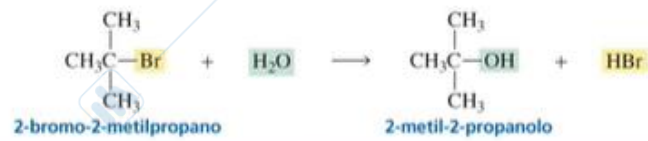


13 B:

## Reazione S<sub>N</sub>1



**S<sub>N</sub>1 = Sostituzione Nucleofila Monomolecolare**

**Sostituzione:** un atomo o una molecola *sostituisce un altro atomo o molecola nel substrato.*

**Nucleofilo:** La reazione implica l'attacco di un nucleofilo

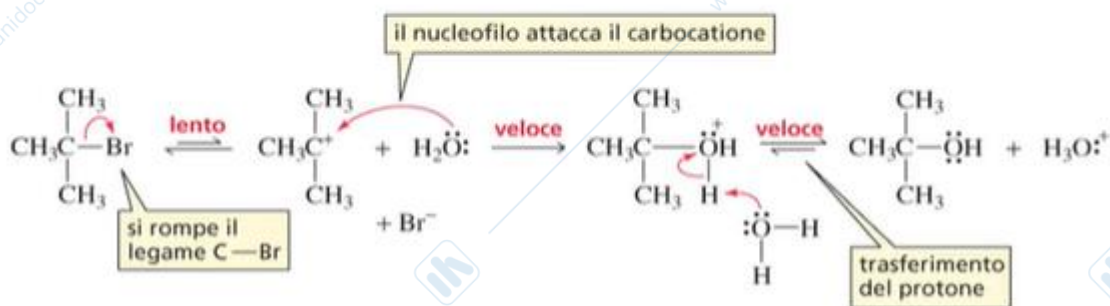
**Monomolecolare:** La velocità di reazione dipende da un solo reattivo, *il substrato.*

La reazione procede attraverso un meccanismo diverso rispetto alla sostituzione S<sub>N</sub>2.

Questo meccanismo è chiamato S<sub>N</sub>1 → sostituzione nucleofila mononucleare.

Sono gli stessi termini visti per le S<sub>N</sub>2.

## Meccanismo della reazione S<sub>N</sub>1



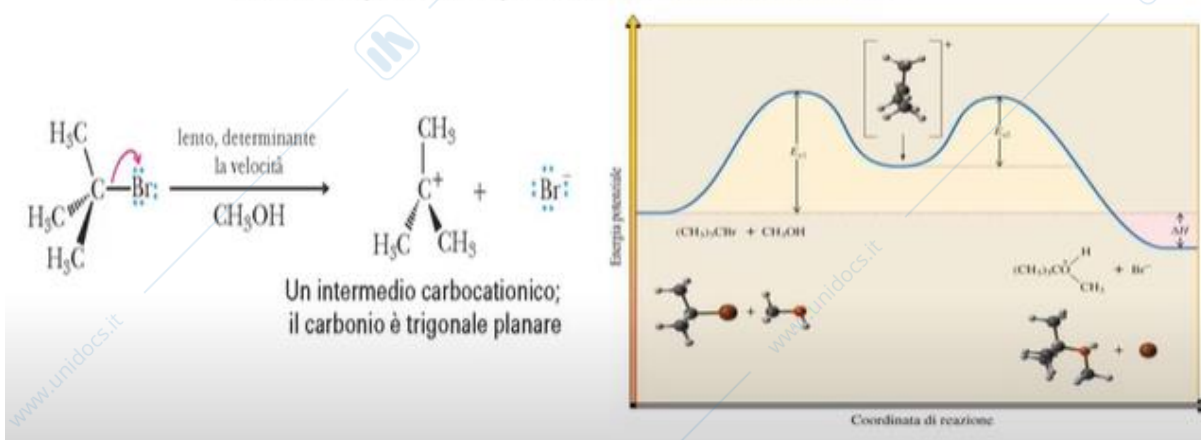
Al contrario delle reazioni S<sub>N</sub>2, in cui il gruppo uscente si allontana e contemporaneamente il nucleofilo si avvicina, in una reazione S<sub>N</sub>1 il gruppo uscente si allontana prima che prima che il nucleofilo si avvicini.

Abbiamo quindi il primo stadio in cui si ha la rottura del legame C-X (C-Br) trattenendo la coppia di elettroni che prima era condivisa nella formazione del legame con il carbonio. Si forma così un intermedio che è un carbocatione; nel secondo stadio il nucleofilo reagisce rapidamente con il carbocatione (che è un elettrofilo) per formare un alcool protonato.

L'alcool protonato è nella sua forma acida, ma può velocemente essere trasformato nella sua forma neutra o basica, a seconda del pH della soluzione → a  $\text{pH} \neq 7$  l'alcool sarà presente solamente nella sua forma neutra.

La reazione di trasferimento del protone è una reazione acido-base che dipende dal pH della soluzione.

La dissociazione spontanea, unimolecolare dell'alogenuro alchilico per formare un carbocatione, è lo stadio più lento e quindi cinematicamente determinante.

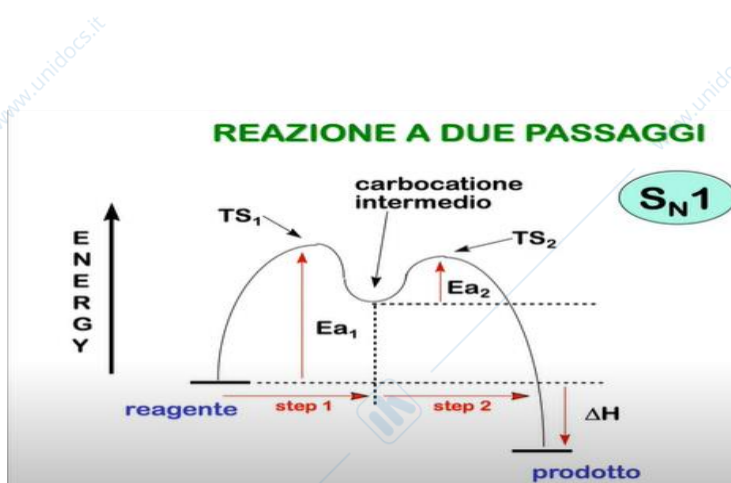


Il meccanismo di reazione  $\text{S}_{\text{N}}1$  può essere rappresentato in un diagramma di energia potenziale e coordinata di reazione.

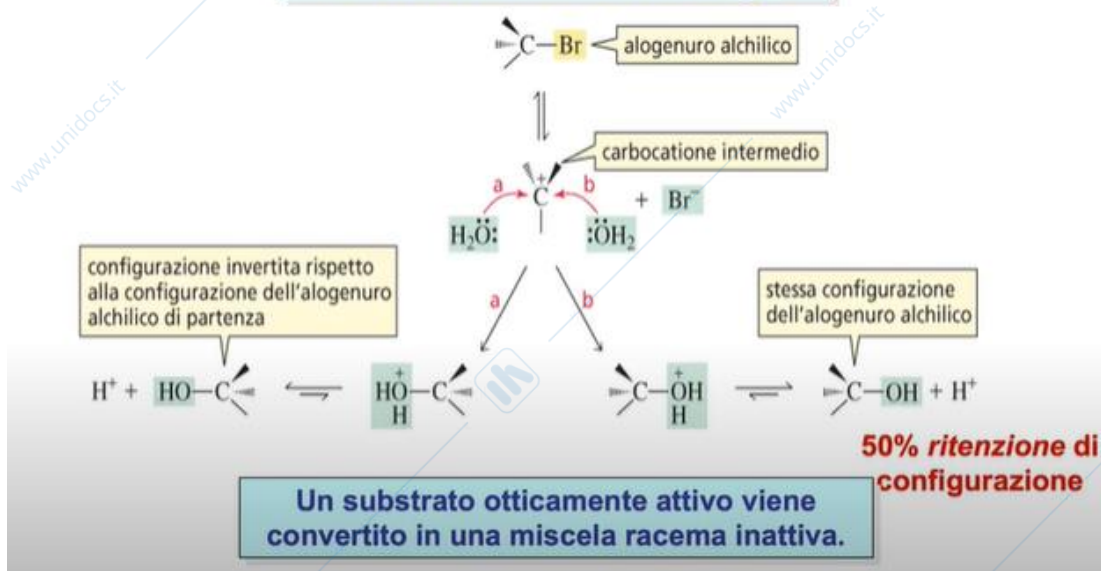
Poiché la velocità nella reazione  $\text{S}_{\text{N}}1$  dipende solo dalla concentrazione dell'alogenuro alchilico, il primo stadio che è quello in cui si ha la rottura del legame C-X è lo stadio lento, cioè quello che determina la velocità della reazione.

Il nucleofilo non è coinvolta nello stadio lento e quindi la sua concentrazione non ha effetto sulla velocità della reazione.

L'intermedio carbocationico che si forma nello stadio 1, richiede cioè un'energia di attivazione maggiore rispetto all'energia di attivazione richiesta nello stadio 2, in cui si ha soltanto la reazione del carbocatione elettrofilo con il metanolo che è il nucleofilo.



### Stereochimica della S<sub>N</sub>1



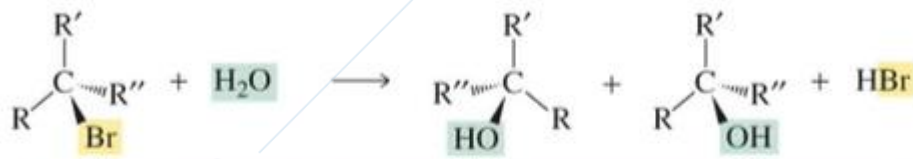
Consideriamo la reazione dell'alogenuro alchilico (bromuro) con l'acqua.

Il primo step consiste nella formazione del carbocatione. Il carbocatione (cioè il carbonio carico positivamente), ha un'ibridazione  $sp^2$ , quindi i tre legami del carbonio giacciono tutti sullo stesso piano e quindi il carbonio è definito come una specie planare.

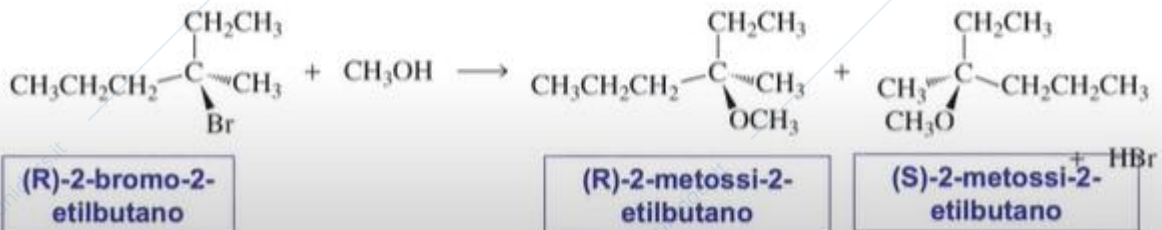
Nel secondo stadio di una reazione  $S_N1$ , il nucleofilo può avvicinarsi al carbocatione da entrambi i lati del piano. Ad esempio l'acqua nel caso 'a', può avvicinarsi dalla parte opposto rispetto all'uscita del bromo, quindi si ottiene un alcool con una configurazione invertita rispetto alla configurazione dell'alogenuro alchilico di partenza. Ma l'acqua può avvicinarsi anche dalla parte in cui era legato il bromo, quindi dallo stesso lato da cui si era allontanato il gruppo uscente.

In questo caso il prodotto avrà la stessa configurazione dell'alogenuro alchilico di partenza.

Si sono formati quindi entrambi gli stereoisomeri e se il substrato è otticamente attivo, il prodotto finale consisterà in una miscela racemica, di conseguenza otticamente inattiva. Questo perché avremo un 50% di un enantiomero e un 50% dell'altro enantiomero.



se in una reazione  $S_N1$  il gruppo uscente è legato a uno stereocentro, il prodotto sarà costituito da una coppia di enantiomeri



Esempio → si vede che se in una reazione  $S_N1$  il gruppo uscente è legato ad uno stereocentro, il prodotto sarà costituito da una coppia di enantiomeri. Quindi, se il gruppo uscente è legato ad un centro asimmetrico, si ottengono sempre 2 stereoisomeri.

L'attacco del nucleofilo da un lato del carbocatione planare forma uno stereoisomero e l'attacco dall'altro lato porta alla formazione dell'altro stereoisomero.

Quindi avremo una miscela dei due enantiomeri.

Il (R)-2-bromo-2-etilbutano otticamente attivo viene convertito in una miscela racemica otticamente inattiva di (S)-2-metossi-2-etilbutano e (R)-2-metossi-2-etilbutano.

### Qual è la struttura del carbocatione intermedio nella $S_N1$ ?

- La reazione  $S_N1$  avviene solo quando si può formare un carbocatione intermedio stabile
- Quanto più è stabile il carbocatione, tanto più è veloce la  $S_N1$ .
- Maggiore è il numero di sostituenti sul C, più stabile è il carbocatione.



Terziario  $3^\circ$  >> Secondario  $2^\circ$  > Primario  $1^\circ$  > Metilico

Più stabile      Meno stabile

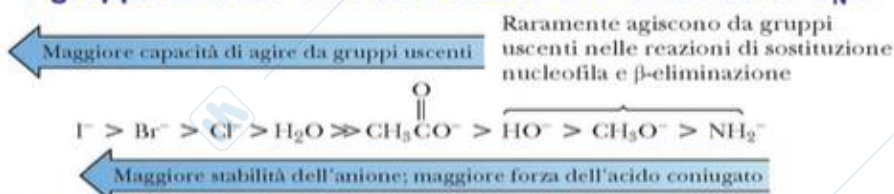
Nello stadio  $S_N1$  prevede che nello stadio cineticamente determinante, cioè quello che determina lo stadio della reazione, si formi un carbocatione, qual è la struttura del carbocatione intermedio?

Questo spiega perché gli alogenuri alchilici terziari subiscono una reazione di tipo  $S_N1$ , mentre gli alogenuri alchilici primari non subiscono la reazione  $S_N1$ .

Sappiamo che un carbocatione terziario è + stabile si forma + facilmente rispetto ad un carbocatione secondario, il quale a sua volta è + stabile e + facile da formare rispetto ad un carbocatione primario.

### Gruppo Uscente

Il gruppo uscente è un altro fattore che influenza la  $S_N1$ .



Buoni gruppi uscenti:  $I^-$ ,  $Br^-$ , and  $Cl^-$ .

Poveri gruppi uscenti:  $F^-$ ,  $HO^-$ ,  $NH_2^-$  e  $RO^-$ .  
Questi anioni raramente si comportano da gruppi uscenti.

Quanto più un gruppo è una base debole, tanto maggiore è la sua tendenza a fungere da gruppo uscente

**Basi deboli sono basi stabili** (sopportano facilmente gli elettroni)  
**Deboli gruppi uscenti sono quelli che formano anioni reattivi** (basi forti).

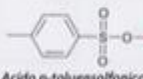





Poiché lo stadio che determina la velocità di una reazione  $S_N1$  è la formazione del carbocatione, possiamo individuare due fattori che influenzano la velocità di reazione:

- 1) La stabilità del carbocatione che si forma;
- 2) La facilità con cui il gruppo uscente si dissocia dal carbonio.

Come nel caso della reazione  $S_N2$ , c'è una correlazione diretta tra la basicità e la capacità da fungere da gruppo uscente in una reazione  $S_N1$ .

Nelle reazioni  $S_N1$  come in quelle  $S_N2$ , uno ioduro è il composto + attivo tra gli alogenuri alchilici; allo stesso modo l'acqua è un buon gruppo uscente perché una base debole/stabile/molecola neutra.

Invece sono cattivi gruppi uscenti quelli che formano anioni particolarmente reattivi, cioè delle basi forti come  $OH^-$ ,  $CH_3O^-$ ,  $NH_2^-$ .

Acido	$pK_a$	Base coniugata
Acido forte		Base stabilizzata
$I-H$	-11	$I^-$
$Br-H$	-9	$Br^-$
$Cl-H$	-7	$Cl^-$
	-3	 tosilato
$H_2O$	-2	$H_2O$
<hr/>		
		Cattivo gruppo uscente
$H_2O$	15.7	$HO^-$
	16	
	18	
$NH_3$	38	$NH_2^-$
Base debole		Base non stabilizzata

La base coniugata di un acido forte corrisponde a un buon gruppo uscente

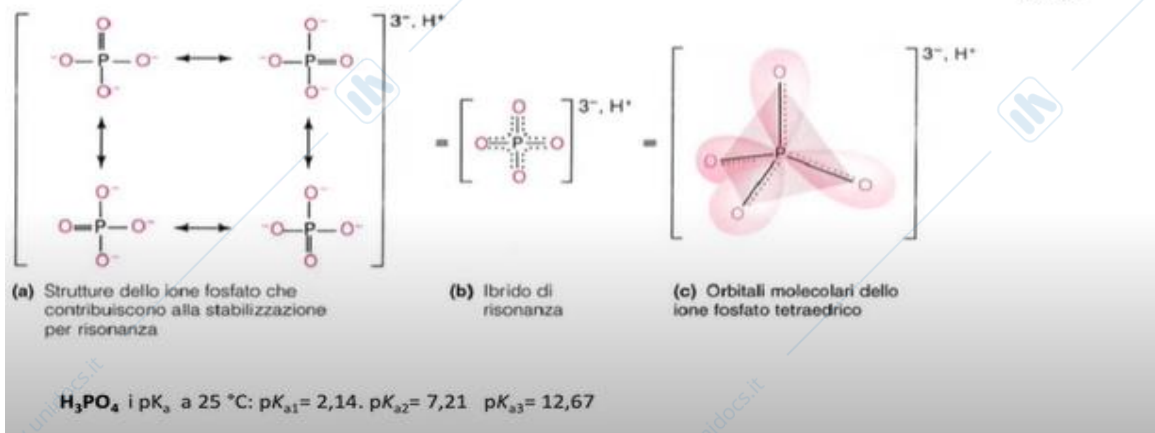
Il tosilato che è un buon gruppo uscente a causa della sua stabilizzazione per risonanza:

La base coniugata di un acido debole corrisponde a un cattivo gruppo uscente

Gli acidi + forti sono  $HI$ ,  $HBr$ ,  $HCl$ ,  $H_3O^+$ . Le basi coniugate di questi acidi sono dei buoni gruppi uscenti.

Viceversa le basi coniugate di acidi deboli, sono dei cattivi gruppi uscenti.

## FOSFATO GRUPPO USCENTE NELLE CELLULE



Nelle cellule il gruppo uscente + utilizzato è il gruppo fosfato.

È un buon gruppo uscente perché l'anione P è stabilizzato per risonanza.

A sinistra sono scritte le 4 strutture limite con cui io posso rappresentare lo ione  $\text{PO}_4$  nella risonanza. Al centro si trova rappresentato l'ibrido di risonanza di fosfato, in alto l'ATP, molecola organica nelle cellule legato a tre gruppi fosfato.

### Perché la natura ha scelto il fosfato?

Gli esteri e le anidridi dell'acido fosforico dominano la chimica organica del mondo biologico.

**L'ATP** è un monoestere dell'acido trifosforico (uno dei gruppi OH dell'acido trifosforico è trasformato in OR).

**Le membrane biologiche** sono monoesteri o diesteri dell'acido fosforico, molti **coenzimi** sono monoesteri o diesteri sia dell'acido fosforico che dell'acido pirofosforico,

**DNA e RNA** sono diesteri dell'acido fosforico.

Al contrario i fosfati sono usati raramente nei laboratori di chimica organica. Abbiamo visto invece che i gruppi uscenti preferiti nelle reazioni non biologiche sono in genere ioni alogenuro o tosilato.

Perché la natura ha scelto i fosfati? **Ci sono diverse ragioni.**

gli esteri e le anidridi dell'acido fosforico, dominano la chimica organica del mondo biologico.

L'atp può essere classificato come un estere dell'acido trifosforico, perché uno dei gruppi oh dell'acido trifosforico è trasformato in un gruppo -Or.

## La natura ha scelto il fosfato per diverse ragioni:

- I fosfati sono molecole che presentano una carica negativa e questo impedisce alle molecole di passare liberamente attraverso una membrana;
- La carica negativa impedisce ai nucleofili reattivi di attaccare la molecola;
- I fosfati possono essere utilizzati per legare le basi nel DNA e nel RNA, i quali richiedono almeno due gruppi funzionali. L'acido fosforico ha tre gruppi oh, quindi due vengono utilizzati per fornire i legami e il terzo gruppo oh carico negativamente va a svolgere le due funzioni viste in precedenza.
- Inoltre, le fosfoanidridi fanno sì che le reazioni siano irreversibili e questa è una caratteristica molto importante nelle reazioni biologiche.

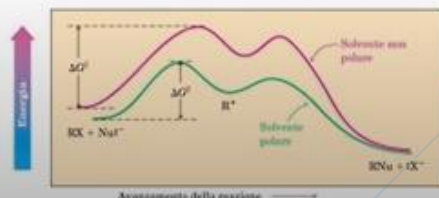
## Effetto del solvente nelle reazioni $S_N1$

**TABELLA 7.3** Comuni solventi protici

Solvente protico	Struttura	Polarità del solvente	Note
Acqua	H <sub>2</sub> O		Questi solventi favoriscono le reazioni $S_N1$ . Maggiore è la polarità del solvente, più facilmente si forma in esso il carbocatione, perché sia il carbocatione, sia il gruppo uscente carico negativamente sono solvatati.
Acido formico	HCOOH		
Metanolo	CH <sub>3</sub> OH		
Etanolo	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH		
Acido acetico	CH <sub>3</sub> COOH		



Le reazioni  $S_N1$  sono favorite da solventi protici perché l'intermedio carbocationico è stabilizzato da essi.



I solventi polari protici possono solvare sia la componente cationica, sia la componente anionica di una reazione  $S_N1$

Solvatazione di un carbocatione da parte dell'acqua: gli atomi di ossigeno elettronricchi delle molecole di solvente si orientano intorno al carbocatione carico positivamente stabilizzandolo.

Nelle reazioni di tipo  $S_N1$  c'è l'effetto del solvente da considerare: il solvente + adatto per una reazione  $S_N1$  è un solvente polare protico.

Nella tabellina si vedono alcuni solventi protici tipicamente utilizzati nella reazione  $S_N1$ : innanzitutto l'acqua (+ polare di tutti)  $\rightarrow$  tutti solventi che presentano gruppi  $-OH$ . I gruppi  $OH$  servono a solvatare, cioè a formare dei legami idrogeno con i carbocationi.

Vediamo infatti come l'acqua possa andare a stabilizzare il carbonio positivo di un carbocatione, cioè la carica positiva viene in parte attenuata attraverso l'interazione tra i doppietti elettronici dell'ossigeno dell' $H_2O$  che vanno a mettersi intorno alla carica positiva del carbocatione. Gli atomi di ossigeno elettron-ricchi delle molecole di solvente, si orientano intorno alla carica positiva del carbocatione stabilizzandolo.

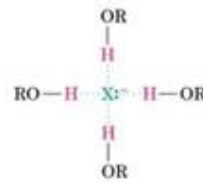
Allo stesso modo i solventi polari protici possono andare a stabilizzare anche la porzione negativa, cioè quell' $X^-$  del gruppo uscente che si è staccato mentre si è formato il carbocatione; si formano dei legami a idrogeno tra il protone dell' $H_2O$  e l'alogeno  $X^-$ , o comunque il gruppo uscente carico negativamente.

In questo modo, i due gruppi carbone positivo del carbocatione e l' $X^-$  del gruppo uscente, vengono fisicamente separati tra di loro ad opera della molecola di solvente.

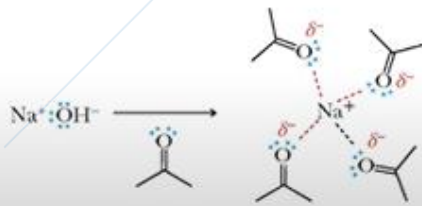
Questo ha un effetto sull'energia di attivazione: le reazioni  $S_N1$  sono favorite dai solventi protici perché abbassano l'energia di attivazione richiesta per la formazione del carbocatione.

## Effetto del solvente sulla velocità delle reazioni $S_N2$

I solventi protici (che contengono gruppi -OH o -NH) rallentano le reazioni  $S_N2$  perché interagiscono fortemente (solvatano) con il nucleofilo. Le specie solvate sono più stabili e quindi meno reattive delle specie "nude" non solvate.



Anione solvatato  
(nucleofilicità ridotta a causa dell'aumentata stabilità dello stato fondamentale)



un solvente polare aprotico, come l'acetone, solvaterà il catione della coppia ionica, ma lascerà l'anione "nudo" e quindi molto reattivo come nucleofilo

I solventi aprotici con un elevato momento dipolare sono buoni solventi per le reazioni  $S_N2$  perché stabilizzano i cationi ma non gli anioni quindi l'energia del nucleofilo. I solventi migliori sono l'acetone ( $CH_3C=O$ ), la dimetilformamide (DMF) e il dimetilsolfossido (DMSO).

I solventi protici nella reazione  $S_N2$  hanno degli effetti contrari rispetto a quelli che hanno nelle reazioni  $S_N1$ ; questo perché vanno ad interagire con il nucleofilo, che è spesso un anione e gli anioni possono essere solvatati, cioè possono essere circondati dalle molecole del solvente protico come in questo caso dalle molecole dell'alcol  $\rightarrow$  si vengono a formare dei legami a idrogeno tra l'unione e il protone dell'alcool.

Un anione solvatato è un anione meno reattivo, quindi la nucleofilicità si dice che è ridotta.

Di conseguenza, la reazione è rallentata.

I solventi + adatti per una reazione  $S_N2$  sono solventi che vanno a stabilizzare solo le cariche positive.

Consideriamo ad esempio il reagente NaOH:

se io utilizzo un solvente polare aprotico (privo di protoni) questo va a interagire con il catione  $Na^+$ , lo va a solvatare, mentre lascerà nudo l'anione (non solvatato), quindi molto + reattivo con nucleofilo.

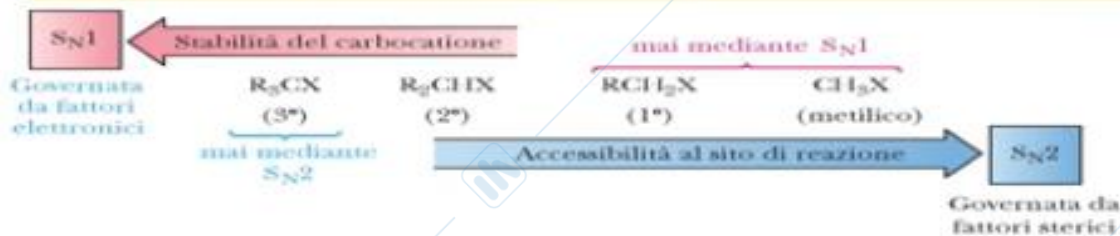
I solventi aprotici + utilizzati nelle reazioni  $S_N2$  sono l'acetone, il dimetilsolfossido, e la dimetil solfatide.

## Fattori che favoriscono una $S_N1$ oppure una $S_N2$

Reazione	Solvente	Nucleofilo	Gruppo Uscente	Substrato	Stereochimica
$S_N1$	Polare protico	Debole	Buono	Terziario	Racemizzazione
$S_N2$	Polari aprotici	Forte	Buono	Metilico o primario	Inversione di configurazione

**TABELLA 7.5** Sommario dei confronti tra le  $S_N1$  e  $S_N2$  degli alogenuri alchilici

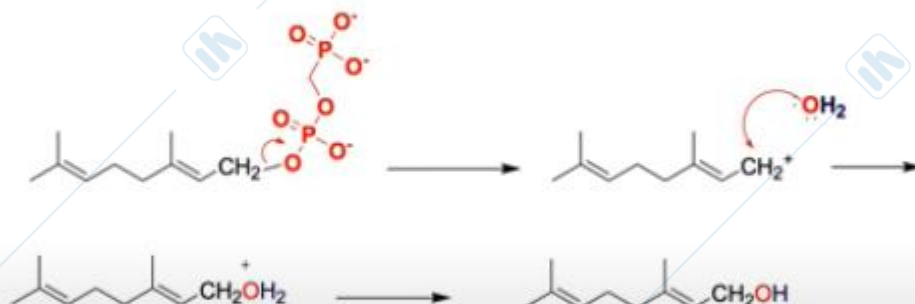
Tipo di alogenuro alchilico	$S_N2$	$S_N1$
Metilico $CH_3X$	$S_N2$ è favorita.	La reazione $S_N1$ non avviene mai. Il carbocatione metilico è così instabile da non formarsi mai in soluzione.
Primario $RCH_2X$	$S_N2$ è favorita.	La $S_N1$ non avviene. I carbocationi primari sono così instabili che non si formano in soluzione.
Secondario $R_2CHX$	$S_N2$ è favorita in solventi aprotici con nucleofili forti.	$S_N1$ favorita in solventi protici con nucleofili deboli.
Terziario $R_3CX$	La reazione $S_N2$ non avviene a causa dell'ingombro sterico intorno al centro reattivo.	$S_N1$ favorita grazie alla facilità di formazione di carbocationi terziari.
Sostituzione a uno stereocentro	Inversione di configurazione. Il nucleofilo attacca lo stereocentro dalla parte opposta rispetto al gruppo uscente.	Racemizzazione. Il carbocatione intermedio è planare e l'attacco del nucleofilo avviene con uguale probabilità da entrambi i lati.



## ESEMPI DI S<sub>N</sub>1 E S<sub>N</sub>2 NEI PROCESSI BIOCHIMICI

**SN1:** conversione biologica del geranildifosfato a geraniolo.

L'iniziale dissociazione del difosfato porta ad un carbocatione allilico stabile che reagisce con l'acqua nucleofila



**SN2:** reazioni di metilazione biologica-

il gruppo CH<sub>3</sub> viene trasferito da S-adenosimetionina a diversi nucleofili come N amminico della noradrenalina nella trasformazione ad adrenalina

Nella S<sub>N</sub>1: il geraniolo è un alcool presente in molte essenze delle piante, estratto dai fiori e dalle foglie del geranio di cui il geraniolo è un principio caratterizzante.

Il geranildifosfato è l'intermedio della via metabolica utilizzata nella sintesi del geraniolo.

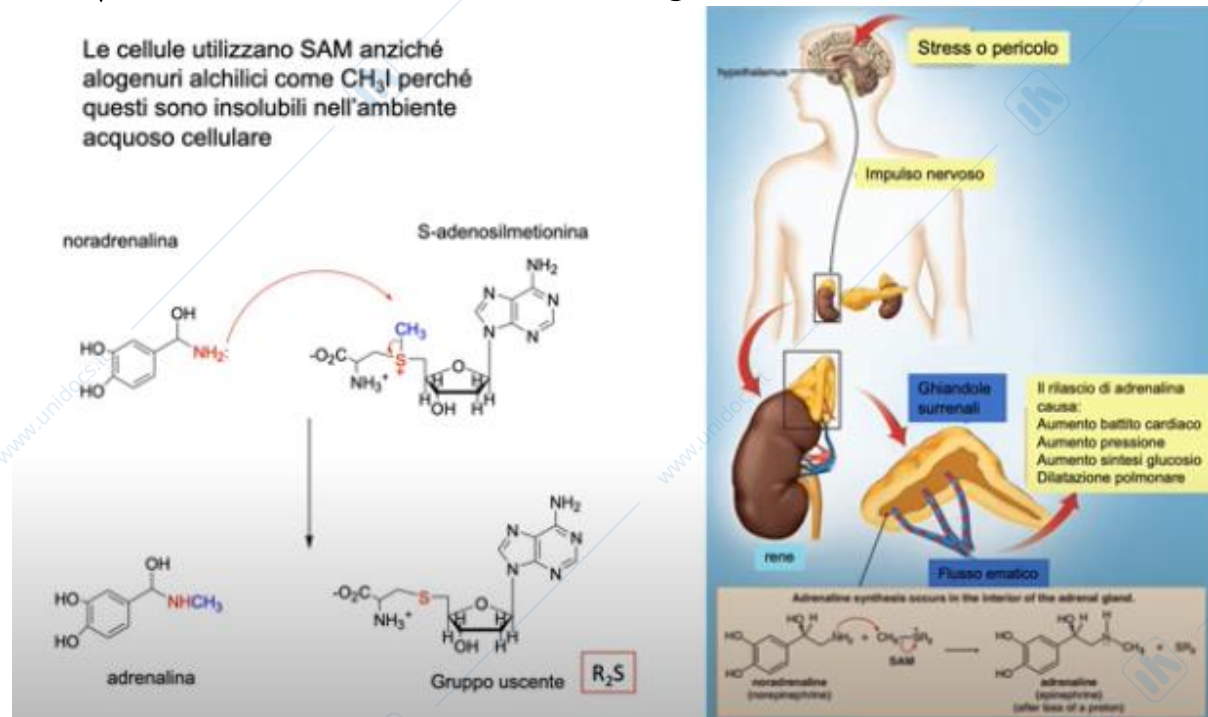
Nel primo step abbiamo la dissociazione del difosfato (del gruppo uscente) e questo porta alla formazione di un carbocatione allilico stabile (viene stabilizzato per risonanza); il carbocatione reagisce con l'acqua che è il nucleofilo per formare il geraniolo protonato, il quale viene poi deprotonato a molecola neutra.

Il difosfato è uno dei migliori gruppi uscenti stabilizzato per risonanza.

**SN2:** reazione di metilazione biologica:

La metilazione è un processo in cui si ha il trasferimento di un gruppo metile CH<sub>3</sub>, il quale viene trasferito dalla s-adenosimetionina a diversi nucleofili.

Nel nostro caso vediamo il trasferimento del gruppo metile al nucleofilo azoto-amminico della noradrenalina che viene trasformata in adrenalina nelle ghiandole surrenali.



La s-adenosimetionina è l'equivalente biologico di un alogenuro alchilico ( $\text{CH}_3\text{I}$ ); le cellule non possono però utilizzare gli alogenuri alchilici perché questi sono nell'ambiente acquoso cellulare.

La reazione di formazione dell'adrenalina da parte della noradrenalina è classificata come una  $\text{S}_{\text{N}}2$  perché si vede che nei vari step che il nucleofilo  $\text{NH}_2$  della noradrenalina attacca il gruppo metilico della s-adenosimetionina che viene abbreviato con l'acronimo sam, è il gruppo che esce è un buon gruppo uscente neutro che possiamo indicare genericamente come  $\text{R}_2\text{S}$ , si rompe cioè il legame carbonio metilico-zolfo, che è un legame molto polarizzato essendo lo zolfo carico positivamente, quindi si rompe facilmente  $\rightarrow$  si forma il legame  $\text{CH}_3\text{-N}$ .

Quindi il nucleofilo  $\text{NH}_2$  va a sostituire il gruppo  $\text{R}_2\text{S}$  e si forma l'adrenalina, che è un ormone sintetizzato nelle ghiandole surrenali.

Questa sintesi avviene quando un individuo avverte un pericolo o un forte stress. In questo caso l'ipotalamo nel cervello invia un impulso nervoso alle ghiandole surrenali che indica di sintetizzare e quindi di rilasciare adrenalina, la quale entra nel flusso ematico e stimola la risposta in molti organi l'adrenalina, la quale fa aumentare la frequenza del battito cardiaco, fa aumentare la pressione arteriosa e dilatare le cavità polmonari.

Queste modificazioni fisiologiche fanno preparare l'individuo alla fase di attacco o scappa.

### Esercizio 1:

1) Rappresenta gli stereoisomeri che si formano dalla seguente reazione di tipo  $\text{SN}1$ :

- a. 3-bromo-3-metilpentano e metanolo.
- b. 3-cloro-3-metilesano e metanolo.

### Esercizio 2:

1) Rappresenta gli stereoisomeri che si formano dalla seguente reazione di tipo  $\text{SN}1$ :

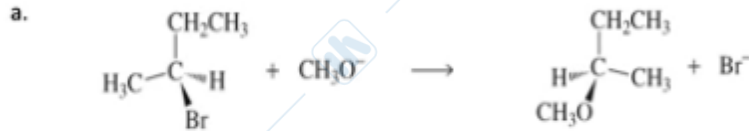
- a. 3-bromo-3-metilpentano e metanolo.
- b. 3-cloro-3-metilesano e metanolo.

Risposte

2-iodo-2-metilpentano, 2-bromo-2-metilpentano, 2-cloro-2-metilpentano, 3-cloropentano

**Esercizio 3:**

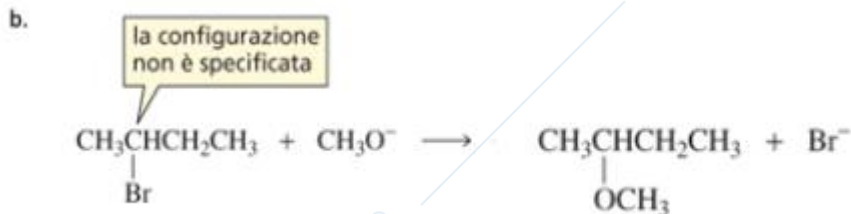
3) Assegna la configurazione al prodotto (o ai prodotti) di sostituzione ottenuti dalle reazioni dei seguenti alogenuri alchilici con il nucleofilo indicato:



**Reagente:** è un alogenuro alchilico secondario

**Nucleofilo:** è forte

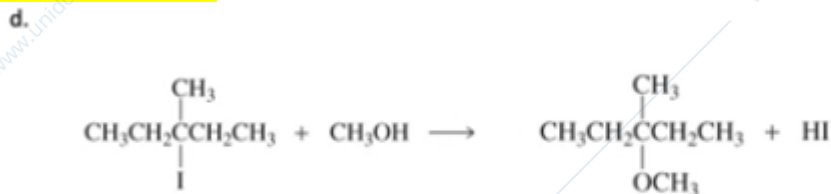
Quindi la reazione è **una SN2** e il prodotto avrà configurazione invertita rispetto a quella del reagente.

**Esercizio 4:**

**Reagente:** è un alogenuro alchilico secondario

**Nucleofilo:** è forte

Quindi la reazione è **una SN2** però dato che non è indicata la configurazione del reagente non sappiamo la configurazione del prodotto.

**Esercizio 5:**

**Reagente:** è un alogenuro alchilico terziario

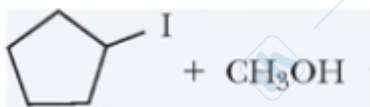
**Nucleofilo:** è debole

Dato che il reagente è un alogenuro alchilico terziario, la reazione sarà una **sostituzione SN1**. Il prodotto non ha centri asimmetrici e quindi non ci sono stereoisomeri ma si ha la formazione di un solo prodotto.

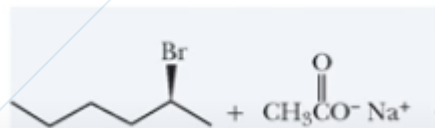
**Esercizio 6:**

Scrivi il prodotto atteso

a.



b.

**Risposte:****risposte**a. Si prevede un meccanismo  $S_N1$ **Reagente:** è un alogenuro alchilico secondario**Nucleofilo:** è debole**G. Uscente:** molto buono**Solvente:** metanolo polare protico può solvatare i carbocationi indicato per le  $S_N1$ 

b.

Si prevede un meccanismo  $S_N2$  con inversione dello stereocentro**Reagente:** è un alogenuro alchilico secondario**Nucleofilo:** lo ione acetato è un nucleofilo moderato**G.Uscente:** Br- buono**Solvente:** DMSO apolare indicato per le  $S_N2$ 