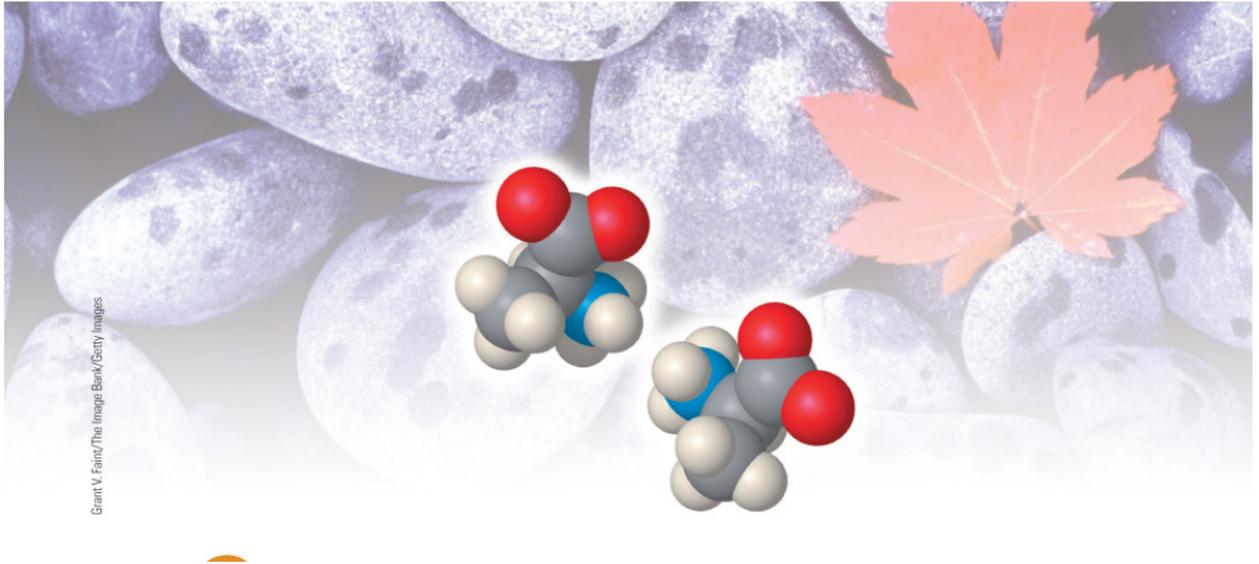
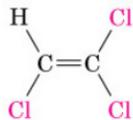


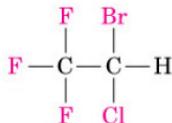
Alogenuri alchilici



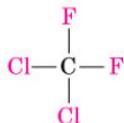
Varietà di funzione dei composti alogenati



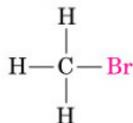
Tricloroetilene
(solvente)



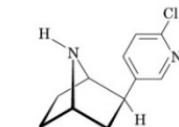
Alotano
(anestetico per inalazione)



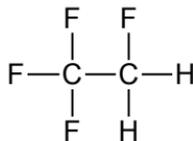
Diclorodifluorometano
(refrigerante)



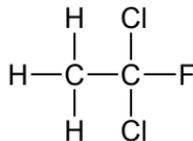
Bromometano
(fumigante)



Epibatidina
(dalla rana ecuadoregna
Epipedobates tricolor)

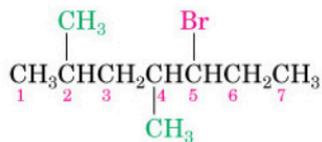


HFC-134a

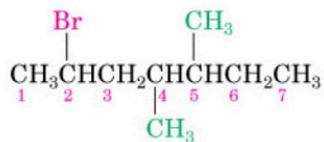


HCFC-141b

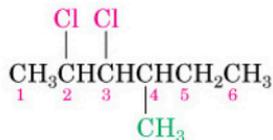
Alogenuri alchilici o aloalcani



5-Bromo-2,4-dimetileptano

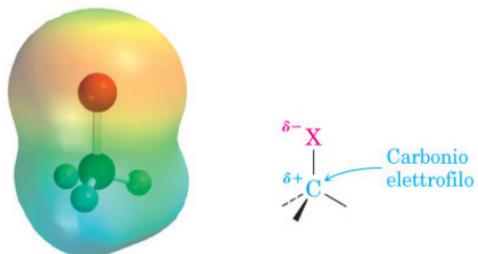


2-Bromo-4,5-dimetileptano

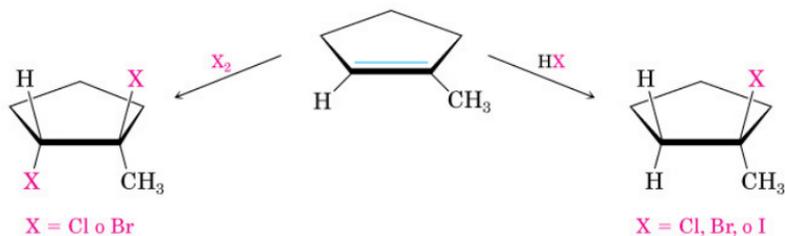


2,3-Dicloro-4-metilesano

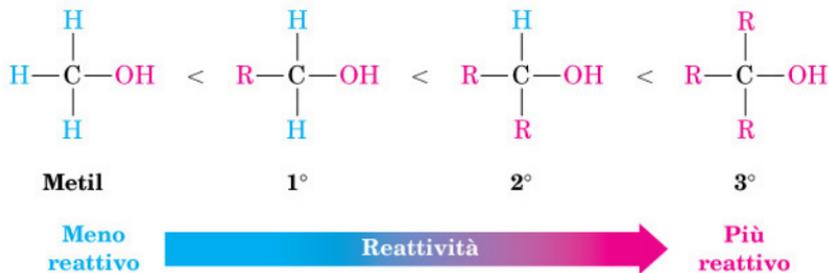
Polarità



Sintesi da alogeni e acidi alogenidrici



Sintesi da alcoli



Legame carbonio-alogeno negli alogenuri alchilici: carattere polare

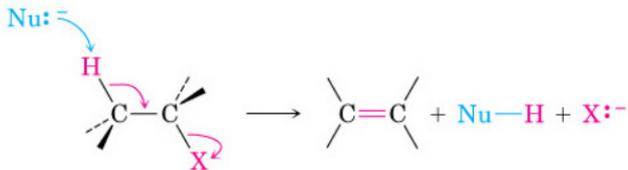
Reazioni polari con nucleofili e basi

X Gruppo in uscita

Sostituzione



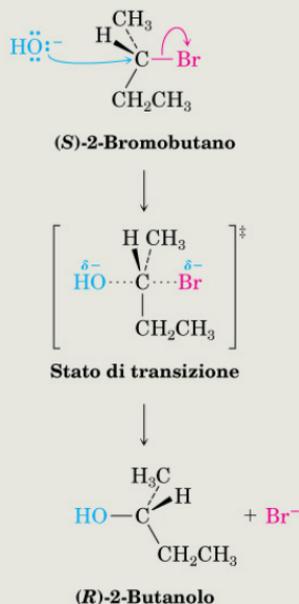
Eliminazione



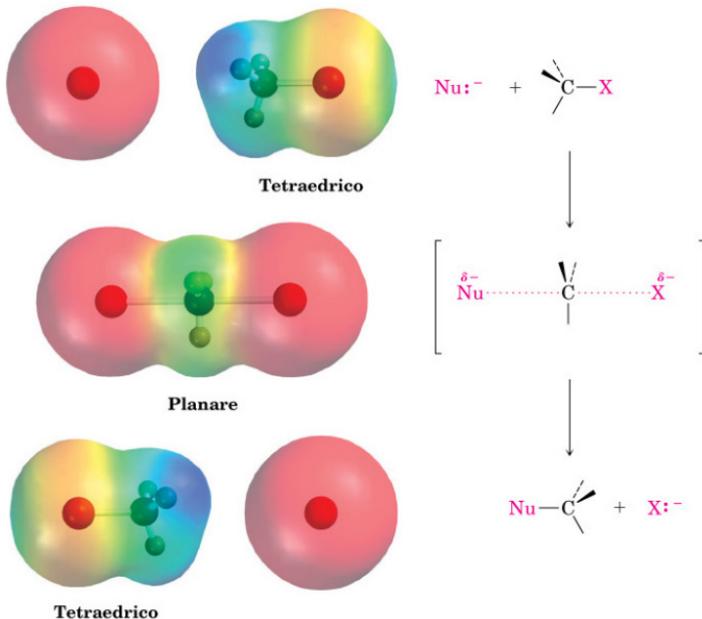
La reazione S_N2. La reazione avviene in un solo stadio quando il nucleofilo si avvicina da una direzione opposta all'alogeno uscente, invertendo di conseguenza la stereochimica dell'atomo di carbonio chirale.

Il nucleofilo OH⁻ usa la sua coppia di elettroni non condivisi per attaccare l'atomo di carbonio dell'alogeno alchilico dalla parte opposta rispetto all'alogeno. Si forma quindi uno stato di transizione con il legame C–OH parzialmente formato e il legame C–Br parzialmente rotto.

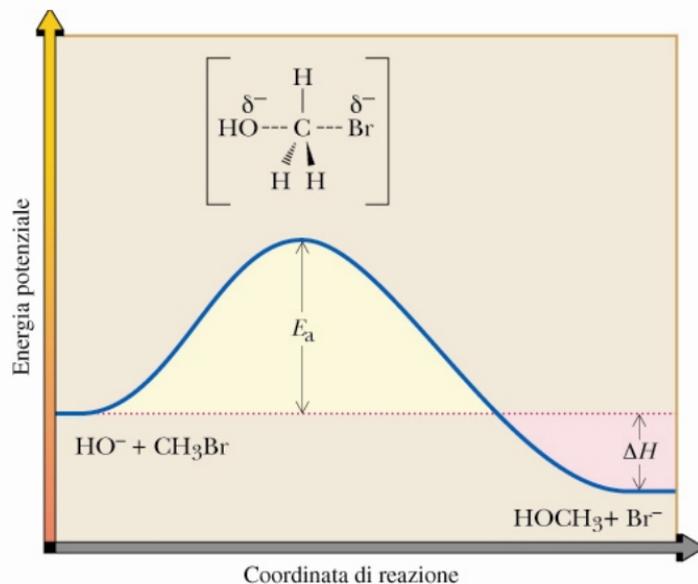
La stereochimica al carbonio chirale si inverte quando il legame C–OH è completamente formato e lo ione bromuro si allontana portando con sé la coppia di elettroni che formava il legame C–Br.



Nello stato di transizione della reazione S_N2 l'atomo di carbonio ed i tre legami restanti hanno una configurazione planare. Le mappe di potenziale elettrostatico mostrano che la carica negativa (rosso) è delocalizzata nello stato di transizione.

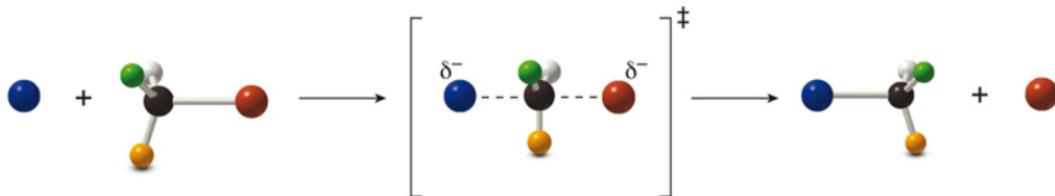


Alogenuri alchilici: S_N2



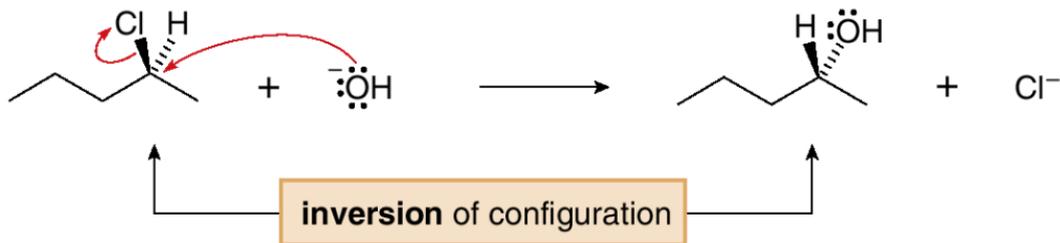
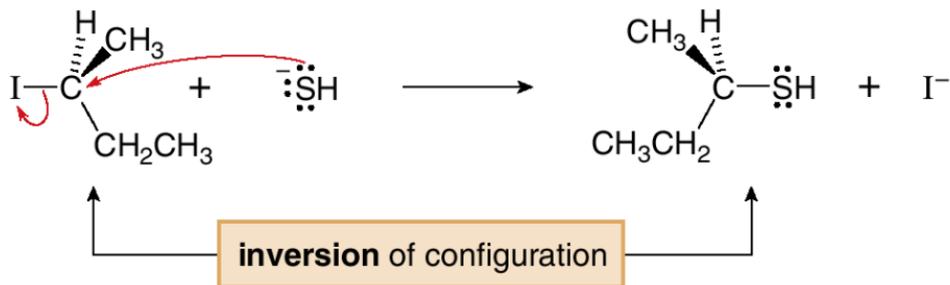
$$\text{Velocità} = k [\text{alogenoalcano}] [\text{nucleofilo}]$$

- Tutte le reazioni S_N2 procedono con un attacco da retro da parte del nucleofilo, che provoca un' inversione della configurazione ad un centro stereogenico.

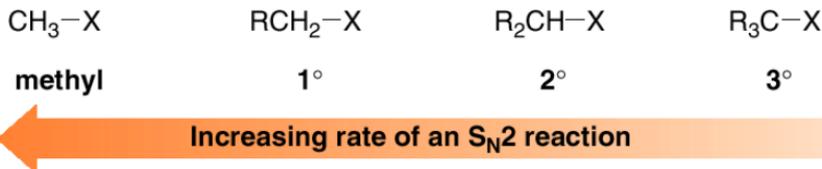


:Nu⁻ and Br⁻ are 180° away from each other, on either side of a plane containing R, H, and D.

- The bond to the nucleophile in the product is always on the **opposite side** relative to the bond to the leaving group in the starting material.

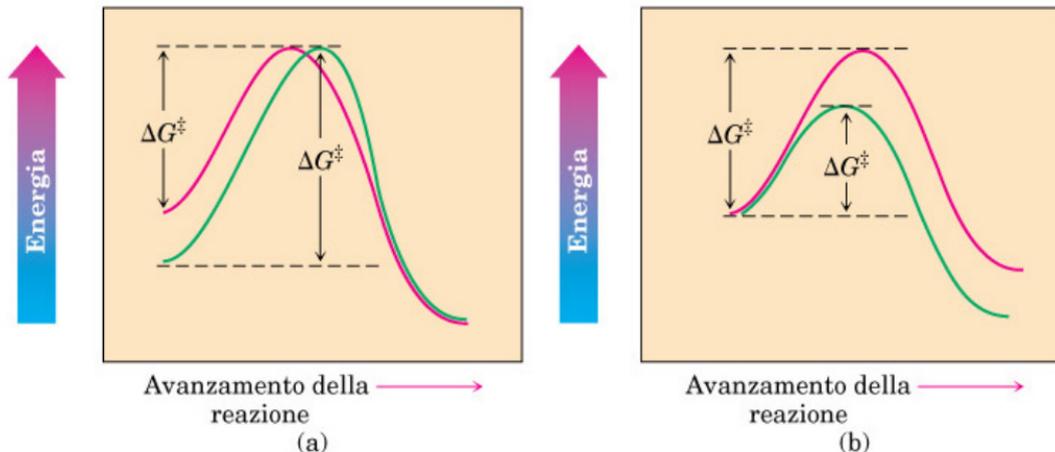


- As the number of R groups on the carbon with the leaving group *increases*, the rate of an S_N2 reaction *decreases*.



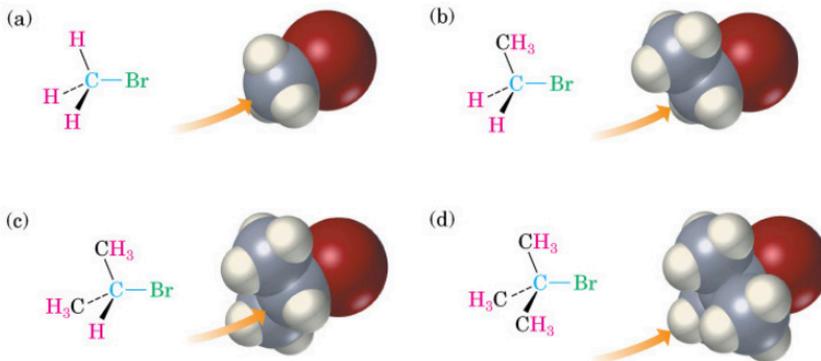
- Gli alogenuri metilici e 1° danno le reazioni S_N2 con facilità.
- Gli alogenuri 2° reagiscono più lentamente.
- Gli alogenuri 3° non danno reazioni S_N2. Questo ordine di reattività può essere spiegato con effetti sterici. L'ingombro sterico causato dai voluminosi gruppi R rende più difficoltoso l'attacco nucleofilo da retro, rallentando la velocità.

Effetto del cambiamento di energia di reagenti e stato di transizione sulla velocità di reazione. (a) Un'energia dei reagenti più elevata (curva rossa) corrisponde ad una reazione più veloce (ΔG^\ddagger più piccolo). (b) Un'energia dello stato di transizione più alta (curva rossa) corrisponde a una reazione più lenta (ΔG^\ddagger più grande).

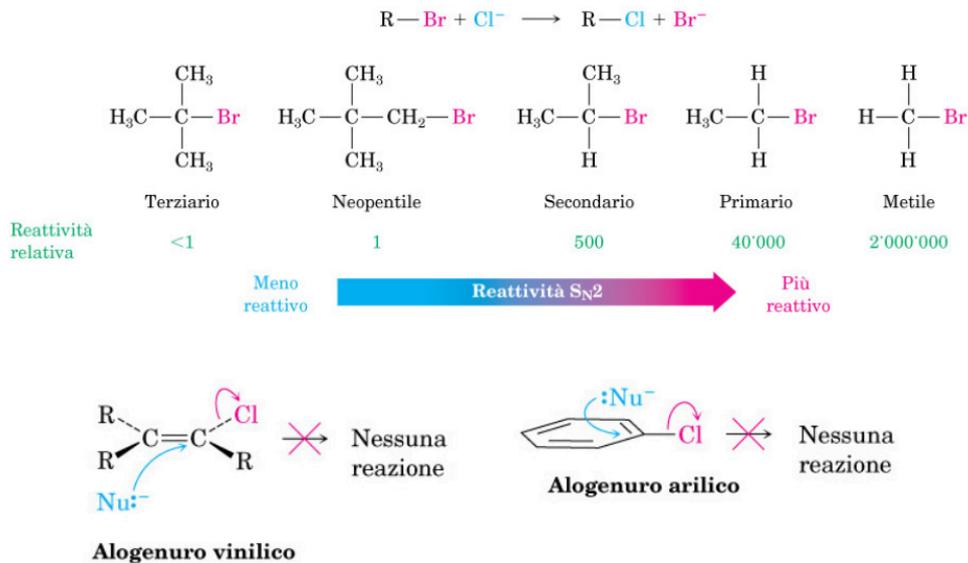


Ingombro sterico del substrato nelle reazioni S_N2 .

Come indicano i modelli generati al computer, l'atomo di carbonio del bromometano (a) è facilmente accessibile, e quindi si ha una reazione S_N2 veloce; l'atomo di carbonio nel bromoetano (primario, b), 2-bromopropano (secondario, c) e 2-bromo-2-metilpropano (terziario, d) sono successivamente più ingombri e quindi reagiscono più lentamente.

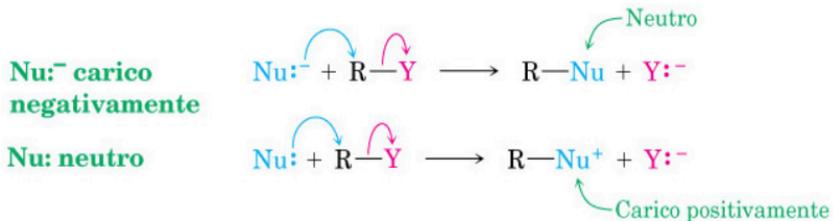


Alogenuri alchilici: S_N2



Le reazioni S_N2 avvengono solo in corrispondenza di siti di reazione poco ingombri

Natura del gruppo entrante (nucleofilo)



$\text{CH}_3-\text{Br} + \text{Nu:}^- \longrightarrow \text{CH}_3-\text{Nu} + \text{Br}^-$

	Nu = H ₂ O	CH ₃ CO ₂ ⁻	NH ₃	Cl ⁻	OH ⁻	CH ₃ O ⁻	I ⁻	CN ⁻	HS ⁻
Reattività relativa	1	500	700	1'000	16'000	25'000	100'000	125'000	125'000
		Meno reattivo	Reattività del nucleofilo					Più reattivo	

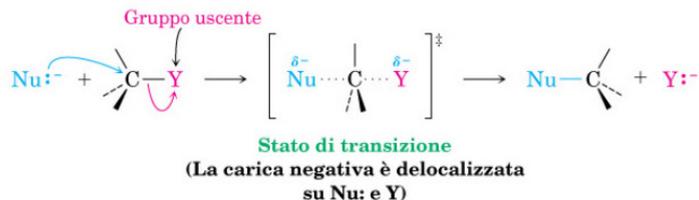
La nucleofilicità

- è correlata alla basicità
- aumenta scendendo lungo un gruppo
- è maggiore per specie cariche negativamente

Natura del gruppo uscente

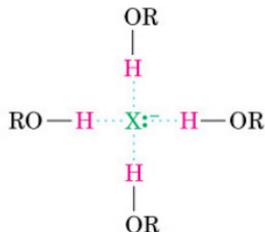
Reattività relativa	$\text{OH}^-, \text{NH}_2^-, \text{OR}^-$	F^-	Cl^-	Br^-	I^-	TosO^-
	<<1	1	200	10'000	30'000	60'000
Meno reattivo						Più reattivo

Basi deboli, stabilizzano la carica negativa



Questi composti non subiscono reazioni S_N2.

Effetto del solvente

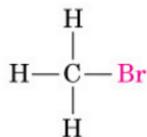


Anione solvatato
(nucleofilità ridotta a causa
dell'aumentata stabilità
dello stato fondamentale)

Solventi polari aprotici favoriscono la S_N2



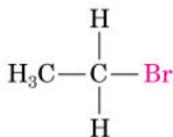
Solvente	CH ₃ OH	H ₂ O	DMSO	DMF	CH ₃ CN	HMPA
Reattività relativa	1	7	1'300	2'800	5'000	200'000
	Meno reattivo	Reattività del solvente				Più reattivo



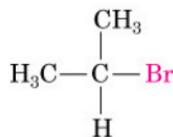
<1

Reattività
relativa

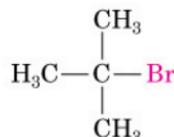
Meno
reattivo



1



12



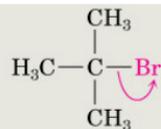
1'200'000

Reattività

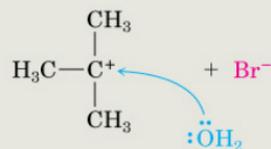
Più
reattivo

MECCANISMO: La reazione S_N1 del 2-bromo-2-metilpropano con H₂O si svolge attraverso tre stadi. Il primo stadio, la dissociazione spontanea, unimolecolare dell'alogenuro alchilico per formare un carbocatione, è lo stadio cineticamente determinante.

La dissociazione spontanea del bromuro alchilico avviene in uno stadio lento, cineticamente determinante, per generare un intermedio carbocationico e uno ione bromuro.

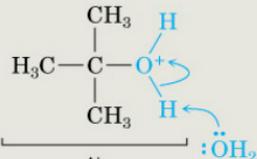


↑↓ Stadio cineticamente determinante



Carbocatione

↑↓ Stadio veloce



L'intermedio carbocationico reagisce con l'acqua, che agisce come nucleofilo, in uno stadio veloce che genera un alcol protonato come prodotto.

La perdita di un protone converte l'alcol protonato intermedio nel prodotto finale.

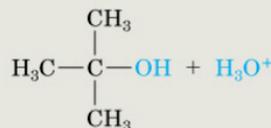
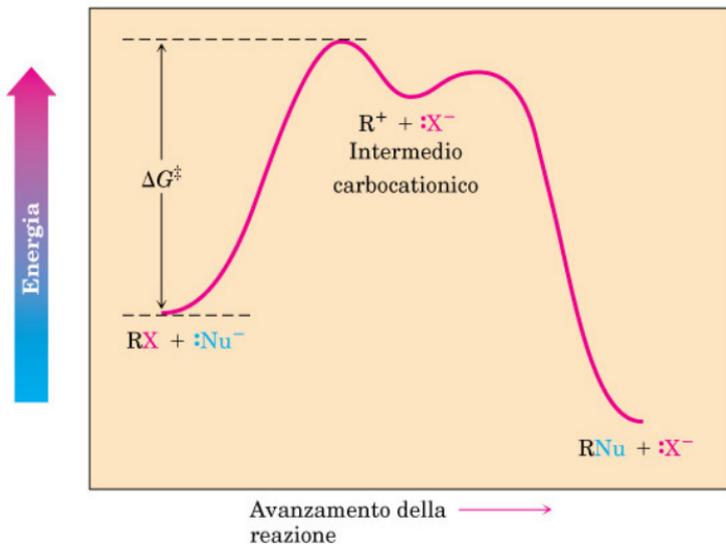


Diagramma energetico per una reazione S_N1. Lo stadio lento è la dissociazione spontanea dell'alogenuro alchilico per formare un intermedio carbocationico.

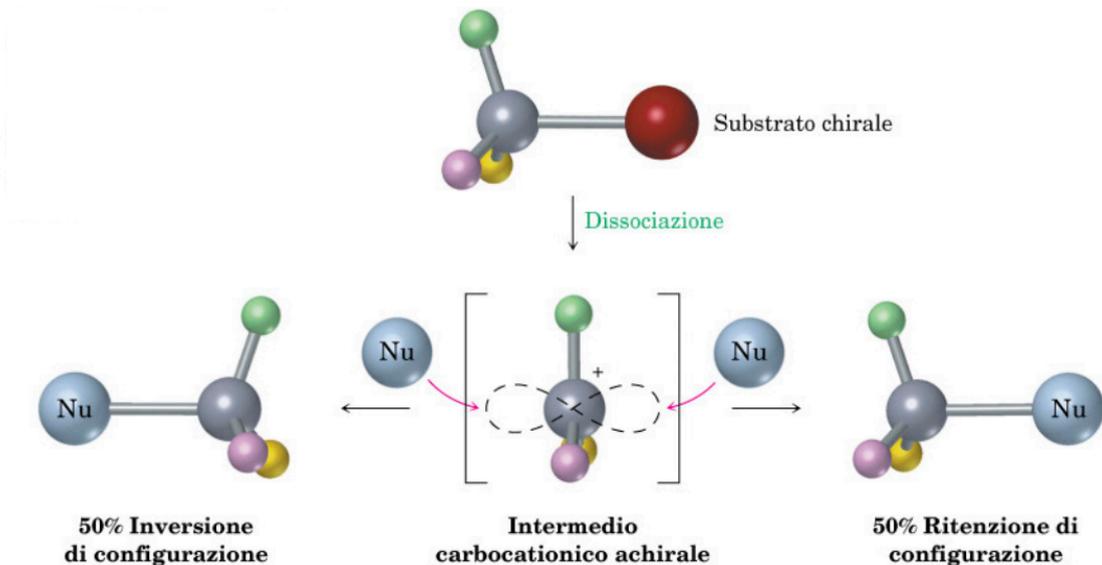


Velocità = k [alogenoalcano]

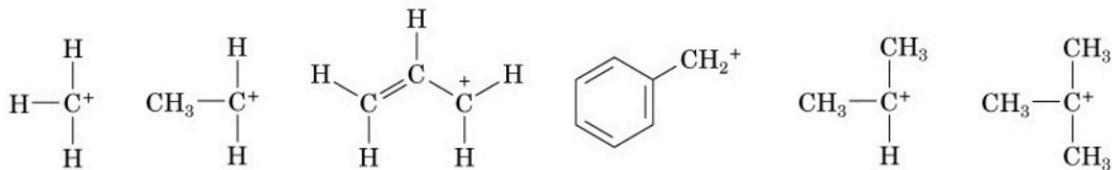
cinetica del primo ordine

Alogenuri alchilici: S_N1

Stereochimica della reazione S_N1. Dal momento che la reazione procede attraverso un intermedio achirale, un reagente enantiomericamente puro viene trasformato in una miscela racemica.



Effetto del substrato: stabilità dei carbocationi



Metile < Primario < Allile ≈ Benzile ≈ Secondario < Terziario

Meno stabile

Stabilità dei carbocationi

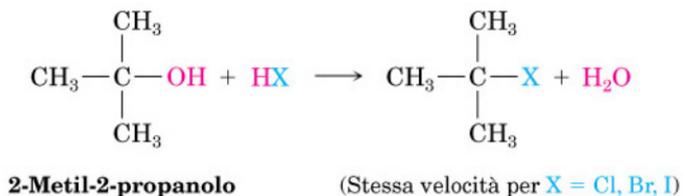
Più stabile

Il gruppo uscente



I migliori sono le basi coniugate di acidi forti

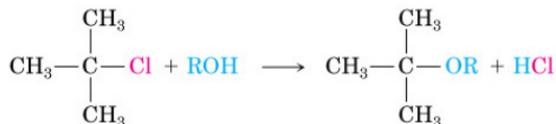
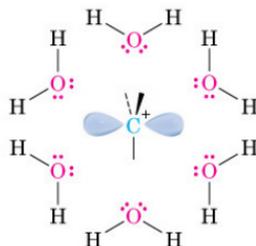
Il nucleofilo



Non influenza la velocità di reazione

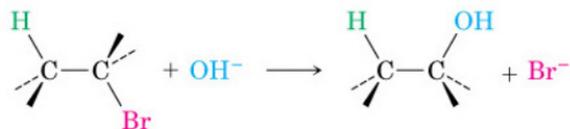
Solvatazione di un carbocatione da parte dell'acqua. Gli atomi di ossigeno elettronricchi delle molecole di solvente si orientano intorno al carbocatione carico positivamente stabilizzandolo.

Favorite in solventi protici

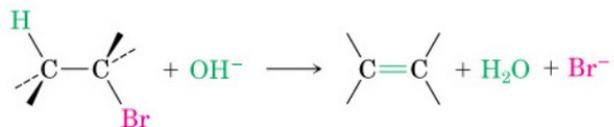


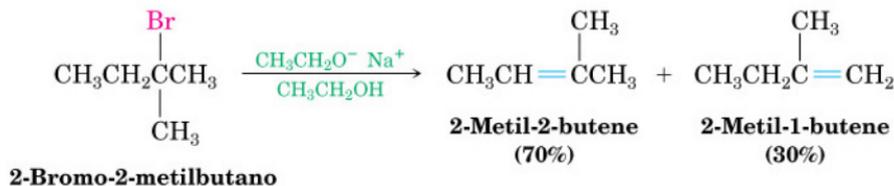
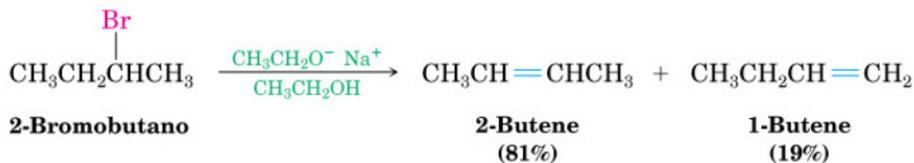
	Etanolo	40% Acqua/ 60% Etanolo	80% Acqua/ 20% Etanolo	Acqua
Reattività relativa	1	100	14'000	100'000
Meno reattivo				Più reattivo

Sostituzione



Eliminazione





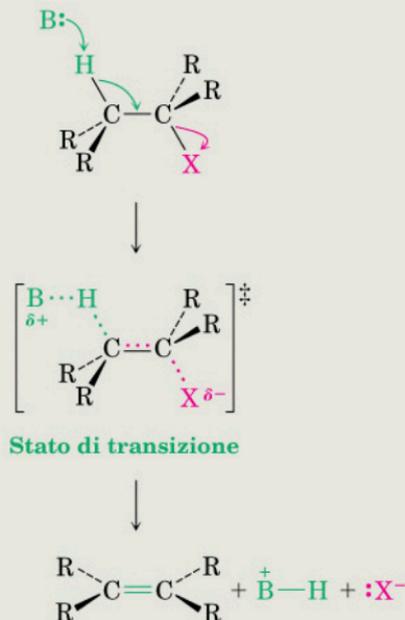
Nell'eliminazione il prodotto principale è l'alchene più sostituito

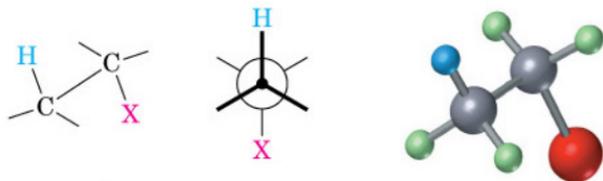
MECCANISMO: La

reazione E2 di un alogenuro alchilico. La reazione avviene in un unico stadio attraverso uno stato di transizione in cui il doppio legame inizia a formarsi allo stesso momento in cui escono i gruppi H e X.

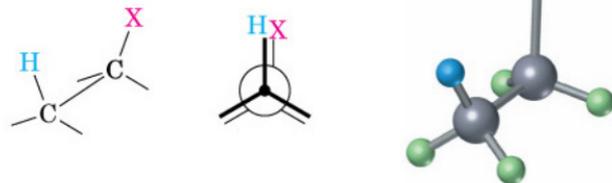
La base (B:) attacca l'idrogeno adiacente e lo rimuove quando il doppio legame inizia a formarsi e il gruppo X inizia ad uscire.

L'alchene neutro si ottiene quando il legame C-H è rotto completamente e il gruppo X si è allontanato con la coppia di elettroni del legame C-X.





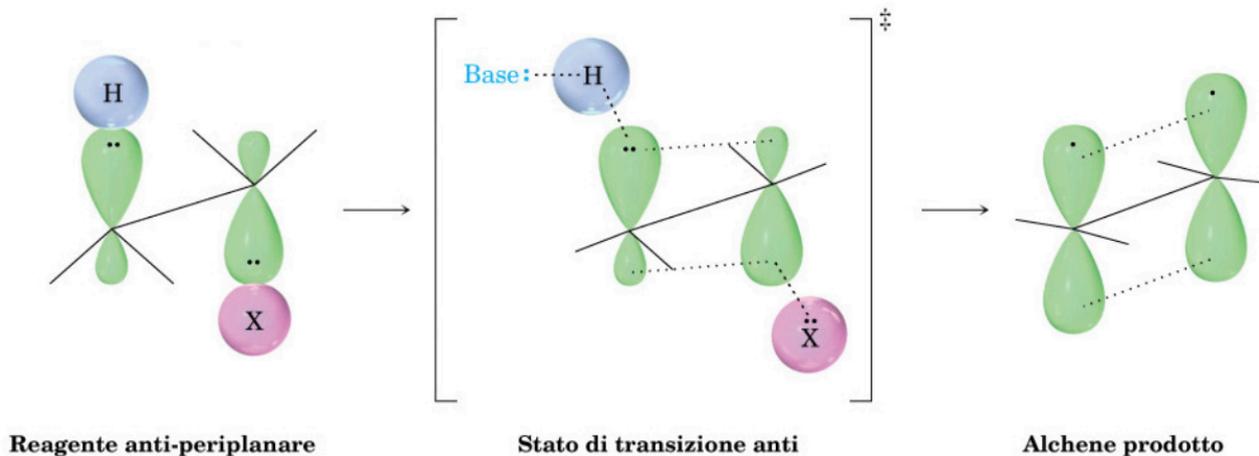
**Geometria anti-periplanare
(sfalsata, minore energia)**

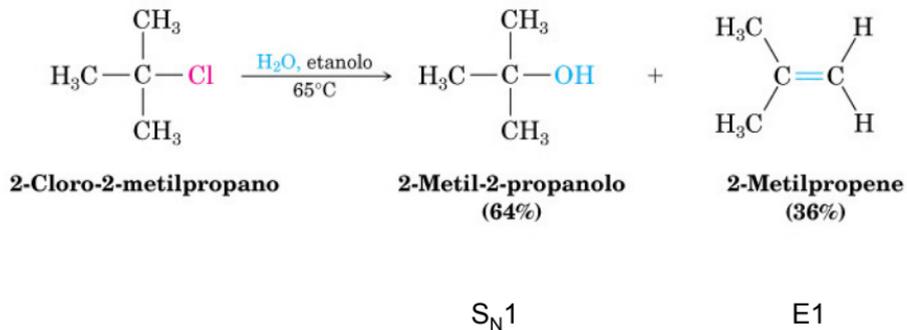


**Geometria sin-periplanare
(eclissata, maggiore energia)**

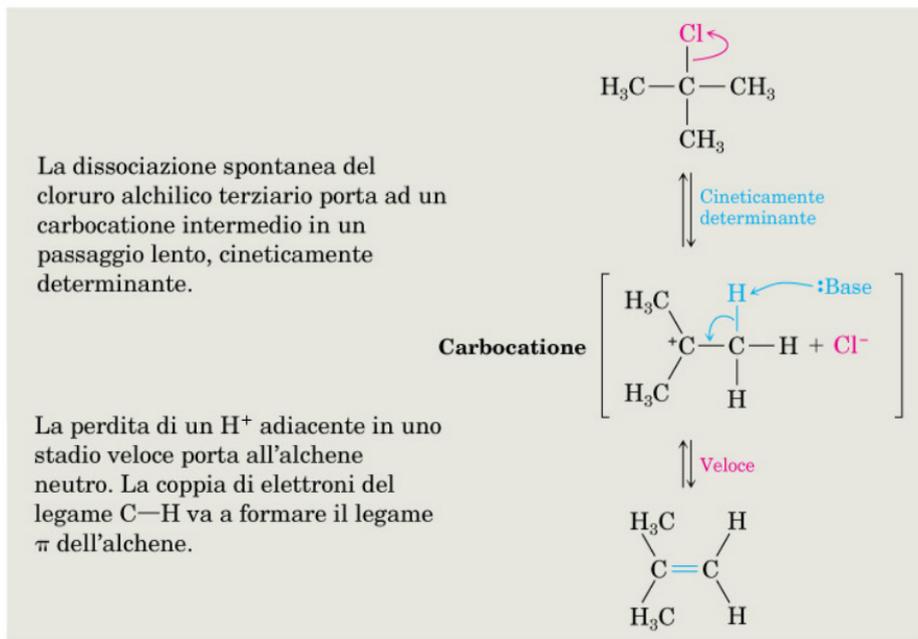
Alogenuri alchilici: E2

Lo stato di transizione per la reazione E2 di un alogenuro alchilico con una base. La sovrapposizione degli orbitali p che si formano nello stato di transizione richiede che il reagente abbia geometria periplanare.



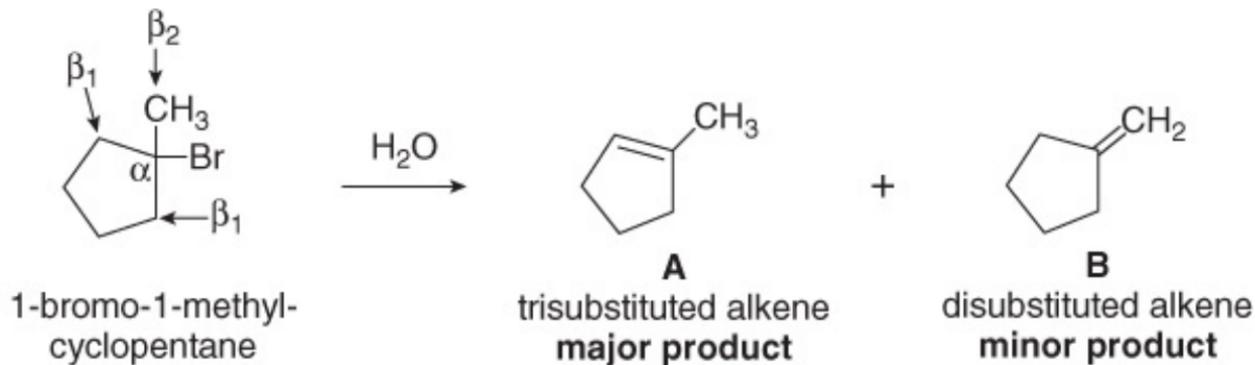


MECCANISMO: La reazione E1. Sono implicati due stadi, il primo dei quali è lo stadio che determina la velocità; è presente un carbocatione intermedio.



Cinetica del primo ordine, no requisiti geometrici

Le reazioni E1 sono regioselettive, e favoriscono la formazione dell'alchene più sostituito e quindi più stabile.



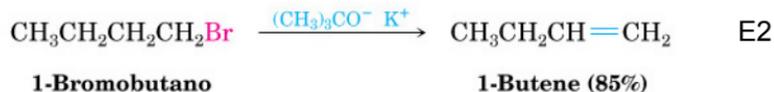
two different β carbons
labeled β_1 and β_2

Caratteristiche generali

Characteristic	Result
Kinetics	<ul style="list-style-type: none">• First order
Mechanism	<ul style="list-style-type: none">• Two steps
Identity of R	<ul style="list-style-type: none">• More substituted halides react fastest• Rate: $R_3CX > R_2CHX > RCH_2X$
Base	<ul style="list-style-type: none">• Favored by weaker bases such as H_2O and ROH
Leaving group	<ul style="list-style-type: none">• A better leaving group makes the reaction faster because the bond to the leaving group is partially broken in the rate-determining step.
Solvent	<ul style="list-style-type: none">• Polar protic solvents that solvate the ionic intermediates are needed.

Substrati primari:

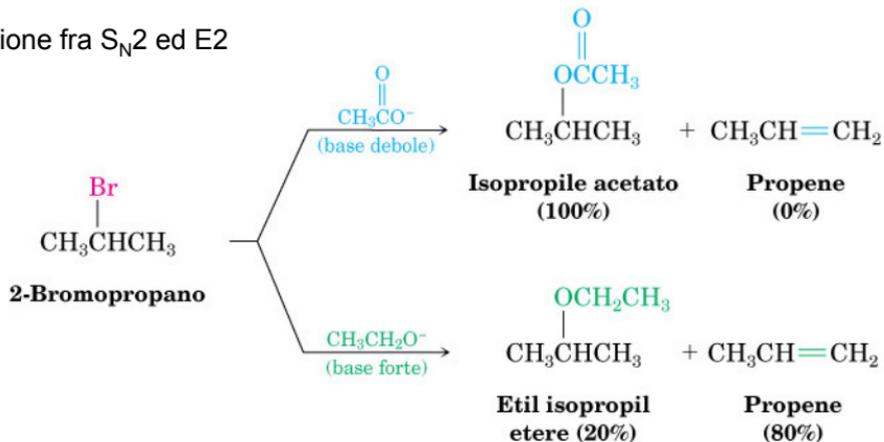
Buon nucleofilo (RS^- , I^- , CN^- , NH_3 , Br^-) favorisce $\text{S}_{\text{N}}2$



Base forte ingombrata favorisce E2

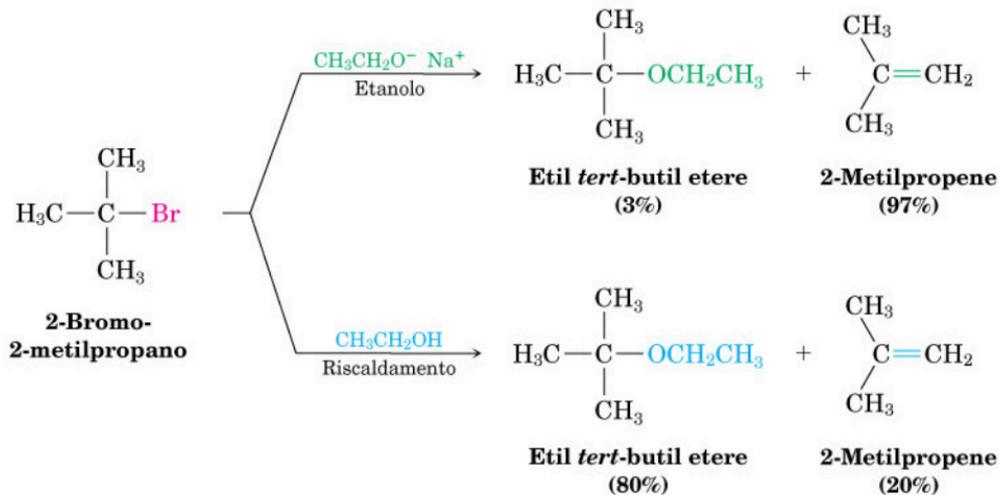
Substrati secondari:

Competizione fra S_N2 ed E2



Base forte favorisce E2

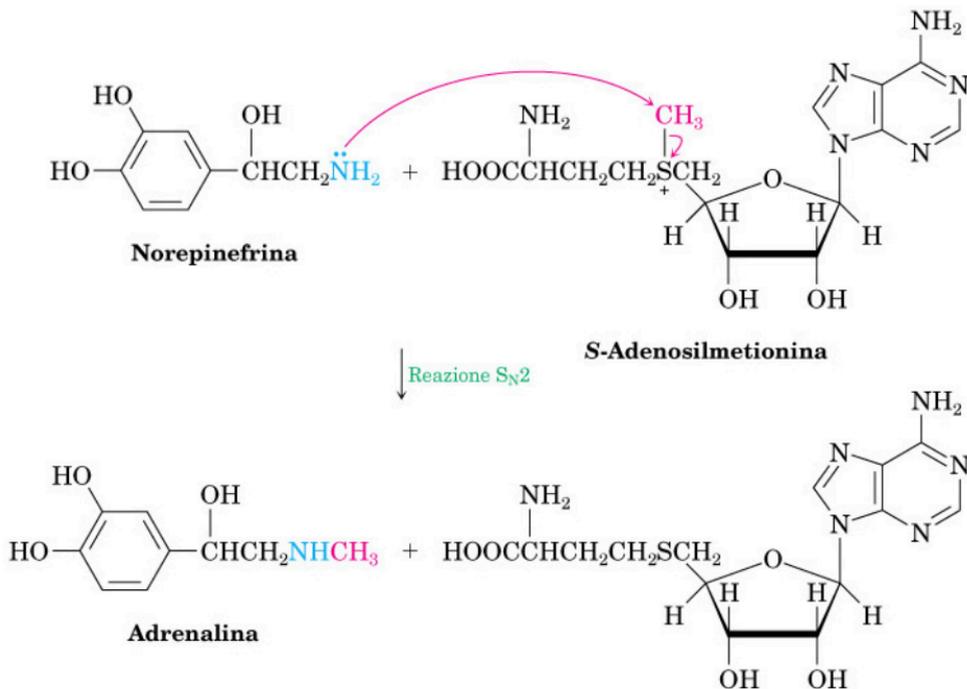
Substrati terziari:



Condizioni alcaline favoriscono E2, in condizioni neutre prevale S_N1/E1

Alogenuri alchilici: reattività

Tipo di alogenuro	S_N1	S_N2	E1	E2
RCH_2X primario	-	Altamente favorita	-	Avviene con basi forti
R_2CHX secondario	Può avvenire con alogenuri benzilici o allilici	Avviene in competizione con E2	Può avvenire con alogenuri benzilici o allilici	Favorita con basi forti
R_3CX terziario	Favorita in solventi ossidrilici	-	Avviene in competizione con S_N1	Favorita con basi



Avviene nelle ghiandole surrenali



Il metile bromuro, il pesticida più ampiamente usato al mondo, è tossico per le termiti e altri organismi.

CH_3Br trasferisce il gruppo metile ad un gruppo amminico ($-\text{NH}_2$) o tiolico ($-\text{SH}$) presente sugli enzimi, modificandone la normale attività biologica

