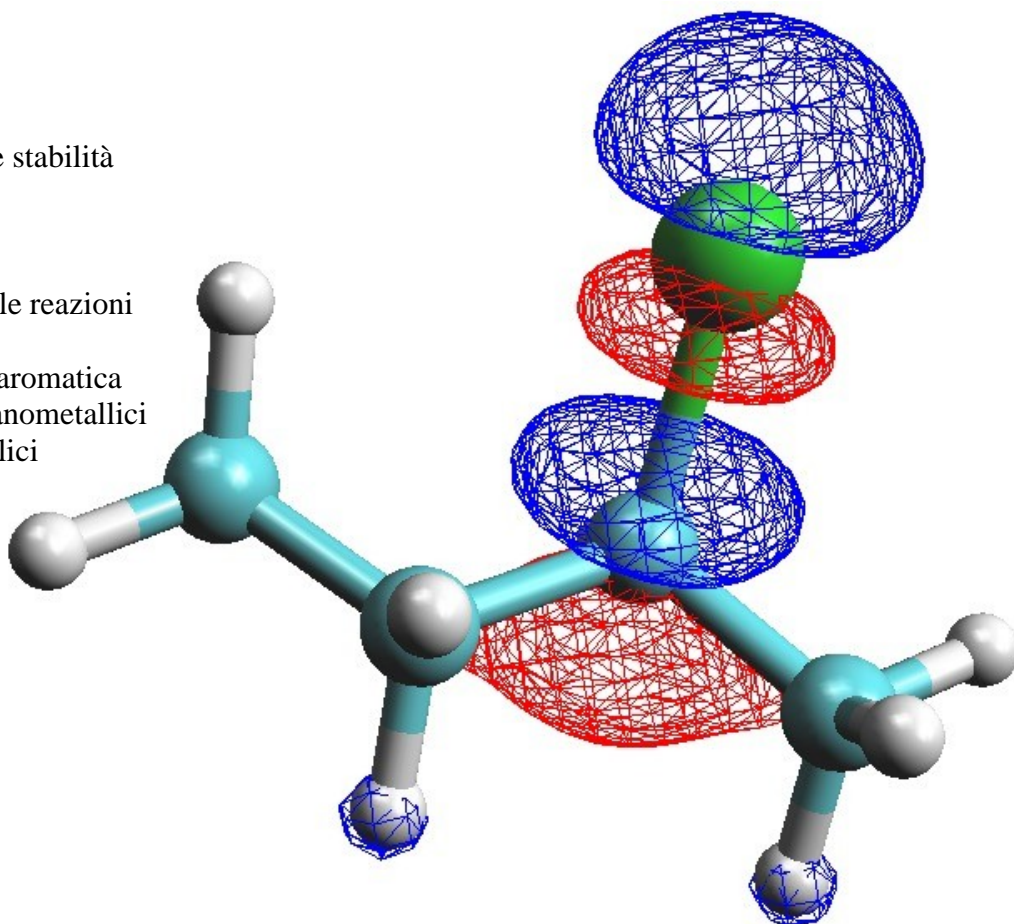


ALOGENURI ALCHILICI

Indice:

- 1 - Reazioni SN1
- 3 - Carbocationi: struttura e stabilità
- 5 - Reazioni SN2
- 7 - Reazioni E1
- 8 - Reazioni E2
- 11 - Fattori che influenzano le reazioni SN1, SN2, E1, E2
- 14 - Sostituzione nucleofila aromatica
- 15 - Sintesi di composti organometallici
- 16 - I composti organometallici sono basici e nucleofili
- 18 - Transmetallazione
- 18 - Riduzione di alogenuri alchilici
- 19 - Organocuprati
- 20 - Reazione di Suzuki

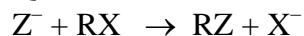


Gli alogenuri alchilici sono le molecole ideali per studiare le reazioni di sostituzione nucleofila SN1 e SN2 e di eliminazione E1 e E2. Queste reazioni avvengono anche con altre molecole, ma è conveniente studiarle qui usando gli alogenuri alchilici come modelli.

Reazioni SN1

SN1 sono reazioni di Sostituzione Nucleofila Monomolecolare.

Sostituzione è una reazione in cui una specie Z^- attacca la molecola RX sul carbonio saturo (sp^3) che lega la specie X^- e questa viene espulsa. Quindi Z^- sostituisce X^- nella molecola iniziale.



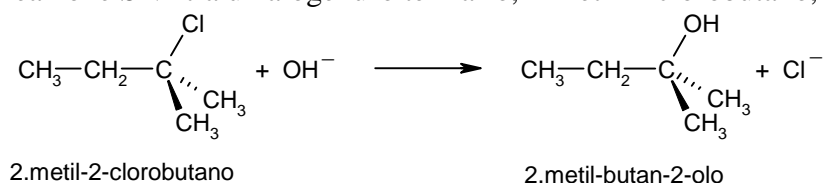
Nucleofila significa che il reattivo Z^- , che attacca la molecola RX , è un nucleofilo, cioè ama i nuclei. Quindi Z^- usa una coppia di elettroni di non legame per attaccare un orbitale vuoto della molecola bersaglio, attirato dalla carica positiva del nucleo.

Monomolecolare si riferisce al meccanismo di reazione, significa che nello stadio lento della reazione è coinvolta **una sola molecola** e quindi la reazione ha una cinetica del **primo ordine**.

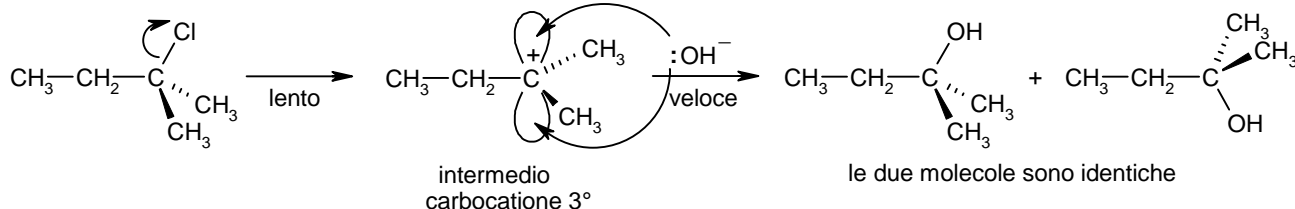
$$v = k [RX]$$

La velocità di reazione dipende solo dalla concentrazione della specie RX e non è influenzata né dalla concentrazione di Z^- , né dalla sua natura. Le reazioni SN1, quindi, avvengono in due passaggi distinti, uno **lento**, che determina la velocità di reazione, al quale partecipa solo la specie RX , ed uno **veloce** nel quale interviene il nucleofilo Z^- . Il primo passaggio, lento, consiste nella formazione di un **carbocatione**, per questo le reazioni SN1 avvengono facilmente con molecole che possono produrre carbocationi stabili come gli alogenuri terziari, allilici e benzilici, avvengono con più difficoltà con gli alogenuri secondari, mentre non avvengono con quelli primari, metilici, vinilici e fenilici. Inoltre, per dare reazioni SN1, il nucleofilo deve essere diluito e non troppo basico per non intervenire nel primo stadio.

Qui è mostrata una reazione SN1 tra un alogenuro terziario, 2-metil-2-clorobutano, e lo ione idrossido:

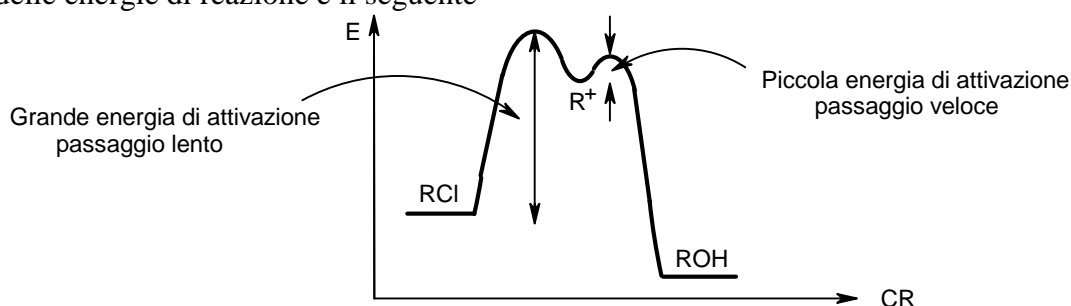


La reazione procede con meccanismo SN1 dato che il cloruro alchilico di partenza è terziario. Nel primo passaggio, lento, lo ione Cl^- esce dalla molecola formando il carbocatione terziario. Nel secondo passaggio, veloce, lo ione OH^- attacca il carbocatione planare su una o sull'altra faccia. Lo ione Cl^- è chiamato gruppo uscente, mentre OH^- è il nucleofilo.



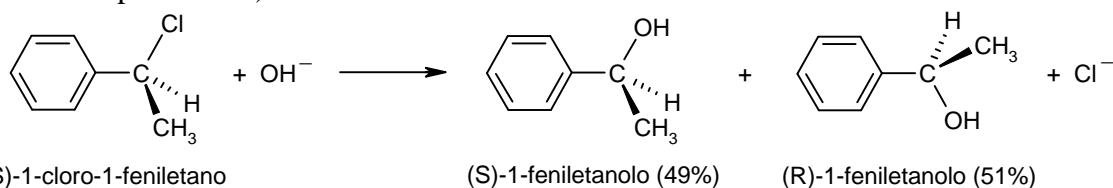
La velocità di reazione dipende solo dallo stadio lento e quindi vale $v = k [\text{RCl}]$

Il grafico delle energie di reazione è il seguente

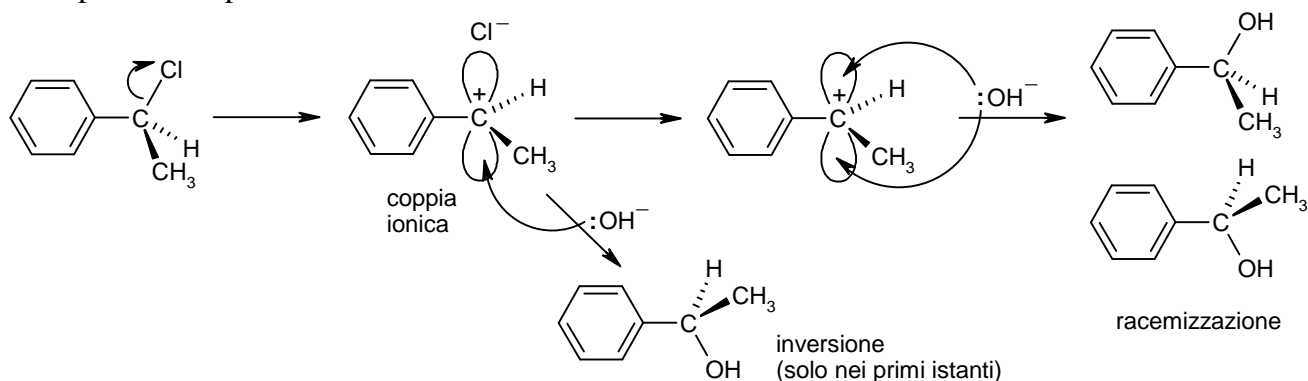


Se l'alogenuro di partenza è chirale, la reazione SN1 provoca, nella soluzione finale, una quasi totale perdita di attività ottica, cioè si ottiene una quasi totale **racemizzazione**.

Nell'esempio seguente, l'alogenuro secondario benzilico (S)-1-cloro-1-feniletano, produce il 49% di (S)-1-feniletanolo, e il 51% di (R)-1-feniletanolo. La reazione ha prodotto il **98% di racemizzazione** (cioè una miscela equimolare di prodotto S 49% ed R 49%) e un **2% di inversione** (quel piccolo eccesso di prodotto R).



Quando il cloro si stacca dal carbocatione, rimane vicino per qualche istante formando una coppia ionica e così produce un po' di inversione perchè in quei pochi istanti OH^- può attaccare il carbocatione solo sulla faccia opposta. Quando lo ione Cl^- si allontana del tutto, i due lati del carbocatione diventano indistinguibili e, da quel momento in poi, OH^- può attaccare il carbocatione da sotto e da sopra con la stessa probabilità producendo racemizzazione.

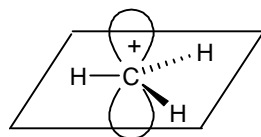


Carbocationi: struttura e stabilità

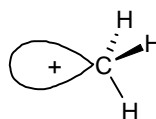
I carbocationi hanno una **struttura planare trigonale** con il carbonio centrale ibridato sp^2 . Per un carbocatione questa struttura si rivela più stabile rispetto a quella tetraedrica con ibridazione sp^3 .

Infatti, un carbocatione planare sp^2 può usare, per l'orbitale vuoto, un orbitale $2p$, meno stabile del $2s$, e così non spreca inutilmente carattere s in un orbitale privo di elettroni. L'orbitale $2s$, così, è utilizzato nel modo più efficiente, forma i tre legami sigma coi tre orbitali ibridi sp^2 .

Se il carbocatione avesse una struttura tetraedrica sp^3 , invece, l'orbitale vuoto sarebbe uno degli orbitali ibridi sp^3 , sprecando un po' di orbitale s , più stabile, in un orbitale privo di elettroni.



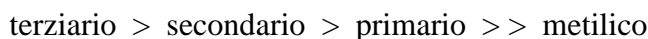
carbocatione planare sp^2
struttura corretta



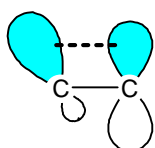
carbocatione tetraedrico sp^3
struttura errata

Alla stessa conclusione si arriva anche con la teoria VSEPR: in un carbocatione ci sono tre coppie di elettroni di legame da sistemare attorno al carbonio centrale, la repulsione è minima se queste assumono la struttura trigonale planare.

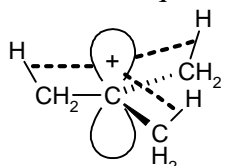
I carbocationi **più stabili** sono quelli **più sostituiti** e quindi la scala di stabilità dei carbocationi è la seguente:



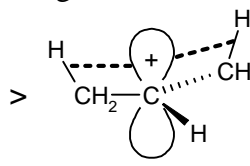
Questo fatto può essere spiegato con la **leggera donazione di elettroni** che può giungere all'orbitale $2p$ vuoto del carbocatione dagli orbitali sp^3 degli atomi sostituenti (donazione $sp^3 \rightarrow 2p$) mostrata con un tratteggio nella figura qui sotto. Leggera perchè la sovrapposizione π tra orbitali sp^3 e $2p$ è molto scarsa e quindi anche la coniugazione è scarsa, per questo è stata chiamata **iperconiugazione**, per distinguerla dalla normale coniugazione nella quale interagiscono solo orbitali $2p$.



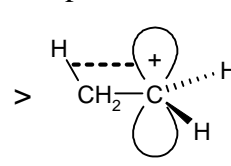
sovrapposizione π sp^3-2p
poco efficiente



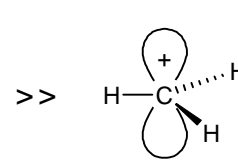
terziario



secondario



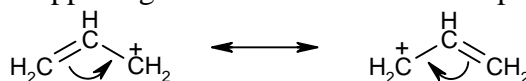
primario



metilico

Il carbocatione metilico non possiede elettroni in orbitali sp^3 sugli atomi legati al carbonio centrale dato che lega solo idrogeni, e quindi non può essere stabilizzato dalla donazione $sp^3 \rightarrow 2p$, per questo è di gran lunga il carbocatione meno stabile.

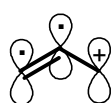
I carbocationi allilici e benzilici sono ancora più stabilizzati di quelli alchilici perchè possono contare su una vera coniugazione con il doppio legame adiacente al carbonio positivo.



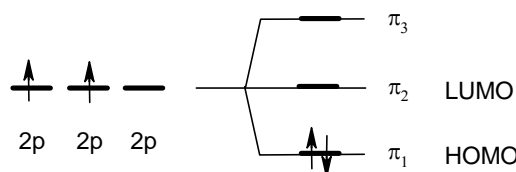
carbocatione allilico stabilizzato per risonanza

Queste due forme di risonanza ci dicono che la carica positiva è distribuita sul primo e sul terzo carbonio del sistema allilico.

Alla stessa conclusione si arriva anche con la trattazione MO riassunta nella figura qui sotto.

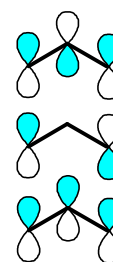


carbocatione allilico
orbitali atomici π



orbitali atomici π

orbitali molecolari π

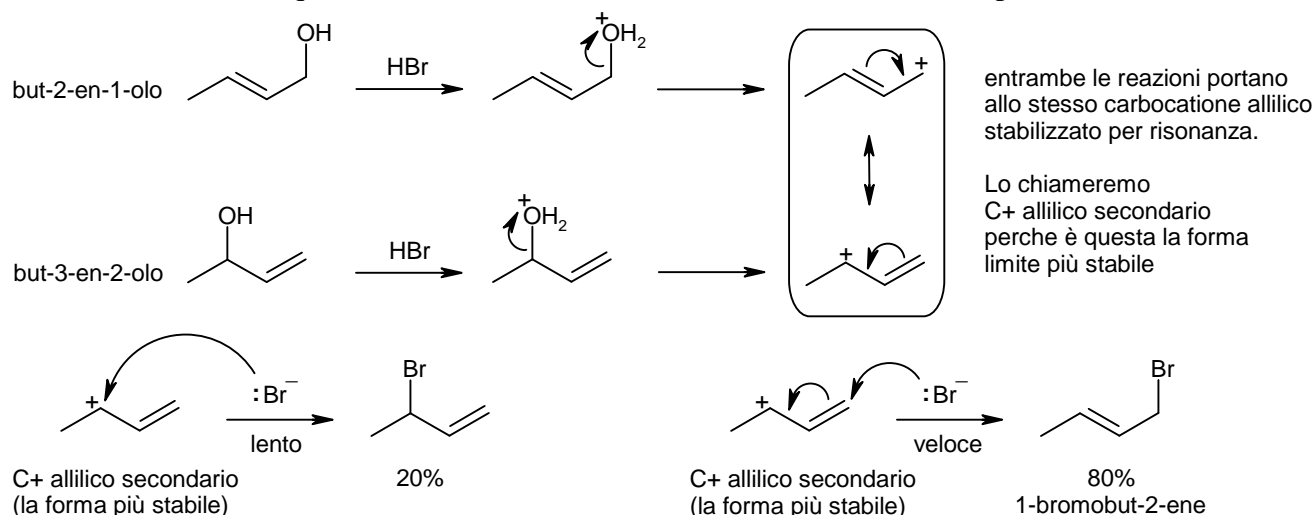


orbitali molecolari π

Nel carbocatione allilico vi sono 3 carboni con 3 orbitali atomici $2p\pi$ che condividono due elettroni. Questi elettroni occupano l'orbitale molecolare HOMO che abbraccia tutti e tre i carboni.

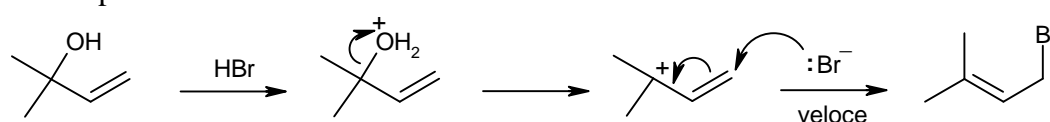
La reattività del carbocatione allilico, però, è dettata dall'orbitale LUMO, il primo degli orbitali non occupati, quello sul quale giungono gli attacchi da parte degli elettroni di non legame dei nucleofili. L'orbitale LUMO è formato da lobi presenti solo sul primo e sul terzo dei carboni del sistema allilico, quindi è su queste due posizioni che si manifesta la carica positiva ed è qui che possono attaccare i nucleofili.

Se il sistema allilico è **simmetrico**, gli attacchi sul primo o sul terzo carbonio sono equivalenti e si ottiene un solo prodotto. Se, però, il sistema allilico è **asimmetrico**, i due possibili attacchi portano a due prodotti diversi. Risulta favorito l'attacco sul carbonio **meno ingombro** (circa 4:1 se i due carboni sono primario e secondario). Qui sotto sono mostrati due alcoli allilici che, perdendo il gruppo OH, formano due carbocationi allilici (1° e 2°) apparentemente diversi. In realtà, dato che la carica positiva si può spostare per risonanza sul primo e sul terzo dei carboni del sistema allilico, il carbocatione che formano è lo stesso e quindi le due reazioni danno la stessa miscela finale di prodotti.



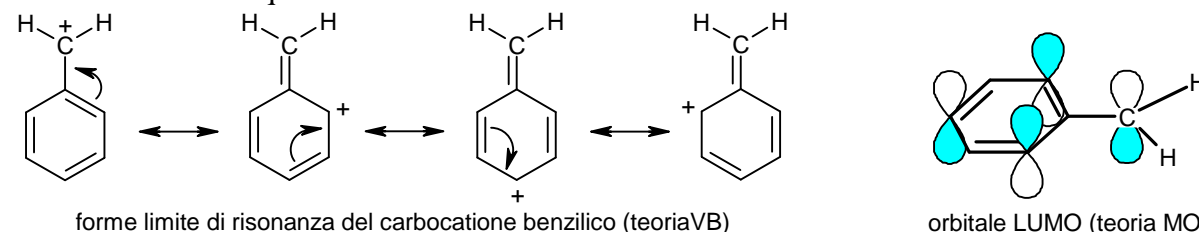
Il carbocatione allilico può reagire con Br^- sia in posizione 1 che in posizione 3. Anche se la carica positiva è più stabile in posizione 3 (carbocatione allilico secondario) l'attacco avviene più velocemente in posizione 1 a causa del minore ingombro sterico. Le due reazioni portano alla stessa miscela di prodotti nella quale predomina (80%) 1-bromobut-2-ene.

Se i due carboni ai capi del sistema allilico sono ancora più diversi, primario e terziario, l'attacco avviene quasi esclusivamente nella posizione primaria meno ingombro anche se la carica positiva è più stabile nella posizione terziaria.

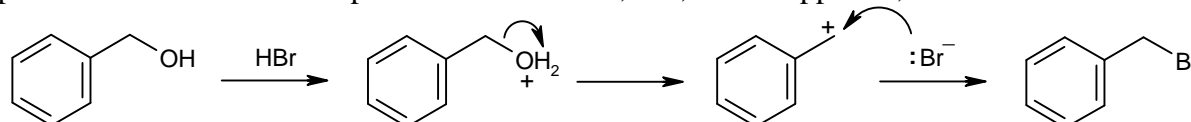


2-metil-but-3-en-2-olo

Il carbocatione benzilico è ancora più stabile di quello allilico a causa della maggiore delocalizzazione della carica positiva che si può distribuire su quattro carboni diversi come si vede dalle quattro forme di risonanza mostrate qui sotto o anche dalla struttura dell'orbitale LUMO.



Nel carbocatione benzilico, a differenza di quello allilico, la reazione procede senza ambiguità e va sempre sul carbonio esterno all'anello, il carbonio benzilico. Infatti un'eventuale reazione sui carboni positivi dell'anello farebbe perdere l'aromaticità, che, come sappiamo, vale ben 36 kcal/mol.



Reazioni SN2

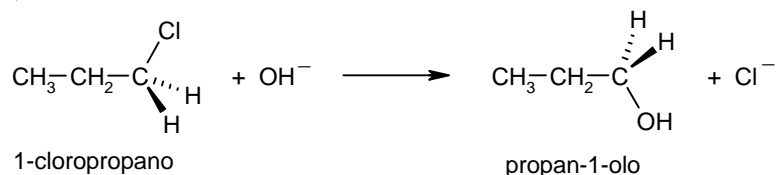
SN2 sono reazioni di Sostituzione Nucleofila Bimolecolare.

Bimolecolare significa che nello stadio lento della reazione sono coinvolte **due molecole** e quindi la reazione ha una cinetica del **secondo ordine**.

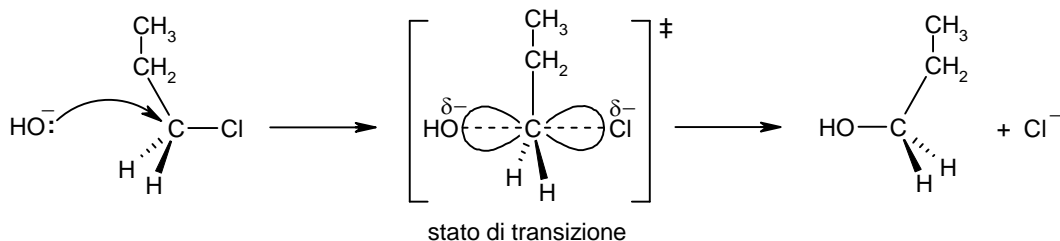
$$v = k [Z^-] [RX]$$

La reazione ha una velocità che dipende sia dalla concentrazione della specie RX sia dalla concentrazione del nucleofilo Z^- e dalla sua natura.

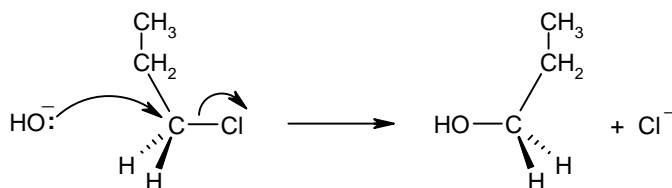
Le reazioni SN2 sono tipiche di molecole **prive di ingombro sterico** sul carbonio saturo sp^3 che regge il gruppo uscente, quindi sono tipiche degli **alogenuri metilici, primari, alilici, benzilici** e in minor misura dei **secondari**, mentre non possono avvenire sui terziari. Qui sotto vediamo un alogenuro primario, 1-cloropropano, che dà una reazione SN2 con lo ione idrossido:



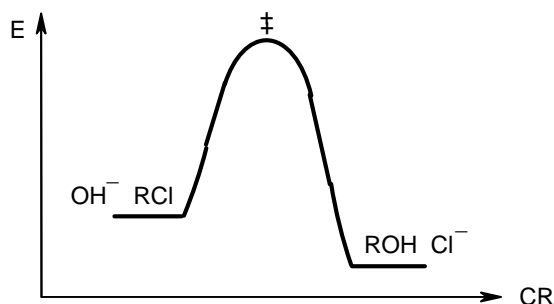
Dato che il cloruro alchilico di partenza è primario, la reazione procede con meccanismo SN2, cioè si svolge in un unico passaggio nel quale sono coinvolte due molecole, l'alogenuro RCl e il nucleofilo OH^- . Lo ione OH^- attacca l'alogenuro sul carbonio sp^3 , dalla parte opposta a quella dove è legato il cloro. Lo stato di transizione ha coordinazione 5, il carbonio sp^3 si deforma per ospitare l'ingresso degli elettroni di non legame di OH^- , e assume ibridazione sp^2 planare. L'orbitale $2p\pi$ da un lato lega il nucleofilo OH^- che sta entrando, dall'altro lato lega il gruppo uscente Cl^- . La molecola finale assume ancora ibridazione sp^3 , ma ha una **configurazione invertita**, anche se in questa molecola non si nota perchè il carbonio non è chirale dato che ha due sostituenti uguali, i due atomi di idrogeno.



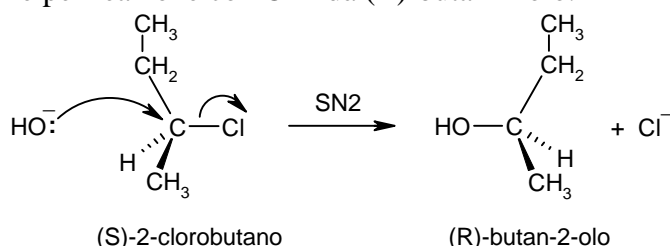
Il meccanismo di reazione, dato che normalmente non si rappresentano gli stati di transizione, va disegnato così:



La velocità di reazione è $v = k [\text{OH}^-] [\text{RCl}]$ visto che entrambe le molecole sono coinvolte nell'unico stadio lento. Il grafico delle energie durante la reazione è il seguente

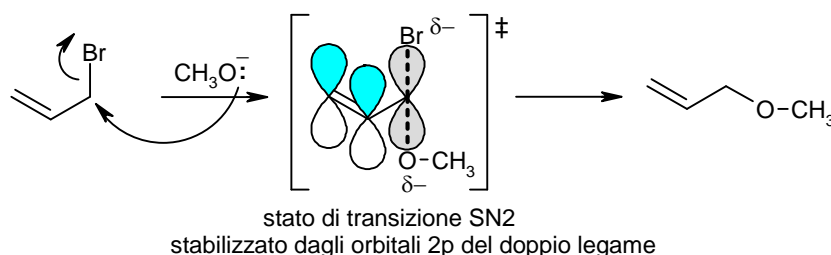


Le reazioni SN2 avvengono con **inversione di configurazione**, ma questo si può osservare solo se il carbonio che regge il gruppo uscente è chirale come nel caso seguente di un alogenuro alchilico secondario (S)-2-clorobutano che per reazione con OH⁻ dà (R)-butan-2-olo.

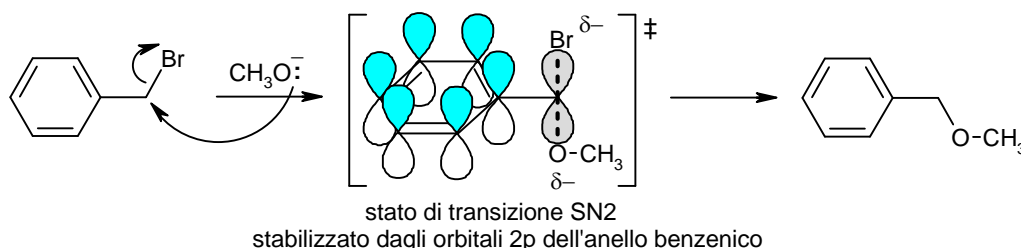


Le reazioni SN2 sono favorite se vicino al carbonio che subisce la reazione, vi è un doppio legame C=C o C=O.

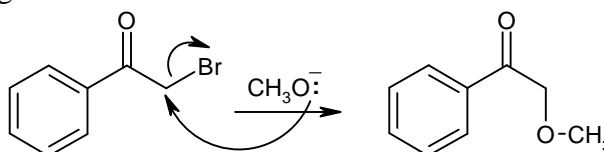
Se l'alogenuro è in **posizione allica**, la reazione risulta favorita dalla coniugazione degli orbitali 2p del doppio legame con l'orbitale 2p (in grigio) dello stato di transizione SN2. La reazione è circa 80 volte più veloce rispetto a quella di un alogenuro primario.



Se l'alogenuro è in **posizione benzilica**, la reazione è ancora più favorita data la maggiore estensione del sistema pi greco. La reazione è circa 200 volte più veloce che con un alogenuro primario.



Se l'alogenuro è in **posizione alfa al carbonile**, la reazione diventa anche 10⁵ volte più veloce rispetto ad un alogenuro primario. Questa fortissima reattività dipende non solo dalla coniugazione con gli orbitali 2p del carbonile, ma anche dall'effetto induttivo del carbonile che aumenta la carica positiva sul carbonio che regge l'alogeno e induce i nucleofili ad attaccare.



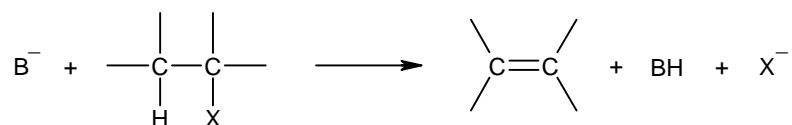
Riassumendo, la velocità dei vari alogenuri nelle reazioni SN2, rispetto agli alogenuri primari, è la seguente:

| | | | | | | |
|--------------|------------|----------|--------|----------|-----------|--------------------------|
| | | | | | | |
| terziario | secondario | primario | allico | metilico | benzilico | in α al carbonile |
| velocità SN2 | 0 | 1/50 | 80 | 200 | 200 | 10000 |

Reazioni E1

E1 sono reazioni di Eliminazione Monomolecolare.

Eliminazione è una reazione in cui una base B^- strappa un idrogeno dalla molecola RX sul carbonio β , vicino a quello che regge la specie X^- , e provoca l'eliminazione degli elementi di una piccola molecola HX formando un doppio legame al posto dei legami con i due frammenti espulsi. Per questo è anche chiamata β eliminazione.



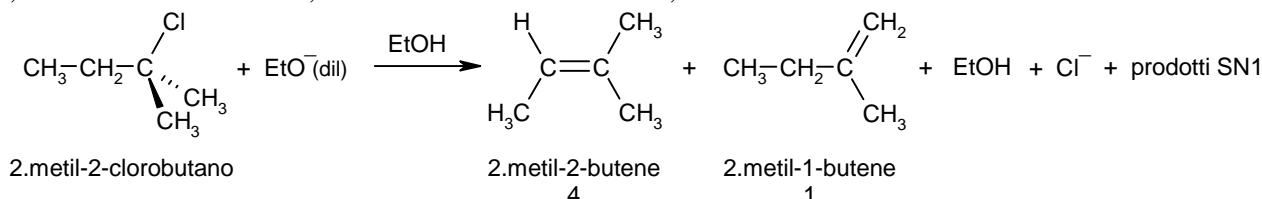
Monomolecolare si riferisce al meccanismo di reazione, significa che nello stadio lento è coinvolta **una sola molecola** e quindi la reazione segue una cinetica del **primo ordine**: $v = k [RX]$

Le reazioni E1, quindi, avvengono in due passaggi, uno lento, che determina la velocità di reazione al quale partecipa solo la specie RX , ed uno veloce nel quale interviene una base B^- che deve essere **debole o diluita** per non interferire nel primo stadio.

Il primo passaggio lento consiste nella formazione di un carbocatione, per questo le reazioni E1 sono tipiche di alogenuri o di alcoli terziari, benzilici o allilici che possono produrre carbocationi stabili.

Dato che E1 e SN_1 hanno in comune la formazione del carbocatione, di solito avvengono insieme, cioè le SN_1 sono sempre accompagnate da una certa quantità di E1. Per aumentare la percentuale di eliminazione E1 rispetto alla sostituzione si usa soprattutto la temperatura: a temperature più alte sono favorite le eliminazioni (circa 4:1) perchè hanno un ΔS favorevole, infatti, durante la reazione, da due molecole se ne ottengono tre. A temperature più basse, invece, sono favorite le sostituzioni.

Se si possono formare alcheni diversi, sono favoriti (circa 4:1) quelli **più sostituiti** perchè sono più stabili, questa è nota come **regola di Saytzev**. Qui è mostrata una reazione E1 tra un alogenuro terziario, 2-metil-2-clorobutano, ed etossido di sodio diluito, in etanolo:

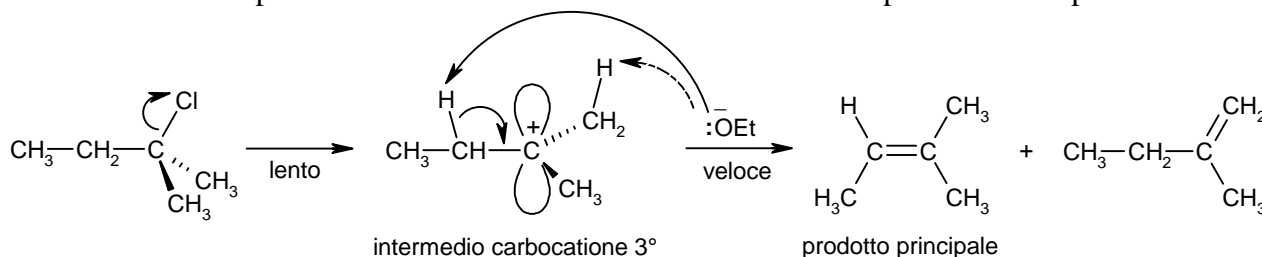


La reazione procede con meccanismo E1 dato che il cloruro alchilico di partenza è terziario e la base è molto diluita.

Nel primo passaggio, lento, lo ione Cl^- esce dalla molecola formando il carbocatione terziario.

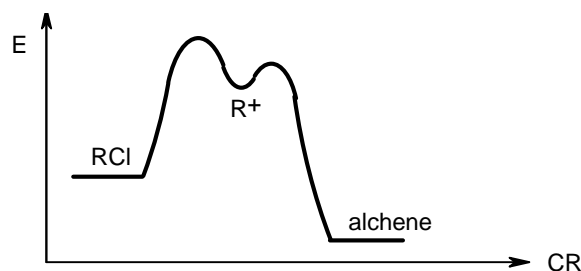
Nel secondo passaggio, veloce, lo ione EtO^- può strappare un H^+ da ciascuno dei carboni vicini (beta) dando prodotti E1. Risulta favorito lo strappo di H^+ che produce l'alchene più sostituito.

Naturalmente EtO^- può anche attaccare direttamente il carbocatione planare e dare prodotti SN_1 .

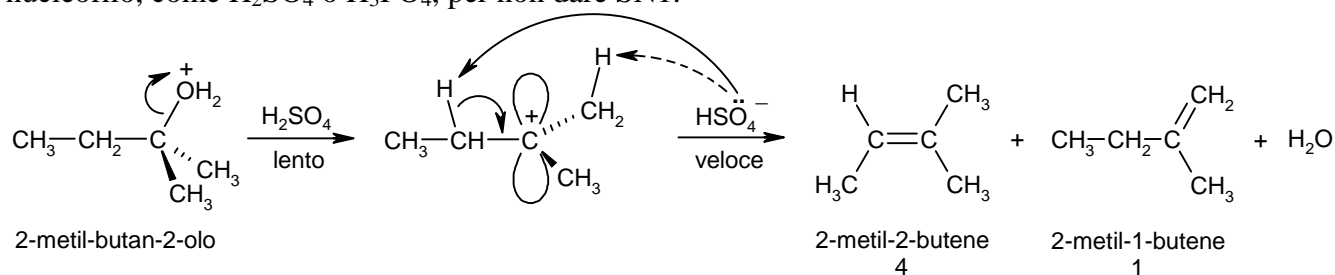


La velocità di reazione dipende solo dallo stadio lento e quindi vale $v = k [RCl]$

Il grafico delle energie di reazione è il seguente:



Spesso le reazioni E1 si realizzano su alcoli terziari in catalisi acida, in questo caso il gruppo uscente è H_2O e la reazione va condotta in solvente acquoso in presenza di un acido forte il cui anione non sia nucleofilo, come H_2SO_4 o H_3PO_4 , per non dare $\text{S}_{\text{N}}1$.



Reazioni E2

E2 sono reazioni di Eliminazione Bimolecolare.

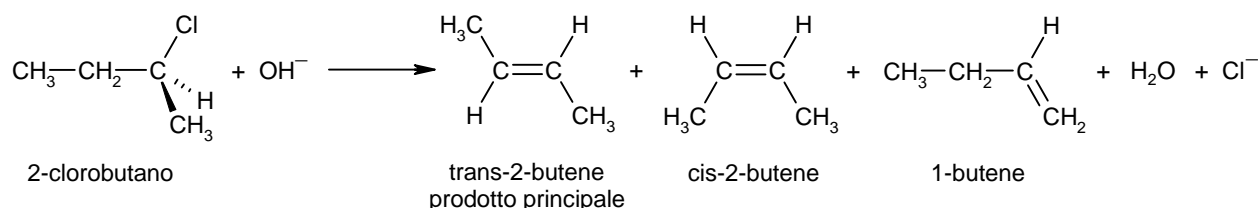
Bimolecolare significa che nello stadio lento della reazione sono coinvolte **due molecole** e quindi la reazione ha una cinetica del **secondo ordine**.

$$v = k [\text{B}^-] [\text{RX}]$$

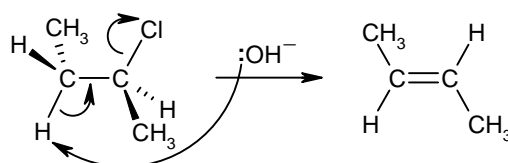
La reazione ha una velocità che dipende sia dalla concentrazione della specie RX sia dalla concentrazione della base B^- e dalla sua natura.

Le reazioni E2 possono avvenire con tutti gli alogenuri primari, secondari, terziari, allilici e benzilici purchè in presenza di una **base forte e concentrata**. Anche qui vale la regola di Saytzev: se si possono formare due alcheni diversi, è favorito (circa 4:1) quello **più sostituito**. Inoltre se si può formare sia un alchene cis che uno trans, è favorito (circa 4:1) quello **trans**, più stabile. Infine, accanto alla reazione di eliminazione E2, può avvenire anche un po' di sostituzione $\text{S}_{\text{N}}2$, se però si usa una **base ingombrata**, la sostituzione non avviene.

Qui vediamo un alogenuro secondario, 2-clorobutano, che dà una reazione E2 con lo ione idrossido:



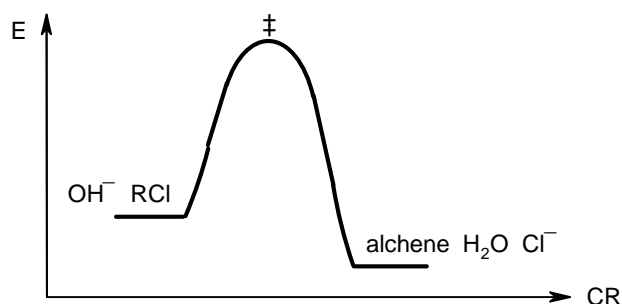
La reazione procede in un unico passaggio nel quale la base OH^- strappa un H^+ dal carbonio β mentre gli elettroni del legame C-H vanno a formare il doppio legame C=C e lo ione Cl^- viene espulso.



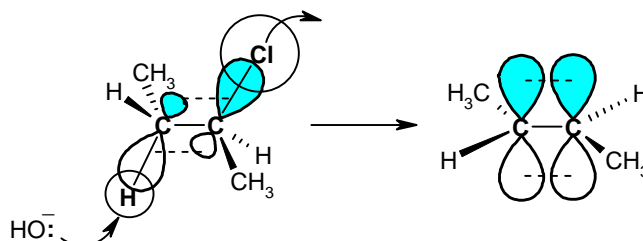
Visto che entrambe le molecole sono coinvolte nell'unico stadio lento, la velocità di reazione è

$$v = k [\text{OH}^-] [\text{RCl}]$$

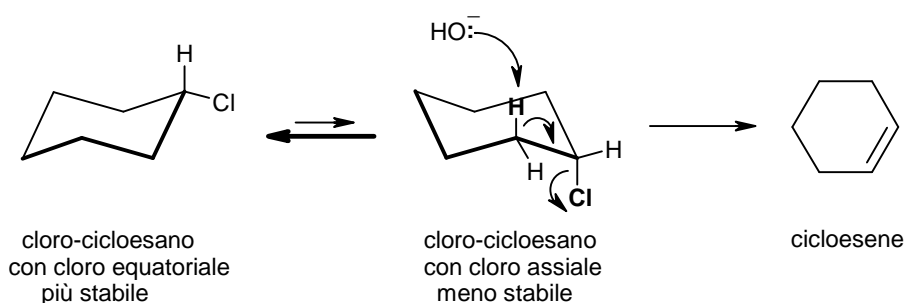
Il grafico delle energie durante la reazione è il seguente:



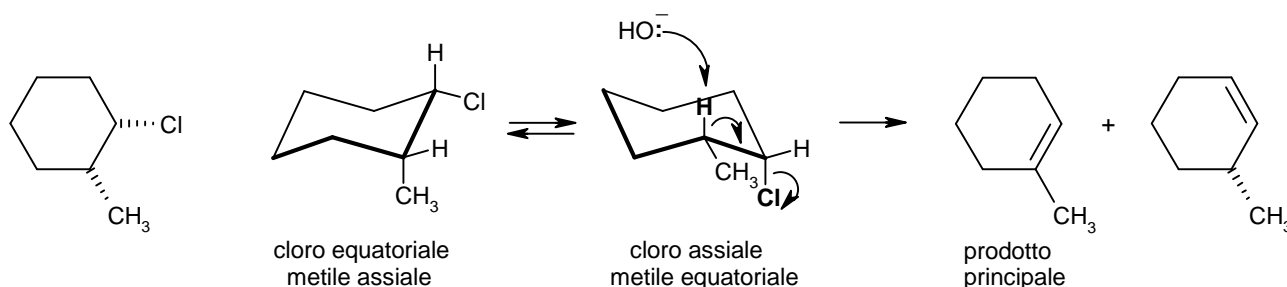
In una reazione E2 gli atomi H e Cl (l'idrogeno che viene strappato e il gruppo uscente) devono essere in **posizione anticoplanare** perchè la reazione sia abbastanza veloce. Solo così, infatti i due orbitali sp^3 , coinvolti nella reazione, sono paralleli fin dall'inizio, questo aumenta l'interazione tra loro mentre, rimanendo appaiati, diventano orbitali 2p e formano il legame π .



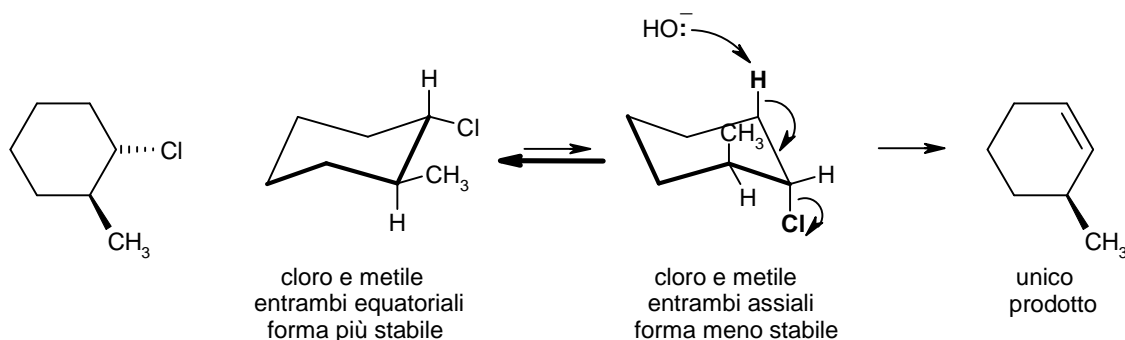
La reazione E2 nelle molecole ad anello come il cicloesano è rallentata. Infatti, affinché H e Cl siano in posizione anticoplanare, non solo devono essere in **trans**, ma devono anche essere **entrambi assiali**. Dato che il clorocicloesano ha il cloro prevalentemente in posizione equatoriale, più stabile, questo, prima di reagire, deve flettersi e assumere la conformazione assiale meno stabile.



Questa reazione diventa più facile se nell'anello vi è un secondo sostituente in cis col Cl. In questo caso se uno dei due sostituenti è assiale, l'altro è equatoriale, quindi le due conformazioni hanno energia simile.

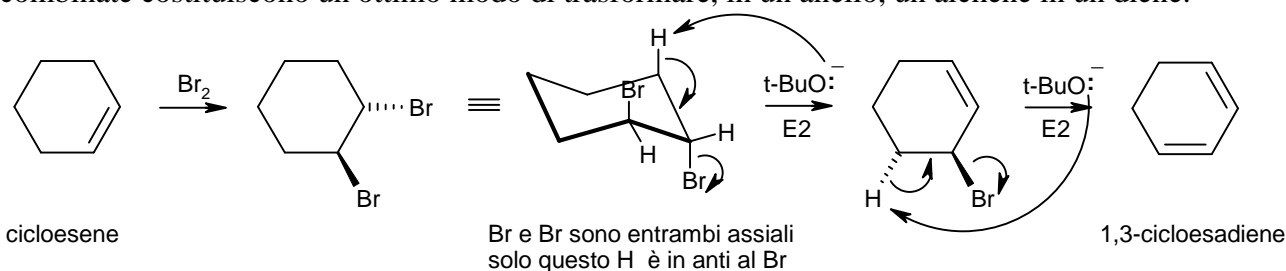


La stessa reazione è molto più lenta se il secondo sostituente è in trans rispetto al cloro. In questo caso la conformazione più stabile ha entrambi i sostituenti in posizione equatoriale, ma la molecola può dare eliminazione solo se entrambi si portano in posizione assiale, nella conformazione meno stabile.

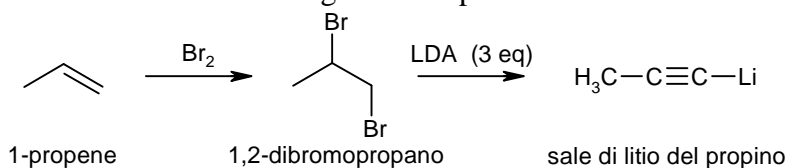


Una **base ingombrata e forte** come lo ione terzbutossido (pKa 18), reagendo con trans-1,2-dibromocicloesano, dà due successive eliminazioni E2 formando un **diene**. La prima E2 forma il doppio legame all'esterno dei due atomi di bromo perchè solo qui c'è un idrogeno in anti rispetto al bromo.

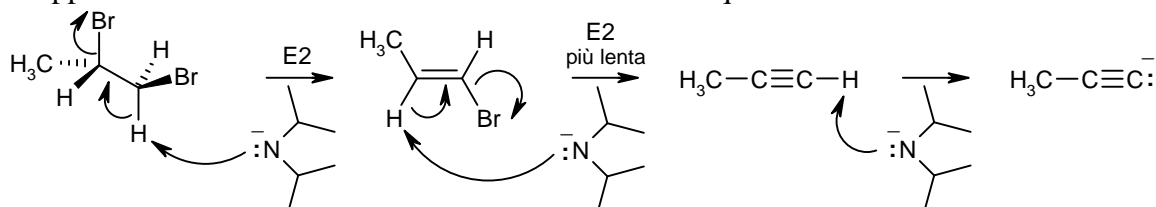
La seconda E2 forma l'altro doppio legame eliminando il secondo HBr nello stesso modo. Dato che il trans-1,2-dibromocicloesano può essere preparato facilmente da cicloesene e Br₂, queste due reazioni combinate costituiscono un ottimo modo di trasformare, in un anello, un alchene in un diene.



Se, invece, facciamo reagire un 1,2-dibromoalcano con una base ingombrata e più forte come LDA (litio diisopropil amide, pKa 36) otteniamo un **alchino** con due successive eliminazioni E2. Anche qui la reazione può essere abbinata ad una alogenazione per trasformare un alchene in alchino.



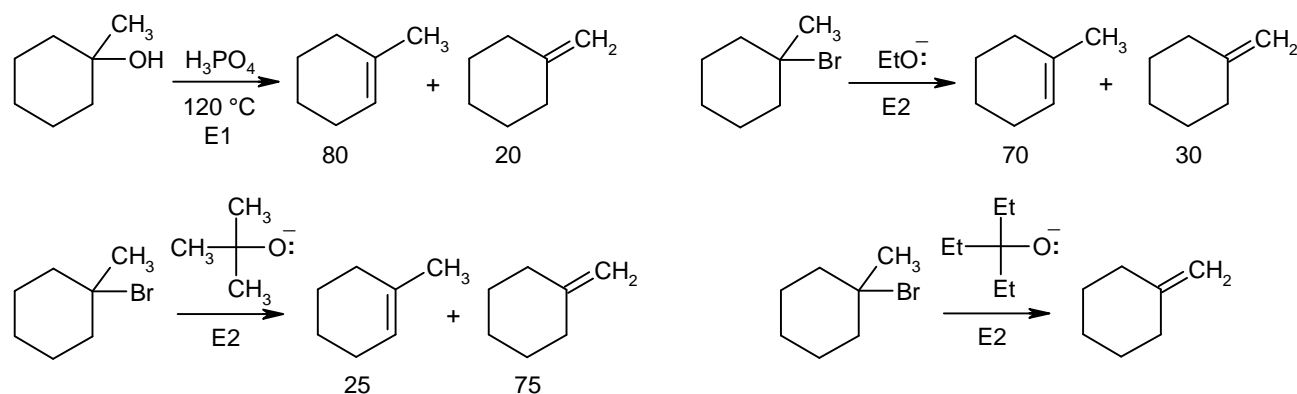
La reazione richiede LDA, una base ingombrata, per impedire che avvenga una sostituzione SN2 sugli atomi di bromo. La base è molto forte (pKa 36) per strappare l'H⁺ terminale dell'alchino (pKa 25) e spingere a destra la reazione. La prima E2 sull'1,2-dibromopropano vede lo strappo dell'H⁺ terminale, quello più acido per l'effetto induttivo del bromo. Si forma prevalentemente l'alchene trans, più stabile di quello cis, nel quale, però, non vi sono idrogeni in anti rispetto al bromo. La seconda E2, quindi, risulta più lenta, dato che H e Br sono in posizione sin, ma è spinta in avanti dall'ultimo passaggio che strappa l'H⁺ terminale dell'alchino e consuma il terzo equivalente di base.



Un'ultima nota sulla regioselettività delle eliminazioni.

Mentre le E1 formano soprattutto (80:20) l'alchene più sostituito (regola di Saytzev), le E2 formano una maggiore quantità (70:30) di alchene più sostituito solo se la base non è ingombrata (EtO⁻ o OH⁻).

Una base ingombrata come t-BuO⁻ forma, invece, una quantità minore (25:75) di alchene più sostituito perchè tende a strappare l'H⁺ dalla **posizione più accessibile**. Una base ancora più ingombrata può arrivare a formare esclusivamente l'alchene meno sostituito (anti Saytzev o secondo Hofmann).



Fattori che influenzano le reazioni SN1, SN2, E1, E2

• La **struttura molecolare** è il primo fattore che decide quale reazione può dare un alogenuro alchilico. Le reazioni E1 ed SN1 sono possibili solo se la molecola è in grado di dare un **carbocatione stabile** e quindi sono favoriti gli alogenuri terziari, allilici e benzilici, sono meno favoriti i secondari, mentre quelli primari e metilici sono fuori discussione.

E1, SN1 benzilici, allilici, terziari > secondari sono esclusi primari e metilici

Le reazioni SN2, che prevedono l'attacco del nucleofilo sul carbonio che regge il gruppo uscente, sono possibili solo se **non vi è ingombro sterico**, quindi sono favoriti gli alogenuri metilici e primari oltre ad allilici, benzilici e vicini al carbonile, meno favoriti sono quelli secondari, mentre quelli terziari sono fuori discussione.

SN2 benzilici, metilici > allilici > primari > secondari sono esclusi terziari e ingombrati

Le reazioni E2, invece, sono poco influenzate dalla struttura molecolare perchè possono avvenire su alogenuri primari, secondari, terziari, allilici, benzilici e vinilici purchè la **base** sia abbastanza **forte e concentrata**.

• La **basicità del nucleofilo** è un altro fattore critico. Nucleofilo e basico sono due facce della stessa medaglia.

Nucleofilo è un concetto cinetico: una sostanza è molto nucleofila se attacca velocemente il carbonio in reazioni SN2.

Basico è un concetto termodinamico: una sostanza è molto basica se si lega ad H^+ con grande forza e la sua K_b è grande.

Una sostanza molto basica attacca l' H^+ e dà eliminazioni, mentre una sostanza meno basica, ma più nucleofila, attacca il carbonio in reazioni di sostituzione.

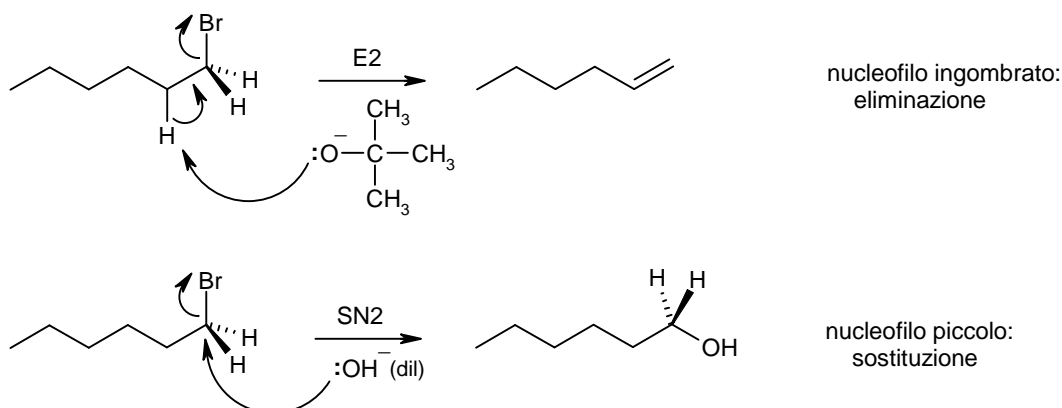
Per esempio lo ione etossido EtO^- è molto basico ($pK_a = 16$ ($EtOH/EtO^-$)) e dà prevalentemente eliminazioni, mentre l'etanolo $EtOH$ è meno basico ($pK_a = -2$ ($EtOH_2^+/EtOH$)) quindi dà prevalentemente sostituzioni.

• Le **dimensioni del nucleofilo** sono un altro parametro importante da considerare. Quando il nucleofilo attacca il carbonio, deve infilarsi attraverso i suoi sostituenti e anche quando il carbonio è primario e poco ingombro, vi è comunque un sostituito da aggirare. Una base in una reazione di eliminazione, invece, soffre poco i problemi di ingombro sterico perchè gli H^+ da strappare sono più esposti.

Dato che i nucleofili sono anche basi, le dimensioni molecolari diventano importanti per far prevalere un carattere o l'altro.

Un **nucleofilo basico e ingombro** come lo ione $t-BuO^-$ è un cattivo nucleofilo a causa dell'ingombro sterico e si comporta solo da base forte ($pK_a 18$). Può dare eliminazioni E2 in modo pulito, senza il rischio di dare sostituzioni SN2, nemmeno con alogenuri primari.

Un **nucleofilo basico di piccole dimensioni** come OH^- è un buon nucleofilo e dà più facilmente sostituzioni SN2 soprattutto se diluito.



• La **temperatura** è un altro fattore importante che permette di dirigere una reazione verso le eliminazioni o le sostituzioni.

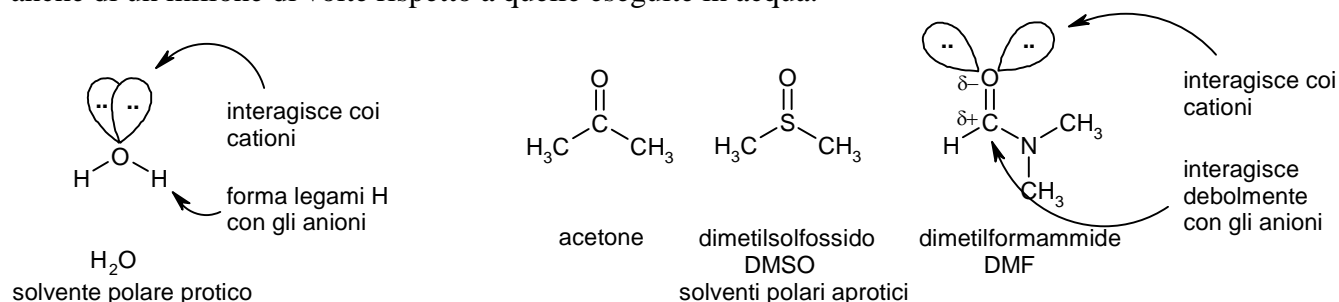
Nelle **eliminazioni** aumenta il numero di molecole, infatti da due molecole se ne ottengono tre.

Nelle **sostituzioni**, invece, il numero di molecole resta costante, infatti da due molecole se ne ottengono due. Per questo motivo le eliminazioni hanno un'entropia ΔS più favorevole quindi sono favorite da temperature elevate. Bisogna ricordare, infatti che nell'equazione del ΔG l'entropia compare come $T\Delta S$ cioè va moltiplicata per la temperatura, quindi alte temperature rendono più importante il **fattore entropico ΔS** .

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Quindi temperature elevate favoriscono le eliminazioni, mentre temperature più basse favoriscono le sostituzioni.

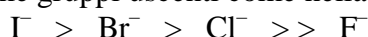
• La **polarità del solvente** può avere effetti drammatici sulle reazioni. I **solventi polari protici** (acqua, alcol, acido acetico) solvatano bene sia cationi che anioni, quindi favoriscono la formazione dei carbocationi e rendono meno aggressivi i nucleofili legandoli con legami idrogeno, quindi favoriscono le reazioni E1 e SN1. D'altra parte i **solventi non molto polari aprotici** (acetone, dimetilsolfossido, dimetilformamide, etere) solvatano bene solo i cationi mentre interagiscono debolmente con gli anioni, quindi questi sono i solventi migliori per E2 o SN2, infatti, essendo aprotici, non possiedono idrogeni in grado di fare legami idrogeno con i doppietti di non legame di nucleofili e basi. I nucleofili, quindi, sono liberi di attaccare il substrato con tutta la loro forza e le reazioni SN2 possono risultare più veloci anche di un milione di volte rispetto a quelle eseguite in acqua.



Per rendere più liberi e quindi più forti i nucleofili si possono anche usare cationi di grandi dimensioni come cesio, tetraetilammonio o tetrabuttilammonio.

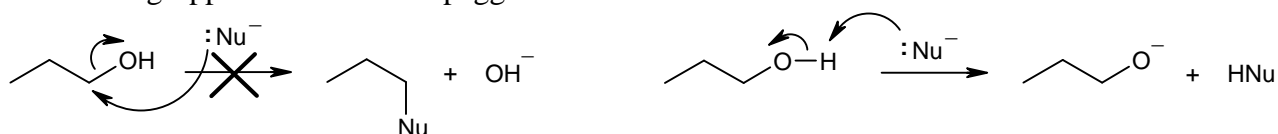
• Il **gruppo uscente** è un altro fattore importante perchè il suo allontanamento, per tutte le reazioni, avviene nello stadio lento che determina la velocità. Finora abbiamo considerato come gruppi uscenti solo gli alogenuri e il gruppo OH⁻.

Gli alogenuri hanno un'attitudine come gruppi uscenti come nella scala seguente:



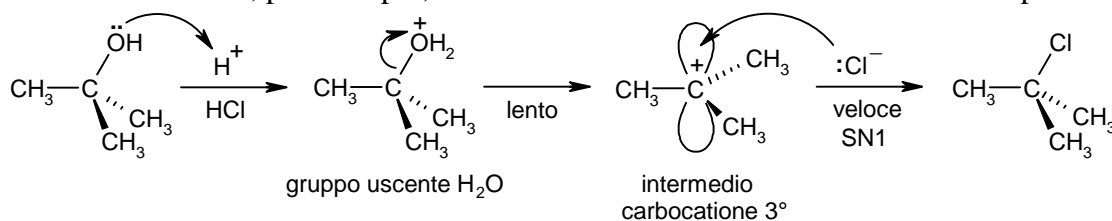
La bontà come gruppi uscenti dipende molto dalla stabilità degli anioni che, a sua volta, è legata alla forza degli acidi corrispondenti. Il miglior gruppo uscente, Γ^- , è lo ione più stabile, quello che dà l'acido più forte, HI, che si dissocia con più facilità in H⁺ e Γ^- . I valori delle pK_a degli acidi alogenidrici sono HI (-10), HBr (-9), HCl (-7), HF (3), e sono in accordo col fatto che il miglior gruppo uscente è Γ^- , mentre F^- è un pessimo gruppo uscente. Quest'ultimo fatto dipende anche dalla forza del legame C-F, la più grande tra gli alogenuri.

Lo ione OH⁻ è un pessimo gruppo uscente. Un normale nucleofilo non è in grado di spingerlo fuori da una molecola, e nemmeno un nucleofilo più forte lo può fare perchè, piuttosto, gli strappa un H⁺ rendendolo un gruppo uscente ancora peggiore.

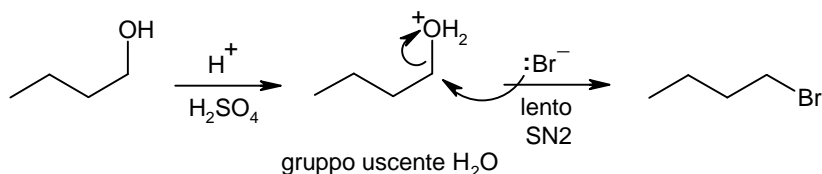


Per far uscire da una molecola il gruppo OH⁻, bisogna trasformarlo in un miglior gruppo uscente. Per esempio, lo si può trasformare in H₂O protonando l'alcol in ambiente acido. Questo è possibile, però, solo se il nucleofilo è compatibile con l'ambiente acido.

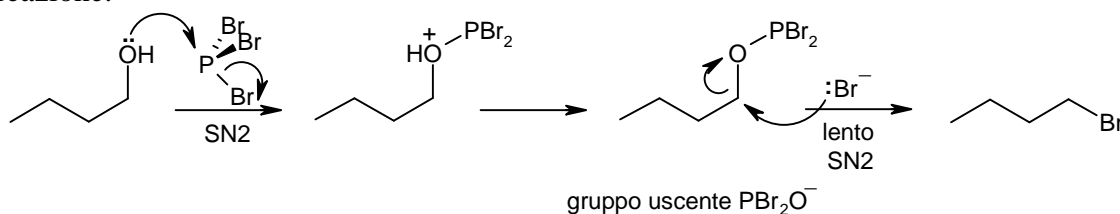
L'alcol terzbutilico, per esempio, trattato con HCl forma t-butilcloruro in una tipica reazione SN1.



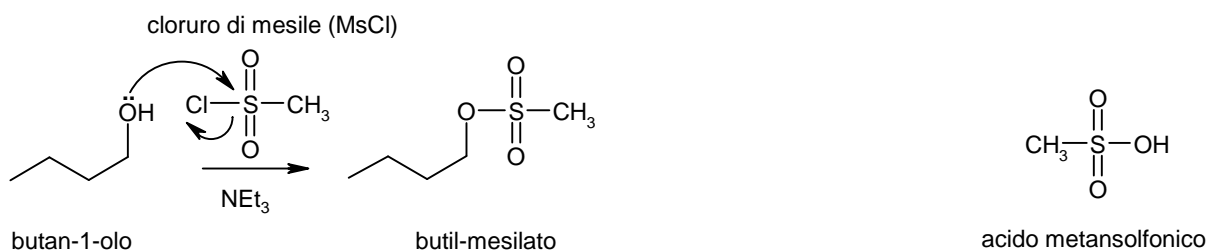
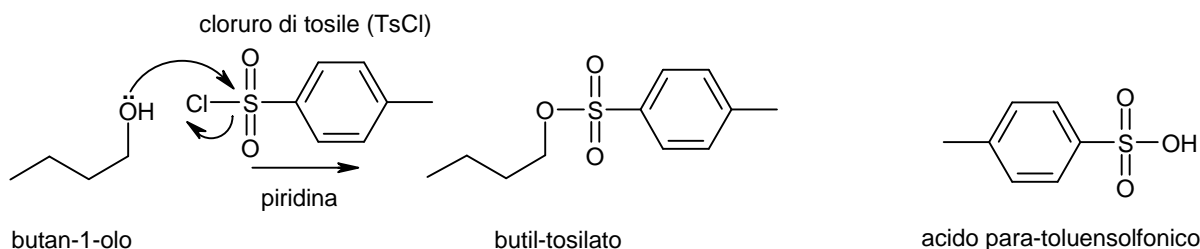
Trattando un alcol primario con HBr e H_2SO_4 , si ottengono bromuri alchilici con reazioni SN2.



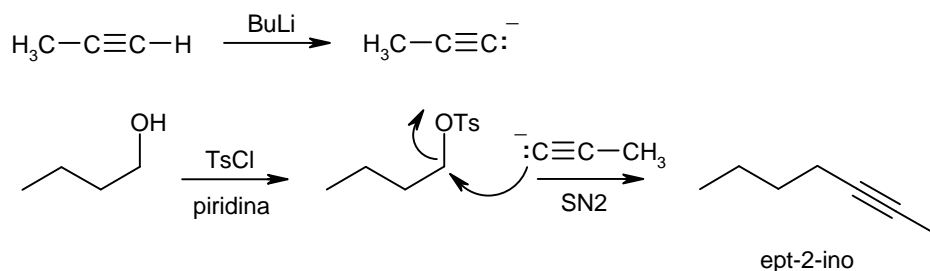
Il gruppo OH^- può essere trasformato in un miglior gruppo uscente anche con PBr_3 e con SOCl_2 come vedremo meglio nel capitolo sugli alcoli. Con PBr_3 il gruppo uscente è PBr_2O^- , l'anione di un acido relativamente forte. Con SOCl_2 il gruppo uscente è SO_2 una sostanza gassosa facile da allontanare dalla reazione.



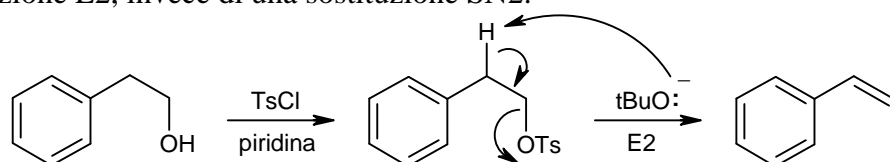
Infine il gruppo OH^- può diventare un miglior gruppo uscente trasformandolo in estere solfonico come tosilato (Ts) o mesilato (Ms). Tosilato significa estere dell'acido para-toluensolfonico, e mesilato significa estere dell'acido metansolfonico. I corrispondenti anioni (TsO^- e MsO^-) sono ottimi gruppi uscenti perchè sono anioni di acidi forti ($\text{pK}_a \approx 0$).



Se trasformiamo l'alcol in tosilato, possiamo sostituire l'ossigeno dell'alcol in ambiente molto basico, come se fosse un alogenuro. Nella seguente reazione vediamo un acetiluro, l'anione del propino, sostituire il gruppo TsO^- del butil-tosilato.



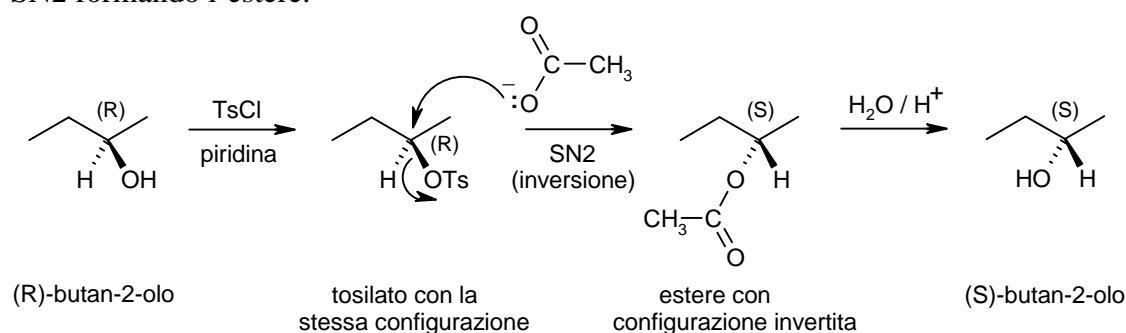
Se facciamo reagire il tosilato con una base forte ed ingombrata come tBuOK, avremo una eliminazione E2, invece di una sostituzione SN2.



Dato che le reazioni SN2 procedono con inversione di configurazione, possiamo usare i tosilati per invertire la configurazione di un alcol otticamente attivo, cioè per trasformarlo nel suo enantiomero.

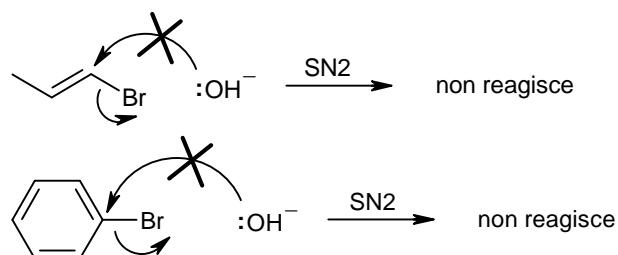
Nel formare il tosilato, il legame C-O dell'alcol non viene toccato quindi il tosilato conserva la stessa configurazione dell'alcol di partenza. Se ora, con una SN2, sostituiamo l'ossigeno del tosilato con un altro ossigeno, per esempio quello di un anione acetato, avremo formato un estere con una configurazione opposta a quella di partenza. Una semplice idrolisi acida dell'estere libera l'alcol con la configurazione invertita.

L'anione acetato è un nucleofilo debole, ma usando un solvente polare aprotico come DMF (che non solvata gli anioni) e un controione ingombrato come tetraetilammonio, l'acetato ha la forza di dare una SN2 formando l'estere.

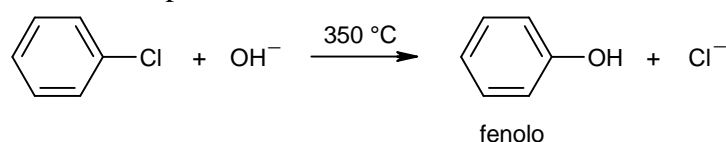


Sostituzione nucleofila aromatica

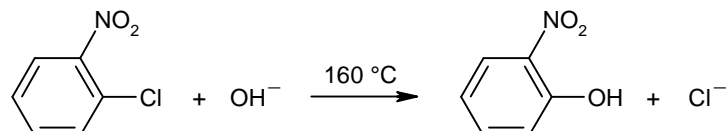
Gli alogenuri vinilici e arilici non danno reazioni SN2. Infatti i legami π , ricchi di elettroni, ostacolano l'attacco da parte del nucleofilo, anch'esso ricco di elettroni, inoltre nell'anello benzenico non è possibile che il nucleofilo raggiunga la posizione *anti* rispetto all'alogeno a causa dell'ingombro sterico dell'anello.



In realtà, quest'ultima reazione viene realizzata nella sintesi industriale del fenolo nota come fusione alcalina che, però, avviene ad oltre 300 °C.



Questa reazione può avvenire a temperature più basse se nella posizione orto o para dell'anello sono presenti gruppi fortemente elettronattrattori che diminuiscano la densità elettronica della nuvola π che ostacola l'attacco dell'anione OH^- . La reazione è discussa nel capitolo sui composti aromatici.



Sintesi di composti organometallici

I composti organometallici sono molecole nelle quali vi è un legame carbonio metallo. Dato che il carbonio è più elettronegativo dei metalli, il legame C-M è polare e sul carbonio vi è una parziale carica negativa. Qui sono mostrate le elettronegatività di alcuni metalli e del carbonio.

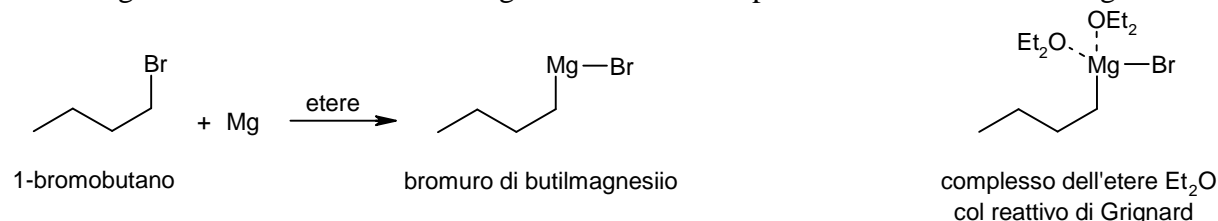
| | | | | | | | | | | |
|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|-----|
| Cs | Rb | K | Na | Li | Mg | Zn | Cd | Cu | Pd | C |
| 0,79 | 0,82 | 0,82 | 0,93 | 0,98 | 1,31 | 1,65 | 1,69 | 1,90 | 2,2 | 2,5 |

Metalli come Cs, Rb e K hanno un'elettronegatività così bassa che il legame C-M si può considerare ionico (differenza di elettronegatività col carbonio > 1,6) e il composto organometallico risultante è troppo instabile per essere usato nella sintesi chimica. Anche i composti col Na si rivelano troppo reattivi.

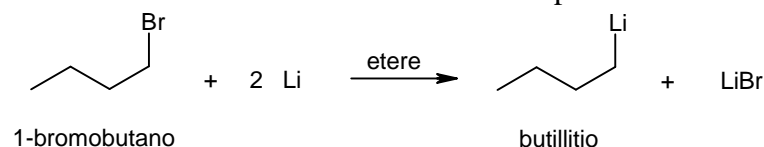
I metalli più utilizzati sono Li e Mg che danno composti organometallici un po' più stabili, ma ancora molto reattivi con un buon **carattere carbanionico** e, dato che reagiscono anche con tracce di umidità e con l'ossigeno dell'aria, vanno usati a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in atmosfera di azoto anidra.

Anche Zn, Cd, Cu, Pd sono usati, ma hanno una reattività più moderata, adatta a situazioni particolari.

I **composti magnesio organici** sono stati i primi ad essere utilizzati e sono anche noti come reattivi di Grignard dal nome del loro scopritore. Si preparano per reazione di alogenuri alchilici con magnesio metallico in etere. Questo solvente è necessario perchè, con i doppietti di non legame dell'ossigeno, forma legami di coordinazione col magnesio e così rende più stabile il reattivo di Grignard.

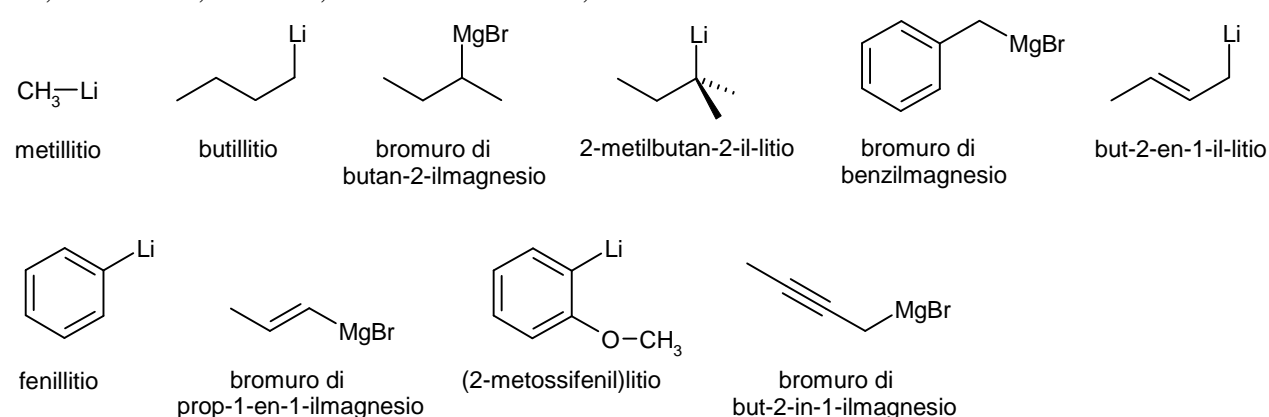


I **composti litio organici** si preparano per reazione di alogenuri alchilici con litio metallico in etere o esano. Qui non sono necessari i legami di coordinazione col metallo, tanto è vero che la reazione può essere condotta oltre che in etere anche in pentano o in esano.

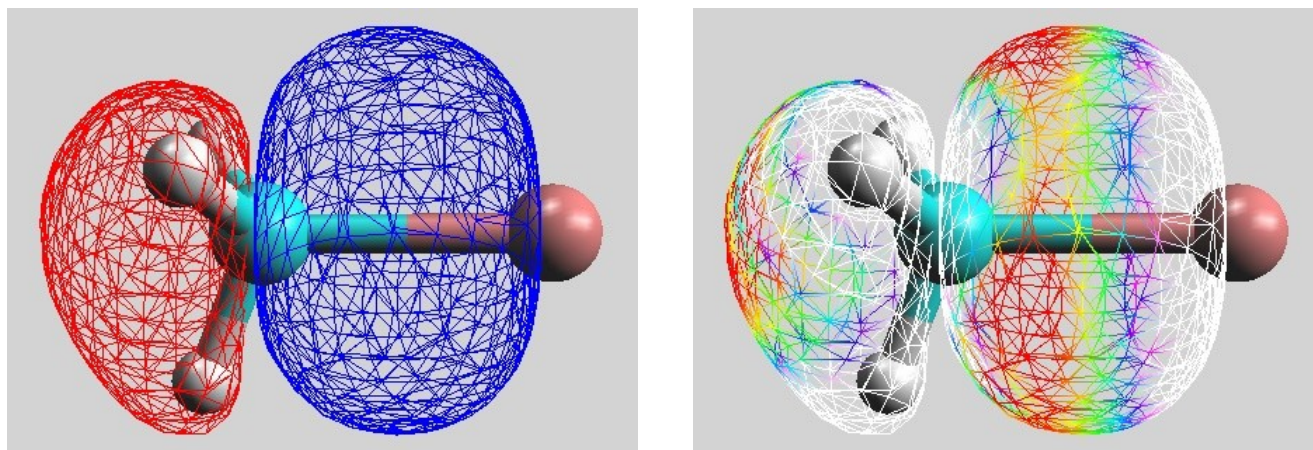


La molecola che regge il litio o il magnesio non deve contenere gruppi funzionali elettrofili (perchè reagirebbero con il carbonio negativo) o gruppi che possano cedere H^+ (perchè i composti litio e magnesio organici sono estremamente basici) quindi nella molecola sono permessi solo eteri, alcheni e alchini non terminali.

Non ci sono limitazioni, invece, per la catena di atomi di carbonio della molecola che può essere primaria, secondaria, terziaria, ma anche benzilica, allilica o infine vinilica e fenilica.



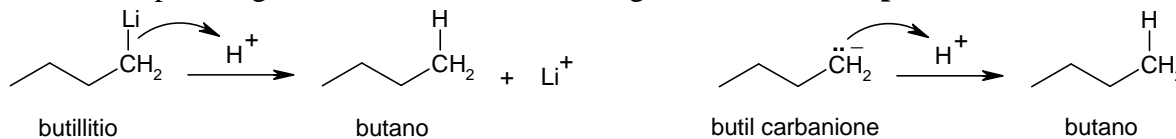
Il legame carbonio-metallo è fortemente polare, con il carbonio che presenta un notevole **carattere carbanionico**. Nelle due immagini qui sotto si vede l'orbitale HOMO del metillitio, l'ultimo orbitale occupato, quello responsabile degli attacchi nucleofili o del carattere basico. Nella figura di sinistra l'orbitale è rappresentato in modo standard, e si vede che il lobo tra carbonio e litio è localizzato più sul carbonio, mentre sfiora appena il litio. Nella figura di destra, l'orbitale HOMO è colorato con i potenziali elettrostatici e si nota che il lobo destro è negativo (rosso) nella zona vicina al carbonio, mentre è più positivo (bianco) nella zona vicina al litio. Questo indica che gli elettroni dell'orbitale HOMO sono **molto più vicini al carbonio** che al litio e questo giustifica il carattere carbanionico dei composti litio-organici.



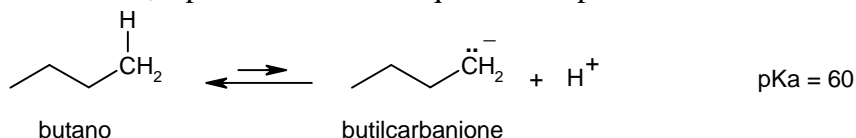
I composti organometallici sono basici e nucleofili

I composti litio e magnesio organici devono essere protetti dall'umidità, anche da quella minima che proviene dall'aria. Reagiscono violentemente con gli ioni H^+ liberati dall'acqua, e producono alcani.

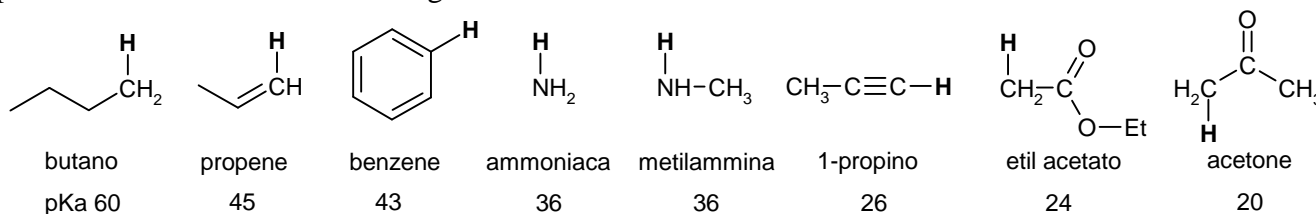
Possiamo capire meglio la loro reattività se immaginiamo che si **comportino come carbanioni**.



Vista così, questa reazione non è altro che l'inverso della dissociazione di un acido debole, in questo caso butano, e possiamo valutare quanto sia spostata a destra osservando la sua pKa.

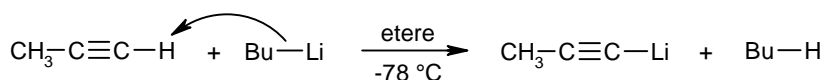


Gli alcani, come è testimoniato dalla loro pKa (60), sono acidi debolissimi, e la loro base coniugata è la più forte in assoluto in chimica organica.

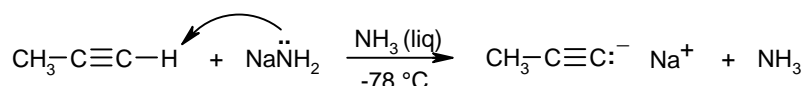


I composti litio e magnesio organici sono basi talmente forti che possono strappare H^+ ad ogni altro gruppo funzionale, per questo, nella molecola di un composto organometallico, non possono esserci altri gruppi funzionali a parte eteri, alcheni e alchini non terminali.

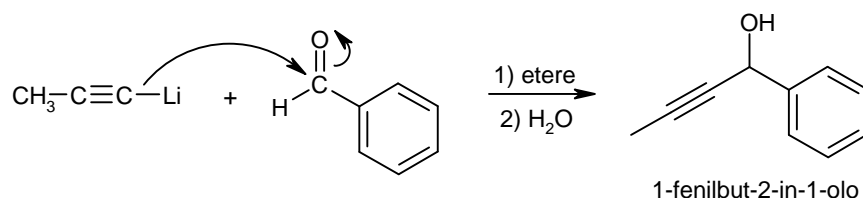
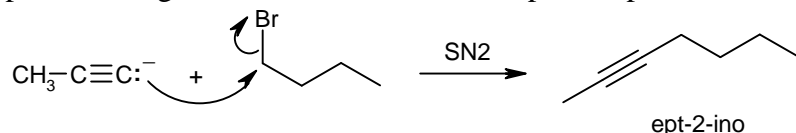
Persino l'idrogeno di un alchimo terminale come il propino è troppo acido (pKa 26) e può essere strappato dal butillitio. Anzi è questa la via più comoda per trasformare un alchimo terminale in un composto organometallico nucleofilo, utile nelle sintesi.



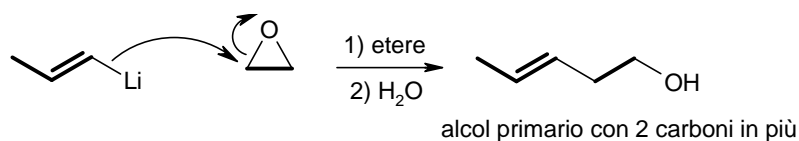
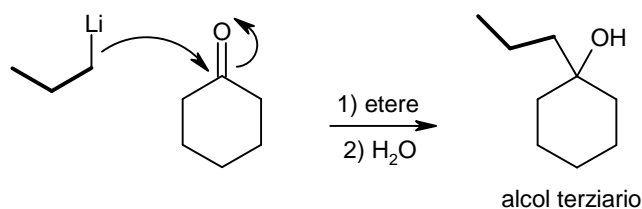
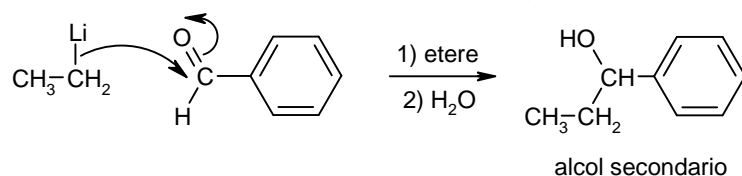
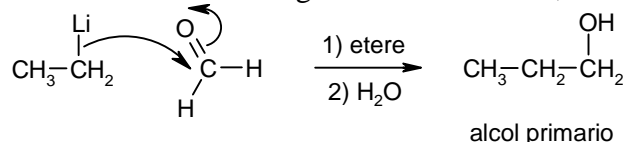
L'H⁺ del propino può essere strappato anche con sodioamide NaNH₂ (pKa 36) in ammoniaca liquida:



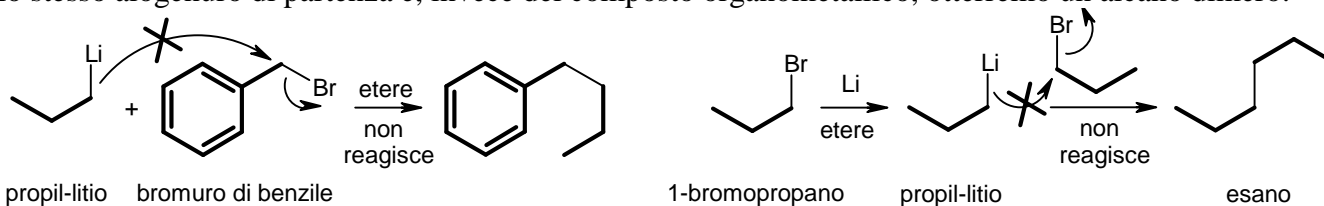
Il composto organometallico col sodio ha carattere ionico e richiede un solvente polare come NH₃ (liq) o DMF. Gli acetiluri così ricavati sono nucleofili e possono reagire via SN2 con alogenuri alchilici o possono reagire con aldeidi, chetoni ed epossidi per la sintesi di alcoli.



Anche i composti litio e magnesio organici **sono nucleofili** e reagiscono, come vedremo nei prossimi capitoli, con aldeidi, chetoni ed epossidi per dare alcoli primari, secondari e terziari, inoltre reagiscono anche con i derivati degli acidi come esteri, ammidi N,N disostituite e nitrili.



I composti litio e magnesio organici non danno reazioni SN2 con gli alogenuri alchilici. Questo è un bene, infatti, se lo facessero, non potremmo sintetizzarli a partire dagli alogenuri perchè reagirebbero con lo stesso alogenuro di partenza e, invece del composto organometallico, otterremo un alcano dimero.

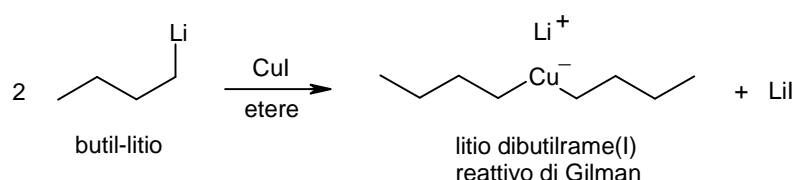
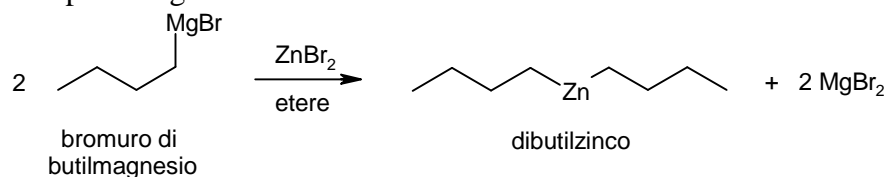


Per realizzare la reazione di sostituzione e formare così nuovi legami C-C, si devono usare metalli di transizione come Cu o Pd al posto di Li e Mg, come vedremo tra qualche pagina nel materiale aggiuntivo sui composti organometallici.

I composti litio e magnesio organici, infine, sono troppo reattivi per essere usati con composti molto elettrofili come i cloruri acilici, in questi casi è necessario usare metalli meno elettropositivi come Zn.

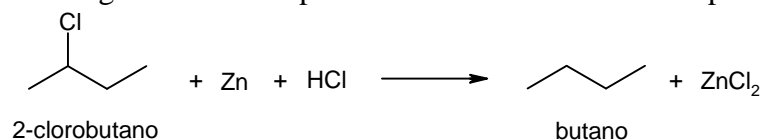
Transmetallazione

Per ottenere un composto organometallico con metalli meno elettropositivi di litio e magnesio, si usa la reazione di transmetallazione. Cioè si fa reagire un composto litio o magnesio organico, con un sale di un metallo meno elettropositivo come Zn, Cd o Pd. La reazione è spinta a destra dalla formazione del composto organometallico meno reattivo.



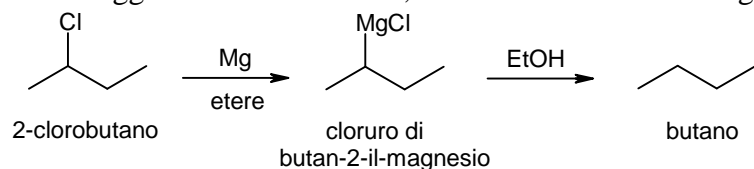
Riduzione degli alogenuri alchilici

Gli alogenuri alchilici possono essere ridotti ad alcani per reazione con zinco metallico e HCl.

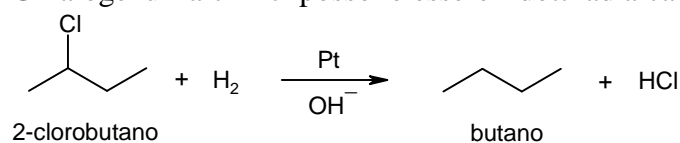


Probabilmente la reazione passa attraverso un composto zinco organico che poi in ambiente acido si distrugge, con H^+ che sostituisce Zn^{2+} .

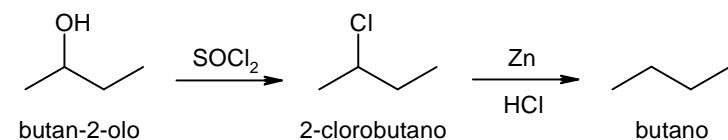
Lo stesso risultato si raggiunge trattando l'alogenuro alchilico con magnesio metallico, ottenendo un reattivo di Grignard, e poi aggiungendo etanolo. Il reattivo magnesio organico strappa un H^+ all'alcol e si distrugge formando l'alcano, con H^+ che sostituisce MgCl^+ .



Gli alogenuri alchilici possono essere ridotti ad alcano anche con idrogenazione catalitica.



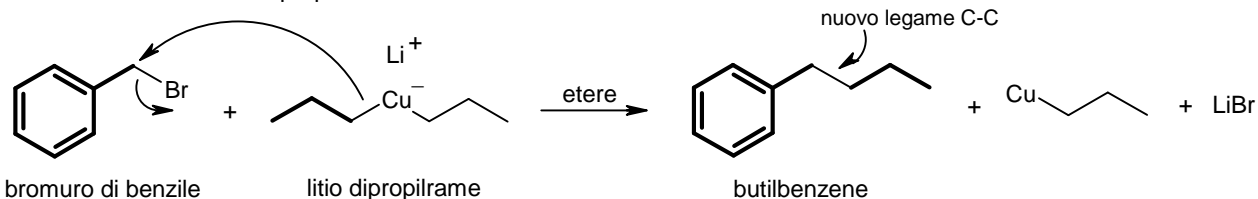
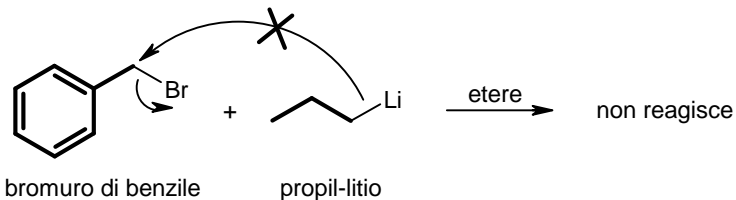
Gli alcoli non possono essere ridotti direttamente ad idrocarburi, questa riduzione, però, può essere realizzata in due passaggi. L'alcol deve prima essere trasformato in alogenuro, poi questo può essere ridotto ad idrocarburo con zinco e HCl.



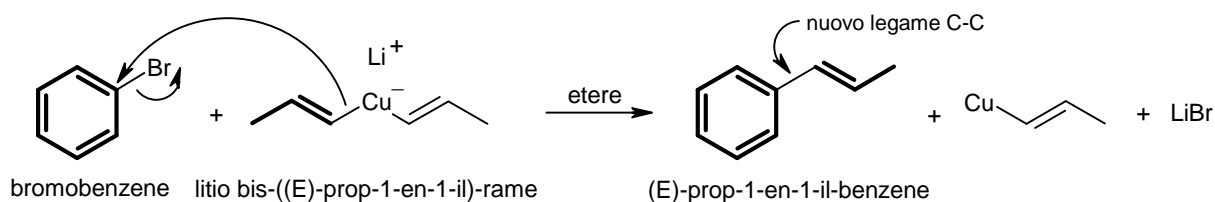
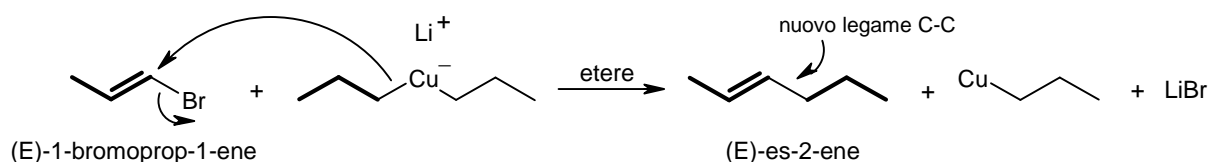
Organocuprati

Se si vogliono realizzare legami C-C con una reazione di sostituzione tra un alogenuro alchilico e un composto organometallico, il metallo deve essere di transizione. Gli organocuprati, detti reattivi di Gilman, sono stati tra i primi composti organometallici usati per questo scopo.

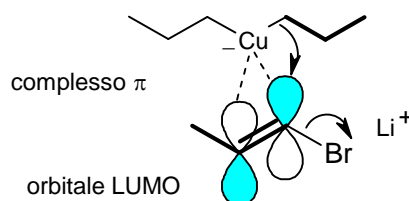
Queste reazioni non si possono realizzare con i composti litio e magnesio organici che non reagiscono con gli alogenuri alchilici.



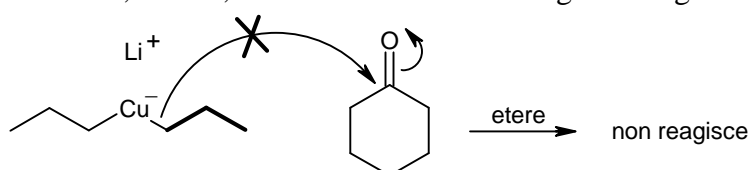
In questo modo si possono unire tra loro le catene idrocarburiche di due alogenuri alchilici. Il primo alogenuro si trasforma in reattivo litio organico che con una transmetallazione dà un organocuprato che infine reagisce col secondo alogenuro. Una proprietà notevole degli organocuprati è che danno questa reazione anche con alogenuri vinilici e fenilici che non possono dare le normali reazioni $\text{S}_{\text{N}}2$.



Questa reazione è possibile perchè il rame si lega con un complesso π al doppio legame e così riesce a trasferire il carbanione propilico sul carbonio del doppio legame facendolo arrivare dall'alto e non da dietro come nelle normali reazioni $\text{S}_{\text{N}}2$. Nella reazione si conserva la geometria cis o trans del doppio legame.

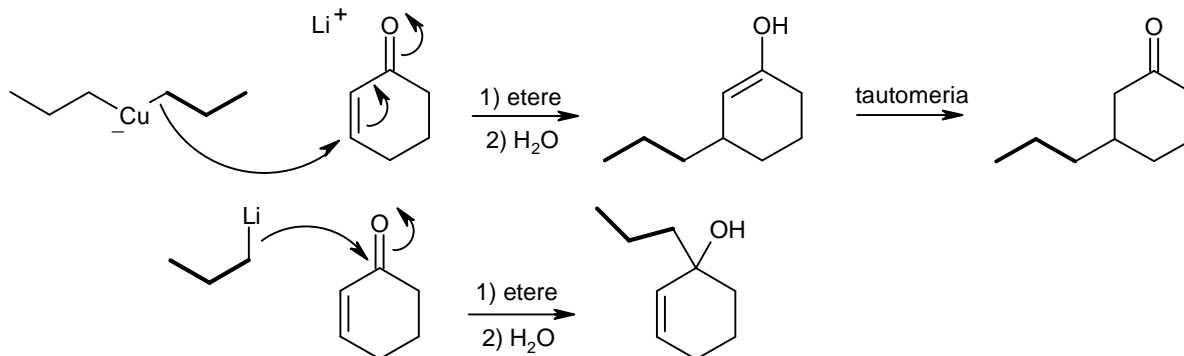


Un'altra caratteristica interessante del reattivo di Gilman è che non attacca i carbonili di aldeidi e chetoni come, invece, fanno i reattivi litio e magnesio organici.



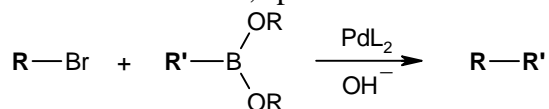
Questa non è una limitazione, anzi consente reazioni più selettive, infatti un organocuprato può sostituire un alogenuro anche in molecole che contengono un carbonile, oppure, con i carbonili alfa-beta insaturi, un organocuprato non attacca il carbonile, ma dà addizione coniugata (attacco 1,4), mentre un

reattivo litio-organico attacca il carbonile formando un alcol (attacco 1,2). Anche qui il rame forma un complesso π col doppio legame e quindi attacca l'ultimo carbonio del sistema coniugato.

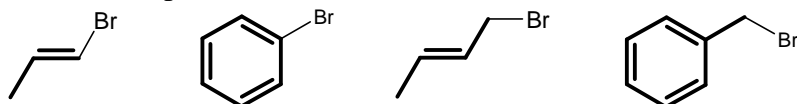


Reazione di Suzuki

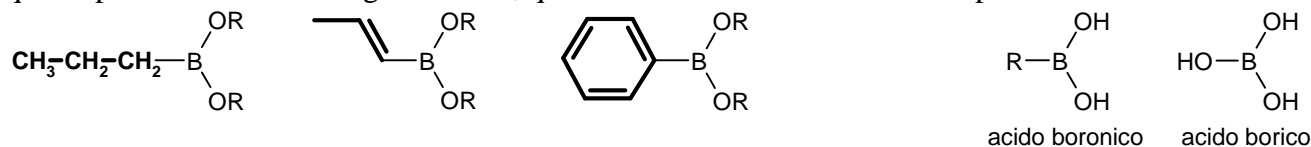
La reazione di Suzuki è la più famosa di una serie di reazioni di accoppiamento C–C catalizzate dal palladio. Il catalizzatore è PdL_2 , palladio(0) coordinato da due legandi, in ambiente basico e avviene con rese molto alte, spesso oltre il 90%. Permette di unire tra loro due catene che chiamiamo R ed R'.



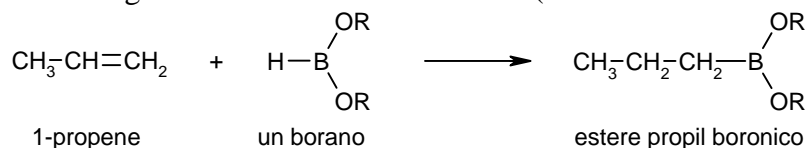
La prima catena R è introdotta come alogenuro RI o RBr e non deve avere idrogeni in beta su atomi sp^3 perchè darebbero eliminazioni nelle condizioni basiche di transmetallazione, quindi la catena R ha delle limitazioni e può essere **solo: vinilica, fenilica, alilica o benzilica**.



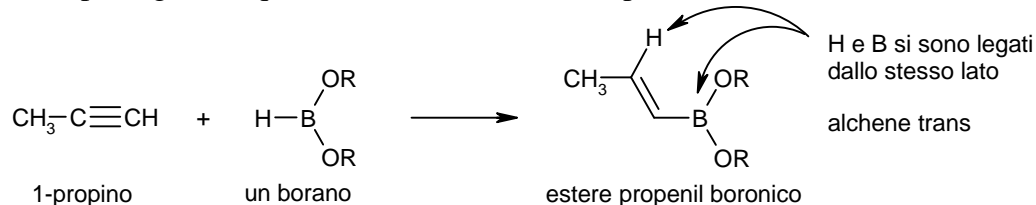
La seconda catena R' è introdotta legata al boro di un estere dell'acido boronico e non ha limitazioni, quindi può anche avere idrogeni in beta, qui sotto ne sono mostrati tre esempi.



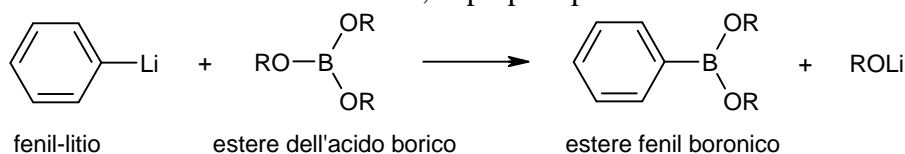
Il primo è un estere propil boronico e si prepara per idroborazione del propene, un alchene terminale. Il boro si lega sul carbonio meno sostituito (addizione anti Markovnikov).



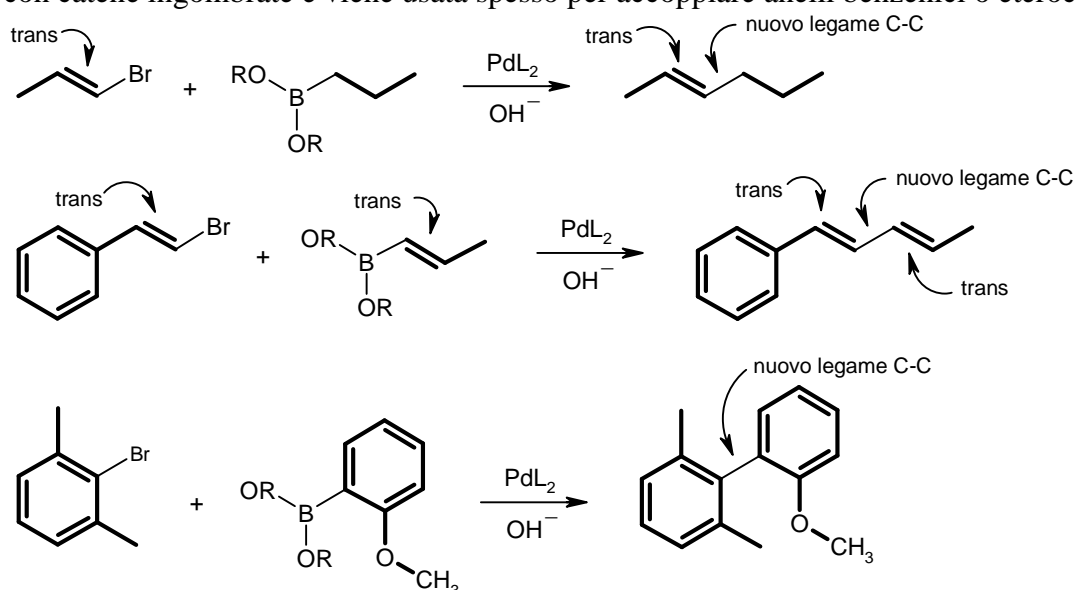
Il secondo è un estere propenil boronico, si prepara per idroborazione del propino, un alchino terminale. Il boro si lega sul carbonio meno sostituito con un'addizione sin, cioè H e B si legano sullo stesso lato del triplo legame e quindi l'alchene finale è sempre trans.



Il terzo è un estere fenil boronico, si prepara per reazione del fenillitio con un estere dell'acido borico.

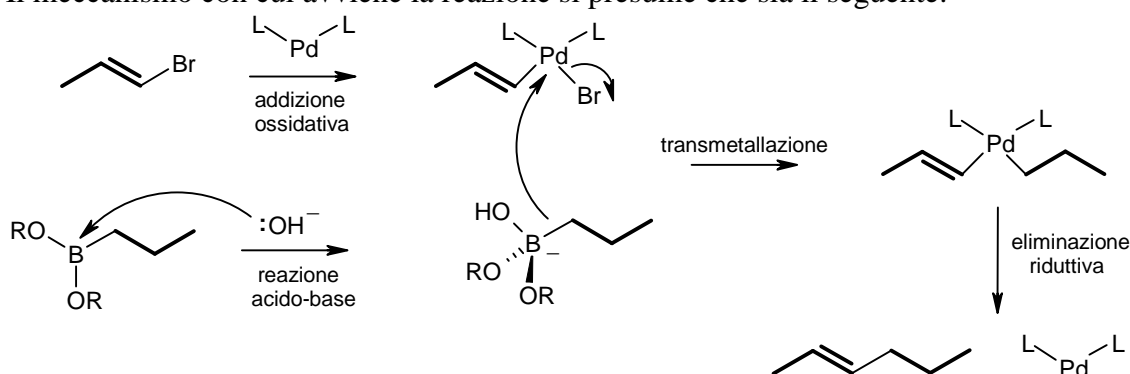


Seguono alcuni esempi di reazioni di accoppiamento di Suzuki. Notate che la configurazione del doppio legame si conserva come accade anche con gli organocuprati. La reazione di Suzuki opera anche con catene ingombrate e viene usata spesso per accoppiare anelli benzenici o eterocicli polisostituiti.



Questa reazione, dato che avviene in condizioni blande, con alte rese e con un grande controllo sulla stereochimica dei prodotti finali, si rivela di grande utilità nella sintesi di molecole complesse come i farmaci di ultima generazione.

Il meccanismo con cui avviene la reazione si presume che sia il seguente:



Si chiama **addizione ossidativa** l'inserzione del metallo tra carbonio e alogeno. Infatti lo stato di ossidazione del palladio passa dal 0 a 2+.

Nella transmetalazione la catena R', legata al boro, si sposta come carbanione sul palladio, la reazione è stimolata dall'intervento della base OH⁻ che ha portato una carica negativa sul boro.

L'accoppiamento finale delle due catene legate al palladio si chiama **eliminazione riduttiva** perchè lo stato di ossidazione del palladio passa da 2+ a 0 e, così, si ricrea il complesso catalitico iniziale, attivo.