

Lezione 10

Composti Organici Alogenati

I composti organici alogenati sono molecole che hanno un alogeno legato ad un carbonio.

Composti di questo genere sono dei dipoli, perché gli alogeni sono più elettronegativi del carbonio e prendono una parziale carica negativa.

Un **gruppo uscente** è un gruppo legato ad un carbonio C che essendo più elettronegativo del C può staccarsi facilmente tenendo con sé gli elettroni di legame.

Negli alcheni, i C ibridati sp^2 possono avere degli alogeni come sostituenti. Nel caso in cui l'alogeno fosse anch'esso ibridato sp^2 si potrebbe formare un orbitale molecolare delocalizzato che stabilizzerebbe l'alogeno attaccato alla molecola. Questa molecola ha quindi due forme di risonanza.

Nel caso in cui il Br non fosse ibridato sp^2 si formerebbe un **alogenuro alchilico**, che è un composto reattivo, per via del fatto che l'alogeno può agire da gruppo uscente.

Gli **alogenuri arilici** sono composti più stabili degli alogenuri alchilici.

Tra i composti naturali troviamo pochi alogenuri alchilici, per via della loro reattività. Troviamo alcuni esempi di alogenuri arilici, ad esempio la **tiroxina**.

Tra gli alogenuri arilici troviamo sostanze tossiche come il **DDT** (dicloro difenil tricloroetano) e la **diossina**.

Sostituzione nucleofila SN_1 ed SN_2 in alogenuri alchilici

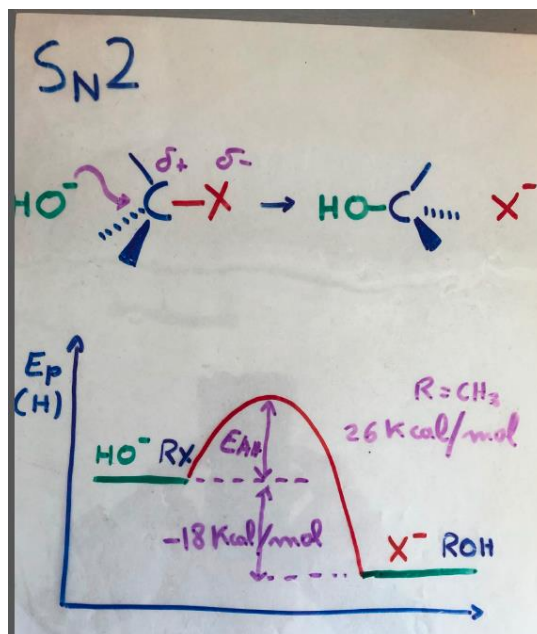
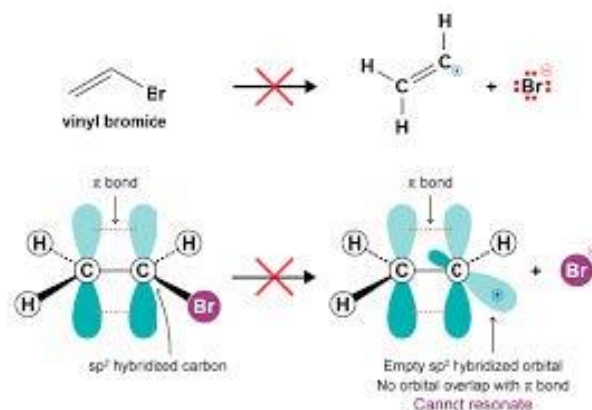
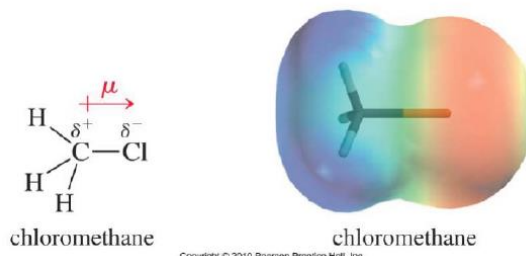
SN_2

È una sostituzione nucleofila del secondo ordine. Vuol dire che la velocità di reazione è proporzionale alla concentrazione dell'alogenuro * la concentrazione dell' OH^- .

Questo è evidente perché la reazione sarà tanto più veloce quanto sarà alta la concentrazione dei reagenti, che avranno più possibilità di interagire tra loro.

Questa è una reazione concertata. Questa reazione

Bond vs Molecular Polarity



richiederebbe molta più energia se il nucleofilo fosse una molecola più stabile dell' OH^- , ad esempio H_2O . In questo caso la reazione partirebbe da uno stato di energia più basso, e servirebbe più energia per raggiungere lo stato di transizione; da un punto di vista probabilistico, meno molecole riuscirebbero a superare la barriera energetica per fare avvenire la reazione. Il nucleofilo interagisce sul lato opposto al gruppo uscente X, dando luogo ad una inversione di configurazione nella molecola.

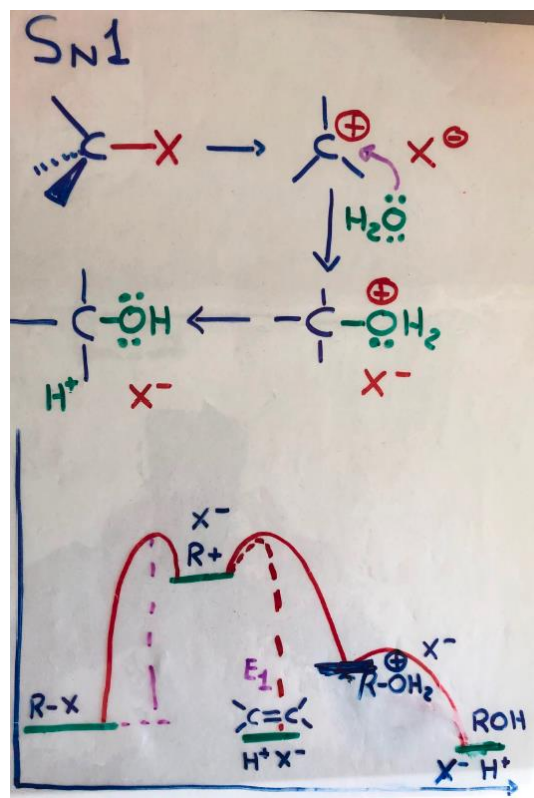
Questa reazione è favorita in solvente apolare.

SN1

In assenza di un nucleofilo reattivo (ad energia alta) come l' OH^- , il sostituito X potrebbe staccarsi spontaneamente dall'alcano. In questo caso si formerà un carbocatione, che è una specie ad alta energia che può reagire facilmente con un nucleofilo a bassa energia.

Il carbocatione potrebbe reagire nuovamente col gruppo uscente, riformando la molecola di partenza, oppure in ambiente acquoso potrebbe reagire con H_2O . Se il carbocatione reagisce con uno dei doppietti elettronici liberi dell'O di H_2O si forma una specie in cui il C lega lo ione ossonio H_2O^+ . Anche questo sistema è instabile, per cui tende a stabilizzarsi rilasciando un H^+ e assumendo una carica neutra, formando un **alcol**.

Da questa reazione si avrà la formazione di un racemo, perché il nucleofilo può attaccare il carbocatione da entrambe le facce. Questa è una reazione di primo ordine, che dipende dalla concentrazione di uno solo dei reagenti (l'alogenuro in questo caso), che avrà una probabilità maggiore di trovarsi informata dissociata se è presente in concentrazioni maggiori. Questa reazione è favorita da un solvente polare (che stabilizza il carbocatione, abbassando la barriera energetica della reazione).



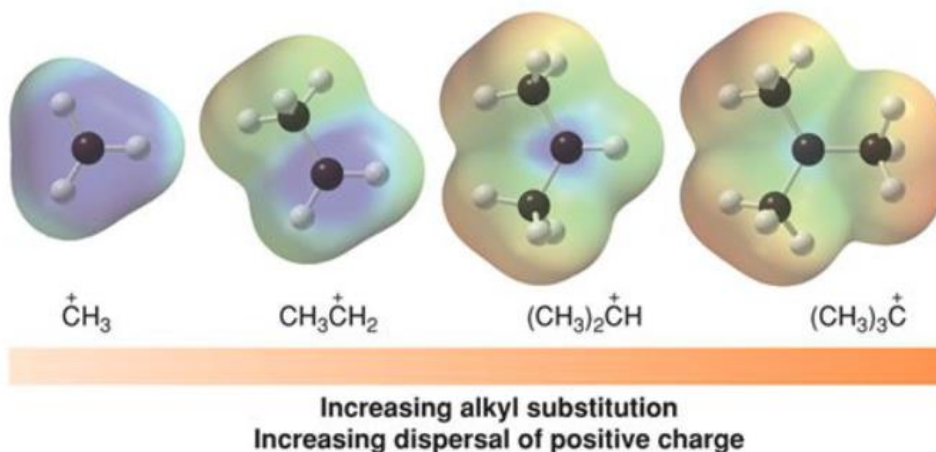
La sostituzione nucleofila è influenzata dall'ingombro sterico. Una molecola con meno ingombro sterico sarà più facilmente attaccabile dal nucleofilo in reazioni SN2.



I carbocationi sono più stabili tanto più sono sostituiti. La velocità di reazione di una sostituzione nucleofila *SN1* di un alcano è maggiore per un carbocatione terziario e minore per i carbocationi meno sostituiti.



Increasing number of electron-donating R groups
Increasing carbocation stability



Dark blue areas in electrostatic potential plots indicate regions low in electron density. As alkyl substitution increases, the region of positive charge is less concentrated on carbon.

SN1 VELOCITA' RELATIVE



(solvente Acet)

CH_3-Br	≈ 0
$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{Br}$	1.00
$\text{CH}_3-\overset{\text{H}}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{Br}$	1.39
$\text{CH}_3-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{Br}$	3530



CH_3Br	1200	SN2
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$	40	
$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Br}$	16	
$\text{CH}_3-\overset{\text{H}}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{Br}$	1	
$\text{CH}_3-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{Br}$	0	

Gruppi uscenti

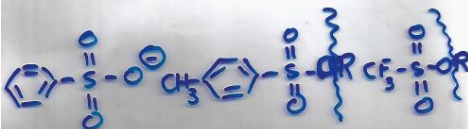
Oltre agli alogenuri ci sono altri gruppi uscenti.

Vediamo che OH^- è un pessimo gruppo uscente. Questo può essere però sostituito dal gruppo solfonato PhSO_3^- , che è un ottimo gruppo uscente.

Tra i fattori che influenzano la velocità di reazione c'è la **stabilità** del gruppo uscente.

$\text{CH}_3\text{X} + \text{CH}_3\text{O}^-$ 25°C

X	velocità relativa	(pKa)
PhSO_3^-	5,8	-6,5
I^-	1,9	~ -10
Br^-	1,0	~ -9
Cl^-	0,016	~ -7
F^-	10^{-4}	+3,2
$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{O}^-$	=0	+4,8
OH^-	=0	+15,7



Nucleofili

La natura del nucleofilo influenza la velocità di reazione. Tanto più instabile è il nucleofilo (energia più alta) tanto più è veloce la reazione.

Nella **teoria del soft and hard** (cit.) un nucleofilo soft è quello con una carica negativa più delocalizzata, e reagisce più facilmente con gruppi uscenti soft.

Il nucleofilo hard reagisce meno e generalmente reagisce con gruppi uscenti hard.

$\text{S}_{\text{N}}2$	$\text{S}_{\text{N}}1$
$\text{CH}_3\text{X} > 1^\circ > 2^\circ$	$3^\circ > 2^\circ$
Strong nucleophile	Weak nucleophile (may also be used as solvent)
Polar aprotic solvent	Polar protic solvent
Rate = $k[\text{alkyl halide}][\text{Nuc}]$	Rate = $k[\text{alkyl halide}]$
Inversion at chiral carbon	Racemization
No rearrangements	Rearranged products

Nucleofili

$\text{CH}_3\text{-I} + \text{Nu}$ 25°C

Nu	velocità relativa
I^-	1.130
CN^-	213
CH_3O^-	83
Br^-	27
$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^-$	24
$\text{C}_6\text{H}_5\text{SH}$	21
CH_3SCH_3	15
$:\text{NH}_3$	14
Cl^-	1
F^-	0,017
CH_3OH	0,000043

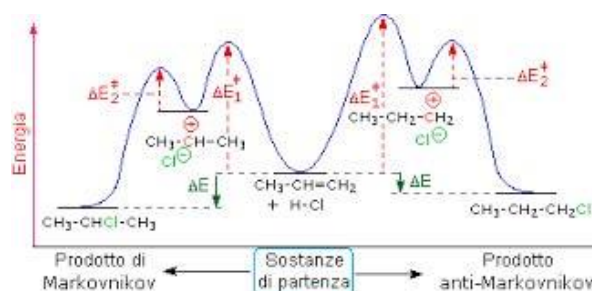
Eliminazioni

Nel grafico vediamo che un alchene può subire un attacco da parte di una molecola di acido cloridrico, raggiungendo un intermedio di reazione quale il carbocatione. Questo può subire un attacco nucleofilo da parte di uno ione alogenuro e formare un alogenuro alchilico.

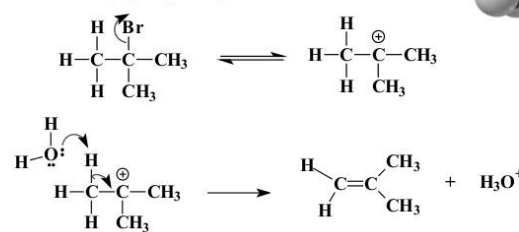
Il carbocatione può però riformare l'alchene, la reazione è quindi reversibile.

Un alogenuro alchilico può anche perdere lo ione alogenuro e ritornare allo stato di carbocatione, che può perdere a sua volta un H^+ , formando l'alchene corrispondente.

Questo tipo di meccanismo si chiama **eliminazione del primo ordine E1**, perché la velocità della reazione dipende unicamente dalla concentrazione dell'alogenuro alchilico. Solo dall'alogenuro dipende il processo lento di eliminazione dello ione alogenuro, che è lo stadio lento della reazione, che darà luogo al carbocatione. Questo tipo di eliminazione prevede la formazione di un carbocatione, ed avverrà velocemente per un alogenuro che dia un carbocatione terziario, e più lentamente per carbocationi di ordini inferiori.



E1 Mechanism



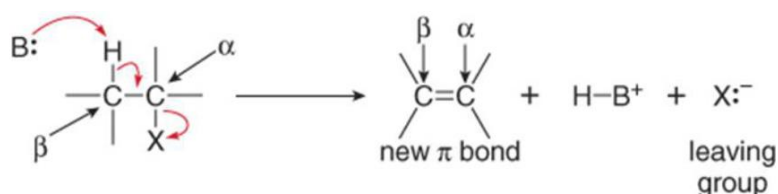
- Halide ion leaves, forming carbocation.
- Base removes H^+ from adjacent carbon.
- Pi bond forms.

Chapter 6

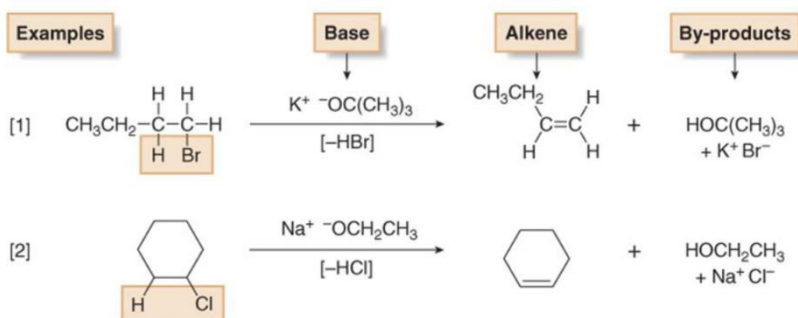
45

B eliminazione, E2

La β -eliminazione è una reazione bimolecolare, perché prevede la partecipazione di una base alla reazione.

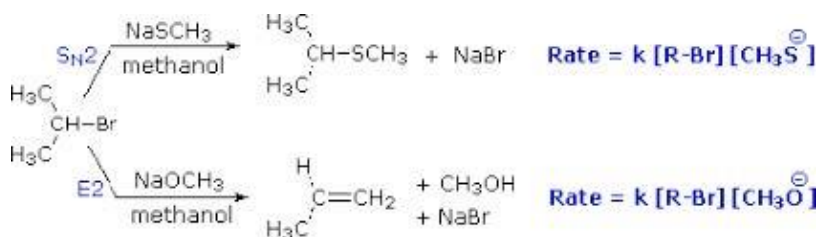


La base è in grado di strappare il protone all'alogenuro alchilico. Gli elettroni del legame C-H (del C β) si spostano sul legame C-C, formando un legame π tra i due C=C. Il secondo C (α perché lega l'alogeno) rilascia il gruppo uscente alogenuro, che porta con sé gli elettroni di legame. Entrambi i C passano da una ibridazione sp^3 ad una sp^2 . Si forma quindi un alchene, un gruppo uscente alogenuro (che si comporta da base) e l'acido coniugato della base che ha dato luogo alla reazione. Questa è una reazione di secondo ordine, perché dipende sia dalla concentrazione della base che dell'alogenuro alchilico.



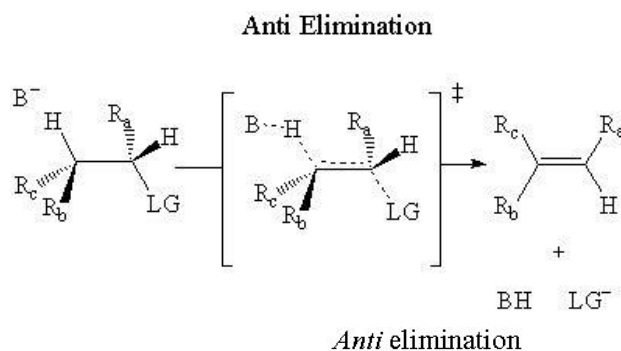
La Base può agire sia da base che da nucleofilo, effettuando una reazione di sostituzione nucleofila. Questo comportamento è influenzato dall'ingombro sterico della Base: se la Base è una specie molto ingombrante la sostituzione nucleofila è sfavorita, mentre è favorito il comportamento da base, che rimuove un H^+ dalla molecola di alogenuro alchilico formando un alchene.

Un'altra caratteristica che influenza il comportamento da base o da nucleofilo di una specie donatrice di elettroni è la delocalizzazione della carica (soft and hard theory). Le specie soft tenderanno ad agire da nucleofilo.

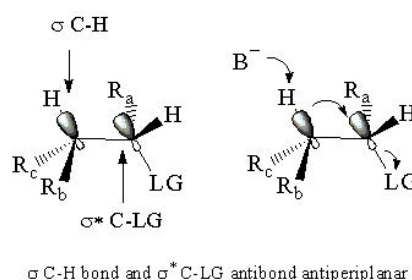


C'è quindi una competizione tra il comportamento da nucleofilo e quello da base, e si possono regolare parametri di reazione per favorire un comportamento rispetto ad un altro.

I requisiti strutturali per cui avvenga la reazione di Eliminazione di secondo ordine E2 sono che si spezzi il legame C-H e che l'orbitale sp^3 del legame si sovrapponga all'orbitale sp^3 del C β che sta rilasciando il gruppo uscente (LG, leaving group). Il gruppo uscente LG deve quindi essere idealmente a 180° rispetto al protone H^+ che viene strappato dalla base.



Ci sono schede che consentono di avere informazioni su questi requisiti strutturali, che danno indicazioni su quello che può avvenire tra una determina base/nucleofilo rispetto ad un alogenuro di primo, secondo o terzo ordine.



Nucleofili deboli (ultima riga della tabella) non reagiranno con alogenuri primari, che danno carbocationi poco stabili.

Se il nucleofilo è debole questo reagisce solo mediante reazione SN_1 , quindi soltanto dopo che il carbocatione si è formato.

Un nucleofilo forte (ad alta energia) reagisce mediante reazione di secondo ordine SN_2 se l'alogenuro è primario. Allo stesso modo se il nucleofilo forte fosse molto ingombrato, la reazione SN_2 non potrebbe avvenire, ed avverrebbe una E2.

Se un nucleofilo forte interagisce con un

Tabella 4.2

Nucleofilo/Base	Alogenuro 1°	Alogenuro 2°	Alogenuro 3°
R^-	S_N2	$S_N2 + E2$	E2
$R-C\equiv C^-$	S_N2	$S_N2 + E2$	E2
RCH_2O^- , HO^-	S_N2	$S_N2 + E2$	E2
R_3CO^-	E2	E2	E2
NH_3 , RNH_2	S_N2	$S_N2 + E2$	E2
^-CN , $RCOO^-$, $^-N_3$	S_N2	S_N2	E2
RSH	S_N2	S_N2	S_N1
Cl^- , Br^- , I^-	S_N2	S_N2	S_N1
ROH , H_2O	Non reagisce	S_N1	S_N1

alogenuro secondario si ha una competizione tra reazione SN2 ed E2, perché il nucleofilo forte è anche una base molto forte, e tenderà a strappare H⁺. La competizione tra SN2 ed E2 si ha perché l'ingombro sterico dell'alogenuro secondario non favorisce la reazione SN2.

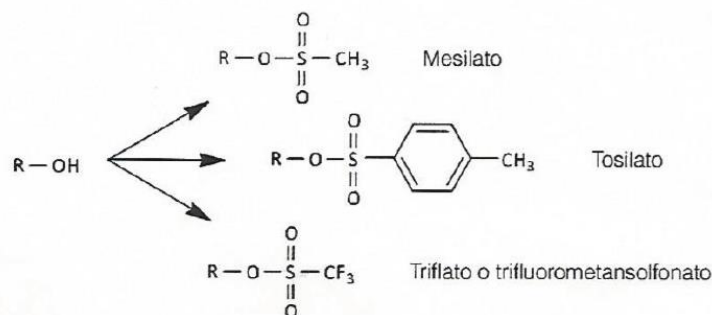
Se un nucleofilo forte interagisce con un alogenuro alchilico terziario, che è molto ingombrato stericamente, sarà favorita la reazione di eliminazione E2.

L'alogenuro influenza la velocità di reazione. Lo I⁻ reagisce circa 30000 volte più velocemente del F⁻.

Un alcol ROH è un pessimo gruppo uscente.

Il gruppo alcolico può però essere trasformato in un buon gruppo uscente mediante una esterificazione.

Gli alogenuri alchilici non sono presenti negli organismi, perché troppo reattivo e poco controllabili dal normale metabolismo.

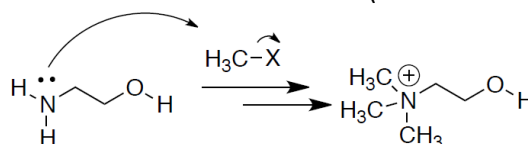


Biosintesi della colina

Negli organismi viventi i gruppi alcolici vengono convertiti spesso in fosfati per farne buoni gruppi uscenti.

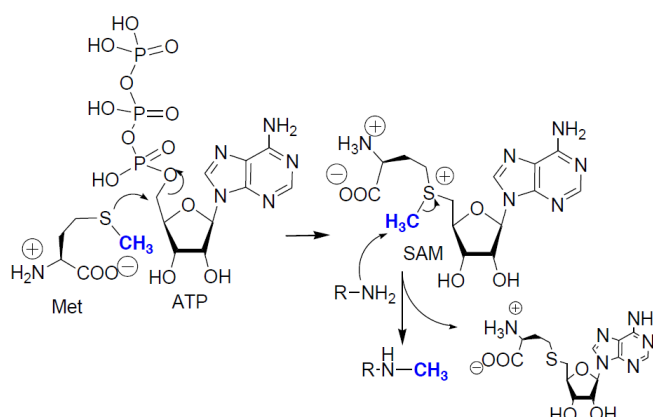
La trasformazione della colina in acetilcolina avviene per mezzo dell'enzima *colina acetil trasferasi* anche detto *actilcolina esterasi*. Se l'enzima è inibito (dai gas nervini ad esempio) non si ha più la produzione dell'acetilcolina, che ha come conseguenza l'esaurimento di acetilcolina nelle terminazioni sinaptiche, e quindi la perdita di attività al livello delle placche neuromuscolari, con perdita di attività della muscolatura.

La colina viene biosintetizzata dall'*etanolammina*, attraverso un enzima ed un cofattore SAM (s-adenosin metionina). L'N dell'etanolammina è un nucleofilo, che dovrà attaccare un CH₃ che abbia un gruppo uscente CH₃-X, per 3 volte, formando un *sale di ammonio quaternario*.



In provetta questa reazione può essere svolta facendo reagire l'etanolammina con *iodo-metano* CH₃-I. In natura però questo non è possibile in quanto lo iodometano è un elettrofilo molto forte ed altamente reattivo.

In natura la metionina attacca l'ATP formando s-adenosil metionina (SAM), rilasciando il trifosfato come gruppo uscente. La SAM ha uno S carico positivamente, a causa dell'attacco dell'S della metionina sul CH₂ dell'ATP che legava il trifosfato. A questo punto l'N dell'etanolammina può attaccare il CH₃ legato all'S⁺ della SAM; il resto della molecola fa da gruppo uscente, con l'S⁺ che ritorna in forma neutra dopo aver acquisito gli elettroni del



legame con il CH₃. Il CH₃ si legherà alla etanolammina. La SAM funge quindi da agente metilante nei confronti dell'etanolammina.

Reagenti organometallici

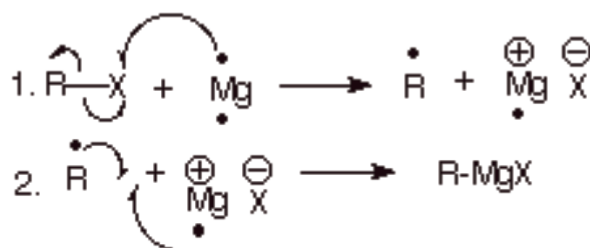
Un alogenuro alchilico può reagire con un metallo in una reazione di laboratorio. Questa reazione è stata svolta per la prima volta da Grignard, da cui prende il nome il *reattivo di Grignard* RMgX. Questo è un processo ossidoriduttivo in cui il Mg si è ossidato ed il C si è ridotto.



Nella reazione si ha una inversione di reattività del gruppo R. In RX il gruppo R è quello meno elettronegativo, ha una parziale carica positiva e funge da elettrofilo.

Alkyl group = R
Halogen = X
Magnesium Metal = Mg

Nel composto organometallico l'R è legato ad un elemento poco elettronegativo come il Mg. L'R tende quindi ad assumere una parziale carica negativa, e può fungere da nucleofilo.



Il reattivo di Grignard è quindi un composto particolarmente utile nelle reazioni di chimica organica, ad esempio per la formazione di legami C-C, dove un R elettrofilo (RX) può reagire con un R nucleofilo (RMgX).