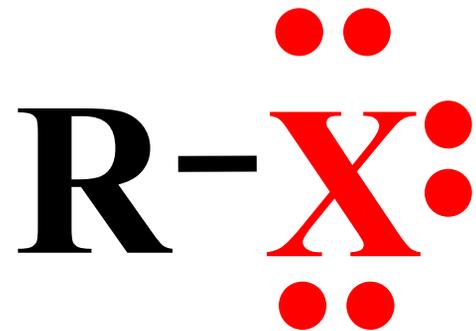


Alogenuri alchilici



1. Alogenuri alchilici

- Sono composti organici che contengono almeno un legame carbonio-alogeno (C–X)
– X (F, Cl, Br, I)
- Il carbonio è sp^3
- Possono contenere più legami C–X: composti polialogenati.

I. Proprietà e usi

- Solventi resistenti al fuoco
- Refrigeranti
- Composti farmaceutici e precursori



cloroetano
(anestetico locale)



bromoetano
(fumigante)



alotano
(anestetico)

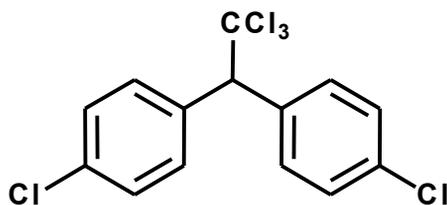


CFC-12
(Freon-12)

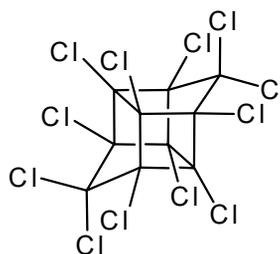


Freon 22

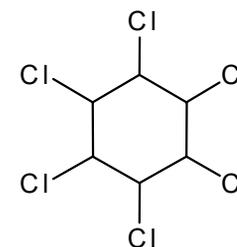
- Pesticidi



DDT

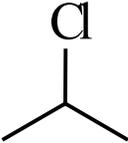
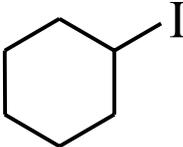


Mirex



Lindano

II. Nomenclatura

	IUPAC	Comune
	“alogenoalcano”	“alchil alogenuro”
CH_2Cl_2	diclorometano	metilene dicloruro
CHI_3	triiodometano	iodoformio
CBr_4	tetrabromometano	carbonio tetrabromuro
CH_3Br	bromometano	metil bromuro
CCl_2F_2	diclorodifluorometano	Freon-12
	2-cloropropano	isopropil cloruro
	iodocicloesano	cicloesil ioduro
	2-bromo-2,4-dimetilpentano	-----

II. Nomenclatura

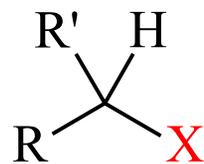
Classificazione



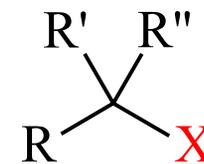
metilalogenuri



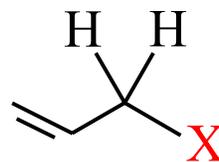
primario
(1°)



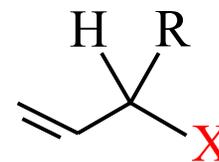
secondario
(2°)



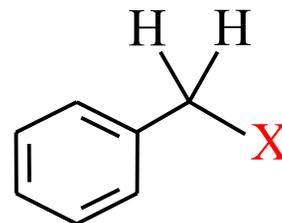
terziario
(3°)



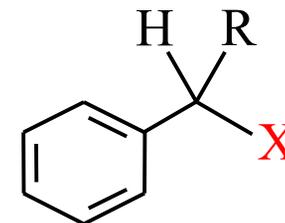
allilico 1°



allilico 2°



benzilico 1°



benzilico 2°

III. Struttura

- Il legame C–X si allunga scendendo nel gruppo e diventa più debole.

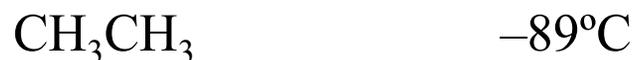
Lunghezza di legame C-X e E di dissociazione

	Å	kcal/mole	
CH ₃ -H	1.09	104	
CH ₃ -F	1.42	108-116	← Teflon !
CH ₃ -Cl	1.78	80	
CH ₃ -Br	1.93	65	
CH ₃ -I	2.14	50	

- Il legame C–X è polarizzato verso l'alogeno: $\overset{\delta+}{\text{R}}-\overset{\delta-}{\text{X}}$
- Dipoli di legame: C–F > C–Cl > C–Br > C–I
1.56 D 1.51 1.48 1.29

IV. Relazione struttura-reattività

- punti di ebollizione:

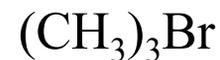
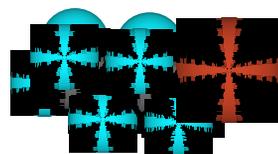


- la differenza è dovuta alla maggiore polarizzabilità delle 3 coppie di e⁻ dell'alogeno
- solubilità in H₂O:
R-X insolubile

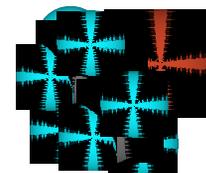
- Gli isomeri ramificati hanno forma più compatta, diminuita area di contatto, diminuita forza di attrazione di van der Waals e più bassi p.eb.



p.eb. 100°C



p.eb. 72°C



V. Preparazioni

- Alchil alogenuri:
 - da alcheni per addizione di acidi alogenidrici HCl, HBr, HI (v. Capitolo Alcheni)
 - da alcani e Cl₂ o Br₂, calore o luce (v. Capitolo Alcani)
 - da alcoli per reazione con acidi alogenidrici (v. fine Capitolo)
- Alchil dialogenuri:
 - da alcheni per addizione *anti* di bromo e cloro (v. Capitolo Alcheni).

2. Reattività di R-X

Legame debole



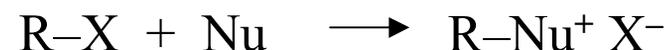
Lone pair
poco
disponibili

X, alta affinità
elettronica,
**buon gruppo
uscente, X⁻ o
X^{δ-}**

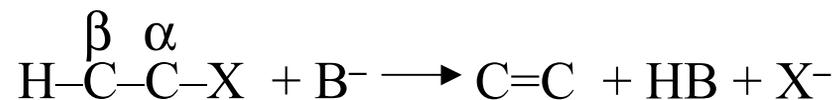
∴ **R⁺ o R^{δ+}**
R **elettrofilo**
attaccabile da
un **nucleofilo**.

Un nucleofilo
è anche **base**.

1) Sostituzione Nucleofila



2) β-Eliminazione



Nucleofilo: specie con disponibilità elettronica:

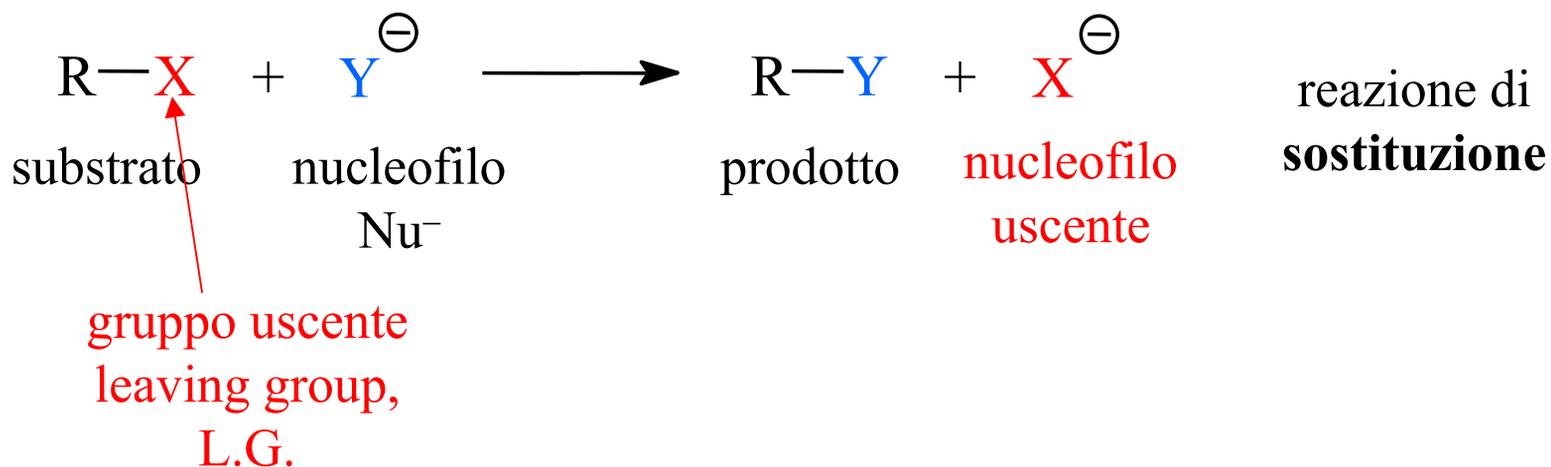
neutro, Nu; carico parzialmente Nu^{δ-} o totalmente Nu⁻ (*base*)

Elettrofilo: specie con carenza elettronica parziale E^{δ+} o totale E⁺ (*acido*)

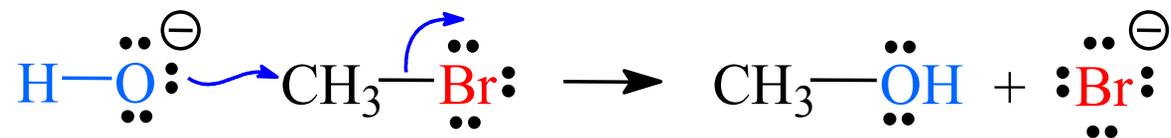
- I. Sostituzione Nucleofila
 - A. Trasformazioni dei gruppi funzionali
 - B. Gruppi uscenti
 - C. Due meccanismi
- II. Meccanismo S_N2
 - A. Cinetica
 - B. Stereochimica
 - C. Meccanismo
 - D. Effetti sterici
 - E. Nucleofili e nucleofilicità
- III. Meccanismo S_N1
 - A. Cinetica
 - B. Stereochimica
 - C. Stabilità dei carbocationi
 - D. Effetto solvente
- IV. Sostituzione *vs* Eliminazione
- V. Sostituzione di Alcoli
 - A. Esteri solfonici
 - B. Reazione con HX

I. Sostituzione Nucleofila

Il nucleofilo Y *sostituisce* X nel legame con il carbonio:



Es.

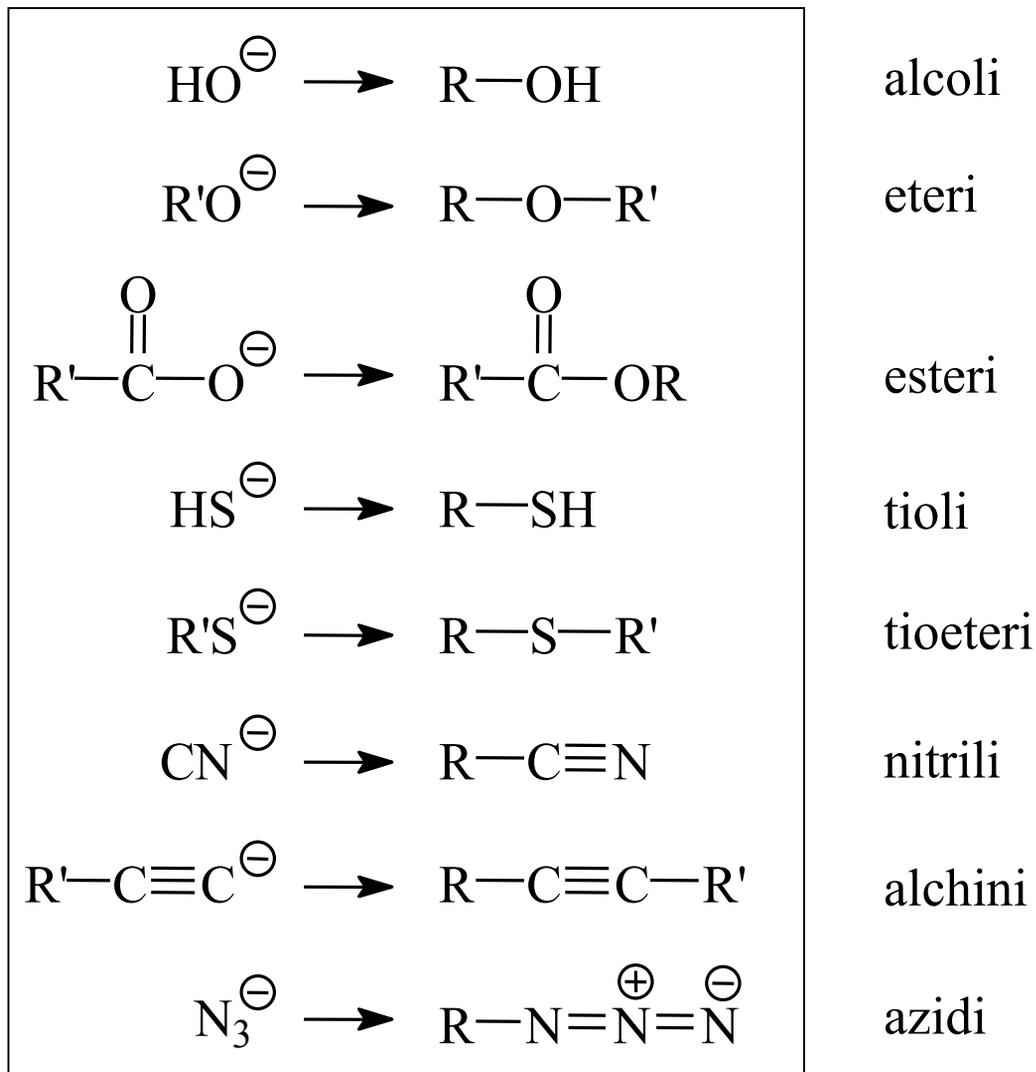


I. Sostituzione Nucleofila

A. Trasformazioni di gruppi funzionali

R-X
alogenuro
alchilico
solo C sp³

+



I. Sostituzione Nucleofila

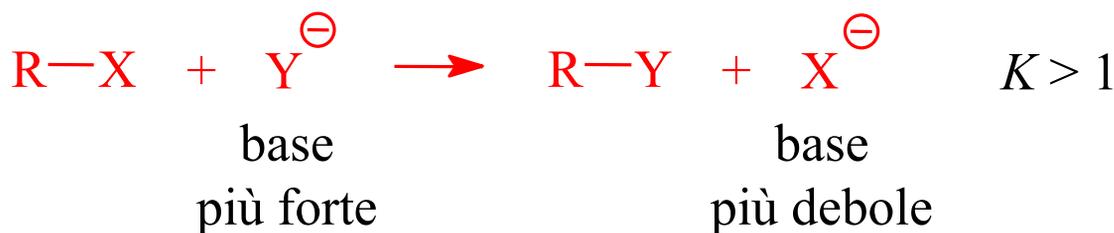
B. Gruppi uscenti (LG, Leaving Group)

miglior gruppo uscente è quello che è base più debole

reattività: $R-I > R-Br > R-Cl \gg R-F$

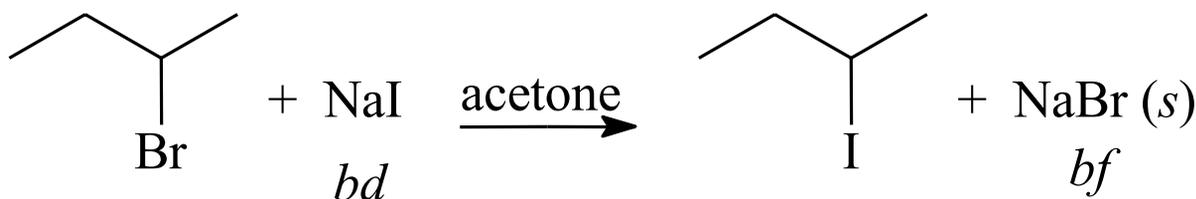
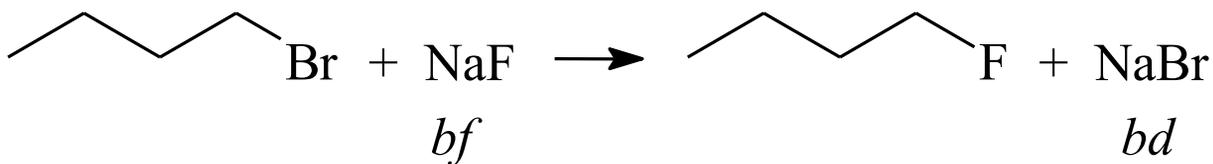
migliore L.G.
il più reattivo

peggiore L.G.
il meno reattivo



la base
più forte
sposta la
base più
debole

Es.



I. Sostituzione Nucleofila

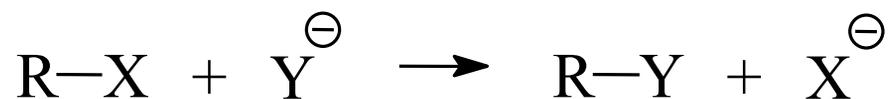
B. Gruppi uscenti (LG, Leaving Group)

Basi deboli che sono buoni gruppi uscenti

Ioni	I^- , Br^- , Cl^-	$\begin{array}{c} O \\ \\ -O-S-R \\ \\ O \end{array}$	$\begin{array}{c} O \\ \\ -O-S-OR \\ \\ O \end{array}$	$\begin{array}{c} O^- \\ \\ -O-P-OR \\ \\ O \end{array}$
	Alogenuri	Solfonato	Solfato	Fosfato
Molecole neutre	$H-OH$	$R-OH$	$R_3N:$	$R_3P:$
	Acqua	Alcoli	Ammine	Fosfine

I. Sostituzione Nucleofila S_N

C. Meccanismo

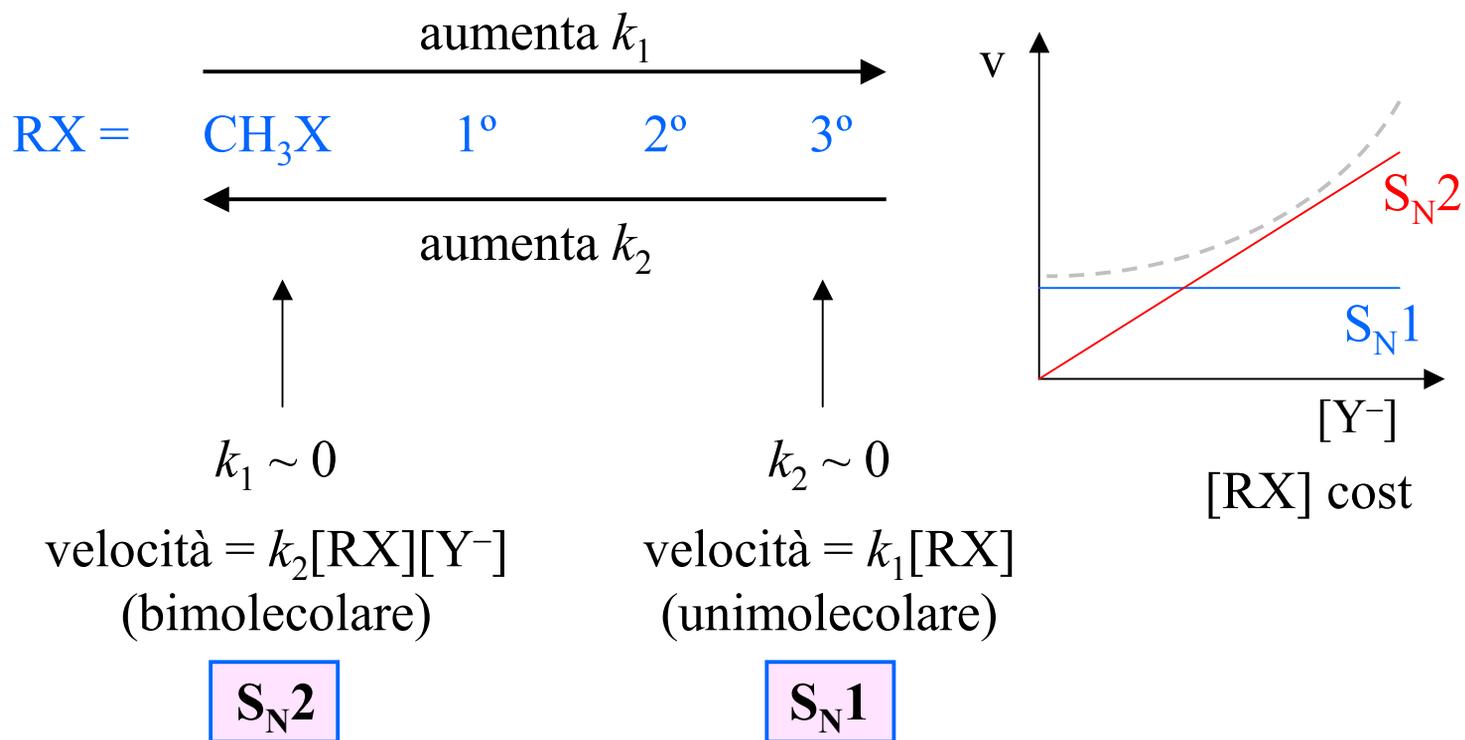


- Si riconoscono due meccanismi *limite* che si differenziano per il **momento** nel quale avvengono la rottura del legame C–X e formazione del legame C–Y.
 1. Rottura del legame C–X e formazione del legame C–Y hanno luogo nello *stesso momento*:
S_N2: Reazione *bimolecolare*: 2 specie coinvolte nello stadio lento, reazione concertata a 1 solo stadio.
 2. La rottura del legame C–X avviene *prima* che si inizi la formazione del legame C–Y:
S_N1: Reazione *unimolecolare*: 1 sola specie è coinvolta nello stadio lento, reazione a 2 stadi

I. Sostituzione Nucleofila S_N

C. Due meccanismi limite

generale: $\text{velocità} = k_1[\text{RX}] + k_2[\text{RX}][\text{Y}^-]$



A. Cinetica **Meccanismo S_N2**



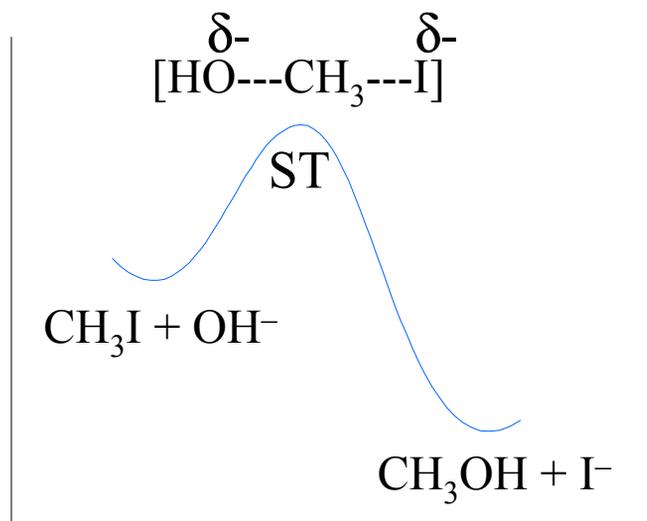
si trova che: velocità = $k[\text{CH}_3\text{I}][\text{OH}^-]$, *ossia bimolecolare*

\therefore sia CH_3I che OH^- partecipano nel RDS

ricordando la reattività: $\text{R-I} > \text{R-Br} > \text{R-Cl} \gg \text{R-F}$

\therefore La rottura del legame C-X avviene nel RDS

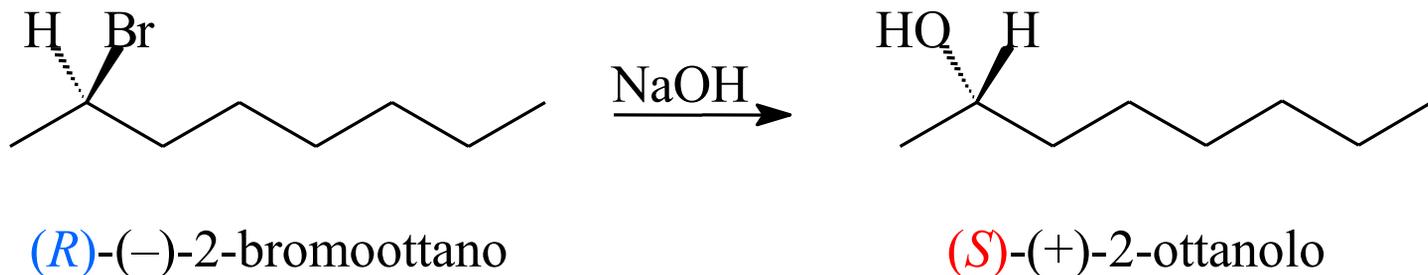
\Rightarrow **meccanismo concertato, a uno stadio:**



Meccanismo S_N2

B. Stereochimica: *inversione di configurazione*

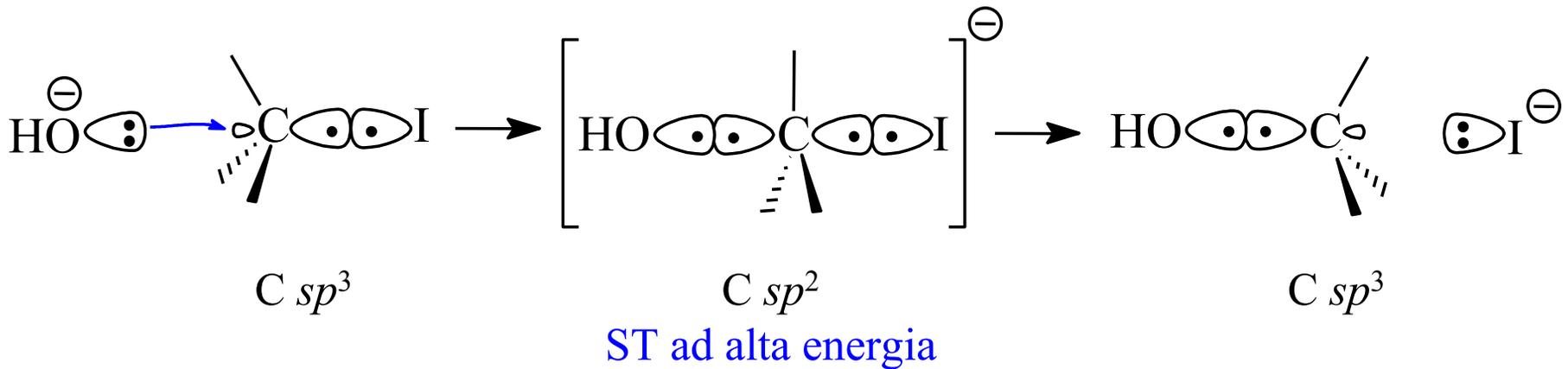
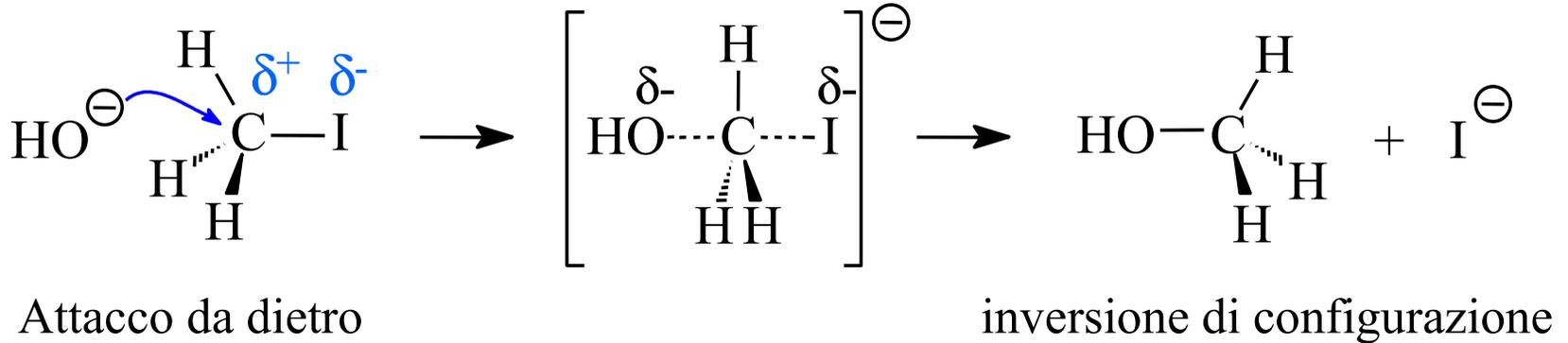
Reazione stereospecifica:



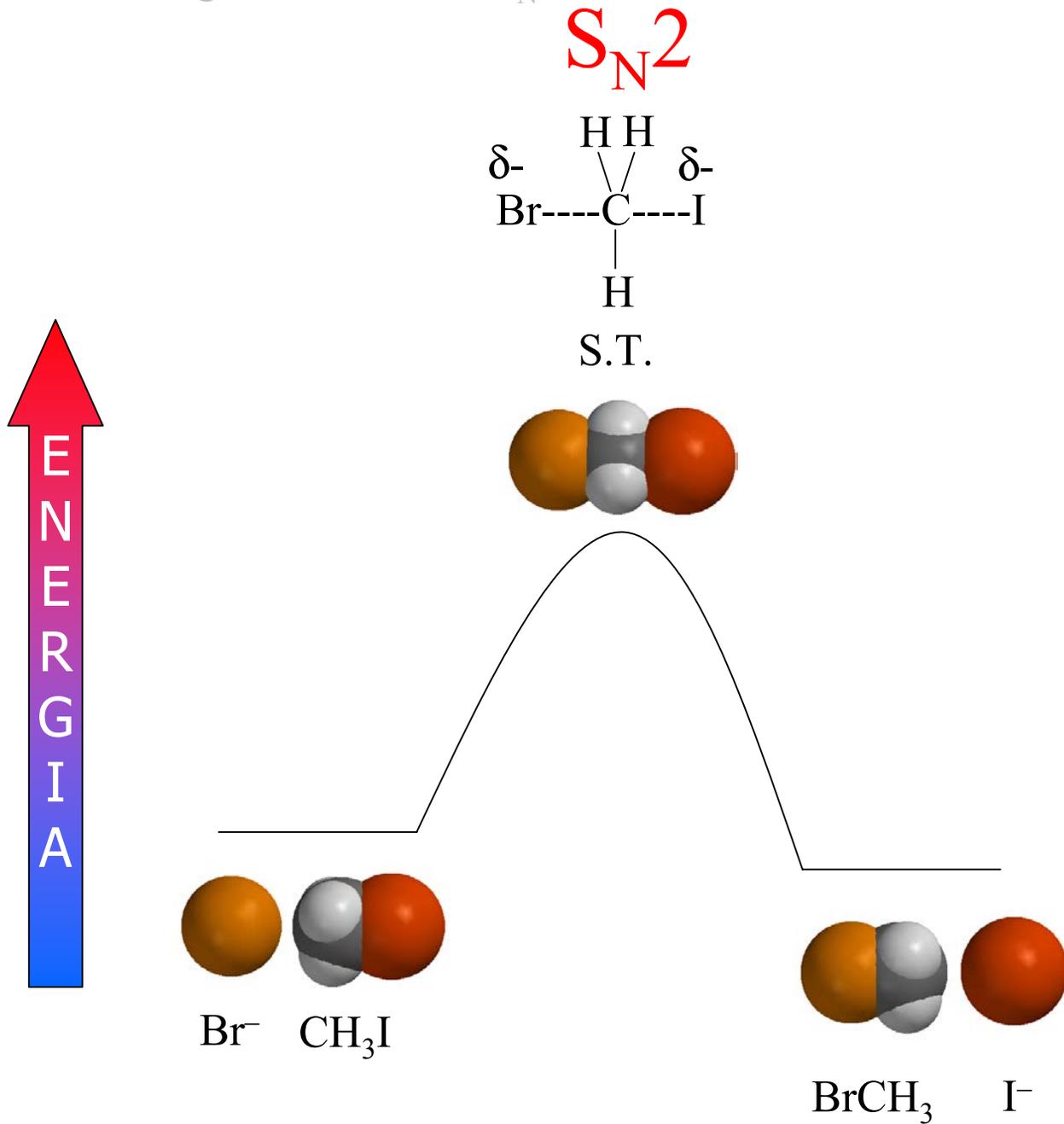
La reazione procede con **inversione di configurazione** (*non sempre con inversione del descrittore*)

Meccanismo S_N2

C. Meccanismo

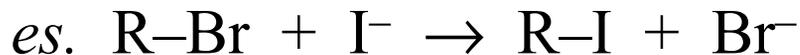


2. Reattività di alogenuri alchilici: S_N



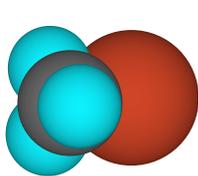
Meccanismo S_N2

D. Effetti sterici

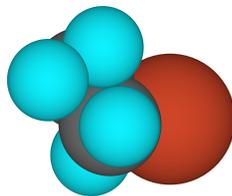


1. ramificazioni al carbonio α (X-C-C-C....)
α β γ

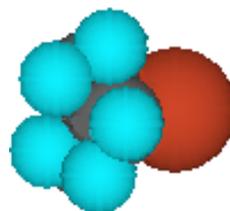
	<u>Composto</u>	<u>velocità relativa</u>	
metile	CH ₃ Br	150	aumento di ingombro sterico
RX 1°	CH ₃ CH ₂ Br	1	
RX 2°	(CH ₃) ₂ CHBr	0.008	
RX 3°	(CH ₃) ₃ CBr	~0	



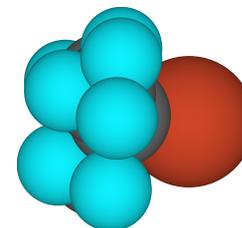
metil bromuro



etil bromuro



isopropil bromuro

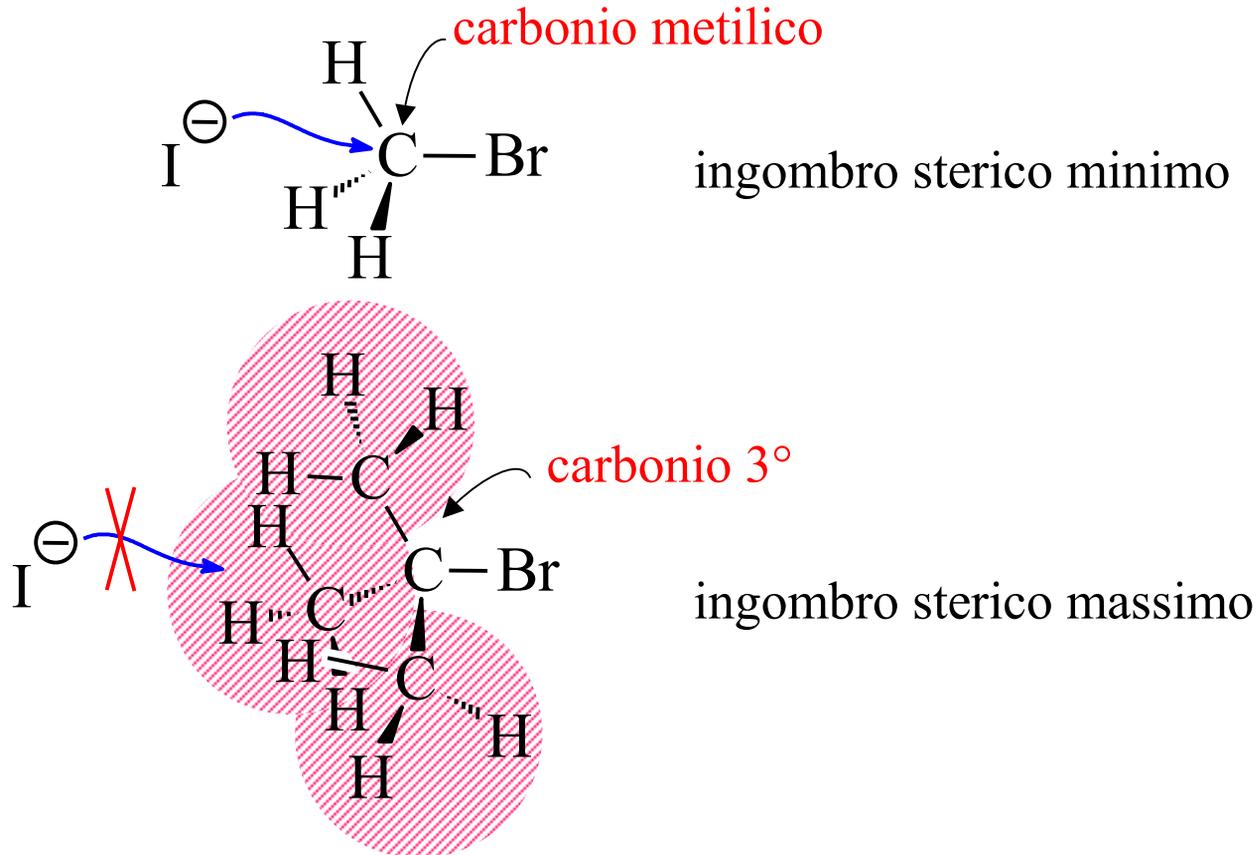


t-butil bromuro

Meccanismo S_N2

D. Effetti sterici

1. ramificazioni al carbonio α

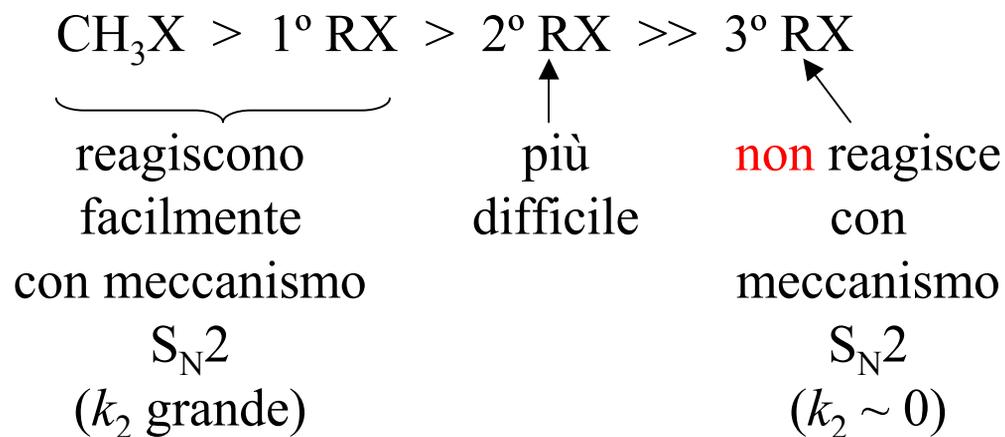


Meccanismo S_N2

D. Effetti sterici

1. ramificazioni al carbonio α

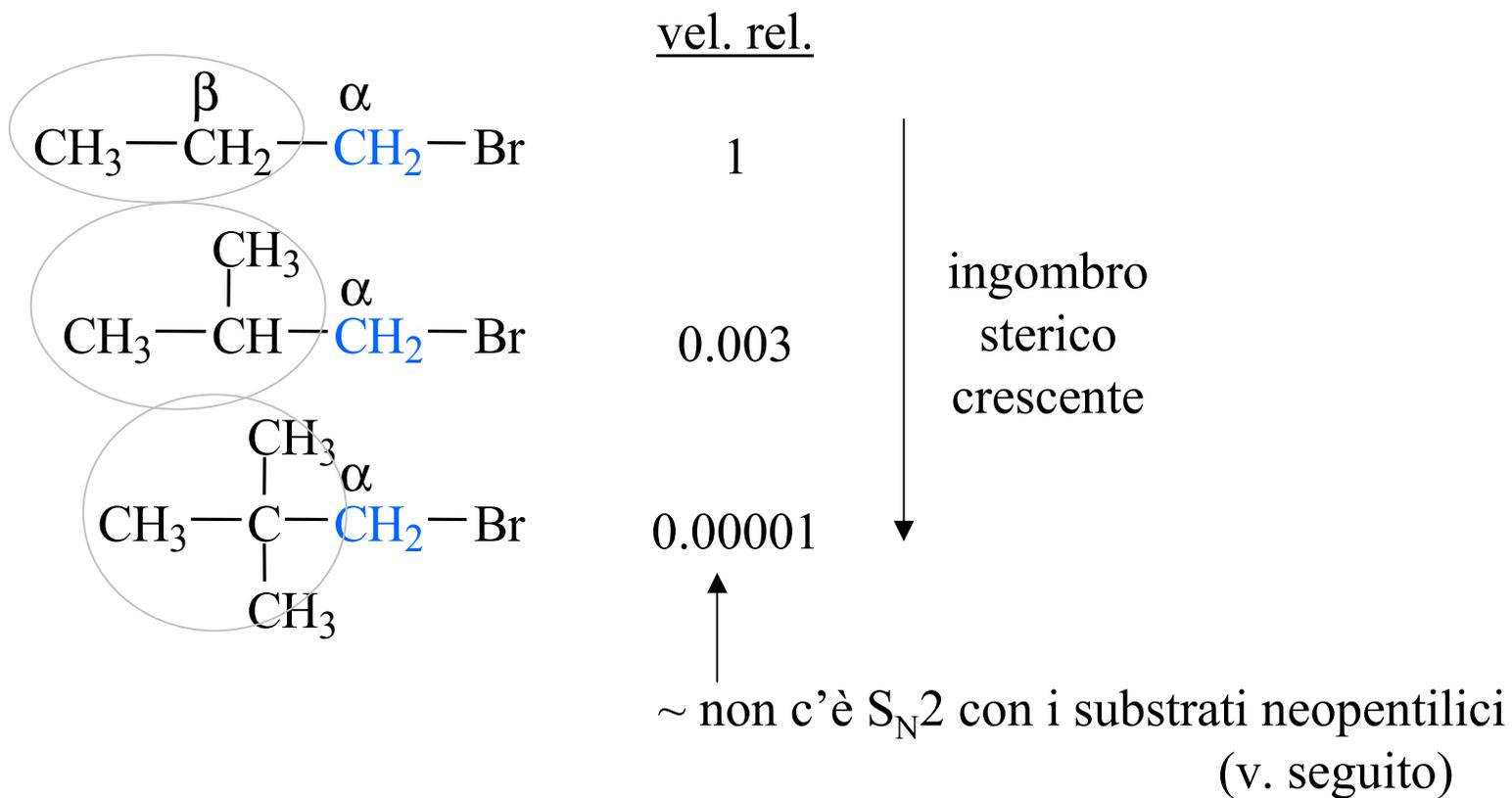
∴ Reattività verso S_N2:



Meccanismo S_N2

D. Effetti sterici

2. ramificazioni al carbonio β



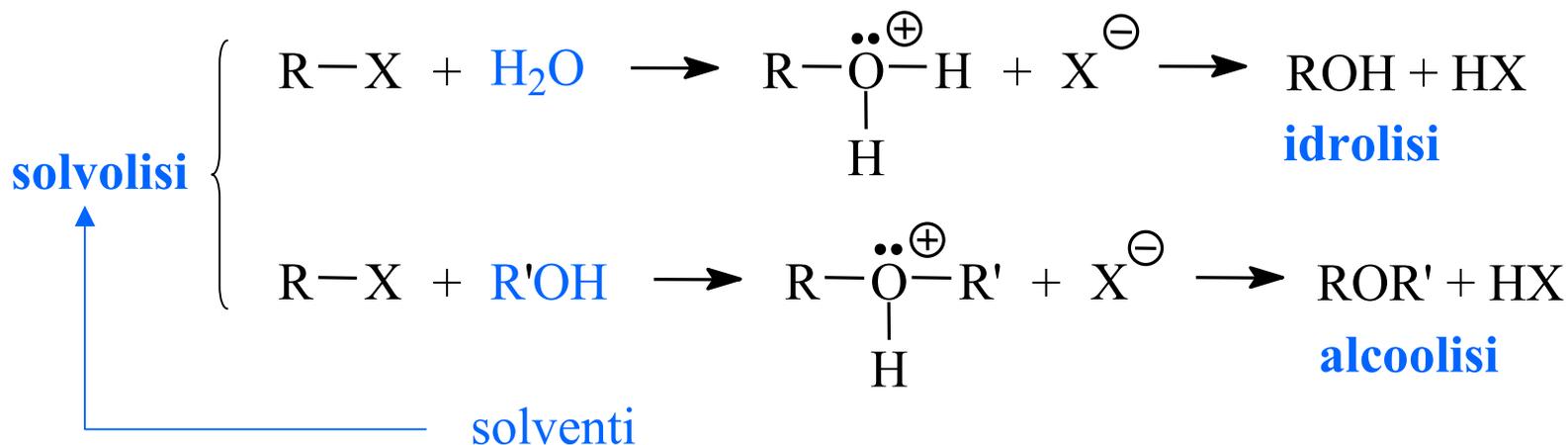
Meccanismo S_N2

E. Nucleofili e nucleofilicità (nucleofilia)

1. anioni



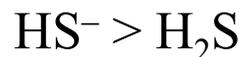
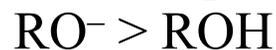
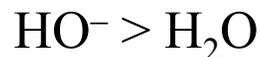
2. specie neutre



Meccanismo S_N2

E. Nucleofili e nucleofilicità (nucleofilia)

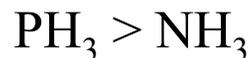
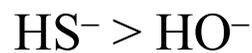
- a. specie cariche sono più nucleofile di specie neutre



- b. quando gli atomi nucleofili sono dello stesso **periodo**, la nucleofilia segue la basicità



- c. quando gli atomi nucleofili sono dello stesso **gruppo**, la nucleofilia segue la polarizzabilità (raggio ionico)



Meccanismo S_N2

E. Nucleofili e nucleofilicità (nucleofilia)

Riassunto:

Nu molto buoni : I^- , HS^- , RS^- , H_2N^-

buoni: Br^- , HO^- , RO^- , CN^- , N_3^-

abbastanza: NH_3 , Cl^- , F^- , RCO_2^-

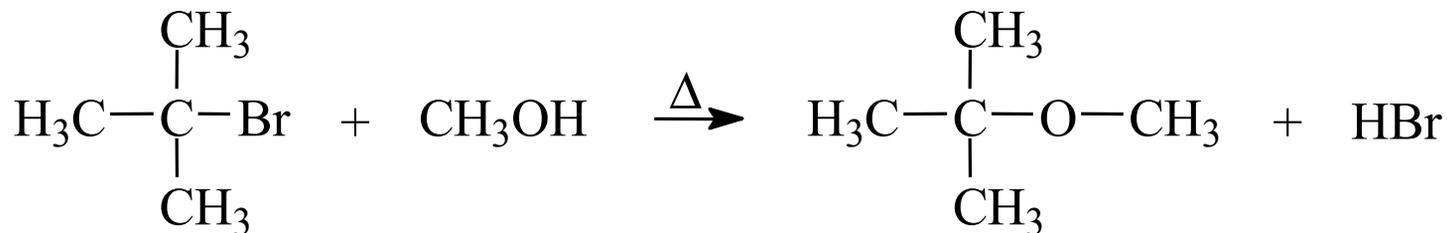
cattivi: H_2O , ROH

molto cattivi: RCO_2H

Meccanismo S_N1

A. Cinetica

es.



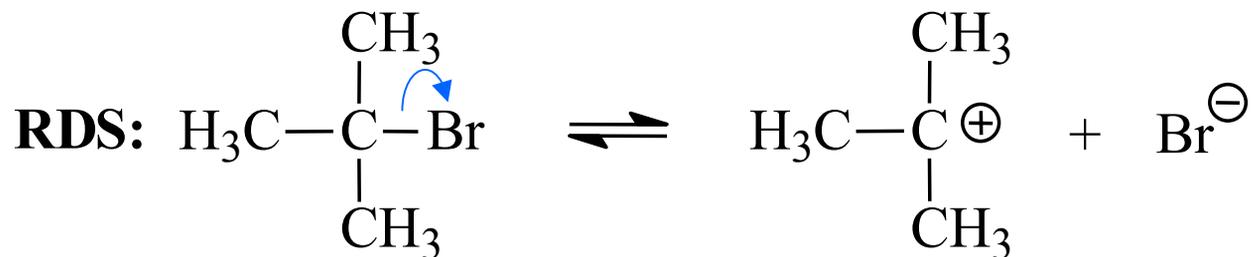
C 3°, no S_N2

Trovato: velocità = $k[(\text{CH}_3)_3\text{CBr}]$ **unimolecolare**

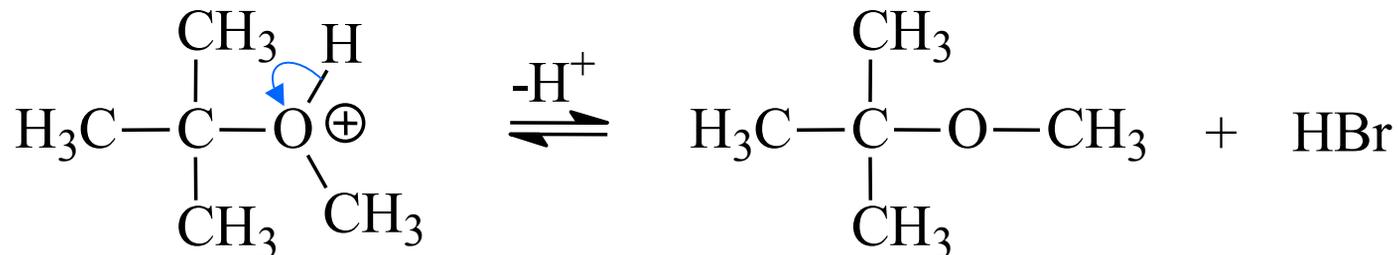
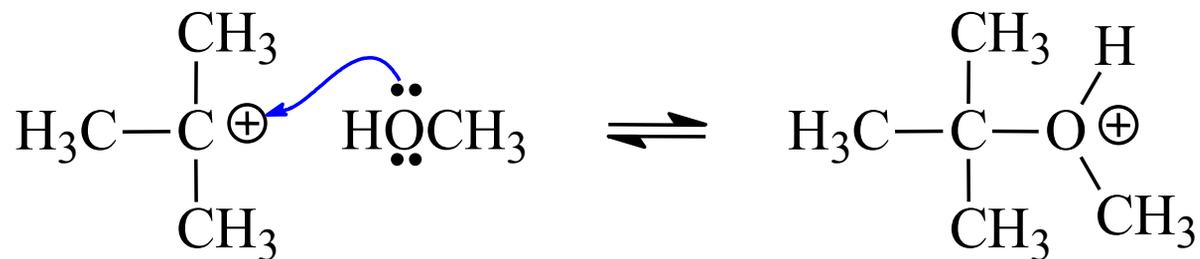
∴ RDS dipende solo da $(\text{CH}_3)_3\text{CBr}$

Meccanismo S_N1

A. Cinetica



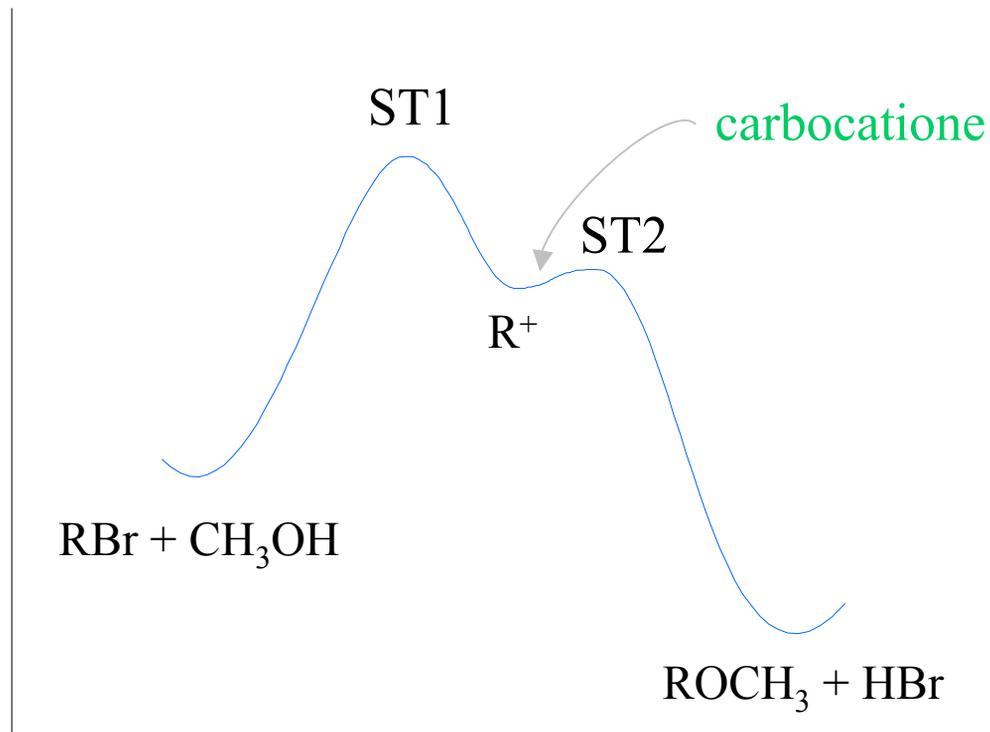
carbocatione



Meccanismo S_N1

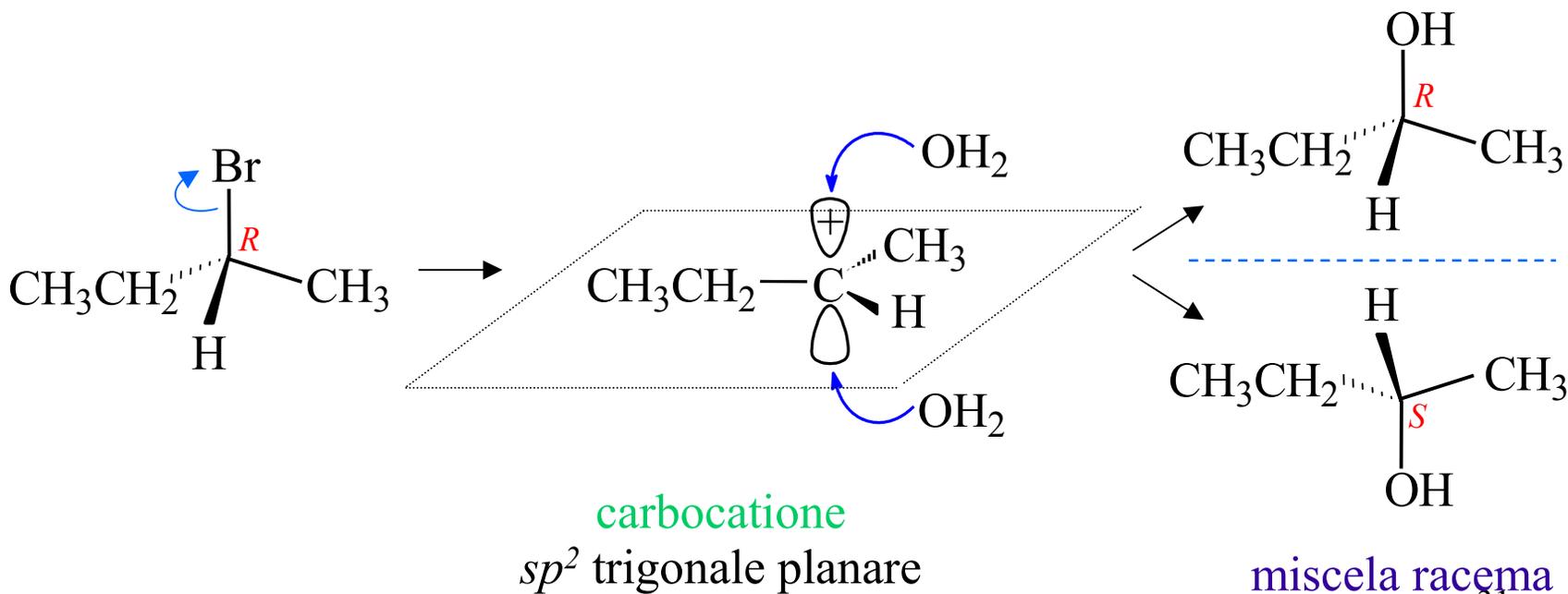
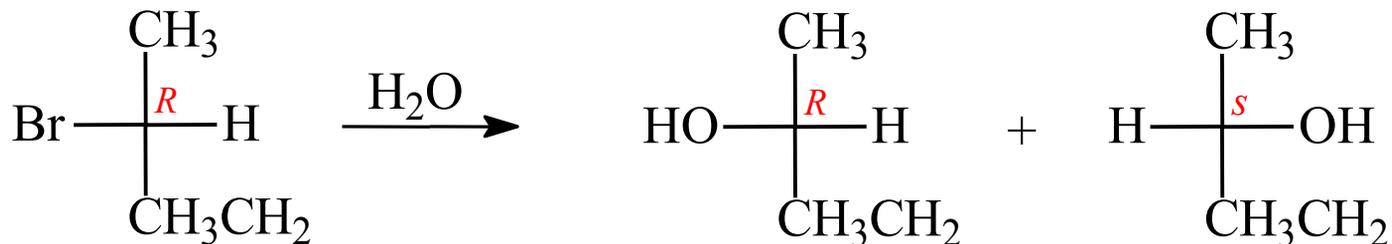
A. Cinetica

Meccanismo a due stadi:



Meccanismo S_N1

B. Stereochimica

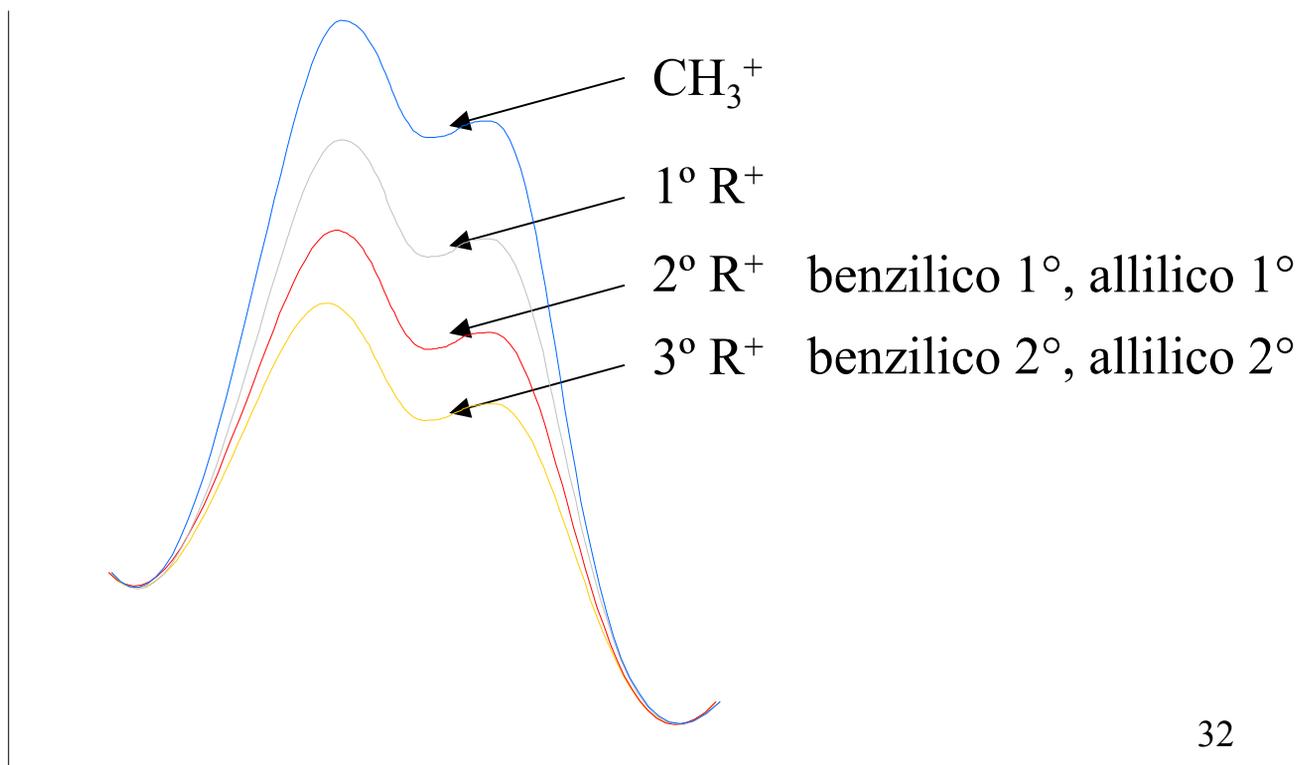


Meccanismo S_N1

C. Stabilità dei carbocationi

Stabilità di R^+ : $3^\circ > 2^\circ \gg 1^\circ > CH_3^+$

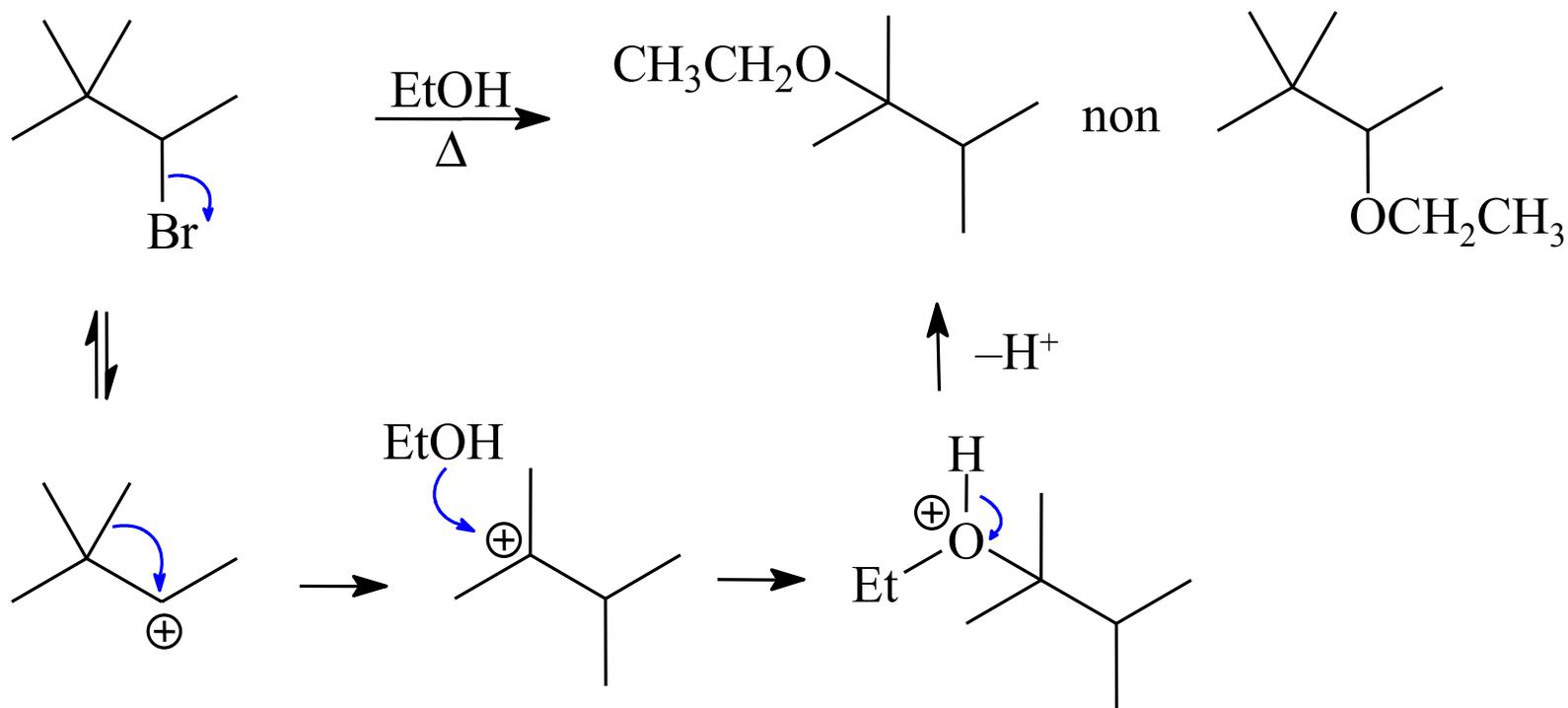
Reattività di $R-X$ verso la S_N1 : $3^\circ > 2^\circ \gg 1^\circ > CH_3X$



Meccanismo S_N1

C. Stabilità dei carbocationi

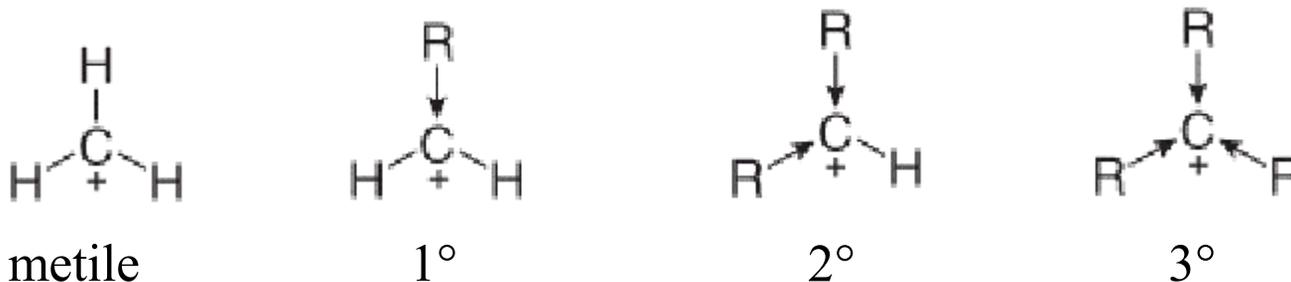
Possibile riarrangiamento:



Meccanismo S_N1

C. Stabilità dei carbocationi

- L'ordine di stabilità può essere spiegato attraverso **effetti induttivi** e di **iperconiugazione**.
 - Gli **effetti induttivi** sono effetti induttivi che agiscono lungo i legami σ e sono causati da differenze in elettronegatività degli atomi.
 - I gruppi alchilici sono elettroni donatori e stabilizzano una carica positiva proporzionalmente al loro numero.

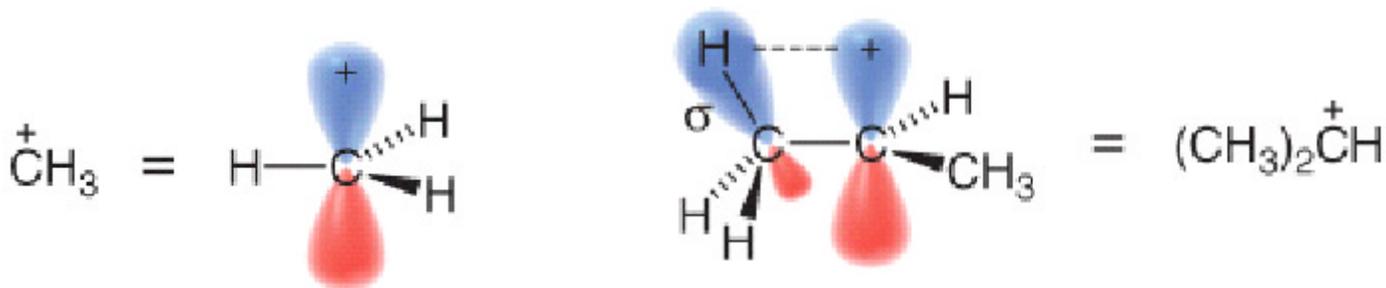


stabilità

Meccanismo S_N1

C. Stabilità dei carbocationi

- L'**iperconiugazione** è la delocalizzazione della carica (positiva) per sovrapposizione dell'orbitale *p* vuoto con un adiacente σ C-H. Ciò stabilizza il carbocatione.
 - CH₃⁺ non può essere stabilizzato per iperconiugazione, (CH₃)₂CH⁺ sì.



2. Reattività di alogenuri alchilici: S_N

S_N1 vs S_N2

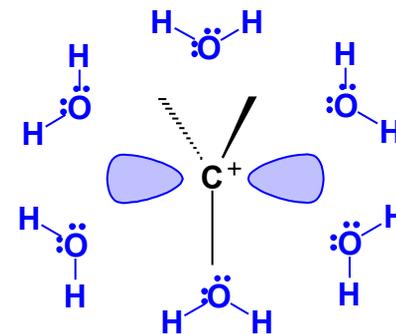
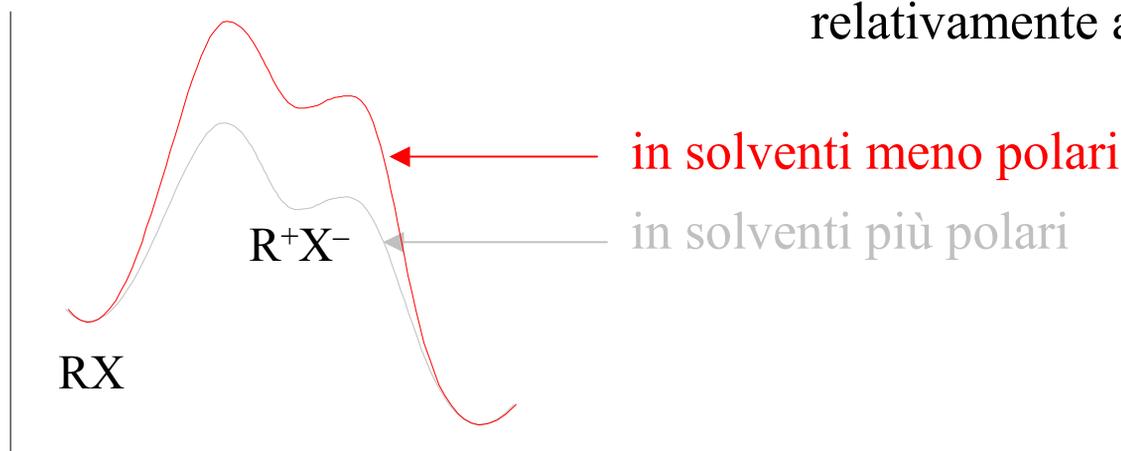
A. Effetto solvente

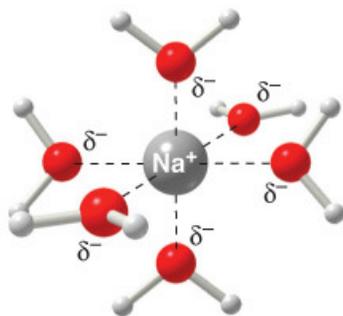
nonpolare:	esano, benzene
moderatamente polare:	etere, acetone, etil acetato
polare protico:	H_2O , ROH, RCO_2H
polare aprotico:	dimetilsolfossido, dimetilformammide, CH_3CN

solvatano cationi e anioni

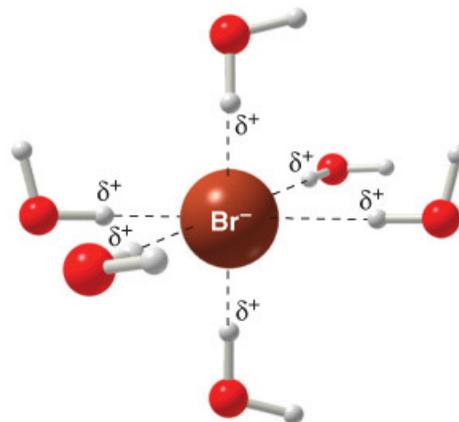
Il meccanismo S_N1 è favorito da **solventi polari protici**

stabilizzano R^+ , X^-
relativamente a RX

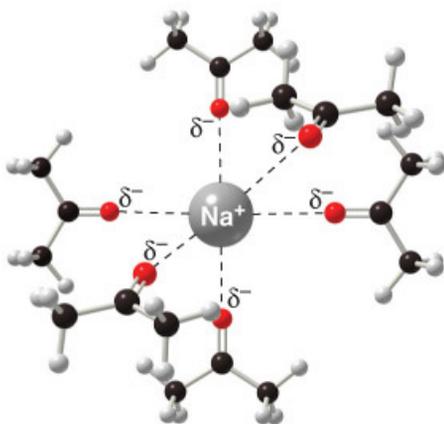




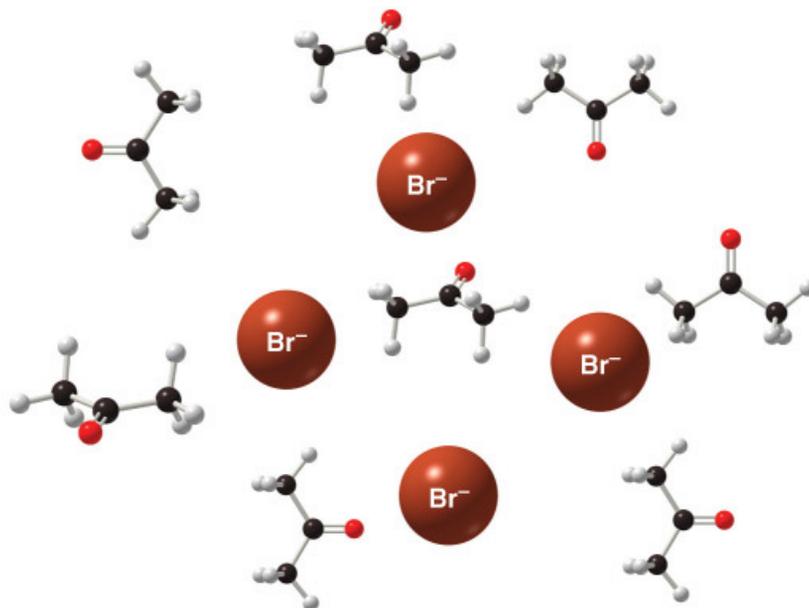
Na^+ è solvatato da interazioni
ione-dipolo con H_2O



Br^- è solvatato da legami
idrogeno con H_2O



$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{O}$ solvata Na^+ con
interazioni ione-dipolo



Gli ioni Br^- sono circondati dal solvente ma non
sono bene solvatati dalle molecole di $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{O}$

IV. S_N1 vs S_N2

A. Effetto solvente

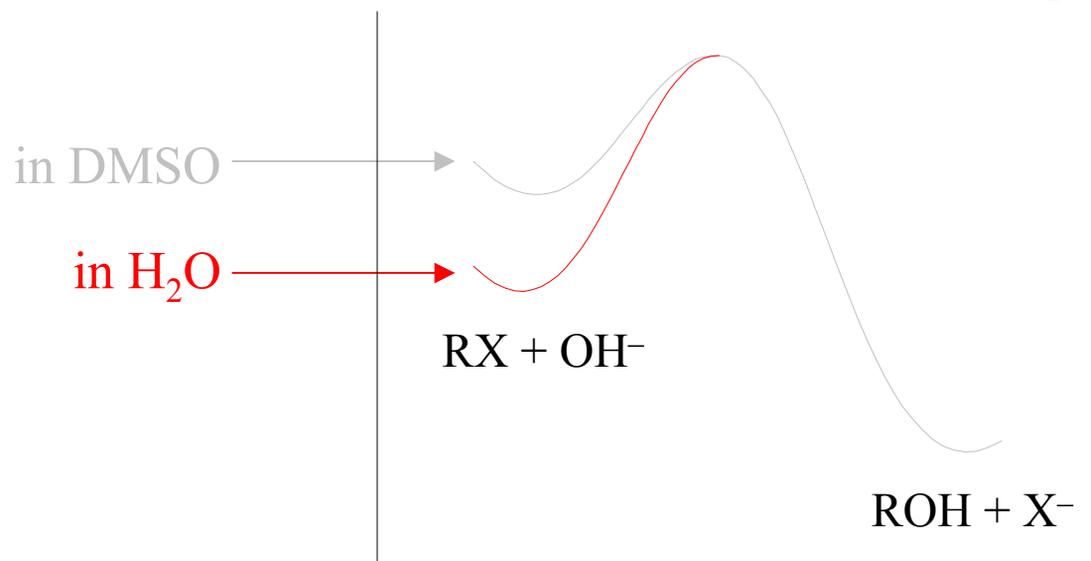
solvatano cationi **non** anioni

Il meccanismo S_N2 è favorito da solventi **moderatamente polari & polari aprotici**

destabilizza Nu^- ,
rendendolo più nucleofilo

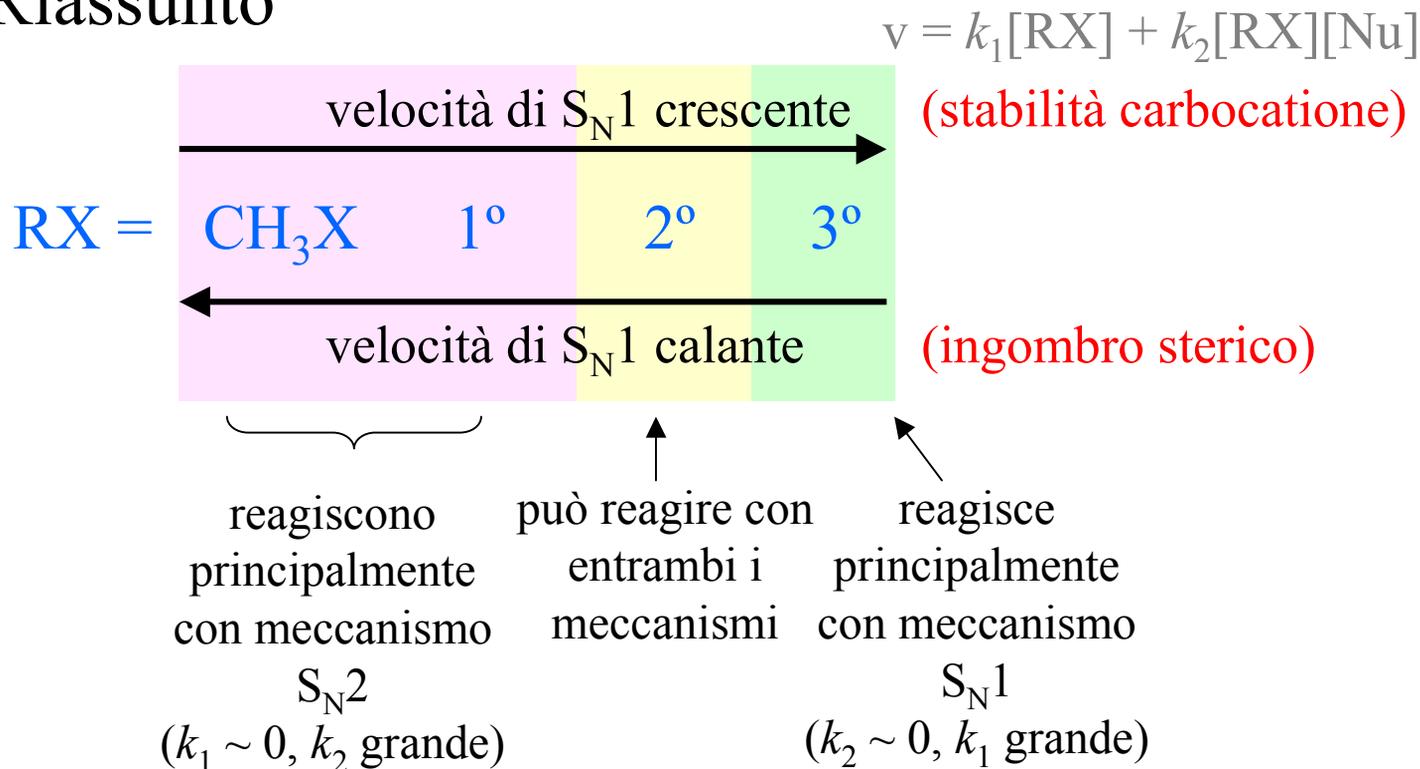
es. OH^- in H_2O : forti legami H con l'acqua rende OH^- *meno* reattivo

OH^- in DMSO: una scarsa solvatazione rende OH^- più reattivo (nucleofilo)



IV. S_N1 vs S_N2

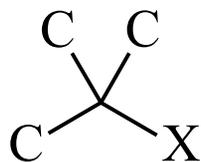
B. Riassunto



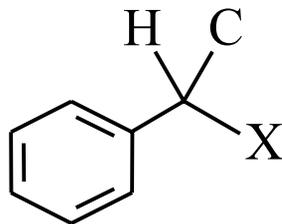
S_N2 favorite da buon nucleofilo (velocità = $k_2[\text{RX}][\text{Nu}]$)
 – di solito in solventi polari aprotici

S_N1 decorre in assenza di un buon nucleofilo (velocità = $k_1[\text{RX}]$)
 – di solito in solventi polari protici (solvolisi)

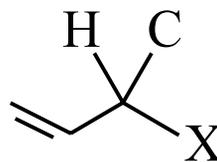
S_N2 o S_N1 ?



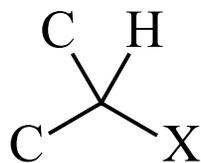
3°



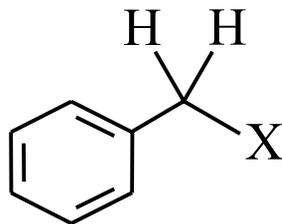
benzilico 2°



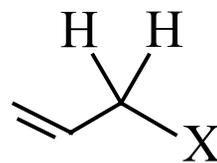
allilico 2°



2°



benzilico 1°



allilico 1°



1°



metilalogenuri

**Meccanismo
probabile**

S_N1

S_N1 o S_N2

a seconda del solvente
e altri parametri

S_N2

*senza ramificazioni in β

S_N2 o S_N1 ?

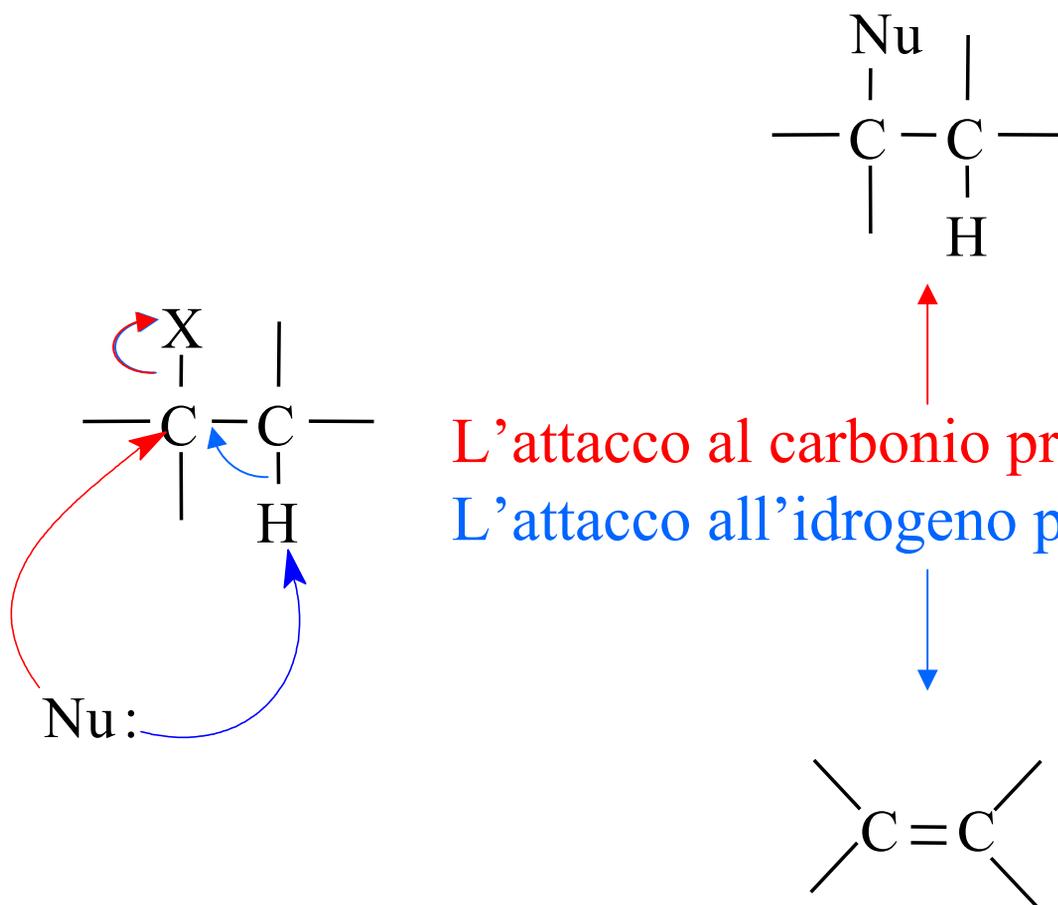
S_N2

- Primari o metile
- Nucleofilo forte
- Solvente polare aprotico
- $v = k[RX][Nu]$
- Inversione al carbonio chirale
- Nessun riarrangiamento

S_N1

- Terziario
- Nucleofilo debole (può essere anche il solvente)
- Solvente polare protico
- $v = k[RX]$
- Racemizzazione di composti otticamente attivi
- Prodotti riarrangiati

V. Sostituzione vs Eliminazione



L'attacco al carbonio provoca sostituzione
L'attacco all'idrogeno provoca β -eliminazione

V. Sostituzione vs Eliminazione

A. Unimolecolare o bimolecolare?

(S_N1, E1) (S_N2, E2)

$$\text{Velocità} = k_1[\text{RX}] + \underbrace{k_2[\text{RX}][\text{Nu o B}]}$$

- questo termine diventa più grande all'aumentare della [Nu o B]

∴ reazione bimolecolare (S_N2, E2) favorita da alta concentrazione di un buon Nu o forte B

- questo termine è zero quando [Nu o B] è zero

∴ reazione unimolecolare (S_N1, E1) avviene in assenza di un buon Nu o forte B

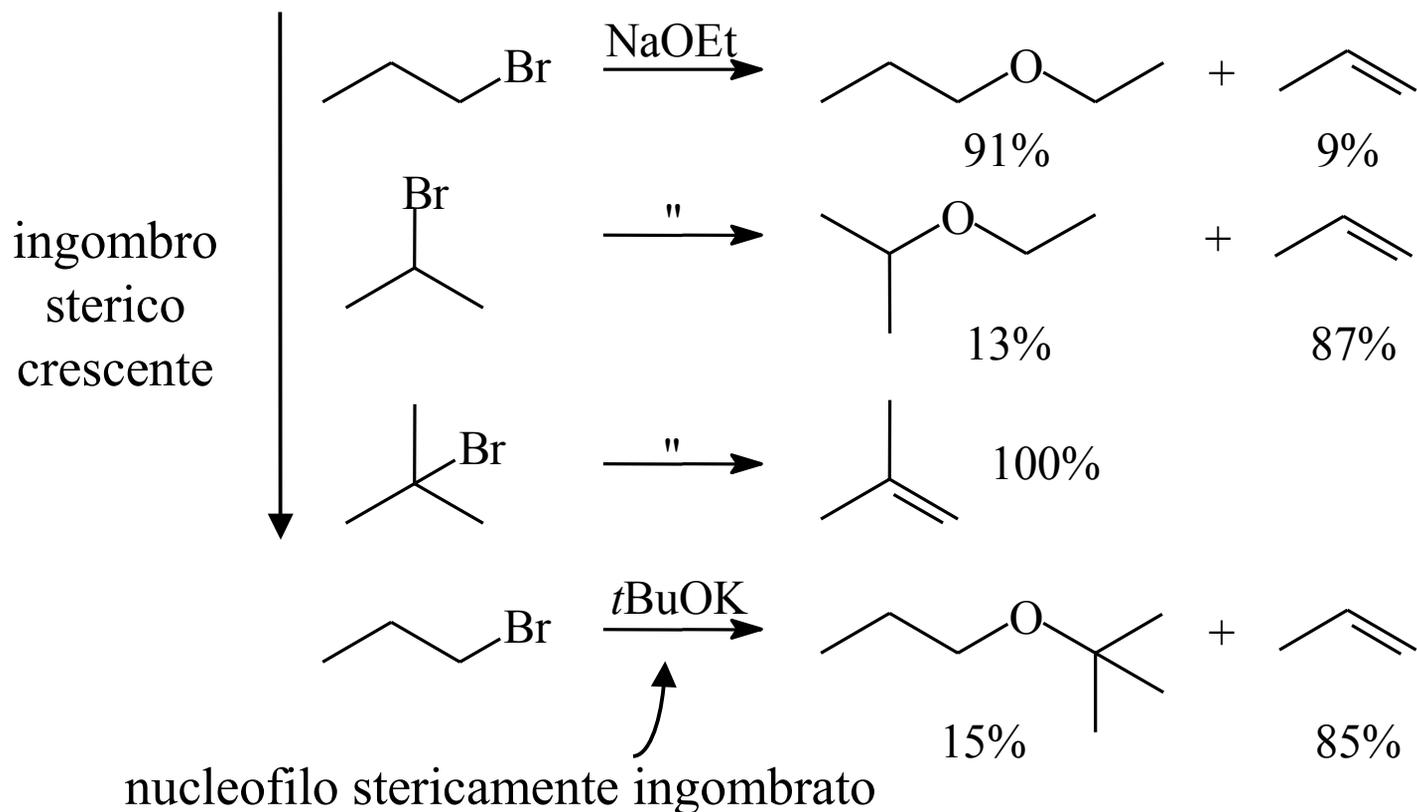
V. Sostituzione vs Eliminazione

B. Bimolecolare: S_N2 or $E2$? $v = k_{SN2}[RX][Nu] + k_{E2}[RX][B]$

1. struttura del substrato: ingombro sterico

diminuisce la v di S_N2 ,

non ha effetti sulla v di $E2$, $\therefore E2$ predomina

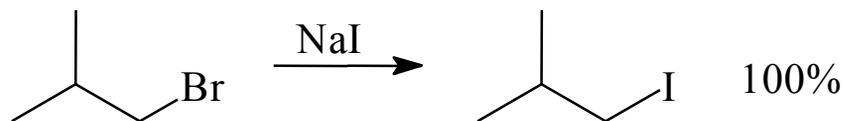


V. Sostituzione vs Eliminazione

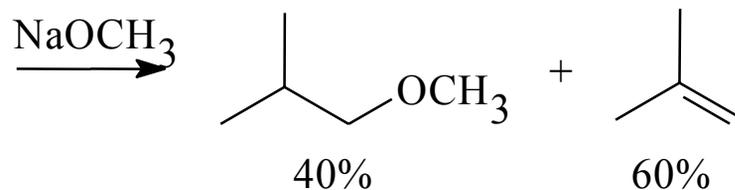
B. Bimolecolare: S_N2 or E2?

2. base vs nucleofilo

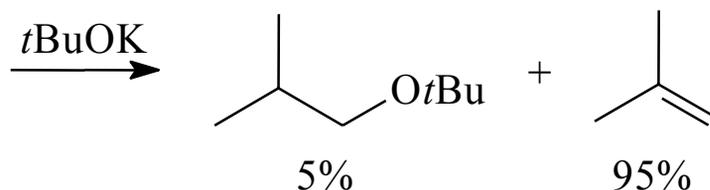
- base più forte favorisce E2
- migliore nucleofilo favorisce S_N2



buon Nu
debole B



buon Nu
forte B

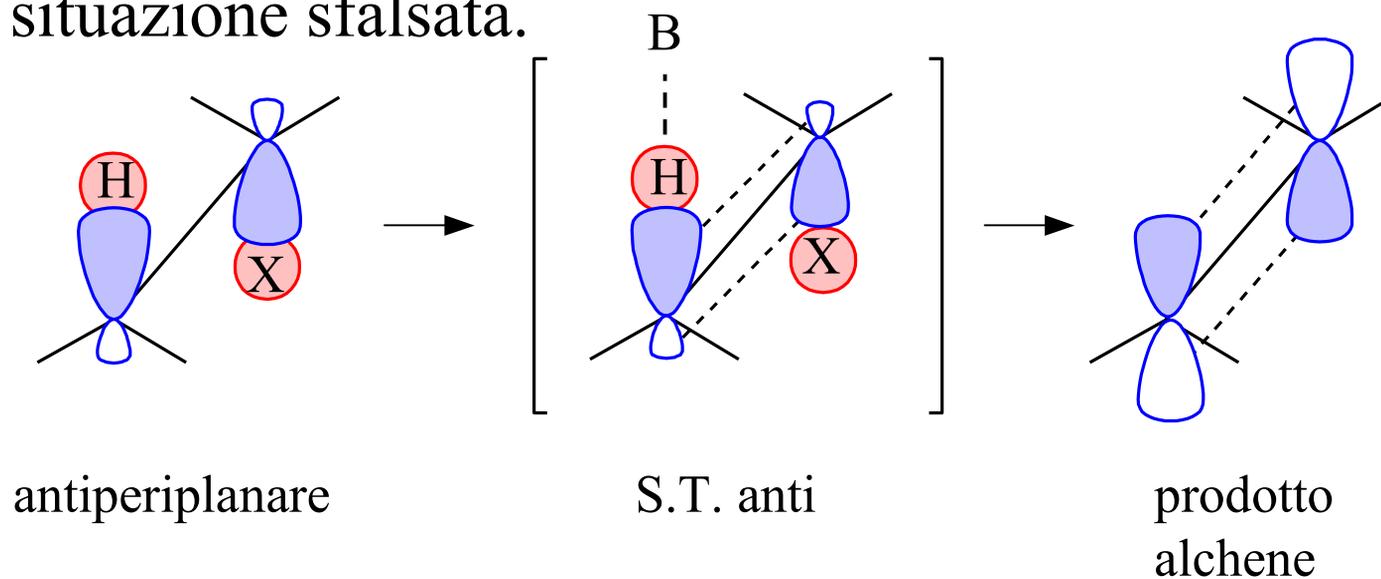


cattivo Nu
forte B e
ingombrata

Eliminazione E2

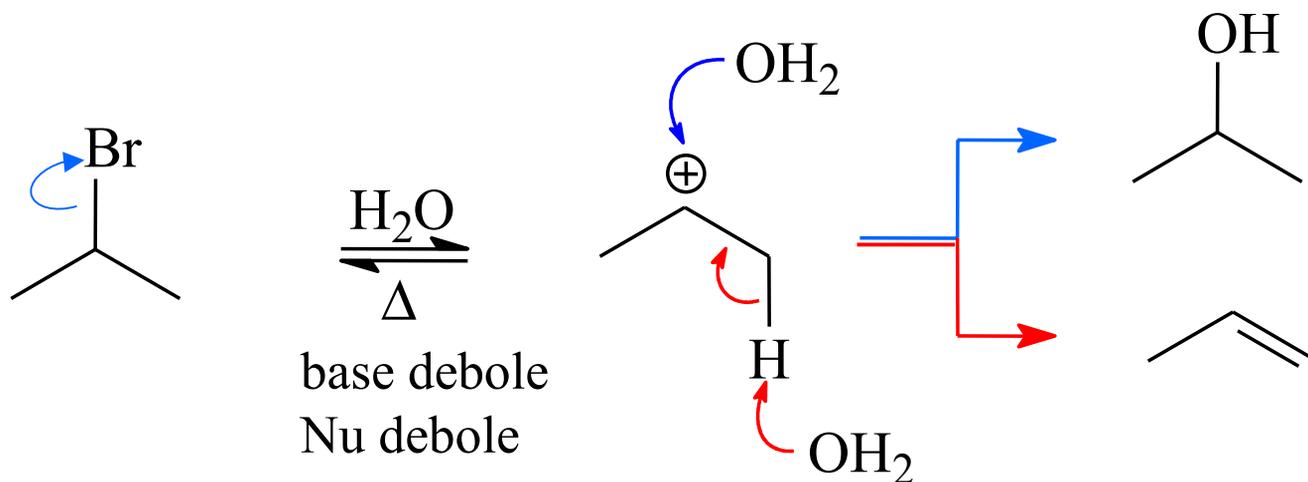
- Stereochimica

È favorita la geometria anti perché consente una situazione sfalsata.



V. Sostituzione vs Eliminazione

C. Unimolecolare: S_N1 o E1?



per entrambe, $v = k[\text{RBr}]$

∴ non si controlla il rapporto di S_N1 e E1

V. Sostituzione vs Eliminazione

D. Sommario

1. bimolecolare: S_N2 & E2

Favorite da *alta* concentrazione di buon Nu o forte B

buon Nu, debole B: I^- , Br^- , HS^- , RS^- , NH_3 , PH_3 **favorita S_N2**

buon Nu, forte B: HO^- , RO^- , H_2N^- **S_N2 & E2**

cattivo Nu, forte B: $tBuO^-$ (steric. ingombrato) **favorita E2**

Substrato:

1° RX	principalmente S_N2 (tranne che con $tBuO^-$)	} la ramificazione in β impedisce S_N2
2° RX	sia S_N2 che E2 (ma principalmente E2)	
3° RX	E2 soltanto	

V. Sostituzione vs Eliminazione

D. Sommario

2. unimolecolare: S_N1 & E1

Ha luogo in assenza di buon Nu o forte B

cattivo Nu, debole B: H_2O , ROH , RCO_2H

Substrato:

1° RX	S_N1 e E1 (solo con riarrangiamento)	} non si controlla il rapporto $S_N1 / E1$
2° RX	} S_N1 e E1 (può riarrangiare)	
3° RX		

Sostituzione o Eliminazione?

- La forza del nucleofilo determina l'ordine:
Nucleofilo forte reagirà S_N2 o E2.
- Alogenuri primari di solito S_N2 .
- Alogenuri terziari miscela di S_N1 , E1 o E2.
- Alta temperatura favorisce l'eliminazione.
- Basi ingombranti favoriscono l'eliminazione.
- Buoni nucleofili, ma basi deboli favoriscono la sostituzione.

E1 o E2?

E1

- Terziario > Secondario
- Base debole
- Solvente ionizzante
- $v = k[\text{alogenuro}]$
- Prodotto di Saytzeff
- Nessuna geometria richiesta
- Prodotti di riarrangiamento

E2

- Terziario > Secondario
- Richiesta base forte
- Polarità solvente non importante
- $v = k[\text{alogenuro}][\text{base}]$
- Prodotto di Saytzeff
- Gruppi uscenti coplanari (anti)
- Nessun riarrangiamento

Riassunto

R-X 3° reagiscono con tutti i meccanismi tranne che con

S_N2

Con basi forti: E2

Con nucleofili o basi deboli: S_N1 e E1

R-X 1° reagiscono con S_N2 e E2

Con nucleofili forti non ingombrati: S_N2 (poco reattivi verso E2)

Con nucleofili forti ingombrati: E2

R-X 2° reagiscono con tutti i meccanismi S_N1 , S_N2 , E1, E2

Con basi e nucleofili forti: S_N2 e E2

Con basi forti ingombrate: E2

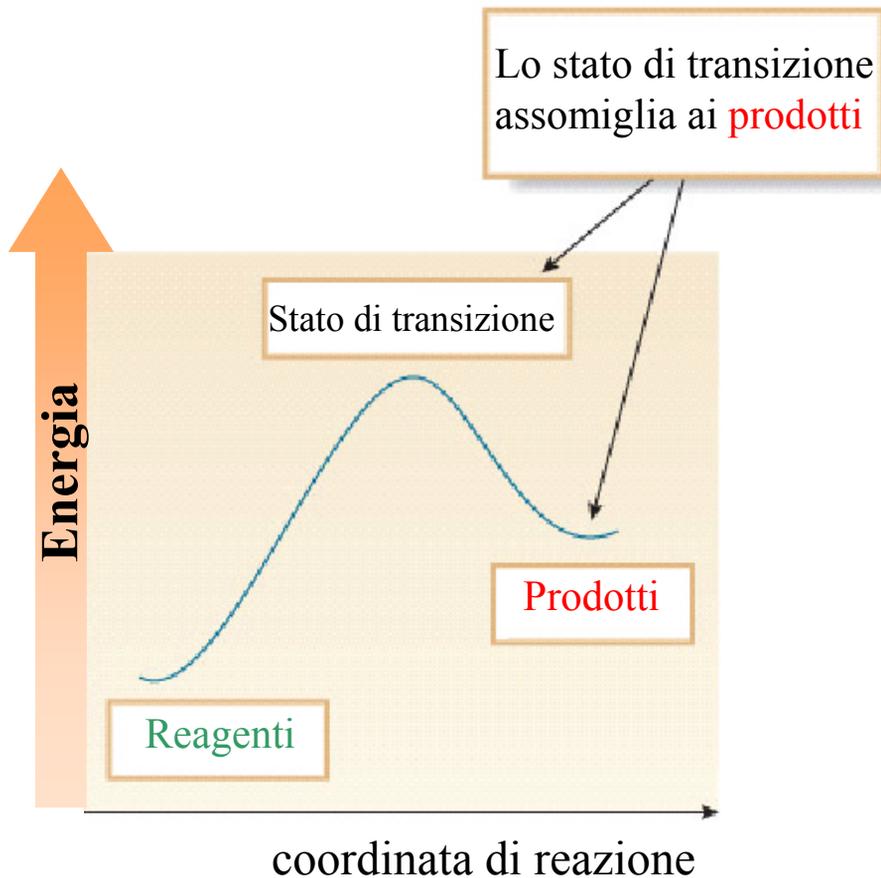
Con nucleofili o basi deboli: S_N1 e E1

Postulato di Hammond

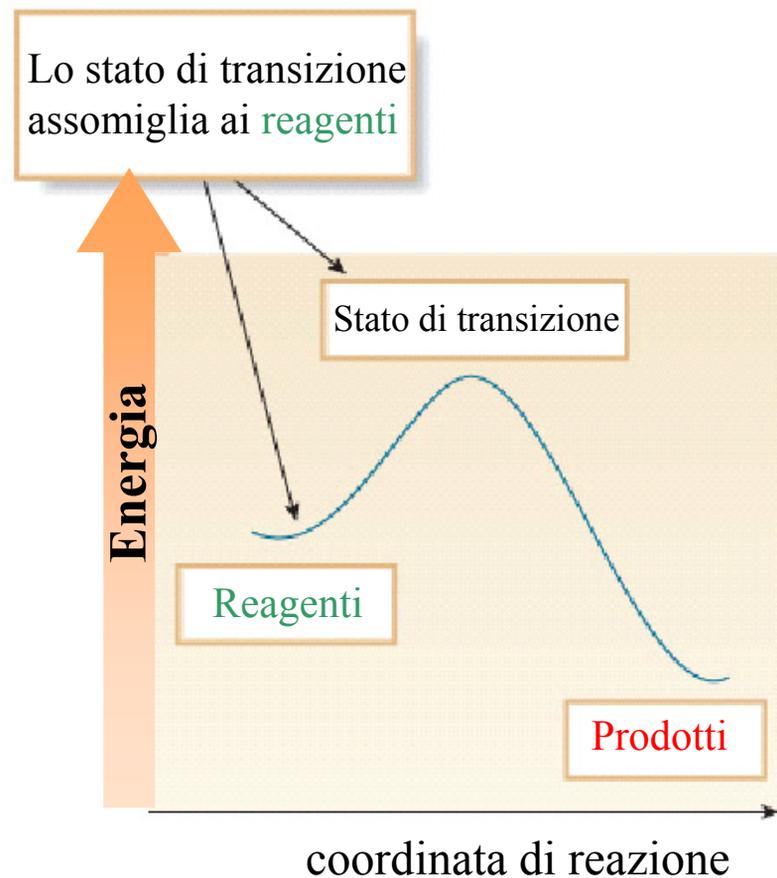
- Il postulato di Hammond stabilisce che lo *stato di transizione* di una reazione ha una struttura simile alla specie (reagente o prodotto) che è più vicino a lui in energia.

Postulato di Hammond

Reazione endotermica



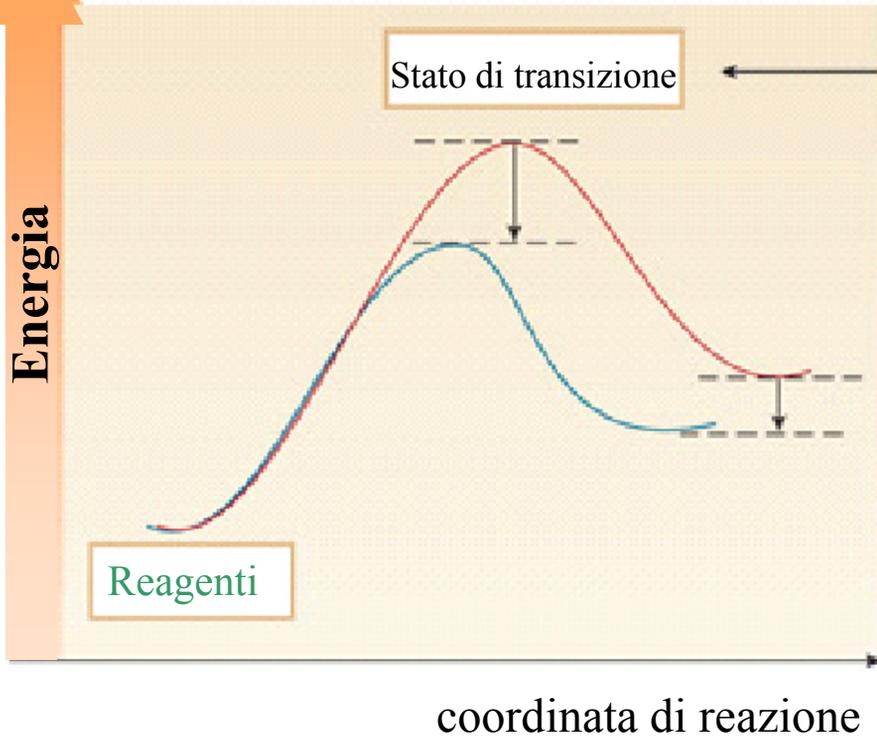
Reazione esotermica



Postulato di Hammond

- In una reazione **endotermica** lo *stato di transizione* assomiglia ai **prodotti**.
 - Tutti i fattori che stabilizzano i prodotti stabilizzano anche lo stato di transizione.
 - Abbassando l'energia dei prodotti si abbassa anche l'energia dello stato di transizione e quindi E_a , e la velocità della reazione aumenta.
 - Se si possono formare due prodotti a stabilità diversa, si forma più velocemente quello più stabile perché ha E_a più basso.
- In una reazione **esotermica** lo *stato di transizione* assomiglia ai **reagenti**.
 - Abbassare l'energia dei prodotti ha scarso effetto sull'energia dello stato di transizione e quindi su E_a .
 - Se si possono formare due prodotti a stabilità diversa, non è detto che quello più stabile si formi con velocità maggiore.

Reazione endotermica

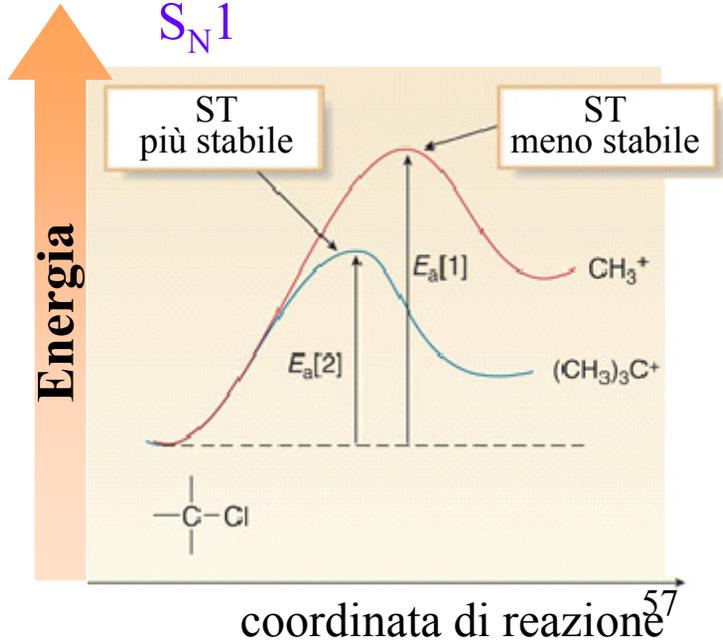


Uno stato di transizione a energia più bassa porta a un prodotto più stabile

Prodotti

- reazione più lenta
- reazione più veloce

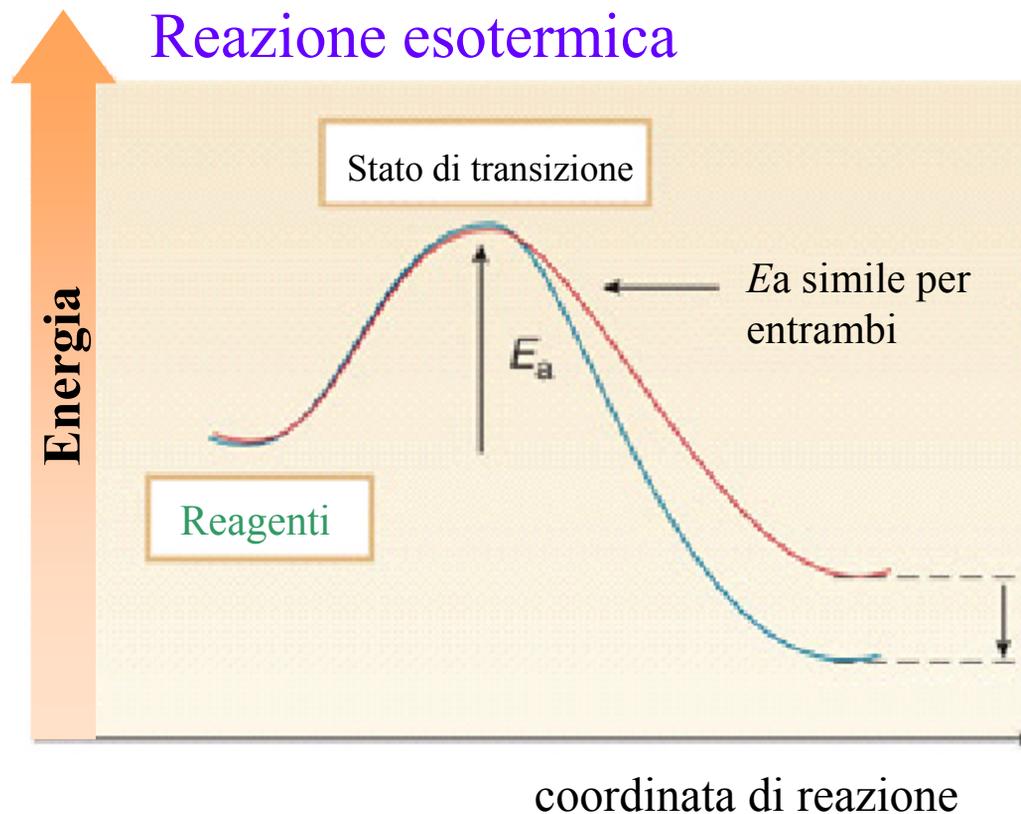
S_N1



coordinata di reazione⁵⁷

Postulato di Hammond

Reazione esotermica

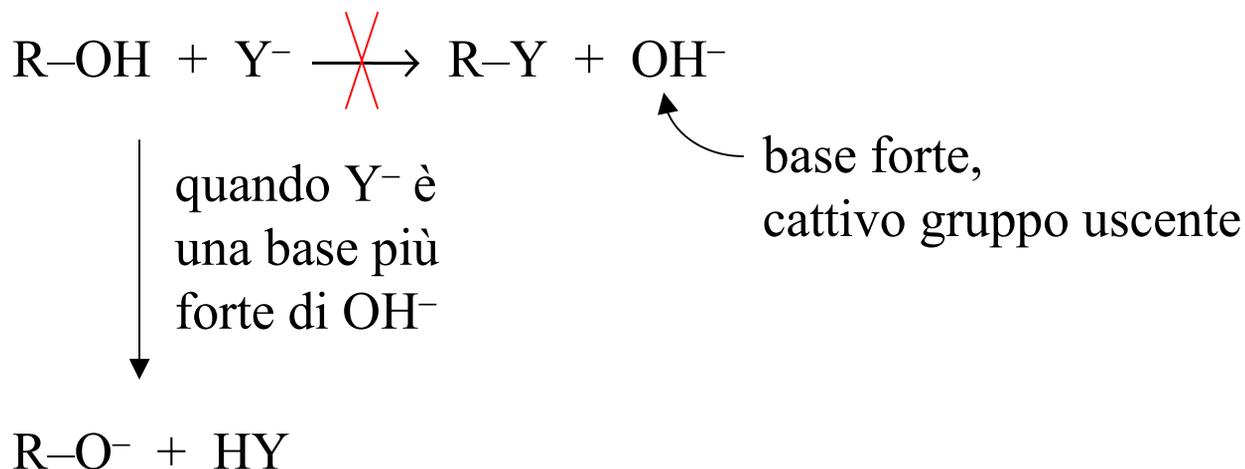


Diminuire l'energia dei prodotti ha poco effetto sugli stati di transizione e quindi sulle E_a

Prodotti

VI. Sostituzione di Alcoli

Non si può sostituire direttamente:

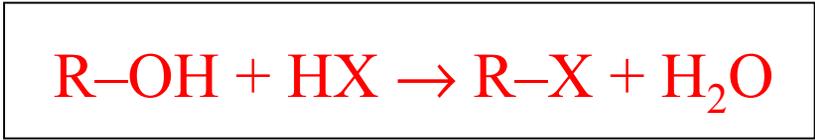


Bisogna trasformare il gruppo $-\text{OH}$ in buon gruppo uscente:

- 1) per protonazione $-\text{OH}_2^+$;
- 2) per formazione di esteri solfonici $-\text{O}-\text{SO}_2\text{R}$

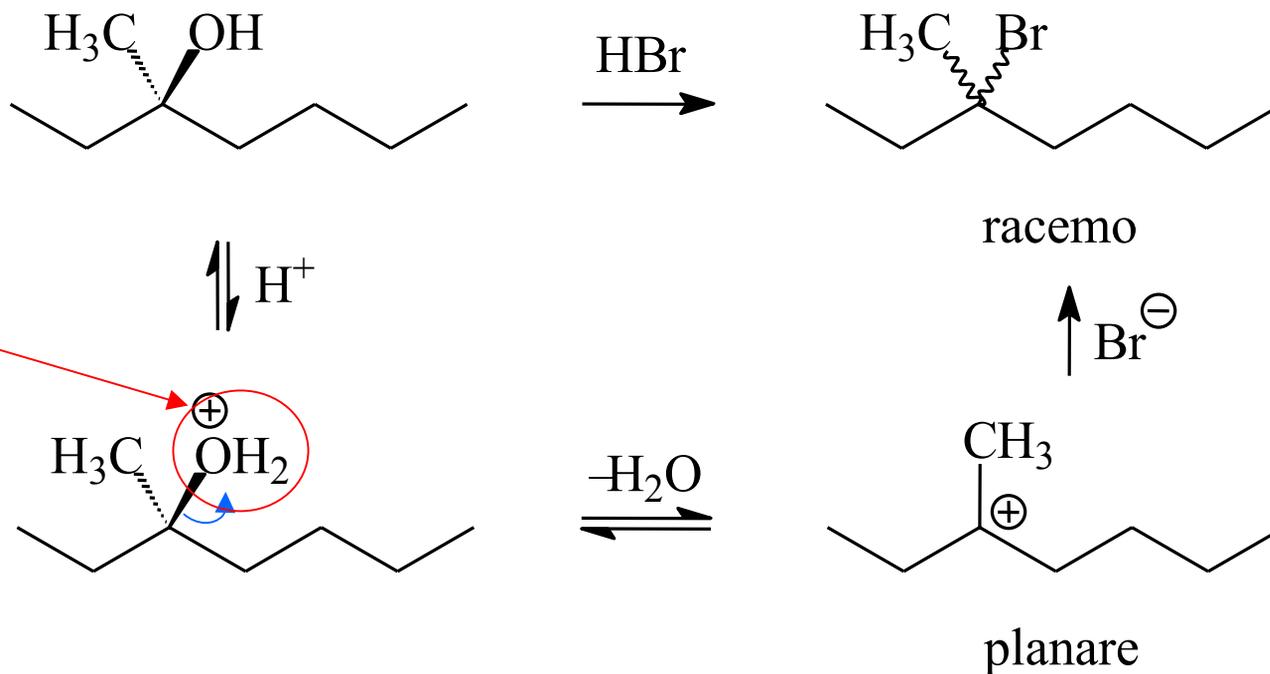
VI. Sostituzione di Alcoli

A. Reazione di ROH con acidi alogenidrici HX



1°, 2°, 3°

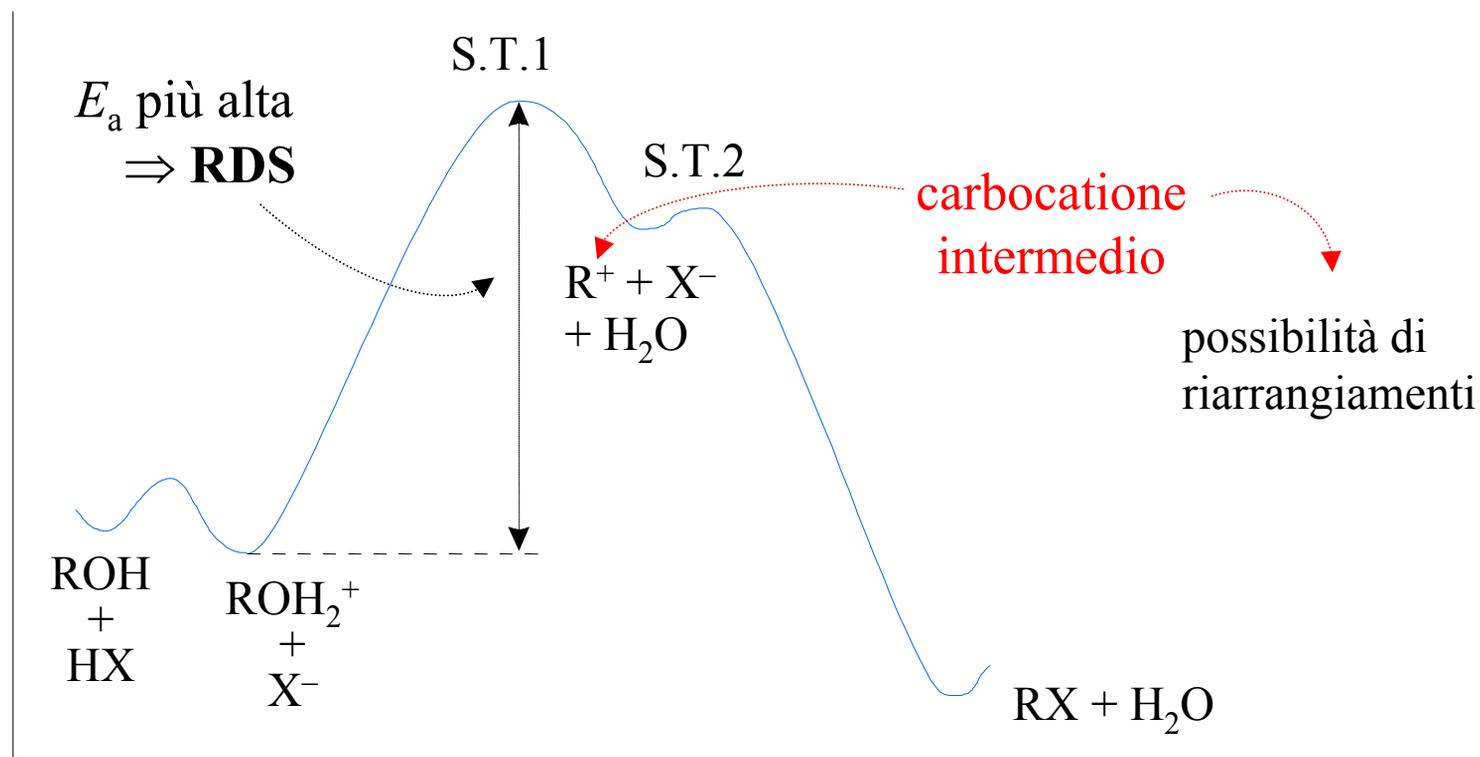
ROH 3°: S_N1_{CA} ← catalizzata da acidi



VI. Sostituzione di Alcoli

A. Reazione di ROH con acidi alogenidrici HX

Il meccanismo S_N1 catalizzato da acidi



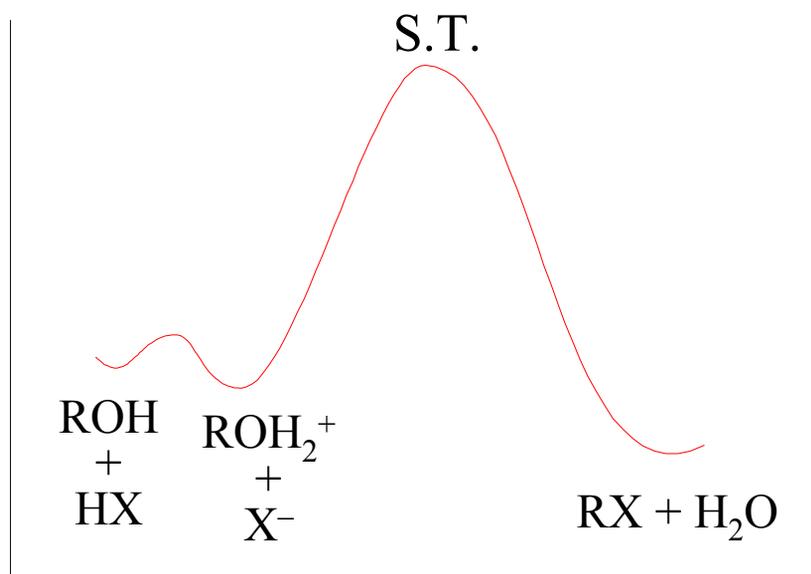
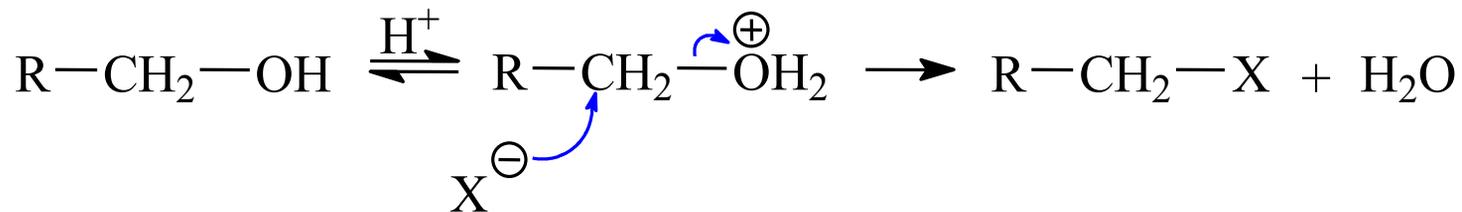
$$v = k[\text{ROH}_2^+] \quad \text{i.e., unimolecolare}$$

VI. Sostituzione di Alcoli

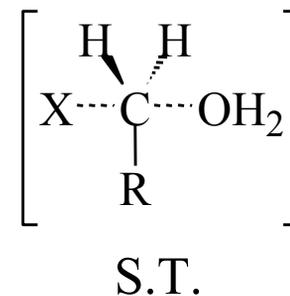
A. Reazione di ROH con acidi alogenidrici HX

Il meccanismo S_N2 catalizzato da acidi

ROH 1° : S_N2_{CA}



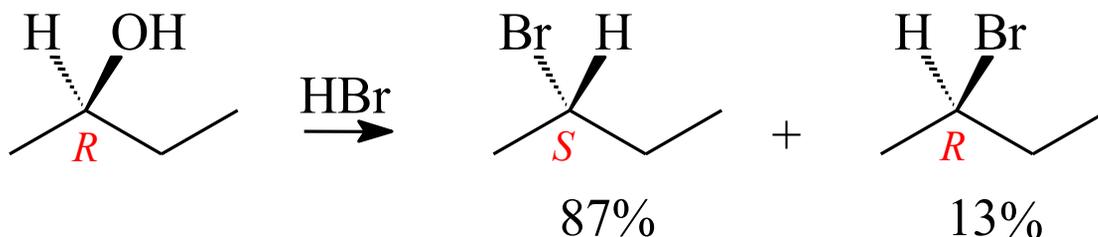
$v = k[\text{ROH}_2^+][\text{X}^-]$ *bimolecolare*



VI. Sostituzione di Alcoli

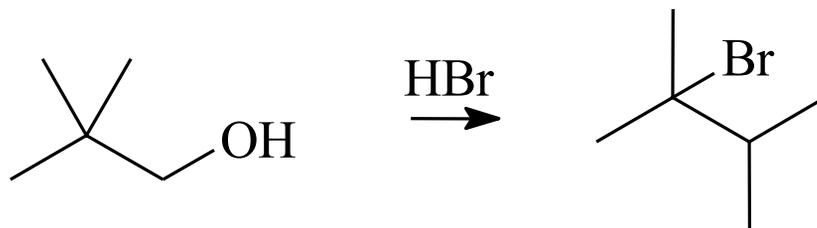
A. Reazione di ROH con acidi alogenidrici HX

ROH 2° : miscela di S_N1_{CA} e S_N2_{CA}



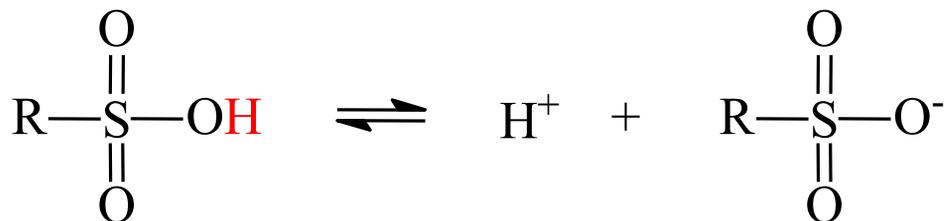
∴ 26% racemizzazione (S_N1_{CA})
74% inversione (S_N2_{CA})

Riarrangiamenti possibili (per la parte che procede con meccanismo S_N1):



VI. Sostituzione di Alcoli

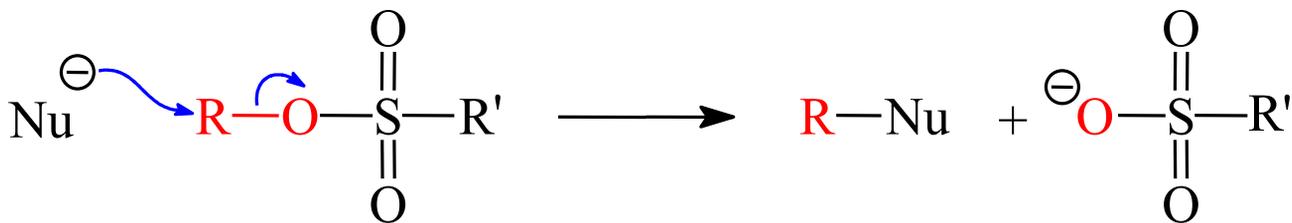
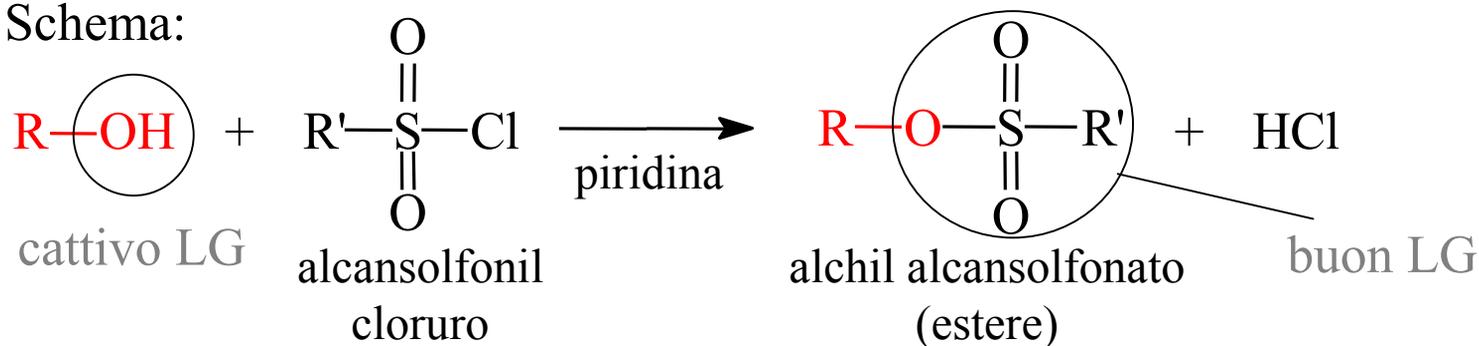
B. Sostituzione via esteri solfonici



acido alcansolfonico
acido forte

ione alcansolfonato
base molto debole

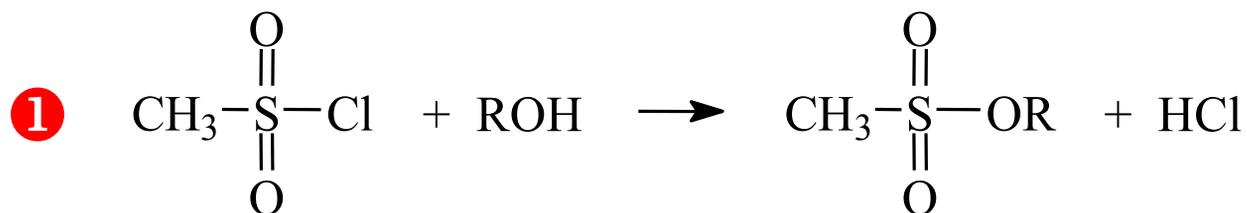
Schema:



buon gruppo uscente

VI. Sostituzione di Alcoli

B. Sostituzione via esteri solfonici



metansolfonil cloruro
mesil cloruro MsCl

alchil metansolfonato
alchil mesilato, R-OMs



trifilil cloruro, TfCl

alchil triflato, R-OTf



p-toluenesolfonil cloruro
tosil cloruro TsCl

alchil tosilato, R-OTs



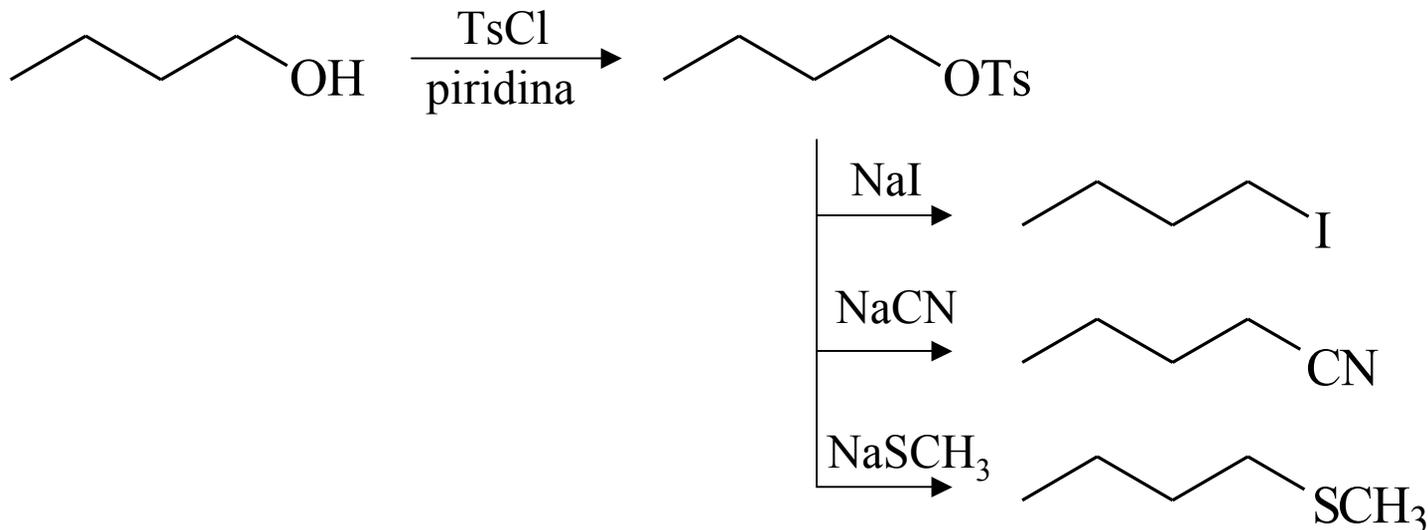
brosil cloruro, BsCl

alchil brosilato, R-OBs

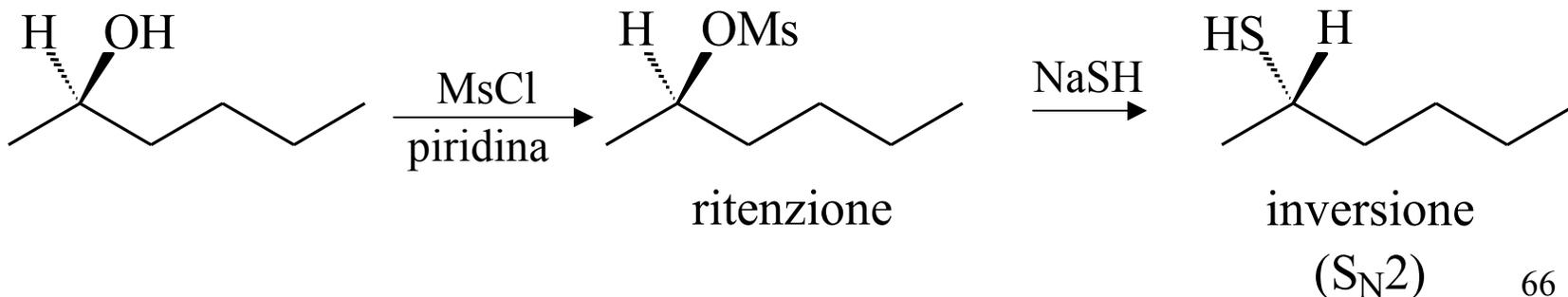
VI. Sostituzione di Alcoli

B. Sostituzione via esteri solfonici

Esempi

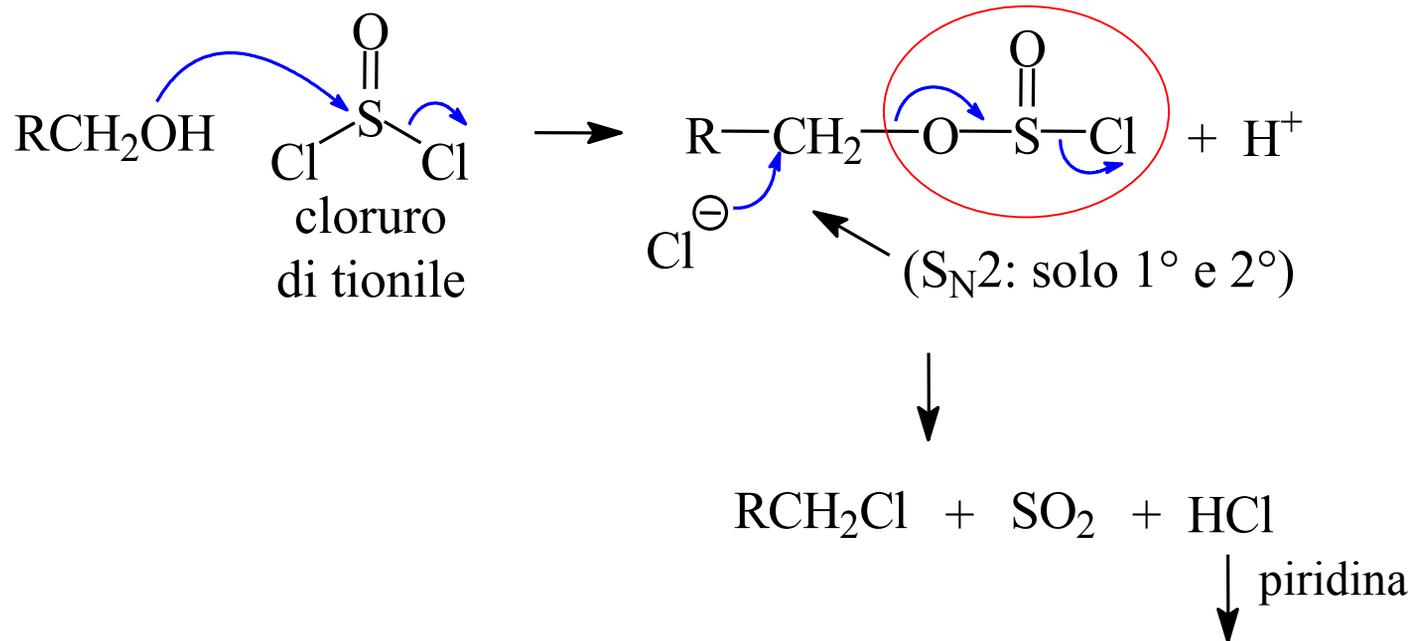


La formazione dell'estere solfonico avviene con **ritenzione** di configurazione



VI. Sostituzione di Alcoli

C. Altri esteri inorganici



VI. Sostituzione di Alcoli

C. Altri esteri inorganici

