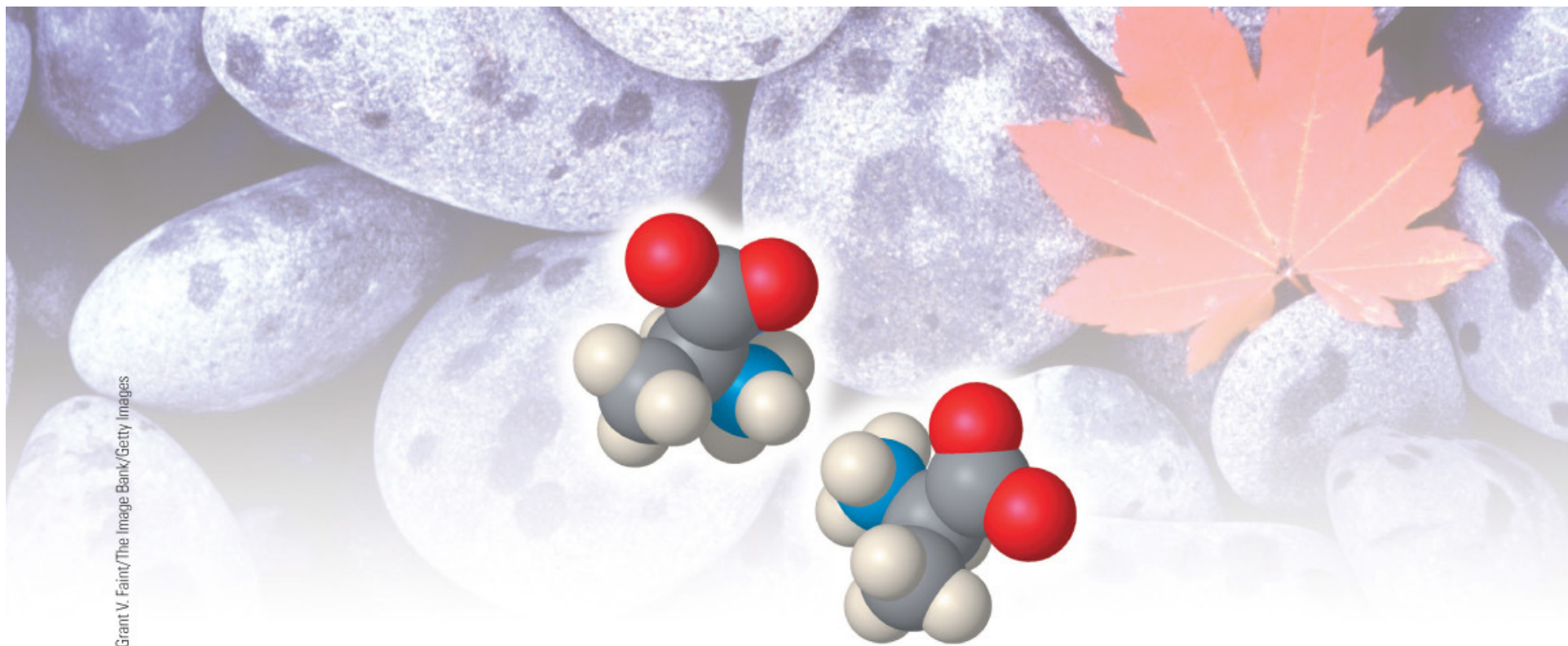
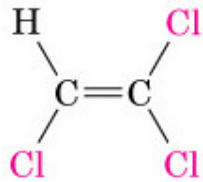


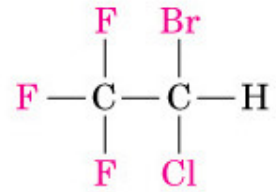
Alogenuri alchilici



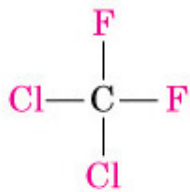
Varietà di funzione dei composti alogenati



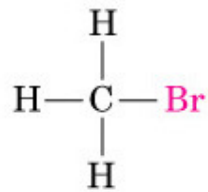
Tricloroetilene
(solvente)



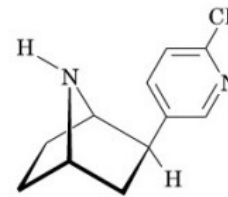
Alotano
(anestetico per inalazione)



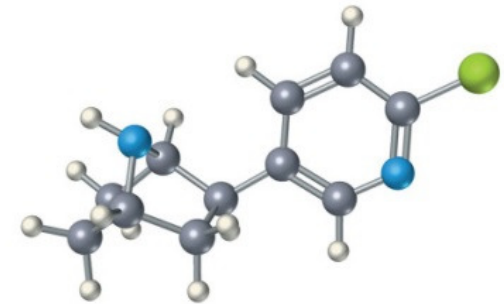
Diclorodifluorometano
(refrigerante)

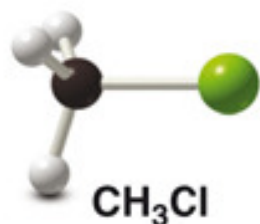


Bromometano
(fumigante)

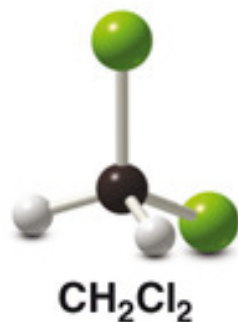


Epibatidina
(dalla rana ecuadoregna
Epipedobates tricolor)





- **Chloromethane (CH₃Cl)** is produced by giant kelp and algae and also found in emissions from volcanoes such as Hawaii's Kilauea. Almost all of the atmospheric chloromethane results from these natural sources.
-

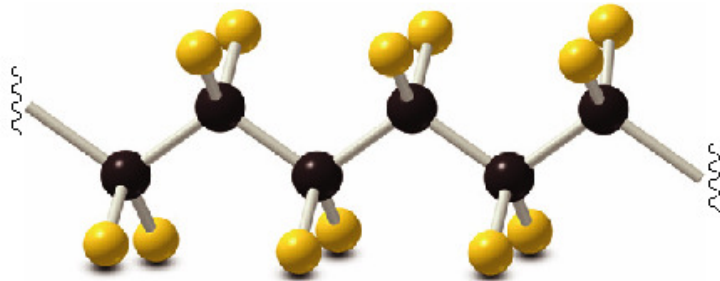
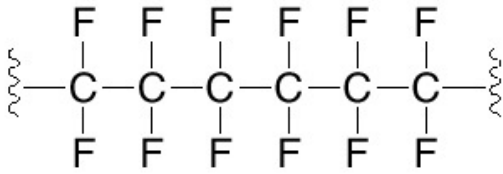


- **Dichloromethane (or methylene chloride, CH₂Cl₂)** is an important solvent, once used to decaffeinate coffee. Coffee is now decaffeinated by using supercritical CO₂ due to concerns over the possible ill effects of trace amounts of residual CH₂Cl₂ in the coffee. Subsequent studies on rats have shown, however, that no cancers occurred when animals ingested the equivalent of over 100,000 cups of decaffeinated coffee per day.
-

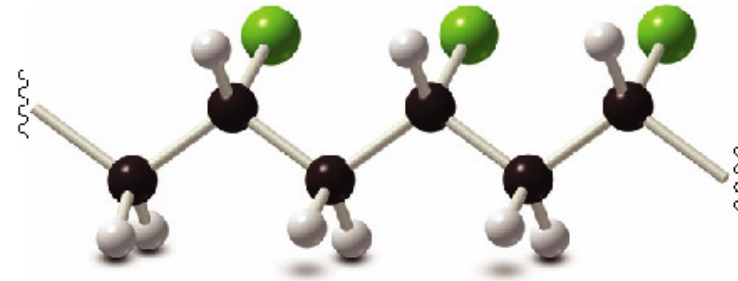
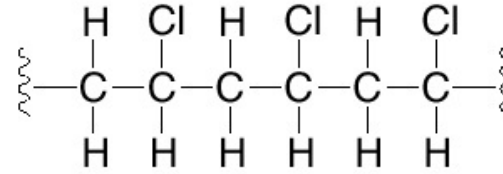


- **Halothane (CF₃CHClBr)** is a safe general anesthetic that has now replaced other organic anesthetics such as CHCl₃, which causes liver and kidney damage, and CH₃CH₂OCH₂CH₃ (diethyl ether), which is very flammable.

Alogenuri alchilici: funzioni



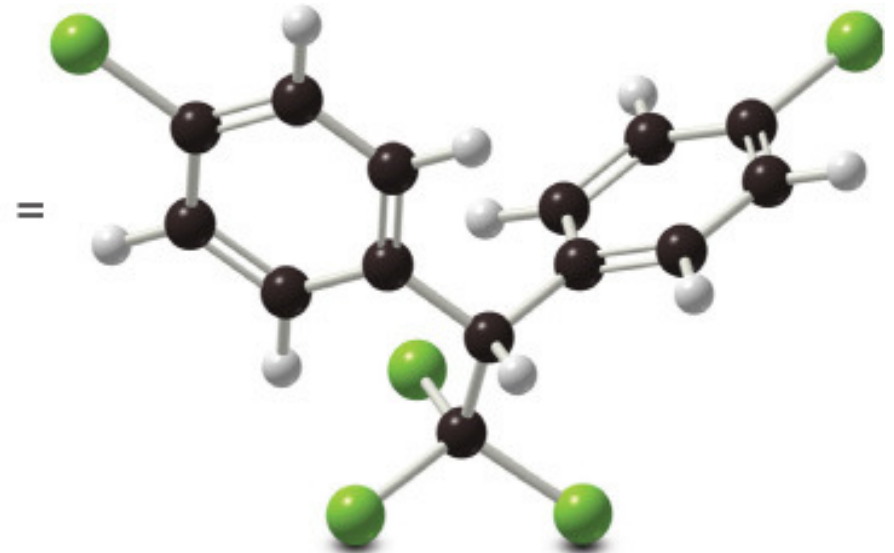
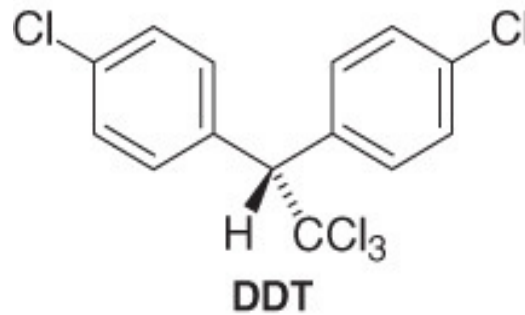
Teflon
(nonstick coating)



poly(vinyl chloride) (PVC)
(plastic used in films, pipes, and insulation)

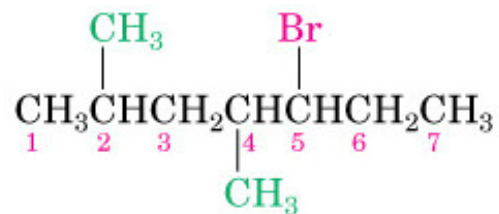


CFCl₃
CFC 11
Freon 11

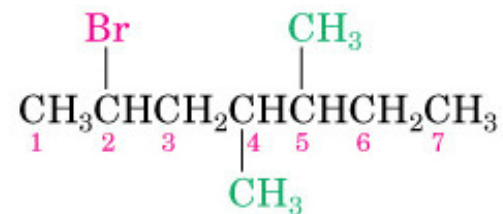


Alogenuri alchilici: nomenclatura

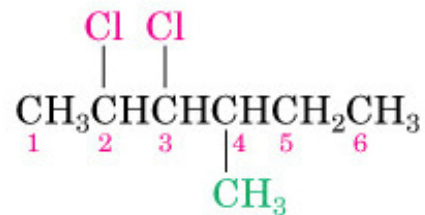
Alogenuri alchilici o aloalcani



5-Bromo-2,4-dimetileptano

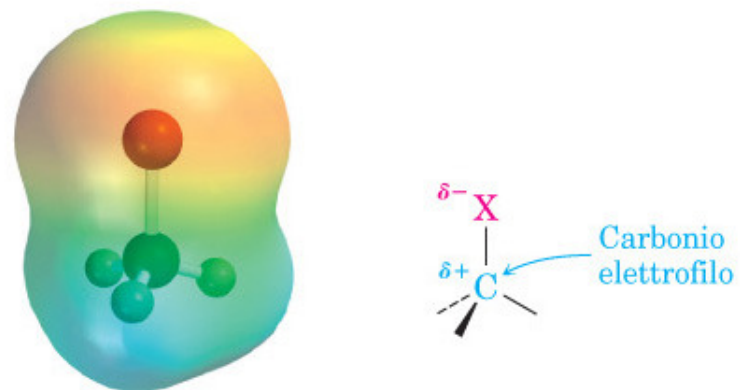


2-Bromo-4,5-dimetileptano

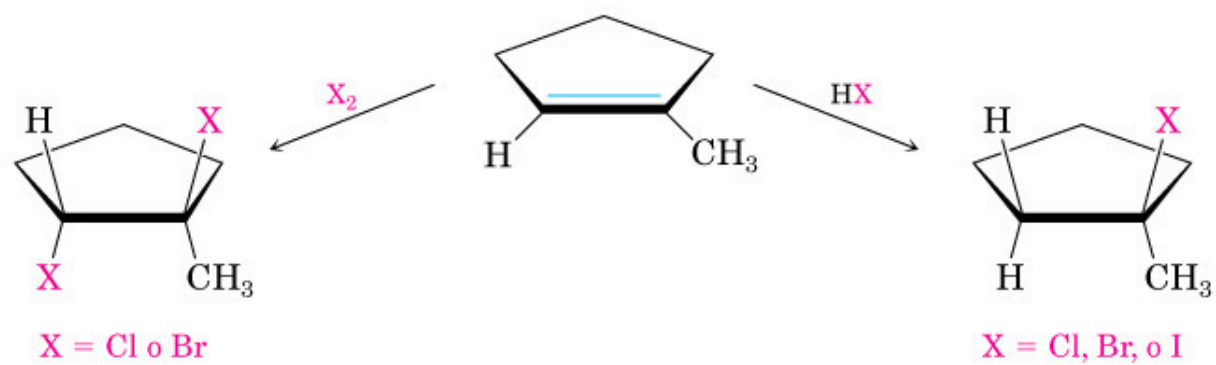


2,3-Dicloro-4-metilesano

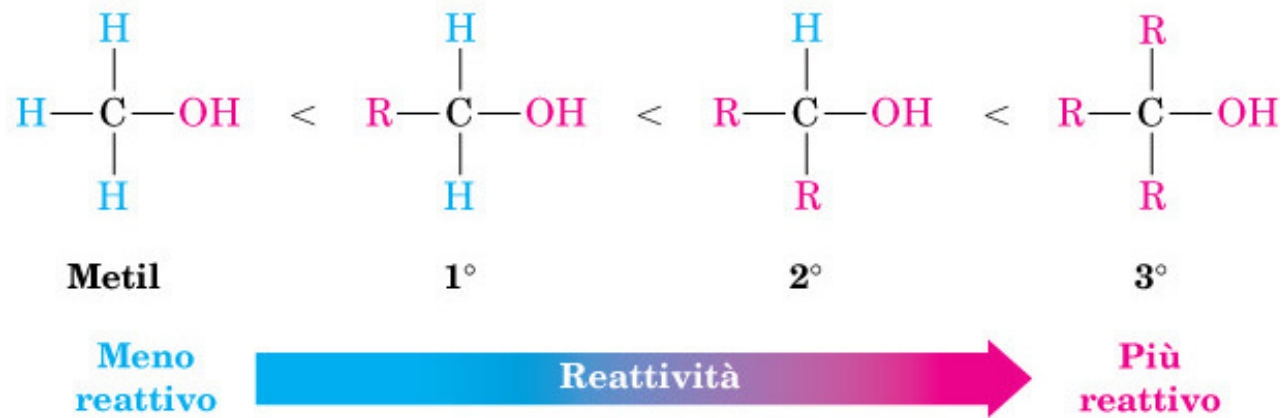
Polarità



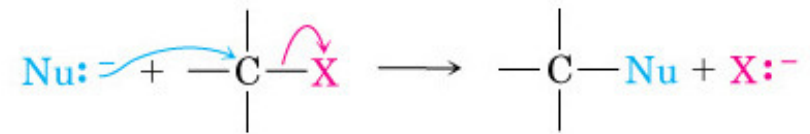
Sintesi da alogeni e acidi alogenidrici



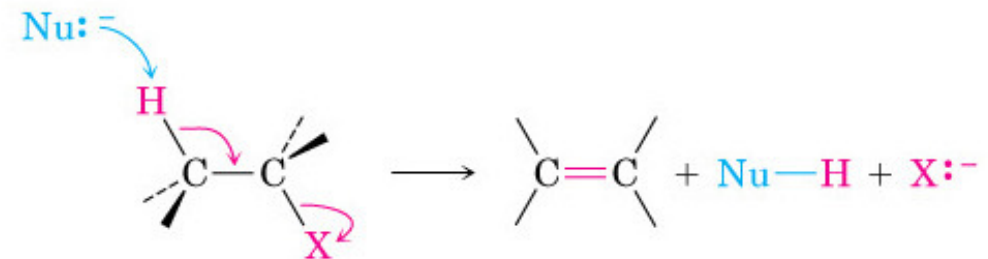
Sintesi da alcoli



Sostituzione



Eliminazione

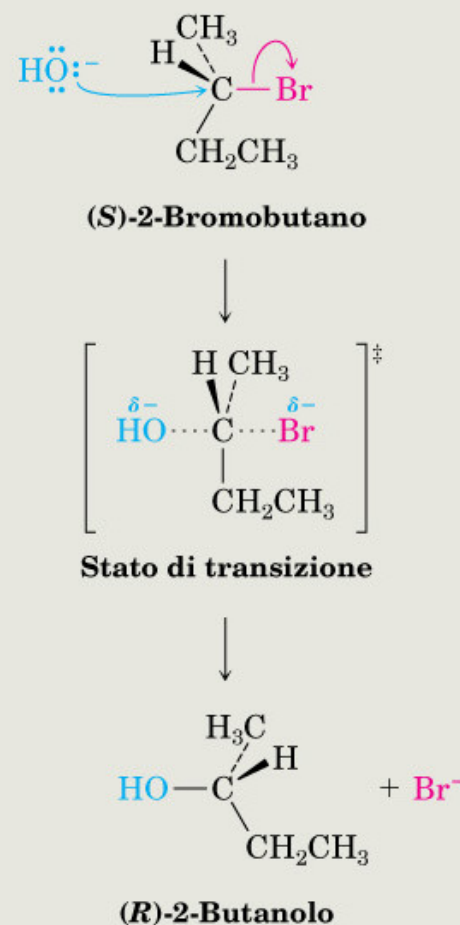


Alogenuri alchilici: S_N2

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.

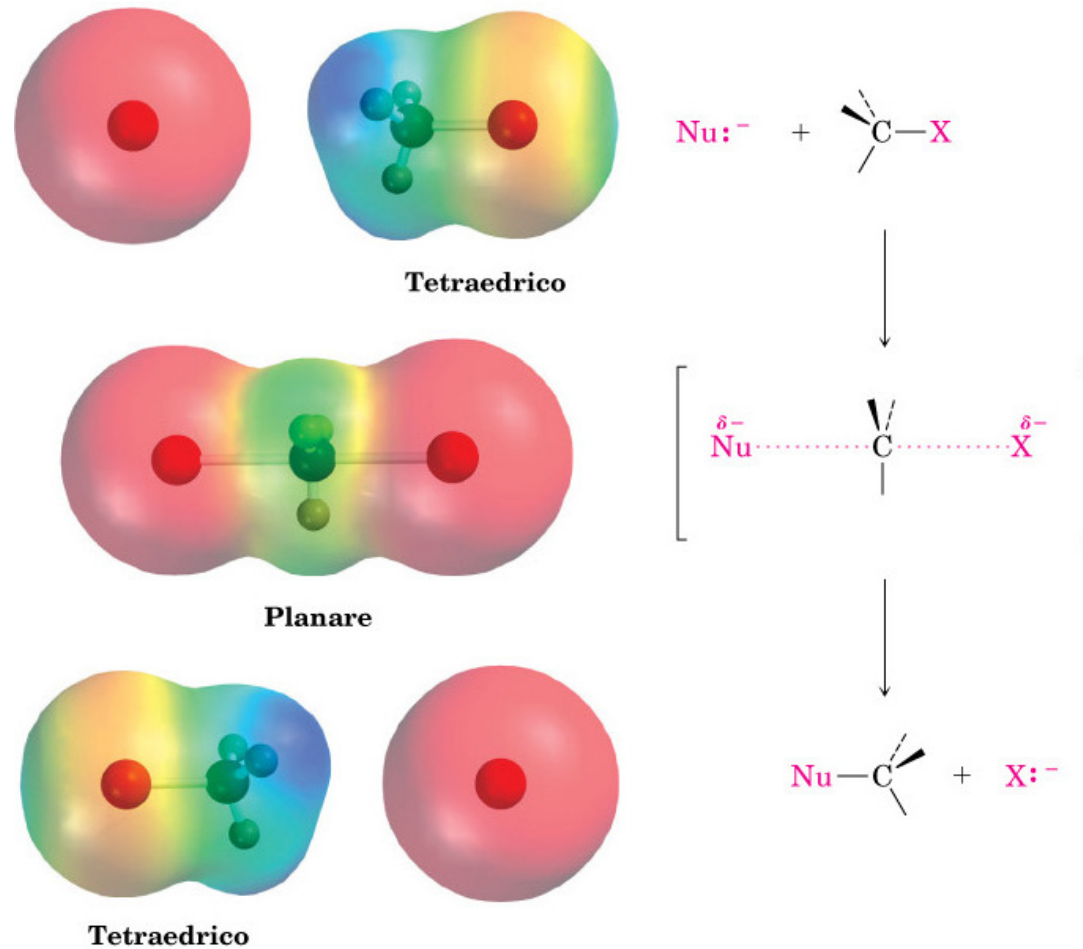
Il nucleofilo OH⁻ usa la sua coppia di elettroni non condivisi per attaccare l'atomo di carbonio dell'alogeno alchilico dalla parte opposta rispetto all'alogeno. Si forma quindi uno stato di transizione con il legame C-OH parzialmente formato e il legame C-Br parzialmente rotto.

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.

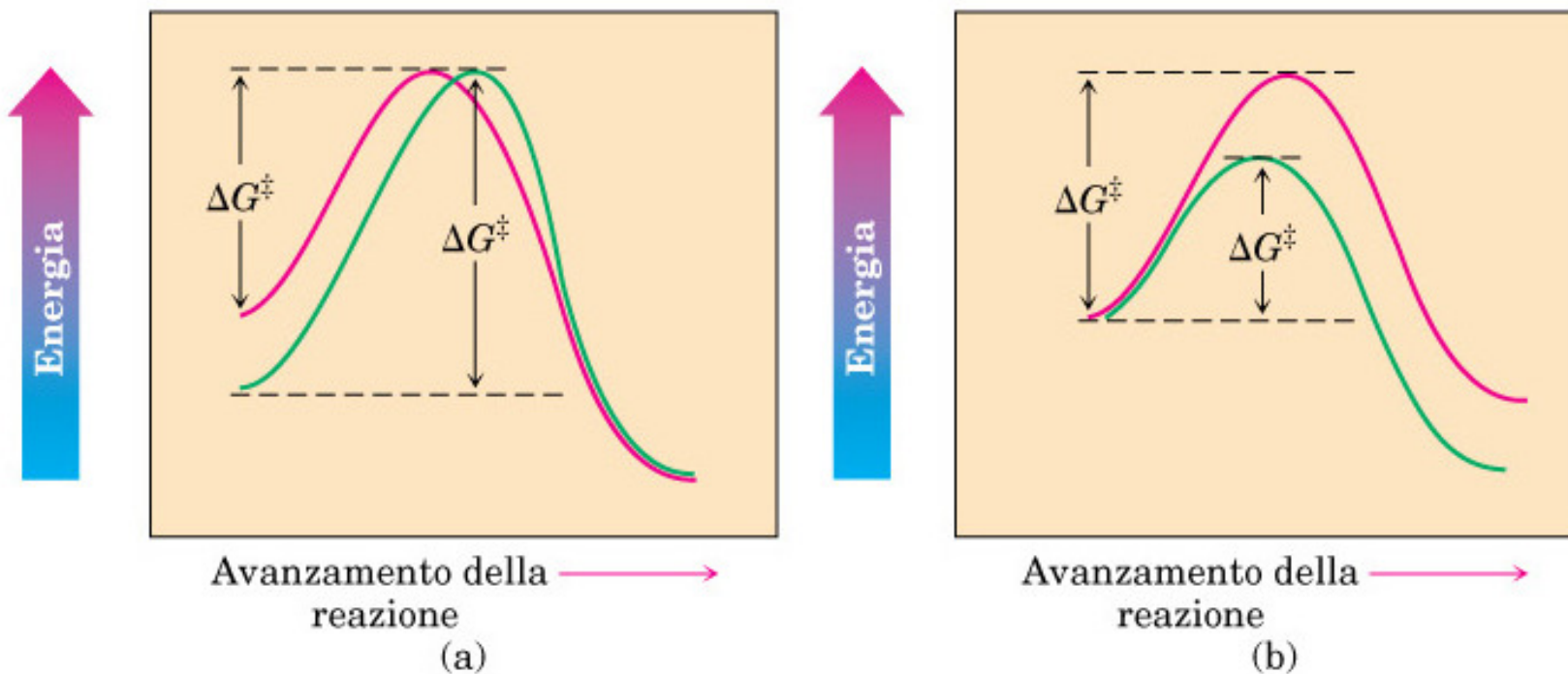


Alogenuri alchilici: S_N2

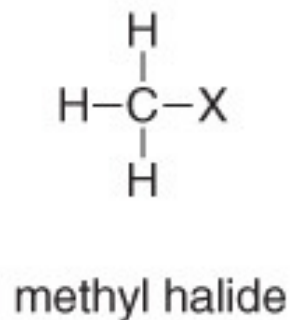
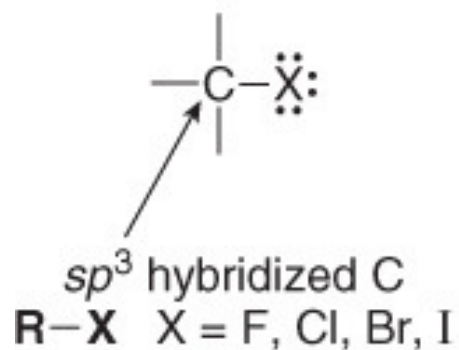
Nello stato di transizione della reazione S_N2 l'atomo di carbonio ed i tre legami restanti hanno una configurazione planare. Le mappe di potenziale elettrostatico mostrano che la carica negativa (rosso) è delocalizzata nello stato di transizione.



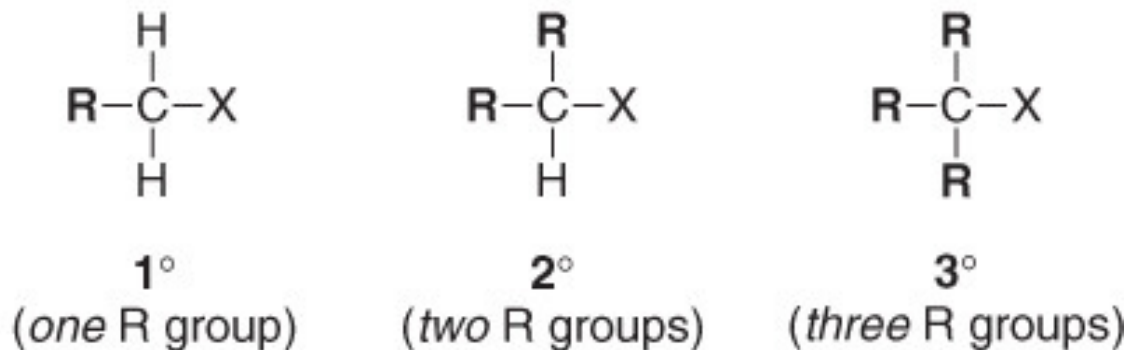
Effetto del cambiamento di energia di reagenti e stato di transizione sulla velocità di reazione. (a) Un'energia dei reagenti più elevata (curva rossa) corrisponde ad una reazione più veloce (ΔG^\ddagger più piccolo). (b) Un'energia dello stato di transizione più alta (curva rossa) corrisponde a una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



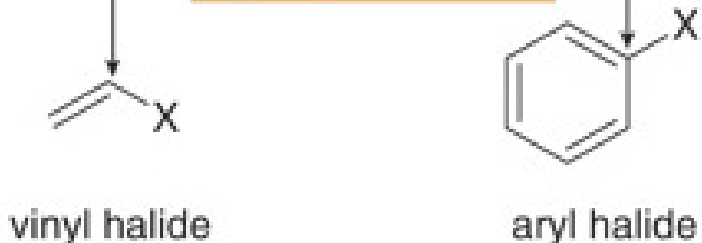
Alkyl halide



Classification of alkyl halides



sp^2 hybridized C



These organic halides are **unreactive** in the reactions discussed in Chapter 7.

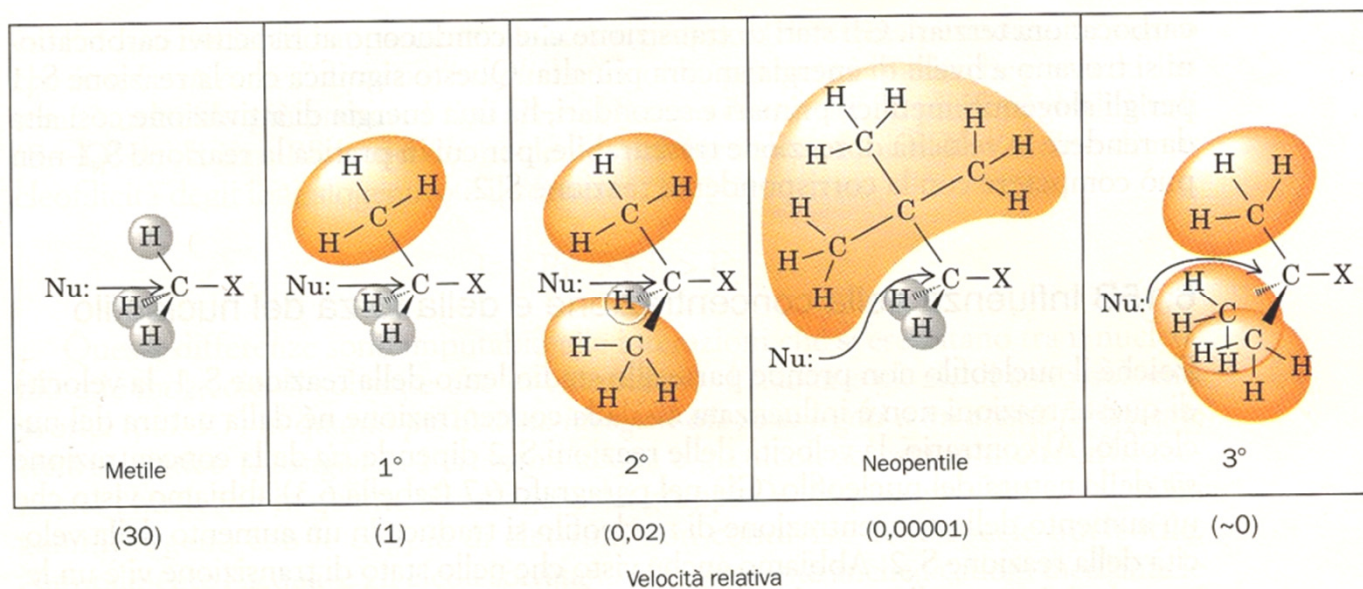
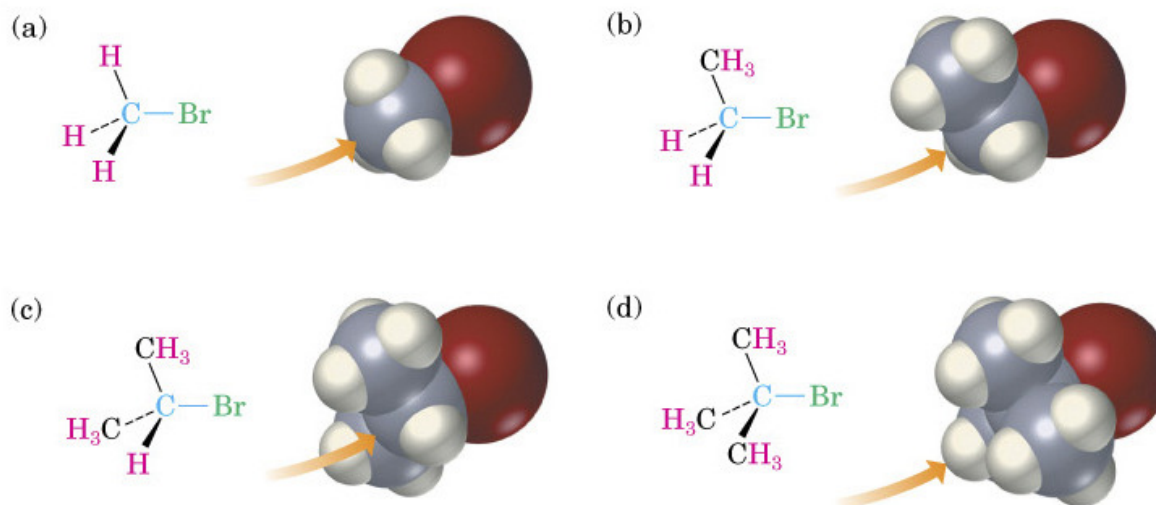
sp^3 hybridized C



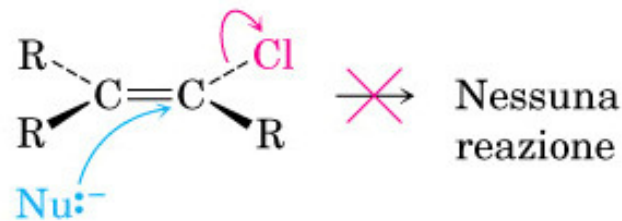
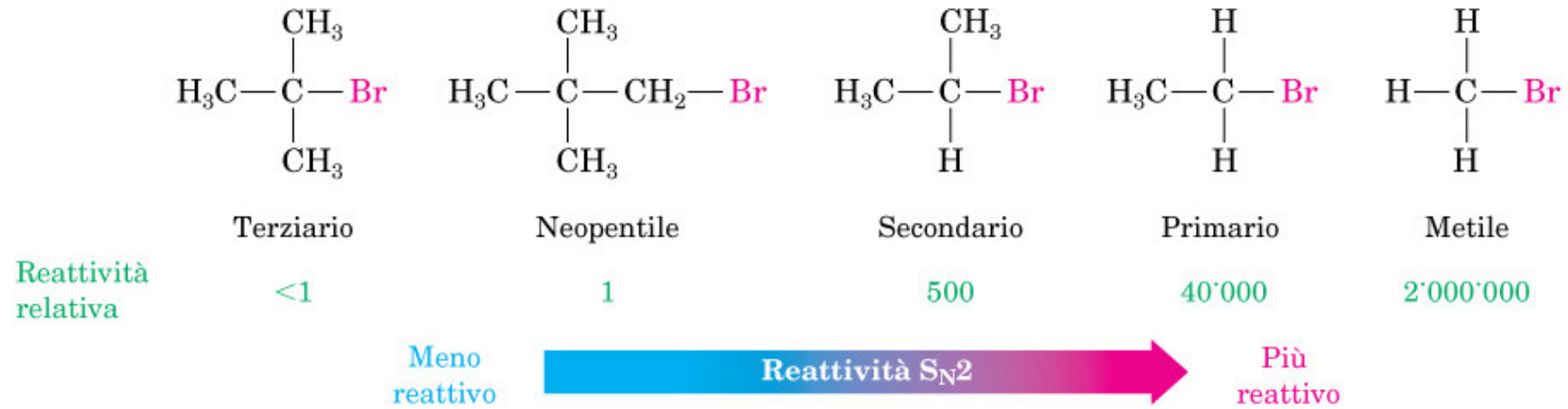
These organic halides do participate in the reactions discussed in Chapter 7.

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



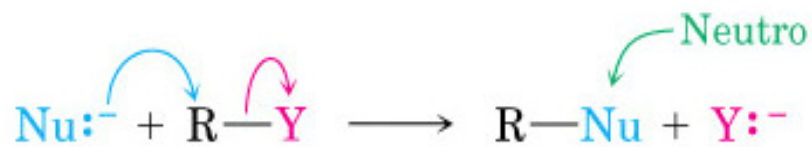
Alogenuro vinilico



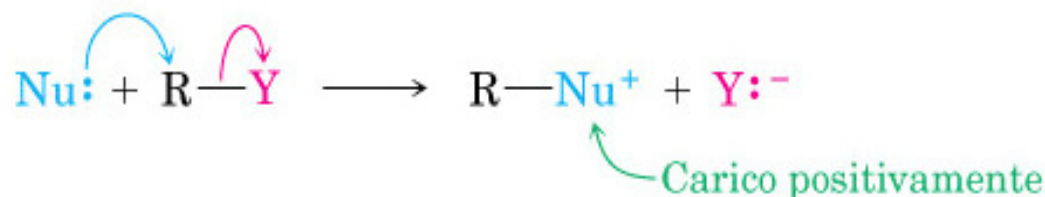
Le reazioni S_N2 avvengono solo in corrispondenza di siti di reazione poco ingombri

Natura del gruppo entrante

**Nu:⁻ carico
negativamente**



Nu: neutro



	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						Più reattivo	

La nucleofilicità

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

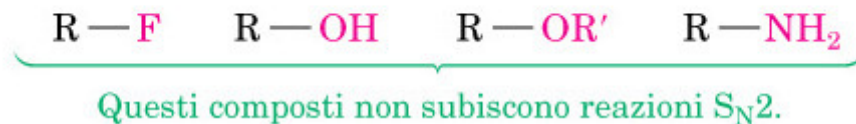
Natura del gruppo uscente

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

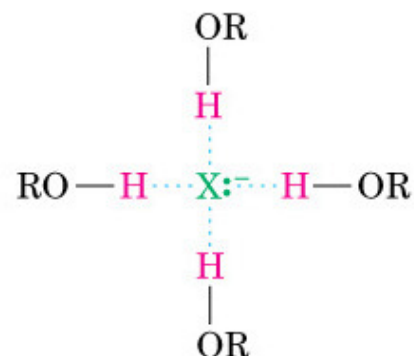
Basi deboli, stabilizzano la carica negativa



Stato di transizione
(La carica negativa è delocalizzata
su Nu: e Y)



Effetto del solvente



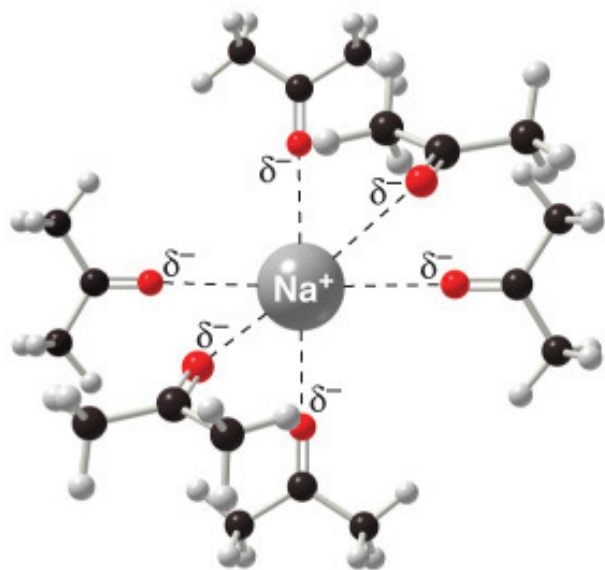
Anione solvatato
(nucleofilità ridotta a causa dell'aumentata stabilità dello stato fondamentale)

Solventi polari aprotici favoriscono la S_N2

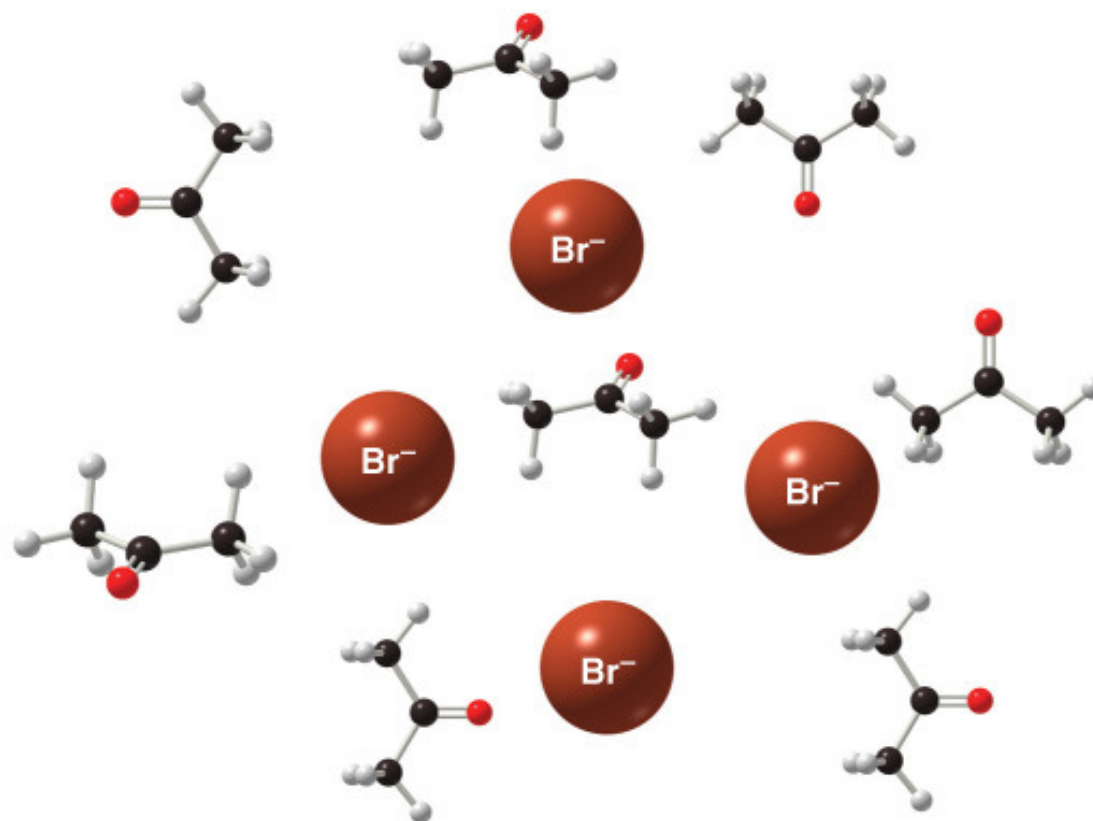


Solvente	CH ₃ OH	H ₂ O	DMSO	DMF	CH ₃ CN	HMPA
Reattività relativa	1	7	1'300	2'800	5'000	200'000
	Meno reattivo					Più reattivo

Effetto del solvente



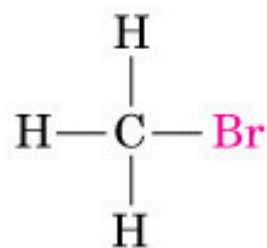
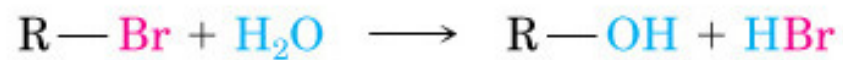
$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{O}$ solvates Na^+ well by ion-dipole interactions.



Br^- anions are surrounded by solvent but not well solvated by the $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{O}$ molecules.

Caratteristiche generali

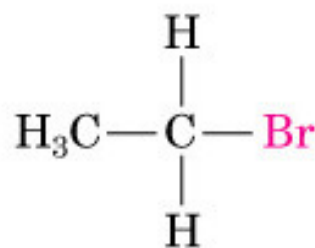
Characteristic	Result
Kinetics	<ul style="list-style-type: none">• Second-order kinetics; rate = $k[\text{RX}][:\text{Nu}^-]$
Mechanism	<ul style="list-style-type: none">• One step
Stereochemistry	<ul style="list-style-type: none">• Backside attack of the nucleophile• Inversion of configuration at a stereogenic center
Identity of R	<ul style="list-style-type: none">• Unhindered halides react fastest.• Rate: $\text{CH}_3\text{X} > \text{RCH}_2\text{X} > \text{R}_2\text{CHX} > \text{R}_3\text{CX}$



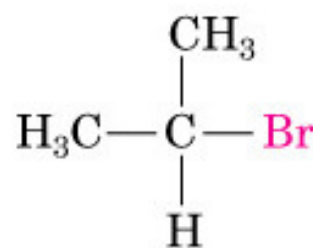
<1

Reattività
relativa

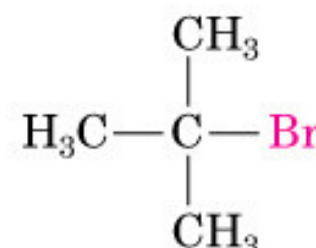
Meno
reattivo



1



12



1'200'000

Più
reattivo



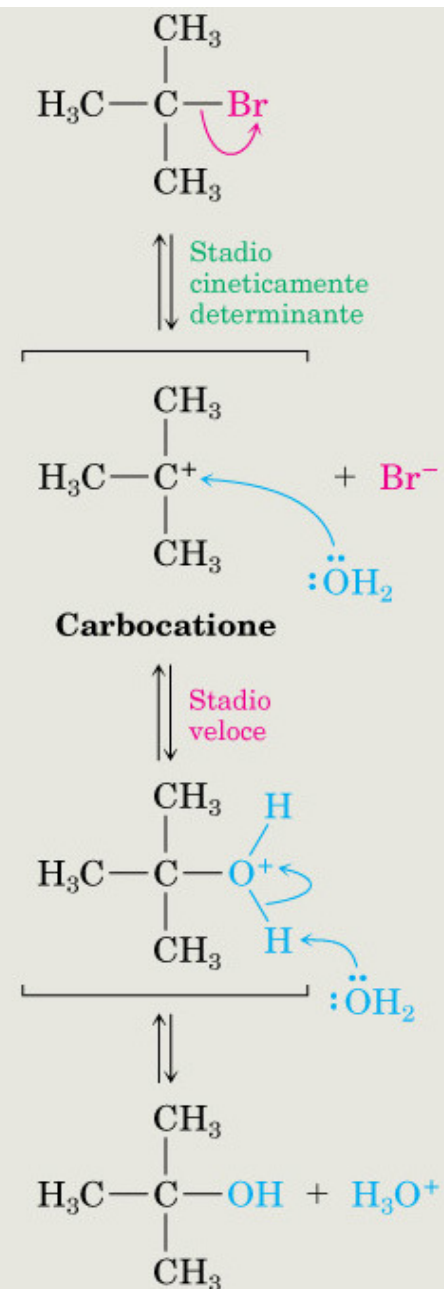
Reattività

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.

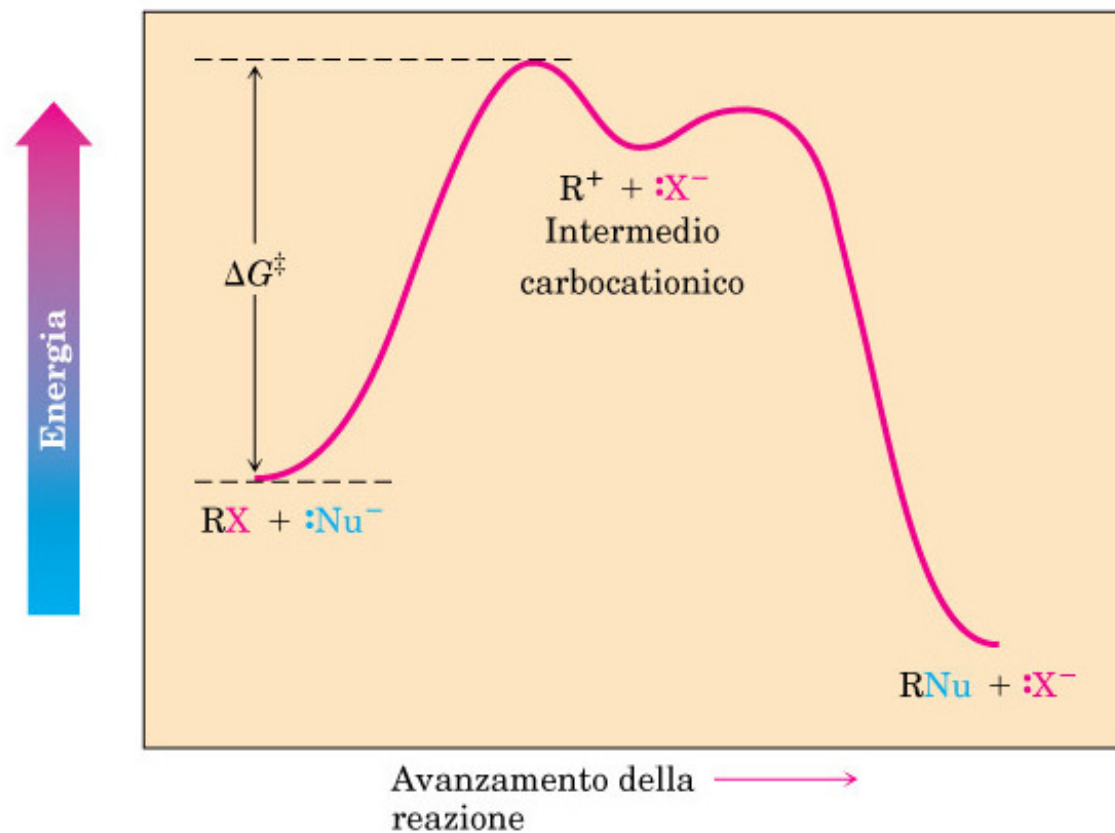
L'intermedio carbocationico reagisce con l'acqua, che agisce come nucleofilo, in uno stadio veloce che genera un alcol protonato come prodotto.

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



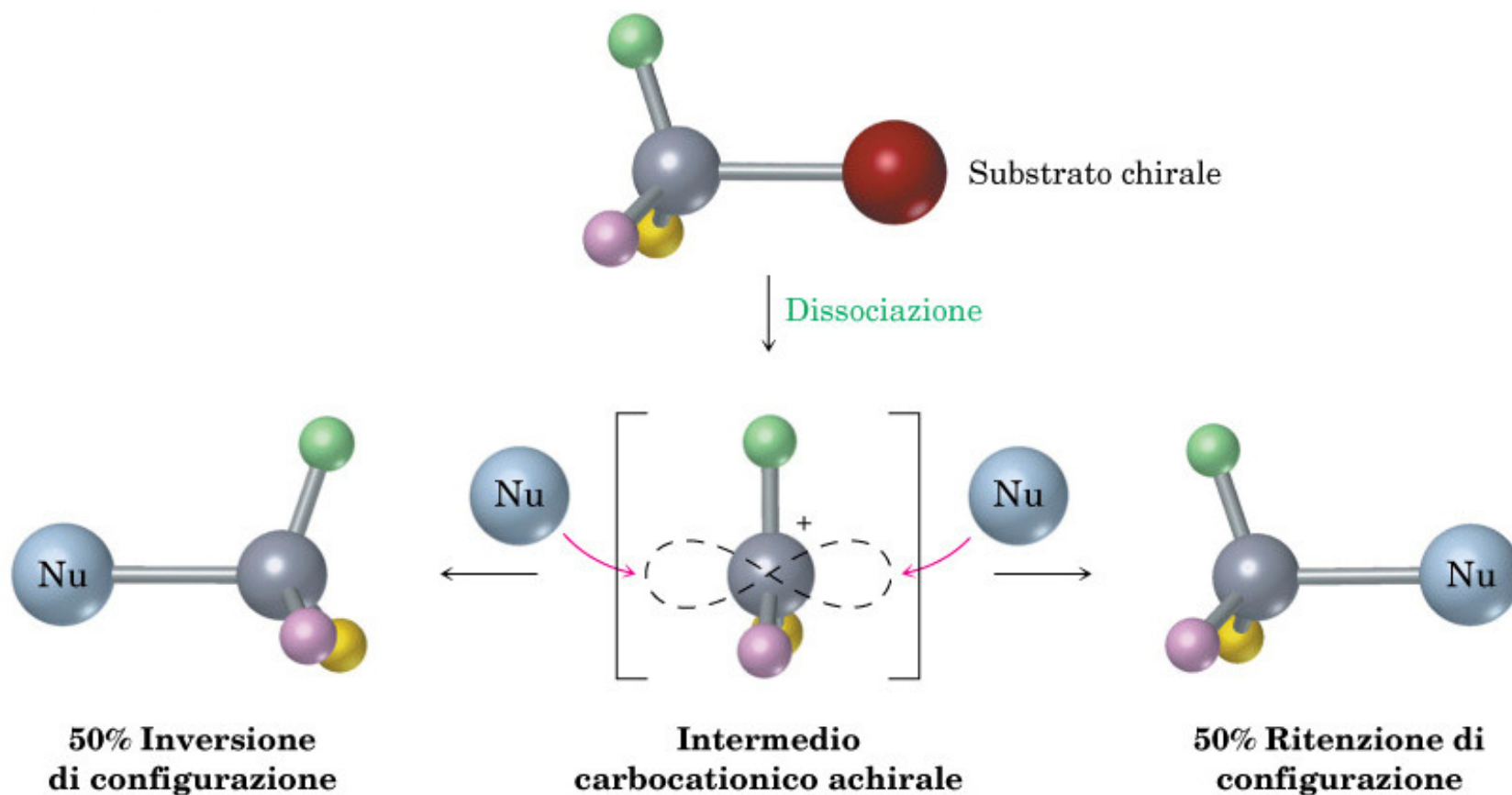
Alogenuri alchilici: S_N1

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

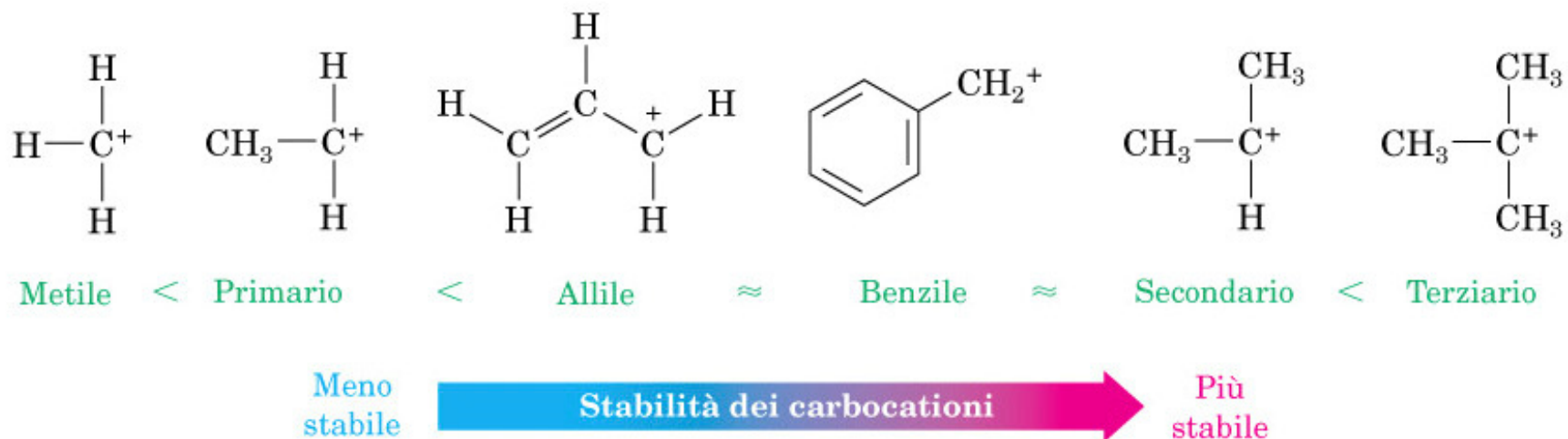


Alogenuri alchilici: S_N1

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

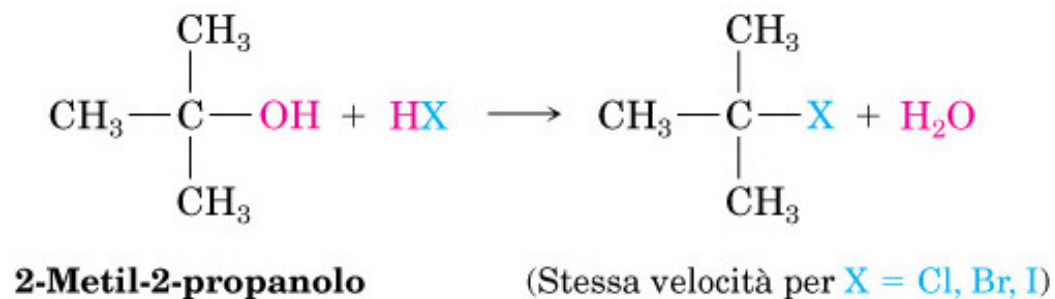


Il gruppo uscente



I migliori sono le basi coniugate di acidi forti

Il nucleofilo

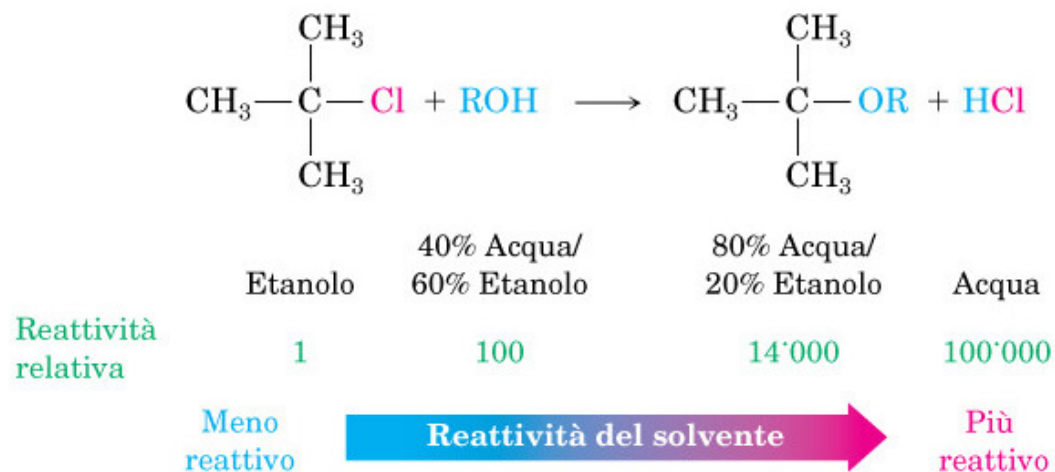
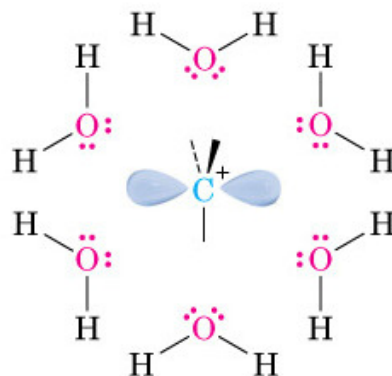


Non influenza la velocità di reazione

Alogenuri alchilici: 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.

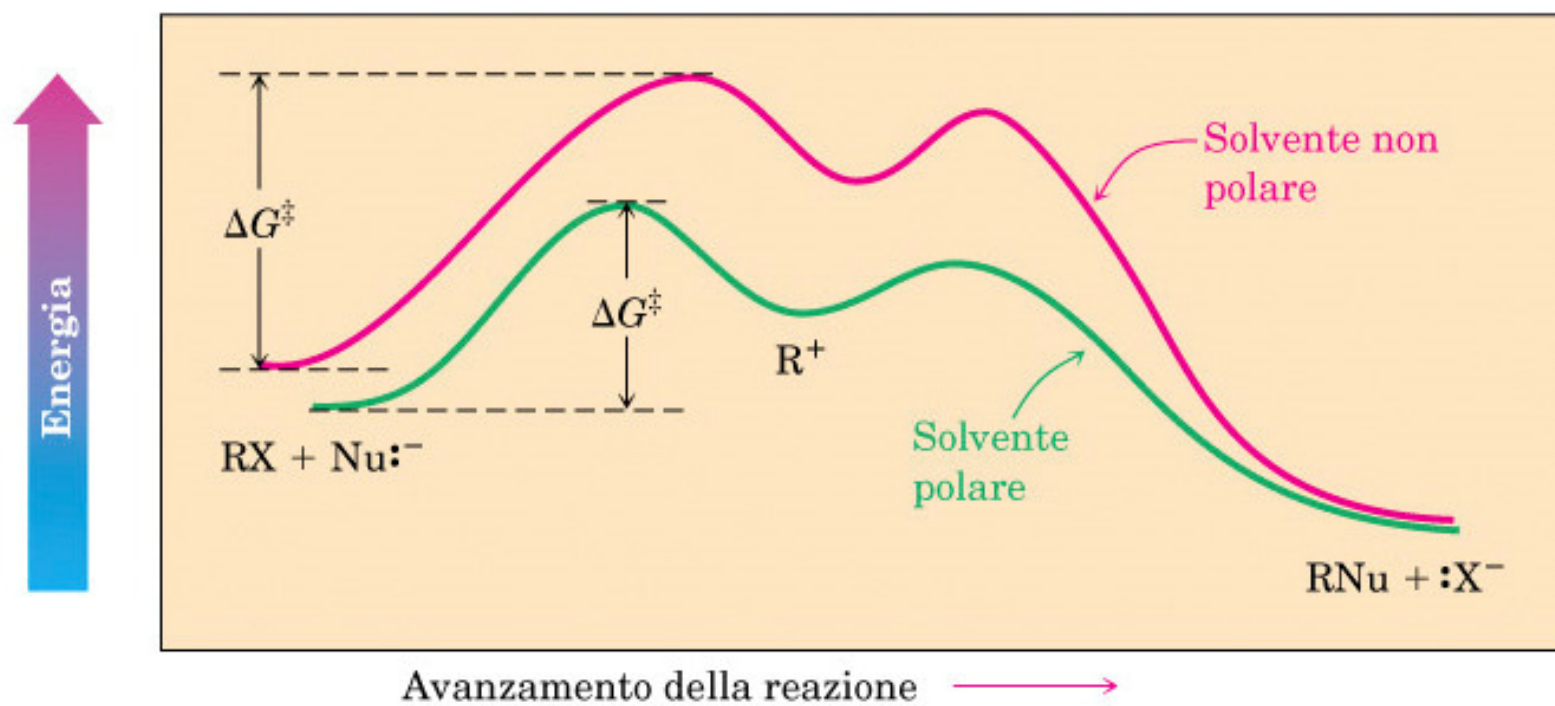
Favorite in solventi protici



Alogenuri alchilici: S_N1

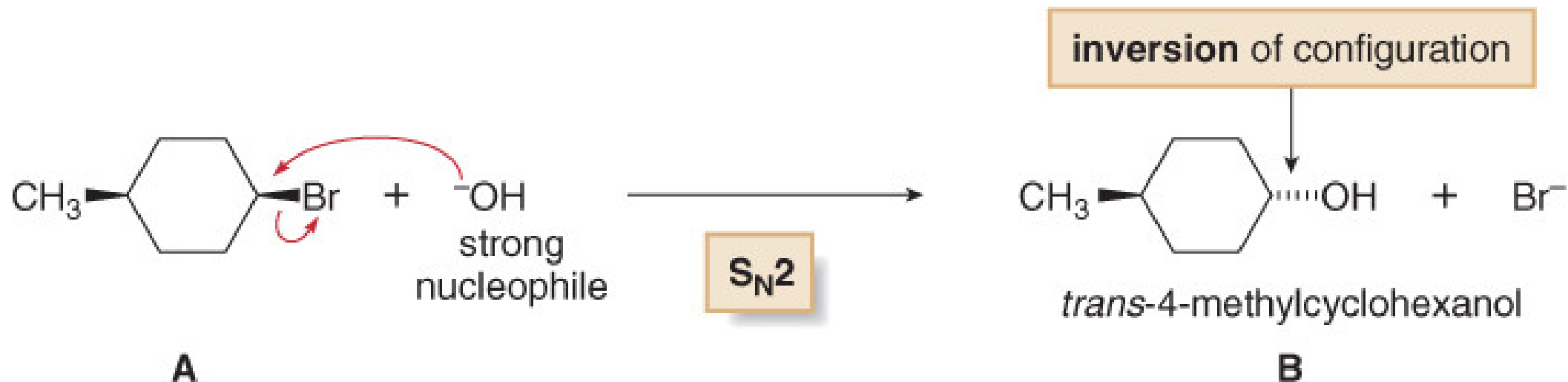
L'effetto solvente su una reazione S_N1 .

L'energia dello stato di transizione cala in un solvente polare.

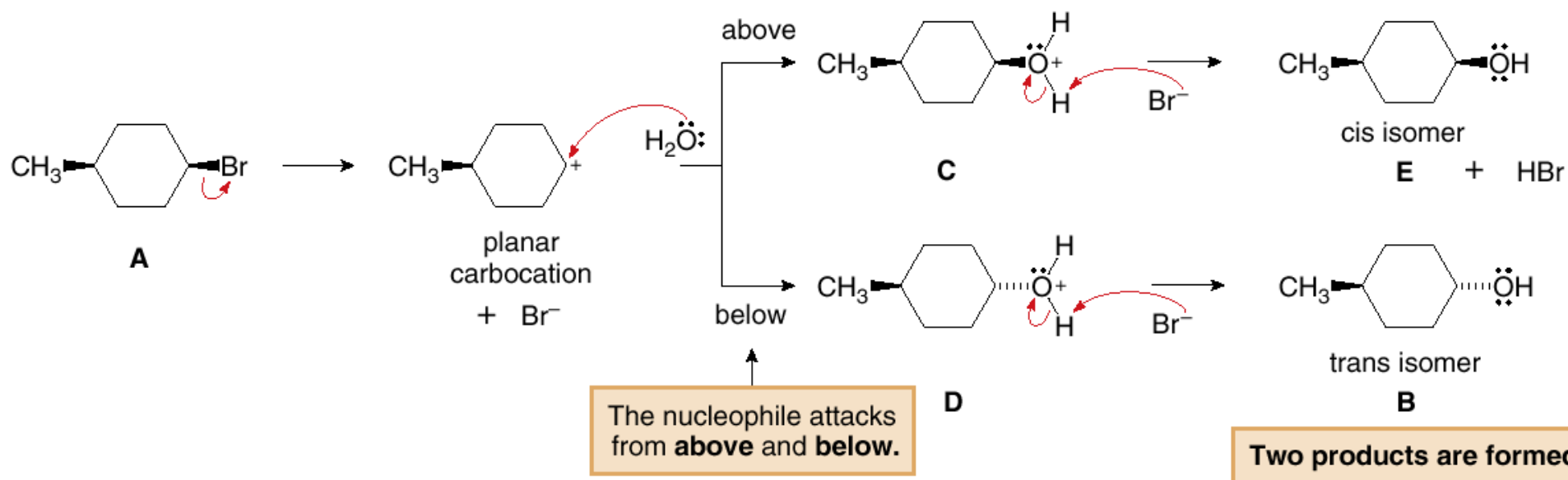


Alogenuri alchilici: S_N2 vs S_N1

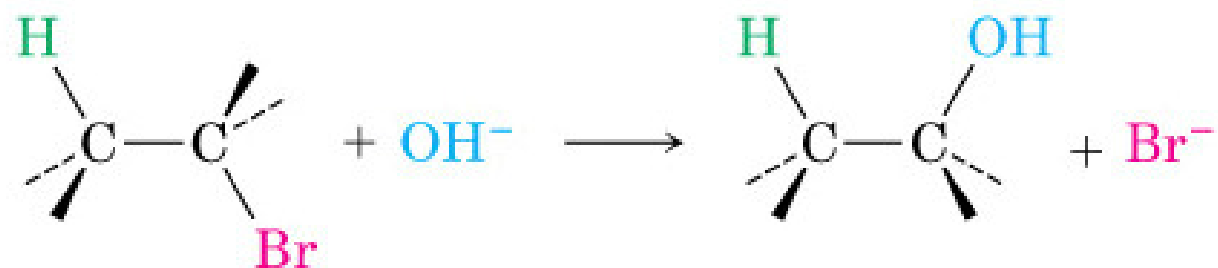
- The strong nucleophile favors an S_N2 mechanism.



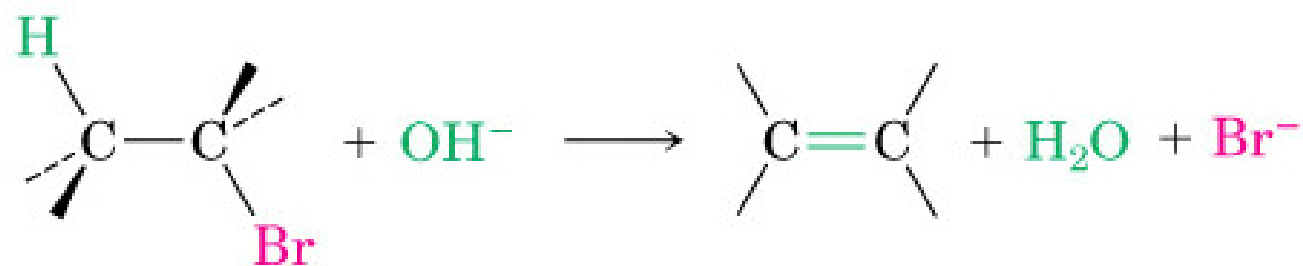
- The weak nucleophile favors an S_N1 mechanism.

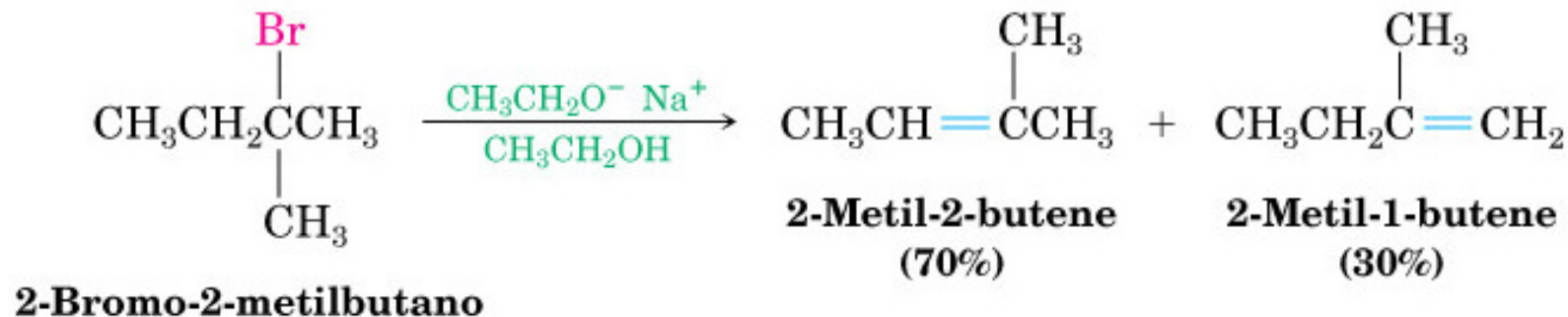
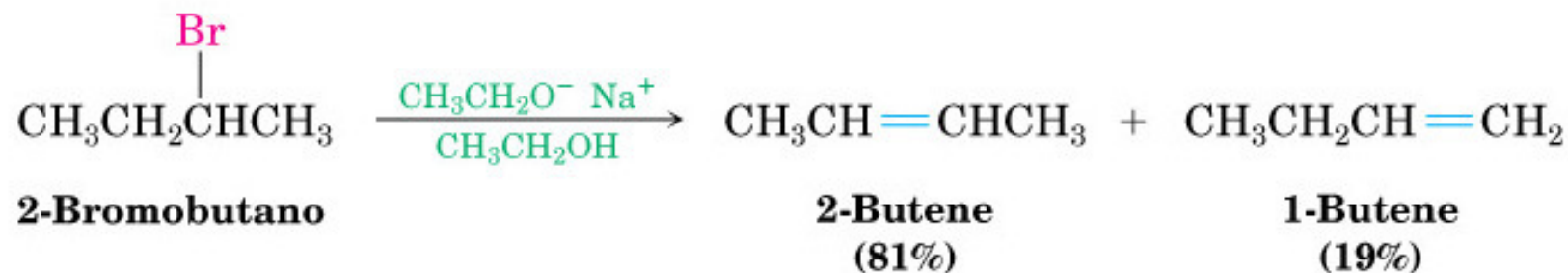


Sostituzione



Eliminazione



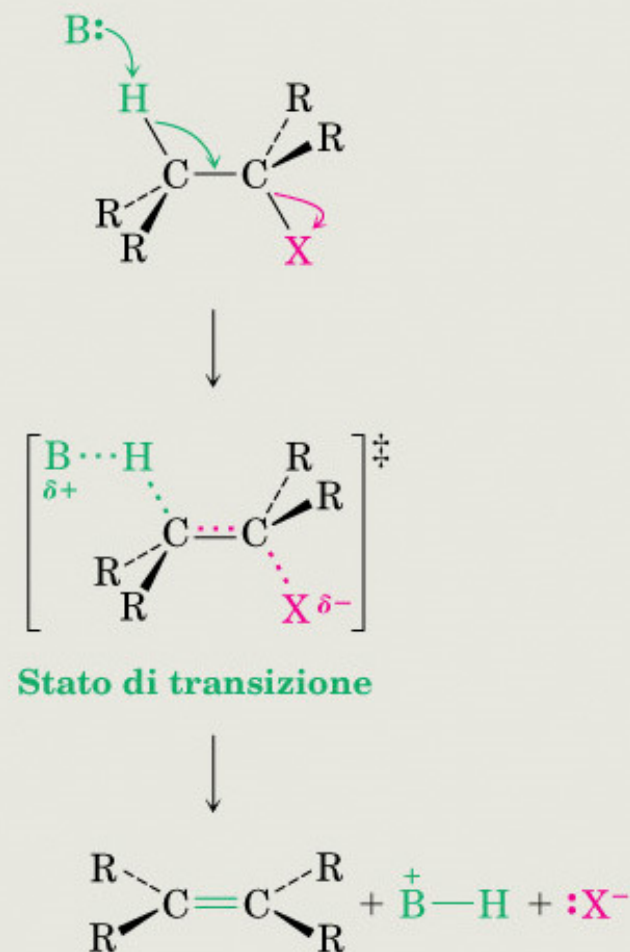


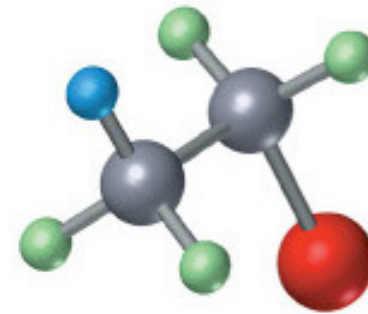
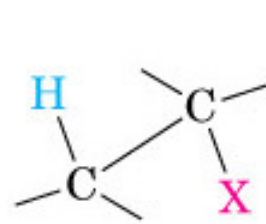
Nell'eliminazione il prodotto principale è l'alchene più sostituito

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.

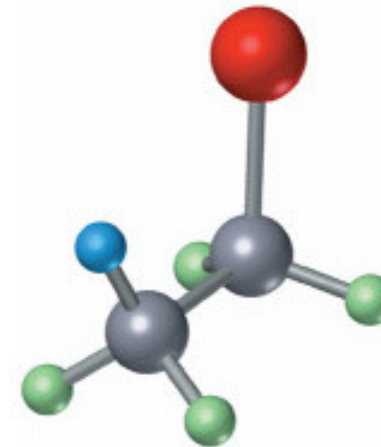
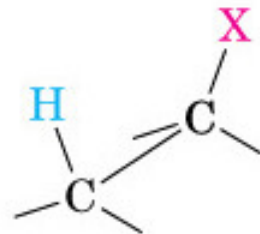
La base (B:) attacca l'idrogeno adiacente e lo rimuove quando il doppio legame inizia a formarsi e il gruppo X inizia ad uscire.

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.





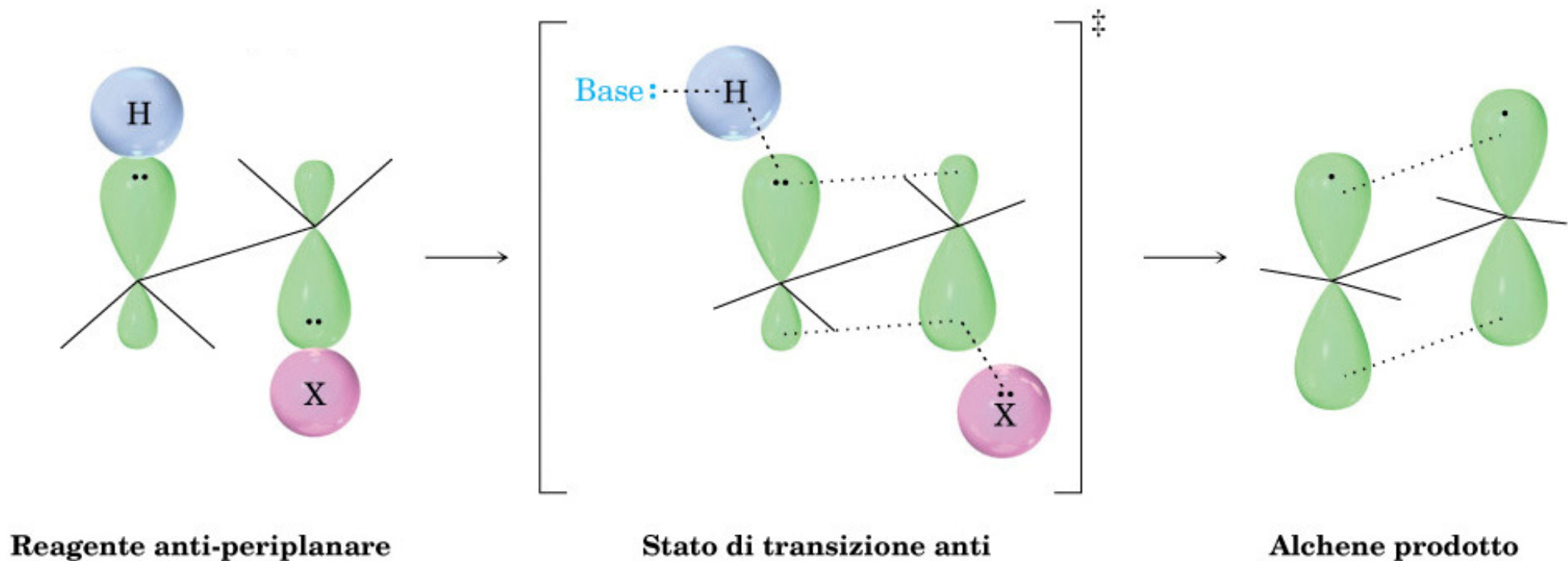
**Geometria anti-periplanare
(sfalsata, minore energia)**

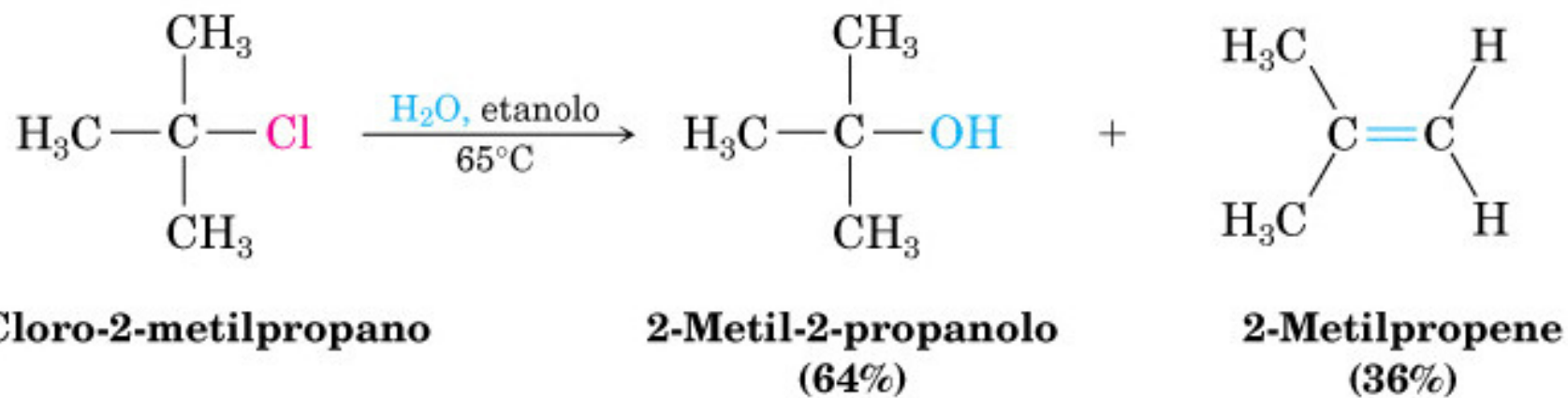


**Geometria sin-periplanare
(eclissata, maggiore energia)**

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.

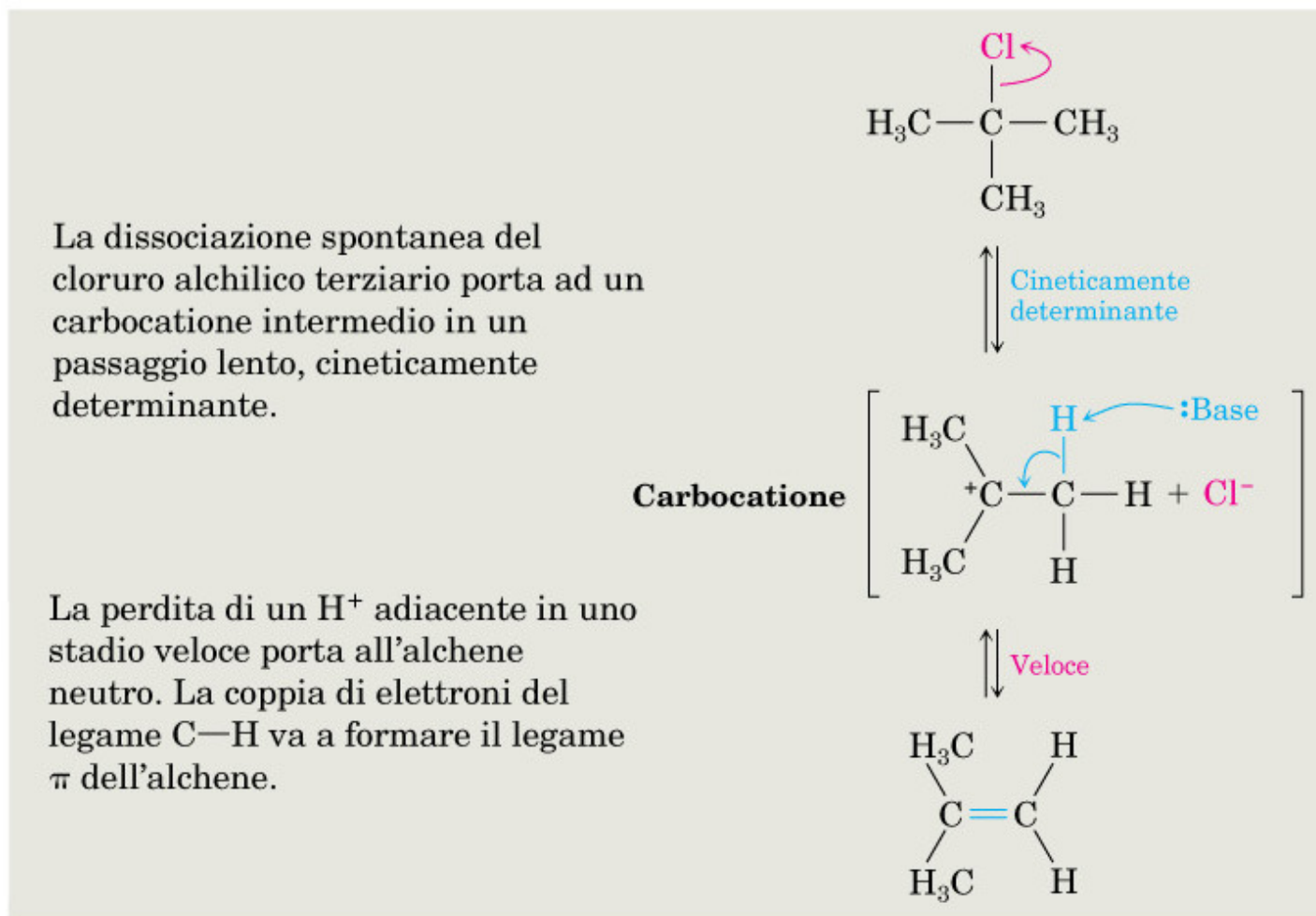




S_N1

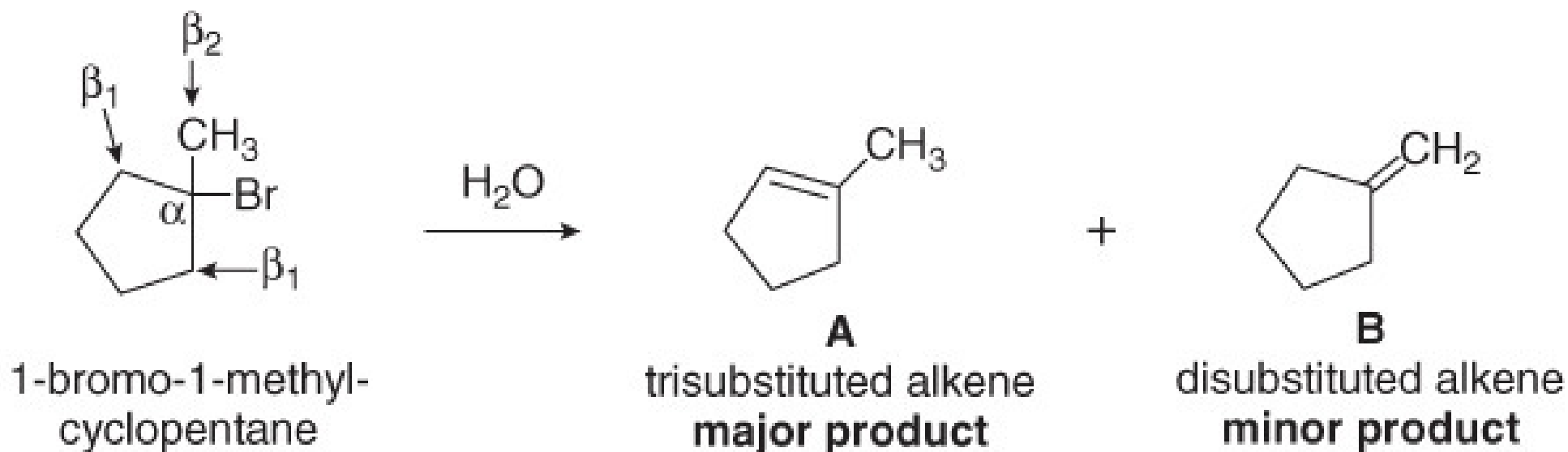
E1

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.



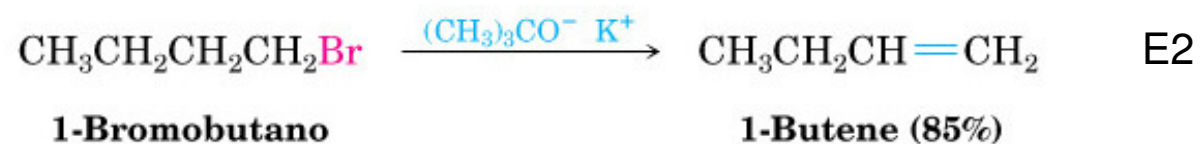
two different β carbons
labeled β_1 and β_2

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:

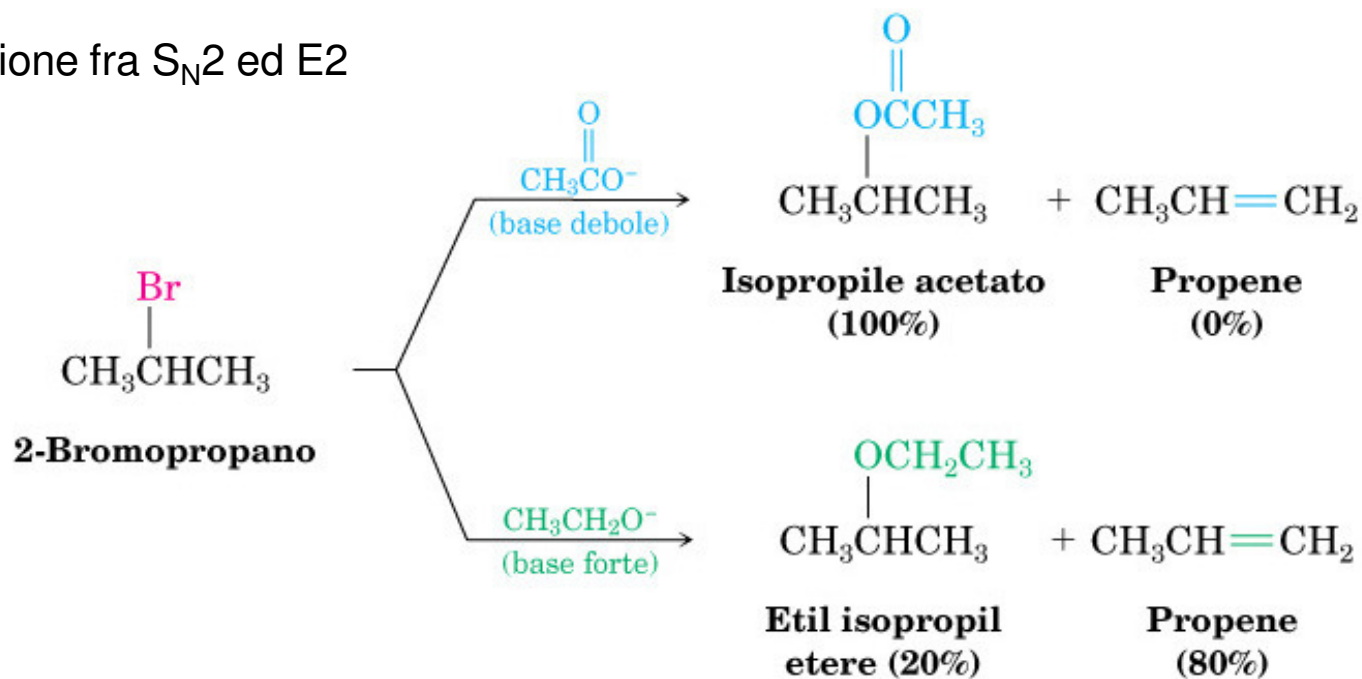
Buon nucleofilo (RS^- , I^- , CN^- , NH_3 , Br^-) favorisce $\text{S}_{\text{N}}2$



Base forte ingombrata favorisce E2

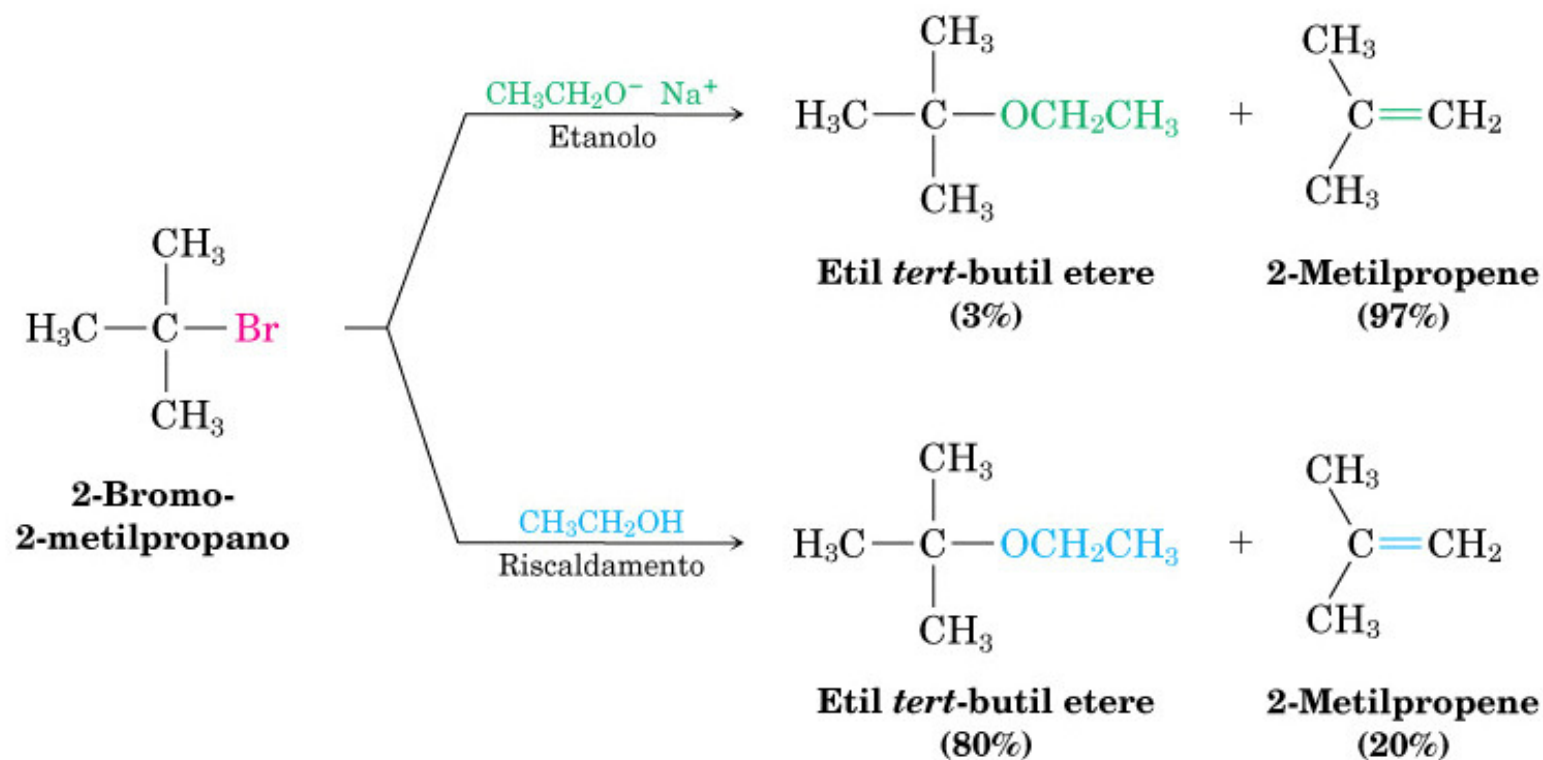
Substrati secondari:

Competizione fra S_N2 ed E2



Base forte favorisce E2

Substrati terziari:

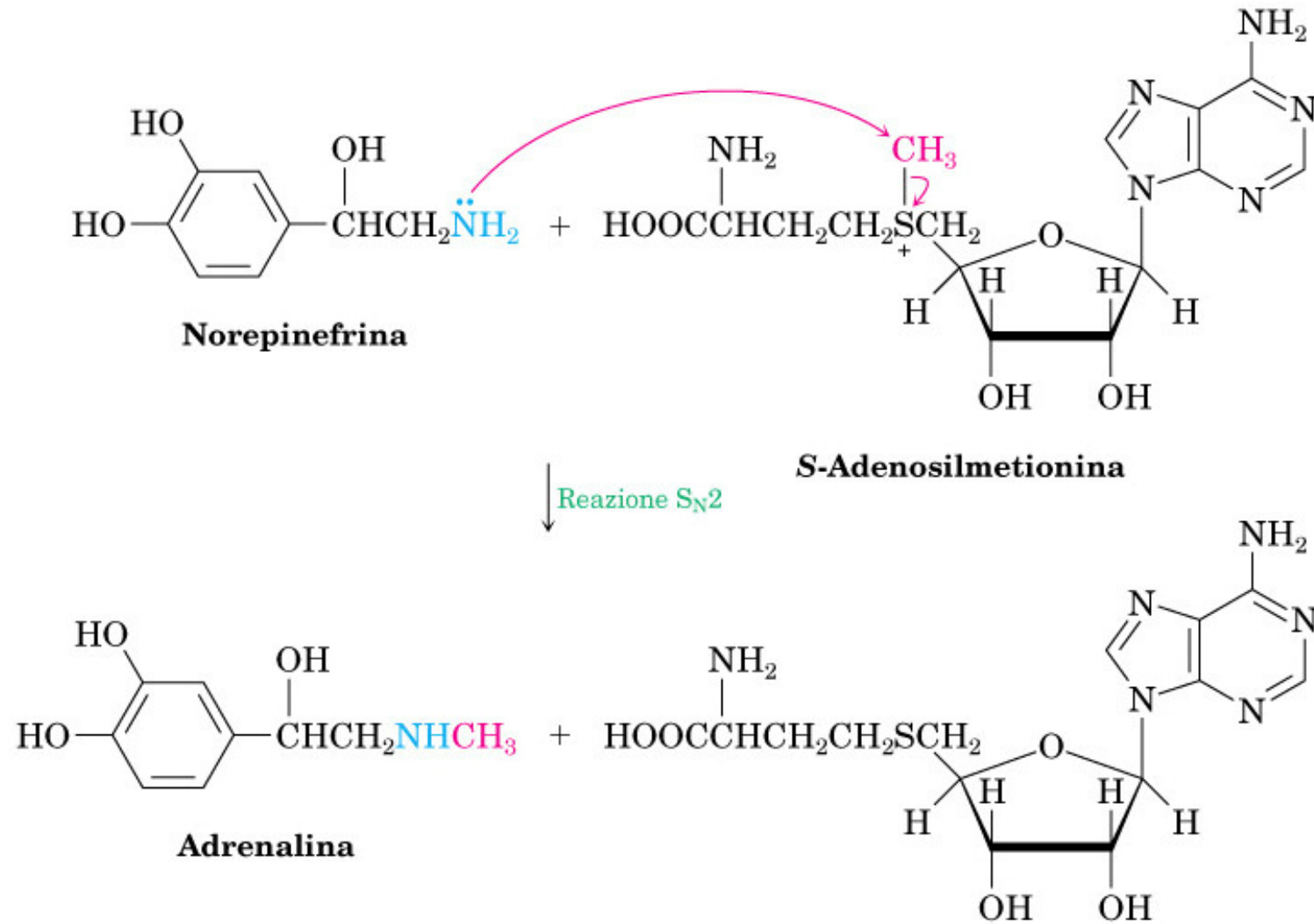


Condizioni alcaline favoriscono E2, in condizioni neutre prevale $\text{S}_{\text{N}}1/\text{E}1$

Alogenuri alchilici: reattività

Tipo di alogenuro	S_N1	S_N2	E1	E2
RCH₂X primario	-	Altamente favorita	-	Avviene con basi forti
R₂CHX secondario	Può avvenire con alogenuri benzilici o allilici	Avviene in competizione con E2	Può avvenire con alogenuri benzilici o allilici	Favorita con basi forti
R₃CX terziario	Favorita in solventi ossidrilici	-	Avviene in competizione con S_N1	Favorita con basi

Alogenuri alchilici: reattività



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

Alogenuri alchilici: reattività

