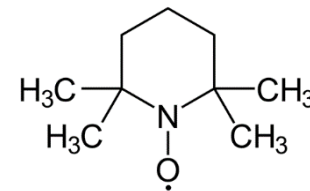
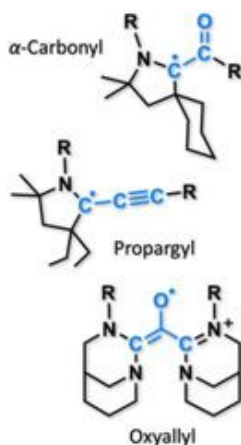


Reazioni radicaliche

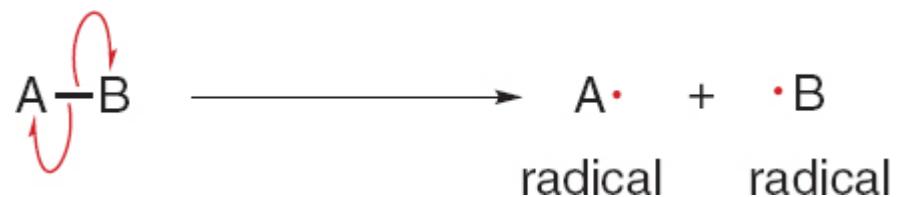
- **Le reazioni radicaliche: introduzione**
- **Alogenazione di alcheni (addizione di HBr)**
- **Alogenazione di alcani, meccanismo, chemoselettività, bromurazioni, selettività, stereochimica, CFCs e Ozono**
- **Alogenazione radicalica a carboni allilici (ossidazione di lipidi insaturi, antiossidanti)**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



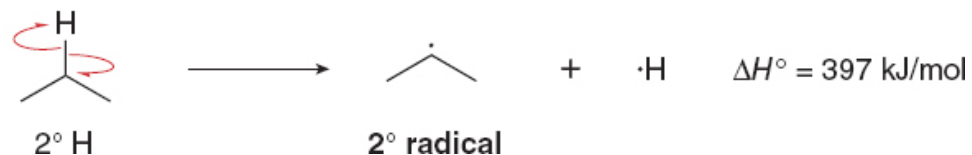
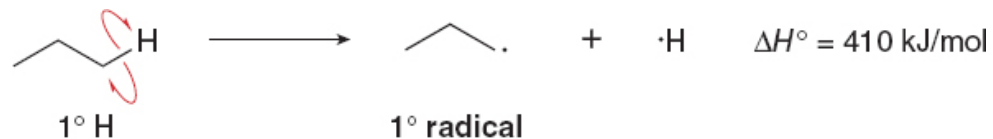
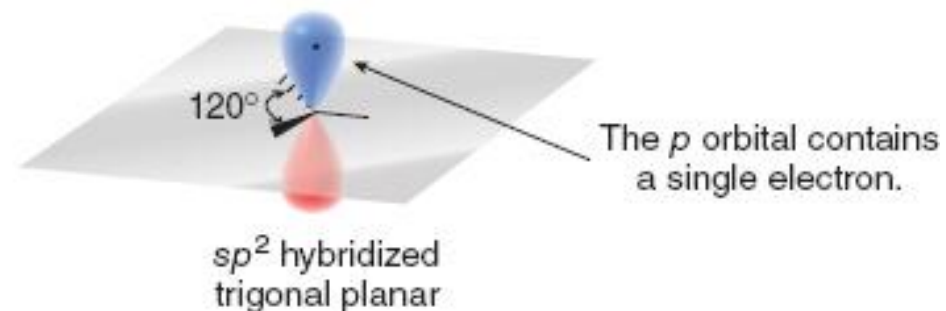
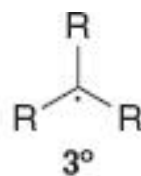
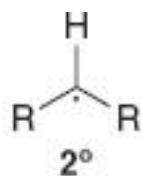
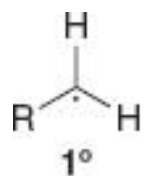
TEMPO: (2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl



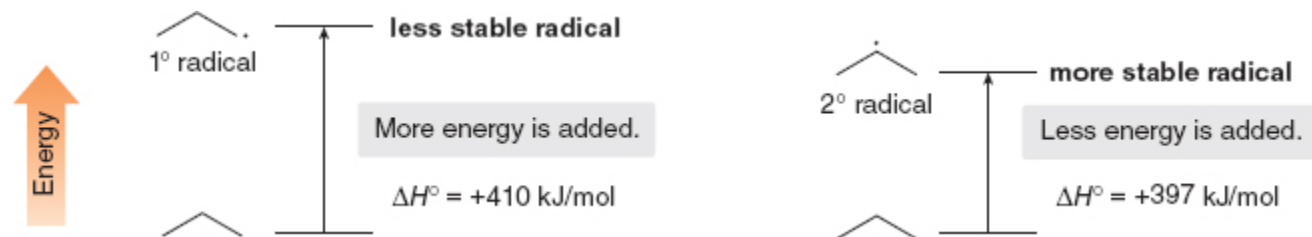
Generazione di radicali, struttura e stabilità



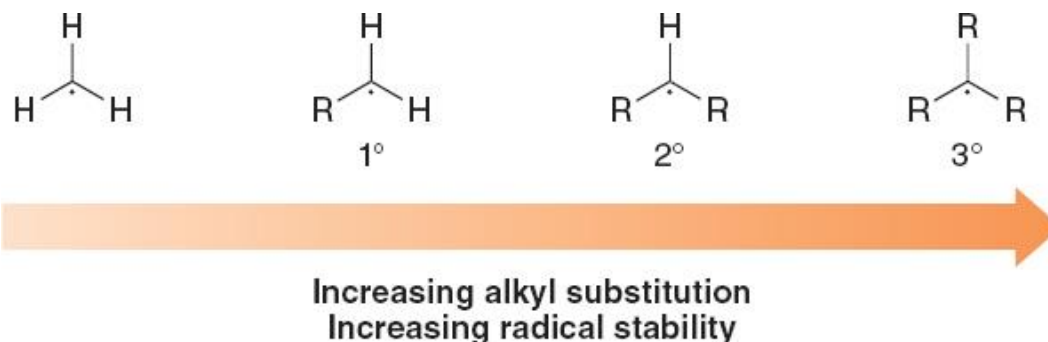
Un radicale è un intermedio reattivo con un singolo elettrone spaiato che si forma per omolisi di un legame covalente. I radicali sono specie instabile (ottetto incompleto)



Stabilità dei radicali



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

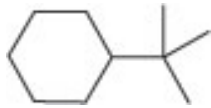


Gruppi alchilici + polarizzabili donano maggior densità elettronica al carbonio elettron- deficiente (come per i carbocationi)

Non danno reazioni di riarrangiamento (diversamente dai carbocationi)

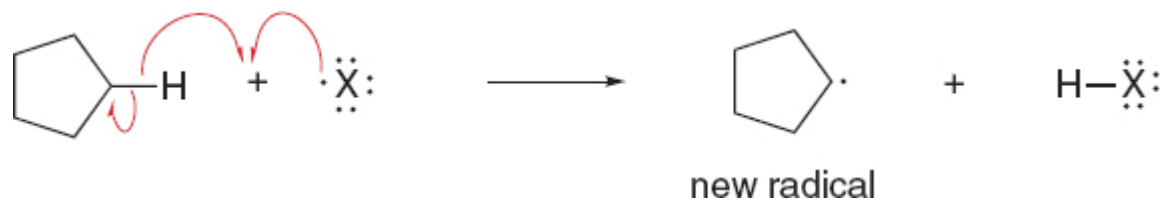
Esercizio

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

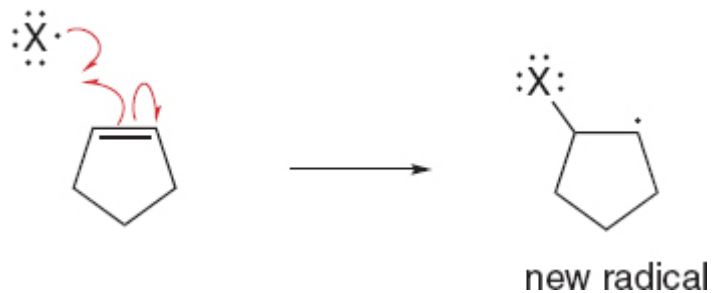


Reazioni Radicaliche Classiche

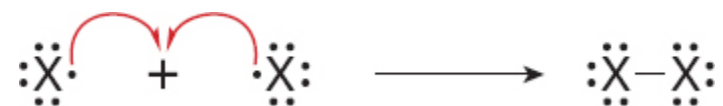
Reazione di un radicale $X\bullet$ con un legame C-H



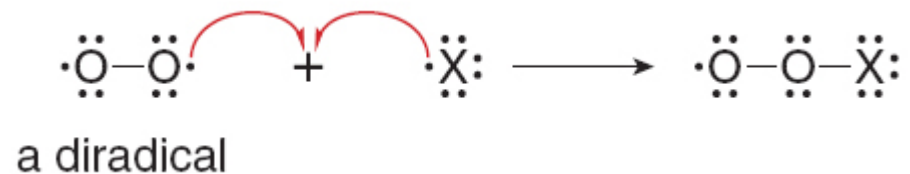
Reazione di un radicale $X\bullet$ con un doppio legame C=C



Reazioni tra radicali (terminazione)

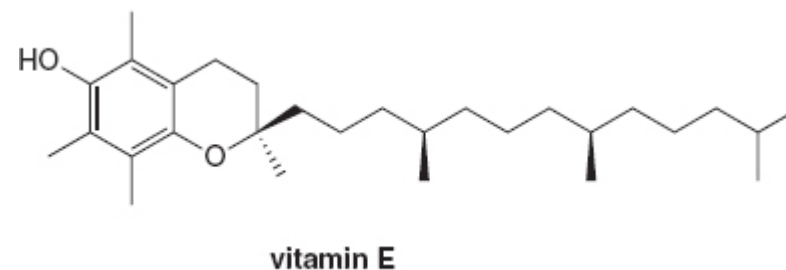


Inibitori radicalici o radical scavengers

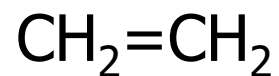


Reazione di un radicale con O₂ (specie radicalica allo stato fondamentale) è un esempio di reazione tra radicali.

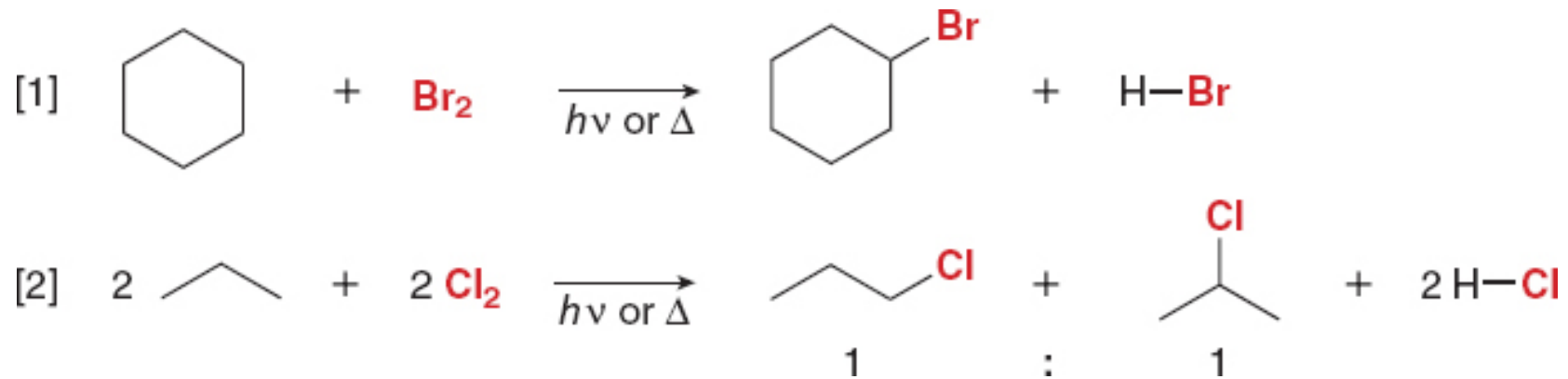
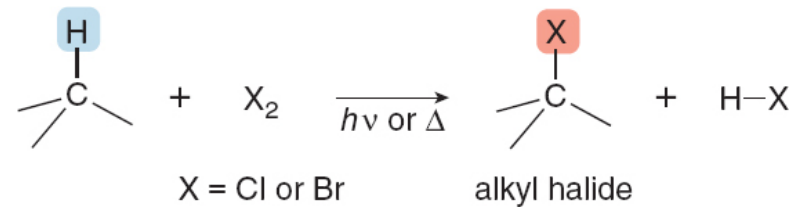
Si forma un nuovo radicale all'ossigeno bloccando la reazione di X• con altri composti organici



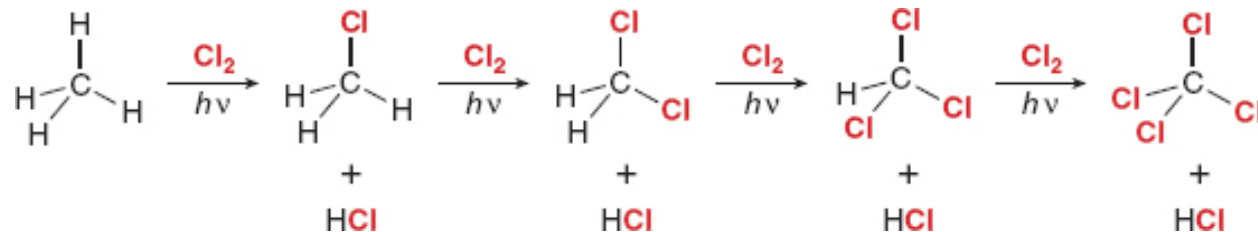
Scrivere i prodotti che si ottengono quando un atomo di cloro (Cl•) reagisce con i seguenti composti



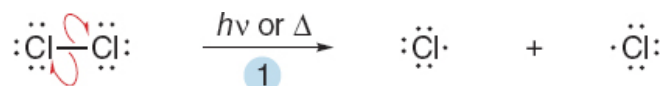
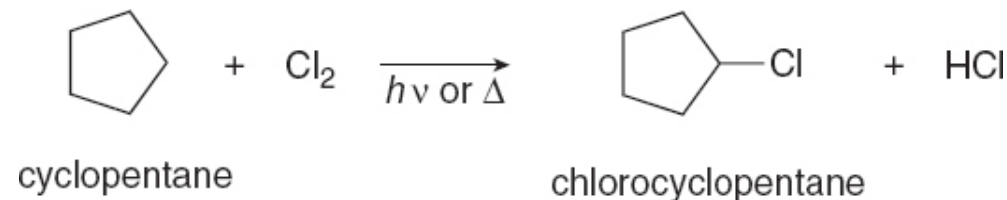
Alogenazione di alcani



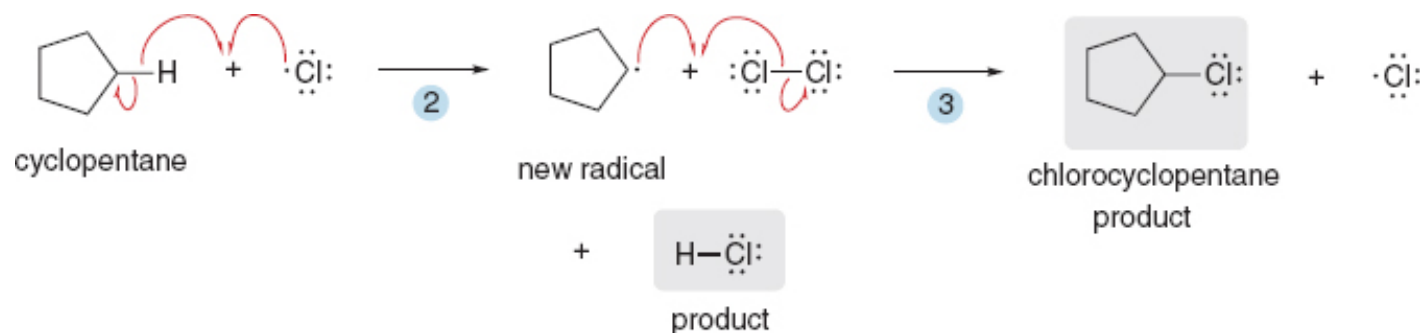
Per-alogenazione di alcani



Meccanismo Reazioni di Alogenazione

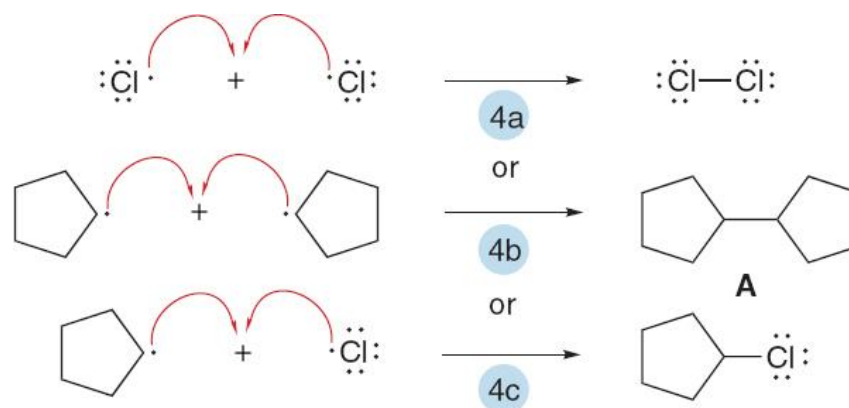
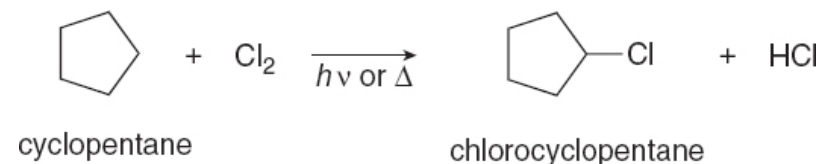


- 1 Iniziazione:**
Rottura del legame con formazione di 2 radicali. Omolisi del legame debole (Cl—Cl) richiede luce o calore, si formano due radicali cloro



- 2 Propagazione:**
- 2** Il radicale Cl• astrae un H dal ciclopentano per formare HCl e un nuovo radicale al carbonio
- 3** Il radicale al carbonio astrae un atomo di cloro dal Cl₂ formando il clorociclopetano e Cl•. Cl• è uno dei reagenti nel passaggio [2]. I passaggi [2] e [3] possono avvenire senza bisogno del passaggio di iniziazione [1]

Meccanismo Reazioni di Alogenazione



Terminazione:

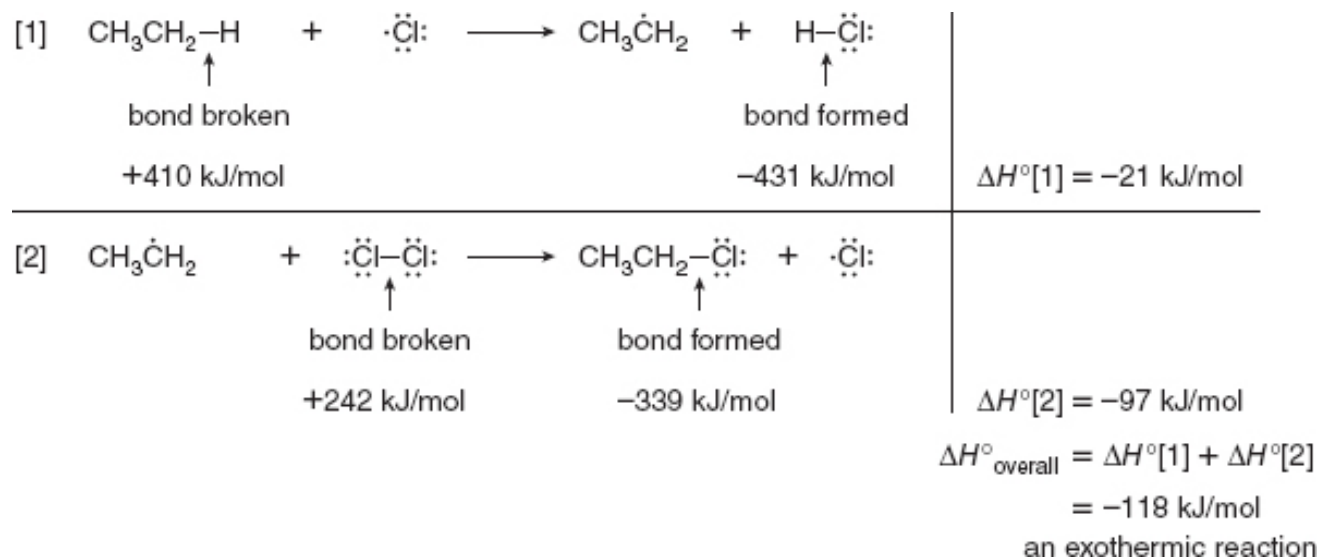
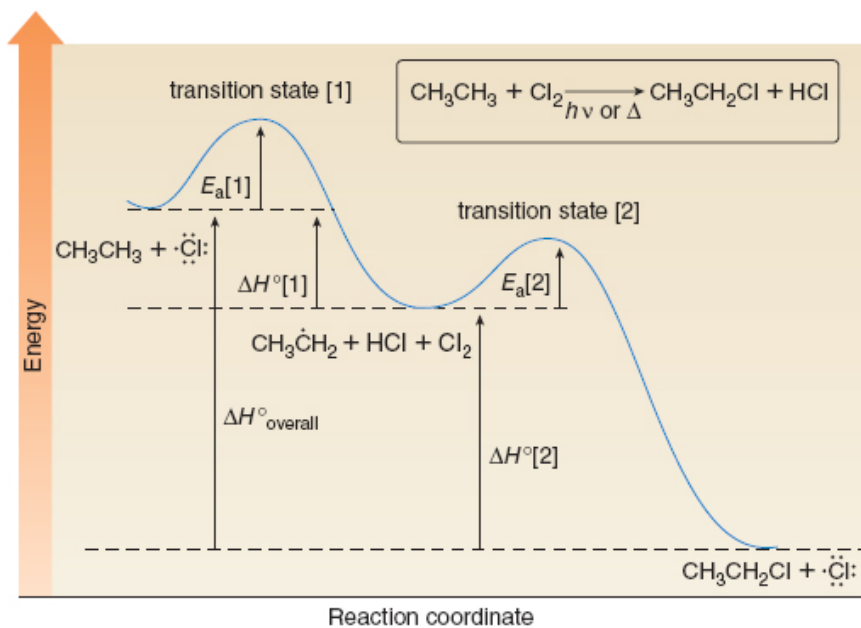
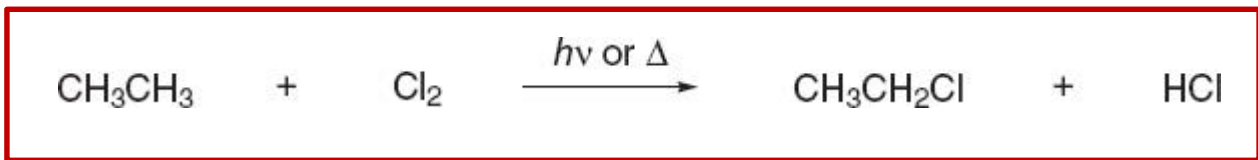
[4a] si forma Cl₂

[4b] si forma il dimero del ciclopentano A. La sua presenza è un'evidenza che il processo è radicalico

[4c] si forma il clorociclopentano, uno dei prodotti di reazione

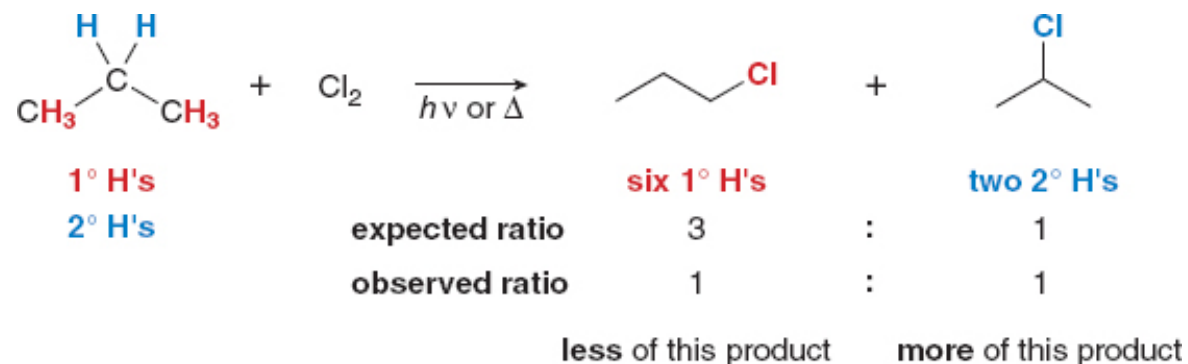
I passaggi più importanti e numerosi sono quelli del processo di propagazione

Energetica della Clorurazione dell'Etano

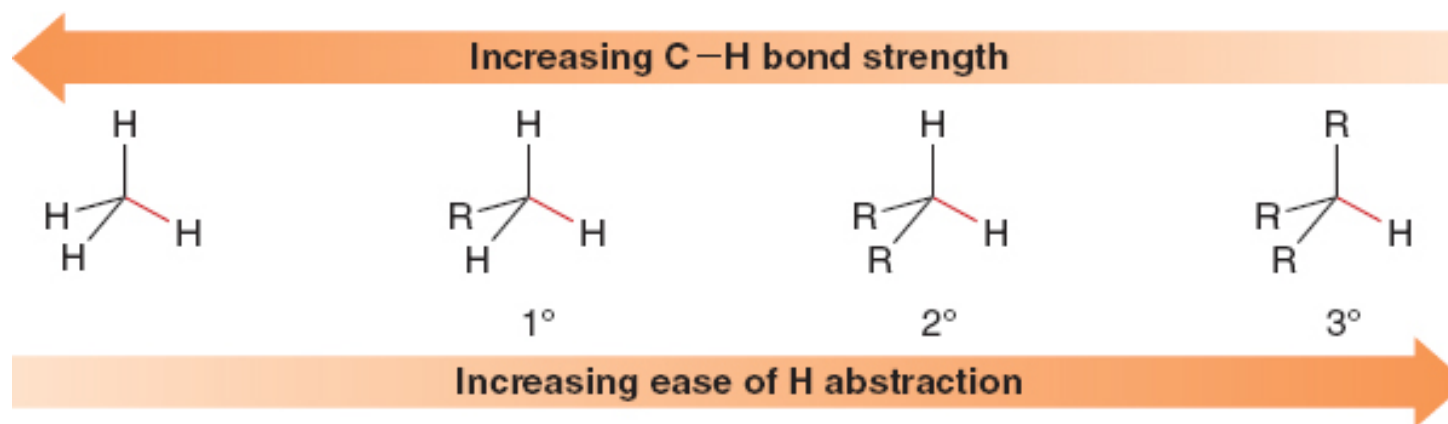


- Because radical halogenation consists of two propagation steps, the energy diagram has two energy barriers.
- The first step is rate-determining because its transition state is at higher energy.
- The reaction is exothermic because $\Delta H^\circ_{\text{overall}}$ is negative.

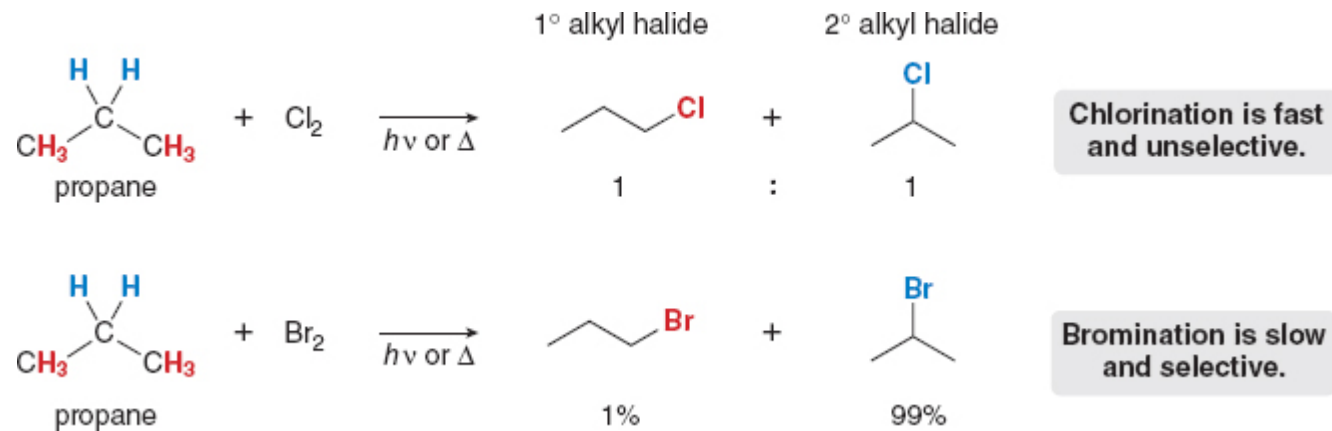
Clorurazione



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



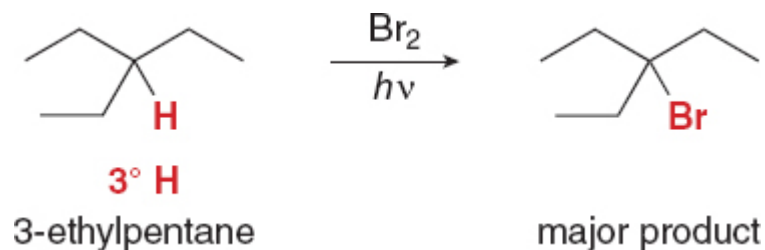
Clorurazioni vs Bromurazioni



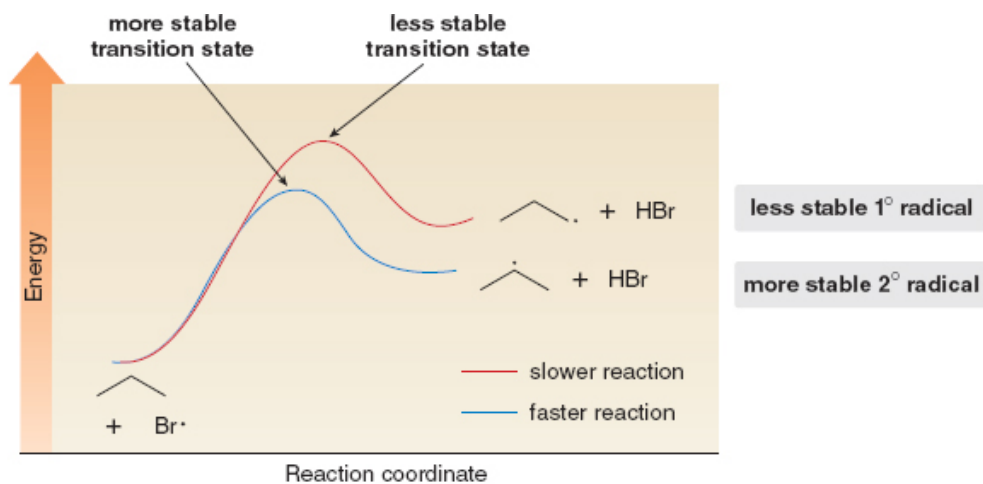
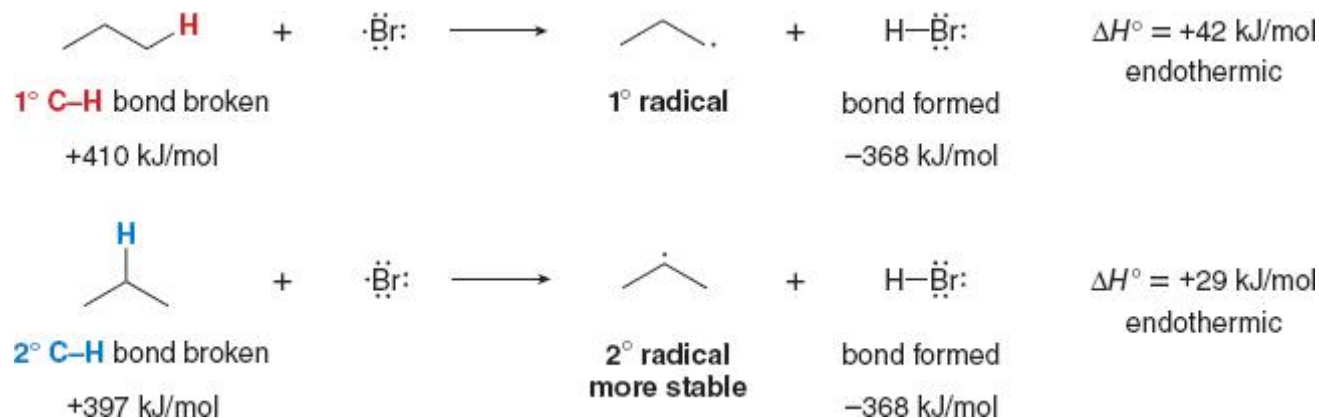
La clorurazione è più veloce della bromurazione

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



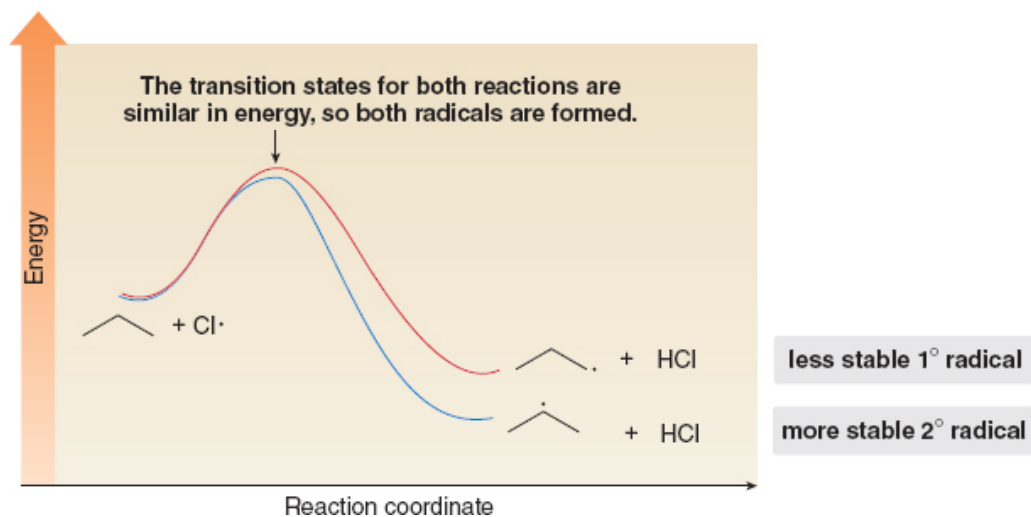
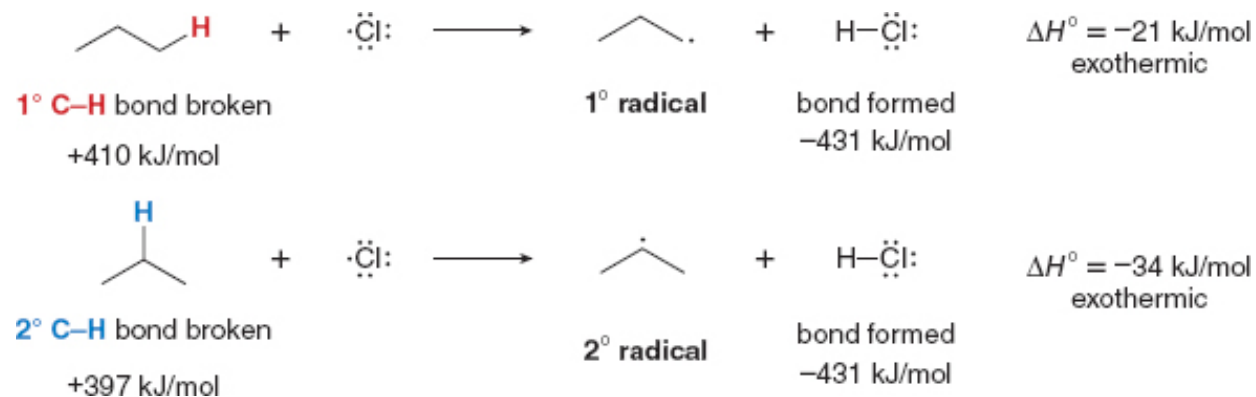
Bromurazione: $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_3 + \text{Br}_2$



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 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\cdot$) is higher in energy than the transition state to form the more stable 2° radical [$(\text{CH}_3)_2\text{CH}\cdot$]. Thus, **the 2° radical is formed faster.**

Clorurazione: $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_3 + \text{Cl}_2$



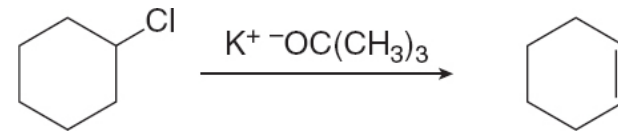
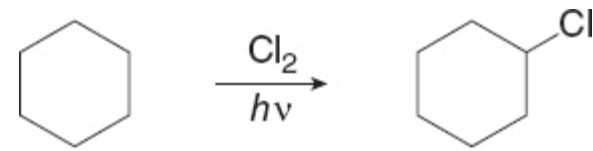
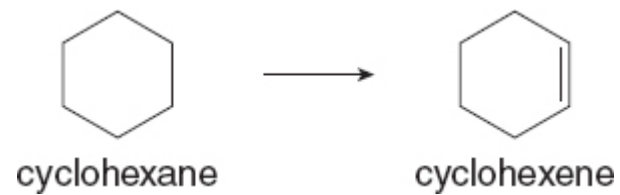
Early TS: reagent-like TS

Lo stato di transizione è più simile al reagente, si formano entrambi i radicali, reazione poco selettiva (Postulato di Hammond)

La reazione di $(\text{CH}_3)_3\text{CH}$ con Cl_2 forma due prodotti: $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{Cl}$ (63%) e $(\text{CH}_3)_3\text{CCl}$ (37%). Perché si forma il prodotto maggioritario mediante rottura del legame CH primario, che è il più forte?

Alogenazione radicalica in sintesi organica:

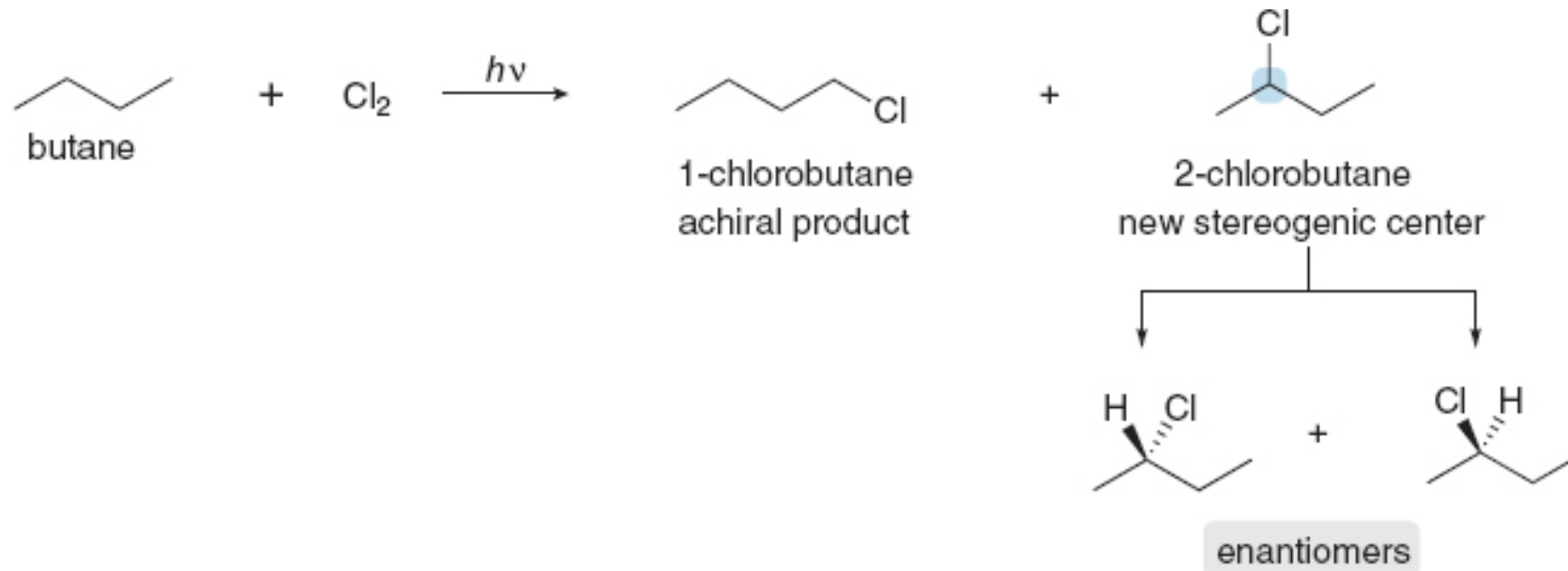
Proporre una sintesi in più passaggi per il seguente processo:



C-H \longrightarrow C-Cl/Br

Attivazione legame C-H

Stereochimica delle reazioni di alogenazione (substrato achirale)

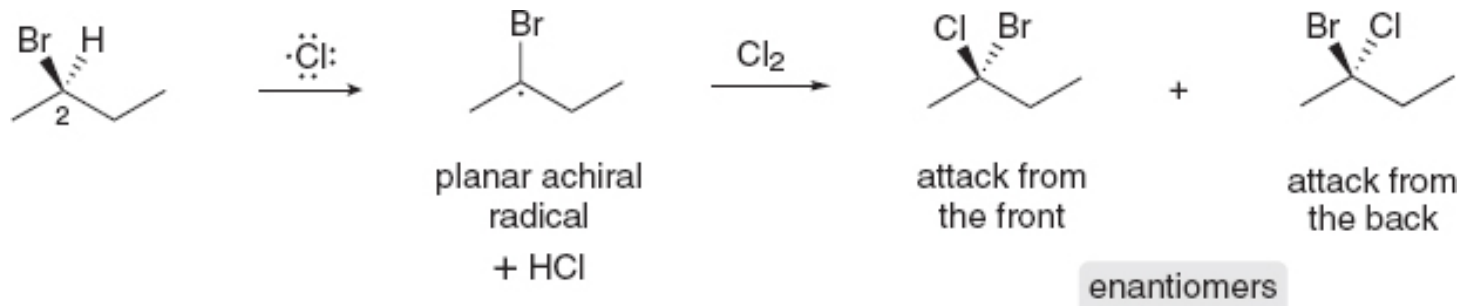


Non stereoselettiva

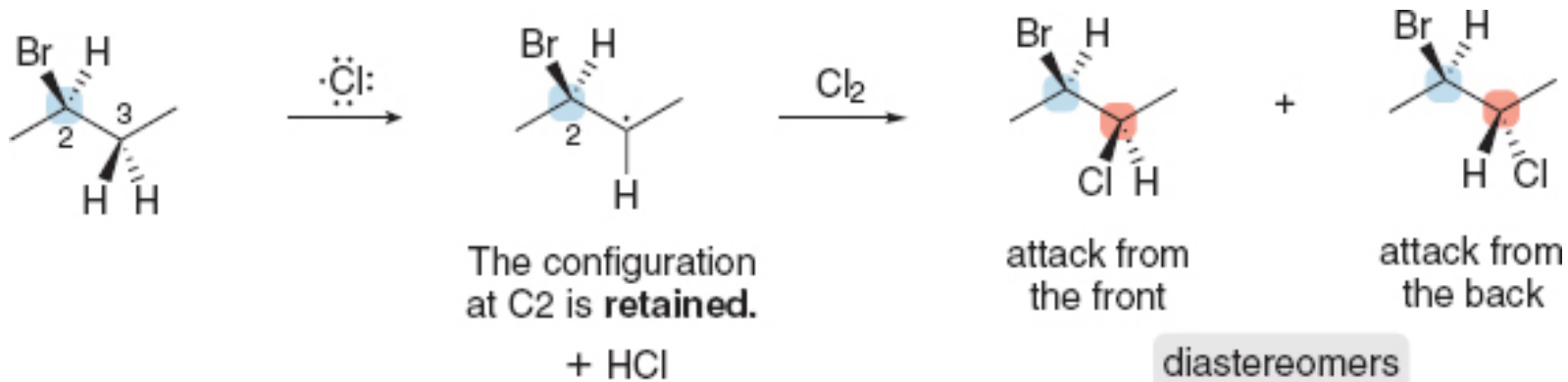
-CH₃ : non si genera un elemento stereogenico, prodotto achirale

-CH₂- : prodotto chirale, racemo, CH₂ enantiotopici, intermedio achirale

Stereochimica delle reazioni di alogenazione (substrato chirale)



C2: Non stereoselettiva (intermedio radicalico achirale)

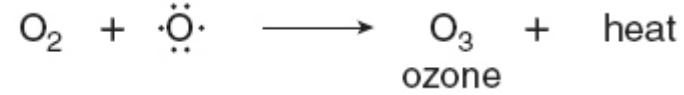


C3: Stereoselettiva

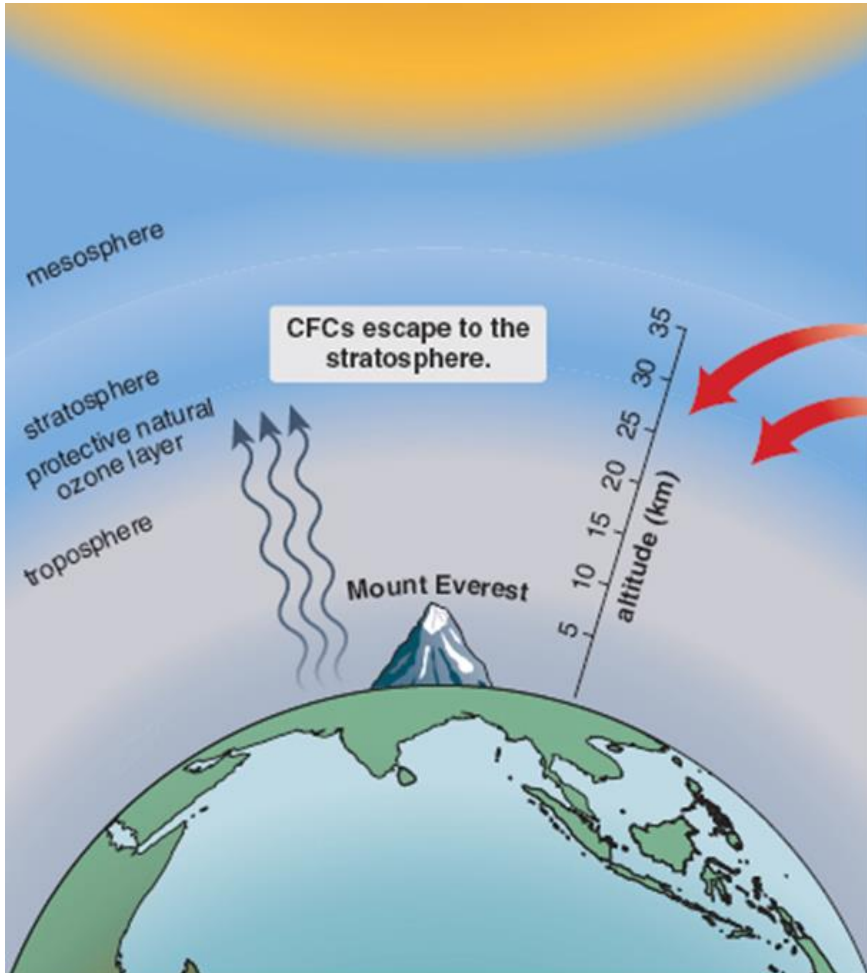
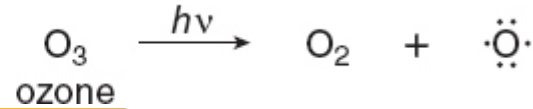
CH₂ diastereotopici, formazione dei due diastereoisomeri enantiopuri in quantità differenti

Ozono e Clorofluorocarbons (CFCs)

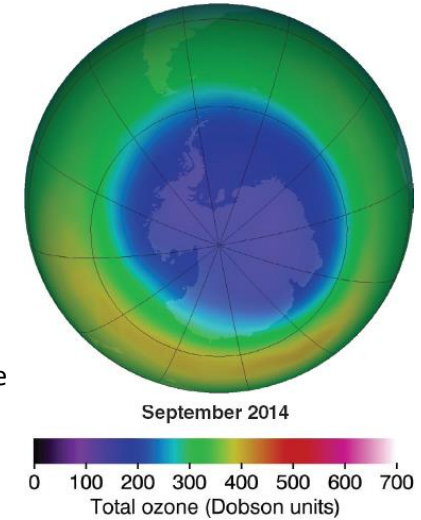
Ozone synthesis



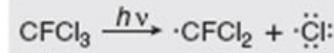
Ozone decomposition



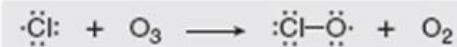
O₃ destruction is most severe in the region of the South Pole, where a large ozone hole is visible with satellite imaging.



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



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



CFCl₃
trichlorofluoromethane
CFC 11
Freon 11



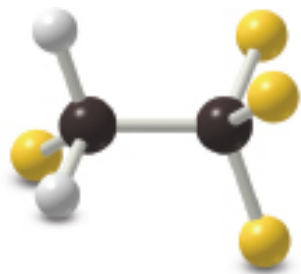
CF₂Cl₂
dichlorodifluoromethane
CFC 12
Freon 12

- The chain reaction is initiated by homolysis of a C–Cl bond in CFCl₃.
- Propagation consists of two steps. Reaction of Cl· with O₃ forms chlorine monoxide (ClO·), which reacts with oxygen atoms to form O₂ and Cl·.

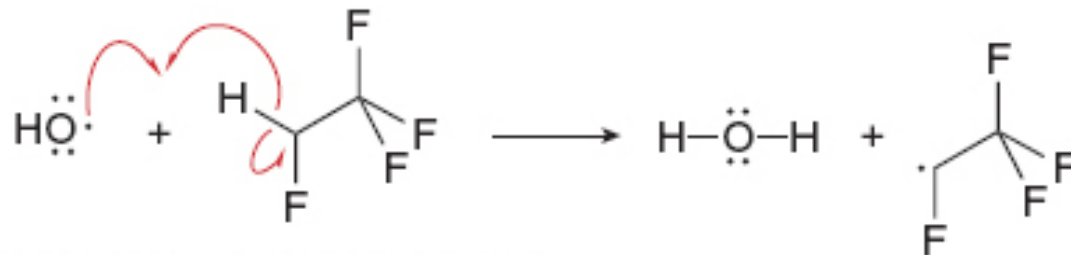
Ozono e IdroCloroFluoroCarbons (HCFCs vs CFCs)

Gli Hydrochlorofluorocarbons (**HCFCs**) e hydrofluorocarbons (**HFCs**), per esempio CH_2FCF_3 sono alternative più recenti ai CFCs.

Questi composti hanno proprietà simili ai CFCs, ma vengono decomposti principalmente da radicali $\text{HO}\cdot$ prima di raggiungere la stratosfera con conseguente impatto minore con l' O_3 stratosferico



CH_2FCF_3
HFC-134a



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

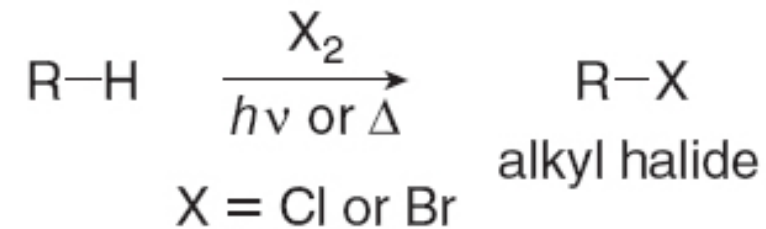
Reazioni Radicaliche

Un radicale è un intermedio reattivo con un singolo elettrone spaiato

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

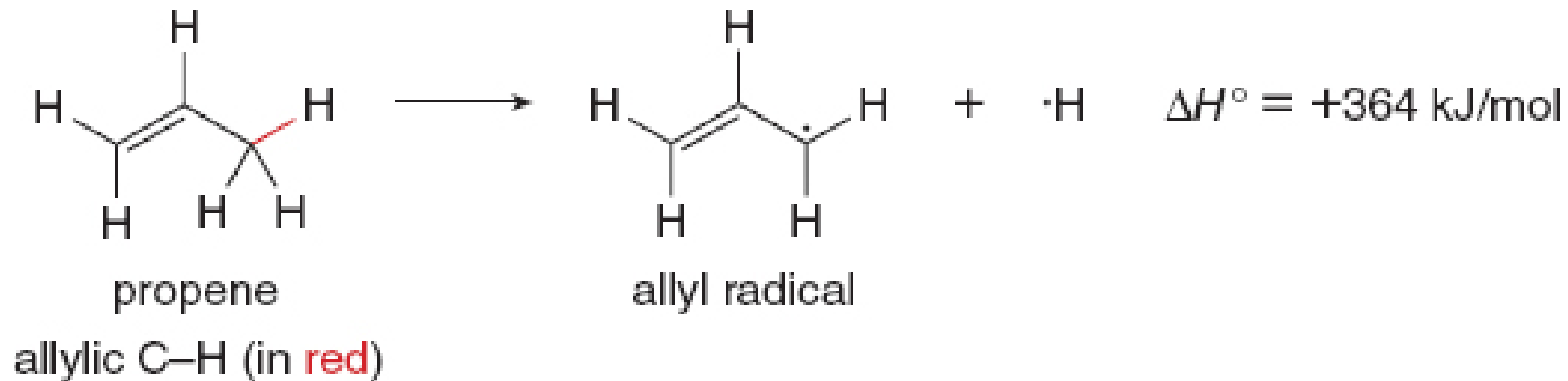
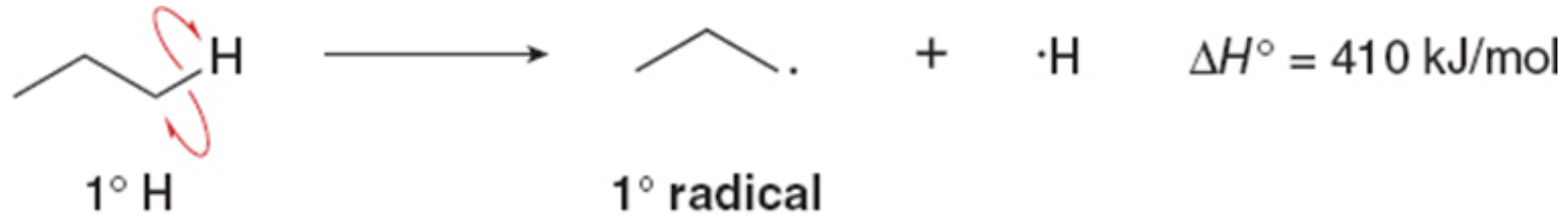
La stabilità di un radicale aumenta all'aumentare del numero di atomi di C legati al carbonio radicale

[1] Alogenazione di alcani



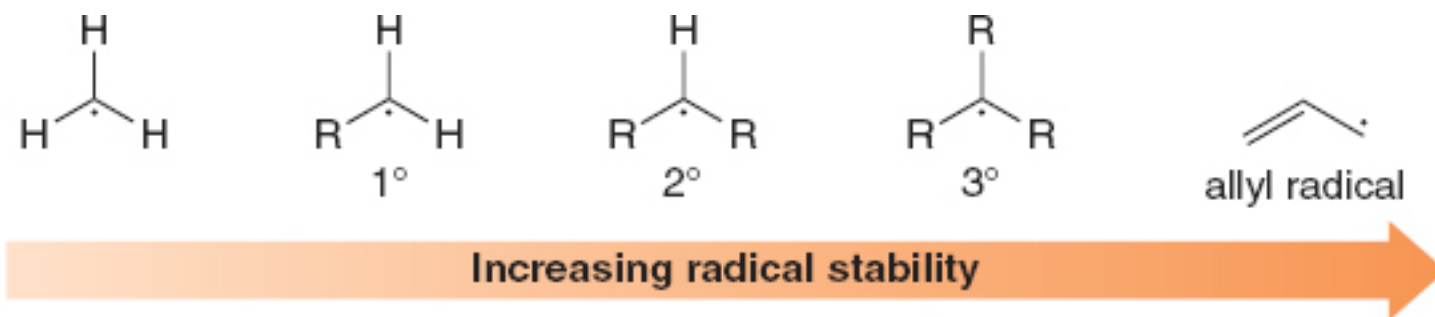
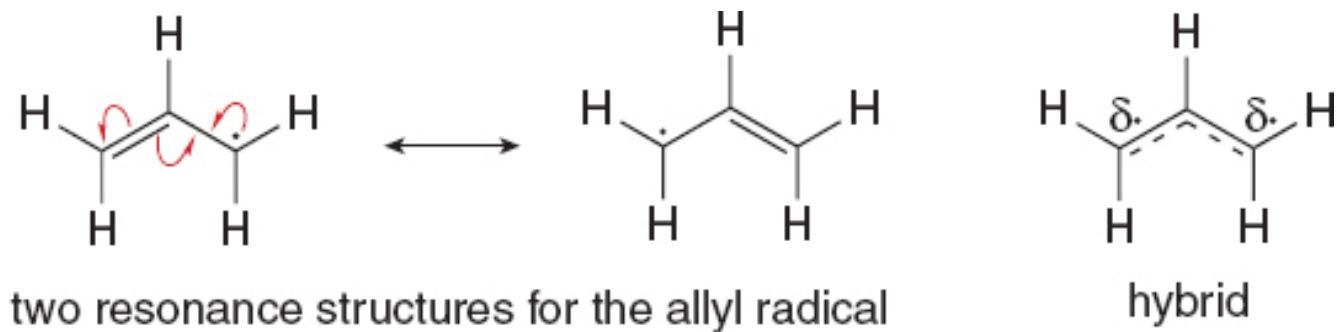
- Meccanismo radicalico a catena
- Più debole è il legame C-H, più facilmente l'idrogeno viene sostituito da X.
- La clorurazione è più veloce e meno selettiva della bromurazione
- La sostituzione radicale in un centro stereogenico avviene con racemizzazione allo stereocentro

Alogenazione radicalica a carboni allilici

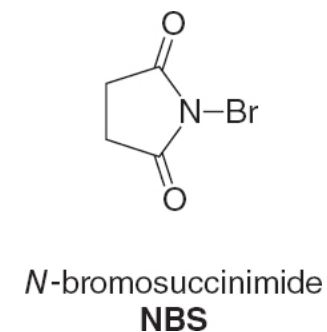
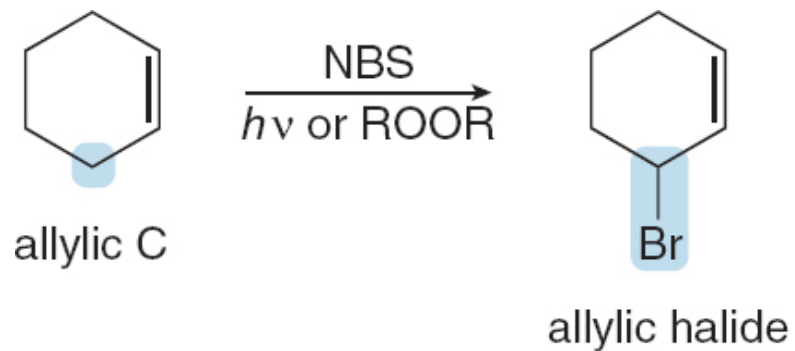


Come mai il ΔH° è più basso?

Alogenazione radicalica a carboni allilici

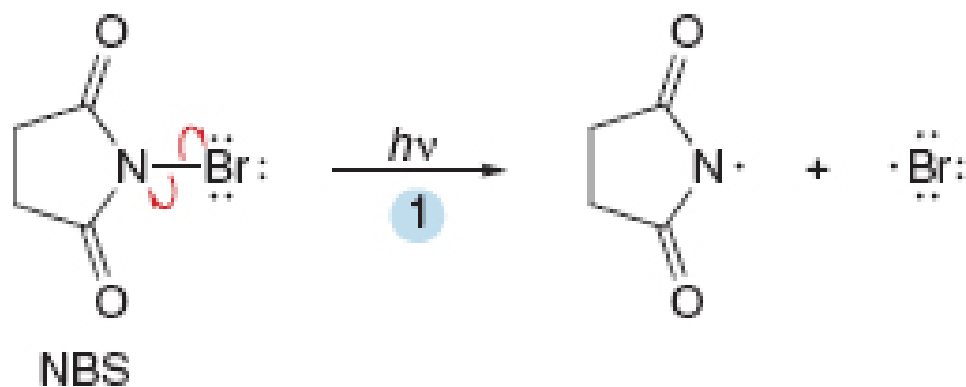


Bromurazione a legami C-H allilici



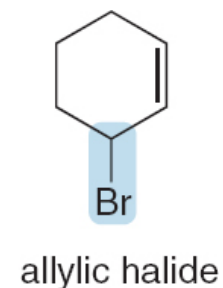
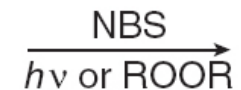
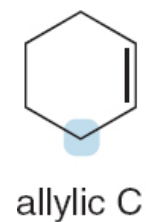
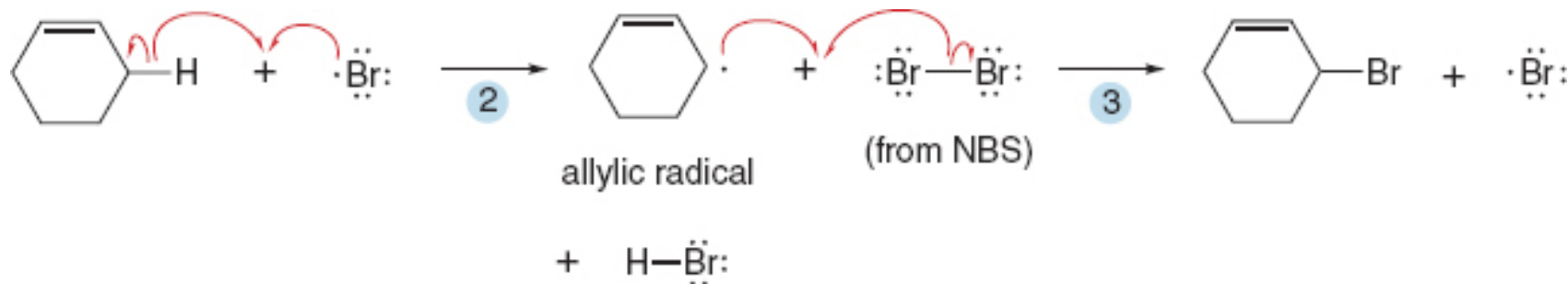
Meccanismo

Iniziazione

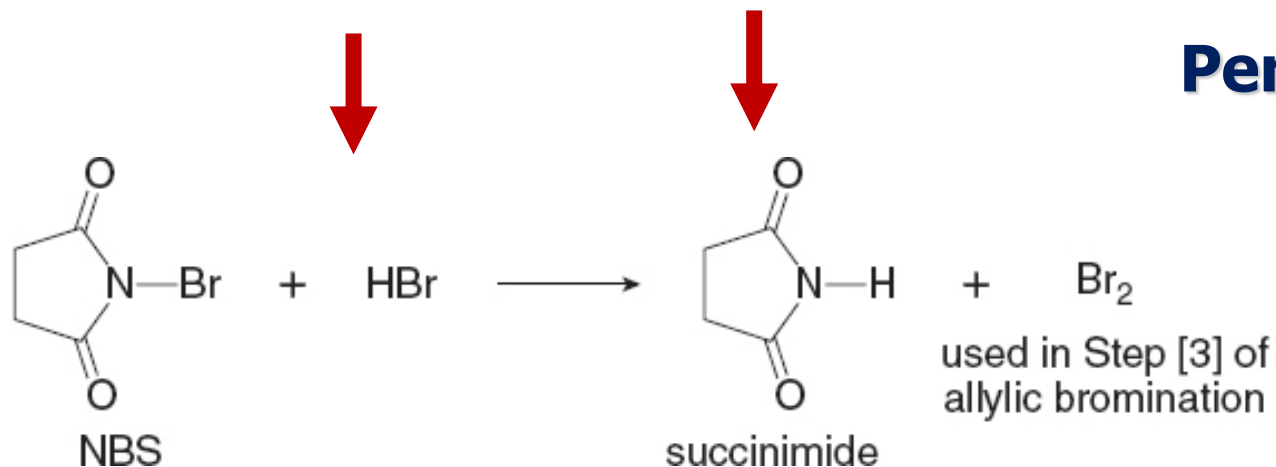


Bromurazione a legami C-H allilici

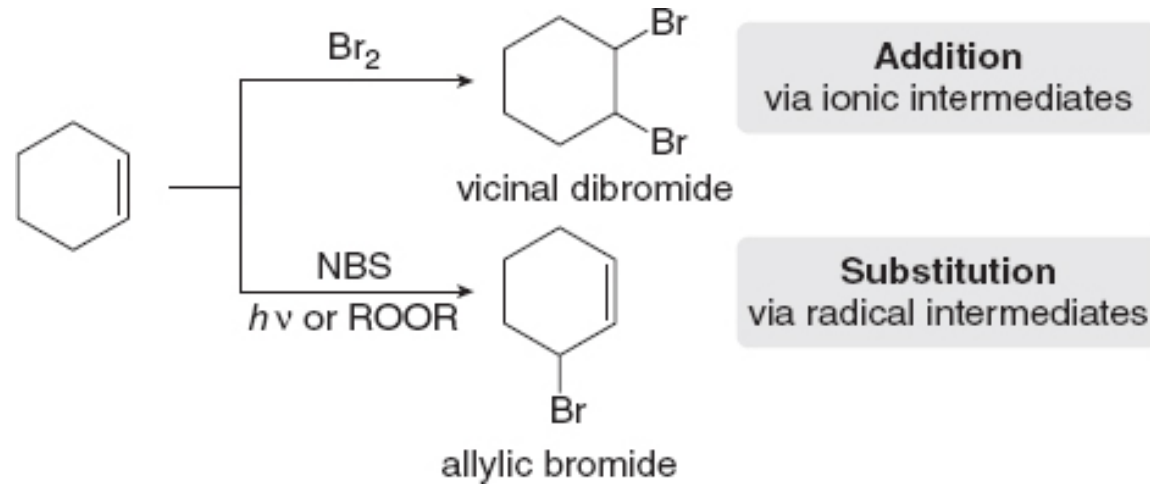
Propagazione



Perchè non uso Br_2 ?



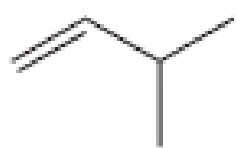
Bromurazione di legami C-H allilici



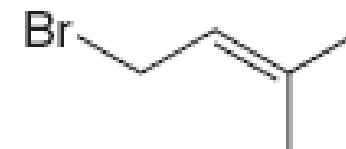
Un alchene con legami C-H allilici può dare due differenti reazioni a seconda delle condizioni di reazione:

- **Addizione elettrofila di Br_2 (solvent organico apolare, CCl_4)**
- **Sostituzione allilica con NBS (+ $h\nu$ o ROOR) via un intermedio radicalico.**

Bromurazione di legami C-H allilici - regiochimica

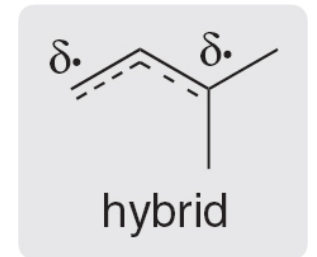
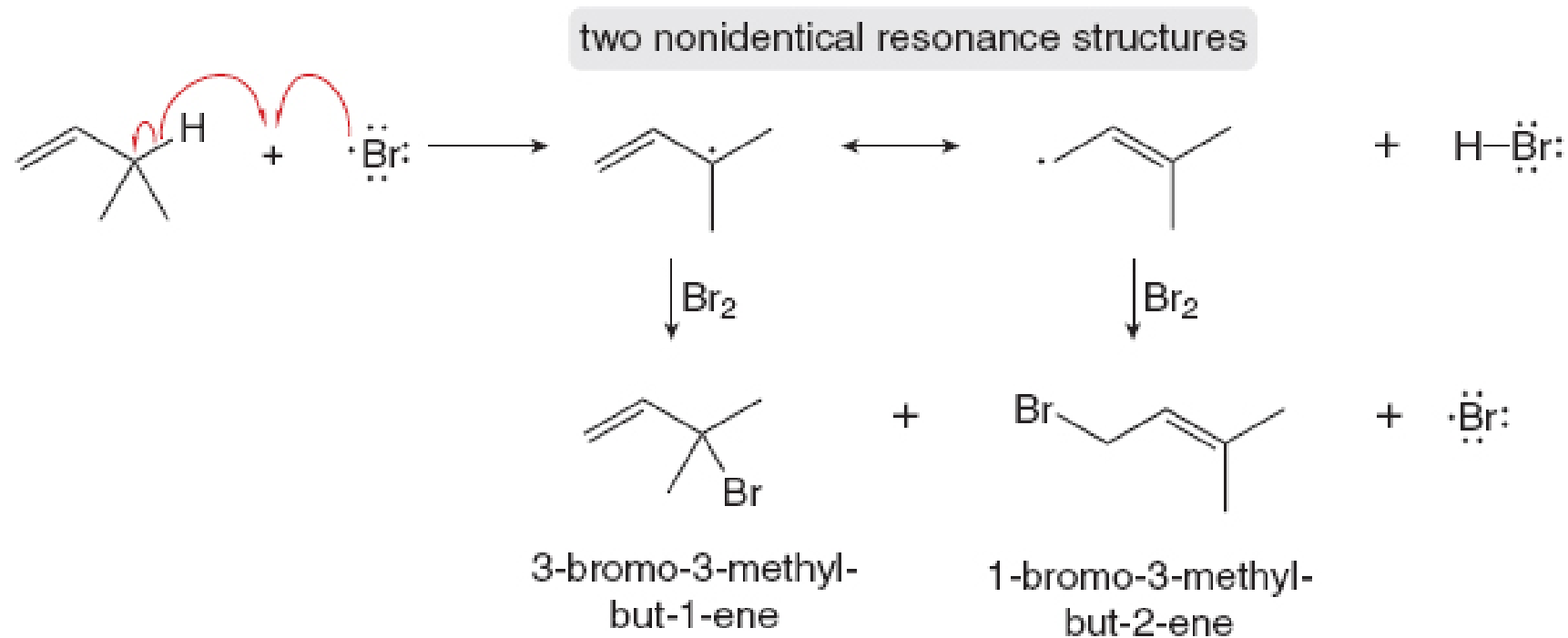


+



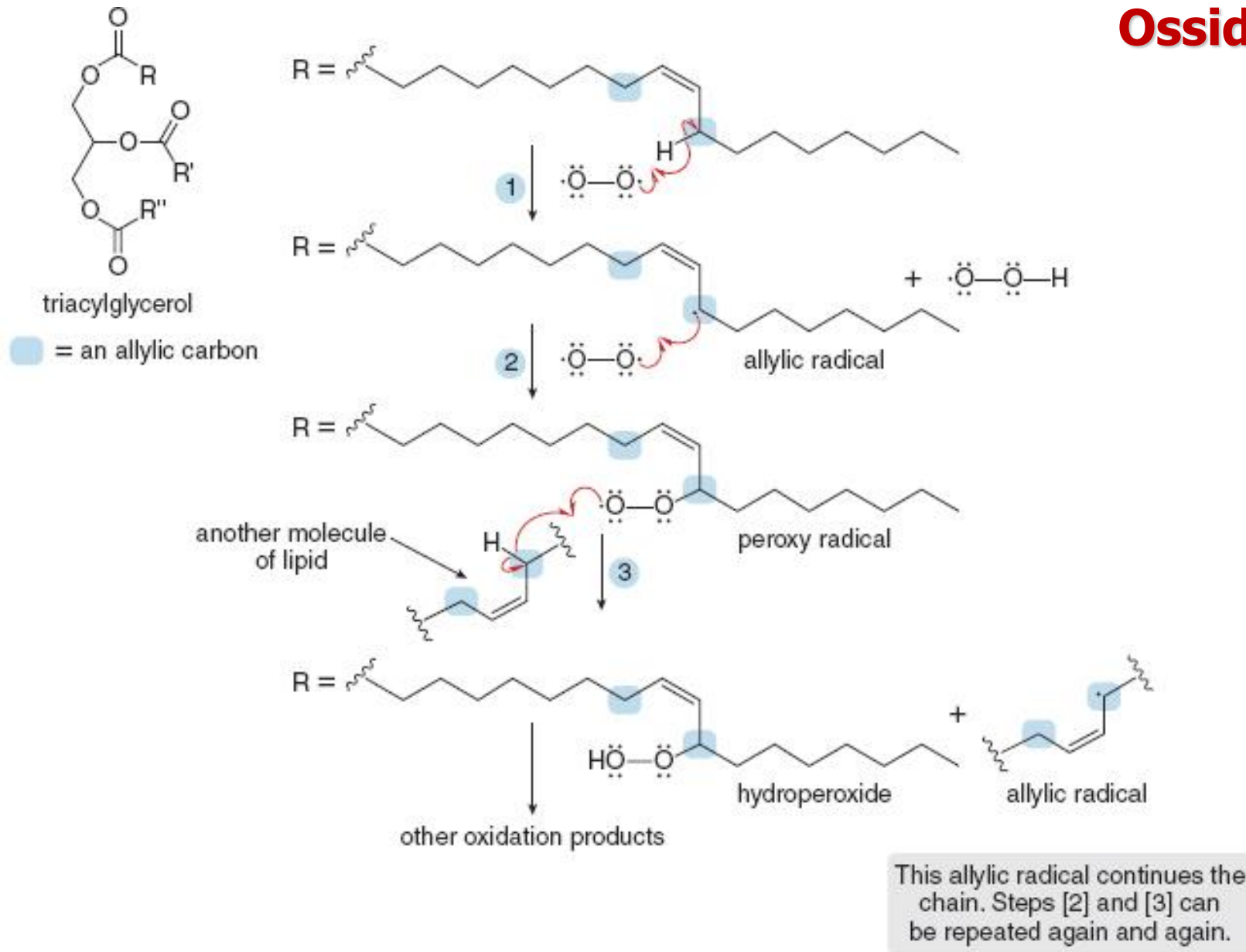
- **Perchè si formano 2 regioisomeri?**
- **Si formano in quantità uguali o diverse?**

Bromurazione di legami C-H allilici - regiochimica



Le due differenti forme di risonanza portano ad alogenuri allilici differenti (regioisomeri) – reazione regioselettiva

Ossidazione di lipidi insaturi (inacidimento)



[1] L'ossigeno estrae un atomo di idrogeno allilico, forma un radicale allilico (legame allilico C-H è più debole).

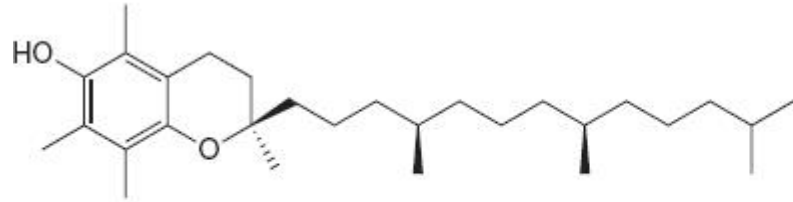
[2] Il radicale allilico reagisce con O_2 per formare un radicale perossidico.

[3] Il radicale perossidico estrae un idrogeno allilico da un'altra molecola lipidica per formare un idroperossido e un altro radicale allilico che continua la catena. I passaggi [2] e [3] possono ripetersi fino a quando un altro radicale non termina la catena.

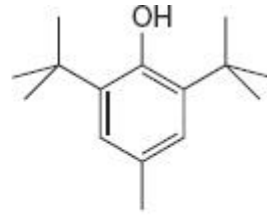
Poiché i grassi saturi non hanno doppi legami sono molto meno suscettibili all'ossidazione dell'aria, con conseguente maggiore conservazione dei prodotti che li contengono

- Oxidation is shown at one allylic carbon only. Reaction at the other labeled allylic carbon is also possible.

Antiossidanti



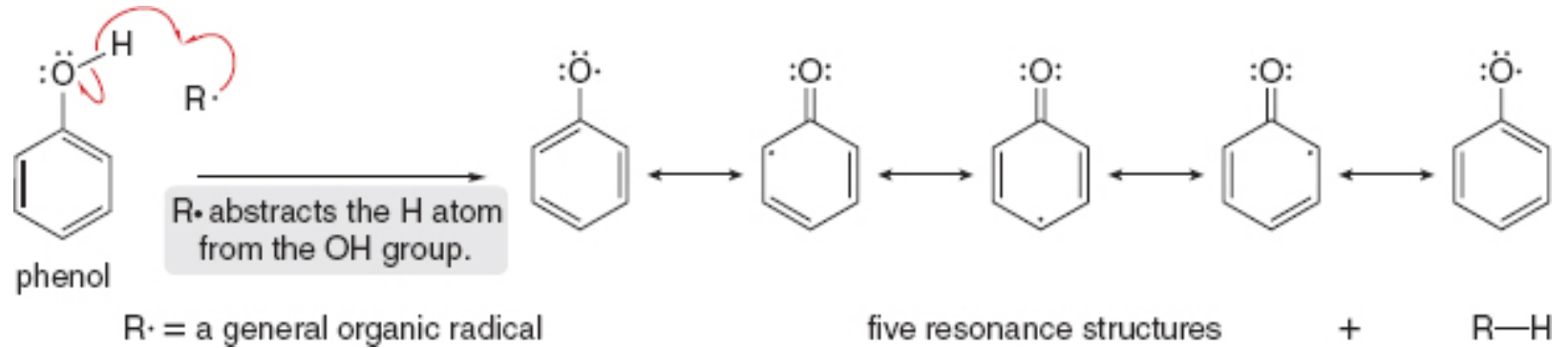
vitamin E



BHT
(butylated hydroxy toluene)

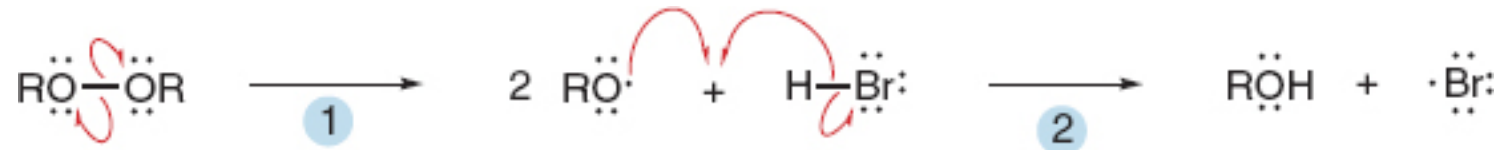
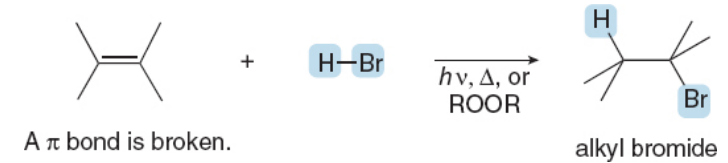
•Naturally occurring antioxidants such as **vitamin E** prevent radical reactions that can cause cell damage (fat soluble).

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

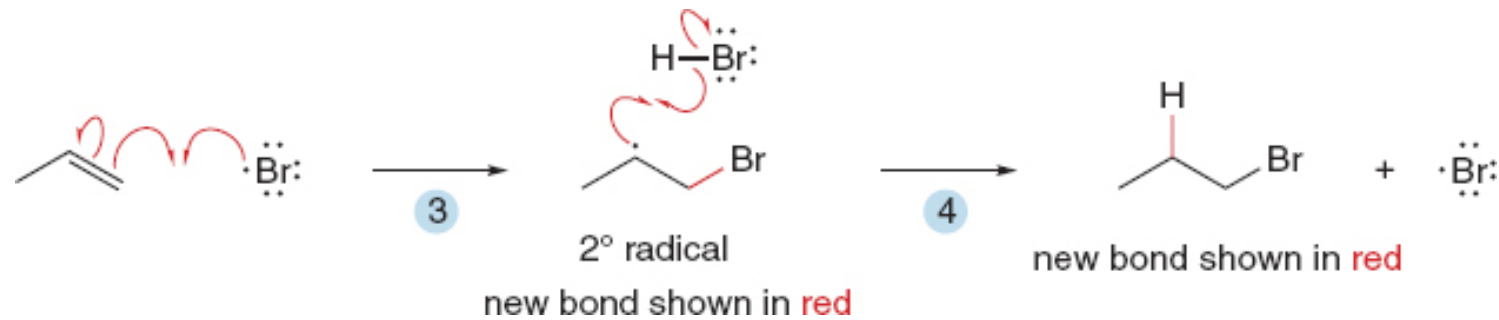


The many nonpolar C-C and C-H bonds of vitamin E make it fat soluble, and thus it dissolves in the nonpolar interior of the cell membrane, where it is thought to inhibit the oxidation of the unsaturated fatty acid residues in the phospholipids. Oxidative damage to lipids in cells via radical mechanisms 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.

Addizioni radicaliche a doppi legami



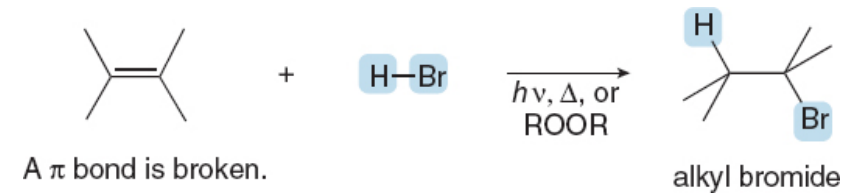
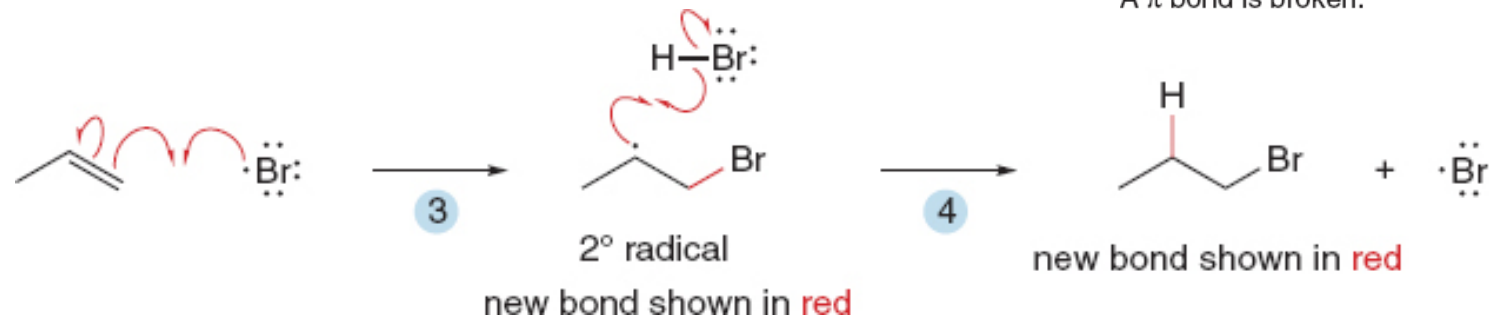
1-2 **Iniziazione:** omolisi del legame O-O e astrazione di H • per generare il radicale Br• .



Propagazione

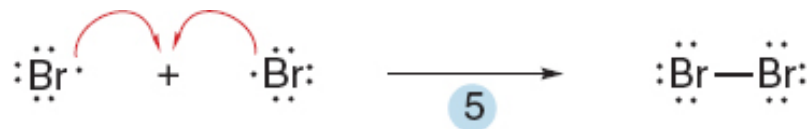
- 3 Addizione di Br• al carbonio terminale per generare un radicale secondario.
- 4 Astrazione di H da HBr per formare un nuovo legame C-H e un radicale Br•

Addizioni radicaliche a doppi legami



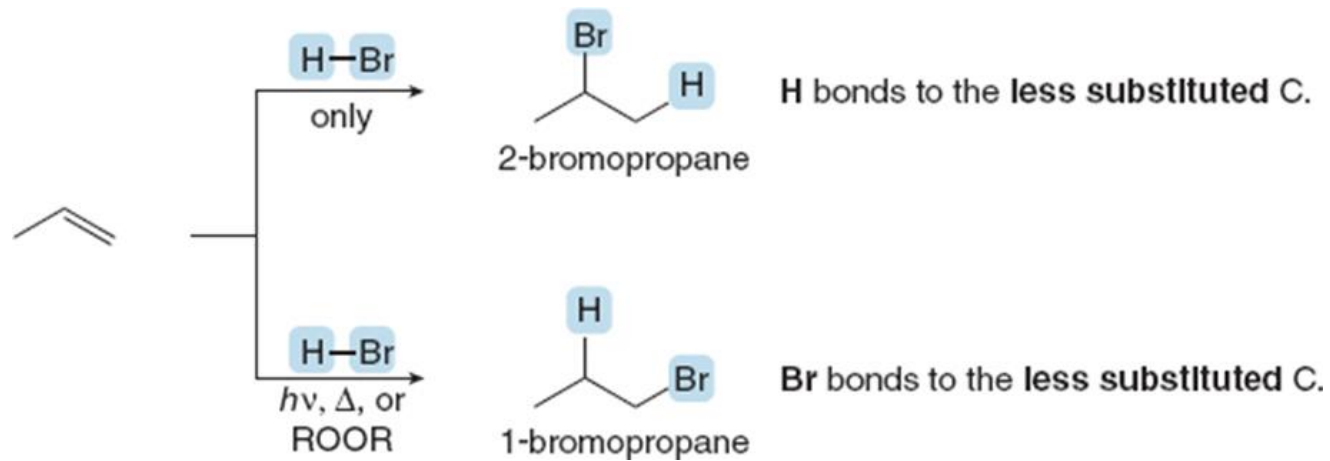
Propagazione

- 3 Addizione di $\text{Br}\cdot$ al carbonio terminale per generare un radicale secondario.
- 4 Astrazione di H da HBr per formare un nuovo legame C-H e un radicale $\text{Br}\cdot$

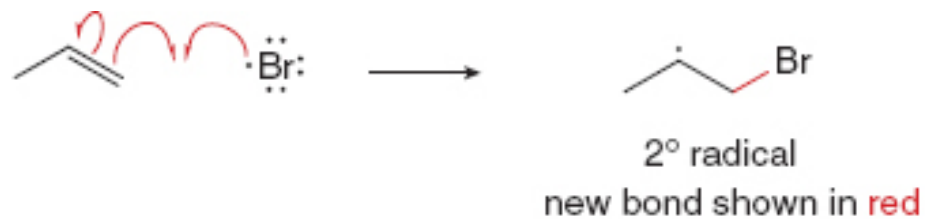


- 5 **Terminazione:** Combinazione di due specie radicaliche

Addizioni radicaliche/ioniche a doppi legami C=C - regiochimica

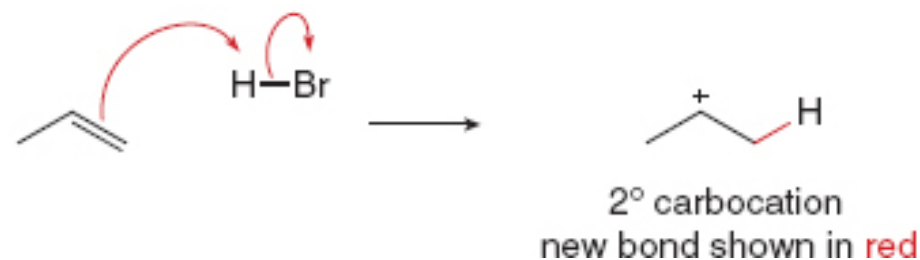


Radical addition



Br bonds to the **less substituted C.**

Ionic addition



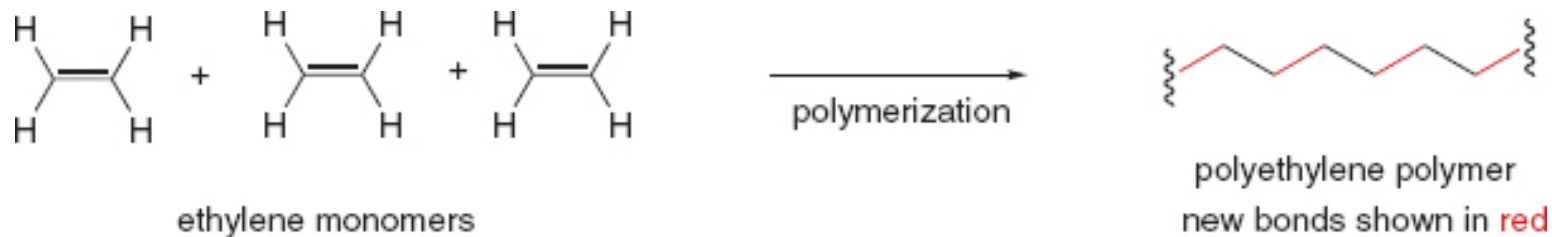
H bonds to the **less substituted C.**

Polimeri e polimerizzazioni

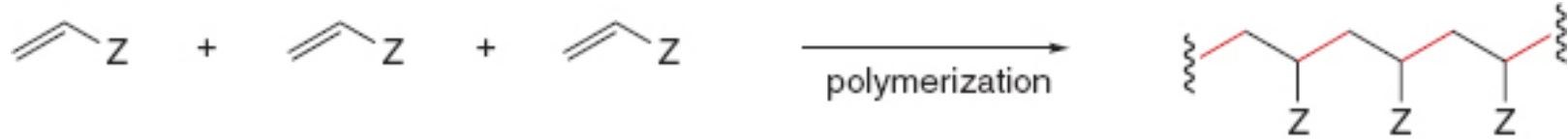


HDPE (polietilene ad alta densità) e **LDPE** (polietilene a bassa densità) sono due tipi comuni di polietilene preparati in condizioni di reazione diverse e con proprietà fisiche diverse. L'**HDPE** è opaco e rigido e viene utilizzato nei contenitori del latte e nelle brocche dell'acqua. L'**LDPE** è meno opaco e più flessibile e viene utilizzato nei sacchetti di plastica e nell'isolamento elettrico. I prodotti contenenti **HDPE** e **LDPE** (e altre plastiche) sono spesso etichettati con un simbolo che indica la facilità di riciclaggio: più basso è il numero, più facile da riciclare.

Polimerizzazione: unione di monomeri per fare dei polimeri






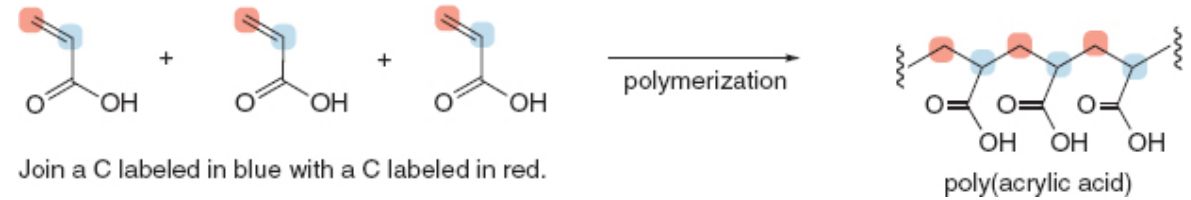
Polimerizzazioni



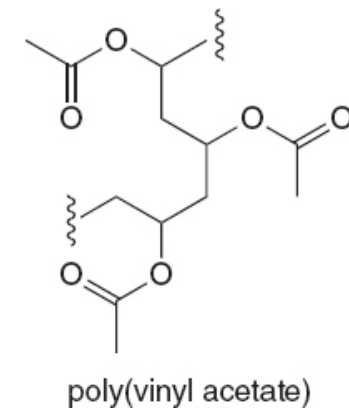
new bonds shown in red

Table 15.2 Common Monomers and Polymers Used in Medicine and Dentistry

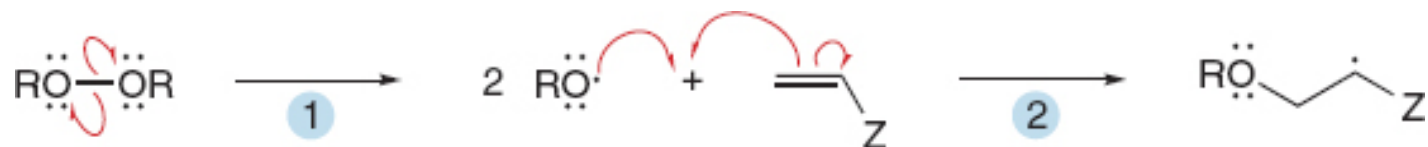
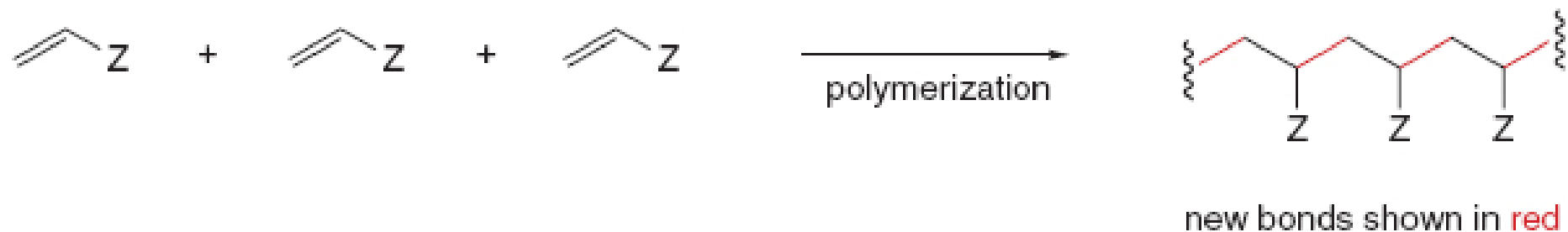
Monomer	→	Polymer	Consumer product
$\text{CH}_2=\text{CHCl}$ vinyl chloride	→	$\text{---[CH}_2\text{-CHCl]}_n\text{---}$ poly(vinyl chloride) PVC	 PVC blood bags and tubing
$\text{CH}_2=\text{CHCH}_3$ propene	→	$\text{---[CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)]}_n\text{---}$ polypropylene	 polypropylene syringes
$\text{F}_2\text{C}=\text{CF}_2$ tetrafluoroethylene	→	$\text{---[CF}_2\text{-CF}_2\text{]}_n\text{---}$ polytetrafluoroethylene Teflon	 dental floss



Polivinil acetato: da che monomero si ottiene?



Polimerizzazioni radicaliche



1-2

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

Polimerizzazioni radicaliche

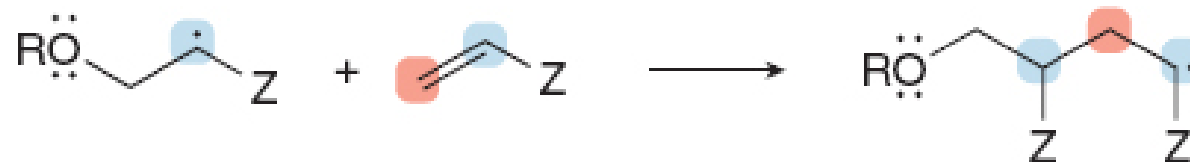


3 Propagazione

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

Regiochimica:

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



The new radical is always located on the C bonded to Z.

Polimerizzazioni radicaliche



4 **Terminazione:** Combinazione di due specie radicaliche

Reazioni Radicaliche

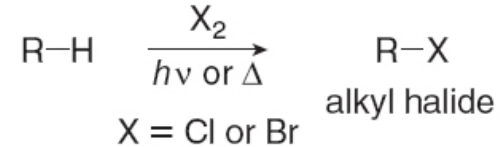
Un radicale è un intermedio reattivo con un singolo elettrone spaiato

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

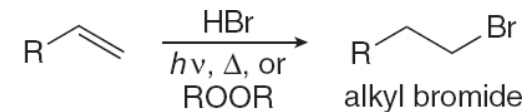


Meccanismo radicalico a catena

[3] Addizione radicalica di HBr ad un alchene

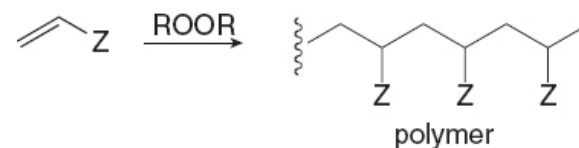
Meccanismo radicalico a catena,

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



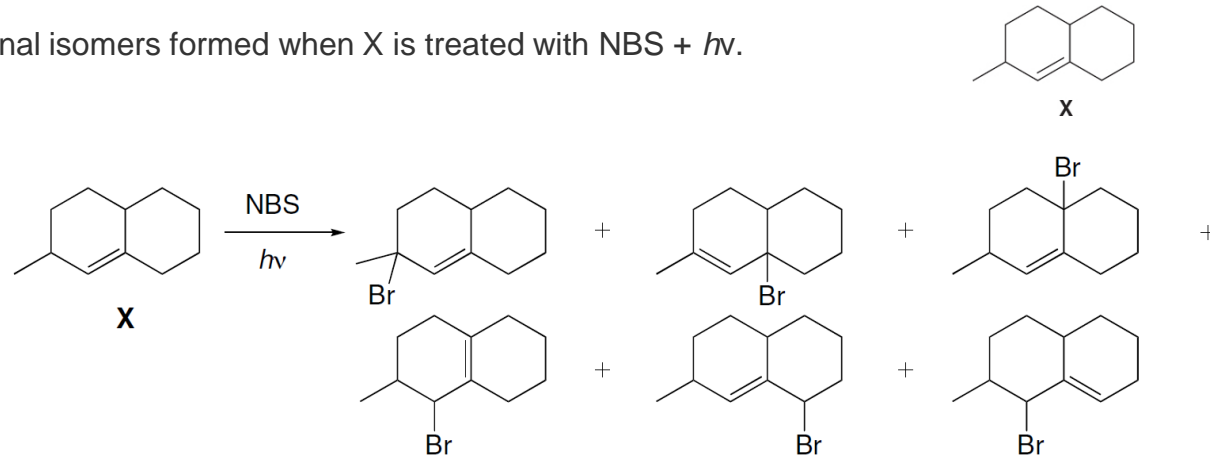
[4] Polimerizzazione radicalica di alcheni

Meccanismo radicalico a catena

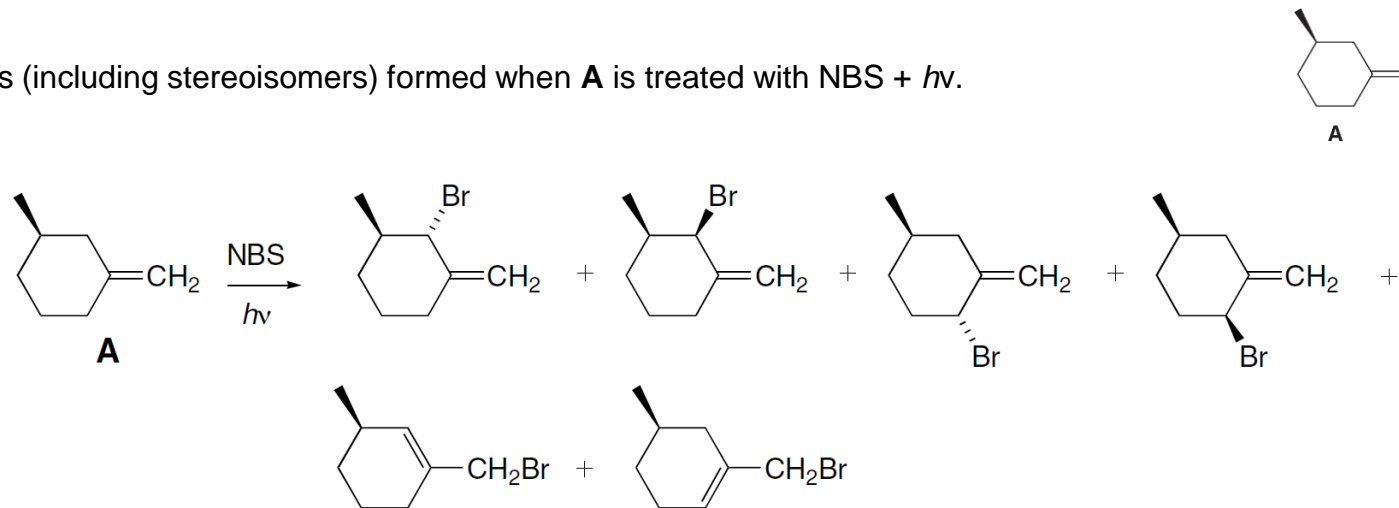


Reazioni Radicaliche - Esercizi

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

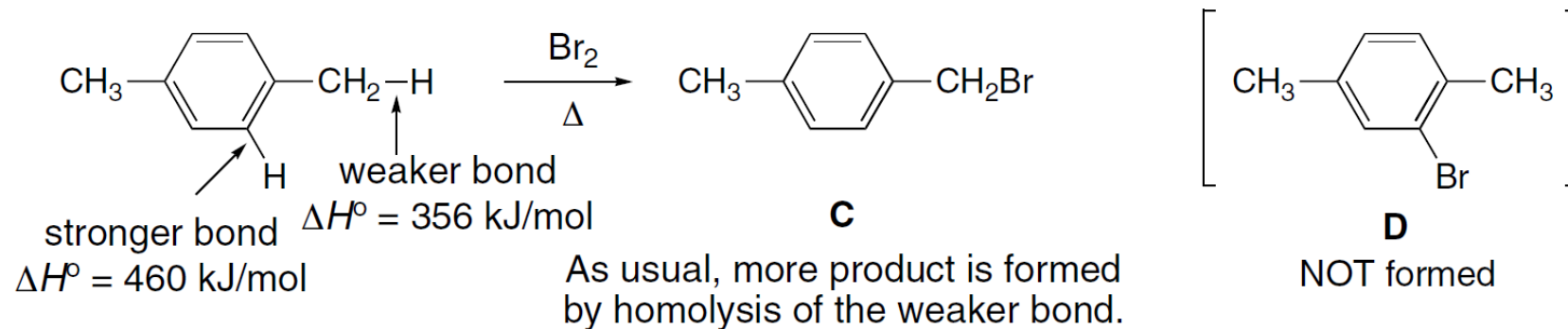
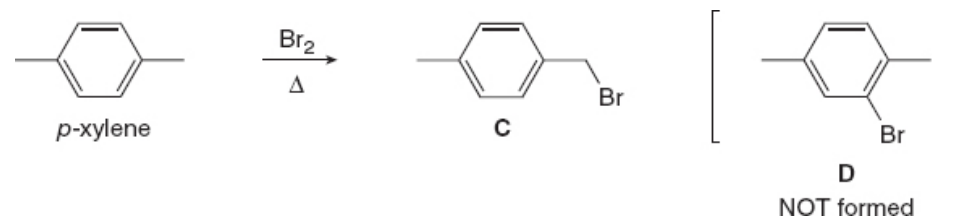


Draw the six products (including stereoisomers) formed when **A** is treated with NBS + $h\nu$.



Reazioni Radicaliche - Esercizi

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

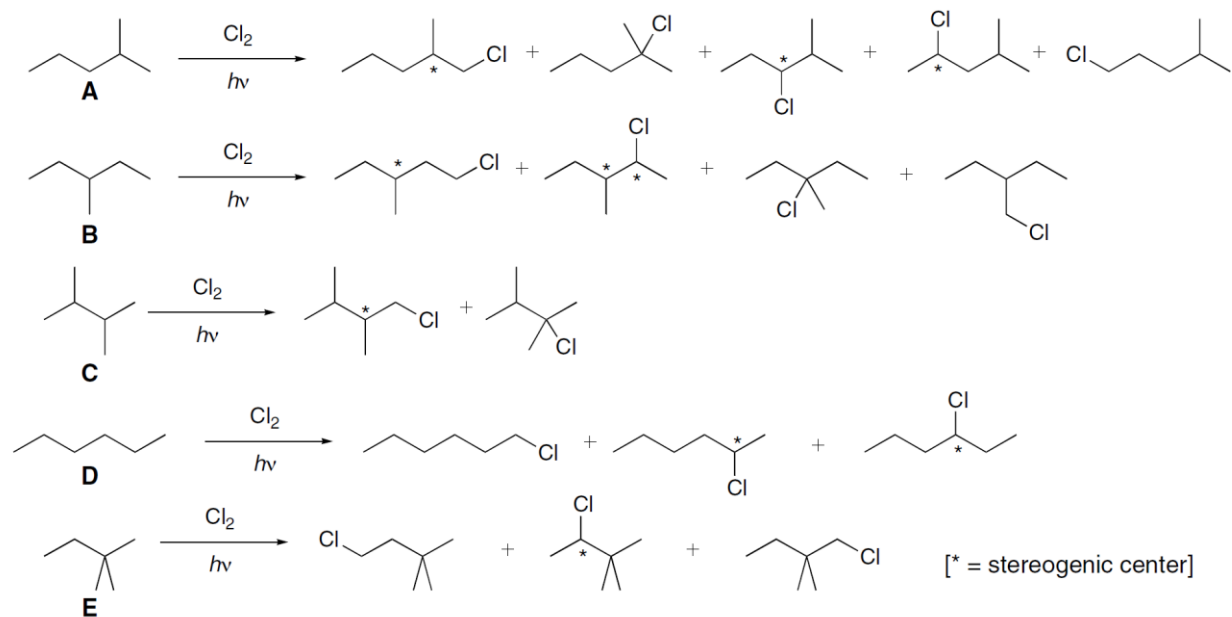


Reazioni Radicaliche - Esercizi

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

Reazioni Radicaliche - Esercizi

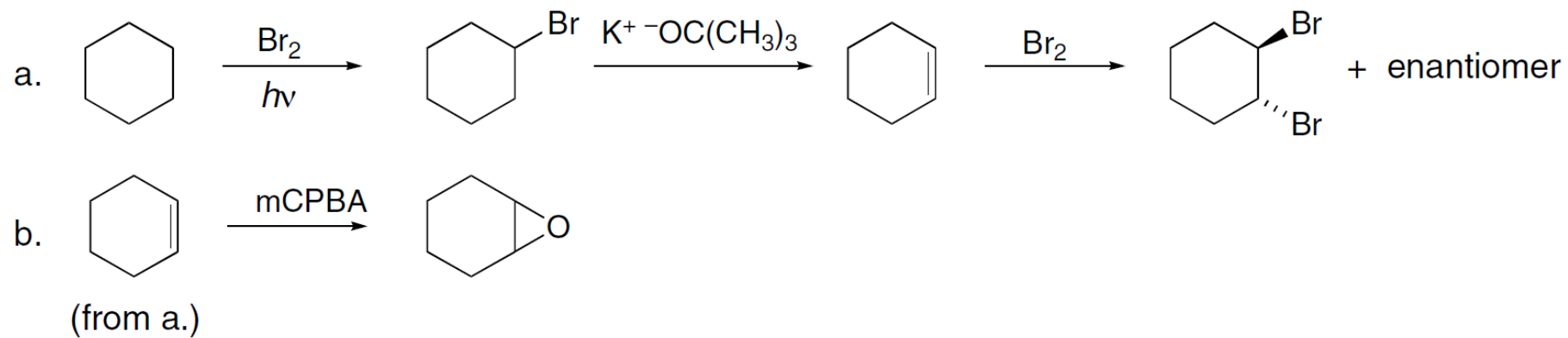
Five isomeric alkanes (**A**- **E**) having the molecular formula C_6H_{14} are each treated with $Cl_2 + h\nu$ to give alkyl halides having molecular formula $C_6H_{13}Cl$. **A** yields five constitutional isomers. **B** yields four constitutional isomers. **C** yields two constitutional isomers. **D** 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**.



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

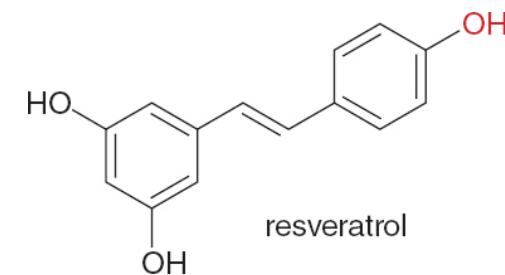
Reazioni Radicaliche - Esercizi

Devise a synthesis of cyclohexeneoxide from cyclohexane and any other required organic or inorganic reagents.



Reazioni Radicaliche - Esercizi

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.

