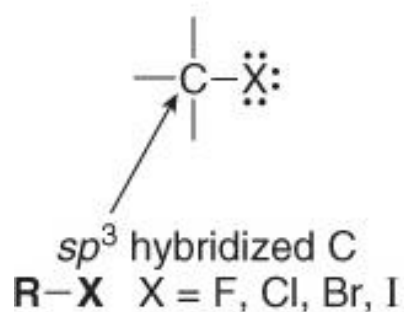


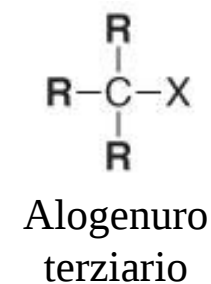
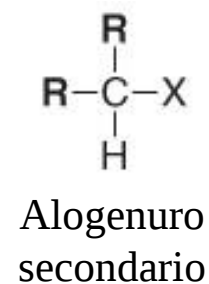
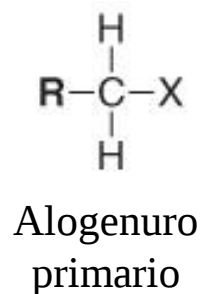
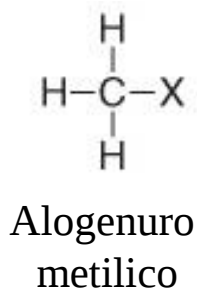
Alogenuri alchilici

Gli **alogenuri alchilici** sono molecole organiche contenenti un atomo di alogeno legato ad un carbonio ibridato sp^3 .

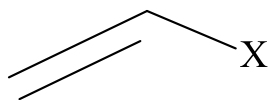
Alogenuri alchilici



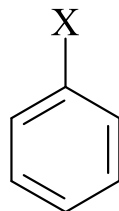
Classificazione degli alogenuri alchilici



Ci sono anche alogenuri in cui l'alogeno è legato ad un carbonio ibridato sp^2 , ma non danno la tipica reattività degli alogenuri alchilici che vedremo (sostituzione e eliminazione). Esempi sono

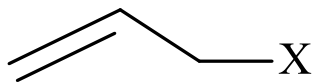


Alogenuro vinilico

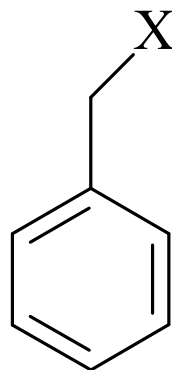


Alogenuro arilico

Altri alogenuri alchilici, in cui il carbonio è ibridato sp^3 e che quindi subiscono le reazioni tipiche degli alogenuri (sostituzione ed eliminazione) da ricordare sono



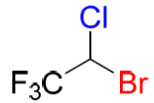
Alogenuro allilico



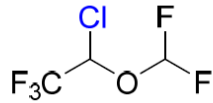
Alogenuro benzilico

Alogenuri alchilici di interesse biomedico

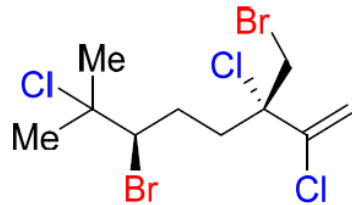
anestetici



halothane



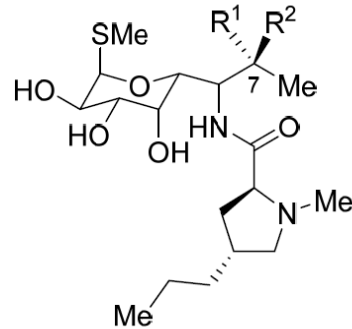
isoflurane



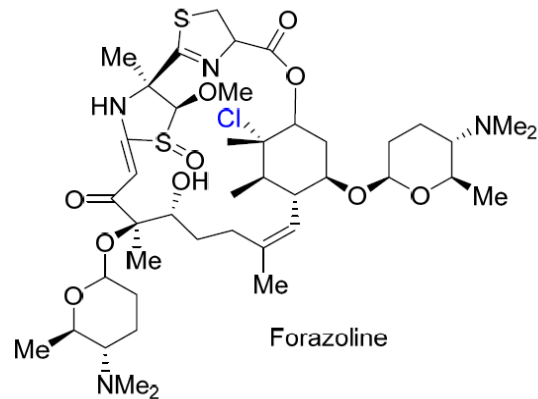
(+)-halomon

Da alghe rosse anticancro

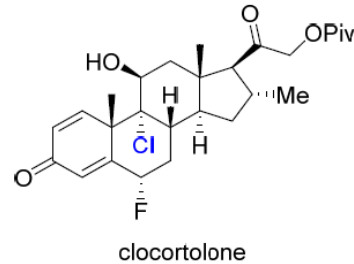
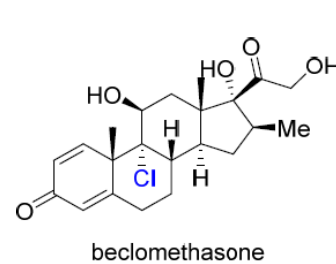
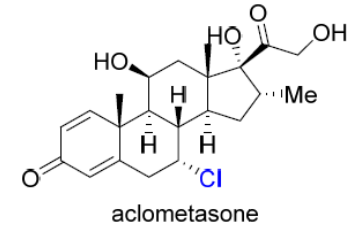
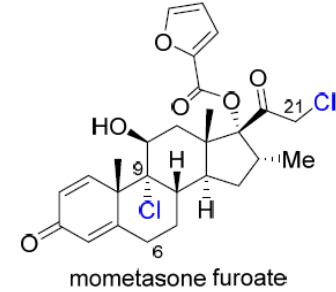
antibiotici



Clindamycin: $R_1 = H$, $R_2 = Cl$
 Lincomycin: $R_1 = OH$, $R_2 = H$



corticosteroidi

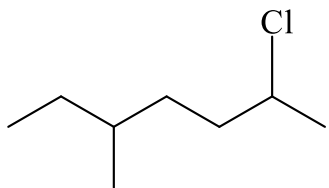


Forazoline A. Da batteri *Actinomadura* sp.
antifungino

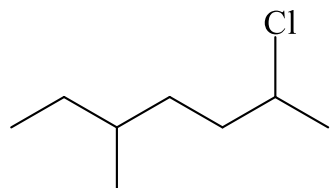
In termini generali, l'alogenazione aumenta la stabilità delle molecole e quindi la loro emivita e attività.

Nomenclatura degli alogenuri alchilici

Esempio



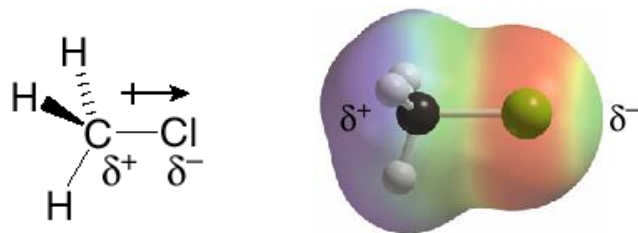
1. Trovare la catena carboniosa che contiene l'alogeno più lunga. In questo caso la catena più lunga è a 7 atomi di carbonio, quindi è un eptano
2. Numerare la catena (si inizia a sx perché il primo sostituito, il Cl, si troverà al carbonio 2)
3. Dare il nome e la posizione ai sostituenti (c'è un metile al carbonio 5 e un cloro al carbonio 2)
4. Elencare i sostituenti in ordine alfabetico



2-cloro-5-metileptano

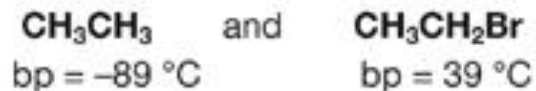
Proprietà fisiche degli alogenuri alchilici

Carbonio e alogeno hanno una differenza di elettronegatività non trascurabile. Ne consegue che il legame tra alogeno e carbonio è un legame covalente polare. C'è una parziale carica negativa sull'alogeno e una parziale carica positiva sul carbonio (che ha quindi un carattere carbocationico).

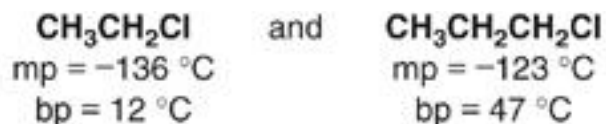


La polarità della molecola di alogenuro alchilico dipende dalla combinazione vettoriale dei vettori del momento di dipolo. Tra le molecole di alogenuro alchilico polari, si possono quindi avere delle interazioni dipolo-dipolo. Considerazioni:

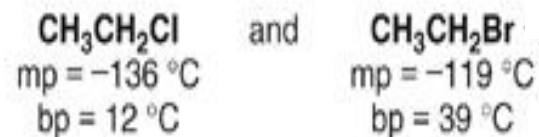
- Gli alogenuri alchilici hanno punti di ebollizione e fusione superiori degli alcani con lo stesso numero di C



- Punti di ebollizione e fusione aumentano all'aumentare della catena di carbonio

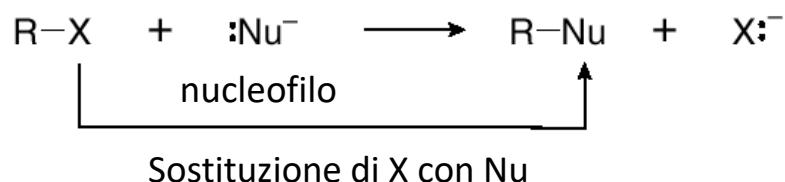


- Punti di ebollizione e fusione aumentano con il numero atomico dell'alogeno



Alogenuri alchilici – Reazioni di sostituzione nucleofila

Il legame polare rende elettron-povero il carbonio che lo lega (effetto induttivo). Il carbonio che lega l'alogeno può quindi subire una reazione di sostituzione nucleofila.



Si rompe un legame σ R-X e si forma un nuovo legame σ R-Nu

Nucleofilicità: una misura di quanto prontamente un atomo dona la sua coppia elettronica ad altri atomi. Essa è caratterizzata dalla costante di velocità, k , che la rende una proprietà cinetica.

Basicità: una misura di quanto prontamente un atomo dona la sua coppia elettronica al protone. Essa è caratterizzata dalla costante di equilibrio K_a di una reazione acido-base, che la rende una proprietà termodinamica.

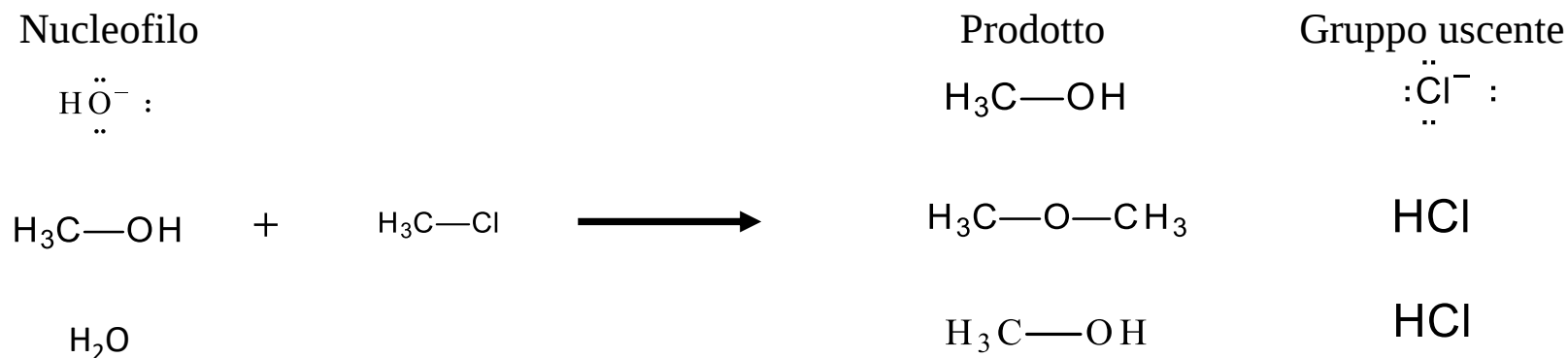
Nucleofilicità e basicità sono correlate, ma sono profondamente diverse.

Alogenuri alchilici – Reazioni di sostituzione nucleofila

Nelle reazioni di sostituzione nucleofila ho sempre tre componenti



A seconda del nucleofilo utilizzato si ottengono diversi composti.



Alogenuri alchilici – Reazioni di sostituzione nucleofila

Il nucleofilo può essere carico o neutro. Esempi di nucleofilo sono:

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

Table 7.4

Common Nucleophiles in Organic Chemistry

	Negatively charged nucleophiles			Neutral nucleophiles	
Oxygen	OH^-	OR^-	CH_3COO^-	H_2O	ROH
Nitrogen	N_3^-	NH_2^-		NH_3	RNH_2
Carbon	CN^-	$\text{HC}\equiv\text{C}^-$			
Halogen	Cl^-	Br^-	I^-		
Sulfur	HS^-	RS^-		H_2S	RSH

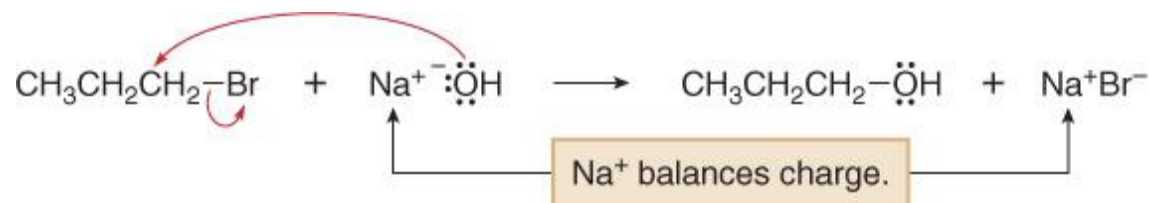
Alogenuri alchilici – Reazioni di sostituzione nucleofila

Esempi di sostituzione nucleofila con alogenuri alchilici:

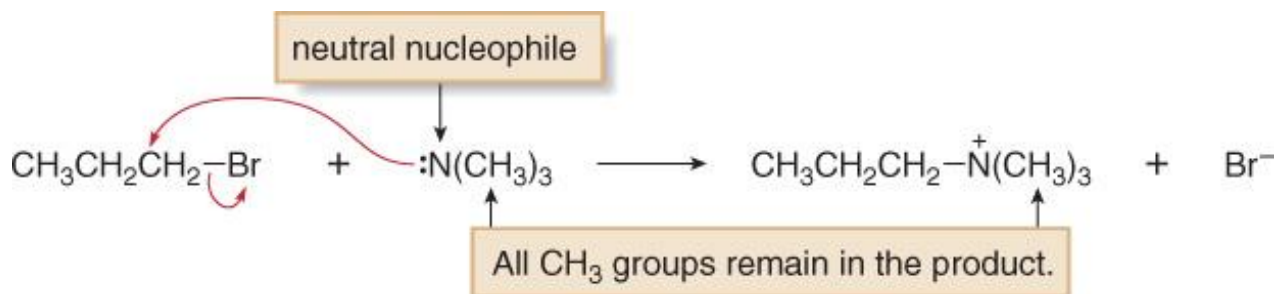
	Nucleophile (:Nu ⁻)	Product	Name
Oxygen compounds	H ₂ O; ⁻ OH	R-OH	alcohol
	HOR; ⁻ OR'	R-OR'	ether
	$\text{HO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}$; $\text{O}=\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}'$	$\text{R}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}'$	ester
Carbon compounds	⁻ CN	R-CN	nitrile
	⁻ :C≡C-H	R-C≡C-H	alkyne
Nitrogen compounds	N ₃ ⁻	R-N ₃	azide
	:NH ₃	R-NH ₂	amine
Sulfur compounds	H ₂ S; ⁻ SH	R-SH	thiol
	HSR; ⁻ SR'	R-SR'	sulfide
↑ products of nucleophilic substitution			

Alogenuri alchilici – Reazioni di sostituzione nucleofila

Con un nucleofilo carico negativamente (es. ^-OH , ^-OR , ^-CN) abbiamo la formazione del derivato e l'uscita dell'alogeno come alogenuro.

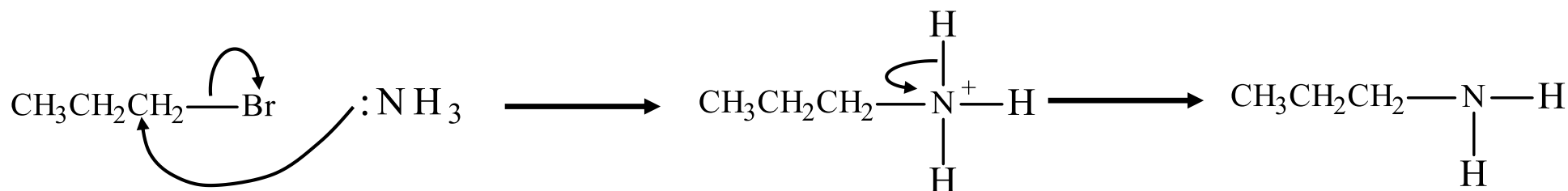


Con un nucleofilo neutro privo di idrogeni, come ad esempio una ammina terziaria, il prodotto della sostituzione nucleofila presenta una carica positiva.



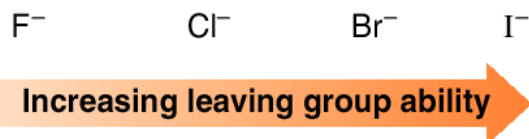
Alogenuri alchilici – Reazioni di sostituzione nucleofila

Con un nucleofilo neutro con atomi di H legati ad un O o ad un N (es. H_2O , ROH , NH_3 , RNH_2 , R_2NH) si forma un prodotto con una carica positiva che poi perde un protone in una reazione acido-base formando così un prodotto neutro.



Gruppo uscente (leaving group)

A parità di altre condizioni, gli iodoalcani reagiscono più velocemente dei bromoalcani e dei cloroalcani. Non si conoscono reazioni di sostituzione nucleofila su fluoroalcani



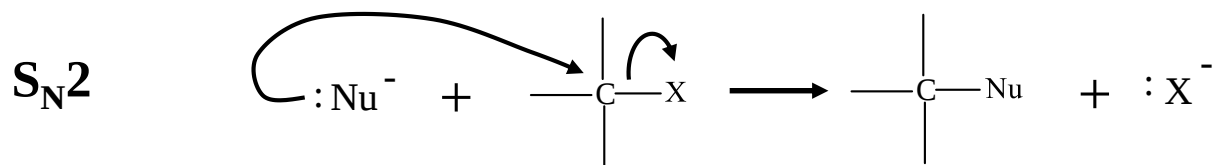
Alogenuri alchilici – Reazioni di sostituzione nucleofila

Meccanismo di reazione

Posso avere due meccanismi di reazione per la sostituzione nucleofila per gli alogenuri alchilici, S_N2 e S_N1 .

S_N2 . Sostituzione nucleofila bimolecolare

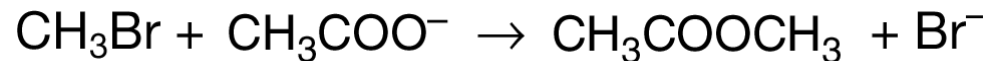
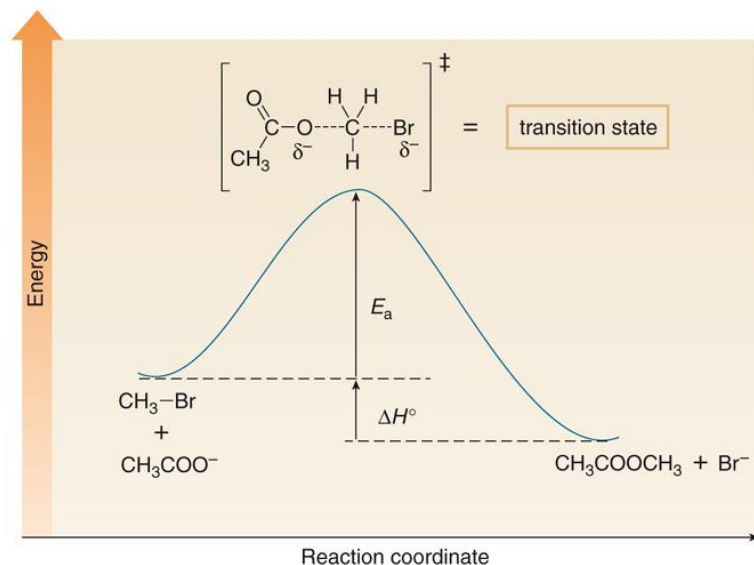
In questo meccanismo, la scissione del legame σ R-X e la formazione del legame σ R-Nu avvengono allo stesso tempo, in maniera sincrona. Il meccanismo di reazione avviene in un singolo stadio.



La reazione è bimolecolare, si devono incontrare il nucleofilo e l'alogenuro alchilico. La velocità della reazione dipende dalla concentrazione del nucleofilo e dell'alogenuro alchilico. E' una cinetica del secondo ordine complessivo, primo ordine in alogenuro alchilico e primo ordine in nucleofilo.

$$v = k[RX][Nu]$$

S_N2. Sostituzione nucleofila bimolecolare



Nel meccanismo S_N2, il passaggio da reagenti a prodotti avviene attraverso una rottura e formazione di legami contemporanea.

Si passa attraverso uno stato di transizione in cui il legame R-X si sta rompendo e quello R-Nu si sta formando.

Stato di transizione: punto ad energia più alta nel diagramma di reazione.

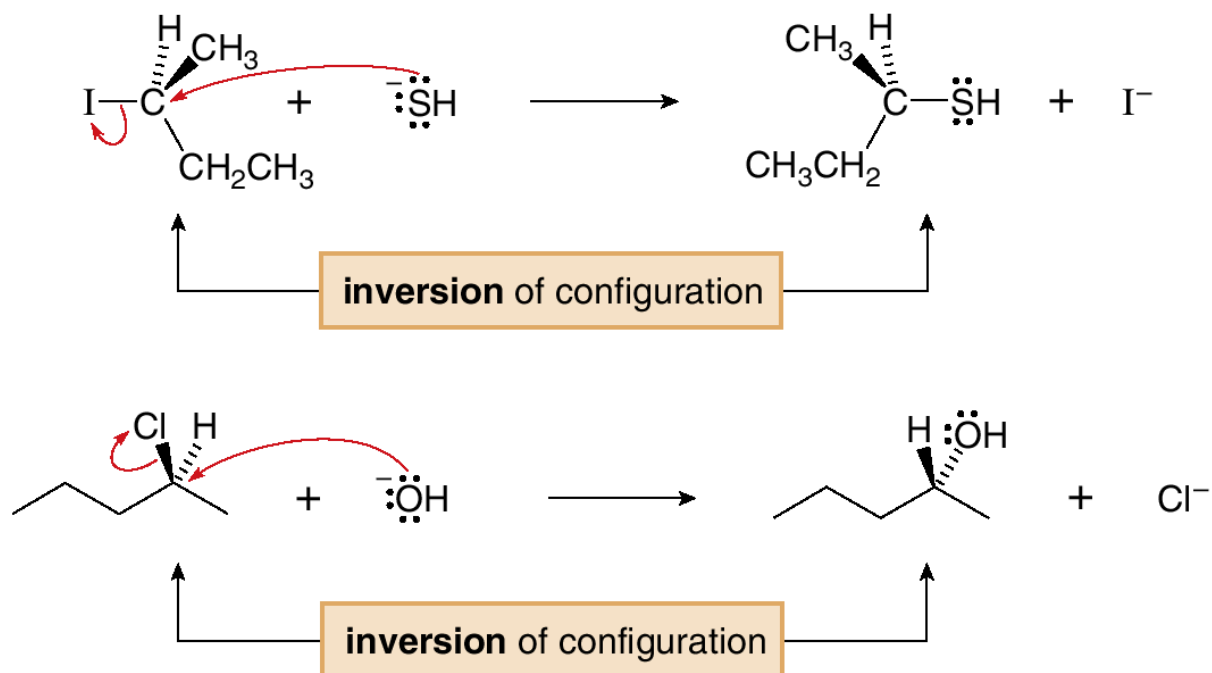
Le reazioni S_N2 procedono con attacco dalla parte opposta (180 °) rispetto al gruppo uscente. La conseguenza è che la sostituzione provoca un'inversione della configurazione ad un centro chirale.



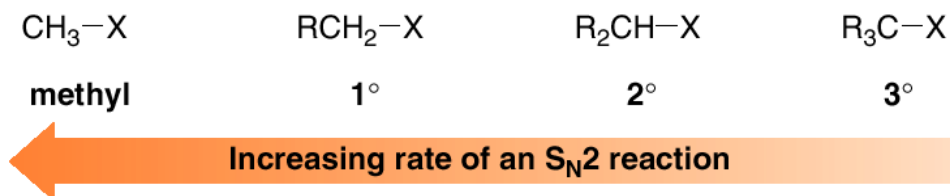
Nello stato di transizione, R, H, C e D si trovano sullo stesso piano. Struttura planare.

S_N2 . Sostituzione nucleofila bimolecolare

Esempi di reazioni di sostituzione S_N2 con inversione di configurazione

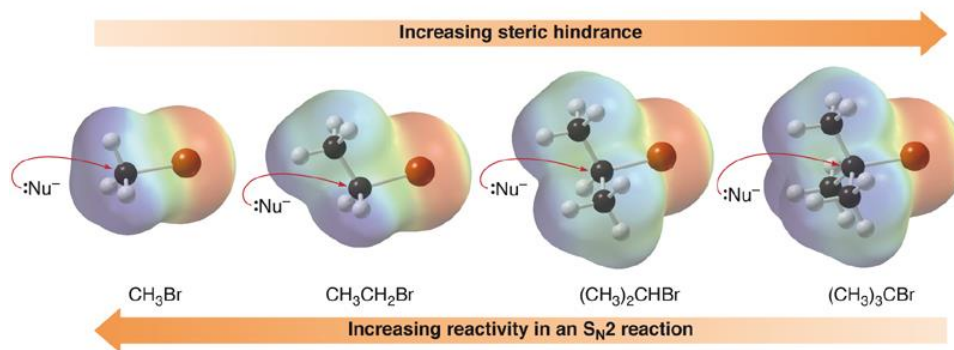


S_N2. Sostituzione nucleofila bimolecolare



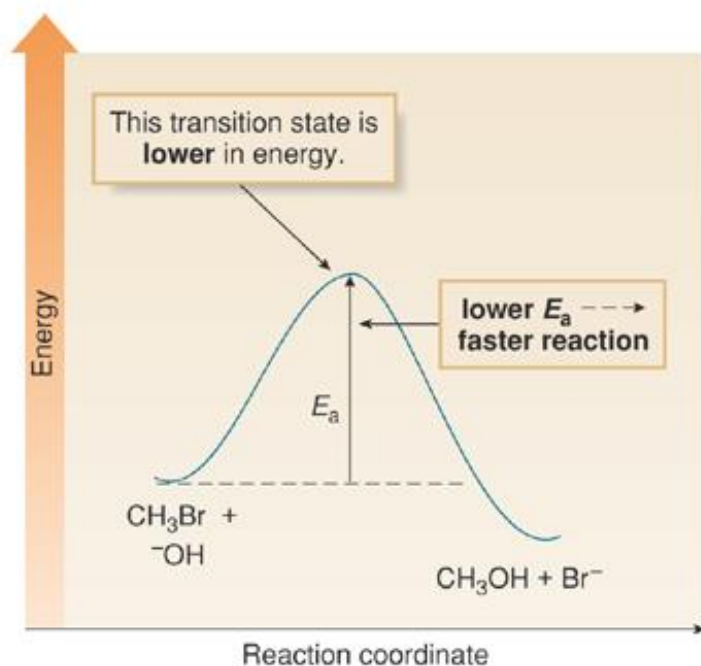
- Gli alogenuri metilici e primari danno reazioni S_N2 con facilità
- Gli alogenuri secondari reagiscono più lentamente
- Gli alogenuri terziari non danno reazioni S_N2

Questa reattività può essere spiegata considerando gli effetti sterici. L'ingombro sterico causato dai gruppi alchilici R (ingombranti) rende più difficoltoso l'attacco nucleofilo di tipo S_N2 (a 180 ° rispetto al gruppo uscente)

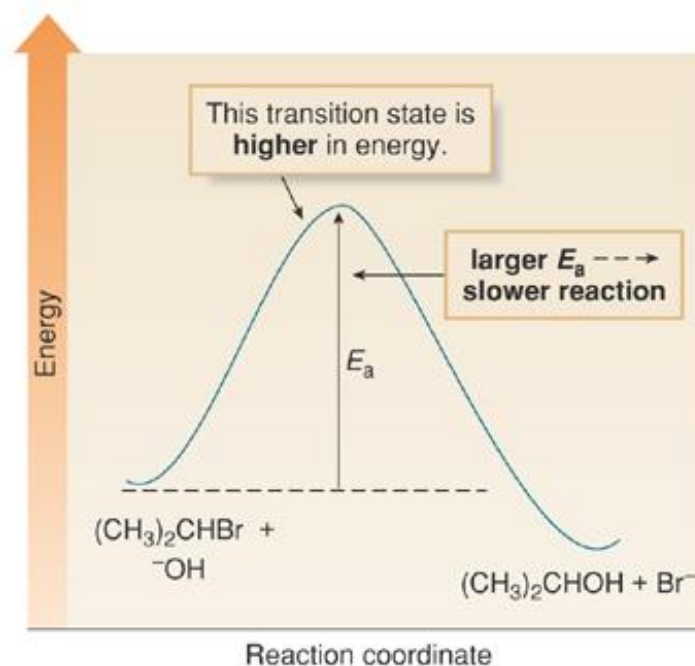


S_N2. Sostituzione nucleofila bimolecolare

L'ingombro sterico, dal punto di vista energetico, si palesa come un aumento dell'energia di attivazione per la reazione di sostituzione nucleofila. Un aumento dell'energia di attivazione comporta una riduzione nella velocità di reazione (diminuzione della costante cinetica).



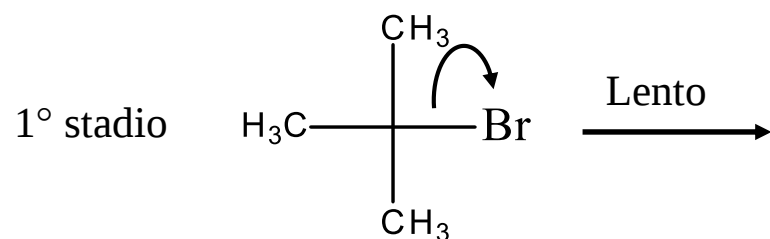
- CH₃Br is an unhindered alkyl halide. The transition state in the S_N2 reaction is lower in energy, making E_a lower and increasing the reaction rate.



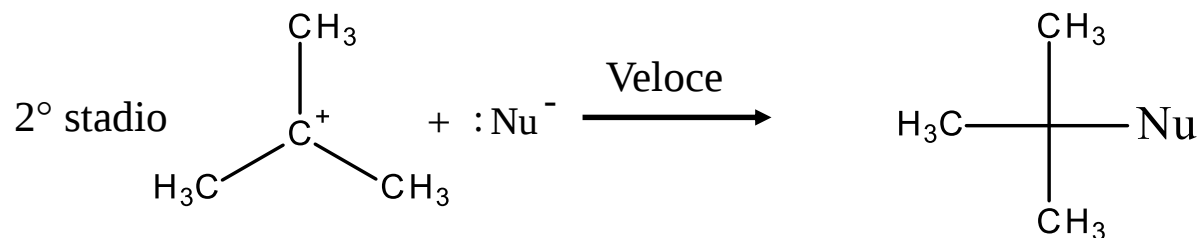
- (CH₃)₂CHBr is a sterically hindered alkyl halide. The transition state in the S_N2 reaction is higher in energy, making E_a higher and decreasing the reaction rate.

S_N1. Sostituzione nucleofila monomolecolare

In questo meccanismo, la reazione avviene in due momenti, la reazione si compone di due stadi. Nel primo stadio, si ha la scissione del legame σ R-X con la formazione di un intermedio carbocationico. Il carbocatione reagisce poi con il nucleofilo e si forma un legame σ R-Nu avvengono nello stesso tempo.



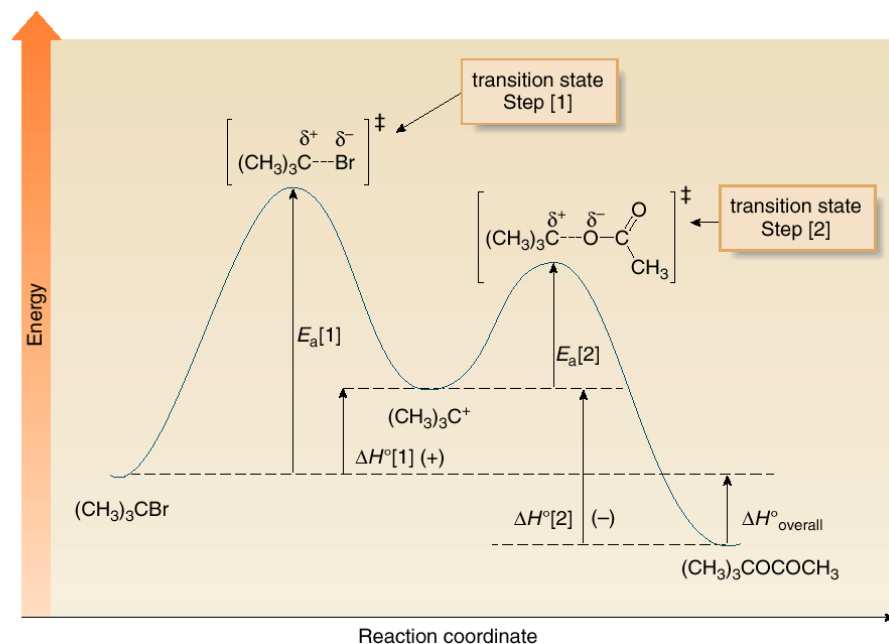
L'eterolisi del legame C-Br porta alla formazione di un carbocatione. Quest'ultimo è planare, l'ibridazione del carbonio è di tipo sp^2 e c'è un orbitale atomico di tipo p vuoto.



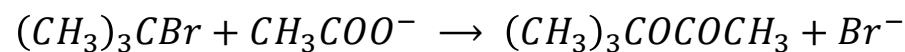
Il carbocatione subisce l'attacco da parte del nucleofilo e si ottiene il prodotto. Il carbonio che porta il nucleofilo è tornato ad essere ibridato sp^3 .

Dal punto di vista cinetico, il primo stadio è lento mentre il secondo è veloce.

S_N1. Sostituzione nucleofila monomolecolare



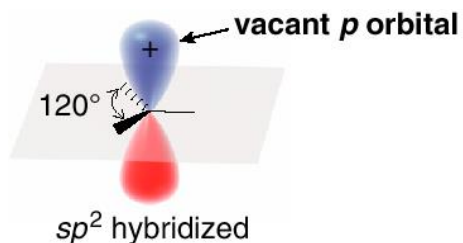
Profilo energetico di una reazione di sostituzione nucleofila con un meccanismo di tipo S_N1.



- Dal momento che il meccanismo di sostituzione nucleofila S_N1 procede attraverso due stadi, ci sono due barriere energetiche;
- $E_a[1] > E_a[2]$ dal momento che lo stadio 1 prevede la rottura di un legame e la formazione di una specie a elevato contenuto energetico. Lo stadio 2 invece prevede la formazione di un legame. Bisogna ricordare che maggiore è l'energia dell'intermedio maggiore sarà l'energia dello stato di transizione;
- In ogni stadio si rompe o forma solo un legame: lo stato di transizione per ogni stadio ha 1 legame parziale;
- La reazione è schematizzata con $\Delta H_{overall}$ come negativa, dal momento che i prodotti hanno energia minore dei reagenti

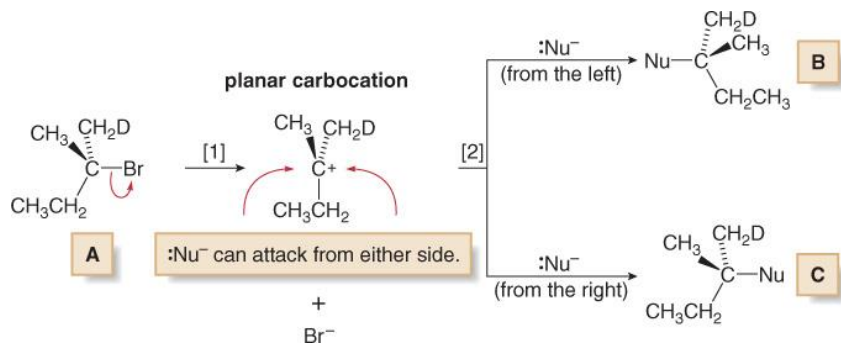
S_N1. Sostituzione nucleofila monomolecolare

Per comprendere la stereochimica della reazione S_N1, dobbiamo considerare la geometria del carbocatione intermedio che si forma dal I stadio.



Il carbocatione presenta un'ibridazione di tipo sp^2 e una geometria trigonale planare. Inoltre, presenta un orbitale vuoto p perpendicolare al piano. Le due facce del carbocatione sono enantiotopiche se i tre residui legati sono diversi tra loro (diastereotopiche se ci sono altri centri chirali)

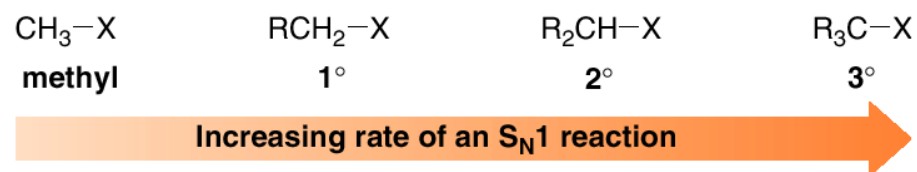
La perdita del gruppo uscente nel I stadio porta ad un carbocatione planare. Questo può subire l'attacco del nucleofilo da entrambi i lati. L'attacco del nucleofilo (a meno che non ci siano altri carboni chirali) non ha una direzione privilegiata. Quindi avverrà in percentuale uguale su ciascuna delle due facce del carbocatione. Se parto da un alogenuro alchilico con un carbonio chirale legato direttamente all'alogeno, la reazione di tipo S_N1 porta all'ottenimento di un prodotto come una miscela racema.



Esempio di reazione di sostituzione nucleofila S_N1 con racemizzazione

S_N1. Sostituzione nucleofila monomolecolare

La velocità di una reazione S_N1 è influenzata dalla tipologia di alogenuro alchilico coinvolto. Maggiore è il numero di sostituenti alchilici sul carbonio legato all'alogeno, maggiore sarà la velocità della reazione di tipo S_N1.

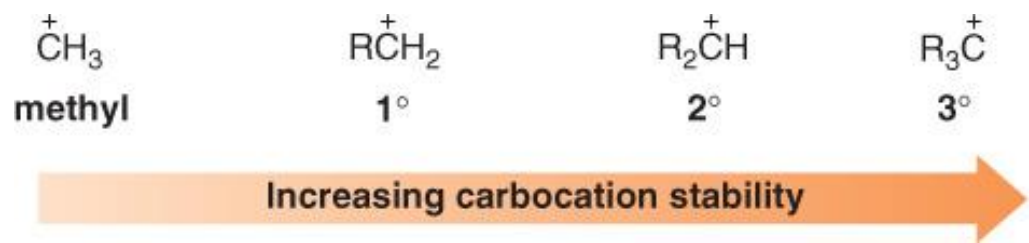


Gli alogenuri alchilici terziari subiscono una sostituzione S_N1 molto rapidamente. Gli alogenuri secondari subiscono la reazione di sostituzione S_N1 più lentamente. Gli alogenuri alchilici primari e quelli metilici non subiscono reazioni di sostituzione nucleofila di tipo S_N1.

Questo andamento è esattamente opposto a quello osservato per le reazioni di sostituzione nucleofila di tipo S_N2.

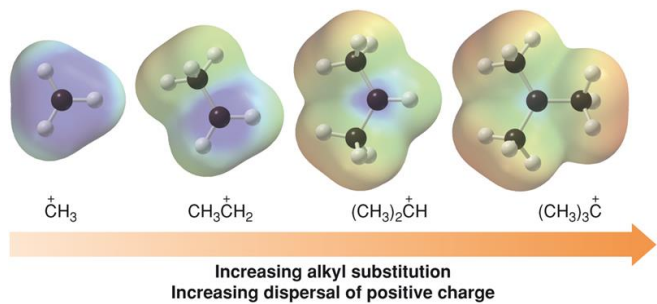
Stabilità dei carbocationi

L'effetto del tipo di alogenuro alchilico sulla velocità di una reazione di tipo S_N1 si può spiegare considerando la diversa stabilità dei carbocationi. Maggiore è il numero di gruppi alchilici legati ad un carbocatione, maggiore sarà la sua stabilità. Un carbocatione terziario (con 3 gruppi alchilici R legati) è più stabile di un carbocatione secondario (con due gruppi alchilici R) che a sua volta è più stabile di un carbocatione primario (con 1 solo gruppo alchilico R) che è più stabile di un carbocatione metilico.



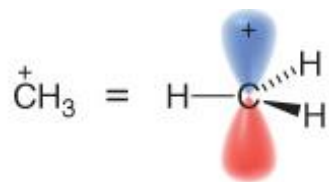
La stabilizzazione dei carbocationi è dovuta a effetti induttivi e di iperconiugazione.

Effetti induttivi: i gruppi alchilici sono elettroni donatori e quindi stabilizzano la carica positiva sul carbocatione. Questo perché i gruppi alchilici contengono molti legami sigma. Complessivamente i gruppi alchilici donano densità elettronica e questo tende a ridurre la carica positiva sul carbonio carbocationico.

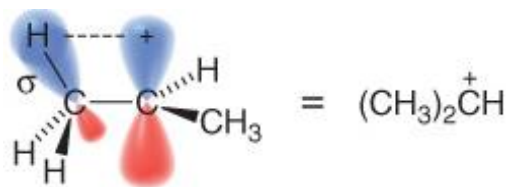


Mappe di densità elettronica. Il colore blu descrive zone povere in densità elettronica.

Effetti di iperconiugazione: l'iperconiugazione è la distribuzione della densità di carica attraverso la sovrapposizione di un orbitale p vuoto (del carbocatione) con un legame σ adiacente. Questa sovrapposizione delocalizza la carica positiva del carbocatione su una superficie maggiore stabilizzando così il carbocatione.



Il carbocatione metilico non può avere sovrapposizione con orbitali σ dei carboni adiacenti. Non c'è iperconiugazione e quindi non c'è stabilizzazione del carbocatione.

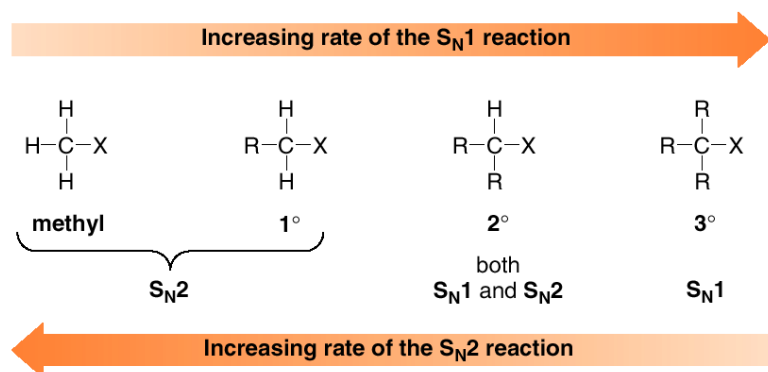


Un carbocatione che presenta gruppi alchilici adiacenti presenta legami σ con densità elettronica. La sovrapposizione di quest'ultimi con l'orbitale vuoto p del carbocatione lo stabilizza per effetto di iperconiugazione.

S_N1 oppure S_N2 ?

Ci sono essenzialmente 4 fattori che guidano nel predire se una reazione di sostituzione nucleofila avviene con un meccanismo S_N1 oppure S_N2 .

Natura dell'alogenuro alchilico. E' il fattore più importante.



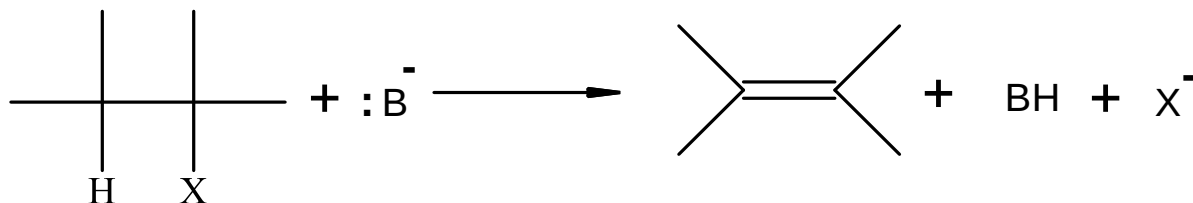
Natura del nucleofilo. Nucleofili forti, che di solito portano una carica negativa, favoriscono le reazioni S_N2 . Nucleofili deboli, come H_2O e ROH , favoriscono le reazioni S_N1 .

Gruppo uscente. Un miglior gruppo uscente fa aumentare la velocità sia delle reazioni S_N1 che delle reazioni S_N2 .

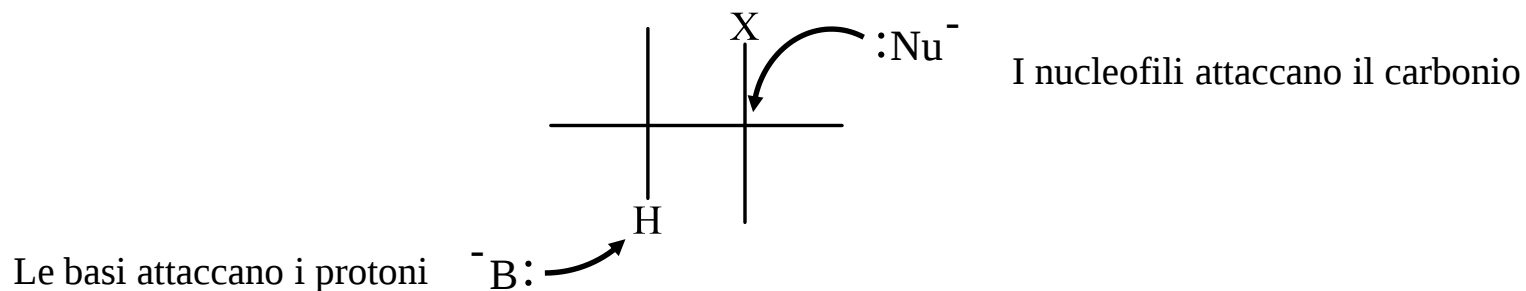
Natura del solvente. Solventi polari protici (H_2O , ROH) favoriscono le reazioni S_N1 perché gli intermedi ionici sono stabilizzati per solvatazione. Solventi polari aprotici favoriscono le reazioni S_N2 poiché i nucleofili vengono solvatati meno, sono meno ingombrati e quindi hanno un maggior carattere nucleofilo.

Alogenuri alchilici – Reazioni di eliminazione

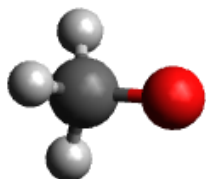
Le reazioni di eliminazione comportano una perdita di una piccola molecola (acido alogenidrico) da parte di un alogenuro alchilico per formare un nuovo legame π . Le reazioni di eliminazione degli alogenuri alchilici portano all'ottenimento di alcheni. Le reazioni di eliminazione richiedono l'intervento di una base.



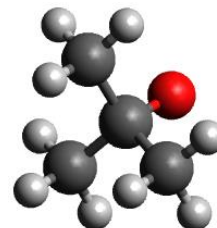
Come è stato già riportato, nucleofilicità e basicità sono concetti correlati ma diversi.



La nucleofilicità non è correlata alla basicità quando l'ingombro sterico diventa importante. La presenza di gruppi ingombranti riduce la reattività come nucleofilo. L'ingombro sterico diminuisce la nucleofilicità ma non la basicità.



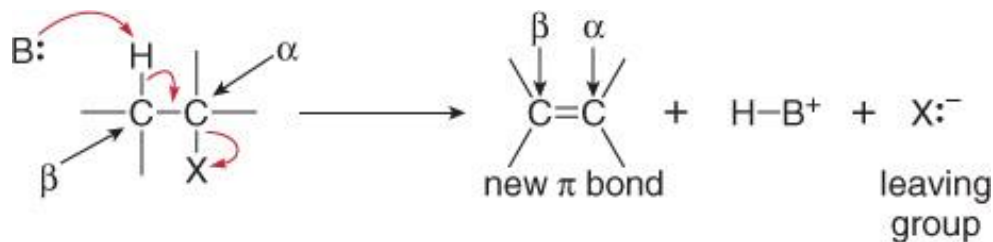
CH_3O^- ione metossido
Forte nucleofilo



$(\text{CH}_3)_3\text{CO}^-$ ione *t*-butossido
Forte base

I tre gruppi metilici portano ad un elevato ingombro sterico e questo limita la nucleofilicità dello ione

Le reazioni di eliminazione di alogenuri alchilici sono indicate anche come reazioni di α,β -eliminazione perché l'idrogeno viene eliminato dal carbonio in β rispetto al carbonio che porta l'alogeno. Le reazioni che portano all'eliminazione di acido alogenidrici (HX) sono anche chiamate **deidroalogenazioni**.



Le frecce rappresentano lo spostamento degli elettroni per la formazione e rottura dei legami.

Esistono due meccanismi per la reazione di eliminazione (deidrogenazione), cioè il meccanismo E1 e il meccanismo E2.

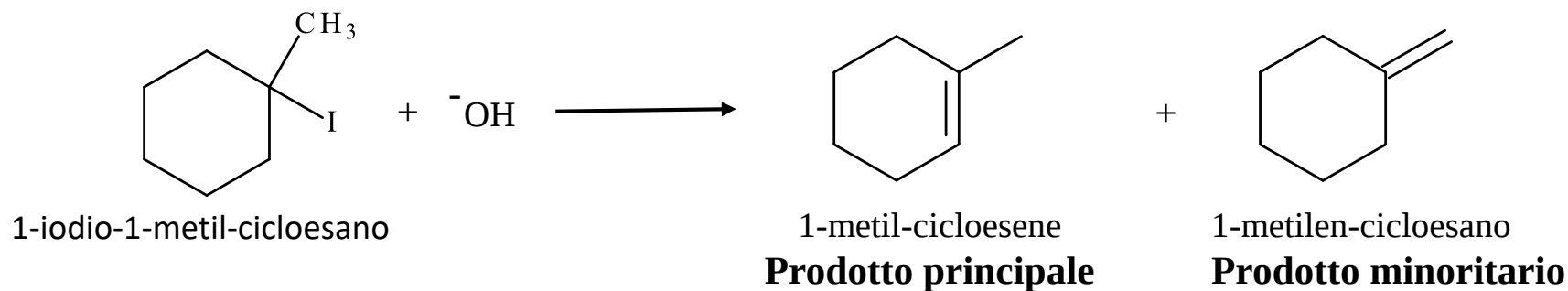
Eliminazione E2. E' una α,β eliminazione bimolecolare che avviene in un unico stadio. Presenta analogie con la reazione di sostituzione nucleofila S_N2 . La velocità della reazione dipende dalla concentrazione dell'alogeno alchilico e della base.

Eliminazione E1. E' una α,β eliminazione monomolecolare che avviene attraverso due stadi di reazione. Presenta analogie con la reazione di sostituzione S_N1 . la velocità di reazione dipende solo dalla concentrazione dell'alogeno alchilico.

Regola di Zaitsev - Regioselettività

Una reazione regioselettiva è quella che fornisce in maniera predominante o esclusiva un isomero costituzionale quando è possibile ottenerne più di uno. Le reazioni di eliminazione sono reazioni regioselettive.

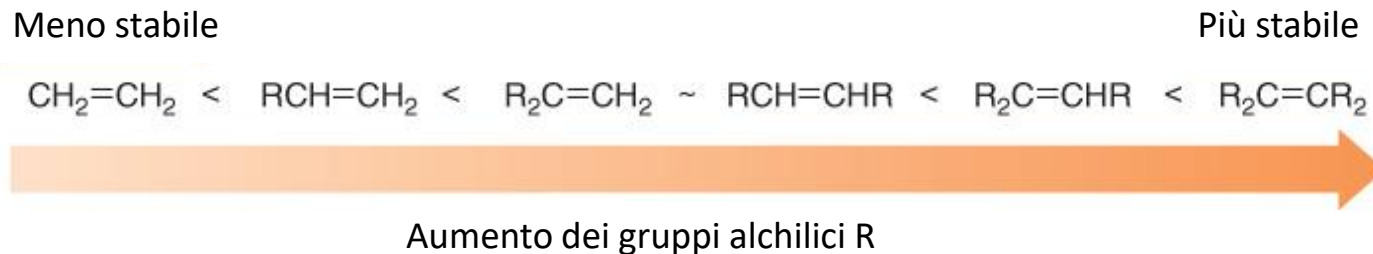
Consideriamo la seguente reazione di eliminazione.



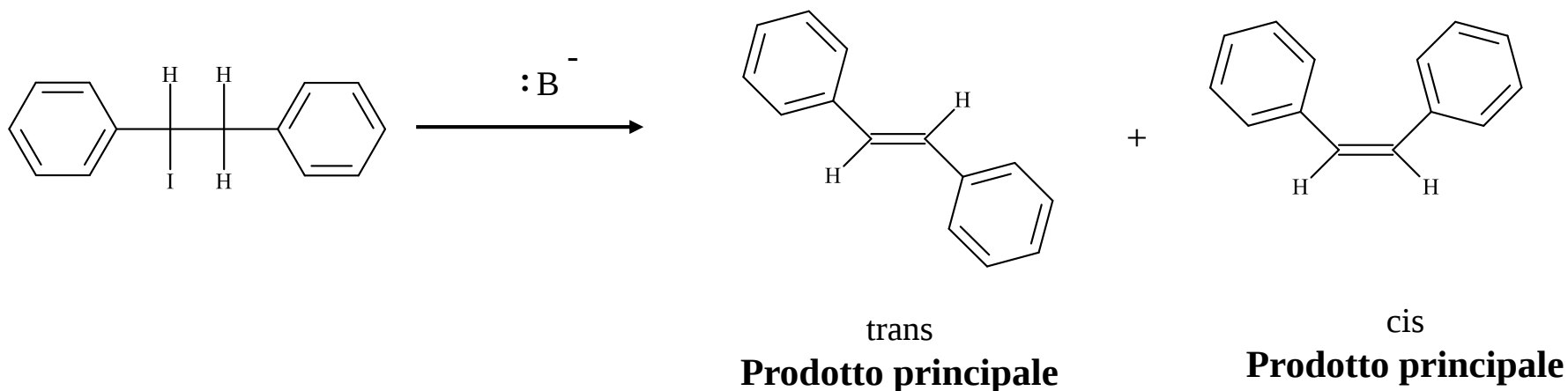
Il reagente presenta due tipi di idrogeni al carbonio in β rispetto al carbonio che porta legato l'alogeno. Si possono quindi formare due alcheni per reazione di eliminazione. Tuttavia, si forma principalmente quello in cui il doppio legame è più sostituito. Questa è la regola di Zaitsev. Il prodotto principale presenta un doppio legame trisostituito mentre il prodotto minoritario presenta un doppio legame disostituito. La reazione di β -eliminazione è quindi regioselettiva.

Regola di Zaitsev: nelle reazioni di β -eliminazione il prodotto principale presenta il doppio legame più sostituito.

La stabilità di un alchene dipende dal numero di gruppi alchilici R legati al doppio legame.



Inoltre, l'energia dell'alchene dipende dall'isomeria geometrica della molecola. Infatti, il trans-2-butene è più stabile del cis-2-butene. Questo si può riflettere anche nelle reazioni di β -eliminazione.



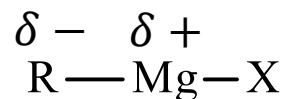
Reattivi di Grignard

I reattivi di Grignard sono composti molto importanti dal punto di vista sintetico. Non si trovano a livello biologico (molto reattivi con l'acqua) ma mostrano come avvenga la reattività di un carbanione.

I reattivi di Grignard si ottengono a partire da un alogenuro alchilico (R-X) in presenza di un metallo, come ad esempio il magnesio.

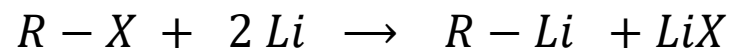


Nei reattivi di Grignard, il legame C-Mg è fortemente polarizzato. Il carbonio si comporta da carbanione ed è un ottimo nucleofilo, ad esempio per sostituzioni nucleofile.



Un comportamento simile si ha per i composti di organo-Litio.

In questo caso l'alogenuro alchilico è trattato con il metallo Litio. Si forma un derivato di organo-litio in cui il carbonio legato al litio è nucleofilo



Esempio

