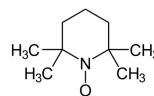
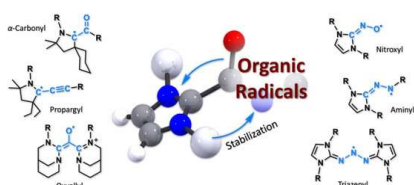


Reazioni radicaliche

- Le reazioni radicaliche: introduzione
- Alogenazione di alcheni (addizione di HBr)
- Alogenazione di alcani, meccanismo, chemoselettività, bromurazioni, selettività, stereochimica, CFCs e Ozono
- Alogenazione radicalica a carboni allilici (ossidazione di lipidi insaturi, antiossidanti)
- Addizione radicalica a doppi legami, polimeri e polimerizzazioni.



TEMPO: (2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl



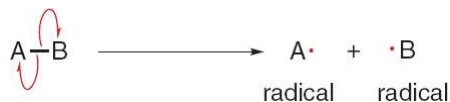
Immagini slides da J.G. Smith,
Organic Chemistry, V Ed,
McGramHill Education



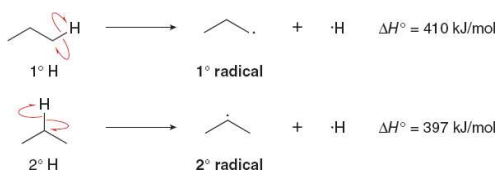
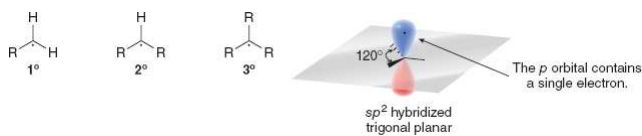
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

1

Generazione di radicali, struttura e stabilità



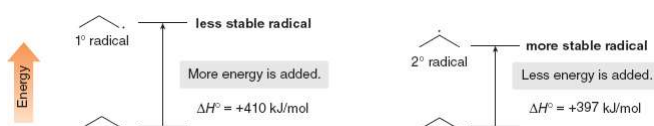
Un radicale è una intermedio reattivo con un singolo elettrone spaiato che si forma per omolisi di un legame covalente. Specie instabile (ottetto incompleto)



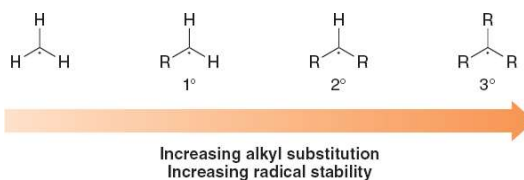
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

2

Stabilità dei radicali



La stabilità di un radicale aumenta all'aumentare dei gruppi alchilici legati al carbonio che porta il radicale



Gruppi alchilici + polarizzabili degli idrogeni, donano maggior densità elettronica al carbonio elettrone-deficiente (come per i carbocationi)

Non danno reazioni di riarrangiamento (diversamente dai carbocationi)

3

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

Esercizio

Disegnare il radicale più stabile che si può ottenere dopo rottura di un legame C-H nelle molecole seguenti:

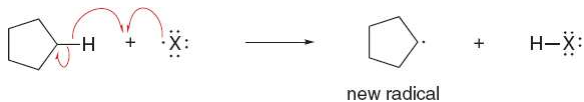


4

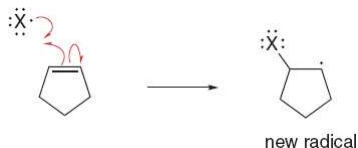
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

Reazioni Radicaliche Classiche

Reazione di un Radicale X• con un legame C-H



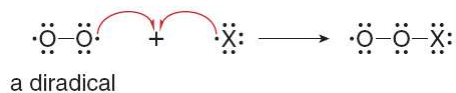
Reazione di un radicale X• con un doppio legame C=C



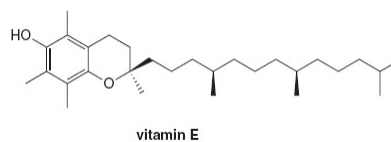
Reazioni tra radicali (terminazione)



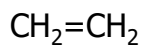
Inibitori radicalici o radical scavengers



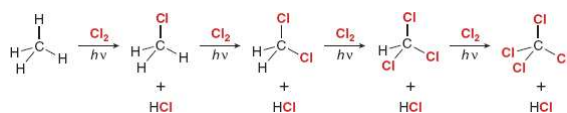
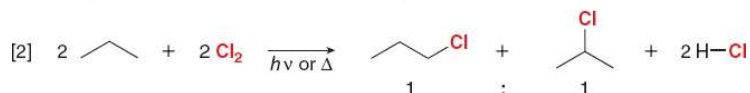
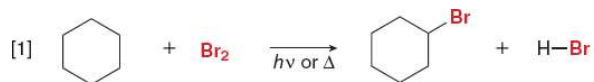
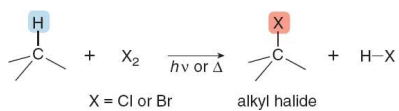
Reazione di un radicale con O₂ (specie radicalica allo stato fondamentale) è un esempio di reazione tra radicali. Si forma un nuovo radicale all'ossigeno bloccando la reazione di X• con altri composti organici



Scrivere i prodotti che si ottengono quando un atomo di cloro (Cl•) reagisce con i seguenti composti



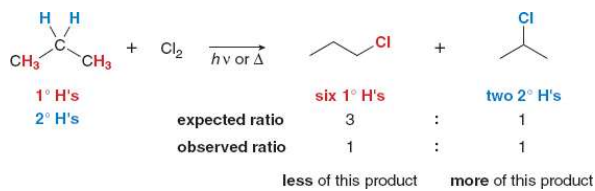
Alogenazione di alcani



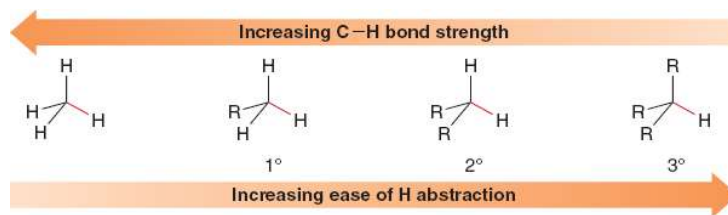
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

7

Clorurazione



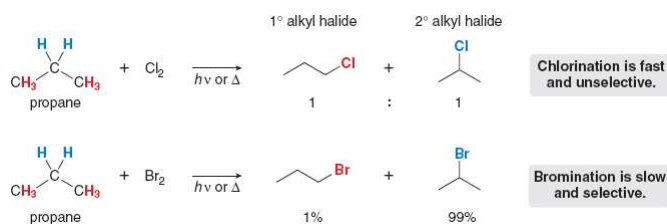
Più debole è il legame C-H più facilmente il protone viene rimosso



2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

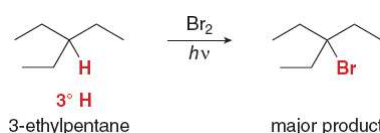
8

Clorurazioni vs Bromurazioni



**La clorurazione è più veloce della bromurazione
La bromurazione è più selettiva, cleavage del C-H più debole (in alcuni casi anche prodotto esclusivo)**

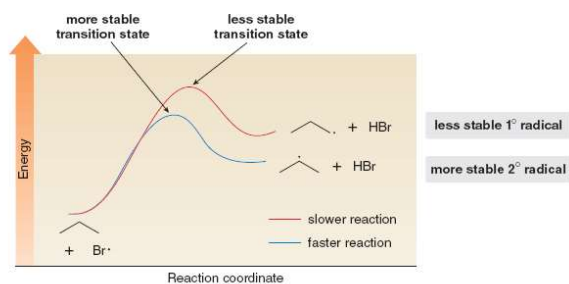
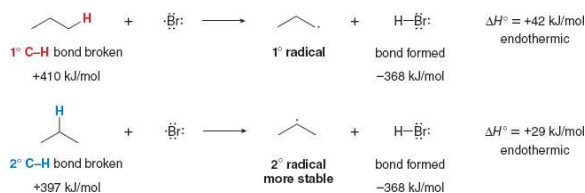
Quale è il prodotto principale della reazione del 3-etilpentano con Br₂



2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

9

Bromurazione: CH₃CH₂CH₃ + Br₂



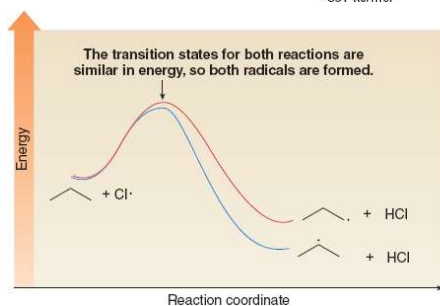
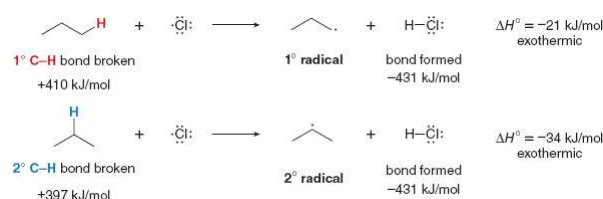
**Late TS: product-like TS
Il prodotto più stabile si forma più velocemente
Postulato di Hammond**

- The transition state to form the less stable 1° radical (CH₃CH₂CH₂·) is higher in energy than the transition state to form the more stable 2° radical [(CH₃)₂CH·]. Thus, the 2° radical is formed faster.

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

10

Clorurazione: CH₃CH₂CH₃ + Cl₂



Early TS: reagent-like TS
Lo stato di transizione è più simile al reagente, si formano entrambi i radicali, reazione poco selettiva (Postulato di Hammond)

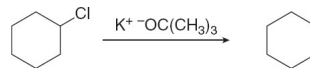
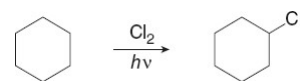
La reazione di (CH₃)₃CH con Cl₂ forma due prodotti: (CH₃)₂CHCH₂Cl (63%) e (CH₃)₃CCl (37%). Perché si forma il prodotto maggioritario mediante rottura del legame CH primario, che è il più forte?

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

11

Alogenazione radicalica in sintesi organica:

Proporre una sintesi in più passaggi per il seguente processo:



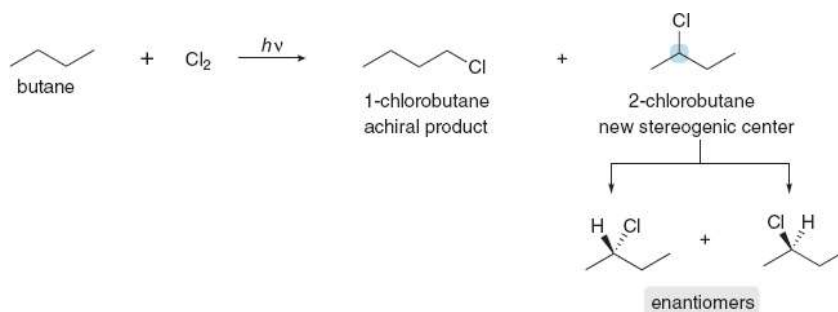
C-H → **C-Cl/Br**

Attivazione legame C-H

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

12

Stereochimica delle reazioni di alogenazione (substrato achirale)



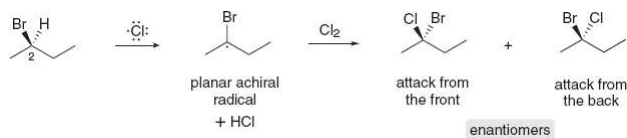
Non stereoselettiva

- CH₃ : non si genera un elemento stereogenico, prodotto achirale
- CH₂- : prodotto chirale, racemo, CH₂ enantiotopici, intermedio achirale

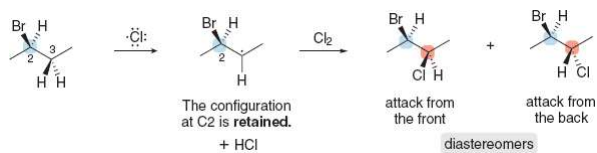
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

13

Stereochimica delle reazioni di alogenazione (substrato chirale)



C2: Non stereoselettiva (intermedio radicalico achirale)



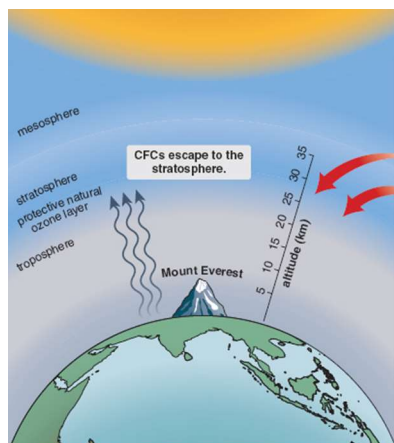
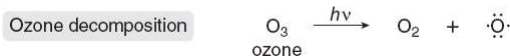
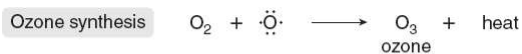
C3: Stereoselettiva

CH₂ diastereotopici, formazione dei due diastereoisomeri enantiopuri in quantità differenti

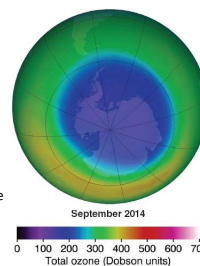
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

14

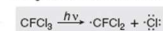
Ozono e Clorofluorocarbons (CFCs)



O₃ destruction is most severe in the region of the South Pole, where a large ozone hole is visible with satellite imaging.



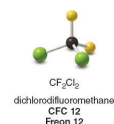
Initiation: CFCs are decomposed by sunlight to form chlorine radicals.



Propagation: Ozone is destroyed by a chain reaction with radical intermediates.



- The chain reaction is initiated by homolysis of a C–Cl bond in CFCs.
- Propagation consists of two steps. Reaction of Cl[•] with O₃ forms chlorine monoxide (ClO[•]), which reacts with oxygen atoms to form O₂ and Cl[•].



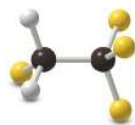
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

15

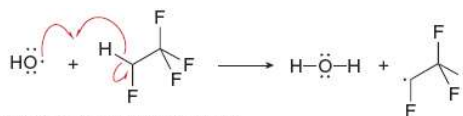
Ozono e IdroClorofluorocarbons (HCFCs)

Alternative più recenti ai CFCs sono gli idroclorofluorocarbons (**HCFCs**) e idrofluorocarbons (**HFCs**) per esempio CH₂FCF₃.

Questi composti hanno proprietà simili ai CFCs, ma vengono decomposti principalmente da radicali HO[•] prima che raggiungere la stratosfera con conseguente impatto minimo con l'O₃ stratosferico



CH₂FCF₃
HFC-134a

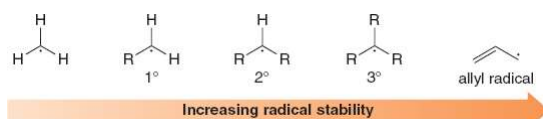
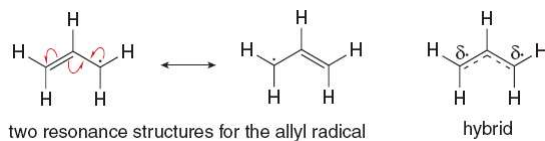
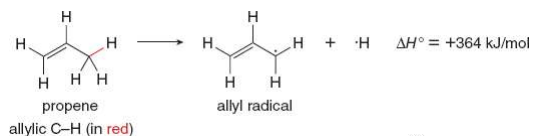


HFC-134a is decomposed before it reaches the stratosphere.

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione ai fini commerciali è vietata

16

Alogenazione radicalica a carboni allilici



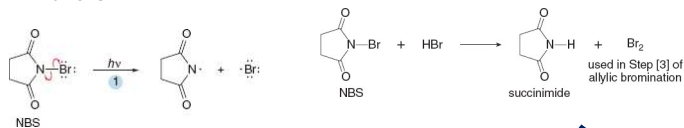
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

17

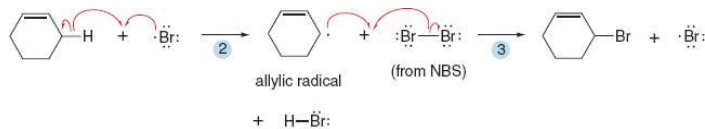
Bromurazione a legami C-H allilici

Meccanismo

Iniziazione



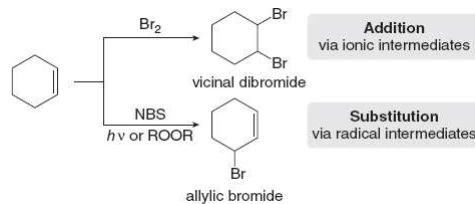
Propagazione



2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

18

Bromurazione di legami C-H alilici



Un alchene con legami C-H alilici può dare due differenti reazioni a seconda delle condizioni di reazione:

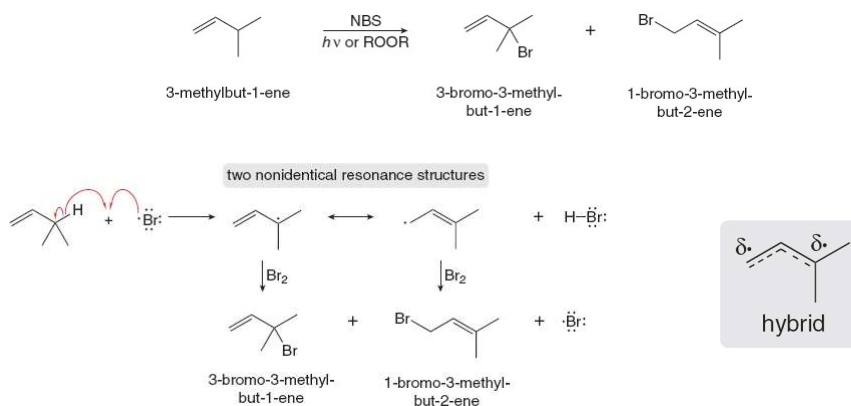
Addizione elettrofila di Br_2 (solvent organico apolare, CCl_4)

Sostituzione alilica con NBS (+ $h\nu$ o ROOR) via un intermedio radicalico.

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

19

Bromurazione di legami C-H alilici - regiochimica

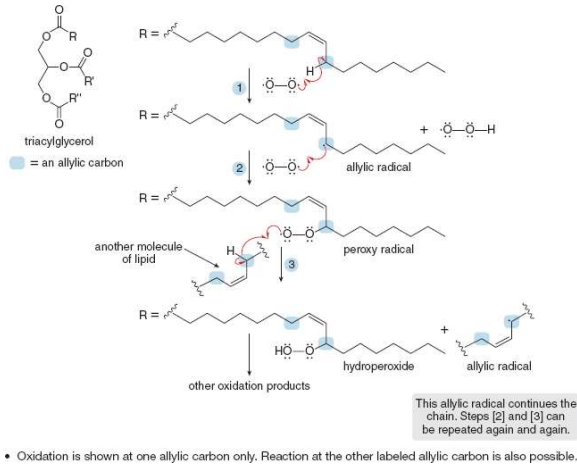


Le due differenti forme di risonanza portano a alogenuri alilici differenti (regioisomeri) – reazione regioselettiva

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

20

Ossidazione di lipidi insaturi (inacidimento)



Step [1] Oxygen in the air abstracts an allylic hydrogen atom to form an allylic radical because the allylic C-H bond is weaker than the other C-H bonds.

Step [2] The allylic radical reacts with another molecule of O_2 to form a peroxy radical.

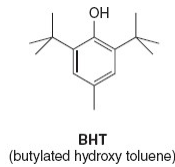
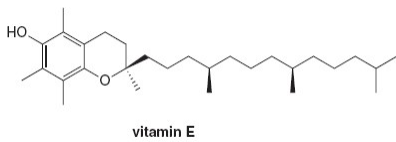
Step [3] The peroxy radical abstracts an allylic hydrogen from another lipid molecule to form a hydroperoxide and another allylic radical that continues the chain. Steps [2] and [3] can repeat again and again until some other radical terminates the chain.

Because saturated fats have no double bonds and thus no weak allylic C-H bonds, they are much less susceptible to air oxidation, resulting in increased shelf life of products containing them.

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

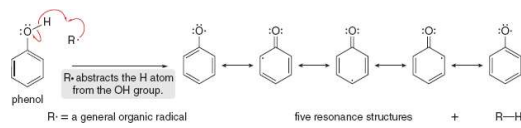
21

Antiossidanti



• Naturally occurring antioxidants such as **vitamin E** prevent radical reactions that can cause cell damage (fat soluble).

• Synthetic antioxidants such as **BHT**—**butylated hydroxy toluene**—are added to packaged and prepared foods to prevent oxidation and spoilage.

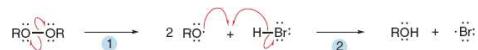
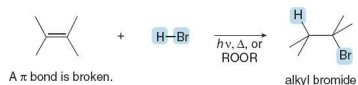


The many nonpolar C-C and C-H bonds of vitamin E make it fat soluble, and thus it dissolves in the nonpolar interior of the cell membrane, where it is thought to inhibit the oxidation of the unsaturated fatty acid residues in the phospholipids. Oxidative damage to lipids in cells via radical mechanisms is thought to play an important role in the aging process. For this reason, many anti-aging formulas with antioxidants like vitamin E are now popular consumer products.

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

22

Addizioni radicaliche a doppi legami



1-2 **Iniziazione:** omolisi del legame O-O e astrazione di H• per generare il radicale Br•.



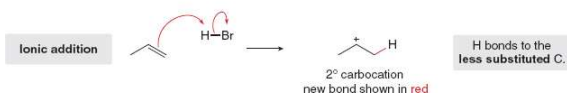
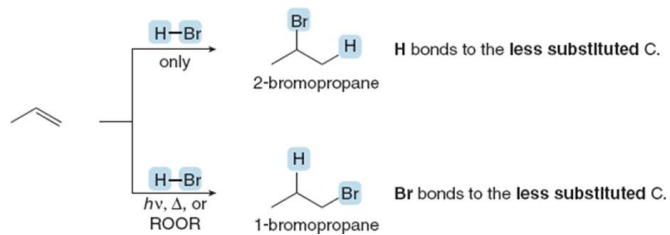
Propagazione

- 3 Addizione di Br• al carbonio terminale per generare un radicale secondario.
- 4 Astrazione di H da HBr per formare un nuovo legame C-H e un radicale Br•

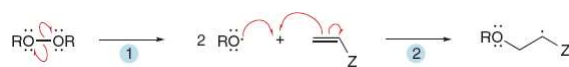


Terminazione: 5 Combinazione di due specie radicaliche

Addizioni radicaliche/ioniche a doppi legami - regiochimica



Polimerizzazioni radicaliche



1-2 **Iniziazione:** omolisi del legame O-O e addizione di RO• al doppio legame generando un radicale al carbonio



Propagazione

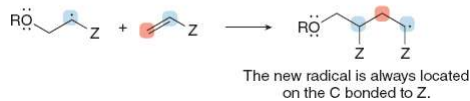
3 Addizione del radicale al carbonio al doppio legame con formazione di un nuovo legame C-C e un nuovo radicale al carbonio.



Terminazione: 4 Combinazione di due specie radicaliche

The more substituted radical adds to the less substituted end of the double bond.

Regiochimica attacco:



2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

27

Reazioni Radicaliche

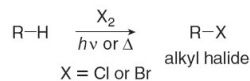
Un radicale è un intermedio reattivo con un singolo elettrone spaiato

Un radicale di carbonio è ibridizzato sp^2 e planare trigonale

La stabilità di un radicale aumenta all'aumentare del numero di atomi di C legati al carbonio radicale

I radicali allilici sono stabilizzati per risonanza, sono più stabili dei radicali terziari

[1] Alogenazione di alcani



Meccanismo radicalico a catena

Più debole è il legame C-H, più facilmente l'idrogeno viene sostituito da X.

La clorurazione è più veloce e meno selettiva della bromurazione

La sostituzione radicale in un centro stereogenico avviene con racemizzazione allo stereocentro

[2] Alogenazione allilica

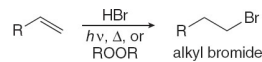


Meccanismo radicalico a catena

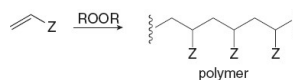
[3] Addizione radicalica di HBr ad un alchene

Meccanismo radicalico a catena,

Br si lega all'atomo di carbonio meno sostituito via formazione del radicale e più stabile (il più sostituito)



[4] Polimerizzazione radicalica di alcheni



Meccanismo radicalico a catena

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

28

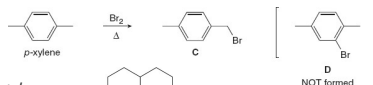
Reazioni Radicaliche - Esercizi

Rank the following radicals in order of increasing stability.



Five isomeric alkanes (**A**-**E**) having the molecular formula C_8H_{14} are each treated with $Cl_2 + h\nu$ to give alkyl halides having molecular formula $C_8H_{13}Cl$. **A** yields five constitutional isomers. **B** yields four constitutional isomers. **C** yields two constitutional isomers. **D** yields three constitutional isomers, two of which possess stereogenic centers. **E** yields three constitutional isomers, only one of which possesses a stereogenic center. Identify the structures of **A**-**E**.

Explain why radical bromination of *p*-xylene forms **C** rather than **D**.



Draw all constitutional isomers formed when **X** is treated with NBS + $h\nu$.



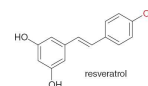
What reagents are needed to convert cyclopentene into (a) bromocyclopentane; (b) *trans*-1,2-dibromocyclopentane; (c) 3-bromocyclopentene?

Draw the six products (including stereoisomers) formed when **A** is treated with NBS + $h\nu$.



Devise a synthesis of cyclopenteneoxide from cyclopentane and any other required organic or inorganic reagents.

Resveratrol is an antioxidant found in the skin of red grapes. Its anticancer, anti-inflammatory, and various cardiovascular effects are under active investigation. (a) Draw all resonance structures for the radical that results from homolysis of the OH bond shown in red. (b) Explain why homolysis of this OH bond is preferred to homolysis of either OH bond in the other benzene ring.



The triphenylmethyl radical is an unusual persistent radical present in solution in equilibrium with its dimer. For 70 years the dimer was thought to be hexaphenylethane, but in 1970, NMR data showed it to be **A**.

- Why is the triphenylmethyl radical more stable than most other radicals?
- Use curved arrow notation to show how two triphenylmethyl radicals dimerize to form **A**.
- Propose a reason for the formation of **A** rather than hexaphenylethane.



29