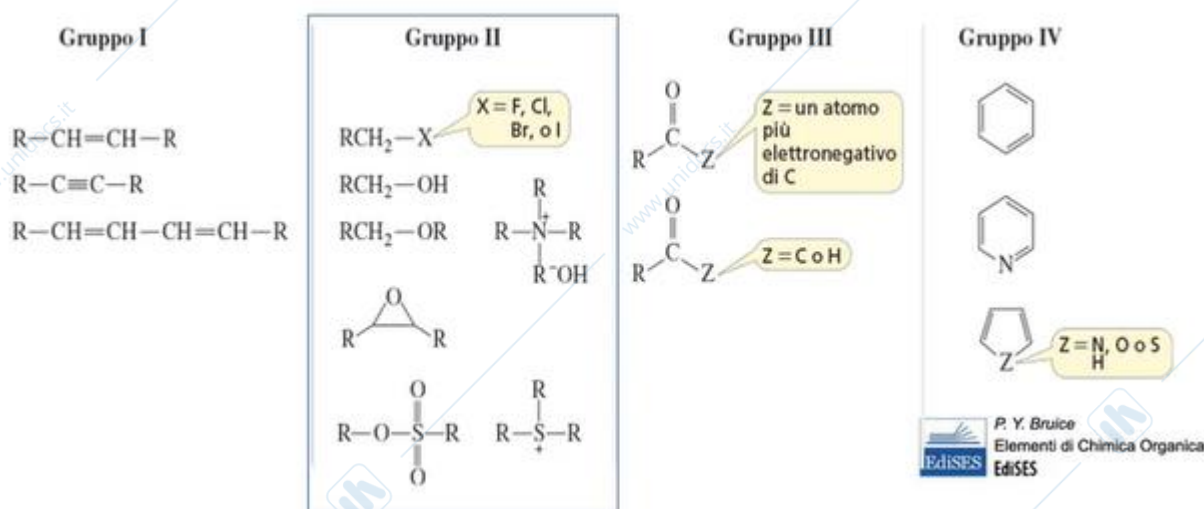


13 A:

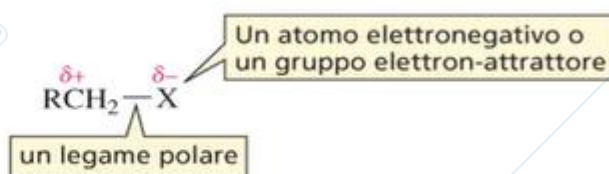
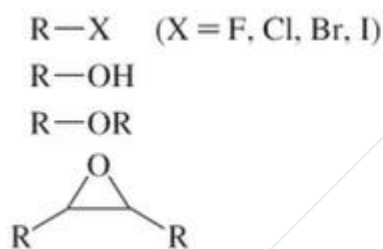
I composti organici possono essere suddivisi in 4 gruppi e abbiamo visto che tutte le famiglie di un gruppo reagiscono in modo simile. Consideriamo adesso le famiglie di composti del gruppo II. Notiamo che tutte le famiglie del gruppo II hanno un atomo elettronegativo o un gruppo elettron-attrattore legato ad un carbonio sp^3 .



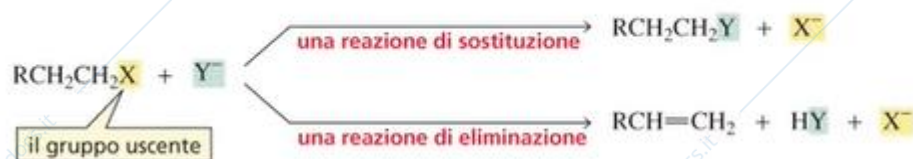
Nel gruppo I si considerano le reazioni di addizione elettrofila di alcheni e alchini.

Notiamo che tutte le famiglie del gruppo II hanno un atomo elettronegativo o un gruppo elettron-attrattore legato al carbonio ibridato sp^3 .

Questo atomo o gruppo causa una polarizzazione che permette al composto di subire reazioni di sostituzione e/o eliminazione.



In una reazione di sostituzione, l'atomo elettronegativo o il gruppo elettron-attrattore è sostituito da un altro atomo o gruppo. In una reazione di eliminazione, l'atomo elettronegativo o il gruppo elettron-attrattore è eliminato, insieme a un idrogeno dal carbonio adiacente. Si forma un doppio legame C=C mentre si forma Y e il gruppo X-.



Il gruppo sostituito è quello indicato con X e viene detto gruppo uscente, proprio perché si allontana dalla reazione sia di sostituzione che di eliminazione.

L'atomo o il gruppo che viene sostituito o eliminato è detto gruppo uscente. Iniziamo a vedere nel dettaglio le reazioni di sostituzione e di eliminazione degli alogenuri alchilici - composti nei quali il gruppo uscente è uno ione alogenuro (F-, Cl-, Br- o I-).

Reazioni degli alogenuri alchilici (alogeno alcani):

il gruppo uscente è uno ione alogenuro.

Gli alogenuri alchilici rappresentano la famiglia di composti ideali con cui iniziare lo studio delle reazioni di sostituzione o di eliminazione, perché possiedono dei gruppi uscenti relativamente buoni che sono gli ioni alogenuro, i quali possono essere allontanati facilmente.



Queste reazioni sono importanti anche per le piante e gli animali.

Tuttavia, considerando che gli alogenuri alcanici sono insolubili e l'ambiente cellulare è prevalentemente acquoso, i sistemi biologici impiegano composti in cui il gruppo che viene sostituito è un gruppo + polare di un alogeno, e quindi + solubile in acqua.

Gli alogenuri alchilici si possono ottenere tramite.

- Reazioni di addizione elettrofila di alogenuri X_2 , o di acidi alogenidrici HX agli alcheni.

Esempio su ciclopentene:



Si ha una reazione di addizione che porta a un alogeno ciclo-alchene trans, cioè un'addizione definita come anti. Oppure la reazione di HX che porta all'alogeno alcano, in cui abbiamo addizionato HX e, in questo caso, la reazione non è stereospecifica, infatti quando si generano dei centri asimmetrici gli enantiomeri.

- Reazione di alogenazione radicalica degli alcani e degli alcheni.

Esempio: reazione di clorurazione del metano in presenza di un iniziatore radicalico che può essere la luce o un perossido; quello che si forma è un cloro-alcano, il quale spesso viene definito come alogenuro di metile.

Alogenuri organici presenti in natura:

per molto tempo i chimici avevano pensato che ci potessero essere in natura pochissimi composti organici contenenti alogeni.

Adesso se ne conoscono + di 5000.

Molti organismi marini come le spugne, i coralli e le alghe, sintetizzano degli alogenuri alchilici che utilizzano come deterrente contro eventuali predatori.

Per esempio, l'alga rossa sintetizza un alogenuro alchilico tossico che impedisce ai predatori di cibarsi dell'alga.

Una lumaca marina non risente di questo effetto e, dopo aver consumato l'alga rossa, è in grado di convertire

l'alogenuro alchilico che ha assunto con il cibo, in un composto molto simile (l'unica differenza è la presenza di un doppio legame) che utilizza come sua difesa contro altri predatori, questo perché possiede una conchiglia protettiva.

Il metodo che possiede è quello di circondarsi di uno strato gelatinoso che contiene l'alogenuro tossico.

Ci sono anche altri composti alogenati che vengono utilizzati come meccanismo di difesa, che sono addirittura sintetizzati nel nostro organismo.

Infatti noi produciamo un enzima che ha un'azione batteriocida proprio mediante un processo di alogenazione.

Un altro esempio può essere un alogenuro di sintesi, il quale è stato protagonista per tutti gli anni del dopo guerra fino al 1974, anno in cui fu bandito dal commercio negli stati uniti → il DDT.

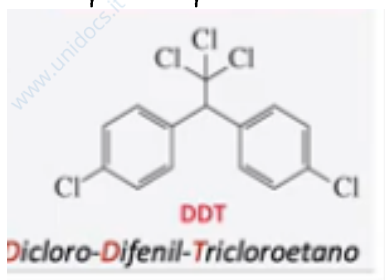
Il DDT è stato utilizzato come insetticida perché ha un'azione importante contro insetti nocivi in agricoltura o insetti vettori di malattie, come il tifo e la malaria.

I test che erano stati fatti sul DDT avevano mostrato il fatto che era assolutamente innocuo sia per gli animali (intesi come mammiferi) e sia per gli esseri umani.

Durante la seconda guerra mondiale gli americani ne fecero un uso massiccio sia per fini civili che militari, infatti fu utilizzato per sconfiggere un focolaio di tifo in Italia (Napoli) e poi nel Veneto per bonificare le zone afflitte dalla malaria; quindi in tutte le zone paludose in Italia.

Soprattutto nel Nord America, per le sue caratteristiche, il DDT è stato usato in maniera indiscriminata, cioè ne è stato fatto un abuso di DDT.

Questo portò la biologa marina Rachel Carson a scrivere un libro "Silent Spring" che caratterizzò l'evento per la nascita del movimento ambientalista. La biologa aveva notato che l'effetto del DDT si manifestava soprattutto a livello dei rapaci: in questi uccelli si accumulava a livello del grasso animale, e soprattutto andava ad interagire con l'enzima che regola la distribuzione del calcio, quindi un effetto di assottigliamento del guscio delle loro uova che andavano a rompersi portando anche a problemi durante la riproduzione.



Gli alogenuri alchilici sono caratterizzati dalla presenza di un gruppo -X, attaccato direttamente al carbonio.

La sua elettronegatività non solo fa sì che il legame C-X sia polarizzato a favore di quest'ultimo, ma comporta anche che

tutti i legami C-H, fino al carbonio in beta, siano polarizzati a favore dei rispettivi carboni.

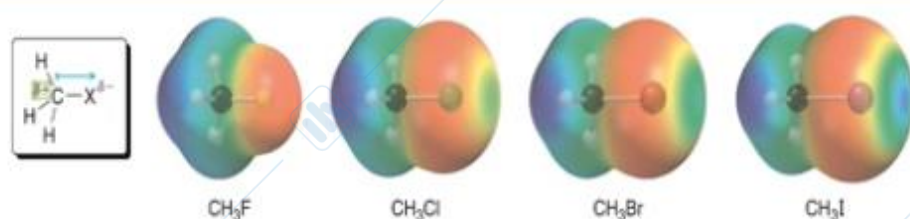
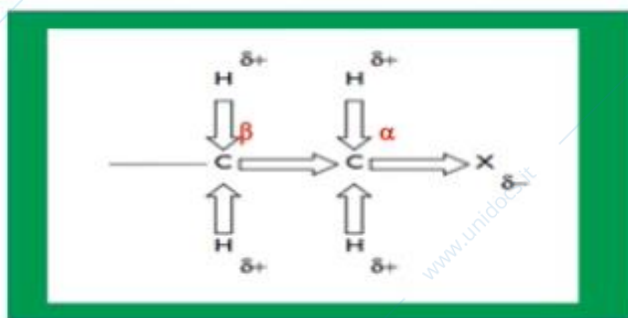


FIGURA 7.1
Mappe del potenziale elettrostatico degli alogenuri di metile.



Nella zona rossa si indica che gli elettroni del legame C-X sono molto localizzati sugli atomi di alogeno.

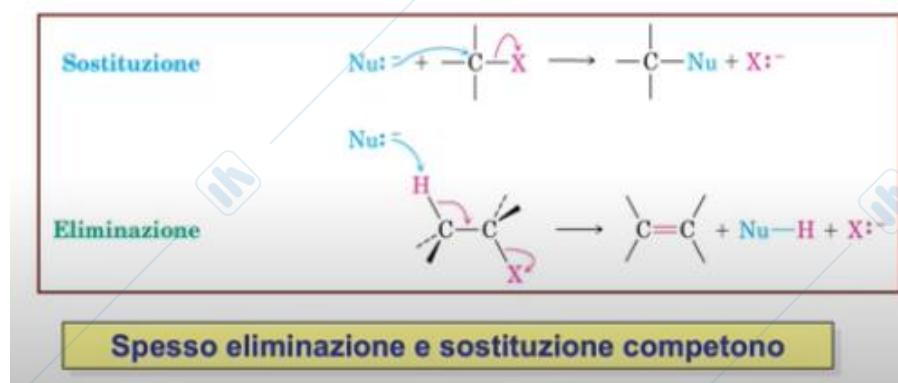
Il carbonio legato all'idrogeno viene definito dai chimici organici carbonio alpha legato al sostituyente (alogeno), quello successivo verrà chiamato beta. Si trovano quindi polarizzati anche i legami intorno al carbonio beta oltre a C-C.

Reazione degli alogenuri alchilici:

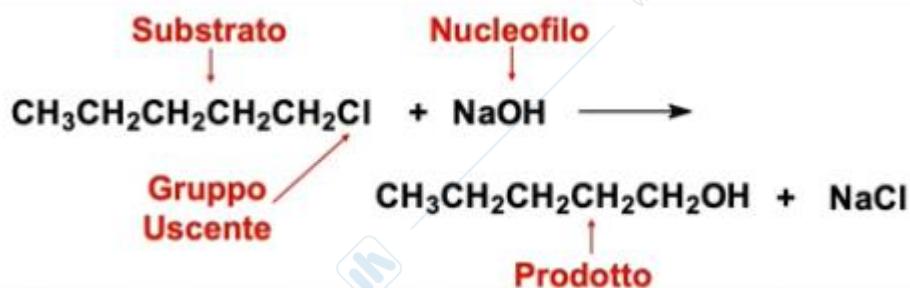
questa spiega la reattività degli alogenuri alchilici che può essere riassunta in:

- 1) Sostituzione di X per opera di un nucleofilo (sostituzione nucleofila);
- 2) Allontanamento di H⁺ dal carbonio beta con contemporanea formazione di un doppio legame C-C

e uscita dello ione alogenuro (eliminazione).



Terminologia relativa a reazione di sostituzione e eliminazione:



Abbiamo un alogeno alcani (cloro pentano) in reazione con idrossido di sodio, si forma l'alcol corrispondente (pentanolo) e cloruro di sodio.

L'alogenuro, che è la molecola che ha accettato dal nucleofilo, prende il nome di **substrato**.

L'oh è il **nucleofilo**. Sul substrato è presente un atomo che verrà allontanato e che viene poi ad essere sostituito dal nucleofilo, cioè il gruppo **uscente**.

Il **prodotto** è quello che otteniamo quando la molecola uscente è sostituita dal nucleofilo.

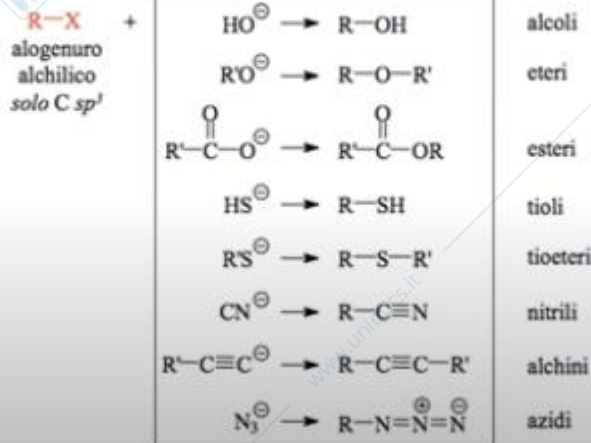
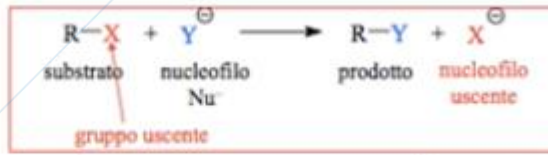
Abbiamo anche detto che la sostituzione nucleofila mi permette di ottenere diversi prodotti, in funzione del nucleofilo che andiamo ad utilizzare.

Se utilizzo il nucleofilo OH^- , otterrò come prodotto un alcool.

Se utilizzo un nucleofilo RO^- otterrà un etere.

I. Sostituzione Nucleofila

A. Trasformazioni di gruppi funzionali



Posso tutti essere ottenuti attraverso una reazione di sostituzione nucleofila partendo dagli alogenuri alchilici. La reazione di sostituzione avviene soltanto su alcani, cioè su composti in cui l'alogeno è ibridato sp^3 .
LE REAZIONI DI SOSTITUZIONE NON AVVENGONO NE SU ALCHENI, NE SU ALCHINI.

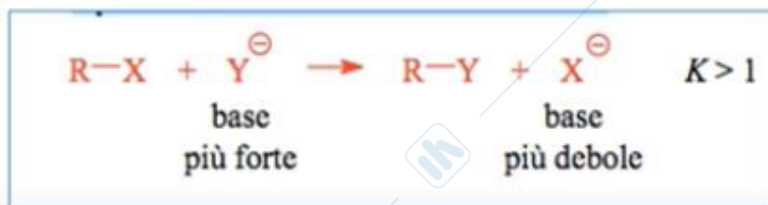
B. Gruppi uscenti (LG, Leaving Group)

miglior gruppo uscente è quello che è base più debole

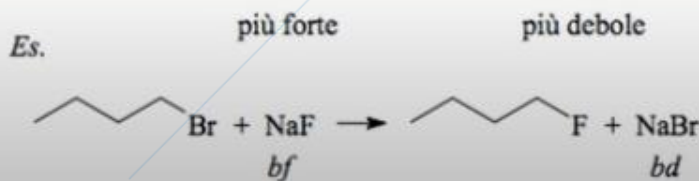
reattività: $\text{R-I} > \text{R-Br} > \text{R-Cl} \gg \text{R-F}$

migliore L.G.
il più reattivo.

peggiore L.G.
il meno reattivo



La base più forte sposta la base più debole



Che cosa caratterizza un buon gruppo uscente?

In una reazione di sostituzione nucleofila noi abbiamo che un $R-X$ rompe il legame $C-X$ in maniera eterolitica e il gruppo uscente si allontana con il doppietto elettronico di quel legame, formando uno ione X^- .

+ è stabile il gruppo uscente, + è in grado di accettare una coppia elettronica.

Se andiamo a confrontare 2 gruppi uscenti, il miglior gruppo uscente è la base + debole, in quanto è quella che stabilizza meglio la carica negativa.

Considerando che una base debole non è legata così fortemente al carbonio come lo è una base forte, il legame con il carbonio può essere rotto + facilmente.

Di conseguenza gli alchil-ioduri sono sono gli alogenuri alchilici + attivi, mentre gli alchil-floruri sono quelli i meno reattivi.

B. Gruppi uscenti (LG, Leaving Group)

Basi deboli che sono buoni gruppi uscenti				
Ioni	I^-, Br^-, Cl^-	$\begin{array}{c} O \\ \\ -O-S-R \\ \\ O \end{array}$	$\begin{array}{c} O \\ \\ -O-S-OR \\ \\ O \end{array}$	$\begin{array}{c} O^- \\ \\ -O-P-OR \\ \\ O \end{array}$
	Alogenuri	Solfonato	Solfato	Fosfato
Molecole neutre	$H-OH$	$R-OH$	$R_3N:$	$R_3P:$
	Acqua	Alcoli	Ammine	Fosfine

Si vedono i gruppi uscenti (ioni o neutre).

Gli alogenuri che escono come ioni carichi negativamente, sono (eccetto il Fluoro) delle basi deboli e quindi dei buoni gruppi uscenti.

Ci sono altri ioni che sono dei buoni gruppi uscenti che sono i solfonati, i solfati e i fosfati. **SOPRATTUTTO IL FOSFATO.**

Sono dei buoni gruppi uscenti anche le molecole neutre, come l'acqua, gli alcoli, le ammine e le fosfine.

Meccanismo:

C. Meccanismo



Si riconoscono **due meccanismi** limite che si differenziano per il **momento** nel quale avvengono la rottura del legame C-X e formazione del legame C-Y.

1. Rottura del legame C-X e formazione del legame C-Y hanno luogo **nello stesso momento**:

S_N2: Reazione bimolecolare: 2 specie coinvolte nello stadio lento, reazione concertata a 1 solo stadio.

La rottura del legame C-X e la formazione C-Y possono avvenire contemporaneamente e viene chiamata S_N2, avviene in un unico stadio. Il due indica il numero di specie coinvolte nello stadio.

2 Rottura del legame C-X avviene **prima** che si inizi la formazione del legame C-Y:

S_N1: Reazione unimolecolare: 1 sola specie è coinvolta nello stadio lento, reazione a 2 stadi

Si chiama S_N1 perché è una reazione uni-molecolare, cioè c'è una sola specie coinvolta nello stadio lento. La reazione procede in 2 stadi.

Esempio: S_N2

Reazione S_N2



Si aggiunge un ossido, per formare metanolo e ione bromuro.

Questo è un esempio di reazione S_N2 , dove S sta per sostituzione; n per nucleofila; 2 sta per bimolecolare.

Si dice sostituzione perché un atomo o una molecola sostituisce un altro atomo o molecola nel substrato.

Si dice nucleofila: perché è la reazione che implica l'attacco di un nucleofilo;

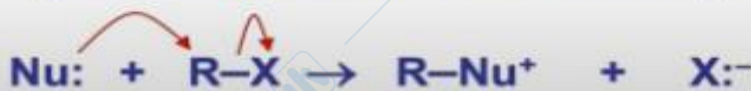
si dice bimolecolare: la velocità della reazione dipende da due reattivi: il substrato e il nucleofilo.

Come avviene la S_N2 qual'è il suo meccanismo?

Nucleofilo carico negativamente



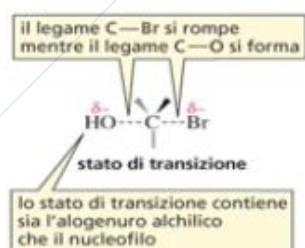
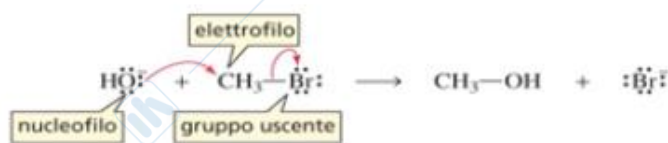
Nucleofilo neutro



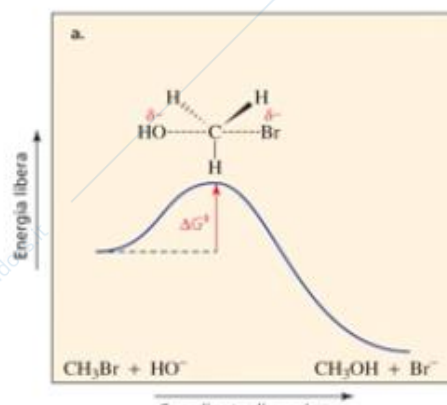
Nel meccanismo dobbiamo descrivere il processo in cui un reagente viene convertito in prodotto.

I nucleofili utilizzati possono avere carica negativa, o anche dei nucleofili neutri; l'importante è avere il doppietto a disposizione per formare il legame.

Meccanismo della reazione S_N2



La reazione S_N2 avviene in un solo stadio. Stato di transizione bipyramidale trigonale. La carica negativa è delocalizzata.



Sono efficaci solo gli urti attraverso il quale il nucleofilo attacca il carbonio dal lato opposto a quello a cui è legato il gruppo uscente.

Si dice anche che il carbonio subisce un attacco dal retro.

Succede che il gruppo uscente blocca il nucleofilo dalla parte frontale della molecola.

Nello stato di transizione l'oh si è avvicinato nella parte opposta del bromo e il carbonio si trova legato a 5 atomi perché il legame C-O si sta formando contemporaneamente alla rottura del legame C-Br.

Quindi nello stato di transizione il carbonio contiene sia l'alogeno (br) che l'oh (il nucleofilo).

Questo stato di transizione in cui il carbonio si trova legato a 5 atomi, è uno stato di transizione trigonale/piramidale.

Quindi è uno stato di transizione molto affollato.

La carica negativa del nucleofilo è delocalizzata perché gli elettroni sono in parte nell'ossigeno condivisi con il

carbonio, ma gli elettroni del legame C-Br si stanno spostando tutti verso il bromo che sta uscendo. La carica (-) si trova parzialmente sull'oh e parzialmente sul Br.



▲ Figura 8.3

La reazione tra lo ione idrossido e il bromuro di metile: si vede che il carbonio su cui avviene la sostituzione in una reazione S_N2 inverte la sua configurazione, come un ombrello che viene rovesciato da una folata di vento.

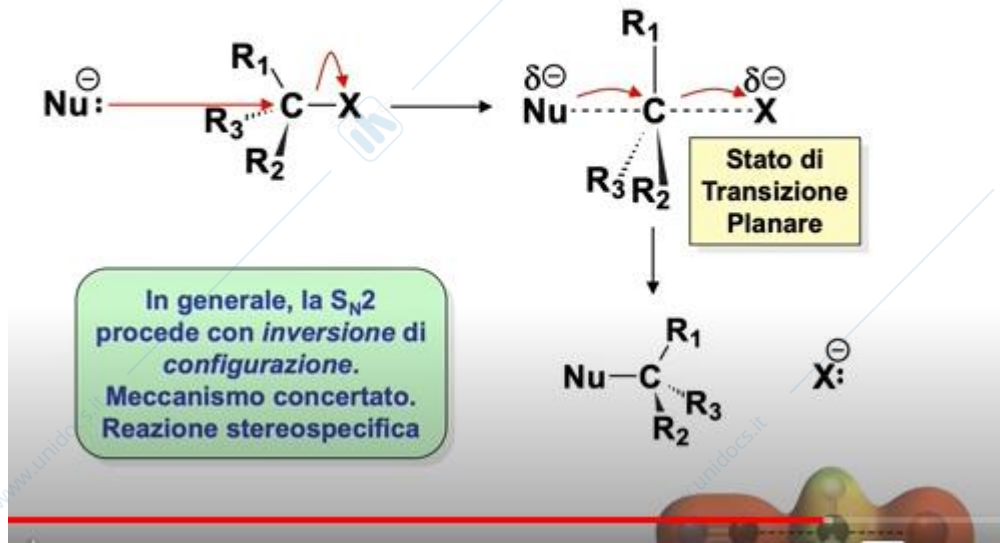
Man mano che il nucleofilo si avvicina, dalla parte opposta rispetto al gruppo uscente, i legami C-H cominciano ad allontanarsi dal nucleofilo e dalla sua coppia di elettroni che sta formando il legame, per un effetto di repulsione elettronica.

Nella fase di transizione i legami C-H si troveranno tutti sullo stesso piano.

Man mano che il nucleofilo si avvicina a C, l'atomo di bromo si allontana e i legami C-H continueranno a muoversi nella stessa direzione.

Alla fine il legame tra il nucleofilo e il carbonio sarà completamente formato, mentre quello C-Br sarà completamente ridotto e l'atomo di carbonio si troverà nella sua geometria tetraedrica.

La stereochimica della S_N2



I doppietti non condivisi del gruppo uscente, rappresentano una regione ad alta densità elettronica che bloccano il lato frontale del substrato, quindi l'attacco del nucleofilo può avvenire solo dalla parte opposta.

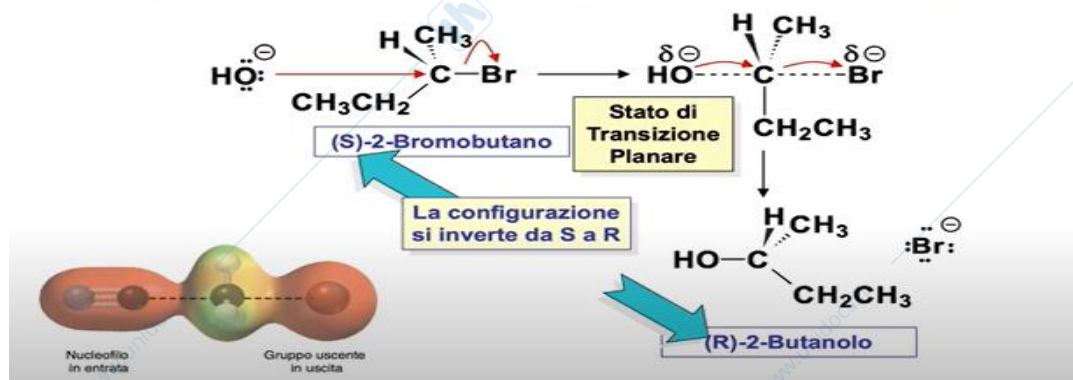
La disposizione della carica negativa viene evidenziata dal potenziale di mappa elettronica.

Alla fine l'alogeno si allontana del tutto e il carbonio torna tetraedrico.

I gruppi r_1, r_2 e r_3 che nel substrato erano tutti a sinistra, nel prodotto si trovano tutti sulla destra \rightarrow inversione di configurazione.

La reazione è stereospecifica.

Inversione di configurazione nella S_N2



Il substrato è un (S)-2-bromobutano. Il prodotto è un (R)-2-butanolo.

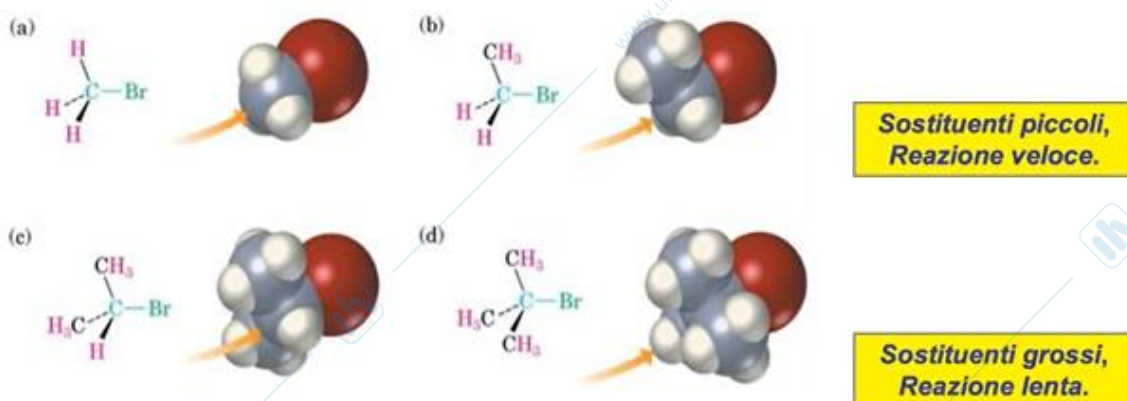
Nella inversione di configurazione si ha un passaggio di cambiamento dalla configurazione (R) ad una (S), e viceversa.

Si dice che la configurazione si inverte.

Effetto dell'ingombro sterico sulla velocità delle reazioni S_N2

Sterico: Si riferisce al volume occupato da atomi o molecole.

Gli effetti sterici influenzano la velocità della S_N2



Per ingombro sterico si intende il volume occupato da atomi e molecole intorno al centro reattivo, cioè al carbonio che subisce la sostituzione.

Quando i sostituenti sul carbonio che subisce la reazione di sostituzione sono piccoli, la reazione avviene velocemente.

Quando i due sostituenti sono + grossi, la reazione è + lenta.

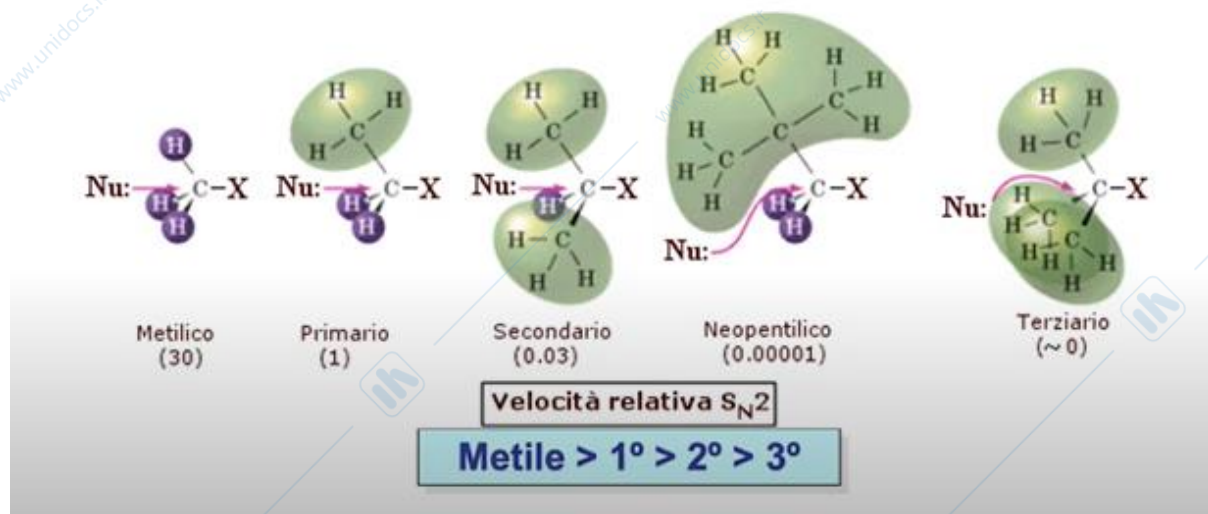
Gli effetti sterici sono provocati dal fatto che i gruppi occupano un certo volume, quindi un effetto sterico che va a diminuire la reattività viene definito ingombro, per sottolineare il fatto che si ha un impedimento.

Si ha quando i gruppi limitano l'avvicinamento del reagente al sito di reazione; fa sì che gli alogenici alcani

abbiano una reattività diversa alla reazione S_N2 , a seconda dei sostituenti che si trovano legati a carbonio.

Gli alogenuri alchilici primari sono meno ingombranti dei secondari e quindi sono + reattivi dei secondari, a sua volta meno ingombranti dei alogenuri alchilici primari che sono meno reattivi dei secondari.

Ordine dei seguenti substrati in relazione alla velocità nella reazione S_N2 .



si parla di velocità relativa di un alogenuro alchilico: il metilico risulta 30 volte + veloce, e così via come rappresentato. I terziari non reagiscono.

Effetto del nucleofilo sulla velocità delle reazioni S_N2

L'andamento di un processo S_N2 dipende dalla concentrazione del nucleofilo. Per la stessa ragione un processo S_N2 dipende anche dalla forza del nucleofilo. Un **nucleofilo forte accelera la velocità** della reazione mentre un nucleofilo debole la rallenta.

TABELLA 7.2 Esempi di nucleofili comuni e loro efficacia relativa

Efficacia come nucleofilo	Nucleofilo
↑ Aumento della nucleofilicità	forte { Br^- , I^- CH_3S^- , RS^- HO^- , CH_3O^- , RO^-
	medio { Cl^- , F^- CH_3CO^- , RCO^- CH_3SH , RSH , R_2S NH_3 , RNH_2 , R_2NH , R_3N
	debole { H_2O CH_3OH , ROH CH_3COH , $RCOH$

la tabella mostra che le specie cariche negativamente sono nucleofili migliori di quelle neutre

Dobbiamo saper distinguere i nucleofili come forti o deboli

La forza di un nucleofilo la misura con cui è capace di attaccare un atomo elettrone-povero. Nel caso della reazione S_N2 , la nucleofilicità è una misura della facilità con cui il nucleofilo attacca il carbonio ibridato sp^3 legato ad un gruppo uscente.

Poiché il nucleofilo attacca il carbonio sp^3 nello stadio cineticamente determinante, cioè quello che determina la velocità della reazione, la velocità della reazione dipende dalla forza del nucleofilo.

In generale si può dire che le basi + forti sono anche migliori nucleofili.

Una specie con carica negativa, è una base + forte e un miglior nucleofilo rispetto ad una specie in cui l'atomo che conduce l'attacco è lo stesso ma è neutro.

Per esempio, H^- è una base + forte e un miglior nucleofilo rispetto all'acqua.

Lo stesso RS^- rispetto a RSH .

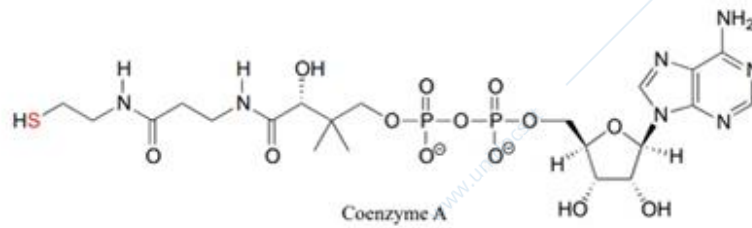
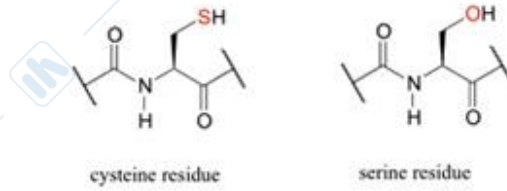
Quindi un OH^- , CH_3^- sono nucleofili più forti di CH_3O , H_2O , ROH .

In generale:

Effetto del nucleofilo sulla velocità delle reazioni S_N2

- > La nucleofilicità è legata alla basicità (misura l'affinità di una base di Lewis per l'atomo di carbonio in una reazione S_N2). Più un Nu è basico e maggiore è la sua nucleofilicità.
- > Nucleofilicità e basicità diminuiscono da sinistra a destra lungo il periodo ($NH_3 > H_2O > HF$) e dall'alto verso il basso nei gruppi - nella tavola periodica
- > I nucleofili carichi negativamente sono di solito più reattivi di quelli neutri (per questo le reazioni S_N2 sono usualmente condotte in ambiente basico).
- > Uno ione di grandi dimensioni (ad es. Br^- o I^- , ma anche RS^-) è meno solvatato di uno ione di piccole dimensioni (ad es. F^- o RO^-) e risulta quindi più disponibile verso un elettrofilo (più nucleofilo).

Nella chimica biologica, l'implicazione più importante della tendenza periodica verticale nella nucleofilicità è che i **tioli sono più nucleofili degli alcoli**. Il gruppo SH in un residuo di aminoacido cisteina, per esempio, è più nucleofilo del gruppo OH su una serina, e la **cisteina** spesso agisce come nucleofilo nelle reazioni enzimatiche. Il gruppo tiolo sul **coenzima A** è un altro esempio di **nucleofilo**



La cisteina è un aminoacido che agisce come nucleofilo nelle reazioni enzimatiche.

Un altro sistema in cui è presente il gruppo tiolo, è il coenzima A, dove c'è sempre un SH che funge da nucleofilo.