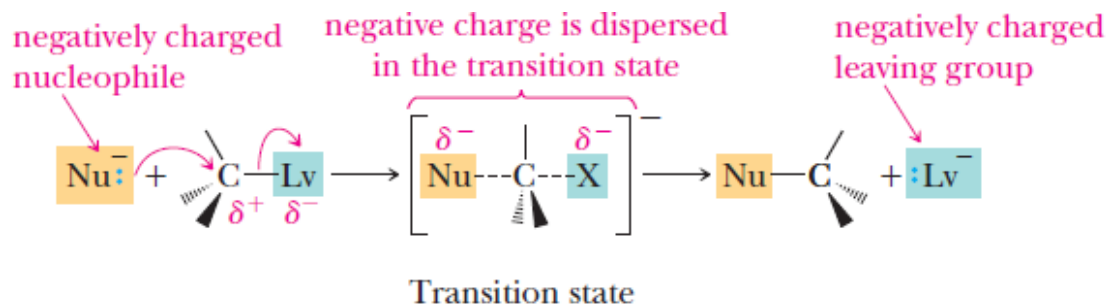
Solvent	Structure	Dielectric Constant
Polar		
Dimethyl sulfoxide (DMSO)		48.9
Acetonitrile	CH ₃ C≡N	37.5
N,N-Dimethylformamide (DMF)		36.7
Acetone		20.7
Moderately Polar		
Dichloromethane	CH ₂ Cl ₂	9.1
Tetrahydrofuran (THF)		7.6
Nonpolar		
Diethyl ether	CH ₃ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	4.3
Toluene		2.3
Hexane	CH ₃ (CH ₂) ₄ CH ₃	1.9

Increasing solvent polarity



Solventi per le reazioni di sostituzione nucleofila

- Maggiore è la solvatazione del Nu, più lenta è S_N2
- I solventi polari aprotici solvatano bene il catione, male l'anione



- La velocità delle reazioni S_N1 dipende dalla capacità del solvente di mantenere separate le cariche di segno opposto e di stabilizzarle

Velocità di reazioni S_N2 in funzione del solvente

Solvent Type	Solvent		$\frac{k_{(\text{solvent})}}{k_{(\text{methanol})}}$
Polar aprotic	Acetonitrile	CH ₃ C≡N	5000
	DMF	(CH ₃) ₂ NCHO	2800
	DMSO	(CH ₃) ₂ S=O	1300
Polar protic	Water	H ₂ O	7
	Methanol	CH ₃ OH	1

Velocità di reazioni S_N1 in funzione del solvente

Solvent	$\frac{k_{(\text{solvent})}}{k_{(\text{ethanol})}}$
Water	100,000
80% water: 20% ethanol	14,000
40% water: 60% ethanol	100
Ethanol	1

↑ Increasing polarity of solvent

↑ Increasing rate of solvolysis

Solventi per le reazioni di sostituzione nucleofila

In acqua o alcol

Effectiveness
in Nucleophilic
Substitution
Reactions

Nucleophile

Increasing nucleophilicity

Good	{	Br ⁻ , I ⁻
		CH ₃ S ⁻ , RS ⁻
		HO ⁻ , CH ₃ O ⁻ , RO ⁻ , R—C≡C ⁻ CN ⁻ , N ₃ ⁻ , H ₂ N ⁻
Moderate	{	Cl ⁻ , F ⁻
		$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{CH}_3\text{CO}^-, \text{RCO}^- \end{array}$
		CH ₃ SH, RSH, R ₂ S
		NH ₃ , RNH ₂ , R ₂ NH, R ₃ N
Poor	{	H ₂ O
		CH ₃ OH, ROH
		$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{CH}_3\text{COH}, \text{RCOH} \end{array}$

- Nei solventi protici gli anioni sono fortemente solvatati
- Più piccolo è l'anione, più è concentrata la carica e più fortemente sono legate le molecole di solvente
- Gli anioni sono più nucleofili delle molecole neutre

Solvent

Increasing nucleophilicity

Polar aprotic

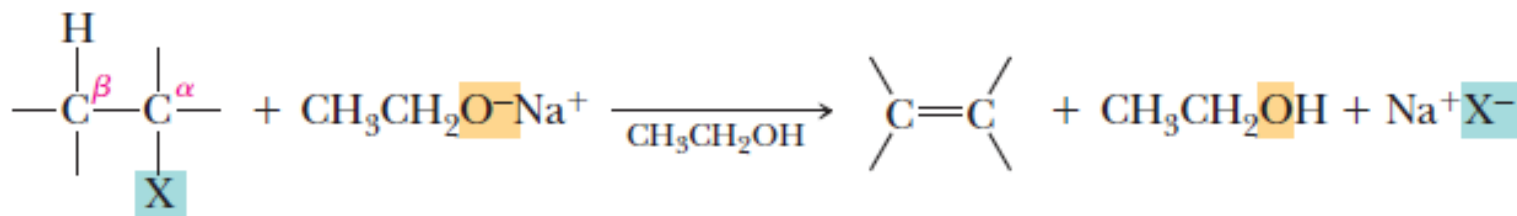
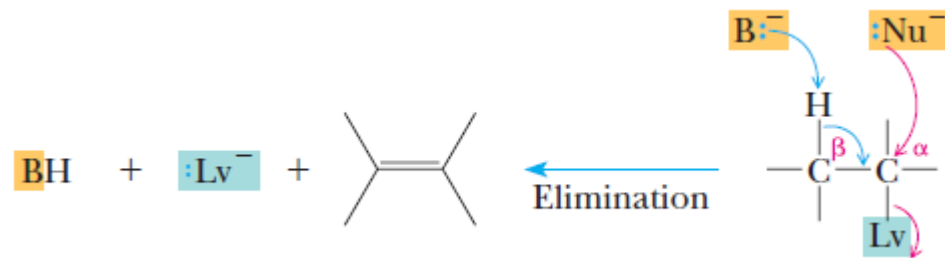
I⁻ < Br⁻ < Cl⁻ < F⁻

Polar protic

F⁻ < Cl⁻ < Br⁻ < I⁻

β -Eliminazione

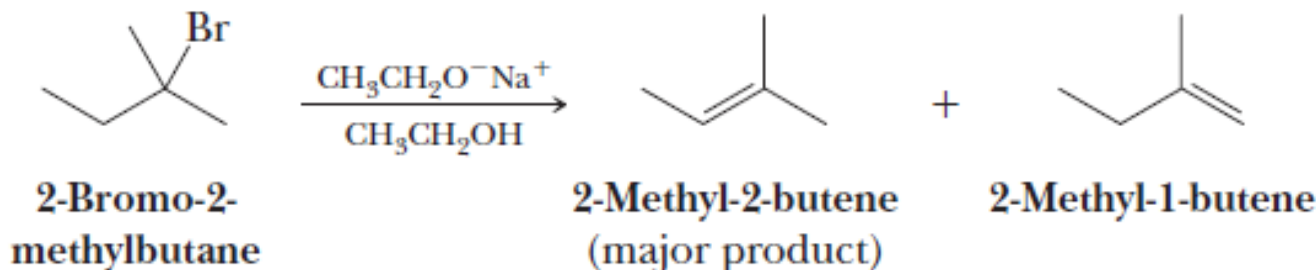
β -Eliminazione: una reazione nella quale una piccola molecola (es. HX o H₂O) viene eliminata da C adiacenti



A haloalkane

Strong base

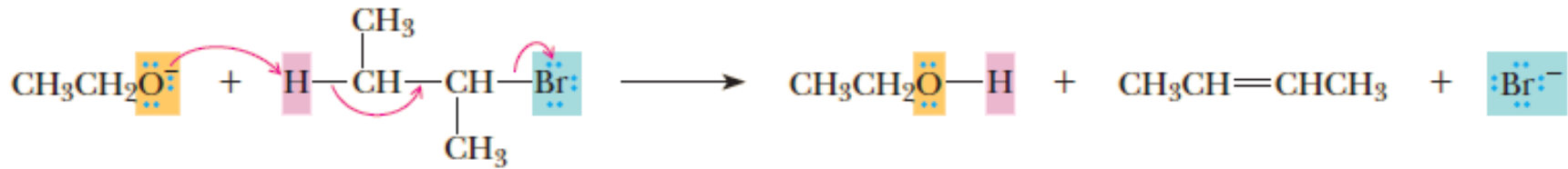
An alkene



Regola di Zaitsev: il prodotto principale di una β -eliminazione è l'alchene più stabile, ovvero quello più sostituito sul doppio legame

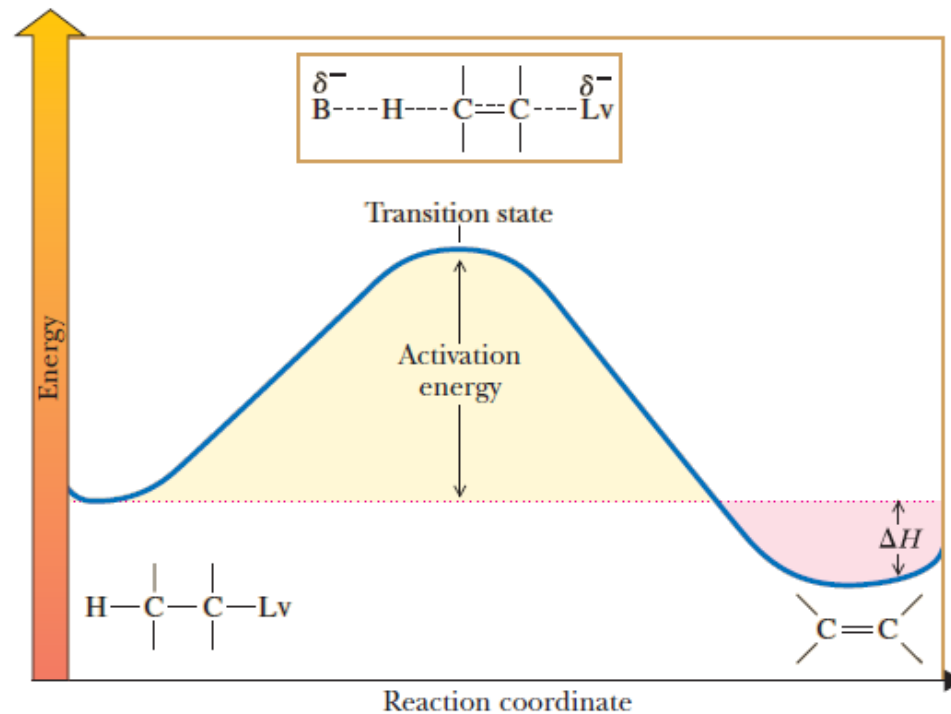
Meccanismi di β -eliminazione

E2: Eliminazione bimolecolare



$$v = - \frac{d[RX]}{dt} = k [RX] [\text{Base}]$$

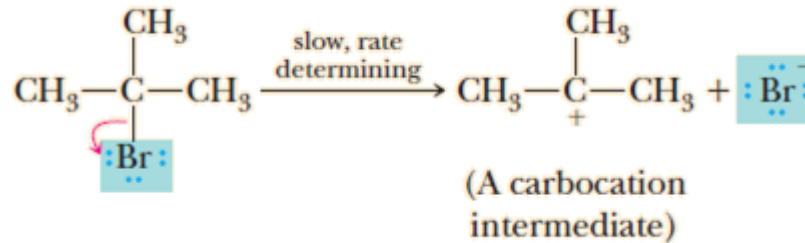
- Cinetica del secondo ordine
- Si può fare un parallelo con S_N2
- Lo stato di transizione ha forte carattere di doppio legame
- Si usano basi forti (es. alcossidi, idrossidi)



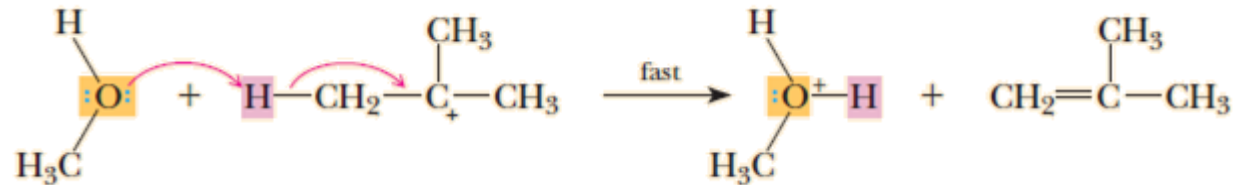
Meccanismi di β -eliminazione

E1: Eliminazione monomolecolare

1° Stadio

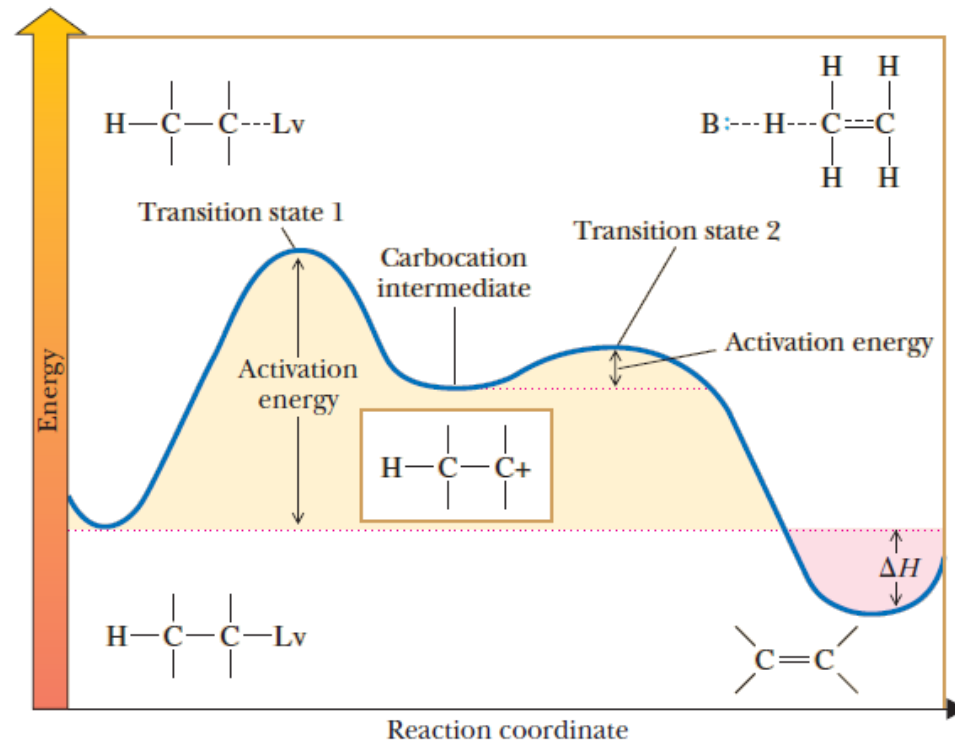


2° Stadio



$$v = -\frac{d[\text{RX}]}{dt} = k [\text{RX}]$$

- Cinetica del primo ordine
- Si può fare un parallelo con S_N1
- Il prodotto principale è quello con carbocatione più stabile (possibile riarrangiamento)



Stereochimica dei meccanismi E1 e E2

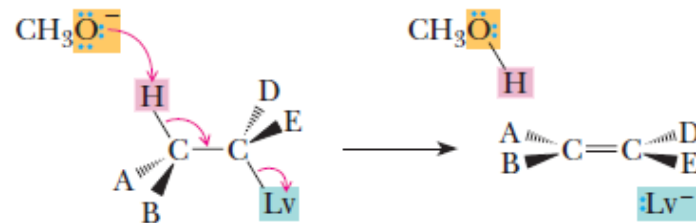
Regola di Zaitsev: il prodotto principale di una β -eliminazione è l'alchene più stabile, ovvero quello più sostituito sul doppio legame

E1: Eliminazione monomolecolare

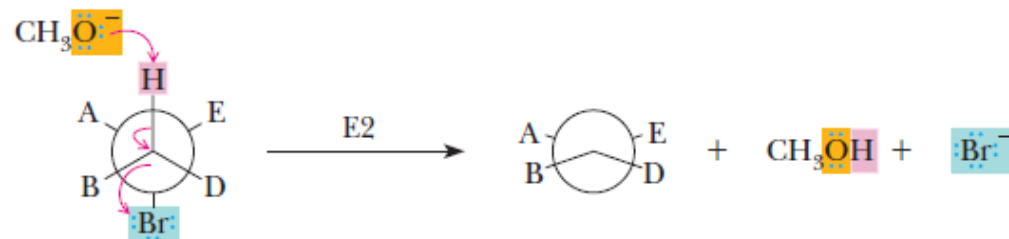
- Sono possibili riarrangiamenti

E2: Eliminazione bimolecolare

- L'alchene *trans* è favorito rispetto al *cis*
- Gruppo uscente e $-H$ sono anti e co-planari, con angolo diedro di 180°



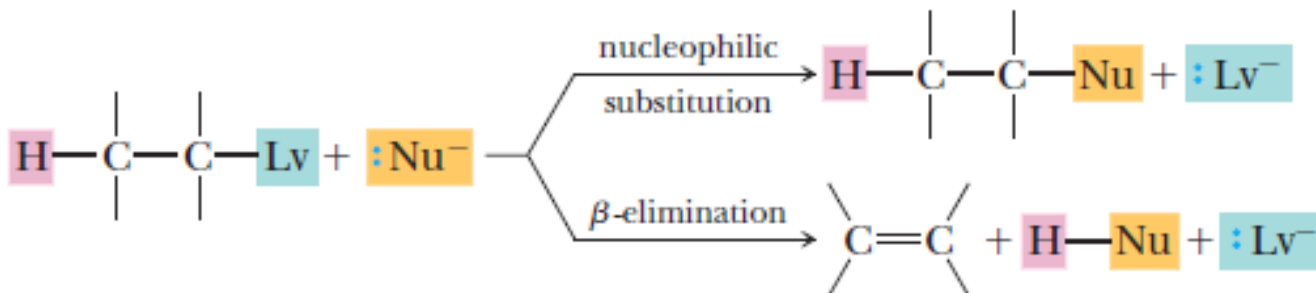
$-\text{H}$ and $-\text{Lv}$ are anti and coplanar
(dihedral angle 180°)



Riassumendo

Type of Alkyl Halide	S _N 2	S _N 1	E1	E2
Methyl CH ₃ X	S _N 2 is favored.	S _N 1 does not occur. The methyl cation is so unstable that it is never observed in solution.		
Primary RCH ₂ X	S _N 2 is favored.	S _N 1 rarely occurs. Primary cations are so unstable that they are rarely formed in solution (allylic and benzylic cations can be exceptions).	E1 not observed. Primary carbocations are so unstable that they are never observed in solution.	E2 is favored if elimination is observed. Usually requires sterically hindered strong base.
Secondary R ₂ CHX	S _N 2 is favored in aprotic solvents with good nucleophiles.	S _N 1 is favored in protic solvents with poor nucleophiles. Carbocation rearrangements may occur.	Main reaction with weak bases such as H ₂ O, ROH.	Main reaction with strong bases such as OH ⁻ and OR ⁻ .
Tertiary R ₃ CX	S _N 2 does not occur because of steric hindrance around the reaction center.	S _N 1 is favored because of the ease of formation of tertiary carbocations.	Main reaction with weak bases such as H ₂ O, ROH.	Main reaction with strong bases such as OH ⁻ and OR ⁻ .
Substitution at a chiral center	Inversion of configuration. The nucleophile attacks the chiral center from the side opposite the leaving group.	Racemization is favored. The carbocation intermediate is planar, and attack of the nucleophile occurs with equal probability from either side. There is often some net inversion of configuration.		

Competizione tra sostituzione ed eliminazione



$\text{S}_{\text{N}}1$ vs $\text{E}1$:

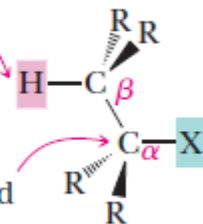
- Alogenuri alchilici secondari e terziari in solventi protici danno miscele di prodotti
- In presenza di basi deboli, $\text{S}_{\text{N}}1$ prevale su $\text{E}1$

$\text{S}_{\text{N}}2$ vs $\text{E}2$:

- Ramificazioni su α e β sfavoriscono $\text{S}_{\text{N}}2$ (ingombro sterico) e favoriscono $\text{E}1$ (alchene sostituito)
- Con reagenti buoni nucleofili aventi acido coniugato a $\text{pK}_a < 11$ è favorita $\text{S}_{\text{N}}2$
- Con reagenti a carattere basico aventi acido coniugato a $\text{pK}_a > 11$ è favorita $\text{E}2$
- Eliminazione favorita entropicamente (alte T)

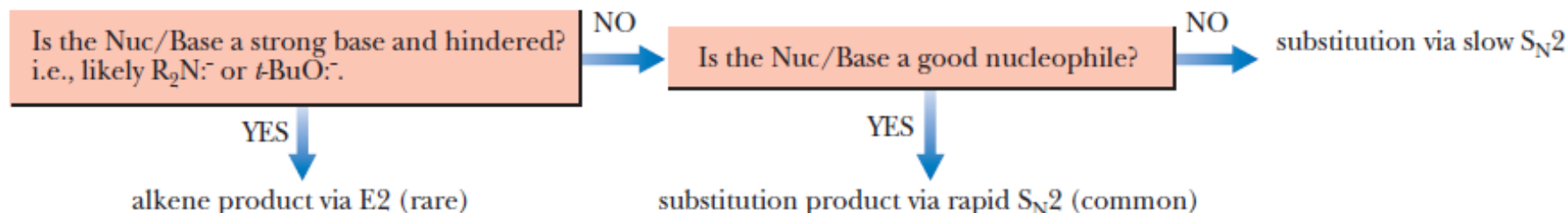
Attack of base on a β -hydrogen by $\text{E}2$ is only slightly affected by branching at the α -carbon; alkene formation is accelerated.

$\text{S}_{\text{N}}2$ attack of a nucleophile is impeded by branching at the α - and β -carbons.

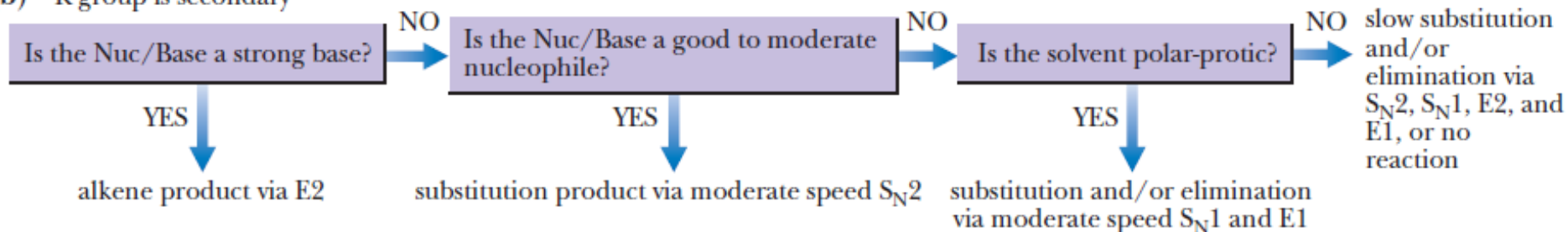


Riassunto generale (1)

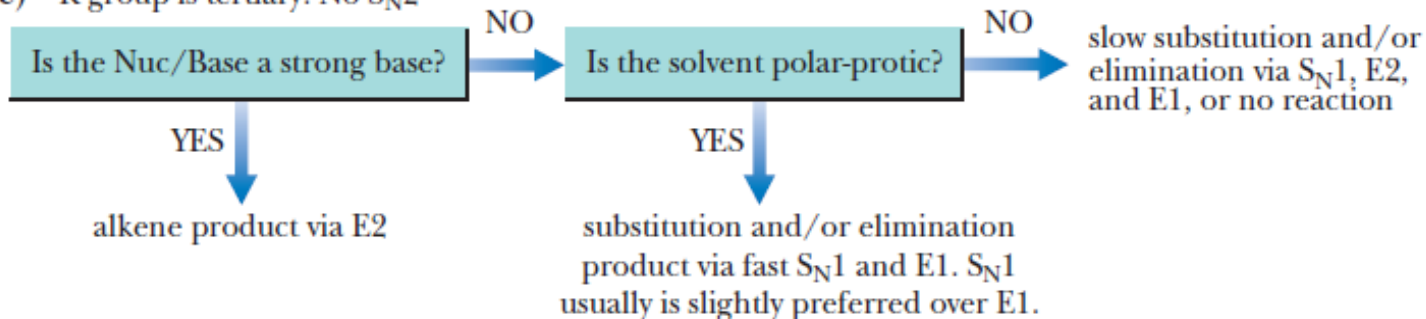
(a) R-group is primary and sterically unhindered: no S_N1 or E1



(b) R-group is secondary



(c) R-group is tertiary: No S_N2



Riassunto generale (2)

Halide	Reaction	Comments
Methyl CH_3X	$\text{S}_{\text{N}}2$	$\text{S}_{\text{N}}1$ reactions of methyl halides are never observed. The methyl cation is so unstable that it is not observed in common solvents.
Primary RCH_2X	$\text{S}_{\text{N}}2$	The main reaction with good nucleophiles/weak bases such as I^- and CH_3COO^- .
	E2	The main reaction with strong, bulky bases such as $(\text{CH}_3)_3\text{CO}^-$.
	$\text{S}_{\text{N}}1/\text{E1}$	Primary cations are rarely formed in solution, and, therefore, $\text{S}_{\text{N}}1$ and E1 reactions of primary halides are unlikely.
Secondary R_2CHX	$\text{S}_{\text{N}}2$	The main reaction with bases/nucleophiles where pK_{a} of the conjugate acid is 11 or less, as for example I^- and CH_3COO^- .
	E2	The main reaction with bases/nucleophiles where the pK_{a} of the conjugate acid is 11 or greater, as for example OH^- and $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^-$.
	$\text{S}_{\text{N}}1/\text{E1}$	Common in reactions with weak nucleophiles in polar protic solvents, such as water, methanol, and ethanol.
Tertiary R_3CX	E2	Main reaction with strong bases such as HO^- and RO^- .
	$\text{S}_{\text{N}}1/\text{E1}$	Main reactions with poor nucleophiles/weak bases if the solvent is polar protic.
	$\text{S}_{\text{N}}2$	$\text{S}_{\text{N}}2$ reactions of tertiary halides are never observed because of the extreme crowding around the 3° carbon.

Esercizio: Stabilire se nelle seguenti reazioni prevale la sostituzione ($\text{S}_{\text{N}}1$ o $\text{S}_{\text{N}}2$) o l'eliminazione (E1 o E2) o se le due reazioni competono.

Scrivere i possibili prodotti, indicando eventualmente il maggioritario.

Giustificare le risposte.

