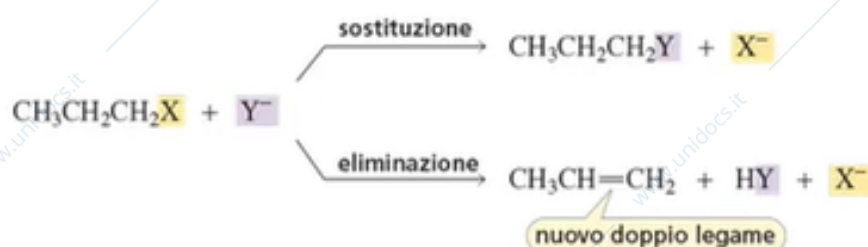


## Lezione 14 a:

### reazioni di eliminazione degli alogenuri alchilici:

oltre alle reazioni di sostituzione nucleofila, gli alogenuri alchilici possono dare reazioni di eliminazione.

In tali reazioni, singoli atomi o gruppi di atomi vengono rimossi da un reagente.



Quando un alogenuro alchilico subisce una reazione di eliminazione, l'alogeno (X) viene rimosso da un atomo di carbonio e un idrogeno viene rimosso da un carbonio adiacente.

Il prodotto di una reazione di eliminazione è un alchene.

### Cosa si intende per E2?



### E2 = Eliminazione Bimolecolare

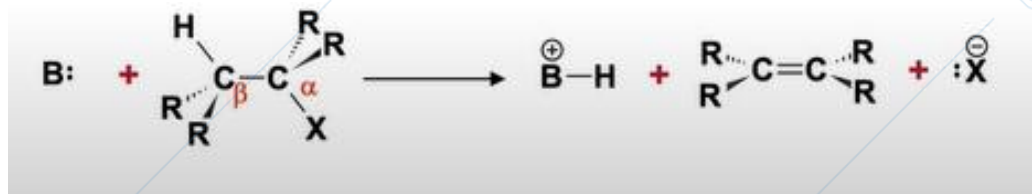
Ci sono due meccanismi per la reazione di sostituzione nucleofila e ci sono anche due meccanismi per le reazioni di eliminazione → E1 E2.

Per E2 si intende un'eliminazione bimolecolare.

Eliminazione perché il substrato ha perso due sostituenti e diventa insaturo. È il processo opposto all'addizione.

Il processo di eliminazione è il processo opposto alla reazione di eliminazione.

È bimolecolare perché la velocità della reazione dipende da due reattivi → una base ( $\text{OH}^-$ ) ed un substrato (alogeno alchilico).



Nella reazione E2 rappresentata è in questo modo:

La base strappa un protone (un idrogeno dal legame c-h) sul carbonio indicato come carbonio beta, cioè il carbonio adiacente al carbonio che porta il gruppo funzionale (il carbonio alpha), gli elettroni del legame c-h vengono utilizzati dal substrato per formare il doppio legame c=c e l'alogeno esce come ione alogenuro, cioè con gli elettroni di legame perché, nel momento in cui si viene a formare il legame c=c, il carbonio alpha non può + avere il 4° legame e di conseguenza l'alogeno esce con gli elettroni del legame. Una reazione in cui esce HX in cui X è un alogeno, possiamo chiamarla deidrogenazione.

Perché possa avvenire questa reazione, il carbonio in beta al gruppo uscente deve avere un legame c-h.

**La regioselettività della reazione E2:**



La base rimuove un protone dal carbonio beta, il quale è adiacente al carbonio al quale è legato l'alogeno. Mentre il protone viene rimosso (è una reazione acido base, dove la base diventa l'acido coniugato nei prodotti  $\text{BH}$ ), gli elettroni del legame c-h vanno a spostarsi verso l'atomo di carbonio

alpha in modo da formare il doppio legame c-c; nello stesso tempo l'alogeno si allontana portando con sé la coppia di elettroni di legame.

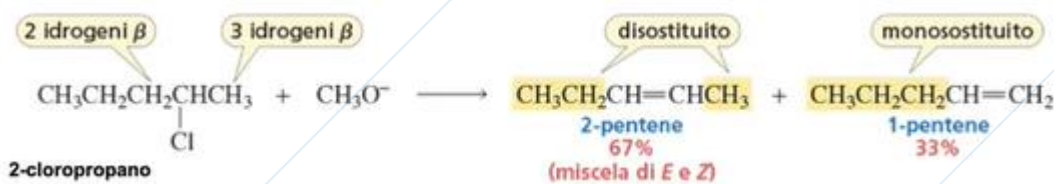
Poiché la reazione di eliminazione ha inizio con la rimozione del protone sul carbonio (chiamato beta), la reazione E2 viene anche detta reazione di beta-eliminazione.



Abbiamo come substrato il 2-bromobutano in reazione con lo ione metossido e i possibili prodotti di reazione sono due, perché ci sono due carboni adiacenti al c alpha che porta il bromo, mentre i carboni vicini a quello alpha sono entrambi definibili come carboni beta; quindi, la base può strappare un protone sul carbonio 1 (quindi sul metile in posizione 1) e quello che si formerà come prodotto sarà il 1-butene; oppure può strappare un protone sul carbonio 3 (quindi sul ch2) e quello che si formerà come prodotto sarà il 2-butene.

La reazione è una reazione regioselettiva, perché uno dei due isomeri strutturali si forma in quantità maggiore dell'altro (infatti il butene si forma in quantità nettamente superiore rispetto all'1-butene); il 2-butene può essere presente sia come isomero E, che come isomero Z.

### Regola di Zaitsev:



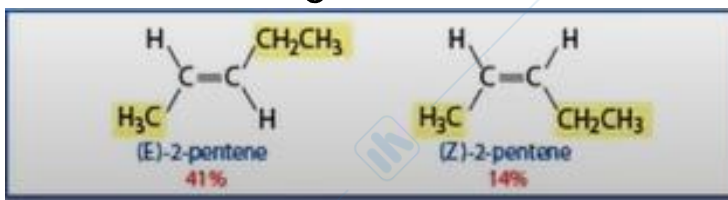
Il prodotto principale è in genere l'alchene + sostituito, perché è quello + stabile. In questi casi si dice che la

reazione segue la regola di Zaitsev, in onore del chimico che per primo formulò questa generalizzazione.

Quindi, il 2-cloropropano ha 2 H beta del  $\text{CH}_2$ , 3 H beta del  $\text{CH}_3$ ; in quantità maggiore si forma il 2-pentene rispetto all'1-pentene, quindi la reazione è regioselettiva e segue la regola di Zaitsev, cioè si è formato in quantità maggiore l'alchene + sostituito.

Il 2-pentene infatti è l'alchene disostituito, mentre il 1-pentene è un alchene monosostituito.

Si dice che se un alogenuro alchilico possiede due carboni beta, il prodotto preferenziale è quello che si ottiene per rimozione del protone dal carbonio beta legato al minor numero di idrogeni.



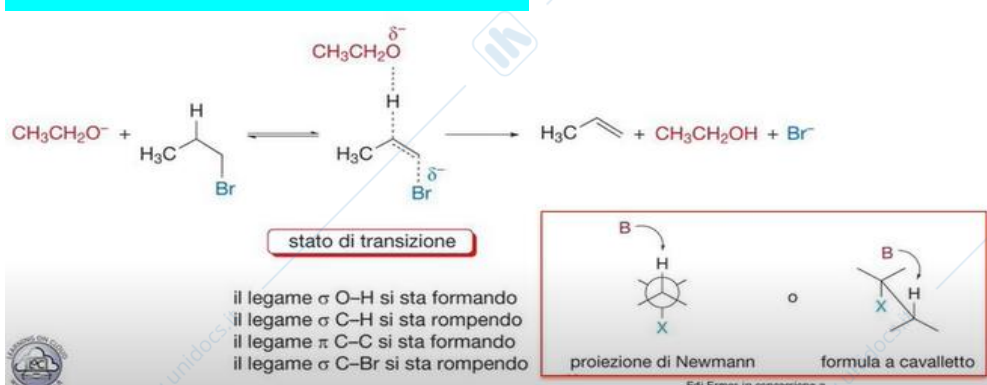
Si forma sia il prodotto E che Z, perché ci sono due conformeri con i gruppi da eliminare in anti.

Tendenzialmente si forma di + l'isomero E, perché quello E è il + stabile.

Si forma l'alchene + stabile.

questo vuol dire che la reazione di eliminazione non è solo regioselettiva e stereoselettiva.

**La stereochimica della E2:**



Oltre ad essere stereoselettiva, la reazione E2 è anche stereospecifica; dobbiamo considerare che lo ione ossido che è la base, deve andare ad occupare nello spazio una posizione opposta rispetto al gruppo uscente, cioè si dice che va a strappare un protone che si trova in posizione anti (cioè dalla parte opposta) rispetto al gruppo uscente, perché questa è la posizione + semplice da raggiungere e di conseguenza è anche quella che verrà raggiunta + velocemente.

Notiamo lo stato di transizione di questa reazione di eliminazione:

notiamo che nello stato di transizione abbiamo un certo affollamento nel complesso attivato → c'è il legame OH che si sta formando, cioè il legame tra la base e il protone. Il legame C-H che si sta rompendo; il doppio legame C-C che si sta formando e il legame C-Br che si sta rompendo.

Quindi la reazione stericamente meno affollata, è quella in cui il protone viene strappato dalla parte opposta rispetto al gruppo uscente Br-.

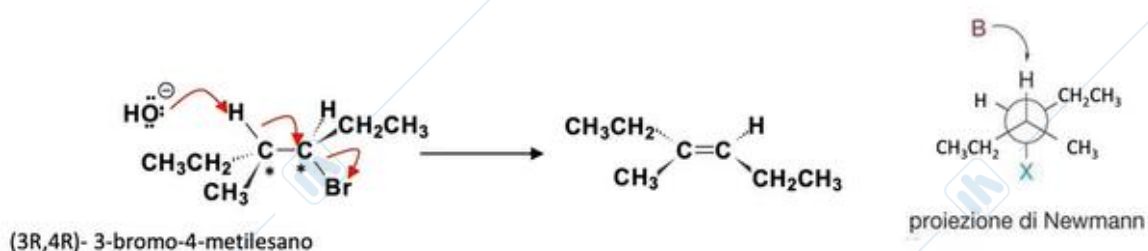
Questo può essere visualizzato anche attraverso una formula a cavalletto o una proiezione di Newman.

Nel riquadro rosso si vede bene che la base va a strappare dalla parte opposta rispetto al gruppo uscente X; in questo modo, tutto il meccanismo procede il minimo ingombro possibile.

Nella proiezione di Newman si ha una conformazione anti, quindi si dice che la stereochimica della E2 è una stereochimica anti, o che la reazione richiede che l'alogeno e il protone siano in posizione anti.

Quali sono le conseguenze di questa eliminazione anti:

## prevedi i prodotti



Consideriamo questo substrato:

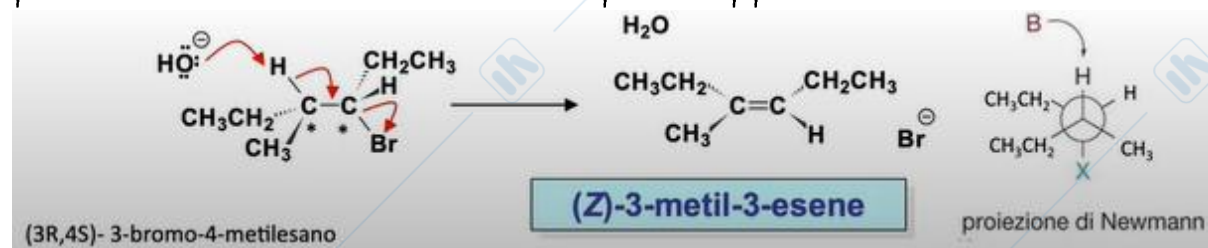
è un substrato che è un isomero particolare, cioè presenta 2 centri chirali con una configurazione definita (3R,4R).

se io faccio una reazione con una base su questa molecola, otterrò un unico prodotto che rispetterà la regola e che rispetterà anche la stereochimica richiesta dalla reazione, cioè che il protone e il bromo escano dalla parte opposta rispetto al doppio legame che si viene a formare.

Quindi, a destra si vede la proiezione di Newman relativa a questa eliminazione.

L'oh<sup>-</sup> strappa quel protone, il legame c-h si rompe per formare il doppio legame c-c e il bromo esce esattamente dalla parte opposta.

L'alchene che si forma è l'alchene in cui i due gruppi etile si trovano dalla parte opposta rispetto al doppio legame, perché sono le posizioni che avevano nel momento in cui si è formato il doppio legame nello stato di transizione → E, perché i due metili sono nella parte opposta.



Le due molecole sono tra di loro diastereoisomeri, perché differiscono per la configurazione di un solo centro chirale; quindi sono tra di loro diastereoisomeri e non enantiomeri.

Anche in questo caso la reazione di eliminazione deve procedere in modo che l'idrogeno e il bromo escano da parti opposte; si formerà necessariamente l'alchene Z cioè con i due gruppi etile dalla stessa parte.

Nella proiezione di Newman, i due gruppi etili sono entrambi nella stessa parte rispetto  $C=C$ .

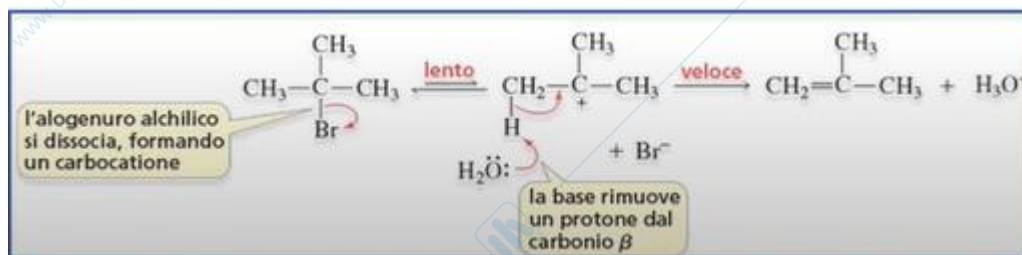
Quando la base va a strappare il protone ed esce l'alogeno, quei due gruppi si devono trovare necessariamente nella stessa parte perché solo quando si trovano in questa disposizione atomica (anti) possibile avere la formazione del doppio legame.

La reazione è regioselettiva, ma anche soprattutto stereoselettiva.

**Meccanismo E1:** eliminazione unimolecolare.

La differenza tra E1 e E2 è il tempo di rottura e di formazione dei legami.

Nel meccanismo E1 la rottura del legame è completa prima che avvenga la reazione con la base; la velocità della reazione E1 quindi dipende soltanto dalla concentrazione del substrato.

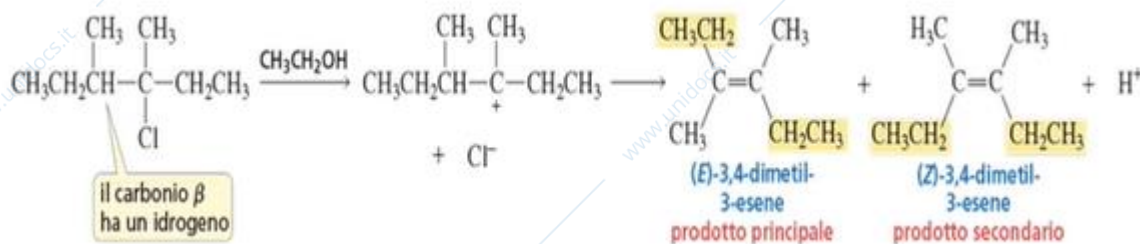


Nell'esempio abbiamo un alogenuro alchilico terziario, in cui si dissocia il bromo (si rompe il legame  $C-Br$ ) ed esce il bromo come ione bromuro.

Questo step è quello lento nella reazione, quindi è quello che determina la velocità della reazione.

Si forma quindi un carbocatione terziario stabile, sul quale agisce la base → la base utilizzata è acqua che strappa un protone sul carbonio beta, il  $\text{CH}_3$  perde un protone e si forma un doppio legame C-C a spese degli elettroni del legame  $\text{CH}$ . Questo secondo step è decisamente + veloce. Questo tipo di reazione si chiama deidrogenazione.

### Stereochimica in reazioni E1:



L'eliminazione E1 procede attraverso la formazione di un carbocatione: il carbocatione è planare, quindi potrà avvenire sia l'eliminazione *syn* che l'eliminazione *anti*.

Il prodotto principale segue la regola di Zaitsev e quindi per quanto riguarda la stereochimica possono sempre formare i due alcheni E e Z (in quanto è possibile l'attacco sia *syn* che *anti*) ma uno dei due prodotti avrà una stabilità maggiore dell'altra (gli alcheni E sono + stabili degli alcheni Z) e quindi il prodotto si formerà + rapidamente, di conseguenza risulta essere il prodotto presente in quantità maggiore. Generalmente distinguiamo un prodotto principale (alchene E) e un prodotto secondario. Si formano comunque tutti e due, proprio perché il carbocatione può essere avvicinato alla base sia da una parte che dall'altra, non c'è differenza.

### Regio/stereoselettività in E1/E2:

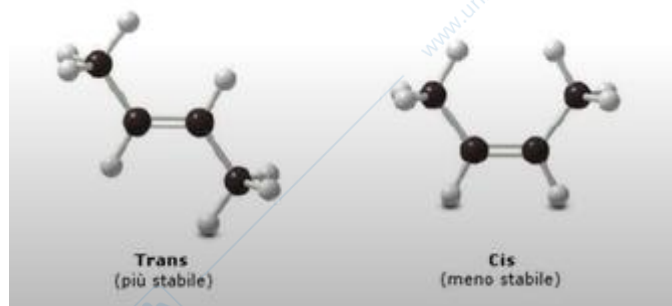
quando si possono formare isomeri costituzionali diversi, per la presenza di 2 atomi di carbonio in posizione beta

rispetto al gruppo uscente entrambi legati ad atomi di idrogeno, l'eliminazione risulta:

- 1) **Regioselettiva**: in generale vale la regola di Zaitsev: nelle reazioni di eliminazione prevale l'alchene + sostituito.

Gli alcheni + sostituiti sono infatti + stabili, dato che i gruppi alchilici uniti al doppio legame lo stabilizzano per iperconiugazione.

- 2) Si ha anche la **stereoselettività** dato che tendono a prevalere gli isomeri trans, + stabili di quelli cis.



Fattori che favoriscono una E1 rispetto una E2:

Reazione	Base	Gruppo Uscente	Substrato	Regiochimica/Stereo chimica
E1	Debole	Buono	Terziario o stabilizzazione per risonanza	Regola di Zaitsev
E2	Forte	Debole	Secondario o terziario	Regola di Zaitsev/ Eliminazione Anti

Nella reazione E1 ci vuole un buon gruppo uscente, questo perché nello step che determina la velocità della reazione si ha la rottura del legame C-gruppo uscente per la formazione del carbocatione; quindi il carbocatione si formerà + rapidamente quanto + velocemente si rompe il legame con il gruppo uscente e quanto è + stabile il carbocatione.

È importante anche il substrato che deve essere con un carbonio terziario o comunque che generi un carbocatione stabilizzato per risonanza;

invece, nella reazione E2 il gruppo uscente + anche essere debole, perché tanto la base che vado ad utilizzare è forte ed è quella che mi induce lo strappo del protone e una volta strappato il protone, il fatto che il carbonio non possa formare + di 5 legami, indurrà l'uscita del gruppo uscente. Il substrato può essere secondario o terziario.

Per quanto riguarda la regiochimica e la stereochimica entrambi seguono la regola di zaitsev e, in particolare l'E2, ha delle limitazioni stereochimiche, cioè l'eliminazione può essere solo anti.

Alogenuro alchilico	E1	E2
Primario $RCH_2X$	La E1 non avviene. I carbocationi primari sono così instabili da non formarsi mai in soluzione.	La E2 è favorita.
Secondario $R_2CHX$	Reazione principale con basi deboli come $H_2O$ e $ROH$ .	Reazione principale con basi forti come $HO^-$ e $RO^-$ .
Terziario $R_3CX$	Reazione principale con basi deboli come $H_2O$ e $ROH$ .	Reazione principale con basi forti come $HO^-$ e $RO^-$ .

Per prevedere i prodotti, dobbiamo innanzitutto classificare l'alogenuro alchilico.

Dobbiamo capire in quali casi la sostituzione nucleofila e la beta eliminazione competono tra di loro.

Abbiamo visto cioè che gli alogenuri alchilici subiscono sia la sostituzione che l'eliminazione, ma abbiamo anche visto che molti nucleofili utilizzati nella reazione di sostituzione (es. ione  $OH^-/RO^-$ ) sono anche basi forti; di conseguenza, la sostituzione nucleofila e la beta eliminazione spesso competono.

Questo vuol dire che possono formarsi a volte entrambi i prodotti, sia il prodotto di sostituzione che quello di

eliminazione e il rapporto tra la quantità di prodotti formati, dipenderà dalla velocità con cui si formano. Confrontiamo  $S_N2$  con  $E2$ .

Noi sappiamo che i sostituenti che danno ingombro sterico rallentano le reazioni  $S_N2$  ma aumentano la velocità delle  $E2$ ; perché si formano alcheni + sostituiti e quindi + stabili.

Altra cosa da considerare è che maggiore è la forza del nucleofilo e maggiore sarà la velocità di una  $S_N2$ , rispetto alla reazione  $E2$ .

Al contrario, maggiore è la basicità e maggiormente prevarrà il prodotto di eliminazione.

Quindi, consideriamo gli alogenuri alchilici primari:

Alogenuro alchilico	$S_N1$	$S_N2$	$E1$	$E2$
$RCH_2X$ primario	Non avviene	Altamente favorita	Non avviene	Solo con basi forti

La  $S_N2$  è la reazione principale con buoni nucleofili e necessariamente basi deboli, quindi per esempio buoni nucleofili in basi deboli possono essere lo ione ioduro, lo ione acetato, ione  $SH^-$  → sono + adatti i solventi aprotici.

Oppure possono avvenire con delle basi, che sono comunque basi forti, quindi  $OH^-$ , ma non ingombrante stericamente.

Invece si avrà la  $E2$  con delle basi forti, ma soprattutto basi forti ingombrate stericamente.

Questo perché l'ingombro sterico va a influenzare la forza del nucleofilo, nel senso che la riduce, ma non influenzerà la basicità. Quindi rimane sicuramente la base forte, ma non perde la nucleofilicità.

L'S<sub>N</sub>1 e E1 non possono avvenire mai perché il carbocatione primario che è l'intermedio che si forma in entrambi i meccanismi di reazione è instabile.

Consideriamo gli alogenuri secondari:

	SN1	SN2	E1	E2
<b>R<sub>2</sub>CHX</b> secondario	Può avvenire	Avviene in competizione con la E2	Può avvenire	Favorita con basi forti

possono dare sia la reazione di sostituzione che la reazione di eliminazione.

Se utilizziamo dei solventi polari protici possono avvenire sia l'S<sub>N</sub>1 che l'E1 e, in genere, l'S<sub>N</sub>1 e E1 vengono sempre insieme, cioè si formano entrambi i prodotti, con degli anioni che sono anche basi forti, si ha competizione tra S<sub>N</sub>2 e E2.

Consideriamo gli alogenuri terziari:

	SN1	SN2	E1	E2
<b>R<sub>3</sub>CX</b> terziario	Favorita in solventi protici	Non avviene	Avviene in competizione con la S <sub>N</sub> 1	Favorita con basi forti

Ovviamente sappiamo che l'S<sub>N</sub>2 non avviene mai.

L'S<sub>N</sub>1 e S<sub>N</sub>2 saranno favoriti dai solventi protici e di nuovo vanno in coppia; possono avvenire con nucleofili deboli e basi deboli; l'E2 è favorita da basi forti.

**Competizione tra sostituzione ed eliminazione:**

In questa competizione, il dubbio che sorge è come sapere se un reagente si comporta da nucleofilo o si comporta da base perché spesso c'è coincidenza tra nucleofilia basicità (una





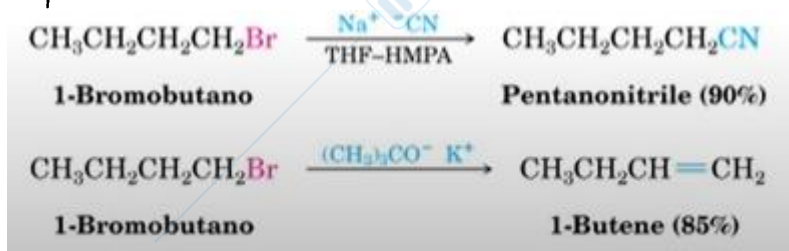
ioduro- e lo ione acetato, mentre un nucleofilo forte che sia una base forte tenderà a dare principalmente la reazione E2 su un substrato secondario.

Quindi il 2-cloropropano che è un alogenuro alchilico secondario, lo facciamo reagire con uno ione tossico che sia un nucleofilo forte che è una base forte, prevale il prodotto di eliminazione accompagnato da un 25% di un prodotto di sostituzione;

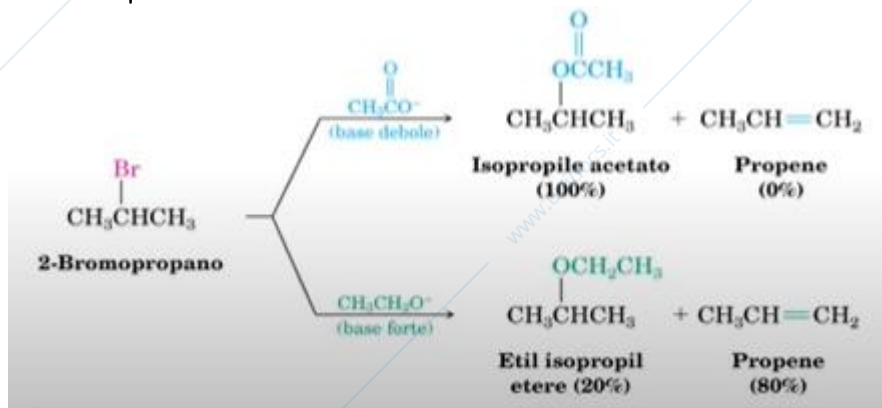
mentre invece quando faccio la reazione con lo ione acetato che è una base debole, ma è un ottimo nucleofilo, avremmo soltanto il prodotto di sostituzione → 100% di acetato di isopropirile.

### Competizione fra sostituzione ed eliminazione:

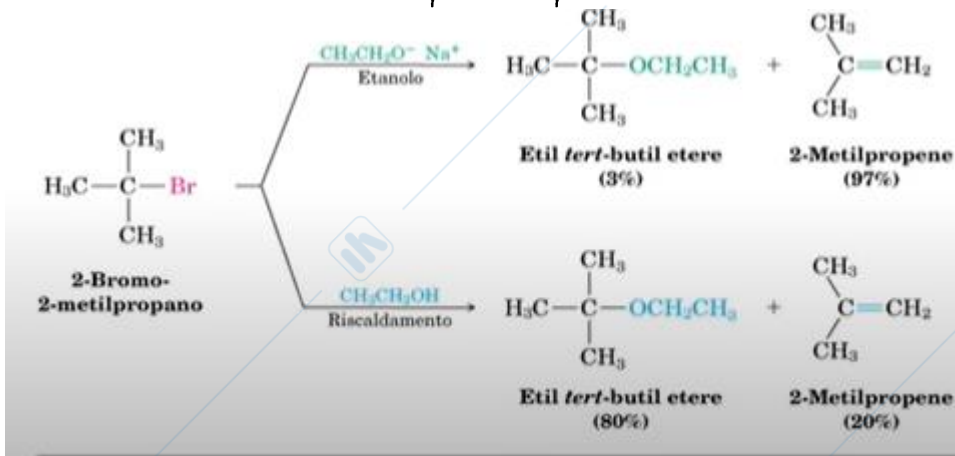
- 1) Con alogenuri alchilici metilici  $\text{CH}_3\text{X}$ : si ha solo sostituzione  $\text{S}_\text{N}2$ .
- 2) Con alogenuri alchilici primari  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{X}$ : si può avere:
  - I. La  $\text{S}_\text{N}2$  è la principale reazione con buoni nucleofili/basi deboli ( $\text{I}^-$ ,  $\text{CH}_3\text{COO}^-$ ,  $\text{CN}^-$ ,  $\text{N}_3^-$ ,  $\text{HS}^-$ ), solventi aprotici o basi forti non ingombrate come  $\text{OH}^-$  e  $\text{MeO}^-$  o  $\text{EtO}^-$ .
  - II. Si può avere E2 con basi forti ingombrate, come il terz-butossido e di potassio.
  - III. Non si hanno mai  $\text{S}_\text{N}1$  o E1 perché il carbocatione primario intermedio è instabile.



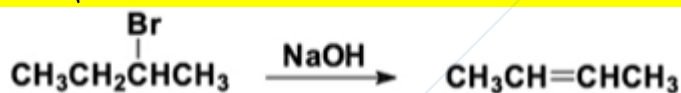
- 3) Con alogenuri alchilici secondari  $(\text{CH}_3)_2\text{CHX}$ :
- I. La  $\text{S}_\text{N}2$  è la principale reazione con buoni nucleofili/basi deboli ( $\text{CN}^-$ ,  $\text{I}^-$ ,  $\text{HS}^-$ ), solventi aprotici e buoni gruppi uscenti.
  - II. La  $\text{E}2$  è favorita con basi forti come  $\text{OH}^-$  o  $\text{RO}^-$ .
  - III. Si può avere  $\text{S}_\text{N}1$  e  $\text{E}1$  usando solventi polari aprotici come  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{MeOH}$  o  $\text{EtOH}$ .



- 4) Con alogenuri alchilici terziari  $(\text{CH}_3)_3\text{CX}$ : la sostituzione  $\text{S}_\text{N}2$  non avviene mai per troppo ingombro sterico sull'atomo di C ELETTRIFILLO.
- I. La  $\text{E}2$  è la reazione principale con basi forti, tipo  $\text{OH}^-$  e  $\text{RO}^-$ .
  - II. La  $\text{S}_\text{N}1$  o la  $\text{E}1$  sono favorite con nucleofili deboli e solventi polari protici.

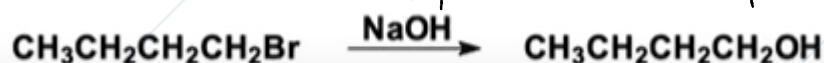


identifica le reazioni come SN1, SN2, E1, o E2:



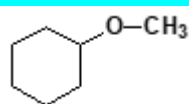
È una reazione di eliminazione, il substrato è secondario; abbiamo una base forte e nucleofilo forte OH<sup>-</sup>, prevale la reazione di eliminazione.

È una reazione di E2, perché la base è forte.

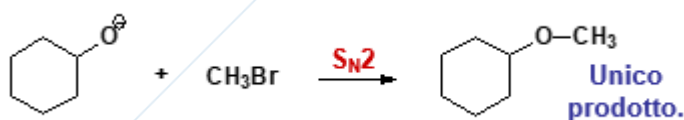


Abbiamo un substrato primario ed è indicato come prodotto principale quello di sostituzione. Questo perché OH<sup>-</sup> è sia base forte che nucleofilo forte. È una reazione SN2.

Qual è la via migliore per ottenere C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>OCH<sub>3</sub>?



C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>OCH<sub>3</sub>



Per ottenere questo etere io posso fare una reazione di sostituzione nucleofila su un alogenuro alchilico → la prima.

Faccio reagire un CH<sub>3</sub>Br con lo ione esanossido.

La reazione deve essere di sostituzione nucleofila di tipo SN2.

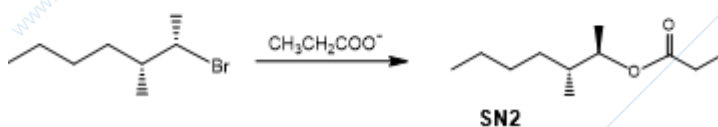
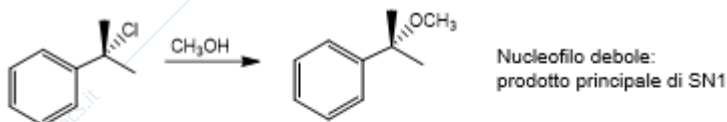
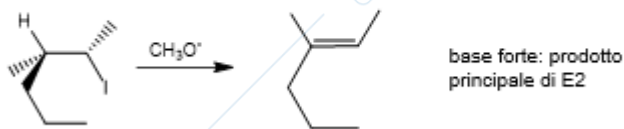
Posso anche scegliere la combinazione opposta e cioè scegliere il bromo-cicloesano come substrato e un nucleofilo.

La prima è sicuramente  $S_N2$  e mi porta come prodotto l'etere evoluto come unico prodotto.

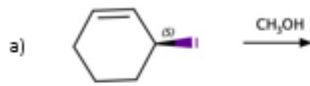
Se vado a valutare la seconda reazione, abbiamo un substrato secondario, lo ione metossido è sia nucleofilo, sia base forte.

Quindi come base forte possiamo avere una reazione di eliminazione e una base forte su un alogenuro alchilico secondario, otteniamo principalmente una reazione di eliminazione  $E2$ . Verrà prodotto l'etere come prodotto principale e insieme anche il prodotto di sostituzione  $\rightarrow$  un alchene. Se voglio solo l'etere devo intraprendere solo la prima via.

Scrivere il prodotto (o i prodotti) delle seguenti reazioni con la corrispondente stereochimica:



Completa queste reazioni determinando il tipo di reazione e il meccanismo (SN1, SN2, E1 o E2) che avviene



Risposte:

