

HALOGEENALKANEN

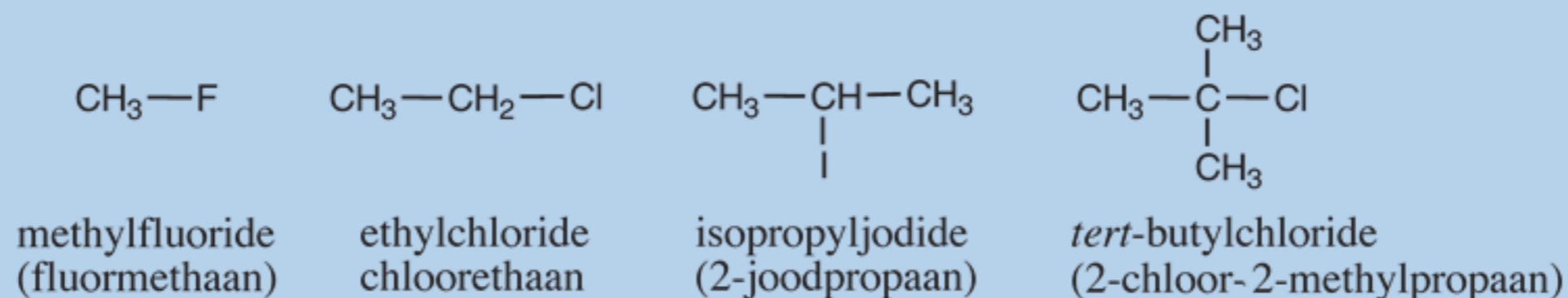
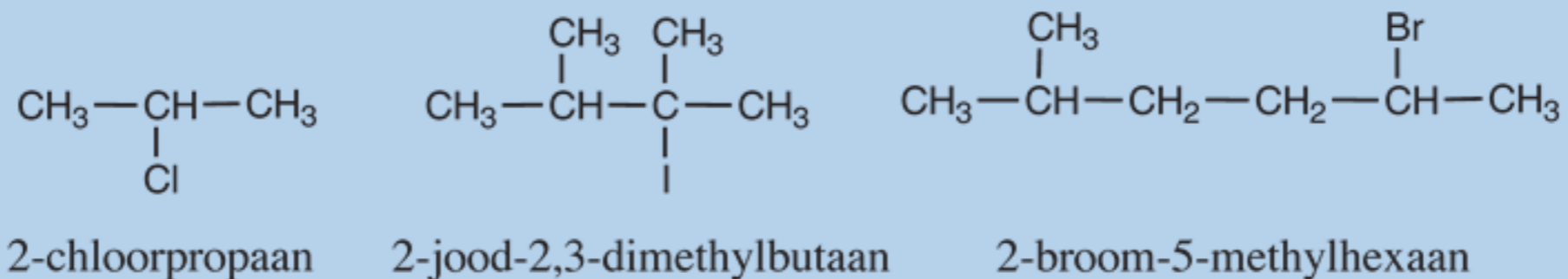
- Beperkt voorkomen in natuur: algen en zeewieren
- Labo/industrie: bestrijdings-, brandvertragend, oplosmiddel, tussenproduct bij synthese
- Ondergaan 2 belangrijke reactietypen:
 - **Nucleofiele substitutiereactie**
 - **Eliminatiereactie**

NOMENCLATUUR

– IUPAC:

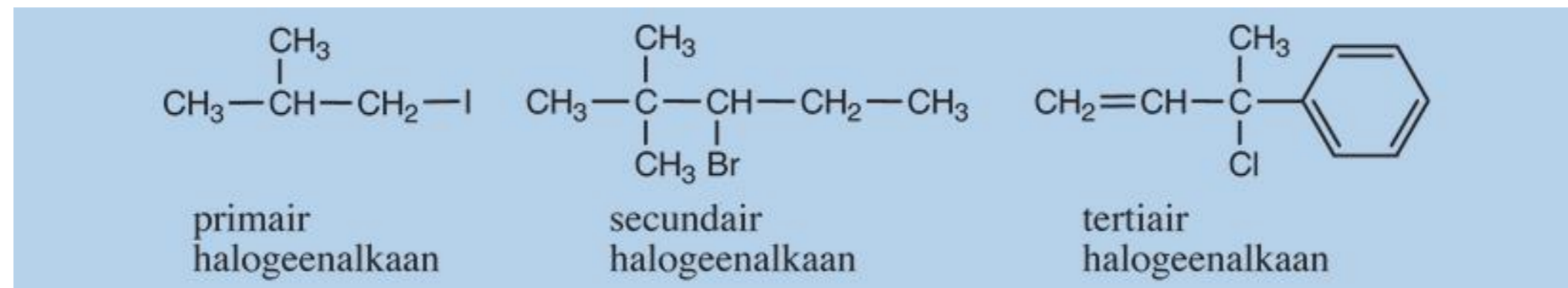
- Halogeenatoom als substituent aan alkaanketen
- Plaats halogeenatoom aangeven door nummer

– Triviale namen voor eenvoudige halogeenalkanen



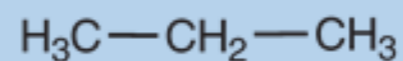
CH_2Cl_2 methyleenchloride (dichloormethaan)	CHCl_3 chloroform (trichloormethaan)	CHI_3 jodoform (trijoodmethaan)
CCl_4 tetra (tetrachloormethaan)	CF_2Cl_2 freon (dichloordifluormethaan)	$\sim\text{CF}_2-\text{CF}_2-\text{CF}_2\sim$ teflon (polymeer van tetrafluoretheen)

Halogeenalkaan	C-atoom dat halogeen bevat heeft
Primair	2 H-atomen
Secundair	1 H-atoom
Tertiair	0 H-atoom



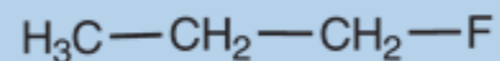
FYSISCH EIGENSCHAPPEN VAN HALOGEENALKANEN

- Halogeenalkanen hoger kookpunt dan overeenkomstige alkanen o.w.v. hogere molecuulmassa en grotere polariteit
- Serie halogeenalkanen met zelfde alkylrest:
grootte halogeenatoom $\uparrow \rightarrow$ kookpunt \uparrow



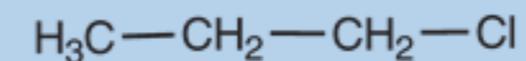
propaan

kookpunt $-42,0^\circ\text{C}$



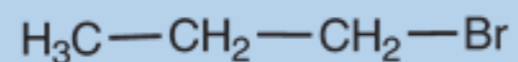
1-fluorpropaan

kookpunt $2,5^\circ\text{C}$



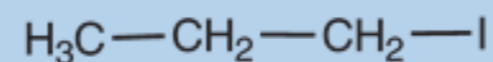
1-chloorpropaan

kookpunt $46,5^\circ\text{C}$



1-broompropaan

kookpunt $71,0^\circ\text{C}$



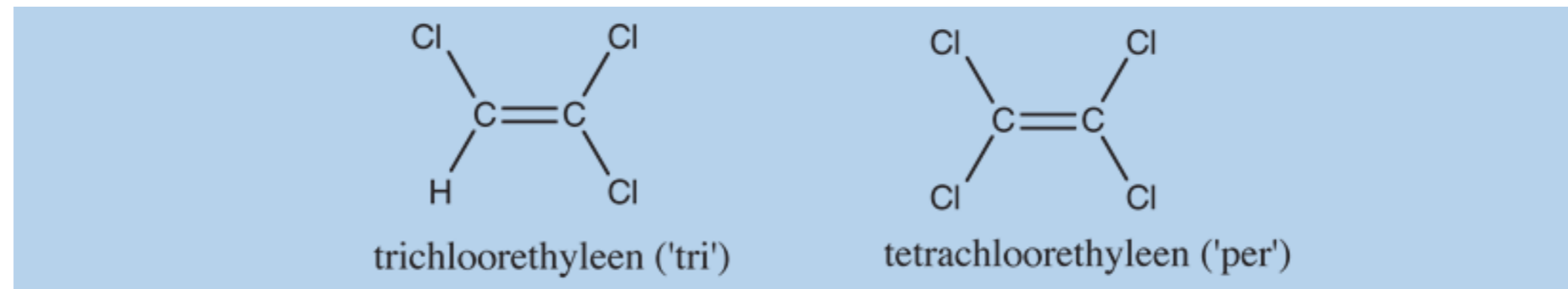
1-joodpropaan

kookpunt $102,5^\circ\text{C}$

<i>Naam</i>	<i>Formule</i>	<i>Kookpunt (°C)</i>	<i>Dichtheid (bij 20 °C, in g/ml)</i>
methylchloride	CH ₃ Cl	- 24	gas
methyleenchloride	CH ₂ Cl ₂	40	1,34
chloroform	CHCl ₃	61	1,39
tetra	CCl ₄	77	1,60
methylbromide	CH ₃ Br	5	gas
methyljodide	CH ₃ I	43	2,28

- Niet oplosbaar in water: halogeenatomen kunnen geen H-bruggen vormen met water
- Vloeibaar halogeenalkaan is onderste laag in 2-fasen-systeem met water o.w.v. grotere dichtheid

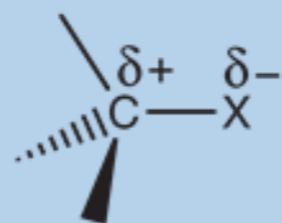
- Betrekkelijk apolair: geschikte oplosmiddelen vetten en andere slecht wateroplosbare stoffen
- Weinig brandbaar (chloorradicalen remmen verbrandingsproces)



- Giftig (tetra, chloroform) en nadelige effecten op milieu: met nodige omzichtigheid behandelen

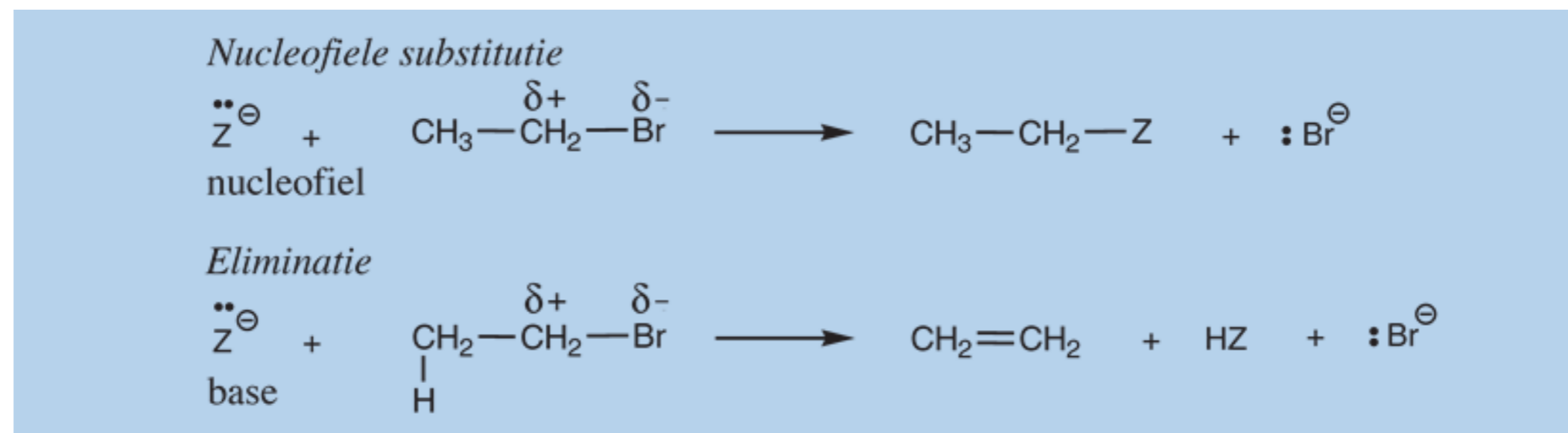
REACTIES VAN HALOGEENALKANEN

- Polaire binding tussen koolstof en halogeenatoom:
 - C-atoom positief en halogeenatoom negatief
 - heterolytische bindingsbreuk bij reactie waarbij halogeenatoom bindingselektronenpaar opneemt en als relatief stabiel anion afsplitst
 - optredende reactie ~ aard andere reagerende deeltjes in het reactiemilieu



X = (F), Cl, Br, I

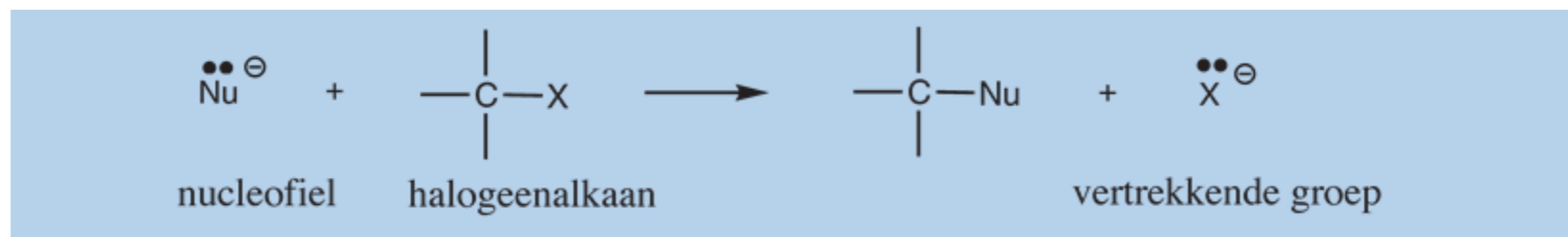
- Lewis-base: deeltje met vrij elektronenpaar dat dit kan delen met ander atoom om nieuwe binding te vormen
- $:Z^-$ reageert met proton \rightarrow $:Z^-$ treedt op als base
- $:Z^-$ vormt binding met ander atoom dan waterstof \rightarrow aanduiding met term **nucleofiel** (= kernminnend)
- Reactie $:Z^-$ met halogeenalkaan: beide mogelijkheden
 - $:Z^-$ bindt als nucleofiel aan koolstof: **nucleofiele substitutie**
 - $:Z^-$ treedt op als **base** en abstraheert proton: **eliminatie**



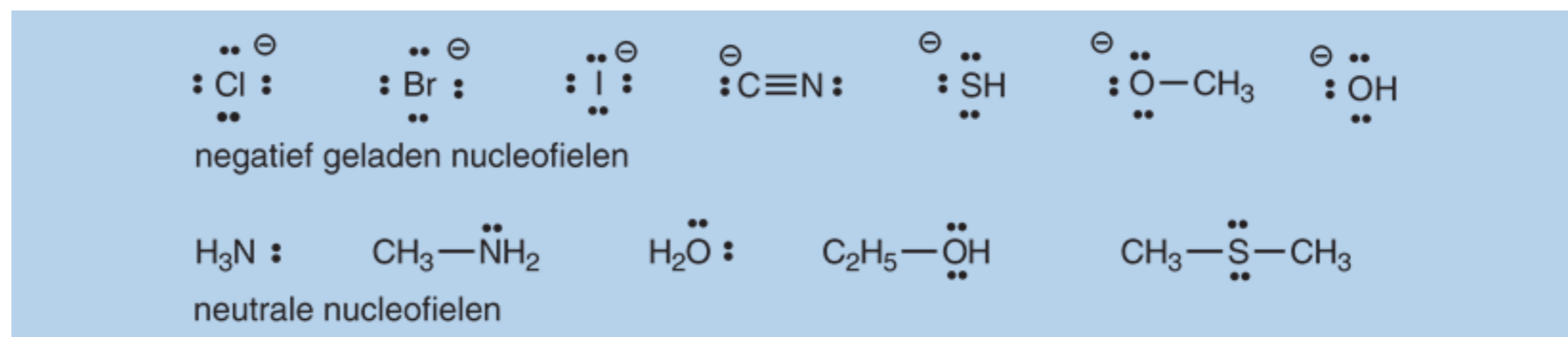
- :Z^- als nucleofiel $\rightarrow \text{:Nu}^-$
- :Z^- als base $\rightarrow \text{:B}^-$
- Nucleofiele substitutie- en eliminatiereactie: belangrijke reacties in (bio)organische chemie
- Voorkeur reactie ~ reactieomstandigheden, structuur halogeenalkaan en aard van :Z^-

NUCLEOFIELE SUBSTITUTIE

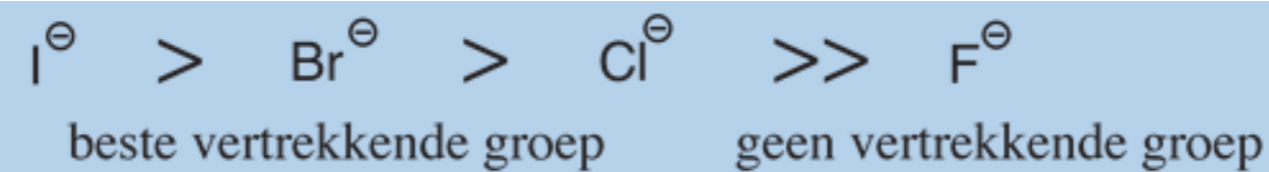
- Nucleofiele substitutiereactie: vertrekkende groep X^- vervangen door nucleofiele groep Nu^-



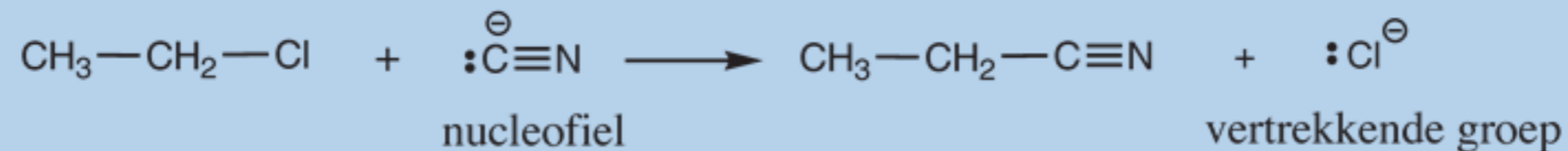
- **Nucleofiel = elektronenrijk deeltje** in staat elektronenpaar leveren om nieuwe binding te vormen
- Goed nucleofiel reageert veel sneller: negatief geladen deeltjes zijn sterker nucleofiel dan ongeladen deeltjes van dezelfde soort



- Vertrekkende groep = deeltje dat gemakkelijk bindings-elektronenpaar kan opnemen en dan relatief stabiel is
- Naarmate anion beter polariseerbaar is → beter als vertrekkende groep



- Voorbeelden:

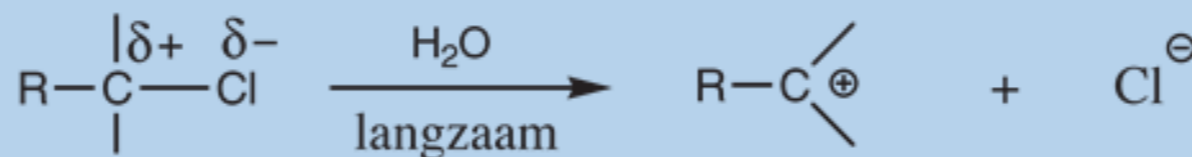


- *Twee uiterste vormen* voor reactiemechanisme van nucleofiele substitutiereacties:
 - **S_N1-mechanisme**
 - **S_N2-mechanisme**
- Type mechanisme afhankelijk van:
 - **structuur** halogeenalkaan
 - gebruikt **nucleofiel**
 - gebruikt **oplosmiddel**

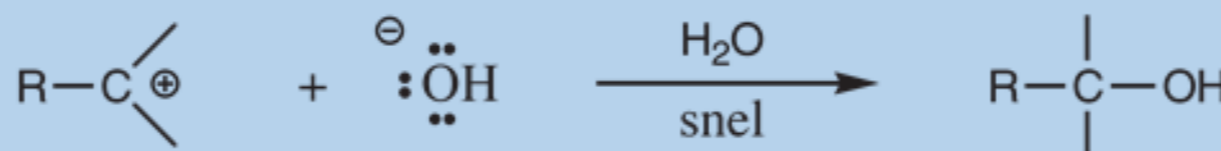
HET S_N1-MECHANISME

– Reactie verloopt in twee stappen:

1. Langzame dissociatie alkylchloride tot carbokation en chloride-ion

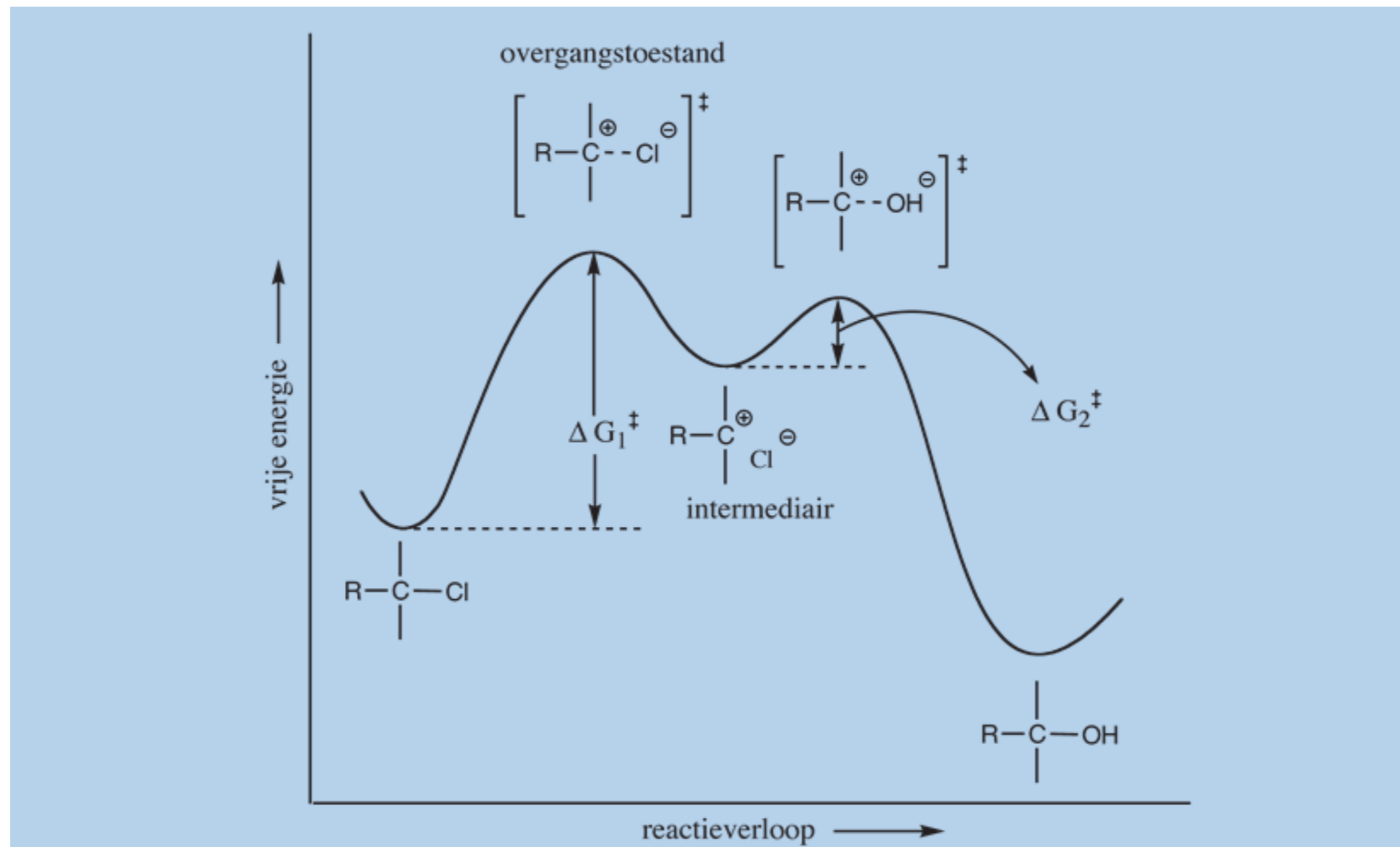


2. Reactieve carbokation reageert snel verder met VEP van nucleofiel OH⁻ (of H₂O) tot alcohol

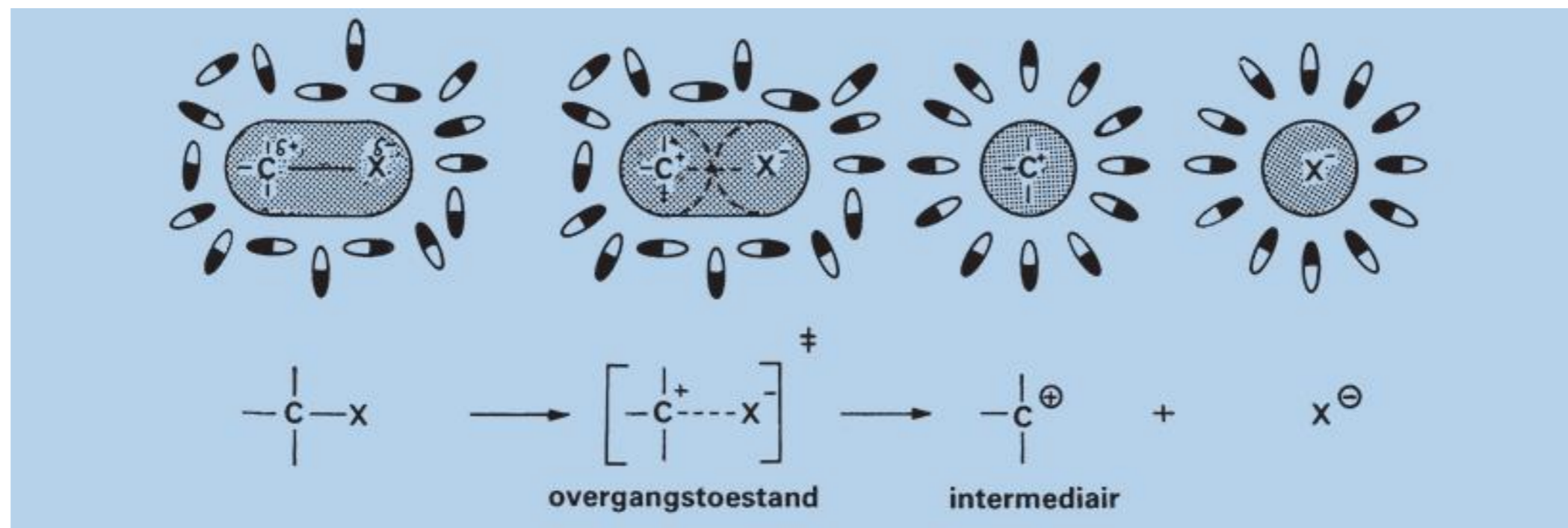


- Snelheid omzetting halogeenalkaan bepaald door snelheid langzaamste stap van proces = snelheid verbreking C-Cl-binding met vorming van carbokation
 - snelheid is alleen afhankelijk van concentratie halogeenalkaan en niet van concentratie OH⁻ (pas gebruikt in tweede, snelle stap)
 - reactiesnelheid S_1

$$S_1 = k_1 [RCl] \quad \text{een reactie van de eerste orde; monomoleculair}$$



$$\Delta G_1^{\ddagger} \gg \Delta G_2^{\ddagger}$$

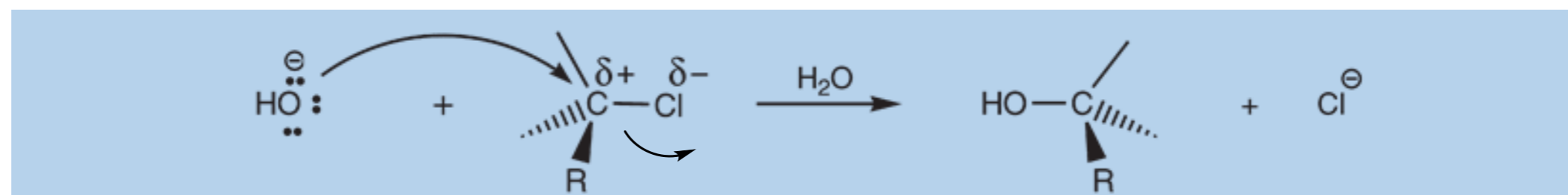


In overgangstoestand reeds gedeeltelijk gevormde ladingen nog niet goed gestabiliseerd door interactie met oplosmiddelmoleculen → hogere energie

- Bij overgangstoestand van eerste, snelheidsbepalende stap is maar één deeltje betrokken
 - **monomoleculaire reactie**
- **Monomoleculaire nucleofiele substitutie S_N1**

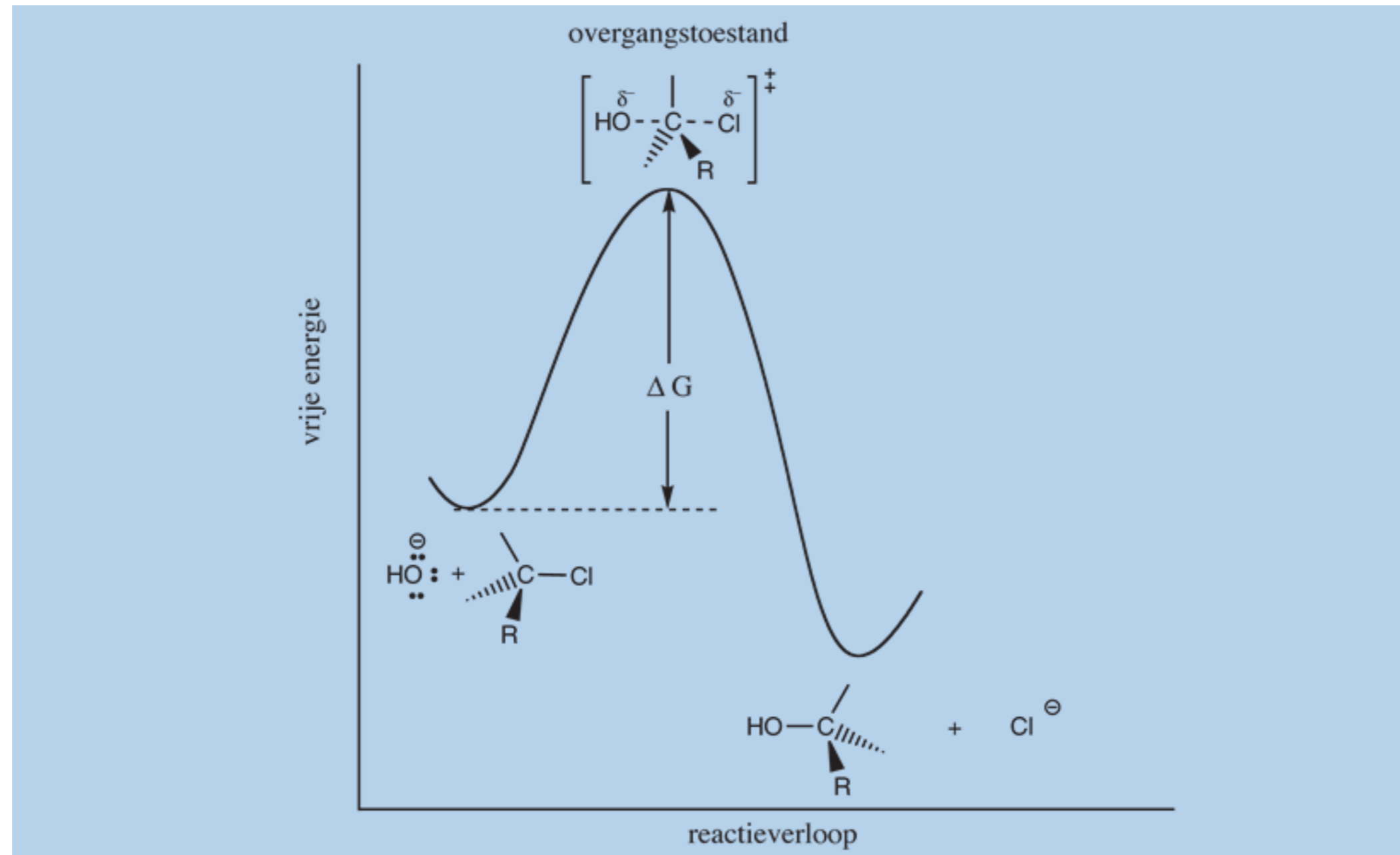
HET S_N2-MECHANISME

- Omzetting halogeenalkaan naar product in één stap
- Aanval hydroxide-ion gaat gepaard met gelijktijdig afsplitsen van chloride-ion → nieuwe binding gevormd op zelfde moment als bestaande binding gebroken



- Reactiesnelheid afhankelijk van concentratie alkylchloride en van hydroxide-ion → reactiesnelheid S₂

$$S_2 = k_2 [\text{RCl}][\text{OH}^-] \text{ een reactie van de tweede orde; bimoleculair}$$

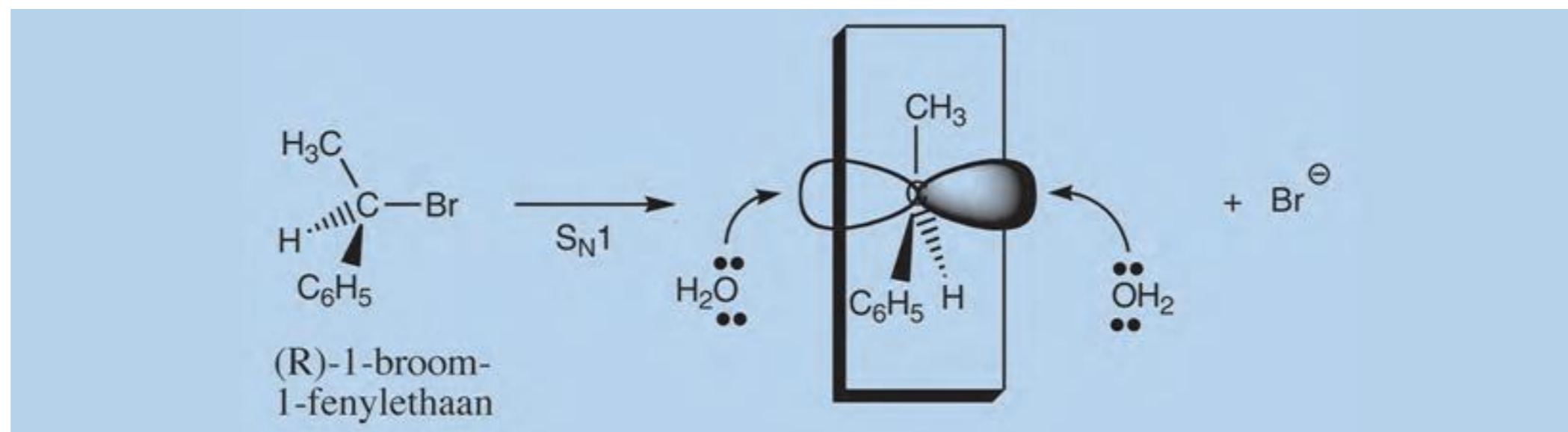
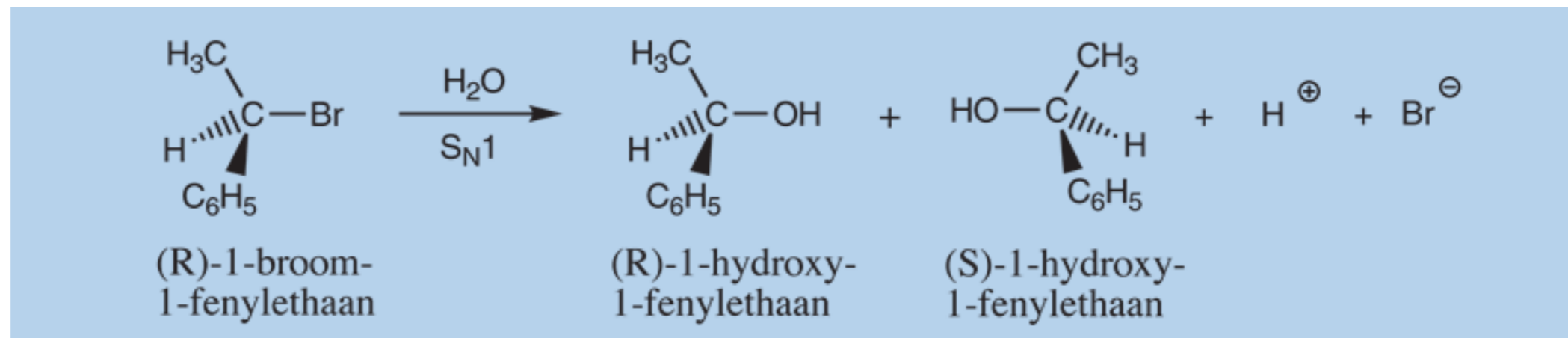


Geen intermediair gevormd

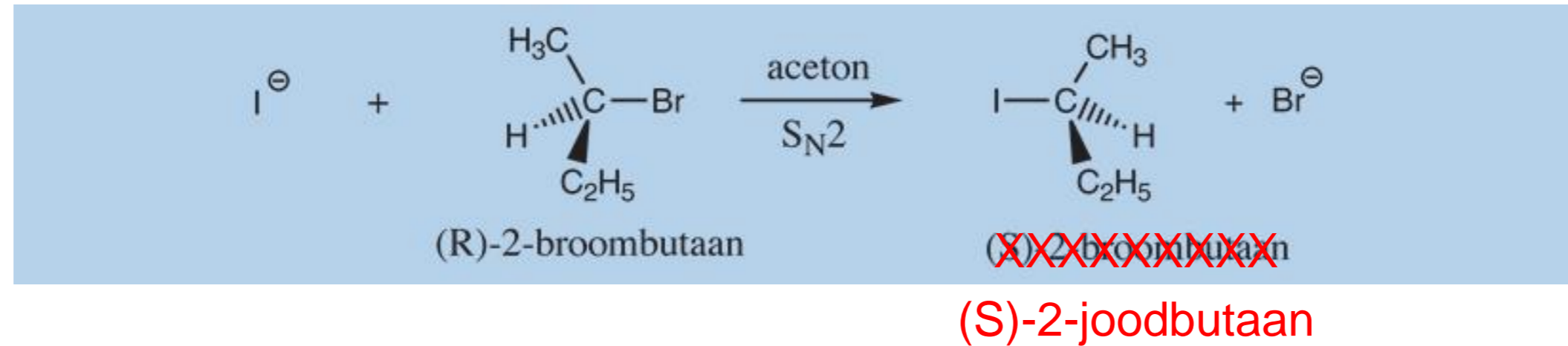
- Reactie verloopt in één stap via overgangstoestand waarin komende en vertrekkende groep beide gedeeltelijk gebonden zijn
- Bij overgangstoestand twee deeltjes betrokken
→ **bimoleculaire nucleofiele substitutie S_N2**

DE STEREOCHEMIE VAN DE NUCLEOFIELE SUBSTITUTIE

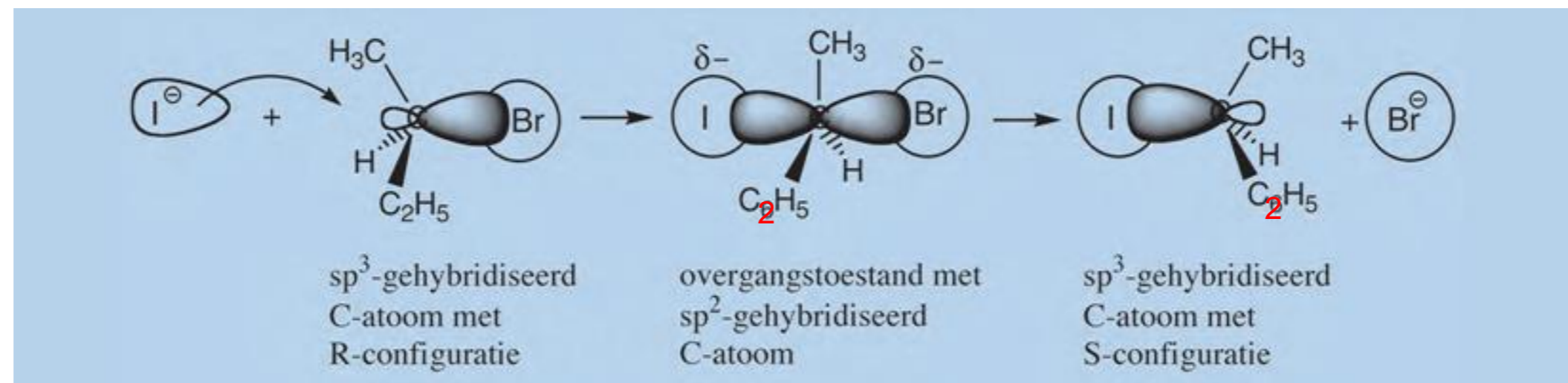
- Nucleofiele substitutie met optisch actieve verbinding
 - verschil of reactie via S_N1 dan wel via S_N2 → geven stereochemisch verschillende eindproducten
- S_N1 -mechanisme geeft **racemisatie**



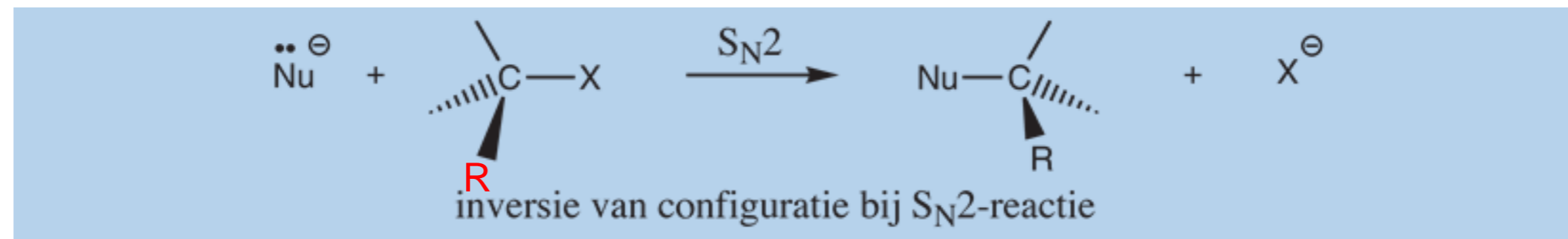
- Soms racemisatie niet volledig: wanneer vertrekkende groep als tegenion in buurt van carbokation blijft en daardoor één kant van carbokation gedeeltelijk afschermt → nucleofiel liever dan andere kant aanvallen → meer geïnverteerd product gevormd
- Naarmate carbokation stabielere → komt meer en langer voor als vrij ion → kans op volledige racemisatie neemt toe



- Bij S_N2 geen carbokation als intermediair, nucleofiel valt direct aan op achterkant van C-atoom waaraan vertrekkende groep gebonden



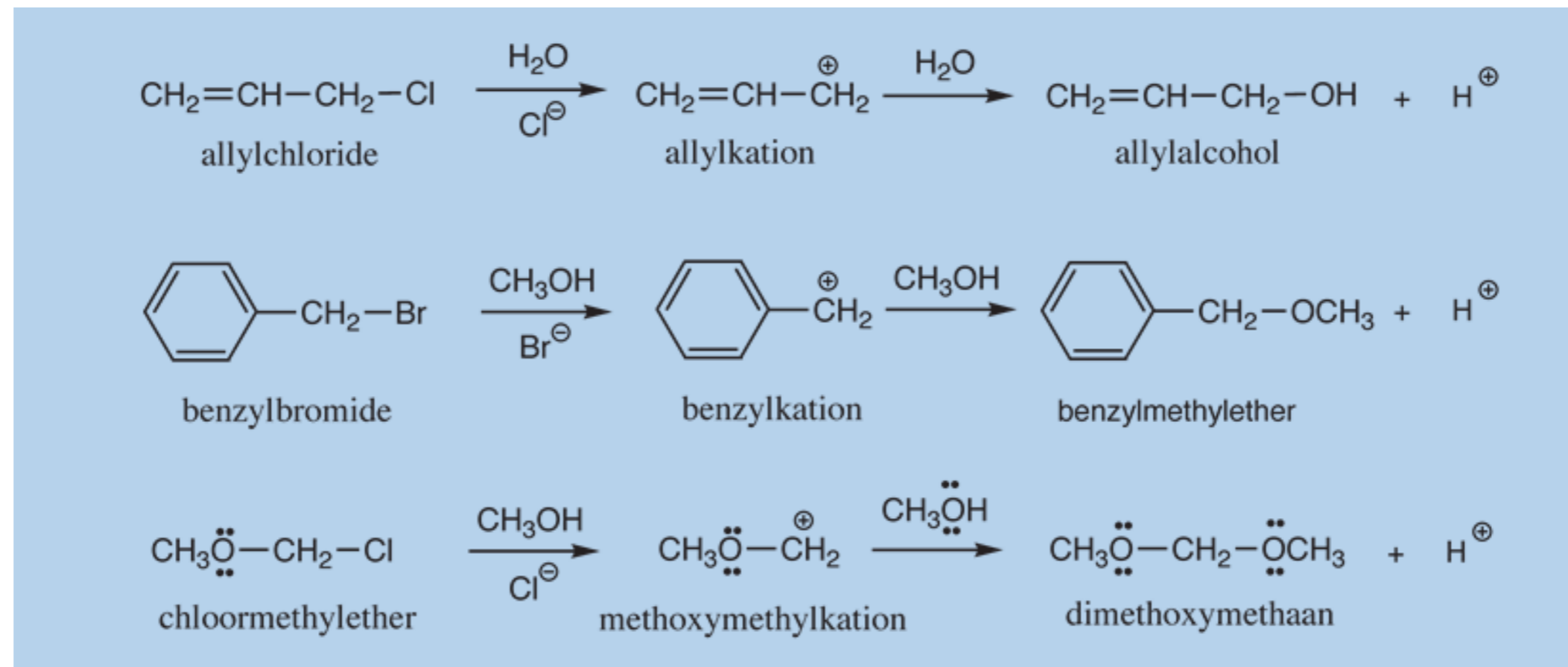
- Oriëntatie van de groepen rond asymmetrisch C-atoom is omgeklapt waardoor stereochemie van reactieproduct veranderd is van *R* naar *S*
- Bij S_N2 -reactie treedt bij omzetting van uitgangsstof naar reactieproduct **inversie** op van de configuratie van C-atoom dat substitutie ondergaat



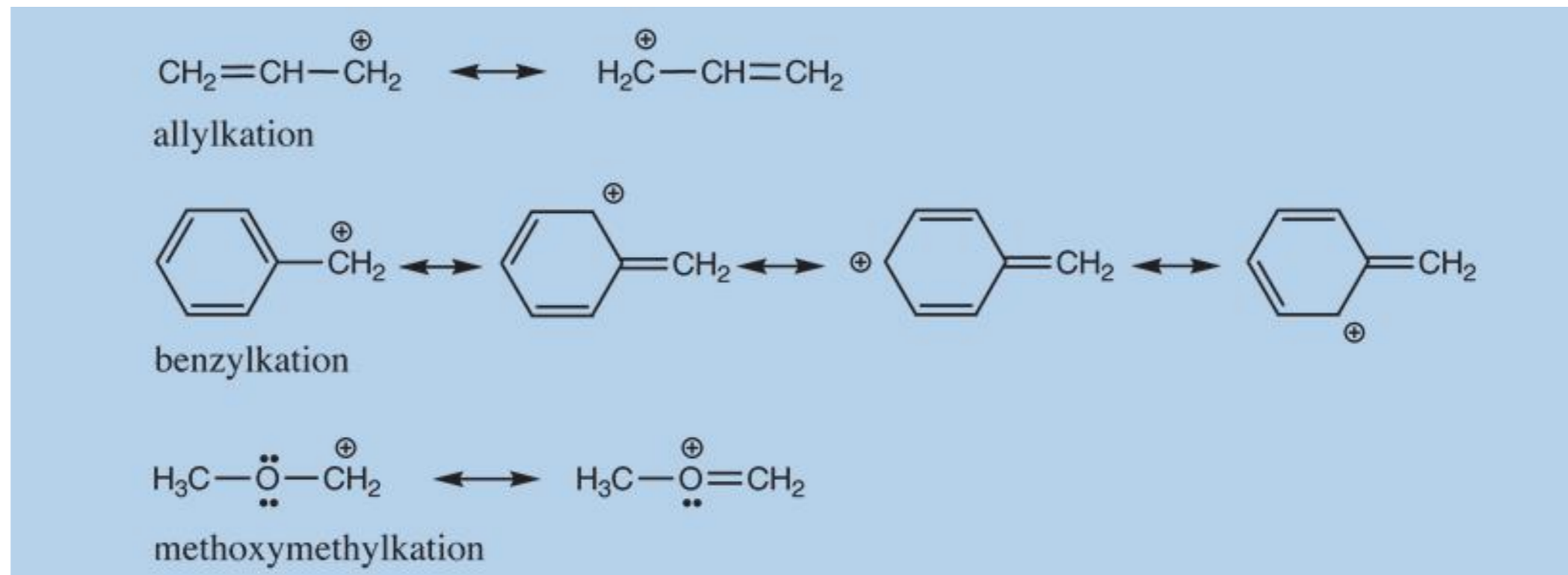
FACTOREN DIE HET REACTIEMECHANISME VAN EEN NUCLEOFIELE SUBSTITUTIE BEPALEN

- ***Structuur van het halogeenalkaan*** van belang:
In S_N1 -reactie lijkt overgangstoestand sterk op carbokation → omstandigheden die carbokation stabiliseren zullen ook overgangstoestand van S_N1 -reactie stabiliseren
→ **naarmate het te vormen carbokation beter gestabiliseerd wordt, verloopt S_N1 -reactie sneller**

- Carbokationen door mesomerie gestabiliseerd zijn relatief het meest stabiel → halogeenalkanen die dergelijk carbokation kunnen vormen ondergaan relatief gemakkelijk een nucleofiele substitutie via S_N1

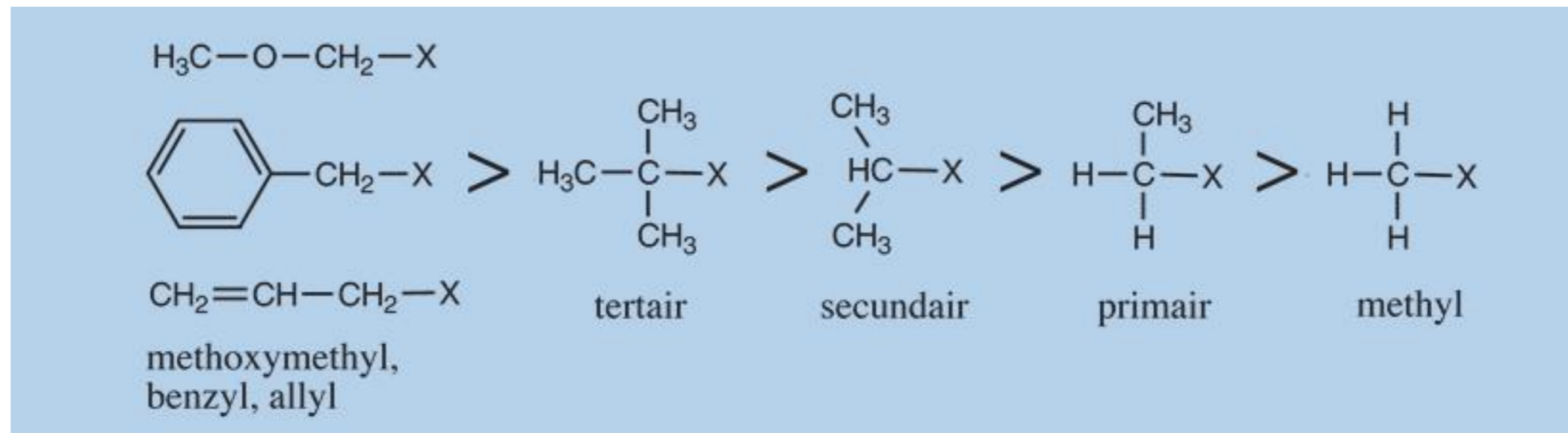


- Allylkation, benzylkation en methoxymethylkation worden door mesomerie gestabiliseerd en relatief gemakkelijk gevormd



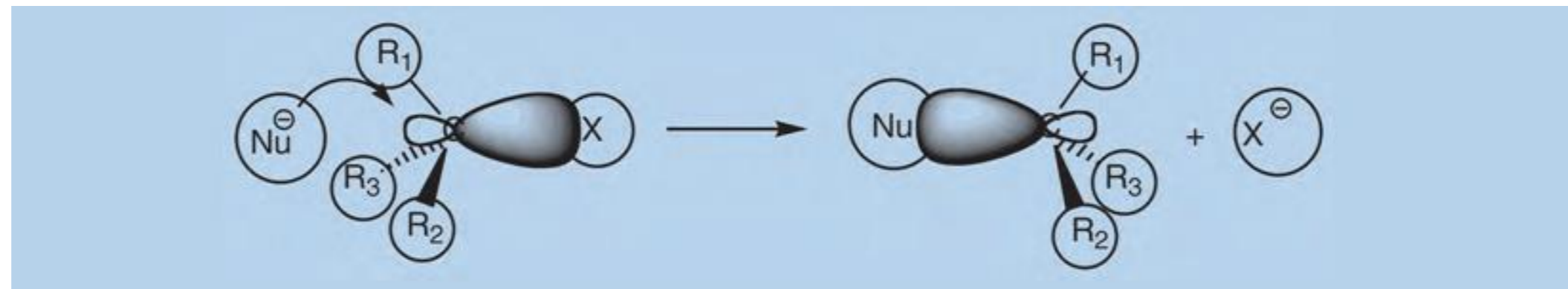
- Tertiaire halogeenalkanen reageren gemakkelijker via S_N1 -mechanisme dan secundaire want tertiair carbokation wordt beter gestabiliseerd dan secundair
- Primaire halogeenalkanen reageren niet via S_N1 -mechanisme omdat primair carbokation erg onstabiel is

- Algemene regel: snelheid waarmee halogeenalkanen via S_N1 -mechanisme reageren loopt parallel aan stabiliteit intermediaire carbokationen



- Ook ***aard oplosmiddel*** van grote invloed op snelheidsverloop van S_N1 -mechanisme
- Polair oplosmiddel dat bovendien goed H-bruggen kan vormen zal ladingen in overgangstoestand stabiliseren en vorming carbokation bevorderen
 - water, methanol en ethanol bevorderen reacties volgens S_N1 -mechanisme

- S_N2 -reactie: nucleofiel nadert C-atoom waaraan substitutie plaatsvindt aan achterkant wat gemakkelijkst kan als groepen rond C-atoom niet te groot zijn \rightarrow halogeenalkanen met weinig sterische hindering rond aan te vallen C-atoom reageren het gemakkelijkst via S_N2 -mechanisme

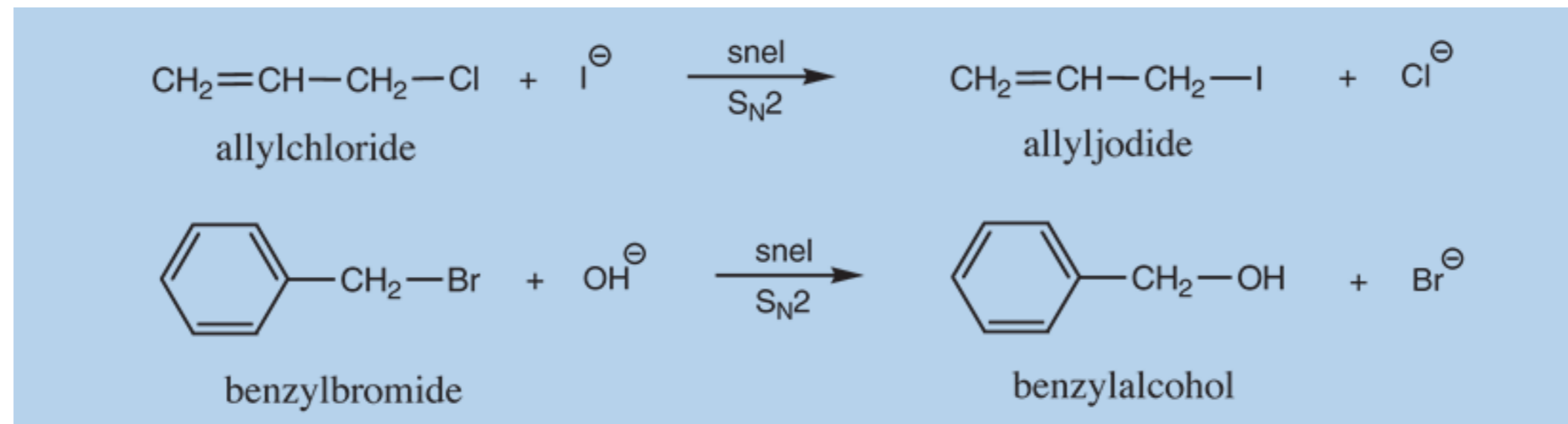


- H-atomen geven minste sterische hindering → nucleofiele aanval verloopt gemakkelijkst bij methylhalogeniden > primaire halogeenalkanen > secundaire halogeenalkanen >> tertiaire
- Reactiviteitsvolgorde halogeenalkanen in S_N2-substitutie is precies omgekeerd aan die voor S_N1-substitutie

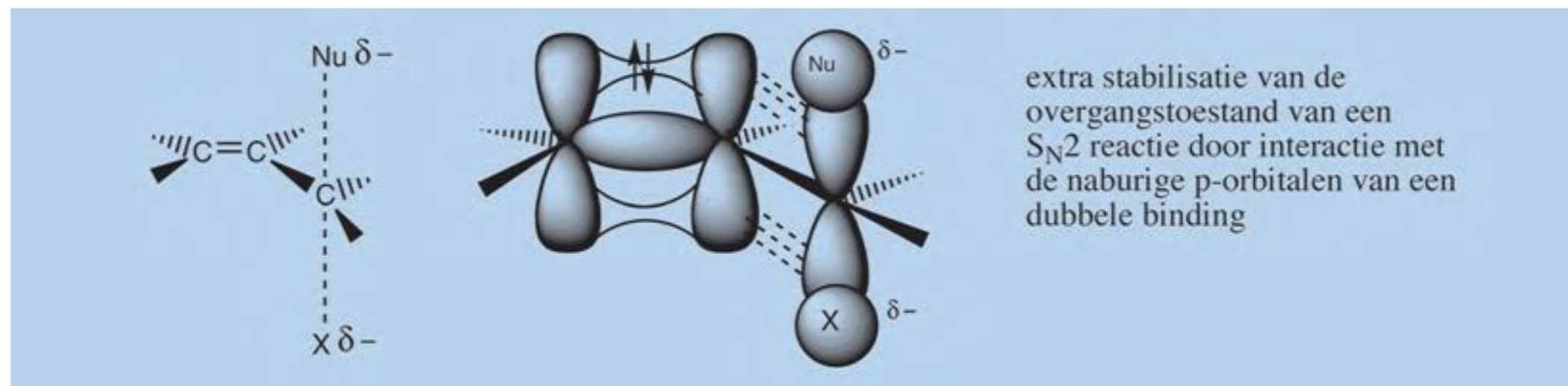
Tabel 9.3. Relatieve snelheden van S_N2-reacties.

<i>Halogeenalkaan</i>	<i>Type</i>	<i>Relatieve reactiesnelheid</i>
CH ₃ —X	methyl	3000000
CH ₃ -CH ₂ —X	primair	100000
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ —X	primair	40000
(CH ₃) ₂ -CH—X	secundair	2500
(CH ₃) ₃ C-CH ₂ —X	neopentyl	1
(CH ₃) ₃ C—X	tertiair	0

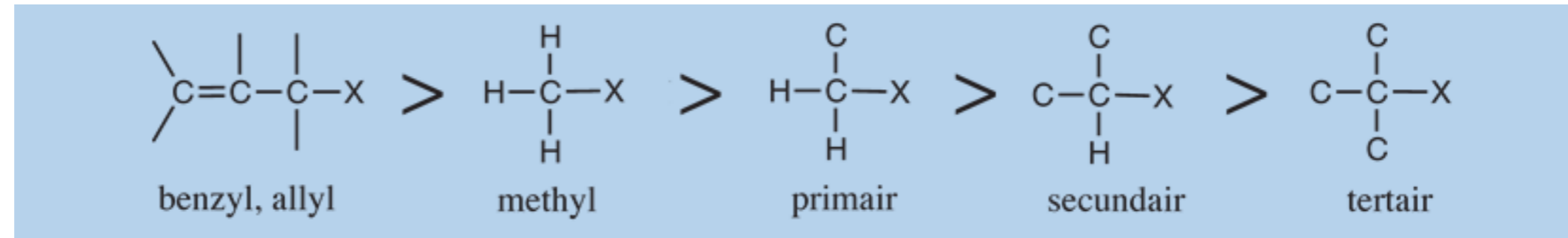
- Verbindingen met halogeenatoom in allyl- of benzylopositie reageren niet alleen vlot volgens S_N1 -mechanisme, maar er kan ook snelle reactie optreden volgens S_N2 -mechanisme



- π -orbitalen van naburige dubbele binding oefenen stabiliserende invloed uit op overgangstoestand in S_N2 -reactie: gunstige interactie tussen naburig π -orbitaal en $2p$ -orbitaal die in overgangstoestand nucleofiel en vertrekkende groep gedeeltelijk bindt



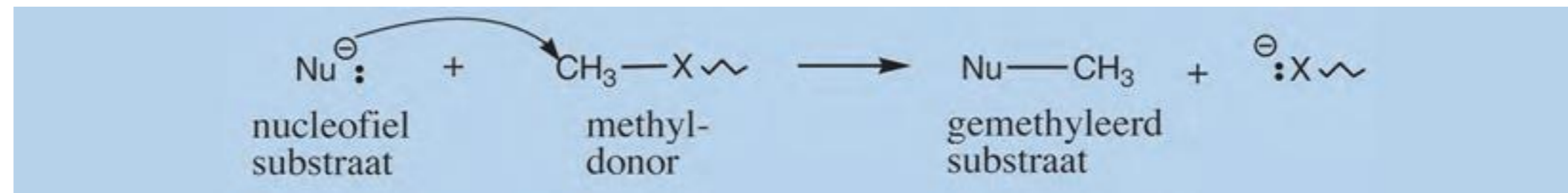
- Gevoeligheid voor substitutie via S_N2 -mechanisme neemt af in de reeks:





- S_N bij allyl- of benzyhalogenide via S_N1 of S_N2 ?
 ~ reactieomstandigheden: aanwezigheid van goed nucleofiel bevordert S_N2 ; alleen matig of slecht nucleofiel aanwezig maar voldoende polair oplosmiddel
 → substitutie via S_N1 -mechanisme kan optreden

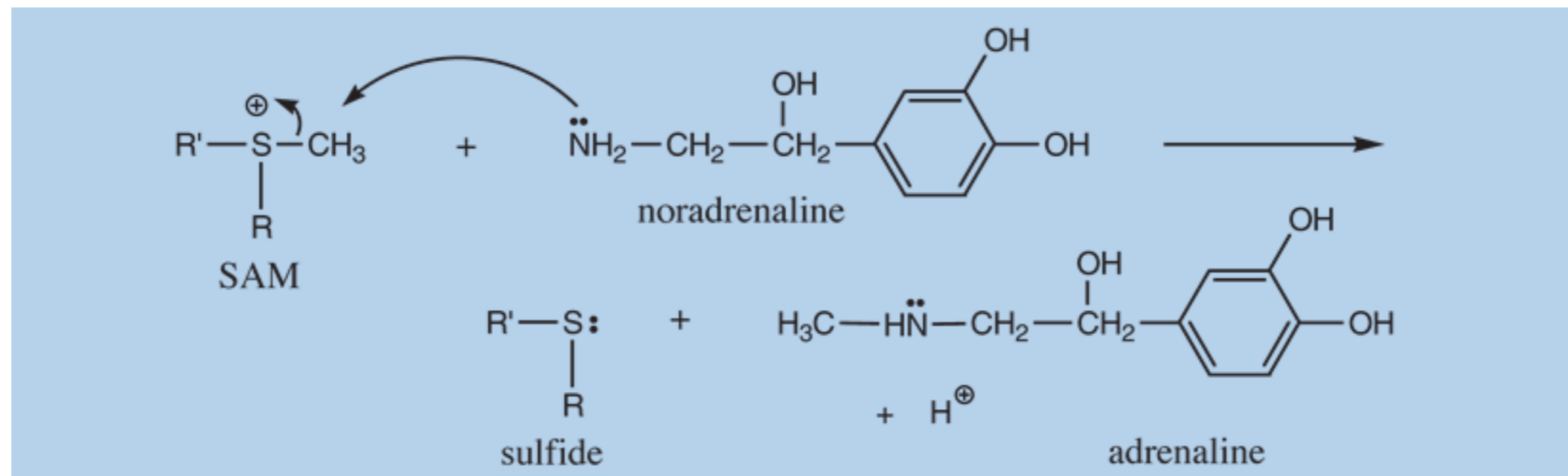
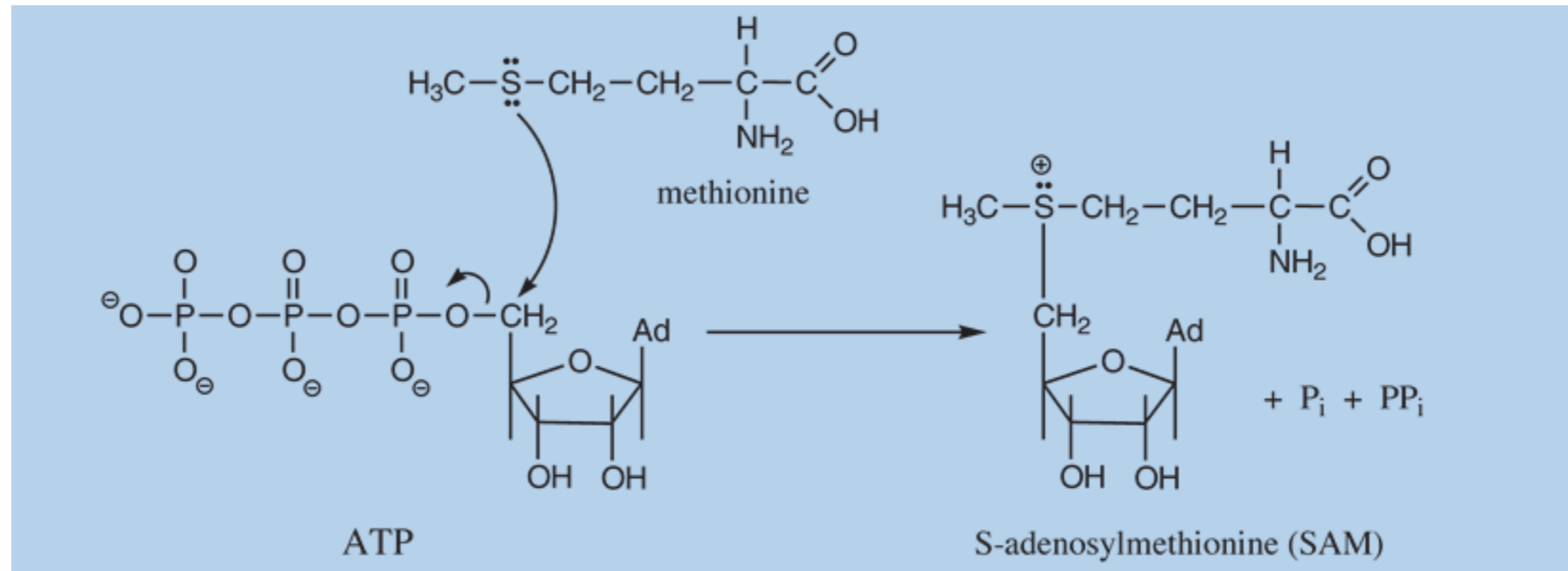
NUCLEOFIELE SUBSTITUTIE IN BIOLOGISCHE SYSTEMEN

- Biologische methyleringsreactie: overdracht methylgroep van elektrofiële donor naar nucleofiel substraat

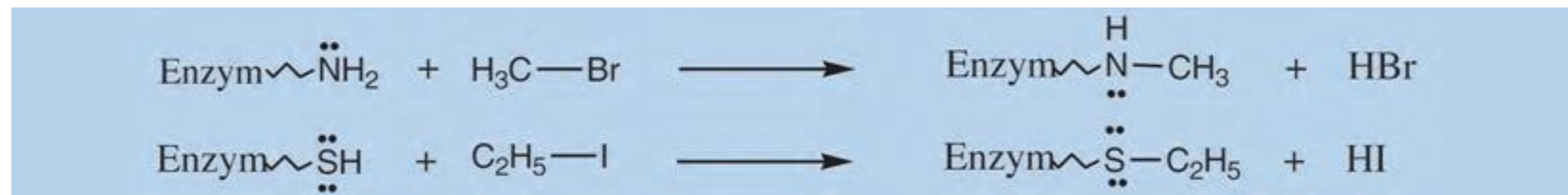


- In labo: voor methylering substraat methyljodide   gebruikt (zeer schadelijk voor levende organismen door ongecontroleerde reactiviteit)

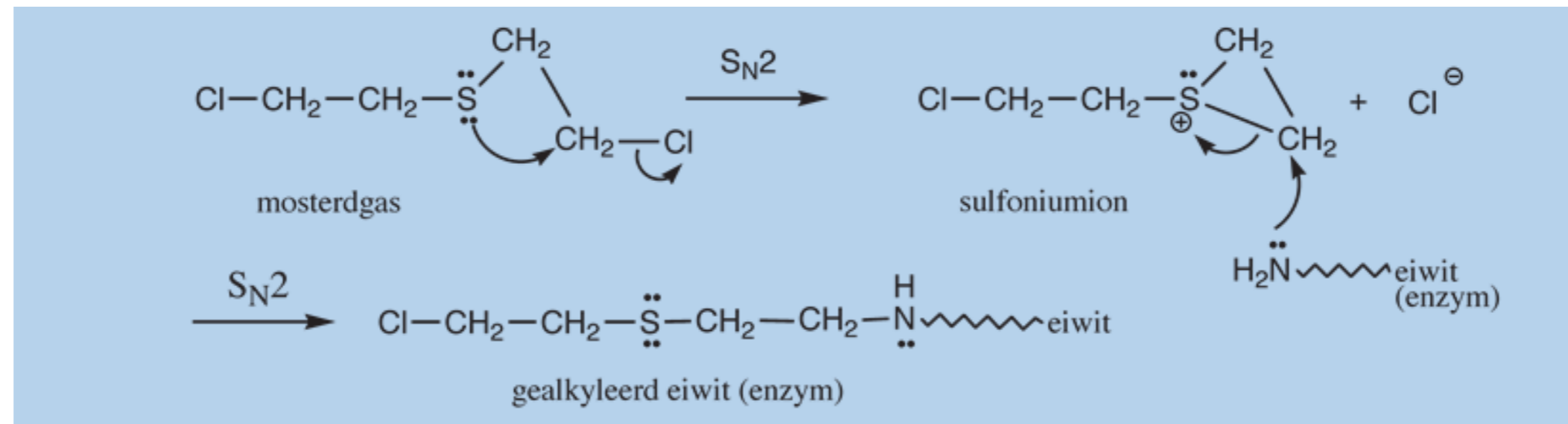
Levende organismen: methionine als methylgroeponder



- Eenvoudige halogeenalkanen meestal giftig voor levende organismen: reactiviteit met nucleofiele amino (-NH₂) en thiol groepen (-SH) in enzymen (verliezen doorgaans biologische activiteit bij alkylering)



- Mosterdgas ([yperiet](#)) = alkylerend reagens (WO I), zeer reactief in S_N2 -reacties met nucleofiele groepen van eiwitten (enzymen)



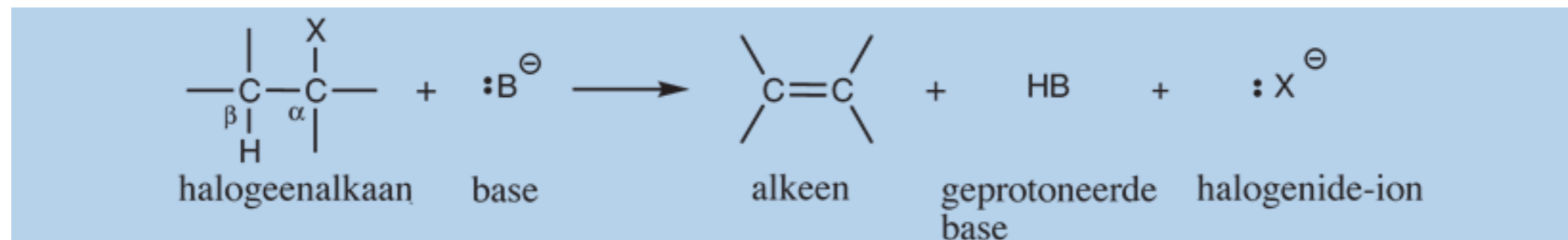
- Halogeenalkanen als bestrijdingsmiddel, bvb. verdelging aaltjes in bodem (nematiciden)

Tabel 9.6. S_N2 -reactiviteit en nematicidewerking (t.o.v. *Triponema semipenetrans*)

Verbinding	Relatieve S_N2 -reactiviteit	ED_{50} (mmol/l)
$CH_2=CH-CH_2-Cl$	1,00	1,50
$HC\equiv C-CH_2-Cl$	1,78	0,20
$ \begin{array}{c} Cl \quad \quad Cl \\ \diagdown \quad / \\ C = C \\ / \quad \quad \diagdown \\ H \quad \quad CH_2-Cl \end{array} $	2,90	0,077
$CH_2=CH-CH_2-Br$	506	0,075
$HC\equiv C-CH_2-Br$	909	0,004

DE ELIMINATIEREACTIE

- Behandeling halogeenalkaan (R-X) met base
→ HX geëlimineerd met ontstaan alkeen

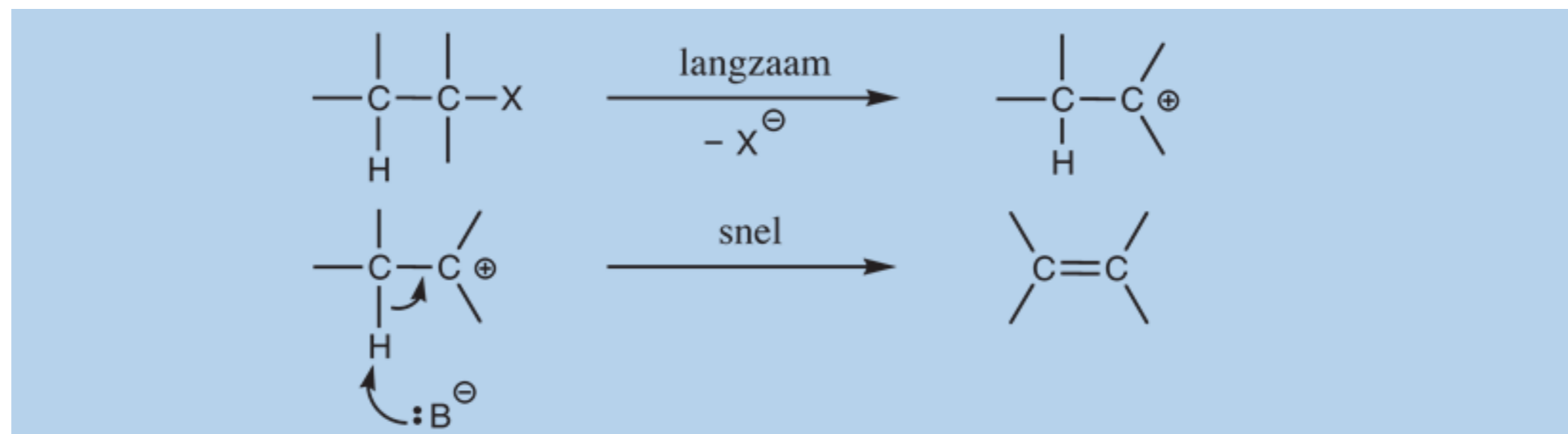


- Base: onttrekking proton van β -plaats tov halogeen
→ **β -eliminatie**
- Ook deeltjes met nucleofiele eigenschappen als basen (OH^-):
gedrag ~ structuur halogeenalkaan en reactieomstandigheden
→ S_N en E kunnen naast elkaar optreden

- Mechanisme eliminatiereactie bepaald door:
 - Structuur halogeenalkaan
 - Sterkte van base
 - Aard van oplosmiddel
- Onderscheid **monomoleculair (E1)** en **bimoleculair (E2)** proces

HET E1-MECHANISME

- Sterk verwant aan S_N1 -mechanisme:
 - Eerste, langzame stap met vorming carbokation
 - Daaropvolgende snelle stap oiv base/oplosmiddel afsplitsing β -proton met vorming dubbele binding



- Langzame vorming intermediaire carbokation
snelheidsbepalend → snelheid alleen afhankelijk van
concentratie halogeenalkaan

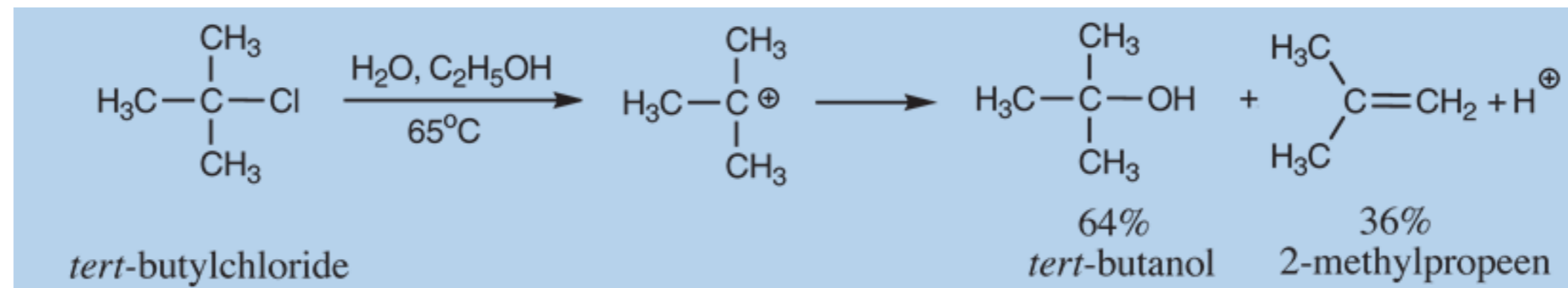
$$S_1 = k_1 [RX]$$

E_1 , een reactie van de eerste orde; monomoleculair

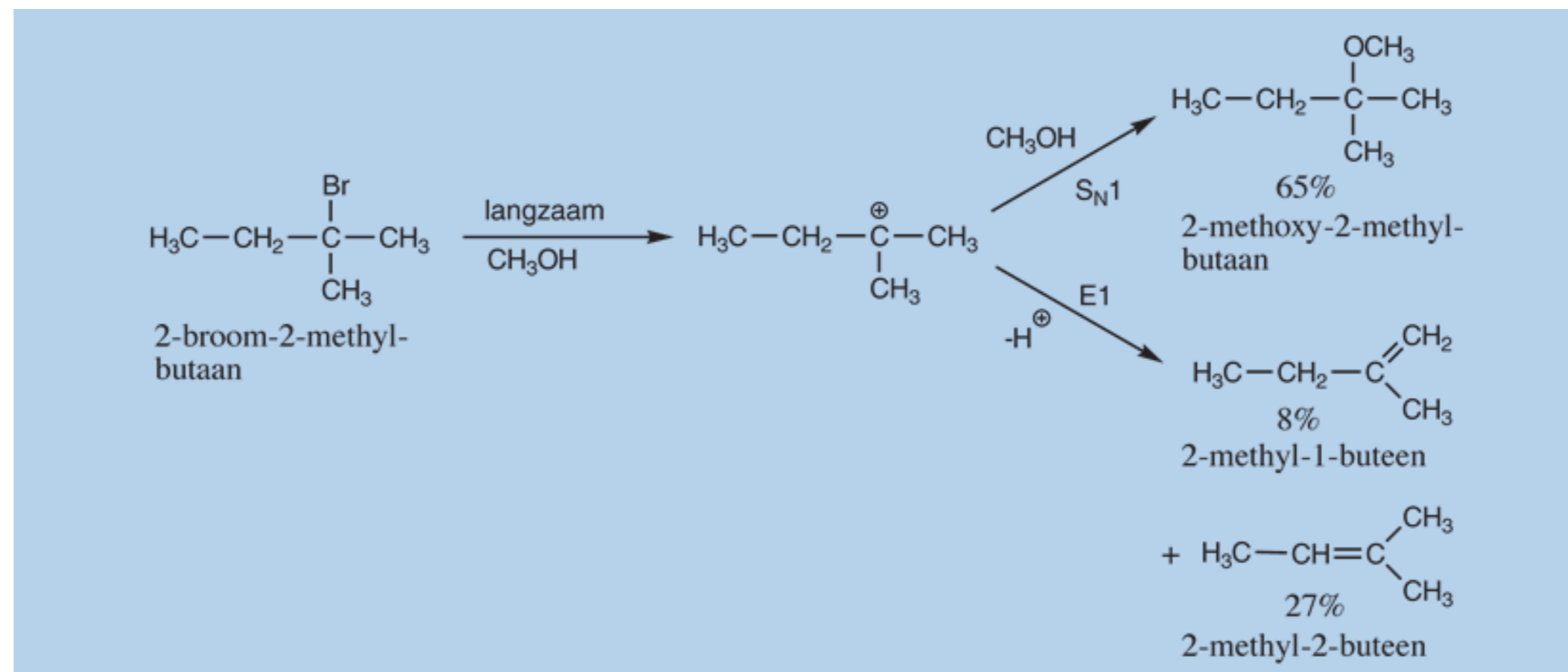
- S_N1 -substitutie en $E1$ -eliminatie hebben
gemeenschappelijk SBS = vorming carbokation
→ volgorde reactiviteit halogeenalkanen $E1 = S_N1$

tertiair > secundair > primair

- Polair oplosmiddel ook bevorderend op E1-reactie
 → tertiaire halogeenalkanen in polair oplosmiddel vaak E1-eliminatie en S_N1-substitutieproducten naast elkaar



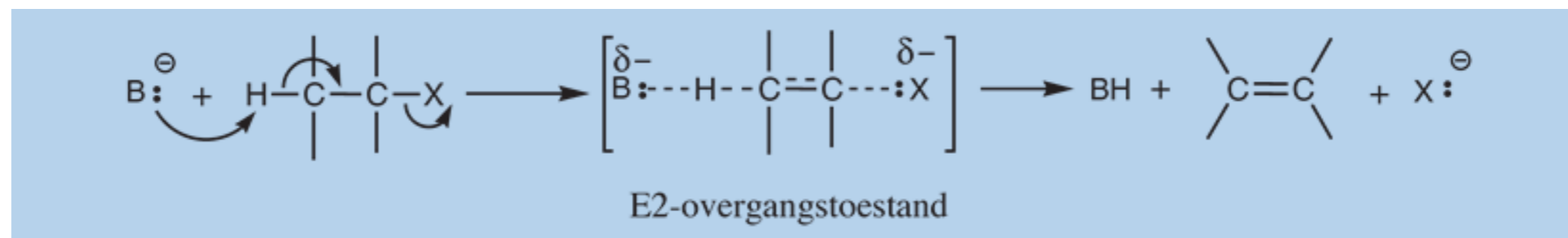
- Eliminatieproducten > substitutieproducten als sterke base in reactiemilieu aanwezig is (H₂O, EtOH, MeOH = zwakke basen)



Intermediaire carbokation kan op 2 manieren H^+ afsplitsen:
 vorming alkeen met dubbele binding midden in keten heeft voorkeur
 → algemeen: wanneer meer dan één alkeen kan gevormd worden:
 voorkeur voor alkeen met minste H-atomen rond dubbele binding
 (meest gesubstitueerde alkeen meest gevormd)

HET E2-MECHANISME

- Eliminatiereactie via E2-mechanisme = bimoleculair proces: halogeenalkaan en base spelen rol in overgangstoestand
- Verloopt in één stap: gelijktijdig abstractie β -proton door base en afsplitsing halogenide-ion



- Snelheid E2-reactie zowel afhankelijk van concentratie base als van concentratie halogeenalkaan



E₂, een reactie van de tweede orde, bimolecuair

- Sterische factoren van belang voor E2-reactie niet dezelfde als die voor S_N2-reactie: in E2-reactie moet β-H-atoom geabstraheerd worden die meestal goed bereikbaar zijn voor base → ook tertiaire en secundaire halogeenalkanen kunnen goed via E2-mechanisme reageren