

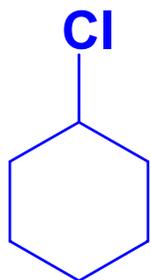
Gli alogenuri alchilici

R-X

X= Cl, Br, F, I

**Alogeno alcani o alogenuri
alchilici**

CH₃CH₂CH₂Cl cloropropano /cloruro di propile



1-clorocicloesano /cicloesilcloruro



1,3-dibromociclopentano

Nomenclature examples



2-bromopropane



3-chloro-3-methylhexane



dichlorodifluoromethane



2-iodo-2-methylpropane

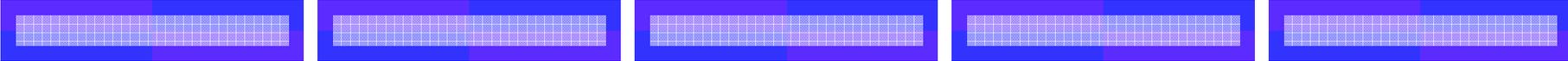
Proprietà chimico fisiche:

P.e. e P.f. sono maggiori rispetto a quelli degli alcani di ugual peso molecolare e aumentano all'aumentare del PM e del numero di alogeni

Non sono solubili in acqua ma sono solubili in solventi non polari come gli alcani o altri alogenuri alchilici

Properties of alkyl halides

Name	Boiling Point (°C)		
	Cl	Br	I
halomethane	-24	5	42
haloethane	13	38	72
1-halopropane	46	71	102
2-halopropane	37	60	89
1-halobutane	78	102	130
2-halobutane	68	91	119



Prodotti naturali contenenti cloro o bromo sono stati ottenuti da spugne marine, molluschi e altri organismi che si sono adattati al loro ambiente metabolizzando cloruri e bromuri inorganici.

La maggior parte dei composti alogenati sono però di origine sintetica

Sono composti di grande utilità perché versatili: possono essere utilizzati come materiali di partenza per la sintesi di numerose classi di altri composti organici

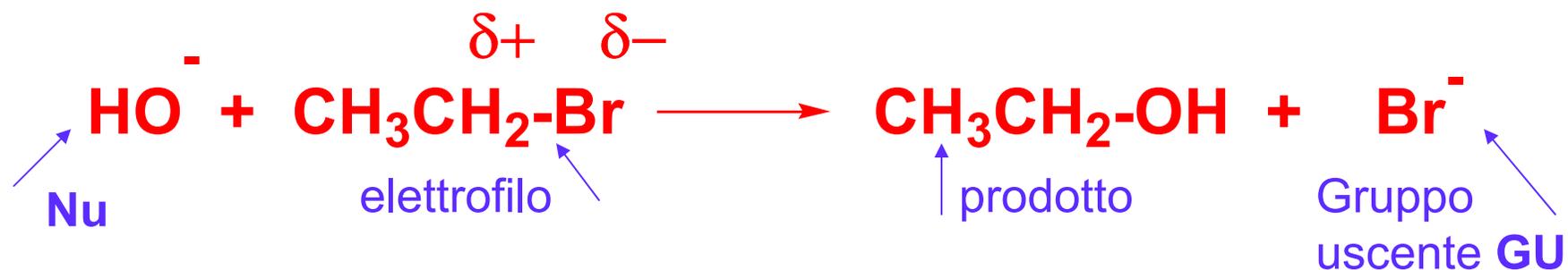
Possono essere preparati per:

- alogenazione diretta degli alcani (vd. cap. alcani)
- alogenazione dei composti aromatici (vd. cap. aromatici)
- addizione di acidi alogenidrici agli alcheni e alchini (vd. cap. alcheni, alchini))
- sostituzione da alcoli

Reazioni di Sostituzione Nucleofila (S_N)

Nucleofilo: reagente ricco di elettroni che forma legami donando elettroni agli elettrofili. Talvolta può avere una carica netta negativa

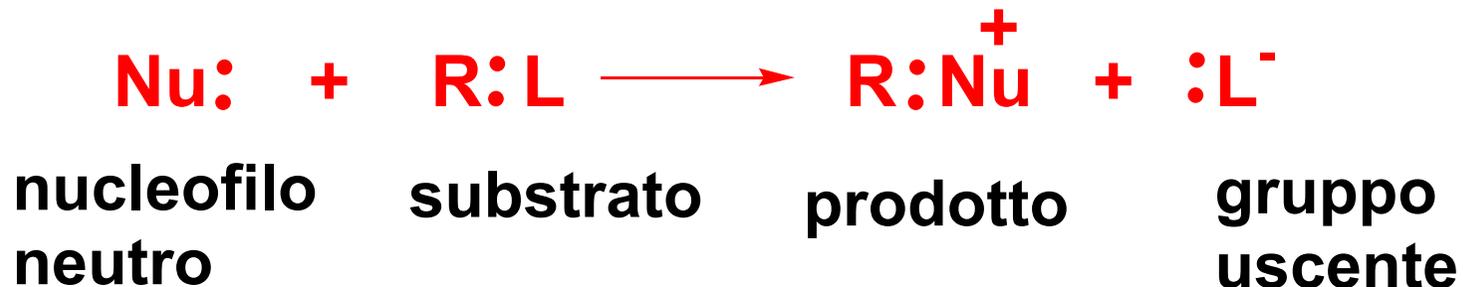
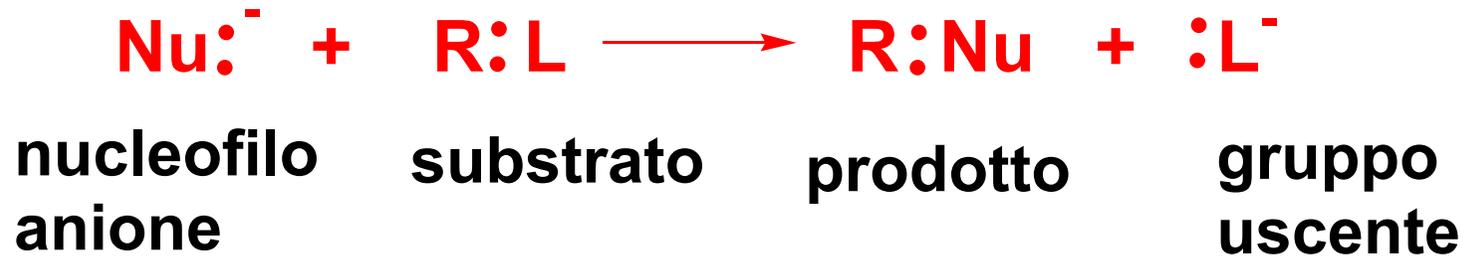
Elettrofilo: reagente poveri di elettroni. Talvolta può avere una carica netta positiva



Un legame covalente (C-Br) viene spezzato e un nuovo legame covalente (C-O) viene formato

Il gruppo uscente (Br⁻) si allontana con entrambi gli elettroni di legame

Il nucleofilo fornisce entrambi gli elettroni del nuovo legame covalente

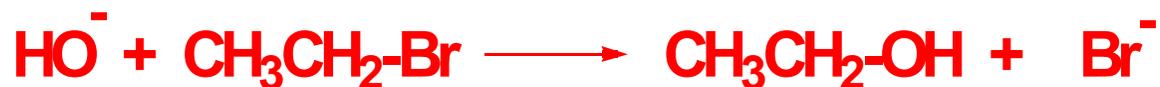


Naturalmente queste reazioni sono invertibili perché anche il gruppo uscente ha un doppietto non condiviso ed è in grado di formare un legame covalente.

In pratica, per spostare l'equilibrio a destra:

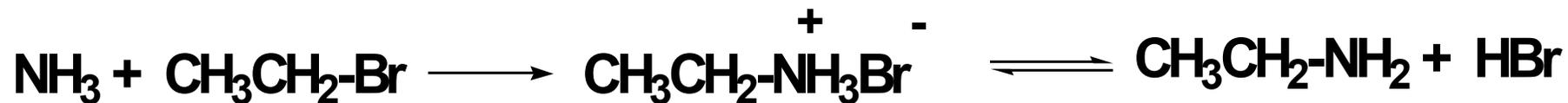
- usare nucleofilo più potente del GU
- forte eccesso di reagente
- sottrarre uno dei prodotti man mano si forma

Nucleofili all'ossigeno



Acqua, ioni carbossilato, alcoli etc...

Nucleofili all'azoto



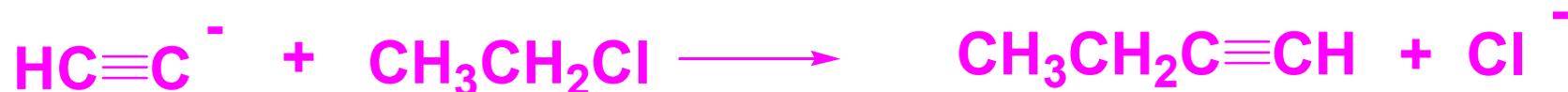
Ammoniaca, ammine etc...

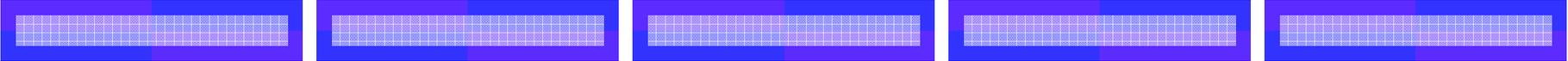
Nucleofili allo zolfo



Tioli (mercaptani) ...

Nucleofili al carbonio





Le reazioni di Sostituzione Nucleofila possono seguire diversi meccanismi

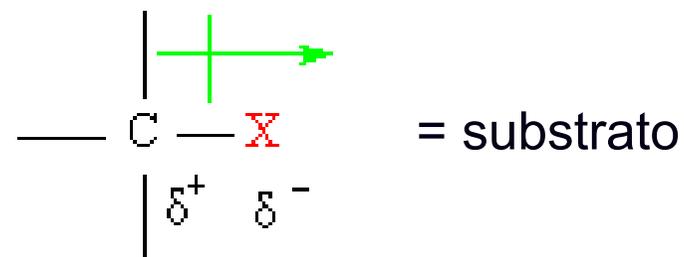
I principali sono:

meccanismo S_N2

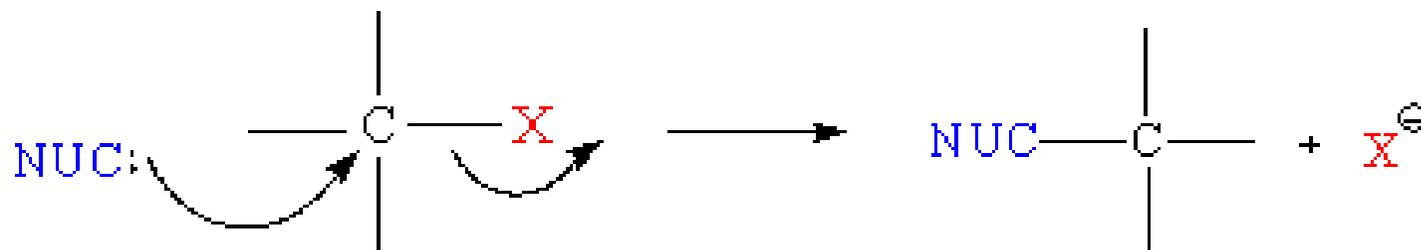
meccanismo S_N1

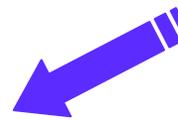
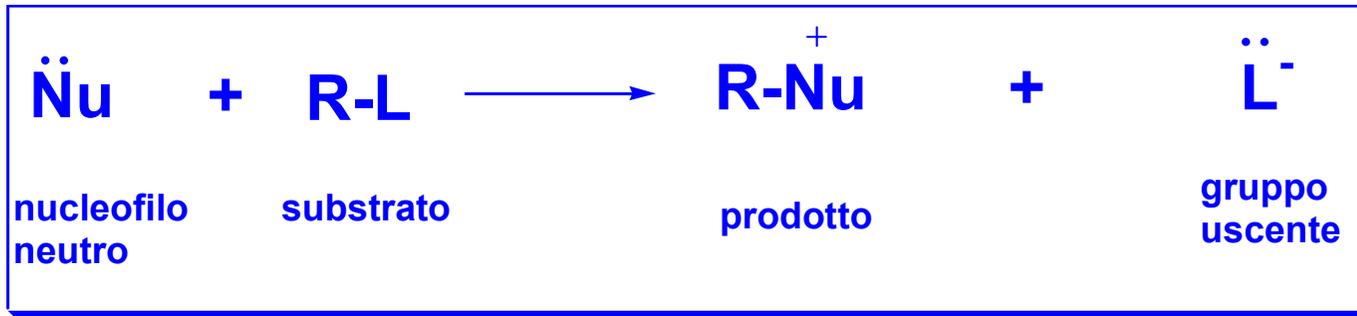
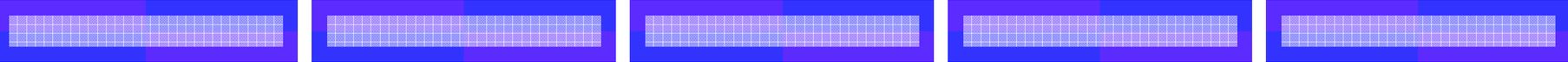
Meccanismo S_N2

La reazione SN ha generalmente questa forma

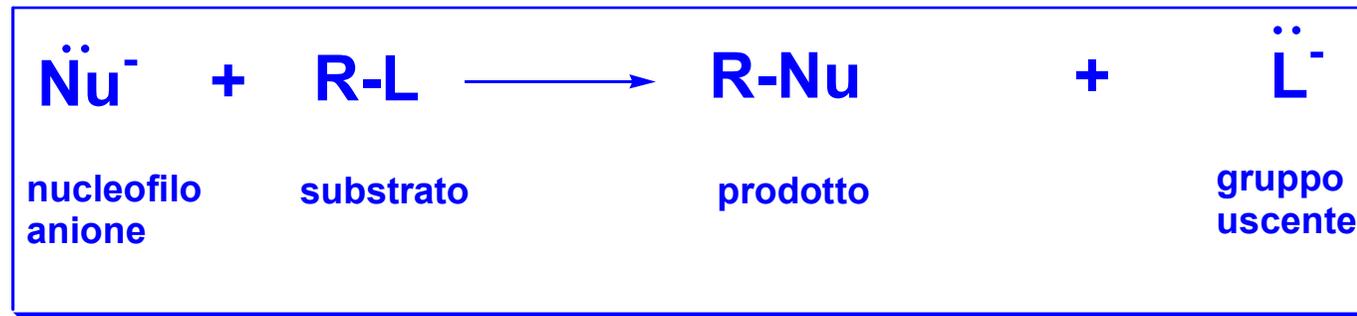


NUC = Nucleofilo
X = gruppo uscente





Nucleofilo
neutro prodotto
carico
positivamente



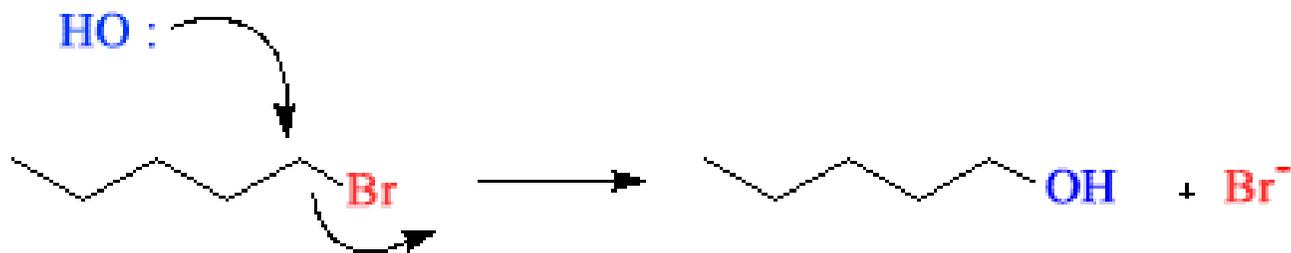
Nucleofilo
anione
prodotto neutro



Le reazioni di SN di tipo S_N2 (sost. nucl. bimolecolare) prevede lo spostamento di un gruppo uscente da parte di un nucleofilo.

Il substrato nella maggior parte dei casi è un alogenuro alchilico.

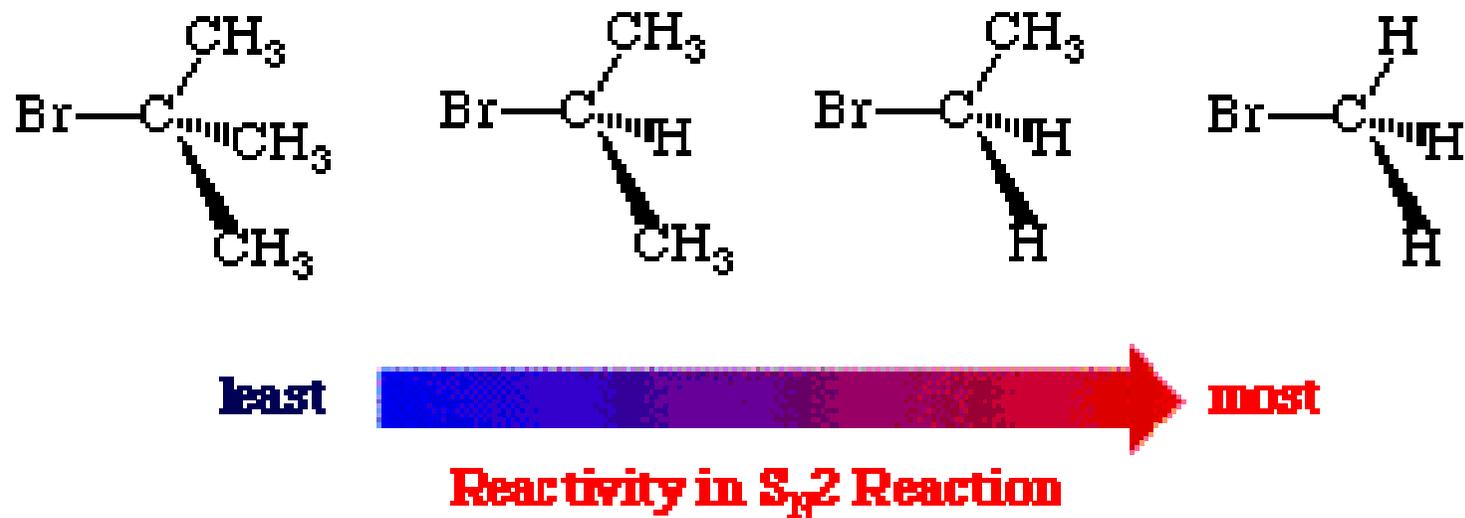
Per ragioni steriche la reazione è più veloce su **alogenuri metilici o primari**. Avviene *con minore facilità* anche su **substrati secondari** (spesso accompagnata da eliminazione) mentre **non avviene sui terziari**



Nell'esempio:

lone idrossido
nucleofilo

lone bromo
gruppo uscente

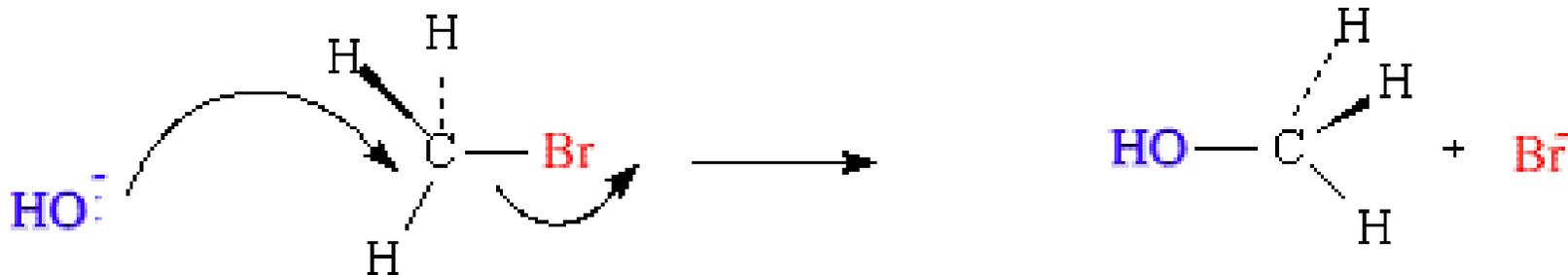


Stereochimica della reazione:

Si osserva su substrati chirali *inversione di configurazione* al centro asimmetrico

Quindi si propone un meccanismo che prevede attacco da retro del nucleofilo, con il gruppo uscente che contemporaneamente si allontana con il doppietto elettronico.

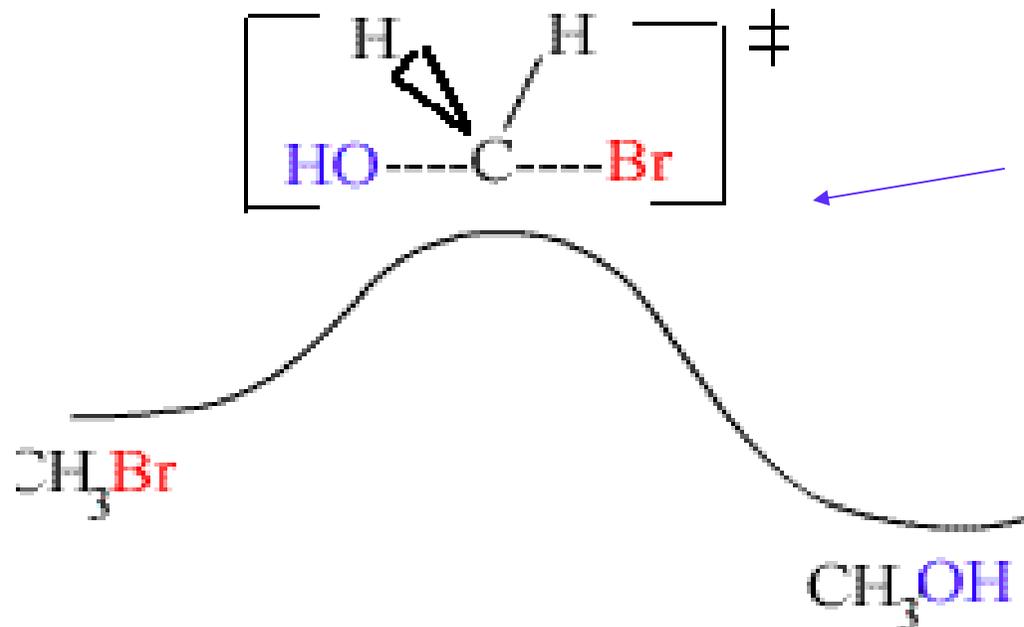
La reazione è **concertata**: avviene in un unico stadio senza intermedi isolabili.

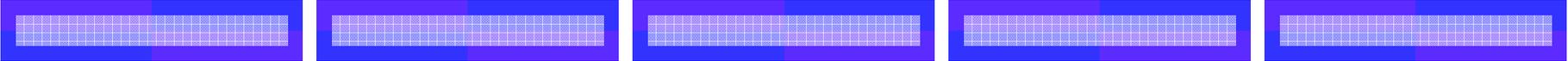


Questo meccanismo è in accordo con l'osservazione che sia raddoppiando la concentrazione dello ione idrossido sia del bromuro alchilico la velocità raddoppia.

Entrambi i reagenti sono coinvolti nello stadio determinante la velocità della reazione

$$\text{Velocità} = k_r[\text{CH}_3\text{Br}][\text{-OH}]$$



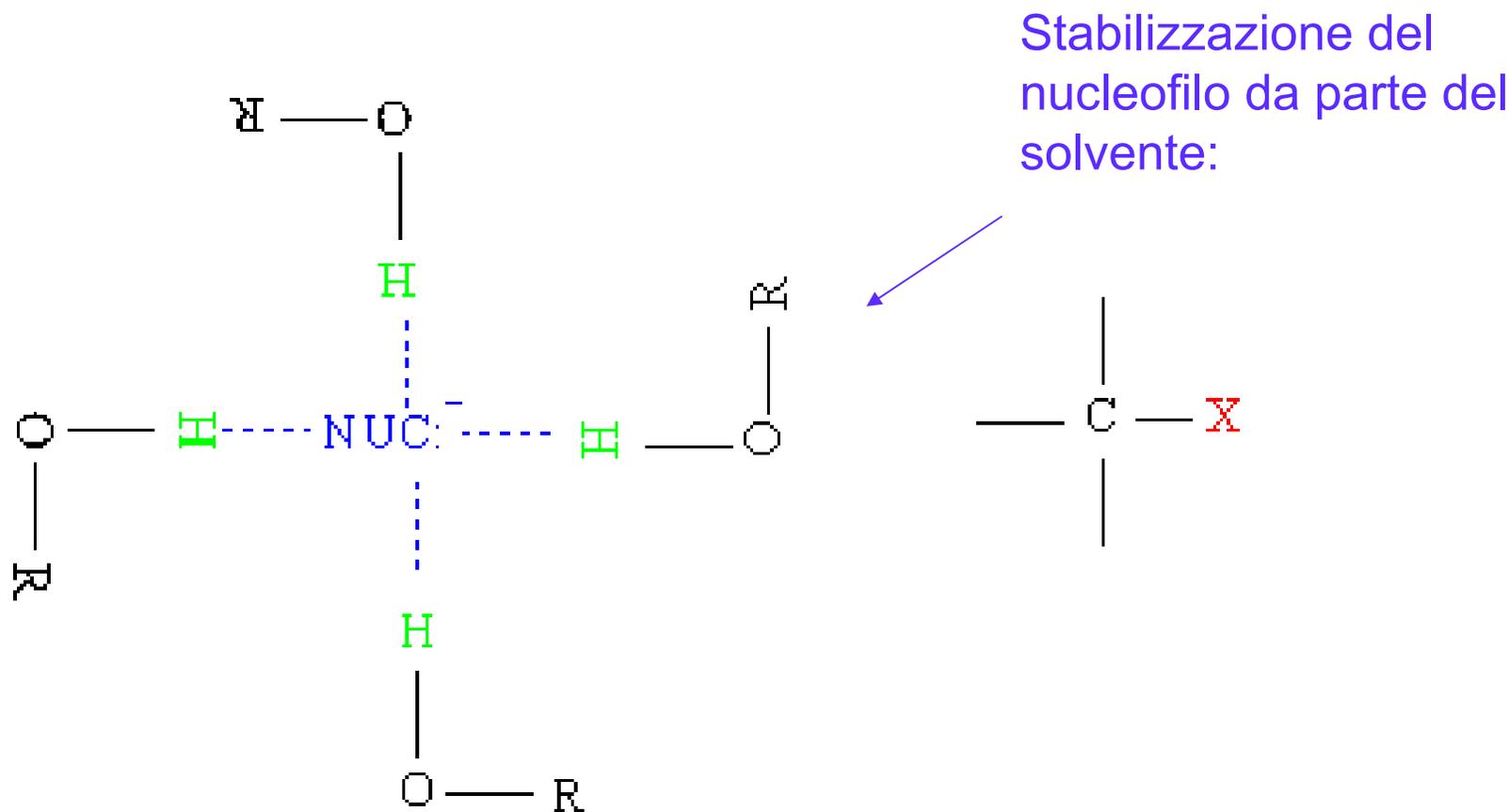


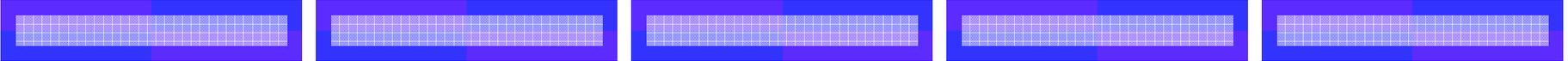
Le reazioni di sostituzione nucleofila sono fortemente influenzate da diversi fattori:

- ❖ Solvente di reazione
- ❖ Tipo di nucleofilo
- ❖ Tipo di gruppo uscente

Come scegliere un solvente opportuno per una S_N2 ?

Un solvente protico (che abbia gruppi N--H, o O—H) sposta l'equilibrio a sinistra perché stabilizza il nucleofilo così fortemente da impedirgli di reagire con il substrato





Allora se non possiamo usare i solvente polari protici cosa dobbiamo usare?

I solventi polari aprotici

La polarità favorisce la solvatazione del nucleofilo e del gruppo uscente ma non si formano legami a idrogeno che debbano essere rotti per “liberare” il nucleofilo e permettergli di reagire. Inoltre i solventi polari aprotici hanno la capacità di solvatare i cationi più degli anioni che quindi sono lasciati ancora più “liberi” e desolvatati esaltandone il potere nucleofilo.

Solventi polari aprotici:

eteri, idrocarburi alogenati, chetoni ...

Ricorda che:

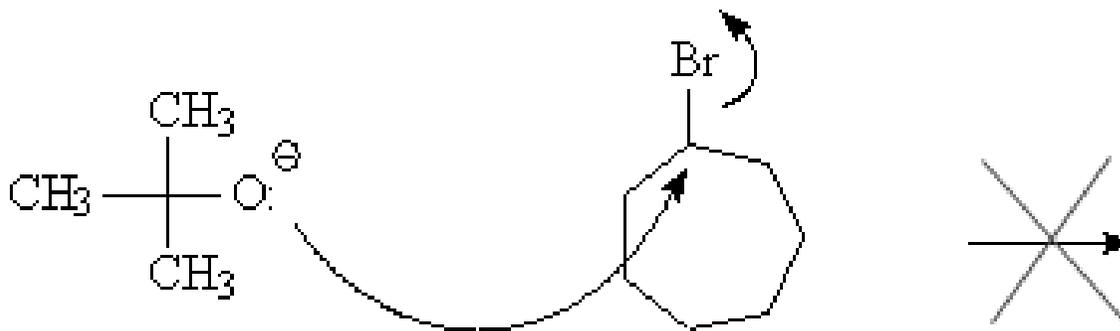
La nucleofilia di un atomo viene definita come la velocità di attacco a un carbonio elettrofilo

Questo significa che la **nucleofilia non è la stessa cosa della basicità**

(che secondo la definizione di Broensted è la capacità di strappare un idrogeno dall'acqua).

E' vero che esiste una correlazione tra le due proprietà, però:

Il *terbutossido* è un **base molto forte** ma un **pessimo nucleofilo** a causa dell'ingombro sterico dei gruppi metilici.



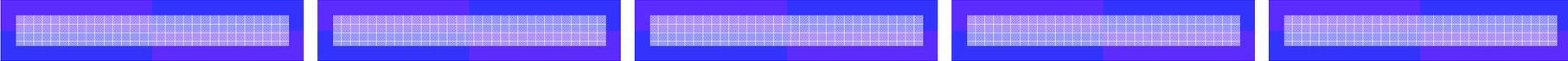
Nella S_N2 il nucleofilo gioca un ruolo importante nel determinare la velocità della reazione. Si può affermare che una regola accettabile è che: migliore è il nucleofilo, migliore è il risultato della reazione

Buoni Nucleofili



Cattivi Nucleofili





Il **gruppo uscente** gioca un ruolo importante. Un buon gruppo uscente è un gruppo che è stabile come anione. Gli alogenuri sono ottimi gruppi uscenti poiché rispondono a tre criteri fondamentali:

➤ **Elettronattrattori**

Gli alogeni sono elettronattrattori perché hanno un'elevata elettronegatività. Sono quindi in grado di stabilizzare la carica negativa che si sviluppa quando si allontanano dal substrato. L'abilità segue l'andamento nella tabella periodica: lo iodio è il miglior GU, il fluoro è il peggiore.

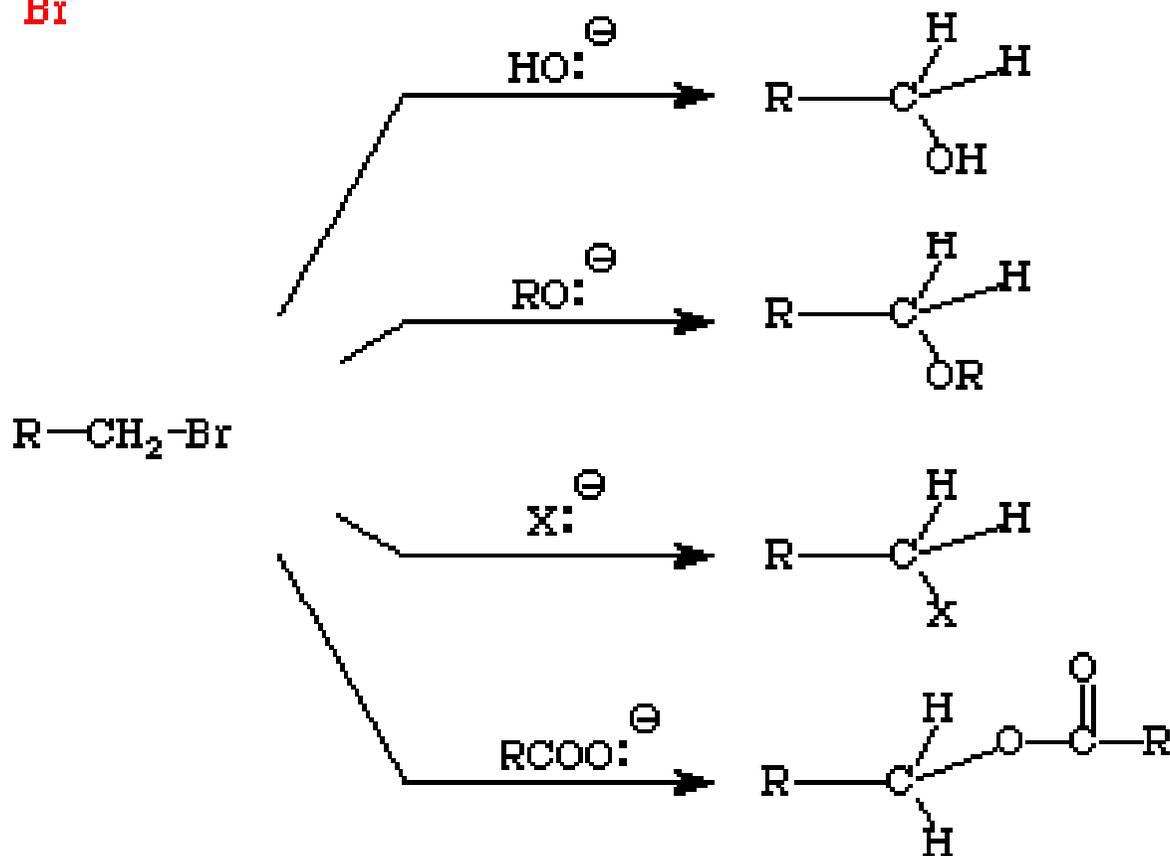
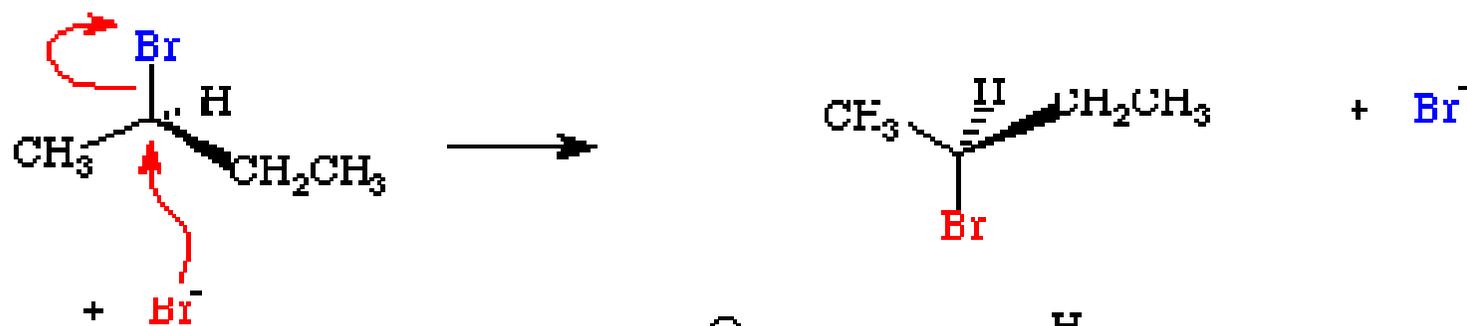
➤ **Non sono basi forti**

Gli alogenuri sono basi molto deboli (basi coniugate di acidi forti)

➤ **Sono polarizzabili**

R 2 bromobutane

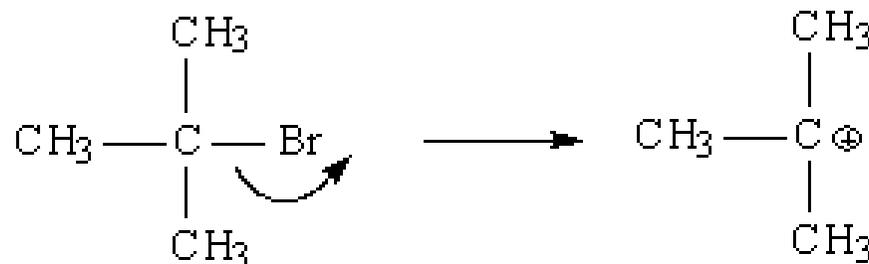
S-2-bromobutane



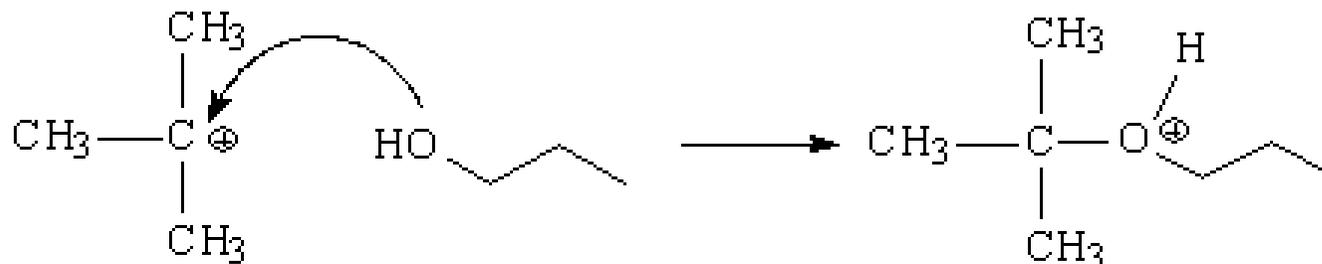
Meccanismo S_N1

un processo a due stadi

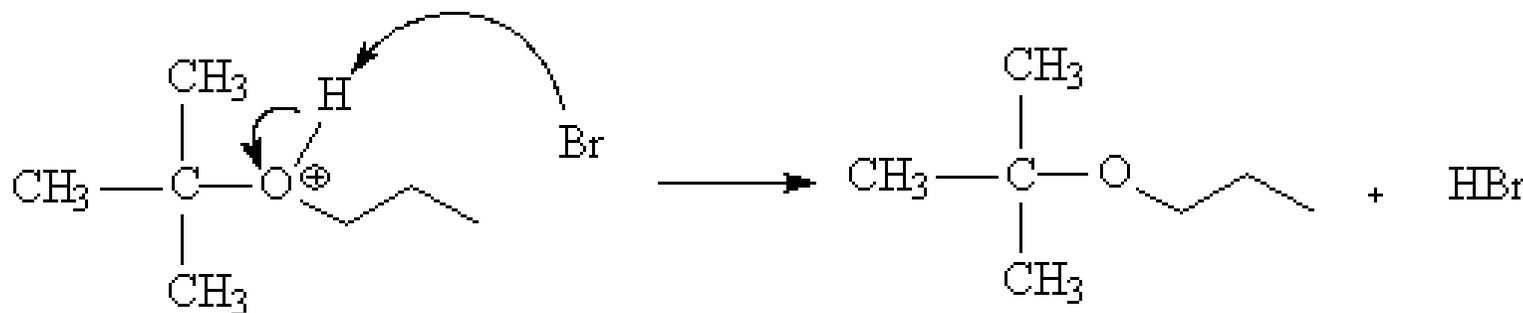
Formazione del carbocatione
Stadio lento

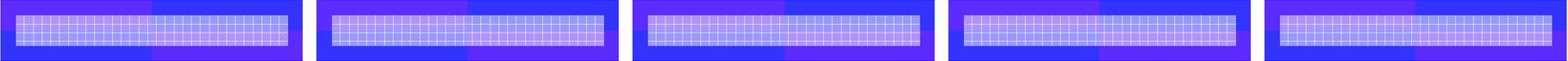


Attacco del
nucleofilo



Rimozione
del protone
ad opera
dell'anione
bromo



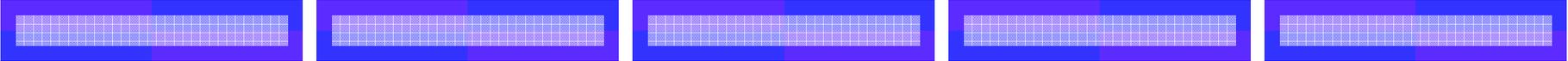


Il meccanismo è in accordo con la considerazione che aumentando la concentrazione del substrato la velocità aumenta mentre aumentando la concentrazione del nucleofilo la velocità non cambia.

Quindi:

Velocità = k_r [substrato].

Questo significa che solo il substrato partecipa allo stadio determinante la velocità di reazione, lo stadio lento.

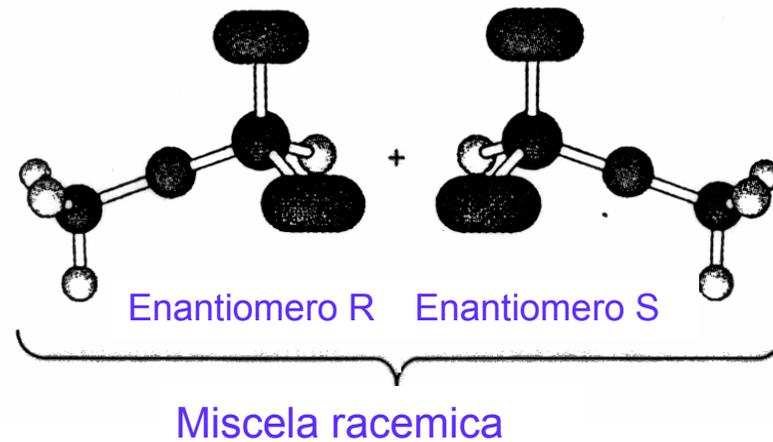
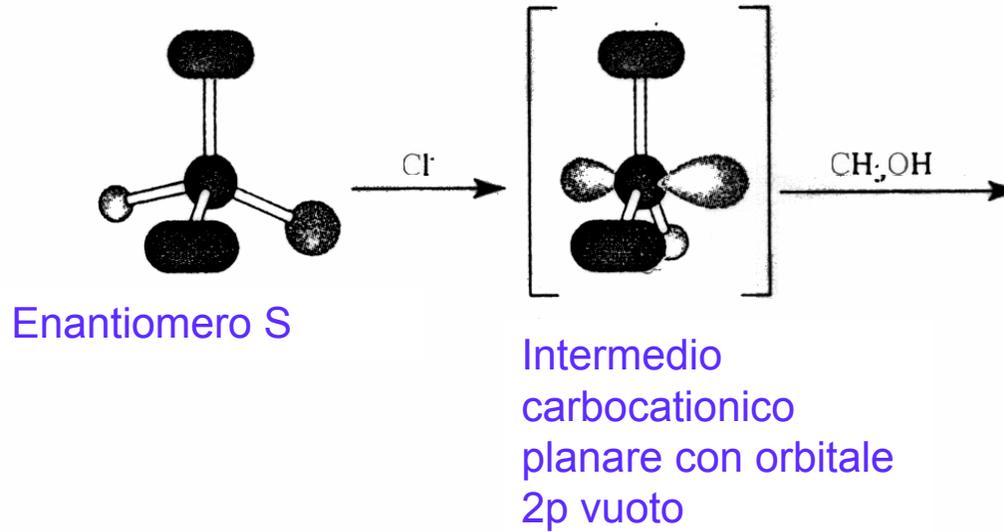


Stereochimica della reazione:

Si osserva su substrati chirali racemizzazione

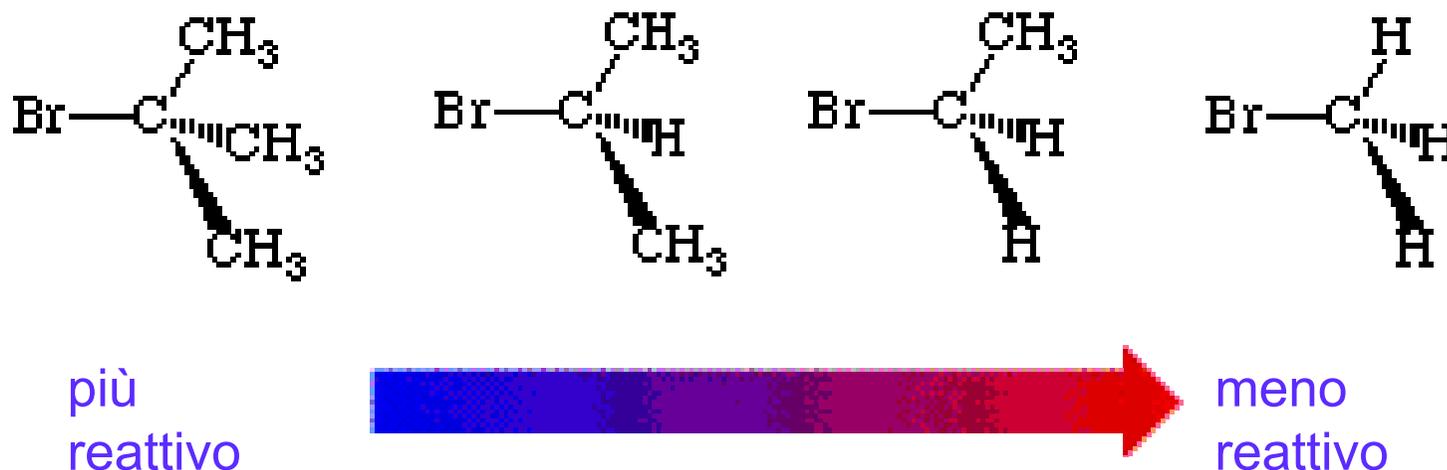
Quindi si propone un meccanismo che prevede formazione del carbocatione planare con attacco del nucleofilo indifferentemente da una parte o dall'altra del piano

Miscela racemica: miscela equimolecolare di 2 enantiomeri

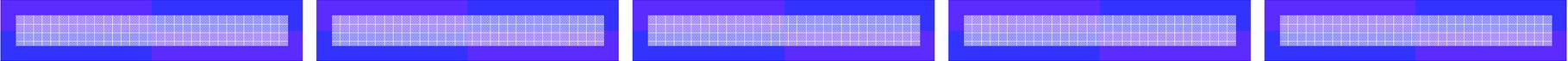


la reazione è più veloce su **alogenuri terziari**

Avviene *con minore facilità* anche su **substrati secondari** mentre **non avviene sui metilici o primari.**



Stabilità dei carbocationi!



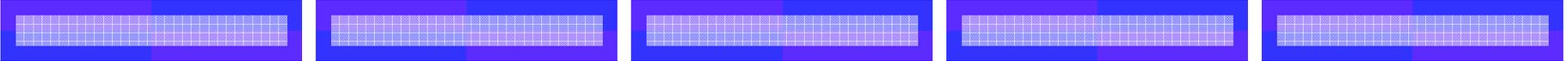
Le reazioni di sostituzione nucleofila sono fortemente influenzate da diversi fattori:

- ❖ Solvente di reazione
- ❖ Tipo di nucleofilo
- ❖ Tipo di gruppo uscente

Solvente:

Il primo stadio della S_N1 comporta la formazione di ioni. Poiché i solventi polari protici hanno la proprietà di solvatare gli ioni le reazioni S_N1 risulteranno accelerate da questo genere di solventi

(per esempio nel caso degli alog. secondari, che possono reagire con entrambi i meccanismi, cambiando solvente si può favorire un meccanismo S_N2 – *miscela 95% acetone+ 5% acqua meno polare* -rispetto a un S_N1 – *miscela 50% acetone + 50% acqua più polare*-nella reazione di ottenimento di alcoli con l'acqua come nucleofilo)



Effetto del nucleofilo

Poiché il nucleofilo non partecipa allo stadio lento, la concentrazione o la nucleofilia del nucleofilo non hanno influenza sulla velocità della reazione
Questo significa che nucleofili deboli come acqua e alcoli possono reagire favorevolmente

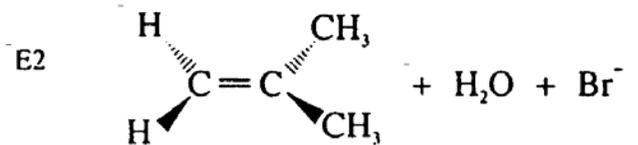
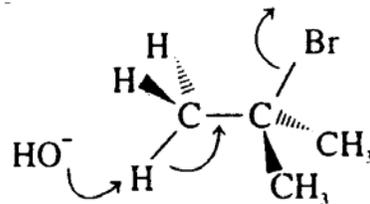
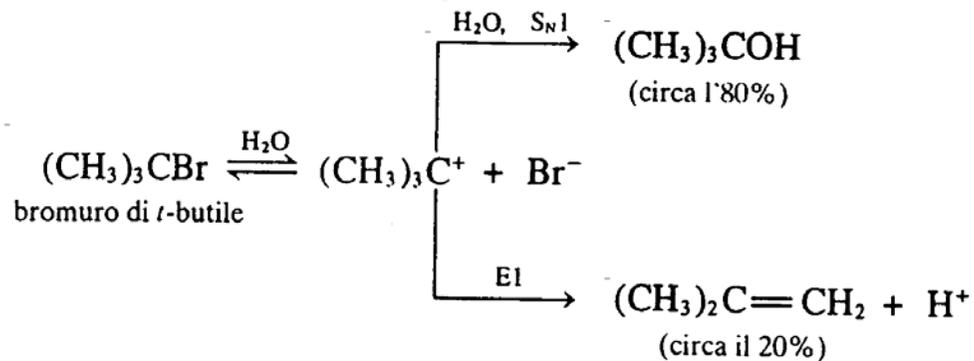
Confronto tra S_N1 e S_N2

<i>alogenuro</i>	S_N2	S_N1
Primario o CH_3	comune	rara *
Secondario	osservata a volte	osservata a volte
Terziario	rara	comune
Stereochimica	inversione	racemizzazione
Solvente	ritardata dai solventi polari protici	la velocità aumenta fortemente all'aumentare della polarità del solvente, perché gli intermedi sono ionici
Nucleofilo	la velocità dipende dalla concentrazione del nucleofilo; il meccanismo è favorito quando il nucleofilo è un anione	la velocità è indipendente dalla concentrazione del nucleofilo; il meccanismo è più probabile con i nucleofili neutri

* I substrati allilici e benzilici rappresentano le più comuni eccezioni (vedi problema 6.7).

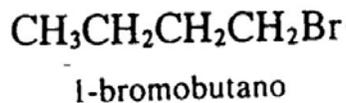
COMPETIZIONE FRA SOSTITUZIONE ED ELIMINAZIONE

Alogenuri terziari

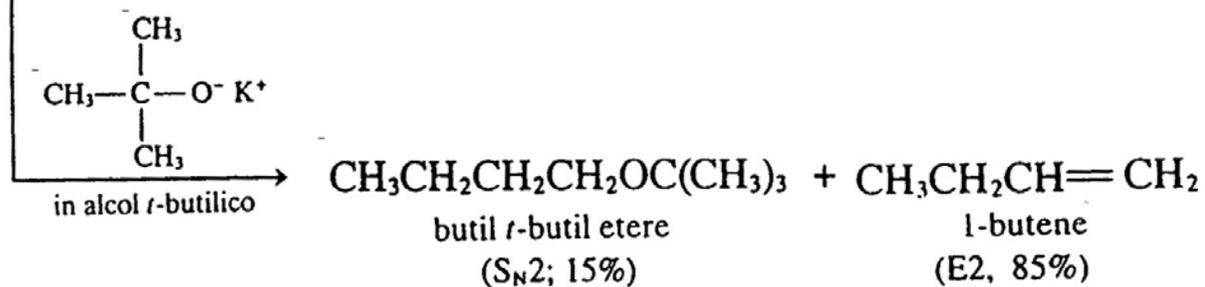
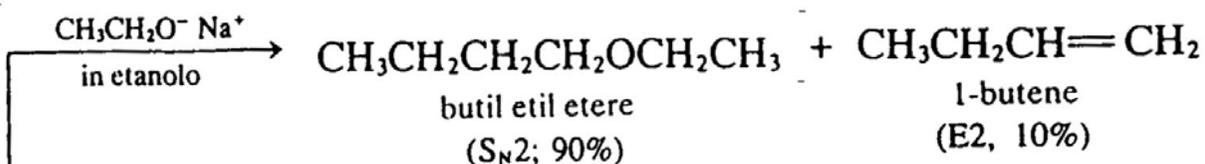


Alogenuri primari

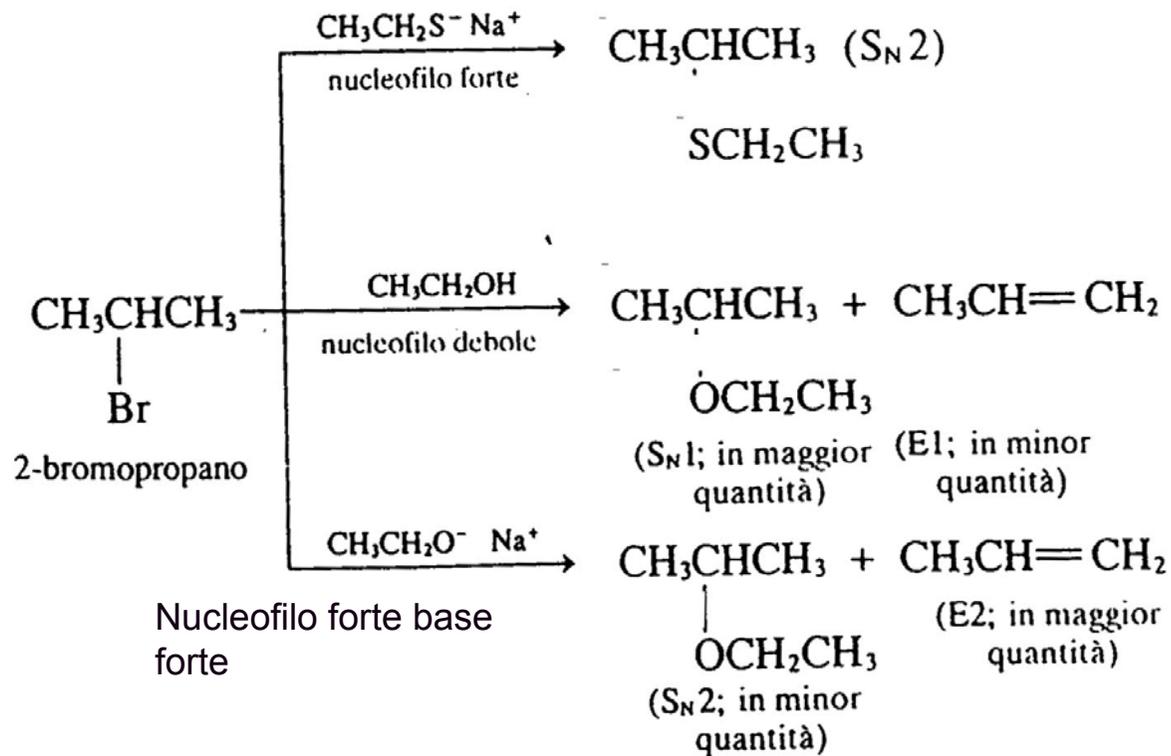
Nucleofilo
forte



base forte
non
nucleofila

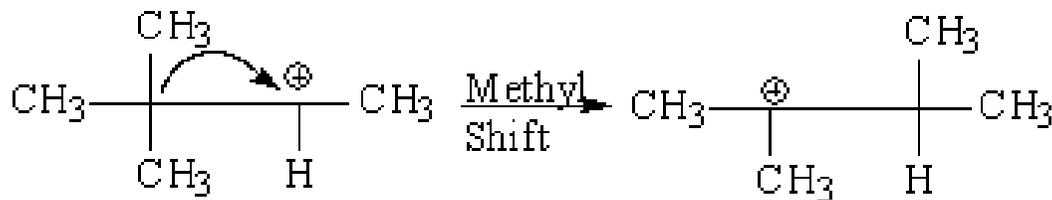
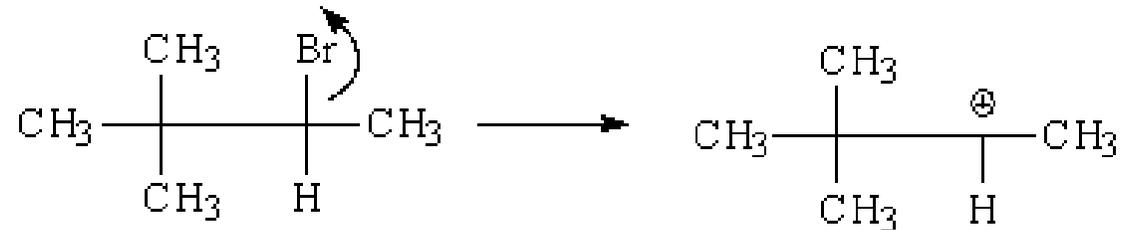


Alogenuri secondari



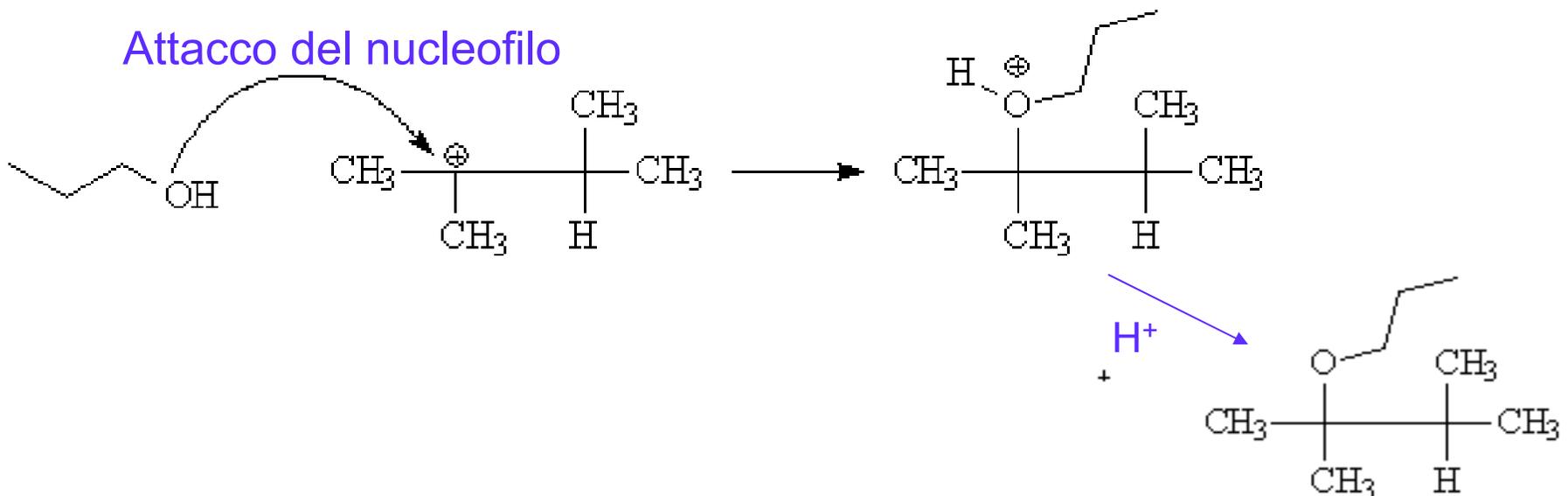
Problemi: Riarrangiamenti

Formazione del carbocatione



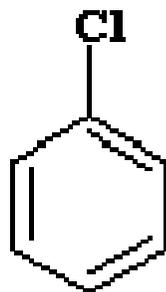
Il gruppo metilico può migrare sul carbonio cationico generando un carbocatione più stabile

Attacco del nucleofilo

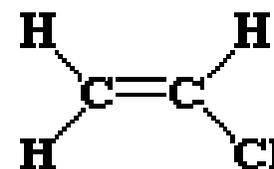


Alogeno derivati insaturi

In questi composti l'alogeno è legato direttamente ad un atomo di carbonio ibrido sp^2 .



clorobenzene

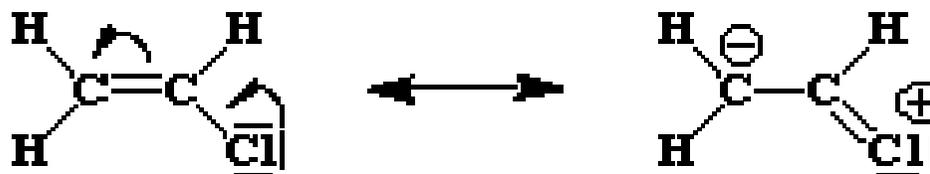


cloruro di vinile

Esistono strette analogie nelle proprietà degli alogenuri **vinilici** e **arilici**. Si può osservare innanzitutto come entrambi siano scarsamente reattivi (a differenza degli alogenuri alchilici) verso reazioni di sostituzione nucleofila.

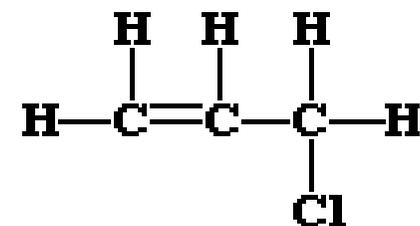
Gli alogeni hanno un duplice effetto: uno, **induttivo**, che tende ad impoverire di elettroni a causa della loro forte elettronegatività ed uno, **mesomero**, che tende a rifornire di elettroni a causa della possibilità di formare doppi legami.

Per il cloruro di vinile come per gli alogenuri arilici si possono scrivere strutture risonanti in cui, come si vede, il legame C - Cl è qualcosa di più di un legame semplice, potendo avere caratteristiche di doppio legame:

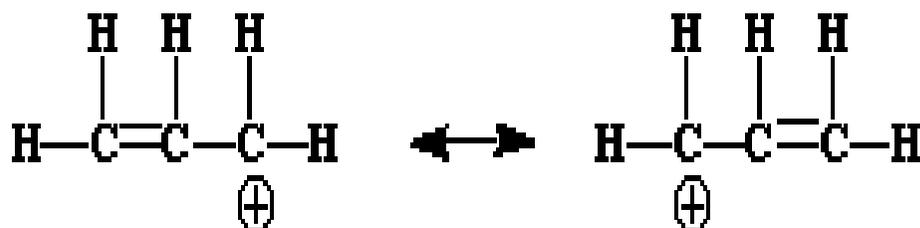


Come già fatto in precedenza, si potrebbe anche affermare che, poiché il carbonio legato all'alogeno ha ibridazione sp^2 , il legame C - Cl nel cloruro di vinile è più corto e più forte del legame tra l'alogeno e il carbonio sp^3 di un alogenuro saturo, avendo meno carattere "p" e più carattere "s". Queste osservazioni hanno in effetti un riscontro sperimentale: nel cloruro di vinile (e nel clorobenzene) il legame C - Cl misura ca. 1.69 Å, mentre è ca. 1.79 Å negli alogenuri alchilici. Di conseguenza, essendo il legame C - Cl più forte negli alogeno derivati insaturi, questi sono **meno reattivi** degli alogenuri alchilici rispetto alle reazioni di sostituzione nucleofila.

Con il cloruro di allile, il termine superiore della serie, si ritorna al caso di un alogenuro alchilico saturo: l'alogeno è infatti legato ad un atomo di carbonio sp^3 , per cui l'effetto induttivo favorisce il distacco dell'alogeno e rende facile la sostituzione nucleofila. L'alogenuro allilico è infatti più reattivo dell'alogenuro vinilico, poiché il corrispondente carbocatione è piuttosto stabile; è addirittura più reattivo di un alogenuro alchilico terziario poiché il carbocatione allilico è più stabile di un carbocatione terziario, essendo stabilizzato per risonanza.

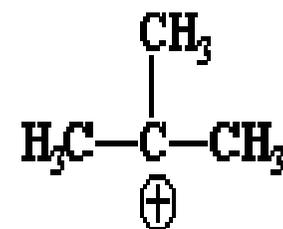


cloruro di allile



carbocatione allilico

molto stabile: due strutture risonanti



meno stabile:

una sola struttura