

Il pentano ha 3 isomeri di catena

normalpentano	Isopentano (2-metilbutano)	Neopentano (2,2-dimetilpropano)
$\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$

Formula grezza	Formula schematica	Formula razionale	Formula di struttura	Nome
CH_4	-	-	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{H} \end{array}$	Metano
C_2H_6	-	$\text{CH}_3 - \text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{H} - \text{C} - \text{C} - \text{H} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$	Etano
C_3H_8		$\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \quad \\ \text{H} - \text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{H} \\ \quad \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \end{array}$	Propano
C_4H_{10}		$\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \quad \quad \\ \text{H} - \text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{H} \\ \quad \quad \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \end{array}$	normal Butano
C_4H_{10}		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 - \text{CH} - \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \quad \\ \text{H} - \text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{H} \\ \quad \quad \\ \text{H} \quad \text{H} - \text{C} - \text{H} \quad \text{H} \\ \\ \text{H} \end{array}$	isobutano (metilpropano)
C_5H_{12}		$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_3 - \text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \quad \quad \quad \\ \text{H} - \text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{H} \\ \quad \quad \quad \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \end{array}$	Pentano

6.1 Proprietà fisiche degli alcani

- da C₁ a C₄ sono gassosi ed inodori (il metano viene mescolato con additivi odorosi per individuarne le fughe);
- da C₅ a C₈ sono liquidi ed hanno odore di benzina;
- da C₉ a C₁₅ sono liquidi ed inodori
- oltre C₁₅ sono solidi ed inodori
- hanno densità massima 0,8 per cui galleggiano sull'acqua (mai spegnere un incendio di idrocarburi con acqua!);
- non sono solubili in acqua.

Tra molecole non polari si esercitano deboli forze attrattive a livello della superficie, chiamate forze di Van der Waals. In generale, al crescere delle dimensioni molecolari, si intensifica la forza di attrazione reciproca e lo stato fisico passa gradualmente da gassoso, a liquido, a solido. A parità di massa molecolare, diventa inoltre determinante la forma della molecola. Così, ad esempio, il normalpentano bolle a temperatura più alta dell'isopentano e questo del neopentano, in quanto, pur avendo lo stesso peso molecolare, questi tre isomeri di struttura passano da una forma allungata (assimilabile ad un cilindro) ad una contratta (assimilabile ad una sfera), diminuendo di conseguenza la loro superficie di contatto.

6.2 Nomenclatura IUPAC degli Alcani

Sono elencate di seguito alcune delle regole principali, definite dalla IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) per la nomenclatura degli alcani.

1. Si sceglie come struttura base la catena più lunga possibile.
 2. Si considera il composto come derivato da questa struttura per sostituzione degli atomi di idrogeno con gruppi alchilici. Si dicono alchilici quei gruppi che contengono un idrogeno in meno del relativo alcano. Il nome di questi gruppi si ottiene semplicemente sostituendo con -ile il suffisso -ano dell'alcano corrispondente.
- Esempi di gruppi alchilici (tra parentesi il nome d'uso)

CH ₃ -	CH ₃ CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₅ CH ₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CH ₂ -
metile	etile	Propile (n-propile)	eptile	ottadecile

CH ₃ -CH-CH ₃ CH ₃	o (CH ₃) ₂ CH-	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -CH- CH ₃
1-Metietile (isopropile)		Butile (n-butile)	1-Metilpropile (sec-butile)

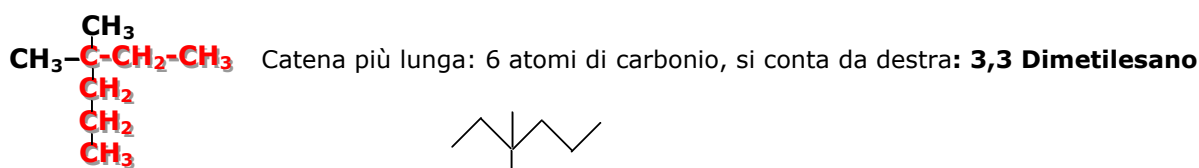
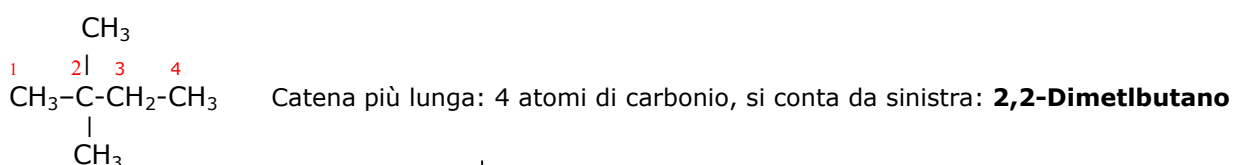
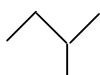
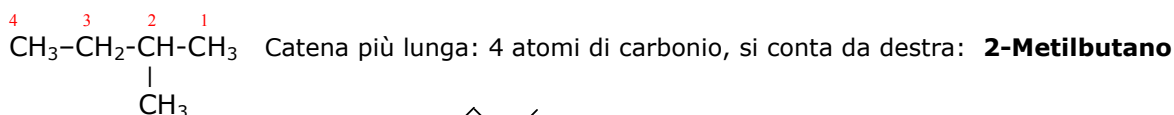
CH ₃ -CH-CH ₂ - CH ₃	o (CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	CH ₃ CH ₃ -C- CH ₃	o (CH ₃) ₃ C-
2-Metilpropile (isobutile)		1,1-Dimetiletile (terz-butile)	

3. Si numerano gli atomi di carbonio della catena principale cominciando dall'estremità che permette di usare i numeri più bassi per indicare i sostituenti.

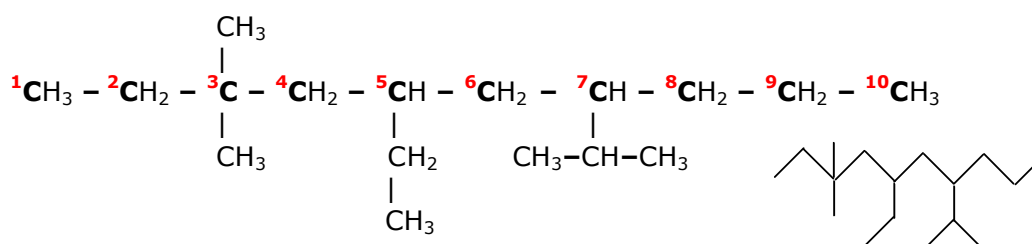
4. Se lo stesso gruppo compare più di una volta come catena laterale, si aggiunge il prefisso *di-, tri-, tetra-,* ecc.

5. Se vi sono gruppi alchilici diversi legati alla catena principale si elencano in ordine alfabetico (i prefissi di-, tri- etc non vengono considerati al fine dell'ordine alfabetico).

Esempi di nomenclatura



Nella formula schematica la catena più lunga è stata posta orizzontalmente.

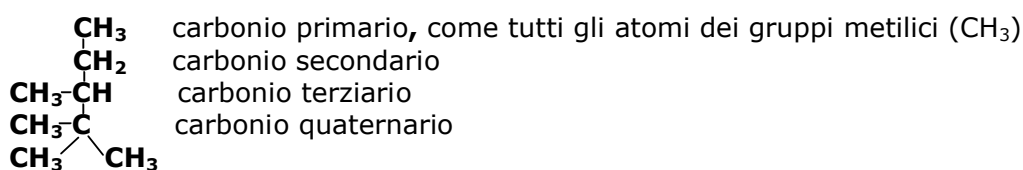


La catena più lunga presenta 10 atomi di Carbonio e quindi la radice del nome è **dec**; Si conta da sinistra; i gruppi alchilici vengono citati in ordine alfabetico, l'alchile in 7 ha 3 C, quindi è un propile, chiamato isopropile perché legato con il secondo dei tre C.

Il nome è: **5-etil-7-isopropil-3,3-dimetildecano.**

Esempio:

2,2,3-Trimetilpentano



6.3 Preparazione degli alcani

6.3.1 Distillazione frazionata del petrolio; cracking e reforming

Le principali fonti industriali degli alcani sono il petrolio ed il gas naturale che lo accompagna. Il gas naturale contiene ovviamente solo i composti più volatili (a più basso peso molecolare), principalmente metano. Il petrolio viene separato per distillazione in diverse frazioni, sfruttando la relazione esistente tra punto di ebollizione e peso molecolare. Ogni frazione così ottenuta è una miscela complessa di idrocarburi la quale contiene alcani in un intervallo abbastanza ampio di atomi di carbonio

Frazione	T di distillazione °C	N atomi di carbonio
Gas	< 20°	C ₁ -C ₄
Etere di Petrolio	20-60°	C ₅ -C ₇
Benzina	40-200°	C ₅ -C ₁₀ e cicloalcani
Cherosene	175-325°	C ₁₂ -C ₁₈ e aromatici
Gasolio	> 275°	> C ₁₂
Olio lubrificante	Liquidi non volatili	Lunghe catene legate a cicloalcani
Asfalto	Solidi non volatili	Anelli policiclici

Oltre ad essere utilizzate direttamente alcune frazioni sono trasformate in altri prodotti tramite procedimento di cracking o di reforming catalitico.

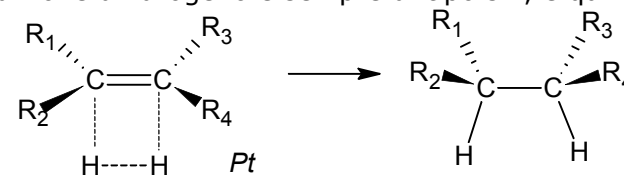
Il **cracking** è un processo di rottura della catena carboniosa degli alcani. Nel **cracking termico** o **pirolisi** gli alcani vengono fatti passare all'interno di una camera riscaldata. Le catene si spezzano e si ottengono in questo modo alcani inferiori a quelli di partenza, alcheni ed un po' di idrogeno.

Nel **cracking catalitico** le frazioni più altobollenti del petrolio (soprattutto gasolio) vengono messe a contatto con un catalizzatore in polvere (ossido di alluminio o allumina) a 450-550°C sotto leggera pressione. Il cracking catalitico non solo aumenta la resa in benzina, per scissione delle molecole pesanti in molecole più leggere, ma aumenta anche la qualità della benzina, poiché genera alcani ramificati che presentano caratteristiche antidetonanti.

Con il processo di **reforming catalitico** gli idrocarburi alifatici ottenuti dal petrolio vengono trasformati in idrocarburi aromatici, usati come combustibili superiori o come molecole di partenza nella successiva sintesi della maggior parte dei composti aromatici. Gli idrocarburi alifatici vengono fatti passare ad alta temperatura e ad alta pressione su di un catalizzatore di Platino. Il reforming catalitico produce non solo deidrogenazione, ma anche ciclizzazione.

6.3.2 Idrogenazione catalitica degli alcheni

In presenza di catalizzatori (Pt, Pd, catalizzatore di Adam PtO₂), gli alcheni vengono idrogenati ai corrispondenti alcani; l'aggiunta di idrogeno è sempre di tipo *sin*, e quindi stereospecifica:



6.3.3 Riduzione degli alogenuri alchilici

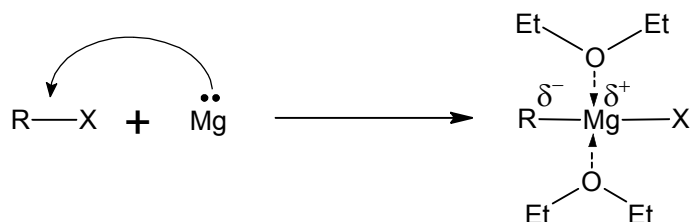
Gli alogenuri alchilici R-X (X = F, Cl, Br, I) possono essere ridotti ad alcani

- o previa trasformazione in reattivi di Grignard e successiva idrolisi

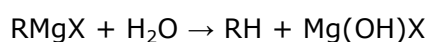
- per trattamento con idruri
- per trattamento con metallo e acidi

idrolisi dei reattivi di Grignard

Aggiungendo del truciolato di magnesio ad una soluzione di alogenuri alchilici R-X in etere, si formano dei composti organometallici detti reattivi di Grignard. L'etere è un solvente adatto alla preparazione, perché i doppietti dell'ossigeno complessano il magnesio, stabilizzando il composto.



I Grignard hanno un legame carbonio-magnesio fortemente polarizzato ed il carbonio si comporta quindi come un carbanione mascherato. In modo simile, è possibile preparare dei composti con il litio (alchil-litio), con reattività abbastanza simile: $RX + Li \rightarrow RLi + LiX$ il carbonio legato al metallo si comporta dunque da carbanione ed attacca un protone dell'acqua, formando l'alcano corrispondente.



Complessivamente tramite questa reazione gli alogenuri alchilici R-X vengono ridotti al alcani R-H

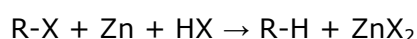


Riduzione con idruri ($LiAlH_4$, $NaBH_4$, $NaBH_3Et_3$)

Uno degli idrogeni dell'idruro funge da nucleofilo nei confronti del carbonio dell'alogenuro, che subisce una S_N2 (quindi la reazione funziona bene per primari e secondari, mentre è difficoltosa con alogenuri terziari).



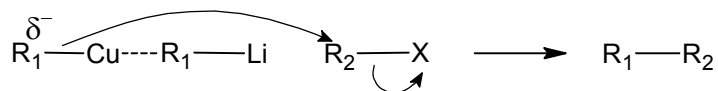
Riduzione con metallo ed acido



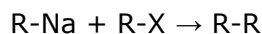
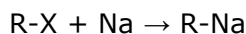
6.3.4 Copulazione di due alogenuri alchilici

Gli alogenuri reagiscono con il Litio per dare il corrispondente composto organometallico (alchil-litio). L'alchil-litio in presenza di ioduro rameoso forma un complesso cuprato, che reagisce con il secondo alogenuro alchilico, accoppiando i due residui alchilici iniziali.

1. $R-X + Li \rightarrow R-Li$ (alchil-litio)
2. $R-Li + CuI \rightarrow R_2CuLi$ (litio dialchilrame)
3. $R_2CuLi + R'-X \rightarrow R-R'$ (R' deve essere un alchile primario)



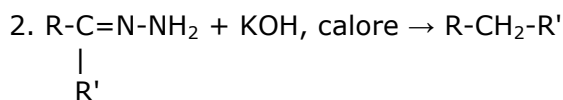
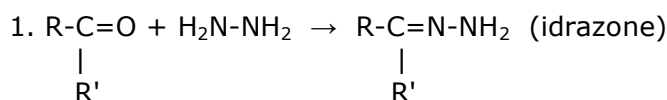
L'uso del Sodio in sostituzione del litio produce dei composti di alchil-sodio troppo reattivi che reagiscono immediatamente con il medesimo alogenuro alchilico (**sintesi di Wurtz** degli alcani simmetrici)



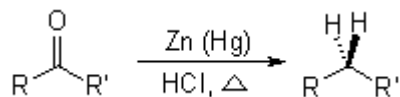
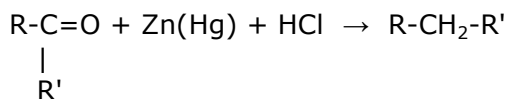
6.3.5 Riduzione di aldeidi e chetoni

Ne esistono due varianti, la riduzione di Wolff-Kishner e la riduzione di Clemmensen.

La **riduzione di Wolff-Kishner** consiste nella decomposizione termica in ambiente alcalino dell'idrazone ottenuto per reazione tra l'idrazina e l'aldeide o il chetone



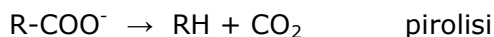
La riduzione di Clemmensen, prevede il trattamento dell'aldeide o del chetone con un amalgama zinco-mercurio ed acido cloridrico



Tenendo conto che la riduzione di Wolff-Kishner avviene in ambiente fortemente basico, mentre la riduzione di Clemmensen avviene in ambiente fortemente acido; verrà scelto il metodo nelle cui condizioni gli altri gruppi funzionali dell'aldeide o del chetone di partenza sono stabili e non subiscono reazioni indesiderate.

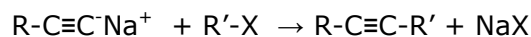
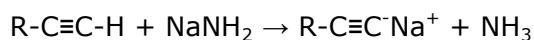
6.3.6 decarbossilazione dei sali degli acidi carbossilici

L'eliminazione di anidride carbonica avviene o per riscaldamento in ambiente alcalino (**pirolisi**) o per elettrolisi in soluzione acquosa (**reazione di Kolbe**).



6.3.7 Alchilazione degli alchini terminali e successiva idrogenazione

Il trattamento di un alchino terminale con Sodioammide genera un anione alchinuro, il quale, in presenza di un alogenuro alchilico metilico o primario, genera un alchino superiore tramite una S_N2 . Gli alogenuri secondari e terziari danno reazioni di eliminazione (vedi § 8.4.1)



L'alchino può poi essere idrogenato ad alcano

6.4 Reazioni degli alcani

Gli aspetti reazionali possono essere ricondotti al nome latino *paraffine*, che indica una scarsa reattività. Gli alcani sono **inerti** verso la maggior parte dei reagenti e danno solo poche reazioni che avvengono *in condizioni drastiche, con produzione di miscele di prodotti*. Oltre che nell'acqua, sono insolubili in acidi e basi diluiti e nell'acido solforico concentrato, mentre la maggior parte delle sostanze organiche si scioglie in almeno uno di questi solventi.

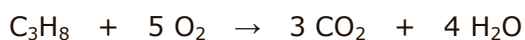
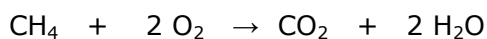
Poiché in essi sono presenti legami covalenti pressoché omopolari, non si possono avere reazioni di tipo ionico. Gli alcani danno, invece, *reazioni radicaliche*, esplosive se l'alcano è di basso peso molecolare. Solo una particella altamente reattiva (come un atomo o un radicale libero) è infatti in grado di rompere un legame C-H o C-C dell'alcano. Il processo che richiede condizioni drastiche è la formazione della particella reattiva.

Le reazioni caratteristiche degli alcani sono l'**ossidazione** e la **sostituzione radicalica (S_R)**

Nella chimica organica è importante tener presente che un atomo di carbonio si ossida tanto più facilmente, quanto più è ridotto. Il legame preferenziale per l'ossidazione è il legame C - H.

6.4.1 Ossidazione degli alcani

Gli alcani si ossidano quindi piuttosto difficilmente e, quando lo fanno, vanno automaticamente al massimo grado di ossidazione (CO_2):

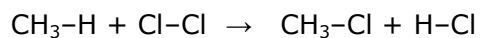
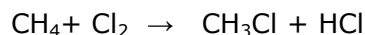


La combustione totale fino a H_2O e CO_2 è una proprietà caratteristica dei composti organici; viene anzi spesso usata per la determinazione del contenuto di C e H in una sostanza organica. Altrimenti l'ossidazione per combustione non ha altra importanza che per la *produzione di calore*: la combustione degli idrocarburi produce infatti notevoli quantità di calore (ad esempio, il "calore di combustione" del metano è di 213 kcal/mol).

6.4.2 Sostituzione radicalica (alogenazione) degli alcani

Un'altra reazione degli alcani è la **sostituzione**, che avviene sostituendo un atomo di idrogeno con un altro elemento. Una tipica reazione di sostituzione degli alcani è l'alogenazione (in particolare la clorurazione):

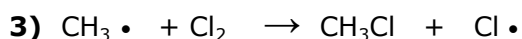
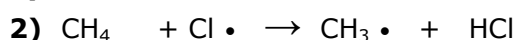
Se si carica con i due gas, metano e cloro, un recipiente di vetro ricoperto da carta stagnola, non avviene alcuna reazione, nonostante i dati termodinamici la presentino come reazione altamente spontanea e favorita.



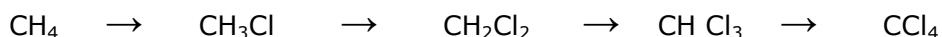
$$\Delta G = -25 \text{Kcal/mol}$$

$$K = 10^{18} \text{ (spostata a destra).}$$

Tolta la stagnola, si illumina con luce ultravioletta, assistendo così ad una reazione repentina e quasi esplosiva; la luce ha cioè esercitato il suo effetto catalitico facendo decorrere la reazione attraverso i seguenti stadi .



In [1] si ha la rottura omolitica del legame Cl-Cl con formazione del radicale Cl• (un radicale è un atomo o un raggruppamento di atomi con un elettrone spaiato) che in [2] strappa H• al metano formando il radicale metile che in [3] ripristina il radicale Cl• producendo il **Cloruro di metile**. La sequenza [2] e [3] si ripete a catena . Alla fine della reazione si trovano:



miscelati tra loro in quanto il Cl• ha la possibilità di strappare H• non solo a CH₄ , ma anche a CH₃Cl e così via. Gli estremi hanno caratteristiche differenti. CH₄ ottimo combustibile, mentre CCl₄ si usava come liquido per gli estintori. Dato che i radicali carbonilici più stabili sono quelli più sostituiti, in generale prevalgono gli alogenuri terziari o secondari. La reazione avviene più velocemente con il cloro che con il bromo, ed è di conseguenza meno selettiva.

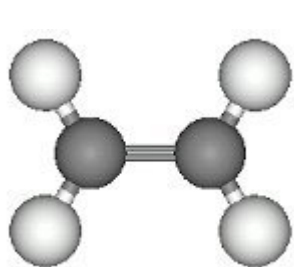
7 Alcheni

Gli alcheni sono idrocarburi alifatici caratterizzati dalla presenza di un doppio legame carbonio-carbonio e sono quindi idrocarburi insaturi di idrogeno. Infatti ogni atomo di carbonio impegnato in un doppio legame può legare un altro atomo di idrogeno, aprendo il doppio legame e generando un alcano.

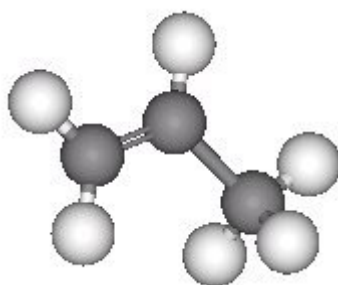
Formula generale: C_nH_{2n}

Desinenza : -ene

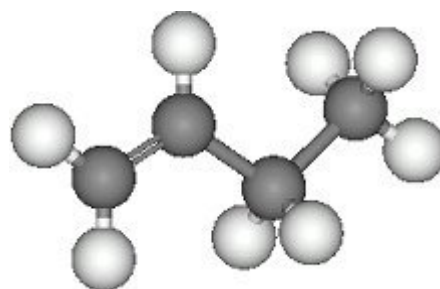
il primo termine è l'**Etene** (o etilene) cui seguono il *Propene* (C_3H_6), il *Butene* (C_4H_8) etc.



etene

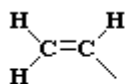


propene

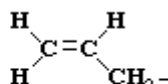


butene

È importante ricordare il nome di due gruppi alchenilici, **vinile** ($CH_2=CH-$) e **allile** ($CH_2=CH-CH_2-$)



gruppo vinile

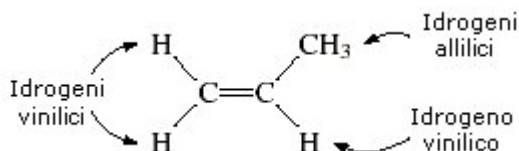


gruppo allile

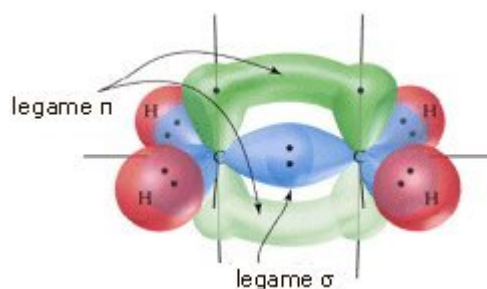
Questi termini, non ricavati dal nome dell'alchene corrispondente, sono nomi correnti, accettati dalla IUPAC, e sono spesso usati nella nomenclatura di alcuni alcheni-derivati.

Il termine allile deriva dal nome botanico dell'aglio (*Allium sativum*). Nel 1892 si è infatti scoperto che il maggior componente che si ottiene dalla distillazione dell'olio di aglio è $CH_2=CH-CH_2-S-S-CH_2-CH=CH_2$ (1,2-diallilsolfano)

I due atomi di carbonio impegnati nel doppio legame sono detti **carboni vinilici**, mentre gli atomi di carbonio adiacenti sono detti **carboni allilici**. Gli aggettivi "allilico" e "vinilico" si usano anche per indicare i gruppi legati ai relativi atomi di carbonio.



Il doppio legame carbonio-carbonio è formato da un forte legame σ (energia di legame ca. 83 kcal/mol), derivante dalla sovrapposizione di due orbitali sp^2 dei due atomi di carbonio e da un debole legame π (energia di legame ca. 62 kcal/mol), dato dalla parziale sovrapposizione dei due orbitali p non ibridati.



Il doppio legame è quindi più forte di un legame semplice (145 contro 83 kcal/mol) e la distanza di legame risulta inferiore (1,34 contro 1,53 Å).

Anche la lunghezza del legame C-H nell'etene è minore di quella nell'etano (1.09 contro 1.12 Å); di conseguenza nell'etene l'energia del legame C-H è maggiore di quella nell'etano. Questo è spiegato dal fatto che nell'etene il legame C-H è di tipo **sp²-s**, mentre nell'etano è di tipo **sp³-s**: cioè nell'etene ha un maggior carattere "s" (ed un minor carattere "p") che nell'etano. L'orbitale s è molto più vicino al nucleo di un orbitale p e quindi, aumentando il carattere "s", diminuisce la dimensione reale dell'orbitale ibrido e con essa la lunghezza del legame che si forma con un altro atomo.

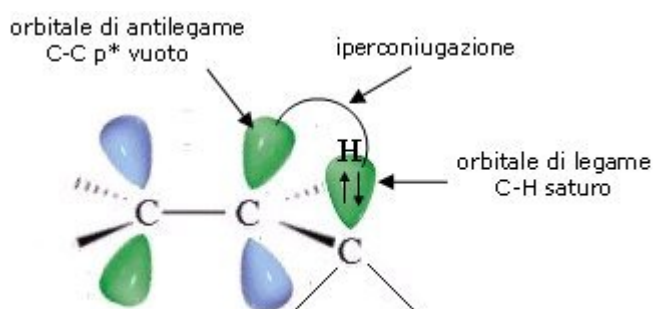
Stabilità relativa degli alcheni

I calori di combustione (o di idrogenazione) degli alcheni ci permettono di evidenziarne la stabilità relativa. Più una molecola è energetica, più è instabile e più elevato è il suo calore di combustione. Si trova così che maggiormente sostituito è un alchene e più stabile esso risulta.

stabilità tetrasostituito > trisostituito > disostituito > monosostituito > etene
 (RR'C=CR''R''') (RR'C=CHR'') (RR'C=CH₂) (RCH=CH₂) (CH₂=CH₂)

Il fenomeno non è stato ancora completamente chiarito. Si ritiene generalmente che, poichè gli atomi di carbonio sp² coinvolti nel doppio legame risultano essere più elettronegativi di un carbonio ibridato sp³, essi vengano stabilizzati da eventuali gruppi elettrondonatori ad essi legati. I sostituenti alchilici risultano avere un effetto elettrondonatore stabilizzante maggiore rispetto agli atomi di idrogeno.

Recentemente è stato proposto anche un effetto stabilizzante iperconiugativo da parte dei gruppi alchilici, tramite sovrapposizione di un orbitale di legame σ C-H del gruppo alchilico con l'orbitale di legame π del doppio legame C=C (in realtà dovrebbe essere interessato l'orbitale vuoto p* di antilegame)

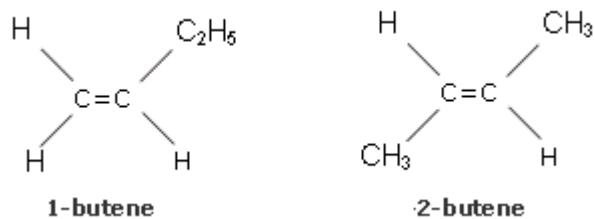


In effetti il legame semplice carbonio-carbonio nel propene è 1.50 Å anziché 1.54 come nel legame semplice puro.

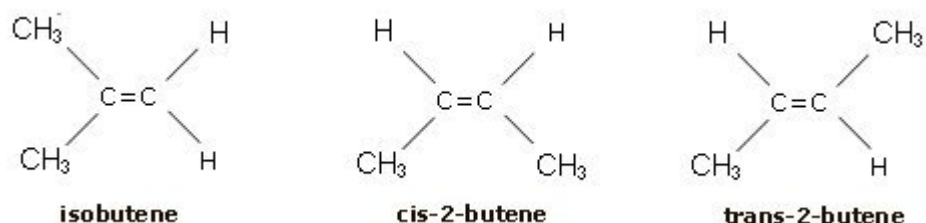
Isomeria negli alcheni

A partire dal butene si incontra negli alcheni il fenomeno dell'isomeria

A seconda della posizione del doppio legame, il butene può esistere come 1-butene o 2-butene (isomeri costituzionali di posizione)



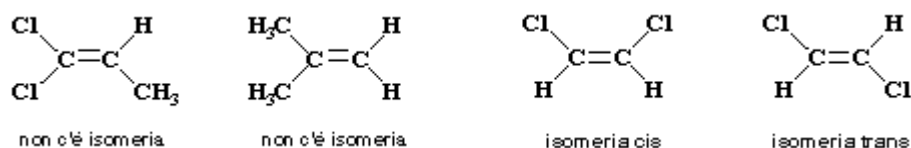
il 2-butene può a sua volta avere **tre** strutture diverse:



L'isobutene è un isomero costituzionale di catena (l'isobutene non è in realtà un 2-butene, ma piuttosto un 2-metil propene)

Gli isomeri cis e trans sono **stereoisomeri configurazionali**. Si definiscono stereoisomeri quegli isomeri che differiscono *soltanto* per la disposizione nello spazio degli atomi. Gli stereoisomeri configurazionali possono essere trasformati l'uno nell'altro solo spezzando legami e scambiando di posizione due gruppi legati ad un medesimo atomo. Gli isomeri configurazionali si dividono in **enantiomeri** e **diastereoisomeri**. Il cis-2-butene ed il trans-2-butene sono **diastereoisomeri** perché **non sono l'uno l'immagine speculare dell'altro** (non sono *enantiomeri*). Se osserviamo bene, possiamo notare che la loro isomeria è dovuta alla mancanza di rotazione attorno al doppio legame carbonio-carbonio. Questo tipo di isomeria si definisce **isomeria geometrica** (o isomeria cis-trans). Il cis-2-butene ed il trans-2-butene sono **isomeri geometrici**.

Il fenomeno della isomeria geometrica si ritrova in tutte le classi di composti che contengono *un doppio legame*. Tuttavia, l'isomeria geometrica non può esistere se uno dei due atomi impegnati nel doppio legame è legato a due gruppi uguali:



Due diastereoisomeri hanno proprietà fisiche diverse (punto di fusione, punto di ebollizione, densità, indice di rifrazione diversi).

Due diastereoisomeri hanno proprietà chimiche simili ma non uguali (ad esempio, reagiscono con un dato reagente con velocità diverse).

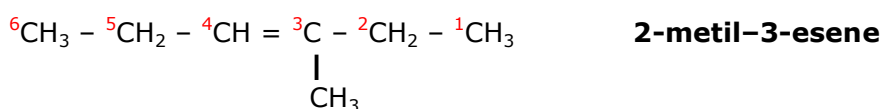
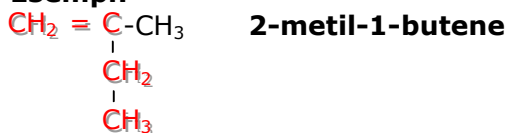
I *cis-alcheni* hanno un leggero momento polare, che è invece zero nei *trans-alcheni*: per questo motivo, l'isomero cis ha un punto di ebollizione un po' più alto dell'isomero trans.

Nome	Formula grezza	Formula spaziale	Formula di struttura	Formula razionale	formula schematica
etene (etilene)	C ₂ H ₄			CH ₂ =CH ₂	
propene	C ₃ H ₆			CH ₂ =CH-CH ₃	
1-butene	C ₄ H ₈			CH ₂ =CH-CH ₂ -CH ₃	
trans 2-butene	C ₄ H ₈			CH ₃ -CH=CH-CH ₃	
cis 2-butene	C ₄ H ₈			CH ₃ -CH=CH-CH ₃	
isobutene metilpropene	C ₄ H ₈			CH ₂ =C(CH ₃)-CH ₃	

7.1 Nomenclatura IUPAC degli Alcheni

La nomenclatura usa la desinenza - **ene** e la radice della catena più lunga contenente il doppio legame, numerata in modo da attribuire al medesimo il numero più piccolo possibile

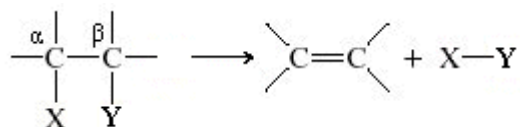
Esempi:



la numerazione invertita avrebbe conservato il numero 3 al doppio legame, ma attribuito il numero 5 al metile, in contrasto con la regola dei numeri più piccoli possibili.

7.2 Preparazione degli alcheni

Per introdurre il doppio legame si ricorre in genere ad una reazione di **eliminazione** del tipo



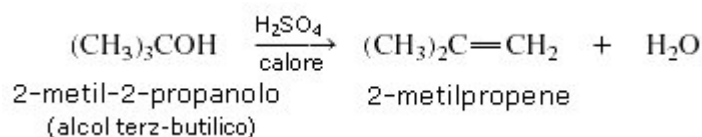
La formazione dell'alchene richiede che i sostituenti X ed Y da eliminare siano legati ad atomi di carbonio adiacenti. Se indichiamo con α l'atomo di carbonio a cui è legato X, allora l'atomo di carbonio a cui è legato Y verrà indicato con β , ed i successivi atomi di carbonio con γ, δ, \dots

Questo tipo di reazione di preparazione degli alcheni è nota come **eliminazione β** (o eliminazione 1,2).

I due processi più importanti di eliminazione β sono

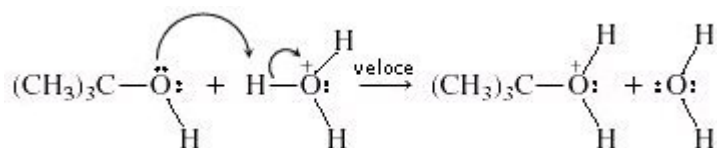
- 1) Disidratazione di un alcol (usando un acido forte)
- 2) Deidrogenazione di un alogenocalcano (usando una base forte)

7.2.1 Disidratazione acido-catalizzata di un alcol

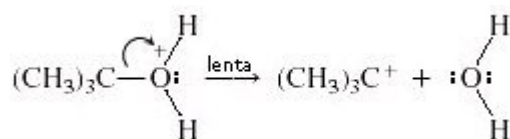


la reazione è un'eliminazione monomolecolare E1, con intermedio carbocationico.

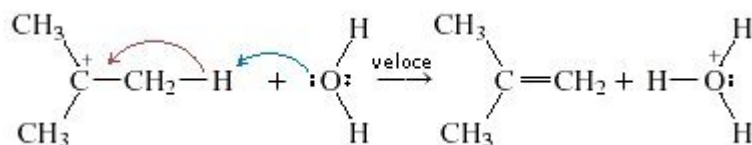
La catalisi acida serve a protonare l'ossidrilico, rendendolo un miglior gruppo uscente.



L'alcol protonato dissocia una molecola d'acqua con formazione del carbocatione



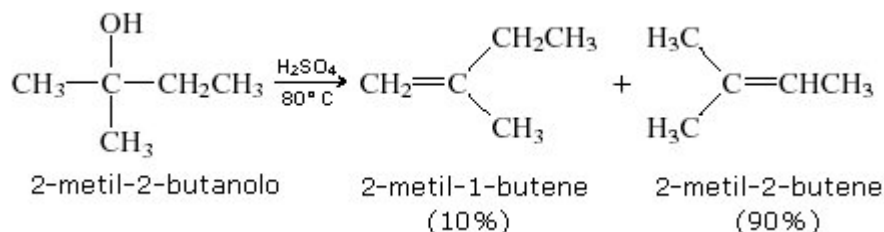
L'acqua presente in soluzione agisce quindi da base debole, rimuovendo il protone in β .



E' necessario usare come catalizzatore un acido il cui anione non sia nucleofilo, per evitare che avvenga una S_N1 . Acidi con questa caratteristica sono principalmente l'acido solforico e l'acido fosforico.

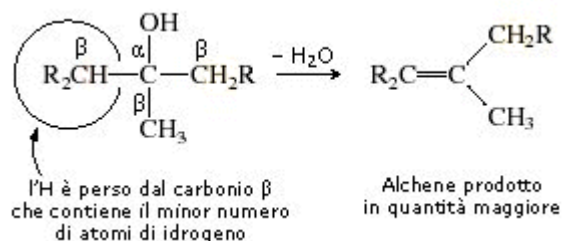
La reattività relativa degli alcoli decresce nel senso $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ$ (suggerendo che l'intermedio di reazione sia effettivamente un carbocatione)

Nell'esempio precedente la deidratazione poteva avvenire in un solo modo, portando ad un unico prodotto di reazione. Si consideri ora il 2-metil-2-butano. In questo caso la deidratazione può avvenire in due direzioni diverse con formazione di due alcheni che sono isomeri costituzionali (isomeri di posizione). Si osserva sperimentalmente la formazione di entrambi gli isomeri in proporzioni diverse. La reazione è regioselettiva.



La regola di Zaitsev (Saytzeff) permette di descrivere il comportamento regioselettivo nelle eliminazioni β . La regola afferma che in una eliminazione β si genera in maggior quantità l'alchene che si forma rimuovendo l'idrogeno dal carbonio β che contiene il minor numero di atomi di idrogeno

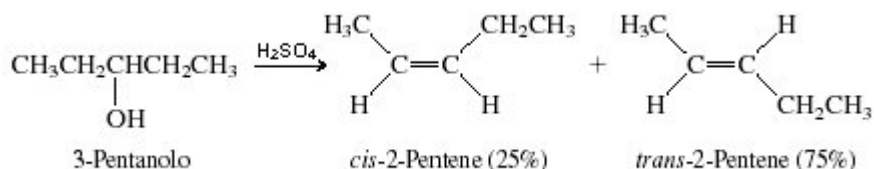
Secondo un enunciato alternativo, ma equivalente, la regola afferma che in una eliminazione β si forma l'alchene maggiormente sostituito.



Il principale fattore che determina la regola di Zaitsev è la stabilità degli alcheni. Abbiamo visto come il doppio legame sia stabilizzato dai sostituenti alchilici, per cui gli alcheni più sostituiti sono i più stabili. Poiché lo stato di transizione delle reazioni di eliminazione E2 presenta un parziale carattere di doppio legame, qualsiasi fattore che stabilizza l'alchene stabilizza anche lo stato di transizione rendendo più veloce la reazione. Se dunque una reazione può generare diversi alcheni, si formerà più velocemente, e quindi prevalentemente, quello più stabile.

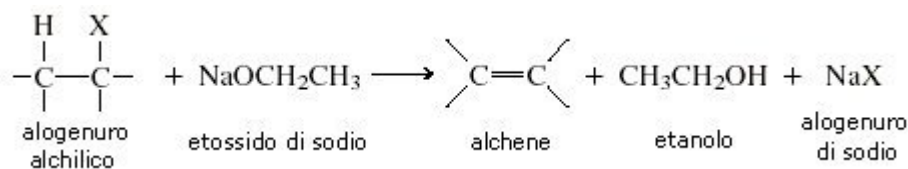
La deidratazione di un alcol ad alchene, oltre ad essere regioselettiva, può essere anche stereoselettiva. Nel caso in cui si possano formare gli stereoisomeri cis/trans di un alchene, in genere si forma una maggior quantità dello stereoisomero trans (E) rispetto allo stereoisomero cis (Z)

Nella deidratazione del 3-pentano, ad esempio, si forma una maggior quantità di trans-2-pentene rispetto al cis-2-pentene.

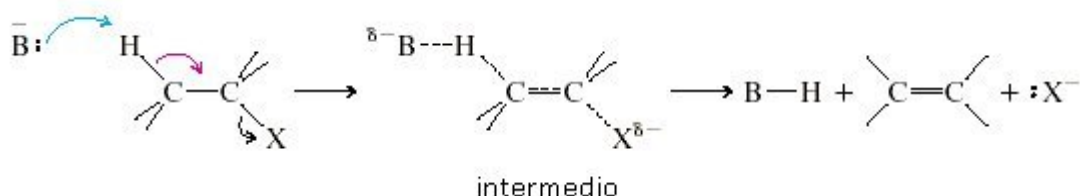


7.2.2 Deidroalogenazione di un alogenuro alchilico

La reazione avviene in presenza di una base forte come l'etossido di sodio ($\text{NaOCH}_2\text{CH}_3$), usando l'etanolo come solvente.



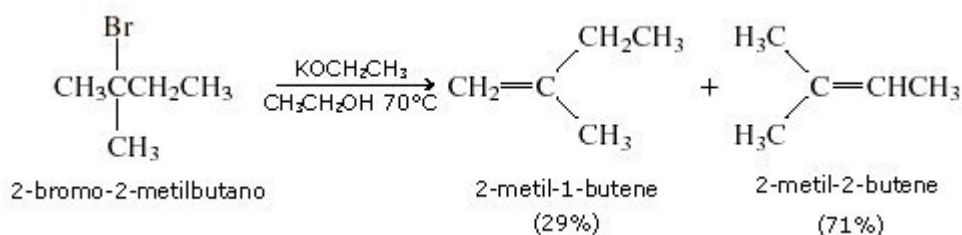
La reazione è una eliminazione bimolecolare (E2), in cui la velocità di reazione dipende sia dalla concentrazione dell'alogenuro alchilico (R-X), che dalla concentrazione della base (:B). Il meccanismo di reazione prevede un unico stadio in cui l'intermedio dello stato di transizione è sottoposto alla rottura del legame C-H e C-X e alla contemporanea formazione del doppio legame C=C



Nel caso la deidroalogenazione degli alogenuri alchilici possa portare alla formazione di diversi isomeri costituzionali, essa risulta regioselettiva. La reazione obbedisce alla regola di Zaitsev e porta alla formazione prevalente dell'alchene più sostituito. L'ordine di reattività degli alogenuri alchilici verso una reazione di eliminazione bimolecolare (E2) è pertanto



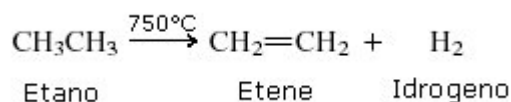
Nell'esempio successivo la deidrobromurazione del 2-bromo-2metilbutano è un processo regioselettivo



La deidroalogenazione di un alogenuro alchilico, oltre ad essere regioselettiva, può essere anche stereoselettiva. Nel caso in cui si possano formare gli stereoisomeri cis/trans di un alchene, in genere si forma una maggior quantità dello stereoisomero trans (E) rispetto allo stereoisomero cis (Z)

Altri processi di preparazione degli alcheni sono:

7.2.3 Deidrogenazione di un alcano

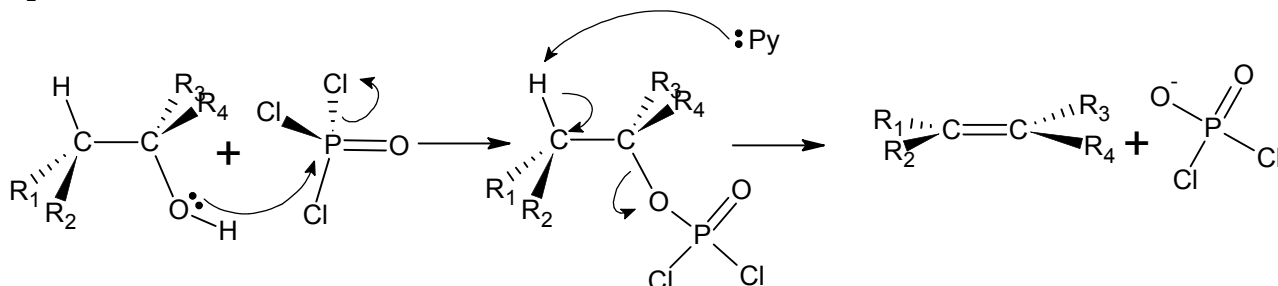


7.2.4 Conversione in due passi di un alcool

Il procedimento consiste nel trasformare l'ossidrilico in un miglior gruppo uscente (un alogenuro o un solfonile), e poi effettuare una E2 con una base forte.

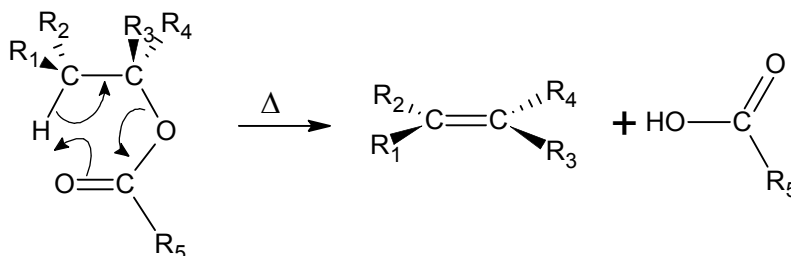
7.2.5 Conversione diretta di un alcool

si usa fosforo ossitricloruro per convertire l'ossidrilico in un miglior gruppo uscente, dopodiché, nelle stesse condizioni di reazione, una base debole come la piridina determina un'eliminazione E₂.



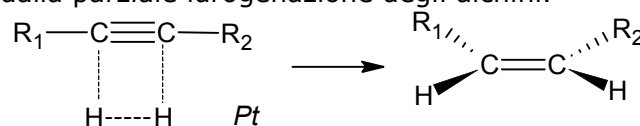
7.2.6 Eliminazione termica ciclica degli esteri

Negli esteri con un protone in α può avvenire una reazione di eliminazione intramolecolare *syn*, in cui la molecola di estere si scinde in un alchene ed un acido carbossilico. Il protone dev'essere dallo stesso lato del carbonile. La reazione avviene per riscaldamento a 400-500° C.



7.2.7 Idrogenazione degli alchini

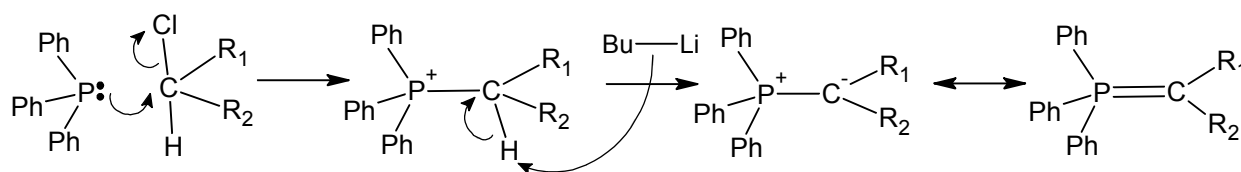
È possibile ottenere alcheni dalla parziale idrogenazione degli alchini.



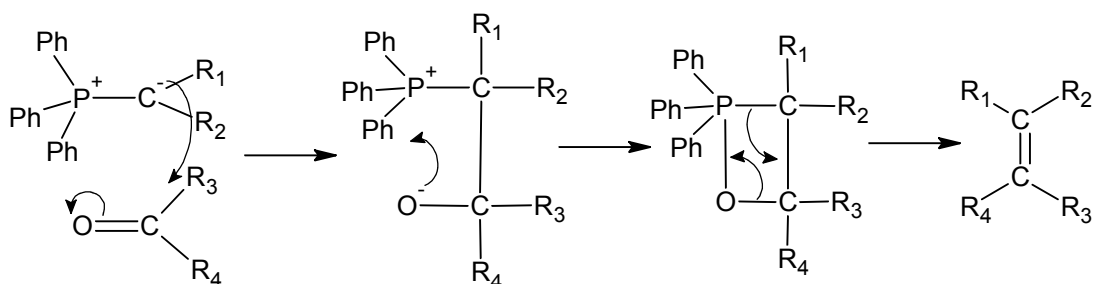
L'addizione è stereospecifica, di tipo *syn*. Quasi tutti i catalizzatori non riescono a fermarsi a questo punto e si idrogena una seconda volta ottenendo alcani. Occorre quindi usare un catalizzatore avvelenato, il catalizzatore di Lindlar (palladio su carbonato di calcio, con acetato di piombo), assieme a chinolina.

7.2.8 Reazione di Wittig

si usano ilidi di fosforo, che reagiscono con aldeidi e chetoni a dare alcheni. Si prepara l'ilide a partire da un alogenuro alchilico e fosfina, con successivo trattamento con butillitio.

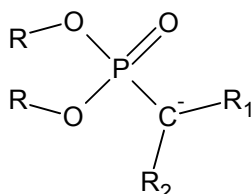


L'ilide reagisce con aldeidi e chetoni, per dare una betaina, che successivamente forma l'alchene e ossido di trifenilfosfina.



7.2.9 Reazione di Wadsworth-Emmons

Si tratta di una modifica alla reazione di Wittig, in cui si usa un anione fosfonato, molto più reattivo



7.2.10 Riduzione di alchini a trans-alcheni con metalli alcalini e NH₃ liquida

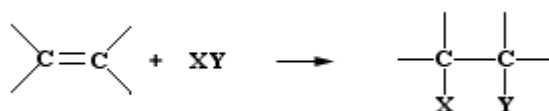
La riduzione degli alchini con Na metallico (Li o K) in NH₃ liquida a -33°C produce gli alcheni trans se il triplo legame è interno alla molecola. La reazione è quindi stereoselettiva come conseguenza di una anti-addizione di H₂ al triplo legame. Reazioni degli alcheni. Il meccanismo di reazione è analizzato nel paragrafo relativo alle "Reazioni degli Alchini"

7.3 Reazioni degli alcheni

Mentre le proprietà chimico-fisiche degli alcheni (punti di fusione e di ebollizione, solubilità) sono molto simili a quelle dei corrispondenti alcani, la loro reattività è molto diversa.

Gli alcheni possono dare la reazione di combustione, comune a tutti gli idrocarburi, raramente di sostituzione, ma la reazione caratteristica è quella di **addizione** nella quale si apre il doppio legame.

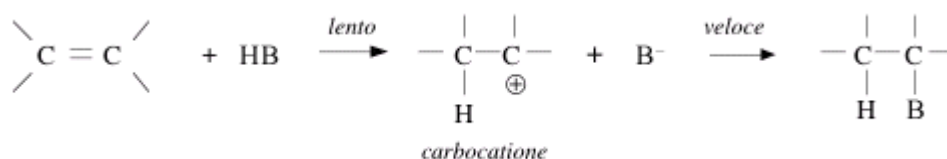
Per il fatto di possedere un doppio legame carbonio-carbonio, gli alcheni *sono molto reattivi* e danno reazioni tipiche di addizione, che portano alla formazione di composti saturi.



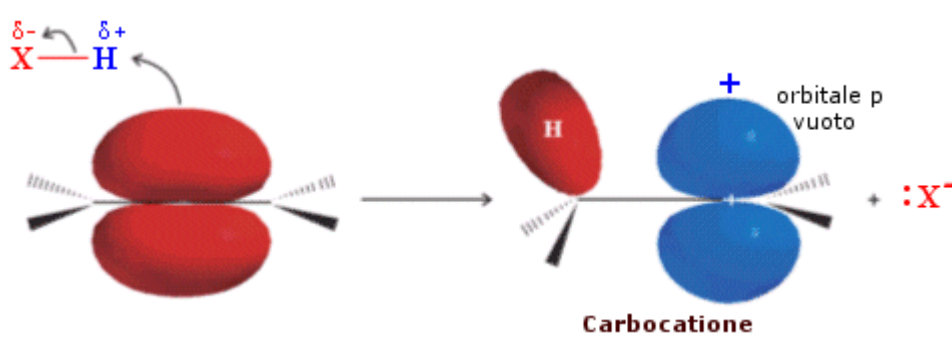
La reazione di addizione è quella reazione in cui il reagente viene semplicemente sommato alla molecola. Questo tipo di reazione è evidentemente limitato ai composti contenenti atomi di carbonio legati da legami multipli.

Gli elettroni π esercitano nel legame un'azione molto minore degli elettroni σ e inoltre si trovano ad una distanza maggiore dal nucleo: sono quindi meno saldamente legati e perciò *più disponibili* per un reattivo alla ricerca di elettroni. Il doppio legame risulta, in definitiva, una

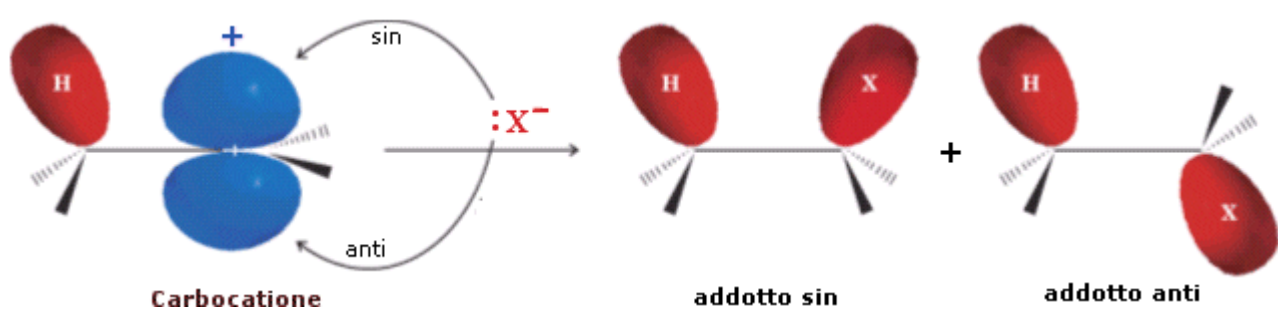
sorgente di elettroni; agisce cioè come una *base di Lewis (nucleofilo)*. È ovvio quindi che tenda a reagire con composti (acidi di Lewis) che sono alla ricerca di elettroni. I reagenti alla ricerca di elettroni si definiscono *reagenti elettrofili* e la reazione tipica di un alchene è pertanto la reazione di addizione al doppio legame o addizione elettrofila. La reazione è un esempio di reazione che procede con rottura eterolitica del legame e si svolge solitamente in due tappe, attraverso un carbocatione intermedio.



Il primo passaggio (passaggio lento) è costituito dalla vera addizione elettrofila in cui l'alchene addiziona il componente "positivo" dell'addendo. La reazione di addizione è catalizzata da acidi. L'idrogeno funziona da elettrofilo, favorendo la rottura del doppio legame e la la formazione del carbocatione.

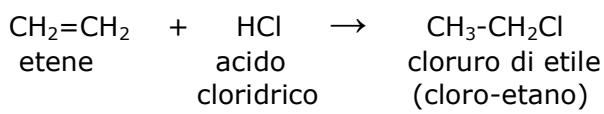


Successivamente il carbocatione si lega con il componente "negativo" dell'addendo o più in generale con una qualsiasi molecola di natura basica. L'attacco nucleofilo può essere portato verso entrambi i lobi dell'orbitale p vuoto del carbocatione.



7.3.1 Addizione di acidi alogenidrici

Gli acidi alogenidrici, HCl, HBr, HI, si sommano regolarmente agli alcheni per formare gli alogeno-alcani (alogenuri alchilici).



La reazione di addizione all'etene non richiede particolari commenti: i due atomi di carbonio impegnati nel doppio legame sono infatti perfettamente equivalenti e avremo comunque un unico prodotto. Non è così nel caso di un termine superiore all'etene, qualora i due atomi di

carbonio insaturi si trovano in una "condizione elettronica" diversa. Ad esempio, nel caso del propene, uno dei carboni impegnati nel doppio legame lega due atomi di idrogeno, mentre l'altro lega un idrogeno e un gruppo metile.

Se si aggiunge HCl al propene ci si trova teoricamente di fronte a due alternative:

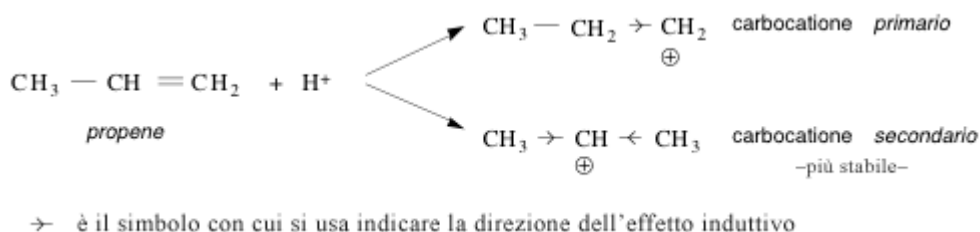
- Se H si lega al C₁ e Cl al C₂ si ottiene 2-cloropropano
- Se H si lega al C₂ e Cl al C₁ si ottiene 1-cloropropano.

2 - CLOROPROPANO	1 - CLOROPROPANO
$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{Cl} \quad \text{H} \\ \quad \quad \\ \text{H} - \text{C}_1 - \text{C}_2 - \text{C}_3 - \text{H} \\ \quad \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{Cl} \quad \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \quad \\ \text{H} - \text{C}_1 - \text{C}_2 - \text{C}_3 - \text{H} \\ \quad \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \end{array}$

In questi casi, la reazione di addizione segue la **regola di Markovnikov**, ossia:

«Nell'addizione ad un doppio legame carbonio-carbonio, l'addendo positivo o elettrofilo (generalmente un protone) si lega al carbonio che ha già il maggior numero di idrogeni legati a sé (carbonio meno sostituito)».

La regola di Markovnikov trova giustificazione nella stabilità del carbocatione che compare come intermedio nella reazione di addizione. Come abbiamo già visto, per valutare la stabilità di un carbocatione è necessario far riferimento all'effetto induttivo elettron-donatore dei gruppi alchilici. Ogni considerazione sulla stabilità deve essere basata sull'intensità della carica del carbocatione. Più la carica è intensa, maggiore è l'energia potenziale della molecola, minore la sua stabilità. Poiché il carbocatione secondario porta due gruppi alchilici sul carbonio che ospita la carica positiva, questa sarà più "indebolita" e quindi meno intensa che nel carbocatione primario. Il carbocatione secondario è dunque più stabile ed è quello su cui andrà ad aggiungersi l'addendo negativo (o la base) nella reazione di addizione.



Il concetto si può generalizzare osservando che il carbocatione di ordine superiore è il carbocatione più stabile. A sua volta, la regola di Markovnikov può essere così generalizzata:

«L'addizione elettrofila ad un doppio legame carbonio-carbonio implica la formazione del carbocatione intermedio più stabile e cioè dell'ordine maggiore possibile».

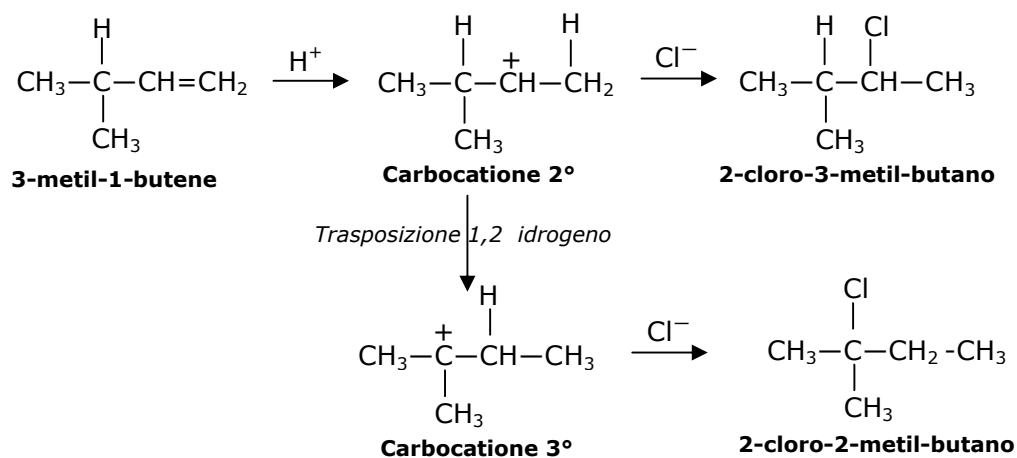
Nel caso particolare dell'addizione di un acido ad un alchene l'H⁺ si lega quindi sul carbonio meno sostituito del doppio legame, mentre l'alogeno si lega sul carbonio più sostituito, quello che forma il carbocatione più stabile

L'ordine di stabilità dei carbocationi è (3° > 2° > 1°)

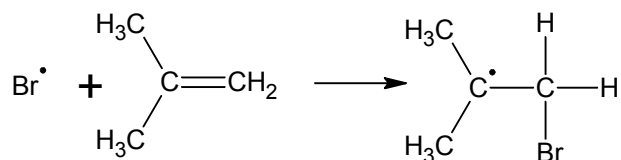


H⁺ si lega qui perché CH₂ possiede più idrogeni di CH, se il reattivo è l'acido cloridrico si formerà CH₃-ClCH-CH₃ (2-cloropropano).

Se vicino al doppio legame c'è un carbonio terziario, come nel 3-metil-1-butene, il carbocatione secondario (2°) che si forma può subire una **trasposizione 1, 2 di idrogeno** (1,2 proton shift) per trasformarsi in un carbocatione terziario (3°), più stabile del secondario. In questo caso si ottengono almeno due prodotti.

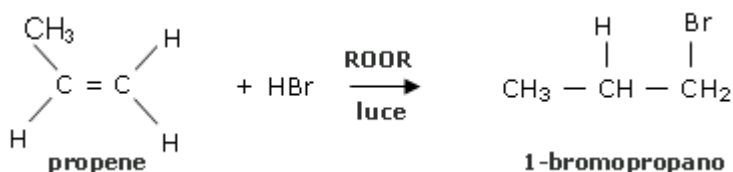


HBr può sommarsi agli alcheni oltre che per via ionica anche per via radicalica. Mentre la reazione ionica segue la regola di Markovnikov e si ottiene operando in assenza di perossidi, al buio, a temperatura ambiente, l'addizione radicalica di HBr agli alcheni si realizza in presenza di **perossidi, luce o calore** e avviene con una **orientazione anti-Markovnikov**. Dato che si forma un radicale di carbonio (che ha lo stesso ordine di stabilità dei carbocationi), l'addizione radicalica è anti-Markovnikov, nel senso che l'alogeno (che nell'elettrofila sarebbe il nucleofilo ed attaccherebbe il carbonio più sostituito) attacca il carbonio meno sostituito, per formare un radicale carbonio più stabile.



E' una reazione **a catena** e quindi si svolge in tre momenti distinti: inizio, propagazione, terminazione. Inoltre, dato che i radicali non possono trasporre, in questa reazione **non si hanno mai trasposizioni**. La reazione non è molto pulita perché HBr può sempre attaccare l'alchene anche per via ionica.

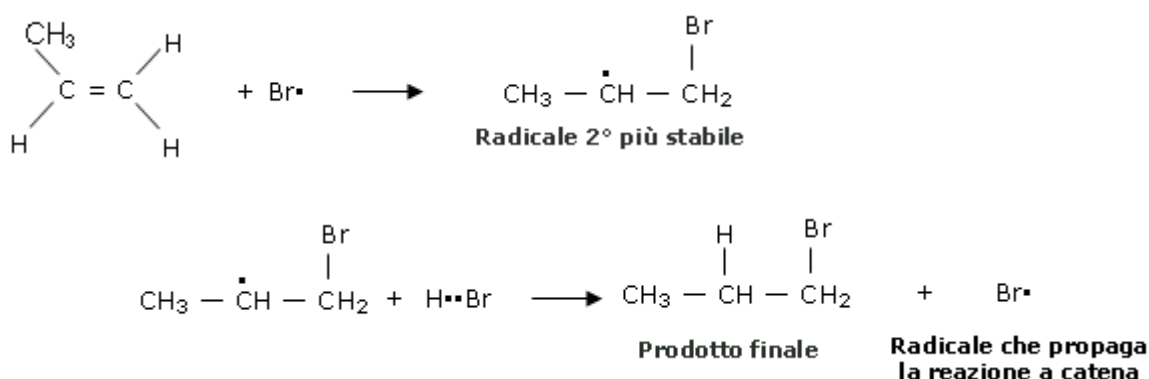
HCl e HI non danno addizione radicalica agli alcheni, ma solo addizione ionica.



Inizio:



propagazione:

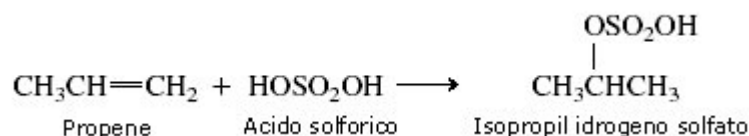


Terminazione:

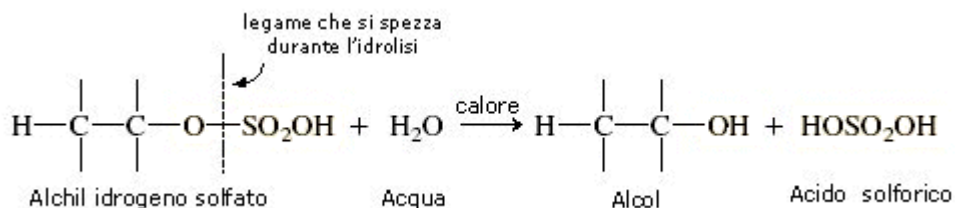


7.3.2 Addizione di acido solforico

Altri acidi, oltre agli alogenidrici, possono essere addizionati al doppio legame degli alcheni. In particolare l'acido solforico H_2SO_4 per formare gli alchil idrogeno solfati. Come si osserva nell'esempio successivo, l'addizione obbedisce alla regola di Markovnikov, essendo il meccanismo di reazione del tutto analogo a quello degli acidi alogenidrici.

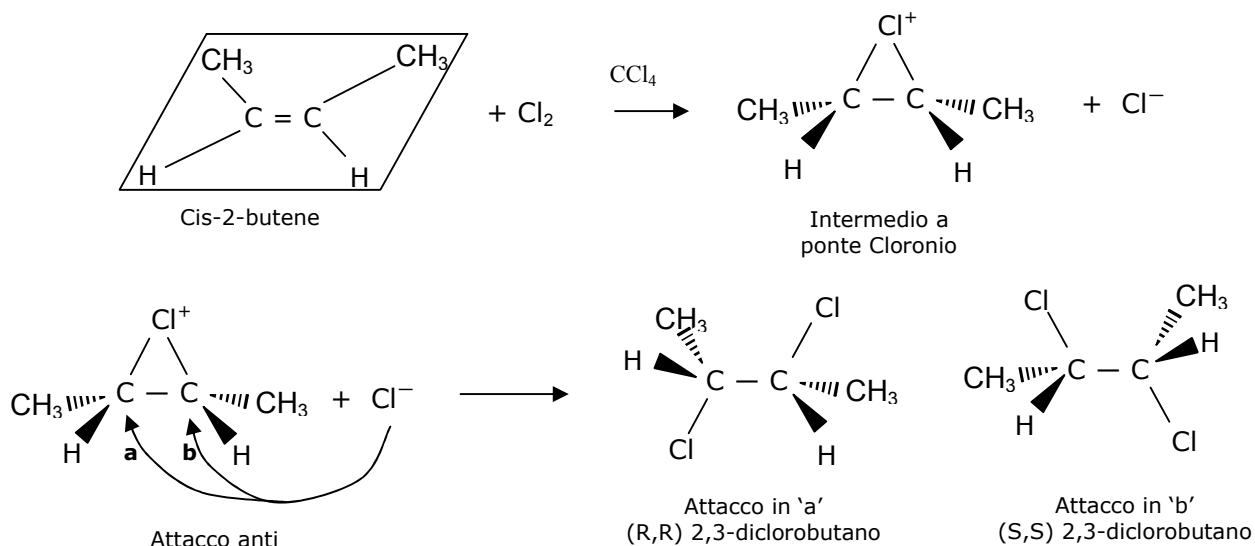


Gli alchil idrogeno solfati possono essere convertiti in alcoli, tramite riscaldamento con acqua. La reazione è definita di idrolisi.



7.3.3 Alogenazione

Gli alogeni reagiscono facilmente con gli alcheni per formare i **dialogenoalcani (dialogenuri vicinali)**. La reazione è una **addizione elettrofila** ed è **anti-coplanare**, cioè i due atomi di alogeno si legano da parti opposte rispetto al piano dell'alchene. L'addizione anti-coplanare viene spiegata ammettendo la formazione di **un intermedio a ponte alonio** nel quale l'alogeno che ha attaccato l'alchene dona una coppia di elettroni al carbocatione permettendogli di completare l'ottetto elettronico. L'intermedio risulta così stabilizzato, nonostante la tensione angolare dell'anello a tre atomi. Il ponte alonio impedisce al carbocatione di ruotare e inoltre, dato che occupa una faccia, costringe l'alogeno che deve attaccare il catione intermedio ad entrare dalla parte opposta (anti). Il solvente della reazione deve essere inerte, si usa quindi etere o CCl_4 .

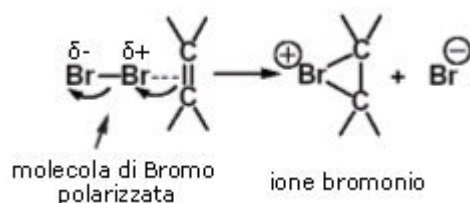


Il Cl⁻ attacca sempre il carbonio più sostituito (con il minor numero di atomi di idrogeno), cioè quello con una maggior percentuale di carica positiva. In questo caso i due carboni sono equivalenti e quindi entrambi gli attacchi (**a** e **b**) sono possibili.

Si noti come il cis-2-butene dia una miscela racemica dei due enantiomeri R,R ed S,S, mentre il trans-2-butene dia una reazione stereospecifica con formazione di uno stereoisomero meso (S,R = R,S).

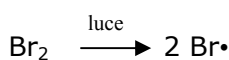
La reazione con il Bromo ha anche valore analitico e consente di rivelare la presenza del doppio legame. Le soluzioni di bromo sono colorate in rosso ed in presenza di doppi legami con cui reagiscono si decolorano.

Sebbene la molecola dell'alogeno non sia propriamente un elettrofilo, nel meccanismo di questa reazione si ipotizza che durante l'attacco all'alchene la molecola di alogeno X₂ subisca una *polarizzazione*, spostando la nuvola di carica del legame σ X-X verso un'estremità [δ^+ X-X δ^-]. Tale polarizzazione, causata certamente dall'interazione repulsiva con la nuvola n del doppio legame, rende sufficientemente elettrofila l'estremità positiva del dipolo, la quale attacca l'alchene sommandosi ad entrambi i carboni sp². Il risultato è la formazione di un catione ciclico intermedio, lo *ione alonio*.

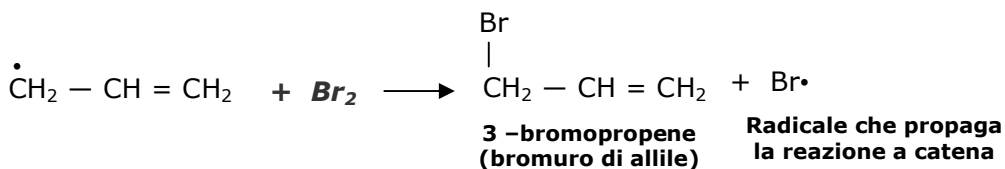
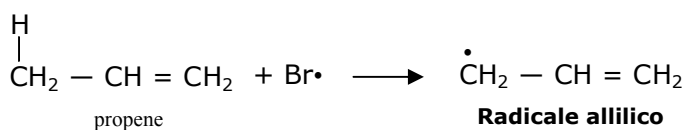


Oltre alla **addizione elettrofila** al doppio legame (appena trattata) Cloro e Bromo, possono dare anche la **sostituzione radicalica** sulla posizione **alilica**. La prima reazione, ionica, è favorita a temperatura ambiente. La seconda reazione, radicalica, è favorita a temperature maggiori di 500°C. Queste sono condizioni realizzabili solo a livello industriale e solo con molecole stabili a quella temperatura.

Inizio:



Propagazione:

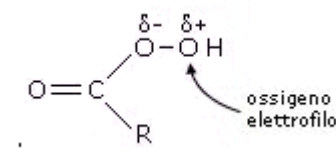


Terminazione:



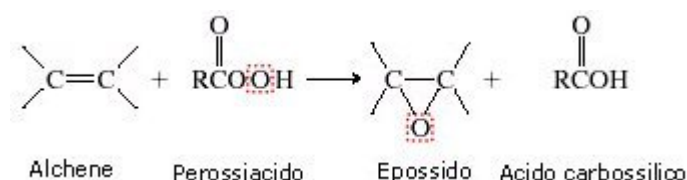
7.3.4 Epossidazione

Abbiamo appena visto che nell'addizione elettrofila di alogeni ad un doppio legame si forma un intermedio ciclico alonio. In modo analogo quando un ossigeno elettrofilo attacca un doppio legame si forma un **eossido**

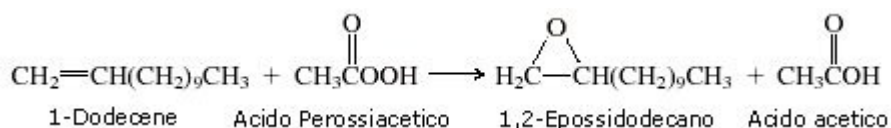


Gli *epossidi* sono eteri ciclici costituiti da un anello a tre termini.

Gli epossidi si preparano facilmente facendo reagire un alchene con un perossiacido

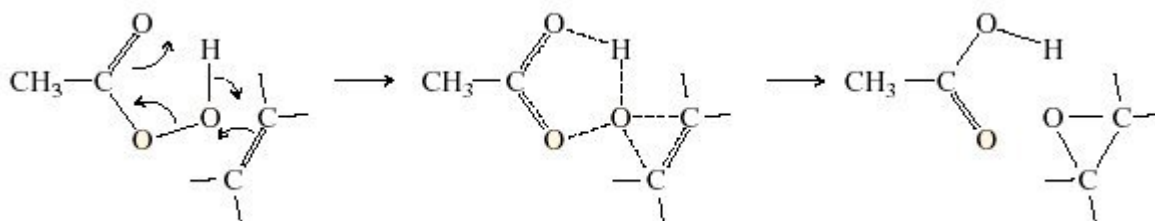


Un perossiacido molto usato per l'epossidazione è l'acido perossiacetico



L'eossidazione degli alcheni con perossiacidi è una **sin-addizione** al doppio legame. I sostituenti che erano cis nell'alchene rimangono cis nell'eossido. quelli che erano trans, rimangono trans.

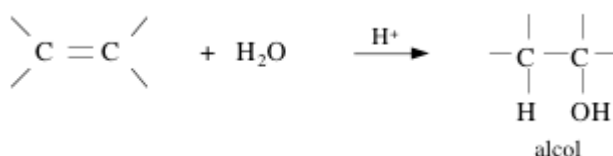
La reazione prevede un meccanismo ad un unico stadio con uno stato di transizione in cui un atomo di ossigeno proveniente dal gruppo idrossido del perossiacido si lega al doppio legame, mentre l'idrogeno proveniente dal medesimo gruppo idrossido si lega al carbonile del perossiacido



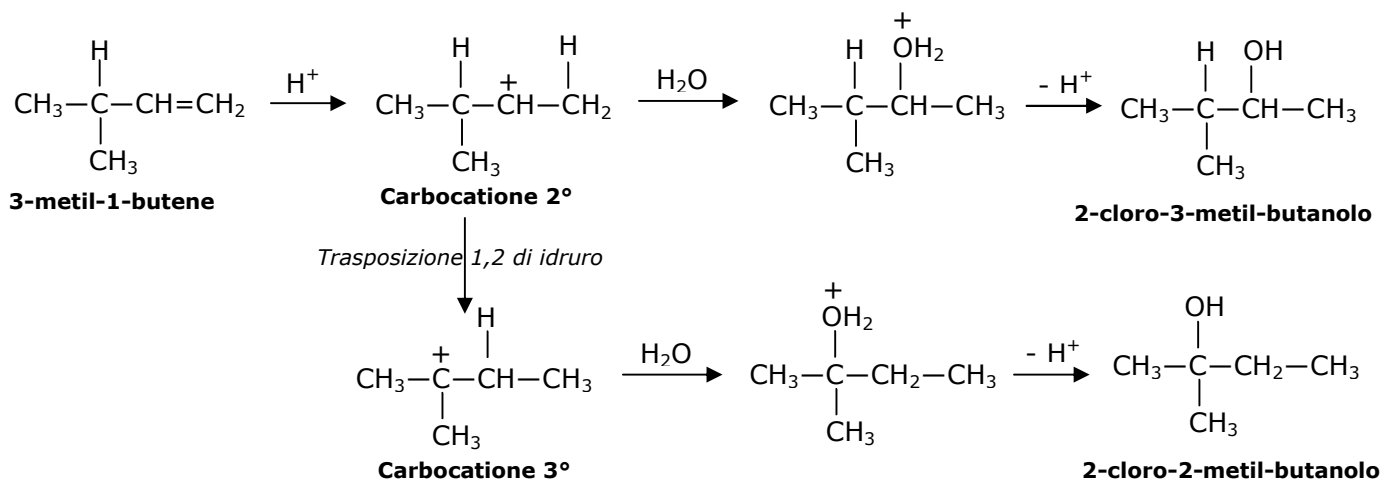
Data la tensione dovuta al piccolo anello, gli epossidi sono facilmente aperti dall'acqua in ambiente acido, o dallo ione OH^- in ambiente basico, per dare i **dioli vicinali**, composti con due gruppi ossidrilici su atomi di carbonio adiacenti, noti anche come **glicoli**. La reazione di apertura è stereoselettiva e porta al diolo vicinale trans.

7.3.5 Addizione di acqua (idratazione acido-catalizzata)

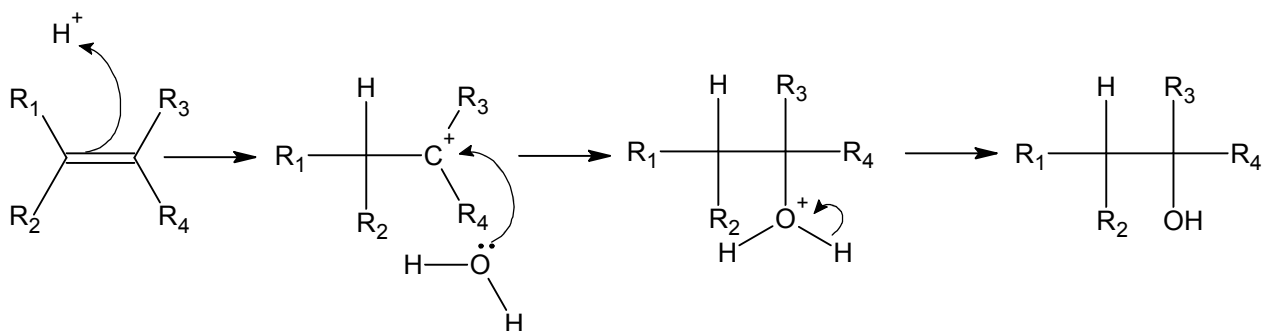
Gli alcheni sono inerti rispetto all'acqua pura: la dissociazione in H_3O^+ e OH^- è infatti troppo piccola (10^{-7} M) per poter dar luogo a reazioni elettrofile. In *ambiente acido*, la reazione di addizione invece avviene, con formazione di un alcol



La reazione è una **addizione elettrofila** che obbedisce alla **regola di Markovnikov**. L' H^+ si lega quindi al carbonio meno sostituito del doppio legame, mentre l' H_2O si lega al carbonio più sostituito, quello che forma il carbocatione più stabile. Se vicino al doppio legame c'è un carbonio terziario, come nel 3-metil-1-butene, il carbocatione 2° che si forma può subire una **trasposizione 1,2 di idruro** per trasformarsi in un carbocatione 3° (più stabile del 2°). In questo caso si ottengono almeno due prodotti.



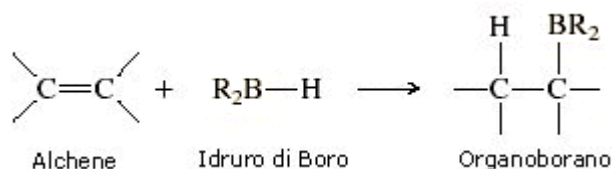
In genere si usa acido solforico poiché l'anione è un cattivo nucleofilo e non compete con l'acqua. Infatti, dopo che il protone si è sommato al doppio legame, per dare un carbocatione, si ha addizione di acqua e non dello ione solfato.



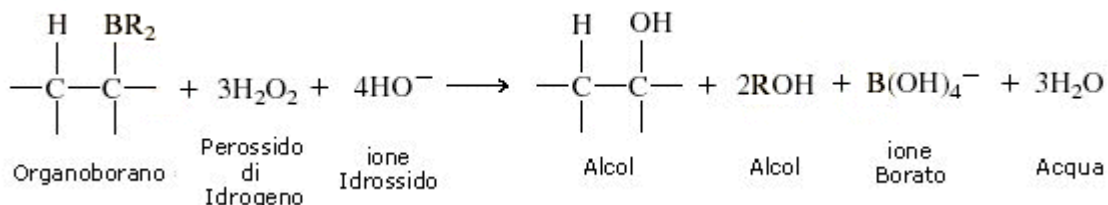
7.3.6 idroborazione-ossidazione

L'idratazione acido-catalizzata degli alcheni li converte in alcoli secondo la regola di Markovnikov. Spesso, tuttavia, è necessario sintetizzare degli alcoli con una regioselettività anti-Markovnikov.

L'idroborazione è una reazione in cui un idruro di Boro del tipo R₂BH si addiziona al doppio legame dell'alchene



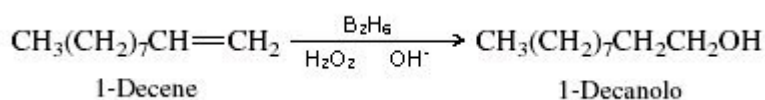
Successivamente l'organoborano viene ossidato usando perossido di idrogeno (H₂O₂) in soluzione acquosa basica



La combinazione dell'idroborazione e dell'ossidazione porta ad una idratazione dell'alchene. Si noti tuttavia che l'alchene non reagisce con una molecola d'acqua, Infatti l'idrogeno deriva dall'idruro, mentre l'ossidril (OH) deriva dal perossido. Ora, poiché il Boro manifesta una spiccata tendenza a legarsi al carbonio meno sostituito del doppio legame, l'alcol che si genera dall'ossidazione dell'organoborano avrà un'orientazione anti-Markovnikov.

In realtà la regola di Markovnikov viene rispettata, poiché in questa reazione la particella elettrofila non è il *protone* bensì l'atomo di *boro*. A causa della minore elettronegatività di quest'ultimo, infatti, il legame boro-idrogeno è polarizzato in senso inverso rispetto agli acidi alogenidrici [$+\delta\text{B}-\text{H}\delta^-$], e l'idrogeno ha carattere idrurico. Sarà pertanto l'atomo di boro il primo a sommarsi, in quanto particella elettrofila, e come vuole la regola di Markovnikov, andrà sul carbonio vinilico più idrogenato.

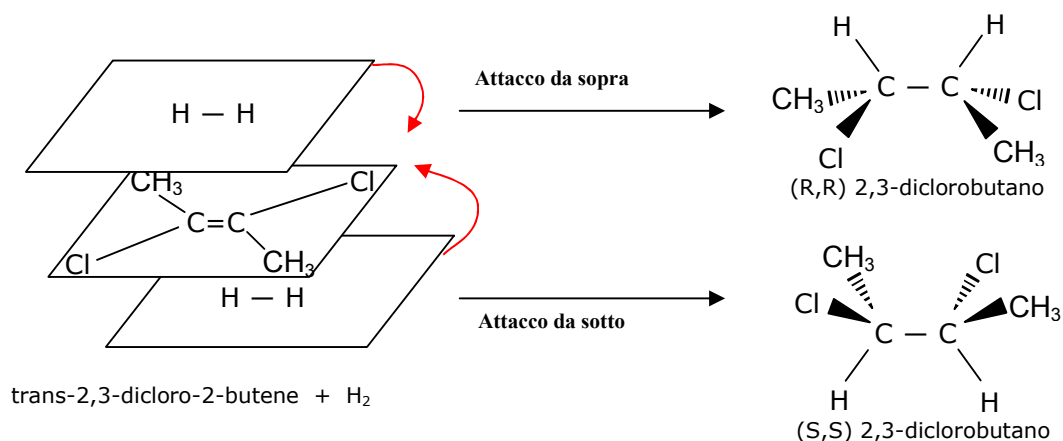
Un'idruro molto usato in questa reazione è il diborano (B₂H₆)



7.3.7 Idrogenazione catalitica

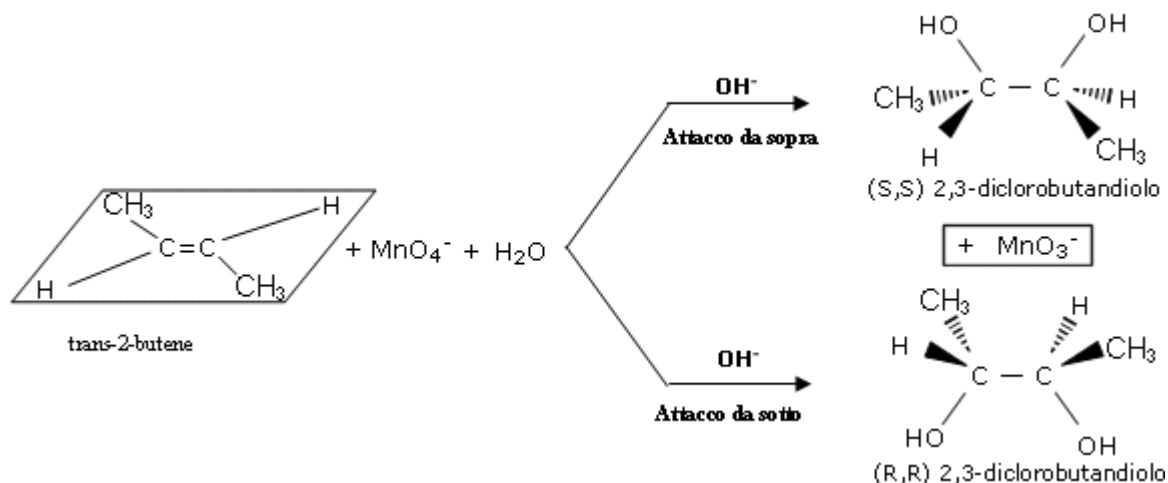
Reazione di **addizione radicalica** che può avvenire solo in presenza di un **catalizzatore metallico** come Pt, Pd, Ni. Il metallo adsorbe sulla sua superficie sia l'idrogeno sia l'alchene. Questi si vengono così a trovare legati al metallo uno di fronte all'altro e possono reagire in modo concertato. Il legame labile che l'alchene realizza inizialmente col metallo viene chiamato **complesso π** .

La reazione è una **sin-addizione** di idrogeno al doppio legame degli alcheni, infatti i due atomi di H si legano sullo stesso lato del piano dell'alchene.

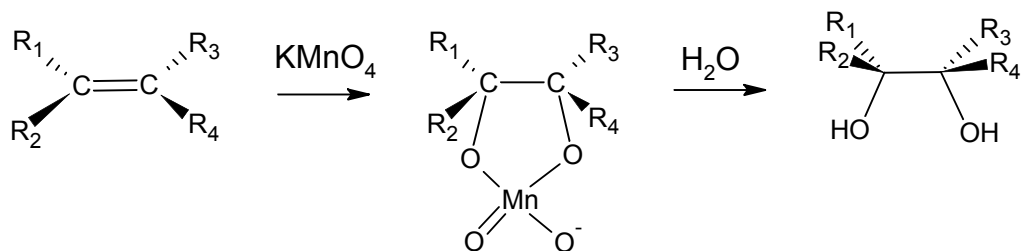


7.3.8 Idrossilazione

In soluzione diluita e basica, il permanganato ossida gli alcheni formando i dioli. La reazione è una **addizione elettrofila sin-coplanare**, cioè i due ossidrili si legano sullo stesso lato del piano dell'alchene.



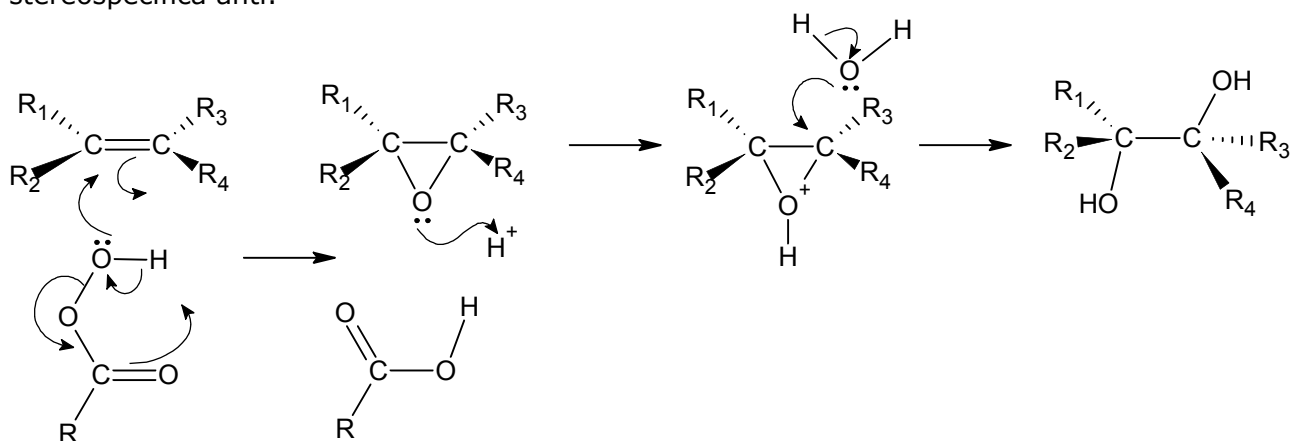
Si usa permanganato di potassio in soluzione debolmente alcalina. Si forma un complesso con lo ione permanganato, che in presenza di acqua forma un diolo vicinale, con andamento sin.



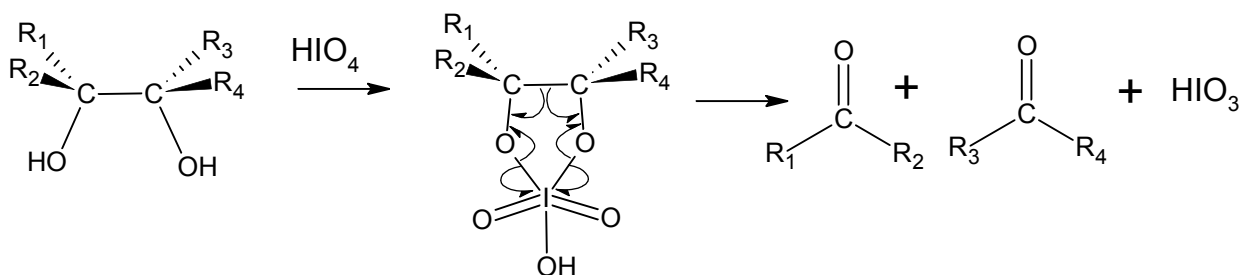
La reazione ha anche valore analitico e consentono di rivelare la presenza del doppio legame. Le soluzioni di permanganato sono infatti colorate in viola ed in presenza dei doppi legami con cui reagiscono si decolorano

Se la reazione viene condotta a pH acido, il permanganato ossida ulteriormente i dioli e la reazione prosegue con rottura del legame carbonio-carbonio e formazione di acidi carbossilici, come nella ozonolisi.

E' possibile ottenere un glicole (diolo vicinale) da un alchene, usando un perossiacido ed ottenendo un epossido come intermedio, al quale si somma poi dell'acqua. La reazione è stereospecifica anti.

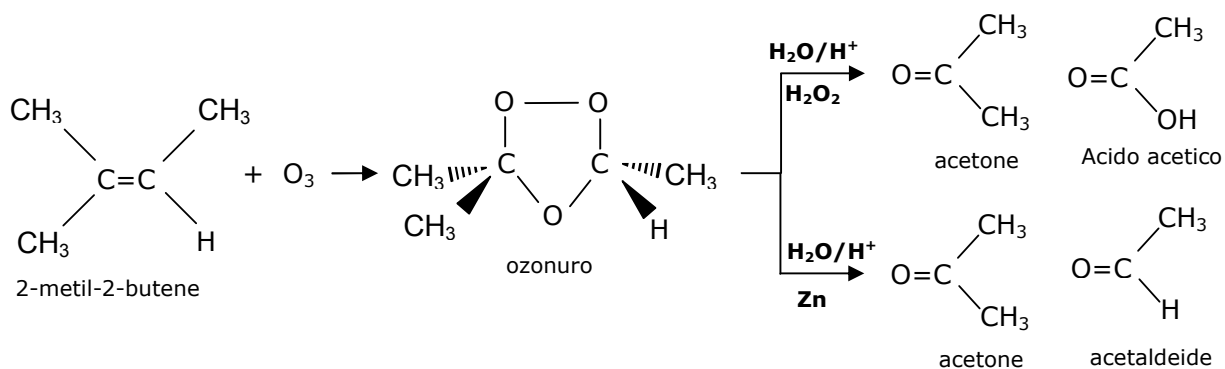


Dopo aver ottenuto un diolo vicinale con una delle due reazioni sin o anti, è possibile rompere il legame carbonio carbonio usando del periodato.



7.3.9 Ozonolisi

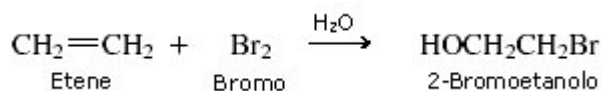
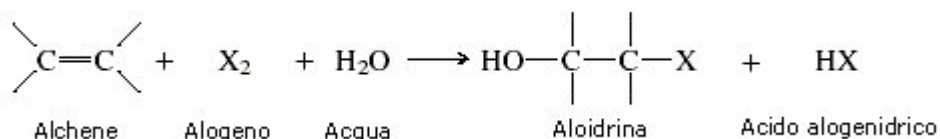
L'ozonolisi spezza le molecole degli alcheni in corrispondenza del doppio legame. E' una reazione di **addizione elettrofila** molto veloce a causa della particolare struttura di O₃ che può legarsi al doppio legame senza formare un carbocatione. La reazione forma inizialmente un **ozonuro** che non può essere isolato perchè è **esplosivo**. L'ozonuro viene fatto subito reagire idrolizzando in ambiente acido acquoso. Se l'idrolisi avviene in **condizioni ossidanti** (H₂O₂), si ottengono acidi carbossilici e chetoni. Se l'idrolisi avviene in **condizioni riducenti** (Zn), si ottengono aldeidi e chetoni.



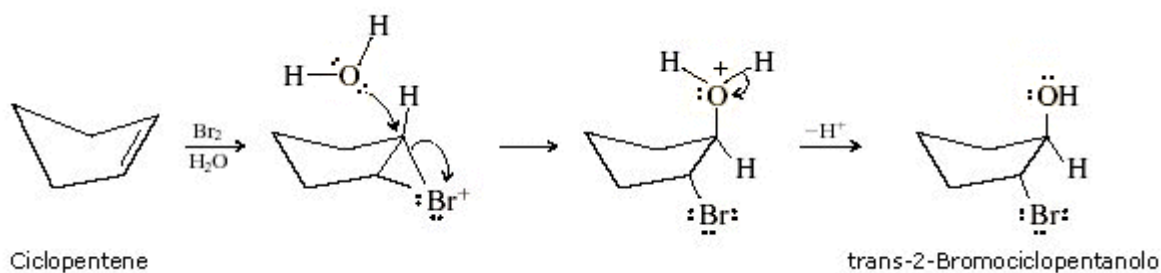
I prodotti della ozonizzazione consentono di risalire alla struttura dell'alchene da cui derivano

7.3.10 Sintesi di aloidrine vicinali

Il cloro ed il bromo in soluzione acquosa reagiscono con gli alcheni per dare aloidrine vicinali, composti che presentano un alogeno ed un gruppo idrossile (idrossido) legati ad atomi di carbonio adiacenti.

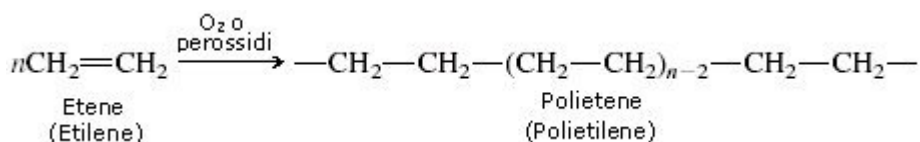


La reazione è una anti-addizione con formazione dell'isomero trans. L'idrossile e l'alogeno si sommano ai lati opposti del doppio legame. Il meccanismo della reazione è analogo all'addizione di alogeni al doppio legame. Si forma uno ione alonio come intermedio, che viene successivamente attaccato da una molecola d'acqua.



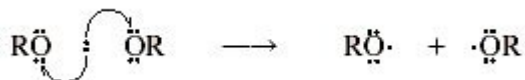
7.3.11 Poliaddizione (polimerizzazione)

La poliaddizione è una reazione di addizione di un alchene su se stesso che può essere ripetuta fino alla formazione di un vero e proprio polimero (poliaddizione, polimerizzazione).

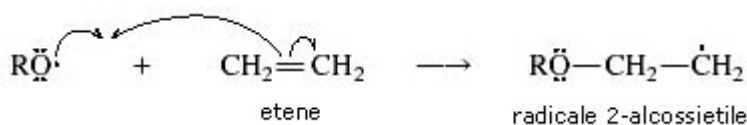


Spesso la poliaddizione alchenica procede con un meccanismo a catena di tipo radicalico in presenza di perossidi.

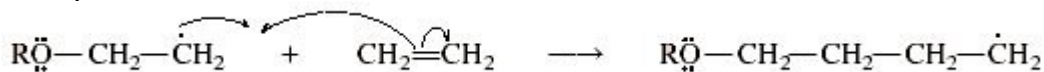
Nel primo stadio il perossido subisce una rottura emolitica con formazione di due radicali alcossi che fungono da iniziatori della catena



Nel secondo stadio i radicali alcossi attaccano il doppio legame legandosi all'alchene e formando un nuovo radicale

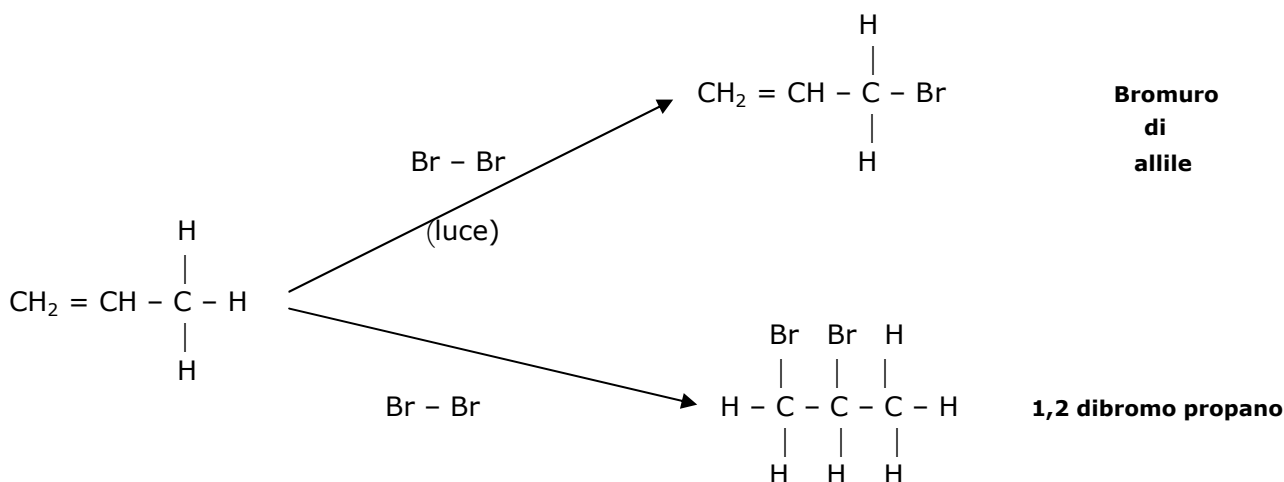


Nel terzo stadio il radicale formatosi nello stadio precedente si somma ricorsivamente al doppio legame dell'alchene allungando la catena del polimero finchè non reagisc con un altro radicale (terminazione)



7.3.12 Reazioni esterne al doppio legame

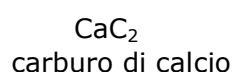
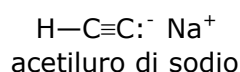
In un alchene le reazioni di addizione si verificano a livello del doppio legame, ma nella rimanente parte della molecola (dove ci sono atomi di Carbonio sp³), si avranno le reazioni caratteristiche degli alcani.



Così, ad esempio, trattando il propene con bromo in presenza di luce, che consente la formazione di radicali Br•, si avrà una sostituzione con formazione di "bromuro di allile", mentre, impiegando bromo in condizioni che favoriscano la formazione di ioni, si forma 1,2 dibromopropano, cioè il prodotto di addizione (alcani → sostituzione, alcheni → addizione).

8 Alchini

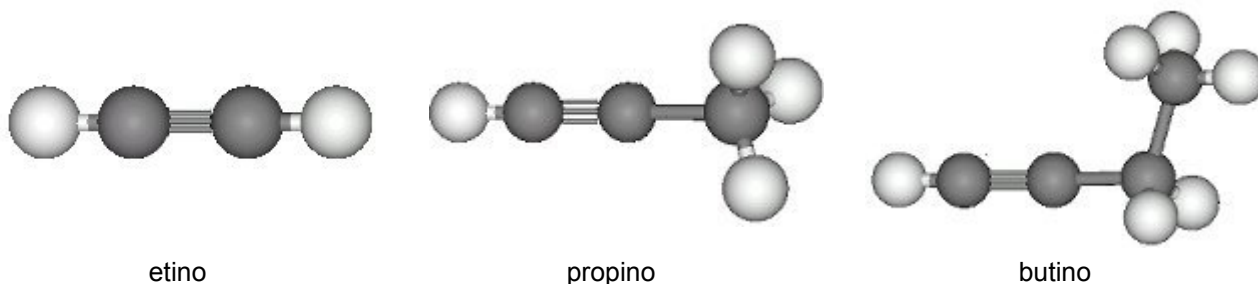
Sono idrocarburi alifatici insaturi, che possiedono un triplo legame fra due atomi di carbonio per cui possono legare altri due atomi di idrogeno ciascuno. A differenza del doppio legame che si incontra in numerose molecole di interesse biologico, il triplo legame è assai raro nel regno vivente. Gli alchini che presentano il triplo legame alla fine della catena carboniosa sono detti **alchini terminali**. A differenza di alcani e alcheni, che sono tra le sostanze meno acide che si conoscano, l'etino (acetilene) e gli alchini terminali sono caratterizzati da una **debole acidità**. L'atomo di carbonio impegnato nel triplo legame si comporta infatti come se fosse più elettronegativo di un carbonio impegnato in un legame semplice o doppio. Per questo motivo l'etino e gli alchini terminali possono reagire con i metalli dei gruppi IA e IIA (ad esempio, Na e Ca) per dare composti di natura ionica.



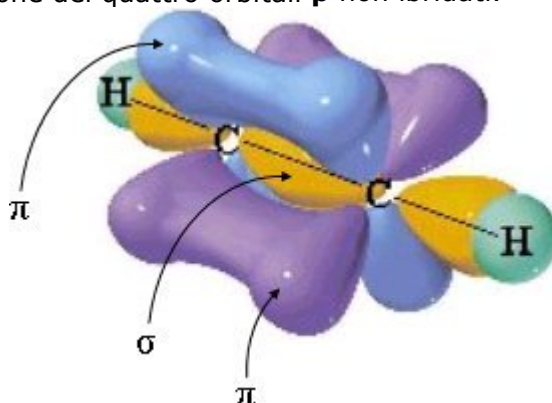
Formula generale: $\text{C}_n\text{H}_{2n-2}$

Desinenza : -ino

il primo termine è l'**Etino**, o acetilene, cui seguono *Propino* (C_3H_4), *Butino* (C_4H_6) etc.




Il triplo legame carbonio-carbonio è formato da un forte legame σ , derivante dalla sovrapposizione di due orbitali sp dei due atomi di carbonio e da due deboli legami π , dati dalla parziale sovrapposizione dei quattro orbitali p non ibridati.



Il triplo legame è quindi più forte di un legame doppio (198 contro 145 kcal/mol) e la distanza di legame risulta inferiore (120 nm contro 134 nm).

Anche la lunghezza del legame C-H nell'etino è minore di quella nell'etene (106 nm contro 109 nm). Di conseguenza nell'etino l'energia del legame C-H è maggiore di quella nell'etene. Questo è spiegato dal fatto che nell'etino il legame C-H è di tipo **sp-s**, mentre nell'etano è di tipo **sp²-s**. Nell'etino il legame ha un maggior carattere "s" (ed un minor carattere "p") che nell'etene.

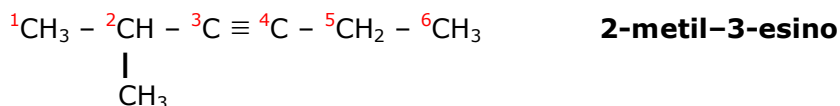
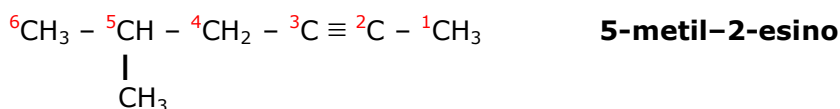
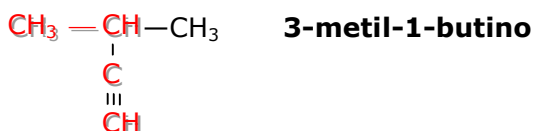
L'orbitale *s* è molto più vicino al nucleo di un orbitale *p* e quindi, aumentando il carattere "s", diminuisce la dimensione reale dell'orbitale ibrido e con essa la lunghezza del legame che si forma con un altro atomo.

Composto	Formula grezza	Formula spaziale	Formula di struttura	Formula razionale	formula schematica
etino (acetilene)	C ₂ H ₂	H-C≡C-H	H-C≡C-H	HC≡CH	
propino	C ₃ H ₄	H-C≡C-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H} \end{array}$	HC≡C-CH ₃	

8.1 Nomenclatura IUPAC degli Alchini

La nomenclatura usa la desinenza - **ino** e la radice della catena più lunga contenente il triplo legame, numerata in modo da attribuire al medesimo il numero più piccolo possibile

Esempi:



la numerazione invertita avrebbe conservato il numero 3 al doppio legame, ma attribuito il numero 5 al metile, in contrasto con la regola dei numeri più piccoli possibili.

Radicali: Dall'etino C₂H₂ : C₂H- o CH≡C- etinile

8.2 Preparazione degli Alchini

Il triplo legame si introduce, in modo analogo al doppio, per eliminazione di gruppi da atomi di carbonio adiacenti. I gruppi che vengono eliminati ed i reagenti usati sono sostanzialmente gli stessi visti per la preparazione degli alcheni.

8.2.1 Doppia deidroalogenazione dei dialogenuri alchilici

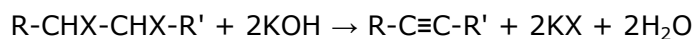
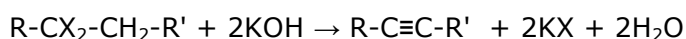
In modo analogo alla preparazione degli alcheni per deidroalogenazione di un alogenoalcano, è possibile ottenere gli alchini eseguendo una doppia deidroalogenazione di un dialoalcano (dialogenuro alchilico). I dialogenuri alchilici possono essere **dialogenuri vicinali** in cui i due

alogeni sono legati ad atomi di carbonio adiacenti o **alogenuri geminali** in cui i due alogeni sono legati al medesimo atomo di carbonio.

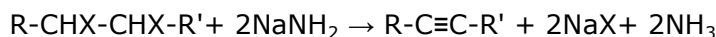
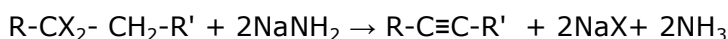


L'applicazione più frequente di tali procedure di sintesi si ha nella preparazione degli alchini terminali

La rimozione di due molecole di HX richiede condizioni piuttosto drastiche (trattamento con idrossido di potassio fuso o soluzioni molto concentrate di idrossido di potassio in etanolo a caldo).

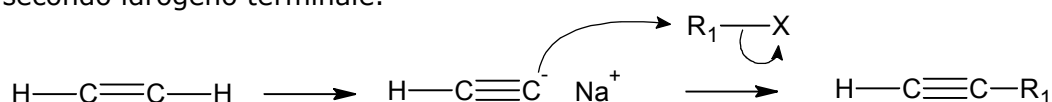


Un'altra base sufficientemente forte da consentire la reazione è la sodioammide (NaNH_2), prodotto della reazione tra sodio metallico e ammoniaca

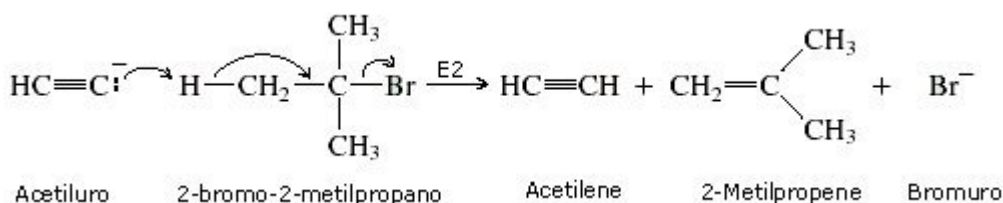


8.2.2 Alchilazione dell'etino e degli alchini terminali

Usando una base forte (KOH o NaNH_2) è possibile deprotonare gli alchini terminali (il cui idrogeno è relativamente acido). L'anione che se ne ricava è un buon nucleofilo, e reagisce con un alogenuro alchilico attraverso una $\text{S}_\text{N}2$. E' possibile ripetere il procedimento sostituendo anche il secondo idrogeno terminale.

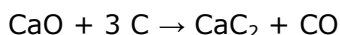


La reazione è limitata agli alogenuri alchilici primari, poiché gli alogenuri alchilici secondari e terziari presentano una forte tendenza a dare reazioni di eliminazione ($\text{E}2$). L'anione acetiluro è infatti molto basico (più basico dell'anione idrossido OH^-) e reagisce con gli alogenuri alchilici secondari e terziari dando reazioni di eliminazione

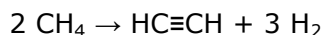


8.2.3 Sintesi dell'etino (acetilene)

L'unico alchino di interesse industriale è l'etino, o **acetilene**. In passato veniva prodotto per idrolisi del carburo di calcio, a sua volta ottenuto per riscaldamento di carbon coke e ossido di calcio



Mentre ora si ricorre preferenzialmente alla pirolisi del metano a 1500 °C in condizioni controllate



L'acetilene è instabile e quindi molto pericoloso da stoccare e maneggiare. Stoccato in bombola, viene stabilizzato aggiungendovi pezzi di pietra pomice saturi di acetone.

8.3 Reazioni degli alchini

Gli alchini danno le stesse reazioni degli alcheni (ossidazione, sostituzione ed addizione elettrofila) pur con qualche significativa differenza (gli alchini danno alcune reazioni di addizione nucleofila che non sono note negli alcheni). Come per gli alcheni, anche la maggior parte della reattività degli alchini si esplica attraverso reazioni di addizione al triplo legame. Le reazioni di addizione possono essere lasciate procedere fino all'ottenimento di composti saturi (cioè con atomi legati tra loro solo da legami semplici) oppure essere condotte in condizioni tali da favorire un'addizione parziale, trasformando quindi il triplo legame in un legame doppio.

Gli alchini danno sia addizioni elettrofile che radicaliche. Le prime avvengono più lentamente con gli alchini che con gli alcheni perché producono come intermedio il carbocatione vinilico che è più instabile dei normali carbocationi. Le seconde, nel caso della idrogenazione catalitica, procedono senza produrre intermedi e quindi hanno velocità maggiore con gli alchini rispetto agli alcheni dato il minore ingombro sterico che rende più accessibile la nuvola elettronica n.

Inoltre gli alchini terminali danno alcune reazioni dovute all'acidità degli atomi di idrogeno legati al triplo legame

Le reazioni di addizione al triplo legame sono

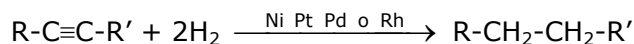
- 1) Idrogenazione catalitica - riduzione ad alcani
- 2) Riduzione ad alcheni cis - Idrogenazione con catalizzatore disattivato
- 3) Riduzione ad alcheni trans - riduzione con Na / NH₃ liquida
- 4) Riduzione ad alcheni cis - idroborazione / idrolisi acida
- 5) Idratazione anti-Markovnikov - idroborazione / ossidazione
- 6) Addizione di acidi alogenidrici
- 7) Addizione di alogeni
- 8) Addizione di H₂O secondo Markovnikov catalizzata da HgSO₄

Altre reazioni

- 9) Ossidazione
- 10) Polimerizzazione
- 11) Ozonolisi

8.3.1 Idrogenazione catalitica – riduzione ad alcani

Gli alchini in presenza di idrogeno e di un catalizzatore come Pt, Pd, Ni o Rh vengono ridotti ad alcheni e questi vengono subito dopo ridotti ad alcani. I normali catalizzatori, infatti, producono la reazione di idrogenazione sia sugli alchini sia sugli alcheni, quindi la riduzione degli alchini porta direttamente agli alcani senza che gli alcheni intermedi possano essere isolati.

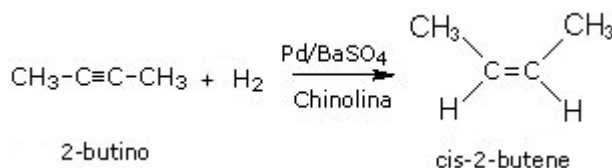


Il meccanismo della reazione è identico a quello visto per gli alcheni.

8.3.2 Riduzione ad alcheni cis - Idrogenazione con catalizzatore disattivato

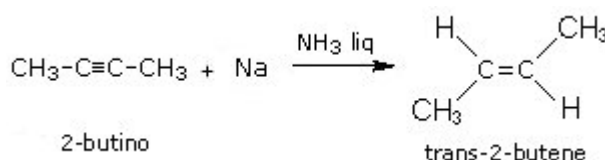
L'idrogenazione dell'alchene è talmente facile che con la maggior parte dei catalizzatori risulta impossibile fermare la reazione prima che questi si trasformi nell'alcano.

Un modo per fermare l'idrogenazione allo stadio di alchene è quello di avvelenare il catalizzatore, cioè trattarlo con sostanze capaci di ridurre l'attività. Un esempio di ciò è offerto dal **catalizzatore di Lindlar** che consiste in palladio metallico depositato su cristalli di bario solfato e parzialmente disattivato con chinolina. Tale catalizzatore manifesta ancora una sufficiente attività nei confronti dei tripli legami, ma molto povera nei confronti dei doppi legami che, di fatto, non vengono ulteriormente ridotti. Il catalizzatore inoltre orienta la reazione in modo che da un alchino disostituito si ottenga sempre l'**alchene cis**, cioè quello con i due gruppi più voluminosi sullo stesso lato del doppio legame. La reazione è quindi stereoselettiva come conseguenza di una sin-addizione di H₂ al triplo legame ed avviene in un unico stadio sulla superficie del catalizzatore.



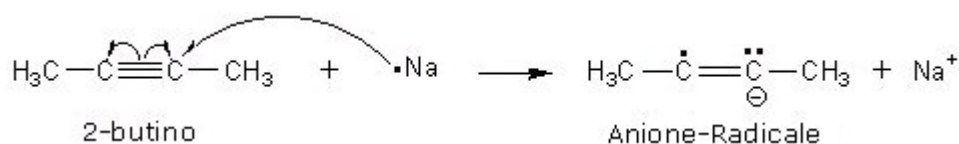
8.3.3 Riduzione ad alcheni trans con metalli alcalini (Na Li K) e NH₃ liquida

La riduzione degli alchini con Na metallico (Li o K) in NH₃ liquida a -33°C produce gli **alcheni trans** se il triplo legame è interno alla molecola. La reazione è quindi stereoselettiva come conseguenza di una anti-addizione di H₂ al triplo legame. I due elettroni necessari per la riduzione vengono ceduti uno alla volta all'alchino dal sodio metallico. L'intermedio di reazione può così sistemarsi nella configurazione più stabile, la trans, dato che, fino a quando non si è formato l'alchene finale, la barriera di interconversione cis-trans è molto bassa.

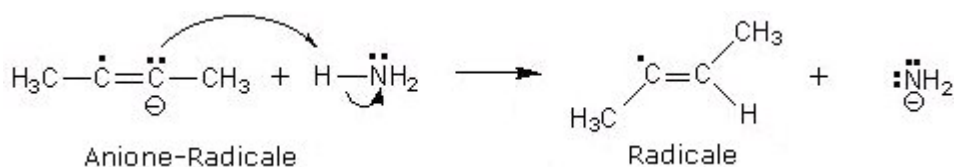


La stereoselettività di questa reazione è diversa da quella della idrogenazione catalitica in virtù di un diverso meccanismo di reazione. Si ipotizza un meccanismo in quattro passaggi

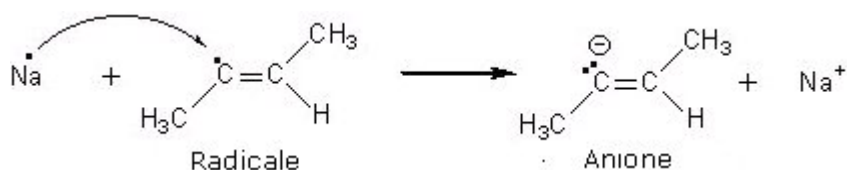
1) Il Sodio cede un elettrone al triplo legame con formazione di un radicale anionico



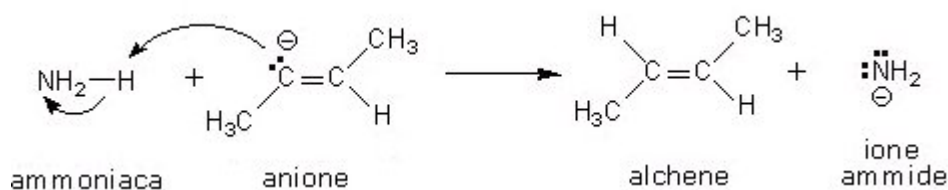
2) Il radicale anionico è una base forte ed estrae un protone dall'ammoniaca formando un radicale alchenilico



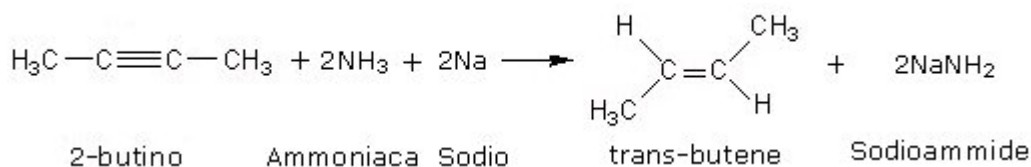
3) Il radicale alchenilico strappa un elettrone al Sodio per dare un anione alchenilico



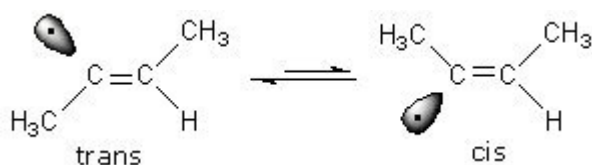
4) Il trasferimento di un protone da parte dell'ammoniaca trasforma l'anione alchenilico in un alchene



La reazione complessiva è dunque



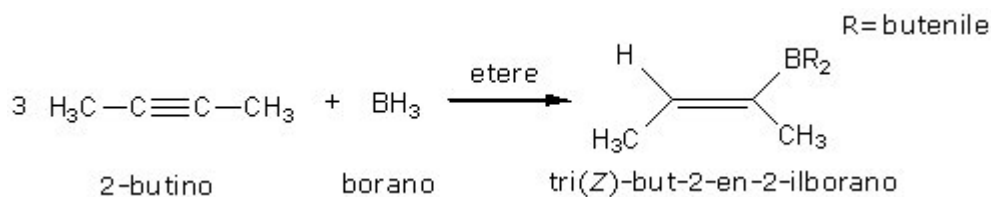
Sperimentalmente si osserva che il passaggio determinante (RDS) è il secondo in cui si forma il radicale alchenilico. Si ritiene che la stereochimica trans si generi in questo passaggio. Il radicale trans, più stabile, si forma infatti più velocemente rispetto al radicale cis



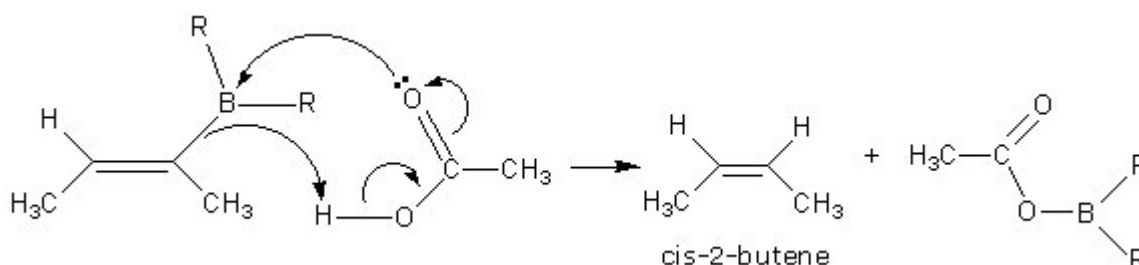
8.3.4 Riduzione ad alcheni cis - idroborazione / idrolisi acida

Anche gli alchini, come gli alcheni, possono reagire col borano, BH_3 , in una reazione chiamata idroborazione. Si tratta di una addizione elettrofila al triplo legame che produce inizialmente un

trialchenilborano. L'addizione è di tipo **sin** perché l'attacco di boro e idrogeno avviene contemporaneamente sui due atomi di carbonio del triplo legame e, se l'alchino ha il triplo legame interno alla molecola (alchino non terminale), si ottiene un *cis*-trialchenilborano. Come nel caso del 2-butino in cui si ottiene un *cis*-tributenilborano



Facendo poi reagire l'alchenilborano con un acido è possibile sostituire il boro con lo ione H^+ per ottenere un *cis*-alchene. L'idrolisi acida si realizza in genere usando l'acido acetico. L'acido carbossilico reagisce più velocemente di altri acidi inorganici più forti grazie all'**assistenza anchimerica**. L'assistenza anchimerica è il fenomeno per il quale la velocità di una reazione aumenta grazie alla partecipazione di gruppi adiacenti. L'acido acetico ha infatti due "braccia". Con una attacca il boro sul suo orbitale vuoto sp^2 , con l'altra cede H^+ al carbonio vinilico. Complessivamente si ha la sostituzione del boro δ^+ con uno ione H^+ .



8.3.5 Idratazione anti-Markovnikov - idroborazione / ossidazione (tautomeria)

Anche gli alchini, come gli alcheni, danno la reazione di idroborazione-ossidazione. Si tratta di una addizione elettrofila al triplo legame di tipo **sin** che, con gli alchini terminali (alchini *asimmetrici* o *monosostituiti* che presentano un gruppo alchilico ad un'estremità ed un idrogeno all'altra estremità del triplo legame $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$), ha una **orientazione anti-Markovnikov** (reazione stereoselettiva).

Come abbiamo già visto nella idroborazione/ossidazione degli alcheni, la regola di Markovnikov viene in realtà rispettata, poiché in questa reazione la particella elettrofila non è il *protone* ma l'atomo di *boro*. A causa della minore elettronegatività di quest'ultimo, infatti, il legame boro-idrogeno è polarizzato in senso inverso rispetto agli acidi alogenidrici [$+\delta\text{B}-\text{H}\delta^-$], e l'idrogeno ha carattere idrurico. Sarà pertanto l'atomo di boro il primo a sommarsi, in quanto particella elettrofila, e come vuole la regola di Markovnikov, andrà sul carbonio più idrogenato.

Dato che si parte da un triplo legame, l'alcol che si ottiene è un **enolo**, un composto che presenta il gruppo ossidrilico legato ad un doppio legame (-en per il doppio legame, -olo per l'alcol). Gli enoli non sono stabili e si trasformano velocemente nel corrispondente composto carbonilico (aldeide o chetone) con una reazione chiamata isomeria cheto-enolica (si tratta di una isomeria di gruppo funzionale) o **tautomeria cheto-enolica**.

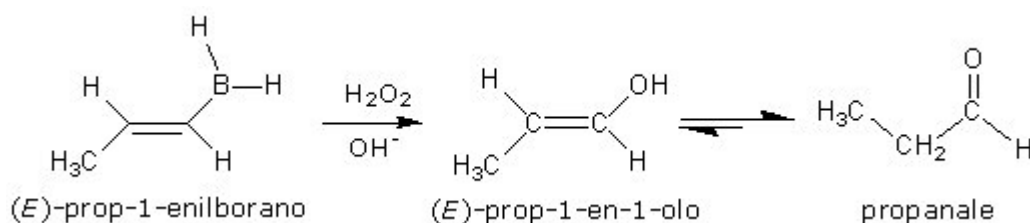
Si chiama *tautomeria* quel "fenomeno" in cui si hanno due strutture *in equilibrio* tra loro, che differiscono nella **disposizione degli atomi**, in genere per il punto di attacco di un *idrogeno*. Non bisogna confondere la tautomeria con la *risonanza* (o mesomeria), ove le strutture differiscono per la *disposizione degli elettroni*. Occorre inoltre ricordare che nella risonanza, le strutture limite non esistono come entità reali, mentre le forme tautomere esistono entrambe e

sono in equilibrio fra loro. Tra le due forme tautomere c'è un equilibrio, normalmente molto spostato verso la forma chetonica (o aldeidica).

Se si parte da un alchino terminale, a causa della regioselettività anti-Markovnikov, il composto carbonilico finale sarà necessariamente una **aldeide**. Se si parte da un alchino non terminale il composto carbonilico finale sarà un **chetone**.

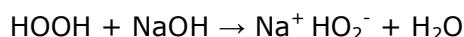
L'idroboração dell'alchino procede come visto nel paragrafo precedente (*Riduzione ad alcheni cis - idroboração / idrolisi acida*) con formazione di un **alchenilborano**. L'alchenilborano viene poi ossidato ad enolo dal perossido di idrogeno in soluzione basica.

Dal propino, ad esempio, per idroboração si ottiene il tri(E)-propenilborano, che viene successivamente ossidato a (E)-propenolo. Il propenolo tautomerizza nell'aldeide corrispondente, il propanale.

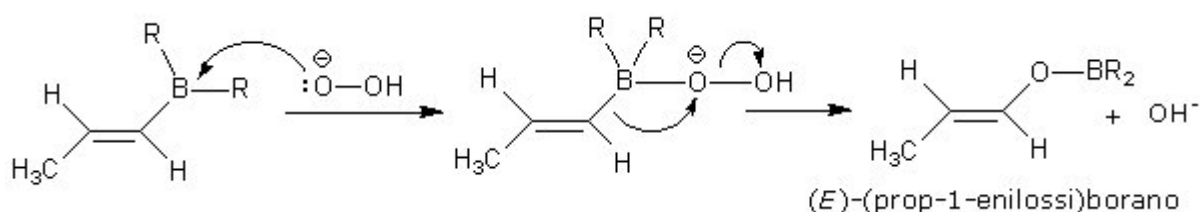


La reazione di ossidazione dell'alchenilborano prevede il seguente meccanismo

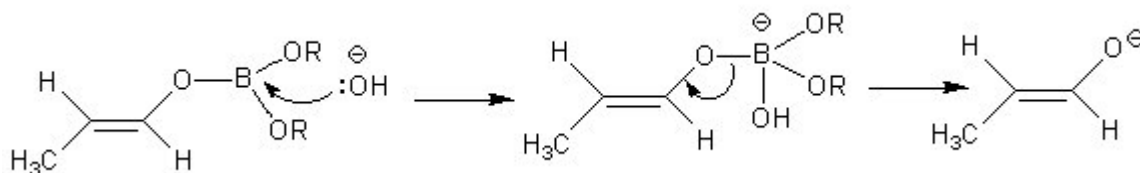
In soluzione basica il perossido si comporta come un acido e si dissocia formando l'anione idroperossido HO_2^-



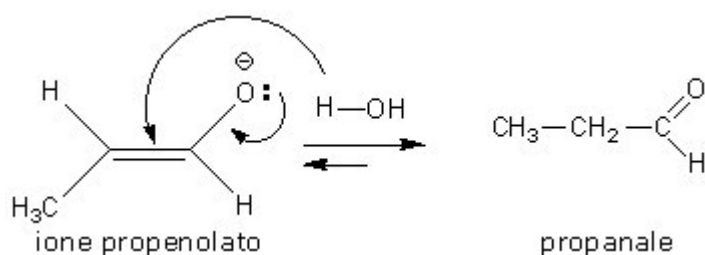
L'anione idroperossido esegue un attacco nucleofilo all'orbitale p vuoto (non ibridato) del Boro, cede un atomo di ossigeno formando un (propenilossi)borano. L'attacco avviene tre volte con formazione di un tri(propenilossi)borano



Lo ione idrossido si aggiunge all'orbitale vuoto del boro. L'attacco avviene per 3 volte e porta alla formazione di 3 molecole di propenolo ed una di idrossido di boro B(OH)_3



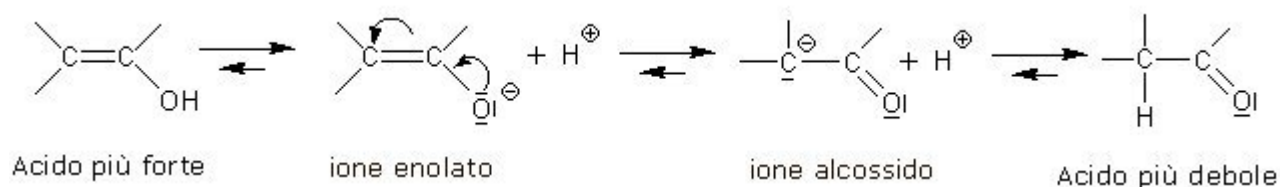
Il propenolo tautomerizza nel propanale



La trasposizione cheto-enolica avviene con grande facilità a causa della polarità del legame O-H. L'idrogenione si stacca dunque facilmente dall'ossigeno, ma quando si riassocia può legarsi al carbonio ed in questo caso forma un legame più stabile. Essendo l'elettronegatività di carbonio e idrogeno molto simile, il legame carbonio-idrogeno non è polare.

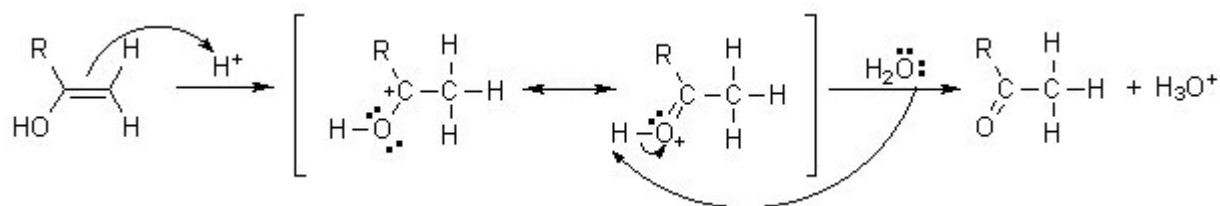


La tautomeria chetoenolica rappresenta un esempio della trasformazione di un acido più forte in un acido più debole



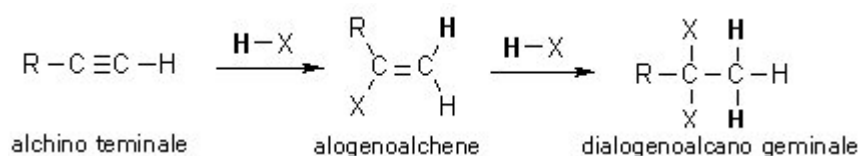
La struttura favorita è quella meno acida, quella che porta l'H legato al carbonio, anziché all'ossigeno. Il chetone, inoltre, ha una maggior stabilità perché contiene un carbonio ibrido sp^3 , più stabile rispetto ad un carbonio sp^2 (l'atomo di carbonio tende normalmente a "saturare" i propri legami).

Il primo stadio del meccanismo che, in soluzione acida, trasforma la forma enolica nella forma chetonica prevede l'aggiunta al doppio legame di un idrogenione con formazione di un carbocatione. Nel secondo passaggio il carbocatione trasferisce l'idrogenione dell'ossigeno ad una molecola d'acqua generando la forma chetonica



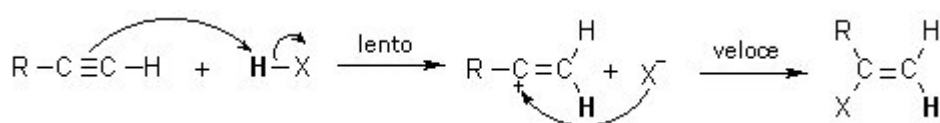
8.3.6 Addizione di acidi alogenidrici

Gli acidi alogenidrici si addizionano al triplo legame formando alogenualcheni (alogenuri alchenilici). Se la reazione avviene in presenza di un eccesso di acido alogenidrico il processo prosegue con una successiva addizione al doppio legame e formazione di un dialogenoalcano geminale (i due atomi di alogeno legati al medesimo atomo di carbonio)



Nel caso il reagente sia un alchino terminale, la regioselettività della reazione segue la regola di Markovnikov: l'idrogeno si somma al carbonio meno sostituito (con più atomi di idrogeno) e l'alogeno al carbonio più sostituito.

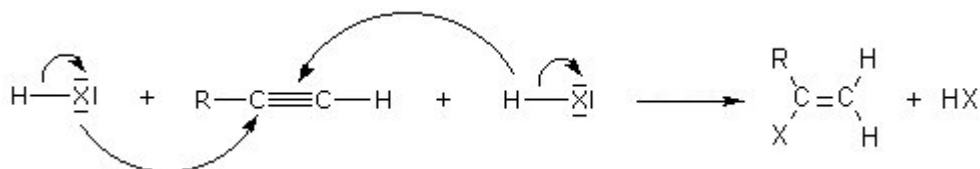
Si ritiene che il meccanismo di reazione sia analogo a quello dell'addizione elettrofila di acidi alogenidrici al doppio legame degli alcheni. Ma, a causa dell'elevata instabilità dell'intermedio di reazione (il carbocatione alchenilico) gli alchini danno questa reazione più lentamente degli alcheni. Nel primo stadio, lo stadio più lento che determina la velocità complessiva della reazione, uno ione H^+ esegue un attacco elettrofilo al triplo legame con formazione di un carbocatione alchenilico (detto anche *carbocatione vinilico*). Nel secondo stadio, più veloce, l'anione alogenuro esegue una cattura nucleofila del carbocatione.



Sebbene l'addizione elettrofila di acidi alogenidrici agli alchini sia più lenta di quella degli alcheni, la differenza di velocità non è così elevata come suggerirebbe la differenza di stabilità tra i rispettivi intermedi carbocationici. In effetti studi recenti hanno dimostrato che tale reazione presenta una cinetica di terzo ordine (di secondo ordine rispetto all'acido alogenidrico)

$$v = k[\text{alchino}][\text{HX}]^2$$

Una cinetica di terzo ordine suggerirebbe uno stato di transizione trimolecolare in cui siano coinvolte due molecole di acido alogenidrico

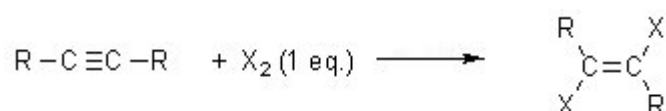


Questo meccanismo, chiamato *addizione elettrofila trimolecolare Ad_E3* , consente di evitare la formazione di un intermedio carbocationico alchenilico instabile.

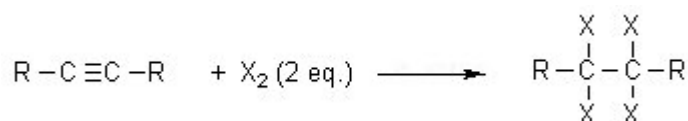
L'acido bromidrico (ma non il cloridrico e lo iodidrico), in presenza di perossidi, si addiziona al triplo legame con un meccanismo radicalico. Come accade nell'analoga reazione di addizione al doppio legame degli alcheni, anche in questo caso si osserva una orientazione anti-Markovnikov.

8.3.7 Addizione di alogeni

L'addizione di alogeni (Bromo e Cloro) in quantità equimolari porta alla sintesi di alcheni trans 1,2-disostituiti. Il meccanismo di reazione è analogo a quello visto per l'alogenazione degli alcheni. L'addizione anti viene spiegata ammettendo la formazione di **un intermedio a ponte alonio**. Il ponte alonio impedisce al carbocatione di ruotare e inoltre, dato che occupa una faccia, costringe l'alogenuro che deve attaccare il catione intermedio ad entrare dalla parte opposta (anti), generando l'isomero trans

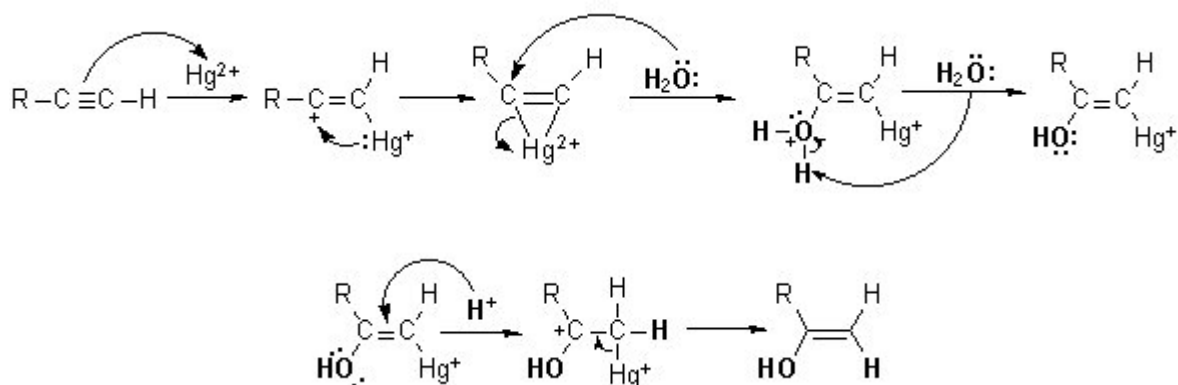


Usando due equivalenti di alogeno per ogni equivalente di alchino si ottengono i tetraaloalcani



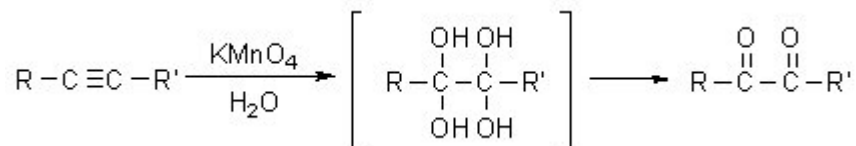
8.3.8 Addizione di H₂O secondo Markovnikov catalizzata da H₂SO₄ e HgSO₄

Come le altre addizioni elettrofile, anche l'addizione di H₂O avviene più lentamente con gli alchini che con gli alcheni. In questo caso è necessaria la presenza oltre che di H₂SO₄ anche di un catalizzatore specifico, HgSO₄. L'alcol alchenilico (enolo) che si ottiene si trasforma subito per tautomeria nel corrispondente chetone. Se l'alchino è terminale l'addizione obbedisce alla regola di Markovnikov e per tautomeria si generano sempre i metil-chetoni corrispondenti. Il meccanismo di reazione prevede l'attacco elettrofilo da parte dello ione mercurio al triplo legame. L'elettrofilo si lega al carbonio meno sostituito formando così il carbocatione più stabile (secondo Markovnikov) e successivamente un ponte mercuronio.

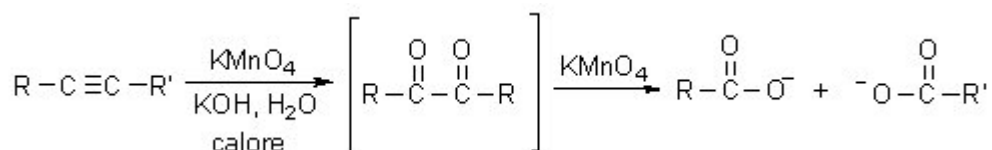


8.3.9 Ossidazione

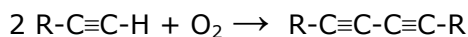
Il trattamento con potassio permanganato in soluzione acquosa a freddo porta alla formazione di 1,2-dichetoni



In condizioni più drastiche l'ossidazione procede e porta alla scissione dell'alchino con formazione di acidi carbossilici



Gli alchini terminali in ambiente ossidante possono subire una reazione di accoppiamento (**reazione di Glaser**)

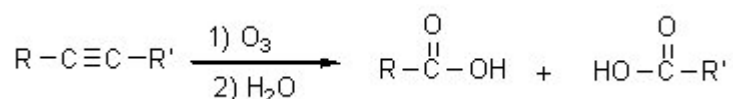


8.3.10 polimerizzazione

Gli alchini possono polimerizzare secondo un meccanismo analogo a quanto visto per gli alcheni; in particolari condizioni è stato prodotto in laboratorio il poliacetilene, un polimero la cui struttura è quella di un poliene coniugato di migliaia di atomi di lunghezza. Molecole di questo genere sono interessanti in quanto, per drogaggio, diventano conduttori di corrente elettrica.

8.3.11 Ozonolisi

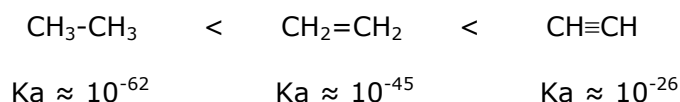
L'ozonolisi spezza gli alchini generando acidi carbossilici. Analizzando il tipo di acidi che si formano si può risalire alla struttura dell'alchino. Tuttavia tale tecnica di analisi è oggi superata dai metodi spettroscopici.



8.4 Acidità dell'acetilene e degli alchini terminali

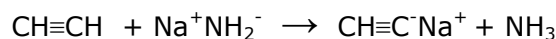
Nonostante siano acidi estremamente deboli l'etino (acetilene) e gli alchini terminali sono acidi più forti degli altri idrocarburi

L'acidità di un idrocarburo cresce con il grado di insaturazione. Confrontando la costante di dissociazione acida (K_a) dell'etano con quella dell'etene e dell'etino troviamo infatti valori crescenti.



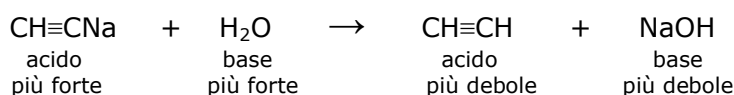
Tuttavia se confrontiamo l'acidità dell'etino con quella dell'acqua e dell'ammoniaca, troviamo che è appena più acido dell'ammoniaca ed addirittura meno acido dell'acqua

Infatti aggiungendo acetilene ad una soluzione di sodioammide in etere si ottengono ammoniaca ed acetiluro di sodio

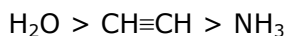


Ricordando che un acido più forte sposta un acido più debole dai suoi sali, ne deduciamo che l'acetilene è un acido più forte dell'ammoniaca poiché la sostituisce nei suoi sali di Sodio.

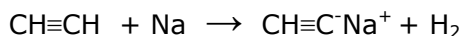
Aggiungendo acqua all'acetiluro di sodio si rigenera l'acetilene con formazione dell'idrossido di sodio



Poiché l'acqua sposta l'acetilene dai suoi Sali, l'acqua è un acido più forte. Dunque



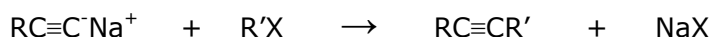
Grazie alla loro acidità l'etino e gli alchini terminali reagiscono facilmente con i metalli alcalini ed alcalino-terrosi per dare i loro Sali con liberazione di idrogeno



Il carbanione acetiluro è piuttosto stabile: infatti l'orbitale sp che contiene il doppietto dell'anione ha un 50% di carattere s; gli elettroni sono vicini al nucleo, e il carbanione ne risulta stabilizzato.

8.4.1 Reazioni degli acetiluri con gli alogenuri alchilici: sostituzione ed eliminazione

Gli acetiluri di sodio possono essere usati nella sintesi degli alchini superiori



La reazione è provocata dall'attacco dello ione acetiluro al carbonio al quale è legato l'alogeno ed alla **sostituzione** di quest'ultimo con un meccanismo $\text{S}_{\text{N}}2$

La maggiore limitazione di questa reazione di sintesi degli alchini superiori è che può essere usata solo con alogenuri metilici o primari.

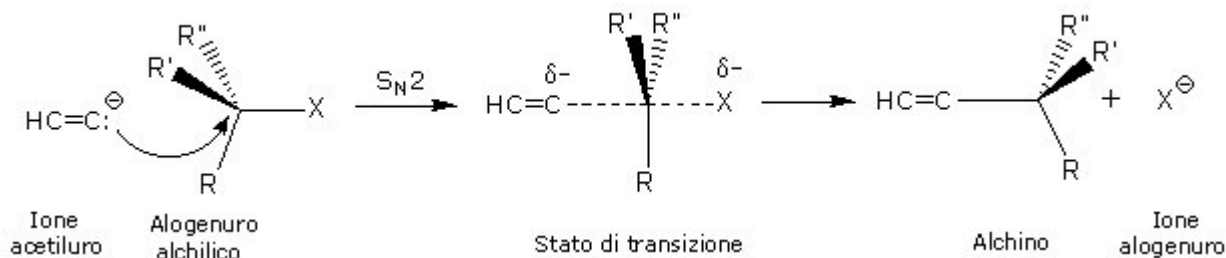
Infatti con gli alogenuri alchilici secondari e terziari gli acetiluri danno reazioni di **eliminazione** con formazione di alcheni. L'ordine di reattività degli alogenuri alchilici nei confronti di una $\text{S}_{\text{N}}2$ è infatti esattamente opposto a quello di una $\text{E}2$

Reattività $\text{S}_{\text{N}}2$ metilico > 1° > 2° > 3°

Reattività $\text{E}2$ metilico < 1° < 2° < 3°

L'ordine di reattività degli alogenuri alchilici nei confronti dell'eliminazione $\text{E}2$ dipende dalla stabilità dell'alchene che si forma ed è già stata discussa nel capitolo relativo agli alcheni

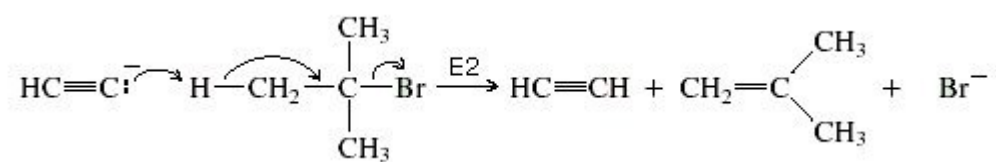
L'ordine di reattività degli alogenuri alchilici nei confronti di una $\text{S}_{\text{N}}2$ dipende essenzialmente dall'ingombro sterico dei gruppi sostituenti (un gruppo alchilico è più ingombrante di un idrogeno). Ciò è dovuto essenzialmente alla struttura pentacoordinata dello stato di transizione ed all'inversione di configurazione che si produce durante la reazione



Nel caso dunque siano in competizione le reazioni $\text{E}2$ ed $\text{S}_{\text{N}}2$, la probabilità che avvenga una eliminazione piuttosto che una sostituzione aumenta man mano che si passa da un alogenuro primario ad uno secondario e terziario.

La reazione di eliminazione sfrutta il fatto che l'anione acetiluro è una base fortissima, essendo la base coniugata di un acido estremamente debole (l'acetilene), Nelle reazioni di sintesi degli

alcheni abbiamo visto come una base forte sia in grado di provocare una reazione di eliminazione strappando un idrogenione ad un alogenuro alchilico. E' logico dunque attendersi da parte dell'anione acetiluro un comportamento analogo.



9 Dieni

I dieni (alcadieni) sono alcheni che contengono **due doppi legami**.

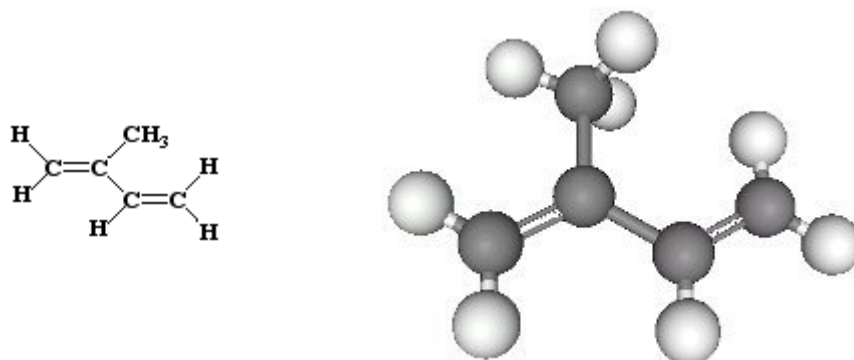
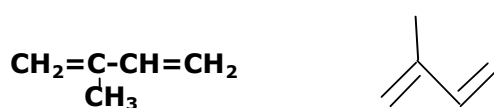
In quanto composti insaturi, sono molto simili agli alcheni ma talvolta le loro proprietà sono modificate in modo caratteristico.

9.1 Nomenclatura IUPAC dei Dieni

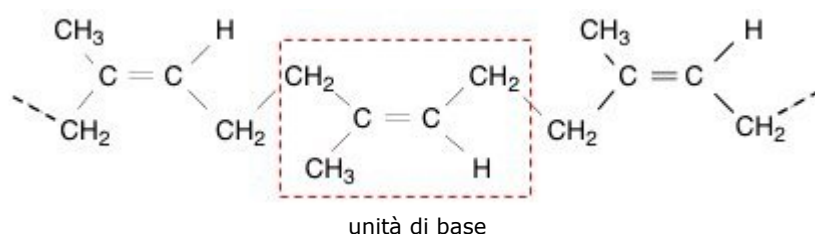
La nomenclatura è la stessa degli alcheni, salvo per il suffisso, che da -ene diventa **-diene**, e per i *due* numeri che indicano la posizione dei due doppi legami.

Esempio

2 metil-1,3 butadiene o isoprene



La gomma naturale (*cis*-poliisoprene) è un polimero di questa molecola. La sua struttura, con una unità base evidenziata, è rappresentata nella figura in basso. L'unità isoprenica è uno dei mattoni preferiti dalla natura; infatti, oltre che nella gomma, la ritroviamo in un gran numero di sostanze isolate da piante e animali.



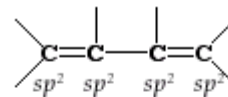
***cis*-1,4 poliisoprene:** la struttura prosegue ad entrambe le estremità tratteggiate replicando l'unità base

I **terpeni** (componenti degli oli essenziali di molte piante), ad esempio, contengono un determinato numero di unità isopreniche unite fra loro in modo regolare, secondo il sistema testa-coda (*regola isoprenica*).

L'unità isoprenica è uno dei mattoni preferiti dalla natura; infatti, oltre che nella gomma, la ritroviamo in un gran numero di sostanze isolate da piante e animali. I **terpeni** (componenti degli oli essenziali di molte piante), ad esempio, contengono un determinato numero di unità isopreniche unite fra loro in modo regolare, secondo il sistema testa-coda (*regola isoprenica*).

I dieni possono essere suddivisi in:

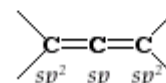
Coniugati, quando i doppi legami sono separati da **un solo** legame semplice.



Isolati, quando i doppi legami sono separati da **più di un** legame semplice.

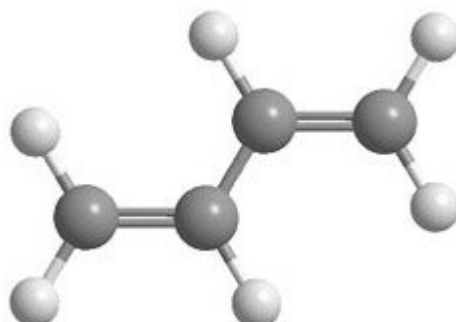


Cumulati (o *alleni*), quando i doppi legami **non sono separati** l'uno dall'altro.



9.2 Dieni coniugati

I dieni *coniugati* sono la classe più importante. Hanno caratteristiche chimico-fisiche che li differenziano nettamente dagli altri dieni e dagli alcheni semplici. Sono più stabili termodinamicamente dato che liberano meno energia nella reazione di idrogenazione. Il primo termine di questa serie è l'*1,3-butadiene* ed è usato per fabbricare la gomma sintetica.



9.2.1 Risonanza nei dieni coniugati

E' possibile osservare sperimentalmente che il calore di idrogenazione di un diene isolato è di circa 60 kcal/mol (30+30); mentre per i dieni coniugati si trovano valori leggermente inferiori (circa 57 kcal per il butadiene). Ciò significa che il diene coniugato contiene meno energia del corrispondente diene isolato ed è quindi più stabile. La maggior stabilità dei dieni coniugati è una conseguenza di un fenomeno di risonanza

Secondo la teoria della risonanza, una molecola può essere rappresentata da tutte le possibili strutture che differiscano esclusivamente per la disposizione degli elettroni. Di queste strutture (*strutture limite di risonanza*), nessuna rappresenta realmente la molecola che è piuttosto un **ibrido di risonanza** di tutte le strutture possibili.

La risonanza è espressione di stabilità. La stabilizzazione è tanto maggiore quanto più le forme di risonanza hanno energie paragonabili ed è massima quando la molecola è rappresentabile

da forme di risonanza **equivalenti**, come nel caso del benzene. In ogni caso, il contributo delle varie strutture all'ibrido di risonanza non deve essere necessariamente uguale. Ad esempio, nel caso di forme di risonanza con cariche formali separate, il contributo di queste all'ibrido è chiaramente inferiore, e minore sarà l'effetto di stabilizzazione per risonanza, che resta comunque apprezzabile.

La teoria della risonanza è in grado di spiegare tanto la maggior stabilità dei dieni coniugati rispetto agli altri dieni, quanto alcuni dati sperimentali relativi alle distanze e le energie di legame in queste molecole.

Per il fatto di contenere doppi legami "coniugati", è possibile immaginare una *delocalizzazione* degli elettroni π che coinvolga l'intero gruppo funzionale dei dieni coniugati.

Per un diene coniugato si possono scrivere le seguenti formule risonanti, a cariche separate:



La struttura (I), con 11 legami e nessuna carica formale, è più stabile della struttura (II), con 10 legami e due cariche formali. In base a questa interpretazione, è possibile attribuire un parziale carattere di doppio legame al legame che unisce i C_2-C_3 del diene coniugato e un parziale carattere di legame semplice ai legami C_1-C_2 e C_3-C_4 .

La delocalizzazione degli elettroni π sui quattro atomi di carbonio del gruppo funzionale contribuisce a stabilizzare la molecola. Questa situazione è rappresentabile come segue



Nei dieni isolati le due nuvole elettroniche π dei doppi legami sono separate, mentre nei dieni coniugati si sovrappongono delocalizzando gli elettroni su quattro atomi di carbonio, contribuendo a stabilizzare la molecola del diene coniugato



Tutto ciò ha un riscontro sperimentale:

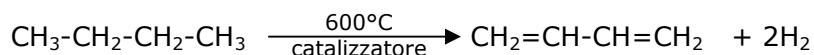
- Il legame C_2-C_3 ha un certo carattere di doppio legame: lunghezza 1.48 contro 1.54 Å di un legame semplice.
- La differenza di energia di circa 3.5 kcal/mol fra i calori di idrogenazione di un diene coniugato e di un diene isolato conferma la maggior stabilità del primo per effetto dell'*energia di risonanza*.

Abbiamo quindi visto come un legame al quale contribuiscono orbitali ibridi si accorci col diminuire del carattere p dell'ibridazione. Per questo motivo è logico aspettarsi che *il legame semplice C-C* abbia lunghezza decrescente dall'etano, al propene, al butadiene:

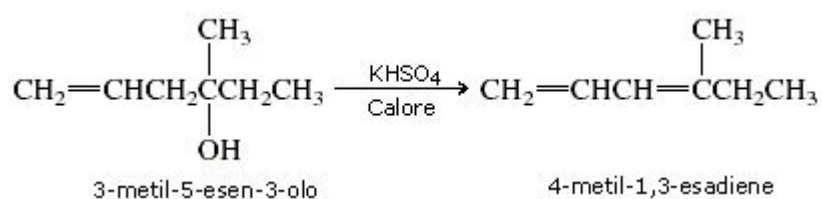
154 nm nell'etano	CH ₃ -CH ₃	(legame sp ³ -sp ³)
150 nm nel propene	CH ₃ -CH=CH ₂	(legame sp ³ -sp ²)
148 nm nel butadiene	CH ₂ =CH-CH=CH ₂	(legame sp ² -sp ²)

9.2.2 Preparazione dieni coniugati: deidrogenazione alcani

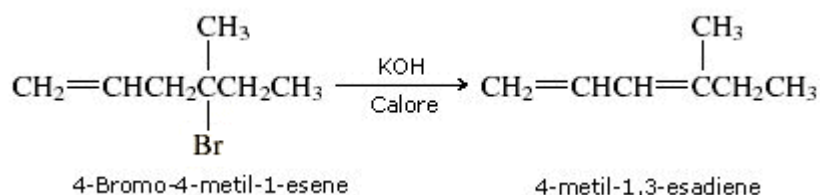
L'1,3-butadiene viene sintetizzato a livello industriale per la produzione della gomma sintetica, attraverso un processo di deidrogenazione termica catalizzata del butano



9.2.3 Preparazione dieni coniugati: deidratazione alcoli insaturi



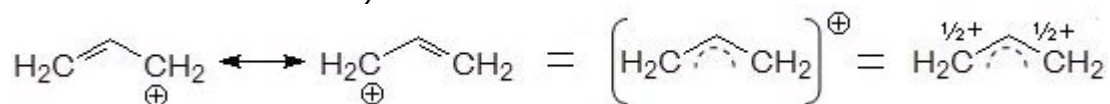
9.2.4 Preparazione dieni coniugati: deidroalogenazione alogenuri insaturi



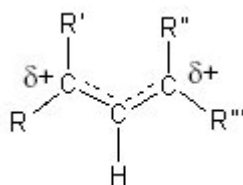
Come abbiamo già avuto modo di vedere la deidratazione e la deidroalogenazione sono tipicamente reazioni regioselettive, portando alla formazione dell'isomero più stabile. Se è possibile si formano pertanto prevalentemente i dieni coniugati, che sono più stabili rispetto ai dieni isolati.

9.2.5 Reazioni dieni coniugati

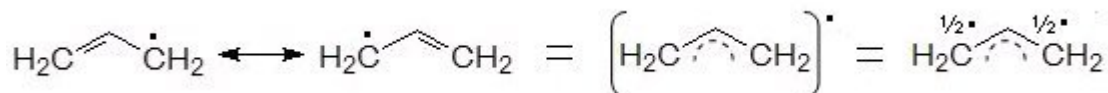
I dieni coniugati danno tutte le reazioni tipiche degli alcheni: idrogenazione, addizione elettrofila e radicalica, ma mostrano alcune particolarità, infatti, sono più veloci a reagire degli alcheni nelle reazioni di addizione elettrofila perché formano intermedi di reazione più stabili come il **carbocatione allilico** stabilizzato per risonanza (la carica positiva viene delocalizzata e dispersa su 2 atomi di carbonio).



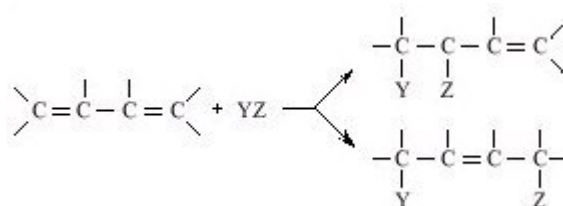
Nel caso i due atomi di carbonio terminali del gruppo allilico siano diversamente sostituiti la carica elettrica non si distribuisce equamente su di essi e sarà necessario indicare genericamente la presenza di una parziale carica δ+



Un discorso analogo si può fare per il **radicale allilico**, un sistema coniugato in cui 3 elettroni sono dispersi su 3 atomi di carbonio. L'elettrone spaiato presenta la medesima probabilità di trovarsi in C1 ed in C3



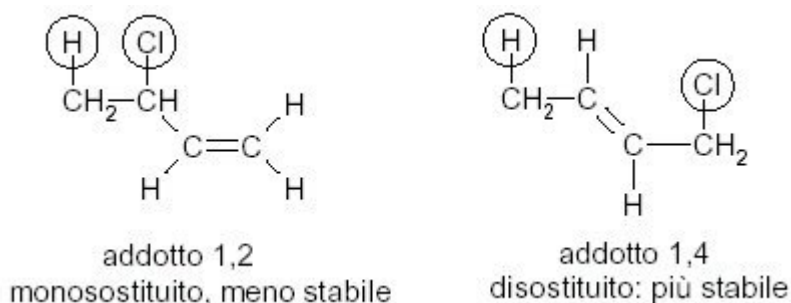
Le reazioni di addizione danno delle miscele di prodotti che derivano da due vie diverse: **addizione 1,2** cioè addizione sui due carboni di un doppio legame o **addizione coniugata 1,4** sul primo e sull'ultimo dei quattro carboni del sistema dieni.



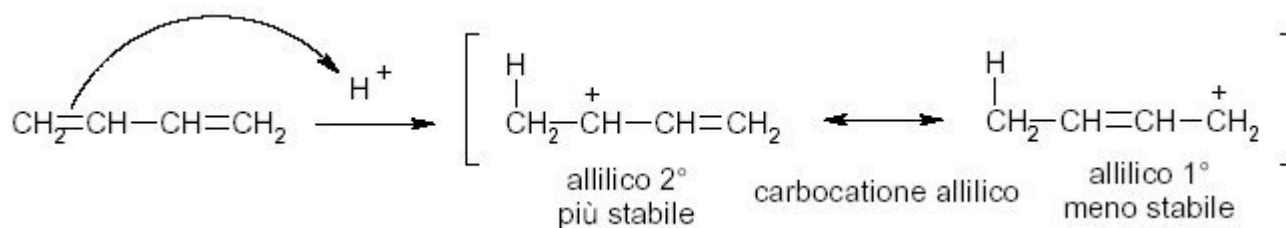
9.2.6 Reazioni dieni coniugati: addizione 1,2 e 1,4 di acidi alogenidrici

Nell'addizione di HCl all'1,3-butadiene si possono formare il 3-cloro-1-butene (addotto 1,2) e l'1-cloro-2-butene (addotto 1,4). Se la reazione viene condotta a bassa temperatura si ottengono percentuali maggiori di **addotto 1,2**. A bassa temperatura non c'è equilibrio termodinamico e la reazione si dice sotto **controllo cinetico** e si ottengono i prodotti che si formano con maggiore velocità.

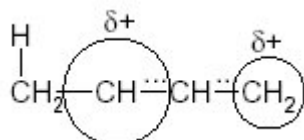
Se la reazione avviene a temperatura più alta si ottengono percentuali maggiori di **addotto 1,4**. A temperature più elevate c'è equilibrio termodinamico e si ottengono i prodotti più stabili e la reazione si dice sotto **controllo termodinamico**. L'addotto 1,4 è un alchene disostituito ed è più stabile dell'addotto 1,2 che è un alchene monosostituito.



Il meccanismo di reazione prevede un attacco elettrofilo di un idrogenione ad uno dei due doppi legami con formazione di un carbocatione allilico



Dato che la forma limite di risonanza del carbocatione allilico 2° è più stabile, la carica positiva sul carbocatione allilico reale è distribuita in modo disuguale tra i due carboni C2 e C4. Sul C2 c'è una maggior quantità di carica positiva rispetto al C4 e può essere rappresentata così:

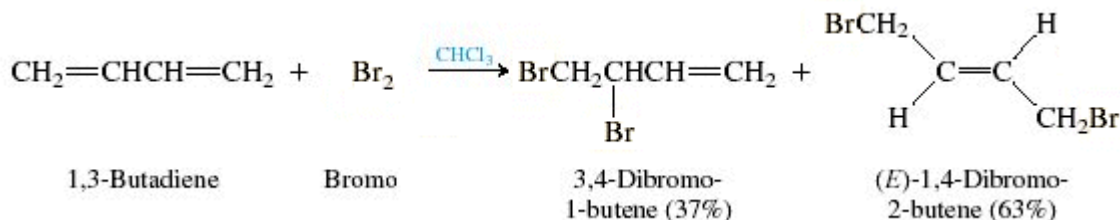


Il Cl⁻ che reagisce col carbocatione allilico, attacca più velocemente il C2 dove c'è una maggior % di carica positiva, più lentamente il C4. Quindi **l'addizione 1,2 è più veloce della 1,4**.

Se non c'è equilibrio termodinamico il prodotto che si forma più velocemente è quello che si ottiene in maggior quantità, la reazione si dice sotto controllo cinetico. A temperature maggiori, si instaura l'equilibrio termodinamico e quindi si ottiene in maggior quantità il prodotto più stabile anche se si forma più lentamente dell'altro, la reazione si dice sotto controllo termodinamico.

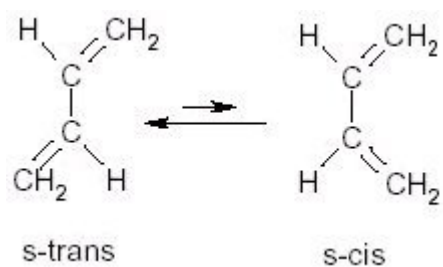
9.2.7 Reazioni dieni coniugati: addizione 1,2 e 1,4 di alogeni

Il cloro ed il bromo reagiscono con l'1,3-butadiene per dare una miscela di addotti 1,2 ed 1,4

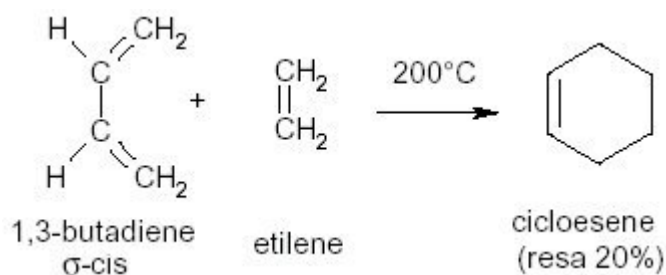


9.2.8 Reazioni dieni coniugati: cicloaddizione di Diels Alder

I due doppi legami di un diene coniugato come l'1,3-butadiene sono disposti sullo stesso piano perché solo così ci può essere risonanza. Esistono due possibili conformazioni planari chiamate s-trans e s-cis (s sta per legame singolo). La più stabile è la s-trans per questioni di ingombro sterico, ma esiste all'equilibrio una piccola percentuale di forma s-cis. Le due conformazioni possono trasformarsi una nell'altra per semplice rotazione attorno al legame singolo centrale, la barriera energetica che si oppone alla rotazione è modesta e coincide con l'energia di coniugazione dato che durante la rotazione viene a mancare la risonanza.



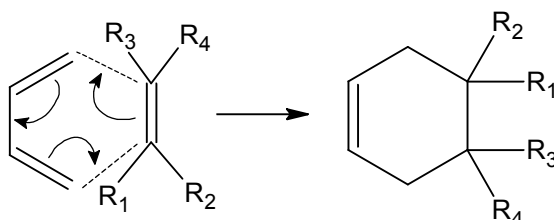
La forma s-cis dei dieni coniugati può dare addizioni coniugate 1,4 con gli alcheni che in questo caso vengono chiamati **dienofili**. La reazione è chiamata cicloaddizione di Diels-Alder e produce dei cicloeseni.



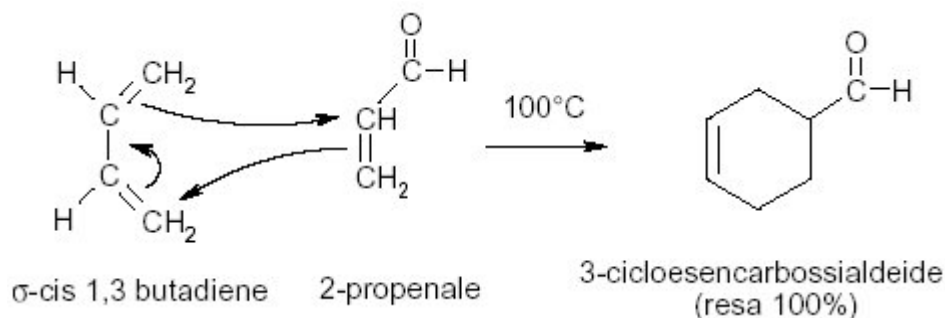
La reazione è più favorita nei seguenti 3 casi:

- 1) se il diene è bloccato nella conformazione σ-cis come accade con i dieni ciclici come nel ciclopentadiene.
- 2) Se l'alchene ha sostituenti elettron attrattori come aldeidi, chetoni, acidi, esteri, nitrili.
- 3) Se il diene ha sostituenti elettron donatori come gruppi alchilici.

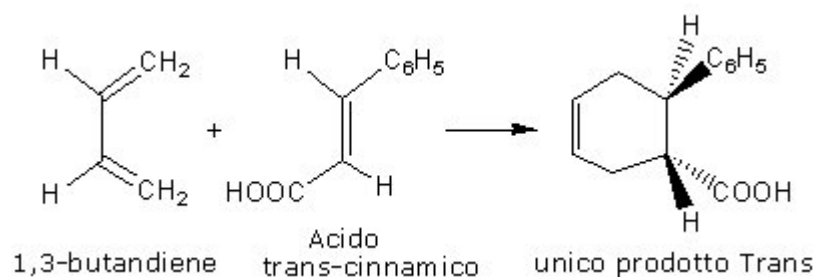
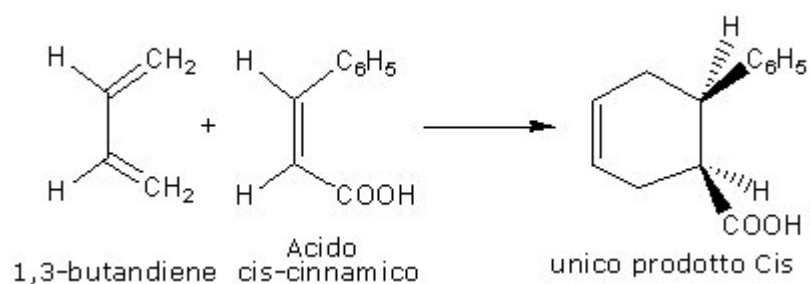
Il meccanismo di reazione prevede un unico stadio concertato, con la contemporanea rottura e formazione di diversi legami



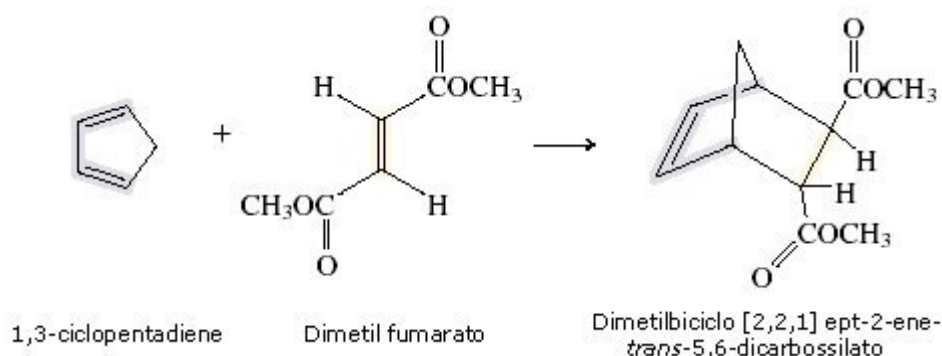
Ad esempio



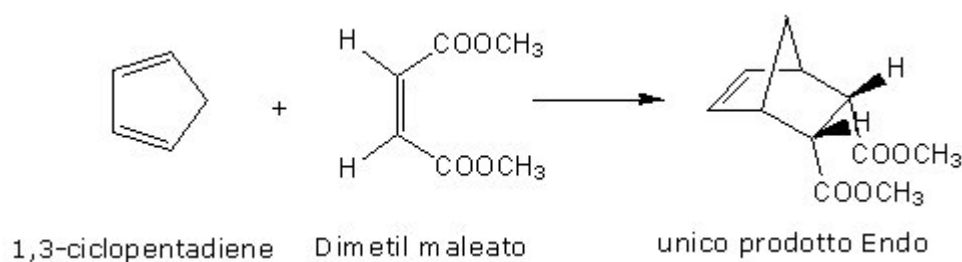
La reazione di Diels-Adler è stereospecifica. I gruppi che sono cis nel dienofilo rimangono cis anche nel prodotto. I gruppi che sono trans nel di enofilo sono trans anche nel prodotto.



I dieni ciclici portano ad addotti di Diels-Alder biciclici a ponte

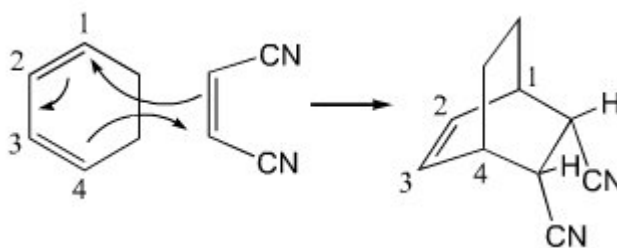


Nel caso il dienofilo sia cis la reazione di addizione ad un diene ciclico porta alla formazione di addotti biciclici a ponte **endo** piuttosto che **exo**



Ricordiamo che, in un sistema biciclico a ponte, il sostituito di un ponte è **exo** se è in posizione anti (*trans*) rispetto al al più grande degli altri due ponti, mentre è **endo** se è in posizione sin (*cis*) rispetto al al più grande degli altri due ponti

Se i due ponti hanno dimensioni uguali la di addizione di un dienofilo cis ad un diene ciclico porta alla formazione di un prodotto con il sostituito rispetto al ponte in cui si è formato il nuovo doppio legame.

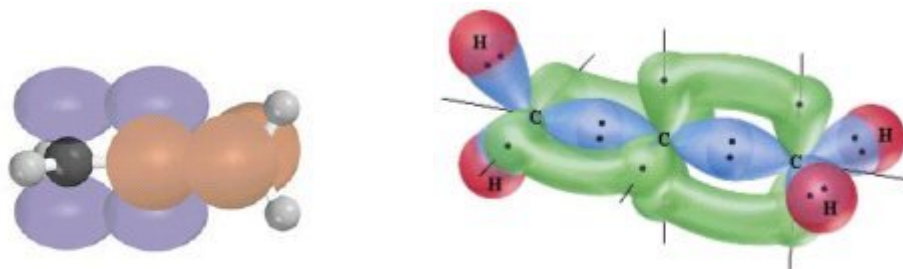


9.3 Dieni isolati

I dieni *isolati* si comportano essenzialmente come se avessero un solo doppio legame; i doppi legami isolati non si influenzano fra loro.

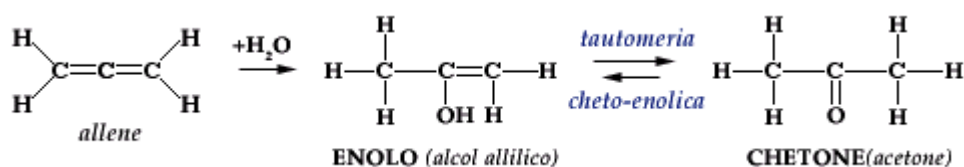
9.4 Dieni cumulati e tautomeria cheto-enolica

Nei dieni *cumulati* la molecola è fortemente rigida intorno ai doppi legami e giace su due piani perpendicolari fra loro.



2 rappresentazioni della struttura dell'allene (1.3-butadiene)
il carbonio centrale ha ibridazione *sp*

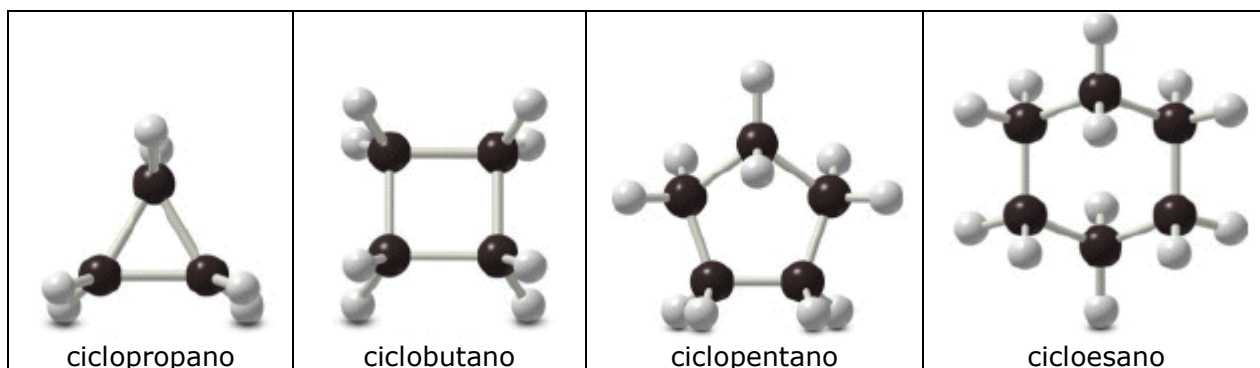
Una caratteristica dei dieni cumulati è quella di presentare il fenomeno della *tautomeria cheto-enolica* per addizione di acqua ad uno dei doppi legami:



Come abbiamo già visto l'enolo è una forma assai *instabile* e tende a trasformarsi spontaneamente in aldeide o chetone. Tra le due forme c'è in realtà un equilibrio, generalmente spostato verso la forma chetonica (o aldeidica).

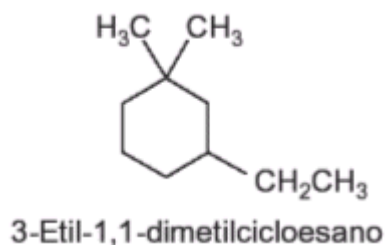
10 Aliciclici

Il termine aliciclici significa idrocarburi ciclici ed alifatici. Con il termine alifatico si designano tutti gli idrocarburi che non sono aromatici. Si definiscono *alicyclici* i composti alifatici con struttura chiusa ad anello, costituito esclusivamente da atomi di carbonio. Vengono anche detti *omocicli*, in contrapposizione agli eterocicli, il cui anello contiene anche atomi diversi dal carbonio. I composti aliciclici hanno caratteristiche che ricordano in larga parte quelle degli idrocarburi alifatici aperti. Possono essere saturi (Cicloalcani) od insaturi (cicloalcheni e cicloalchini).



10.1 Nomenclatura IUPAC degli idrocarburi aliciclici

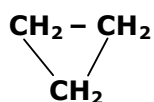
Si conta il numero di atomi di carbonio dell'anello e si aggiunge il prefisso ciclo al nome IUPAC del corrispondente alcano lineare. I sostituenti vengono elencati in ordine alfabetico e si numera l'anello nella direzione che da il numero più basso nel primo punto di differenza



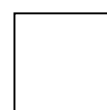
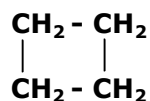
10.2 Aliciclici saturi. Cicloalcani

formula generale C_nH_{2n}

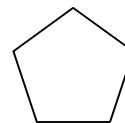
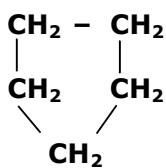
Ciclopropano : C_3H_6



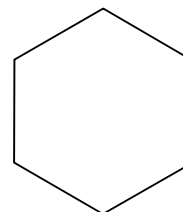
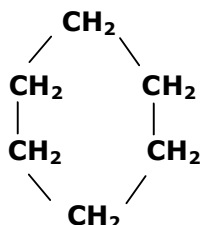
Ciclobutano : C_4H_8



Ciclopentano : C_5H_{10}



Cicloesano : C_6H_{12}



Oltre alle reazioni di **sostituzione radicalica**, caratteristiche degli alcani in generale, il ciclopropano e il ciclobutano possono dare *reazioni di addizione* che provocano la rottura dell'anello e la formazione di composti a catena aperta. Il fatto insolito che un alcano dia reazioni di addizione è possibile in quanto i cicloalcani (almeno i termini minori della serie e cioè ciclopropano e ciclobutano) presentano una cosiddetta **tensione di anello** o **tensione angolare**.

Assumendo che i cicloalcani abbiano una struttura planare, il **ciclopropano** avrebbe una forma *triangolare* con angoli legame di 60° e il **ciclobutano** una forma *quadrata* con angoli di 90° . In entrambi i casi gli angoli di legame devierebbero notevolmente dal valore normale tetraedrico per atomi ibridi sp^3 (109.5°), quali quelli dei cicloalcani.

Su queste basi, von Baeyer (1885) ipotizzò che i primi due cicloalcani fossero *in tensione* e quindi *instabili* rispetto a molecole con angoli di legame tetraedrici (**teoria della tensione di Baeyer**). Il fatto che il ciclopropano e il ciclobutano dessero reazioni di addizione (cosa insolita per dei composti saturi) confermava la validità di questa teoria, che trovava ulteriore sostegno nell'elevata stabilità mostrata dal **ciclopentano** (gli angoli al vertice del pentagono sono di 108°) rispetto ai primi termini.

L'ipotesi di von Baeyer prevedeva che dal **cicloesano** in poi la tensione angolare riprendesse a crescere (in un poligono regolare, l'angolo al vertice aumenta con il numero dei lati) e parallelamente con essa diminuiva la stabilità del cicloalcano.

Successivamente, i risultati sperimentali del confronto della stabilità dei vari cicloalcani, basata sui loro calori di combustione, hanno mostrato che l'ipotesi di Baeyer era corretta solo per i primi tre termini della serie, mentre il **cicloesano** risulta ancor più stabile del **ciclopentano** ed i termini superiori hanno tutti stabilità confrontabili.

L'errore di Baeyer fu quello di considerare tutti planari gli anelli dei cicloalcani. In realtà, tranne il **ciclopropano** che è necessariamente planare (per 3 punti passa un solo piano), tutti i cicloalcani hanno una struttura più o meno distorta. Lo stesso **ciclobutano**, per il quale ogni tentativo di ridurre la tensione angolare attraverso un ripiegamento avrebbe l'effetto opposto di aumentarla, risulta leggermente ripiegato in modo da ridurre la *tensione torsionale* (vedi oltre). Anche il **ciclopentano**, in cui gli angoli di legame per una struttura planare (108°) risultano molto prossimi al valore dell'angolo tetraedrico, è leggermente ripiegato. Per gli anelli dei cicloalcani superiori il ripiegamento è assai più consistente: il **cicloesano** è fortemente ripiegato in modo che gli angoli di legame possano assumere il valore tetraedrico.

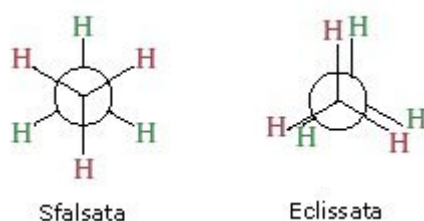
Secondo un approccio più moderno (quantomeccanico), il legame chimico covalente è il risultato della sovrapposizione di due orbitali. Quando la sovrapposizione è massima (quando cioè gli assi maggiori dei due orbitali coincidono) si parla di legame σ ; viceversa, quando la sovrapposizione è ridotta (al limite, gli assi maggiore degli orbitali sono paralleli) si ha un legame π .

Nel ciclopropano, poiché la geometria molecolare "forza" l'angolo di legame C-C-C ad un valore prossimo a 60° , non è possibile avere la massima sovrapposizione degli orbitali sp^3 , di conseguenza, il legame risulta più debole di un normale legame σ carbonio-carbonio e assume un certo "carattere π ". Poiché i legami del ciclopropano sono tutti equivalenti, lo stesso discorso vale per tutti e tre i legami carbonio-carbonio: secondo recenti interpretazioni, gli elettroni di legame si troverebbero delocalizzati su tutta la molecola, in modo che la destabilizzazione dovuta alla tensione angolare (cioè alla scarsa sovrapposizione degli orbitali di legame) sarebbe parzialmente compensata da una certa energia di risonanza.

Secondo calcoli quantomeccanici, gli orbitali di legame tra gli atomi di carbonio del ciclopropano sono deviati di circa 22° verso l'esterno del triangolo immaginario che unisce i nuclei del carbonio. L'instabilità della molecola sarebbe dovuta alla ridotta sovrapposizione degli orbitali di legame che non sono diretti l'uno contro l'altro ed assumono così un certo "carattere π ".

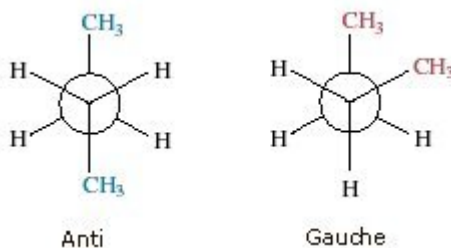
Un discorso analogo si può fare per il ciclobutano. La riprova di questo "carattere π " dei legami del ciclopropano e del ciclobutano è costituita dal fatto che entrambi danno reazioni di addizione tipiche dei legami π .

Come abbiamo già visto nel capitolo dedicato all'isomeria (al quale rimandiamo per una trattazione più completa dell'argomento), se non vi sono impedimenti di tipo "energetico", intorno al legame σ vi è libera rotazione. Per questo motivo la struttura dell'etano può assumere tutte le possibili posizioni intermedie tra due conformazioni limite: la *sfalsata* e la *eclissata*.



La conformazione sfalsata è più stabile (ha una energia potenziale inferiore alla eclissata di circa 3 kcal/mol) e ciò significa che la molecola dell'etano passa la maggior parte del suo tempo nella disposizione sfalsata. Le conformazioni che corrispondono a un *minimo di energia* si dicono **isomeri conformazionali** o **conformeri**. La barriera di energia (3 kcal/mol) fra i due conformeri si dice **tensione torsionale**.

Anche nel caso del *n*-butano la barriera torsionale è sufficientemente bassa (5÷6 kcal/mole), da consentire la libera rotazione. Le conformazioni possibili sono in questo caso più numerose; di esse le più stabili sono la "*anti*" e la "*gauche*" (contengono un'energia potenziale minore).



Quanto fin qui visto può essere riassunto sostanzialmente in due punti:

- Per un carbonio sp^3 , ogni deviazione da un angolo tetraedrico è accompagnata da una tensione angolare.
- Ogni coppia di atomi di carbonio sp^3 tende a "disporre" e "mantenere" i propri legami sfalsati l'uno rispetto all'altro: qualsiasi deviazione da una tale disposizione comporta una tensione torsionale.

Entrambi questi fattori concorrono a determinare la struttura conformazionale di un cicloalcano e a determinarne la stabilità.

Il ciclopropano, ad esempio, è altamente instabile a causa di una elevata tensione angolare (angoli di legame di 60° contro i $109,5^\circ$ del carbonio tetraedrico) e di una elevata tensione torsionale (tutti i legami C-H sono eclissati)



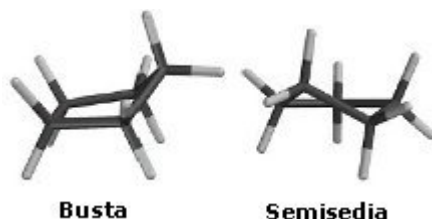
Il ciclobutano ha una tensione angolare inferiore rispetto al ciclopropano e riduce leggermente la tensione torsionale dovuta ai legami C-H eclissati attraverso una forma non planare della molecola



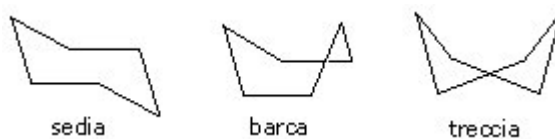
Il ciclopentano in conformazione planare avrebbe angoli interni di 108° , quindi molto vicini all'angolo tetraedrico. In tali condizioni sarebbe praticamente assente la tensione angolare, ma la conformazione risulterebbe oltremodo instabile a causa della tensione torsionale prodotta dalla disposizione completamente eclissata dei legami C-H adiacenti.



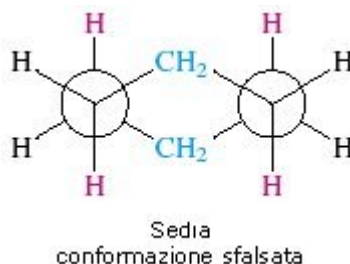
In effetti il ciclopentano presenta due conformazioni non planari stabili di energia molto simile che riducono la tensione torsionale: la **busta** (*envelope*) e la **semisedia** (*half-chair*) o **twist**. Nella busta 4 atomi di Carbonio giacciono sul medesimo piano, mentre il quinto sporge. Nella semisedia 3 atomi formano un piano, 1 atomo sta sopra ed 1 sta sotto.



Il **cicloesano** esiste sostanzialmente in tre diverse conformazioni, tutte prive di tensioni angolari, in equilibrio fra di loro: sedia, barca, treccia (o twist).



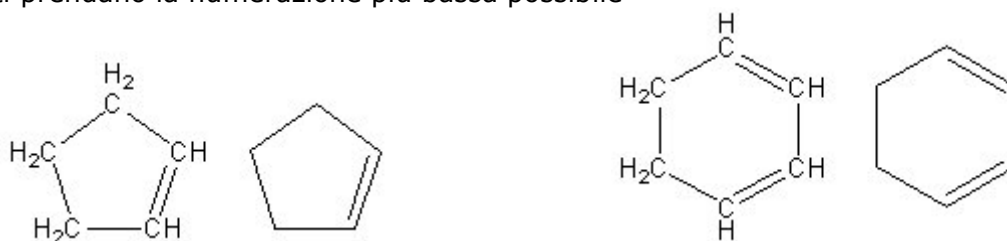
La forma **a sedia** è la più stabile perché ad essa corrisponde una situazione *priva di tensioni torsionali* data dalla disposizione sfalsata dei legami di ogni coppia carbonio-carbonio:



La forma **a barca** è invece la meno stabile delle tre: ad essa infatti corrisponde una tensione torsionale *maggiore* perché è data dalla disposizione *eclissata* dei legami carbonio-carbonio. La forma twist è intermedia, ma più vicina alla barca che alla sedia come contenuto in energia potenziale. Le forme a sedia e twist sono dunque isomeri conformazionali trovandosi ad energie potenziali minori (il rapporto sedia/twist a temperatura ambiente è 10.000/1).

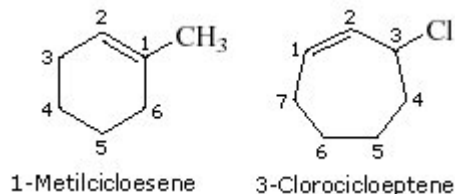
10.3 Aliciclici insaturi: cicloalcheni

La nomenclatura dei cicloalcheni prevede l'utilizzo del prefisso **ciclo-** da anteporre al nome dell'alchene a catena aperta di pari lunghezza. Se oltre al doppio legame vi sono altri sostituenti, gli atomi di carbonio vanno numerati a partire dal doppio legame in modo che i sostituenti prendano la numerazione più bassa possibile



Ciclopentene : **C₅H₈**

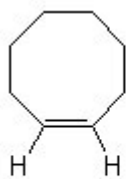
1,3 Cicloesadiene : **C₆H₈**



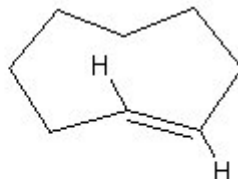
Il più semplice cicloalchene è il **ciclopropene**. Rispetto al ciclopropano presenta una maggiore tensione angolare poiché i due atomi di carbonio impegnati nel doppio legame sono ibridati sp^2 (mentre nel ciclopropano sono ibridati sp^3) e presentano quindi un angolo di legame di 120° molto distante dall'angolo interno di 60° dal ciclopropene.

Per i cicloalcheni più piccoli il doppio legame si presenta necessariamente in configurazione cis. Tuttavia se l'anello è abbastanza grande è possibile la formazione anche dello stereoisomero trans.

Il più piccolo cicloalchene che presenta uno stereoisomero trans abbastanza stabile da essere isolato è il cicloottene.



cis-cicloottene
(più stabile)

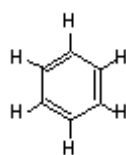


trans-cicloottene
(meno stabile)

11 Aromatici: Benzene ed Areni

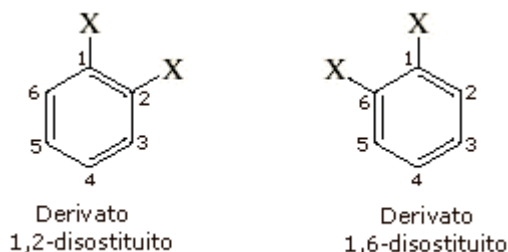
Il termine **aromatico** fu usato inizialmente per designare (in contrapposizione agli alifatici) i composti organici dotati di *odore gradevole*. Oggi il termine ha un significato "strutturale", poiché con esso si indicano molecole caratterizzate da un **particolare assetto elettronico**, che conferisce loro un comportamento chimico simile a quello del benzene. Tutti gli idrocarburi monociclici e policiclici che conservano le caratteristiche di aromaticità del benzene sono detti **areni**.

Il primo termine di questa famiglia è dunque il **benzene**, che ha formula molecolare C_6H_6 . Con un rapporto Carbonio/Idrogeno di 1:1 è evidente che si tratta di un composto altamente insaturo, contenente cioè molti legami doppi o tripli (lo si confronti con l'esano che ha formula C_6H_{14}). La formula molecolare del benzene si accorda infatti apparentemente con la struttura di un cicloesatriene.

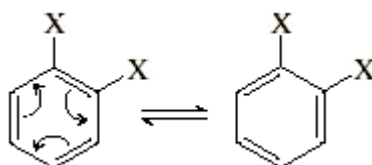


Ci si aspetterebbe pertanto una reattività simile a quella degli alcheni in cui prevalgono le reazioni di addizione elettrofila ai doppi legami. I doppi legami del benzene risultano invece eccezionalmente stabili e le uniche reazioni osservate sono quelle di sostituzione.

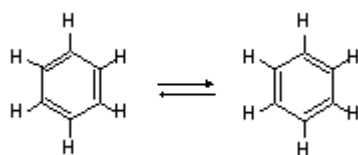
Inoltre dalla reazione di sostituzione di due atomi di idrogeno in un cicloesatriene ci si aspetterebbero due isomeri disostituiti in posizione adiacente, mentre se ne osserva sempre uno solo



Per risolvere questo problema nel 1865 Kekulé propose che i due isomeri si trasformassero rapidamente l'uno nell'altro



Per lungo tempo la migliore interpretazione la struttura molecolare del benzene è rimasta a lungo quella proposta da Kekulé il quale rappresentò la molecola del benzene come due strutture in rapido equilibrio fra loro. Un equilibrio così rapido che nessuna delle due forme poteva essere isolata (pur non definendolo chiaramente, Kekulé anticipava in qualche modo il concetto di risonanza).



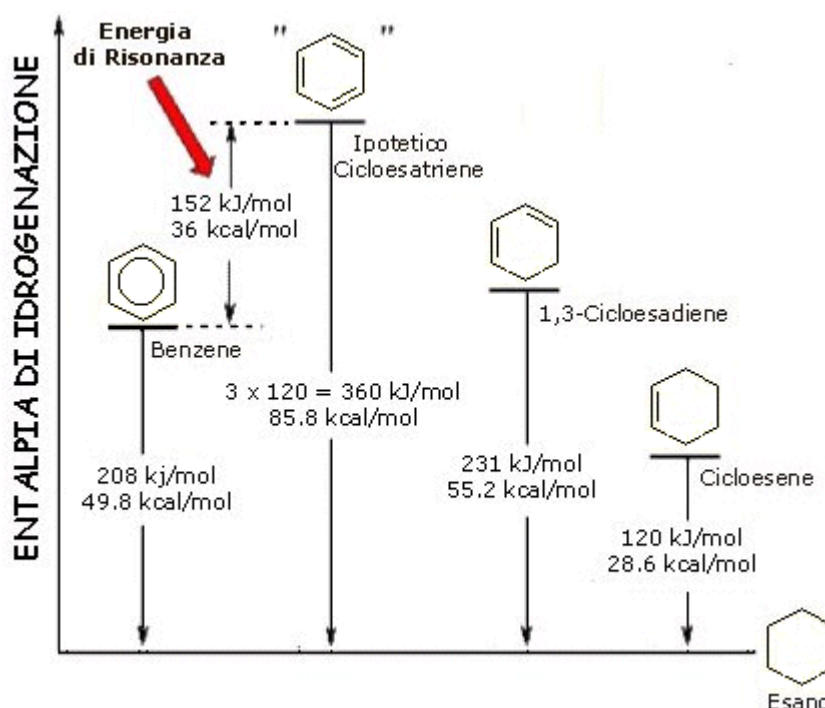
Struttura di Kekulé del benzene

La struttura di Kekulé, pur giustificando alcuni dati sperimentali, non era tuttavia in grado di dare una risposta alla eccezionale stabilità e alla principale caratteristica del benzene: quella di *non dare reazioni di addizione*, pur essendo un composto insaturo. Inoltre il benzene è un esagono perfettamente simmetrico, con tutti i legami C-C che presentano la medesima lunghezza (in un cicloesatriene si dovrebbero alternare legami più corti C=C a legami più lunghi C-C).

11.1 Struttura del Benzene: risonanza

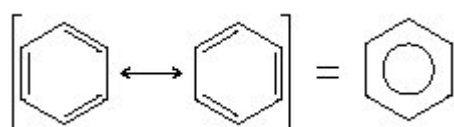
Confrontiamo, come abbiamo fatto anche in precedenza per i dieni, i calori di idrogenazione del benzene con quelli di altri composti cicloalchenici e ciclodienici.

Se il benzene fosse semplicemente un cicloesatriene (pur con due strutture in equilibrio, come suggerisce l'interpretazione di Kekulé), dovremmo aspettarci un valore del calore di idrogenazione di circa 85.8 kcal/mol (28.6 kcal x ciascuno dei tre doppi legami), mentre in realtà il valore sperimentale è di 49.8 kcal. Ciò significa che il benzene ha un contenuto di energia potenziale inferiore di 36 kcal rispetto al valore prevedibile ed è quindi più stabile di un ipotetico cicloesatriene. Questa differenza di energia è detta **energia di risonanza** ed è dovuta al fatto che in realtà nel benzene non ci sono tre doppi legami, ma "qualcosa" di diverso.

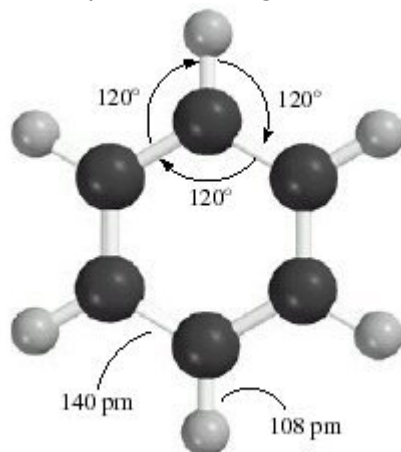


Il concetto della risonanza ha permesso di comprendere la vera struttura molecolare del benzene. Abbiamo già accennato al fatto che si ha risonanza quando una molecola può essere rappresentata da due o più strutture che differiscano tra loro *solo per la posizione degli elettroni*. Si dice in questo caso che la molecola è un **ibrido di risonanza** fra più forme limite, nessuna delle quali è di per sé adeguata a rappresentarne la struttura reale. Quando si dice

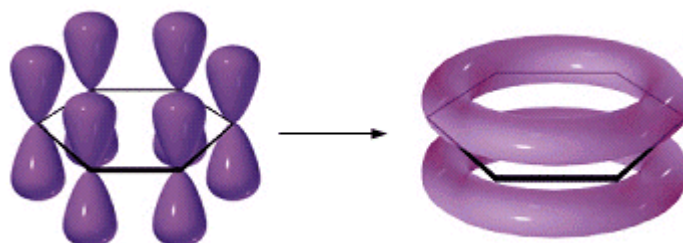
che il benzene è un *ibrido di risonanza fra due strutture*, non significa che è costituito da metà dell'una e da metà dell'altra, o che passa la metà del suo tempo in una configurazione e metà nell'altra: *le due forme limite in realtà non esistono*. Significa che ciascuna delle due strutture contribuisce all'ibrido. Come sappiamo, il contributo delle varie strutture risonanti all'ibrido non deve essere necessariamente lo stesso. Tuttavia, quando le strutture che rappresentano l'ibrido hanno la medesima stabilità (sono equivalenti dal punto di vista del contenuto energetico), come accade nel benzene, esse contribuiscono in egual misura all'ibrido e l'energia di risonanza risulta particolarmente elevata. In altri termini l'ibrido risulta essere molto più stabile di ciascuna delle strutture che ad esso contribuiscono (stabilizzazione per risonanza).



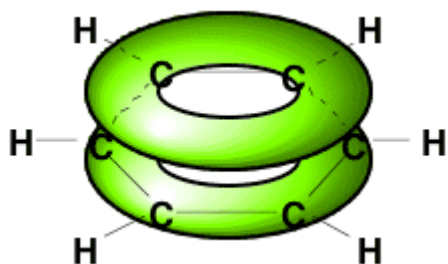
Il fatto rilevante, sperimentalmente dimostrato, è che *tutti i legami carbonio - carbonio nel benzene sono equivalenti* ed hanno una lunghezza (ed una energia) intermedia tra quella di un legame semplice e quella di un legame doppio (~140 nm). Ogni atomo di carbonio ha ibridazione sp^2 e quindi una struttura planare triangolare con angoli di legame di 120° .



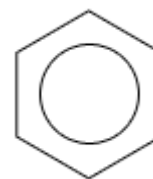
I rimanenti orbitali p di ogni atomo di carbonio (contenenti un elettrone ciascuno) sono perpendicolari al piano e paralleli fra loro ed hanno la possibilità di sovrapporsi lateralmente. Tuttavia, la sovrapposizione non avviene per coppie di orbitali p a formare 3 legami π (3 doppi legami), ma interessa tutti e sei gli orbitali p con formazione di un anello π .



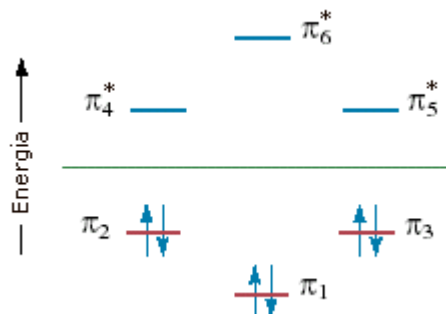
Ciò permette il fenomeno della delocalizzazione degli elettroni, così che la molecola può essere rappresentata con una nuvola elettronica estesa sopra e sotto al piano individuato dagli atomi di carbonio.



Allo scopo di mettere in evidenza questo aspetto si usa rappresentare il benzene come un esagono con un cerchio al centro.



In realtà la rappresentazione del legame benzenico come una nuvola elettronica di 6 elettroni delocalizzati in un orbitale π anulare è utile, ma inesatta. Un orbitale non può mai contenere più di due elettroni. La teoria MO dà una rappresentazione più accurata della condizione di legame nel benzene. I 6 orbitali atomici 2p, perpendicolari al piano dell'anello, si combinano per dare altrettanti orbitali molecolari π (3 di legame: π_1 π_2 π_3 e 3 di antilegame: π_4^* π_5^* π_6^*). I 6 elettroni si sistemano nei 3 orbitali molecolari di legame (2 per orbitale). La particolare stabilità del benzene risiede nel fatto che tutti gli orbitali molecolari di legame (a più bassa energia) sono saturi, mentre tutti gli orbitali molecolari di antilegame (a più alta energia) sono vuoti. Tale configurazione elettronica stabile è detta **a guscio chiuso** (closed shell).



11.2 Condizione di aromaticità - regola di Hückel: $(4n+2)$ elettroni π

Erich Hückel dimostrò che per essere aromatico un composto deve avere nuvole elettroniche cicliche contenenti $4n+2$ (2, 6, 10, 14, etc.) elettroni π delocalizzati (**regola di Hückel**).

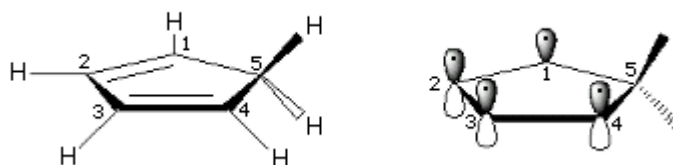
In generale, dunque, una molecola risulta aromatica se soddisfa i seguenti criteri:

1. il sistema deve essere ciclico
2. il sistema deve essere planare (o quasi planare): gli atomi dell'anello devono essere ibridati sp^2
3. Il sistema deve essere completamente coniugato (π - π oppure π -p)
4. ogni atomo dell'anello deve possedere un orbitale p non ibridato perpendicolare al piano della molecola
5. Gli orbitali p non ibridati dell'anello devono contenere complessivamente $4n + 2$ elettroni

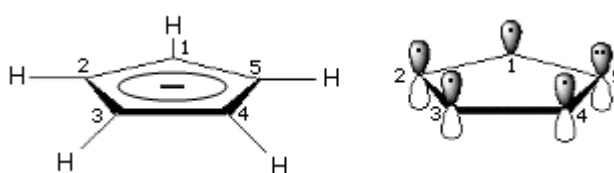
Nel caso i primi 4 punti siano soddisfatti, ma gli orbitali p non ibridati dell'anello contengano complessivamente $4n$ elettroni (con $n \neq 0$) il composto è detto **antiaromatico** e risulta avere un'energia superiore del suo analogo a catena aperta.

Nel caso un composto non possa essere classificato né come aromatico, né come antiaromatico allora è **non aromatico**.

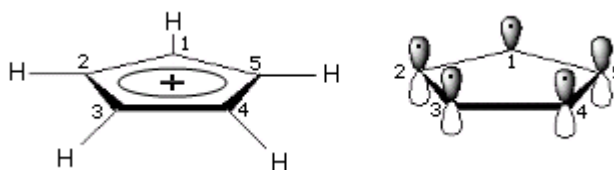
Il ciclopentadiene, ad esempio, è un composto non aromatico, poiché, pur essendo planare e ciclico non è completamente coniugato. Infatti il carbonio C_5 è ibridato sp^3 e non presenta quindi un orbitale p da sovrapporre con gli altri 4 orbitali p contenenti ciascuno un elettrone



Il ciclopentadiene è insolitamente acido ($pK_a = 16$) per essere un idrocarburo. La ragione va ricercata nel fatto che, perdendo uno ione H^+ dal C5, il ciclopentadiene si trasforma nell'**anione ciclopentadienuro**, il quale, essendo aromatico, è particolarmente stabile. Il carbonio C5 assume una ibridazione sp^2 con l'orbitale p che contiene una coppia solitaria di elettroni. Tutti gli atomi di carbonio presentano ora un orbitale p perpendicolare al piano della molecola in grado di sovrapporsi completamente a formare l'anello aromatico. Il numero di elettroni nella nuvola π è **6**. Il sistema è completamente coniugato, infatti, partendo dal carbonio C1, abbiamo una successione $\pi-\pi-\pi-p$.



Anche il catione ciclopentadienilico presenta il carbonio C5 ibridato sp^2 , ma il suo orbitale p è vuoto. Il sistema è completamente coniugato, ma nell'anello π sono presenti solo 4 elettroni. Il **catione ciclopentadienilico** è antiaromatico.



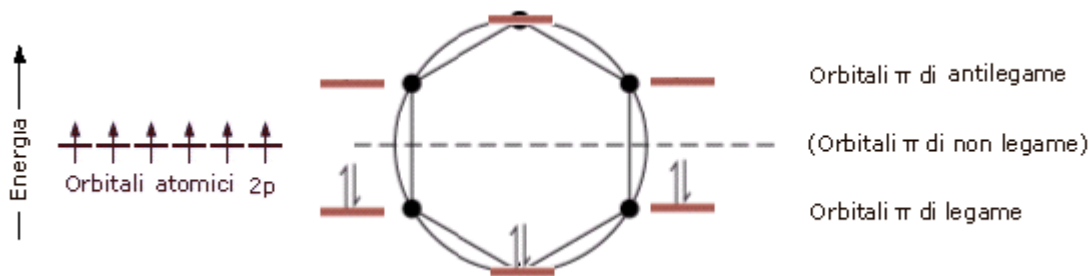
In generale, se il composto ciclico che si forma dalla chiusura dell'analogo composto aperto (nel caso del ciclopentadiene l'1,3-pentadiene) ha la medesima energia del composto di partenza è non-aromatico, se ha energia inferiore è aromatico, se ha energia superiore è antiaromatico.

La regola di Hückel è una conseguenza del raggiungimento da parte di un composto ciclico coniugato della configurazione a guscio chiuso. Il **metodo del poligono inscritto** (o **cerchio di Frost**) permette di verificare in modo semplice la presenza di aromaticità in un composto monociclico coniugato.

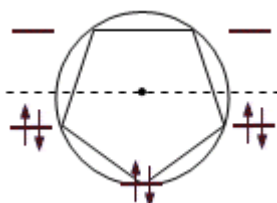
- si iscrive il poligono di n vertici, corrispondente al composto ciclico, in una circonferenza con uno dei vertici disposti verso il basso
- Ogni vertice del poligono corrisponde agli orbitali molecolari da riempire con gli n elettroni.
- il diametro orizzontale della circonferenza corrisponde al livello energetico degli orbitali atomici p e divide gli orbitali molecolari in modo tale che:
 - o gli orbitali di legame stanno sotto il diametro
 - o gli orbitali di antilegame stanno sopra il diametro
 - o gli eventuali orbitali di non legame stanno in corrispondenza del diametro
- Se tutti e solo gli orbitali molecolari di legame sono saturi (configurazione a guscio chiuso) la regola di Hückel è soddisfatta ed il composto è **aromatico**

- se alcuni orbitali di legame non sono saturi (configurazione a guscio aperto) il composto è **antiaromatico**
- se alcuni orbitali di non legame e/o di antilegame sono impegnati il composto è **non aromatico**

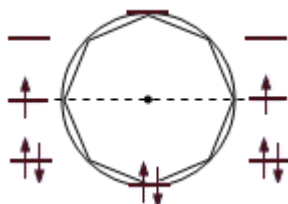
Per il benzene, ad esempio, si ottiene



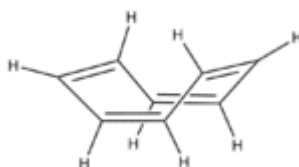
Per il catione aromatico ciclopentadienilio si ottiene



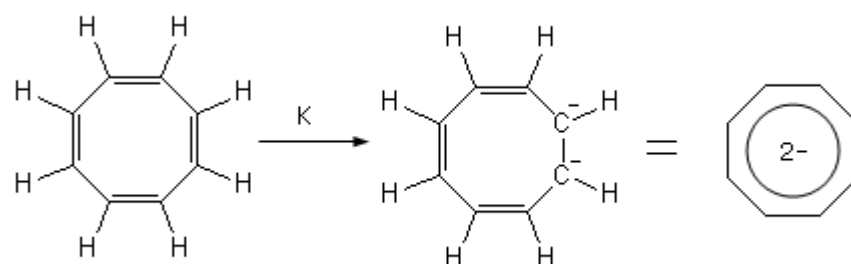
Per il **cicloottatetraene (COT)**, un ciclopoliene con 4 doppi legami coniugati, con 8 elettroni da sistemare si ottiene



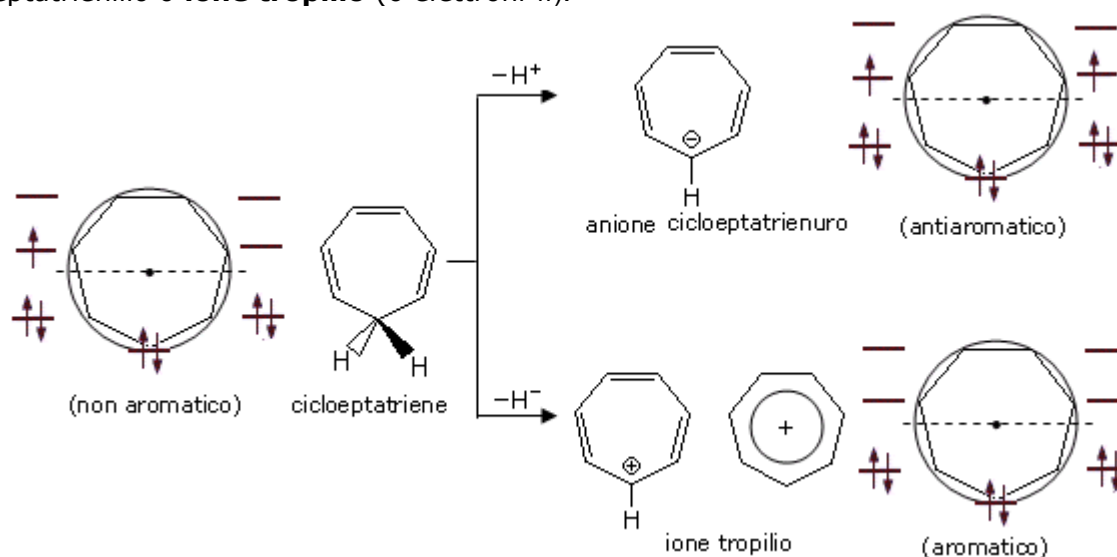
Il cicloottatetraene non è dunque un composto aromatico. Studi cristallografici hanno mostrato che nel *cicloottatetraene* i legami sono alternativamente lunghi e corti (singoli e doppi): questa molecola è quindi un semplice poliene ciclico. I dati sperimentali dimostrano inoltre che il cicloottatetraene non presenta una struttura planare.



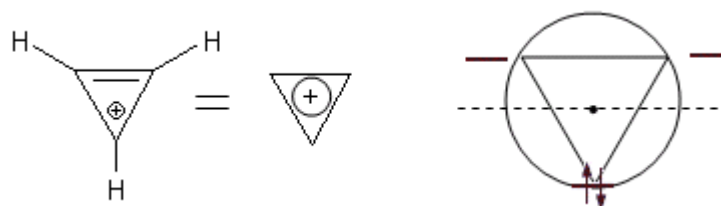
Gli idrocarburi si trasformano in genere con grande difficoltà in dianioni. Il cicloottatriene (COT) invece reagisce facilmente con il potassio per dare K_2COT , un sale formato dal dianione aromatico ottatetradienuro $C_8H_8^{2-}$. Con 10 elettroni l'anione ottatetradienuro soddisfa la regola di Hückel e diventa planare.



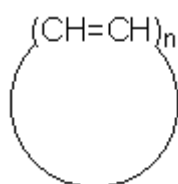
Il **cicloeptatriene**, composto non aromatico (7 elettroni π), ha un $pK_a = 36$ e perde quindi con grande difficoltà uno ione H^+ per dare l'anione antiaromatico cicloeptatrienuro (8 elettroni π), mentre perde con grande facilità uno ione idruro H^- per dare il catione aromatico cicloeptatrienilico o **ione tropilio** (6 elettroni π).



Il composto aromatico più semplice è il catione **ciclopropenilico** con una struttura coniugata di tipo π -p che contiene 2 elettroni π .

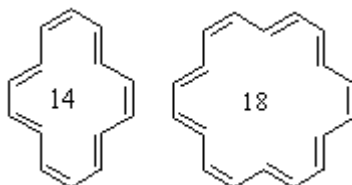


I sistemi ciclici completamente coniugati più semplici sono gli **annuleni**, composti in cui si alternano legami semplici e doppi per tutta la molecola (struttura completamente π - π). Il benzene ed il cicloottatetraene sono annuleni.

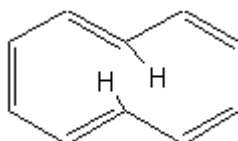


Per la regola di Hückel ($4n+2$) ci attendiamo che siano aromatici il [10]annulene, il [14]annulene ed il [18]annulene.

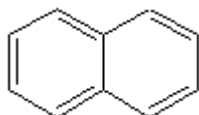
In effetti il [14]annulene ed il [18]annulene risultano planari ed aromatici.



Il [10]annulene, pur rispettando la regola di Hückel, non è invece aromatico poiché l'ingombro sterico degli atomi di idrogeno centrali interni non gli consentono di essere planare



È invece planare ed aromatico il naftalene, un composto biciclico con 10 elettroni π come il [10]annulene, ma in cui i due atomi di carbonio centrali sono saldati, garantendo la planarità.

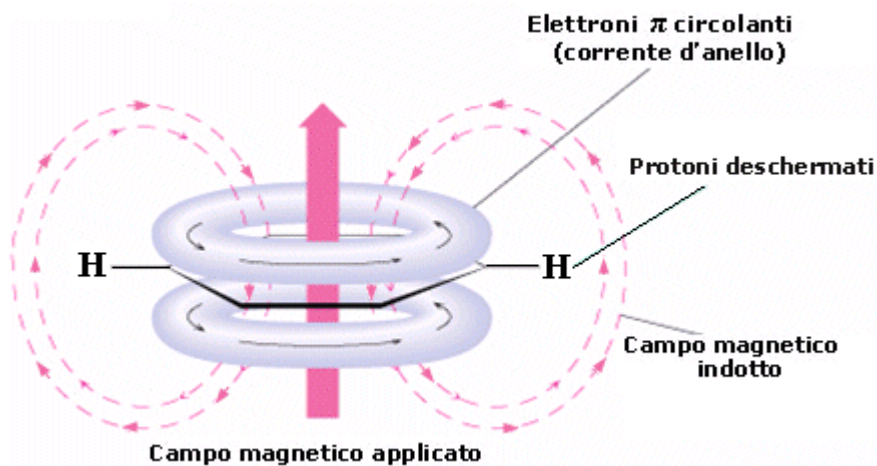


Abbiamo visto che un composto aromatico è in generale definibile come un sistema completamente coniugato, planare, ciclico con $4n+2$ elettroni π delocalizzati. Altre definizioni sono tuttavia possibili per la condizione di aromaticità.

- *criterio termodinamico*: sistemi coniugati con un'energia di risonanza maggiore di 36 kcal/mol
- *criterio reazionale*: sistemi che reagiscono mantenendo il tipo, cioè che danno solo reazioni di sostituzione.
- *criterio magnetico*: sistemi anulari in grado di sostenere una corrente d'anello, se immersi in un campo magnetico.

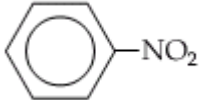
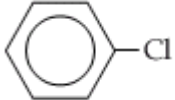
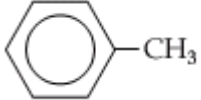
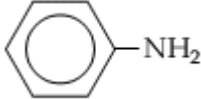
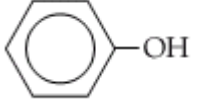
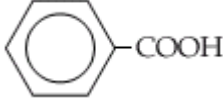
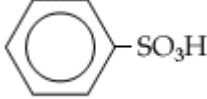
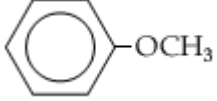
Quando un sistema aromatico è sottoposto ad un campo magnetico esterno, orientato perpendicolarmente al piano dell'anello, gli elettroni π dell'anello producono una corrente (**corrente d'anello**) che induce la formazione di un campo magnetico. Il campo magnetico indotto è orientato in modo opposto al campo magnetico applicato all'interno dell'anello, indebolendolo, mentre presenta lo stesso verso esternamente, rinforzando il campo magnetico applicato.

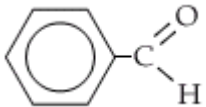
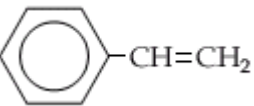
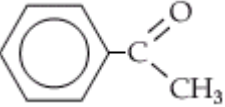
Gli atomi di idrogeno che si trovano esternamente all'anello risultano **deschermati**, vengono cioè sottoposti ad un campo magnetico più elevato rispetto a quello applicato. Ciò produce un effetto caratteristico sugli spettri di risonanza magnetica nucleare (NMR) dei composti aromatici che permette di riconoscerli rispetto a composti insaturi non aromatici (alcheni e alchini).




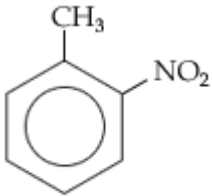

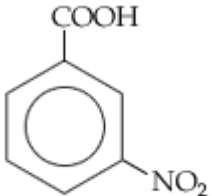
11.3 Nomenclatura degli areni

Molti derivati monosostituiti del benzene usano il termine *-benzene* preceduto dal prefisso del sostituito. Sono tuttavia ammessi molti nomi d'uso.

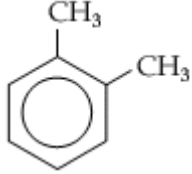
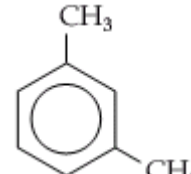
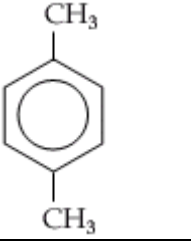
Composto	Nome IUPAC	Nome d'uso
	Nitrobenzene	
	Clorobenzene	
	Metilbenzene	Toluene
	Amminobenzene (Benzenammina)	Anilina
	Idrossibenzene (Benzenolo)	Fenolo
	Carbossibenzene (acido benzencarbossilico)	Acido benzoico
	Acido benzensolfonico	
	Metossibenzene	Anisolo

Composto	Nome IUPAC	Nome d'uso
	Benzenale (Benzencarbaldeide)	Benzaldeide
	Vinilbenzene	Stirene
	Metilfenilchetone	Acetofenone

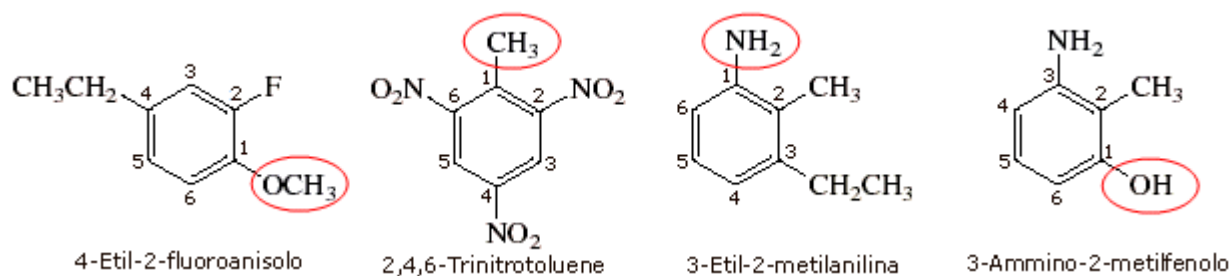
Nel caso sia presente più di un sostituito, le posizioni vengono identificate mediante i prefissi orto- (*o*-), meta- (*m*-), para- (*p*-):

			
acido <i>p</i> -clorobenzenosolfonico	<i>o</i> -nitrotoluene	<i>p</i> -bromofenolo	acido <i>m</i> -nitrobenzoico

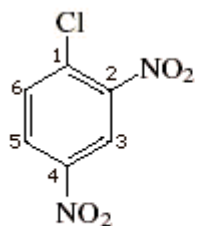
I dimetilderivati del benzene sono noti come **xileni**.

		
<i>o</i> -Xilene (1,2-dimetilbenzene)	<i>m</i> -Xilene (1,3-dimetilbenzene)	<i>p</i> -Xilene (1,4-dimetilbenzene)

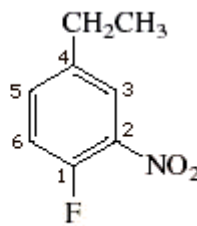
I prefissi *o*- *m*- *p*- non vengono utilizzati quando sono presenti 3 o più sostituenti. In questo caso, se è possibile, si usa il nome d'uso del derivato del benzene (eventualmente scegliendo quello a maggior priorità) e si numerano gli atomi di carbonio a partire dal sostituito che dà il nome al derivato, in modo da ottenere la numerazione più bassa possibile al primo punto di differenza. I sostituenti vanno poi elencati in ordine alfabetico.



Nel caso non sia possibile individuare un derivato del benzene, si numerano i sostituenti in modo da ottenere la numerazione più bassa possibile al primo punto di differenza.



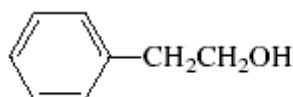
1-Cloro-2,4-dinitrobenzene



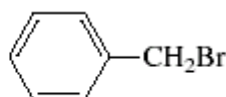
4-Etil-1-fluoro-2-nitrobenzene

Quando l'anello del benzene deve essere considerato un sostituito, piuttosto che il composto di base, il gruppo che deriva da esso per rimozione di un idrogeno, prende il nome di **fenile**. Si chiama invece **benzile** il gruppo che deriva dal toluene per rimozione di un idrogeno del metile.

<p>Fenile</p> <p>C_6H_5- o $Ph-$ o $\Phi-$</p>	
<p>Benzile</p> <p>$C_6H_5CH_2-$</p>	



2-Feniletanolo



Bromuro di benzile

Gli **idrocarburi aromatici policiclici** sono costituiti da anelli di benzene fusi insieme.

<p>Naftalene (Naftalina)</p>	<p>Antracene</p>	<p>Fenantrene</p>	<p>Benzopirene</p>

In genere, tra le diverse formule limite che contribuiscono all'ibrido di un idrocarburo aromatico policiclico, la più stabile è quella che contiene il maggior numero di anelli che corrispondono alla struttura di Kekulé del Benzene.

Per il naftalene, ad esempio

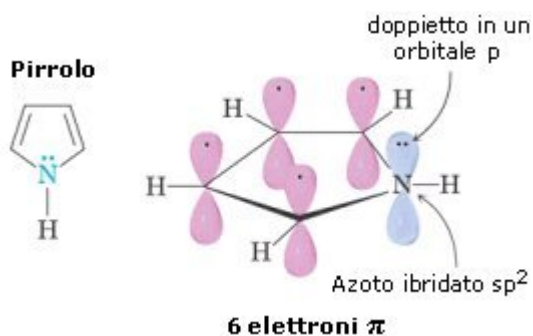


Gli areni si definiscono **eterociclici** quando uno o più atomi di carbonio di un anello aromatico sono sostituiti da altri elementi chimici (**eteroatomi**) senza che venga persa l'aromaticità, I più importanti eterociclici aromatici, da un punto di vista biochimico sono:

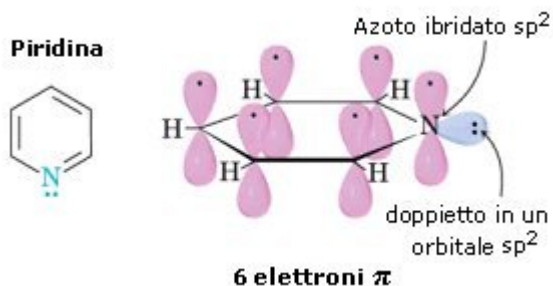
Piridina	Pirimidina	Purina	Pirrolo	Tiofene	Furano	Imidazolo	Ossazoplo

Osservando le strutture di pirrolo, furano e tiofene, si potrebbe pensare che questi composti abbiano le proprietà di un diene coniugato e di un'ammina, un etere o un tioetere. In realtà questi composti danno con grande difficoltà reazioni di addizione, mentre danno le tipiche reazioni di sostituzione elettrofila dei composti aromatici. I calori di combustione indicano una stabilizzazione dovuta alla risonanza di 22-28 kcal/mol, valore inferiore a quello del benzene (36 kcal/mol), ma decisamente superiore a quello di molti dieni coniugati (3 kcal/mol).

In tutti questi composti infatti l'eteroatomo possiede almeno un doppietto elettronico in un orbitale p non impegnato in legami che può essere utilizzato, assieme agli altri quattro elettroni π dei due doppi legami per creare i 6 elettroni dell'anello aromatico.



Nella Piridina, un eterociclico aromatico esatomico, l'azoto fornisce un solo elettrone all'anello aromatico, mentre il suo doppietto elettronico, ospitato in un orbitale sp^2 , rimane libero



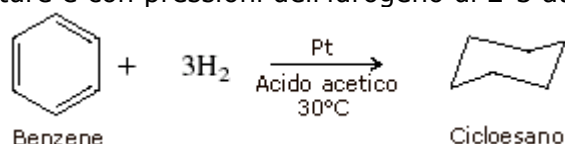
11.4 Reazioni del benzene

Il benzene dà reazioni di addizione solo in condizioni estremamente drastiche e con grande difficoltà, poiché queste lo trasformerebbero in un prodotto meno stabile, distruggendo il sistema aromatico dell'anello.

Per fare un'addizione sul benzene occorre fornire molta energia. Di conseguenza non è possibile alcun controllo della reazione. Infatti, una volta iniziata l'addizione, il prodotto (diene) si trova ad un livello energetico molto più alto del benzene (è più instabile e molto più reattivo) e poiché trova le condizioni per reagire ancora, si trasforma direttamente in un composto ciclico saturo, che è ad un livello energetico inferiore rispetto al diene (o all'alchene) intermedio. In definitiva, qualsiasi reazione di addizione sul benzene porta alla saturazione di tutti i legami π . Un'esempio è la reazione di idrogenazione.

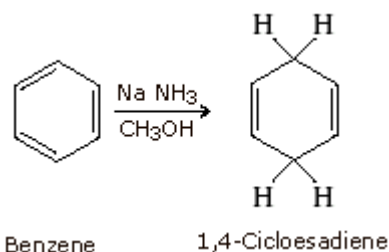
11.4.1 Idrogenazione del benzene

L'idrogenazione (riduzione) del benzene e degli areni in generale è una reazione che avviene in presenza di catalizzatori. Tra i catalizzatori più utilizzati vi sono il Rodio e il Platino che lavorano a basse temperature e con pressioni dell'idrogeno di 2-3 atm.

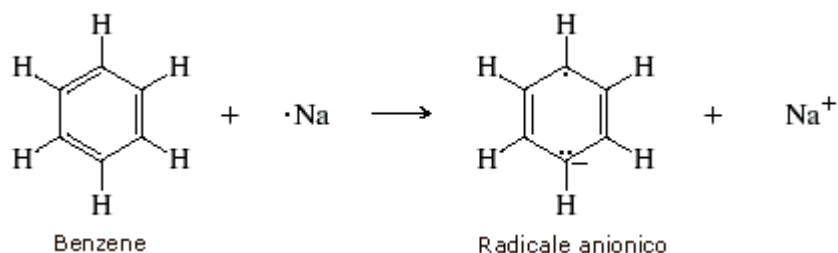


I catalizzatori al Nichel sono meno costosi, ma anche meno efficaci e richiedono alte temperature (100-200°C) e pressioni (100 atm).

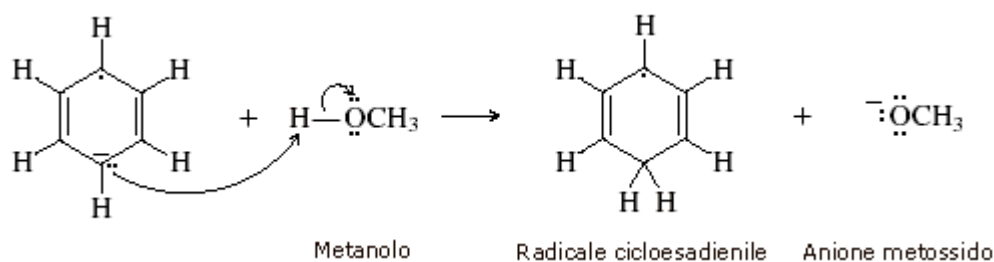
Un metodo alternativo è la **riduzione di Birch** che permette di mantenere due doppi legami nell'anello. Il metodo è analogo a quello visto per la riduzione degli alchini in trans-alcheni e richiede l'utilizzo di una miscela di metalli alcalini e ammoniacca. In presenza di alcol tale miscela è in grado di ridurre gli areni a ciclo dieni non coniugati.



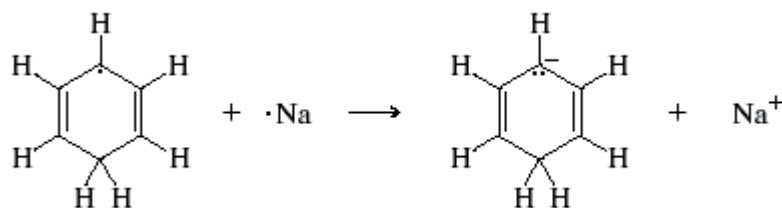
Il meccanismo di reazione prevede che nel primo stadio il Sodio (l'agente riducente) ceda un elettrone all'anello aromatico π , formando un radicale anionico.



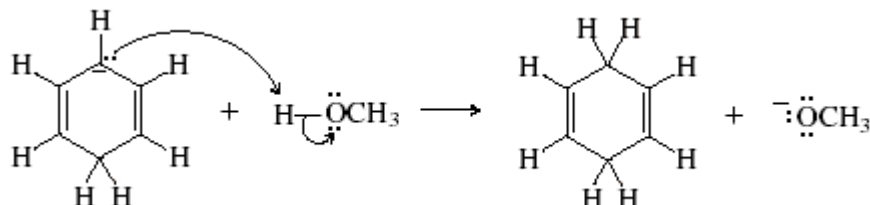
Il radicale anionico è una base forte in grado di estrarre uno ione idrogeno dal metanolo per dare un radicale cicloesadienile



Un secondo atomo di Sodio cede un elettrone al radicale cicloesadienile trasformandolo nell'anione corrispondente



Nell'ultimo stadio l'anione cicloesadienile si comporta da elettrofilo estraendo un ione idrogeno da una seconda molecola di metanolo.



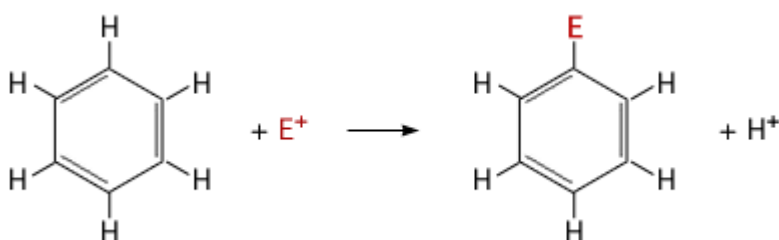
11.4.2 La sostituzione elettrofila nel benzene

Analogamente agli alcheni, per il fatto di avere una nuvola elettronica π delocalizzata, il benzene si comporta come **una base**. Le sostituzioni che tenderà a dare saranno quindi *di tipo elettrofilo*, cioè con reagenti alla ricerca di elettroni (acidi di Lewis).

Le reazioni di sostituzione tipiche del benzene sono:

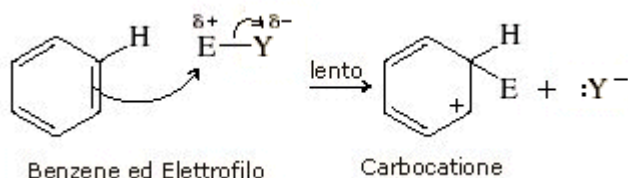
1. nitratura
2. solfonazione
3. alogenazione
4. alchilazione
5. acilazione

Il meccanismo con cui avviene la **sostituzione elettrofila** è sostanzialmente lo stesso, indipendentemente dal sostituente (vedremo in seguito come la sostituzione può essere influenzata da gruppi eventualmente già presenti nell'anello aromatico). La diversità tra una sostituzione ed un'altra consiste esclusivamente nella preparazione del reagente elettrofilo (E^+).

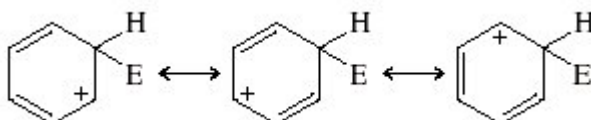


Il meccanismo di reazione della sostituzione elettrofila è descritto di seguito.

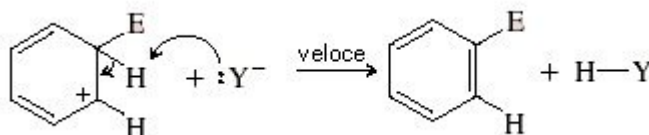
Il sostituente elettrofilo si avvicina all'anello lateralmente rispetto al piano della molecola. Si ha una azione di richiamo sugli elettroni π del benzene e uno dei legami π si polarizza in modo da consentire l'attacco del sostituente, che sfrutta una coppia di elettroni π per legarsi.



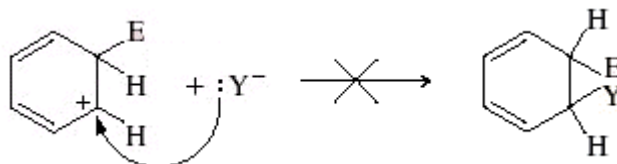
Si forma un intermedio instabile, detto **complesso σ** o **intermedio di Wheland** o **ione benzenio** o **ione arenio** o **catione cicloesadienilico**, al quale contribuiscono tre differenti forme risonanti. L'atomo che ha subito l'attacco ha cambiato il suo stato di ibridazione da sp^2 a sp^3 , per cui esso è escluso dalla "coniugazione" col resto del sistema. Anche se si può ancora parlare di risonanza, non si può più parlare di aromaticità. L'intermedio carbocationico è stabilizzato da una risonanza di tipo allilico



Lo stadio della sostituzione elettrofila aromatica (EAS), caratterizzato dalla formazione dell'intermedio carbocationico, è il più lento (Rate Limiting Step o RLS) e condiziona quindi la velocità complessiva di tutta la reazione. L'energia di risonanza di questo catione non è elevata come quella del benzene; l'espulsione di un protone può tuttavia riportare il **complesso σ** alle condizioni di aromaticità. Si ottiene così il prodotto sostituito finale.

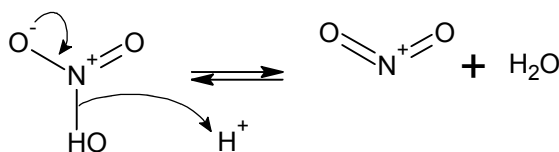
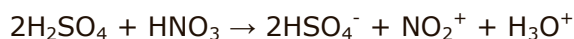


Se la base di Lewis ($:Y^-$) si comportasse come un nucleofilo, addizionandosi al carbonio positivo dell'intermedio carbocationico, si produrrebbe un cicloesadiene non aromatico (prodotto di addizione). Ma, come si è già detto, la reazione di addizione non si osserva.

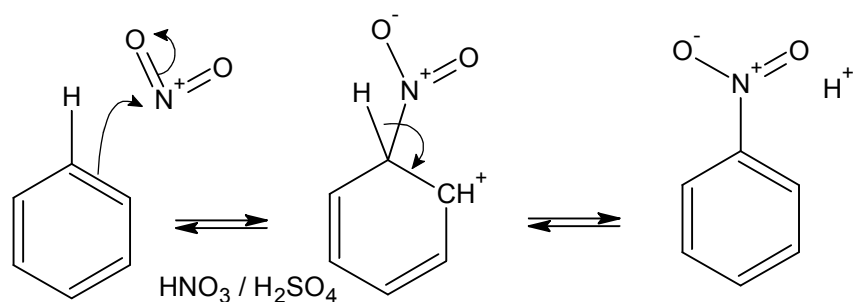


11.4.3 Nitrazione del benzene

Per la sintesi del nitrobenzene occorre preparare il gruppo NO_2^+ (ione nitronio). Si usa a questo scopo la *miscela solfonitrica*:



La reazione è un equilibrio acido-base, in cui l'acido solforico (che è più forte) si comporta da acido e l'acido nitrico (più debole) si comporta da base.



11.4.4 Solfonazione del benzene

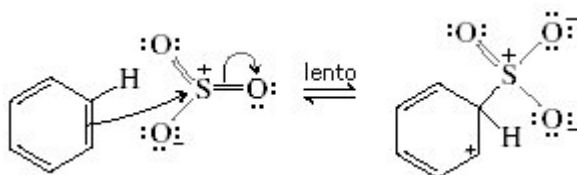
Si usa *acido solforico fumante* (acido solforico contenente anidride solforica in eccesso). L'agente elettrofilo è molto probabilmente l'anidride solforica stessa. L'anidride solforica, pur non avendo carica positiva, è infatti un buon elettrofilo poiché ha una lacuna elettronica e si comporta quindi come un acido di Lewis.

La solfonazione, seppur più lentamente, avviene anche in acido solforico concentrato.

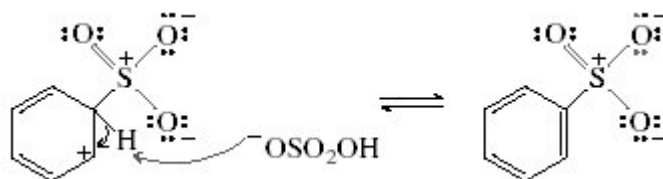
In questo caso, secondo alcuni autori l'agente solfonante è ancora l'anidride solforica, che si genera dal seguente equilibrio



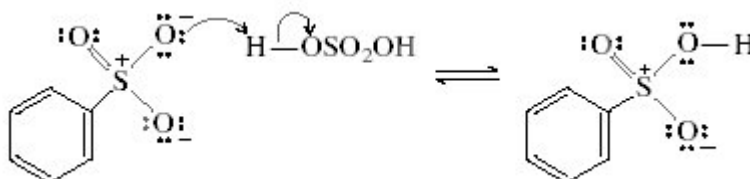
Il primo passaggio è lo stadio lento (RLS) che determina la velocità complessiva



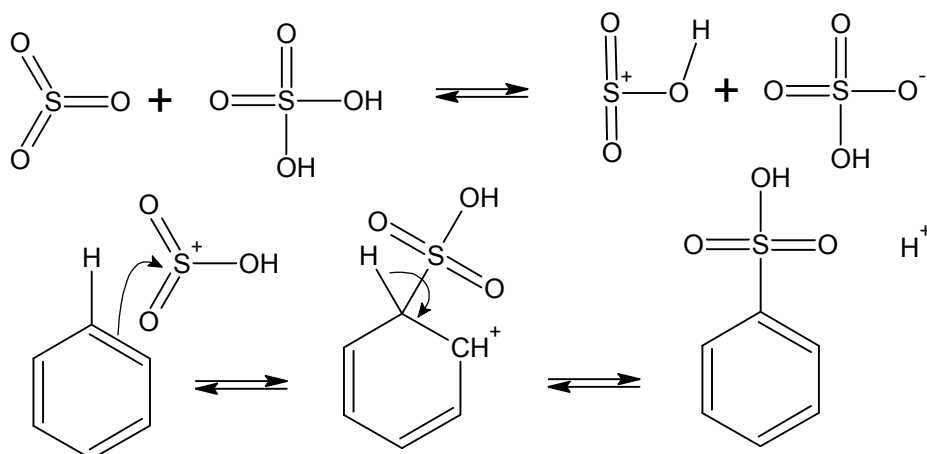
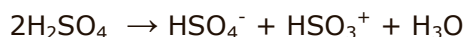
Nel secondo passaggio l'anione idrogeno solfato (HSO_4^-) strappa un idrogenione al carbonio ibridato sp^3 , ripristinando l'aromaticità dell'anello



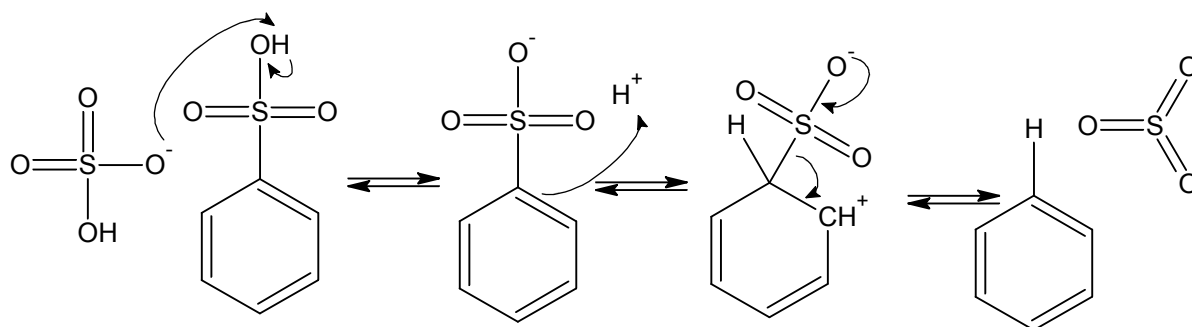
Nel terzo passaggio una molecola di acido solforico cede velocemente un idrogenione allo ione benzensolfonato, completando la reazione e formando l'acido benzensolfonico



Secondo altri autori l'agente solfonante è lo ione HSO_3^+ che si genera dal seguente equilibrio

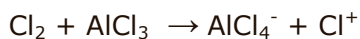


La reazione è reversibile: trattando con acido solforico al 50% si ripristina il benzene

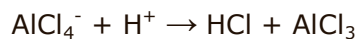


11.4.5 Alogenazione del benzene

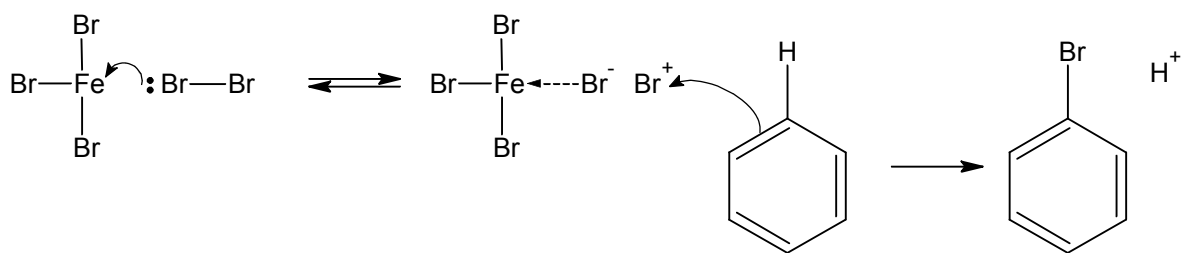
Per clorurare o bromurare il benzene, è necessario usare un acido di Lewis come catalizzatore. Occorre infatti preparare l'elettrofilo, lo ione cloronio (Cl^+) o lo ione bromonio (Br^+), facendo reagire l'alogeno con un opportuno acido di Lewis (FeBr_3 , AlCl_3).



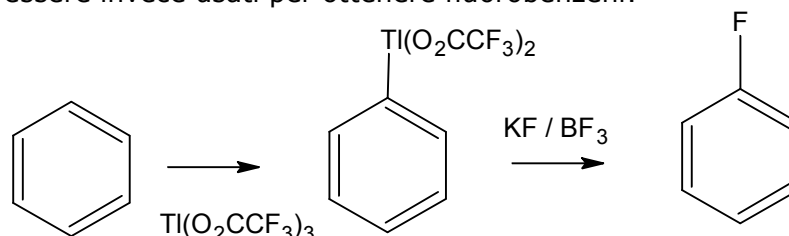
Il protone espulso nella sostituzione elettrofila reagisce con AlCl_4^- (è anzi probabile che sia la base stessa, AlCl_4^- , a favorirne il distacco) secondo la reazione



Si rigenera così AlCl_3 , che ha quindi la funzione di *catalizzatore*.

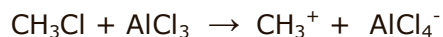


I sali di tallio possono essere invece usati per ottenere fluorobenzeni:

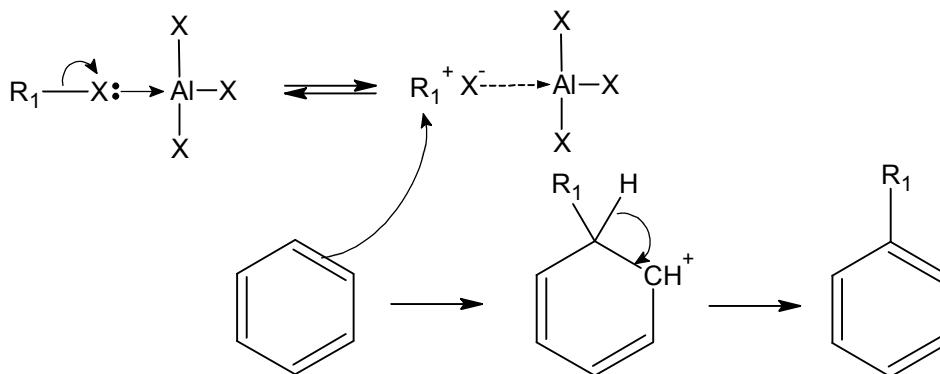


11.4.6 Alchilazione di Friedel-Crafts

Il carbocatione, R⁺, necessario per la reazione di sostituzione si può ottenere facendo reagire un alogenuro di alchile con un acido di Lewis



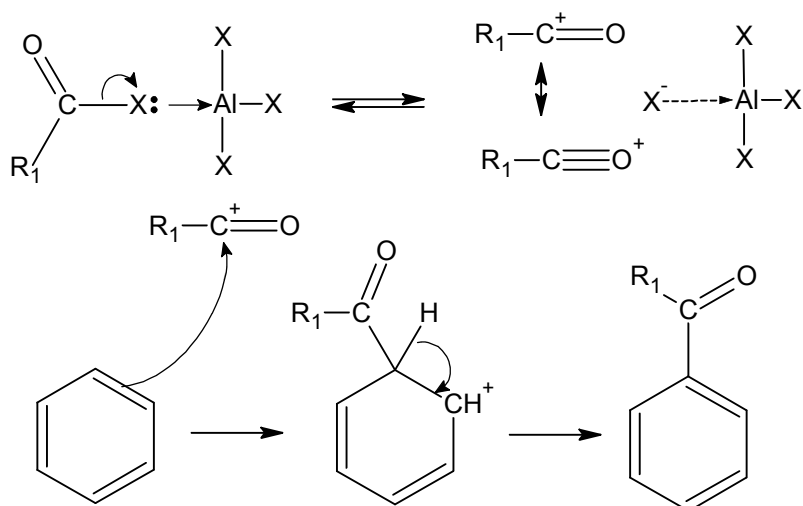
Il protone è espulso dal benzene con lo stesso meccanismo visto precedentemente, e va a reagire con il tetracloruro di alluminio per regenerare AlCl₃.



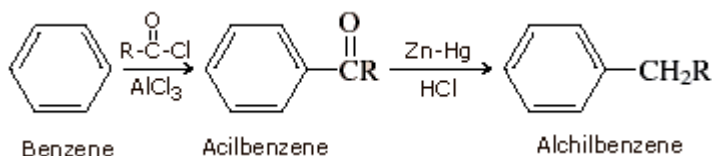
Questa reazione non funziona con i sistemi benzenici disattivati, né per quei sistemi che possiedono un doppietto da donare all'acido di Lewis che fa da catalizzatore. I principali problemi di questa reazione (oltre ai requisiti sui sostituenti del benzene) riguardano il fatto che il complesso carbocationico con l'acido di Lewis può dare *trasposizione*, ovvero convertirsi da primario a secondario e terziario, dando quindi un prodotto diverso da quello desiderato (problemi di riarrangiamenti) e la multialchilazione (il prodotto di reazione è più reattivo di quello di partenza nelle condizioni di reazione, pertanto può subire alchilazioni multiple esso stesso). Esistono metodi simili, basati sull'uso di alcheni o alcol al posto dell'alogenuro alchilico.

11.4.7 Acilazione di Friedel-Crafts

Si parte da un cloruro acilico e il solito acido di Lewis (AlCl_3) per ottenere un *catione acilico* (**ione acilio**) Il catione acilico è l'elettrofilo che dà luogo alla reazione di sostituzione sul benzene generando un fenilchetone. Rispetto alla Friedel-Crafts alchilica presenta il vantaggio di non comportare trasposizioni e multisostituzioni, dato che l'acile disattiva l'anello. Riducendo successivamente l'acile è quindi possibile ottenere un'alchilazione indiretta del benzene.



Quando si desidera ottenere un alchilbenzene del tipo ArCH_2R si esegue dunque una acilazione-riduzione. Il metodo più utilizzato per la riduzione di un acilbenzene ad alchilbenzene impiega un'amalgama Zinco-Mercurio in acido cloridrico concentrato (**riduzione di Clemmensen**)



Altri derivati

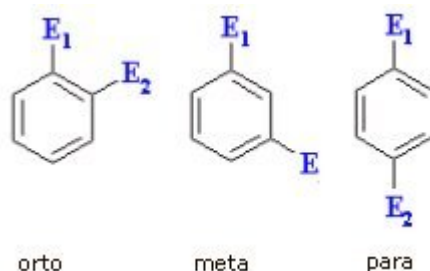
Per la preparazione dei derivati, quali fenolo, anilina, benzonitrile etc., per i quali non sia possibile ottenere il gruppo sostituito carico positivamente (o almeno con caratteristiche acide), *non si può procedere attraverso una sostituzione elettrofila diretta sul benzene*, ma occorre partire da un qualche suo derivato.

Ad esempio, l'**anilina** si ottiene per riduzione del nitrobenzene; il **fenolo** si ottiene facendo reagire l'acido benzenosolfonico con NaOH concentrato a caldo.

11.5 Reattività e regioselettività della EAS: effetto dei gruppi sostituenti

I gruppi già legati all'anello benzenico ne influenzano la reattività e dirigono l'orientamento di una successiva sostituzione. In altre parole, quando un elettrofilo attacca l'anello aromatico, è il gruppo già legato che assume il controllo cinetico della reazione e stabilisce il punto d'attacco del nuovo sostituito determinando la *regioselettività* della reazione.

Le possibili posizioni di attacco rispetto ad un sostituito già presente sono tre e vengono indicate con i termini **orto**, **meta** e **para**



Per quanto riguarda la reattività, i gruppi sostituenti si possono classificare in attivanti e disattivanti.

Gli **attivanti** rendono il derivato *più reattivo* del benzene: sono capaci di "rifornire" di elettroni l'anello (*elettron-donatori EDG*).

I **disattivanti** rendono il composto *meno reattivo* del benzene: impoveriscono di elettroni l'anello (*elettron-attrattori EWG*).

	Forza	Gruppo	Orientazione
Attivanti Elettron-donatori (EDG)	Forti	-O ⁻ -OH -NH ₂ -NHR -NR ₂	orto-para
	Medi	-OCH ₃ -OR -NHCOCH ₃ -NHCOR	orto-para
	Deboli	-CH ₃ -C ₂ H ₅ -R -C ₆ H ₅ -CH=CR ₂	orto-para
Riferimento	Neutro	-H	
Disattivanti Elettron-attrattori (EWG)	deboli	-F -Cl -Br -I	orto-para
	Medi	-COH, -COR -COOH, COOR -COX, -CONH ₂ -SO ₃ H -CN	meta
	Forti	-CF ₃ , CCl ₃ ,.. -NH ₃ ⁺ -NR ₃ ⁺ -NO ₂	meta

I termini "più reattivo" o "meno reattivo" sono sempre riferiti al benzene, di fronte a reazioni di sostituzione elettrofila. La "reattività" si può valutare confrontando la velocità di reazione o le condizioni necessarie affinché la reazione si svolga nello stesso modo. In ogni caso, reattività si può considerare sinonimo di velocità di reazione.

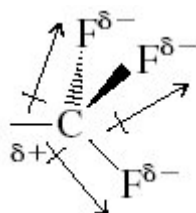
Per quanto riguarda invece l'orientamento di un secondo sostituente, i gruppi si possono distinguere in **orto-para orientanti** e **meta orientanti**.

Si può osservare che :

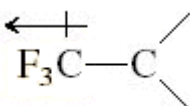
- *I gruppi attivanti sono tutti orto-para orientanti.*
- *I gruppi disattivanti sono tutti meta orientanti, ad eccezione degli alogeni che sono orto-para orientanti.*

Per stabilire se un gruppo sia attivante o disattivante, occorre considerare *due* diversi effetti (già trattati nel capitolo 2) che esso può produrre sull'anello: l'*effetto induttivo* e l'*effetto mesomero* (o di risonanza)

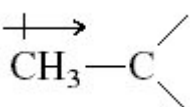
L'**effetto induttivo** dipende dalla *differenza di elettronegatività* fra il carbonio appartenente all'anello e ed il gruppo ad esso legato. Se consideriamo ad esempio il gruppo trifluorometilico $-CF_3$ troviamo che l'elevata elettronegatività del Fluoro determina una polarizzazione di tutti i legami C-F con formazione di una parziale carica positiva sopra il carbonio e negativa sopra il fluoro



La somma vettoriale dei momenti di dipolo dei singoli legami C-F (il momento di dipolo viene rappresentato con $\text{+} \rightarrow$) produce un momento di dipolo risultante che determina l'effetto induttivo complessivo del gruppo sostituente. Il gruppo trifluorometile risulta dunque più elettronegativo del carbonio a benzenico a cui è legato e manifesterà pertanto un effetto induttivo elettronnattrattore



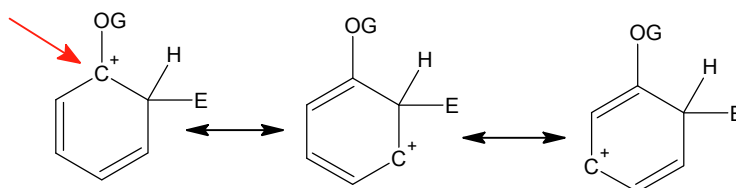
Per ragioni esattamente opposte (il Carbonio è più elettronegativo dell'Idrogeno) il gruppo metilico manifesta un effetto induttivo elettrondonatore



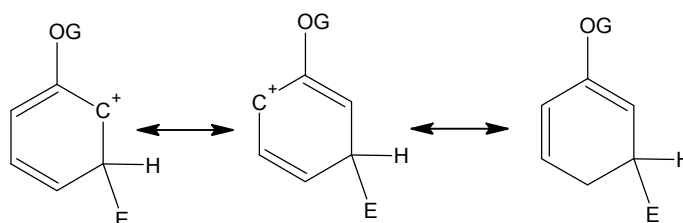
Vediamo ora come un *gruppo orientante* (-OG) sia in grado di agire indirizzando l'attacco di un secondo gruppo sostituente nelle posizioni orto, meta e para.

Nelle immagini che seguono sono rappresentate le forme risonanti dell'intermedio di reazione nei tre casi (orto, meta e para). Si osservi come, quando l'attacco avviene in orto e para, tra le forme risonanti che contribuiscono all'intermedio carbocationico (complesso σ) ve ne è una in cui la carica positiva è portata dal carbonio legato al gruppo orientante $-OG$, mentre quando l'attacco avviene in meta non vi è nessuna forma risonante in cui la carica positiva è portata dal carbonio legato al gruppo orientante

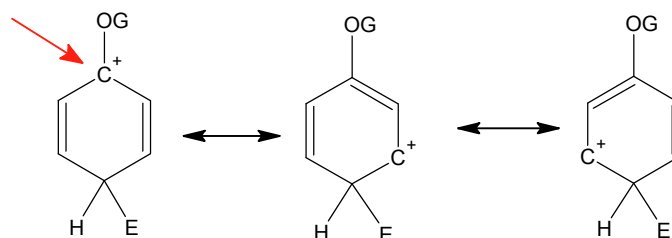
Attacco in orto



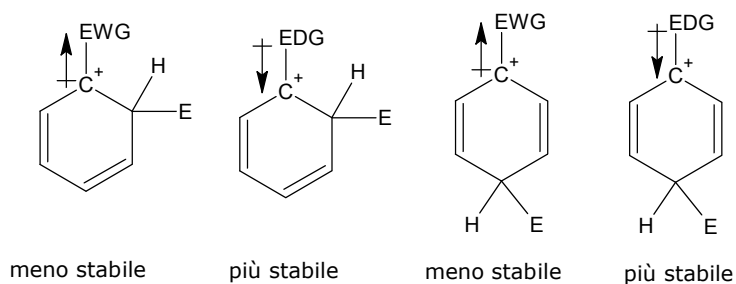
Attacco in meta



Attacco in para



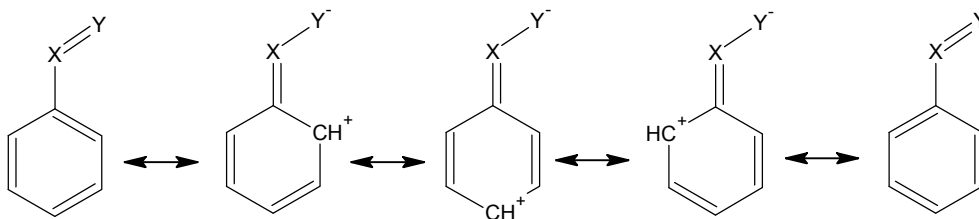
Se il gruppo orientante è un gruppo elettron-donatore (-EDG) il suo effetto sarà ovviamente quello di indebolire la carica sul Carbonio al quale è legato e quindi di rendere più stabile l'intermedio. Se il gruppo orientante è un gruppo elettron-attrattore (-EWG) il suo effetto sarà ovviamente quello di accentuare la carica sul Carbonio al quale è legato e quindi di rendere meno stabile l'intermedio.



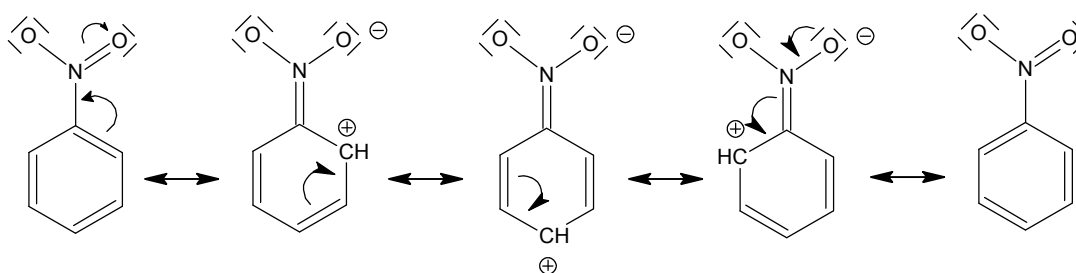
L'effetto mesomero è un effetto di delocalizzazione di elettroni.

In genere sono elettron-attrattori per effetto mesomero e quindi disattivanti e meta-orientanti tutti i gruppi in cui l'atomo legato all'anello è unito con un legame multiplo all'ossigeno o all'azoto (-COH, -COOH, -CN, -SO₃H, -NO₂.....). Disattivano l'anello, perché rimuovono densità elettronica dall'anello a causa della coniugazione tra il doppio legame del sostituente e l'anello benzenico. I sostituenti sono diretti in meta, perché le posizioni orto e para sono decisamente elettron-povere. Si può infatti osservare come le posizioni *orto* e *para* siano particolarmente *impoverite di elettroni* (hanno carica positiva) e quindi un secondo sostituente, anche se la

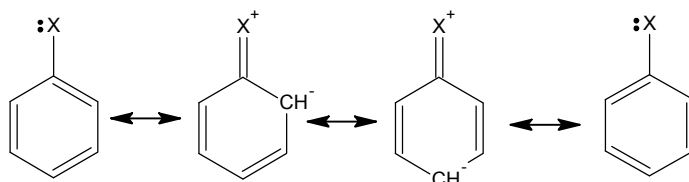
seconda sostituzione sarà più difficile, andrà a sostituirsi in posizione *meta*, "meno impoverita" di elettroni (non porta mai carica positiva nelle strutture risonanti).



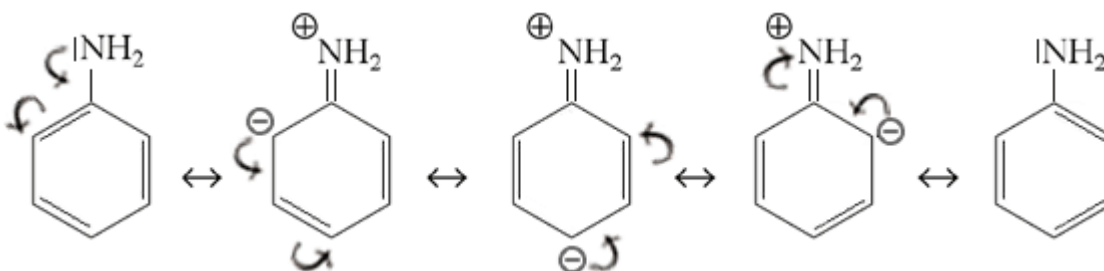
Dall'esame delle strutture risonanti del nitrobenzene si può ad esempio osservare come le posizioni *orto* e *para* siano caricate positivamente, per cui un secondo sostituito, *elettrofilo*, tenderà prevalentemente a sostituirsi in posizione *meta*.



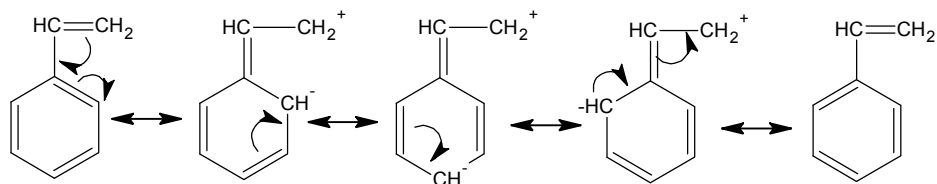
In genere sono elettrondonatori per effetto mesomero e quindi attivanti e orto/para-orientanti tutti i gruppi in cui l'atomo legato all'anello presenta un doppietto elettronico non condiviso da donare ($-\ddot{\text{N}}\text{H}_2$, $-\ddot{\text{O}}\text{H}\dots$). La densità elettronica si concentra in orto e para ed i sostituenti vi vengono in prevalenza diretti.



Dall'esame delle strutture di risonanza dell'anilina si può ad esempio notare come le posizioni *orto* e *para* vengano rese particolarmente *elettrondense*, per cui un secondo sostituito, *elettrofilo*, tenderà prevalentemente a sostituirsi in queste posizioni.



Anche il gruppo *alchenilico* (vedi ad esempio il vinilico nello *stirene*) ha un effetto mesomero *elettrondonatore* e quindi *attivante* dell'anello. In questo caso tuttavia non è coinvolto un doppietto elettronico non condiviso, ma gli elettroni π del doppio legame



L'effetto induttivo e l'effetto mesomero possono anche manifestarsi entrambi in un medesimo gruppo, rafforzandosi o indebolendosi reciprocamente. E' il caso di sostituenti come $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$ in cui all'effetto induttivo elettroneattrattore (Azoto ed Ossigeno sono elementi molto elettronegativi) si aggiunge l'effetto mesomero ugualmente elettroneattrattore. Per questo motivo i gruppi $-\text{NO}_2$ e $-\text{CN}$ sono disattivanti estremamente forti.

Nel caso degli alogeni, molto elettronegativi, l'effetto induttivo elettroneattrattore provoca una disattivazione dell'anello, anche se i sostituenti vengono comunque indirizzati, per effetto mesomero elettrondonatore in orto e para.

In genere l'effetto mesomero prevale sull'effetto induttivo. Gruppi come $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, ad esempio, *sono attivanti*, pur contenendo atomi elettronegativi (e quindi con un effetto induttivo elettroneattrattore) a causa di un effetto mesomero prevalente di verso opposto (elettrondonatore).

In conclusione:

- *Tutti i gruppi sostituenti (attivanti o disattivanti) esercitano la loro influenza massimamente sulle posizioni orto e para.*
- *Un gruppo attivante attiva tutte le posizioni, ma attiva le orto e para molto più della meta; un gruppo disattivante disattiva tutte le posizioni, ma disattiva le orto e le para molto più della meta.*

Inoltre: un gruppo può respingere o attirare elettroni per effetto *induttivo*, per effetto *mesomero*, o per entrambi.

Questi effetti hanno direzione opposta **solo** per i gruppi $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, ecc. e per gli alogeni. Per i primi è preponderante l'effetto mesomero, per gli alogeni quello induttivo. Per questo motivo gli alogeni hanno un comportamento "anomalo", essendo disattivanti, ma orto-para orientanti.

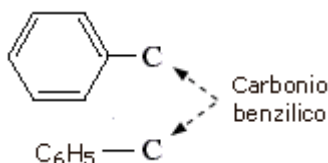
Nel caso siano presenti sull'anello benzenico due o più sostituenti che dirigono la sostituzione verso posizioni diverse prevale in genere l'effetto del sostituente più forte.

Nel caso si introducano due sostituenti in un anello benzenico il risultato finale potrà dipendere dall'ordine con cui vengono introdotti. Se, ad esempio si vuole sintetizzare il Bromoacetofenone, il risultato sarà diverso se si esegue prima la brominazione o prima l'acilazione di Friedel-Crafts.

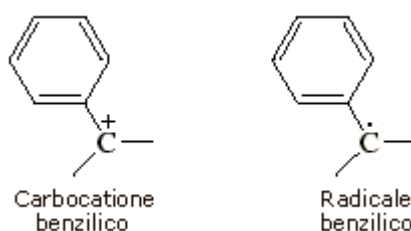
Se infatti si esegue prima la brominazione, il Bromo indirizza il secondo sostituente in para e si ottiene il p-Bromoacetofenone. Se invece si esegue prima l'acilazione, il gruppo acetile indirizza il secondo sostituente in meta e si ottiene il m-Bromoacetofenone.

11.6 Reazioni degli alchilbenzeni

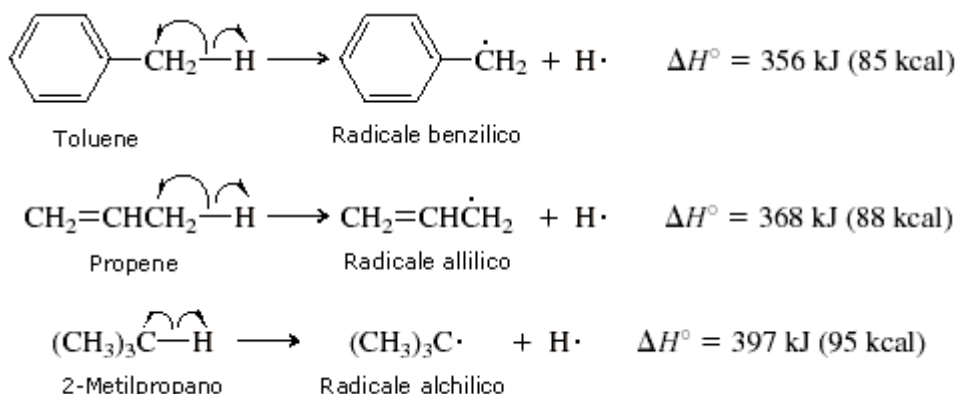
Un atomo di carbonio direttamente legato ad un anello benzenico è detto **carbonio benzilico**.



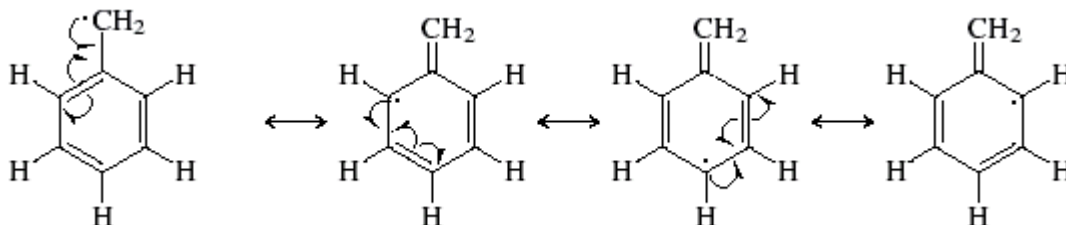
La posizione benzilica negli alchilbenzeni è analoga alla posizione alilica negli alcheni, ma il gruppo benzilico (C_6H_5 -) è un gruppo con un effetto coniugativo (o mesomero o di risonanza) maggiore rispetto al gruppo vinilico ($C=C$ -). Per lo stesso motivo un carbocatione o un radicale benzilico sono più stabili del loro analogo alilico.



Possiamo averne una chiara conferma confrontando le energie necessarie per ottenere un radicale benzilico, alilico ed alchilico



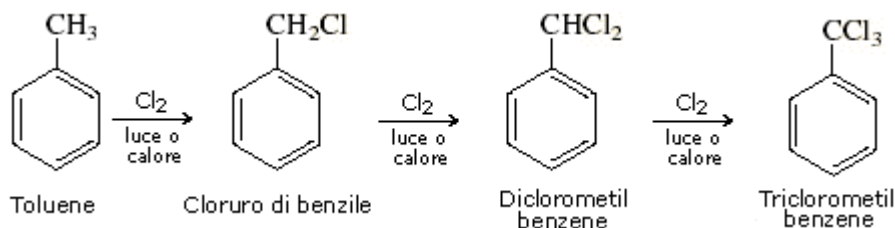
Come abbiamo già visto per il radicale alilico, anche il radicale (ed il carbocatione) benzilico è stabilizzato per risonanza.



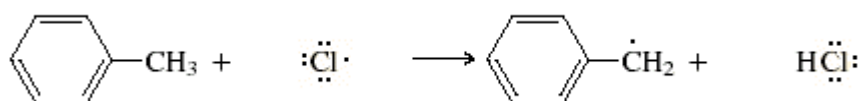
In termini di orbitali, nel radicale benzilico l'orbitale p non ibridato del carbonio benzilico si sovrappone all'anello π formando un unico sistema delocalizzato

11.6.1 Alogenazione radicalica degli alchilbenzeni

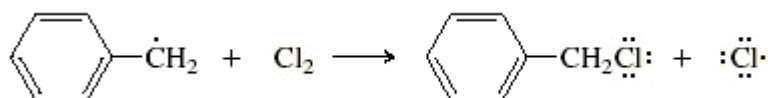
Grazie alla relativa facilità con cui si forma il radicale benzilico l'alogenazione radicalica degli alchilbenzeni avviene sempre in posizione benzilica.



La fase di propagazione della reazione avviene con attacco del toluene da parte di un radicale alogeno ($X\cdot$) e formazione del radicale benzilico e di una molecola di acido alogenidrico (HX)

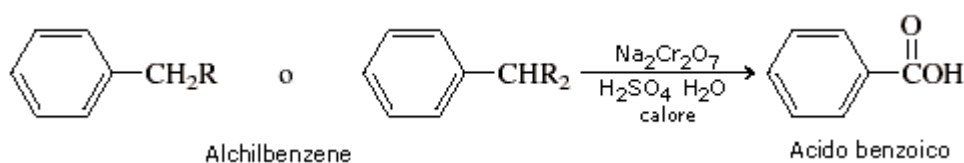


Il radicale benzilico attacca successivamente l'alogeno X_2 per dare l'alogenuro di benzile e riformare il radicale alogeno



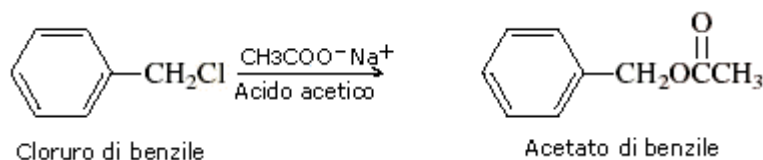
11.6.2 Ossidazione degli alchilbenzeni

Le reazioni degli alchilbenzeni con gli agenti ossidanti sono un altro esempio degli effetti attivanti dell'anello benzenico sulla posizione benzilica. L'acido cromico, ad esempio, è un forte ossidante, ma non reagisce né con il benzene, né con gli alcani. Tuttavia il carbonio benzenico di un alchilbenzene viene ossidato dall'acido cromico (preparato aggiungendo acido solforico ad una soluzione acquosa di dicromato di sodio) con formazione di acido benzoico.



11.6.3 Sostituzione nucleofila degli alogenuri benzilici

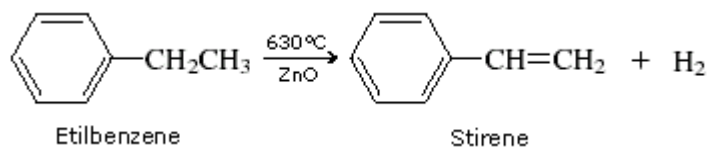
Gli alogenuri benzilici primari sono un substrato ideale per reazioni S_N2 , essendo estremamente reattivi nei confronti dei nucleofili e non andando incontro a reazioni di eliminazione.



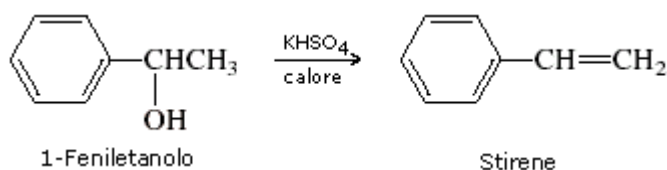
11.7 Sintesi degli alchenilbenzeni

Gli alchenilbenzeni vengono preparati con i metodi già visti per la sintesi degli alcheni: *deidrogenazione*, *disidratazione* e *deidroalogenazione*.

- La **deidrogenazione** di un alchilbenzene non è un metodo usato in laboratorio, ma viene comunemente utilizzato nell'industria per convertire l'etilbenzene nello stirene.



Per la sintesi in laboratorio vengono invece utilizzate la **disidratazione acido-catalizzata** di un alcol benzilico o la **deidroalogenazione** di un alogenuro benzilico attraverso reazioni di eliminazione E2.

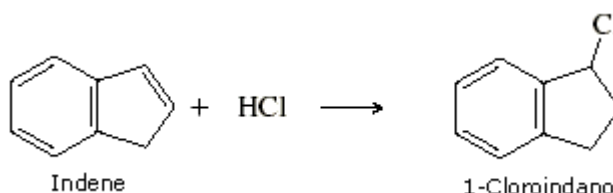


11.8 Reazioni degli alchenilbenzeni

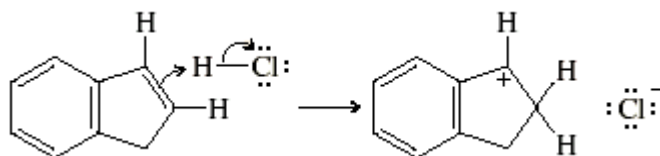
Gli alchenilbenzeni danno la maggior parte delle reazioni che caratterizzano gli alcheni.

- L'**idrogenazione** della catena laterale avviene molto più facilmente rispetto all'idrogenazione dell'anello aromatico e può dunque essere condotta in modo altamente selettivo, lasciando l'anello intatto.

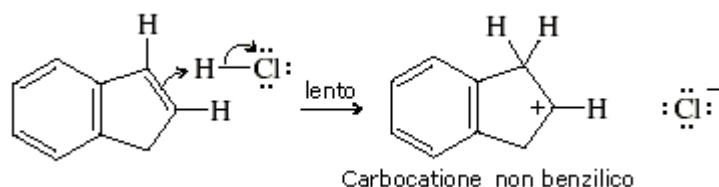
- Il doppio legame della catena laterale alchenilica è soggetto alle medesime reazioni di **addizione elettrofila** che sono caratteristiche degli alcheni. La regioselettività della reazione di addizione elettrofila è governata dalla capacità dell'anello aromatico di stabilizzare un carbocatione adiacente. Nell'addizione dell'acido cloridrico all'indene, ad esempio, si forma solo l'isomero 1-Cloroindano.



L'idrogeno si addiziona infatti al doppio legame in modo da dare un intermedio carbocationico sia benzilico che secondario e quindi particolarmente stabile

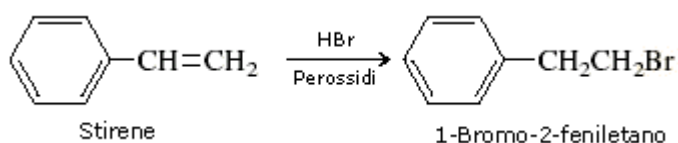


Il 2-Cloroindano non si forma perché la sua sintesi dovrebbe passare attraverso un carbocatione secondario, ma non benzilico e quindi meno stabile.

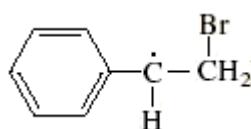


L'orientazione dell'addizione è dunque controllata dalla velocità relativa con cui si formano i due intermedi carbocationici. Il carbocatione benzilico, più stabile, si forma più velocemente e determina la regioselettività della reazione.

- In presenza di perossidi l'acido bromidrico si addiziona al doppio legame dello stirene con una regioselettività anti-Markovnikov.



La reazione è un'addizione radicalica e, ancora una volta, la regioselettività è governata dalla formazione dell'intermedio radicalico più stabile, quello benzenico. L'attacco al doppio legame viene infatti eseguito dal radicale alogeno $\text{Br}\cdot$ con formazione di un radicale intermedio benzilico.

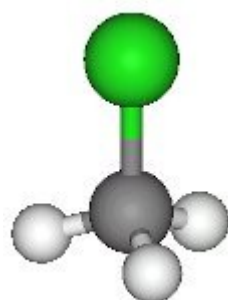


- La polimerizzazione dello stirene è una reazione importante dal punto di vista industriale per la sintesi del polistirene, un materiale plastico utilizzato per la fabbricazione di numerosi oggetti della vita quotidiana. E' una reazione a catena radicalica che avviene in modo analogo a quanto già visto per la polimerizzazione dell'etene (polietilene).

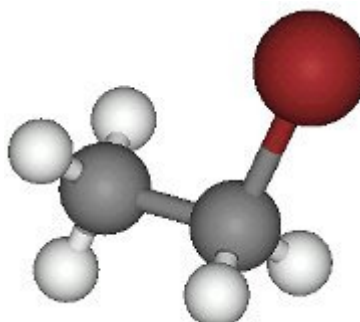
12 Alogenuri (Alogeno derivati)

Gli alogenuri alchilici sono dei composti organici derivati dagli alcani per sostituzione di uno o più atomi di idrogeno con altrettanti atomi di alogeni. Gli alogeni sono gli elementi del settimo gruppo (F, Cl, Br, I) e manifestano col carbonio solo il numero di ossidazione più piccolo (-1), per cui possono sostituire un atomo di idrogeno di un idrocarburo. aventi pertanto formula generale $C_nH_{(2n + 2 - m)}X_m$, dove X rappresenta convenzionalmente un qualsiasi alogeno.

Utili nella sintesi organica come solventi e come prodotti di partenza per la preparazione dei reattivi di Grignard e di molti altri composti organici.



Clorometano



Bromoetano

Se l'idrocarburo sostituito è alifatico si ottengono **alogenuri alchilici R-X**

CH_3Cl cloruro di metile (clorometano)

CH_2Cl_2 cloruro di metilene (diclorometano)

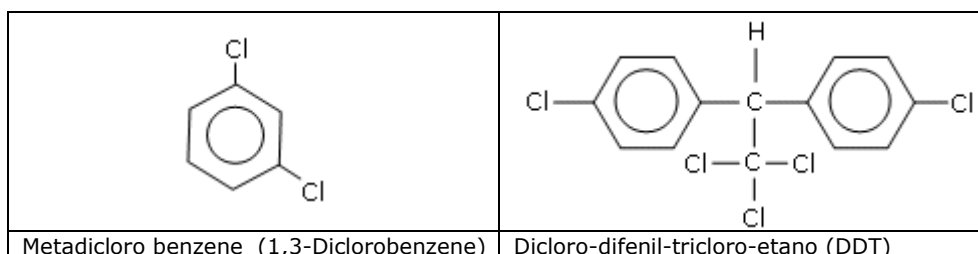
$CHCl_3$ **cloroformio** (triclorometano)

CCl_4 tetracloruro di carbonio (tetraclorometano)

$CCl_2=CHCl$ trielina (1,1,2-tricloroetene)

$CH_2=CHCl$ cloruro di vinile (cloroetene)

Se l'idrocarburo sostituito è aromatico si ottengono **alogenuri arilici Ar-X**

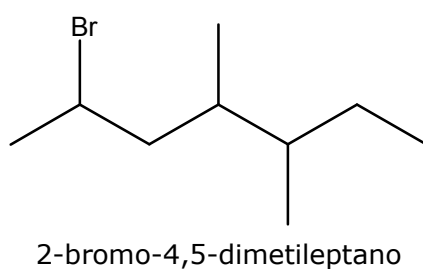
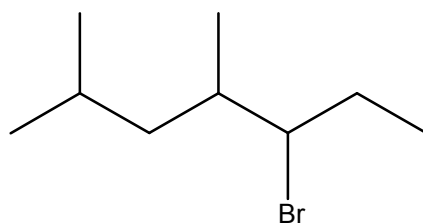


12.1 Nomenclatura IUPAC degli Alogenuri

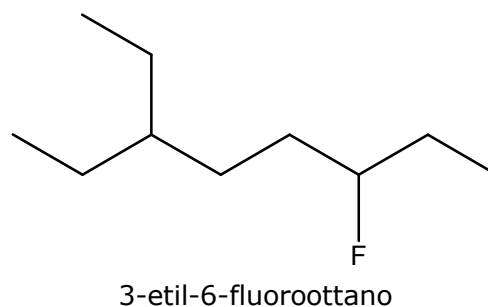
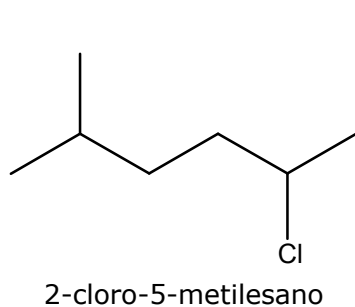
La nomenclatura IUPAC degli alogenuri alchilici segue regole simili a quella degli alcani. Gli atomi di alogeno sono considerati come gruppi sostituenti aventi la medesima priorità dei gruppi alchilici. La nomenclatura usa la radice della catena più lunga contenente l'alogeno,

numerata in modo da attribuire ai sostituenti (alogeno e gruppi alchilici) il numero più piccolo possibile

Esempi:



Se una catena laterale si trova in posizione simmetrica rispetto all'alogeno, il numero più basso spetta al sostituito che precede in ordine alfabetico



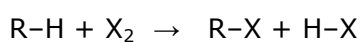
12.2 Preparazione degli alogenuri alchilici

Gli alogenuri alchilici si possono preparare per:

- *Alogenazione diretta degli alcani*
- Alogenazione degli alcheni
- Addizione di acidi alogenidrici agli alcheni
- Sostituzione del gruppo -OH degli alcoli

12.2.1 Alogenazione degli alcani

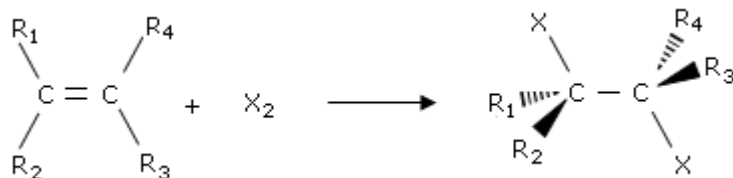
Ricordiamo che è una reazione di tipo radicalico (vedi § 6.4.2) e può essere anche esplosiva se fatta su alcani a catena corta. L'orientamento dell'alogenazione non può essere controllato.



- 1) $\text{X}\cdot\text{X} \rightarrow 2\text{X}\cdot$
- 2) $\text{R}\cdot\text{H} + \text{X}\cdot \rightarrow \text{R}\cdot + \text{H}\cdot\text{X}$
- 3) $\text{R}\cdot + \text{X}_2 \rightarrow \text{R}\cdot\text{X} + \text{X}\cdot$

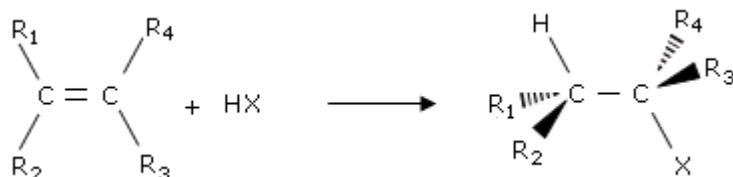
12.2.2 Alogenazione degli alcheni

La reazione è una **addizione elettrofila anti-coplanare**, con i due atomi di alogeno che si legano da parti opposte rispetto al piano dell'alchene (vedi § 7.3.3) per formare un dialogenuro vicinale.



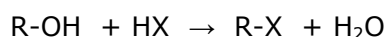
12.2.3 Addizione di acidi alogenidrici agli alcheni

La reazione di addizione può avvenire per via ionica o radicalica (vedi § 7.3.1). Nel primo caso (addizione elettrofila) la reazione segue la regola di Markovnikov, mentre nel secondo caso (addizione radicalica) la reazione avviene con una orientazione anti-Markovnikov.

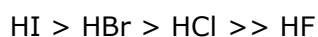


12.2.4 Reazione degli alcoli con acidi alogenidrici

La sostituzione del gruppo ossidrilico di un alcol con un alogeno è senza dubbio il metodo migliore per la preparazione degli alogenuri alchilici, in quanto consente il controllo sterico della reazione, nel senso che si può indirizzare l'alogeno dove si vuole.

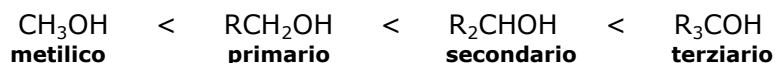


L'ordine di reattività degli acidi alogenidrici HX è parallelo alla loro acidità



L'acido iodidrico è usato raramente e la reazione dell'acido fluoridrico con gli alcoli non è un metodo utile per la sintesi di fluoruri alchilici.

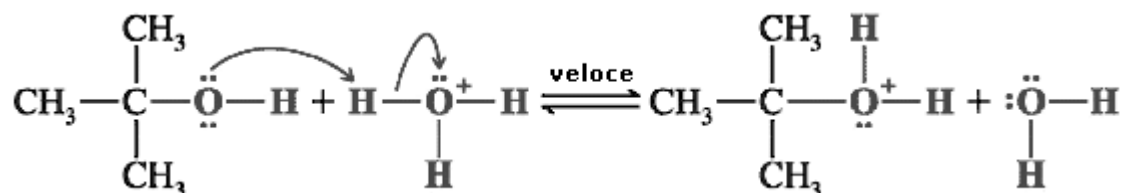
La reattività degli alcoli in questa reazione è la seguente



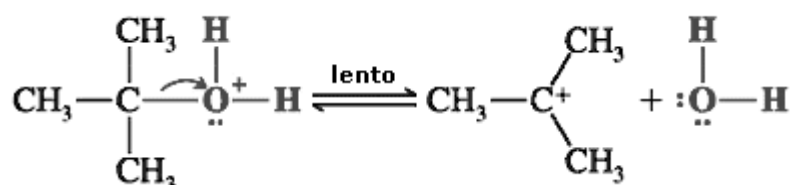
Gli alcoli terziari in presenza di acido cloridrico a temperatura ambiente vengono convertiti in pochi minuti nei corrispondenti cloruri alchilici, mentre gli alcoli primari e secondari non reagiscono abbastanza velocemente con l'acido cloridrico da rendere la reazione interessante dal punto di vista sintetico. Con gli alcoli primari e secondari è possibile utilizzare il più reattivo acido bromidrico, anche se sono comunque necessarie elevate temperature per aumentare la velocità della reazione.

La reazione di un alcol con un acido alogenidrico è una sostituzione nucleofila. Gli alcoli terziari, secondari, allilici e benzilici reagiscono tramite una S_N1 . Il meccanismo della reazione procede attraverso tre stadi.

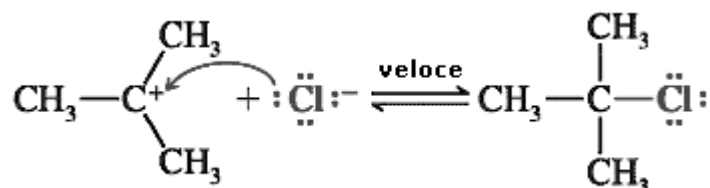
stadio 1 - Il gruppo ossidrilico (cattivo gruppo uscente) viene protonato e trasformato in questo modo in un buon gruppo uscente (H₂O). Si tratta di una reazione acido-base di Brønsted in cui l'alcol (base forte) viene trasformato nel suo acido debole coniugato, uno ione alchilossonio.



stadio 2 - Lo ione alchilossonio perde una molecola d'acqua (buon gruppo uscente) generando un carbocatione. È lo stadio lento (RDS) che determina la velocità complessiva della reazione.

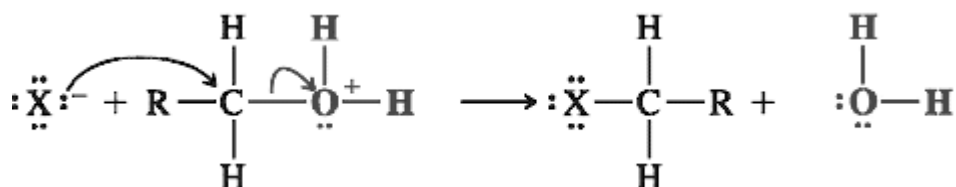


stadio 3 - il carbocatione reagisce con l'alogenuro (buon nucleofilo) per dare l'alogenoalcano

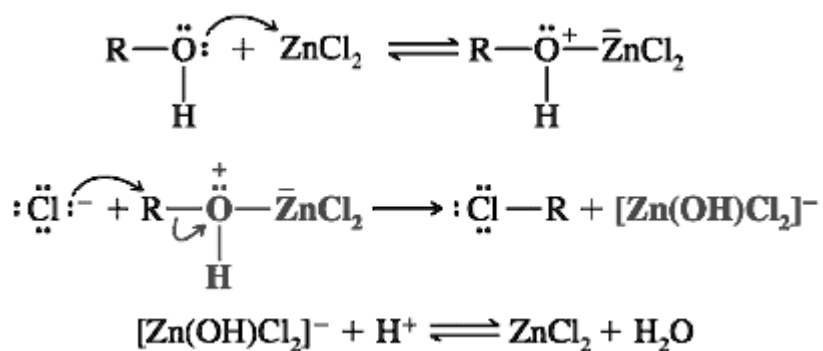


Si noti come il primo ed il terzo stadio sono bimolecolari (due reagenti), mentre il secondo stadio è unimolecolare (un solo reagente). Tuttavia, poiché è il secondo stadio che determina la velocità complessiva della reazione (Rate Determining Step), la reazione è definita S_N1 (sostituzione nucleofila unimolecolare). Poiché durante lo stadio lento è coinvolto un carbocatione, l'ordine di reattività degli alcoli (3° > 2° > 1°) è direttamente correlato all'ordine di stabilità dei carbocationi (3° > 2° > 1°).

Gli alcoli primari ed il metanolo reagiscono invece attraverso un meccanismo S_N2, in cui il nucleofilo (alogeno) attacca direttamente lo ione alchilossonio. Il gruppo uscente (H₂O) ed il gruppo entrante (alogeno) reagiscono in modo concertato mediante una rottura e formazione sincronizzata dei legami. Lo stadio lento della reazione (RDS) è bimolecolare.

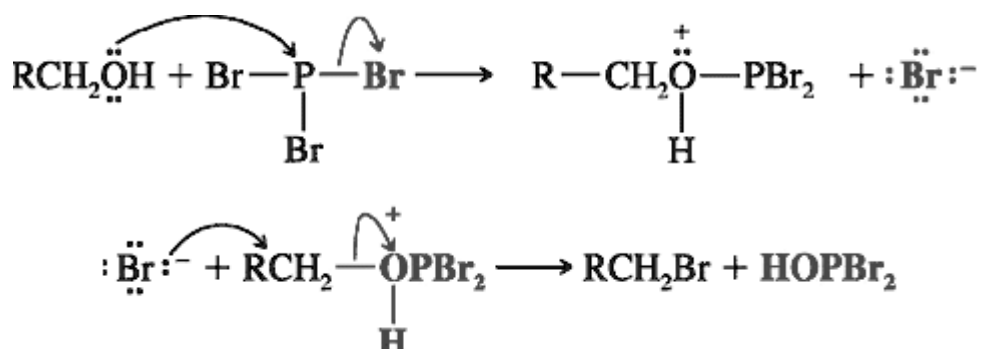
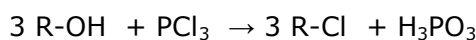
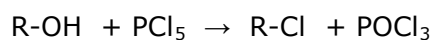


La reazione in questo caso è possibile solo con l'assistenza di un acido di Lewis come il cloruro di Zinco ZnCl₂

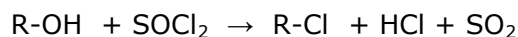


Gli alcoli primari e secondari reagiscono anche con agenti alogenanti diversi dagli acidi alogenidrici come PCl_3 , PCl_5 , SOCl_2 , detti **trasportatori di alogeno**.

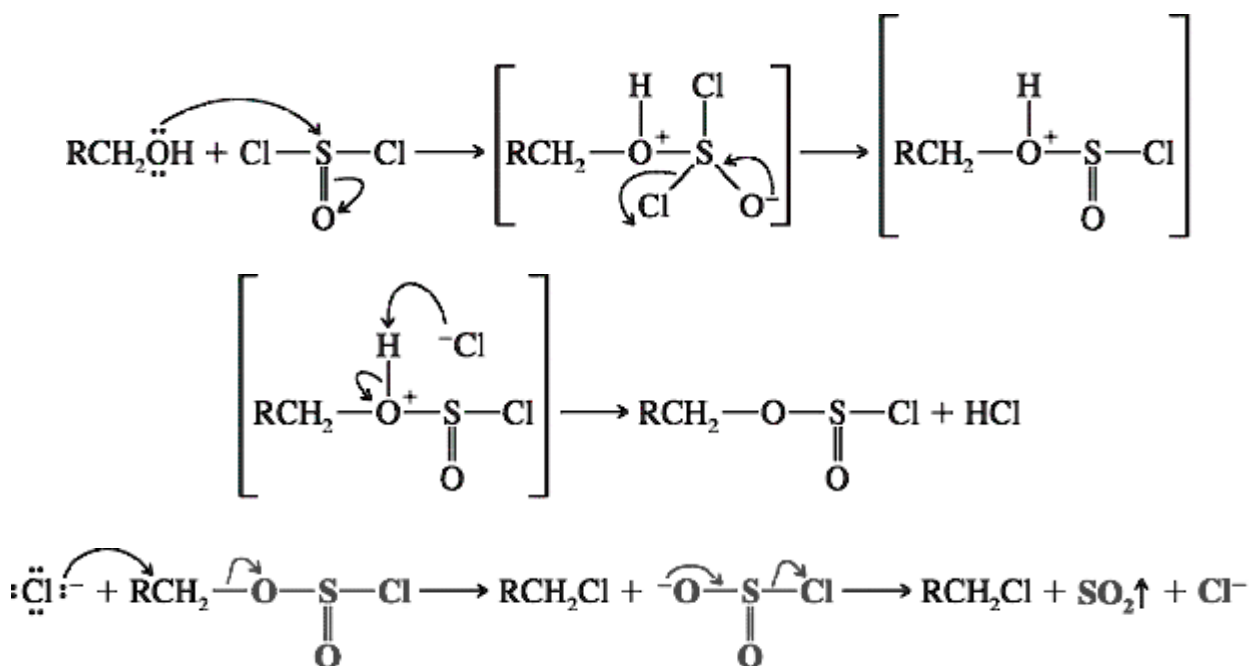
Usando i trasportatori di alogeno si ha il vantaggio che la reazione è irreversibile



Usando gli alogenuri di fosforo i prodotti secondari che si formano, ossicloruro di fosforo (POCl_3) e acido fosforoso (H_3PO_3), sono composti cosiddetti "*peciosi*", che rendono difficile la separazione (soprattutto la purificazione) dell'alogeno derivato. È quindi preferibile usare come agente alogenante il **cloruro di tionile**, SOCl_2



In questo caso i prodotti secondari sono costituiti da due composti *gassosi*, acido cloridrico e anidride solforosa, di facile eliminazione. Inoltre, lo stesso SOCl_2 è *molto volatile* (punto di ebollizione basso) e quindi, anche se utilizzato in eccesso, può essere facilmente allontanato per semplice riscaldamento. Per questo motivo, il cloruro di tionile è definito "*alogenante pulito*".

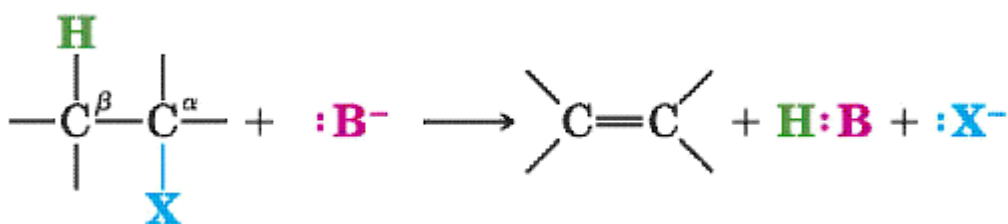


12.3 Reazioni degli alogeno derivati

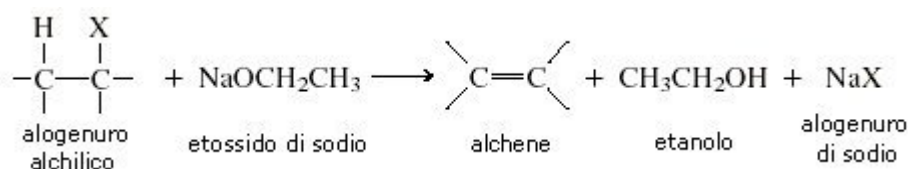
- Eliminazione per dare gli alcheni:
- Formazione dei reattivi di Grignard e dei composti di alchil-litio:
- Sostituzioni nucleofile

12.3.1 Deidroalogenazione: sintesi degli alcheni

Se trattati con una base forte gli alogenuri alchilici subiscono una E2 per dare i corrispondenti alcheni (vedi § 7.2.2).

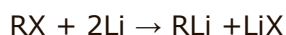
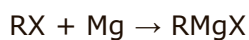


La reazione di eliminazione compete con la reazione di sostituzione e l'utilizzo di una base forte è necessario per favorirla.

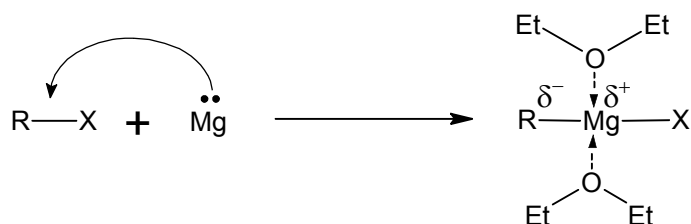


12.3.2 Formazione dei reattivi di Grignard e dei composti di alchil-litio:

Un alogenuro alchilico reagisce, in atmosfera secca o in etere, con magnesio o litio per dare rispettivamente un reattivo di Grignard RMgX o un composto di alchil-litio RLi . Il carbonio legato al metallo si comporta da carbanione



L'etere è un solvente adatto alla preparazione, perché i doppietti dell'ossigeno complessano il magnesio, stabilizzando il composto.

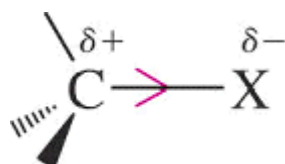


I Grignard hanno un legame carbonio-magnesio fortemente polarizzato ed il carbonio si comporta quindi come un carbanione mascherato.

12.3.3 Reazioni di sostituzione nucleofila

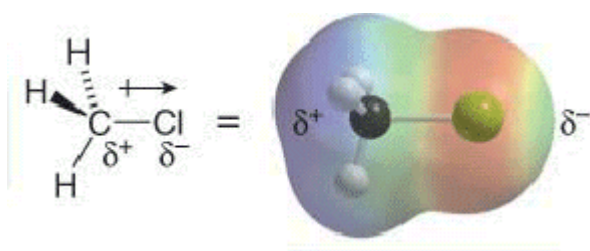
Gli alogeni, essendo piuttosto elettronegativi, tendono difficilmente a condividere i propri elettroni: sono basi molto deboli. Per questo motivo, quando sono legati ad un atomo di carbonio, possono essere facilmente "spostati" come anione da basi più forti. Gli ioni alogenuro sono dei buoni gruppi uscenti. Un alogenuro alchilico trattato con un nucleofilo tende a subire una sostituzione nucleofila.

L'alogeno attira su di sé il doppietto di legame, inducendo una parziale carica positiva sul carbonio adiacente.

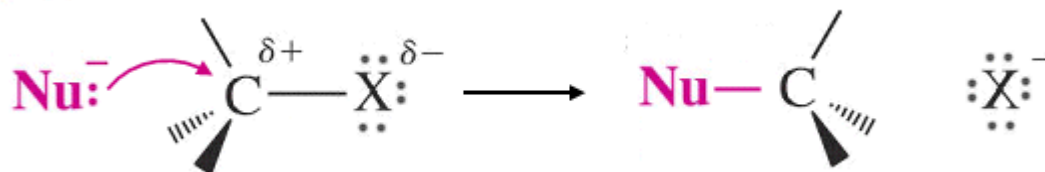


Il legame carbonio-alogeno C-X diventa meno polare, più lungo e più debole andando dal Fluoro all'Iodio

	C-F	C-Cl	C-Br	C-I
Lunghezza (ppm)	139	178	193	214
Forza (kJ mol^{-1})	472	350	293	239



Poiché i reagenti nucleofili cercano un "centro" relativamente positivo, cioè un nucleo con cui mettere in comune i loro elettroni, un carbonio al quale sia legato un alogeno è un centro ideale per una sostituzione nucleofila.



Gli alogenuri alchilici non rivestono grande interesse dal punto di vista biologico, se non per il fatto che molti alogenoderivati, specialmente quelli insaturi (ad es., cloruro di vinile, tricloroetilene), sono piuttosto tossici. Sono tuttavia molto importanti chimicamente in quanto reagiscono facilmente con molti reattivi nucleofili, formando una grande varietà di prodotti, tanto che qualsiasi derivato della serie alifatica può essere preparato a partire da alogenuri.

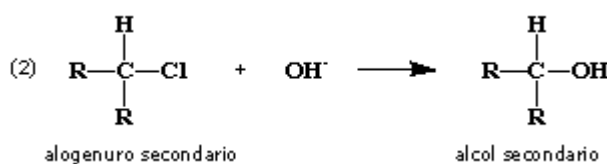
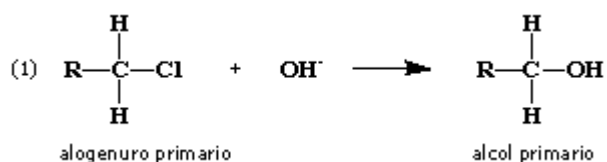
I reagenti nucleofili includono non solo ioni negativi come OH^- , CN^- , NO_2^- , ma anche basi neutre, come H_2O , NH_3 , la cui caratteristica comune è quella di avere *un doppietto elettronico non condiviso*.

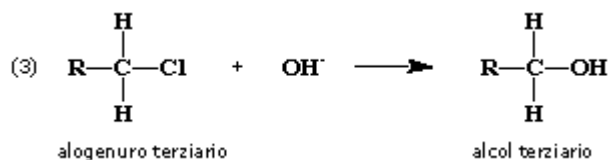
alogenuro	nucleofilo	Prodotto	
R-X	OH^-	R-OH	alcol
	CN^-	R-CN	nitrili
	H_2O	R-OH	alcol
	$\text{R}'\text{O}^-$	R-O-R'	etere
	SH^-	R-SH	tiolo
	$\text{R}'\text{S}^-$	R-S-R'	tioetere
	CN^-	R-C\equivN	nitrile
	$\text{R}'\text{-C}\equiv\text{C}^-$	R-C\equivC-R'	alchino
	$\text{R}'\text{-COO}^-$	R-COOR'	estere
	$\text{R}'_3\text{N}$	R-NR'_3⁺	sale di ammonio quaternario
	N_3^-	R-N$_3$	alchil azide
	NH_3	R-NH$_2$	ammina
	OH^-	R-OH	alcol

Cinetica della sostituzione nucleofila

La sostituzione nucleofila di un alogenuro alchilico può avvenire sia con un meccanismo $\text{S}_{\text{N}}1$ che $\text{S}_{\text{N}}2$. La scelta delle condizioni di reazione è importante poiché sono possibili anche le reazioni concorrenti $\text{E}1$ ed $\text{E}2$.

Prendiamo in considerazione le seguenti reazioni di sostituzione nucleofila:





Si può dimostrare sperimentalmente che la reazione (1) è del **secondo ordine** (S_N2), poiché per farla procedere più velocemente occorre aumentare sia la concentrazione dell'alogenoderivato, sia quella dell'idrossido OH^- .

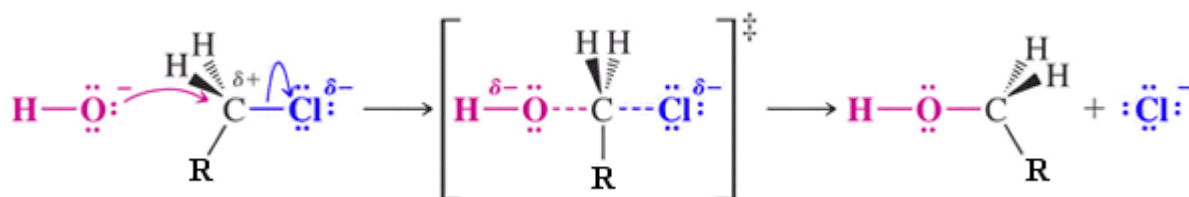
$$v = k [\text{RCH}_2\text{Cl}] [\text{OH}^-]$$

La reazione (3) è invece del **primo ordine** (S_N1), poiché la sua velocità dipende *esclusivamente* dalla concentrazione dell'alogenoderivato ed è indipendente da quella di OH^- .

$$v = k [\text{R}_3\text{CCl}]$$

La reazione (2) ha un "andamento", diciamo così, intermedio, in cui i due meccanismi "convivono" in proporzioni diverse in relazione alle condizioni di reazione.

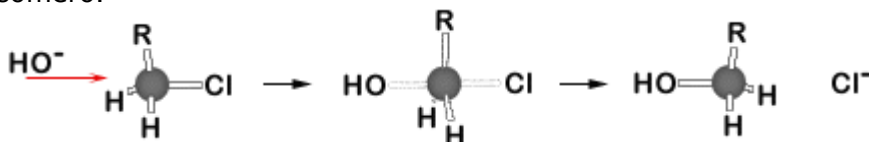
S_N2 : Il fatto che la reazione (1) segua una cinetica del secondo ordine significa che essa richiede l'urto fra una molecola di alogeno derivato ed uno ione idrossido OH^- . In questa reazione l' OH^- si mantiene il più lontano possibile dall'atomo di alogeno, attacca cioè la molecola dalla parte opposta rispetto all'alogeno.



Quando l'urto ione idrossido-alogenuro ha una energia sufficiente, si forma il legame C-OH e si spezza il legame C-Cl. Si può notare come nello stato di transizione il carbonio sia pentacoordinato, mentre i due atomi di idrogeno, il gruppo R e l'atomo di carbonio giacciono sullo stesso piano, con angoli di legame di circa 120° .

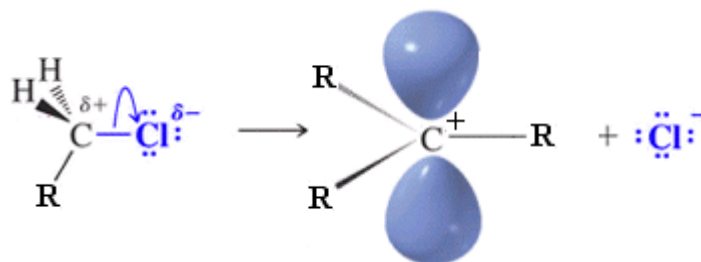
Contemporaneamente si indeboliscono le interazioni ione-dipolo fra l' OH^- e il solvente e si intensificano quelle fra alogenoione e solvente.

Si noti infine come una reazione S_N2 provochi una inversione stereochimica completa della configurazione molecolare. Se il carbonio è stereogenico (quattro sostituenti diversi) si forma un solo stereoisomero.

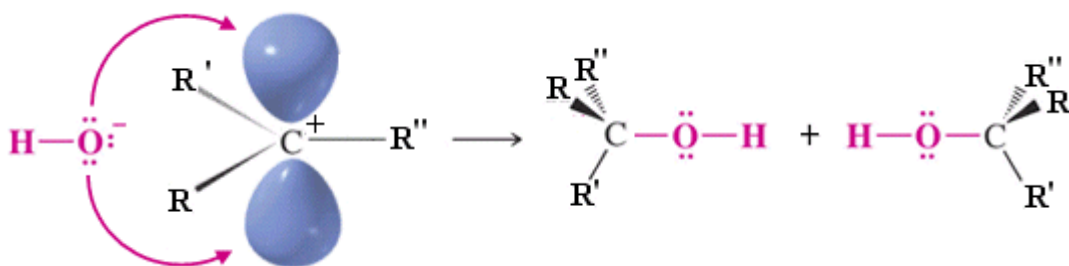


Questo fatto è stato provato sperimentalmente ed è anzi grazie a questa osservazione che si è potuto dimostrare che nelle reazioni S_N2 il reagente attacca la molecola dalla parte opposta rispetto al gruppo uscente.

S_N1 : Il fatto che la velocità di reazione nella (3) non dipenda dalla $[\text{OH}^-]$, significa che il passaggio che controlla la reazione (RDS) non prevede l'intervento dell'ossidrilico. Questo passaggio è il primo ed implica la rottura di un legame carbonio-alogeno con formazione di un intermedio carbocationico relativamente stabile. L'energia necessaria per questo processo è fornita dalla costituzione di interazioni ione-dipolo fra l'alogeno e il solvente polare.



Il carbocatione reagisce poi rapidamente (passaggio veloce) con l' OH^- per dare un alcol terziario. Il carbocatione è ibridato sp^2 e l'attacco dell'ossidrile può avvenire indifferentemente su uno o sull'altro lobo dell'orbitale p vuoto. Se il carbonio è stereogenico si formano entrambi gli enantiomeri (racemizzazione).

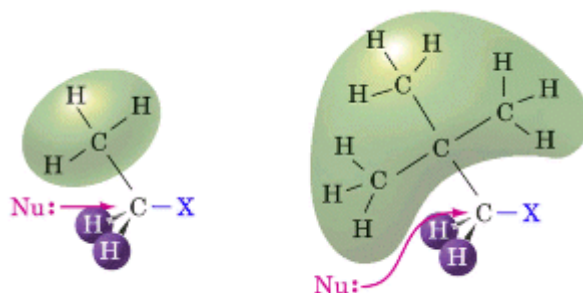


Gli alogenuri secondari infine possono reagire con uno o entrambi questi meccanismi. Un'alta concentrazione di OH^- fa sì che l'alogenuro secondario reagisca secondo una $\text{S}_{\text{N}}2$, mentre una bassa concentrazione di OH^- fa sì che la reazione sia una $\text{S}_{\text{N}}1$.

Si noti che con un alogenuro alchilico secondario non si ottiene mai un prodotto completamente racemizzato, ne' un enantiomero puro, ma percentuali diverse dei due enantiomeri a seconda che prevalga la $\text{S}_{\text{N}}1$ o la $\text{S}_{\text{N}}2$

La natura dell'alogenuro (primario, secondario o terziario) non è l'unico fattore che influenza il meccanismo di reazione.

Se, ad esempio, i sostituenti legati al carbonio elettrofilo che subisce l'attacco nucleofilo sono particolarmente voluminosi l'attacco del nucleofilo risulta difficoltoso. L'**ingombro sterico** è un fattore in grado di rallentare notevolmente una $\text{S}_{\text{N}}2$ rendendo così competitiva una $\text{S}_{\text{N}}1$. Ad esempio un alogenuro alchilico primario con un sostituito neopentilico reagisce circa 10^5 volte più lentamente di un alogenuro primario con un sostituito metilico.

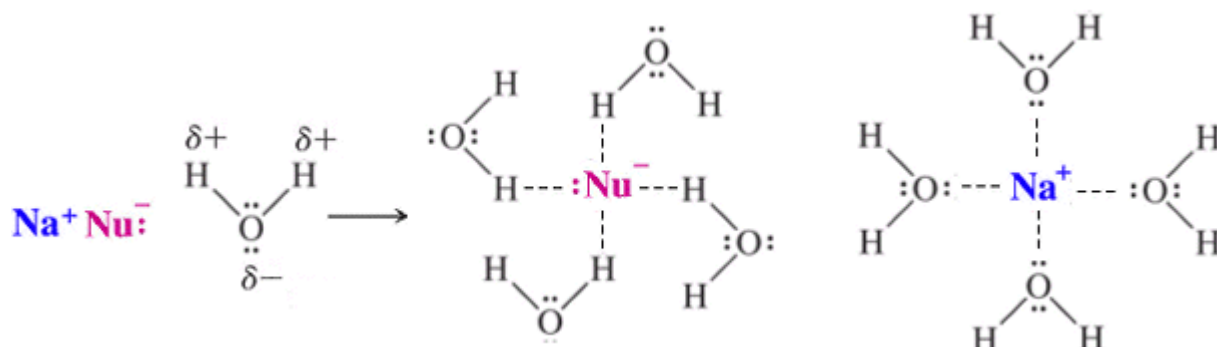


La velocità di una $\text{S}_{\text{N}}2$ non dipende solo dalla concentrazione, ma anche dalla **forza del nucleofilo**. Un nucleofilo forte reagisce più rapidamente di un nucleofilo debole.

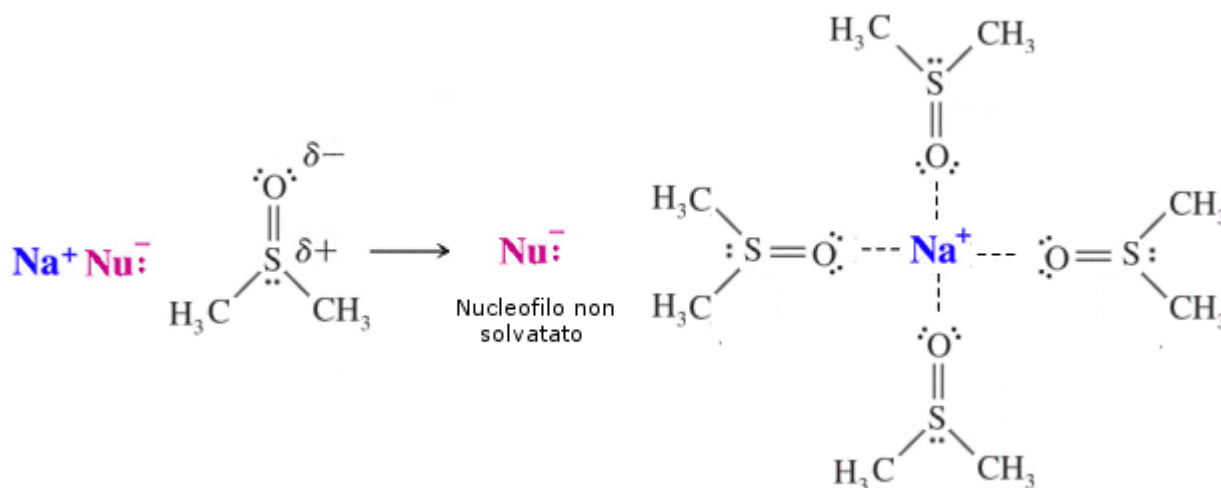
La velocità di una $\text{S}_{\text{N}}2$ dipende infine dal **tipo di solvente**. I solventi polari protici, che hanno un atomo di idrogeno legato ad un atomo molto elettronegativo (H_2O , alcoli etc) tendono a solvatare il nucleofilo rendendolo meno reattivo e diminuendo in tal modo la velocità di una

S_N2 . Una S_N2 viene quindi favorita da solventi polari aprotici, come ad esempio il Dimetilsolfossido (DMSO).

Un solvente polare protico presenta il suo polo positivo in corrispondenza dell'atomo di Idrogeno, in una posizione stericamente non impedita, capace di solvatare facilmente il nucleofilo



Un solvente polare aprotico (privo di idrogeno) presenta invece il suo polo positivo in una posizione stericamente impedita. Svolge la sua funzione di solvente solo grazie al suo polo negativo, con il quale è in grado di solvatare la controparte cationica del nucleofilo (ovviamente in caso di nucleofili anionici), mentre lascia il nucleofilo "nudo".



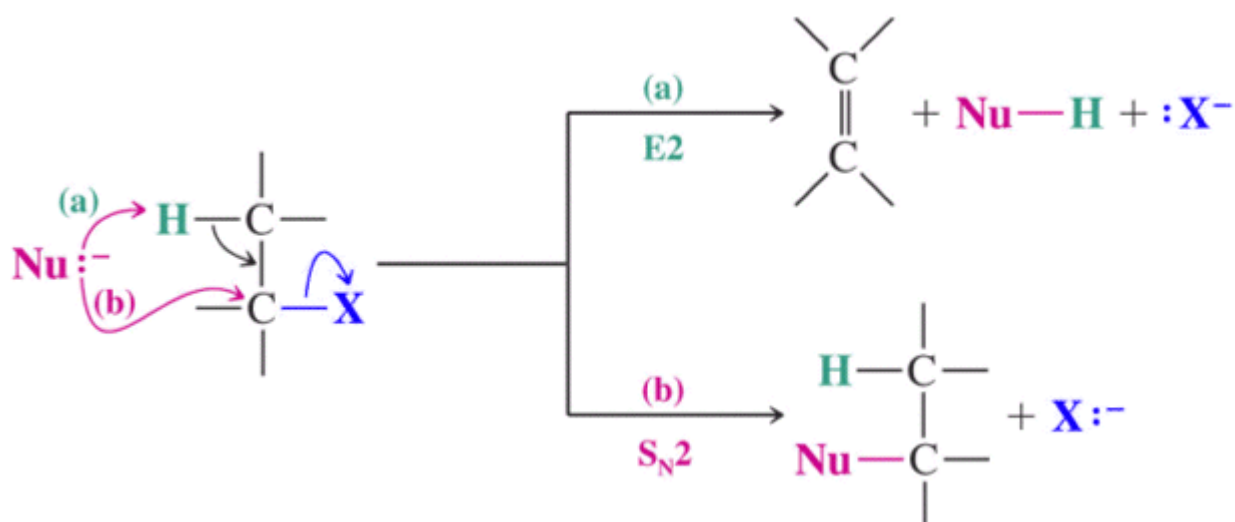
I solventi protici favoriscono inoltre la S_N1 essendo in grado di solvatare il gruppo uscente anionico, stabilizzandolo.

In generale, poi, l'eventuale effetto inibente di un solvente polare protico sul nucleofilo, dipende dalle **dimensioni del nucleofilo**. I nucleofili di piccole dimensioni vengono solvatati più efficacemente e quindi risultano meno reattivi dei nucleofili di dimensioni maggiori.

	S_N1	S_N2
Substrato	3°	Metilico, 1° o 2°
Nucleofilo	Debole	Forte
Solvente	Polare protico	Polare aprotico

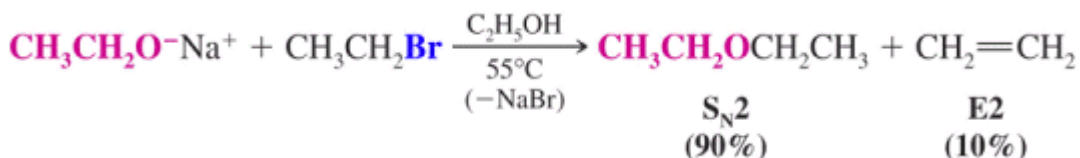
12.3.4 Competizione Sostituzione Nucleofila/Eliminazione

Una S_N2 compete con una $E2$. Se il nucleofilo è una base troppo forte, invece di sostituirsi al gruppo uscente, estrae l'idrogeno portato dal carbonio ad esso adiacente portando ad una reazione di eliminazione.

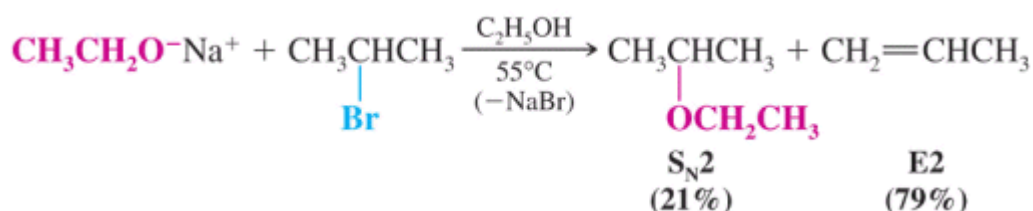


L'effetto che una base forte ha sulla competizione $S_N2/E2$ dipende anche dal tipo di substrato e dalla dimensioni della base

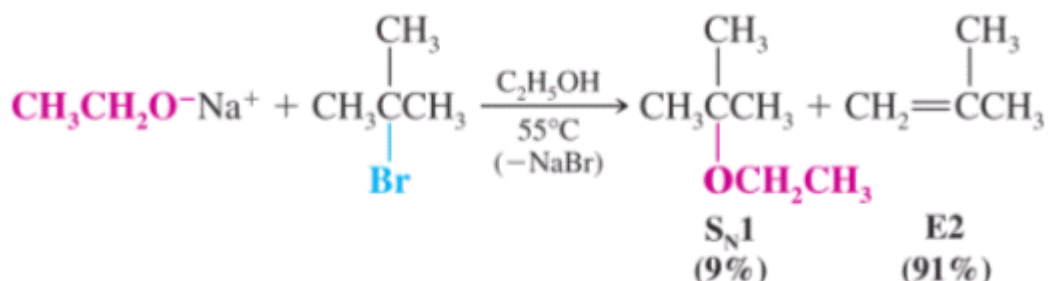
- Su di un substrato primario, una base forte di piccole dimensioni, come ad esempio l'etossido, è in grado comunque di attaccare il carbonio e la S_N2 risulta favorita



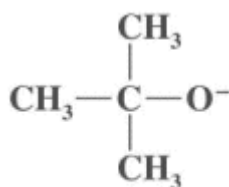
- Su di un substrato secondario, anche una base forte di piccole dimensioni inizia ad avere difficoltà ad accedere al carbonio stericamente ingombro e la $E2$ diventa competitiva.



- Nel caso di substrati terziari l'eliminazione compete con una S_N1 . L'accesso al carbonio da parte della base forte è stericamente impedito e la $E2$ diventa predominante, specialmente ad alte temperature.



In generale la reazione di eliminazione è favorita dalle alte temperature e da basi stericamente ingombre, come il terz-butossido, che non sono in grado di accedere al carbonio per la sostituzione.

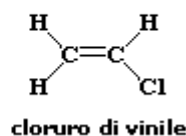
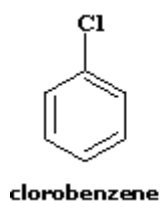


terz-butossido

Per favorire la sostituzione è necessario scegliere dei nucleofili forti, di piccole dimensioni, che siano tuttavia delle basi deboli. Per la relazione esistente tra nucleofilia e basicità, vedi il paragrafo 4.10.1.

12.4 Alogeno derivati insaturi

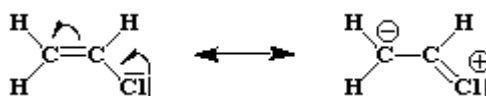
In questi composti l'alogeno è legato direttamente ad un atomo di carbonio ibridato sp^2 .



Esistono strette analogie nelle proprietà degli alogenuri **vinilici** e **arilici**. Si può osservare innanzitutto come entrambi siano scarsamente reattivi (a differenza degli alogenuri alchilici) verso reazioni di sostituzione nucleofila.

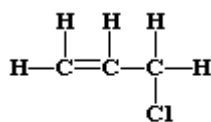
A proposito dell'influenza dei sostituenti negli idrocarburi aromatici, abbiamo visto come gli alogeni abbiano un duplice effetto: uno, **induttivo**, che tende ad impoverire l'anello di elettroni a causa della loro forte elettronegatività ed uno, **mesomero**, che tende a rifornire l'anello di elettroni a causa della possibilità di formare doppi legami con esso.

Un comportamento analogo può essere ipotizzato anche per gli alogenuri vinilici. Per il cloruro di vinile si possono scrivere due strutture risonanti e, come si vede, il legame C - Cl è qualcosa di più di un legame semplice, potendo avere caratteristiche di doppio legame:



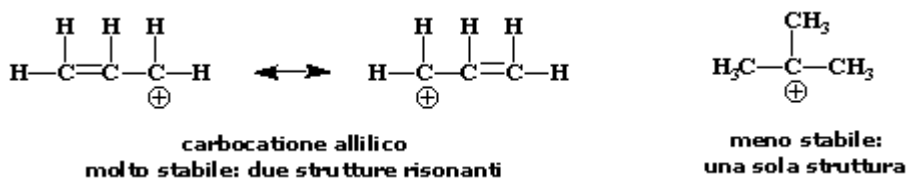
Come già fatto in precedenza, si potrebbe anche affermare che, poiché il carbonio legato all'alogeno ha ibridazione sp^2 , il legame C - Cl nel cloruro di vinile è più corto e più forte del legame tra l'alogeno e il carbonio sp^3 di un alogenuro saturo, avendo meno carattere "p" e più carattere "s". Queste osservazioni hanno in effetti un riscontro sperimentale, nel cloruro di vinile (e nel clorobenzene) il legame C - Cl misura ca. 169 ppm, mentre è circa 179 ppm negli alogenuri alchilici. Di conseguenza, essendo il legame C - Cl più forte negli alogeno derivati insaturi, questi sono **meno reattivi** degli alogenuri alchilici rispetto alle reazioni di sostituzione nucleofila.

Con il cloruro di allile, il termine superiore della serie, si ritorna al caso di un alogenuro alchilico saturo: l'alogeno è infatti legato ad un atomo di carbonio sp^3 , per cui l'effetto induttivo favorisce il distacco dell'alogeno e rende facile la sostituzione nucleofila.



cloruro di allile

L'alogenuro allilico è infatti più reattivo dell'alogenuro vinilico, poiché il corrispondente carbocatione è piuttosto stabile. E' addirittura più reattivo di un alogenuro alchilico terziario poiché il carbocatione allilico, essendo stabilizzato per risonanza, è più stabile di un carbocatione terziario.



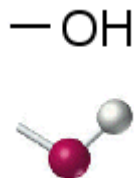
12.5 Alogenuri arilici

Gli alogenuri aromatici possono essere preparati per alogenazione con un alogeno in presenza di AlCl_3 . Abbiamo già esaminato in dettaglio l'effetto degli alogeni sull'anello benzenico: è un effetto *disattivante, orto-para* orientante.

Con le stesse argomentazioni usate per gli alogenuri vinilici è possibile affermare che anche nel clorobenzene il legame C-Cl è piuttosto forte. Anche gli alogenuri arilici daranno quindi difficilmente reazioni di sostituzione nucleofila. Infatti, mentre un alcol può essere preparato da un alogenuro alchilico in determinate condizioni, un fenolo non può essere preparato nello stesso modo, neppure a temperature molto elevate; occorrono invece condizioni ben più drastiche (fusione alcalina) che danno un'idea della scarsa reattività degli alogenuri arilici di fronte a reazioni di sostituzione nucleofila.

13 Alcoli, Dioli e Tioli

Gli **alcoli** derivano dagli idrocarburi per sostituzione di un idrogeno con un gruppo idrossido (ossidrile o idrossile) -OH ed hanno pertanto formula generale $C_nH_{(2n+2)}O$.

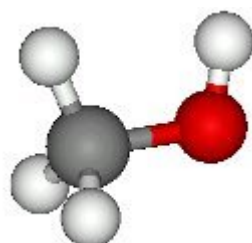


I **dioli** sono alcoli in cui sono presenti due gruppi idrossido. I **tioli** sono caratterizzati dalla presenza del gruppo solfidrilico (-SH). Si tratta di composti che presentano diverse analogie con gli alcoli e per questo motivo verranno trattati insieme. I **fenoli**, in cui il gruppo ossidrilico è legato ad un anello aromatico (Ar-OH) presentano invece sufficienti differenze con gli alcoli da giustificare una trattazione separata

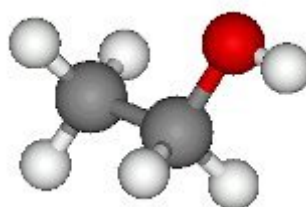
Caratteristiche fisiche degli alcoli

I più leggeri tra gli alcoli sono liquidi a temperatura ambiente, incolori, con odori caratteristici e miscibili con l'acqua. Una stima grossolana della miscibilità in acqua di un alcol (ma anche di un diolo o di un etere) può essere fatta a partire dalla sua formula molecolare. Sono in genere miscibili quei composti che hanno fino a 4 atomi di carbonio per ogni atomo di ossigeno nella loro struttura. La miscibilità in acqua degli alcoli, nonché il loro elevato punto di ebollizione rispetto ad altre molecole organiche di simili dimensioni e strutture è spiegato tramite la formazione di legami a idrogeno tra l'idrogeno del gruppo -OH e l'ossigeno delle molecole vicine.

Desinenza: **olo**.

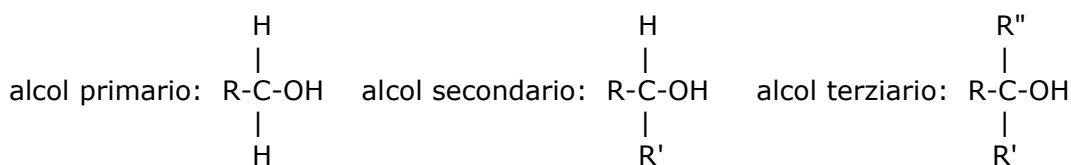


Metanolo



Etanolo

Dal punto di vista della loro struttura chimica, gli alcoli sono classificati come *primari*, *secondari* o *terziari* in funzione del numero di gruppi alchilici legati all'atomo di carbonio cui è legato il gruppo -OH:



tale classificazione ha effetto anche sulla reattività chimica dell'alcol stesso.

Alcoli primari. Quando un atomo di carbonio è legato ad un solo atomo di carbonio o a tutti atomi di idrogeno è detto primario, analogamente un alcol è detto primario se l'ossidrile è legato ad un carbonio primario, sono esempi di alcoli primari:

CH₃OH alcol metilico (metanolo)

CH₃CH₂OH alcol etilico (etanolo)

CH₃CH₂CH₂OH alcol n-propilico (1-propanolo)

CH₃CH₂CH₂CH₂OH alcol n-butilico (1butanolo)

$$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{OH} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$$
 alcol isobutilico (2metil-1propanolo)

Alcoli secondari. Quando un atomo di carbonio è legato a due diversi atomi di carbonio è detto secondario, analogamente un alcol è detto secondario se l'ossidrile è legato ad un carbonio di questo tipo, sono esempi di alcoli secondari:

$$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CHCH}_3 \\ | \\ \text{OH} \end{array}$$
 alcol isopropilico (2 propanolo)

$$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_3 \\ | \\ \text{OH} \end{array}$$
 alcol sec-butilico (2 butanolo)

Alcoli terziari. Un atomo di carbonio legato a tre diversi atomi di carbonio è detto terziario, così per l'alcol, sono esempi di alcoli terziari:

$$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3\text{CCH}_3 \\ | \\ \text{OH} \end{array}$$
 alcol ter-butilico (2-metil-2propanolo)

Polialcoli o glicoli

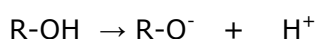
$$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ | \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$$

Glicole etilenico
(1,2 etandiolo)

$$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ | \\ \text{CHOH} \\ | \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$$

Glicerina o glicerolo
(1,2,3 propantriolo)

Gli alcoli sono acidi molto deboli, infatti possedendo un gruppo ossidrile si dissociano in uno ione **alcossido RO⁻** (o alcolato) e in un idrogenione

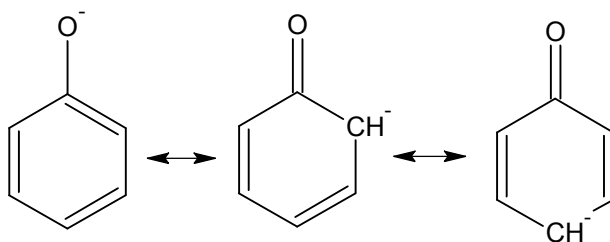


In assenza di gruppi elettron-attrattori (che ne aumentano l'acidità) e di gruppi elettron-repulsori (che ne diminuiscono l'acidità) i valori di K_a sono intorno a 1·10⁻¹⁵.

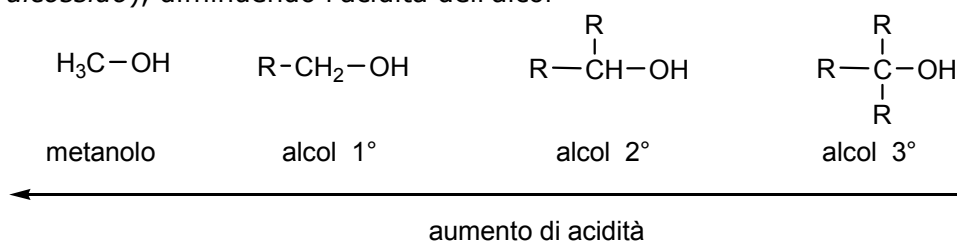
Ad esempio, il trifluoroetanolo CF₃-CH₂OH è un acido meno debole dell'etanolo poiché la presenza dei tre atomi di fluoro stabilizza l'anione trifluoroetanoato per effetto induttivo.

Metanolo e etanolo hanno una forza acida simile a quella dell'acqua. Gli alcoli con catene ingombranti sono meno acidi perchè l'ingombro rende difficile la solvatazione degli ioni alcossido. Non è possibile ottenere alcossidi facendo reagire l'alcol con un idrossido, poiché gli alcossidi sono basi più forti degli idrossidi e la reazione è tutta spostata verso i reagenti. E' invece possibile ottenerli facendo reagire gli alcoli direttamente con i metalli alcalini.

I fenoli sono acidi più forti degli alcoli perché l'anione **fenato** (o *fenossido*) è stabilizzato dalla risonanza di più strutture limite.



I gruppi alchilici hanno un effetto induttivo elettrondonatore e quindi destabilizzano l'anione **alcolato** (o *alcoossido*), diminuendo l'acidità dell'alcol



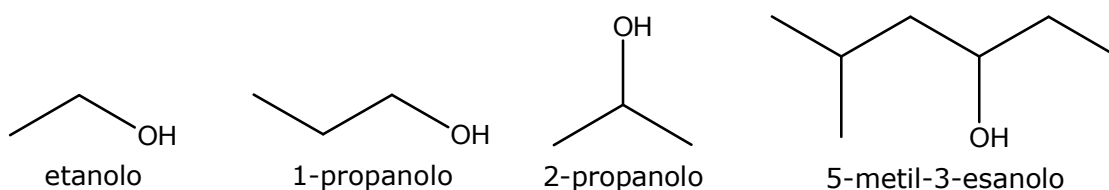
Gli alcoli sono deboli basi di Brønsted. La basicità è dovuta ai doppietti non condivisi sull'ossigeno in quale può legare un protone proveniente da un acido formando ioni **alchilossonio** $\text{R}-\text{OH}_2^+$. Tale protonazione costituisce il primo passaggio di due importanti reazioni degli alcoli, la disidratazione ad alcheni e la trasformazione in alogenuri alchilici.

13.1 Nomenclatura IUPAC di alcoli, dioli e tioli

La nomenclatura IUPAC degli alcoli usa la radice della catena più lunga contenente il gruppo idrossido e la desinenza -olo. La catena principale viene numerata in modo da attribuire al carbonio legato al gruppo alcolico il numero più basso possibile

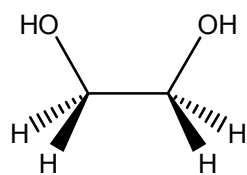
Quando il gruppo -OH viene considerato un gruppo sostituito, prende il nome di "idrossi-".

Esempi

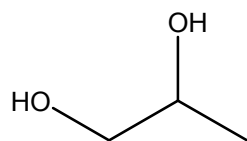


La nomenclatura IUPAC dei dioli usa la radice della catena più lunga contenente entrambi i gruppi idrossili e la desinenza -diolo. La catena principale viene numerata in modo da attribuire agli atomi di carbonio legati ai due gruppi alcolici il numero più basso possibile.

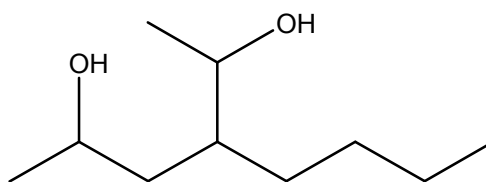
Esempi



1,2-etandiolo
(Glicole etilico)



1,2-propandiolo
(Glicole propilenico)

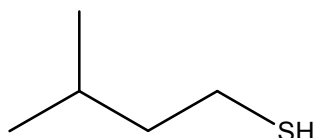


3-butil-2,5-esandiolo

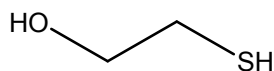
La *nomenclatura IUPAC dei tioli* usa la radice della catena più lunga contenente il gruppo solfidrilico e la desinenza -tiolo. La catena principale viene numerata in modo da attribuire all'atomo di carbonio legato al gruppo -SH il numero più basso possibile

Quando il gruppo -SH viene considerato un gruppo sostituito, prende il nome di "mercapto-".

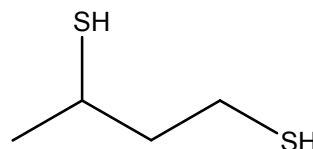
Esempi



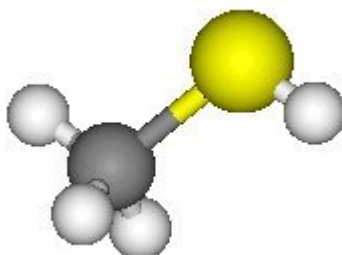
3-metil-1-butantiolo



2-mercaptoetanolo



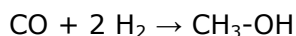
1,3-butanditiolo



Metantiolo

13.2 Preparazione degli alcoli

Il metanolo (o alcol metilico, o spirito di legno) veniva preparato per distillazione secca del legno - da cui il nome. Oggi si produce principalmente per idrogenazione catalitica dell'ossido di carbonio

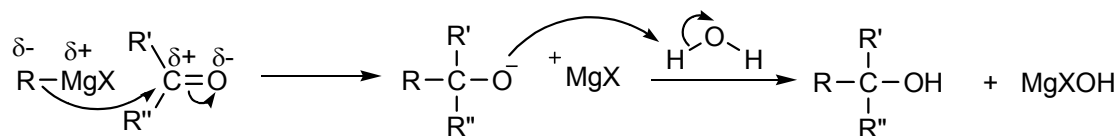
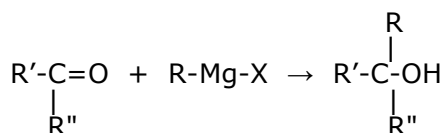


L'etanolo (o alcol etilico, o spirito di vino), viene prodotto per fermentazione degli zuccheri nelle bevande alcoliche, ma quello per uso industriale viene principalmente prodotto per idratazione dell'etilene

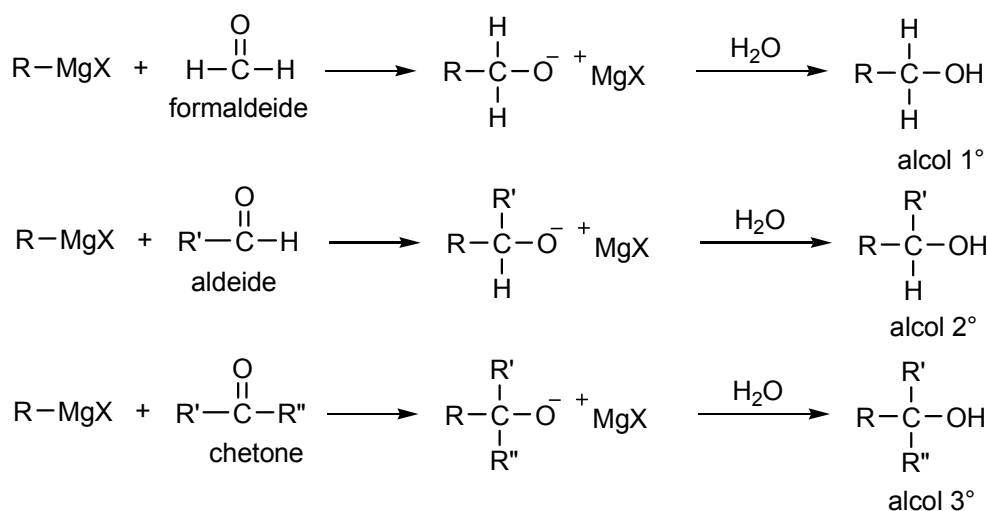


13.2.1 Addizione di carbanioni ad aldeidi o chetoni.

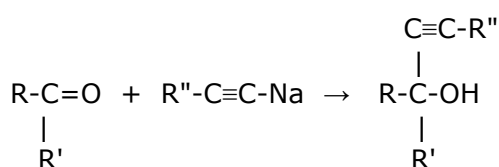
Come fonte di carbanioni si possono usare composti organometallici, ossia composti organici aventi un atomo di un metallo direttamente legato ad un atomo di carbonio. Un esempio è rappresentato dai reattivi di Grignard



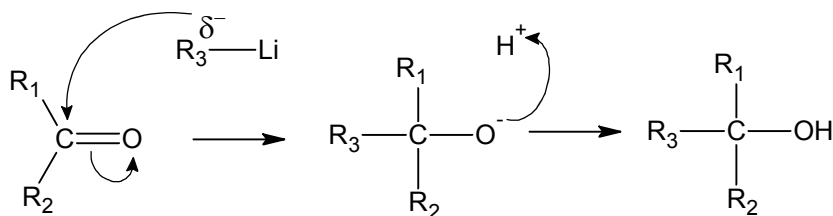
I reattivi di Grignard reagiscono con la formaldeide, le aldeide ed i chetoni per dare rispettivamente alcoli primari, secondari e terziari



un altro carbanione utilizzabile è l'anione acetiluro

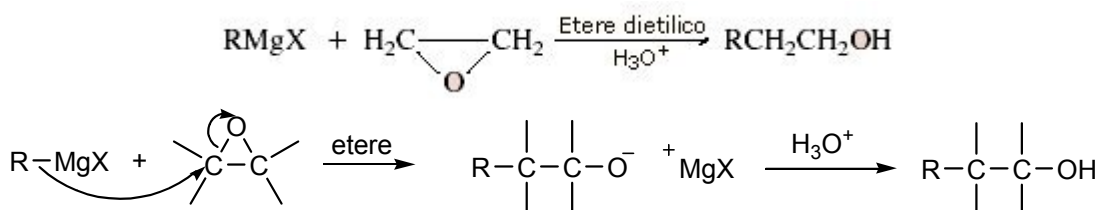


Usando composti di organolitio, la parte organica del composto di litio attacca il carbonile. L'anione che ne risulta viene protonato per dare un alcool.



13.2.2 Reazione di epossidi con reattivi di Grignard

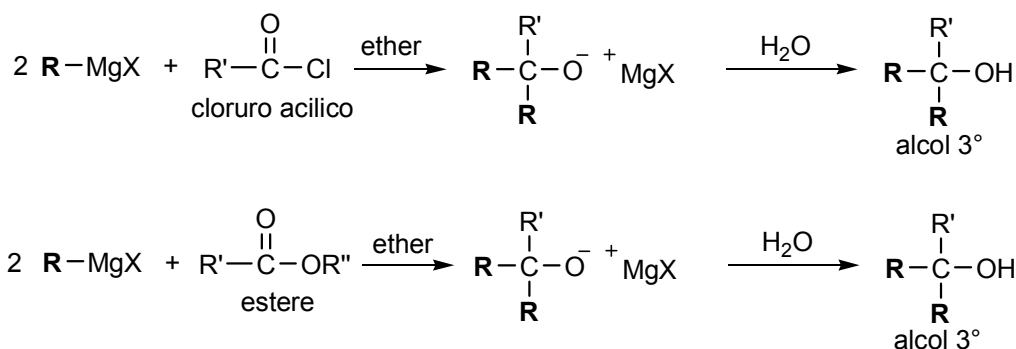
I reattivi di Grignard reagiscono con l'ossido di etilene per formare alcoli primari che contengono due atomi di carbonio in più rispetto al gruppo alchilico presente nel Grignard



I composti di organolitio reagiscono con gli epossidi in modo analogo

13.2.3 Addizione di reattivi di Grignard a cloruri acilici ed esteri

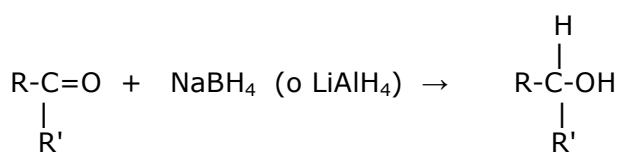
I reattivi di Grignard reagiscono con i cloruri acilici e gli esteri per formare alcoli terziari che contengono due gruppi alchilici uguali



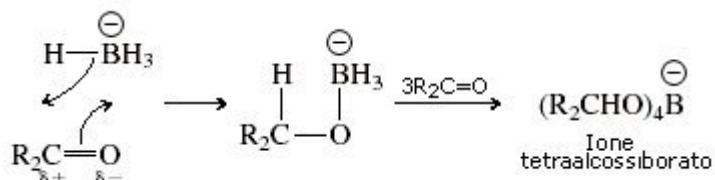
13.2.4 Riduzione di aldeidi o chetoni

Le aldeidi generano alcoli primari, i chetoni alcoli secondari

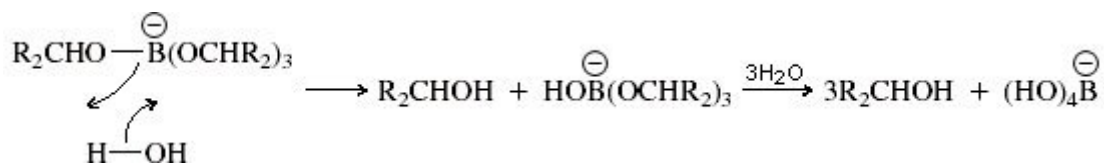
- Si possono usare riducenti chimici quali il boroidruro di sodio o il litio alluminio idruro . Il boroidruro di sodio è particolarmente semplice da utilizzare in laboratorio, richiedendo semplicemente una soluzione acquosa o alcolica di un'aldeide o di un chetone. Il Litio Alluminio idruro reagisce invece violentemente con l'acqua o con gli alcoli e quindi è necessario usare solventi anidri come l'etere di etilico o il tetraidrofurano.



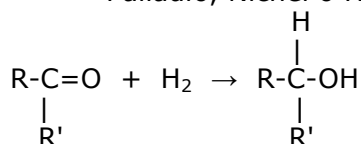
Gli Idruri reagiscono con i composti carbonilici in modo analogo a quanto fanno i reattivi di Grignard, a parte il fatto che si comportano come donatori di uno ione idruro (H⁻) e non di un carbanione. 3H₂O



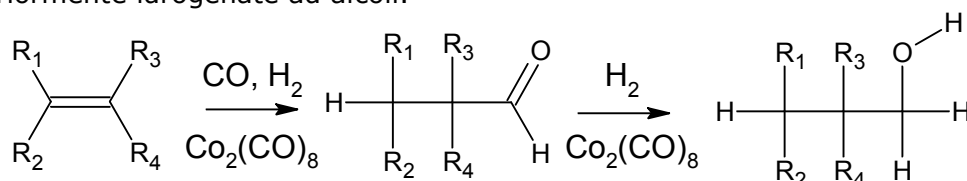
La successiva idrolisi (o alcolisi) dell'anione tetraalcoossiborato lo trasforma negli alcoli corrispondenti



- E' possibile ricorrere ad una idrogenazione catalitica simile a quella degli alcheni. Come avviene per gli alcheni la reazione è esotermica, ma avviene molto lentamente in assenza di un catalizzatore. Catalizzatori efficaci sono metalli polverizzati come Platino, Palladio, Nichel o Rutenio.



- In presenza di un complesso di ottacarbonildicobalto, monossido di carbonio ed idrogeno è anche possibile ossidare gli alcheni ad aldeidi, che possono poi essere ulteriormente idrogenate ad alcoli.

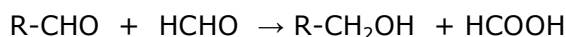


13.2.5 Reazione di Cannizzaro delle aldeidi

Consiste in una reazione di *dismutazione*, in cui un'aldeide (priva di atomi di idrogeno in posizione α rispetto al gruppo aldeidico) subisce in parte un'ossidazione ad acidi carbossilici ed in parte una riduzione ad alcol; è catalizzata da basi forti

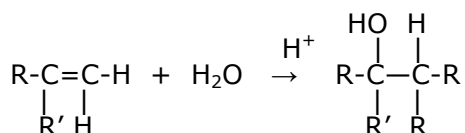


una sua variante, detta *reazione di Cannizzaro incrociata*, sfrutta la maggiore ossidabilità della formaldeide, che si ossida ad acido formico riducendo un'altra aldeide ad alcol



13.2.6 Idratazione di alcheni

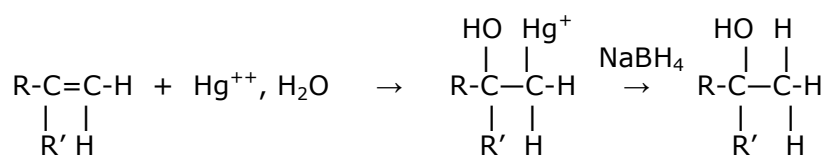
Gli alcheni sommano una molecola di acqua trasformandosi in alcoli in presenza di un acido, che funge da catalizzatore. L'orientamento dell'addizione è *secondo Markovnikov*. Dato che è coinvolto un intermedio carbocationico, il metodo è efficace soprattutto per gli alcoli terziari e secondari.



13.2.7 Ossimercuriazione-demercuriazione di alcheni

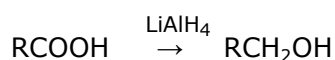
Simile alla precedente, ne costituisce un'alternativa quando non è possibile operare in ambiente acido. Prevede l'iniziale addizione di acetato di mercurio seguita immediatamente

dalla rimozione del mercurio per trattamento con boroidruro di sodio; anche in questo caso l'orientamento è *secondo Markovnikov*



13.2.8 Riduzione di acidi carbossilici ed esteri

Gli acidi carbossilici sono eccezionalmente difficili da ridurre. L'acido acetico, ad esempio, può essere utilizzato, grazie alla sua inerzia, come solvente nelle reazioni di idrogenazione catalitica. Per ridurre un acido carbossilico ad alcol primario è dunque necessario un riducente estremamente forte, come il Litio alluminio idruro. Il Boroidruro di Sodio non è, ad esempio, abbastanza forte da ridurre gli acidi carbossilici.



Gli esteri vengono ridotti ad alcoli più facilmente degli acidi carbossilici. Si formano due molecole di alcol per ogni molecola di estere che reagisce. Il gruppo acilico dell'estere viene spezzato formando due alcoli



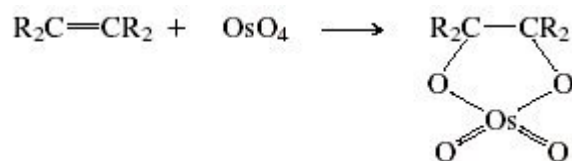
13.2.9 Idroborazione-ossidazione di alcheni

L'alchene somma una molecola di borano e viene successivamente ossidato con perossido di idrogeno. In questo caso l'orientamento dell'addizione è *anti-Markovnikov*, ossia produce preferenzialmente alcoli primari.

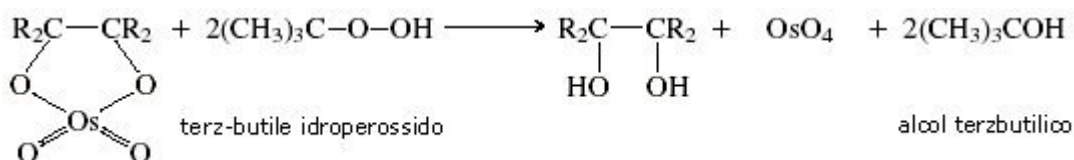
13.3 Preparazione dei dioli

Gran parte della chimica dei dioli è analoga a quella degli alcoli. I dioli possono ad esempio essere preparati da composti che contengono due gruppi carbonili, usando gli stessi riducenti utilizzati per la preparazione degli alcoli. I dioli vicinali sono dioli che presentano i due gruppi idrossili legati ad atomi di carbonio adiacenti. I due più importanti dioli vicinali sono l'1,2-etandiolo (glicole etilenico) e l'1,2-propandiolo (glicole propilenico). Il termine **glicole** è accettato dallo IUPAC solo per questi due dioli vicinali.

In laboratorio i dioli vicinali sono in genere preparati a partire dagli alcheni, usando come reagente il tetraossido di osmio (OsO_4). Il tetraossido di osmio reagisce velocemente con gli alcheni per dare un osmato ciclico.



L'osmato ciclico è abbastanza stabile, ma può essere rapidamente scisso in presenza di un agente ossidante come l'idroperossido di *terz*-butile



L'ossido di osmio viene rigenerato e funge quindi da catalizzatore in questa reazione.

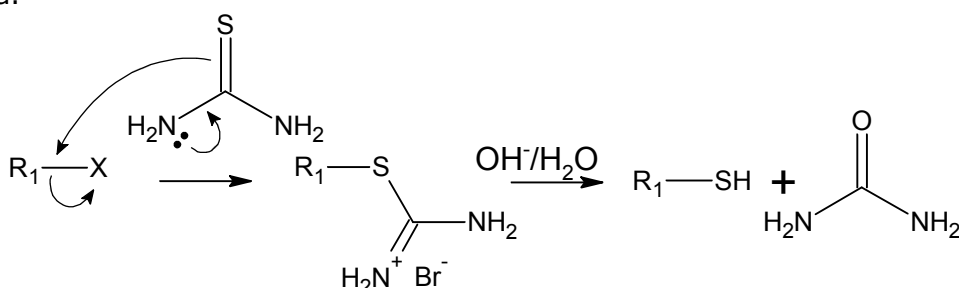
La reazione è una **sin-idrossilazione** (entrambi gli ossidrili si legano all'alchene sulla medesima faccia del doppio legame) ed è già stata descritta nel paragrafo 6.3.8 (Reazioni degli alcheni)

Un'altra reazione di sintesi dei dioli vicinali a partire dagli alcheni, ma con andamento **anti**, è l'apertura acido-catalizzata dell'anello epossidico, che verrà analizzata nel capitolo relativo agli epossidi

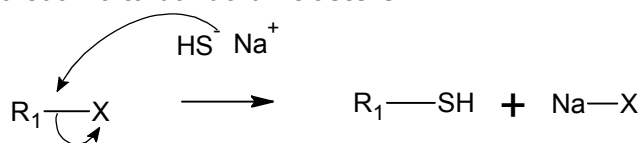
13.4 Preparazione e proprietà dei tioli

Lo Zolfo si trova sotto l'Ossigeno nella tabella periodica e molti composti organici che contengono Ossigeno presentano analoghi contenenti Zolfo. I tioli (R-SH) sono i solfo-analoghi degli alcoli (R-OH).

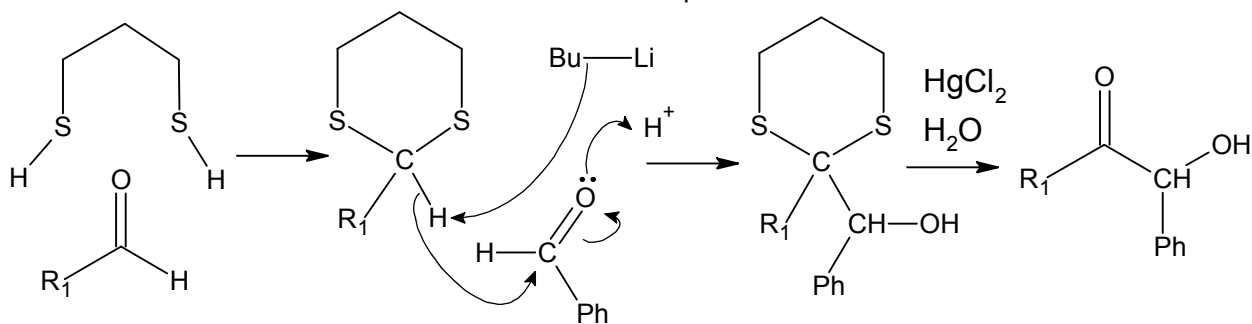
La preparazione dei tioli avviene attraverso una sostituzione su alogenuri alchilici, usando tiourea come fonte di Zolfo. Lo zolfo della tiourea è nucleofilo, e si sostituisce all'alogeno con una S_N2. In presenza di basi il prodotto, il catione *isotiouronio*, viene idrolizzato e si ottiene un tiolo ed urea.



E' possibile preparare i tioli usando idrosolfuro di sodio e alogenuri alchilici. Aggiungendo in etanolo ione idrogenosolfuro ad un alogenuro alchilico, si ha una sostituzione nucleofila. Occorre operare in eccesso di idrosolfuro, perché lo ione tiolo, essendo a sua volta un forte nucleofilo, potrebbe reagire a sua volta dando un tioetere.



I ditioli possono essere usati come gruppi protettivi per le aldeidi e i chetoni, oppure per rendere nucleofilo un carbonio carbonilico. Ad esempio:

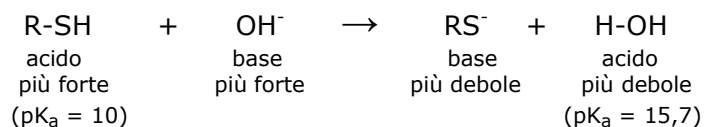


I tioli, specialmente quelli più leggeri a basso peso molecolare, hanno un caratteristico sgradevole odore. L'Etantiolo viene aggiunto al gas naturale per individuarne la presenza senza particolari dispositivi. I nostri sensori olfattivi sono in grado di rilevare la presenza di una molecola di etantiolo su 10^{10} molecole d'aria.

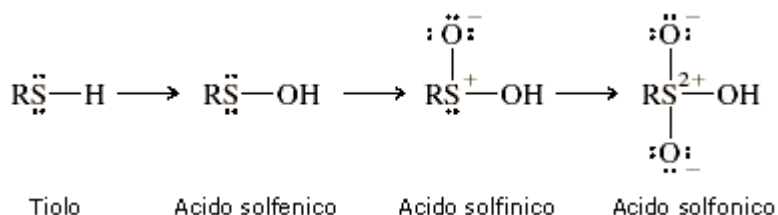
Il legame S-H è meno polare del legame O-H. Ne consegue che i ponti idrogeno tra le molecole dei tioli sono più deboli di quelli tra molecole di alcoli. Così mentre il metanolo è liquido a temperatura ambiente, il metantiolo è gassoso nelle stesse condizioni.

Nonostante i tioli siano acidi deboli, sono comunque acidi più forti degli alcoli. Mentre un alcol ha valori di k_a dell'ordine di 10^{-15} ($pK_a = 15$, ma in presenza di gruppi alchilici elettrondonatori legati al carbonio alcolico che ne diminuiscono l'acidità, i valori di k_a diminuiscono a 10^{-16} - 10^{-19}), un tiolo presenta $k_a \approx 10^{-10}$ ($pK_a = 10$).

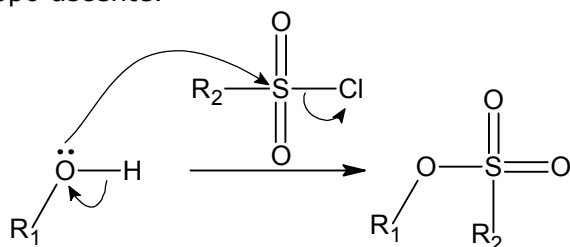
A differenza degli alcoli, i tioli possono dunque essere convertiti da una base forte (OH^-) nella loro base coniugata, l'anione **alcantiolato** (RS^-)



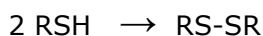
Un'altra differenza tra alcoli e tioli si ha nella risposta alle reazioni di ossidazione. Gli alcoli, come vedremo tra poco, possono essere ossidati in composti aventi un gruppo carbonilico ($\text{C}=\text{O}$), mentre l'analoga ossidazione dei tioli in composti aventi il gruppo $\text{C}=\text{S}$ non avviene. L'ossidazione dei tioli avviene solo a livello dello Zolfo e non del Carbonio, con formazione di composti in cui lo Zolfo si presenta in vari stati di ossidazione. Questi composti danno una serie di acidi, classificati come solfenici, solfinici e solfonici in relazione al numero di atomi di Ossigeno legati allo Zolfo



Tra questi i più importanti sono gli acidi solfonici che tuttavia non sono in genere sintetizzati per ossidazione dei tioli, ma per solfonazione. Ad esempio gli alcoli reagiscono con gli alogenuri di solfonile per dare alchil o aril solfonati, che sono potenti agenti alchilanti, dato che il solfonato è un ottimo gruppo uscente.



Uno dei più importanti processi ossidativi a carico dei tioli è la loro trasformazione in disolfuri



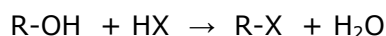
13.5 Reazioni degli alcoli

13.5.1 Conversione degli alcoli in alogenuri alchilici

Come abbiamo già visto nel paragrafo 11.2 relativo alle reazioni di preparazione degli alogenuri alchilici, il gruppo ossidrilico di un alcol può essere facilmente sostituito da un alogeno per formare un alogenuro alchilico.

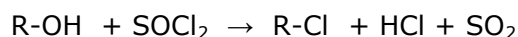
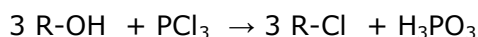
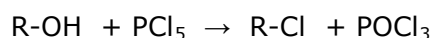
La sostituzione può avvenire per

- *reazione con acidi alogenidrici*

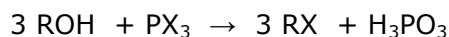


L'ordine di reattività degli alcoli in questa reazione è il medesimo della stabilità dei carbocationi
 $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ > \text{metilico}$

- *reazione con agenti alogenanti* (detti trasportatori di alogeno come PCl_3 , PCl_5 , SOCl_2)

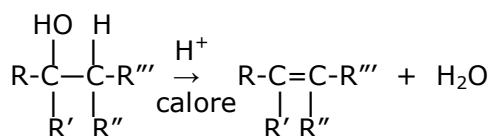


- *reazione con gli alogenuri di fosforo*



13.5.2 Conversione degli alcoli in alcheni (disidratazione acido-catalizzata)

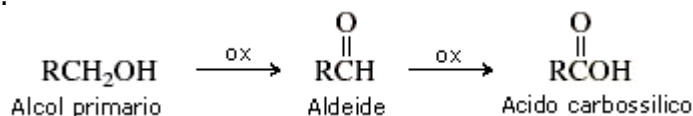
Come abbiamo già visto nel capitolo 6.2.1, relativo alle reazioni di preparazione degli alcheni, gli alcoli in presenza di un acido e di calore danno una reazione di eliminazione che li trasforma in alcheni



L'ordine di reattività degli alcoli in questa reazione è il medesimo della stabilità dei carbocationi
 $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ > \text{metilico}$

13.5.3 Ossidazione degli alcoli primari

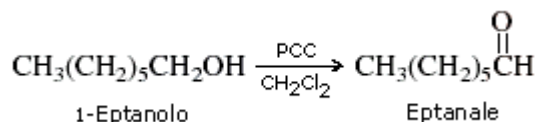
L'ossidazione di un alcol primario genera una aldeide o un acido carbossilico in alla natura dell'agente ossidante.



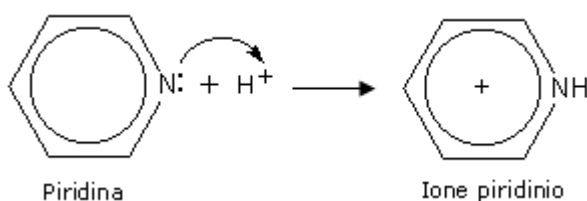
Gli ossidanti più energici portano alla formazione di acidi carbossilici. ma esistono diversi metodi per bloccare l'ossidazione allo stadio intermedio di aldeide. I reagenti comunemente usati per ossidare gli alcoli si basano sui metalli di transizione con più elevato stato di ossidazione. Un buon agente ossidante che ossida completamente l'alcol fino ad acido

carbossilico è l'**acido cromico** (H_2CrO_4), che si forma quando lo ione cromato (CrO_4^{2-}) o dicromato ($\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$) vengono acidificati.

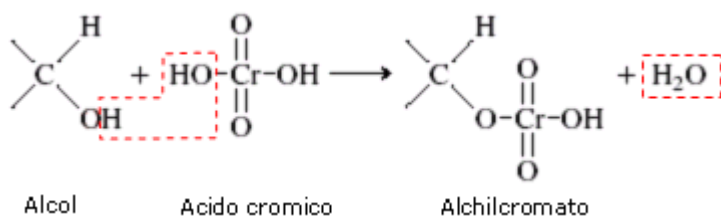
Affinchè l'ossidazione si fermi allo stadio di aldeide si usano invece agenti ossidanti selettivi come il **clorocromato di piridinio (PCC)** $\text{C}_5\text{H}_5\text{NH}^+ \text{ClCrO}_3^-$ o il **dicromato di piridinio (PDC)** $(\text{C}_5\text{H}_5\text{NH})_2^{2+} \text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ in ambiente anidro, tipicamente in diclorometano.



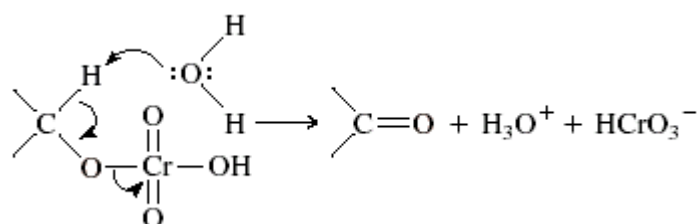
Il PCC si ottiene aggiungendo la piridina ad una soluzione di anidride cromica (CrO_3) ed acido cloridrico (HCl). La piridina è un composto aromatico in cui l'Azoto sostituisce un gruppo CH in un anello benzenico. L'atomo di Azoto partecipa al sistema aromatico π con un elettrone spaiato, mentre il suo doppietto elettronico non condiviso è ospitato su di un orbitale sp^2 e giace pertanto sul piano della molecola, conferendo alla piridina un debole comportamento basico (nucleofilo). In presenza di acidi la piridina lega uno ione H^+ per dare il catione piridinio.



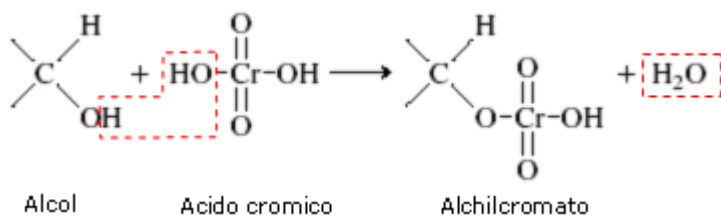
L'ossidazione degli alcoli da parte dell'acido cromico avviene grazie ad una iniziale reazione di disidratazione con formazione di un alchilcromato.



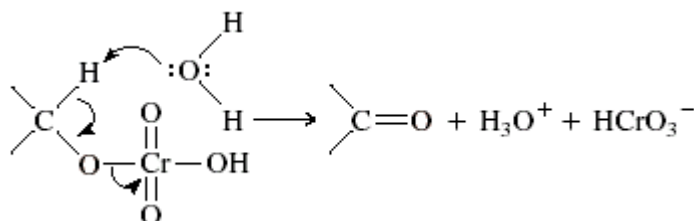
L'alchilcromato trasferisce un protone ad una molecola d'acqua e si spezza generando il composto carbonilico. Il Cromo si riduce da Cr(VI) a Cr(IV).



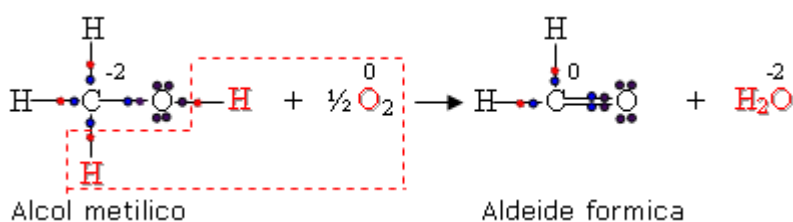
L'ossidazione degli alcoli da parte dell'acido cromico avviene grazie ad una iniziale reazione di disidratazione con formazione di un alchilcromato.



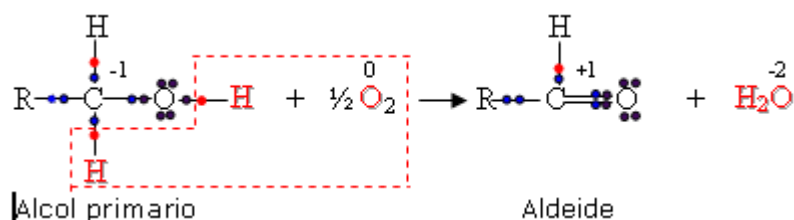
L'alchilcromato trasferisce un protone ad una molecola d'acqua e si spezza generando il composto carbonilico. Il Cromo si riduce da Cr(VI) a Cr(IV).



Durante l'ossidazione ad aldeidi il numero di ossidazione del carbonio aumenta di due unità



Il carbonio dell'alcol metilico ha numero di ossidazione -2 , infatti cede un elettrone all'ossigeno e ne acquista 3 dagli atomi di idrogeno; mentre nell'aldeide formica lo stato di ossidazione del carbonio aumenta a 0 , infatti esso cede due elettroni all'ossigeno e ne prende altrettanti dagli idrogeni.

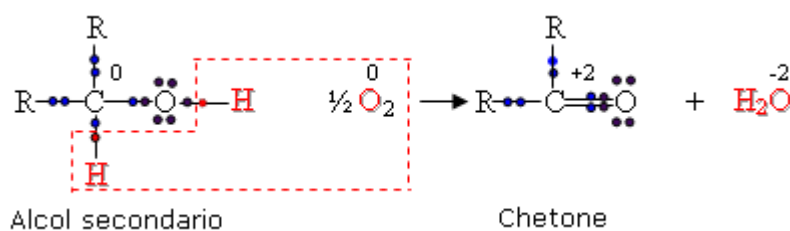


Negli alcoli primari il numero di ossidazione del carbonio è -1 , infatti il legame R-C, che lega due atomi di carbonio, non influisce sullo stato di ossidazione, diversamente da quanto avviene nell'alcol metilico in cui al posto di un legame C-C è presente un legame H-C che conferisce un'ulteriore carica negativa all'atomo di carbonio. Lo stesso discorso vale per le aldeidi, in cui lo stato di ossidazione del carbonio, a differenza di quanto avviene nell'aldeide formica, è $+1$.

13.5.4 Ossidazione degli alcoli secondari a chetoni

Gli alcoli secondari vengono ossidati a chetoni dai medesimi reagenti che ossidano gli alcoli primari.

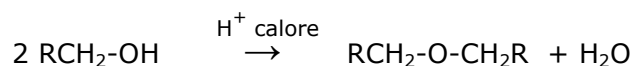
Gli alcoli terziari non presentano idrogeni sul carbonio legato all'ossidrile e vengono ossidati solo in condizioni estremamente drastiche che comportano la rottura del legame C-C con l'atomo che porta l'ossidrile e la formazione di complesse miscele di prodotti di reazione.



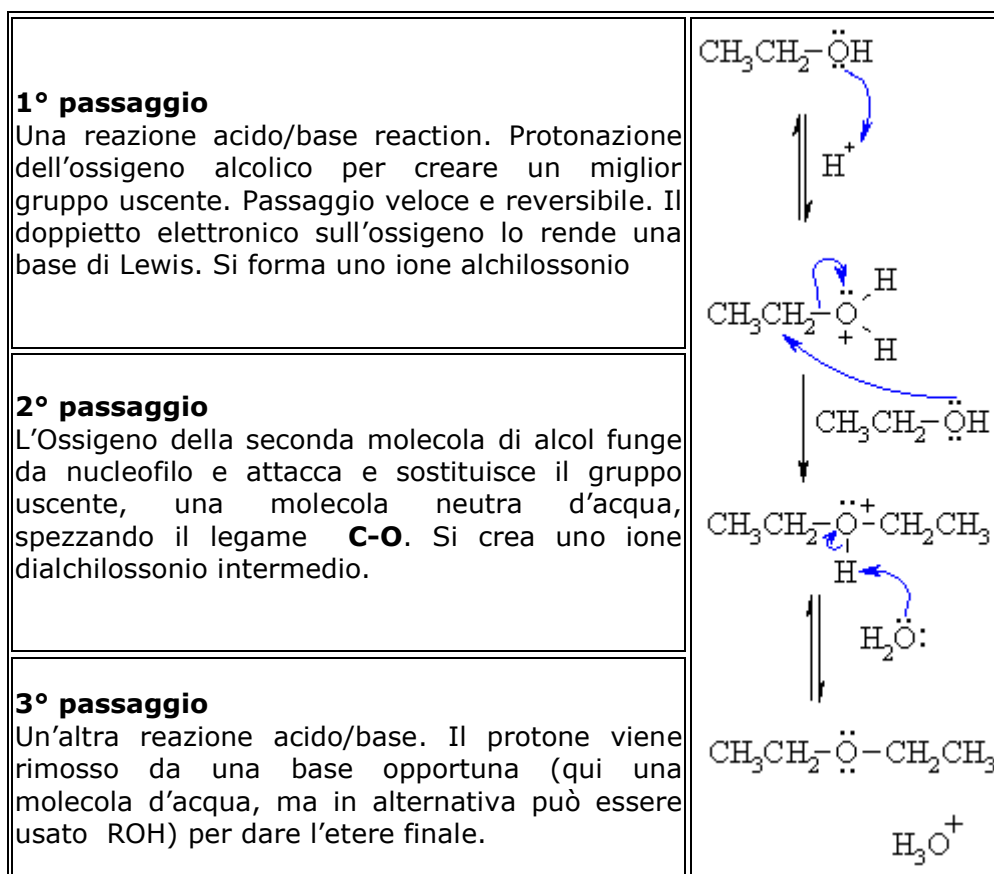
Il carbonio si ossida da 0 a +2 mentre, come nelle reazioni precedenti, l'ossigeno si riduce da 0 a -2. Gli alcoli terziari non presentano idrogeni sul carbonio legato all'ossidrilico e vengono ossidati solo in condizioni estremamente drastiche che comportano la rottura del legame C-C con l'atomo che porta l'ossidrilico e la formazione di complesse miscele di prodotti di reazione.

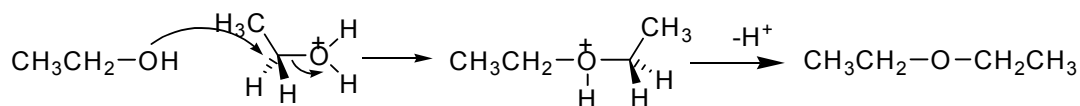
13.5.5 Condensazione di alcoli in eteri

Gli alcoli primari vengono convertiti in eteri simmetrici tramite riscaldamento in presenza di un catalizzatore acido, in genere acido solforico



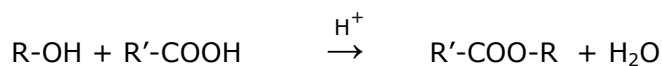
La reazione è efficace solo con gli alcoli primari. Gli alcoli secondari e terziari nelle medesime condizioni di reazione, tendono a dare una reazione di eliminazione con formazione di alcheni. La reazione è una S_N2 di cui si riporta il meccanismo





13.5.6 Esterificazione di Fischer

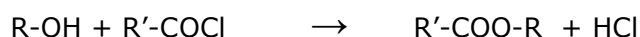
La condensazione acido-catalizzata di un alcol con un acido organico con formazione di un estere ed acqua è nota come **esterificazione di Fischer**.



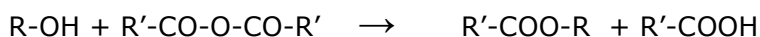
L'esterificazione di Fischer è reversibile ed il punto di equilibrio è leggermente spostato verso i prodotti di reazione. Per aumentare la resa della reazione è possibile usare un eccesso di alcol (o di acido organico) oppure eliminare l'acqua dai prodotti di reazione. Per ragioni steriche l'ordine di reattività degli alcoli nell'esterificazione di Fischer è

metilico > primario > secondario > terziario

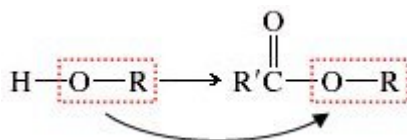
Gli esteri si formano anche facendo reagire gli alcoli con i cloruri acilici



Anche le anidridi degli acidi carbossilici reagiscono con gli alcoli in modo analogo a quanto fanno i cloruri acilici



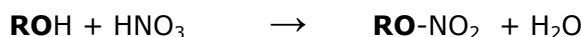
Il meccanismo della esterificazione di Fischer verrà discusso nel capitolo relativo agli acidi carbossilici e ai loro derivati. Si tenga comunque presente che nelle esterificazioni il legame C-O dell'alcol non viene spezzato



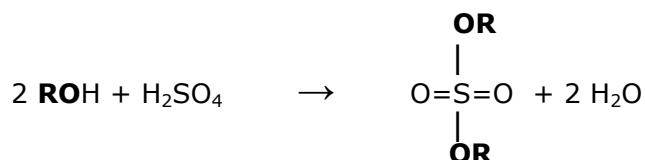
Il termine "estere" viene in genere usato senza ulteriori specificazioni per indicare gli esteri degli acidi organici (carbossilici), ma in realtà gli alcoli possono dare esteri anche con gli acidi inorganici

Ad esempio

I nitrati alchilici sono esteri dell'acido nitrico

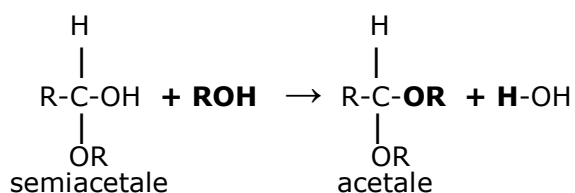
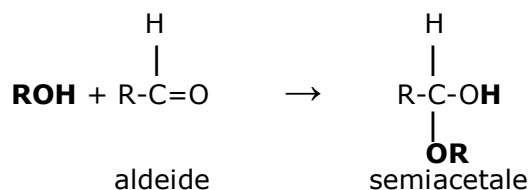


I solfati dialchilici sono esteri dell'acido solforico



13.5.7 Sintesi di semiacetali e semichetali

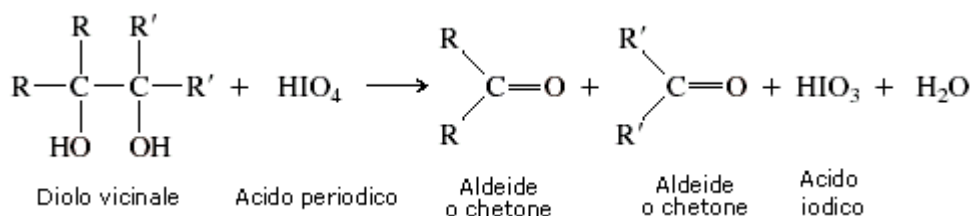
Gli alcoli reagiscono con le aldeidi per dare semiacetali ed acetali e con i chetoni per dare semichetali e chetali



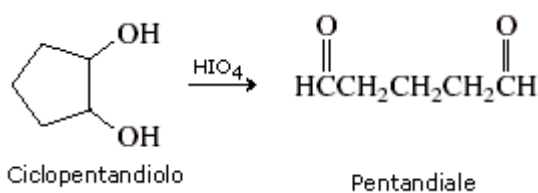
Tratteremo più in dettaglio queste reazioni nel capitolo relativo ad aldeidi e chetoni

13.5.8 Scissione ossidativa di dioli vicinali

Una reazione caratteristica dei dioli vicinali è la scissione ossidativa per trattamento con acido periodico. Il legame C-C che unisce i due gruppi ossidrilici si spezza formando due composti carbonilici (aldeidi o chetoni). L'acido periodico si riduce ad acido iodico.



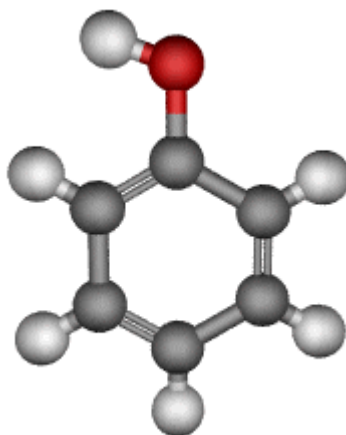
I dioli ciclici danno composti dicarbonilici. La reazione è più veloce quando i due gruppi ossidrilici sono in posizione cis.



La scissione ossidativa dei dioli vicinali tramite acido periodico è spesso utilizzata per scopi analitici. Identificando i composti carbonilici che si formano è infatti possibile risalire alla struttura del diolo. Tale tecnica ha larga applicazione nell'analisi dei carboidrati.

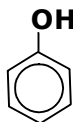
14 Fenoli

Sono composti in cui un gruppo ossidrilico (-OH) è legato ad un radicale aromatico. Il più semplice è il fenolo

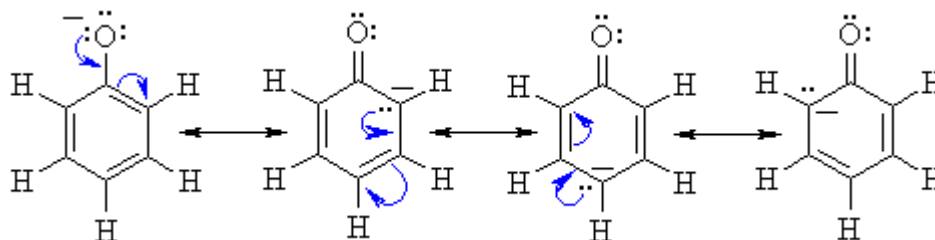


Fenolo

C_6H_5-OH o OH Fenolo

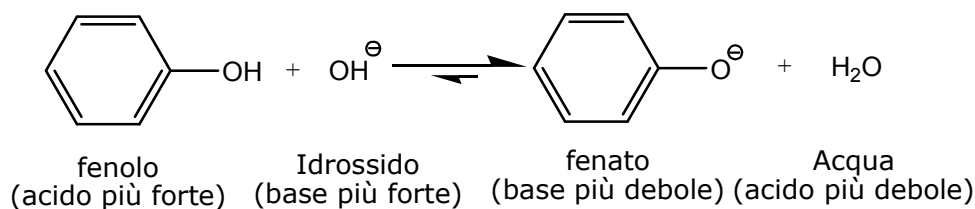


I fenoli sono molto più acidi degli alcoli alifatici ($pK_a \approx 16 - 20$) perché, come abbiamo già visto, l'anione coniugato (fenato o fenossido) è stabilizzato per risonanza (la carica negativa è delocalizzata sull'anello), ma meno acidi degli acidi carbossilici ($pK_a \approx 5$)



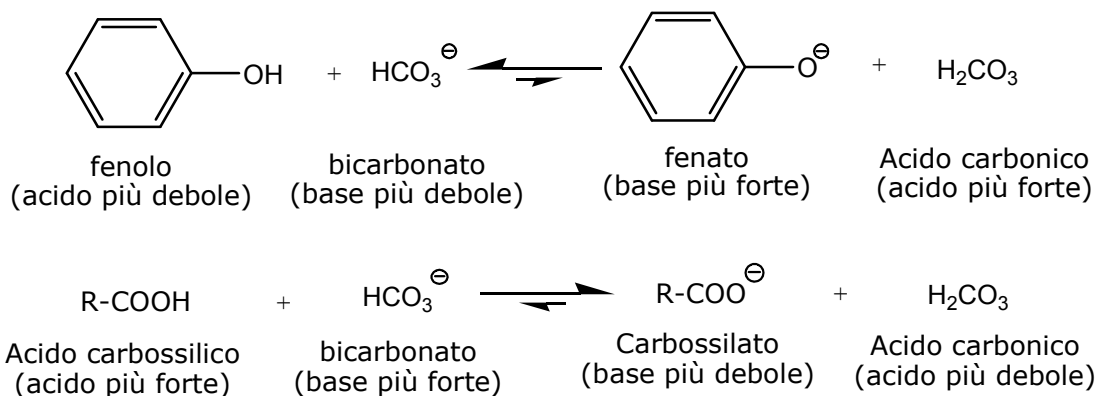
La differenza di acidità consente di separare i fenoli dagli alcoli e/o dagli acidi carbossilici.

Mescolando un alcol ed un fenolo in una soluzione d'etere con una base forte diluita, come l'idrossido di sodio, l'acido più forte (il fenolo) verrà convertito nel suo sale di sodio (fenato) che, essendo solubile in acqua, potrà essere estratto in fase acquosa e separato dalla fase organica (in cui rimane l'alcol in genere non solubile in soluzioni acquose alcaline)



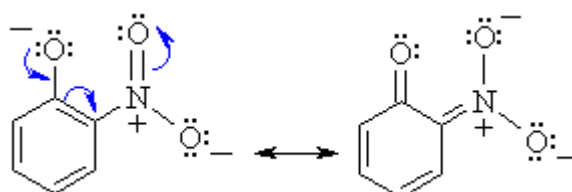
Per lo stesso motivo le reazioni di sostituzione nucleofila dei fenoli vengono generalmente condotte in ambiente basico poiché lo ione fenato è un miglior nucleofilo.

Mescolando un acido carbossilico ed un fenolo in una soluzione d'etere con bicarbonato di sodio diluito, l'acido più debole (il fenolo) non riuscirà a spostare l'acido più forte (l'acido carbonico) dai suoi sali, mentre l'acido carbossilico (più forte dell'acido carbonico) lo sposterà dai suoi sali trasformandosi nell'anione carbossilato. I sali degli acidi carbossilici sono solubili in acqua e possono essere quindi separati in soluzione acquosa, mentre il fenolo rimane nella soluzione d'etere.



I sostituenti, in modo particolare quelli situati in posizione *orto* e *para* rispetto al gruppo -OH, possono modificare in modo sostanziale l'acidità del fenolo come conseguenza di un effetto induttivo o mesomero. I gruppi elettronattrattori aumentano l'acidità, mentre i sostituenti elettrondonatori diminuiscono l'acidità.

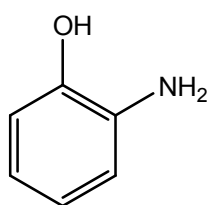
Nell'immagine seguente è mostrato l'effetto di stabilizzazione per risonanza dell'*o*-nitrofenolo



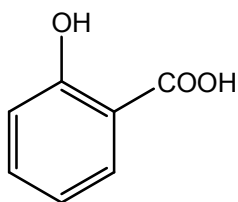
Composto	pK _a	Composto	pK _a
Fenolo	10.0	p-Metossifenolo	10.2
o-Metossifenolo	10.0	p-Metilfenolo	10.3
o-Metilfenolo	10.3	p-Clorofenolo	9.4
o-Clorofenolo	8.6	p-Nitrofenolo	7.2
o-Nitrofenolo	7.2	2,4-dinitrofenolo	4.0
m-Nitrofenolo	8.4	3,5-dinitrofenolo	6.7

14.1 Nomenclatura IUPAC dei Fenoli

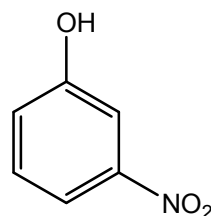
I derivati monosostituiti del fenolo prendono i prefissi *orto* (o-), *meta* (m-) e *para* (p-) in relazione alla posizione (rispettivamente 1,2-, 1,3- o 1,4-) del sostituito rispetto al gruppo idrossido (o alla posizione del gruppo idrossido rispetto al sostituito nel caso quest'ultimo abbia maggiore priorità)



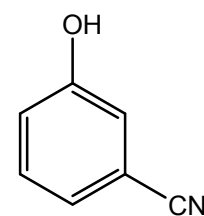
2-amminofenolo



Acido 2-idrossibenzoico

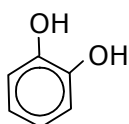


3-nitrofenolo

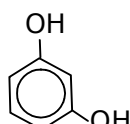


3-idrossibenzonitrile

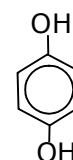
La nomenclatura IUPAC accetta i nomi d'uso



Catecolo o Pirocatecolo
(1,2-diidrossibenzene)
(orto-diidrossibenzene)
(1,2-benzendiolo)
(2-idrossifenolo)

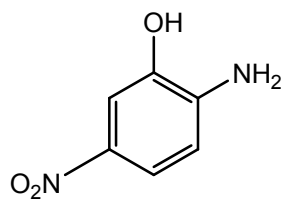


Resorcinolo
(1,3-diidrossibenzene)
(meta-diidrossibenzene)
(1,3-benzendiolo)
(3-idrossifenolo)

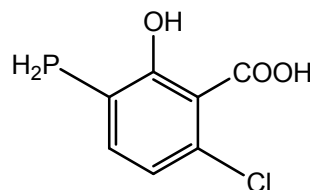


Idrochinone
(1,4-diidrossibenzene)
(para-diidrossibenzene)
(1,4-benzendiolo)
(4-idrossifenolo)

I derivati plurisostituiti del fenolo in cui il gruppo ossidrilico ha maggiore priorità sono chiamati fenoli e gli altri sostituenti vengono numerati in modo da assegnare la numerazione più bassa al primo punto di differenza rispetto al gruppo idrossido. I derivati plurisostituiti del fenolo in cui il gruppo ossidrilico non ha maggiore priorità sono trattati come derivati benzenici ed utilizzano la desinenza del gruppo a maggior priorità. Gli altri sostituenti vengono numerati in modo da assegnare la numerazione più bassa al primo punto di differenza rispetto al gruppo a maggior priorità.

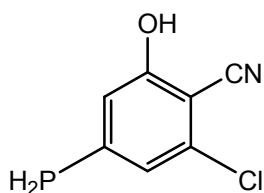


2-amino-5-nitrofenolo

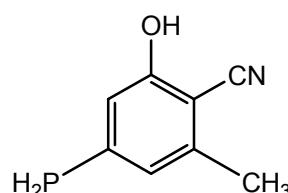


Acido 6-cloro-2-idrossi-3-fosfinobenzoico

Nel caso vi siano al primo punto di differenza due gruppi disposti simmetricamente e quindi ad egual distanza rispetto al gruppo a maggior priorità, prende la numerazione più bassa il sostituito che precede in ordine alfabetico

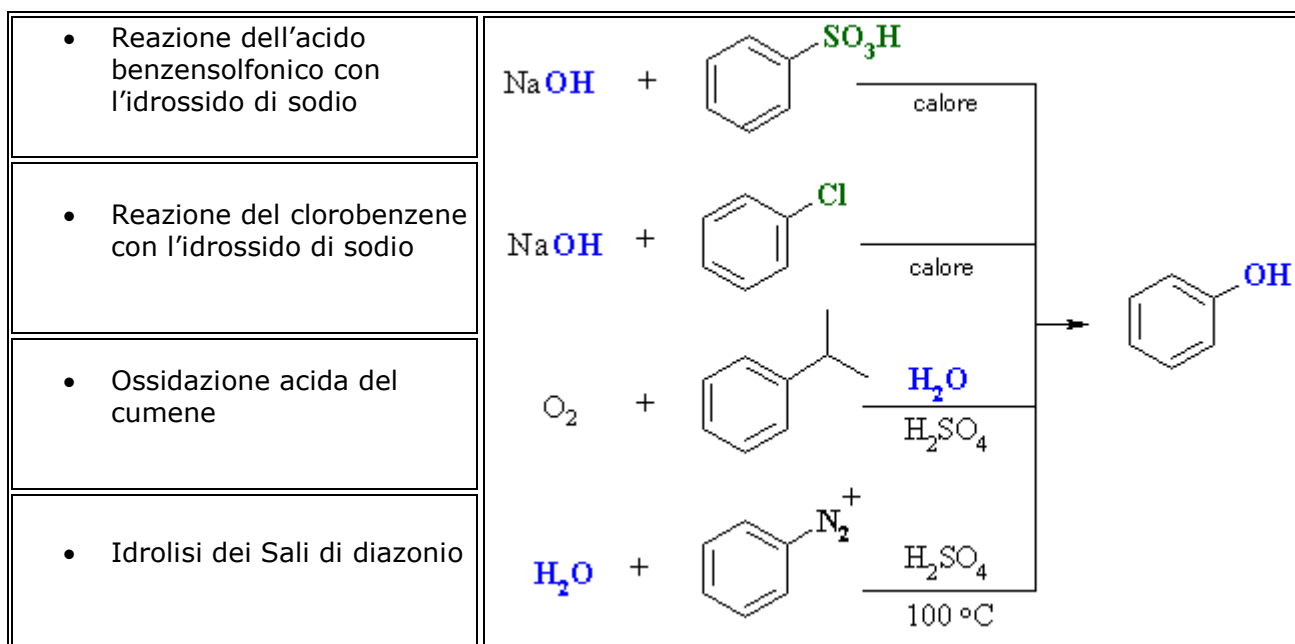


2-cloro-6-idrossi-4-fosfinobenzonitrile



2-idrossi-6-metil-4-fosfinobenzonitrile

14.2 Preparazione dei fenoli



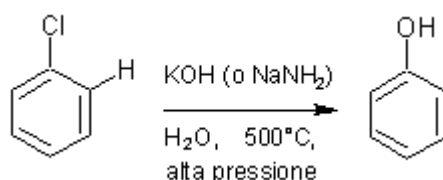
I primi tre metodi sono tipicamente usati nella sintesi industriale, mentre l'ultimo è importante nella pratica di laboratorio.

La reazione dell'acido benzensolfonico con l'idrossido di sodio è il più vecchio metodo industriale per la sintesi del fenolo. In genere l'acido benzensolfonico viene trattato con NaOH a 300-350 °C ed in seguito con un acido per neutralizzare lo ione fenossido. La reazione, analogamente alla reazione del clorobenzene con l'idrossido di sodio, è una sostituzione nucleofila aromatica (S_{N-Ar}).

La sostituzione nucleofila aromatica può procedere attraverso due meccanismi diversi: eliminazione-addizione o addizione-eliminazione.

Sostituzione nucleofila via benzino (eliminazione – addizione)

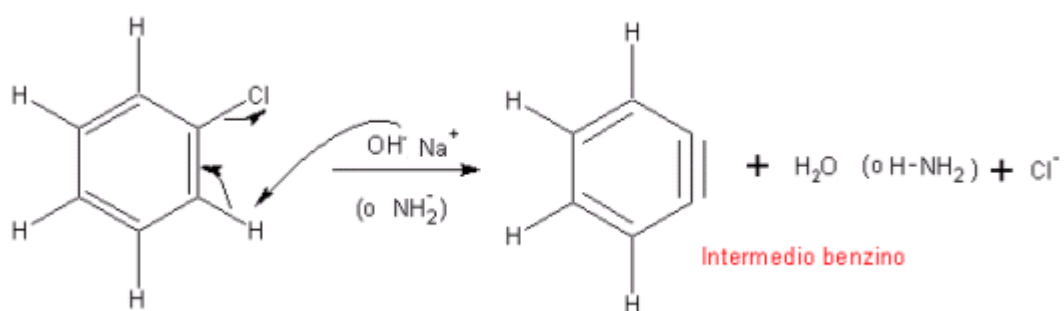
- Questo meccanismo avviene solo se il nucleofilo entrante è una base forte (ad esempio lo ione amide NH_2^- o lo ione idrossido OH^-) e sull'anello non sono presenti sostituenti elettron-attrattori



Meccanismo:

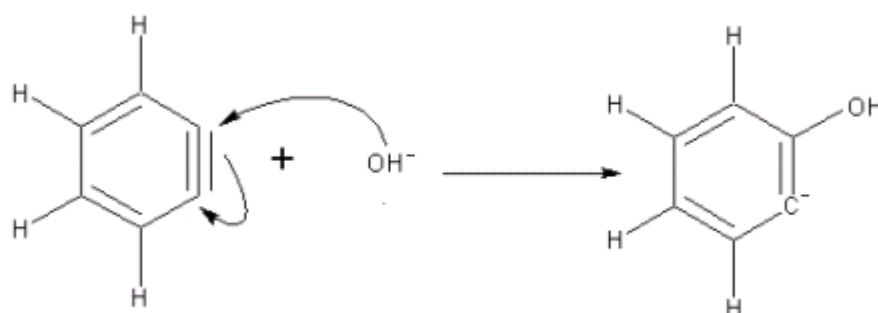
Stadio 1: Eliminazione (lento)

Il nucleofilo strappa un protone e l'alogeno si allontana con formazione dell'intermedio benzino (eliminazione HCl)



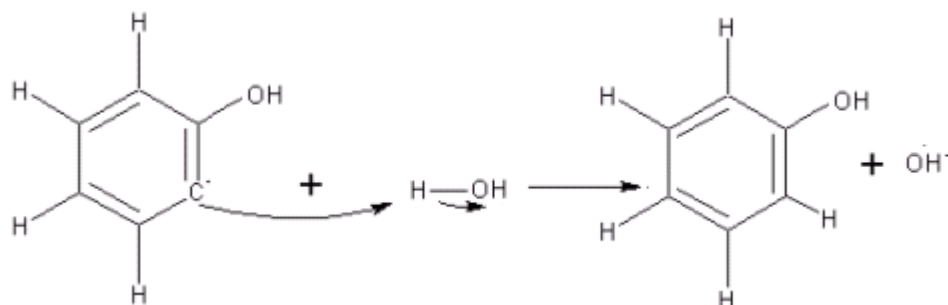
Stadio 2: Addizione (veloce)

Una seconda molecola di nucleofilo attacca il benzino con rottura del triplo legame e formazione del carbanione

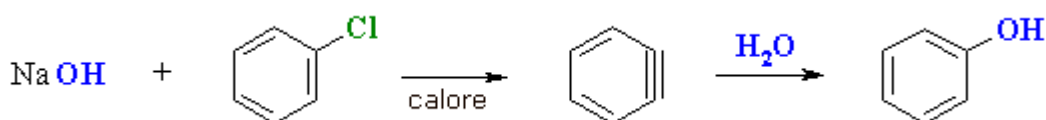


Stadio 3

La riprotonazione del carbanione genera il fenolo (o l'alanina se la base forte era un'amide)



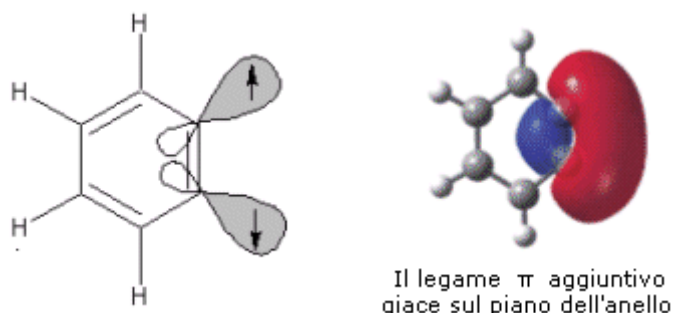
La reazione si riassume come segue



Questa sintesi richiede condizioni di reazione drastiche e non può essere fatta in laboratorio (la sintesi di fenolo o anilina può essere fatta anche attraverso i sali di diaconio).

Il benzino non può essere classificato come un alchino perché, nonostante la presenza di un triplo legame, esso è molto tensionato dal fatto che la geometria dell'anello costringe i legami ad angoli di 120° . Inoltre, gli atomi di carbonio dell'anello rimangono ibridati sp^2 e non sp come negli alchini lineari. Questo porta il benzino in una situazione di elevata instabilità. Il 3° legame del benzino non è infatti formato dalla sovrapposizione di 2 orbitali p dei due carboni

adiacenti, ma dalla sovrapposizione di due orbitali sp^2 lasciati liberi dal protone e dal gruppo uscente, ognuno con un elettrone spaiato (il 3° legame si trova quindi sullo stesso piano dell'anello). In effetti sarebbe più opportuno descrivere il benzino attraverso una struttura a doppio radicale.



Sostituzione elettrofila aromatica: Addizione-Eliminazione

Avviene solo quando sull'anello benzenico sono presenti sostituenti fortemente elettron-attrattori (come il carbonile o il gruppo nitro) in orto o para rispetto all'alogeno che stabilizzano l'intermedio anionico per risonanza.

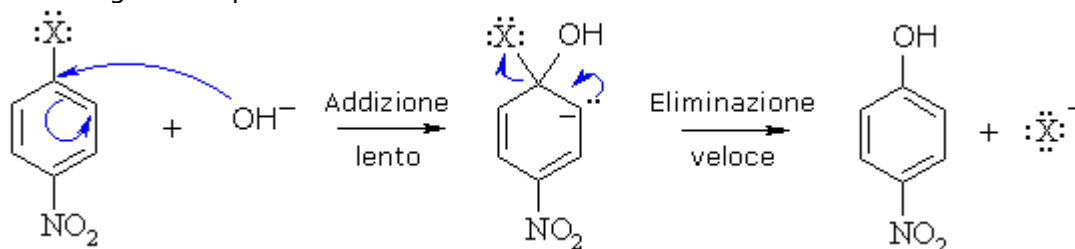
Meccanismo

Stadio 1: Addizione (lento)

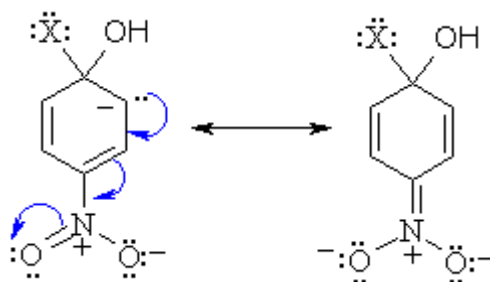
Lo ione idrossido si lega all'atomo di carbonio che porta l'alogeno poiché su questo carbonio è presente una parziale carica positiva ($\delta+$) a causa della presenza dei gruppi elettronattrattori. Essendo gli alogenuri acrilici incapaci di dare reazioni di sostituzione nucleofila, l'alogeno non si stacca e si forma un atomo di carbonio ibridato sp^3 che blocca la corrente d'anello con formazione di un intermedio anionico (anione cicloesadienile)

Stadio 2: Eliminazione (veloce)

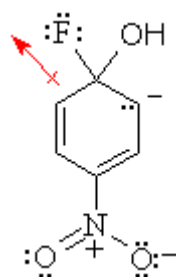
L'uscita dell'alogenuro ripristina l'aromaticità



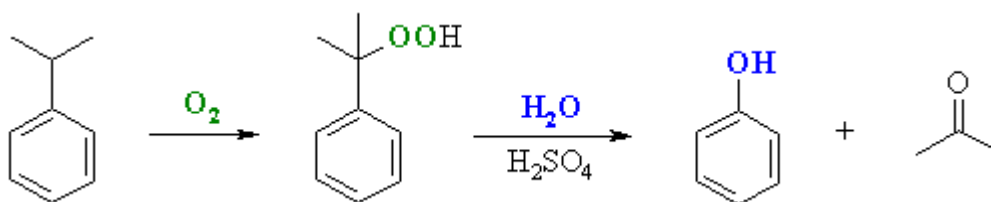
La presenza di un gruppo nitro stabilizza l'anione cicloesadienile per risonanza



La reattività degli alogenuri arilici è: $-F > -Cl > -Br > -I$ (si noti la differenza con la sostituzione nucleofila classica). Più elevata è l'elettronegatività dell'alogeno, maggiore è la parziale carica positiva sul carbonio che subisce l'attacco del nucleofilo, con un conseguente aumento del tasso di formazione dell'intermedio anionico



L'ossidazione acida del cumene è il metodo industriale primario per la preparazione del fenolo. L'ossidazione in posizione benzilica genera un idroperossido che viene successivamente spezzato per dare fenolo ed acetone

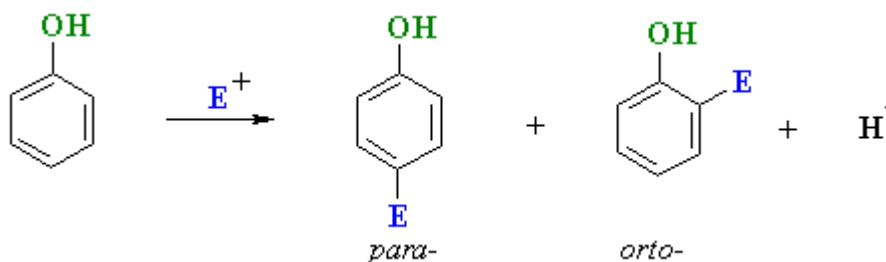


14.3 Reazioni dei fenoli

Nella maggior parte delle loro reazioni i fenoli si comportano come nucleofili. Sia l'ossigeno ossidrilico che l'anello aromatico possono essere sede della reattività nucleofila di un fenolo. Le reazioni che interessano l'anello portano ad una sostituzione elettrofila aromatica

Sostituzione Elettrofila Aromatica

I fenoli sono molto reattivi verso la sostituzione elettrofila aromatica a causa della presenza del gruppo idrossido (-OH) che si comporta come un forte attivante, indirizzando i sostituenti nelle posizioni orto- e para- dell'anello. Tipicamente la sostituzione avviene in posizione para- rispetto al gruppo idrossido, a meno che la posizione para- non sia bloccata ed in tal caso avviene in orto-

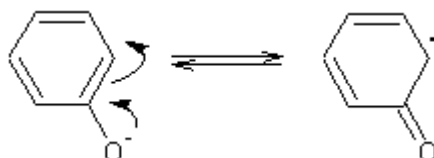


La forte azione attivante del gruppo idrossido ha come conseguenza che i fenoli reagiscono in condizioni decisamente meno drastiche rispetto a quelle richieste dal benzene. Si veda a tal proposito la tabella successiva.

Reazione	Fenolo	Benzene
Nitrazione	HNO ₃ diluito in H ₂ O o CH ₃ COOH	HNO ₃ / H ₂ SO ₄
Solfonazione	H ₂ SO ₄ concentrato	H ₂ SO ₄ o SO ₃ / H ₂ SO ₄
Alogenazione	X ₂	X ₂ / Fe o FeX ₃
Alchilazione	ROH / H ⁺ o RCl / AlCl ₃	RCl / AlCl ₃
Acilazione	RCOCl / AlCl ₃	RCOCl / AlCl ₃
Nitrosazione	aq. NaNO ₂ / H ⁺	

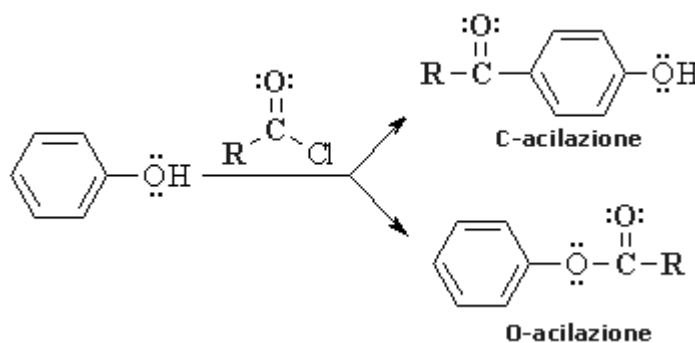
14.3.1 Acilazione

I fenoli sono un esempio di nucleofili bidentati, nel senso che possono reagire in due posizioni (*). Nucleofili all'ossigeno (migliori, perché permettono di mantenere l'aromaticità). Nucleofili al carbonio (anello aromatico).



L'acilazione sull'anello aromatico (**C-acilazione o acilazione di Friedel-Crafts**) produce un arilchetone attraverso una sostituzione elettrofila aromatica.

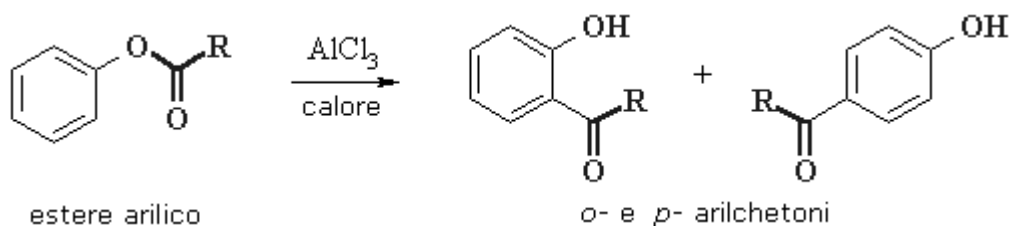
L'acilazione sull'ossigeno ossidrilico (**O-acilazione**) genera un estere attraverso una sostituzione nucleofila.



I reagenti acilanti sono i cloruri acilici e le anidridi degli acidi carbossilici (in presenza di AlCl₃ per la C-acilazione). Il prodotto della C-acilazione è più stabile e predomina quando la reazione è sotto controllo termodinamico, mentre il prodotto della O-acilazione si forma più velocemente e predomina quando la reazione è sotto controllo cinetico.

L'O-acilazione può essere promossa sia da una catalisi acida che protona l'agente acilante aumentandone l'elettrofilicità, sia da una catalisi basica che deprotona il fenolo aumentandone la nucleofilicità.

L'estere arilico che si forma per O-acilazione, in presenza di AlCl₃ si riarrangia rapidamente in un arilchetone, reazione nota come **riarrangiamento di Fries**.

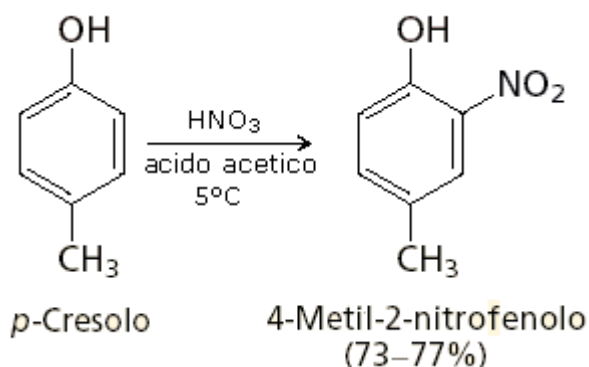


14.3.2 Alogenazione

La clorurazione e la bromurazione dei fenoli è una reazione veloce anche in assenza di catalizzatori. La sostituzione avviene principalmente in posizione para- rispetto al gruppo ossidrilico. La sostituzione in orto- si osserva quando la posizione para- non è bloccata.

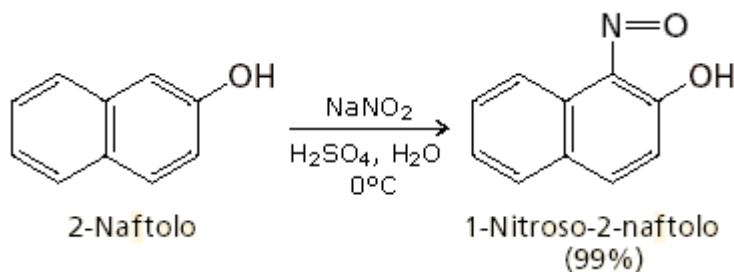
14.3.3 Nitrazione

I fenoli vengono nitrati da soluzioni diluite di acido nitrico in acqua (o acido acetico). A causa della loro elevata reattività non è necessario utilizzare miscele di acido nitrico e solforico.



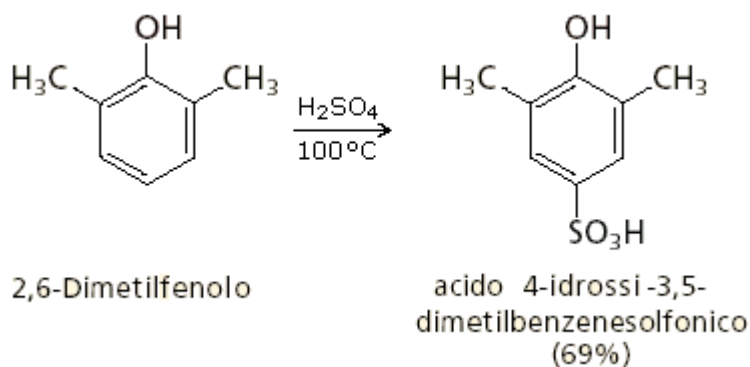
14.3.4 Nitrosazione

Acidificando una soluzione acquosa di nitrito di sodio si forma lo ione nitrosonio (⁺N=O) che è un debole elettrofilo ed attacca l'anello fortemente attivato del fenolo. Il prodotto è un nitrosifenolo.



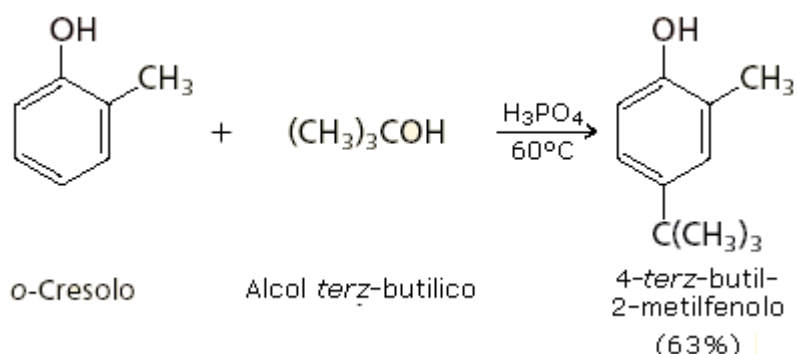
14.3.5 Solfonazione

La solfonazione si ottiene scaldando un fenolo con una soluzione concentrata di acido solforico



14.3.6 Alchilazione di Friedel-Crafts

Gli alcoli in presenza di acidi generano carbocationi che attaccano l'anello aromatico di un fenolo portando alla sua alchilazione

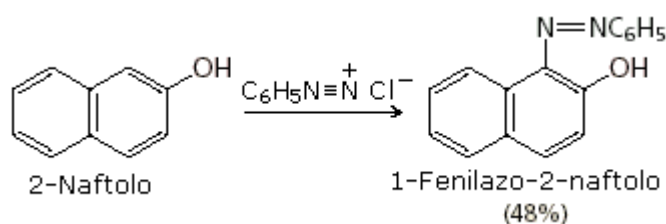


14.3.7 Reazione con i Sali di diazonio aromatici

I Sali di diazonio sono composti aromatici di formula

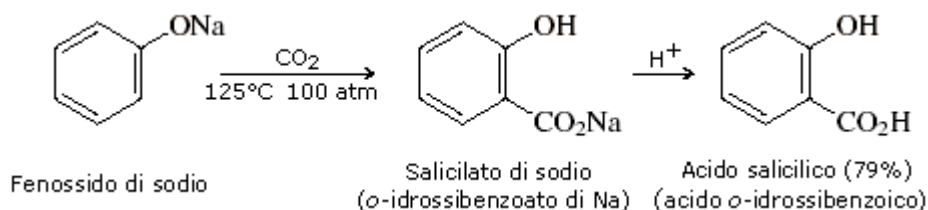


dove X è un anione qualsiasi (in genere un alogenuro). Aggiungendo un fenolo ad una soluzione contenente un sale di diazonio si ottiene un azocomposto (un composto organico aromatico contenente il gruppo azoico -N=N-)

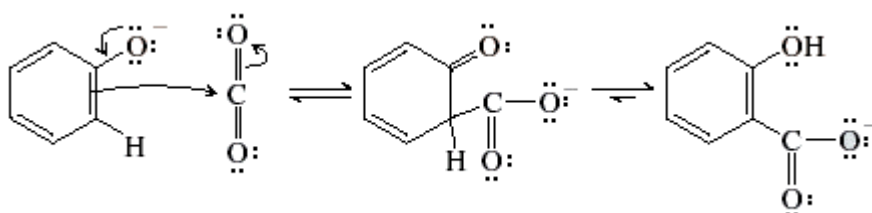


14.3.8 Carbossilazione: reazione di Kolbe-Schmitt

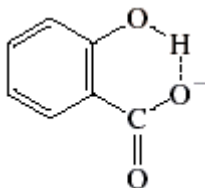
Nella sintesi di Kolbe (o reazione di *Kolbe-Schmitt*) il fenato di sodio viene scaldato sotto pressione in presenza di anidride carbonica. La carbossilazione è regioselettiva e porta ad una orto-sostituzione con formazione dell'*o*-idrossibenzoato, successivamente acidificato ad acido *o*-idrossibenzoico, comunemente noto come acido salicilico.



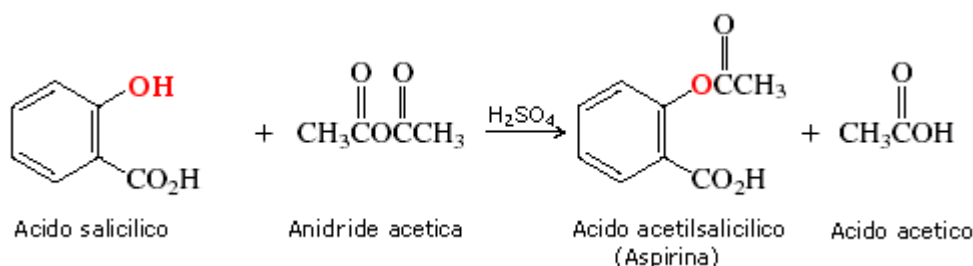
La delocalizzazione elettronica sull'anello aromatico della carica negativa dell'anione fenossido (ibrido di risonanza) lo rende molto più reattivo del fenolo nei confronti dell'attacco di un elettrofilo. L'aumento di nucleofilicità permette all'anello di reagire con un debole elettrofilo come l'anidride carbonica.



La reazione di *Kolbe-Schmitt* è un equilibrio chimico sotto controllo termodinamico. Il punto di equilibrio favorisce la formazione della base più debole (l'anione salicilato) rispetto alla base più forte (l'anione fenossido). Il controllo termodinamico è anche responsabile della sostituzione in orto- rispetto alla sostituzione in para-. L'anione salicilato (*o*-idrossibenzoato) è infatti una base più debole rispetto all'anione *p*-idrossibenzoato, poiché è stabilizzato da un legame idrogeno intramolecolare tra l'ossidrile ed il carbossile

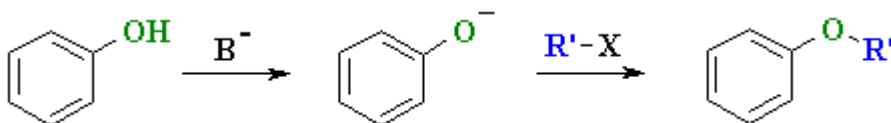


L'acido salicilico è il composto di partenza per la sintesi del più noto estere arilico, l'acido *O*-acetilsalicilico, meglio conosciuto come aspirina. L'aspirina viene sintetizzata per acetilazione del gruppo ossidrile dell'acido salicilico.



14.3.9 Preparazione di eteri arilici: Sintesi di Williamson

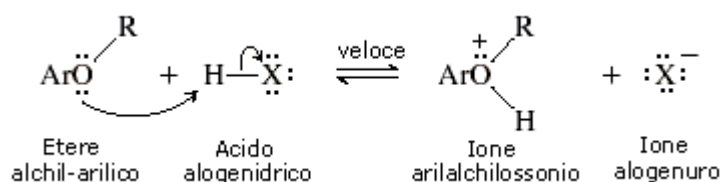
Il fenolo viene trattato con una base (B^-) per ottenere l'anione fenossido il quale reagisce rapidamente con un alogenuro alchilico ($R-X$)



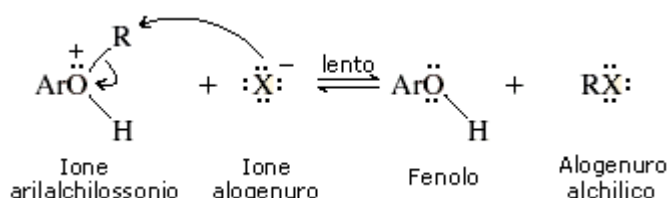
Poiché la reazione è una S_N2 , si deve utilizzare un alogenuro appropriato come un alogenuro metilico o un alogenuro alchilico primario. Con gli alogenuri alchilici secondari la reazione di sostituzione diviene competitiva e con quelli terziari si osserva solo la reazione di sostituzione. La reazione è la sintesi di Williamson degli eteri applicata agli alcoli aromatici (fenoli).

Gli eteri alchil-arilici ($Ar-O-R$) vengono scissi dagli acidi alogenidrici (HX) con formazione di un fenolo ($ArOH$) e di un alogenuro alchilico (RX)

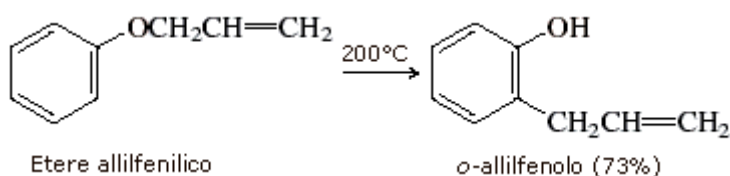
Nel primo stadio della reazione (veloce) si ha una protonazione dell'ossigeno con formazione di uno ione arilalchilossonio



Il secondo stadio (lento) procede attraverso una sostituzione nucleofila in cui l'alogenuro (nucleofilo) attacca il carbonio ibridato sp^3 del gruppo alchilico. L'attacco al carbonio ibridato sp^2 del gruppo arilico è troppo lento.

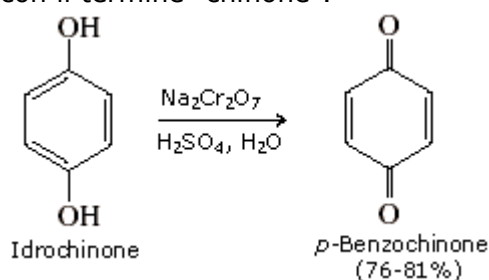


Gli eteri allil-arilici, se sottoposti a riscaldamento, danno luogo ad una reazione di riarrangiamento nota come **riarrangiamento di Claisen**, in cui il gruppo allilico migra dall'ossigeno all'atomo di carbonio dell'anello in posizione orto rispetto all'ossigeno.



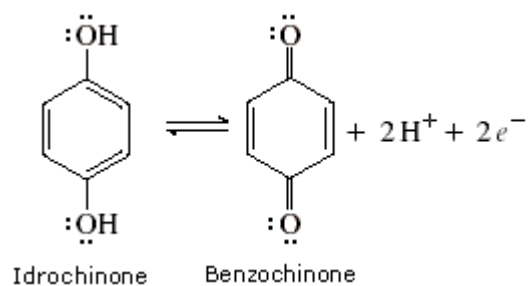
14.3.10 Ossidazione dei fenoli: i Chinoni

I fenoli si ossidano più facilmente degli alcoli. Le reazioni di ossidazione più usate sono quelle che coinvolgono l'1-2-benzendiolo (pirocatecolo) e l'1-4-benzendiolo (idrochinone). L'ossidazione di questi composti porta alla formazione di composti dicarbonilici coniugati chiamati chinoni. I due termini più semplici sono l'ortochinone ed il parachinone. A quest'ultimo si fa riferimento con il termine "chinone".

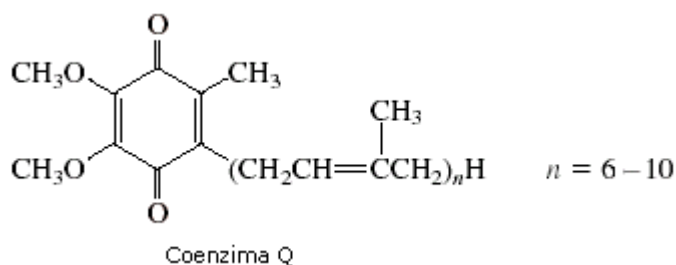


I chinoni sono colorati ed hanno grande importanza nell'industria dei coloranti. Il p-benzochinone, ad esempio, è giallo. Per la presenza dei due gruppi carbonilici i chinoni possono essere considerati dei chetoni ciclici e danno reazioni analoghe ai chetoni. D'altra parte la presenza di doppi legami coniugati porta a reazioni di addizione simili a quelle dei dieni (reazioni di Diels-Alder).

La reazione di ossidoriduzione che trasforma l'idrochinone in benzochinone è reversibile ed è alla base della funzione fondamentale che i chinoni svolgono nei processi di respirazione cellulare.

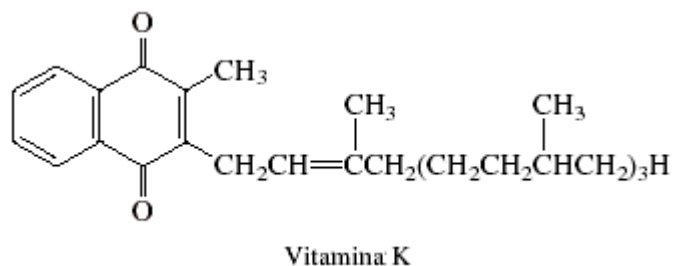


L'Ubichinone (o Coenzima Q) rappresenta un componente essenziale della catena respiratoria delle cellule.



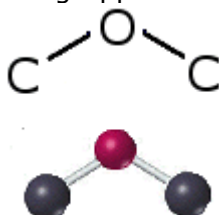
Il termine "Ubichinone" deriva dalla contrazione di "chinone ubiquitario", in quanto tale molecola si trova in tutte le cellule.

Un altro chinone fisiologicamente importante è la vitamina K (dal danese koagulation), essenziale nel processo di coagulazione del sangue, in gran parte sintetizzata dalla flora batterica intestinale.

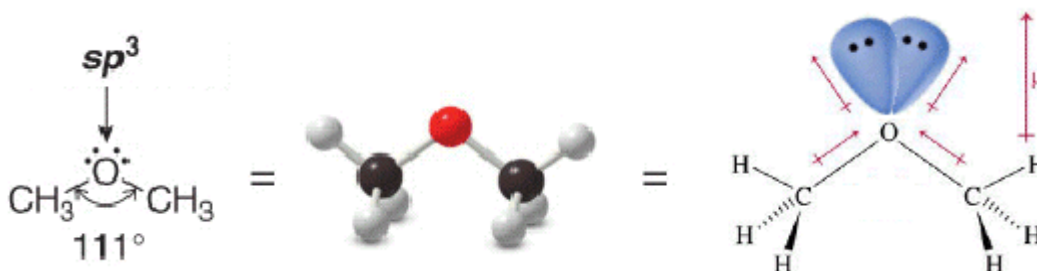


15 Eteri, Epossidi e Solfuri (Tioeteri)

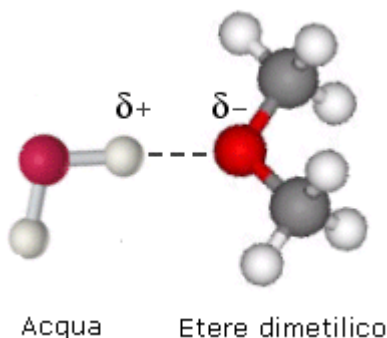
Gli **eteri** sono composti in cui è presente il gruppo C-O-C.



Negli eteri due radicali organici (alchilici o arilici) sono legati al medesimo atomo di ossigeno ed hanno quindi formula generale ROR'. L'atomo di ossigeno, ibridato sp^3 , è responsabile del momento di dipolo della molecola.



Sono sostanze poco reattive e per questo motivo si prestano ad essere utilizzati come solventi in molte reazioni. Gli eteri devono il loro nome al fatto di avere delle temperature di ebollizione molto basse, paragonabile a quelle degli alcani. Questo fatto si spiega considerando che essi, assieme alle aldeidi ed ai chetoni, non presentando ossidrili, non formano legami idrogeno intermolecolari. Tuttavia, a differenza degli alcani, presentano una solubilità in acqua paragonabile a quella degli alcoli. La presenza dell'ossigeno permette infatti agli eteri di formare legami idrogeno con le molecole d'acqua. Per il medesimo motivo gli eteri sono solubili negli alcoli.

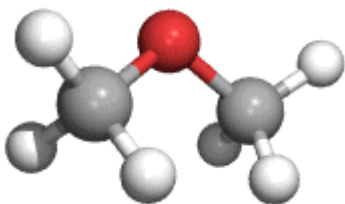
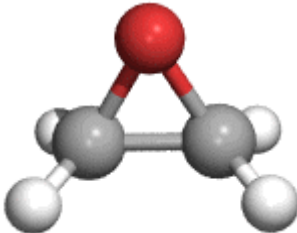
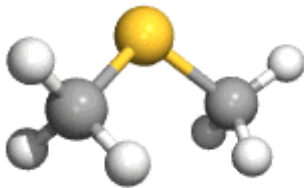


Gli **epossidi** sono composti eterociclici a tre atomi uno dei quali è l'ossigeno, nei quali è dunque presente il gruppo



A differenza degli eteri aciclici e degli altri eteri ciclici (con anelli più estesi), gli epossidi sono molto reattivi a causa dell'elevata tensione dell'anello triangolare. L'angolo di legame in corrispondenza dell'ossigeno è infatti di $61,5^\circ$, molto distante dal valore normale della geometria tetraedrica ($109,5^\circ$).

I **solfuri** o **tioeteri** sono gli analoghi dello zolfo degli eteri. Presentano il gruppo C-S-C ed hanno quindi formula generale RSR'. A differenza degli eteri sono insolubili in acqua, poiché l'atomo di zolfo non è in grado di formare legami idrogeno con le molecole d'acqua.

Eteri	Epossidi	Tioeteri
		
Metossimetano (Etere dimetilico)	Ossirano (Ossido di etilene) (Epossietano)	Metiltiometano (Solfuro dimetilico)

15.1 Nomenclatura IUPAC di eteri, epossidi e solfuri

15.1.1 Nomenclatura IUPAC di eteri ed epossidi

Utilizzando il metodo di nomenclatura sostitutiva, gli eteri vengono descritti come alcossi-derivati degli alcani. Si sceglie come gruppo alcossi- (RO-) quello contenente il gruppo alchilico a catena più breve.

Utilizzando il metodo di nomenclatura radico-funzionale il nome si costruisce facendo seguire al termine "etere" il nome dei due gruppi alchilici legati all'ossigeno in ordine alfabetico. Se i due gruppi alchilici sono uguali il nome del gruppo alchilico viene preceduto dal prefisso "di-".

	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_3$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$
nom. sostitutiva	Etossietano	Metossietano	1-Cloro-3-etossipropano
nom. funzionale	Etere dietilico	Etere etilmetilico	Etere 3-Cloropropilietilico

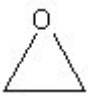

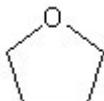
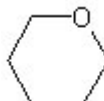

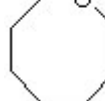



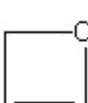

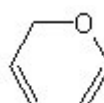
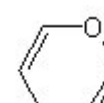

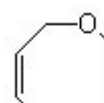

	$\text{CH}_3\text{-O-C}_6\text{H}_5$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{O-CH}_3 \end{array}$
nom. sostitutiva	metossibenzene	2-Metossipentano
nom. funzionale	Etere fenilmetilico (anisolo)	Etere 1-metilbutilmetilico

Gli eteri si definiscono **simmetrici** o **asimmetrici** (o misti) a seconda che presentino i due gruppi alchilici uguali o diversi.

Gli **eteri ciclici** sono composti **eterociclici** in cui l'atomo di ossigeno fa parte dell'anello.

La nomenclatura IUPAC prevede per tali composti il prefisso oss- per indicare la presenza dell'ossigeno e le seguenti desinenze per indicare il numero di atomi dell'anello

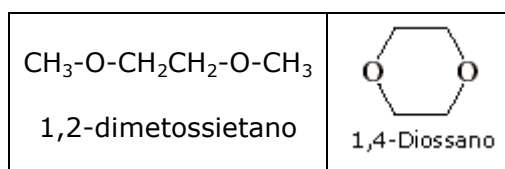
Anello	insaturo	saturo
3	-irene	-irano
4	-ete	-etano
5	-olo	-olano
6	-ina	-ano
7	-epina	-epano
8	-ocina	-ocano
9	-onina	-onano
10	-ecina	-ecano

							
ossirano (ossido di etilene)	ossetano	ossolano (tetraidro furano)	ossano (tetraidro pirano)	ossepano	ossocano	ossonano	ossecano
							
ossirene	2H- ossete	ossolo (furano)	2H-ossina (2H-pirano)	4H-ossina (4H-pirano)	ossepina	2H-ossocina	ossonina

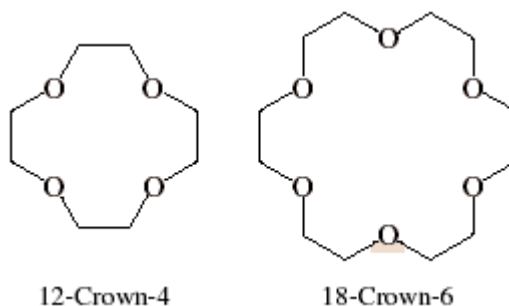
Gli atomi dell'anello sono numerati a partire dall'atomo di ossigeno.

L'ossirano (ossido di etilene) ed i suoi derivati sono detti **epossidi** (o **ossirani**) e presentano caratteristiche peculiari rispetto agli altri eteri ciclici

Le molecole con più di una funzione eterea sono dette **polieteri**.



Gli **Eteri corona** (Crown ethers) sono polieteri macrociclici contenenti 4 o più atomi di ossigeno in un anello di 12 o più atomi. All'interno dell'anello si ripete l'unità (-CH₂-CH₂-O-). Il nome di tali composti si costruisce utilizzando il termine "crown" preceduto dal numero di atomi dell'anello e seguito dal numero di atomi di ossigeno.



















15.1.2 Nomenclatura IUPAC dei solfuri (tioeteri)

L'analogo dello zolfo del gruppo alcossi- (RO-) è il gruppo alchiltio- (RS-). Utilizzando il metodo di nomenclatura sostitutiva, i tioeteri vengono quindi descritti come alchiltio-derivati degli alcani. Si sceglie come gruppo alchiltio- (RS-) quello contenente il gruppo alchilico a catena più breve.

Utilizzando il metodo di nomenclatura radico-funzionale il nome si costruisce facendo seguire al termine "solfuro" il nome dei due gruppi alchilici legati allo zolfo in ordine alfabetico. Se i due gruppi alchilici sono uguali il nome del gruppo alchilico viene preceduto dal prefisso "di-".

	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{CH}_3$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-S-CH}_3$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$
nom. sostitutiva	Etiltioetano	Metiltioetano	1-Cloro-3-etiltiopropano
nom. funzionale	Solfuro dietilico	Solfuro etilmetilico	Solfuro 3-Cloropropiletilico

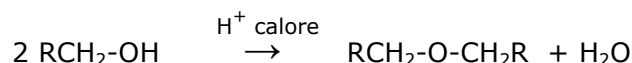
I **tioeteri ciclici** sono composti **eterociclici** in cui l'atomo di zolfo fa parte dell'anello. La nomenclatura IUPAC prevede per tali composti il prefisso ti- per indicare la presenza dell'ossigeno e le desinenze viste in precedenza per gli eteri ciclici per indicare il numero di atomi dell'anello.

							
tiirano	tietano	tiolano (tetraidro tiofene)	tiano (tetraidro tiopirano)	tiepano	tiocano	tionano	tiecano
							
tiirene	2H-tiete	tiolo (tiofene)	4H-tiina (4H-tiopirano)	tiopina	4H-thiocina	thionina	2H-thiecina

15.2 Preparazione degli eteri

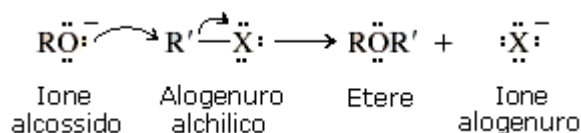
15.2.1 Condensazione di alcoli

Come abbiamo già visto nel paragrafo relativo alle reazioni degli alcoli, gli alcoli primari possono essere convertiti in eteri simmetrici tramite riscaldamento in presenza di un catalizzatore acido, in genere acido solforico



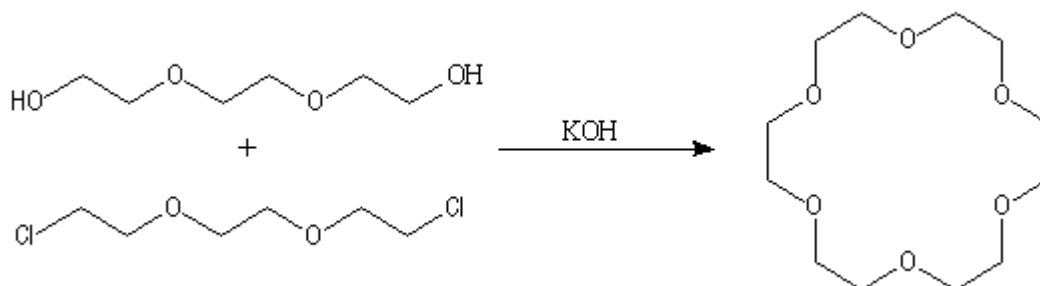
15.2.2 Sintesi di Williamson

La sintesi di Williamson degli eteri è una sostituzione $\text{S}_{\text{N}}2$ in cui uno ione alcossido (RO^-) sostituisce l'alogeno di un alogenuro alchilico.



A differenza della reazione di condensazione degli alcoli permette di sintetizzare eteri asimmetrici. La reazione risulta particolarmente efficiente quando l'alogenuro è reattivo verso una $\text{S}_{\text{N}}2$. I migliori reagenti risultano pertanto gli alogenuri metilici e gli alogenuri alchilici primari. Gli alogenuri alchilici secondari e terziari tendono a dare con l'anione alcossido reazioni di eliminazione E_2 . La natura primaria, secondaria o terziaria dell'alcossido è meno importante rispetto a quella dell'alogenuro.

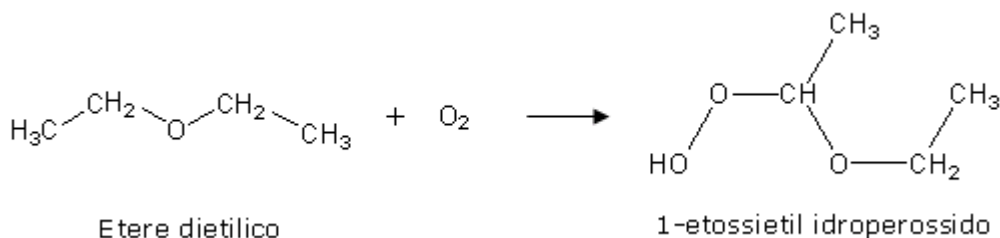
Attraverso una doppia sintesi di Williamson è possibile ottenere gli eteri corona



15.3 Reazioni degli eteri

Gli eteri sono composti poco reattivi. Per questo motivo e per la capacità di sciogliere sostanze apolari, gli eteri sono spesso usati come solventi per reagenti organici. Tuttavia gli eteri sono sostanze pericolose ed è necessario porre attenzione nel manipolarli. L'etere dietilico è estremamente infiammabile ed, a causa della sua elevata volatilità, può formare miscele esplosive con l'aria. In generale gli eteri a basso peso molecolare devono essere maneggiati con attenzione.

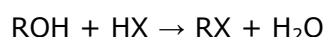
Una seconda proprietà pericolosa degli eteri è la facilità con cui si ossidano all'aria per dare perossidi esplosivi.



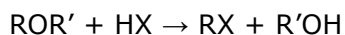
Gli idroperossidi sono generalmente instabili e sensibili agli urti.

15.3.1 Rottura acido-catalizzata

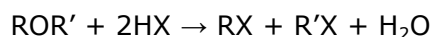
In modo analogo a quanto avviene negli alcoli, dove il legame C-O viene spezzato dalla reazione con un acido alogenidrico per dare un alogenuro alchilico ed acqua,



così negli eteri la reazione porta alla formazione di un alogenuro alchilico e di un alcol.



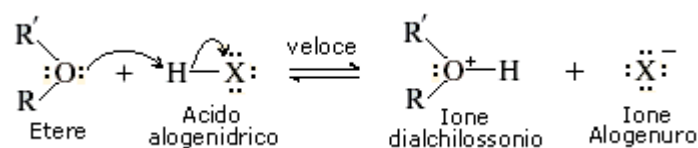
Tuttavia la reazione è normalmente condotta in condizioni tali (eccesso di alogenuro e calore) da portare alla trasformazione dell'alcol in un alogenuro. In questo modo si formano solo molecole di alogenuri.



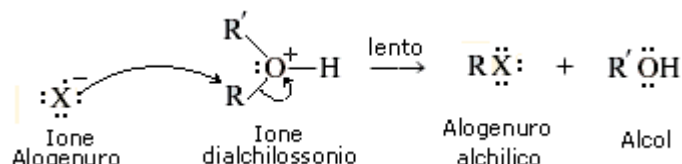
L'ordine di reattività degli alogenuri verso questa reazione è HI > HBr >> HCl. HF non è reattivo.

La reazione decorre con un meccanismo a due stadi, di cui il secondo (lento) è una S_N2 che determina la velocità complessiva della reazione

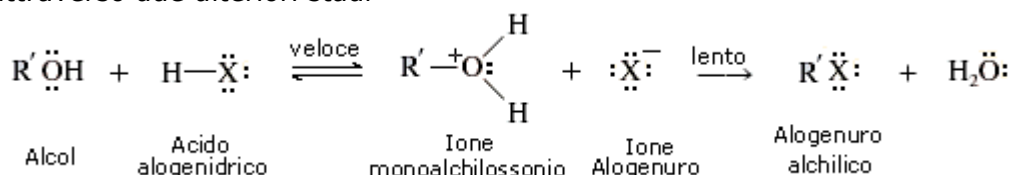
Stadio 1 (veloce): L'acido alogenidrico trasferisce un protone all'ossigeno dell'etere con formazione di uno ione dialchilossonio



Stadio 2 (lento): Attacco nucleofilo dell'anione alogenuro sull'atomo di carbonio legato all'ossigeno dello ione dialchilossonio, con formazione di un alogenuro alchilico e di un alcol.

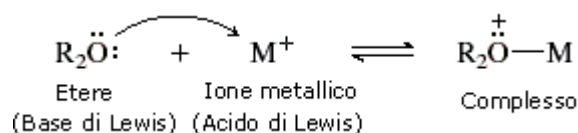


L'alcol reagisce ulteriormente con l'acido alogenidrico per essere trasformato in un alogenuro alchilico attraverso due ulteriori stadi



15.4 Eteri corona (Crown eteri)

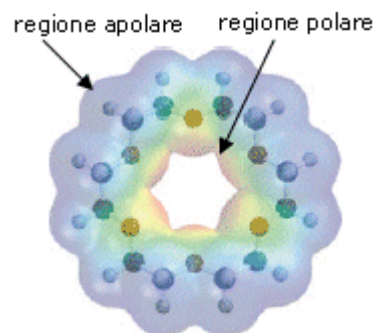
Il legame polarizzato Carbonio-Ossigeno e la presenza di doppietti elettronici non condivisi sull'ossigeno permette agli eteri di comportarsi come basi di Lewis (donatori di doppietti elettronici), formando composti complessi con cationi metallici, i quali si comportano da acidi di Lewis (accettori di doppietti elettronici).



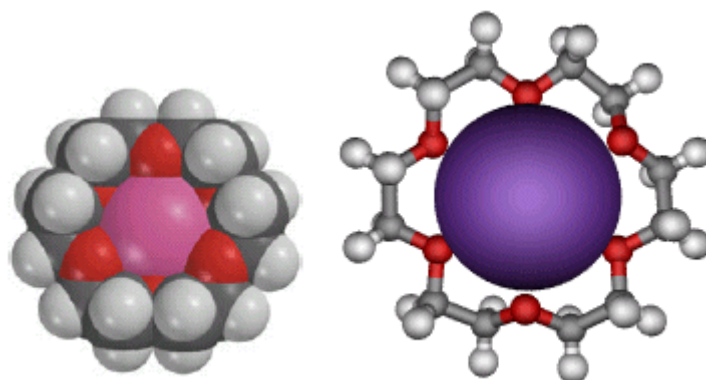
La forza del legame dipende dal tipo di etere. Gli eteri semplici formano con i cationi metallici composti complessi relativamente deboli. Gli eteri corona, presentando numerosi atomi di ossigeno, formano composti complessi particolarmente stabili.

Le caratteristiche complessanti degli eteri corona sono particolarmente evidenti nella loro capacità di portare in soluzione composti ionici in solventi non polari.

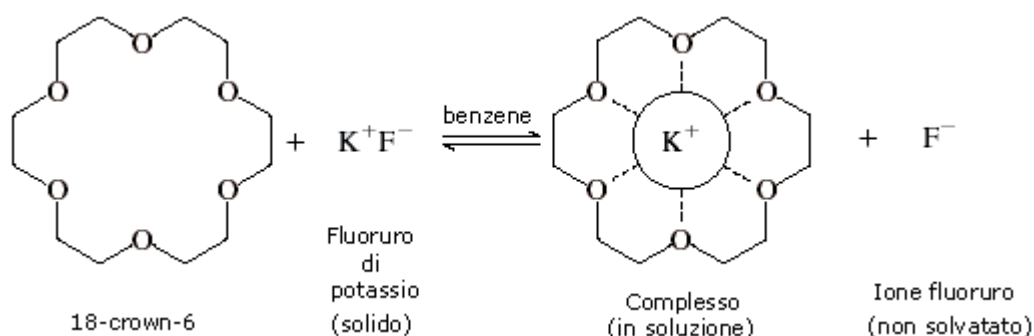
La ragione di tale comportamento va ricercata nella presenza di una regione, interna all'anello, polarizzata negativamente per la presenza degli atomi di ossigeno che segrega il catione metallico ed una regione, esterna all'anello, apolare per la presenza dei gruppi CH₂ che garantisce la solubilità nel solvente apolare.



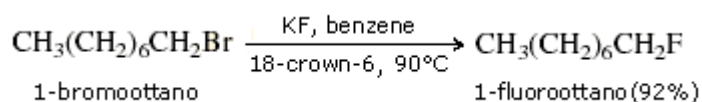
Se ad esempio aggiungiamo del fluoruro di potassio (KF) ad una soluzione di 18-crown-6 in benzene, lo ione potassio K⁺ viene sequestrato all'interno dell'anello formando un complesso molto stabile tramite una reazione acido-base di Lewis



Lo ione potassio presenta un raggio ionico di 266 pm e viene quindi ospitato con facilità nella cavità interna di 260-320 pm del 18-crown-6. I gruppi CH₂ esterni apolari del complesso mascherano il suo interno polare e permettono al complesso di sciogliersi in un solvente polare. Per ciascun ione potassio che viene sequestrato e portato in soluzione si genera uno ione fluoruro relativamente non solvatato.



In un solvente polare come l'acqua o gli alcoli lo ione fluoruro risulta fortemente solvatato grazie alla formazione di forti legami-idrogeno con le molecole del solvente e non può quindi manifestare un comportamento ne' basico, ne' nucleofilo. In un solvente apolare invece, gli ioni fluoruro "nudi", che si liberano quando gli ioni potassio si sciolgono nel benzene in presenza dell'etere-corona, sono in grado di esprimere la loro reattività anionica. Così, ad esempio, gli alogenuri alchilici reagiscono con il fluoruro di potassio in benzene contenente 18-crown-6, generando fluoruri alchilici che sarebbero difficilmente ottenibili con altri metodi.



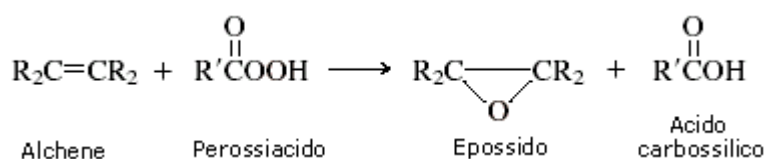
Gli eteri-corona sono usati come catalizzatori in molte reazioni organiche che presentano anioni come reagenti.

15.5 Preparazione degli epossidi

Vi sono due metodi principali per sintetizzare gli epossidi: l'eossidazione degli alcheni e la conversione di aloidrine vicinali.

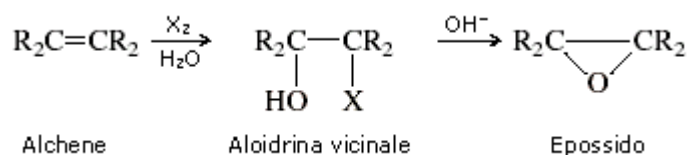
15.5.1 Eossidazione degli alcheni

La sintesi di epossidi a partire dagli alcheni è stata già analizzata nel paragrafo relativo alle reazioni degli alcheni.

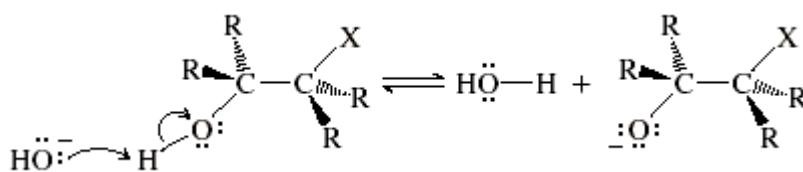


15.5.2 Conversione di aloidrine vicinali

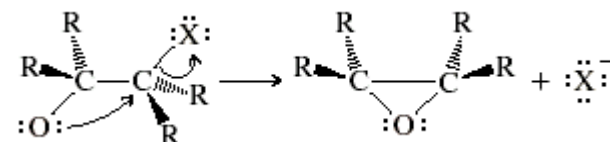
La sintesi delle aloidrine vicinali è già stata discussa nel paragrafo relativo alle reazioni degli alcheni. Le aloidrine si trasformano rapidamente in epossidi se trattate con una base.



La reazione con una base porta la funzione alcolica dell'aloidrina in equilibrio con il suo ione alcossido

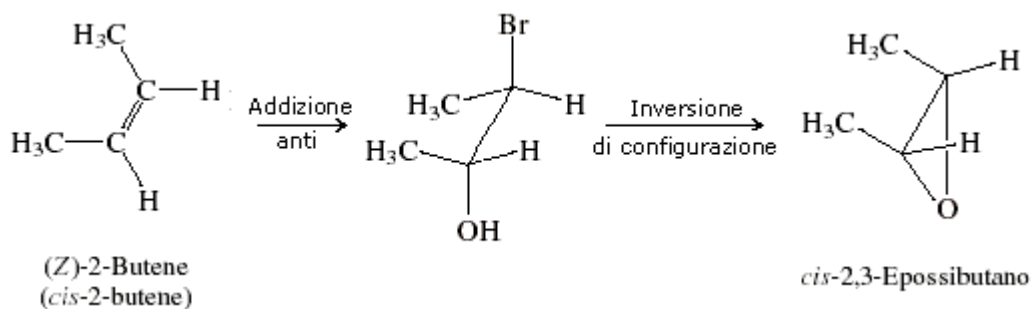


Successivamente, attraverso una sorta di reazione di Williamson intramolecolare, l'ossigeno alcossidico attacca il carbonio legato al gruppo uscente alogenuro, portando alla formazione dell'eossido.



Come nelle altre sostituzioni nucleofile, il nucleofilo attacca il carbonio dal lato opposto rispetto al gruppo uscente.

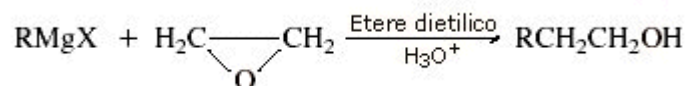
La stereospecificità di questa reazione è la medesima che si osserva nella ossidazione di un alchene tramite un perossiacido. I sostituenti che sono cis nell'alchene rimangono cis anche nell'eossido, quelli che erano trans, rimangono trans. Ciò accade perché la formazione dell'aloidrina avviene tramite una anti-addizione al doppio legame e la successiva reazione di sostituzione nucleofila intramolecolare avviene con inversione di configurazione.



15.6 Reazioni degli epossidi

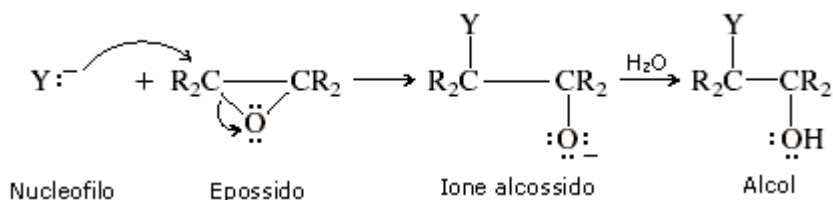
La principale caratteristica degli epossidi è la loro grande reattività nei confronti di molecole nucleofile, specialmente se comparata a quella degli altri eteri. Gli epossidi reagiscono con nucleofili in condizioni sotto le quali gli altri eteri rimangono inerti. Tale reattività è una conseguenza della elevata tensione d'anello alla quale sono sottoposti gli epossidi. Le reazioni che portano all'apertura dell'anello sono dunque favorite poiché eliminano la tensione e stabilizzano il sistema.

Abbiamo già visto un esempio di apertura nucleofila dell'anello epossidico nel paragrafo relativo alla preparazione degli alcoli, dove un reattivo di Grignard attacca l'ossido di etilene con formazione di un alcol primario.

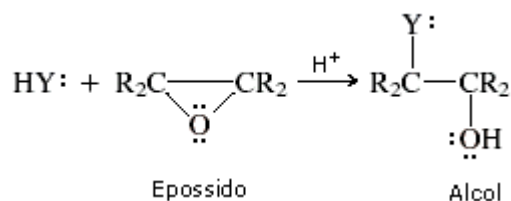


Altri nucleofili, oltre ai Grignard, sono in grado di aprire l'anello epossidico. Vi sono due modalità attraverso le quali questa reazione può avvenire.

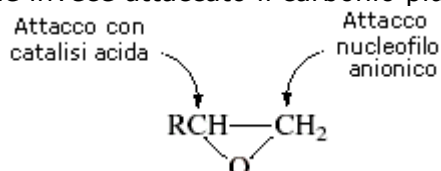
La prima coinvolge nucleofili anionici in soluzioni basiche o neutre. In questo caso la reazione viene usualmente condotta in solventi come acqua o alcoli e lo ione alcossido che si forma come intermedio viene rapidamente trasformato in alcol grazie al trasferimento di un protone (H^+).



La seconda avviene in condizioni di catalisi acida in cui il nucleofilo non è un anione, ma una molecola di solvente.

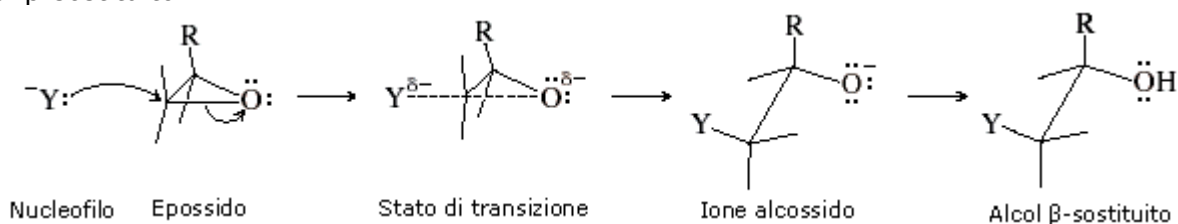


Vi è una importante differenza nella regioselettività delle reazioni di apertura dell'anello epossidico in relazione alle condizioni di reazione. Gli epossidi con sostituenti asimmetrici tendono infatti a reagire con nucleofili anionici che li attaccano sul carbonio meno sostituito. In condizioni di catalisi acida viene invece attaccato il carbonio più sostituito.

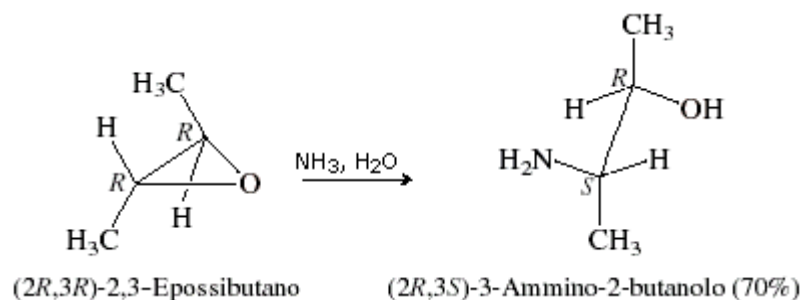


15.6.1 Apertura dell'anello con nucleofili anionici

Come abbiamo appena detto, nel caso l'eossido abbia sostituenti asimmetrici l'attacco del nucleofilo anionico è regioselettivo. Il nucleofilo attacca infatti il carbonio meno sostituito dal lato opposto rispetto al legame Carbonio-Ossigeno. La formazione del legame con il nucleofilo porta ad uno stato di transizione in cui inizia a rompersi il legame carbonio-ossigeno con il conseguente allentamento della tensione d'anello. Il prodotto iniziale della sostituzione nucleofila è uno ione alcossido che estrae rapidamente un protone dal solvente formando un alcol β -sostituito.

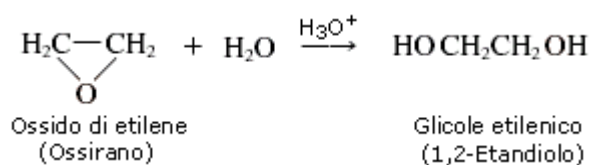


La reazione decorre con una inversione di configurazione tipica di una $\text{S}_{\text{N}}2$.



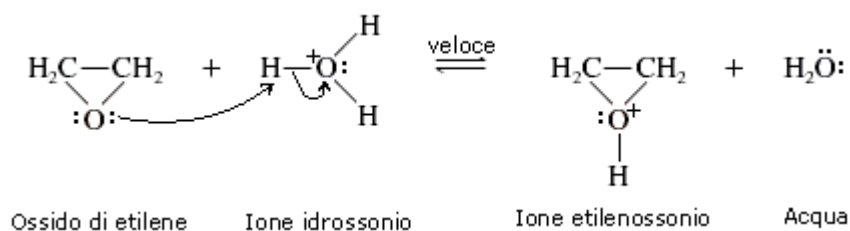
15.6.2 Apertura dell'anello acido-catalizzata

In condizioni di catalisi acida, la specie attaccata dal nucleofilo non è direttamente l'epossido, ma il suo acido coniugato. Un importante esempio di questo tipo di reazione è la sintesi industriale del glicole etilenico per idrolisi dell'ossido di etilene in soluzione diluita di acido solforico.

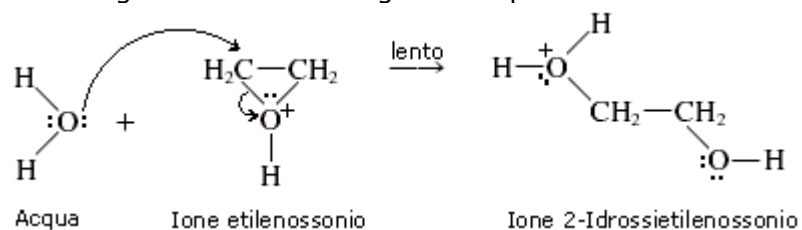


Meccanismo

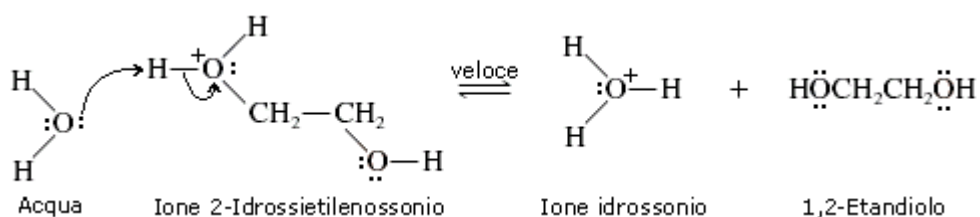
Stadio 1 (veloce): L'ossigeno epossidico acquista un protone generando uno ione ossonio



Stadio 2 (lento): Attacco nucleofilo dell'acqua sul carbonio dello ione ossonio con conseguente rottura del legame carbonio-ossigeno ed apertura dell'anello

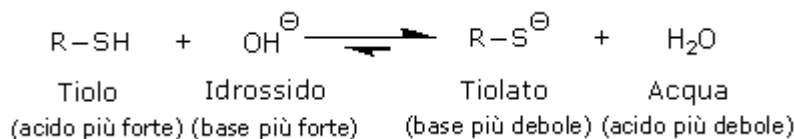


Stadio 3 (veloce): lo ione ossonio ritrasferisce il protone all'acqua, rigenerando il catalizzatore e completando la reazione

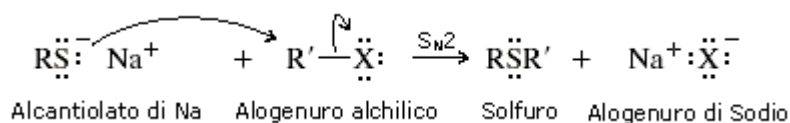


15.7 Preparazione dei solfuri

I solfuri vengono sintetizzati attraverso reazioni di sostituzione nucleofila. Il trattamento di un alogenuro alchilico primario o secondario con uno ione alcantiolato (RS^-) genera un solfuro. Non è necessario preparare separatamente l'anione alcantiolato, poiché i tioli sono più acidi dell'acqua e vengono quindi convertiti nel loro base coniugata (ione alcantiolato) dall'idrossido di sodio.



Così normalmente si aggiunge un tiolo ad una soluzione di idrossido di sodio in soluzione acquosa (o alcolica) alla quale viene successivamente aggiunto l'alogenuro alchilico.

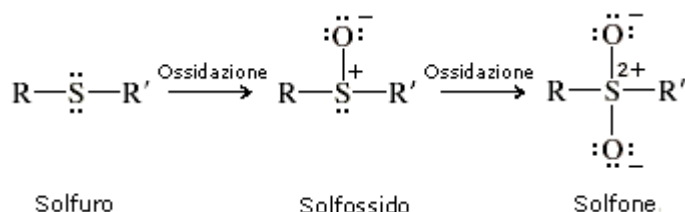


15.8 Reazioni dei solfuri

15.8.1 Ossidazione a solfossidi e solfoni

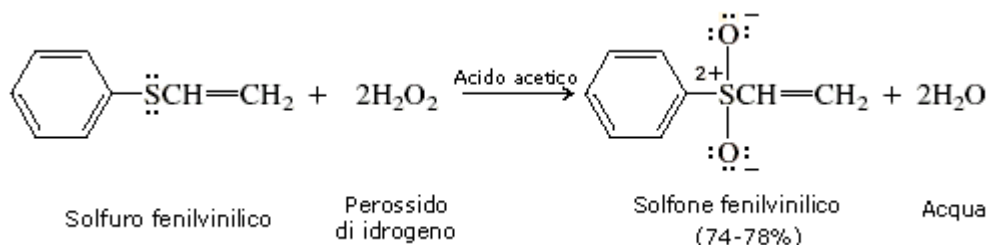
Abbiamo già visto come i tioli abbiano un comportamento diverso rispetto agli alcoli nei confronti della reazione di ossidazione. In modo del tutto analogo anche i solfuri si comportano in modo diverso rispetto agli esteri nei confronti degli agenti ossidanti.

Mentre gli eteri tendono ad ossidarsi a livello del carbonio per dare idroperossidi, i solfuri si ossidano a livello dello zolfo per dare **solfossidi**. Se l'agente ossidante è particolarmente forte ed in eccesso, l'ossidazione può procedere fino a dare **solfoni**.



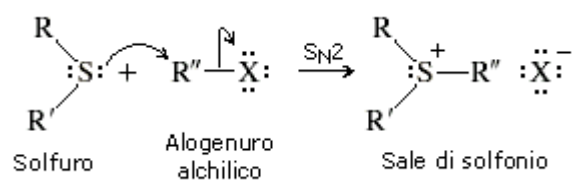
Il metaperiodato di sodio (NaIO_4) è l'agente ossidante ideale per ottenere solfossidi, in quanto non tende ad ossidare ulteriormente il substrato fino a solfone.

Utilizzando un equivalente di un perossiacido (o di perossido di idrogeno) si ossida un solfuro a solfossido, mentre con due equivalenti la reazione procede fino a solfone.



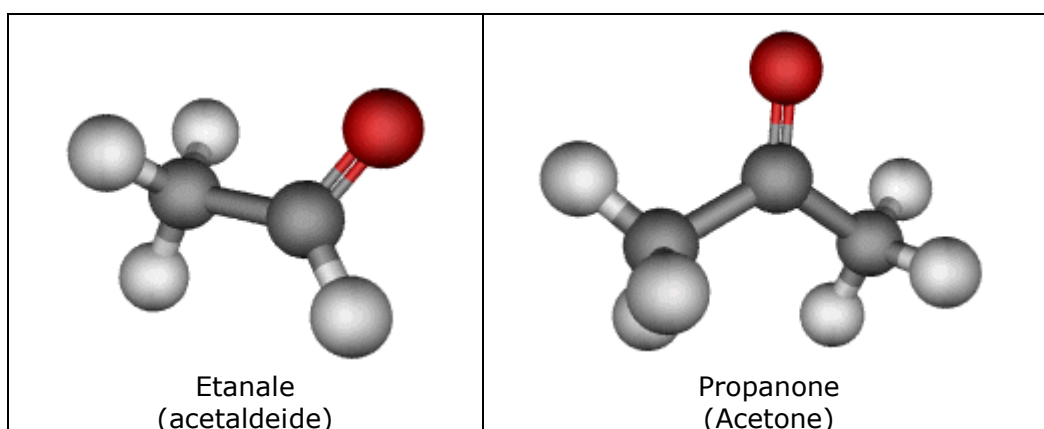
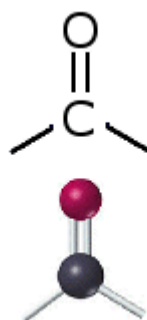
15.8.2 Alchilazione: sali di solfonio

Lo zolfo è più nucleofilo dell'ossigeno e dunque i solfuri reagiscono con gli alogenuri alchilici più rapidamente degli eteri. I prodotti di questa reazione, chiamati **sali di solfonio**, sono anche più stabili dei corrispondenti dell'ossigeno (sali di ossonio).

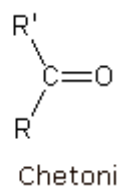
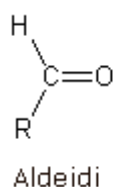


16 Aldeidi E Chetoni (composti carbonilici)

Aldeidi e chetoni sono caratterizzati dal gruppo funzionale *carbonilico* ($>C=O$) e sono pertanto raggruppati sotto il nome di composti carbonilici.

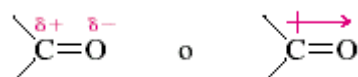


Hanno formula generale:

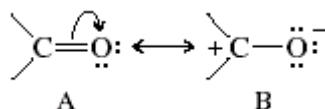


dove R ed R' possono essere alifatici e/o aromatici.

Gli elettroni del doppio legame $C=O$, unendo due atomi di elettronegatività molto diversa, sono addensati sull'atomo più elettronegativo, l'ossigeno. Il gruppo carbonilico è fortemente polarizzato.

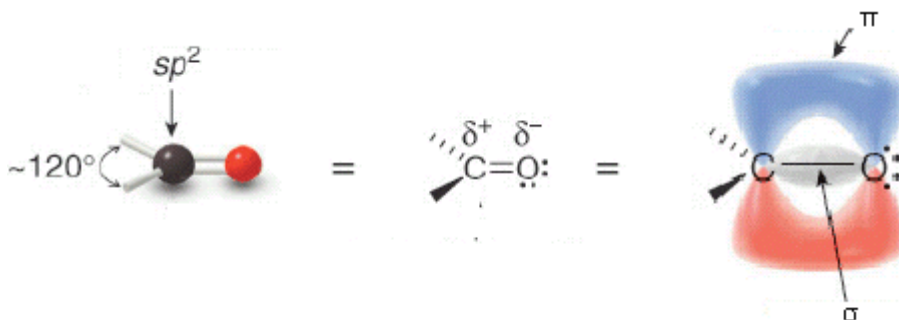


In termini di risonanza il gruppo carbonilico è rappresentabile tramite due formule limite, di cui la prima (A) è più stabile e contribuisce maggiormente all'ibrido



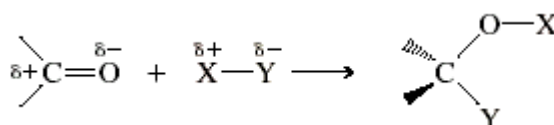
Risonanza del gruppo carbonilico

Inoltre, la geometria *trigonale-planare*, correlata all'ibridazione sp^2 dell'atomo di carbonio, fa sì che il gruppo carbonilico offra ampi spazi d'accesso per un reagente.

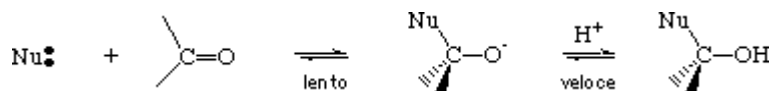


Queste caratteristiche, unitamente all'insaturazione del carbonile, rendono aldeidi e chetoni altamente reattivi rispetto alle reazioni di **addizione nucleofila**. Le aldeidi sono molto più reattive dei chetoni e l'aldeide formica è più reattiva di qualsiasi altra aldeide. Ciò a causa dell'effetto elettrondonatore dei gruppi alchilici, che contribuisce a stabilizzare per dispersione la carica positiva del carbonio "polarizzato".

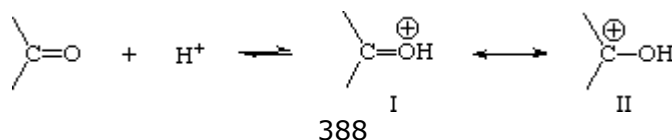
Il meccanismo generale dell'addizione può essere rappresentato come segue



Nella maggior parte dei casi $\text{X} = \text{H}$ ed indicando con Nu: un generico nucleofilo



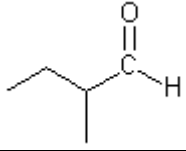
Si noti che la reazione di addizione nucleofila al gruppo carbonilico è generalmente reversibile. Il meccanismo mette in evidenza come sia l'attacco del nucleofilo ad indurre la rottura del legame π del gruppo carbonilico. Il primo passaggio è favorito dalla capacità dell'ossigeno di ospitare la coppia di elettroni π . Nonostante la forte polarità del doppio legame carbonio-ossigeno la localizzazione del doppietto π sull'atomo di ossigeno non è da considerarsi preesistente all'attacco del nucleofilo (si osservi a questo proposito che l'ibrido di risonanza non è mai nessuna delle forme che lo rappresentano). Ovviamente l'addizione al gruppo carbonilico potrebbe essere iniziata altrettanto bene da un attacco elettrofilo sull'ossigeno. In effetti, ciò è quanto si può osservare nell'addizione nucleofila catalizzata da acidi: l'attacco di un H^+ sull'ossigeno rende il carbonio carbonilico ancor più positivo e quindi più reattivo verso agenti nucleofili. In questo caso infatti la struttura II acquista maggior stabilità, in quanto l'ossigeno può ospitare gli elettroni π del doppio legame senza dover assumere una carica negativa



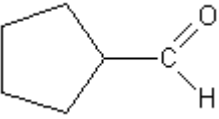
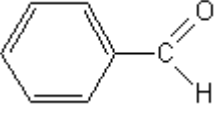
La catalisi acida tuttavia assume una certa importanza solo quando l'acido (l'elettrofilo) è H^+ (o un acido di Lewis) e il nucleofilo non è molto forte. Si deve inoltre tener presente che, se da un lato un'alta concentrazione di H^+ favorisce la formazione del "carbocatione", dall'altro provoca anche la protonazione del nucleofilo, il cui doppietto elettronico libero risulta così meno disponibile e quindi "meno nucleofilo". In definitiva, il grado di acidità ottimale dell'ambiente di reazione è il risultato di un compromesso che dipende dalla reattività del composto carbonilico e dalla basicità del nucleofilo: dobbiamo perciò attenderci che la velocità di reazione presenti un massimo a pH moderatamente acidi. Infine è importante notare che, nonostante la tendenza del carbonio a "saturare", i prodotti dell'addizione nucleofila al carbonile sono talvolta instabili e che a tale addizione può seguire una reazione di eliminazione, in genere di una molecola di acqua.

16.1 Nomenclatura IUPAC di aldeidi e chetoni

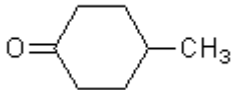
La nomenclatura delle aldeidi usa la desinenza **-ale** e la radice della catena più lunga contenente il gruppo carbonilico

HCHO	CH ₃ CHO	CH ₃ CH ₂ CHO	
Metanale (Aldeide formica) (Formaldeide)	Etanale (Aldeide acetica) (Acetaldeide)	Propanale (Aldeide propionica)	2-metilbutanale

Quando il gruppo aldeidico (-CHO) è unito ad un anello, il nome del composto ciclico è seguito dal suffisso **-carbaldeide**.

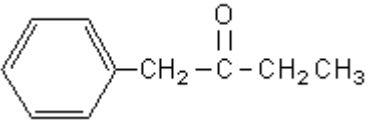
	
Ciclopentanocarbaldeide	Benzenecarbaldeide (Benzaldeide) (Aldeide benzoica)

La nomenclatura dei chetoni usa la desinenza **-one** e la radice della catena più lunga contenente il gruppo carbonilico. La catena viene numerata in modo che il carbonio legato all'ossigeno prenda il numero più basso

CH ₃ COCH ₃	CH ₃ CH ₂ COCH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂ COCH ₃	
Propanone (Acetone)	Butanone	2-Pentanone	4-metilcicloesanoone

Nonostante IUPAC raccomandi per i chetoni l'uso del metodo di nomenclatura sostitutiva, vengono accettati anche i nomi costruiti con il metodo funzionale. I gruppi legati al gruppo

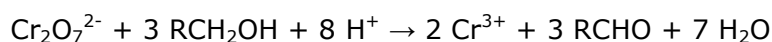
carbonilico vengono elencati separatamente ed in ordine alfabetico, seguiti dal termine "chetone".

CH_3COCH_3	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCH}_3$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$	
Dimetil chetone (Acetone)	Etil metil chetone	Metil propil chetone	Fenil etil chetone

16.2 Preparazione di aldeidi e chetoni

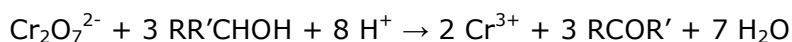
16.2.1 Ossidazione degli alcoli

Il metodo classico per la preparazione di aldeidi e chetoni è **l'ossidazione degli alcoli primari e secondari** (vedi paragrafo relativo), rispettivamente. L'aldeide formica si ottiene per ossidazione dell'alcol metilico. L'ossidazione viene generalmente effettuata con il dicromato, in ambiente acido. Nella preparazione occorre usare qualche accorgimento poiché, dato che l'ossidazione degli alcoli richiede condizioni più drastiche di quelle necessarie per l'ossidazione delle aldeidi (un atomo di carbonio tende ad ossidarsi tanto più facilmente, quanto più alto è il suo grado di ossidazione), si arriverebbe direttamente ad acidi carbossilici. Si sfrutta così il fatto che le aldeidi hanno punti di ebollizione molto più bassi degli alcoli e ancor più bassi degli acidi carbossilici. L'ossidazione viene quindi condotta in soluzione acquosa, *ad una temperatura vicina a quella di ebollizione dell'aldeide*: non appena l'aldeide si forma, questa distilla e lascia l'ambiente di reazione.



Alcol primario

Aldeide

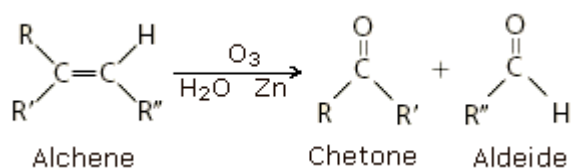


Alcol secondario

chetone

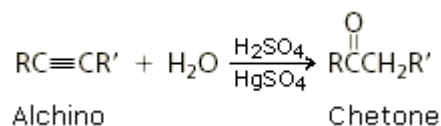
16.2.2 Ozonolisi degli alcheni

Oltre che per ossidazione degli alcoli, aldeidi e chetoni si possono preparare per **ozonolisi degli alcheni** (vedi paragrafo relativo)



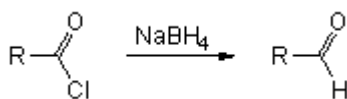
16.2.3 Idratazione degli alchini

Tranne che nel caso dell'etilene, questo metodo porta alla sintesi solo di chetoni (vedi paragrafo relativo)



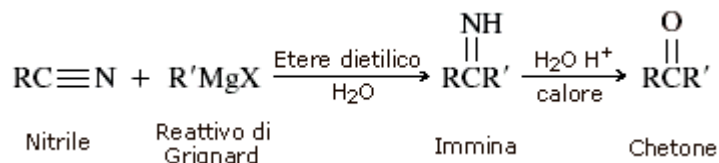
16.2.4 Riduzione dei cloruri degli acidi

La riduzione dei cloruri acilici porta alla sintesi solo di aldeidi



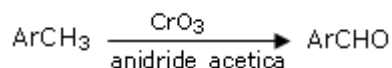
16.2.5 Addizione di reattivi di Grignard ai nitrili

Il triplo legame carbonio-azoto dei nitrili è molto meno reattivo verso la sostituzione nucleofila del doppio legame carbonio-ossigeno delle aldeidi e dei chetoni. Tuttavia dei nucleofili fortemente basici come i reattivi di Grignard sono in grado di attaccare i nitrili. L'immina che si forma dall'addizione nucleofila viene direttamente idrolizzata a chetone



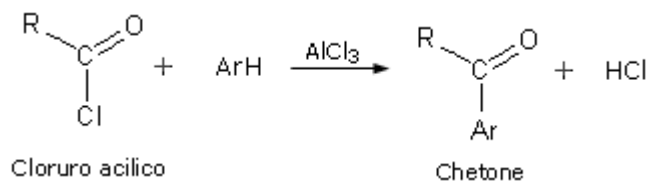
16.2.6 Ossidazione dei metilbenzeni (sintesi aldeidi aromatiche)

Il gruppo metilico legato ad un anello aromatico può essere ossidato a gruppo aldeidico tramite anidride cromica in presenza di anidride acetica



16.2.7 Acilazione di Friedel-Crafts (sintesi chetoni aromatici)

I chetoni aromatici vengono sintetizzati principalmente attraverso questa reazione. La reazione avviene tra un cloruro acilico ed un idrocarburo aromatico in presenza di tricloruro di alluminio o un altro acido di Lewis (vedi paragrafo relativo alle reazioni del benzene).



16.3 Reazioni di Aldeidi e chetoni

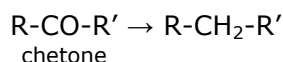
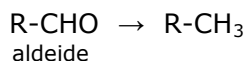
Come abbiamo già visto aldeidi e chetoni danno principalmente reazioni di **addizione nucleofila** al carbonio carbonilico.

Un secondo gruppo di reazioni è costituito dalle reazioni di **ossidazione e riduzione** del gruppo carbonilico.

Un terzo gruppo di reazioni è legato alla cosiddetta **acidità degli idrogeni in α** , per cui, in presenza di una base forte, si ha la formazione di un carbanione fortemente basico, in grado di effettuare attacchi nucleofili su atomi di carbonio positivi.

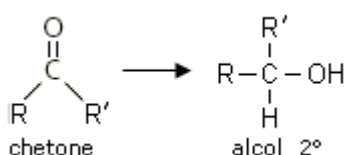
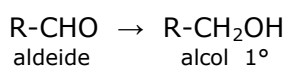
16.3.1 Riduzione ad idrocarburi

Aldeidi e chetoni possono essere ridotti ad idrocarburi saturi (vedi paragrafo relativo alla preparazione degli alcani) tramite le reazioni di Wolff-Kishner (riscaldamento con idrazina ed idrossido di potassio in solvente alcolico ad alto punto di ebollizione) o di Clemmensen (amalgama di zinco ed acido cloridrico concentrato)



16.3.2 Riduzione ad alcoli

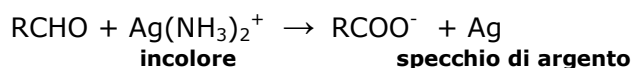
Le aldeidi possono essere ridotte ad alcoli primari ed i chetoni ad alcoli secondari (vedi paragrafo relativo alla preparazione degli alcoli) da molteplici agenti riducenti. I metodi più utilizzati prevedono l'idrogenazione catalitica con catalizzatori metallici e la successiva riduzione con boridruro di sodio o litio-alluminio idruro.



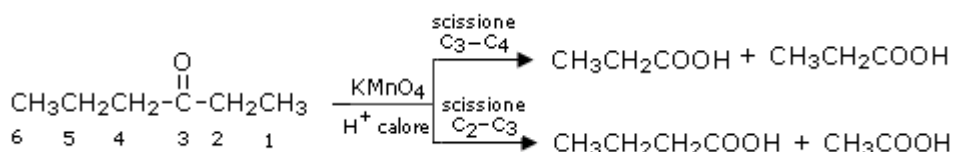
16.3.3 Ossidazione ad acidi carbossilici

Le aldeidi si ossidano facilmente ad acidi carbossilici non solo con forti agenti ossidanti come il permanganato ed il bicromato, ma anche con agenti ossidanti deboli come lo ione argento o lo ione rameico in ambiente alcalino.. Le aldeidi riducono a metallo lo ione argento del reattivo di Tollens (ione argento complessato dall'ammoniaca $\text{Ag}(\text{NH}_3)_2^+$) che precipita con formazione di uno specchio di argento e precipitano l'ossido rameoso (rosso) dal reattivo di Fehling (ione rameico complessato dallo ione tartrato).

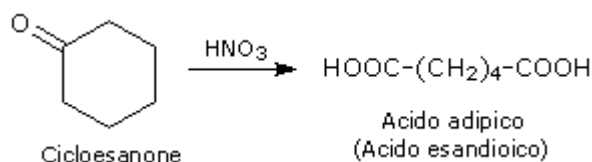
La reazione di ossidazione delle aldeidi viene in genere utilizzata principalmente per il loro riconoscimento e per distinguerle dai chetoni.



L'ossidazione dei chetoni richiede la rottura di un legame carbonio-carbonio e quindi avviene solo in condizioni estremamente drastiche. Inoltre, quando si ossidano, i chetoni si spezzano da entrambe le parti del gruppo carbonilico formando delle miscele di acidi.

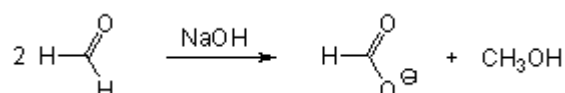


Tuttavia la reazione è importante nel caso dei chetoni ciclici, dalla cui ossidazione si formano acidi bicarbossilici

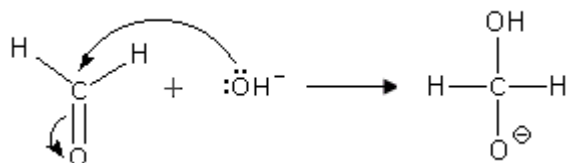


16.3.4 Dismutazione: reazione di Cannizzaro

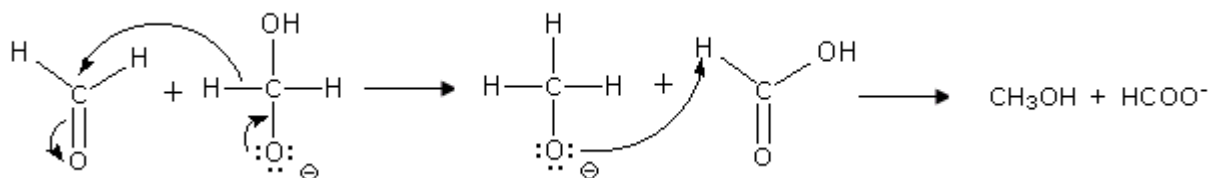
In soluzione alcalina concentrata, le aldeidi prive di atomi di idrogeno in posizione alfa danno una *ossidriduzione interna* (dismutazione), con formazione di un alcol e un sale di un acido carbossilico, nota come reazione di Cannizzaro



Anche in questo caso si tratta di un'aggiunzione nucleofila che avviene in due stadi. Nel primo passaggio si ha un attacco nucleofilo da parte di un ossidrile al carbonio carbonilico che viene in questo modo ossidato con formazione di uno ione idrossialcolato.

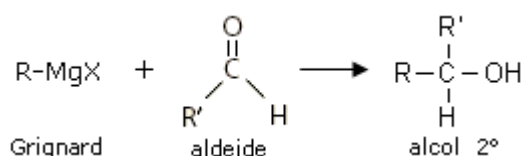
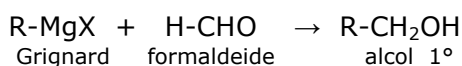


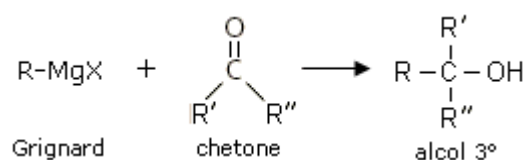
Nel secondo passaggio l'intermedio di reazione rilascia uno ione idruro che va a ridurre un'altra molecola di aldeide attraverso una seconda aggiunzione nucleofila.



16.3.5 Aggiunzione di carbanioni

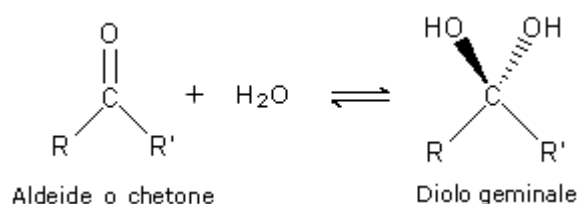
L'aggiunzione di carbanioni (ad esempio composti organometallici come i reattivi di Grignard) ad aldeidi e chetoni genera alcoli (vedi paragrafo relativo alla preparazione degli alcoli). La formaldeide genera alcoli primari, le altre aldeidi alcoli secondari, mentre i chetoni alcoli terziari





16.3.6 Idratazione: dioli geminali

Aldeidi e chetoni addizionano l'acqua (idratazione) al gruppo carbonilico per dare dioli geminali.

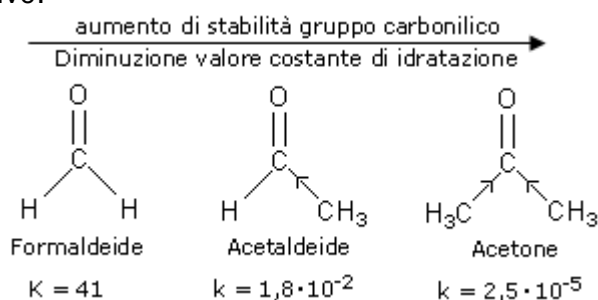


L'idrogeno dell'acqua si lega all'ossigeno polarizzato negativamente del carbonile, mentre l'ossidrilico dell'acqua si lega al carbonio carbonilico che presenta una polarità negativa.

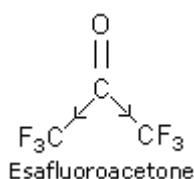
La reazione è un equilibrio chimico ed il valore della costante di equilibrio (costante di idratazione, k_{hydr}) dipende dall'effetto induttivo e sterico dei gruppi R legati al carbonile.

I gruppi alchilici presentano un effetto induttivo elettrondonatore che stabilizza l'atomo di carbonio, positivamente polarizzato, del gruppo carbonilico, rendendo i chetoni più stabili delle aldeidi. Qualsiasi fattore che stabilizza i reagenti in un equilibrio chimico, sposta il punto di equilibrio verso di essi, abbassando di conseguenza il valore della costante di equilibrio.

Il valore della K_{hydr} diminuisce quindi all'aumentare del numero e delle dimensioni dei gruppi alchilici per effetto induttivo.



Un esempio di effetto induttivo elettronnattrattore è dato dall'esafluoroacetone. A differenza dell'acetone, l'esafluoroacetone è completamente idratato ($K = 22$), a causa del forte effetto elettronnattrattore degli atomi di fluoro che destabilizza il gruppo carbonile.

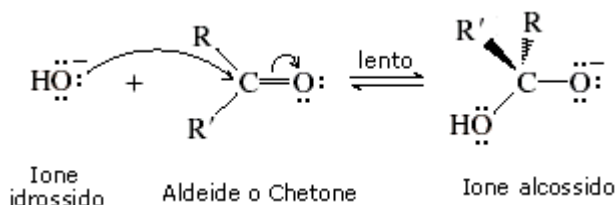


Vediamo ora di capire in che modo le dimensioni dei gruppi R legati al carbonile possano generare un **effetto sterico** che modifica il valore della costante di equilibrio. Tenendo presente che durante la reazione di idratazione il carbonio carbonilico passa da una ibridazione sp^2 ad una ibridazione sp^3 , gli angoli di legame si modificano da 120° a $109,5^\circ$. Ciò significa che la presenza di gruppi voluminosi (ingombro sterico) è meglio tollerata nei reagenti, dove gli angoli di legame sono maggiori, che nei prodotti di reazione. Gruppi voluminosi destabilizzano dunque maggiormente i prodotti di reazione che i reagenti e spostano pertanto il punto di equilibrio della reazione verso sinistra, diminuendo il valore della costante di equilibrio.

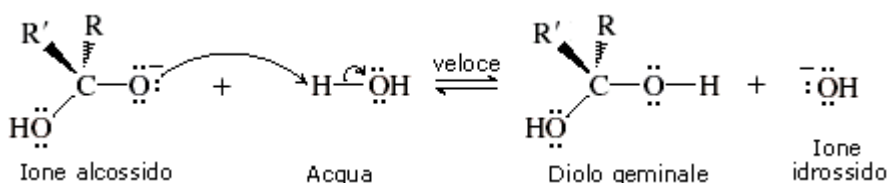
L'effetto induttivo e quello sterico agiscono dunque nel medesimo verso (anche se l'effetto induttivo è più importante di quello sterico), rendendo il valore della costante di idratazione delle aldeidi maggiore di quella dei chetoni.

L'idratazione di aldeidi e chetoni è una reazione veloce che raggiunge rapidamente il suo punto di equilibrio. Essa risulta tuttavia più veloce in ambiente acido o basico che in ambiente neutro.

Il meccanismo dell'idratazione base-catalizzata prevede due stadi, di cui il primo, più lento, è lo stadio critico che determina la velocità complessiva della reazione (RDS - Rate Determining Step). Nel primo stadio uno ione idrossido effettua un attacco nucleofilo al carbonio carbonilico legandosi ad esso e generando uno ione alcossido



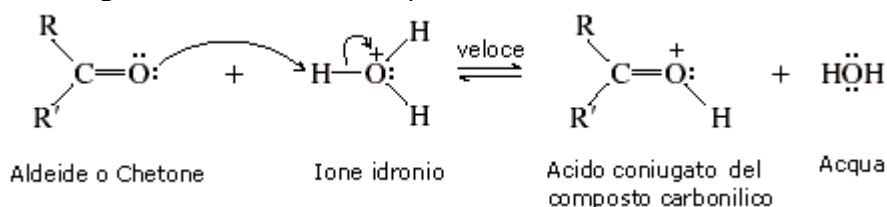
Nel secondo stadio lo ione alcossido estrae rapidamente un idrogenione dall'acqua generandoli diolo geminale



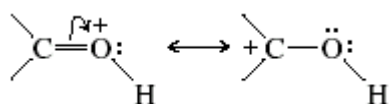
Il ruolo del catalizzatore basico (OH^-) è quello di rendere più veloce l'addizione del nucleofilo nel primo stadio. Lo ione idrossido è infatti un nucleofilo più forte dell'acqua (il nucleofilo nell'idratazione in ambiente neutro).

Il meccanismo dell'idratazione acido-catalizzata prevede tre stadi, di cui il secondo, più lento, è lo stadio critico che determina la velocità complessiva della reazione.

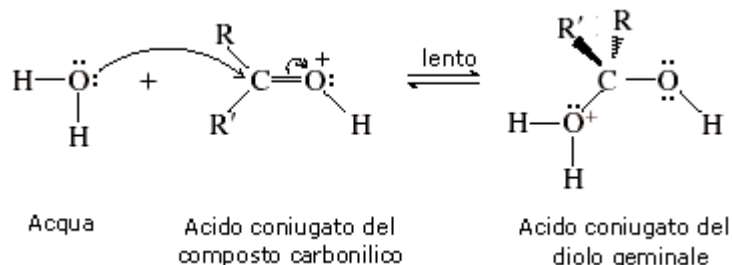
Nel primo stadio l'ossigeno carbonilico viene protonato.



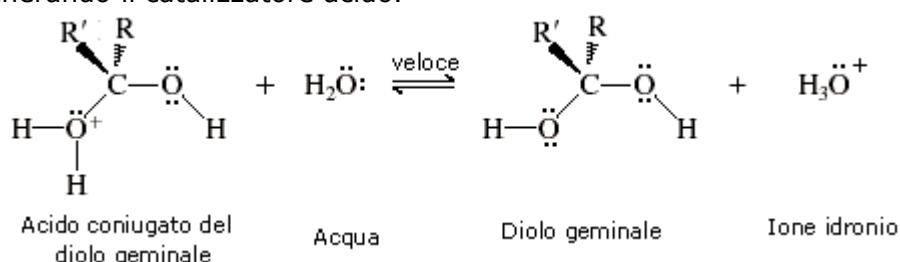
In questo modo il catalizzatore acido (H_3O^+) attiva il gruppo carbonilico verso l'attacco di un nucleofilo debole come l'acqua. La protonazione dell'ossigeno carbonilico rende infatti il carbonio carbonilico molto più elettrofilo. In termini di risonanza, un carbonile protonato ha un maggior carattere di carbocatione rispetto ad un carbonile non protonato.



Nel secondo stadio l'acqua effettua un attacco nucleofilo al carbonio carbonilico



Nel terzo stadio una molecola d'acqua estrae rapidamente un protone con formazione del diolo geminale e rigenerando il catalizzatore acido.

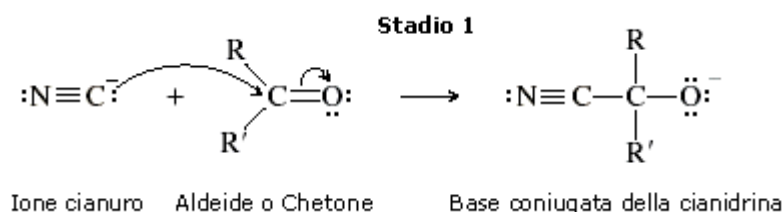


16.3.7 Addizione di acido cianidrico: cianidrine

L'addizione di acido cianidrico ad una aldeide o ad un chetone genera una **cianidrina**, un composto in cui un gruppo ossidrilico (-OH) ed un gruppo ciano (o nitrile -C≡N) sono legati al medesimo atomo di carbonio.

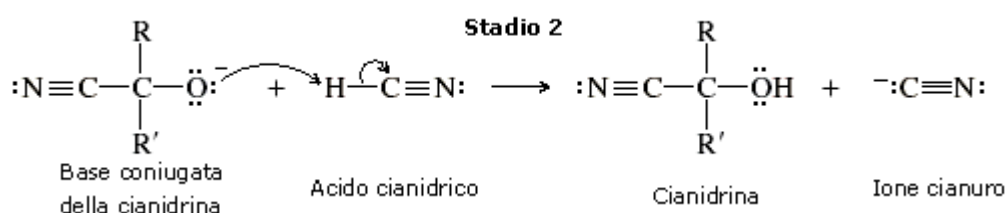


Il meccanismo di reazione è analogo all'idratazione base-catalizzata, con lo ione cianuro (nucleofilo) che attacca nel primo stadio della reazione il carbonio carbonilico



Lo ione cianuro funge da catalizzatore, ma l'acido cianidrico è un acido troppo debole per fornire una quantità sufficiente di ione cianuro. Le cianidrine vengono perciò generalmente preparate aggiungendo alla soluzione un acido e del cianuro di sodio o potassio, al fine di avere una sufficiente quantità di ione cianuro libero, in modo da rendere la reazione sufficientemente rapida.

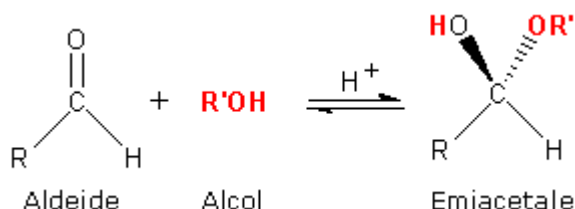
Nel secondo stadio l'acido cianidrico trasferisce un protone generando la cianidrina e ridando il catalizzatore (CN^-).



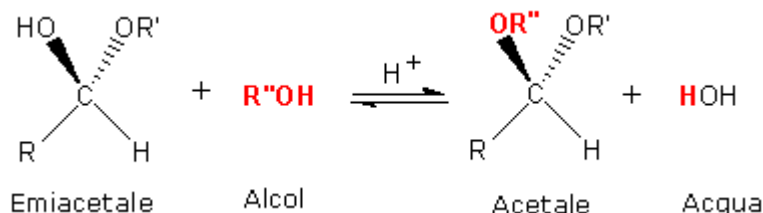
Le cianidrine sono composti importanti come intermedi nella sintesi degli amminoacidi (sintesi di Strecker).

16.3.8 Addizione di alcoli: emiacetali ed acetali

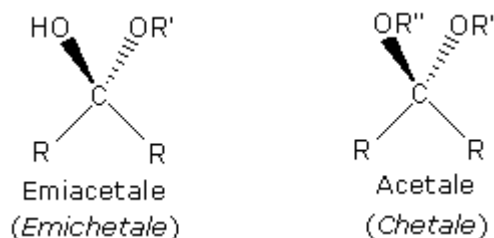
Le aldeidi reagiscono con gli alcoli per dare un **emiacetale** (o *semiacetale*).



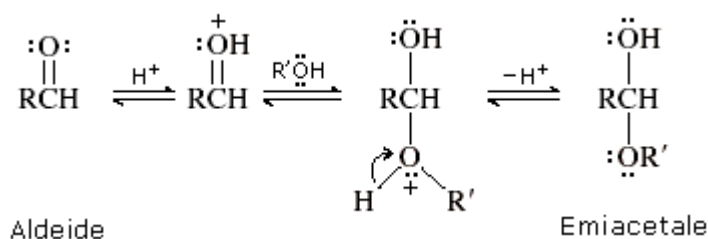
Un emiacetale può reagire con un'altra molecola di alcol per dare un **dietero geminale** noto come **acetale**.



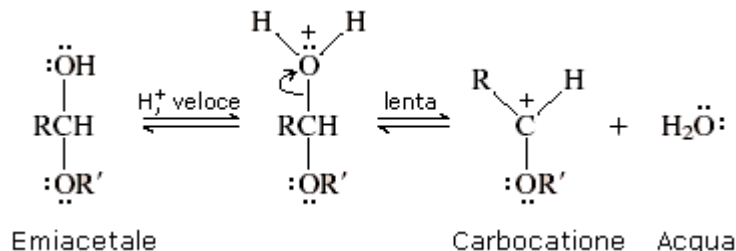
I chetoni danno con gli alcoli composti di addizione analoghi, chiamati **emichetali** e **chetali**. Recentemente IUPAC ha eliminato questi due termini dalla nomenclatura chimica ufficiale, sostituendoli con i termini *emiacetali* e *acetali*.



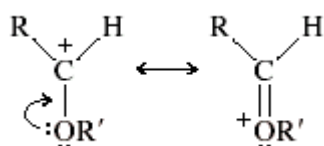
L'emiacetale si forma per addizione nucleofila di un alcol al gruppo carbonilico. Il meccanismo della reazione è analogo all'idratazione acido-catalizzata delle aldeidi e dei chetoni.



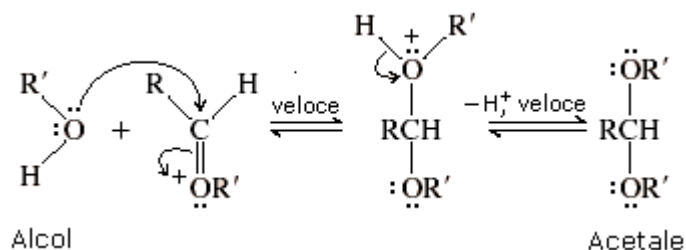
In ambiente acido l'emiacetale si trasforma in acetale attraverso un intermedio carbocationico



Il carbocatione è stabilizzato per risonanza ed è particolarmente stabile in quanto nella seconda formula-limite sia il carbonio che l'ossigeno presentano l'ottetto completo.

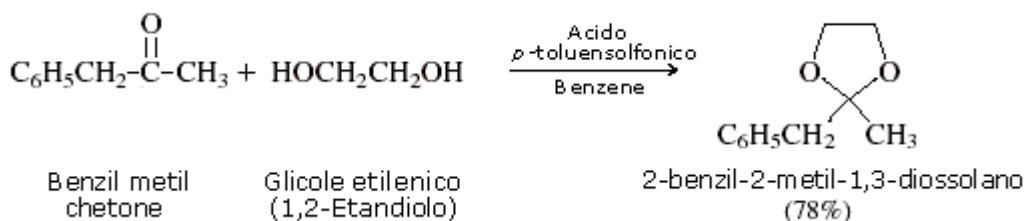


L'attacco nucleofilo di un alcol al carbocatione porta rapidamente alla formazione dell'acetale

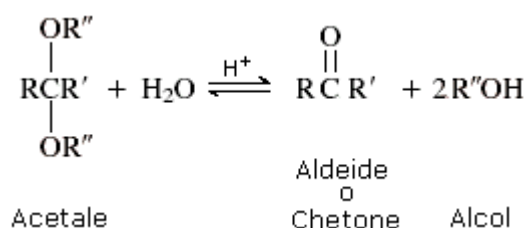


La formazione di acetali è reversibile in ambiente acido. Si instaura un equilibrio tra i reagenti (composto chetonico ed alcol) ed i prodotti (acetale). Per la maggior parte delle aldeidi il punto di equilibrio è spostato verso destra ed è dunque favorevole alla formazione dell'acetale, specialmente quando è presente un eccesso di alcol. Per la maggior parte dei chetoni invece il punto di equilibrio è spostato verso sinistra e quindi devono essere utilizzati altri metodi per sintetizzare acetali a partire dai chetoni.

I dioli che presentano due gruppi ossidrilici in posizione 1,2 o 1,3 l'uno rispetto all'altro reagiscono con aldeidi e chetoni per dare **acetali ciclici**.



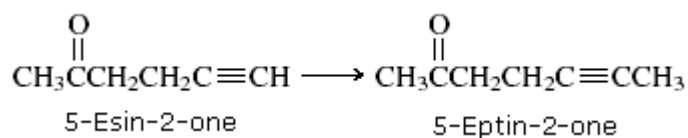
Gli acetali sono soggetti ad idrolisi in soluzione acquosa acida



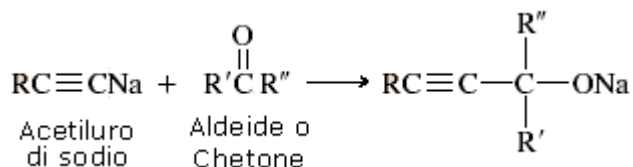
La reazione di idrolisi è ovviamente la reazione opposta della reazione che porta alla loro sintesi. Un eccesso di alcol porta alla formazione dell'acetale, un eccesso di acqua alla sua idrolisi.

Gli acetali possono essere utilizzati come *gruppi protettivi* del gruppo carbonilico. Nelle reazioni organiche può infatti capitare che i reagenti contengano gruppi funzionali incompatibili con le condizioni di reazione. La strategia è quella di proteggere il gruppo funzionale incompatibile legandolo con un gruppo protettivo che lo renda inerte alle condizioni di reazione. Una volta eseguita la reazione, il gruppo protettivo viene rimosso.

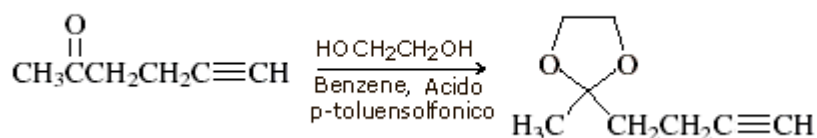
Si consideri, ad esempio, la seguente conversione



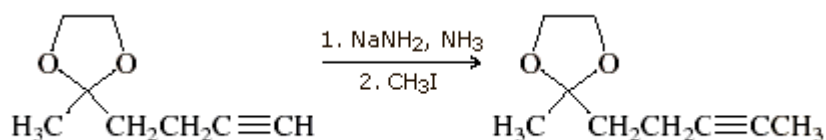
In assenza del gruppo carbonilico sarebbe sufficiente preparare l'anione acetiluro e farlo reagire con un alogenuro metilico (vedi paragrafo 7.4.1) per ottenere l'alchilazione. Tuttavia il gruppo carbonilico non resiste alle condizioni fortemente basiche necessarie per preparare l'anione acetiluro e non sopravvive in una soluzione contenente carbanioni. L'anione acetiluro si somma infatti al gruppo carbonilico



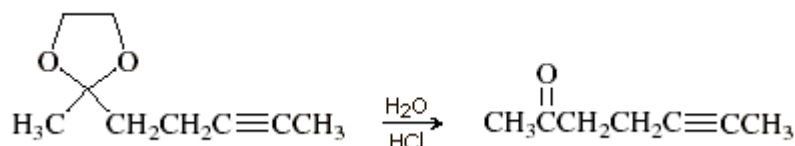
E così l'anione $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}^-$, necessario per la reazione, non è disponibile. Per proteggere il gruppo carbonilico lo si può allora far reagire con del glicole etilenico, trasformandolo in un acetale ciclico (gli acetali presentano una inerzia chimica verso molti reagenti che ricorda quella degli eteri).



Una volta protetto il gruppo carbonilico è possibile procedere con l'alchilazione

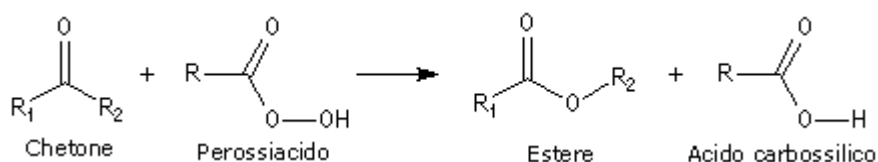


ed infine alla rimozione del gruppo protettivo tramite idrolisi dell'acetale



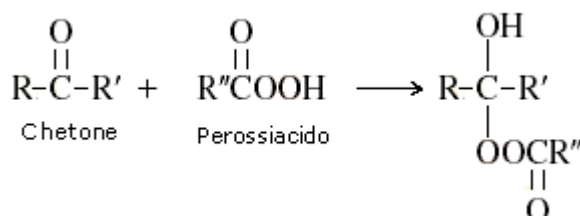
16.3.9 Ossidazione di Baeyer-Villiger dei chetoni

I perossiacidi reagiscono con i chetoni cedendo loro un atomo di ossigeno che si inserisce tra il gruppo carbonilico ed un atomo di carbonio ad esso adiacente, trasformando il chetone in un **estere**.

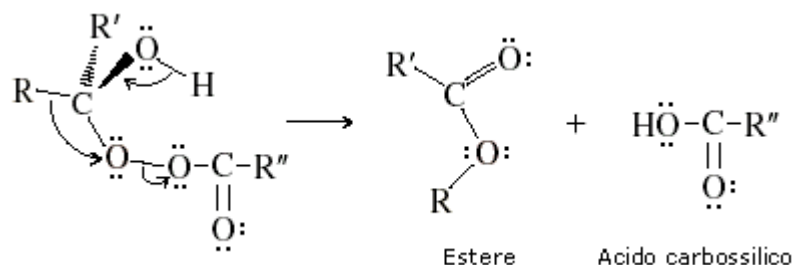


I metilchetoni danno esteri dell'acido acetico poiché l'atomo di ossigeno si inserisce tra il carbonile e la catena più lunga delle due ad esso connesse.

La reazione è un'addizione nucleofila in due stadi. Nel primo stadio si ha un'addizione nucleofila del perossiacido al carbonio carbonilico, analoga a quella che porta alla formazione dei dioli geminali e degli emiacetali.



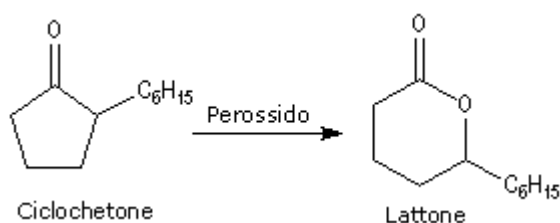
Nel secondo stadio si ha un riarrangiamento dell'intermedio di reazione, con rottura del legame ossigeno-ossigeno del perossiacido e migrazione di uno dei sostituenti del carbonile verso l'ossigeno. Il gruppo R migra con la sua coppia di elettroni in modo analogo a quanto avviene quando i gruppi alchilici migrano durante il processo di riarrangiamenti dei carbocationi.



In genere migra il gruppo R più sostituito. L'attitudine a migrare dei diversi gruppi alchilici è:

alchilico 3° > alchilico 2° > alchilico 1° > metilico

Se il chetone è ciclico si trasforma in un **lattone**.



Da un punto di vista stereochimico, qualora si presenti il problema, la reazione risulta stereospecifica. L'inserzione dell'atomo di ossigeno e la migrazione del gruppo alchilico avvengono con completa conservazione della configurazione (se il chetone è trans anche l'etere è trans. se il chetone è cis anche l'etere è cis).

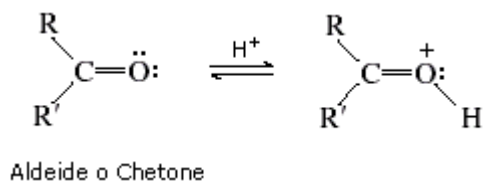
16.3.10 Addizione di ammoniaca e ammine primarie: immine

Aldeidi e chetoni reagiscono con **ammoniaca o ammine primarie** (R-NH₂) per dare **immine** (aldoimmine e chetoimmine, rispettivamente), composti che contengono il gruppo >C=N-, note anche come **basi di Schiff**.

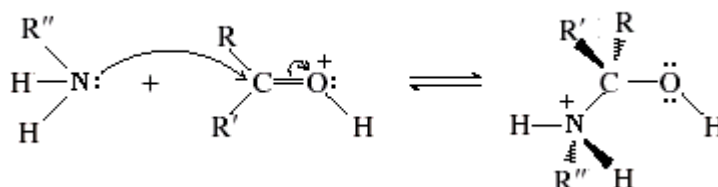
La reazione avviene in due fasi. Nella prima si ha un'attacco nucleofilo da parte dell'ammina con addizione al carbonio carbonilico e formazione di una **carbinolammina**. Nella seconda fase si ha una disidratazione della carbinolammina con formazione dell'immina.

Sia l'addizione dell'ammina che l'eliminazione dell'acqua sono accelerate da una catalisi acida. E' necessario un attento controllo del pH, poiché l'ambiente deve essere sufficientemente acido da permettere una buona protonazione dell'ossigeno chetonico. Tuttavia una eccessiva acidità converte l'ammina nella sua forma protonata, meno nucleofila, ritardando la reazione.

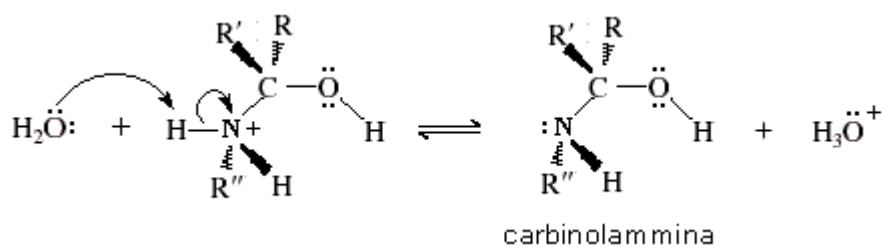
La fase di addizione dell'ammina avviene in modo analogo all'idratazione acido-catalizzata. Nel primo stadio il catalizzatore acido (H₃O⁺) protona il gruppo carbonilico attivandolo verso l'attacco del nucleofilo.



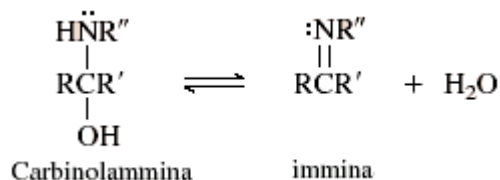
Nel secondo stadio l'ammina effettua l'attacco nucleofilo al carbonio carbonilico



Nel terzo stadio una molecola d'acqua estrae un protone, ridando il catalizzatore (H₃O⁺) e formando la carbinolammina

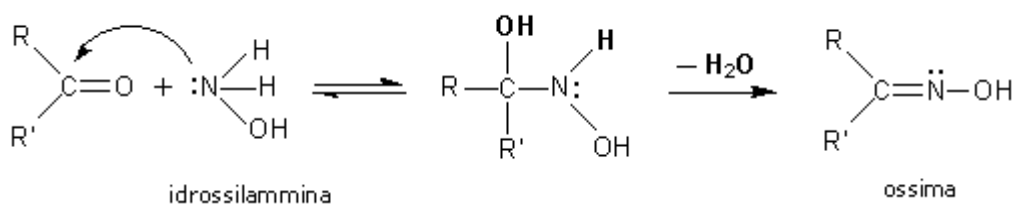


Successivamente la carbinolammina perde una molecola d'acqua trasformandosi in immina

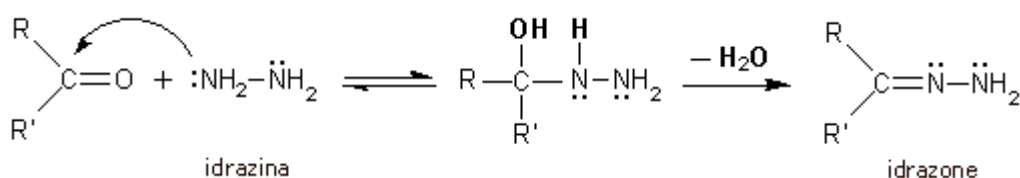


Molti altri composti del tipo Z-NH₂ reagiscono con aldeidi e chetoni in modo analogo alle ammine primarie, trasformando il gruppo carbonilico >C=O in un gruppo >C=N-Z.

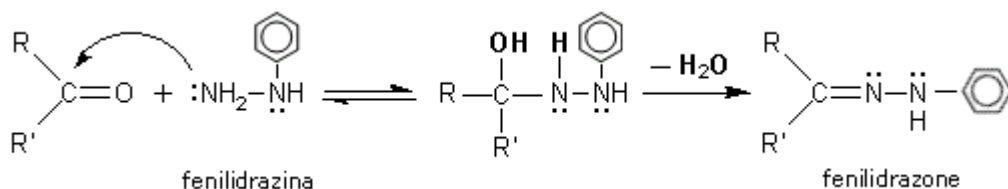
Con **idrossilammina** (HO-NH₂) si ottengono **ossime** (gruppo funzionale >C=N-OH):



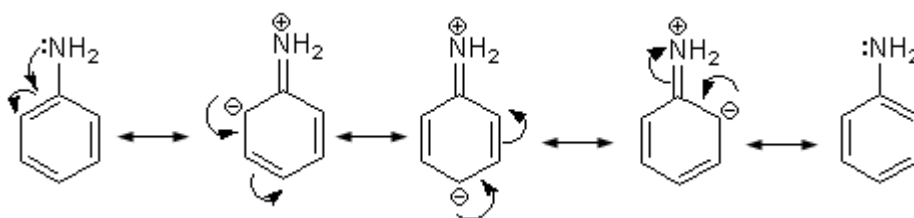
Con **idrazina** (NH₂-NH₂) si ottengono **idrazoni** (>C=N-NH₂)



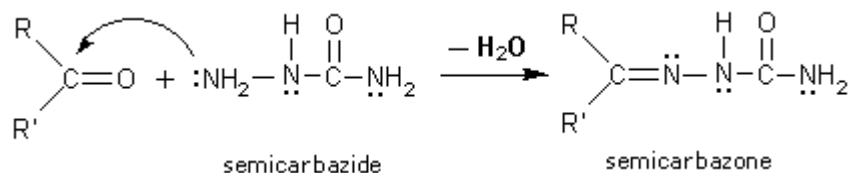
Con **fenilidrazina** si ottengono **fenilidrazoni**:



Come si può osservare, nella reazione di formazione del fenilidrazone il doppietto che opera l'attacco nucleofilo sul gruppo carbonilico è quello dell'azoto *non direttamente legato all'anello*. Infatti, analogamente a quanto avviene nell'anilina (par 10.4), il doppietto dell'azoto legato all'anello è fortemente richiamato da esso. Analizzando ad esempio le strutture di risonanza dell'anilina si osserva che il doppietto elettronico solitario dell'azoto legato all'anello è in realtà per 3/5 impegnato in un doppio legame e non è pertanto molto disponibile per la basicità.

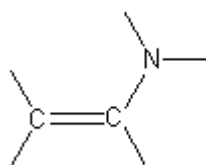


Con **semicarbazide** si ottengono **semicarbazoni**:



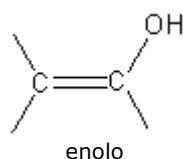
16.3.11 Addizione di ammine secondarie: enammine

Aldeidi e chetoni reagiscono con le ammine secondarie (R_2NH) per dare **enammine**, composti caratterizzati dal gruppo

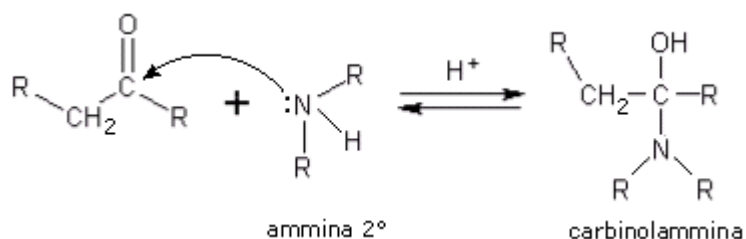


in cui un gruppo amminico è legato direttamente ad un atomo di carbonio impegnato in un doppio legame con un altro atomo di carbonio. Il termine "*enammina*" è infatti costruito con il prefisso **en-** per la presenza del gruppo alchenilico (doppio legame carbonio-carbonio) e la desinenza **-ammina** per la presenza del gruppo amminico. Le enammine sono quindi delle ammine α,β -insature.

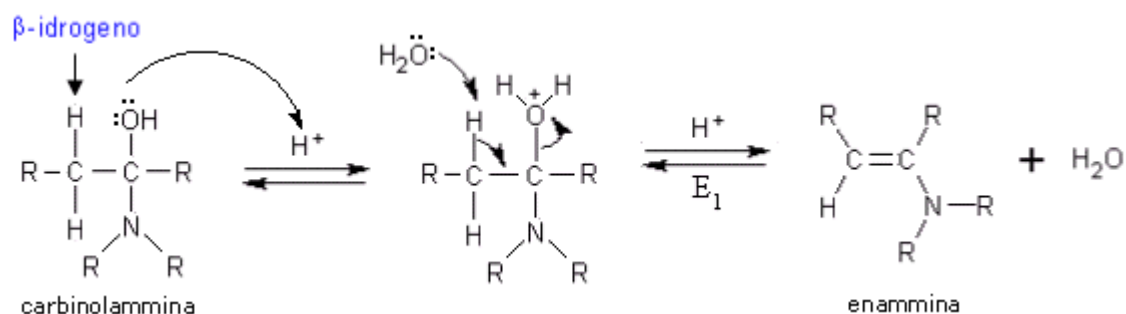
Le enammine sono gli analoghi azotati degli **enoli**, in un cui un gruppo ossidrilico (desinenza -olo) è legato ad un gruppo $>\text{C}=\text{C}<$



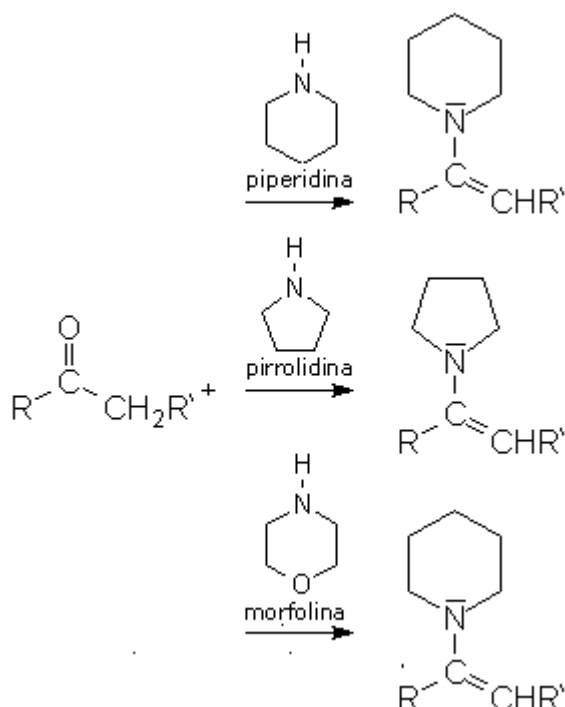
Il meccanismo di formazione delle enammine è simile a quello delle immine. L'attacco nucleofilo dell'ammina secondaria al carbonio carbonilico genera come intermedio una carbinolammina.



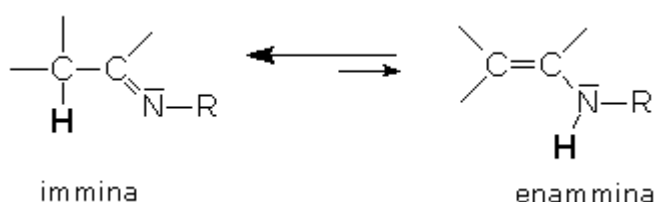
L'unica differenza è che l'utilizzo dell'ammina 2° costringe l'amminoalcol intermedio (carbinolammina) a perdere l'H_β all'azoto permettendo la formazione di un doppio legame carbonio-carbonio, mentre nelle immine l'idrogeno viene perso dall'azoto formando un doppio legame carbonio-azoto.



Le ammine secondarie di gran lunga più utilizzate per la preparazione di enammine sono la piperidina, la morfolina e la pirrolidina.

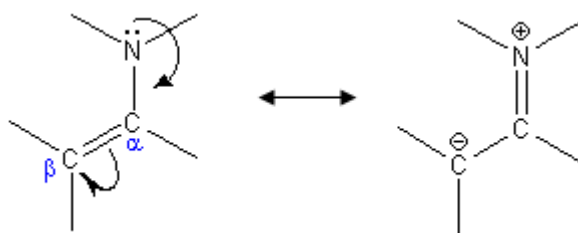


Le enammine che presentano un gruppo amminico monosostituito (-NHR) si possono generare come forme tautomere delle corrispondenti immine (tautomeria immino-enamminica). L'equilibrio è spostato verso la forma imminica.

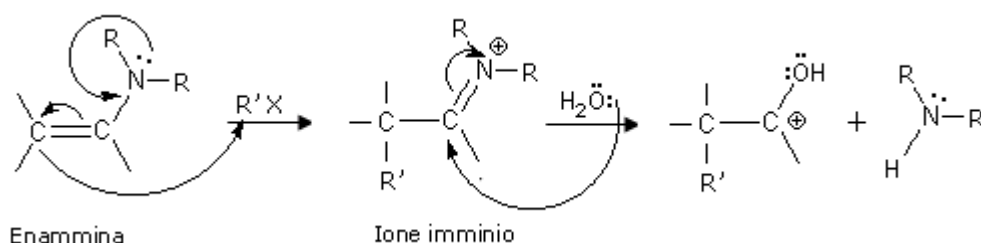


La particolare utilità delle enammine nella sintesi organica sta nel carattere nucleofilo del carbonio β. Il carattere nucleofilo deriva dalla coniugazione del doppio legame carbonio-

carbonio con il doppietto elettronico solitario dell'azoto, cosicché le enammine si comportano come gli enoli o gli enolati.



Le enammine si usano in chimica organica come intermedi sintetici nell'alchilazione e nell'acilazione al C_α di aldeidi e chetoni (in alcuni casi si preferisce questa strada alla sintesi mediante deidrogenazione del chetone con LDA e aggiunta di un alogenuro alchilico, in quanto l'LDA richiede particolari precauzioni). L'idrolisi dello ione imminio che si forma genera un composto carbonilico alchilato o acilato sul carbonio alfa.



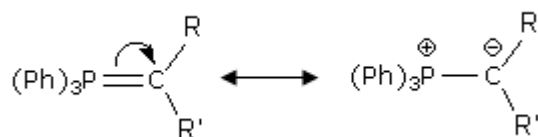
16.3.12 Reazione di Wittig

Nel 1954 George Wittig propose un metodo di sintesi degli alcheni a partire da aldeidi e chetoni, in cui l'ossigeno carbonilico ($=O$) viene sostituito da un gruppo $=CRR'$.

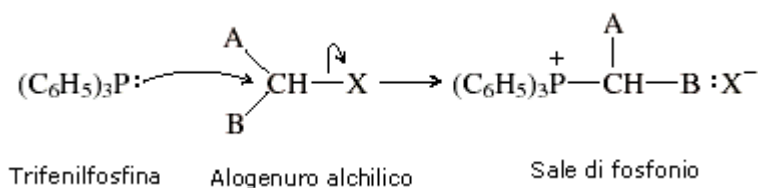
Il gruppo $=CRR'$ viene introdotto nel composto carbonilico tramite una **ilide** (reattivo di Wittig).

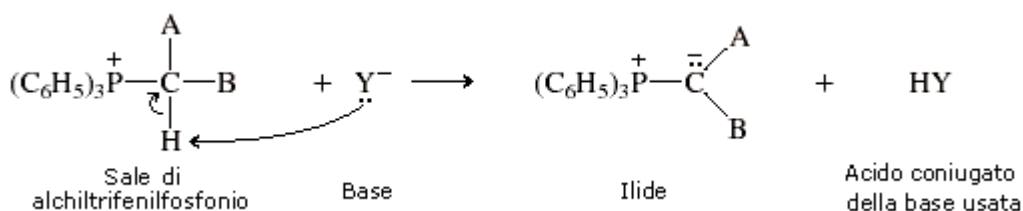
Le ilidi sono composti organici in cui un atomo di carbonio negativo è legato ad un eteroatomo positivo (sale interno). Le ilidi più importanti sono quelle dell'azoto, dello zolfo e del fosforo. Le più stabili e più utilizzate sono quelle del fosforo.

L'ilide del fosforo è un ibrido di risonanza di due strutture-limite

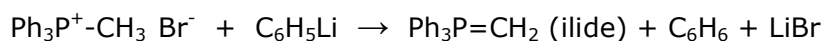
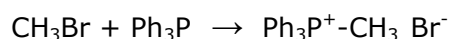


Le ilidi del fosforo si preparano tramite un attacco nucleofilo S_N2 di un alogenuro alchilico su trifetilfosfina (Ph_3P) con formazione di un sale di alchiltrifetilfosfonio e successiva estrazione di un protone da parte di una base.



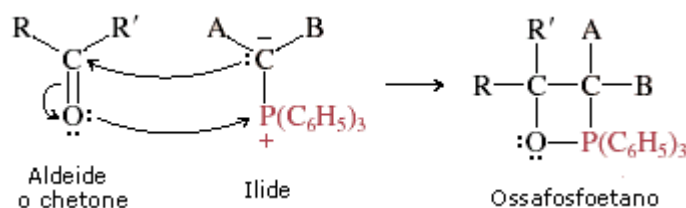


Ad esempio

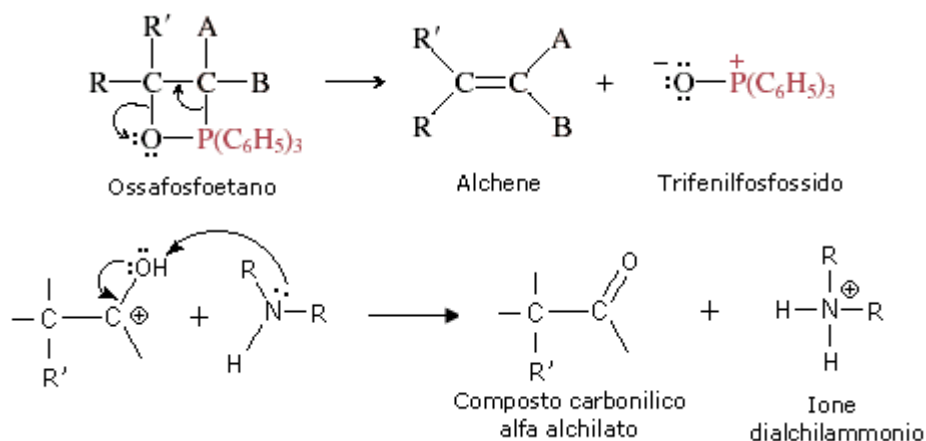


La reazione di Wittig presenta numerosi vantaggi tra i quali: condizioni di reazione piuttosto blande ed applicabilità generale (i sostituenti sia sul carbonile che sull'ilide possono essere i più svariati). Ma la sua maggior attrattiva è la regiospecificità. La posizione del doppio legame nel prodotto finale è infatti certa ed univoca: il carbonio carbonilico si lega infatti sempre con un doppio legame al carbonio negativo dell'ilide.

La reazione avviene in due stadi. Nel primo passaggio vi è un doppio attacco nucleofilo del carbonio negativo dell'ilide sul carbonio carbonilico e dell'ossigeno carbonilico sul fosforo positivo con formazione di un ossafosfoetano



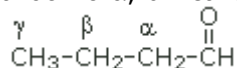
Nel secondo passaggio l'ossafosfoetano si dissocia nell'alchene e nell'ossido della trifenilfosfina (trifenilfosfossido).



16.3.13 Acidità idrogeni in α : alogenazione e tautomeria chetoenolica

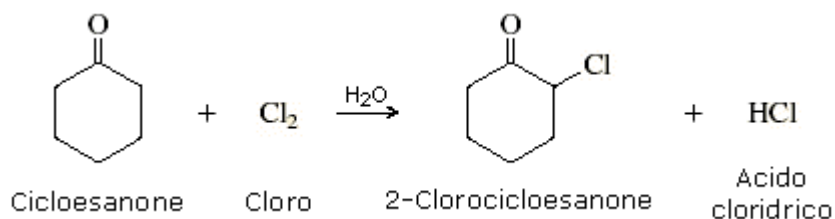
Il gruppo carbonilico agisce come un forte sostituente elettronattrattore aumentando la carica positiva e quindi l'acidità degli idrogeni legati all'atomo di carbonio adiacente (carbonio alfa). Convenzionalmente la posizione degli atomi di carbonio di una catena carboniosa alla quale appartiene un gruppo carbonile viene determinata, rispetto ad esso, tramite lettere greche. Il carbonio adiacente al carbonile è detto α , il successivo β e così via.

Il butanale, ad esempio, possiede un carbonio α , un carbonio β ed un carbonio γ

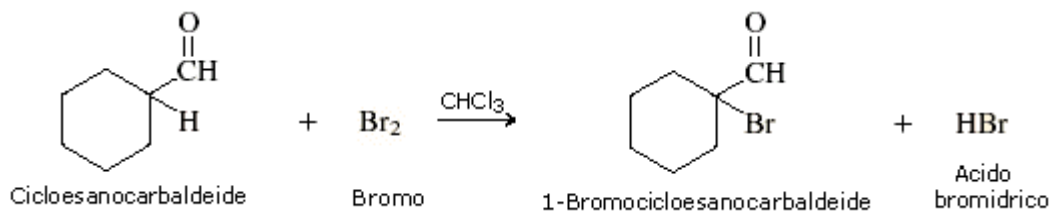


Gli idrogeni vengono indicati con la medesima lettera greca dell'atomo di carbonio al quale sono legati. Così il butanale presenta due idrogeni-alfa, due idrogeni-beta e tre idrogeni-gamma.

Aldeidi e chetoni che possiedono α -idrogeni reagiscono con gli alogeni per dare razioni di sostituzione di uno degli atomi di idrogeno in alfa. La reazione risulta regiospecifica per gli α -idrogeni.



Infatti nessun altro atomo di idrogeno, in posizione diversa da quella alfa, viene sostituito dall'alogeno.



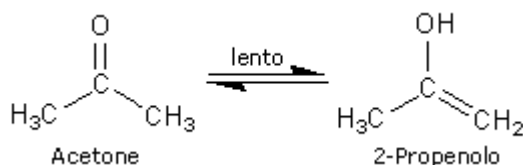
La reazione può essere condotta in una varietà di solventi (acqua, cloroformio, etere dietilico, acido acetico).

La sostituzione è catalizzata dagli acidi e, poiché uno dei prodotti di reazione è un acido (acido alogenidrico), il processo viene detto **autocatalitico**.

Il meccanismo dell'alogenazione acido-catalizzata di aldeidi e chetoni è diverso dall'alogenazione radicalica degli alcani. La reazione avviene infatti a temperatura ambiente ed in assenza di un radicale-libero di iniziazione.

Nel 1904 Arthur Lapworth scoprì che l'alogenazione dell'acetone avveniva alla medesima velocità indipendentemente dall'alogeno utilizzato (Cloro, Bromo o Iodio). La velocità di reazione risultava di primo ordine per l'acetone ed era indipendente rispetto alla concentrazione dell'alogeno (cinetica di ordine zero rispetto all'alogeno). Ciò significava che l'alogeno interveniva nella reazione solo dopo lo stadio critico (RDS - Rate Determining Step).

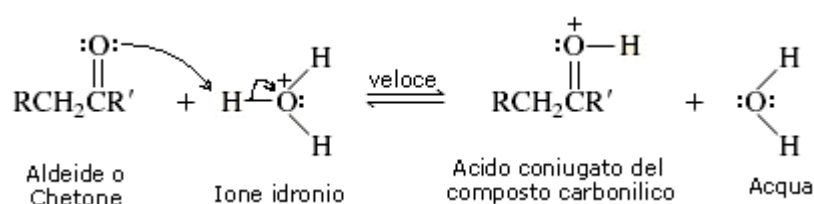
La cinetica osservata, insieme al fatto che solo l'idrogeno in alfa veniva sostituito, portò Lapworth a proporre un meccanismo di reazione per lo stadio critico in cui l'acetone si converte in una molecola più reattiva, l'**enolo**.



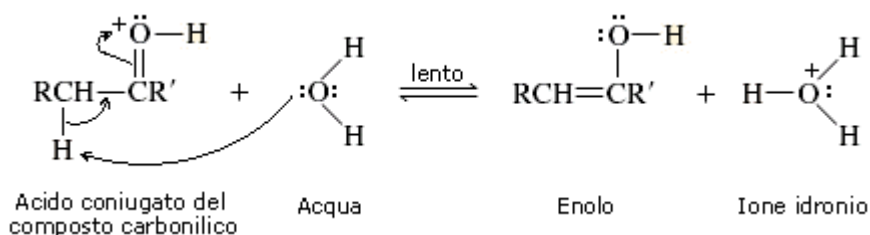
Il termine "enolo" deriva dal fatto che il composto che si forma presenta sia un doppio legame carbonio-carbonio (**en-**), sia una funzione alcolica (**-olo**). Come abbiamo già visto i due composti sono due isomeri costituzionali (isomeria di gruppo funzionale) ed essendo in equilibrio tra loro danno luogo ad un processo noto come **tautomeria** (tautomeria cheto-enolica).

Il processo attraverso il quale il chetone si trasforma in un enolo è esattamente opposto a quello che trasforma un enolo in un chetone e che abbiamo già analizzato nel paragrafo relativo alla reazione di idratazione degli alchini. La reazione avviene in due stadi ed è più rapida in ambiente acido.

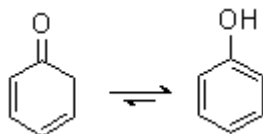
Nel primo stadio uno ione idronio trasferisce un protone all'ossigeno carbonilico.



Nel secondo stadio una molecola d'acqua agisce da base di Brønsted e rimuove un protone dal carbonio alfa.



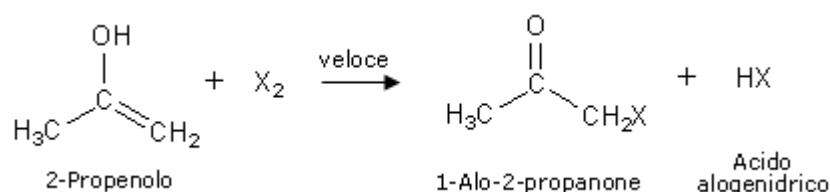
L'equilibrio chetoenolico è normalmente spostato verso la forma chetonica, più stabile. In genere la forma chetonica è più stabile di circa 45-60 kJ/mol. principalmente perché il doppio legame C=O è più forte rispetto al doppio legame C=C. In certi casi tuttavia la forma enolica può essere più stabile e quindi favorita. Un esempio è l'enolizzazione del 2,4-Cicloesadienone che porta alla formazione del fenolo, un enolo stabilizzato dalla risonanza dell'anello aromatico.



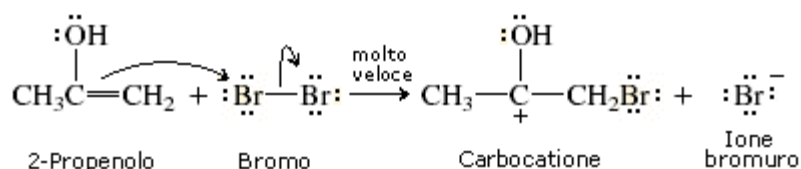
Un altro esempio si ha con l'enolizzazione dei β-dichetoni in cui la forma chetonica ed enolica presentano circa la medesima stabilità. La forma enolica risulta stabilizzata da un effetto coniugativo tra il doppio legame C=C ed il doppio legame C=O e da un forte ponte ad idrogeno tra il gruppo ossidrilico e l'ossigeno carbonilico.



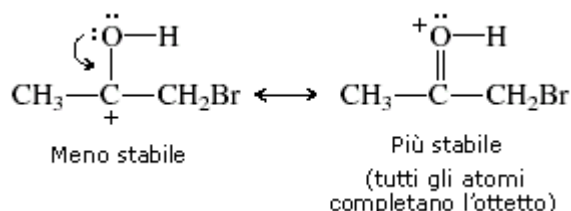
Una volta formatosi l'enolo reagisce rapidamente con l'alogeno per dare un α-alochetone



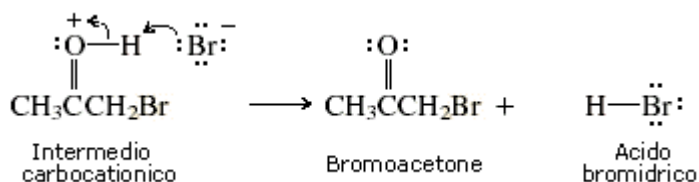
Si può comprendere il meccanismo dell'alogenazione dell'enolo per analogia con l'addizione di un alogeno ad un alchene. Un enolo è un tipo di alchene particolarmente reattivo. La presenza del gruppo ossidrilico elettron-donatore attiva infatti il doppio legame carbonio-carbonio nei confronti di un attacco elettrofilo.



Il carbocatione che si forma viene stabilizzato dalla delocalizzazione di una coppia solitaria di elettroni dell'ossigeno ossidrilico.



L'intermedio carbocationico non è altro che la forma protonata dell' α -alochetone (il suo acido coniugato). La sua deprotonazione da parte dell'alogenuro genera il prodotto finale.



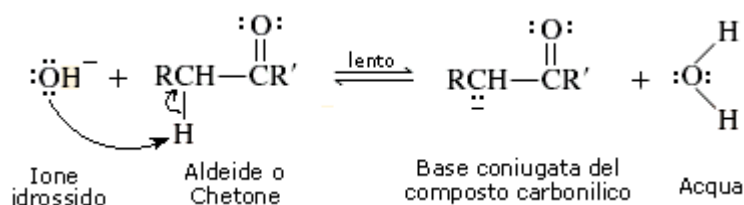
16.4 Enolati dei composti carbonilici. acidità idrogeni in alfa

La relativa facilità con cui i composti carbonilici perdono gli α -idrogeni (acidità idrogeni in alfa) conduce alla formazione di anioni enolato, particolarmente stabili per risonanza. L'anione enolato è uno dei più importanti reattivi nella sintesi organica per la creazione di nuovi legami C-C,

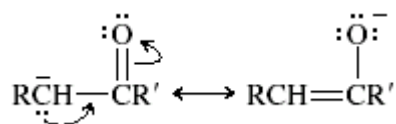
16.4.1 Enolizzazione base-catalizzata e anione enolato

La reazione di trasferimento protonico che trasforma un composto chetonico in un enolo può essere catalizzata non solo dagli acidi, ma anche da una base. Anche in questo caso il protone viene trasferito in due stadi.

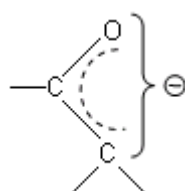
Nel primo stadio l' α -idrogeno viene estratto dallo ione idrossido, formando un intermedio carbanionico, la base coniugata del composto carbonilico.



Il carbanione è stabilizzato per risonanza: la sua carica negativa è delocalizzata tra il carbonio alfa e l'ossigeno carbonilico.

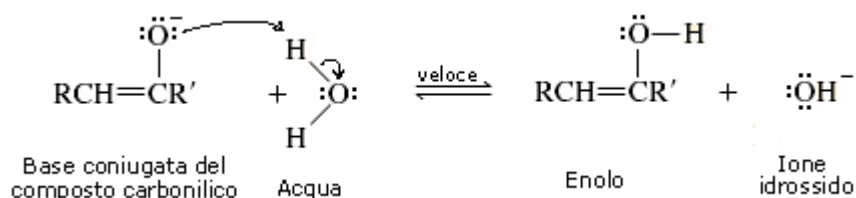


Il gruppo carbonilico rende acidi gli idrogeni in α esattamente come rende acido l'idrogeno del gruppo carbonilico: delocalizzando la carica negativa dell'anione

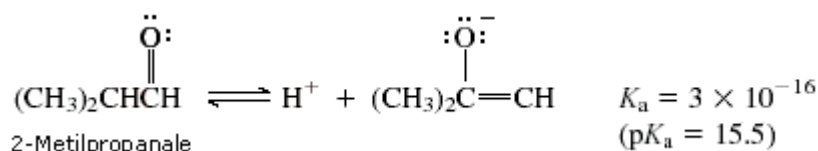


Ma la maggior parte della carica negativa è portata dall'ossigeno. La forma limite che porta la carica sull'ossigeno è quindi più stabile e contribuisce maggiormente all'ibrido di risonanza. Tale struttura corrisponde alla base coniugata dell'enolo. Per questo motivo l'intermedio di reazione viene indicato come anione **enolato**.

Nel secondo stadio una molecola d'acqua, agendo da acido di Brønsted, trasferisce un protone all'anione enolato, formando l'enolo.



La tendenza delle aldeidi e dei chetoni a perdere l' $\text{H}\alpha$ in soluzione acquosa per dare l'anione enolato è misurata dalla loro costante di dissociazione acida. I valori di K_a per aldeidi e chetoni si situano nell'intervallo tra 10^{-16} e 10^{-20} ($\text{p}K_a = 16 - 20$).



Con valori di k_a che cadono nell'intervallo 10^{-16} - 10^{-20} aldeidi e chetoni presentano circa la medesima acidità dell'acqua ($\text{p}K_a = 15,7$) e degli alcoli ($\text{p}K_a = 16 - 17$). Per questo motivo lo ione idrossido e gli ioni alcossido (alcolato) sono basi sufficientemente forti per produrre soluzioni contenenti concentrazioni significative di anioni enolato.

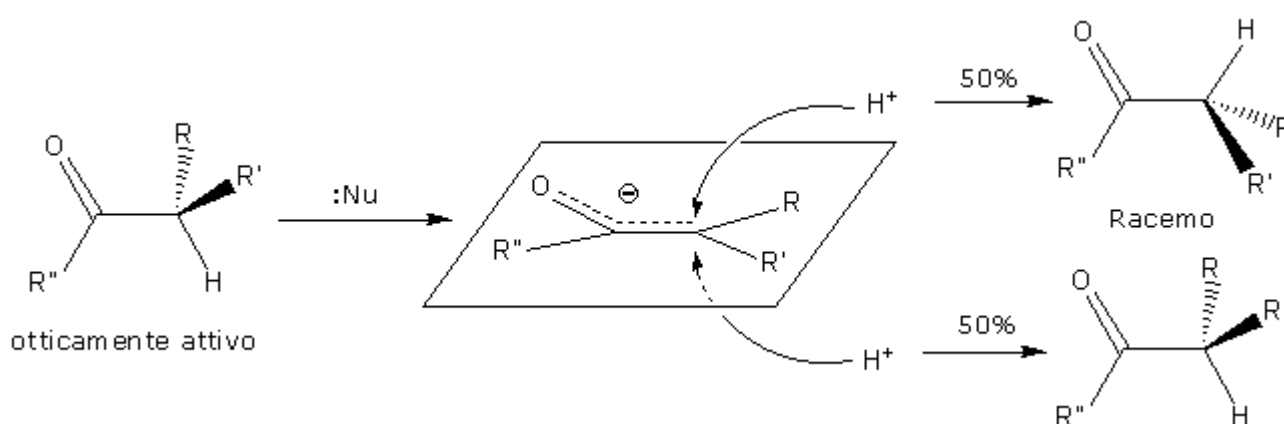
Un β -dichetone come il 2,4-pentandione è ancora più acido ($\text{p}K_a = 9$) poiché, come abbiamo visto, l'anione enolato che si forma è stabilizzato per effetto coniugativo. In presenza di basi

come idrossido, metossido o etossido questo β -dichetone viene completamente convertito nel suo ione enolato.

Gli anioni enolato dei β -dichetoni rappresentano utili intermedi nella sintesi organica.

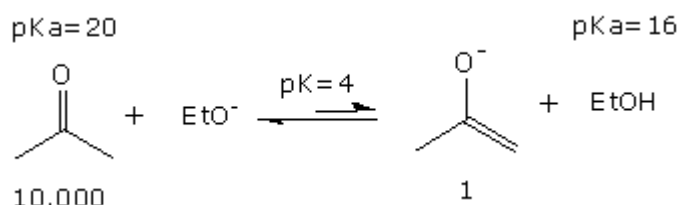
La formazione dell'anione enolato in soluzione basica è confermata anche da dati stereochimici. Se infatti si scoglie in acqua, in presenza di basi, un composto carbonilico chirale (e quindi otticamente attivo) come conseguenza della presenza di un centro stereogenico in alfa (C_α asimmetrico), si osserva che la soluzione perde progressivamente la sua attività ottica ed il composto carbonilico si presenta in forma racemica.

La racemizzazione implica la rottura di un legame dell'atomo di carbonio asimmetrico e la formazione del carbanione risponde a questa condizione. Il carbanione enolato che si genera per estrazione di un protone da parte della base è infatti planare e quando riacquista il protone per ridare il composto carbonilico di partenza il protone può legarsi indifferentemente su di un piano o sull'altro, producendo entrambi gli enantiomeri (il composto carbonilico e l'enolato sono infatti in equilibrio e si trasformano continuamente uno nell'altro).



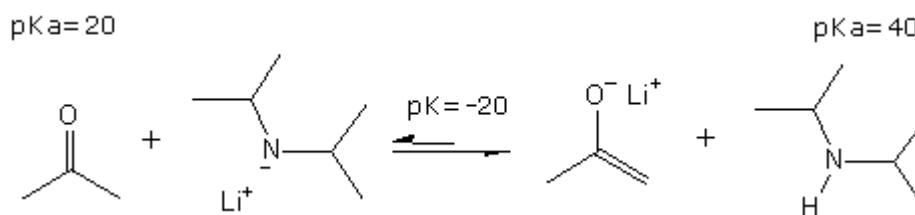
L'anione enolato è uno dei più importanti reattivi nella sintesi organica per la creazione di nuovi legami C-C ed è quindi essenziale poterne prevedere e controllare la formazione a partire dai composti carbonilici. La deprotonazione (estrazione dell'idrogeno in alfa) dei composti carbonilici con formazione dell'anione enolato da parte di una base (nucleofilo) è una reazione acido-base di Brønsted. Conoscendo dunque il pKa del composto carbonilico di partenza è possibile scegliere opportunamente la base da utilizzare in modo che l'equilibrio di formazione dell'anione enolato sia più o meno spostato verso la specie chimica desiderata.

Se si desidera ottenere piccole quantità di anione enolato (ad esempio affinché reagiscano con l'eccesso di chetone o aldeide per formare un aldolo. Vedi oltre: *reazione aldolica*) sarà necessario scegliere una base il cui acido coniugato presenti un valore di pKa simile (o inferiore) a quello del composto carbonilico. Ad esempio, trattando l'acetone (pKa = 20) con l'anione etossido (pKa etanolo = 16), si avrà un $pK = 20 - 16 = 4$ (costante di equilibrio pari a 10^{-4}). L'equilibrio sarà spostato verso sinistra con un rapporto tra l'acetone ed il suo anione enolato di 10000:1.



Se invece si vuole ottenere l'anione enolato in maniera quantitativa sarà necessario usare una base forte (il cui acido coniugato è molto debole e quindi presenta un valore di pKa molto elevato). Così, ad esempio, l'acido coniugato (diisopropilammina) della base LDA (Litio

diisopropilammide) è debolissimo ($pK_a = 40$) e trattando l'acetone con LDA si avrà un $pK = 20 - 40 = -20$ (costante di equilibrio pari a 10^{20}). L'equilibrio risulterà quindi completamente spostato verso destra con formazione praticamente completa dell'anione enolato.

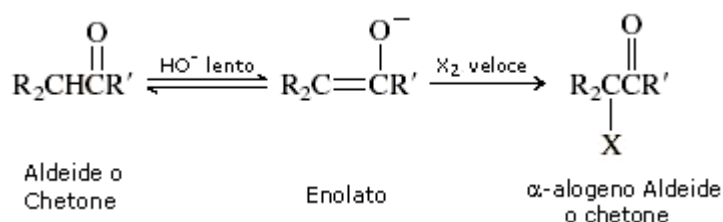


Altre basi fortissime per la deprotonazione quantitativa, sono il LiAlH_4 e l'anione ammiduro (NH_2^-). Di solito l'anione ammiduro, sotto forma di sodio ammidide, viene utilizzato per strappare il protone terminale agli alchini, che hanno $pK_a = 25$.

Nel caso dei composti carbonilici si usa invece un suo analogo stericamente ingombrato in quanto lo ione ammiduro (forte nucleofilo) si legherebbe al C del carbonile mediante addizione nucleofila. L'LDA, invece, essendo stericamente impedito, può solo fungere da deprotonatore.

16.4.2 Alogenazione base-catalizzata (reazione aloformica)

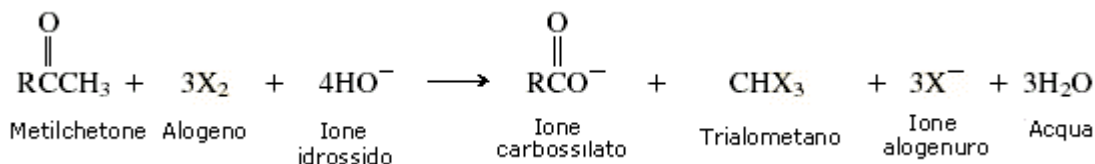
Quando viene prodotto uno ione enolato in presenza di un alogeno, il C_α viene rapidamente alogenato



Come nella alogenazione acido-catalizzata di aldeidi e chetoni la velocità della reazione è indipendente dalla concentrazione dell'alogeno. La formazione dell'enolato rappresenta lo stadio critico (RDS). Una volta formatosi, l'enolato reagisce rapidamente con l'alogeno.

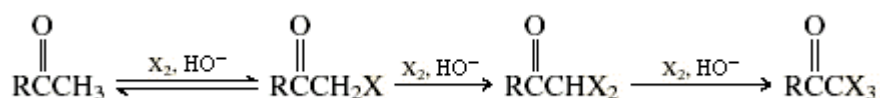
Diversamente da quanto avviene nell'alogenazione acido-catalizzata, l'alogenazione base-catalizzata di aldeidi e chetoni non si ferma alla monoalogenazione.

I metilchetoni, ad esempio, vengono trialogenati formando un composto aloformico e uno ione carbossilato.

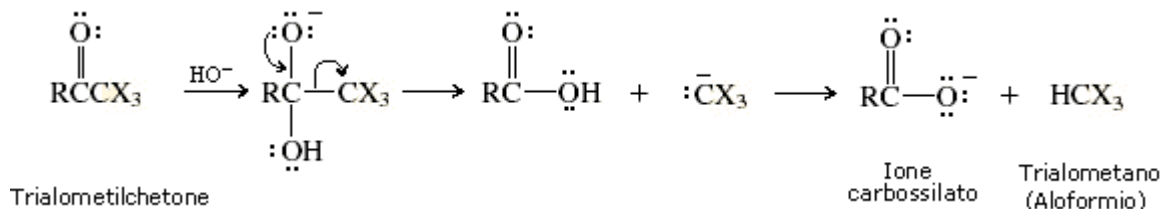


La reazione è detta **aloformica** (o *reazione aloformio*), poiché il trialometano che si forma è, a seconda dell'alogeno utilizzato, il cloroformio (CHCl_3), il bromoformio (CHBr_3) o l'iodoformio (CHI_3).

Il meccanismo della reazione aloformica inizia con un α -alogenazione attraverso l'anione enolato. L'effetto elettron-attrattore dell' α -alogeno aumenta l'acidità degli H ancora presenti sul carbonio al quale l'alogeno si è legato, favorendone la sostituzione con velocità via via crescente.



Il trialometilchetone che così si forma viene sottoposto ad un'addizione nucleofila da parte di uno ione idrossido che attacca il gruppo carbonilico provocando la dissociazione del composto.



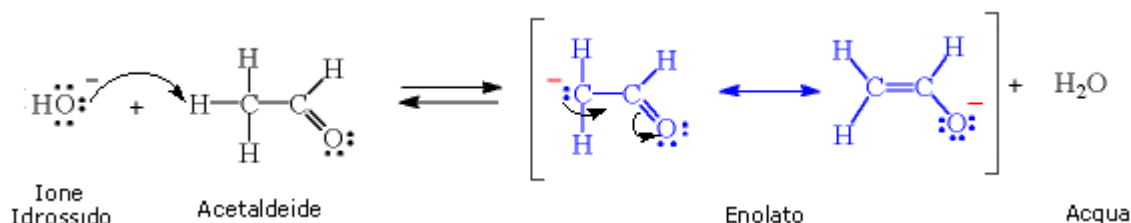
I tre atomi di alogeno agiscono come gruppi sostituenti elettronattrattori in grado di stabilizzare l'anione trialometanuro (:CX_3^-) permettendogli di comportarsi come un buon gruppo uscente nella reazione di rottura del trialometilchetone.

La reazione aloformica è talvolta utilizzata per sintetizzare gli acidi carbossilici.

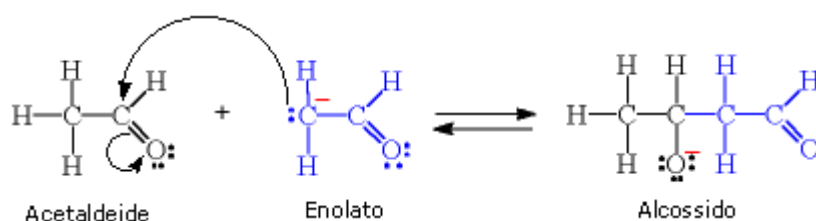
16.4.3 Reazioni aldoliche

Come abbiamo visto nella reazione di enolizzazione base catalizzata, aldeidi e chetoni vengono parzialmente convertiti nel corrispondente anione enolato da basi come gli ioni idrossido ed alcossido.

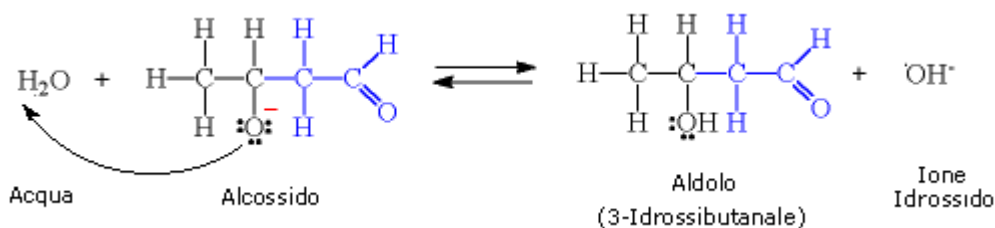
In una soluzione che contenga sia il composto carbonilico che l'anione enolato, l'enolato effettua un attacco nucleofilo al carbonio carbonilico dell'aldeide (o del chetone) per dare un composto di addizione: una β -idrossialdeide o un β -idrossichetone. Il composto che si forma è detto **aldolo** poiché presenta sia una funzione aldeidica (**ald-**) che una funzione alcolica (**-olo**) e la reazione è detta **addizione aldolica** (impropriamente detta *condensazione aldolica*).



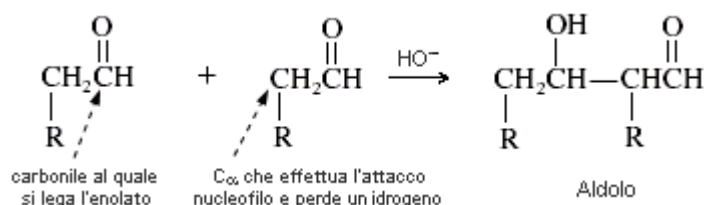
L'anione enolato effettua un attacco nucleofilo al carbonio carbonilico con formazione di uno ione alcossido



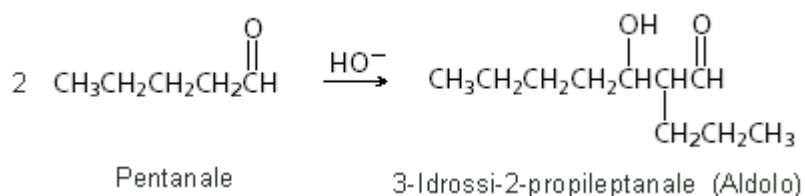
L'alcossido estrae un protone dal solvente (generalmente acqua o etanolo) per dare l'aldolo.



Una caratteristica importante dell'addizione aldolica è che la formazione del legame carbonio-carbonio avviene sempre tra il carbonio carbonilico di un aldeide ed il carbonio alfa di un'altra (che perde un atomo di idrogeno).

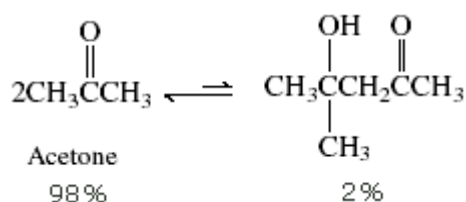


Si veda ad esempio la reazione di addizione a carico del pentanale

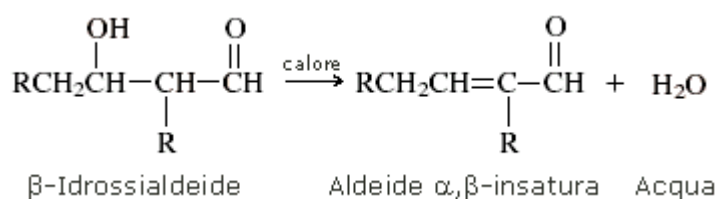


Sebbene l'addizione aldolica sia perfettamente reversibile, l'equilibrio della reazione è fortemente spostato a destra, poiché l'acqua è un acido più forte dell'aldolo e lo ione alcossido è una base più forte di OH⁻.

Tuttavia, come in altre reazioni di addizioni nucleofila reversibili, l'equilibrio di un'addizione aldolica è meno favorevole per i chetoni che per le aldeidi. Ad esempio solo il 2% del prodotto dell'addizione aldolica dell'acetone è presente all'equilibrio.

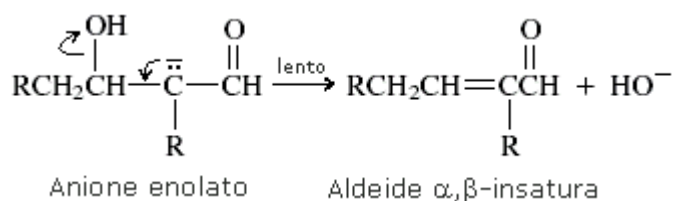
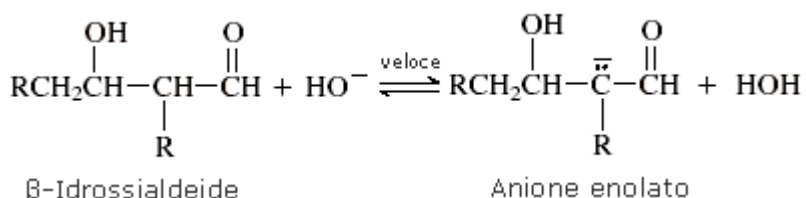


Le β-idrossialdeidi (aldoli) ottenute dall'addizione aldolica possono essere disidratate per riscaldamento. L'aldolo perde l'ossidrile in beta ed un idrogeno in alfa generando un **aldeide α,β-insatura**. La reazione è nota come **condensazione aldolica** (o *condensazione crotonica*).



La disidratazione può essere effettuata riscaldando l'aldolo sia in ambiente acido che basico, ma normalmente non si fa altro che far avvenire ad alte temperature l'addizione aldolica base-catalizzata. In questo modo l'aldolo che si forma viene direttamente trasformato nella sua forma insatura.

Ricordando che gli alcoli necessitano di una catalisi acida per essere disidratati ad alcheni, potrebbe sembrare strano che gli aldoli possano subire una analoga disidratazione anche in ambiente basico. Si tratta tuttavia di un ulteriore esempio di come l'acidità degli idrogeni in alfa possa modificare la reattività di un composto carbonilico. L'eliminazione avviene con un meccanismo concertato E2 che procede attraverso la formazione di un anione enolato.



La reazione aldolica può avvenire anche tra composti carbonilici diversi e da essa si può ottenere una miscela di quattro tipi di composti aldolici (**reazione aldolica incrociata**) a seconda che uno si comporti da nucleofilo (enolato) e l'altro da elettrofilo o viceversa. Dei quattro composti, due provengono dalla autoaddizione dei composti carbonilici e due dalla loro reazione incrociata (*aldoli misti*).

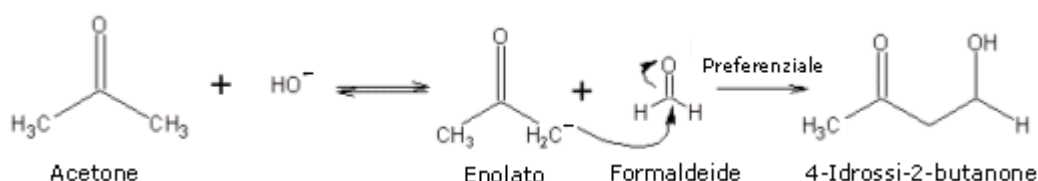
Facendo ad esempio reagire l'acetaldeide con il propanale si ottiene

	$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$ Acetaldeide (nucleofilo)	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$ Propanale (nucleofilo)
$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$ Acetaldeide (elettrofilo)	$\text{CH}_3-\overset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$ 3-Idrossibutanale (autoaddizione)	$\text{CH}_3-\overset{\text{OH}}{\text{CH}}-\overset{\text{CH}}{\text{CH}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$ CH ₃ 3-Idrossi-2-metilbutanale (addizione incrociata)
$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$ Propanale (elettrofilo)	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\overset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$ 3-Idrossipentanale (addizione incrociata)	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\overset{\text{OH}}{\text{CH}}-\overset{\text{CH}}{\text{CH}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$ CH ₃ 3-Idrossi-2-metilpentanale (autoaddizione)

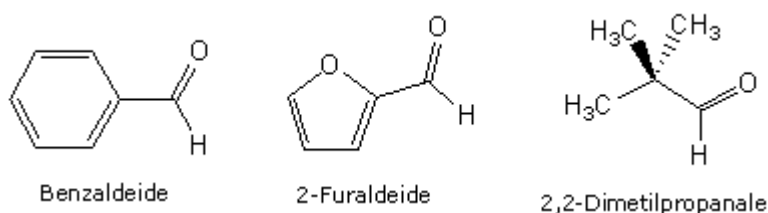
Per evitare che in una reazione aldolica incrociata si formino 4 molecole tutte diverse si scelgono i reagenti in modo tale che uno solo di essi possa generare uno ione enolato oppure in modo che uno solo dei due sia reattivo verso un'addizione nucleofila.

Ad esempio la formaldeide, non possedendo idrogeni in alfa, non può dare lo ione enolato, ma può subire l'attacco nucleofilo da un altro composto carbonilico in grado di enolizzare. Inoltre la formaldeide è così reattiva verso un attacco nucleofilo da impedire l'autoaddizione dell'altro reagente, unendosi rapidamente con ogni ione enolato presente.

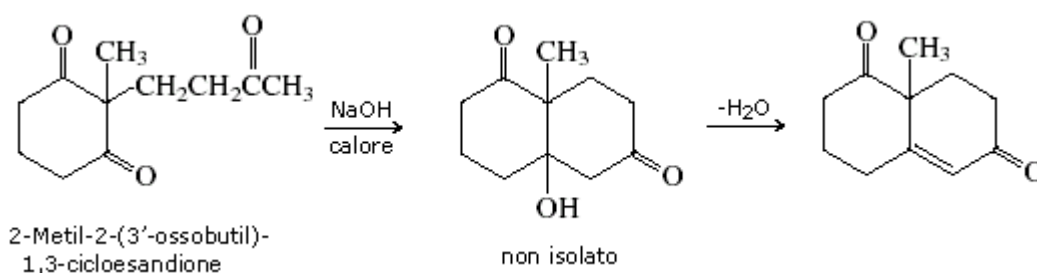
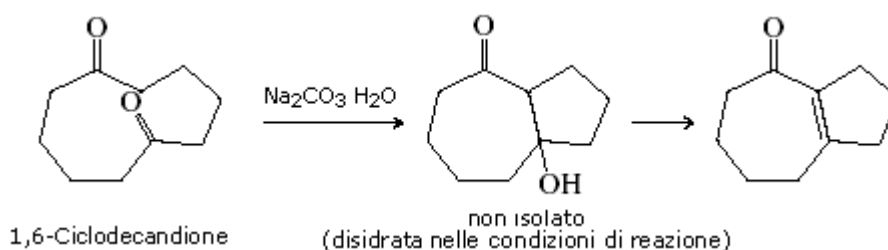
Ad esempio, facendo reagire la formaldeide con l'acetone si forma principalmente il 4-Idrossi-2-butanone, prodotto dalla reazione incrociata tra l'enolato dell'acetone e la formaldeide. La reazione di autoaddizione dell'acetone è molto meno favorita sia perché il carbonio carbonilico dell'acetone è meno elettrofilo di quello della formaldeide (per la presenza di due gruppi metilici elettron-donatori), sia per il maggior ingombro sterico prodotto dai gruppi metilici.



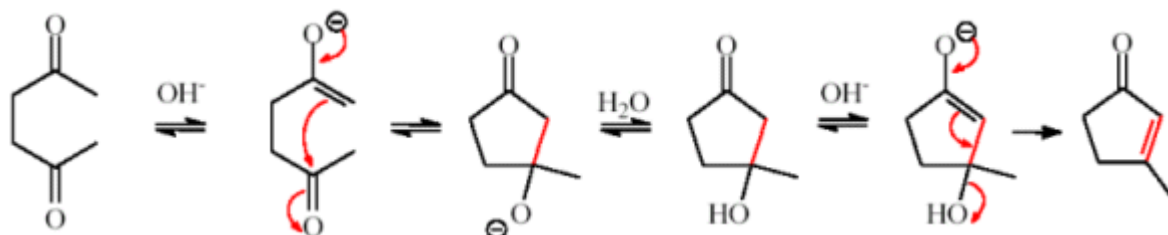
Anche le aldeidi aromatiche ed in generale quelle che non presentano idrogeni in alfa non formano ioni enolato e sono largamente utilizzate nella sintesi di aldoli misti. Tra queste ricordiamo:



In composti dicarbonilici la condensazione aldolica può avvenire all'interno della stessa molecola (**condensazione aldolica intramolecolare**) qualora sia possibile la formazione di un composto ciclico a 5 o 6 termini (più stabile per minori tensioni angolari).

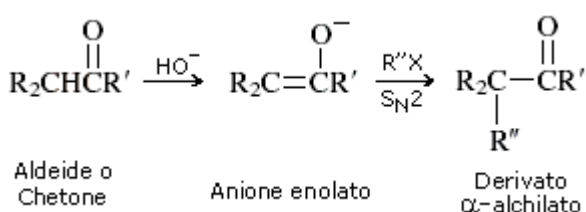


Di seguito riportiamo il meccanismo di reazione per il 2,5-esandione che si chiude nel 3-Metil-2-ciclopentenone

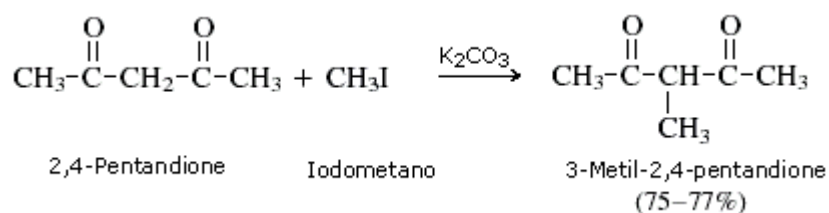


16.4.4 Alchilazione base-catalizzata

L'anione enolato che si ottiene trattando un composto carbonilico con una base può reagire con un alogenuro alchilico per dare derivati alfa-alchilati di aldeidi e chetoni.

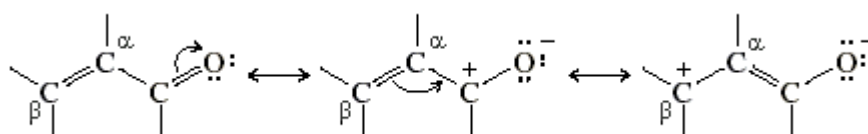


L'alchilazione avviene con un meccanismo $\text{S}_{\text{N}}2$ in cui l'anione enolato agisce da nucleofilo nei confronti dell'alogenuro alchilico. In pratica la reazione è però difficile da ottenere poiché nella maggior parte dei casi la condensazione aldolica compete con l'alchilazione. Inoltre non è sempre possibile limitare l'addizione ad un unico gruppo alchilico. I risultati migliori si ottengono utilizzando come materiale di partenza i β -dichetoni. Essendo infatti relativamente acidi essi possono essere convertiti quantitativamente nel loro ione enolato da basi deboli e non danno luogo ad autocondensazione.

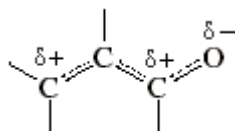


16.4.5 Reattività dei composti carbonilici α,β -insaturi

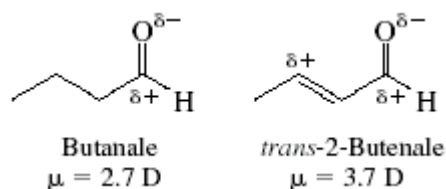
Come abbiamo visto in precedenza, i composti carbonilici α,β -insaturi sono stabilizzati dalla coniugazione tra il nuovo doppio legame che si forma dalla condensazione aldolica ed il doppio legame carbonilico. Gli elettroni π dei due doppi legami sono delocalizzati tra il carbonio carbonilico, il C_α ed il C_β . In termini di risonanza gli elettroni π delocalizzati possono essere rappresentati attraverso tre formule limite principali.



Come conseguenza della risonanza sia il carbonio carbonilico che il carbonio-beta sono positivamente polarizzati.



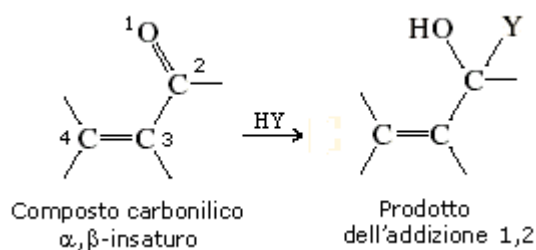
L'elevato grado di separazione di carica rende il momento di dipolo dei composti carbonilici α,β -insaturi significativamente più elevato dei loro analoghi saturi.



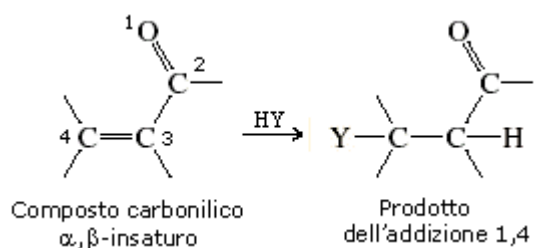
La diminuzione della densità elettronica del legame π tra gli atomi di carbonio α - β rende i composti carbonilici α,β -insaturi meno reattivi degli alcheni verso l'addizione elettrofila, ma la presenza di due atomi di carbonio elettrofili rende i composti carbonilici α,β -insaturi suscettibili di addizione nucleofila.

L'addizione nucleofila può avvenire in due modi diversi.

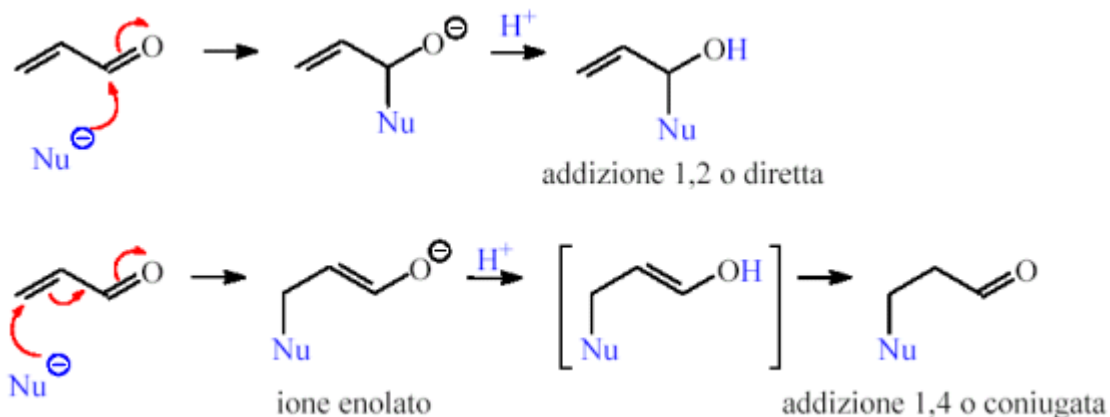
Se il nucleofilo attacca il carbonio carbonilico e viene saturato il doppio legame C=O si parla di addizione diretta o addizione 1,2 (i numeri "1" e "2" non sono usati secondo la convenzione IUPAC, ma in analogia all'utilizzo che ne fa per distinguere le analoghe reazioni di addizione nei dieni coniugati).



Se il nucleofilo attacca il carbonio beta e viene saturato il doppio legame C=C si parla di addizione coniugata o addizione 1,4.



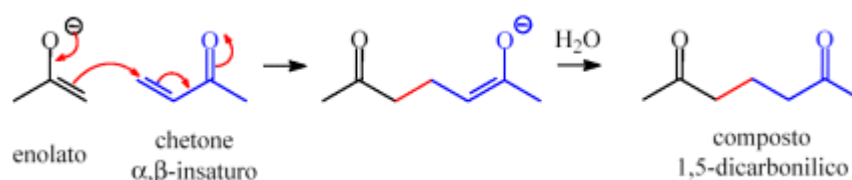
In genere i nucleofili forti, come i composti di organolitio (RLi), i reattivi di Grignard (RMgX), l'idruro di Litio e Alluminio (LiAlH₄) e l'acetiluro di sodio (HC≡CNa) danno addizione diretta, mentre i nucleofili deboli come i cianuri (C≡N⁻), gli alchiltiolati (RS⁻) e le azidi (N₃⁻) danno addizione coniugata.



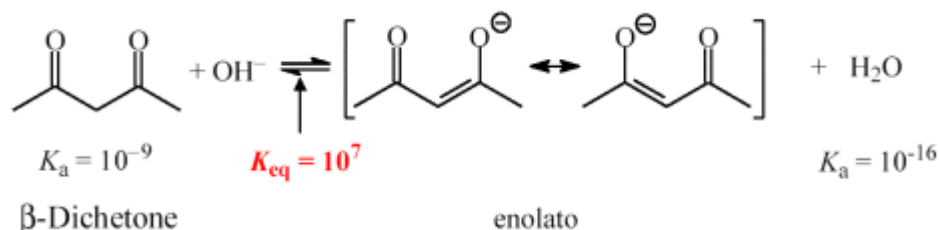
A differenza di quanto accade nell'addizione diretta, il meccanismo dell'addizione coniugata procede attraverso la formazione di un anione enolato. Normalmente l'addizione ad un doppio legame di un alchene è una reazione molto rara. In questo caso essa si produce nei composti carbonilici α,β -insaturi poiché l'intermedio carbanionico che si genera è un anione enolato, molto più stabile di un semplice anione alchilico.

Le due modalità di addizione differiscono essenzialmente per il fatto che l'addizione 1,2 è sotto controllo cinetico (l'addotto 1,2 è meno stabile, ma si forma più velocemente), mentre l'addizione 1,4 è sotto controllo termodinamico (l'addotto 1,4 è più stabile, ma si forma più lentamente). In generale, infatti, un doppio legame C=O è più stabile di un doppio legame C=C poiché la maggior elettronegatività dell'ossigeno permette agli elettroni π di rimanere legati più saldamente.

La **reazione di Michael** è un'addizione coniugata (addizione 1,4) di un enolato (nucleofilo debole) ad un composto carbonilico α,β -insaturo. Essendo nucleofili deboli, gli enolati reagiscono con il doppio legame $C_{\alpha}=C_{\beta}$ in una tipica addizione coniugata.

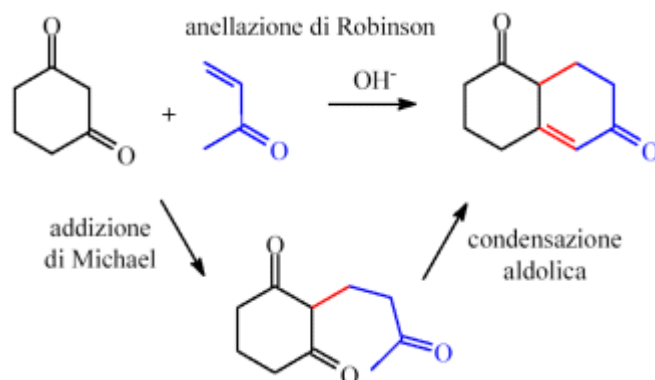


In genere come nucleofilo si utilizza un anione enolato derivato da un β -dichetone (in modo da non avere reazioni di autocondensazione).

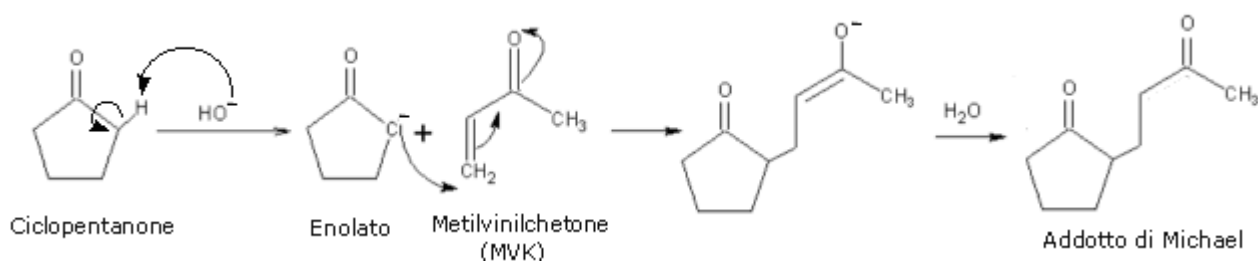




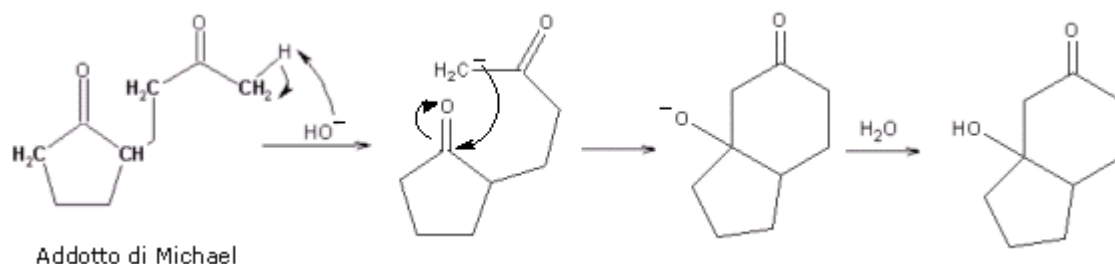
Il prodotto dell'addizione di Michael può andare incontro ad una condensazione aldolica intramolecolare con formazione di un cicloesenone. Tale reazione di formazione di un nuovo anello (composto ciclico) è nota come **anellazione (o anulazione) di Robinson**.



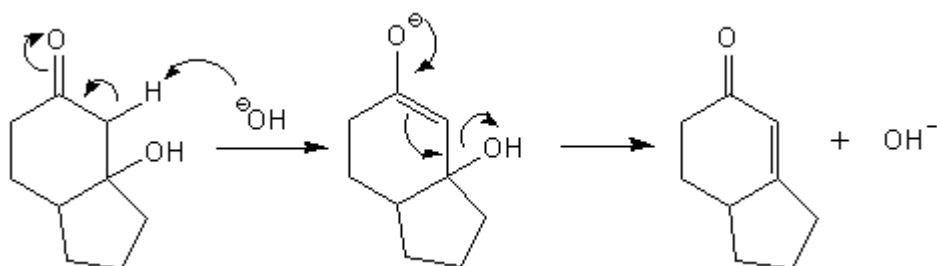
Nell'anellazione di Robinson un chetone α,β -insaturo reagisce, in ambiente basico, con un chetone ciclico oppure con un β -chetoestere o un β -dichetone. Il chetone α,β -insaturo più frequentemente utilizzato è il MVK (Metil vinil chetone).



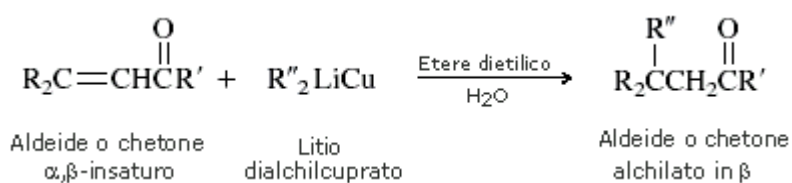
Si noti come nel composto che si forma in seguito all'addizione coniugata del Metil-vinilchetone al ciclopentanone (addotto di Michael) sono presenti quattro idrogeni-alfa, la cui rimozione potrebbe portare a quattro differenti ioni enolato. Tuttavia l'unico idrogeno-alfa rimosso è quello del metile terminale perché è l'unico che può portare ad una struttura ciclica a sei termini.



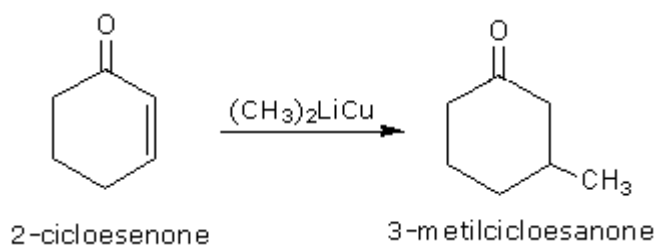
Come abbiamo già visto, in un reazione aldolica intramolecolare, l'aldolo che si forma viene subito disidratato nelle condizioni di reazione.



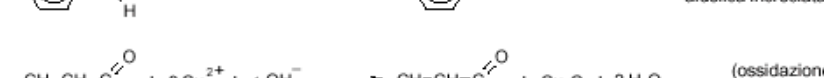
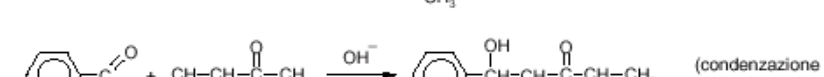
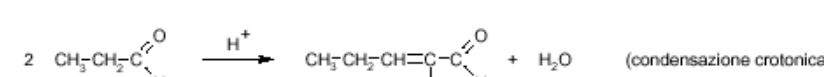
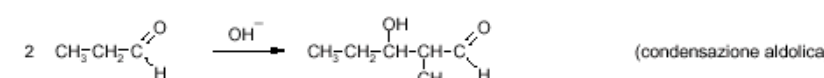
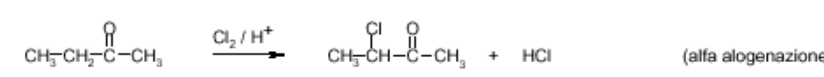
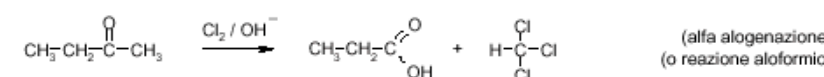
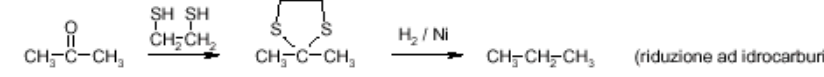
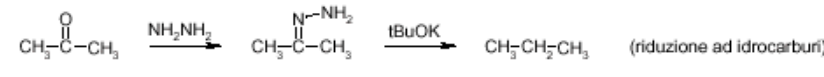
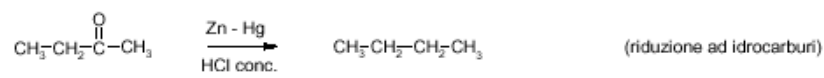
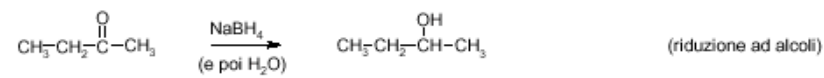
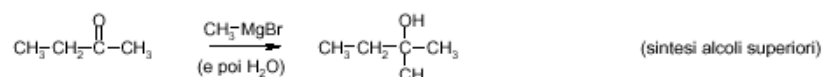
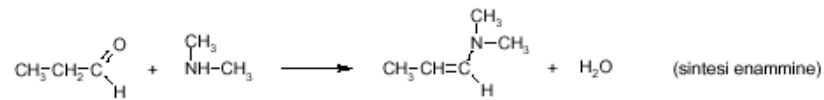
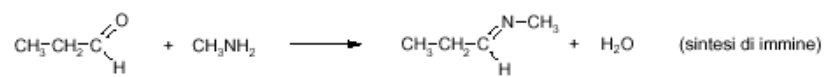
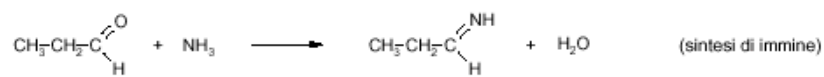
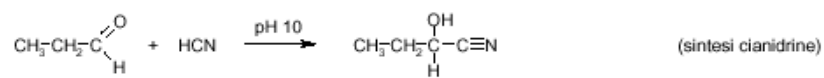
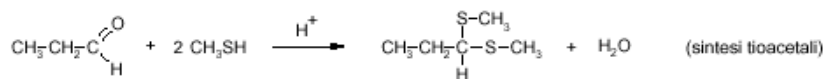
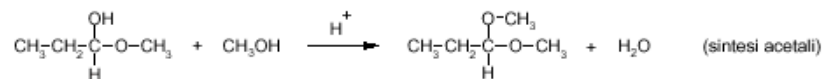
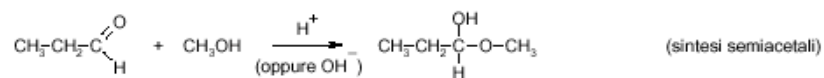
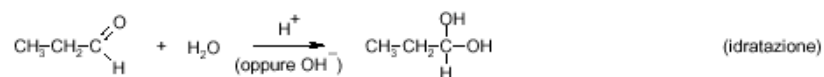
Anche i **reagenti di organorame** danno una addizione coniugata con i composti carbonilici α,β -insaturi. Il Litio-dialchilcuprato (R_2LiCu) reagisce con i composti carbonilici α,β -insaturi alchilando il carbonio-beta.



Come tutte le reazioni di formazione di un legame C-C, l'addizione coniugata di organocuprati ai composti carbonilici α,β -insaturi è un potente strumento di sintesi organica.

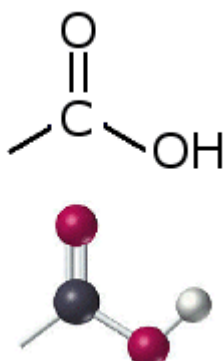


Reazioni di Aldeidi e Chetoni

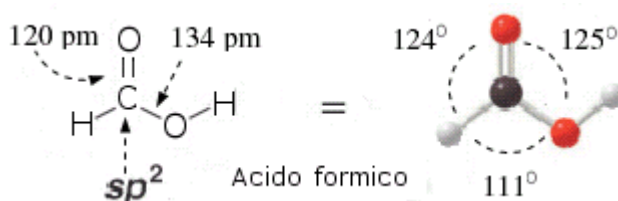


17 Acidi carbossilici

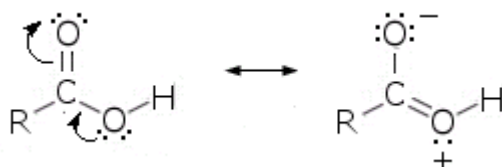
Gli acidi carbossilici sono composti acidi caratterizzati dal gruppo funzionale **carbossile** (-COOH):



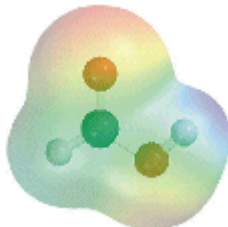
Il gruppo carbossilico è planare, con il carbonio ibridato sp^2 ed angoli di legame prossimi a 120°



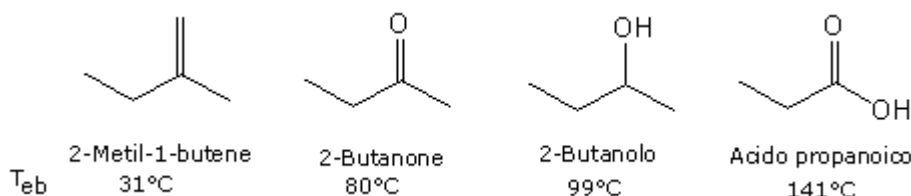
L'ibridazione sp^2 e la conseguente planarità permette ad una coppia solitaria di elettroni dell'ossigeno ossidrilico di delocalizzarsi tramite sovrapposizione con il sistema π del gruppo carbonilico (doppio legame). La delocalizzazione può essere rappresentata tramite le seguenti strutture di risonanza



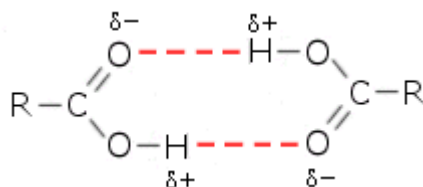
La cessione del doppietto elettronico da parte dell'ossigeno ossidrilico rende il gruppo carbonilico del carbossile meno elettrofilo di quanto non sia nelle aldeidi e nei chetoni. La mappa di potenziale dell'acido formico mostra come la maggior parte della densità elettronica si trovi sull'ossigeno carbonilico (mentre ovviamente l'idrogeno è il più elettrocarente).



Il gruppo carbonilico è quindi polare. Gli acidi carbossilici più semplici (formico, acetico, propanoico, benzoico) presentano momenti di dipolo compresi nell'intervallo 1,7-1,9 D. Come conseguenza di tale polarità e quindi della presenza di intense forze intermolecolari, i punti di fusione e di ebollizione degli acidi carbossilici sono significativamente più elevati di quelli degli idrocarburi e dei composti organici ossigenati di analogo peso molecolare.



Le principali forze intermolecolari sono dovute a due ponti Idrogeno che si formano tra l'ossidrilico di un acido ed il carbonile dell'altro.



Tale legame è così efficiente che alcuni acidi carbossilici esistono come dimeri (coppie di molecole unite da ponti idrogeno) anche in fase gassosa.

In soluzione acquosa gli acidi carbossilici formano legami idrogeno con le molecole d'acqua e risultano pertanto solubili. La loro solubilità in acqua è analoga a quella degli alcoli di pari peso molecolare. Gli acidi carbossilici con meno di cinque atomi di carbonio sono miscibili in acqua in tutte le proporzioni.

Gli acidi carbossilici sono la classe più acida di composti tra quelli contenenti solo Carbonio, Idrogeno ed Ossigeno. Con valori di $k_a \sim 10^{-5}$ ($pka \sim 5$) sono più acidi sia dell'acqua che degli alcoli, rimanendo tuttavia degli acidi deboli.

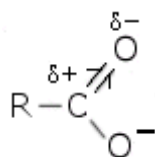
In soluzione acquosa un acido carbossilico si dissocia in un'anione carbossilato ($RCOO^-$) ed un idrogenione (H^+).



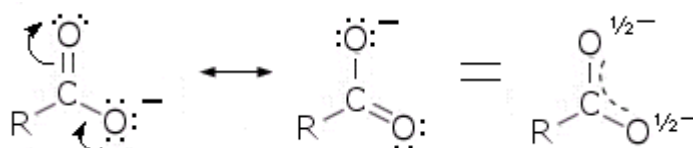
La maggior acidità di un acido carbossilico rispetto ad un alcol è legata al fatto che l'anione carbossilato, che si forma dalla dissociazione ionica dell'acido, è più stabile dell'anione alcossido (RO^-), che si forma dalla dissociazione ionica di un alcol.

L'anione carbossilato viene stabilizzato dalla presenza del gruppo carbonile per effetto induttivo ed effetto di risonanza.

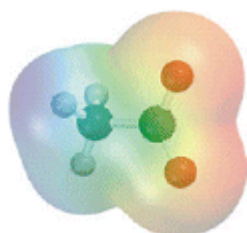
L'effetto induttivo è dovuto al fatto che il gruppo carbonile è un gruppo elettronattrattore e quindi è in grado di attirare e disperdere la carica negativa presente sull'ossigeno dell'anione acetato, stabilizzandola. L'effetto induttivo del gruppo carbonilico è legato alla polarizzazione del legame σ che unisce il Carbonio all'Ossigeno carbonilico.



L'effetto risonante (o mesomero) è dovuto alla sovrapposizione dell'orbitale p dell'Ossigeno che porta la carica negativa con il legame π del gruppo carbonilico (sistema coniugato π -p). Come conseguenza della risonanza la carica negativa è dispersa e portata equamente dai due atomi di ossigeno

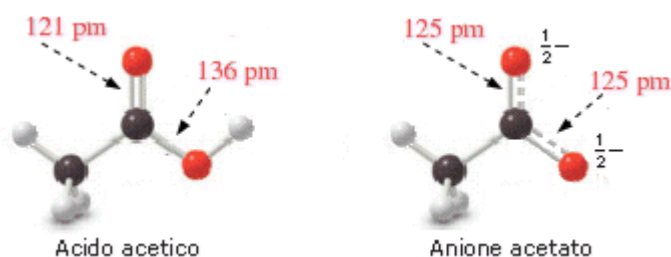


La mappa di potenziale elettrostatico dell'anione acetato mostra l'uniforme distribuzione della carica negativa sui due atomi di ossigeno.



Anione acetato

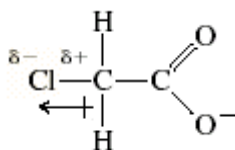
A conferma della presenza di un effetto risonante, i due legami C-O in un anione carbossilato hanno la medesima lunghezza (a differenza di quanto accade nell'acido carbossilico da cui derivano), intermedia tra quella di un legame singolo e quella di un legame doppio.



I gruppi alchilici ($-\text{CH}_3$) sono debolmente elettronepulsori e quindi, accentuando la carica del gruppo carbossilato, lo rendono più instabile, diminuendo l'acidità dell'acido da cui deriva. L'effetto è osservabile passando dall'acido formico HCOOH ($K_a = 1,77 \cdot 10^{-4}$) all'acido acetico CH_3COOH ($1,75 \cdot 10^{-5}$), ma è trascurabile sull'acidità degli acidi carbossilici non sostituiti a catena più lunga. Tutti gli acidi carbossilici non sostituiti presentano infatti un costante di dissociazione acida dello stesso ordine di grandezza dell'acido acetico indipendentemente dalla lunghezza della catena carboniosa.

I sostituenti elettroneattrattori aumentano l'acidità degli acidi carbossilici. Attrahendo elettroni, disperdono infatti la carica negativa del gruppo carbossilato e quindi lo stabilizzano. L'effetto è particolarmente intenso se il gruppo è legato al carbonio α , mentre si indebolisce se ci si allontana dal gruppo carbossile.

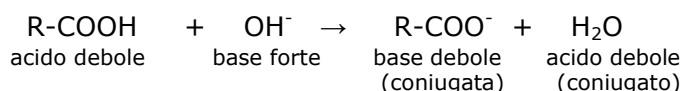
L'acido cloroacetico, ad esempio, presenta una $K_a = 1,4 \cdot 10^{-3}$. Il Cloro, legato al carbonio alfa, ha un effetto induttivo elettroneattrattore che stabilizza l'anione cloroacetato.



L'acido benzoico Ph-COOH ($\text{p}K_a = 4,2$) è leggermente più acido dell'acido acetico. Ciò è dovuto al fatto che il gruppo carbossile è legato ad un carbonio ibridato sp^2 (e non sp^3 come nell'acido acetico). Si ricordi che un atomo di carbonio aumenta il suo effetto elettroneattrattore all'aumentare del carattere s della sua ibridazione.

Gli acidi bicarbossilici, potendo dissociare entrambi i loro gruppi carbossilici, presentano due costanti di dissociazione acida (K_{aI} e K_{aII}). La costante di prima dissociazione è in genere più elevata rispetto a quella di un acido carbossilico poiché il secondo gruppo carbossilico ha un effetto elettroneattrattore in grado di stabilizzare l'anione che si forma dalla prima dissociazione. L'aumento di acidità è al solito particolarmente evidente quando i due gruppi carbossilici sono vicini. Ad esempio l'acido ossalico (HOOC-COOH) ha una $K_{aI} = 6,5 \cdot 10^{-2}$, mentre la sua K_{aII} è più piccola pari a $5,3 \cdot 10^{-5}$.

Essendo acidi deboli, gli acidi carbossilici vengono rapidamente e quantitativamente salificati (trasformati nell'anione carbossilato) da una base forte (idrossido, alcossido).



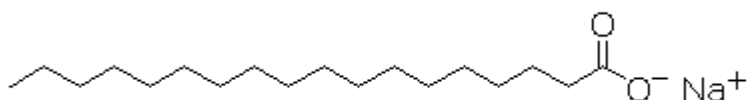
Utilizzando ad esempio lo ione idrossido (OH^-) e ricordando che in un equilibrio di Brønsted il pK della reazione è uguale alla differenza tra il pK_a dell'acido che reagisce e il pK_a dell'acido che si forma (acido coniugato della base che reagisce) ($\text{pK} = \text{pK}_a - \text{pK}_a$), avremo valori dell'ordine di $\text{pK} \sim -11$ ($K_c \sim 10^{11}$). L'equilibrio è dunque completamente spostato verso destra.

$$\text{pK} = \text{pK}_{\text{RCOOH}} - \text{pK}_{\text{H}_2\text{O}} = 5 - 15,74 \approx -11$$

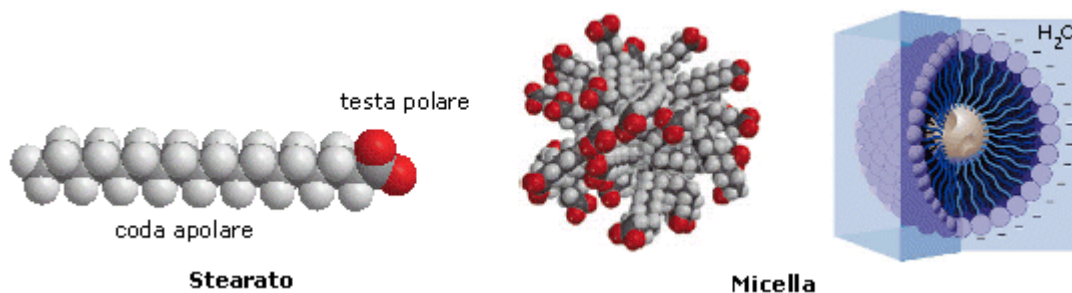
I carbossilati metallici (sali degli acidi carbossilici) sono composti ionici e, se il loro peso molecolare non è troppo elevato, sono solubili in acqua.

Il comportamento in soluzione dei sali degli acidi carbossilici con 12-18 atomi di carbonio è tuttavia particolare ed è alla base dei **saponi**.

Lo stearato di sodio $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COONa}$, ad esempio, possiede un'estremità **idrofila** per la presenza del gruppo negativamente carico carbossilato, che tende a conferire solubilità alla molecola, mentre il resto della catena carboniosa è apolare ed **idrofobica**. Molecole che presentano regioni a polarità opposte si dicono **anfipatiche**.



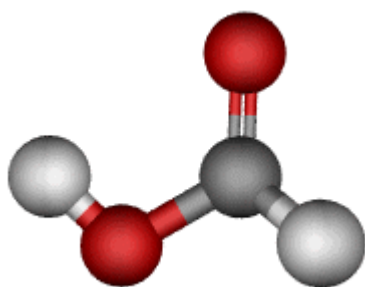
In acqua le molecole di stearato tendono a formare strutture sferoidali, dette **micelle**, in cui le teste negative si dispongono a formare la superficie esterna a contatto con l'acqua, mentre le code apolari, tra loro affini, si rivolgono verso l'interno della micella "proteggendosi" in tal modo dall'ambiente acquoso.



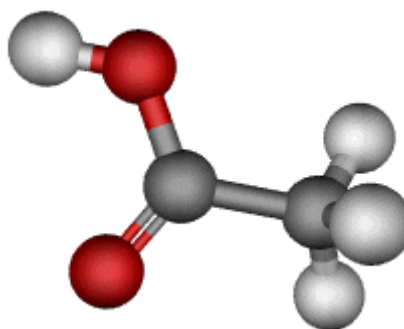
L'anfipaticità dei saponi e la capacità di formare micelle è alla base della loro azione detergente. Le particelle di sporco, apolari e quindi non solubili in acqua, vengono infatti circondate dalle code apolari (ad esse affini), racchiuse all'interno delle micelle e portate con esse in soluzione grazie alla superficie negativa delle micelle che viene solvatata dall'acqua.

L'acqua "dura", ricca cioè di carbonato di calcio, rende inefficaci alcuni saponi, trasformandoli in sali di calcio insolubili.

Gli acidi carbossilici a lunga catena presenti nei grassi sono noti come **acidi grassi**. Di questi parleremo nel capitolo dedicato ai **Lipidi**.



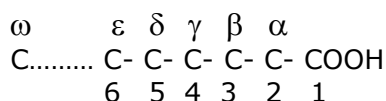
Acido metanoico
(Acido formico)

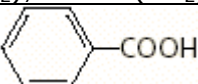
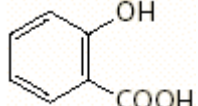


Acido etanoico
(Acido acetico)

17.1 Nomenclatura IUPAC degli acidi carbossilici

La nomenclatura degli acidi carbossilici usa la desinenza **-oico** e la radice della catena più lunga contenente il gruppo carbonilico. Tuttavia per gli acidi carbossilici sono permessi e comunemente utilizzati molti nomi d'uso. I composti con due gruppi carbossilici prendono la desinenza **-dioico** (o -dicarbossilico). Qualora nella catena siano presenti dei sostituenti questi vengono localizzati numerando gli atomi di carbonio partendo dall'atomo di carbonio carbossilico. (nella nomenclatura tradizionale si usano le lettere greche partendo dal secondo atomo di carbonio, vedi schema)



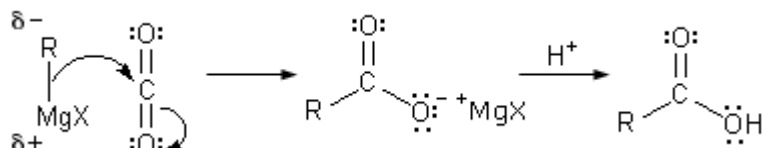
Formula	Nome sistematico	Nome comune
HCOOH	Acido metanoico	Acido formico
CH ₃ COOH	Acido etanoico	Acido acetico
CH ₃ CH ₂ COOH	Acido propanoico	
CH ₃ (CH ₂) ₁₆ COOH	Acido ottadecanoico	Acido stearico
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CHCOOH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	Acido 2-idrossipropanoico	Acido lattico
CH ₂ =CHCOOH	Acido propenoico	Acido acrilico
CH ₃ (CH ₂) ₇ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	Acido (Z)-9-ottadecenoico	Acido oleico
	Acido benzencarbossilico	Acido benzoico
	Acido o-idrossibenzencarbossilico	Acido salicilico
HOOC-CH ₂ -COOH	Acido propandioico	Acido malonico
HOOC-CH ₂ CH ₂ -COOH	Acido butandioico	Acido succinico

17.2 Preparazione degli acidi carbossilici

17.2.1 Carbonatazione (carbossilazione) dei reattivi di Grignard

In modo analogo a quanto avviene per aldeidi e chetoni il cui gruppo carbonilico si addiziona ai reattivi di Grignard per dare alcoli, l'anidride carbonica può addizionarsi ai reattivi di Grignard per dare il sale di magnesio di un acido carbossilico (carbossilato di Mg). Una successiva protonazione converte il sale nell'acido carbossilico desiderato.

Il reattivo di Grignard effettua un attacco nucleofilo al carbonio della CO₂.

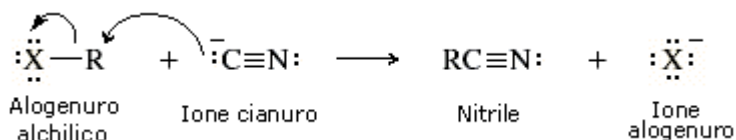


In definitiva la carbonatazione dei reattivi di Grignard trasforma un alogenuro alchilico (o arilico), dal quale il Grignard proviene, in un acido carbossilico in cui la catena carboniosa è aumentata di un atomo di carbonio. Il maggior limite di questa reazione è che l'alogenuro alchilico o arilico non può contenere sostituenti che siano incompatibili con i reattivi di Grignard, come OH, SH, NH o C=O.

17.2.2 Idrolisi dei nitrili

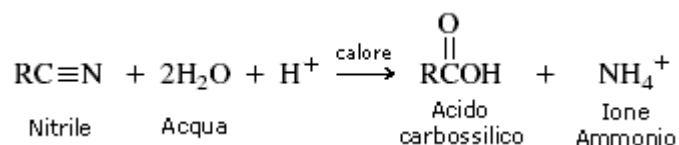
Gli alogenuri alchilici primari e secondari possono essere trasformati nell'acido carbossilico con un atomo di carbonio in più attraverso una sintesi in due tappe che avviene per sintesi ed idrolisi dei nitrili.

I nitrili, detti anche cianuri alchilici, vengono sintetizzati per sostituzione nucleofila di un alogenuro alchilico con uno ione cianuro.



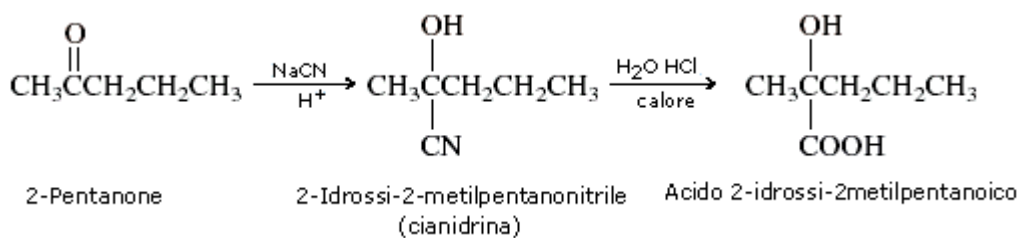
La reazione è una S_N2 e lavora meglio con gli alogenuri alchilici primari e secondari. L'eliminazione è infatti l'unica reazione che si osserva con gli alogenuri alchilici terziari. Gli alogenuri arilici e vinilici non reagiscono. Il solvente normalmente utilizzato per questa reazione è il dimetil solfossido, ma possono essere egualmente utilizzati solventi alcolici o idroalcolici.

Una volta introdotto il gruppo ciano, il nitrile viene sottoposto ad idrolisi



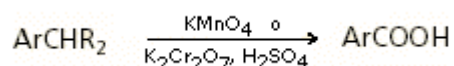
Con questo metodo possono essere preparati anche gli acidi bicarbossilici partendo da dialogenuri alchilici.

Il gruppo nitrile delle cianidrine può essere idrolizzato in modo analogo a quanto avviene per i nitrili con formazione di acidi α-idrossicarbossilici.



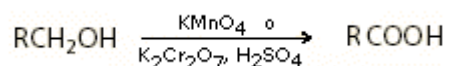
17.2.3 Ossidazione della catena laterale degli alchilbenzeni

Come abbiamo già visto nel paragrafo 11.6 relativo alle reazioni degli alchilbenzeni, la catena laterale primaria o secondaria di un alchilbenzene può essere convertita in un gruppo carbossilico da un forte ossidante come il permanganato di potassio o l'acido cromico.



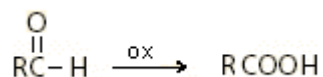
17.2.4 Ossidazione degli alcoli primari

Come abbiamo già visto nel paragrafo 13.6 relativo alle reazioni degli alcoli, un alcol primario può essere convertito da un forte ossidante in un acido carbossilico



17.2.5 Ossidazione delle aldeidi

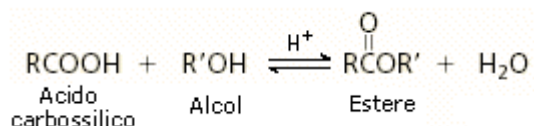
Come abbiamo già visto nel paragrafo 16.3 relativo alle reazioni delle aldeidi, un'aldeide viene convertita ad acido carbossilico anche dall'azione di ossidanti deboli.



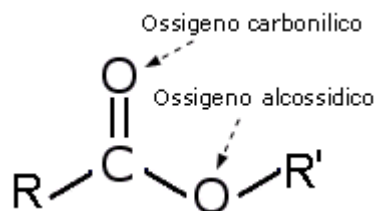
17.3 Reazioni degli acidi carbossilici

17.3.1 Esterificazione acido-catalizzata

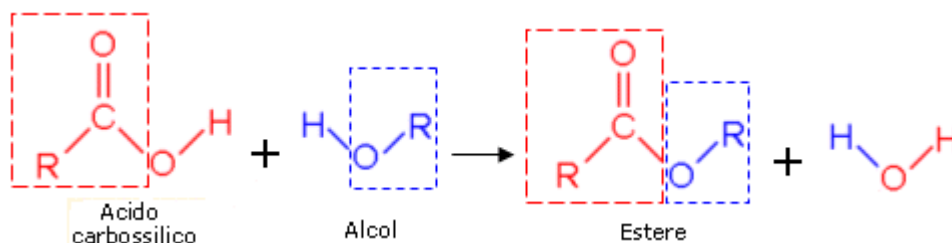
Come abbiamo già visto nel paragrafo 13.6 relativo alle reazioni degli alcoli, gli acidi carbossilici reagiscono con gli alcoli in ambiente acido per dare esteri. La condensazione acido-catalizzata di un alcol con un acido organico con formazione di un estere ed acqua è nota come **esterificazione di Fischer**. L'esterificazione di Fischer è una reazione di equilibrio e per aumentare la resa è possibile usare un eccesso di alcol (o di acido organico) oppure eliminare l'acqua dai prodotti di reazione.



Marcando l'alcol con un isotopo radioattivo dell'ossigeno è possibile verificare che nell'estere l'ossigeno legato a due atomi di carbonio C-O-C (ossigeno alcossidico) proviene dall'alcol e non dall'acido carbossilico.



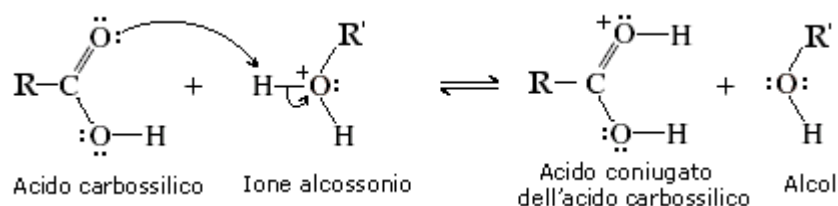
L'ossigeno perso durante la condensazione sotto forma di acqua proviene dunque dall'ossidrile dell'acido carbossilico.



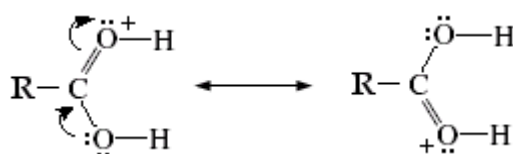
Il meccanismo compatibile con tale osservazione può essere rappresentato attraverso due stadi, ciascuno suddiviso in 3 passaggi.

Durante il primo stadio si ha la *formazione di un intermedio tetraedrico* in cui il carbonio carbossilico cambia la sua ibridazione da sp^2 ad sp^3 , come risultato di un'addizione nucleofila di un alcol ad un acido carbossilico (analoga all'addizione di un alcol ad un aldeide (o chetone) con formazione di un emiacetale).

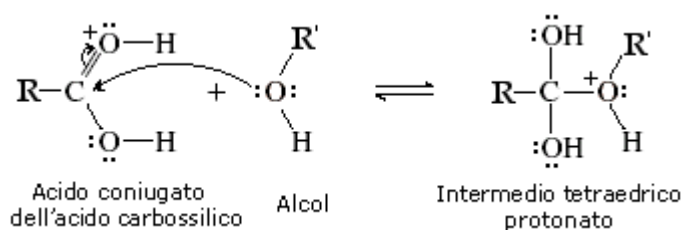
1° passaggio - L'acido carbossilico viene protonato da uno ione alcossonio (a sua volta formatosi dalla protonazione dell'alcol da parte del catalizzatore acido). L'acido protonato e lo ione alcossonio risultano in equilibrio



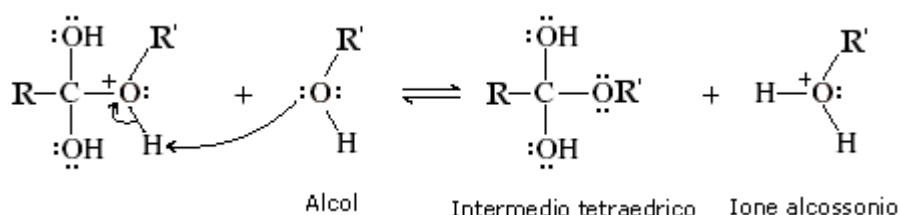
Si noti come venga protonato l'ossigeno carbonilico dell'acido e non l'ossigeno ossidrilico. In questo modo si forma infatti un composto più stabile. La carica positiva è infatti delocalizzata sui due atomi di ossigeno per risonanza.



2° passaggio - La protonazione dell'acido aumenta il carattere positivo (elettrofilo) del suo gruppo carbonilico. Una molecola di alcol esegue un attacco nucleofilo al carbonio carbonilico formando un intermedio tetraedrico protonato

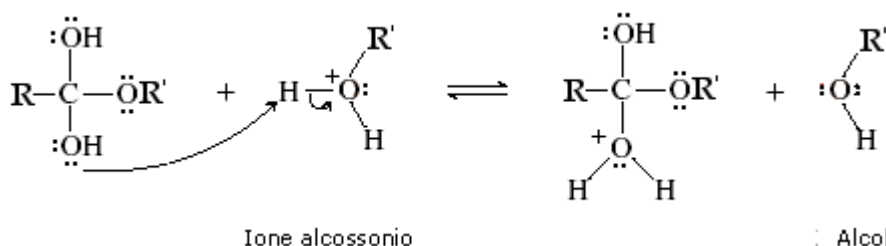


3° passaggio - L'intermedio tetraedrico protonato trasferisce il protone ad una molecola di alcol rigenerando lo ione alcossonio del primo passaggio

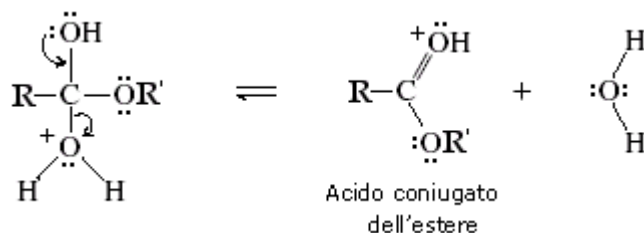


L'intermedio tetraedrico è instabile e nel secondo stadio è soggetto ad una rapida disidratazione acido-catalizzata con formazione dell'etere.

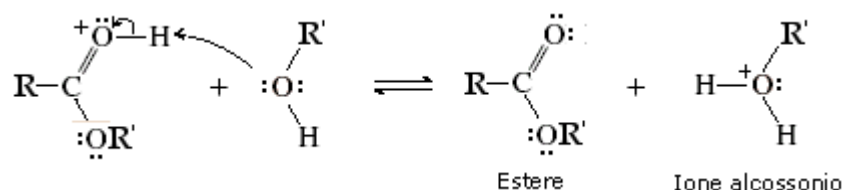
4° passaggio - Uno degli ossigeni ossidrilici dell'intermedio tetraedrico viene protonato da uno ione alcossonio



5° passaggio - L'intermedio tetraedrico con l'ossidile protonato perde una molecola d'acqua per dare l'estere protonato



6° passaggio - L'estere protonato viene deprotonato da una molecola di alcol per dare l'estere neutro e ridare lo ione alcossonio



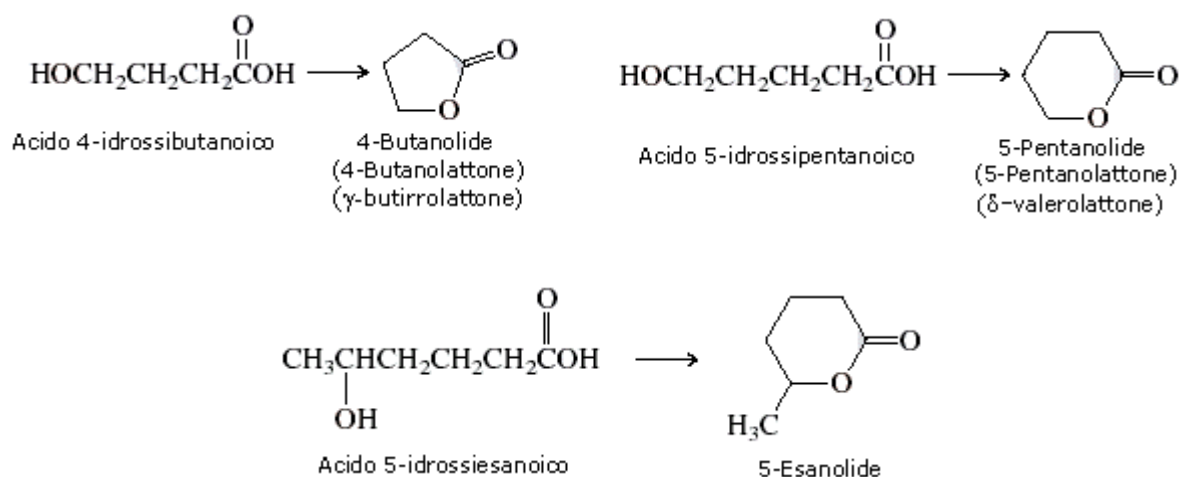
Il meccanismo appena descritto è fondamentale nella sintesi di tutti i derivati degli acidi carbossilici che verranno trattati nel prossimo capitolo. Si tratta di una **sostituzione nucleofila acilica** ed in sintesi esso può essere così riassunto:

1. attivazione del gruppo carbonilico tramite protonazione del suo ossigeno
2. addizione nucleofilla al carbonile protonato per formare un intermedio tetraedrico
3. eliminazione dall'intermedio tetraedrico per riformare il gruppo carbonilico.

Come vedremo è uno dei processi sintetici fondamentali nella chimica organica.

17.3.2 Formazione di esteri intramolecolari: esteri ciclici o lattoni

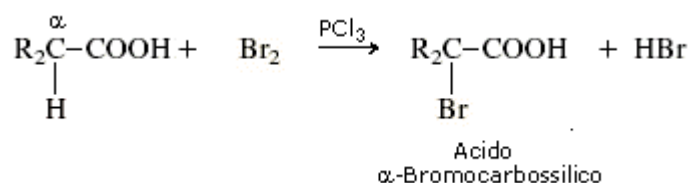
Gli acidi idrossicarbossilici possono dare una esterificazione interna con formazione di esteri ciclici, detti lattoni. Il processo è spontaneo con gli acidi γ - e δ -idrossicarbossilici che danno anelli rispettivamente a 5 e 6 atomi, noti come γ -lattoni e δ -lattoni. I lattoni prendono il nome dall'acido da cui derivano, sostituendo la desinenza -oico con la desinenza **-lattone** (oppure **-olide**). Il nome del lattone viene preceduto dal numero dell'atomo di carbonio inizialmente legato all'ossidrilico.



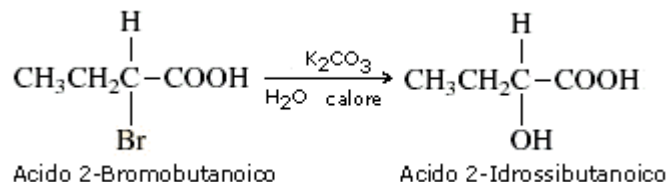
17.3.3 Alfa-alogenazione: reazione di Hell-Volhard-Zelinsky

L'introduzione di un alogeno in posizione alfa rispetto al carbonile di un acido carbossilico richiede una reazione diversa rispetto a quella vista per aldeidi e chetoni (gli acidi carbossilici presentano una forma enolica in percentuale trascurabile e decisamente inferiore a quanto avviene per aldeidi e chetoni).

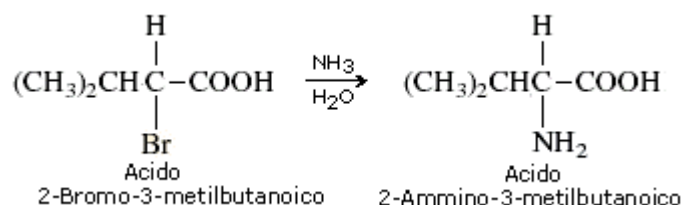
In genere gli acidi carbossilici vengono α -brominati utilizzando tricloruro di fosforo come catalizzatore



La reazione di alfa-brominazione, nota come reazione di Hell-Volhard-Zelinsky, è interessante perché il Bromo in alfa può subire una sostituzione nucleofila ed è quindi un utile metodo per introdurre gruppi in posizione alfa in un acido carbossilico.

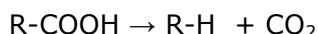


Uno dei metodi standard per produrre alfa-amminoacidi utilizza acidi α -bromocarbossilici come substrato ed una soluzione acquosa di ammoniaca come nucleofilo.

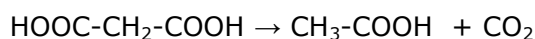


17.3.4 Decarbossilazione

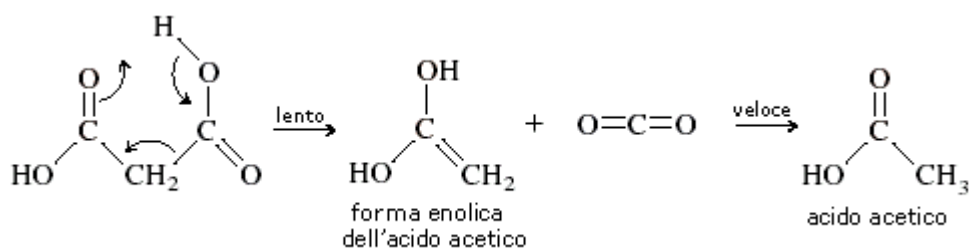
La decarbossilazione degli acidi carbossilici per dare un alcano e anidride carbonica è una reazione rara, che avviene in genere con grande difficoltà.



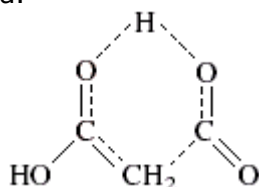
I composti che vanno incontro ad una rapida decarbossilazione sono quelli derivati dall'acido malonico. Portato sopra il suo punto di fusione l'acido malonico si scinde in acido acetico ed anidride carbonica.



Solo un gruppo carbossilico viene perso. L'altro gruppo carbossilico è infatti coinvolto nel meccanismo dell'eliminazione.

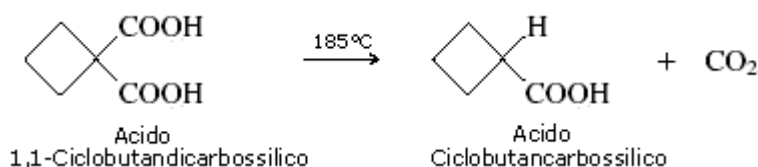


Lo stato di transizione è costituito da un intermedio in cui il gruppo carbonilico del carbossile che rimane nell'acido acetico accetta un protone dal gruppo ossidrilico del carbossile che viene perso sotto forma di anidride carbonica.



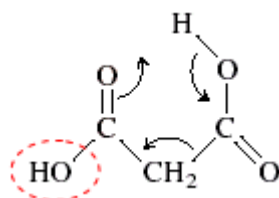
L'intermedio enolico tautomerizza velocemente in acido acetico.

Gli atomi di idrogeno legati al carbonio C2 non sono coinvolti nel processo, per cui qualsiasi derivato dell'acido malonico sostituito in C2 può andare incontro ad una decarbossilazione termica.

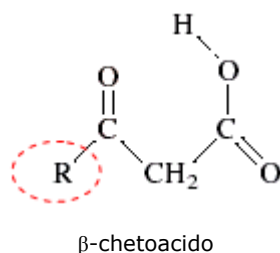


La decarbossilazione termica dei derivati dell'acido malonico è l'ultima tappa di un processo di sintesi noto come **sintesi malonica**, che verrà trattato con maggior dettaglio nel capitolo dedicato ai derivati degli acidi carbossilici.

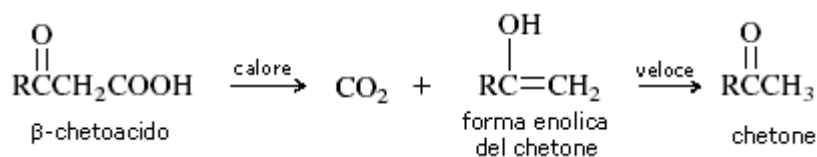
Si noti come, non solo gli idrogeni in C2, ma anche l'ossidrilico legato al gruppo carbossilico che non viene perso durante la reazione, non è coinvolto nel meccanismo di reazione.



La reazione avviene quindi con il medesimo meccanismo anche se al posto dell'ossidrile è presente un altro gruppo chimico. I composti più frequentemente incontrati in questo tipo di reazione sono i β -chetoacidi, cioè gli acidi carbossilici con un gruppo carbonilico in beta. La decarbossilazione termica di questi composti genera chetoni.

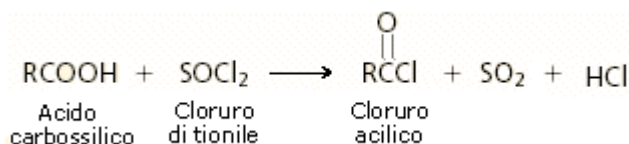


La decarbossilazione termica dei β -chetoacidi è l'ultima tappa del processo di sintesi dei chetoni noto come **sintesi acetacetica**, che verrà trattato anch'esso con maggior dettaglio nel capitolo dedicato ai derivati degli acidi carbossilici.



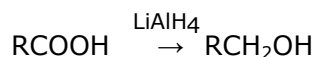
17.3.5 Formazione di Cloruri acilici

Il cloruro di tionile reagisce con gli acidi carbossilici per dare cloruri acilici



17.3.6 Riduzione ad alcoli

Come abbiamo visto nel paragrafo relativo alla sintesi degli alcoli, gli acidi carbossilici possono essere ridotti ad alcoli da un agente riducente estremamente forte come l'idruro di Litio e Alluminio.

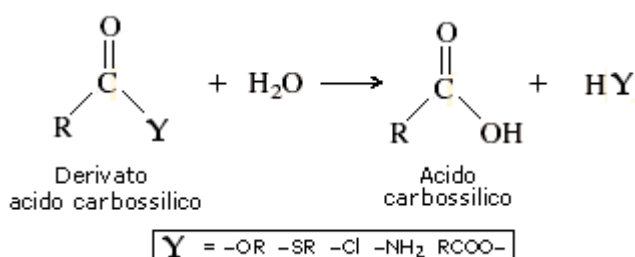


18 Derivati degli acidi carbossilici e nitrili

I derivati degli acidi carbossilici sono una famiglia di composti che si ricavano sostituendo il gruppo **-OH** di un acido carbossilico con i gruppi **-OR (-SR)**, **-Cl**, **-NH₂**, **RCOO-**.

Gruppo	Derivato
-OR (-SR)	Esteri (Tioesteri)
-Cl	Cloruri acilici
-NH₂	Ammidi
RCOO-	Anidridi

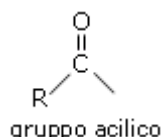
Tutti i derivati degli acidi carbossilici possono essere riconvertiti nell'acido carbossilico per **idrolisi**.



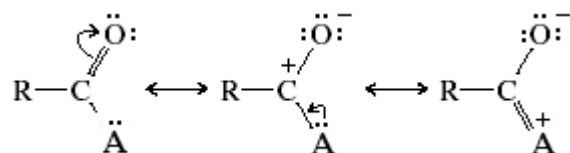
La reazione di idrolisi dei derivati degli acidi carbossilici è un esempio di sostituzione nucleofila acilica. La **sostituzione nucleofila acilica** è una reazione fondamentale in questo gruppo di composti poiché connette le varie classi che formano la famiglia, permettendo di trasformare un derivato nell'altro. Il suo meccanismo è stato descritto in dettaglio nel paragrafo relativo alle reazioni degli acidi carbossilici (esterificazione acido-catalizzata).

In questo capitolo verranno trattati anche i **nitrili** (R-C≡N), poiché la loro idrolisi li trasforma in acidi carbossilici o in ammidi.

Tutti i derivati degli acidi carbossilici, ad eccezione dei nitrili, sono formati da un **gruppo acilico** legato ad un atomo elettronegativo che indicheremo genericamente come A.



Un'importante caratteristica strutturale dei derivati degli acidi carbossilici è che l'atomo elettronegativo legato al gruppo acilico presenta una coppia solitaria di elettroni in un orbitale p in grado di formare un sistema coniugato π-p con gli elettroni π del doppio legame carbonilico. La delocalizzazione elettronica, come al solito, è rappresentabile tramite strutture di risonanza.

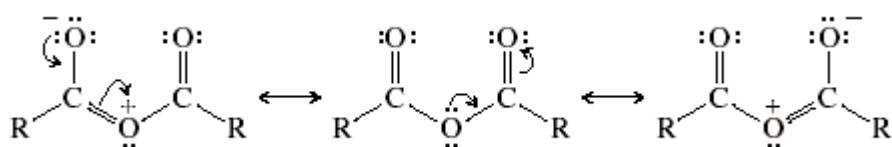


Il rilascio di elettroni da parte del sostituente stabilizza il gruppo carbonilico, diminuendo il carattere elettrofilo del carbonio carbonilico. L'entità della delocalizzazione ed il conseguente livello di stabilizzazione del gruppo carbonilico dipendono dalla natura dell'atomo A legato al

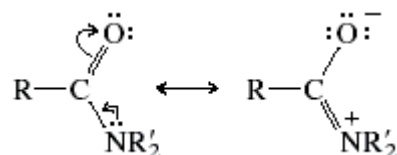
carbonio carbonilico. Minore è l'elettronegatività di A, maggiore è il suo effetto elettrondonatore verso il gruppo carbonilico e maggiore risulta pertanto il suo effetto stabilizzante.

Nei cloruri acilici, ad esempio, l'effetto di stabilizzazione del Cloro è minore rispetto a quello di qualsiasi altro derivato degli acidi carbossilici. L'atomo di Cloro è molto elettronegativo ed il suo effetto induttivo elettronnattrattore compensa in parte il suo effetto mesomero elettrondonatore. Inoltre il doppietto solitario del Cloro è contenuto in un orbitale 3p (il legame C-Cl è tipicamente molto lungo, circa 177 pm) e la sovrapposizione con l'orbitale π del carbonile è quindi modesta. Di conseguenza vi è solo un piccolo contributo del suo doppietto elettronico al sistema π delocalizzato ed il carbonio carbonilico dei cloruri acilici risulta pertanto molto più sensibile agli attacchi nucleofili rispetto agli altri derivati degli acidi carbossilici.

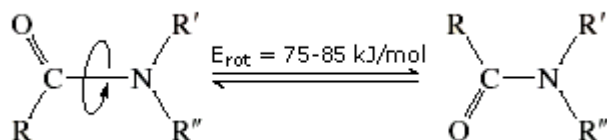
Negli esteri e nelle anidridi il gruppo acilico è legato ad un atomo di ossigeno. Ma il gruppo carbonilico di un estere è stabilizzato più dei due gruppi carbonilici di una anidride. Nelle anidridi, infatti vi sono due gruppi carbonilici che competono per la coppia solitaria di elettroni dell'ossigeno.



Un estere è stabilizzato per risonanza più o meno come un acido carbossilico, ma non quanto un'amide. L'Azoto è infatti meno elettronegativo dell'ossigeno ed ha un maggior effetto elettrondonatore. La delocalizzazione elettronica nelle ammidi è particolarmente efficace con conseguenti effetti strutturali.

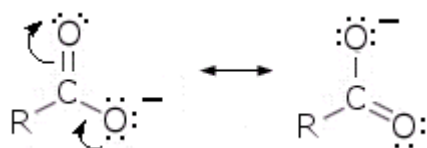


A differenza di quanto avviene nell'ammoniaca e nelle ammine, dove l'azoto ha una struttura tetraedrica, qui l'azoto è planare (ibridato sp^2). Tutti i legami dell'Azoto giacciono sullo stesso piano. Il legame C-N ha un notevole carattere di doppio legame e, con una lunghezza di 135 pm, è considerevolmente più corto di un legame semplice C-N (147 pm) come quello che si trova nelle ammine. L'energia rotazionale intorno al legame C-N nelle ammidi è particolarmente elevata, intorno ai 75-85 kJ/mol (nell'etano è di 12 kJ/mol).



Il rilascio di elettroni da parte dell'Azoto è dunque particolarmente efficace e stabilizza il gruppo carbonilico delle ammidi, diminuendo sensibilmente la probabilità di un attacco nucleofilo al carbonio carbonilico.

L'esempio estremo di stabilizzazione di un gruppo carbonilico si ha con l'anione carbossilato, dove l'ossigeno caricato negativamente è un potente donatore di elettroni verso il gruppo carbonilico. La grande stabilità dell'anione carbossilato è testimoniata, come abbiamo già avuto modo di dire, dall'equivalenza delle sue due strutture di risonanza.



Il diverso effetto stabilizzante dei sostituenti acilici sul carbonile si riflette sulla diversa tendenza che i derivati degli acidi carbossilici manifestano a dare la reazione di idrolisi. Un derivato degli acidi carbossilici debolmente stabilizzato manifesta infatti una maggior tendenza a dare idrolisi.

Nella tabella seguente il tasso di idrolisi di ciascun derivato è misurato in rapporto alla velocità di idrolisi degli esteri (assunta come unitaria) a pH = 7.

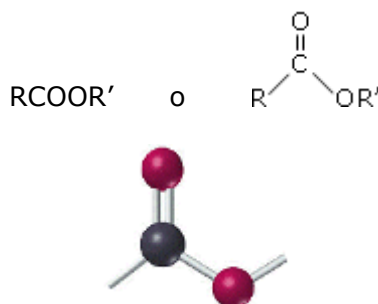
Stabilità	Composto	Velocità relativa di idrolisi
-	Cloruri acilici	10^{11}
	Anidridi	10^7
	Esteri	1
	Ammidi	$< 10^{-2}$
+	Anione carbossilato	

La maggior parte dei metodi di preparazione dei derivati degli acidi carbossilici convertono una classe di derivati nell'altra. La possibilità di tale conversione è governata dalla stabilità relativa dei diversi composti. Un derivato meno stabile può essere facilmente trasformato in uno meno stabile, mentre la reazione opposta non avviene. In altre parole, un derivato degli acidi carbossilici può essere trasformato in un altro derivato se la reazione porta ad una maggior stabilizzazione del gruppo carbonilico.

I cloruri acilici quindi, essendo la classe di derivati meno stabile, possono essere facilmente utilizzati per sintetizzare tutti gli altri derivati degli acidi carbossilici.

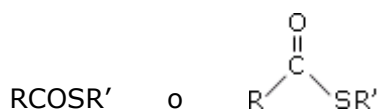
18.1 Nomenclatura dei derivati degli acidi carbossilici

1. Gli **esteri**, con struttura generale

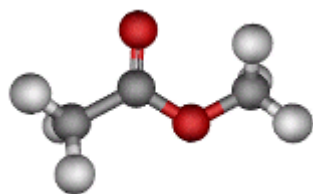


prendono il nome dall'acido, cambiando il suffisso da **-oico** ad **-ato**, seguito dal nome del radicale alchilico R' presente nel gruppo -OR'. Un estere viene quindi definito come **alcanoato di alchile**.

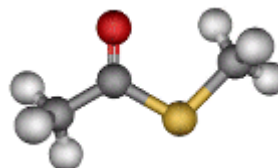
I **tioesteri**, con struttura generale



prendono il nome dall'acido, cambiando il suffisso da **-ico** a **-tioato**, seguito dal nome del radicale alchilico R' presente nel gruppo -SR'. Un tioestere viene quindi definito **alcanotioato di alchile**.



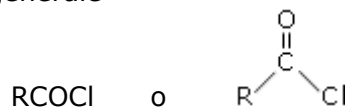
Etanoato di metile



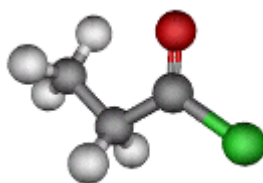
Etanotioato di metile

HCOOCH_3		Metanoato di metile (Formiato di metile)
$\text{CH}_3\text{COOCH}_3$		Etanoato di metile (Acetato di metile)
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOC}_6\text{H}_5$		Propanoato di fenile
$\text{C}_6\text{H}_5\text{COOCH}_2\text{CH}_3$		Benzoato di etile
$\text{CH}_3\text{COSCH}_3$		Etantioato di metile

2. I **cloruri acilici**, con struttura generale



prendono il nome dall'acido, cambiando il suffisso da **-ico** ad **-ile**.

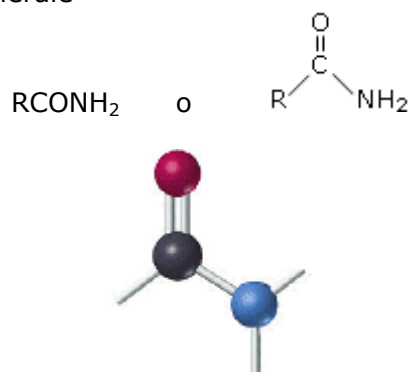


Cloruro di propanoile

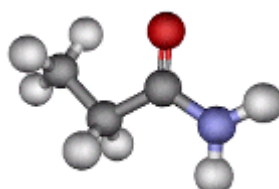
HCOCl		Cloruro di metanoile (Cloruro di formile)
CH_3COCl		Cloruro di etanoile (Cloruro di acetile)

Gli esteri sono sostanze di gradevole odore come l'acetato di n-pentile che odora di banana, l'acetato di ottile, di arancia, il butirrato di etile, di ananas, il butirrato di pentile di albicocche

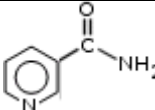
3. Le **ammidi**, con struttura generale



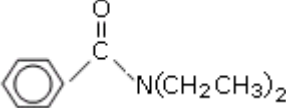
prendono il nome dall'acido, cambiando il suffisso da **-oico** ad **-ammide**.



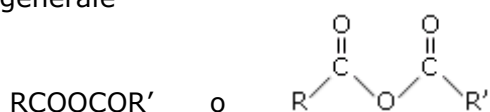
Propanammide

HCONH_2	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}-\text{C}-\text{NH}_2 \end{array}$	Metanammide (Formammide)
CH_3CONH_2	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{NH}_2 \end{array}$	Etanammide (Acetammide)
$\text{CH}_2=\text{CHCONH}_2$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}-\text{NH}_2 \end{array}$	Propenammide (Acrilammide)
$\text{C}_5\text{NH}_5\text{CONH}_2$		Nicotinammide

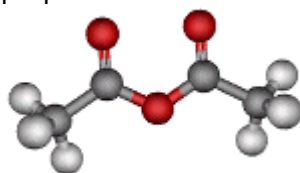
Le ammidi secondarie (RCONHR') e terziarie (RCONR'_2) vengono nominate rispettivamente come *N*-alchil e *N,N*-dialchil derivati dell'ammide primaria da cui derivano.

HCONHCH_3	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}-\text{C}-\text{NHCH}_3 \end{array}$	<i>N</i> -Metilmetanammide (<i>N</i> -Metilformammide)
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$		<i>N,N</i> -Dietilbenzammide

4. Le **anidridi**, con struttura generale



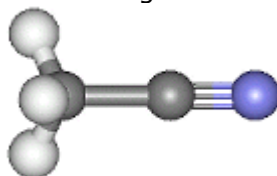
prendono il nome dai gruppi acilici che le formano con suffisso **-oico**. Se i gruppi acilici sono diversi (**anidridi miste**) vanno citati entrambi in ordine alfabetico, se sono uguali (**anidridi simmetriche**) va citato l'unico gruppo presente.



Anidride etanoica

	Anidride metanoica (Anidride formica)
	Anidride etanoica metanoica
	Anidride etanoica (Anidride acetica)
	Anidride butanoica etanoica

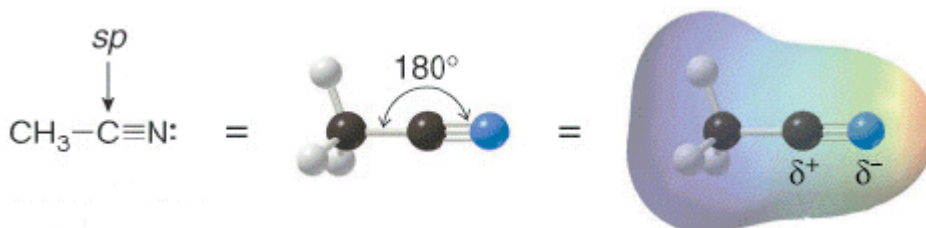
5. I **nitrili**, con struttura generale $R-C\equiv N$, usano la desinenza **-onitrile** e la radice della catena carboniosa più lunga contenente il gruppo ciano, contando nella catena anche l'atomo di carbonio del gruppo ciano. In alternativa vengono anche nominati come **cianuri alchilici**.



Etanonitrile
(Cianuro di metile)

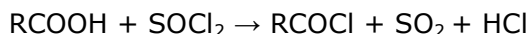
CH_3CN	Etanonitrile (Acetonitrile) (Cianuro di metile)
CH_3CH_2CN	propanonitrile (Cianuro di etile)

Il carbonio legato all'azoto è ibridato sp e presenta una parziale carica positiva (che lo espone ad attacchi nucleofili).



18.2 Reazioni dei cloruri acilici: Sostituzione Nucleofila Acilica

Come abbiamo già visto nel paragrafo dedicato alle reazioni degli acidi carbossilici i cloruri acilici si preparano per reazione di un acido carbossilico con il cloruro di tionile SOCl_2

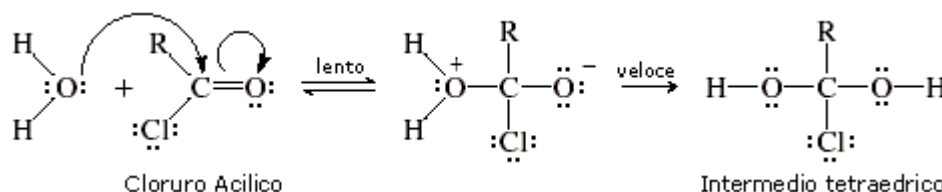


Si è già detto che il carbonile dei cloruri acilici è il meno stabile di tutti i derivati degli acidi carbossilici. Quindi, trattando un cloruro acilico con un opportuno nucleofilo, è possibile ottenere un qualsiasi altro derivato degli acidi carbossilici e, naturalmente, tramite idrolisi, anche l'acido carbossilico (anche se l'idrolisi dei cloruri acilici è di scarso interesse poiché in genere sono questi ultimi che vengono sintetizzati a partire dagli acidi carbossilici).

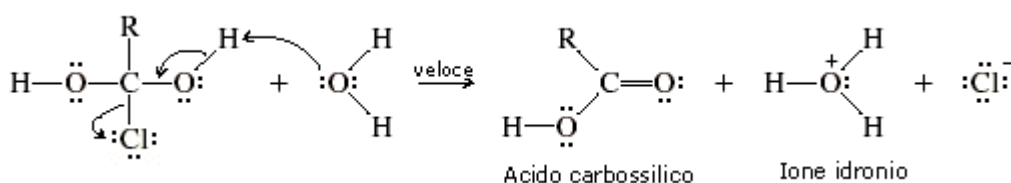
RCOCl Cloruro acilico	+	$\text{R}'\text{COOH}$ Acido carbossilico	\rightarrow	$\text{RCOOCOR}'$ Anidride	+	HCl
RCOCl Cloruro acilico	+	$\text{R}'\text{OH}$ Alcol	\rightarrow	RCOOR' Estere	+	HCl
RCOCl Cloruro acilico	+	NH_3 Ammoniaca	\rightarrow	RCONH_2 Ammide	+	HCl
RCOCl Cloruro acilico	+	$\text{R}'_2\text{NH}$ Ammina	\rightarrow	RCONR'_2 Ammide	+	HCl
RCOCl Cloruro acilico	+	H_2O Acqua	\rightarrow	RCOOH Acido carbossilico	+	HCl

Il meccanismo di tutte queste reazioni è analogo al meccanismo di idrolisi di un cloruro acilico (cambia solo il nucleofilo che attacca il carbonio carbonilico) ed avviene in due stadi.

1° stadio - L'acqua effettua un attacco nucleofilo al carbonio carbonilico. L'addizione nucleofila genera un intermedio tetraedrico (processo analogo all'idratazione di aldeidi e chetoni). L'intermedio tetraedrico presenta tre potenziali gruppi uscenti: due gruppi idrossido ed un atomo di Cloro.



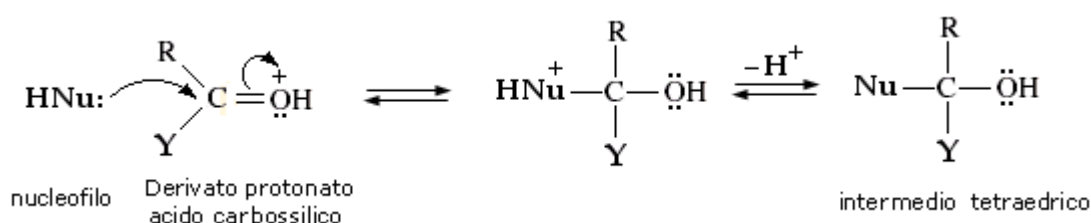
2° stadio - L'intermedio si dissocia. La perdita del Cloro è favorita rispetto all'idrossido. Il Cloro è meno basico rispetto all'idrossido e rappresenta in questo caso un miglio gruppo uscente. L'intermedio subisce una deidroalogenazione ristabilendo il gruppo carbonilico stabilizzato per risonanza.



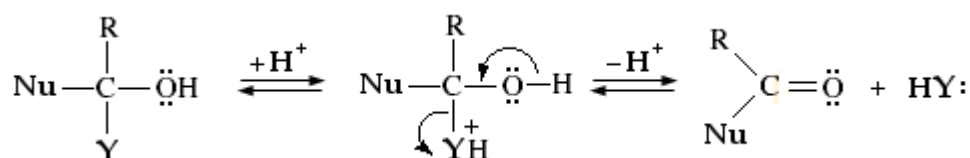
La sostituzione nucleofila nei cloruri acilici è più rapida che nei cloruri alchilici. Il carbonio ibridato sp^2 di un cloruro acilico è infatti stericamente meno ingombrato del carbonio ibridato sp^3 di un cloruro alchilico. Inoltre, a differenza dello stato di transizione di una $\text{S}_{\text{N}}2$ o dell'intermedio carbocationico di una $\text{S}_{\text{N}}1$, l'intermedio tetraedrico di una sostituzione nucleofila

acilica presenta una configurazione di legami più stabile ed è quindi caratterizzato da una minor energia di attivazione.

Come abbiamo già visto nel paragrafo relativo alle reazioni degli acidi carbossilici, la sostituzione nucleofila acilica può essere accelerata tramite catalisi acida. La formazione dell'intermedio tetraedrico è lo stadio critico (RDS) ed il catalizzatore acido è in grado di accelerarlo, protonando l'ossigeno carbonilico. La forma protonata di un derivato di un acido carbossilico è presente solo in piccole quantità, ma è molto elettrofila ed il reagente nucleofilo attacca il gruppo carbonilico protonato in modo molto più efficiente rispetto alla forma non protonata.

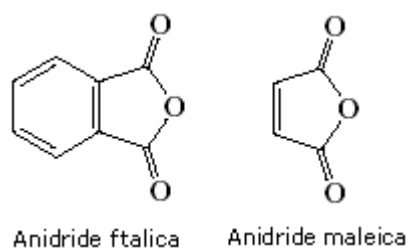


La catalisi acida attiva anche la dissociazione dell'intermedio tetraedrico nel secondo stadio. La protonazione del gruppo uscente gli permette di abbandonare infatti più facilmente l'intermedio tetraedrico sotto forma di molecola neutra.

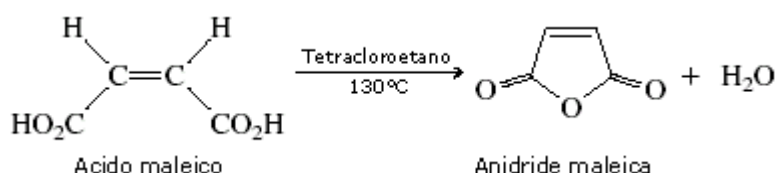


18.3 Sintesi delle anidridi cicliche

Le anidridi cicliche presentano il loro gruppo funzionale incorporato in un anello. Due importanti anidridi cicliche sono l'anidride ftalica e l'anidride maleica.



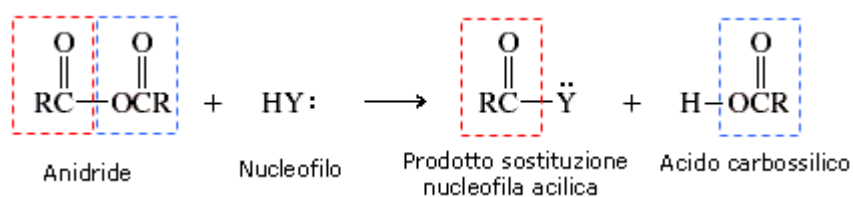
Le anidridi cicliche con anelli di 5 o 6 atomi possono essere preparate scaldando il corrispondente acido dicarbossilico in un solvente inerte.



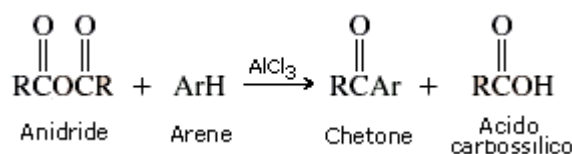
18.4 Reazioni delle anidridi

Le anidridi, sono, dopo i cloruri acilici, i derivati degli acidi carbossilici più reattivi. La sostituzione nucleofila in un'anidride comporta la rottura del legame tra l'Ossigeno ed uno dei

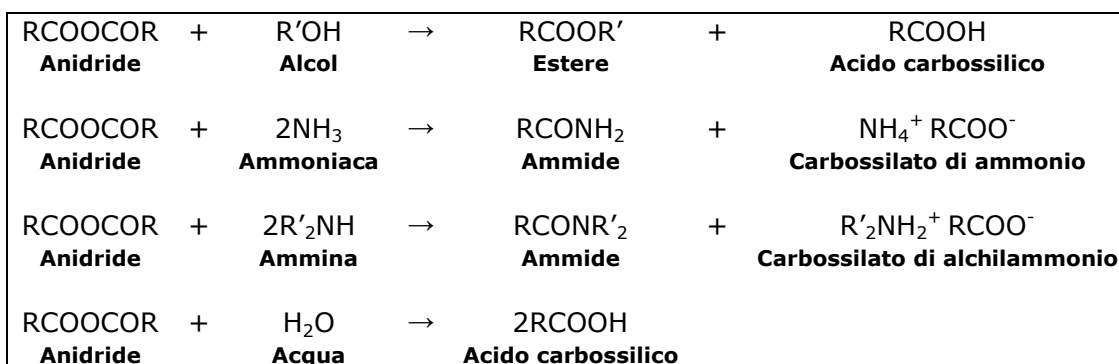
due gruppi carbonilici. Un gruppo acilico si lega al nucleofilo, mentre il resto della molecola genera un acido carbossilico.



Una reazione di questo tipo è l'**acilazione di Friedel-Crafts** (già vista nel paragrafo relativo alle reazioni del benzene), in cui, trattando un'anidride (o un cloruro acilico) con un acido di Lewis come il tricloruro di alluminio (AlCl₃) si ottiene un *catione acilico* (**ione acilio**), l'elettrofilo che dà luogo alla reazione di sostituzione sul benzene generando un fenilchetone.



Tramite la sostituzione nucleofila acilica le anidridi possono essere facilmente convertite in tutti gli altri derivati degli acidi carbossilici, ad eccezione dei cloruri acilici.

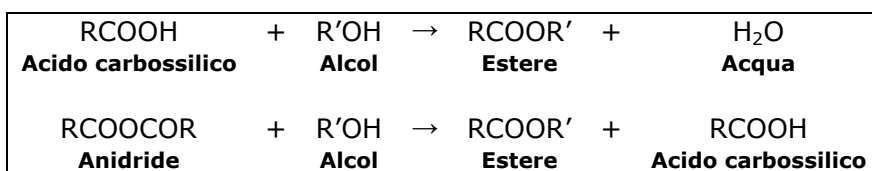


18.5 Sintesi degli esteri

Molti esteri sono presenti in natura. Quelli a minor peso molecolare sono abbastanza volatili ed odorosi, formando spesso composti che danno profumo a fiori e frutta e molecole che gli insetti utilizzano per comunicare (feromoni). Gli esteri del glicerolo (CH₂OH-CHOH-CH₂OH, un alcol triossidrilico) con gli acidi grassi costituiscono i **trigliceridi**, olii vegetali e grassi animali, di cui ci occuperemo nel capitolo dedicato ai **lipidi**. Gli esteri, con un momento di dipolo compreso tra 1,5 D e 2 D, sono debolmente polari. Ciò consente loro di avere dei punti di ebollizione più elevati degli idrocarburi con pari peso molecolari. Mancando tuttavia di ponti idrogeno reciproci, hanno punti di ebollizione più bassi degli alcoli di pari peso molecolare. Gli esteri possono comunque accettare legami idrogeno da sostanze che presentano ossidrilici (alcoli, acqua etc) e questo conferisce agli esteri a minor peso molecolare una certa solubilità in acqua.

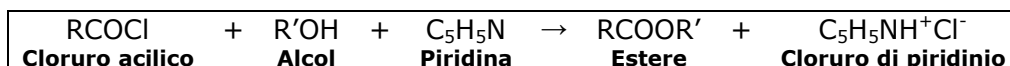
18.5.1 Esterificazione di Fischer

In presenza di un catalizzatore acido o basico gli acidi carbossilici (e le anidridi) reagiscono con gli alcoli per dare esteri ed acqua (vedi §13.5.6 §17.3.1)



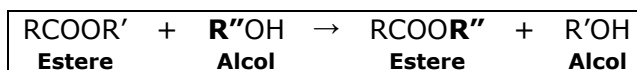
18.5.2 Sostituzione nucleofila dei cloruri acilici

In presenza di una base debole, tipicamente la piridina, i cloruri acilici reagiscono con gli alcoli per dare esteri e cloruro di piridinio.



18.5.3 Transesterificazione

Una transesterificazione è una reazione in cui un alcol sposta un altro alcol da un estere.

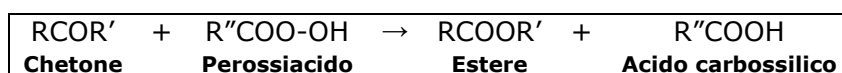


La transesterificazione è catalizzata sia dagli acidi che dalle basi. Il meccanismo della reazione è quello già visto per l'esterificazione.

Si tratta di una reazione di equilibrio e per spostare l'equilibrio verso i prodotti è necessario lavorare in presenza di un eccesso dell'alcol di cui si vuole ottenere l'estere oppure allontanare uno dei prodotti di reazione.

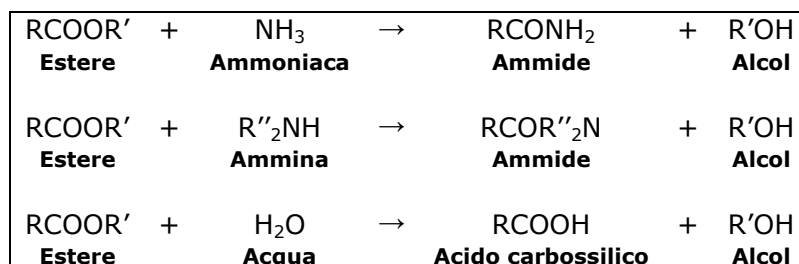
18.5.4 Ossidazione di Baeyer-Villiger dei chetoni

I chetoni reagiscono con i perossiacidi per dare esteri ed acidi carbossilici. La reazione avviene con migrazione dal Carbonio all'Ossigeno del gruppo R chetonico più sostituito (vedi § 16.3.9).



18.6 Reazioni degli esteri

Gli esteri sono meno reattivi dei cloruri acilici e delle anidridi nei confronti della sostituzione nucleofila acilica. In pratica possono essere convertiti in ammidi ed idrolizzati.



L'idrolisi degli esteri è una delle reazioni più studiate e rappresenta uno dei meccanismi di sostituzione nucleofila acilica meglio compresi. Gli esteri sono relativamente stabili in soluzione acquosa neutra, ma subiscono idrolisi in presenza di acidi o basi forti.

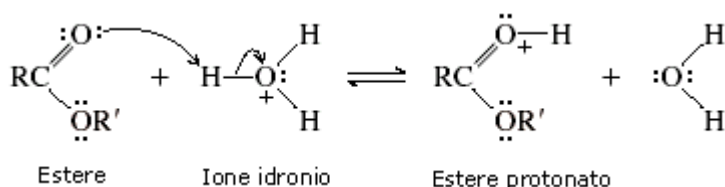
18.6.1 Idrolisi acido-catalizzata

L'idrolisi di un estere in una soluzione acquosa acida diluita è la reazione opposta dell'esterificazione di Fischer.

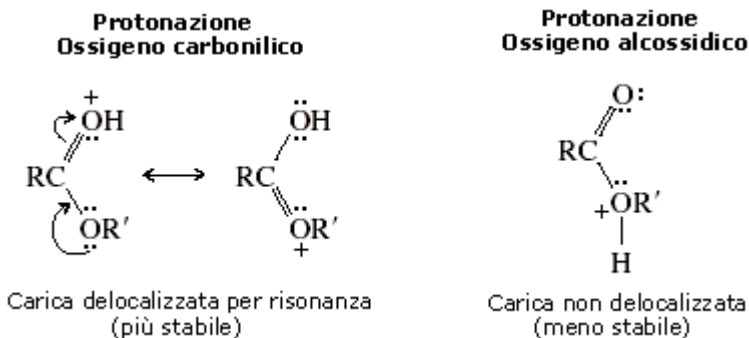
Se l'obiettivo è l'esterificazione, l'acqua viene rimossa dalla miscela di reazione per spostare l'equilibrio verso la formazione dell'estere. Se l'obiettivo è l'idrolisi, la reazione viene condotta in presenza di un mezzo molto diluito.

Il meccanismo di reazione, esattamente speculare rispetto all'esterificazione acido-catalizzata (vedi §13.5.6 §17.3.1), procede, come ogni altra sostituzione nucleofila acilica, in due stadi, ciascuno composto da tre passaggi. Nel primo stadio si forma l'intermedio tetraedrico, che si spezza nel secondo stadio.

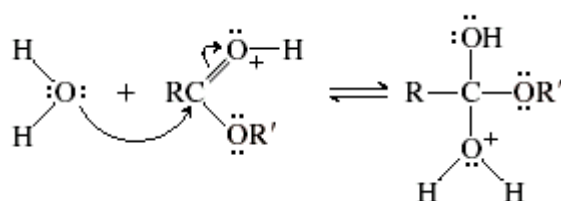
1° passaggio – Il catalizzatore protona l'ossigeno carbonilico dell'estere rendendo il carbonio carbonilico più elettrofilo e maggiormente sensibile ad un attacco nucleofilo. Il catione che si genera è stabilizzato per risonanza.



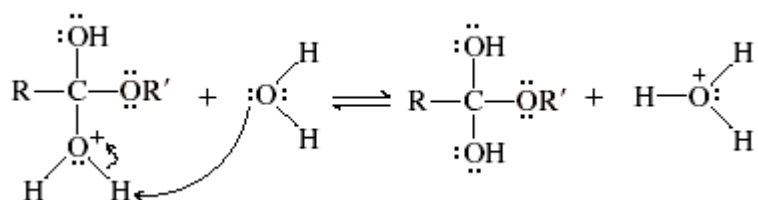
Si noti come il sito alternativo di protonazione, l'ossigeno alcossidico, genererebbe un catione meno stabile.



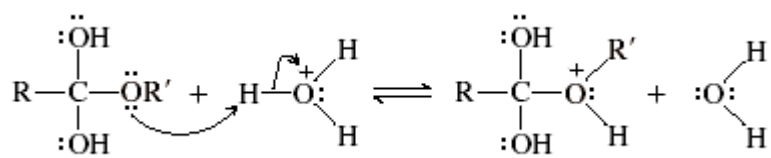
2° passaggio – Addizione nucleofila di una molecola d'acqua al carbonio carbonilico con formazione dell'intermedio tetraedrico protonato



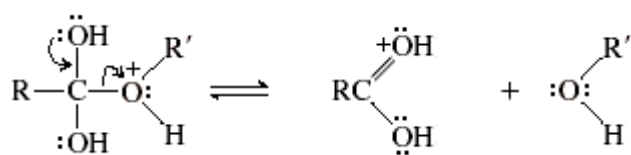
3° passaggio – Deprotonazione dell'intermedio tetraedrico per ridare il catalizzatore e l'intermedio tetraedrico neutro



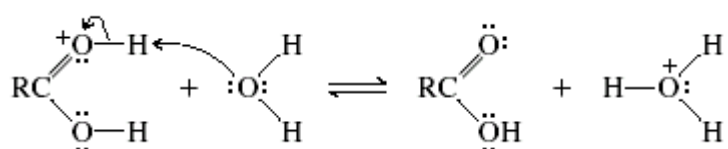
4° passaggio – Protonazione dell'ossigeno alcossidico dell'intermedio tetraedrico



5° passaggio – Dissociazione dell'intermedio in un alcol e in un acido carbossilico protonato

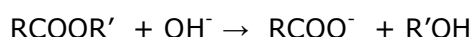


6° passaggio – Deprotonazione dell'acido carbossilico protonato



18.6.2 Idrolisi base-catalizzata (saponificazione)

A differenza dell'idrolisi acido-catalizzata, l'idrolisi degli esteri catalizzata da una base è irreversibile, poiché in ambiente basico l'acido carbossilico viene trasformato nell'anione carbossilato, incapace di dare una sostituzione nucleofila acilica con l'alcol.



Per ottenere l'acido carbossilico mediante un'idrolisi base-catalizzata è necessario acidificare i prodotti di reazione. L'acidificazione converte il carbossilato nell'acido carbossilico.

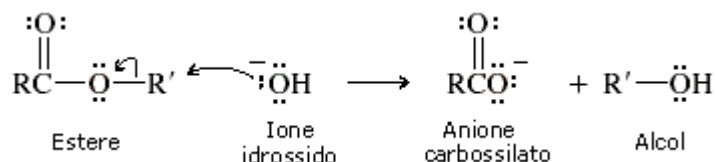
I vecchi procedimenti di saponificazione sono un esempio di idrolisi base-catalizzata degli esteri. Un tempo la **saponificazione** consisteva nello scaldare insieme grasso animale con cenere vegetale. I grassi animali sono ricchi di trigliceridi, triesteri del glicerolo ed acidi carbossilici saturi a lunga catena (acidi grassi), mentre la cenere vegetale contiene carbonato di potassio (K_2CO_3). L'idrolisi in ambiente basico (l'anione carbonato è la base coniugata di un acido debole) dei grassi liberava gli acidi grassi sotto forma di carbossilati di potassio a lunga catena (saponi).

La reazione di idrolisi base-catalizzata degli esteri segue una cinetica di secondo ordine. La velocità di reazione dipende infatti sia dalla concentrazione dell'estere che della base

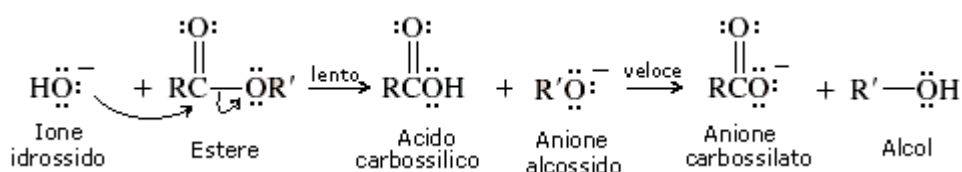
$$v = k[\text{estere}][\text{base}]$$

Ciò significa che sia l'estere che la base sono coinvolti nello stadio critico (RDS). Due meccanismi S_N2 alternativi sono compatibili con una cinetica di secondo ordine di questo tipo:

- una scissione ossigeno-alchile, in cui lo ione idrossido (la base) attacca il gruppo alchilico dell'estere e viene spezzato il legame tra il gruppo alchilico e l'ossigeno. Si forma l'anione carbossilato e l'alcol



- una scissione ossigeno-acile, in cui lo ione idrossido attacca il carbonio carbonilico e viene spezzato il legame tra il gruppo acilico e l'ossigeno. Si forma l'acido carbossilico e lo ione alcossido che poi, rapidamente, si scambiano un protone (gli acidi carbossilici sono acidi più forti degli alcoli).

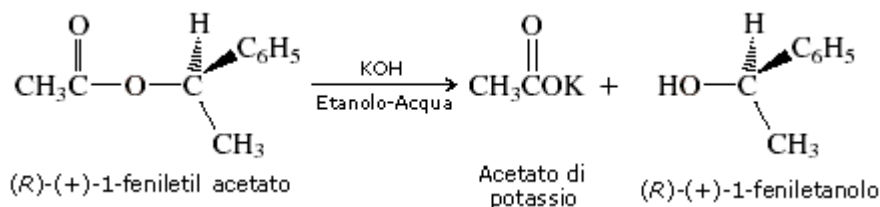


Diversi dati sperimentali hanno confermato la correttezza della seconda ipotesi.

L'idrolisi base-catalizzata degli esteri avviene tramite una **scissione ossigeno-acile**.

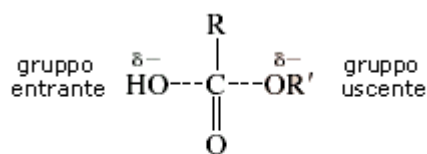
Marcando, ad esempio, con O-18 il gruppo alcossido dell'estere si trova che è solo l'alcol ad essere radioattivo e non il carbossilato. Il legame tra il gruppo alchilico e l'ossigeno non si spezza e l'ossigeno alcossidico viene trattenuto dall'alcol.

Ad una conclusione analoga si perviene con studi stereochimici. La saponificazione di esteri di alcoli otticamente attivi avviene con **ritenzione di configurazione**. Affinchè ciò avvenga nessuno dei legami con il carbonio asimmetrico dell'alcol (stereocentro) deve rompersi durante la reazione.



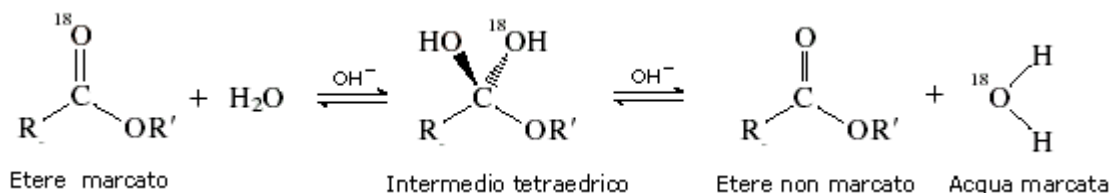
Se, nell'esempio precedente, la reazione avvenisse attraverso una scissione ossigeno alchile, si avrebbe una inversione di configurazione e si otterrebbe l'(S)-(-)-1-feniletanolo.

Una volta appurato che l'idrossido attacca il carbonio carbonilico rimane da stabilire se la reazione procede attraverso un meccanismo concertato o attraverso la formazione di un composto intermedio. Con un meccanismo concertato la scissione del legame Ossigeno-acile avverrebbe contemporaneamente all'attacco dell'idrossido al carbonio carbonilico con formazione del nuovo legame.



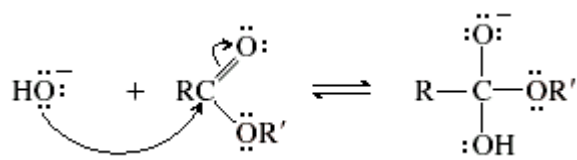
Stato di transizione per un meccanismo concertato

Marcando il gruppo carbonilico dell'estere con O-18 si è potuto dimostrare che la reazione avviene con formazione di un intermedio tetraedrico (in modo analogo a quanto avviene nell'idrolisi acido-catalizzata) e non attraverso un meccanismo concertato. Prelevando dei campioni a reazione non ancora conclusa si trova infatti che parte dell'etere non è più radioattivo, mentre diventa radioattiva l'acqua. Ciò implica che durante la reazione si formi un intermedio con il quale l'etere è in equilibrio.

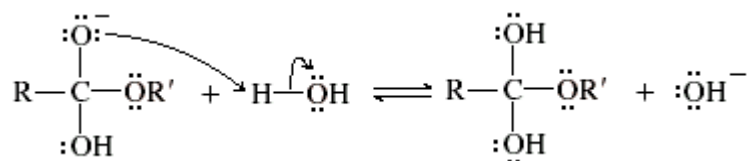


Il meccanismo accettato per l'idrolisi base-catalizzata degli esteri è dunque il seguente

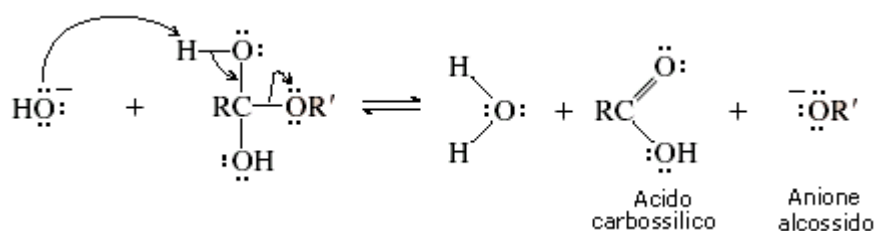
1° passaggio - Addizione nucleofila dello ione idrossido al carbonio carbonilico dell'estere con formazione di un intermedio anionico tetraedrico. È lo stadio più lento che determina la velocità complessiva della reazione (RDS).



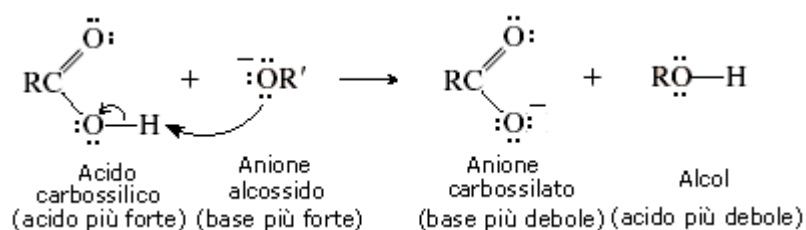
2° passaggio - L'acqua cede un protone all'intermedio tetraedrico anionico rendendolo neutro



3° passaggio - Dissociazione dell'intermedio tetraedrico



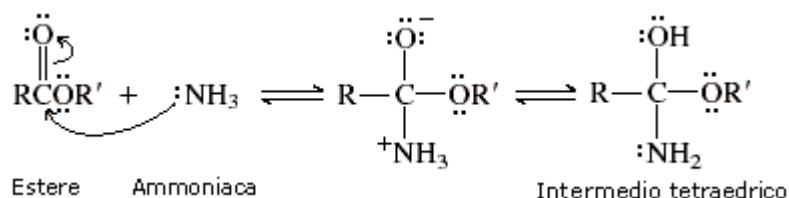
4° passaggio - Reazione irreversibile acido-base con trasferimento di un protone dall'acido carbossilico all'anione alcossido.



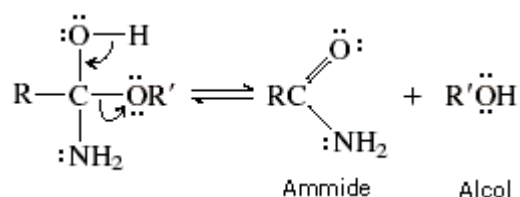
18.6.3 Reazione con ammoniaca ed ammine

Gli esteri reagiscono con ammoniaca (**ammonolisi**) ed ammine primarie (RNH₂) e secondarie (R₂NH) per dare ammidi. Le ammine terziarie (R₃N) non reagiscono poiché non presentano un atomo di idrogeno che possa essere sostituito dal gruppo acilico. La reazione avviene tramite una sostituzione nucleofila acilica che segue lo stesso meccanismo già visto in precedenza:

1. formazione dell'intermedio tetraedrico

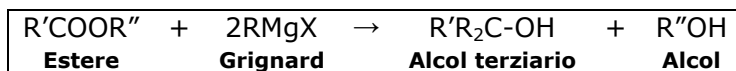


2. dissociazione dell'intermedio tetraedrico



18.6.4 Reazione con reattivi di Grignard

Gli esteri reagiscono con due equivalenti di un reattivo di Grignard per dare alcoli terziari. Due dei gruppi alchilici legati all'alcol terziario che si forma provengono dal reattivo di Grignard (vedi §13.2.3).



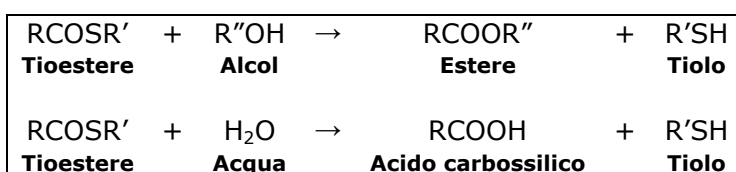
18.6.5 Riduzione con Litio Alluminio Idruro

Gli esteri possono essere ridotti per idrogenazione catalitica (usando idrogeno molecolare) o per azione di energici riducenti come il Litio Alluminio Idruro. La riduzione libera l'alcol di cui è formato l'estere e genera un alcol primario, che deriva dalla parte acida dell'estere (gruppo acilico). (vedi §13.2.8).



18.7 Tioesteri

I tioesteri (RCOSR') sono soggetti alle stesse reazioni degli esteri e con il medesimo meccanismo. La sostituzione nucleofila acilica di un tioestere genera un **tioalo**.

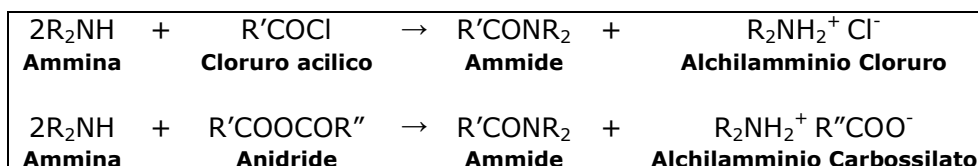


Il legame C-S di un tioestere è relativamente lungo, circa 180 pm, e la delocalizzazione del doppietto elettronico solitario dello zolfo sull'orbitale π del gruppo carbonilico è quindi meno efficace di quanto avviene negli esteri. Le reazioni di sostituzione nucleofila acilica nei tioesteri risultano pertanto più rapide rispetto agli esteri.

18.8 Sintesi delle ammidi

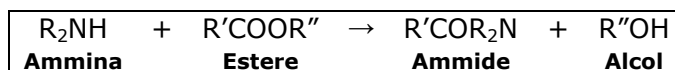
Le ammidi vengono rapidamente sintetizzate per acilazione di ammoniaca o di ammine con cloruri acilici, anidridi o esteri.

Nelle reazioni con cloruri acilici e anidridi sono necessari due equivalenti di ammine. Una molecola di ammina si comporta da nucleofila, l'altra da base di Brønsted

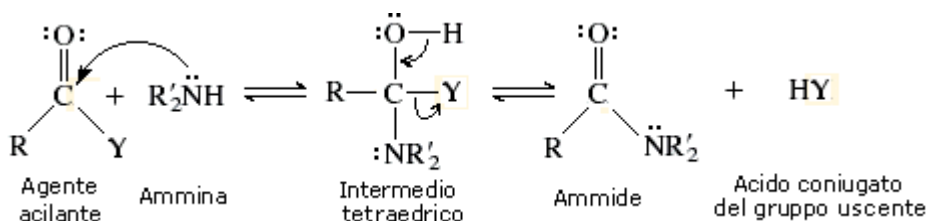


È possibile utilizzare un solo equivalente di ammina se è presente una qualche altra base, come l'idrossido di sodio, che reagisca con l'acido cloridrico o con l'acido carbossilico che si formano.

Gli esteri e le ammine reagiscono invece in rapporto di 1:1. Durante la reazione non si liberano acidi (ma un alcol) e quindi non è necessaria nessuna altra base.



Tutte queste reazioni procedono, al solito, attraverso un'addizione nucleofila dell'ammina al carbonio carbonilico e successiva dissociazione dell'intermedio tetraedrico.

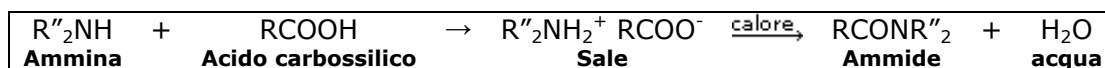


Essendo il gruppo carbonilico di un'amamide particolarmente stabile, le ammidi si formano rapidamente e con buona resa da tutti gli altri derivati degli acidi carbossilici.

18.8.1 Reazione degli acidi carbossilici con ammine

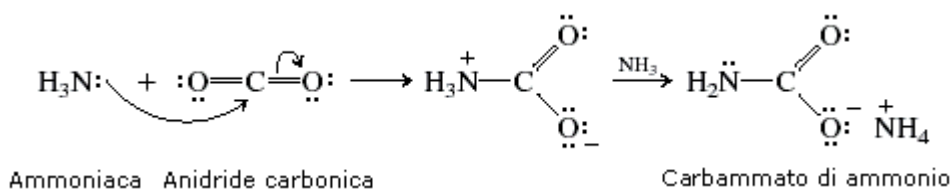
Le ammidi possono essere sintetizzate anche facendo reagire direttamente un acido carbossilico con un'ammina attraverso due passaggi.

Nel primo passaggio l'ammina e l'acido si combinano per dare un sale, un carbossilato di amminio. Il sale, sottoposto a riscaldamento, si disidrata per dare un'amamide.

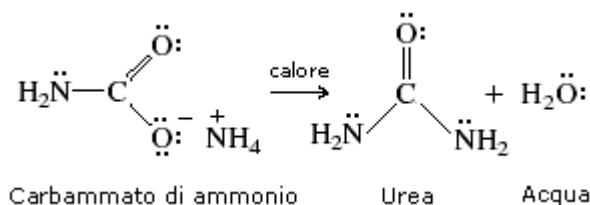


In pratica i due passaggi possono essere riuniti semplicemente riscaldando una soluzione contenente un acido carbossilico ed un'ammina.

Una reazione analoga è alla base della sintesi industriale dell'**urea**, in cui l'anidride carbonica e l'ammoniaca vengono riscaldate sotto pressione. Inizialmente si forma un carbammato di ammonio,

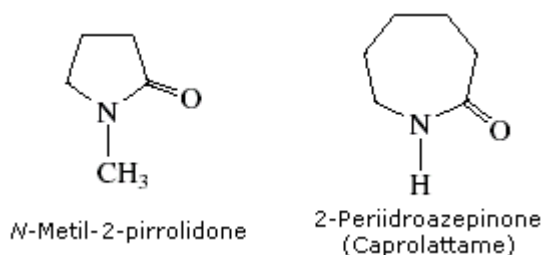


che, riscaldato, si disidrata ad urea.



18.8.2 Ammidi cicliche: lattami

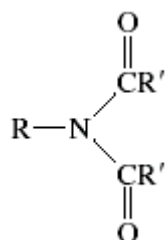
I **lattami** sono ammidi cicliche, analoghi ai lattoni (esteri ciclici). La maggior parte dei lattami sono noti con i loro nomi d'uso.



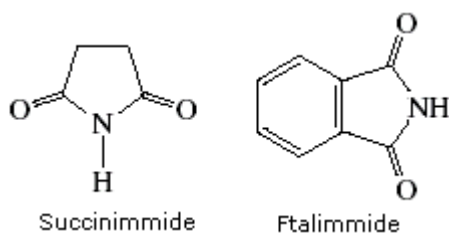
Come le ammidi sono più stabili degli esteri, così i lattami sono più stabili dei lattoni. Antibiotici come la penicillina e le cefalosporine sono β -lattami.

18.8.3 Immidi

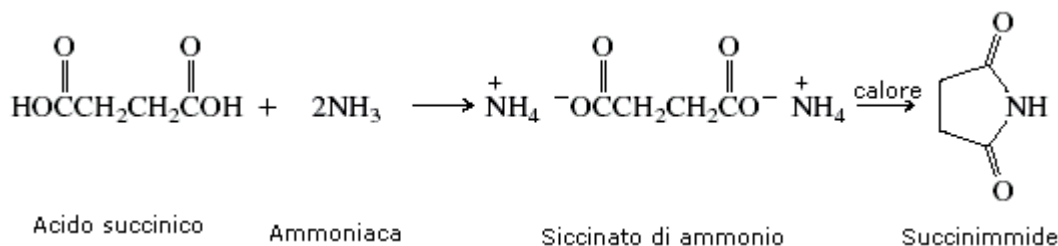
Le **immidi** sono composti che presentano due gruppi acilici legati ad un atomo di azoto.



Le più note sono cicliche

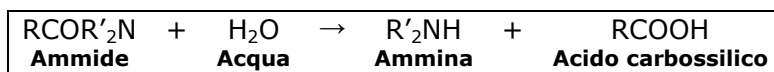


Le immidi cicliche possono essere sintetizzate riscaldando i Sali di ammonio di un acido bicarbossilico

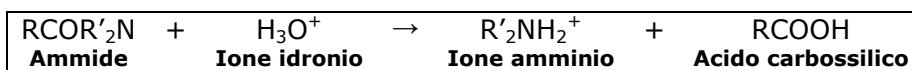


18.9 Reazioni delle ammidi

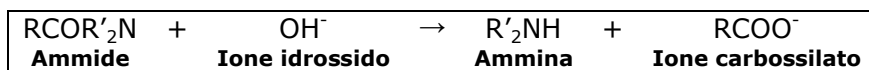
L'unico tipo di sostituzione nucleofila acilica che le ammidi danno è l'idrolisi. In soluzione acquosa sono abbastanza stabili ed idrolizzano solo in seguito a riscaldamento in presenza di acidi o basi forti. In teoria l'idrolisi di un'ammido dovrebbe produrre un'ammina ed un acido carbossilico.



Tuttavia in ambiente acido l'ammina che si forma è protonata ed è presente come ione amminio



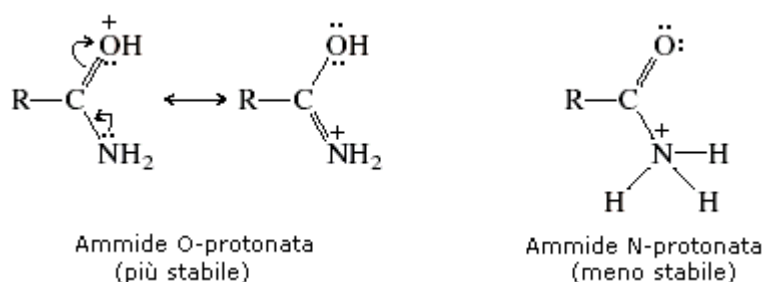
mentre in ambiente basico è l'acido carbossilico ad essere deprotonato e quindi presente come anione carbossilato



La reazione acido-base che si genera dopo la scissione idrolitica di un'ammido rende comunque la reazione irreversibile.

18.9.1 Idrolisi

Il meccanismo della reazione di idrolisi acido-catalizzata è analogo a quello degli altri derivati degli acidi carbossilici, come è stata descritta in dettaglio per gli esteri. L'ammido viene attivata nei confronti di un attacco nucleofilo attraverso la protonazione dell'ossigeno carbonilico. Il catione che si forma è stabilizzato per risonanza grazie alla delocalizzazione del doppietto elettronico solitario dell'azoto ed è più stabile rispetto al catione che si formerebbe se fosse protonato l'azoto (la carica positiva rimane localizzata sull'azoto).



Una volta formatosi, l'intermedio O-protonato viene attaccato da una molecola d'acqua con formazione dell'intermedio tetraedrico protonato. Nel terzo passaggio l'intermedio tetraedrico protonato viene deprotonato da una molecola d'acqua.

Nel quarto passaggio l'intermedio tetraedrico viene N-protonato e successivamente si dissocia per dare ammoniaca e l'acido carbossilico protonato. Nel sesto passaggio avviene una reazione acido-base con trasferimento di un protone dall'acido carbossilico protonato all'ammoniaca e formazione dell'acido carbossilico e di uno ione ammonio.

Anche l'idrolisi base-catalizzata delle ammidi avviene con un meccanismo analogo a quello visto per gli esteri.

18.9.2 Riarrangiamento di Hofmann

Trattando ammidi del tipo RCONH_2 con Bromo (Br_2) in ambiente basico, si ottengono ammine secondo la reazione



dove R può essere alchilico o arilico.

Il meccanismo della reazione si articola in 3 stadi, ciascuno costituito di due passaggi.

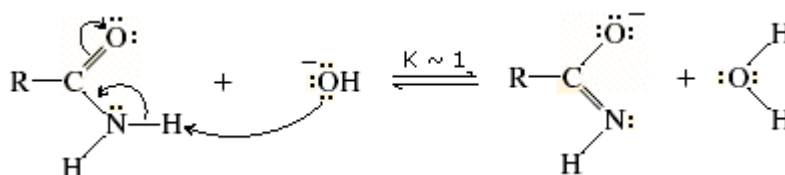
1° stadio – formazione di un intermedio N-bromoamidico

2° stadio – Riarrangiamento dell'intermedio N-bromoamidico in isocianato

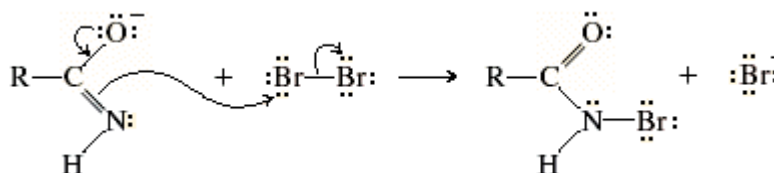
3° stadio – idrolisi dell'isocianato

Vediamo nel dettaglio i 6 passaggi.

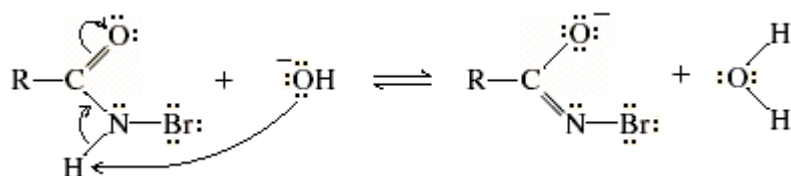
1° passaggio – Deprotonazione dall'ammido da parte di uno ione idrossido con formazione della base coniugata dell'ammido. Poiché le ammidi del tipo RCONH_2 presentano un'acidità comparabile a quella dell'acqua, l'equilibrio di Brønsted di questa reazione acido-base presenta una $K \sim 1$. La base coniugata dell'ammido è stabilizzata dalla delocalizzazione elettronica allo stesso modo di uno ione enolato



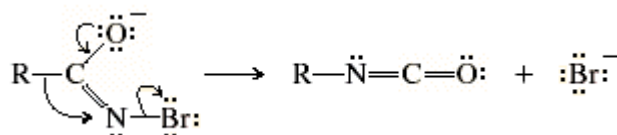
2° passaggio – La base coniugata dell'ammido reagisce con il Bromo per dare l'intermedio N-bromoamidico.



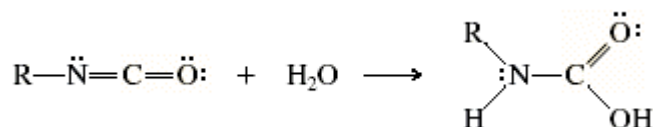
3° passaggio – Deprotonazione dell'intermedio N-bromoamidico. L'effetto elettronattrattore del bromo sull'azoto rinforza quello del gruppo carbonilico rendendo l'azoto ancora più acido (il protone si libera più facilmente).



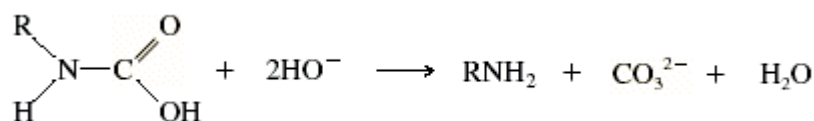
4° passaggio - Riarrangiamento della base coniugata dell'intermedio *N*-bromoammidico. Il gruppo R migra dal Carbonio all'Azoto ed il bromuro viene rilasciato dall'azoto come gruppo uscente. Si genera un *N*-alchilisocianato



5° passaggio - Inizia l'idrolisi dell'isocianato grazie all'addizione base-catalizzata di acqua con formazione di un acido *N*-alchilcarbammico. L'atomo di carbonio si trova tra due elementi molto elettronegativi ed è quindi sede di una parziale carica positiva ed un buon punto di attacco per un nucleofilo

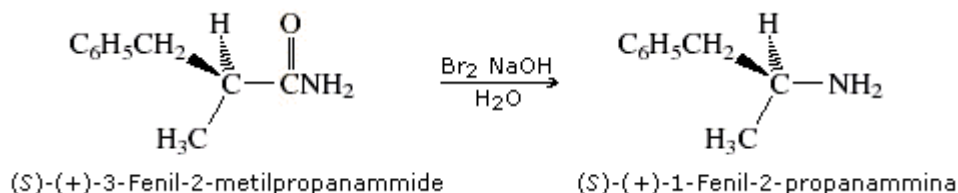


6° passaggio - L'acido *N*-alchilcarbammico è instabile e si dissocia in un'ammina e anidride carbonica (CO₂). Quest'ultima viene convertita nell'anione carbonato dalla base



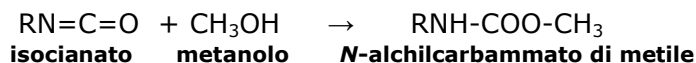
Tra i diversi dati sperimentali che hanno permesso di ricostruire il precedente meccanismo di reazione, riportiamo i seguenti tre:

- Solo le ammidi del tipo RCONH₂ riarrangiano. L'Azoto ammidico deve possedere due idrogeni, poiché uno deve essere sostituito dal Bromo, mentre il secondo deve essere eliminato per consentire il riarrangiamento. Le ammidi del tipo RCONHR' formano l'intermedio bromo-sostituito, ma non riarrangiano.
- Il riarrangiamento procede con ritenzione di configurazione. Se il gruppo R che migra è chirale, dopo la migrazione mantiene inalterata la sua configurazione. Il nuovo legame C-N si forma dallo stesso lato in cui si è spezzato il legame C-C del Carbonio che migra. Probabilmente il processo di formazione e di rottura dei due legami avviene contemporaneamente, in modo cioè concertato.



- Gli isocianati sono intermedi di reazione. Infatti se la reazione viene condotta in metanolo contenente metossido di sodio (invece che idrossido di sodio), il prodotto che si forma è un **carbammato**. I carbammati (o **uretani**) sono esteri dell'acido

carbammico (H₂NCOOH) e sono relativamente stabili (a differenza dell'acido alchilcarbammico che si dissocia generando una ammina). I carbammati si formano per addizione di alcoli agli isocianati.



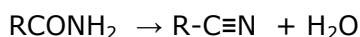
Il riarrangiamento di Hofmann è un metodo di sintesi relativamente semplice che permette di ottenere delle ammine che sono difficili da preparare con altri metodi.

18.10 Sintesi dei nitrili

I nitrili sono composti caratterizzati dal gruppo funzionale **ciano** (-C≡N).

18.10.1 Disidratazione ammidi

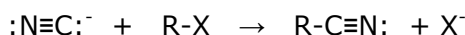
Sia i nitrili alchilici (R-C≡N) che quelli arilici (Ar-C≡N) possono essere facilmente ottenuti per disidratazione delle ammidi.



Tra i reagenti comunemente utilizzati per effettuare la reazione vi è il composto P₄O₁₀, noto come Pentossido di Fosforo, poiché un tempo si pensava che avesse formula P₂O₅. Il pentossido di fosforo è l'anidride dell'acido fosforico e viene utilizzato in molte reazioni come agente disidratante.

18.10.2 Sostituzione nucleofila degli alogenuri alchilici

L'anione cianuro (CN⁻) è un buon nucleofilo e reagisce con gli alogenuri alchilici per dare nitrili.



La reazione è una S_N2 ed è limitata agli alogenuri alchilici primari e secondari. Gli alogenuri alchilici terziari subiscono eliminazione, mentre quelli arilici e vinilici non reagiscono.

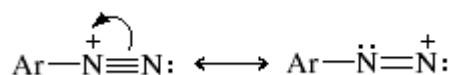
18.10.3 Sintesi di cianidrine

L'addizione di acido cianidrico ad una aldeide o ad un chetone genera una **cianidrina**, un composto in cui un gruppo ossidrilico (-OH) ed un gruppo ciano (o nitrile -C≡N) sono legati al medesimo atomo di carbonio.

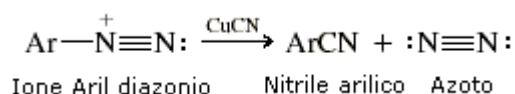


18.10.4 Sostituzione nucleofila dei Sali di diazonio arilici

I Sali di diazonio sono composti aromatici che contengono il catione diazonio



Trattando i Sali di diazonio con cianuro di rame(I) si ottengono dei cianuri arilici.



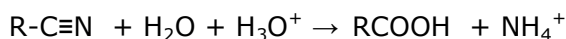
Le reazioni che utilizzano Sali di rame (I) per sostituire l'azoto nei Sali di diazonio sono note come **reazioni di Sandmeyer** e verranno trattate con maggior dettaglio nel capitolo dedicato alle ammine.

18.11 Reazioni dei nitrili

I nitrili possono essere classificati come derivati degli acidi carbossilici perché possono essere convertiti in acidi carbossilici tramite idrolisi.

18.11.1 Idrolisi

Le condizioni richieste per l'idrolisi dei nitrili sono analoghe a quelle viste per l'idrolisi delle ammidi: riscaldamento per alcune ore in soluzione acquosa acida o basica. Come per le ammidi, anche l'idrolisi dei nitrili è irreversibile in ambiente acido o basico. L'idrolisi in ambiente acido genera un acido carbossilico e uno ione ammonio

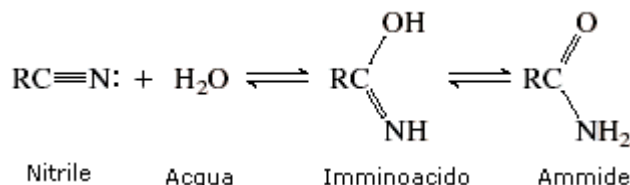


In ambiente basico lo ione idrossido strappa un idrogeno all'acido carbossilico. I prodotti dell'idrolisi sono un anione carbossilato ed ammoniaca

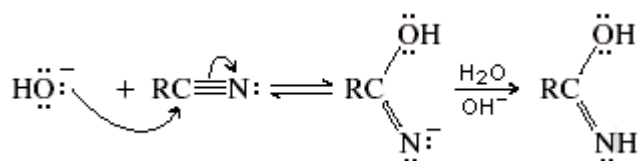


In questo caso, se si vuole isolare l'acido carbossilico, è necessario acidificare la soluzione.

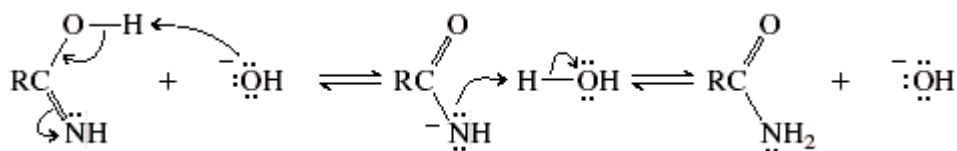
Durante l'idrolisi i nitrili vanno incontro ad una reazione di addizione nucleofila da parte di una molecola d'acqua che li trasforma in ammidi. Successivamente le ammidi idrolizzano come abbiamo già visto.



Nell'addizione nucleofila base-catalizzata di una molecola d'acqua, uno ione idrossido attacca il triplo legame C≡N, formando un imminoacido

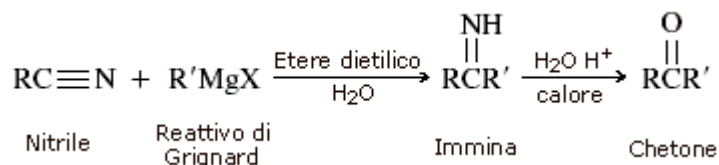


che successivamente viene trasformato in ammide



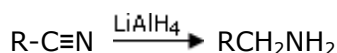
18.11.2 Addizione di reattivi di Grignard

Il triplo legame dei nitrili è meno reattivo del doppio legame del gruppo carbonilico di aldeidi e chetoni nei confronti dell'addizione nucleofila. Tuttavia nucleofili energici come i reattivi di Grignard possono sommarsi al triplo legame dei nitrili. L'immina che si forma dall'addizione nucleofila viene direttamente idrolizzata a chetone



18.11.3 Riduzione ad ammine primarie

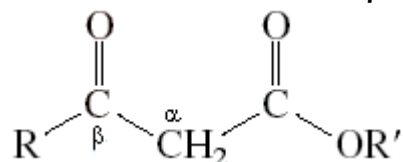
Trattati con riducenti energici come l'idruro di Litio e Alluminio, i nitrili si riducono ad ammine primarie



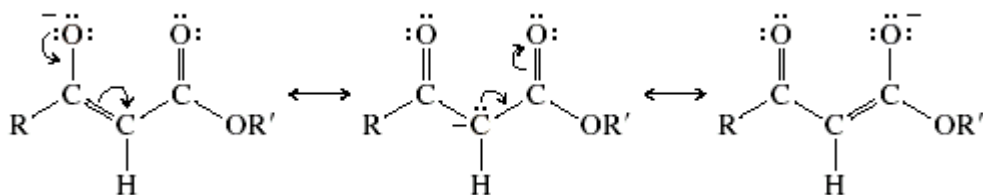
18.12 Enolati degli esteri

Abbiamo visto come gli anioni enolato, intermedi carbanionici che si generano nelle reazioni di aldeidi e chetoni che presentano idrogeni in alfa, sono importanti nucleofili utilizzabili per la sintesi di nuovi legami C-C.

Altrettanto importanti nelle sintesi organiche sono gli anioni enolato derivati dagli esteri. Particolarmente utili risultano gli anioni enolato derivati dai **β -chetoesteri**.

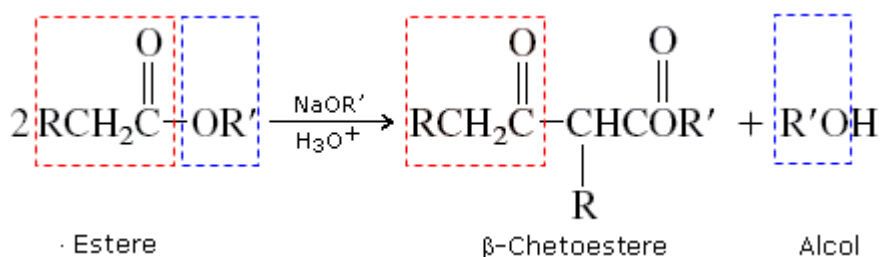


Nei β -chetoesteri il gruppo carbonilico chetonico è in posizione beta rispetto al carbonile del gruppo estereo. I protoni legati al carbonio alfa risultano relativamente acidi. Tipicamente i β -chetoesteri presentano costanti di dissociazione acida intorno a $K_a \sim 10^{-11}$ ($\text{p}K_a \sim 11$). Il carbonio alfa presenta infatti due gruppi chetonici adiacenti elettronattrattori che stabilizzano il carbanione che si forma per risonanza.



18.12.1 Sintesi dei β -chetoesteri: condensazione di Claisen

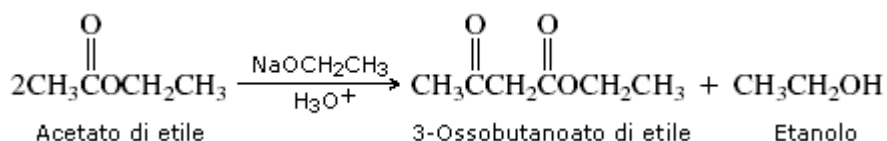
La condensazione di Claisen è il metodo principale per la preparazione dei β -chetoesteri. Trattando gli esteri con un alcossido (RO^-) essi vanno incontro ad una reazione di autocondensazione con formazione di un β -chetoestere ed un alcol. Deprotonato dall'alcossido l'estere genera un anione enolato che dà una sostituzione nucleofila acilica su di un'altra molecola del medesimo estere. Il gruppo alcossidico dell'estere ($-\text{OR}'$) viene sostituito da una molecola dell'intero estere.



La base da utilizzare è l'alcossido contenuto nella frazione alcolica dell'estere.

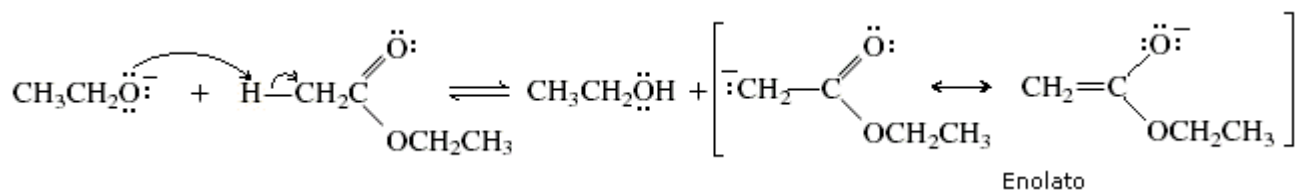
Se infatti si usa come base l'idrossido (OH^-) si otterrebbe una idrolisi base-catalizzata (saponificazione). Se si usa un alcossido generico si otterrebbe anche una transesterificazione con formazione anche di un β -chetoestere non desiderato. Utilizzando, invece, l'alcossido della funzione alcolica dell'estere non ci sono problemi, in quanto anche una transesterificazione produce sempre lo stesso estere.

Ad esempio, l'acetato di etile va trattato con etossido di sodio e si ottiene l'etil 3-ossobutanoato (o *etil acetoacetato* o *estere acetacetico*) ed etanolo

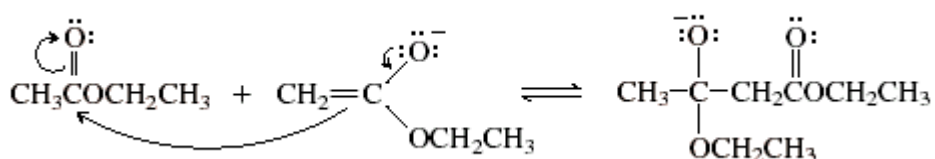


Il meccanismo della reazione è rappresentabile attraverso 5 passaggi di cui i primi due sono analoghi a quelli di una condensazione aldolica.

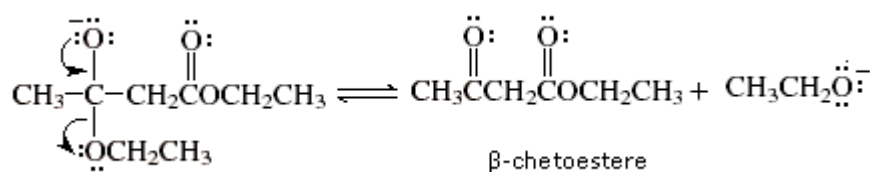
1° passaggio - L'etossido estrae un protone dal carbonio-alfa dell'estere per dare il corrispondente enolato (reazione acido-base. L'estere è un acido più debole ($\text{pK}_a \sim 22$) dell'etanolo ($\text{pK}_a = 16$) e quindi questo equilibrio è spostato verso sinistra)



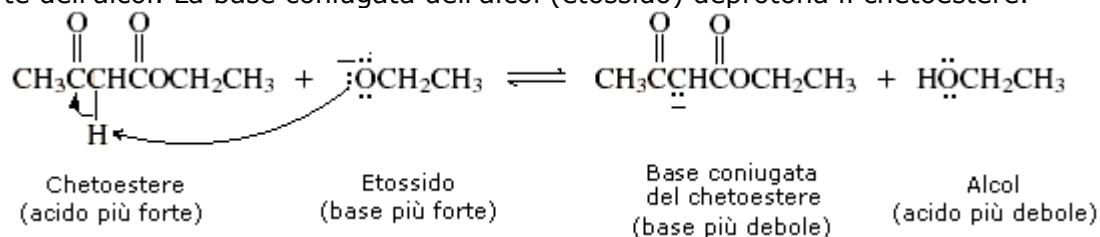
2° passaggio - Addizione nucleofila dell'enolato al gruppo carbonilico dell'estere neutro per dare l'intermedio tetraedrico anionico



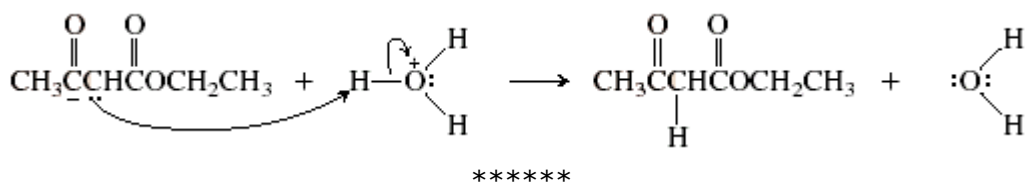
3° passaggio – Dissociazione dell'intermedio tetraedrico con formazione del un β-chetoestere



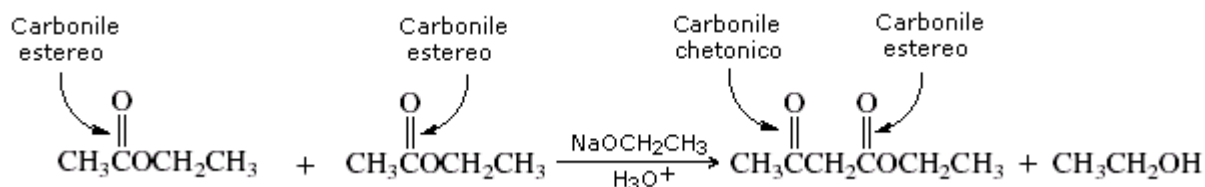
4° passaggio – Reazione acido-base tra il β-chetoestere e l'alcol. Il β-chetoestere è un acido più forte dell'alcol. La base coniugata dell'alcol (etossido) deprotona il chetoestere.



5° passaggio – Successiva acidificazione della miscela per poter eventualmente isolare la forma neutra del beta-chetoestere



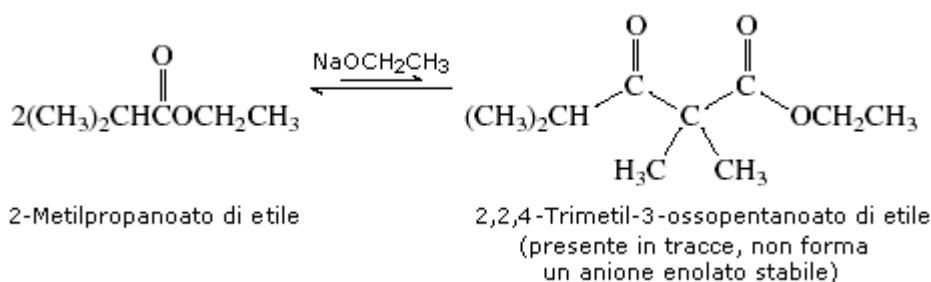
In generale, l'equilibrio rappresentato dalla somma dei primi tre passaggi non è favorevole alla sintesi del beta-chetoestere. I due esteri separati sono infatti più stabili dei due esteri condensati in un beta-chetoestere, poiché due gruppi carbonili esterei sono più stabili di uno estereo più un gruppo carbonilico chetonico.



Tuttavia, poiché nelle condizioni di reazione (basiche) il chetoestere si genera in forma deprotonata, come anione enolato molto stabile, l'equilibrio complessivo (passaggi 1-4) è spostato verso i prodotti di reazione.

Se ne deduce che se l'estere di partenza non è in grado di generare un enolato del chetoestere la reazione non avviene. Da questo punto di vista la condensazione di Claisen avviene solo per esteri del tipo RCH₂COOR', con almeno due idrogeni in alfa.

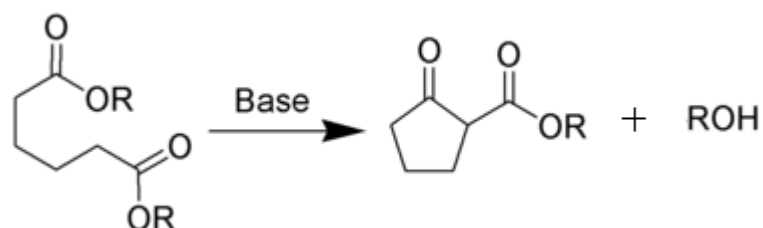
Un estere del tipo R₂CHCOOR' non dà condensazione di Claisen. O meglio, il β-chetoestere che si genera dai primi tre passaggi si forma in quantità trascurabili e l'equilibrio non viene spostato verso destra dal quarto passaggio poiché non si forma l'anione enolato.



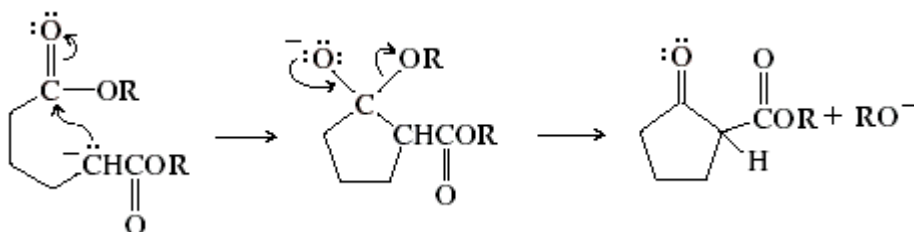
Come nella condensazione aldolica, anche nella condensazione di Claisen si genera un legame tra il carbonio-alfa di una molecola ed il carbonio carbonilico di un'altra.

18.12.2 Condensazione di Dieckmann (condensazione di Claisen intramolecolare)

Gli esteri degli acidi bicarbossilici (1,6 e 1,7 diesteri) possono andare incontro ad una condensazione di Claisen intramolecolare quando possono generare anelli a 5 o 6 termini.



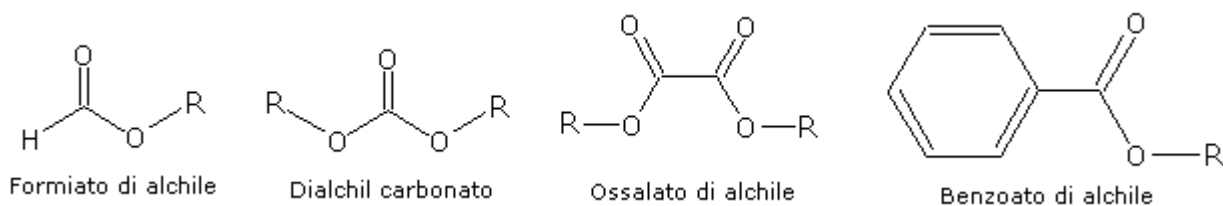
L'anione enolato che si forma in seguito alla deprotonazione del carbonio in posizione alfa rispetto ad un carbonile attacca l'altro carbonile.



18.12.3 Condensazione di Claisen incrociata

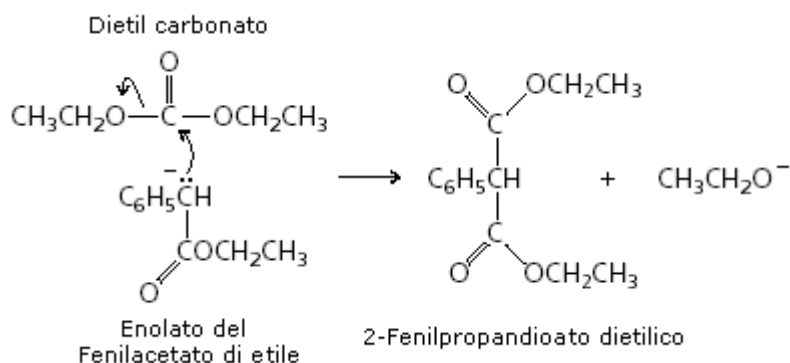
Analogamente a quanto avviene nella reazione aldolica incrociata, anche nella condensazione di Claisen incrociata si ha la formazione di un legame C-C tra il Carbonio- α di un estere ed il carbonio carbonilico di un altro estere. Anche in questo caso, per evitare la formazione di 4 prodotti, uno dei due esteri che reagiscono deve essere privo di idrogeni in alfa in modo da non dare ioni enolato.

Esteri di questo tipo sono



Per evitare l'autocondensazione dell'estere enolizzabile si utilizza in eccesso l'estere senza H_α .

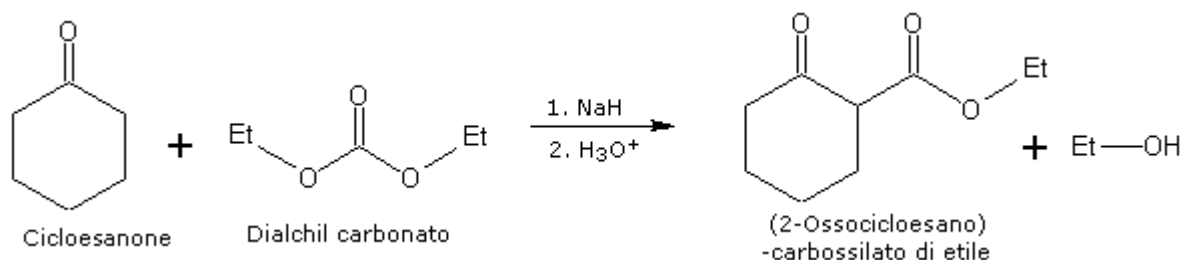
Facendo ad esempio reagire il Dietil carbonato (non enolizzabile) con il fenilacetato di etile (enolizzabile), la sostituzione nucleofila acilica sul Dietil carbonato da parte dell'enolato del Fenilacetato genera un solo β -chetoestere, il 2-Fenilpropandioato dietilico.



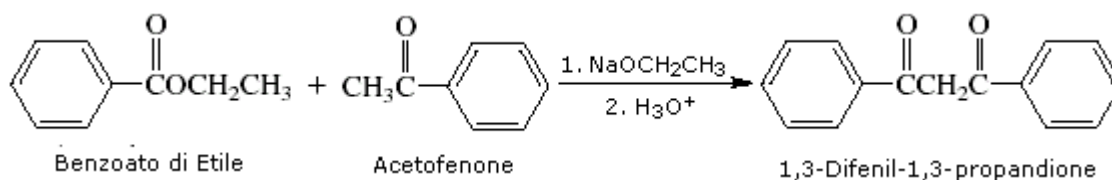
18.12.4 Acilazione di chetoni tramite esteri

In una reazione correlata alla condensazione incrociata di Claisen, un estere non enolizzabile è utilizzato come agente acilante nei confronti di un enolato di un chetone.

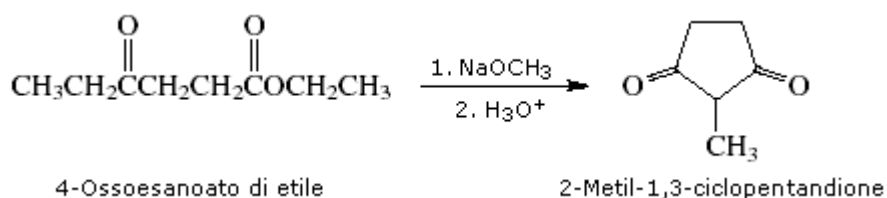
- Reagendo con Dietil carbonato, i chetoni vengono convertiti in β -chetoesteri. In questo tipo di reazione si usa spesso come base per l'enolizzazione del chetone l'idruro di sodio al posto dell'etossido di sodio



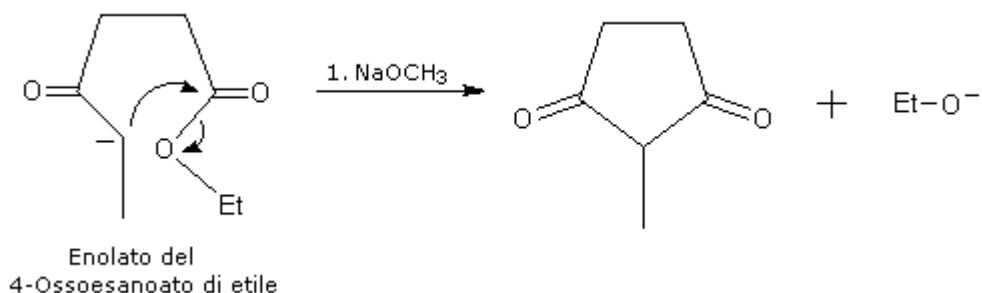
- Reagendo con acidi monocarbossilici non enolizzabili (come il Benzoato di etile), i chetoni vengono convertiti in β -dichetoni.



- Una acilazione intramolecolare di un chetoestere genera β -dichetoni ciclici quando si possono formare anelli a 5 o 6 termini.



Nell'esempio precedente, l'enolato si forma grazie alla perdita di un idrogeno in alfa rispetto al carbonile chetonico, con conseguente attacco intramolecolare al carbonio carbonilico estereo.



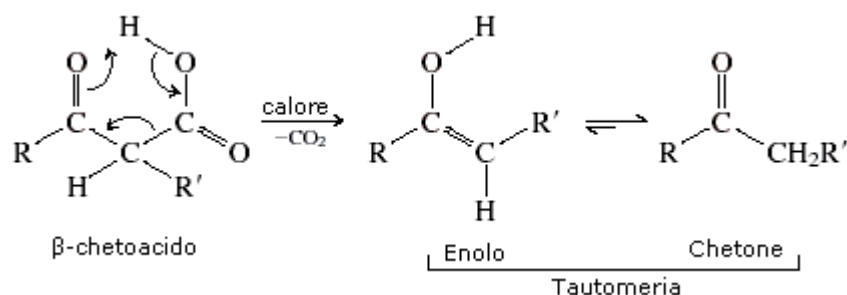
Si tenga presente che, sebbene i chetoni possano reagire con se stessi tramite una reazione aldolica di autocondensazione, l'equilibrio di tale reazione è molto spostato verso i reagenti. Inoltre l'acilazione di un enolato di un chetone genera dei prodotti (β -chetoesteri o β -dichetoni) che nelle condizioni di reazione (basiche), sono convertiti in enolati particolarmente stabili.

18.12.5 Sintesi di chetoni tramite β -chetoesteri

La formazione di nuovi legami C-C connessa alla sintesi di β -chetoesteri tramite le reazioni di Claisen e di Dickmann è largamente utilizzata in chimica organica. I β -chetoesteri possono infatti essere facilmente trasformati in altri composti organici.

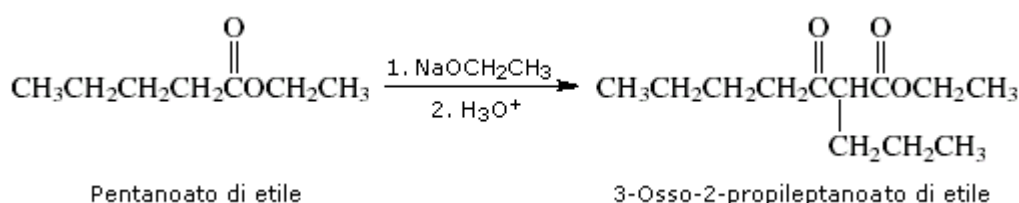
Una di queste reazioni trasforma un β -chetoestere in un chetone, sfruttando la facilità con cui il corrispondente β -chetoacido subisce decarbossilazione.

Un β -chetoacido (ma anche il suo anione carbossilato) perde infatti con estrema facilità il suo carbossile sotto forma di una molecola di anidride carbonica, trasformandosi in un chetone, attraverso una tautomeria cheto-enolica.

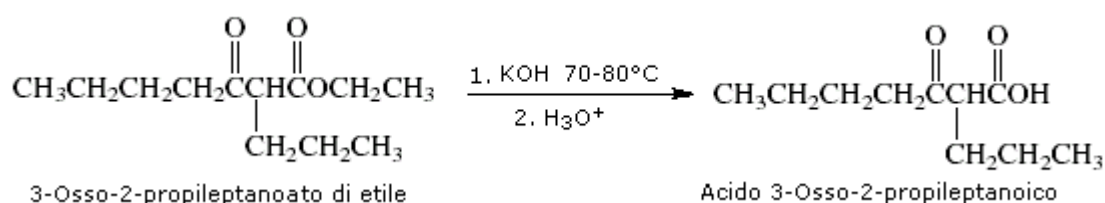


Il 5-nonanone può essere, ad esempio, preparato a partire dal Pentanoato di etile attraverso la seguente serie di reazioni

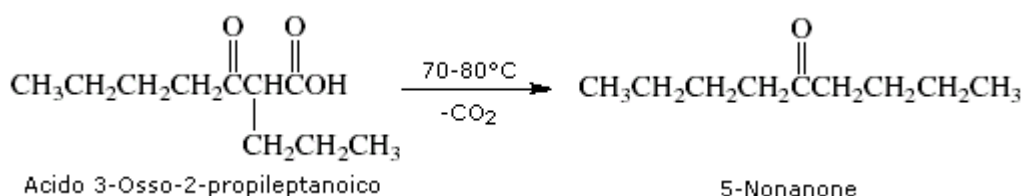
1. Sintesi del β -chetoestere tramite condensazione di Claisen



2. Idrolisi basica del β -chetoestere con formazione del β -chetocarbossilato e successiva acidificazione di quest'ultimo a β -chetoacido



3. Nelle condizioni di reazione il β -chetoacido non è isolabile poiché decarbossila non appena si forma generando il chetone



Le maggiori applicazioni dei β -chetoesteri nella sintesi organica seguono uno schema analogo (saponificazione dell'estere e decarbossilazione).

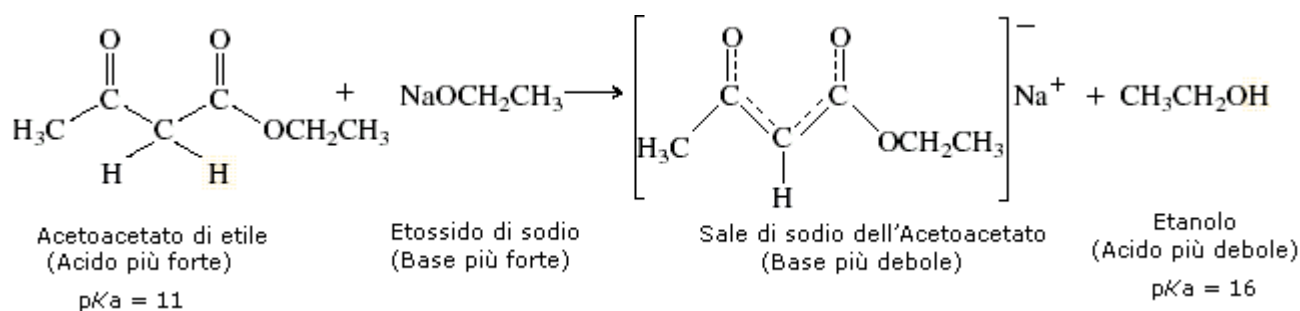
18.12.6 Sintesi acetacetica

L'acetoacetato di etile, che si ottiene tramite condensazione di Claisen dell'acetato di etile, possiede due caratteristiche che lo rendono un'importante composto di partenza per la sintesi dei chetoni:

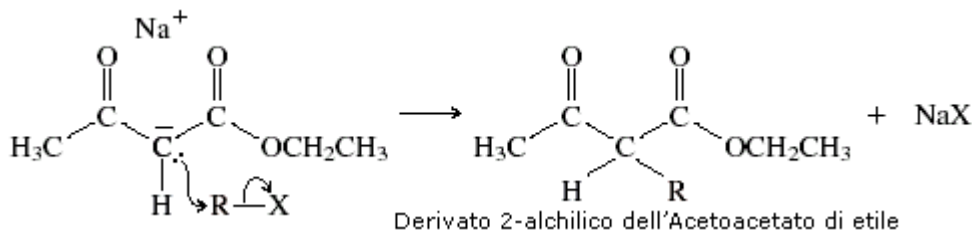
1. l'acidità dell'idrogeno in alfa
2. la facilità con cui l'acido acetacetico va incontro a decarbossilazione termica

Meccanismo di reazione della sintesi acetacetica

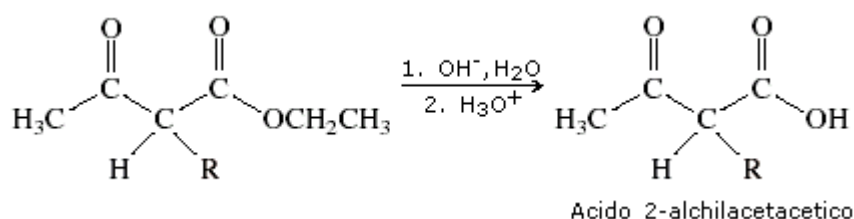
1° stadio - L'acetoacetato di etile è un acido più forte dell'etanolo e viene quindi quantitativamente convertito nel suo anione enolato se trattato con etossido di sodio in soluzione di etanolo.



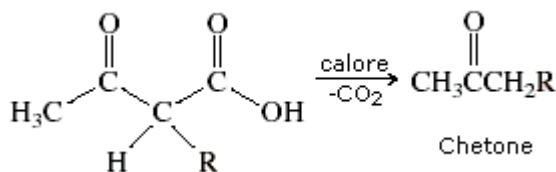
2° stadio - L'anione enolato prodotto dall'estrazione dell' H_{α} dall'acetoacetato di etile è nucleofilo. Aggiungendo quindi un alogenuro alchilico RX alla soluzione del sale di sodio dell'Acetoacetato di etile si avrà un'alchilazione del carbonio in alfa. Il nuovo legame C-C si forma attraverso una S_N2 . L'alogenuro alchilico non deve quindi essere stericamente ingombrato. Lavorano bene alogenuri primari, di metile e di allile. Gli alogenuri secondari danno basse rese. Gli alogenuri terziari danno reazione di eliminazione (vedi §7.2.2)



3° stadio - il β -chetoestere alchilato viene saponificato (idrolisi base-catalizzata) e l'anione carbossilato che si genera viene successivamente acidificato.



4° stadio - Decarbossilazione termica dell'acido con formazione dell'enolo che per tautomeria genera il chetone

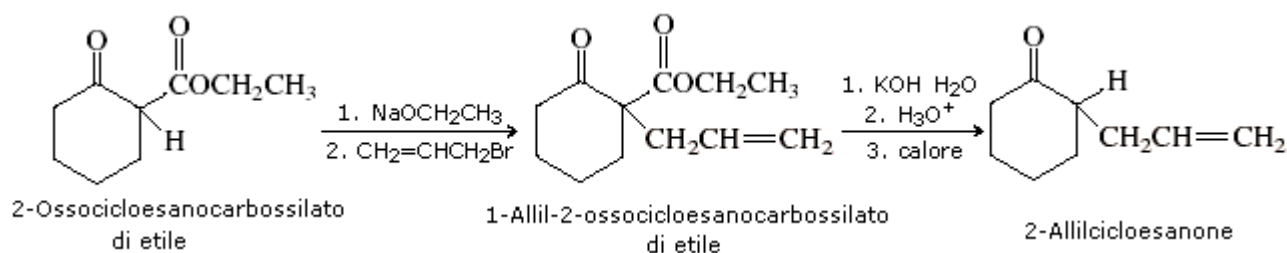


E' possibile sostituire entrambi gli idrogeni in alfa dell'estere acetacetico (**dialchilazione**) usando due equivalenti di alcossido. Tuttavia per effettuare la doppia sostituzione l'aggiunta del secondo equivalente di EtO^- deve avvenire prima della idrolisi dell'estere con NaOH, che è fondamentalmente una reazione irreversibile. Per effettuare una dialchilazione con R e R_1 diversi non è possibile inoltre utilizzare due equivalenti di base sin dall'inizio, poiché, anche se i due H metilenici sono equivalenti, quindi acidi allo stesso modo, la reazione potrebbe portare a percentuali diverse di doppi sostituiti.

La sintesi acetacetica rappresenta una procedura standard per la sintesi di chetoni, trasformando un alogenuro alchilico in un alchil-derivato dell'acetone.



E' evidente che lo schema di sintesi si adatta a qualsiasi β -chetoestere e non solo all'Acetoacetato di etile. Ad esempio



Ci si può domandare perché sintetizzare i chetoni partendo da un enolato di un β -chetoestere e non alchilare direttamente l'enolato di un chetone. Il fatto è che i β -chetoesteri sono più acidi dei chetoni. Essendo infatti i loro enolati più stabili (per risonanza) degli enolati dei chetoni, perdono con più facilità i loro idrogeni in alfa che possono essere sostituiti più facilmente. La maggior delocalizzazione che caratterizza gli enolati dei β -chetoesteri fa sì inoltre che essi siano meno basici degli enolati dei chetoni e risultano pertanto meno esposti, quando trattati con alogenuri alchilici, alla reazione di eliminazione (che compete con quella di sostituzione).

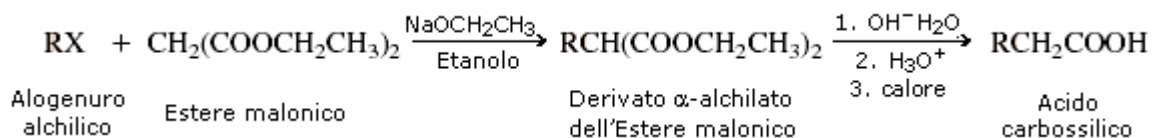
Gli enolati dei β -chetoesteri si definiscono *sinteticamente equivalenti* agli enolati dei chetoni, poiché possono essere utilizzati al loro posto per ottenere il medesimo prodotto di reazione. Ad esempio l'anione acetoacetato di etile è sinteticamente equivalente all'enolato dell'acetone.

18.12.7 Sintesi malonica

L'estere malonico (Diethyl malonato) ed altri β -diesteri sono composti di partenza versatili per la formazione di nuovi legami C—C per le stesse ragioni viste per l'estere acetoacetico:

1. acidità H_{α} metilenici
2. nucleofilicità dell'anione enolato risultante dalla deprotonazione del C_{α}
3. facilità di idrolisi dell'estere e rapida decarbossilazione del risultante acido β -dicarbossilico

Con la sintesi malonica si preparano acidi acetici mono- e di-sostituiti. Il meccanismo è del tutto analogo a quello della sintesi acetacetica e può essere così riassunto:

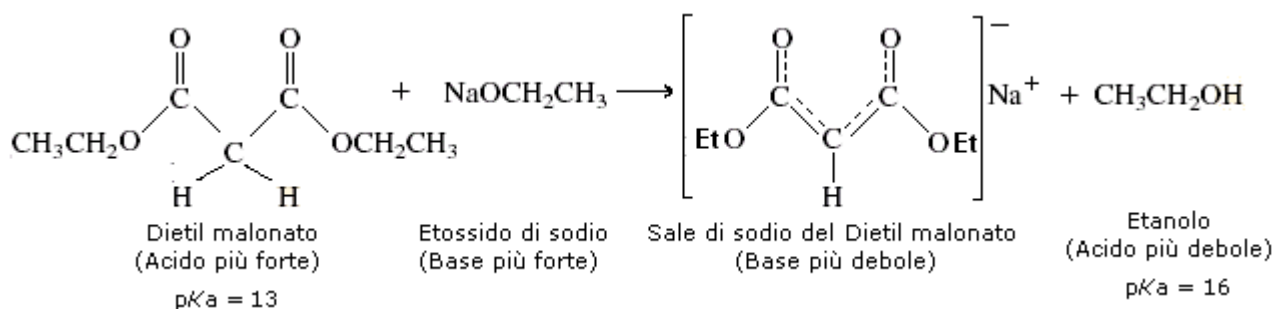


La sintesi malonica rappresenta una procedura standard per la sintesi degli acidi carbossilici, trasformando un alogenuro alchilico in un alchil-derivato dell'acido acetico.

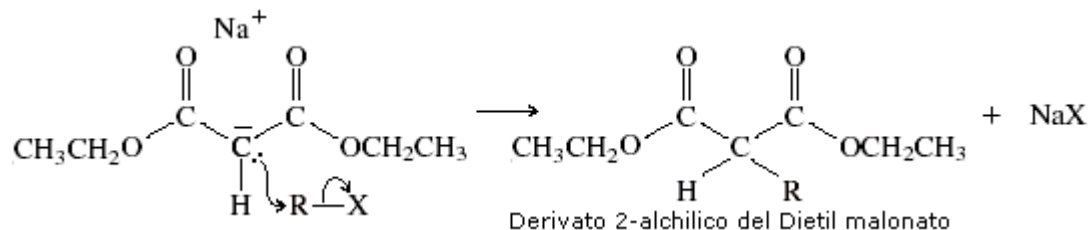


Meccanismo di reazione della sintesi malonica

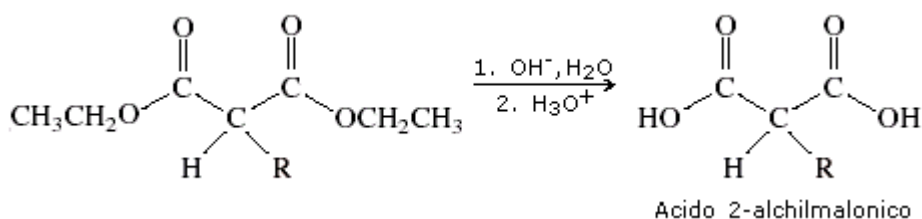
1° stadio - L'estere malonico è un acido più forte dell'etanolo e viene quindi quantitativamente convertito nel suo anione enolato se trattato con etossido di sodio in soluzione di etanolo.



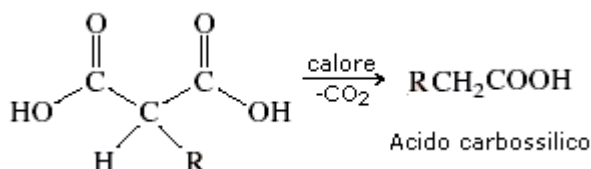
2° stadio - Aggiungendo un alogenuro alchilico RX alla soluzione del sale di sodio del Dietil malonato si avr\u00e0 un'alchilazione del carbonio in alfa.



3° stadio - il β -chetoestere alchilato viene saponificato (idrolisi base-catalizzata) e l'anione dicarbossilato che si genera viene successivamente acidificato.

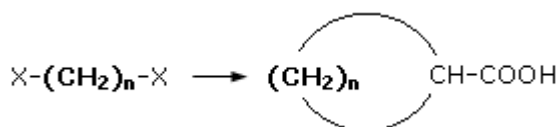


4° stadio - Decarbossilazione termica dell'acido dicarbossilico ($\sim 180^\circ\text{C}$) con formazione dell'acido carbossilico

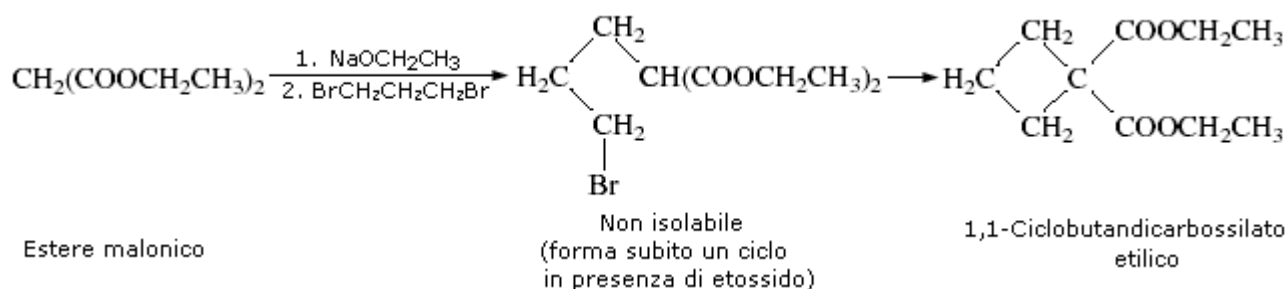


Anche qui, come nella sintesi acetica, effettuando il processo per due volte \u00e8 possibile sintetizzare derivati α,α -disostituiti dell'acido acetico.

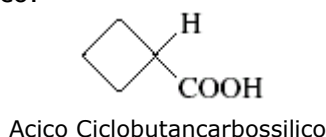
L'estere malonico pu\u00f2 reagire con altri agenti elettrofili (oltre agli alogenuri alchilici). Utilizzando, ad esempio, **dialogeno-alcani** \u00e8 possibile ottenere **acidi cicloalcanocarbossilici** (**sintesi di Bergman**), secondo il seguente schema generale



Entrambi gli H_α dell'estere malonico vengono attaccati e sostituiti dalle due estremit\u00e0 alchiliche del dialogeno-alcano, generando un composto ciclico. La prima sostituzione forma un intermedio monosostituito non isolabile che ciclicizza subito nelle condizioni di reazione.



L'estere disostituito viene successivamente saponificato, acidificato e decarbossilato fino a formare l'acido Ciclobutancarbossilico.



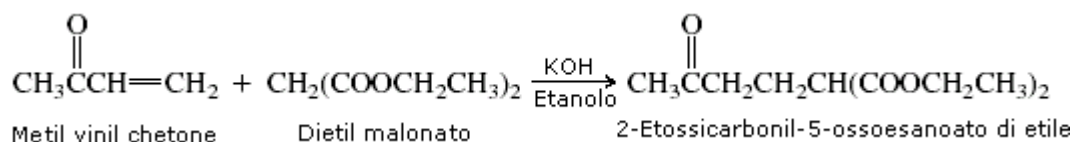
Non è possibile sintetizzare anelli con più di 7 atomi.

18.12.8 Addizione di Michael di enolati esterei

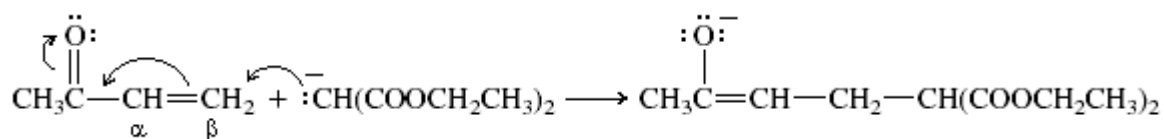
Nel capitolo relativo ad Aldeidi e Chetoni abbiamo visto come gli enolati di aldeidi e chetoni (vedi §16.3.18) siano in grado di dare un'addizione coniugata (addizione 1,4) verso i composti carbonilici α,β -instauri. Tale reazione, nota come addizione di Michael, utilizza tipicamente gli enolati derivati dai β -dichetoni.

Anche gli enolati provenienti dall'etere acetacetico e dall'etere malonico sono in grado di dare addizione di Michael al carbonio- β dei composti carbonilici α,β -instauri.

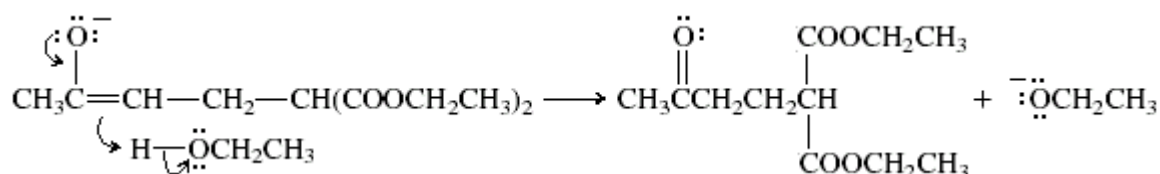
Ad esempio



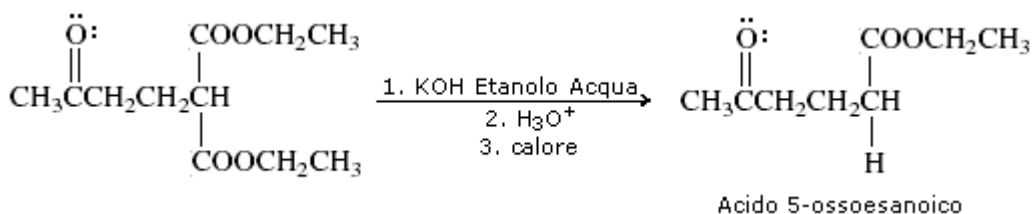
In questa reazione l'enolato dell'Etere malonico (Dietil malonato) si addiziona la C_β del Metil vinil chetone.



l'intermedio che si forma estrae poi un protone dal solvente per dare il prodotto finale



Dopo esser stato isolato, l'addotto di Michael può essere sottoposto ad idrolisi base-catalizzata (saponificazione), acidificazione e decarbossilazione termica per ottenere un 5-chetoacido (δ -chetoacido).



18.12.9 α -deprotonazione quantitativa degli esteri con LDA

I β -chetoesteri (estere acetoacetico, estere malonico) sono piú acidi degli alcoli e vengono quindi facilmente deprotonati e trasformati nei loro enolati da un alcossido (base coniugata dell'alcol). Ma un estere ($pK_a \sim 22$) è meno acido di un alcol ($pK_a \sim 16-17$) e quindi viene trasformato da un alcossido nel suo anione enolato in modo trascurabile.

Abbiamo già visto che, trattando un estere con un alcossido, si ottiene la condensazione di Claisen in cui la reazione procede poiché le piccole quantità di enolato dell'estere che si formano reagiscono con l'estere neutro per dare l'enolato di un β -chetoestere (piú stabile).

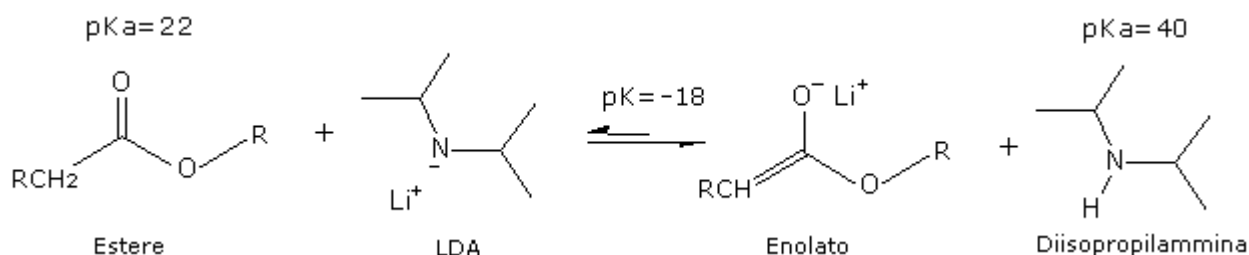
Dunque, se si desidera ottenere piccole quantità di anione enolato dell'estere (ad esempio affinché reagiscano con l'eccesso di estere per formare un β -chetoestere) sarà necessario scegliere una base il cui acido coniugato presenti un valore di pK_a simile (o inferiore) a quello del composto carbonilico. Se invece si desidera trasformare quantitativamente un estere nel suo anione enolato è necessario utilizzare una base piú forte di uno ione alcossido.

L'ammoniaca NH_3 , ad esempio, è un acido debolissimo



e quindi l'anione ammiduro NH_2^- è una base fortissima ($pK_b = pK_w - pK_a = 14 - 36 = -22$). L'anione ammiduro è dunque in grado di deprotonare completamente un estere, ma purtroppo tende anche ad addizionarsi al doppio legame carbonilico dell'estere. Per evitare questo problema si usa analogo stericamente ingombro dello ione ammiduro, il Litio diisopropilammide (LDA), il cui acido coniugato (diisopropilammina) ha $pK_a = 40$.

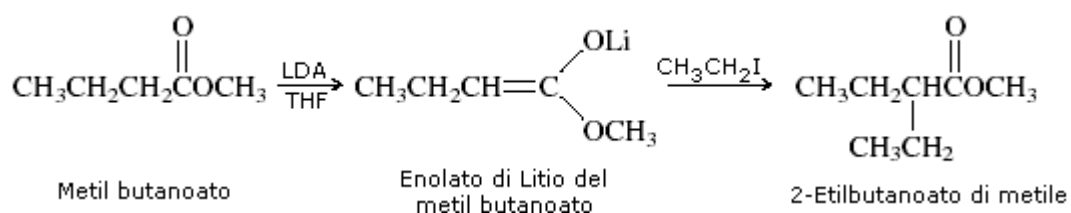
Trattando un estere con LDA si avrà un $pK \sim 22 - 40 = -18$ (costante di equilibrio pari a 10^{-18}). L'equilibrio risulterà quindi completamente spostato verso destra con formazione praticamente completa dell'anione enolato.



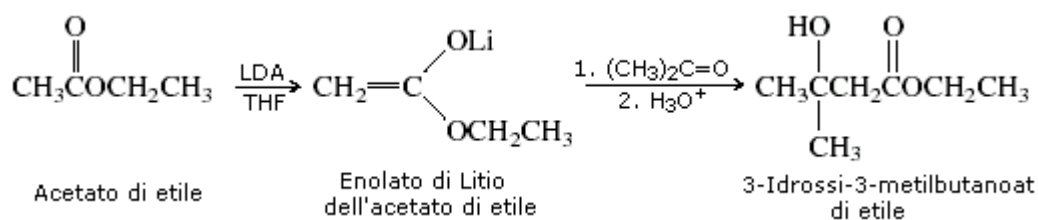
In queste condizioni la condensazione di Claisen non avviene poiché in soluzione non è praticamente presente la forma neutra dell'estere con cui il suo anione enolato deve reagire.

Tuttavia l'enolato dell'estere ottenuto per trattamento con LDA può essere utilizzato per reazioni di sintesi (il Tetraidrofurano, THF, è il solvente piú utilizzato in queste reazioni):

- α -alchilazione con alogenuri alchilici



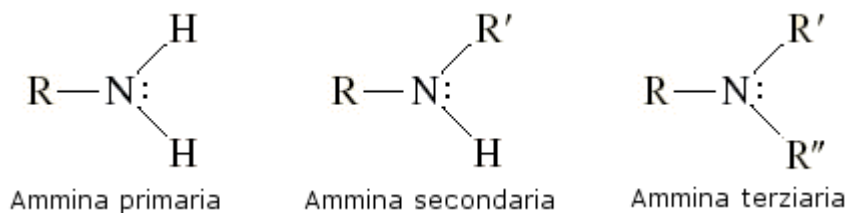
- Addizione ad aldeidi e chetoni per dare β-idrossiesteri



19 Ammine

Le ammine possono essere considerate dei derivati organici dell'ammoniaca (NH_3) nei quali uno o più atomi di idrogeno sono sostituiti da altrettanti gruppi alchilici (R-) o arilici (Ar-). Il termine "vitamina" fu coniato nel 1912 come contrazione di "vital amine" (ammina vitale), poichè si riteneva che le sostanze necessarie per prevenire pellagra, scorbuto etc fossero chimicamente delle ammine. In effetti alcune vitamine, ma non tutte, sono effettivamente delle ammine.

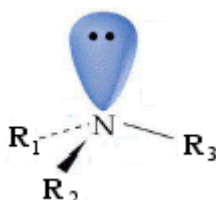
A differenza degli alcoli e degli alogenuri alchilici che sono definiti primari, secondari o terziari in relazione al grado di sostituzione dell'atomo di carbonio legato al gruppo funzionale, le ammine sono classificate in relazione al grado di sostituzione dell'atomo di Azoto.



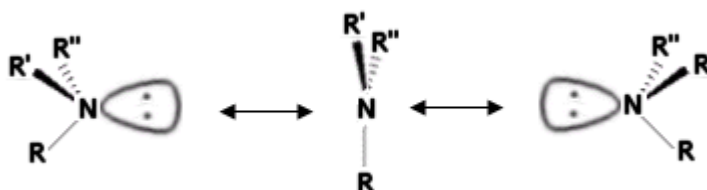
I gruppi legati all'atomo di Azoto possono essere qualsiasi combinazione di gruppi alchilici e arilici. Da questo punto di vista le ammine si classificano in:

- **ammine alifatiche** o **alchilammine** se l'Azoto è legato solo a residui alifatici (ed eventualmente ad atomi di Idrogeno, ovviamente)
- **ammine aromatiche** o **arilammine** se l'Azoto è legato almeno ad un sostituito aromatico
- **Ammine eterocicliche** se l'Azoto fa parte di un ciclo alifatico o aromatico

L'atomo di azoto amminico è ibridato sp^3 . Le ammine presentano pertanto una **struttura piramidale** derivata da una tetraedrica in cui un orbitale sp^3 contiene un doppietto elettronico solitario.

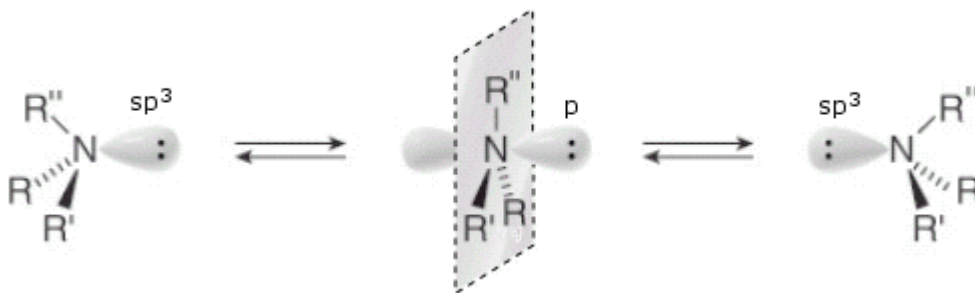


Le ammine 3° con tre sostituenti diversi hanno un centro chirale costituito dall'azoto. Tuttavia le ammine terziarie, pur essendo chirali, non manifestano attività ottica. Ciò è dovuto al fatto che i due enantiomeri sono in reciproco equilibrio, potendosi convertire l'uno nell'altro. La configurazione subisce infatti una rapida inversione (**inversione piramidale**) attraverso uno stato di transizione trigonale planare. L'energia per arrivare allo stato di transizione è di soli 6 kcal/mol.

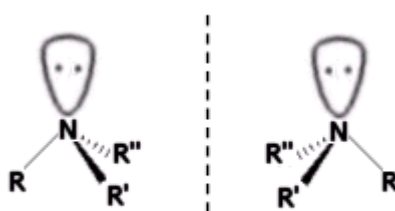


Durante il processo l'Azoto passa da un'ibridazione sp^3 ad una sp^2 (stato di transizione), per tornare nuovamente ad una ibridazione sp^3 . Durante lo stato di transizione il doppietto solitario

viene a trovarsi all'interno di un orbitale p, disposto perpendicolarmente al piano dei tre orbitali sp^2 .

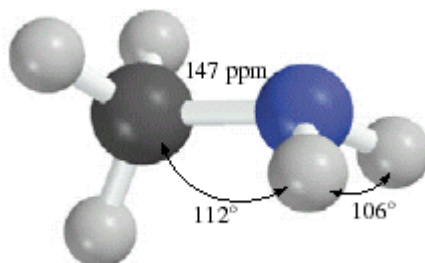


Nell'ammoniaca l'inversione avviene con una frequenza di 2×10^{11} Hz. Nelle ammine terziarie, dove i tre sostituenti sono più ingombranti rispetto ai tre atomi di idrogeno dell'ammoniaca, l'inversione avviene più lentamente, ma comunque ad una velocità tale da non permettere, a temperatura ambiente, la separazione dei due enantiomeri.

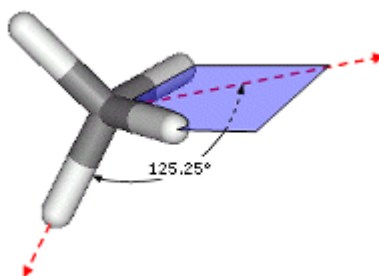


Enantiomeri

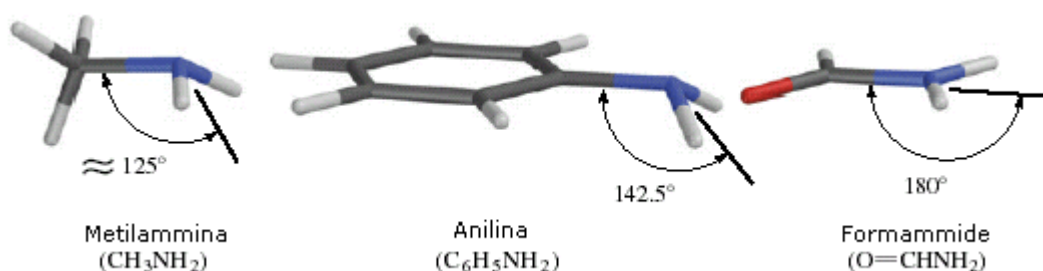
Nonostante l'azoto amminico sia ibridato sp^3 gli angoli di legame nelle ammine non sono esattamente di $109,5^\circ$. Nella Metilammina, ad esempio, l'angolo H-N-H è leggermente inferiore ($\sim 106^\circ$), mentre l'angolo C-N-H è leggermente più elevato (112°). Il legame C-N ha una lunghezza di 147 pm, intermedia tra un tipico legame C-C negli alcani (153 pm) ed un legame C-O negli alcoli (143 pm).



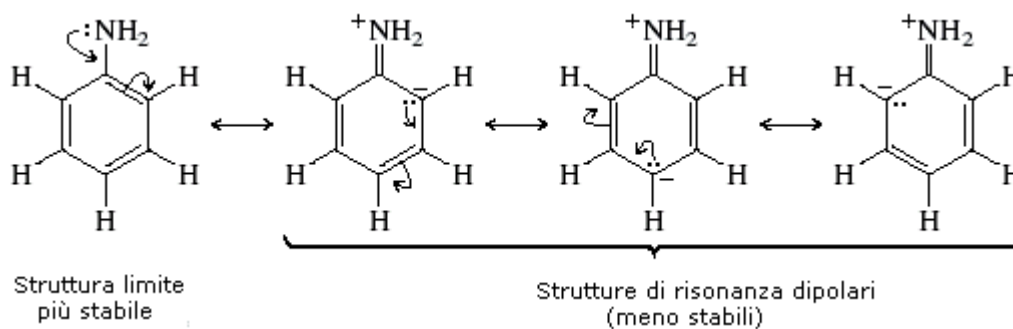
Nelle ammine aromatiche la struttura piramidale risulta leggermente più schiacciata e gli angoli di legame leggermente più aperti rispetto alle ammine alifatiche. In una struttura tetraedrica perfetta l'angolo compreso tra un legame ed il piano individuato da altri due legami è di $125,25^\circ$.



Nell'anilina quest'angolo è di 142,5°. Nelle ammidi, dove l'Azoto è ibridato sp^2 l'angolo è ovviamente di 180°



Possiamo dunque presumere che nell'anilina l'Azoto presenti una ibridazione intermedia tra sp^3 ed sp^2 . La struttura dell'anilina riflette un compromesso tra due modi alternativi di legare il doppietto solitario dell'azoto. Gli elettroni del doppietto solitario sono maggiormente attratti dall'atomo di azoto se sono ospitati in un orbitale con maggior carattere s (e quindi sono più attratti se sono ospitati in un orbitale sp^3 piuttosto che in un orbitale p). Tuttavia il doppietto solitario si delocalizza meglio sull'anello aromatico π se è ospitato su di un orbitale p, il quale, essendo disposto parallelamente agli orbitali p dell'anello benzenico, ha la possibilità di sovrapporsi con essi. Come risultante di queste forze opposte l'azoto adotta una ibridazione intermedia tra sp^3 ed sp^2 . Le strutture di risonanza dell'anilina descrivono la delocalizzazione del doppietto solitario dell'azoto.

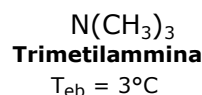
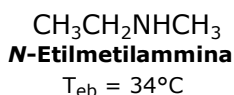
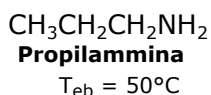


La delocalizzazione del doppietto elettronico solitario sull'anello diminuisce la densità elettronica sull'azoto ed ovviamente l'aumenta sull'anello (nelle posizioni orto e para). Abbiamo già visto che questo ha delle conseguenze sulle reazioni di sostituzione elettrofila aromatica (vedi §11.5). Il gruppo amminico è infatti un forte attivante, orto para orientante.

Grazie alla presenza nella loro molecola di un atomo elettronegativo come l'azoto le ammine risultano polari. Esse presentano una polarità intermedia tra quella di un alcano e quella di un alcol di analogo peso molecolare.

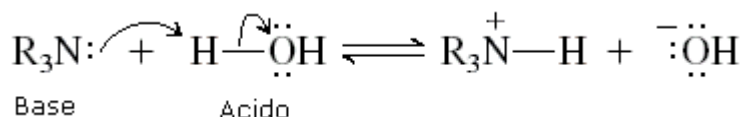
<chem>CH3CH2CH3</chem> Propano $\mu = 0 \text{ D}$ $T_{\text{eb}} = -42^\circ\text{C}$	<chem>CH3CH2NH2</chem> Etilammina $\mu = 1.2 \text{ D}$ $T_{\text{eb}} = 17^\circ\text{C}$	<chem>CH3CH2OH</chem> Etanolo $\mu = 1.7 \text{ D}$ $T_{\text{eb}} = 78^\circ\text{C}$
--	--	--

Le ammine primarie e secondarie, presentando legami covalenti polari N-H, sono in grado sia di dare che di accettare legami idrogeno. Le ammine terziarie possono solo accettare legami idrogeno tramite il loro atomo di azoto. Se confrontiamo ammine isomere troveremo quindi che le forze intermolecolari, e quindi le temperature di ebollizione, decrescono passando dalle ammine primarie a quelle terziarie.



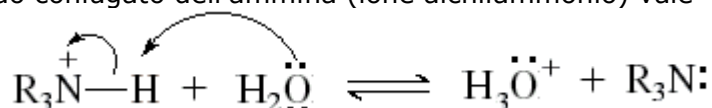
Le ammine fino a 6-7 atomi di Carbonio risultano solubili in acqua

Come l'ammoniaca anche le ammine hanno un debole carattere basico. La basicità di un'ammina si misura, come al solito, rispetto all'acqua. L'ammina usa il suo doppietto elettronico solitario per estrarre un protone dall'acqua e trasformarsi nel suo acido coniugato (ione alchilammonio)



$$K_b = \frac{[\text{R}_3\text{NH}^+][\text{HO}^-]}{[\text{R}_3\text{N}]} \quad \text{p}K_b = -\log K_b$$

Ovviamente per l'acido coniugato dell'ammina (ione alchilammonio) vale



$$K_a = \frac{[\text{H}^+][\text{R}_3\text{N}]}{[\text{R}_3\text{NH}^+]} \quad \text{p}K_a = -\log K_a$$

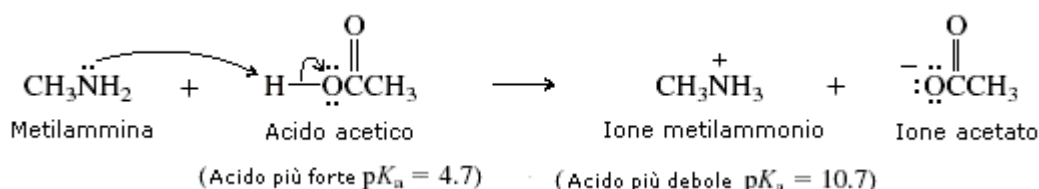
e la relazione tra costante di dissociazione basica dell'ammina (K_b) e la costante di dissociazione acida del suo acido coniugato (K_a) è

$$K_a K_b = K_w \cdot 10^{-14} \quad \text{e} \quad \text{p}K_a + \text{p}K_b = 14$$

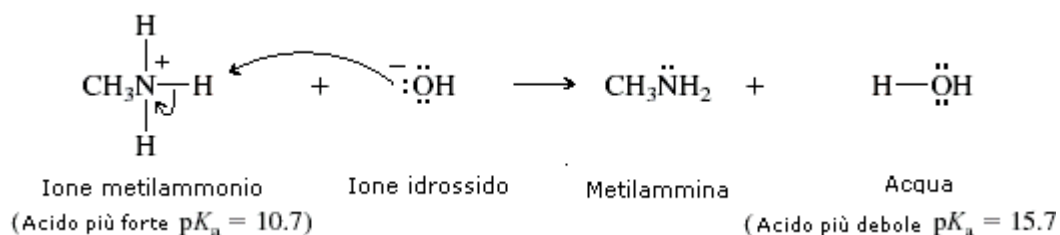
Così, ad esempio, la metilammina (CH_3NH_2) presenta $K_b = 4.4 \cdot 10^{-4}$ ($\text{p}K_b = 3.3$), mentre il suo acido coniugato, lo ione metilammonio (CH_3NH_3^+), presenta $K_a = 2.3 \cdot 10^{-11}$ ($\text{p}K_a = 10.7$).

Ricavare la K_a dell'acido coniugato di un'ammina è utile poiché in tal modo è possibile prevedere la reattività acido-base di un'ammina in termini di equilibrio di Brønsted tra acido forte-acido debole.

Ad esempio, possiamo prevedere che l'acido acetico trasformerà la metilammina nello ione metilammonio. L'acido acetico è infatti un acido più forte ($\text{p}K_a = 4.7$) dello ione metilammonio ($\text{p}K_a = 10.7$).



Analogamente aggiungendo idrossido di sodio a dei Sali di metilammonio potremmo ottenere l'ammina. L'acqua (acido coniugato dello ione idrossido) è infatti un acido più debole ($\text{p}K_a = 15.7$) rispetto allo ione metilammonio ($\text{p}K_a = 10.7$).



Il ruolo dell'azoto è di cedere elettroni per catturare il protone. Se ci sono sostituenti elettrondonatori, come il metile, l'azoto mette a disposizione una quota maggiore di densità elettronica. Quindi le alchilammine sono in generale più basiche dell'ammoniaca (circa 1 ordine di grandezza). Per l'ammoniaca $K_b = 1.8 \cdot 10^{-5}$ ($pK_b = 4.7$). La metilammina, come abbiamo appena detto, ha $K_b = 4.4 \cdot 10^{-4}$ ($pK_b = 3.3$).

Le ammine 2° sono leggermente più basiche di quelle primarie, mentre per le ammine 3° c'è un'inversione di tendenza a causa dell'effetto scudo dei 3 sostituenti, il cui ingombro sterico diminuisce anche l'effetto di solvatazione dell'acqua sullo ione alchilammonio, rendendolo meno stabile. Aumentando il numero di gruppi alchilici, la solvatazione dell'acido coniugato diminuisce e con essa anche la sua stabilità.

Gli effetti contrastanti elettrondonatori e di ingombro sterico dei gruppi alchilici sostituenti fanno sì che la basicità delle ammine alchiliche non vari molto e si situi all'interno di un intervallo di un punto di pK_b .

Composto	Tipo	Struttura	K_b	pK_b
Ammoniaca		NH_3	$1.8 \cdot 10^{-5}$	4.7
Metilammina	1°	CH_3NH_2	$4.4 \cdot 10^{-4}$	3.4
Etilammina	1°	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$	$5.6 \cdot 10^{-4}$	3.2
Isopropilammina	1°	$(\text{CH}_3)_2\text{CHNH}_2$	$4.3 \cdot 10^{-4}$	3.4
Cicloesilammina	1°	$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2$	$4.4 \cdot 10^{-4}$	3.4
Dimetilammina	2°	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	$5.1 \cdot 10^{-4}$	3.3
Dietilammina	2°	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NH}$	$1.3 \cdot 10^{-3}$	2.9
Trimetilammina	3°	$(\text{CH}_3)_3\text{N}$	$5.3 \cdot 10^{-5}$	4.3
Trietilammina	3°	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$	$5.6 \cdot 10^{-4}$	3.2

Le ammine ariliche sono invece circa 6 ordini di grandezza meno basiche dell'ammoniaca. In altre parole il valore della loro K_b è mediamente circa 10^6 volte inferiore rispetto a quello dell'ammoniaca (6 unità di pK). L'anilina, ad esempio, ha $K_b = 3.8 \cdot 10^{-10}$ ($pK_b = 9.4$). Naturalmente ciò è dovuto al fatto che nelle ammine aromatiche il doppietto elettronico solitario dell'azoto è in parte delocalizzato sull'anello benzenico. La densità elettronica sull'azoto diminuisce e con essa la sua basicità (capacità di catturare protoni).

La delocalizzazione del doppietto solitario dell'azoto amminico sull'anello π aromatico rende l'anilina (ed altre ammine aromatiche) addirittura più stabili del benzene. L'energia di risonanza dell'anilina è di circa 39 kcal/mol contro le 36 kcal/mol del benzene (più numerose sono le formule di struttura che contribuiscono all'ibrido e più stabile è l'ibrido).

Il secondo fattore che contribuisce a diminuire la basicità delle ammine aromatiche è l'effetto elettronnattrattore che gli atomi di carbonio ibridati sp^2 dell'anello aromatico esercitano sul doppietto elettronico solitario dell'azoto amminico, maggiore di quello esercitato dagli atomi di carbonio ibridati sp^3 di una ammina alifatica.

L'acido coniugato dell'anilina, il catione anilinio, risulta essere dunque un acido con una forza paragonabile a quella dell'acido acetico: ha infatti $pK_a = 4.6$. Per protonare l'anilina è quindi necessario utilizzare un acido forte come l'acido cloridrico ($pK_a \sim -7$). L'anilina può essere

estratta da una soluzione d'etere in una soluzione 1M di HCl, essendo completamente convertita in un sale di anilinio solubile in acqua.

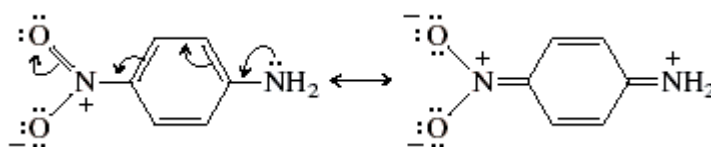
La presenza di ulteriori gruppi arilici legati all'azoto amminico ne riducono ulteriormente e drasticamente la basicità. La Difetilammina è circa 6300 volte meno basica dell'anilina e la trifetilammina circa 10^8 volte meno basica.

$C_6H_5NH_2$ Anilina $K_b = 3.8 \cdot 10^{-10}$ ($pK_b = 9.4$)	$(C_6H_5)_2NH$ Difetilammina $K_b = 6 \cdot 10^{-14}$ ($pK_b = 13.2$)	$(C_6H_5)_3N$ Trifetilammina $K_b \sim 10^{-19}$ ($pK_b \sim 19$)
--	---	---

In generale la presenza di sostituenti elettron-donatori sull'anello benzenico, restituendo densità elettronica all'azoto amminico, aumenta leggermente la basicità di un'ammina aromatica (meno di 1 punto di pK). I sostituenti elettron-attrattori sono più efficaci e diminuiscono la basicità di un'ammina aromatica di diversi punti di pK . Un gruppo trifluorometile in para, con effetto elettron-attrattore (per effetto induttivo -I) diminuisce la basicità dell'anilina di un fattore 200 (circa 2 punti di pK).

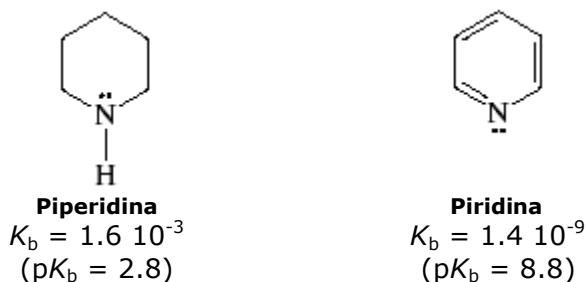
	X	Effetto	K_b	pK_b
	H	-	$4 \cdot 10^{-10}$	9.4
	CH ₃	+I	$2 \cdot 10^{-9}$	8.7
	CF ₃	-I	$2 \cdot 10^{-12}$	11.5
	NO ₂	-I; -M	$1 \cdot 10^{-13}$	13

Un nitrogruppo, che agisce come elettron-attrattore sia per effetto induttivo (-I) che per effetto coniugativo o mesomero (-M) diminuisce la basicità dell'anilina di un fattore 3800 (circa 3 punti di pK). L'effetto mesomero-M del nitrogruppo è legato ad un fenomeno di risonanza che permette di delocalizzare il doppietto solitario dell'Azoto amminico non solo sull'anello, ma anche sul nitrogruppo.

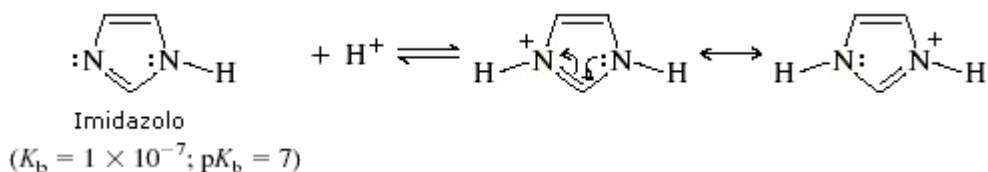


Ovviamente la presenza di due o più forti sostituenti elettron-attrattori sull'anello abbassano ulteriormente la basicità dell'anilina. La conseguenza è che il suo acido coniugato diventa talmente forte che non è possibile ottenerlo per trattamento nemmeno con acidi forti. Le arilammine con due o più forti gruppi elettron-attrattori sull'anello non sono dunque per lo più estraibili da soluzioni d'etere in soluzioni acquose di acidi forti come accade per l'anilina.

Le ammine eterocicliche alifatiche presentano una basicità simile alle ammine alifatiche, ma quando l'azoto è contenuto in un anello aromatico (ammine eterocicliche aromatiche) la sua basicità decresce notevolmente. La Piridina, ad esempio, è circa 10^6 volte meno basica della Piperidina.



L'**Imidazolo** ed i suoi derivati formano un'interessante classe di ammine eterocicliche aromatiche. L'Imidazolo è circa 100 volte più basico della Piridina. La protonazione dell'Imidazolo genera infatti uno ione stabilizzato per risonanza.



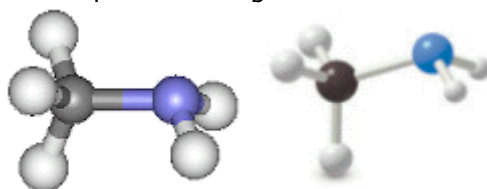
L'Imidazolo è una unità strutturale nell'amminoacido Istidina ed è coinvolto in importanti processi biologici come base e come nucleofilo.

19.1 Nomenclatura delle ammine

Le ammine si nominano citando in ordine alfabetico il nome dei radicali legati all'azoto, seguiti dalla desinenza **-ammina**. Possono definirsi sia come **alchilammine** che come **alcanammine**. Trattando il gruppo amminico come sostituente è possibile utilizzare il prefisso **ammino-** eventualmente preceduto dal numero che individua l'atomo di carbonio al quale è legato il gruppo amminico.

Le ammine secondarie possono essere trattate come derivati *N*-sostituiti delle ammine primarie, le ammine terziarie come derivati *N,N*-disostituiti delle ammine primarie.

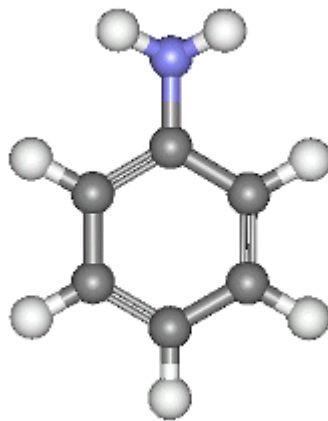
Ammine alifatiche: ammine nelle quali l'N è legato a residui alifatici



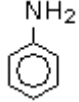

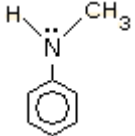
Metilammina

CH_3NH_2		Metilammina (Metanammina) (Amminometano)
$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		Dimetilammina (Dimetanammina)
$(\text{CH}_3)_3\text{N}$		Trimetilammina (Trimetanammina)
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$		Etilammina (Etanammina) (Ammioetano)
		Isopropil-metilammina (<i>N</i> -metil-2-propanammina)
		2-Pentanammina (2-Amminopropano) (1-Metilbutilammina)
$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2$		Cicloesilammina (Cicloesanammina)

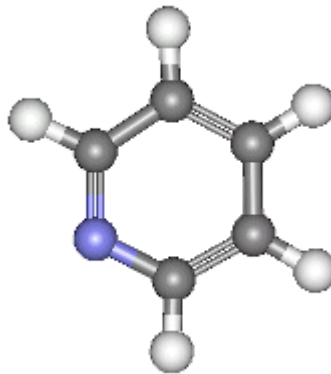
Ammine aromatiche: ammine in cui l'N è legato almeno ad un residuo aromatico



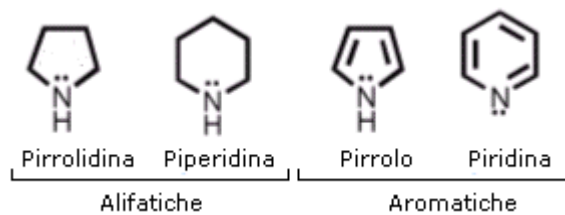
Anilina

$C_6H_5NH_2$		Anilina (Aminobenzene) (Benzenammina)
$(CH_3)_2NH$		1,4-Benzendiammina (1,4-Aminobenzene) (4-Amminoanilina)
		<i>N</i> -Metilbenzenammina (<i>N</i> -Metilanilina)

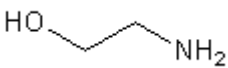
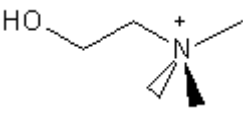
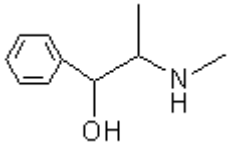
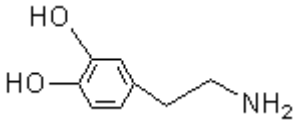
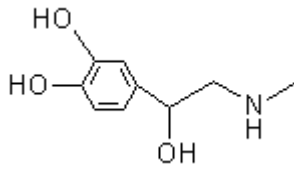
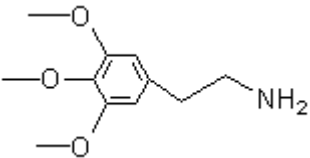
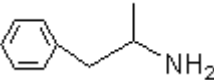
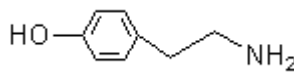
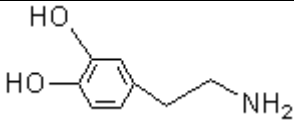
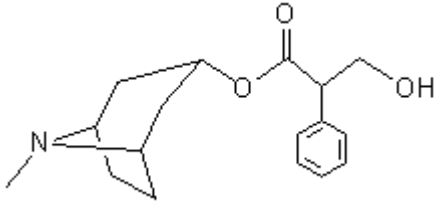
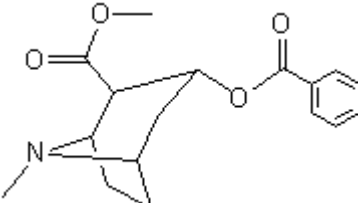
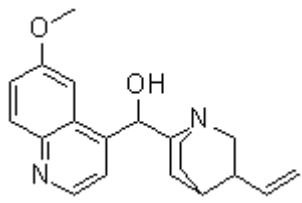
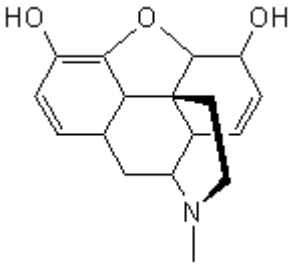
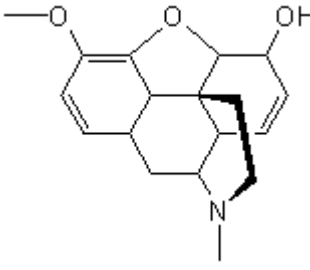
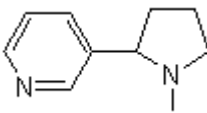
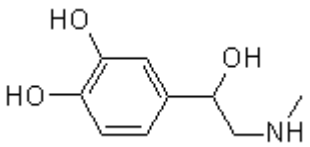
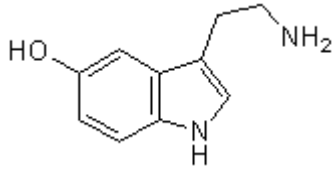
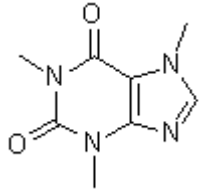
Ammine eterocicliche: ammine in cui l'azoto fa parte di un ciclo, sia alifatico che aromatico



Piridina



Ammine di interesse biologico:

 <p>Etanolamina (2-amminoetanolo)</p>	 <p>Trimetiletanolamina (Colina)</p>	 <p>Efedrina</p>
 <p>4-(2-amminoetil)-1,2-diidrossibenzene (Dopamina)</p>	 <p>Adrenalina</p>	 <p>Mescalina</p>
 <p>Anfetamina</p>	 <p>Tirammina</p>	 <p>Dopamina</p>
 <p>Atropina</p>	 <p>Cocaina</p>	 <p>Chinina</p>
 <p>Morfina</p>	 <p>Codeina</p>	 <p>Nicotina</p>
 <p>Epinefrina (Adrenalina)</p>	 <p>Serotonina</p>	 <p>Caffeina</p>

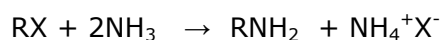
I sali di ammonio legati a quattro gruppi chimici sono detti **sali di ammonio quaternari**.

CH_3NH_3^+		Metilammonio
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$		Benziltrimetilammonio
		N-Etil-N-metilciclopentilammonio

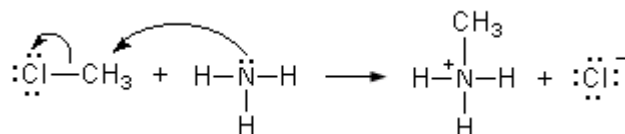
19.2 Sintesi delle ammine

19.2.1 Alchilazione di ammoniaca e ammine

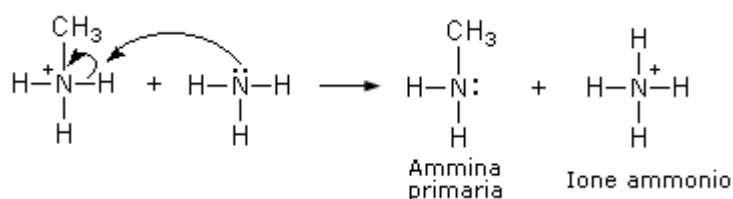
In linea di principio le alchilammine potrebbero essere sintetizzate attraverso una sostituzione nucleofila degli alogenuri alchilici con ammoniaca.



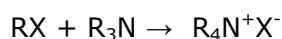
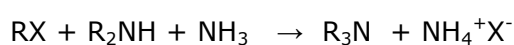
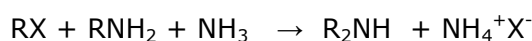
Nel primo stadio l'ammoniaca attacca il gruppo alchilico



Nel secondo stadio lo ione metilammonio che si è generato viene deprotonato da un'altra molecola di ammoniaca.



Sebbene tale reazione sia utile nella sintesi degli α -amminoacidi, non costituisce un metodo generale di sintesi delle ammine. La sua principale limitazione è data dal fatto che l'ammina primaria che si genera è a sua volta un nucleofilo che compete con l'ammoniaca per l'alogenuro alchilico. Si formano in tal modo miscele di ammine primarie, secondarie, terziarie e Sali di alchilammonio.



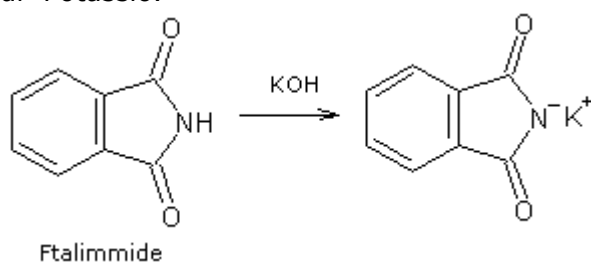
L'unico modo per ovviare a questo problema è usare un eccesso di ammoniaca. In alternativa tale metodo viene utilizzato se l'alogenuro alchilico non è particolarmente costoso ed è possibile separare facilmente l'ammina desiderata dalla miscela ottenuta.

Gli alogenuri arilici normalmente non reagiscono con l'ammoniaca in queste condizioni.

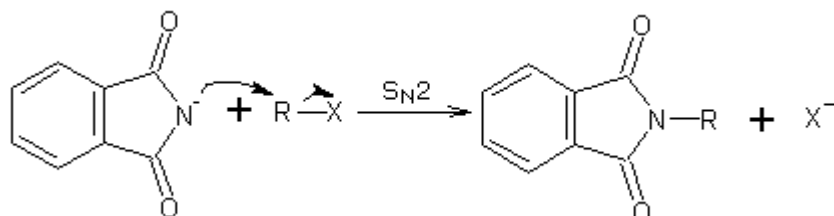
Grazie alla sua grande reattività nei confronti della sostituzione nucleofila, lo ioduro di metile (CH_3I) è l'alogenuro alchilico più utilizzato per preparare i Sali di ammonio quaternari.

19.2.2 Sintesi di Gabriel di alchilammine primarie

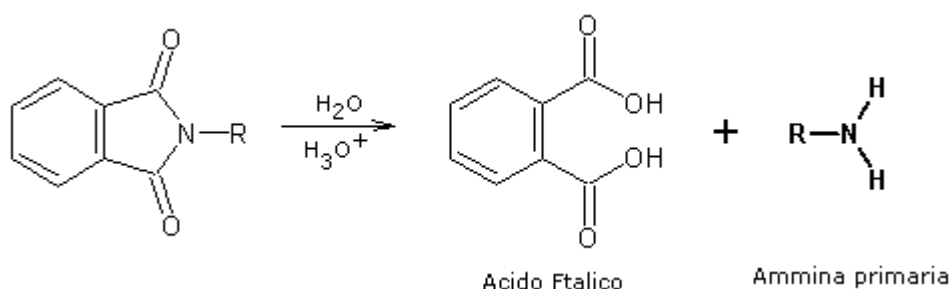
La sintesi di Gabriel permette di trasformare un alogenuro alchilico esclusivamente in un'ammina primaria. Il reagente chiave di tale sintesi è il sale di potassio della Ftalimmide. La Ftalimmide, con una $k_a = 5 \cdot 10^{-9}$ ($\text{p}K_a = 8,3$), viene quantitativamente trasformata nel suo sale di potassio dall'Idrossido di Potassio.



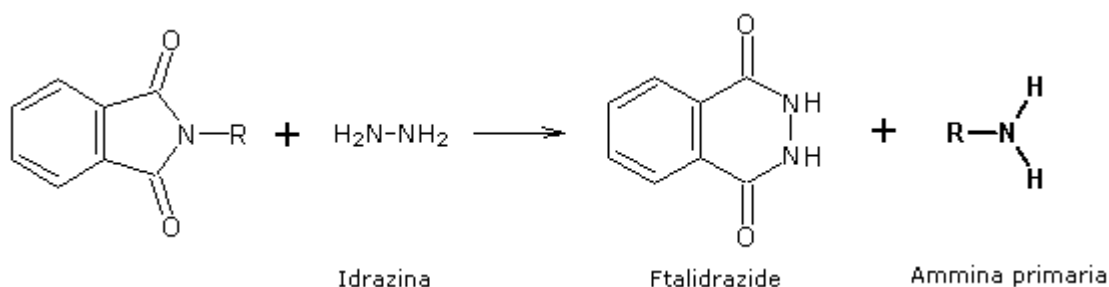
Il sale di Potassio della Ftalimmide ha un atomo di Azoto negativo che agisce da nucleofilo nei confronti di un alogenuro alchilico primario attraverso un processo di sostituzione nucleofila bimolecolare ($\text{S}_{\text{N}}2$), formando un'imide, un derivato diacilico di un'ammina.



L'imide viene successivamente idrolizzata (con catalisi acida o basica), spezzando i due legami ammidici e liberando in tal modo l'ammina primaria.



Un altro metodo efficace per liberare l'ammina è sostituirla con l'idrazina

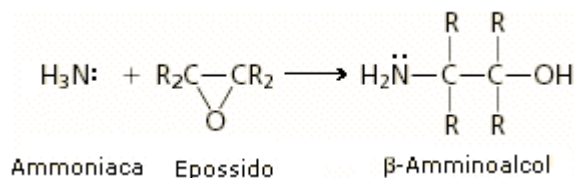


Gli alogenuri arilici non possono essere convertiti in ammine primarie tramite la sintesi di Gabriel poiché non subiscono sostituzione nucleofila da parte della Potassio-Ftalammide.

Oltre agli alogenuri alchilici è possibile utilizzare altri composti come substrato nella sintesi di Gabriel, come α -alogenochetoni ed α -alogenoesteri.

19.2.3 Apertura di un anello epossidico con ammoniaca o ammine

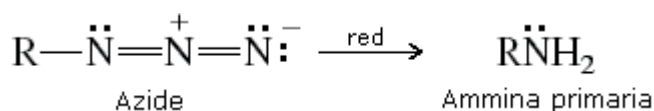
L'ammoniaca e le ammine sono ottimi nucleofili e reagiscono facilmente con anelli epossidici. L'attacco nucleofilo dell'ammoniaca (o di un'ammina) sull'anello epossidico produce β -amminoalcoli.



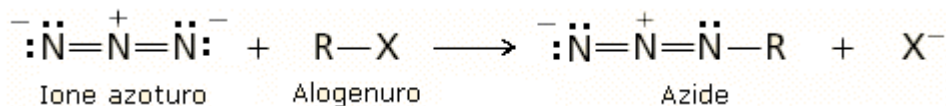
19.2.4 Riduzione di azidi ad ammine primarie

Quasi tutti i composti organici contenenti azoto possono essere ridotti ad ammine. La sintesi di ammine diventa quindi un problema di disponibilità del corretto precursore azotato e di scelta dell'opportuno agente riducente.

Gli azidi vengono ridotti ad ammine da una varietà di agenti riducenti, tra cui la Trifenil-fosfina $\text{P}(\text{Ph})_3$ o il Litio Alluminio Idruro LiAlH_4 (ed anche tramite riduzione catalitica).



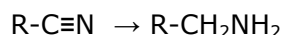
Gli azidi vengono sintetizzati per sostituzione nucleofila ($\text{S}_{\text{N}}2$) di un alogenuro da parte dell'Azoturo di sodio.



Lo ione Azoturo (N_3^-) è un ottimo nucleofilo ma una base debole (è la base coniugata dell'acido azotidrico, HN_3 , un acido relativamente forte con $\text{p}K_{\text{a}} = 4.6$). Questo permette di utilizzare substrati secondari senza che venga estratto nessun idrogeno in β in un processo di β -eliminazione.

19.2.5 Riduzione di nitrili ad ammine primarie

Gli stessi agenti utilizzati per ridurre gli azidi possono essere efficacemente utilizzati per ridurre i nitrili ad ammine primarie.



Poiché i nitrili sono solitamente preparati a partire dagli alogenuri alchilici per sostituzione nucleofila con lo ione cianuro, l'intero processo trasforma un alogenuro alchilico in un'ammina primaria che presenta un atomo di carbonio in più rispetto all'alogenuro di partenza.



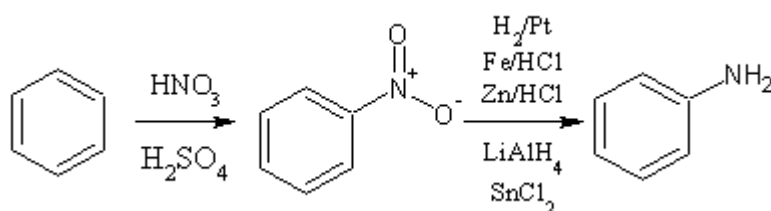
Ad esempio



Il gruppo ciano delle cianidrine viene ridotto a gruppo amminico nelle medesime condizioni.

19.2.6 Riduzione di nitrocomposti ad arilammine primarie

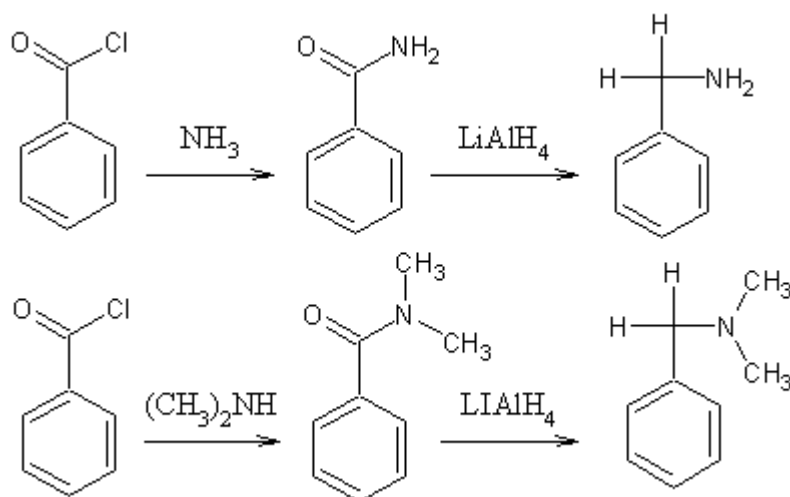
Il gruppo nitro (-NO₂) viene facilmente ridotto a gruppo amminico da una grande varietà di agenti riducenti. Tale metodo viene utilizzato elettivamente per preparare ammine aromatiche. La sequenza ArH → ArNO₂ → ArNH₂ rappresenta lo schema sintetico standard per la sintesi delle ammine aromatiche



19.2.7 Riduzione di ammidi

La riduzione di un azide, di un nitrile o di un nitrocomposto porta alla sintesi di ammine primarie. Per ottenere ammine primarie, secondarie o terziarie si può ricorrere alla riduzione del gruppo carbonilico di un'ammido tramite LiAlH₄.

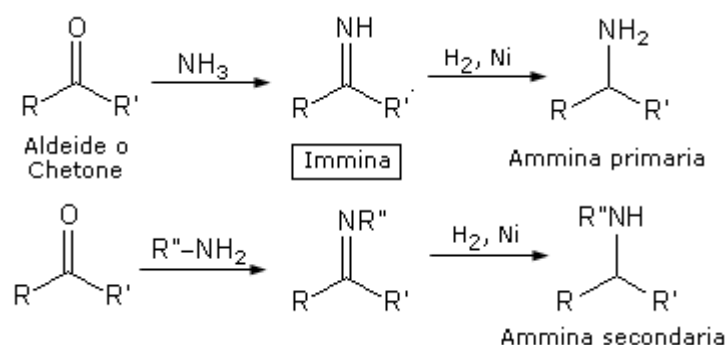
Infatti se al posto di un'ammido 1° si utilizzano ammidi mono- e di-sostituite è possibile ottenere anche ammine 2° e 3°.



19.2.8 Riduzione di immine (amminazione riduttiva)

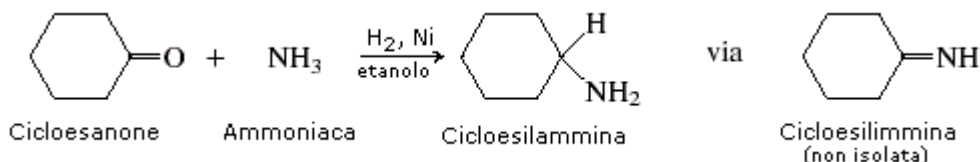
I metodi di riduzione finora visti prevedevano tutti la sintesi e l'isolamento di un composto contenente un legame C-N successivamente utilizzabile per la riduzione ad ammina. La amminazione riduttiva è invece un metodo che riunisce i due passaggi (formazione legame C-N e riduzione) in un unico processo.

Le immine ($RR'C=N-R''$) si ottengono per reazione di aldeidi o chetoni con ammoniaca o ammine primarie (vedi §16.3.10). Le immine, dette anche basi di Schiff, possono essere ridotte ad ammine mediante idrogenazione catalitica su metallo.

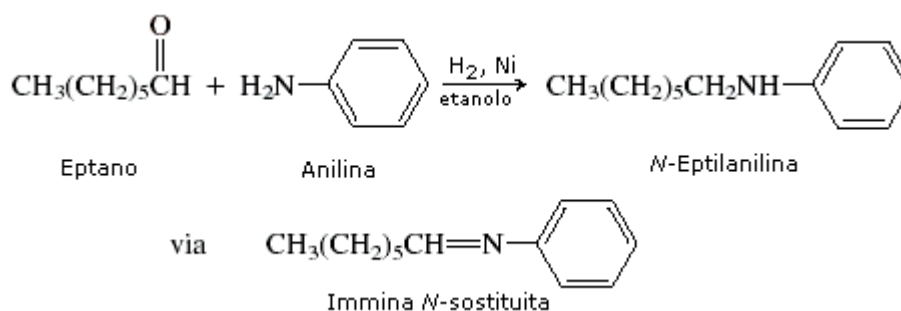


La reazione può essere condotta in un unico passaggio fornendo idrogeno ad una soluzione contenente il composto carbonilico e l'ammoniaca (o l'ammina), in presenza del catalizzatore. L'intermedio imminico non viene isolato e si riduce direttamente mentre si forma nelle condizioni di reazione. Con questo metodo possono essere sintetizzate tutti i tipi di ammine: primarie, secondarie e terziarie.

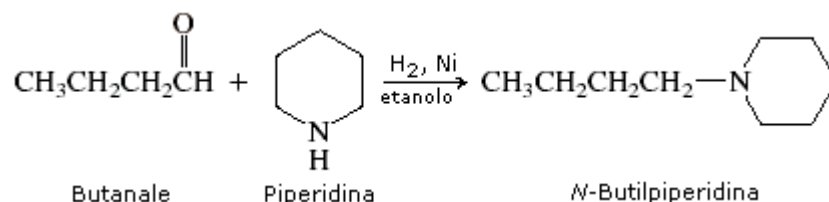
Per sintetizzare ammine primarie si usa ammoniaca



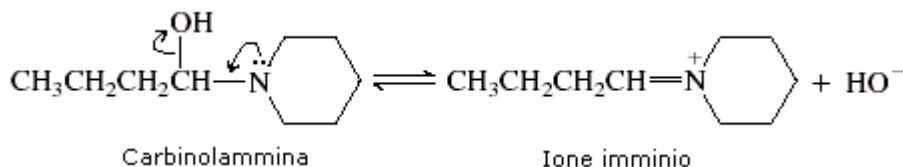
Per sintetizzare ammine secondarie si usano ammine primarie. L'intermedio non isolato è un'immina *N*-sostituita o **base di Schiff**.



L'amminazione riduttiva viene utilizzata anche per preparare ammine terziarie a partire da un composto carbonilico e da un'ammina secondaria, anche se in questo caso la formazione di un intermedio imminico non è possibile.



Si ritiene che la specie non isolata che va incontro alla riduzione sia presumibilmente una Carbinolammina o uno Ione imminio da essa derivato.

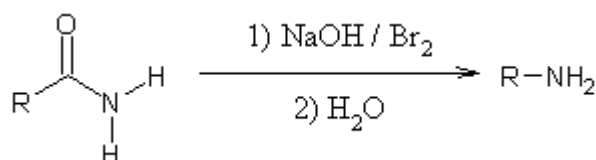


Una variante della amminazione riduttiva classica usa Cianoboroidruro di sodio come agente riducente (NaBH_3CN) al posto dell'Idrogeno. E' una metodica utile quando si voglia ottenere solo una piccola quantità di ammina. E' infatti sufficiente aggiungere del Cianoboroidruro di Sodio ad una soluzione alcolica contenente i due reagenti.

19.2.9 Riarrangiamento di Hofmann delle ammidi

Con questo processo è possibile ottenere ammine primarie partendo da un'ammido attraverso un intermedio che, trasponendo, forma un acido carbammico che decarbossila ad ammina ed anidride carbonica (vedi § 18.9.2).

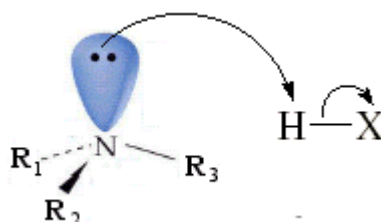
Il prodotto finale ha un atomo di carbonio in meno a quello dell'ammido di partenza.



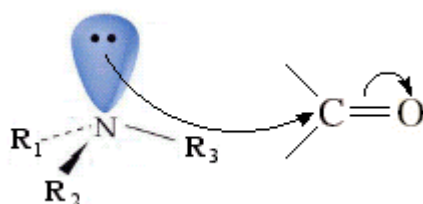
19.3 Reazioni delle ammine

Le caratteristiche distintive delle ammine sono la basicità e la nucleofilicità, entrambe dovute alla coppia solitaria di elettroni presente sull'atomo di azoto.

Quando un'ammina si comporta come una base la coppia solitaria di elettroni è in grado di estrarre un protone da un acido di Brønsted.



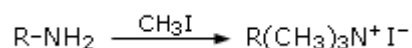
Quando un'ammina si comporta come un nucleofilo la coppia solitaria di elettroni attacca un atomo di carbonio positivamente polarizzato di un gruppo carbonilico.



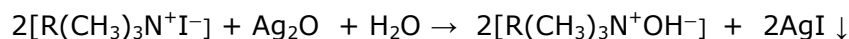
Le alchilammine, oltre ad essere più basiche delle arilammine, sono anche più nucleofile. Le reazioni che coinvolgono alchilammine risultano pertanto più veloci delle analoghe reazioni in cui sono coinvolte arilammine.

19.3.1 Eliminazione di Hofmann

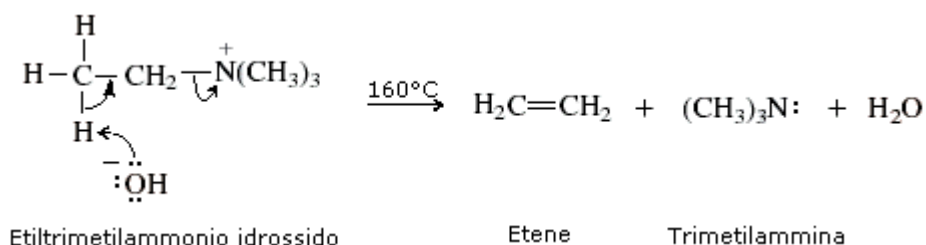
La reazione permette la trasformazione di ammine in alcheni. L'ammina viene preventivamente trasformata in un sale di ammonio quaternario trattandola con un eccesso di Iodometano (**metilazione esauriente**).



L'anione Ioduro del sale d'ammonio quaternario viene quindi sostituito dall'anione idrossido per trattamento con ossido umido di argento. Lo ioduro di argento che si forma è un sale poco solubile ($K_{ps} = 8 \cdot 10^{-17}$), precipita ed in soluzione rimane l'idrossido di ammonio quaternario

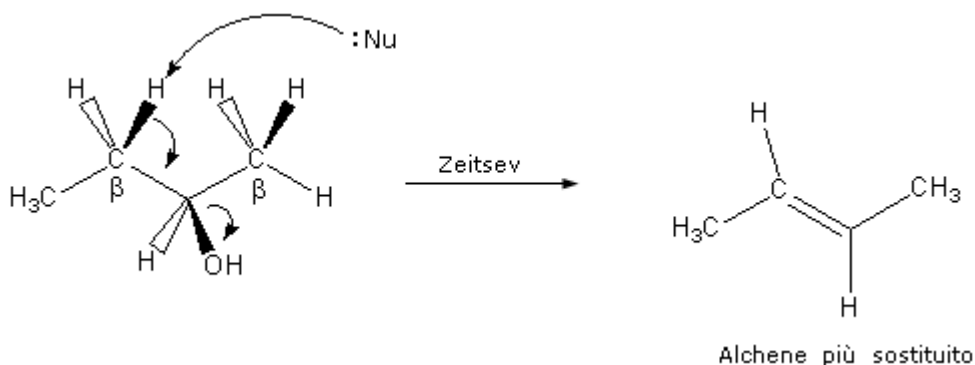


Quando gli idrossidi di ammonio quaternari vengono riscaldati essi vanno incontro ad una β -eliminazione che li trasforma in un alchene e in un'ammina.

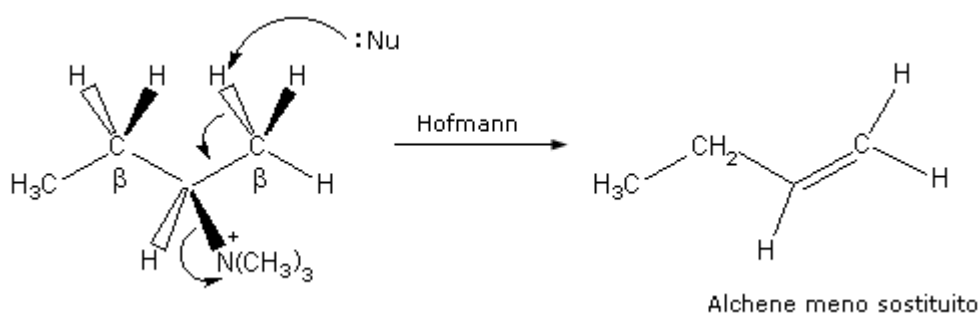


Nel caso l'eliminazione possa portare alla formazione di diversi isomeri costituzionali, essa risulta regioselettiva e presenta una regioselettività opposta a quella prevista dalla regola di Zaitsev (vedi §7.2.1). Nel caso della eliminazione di Hofmann infatti viene generato l'alchene meno sostituito. L'eliminazione negli idrossidi di ammonio quaternari obbedisce alla **regola di Hofmann**.

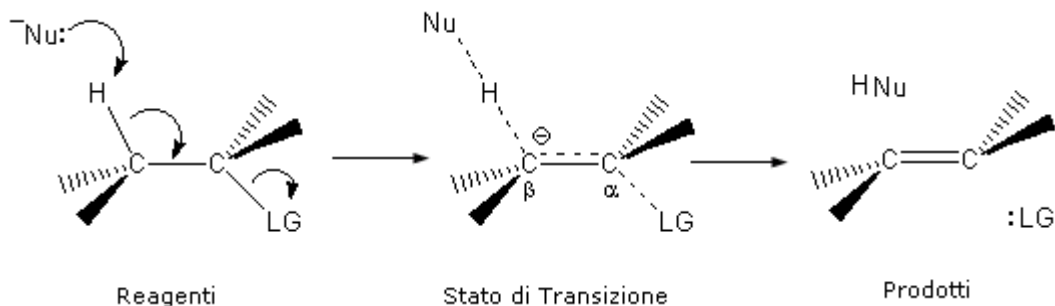
La regioselettività secondo Zaitsev porta all'alchene più stabile e quindi la reazione è in questo caso sotto controllo termodinamico



La regioselettività secondo Hofmann porta all'alchene meno stabile e quindi la reazione è in questo caso sotto controllo cinetico (l'alchene meno sostituito si forma più velocemente).



Per cercare di capire le ragioni di questa differente regioselettività è necessario ragionare sulla struttura dello stato di transizione (TS) di una E2. Una E2 è una reazione concertata con la base (:Nu) che strappa un elettrone in beta rispetto al gruppo uscente (LG) contemporaneamente alla rottura del legame C-LG ed alla formazione del doppio legame tra il carbonio-alfa ed il carbonio-beta. L'estrazione dell'idrogeno in beta porta alla formazione di una carica negativa sul carbonio-β. Lo stato di transizione presenta dunque un parziale carattere di doppio legame ed un parziale carattere di carbanione.



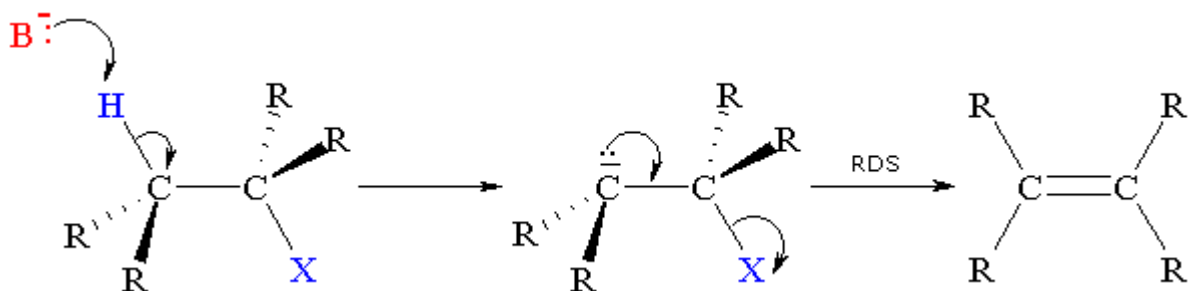
Se nello stato di transizione prevale il carattere di doppio legame allora avremo una regioselettività secondo Zaitsev. Un alchene è infatti tanto più stabile quanto più elevato è il numero di gruppi alchilici ad esso legati (alchene più sostituito)

Se nello stato di transizione prevale il carattere di carbanione allora avremo una regioselettività secondo Hofmann. Un carbanione è infatti tanto più stabile quanto minore è il numero di gruppi alchilici ad esso legati (i gruppi alchilici sono elettron-donatori e destabilizzano la carica negativa).

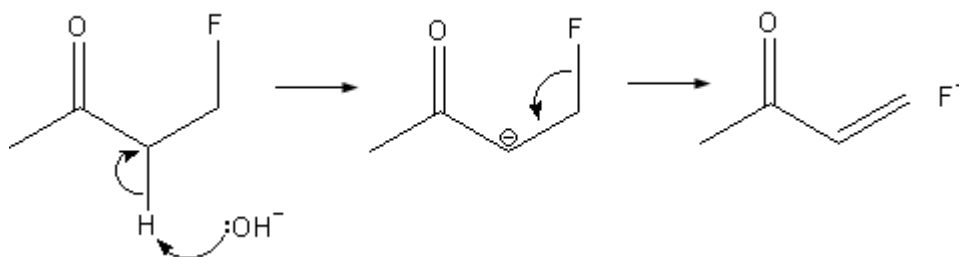
Se l'estrazione dell'idrogeno in beta avviene più facilmente e rapidamente dell'eliminazione del gruppo uscente, nello stato di transizione prevarrà il carattere di carbanione ed avremo una regioselettività secondo Hofmann. Un cattivo gruppo uscente tende, ad esempio, ad uscire in ritardo rispetto all'idrogeno, favorendo così un maggior carattere carbanionico dello stato di transizione.

In definitiva, lo stato di transizione di una E2 è molto meno definito rispetto a quello di una S_N2. In una E2 vi sono ben tre legami interessati (due che si spezzano ed il doppio legame che si forma). La perfetta contemporaneità di tali eventi è poco probabile ed è possibile che un legame si trovi in uno stadio più avanzato rispetto ad un altro. Se tende a rompersi prima il legame con il gruppo uscente la E2 tende a manifestare caratteristiche tipiche di una E1 (formazione di un carbocatione e secondo stadio veloce con beta eliminazione dell'idrogeno). Se tende a rompersi prima il legame con il beta-idrogeno la E2 tende a manifestare le caratteristiche di una **E1_{CB}** (CB = Conjugate Base).

Una E1_{CB} è una eliminazione unimolecolare (cinetica di primo ordine e reazione in due stadi) in cui nel primo stadio viene estratto l'idrogeno formando la base coniugata del reagente. Nel secondo stadio la base coniugata perde il gruppo uscente generando l'alchene. La designazione CB (Base Coniugata) è dovuta al fatto che il gruppo uscente viene perso appunto dalla base coniugata e la velocità della reazione dipende proprio da questo secondo stadio (RDS) e di conseguenza dalla concentrazione della base coniugata che vi è coinvolta.



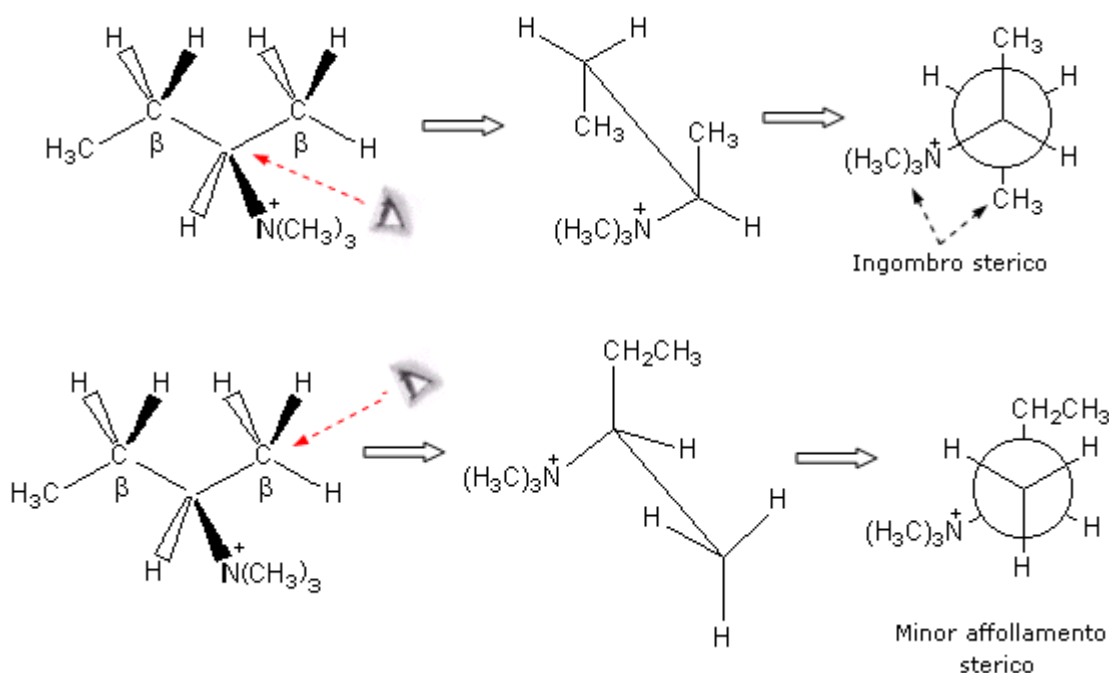
Una E1_{CB} si produce tipicamente con beta-idrogeni particolarmente acidi, basi forti (capaci di estrarre facilmente l'idrogeno) e cattivi gruppi uscenti. Un esempio si ha con la deidroalogenazione base catalizzata del 4-Fluoro-2-butanone. Il Fluoro non è un gruppo uscente particolarmente buono e il catalizzatore basico estrae facilmente un protone reso acido dal carbonile (acidità idrogeni in alfa) per dare un anione enolato (stabilizzato per risonanza).



Vediamo allora quali sono le caratteristiche degli idrossidi di ammonio quaternari che giustificano una eliminazione con regioselettività secondo Hofmann ed un meccanismo intermedio tra una E2 ed una E1_{CB}.

1. Il gruppo trimetilammonio $-N(CH_3)_3^+$ è un pessimo gruppo uscente
2. Il gruppo trimetilammonio è un forte gruppo elettronattrattore per effetto induttivo e rende pertanto leggermente acidi gli idrogeni sugli atomi di carbonio adiacenti, favorendo quindi l'uscita anticipata dell'idrogeno in beta.
3. la presenza di una base forte (OH⁻) favorisce l'estrazione anticipata dell'idrogeno

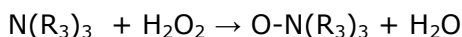
4. in una E2 l'idrogeno in beta ed il gruppo uscente devono trovarsi in posizioni opposte (*eliminazione anti*). Con un gruppo uscente molto voluminoso la posizione anti del beta idrogeno più sostituito crea una situazione di affollamento sterico. La base riesce ad accedere più facilmente all'idrogeno nella posizione beta meno ingombrata (vedi gli schemi seguenti)



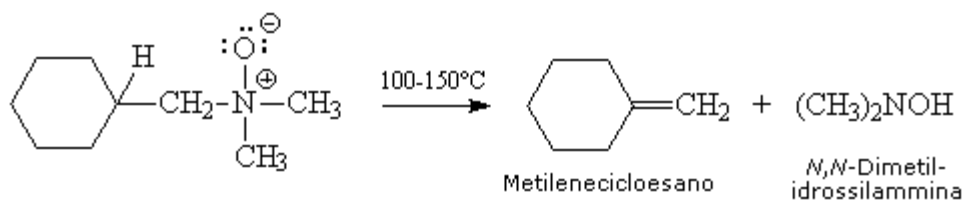
Con una regioselettività opposta a quella prevista dalla regola di Zaitsev, l'eliminazione di Hofmann è stata usata per ottenere alcheni non sintetizzabili tramite deidroalogenazione di alogenuri alchilici. Il processo ha tuttavia perso di importanza con l'affermarsi della reazione di Wittig (vedi §16.3.12) per la sintesi degli alcheni.

19.3.2 Eliminazione di Cope

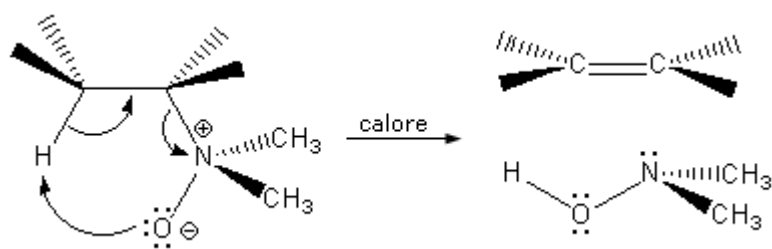
Trattando un'ammina terziaria con perossido di idrogeno (H_2O_2) l'ammina viene ossidata generando un *N*-ossido.



Quando un *N*-ossido di un'ammina terziaria con almeno un beta-idrogeno viene riscaldato tra 150 e 200°C si ha una reazione di decomposizione (eliminazione di Cope) con meccanismo sin concertato con formazione di un alchene e di una *N,N*-Dimetilidrossilammina.



Tutte le evidenze sperimentali indicano una stereoselettività sin ed un meccanismo concertato. Lo stato di transizione è costituito da una struttura planare (o quasi planare) dei 5 atomi che partecipano al meccanismo concertato con un flusso ciclico di tre coppie di elettroni.

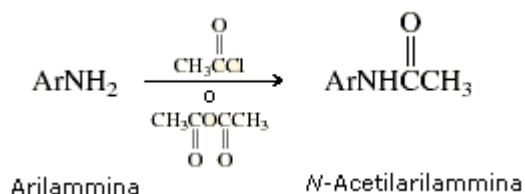


19.3.3 Sostituzione elettrofila aromatica nelle arilammine

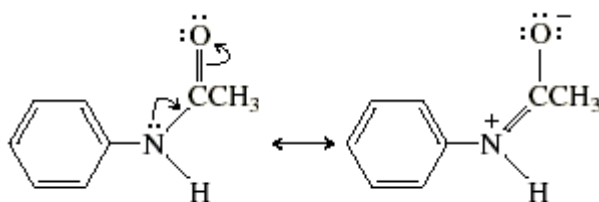
Le ammine aromatiche contengono due gruppi funzionali: il gruppo amminico e l'anello aromatico. La reattività di ciascuno dei due gruppi funzionali è modificata dalla presenza dell'altro. La stessa delocalizzazione elettronica che riduce la basicità e la nucleofilicità dell'azoto amminico di un'arilammina, aumenta la densità elettronica dell'anello aromatico rendendolo estremamente reattivo verso la sostituzione elettrofila aromatica. Il gruppo amminico, oltre ad essere attivante, è orto-/para-orientante. L'attivazione è così elevata che raramente si effettua direttamente la sostituzione elettrofila aromatiche sulle arilammine.

- **Nitrazione.** La nitrazione diretta dell'anilina (o di altre arilammine), ad esempio, è difficile da ottenere poiché è accompagnata da un'ossidazione con formazione di un prodotto cancerogeno colorato, il Nero di anilina.

Per ridurre l'eccessiva reattività dell'anilina si usa "proteggere" l'ammino gruppo tramite acilazione con un cloruro di acetile o con anidride acetica.

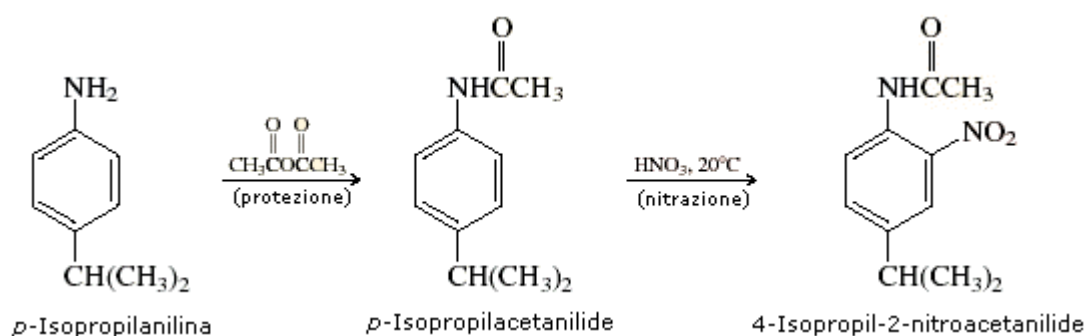


In questo modo il doppietto solitario dell'Azoto viene in parte delocalizzato per risonanza anche sul gruppo acilico il quale compete con l'anello aromatico.

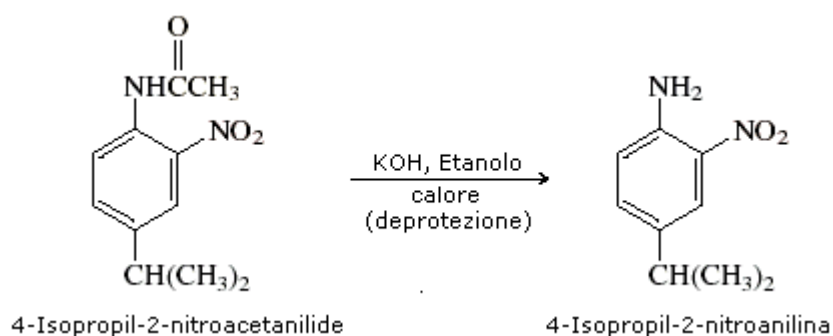


Risonanza ammidica nell'Acetanilide

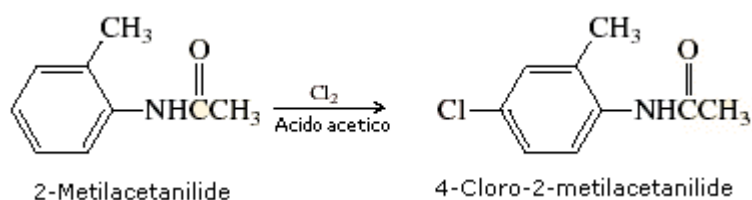
Una volta protetto l'amminogruppo e ridotta la reattività dell'anello la nitrazione può essere effettuata. Il gruppo acetamidico è comunque moderatamente attivante la sostituzione elettrofila aromatica e orto-/para-orientante.



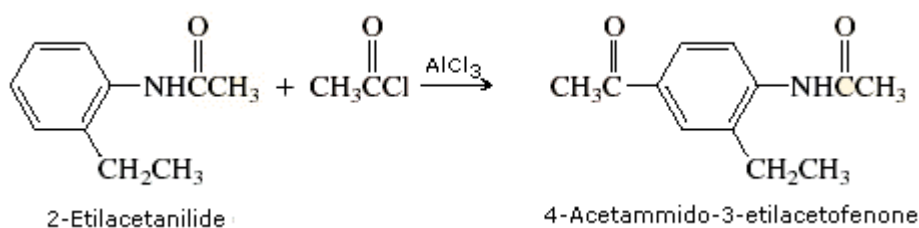
Dopo che il gruppo acetile protettore ha esaurito il suo compito è possibile eliminarlo, liberando il gruppo amminico, tramite idrolisi.



- Alogenazione. Le arilammine non protette sono così reattive nei confronti dell'alogenazione che è praticamente impossibile limitare la reazione alla monosostituzione. Normalmente l'alogenazione procede rapidamente sostituendo tutti gli idrogeni in orto e para. Anche in questo caso, diminuendo la reattività tramite acilazione dell'ammino gruppo, è possibile limitare l'alogenazione alla monosostituzione.

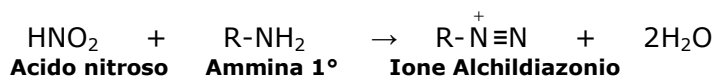


- Reazioni di Friedel-Crafts. Le reazioni di Friedel-Crafts normalmente non avvengono sulle arilammine, ma si producono rapidamente se l'amminogruppo viene protetto.

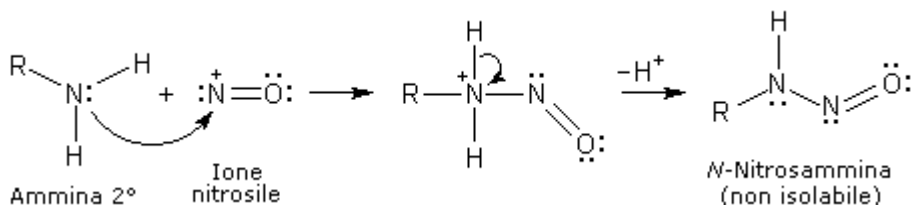


Per avere una reazione *orto*-specifica all' NH_2 è necessario proteggere anche la posizione *para* mediante solfonazione. L' HSO_3 è *meta*-orientante e quindi il sostituito da aggiungere va selettivamente in *orto* al gruppo ammidico.

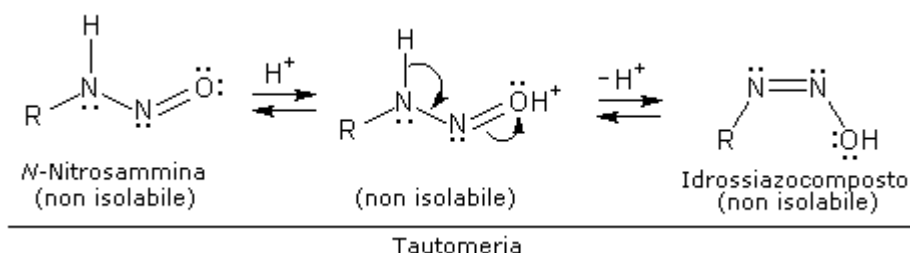
Le ammine primarie reagiscono con l'acido nitroso attraverso una reazione di **diazotazione** per dare **sali di alchil-diazonio**, molecole altamente instabili che perdono facilmente una molecola di azoto molecolare.



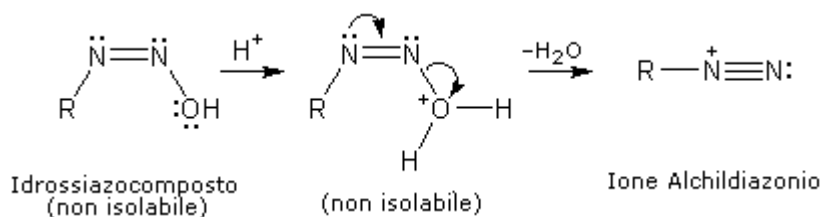
I Sali di alchildiazonio si formano attraverso una serie di intermedi *N*-Nitrosi non isolabili. Il primo passaggio è analogo a quello visto per le ammine secondarie. L'ammina attacca lo ione nitrosile, ma la *N*-nitrosammina che si forma presenta un atomo di H sull'azoto amminico e va incontro ad ulteriori reazioni.



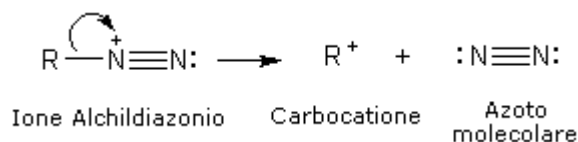
La *N*-nitrosammina tautomerizza trasferendo il protone all'Ossigeno e formando un Idrossiazocomposto.



L'idrossiazocomposto viene protonato e disidratato formando uno ione alchildiammonio



I sali di diazonio alchilici tendono a perdere azoto molecolare, N₂, molto facilmente. L'N₂ è infatti un gas inerte ed una base debolissima e se si allontana dalla miscela di reazione non può più reagire con niente. Questo ne fa uno dei migliori gruppi uscenti della chimica organica. I sali di diazonio alifatici sono molto instabili anche alle basse temperature. La liberazione di azoto molecolare genera un carbocatione



La reazione di un'ammina primaria con l'acido nitroso porta, in definitiva alla perdita del gruppo amminico (con formazione del carbocatione) ed è per questo definita una **reazione di deamminazione**. Gli ioni di alchil-diazonio sono raramente utilizzati nella sintesi organica, ma

sono stati largamente studiati per analizzare il comportamento dei carbocationi che si formano grazie alla perdita rapida ed irreversibile di un buon gruppo escente (qual è appunto l'azoto molecolare). Il carbocatione che si forma è ovviamente un buon elettrofilo e reagisce con i nucleofili più diversi per dare una varietà di composti. Può ad esempio trasformarsi in un alchene (perdendo un protone) o in un alcol (per attacco nucleofilo di una molecola d'acqua).

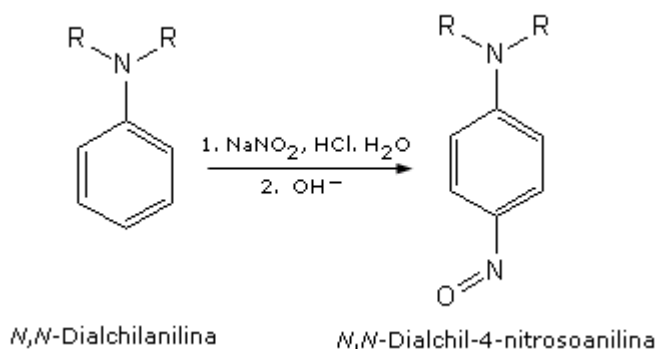
La nitrosazione delle alchilammine terziarie è piuttosto complessa e poco utile dal punto di vista sintetico.

I **sali di Arildiazonio**, preparati per diazotizzazione delle arilammine primarie tramite acido nitroso, sono invece più stabili dei sali di diazonio alchilici e rivestono una enorme importanza nella sintesi organica.

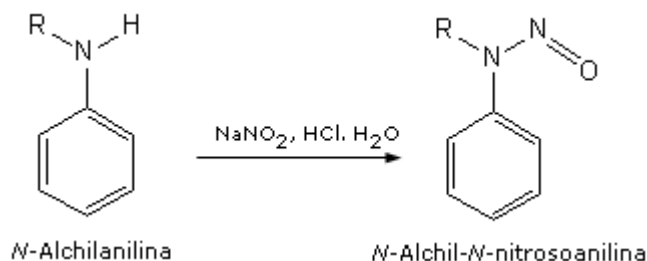
19.3.5 Nitrosazione delle arilammine (sali di diazonio aromatici)

Sebbene non abbia molta rilevanza pratica, le ammine aromatiche terziarie del tipo *N,N*-dialchil-arilammine subiscono nitrosazione sull'anello benzenico tramite sostituzione elettrofila aromatica (SE_{ar}).

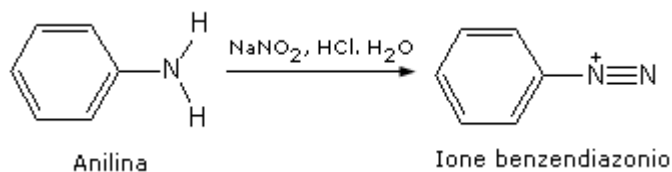
Il catione nitrosile è un debole elettrofilo ed attacca solo un anello fortemente attivato (in questo caso per la presenza del gruppo amminico).



Analogamente a quanto avviene per le alchilammine secondarie, le *N*-alchil-arilammine secondarie reagiscono con l'acido nitroso per dare delle *N*-Alchil-*N*-nitroso-arilammine.



Le arilammine primarie, infine, come le alchilammine primarie, formano sali di diazonio aromatici in seguito a nitrosazione.



Gli ioni di arildiazonio sono considerevolmente più stabili dei loro analoghi alchilici. Mentre gli ioni di diazonio alchilici si decompongono immediatamente al momento della loro formazione,

gli ioni di diazonio arilici sono abbastanza stabili da potersi conservare per tempi sufficientemente lunghi in soluzione acquosa a 0-5°C.

Gli ioni di diazonio arilici possono dare una vasta gamma di reazioni che ne fanno un intermedio estremamente versatile per introdurre sull'anello benzenico gruppi a volte non altrimenti introducibili. Come abbiamo detto l'azoto molecolare è un buon gruppo uscente e può essere sostituito da altri atomi o gruppi. Tutte le reazioni sono regiospecifiche: il gruppo entrante si colloca sempre nella medesima posizione in cui si trovava l'azoto molecolare uscente.

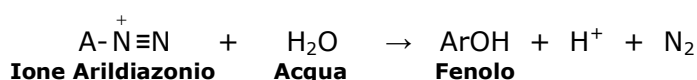
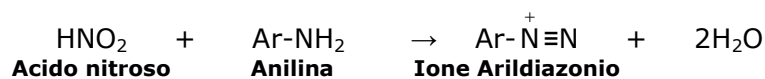
- *Sintesi del fenolo (idrolisi)*

Un'importante reazione degli ioni di arildiazonio è la loro conversione in fenoli per idrolisi.

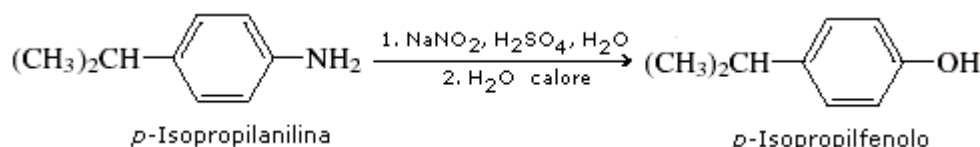
Abbiamo visto che il fenolo si può preparare attraverso una reazione di sostituzione nucleofila aromatica, la quale implica alcune limitazioni, tra cui:

- **Meccanismo addizione-eliminazione** : necessita di gruppi elettron-attrattori legati all'anello benzenico, altrimenti la reazione non avviene.
- **Meccanismo eliminazione-addizione** : la reazione avviene a 500 °C e ad alta pressione.

Con i sali di diazonio, invece, è possibile convertire l'anilina in fenolo usando l'acqua come nucleofilo.

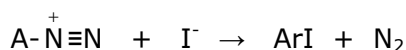


Il metodo è particolarmente semplice poiché è sufficiente riscaldare la soluzione acquosa acida in cui sono stati preparati i sali di diazonio affinché questi si convertano direttamente in fenoli. In genere per la diazotizzazione dell'anilina si usa acido solforico al posto dell'acido cloridrico (formazione dello ione nitroso dal nitrito) in modo da rendere minima la competizione nucleofila con l'acqua per la cattura dell'intermedio cationico. L'anione Idrogeno solfato (HSO_4^-) è infatti meno nucleofilo dell'anione cloruro (Cl^-).



- *Sintesi ioduri arilici*

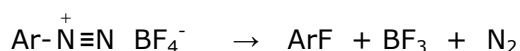
La reazione dello ioduro di potassio con sali di diazonio arilici è il metodo standard per la preparazione degli ioduri arilici. È sufficiente aggiungere dello Ioduro di potassio (KI) ad una soluzione di Sali di arildiazonio e portare a temperatura ambiente (o riscaldare per accelerare la reazione).



- *Sintesi fluoruri arilici (reazione di Schiemann)*

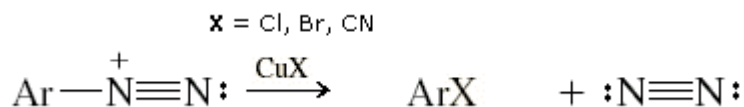
Aggiungendo acido tetrafluorborico HBF_4 (o dei suoi sali, tetrafluoroborati BF_4^-) alla soluzione di diazotizzazione in cui si stanno preparando i sali di diazonio, si ottengono i Tetrafluoroborati di arildiazonio.

I Tetrafluoroborati di arildiazonio, sottoposti ad aumento di temperatura si dissociano in fluoruri arilici, trifluoruro di boro ed azoto molecolare.

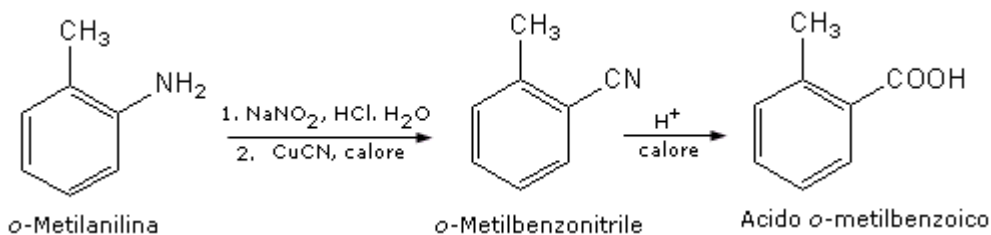


- *Sintesi cloruri, bromuri e cianuri (reazioni di Sandmeyer)*

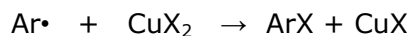
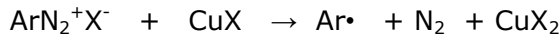
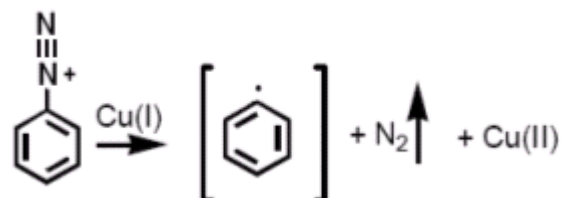
Le reazioni di Sandmeyer utilizzano sali rameosi Cu(I) per sostituire l'azoto nei sali di arildiazonio. Sono utilizzati per sintetizzare cloruri, bromuri e cianuri arilici.



Poiché il cianogruppo dei nitrili arilici (Ar-C≡N) può essere idrolizzato a gruppo carbossilico (vedi §), la reazione di Sandmeyer che genera nitrili arilici è una tappa nella conversione delle arilammine in acidi benzoici sostituiti.

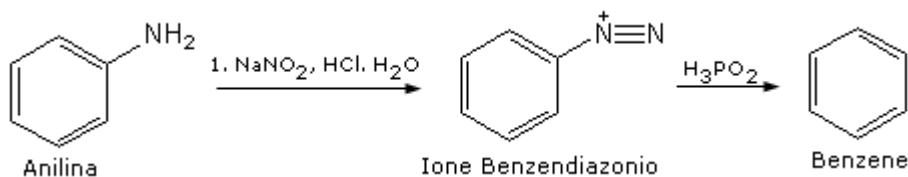


Il meccanismo delle reazioni di Sandmeyer non è stato ancora completamente chiarito ma si ritiene che proceda per via radicalica.



- *Deamminazione riduttiva*

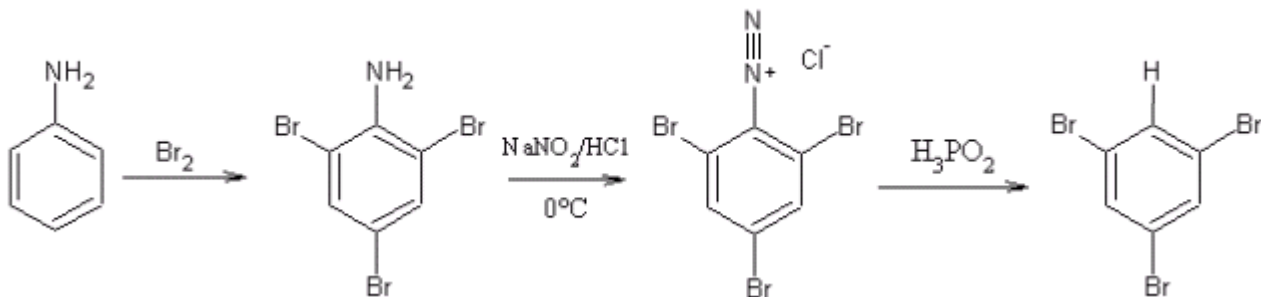
E' possibile eliminare un gruppo amminico da un anello aromatico, sostituendolo con un atomo di idrogeno, riducendo il relativo sale di diazonio con acido ipofosforoso (H₃PO₂) o etanolo.



Tale reazione viene utilizzata per sintetizzare composti aromatici con una configurazione di sostituenti non ottenibile tramite una loro introduzione diretta nell'anello. Si consideri ad esempio l'1,3,5-Tribromobenzene, in cui ogni atomo di Bromo è in posizione meta rispetto agli altri.

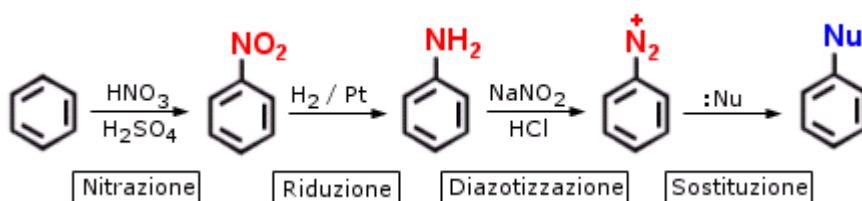


Questo composto non è ottenibile tramite bromurazione diretta del Benzene con acido di Lewis, poiché il Bromo è un sostituito orto-/para-orientante ed è anche un leggero disattivante. Una volta introdotto il primo atomo di Bromo nell'anello, questo orienta il successivo atomo nelle posizioni -orto e -para. Si utilizza allora l'anilina e si sfrutta il carattere o-/p-orientante, oltre a quello fortemente attivante del gruppo amminico, per fare avvenire la reazione senza nemmeno bisogno del catalizzatore. Con la deamminazione riduttiva si elimina successivamente il gruppo amminico.

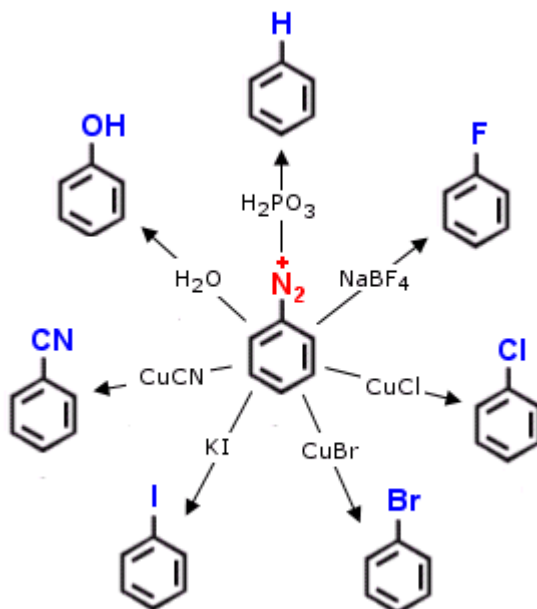


Come per le reazioni di Sandmeyer, si ritiene che anche il meccanismo della deamminazione riduttiva decorra con formazione di un intermedio radicalico.

La sequenza sintetica standard che fa uso dei sali di Arildiazonio è la seguente



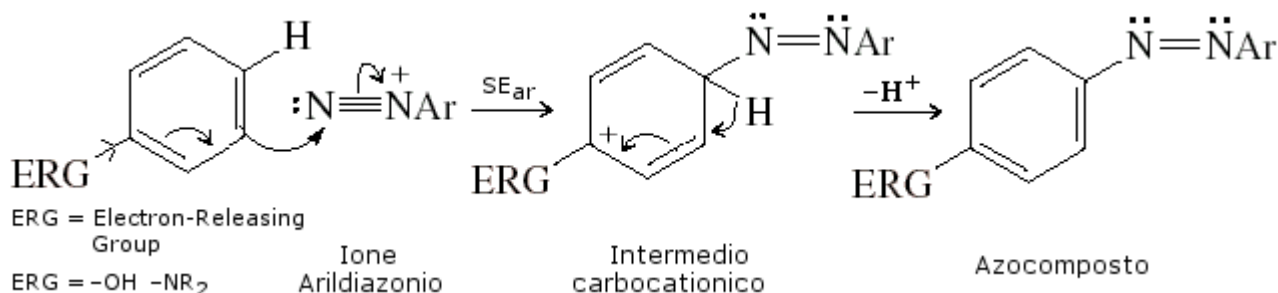
Schematizzando le reazioni finora viste:



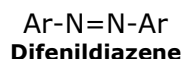
19.3.6 Reazioni di azocopolazione dei sali di diazonio: Azocomposti

Le reazioni di azocopolazione sono reazioni in cui i sali di diazonio arilici reagiscono con fenoli e arilammine, senza perdita di azoto molecolare e con formazione di azocomposti. Gli **azocomposti** sono composti in cui due anelli aromatici sono saldati da un azogruppo (-N=N-).

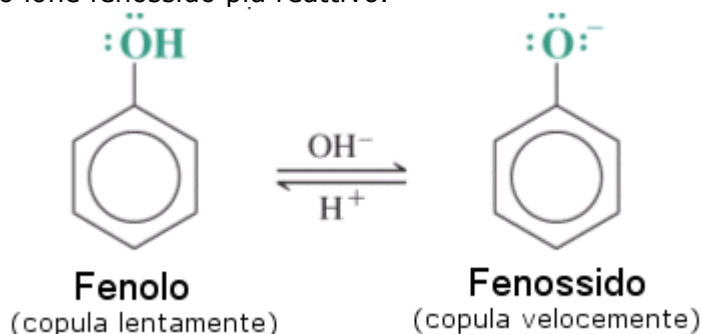
Gli ioni di diazonio aromatici sono degli elettrofili relativamente deboli, ma sono comunque sufficientemente reattivi per attaccare un anello aromatico fortemente attivato da un sostituito elettrondonatore (-ERG = Electron Releasing Group) come l'ossidrilico (-OH) o il gruppo amminico (-NR₂).



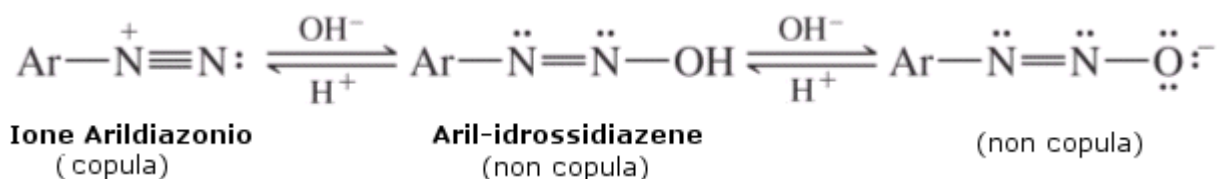
Gli azocomposti possono essere nominati come derivati sostituiti del **diazene** H-N=N-H.



La copolazione con il fenolo si produce più rapidamente in ambiente leggermente basico, poiché si genera uno ione fenossido più reattivo.



Se tuttavia la soluzione è eccessivamente basica si genera un Aril-idrossidiazene non reattivo.



I derivati del fenolo e dell'anilina copulano quasi esclusivamente in posizione para (a meno che questa non sia occupata).

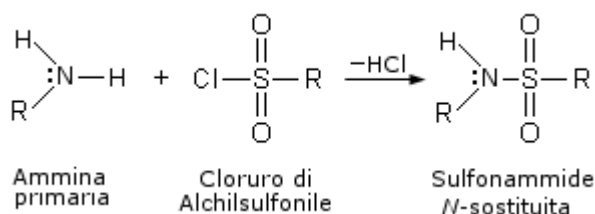
Gli azocomposti vengono comunemente usati come coloranti. Il colore e la solubilità dipendono dai sostituenti presenti sull'anello aromatico e dal pH.

19.3.7 Reazioni con cloruri solfonilici (solfonammidi)

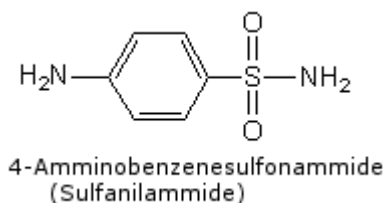
I Cloruri solfonilici (o solfonilici) sono derivati dagli acidi solfonici (o solfonici) per sostituzione di un ossidrilico con un atomo di cloro



Le ammine primarie e secondarie reagiscono con i cloruri di solfonile per dare delle ammidi dell'acido solfonilico o **solfonammidi** (o solfonilammidi).

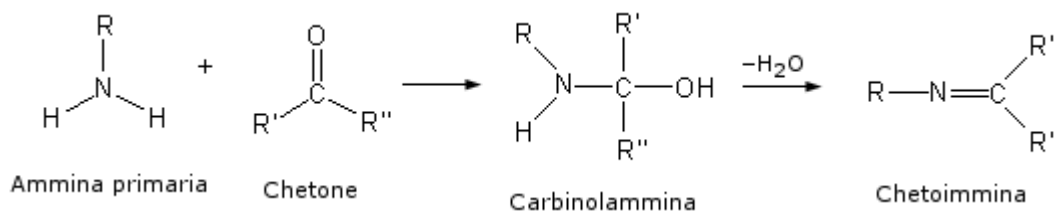
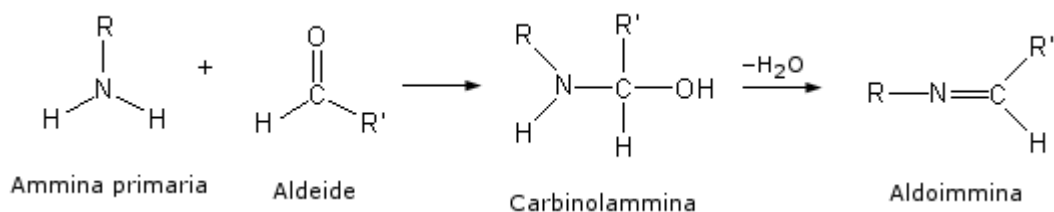


Alcuni di tali composti hanno evidenziato un'attività antibatterica e costituiscono i farmaci noti come **sulfammidici**. La prima molecola individuata fu la solfanilammide, amide dell'acido solfanilico costituiscono.

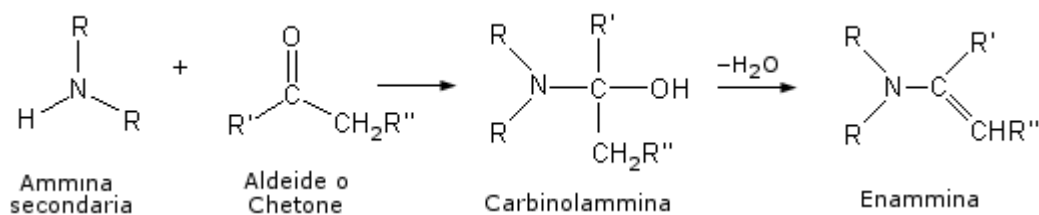


19.3.8 Addizione nucleofila ad aldeidi e chetoni

Aldeidi e chetoni reagiscono con ammoniaca o ammine primarie (vedi §16.3.10) per dare **immine** (aldoimmine e chetoimmine, rispettivamente).

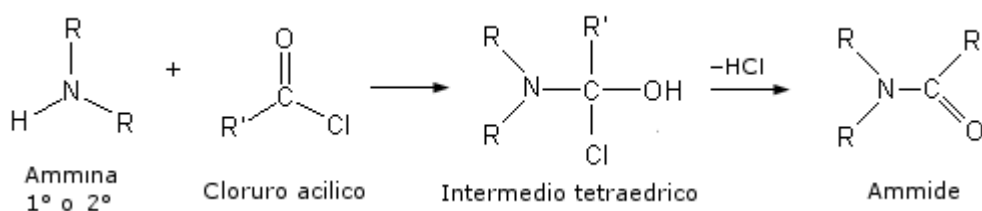


Le ammine secondarie reagiscono con aldeidi e chetoni per dare **enammine** (vedi §16.3.11).



19.3.9 Sostituzione nucleofila acilica con acidi carbossilici e loro derivati: ammidi

Le ammine sono convertite in ammidi dagli acidi carbossilici e dai loro derivati (vedi §). Gli agenti acilanti più efficaci sono i cloruri acilici.

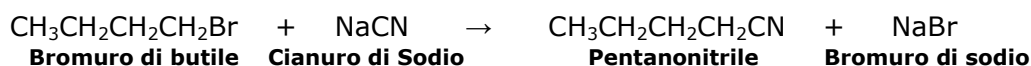


19.3.10 Sali di tetraalchilammonio: catalisi a trasferimento di fase

Nonostante siano dei composti ionici, molti sali di tetraalchilammonio si sciolgono in solventi apolari. I quattro gruppi alchilici legati all'azoto schermano infatti la sua carica positiva e conferiscono carattere idrofobico allo ione tetraalchilammonio.

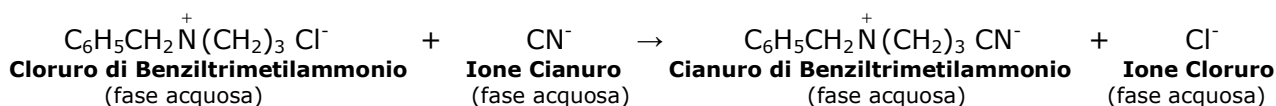
Questa proprietà dei sali di tetraalchilammonio viene utilizzata nella catalisi a trasferimento di fase, quando la reazione avviene tra due reagenti non miscibili, uno solubile in acqua e l'altro non solubile. In questo caso la reazione avviene con i reagenti che formano due fasi diverse e reagiscono solo in corrispondenza della superficie di contatto tra le due fasi (e quindi molto lentamente).

Si consideri ad esempio la reazione tra il Bromuro di butile ed il Cianuro di sodio.



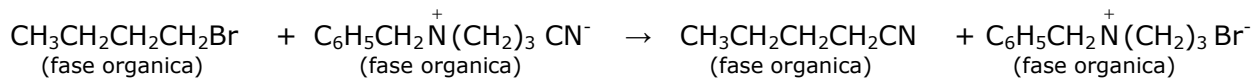
Il Cianuro di sodio è polare e non si scioglie nel bromuro di butile apolare. I due reagenti entrano in contatto solo sulla superficie tra il cianuro di sodio solido ed il Bromuro di butile. Anche sciogliendo il cianuro di sodio in acqua la reazione rimane eterogenea (2 fasi), poiché il bromuro di butile non si scioglie in acqua. Aggiungendo, tuttavia, una piccola quantità di Cloruro di Benziltrimetilammonio la reazione procede rapidamente, anche a temperatura ambiente. I sali di ammonio quaternari agiscono infatti da catalizzatori, trasferendo l'anione CN^- dalla fase acquosa alla fase apolare.

Nell'esempio precedente avremo un primo passaggio in cui lo ione Benziltrimetilammonio scambia il suo anione (Cl^-) con l'anione del reagente solubile in acqua (CN^-).



Nel secondo passaggio il Cianuro di benziltrimetilammonio migra nella fase del Bromuro di butile trasferendovi l'anione Cianuro.

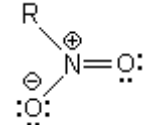
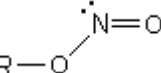
Nel terzo passaggio lo ione cianuro, che nella fase organica è solo debolmente solvatato, si trova ad essere molto più reattivo che in soluzione acquosa o in etanolo, dove è fortemente solvatato tramite legami idrogeno. In queste condizioni la sostituzione nucleofila avviene rapidamente.



Il bromuro di benziltrimetilammonio che qui si forma, migra successivamente nella fase acquosa per ripetere il ciclo.

19.4 Stato di ossidazione dell'azoto nei principali composti azotati

Stato di ossidazione	Famiglia	Struttura	Formula
-3	Ammine e derivati (ammidi, immidi, enammine, inammine)		R_3N
	Ione Ammonio		R_4N^+
	Immine		$R_2C=NR$
	Nitrili	$R-C\equiv N:$	$RC\equiv N$
-2	Idrazine		R_2N-NR_2
	Idrazoni		$R_2C=N-NR_2$
-1	Azocomposti		$RN=NR$
	Ossime		$R_2C=NOH$
	Idrossilammine		R_2NOH
	Ammina <i>N</i> -ossido		R_3NO
-1/3 (nox medio)	Azidi		RN_3
0	Azoto	$:N\equiv N:$	N_2
	Ione Diazonio	$R-\overset{+}{N}\equiv N:$	RN_2^+
+1	Nitrosocomposti		$RN=O$

Stato di ossidazione	Famiglia	Struttura	Formula
+3	Nitrocomposti		RNO ₂
	Nitritocomposti		R-O-N=O