

CORSO DI LAUREA IN BIOTECNOLOGIE
CHIMICA ORGANICA + LABORATORIO DI CHIMICA ORGANICA (a.a. 2006-2007)
PROGRAMMA DEL CORSO

1) Nozioni introduttive e composti privi di funzionalità (8 ore)

1.1 Introduzione

1.2 Il legame chimico nei composti organici

1.2.1: richiamo della configurazione elettronica; definizione di guscio di valenza.

1.2.2: strutture di Lewis atomiche; regola dell'ottetto

1.2.3: formazione di legami: la driving force di arrivare alla configurazione del gas raro più vicino: regola dell'ottetto.

1.2.4: rappresentazione di Lewis delle molecole. Regola del gas nobile

1.2.5: Elettronegatività: legami covalenti e legami ionici

1.2.6: Molecole cariche: carica formale. Esempio del bicarbonato di sodio

1.2.7: Molecole con doppia carica positiva e negativa.

1.2.8: La risonanza. Freccette a doppia punta.

1.2.9: Forma delle molecole. Definizione di angolo di legame e lunghezza di legame. Uso della teoria VSEPR per prevedere gli angoli di legame.

1.2.10: Teoria dell'orbitale molecolare. Legami sigma.

1.2.11: Il concetto di orbitali ibridi. Il legame pi greco.

1.3 Alcani

1.3.1: Formula bruta e formula di costituzione. Isomeria costituzionale. Chemiodiversità degli alcani.

1.3.2: Classificazione degli atomi di carbonio

1.3.3: Nomenclatura

1.3.4: Conformazioni dell'etano

1.3.5: Conformazioni del cicloesano

1.3.6: Proprietà fisiche degli alcani

1.3.7: Sostanziale inerzia degli alcani. La combustione

1.3.8: Quando una reazione avviene? Il concetto di equilibrio e velocità di reazione

1.3.9: Reazioni consecutive.

1.3.10: Fonti naturali degli alcani

1.3.11: Il concetto di gruppo funzionale

2) Panorama dei principali gruppi funzionali: proprietà fisiche e acido-base. Tecniche di separazione. (9 ore)

2.1 Panoramica dei principali gruppi funzionali con elementi di nomenclatura

2.2 Interazioni di non legame e proprietà fisiche

2.3 Proprietà acido-base di composti organici

2.3.1: Richiamo di concetti fondamentali su acidi e basi

2.3.2: Acidità degli alcoli

2.3.3 Acidità dei fenoli

2.3.4 Acidità degli acidi carbossilici

2.3.5 Basicità degli alcoli

2.3.6 Basicità delle ammine alifatiche ed aromatiche

2.3.7 Basicità del gruppo guanidinico

2.3.8 Influenza delle proprietà acido-base sulla solubilità

2.4 Separazione per estrazione

2.4.1 Generalità su estrazioni liquido-liquido

2.4.2 Separazione di una sostanza acida da una neutra

2.4.3 Separazione di una sostanza basica da una neutra

2.5 Purificazione per cristallizzazione

2.6 Purificazione per distillazione

2.7 Purificazione per cromatografia

3) Stereochimica (5 ore)

3.1 Tipi di stereoisomeri

3.2 Chiralità

3.3 Notazioni R/S

3.4 Composti con due carboni asimmetrici

3.5 Polarimetria

3.6 Miscele di enantiomeri

3.7 Proiezioni di Fischer

- 3.8 Centri stereogenici equivalenti
- 3.9 Chiralità in cicloesani disostituiti: il caso dell' 1,2-cicloesandiolo
- 3.10 Proprietà chimiche di enantiomeri
- 3.11 Chiralità nel mondo biologico
- 3.12 Risoluzione di enantiomeri per formazione di sali diastereoisomerici
- 3.13 Isomeria E/Z negli alcheni
- 4) Reazioni dei doppi legami C=C (6 ore)
 - 4.1 Idrogenazioni di alcheni
 - 4.2 Addizioni elettrofile al doppio legame - regola di Markovnikov
 - 4.2.1 Addizione di acidi alogenidrici
 - 4.2.2 Idratazione
 - 4.2.3 Addizione di alogeni
 - 4.3 Benzene ed aromaticità
 - 4.4 Composti eteroaromatici e loro proprietà basiche
 - 4.5 Reazioni di sostituzione elettrofila sul benzene
 - 4.5.1 Generalità
 - 4.5.2 Alogenazione
 - 4.5.3 Nitrazione
 - 4.5.4 Reazione con alcheni
 - 4.5.5 Solfonazione. Usi degli acidi solfonici
 - 4.5.6 Effetti attivanti ed orientanti dei sostituenti
 - 4.6 Tautomeria cheto-enolica in fenoli, derivati eteroaromatici e composti carbonilici
- 5) Reazioni dei doppi legami C=O (8 ore)
 - 5.1 Addizioni nucleofile a composti carbonilici
 - 5.1.1 Generalità
 - 5.1.2 Addizione di nucleofili ossigenati
 - 5.1.3 Addizione di nucleofili azotati
 - 5.1.4 Addizioni coniugate
 - 5.2 Sostituzioni nucleofile aciliche
 - 5.2.1 Generalità sulle sostituzioni nucleofile aciliche: aspetti termodinamici e cinetici. Reattività dei vari derivati carbossilici
 - 5.2.2 Preparazione di cloruri acilici
 - 5.2.3 Preparazione di anidridi
 - 5.2.4 Preparazione di esteri
 - 5.2.5 Preparazione di acidi carbossilici
 - 5.2.6 Preparazione di ammidi
 - 5.3 Altri derivati carbossilici
 - 5.3.1 Nitrili
 - 5.3.2 Derivati dell'acido carbonico
 - 5.3.3 Derivati di ossiacidi inorganici
 - 5.4 Reazioni di sostituzione nucleofila acilica nel mondo biologico
 - 5.5 Reazioni di nucleofili al carbonio al carbonile: condensazioni
 - 5.5.1 Acidità in posizione α al carbonile
 - 5.5.2 Condensazioni aldoliche
 - 5.5.3 Condensazioni di Claisen. Decarbossilazioni
 - 5.5.4 Condensazioni aldoliche e di Claisen nel mondo biologico
- 6) Amminoacidi e peptidi (4 ore)
 - 6.1 Descrizione dei vari amminoacidi proteinogenici
 - 6.2 Stereochimica degli amminoacidi
 - 6.3 Proprietà acido-base degli amminoacidi: elettroforesi
 - 6.4 Peptidi
 - 6.5 Struttura primaria dei peptidi: sequenziamento
 - 6.6 Struttura secondaria
 - 6.7 Struttura terziaria
 - 6.8 Struttura quaternaria
 - 6.9 Funzionamento di alcuni enzimi: chimotripsina, citrato sintasi
 - 6.10 Risoluzione cinetica
 - (6.11 Sintesi di peptidi)

7) Ossidazioni e riduzioni dei principali composti organici (chimiche e biologiche) (6 ore)

- 7.1 Calcolo del numero di ossidazione
- 7.2 Stato di ossidazione di idrocarburi
- 7.3 Stato di ossidazione di derivati ossigenati
- 7.4 Ossidazione alcani
- 7.5 Ossidazione alcoli a carbonili e carbossili
- 7.6 Riduzione di composti carbonilici e carbossilici
- 7.7 Riduzione della vanillina
- 7.8 Redox biologiche: NAD e FAD.
- 7.9 Ossidazione di alcheni - epossidi
- 7.10 Riduzione di nitro-derivati
- 7.11 Derivati dello zolfo
- 7.12 Chinoni

8) Sostituzioni nucleofile alifatiche (4 ore)

- 8.1 Sostituzioni nucleofile S_N2 a partire da alcoli via solfonati, bromuri, fosfati.
- 8.2 Reattività relativa. Sintesi di eteri ed ammine. Sali di ammonio quaternario. Azidi.
- 8.3 Competizione con reazioni di eliminazione.
- 8.4 Sostituzioni S_N1 ed eliminazioni $E1$
- 8.4 Apertura di epossidi
- 8.5 Terpeni - steroidi

9) Carboidrati (3 ore)

- 9.1 Struttura e stereochimica dei principali monosaccaridi
- 9.2 Mutarotazione
- 9.3 Glicosidi
- 9.4 Ossidazioni di monosaccaridi
- 9.5 Polisaccaridi

10) Lipidi (2 ore)

- 10.1 Trigliceridi - Cere
- 10.2 Fosfolipidi

11) Acidi nucleici (2 ore)

12) Reazioni radicaliche (2 ore)

Le lezioni e le esercitazioni in aula saranno effettuate il martedì, mercoledì e venerdì dalle 9.00 alle 11.00. Il 30 marzo non ci sarà lezione.

13) Esercitazioni di laboratorio

- 13.1 Cristallizzazione ed estrazione dell'acido benzoico
- 13.2 Separazione della tributilammina dall'acetato di pentile.
- 13.3 Cromatografia.
- 13.4 Risoluzione alfa-metilbenzilammina. Polarimetria
- 13.5 Risoluzione cinetica fenilalanina. Polarimetria
- 13.6 Riduzione vanillina.

Le esercitazioni saranno effettuate, presso il DCCI, nei seguenti pomeriggi: 27 Marzo, 3 Aprile, 17 aprile, 24 aprile, 8 maggio, 29 maggio, 5 giugno (recupero di eventuali esercitazioni perse). L'orario indicativo è dalle 14.00 alle 18.30 (il 24 aprile si finirà prima, verso le 17.00)

TOTALE LEZIONI: circa 60 ore (incluse quelle relative alle esercitazioni di laboratorio).

TOTALE ESERCIZI IN AULA (facoltativi): 10 ore

TOTALE ORE IN LABORATORIO: 26 ore

Libri di consultazione consigliati (si noti però che il programma non segue fedelmente nessuno dei due):

- **W. H. Brown, "Introduzione alla Chimica Organica", seconda edizione, EdiSES**

- **J. McMurry "Fondamenti di Chimica Organica", 3a edizione, Zanichelli**

Le copie dei lucidi delle lezioni sono reperibili, in formato pdf, al sito:

http://www.chimica.unige.it/banfi_lucidi/banfdid.htm

COS'E' LA CHIMICA ORGANICA?

La chimica organica è quella branca della chimica che studia i composti del **CARBONIO**

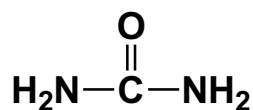
ma perché la chimica del carbonio è così importante da meritare una disciplina ad essa dedicata?

I motivi sono sostanzialmente 2:

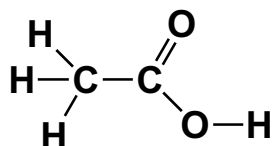
- Il carbonio è un elemento molto speciale: è l'unico che può dar luogo, in combinazione con altri pochi elementi, ad un numero elevatissimo di molecole differenti
- I composti organici costituiscono la "materia vivente" di cui sono fatti tutti gli organismi biologici

Prima del 1820 si riteneva che le sostanze che costituiscono gli esseri viventi non potessero essere preparate in laboratorio, in quanto era necessario, per ottenerli, l'intervento di una *vis vitalis*

Questa teoria venne smentita dalla sintesi di due sostanze "naturali" a partire da precursori inorganici



urea
(Wöhler, 1828)

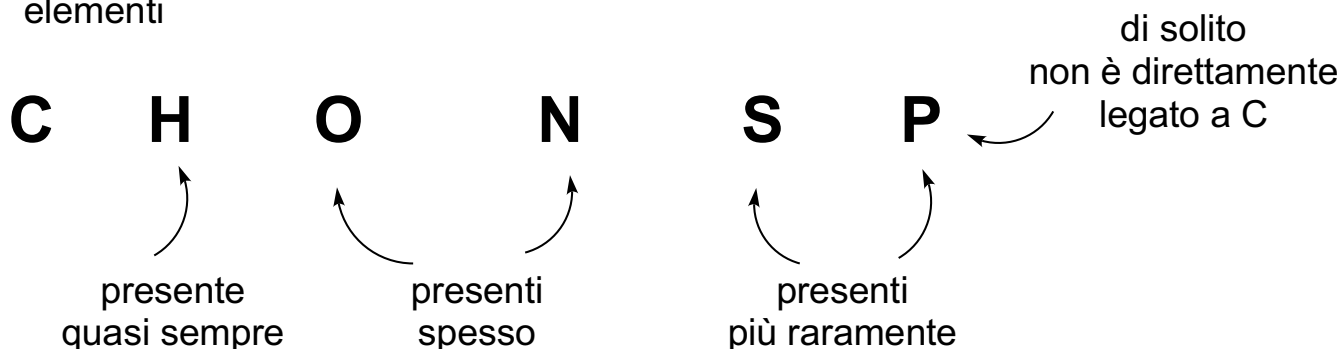


acido acetico
(Kolbe)

ancora oggi ci sono persone che credono che una certa molecola abbia proprietà diverse a seconda che sia estratta da fonti naturali o prodotta in laboratorio o industrialmente!

LA CHIMICA ORGANICA E' CARATTERIZZATA DA UN'ENORME CHEMIODIVERSITA'

I composti organici naturali sono formati, oltre che dal carbonio, da pochi altri elementi



Solo in casi molto rari il carbonio è legato ad altri elementi, quali:

Cl, Br, I, F, B, etc.

Quante molecole differenti si possono ottenere combinando solo C, H, O, N, S ?

Se ci si limita a molecole con P.M. < 700 u.m.a. il numero è pari a

10^{200}

In realtà in natura esistono molte molecole organiche "grosse", con P.M. superiori a 700 (ad esempio le proteine, gli oligosaccaridi, gli acidi nucleici). Pertanto il numero di molecole potenziali è molto più alto.

Finora sono "note" (cioè isolate e caratterizzate) circa

$10^7 - 10^8$ molecole

La grande biodiversità del mondo naturale deriva da un'enorme potenziale (ed effettiva) chemiodiversità dei composti organici. Quest'ultima deriva a sua volta dalla possibilità del carbonio di formare catene di atomi di C legati fra di loro in modo covalente e di unire queste catene tra di loro mediante atomi di O, N e, più raramente, S o P.

SOSTANZE ORGANICHE NATURALI E SOSTANZE ORGANICHE "ARTIFICIALI"

Sono dette "sostanze organiche naturali" tutte le sostanze trovate in un essere vivente.

Non importa se esse sono estratte dall'essere vivente o sintetizzate in laboratorio o industrialmente: sono sempre e comunque sostanze naturali.

Ad esempio la vanillina che viene usata per preparare dolci o bibite (Coca Cola) può essere estratta da una pianta del Madagascar o essere sintetizzata da scarti della lavorazione del legno.

Ma, nel corso degli anni, i chimici organici non si sono limitati a studiare le sostanze naturali. Grazie alla conoscenza della chimica organica, sono stati in grado di preparare molte sostanze che non trovano riscontro in natura.

Queste sostanze sono state impiegate sia per applicazioni di tipo biologico (ad esempio farmaci, pesticidi) che per altre applicazioni (ad es. coloranti, colle, plastiche etc.).

Le proprietà chimiche e fisiche delle sostanze organiche seguono le stesse leggi, sia che siano "naturali" o "artificiali".

Pertanto è più logico definire la chimica organica come "chimica dei composti del carbonio", piuttosto che come "chimica dei composti prodotti dagli esseri viventi" e studiarla come una disciplina unica, indipendentemente dall'origine naturale o no dei suoi composti.

L'uomo ha saputo anche legare il carbonio a molti altri elementi, oltre a quelli utilizzati dalla natura: la chemiodiversità raggiungibile in laboratorio è ancora maggiore di quella raggiungibile in natura.

Quando due molecole sono diverse?

Per definire una molecola non basta sapere il numero di atomi dei vari elementi che la compongono. Ad esempio

esistono 2 molecole diverse con formula C_2H_4O

esistono 8 molecole diverse con formula $C_4H_{10}O$

e così via

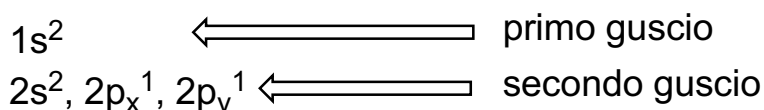
Per definire una molecola bisogna anche conoscere come gli atomi sono legati fra di loro !!

STRUTTURE DI LEWIS

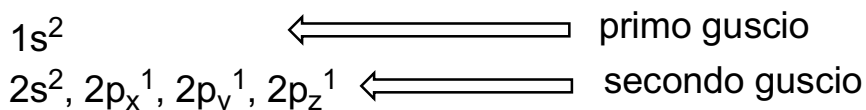
Guscio di valenza

Ogni elemento ha una sua particolare **configurazione elettronica**. Al crescere del numero atomico, gli elettroni occupano via via dei gruppi di orbitali detti **gusci elettronici**.

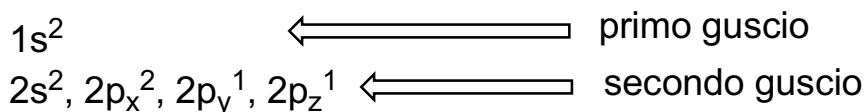
Ad esempio, il carbonio (numero atomico = 6) ha la seguente configurazione elettronica:



Per l'azoto (numero atomico = 7) la configurazione è:



Per l'ossigeno (numero atomico = 8) la configurazione è:



Solo gli orbitali e gli elettroni del guscio più esterno sono implicati nei legami chimici. Pertanto il guscio più esterno è detto **guscio di valenza**.

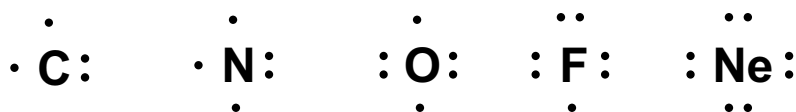
Si dice quindi che **C** ha **4 elettroni di valenza**, **N** ne ha **5**, **O** ne ha **6** e così via.

Il primo guscio può contenere 2 elettroni. L'elemento con numero atomico = 2 (Elio: He) ha il guscio di valenza pieno.

Il secondo guscio può contenere 8 elettroni. L'elemento con numero atomico = 10 (Neon: Ne) ha il guscio di valenza pieno

L'elio ed il neon appartengono al gruppo dei gas nobili: non hanno alcuna tendenza a formare legami chimici, non avendo elettroni di valenza.

Per mostrare gli elettroni di valenza di un atomo si usa la notazione di **Lewis** [dal chimico Gilbert N. Lewis (1875-1946)]



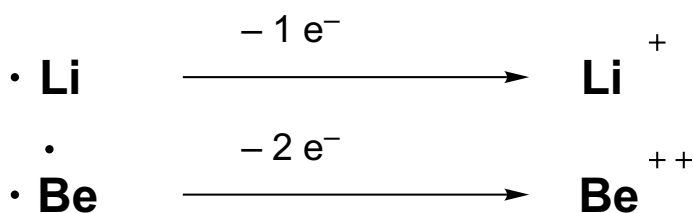
STRUTTURE DI LEWIS

Regola del gas nobile

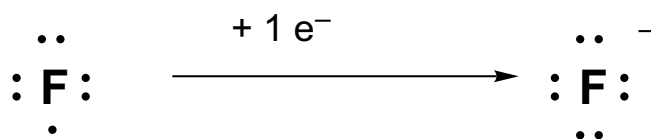
La regola del **gas nobile** dice che gli elementi tendono a formare ioni o legami in modo da avere, nel guscio di valenza, un numero di elettroni pari a quello di un gas nobile.

Nel caso degli elementi del secondo periodo (Li, Be, B, C, N, O, F) i gas nobili più vicini sono He (2 elettroni) e Ne (10 elettroni, di cui 8 nel guscio di valenza).

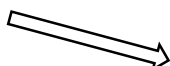
Li e Be tendono a perdere 1 o 2 elettroni in modo da assumere la configurazione dell'elio:



F tende ad acquistare un elettrone in modo da assumere la configurazione del Neon:



Per carbonio, azoto e ossigeno, la formazione di cationi o anioni è molto più difficile. Questi elementi tendono perciò a combinarsi tra di loro con dei legami covalenti, in modo da raggiungere la configurazione del Neon (8 elettroni nel guscio di valenza)



REGOLA DELL'OTTETTO

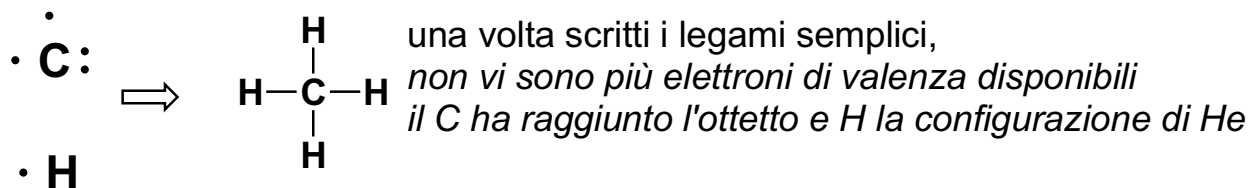
Sulla base della regola dell'ottetto (o più in generale della regola del gas nobile) è possibile scrivere le strutture di Lewis delle varie molecole.

- 1) Bisogna conoscere la **costituzione** della molecola, cioè come gli atomi sono legati tra di loro (nei casi più semplici c'è solo una possibilità; in genere però ci sono diverse possibilità)
- 2) Si collegano gli atomi inizialmente con legami semplici
- 3) Si condividono eventualmente altri elettroni a dare legami multipli in modo da rispettare la regola del gas nobile
- 4) Una coppia di elettroni in un legame è mostrata con un trattino. Se non condivisa è mostrata con due punti

ESEMPI DI STRUTTURE DI LEWIS

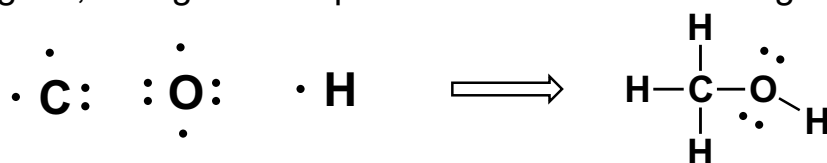
Metano: CH₄

L'idrogeno ha solo 1 elettrone di valenza. Può perciò formare un solo legame. Pertanto in questo caso c'è solo una possibile **successione** degli atomi.



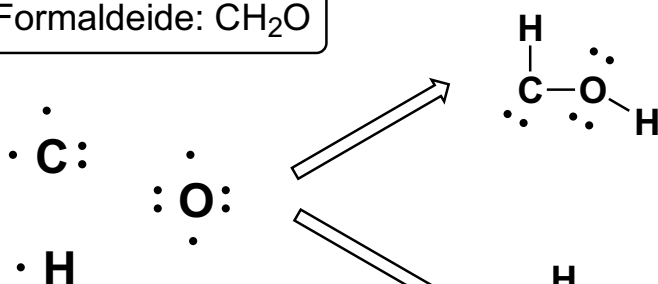
Metanolo: CH₄O

Esiste solo una possibile costituzione. Il carbonio non può formare più di 4 legami, l'idrogeno non più di 1. Pertanto O deve legarsi a C ed 1 H ad O



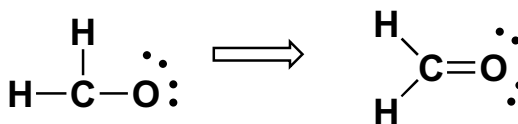
Per meglio ricordare la struttura reale, si preferisce scrivere la formula compatta come CH₃OH o H₃COH o H₃C–OH anziché CH₄O

Formaldeide: CH₂O



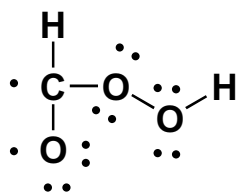
l'ossigeno non può formare ulteriori legami (violerebbe la regola dell'ottetto). Questa struttura è altamente instabile.

C ha sette elettroni
O ha sette elettroni
C e O possono formare un ulteriore legame arrivando all'ottetto

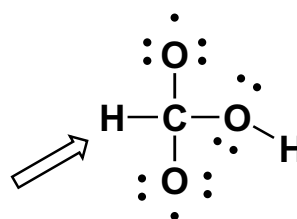
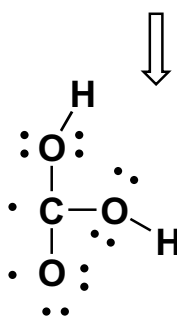
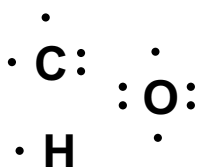
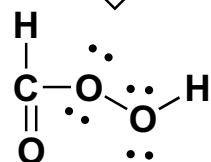


FORMULA CORRETTA

Acido carbonico: H₂CO₃

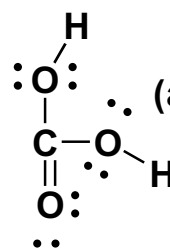


FORMULA CORRETTA
(ac. performico)



ben 2 ossigeni non raggiungono l'ottetto

FORMULA CORRETTA
(ac. carbonico)

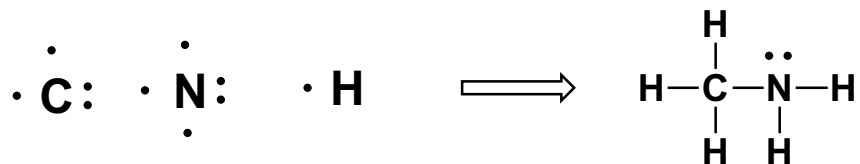


Brown. pagg. 11-12

ESEMPI DI STRUTTURE DI LEWIS

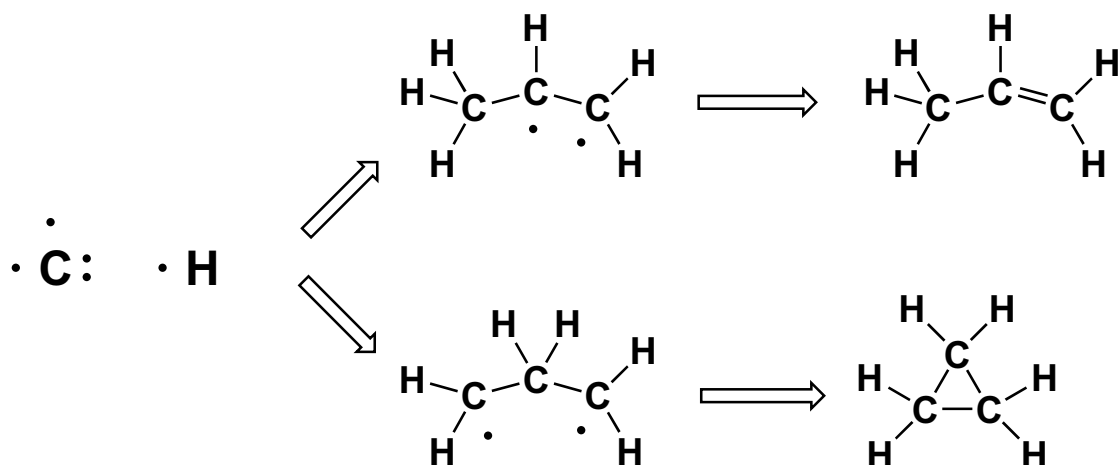
Metilammina: CH_5N

Esiste solo una possibile costituzione. Il carbonio non può formare più di 4 legami, l'idrogeno non più di 1. Pertanto N deve legarsi a C ed a 2 H



Per meglio ricordare la struttura reale, si preferisce scrivere la formula compatta come CH_3NH_2 o H_3CNH_2 o $\text{H}_3\text{C}-\text{NH}_2$ anziché CH_5N

Composti con formula C_3H_6



In conclusione

Quando non portano una carica formale (con rarissime eccezioni):

- C forma 4 legami
- N forma 3 legami
- O forma 2 legami
- H forma 1 legame

FORMULA BRUTA = la formula che indica il numero ed il tipo di atomi contenuti nella molecola

Tranne che nei casi più semplici, una determinata formula bruta non indica un composto univoco. Alcuni o molti composti diversi possono avere la stessa formula bruta. Si parla di **isomeri**. In particolare, gli **isomeri di costituzione** hanno una diversa **successione** degli atomi.

Tanto maggiore è il numero totale di atomi nella formula bruta, tanto più alto sarà il numero di isomeri di costituzione.

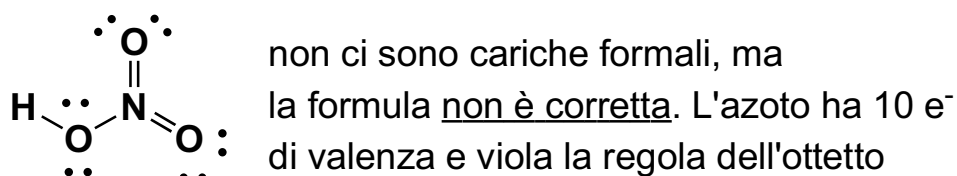
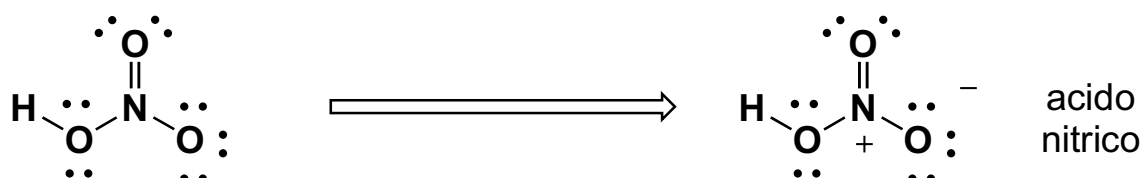
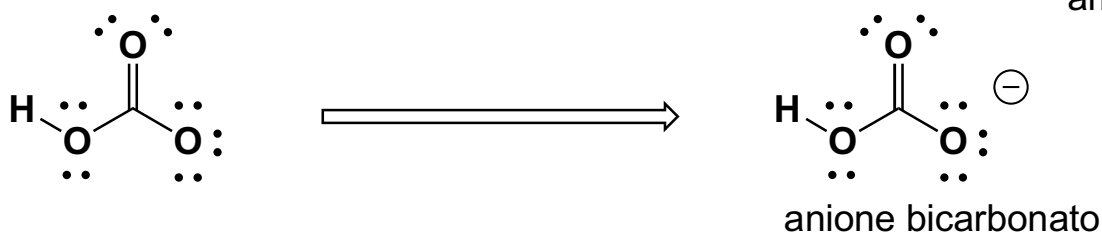
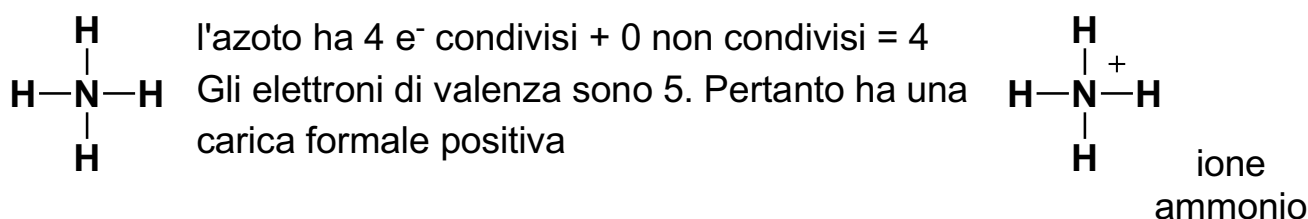
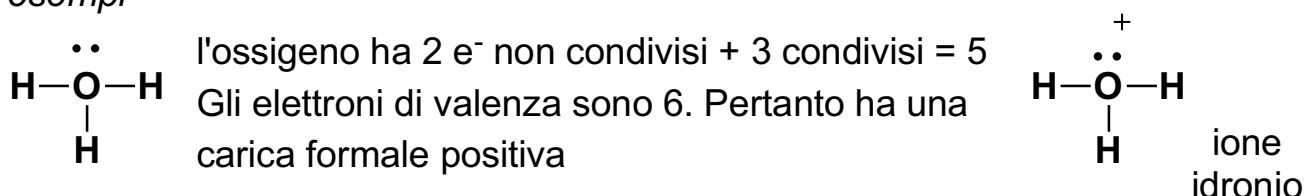
CARICA FORMALE

In alcune molecole, uno o più atomi possono avere una **carica formale** positiva o negativa. E' possibile determinarla semplicemente osservando la formula di Lewis, applicando il seguente metodo:

- 1) scrivere una struttura di Lewis corretta
- 2) assegnare a ciascun atomo 1 dei 2 elettroni di ogni legame e tutti gli elettroni non condivisi
- 3) confrontare, per ogni atomo, il numero ottenuto con il numero degli elettroni di valenza dell'atomo neutro non legato

La carica formale deve sempre essere indicata (e non sottintesa) in una formula di Lewis (i doppietti non condivisi invece possono essere sottintesi)

esempi



LEGAMI COVALENTI E LEGAMI IONICI

I legami possono essere:

- covalenti apolari
- covalenti polari
- ionici

Un legame covalente è apolare quando la differenza di elettronegatività è piccola (< 0.4)

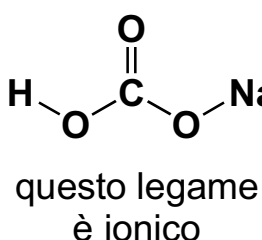
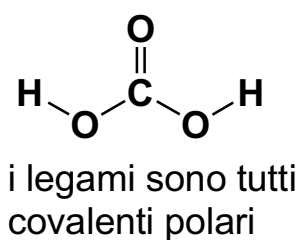
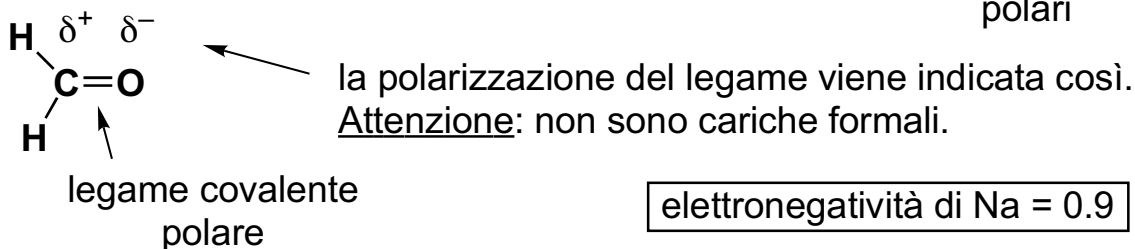
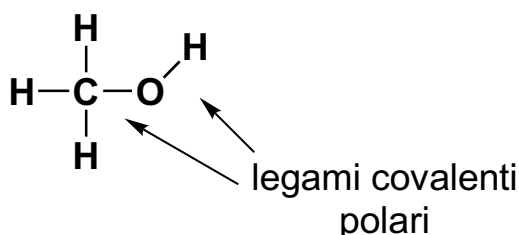
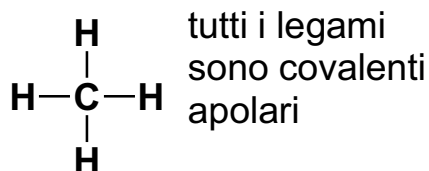
Un legame covalente è polare quando la differenza di elettronegatività è tra 0.5 e 1.8

Quando la differenza è > 1.8 il legame è ionico

elettronegatività degli elementi più importanti in chimica organica

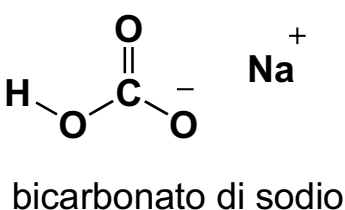
C	H	N	O
2.5	2.1	3.0	3.5

Quindi

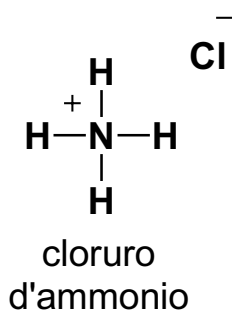


elettronegatività di Na = 0.9

è meglio
scriverlo
così



I composti della chimica organica contengono in genere solo legami covalenti

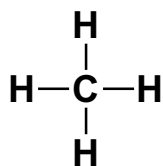


Il legame tra N e Cl può essere solo ionico (indipendentemente dalla elettronegatività). Un legame covalente violerebbe la regola dell'ottetto

Ai fini della regola del gas nobile (o dell'ottetto) i legami ionici non contano. Si tratta di una semplice interazione elettrostatica: non c'è condivisione di elettroni

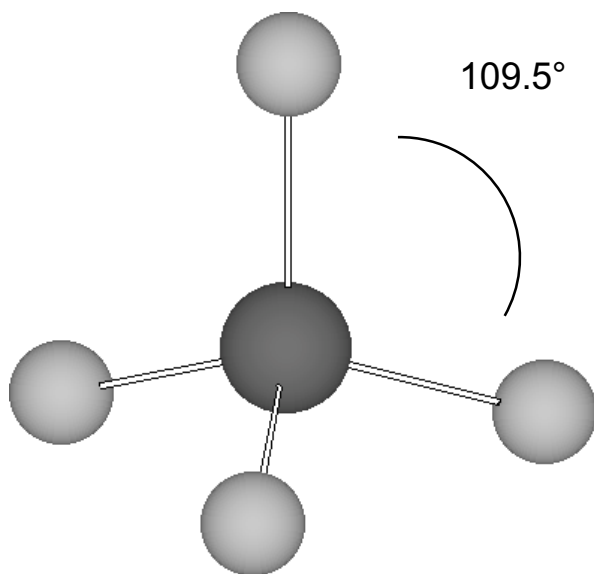
ANGOLI DI LEGAME E FORMA DELLE MOLECOLE

Le regole per la composizione delle formule di Lewis non ci dicono però come sono fatte tridimensionalmente le molecole

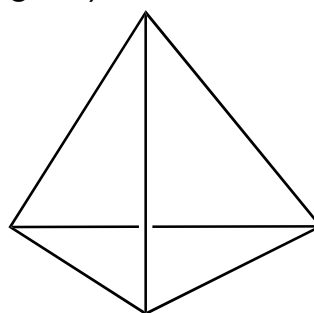


scrivendo così potremmo ritenere che il metano sia planare, con 4 angoli di legame di 90°. Così non è.

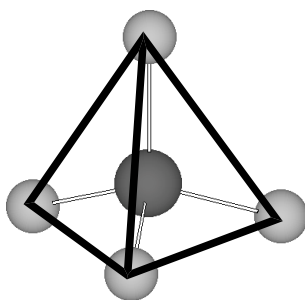
Il metano ha una struttura **tetraedrica**.



Il **tetraedro** è una figura geometrica (una piramide a base triangolare con tutte le facce uguali)



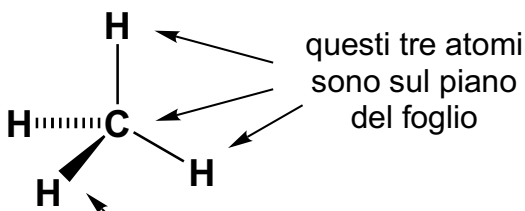
Se si iscrive il metano in un tetraedro il carbonio sta esattamente al centro ed i 4 H stanno in corrispondenza dei 4 vertici



Gli angoli di legame sono tutti uguali e misurano 109.5°

Se si vuole scrivere il metano su un foglio dando un'idea della struttura tridimensionale non si possono mettere più di 3 atomi sul piano. Si usa allora la convenzione dei cunei e linee tratteggiate

la linea tratteggiata significa che il legame si allontana da noi



il cuneo significa che il legame viene verso di noi

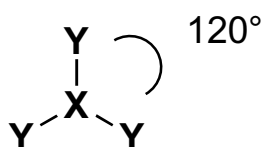
MODELLO VSEPR

Un modo molto semplice per prevedere come è fatta una molecola è il modello **VSEPR** (Valence Shell Electron Pair Repulsion).

Secondo questo modello i legami si dispongono il più lontano possibile gli uni dagli altri, onde minimizzare le interazioni repulsive tra elettroni.

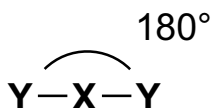
Il modello VSEPR prevede correttamente gli angoli di legame del metano (109.5°). La disposizione tetraedica è infatti quella che permette il massimo angolo di legame quando un atomo è tetralelegato

Quale sarà la disposizione ottimale per un atomo trilegato?



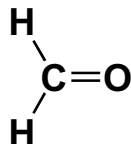
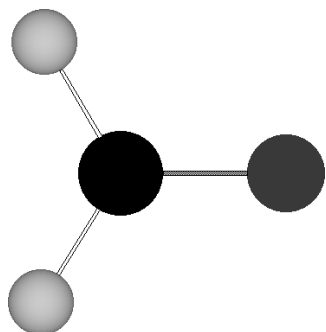
in questo caso tutti e 4 gli atomi giacciono su uno stesso piano

Quale sarà la disposizione ottimale per un atomo bilegato?



in questo caso tutti e 3 gli atomi giacciono su una retta

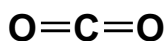
Il modello VSEPR prevede correttamente gli angoli di legame nella formaldeide



Dato che la molecola è planare, possiamo scriverla in modo tridimensionalmente corretto senza bisogno di usare cunei e linee tratteggiate

Questa disposizione è detta "planare trigonale"

Il modello VSEPR prevede correttamente gli angoli di legame nell'anidride carbonica



Questa disposizione è detta "lineare"

MODELLO VSEPR

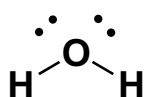
Ma come sono fatte allora l'acqua e l'ammoniaca?

Secondo quanto detto in precedenza, potremmo aspettarci una struttura lineare per l'acqua e trigonale per l'ammoniaca.

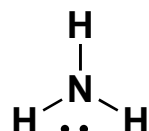
INVECE NO!

Sia l'acqua che l'ammoniaca hanno struttura tetraedrica

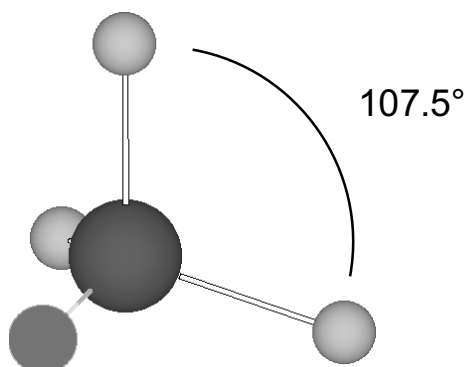
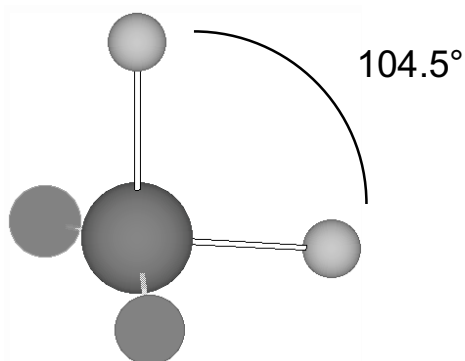
Bisogna infatti considerare anche i doppietti non condivisi. Anch'essi danno luogo a repulsione elettronica.



E' come se l'ossigeno avesse 4 sostituenti: i due H e le 2 coppie elettroniche non condivise



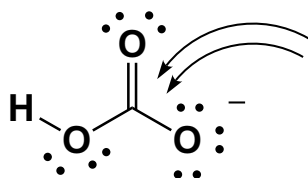
E' come se l'azoto avesse 4 sostituenti: i tre H e la coppia elettronica non condivisa



La repulsione tra due coppie non condivise o tra una coppia non condivisa e la coppia di un legame è maggiore della repulsione tra due legami

RISONANZA

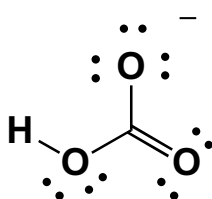
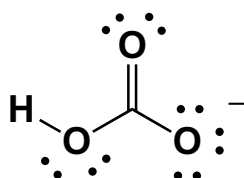
Le formule di Lewis sono facili da usare, ma talvolta danno un'idea non del tutto corretta della struttura di una molecola



i due legami sembrerebbero diversi

In realtà, sperimentalmente sappiamo che i due legami sono perfettamente uguali

anione bicarbonato



che relazione c'è tra queste due formule. Sono composti diversi?

In realtà la differenza che c'è tra l'una e l'altra è solo la posizione di una coppia elettronica

RISONANZA

In chimica organica lo spostamento di una coppia elettronica viene rappresentato con una freccia ricurva a punta normale



Le frecce indicano lo spostamento di elettroni, non delle cariche. Lo spostamento della carica formale da un atomo all'altro è conseguenza dello spostamento elettronico

Ma cos'è questa? Una reazione? La risposta è **NO**

Infatti, le posizioni di tutti i nuclei rimangono invariate.

Questi sono solo due modi di rappresentare la distribuzione elettronica. Nella realtà, però, nessuna delle due è esatta. La molecola **reale** è una via di mezzo (un **ibrido**) tra le due strutture. Esse quindi non esistono come tali: sono infatti dette **strutture limite**.

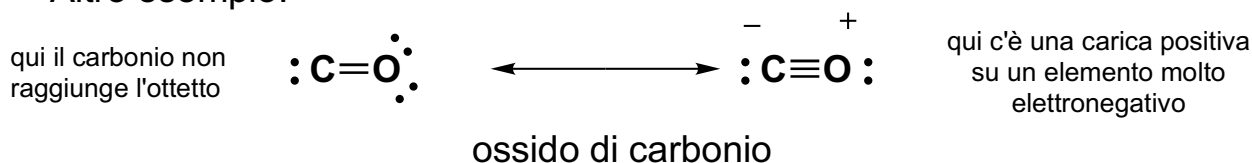
La struttura reale non è facilmente descrivibile con semplici formule di Lewis (potremmo descriverla con complessi disegni che mostrano gli orbitali molecolari). Pertanto la risonanza è un ottimo "trucco" per descrivere in modo semplice una situazione complessa.

Per unire logicamente le strutture limite si usa una freccia a doppia punta



in questo caso le due strutture limite sono **equivalenti** e **isoenergetiche** (**degeneri**). Quindi l'ibrido è esattamente la via di mezzo tra le due

Altro esempio:



Nessuna delle due strutture è ideale. La struttura reale è un ibrido delle due. In questo caso l'ibrido non sarà esattamente a metà tra le due, in quanto non sono degeneri.

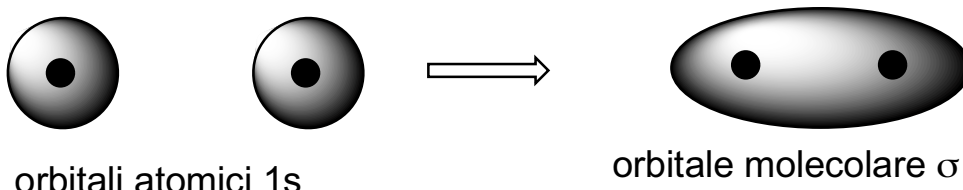
L'ossido di carbonio è una molecola polare con una parziale carica negativa sul C e positiva su O (nonostante l'ordine di elettronegatività!!)

MODELLO DEL LEGAME DI VALENZA

Il modello di Lewis, il modello VSEPR e la risonanza ci permettono di comprendere la geometria e la polarità di una molecola, ma non ci permettono di capire la differente **reattività** dei legami.

Secondo il modello del legame di valenza, un legame deriva dalla sovrapposizione di due **orbitali atomici** a dare un **orbitale molecolare**.

Ad esempio, unendo due atomi di idrogeno:

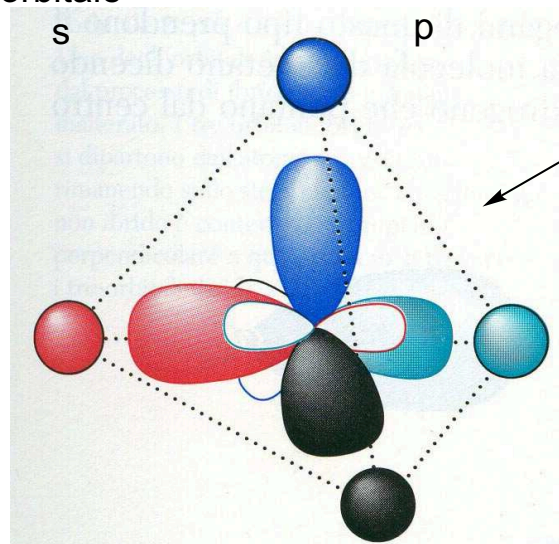
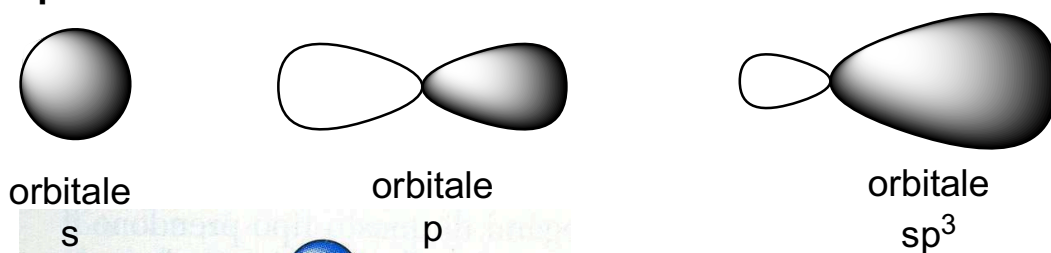


Gli orbitali molecolari σ presentano la massima densità elettronica lungo l'asse del legame

E nel metano?

Il carbonio ha 4 orbitali atomici nel guscio di valenza: $2s$, $2p_x$, $2p_y$, $2p_z$
I 4 orbitali molecolari risultanti da sovrapposizione con gli orbitali atomici $1s$ dell'idrogeno non sarebbero tutti uguali. L'evidenza sperimentale ci dice però che i 4 legami nel metano sono identici.
Inoltre i 3 orbitali p hanno fra di loro angoli di 90° e non di 109.5°

Questo *problema* può essere risolto supponendo che i 4 orbitali atomici si combinino, prima di legarsi a quelli dell'idrogeno, formando 4 **orbitali ibridi sp^3** identici e direzionati verso i vertici di un tetraedro

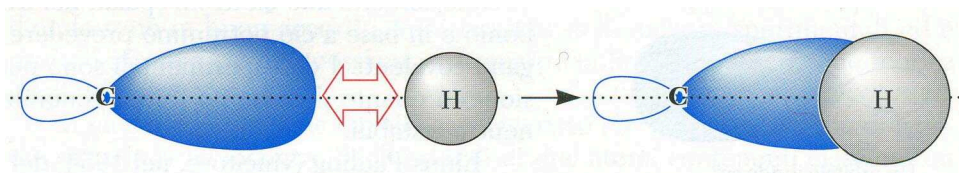


i 4 orbitali ibridi sp^3 del carbonio e gli orbitali s dei 4 atomi di idrogeno

Gli orbitali molecolari risultanti sono anch'essi di tipo σ : la massima densità elettronica è lungo l'asse del legame

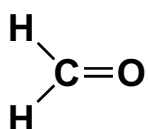
I legami σ sono in generale più difficili da rompere

MODELLO DEL LEGAME DI VALENZA



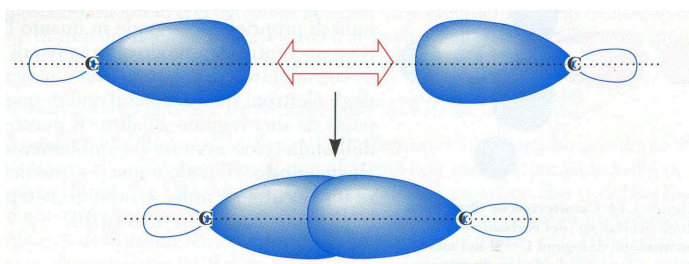
Interazione tra un orbitale sp^3 (o sp^2 o sp) con l'orbitale s dell'idrogeno

Prendiamo ora il caso della formaldeide



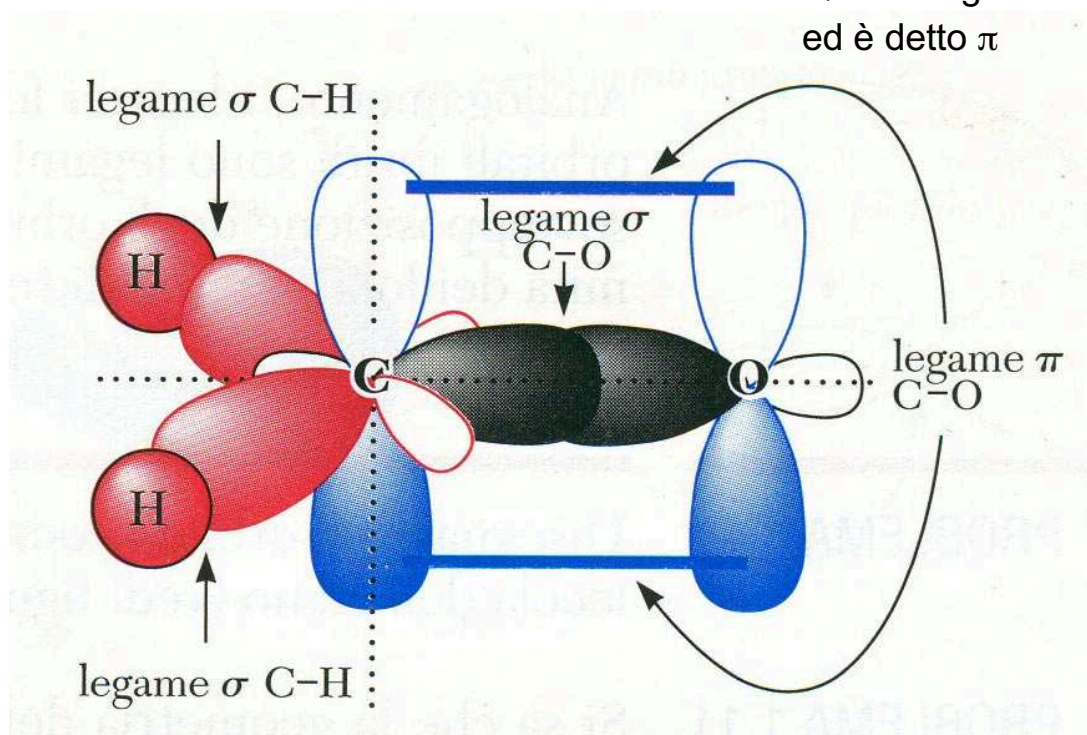
secondo il modello VSEPR, deve essere planare trigonale e gli angoli di legame devono essere di 120°

In questo caso l'arrangiamento più conveniente prevede la combinazione dell'orbitale s con **solo 2 orbitali p** a dare orbitali ibridi sp^2 . Sia il C che l'O hanno così tre orbitali sp^2 . Per il C, 2 servono a formare legami σ con H, il terzo a formare un legame σ tra C ed O.



Avanzano un orbitale $2p$ per C ed un orbitale $2p$ per O. Questi sono perpendicolari al piano della molecola e agli orbitali sp^2 . Vengono usati per formare un ulteriore legame (il secondo legame del doppio).

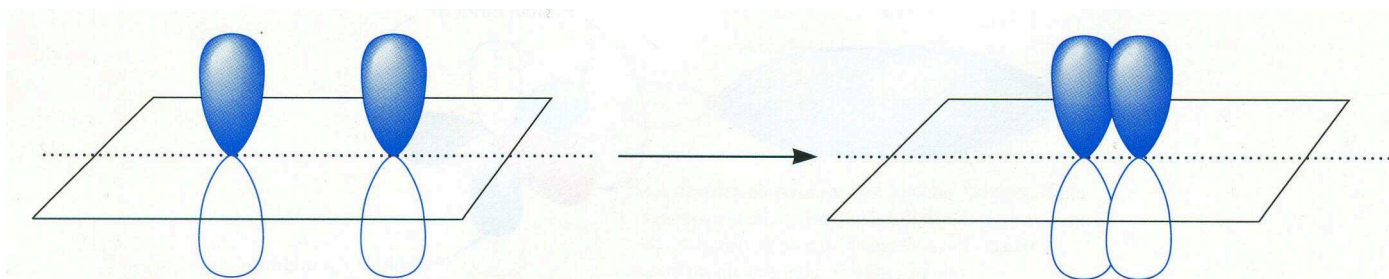
Questo legame è di natura diversa ed è detto π



le due coppie non condivise dell'ossigeno (non mostrate) sono su due orbitali sp^2

MODELLO DEL LEGAME DI VALENZA

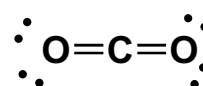
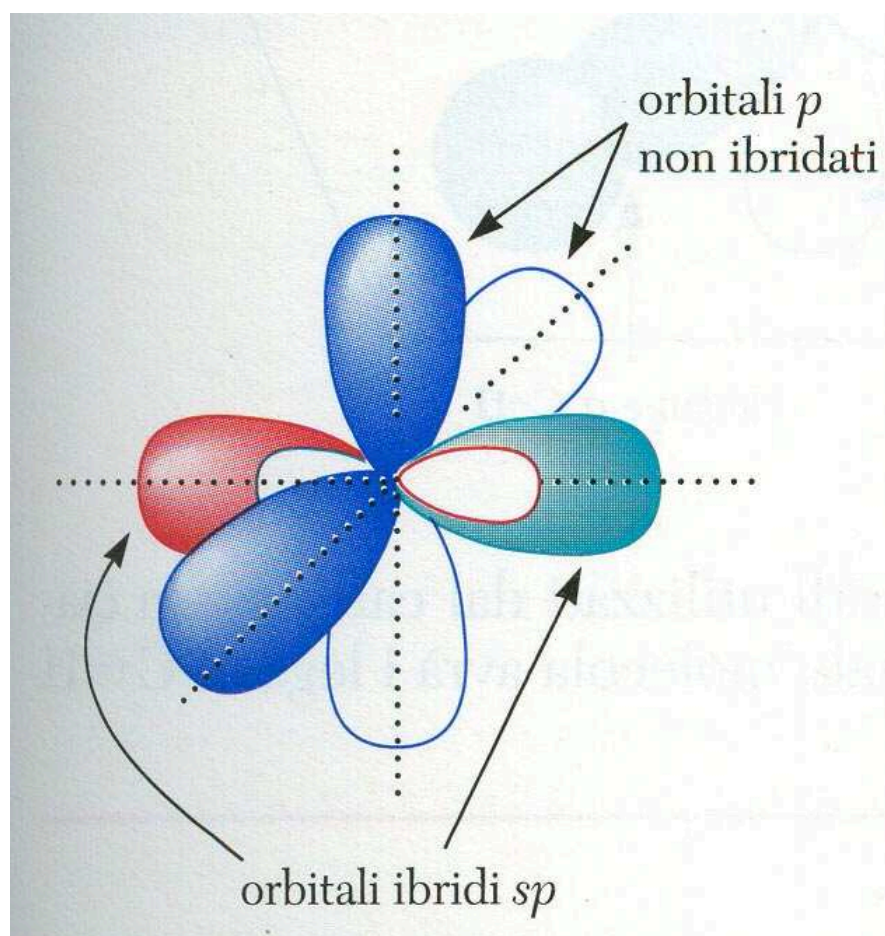
formazione dell'orbitale molecolare π



Gli orbitali π hanno densità elettronica **nulla** lungo l'asse del legame

I legami π sono in generale **meno stabili** dei legami σ e costituiscono spesso il sito di reattività delle molecole organiche

Nell'anidride carbonica, l'ibridazione del carbonio coinvolge l'orbitale s ed **un solo** orbitale p. Si ottengono 2 orbitali ibridi sp , disposti linearmente a 180° . I rimanenti orbitali $2p$ sono ortogonali tra di loro ed ortogonali all'asse della molecola. L'ossigeno è invece ibridato sp^2 . I due orbitali sp di C formano due legami σ con i due O (tramite orbitali sp^2 di essi). Gli altri 2 orbitali sp^2 degli O contengono le coppie non condivise. Due orbitali p di C si sovrappongono con i 2 orbitali p dei 2 O, formando 2 legami π



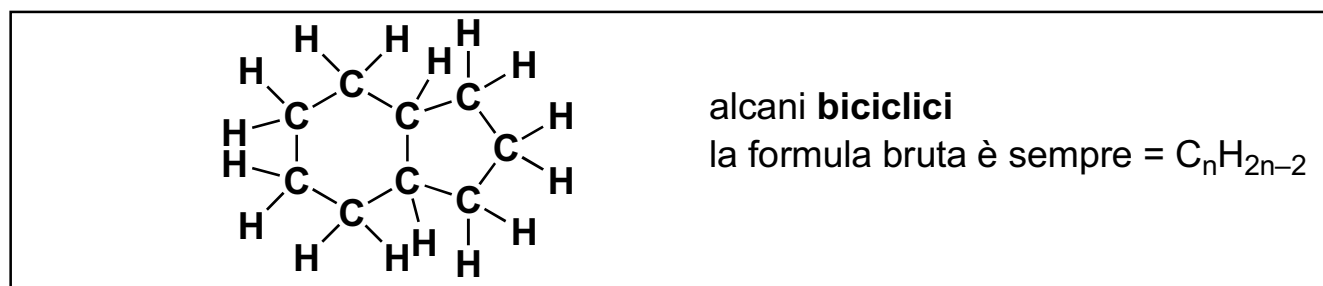
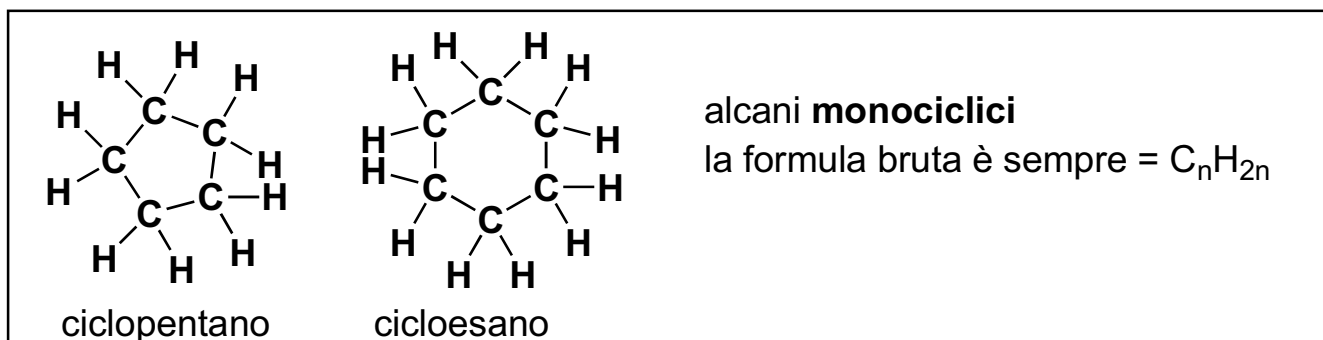
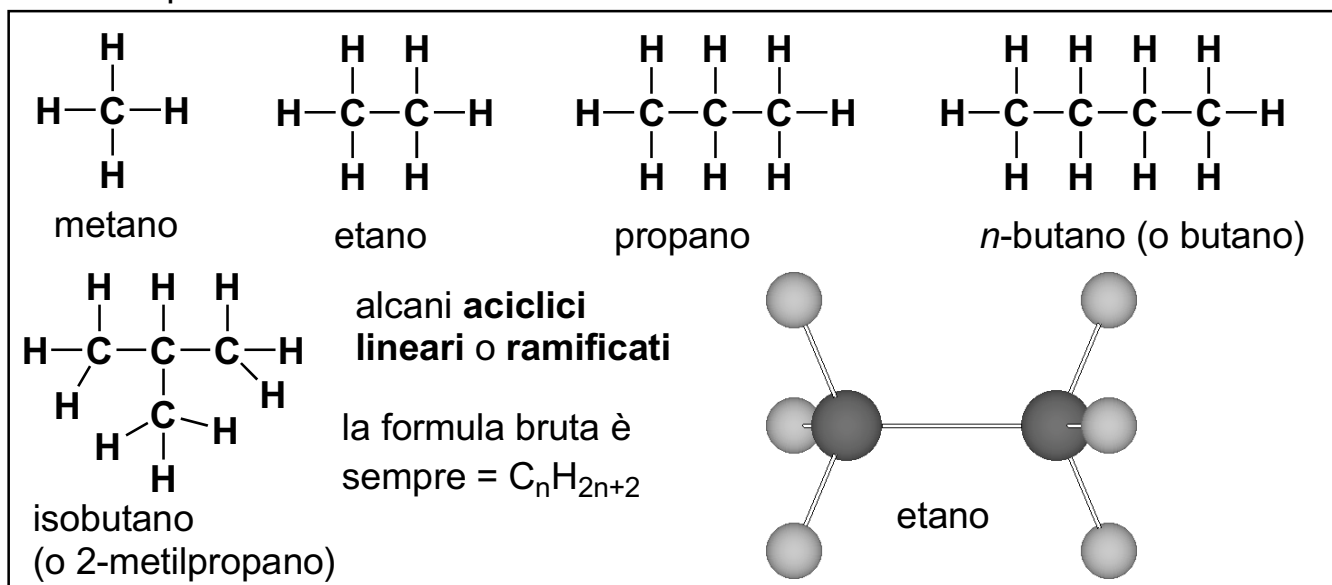
ALCANI

I composti organici formati solo da **C** ed **H** vengono chiamati **idrocarburi**.

Gli idrocarburi possono essere a loro volta **saturo** o **insaturo**.

Gli idrocarburi **saturo** sono detti anche **alcani**. Essi contengono il numero massimo di idrogeni possibile e quindi non hanno **insaturazioni** (doppi o tripli legami). Negli alcani tutti gli atomi di carbonio sono ibridati sp^3 ed hanno quindi la stessa struttura tetraedrica del metano.

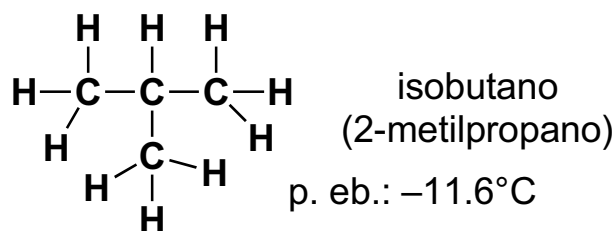
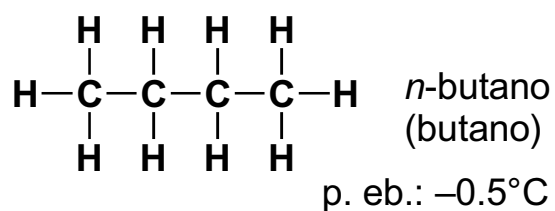
Gli **alcani** possono essere **aciclici** o **ciclici**.



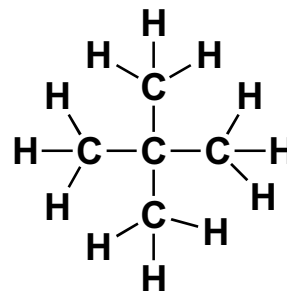
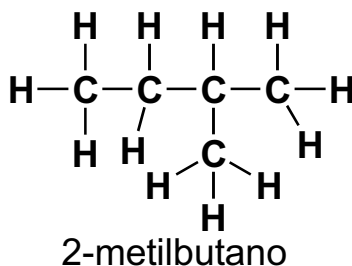
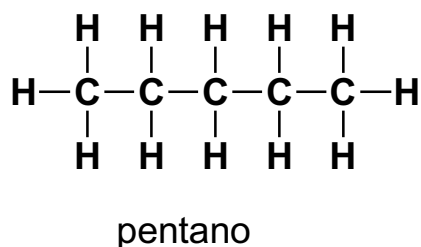
Isomeria costituzionale negli alcani

Due composti **diversi** si dicono **isomeri costituzionali** quando hanno la stessa **formula bruta**, ma diversa successione degli atomi nella formula di costituzione. Due isomeri costituzionali hanno differenti proprietà chimiche e fisiche

Per metano, etano e propano possiamo immaginare un solo composto. Esistono però 2 composti con formula bruta C_4H_{10} :



Per la formula bruta C_5H_{12} esistono ben 3 isomeri costituzionali



2,2-dimetilpropano

Il numero di isomeri aumenta vertiginosamente al crescere del numero di atomi di carbonio: abbiamo 5 isomeri con 6 C, 75 isomeri con 10 C. Con 30 atomi di carbonio gli isomeri possibili sono addirittura

$$4 \times 10^9$$

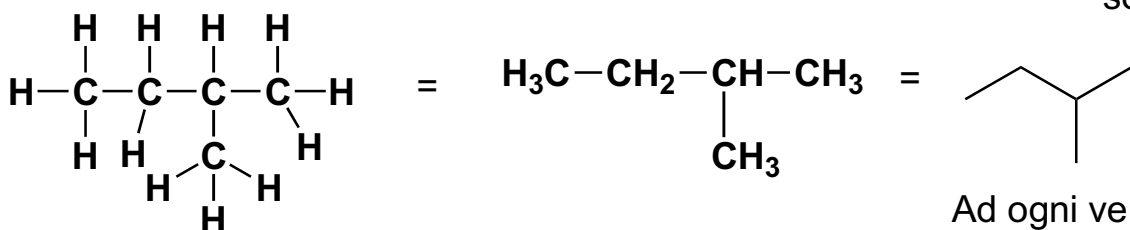
cioè più di tutte le sostanze organiche note al giorno d'oggi!!

L'elevato numero di possibili isomeri costituzionali porta a due conseguenze:

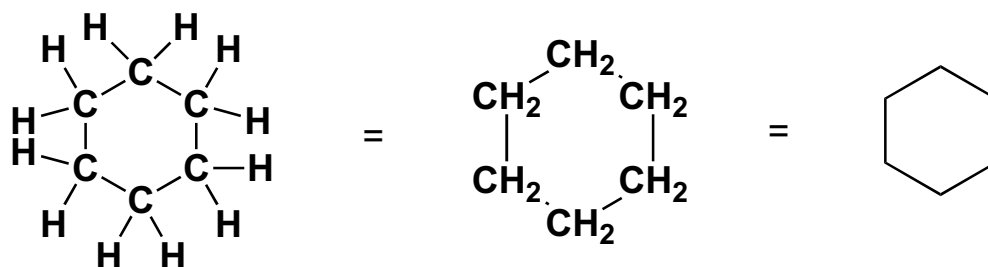
- Non è possibile definire un composto con la sola formula bruta: in chimica organica è quasi sempre necessario usare formule di costituzione.
- E' necessaria una nomenclatura razionale che permetta di identificare univocamente con un nome specifico ogni composto

Modi semplificati di scrivere le formule di costituzione

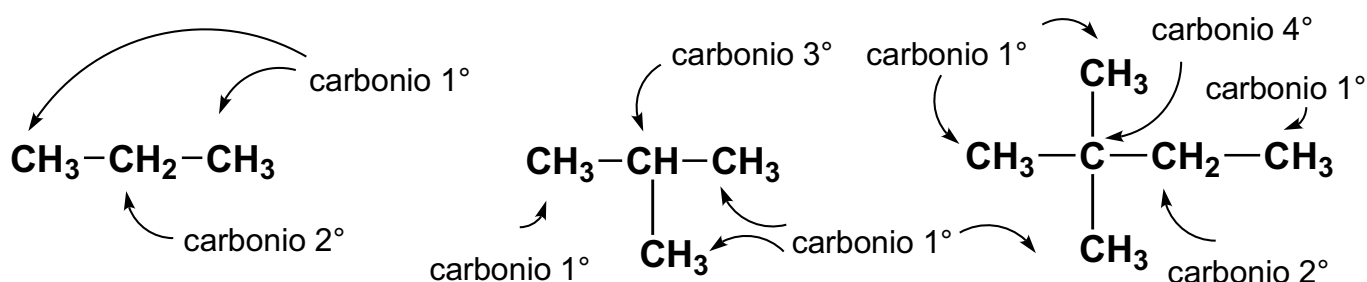
gli idrogeni sono
sottintesi



Ad ogni vertice
corrisponde un carbonio



Classificazione degli atomi di carbonio



Gli atomi di carbonio sono classificati (primario, secondario, terziario, quaternario) in base al numero di carboni a cui sono legati.

Nomenclatura degli alcani aciclici

In chimica organica convivono due nomenclature: una nomenclatura **usuale** (solo per composti molto semplici o di grande importanza biologica) ed una nomenclatura **razionale**, promossa e regolata dalla **IUPAC** (International Union of Pure and Applied Chemistry).

Per gli alcani aciclici lineari fino a 4 atomi di carbonio, si utilizza la nomenclatura usuale. I nomi di questi 4 composti sono importanti, perché su di essi si basa la nomenclatura razionale di tutte le altre famiglie di composti organici.

Per gli altri alcani lineari il nome è composto da un **prefisso** (che indica il numero di atomi di C) e dal **suffisso -ano** (che indica che è un alcano)

N° atomi di C	Prefisso	Nome alcano lineare
1	met-	metano
2	et-	etano
3	prop-	propano
4	but-	butano
5	pent-	pentano
6	es-	esano
7	ept-	eptano
8	ott-	ottano
9	non-	nonano
10	dec-	decano
11	undec-	undecano
15	pentadec-	pentadecano
20	eicos-	eicosano

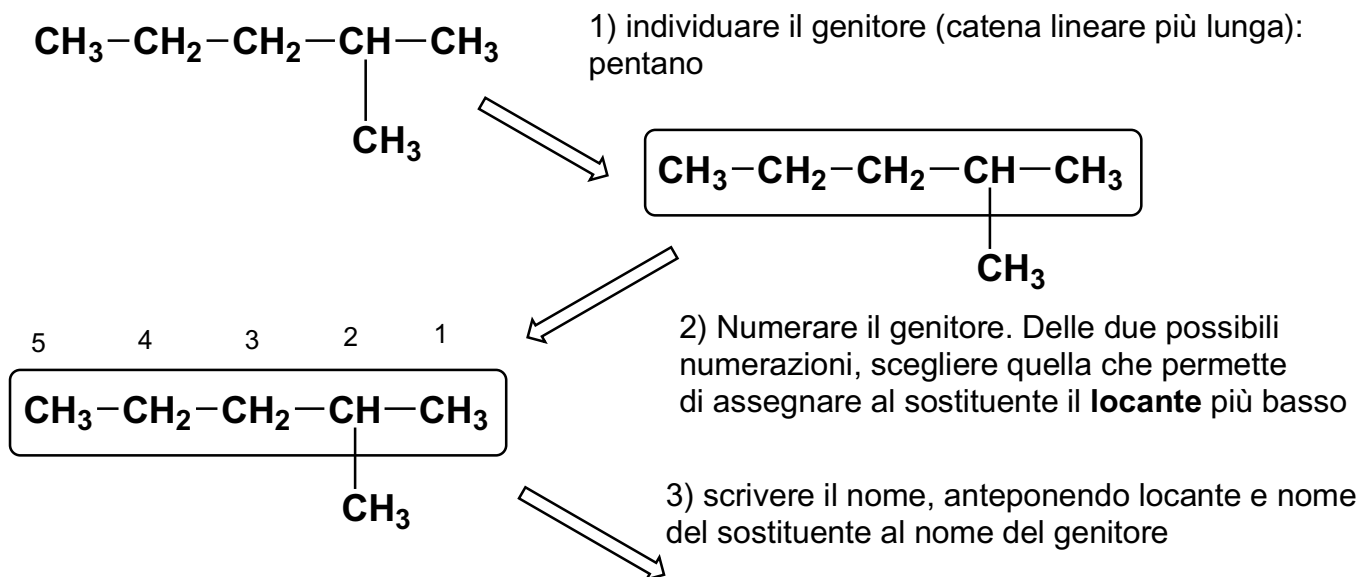
E se l'alcano è ramificato?

Si usa in questo caso la **nomenclatura sostitutiva**. Si identifica un **genitore** (in questo caso l'alcano lineare più lungo possibile) e si indicano i gruppi legati al genitore come **sostituenti**.

I gruppi alchilici, quando indicati come sostituenti, vengono chiamati con il prefisso opportuno seguito dal suffisso **-ile**.

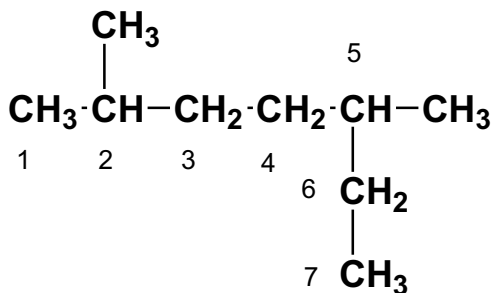
NOMENCLATURA IUPAC

Esempio (1 sostituente)



2-metilpentano

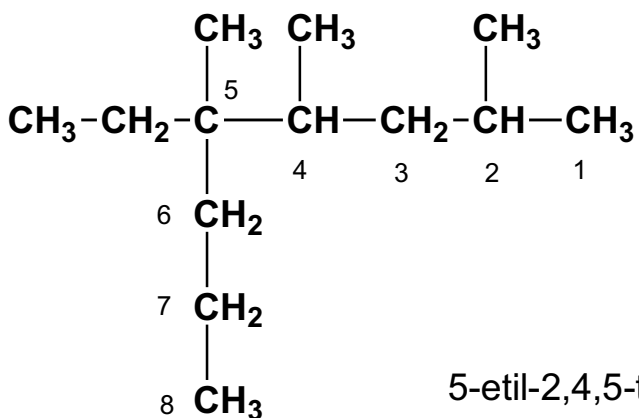
Esempio (più sostituenti uguali)



- 1) In questo caso la catena più lunga ha 7 C. Quindi il genitore è l'eptano
- 2) Bisogna scegliere la numerazione in modo da assegnare il locante più basso al sostituito incontrato per primo
- 3) Il nome del sostituito va indicato solo una volta, preceduto (oltre che dai locanti) dal prefisso *di-*, *tri-*, *tetra-*, *penta-*, etc.

2,5-dimetileptano

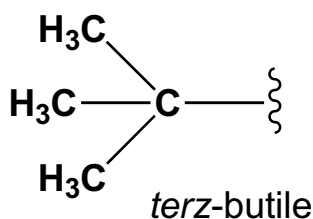
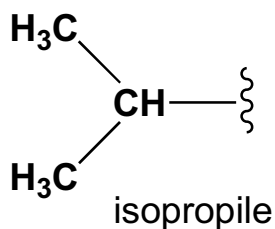
Esempio (più sostituenti diversi)



- 1) In questo caso il genitore è l'ottano
- 2) Anche stavolta bisogna scegliere la numerazione in modo da assegnare il locante più basso al sostituito incontrato per primo (non importa la natura né il numero dei sostituenti)
- 3) I sostituenti vengono citati in ordine **alfabetico** (i prefissi di-, tri-, etc. non contano nel determinare l'ordine alfabetico)

5-etil-2,4,5-trimetilottano

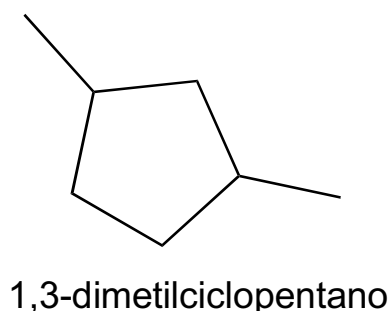
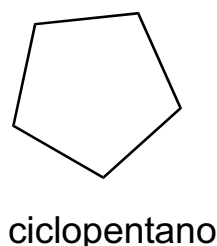
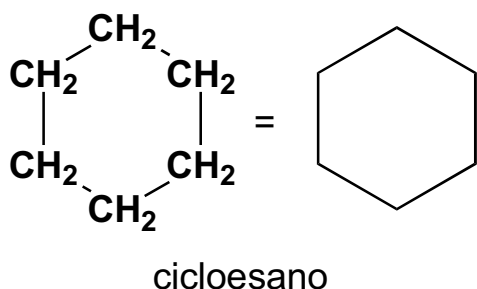
Nomi usuali di alcuni sostituenti



Nomenclatura degli alcani ciclici

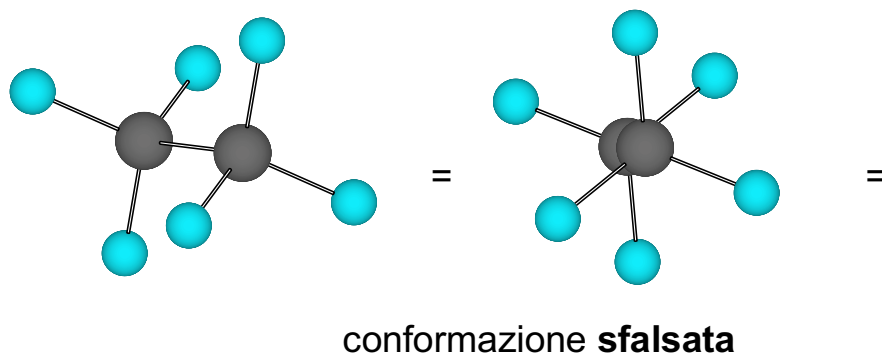
I genitori sono chiamati come gli alcani aciclici, semplicemente aggiungendo il prefisso *ciclo-*.

Per composti ramificati si usa la nomenclatura sostitutiva, con regole del tutto analoghe a quelle già viste

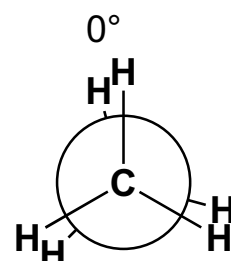
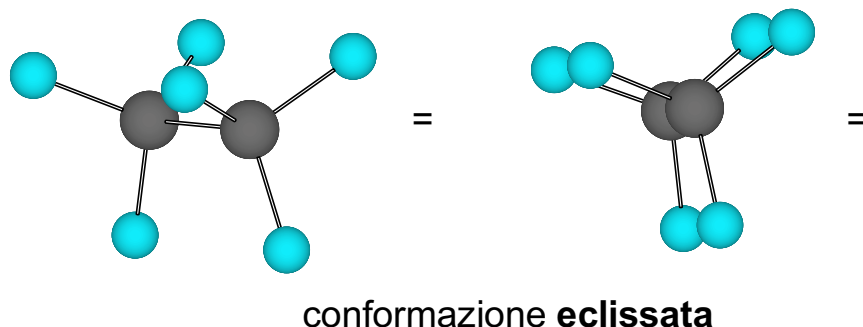
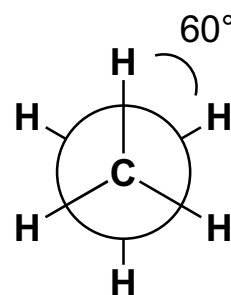


CONFORMAZIONI

Il metano ha una struttura tridimensionale univoca. Già nel caso dell'etano, però, le cose si complicano!



Proiezioni di Newman



Esistono in realtà moltissime conformazioni intermedie tra questi due casi limite. La conformazione sfalsata rappresenta un minimo di energia. La eclissata un massimo. La differenza è 2,9 Kcal/mole.

CONFORMAZIONI

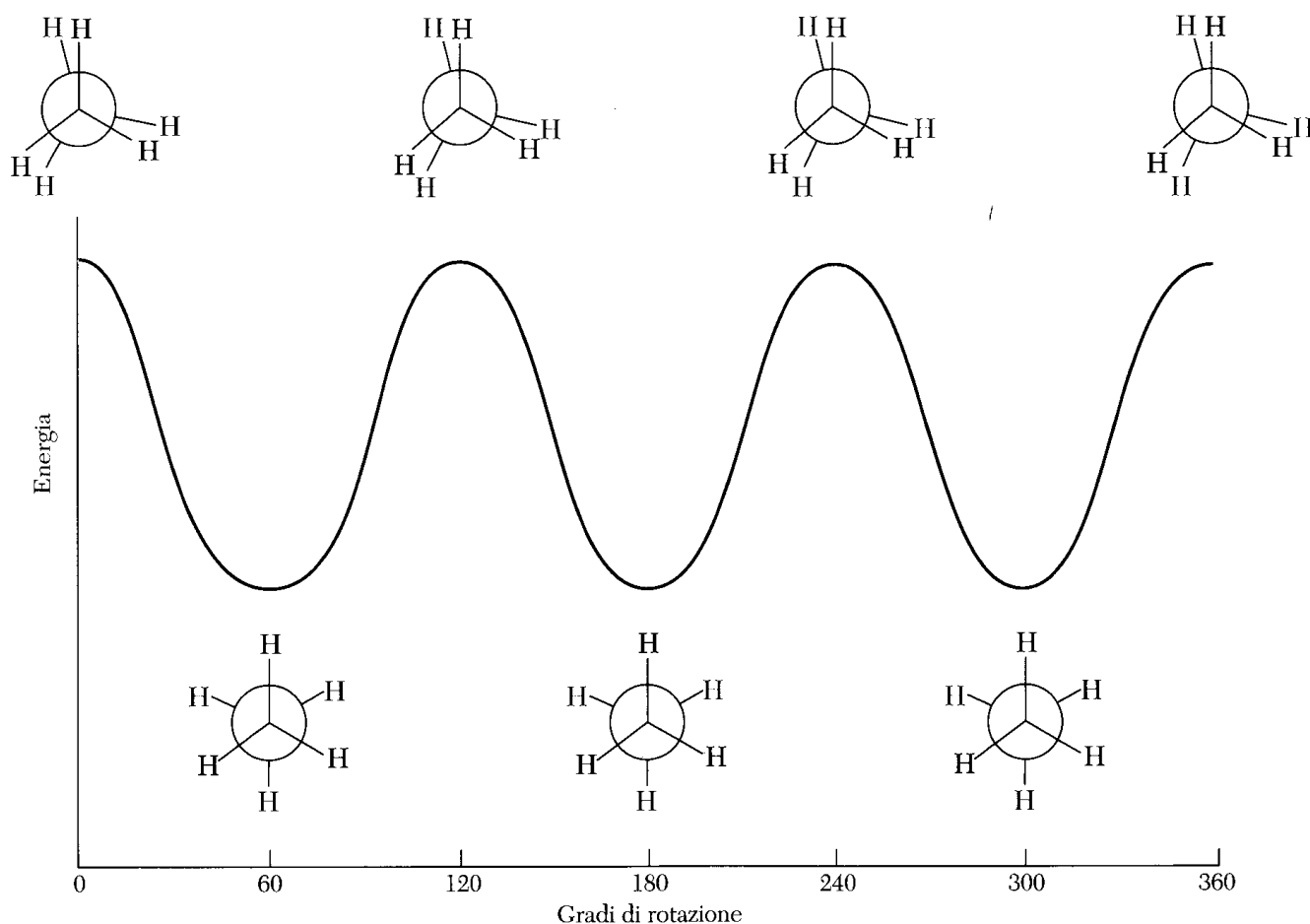


Grafico dell'energia potenziale dell'etano in funzione della rotazione del legame C-C

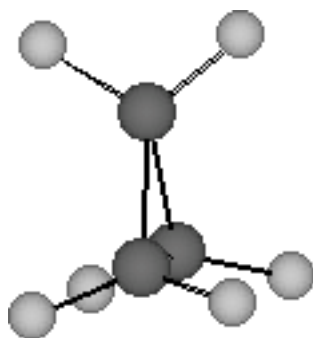
La conformazione sfalsata e quella eclissata sono due composti distinti (due isomeri)?

La risposta è **NO**.

Le due conformazioni si **interconvertono** molto velocemente. La **velocità** di una qualunque trasformazione dipende dalla **barriera energetica** che deve essere superata. Quando la barriera è $< 18\text{-}20$ Kcal/mole circa, l'interconversione è molto rapida e le strutture non possono essere separate.

Due strutture differenziate solo da rotazione di uno o più legami sono dette **conformazioni** quando la loro interconversione è molto rapida.

CONFORMAZIONI DEI CICLOALCANI

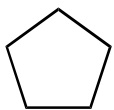


Il ciclopropano deve per forza essere planare. E' molto meno stabile di altri alcani perché:

- Gli angoli di legame sono 60° anziché $109,5^\circ$
- Tutti i legami sono eclissati

A parte il ciclopropano, gli altri cicloalcani non sono in realtà planari. Se lo fossero, avrebbero tutti i legami eclissati!

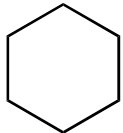
I sistemi ciclici più stabili (e pertanto più importanti) sono quelli a 5 e 6 termini



ciclopentano

Se fosse planare, l'angolo di legame sarebbe = $540/5 [180 * (n-2)] = 108^\circ$, molto vicino all'angolo tetraedrico ideale

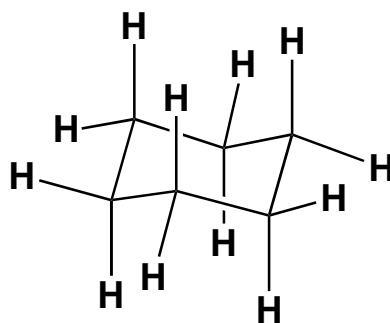
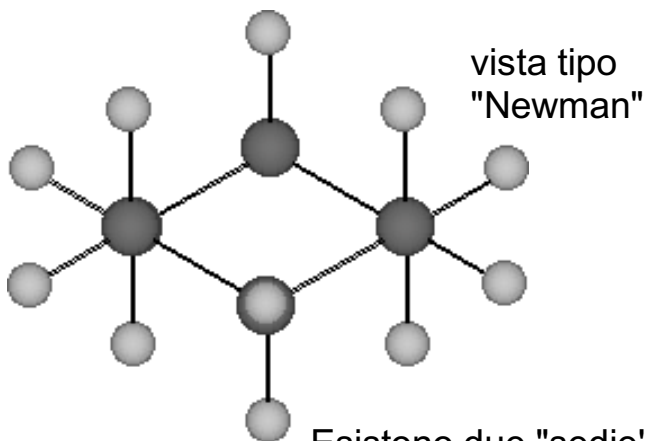
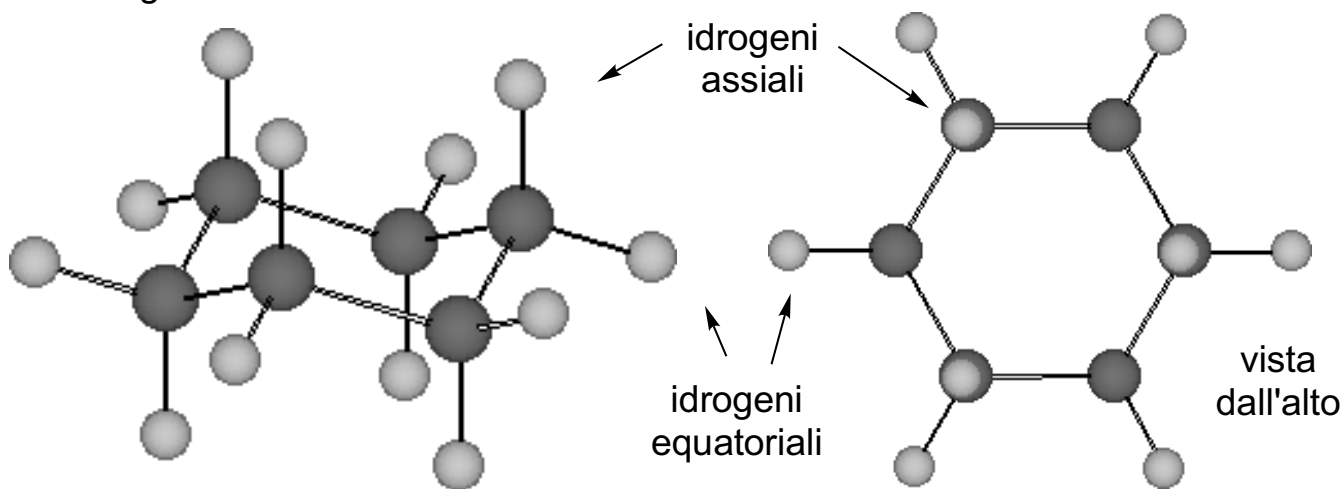
Tuttavia il ciclopentano preferisce conformazioni non planari, per evitare l'eclissamento dei legami



cicloesano

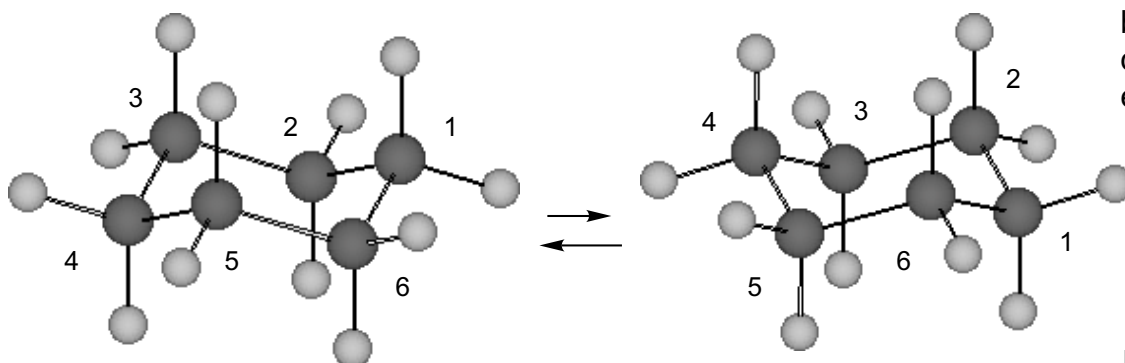
Se fosse planare, l'angolo di legame sarebbe = 120°
Il cicloesano preferisce conformazioni non planari sia per evitare l'eclissamento, che per avere angoli di legame pari a 109.5° .
Il cicloesano è l'alcano ciclico più stabile in assoluto

La conformazione ideale è quella detta **a sedia**: tutti gli angoli sono di 109.5° e tutti i legami sono sfalsati



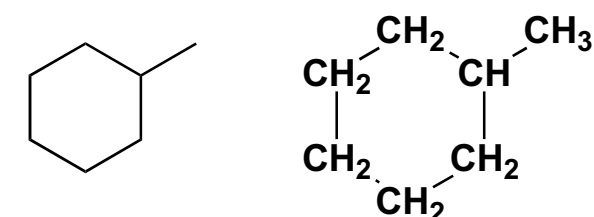
passando da una sedia all'altra, gli H
a) rimangono dalla stessa parte (in alto o in basso)
b) da equatoriali diventano assiali e viceversa

Esistono due "sedie" in equilibrio. Nel cicloesano sono equivalenti e degeneri

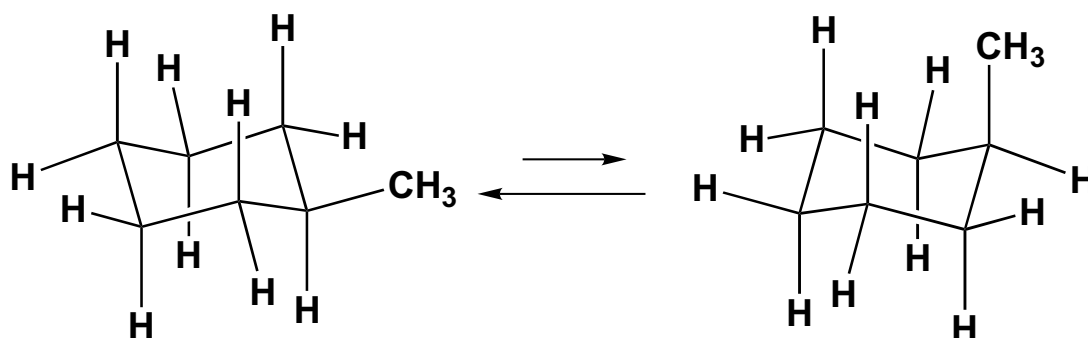


La barriera di interconversione tra le due sedie è molto più alta che nel caso dell'etano (circa 11 Kcal/mole). Tuttavia a 20°C l'interconversione è comunque rapidissima.

Caso del metilcicloesano



In questo caso le due conformazioni a sedia non sono più equivalenti ed hanno pertanto energia differente



Più stabile di 1.74 Kcal/mole

Il metile preferisce stare in posizione **equatoriale** che in posizione assiale

La popolazione delle due conformazioni all'equilibrio non sarà quindi 50:50. E' possibile calcolare le percentuali all'equilibrio?

La costante di un equilibrio (K) è legata alla differenza di energia libera

fattore di conversione
tra logaritmi naturali e decimali

$$\Delta G = -RT * \ln K \quad \Longleftrightarrow \quad \Delta G = -2.303 RT * \log K$$

R = costante dei gas perfetti = $1.99 * 10^{-3}$ Kcal/mole*K
supponendo T = 25°C = 297 K

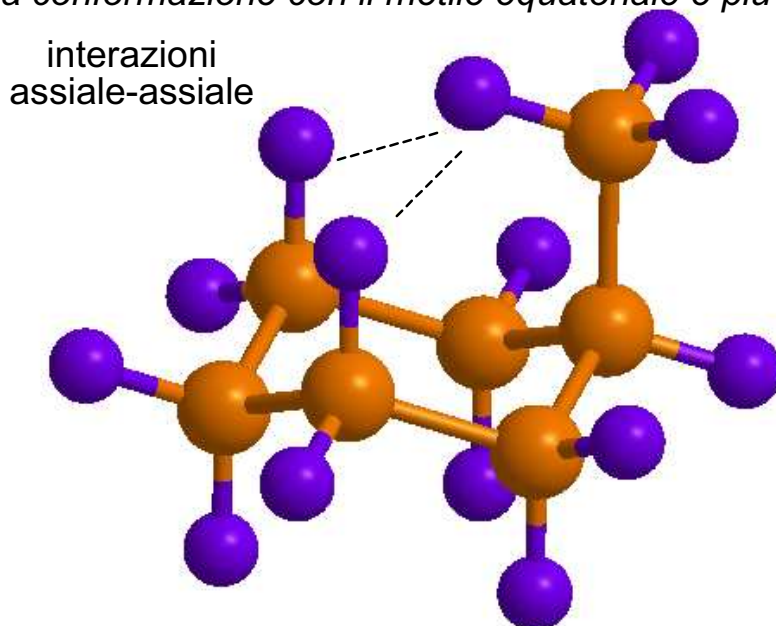
$$\Downarrow$$

$$\Delta G = -1.36 * \log K$$

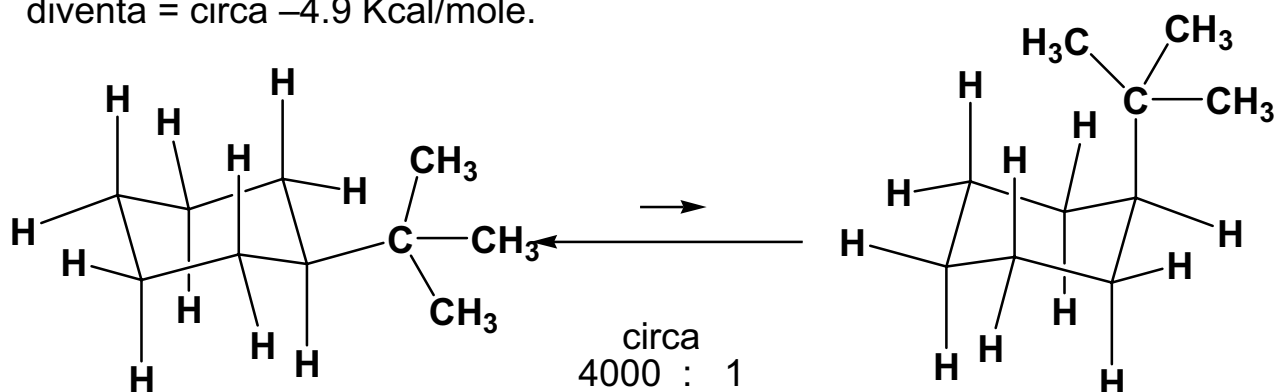
Quindi:	ΔG	$\log K$	K	% composti in equilibrio
	1.36	1	10	91 : 9
	2.72	2	100	99 : 1
	4.08	3	1000	999 : 1
	5.44	4	10000	9999 : 1

Nel nostro caso il rapporto è circa 95:5

Perché la conformazione con il metile equatoriale è più stabile?



Se al posto del metile si mette un *terz*-butile, ancora più ingombrante, il ΔG diventa = circa -4.9 Kcal/mole.



PROPRIETA' FISICHE DI ALCANI E CICLOALCANI

Nome	P. eb.	densità	<p>Gli alcani sono sostanze molto volatili, insolubili in acqua, con densità decisamente inferiori a quella dell'acqua.</p> <p>Il punto di ebollizione aumenta all'aumentare del numero di atomi di C (circa 30°C per ogni atomo aggiuntivo)</p> <p>Solo i membri più pesanti (paraffine) sono solidi.</p>
metano	-164°C	gas	
etano	-88°C	gas	
propano	-42°C	gas	
butano	0°C	gas	
pentano	36°C	0.626	
esano	69°C	0.659	
eptano	98°C	0.684	
ottano	126°C	0.703	

REAZIONI DEGLI ALCANI

Innanzitutto, cos'è una reazione chimica?

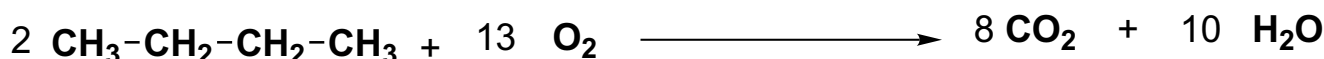
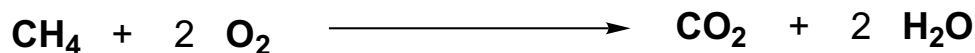
E' un processo secondo il quale una sostanza viene convertita in un'altra sostanza differente.

Dato che in chimica nulla si crea e nulla si distrugge e che gli elementi non si trasformano l'uno nell'altro, ogni reazione è governata da un'**equazione stechiometrica**. Il numero di atomi di ciascun elemento che sta nel membro di sinistra dell'equazione deve eguagliare quello che sta a destra. In altre parole si dice che l'equazione stechiometrica è **bilanciata**.

In generale, le sostanze possono essere più o meno **reattive** a seconda della facilità o difficoltà con cui reagiscono.

Gli alcani sono specie chimiche **molto poco reattive**.

La reazione più importante degli alcani è la **combustione**, che segue le seguenti stechiometrie



Ma queste sono reazioni facili o difficili?

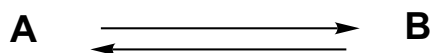
Tutte le volte che scriviamo una reazione, dobbiamo considerare due aspetti:

A) L'aspetto termodinamico

B) L'aspetto cinetico

Aspetto termodinamico

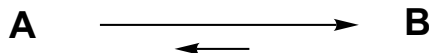
La termodinamica ci dice se una reazione è **esoergonica** o **endoergonica**, ovvero come è spostato l'equilibrio.



Se G_A° e G_B° sono le energie libere standard di A e B,

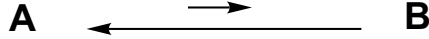
$$\Delta G^\circ \text{ della reazione} = G_B^\circ - G_A^\circ$$

Se ΔG° è negativo



la reazione è **esoergonica** e l'equilibrio è spostato verso destra

Se ΔG° è positivo



la reazione è **endoergonica** e l'equilibrio è spostato verso sinistra

Se una reazione è endoergonica o poco esoergonica, la reazione non andrà a completezza, a meno di usare un effetto di massa (largo eccesso di A o rimozione di B)

In chimica organica molto spesso le reazioni esoergoniche sono anche **esotermiche**. Una reazione è esotermica quando ΔH° è negativo

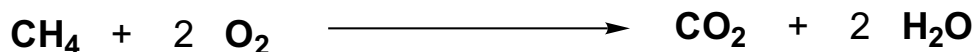
$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S \quad G \text{ e } H \text{ tendono a diminuire, } S \text{ ad aumentare}$$

Ma una reazione può anche essere esoergonica ed **endotermica**, quando è favorita entropicamente, ma sfavorita entalpicamente

se $\Delta H^\circ > 0$ e $\Delta S^\circ > 0$ essendo $\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S$

ci sarà una temperatura al di sopra della quale ΔG° diventerà negativa

tornando alla combustione del metano



Essa è una reazione **fortemente esoergonica ed esotermica**

In questo caso il fattore entalpico è molto più importante di quello entropico.

Si può misurare sperimentalmente $\Delta H^\circ = -212 \text{ Kcal/mole}$

Ciò significa che l'equilibrio è molto spostato verso destra e che la reazione **produce calore**. Questo ΔH° è detto **calore di combustione** del metano.

Il ΔH° di combustione può essere misurato per ogni sostanza organica in grado di bruciare (cioè quasi tutte le sostanze organiche)

Aspetto cinetico

Il ΔG° ci dà informazioni su come è spostato l'equilibrio di una reazione, ma non ci dice con quale velocità la reazione avviene.

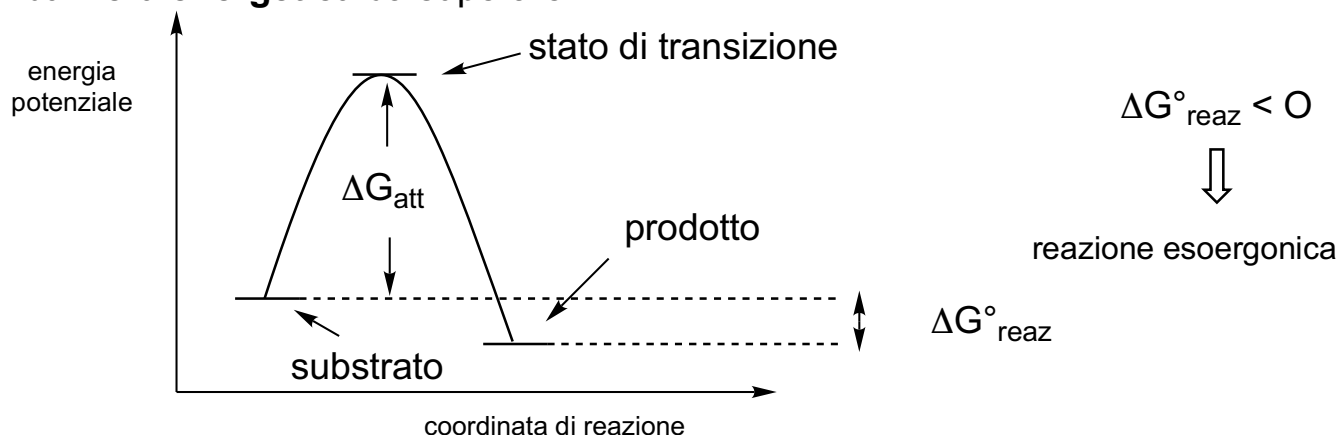
Alcune reazioni sono molto veloci (ad esempio le reazioni acido-base), ma altre sono molto lente, tanto da non avvenire per nulla. Vi sono specie chimiche che, pur potendo dare una reazione esoergonica, sopravvivono a lungo. Esse sono dette **metastabili**.

Ad esempio, se mescoliamo un alcano come l'esano e l'ossigeno, non succede nulla per un tempo praticamente infinito. La miscela esano/ossigeno è metastabile.

Anche un pezzo di legno o noi stessi siamo metastabili in presenza di O_2 !

Infatti le reazioni di combustione sono reazioni **molto lente**.

Da cosa dipende la velocità di una reazione? Ogni reazione prevede una **barriera energetica** da superare



La velocità di una reazione dipende dal ΔG_{att} . Più è alto più la reazione sarà lenta. A temperatura ambiente alcune reazioni sono molto veloci ed avvengono spontaneamente non appena si mescolano i reattivi.

Altre richiedono minuti, ore o giorni.

Altre infine sono tanto lente da non avvenire in pratica mai.

Si può accelerare una reazione lenta?

SI

Ci sono essenzialmente due modi

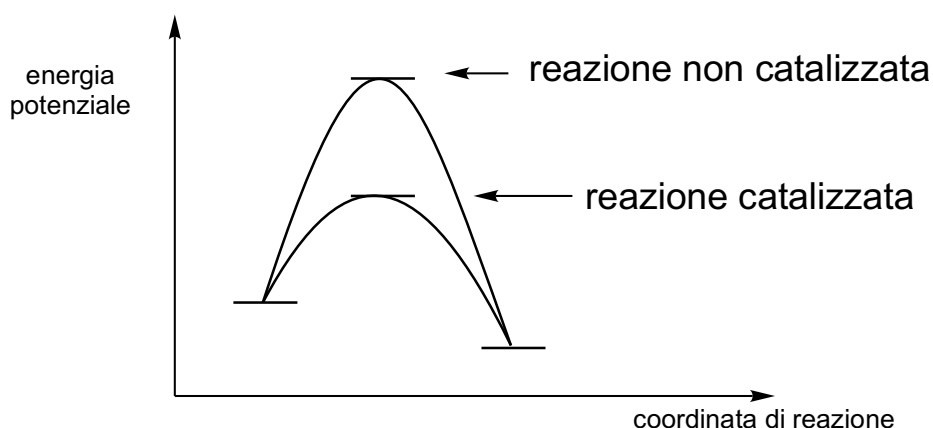
- 1) Fornire energia in modo che il sistema riesca a superare la barriera energetica
- 2) Abbassare la barriera energetica

MODO 1

Se aumentiamo la temperatura possiamo rendere veloce una reazione lenta. Se la reazione è esotermica, può bastare scaldare localmente. Poi la reazione si autoalimenterà. E' quello che avviene nella combustione del metano

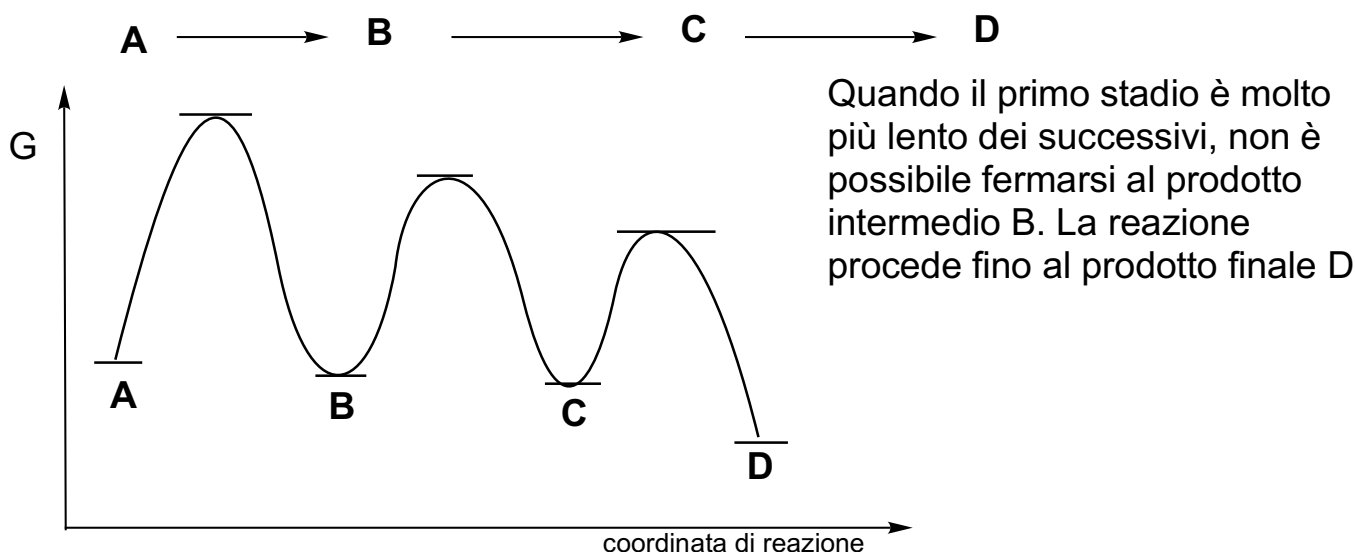
MODO 2

Si utilizza un **catalizzatore**, cioè una sostanza che, pur non intervenendo nella stechiometria della reazione, abbassa l'energia dello stato di transizione



NOTA: in laboratorio entrambi i metodi sono impiegati. Negli esseri viventi, solo il secondo metodo può essere impiegato (tranne eccezioni).

Reazioni consecutive

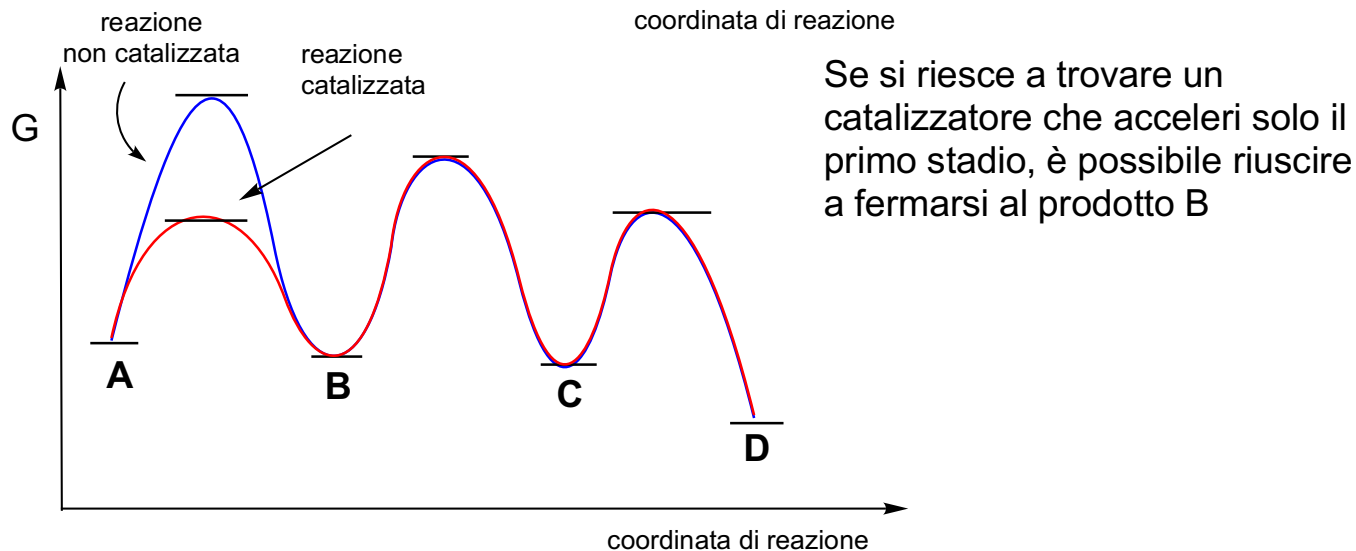
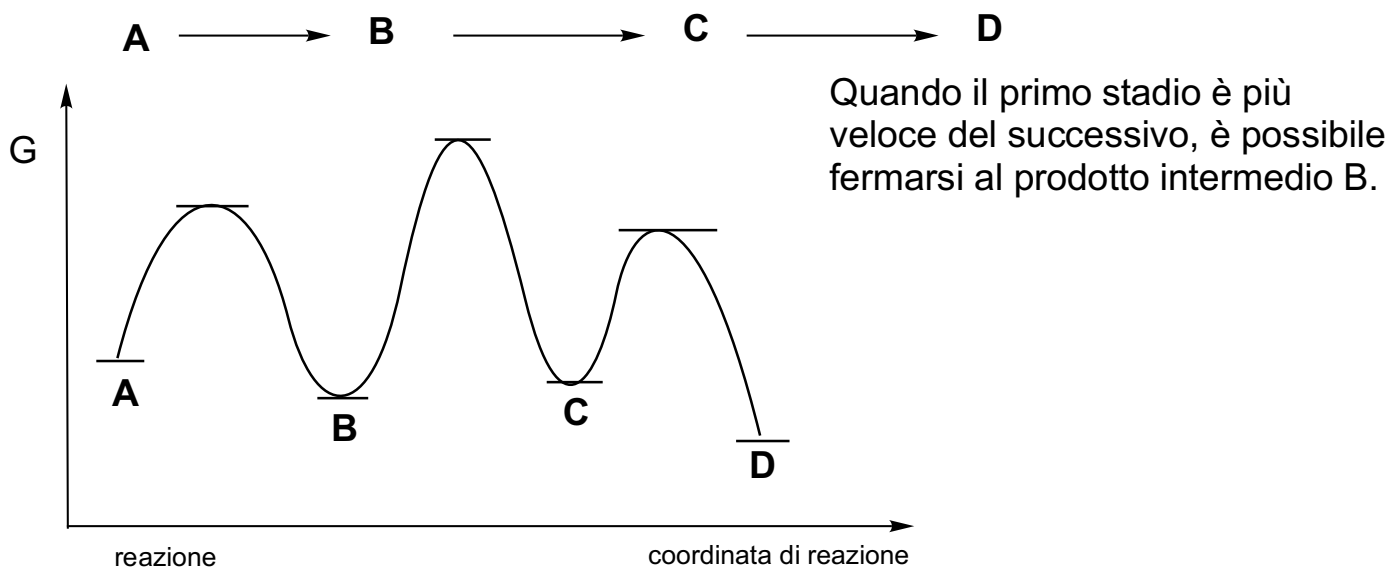


La combustione degli alcani è un processo complesso a più stadi. Il più lento è il primo. Non è perciò possibile fermarsi a prodotti intermedi

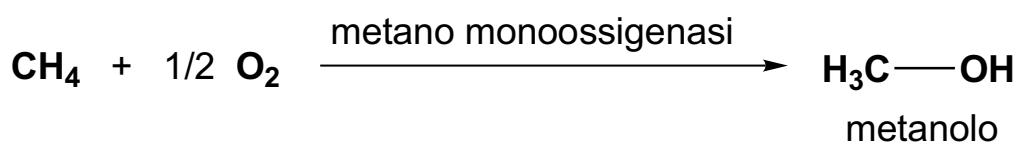


La combustione non è una reazione utile nella sintesi. Serve solo a produrre energia

Reazioni consecutive



In natura esistono catalizzatori (enzimi) che consentono un'ossidazione controllata degli alcani



FONTI DI ALCANI

Gas naturale: contiene soprattutto metano (90-95%), ma anche etano, propano, butano, 2-metilpropano

Petrolio: è una complessa miscela di idrocarburi. Oltre agli alcani, sono presenti anche idrocarburi insaturi. Sono presenti anche, in piccola percentuale, composti eteroaromatici

La **raffinazione** del petrolio consiste in:

distillazione frazionata che separa varie frazioni in base alla volatilità

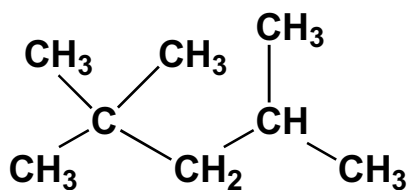
reforming o **cracking** che alterano la composizione chimica dei componenti in modo da migliorare le proprietà

Frazioni	Temperatura ebollizione
Gas	< 20°C
Benzine (nafte)	20-200°C
Cherosene	175-275°C
Olio combustibile (gasolio)	250-400°C
Olio lubrificante	> 350°C
Asfalto	residuo di distillazione

Le frazioni più volatili delle benzine, ulteriormente purificate sono dette **eteri di petrolio** e sono identificati dall'intervallo di ebollizione. Molto usati in laboratorio sono l'etere di petrolio 20-40, l'etere di petrolio 40-60, l'etere di petrolio 60-80.

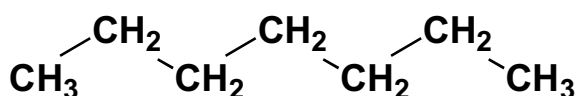
Numero di ottani

Da un punto di vista qualitativo, gli alcani ramificati funzionano meglio di quelli lineari per i motori a scoppio, grazie al loro maggiore potere antidetonante. Per *misurare* la qualità della benzina si prendono a riferimento un alcano "buono" ed uno "cattivo"



2,2,4-trimetilpentano
(isooottano)

numero di ottano = 100



eptano

numero di ottano = 0

Una particolare benzina viene confrontata con una miscela di isooottano ed eptano. Il numero di ottani è pari alla % di isooottano nella miscela che dà uguale potere antidetonante.

Il **reforming** può essere usato anche per aumentare il numero di ottani rendendo più ramificati gli alcani.

Il numero di ottani può essere aumentato anche con additivi non idrocarburici (ad es. etanolo)

Brown, pagg. 79-84

IL CONCETTO DI GRUPPO FUNZIONALE

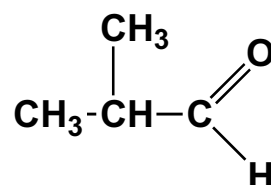
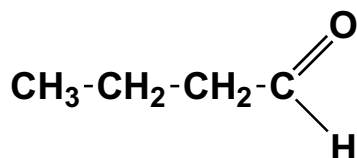
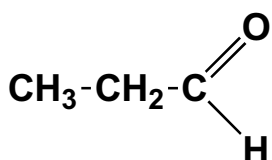
Gli alcani sono poco reattivi perché contengono solo legami σ apolari.
In altre molecole organiche sono invece spesso presenti

- legami di tipo π
- legami σ polari (C–O, C–N, C–S, C–alogeni etc.)

Questi legami sono più reattivi e costituiscono quindi un centro di reattività.

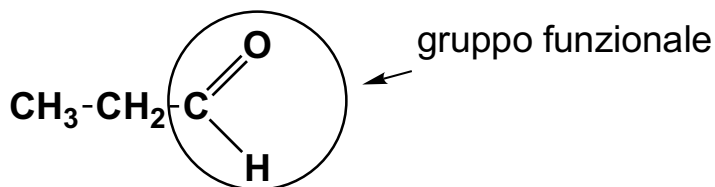
La reattività dipende poco dalle catene **alchiliche** presenti nella molecola

Ad esempio:



danno reazioni molto simili, anche se hanno catene **alchiliche** differenti.

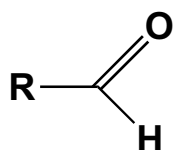
Quello che decide la loro reattività è il **gruppo funzionale**



E' perciò più conveniente classificare le sostanze organiche in base al loro gruppo funzionale, piuttosto che in base alla forma e alle dimensioni dello **scheletro** di atomi di carbonio.

Gli alcani possono essere definiti come composti organici *privi* di gruppi funzionali

L'insieme di composti aventi uno stesso gruppo funzionale può essere descritto con una formula **generica**

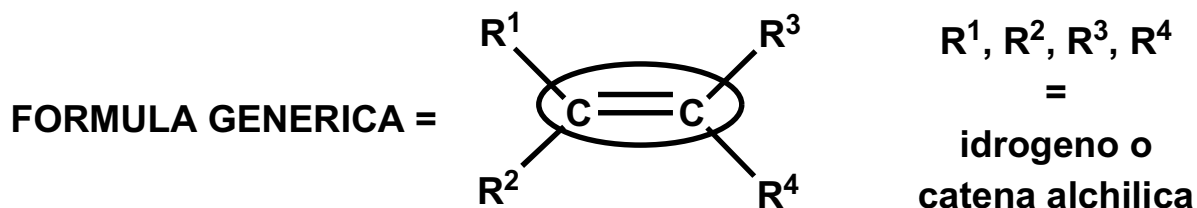


R = un qualunque residuo alchilico

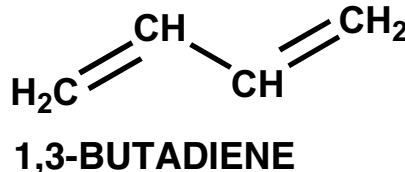
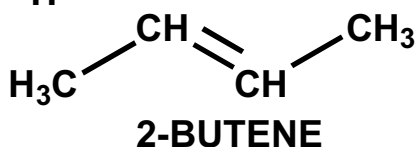
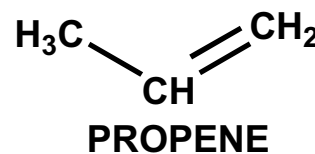
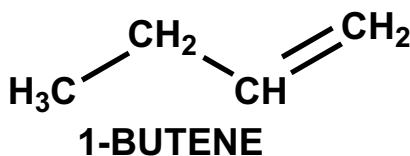
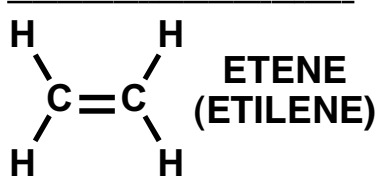
Passeremo ora in rassegna i gruppi funzionali più importanti

ALCHENI

IL GRUPPO FUNZIONALE E' COSTITUITO
DA UN DOPPIO LEGAME C=C

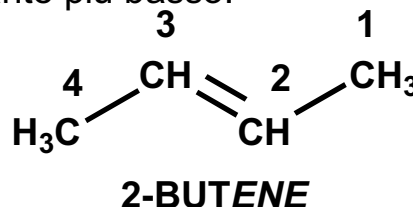
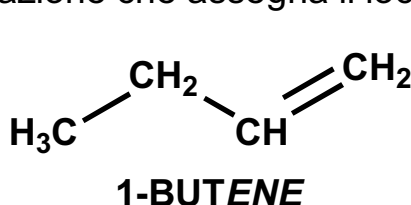
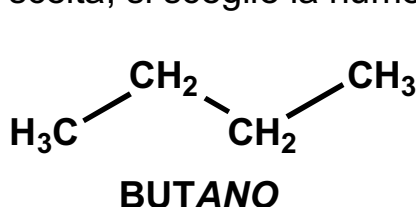


ESEMPI SPECIFICI:



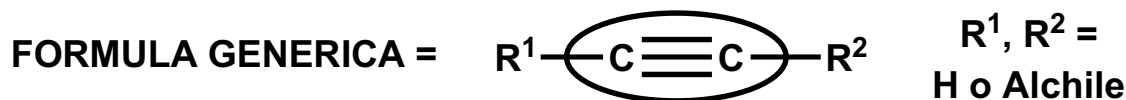
NOMENCLATURA:

Deriva dal nome dell'alcano corrispondente, sostituendo al suffisso 1° *ano* il suffisso 1° *ene* che indica la presenza di insaturazione. La posizione dell'insaturazione viene indicata con un numero (locante), che si riferisce alla posizione di uno dei carboni su doppio legame. Ove vi sia possibilità di scelta, si sceglie la numerazione che assegna il locante più basso.



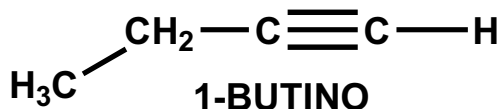
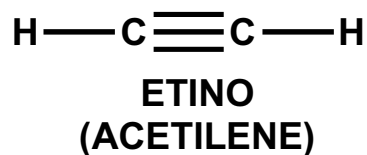
ALCHINI

IL GRUPPO FUNZIONALE E' UN TRIPLO LEGAME C≡C



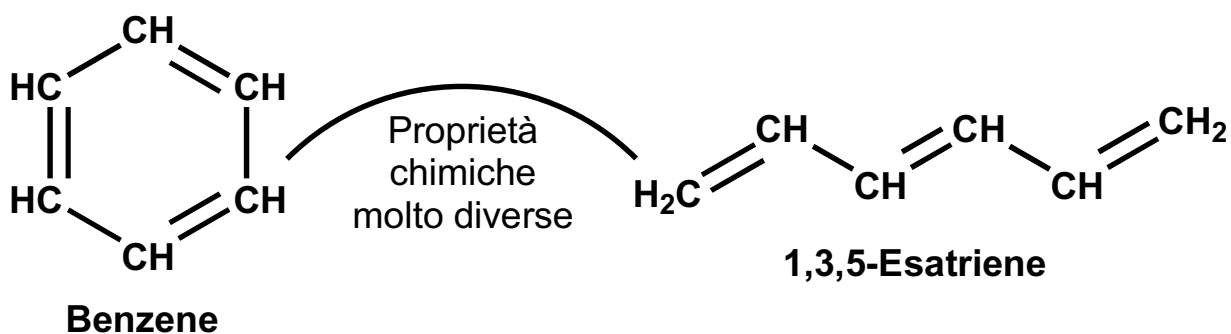
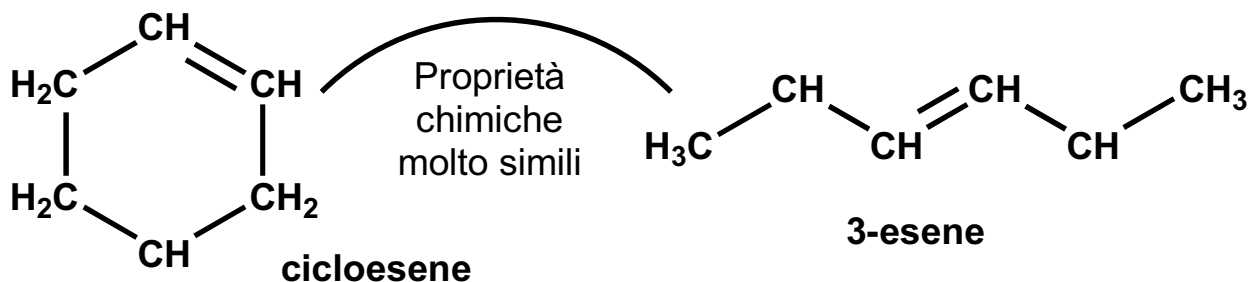
SUFFISSO 1° = *INO*

ESEMPI SPECIFICI



ARENI

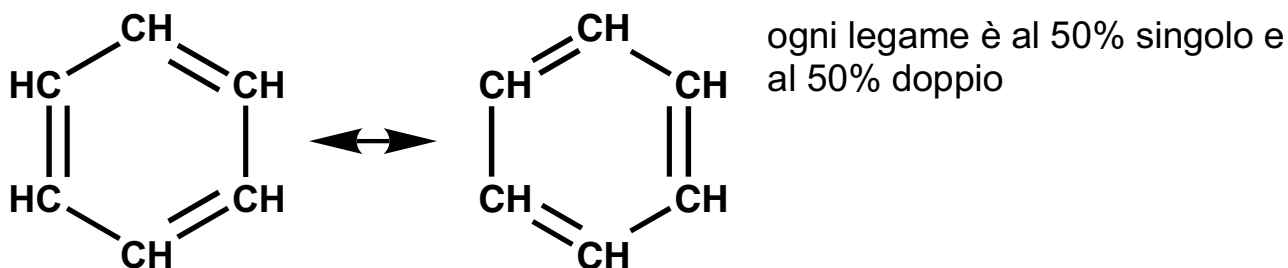
Sono dei **polieni** un po' particolari. Pertanto costituiscono una classe a sé



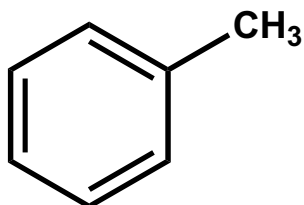
Sono caratterizzati da cicli a 6 termini contenenti tre doppi legami coniugati

Caratteristiche del benzene:

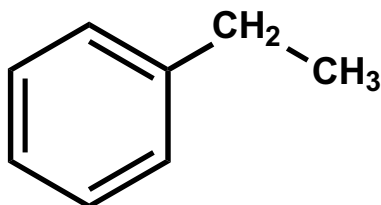
- a) E' planare
- b) I 6 legami sono tutti equivalenti. Ciò è spiegabile con la teoria della risonanza



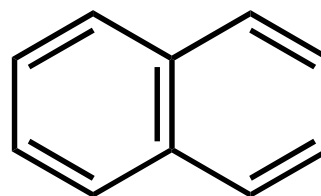
ESEMPI DI ARENI



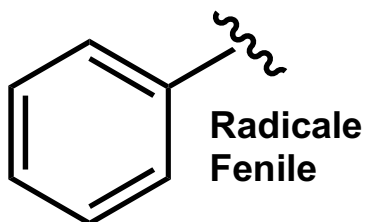
Metilbenzene
(Toluene)



Etilbenzene

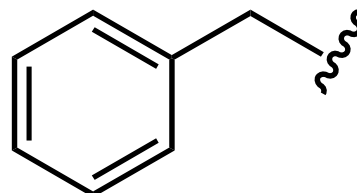


Naftalene



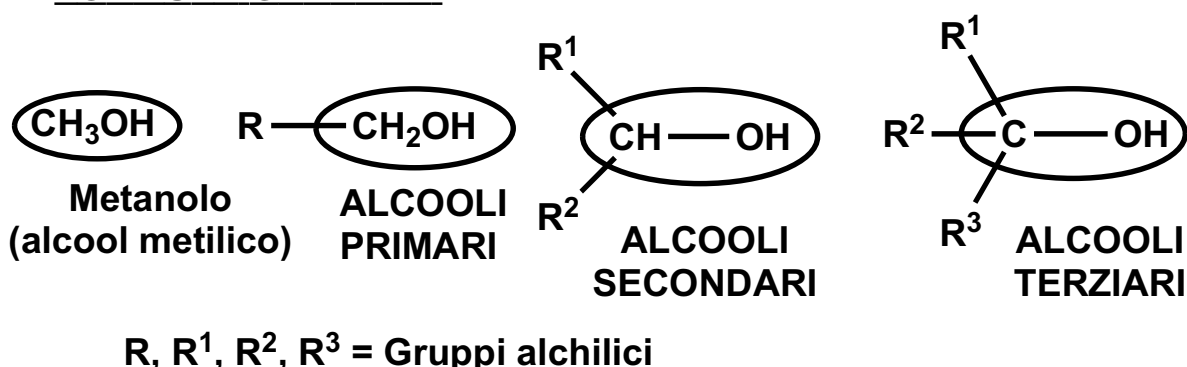
2005-2-2

Radicale Benzile

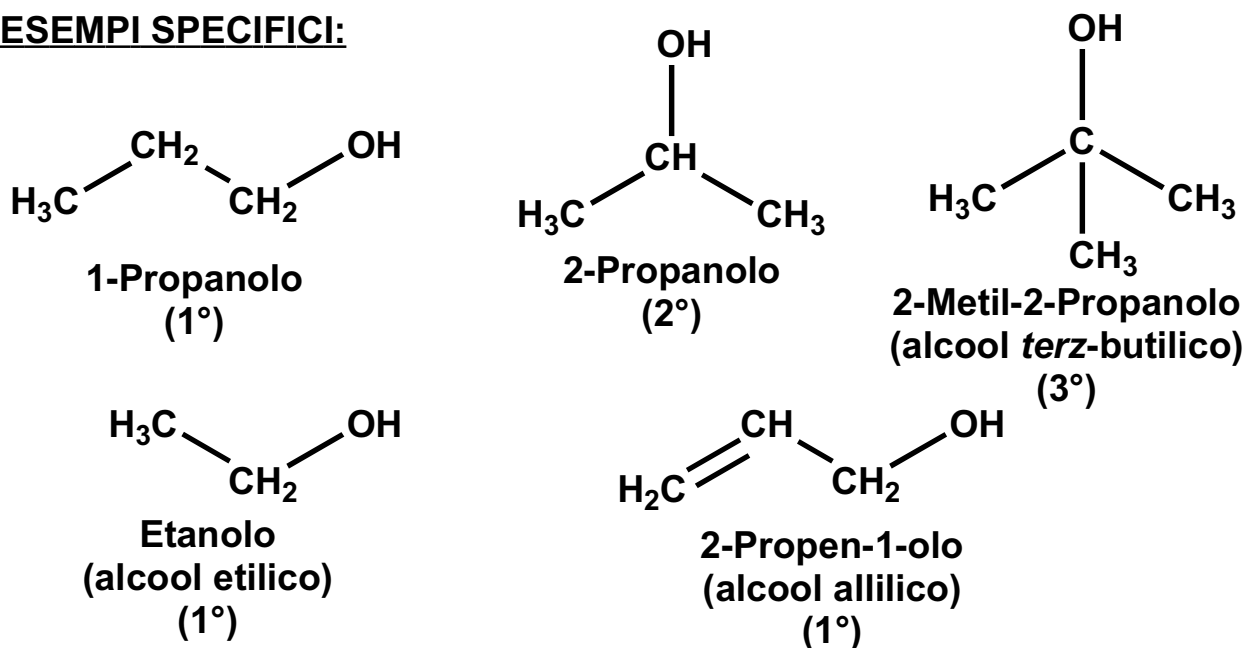


ALCOOLI

FORMULE GENERALI:

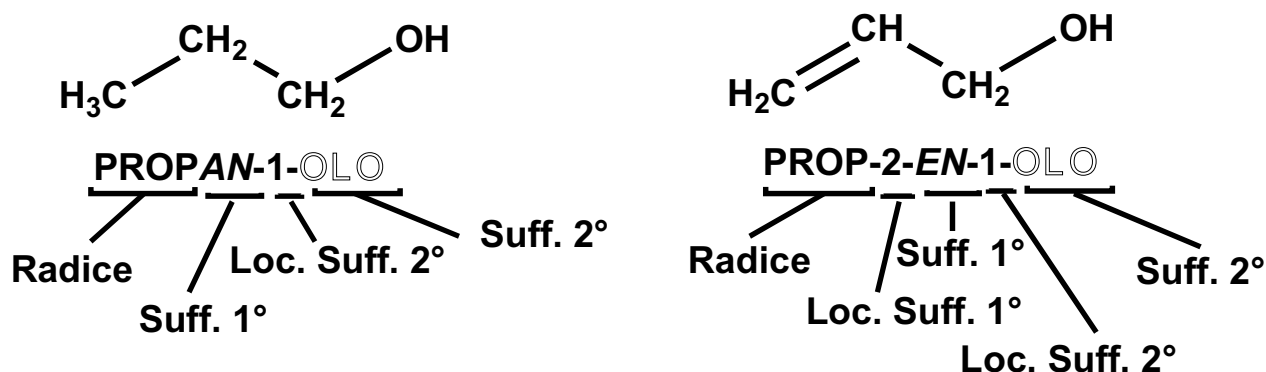


ESEMPI SPECIFICI:



NOMENCLATURA DEGLI ALCOOLI:

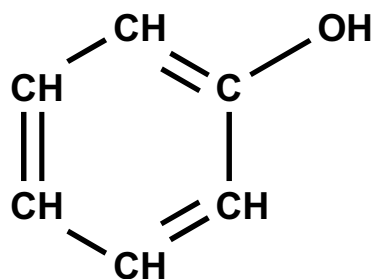
RADICE + locante suff. 1° + *SUFF.* 1° + locante suff. 2° + *SUFF.* 2°



Il suffisso primario indica il grado di insaturazione. Il suffisso secondario indica il gruppo funzionale

La numerazione viene fatta in modo che il suffisso 2° abbia il locante più basso.

FENOLI

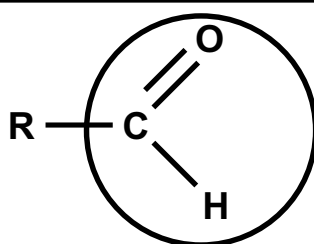


Fenolo

Quando il gruppo OH è legato ad un residuo arilico, le proprietà sono leggermente diverse. Si parla allora non di alcoli, ma di **fenoli**.

ALDEIDI

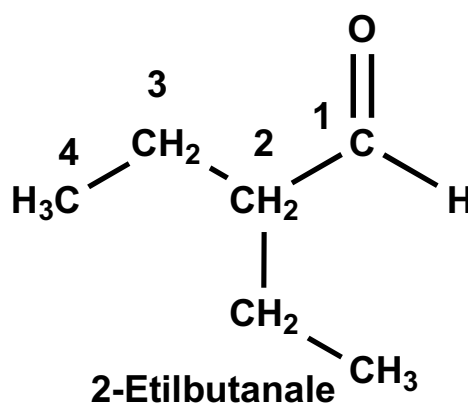
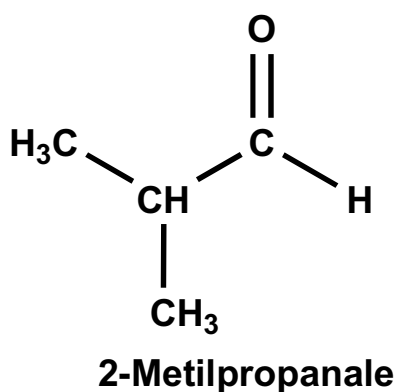
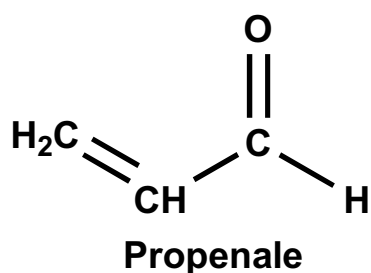
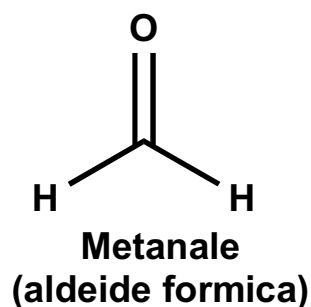
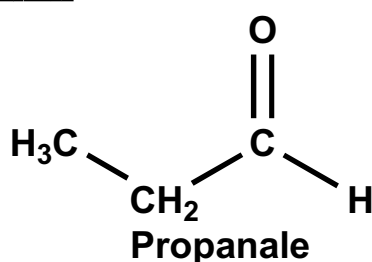
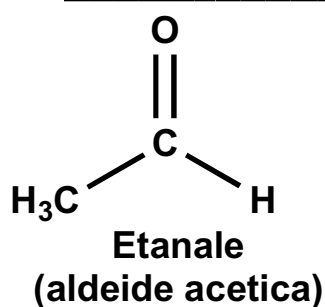
FORMULA GENERALE:



R = H, alchile, alchenile, arile

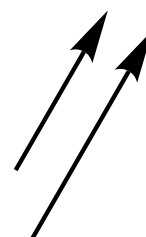
SUFFISSO 2°= ALE

ESEMPI SPECIFICI:



IMPORTANTE:

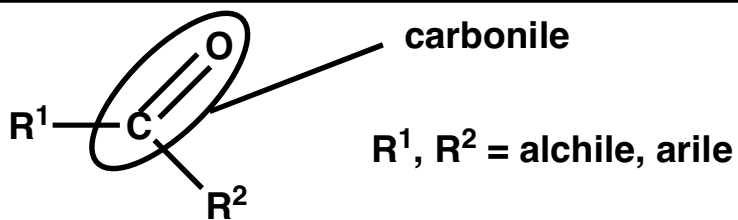
La catena principale non è la più lunga in assoluto, ma la più lunga che contiene il gruppo funzionale più importante (cioè quello che determina il suffisso 2°)



CHETONI

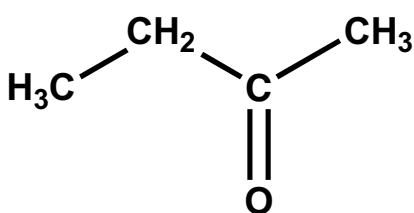
FORMULA GENERALE:

SUFFISSO 2°= ONE

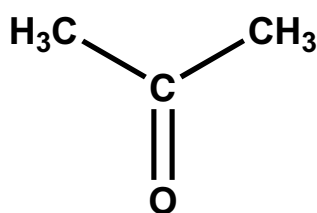


ALDEIDI E CHETONI = COMPOSTI CARBONILICI

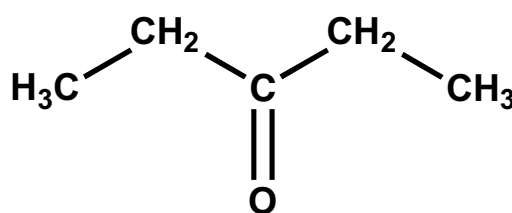
ESEMPI SPECIFICI DI CHETONI:



Butanone



Propanone
(Acetone)

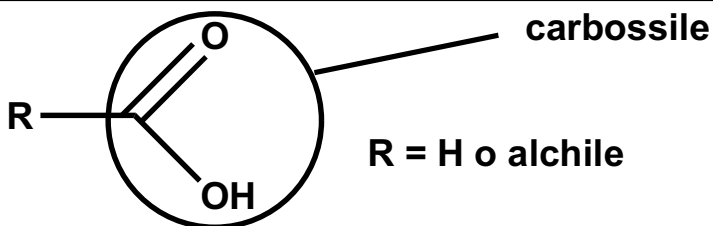


3-Pentanone

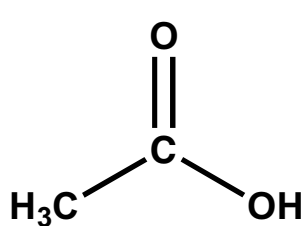
ACIDI CARBOSSILICI

FORMULA GENERALE = R-

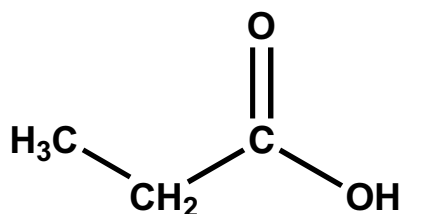
SUFFISSO 2° = **OICO**



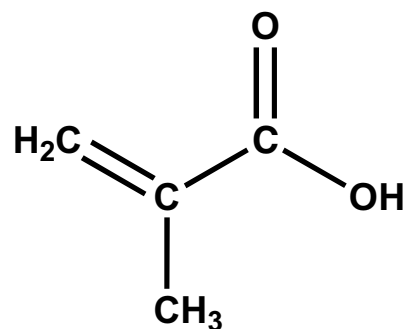
ESEMPI SPECIFICI:



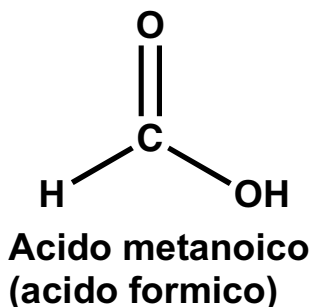
Acido etanoico
(acido acetico)



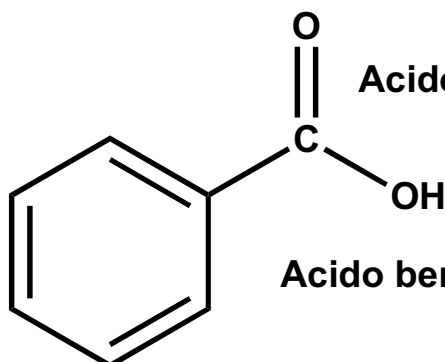
Acido propanoico



Acido 2-Metilpropenoico



Acido metanoico
(acido formico)



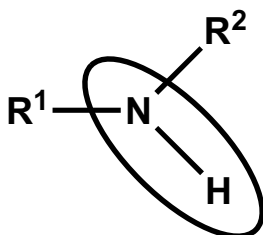
Acido benzoico

AMMINE

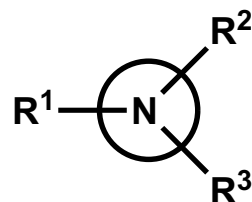
FORMULE GENERALI



Ammine primarie



Ammine secondarie



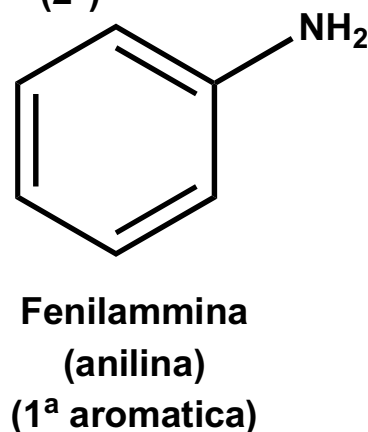
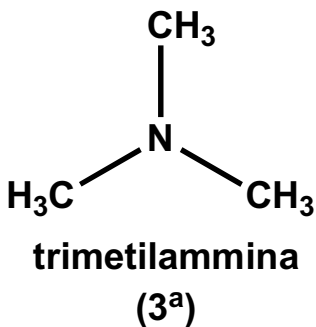
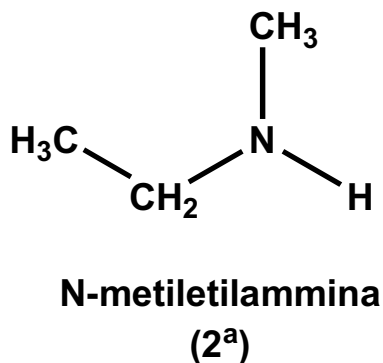
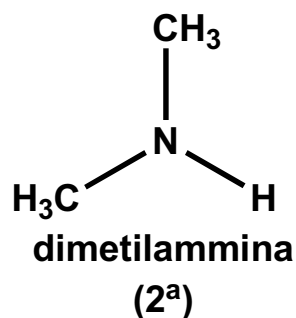
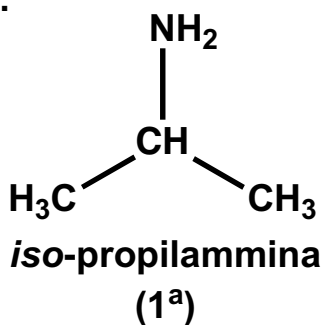
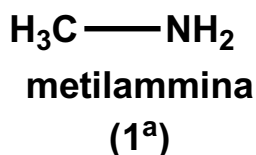
Ammine terziarie

NOMENCLATURA DELLE AMMINE

In questo caso si utilizza un tipo di nomenclatura diversa da quelle viste finora, detta *radicofunzionale*

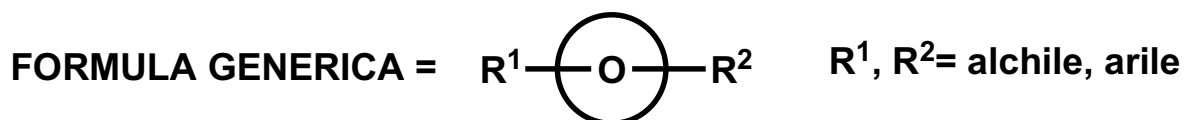
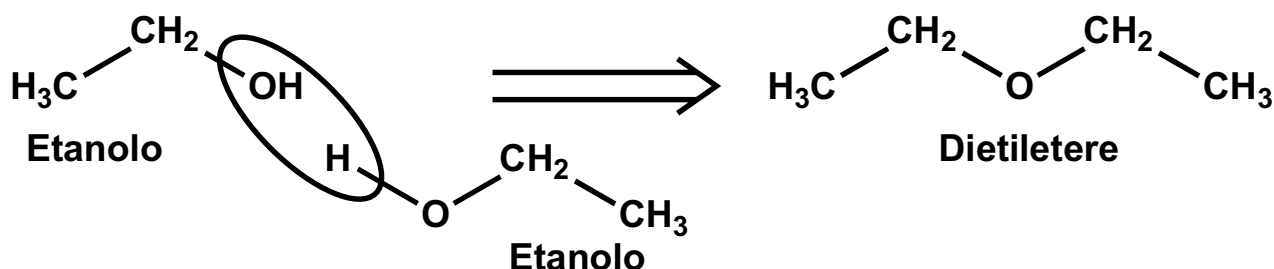
Si aggiunge il suffisso *ammina* al nome del residuo alchilico legato al gruppo NH₂ (se l'ammina è 1^a). Se l'ammina è 2^a o 3^a il composto è chiamato come un derivato N-sostituito dell'ammina primaria che deriverebbe dal residuo più lungo.

ESEMPI SPECIFICI:



ETERI

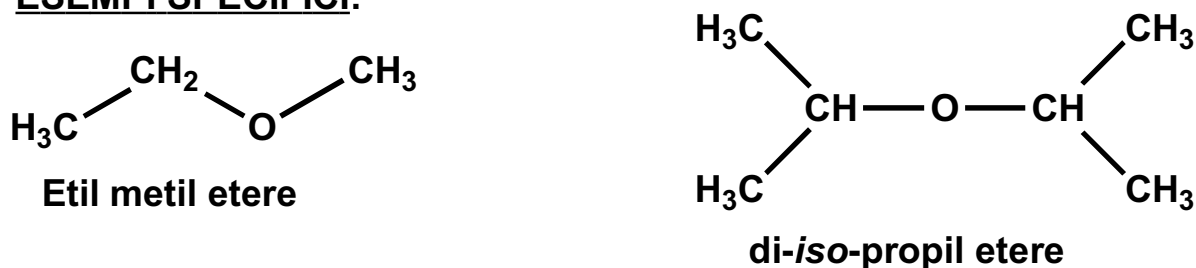
SONO FORMALMENTE OTTENIBILI DALL'UNIONE DI DUE MOLECOLE DI ALCOOL (O DI FENOLO) CON ELIMINAZIONE DI UNA MOLECOLA DI ACQUA



NOMENCLATURA: anche in questo caso si usa la *radico-funzionale*

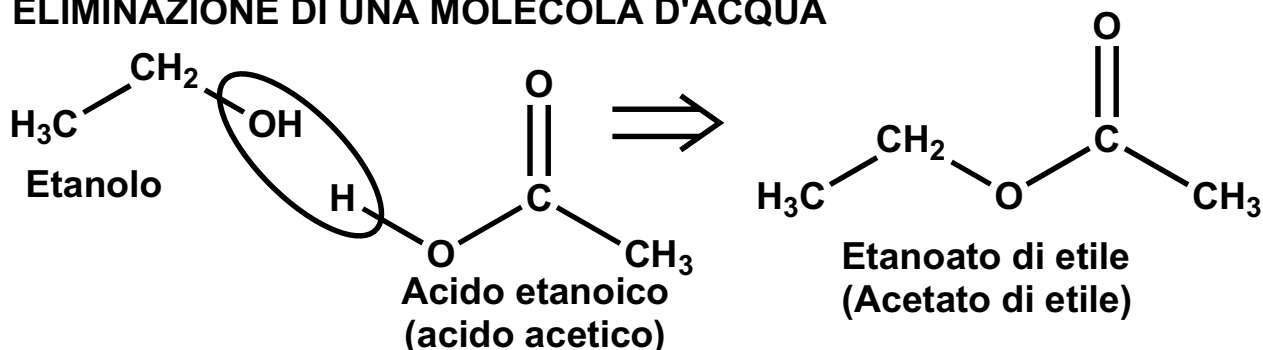
Il nome viene costruito facendo seguire la parola *etere* ai nomi dei due residui alchilici.

ESEMPI SPECIFICI:



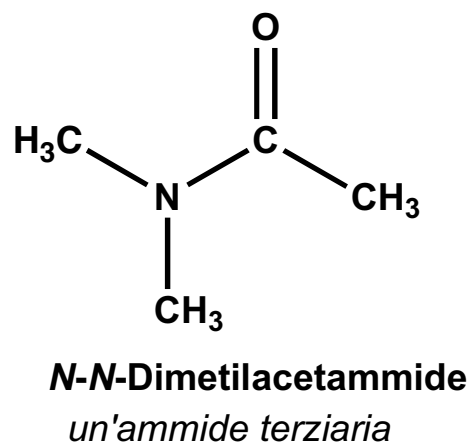
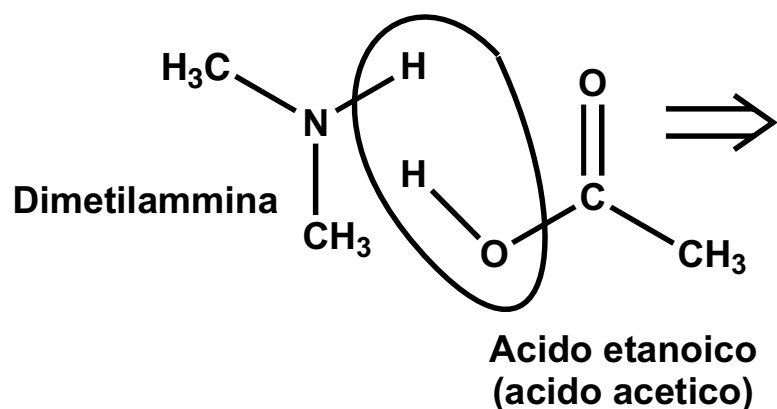
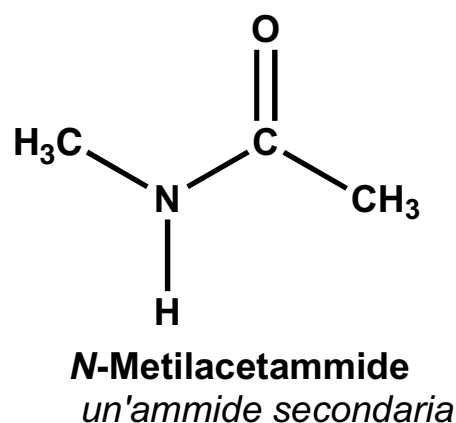
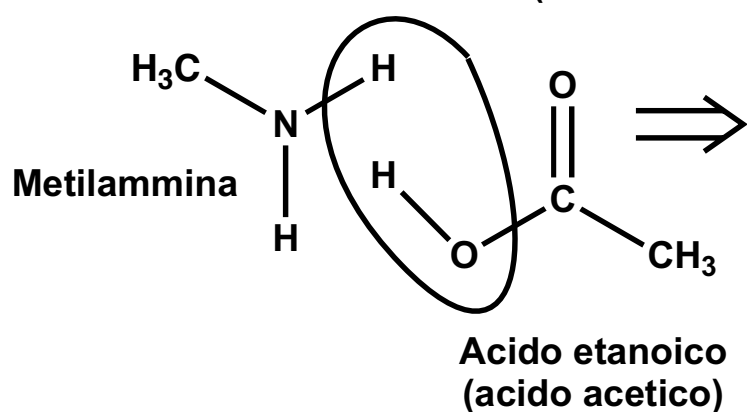
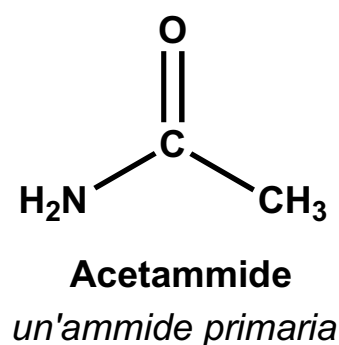
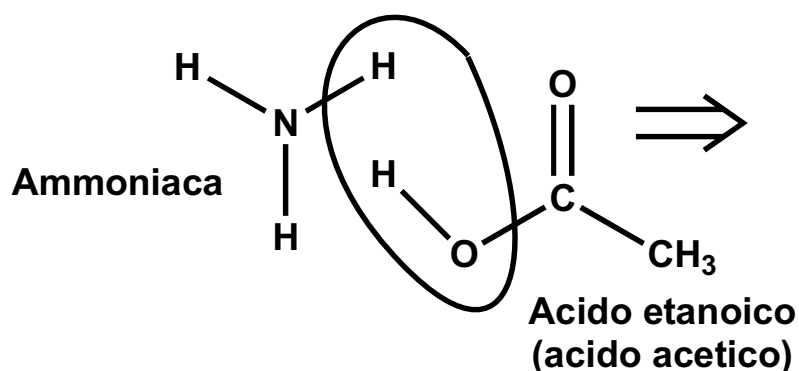
ESTERI

SONO FORMALMENTE OTTENIBILI DALL'UNIONE DI UNA MOLECOLA DI ACIDO CARBOSSILICO ED UNA DI ALCOOL, CON ELIMINAZIONE DI UNA MOLECOLA D'ACQUA



AMMIDI

SONO FORMALMENTE OTTENIBILI DALL'UNIONE DI UNA MOLECOLA DI ACIDO CARBOSSILICO ED UNA DI AMMONIACA O DI AMMINA, CON ELIMINAZIONE DI UNA MOLECOLA D'ACQUA



Le ammine terziarie non possono formare ammidi, dato che non hanno protoni da perdere per formare la molecola di acqua.

PROPRIETA' FISICHE DEI COMPOSTI ORGANICI

(PUNTI DI FUSIONE, PUNTI DI EBOLLIZIONE, SOLUBILITA')

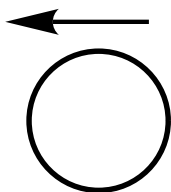
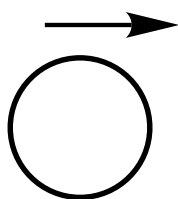
LE PROPRIETA' FISICHE DEI COMPOSTI ORGANICI DIPENDONO DALLE FORZE ATTRATTIVE PRESENTI, NELLO STATO SOLIDO, LIQUIDO, ED IN SOLUZIONE FRA LE MOLECOLE (FORZE INTERMOLECOLARI). LE FORZE INTERMOLECOLARI SONO PRINCIPALMENTE DI QUATTRO TIPI:

- a) FORZE DOVUTE A DIPOLI INDOTTI (FORZE DI VAN DER WAALS O DI DISPERSIONE)
- b) FORZE DOVUTE A DIPOLI PERMANENTI
- c) LEGAMI AD IDROGENO
- d) INTERAZIONI TRA IONI

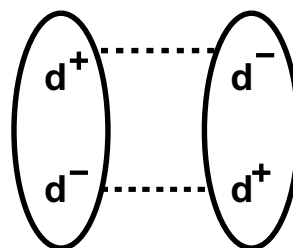
LA FORZA RELATIVA E' $a < b < c < d$

FORZE DI DISPERSIONE (o di van der Waals)

HANNO LUOGO TRA MOLECOLE (O PARTI DI MOLECOLE) PRIVE O QUASI DI MOMENTO DIPOLARE (SOSTANZE APOLARI O POCO POLARI, COME AD ESEMPIO GLI ALCANI)



Le molecole si avvicinano



All'avvicinarsi delle due molecole, le nuvole elettroniche vengono distorte e si crea il dipolo indotto

MOLECOLE PIU' GRANDI



PIU' INTERAZIONI DI DISPERSIONE

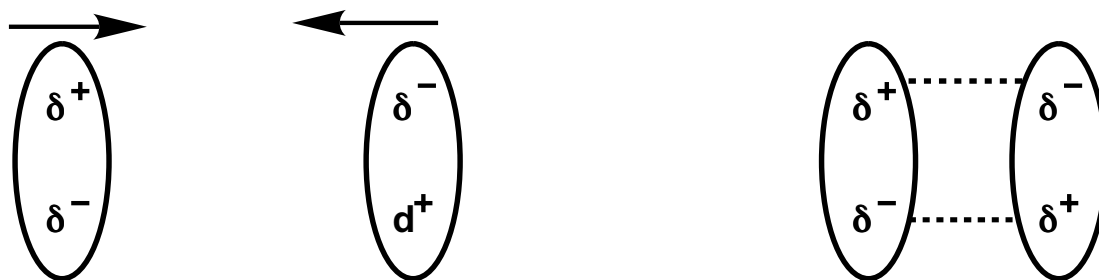


PIU' ALTI PUNTI DI EB. E FUSIONE

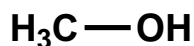
Anche negli alcheni, alchini ed areni le forze intermolecolari sono essenzialmente forze di dispersione

Alcani, alcheni, alchini, areni hanno punti di ebollizione più bassi rispetto ad altre classi di composti funzionali

FORZE DOVUTE A DIPOLI PERMANENTI



SONO INTERAZIONI TIPICHE DI COMPOSTI POLARI
(CIOE' DOTATI DI APPREZZABILE MOMENTO DIPOLARE)



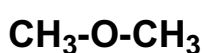
M.D. = 1,70 D



M.D. = 1,31 D



p.eb. = -42°C

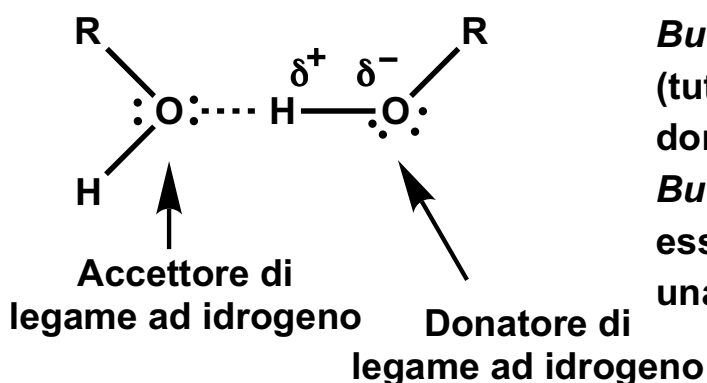


p.eb. = $-2,8^\circ\text{C}$



p.eb. = 78°C

LEGAMI AD IDROGENO



Buoni donatori: O, N, alogeni
(tutti gli acidi di Bronsted sono buoni donatori)

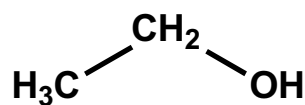
Buoni accettori: O, F, N (devono essere del 1° periodo ed avere almeno una coppia di e^- non condivisa)



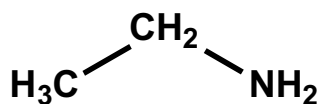
p. eb. = 100°C



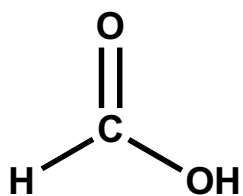
p. eb. = 65°C



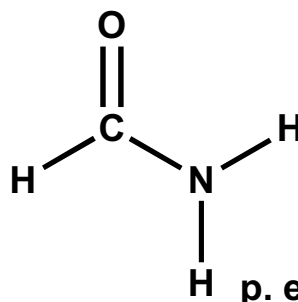
p. eb. = 78°C



p. eb. = 17°C



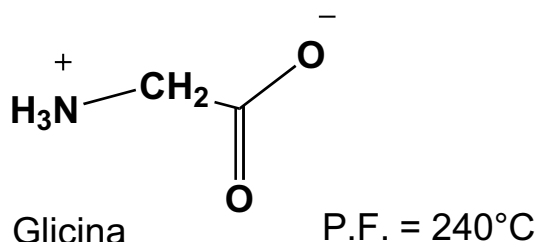
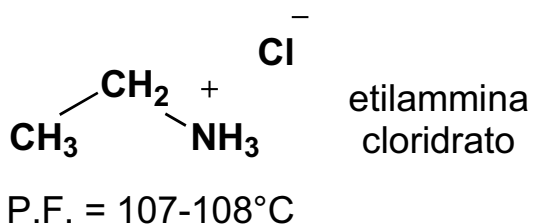
p. eb. = 100°C



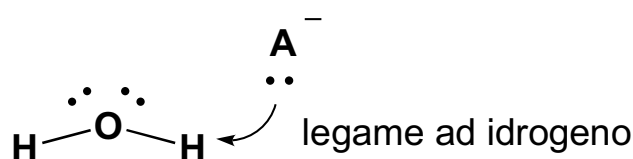
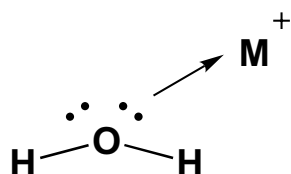
p. eb. = 210°C

In conclusione: più forti sono le forze **intermolecolari**, più alti sono i punti di ebollizione (ed i punti di fusione)

Quando i composti organici contengono delle cariche formali, le forze intermolecolari sono ancora più forti. I sali organici sono sempre solidi a temperatura ambiente, spesso con alti punti di fusione ed elevatissimi punti di ebollizione



La polarità e la possibilità di formare legami ad idrogeno influiscono anche alla solubilità in acqua. L'acqua è un solvente **polare**. E' in grado di dare sia legami ad idrogeno che legami dipolo-dipolo. E' in grado di solvatare sia gli anioni che i cationi:



Le sostanze organiche apolari o poco polari non si sciolgono in acqua. I sali, le sostanze polari, le sostanze in grado di dare legami ad idrogeno si sciolgono in acqua

Composto	P.M.	P. eb.	Solubilità in H ₂ O
propano	44	-42°C	insolubile
esano	86	69°C	insolubile
dietil etere	74	35°C	8g/100g
etanolo	46	78°C	molto solubile
propan-2-olo	60	82°C	molto solubile
pentan-1-olo	88	138°C	2.3g/100g
ottan-1-olo	130	196°C	insolubile
acetone	58	56°C	molto solubile
pentan-3-one	86	101°C	5g/100g
acido acetico	60	118°C	molto solubile
acetato di etile	88	77°C	poco solubile
butilammina	73	78°C	molto solubile
cicloesilammina	99	135°C	poco solubile
N,N-dimetilformammide	73	153°C	molto solubile

PROPRIETA' ACIDE E BASICHE DI COMPOSTI ORGANICI

Esistono tre definizioni di acidi e basi: di Arrhenius, Brønsted e Lewis.

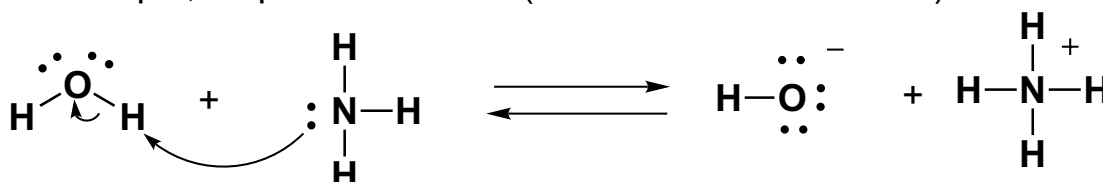
La definizione di Arrhenius è superata. Quella di Lewis è molto generale ed è utile in casi particolari.

In genere, però, quando ci si riferisce ad acidi e basi, ci si riferisce alla definizione di Brønsted-Lowry:

UN ACIDO E' UNA SOSTANZA CHE DONA PROTONI

UNA BASE E' UNA SOSTANZA CHE ACCETTA PROTONI

Ad esempio, in questa reazione (vista da sinistra a destra):



l'acqua è l'acido e l'ammoniaca è la base

La stessa reazione però può essere vista da destra a sinistra! In questo caso l'acido è lo ione ammonio e la base è lo ione idrossido.

Lo ione idrossido è la **base coniugata** dell'acqua; lo ione ammonio è l'**acido coniugato** dell'acqua etc.

Le reazioni acido-base di Brønsted sono sempre molto veloci.

Quindi l'aspetto **importante** da considerare è quello termodinamico, ovvero da quale parte è spostato l'equilibrio.

In ogni equilibrio acido-base ci sono: \rightleftharpoons 1 acido e 1 base a sinistra
1 acido ed 1 base a destra

L'equilibrio è spostato verso l'**acido più debole** (o verso la base più debole)

Nell'esempio visto sopra: l'acqua è un acido più debole dello ione ammonio;
l'ammoniaca è una base più debole dello ione idrossido

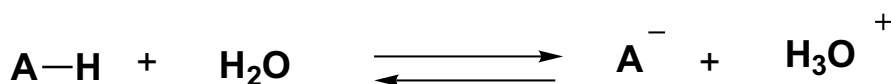


l'equilibrio è spostato verso sinistra!!

Importante: l'acido più debole e la base più debole stanno sempre entrambi dalla stessa parte della freccia.

Per evitare confusioni, conviene sempre **confrontare la forza dei due acidi**.

La forza di un acido di Brønsted può essere quantificata considerando, come riferimento, la sua reazione con l'acqua, come base di riferimento (N.B.: l'acqua può comportarsi sia da acido che da base)



$$K_{\text{eq}} = \frac{[\text{A}^-][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{A-H}][\text{H}_2\text{O}]}$$

dato che $[\text{H}_2\text{O}]$
in acqua è costante
si può inglobare
nella costante

$$K_a = K_{\text{eq}} [\text{H}_2\text{O}] = \frac{[\text{A}^-][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{A-H}]}$$

$$[\text{H}_2\text{O}] = 55,6$$

2005-2-12

(le K_a sono determinate in acqua)

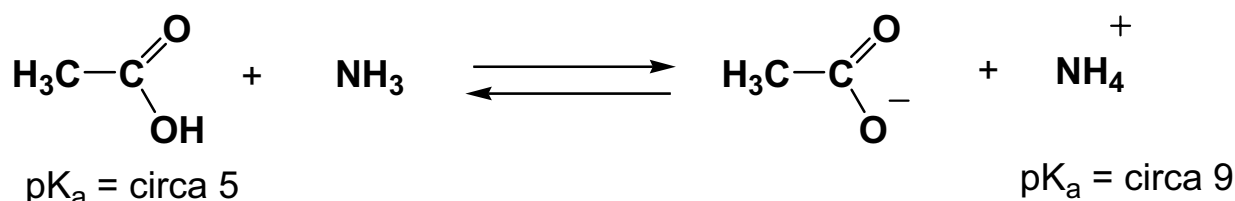
Brown, pagg. 40-43

Un acido è tanto più forte quanto più alta è la sua K_a

Di solito è comodo usare il logaritmo negativo di $K_a \implies pK_a = -\log K_a$

Un acido è tanto più forte quanto più bassa è la sua pK_a

Quindi per sapere come è spostato un equilibrio acido-base, basta conoscere le due pK_a degli acidi coinvolti



L'acido più debole è lo ione ammonio \implies l'equilibrio è spostato verso destra

Conoscendo le pK_a è possibile anche sapere **di quanto è spostato l'equilibrio**

$$K_a (\text{ac. acetico}) = \frac{[\text{AcO}^-] [\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{AcOH}]} \quad K_a (\text{ammonio}) = \frac{[\text{NH}_3] [\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{NH}_4^+]}$$

dividendo le due equazioni, ho

$$\frac{K_a (\text{ac. acetico})}{K_a (\text{ammonio})} = \frac{[\text{AcO}^-] [\text{NH}_4^+]}{[\text{AcOH}] [\text{NH}_3]} = K_{\text{eq}}$$

$$\log(K_{\text{eq}}) = pK_a (\text{prodotto}) - pK_a (\text{substrato})$$

Quindi, in questo caso, $\log(K_{\text{eq}}) = \text{circa } 4$ e $K_{\text{eq}} = \text{circa } 10^4$

Percentuali di acidi e basi coniugate in funzione del pH

Se si scioglie un acido o una base in acqua distillata si può affermare che:

- se l'acido è forte ($pK_a < -2$), prevarrà nettamente la base coniugata
- se l'acido è debole ($pK_a > 0$), prevarrà nettamente l'acido coniugato
- se la base è forte (pK_a del suo acido coniugato > 16), prevarrà nettamente l'acido coniugato
- se la base è debole (pK_a del suo acido coniugato < 14), prevarrà nettamente la base coniugata

Quindi se sciogliamo un acido forte (HCl , H_2SO_4 , etc.) sappiamo che in soluzione ci sarà essenzialmente la base coniugata.

Se sciogliamo un acido debole, come l'acido acetico, esso rimarrà quasi tutto in forma acida. Lo stesso se sciogliamo una base debole come l'ammoniaca

Spesso, però, sia in laboratorio che, soprattutto, in ambiente fisiologico, un acido o una base vengono sciolte in una soluzione **tampone**, che mantiene il pH costante.

Come si fa a sapere quale specie prevale all'equilibrio (l'acido o la base coniugata?)

E' molto semplice: basta conoscere il pH ed il pKa

$$\log \left(\frac{[\text{ac. coniugato}]}{[\text{base coniugata}]} \right) = \text{pK}_a - \text{pH} \quad \text{infatti}$$
$$K_a = \frac{[\text{A}^-][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{A-H}]} \Rightarrow \frac{[\text{A-H}]}{[\text{A}^-]} = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+]}{K_a} \Rightarrow \log \left(\frac{[\text{A-H}]}{[\text{A}^-]} \right) = -\text{pH} + \text{pK}_a$$

Pertanto:

se $\text{pK}_a = \text{pH} \implies$ l'acido e la base coniugata sono equimolari

se $\text{pK}_a - \text{pH} = 1 \implies$ l'acido è 10 volte la base

se $\text{pK}_a - \text{pH} = 2 \implies$ l'acido è 100 volte la base

se $\text{pK}_a - \text{pH} = -1 \implies$ la base è 10 volte l'acido

se $\text{pK}_a - \text{pH} = -2 \implies$ la base è 100 volte l'acido

Aumentando il pH si fa sempre aumentare la base coniugata rispetto all'acido

Se mettiamo poco acido acetico in un tampone pH 7, esso sarà quasi tutto in forma di acetato

Se mettiamo poca ammoniaca in un tampone pH 7, essa sarà quasi tutta in forma di ione ammonio

Proprietà acide di sostanze organiche

Molte sostanze organiche sono acidi molto deboli, parecchio più deboli dell'acqua (il cui $\text{pK}_a =$ circa 15,7). Ciò significa che la loro base coniugata **non può esistere in quantità apprezzabili in acqua** e che, posti in acqua, **non abbassano il pH**.

Ci soffermeremo quindi soprattutto su quelle sostanze che sono più acide o di acidità simile all'acqua.

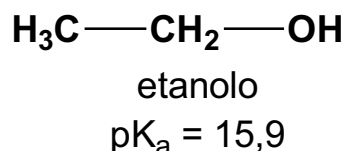
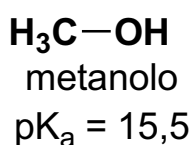
L'acidità dipende essenzialmente da tre fattori:

- a) Elettronegatività dell'atomo che è legato al protone da cedere
- b) La stabilizzazione per **risonanza** della base coniugata
- c) La stabilizzazione per **effetto induttivo** della base coniugata

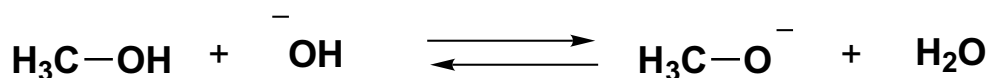
A) ELETTRONEGATIVITA'

	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{H}$	$\text{H}_2\text{N}-\text{H}$	$\text{HO}-\text{H}$	$\text{F}-\text{H}$
elettronegatività	2,5	3	3,5	4,0
pK_a	51	38	15,7	3,5

Quindi: alcani, alcheni, alchini e le ammine sono acidi molto più deboli dell'acqua. Gli alcoli hanno invece acidità paragonabile all'acqua



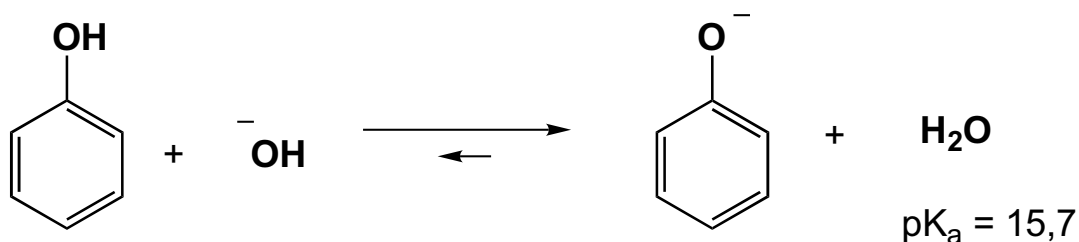
La reazione



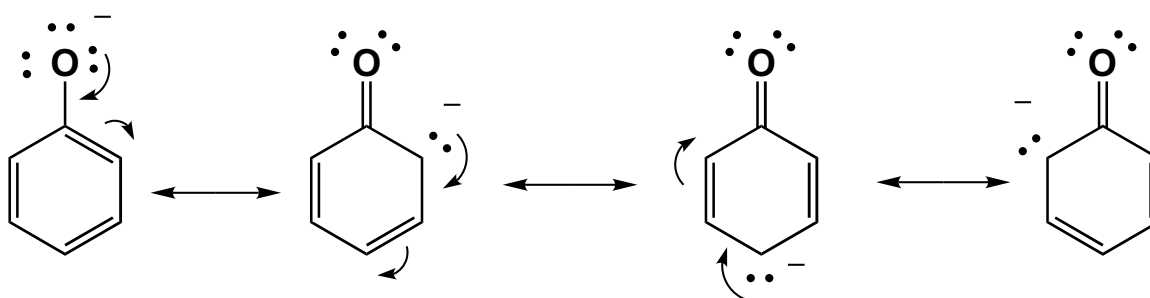
sarà spostata a sinistra in acqua, ma sarà spostata a destra in metanolo (per effetto di massa)

B) RISONANZA

I fenoli sono decisamente più acidi degli alcoli. Infatti la base coniugata è stabilizzata per risonanza



$\text{pK}_a = \text{circa } 10$

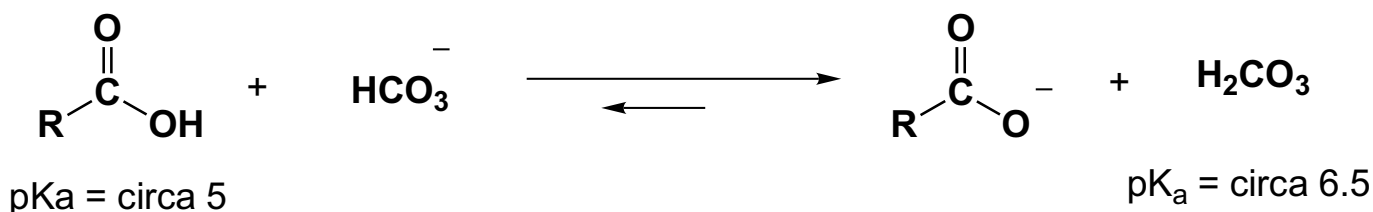


Stabilizzazione per risonanza degli ioni

Una sostanza ionica che esiste come ibrido di risonanza tra due o più strutture limite che **delocalizzano** la carica su diversi atomi è in generale più stabile di una sostanza ionica in cui la carica non è delocalizzata.

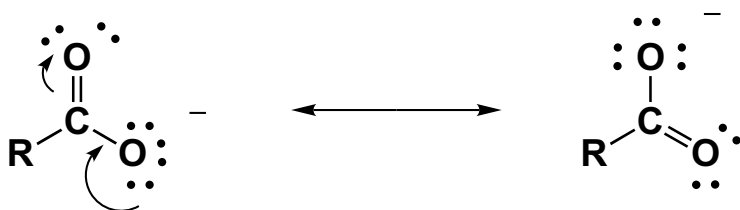
Tale stabilizzazione è tanto maggiore quanto più simile è l'energia delle varie forme limite.

Gli acidi carbossilici sono ancora più acidi dei fenoli (pK_a = circa 5)



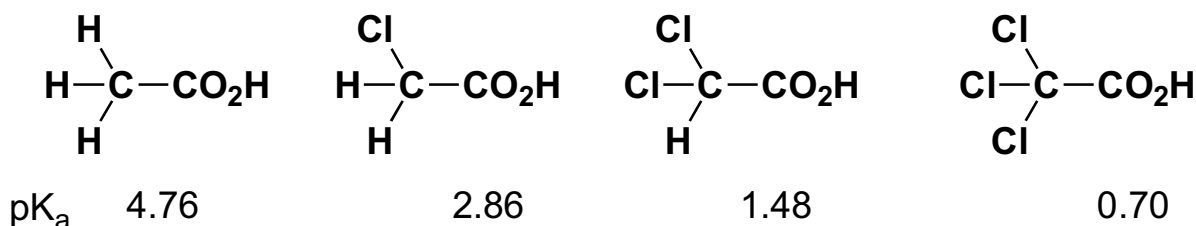
Infatti essi reagiscono quasi completamente con NaHCO_3 . Invece i fenoli non reagiscono con questa base debole.

Gli acidi carbossilici sono ancora più acidi perché la base coniugata è un ibrido di risonanza tra due strutture limite **equivalenti** e perciò con uguale energia

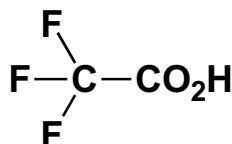


C) EFFETTI INDUTTIVI

Una carica può essere parzialmente dispersa anche grazie ad effetti induttivi. Per esempio la presenza nelle vicinanze di un gruppo o atomo **elettronattrattore** stabilizza un anione



L'acido trifluoroacetico è un acido forte, molto usato in chimica organica ed in chimica biologica, in quanto solubile in tutti i comuni solventi organici e facilmente rimovibile per evaporazione (p. eb. = 72°C)



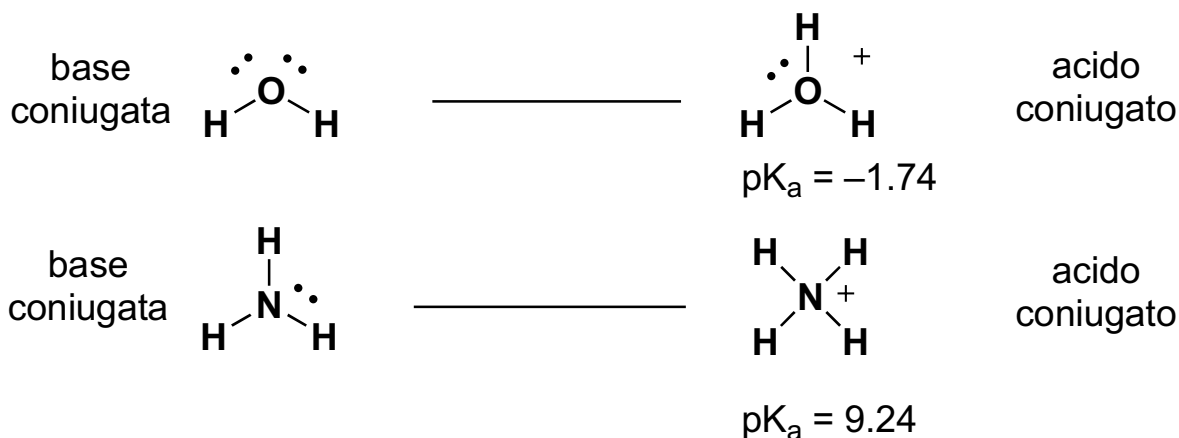
PROPRIETA' BASICHE DI SOSTANZE ORGANICHE

I fattori che incidono sulla basicità delle sostanze organiche sono gli stessi già visti per l'acidità: elettronegatività, effetti di risonanza, effetti induttivi

Ovviamente una base deve avere una coppia elettronica non condivisa



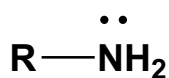
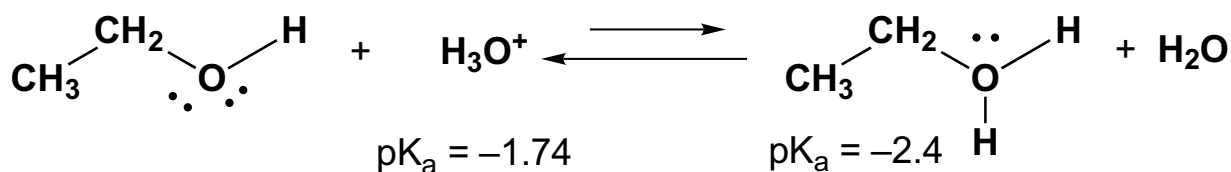
pertanto, dato che nei composti organici quasi sempre il carbonio non ha coppie elettroniche non condivise, il carbonio non ha mai proprietà basiche



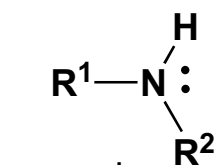
La minore elettronegatività di N rispetto ad O rende l'ammoniaca molto più basica dell'acqua.

Per confrontare la basicità è meglio riferirsi ai pK_a degli acidi coniugati che non ai pK_b . Comunque: $\text{pK}_b = 14 - \text{pK}_a$

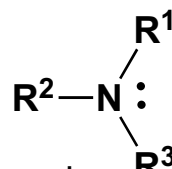
Gli alcoli e le ammine non aromatiche hanno proprietà basiche simili a quelle, rispettivamente, dell'acqua e dell'ammoniaca



ammine
primarie



ammine
secondarie



ammine
terziarie

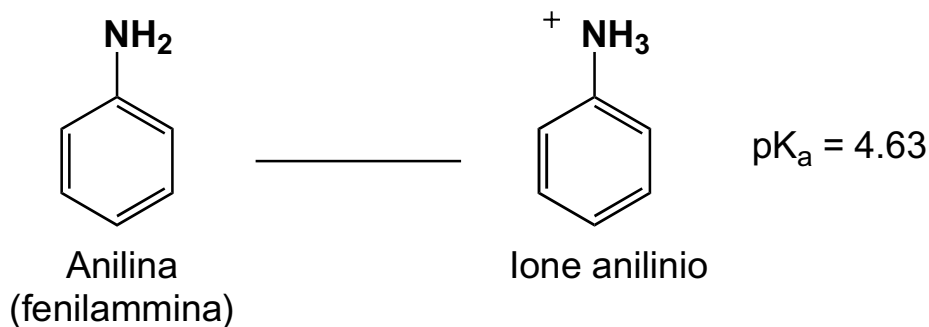
pK_a (ac. con.) =
circa 10.7

pK_a (ac. con.) =
circa 10.9

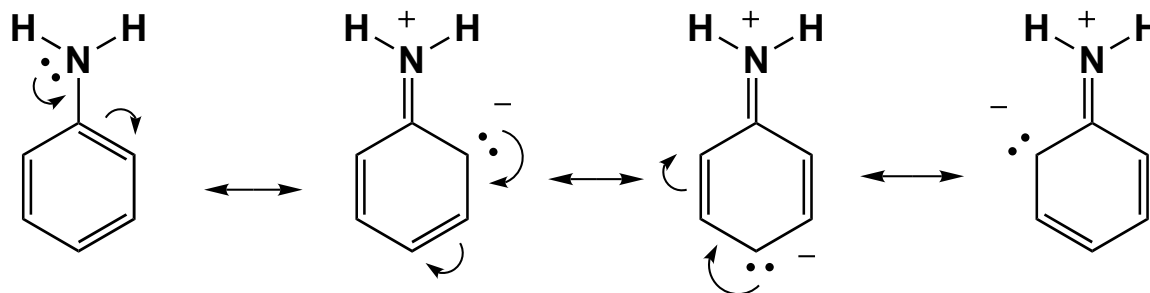
pK_a (ac. con.) =
circa 10.7

Le differenze di basicità tra i tre tipi di ammine sono quindi trascurabili (l'effetto induttivo dei gruppi R è molto piccolo). Sono comunque tutte più basiche dell'ammoniaca

Le ammine aromatiche sono invece molto meno basiche



Questo fatto può essere spiegato con l'effetto di risonanza

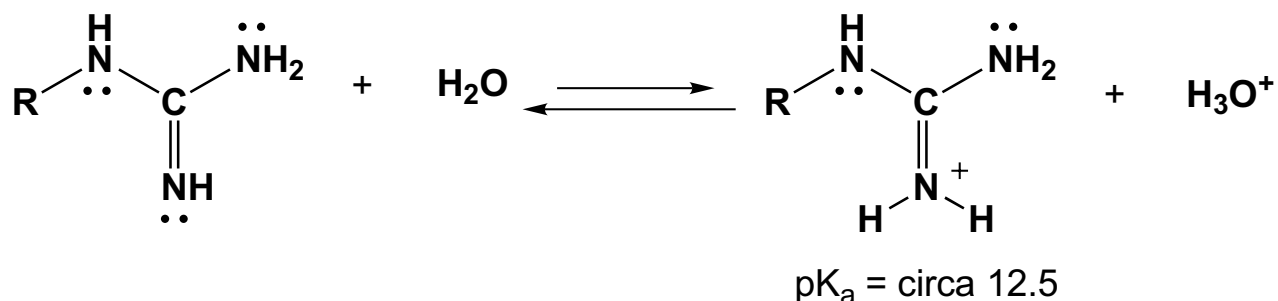


L'anilina è stabilizzata per risonanza

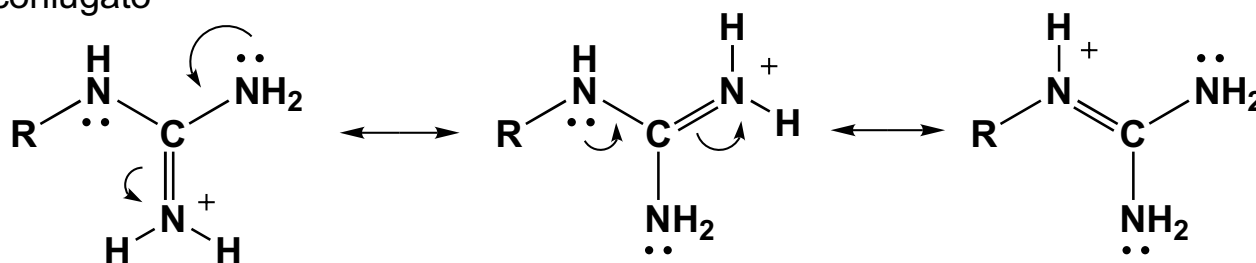
Lo ione anilinio invece no! Non c'è più la coppia elettronica sull'azoto!

Oltre alle ammine, altri gruppi funzionali che contengono atomi di azoto con coppie elettroniche non condivise hanno proprietà basiche.

Di particolare rilevanza biologica è il gruppo guanidinico:

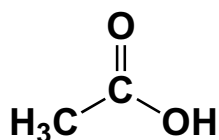


La notevole basicità è dovuta a stabilizzazione per risonanza dell'acido coniugato



Le tre forme limite hanno energia molto simile (2 di esse sono addirittura equivalenti)

INFLUENZA DELLE PROPRIETA' ACIDO-BASE SULLA SOLUBILITA'

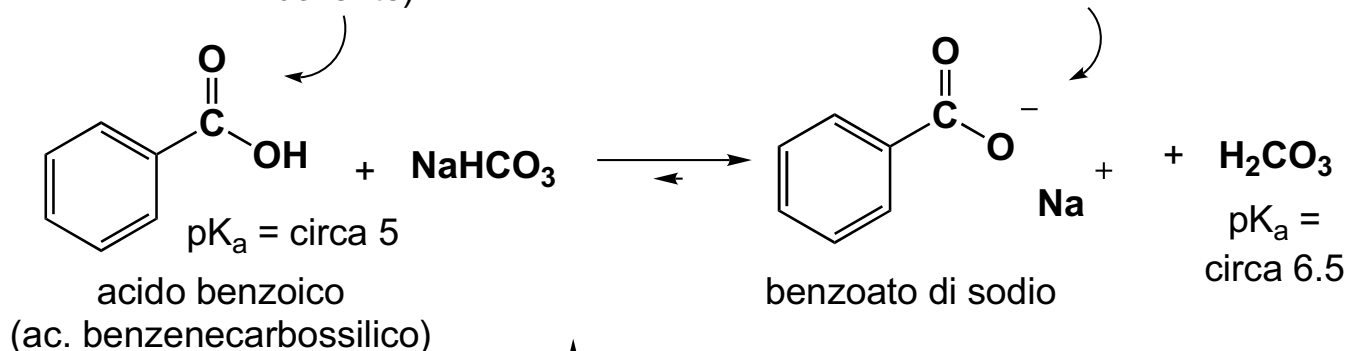


L'acido acetico è sempre solubile in acqua, indipendentemente dal pH, grazie alla possibilità di formare legami ad idrogeno ed alla polarità del gruppo carbossilico.

Se si aumenta la catena di atomi di carbonio, la solubilità via via diminuisce.

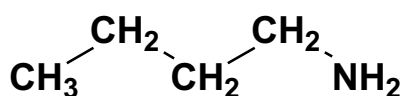
l'acido benzoico è insolubile in acqua a freddo (si scioglie in acqua bollente)

Se però è convertito in un sale alcalino il sale diviene molto solubile in acqua anche a freddo



In conclusione: gli acidi carbossilici insolubili in acqua possono essere portati in soluzione alzando il pH al di sopra di 7

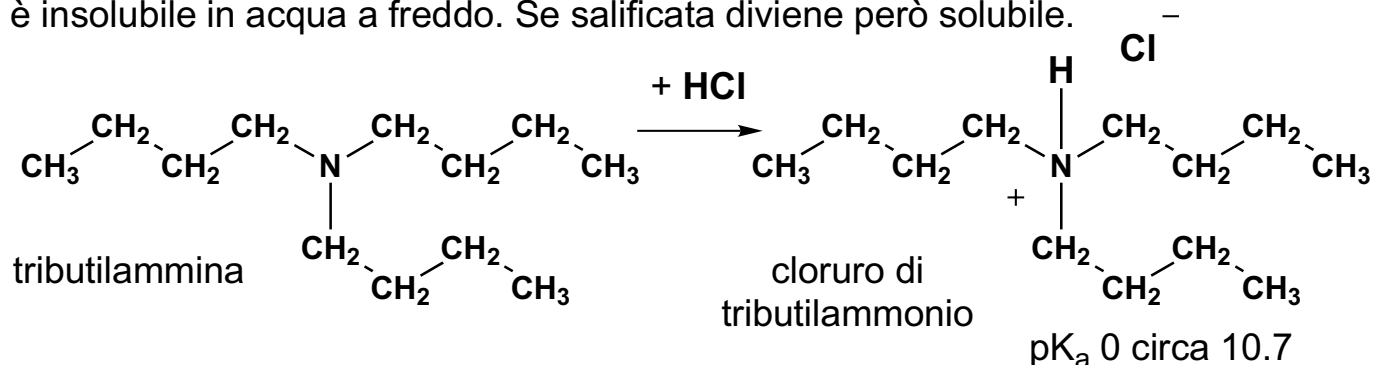
Parallelamente, salificando l'acido si diminuirà la sua solubilità nei comuni solventi organici poco polari.



butilammina

è sempre solubile in acqua, indipendentemente dal pH, grazie alla possibilità di dare legami ad idrogeno

nella tributilammina la parte apolare della molecola diviene preponderante ed essa è insolubile in acqua a freddo. Se salificata diviene però solubile.



In conclusione: le ammine insolubili in acqua possono essere portate in soluzione abbassando il pH al di sotto di 8-9.

Parallelamente, salificando l'ammina si diminuirà la sua solubilità nei comuni solventi organici poco polari.

ESTRAZIONE

L'estrazione è una delle più semplici metodiche per separare una sostanza organica da sostanze inorganiche o da altre sostanze organiche.

E' molto utilizzata anche per separare le **sostanze naturali** di interesse pratico dagli organismi di provenienza.

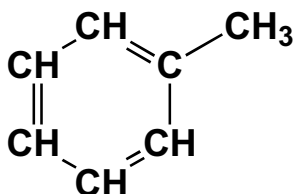
Si basa sulla diversa solubilità delle sostanze in opportuni solventi.

L'estrazione può essere di due tipi: **solido-liquido** o **liquido-liquido**

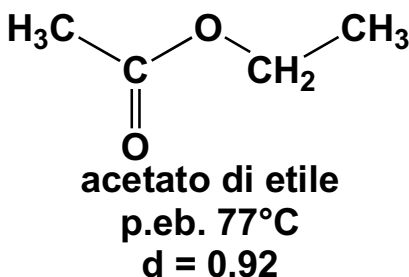
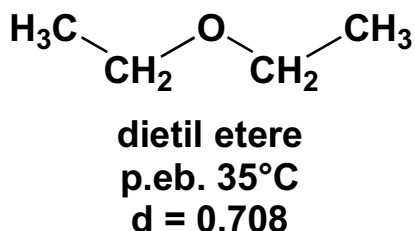
COMUNI SOLVENTI ORGANICI

A) Solventi insolubili in acqua

etere di petrolio
p.eb. 40-60°C
d = circa 0.65

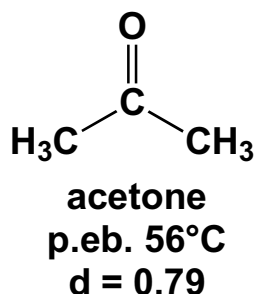
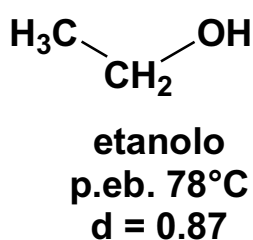


toluene
(metilbenzene)
p.eb. = 111°C
d = 0.86



CH₂Cl₂
diclorometano
(cloruro di metilene)
p.eb. = 40°C
d = 1.42

A) Solventi solubili in acqua



Più un solvente è volatile (cioè più basso è il p.eb.), più è facile allontanarlo per evaporazione

Estrazione solido-liquido

In un'estrazione solido-liquido, un solido viene trattato con un opportuno solvente. E' un metodo molto usato per estrarre sostanze naturali. Trattando per esempio dei petali di fiore con etanolo, si estraggono profumi naturali. Trattando con etere etilico dei semi vegetali si possono estrarre i lipidi in essi contenuti, etc.

Esempio

Estraendo con etere etilico i semi tritati della noce moscata si ottiene una soluzione quasi pura di **trimiristina**, un lipide tipico di tale seme.

Estrazione liquido-liquido

Si utilizzano acqua ed un solvente organico non idrosolubile

La separazione è basata sul fatto che alcune sostanze saranno più solubili in acqua, altre più solubili nel solvente organico. Per ogni sostanza ci sarà un dato coefficiente di ripartizione

$$K = \text{coeff. di ripartizione} = \frac{C_{\text{org}}}{C_{\text{aq}}}$$

ovviamente K dipende dal solvente organico usato e dalla presenza di ulteriori sostanze in soluzione

C_{org} = conc. della sostanza nella fase organica all'equilibrio

C_{aq} = conc. della sostanza nella fase acquosa all'equilibrio

Q = quantità totale di sostanza

x = quantità di sostanza in fase acquosa

V_{org} = volume fase organica

V_{aq} = volume fase acquosa

$$K = \frac{C_{\text{org}}}{C_{\text{acqua}}} = \frac{\frac{Q-x}{V_{\text{org}}}}{\frac{x}{V_{\text{aq}}}} = \frac{Q-x}{x} \frac{V_{\text{aq}}}{V_{\text{org}}} \Rightarrow x = \frac{Q}{\left(1 + K \frac{V_{\text{org}}}{V_{\text{aq}}}\right)}$$

Per esempio, se ho 6 g di una sostanza A, il cui coefficiente di ripartizione (etere etilico / acqua) è = 8 e ho 80 ml di H₂O e 50 ml di etere, avrò che:

Risolvendo l'equazione risulta $x = 1 \Rightarrow$ Avrò 1 g in H₂O e 5 g in etere

E' possibile estrarre quantitativamente (o quasi) A in fase organica?

SI, eseguendo diverse estrazioni successive. Per esempio, conducendo tre estrazioni con 50 ml di etere, avrò

	estr1	estr2	estr3
g soluto in etere	5	0.833	0.139
g soluto in acqua	1	0.167	0.028
tot. soluto estratto	5.972		

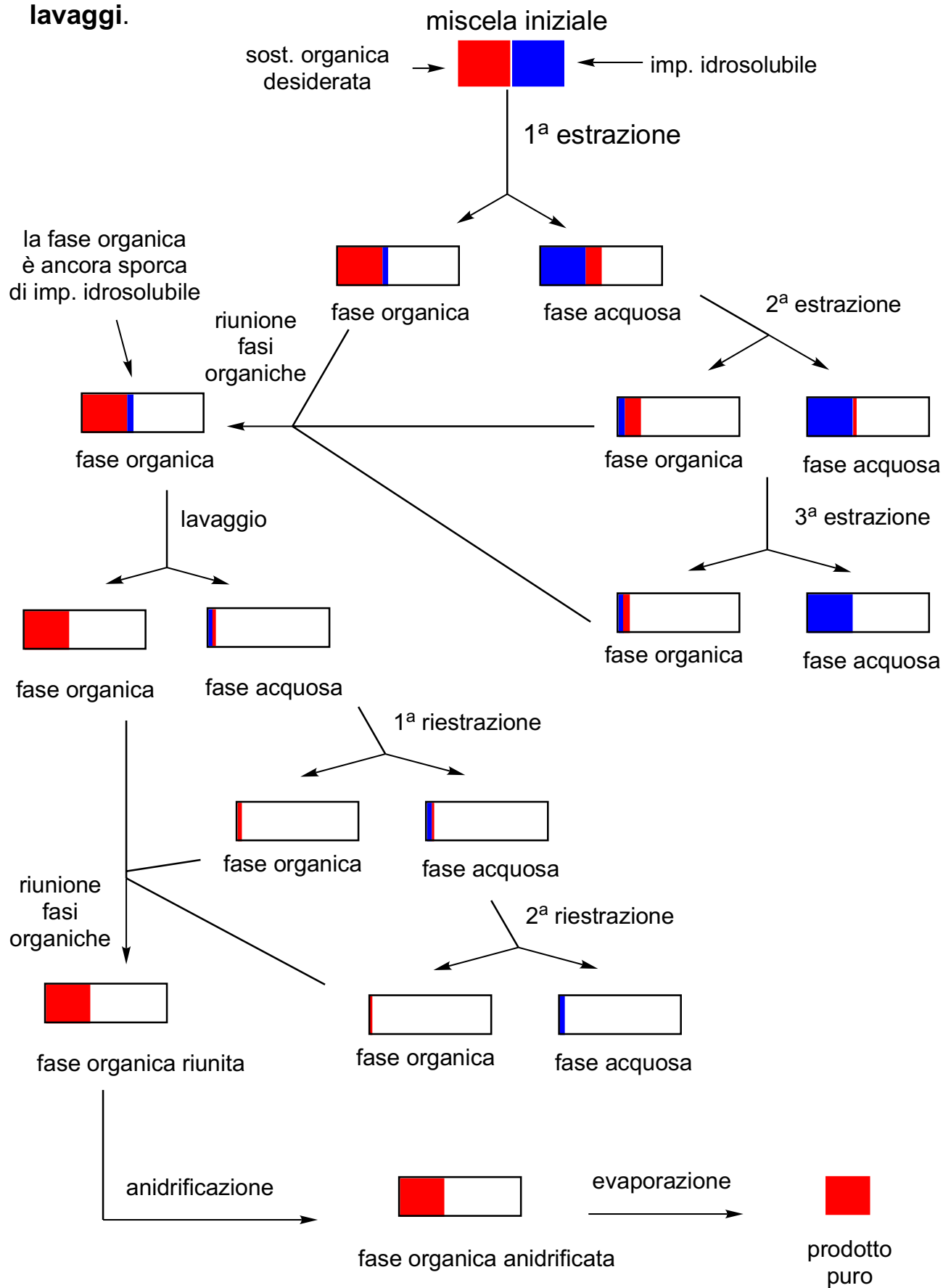
IMPORTANTE: sono più efficaci alcune estrazioni con poco solvente che un'unica estrazione con molto solvente! Ad esempio, se si conduce un'unica estrazione con 150 ml di etere, la quantità di soluto estratto sarà solo g 5.625!

A cosa servono le estrazioni liquido-liquido?

- A separare sostanze organiche poco idrosolubili da sostanze inorganiche o organiche idrosolubili
- A separare sostanze organiche basandosi sulle loro proprietà acido-base

Separazione di una sostanza organica poco idrosolubile ($K \gg 1$) da una sostanza organica o inorganica idrosolubile ($K \ll 1$)

Per avere separazione completa è necessario eseguire una serie di **estrazioni** e **lavaggi**.



Anidrificazione della fase organica

A parte l'etere di petrolio, gli altri solventi organici non idrosolubili sciolgono comunque piccole quantità di acqua, che è bene rimuovere prima dell'evaporazione. Ciò viene fatto in due modi:

A) Lavaggi con una soluzione **satura** di NaCl (**salamoia**), che ha un effetto anidrificante

B) Trattamento con un sale inorganico anidro, seguito da filtrazione su filtro a pieghe

Il sale inorganico più utilizzato a questo scopo è il solfato di sodio anidro (Na_2SO_4)

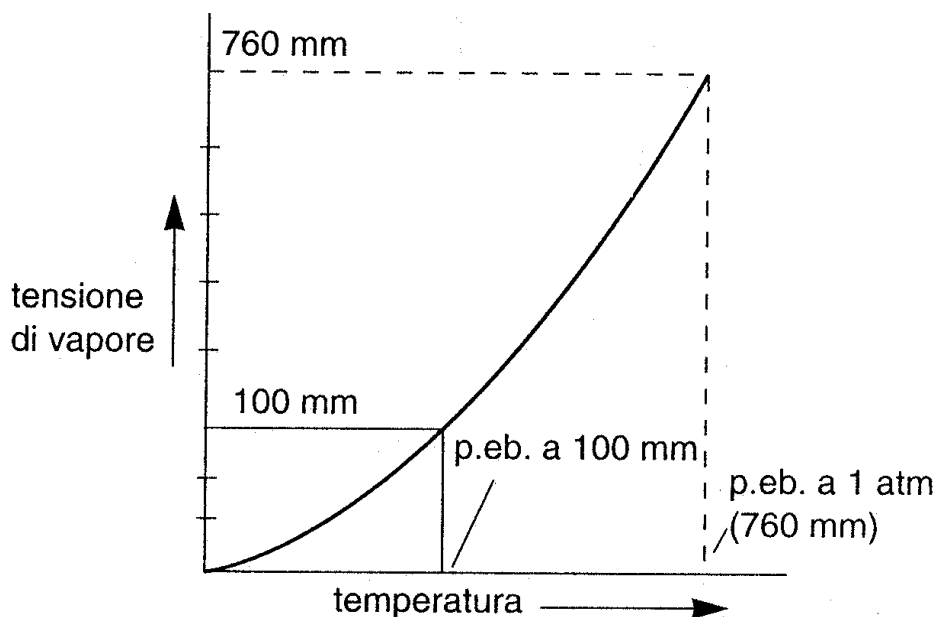
Evaporazione del solvente

I solventi organici comunemente impiegati sono moderatamente **volatili**.

Potrebbero essere eliminati per distillazione, scaldando a temperature leggermente superiori al loro punto di ebollizione.

Tuttavia è più conveniente eseguire un'evaporazione a **pressione ridotta**

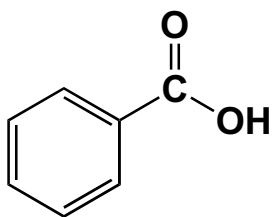
CURVA TENSIONE DI VAPORE - TEMPERATURA PER UN LIQUIDO TIPICO



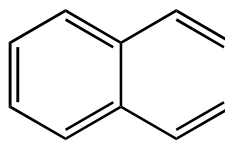
Si ha ebollizione quando la tensione di vapore eguaglia la pressione esterna. Se la pressione esterna è più bassa, si ha ebollizione ad una temperatura inferiore.

Ad esempio l'acetato di etile, che bolle a 77°C a 760 mmHg, bolle a circa 20°C a 100 mmHg. Le pompe a membrana usate in laboratorio arrivano tipicamente a circa 20 mmHg. Quindi basta un bagno di acqua tiepida per evaporare il solvente.

SEPARAZIONE DI UNA SOSTANZA CON PROPRIETA' ACIDE DA UNA SOSTANZA NEUTRA



acido benzoico
insolubile in H₂O fredda
solubile in etere etilico
acido debole (pK_a = circa 5)

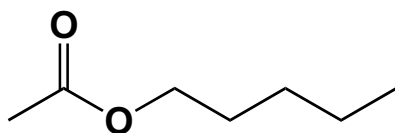


naftalene (un arene)
insolubile in H₂O
privo di proprietà acide
o basiche

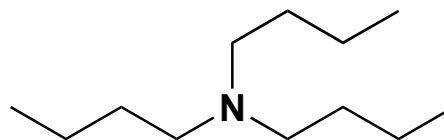
Possiamo sfruttare il fatto che l'acido benzoico diviene solubile in acqua a $pH > 7$

- Si tratta la miscela con etere etilico e con una soluzione acquosa di NaOH o di NaHCO₃ (il naftalene si scioglie in etere; l'acido benzoico passa in fase acquosa sotto forma di benzoato di sodio).
- Si controlla che il pH della fase acquosa sia > 7 per essere sicuri che tutto l'acido sia salificato.
- Si separano le fasi (con le opportune riestrazioni e gli opportuni lavaggi). Il naftalene viene recuperato per evaporazione della fase organica.
- Si acidifica la fase acquosa fino a $pH < 3$. Il benzoato di sodio si ritrasforma in acido benzoico che riprecipita (è un solido)
- Si filtra l'acido benzoico ed eventualmente lo si ricristallizza

SEPARAZIONE DI UNA SOSTANZA CON PROPRIETA' BASICHE DA UNA SOSTANZA NEUTRA



acetato di pentile
un estere
insolubile in H₂O
privo di proprietà acide o basiche



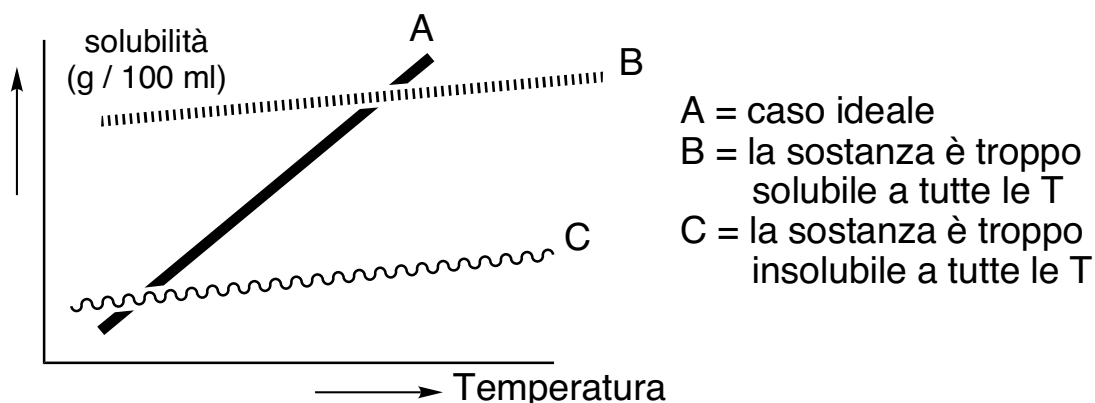
tributilammina
un'ammina terziaria
insolubile in H₂O
ha proprietà basiche
(pK_a dell'ac. con. = circa 10.7)

Possiamo sfruttare il fatto che la tributilammina diviene solubile in acqua a $pH < 8$

- Si tratta la miscela con acetato di etile e con una soluzione acquosa di HCl (l'estere si scioglie in etere; la tributilammina passa in soluzione sotto forma di sale di ammonio).
- Si controlla che il pH della fase acquosa sia < 8 per essere sicuri che tutto l'acido sia salificato.
- Si separano le fasi (con le opportune riestrazioni e gli opportuni lavaggi). L'estere viene recuperato per evaporazione della fase organica seguita da distillazione.
- Si basifica la fase acquosa fino a $pH > 11$. Si riforma la tributilammina, che precipita come olio
- Si recupera la tributilammina per estrazione con acetato di etile ed evaporazione

CRISTALLIZZAZIONE

LA CRISTALLIZZAZIONE E' IL METODO PIU' COMODO PER PURIFICARE UN COMPOSTO ORGANICO SOLIDO.



TEORIA DELLA CRISTALLIZZAZIONE:

- ⇒ E' basata sulla differente solubilità di un composto organico in un opportuno solvente a diverse temperature.
- ⇒ Permette la facile eliminazione di impurezze con diversa solubilità.
- ⇒ Impurezze con analoga solubilità sono eliminabili se presenti in piccola quantità, magari attraverso più cristallizzazioni.

SCELTA DEL SOLVENTE:

- ⇒ Deve sciogliere bene il substrato a caldo.
- ⇒ Se possibile lo si sceglie basso-bollente e comunque con p.eb. < p.f. del soluto.
- ⇒ La quantità deve essere la minima necessaria per sciogliere il soluto. La soluzione non deve però diventare soprassatura ad una temperatura superiore al p.f. per evitare di avere separazione di un olio.
- ⇒ Può essere opportuno utilizzare una miscela di solventi: il primo in cui il soluto è molto solubile e il secondo in cui il soluto è poco solubile che viene aggiunto goccia a goccia.

TRUCCHI PER FACILITARE LA CRISTALLIZZAZIONE:

- ⇒ Usare il germe di cristallizzazione.
- ⇒ Sfregare le pareti del recipiente con una spatola.

PROPRIETA' DI SOLVENTI UTILIZZABILI PER CRISTALLIZZAZIONI:

	Solvente	p.eb.	sol. in H ₂ O	Infiammabilità
più polare	H ₂ O	100°C	+	no
	Metanolo	65°C	+	moderata
	Etanolo	78°C	+	moderata
	Acetone	56°C	+	alta
	Acetato di Etile	77°C	-	moderata
	Dietil etere	35°C	-	alta
	Diclorometano	41°C	-	no
	Toluene	111°C	-	moderata
	Etere di Petrolio	40-60°C	-	alta
meno polare	Esano	69°C	-	alta

CRISTALLIZZAZIONE CLASSICA

supponiamo di avere una sostanza da purificare, sporca di impurezze molto solubili nel sovente scelto e anche di impurezze completamente insolubili

- Sospendere il campione in opportuno solvente (o miscela di solventi) e scaldare all'ebollizione per scioglierne il più possibile.
- Filtrare a caldo per gravità su filtro a pieghe.
- Raffreddare "lentamente", aggiungendo il germe di cristallizzazione e sfregando.
- Filtrare sotto vuoto su Buchner o su setto poroso, trasferendo quantitativamente il solido con l'aiuto delle acque madri.
- Lavare** il solido con solvente freddo. I lavaggi sono molto importanti. Vanno fatti con poco solvente e togliendo il vuoto in modo da dare tempo al solvente di sciogliere le impurezze.
- Asciugare il solido sotto vuoto spremendolo bene.
- Eliminare i residui di solvente (all'aria, in stufa, sotto vuoto).
- Determinare il punto di fusione.

CRISTALLIZZAZIONE "A FREDDO"

In questo caso si usano due solventi A e B. A sarà un buon solvente per la sostanza (anche a freddo). B sarà un "non solvente". A e B devono essere reciprocamente solubili. Si scioglie la sostanza a freddo nella minima quantità di A. Eventualmente si filtrano i residui insolubili. Si aggiunge poi lentamente B fino a precipitazione.

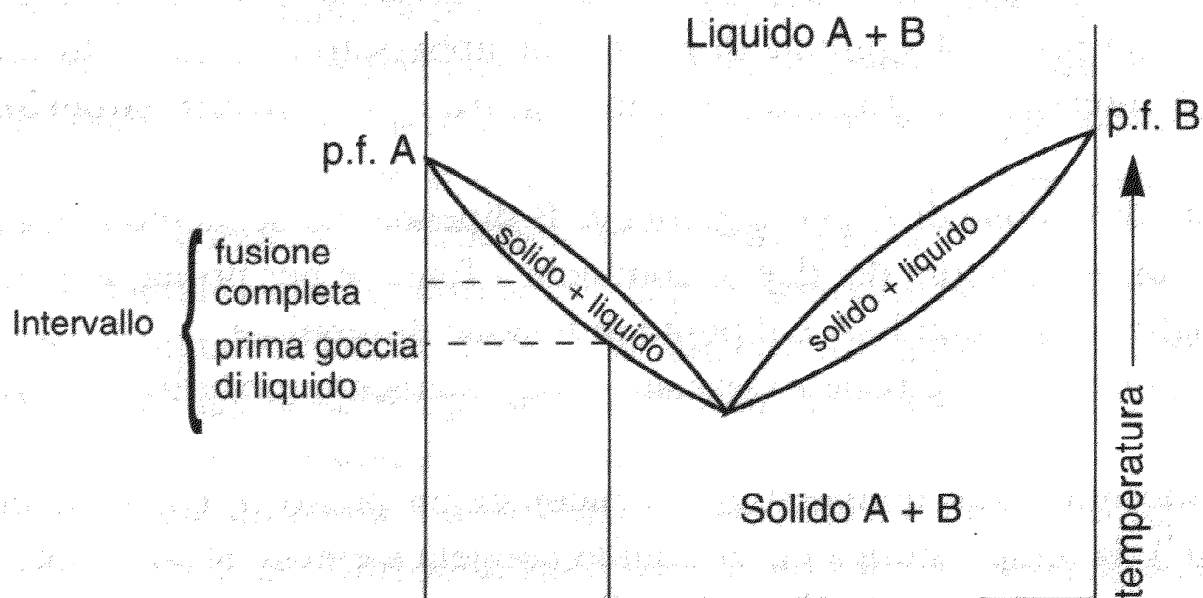
TRITURAZIONE

Si sospende la sostanza a freddo in un solvente in cui è insolubile. Si tritura accuratamente il solido. Questo metodo serve solo a rimuovere le impurezze solubili.

DETERMINAZIONE DEL PUNTO DI FUSIONE

Il punto di fusione è un criterio di purezza:

- ⇒ Se la sostanza è pura, fonderà in un intorno di 1-2°C rispetto al valore riportato (se è noto) e l'intervallo di fusione sarà piccolo.
- ⇒ Se la sostanza è impura, il p.f. sarà più basso del p.f. riportato e l'intervallo di fusione sarà grande.



DETERMINAZIONE SPERIMENTALE DEL PUNTO DI FUSIONE:

- 1) polverizzare i cristalli;
- 2) lasciarli asciugare in stufa o sotto vuoto o, se si ha fretta, spremendoli su una superficie porosa (piastrella).
- 3) mettere circa 2 mm di sostanza in un capillare da p.f.;
- 4) determinare sperimentalmente il punto di fusione.

DISTILLAZIONE

La distillazione consiste nella parziale vaporizzazione di un liquido con trasporto di questi vapori e successiva loro condensazione in una differente parte dell'apparecchiatura.

TIPI DI DISTILLAZIONE

- | | | |
|----|---------------------------|--|
| 1. | Distillazione semplice | $\Delta p.eb. > 70^{\circ}\text{C}$ |
| 2. | Distillazione frazionata | $\Delta p.eb. < 70^{\circ}\text{C}$ |
| 3. | Distillazione sotto vuoto | Sostanze labili o con elevato p.eb. |

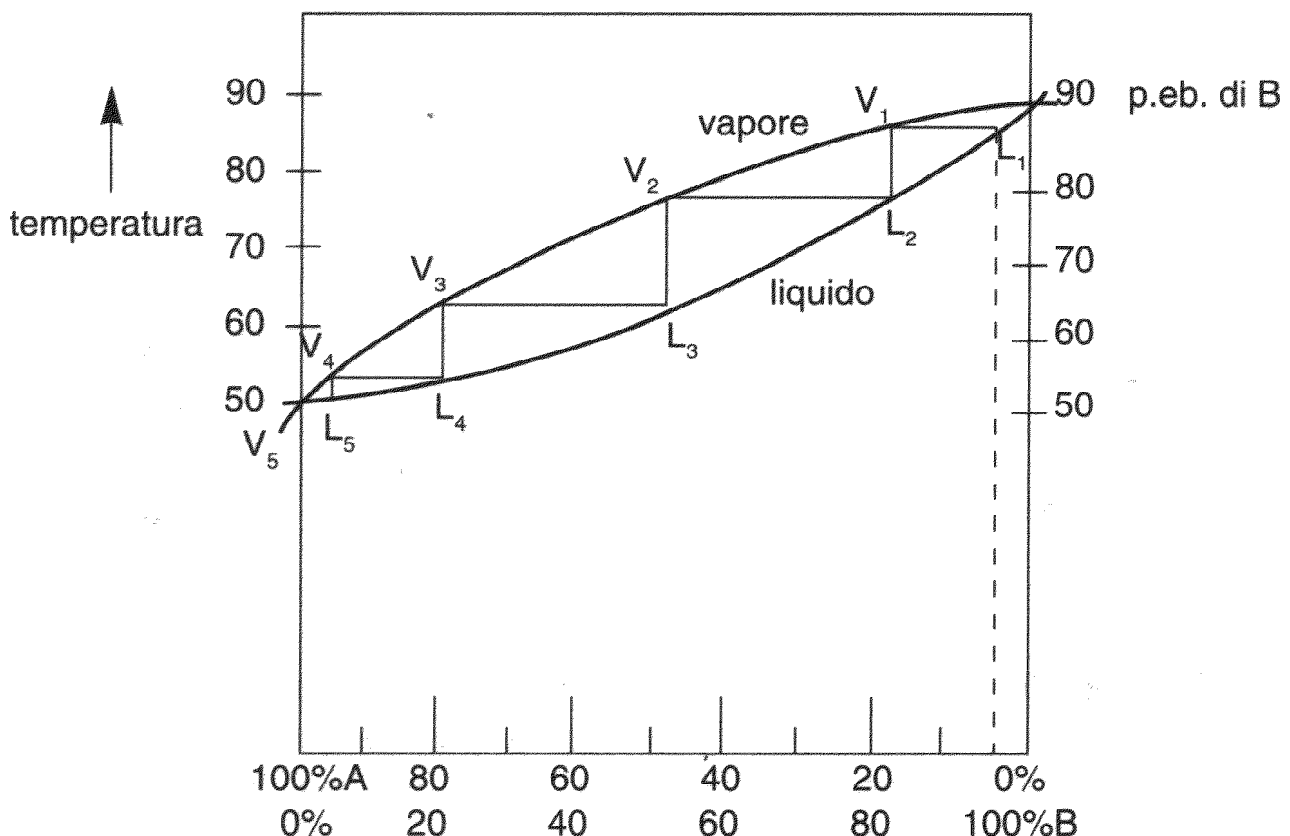
Per una soluzione ideale (soluzione in cui le interazioni tra particelle di soluto e di solvente sono identiche a quelle tra particelle di soluto puro e di solvente puro), la composizione di un vapore in equilibrio con un liquido è data dalla legge di Raoult:

dove: $P_A = P_A^0 \cdot N_A$ $P_B = P_B^0 \cdot N_B$

- A e B sono le due sostanze in soluzione.
- N_A e N_B sono le frazioni molari dei due componenti in soluzione.
- P_A e P_B sono le pressioni parziali di A e B.
- P_A^0 e P_B^0 sono le tensioni di vapore di A e B puri a quella data T° .

Ovviamente $N_A + N_B = 1$ e P_T (tensione di vapore totale) = $P_A + P_B$.

La soluzione comincia a bollire quando P_T è uguale alla pressione presente sulla superficie della soluzione (ad esempio 1 atm).



Ogni gradino costituisce un piatto teorico; quindi 5 piatti teorici equivalgono a 5 distillazioni. Consentono di passare da L_1 (miscela di A + B) a A_{vapore} e B_{liquido} , attraverso gli stadi: $L_1V_1L_2$, $L_2V_2L_3$, $L_3V_3L_4$, $L_4V_4L_5$, L_5V_5 .

COLONNA DI VIGREAU: è una semplice colonna di distillazione che permette una serie di processi di ricondensazione-rievaporazione. In essa i vapori vengono continuamente in contatto con il liquido sovrastante, il quale varia la sua composizione man mano che si sale lungo la colonna.

L'efficienza della separazione dipende:

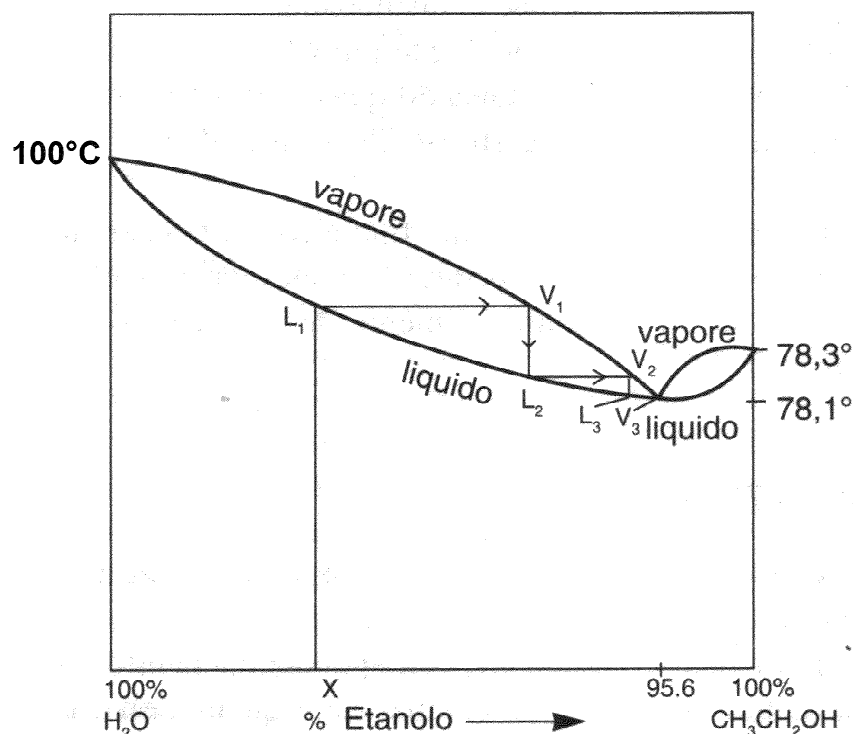
- dalla differenza in punti di eb. (e quindi in tensioni di vapore) fra i due componenti.
- dal numero di piatti teorici.

Più vicini sono i p.eb. delle due sostanze da separare, maggiore è il numero di piatti teorici necessari per avere una buona separazione.

AZEOTROPI

Molte miscele di sostanze organiche non si comportano come soluzioni ideali, grazie a interazioni o repulsioni intermolecolari, ma formano degli azeotropi (in genere azeotropi di minima).

In questi casi solo uno dei due componenti può essere ottenuto in forma pura per distillazione (come frazione di coda). Quale dei due è ottenibile dipende dalla composizione della soluzione.



ALCUNI TIPICI AZEOTROPI DI MINIMA

Acetone (p.eb. 56°C) - Acqua (p.eb. 100°C): 88:12

Etanolo (p.eb. 78,5) - Acqua (p.eb. 100°C): 96:4

Benzene (p.eb. 80°C) - Acqua (p.eb. 100°C) : 91:9

Benzene - Etanolo - Acqua : 74 : 19 : 7

p.eb. 56°C

p.eb. 78°C

p.eb. 69°C

p.eb. 65°C

CROMATOGRAFIA LIQUIDA

LA CROMATOGRAFIA IN GENERALE CONSISTE NELLA SEPARAZIONE DI DUE O PIU' SOSTANZE SFRUTTANDO LA LORO DIVERSA DISTRIBUZIONE IN DUE FASI DI CUI UNA STAZIONARIA ED UNA MOBILE.

Quando la fase mobile è gassosa si parla di **GAS-CROMATOGRAFIA**.

Quando la fase mobile è liquida si parla di **CROMATOGRAFIA LIQUIDA**.

La cromatografia liquida (in particolare quella di adsorbimento) costituisce la metodica più generale per la separazione di sostanze organiche su scala di laboratorio. Non è invece conveniente per separazioni su scala industriale. Tutti i tipi di cromatografia liquida sono inoltre utili a scopo analitico

Cromatografia di adsorbimento:

- La fase stazionaria è costituita da un **gel** su cui la sostanza viene adsorbita grazie ad interazioni di non legame con essa. Il gel viene formato per mescolamento di un opportuno solido con l'eluente.
- Nella cromatografia tradizionale, la fase stazionaria è **polare** (ad es. silice, SiO_2). Le sostanze sono tanto più fortemente adsorbite quanto più sono polari. La fase mobile interagisce sia con la fase stazionaria che con la sostanza, ma le interazioni con la fase stazionaria sono più importanti. Una sostanza è eluita tanto più velocemente quanto **meno è polare** e quanto **più polare** è l'eluente.
- Nella cromatografia "**in fase inversa**" la fase stazionaria è **apolare** e l'andamento è l'esatto contrario: una sostanza è eluita tanto più velocemente quanto **più è polare** e quanto **meno polare** è l'eluente.
- La solubilità nella fase mobile non deve essere un fattore importante: è bene che le sostanze da separare siano tutte almeno un po' solubili nell'eluente
- La separazione è migliore se il gel è finemente impaccato, cioè tanto più piccole sono le particelle del solido usato per formare il gel. Però più il gel è finemente impaccato, maggiori pressioni sono richieste.

*Ordine di adsorbimento su silice
delle sostanze organiche*

Idrocarburi saturi
Alcheni
Areni
Eteri
Aldeidi, chetoni, esteri
Alcoli
Ammidi
Acidi carbossilici
Ammine

polarità
crescente



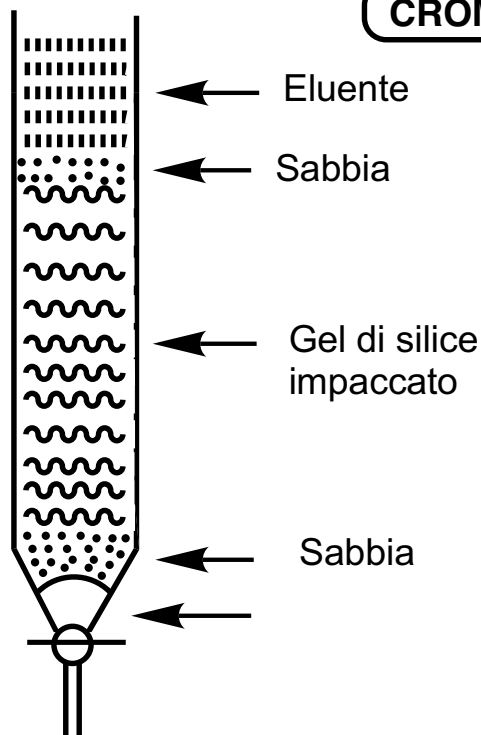
*Alcuni solventi usati nella cromatografia di
adsorbimento su silice in ordine di polarità
(serie eluotropica)*

Etere di Petrolio
Toluene
Diclorometano
Dietil etere
Acetato di Etile
Acetone
2-Propanolo
Etanolo
Metanolo
Acqua

polarità
crescente



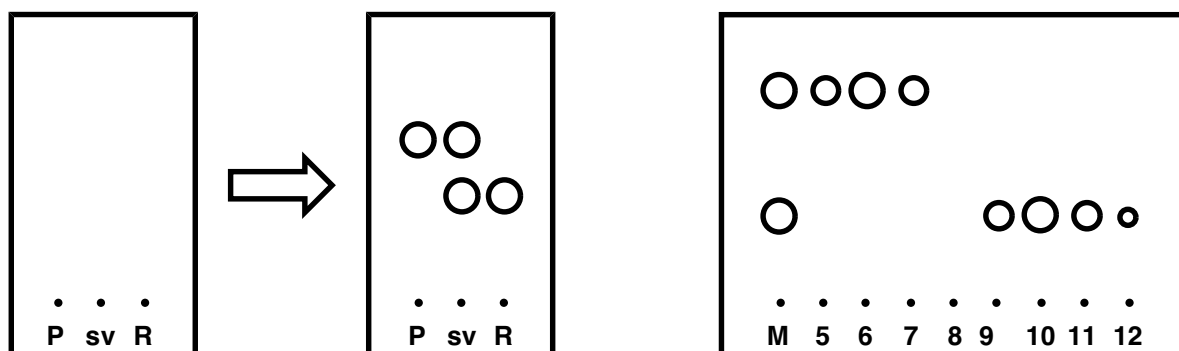
CROMATOGRAFIA SU COLONNA



- Se si fa uso di silice con particelle grosse (200-400 μm), l'eluizione può essere fatta per gravità.
- Se si fa invece uso di silice con particelle medie (40-60 μm) la separazione è migliore, ma l'eluizione per gravità è troppo lenta. Si applica quindi una pressione moderata (2-3 atm). Questa è una tecnica molto usata nei laboratori di chimica organica.
- La cromatografia ad alta pressione (HPLC) utilizza fasi stazionarie con particelle piccole (da 1 a 5 μm) e richiede pressioni molto elevate (fino a 400 atm) e colonne in acciaio. Questa tecnica è molto usata per scopi analitici (o per purificazioni su piccola scala)

FRAZIONI: quando la cromatografia è di tipo preparativo, l'eluato viene raccolto in una serie di **frazioni** (di solito in provette), in modo da separare i vari componenti

CROMATOGRAFIA SU STRATO SOTTILE (TLC)



TLC relativa ad una reazione prima e dopo l'eluizione

TLC relativa ad una cromatografia

P = partenza; sv = sovrapposto; R = reazione; M = miscela

- E' una tecnica molto semplice per l'analisi **qualitativa** di composti organici puri o di miscele.
- E' basata su un principio analogo alla cromatografia su colonna (a parità di fase stazionaria il comportamento delle sostanze è analogo).
- La fase stazionaria è deposta come film sottile su una **lastrina** di vetro.
- La lastrina viene disposta verticalmente in un recipiente chiuso ermeticamente (**camera di eluizione**) (ad es. un barattolo) contenente dell'eluente, che bagna solo la parte inferiore della lastrina (al di sotto della **linea di deposizione**).
- In questo caso la fase mobile si muove dal basso verso l'alto per capillarità. Quando l'eluente raggiunge quasi la cima della lastrina, la si rimuove dalla camera di eluizione e la si **sviluppa** per evidenziare delle **macchie**.
- La TLC è molto utile per seguire l'andamento di una reazione o per controllare il contenuto delle frazioni di una cromatografia su colonna.

SVILUPPO DELLE LASTRINE

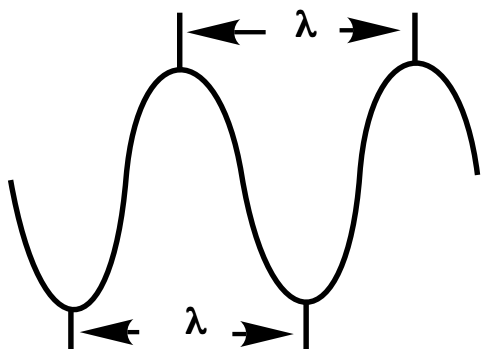
- Se le sostanze sono colorate (caso raro) non è richiesto sviluppo
- Se le sostanze **assorbono alla luce U.V.** ($\lambda = 254 \text{ nm}$), le si osserva tramite una lampada U.V.
Ciò è possibile perché le lastrine contengono un indicatore di fluorescenza, che assorbe la luce U.V. riemmettendo luce visibile. Se è presente una sostanza che assorbe la luce U.V., la sottrae all'indicatore di fluorescenza. Le macchie appaiono quindi scure (viola) su sfondo luminoso.
- Se le sostanze non assorbono all'U.V. si possono utilizzare dei reattivi di sviluppo:
 - Alcuni reattivi sono di carattere piuttosto **generale**, come l'esposizione a vapori di iodio, o il trattamento con appositi reattivi ossidanti (ad es. l' **acido fosfomolibdico** ($20 \text{ MoO}_3 \cdot 2 \text{ H}_3\text{PO}_4 \cdot 48 \text{ H}_2\text{O}$), seguita da riscaldamento)
 - Altri reattivi sono **selettivi** per specifiche classi di composti, come la **ninidrina** per gli amminoacidi o l'**etidio bromuro** per gli acidi nucleici

Le lastrine vanno riprodotte sul quaderno, determinando (**per ogni sostanza**) il **fattore di ritenzione**.

$$R_f \text{ (retention factor)} = \frac{\text{spostamento della sostanza}}{\text{spostamento del fronte del solvente}}$$

ASSORBIMENTO DELLA LUCE UV O VISIBILE DA PARTE DELLE SOSTANZE ORGANICHE

radiazione elettromagnetica



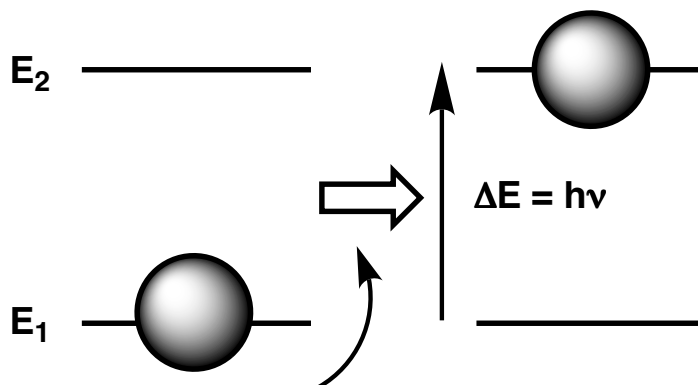
$$\text{FREQUENZA } (\nu) = \frac{c}{\lambda}$$

$$c = \text{velocità della luce} = 3 \cdot 10^8 \text{ m/sec} = 3 \cdot 10^{17} \text{ nm/sec}$$

$$E = h\nu = \frac{hc}{\lambda}$$

$$h = \text{costante di Planck} = 9,532 \cdot 10^{-14} \text{ Kcal} \cdot \text{sec/mole}$$

Una radiazione elettromagnetica è in grado di **eccitare** una sostanza, facendola passare da uno stato energetico a minore energia ad uno a maggiore energia, **purché l'energia connessa alla radiazione sia perfettamente uguale a quella necessaria per la transizione energetica.**

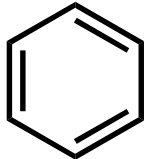


intervento di una radiazione
con frequenza = $\Delta E / h$

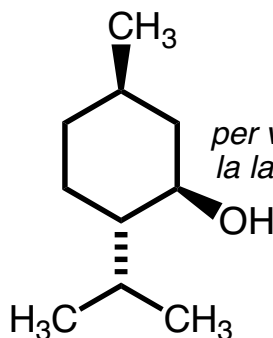
TIPI DI RADIAZIONE ELETTROMAGNETICA

Lunghezza d'onda	Tipo	Frequenza (Hz.)	Energia (Kcal/mole)
$3 \cdot 10^{-4}$ - $3 \cdot 10^{-6}$ nm	raggi cosmici	10^{21} - 10^{23}	10^8 - 10^{10}
$3 \cdot 10^{-1}$ - $3 \cdot 10^{-4}$ nm	raggi gamma	10^{18} - 10^{21}	10^5 - 10^8
0,3-3 nm	raggi X	10^{17} - 10^{18}	10^4 - 10^5
3-200 nm	lontano UV	$1,5 \cdot 10^{15}$ - 10^{17}	$143 \cdot 10^4$
200-400 nm	vicino UV	$7,5 \cdot 10^{14}$-$1,5 \cdot 10^{15}$	71-143
400-750 nm	visibile	$4 \cdot 10^{14}$-$7,5 \cdot 10^{14}$	38-71
750-2500 nm	vicino I.R.	$1,2 \cdot 10^{14}$ - $4 \cdot 10^{14}$	11-38
2,5-16 μ m	normale I.R.	$1,8 \cdot 10^{13}$ - $1,2 \cdot 10^{14}$	1,8-11
16-400 μ m	lontano I.R.	$7,5 \cdot 10^{11}$ - $1,8 \cdot 10^{13}$	0,07-1,8
0,4-100 mm	microonde	$3 \cdot 10^9$ - $7,5 \cdot 10^{11}$	$3 \cdot 10^{-4}$ - $7 \cdot 10^{-2}$
100 mm - metri	onde radio	$-3 \cdot 10^9$	$-3 \cdot 10^{-4}$

Gli assorbimenti nella zona **vicino U.V.-visibile** riguardano **transizioni degli elettroni di legame**. In generale si può dire che gli elettroni π possono subire tali transizioni più facilmente degli elettroni σ . Inoltre, la presenza di più legami insaturi (doppi o tripli) **coniugati** (cioè adiacenti) fa diminuire l'energia della transizione e quindi aumentare la λ di assorbimento

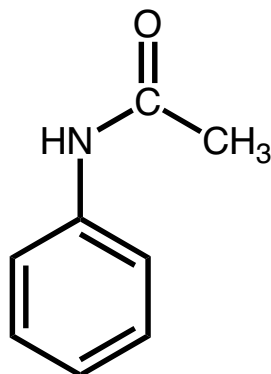
$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$	λ_{max} 165 nm
$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$	217 nm
$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$	268 nm
	255 nm

Quindi: i composti privi di insaturazioni o con una sola insaturazione non assorbono (o assorbono poco) a 254 nm. I composti poliinsaturi con 3 o più insaturazioni (ad es. gli areni) assorbono più o meno intensamente a 254 nm



Mentolo

non assorbe a 254 nm
*per visualizzarlo bisogna sviluppare
la lastrina con acido fosfomolibdico*



N-Fenilacetammide

assorbe a 254 nm

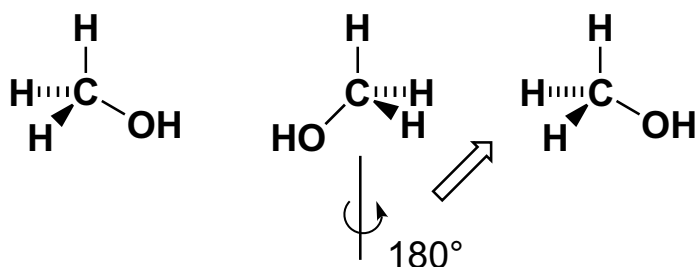
STEREOCHIMICA

STEREoisomeri

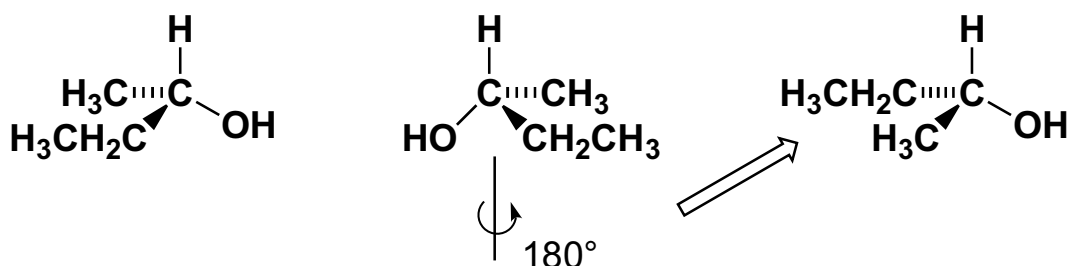
Due stereoisomeri sono sostanze diverse che hanno in comune sia la formula bruta che la formula di costituzione. Cosa li rende diversi allora? **Una differente orientazione tridimensionale dei loro atomi nello spazio**

DIVERSITA' DI DUE SOSTANZE

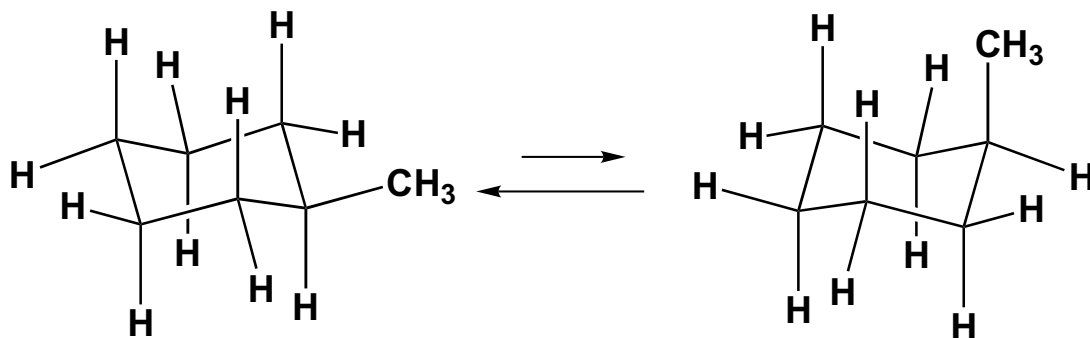
Per capire bene questo concetto dobbiamo per prima cosa capire cosa sono due sostanze diverse: sono due sostanze **non sovrapponibili e non facilmente interconvertibili**.



anche se scritte così sembrano due sostanze diverse, in realtà sono sovrapponibili. Basta ruotare la molecola di destra di 180° lungo l'asse indicato per vederlo



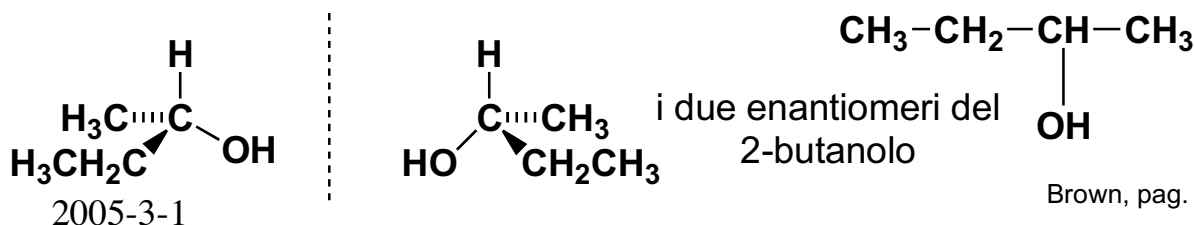
in questo caso nessuna rotazione è in grado di far sovrapporre perfettamente le due strutture



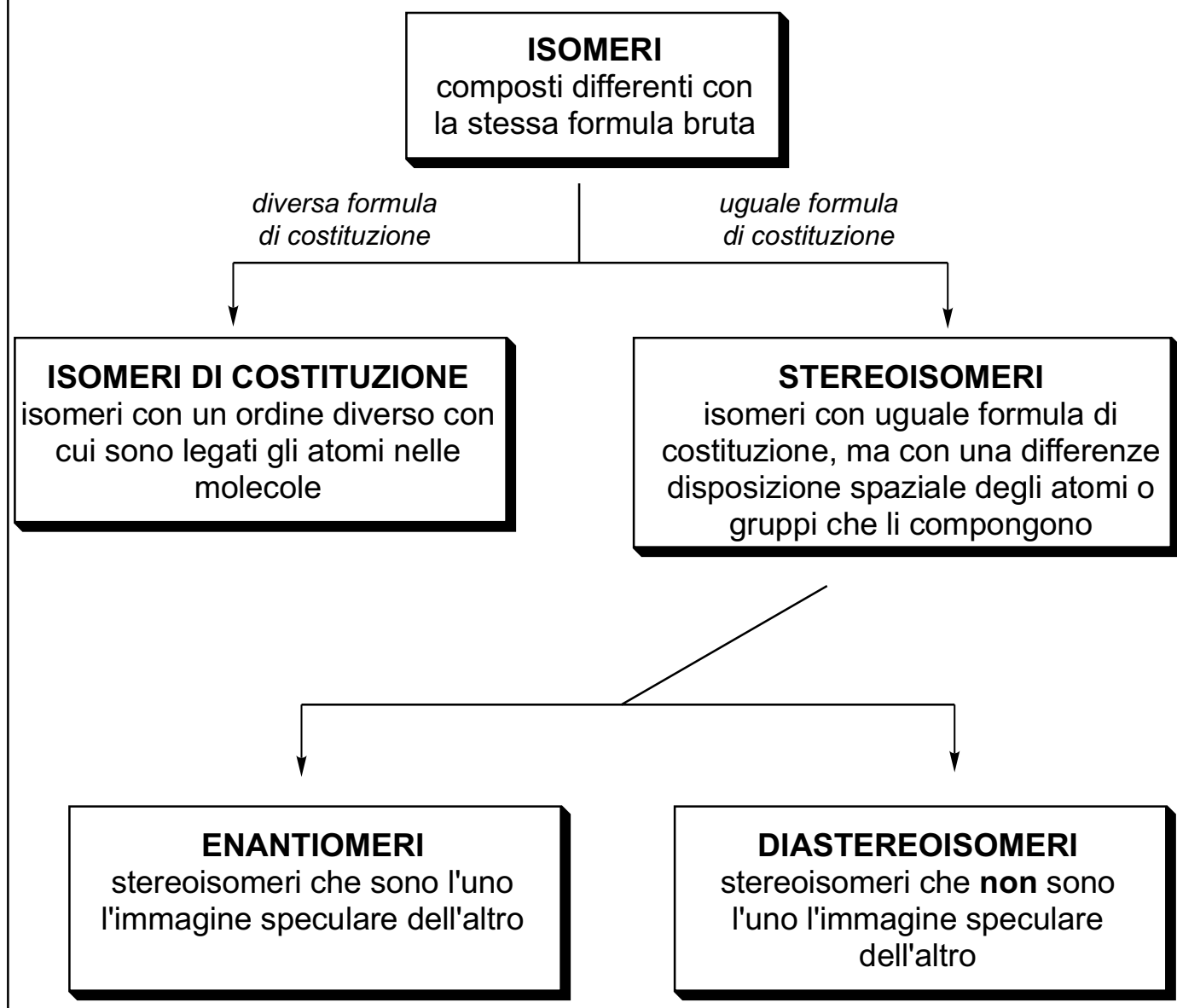
Queste due strutture non sono sovrapponibili, ma si interconvertono velocemente l'una nell'altra. Sono pertanto due **conformeri** e non due composti differenti

ENANTIOMERI E DIASTEREoisomeri

Se due stereoisomeri sono l'uno l'immagine speculare dell'altro sono detti **enantiomeri**. Altrimenti sono detti **diastereoisomeri**.



RIEPILOGO DEI VARI TIPI DI ISOMERI



CHIRALITA'

Qualunque oggetto (e quindi qualunque molecola) ha un'immagine speculare (con l'eccezione dei vampiri).

Alcuni oggetti sono però **identici** (sovrapponibili) alla propria immagine speculare.

Altri oggetti non sono **identici** (sovrapponibili) alla propria immagine speculare.

I primi vengono detti **achirali**

I secondi vengono detti **chirali**

Solo le molecole chirali possono avere un enantiomero.

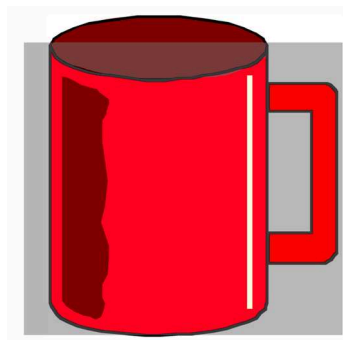
La presenza di **un piano di simmetria** è condizione sufficiente affinché un oggetto (o una molecola) sia achirale.

Tuttavia (anche se non molto frequentemente) vi sono oggetti o molecole achirali prive di un piano di simmetria

Esempi di oggetti achirali

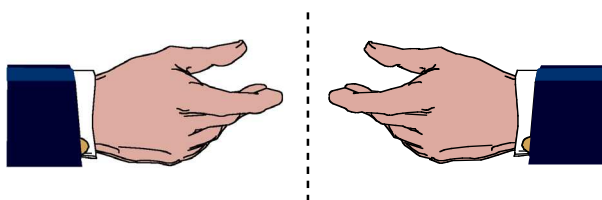


ha infiniti
piani di simmetria



ha un piano di
simmetria

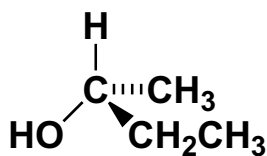
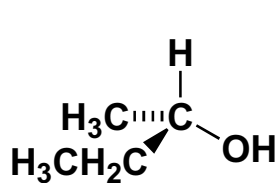
Esempi di oggetti chirali



Ma quando una molecola è chirale?

La più comune causa di chiralità è la presenza di un **centro stereogenico** (o **stereocentro**).

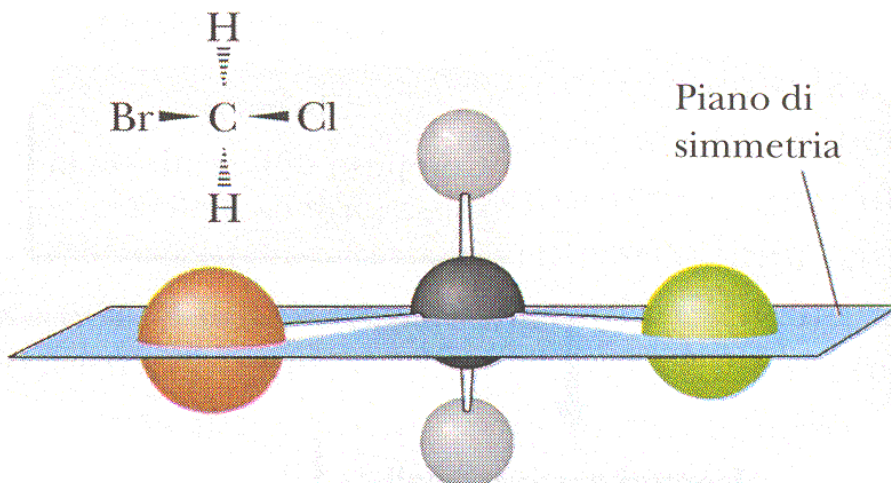
Uno stereocentro è di solito un atomo di carbonio **tetradrico** portante **4** **sostituenti diversi**.



il carbonio in 2 del 2-butanolo è un carbonio stereogenico. Infatti porta 4 sostituenti diversi:

- 1 idrogeno
- 1 gruppo OH
- 1 gruppo CH₃
- 1 gruppo CH₂CH₃

Si noti che basta che 2 dei 4 sostituenti ad un carbonio tetraedrico siano uguali per avere un piano di simmetria



Piano di
simmetria

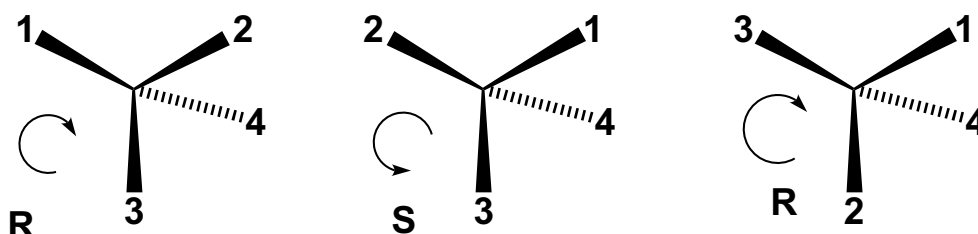
Ad es. nel clorobromometano vi è un piano di simmetria che passa per i due carboni, per l'ossigeno e che biseca i due idrogeni. Il clorobromometano ha un piano di simmetria ed è perciò **achirale**

NOTAZIONI DI CONFIGURAZIONE ASSOLUTA: IL SISTEMA R,S

Due stereoisomeri, avendo la stessa formula di costituzione, avranno lo stesso nome IUPAC. Per distinguerli e designarli in modo univoco è necessario utilizzare una nomenclatura specifica.

Il sistema più razionale ed universalmente accettato è quello di Cahn, Ingold e Prelog.

- A) Dare un ordine di priorità ai 4 gruppi legati allo stereocentro. Si opera secondo queste regole
- 1) Si guarda il primo atomo legato allo stereocentro. Ha maggiore priorità il gruppo con l'atomo con il più alto numero atomico ($H < C < N < O < F < P < S < Cl < Br < I$)
 - 2) In caso di parità, si guardano i set di atomi legati al primo atomo. Ogni set sarà dato da tre atomi. I set vengono messi in ordine inverso di numero atomico e confrontati fino al primo punto di differenza.
 - 3) In caso di ulteriore parità si procede ad esaminare i set di atomi legati al primo membro dei set equivalenti e così via.
 - 4) Un caso speciale è rappresentato dai carboni coinvolti in un doppio o triplo legame. In questo caso il set di atomi legati non ha 3 membri. Per convenzione si "raddoppia" l'atomo legato con doppio legame e si "triplica" quello legato con triplo legame.
- B) Si dispone la molecola in modo che il gruppo con priorità più bassa sia diretto lontano dall'osservatore. I rimanenti tre verranno tutti verso l'osservatore
- C) Si esegue una rotazione per passare dal gruppo 1 al 2 e poi al 3. Se la rotazione è **oraria**, la notazione sarà **R** (*rectus*, destra). Se **antioraria** la notazione sarà **S** (*sinister*, sinistra)



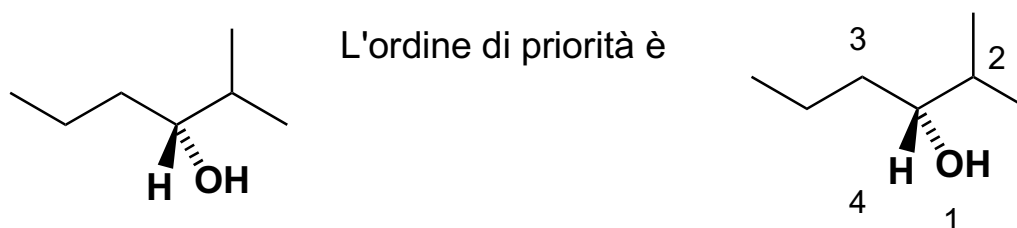
CONFIGURAZIONE

Con il termine **configurazione** si intende la disposizione spaziali dei sostituenti intorno allo stereocentro. Per ogni stereocentro esistono solo 2 configurazioni

IMPORTANTE

- Se si scambiano di posto due sostituenti, la configurazione si inverte.
- Se si eseguono due scambi la configurazione rimane la stessa

Esempi



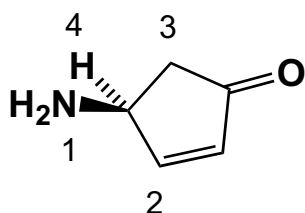
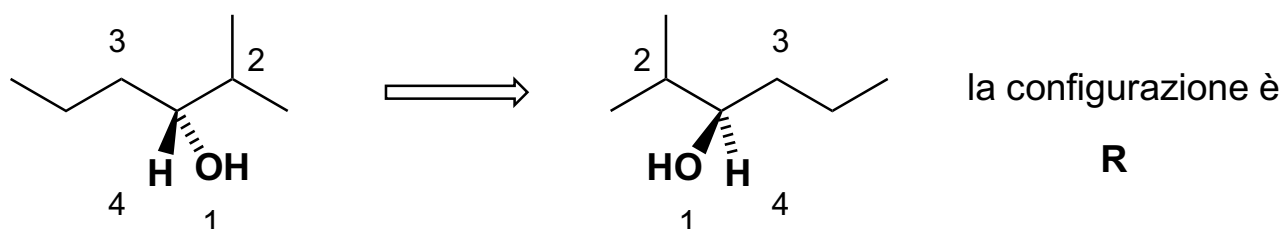
Infatti gli atomi legati allo stereocentro sono: $O > C = C > H$

Per decidere la priorità tra i gruppi 2 e 3 dobbiamo osservare i set di atomi legati al carbonio:

Carbonio di destra: C C H

Carbonio di sinistra: C H H

Stabilita la priorità bisogna ruotare la molecola in modo che l'idrogeno (priorità più bassa) vada dietro:

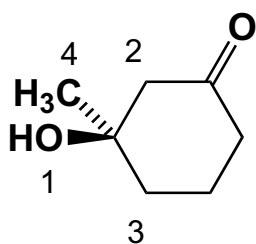


I due set per i carboni legati al centro stereogenico sono

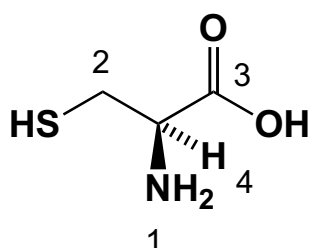
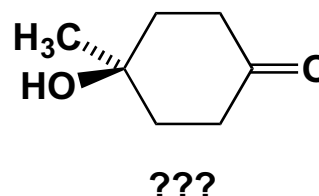
Carbonio in alto: C H H

Carbonio in basso: C C H ← "vince" questo set

la configurazione è **S**



configurazione **R**



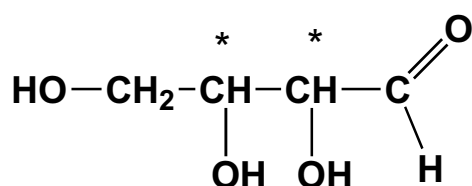
configurazione **R**

I due set per i carboni legati al centro stereogenico sono

Carbonio di destra: O O O

Carbonio di sinistra: S H H ← "vince" questo set

MOLECOLE CON DUE O PIU' CENTRI ASIMMETRICI



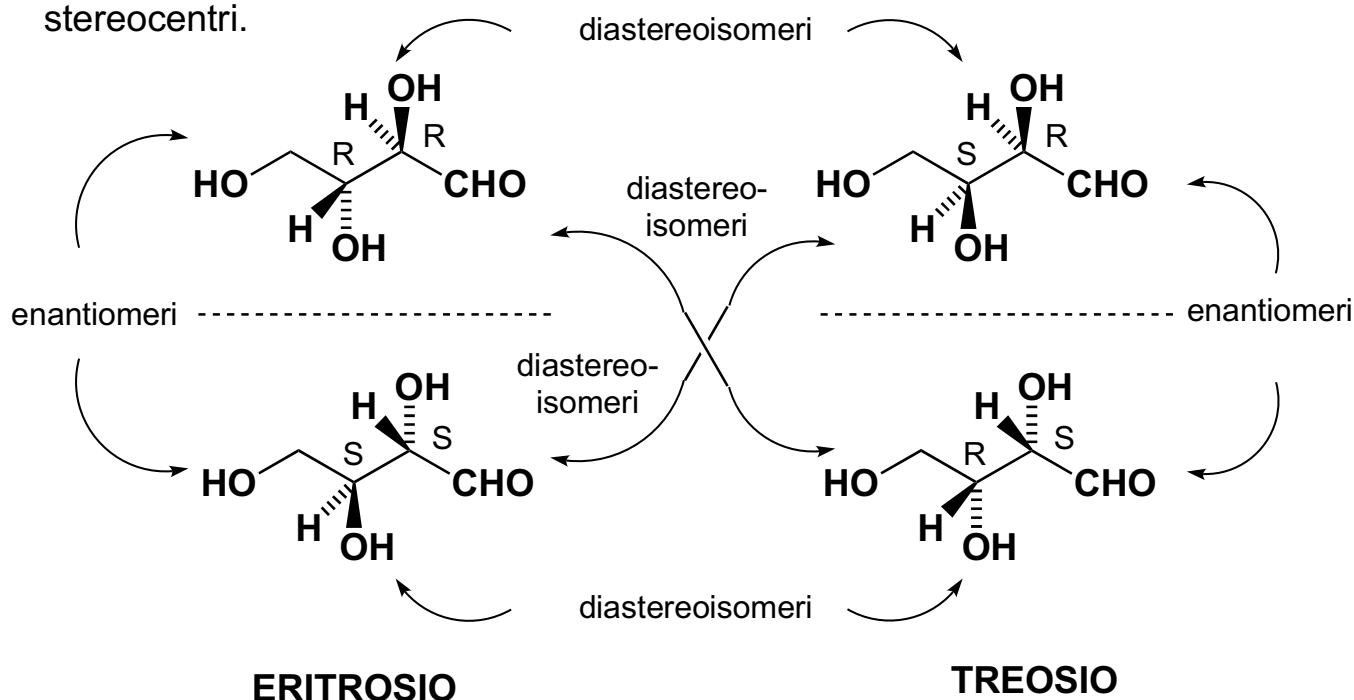
Semplicemente osservando la formula di costituzione possiamo individuare i centri stereogenici, indicati con asterischi.

2,3,4-Triidrossibutanale

Ogni centro stereogenico può avere 2 configurazioni.

Le combinazioni possibili saranno perciò 4: 2R,3R 2R,3S 2S,3R 2S,3S

In generale, il numero degli stereoisomeri è pari a 2^n dove n è il numero di stereocentri.



importante: 2 enantiomeri devono avere tutte le configurazioni opposte!

Il nome IUPAC è lo stesso per tutti e 4 (2,3,4-Triidrossibutanale). Vengono identificati con le notazioni configurazionali.

Queste sostanze hanno però anche un nome usuale, anzi due.

*Quando una sostanza è biologicamente importante, tanto da meritare un nome usuale, è **consuetudine dare lo stesso nome a due enantiomeri**.*

Questo fatto ha una spiegazione logica.

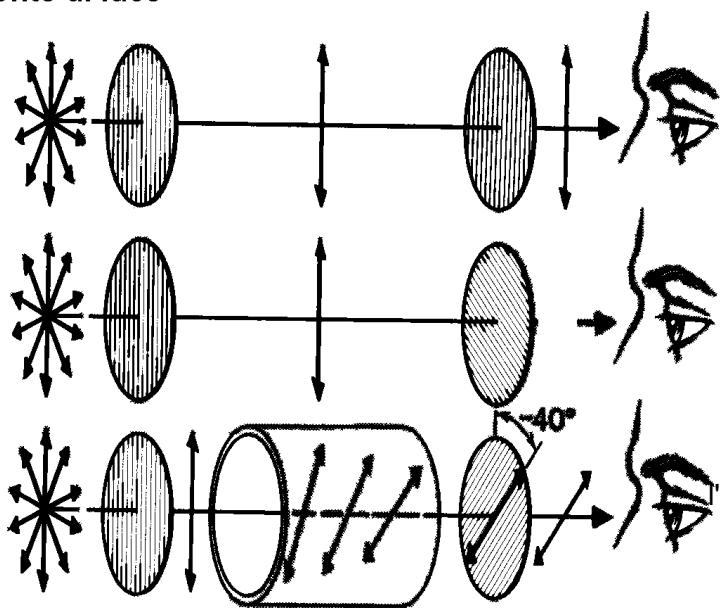
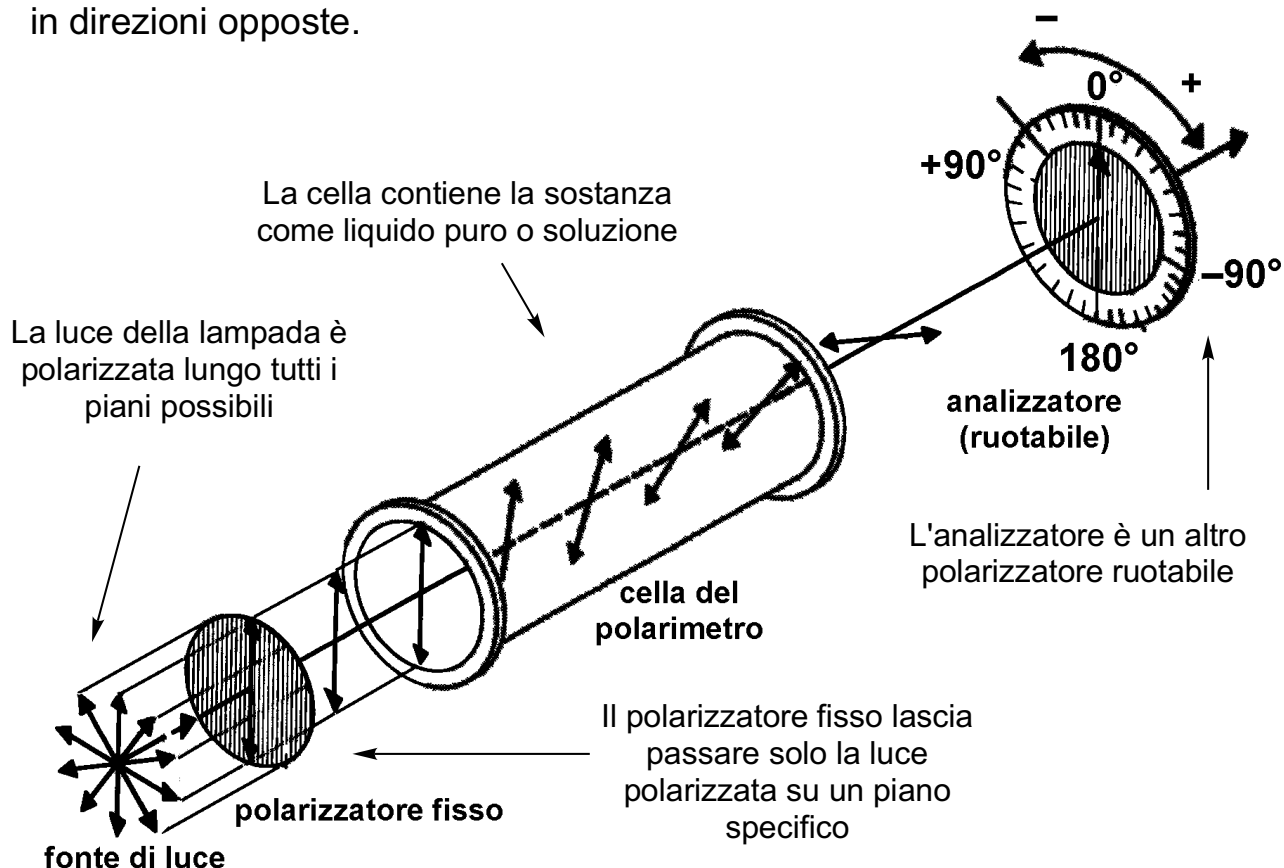
Due **enantiomeri** hanno infatti in comune quasi tutte le **proprietà fisiche**: energia, solubilità, punto di fusione, punto di ebollizione, pK_a , etc. Danno identici **spettri** con le comuni tecniche di analisi strumentale. Hanno identico comportamento cromatografico.

Invece, due **diastereoisomeri** hanno diverse proprietà fisiche

ATTIVITA' OTTICA

Esiste però una proprietà fisica che consente di distinguere due enantiomeri: la **rotazione del piano della luce polarizzata**. Ciascun enantiomero, preso separatamente dall'altro, ha questa proprietà ed è perciò detto **otticamente attivo**.

Due enantiomeri ruotano il piano della luce polarizzata di un angolo identico, ma in direzioni opposte.



nessuna sostanza otticamente attiva
l'analizzatore e il polarizzatore sono paralleli
si osserva il massimo di luminosità

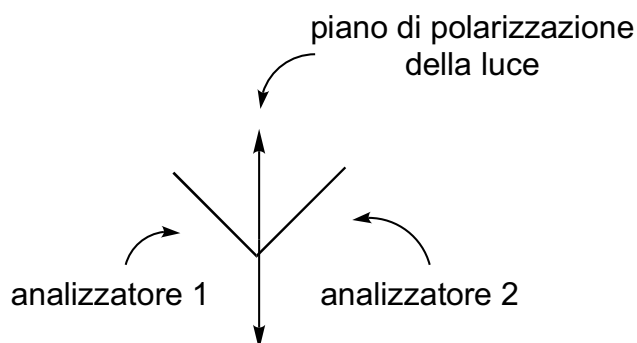
nessuna sostanza otticamente attiva
l'analizzatore e il polarizzatore sono
perpendicolari
si osserva il buio

sostanza otticamente attiva
l'analizzatore viene ruotato in modo da ripristinare la situazione di massima luminosità
(polarimetri automatici)
o di buio (polarimetri manuali)

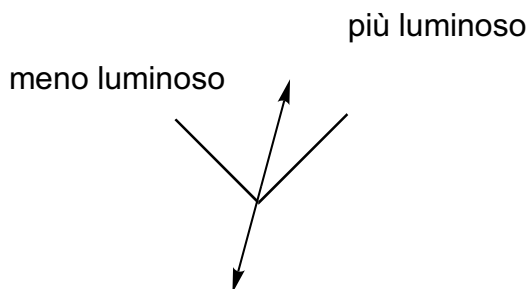
In questo esempio la rotazione necessaria per ripristinare la situazione iniziale è antioraria. Il segno del potere ottico sarà negativo.

POLARIMETRO MANUALE A DOPPIO ANALIZZATORE

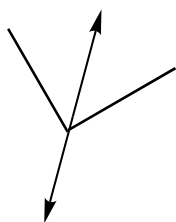
I polarimetri manuali a singolo raggio utilizzano il metodo del minimo passaggio di luce (buio). Per avere maggiore sensibilità sono stati realizzati polarimetri a doppio analizzatore. In essi, grazie ad un opportuno sistema di lenti, il fascio di luce polarizzata, dopo aver attraversato la cella, viene sdoppiato, passando così per due analizzatori, posti a 90° tra di loro. I due analizzatori vengono ruotati insieme, mantenendo fisso l'angolo di 90° tra di loro.



I due analizzatori hanno lo stesso angolo (45°) con il piano di polarizzazione: l'intensità della luce che fuoriesce da essi è identica



La sostanza otticamente attiva ha ruotato il piano di polarizzazione di 15° in senso orario. Ora la luminosità che fuoriesce dai due analizzatori non è più identica

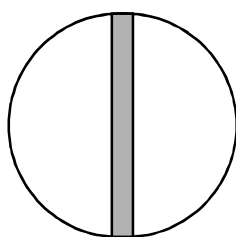


Ruotando gli analizzatori di 15° , la luminosità che fuoriesce da essi torna ad essere uguale

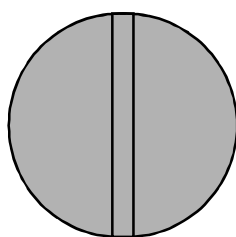
L'angolo di rotazione del piano della luce polarizzata a di una sostanza chirale enantiomericamente pura dipende da:

1. La lunghezza d'onda della radiazione luminosa impiegata.
2. Il solvente utilizzato.
3. La temperatura.
4. La concentrazione del campione (vi è una relazione di proporzionalità diretta).
5. La lunghezza della cella che contiene il campione (vi è una relazione di proporzionalità diretta).

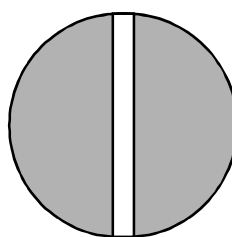
immagine a due semicampi visibile nel polarimetro



regolazione sbagliata



regolazione esatta



regolazione sbagliata

per maggiore chiarezza, nel polarimetro Zeiss, la luce che fuoriesce dai due analizzatori viene visualizzata in un campo interno ed in un campo esterno

La rotazione che viene determinata sperimentalmente al polarimetro è detta **rotazione osservata** (espressa in gradi).

Per una maggiore uniformità è utile:

- Indicare le variabili non proporzionali (λ , Temp., solvente)
- Trasformare la **rotazione osservata** in una grandezza indipendente dalla concentrazione e dalla lunghezza della cella

ROTAZIONE SPECIFICA $[\alpha]_{\lambda}^t$

⇒ dipende dalla lunghezza d'onda, dal solvente, dalla temperatura

⇒ non dipende dalla concentrazione e dalla lunghezza della cella

Caso di un liquido puro:

Ad una data λ ed a una data T, è $[\alpha] = \frac{\alpha}{d \cdot l}$

dove l = lunghezza della cella in dm d = densità del liquido

Ad esempio per l'(*S*)-2-Butanolo si ha

Temperatura di misura

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +13,9 \text{ (liquido puro)}$$

Lunghezza d'onda

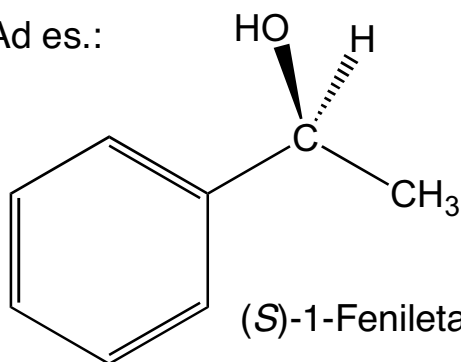
D = riga D del sodio = 589 nm

Caso di una soluzione:

In questo caso, ad una data T e a una data λ , è

$$[\alpha] = \frac{\alpha \cdot 100}{c \cdot l} \quad \text{dove } c = \text{concentr. in g / 100 ml} \\ l = \text{lunghezza cella in dm}$$

Ad es.:



α misurato = $-1,07^\circ$

l cella = 1 dm

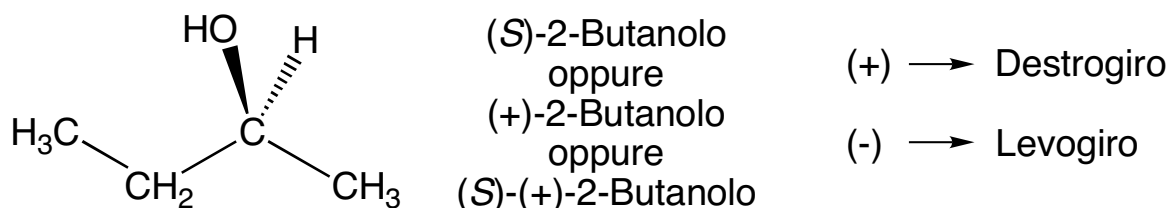
$c = 2.5$ (= 2.5 g / 100 ml)

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -42,8 \text{ (c 2.5, etanolo)}$$

Quando si misura un potere ottico rotatorio in soluzione, è essenziale determinare con precisione la concentrazione, facendo uso di bilancia di precisione (analitica) e matracci volumetrici tarati (pipette graduate, siringhe, etc. non sono sufficientemente precise).

Due enantiomeri hanno rotazioni specifiche **identiche come valore assoluto**, ma **di segno opposto**.

Oltre che con le notazioni (*R*) ed (*S*), due enantiomeri possono essere identificati tramite il segno del potere ottico rotatorio.



Importante differenza

- La notazione *R/S* necessita di conoscere la struttura, ma può essere stabilita semplicemente guardando la rappresentazione spaziale della molecola (senza condurre esperimenti)
- La notazione (+)/(–) non necessita di conoscere la struttura e viene stabilita sperimentalmente

Non esiste alcuna relazione tra i due tipi di notazione: non è possibile dedurre la configurazione *R/S* dal segno del potere ottico rotatorio

MISCELE DI ENANTIOMERI

Cosa succede se ho una miscela di due enantiomeri? Si possono presentare due casi:

A) I due enantiomeri sono presenti in uguale quantità

*In tal caso si dice che si ha una **miscela racemica**. La rotazione specifica sarà = 0, come per una sostanza achirale:*

Una miscela racemica ha in generale le stesse proprietà fisiche dei singoli enantiomeri. Oltre al potere ottico rotatorio, un'altra eccezione è costituita dal punto di fusione. Una miscela racemica può avere p.f. più alto o più basso rispetto ai singoli enantiomeri.

B) I due enantiomeri sono presenti in diverse quantità

In tal caso la miscela è ancora otticamente attiva, ma il potere ottico rotatorio specifico sarà più basso, in valore assoluto, rispetto a quello di un enantiomero puro. Dal potere ottico rotatorio specifico è possibile ricavare la proporzione dei due enantiomeri.

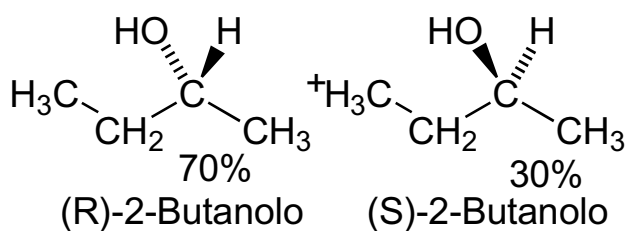
$$\text{P.O.} = \left| \frac{[\alpha]_{\text{osservato}}}{[\alpha]_{\text{enant. puro}}} \right| = \text{e.e.} = \frac{[A] - [B]}{[A] + [B]}$$

dove A è l'enantiomero più abbondante e B è quello meno abbondante

$$\% A = \frac{1 + \text{ee}}{2} \cdot 100 = \frac{1 + \text{P.O.}}{2} \cdot 100$$

P.O. = purezza ottica
e.e. = eccesso enantiomerico

esempio



$$[\alpha]_D^{20}(\text{mix}) = -5,56^\circ$$

$$[-13,9(0,7) + 13,9(0,3)]$$

$$[\alpha]_D^{20} = -13,9^\circ \quad [\alpha]_D^{20} = +13,9^\circ$$

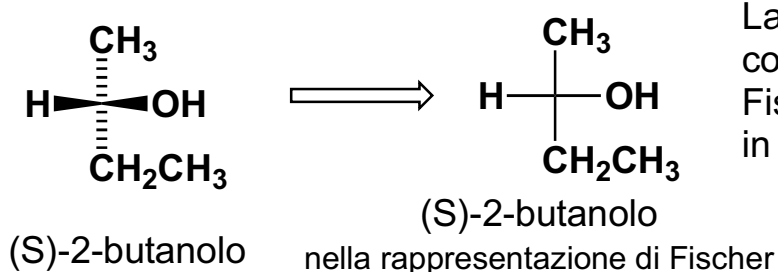
$$\text{e.e.} = \text{P.O.} = \left| \frac{[\alpha]_{\text{osservato}}}{[\alpha]_{\text{enant. puro}}} \right| = \frac{5,56}{13,9} = 0,40 \quad (40\%)$$

$$\% R = \frac{1 + \text{ee}}{2} \cdot 100 = 70\%$$

PROIEZIONI DI FISCHER

E' una convenzione per rappresentare molecole chirali, utile soprattutto per sostanze acicliche con vari centri stereogenici (come i carboidrati)

Bisogna orientare lo stereocentro in modo che due legami siano **verticali e diretti lontano dall'osservatore** e due legami siano **orizzontali e diretti verso l'osservatore**

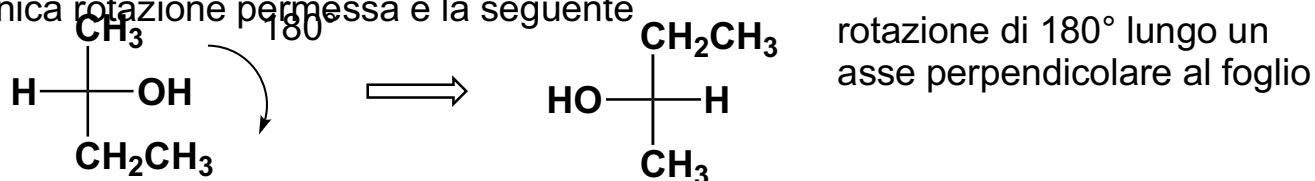


La determinazione della configurazione R/S partendo dalle Fischer è più difficile. Ci viene però in aiuto una regoletta

- Stabilire l'ordine di priorità dei sostituenti.
- Passare da 1 a 2 a 3 e determinare, dal verso di rotazione, una notazione R o S
- Se il sostituito a priorità minore (4) è sulla linea verticale, la configurazione coincide con quella ottenuta in b). Altrimenti è opposta.

ATTENZIONE: le proiezioni di Fischer non possono essere ruotate arbitrariamente.

L'unica rotazione permessa è la seguente



Invece, rotazioni di 90°, o di 180° lungo gli altri due assi, porterebbero i legami orizzontali dietro e quelli verticali davanti

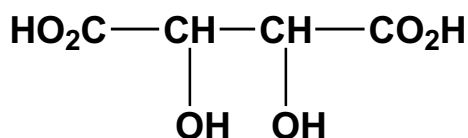
CENTRI STEREOGENICI EQUIVALENTI

Esiste un caso in cui l'equazione:

$$n^{\circ} \text{ stereoisomeri} = 2^n \quad (n = \text{numero di stereocentri})$$

non è rispettata.

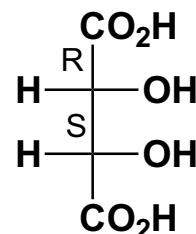
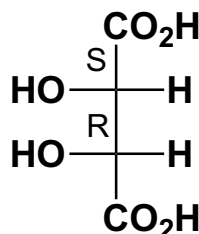
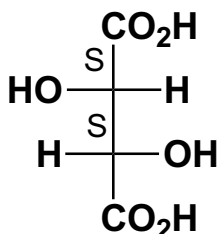
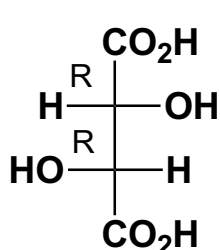
Ciò si verifica quando due stereocentri sono **equivalenti**, ovvero quando i 4 sostituenti diversi legati a ciascuno di essi sono gli stessi



formula di costituzione
dell'acido tartarico

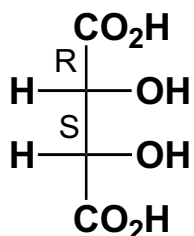
(ac. 2,3-diidrossibutandioico)

disegniamo nelle proiezioni di Fischer i 4 stereoisomeri teorici



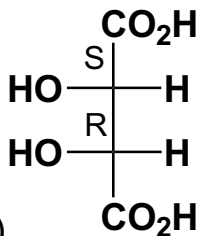
Le ultime due strutture sono speculari, ma sono anche sovrapponibili!

c'è in effetti un piano di simmetria

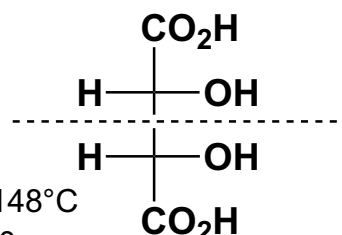


180°

(rotazione
permessa)

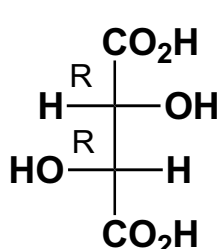


p.f. = 146-148°C
[α]_D = 0

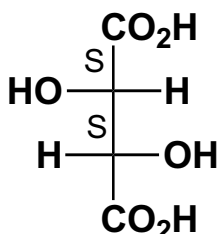


Questo stereoisomero, achirale, è detto **composto meso**.

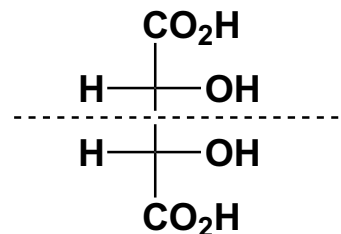
L'acido tartarico ha quindi solo 3 stereoisomeri (anziché 4): una coppia di enantiomeri ed il composto meso, che è diastereoisomero degli altri due



Acido (+)-tartarico
p.f. = 171-174°C
[α]_D = +12.7



Acido (–)-tartarico
p.f. = 171-174°C
[α]_D = –12.7



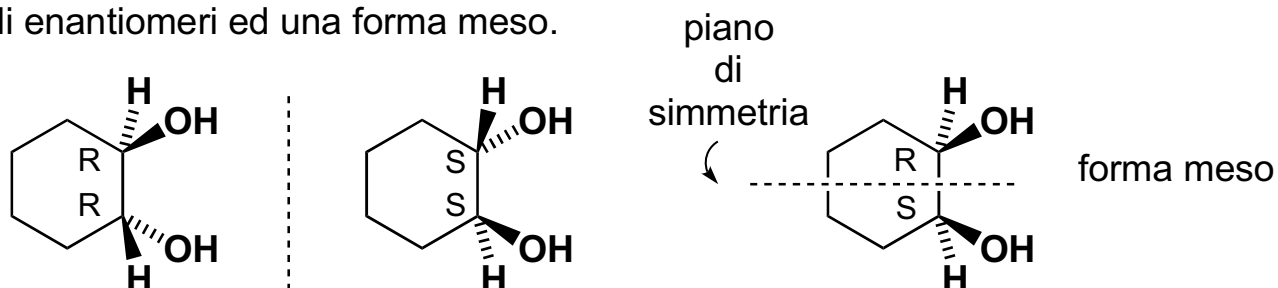
Acido meso-tartarico
p.f. = 146-148°C
[α]_D = 0

Dei tre, il composto naturale è l'acido (+) tartarico, che si forma nelle botti o nelle bottiglie di vino ed è presente nel tartaro dei denti.

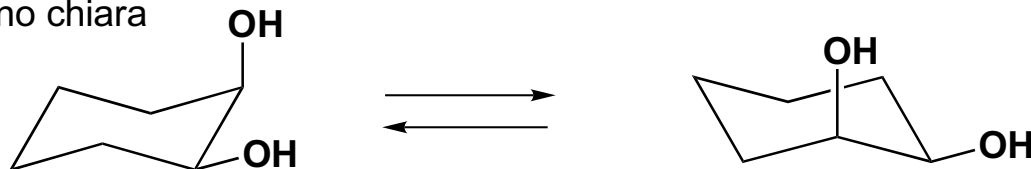
MOLECOLE CICLICHE CON PIU' STEREOCENTRI

Caso dell'1,2-cicloesandiolo

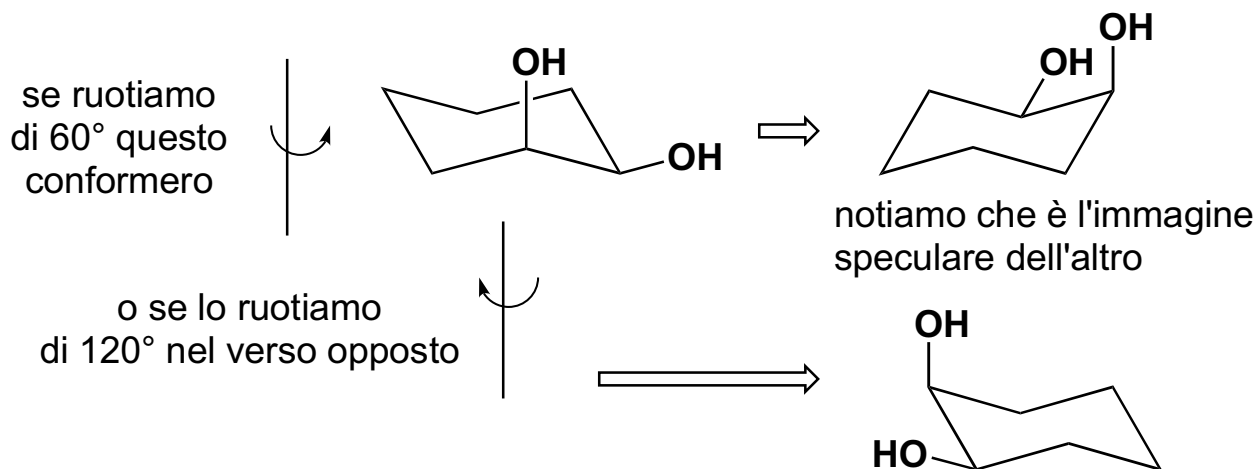
anche qui abbiamo due centri stereogenici equivalenti. Avremo quindi una coppia di enantiomeri ed una forma meso.



Se però osserviamo le conformazioni a sedia, la situazione appare a prima vista meno chiara

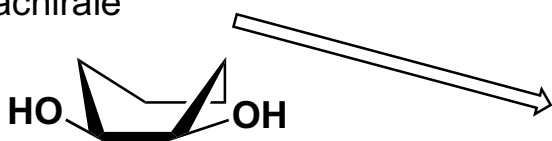


Entrambe le due conformazioni della forma meso non hanno piani di simmetria e sono perciò chirali,.....**ma**.....



Quindi: i due conformeri sono immagini speculari non sovrapponibili (enantiomeri), ma **si interconvertono molto velocemente** ed hanno la stessa energia (cioè sono equimolari all'equilibrio). Pertanto la forma meso è otticamente inattiva.

In conclusione: basta che l'equilibrio conformazionale comprenda almeno un conformero in cui è presente un piano di simmetria, affinché la molecola sia achirale



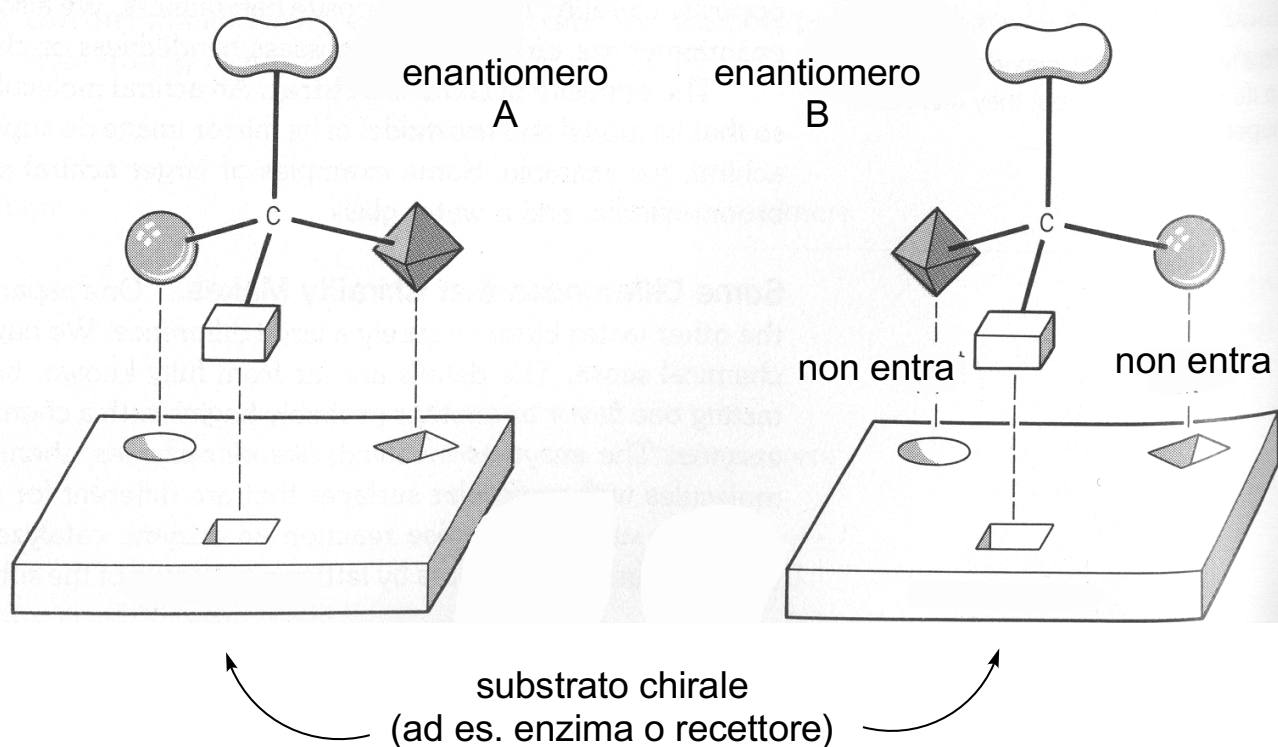
Quando si ha a che fare con composti ciclici, è meglio, dal punto di vista stereochimico, lavorare sulle proiezioni planari.

PROPRIETA' CHIMICHE DI ENANTIOMERI

Due **diastereoisomeri** hanno energie diverse e strutture non speculari. Pertanto interagiscono in modo differente con altre sostanze e presentano perciò **differente reattività**.

Per gli **enantiomeri** è necessario fare una distinzione:

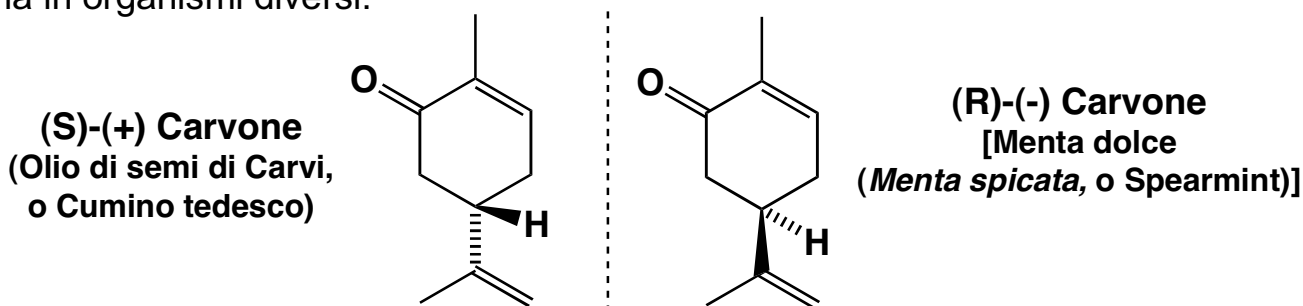
- due enantiomeri **interagiscono esattamente nello stesso modo con le sostanze achirali**
- due enantiomeri **interagiscono in modo differente con le sostanze chirali**

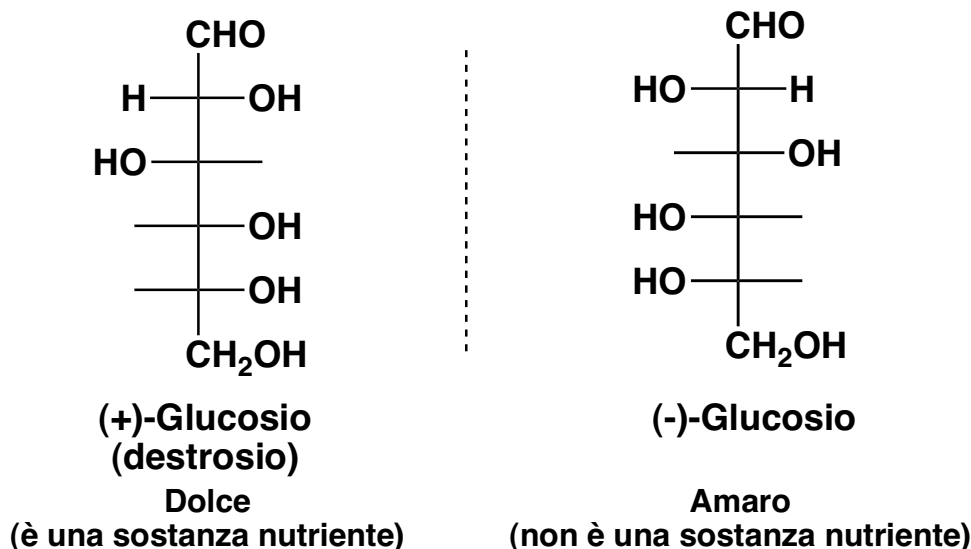


Quindi due enantiomeri presenteranno la stessa reattività con i comuni reagenti di laboratorio (che sono in genere achirali), ma reagiranno in modo differente (anche **molto** differente) con catalizzatori biologici come gli enzimi.

Allo stesso modo due enantiomeri non verranno distinti dalle comuni tecniche analitiche di laboratorio, ma verranno distinti molto bene dai recettori biologici (ad es. quelli dell'olfatto e del gusto, le antenne degli insetti, etc.)

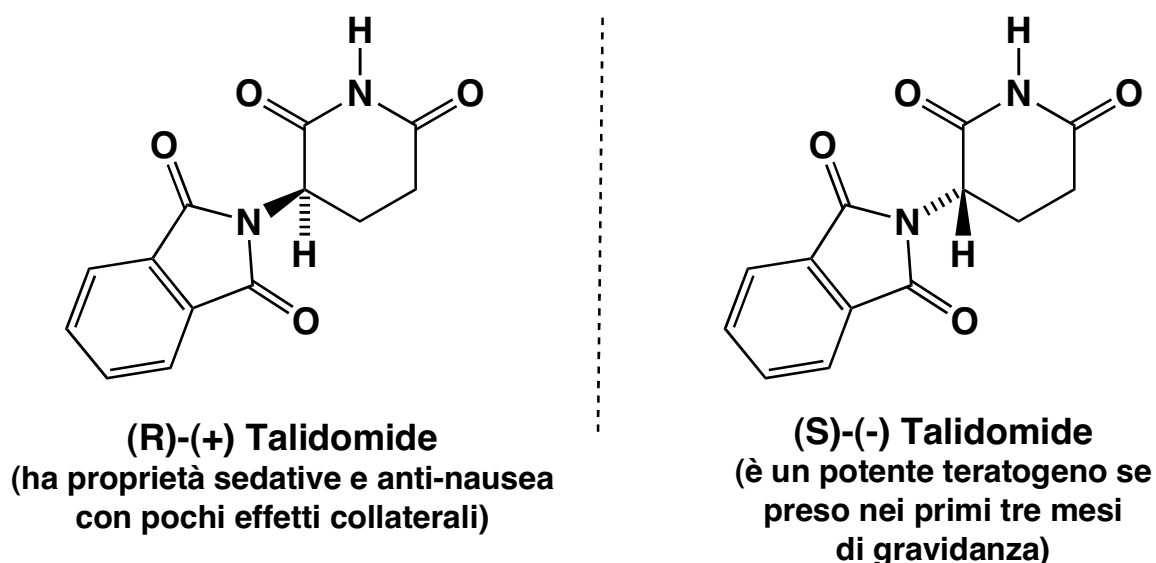
In natura le sostanze chirali sono quasi sempre presenti in forma enantiomericamente pura. Talvolta si trovano in natura entrambi gli enantiomeri, ma in organismi diversi:





FARMACI CHIRALI

Quando un farmaco è chirale, i suoi due enantiomeri possono avere attività molto differente. Pertanto, non solo devono essere messi in commercio in forma **enantiomericamente pura**, ma si deve evitare la presenza anche di solo tracce dell'enantiomero indesiderato.



Alcuni farmaci sono prodotti naturali e vengono quindi ricavati già in forma enantiomericamente pura per estrazione o per produzione microbiologica. In molti altri casi, però, i farmaci chirali non sono naturali e non sono ottenibili per via microbiologica.

La sintesi di farmaci (o loro intermedi) enantiomericamente puri costituisce pertanto un campo di ricerca molto importante, in cui le biotecnologie industriali rivestono un ruolo sempre più rilevante.

Gli enantiomeri puri possono essere ottenuti per **sintesi asimmetrica** o mediante **risoluzione**

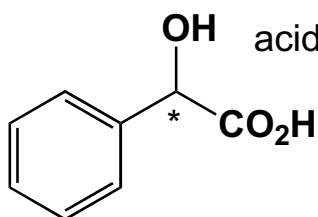
RISOLUZIONE MEDIANTE SALI DIASTEREOISOMERICI

Due enantiomeri hanno uguali proprietà fisiche e non possono essere separati per cristallizzazione, distillazione o cromatografia.

Al contrario due diastereoisomeri possono essere separati per cristallizzazione, distillazione o cromatografia.

La **risoluzione classica** consiste nel trasformare una coppia di enantiomeri in una coppia di diastereoisomeri, per reazione con un **agente risolvente**, cioè una sostanza enantiomericamente pura (in genere una sostanza naturale di basso costo).

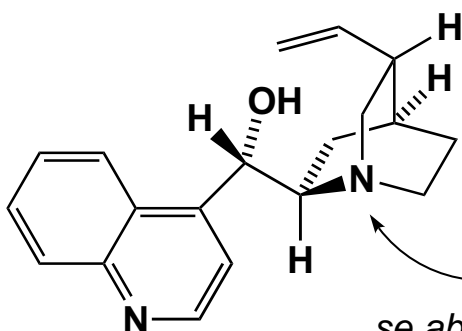
La reazione chimica più semplice da realizzare è una reazione acido-base



acido 2-fenil-2-idrossiacetico
(acido mandelico)

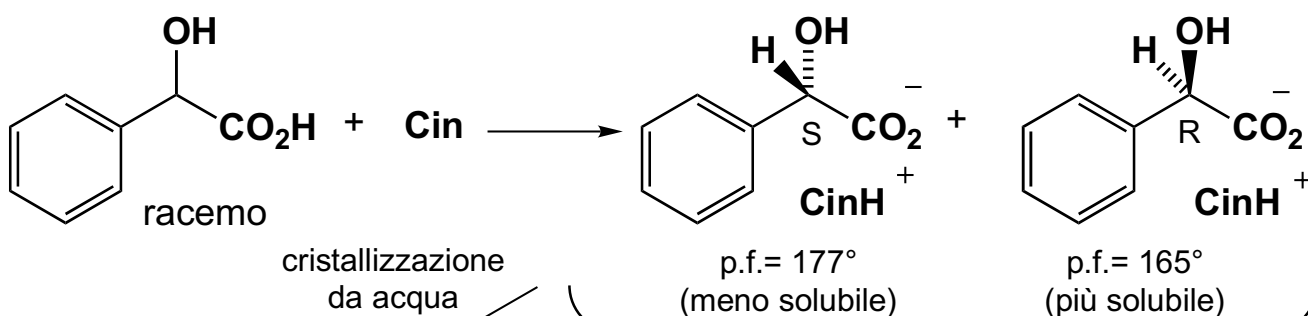
- ha un centro stereogenico
- ha proprietà acide come tutti gli acidi carbossilici ($pK_a =$ circa 5)

Se posto a reagire con un'ammina (pK_a dell'acido coniug. = circa 10) darà una reazione acido-base completamente spostata a destra. Con un'ammina chirale otterremo due **sali diastereoisomerici**.



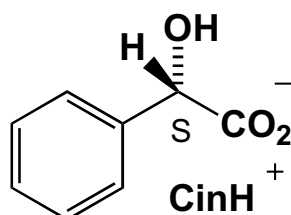
(+)-Cinconina
una sostanza naturale
Ha 4 centri asimmetrici
E' stereoisomericamente pura
E' un'ammina terziaria

*se abbreviamo la cinconina con **cin***

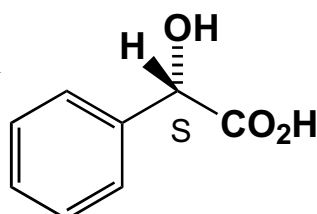


cristallizzazione
da acqua

sono diastereoisomeri: infatti solo 1 dei 5
stereocentri è invertito



acidificazione
con HCl
(pH < 3)



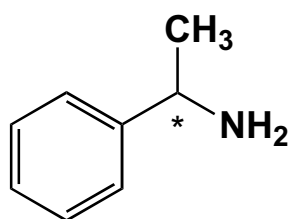
+ $\text{CinH}^+ \text{Cl}^-$
solubile in H_2O

estrazione

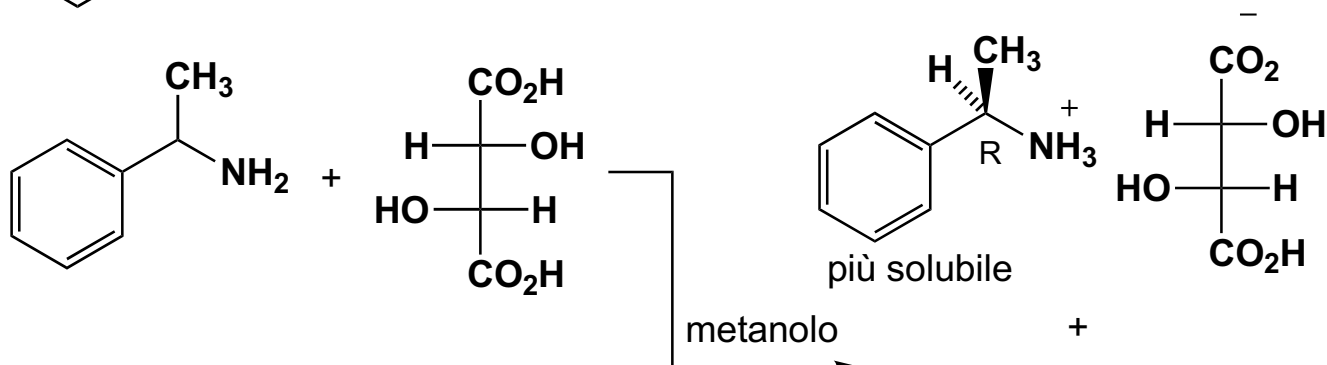
solubile in Et_2O

**acido (S)-(-)-
mandelico
puro**

RISOLUZIONE DELL' α -METILBENZILAMMINA

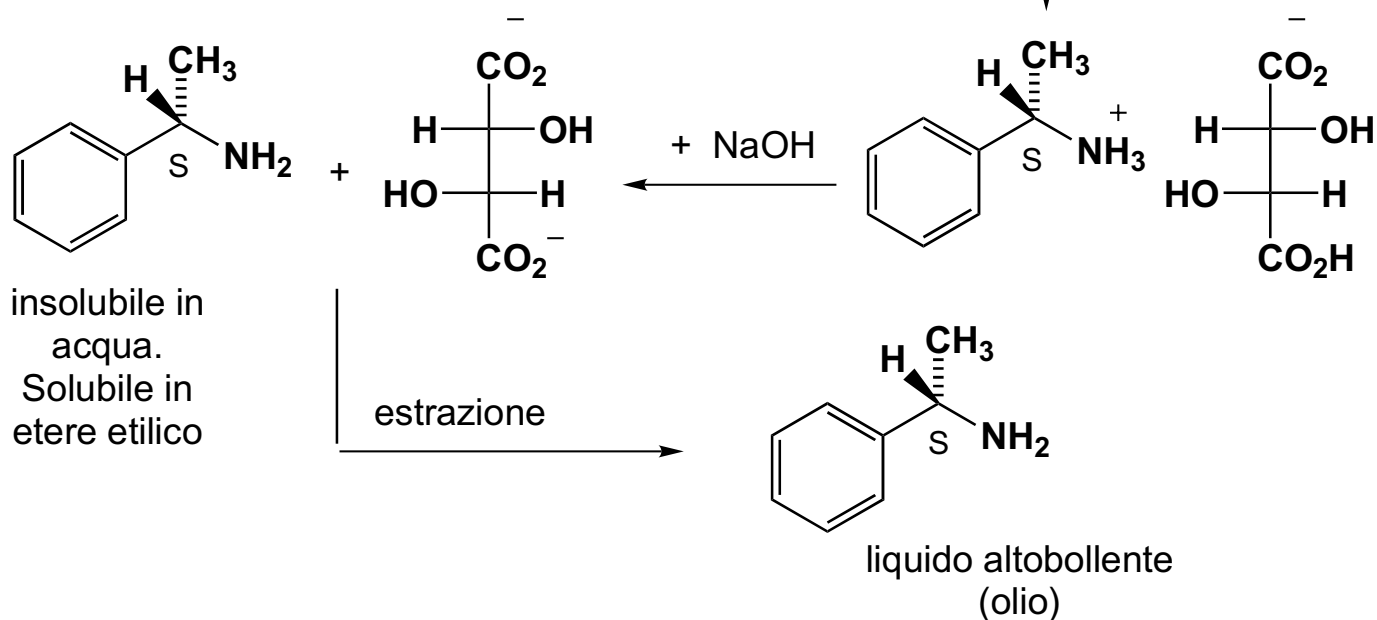


In questo caso faremo uso di un acido carbossilico chirale enantiomericamente puro, l'acido (+)-tartarico

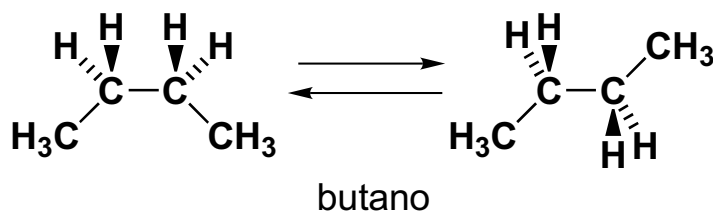


Note

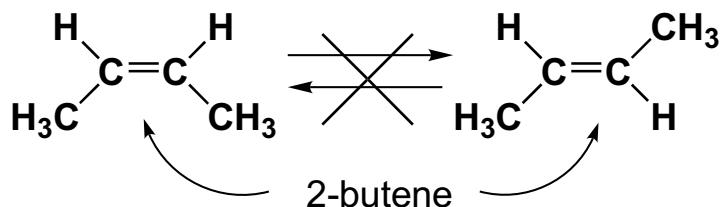
- A) Bisogna usare una stechiometria 1:1. Usando 2 equivalenti di ammina la situazione si complica: si possono formare ben tre sali doppi
- B) Per recuperare l'ammina risolta, bisogna impiegare almeno 2 equivalenti di NaOH. Il primo equivalente reagisce infatti con il secondo gruppo carbossilico dell'acido tartarico



ISOMERIA E/Z (cis/trans) NEGLI ALCENI



queste due strutture non sono stereoisomeri, ma **conformeri**. Infatti la rotazione intorno ad un legame singolo ha una bassa barriera energetica ed avviene quindi molto rapidamente anche a basse temperature



in questo caso si tratta invece di **stereoisomeri**. Infatti la barriera energetica per la rotazione di un doppio legame è molto alta (si deve rompere il legame π). Pertanto la rotazione è impedita anche ad alte temperature

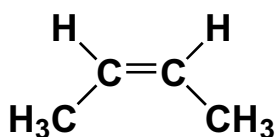
I due stereoisomeri del 2-butene non sono chiaramente speculari. Si tratta pertanto di due **diastereoisomeri**. Sono entrambi achirali. Infatti non vi sono centri stereogenici ed è presente in essi un piano di simmetria.

REQUISITI PER L'ESISTENZA DI ISOMERIA E/Z

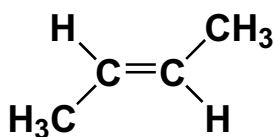
Esistono 2 possibili configurazioni quando **ciascuno dei due atomi di C che formano il doppio legame porta due sostituenti diversi**.

NOTAZIONI DI CONFIGURAZIONE

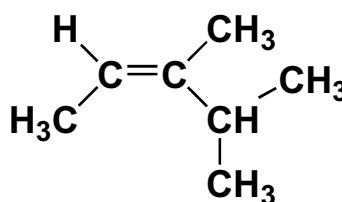
- Si mette in ordine di priorità ciascuna coppia di sostituenti legati ai due carboni del doppio legame. Le regole di priorità sono le stesse delle notazioni R/S.
- Se i due sostituenti a maggiore priorità sono dalla stessa parte, la notazione è **Z** (dal tedesco *zusammen*). Se sono da parti opposte è **E** (dal tedesco *entgegen*).



Z-2-butene



E-2-butene



Z-3,4-dimetil-2-pentene

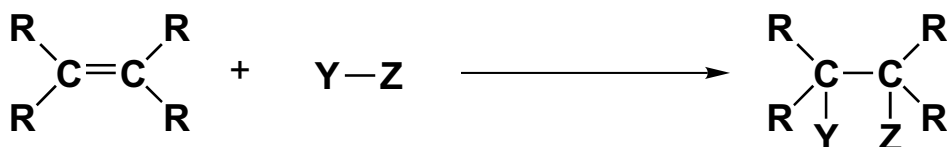
In casi particolari, i diastereoisomeri **Z** sono anche detti *cis*. I diastereoisomeri **E** sono detti *trans*.

In generale gli stereoisomeri **E** sono più stabili degli **Z**. Infatti negli **Z** sono presenti maggiori **interazioni steriche**. Le interazioni steriche sono interazioni di non legame destabilizzanti dovute ad un'eccessiva vicinanza delle nuvole elettroniche degli atomi.

REAZIONI DEI DOPPI LEGAMI C=C

I legami π sono più facili da rompere dei legami σ . Pertanto gli alcheni sono più reattivi degli alcani.

Le reazioni più tipiche degli alcheni sono reazioni di **addizione**:



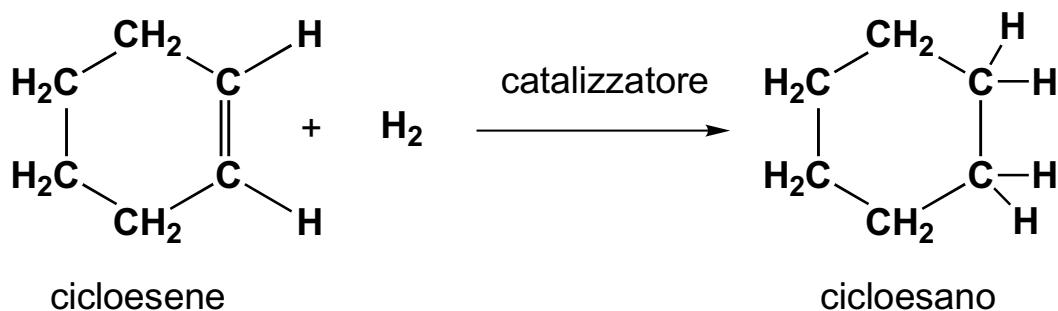
Una molecola Y-Z si **addiziona** al doppio legame. I due elettroni del legame π servono a formare 2 nuovi legami σ con gli atomi o gruppi Y e Z.

Le due principali reazioni di addizione al doppio legame C=C negli alcheni sono:

Idrogenazione catalitica
Addizione "elettrofila"

IDROGENAZIONE CATALITICA

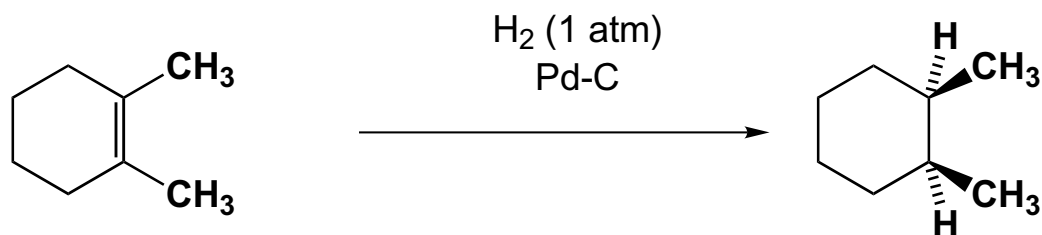
Gli alcheni reagiscono con idrogeno molecolare a dare i corrispondenti alcani



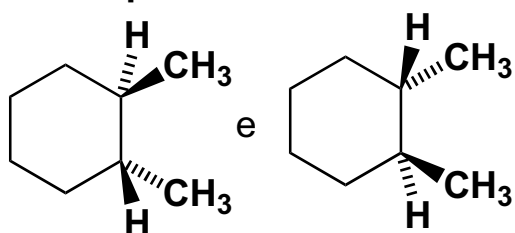
L'equilibrio è spostato completamente verso destra, ma la reazione avviene solo in presenza di un opportuno catalizzatore.

I catalizzatori sono metalli di transizione (ad esempio Pd) finemente dispersi (al 5%-10%) su un supporto solido (di solito carbone).

La reazione viene condotta in atmosfera di idrogeno e può essere ulteriormente accelerata aumentando la pressione di idrogeno.



I due atomi di idrogeno entrano dalla stessa parte. La reazione è **stereospecifica**.



non si formano per nulla

ADDIZIONI ELETTROFILE AI DOPPI LEGAMI

Meccanismo di reazione: è la descrizione della sequenza di **stadi** che portano dai substrati ai prodotti. In ogni stadio si rompono o formano dei legami σ . Quindi avvengono necessariamente degli **spostamenti di elettroni**.

La maggioranza delle reazioni organiche avviene attraverso **meccanismi** che prevedono esclusivamente **spostamenti simultanei di coppie di elettroni**. Gli spostamenti di coppie di elettroni vengono indicati con **freccie ricurve a doppia punta**.

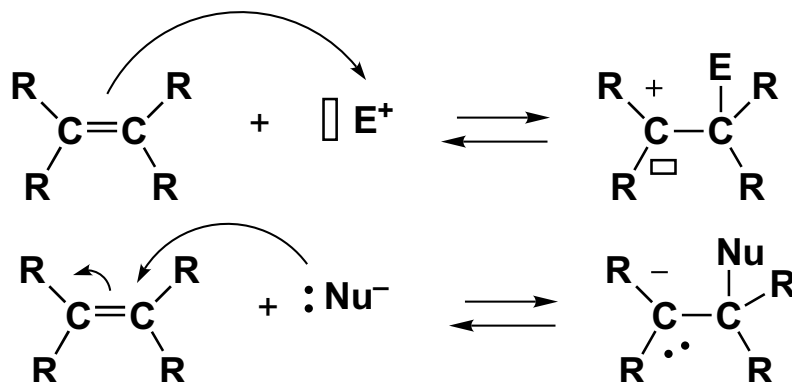
Nota: non sempre gli spostamenti elettronici portano a rottura-formazione di legami σ . Quando si hanno solo rotture-formazioni di legami π non si ha una vera reazione. Diverse strutture differenziate in tal modo sono semplicemente **strutture limite** di un **ibrido di risonanza**.

DEFINIZIONE DI ELETTROFILO E NUCLEOFILO

Elettrofilo è una sostanza in grado di accettare una coppia di elettroni per formare un nuovo legame con un atomo di carbonio. **Nucleofilo** è una sostanza in grado di cedere una coppia di elettroni per formare un nuovo legame con un atomo di carbonio.

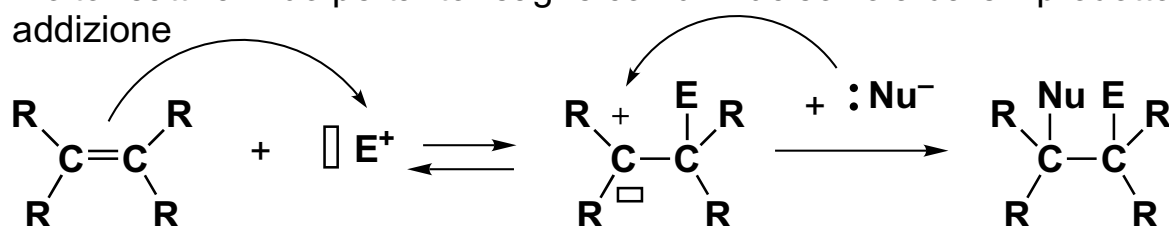
Questa definizione coincide parzialmente con la definizione di **acido** o **base** secondo **Lewis**, ma riguarda solo i casi in cui è coinvolto un atomo di carbonio.

Un doppio legame $C=C$ potrebbe in principio reagire sia con elettrofili che con nucleofili:

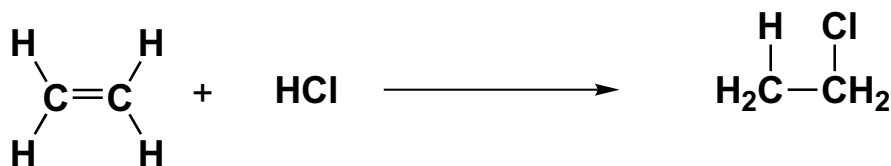


Negli alcheni, la reazione con elettrofili avviene più facilmente di quella con nucleofili, grazie al fatto che la nuvola elettronica π è disponibile ad essere ceduta ad un elettrofilo. Gli elettroni π sono disposti sopra e sotto il piano e non lungo l'asse del legame. Pertanto sono molto più disponibili ad essere ceduti degli elettroni σ .

La specie che si forma per attacco dell'elettrofilo (un **carbocatione**) è instabile e molto reattiva. Può pertanto reagire con un nucleofilo a dare il prodotto di addizione

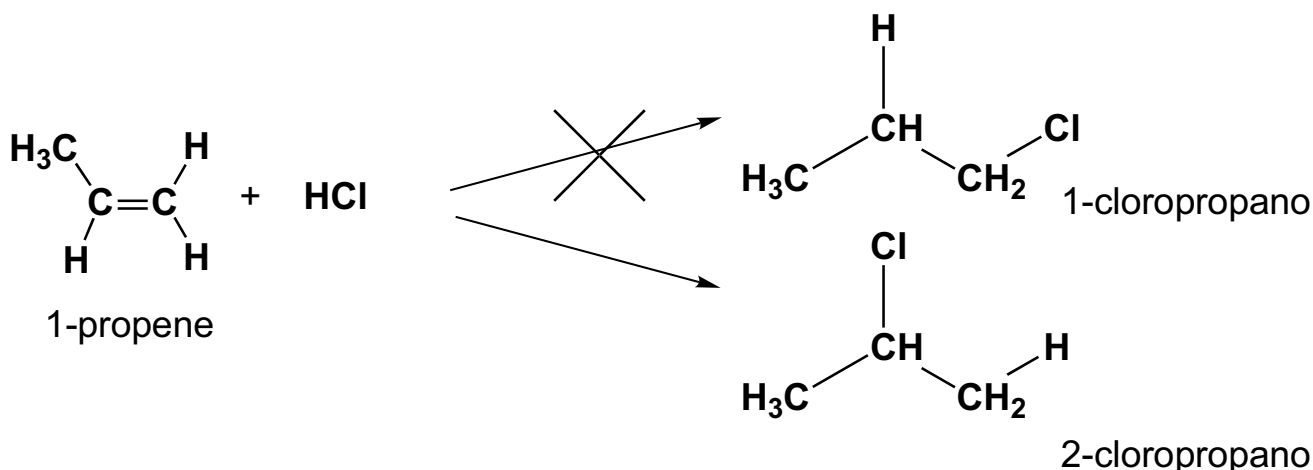


ESEMPIO N.1 DI ADDIZIONE ELETTROFILA AGLI ALCENI: LA REAZIONE CON ACIDI ALOGENIDRICI



- Gli acidi alogenidrici devono essere **anidri**.
- La reazione è **irreversibile** e quindi l'equilibrio è completamente spostato a destra
- Si può avere analoga reazione con HBr o HI

Regioselettività nelle addizioni elettrofile al doppio legame

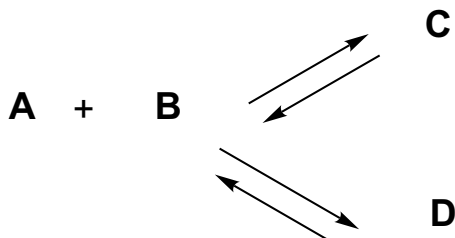


La reazione è **regioselettiva**: dei due possibili prodotti teorici se ne forma solo uno. Questo comportamento è generale per le addizioni elettrofile agli alcheni ed ha portato, già nell'800, all'enunciazione della **regola di Markovnikov**:
L'elettrofilo si addiziona sempre all'atomo di carbonio più idrogenato

Spiegazione della regola di Markovnikov

Quando una reazione può portare a due prodotti diversi, cosa **controlla** la distribuzione dei prodotti?

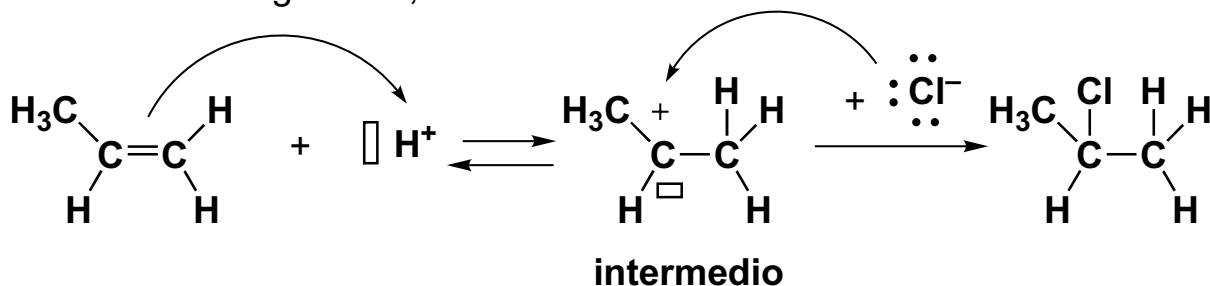
- Se i prodotti sono in equilibrio tra di loro, la distribuzione sarà controllata unicamente dalla loro stabilità (**controllo termodinamico**)



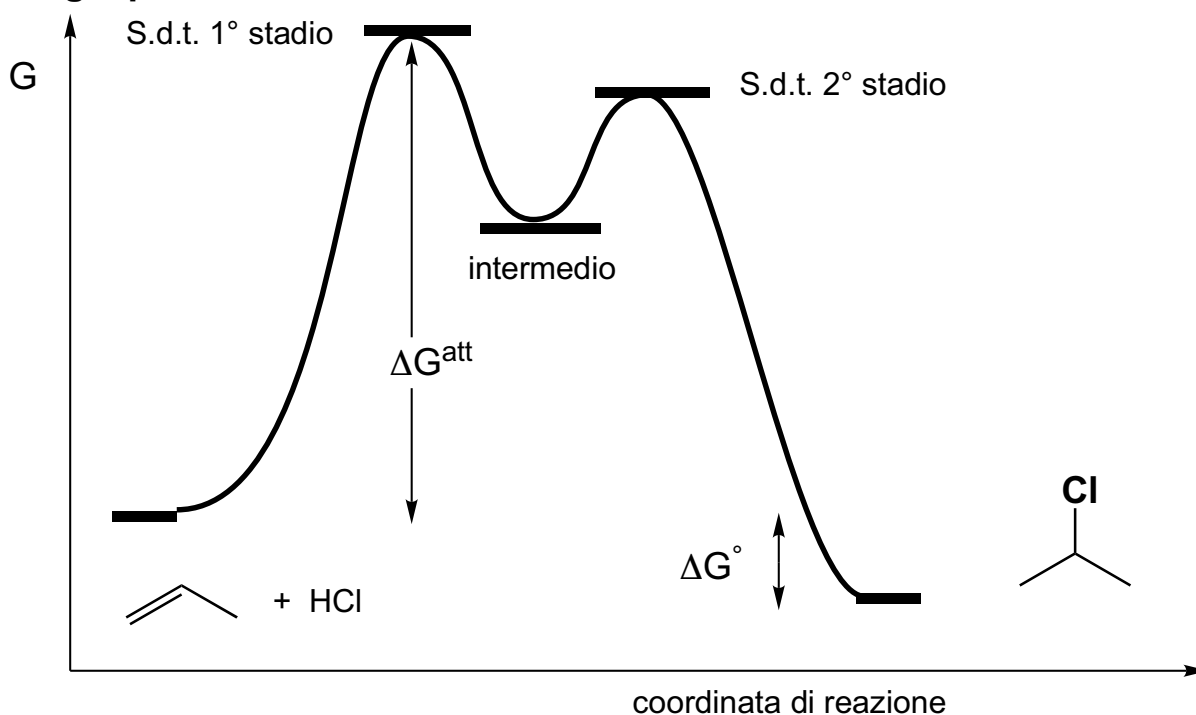
Se la reazione è reversibile, **C** è in equilibrio con **A** e **B**, ma anche **D** è in equilibrio con **A** e **B**. Pertanto **C** è in equilibrio con **D** (controllo termodinamico)

- Se i prodotti non sono in equilibrio, la loro distribuzione dipende **dalla velocità relativa** con cui si formano (**controllo cinetico**). Questo è quello che accade più spesso in chimica organica. Per spiegare la selettività bisogna conoscere il **meccanismo** della reazione

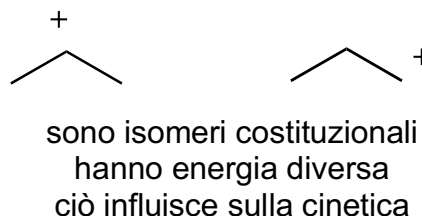
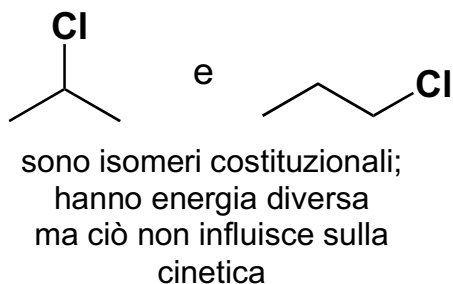
Come abbiamo già visto, la reazione avviene in due **stadi**:



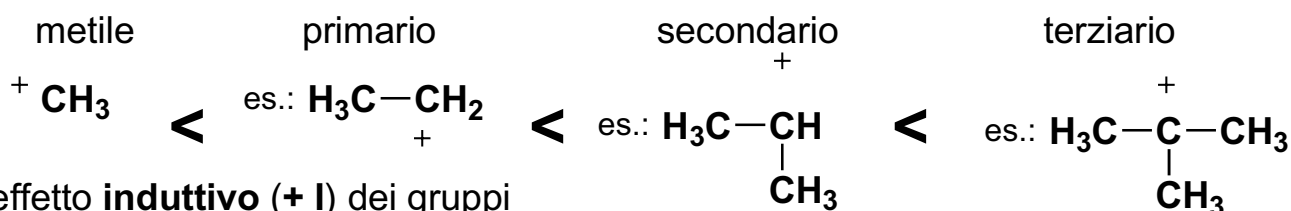
Per capire meglio la reazione bisogna però conoscere anche il **diagramma di energia potenziale** della reazione:



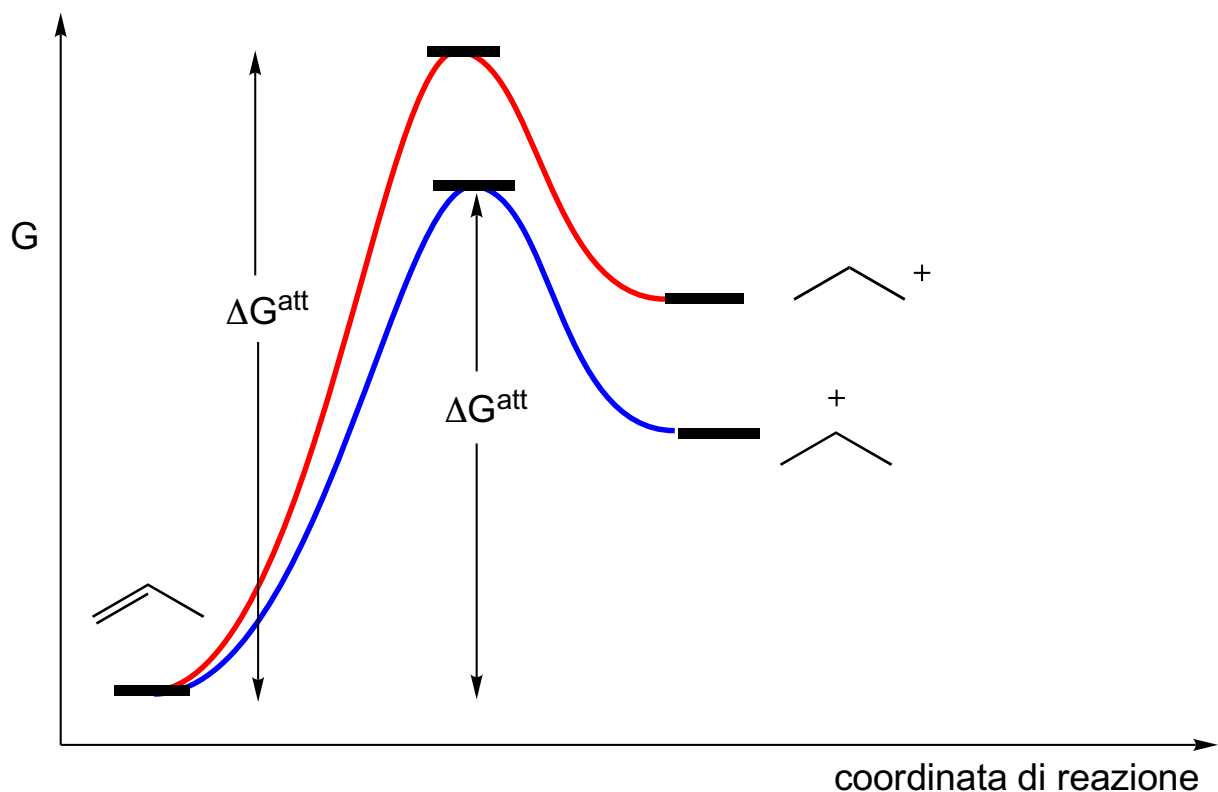
Il diagramma di energia potenziale ci dice che il primo stadio è **lo stadio lento** della reazione ed è perciò quello decisivo ai fini della cinetica. L'intermedio non si accumula ma, una volta formato, si trasforma velocemente nei prodotti. Possiamo perciò, ai fini della discussione della regioselettività, trascurare il secondo stadio.



Ordine di stabilità dei carbocationi



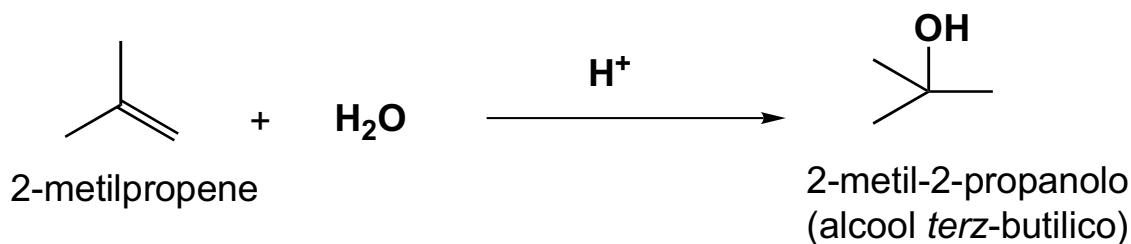
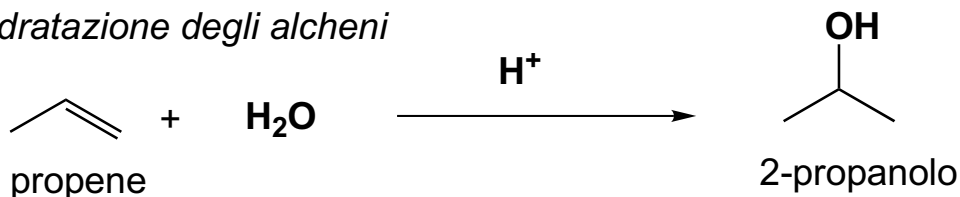
l'effetto **induttivo (+ I)** dei gruppi alchilici stabilizza il carbocatione



- Il carbocatione primario ha energia maggiore rispetto al secondario.
- Lo stato di transizione è una via di mezzo tra il substrato e l'intermedio.
- Poiché questo stadio è **endoergonico** esso assomiglia di più all'intermedio che al substrato (**postulato di Hammond**).
- I fattori che stabilizzano/destabilizzano l'intermedio stabilizzano/destabilizzano allo stesso modo lo stato di transizione
- Pertanto lo S.d.t. che porta al carbocatione meno stabile (primario) ha energia maggiore rispetto a quello che porta al carbocatione secondario
- La formazione del carbocatione secondario è perciò più veloce (la velocità dipende dall'energia di attivazione)

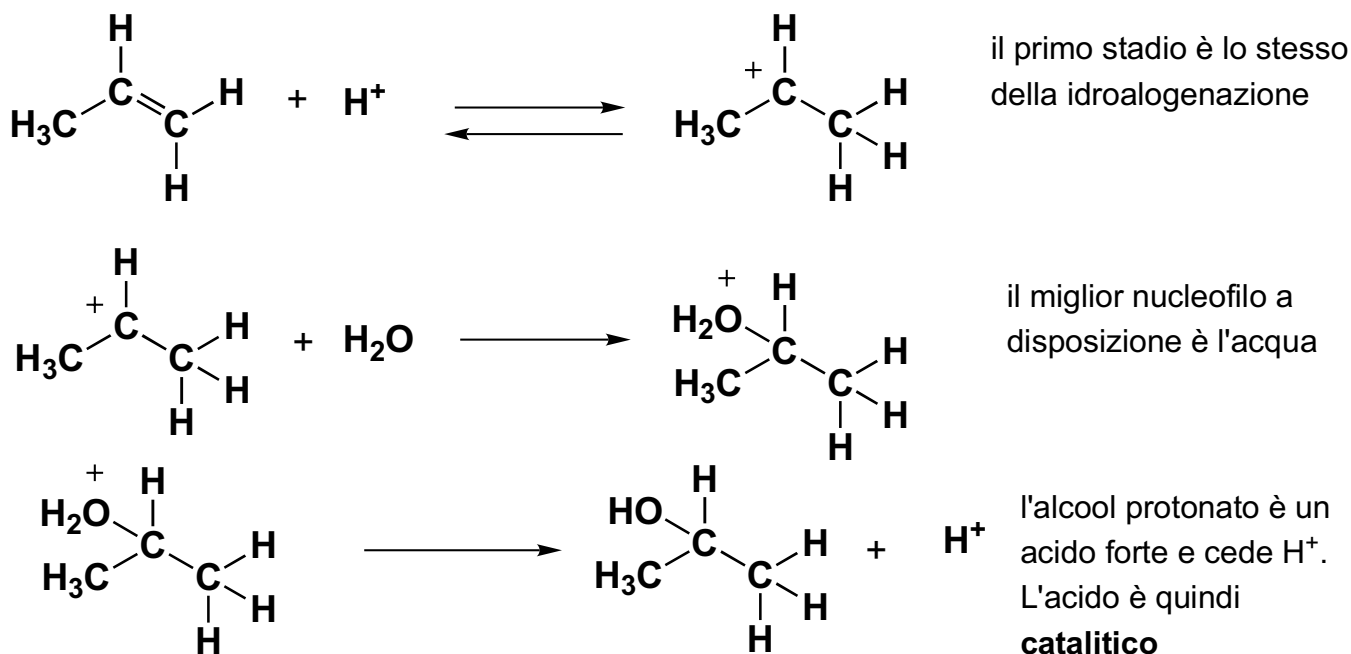
Altre addizioni elettrofile agli alcheni

Idratazione degli alcheni



Le reazioni vengono solitamente condotte in soluzioni acquose di H_2SO_4
Anche in questo caso è rispettata la regola di Markovnikov

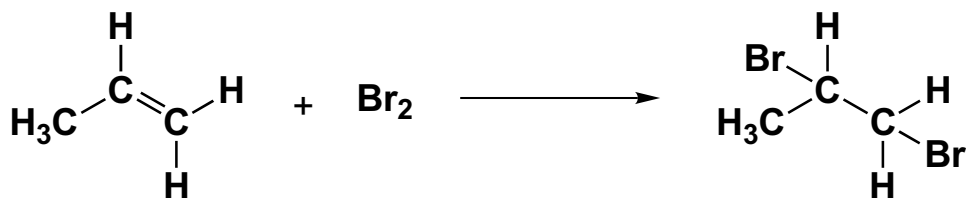
il meccanismo è analogo a quello della reazione con acidi alogenidrici



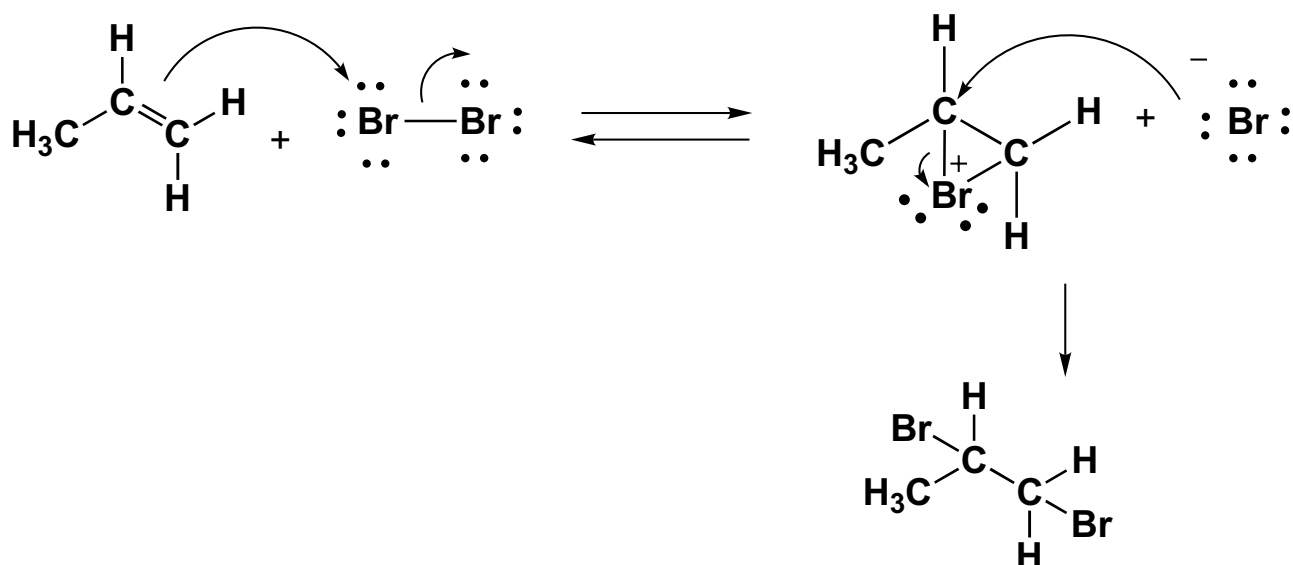
La reazione di idratazione dell'etilene è usata industrialmente per preparare l'etanolo.

Alogenazione

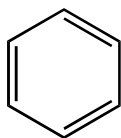
Gli alcheni reagiscono con Cl_2 o Br_2 a dare dicloruri o dibromuri



La reazione è veloce anche a 20°C ed è usata come saggio per i doppi legami degli alcheni (il bromo si decolora).



BENZENE



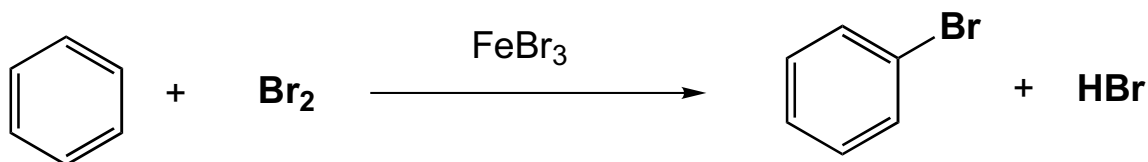
Il benzene ha costituito per molti anni, nell '800, un puzzle indecifrabile, a causa di alcune "strane" evidenze sperimentali

Dal peso molecolare e dalla formula bruta (determinate sperimentalmente) era abbastanza ovvio considerare la struttura di 1,3,5-cicloesatriene, ma....

- 1) Il benzene reagisce con elettrofili (ad esempio Br_2) molto più difficilmente che un normale alchene o diene. Inoltre il prodotto è di tipo differente (sostituzione anziché addizione)
- 2) I prodotti di doppia sostituzione sono meno di quelli aspettati
- 3) Il **calore di idrogenazione** è inferiore a quello aspettato

Vediamo in dettaglio queste evidenze sperimentali

Sostituzione anziché addizione elettrofila



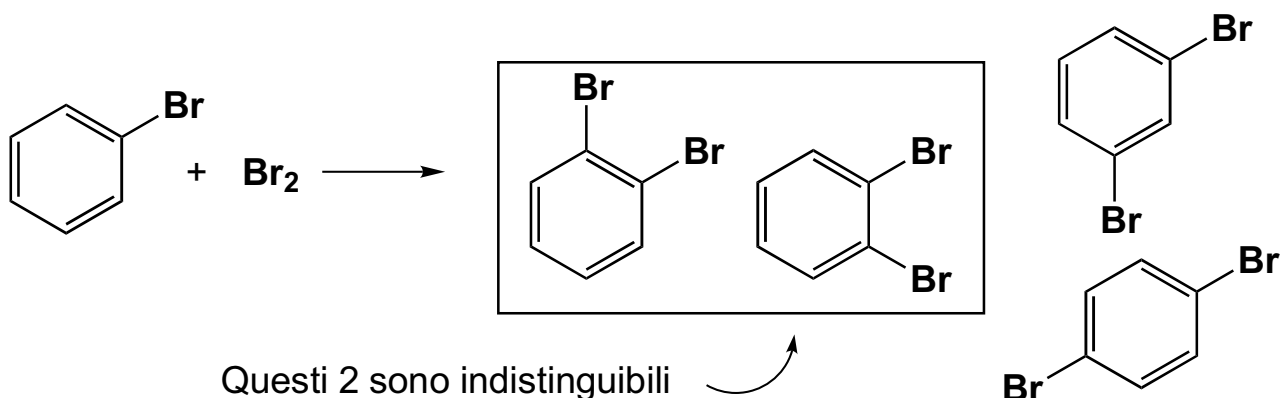
La reazione non avviene in assenza del catalizzatore

Si tratta di una **sostituzione elettrofila** in cui un Br^+ sostituisce un H^+

Numero inferiore al previsto di prodotti isomeri di disostituzione

In eccesso di bromo, la reazione può procedere ulteriormente a dare dei dibromobenzeni isomeri

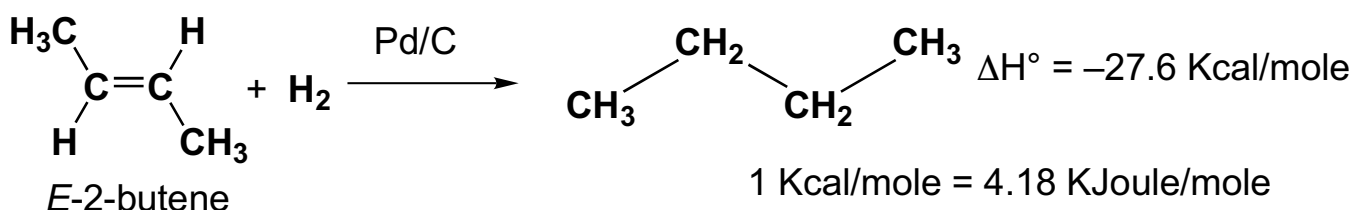
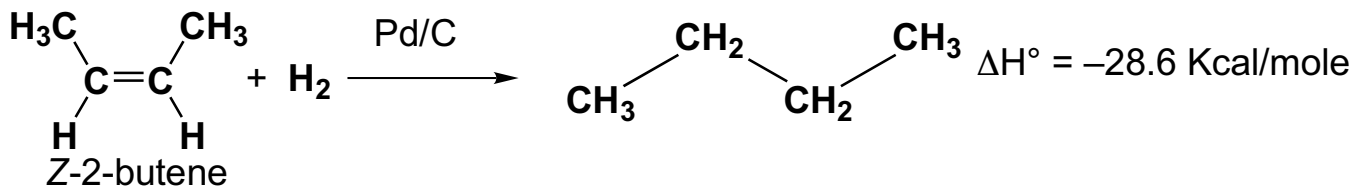
Se il benzene fosse esattamente come scritto, ci si aspetterebbero 4 dibromobenzeni isomeri. Invece sono solo 3!!



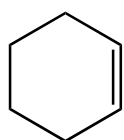
Calore di idrogenazione inferiore al previsto

Cos'è il calore di idrogenazione? La idrogenazione di un alchene o di un arene è un processo esotermico. Il calore sviluppato può essere misurato sperimentalmente. Esso corrisponde al ΔH° di reazione, cioè alla differenza di entalpia tra substrati e prodotto

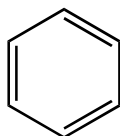
I calori di idrogenazioni ci forniscono un'indicazione **sperimentale** sulla stabilità degli alcheni



Dato che il prodotto è lo stesso, la differenza di ΔH° riflette la differente entalpia dei due substrati. L'isomero *E* è più stabile di 1.0 Kcal/mole dell'isomero *Z*.



ha ΔH° uguale allo
Z-2-butene
(-28.6 Kcal/mole)



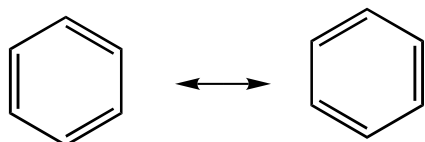
Se il benzene fosse un semplice
poliene ciclico ci si aspetterebbe
un $\Delta H^\circ = \text{circa } -28.6 \cdot 3 =$
 $= -85.8 \text{ Kcal/mole}$

Invece il ΔH° del benzene è di solo -49.8 Kcal/mole! Inoltre il benzene viene idrogenato con più difficoltà rispetto agli alcheni (ci vogliono pressioni più alte e/o catalizzatori più potenti)

Il benzene è più stabile di circa 36 Kcal/mole di quanto aspettato! Questa differenza è detta **energia di risonanza**

COME SI SPIEGANO QUESTI FATTI ANOMALI?

teoria della risonanza (dovuta a Kekulé)

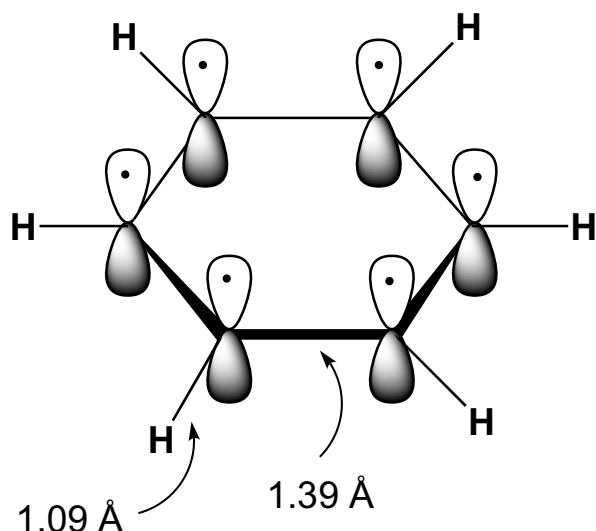


Il benzene è un ibrido di risonanza tra due strutture limite isoenergetiche. Pertanto tutti gli atomi sono equivalenti. Anche tutti i legami sono equivalenti (sono una via di mezzo tra legami singoli e legami doppi)

La risonanza spiega perché vi sono solo 3 dibromobenzeni.

La risonanza tra strutture isoenergetiche spiega inoltre la particolare stabilità del benzene e la sua relativa inerzia nei confronti dell'idrogenazione catalitica e degli elettrofili

STRUTTURA DEL BENZENE SECONDO IL MODELLO DEL LEGAME DI VALENZA



- Ognuno dei 6 atomi di carbonio usa orbitali ibridi sp^2 per formare i legami σ con gli altri carboni e con gli idrogeni
- Ad ogni carbonio rimane 1 orbitale p ed 1 elettrone.
- Gli orbitali p sono perpendicolari al piano dell'anello e paralleli tra di loro: possono sovrapporsi a formare una nuvola continua di elettroni
- Questo sistema presenta una notevole stabilità
- La lunghezza dei legami è intermedia tra quella dei legami singoli C-C (1.54 Å) e quella dei doppi legami C=C (1.33 Å)

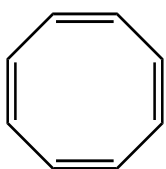
IL CONCETTO DI AROMATICITA'

Le sostanze **aromatiche** sono composti ciclici insaturi caratterizzati da un'elevata energia di risonanza (quindi particolarmente stabili).

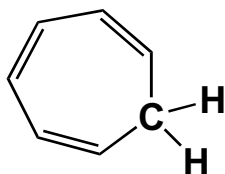
La **regola di Hückel** ci dice quali sono i requisiti strutturali affinché una sostanza sia aromatica. Una sostanza **deve**:

- Essere ciclica e planare
- Avere un orbitale p su ciascun atomo dell'anello (coniugazione continua senza interruzioni)
- Avere un numero di elettroni totali negli orbitali p pari a $4n+2$ (n = un numero intero: 0, 1, 2, etc.)

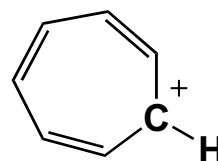
Esempi di applicazione della regola di Hückel



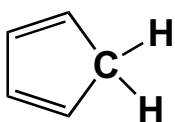
ha 8 elettroni p
non è aromatico!



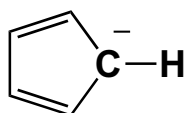
un atomo dell'anello non
ha l'orbitale p
non è aromatico!



il carbonio carbocationico è
ibridato sp^2 ed ha un
orbitale p vuoto.
Gli elettroni p sono 6
E' aromatico



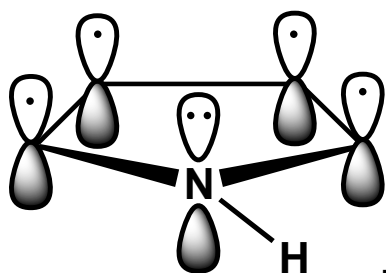
non è aromatico
2005-4-9



E' aromatico

l'anione ciclopentadienile ed il catione cicloheptatrienile
sono molto più stabili di quanto aspettato, grazie
all'energia di risonanza

COMPOSTI ETEROAROMATICI



PIRROLO

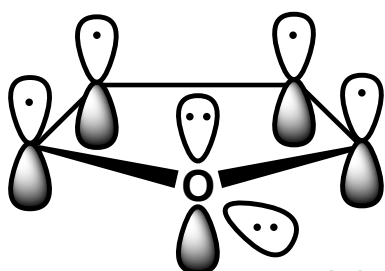
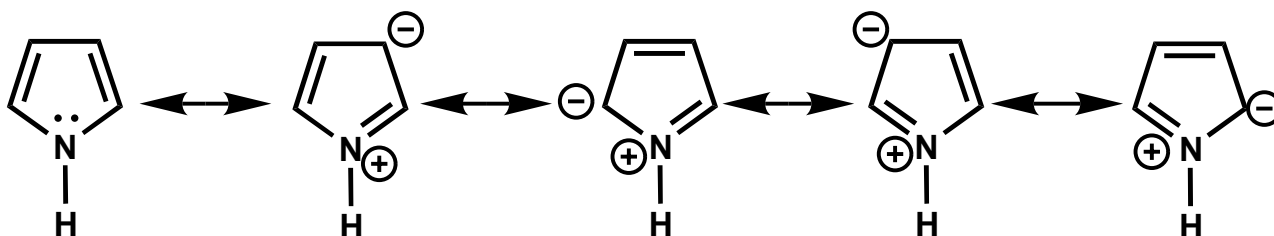
L'azoto è ibridato sp^2 , come tutti i carboni dell'anello

Il sistema π aromatico è costituito dalla sovrapposizione dei 5 orbitali p ed è occupato da 6 elettroni

Il doppietto elettronico non condiviso sull'azoto è in un orbitale p, e partecipa al sistema π aromatico

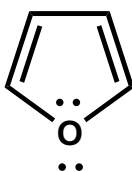
Essendo l'azoto più elettronegativo del carbonio, ci dovrebbe essere maggior densità elettronica intorno ad esso. Tuttavia, dato che l'azoto contribuisce con 2 elettroni al sistema π aromatico, avrà una parziale carica positiva (ed i carboni una parziale carica negativa)

Struttura del pirrolo secondo la teoria della risonanza



FURANO

=



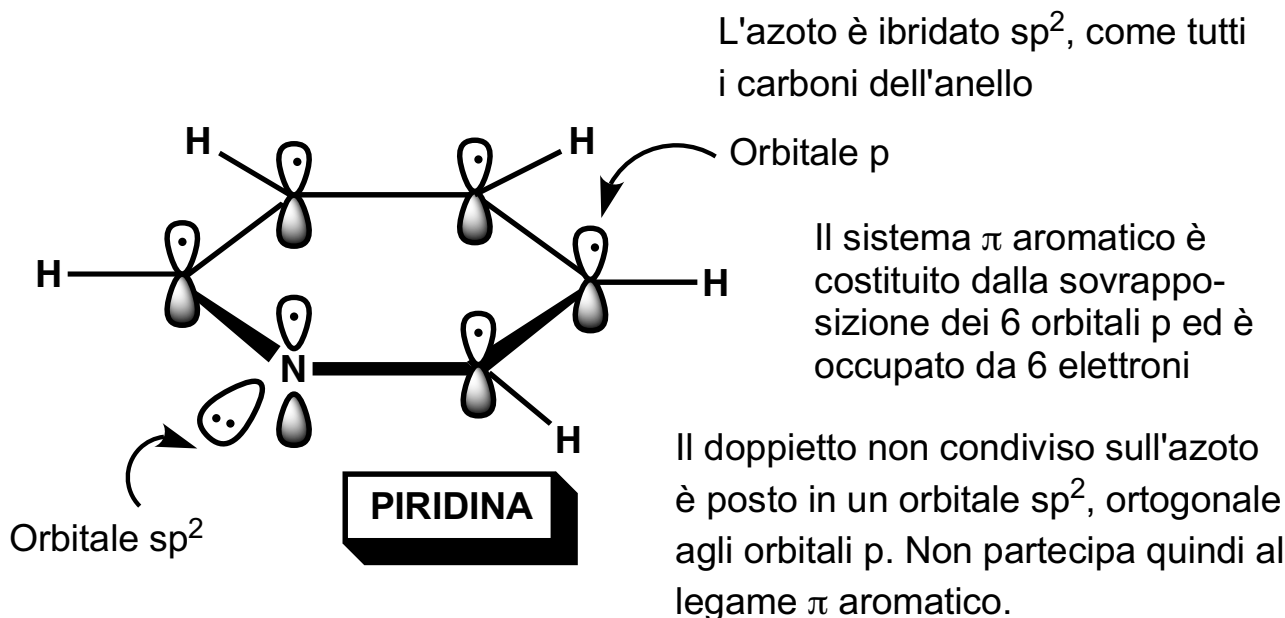
L'ossigeno è ibridato sp^2 , come tutti i carboni dell'anello

Il sistema π aromatico è costituito dalla sovrapposizione dei 5 orbitali p ed è occupato da 6 elettroni

I doppietti elettronici non condivisi sull'ossigeno sono uno in un orbitale p (e partecipa al sistema π aromatico), l'altro in un orbitale sp^2 (e non partecipa)

Essendo l'ossigeno più elettronegativo del carbonio, vi sarà maggior densità elettronica intorno ad esso. Tuttavia, dato che l'ossigeno contribuisce con 2 elettroni al sistema π aromatico, avrà una parziale carica positiva (ed i carboni una parziale carica negativa)

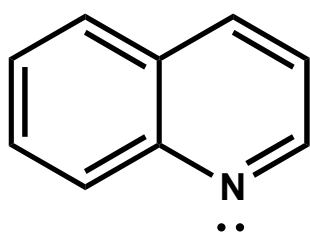
Per chiarezza la coppia elettronica che partecipa alla risonanza viene solitamente disegnata all'interno del ciclo



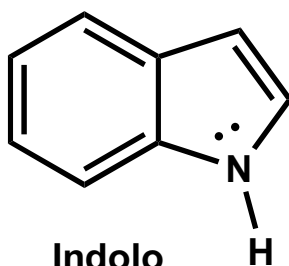
Dato che l'azoto è più elettronegativo del carbonio, la densità elettronica sarà maggiore in prossimità ad esso. Quindi l'azoto avrà parziale carica negativa ed i carboni parziale carica positiva

Quindi: sebbene sia il pirrolo che la piridina abbiano, nelle formule di Lewis, un doppietto non condiviso, le proprietà di tale doppietto saranno profondamente differenti, in quanto il primo giace su un orbitale p, il secondo su un orbitale sp^2 . Il primo partecipa alla risonanza dell'anello, il secondo no.

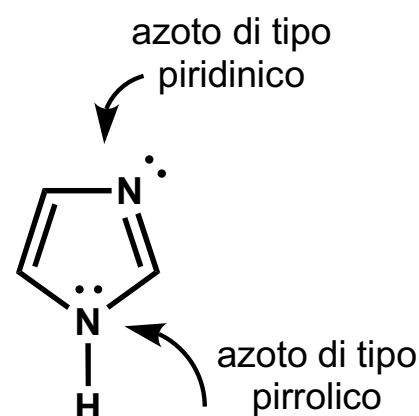
Altri importanti composti eteroaromatici azotati



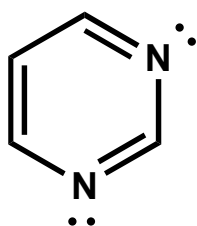
Chinolina



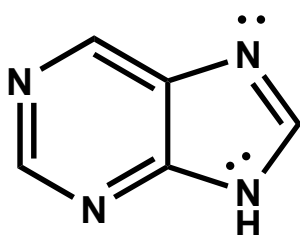
Indolo



Imidazolo



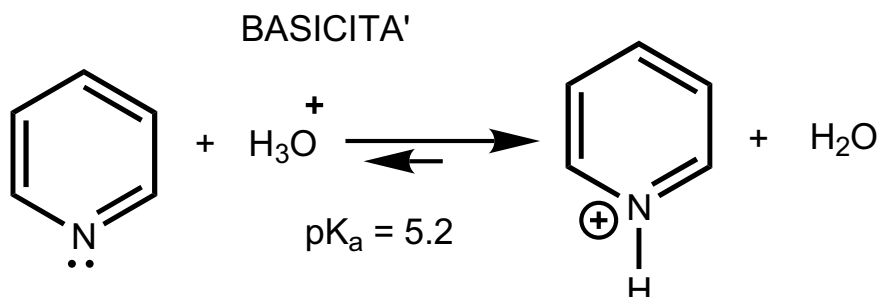
Pirimidina



Purina

PROPRIETA' ACIDO-BASE DI ETEROCICLI AZOTATI

PIRIDINA



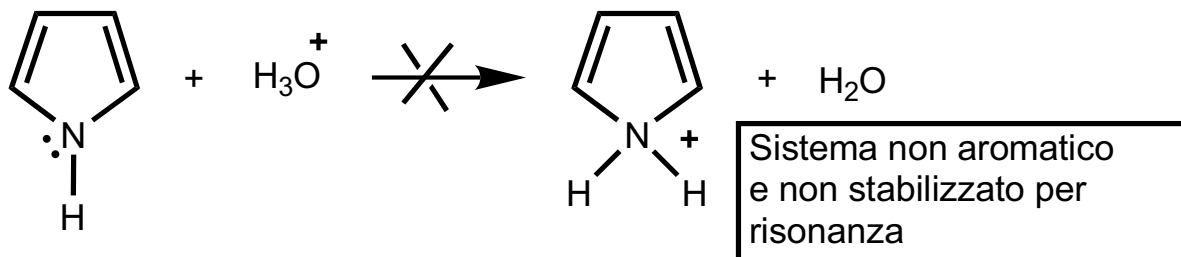
Il doppietto elettronico sull'azoto non fa parte del sistema π ed è quindi disponibile



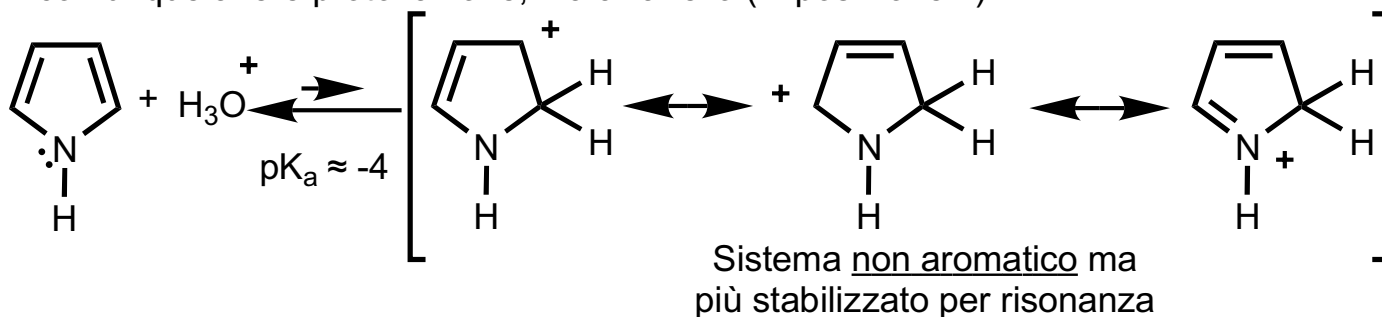
La piridina ha proprietà basiche

PERO': Il doppietto non condiviso è in un orbitale sp^2 (più elettronegativo dell' sp^3 delle ammine). PERCIO': la piridina è meno basica di un'ammina alifatica

PIRROLO

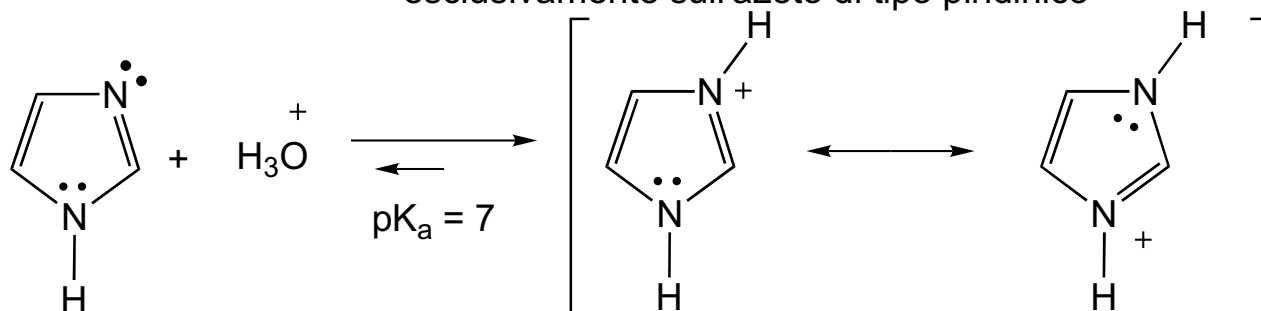


La reazione non avviene ! Infatti il doppietto sull'azoto è coinvolto nel sistema aromatico ed è quindi poco disponibile. In condizioni drastiche si può comunque avere protonazione, ma all'anello (in posizione 2)



IMIDAZOLO

Possiede un azoto di tipo pirrolico ed uno di tipo piridinico. Ha proprietà basiche e la protonazione avviene esclusivamente sull'azoto di tipo piridinico

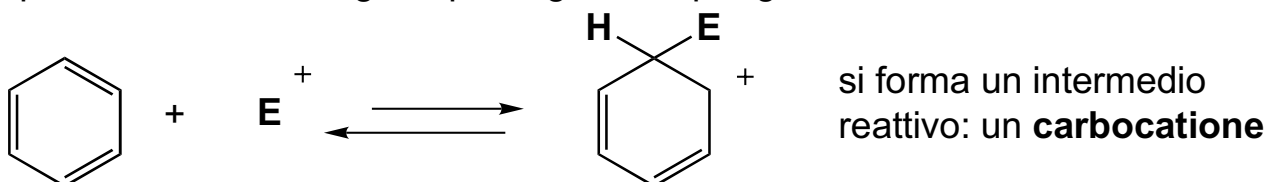


E' più basico della piridina perchè l'acido coniugato è stabilizzato per risonanza

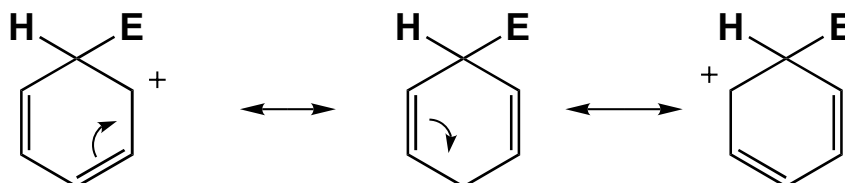
SOSTITUZIONI ELETTROFILE AROMATICHE

Resta da spiegare perché il benzene dà reazioni di sostituzioni elettrofila anziché di addizione

Il primo stadio è analogo a quello già visto per gli alcheni



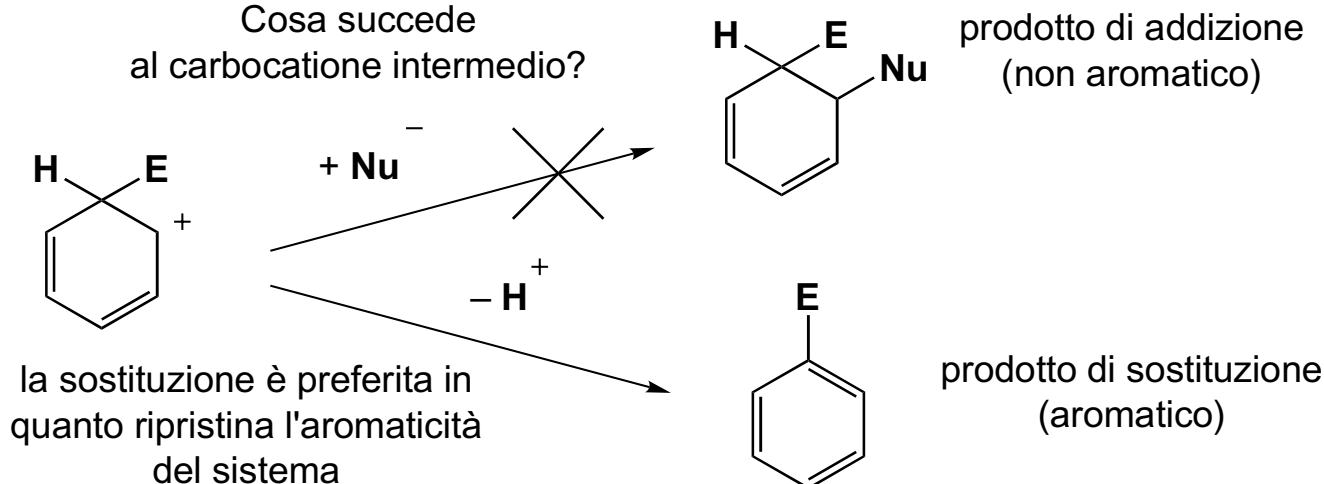
Questo carbocatione sarà stabilizzato per risonanza



Ciò nonostante l'addizione di un elettrofilo al benzene è **molto più lenta** di quella ad un alchene!

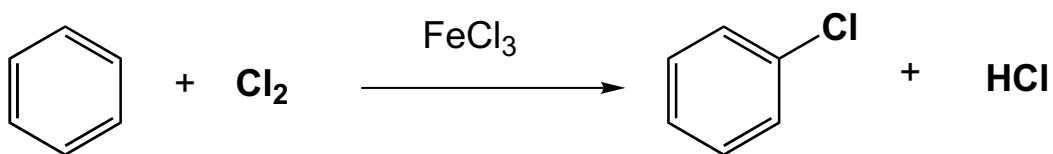
Infatti in questo stadio **viene persa l'energia di risonanza tipica dei sistemi aromatici**. Il carbocatione intermedio non rispetta la regola di Hückel e non è aromatico!

Cosa succede
al carbocatione intermedio?

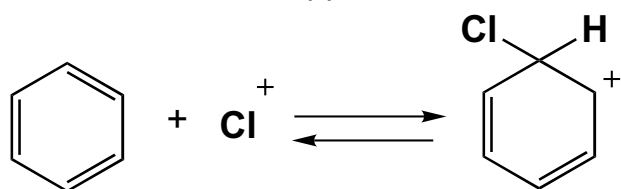
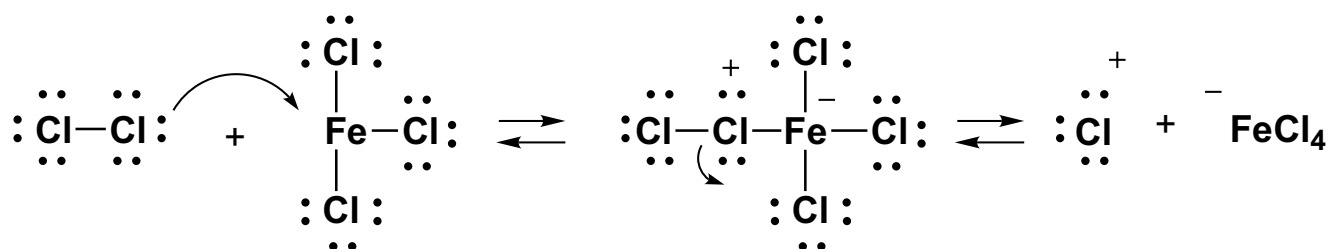


ESEMPI DI SOSTITUZIONI ELETTROFILE AROMATICHE

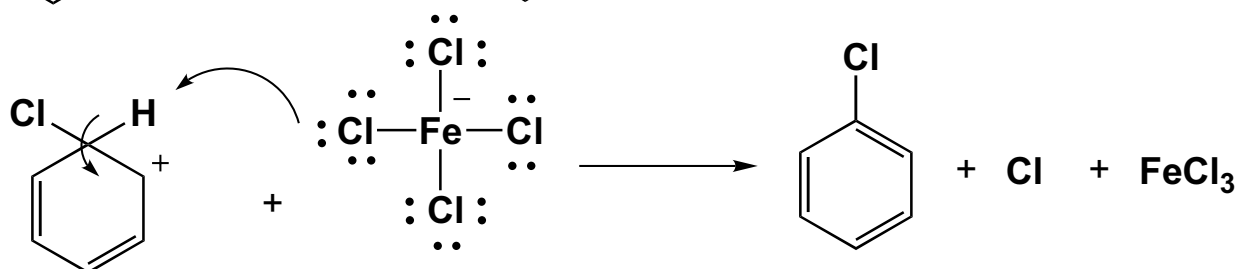
ALOGENAZIONE



Dato che il benzene è meno reattivo di un alchene verso gli elettrofili, l'elettrofilo deve essere **attivato** da un acido di Lewis:



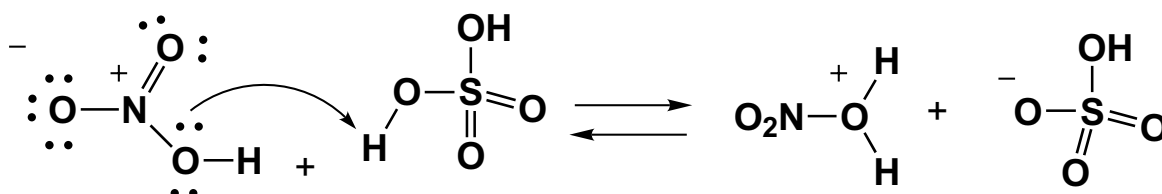
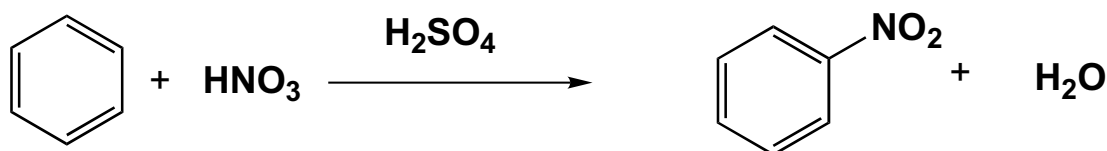
Primo stadio.
E' lo stadio lento della reazione



Allo stesso modo il benzene può reagire con Br₂ in presenza di FeBr₃

NITRAZIONE

L'elettrofilo è lo ione **nitronio**, generato per reazione di acido nitrico con l'acido solforico (**miscela solfonitrica**)

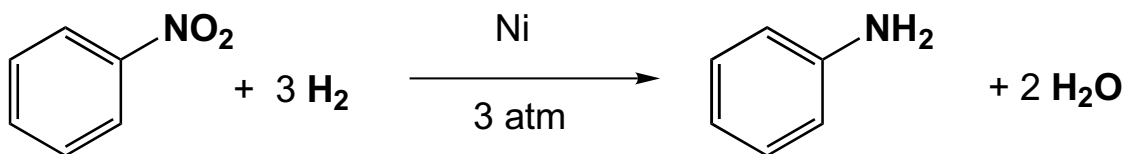


questa è una reazione acido-base in cui HNO₃ funge da base e H₂SO₄ da acido



ione nitronio

I nitroderivati aromatici sono utili intermedi per la sintesi di **ammine aromatiche**



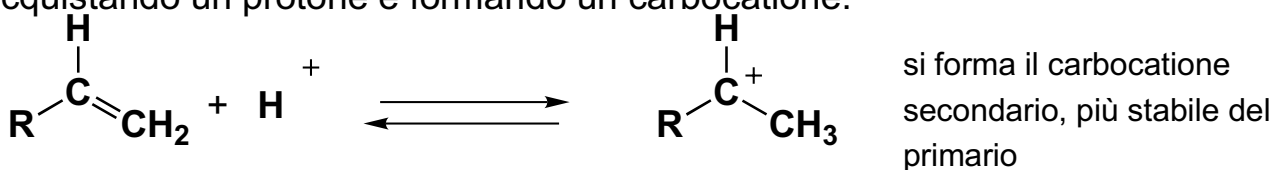
nitrobenzene

anilina
(benzenammina)

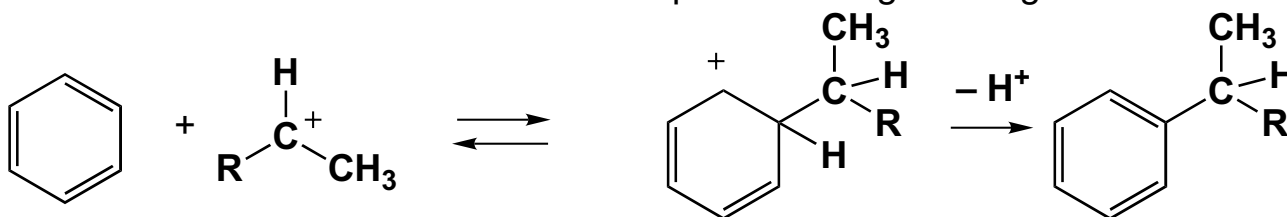
In alternativa, questa **riduzione** può essere fatta con metalli (ad es. Fe, Sn) e HCl acquoso. La sintesi industriale dell'anilina utilizza ferro metallico.

REAZIONE CON ALCENI (ALCHILAZIONE DI FRIEDEL-CRAFTS)

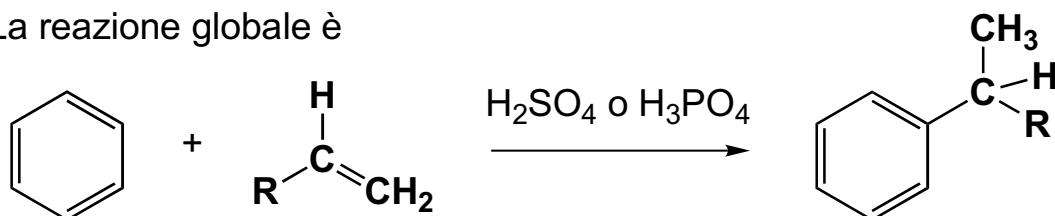
In ambiente fortemente acido (H_2SO_4 , H_3PO_4) gli alcheni reagiscono acquistando un protone e formando un carbocatione.



Ma i carbocationi sono ottimi elettrofili e possono reagire con gli areni

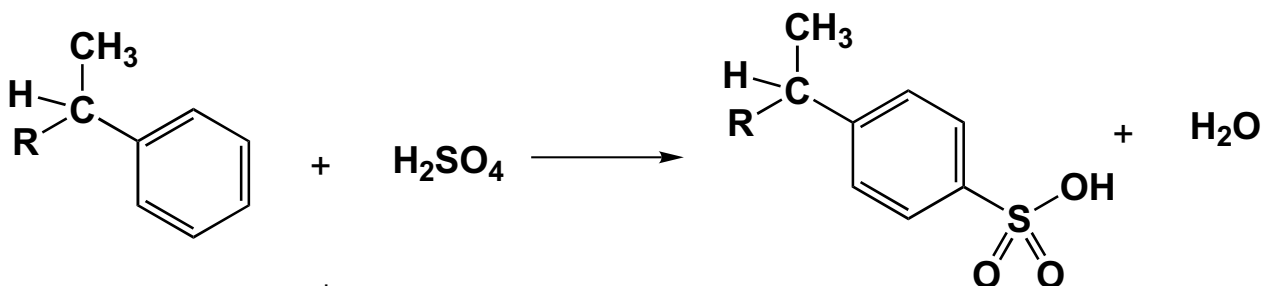


La reazione globale è

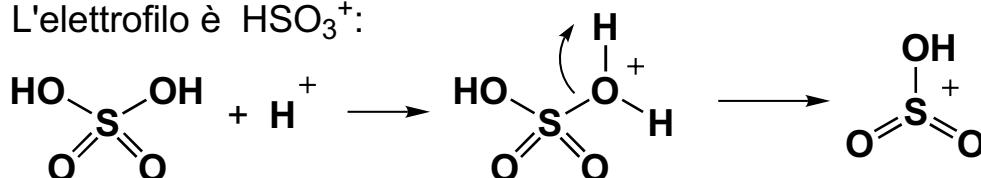


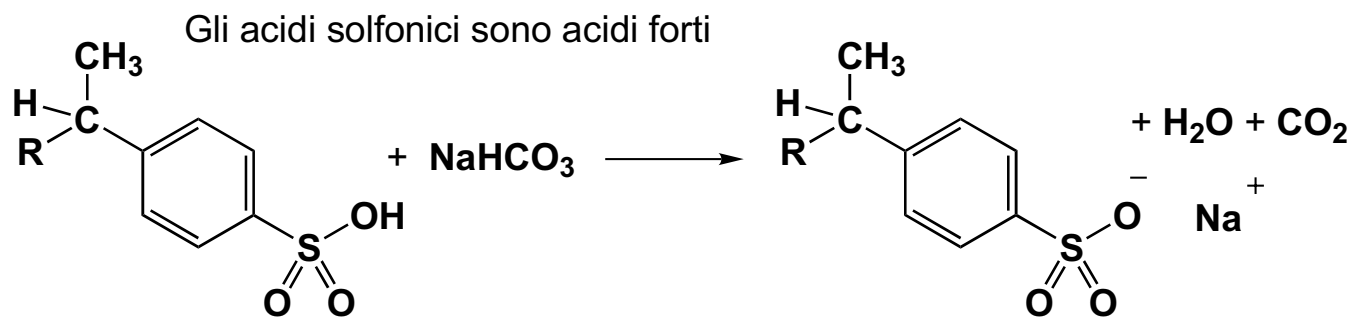
SOLFONAZIONE

Per reazione con acido solforico concentrato a caldo si ottengono gli acidi solfonici



L'elettrofilo è HSO_3^+ :

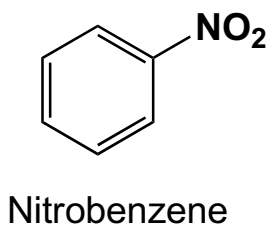
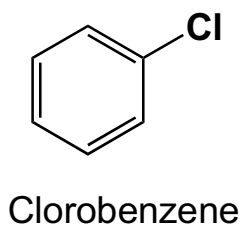




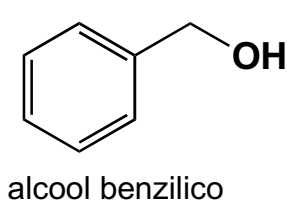
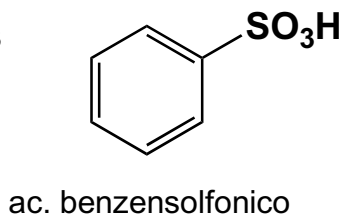
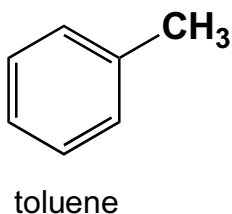
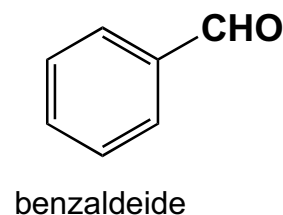
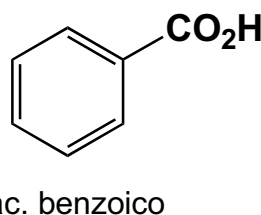
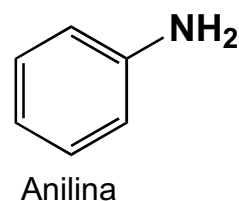
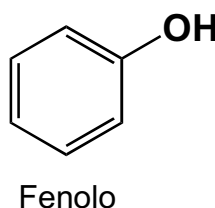
Quando R è una lunga catena alchilica lineare (C₁₀-C₁₄), questi sali sodici sono usati come detergenti (LAS: Linear Alkylbenzene Sulfonates)(detersivi per lavatrici)

NOMENCLATURA DEGLI ARENI

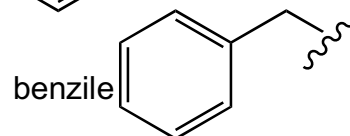
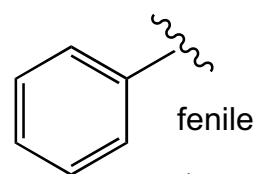
Si premette il nome del
sostituente alla parola
"benzene"



oppure si impiegano nomi usuali

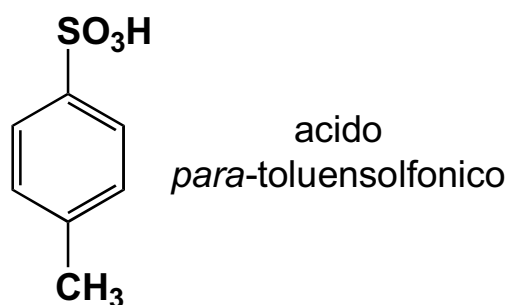
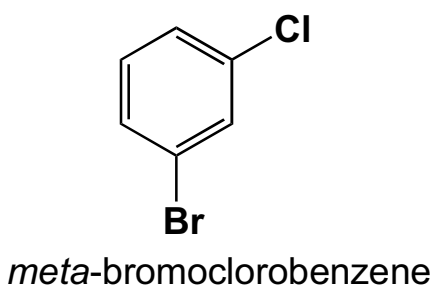
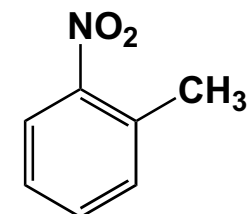


nomi dei più comuni
radicali



Benzeni disostituiti

Si usano i prefissi: **orto**, **meta**, **para** per
indicare la posizione relativa dei due sostituenti



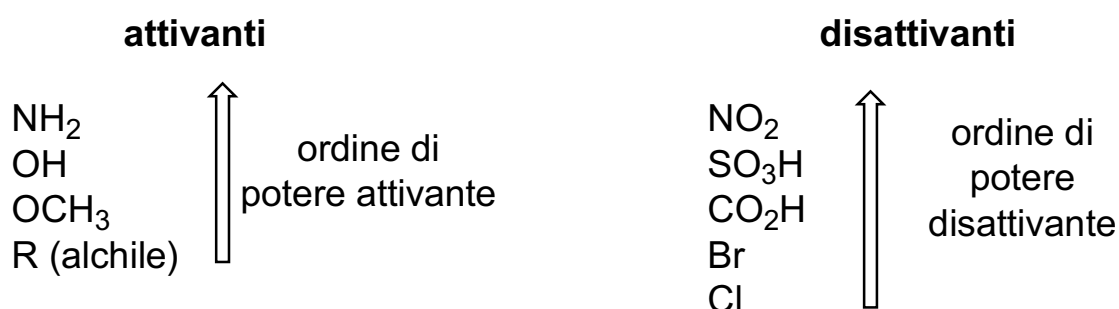
SINTESI DI BENZENI DISOSTITUITI PER SOSTITUZIONE ELETTROFILA

Quando consideriamo le reazioni di sostituzione elettrofila su benzeni monosostituiti dobbiamo porci due domande:

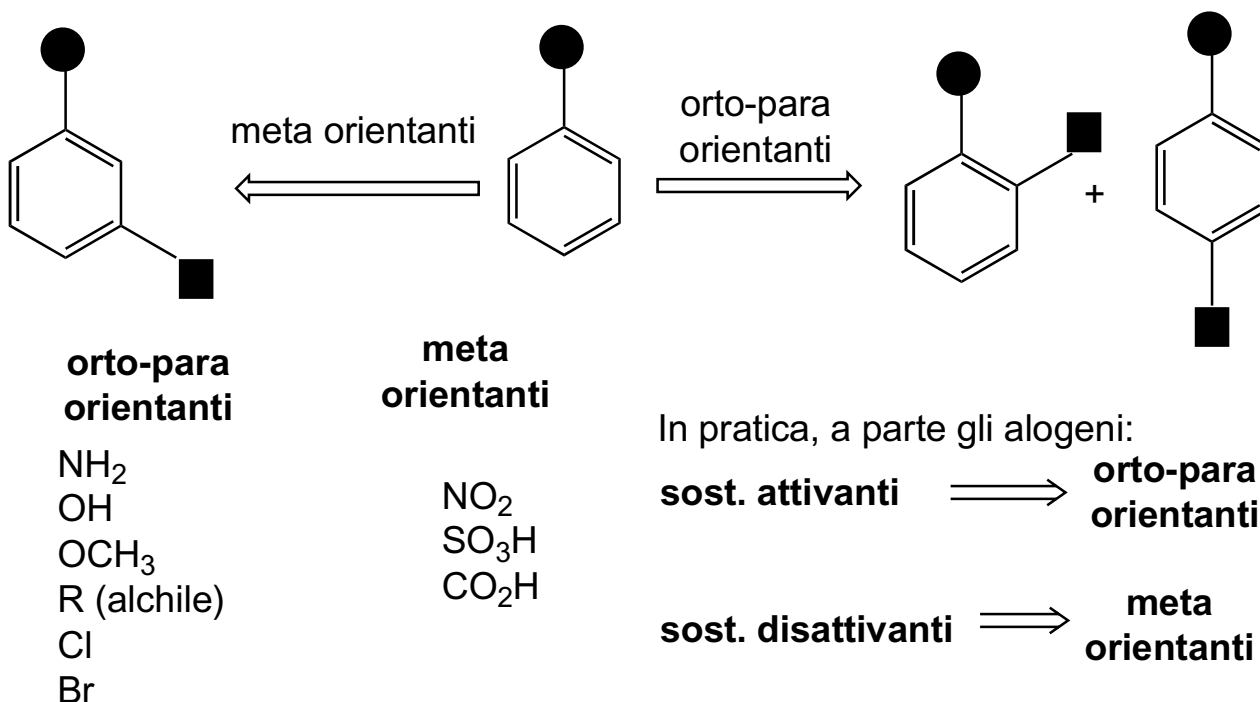
- A)** La reazione sarà più veloce o più lenta rispetto al benzene?
B) Quale dei tre possibili prodotti disostituiti (*orto*, *meta*, *para*) si formerà in prevalenza?

Le risposte dipendono dalle proprietà elettroniche dei sostituenti.

I sostituenti possono essere **attivanti** (accelerano la reazione) o **disattivanti** (rallentano la reazione)



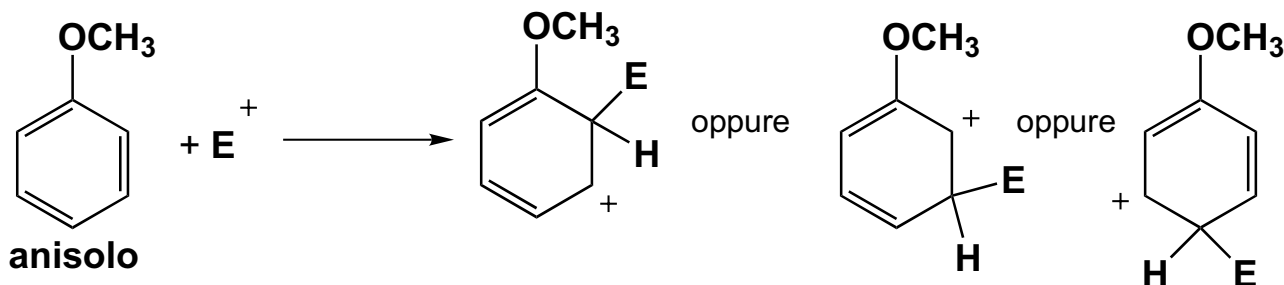
I sostituenti possono essere **orto-para orientanti** o **meta orientanti**



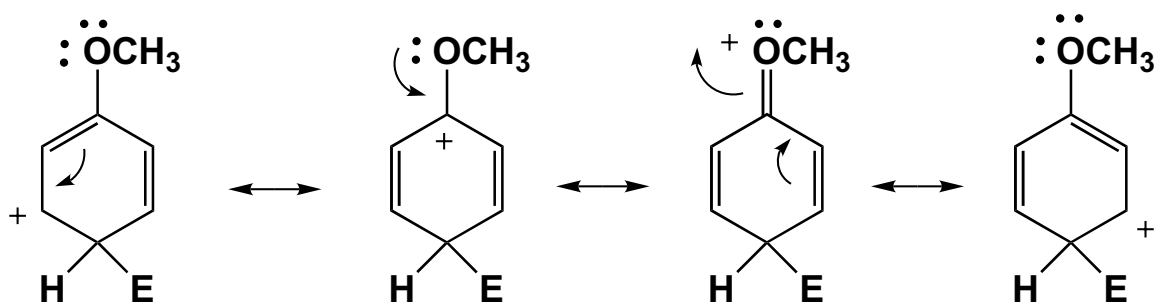
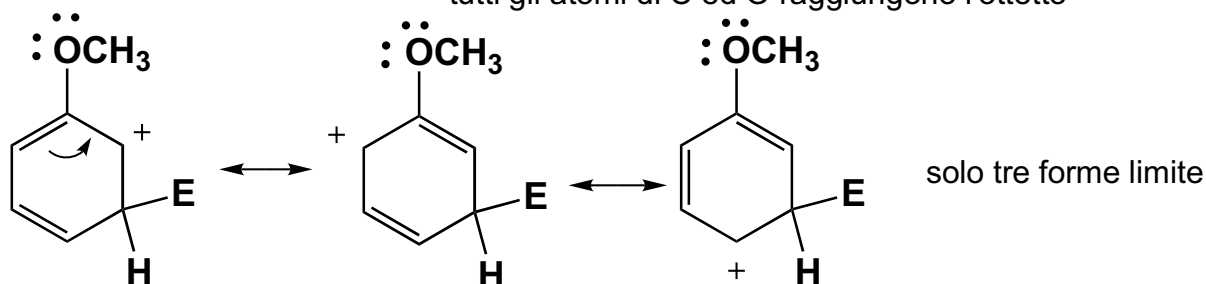
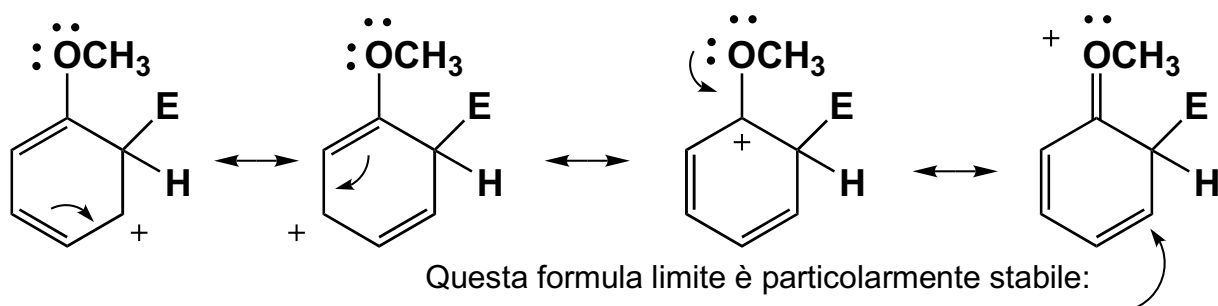
SPIEGAZIONE DEGLI EFFETTI ORIENTANTI

Lo stadio lento è il primo. La reazione sarà tanto più veloce quanto più stabile sarà lo stato di transizione del primo stadio e quindi (postulato di Hammond) quanto più stabile sarà l'intermedio carbocationico

Vediamo il caso dell'anisolo

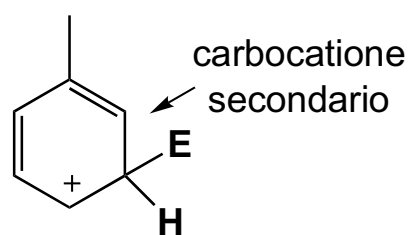
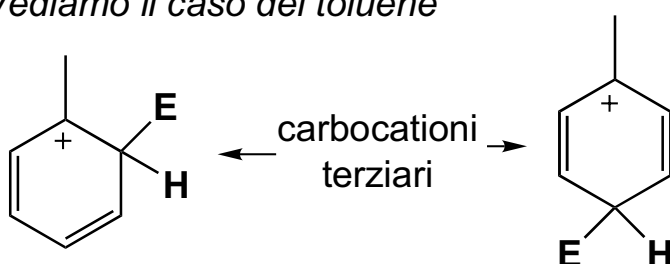


Quale sarà più stabile?



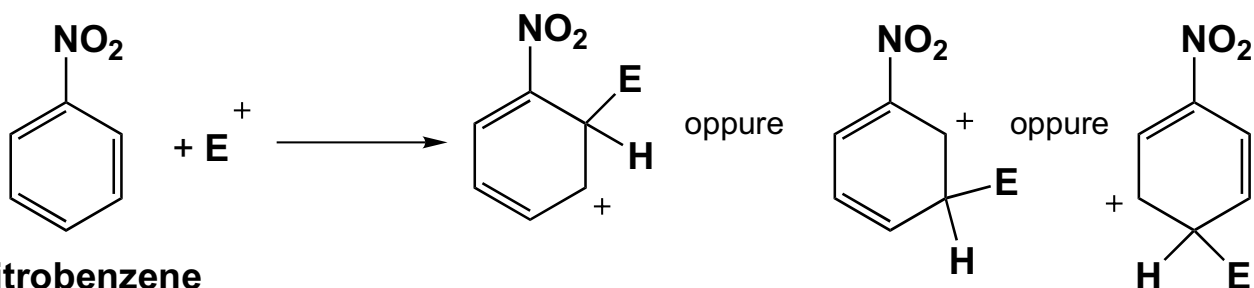
Questa formula limite è particolarmente stabile:
 tutti gli atomi di C ed O raggiungono l'ottetto

Vediamo il caso del toluene



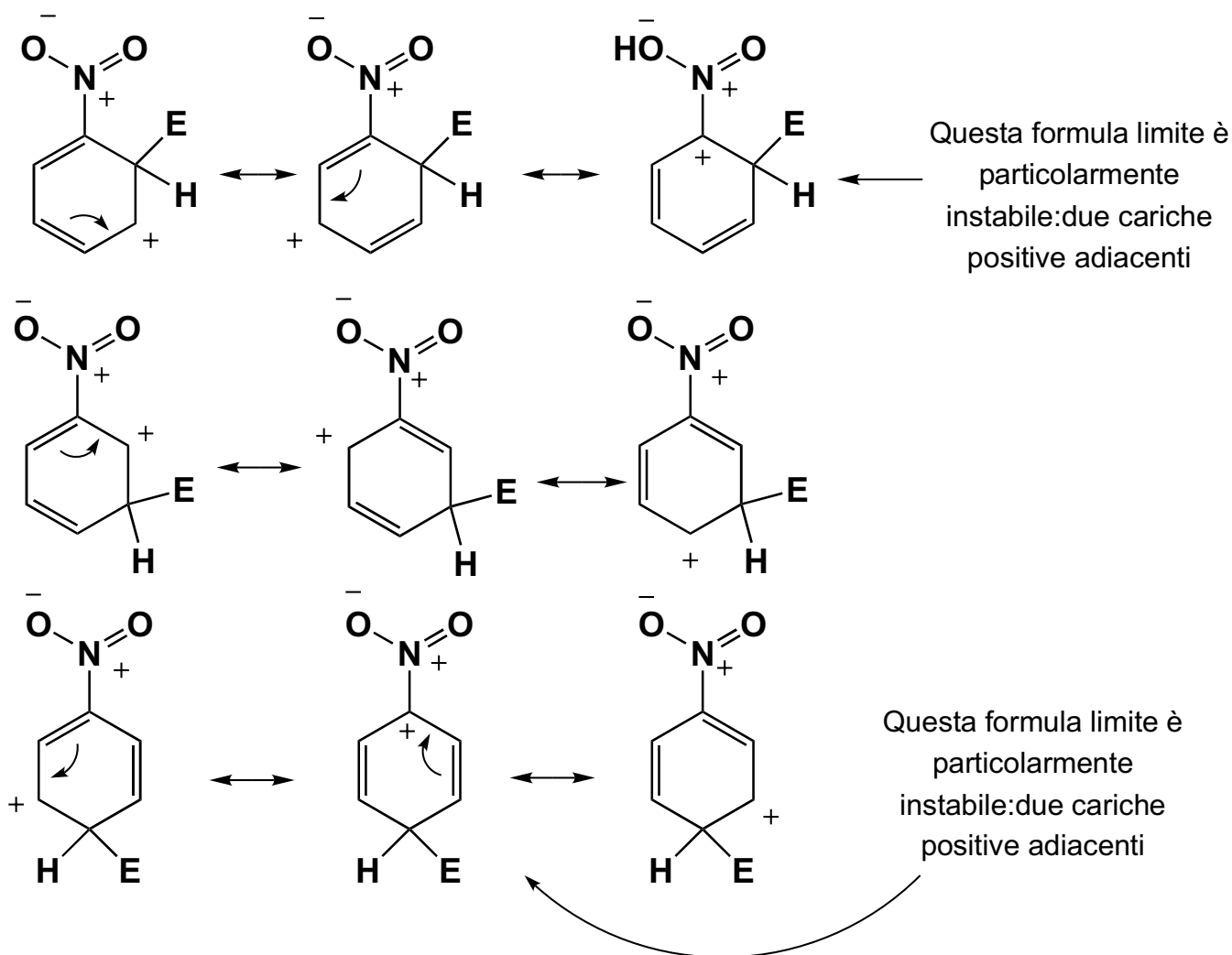
SPIEGAZIONE DEGLI EFFETTI ORIENTANTI

Vediamo il caso del nitrobenzene



nitrobenzene

Quale sarà più stabile?

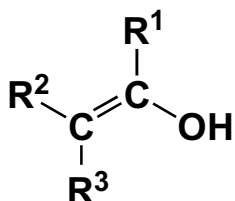


I carbocationi intermedi derivanti da attacco elettrofilo ad anisolo o toluene **sono più stabili** di quello derivante dal benzene. Le reazioni di anisolo e toluene **sono quindi più veloci**. Al contrario, il carbocatione intermedio derivante da attacco meta sul nitrobenzene è **meno stabile** di quello derivante dal benzene. Le reazioni del nitrobenzene **sono più lente**

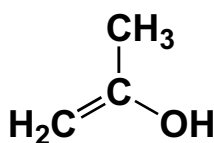
TAUTOMERIA CHETO-ENOLICA

Gli **enoli** sono una particolare classe di composti, a prima vista correlati con gli alcoli, in cui un gruppo OH è direttamente legato ad un carbonio alchenilico

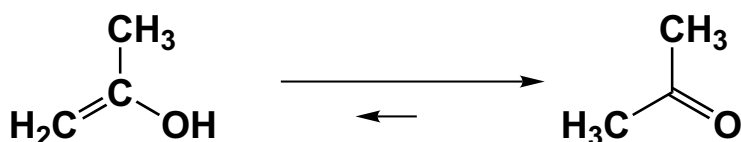
formula
generica
di un
enolo



esempio
specifico



A parte le eccezioni che vedremo più avanti, gli enoli non sono sostanze isolabili, in quanto sono in rapido equilibrio con le aldeidi o i chetoni e l'equilibrio è spostato nettamente verso le forme carboniliche. Questo equilibrio è detto **tautomeria** e comporta la migrazione di un protone dall'ossigeno al carbonio o viceversa.

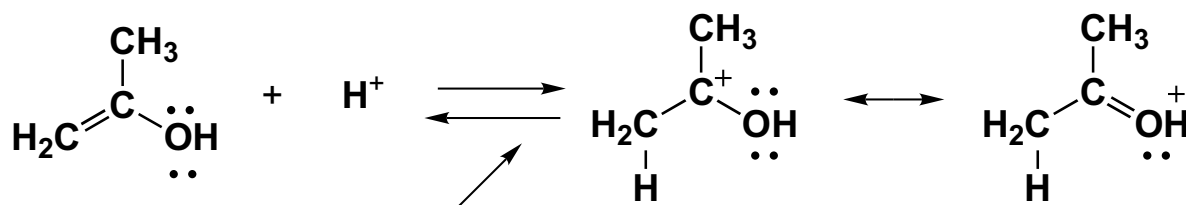


All'equilibrio, la % di enolo è solo 6×10^{-7} !!

La stessa situazione si presenta per tutti gli enoli che sono in equilibrio con un'aldeide o un chetone semplici

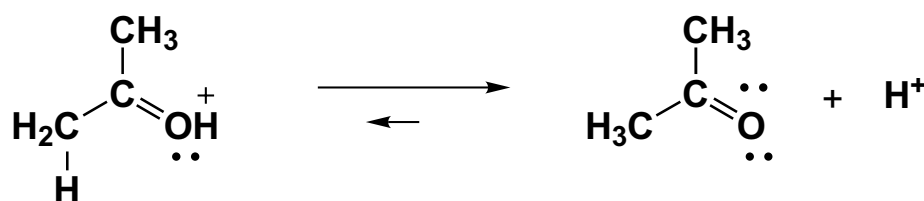
La reazione avviene anche a pH neutro, ma è più veloce se catalizzata da acidi

Meccanismo della tautomeria acido-catalizzata (è anche il meccanismo seguito a pH neutro)



questo stadio è l'addizione di un elettrofilo ad un doppio legame **molto attivato**

questo carbocatione è molto stabile: nella struttura limite di destra tutti gli atomi raggiungono l'ottetto

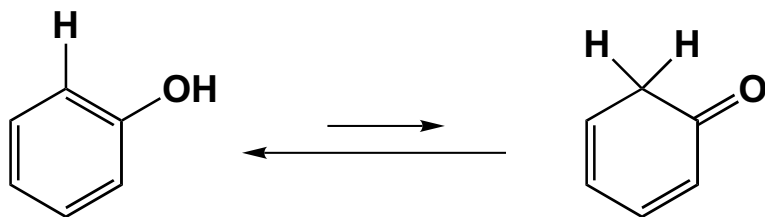


questo secondo stadio è una veloce reazione acido-base

Ma come sarà il meccanismo della reazione inversa (da chetone ad enolo)? In base al **principio della reversibilità microscopica** deve per forza essere lo stesso, visto in senso opposto

TAUTOMERIA CHETO-ENOLICA

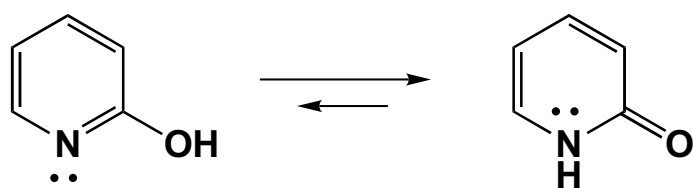
Un'importante eccezione è costituita dai fenoli



Questo è un equilibrio tautomerico del tutto analogo a quello visto prima. In questo caso però l'equilibrio è fortemente spostato verso la forma enolica (il fenolo)

La differenza è rappresentata dall'energia di risonanza tipica dei sistemi aromatici: il fenolo è aromatico, il chetone no!

I sistemi eterociclici aromatici azotati costituiscono un caso intermedio. Non è facile prevedere a priori come è spostato l'equilibrio

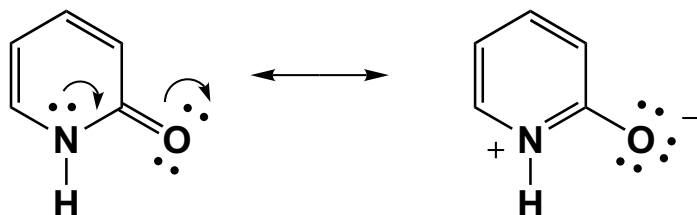


l'equilibrio è spostato (ma non fortemente) verso la forma carbonilica

2-idrossipiridina

2-piridone

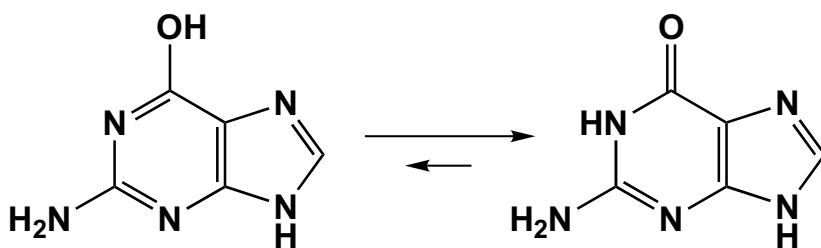
La differenza fondamentale tra fenolo e 2-idrossipiridina è rappresentata dal fatto che la forma carbonilica stavolta può ancora godere dell'energia di risonanza



questa struttura limite è aromatica

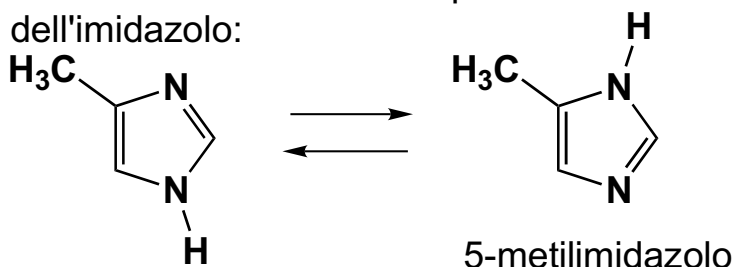
La prevalenza delle forme carboniliche in alcuni composti eteroaromatici ha un'importanza enorme da un punto di vista biologico

Ad esempio se la guanina fosse in forma enolica, il DNA non starebbe insieme!



guanina
(una base del DNA)

Un'altro interessante esempio di tautomeria è rappresentato dai derivati dell'imidazolo:



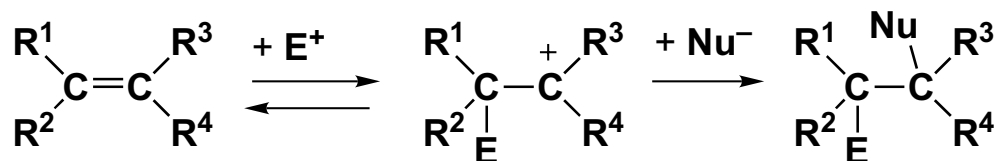
4-metilimidazolo

5-metilimidazolo

in acqua l'equilibrio è veloce e quindi in pratica non è possibile distinguere i due isomeri 4-metile e 5-metile

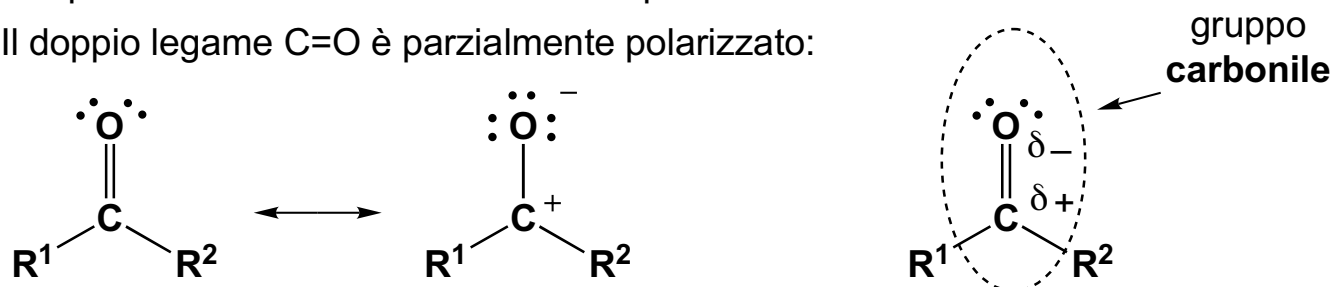
ADDIZIONI AI DOPPI LEGAMI C=O DI ALDEIDI E CHETONI

Abbiamo visto che in doppi legami C=C tendono a dare reazioni di **addizione**

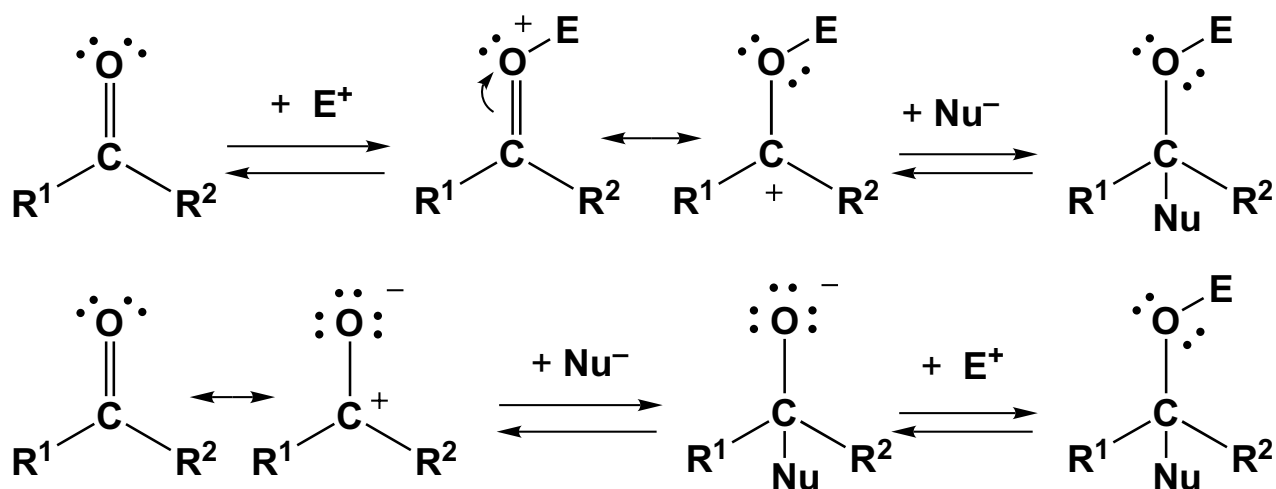


Queste addizioni sono dette **elettrofile** perché il primo stadio, che è anche lo stadio determinante la velocità, è sempre l'attacco dell'elettrofilo. In alcheni semplici non succede mai che attacchi prima il nucleofilo.

Il doppio legame C=O è parzialmente polarizzato:



Quindi il carbonio tenderà a reagire con nucleofili, mentre l'ossigeno con elettrofilo. Anche il doppio legame C=O tende a subire reazioni di addizione. In questo caso però può accadere che si sommi prima il nucleofilo oppure l'elettrofilo.



In ogni caso lo stadio che determina la velocità della reazione è l'attacco del nucleofilo. Pertanto queste addizioni sono dette **addizioni nucleofile**.

- Di solito (a meno che il nucleofilo sia molto forte, come ad es. H^-) si tratta di reazioni di equilibrio
- Spesso l'elettrofilo è il protone H^+
- Non sempre il nucleofilo è carico negativamente. Può anche essere una specie neutra del tipo :Nu-H

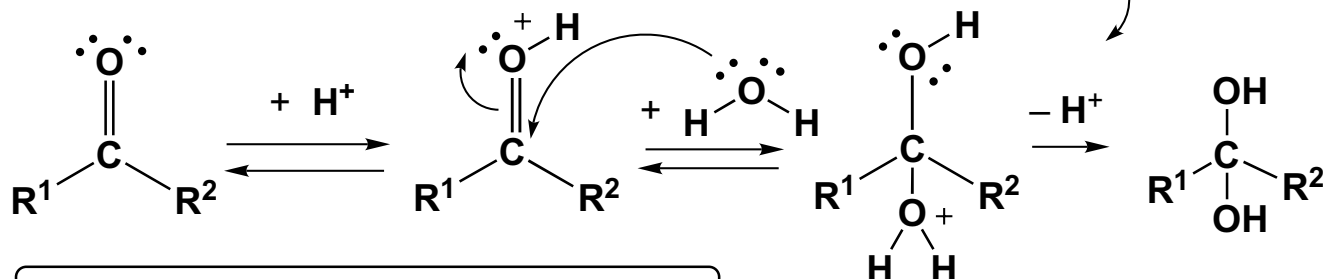
In questo caso alla fine viene perso il protone di Nu-H a dare un prodotto neutro.

ADDIZIONI DI NUCLEOFILI OSSIGENATI

La reazione più semplice è l'addizione di acqua, che è **catalizzata** sia dagli **acidi** che dalle **basi**.

MECCANISMO CON CATALISI ACIDA

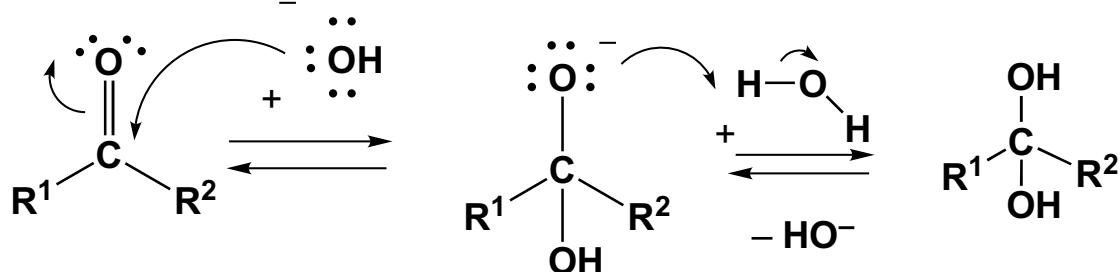
Entra prima l'elettrofilo e poi il nucleofilo



il nucleofilo è una specie neutra. Pertanto c'è uno stadio finale di deprotonazione

MECCANISMO CON CATALISI BASICA

Entra prima il nucleofilo e poi l'elettrofilo



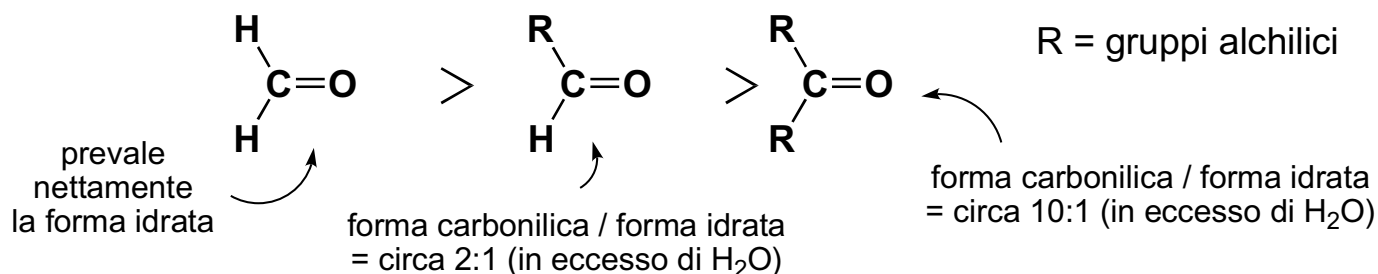
La reazione è sufficientemente veloce anche a pH neutro (viene seguito il meccanismo con catalisi acida). I prodotti sono detti **idrati dei composti carbonilici**.

Questa reazione non è però in genere sinteticamente significativa, perché l'equilibrio è spostato verso sinistra e non c'è modo di spingerlo verso destra per effetto di massa !

La posizione dell'equilibrio di questa reazione può darci però un'indicazione della reattività del carbonile nei confronti dei nucleofili.

1) INFLUENZA DEI GRUPPI ALCHILICI LEGATI AL CARBONILE

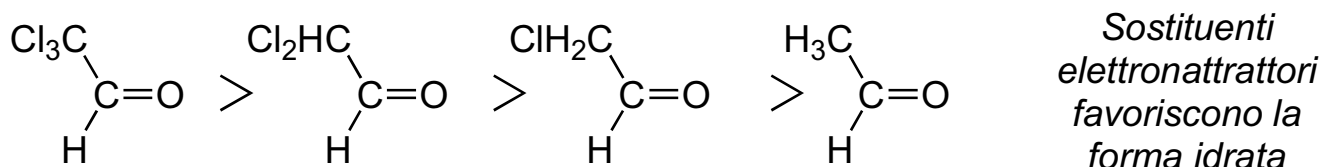
La K di equilibrio della reazione di idratazione segue il seguente ordine:



SPIEGAZIONE

I gruppi alchilici stabilizzano i carbocationi (hanno effetto **induttivo** elettrondonatore). Pertanto stabilizzano anche la parziale carica positiva del carbonio carbonilico, rendendolo meno reattivo verso i nucleofili

2) INFLUENZA DI SOSTITUENTI ELETTRONATTRATTORI

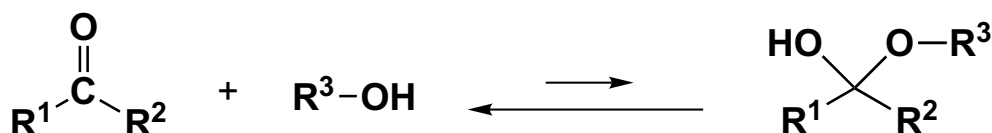


I sostituenti **elettronattrattori** (che cioè attirano verso di sé gli elettroni) **destabilizzano** la parziale carica positiva del carbonio carbonilico

Ad es. la tricloroacetaldeide è praticamente tutta in forma idrata

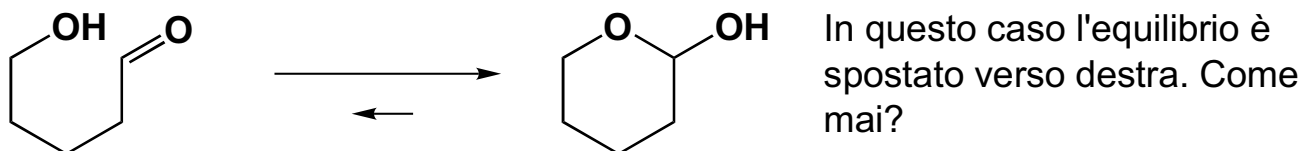
REAZIONE DEI COMPOSTI CARBONILICI CON ALCOLI

Gli alcoli reagiscono in maniera del tutto analoga all'acqua. I prodotti che si formano sono detti **emiacetali**. La reazione è catalizzata sia dalle basi che dagli acidi.



Anche gli emiacetali, così come le forme idrate, non sono in genere isolabili, in quanto l'equilibrio è nettamente spostato verso sinistra.

Un'importante eccezione è costituita dalle idrossialdeidi o dagli idrossichetoni che possono formare cicli a 5 o a 6 termini;



Bisogna ricordare che la K di equilibrio dipende da ΔG

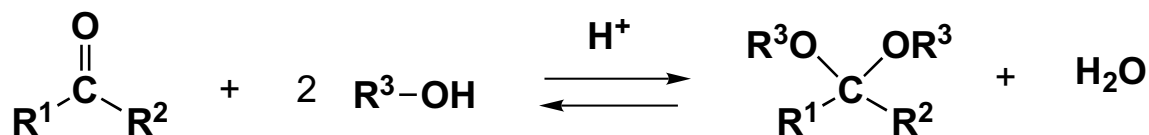
$$\Delta G = -RT \ln K \quad (\Delta G \text{ più negativi} \rightarrow K \text{ più alte}) \quad \text{ma} \quad \Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

L'entropia è legata al **grado di disordine**. La sintesi di un emiacetale è in genere sfavorita entropicamente (ΔS negativo) in quanto da due molecole se ne ottiene una sola. Pertanto, anche se favorita entalpicamente, ΔG è positivo. Se però la reazione è **intramolecolare** passiamo da 1 molecola ad 1 molecola e lo svantaggio entropico viene meno.

In conclusione: le reazioni **intramolecolari** sono sempre favorite rispetto alle corrispondenti reazioni **intermolecolari** sia dal punto di vista dell'equilibrio, che dal punto di vista cinetico (per il ΔG di attivazione valgono le stesse considerazioni)

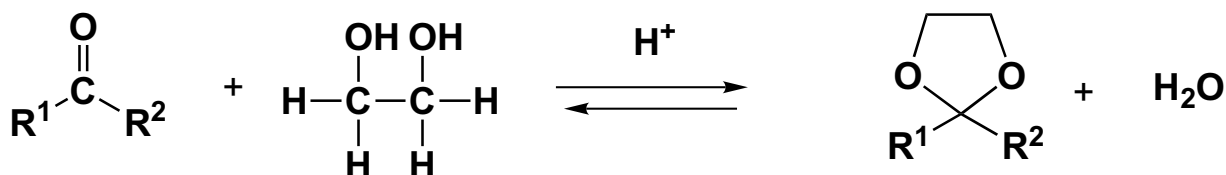
REAZIONE DEI COMPOSTI CARBONILICI CON ALCOLI

Anche quando gli emiacetali sono sfavoriti all'equilibrio, possono essere degli utili intermedi. Infatti se si utilizza un eccesso di alcool e **la catalisi acida** gli emiacetali possono trasformarsi ulteriormente negli **acetali** che sono composti isolabili. La reazione totale è:



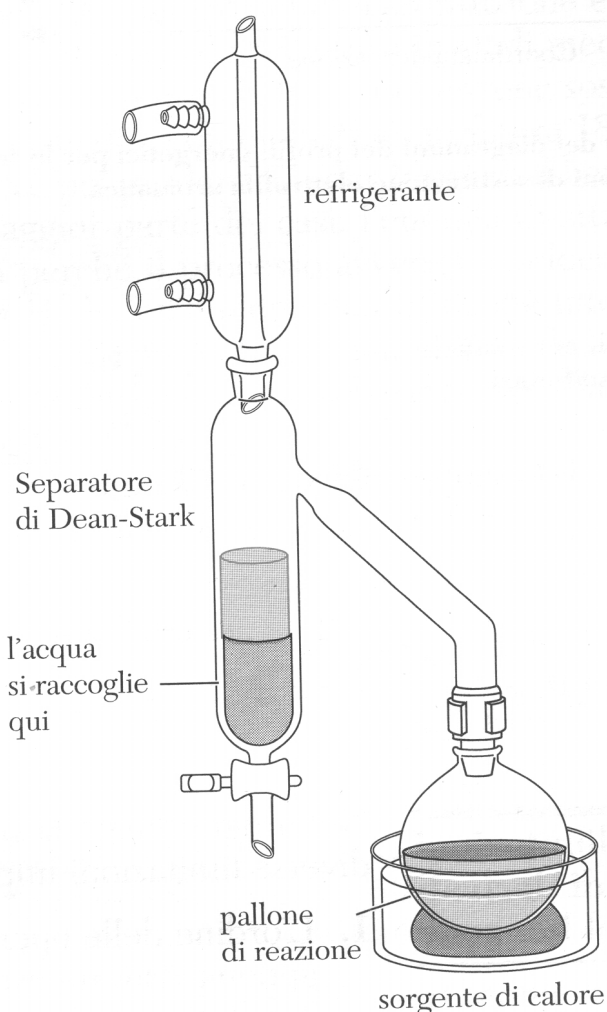
Anche questa è una reazione di equilibrio, ma può essere spostata verso destra sfruttando gli **effetti di massa**, cioè usando un eccesso di alcool e rimuovendo l'acqua che si forma.

Si può facilitare lo spostamento dell'equilibrio utilizzando un **diolo** come il glicol etilenico



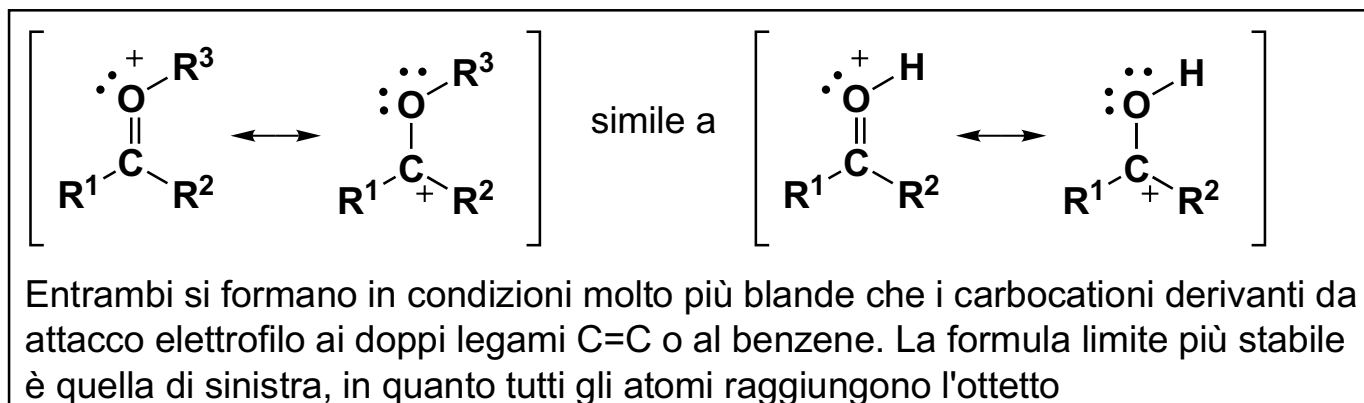
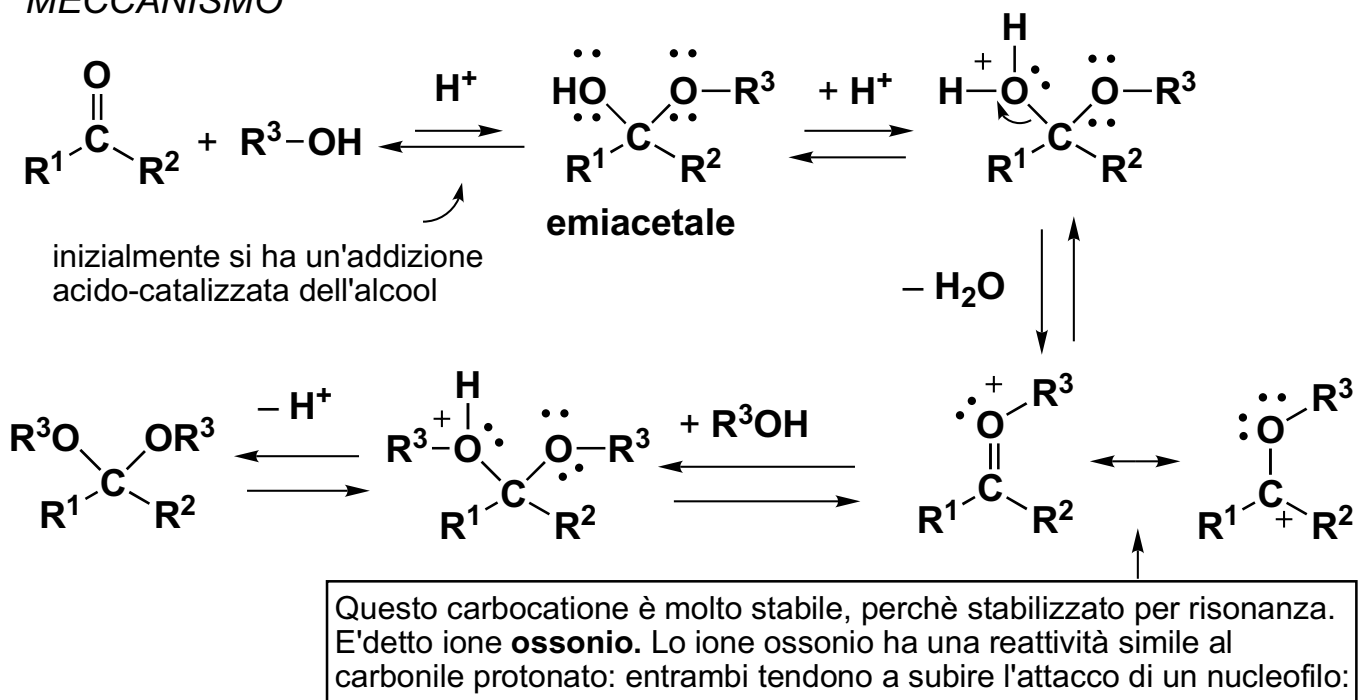
Anche in questo caso si sfrutta il fattore entropico. La reazione con dioli, a differenza di quella con alcoli, non è sfavorita entropicamente.

L'acqua può essere allontanata mediante il metodo di **Dean-Stark** che sfrutta l'azeotropo di minima tra acqua e benzene (o toluene)

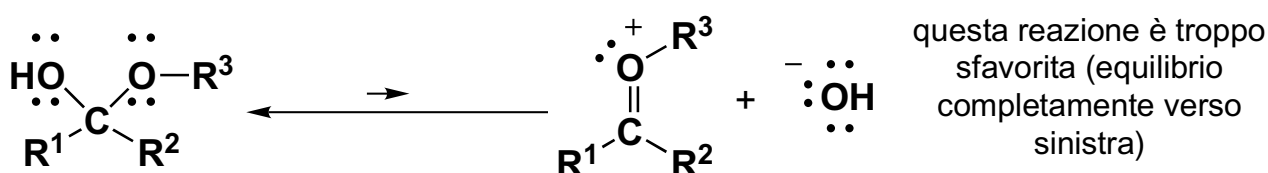


Benzene: p.eb: 80°C
 H₂O: p.eb.: 100°C
 azeotropo (91:9): p.eb.: 69°C

MECCANISMO

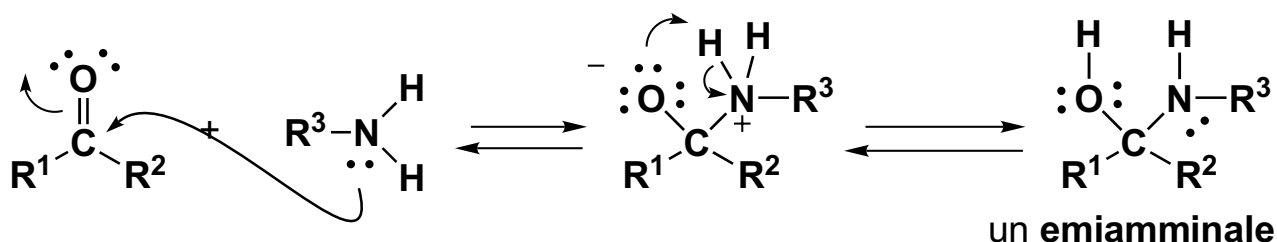


- Tutti gli stadi sono di equilibrio, così come la reazione complessiva
- Mentre l'emiacetale non è isolabile, in quanto la reazione inversa all'addizione avviene sia in condizioni acide che basiche che neutre, l'acetale è isolabile: la seconda parte della reazione avviene solo in ambiente acido. Gli acetali sono stabili in ambiente acquoso neutro o basico, ma la reazione inversa può comunque essere realizzata in acqua acida
- La sintesi degli acetali è una reazione complessa in vari stadi (7) che coinvolge due processi consecutivi: un'**addizione nucleofila** seguita da una **sostituzione nucleofila**. Infatti la seconda molecola di alcool sostituisce l'acqua.
- La sostituzione può avvenire solo in ambiente acido. Infatti in questo modo il **gruppo uscente** della sostituzione è l'acqua (cattivo nucleofilo = buon gruppo uscente) anziché lo ione idrossido (buon nucleofilo = cattivo gruppo uscente)



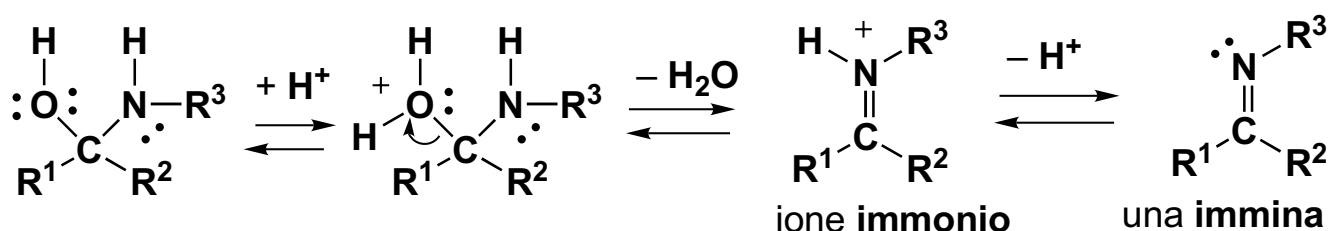
REAZIONE DEI COMPOSTI CARBONILICI CON AMMINE E AMMONIACA

Le ammine primarie e l'ammoniaca sono dei nucleofili ancora migliori rispetto ad acqua ed alcoli e possono dare reazioni di addizione:



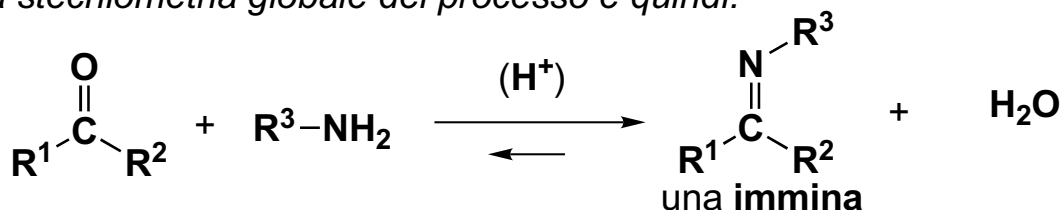
Gli emiamminali non sono isolabili, così come gli emiacetali.

La reazione però può procedere oltre

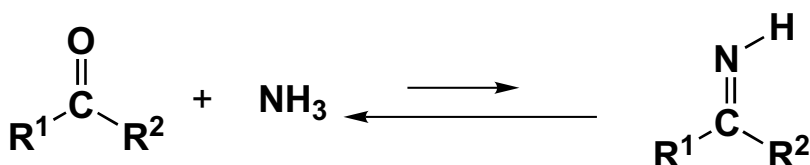


Lo ione immonio, a differenza dello ione ossonio visto prima, ha la possibilità di perdere un protone per ripristinare la neutralità. Questa reazione acido-base è preferita rispetto alla reazione con una seconda molecola di ammina.

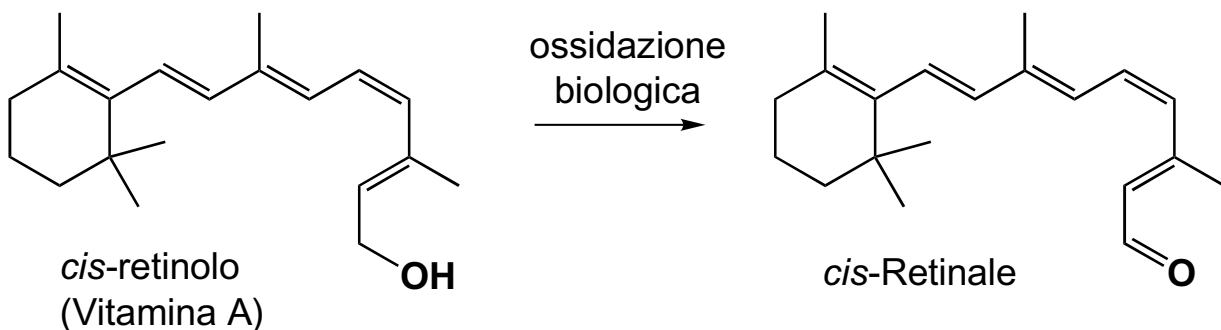
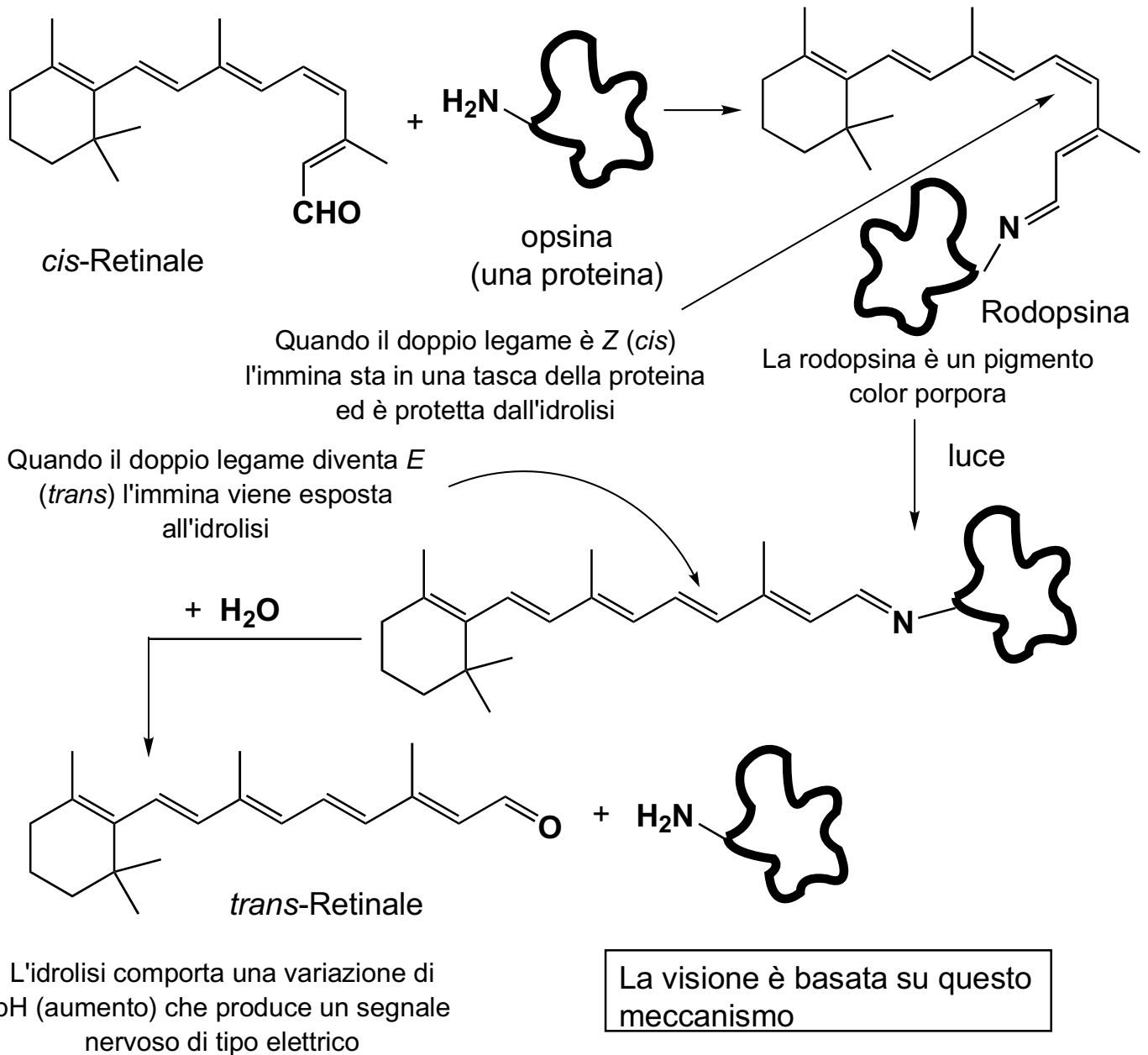
La *stechiometria globale del processo* è quindi:



- La reazione è complessivamente di equilibrio, ma l'equilibrio è di solito abbastanza spostato verso destra. Si può comunque spostarlo completamente rimuovendo l'acqua.
- La seconda parte della sintesi è acido-catalizzata, ma un'eccessiva acidità è deleteria per il primo stadio, in quanto riduce la concentrazione di ammina libera. Le condizioni ideali sono un compromesso (pH = 4-5). La reazione procede però anche senza catalisi acida (ma più lentamente).
- Le immine sono stabili in ambiente neutro o basico, ma subiscono **idrolisi** in acqua acida
- La sintesi di un'immina è un processo complesso in più stadi che coinvolge un'**addizione nucleofila** al carbonile seguita da una reazione di **eliminazione** di acqua. Le **eliminazioni** sono le reazioni inverse delle addizioni.
- Anche l'ammoniaca fornisce un'immina non sostituita. Queste immine non sono però isolabili in quanto si idrolizzano con grande facilità



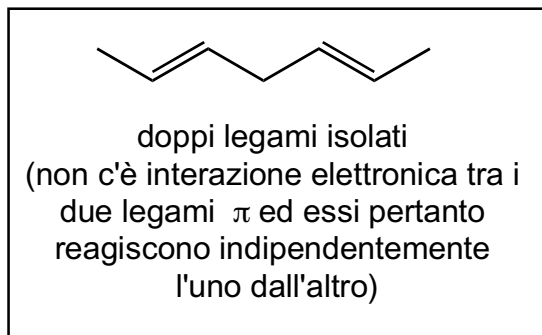
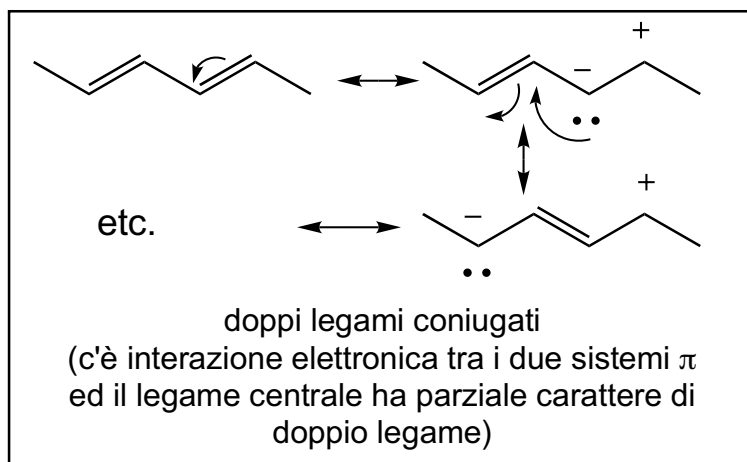
Nel mondo biologico (e non solo), la formazione di immine è spesso usata per unire opportune molecole ad una proteina



La vitamina A è essenziale per il funzionamento dei bastoncelli, fotorecettori preposti alla fotoricezione in bianco e nero. In vivo è trasformata nel retinale per ossidazione

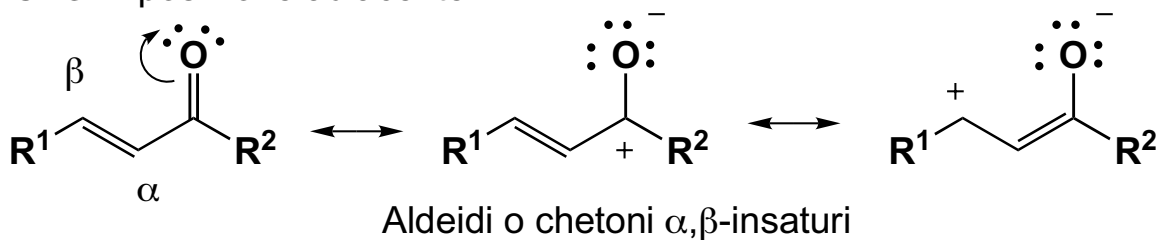
ADDIZIONE NUCLEOFILA CONIUGATA

Quando due doppi legami sono in posizione adiacente sono detti **coniugati**. E' infatti possibile scrivere strutture di risonanza che comportano spostamento degli elettroni da un doppio legame all'altro.



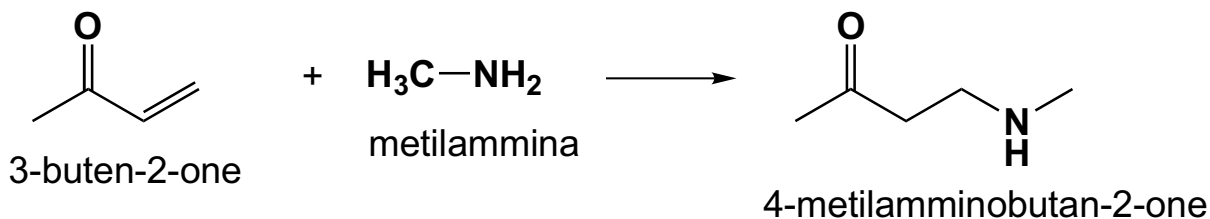
I doppi legami coniugati vanno considerati come un unico gruppo funzionale complessivo

Lo stesso vale quando vi sono un doppio legame C=C ed un doppio legame C=O in posizione adiacente



La risonanza fa vedere che c'è una parziale carica positiva non solo sul carbonio carbonilico, ma anche sul carbonio in posizione β . I nucleofili possono perciò attaccare sia il carbonio carbonilico, che quello β . Quando si verifica quest'ultimo caso si parla di **addizione coniugata**.

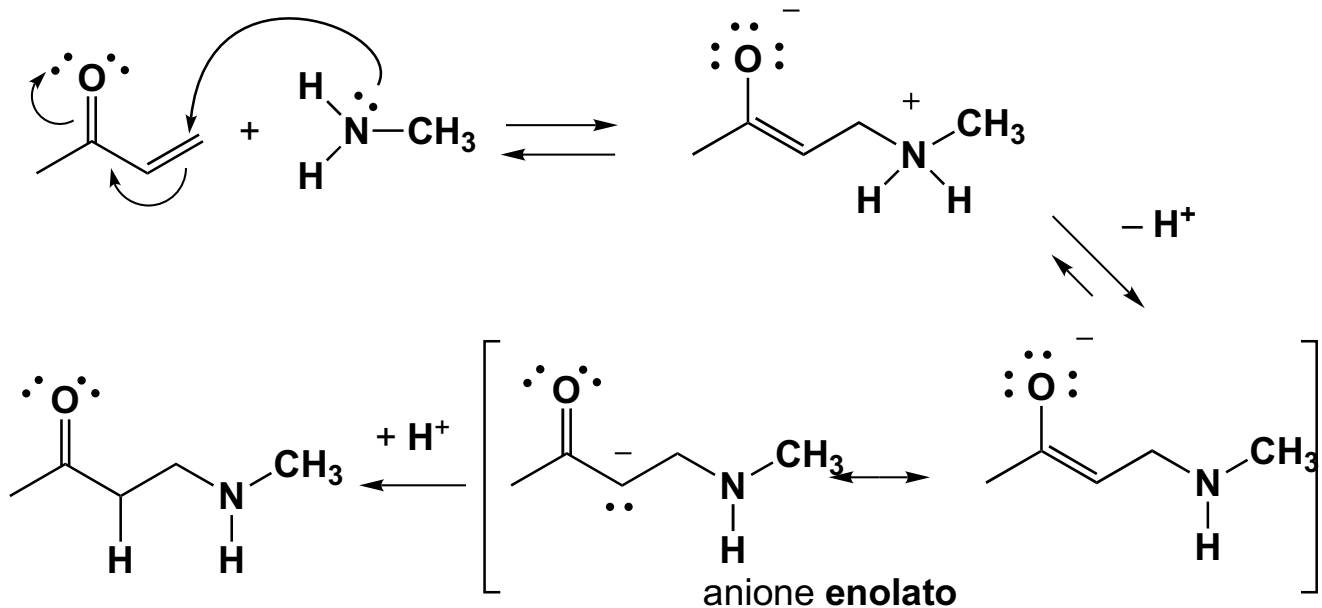
Ad es.



A differenza delle addizioni al carbonile, quelle coniugate sono in genere spostate verso destra

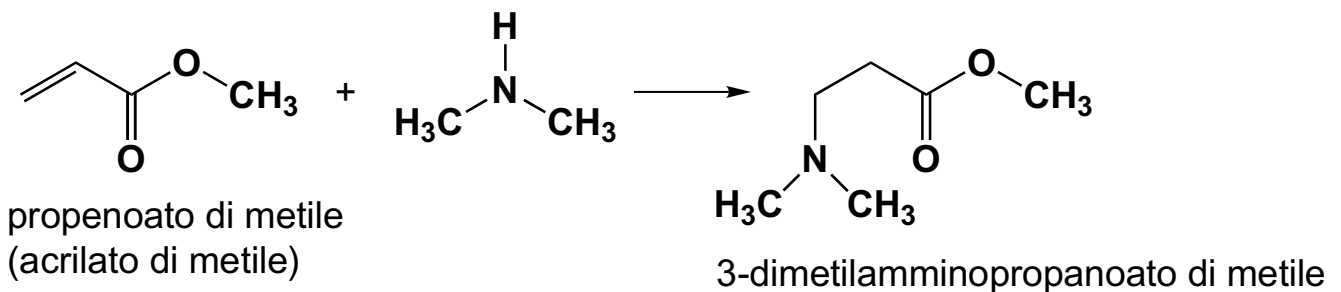
E' interessante notare che mentre i doppi legami C=C isolati **tendono a reagire con gli elettrofili**, i doppi legami C=C coniugati con un carbonile **tendono a reagire con i nucleofili**.

MECCANISMO DELL'ADDIZIONE NUCLEOFILA CONIUGATA

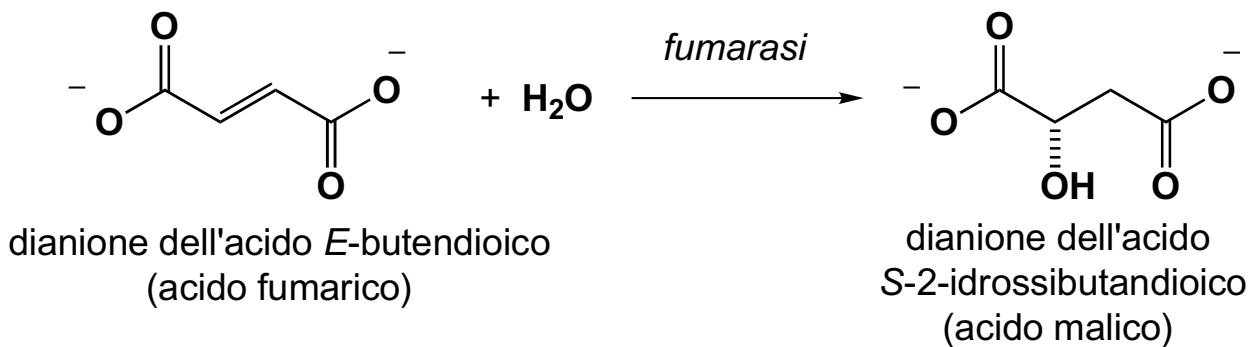


Il protone si lega al carbonio perché così forma un chetone (più stabile) anziché un enolo (meno stabile)

Le addizioni coniugate possono avvenire anche su acidi carbossilici o esteri α,β -insaturi:

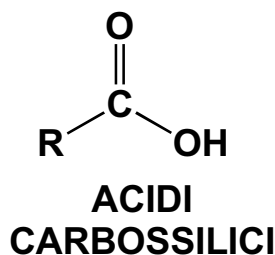


e sono frequenti anche nei processi biologici

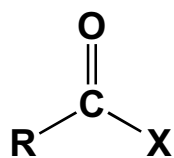


Questa reazione è uno stadio del ciclo di Krebs, attraverso il quale gli organismi aerobici producono energia

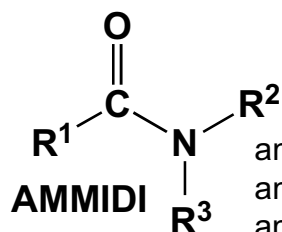
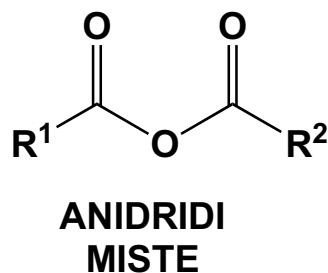
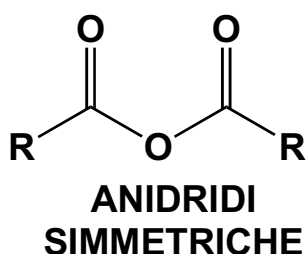
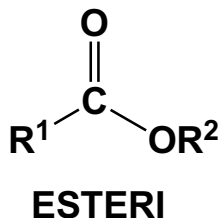
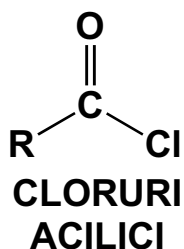
ACIDI CARBOSSILICI E LORO DERIVATI



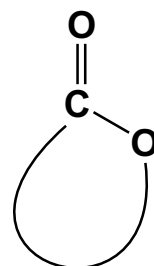
i derivati degli acidi carbossilici sono caratterizzati dalla formula generale



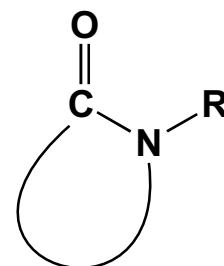
dove X non è né idrogeno né carbonio, ma un **eteroatomo** (Cl, O, N)



ammidi primarie: $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$
ammidi secondarie: $\text{R}^2 = \text{alchile}$, $\text{R}^3 = \text{H}$
ammidi terziarie: $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{alchile}$

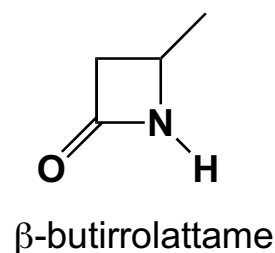
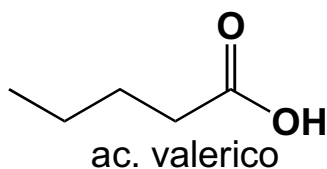
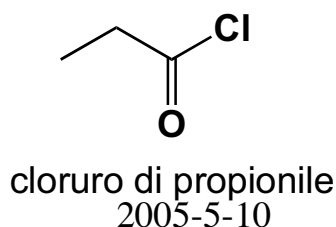
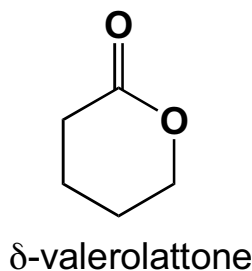
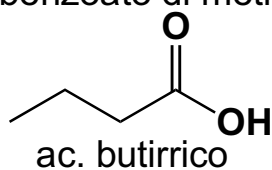
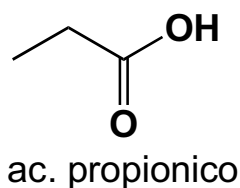
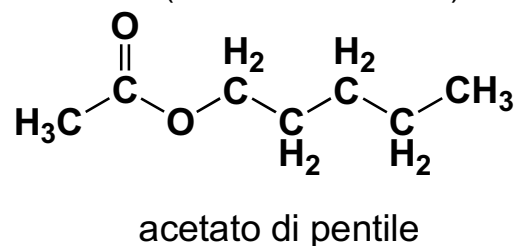
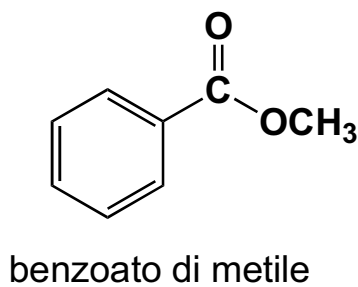
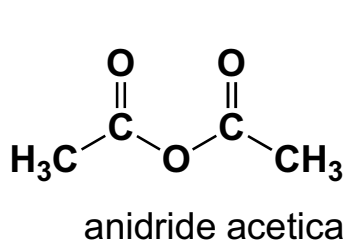
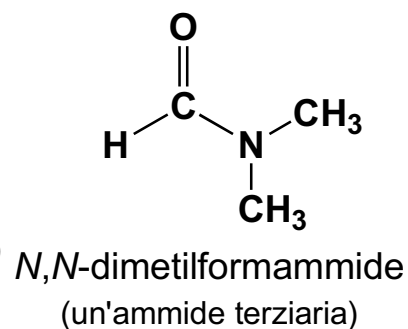
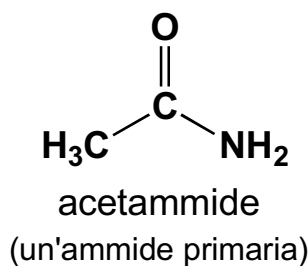
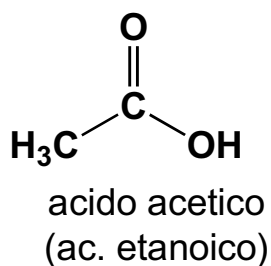
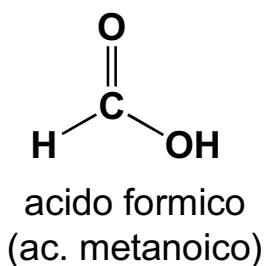


LATTONI (ESTERI CICLICI)



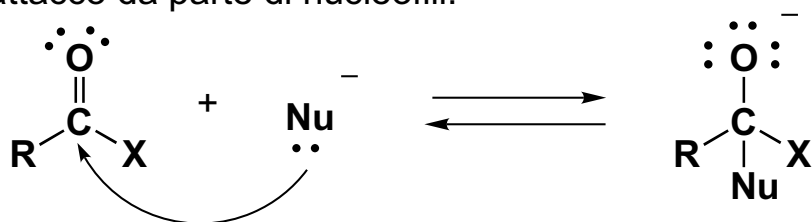
LATTAMI (AMMIDI CICLICHE)

Esempi specifici

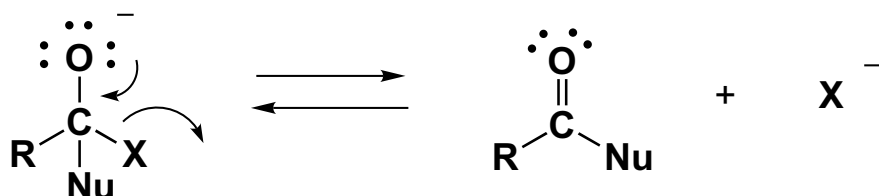


REATTIVITA' DEI DERIVATI CARBOSSILICI

Anche i derivati carbossilici hanno un gruppo carbonilico, che tende a subire attacco da parte di nucleofili:

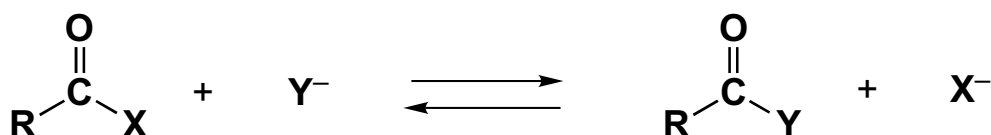


A differenza dei composti carbonilici, che non possono perdere R^- o H^- (pessimi gruppi uscenti), in questo caso l'intermedio può perdere X^- (gruppo uscente nettamente migliore)

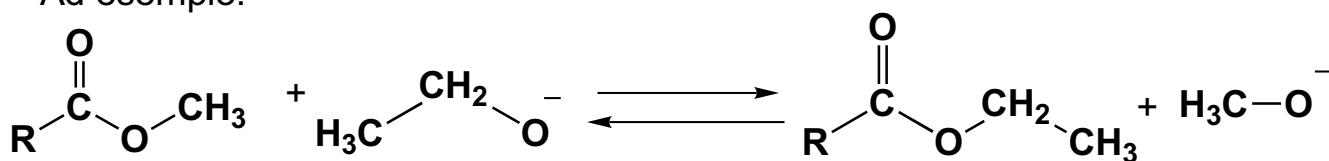


Quindi, la reazione è nel suo complesso una **sostituzione nucleofila**, che è detta in particolare **sostituzione nucleofila acilica**. Essa procede in due stadi con un meccanismo di **addizione-eliminazione**.

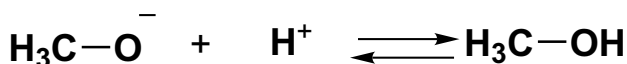
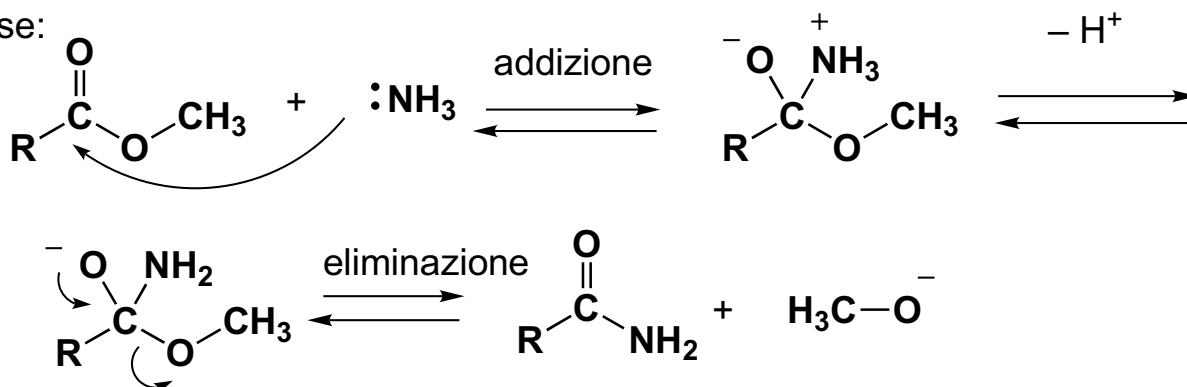
Di particolare interesse sono le reazioni in cui il nucleofilo (Y^-) è un nucleofilo all'ossigeno o all'azoto. In questi casi la sostituzione nucleofila acilica trasforma un derivato carbossilico in un altro derivato carbossilico:



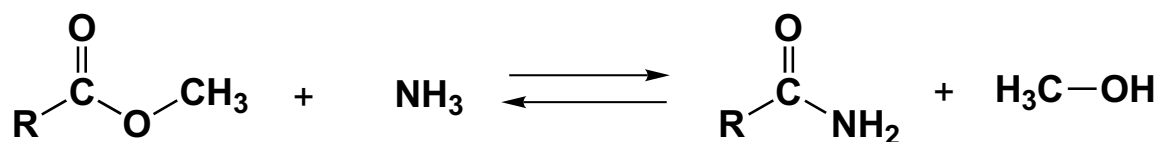
Ad esempio:



I nucleofili ed i gruppi uscenti possono anche essere molecole neutre. In tal caso la reazione è un po' più complicata in quanto comporta anche degli stadi acido-base:



L'equazione stechiometrica globale è

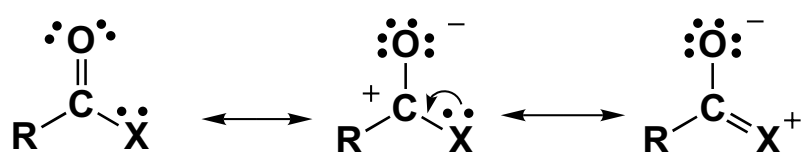


Le reazioni di sostituzione nucleofila acilica sono in principio reazioni di equilibrio

Come si fa a sapere da che parte è spostato l'equilibrio?

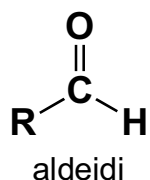
Il modo più semplice è quello di confrontare la reattività. nei confronti dell'addizione nucleofila, dei due derivati carbossilici presenti a sinistra o a destra nell'equazione. L'equilibrio sarà spostato verso il derivato **meno reattivo**

REATTIVITA' DEI VARI DERIVATI CARBOSSILICI

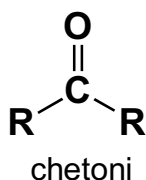


- Il gruppo X ha un effetto di risonanza elettrondonatore (**+R**) che stabilizza il derivato per delocalizzazione della carica positiva del carbonio carbonilico
- Il gruppo X ha però anche un effetto induttivo elettronnattrattore (**-I**) che destabilizza il derivato aumentando la parziale carica positiva sul carbonile

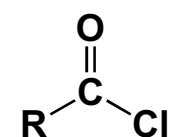
Nei composti carbonilici invece non è presente l'effetto +R, ma solo un debole effetto induttivo elettrondonatore +I (nei chetoni).



nessun effetto



debole effetto +I: i chetoni sono meno reattivi delle aldeidi

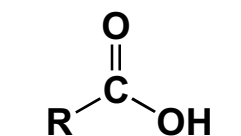


cloruri acilici

L'effetto induttivo -I è piuttosto forte.

L'effetto +R è debole, poiché Cl appartiene ad un periodo diverso rispetto al carbonio (peggiore sovrapposizione degli orbitali)

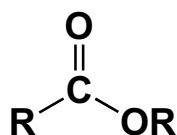
molto più reattivi di aldeidi o chetoni



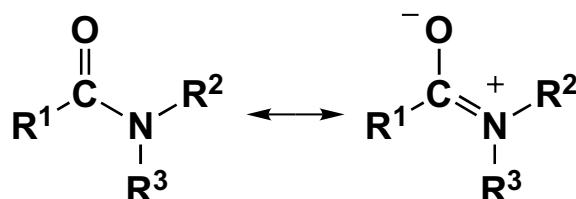
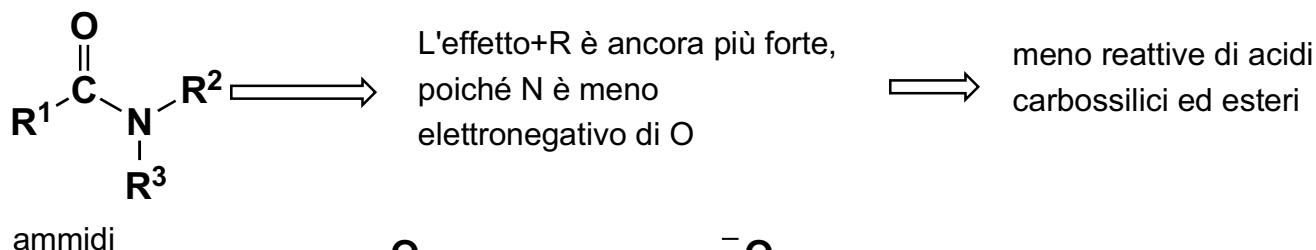
acidi carbossilici

L'effetto induttivo +R è più importante dell'effetto -I

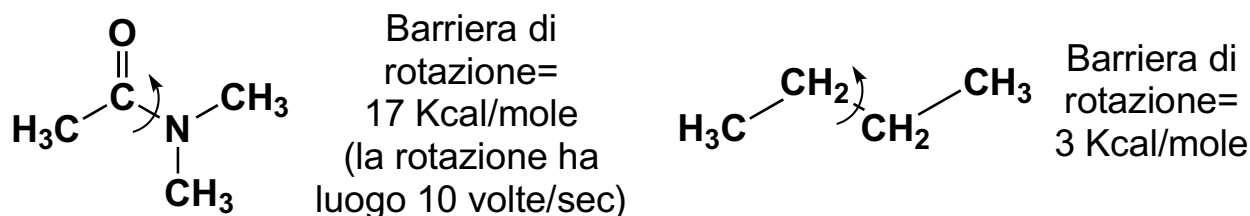
hanno reattività simile e sono meno reattivi di aldeidi e chetoni



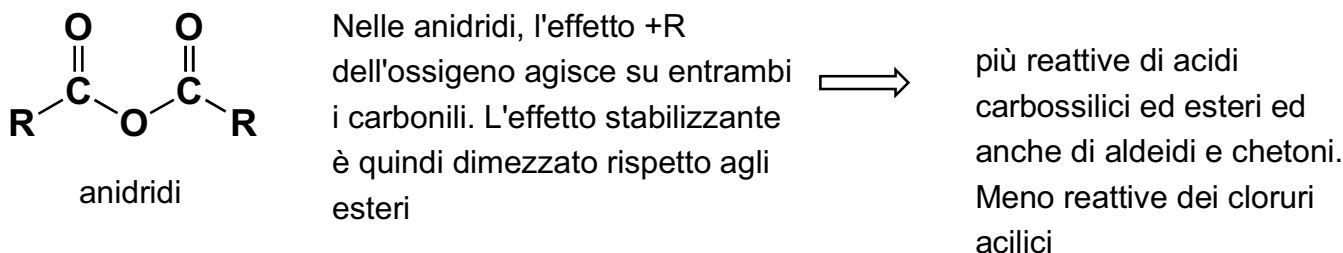
esteri



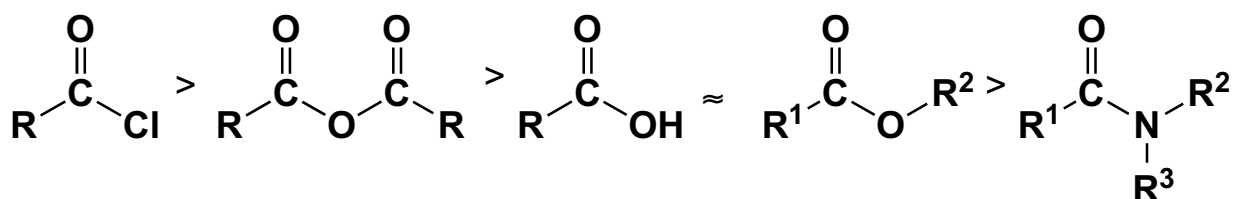
La stabilizzazione per risonanza è tanto forte che il legame N-C=O si accorcia ed assume parziale carattere di doppio legame.
La coniugazione rende più difficile la rotazione del legame



Le ammidi hanno struttura planare, per facilitare la risonanza



In conclusione: l'ordine di reattività è



In generale: un dato derivato può essere facilmente preparato dai derivati più reattivi.

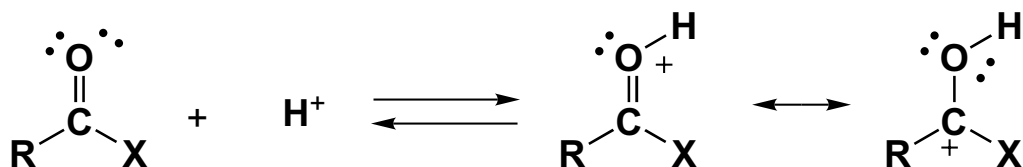
Attenzione: gli equilibri possono però essere spostati da effetti di massa. In particolare bisogna sempre considerare l'eventuale sottrazione di un substrato o prodotto dall'equilibrio in seguito ad una reazione acido-base

ASPETTI CINETICI

Al di là della posizione dell'equilibrio, è importante che la reazione avvenga con sufficiente velocità. In genere le reazioni di sostituzione nucleofila acilica richiedono **catalisi acida**, **catalisi basica** o **catalisi enzimatica**.

CATALISI ACIDA

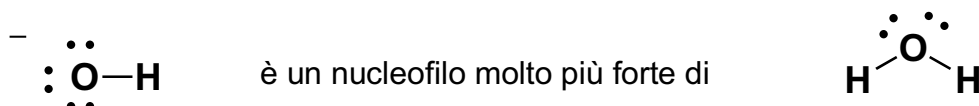
Ha lo scopo di rendere **più reattivo il derivato carbossilico**, mediante protonazione dell'ossigeno carbonilico



il carbonio carbonilico ha una maggiore carica positiva ed è più reattivo nei confronti degli elettrofili

CATALISI BASICA

Ha lo scopo (ma solo in certi casi) di rendere **più reattivo il nucleofilo**
ad es.:

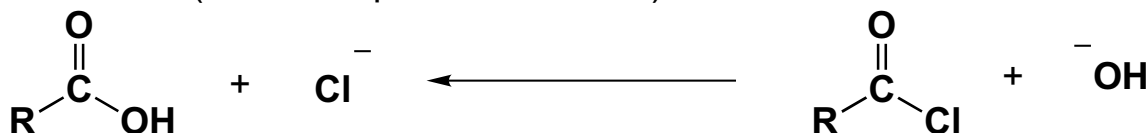


CATALISI ENZIMATICA

E' una catalisi multipla ed estremamente efficiente che comporta sia catalisi acida che basica nonché effetti entropici (catalisi intramolecolare)

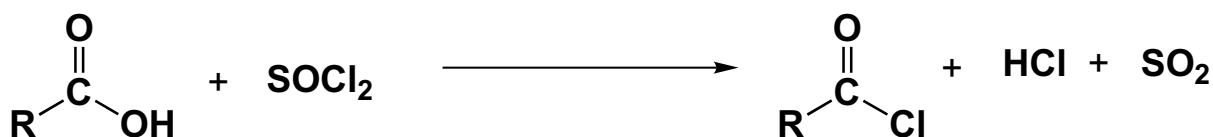
CLORURI ACILICI

Non possono essere preparati direttamente per azione di Cl^- su un altro derivato carbossilico (essendo i più reattivi di tutti).



equilibrio totalmente spostato a sinistra

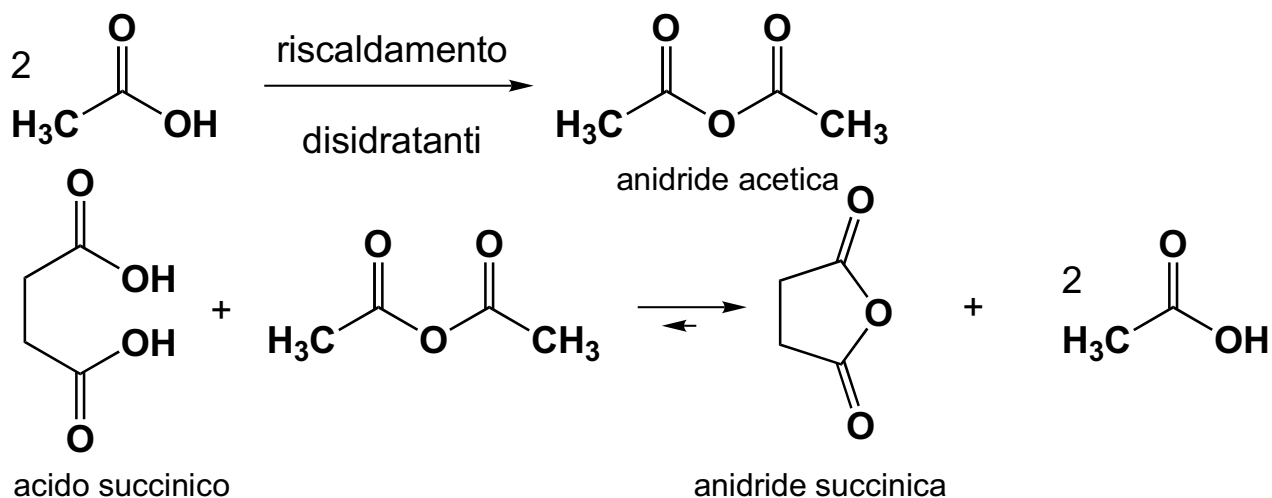
Sono però preparabili dagli acidi carbossilici ad opera di un agente clorurante e disidratante



I cloruri acilici non esistono in natura e vengono preparati dagli acidi carbossilici solo in quanto utili intermedi nella sintesi di altri derivati carbossilici

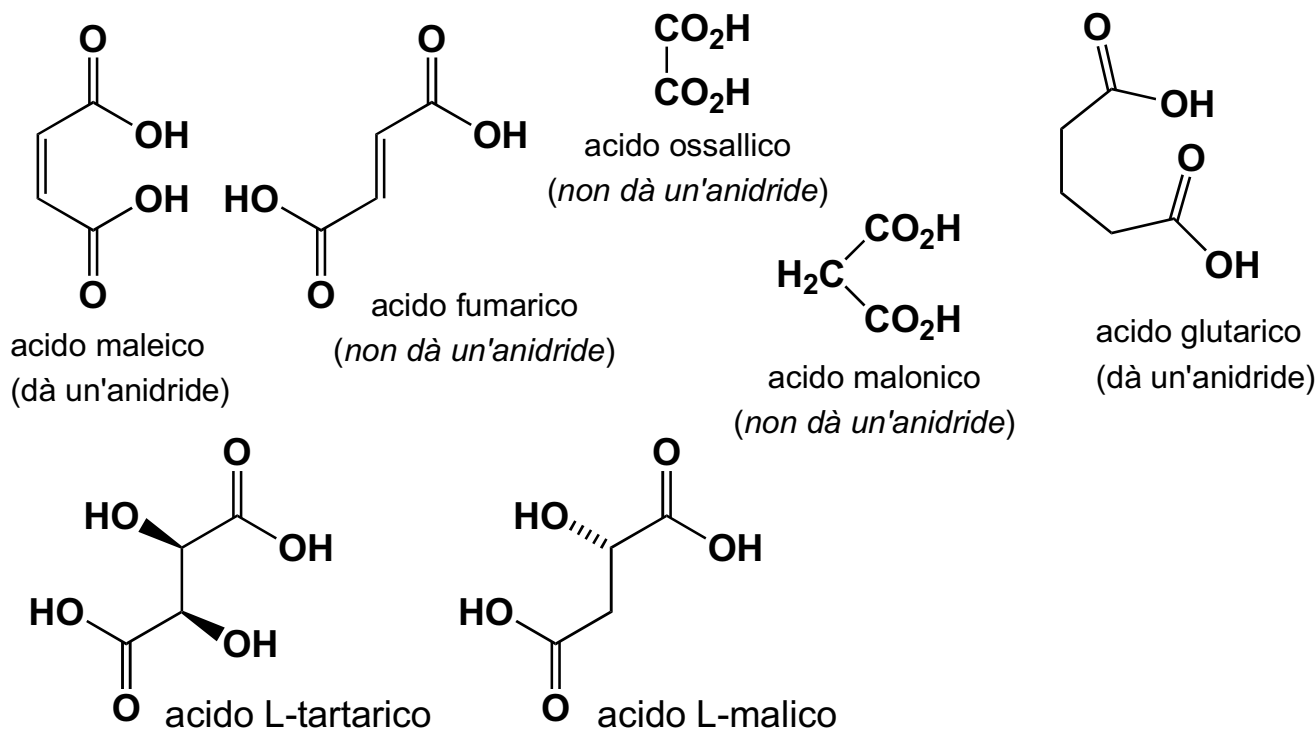
ANIDRIDI

Le anidridi **simmetriche** sono utilizzate soprattutto quando l'acido da cui derivano è piccolo e di basso costo, come l'acido acetico, o quando sono cicliche.

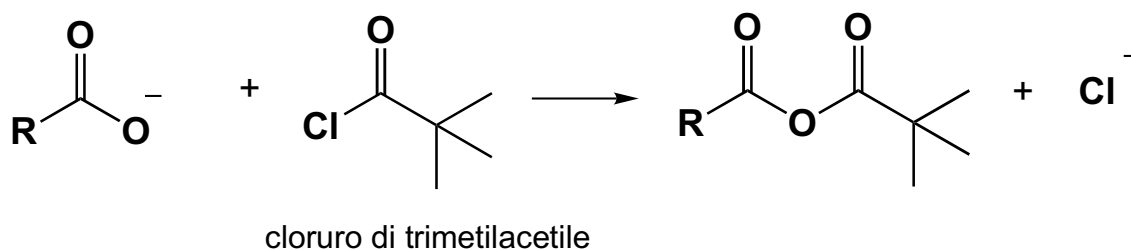


questa reazione è favorita entropicamente

altri importanti acidi dicarbossilici:



Le anidridi **miste** sono preparate da un sale di un acido carbossilico e da un cloruro acilico.

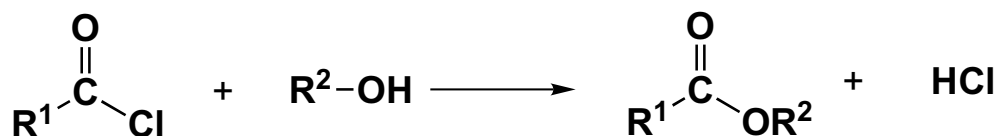


ESTERI

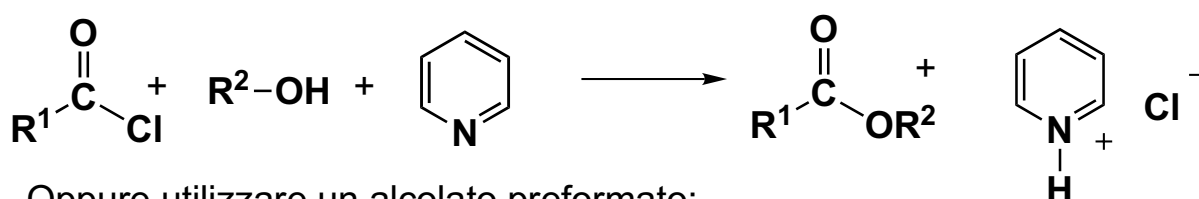
A

Possono ovviamente essere preparati per reazione di un alcool con un cloruro acilico o un'anidride

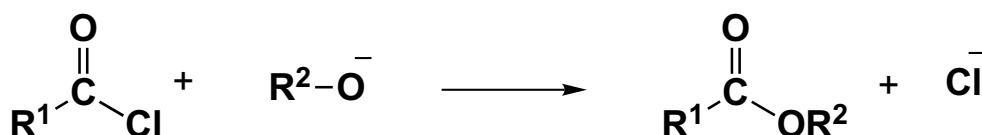
La reazione con cloruri acilici è una reazione facile e irreversibile, che può avvenire anche senza additivi:



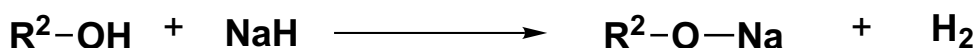
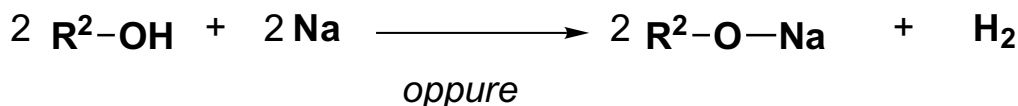
Di solito però è meglio usare una base che: a) impedisce la formazione di HCl; b) catalizza la reazione:



Oppure utilizzare un alcoolato preformato:



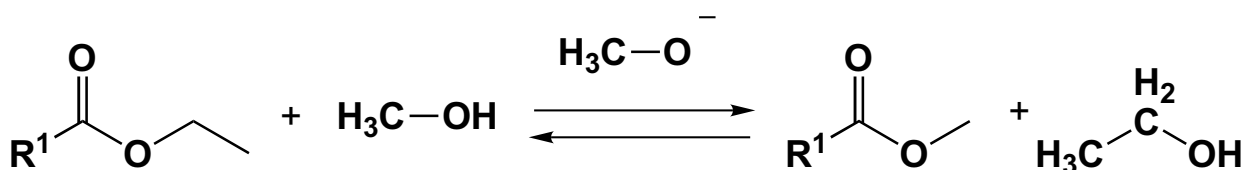
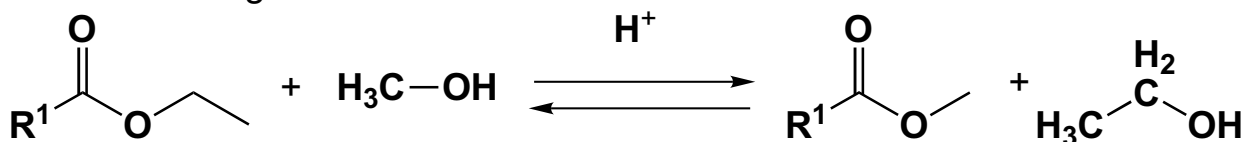
Come si prepara un alcoolato?



B

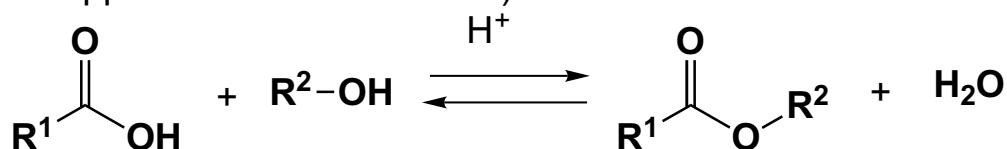
Possono anche essere preparati da altri esteri (**transesterificazione**). La reazione è di equilibrio ed è catalizzata sia dagli acidi che dalle basi.

L'equilibrio può essere spostato per effetto di massa, usando un eccesso dell'alcool reagente



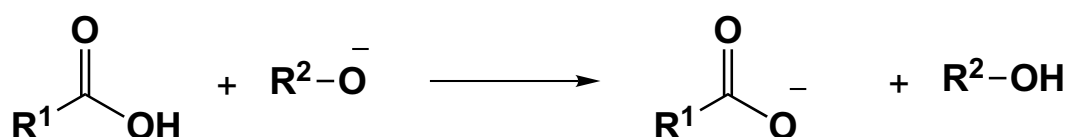
L'acqua potrebbe compere sia nelle reazioni con cloruri acilici che nelle transesterificazioni. Pertanto queste reazioni vanno condotte in ambiente **anidro**

C Possono anche essere preparati per reazione di un alcool con un acido carbossilico. La reazione è di equilibrio e l'equilibrio va spostato usando un eccesso di alcool o rimuovendo l'acqua che si forma (ad esempio con apparecchio di Dean-Stark)



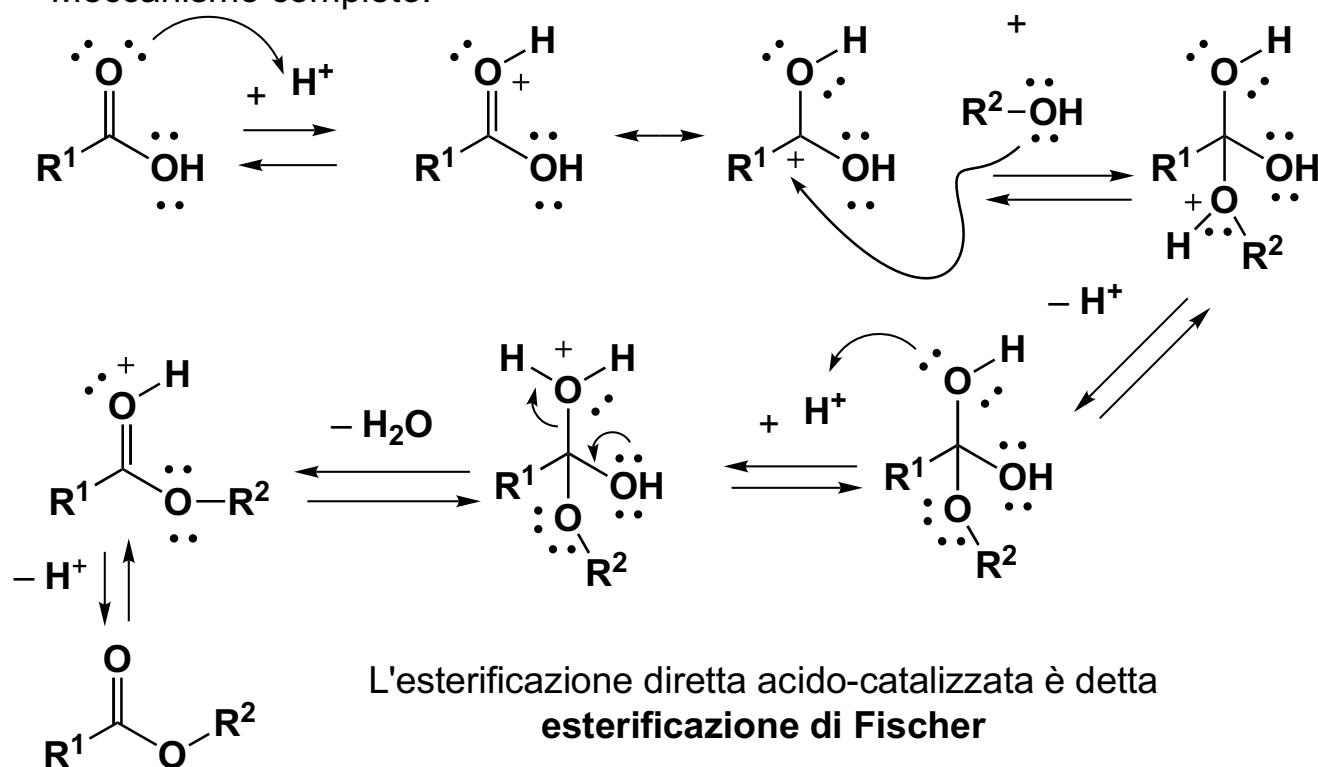
La reazione non avviene in assenza di catalisi. **A differenza della transesterificazione solo la catalisi acida è impiegabile!**

Infatti, in ambiente basico:



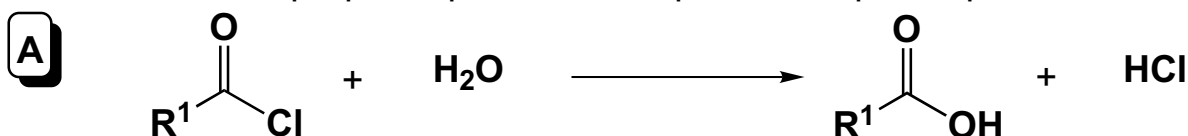
questa reazione acido-base sottrae l'acido carbossilico all'equilibrio

Meccanismo completo:



ACIDI CARBOSSILICI

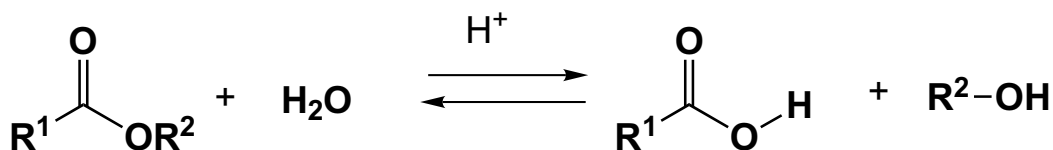
Possono essere preparati per **idrolisi** a partire da qualunque derivato carbossilico



Questa reazione non ha alcuna utilità pratica (i cloruri acilici si fanno a partire dagli acidi carbossilici). Lo stesso vale per le anidridi. Bisogna comunque tenerla presente (cloruri acilici e anidridi si idrolizzano in presenza di acqua).

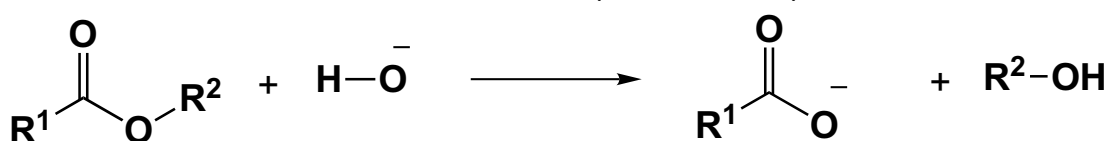
Brown, pag. 350, 352, 373

- B** Per idrolisi di esteri. Anche se gli esteri sono spesso preparati dagli acidi, questa reazione ha importanza pratica in quanto molti esteri sono sostanze estraibili in natura.

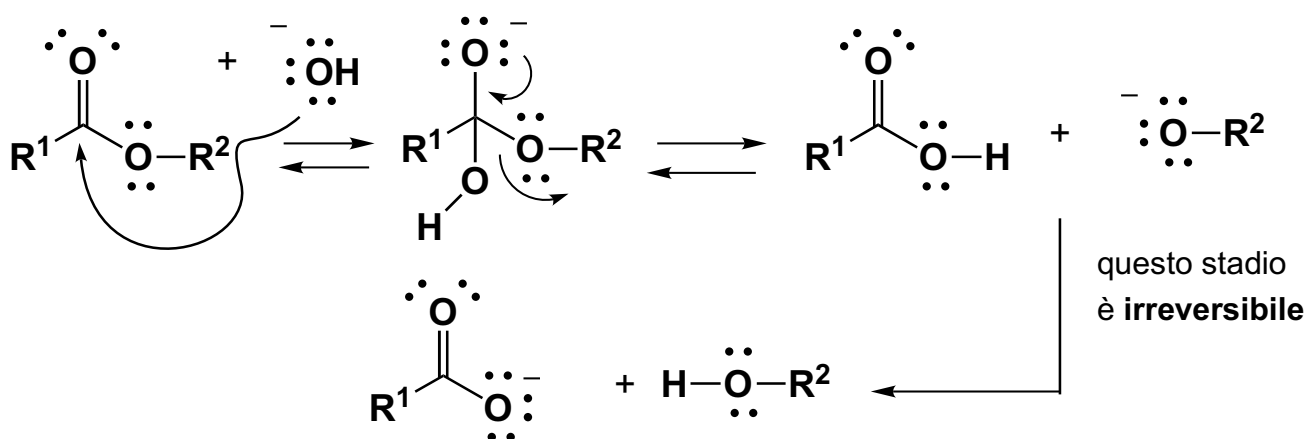


L'idrolisi acido-catalizzata è semplicemente la reazione inversa della esterificazione di Fischer. L'equilibrio può essere spostato a destra lavorando in eccesso di acqua.

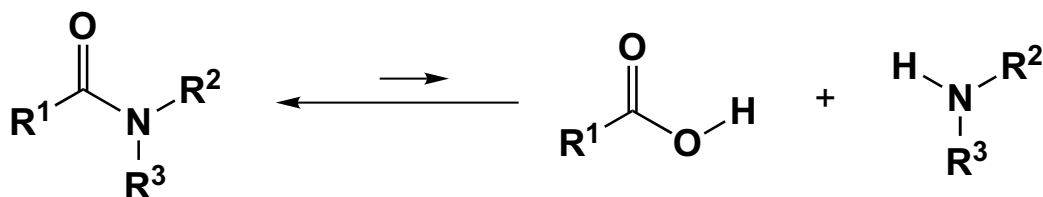
Ma l'idrolisi può anche essere fatta in ambiente basico (**saponificazione**). La reazione è completamente spostata a destra grazie alla deprotonazione dell'acido. La base non è solo catalitica (si consuma).



meccanismo

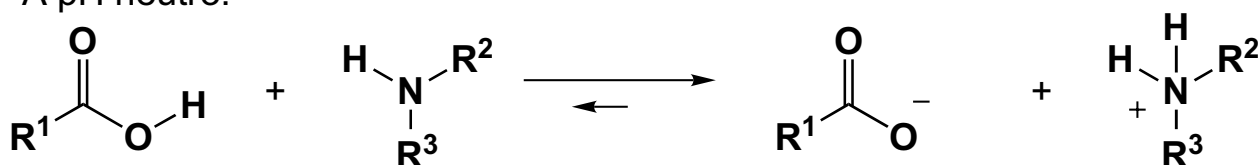


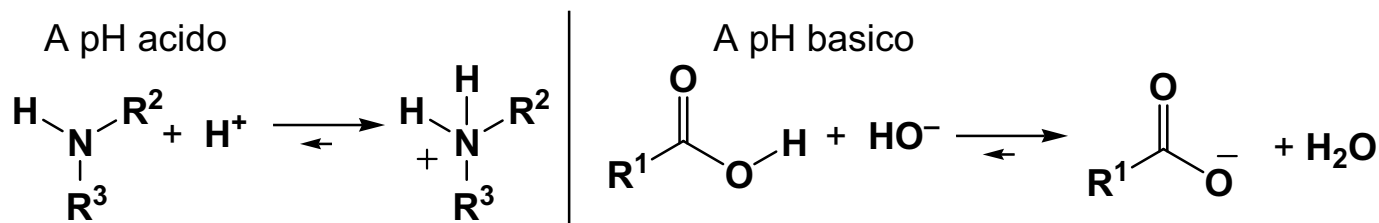
- C** Per idrolisi di ammidi
Le ammidi sono meno reattive degli acidi carbossilici. Perciò l'equilibrio



dovrebbe essere spostato verso sinistra. Ma **a qualunque pH** almeno uno dei due prodotti di destra viene sottratto all'equilibrio a causa di una reazione acido-base

A pH neutro:





Da un punto di vista cinetico, l'idrolisi delle ammidi è comunque più difficile di quella degli esteri: richiede pH molto acidi o basici e riscaldamento.

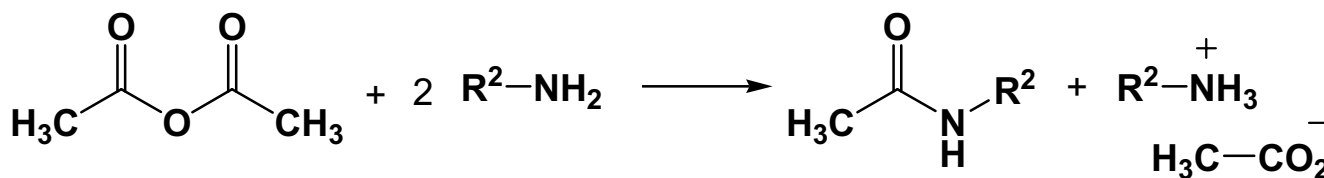
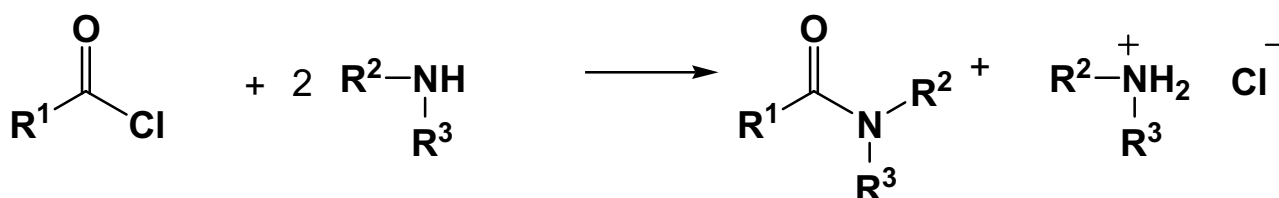
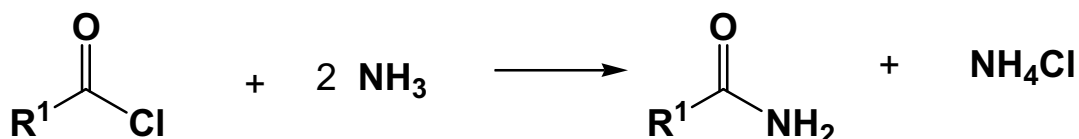
AMMIDI

In teoria le ammidi potrebbero essere preparate da tutti gli altri derivati carbossilici, essendo meno reattive di tutti gli altri. In realtà la preparazione diretta dagli acidi è sfavorita, a causa delle reazioni acido-base viste sopra.

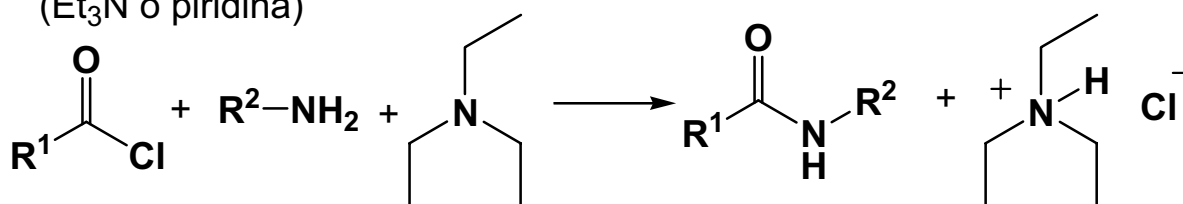
Inoltre le reazioni di ammine o ammoniaca con cloruri acilici, anidridi o esteri **non possono essere catalizzate da acidi** (l'acido protonerebbe l'ammina rendendola non nucleofila).

Infine la catalisi basica è in questo caso non molto utile, in quanto non riesce a trasformare le ammine in nucleofili migliori.

I metodi migliori partono da cloruri acilici o anidridi:



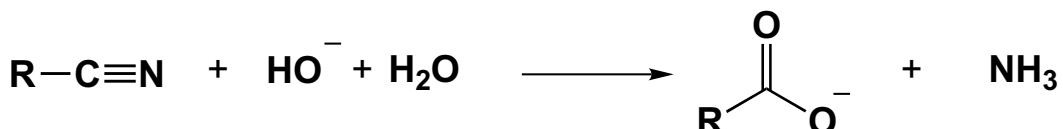
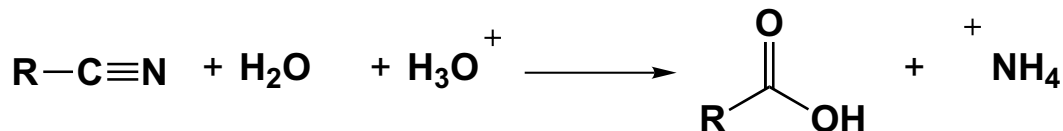
Quando l'ammina è preziosa, è più conveniente aggiungere un'ammina terziaria (Et₃N o piridina)



Le ammine o ammoniaca reagiscono anche con gli esteri, ma lentamente. Solo esteri metilici o etilici sono sufficientemente reattivi.

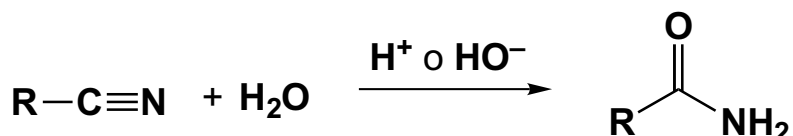
NITRILI

I nitrili $\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}$ sono anch'essi considerati derivati degli acidi carbossilici, anche se non contengono un gruppo carbonilico. Infatti per idrolisi vengono anch'essi trasformati in acidi carbossilici. La reazione avviene in acidi o in basi, in condizioni simili a quelle della idrolisi delle ammidi.



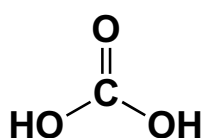
La reazione di idrolisi si compone di due fasi:

a) Addizione di acqua a dare un'amide primaria:



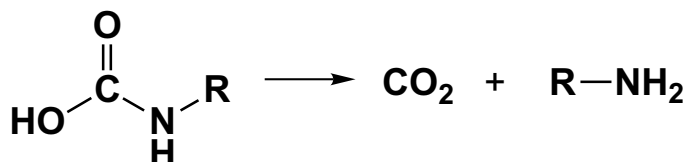
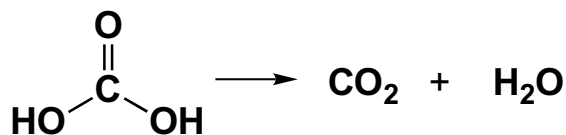
b) Idrolisi dell'amide

DERIVATI DELL'ACIDO CARBONICO



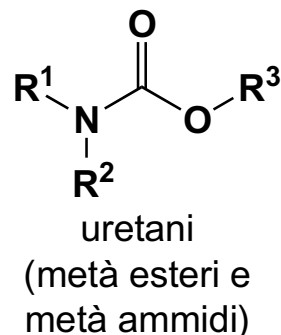
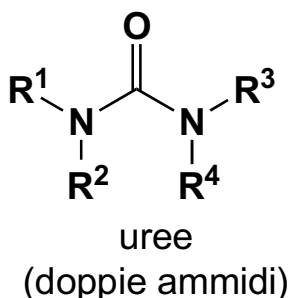
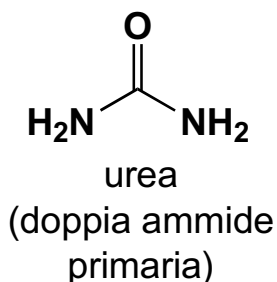
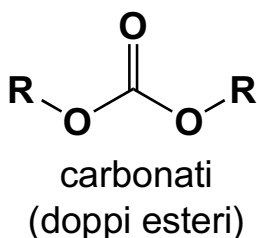
L'acido carbonico assomiglia in qualche modo ad un acido carbossilico. Ha però 2 gruppi OH anziché 1. Può formare derivati di vario tipo.

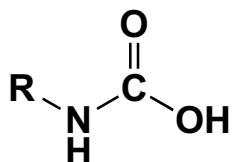
Un'importante proprietà da ricordare è che **tutti i derivati dell'acido carbonico in cui almeno uno dei due ossidrili sia libero sono instabili**: tendono a perdere CO_2



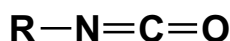
e così via

principali derivati:



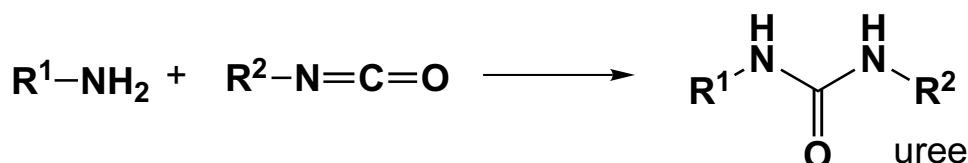
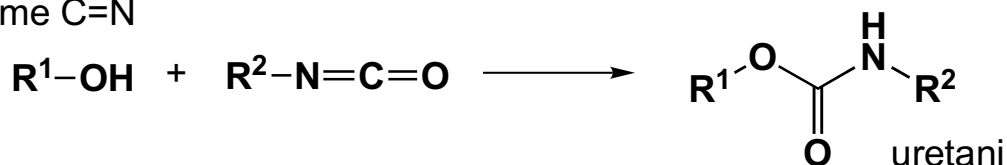


questi monoacidi (acidi carbammici) non sono stabili, ma i loro prodotti di disidratazione si:



isocianati

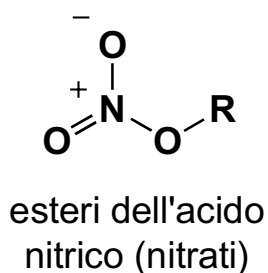
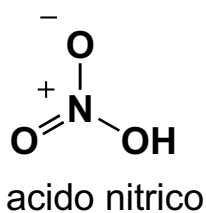
Gli isocianati sono stabili in assenza di H_2O , ma reagiscono prontamente con alcoli o ammine a dare uretani o uree. Si tratta di reazioni di addizione al doppio legame $\text{C}=\text{N}$



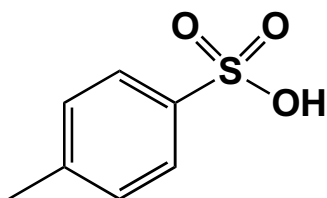
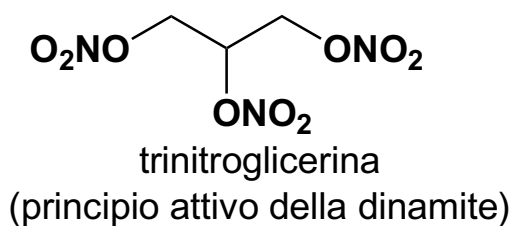
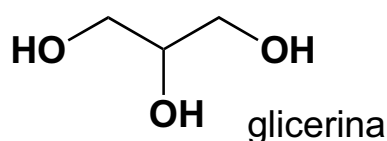
DERIVATI DI ALTRI OSSIACIDI

Qualunque ossiacido può formare derivati analoghi ai derivati carbossilici (e cioè cloruri acilici, anidridi, esteri, ammidi).

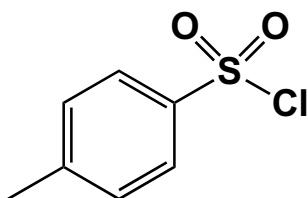
Alcuni ossiacidi hanno un solo gruppo OH, come gli acidi carbossilici:



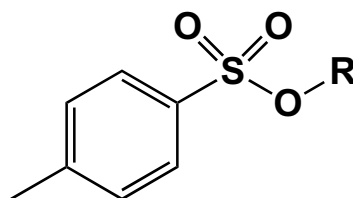
ad es.:



acido *p*-toluensolfonico
(un acido solfonico)



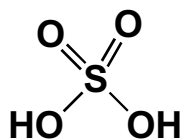
p-toluensolfonil cloruro



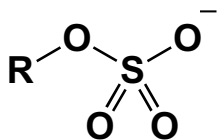
p-toluensolfonati

Gli esteri di ossiacidi diversi dagli acidi carbossilici vengono preparati con gli stessi metodi visti per gli esteri carbossilici: esterificazione diretta (Fischer), reazione con i cloruri, etc.

Altri ossiacidi hanno invece 2 gruppi OH, come l'acido carbonico. Possono quindi formare derivati con 1 solo, o con entrambi i gruppi



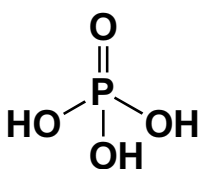
acido solforico



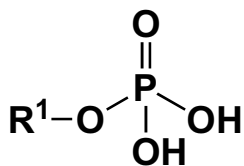
monosolfati

Quando i gruppi R sono lunghe catene idrofobiche, sono usati come detergenti

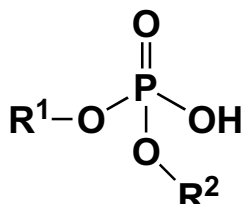
Infine l'acido fosforico ha ben 3 gruppi OH:



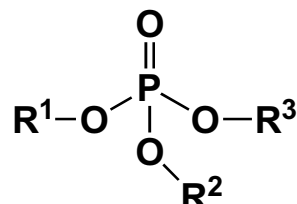
acido fosforico



monoesteri
dell'acido fosforico



diesteri

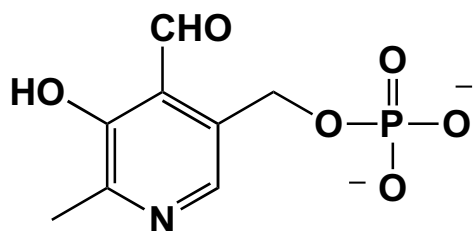


triesteri

dell'acido fosforico dell'acido fosforico

In natura gli esteri fosforici (fosfati) rivestono enorme importanza (in particolare i monoesteri ed i diesteri). A pH neutri sono sempre in forma ionizzata (anionica).

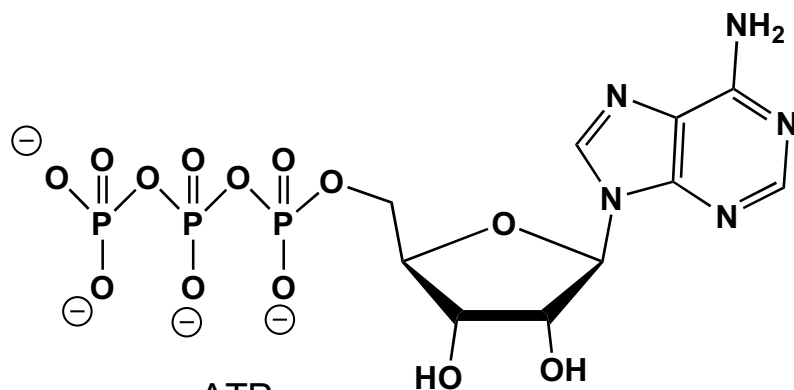
Esempio di monoestere fosforico



piridossal fosfato
(forma attiva della vitamina B₆)

La **fosforilazione** dei gruppi alcolici è in molti casi uno stadio chiave nei processi metabolici. E' realizzata da enzimi chiamati fosforilasi o chinasi

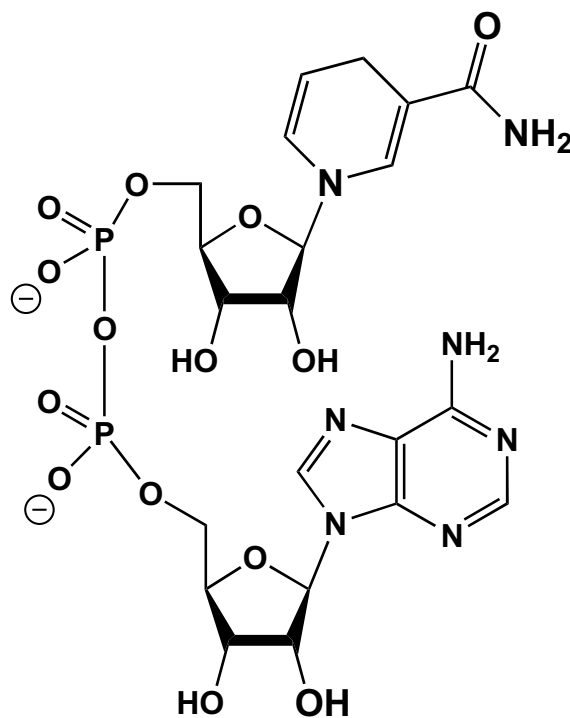
Di grande rilevanza biologica sono anche le **anidridi** dei derivati fosforici



ATP

(un pirofosfato)

(la "benzina" della vita)



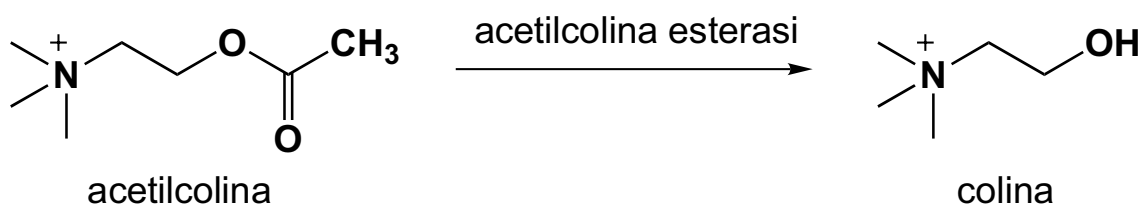
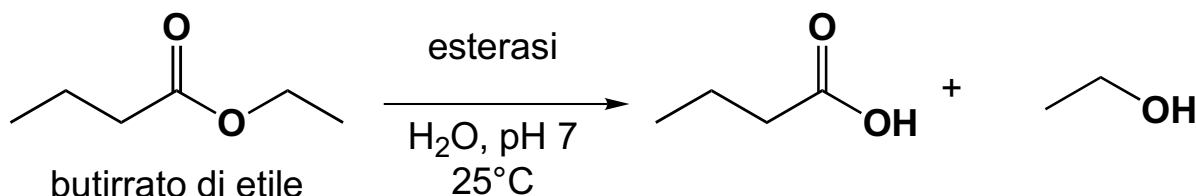
NADH

(un derivato della vitamina PP)
(importantissimo in processi redox)

Reazioni di sostituzione nucleofila acilica nel mondo biologico

Abbiamo visto che tutte le reazioni di idrolisi di derivati carbossilici sono spostate a destra in presenza di un eccesso di acqua. L'idrolisi di esteri o ammidi richiede però pH molto acidi (<1) o molto basici (> 13) e riscaldamento.

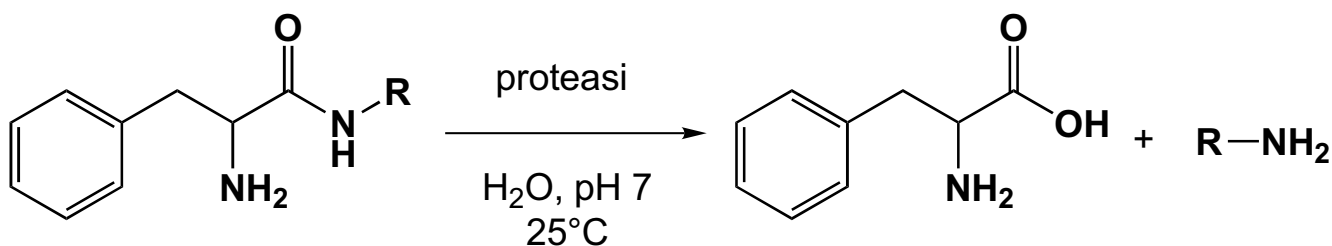
Nel mondo biologico le stesse reazioni avvengono a temperatura fisiologica ed a pH neutri, grazie all'efficientissima **catalisi enzimatica**.



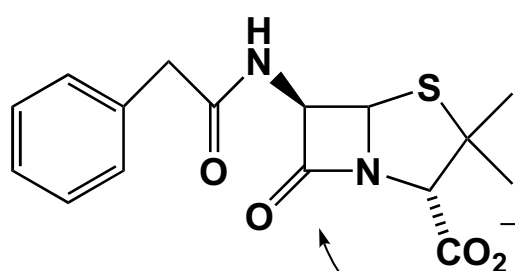
La colina è un caso particolare di **sale di ammonio quaternario**, cioè di un derivato di un'ammina terziaria in cui un quarto gruppo alchilico è legato all'azoto. L'idrolisi dell'acetilcolina è un processo importantissimo nel meccanismo di trasmissione dei segnali tra neuroni. Gli inibitori della acetilcolina esterasi (ad es. i gas nervini) sono potenti veleni. Blandi inibitori sono invece usati come farmaci per l'Alzheimer.

Le esterasi idrolizzano esteri. Un caso particolare è costituito dalle lipasi, che idrolizzano i trigliceridi (lipidi che contengono gruppi esterei). Le lipasi vengono usate anche nei detergenti per idrolizzare lo sporco grasso.

Molto importanti sono anche gli enzimi che idrolizzano ammidi (acilasi, proteasi)



Un'importante applicazione industriale delle acilasi è nella preparazione di antibiotici beta-lattamici

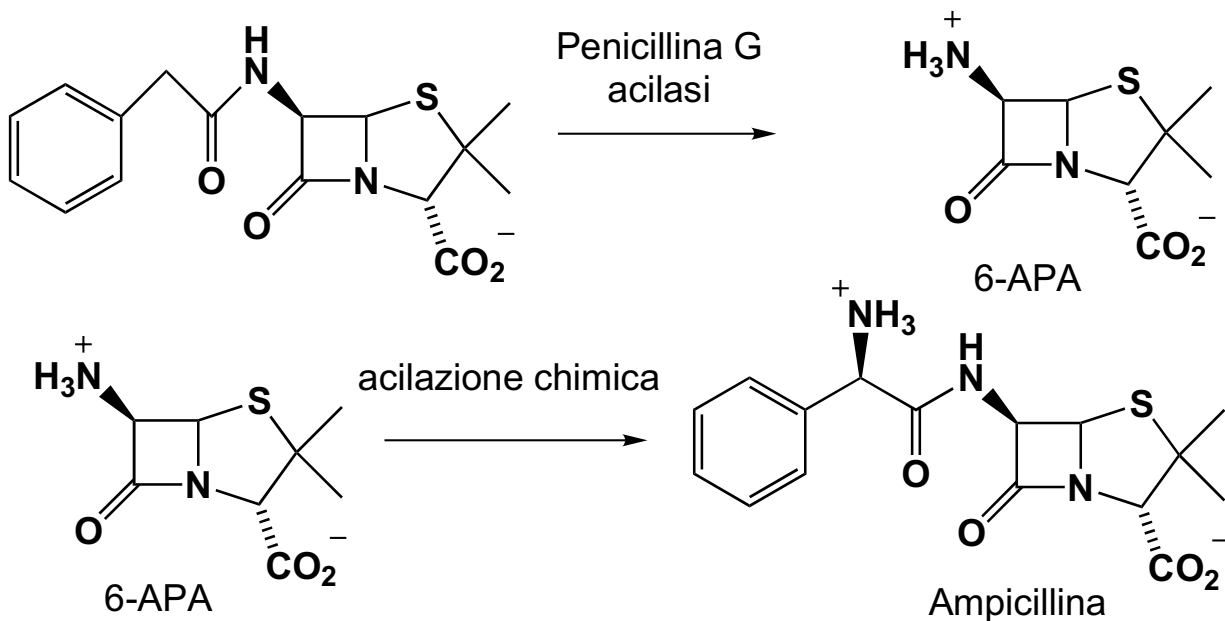


Penicillina G

La penicillina G è ottenuta per fermentazione di una muffa (fungo) (*Penicillium notatum*). Non è più usata come tale in quanto ormai i batteri sono in gran parte resistenti ad essa

L'attività è dovuta al nucleo β-lattamico

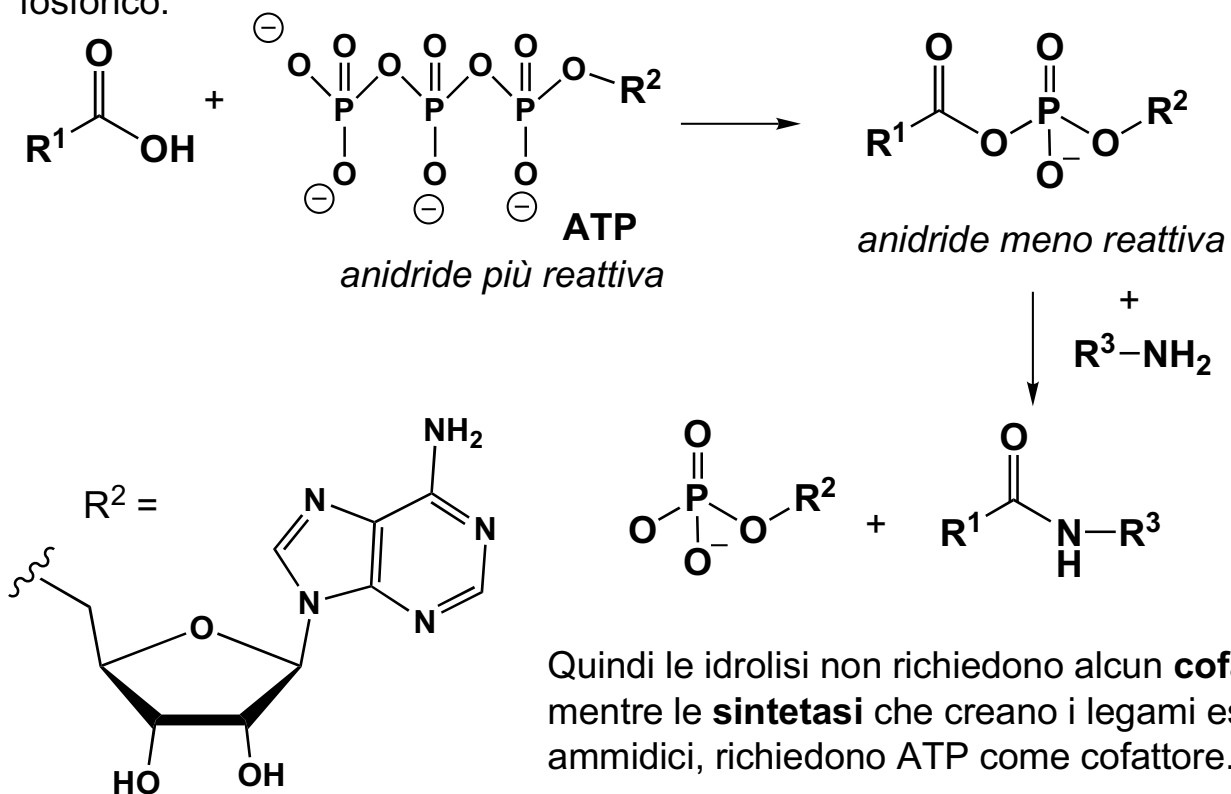
per preparare le altre penicilline è necessario idrolizzare l'amide, ma ciò non è possibile per via chimica (il β -lattame è più reattivo)



Esterasi, lipasi, proteasi, acilasi, appartengono tutte alla classe delle **idrolasi**. Questi enzimi non necessitano di cofattori. Gli equilibri sono sempre spostati a destra dall'eccesso di acqua.

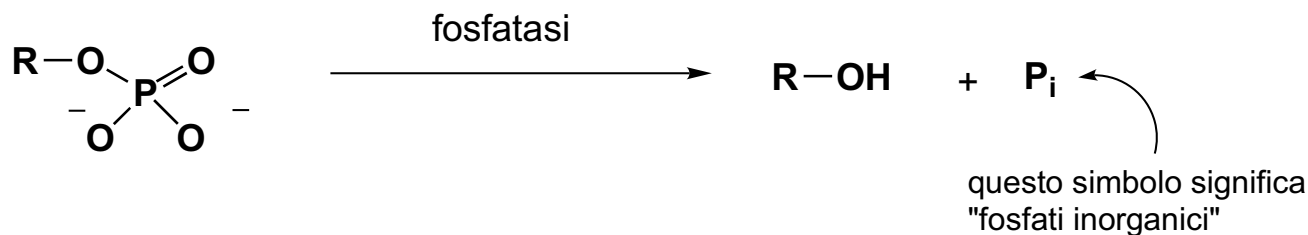
Un catalizzatore accelera la reazione in entrambi i sensi. Ciò nonostante, nella cellula, le esterasi e le proteasi non possono essere impiegate per la sintesi di esteri o ammidi da acidi carbossilici (l'equilibrio è sfavorevole, non potendo operare che in acqua).

In laboratorio per sintetizzare esteri o ammidi in modo irreversibile possiamo usare cloruri acilici o anidridi. In natura vengono usate **anidridi miste** con l'acido fosforico:



Quindi le idrolisi non richiedono alcun **cofattore**, mentre le **sintetasi** che creano i legami esterei o ammidici, richiedono ATP come cofattore.

Allo stesso modo le **fosforilasi** e le **chinasi** sintetizzano esteri fosforici a partire da anidridi fosforiche, mentre le **fosfatasi** idrolizzano gli esteri fosforici senza aver bisogno di alcun cofattore.



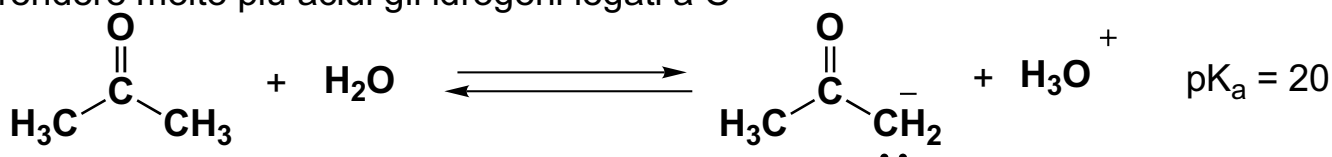
ACIDITA' DEGLI IDROGENI IN α AL CARBONILE

In un alcano, l'acidità degli idrogeni è estremamente bassa:

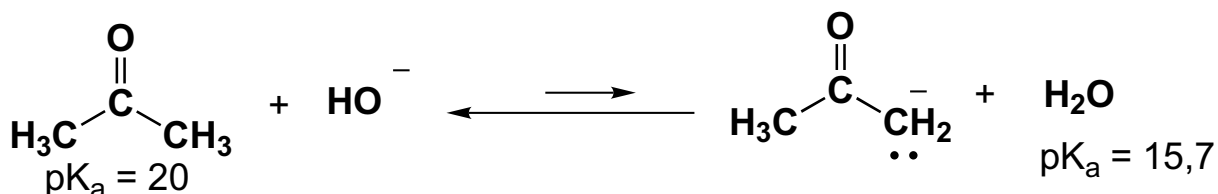


Ciò è dovuto al fatto che C non è molto elettronegativo e che il **carbanione** non è stabilizzato per risonanza.

La stabilizzazione per risonanza e/o per effetti induttivi del carbanione può rendere molto più acidi gli idrogeni legati a C

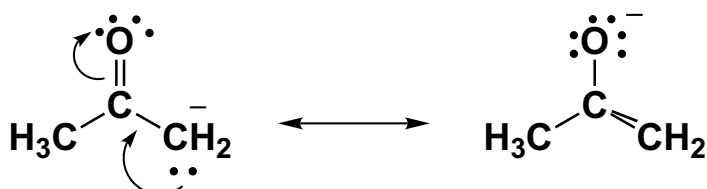


L'acetone è comunque meno acido dell'acqua. Pertanto la reazione



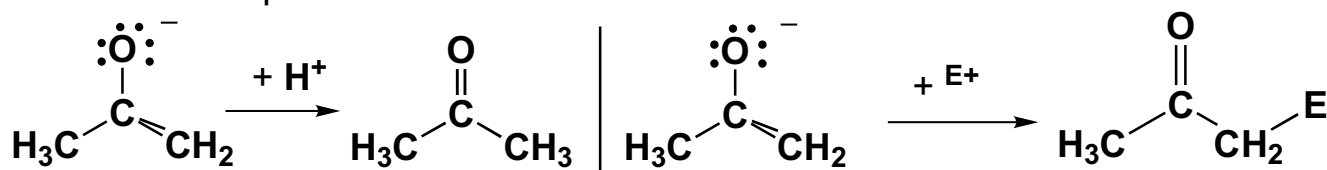
è sempre molto spostata a sinistra, ma una piccola quantità di anione è comunque presente all'equilibrio.

L'anione è stabilizzato per l'effetto induttivo elettronattrattore del carbonile, ma soprattutto dalla risonanza:



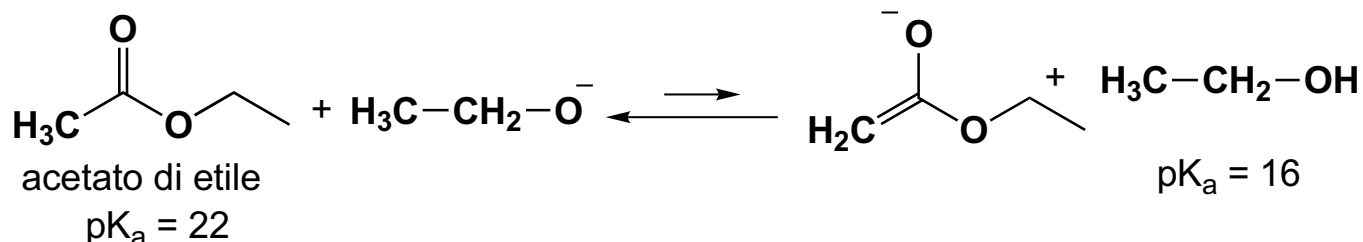
La struttura limite di destra è la più stabile delle due. Pertanto l'anione viene detto **anione enolato** (formalmente derivante da deprotonazione dell'enolo)

Importante: anche se la formula limite di destra è più stabile, l'enolato reagisce con elettrofili preferenzialmente al carbonio:



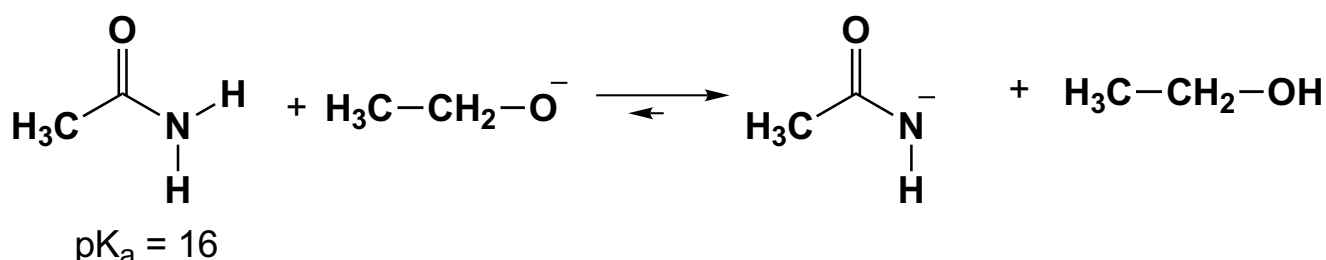
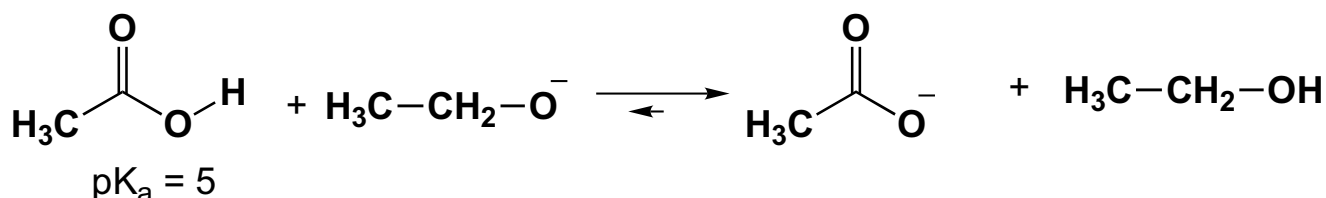
Gli enolati di chetoni o aldeidi possono essere generati (seppur in piccola quantità all'equilibrio) per trattamento con NaOH, KOH o con alcolati (NaOCH₃, NaOCH₂CH₃)

Lo stesso discorso vale per gli esteri, che sono però leggermente meno acidi. In questo caso però NaOH o KOH possono indurre saponificazione ed è pertanto meglio usare l'opportuno alcolato:



Importante: bisogna usare etilato e non metilato per evitare reazioni di transesterificazione

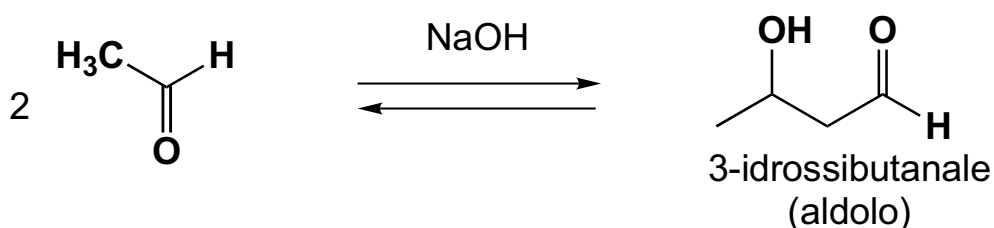
Non è invece possibile ottenere nello stesso modo enolati di acidi carbossilici o di ammidi primarie o secondarie, in quanto vi sono protoni più acidi di quelli in α al carbonile



Gli anioni enolato sono utilissimi intermedi, in quanto rappresentano dei nucleofili al carbonio e consentono di realizzare nuovi legami C-C. Infatti è in generale più difficile avere nucleofili al carbonio che elettrofili al carbonio.

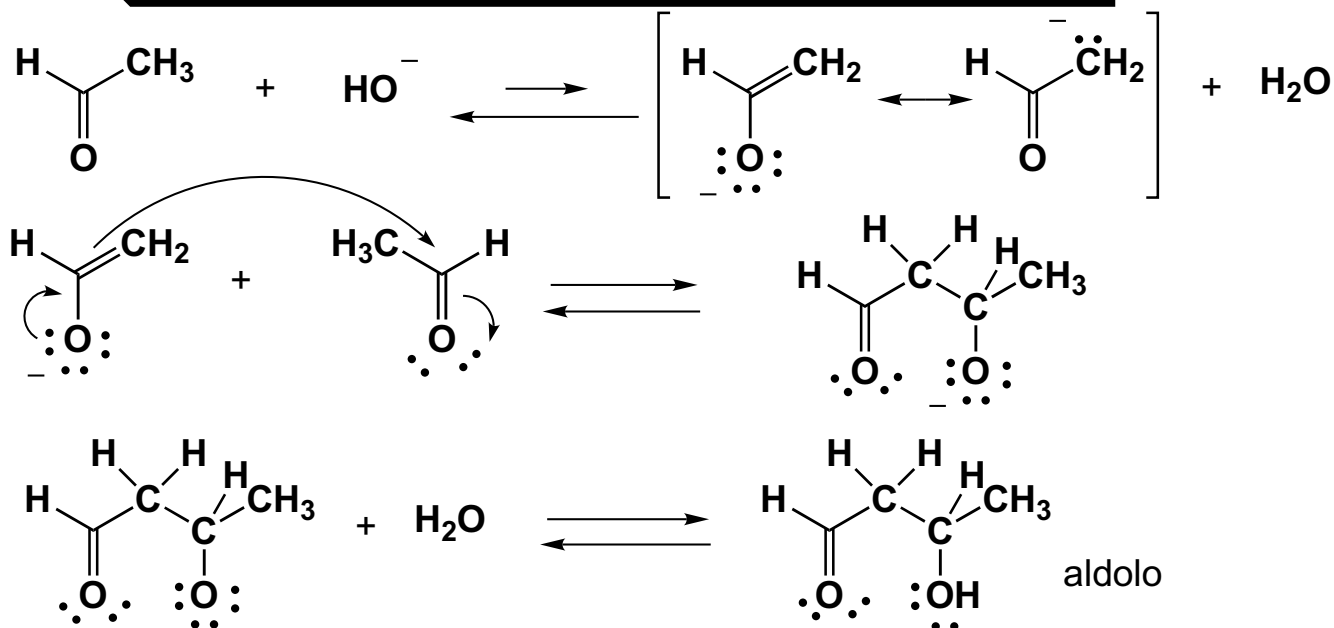
Un esempio di elettrofili al carbonio utilizzabili per formazione di legami C-C con enolati sono gli stessi composti carbonilici e carbossilici

CONDENSAZIONE ALDOLICA

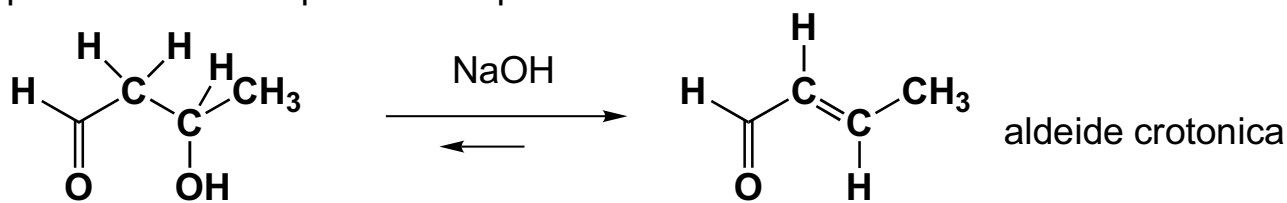


La base è solo un catalizzatore (non viene consumata).
La reazione è di equilibrio

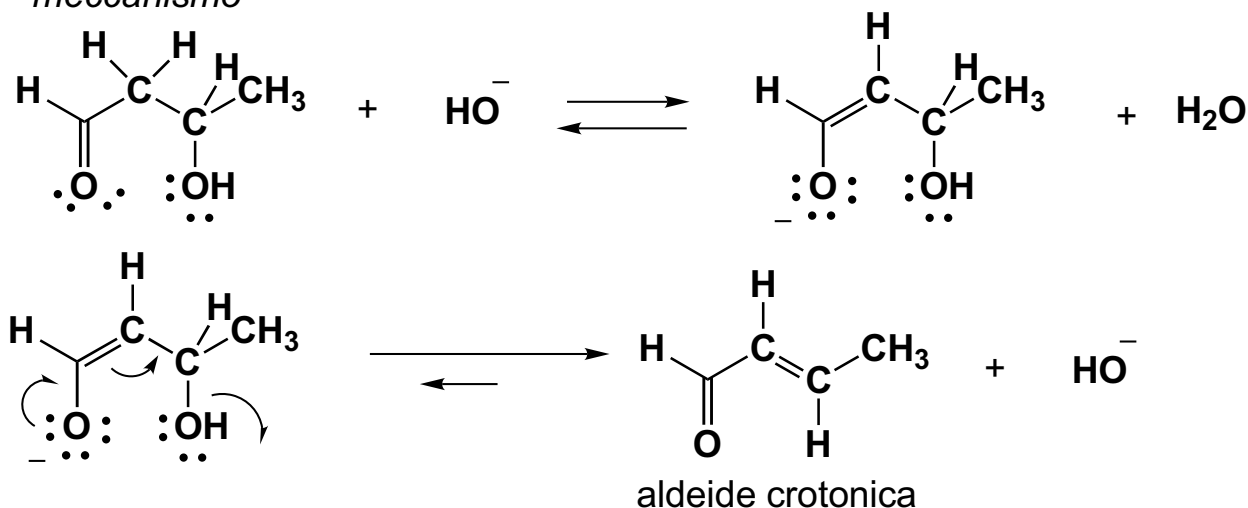
MECCANISMO DELLA CONDENSAZIONE ALDOLICA



Le condizioni basiche necessarie per avere condensazione provocano spesso (in laboratorio, ma non *in vivo*) una ulteriore reazione di **eliminazione** di acqua (disidratazione). Questa ulteriore reazione è favorita termodinamicamente e sposta a destra l'equilibrio complessivo.



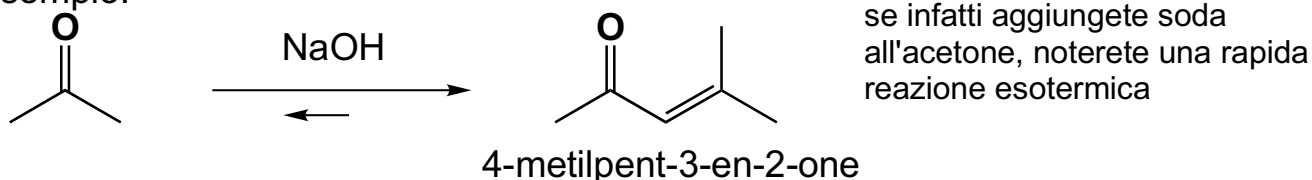
meccanismo



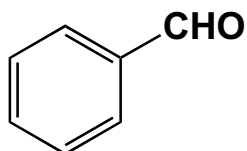
La reazione complessiva è detta **condensazione crotonica**

Nota: si forma il doppio legame con configurazione *E* in quanto più stabile della configurazione *Z*

Anche altre aldeidi e chetoni danno le condensazioni aldoliche e crotoniche. Ad esempio:



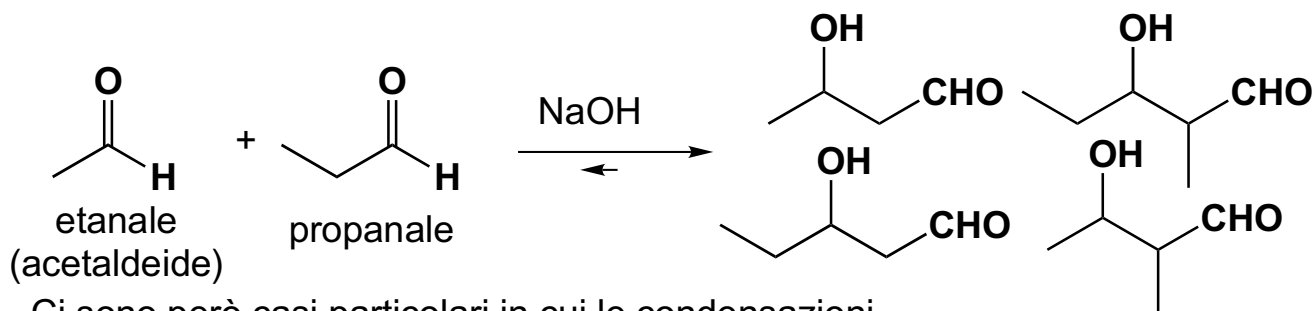
Unica *conditio sine qua non* perché si possa avere condensazione aldolica è che il composto carbonilico deve avere **almeno un idrogeno in posizione α**



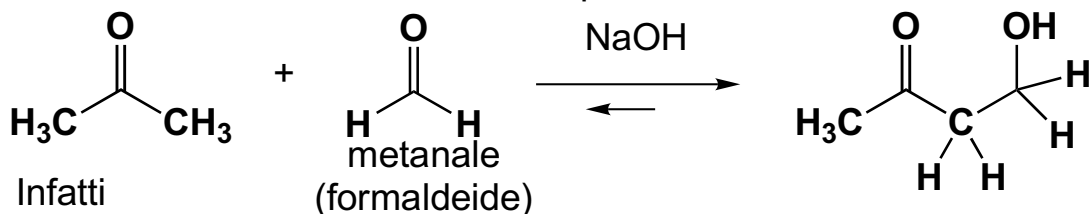
La benzaldeide, ad esempio, non può dare autocondensazione

CONDENSAZIONI ALDOLICHE INCROCIATE

Sono condensazioni tra **due composti carbonilici diversi** in cui uno gioca il ruolo di nucleofilo e l'altro quello di elettrofilo. Danno in genere complesse miscele di prodotti in quanto ciascun composto può giocare entrambi i ruoli.

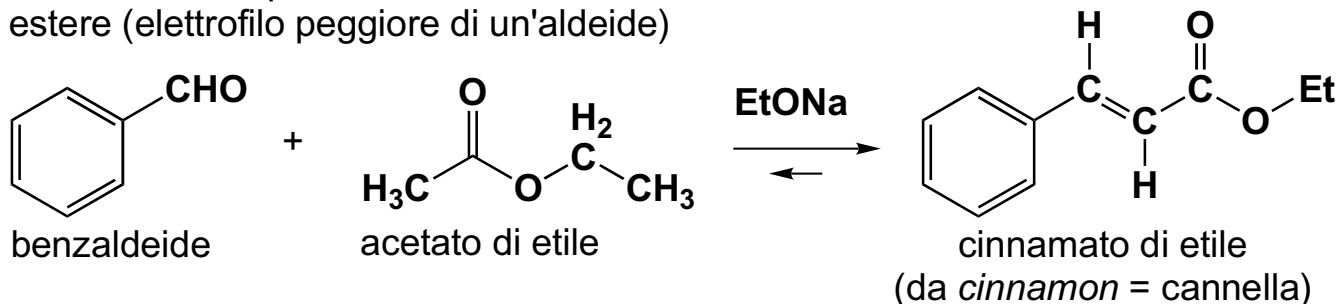


Ci sono però casi particolari in cui le condensazioni aldoliche incrociate danno un solo prodotto:



- a) la formaldeide non può agire da **nucleofilo** (non ha H in α)
- b) l'acetone è un peggior **elettrofilo** rispetto alla formaldeide

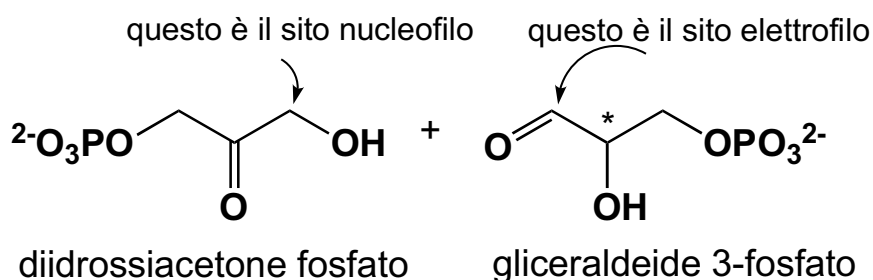
La stessa cosa può essere realizzata usando un'aldeide senza H in α , con un estere (elettrofilo peggiore di un'aldeide)



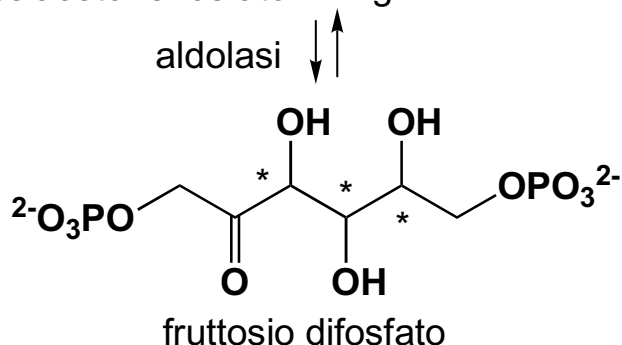
In questo caso il nucleofilo è un estere e la condensazione non è propriamente una condensazione aldolica (è detta di **Knoevenagel**).

Si noti che non si usa NaOH, ma EtONa.

UN ESEMPIO DI CONDENSAZIONE ALDOLICA BIOLOGICA



Gli enzimi riescono non solo a far avvenire la reazione a pH neutri, ma garantiscono anche la selettività della reazione. Dei 3 potenziali siti nucleofili, solo 1 viene usato. Dei 2 potenziali siti elettrofili, solo 1 viene usato

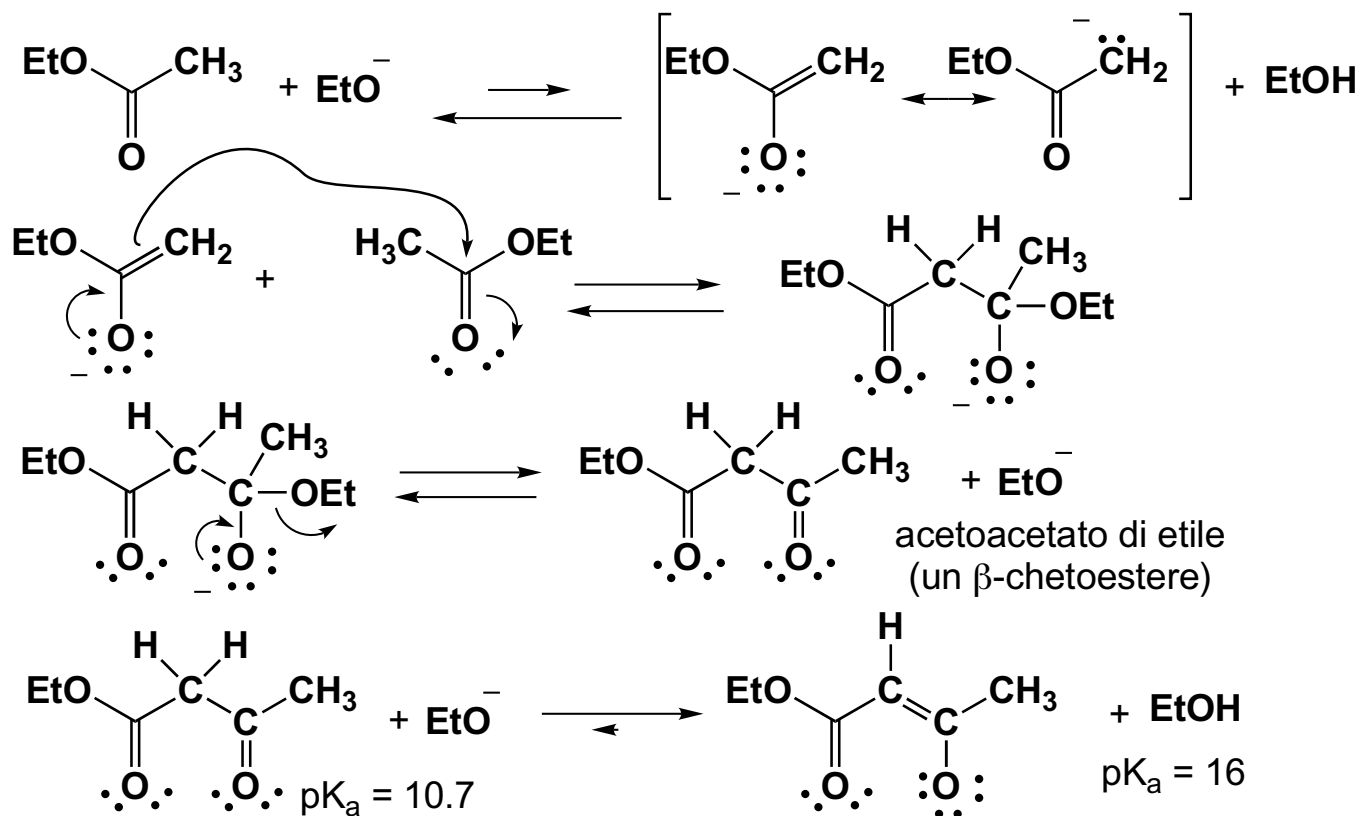


La reazione è anche stereoselettiva. Si forma un unico stereoisomero tra i 4 possibili!

Il fruttosio, come vedremo poi, è uno **zucchero** ed è quindi una **fonte di energia** nell'organismo. La reazione è di equilibrio. Viene quindi sfruttata sia per preparare il fruttosio, che per metabolizzarlo per generare energia (la reazione inversa)

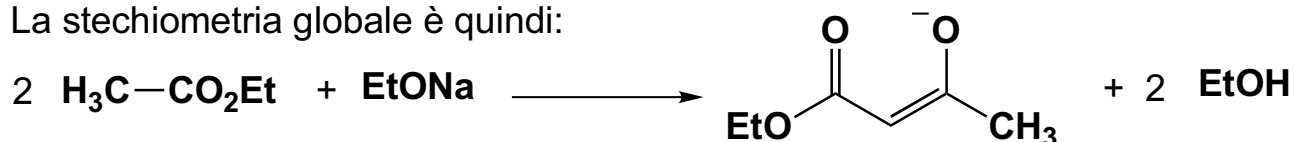
CONDENSAZIONE DI CLAISEN

Gli enolati derivanti dagli esteri possono anche attaccare gli esteri stessi. L'estere che funge da elettrofilo subisce una reazione di sostituzione nucleofila acilica.

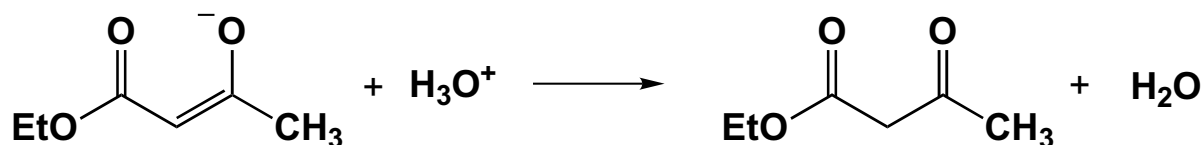


I β -chetoesteri sono molto più acidi degli esteri o dei chetoni. L'ultima reazione acido-base è molto spostata a destra e sposta tutto l'equilibrio

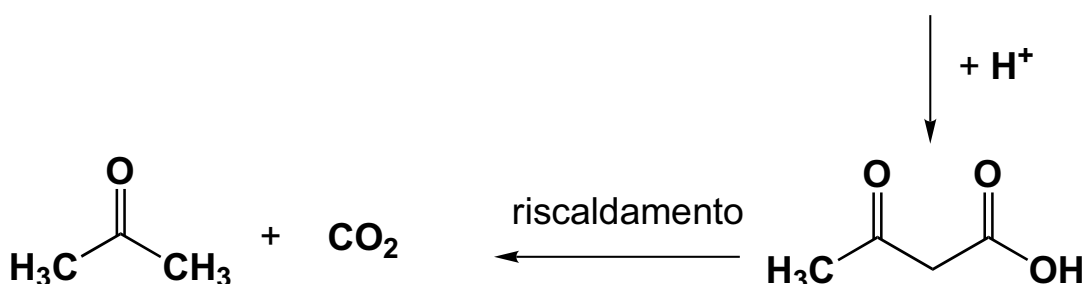
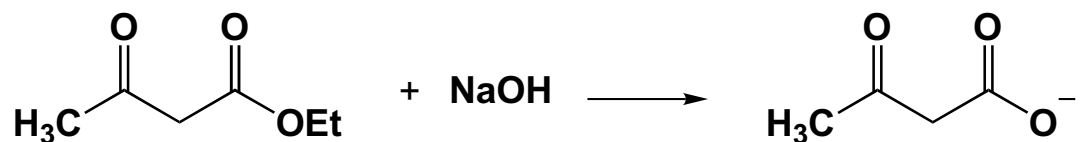
La stechiometria globale è quindi:



Il β -chetoestere può essere ottenuto per acidificazione della miscela di reazione



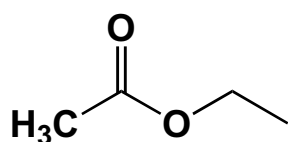
Il β -chetoestere può essere poi saponificato a dare un β -chetoacido



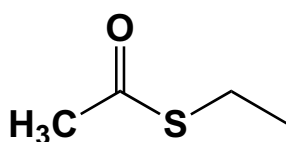
Una tipica reazione dei β -chetoacidi è la **decarbossilazione**, che ha luogo per semplice riscaldamento.

ESEMPI DI CONDENSAZIONI DI CLAISEN BIOLOGICHE

La autocondensazione dei derivati dell'acido acetico è un processo molto importante in chimica biologica. I substrati non sono però gli esteri dell'acido acetico, ma i **tioesteri**



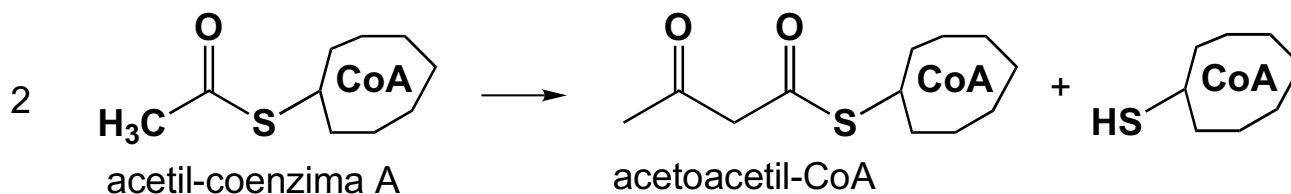
un estere



un tioestere

i tioesteri sono in generale elettrofili migliori rispetto agli esteri

Il tioestere utilizzato in natura non è un tioestere semplice come quello mostrato sopra. Lo zolfo è legato ad una complessa molecola chiamata **coenzima A**, la cui formula non viene qui mostrata

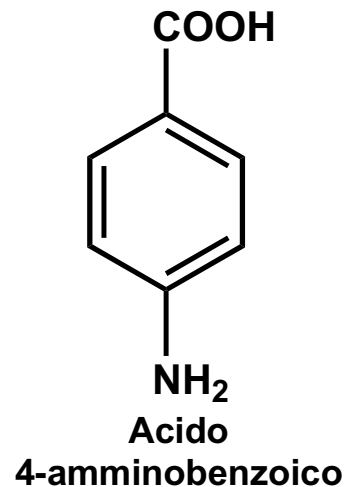
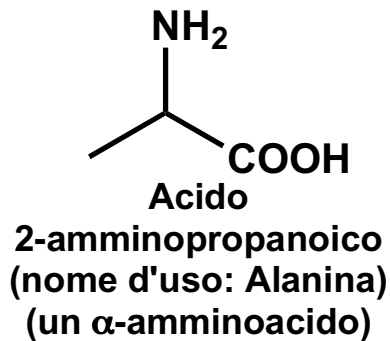
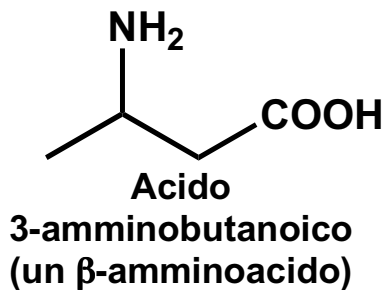


Il meccanismo di questa condensazione, catalizzata dall'enzima *tiolasi*, è del tutto identico a quello della sintesi in laboratorio. La natura utilizza questa reazione per unire i mattoncini di acido acetico (2 atomi di C) per costruire lunghe catene carboniose (che infatti sono spesso **lineari** e con numero **pari** di atomi di C)

AMMINOACIDI

In generale sono detti amminoacidi i composti contenenti un gruppo amminico ed un gruppo carbossilico

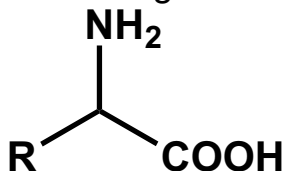
Ad esempio:



All'interno della classe degli amminoacidi, rivestono una particolare importanza gli α -amminoacidi, in cui il gruppo amminico è legato al carbonio adiacente al carbossile

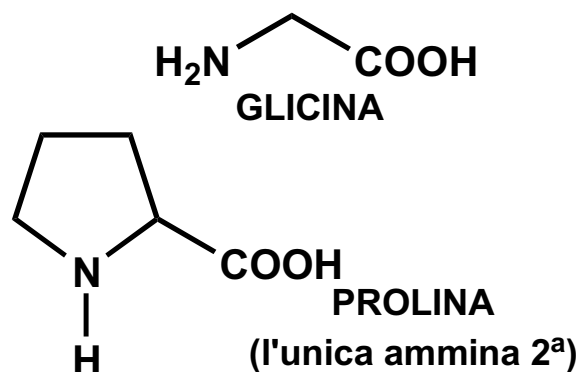
Tra gli α -amminoacidi ve ne sono 20 particolarmente importanti in quanto sono i costituenti di tutti i peptidi (ovvero di tutte le proteine).
Questi 20 amminoacidi sono detti *PROTEINOGENICI* e sono in genere chiamati con nomi d'uso, o indicati con una sigla di tre lettere o addirittura di una lettera

18 di questi amminoacidi possono essere rappresentati da questa formula generale



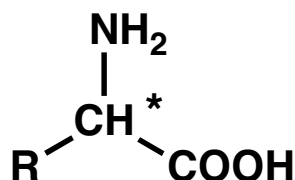
R = alchile funzionalizzato o non

I rimanenti 2 sono i seguenti:



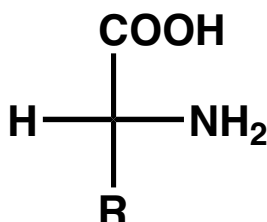
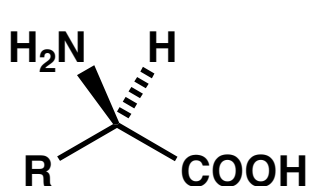
Alcuni di questi 20 amminoacidi (per la precisione 8) sono detti ESSENZIALI in quanto non possono essere sintetizzati dal nostro organismo, ma devono essere assunti con la dieta.

STEREOCHIMICA DEGLI α -AMMINOACIDI

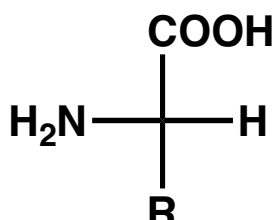
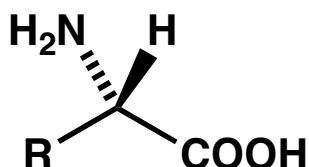


CON L'ECCEZIONE DELLA GLICINA, TUTTI GLI AMMINOACIDI PROTEINOGENICI POSSEGGONO ALMENO UN CENTRO ASIMMETRICO

ESISTONO QUINDI 2 FORME ENANTIOMERE



Serie sterica D
(innaturale)



Serie sterica L
(naturale)

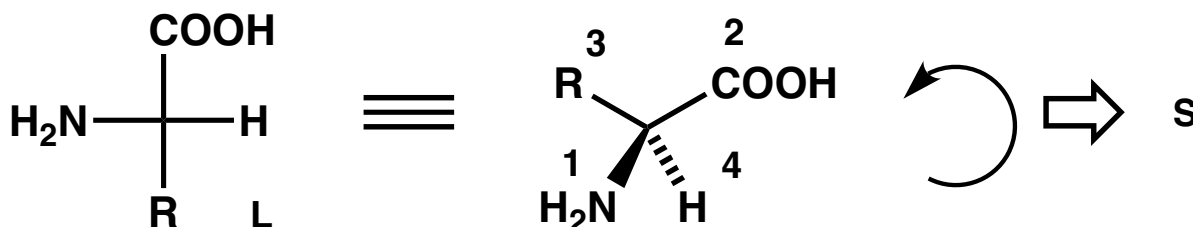
Per convenzione vengono chiamati **D** (notazione di serie sterica) gli amminoacidi che, scritti in proiezione di Fischer, con la catena sulla verticale ed il carbossile in alto, presentano il gruppo amminico a destra. I loro enantiomeri vengono chiamati **L**.

IMPORTANTE

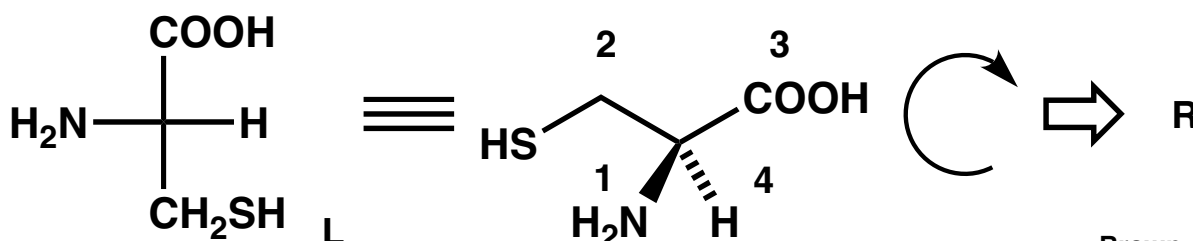
Gli amminoacidi proteinoagenici naturali appartengono tutti alla serie sterica **L**.

In genere la serie sterica L corrisponde ad una configurazione al centro asimmetrico in $\alpha = S$. L'unica eccezione è la cisteina.

Infatti in genere l'ordine di priorità è:

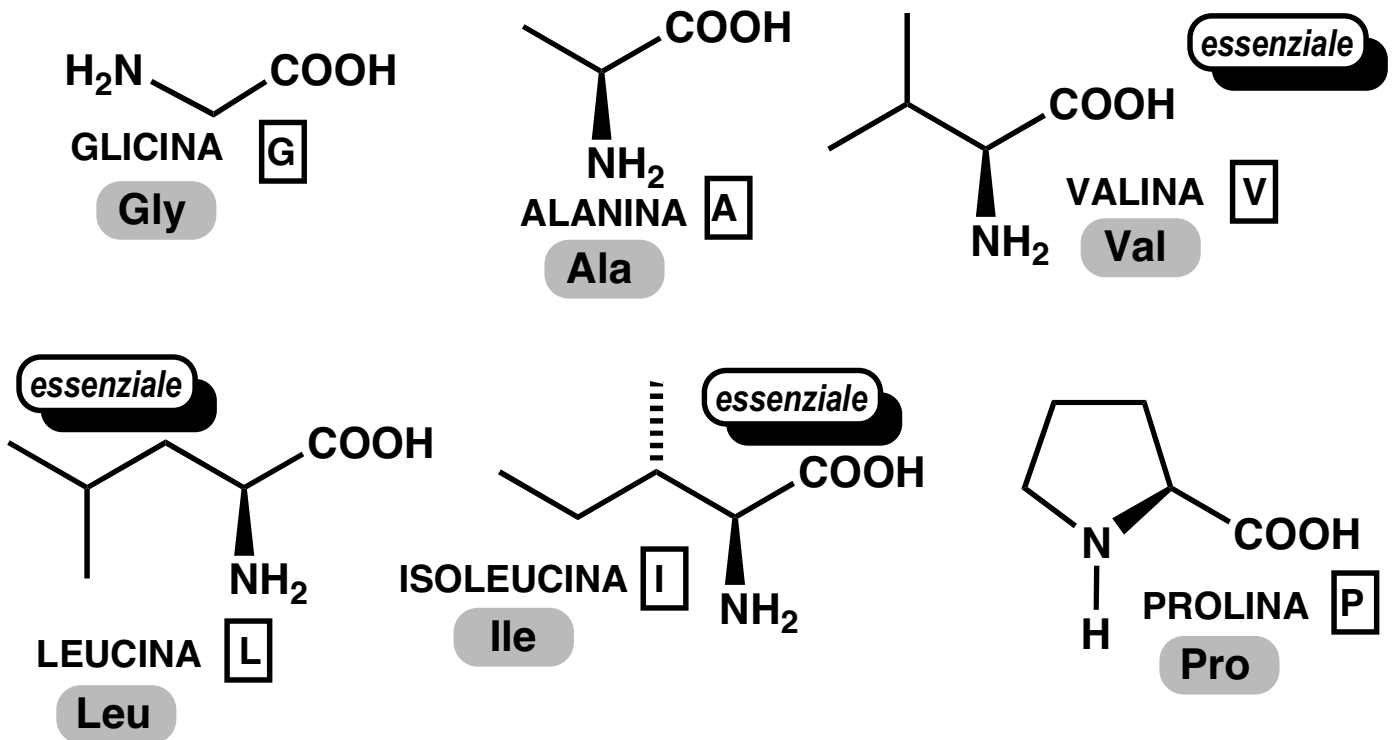


Invece con la cisteina



GRUPPO 1

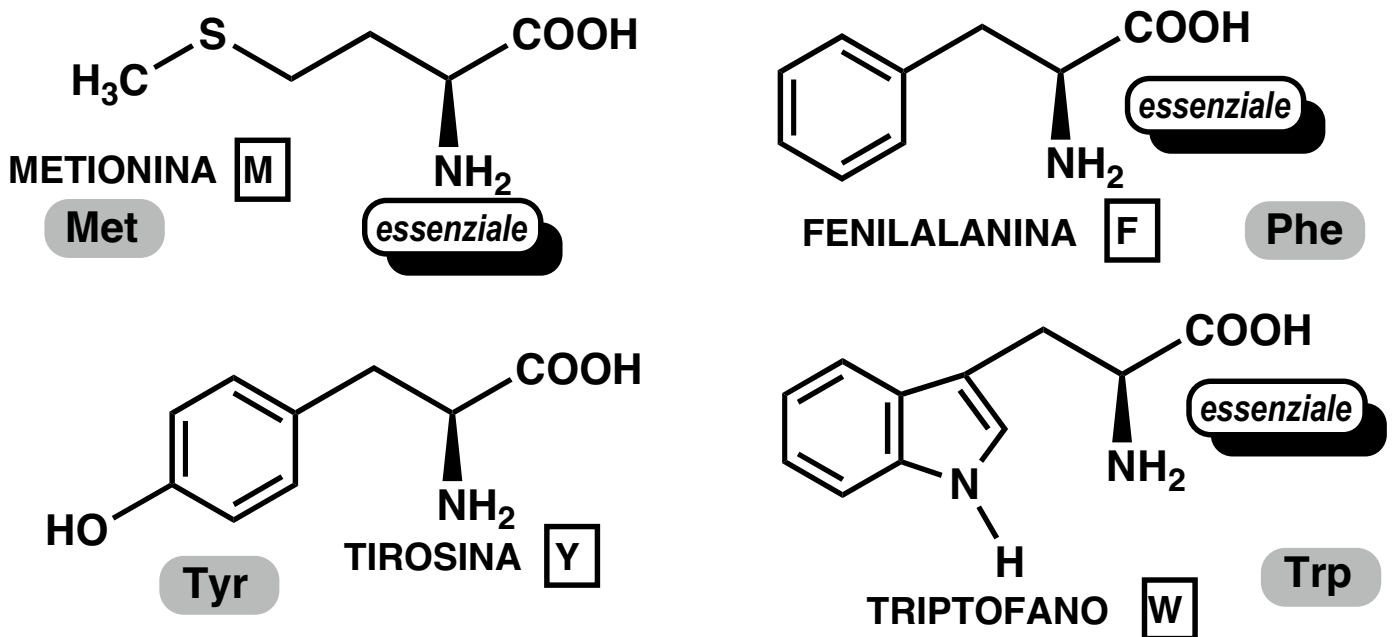
(Amminoacidi con semplici catene alchiliche apolari)



MEMO: Gemendo Attonito Vedrò Lezioni Inutilmente Prolisse

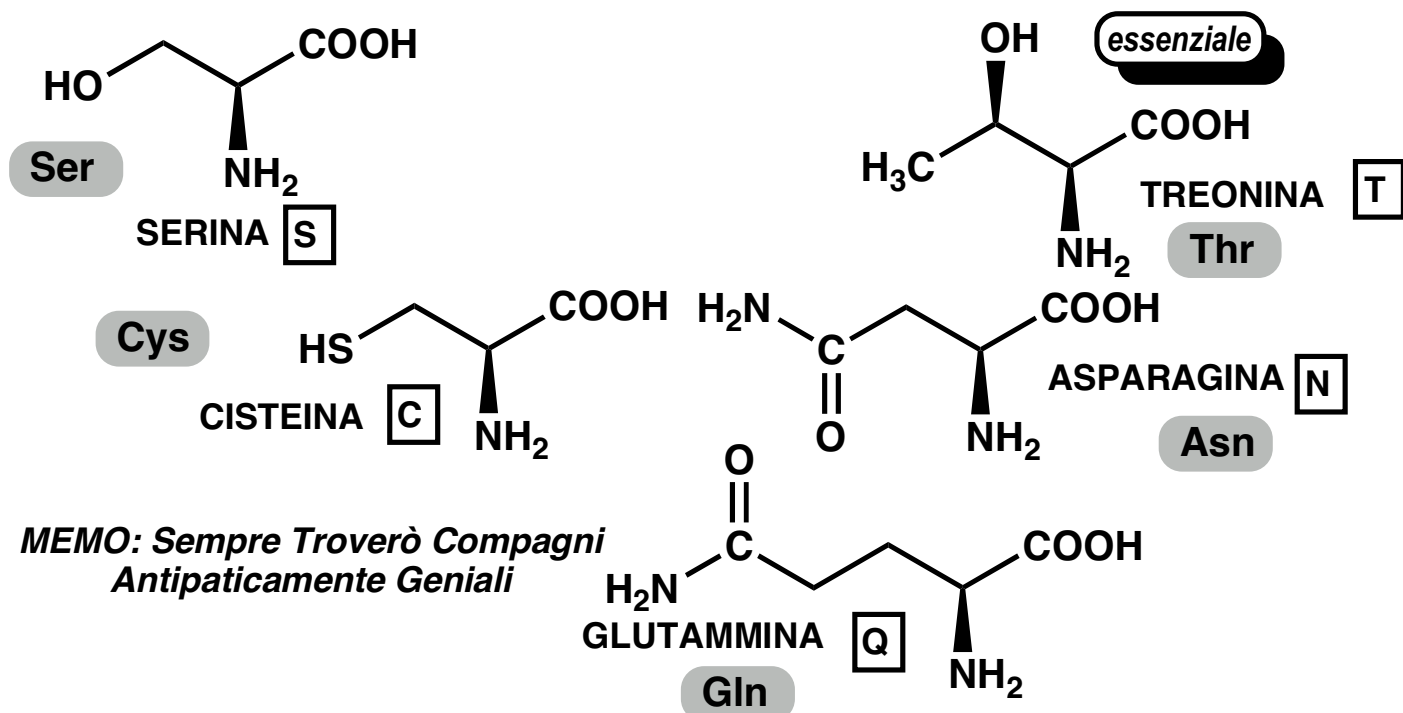
GRUPPO 2

(Amminoacidi con altre catene apolari)

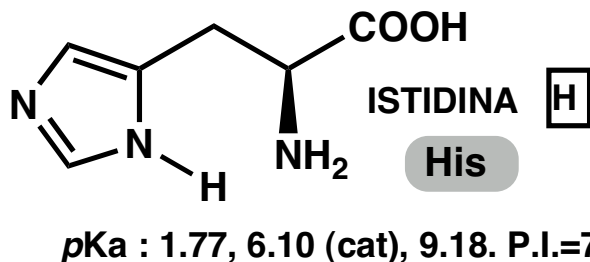
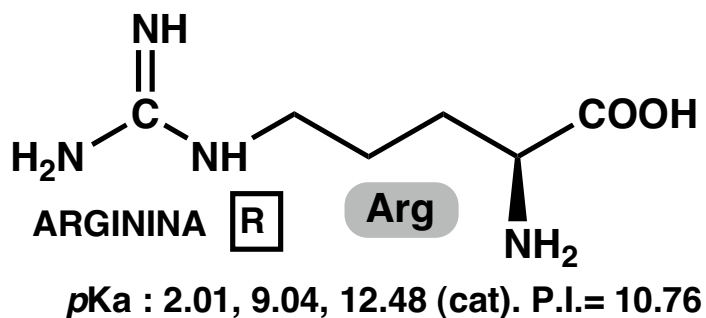
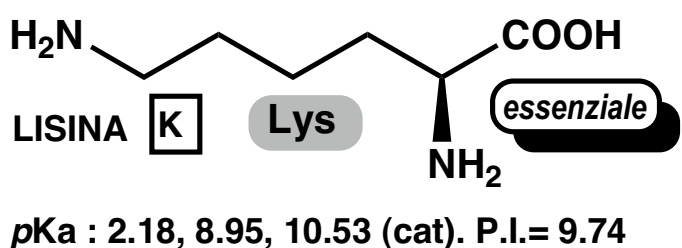
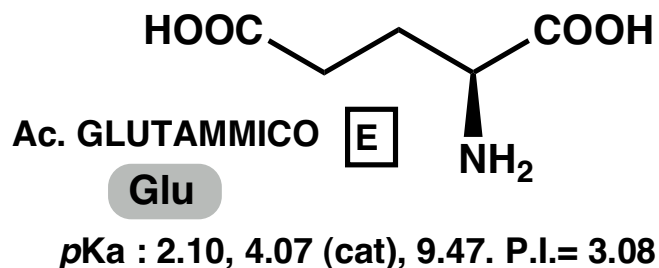
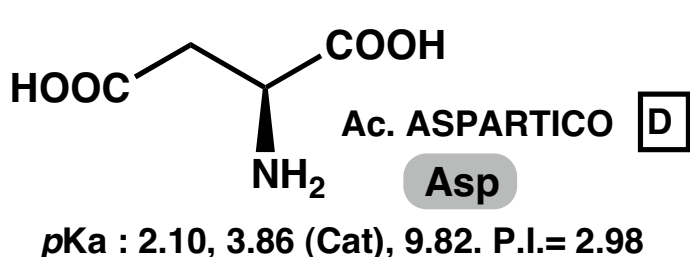


MEMO: Mestamente Fallirò Tanti Test

GRUPPO 3
(Amminoacidi con catene polari)

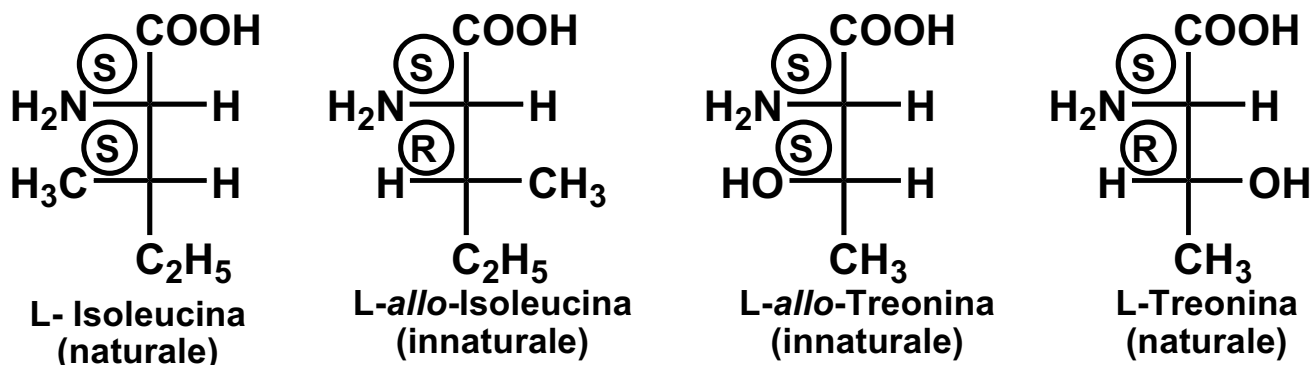


GRUPPO 4
Amminoacidi con catene acide o basiche



MEMO: Amaramente Guarderò Lodare Altri Immeritatamente

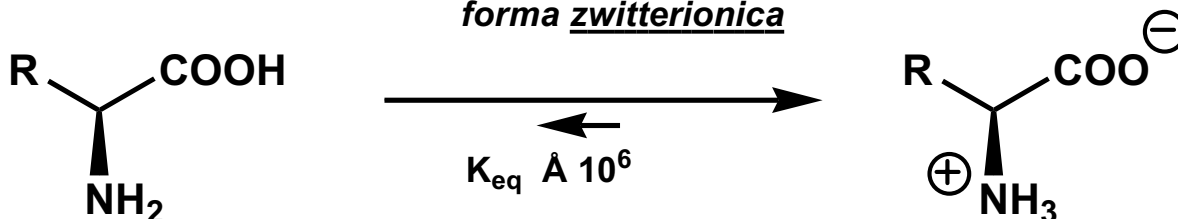
La treonina e la isoleucina sono gli unici amminoacidi a possedere un ulteriore centro asimmetrico. Dei 4 possibili stereoisomeri, uno solo è proteinogenico e naturale



PROPRIETA' ACIDO-BASICHE DEGLI α -AMMINOACIDI

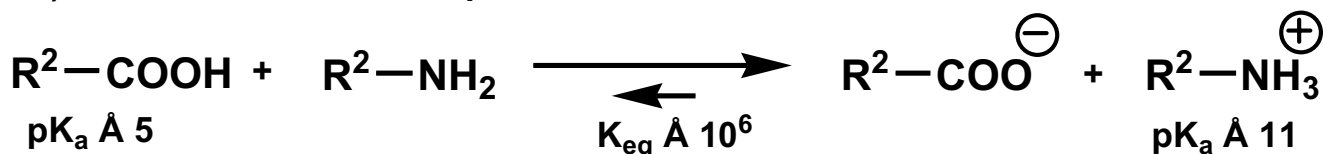
Gli amminoacidi sono sostanze anfotere in quanto contengono sia una funzione carbossilica (acida) che una funzione amminica (basica)

Essi non esistono in realtà come tali, perchè risulta molto più stabile la forma zwitterionica



INFATTI:

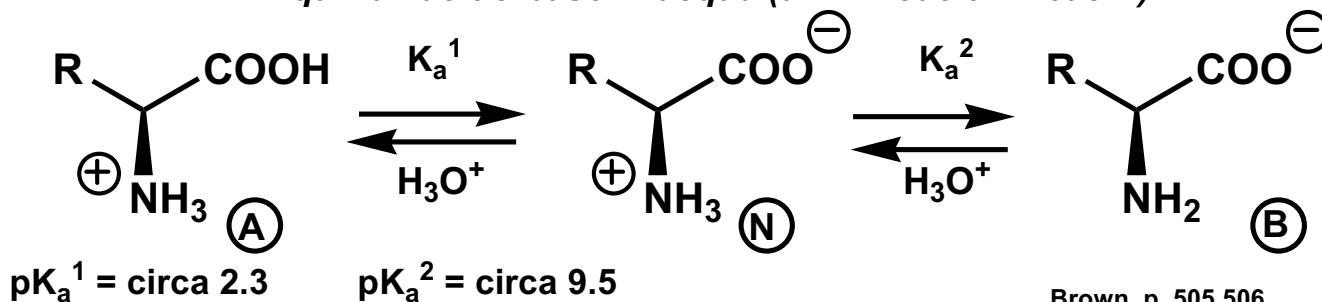
- Un acido carbossilico è più acido di un sale di ammonio
- Un'ammina è una base più forte di un carbossilato



Conseguenze del fatto che gli amminoacidi esistono in forma zwitterionica:

- Sono insolubili in solventi organici come l'etere etilico
- Sono solubili in acqua
- Hanno elevati punti di fusione
- Hanno elevati momenti dipolari

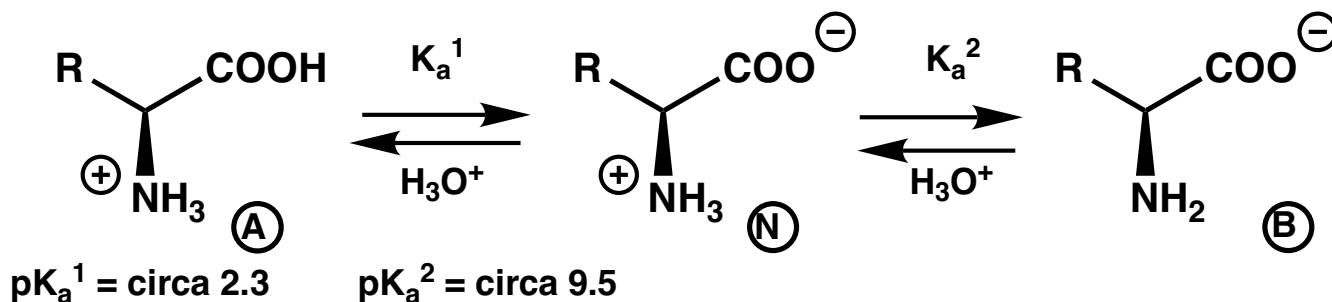
Equilibri acido-base in acqua (amminoacidi "neutri")



Brown, p. 505,506

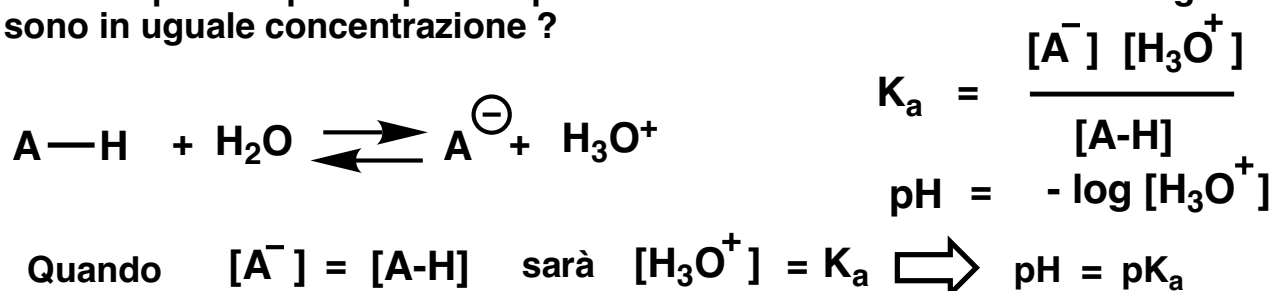
Oltre che in forma zwitterionica (neutra), gli amminoacidi possono esistere in forma protonata (cationica, acida) o in forma deprotonata (anionica, basica). L'abbondanza relativa delle tre forme dipende dalle costanti K_a^1 e K_a^2 e dal pH

Il pH in cui le specie A e B sono presenti in uguale quantità è detto punto isoelettrico. Infatti a tale pH il numero delle molecole di amminoacido cariche positivamente eguaglia quello di quelle cariche negativamente. Al punto isoelettrico la concentrazione di N è massima e la solubilità in acqua dell'amminoacido è minima.



DIPENDENZA DEL PUNTO ISOELETTRICO DALLE COSTANTI K_a^1 e K_a^2

Un caso più semplice: qual è il pH in cui un acido e la sua base coniugata sono in uguale concentrazione ?



Il caso degli amminocidi è un pochino più complicato in quanto ci sono due equilibri da considerare

$$\begin{array}{l}
 K_a^1 = \frac{[\text{N}][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{A}]} \qquad K_a^2 = \frac{[\text{B}][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{N}]} \\
 \text{Quindi} \qquad [\text{N}] = \frac{K_a^1 [\text{A}]}{[\text{H}_3\text{O}^+]} = \frac{[\text{B}][\text{H}_3\text{O}^+]}{K_a^2} \\
 \text{Se } [\text{A}] = [\text{B}] \qquad \xrightarrow{\hspace{10em}} \frac{K_a^1}{[\text{H}_3\text{O}^+]} = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+]}{K_a^2} \\
 \hspace{15em} \downarrow \\
 \text{pH} = \frac{\text{p}K_a^1 + \text{p}K_a^2}{2} \leftarrow -\log [\text{H}_3\text{O}^+]^2 = -\log K_a^1 \cdot K_a^2 \leftarrow [\text{H}_3\text{O}^+]^2 = K_a^1 \cdot K_a^2
 \end{array}$$

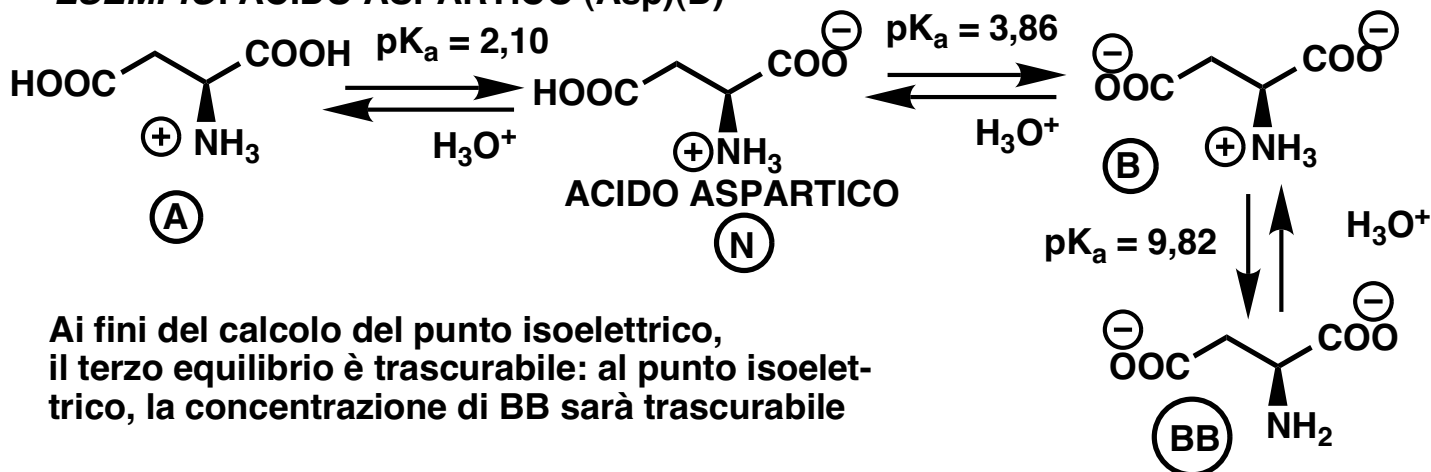
Il punto isoelettrico è quindi la media aritmetica dei due pK_a . Ad esempio:



Il punto isoelettrico degli amminoacidi neutri (che cioè non contengono ulteriori funzioni acide o basiche) è circa 6.

Amminoacidi con ulteriori funzioni acide

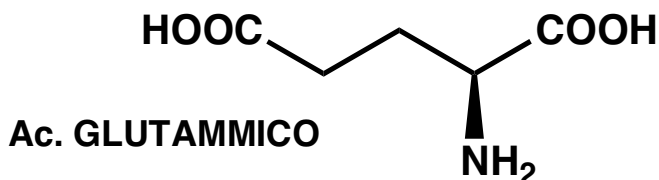
ESEMPIO: ACIDO ASPARTICO (Asp)(D)



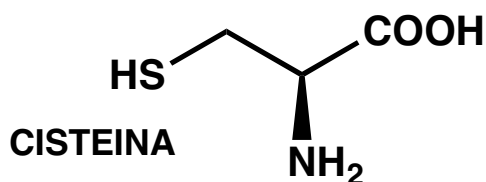
Ai fini del calcolo del punto isoelettrico, il terzo equilibrio è trascurabile: al punto isoelettrico, la concentrazione di BB sarà trascurabile

Quindi: il P.I. = 2.98

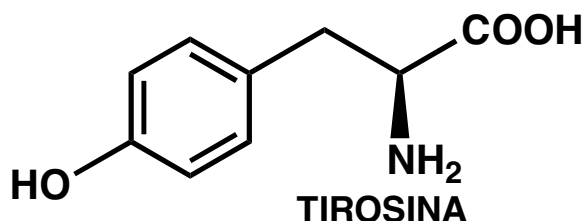
Conclusione: gli amminoacidi con ulteriori funzioni acide hanno P.I. < 6



pK_a : 2.10, 4.07 (CAT), 9.47. P.I.= 3.08



pK_a : 2.05, 8.00 (CAT), 10.25. P.I.= 5.02

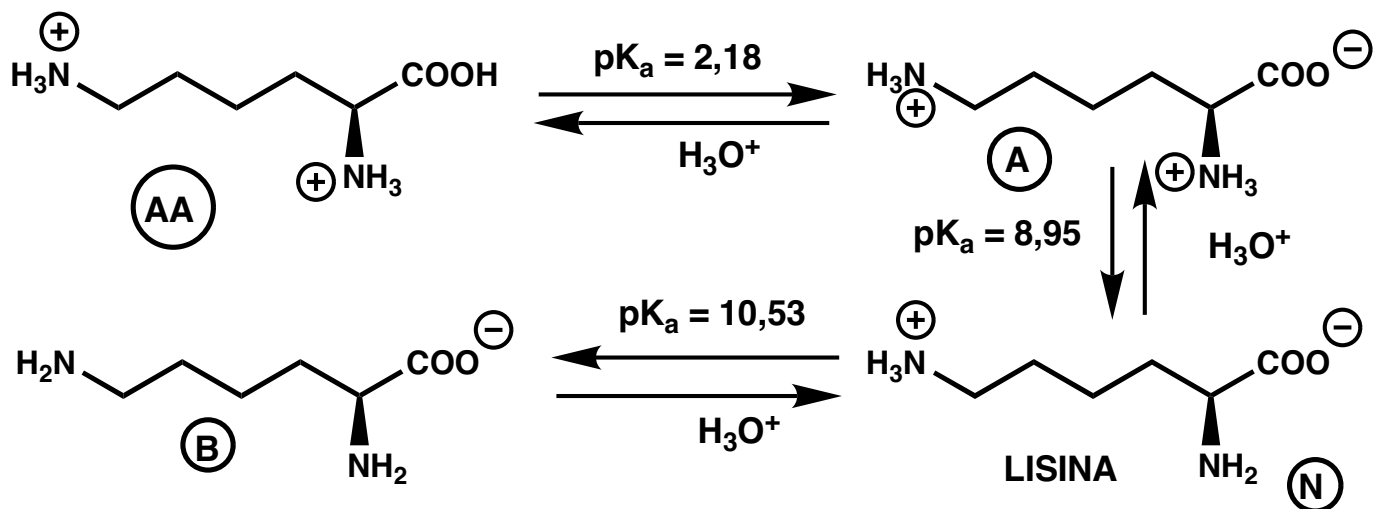


pK_a : 2.20, 9.11, 10.07 (CAT). P.I.= 5.63

NOTA: i tioli sono più acidi degli alcoli (pK_a = circa 8.5). Analogamente anche H_2S (acido solfidrico) (pK_a = 7) è più acido di H_2O (pK_a = 15.7)

Amminoacidi con ulteriori funzioni basiche

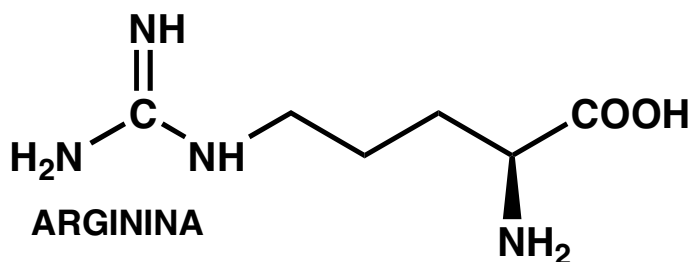
ESEMPIO: LISINA (LYS)(K)



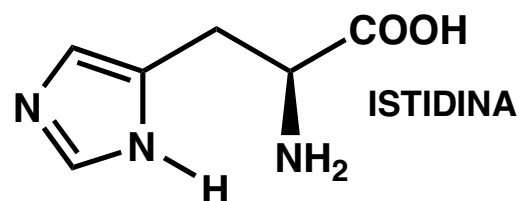
Ai fini del calcolo del punto isoelettrico, il primo equilibrio è trascurabile: al punto isoelettrico, la concentrazione di AA sarà trascurabile

Quindi: il P.I. = 9.74

Conclusione: gli amminoacidi con ulteriori funzioni basiche hanno P.I. > 6

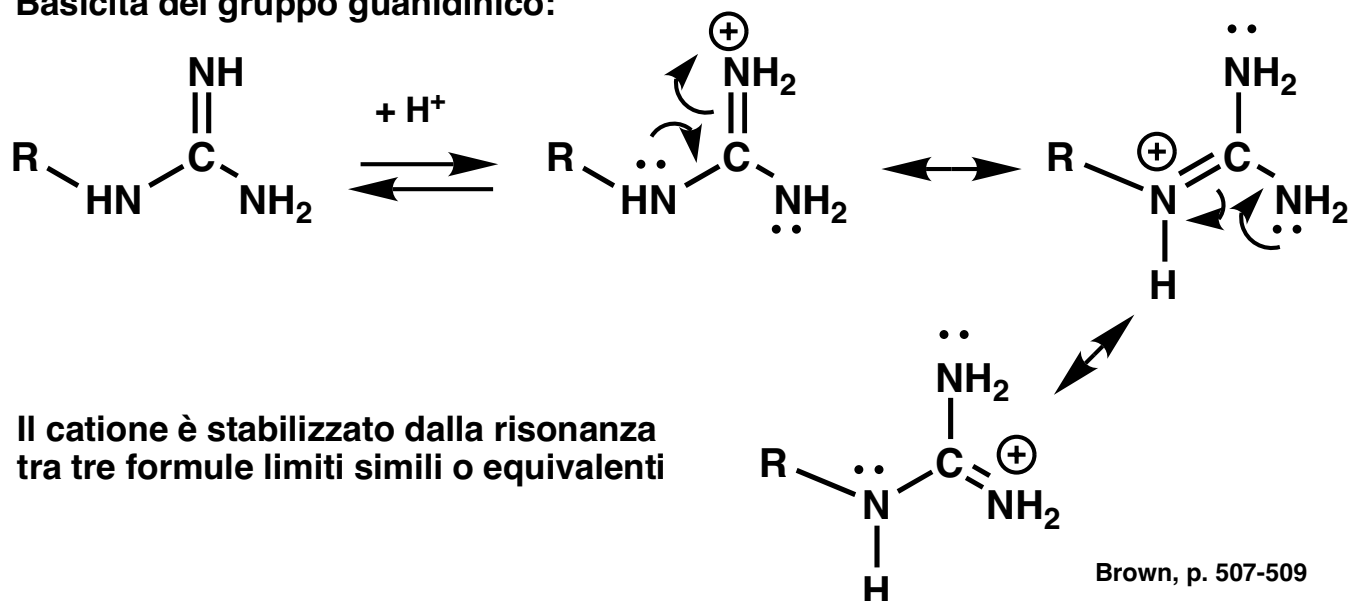


pK_a : 2.01, 9.04, 12.48 (CAT). P.I.= 10.76

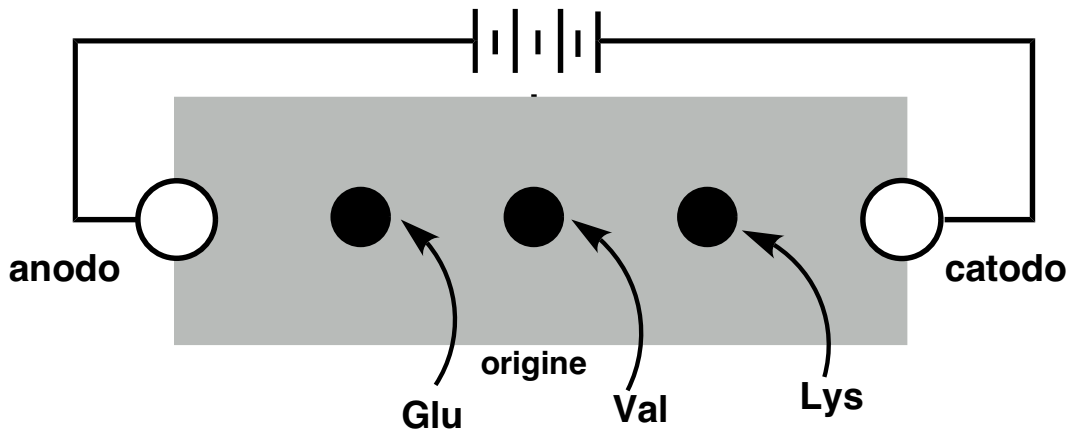
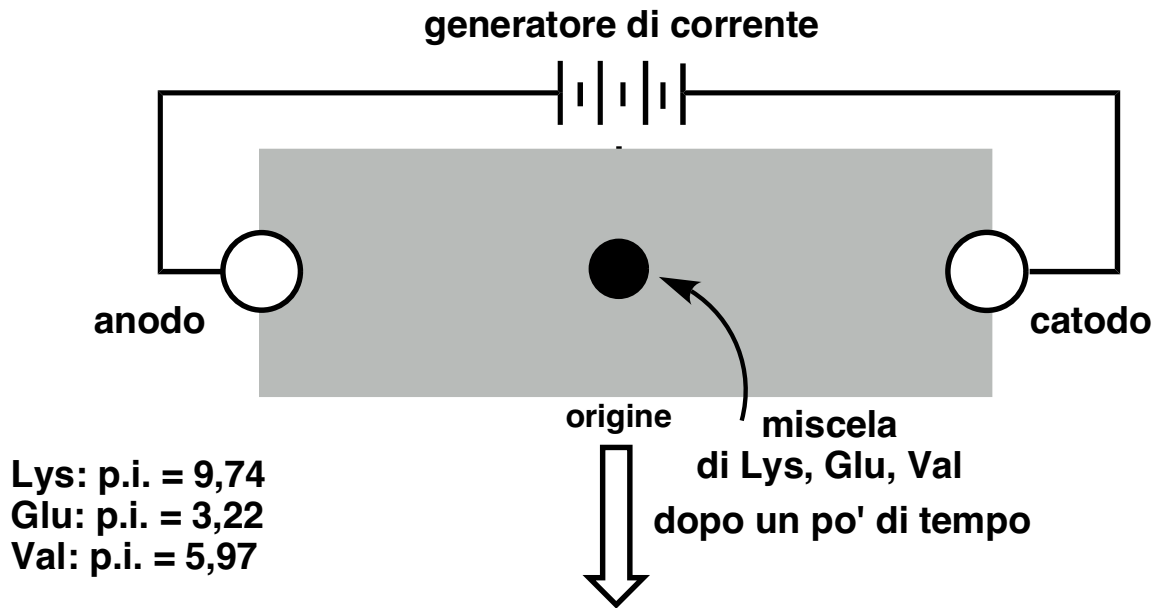


pK_a : 1.77, 6.10 (CAT), 9.18. P.I.=7.64

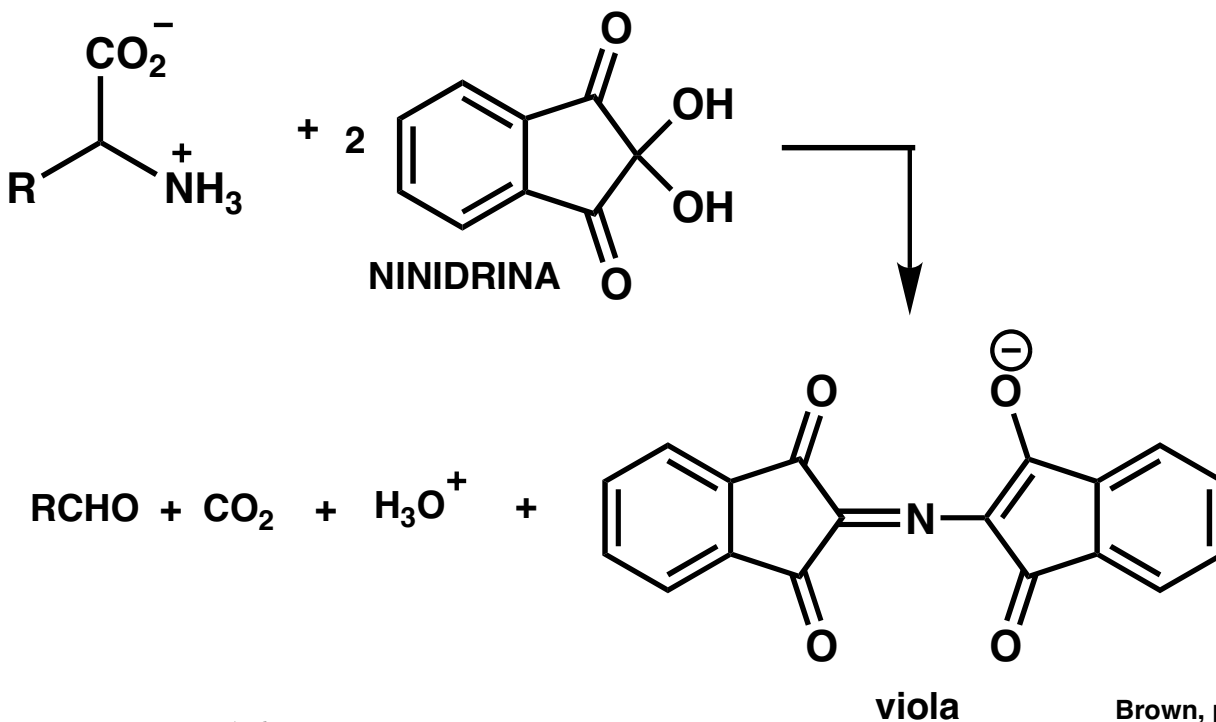
Basicità del gruppo guanidinico:



ELETTROFORESI

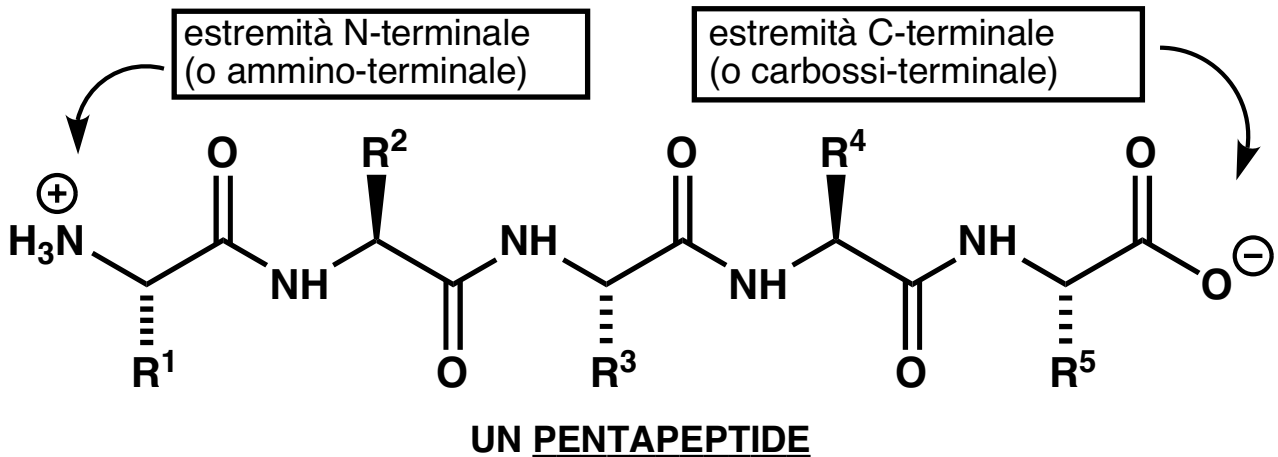


Visualizzazione degli amminoacidi:



PEPTIDI

Sono polimeri o oligomeri naturali formati per unione di α -amminoacidi tramite legami di tipo ammidico. Hanno anch'essi carattere zwitterionico. Quando il numero di amminoacidi è elevato (> 50) sono detti anche *polipeptidi* o *proteine*.



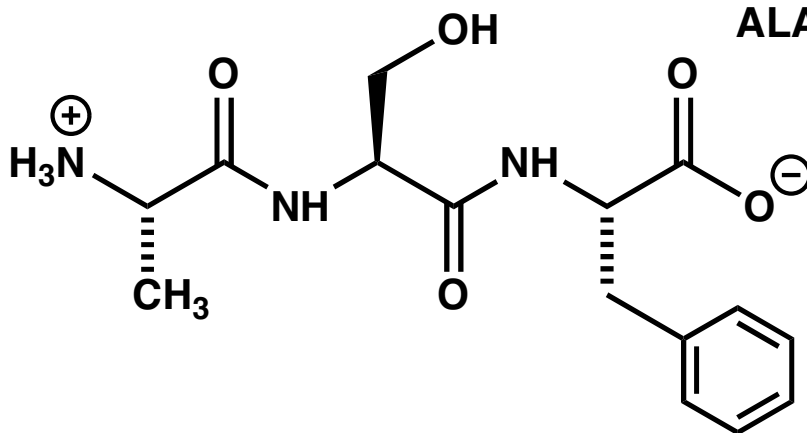
NOMENCLATURA:

Per convenzione i peptdi vengono scritti con l'estremità N-terminale a sinistra e vengono chiamati collegando (da sinistra a destra) i nomi dei residui.

Per peptidi di notevole lunghezza si usano le sigle

ESEMPIO

ALANILSERILFENILALANINA



Ala-Ser-Phe
ASF

(un tripeptide)

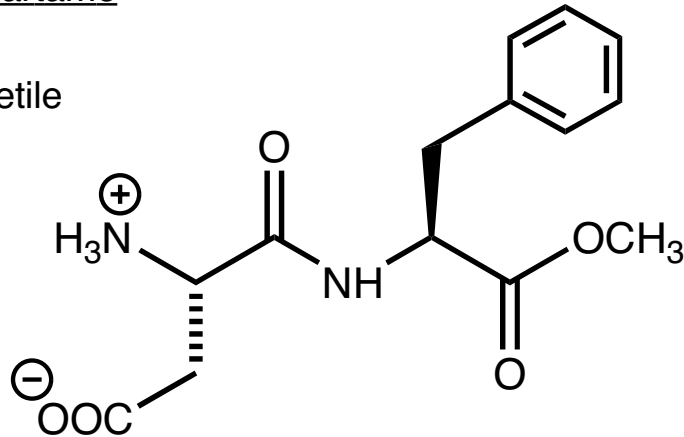
IMPORTANZA DEI PEPTIDI:

- 1) I peptidi hanno un ruolo strutturale. Per esempio il Collageno è un componente del tessuto connettivo. La Cheratina è il componente principale di capelli, unghie, piume.
- 2) Diverse **molecole segnale** (ad es. ormoni) sono dei peptidi: l' Ossitocina che provoca le contrazioni dell'utero durante il parto. La Vasopressina che regola la contrazione dei vasi periferici e aumenta la pressione (è usato come antidiuretico). L'Insulina, che regola il metabolismo del glucosio. La Gastrina che regola il rilascio di acidi nello stomaco. Le molecole segnale peptidiche sono in genere costituite da un numero piccolo di amminoacidi.
- 3) I **recettori** sono tutti di natura peptidica
- 4) Alcuni importantissimi peptidi hanno funzioni di trasporto. Ad esempio l'Emoglobina è una proteina complessa composta da 4 catene peptidiche che ha la funzione di trasportare l'ossigeno.

- 5) Gli Anticorpi sono delle proteine. Esse hanno la funzione di legarsi selettivamente a corpi estranei per facilitarne l'espulsione
- 6) Alcuni peptidi hanno la funzione di costituire una riserva alimentare, come la Caseina (nel latte) o le Albumine (nel bianco d'uovo)
- 7) Alcuni peptidi sintetici non naturali sono sfruttati dall'uomo. Ad esempio il notissimo dolcificante Aspartame

L-Aspartil-L-Fenilalaninato di metile

Asp-Phe-OMe
 ASPARTAME
 NUTRASWEET™



- 8) *Last but not least*: Tutti gli Enzimi sono proteine

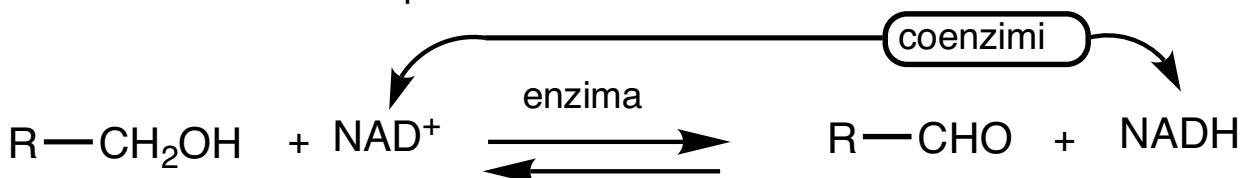
ENZIMI

GLI ENZIMI SONO DEI CATALIZZATORI BIOLOGICI. ESSI SONO CARATTERIZZATI DA:

- 1) Elevatissima efficienza catalitica. Ad esempio l'idrolisi di un peptide con l'enzima *Tripsina* a 37°C e a pH 5 è più veloce della stessa idrolisi a 110°C in soluzione di HCl 6N in assenza dell'enzima!!!
- 2) Elevatissima selettività. a) *Selettività di substrato*: alcuni enzimi possono catalizzare la reazione di un dato gruppo funzionale solo su alcuni substrati. b) *Diastereoselettività*: quando la reazione può portare a due diversi diastereoisomeri in genere uno dei due è grandemente favorito. c) *Enantioselettività*: Dato che gli enzimi sono molecole chirali ed enantiomericamente pure, fanno reagire con differente velocità due enantiomeri, oppure, se la reazione può condurre a due enantiomeri, portano ad uno solo di essi.

COENZIMI

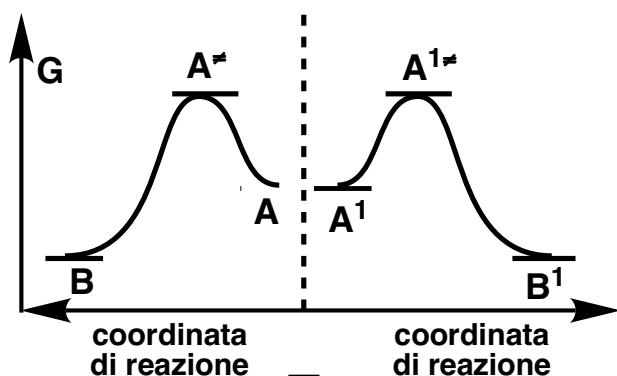
In molti casi, affinché la reazione possa avvenire, è richiesto un coenzima, una molecola biologica che funge da co-catalizzatore, o anche da reagente stechiometrico. Ad esempio



RISOLUZIONE CINETICA

Se A e A¹ sono due enantiomeri e vengono posti a reagire con un reattivo non chirale a dare B e B¹ (anch'essi enantiomeri) si avrà:

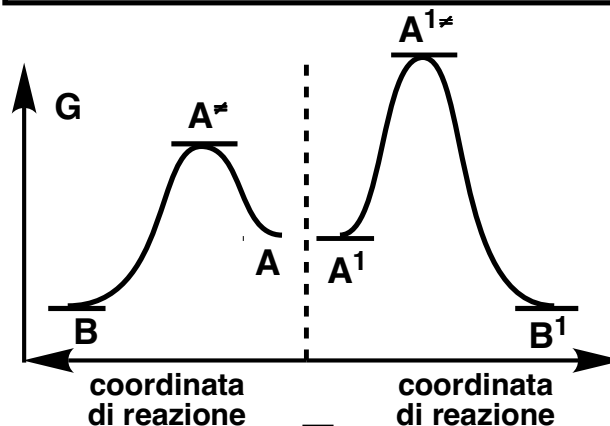
Se A e A¹ vengono posti a reagire con un catalizzatore chirale che viene coinvolto dello stato di transizione si avrà invece:



Non solo A, A¹ e B, B¹ hanno uguale energia, ma anche gli S.d.T. A[‡] e A^{¹‡}

B e B¹ si formeranno con uguale velocità

Sia il substrato che il prodotto saranno sempre racemi

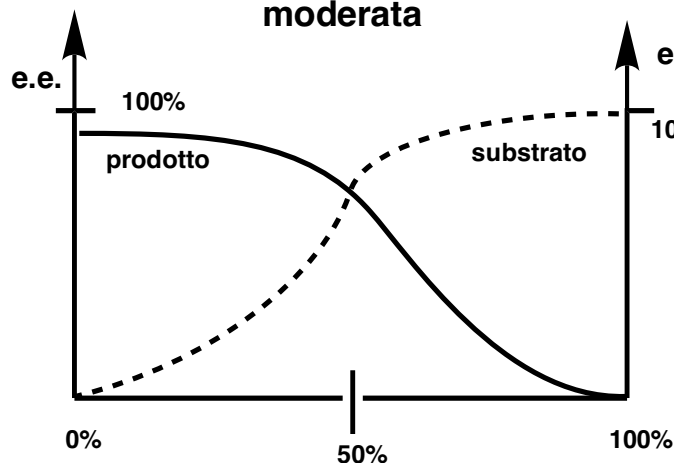


I due S.d.T. A[‡] e A^{¹‡} sono diastereomerici ed hanno quindi in principio diversa energia

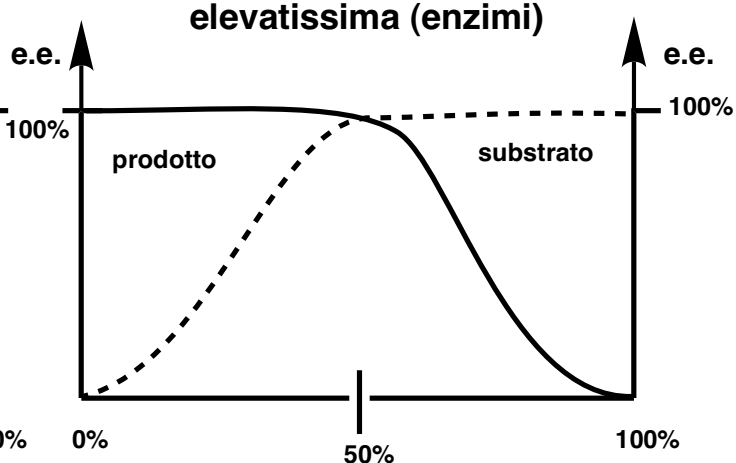
B e B¹ si formeranno con diversa velocità

Se la reazione viene fermata prima che sia completa, il prodotto conterrà più B che B¹ ed il substrato conterrà più A¹ che A

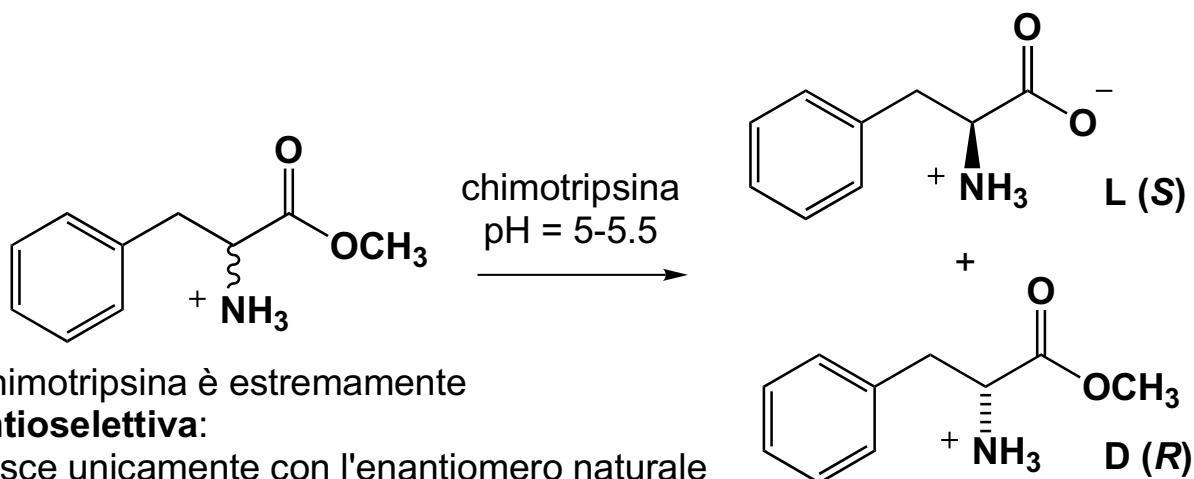
Caso con enantioselettività moderata



Caso con enantioselettività elevatissima (enzimi)



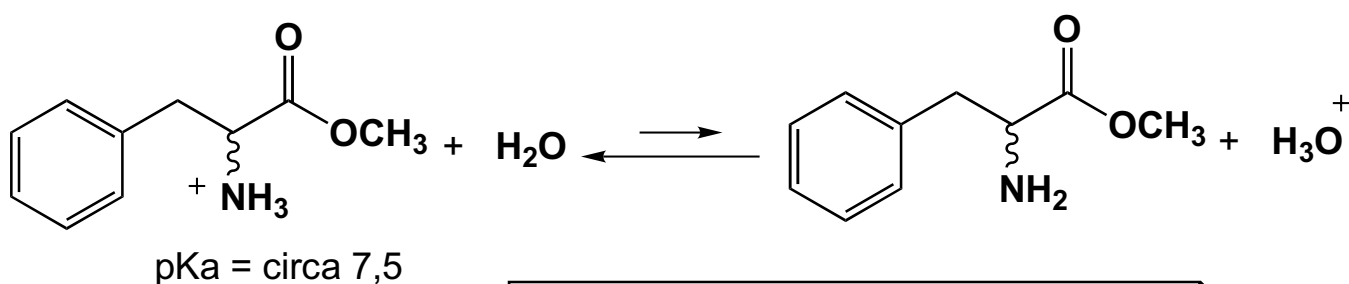
RISOLUZIONE CINETICA DEL METIL ESTERE DELLA FENILALANINA



La chimotripsina è estremamente **enantioselettiva**:
 reagisce unicamente con l'enantiomero naturale
 (serie sterica L)

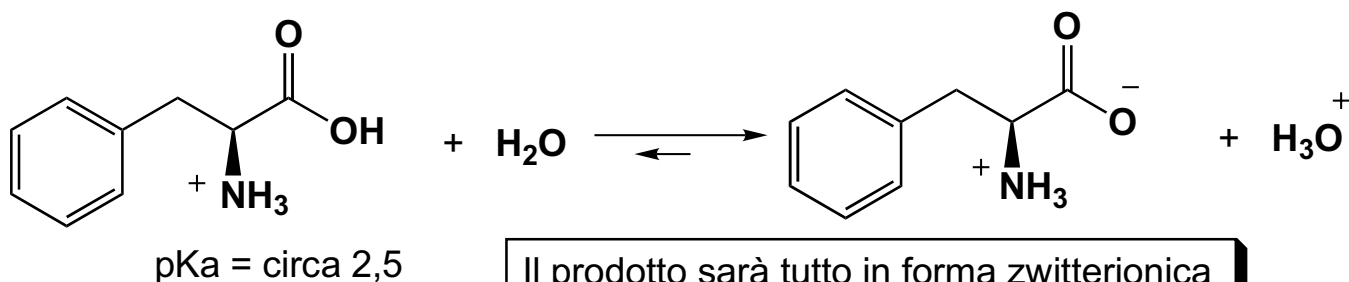
Alcune domande

A pH = 5-5.5 IN CHE FORMA SARÀ IL SUBSTRATO?



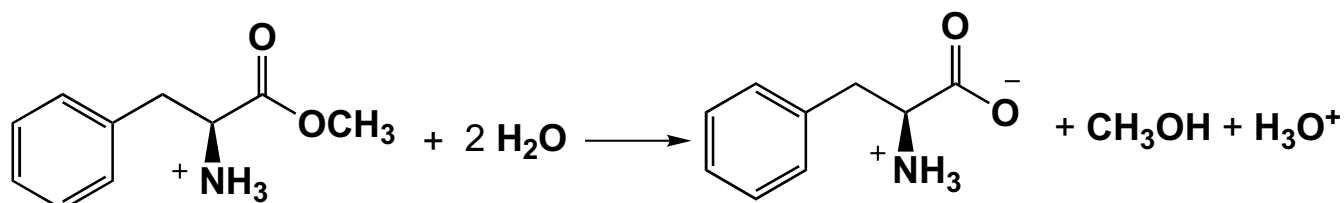
Il substrato sarà tutto in forma protonata

A pH = 5-5.5 IN CHE FORMA SARÀ IL PRODOTTO?



Il prodotto sarà tutto in forma zwitterionica

La stechiometria è quindi:



Quindi, per mantenere il pH costante, per ogni mmole di estere che reagisce,
 bisogna aggiungere 1 mmole di NaOH.

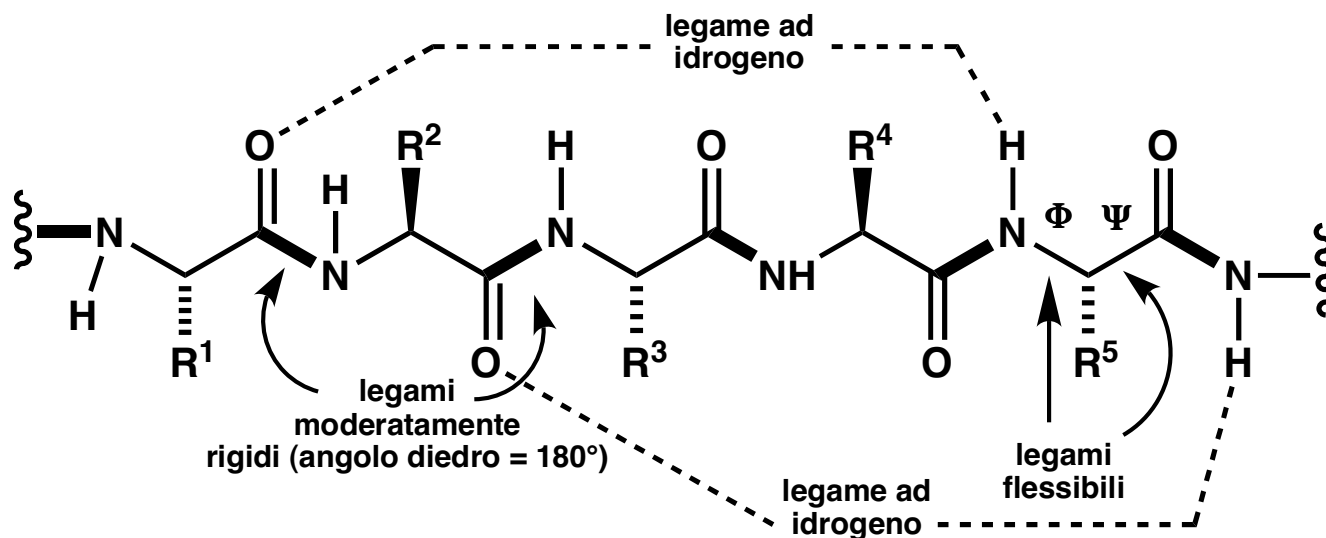
STRUTTURA PRIMARIA DELLE PROTEINE

E' data dalla successione dei vari amminoacidi nella catena (SEQUENZA)

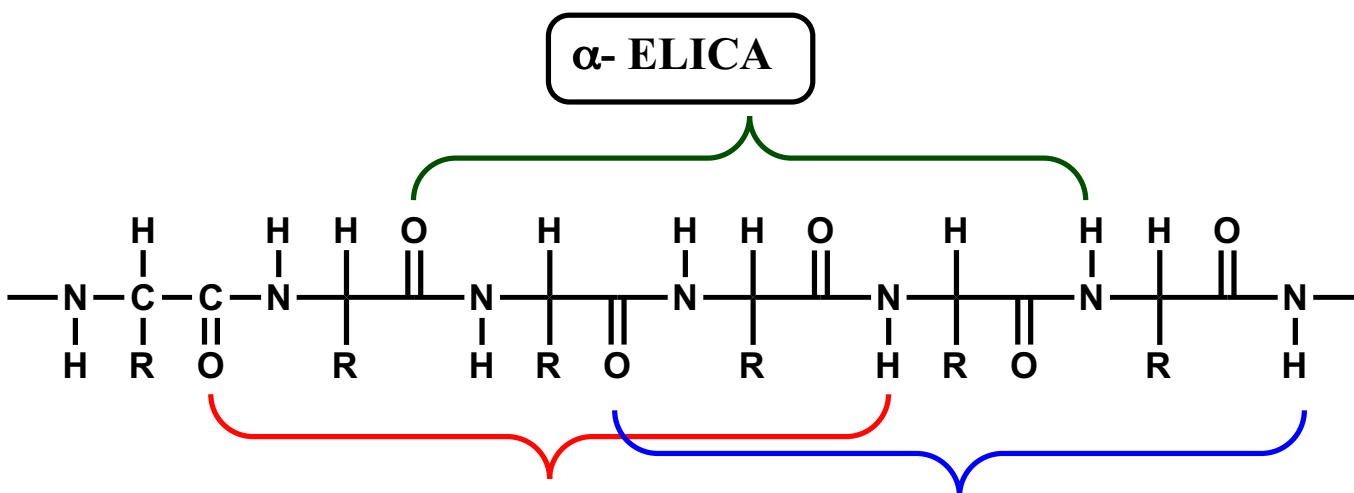
STRUTTURA SECONDARIA DELLE PROTEINE

La sequenza di amminoacidi non dà indicazioni sulla reale conformazione delle proteine, che dipende da molti fattori, tra cui in particolare la presenza di legami ad idrogeno tra amminoacidi vicini.

La struttura secondaria può essere descritta da tutti gli angoli diedri Ψ e Φ , mentre l'angolo diedro intorno al legame ammidico è sempre di 180° .

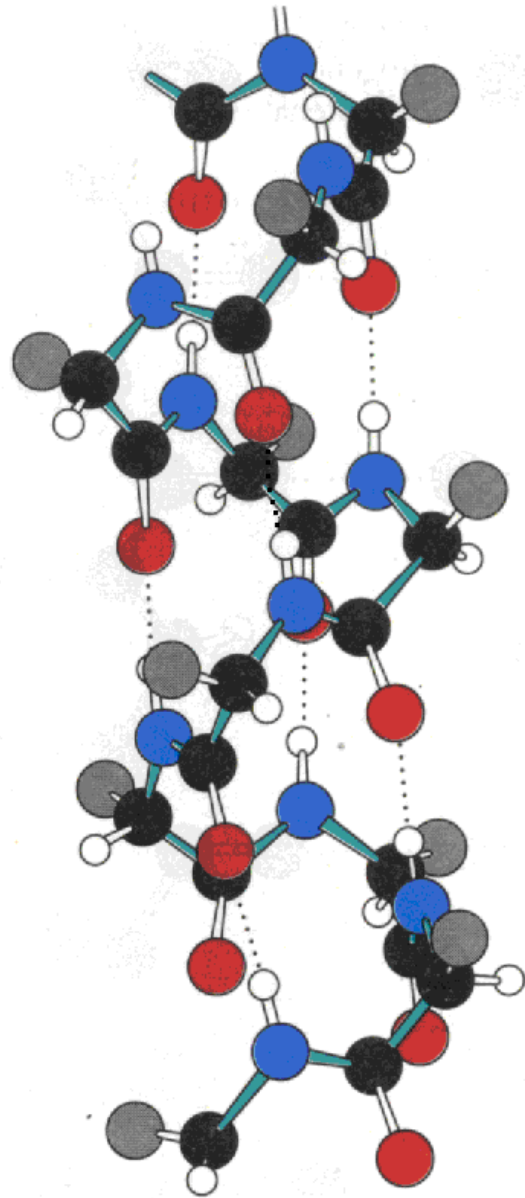
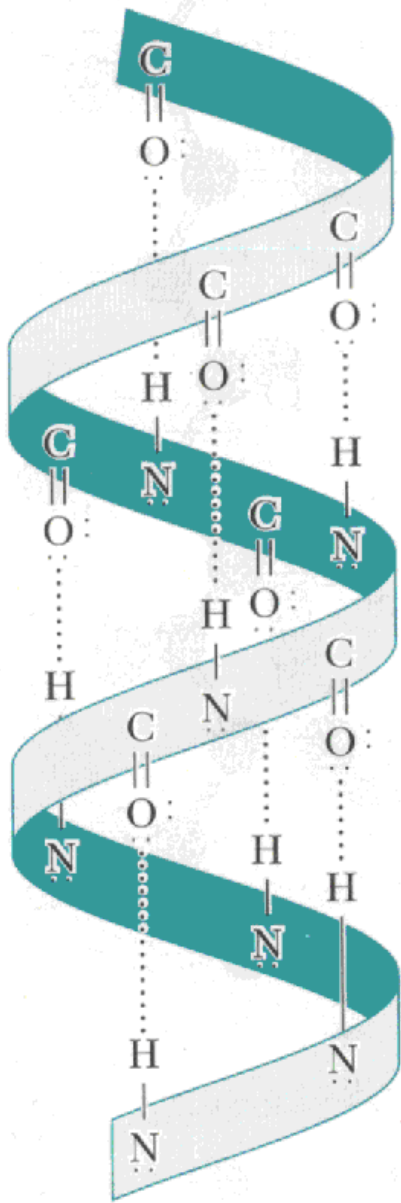


A seconda del valore di questi angoli, si ottengono zone della proteina con particolari forme spaziali (α -eliche, foglietti β , etc.).



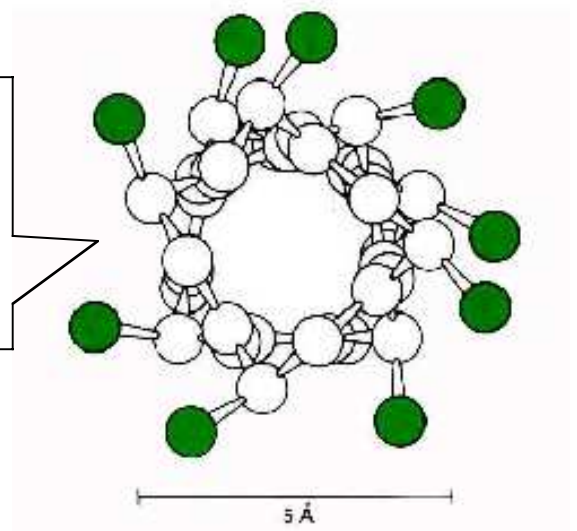
La struttura si ripete ogni 5.4 Å lungo l'asse dell'elica. Si dice che l'elica ha un passo di 5.4 Å. Per ogni giro ci sono 3,6 unità amminoacidiche.

Ogni $\text{C}=\text{O}$ della catena principale forma un legame ad idrogeno con un NH posto 4 residui oltre. I piani dei legami ammidici sono circa paralleli all'asse dell'elica. Inoltre tutti i $\text{C}=\text{O}$ puntano nella stessa direzione e tutti gli $\text{N}-\text{H}$ nella direzione opposta. Le catene laterali puntano verso l'esterno. Al centro non c'è praticamente posto per nulla.

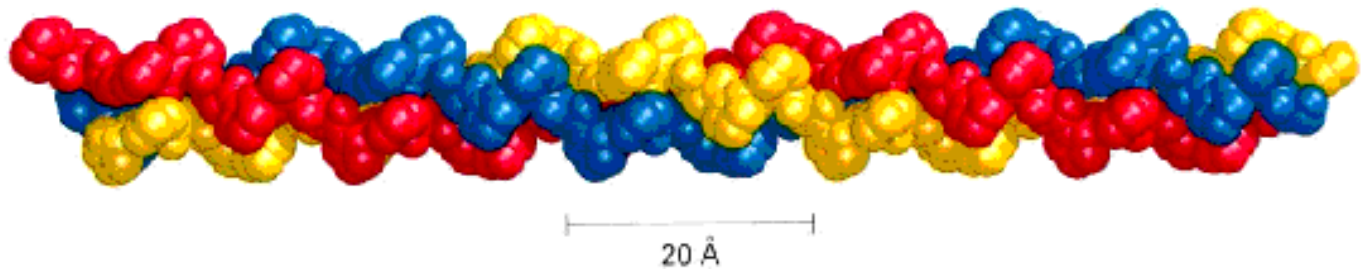


L'elica è destrorsa: guardando dall'alto (o dal basso) la si vede allontanarsi ruotando in senso orario

Vista dall'alto. Si vede bene che tutti i legami ad idrogeno sono lungo l'elica, mentre le catene laterali degli amminoacidi sono all'esterno

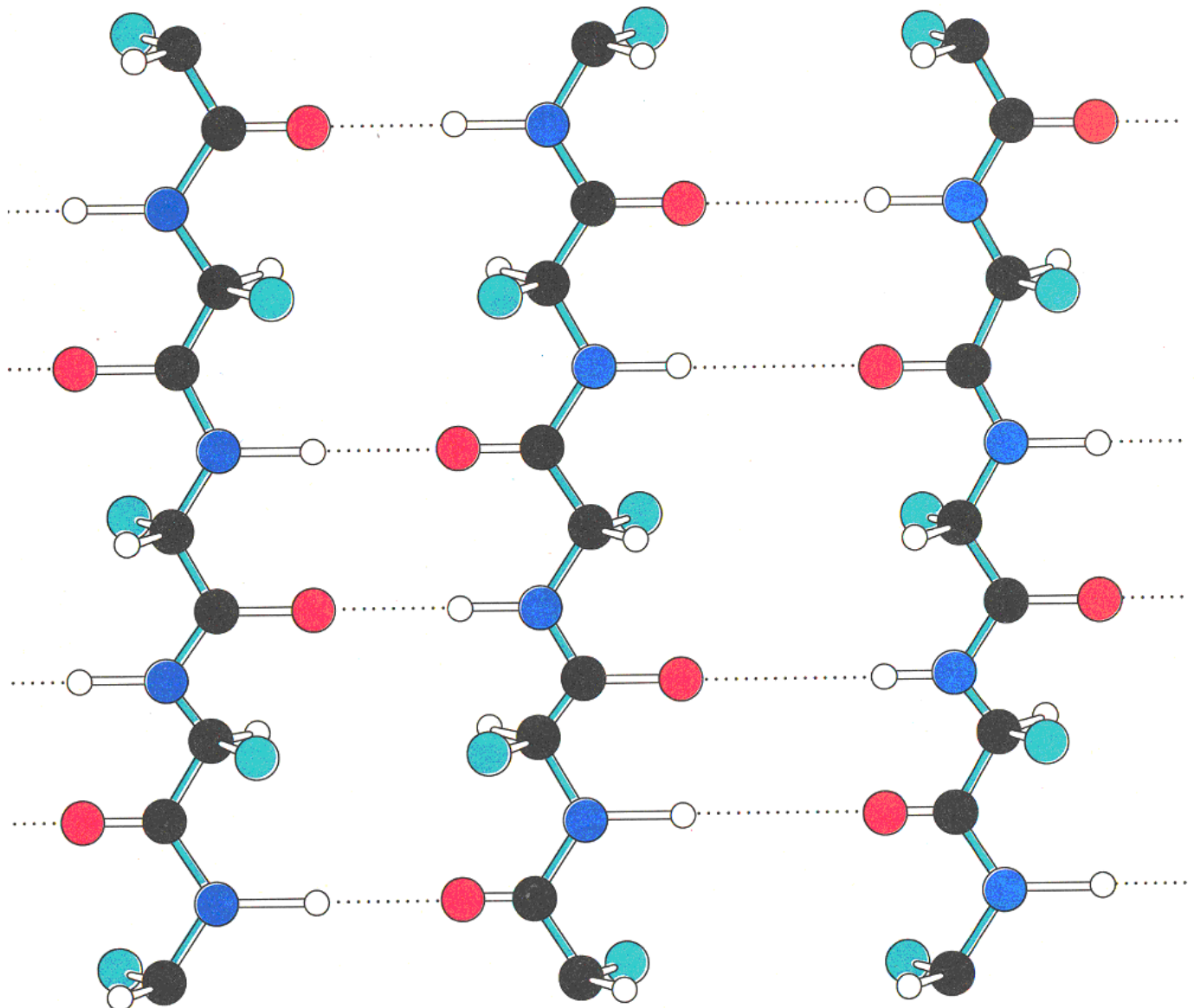


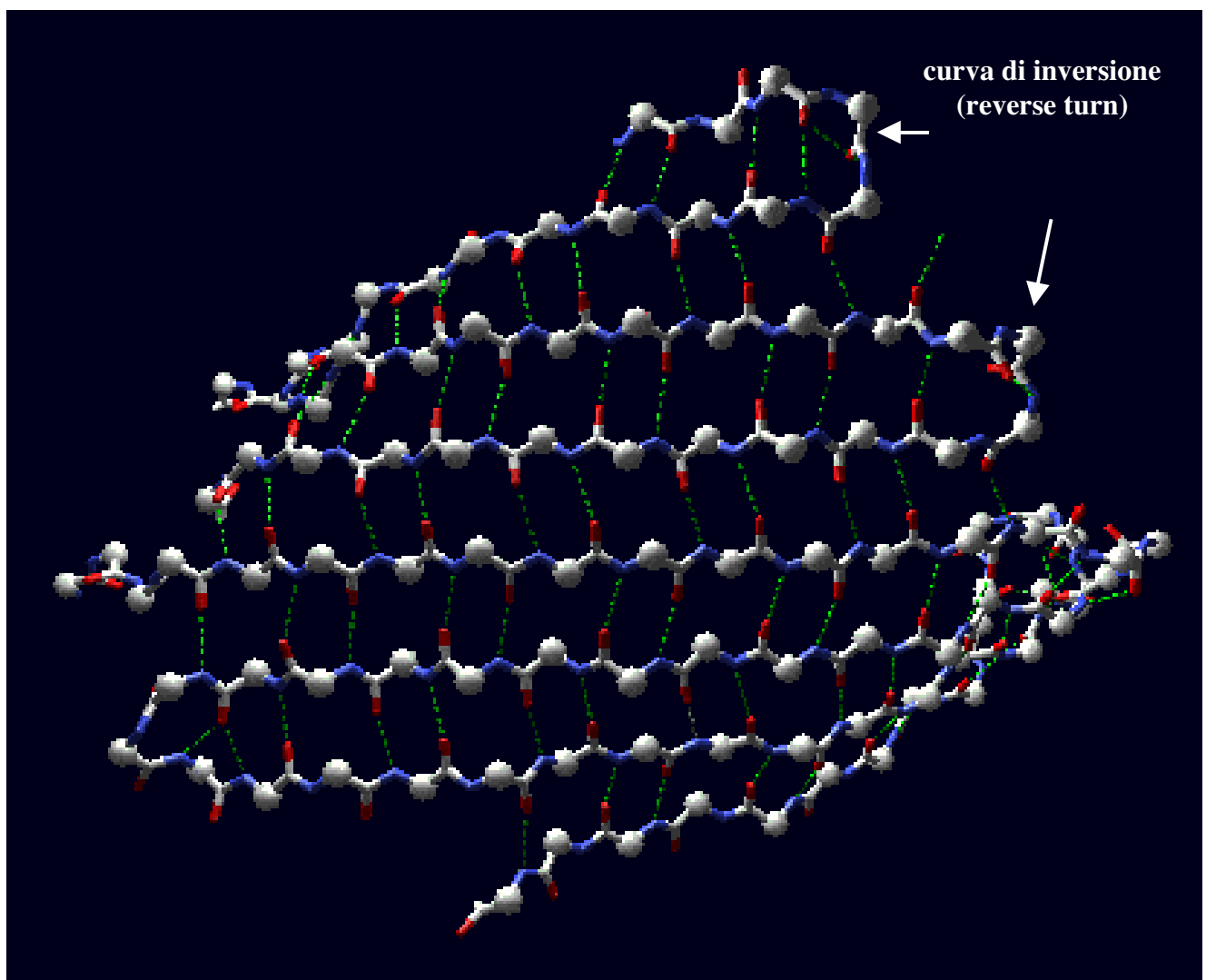
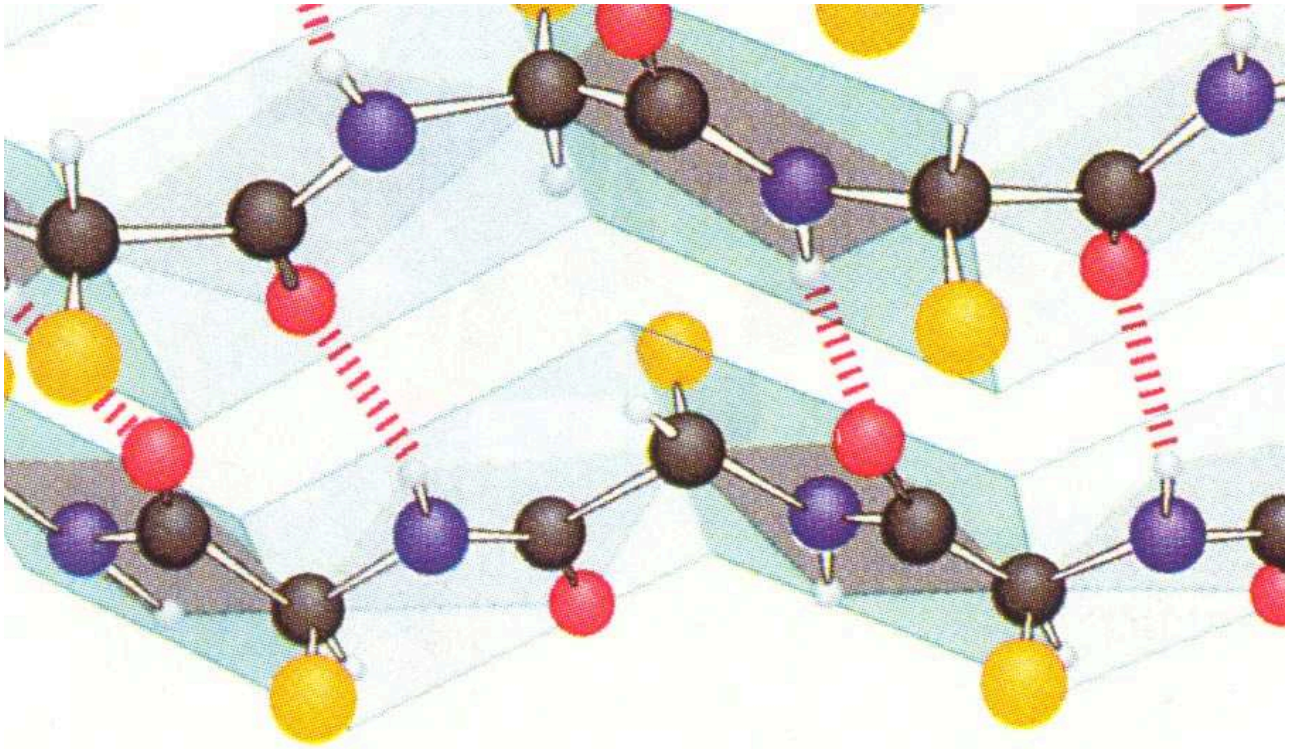
Le α -eliche sono particolarmente comuni in proteine con funzione strutturale (cheratina dei capelli e della lana) dove sono presenti in genere tre catene intrecciate



FOGLIETTI BETA

Un altro modo per poter avere diversi legami ad idrogeno all'interno del peptide è costituito dai foglietti beta, in cui due catene sono tenute unite da legami ad idrogeno inter-catena. I residui R sono alternativamente sopra e sotto il piano mediano del foglietto. La distanza assiale tra amminoacidi adiacenti è pari a 3,5 Å, contro gli 1,5 nell' α -elica. Quindi i foglietti β occupano più distanza longitudinale. Le fibre date da α -eliche sono più elastiche (ad es. lana), mentre fibre date da foglietti β sono più rigide. (ad es. seta)





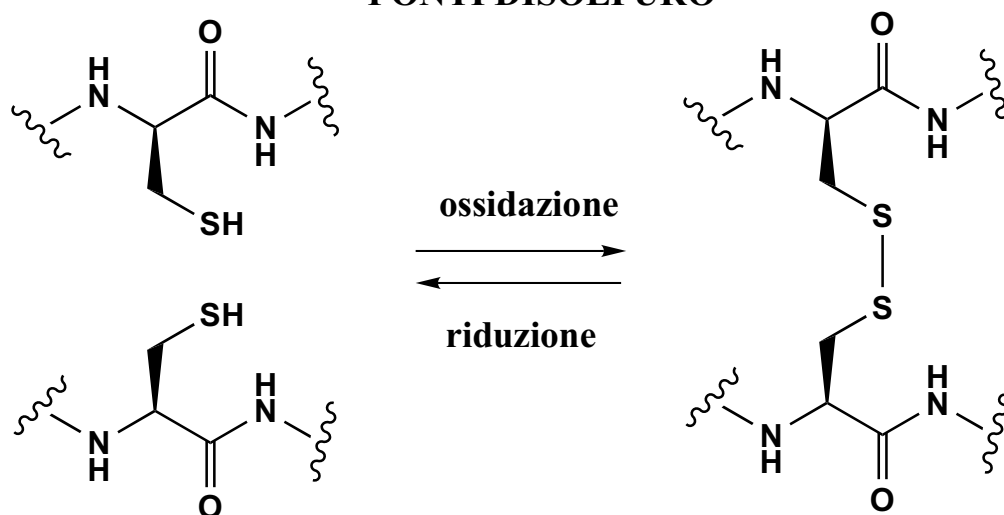
STRUTTURA TERZIARIA

Un determinato peptide può contenere varie zone con differente struttura secondaria. Oltre alle α -eliche ed ai foglietti β , vi sono zone in cui il peptide forma catene singole non riconducibili a queste due strutture secondarie, chiamate anse. Tutte queste parti della catena assumono una forma tridimensionale globale, che viene chiamata struttura terziaria.

A determinare la struttura terziaria contribuiscono vari fattori:

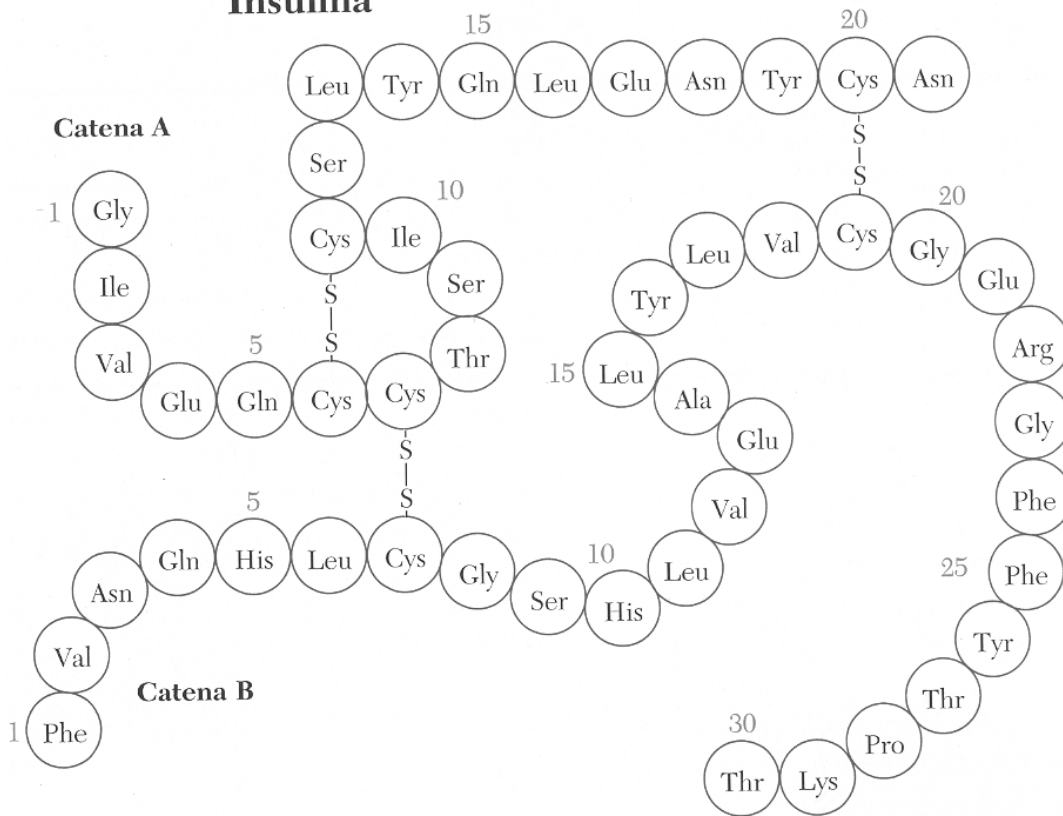
- Il peptide può ripiegarsi per permettere alle catene laterali idrofobe di disporsi in modo da non dover interagire con l'acqua.
- Al contrario, il peptide può ripiegarsi in modo che le catene idrofile si trovino verso la superficie esterna della proteina
- Vi possono essere forze attrattive elettrostatiche tra ioni positivi (lisina, istidina, arginina) ed ioni negativi (ac. aspartico, ac. glutammico)
- Ci possono essere “ponti salini” dati da un catione metallico coordinato da due o più carbossilati
- Ci possono essere legami ad idrogeno tra amminoacidi distanti oltre a quelli presenti nelle strutture di α -elica e di foglietto β
- Ci possono essere ponti disolfuro tra residui cisteinici

PONTI DISOLFURO

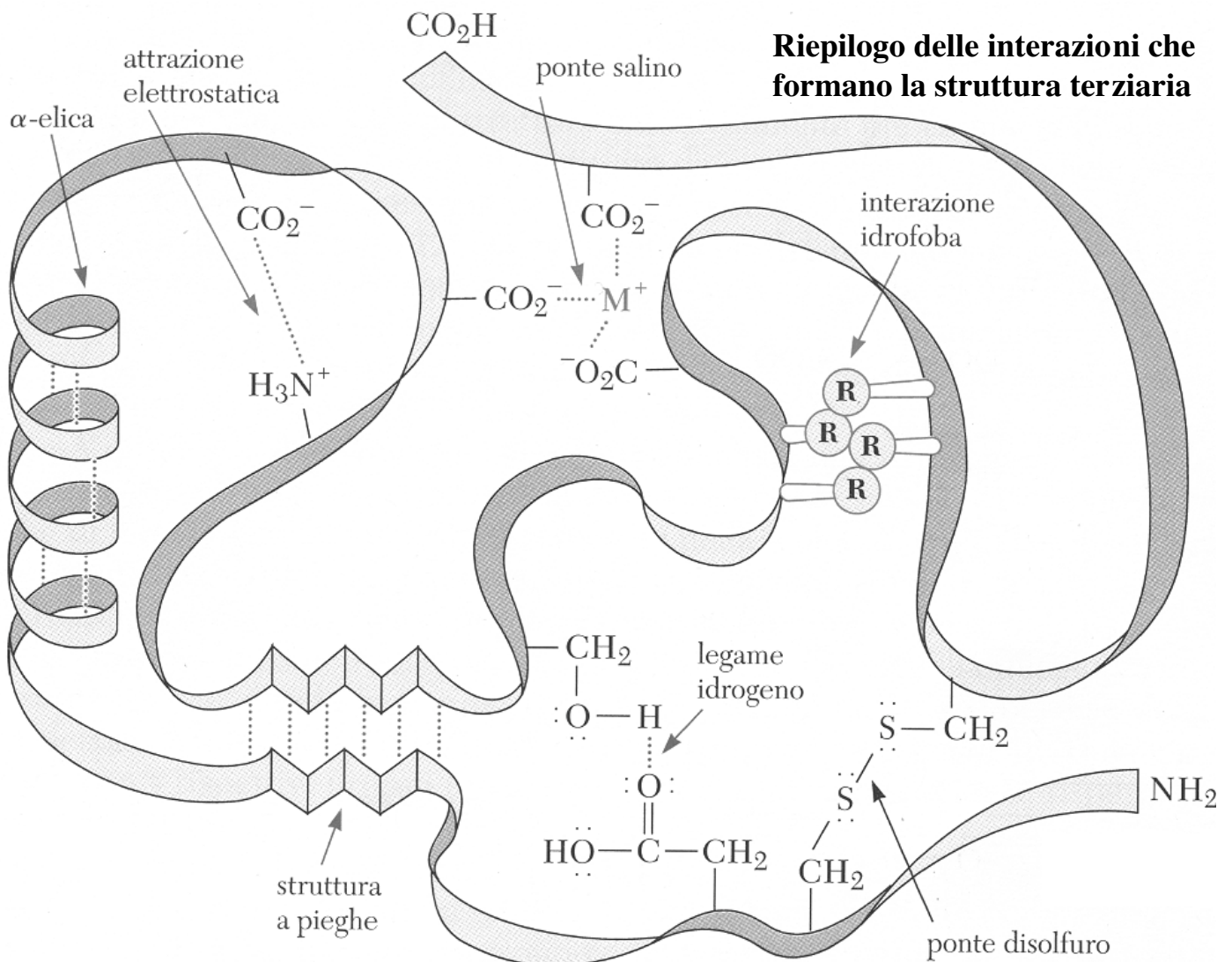


L'ossidazione è facile e avviene spontaneamente all'aria. La riduzione richiede speciali cofattori (ad es. glutatione) che sono a loro volta dei tioli facilmente ossidabili

Insulina

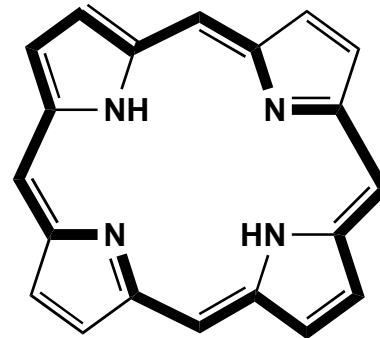
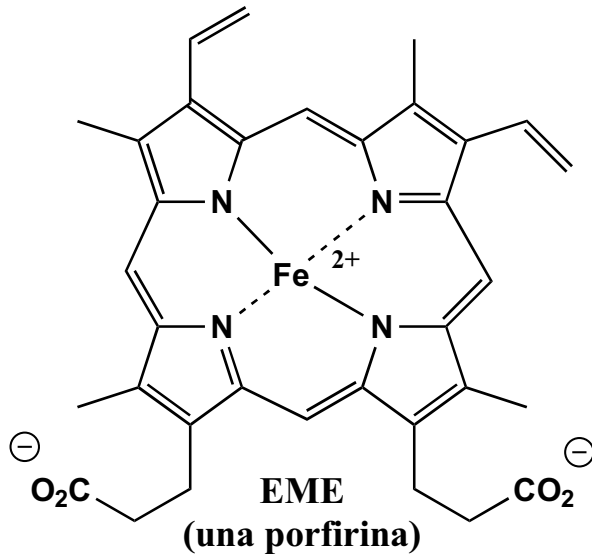


I ponti disolfuro possono servire anche a tenere insieme diverse catene peptidiche, come nel caso dell'insulina umana, mostrata qui a sinistra.

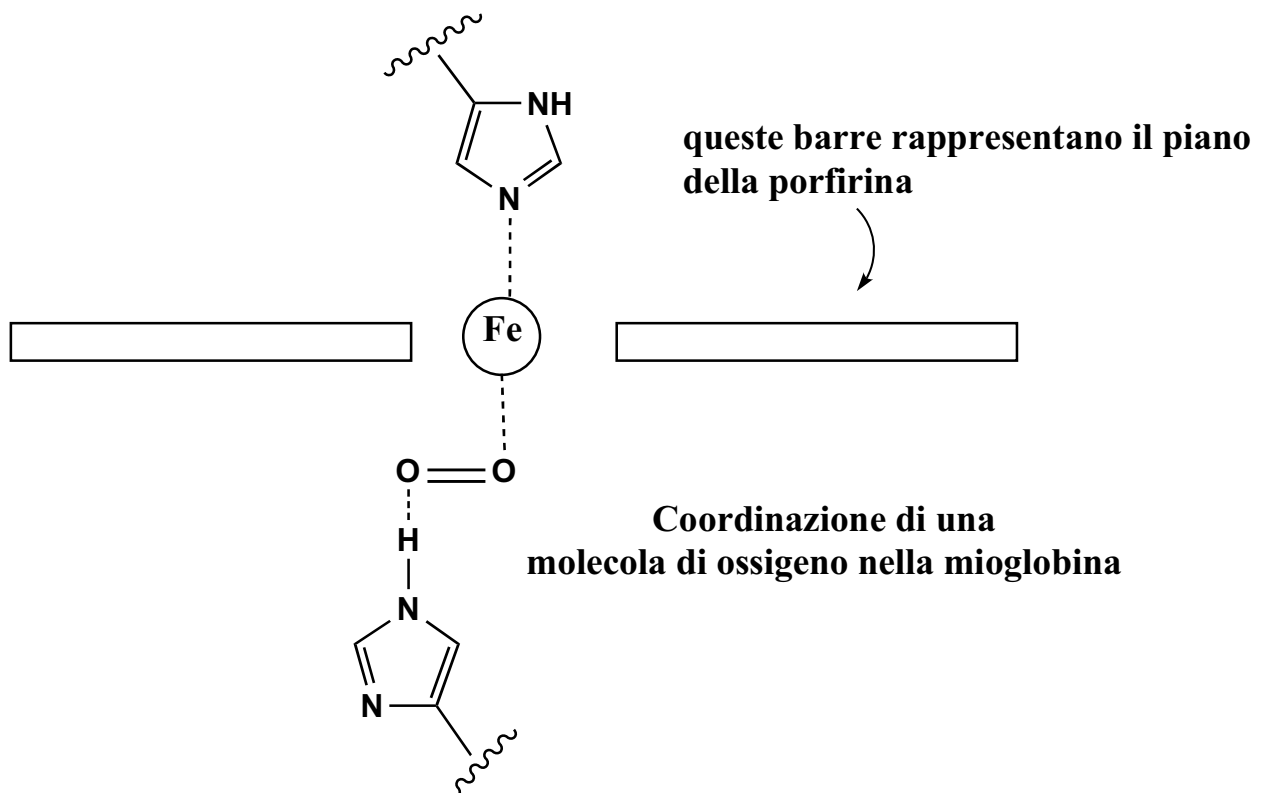


STRUTTURA QUATERNARIA

Molte proteine grandi consistono di due o più catene polipeptidiche legate fra di loro in modo non covalente. Inoltre le proteine possono essere legate in modo non covalente con sottostrutture di natura non proteica (gruppi prostetici). Un esempio è dato dalla mioglobina, che permette di accumulare ossigeno nei muscoli.



Le porfirine sono sistemi aromatici
La regola di Hückel è rispettata per $n=4$ ($18 e^-$)

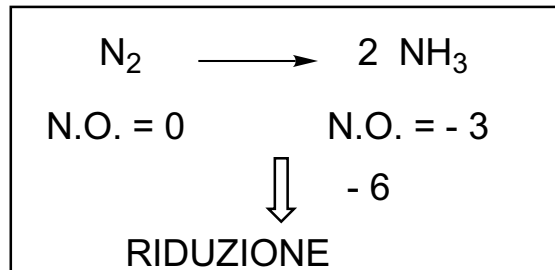
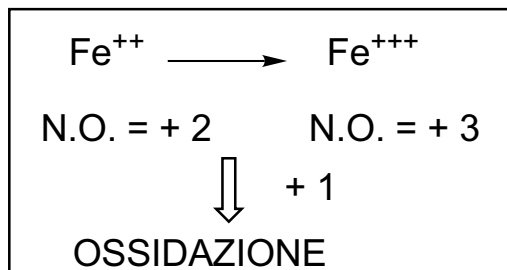


La mioglobina contiene un'unica proteina ed un unico gruppo prostetico HEME. Essa serve a garantire una riserva di ossigeno nei muscoli (è molto abbondante nelle foche e nei cetacei). L'emoglobina è simile alla mioglobina (contiene anch'essa l'EME), ma è più complessa. E' formata da 4 proteine + 4 EME

OSSIDO-RIDUZIONI IN CHIMICA ORGANICA

Si dice che un elemento viene **ossidato** quando il suo **numero di ossidazione** aumenta. Si dice che un elemento viene **ridotto** quando il suo numero di ossidazione diminuisce.

Ad esempio:



In chimica organica però, il calcolo del numero di ossidazione è meno banale che in chimica inorganica, perché le molecole possono contenere un numero notevole di atomi e/o di elementi. Quasi sempre, però, l'ossidazione riguarda un solo elemento e questo elemento è C, N, o S

Infatti:

- A) Nei composti organici, gli idrogeni hanno sempre numero di ossidazione = + 1.
- B) Nei composti organici gli ossigeni hanno sempre numero di ossidazione = -2 (con l'eccezione dei composti di tipo **perossidico**, in cui sono presenti legami O-O).
- C) Gli alogeni hanno quasi sempre N.O. = -1

Si parla perciò di ossidazioni al carbonio, all'azoto, allo zolfo

OSSIDAZIONI AL CARBONIO

Le molecole organiche possono possedere molti atomi di C. Per capire se il numero di ossidazione totale diminuisce o aumenta, bisognerebbe in teoria determinare il numero di ossidazione di tutti gli atomi di carbonio. Tuttavia molti atomi rimangono invariati nel corso della reazione

QUINDI

Basta determinare (per substrato e prodotto) il numero di ossidazione degli atomi di carbonio coinvolti nella reazione

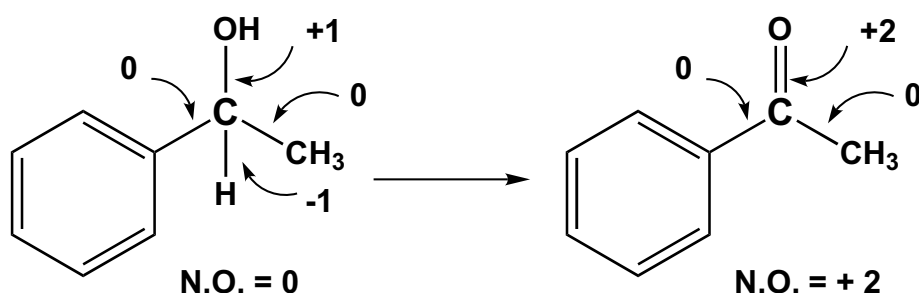
Come stabilire se una reazione comporta ossidazione (o riduzione al carbonio)

- 1) Assegnare il N.O. (sia per il substrato che per il prodotto) ad ogni atomo di carbonio che subisce modificazioni.
- 2) Sommare il numero di ossidazione di tutti gli atomi di C considerati sia per il substrato che per il prodotto.
- 3) Fare la differenza (prodotti – substrati)
- 4) Se la differenza è positiva, si ha un'ossidazione; se negativa, una riduzione, se nulla la reazione non è una redox

CONTARE

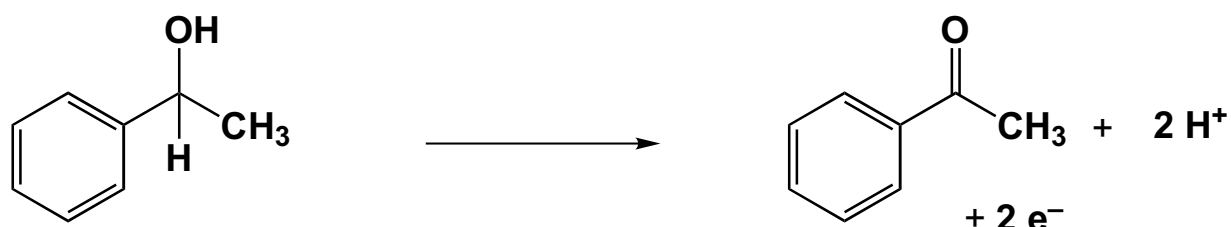
Per ogni legame con H o con atomi più elettropositivi	- 1
Per ogni legame con atomi più elettronegativi (O, N, S, Alogeni)	+1
Per ogni legame con altri carboni	0
Per ogni carica positiva	+1
Per ogni carica negativa	-1

consideriamo
solo il carbonio
che subisce
reazione

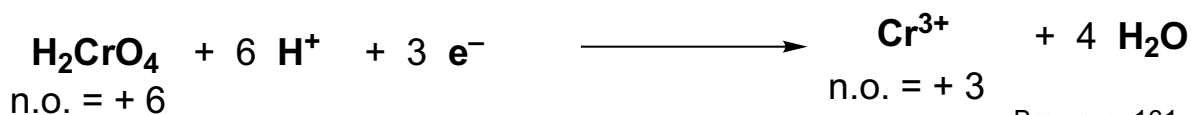


$$+2 - 0 = +2 \quad \Longrightarrow \quad \text{Ossidazione al carbonio di } 2e^-$$

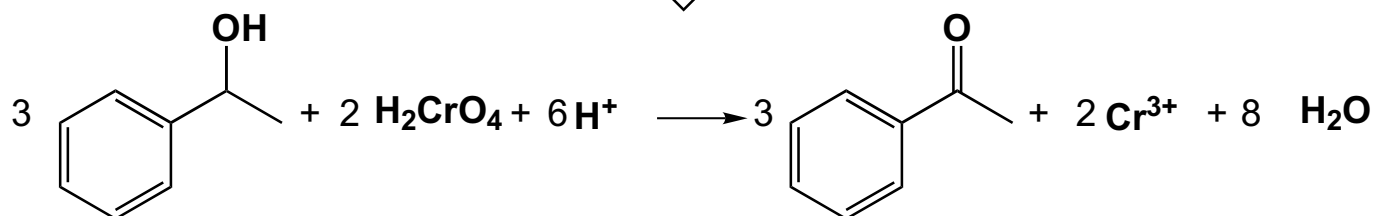
Se si scrive una semi-reazione che prevede ossidazione / riduzione, e si bilanciano le masse aggiungendo a destra o a sinistra H_2O , H^+ (per reazioni in ambiente acido) o HO^- (per reazioni in ambiente basico), la semi-reazione risulta sbilanciata relativamente alle cariche: bisogna aggiungere degli elettroni!



Ad esempio, per effettuare la reazione sopra scritta bisognerà usare un ossidante:



Brown, p. 161

$$3 \text{ C}_6\text{H}_5\text{CH(OH)CH}_3 + 2 \text{ H}_2\text{CrO}_4 + 12 \text{ H}^+ \rightarrow 3 \text{ C}_6\text{H}_5\text{C(=O)CH}_3 + 2 \text{ Cr}^{3+} + 8 \text{ H}_2\text{O} + 6 \text{ H}^+ + 6 \text{ e}^-$$


$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)_2 \xrightarrow{\text{è una ossidazione}} \text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{H})=\text{CH}_2 \xrightarrow{\text{non è una redox}} \text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$

N.O. = -1 N.O. = -3 Tot = -4 N.O. = 0 N.O. = -2 Tot = -2 N.O. = +1 N.O. = -3 Tot = -2

è una ossidazione è una ossidazione

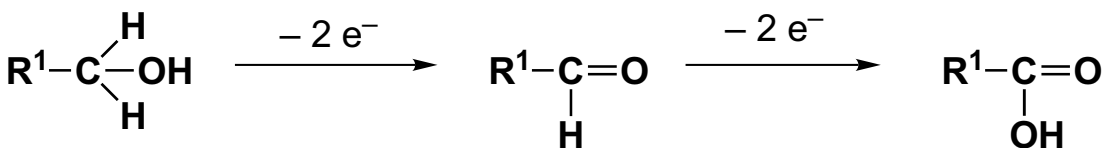
		N.O medio dei carboni	elettroni
$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_3$ alcani		-3	-
$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$ alcheni	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{OH}$ alcoli	-2	-2
$\text{HC}\equiv\text{CH}$ alchini	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}=\text{O}$ aldeidi	-1	-4
C carbonio	$\text{H}_3\text{C}-\underset{\text{OH}}{\text{C}}=\text{O}$ ac. carbossilici	0	-6

Importante constatazione: le ossido-riduzioni al carbonio comportano sempre variazioni di un numero pari di e^-

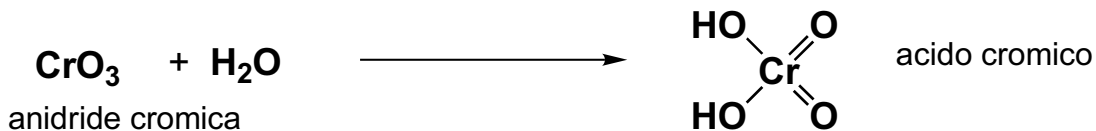
2005-7-3

OSSIDAZIONI DI DERIVATI OSSIGENATI

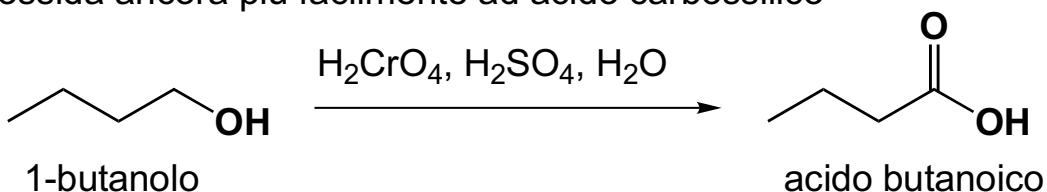
Gli alcoli primari possono essere ossidati ad aldeidi o ad acidi carbossilici



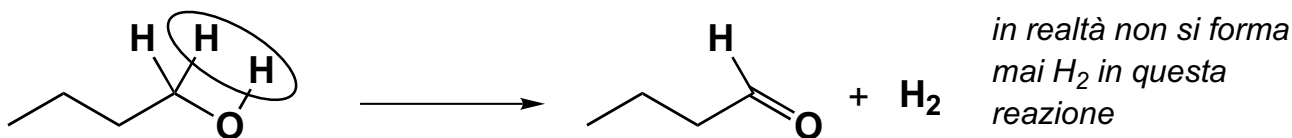
Un ossidante spesso usato in laboratorio è l'acido cromico, ottenuto sciogliendo l'anidride cromica in H_2SO_4 acquoso



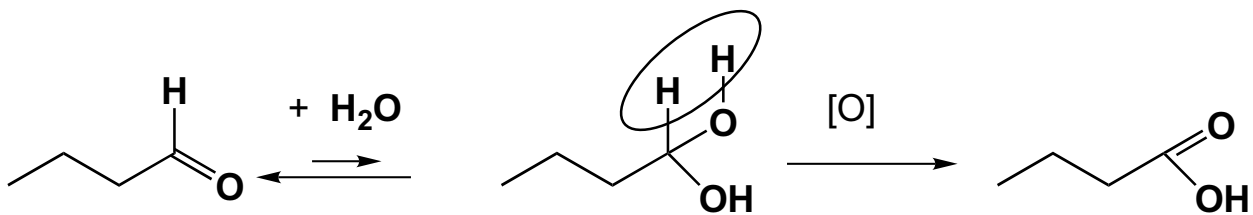
Con questo reagente non è possibile fermarsi ad aldeide, in quanto questa si ossida ancora più facilmente ad acido carbossilico



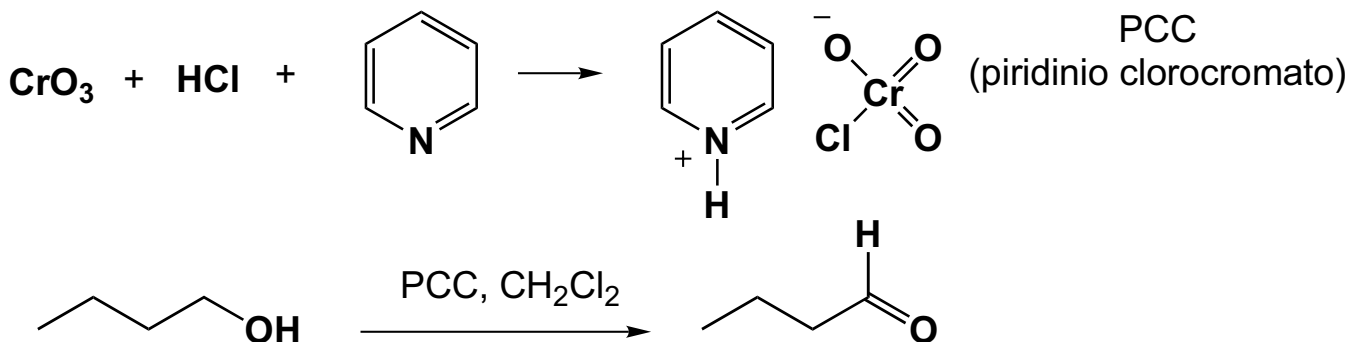
L'ossidazione da alcool ad aldeide può essere vista come una formale **deidrogenazione**



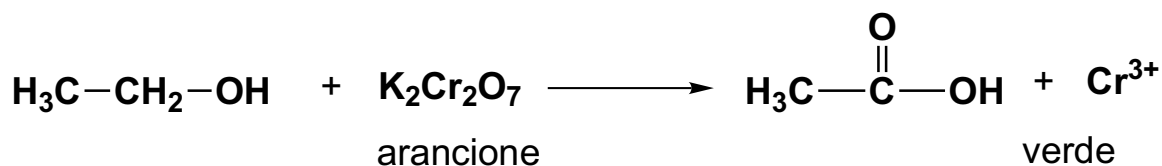
ma anche l'ossidazione da aldeide ad acido è in realtà una deidrogenazione:



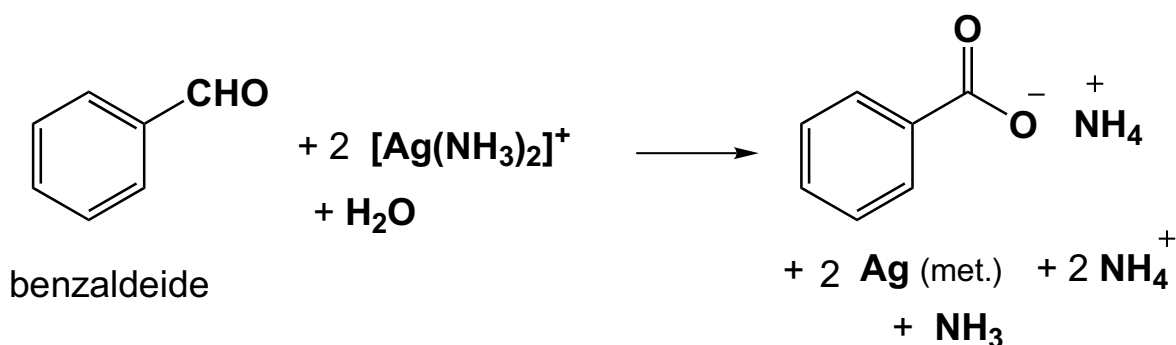
In assenza di acqua l'aldeide non si ossida facilmente, non potendo formare la forma idrata. Purtroppo CrO_3 e H_2CrO_4 non possono essere impiegati in solventi non acquosi (non si sciolgono). Ci sono però derivati di Cr (VI) che sono solubili in solventi organici come CH_2Cl_2



L'ossidazione dell'etanolo con cromo (VI) è alla base del test del palloncino usato per chi guida dopo aver bevuto alcolici

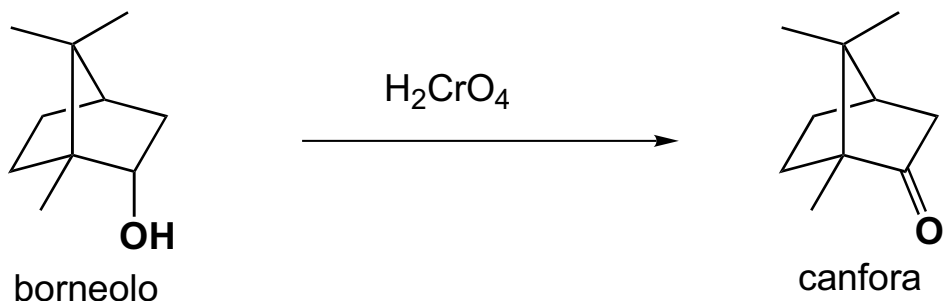


Oltre che con acido cromico, le aldeidi possono essere ossidate ad acidi carbossilici anche con ossidanti più blandi, come derivati di Ag (I)



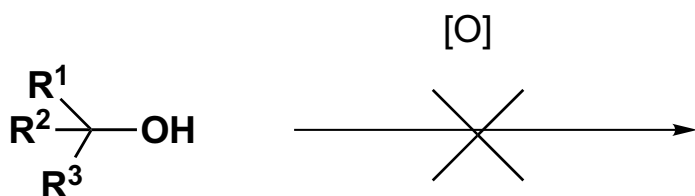
l'argento metallico precipita sotto forma di specchio. Questa reazione, detta di **Tollens**, è usata come saggio per la presenza di un gruppo aldeidico. Il saggio è positivo quando si forma uno specchio lungo le pareti interne della provetta.

Gli alcoli secondari sono ossidati a chetoni. In questo caso non è necessario impiegare reagenti selettivi, in quanto la reazione non può procedere oltre



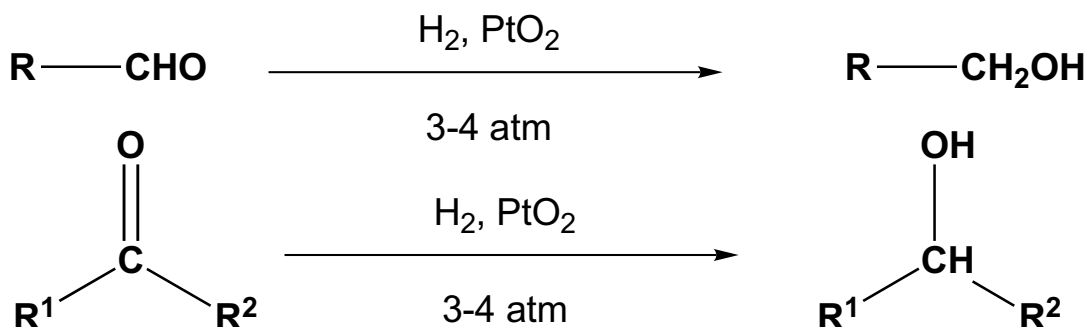
Borneolo e canfora sono due **terpeni**

Gli alcoli terziari non possono essere ossidati (non ci sono H sul carbonio ossigenato)



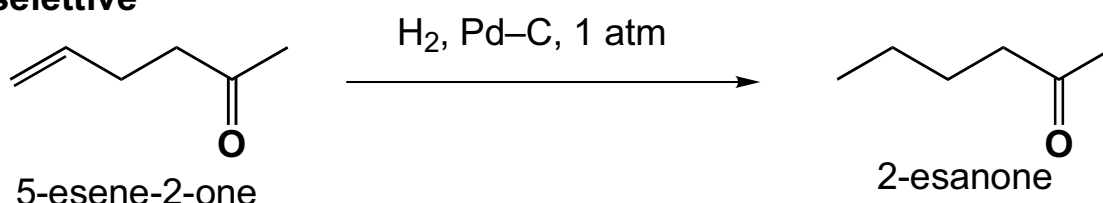
RIDUZIONI DI COMPOSTI CARBONILICI

A) IDROGENAZIONE CATALITICA



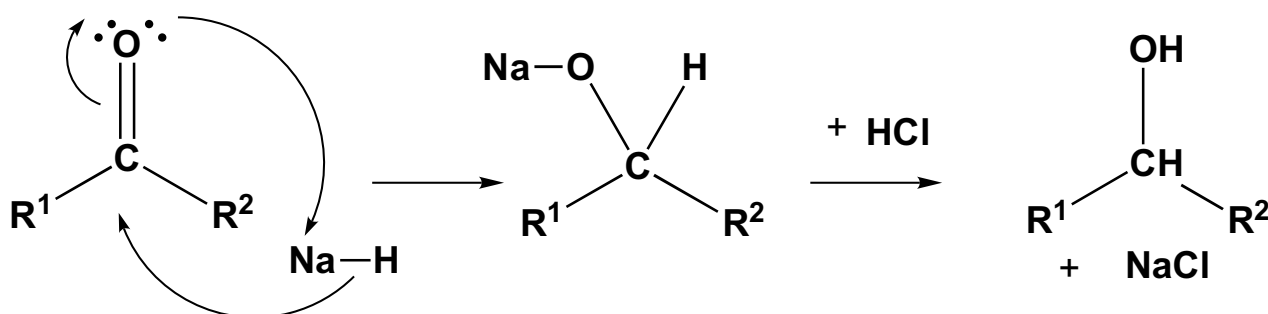
L'idrogenazione catalitica delle aldeidi e dei chetoni è un processo più difficile rispetto a quella dei doppi legami C=C. Pertanto sono richieste pressioni maggiori e/o catalizzatori più energici (Pt invece di Pd). Il catalizzatore è in realtà platino metallico, che viene formato *in situ* per riduzione del corrispondente diossido.

La minore reattività rispetto ai doppi legami C=C consente di avere reazioni **selettive**



B) RIDUZIONE CON IDRURI

In linea di principio, la riduzione di un composto carbonilico, potrebbe essere realizzata mediante **addizione nucleofila** di un idruro alcalino, seguita acidificazione



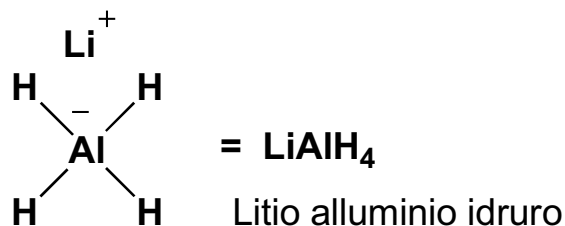
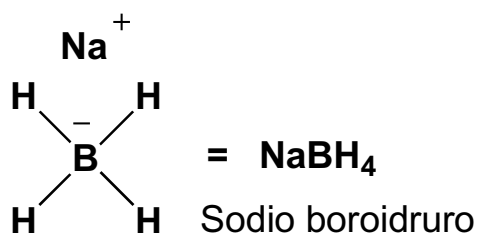
Nel sodio idruro, l'idrogeno ha n.o. = -1. Nel prodotto, ha, come di consueto, n.o. = +1. Pertanto l'elemento che si ossida è l'idrogeno dell'idruro.

Se il NaH fosse un sale facilmente dissociato, a dare Na^+ e H^- , la reazione dovrebbe avvenire molto facilmente. Infatti lo ione idruro è una base fortissima (il suo acido coniugato è H_2) e dovrebbe quindi essere un fortissimo nucleofilo.

In realtà lo ione idruro è così instabile che non esiste mai come tale. Gli idruri alcalini sono sali in cui il metallo e l'idrogeno sono strettamente legati e sono insolubili nei solventi organici (con acqua e alcoli reagiscono violentemente)

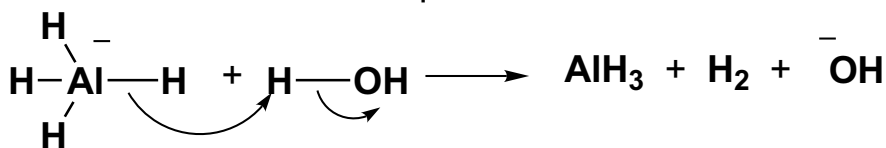
IDRURI COMPLESSI

Questo problema è stato risolto con la scoperta negli anni '40 (H.C. Brown, premio Nobel) degli idruri complessi; essi sono una famiglia di idruri coinvolgenti anche atomi di **boro** o di **alluminio**, i cui rappresentanti più importanti sono:



Differenze fra NaBH_4 e LiAlH_4

- (A) LiAlH_4 è un riducente **molto energico** e quindi poco selettivo: riduce, oltre ai composti carbonilici, molti gruppi funzionali organici (acidi carbossilici, esteri, ammidi, nitrili, nitroderivati, composti solforati, etc.)
 NaBH_4 è un riducente **piuttosto blando** e quindi selettivo: riduce praticamente solo i composti carbonilici, lasciando intatti altri gruppi funzionali.
- (B) LiAlH_4 è anche **estremamente reattivo** come base di Brønsted, e reagisce **violentemente** con acqua e alcoli:

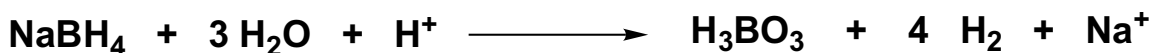


(AlH₃ reagisce a sua volta con l'acqua)

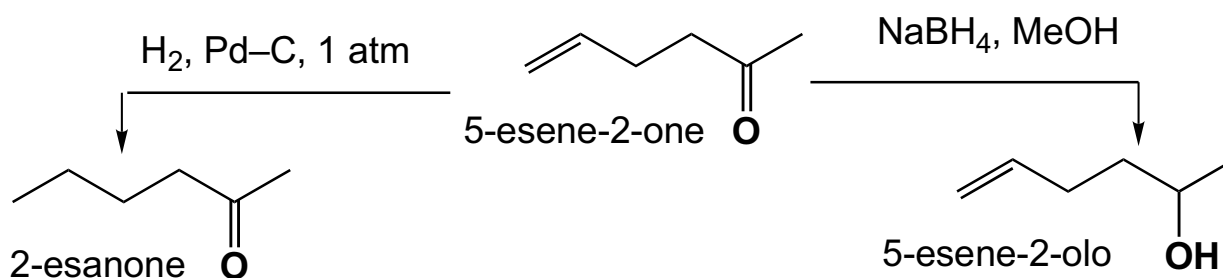
La reazione è molto esotermica e provoca l'incendio dell'idrogeno che si forma. Quindi: LiAlH_4 può essere **usato solo in solventi non protici** (in genere etere etilico)

NaBH_4 reagisce rapidamente con acqua o alcoli **solo in ambiente acido**, e comunque in modo meno violento. E' stabile in soluzione in alcoli o in acqua basica. Al contrario di LiAlH_4 **viene usato in acqua o alcoli** (metanolo, etanolo) in quanto in questi solventi è solubile e la reazione di riduzione è più veloce.

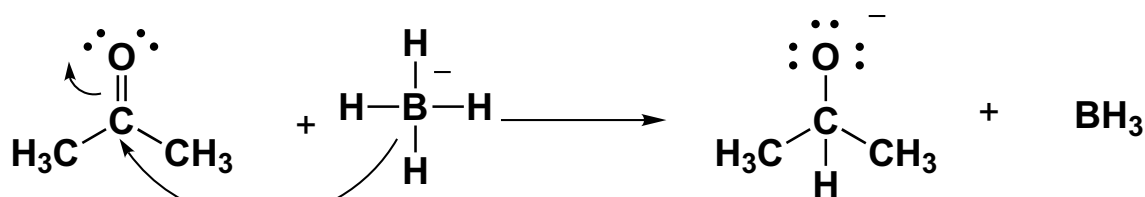
La decomposizione di NaBH_4 in acqua acida segue la seguente stechiometria:



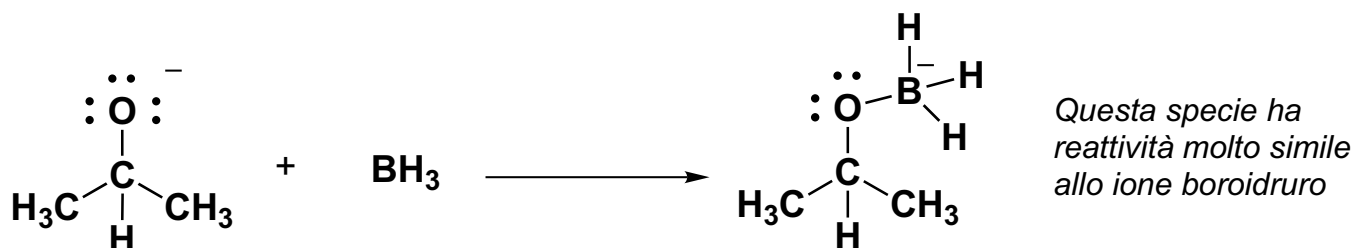
Sia NaBH_4 che LiAlH_4 non riducono assolutamente i doppi legami isolati



meccanismo della riduzione di un composto carbonilico con NaBH_4



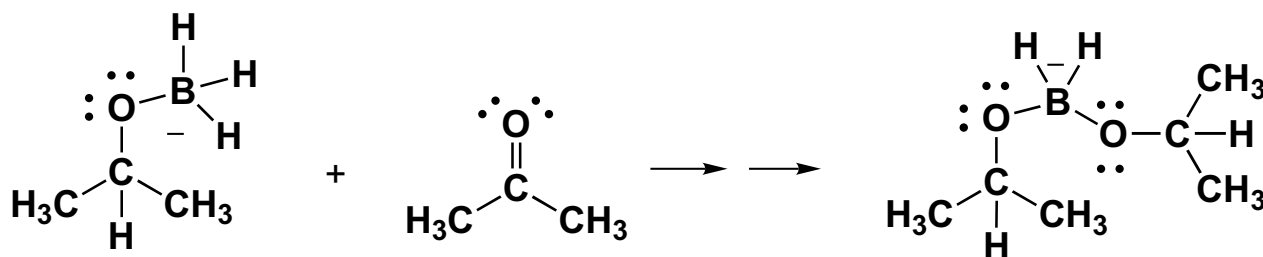
a differenza delle addizioni nucleofile viste in precedenza, questa è irreversibile



Questa specie ha reattività molto simile allo ione boroidruro

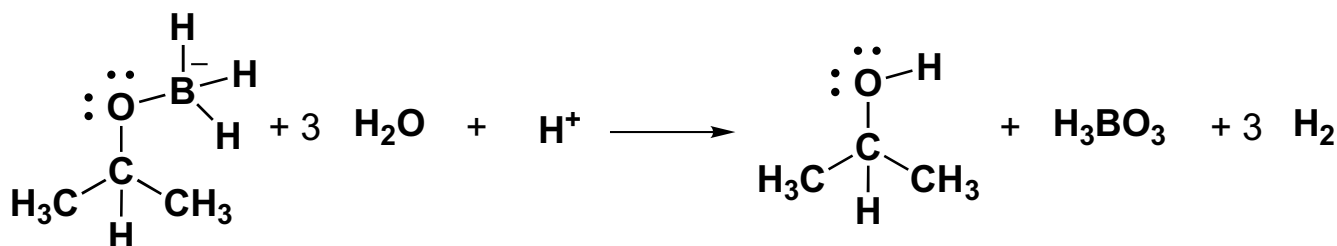
Nel borano (BH_3) il boro ha solo 6 e^- intorno a sé.

E' quindi un buon acido di Lewis e tende a legarsi all'alcolato.

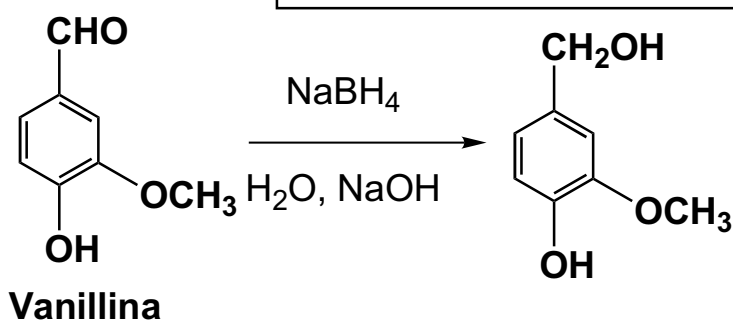


.....e così via. In pratica il NaBH_4 può trasferire tutti e 4 i suoi idruri. In realtà la reazione diviene via via più lenta. Pertanto su piccola scala si preferisce usare 1 mole o più di NaBH_4 per mole di chetone/aldeide.

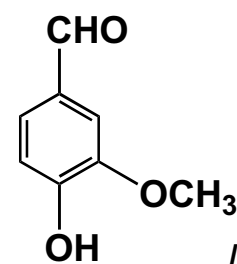
Alla fine, trattando con acqua acida:



RIDUZIONE DELLA VANILLINA



La vanillina è una **sostanza naturale** (appartiene alla famiglia dei lignani), di notevole importanza commerciale. E' utilizzata nell'industria alimentare e può essere sia di provenienza naturale (è estratta da un legume del Madagascar) che sintetica.



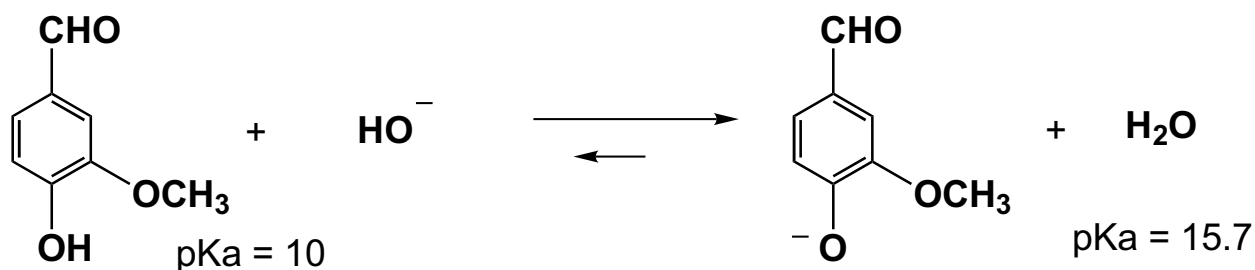
Vanillina

Chimicamente parlando, la vanillina è un composto **trifunzionale**: è infatti un'aldeide, un fenolo, ed un etere. La reazione che faremo in laboratorio coinvolgerà solo una di queste funzioni: quella **aldeidica**

*Infatti gli eteri sono composti in genere piuttosto inerti (quasi come gli alcani) e comunque non tendono ad essere **ridotti**. I fenoli sono più reattivi, ma non nei confronti dei riducenti (lo sono semmai nei confronti degli ossidanti)*

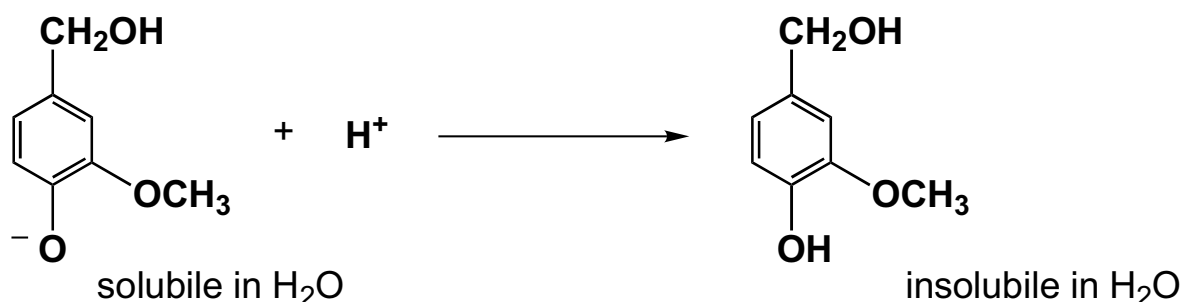
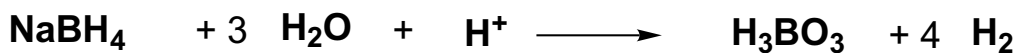
Ciò nonostante la funzione fenolica avrà un ruolo importante nella reazione, grazie alle sue proprietà acide.

- ⇒ NaBH_4 è solubile in alcoli (MeOH , EtOH), ma anche in H_2O
- ⇒ NaBH_4 può essere quindi usato in H_2O purché il pH sia sufficientemente basico ($>10-11$)
- ⇒ Normalmente si preferisce usare NaBH_4 in MeOH o EtOH , per il semplice motivo che la maggior parte di chetoni e aldeidi **non sono solubili in acqua**.
- ⇒ Anche la vanillina non è solubile in acqua, ma.....
- ⇒ A $\text{pH} > 12$ il fenolo è completamente deprotonato e la sua base coniugata (anionica) è solubile in acqua.



Alla fine della reazione basta acidificare per ottenere due scopi:

- ⇒ Distruggere NaBH_4 in eccesso
- ⇒ Far precipitare l'alcol vanillico



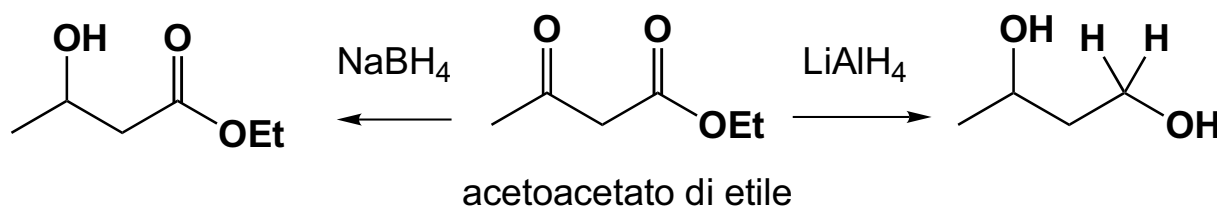
RIDUZIONE DEI DERIVATI CARBOSSILICI

A) IDROGENAZIONE CATALITICA

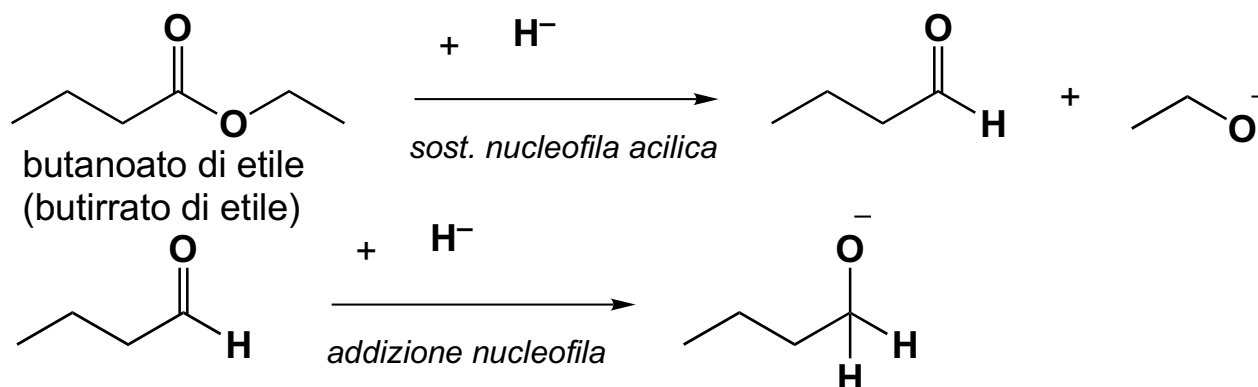
L'idrogenazione catalitica dei derivati carbossilici è ancora più difficile di quella dei derivati carbonilici e richiede condizioni molto drastiche.

B) IDRURI

La riduzione più facile da effettuare è quella degli esteri. In genere si usa LiAlH_4 , perché NaBH_4 è troppo poco reattivo e reagisce molto lentamente. Ciò consente reazioni selettive:

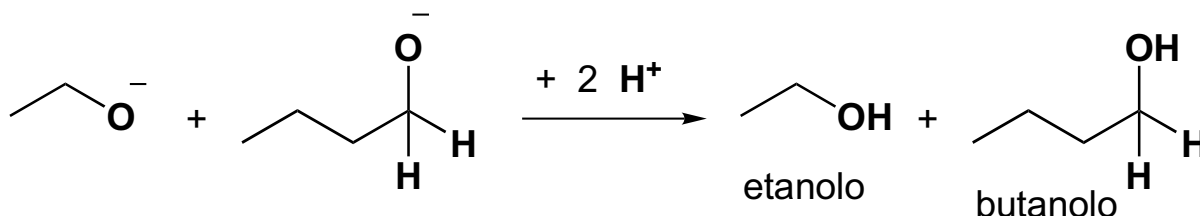


La riduzione con idruri degli esteri porta ad alcoli primari e non ad aldeidi. Come mai? Si tratta di un processo a più stadi. Considerando formalmente che il reattivo sia l'idruro



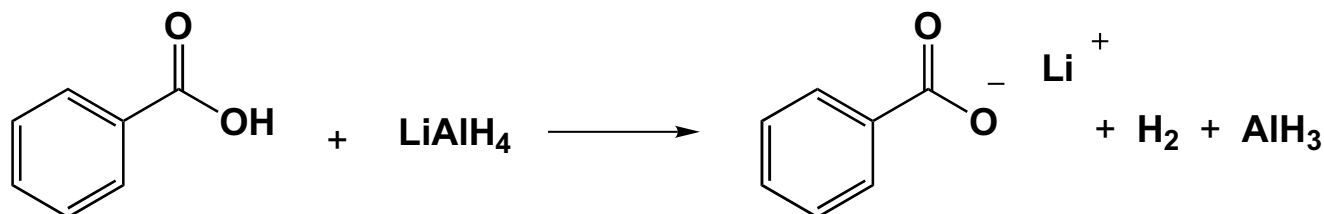
Le aldeidi sono molto più reattive degli esteri. Pertanto la reazione non si ferma mai al primo stadio, **nemmeno usando un difetto di idruro complesso!**

Durante la lavorazione gli alcolati vengono protonati:

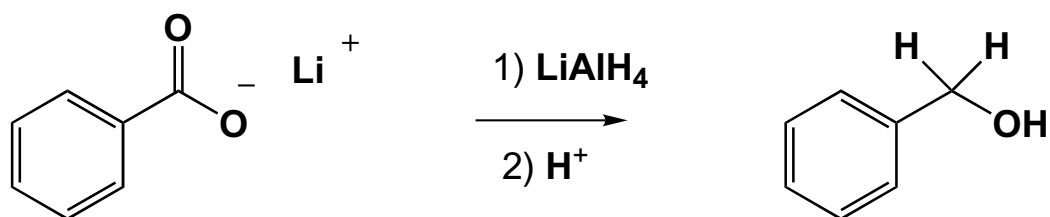


Quindi: la riduzione di un estere con un idruro complesso porta a due alcoli:
 uno derivante dall'acido carbossilico (è sempre primario)
 uno derivante dall'alcool (può essere primario, secondario, terziario)

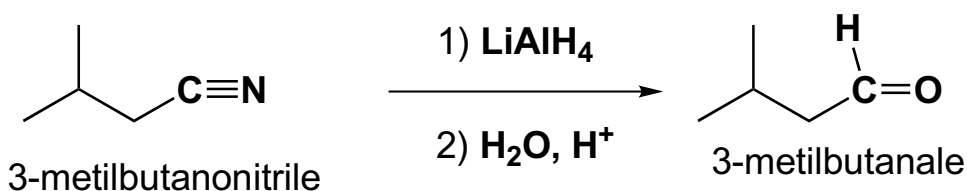
La riduzione degli acidi carbossilici è molto più difficile. Infatti LiAlH_4 è anche una base forte e la prima reazione che avviene è una acido-base:



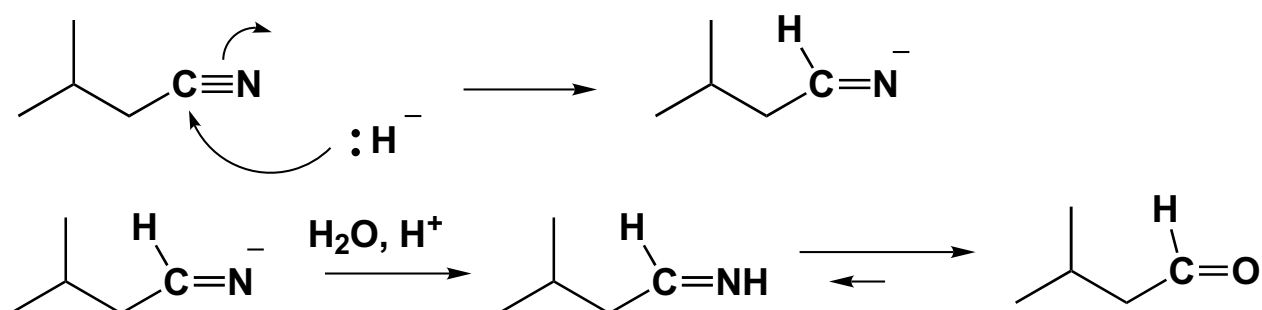
Il carbossilato reagisce con più difficoltà con i nucleofili, ma LiAlH_4 è sufficientemente energetico. Anche in questo caso si forma un alcool primario



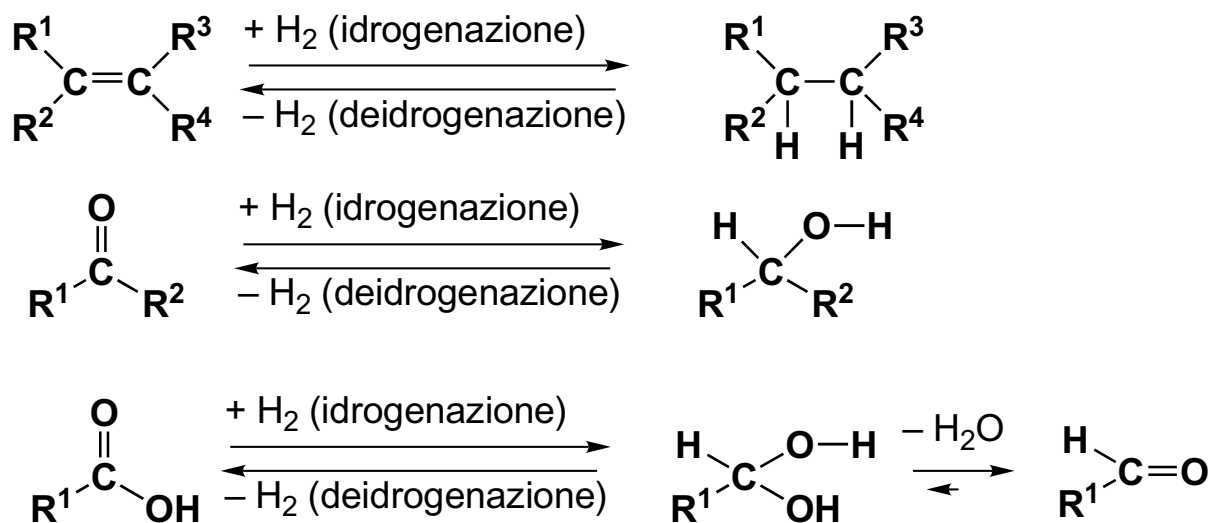
Per ottenere le aldeidi è conveniente ridurre i nitrili:



Infatti la riduzione porta ad un intermedio che non reagisce ulteriormente:



Tutte le ossidazioni e riduzioni viste fin qui possono essere viste come sottrazioni o addizioni di una o due molecole di idrogeno. Quindi possono essere chiamate deidrogenazioni o idrogenazioni.

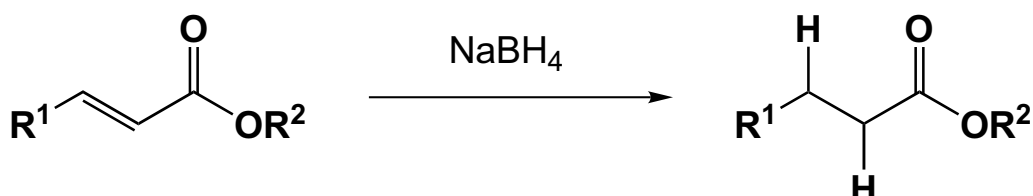


anche se apparentemente la riduzione di un acido ad aldeide sembra una deossigenazione, in realtà è anch'essa una idrogenazione seguita da perdita di acqua

I due principali metodi di laboratorio per ottenere una idrogenazione sono:

- 1) L'uso di H_2 più catalizzatori (entrambi gli idrogeni passano da n.o. 0 a n.o. +1)
- 2) La riduzione con idruri [si sommano un H^- (n.o. = -1) ed un H^+ (n.o. = +1)]

Nel caso dei doppi legami il secondo metodo vale solo se il doppio legame è coniugato con un carbonile o un carbossile:



La reazione è un'addizione nucleofila di un H^- al doppio legame coniugato (addizione di Michael)

In laboratorio, l'ossidazione viene realizzata con metodi completamente diversi da quelli impiegati per la riduzione.

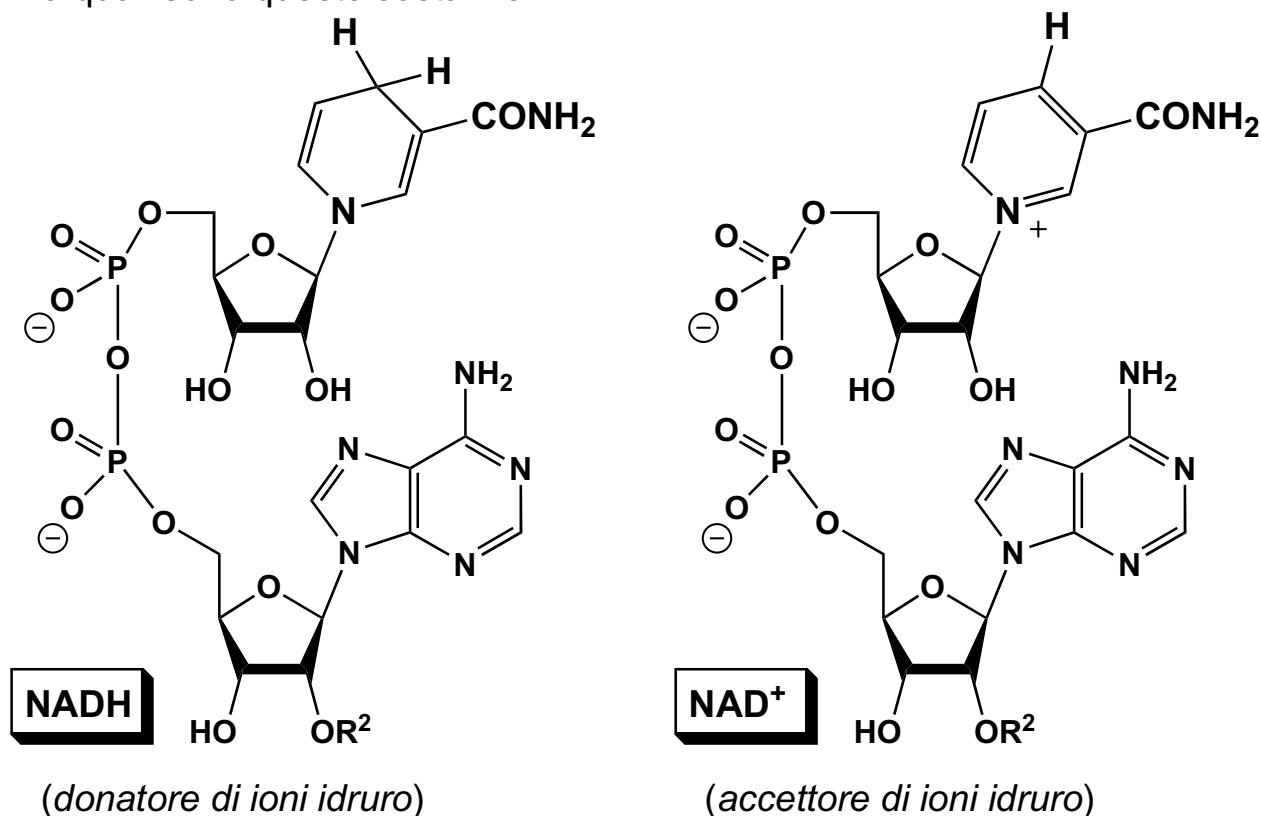
Ma come avvengono *in vivo* le idrogenazioni/deidrogenazioni?

Innanzitutto: gli enzimi preposti alle idrogenazioni sono gli stessi preposti alle deidrogenazioni. Quindi il meccanismo nei due sensi è lo stesso!

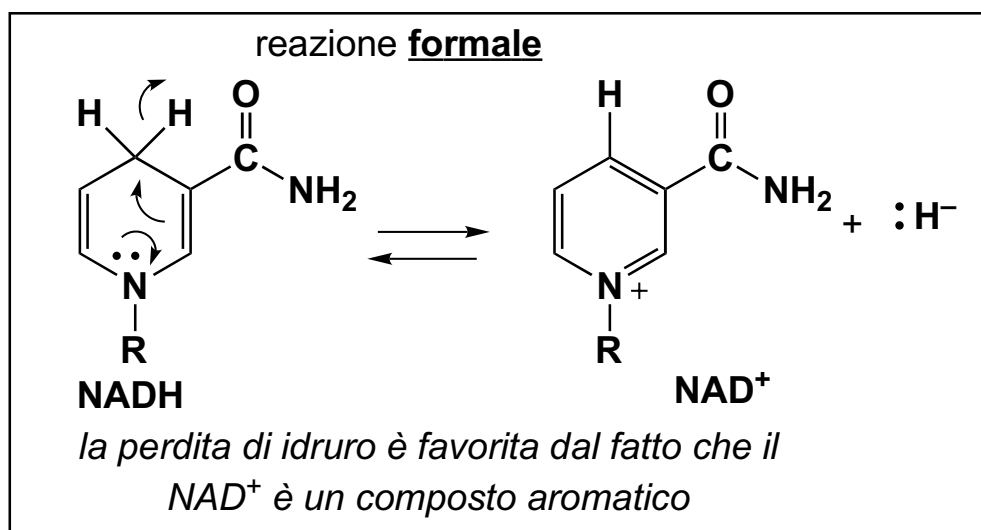
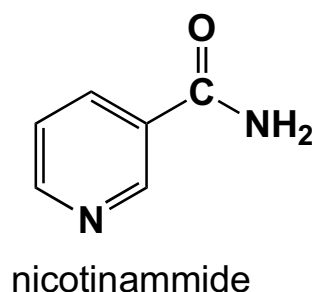
Questi enzimi vengono chiamati genericamente **deidrogenasi** (per il semplice motivo che, nel metabolismo, le ossidazioni sono più frequenti delle riduzioni)

Per poter funzionare, le deidrogenasi hanno però bisogno di un ossidante stechiometrico o di un riducente stechiometrico.

Le idrogenazioni biologiche assomigliano di più alle riduzioni con idruri che non a quelle con H_2 /catalizzatori. Utilizzano infatti **una fonte di ioni idruro**. Le deidrogenazioni, all'inverso, utilizzano **un accettore di ioni idruro**. Ma quali sono queste sostanze?



Queste sostanze sono **coenzimi** e derivano dalla **nicotinammide** (vitamina PP)



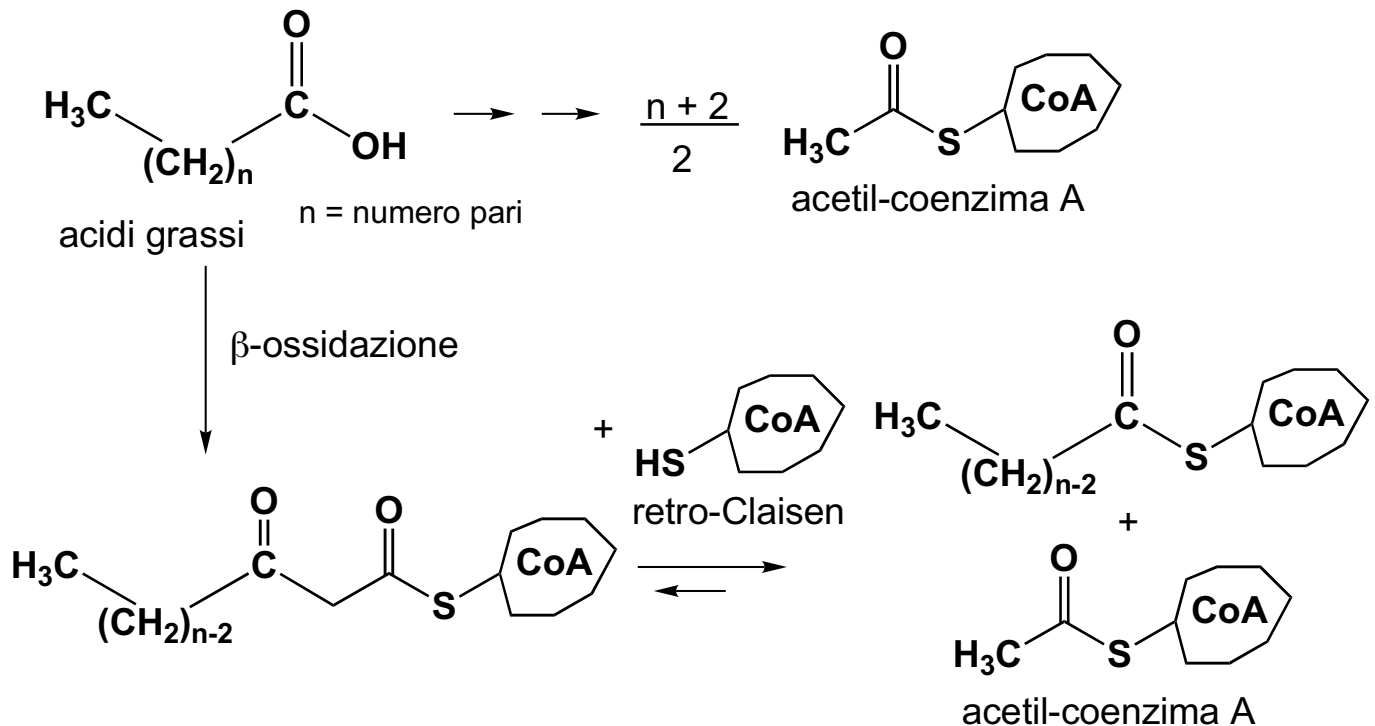
In ogni caso, il NADH è un donatore di idruro **molto più blando** del $NaBH_4$ o del $LiAlH_4$. Pertanto:

- A) Le reazioni di riduzione avvengono esclusivamente in presenza dell'enzima (che funge da catalizzatore)
- B) Le reazioni sono sempre di equilibrio (quindi possono, a seconda dei casi, procedere nei due sensi)

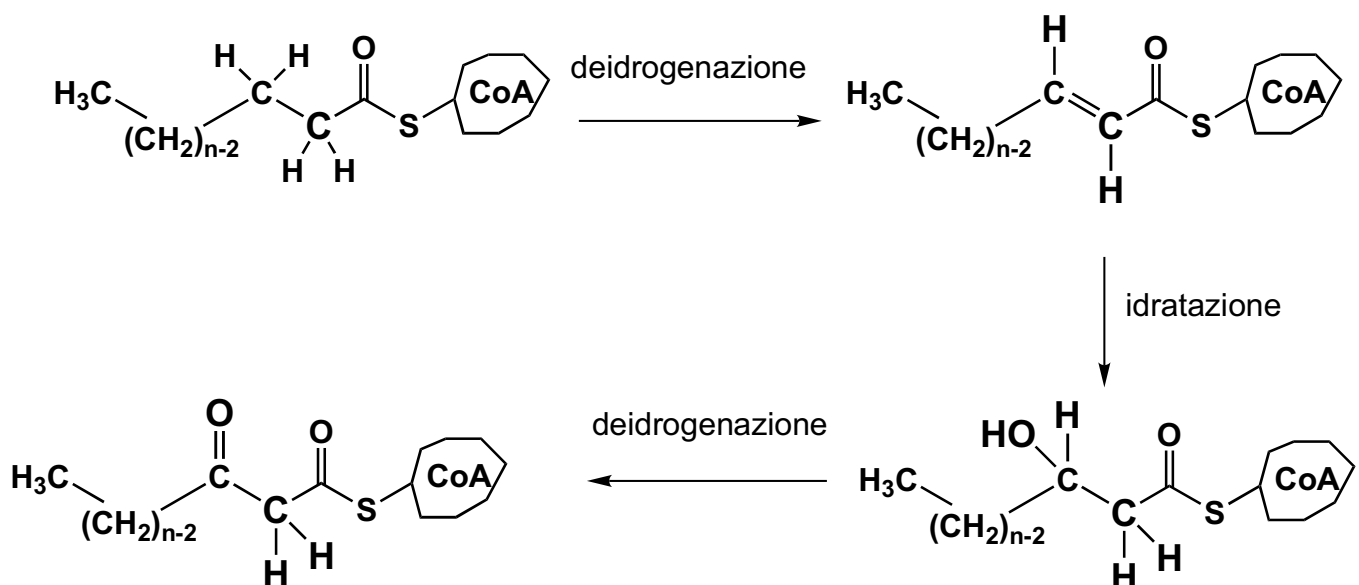
Un esempio di deidrogenazione biologica

Come vedremo poi, i grassi sono formati da acidi carbossilici lineari a lunga catena, detti **acidi grassi**.

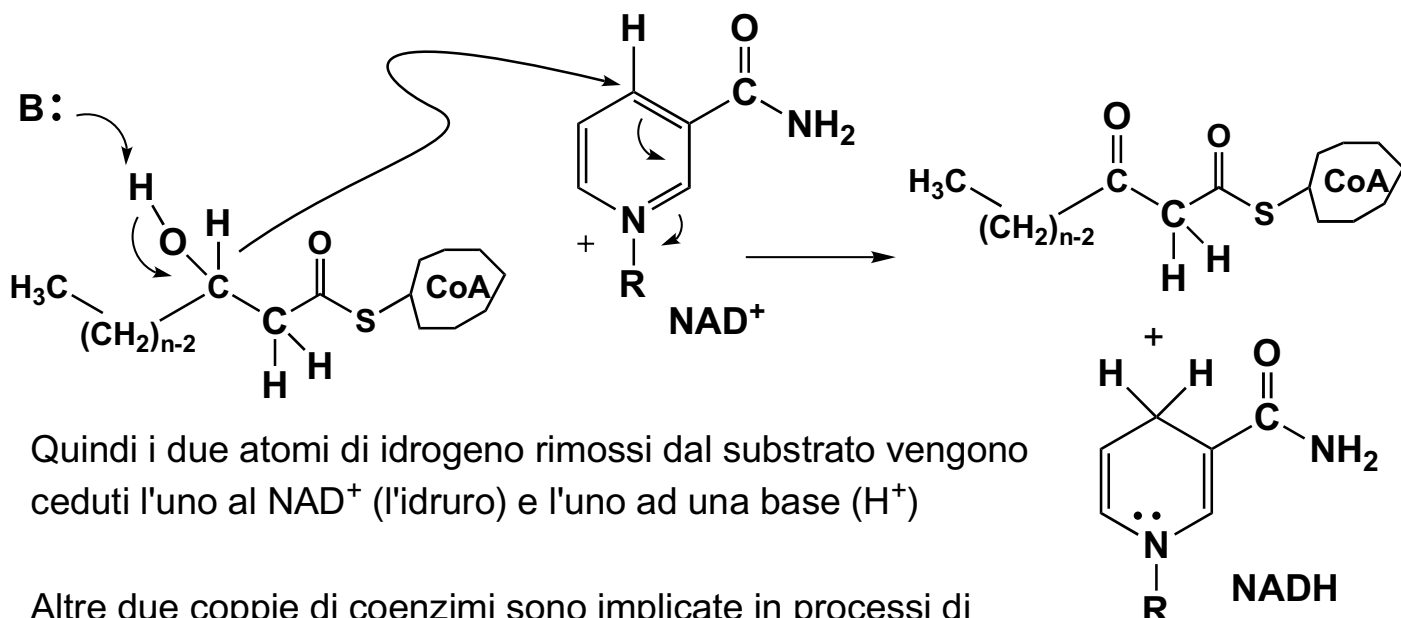
Un importante processo metabolico è quello di **degradazione** degli acidi grassi per produrre unità di acido acetico, che servono poi per produrre energia



L'ossidazione diretta di un CH_2 a carbonile è però una reazione in genere impossibile da realizzare, sia in laboratorio che *in vivo*. Pertanto la β -ossidazione viene realizzata tramite due reazioni di **deidrogenazione** accoppiate con una **idratazione** (addizione coniugata di acqua ad un tioestere α,β -insaturo)



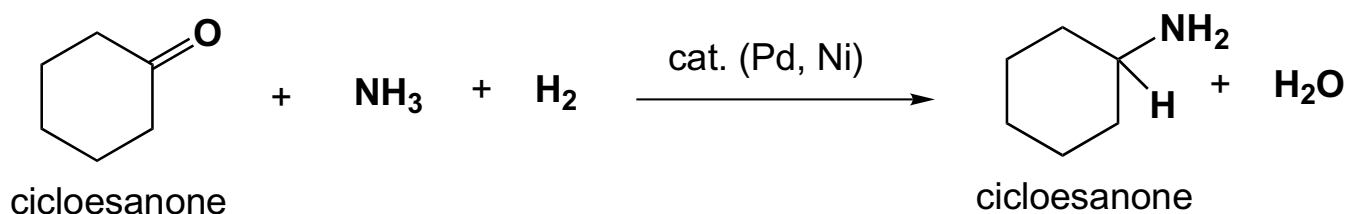
vediamo in dettaglio quest'ultima reazione



- **NADPH** e **NADP⁺**: sono molto simili a **NADH** e **NAD⁺** (sono basati anch'essi sulla nicotinammide)
- **FADH₂** e **FAD**: sono basati su una vitamina diversa, la riovflavina (vitamina B₂)

AMMINAZIONE RIDUTTIVA

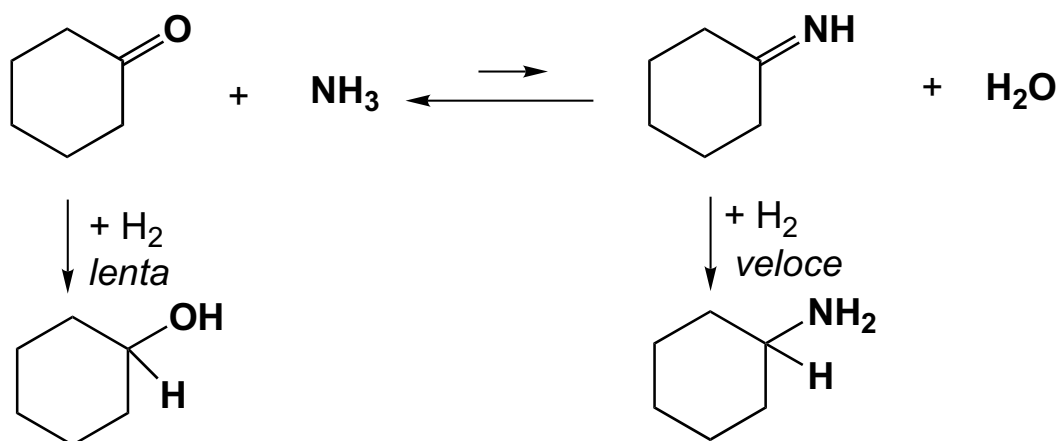
E' un metodo per convertire un composto carbonilico in un'ammina



E' una riduzione al **carbonio**. Il carbonio del carbonile passa da n.o. = -2 a n.o. = 0. L'azoto mantiene n.o. = -3

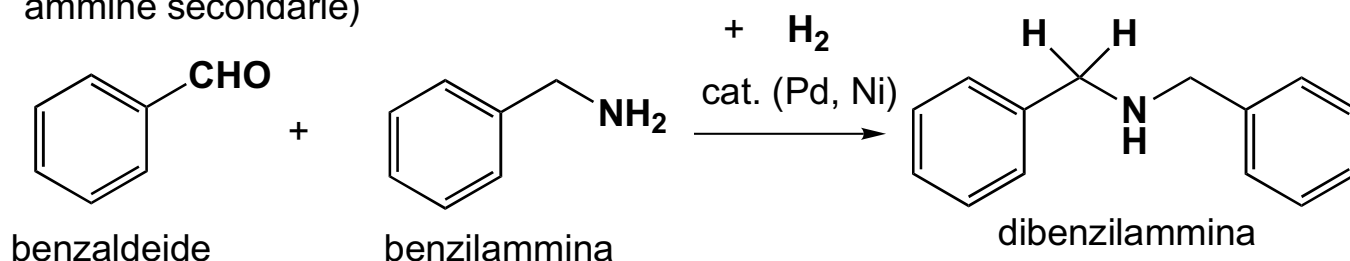
Il riducente è l'idrogeno. Ognuno degli atomi di H passa da 0 a + 1.

Meccanismo

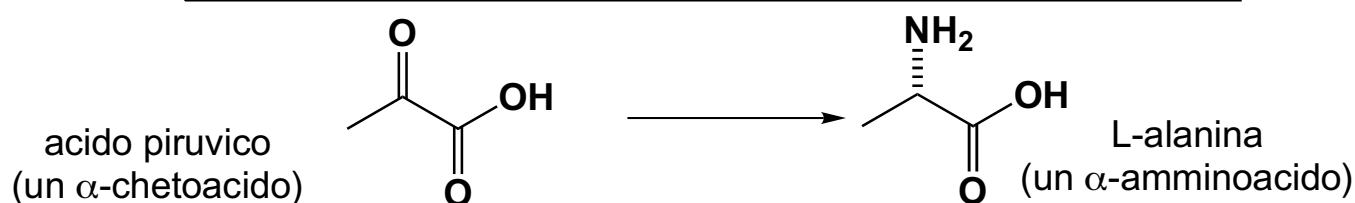


Si ottiene l'ammina (e non l'alcool) semplicemente perché la riduzione dell'immina è più veloce di quella del chetone

La stessa reazione può essere condotta con ammine primarie (si ottengono ammine secondarie)

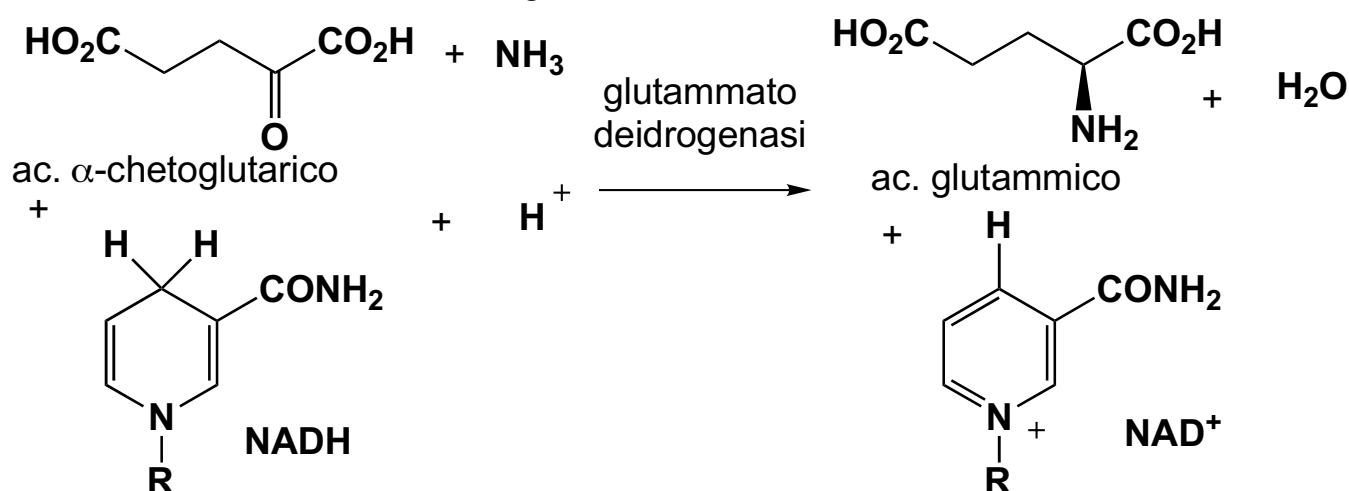


Le amminazioni riduttive sono frequenti in natura. Ad esempio



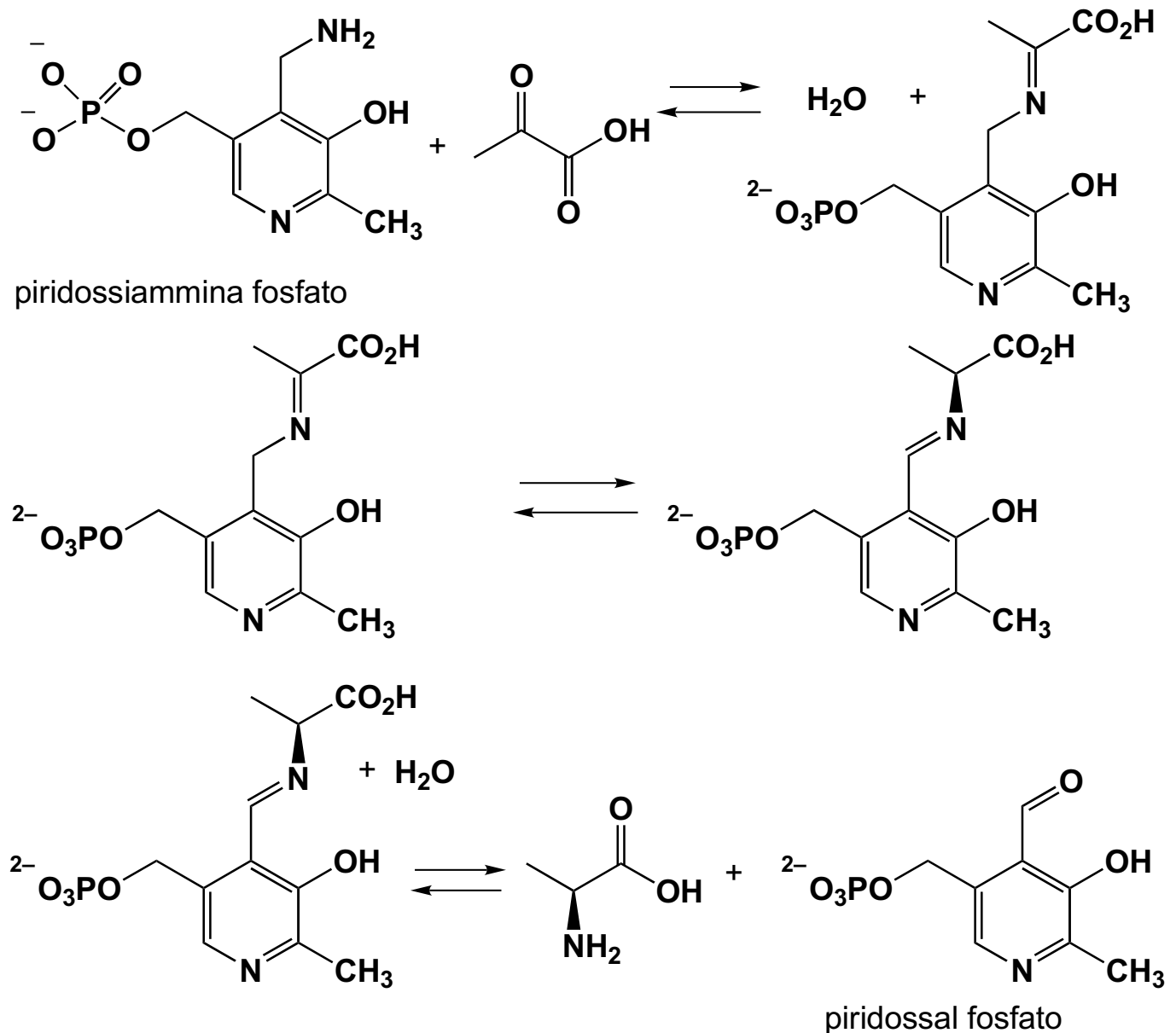
Ovviamente *in vivo* non possono avvenire idrogenazioni catalitiche!

I metodi utilizzati sono differenti. Per esempio, nel caso dell'ac. α -chetoglutarico si utilizza il solito riducente biologico NADH

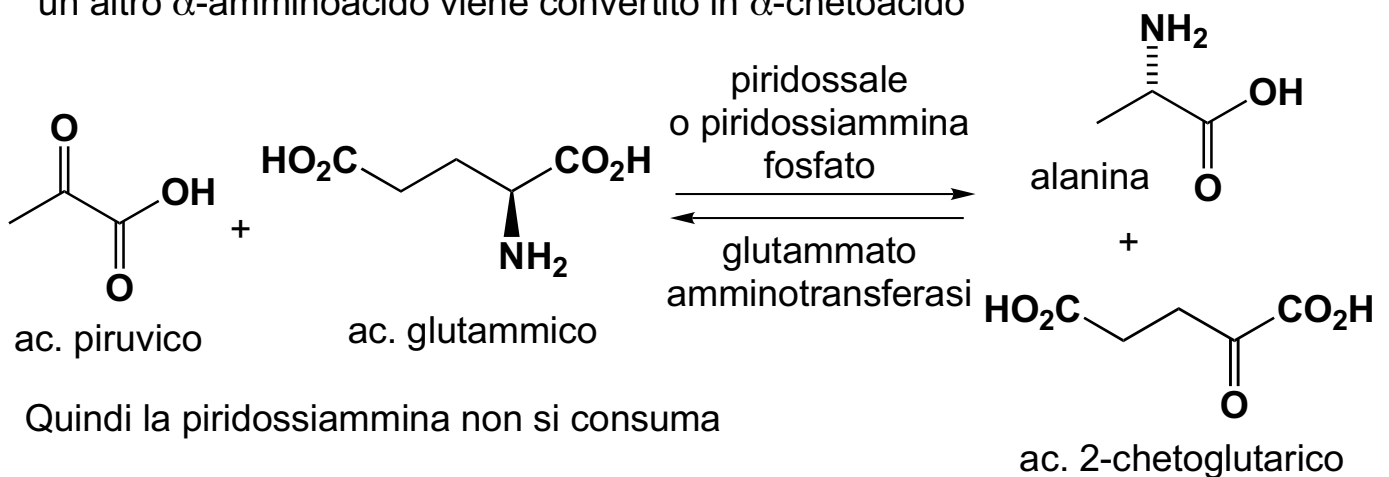


La reazione è analoga a quella di laboratorio e passa anch'essa attraverso un'immina. Solamente in questo caso i due atomi di H, anziché da H_2 provengono dal NADH (il formale H^-) e dall' H^+ .

In altri casi si utilizza un particolare **coenzima**



Il processo globale è di equilibrio. Quindi la reazione può procedere anche nell'altro senso. Ogni volta che un α -chetoacido è trasformato in α -amminoacido, un altro α -amminoacido viene convertito in α -chetoacido



Quindi la piridossiammina non si consuma

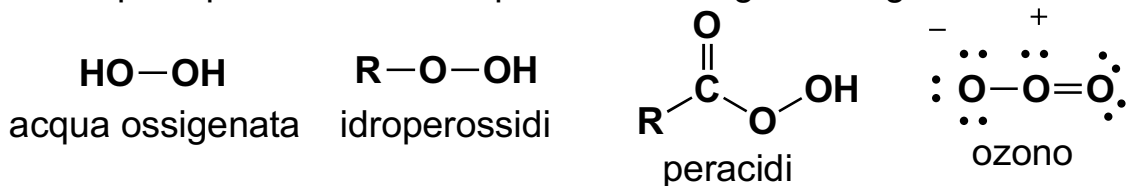
Il piridossal fosfato è un derivato della vitamina B₆

OSSIDAZIONI AL CARBONIO DIVERSE DALLE DEIDROGENAZIONI

Queste ossidazioni comportano l'introduzione di uno o più atomi di ossigeno, che può provenire da ossigeno molecolare, da composti di tipo perossidico o da ossiacidi/ossidi di metalli ad elevato stato di ossidazione

- Quando l'ossidante è O_2 , l'ossigeno si riduce da n.o. = 0 a n.o. = -2
- Quando l'ossidante è un composto **perossidico** l'ossigeno si riduce da n.o. = -1 a n.o. = -2
- Quando l'ossidante è un ossiacido/ossido è il metallo a ridursi

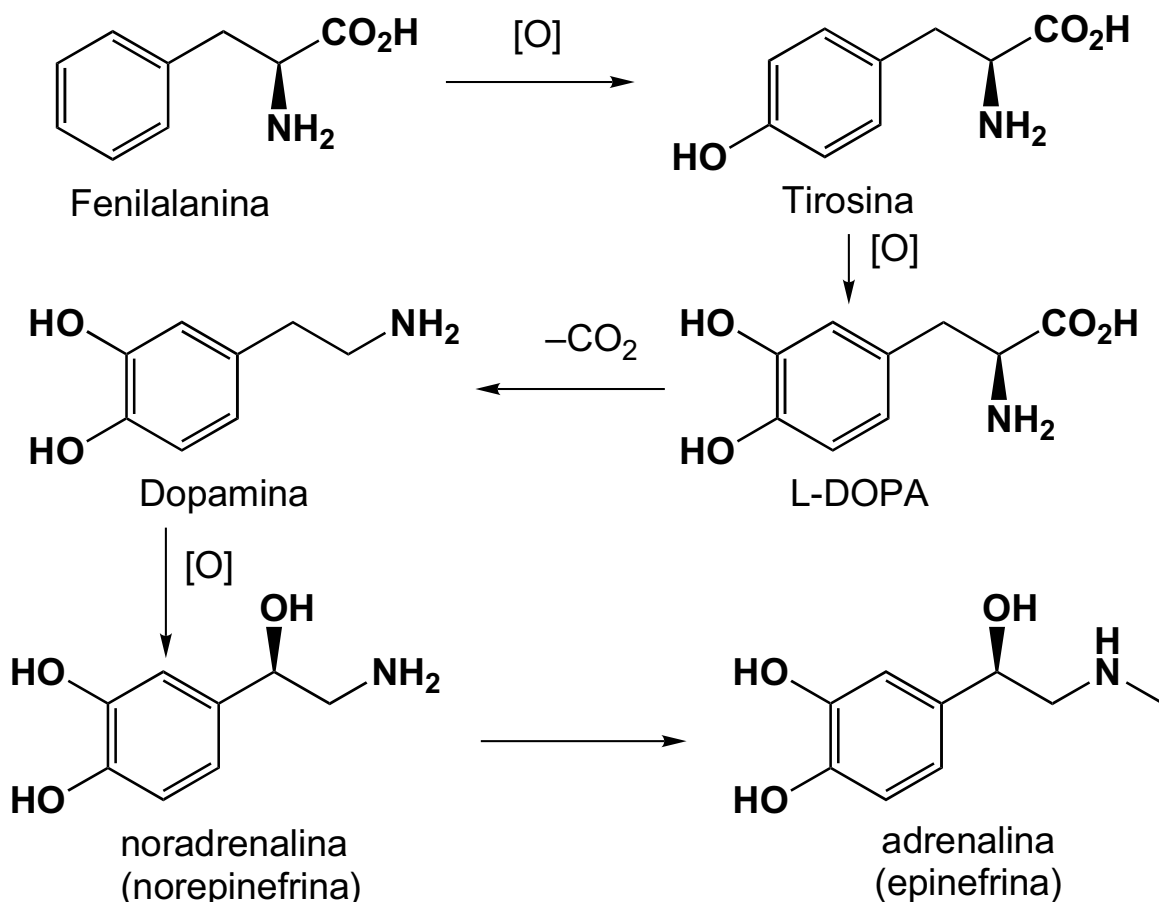
Composti perossidici = composti con un legame singolo O-O



In vivo vengono usati come ossidanti: O_2 , H_2O_2 e gli idroperossidi

OSSIDAZIONI CHE COMPORTANO SOSTITUZIONE DI UN IDROGENO CON UN OSSIGENO

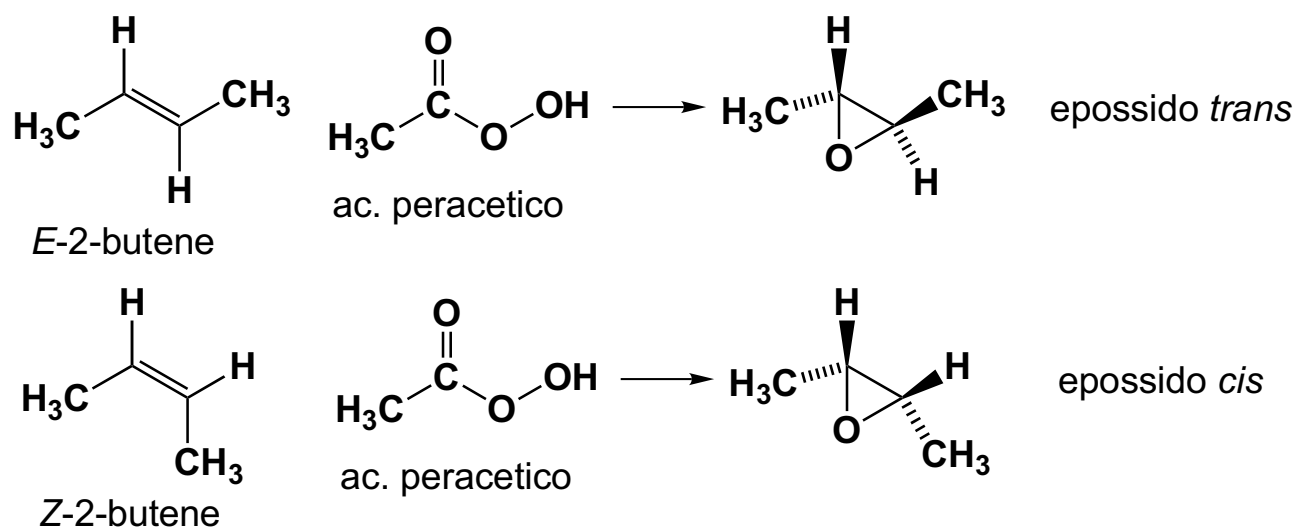
In laboratorio sono reazioni difficili da realizzare, ma *in vivo* sono abbastanza frequenti. Ad es.:



Dopamina, noradrenalina e adrenalina sono tre importanti **neurotrasmettitori** (tutti e 3 hanno effetto eccitante). L-DOPA è un amminoacido non proteinogenico usato attualmente come farmaco per il Parkinson

ADDIZIONI DI UN ATOMO DI OSSIGENO AI DOPPI LEGAMI C=C

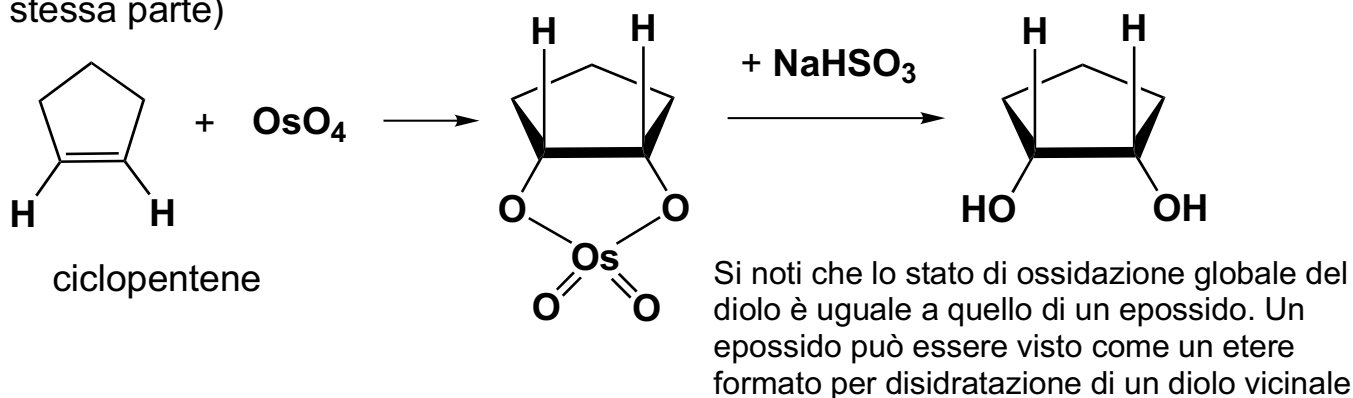
Gli alcheni reagiscono con **peracidi** a dare degli eteri ciclici a tre termini, chiamati **epossidi**. La reazione è stereospecifica. La configurazione relativa dell'eossido è decisa dalla configurazione dell'alchene di partenza:



ADDIZIONI DI DUE ATOMI DI OSSIGENO AI DOPPI LEGAMI C=C

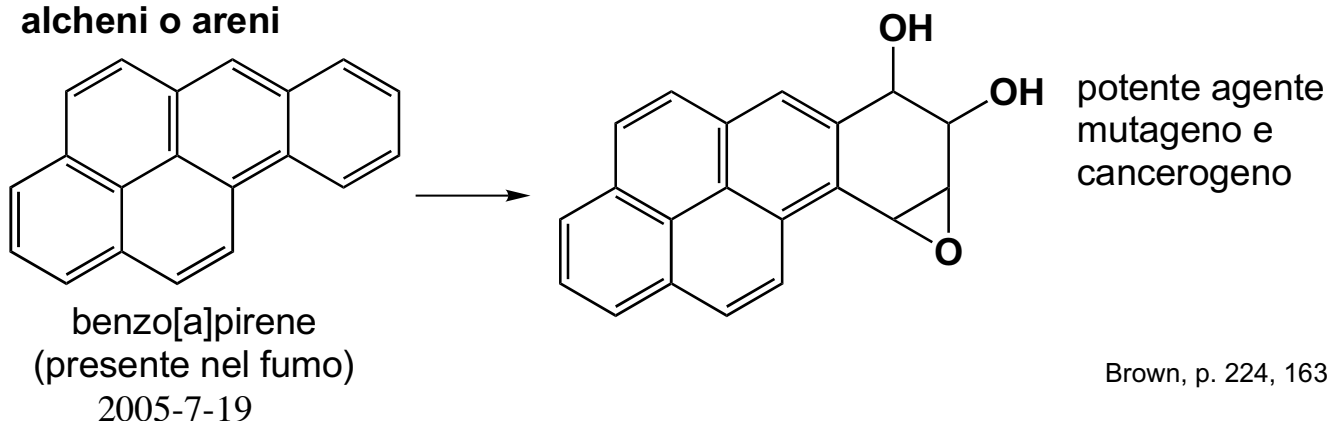
In laboratorio questa reazione viene di solito condotta con ossidi o ossiacidi di metalli ad elevato stato di ossidazione, come KMnO_4 o OsO_4 .

Anche questa reazione è stereospecifica (i due atomi ossigeno entrano dalla stessa parte)



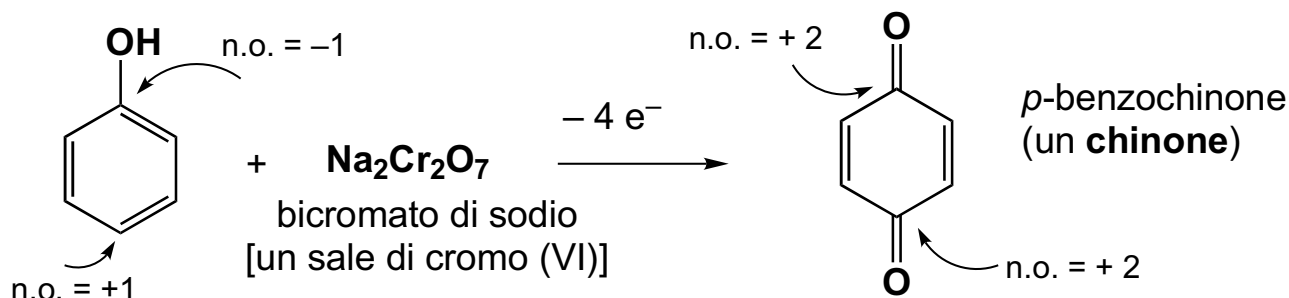
Dato che OsO_4 è costoso e tossico, viene in realtà di solito usato in quantità catalitiche, assieme ad un ossidante stechiometrico (H_2O_2 o un idroperossido)

Ossidazioni di questo tipo sono spesso usate in natura per degradare alcheni o areni

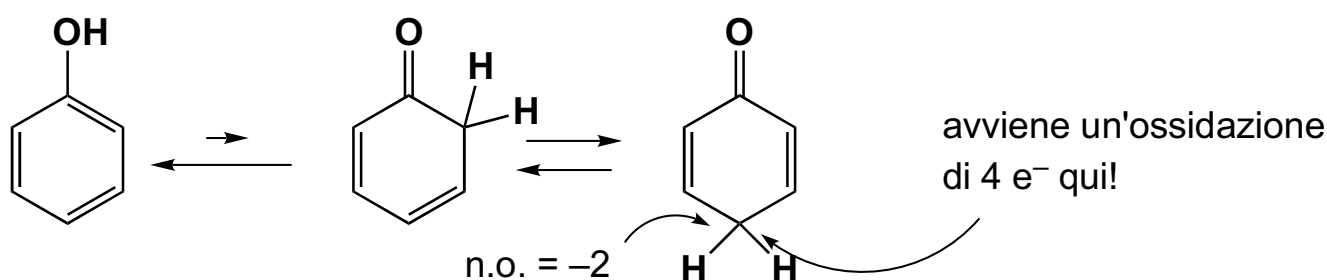


OSSIDAZIONE DI FENOLI: CHINONI

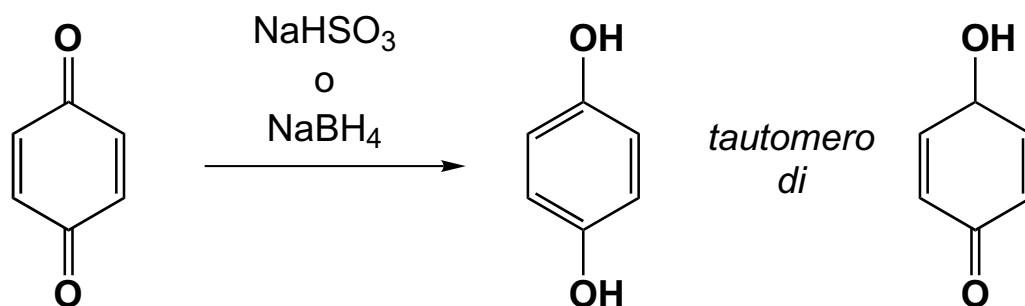
I composti aromatici sono in genere piuttosto resistenti sia ai riducenti che agli ossidanti. Fanno eccezione i fenoli, che reagiscono con ossidanti energici:



Per capire quale parte della molecola si ossida, bisogna considerare l'equilibrio tautomerico

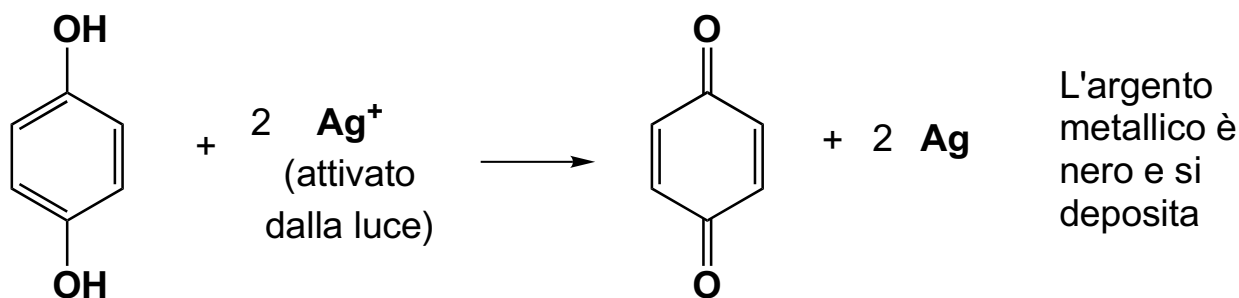


I chinoni possono essere a loro volta ridotti, anche con riducenti blandi. Non danno però i fenoli, ma gli **idrochinoni** (la reazione è una idrogenazione e coinvolge $2 e^-$):



I chinoni **non sono aromatici**. Gli **idrochinoni** sì!

L'idrochinone è usato per il processo di sviluppo fotografico:



La coppia redox chinone-idrochinone è impiegata anche negli elettrodi dei pH-metri

Ma i chinoni sono anche importanti coenzimi in processi redox.

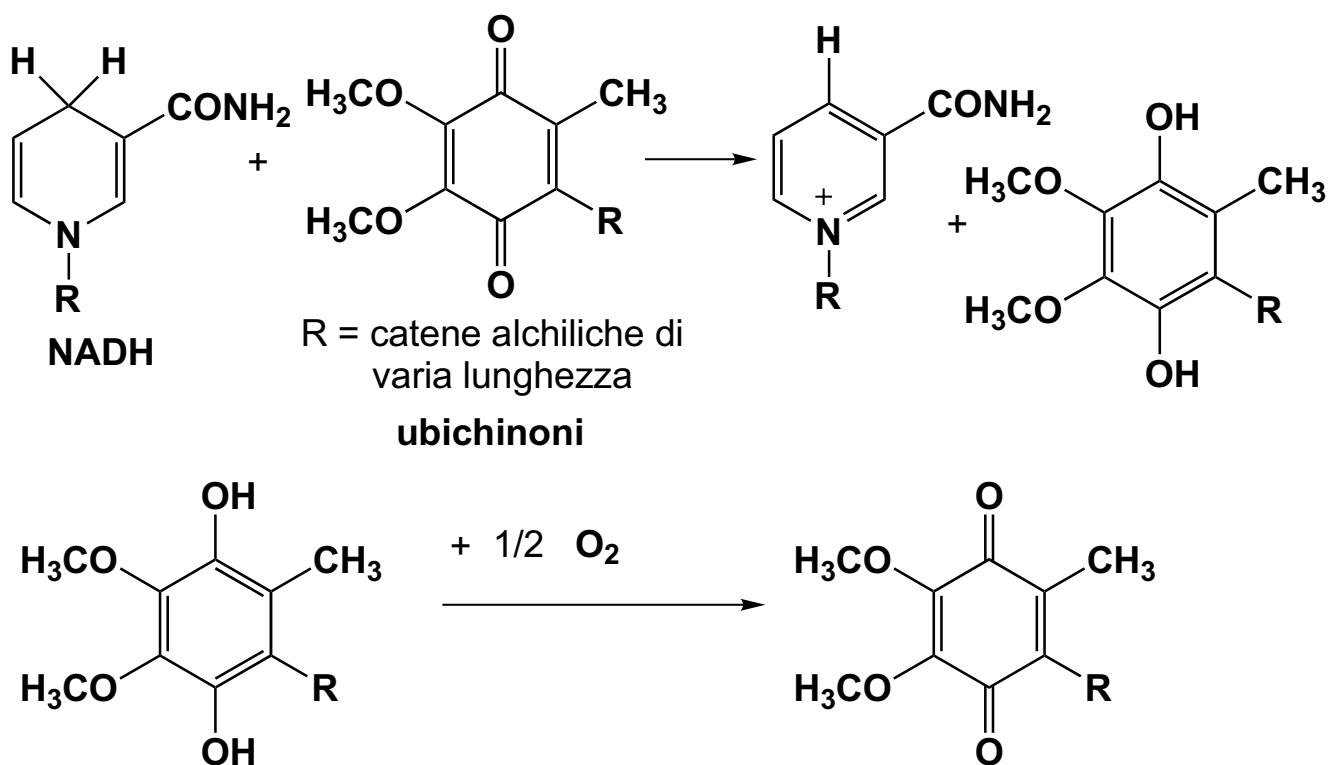
Nei processi metabolici le deidrogenazioni avvengono in misura maggiore rispetto alle idrogenazioni.

Ciò significa che tende ad esserci un eccesso di **NADH**, che deve in qualche modo essere riciclato a dare **NAD⁺**

Gli organismi **aerobici** sfruttano, per l'ossidazione di **NADH**, l'ossigeno atmosferico. Questo però non è in grado di ossidare direttamente **NADH**.

Il processo indiretto di ossidazione di NADH da parte di ossigeno avviene nei mitocondri. E' un processo complesso, che prevede molti stadi intermedi e, alla fine, genera molta energia (sotto forma di ATP).

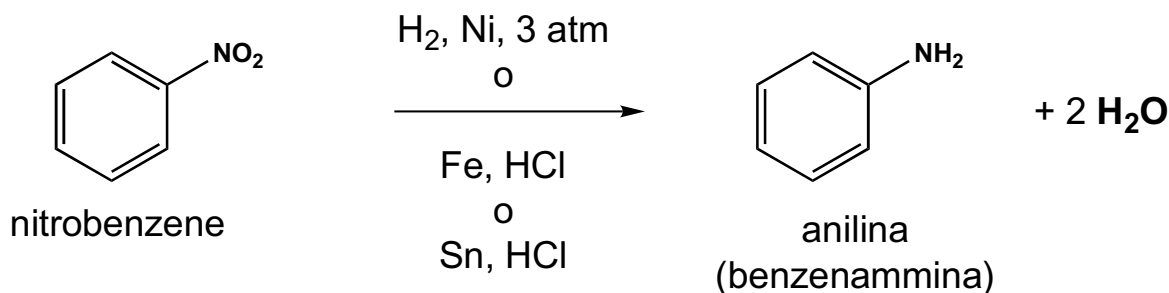
Gli **ubichinoni** (vitamine Q) fungono da intermediari tra **NADH** e O₂:



In realtà il processo è più complesso e vi sono altri intermediari, tra cui la già citata coppia FAD-FADH₂ ed alcune coppie redox metalliche (Fe³⁺/Fe²⁺ e Cu²⁺/Cu⁺)

OSSIDO-RIDUZIONI ALL'AZOTO

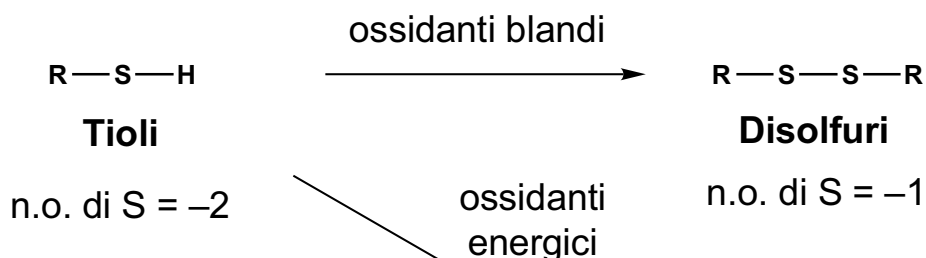
La riduzione più importante è quella dei nitroderivati ad ammine



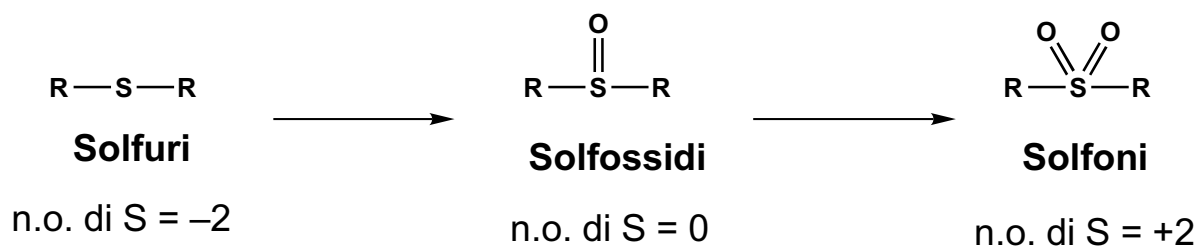
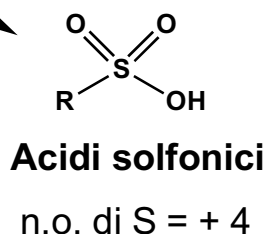
L'azoto passa da n.o. = +3 a n.o. = -3

OSSIDO-RIDUZIONI ALLO ZOLFO

Mentre i gruppi funzionali ossigenati tendono ad ossidarsi al carbonio, i derivati solforati subiscono ossidazioni allo zolfo

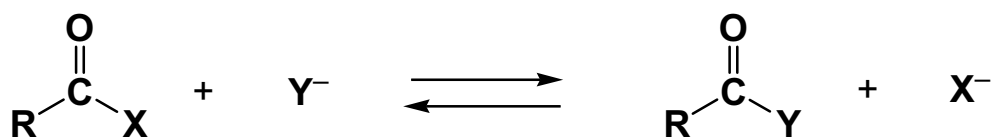


I tioli si ossidano facilmente a disolfuri anche per reazione con l'ossigeno atmosferico

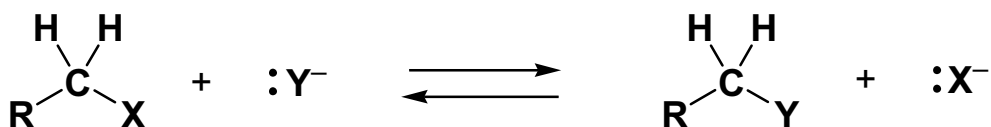


SOSTITUZIONI NUCLEOFILICHE ALIFATICHE

Una sostituzione nucleofila è in generale un processo in cui un **nucleofilo** sostituisce un **nucleofugo**. Abbiamo già ampiamente visto un esempio di sostituzioni nucleofile: le **sostituzioni nucleofile aciliche**:



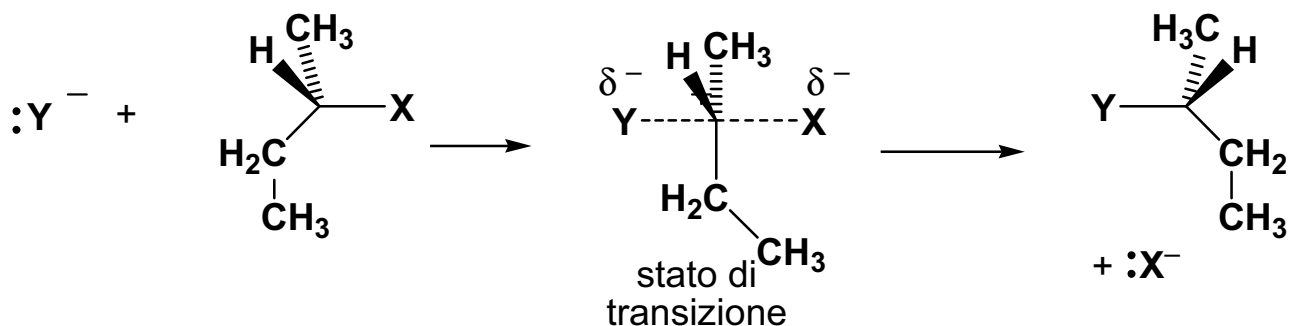
Esistono però altri tipi di sostituzioni nucleofile. Per esempio una classe piuttosto importante è quella delle **sostituzioni nucleofile alifatiche**. In esse il nucleofilo (ed il nucleofugo) sono uniti ad un carbonio saturo. Ad esempio:



In queste reazioni Y^- è il **nucleofilo** ed X^- il **nucleofugo**, detto anche **gruppo uscente**.

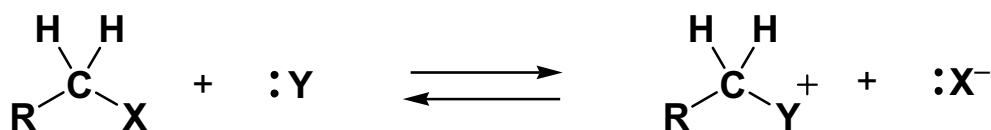
Nelle sostituzioni nucleofile aciliche il meccanismo è di **addizione-eliminazione**. Nelle sostituzioni nucleofile alifatiche questo meccanismo è evidentemente impossibile.

Il meccanismo che viene più spesso seguito prevede un unico stadio, ed è detto **meccanismo $\text{S}_{\text{N}}2$** (sostituzione nucleofila bimolecolare).



La reazione avviene in un unico stadio e coinvolge due molecole (da qui il nome **bimolecolare**). Il nucleofilo entra dalla parte opposta al nucleofugo. Da un punto di vista stereochimico si ha perciò **completa inversione di configurazione**.

Il nucleofilo può anche essere una specie neutra:



Ma cosa possono essere Y^- o Y e X^- ?

Y^- o Y devono essere **nucleofili buoni o medi**

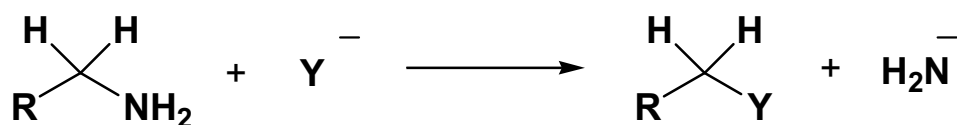
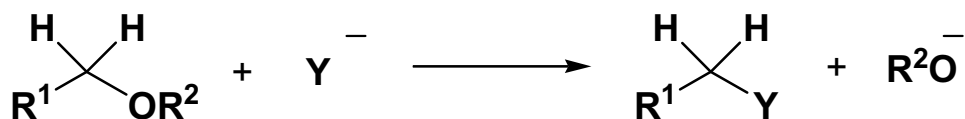
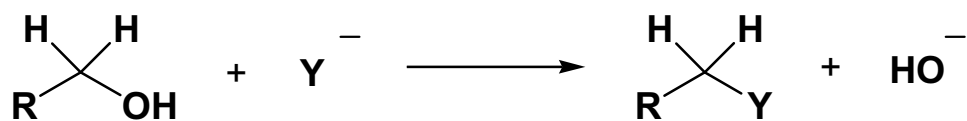
X^- deve essere un **buon gruppo uscente**

dato che i nucleofili buoni o medi sono tutti anche **basi**, le S_N2 avvengono solitamente in ambiente **basico**

buoni nucleofili	nucleofili medi	cattivi nucleofili
OH^- R-O^- $\text{C}\equiv\text{N}^-$ cianuro N_3^- azide $\text{R}^1\text{C}=\text{C}(\text{R}^2)\text{C}(\text{R}^3)\text{O}^-$ enolati	NH_3 R-NH_2	H_2O R-OH
Buoni gruppi uscenti Cl^- Br^- I^- SO_3R^- PO_3R^-		
Cattivi gruppi uscenti OH^- R-O^- NH_2^- R-NH^- $\text{C}\equiv\text{N}^-$ cianuro		

Quindi (importanti differenze con le S_N1 aciliche):

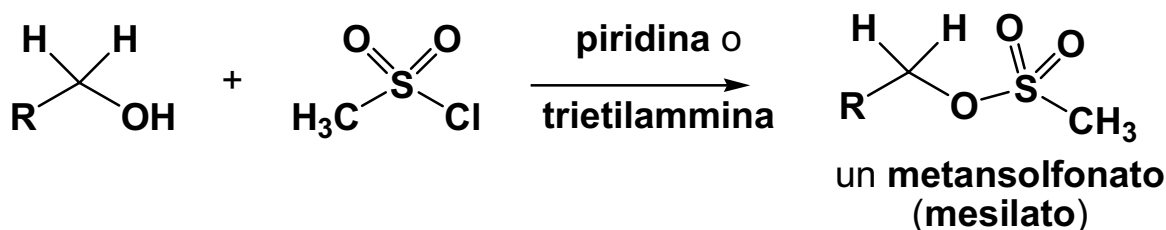
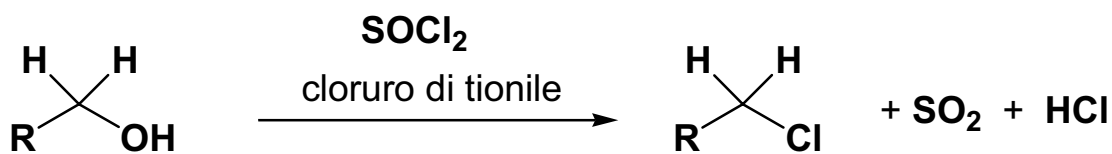
a) Queste reazioni non sono in genere possibili



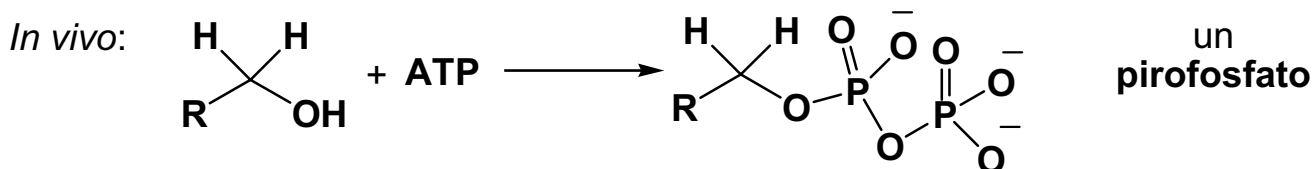
b) Dato che i buoni nucleofili sono anche cattivi gruppi uscenti, le reazioni sono in genere irreversibili

Cosa si può fare allora se si vuole sostituire un gruppo OH di un alcool?
Bisogna trasformare il gruppo OH in un buon gruppo uscente!

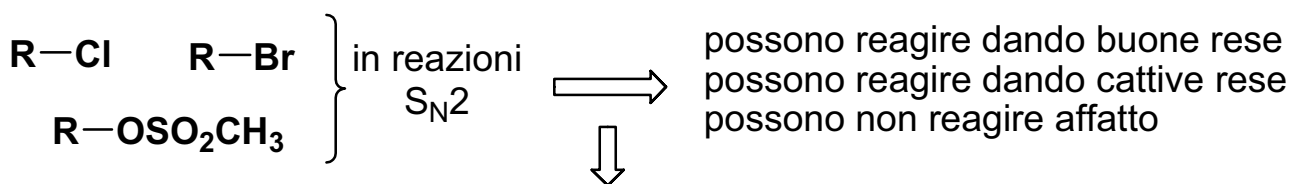
In laboratorio o industrialmente:



I solfonati ed i cloruri (ma anche i bromuri e gli ioduri) alchilici sono impiegati in reazioni di sostituzione nucleofila alifatica di tipo S_N2

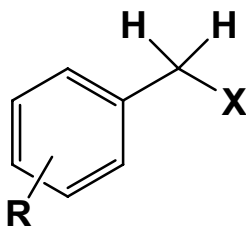
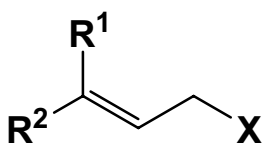


IMPORTANZA DELLA STRUTTURA DEL SUBSTRATO

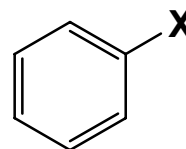
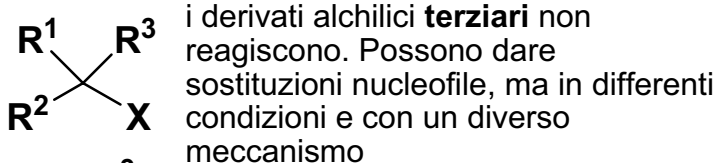
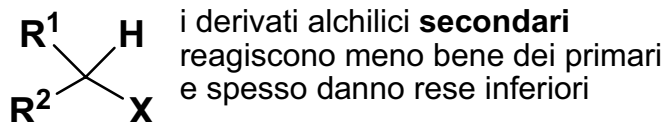
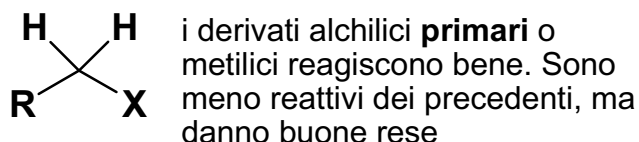


dipende dalla struttura del gruppo R

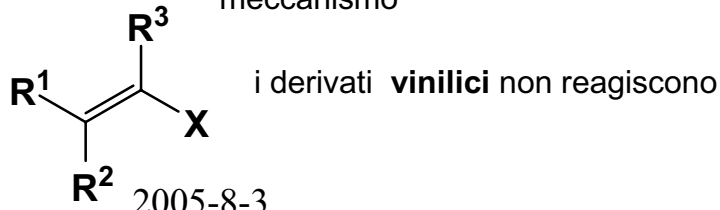
X = buon gruppo uscente



i derivati **alilici** o **benzilici** reagiscono molto bene in reazioni S_N2 . Con i primari si ottengono sempre ottime rese. Con i secondari un po' meno



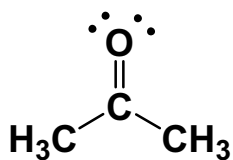
i derivati **arilici** reagiscono solo in condizioni molto drastiche (con poche eccezioni) e comunque con meccanismi differenti



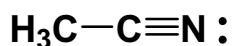
IMPORTANZA DELLE CONDIZIONI DI REAZIONE

Le reazioni di sostituzione nucleofila di tipo S_N2 sono favorite dai solventi **aprotici polari**. Essi infatti rendono più reattivi i comuni nucleofili anionici, in quanto solvatano il controione cationico, ma non l'anione stesso. In questo modo l'anione risulta **nudo** e più reattivo.

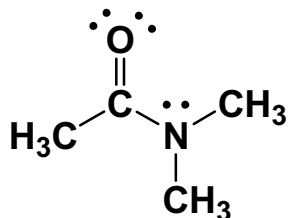
Solventi aprotici polari



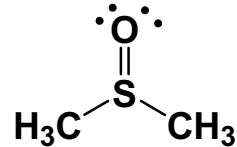
acetone



acetonitrile



dimetilformammide
(DMF)

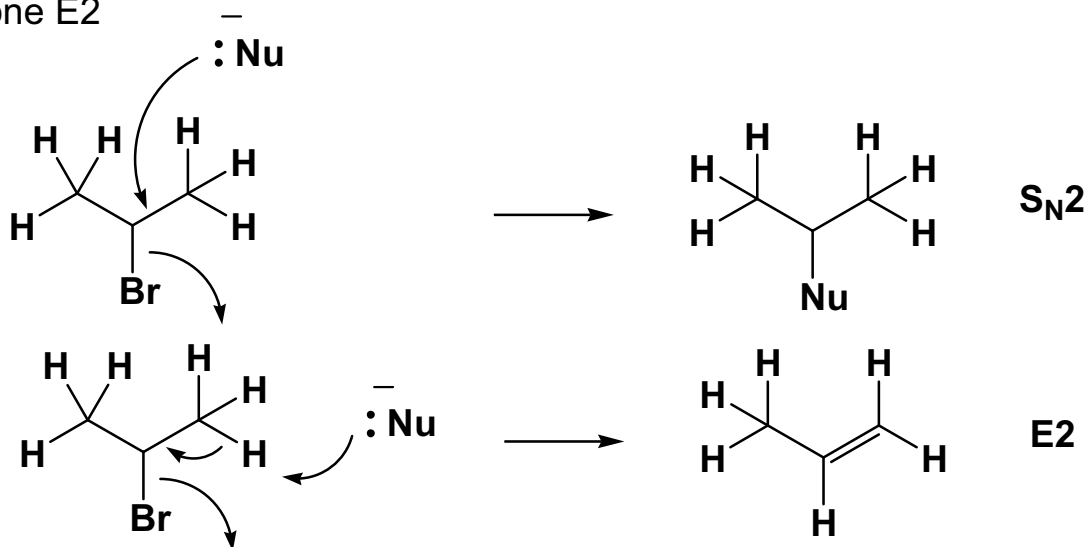


dimetilsolfossido
(DMSO)

polarità crescente

UNA REAZIONE COMPETITIVA CON LE REAZIONI S_N2 : LA REAZIONE DI ELIMINAZIONE $E2$

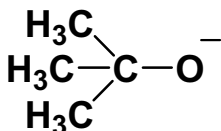
I buoni nucleofili sono in genere anche buone basi. Pertanto, oltre alla sostituzione nucleofila S_N2 , possono dare anche un altro tipo di reazione: l'eliminazione $E2$



Anche la reazione $E2$, come la S_N2 , avviene in un unico stadio

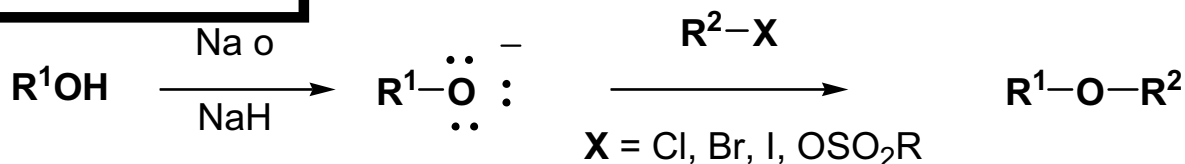
Cosa favorisce S_N2 o $E2$?

- La sostituzione è favorita partendo da derivati metilici o primari. L'eliminazione è favorita partendo da derivati terziari. I derivati secondari tendono a dare entrambe.
- La sostituzione è favorita da nucleofili buoni, ma poco ingombrati. L'eliminazione da basi forti e ingombrate. Ad es.:



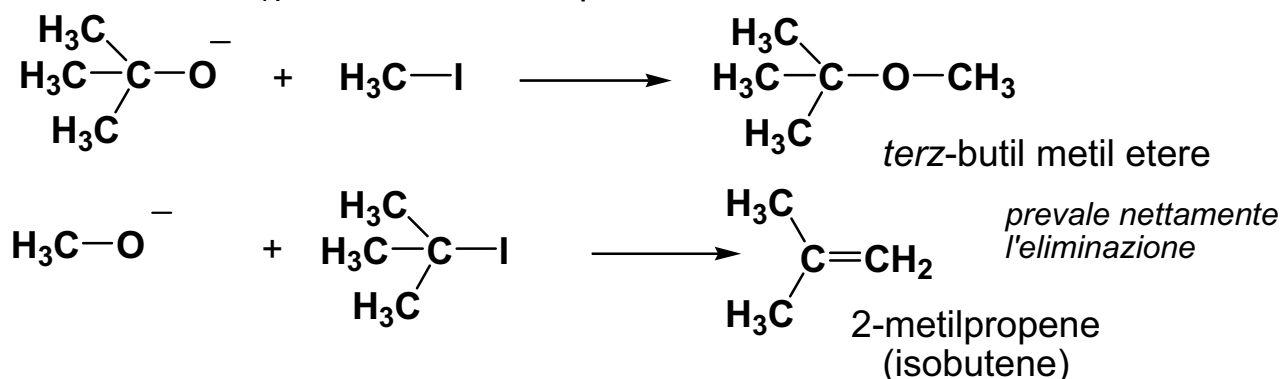
ESEMPI DI IMPORTANTI SOSTITUZIONI NUCLEOFILICHE S_N2

Sintesi di eteri

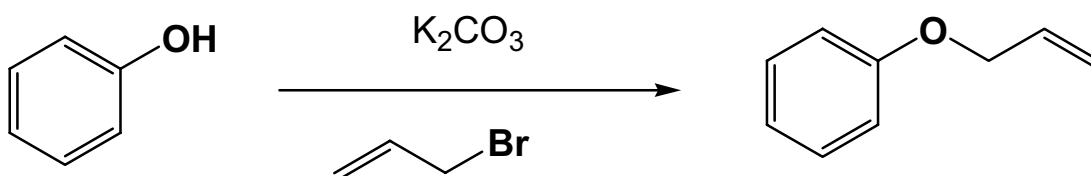


Lo stesso etere potrebbe essere preparato anche partendo da R²OH e R¹X

La scelta tra i due metodi verrà fatta tenendo conto dell'effetto della struttura sulle reazioni S_N2 ed E2. Ad esempio:

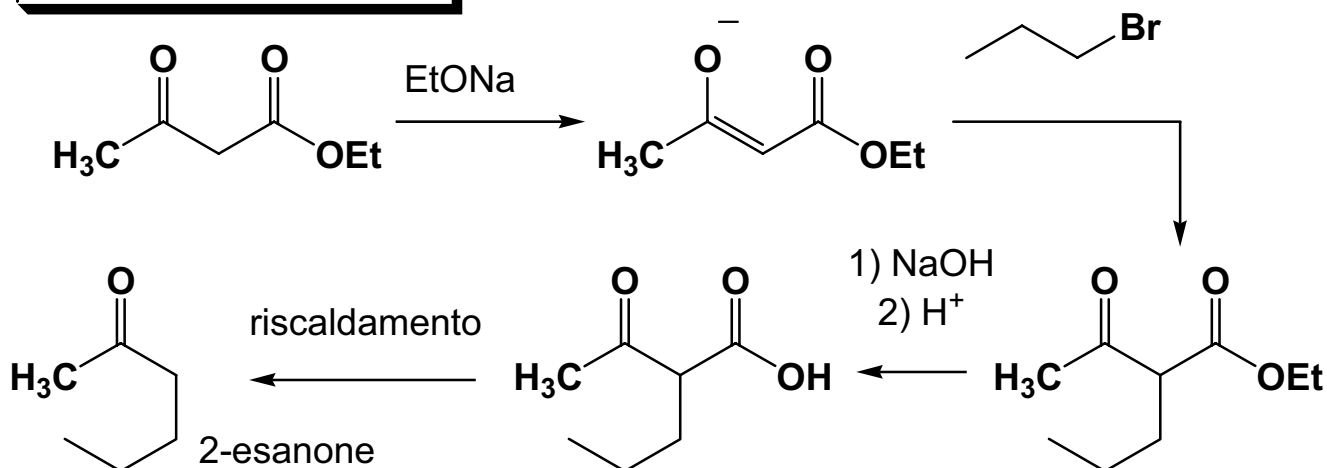


Gli **eteri fenolici** sono preparati nello stesso modo, ma per preparare l'anione del fenolo (fenato) è sufficiente NaOH o addirittura K₂CO₃



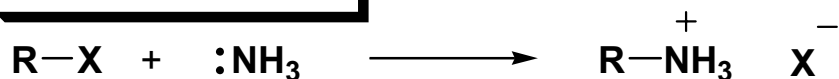
In questo caso la reazione alternativa non è possibile, in quanto alogenuri o solfonati fenilici non sono reattivi alle sostituzioni nucleofile se non in condizioni molto drastiche.

Alchilazione di enolati

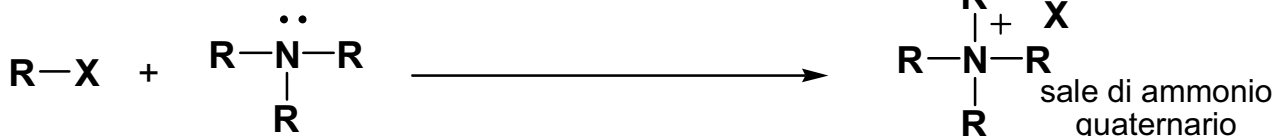
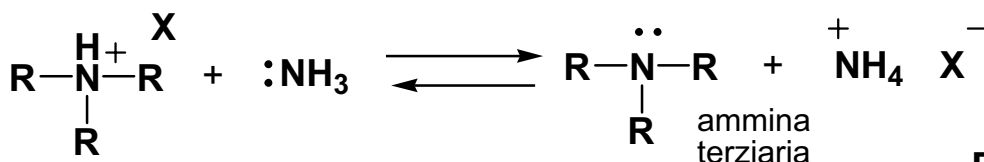
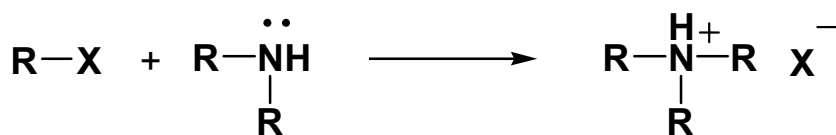
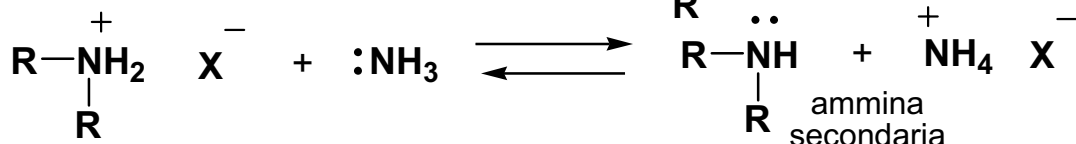
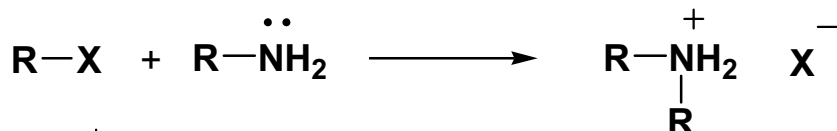
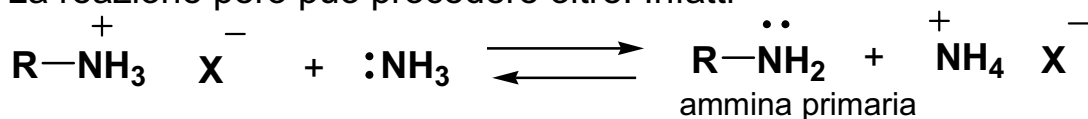


Questo metodo, detto **sintesi acetoacetica** è molto utile per preparare vari tipi di chetoni

Sintesi di ammine

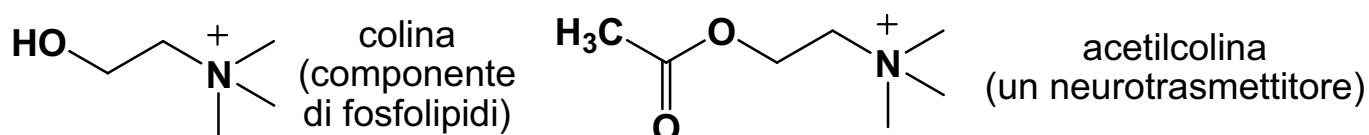


La reazione però può procedere oltre. Infatti

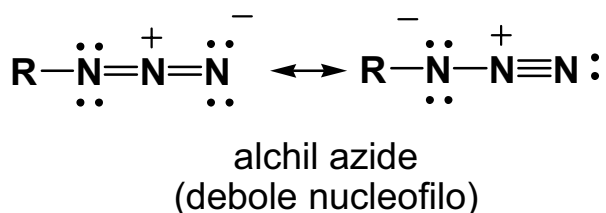
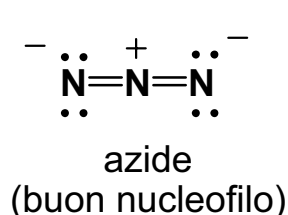
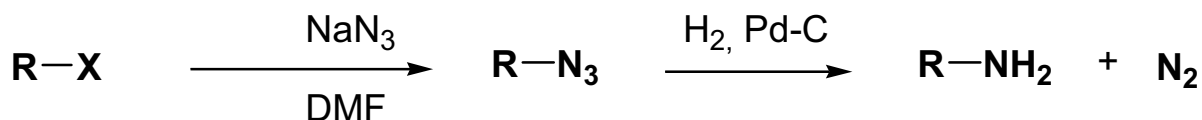


Usando un eccesso di NH_3 si può arrivare fino al sale di ammonio quaternario. Ma anche usando una quantità stechiometrica di NH_3 si ottengono miscele di ammina primaria e secondaria.

Alcuni sali di ammonio quaternari sono importanti sostanze naturali:



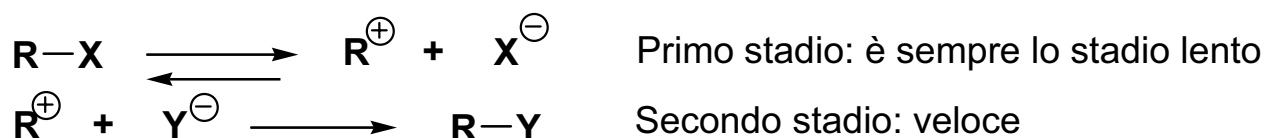
Un "trucco" per ottenere ammine primarie in alta resa è quello di usare, come nucleofilo, l'azide, che è tra l'altro un nucleofilo più forte rispetto all'ammoniaca



SOSTITUZIONI NUCLEOFILE ALIFATICHE S_N1

Su substrati particolari, e in condizioni di catalisi acida (acidi protici o di Lewis), è possibile un meccanismo alternativo alla S_N2.

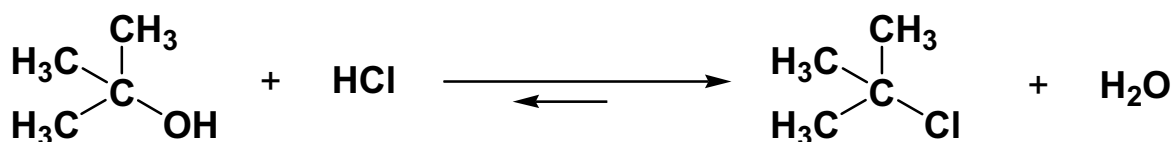
In questo meccanismo avviene **prima l'uscita del nucleofugo e poi l'entrata del nucleofilo**:



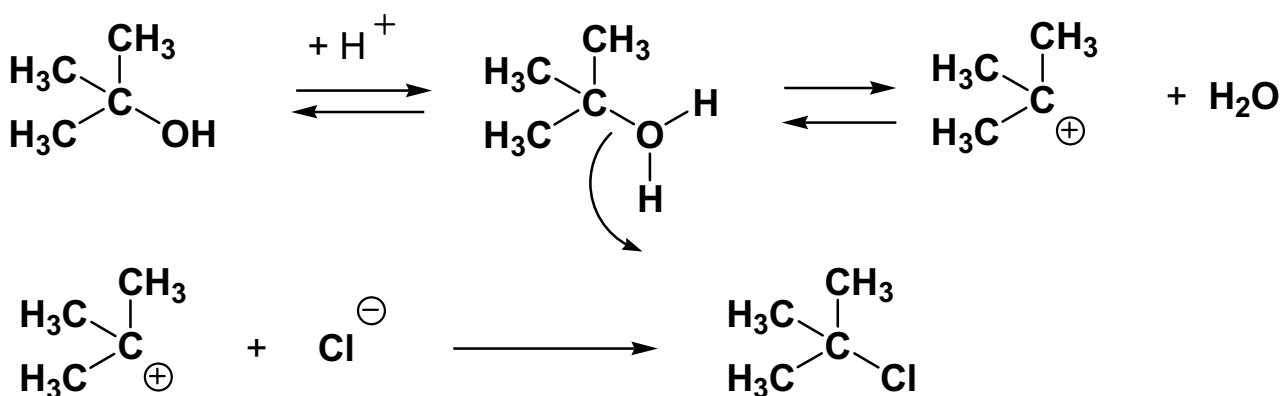
I requisiti perché si possa avere questa reazione sono molto diversi da quelli della S_N2:

- 1) Il gruppo uscente deve essere **molto buono**
- 2) Il gruppo R deve formare **un carbocatione molto stabile** (terziario, benzilico, allilico)
- 3) La forza del nucleofilo entrante non è invece importante, in quanto il secondo stadio è sempre veloce.

I comuni gruppi uscenti non sono abbastanza **buoni** di per sé. La catalisi acida serve a renderli ancora migliori. In questo caso i gruppi uscenti migliori sono i gruppi OH e OR di alcoli ed eteri:



MECCANISMO:

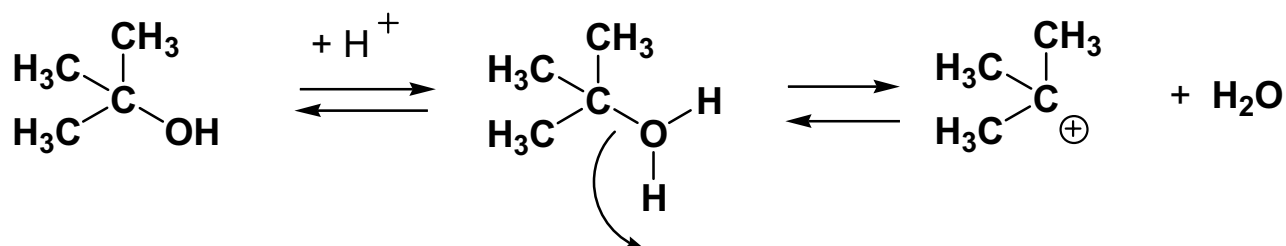


NOTA: in queste condizioni, OH è un miglior gruppo uscente di Cl, perché l'ossigeno si protona più facilmente. Il cloruro, che è **un pessimo nucleofilo** è già sufficiente per questa reazione.

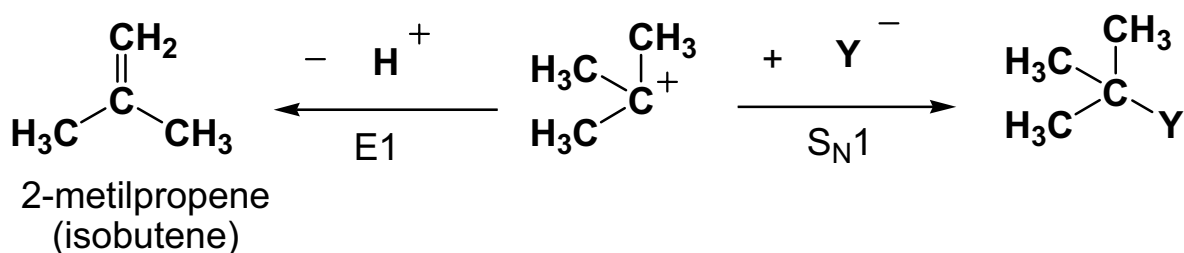
COMPETIZIONE TRA S_N1 ED E1

Anche in questo caso si può avere competizione tra una reazione di sostituzione ed una reazione di eliminazione.

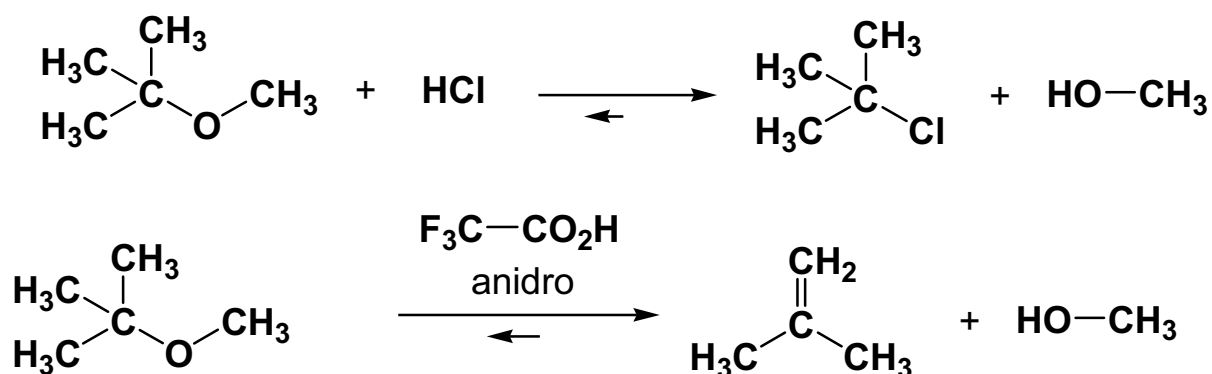
In entrambi i casi lo stadio lento della reazione (la formazione del carbocatione) coinvolge una sola molecola (da cui le sigle S_N1 ed E1)



Il carbocatione può evolvere in due modi:



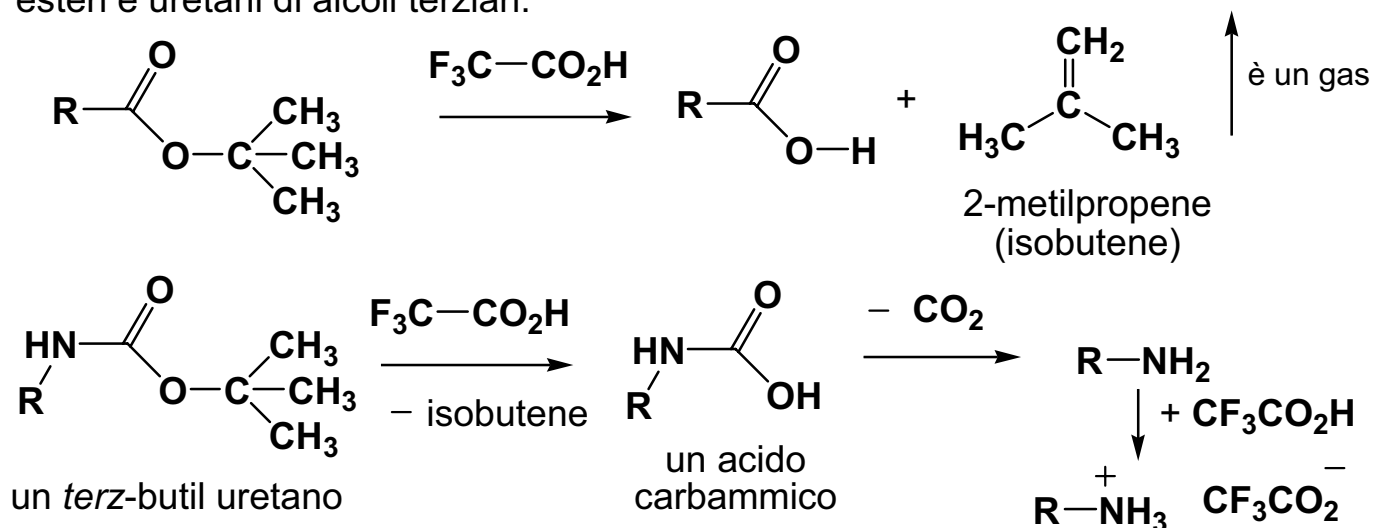
Se è presente un nucleofilo appena decente, ha luogo la sostituzione. Altrimenti avviene l'eliminazione:



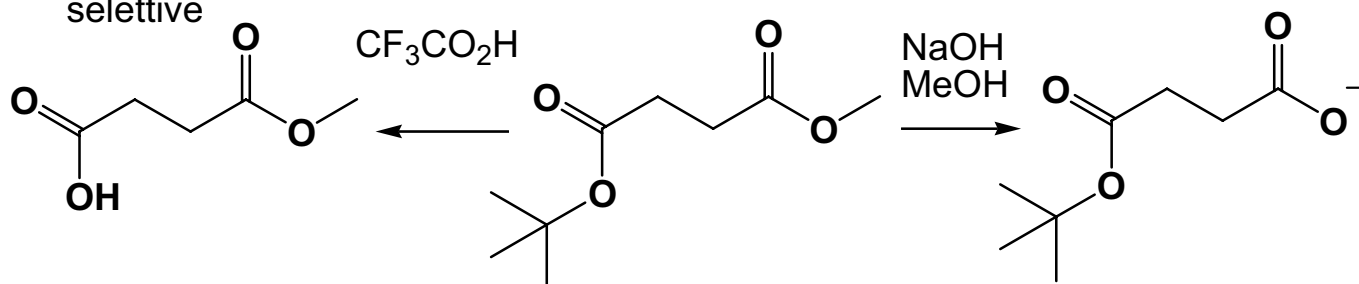
CF₃CO₂⁻ è un nucleofilo
debolissimo (peggiore di Cl⁻ !)

IMPORTANTE: dato che lo stadio lento è la formazione del carbocatione, queste reazioni avvengono anche se coinvolgono nucleofili pessimi. La presenza o meno di un nucleofilo "decente" incide sul decorso della reazione (S_N1 o E1).

Oltre che con alcoli terziari ed eteri terziari, queste reazioni avvengono anche con esteri e uretani di alcoli terziari:



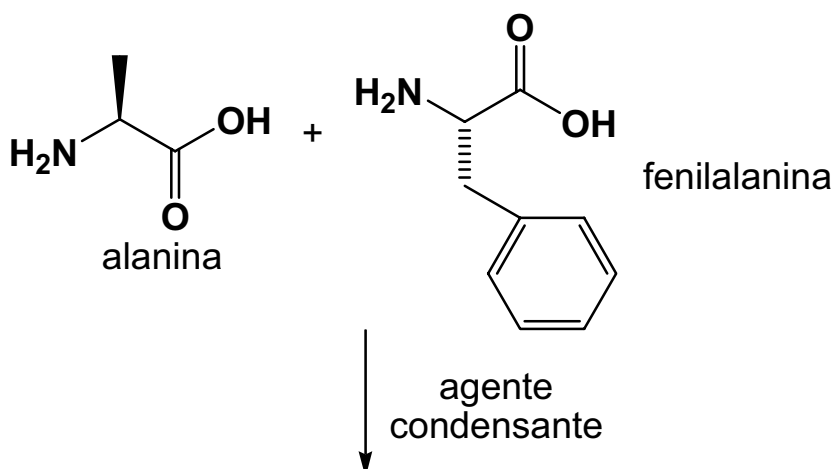
La particolare reattività degli esteri *terz-butilici* consente di realizzare reazioni selettive



I *terz-butyl* uretani sono molto utilizzati nella sintesi di peptidi.

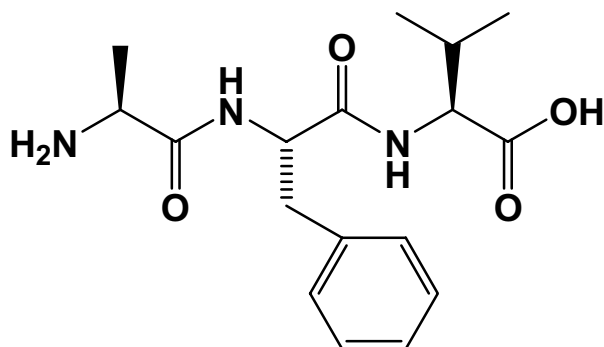
SINTESI DI PEPTIDI

Per sintetizzare un peptide dovrò unire vari amminoacidi tramite legami ammidici. Esistono reattivi (**agenti condensanti**) che permettono di condensare un'ammina con un acido carbossilico a dare un'amide. Se però utilizzo tali agenti con due amminoacidi, si formeranno miscele di prodotti:



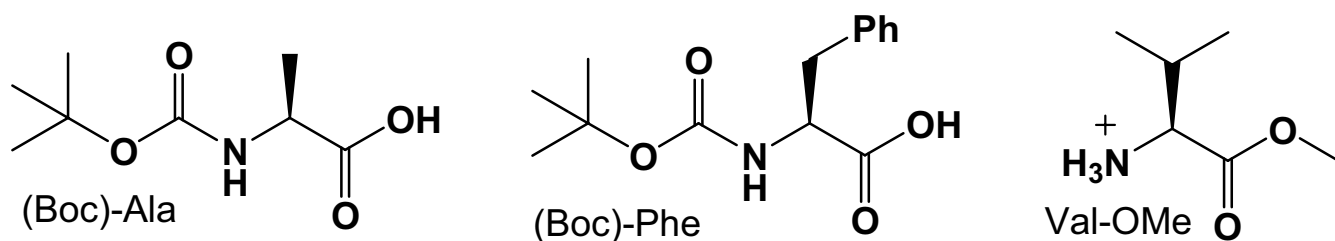
Infatti gli amminoacidi sono composti **bifunzionali**. Per avere reazioni pulite dovrò, per ciascuno di essi, **proteggere** una delle due funzioni.

Supponiamo che voglia preparare Ala-Phe-Val

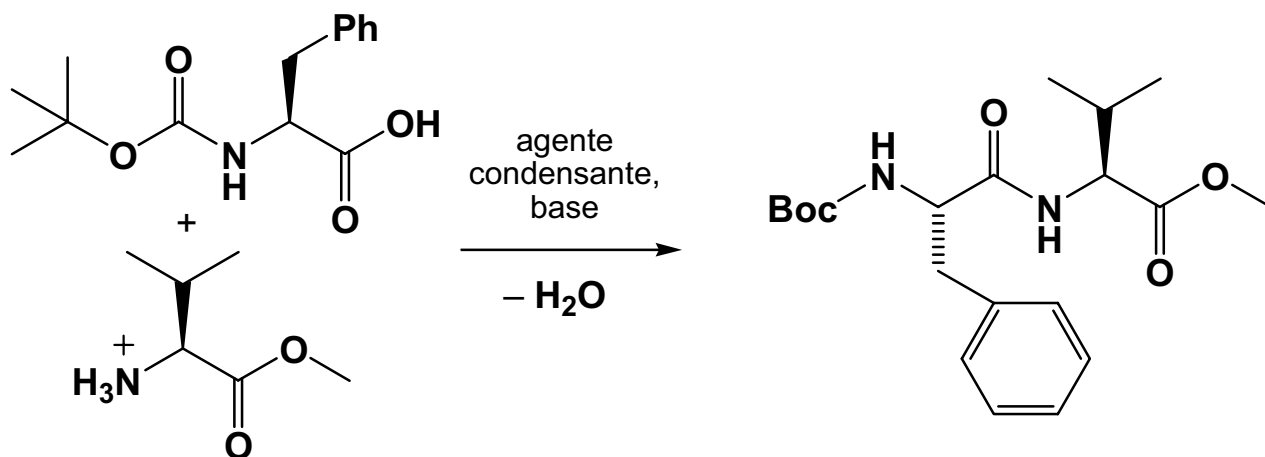


Le sintesi di peptidi vengono condotte da destra a sinistra.

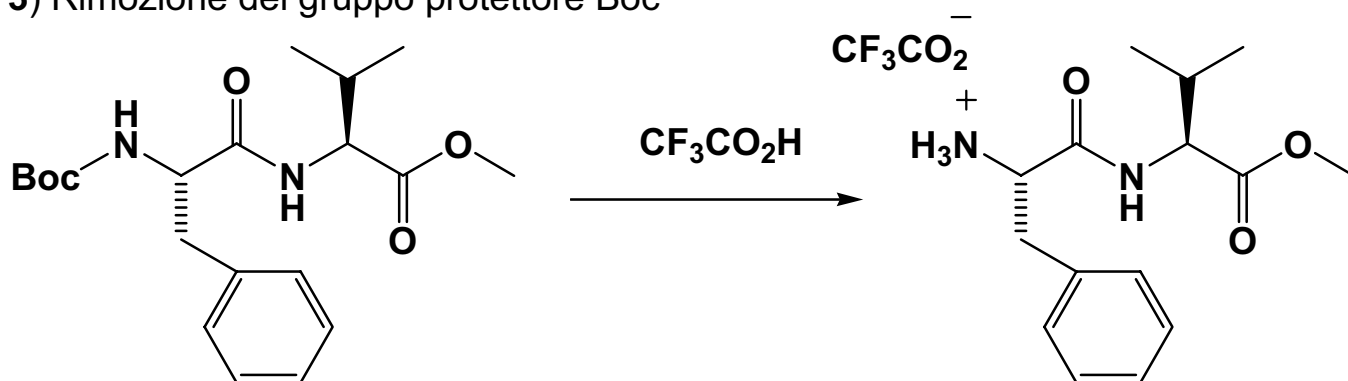
1) Preparazione del primo aminoacido (Val) protetto al gruppo carbossilico e di tutti gli altri protetti al gruppo amminico



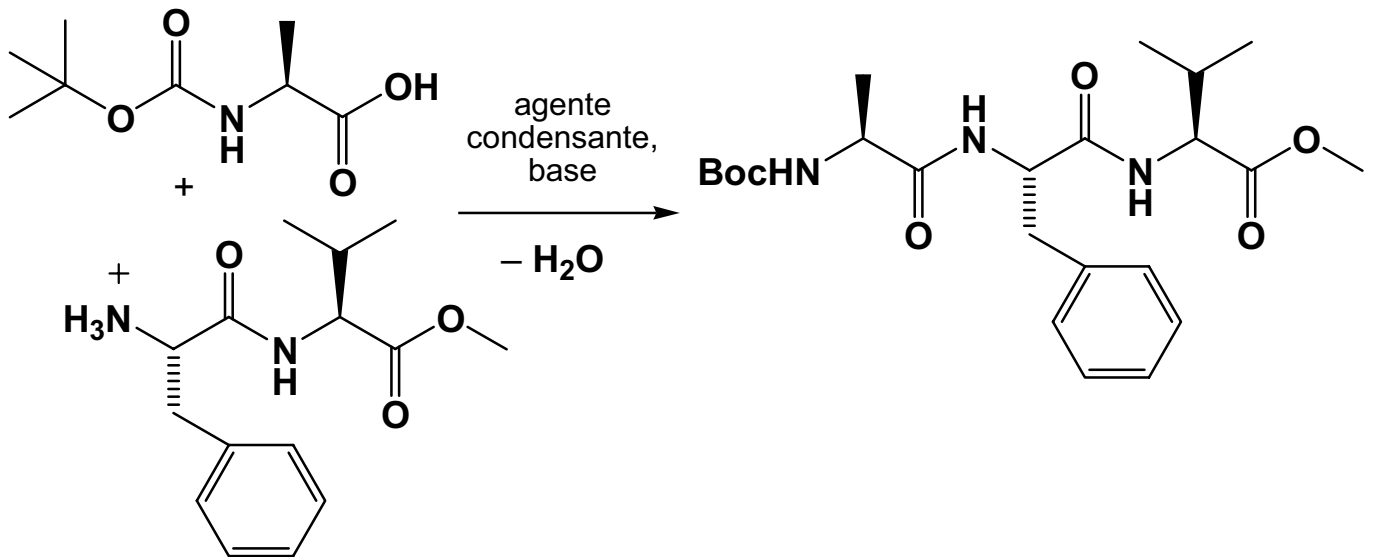
2) Accoppiamento dell'amminoacido carbossi-terminale con quello subito a sinistra



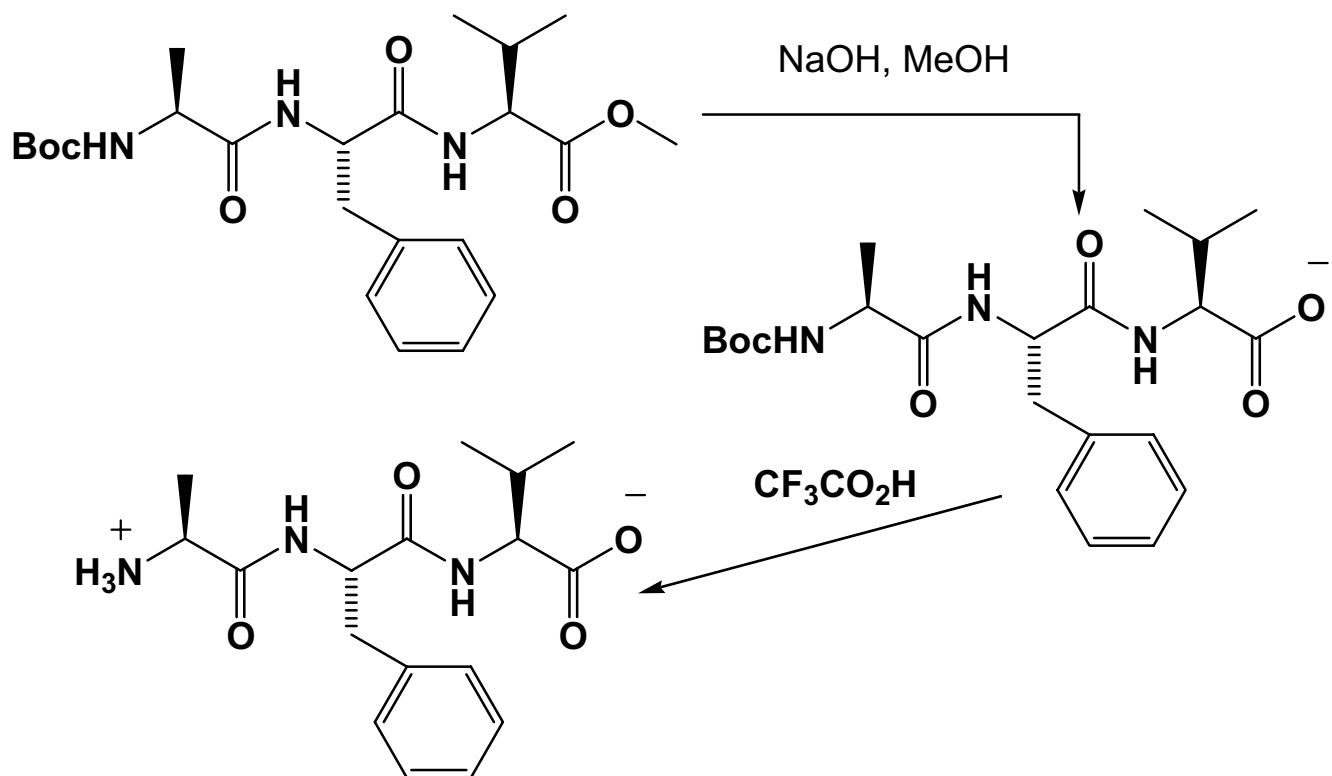
3) Rimozione del gruppo protettore Boc



4) Accoppiamento con il terzo amminoacido



5) Rimozione dei gruppi protettori



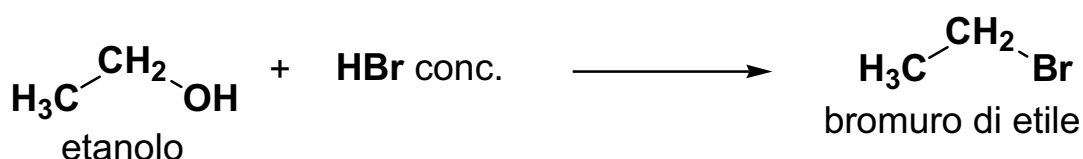
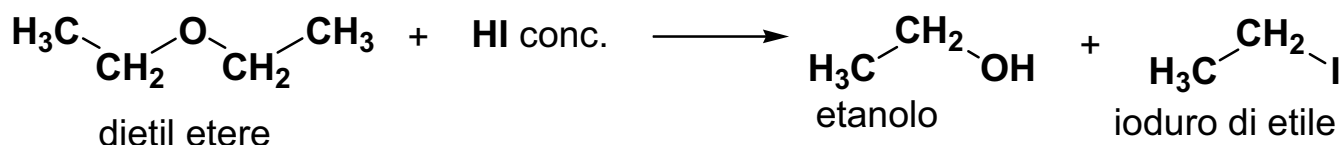
Ovviamente la sequenza da 2 a 4 può essere ripetuta molte volte in modo da ottenere tetrapeptidi, pentapeptidi, etc. Questa sequenza è ora stata automatizzata e può essere facilmente realizzata con delle macchine-robot.

GLI EPOSSIDI: ETERI UN PO' SPECIALI

Abbiamo visto che gli alcoli e gli eteri non sono generalmente reattivi in sostituzioni S_N2 . Solo se terziari possono reagire, in ambiente acido, con meccanismo S_N1 . In realtà l'attivazione acida può permettere anche la reazione di derivati secondari, primari o metilici, ma molto meno facilmente, nell'ordine:

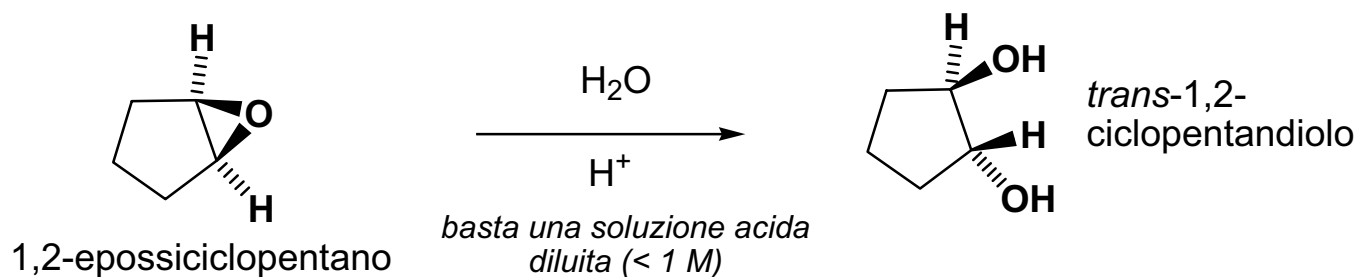
secondari >> primari > metilici

Le reazioni procedono con meccanismo S_N1 per i secondari, ma con meccanismo S_N2 per i primari ed i metilici. Ad esempio

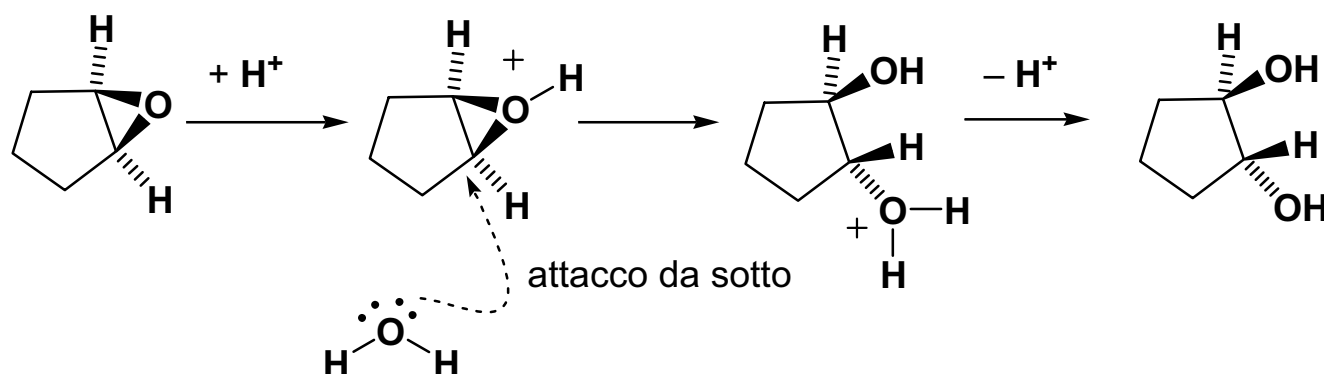


La protonazione trasforma il gruppo OH o OR in un buon gruppo uscente. Sono richieste però condizioni drastiche.

Ci sono però degli eteri un po' speciali che reagiscono molto più facilmente a dare sostituzioni S_N1 (solo se terziari) o S_N2 in ambiente acido e che danno addirittura reazioni S_N2 in ambiente basico. Sono gli **epossidi**. La forte tensione del ciclo a 3 termini (angoli di legame di 60° anziché di $109,5^\circ$) li rende **molto più reattivi** dei normali eteri.

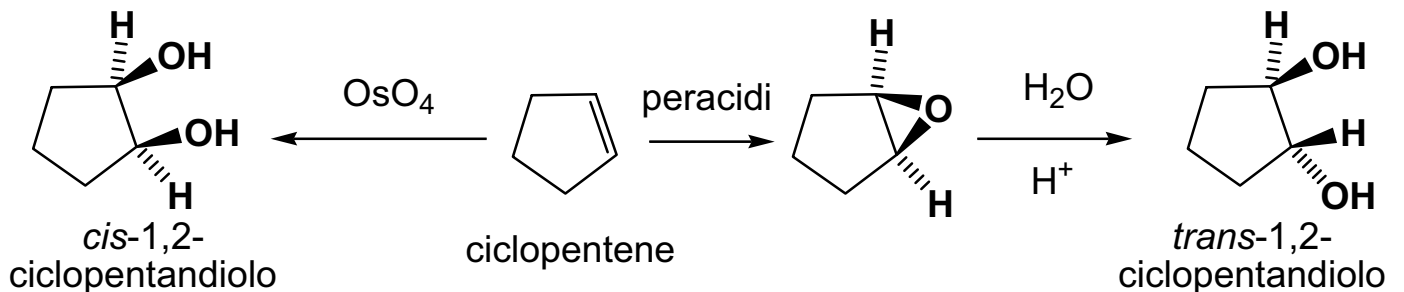


Si noti che la reazione è **stereospecifica**: si forma solo il diolo *trans*. Infatti la sostituzione è una S_N2 ed avviene con **inversione di configurazione**. L'acqua attacca l'epossido dalla parte opposta all'ossigeno protonato:



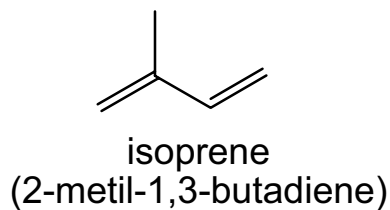
La facilità con cui gli epossidi danno reazioni di apertura fa sì che, anche nel mondo biologico, siano buoni **agenti alchilanti**. Per esempio l'alchilazione delle basi azotate del DNA da parte di epossidi generati durante il catabolismo di alcune sostanze è alla base dell'effetto mutageno e cancerogeno di alcune sostanze (ad es. il benzopirene).

L'eossidazione seguita da apertura e l'ossidazione con OsO_4 sono metodi **complementari** per ottenere dioli vicinali:

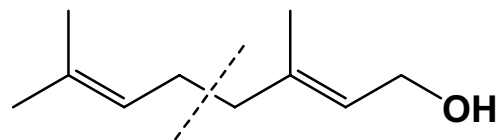


UN IMPORTANTE ESEMPIO DI SOSTITUZIONE NUCLEOFILA NEL MONDO NATURALE

I **TERPENI** sono un'importantissima famiglia di **sostanze naturali**, caratterizzate da una struttura riconducibile ad **unità isopreniche**



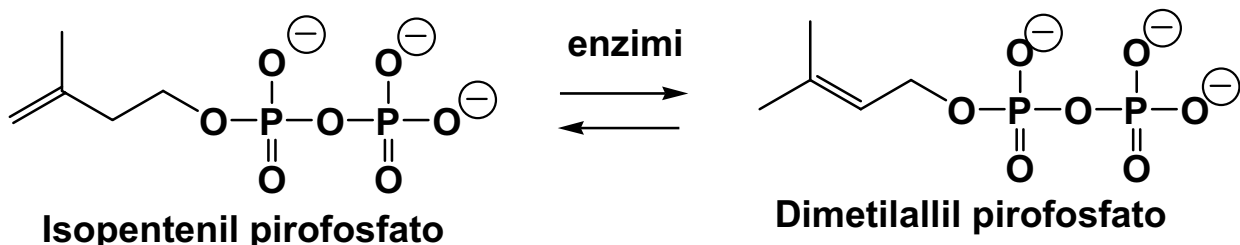
E' un idrocarburo con 5 atomi di carbonio ed una ramificazione.



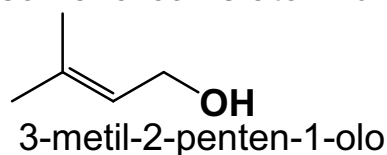
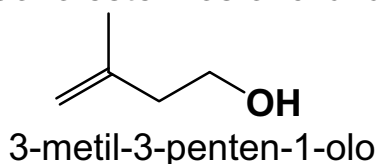
GERANIOLO
(un terpene)

(formato da due unità isopreniche)

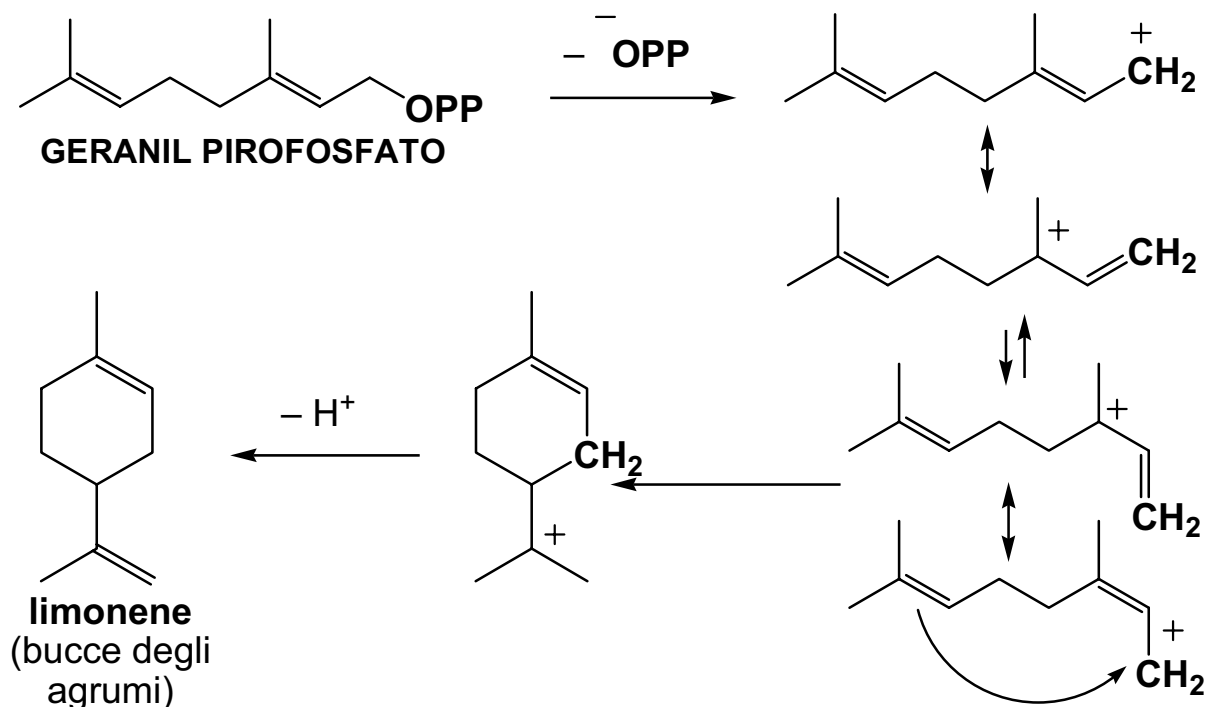
In realtà il "building block" (mattoncino di costruzione) dei terpeni non è l'isoprene stesso. Sono invece due molecole facilmente interconvertibili *in vivo* l'una nell'altra:



Sono esteri fosforici di due alcoli isomerici con 5 atomi di carbonio

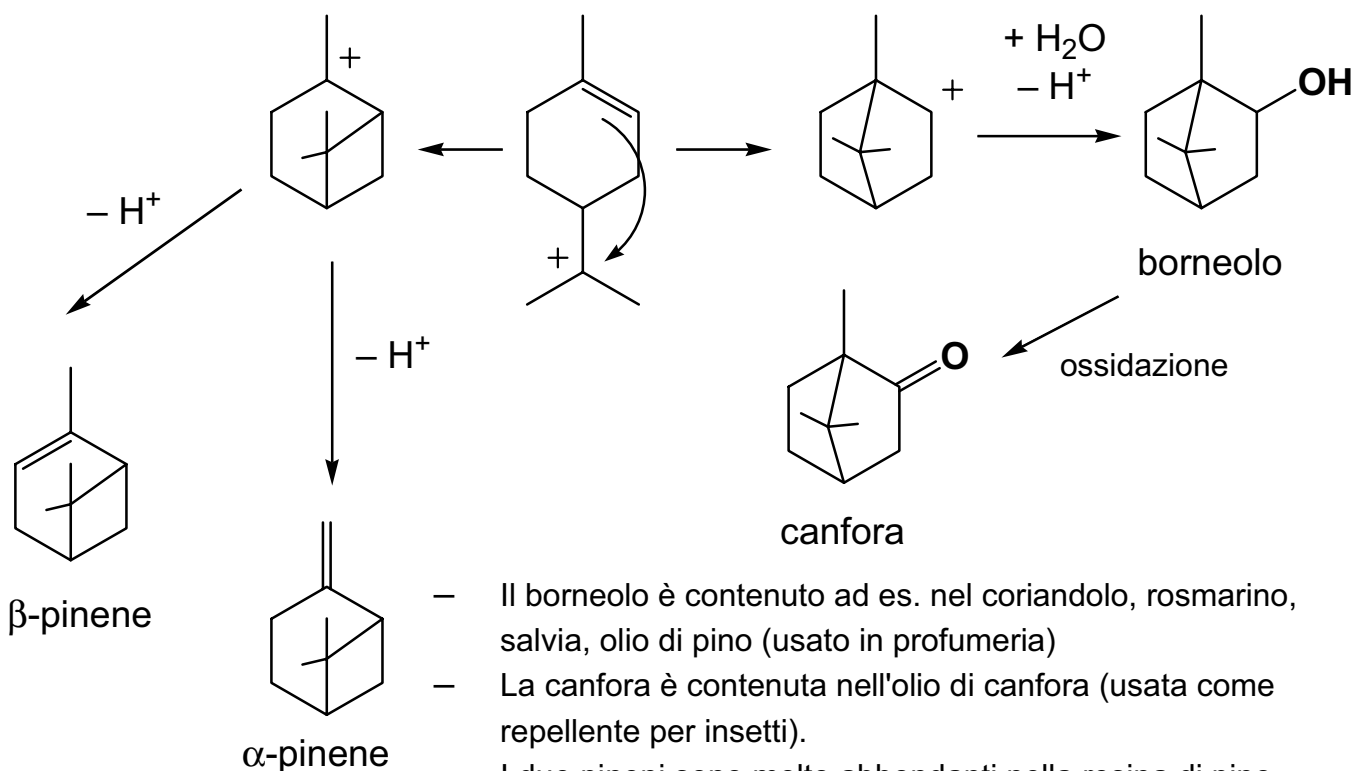
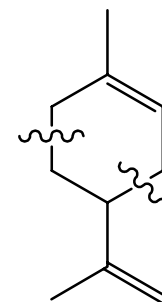


Il geranil pirofosfato può a sua volta dare un carbocatione stabilizzato, che è l'intermedio per l'ottenimento di prodotti ciclici o biciclici:



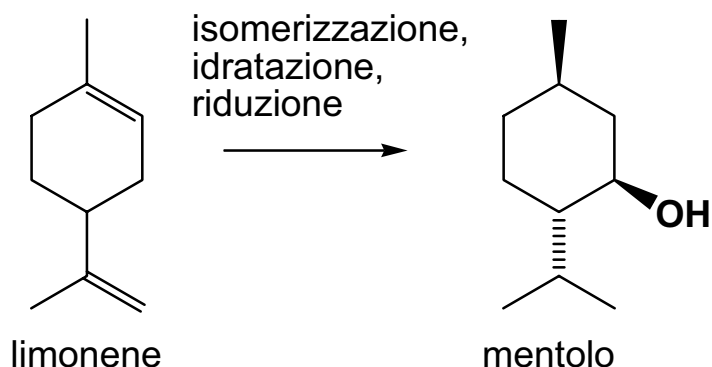
Anche il limonene è formato da 2 unità isopreniche, anche se sono un po' più difficili da vedere

Ma il carbocatione ciclico può reagire anche con il doppio legame:



- Il borneolo è contenuto ad es. nel coriandolo, rosmarino, salvia, olio di pino (usato in profumeria)
- La canfora è contenuta nell'olio di canfora (usata come repellente per insetti).
- I due pineni sono molto abbondanti nella resina di pino. L'essenza di trementina è una miscela di essi

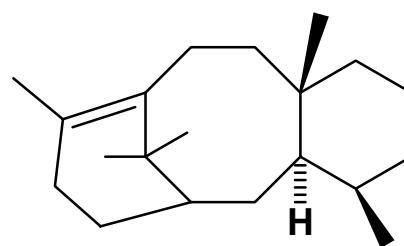
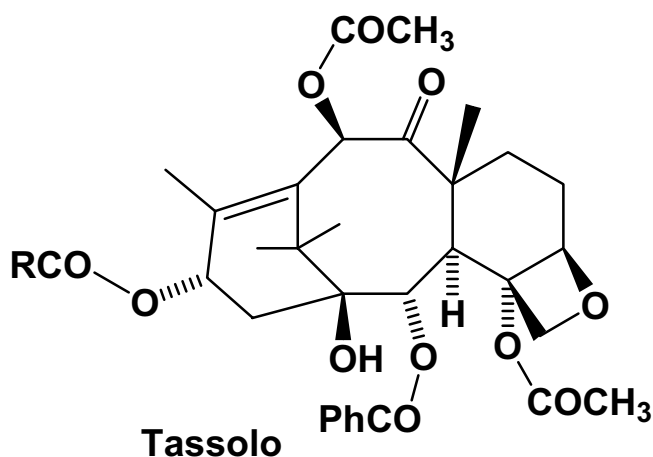
I terpeni formati da 2 unità isopreniche sono detti **monoterpeni** (sono i terpeni più "piccoli!"). I monoterpene sono tantissimi. Essi possono derivare da altri modi di ciclizzazione, ma anche da trasformazioni dei gruppi funzionali. Ad es.:



I monoterpene sono quasi sempre sostanze non idrosolubili (le loro miscele sono infatti dette **oli essenziali**), dotati di relativa volatilità (p.eb tra 170°C e 250°C) e perciò sono alla base del sapore di molti cibi e dell'aroma di molti profumi

Molti vegetali producono ingenti quantità di terpeni. Queste sostanze fanno parte dei **metaboliti secondari** in quanto non sono essenziali alla vita dell'organismo.

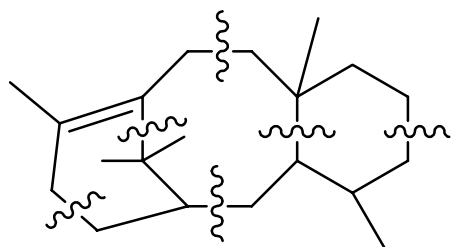
I terpeni **superiori** (con 3 o più unità isopreniche) presentano una varietà ancora maggiore di strutture. Fra di essi si annoverano anche alcune importanti vitamine (vitamina A, vitamina K) ed alcuni farmaci di grande utilità (tra cui il Tassolo, attualmente l'antitumorale n. 1 al mondo come fatturato)



scheletro del Tassolo (senza i sostituenti ossigenati): $C_{20}H_{34}$

↓
è un **diterpene** (4 unità isopreniche)

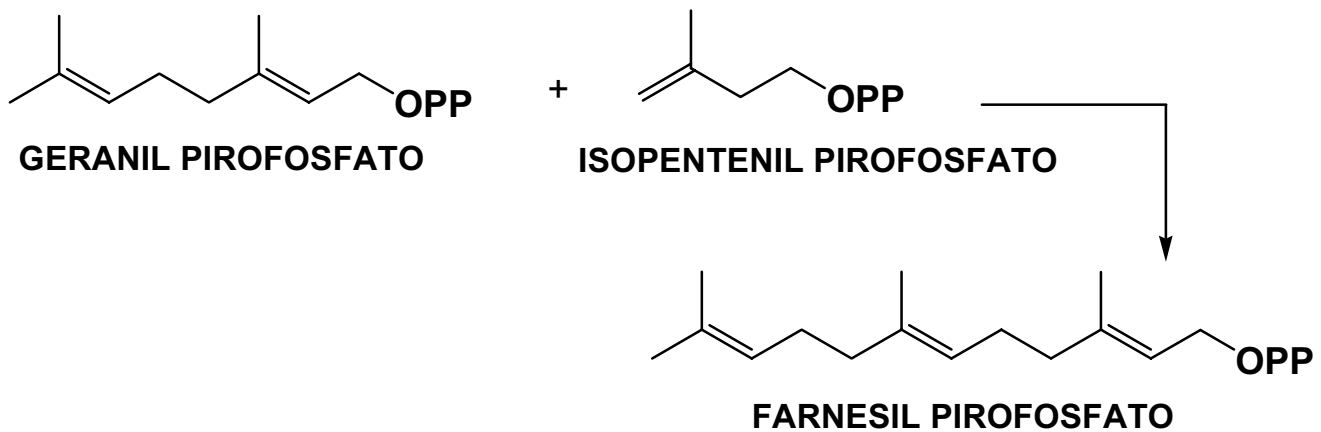
Giochiamo ad individuarle:



L'uomo è in grado di sintetizzare terpeni?

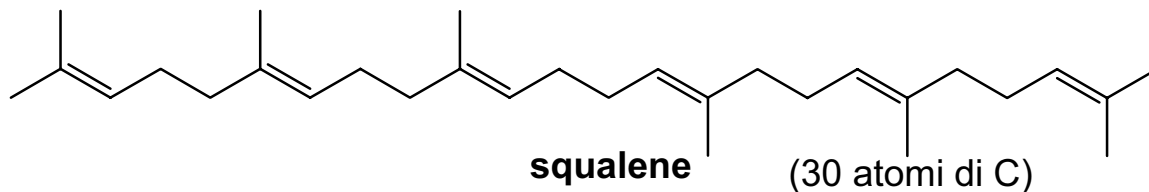
La risposta è SI !!

Ma l'uomo non conserva i terpeni come tali, come le piante, ma li trasforma ulteriormente, a dare un'altra importante classe di composti naturali: **gli steroidi**



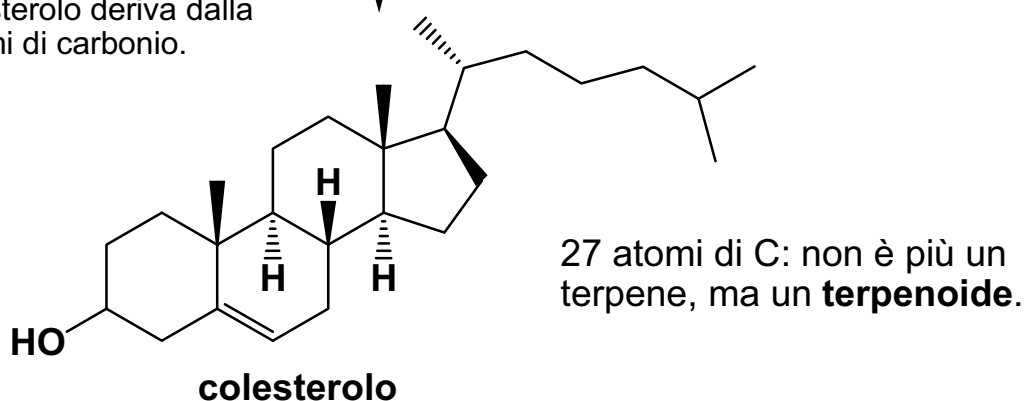
Il farnesolo è un **sesquiterpene** (3 unità isopreniche)

2 unità di farnesil pirofosfato si uniscono testa-coda a dare lo **squalene**, che ha 30 atomi di C (6 unità isopreniche) ed è un **triterpene**.



In un solo stadio lo squalene dà una complessa reazione di policiclizzazione, che forma ben 4 cicli e porta alla struttura tipica degli **steroidi**. Il colesterolo deriva dalla perdita di 3 atomi di carbonio.

- A) Policiclizzazione
B) Eliminazione di 3 atomi di carbonio



Il colesterolo è il progenitore di tutti gli altri steroidi nell'uomo e nei mammiferi. Il corpo di un adulto ne contiene circa 140 g (di cui 120 solo nelle membrane cellulari).

Altri importanti steroidi nell'uomo (sintetizzati a partire dal colesterolo) sono: gli **ormoni sessuali** (androgeni, estrogeni, progestinici), gli **ormoni glucocorticoidi** (ad es. il cortisone), che regolano il metabolismo dei carboidrati e limitano le infiammazioni, gli **ormoni mineralcorticoidi** (che regolano la pressione ed il volume del sangue) (ad es. aldosterone), gli **acidi biliari** (ad es. acido colico) che sono dei "sapori vegetali" (solubilizzano i grassi), la **vitamina D**.

La biosintesi del colesterolo comprende ben **26** passaggi, ma nessuno degli intermedi viene accumulato nell'uomo. I farmaci più usati per inibire la produzione di colesterolo, inibiscono il 3° di questi stadi. Questi farmaci sono detti "statine" e sono i farmaci più venduti al mondo (come fatturato) ed i più prescritti nei paesi ricchi.

CARBOIDRATI

Il termine carboidrati deriva dal fatto che i principali membri di questa famiglia hanno formula bruta $C_6H_{12}O_6$ o $C_5H_{10}O_5$, che fa pensare alla somma di 5 o 6 molecole di acqua a 5 o 6 atomi di carbonio.

In realtà non tutti i carboidrati hanno formule di questo tipo, ma tutti sono caratterizzati dall'avere **diverse funzioni ossigenate**, tra cui in particolare funzioni alcoliche e carboniliche. In alternativa sono chiamati zuccheri o saccaridi (dal latino *saccharum* = zucchero)

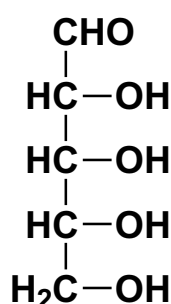
I carboidrati sono sostanze naturali molto importanti, perché:

- Sono le sostanze naturali più abbondanti in natura. Rivestono infatti un importante ruolo **strutturale** negli esseri viventi.
- Sono la principale fonte di nutrimento (e quindi di energia) per il mondo animale.
- Sono componenti essenziali degli acidi nucleici.
- Rappresentano i sistemi molecolari che consentono il riconoscimento cellulare (sono quindi implicati nelle reazioni immunitarie, nei fenomeni di rigetto, nelle infezioni virali etc.)

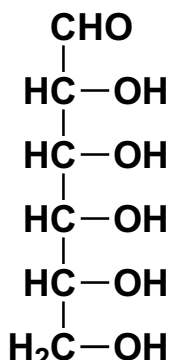
MONOSACCARIDI

Molti carboidrati presenti in natura sono in realtà **polimeri** di unità saccaridiche semplici. Essi sono detti **polisaccaridi**, mentre le unità su cui sono basati sono dette **monosaccaridi**.

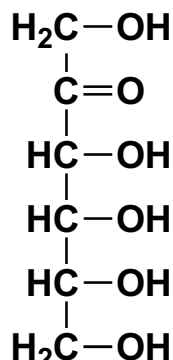
I monosaccaridi più comuni hanno **n** atomi di C, un gruppo carbonilico, e **n-1** gruppi alcolici. **n** va da 3 a 9, ma i composti più importanti hanno 5 o 6 atomi di C. Quando è presente un gruppo aldeidico sono detti **aldosi**. Quando è presente un gruppo chetonico sono detti **chetosi**. I due gruppi più importanti sono quelli degli **aldopentosi** e degli **aldoesosi**.



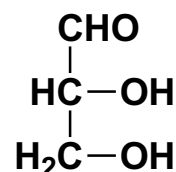
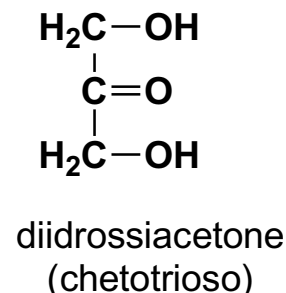
formula generica
di un aldopentoso



formula generica
di un aldoseso



un chetoseso

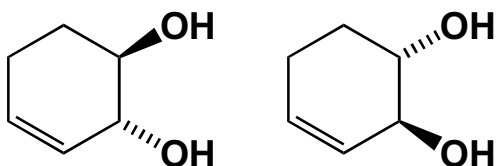


gliceraldeide
(aldotrioso)

STEREOCHIMICA DEI MONOSACCARIDI

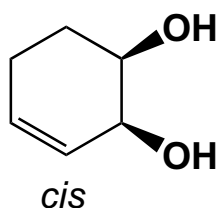
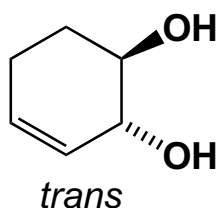
A parte il diidrossiacetone, tutti gli zuccheri possiedono 1 o più carboni asimmetrici. Gli aldoses ne hanno addirittura 4! Possono quindi esistere molti stereoisomeri. Per ciascuno di essi bisogna definire la **configurazione relativa** e la **configurazione assoluta**.

Configurazione relativa = definisce la configurazione dei carboni asimmetrici *relativamente* ad un carbonio asimmetrico di riferimento. Due enantiomeri hanno perciò la stessa configurazione relativa.

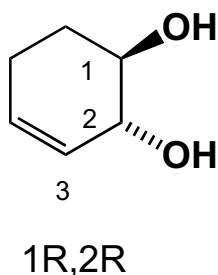


posso dire che in entrambi questi composti i due OH sono da parti opposte. In questo modo definisco la **configurazione relativa**, ma non distinguo i due enantiomeri

La **notazione di configurazione relativa trans** (che indica che i due OH sono da parti opposte) mi permette però di distinguere due **diastereoisomeri**

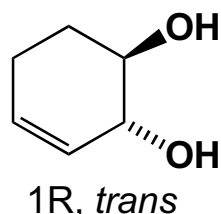


Configurazione assoluta: mi dice invece esattamente qual è la configurazione di tutti i carboni asimmetrici.



Le notazioni di Cahn-Ingold e Prelog mi danno la configurazione assoluta, se definisco tutti i carboni asimmetrici

Potrei però ottenere la stessa informazione definendo la configurazione di 1 solo carbonio e fornendo una notazione di configurazione relativa



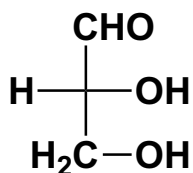
Nei monosaccaridi (per ragioni storiche e di convenienza) si utilizza questo secondo sistema:

- A)** Si definisce la configurazione **relativa** tramite appositi prefissi (da imparare a memoria): ad es. *rib*, *arab*, *gluc*, *galatt*, *mann* etc.
- B)** Si definisce la configurazione assoluta di **un solo carbonio asimmetrico** (di regola quello con il locante più alto) usando le notazioni di serie sterica D ed L (come per gli amminoacidi)

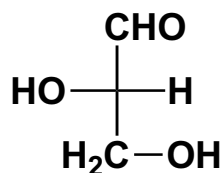
Per attribuire la configurazione D,L:

Si scrive lo zucchero in proiezione di Fischer con la catena sulla verticale ed il C-1 in alto e si guarda il carbonio asimmetrico più in basso (locante più alto): se è a destra, la serie sterica è D, se è a sinistra, è L.

Ci sono solo 2 aldotriosi



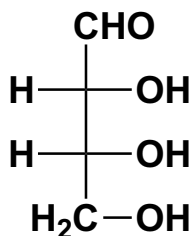
D-gliceraldeide



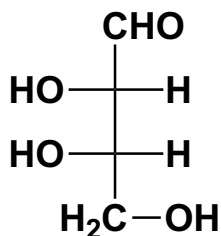
L-gliceraldeide

la maggior parte degli zuccheri appartiene alla serie sterica D. Pertanto possiamo considerarli derivati della D-gliceraldeide.

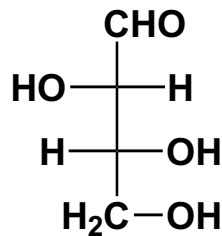
Ci sono 4 aldotetrosi



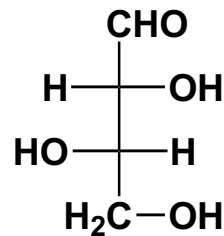
D-eritrosio



L-eritrosio

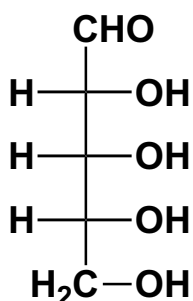


D-treosio

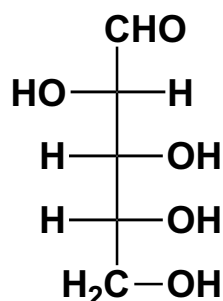


L-treosio

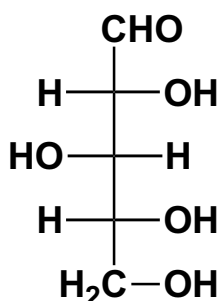
Ci sono 8 aldopentosi (sono mostrati solo i D)



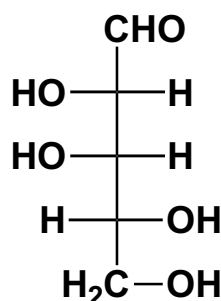
D-ribosio



D-arabinosio



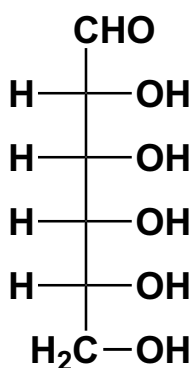
D-xilosio



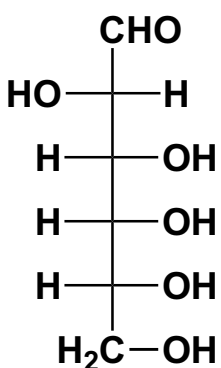
D-lixosio

Ring All
Xylophones Loud

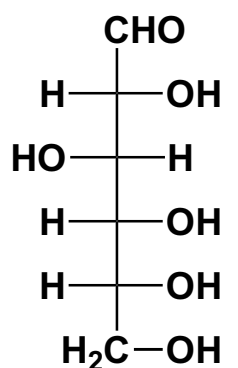
Ci sono 16 aldosesosi (sono mostrati solo i D)



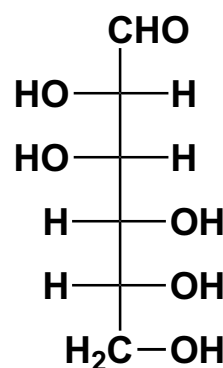
D-allosio



D-altrosio

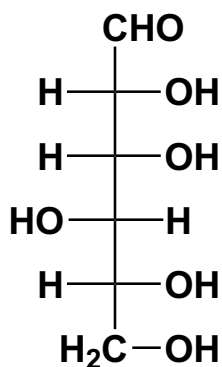


D-glucosio

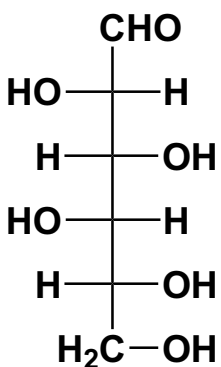


D-mannosio

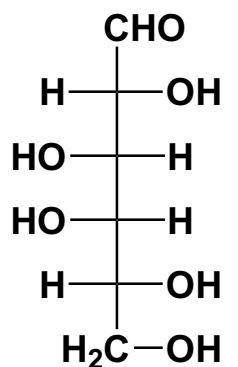
All Altruists Gladly
Make Gum In
Gallon Tanks



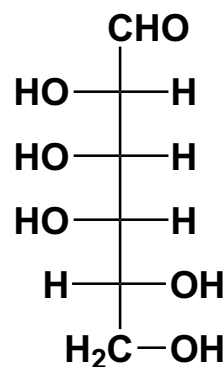
D-gulosio



D-idosio

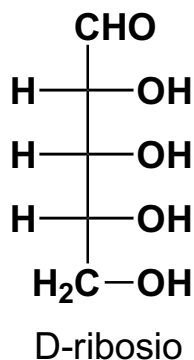


D-galattosio

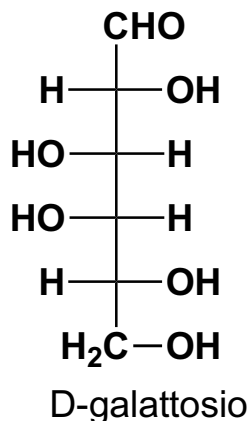
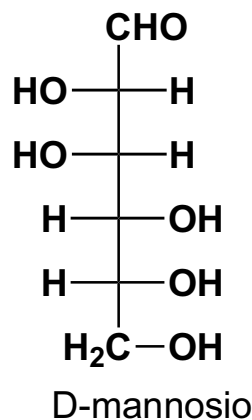
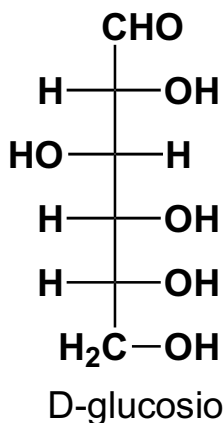


D-talosio

Alcuni di questi monosaccaridi sono particolarmente importanti e vanno ricordati:



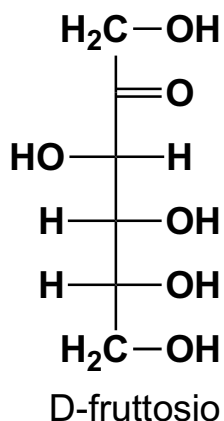
*Facile da ricordare!
Tutti gli OH a destra*



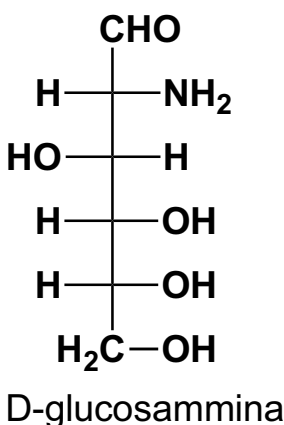
D-mannosio e D-galattosio sono **epimeri** del D-glucosio.
Epimeri = diastereoisomeri che differiscono per la configurazione di 1 solo carbonio asimmetrico

Il **mannosio** è l'epimero al C-2 del glucosio.
Il **galattosio** è l'epimero al C-4 del glucosio

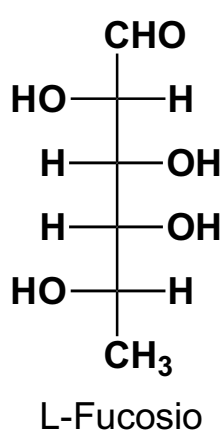
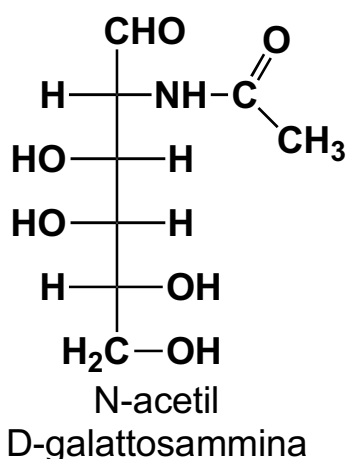
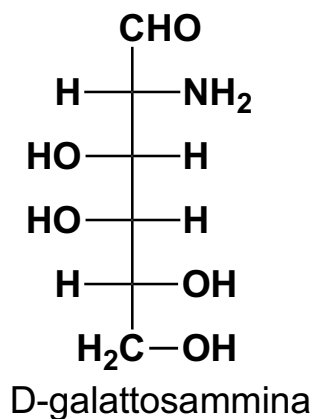
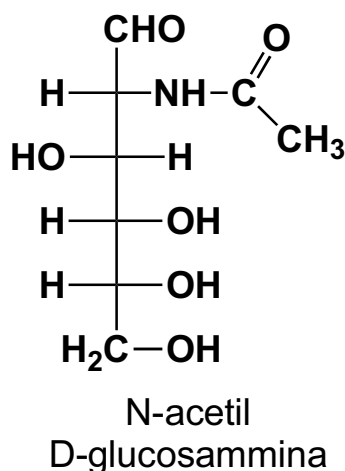
Altri importanti monosaccaridi



è un chetoso. Ha la stessa configurazione del D-glucosio ai C-3, C-4, C-5



è un amminozucchero.
Rispetto al glucosio ha un NH₂ al posto di un OH al C-2



è un desossizucchero ed è della serie L. Assomiglia all'L-galattosio, ma manca di un OH al C-6.

STRUTTURA CICLICA DEI MONOSACCARIDI

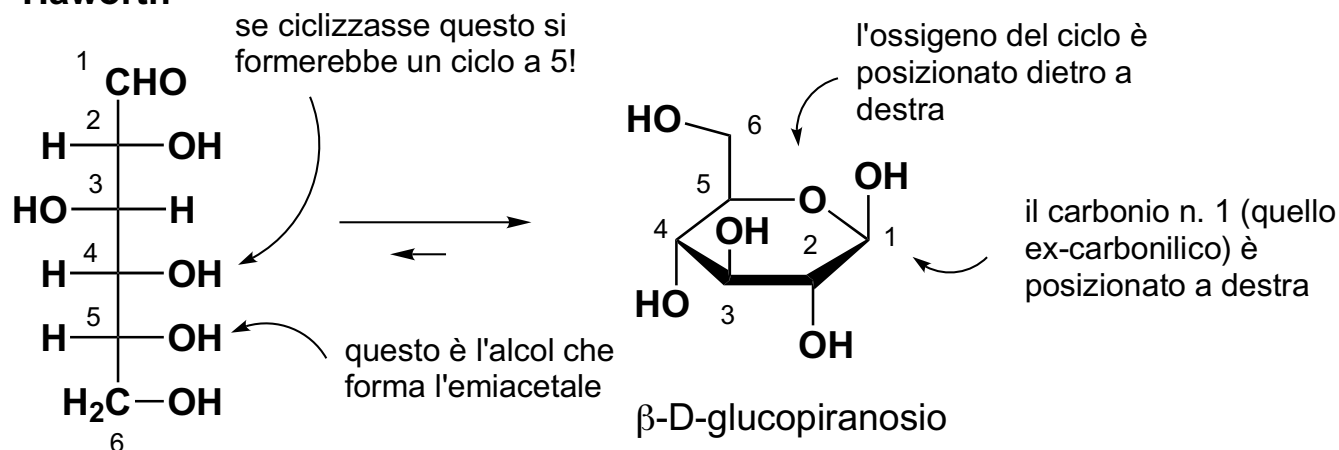
Avevamo visto che l'equilibrio tra idrossi aldeidi ed emiacetali è spostato verso questi ultimi, quando il ciclo che si forma è a 5 o 6 termini.

Questo è quello che accade con gli zuccheri!

Quando possono formarsi sia cicli a 5 che a 6:

- 1) I cicli a 6 (**piranosi**) sono preferiti ai cicli a 5 (**furanosi**)
- 2) Viene coinvolto di preferenza un gruppo alcolico **secondario**

Per evidenziare la configurazione nelle strutture cicliche si usano le **proiezioni di Haworth**

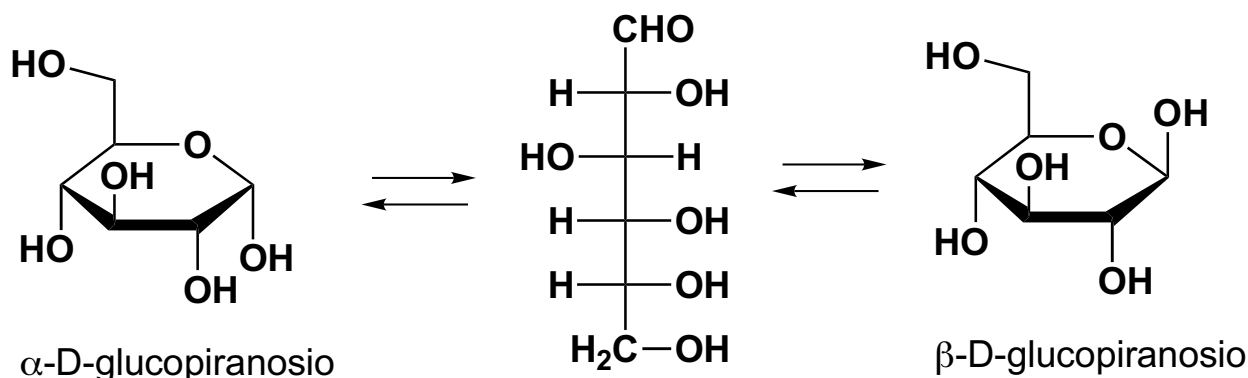


Come passare correttamente dalla Fischer alla Haworth:

- 1) Rispettare sempre la convenzione di porre l'ossigeno dietro a destra ed il carbonio 1 a destra
 - 2) Se lo zucchero è D, il gruppo CH₂OH andrà in alto. Se è L in basso
 - 3) Gli altri OH vanno in basso se a destra nella Fischer, in alto se a sinistra.
- Per non sbagliare, si consiglia di numerare la Haworth e la Fischer

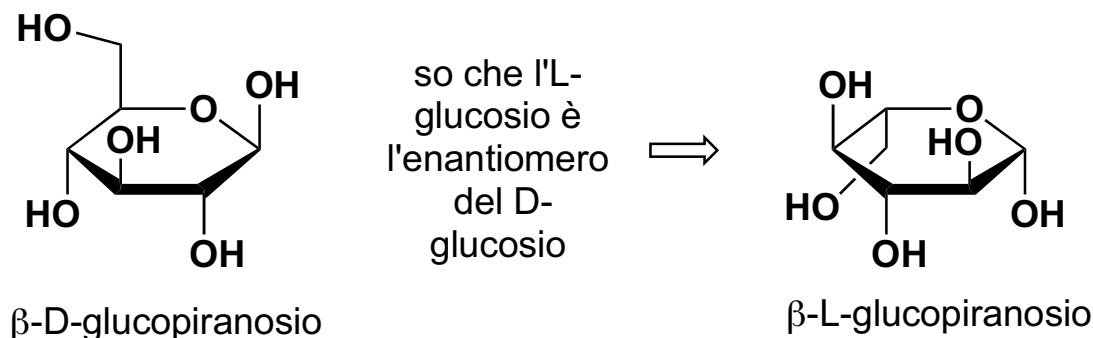
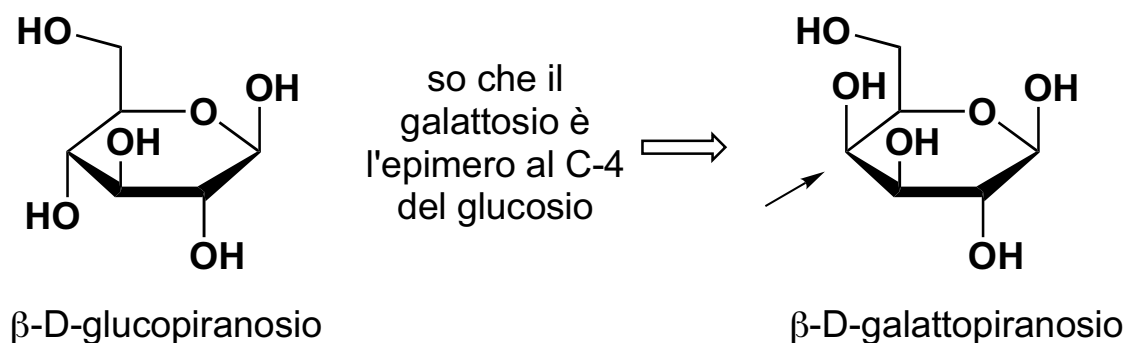
ANOMERI

Quando uno zucchero è in forma ciclica emiacetale, si genera un ulteriore carbonio asimmetrico. Quindi, mentre il D-glucosio in forma aperta è un unico composto, la forma emiacetale ciclica può avere due diverse configurazioni



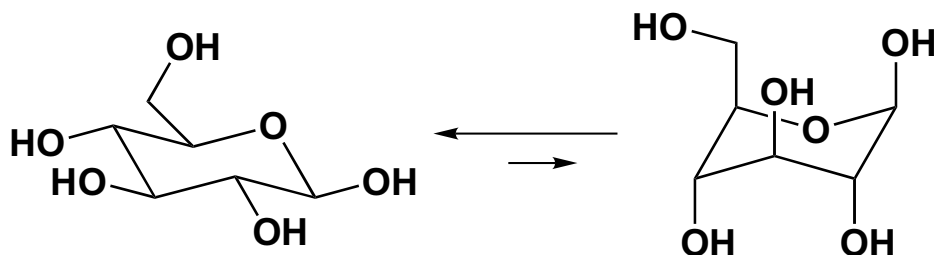
Si tratta di due **diastereoisomeri** (è diversa la configurazione di un solo centro). In questo caso specifico sono detti **anomeri** e sono identificati con le notazioni α e β . α e β sono **notazioni di configurazione relativa**. α significa che l'OH **anomero** è da parte opposta al CH₂OH. β che è dalla stessa parte.

Un buon metodo alternativo per scrivere correttamente i monosaccaridi in forma ciclica è quello di ricordare a memoria la formula del glucosio e di ricordarsi le differenze tra glucosio ed il monosaccaride che si vuole scrivere.

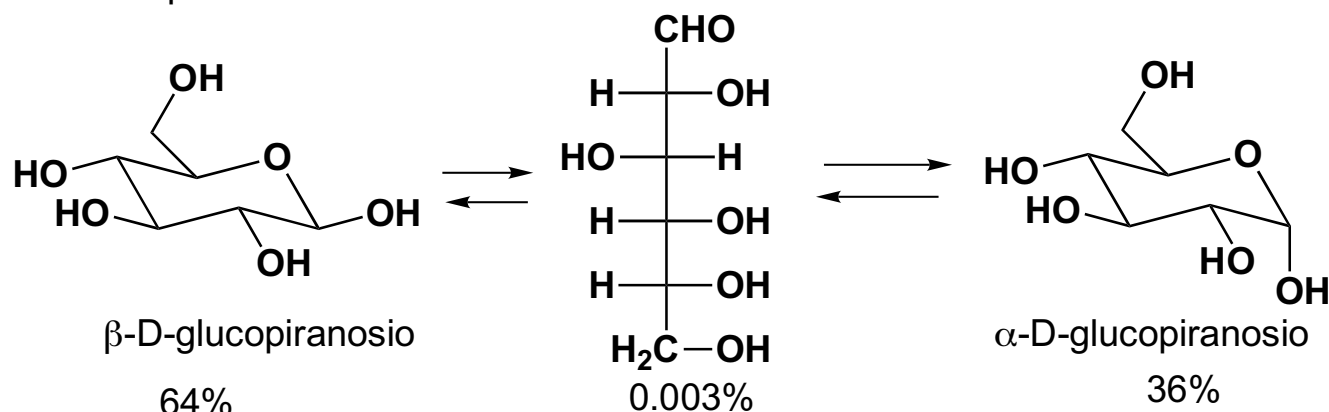


CONFORMAZIONI A SEDIA

Le proiezioni di Haworth ci indicano in modo univoco la **configurazione** degli zuccheri, ma non ci dicono qual è la **conformazione** a sedia favorita



Nel caso del β -D-glucopiranosio una delle due possibili sedie è **nettamente** più stabile dell'altra, in quanto tutti gli OH sono in **posizione equatoriale**. Il glucosio è l'unico aldoseso che può mettere tutti gli OH in posizione equatoriale. Non a caso è il più diffuso!



L'anomero α è un po' meno stabile del β in quanto ha un OH (quello anomero) in posizione **assiale**.

Brown, p. 450,452

Proprietà fisiche dei monosaccaridi

- I monosaccaridi hanno molti gruppi OH. Sono quindi molecole **polari**
- Sono solidi cristallini con bassissima **volatilità**
- Sono solubili in acqua e, al contrario, insolubili in solventi organici poco polari come l'etere etilico o l'acetato di etile (si sciolgono moderatamente in etanolo o metanolo)
- Sono **dolci**, ma non tutti e non tutti allo stesso modo. Gli zuccheri L non sono dolci. Dando valore convenzionale 100 alla dolcezza del saccarosio (lo zucchero di cucina, un disaccaride), abbiamo:

D-glucosio	D-fruttosio	D-galattosio
74	174	0,22

MUTAROTAZIONE

In soluzione acquosa i monosaccaridi sono una miscela all'equilibrio dei due possibili anomeri. Quando li si cristallizza però, a seconda del solvente, tendono a precipitare in forma pura, come uno solo dei due anomeri. Nel caso del glucosio è possibile ottenere sia l' α che il β in forma cristallina pura.

Cosa succede se sciolgo, ad esempio, l'anomero α in acqua e misuro il potere ottico rotatorio?

- Inizialmente il valore di $[\alpha]_D$ è pari a + 112
 - Se continuo ad effettuare misure nel tempo noterò però che il valore muta, diminuendo
 - Dopo un certo tempo il valore smette di scendere e si stabilizza a + 52.7
- se invece parto dall'anomero β*

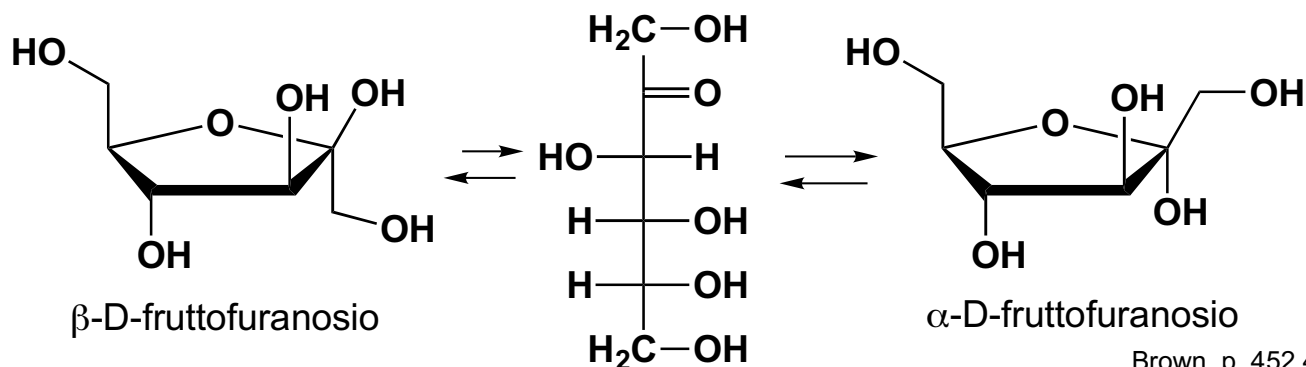
- Inizialmente il valore di $[\alpha]_D$ è pari a + 18.7
- Se continuo ad effettuare misure nel tempo noterò però che il valore muta, aumentando
- Dopo un certo tempo il valore smette di salire e si stabilizza a + 52.7

*Come si spiega questo curioso fenomeno (detto **mutarotazione**)?*

Si spiega con il fatto che l'anomero puro iniziale si converte lentamente nell'altro fino a raggiungere una situazione di equilibrio. Il potere ottico specifico finale riflette la percentuale dei due anomeri all'equilibrio

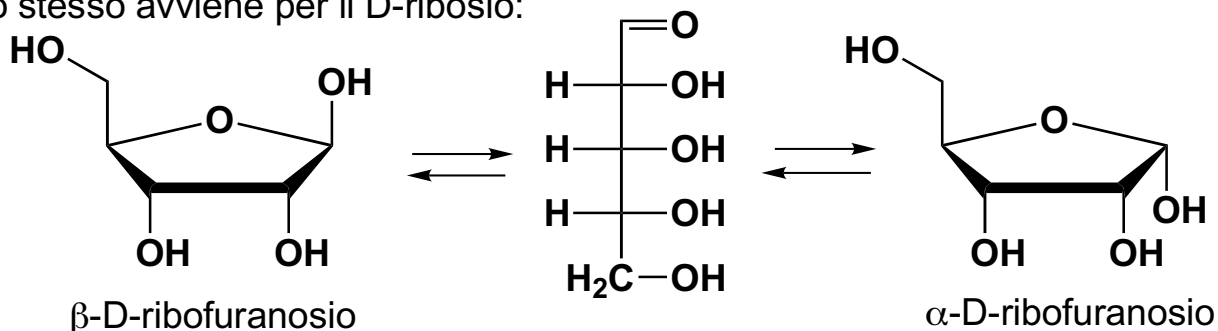
$$(+ 112 \times 0,37) + (+ 18.7 \times 0,63) = 52.3$$

Il fenomeno della mutarotazione è caratteristico di tutti i monosaccaridi.



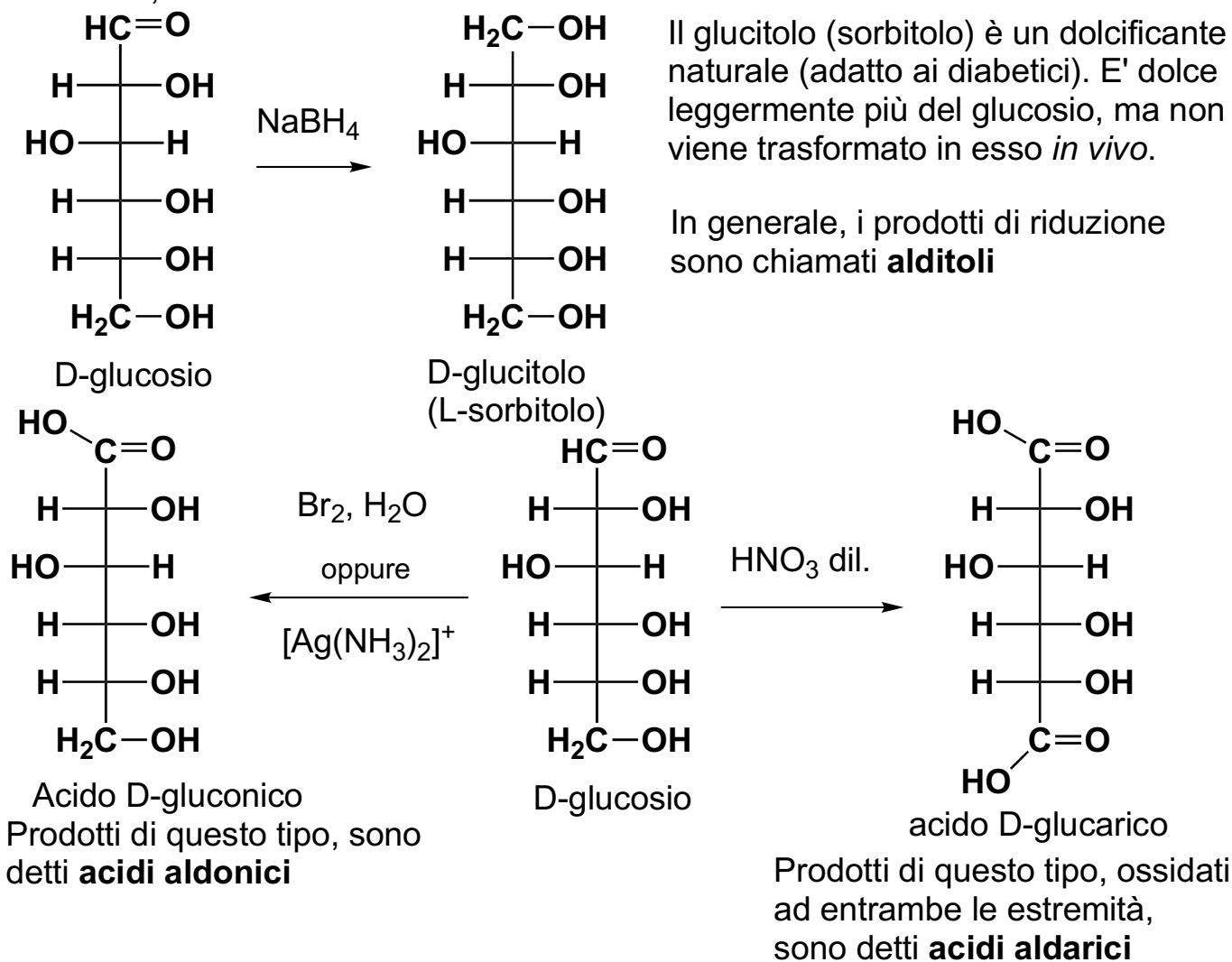
Brown, p. 452,453

Nel caso del fruttosio i due criteri (preferenza per cicli a 6, preferenza per la ciclizzazione di un alcol secondario) sono in conflitto. Quindi in realtà esistono in soluzione sia le forme **furanosiche** che le forme **piranosiche**. Tuttavia, in molti derivati di interesse biologico (ad es. il saccarosio) prevale la forma furanosica. Lo stesso avviene per il D-ribosio:

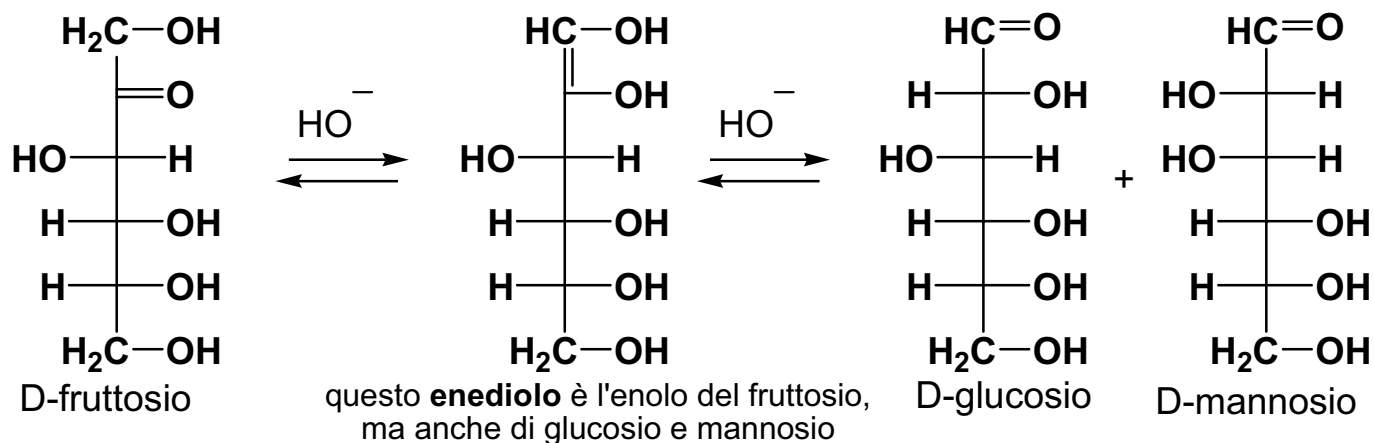


RIDUZIONE E OSSIDAZIONE DI MONOSACCARIDI

Anche se all'equilibrio la forma aperta è presente in minima quantità, questa è sufficiente a far sì che i monosaccaridi diano le reazioni tipiche della funzione aldeidica, tra cui le riduzioni e le ossidazioni:



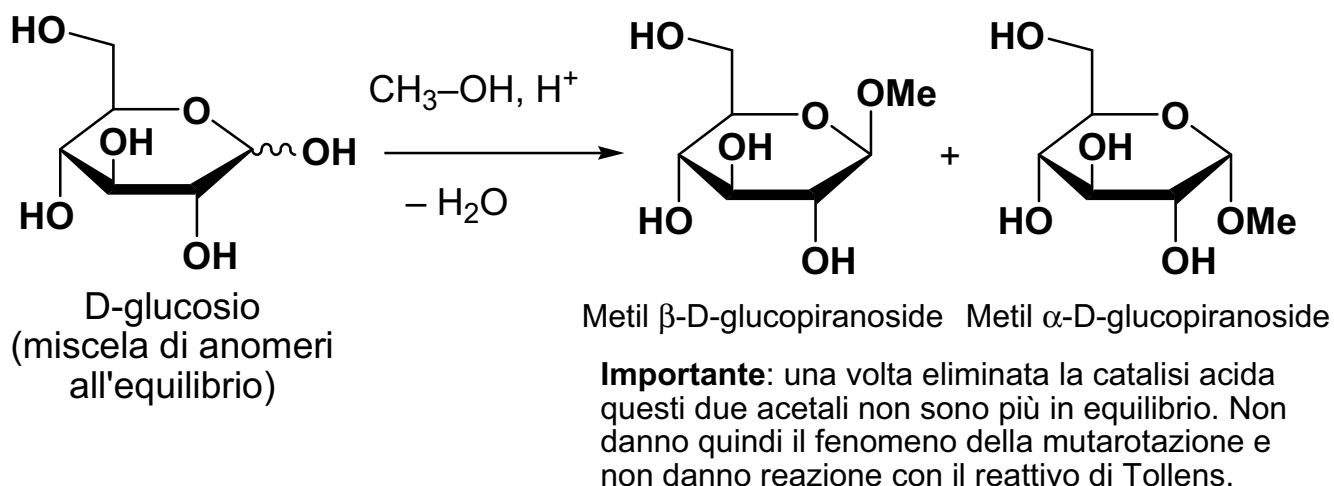
La reazione con il **reattivo di Tollens** permette di stabilire se uno zucchero è **riducente** (precipita Ag metallico: specchio di argento). Tutti gli aldosi sono zuccheri riducenti, in quanto in equilibrio con la forma aperta



Il fruttosio è anch'esso uno zucchero riducente grazie a questa isomerizzazione, promossa dall'ambiente basico del reattivo di Tollens. Questa reazione è detta di **Lobry De Bruyn - Alberda van Ekenstein** (o, più semplicemente, "danza degli zuccheri")

GLICOSIDI

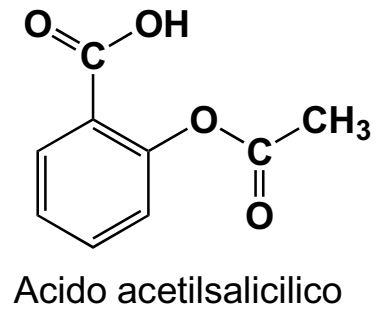
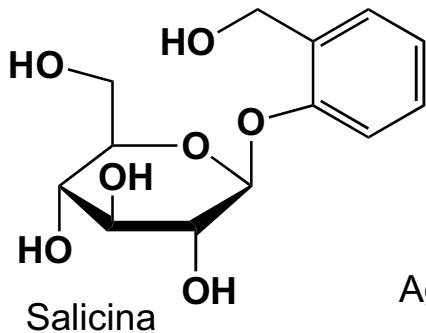
Avevamo visto che, in ambiente acido, gli emiacetali possono ulteriormente reagire con una molecola di alcool a dare gli **acetali**. Lo stesso accade con i monosaccaridi, se posti a reagire in ambiente acido con un alcool, rimuovendo l'acqua che si forma. Questi acetali sono detti **glicosidi**.



I glicosidi sono importanti in natura:

- Molte sostanze naturali sono dei glicosidi, formati dall'unione di una sostanza non carboidratica (**aglicone**) con uno zucchero attraverso un legame glicosidico. La **glicosidazione** dell'aglicone serve a modificare le caratteristiche di solubilità, rendendo la sostanza più solubile in acqua.
- Nei disaccaridi e nei polisaccaridi le unità di monosaccaridi sono unite tra di loro con legami glicosidici

In laboratorio non è facile ottenere **selettivamente** un glicoside α o β (anche se i chimici hanno trovato molti "trucchi" per realizzare tale selettività). La natura è invece molto efficiente. Gli enzimi preposti alla creazione di legami glicosidici (**glicosil transferasi**) sono molto selettivi sia riguardo al substrato (accettano solo un monosaccaride ben preciso) che riguardo alla configurazione del carbonio anomero che si va formando.



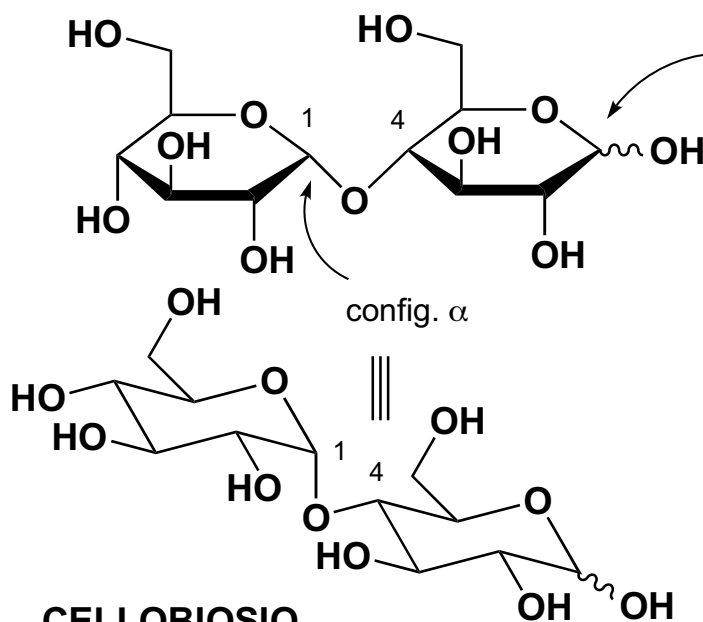
La salicina è una sostanza naturale, contenuta nella corteccia del salice, che è nota già da 3 secoli come antidolorifico. L'acido acetilsalicilico (aspirina) è stato trovato proprio esplorando gli analoghi della salicina anche se, curiosamente, agisce in un modo completamente diverso.

Un'importante famiglia di antibiotici (**antibiotici glicosidici**) comprende composti di tipo glicosidico (ad es. **eritromicina**, **streptomicina**, **rifamicina**)

DISACCARIDI

MALTOSIO

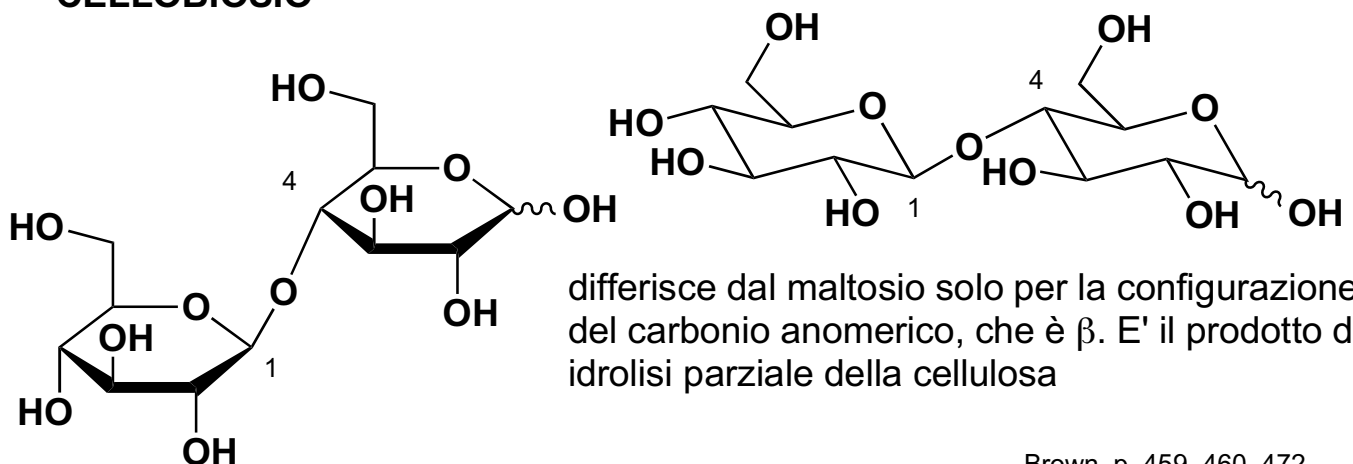
Il maltosio è formato da due unità di D-glucosio unite con un **legame glicosidico 1,4** e con **configurazione anomera α**



Questo è ancora un gruppo emiacetalico. Il maltosio dà quindi il fenomeno della mutarotazione e dà saggio positivo con il reattivo di Tollens

Il maltosio è detto così perché è contenuto nel **malto**, che a sua volta deriva da parziale idrolisi (microbiologica) dell'amido contenuto nell'orzo o in altri cereali.

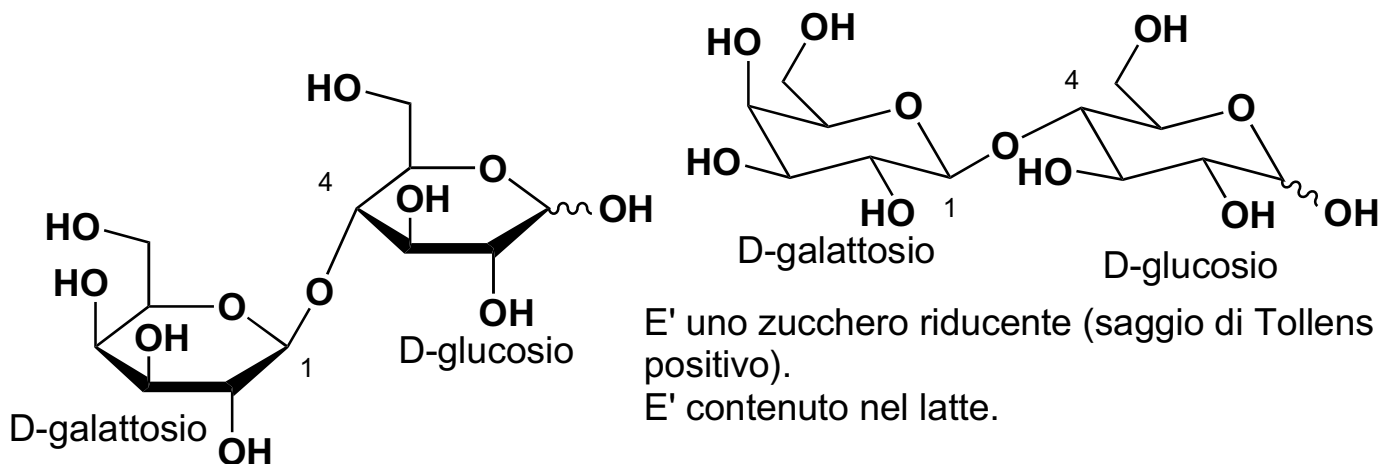
CELLOBIOSIO



differisce dal maltosio solo per la configurazione del carbonio anomero, che è β . E' il prodotto di idrolisi parziale della cellulosa

LATTOSIO

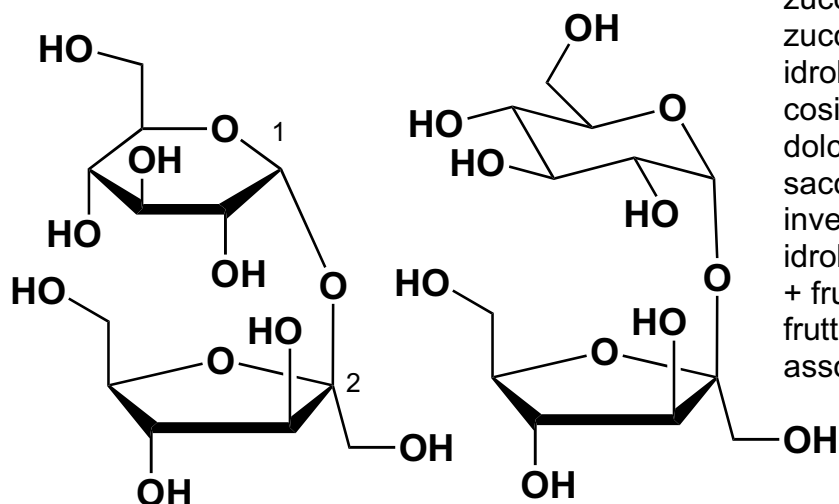
Il lattosio è formato da una unità di D-glucosio e da una di D-galattosio unite con un **legame glicosidico 1,4** e con **configurazione anomera β** . Dei due monosaccaridi è il galattosio a fungere da **donatore glicosidico**.



Per digerire i disaccaridi (e a maggior ragione i polisaccaridi) è necessario disporre di enzimi chiamati **glicosidasi** in grado di rompere i legami glicosidici per dare i monosaccaridi. Le glicosidasi sono molto specifiche per il tipo di zucchero e soprattutto per la configurazione anomera.

Noi abbiamo gli enzimi per digerire il maltosio (già nella saliva), ma non riusciamo a digerire il cellobiosio. Per digerire il lattosio ci vuole la **β -galattosidasi**.

SACCAROSIO



E' il disaccaride più diffuso in natura. E' contenuto in particolare nella canna da zucchero e nella barbabietola da zucchero. E' lo zucchero da tavola. Per idrolisi (enzimatica o chimica) dà il cosiddetto **zucchero invertito**, che è più dolce (il fruttosio è più dolce del saccarosio). Perché si chiama zucchero invertito? Il saccarosio è destrogiro. Per idrolisi dà glucosio (destrogio) destrogiro + fruttosio (levulosio) levogiro, ma il fruttosio ha potere ottico più alto in valore assoluto.

E' formato da una molecola di D-glucosio e da una di D-fruttosio. A differenza degli esempi precedenti, il legame avviene tra i due carboni anomericici. Quindi il saccarosio non dà mutarotazione e non è riducente. La configurazione anomera è α per il glucosio e β per il fruttosio

POLISACCARIDI

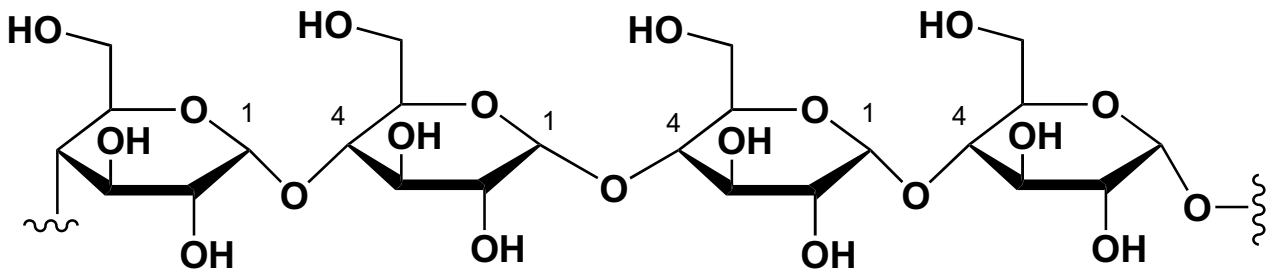
AMILOSIO-AMILOPECTINA-GLICOGENO

Questi tre polisaccaridi hanno molti punti in comune:

- Sono tutti polimeri del D-glucosio
- In tutti i casi la catena principale è formata da molecole di glucosio unite con **legami α 1,4-glicosidici** (come nel maltosio)
- Sono tutti e tre digeribili dall'uomo e quindi trasformabili in glucosio monomerico

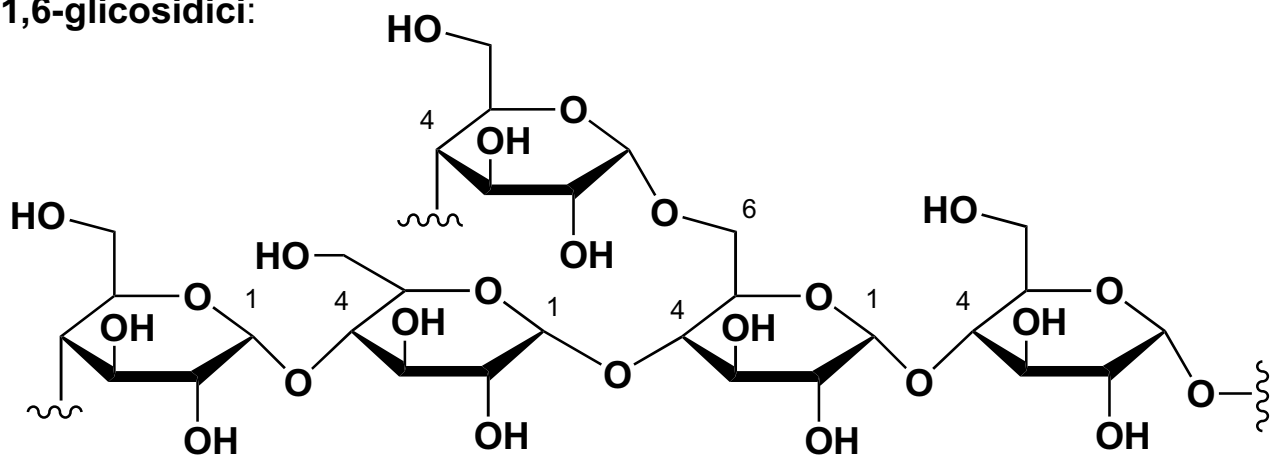
*La differenza è la presenza di **ramificazioni***

L'**amilosio** è un polimero lineare, privo di ramificazioni:



Vi sono fino a 4000 unità di glucosio per ogni molecola di polimero

Nell'**amilopectina** sono invece presenti ramificazioni, ottenute tramite **legami α 1,6-glicosidici**:



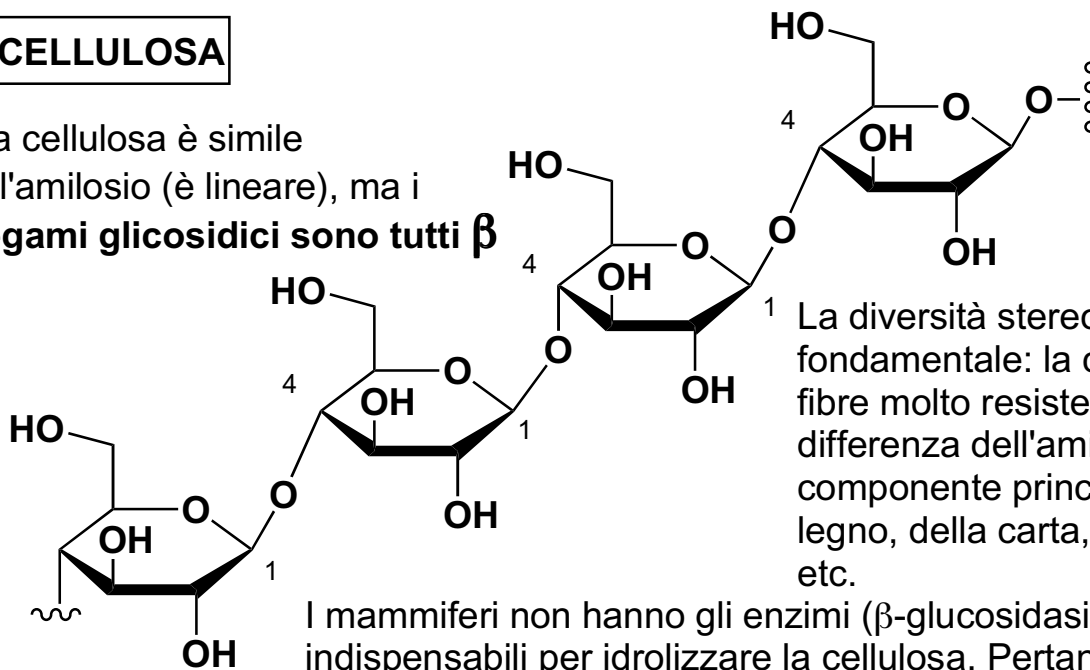
Inoltre, l'amilopectina è un polimero più piccolo (meno unità monomeriche)

Il **glicogeno** è ancora più ramificato dell'amilopectina ed ha molecole molto grandi (fino a 100.000 unità di glucosio)

- **Amilosio** (20-25%) e **amilopectina** (75-80%) sono i componenti dell'amido, il principale nutrimento per l'uomo (pane, pasta, riso, patate, polenta etc.). L'amilosio è insolubile in acqua fredda, ma l'amilopectina è solubile. L'amido solubile è formato esclusivamente da amilopectina.
- Il **glicogeno** è la nostra riserva di glucosio (ne abbiamo circa 350 g). E' contenuto per metà nel fegato (che lo idrolizza quando serve mandare glucosio nel sangue e lo sintetizza quando c'è abbondanza di glucosio) e per metà nei muscoli.

CELLULOSA

La cellulosa è simile all'amilosio (è lineare), ma i **legami glicosidici sono tutti β**



La diversità stereochimica è fondamentale: la cellulosa forma fibre molto resistenti (cotone) a differenza dell'amilosio. E' il componente principale del legno, della carta, delle foglie etc.

I mammiferi non hanno gli enzimi (β -glucosidasi) indispensabili per idrolizzare la cellulosa. Pertanto noi non digeriamo l'erba!

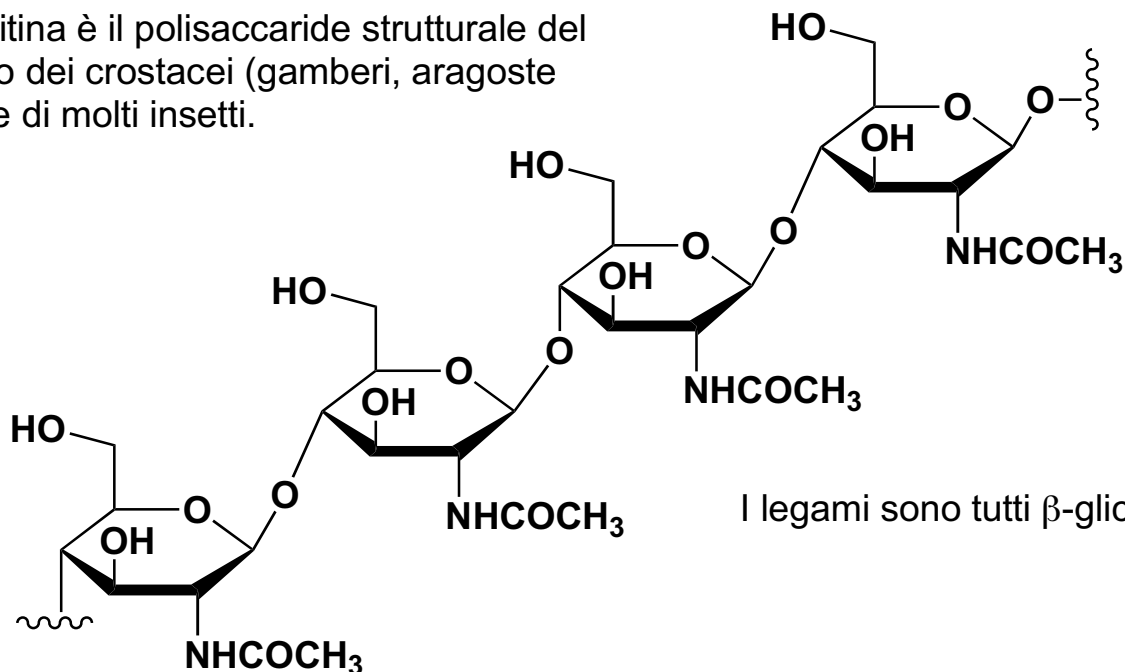
E le mucche?

Molti batteri o insetti (ad es. le termiti che mangiano il legno) dispongono di β -glucosidasi. Le mucche sfruttano l'idrolisi della cellulosa ad opera dei microorganismi. Per questo, prima di ingerire l'erba o il fieno, lo fanno fermentare nel rumine.

CHITINA

Assomiglia alla cellulosa, ma al posto del glucosio, c'è la **N-acetilglucosammina**. La chitina è ancora più rigida della cellulosa

La chitina è il polisaccaride strutturale del guscio dei crostacei (gamberi, aragoste etc.) e di molti insetti.



I legami sono tutti β -glicosidici

I DETERMINANTI ANTIGENICI DELLE CELLULE

Gli oligosaccaridi sono oligomeri formati da un numero limitato di monosaccaridi (4-14). Sono contraddistinti da un grande potenziale di **chemiodiversità**.

Infatti:

- Vi sono tantissimi monosaccaridi diversi
- Essi possono unirsi con vari tipi di legami glicosidici (1,1 - 1,2 - 1,3 - 1,4, etc.)
- Il legame glicosidico può essere α e β

Quindi anche gli oligosaccaridi, come le proteine e gli acidi nucleici, possono essere depositari di un vero e proprio **codice**.

La natura usa questo **codice** per riconoscere le cellule. Gli oligosaccaridi sono esposti all'esterno della membrana cellulare e rappresentano i **determinanti antigenici** (influenzano cioè l'attacco immunitario alle cellule).

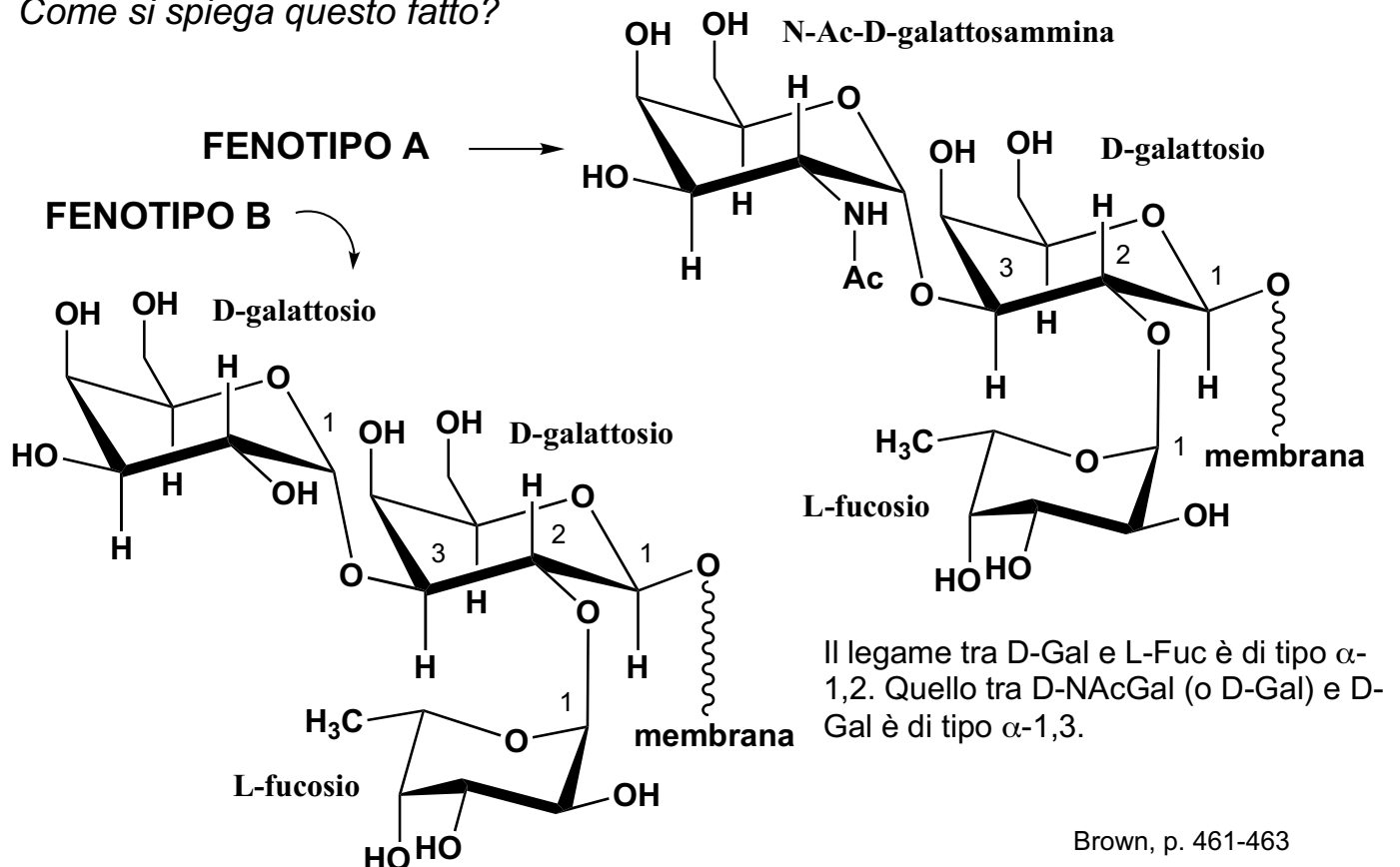
I monosaccaridi che costituiscono questi oligosaccaridi sono soprattutto: D-galattosio, D-mannosio, L-fucosio, N-acetil-D-glucosammina, N-acetil-D-galattosammina, acido sialico (un amminozucchero a 9 atomi di C).

GRUPPI SANGUIGNI

La classificazione più semplice (e più vecchia) è il sistema AB0, che prevede 4 gruppi: A, B, AB, 0. E' legata ai determinanti antigenici presenti sugli eritrociti (globuli rossi).

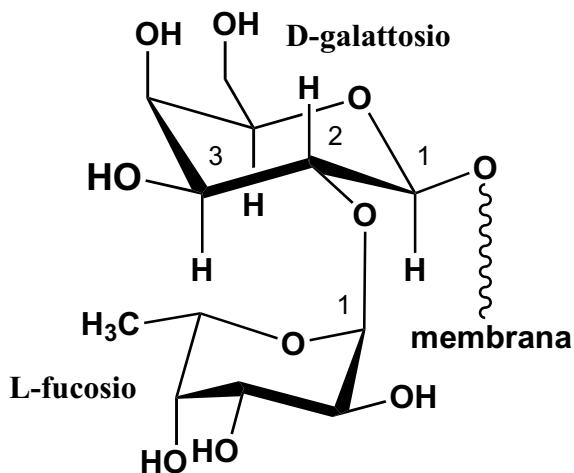
- Gli individui del gruppo A possono accettare siero del gruppo A o del gruppo 0
- Gli individui del gruppo B possono accettare siero del gruppo B o del gruppo 0
- Gli individui del gruppo AB possono accettare siero di tutti i tipi
- Gli individui del gruppo 0 possono accettare solo siero del gruppo 0

Come si spiega questo fatto?



FENOTIPO 0

manca il terzo monosaccaride



Nel **FENOTIPO AB** sono presenti sulla superficie cellulare sia l'oligosaccaride di tipo A che quello di tipo B

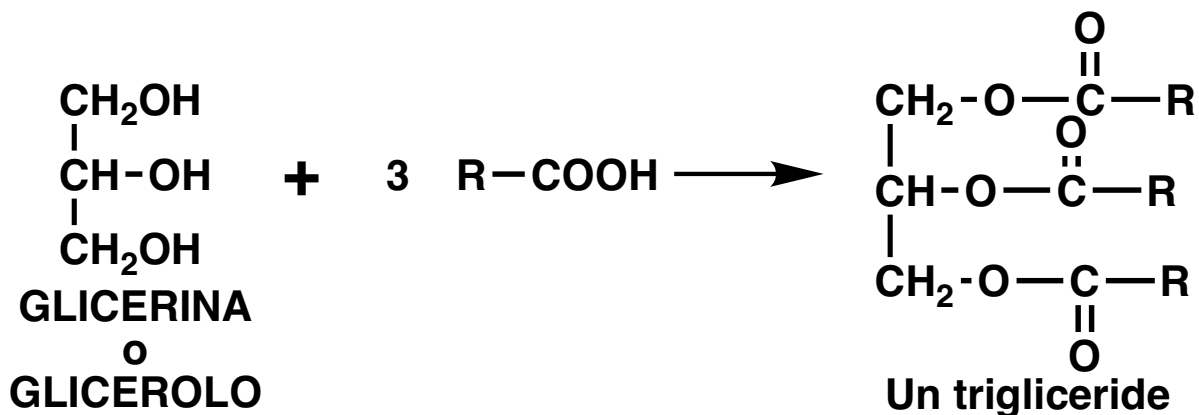
Quindi:

- Se si inietta siero di tipo B ad un individuo del gruppo A o viceversa, il sistema immunitario riconosce come estranei i globuli rossi e li fa **agglutinare**.
- Lo stesso accade se si inietta sangue di tipo A, B o AB ad un individuo del gruppo 0.
- Invece il siero di tipo 0 è accettato da tutti perché non contiene monosaccaridi **estranei** (donatori universali).
- D'altronde gli individui del gruppo AB non riconoscono come estraneo nessun oligosaccaride (accettori universali).

LIPIDI

I lipidi sono sostanze idrofobe che costituiscono in genere negli esseri viventi delle riserve naturali di energia

I principali lipidi appartengono alla famiglia dei **TRIGLICERIDI** ovvero sono triesteri formati dalla glicerina e da tre **ACIDI GRASSI**

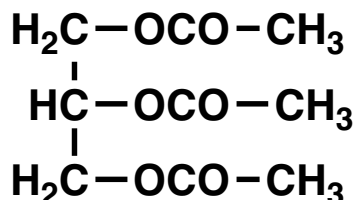


Perchè un acido sia un **ACIDO GRASSO** deve avere queste caratteristiche:

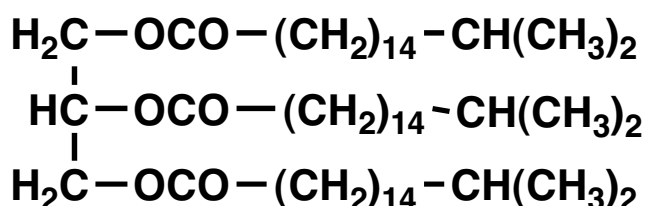
- a) La catena alchilica R deve essere *lineare*
- b) La catena alchilica R deve avere *più di 11* atomi di C
- c) L'acido deve avere un numero di atomi di C *pari* (quindi R deve avere un numero di atomi di C dispari)

La catena alchilica R può essere sia **satura** che **insatura**

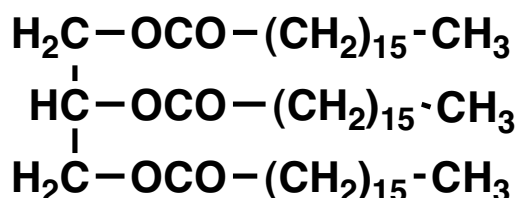
QUINDI:



Non è un trigliceride
(non soddisfa la proprietà b)

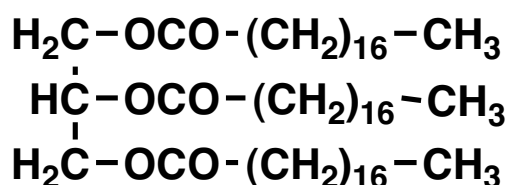


Non è un trigliceride
(non soddisfa la proprietà a)

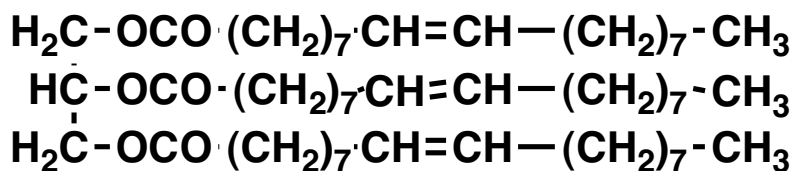


Non è un trigliceride
(non soddisfa la proprietà c)

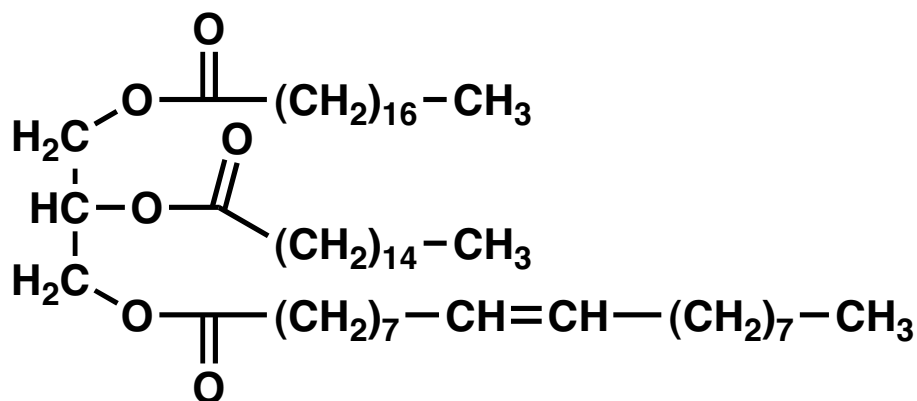
SONO INVECE TRIGLICERIDI:



TRISTEARINA



TRIOLEINA



Si noti che i tre acidi grassi possono anche essere diversi

I trigliceridi si dividono in **GRASSI** (se solidi a temperatura ambiente) ed **OLI** (se liquidi a temperatura ambiente) e possono essere di origine animale o vegetale

Esempi di miscele composte quasi esclusivamente da trigliceridi:

GRASSI ANIMALI { **BURRO**
SEGO
LARDO
STRUTTO

GRASSI VEGETALI { **MARGARINA**
BURRO DI ARACHIDI
BURRO DI CACAO
OLIO DI COCCO

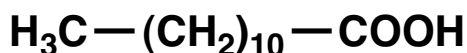
OLI ANIMALI { **OLIO DI BALENA**
OLIO DI SARDINA
OLIO DI PIEDE DI BUE
OLIO DI FEGATO DI MERLUZZO

OLI VEGETALI { **OLIVA, MAIS**
ARACHIDI, SOIA
GIRASOLE, PALMA
LINO, RICINO etc.

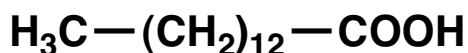
La differenza fra tutte queste miscele è costituita dal tipo e dalla percentuale degli acidi grassi contenuti nei trigliceridi

Gli acidi grassi più comuni hanno 12, 14, 16 o 18 atomi di carbonio e si dividono in: **SATURI**, **MONOINSATURI**, e **POLIINSATURI**

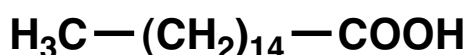
ACIDI GRASSI SATURI



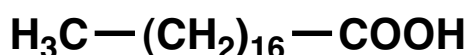
Acido Laurico



Acido Miristico

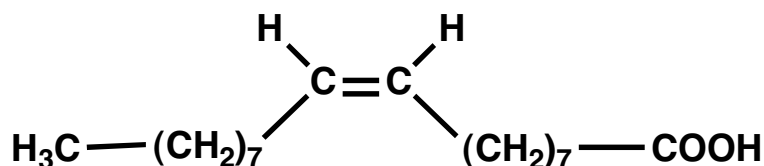


Acido Palmitico

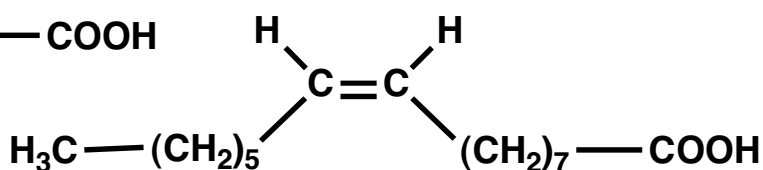


Acido Stearico

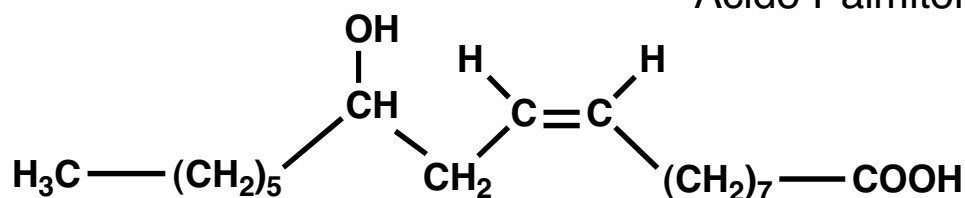
ACIDI GRASSI MONOINSATURI



Acido Oleico

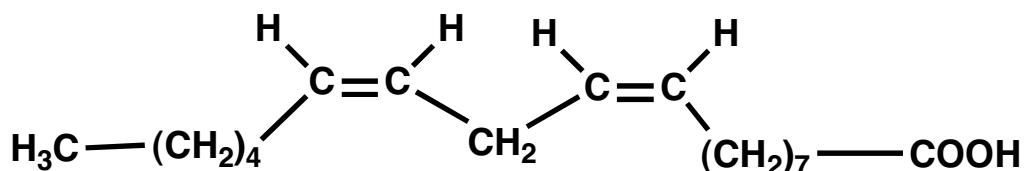


Acido Palmitoleico

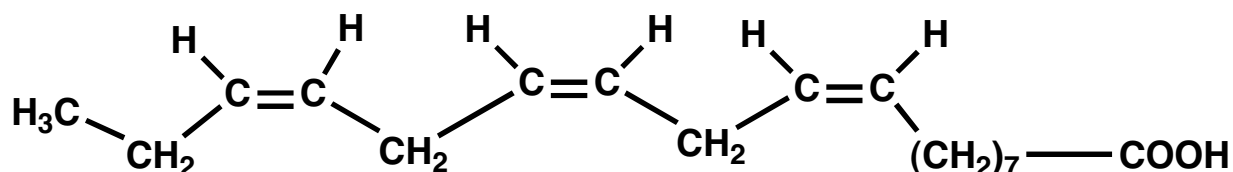


Acido Ricinoleico

ACIDI GRASSI POLIINSATURI



Acido Linoleico



Acido Linolenico

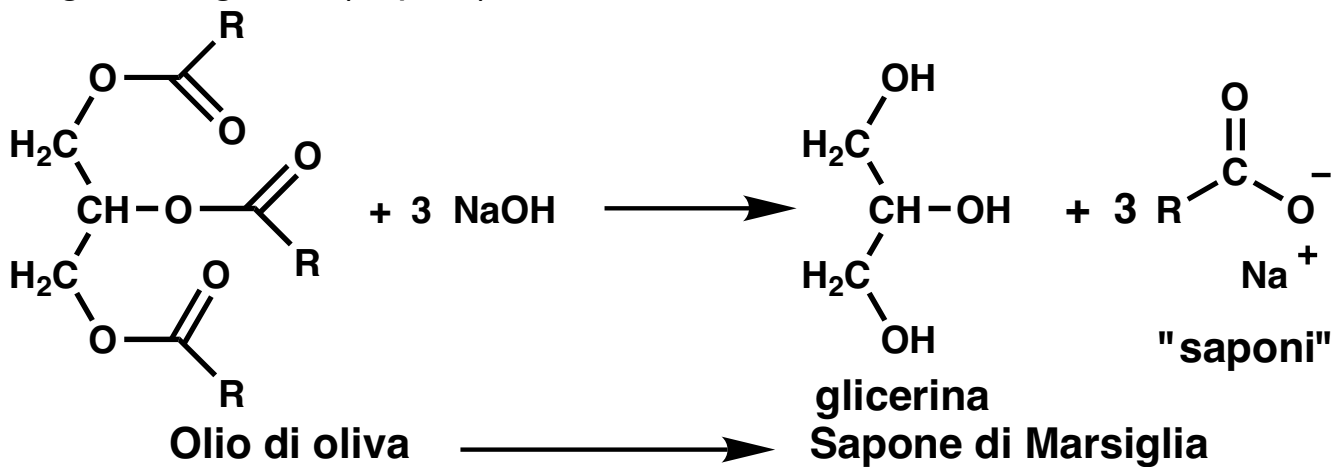
PERCENTUALI DI ACIDI GRASSI CONTENUTI IN VARI LIPIDI

Un'abbondanza di acidi saturi fa sì che il trigliceride sia solido (grasso). Un'abbondanza di acidi insaturi fa sì che il trigliceride sia liquido (olio)

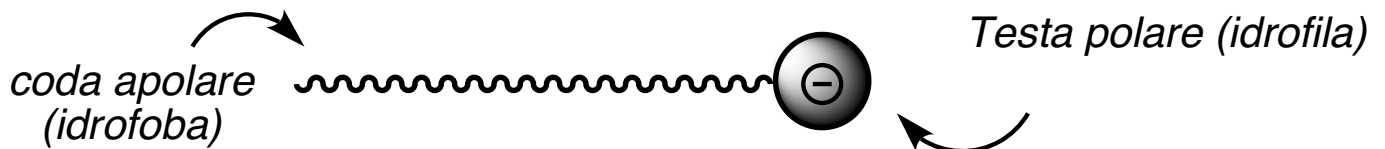
Lipide	Sego	Lardo	Burro	O.d. Balena	O.d. Oliva	O.d. Mais	O.d. Arachidi	O.d. Soia	O.d. Girasole	O.d. Palma	O.d. Lino
> C 18 (20,22,24)	-	2	2	17-31	0-2	0-1.5	3-10	-	1-2	-	-
Ac. Ricin.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ac. Linolen.	-	-	-	-	0-1.5	0-1.5	0-0.4	4-8	0-0.3	-	25-58
Ac. Linoleico	2-4	6-7	4-5	-	4-12	42-60	13-30	50-59	51-68	5-11	3-43
Ac. Oleico	35-48	41-48	30-40	33-38	69-81	25-43	50-70	21-29	10-35	38-40	9-38
Ac. Palmitol.	1-3	1-3	5	13-18	-	-	-	-	-	-	-
Ac. Stear.	14-32	12-18	10-13	2-4	1-4	1-3	2-6	2-6	3-7	3-6	2-5
Ac. Palmitt.	24-32	28-30	23-26	11-18	5-15	10-15	6-9	6-10	5-8	34-43	4-7
Ac. Mirist.	2-3	1-2	7-9	4-5	-	-	-	-	-	1-3	-
Ac. Laurico	-	-	2-3	-	-	-	-	-	-	-	-
< 12 C	-	-	7-10	-	-	-	-	-	-	-	-

SAPONIFICAZIONE DEI TRIGLICERIDI

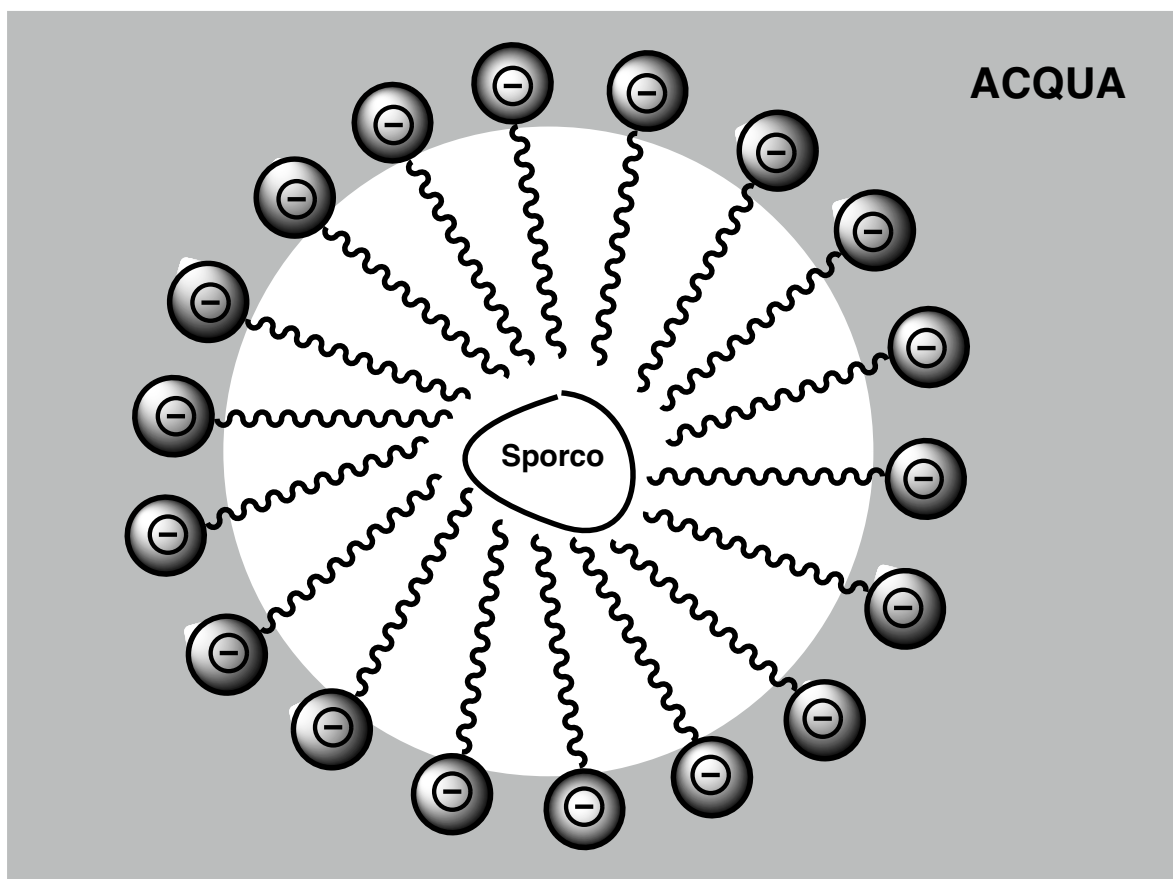
E' il processo che fornisce, per idrolisi basica, glicerina più i sali sodici degli acidi grassi (saponi)



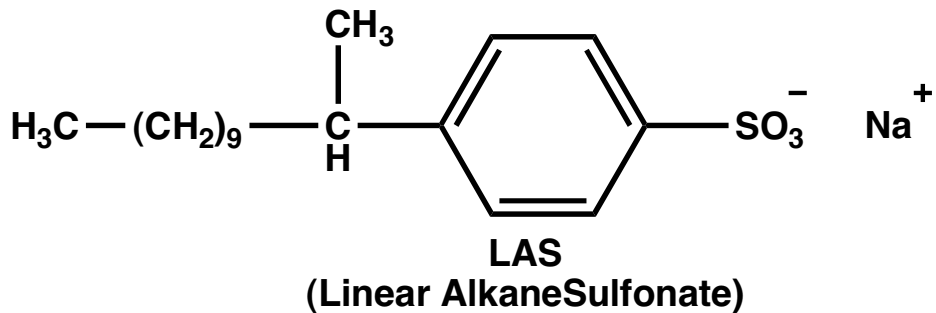
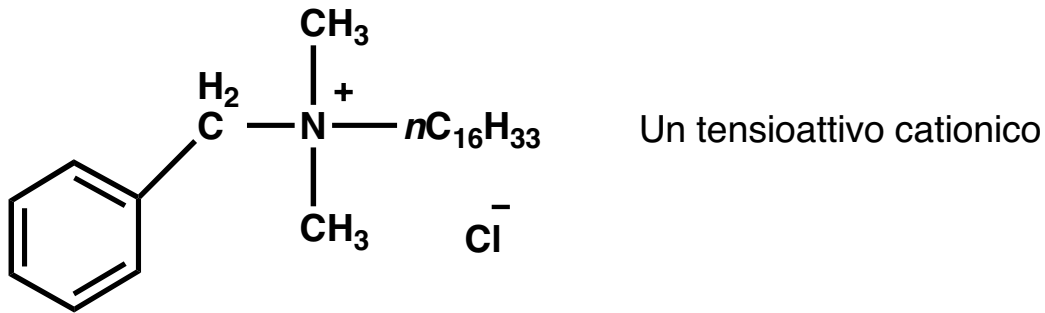
Questi sali hanno potere detergente (sono infatti *tensioattivi*) e sono i costituenti dei saponi tradizionali.



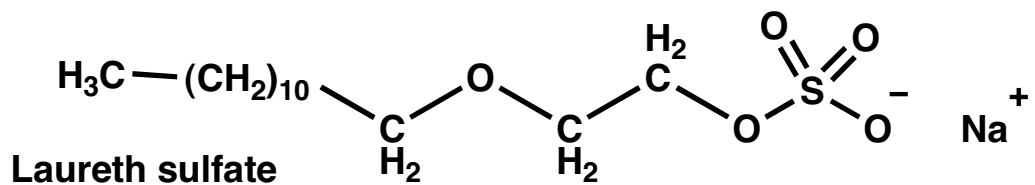
I tensioattivi sono molecole composte da una testa polare e da una lunga catena apolare (in genere idrocarburica). In soluzione acquosa formano delle micelle che racchiudono al loro interno lo sporco



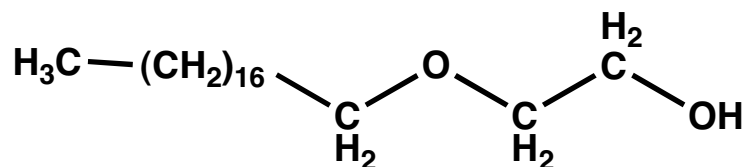
I saponi appartengono alla classe dei tensioattivi anionici



E' un tensioattivo anionico ed è il principale componente dei detersivi

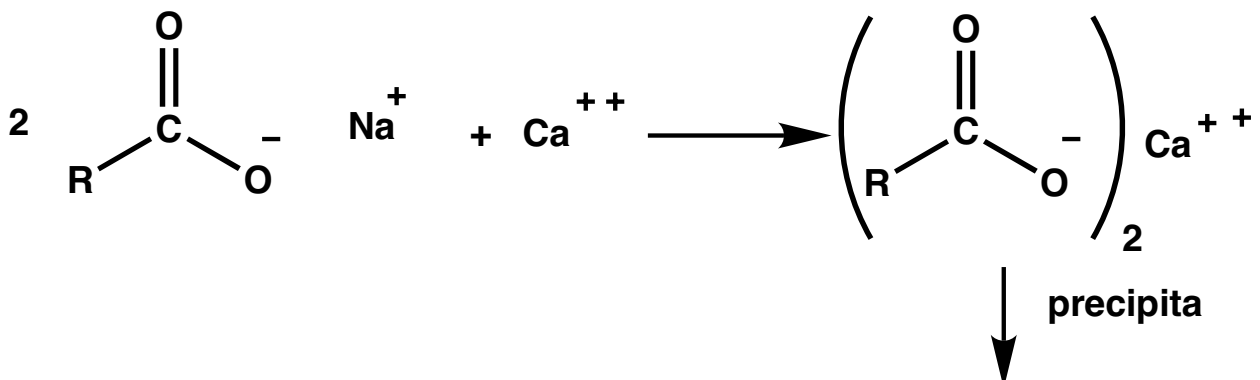


E' un tensioattivo anionico neutro ed è il principale componente dei doccia-schiuma e degli shampoo



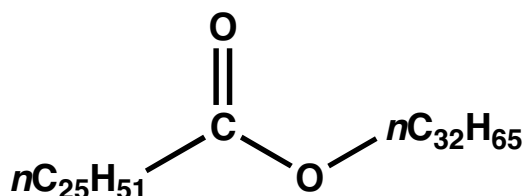
Un tensioattivo non ionico

Un problema dei saponi è quello di formare sali insolubili di Ca^{++} o Mg^{++} se usati con acque dure



CERE

Sono esteri di acidi "grassi" con alcoli "grassi"



Tipico esempio di componente di una cera

CERA D'API

Fonde a 60-82°C

SPERMACETI

Fonde a 42-47°C. E' estratta dall'olio di balena. Era particolarmente pregiata per le candele perchè inodore e meno sensibile a deformarsi per riscaldamento della cera d'api. E' infatti composta quasi esclusivamente da miristato di cetile (alcool cetilico = $\text{nC}_{15}\text{H}_{31}-\text{CH}_2\text{OH}$)

CERA CARNAUBA

Fonde a 80-87°C. Ricopre le foglie della palma brasiliana ed è usata per lucidare (ad es. macchine o pavimenti)

Oltre alle cere vere e proprie sopra citate, esistono altri materiali che possono essere utilizzati come tali.

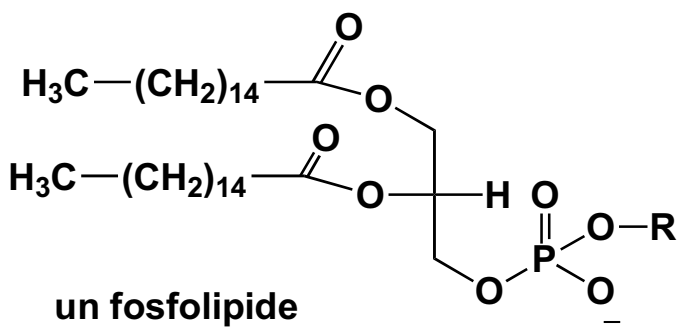
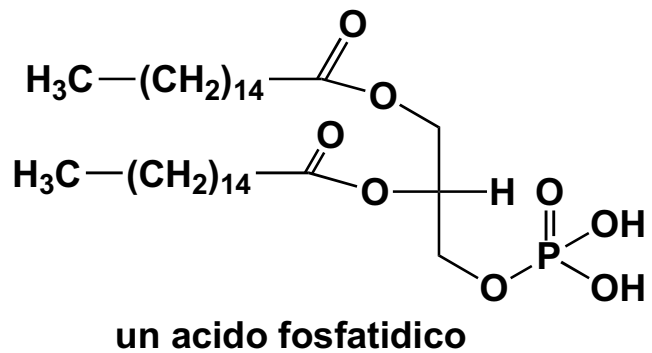
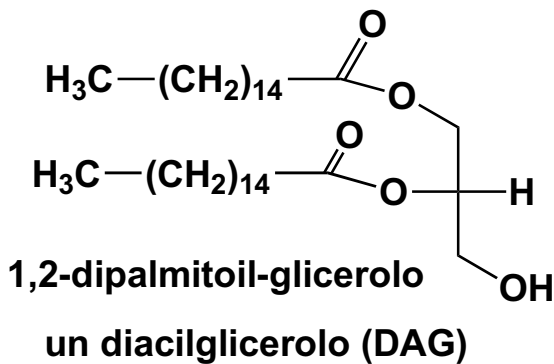
Ad esempio l'acido stearico ha anch'esso caratteristiche di cera e può essere usato per preparare candele.

La paraffina è un ulteriore esempio di materiale ceroso con struttura chimica differente (deriva dal petrolio)

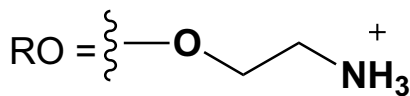
Attualmente le candele economiche sono fatte con una miscela di paraffina ed acido stearico. Le candele pregiate sono ancora fatte con la cera d'api.

FOSFOLIPIDI

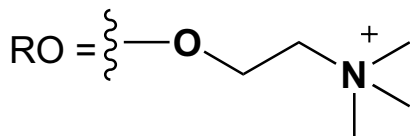
I fosfolipidi sono i lipidi più abbondanti in natura, dopo i trigliceridi. Sono derivati degli acidi fosfatidici



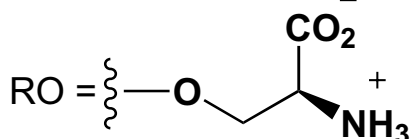
Gli acidi grassi più comuni negli acidi fosfatidici (e quindi nei fosfolipidi) sono gli acidi palmitico e stearico e l'acido oleico.



fosfatidiletanolamina (cefalina)



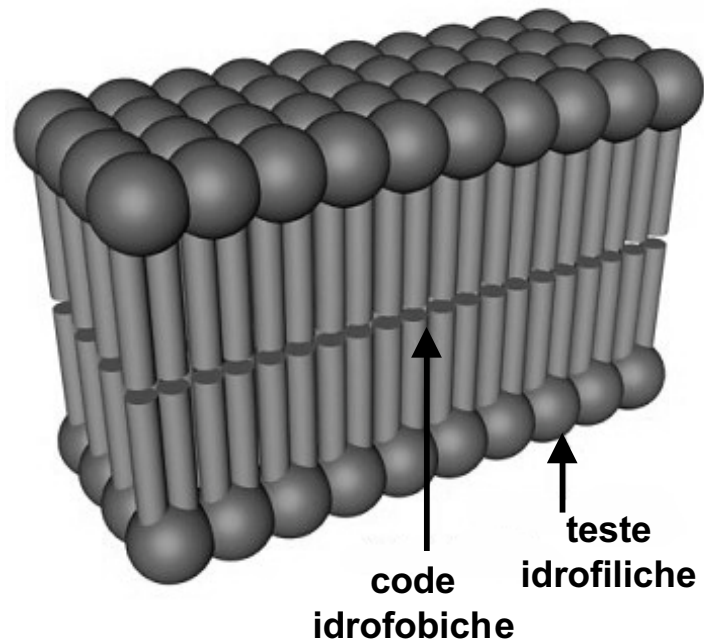
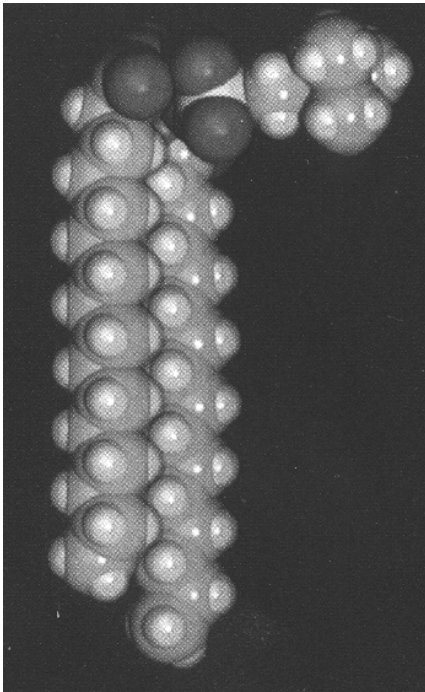
fosfatidilcolina (lecitina)



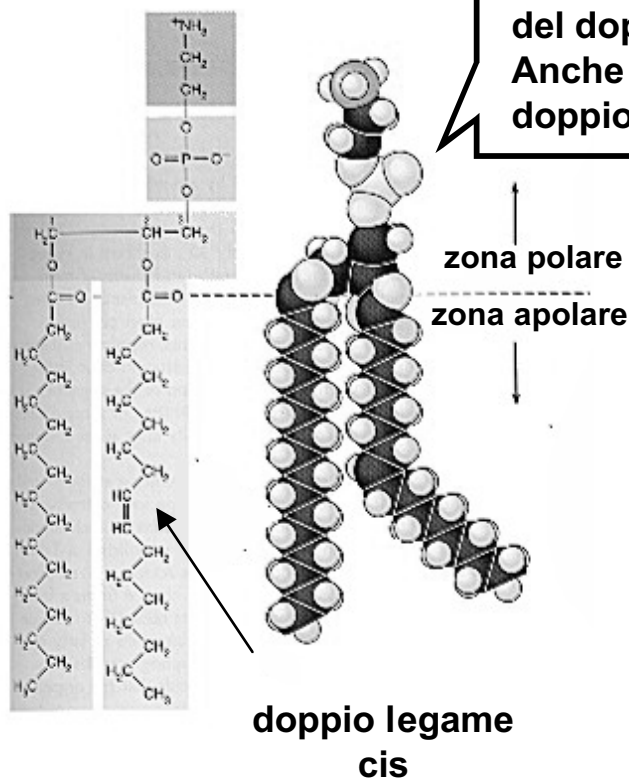
fosfatidilserina

I fosfolipidi sono quindi costituiti da una testa polare ionica (sia cationica che anionica) e da una lunga coda idrofobica. Sono quindi tensioattivi, come i saponi.

Mentre però i saponi, in ambiente acquoso si organizzano spontaneamente in micelle, i fosfolipidi tendono ad organizzarsi spontaneamente in un doppio strato lipidico che pone le catene idrofobiche all'interno e le teste polari all'esterno. Formano quindi spontaneamente grossi involucri sferici (i liposomi)

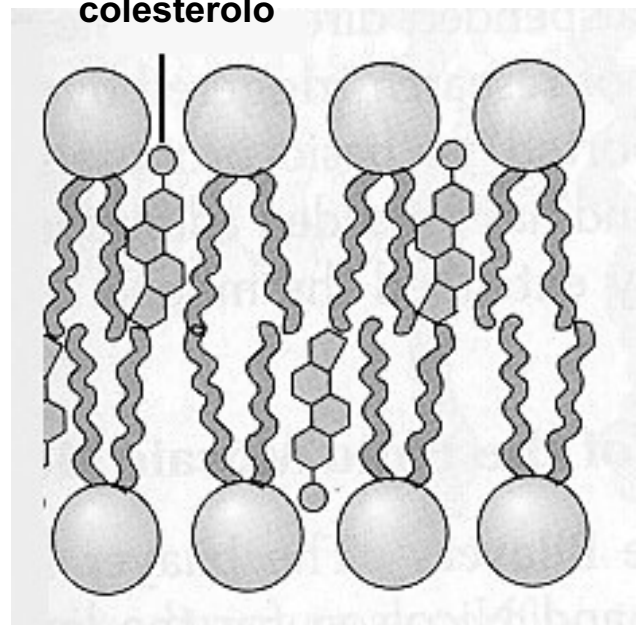


Lecitina



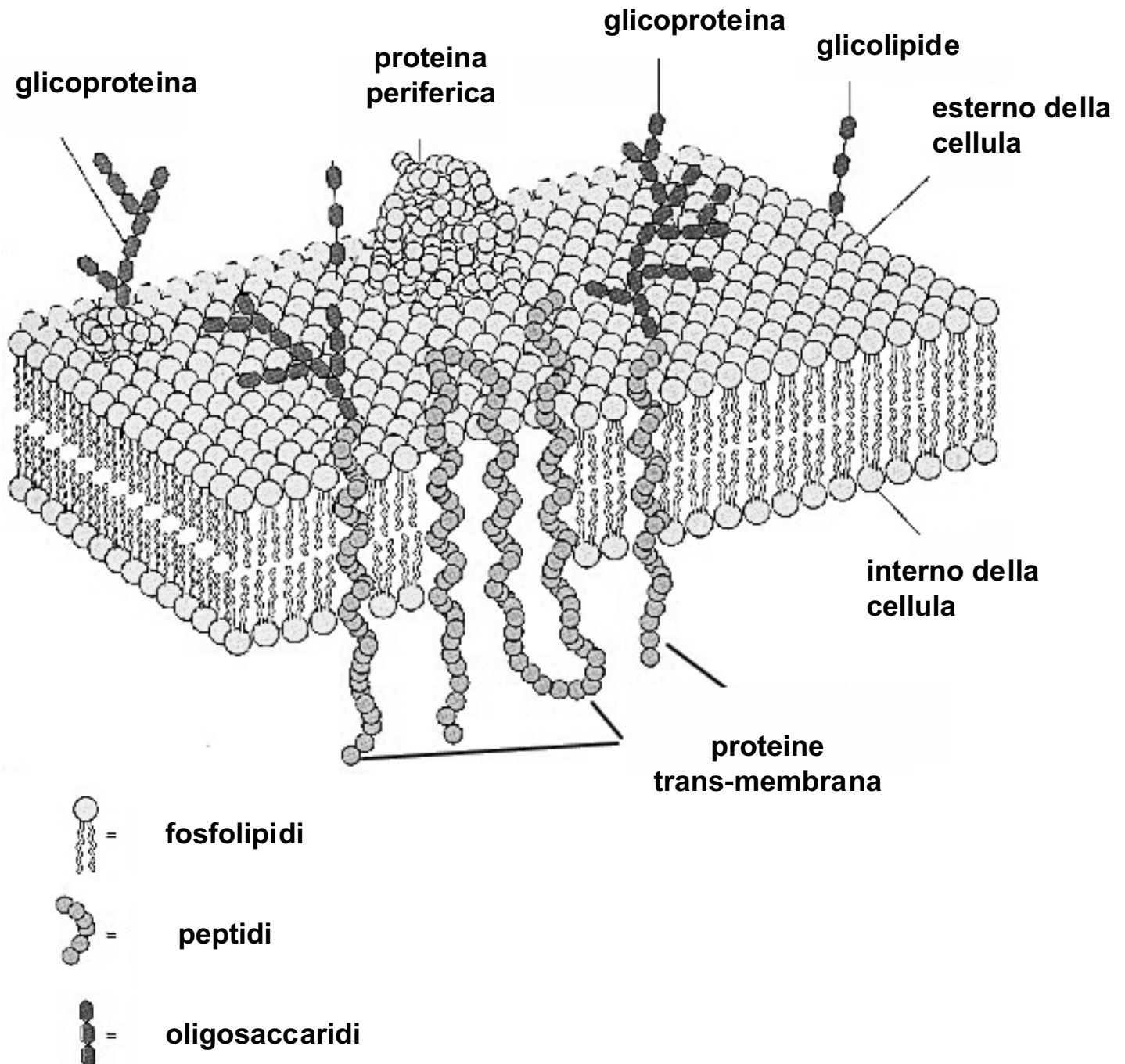
Quando è presente acido oleico la struttura del doppio strato risulta meno rigida. Anche un aumento della temperatura rende il doppio strato più fluido.

colesterolo



In molte membrane è presente anche del colesterolo. Esso rende la membrana più impermeabile a piccole molecole polari. Le membrane cellulari dei batteri non hanno colesterolo, ma sono protette dalla parete cellulare

MODELLO A “MOSAICO FLUIDO”



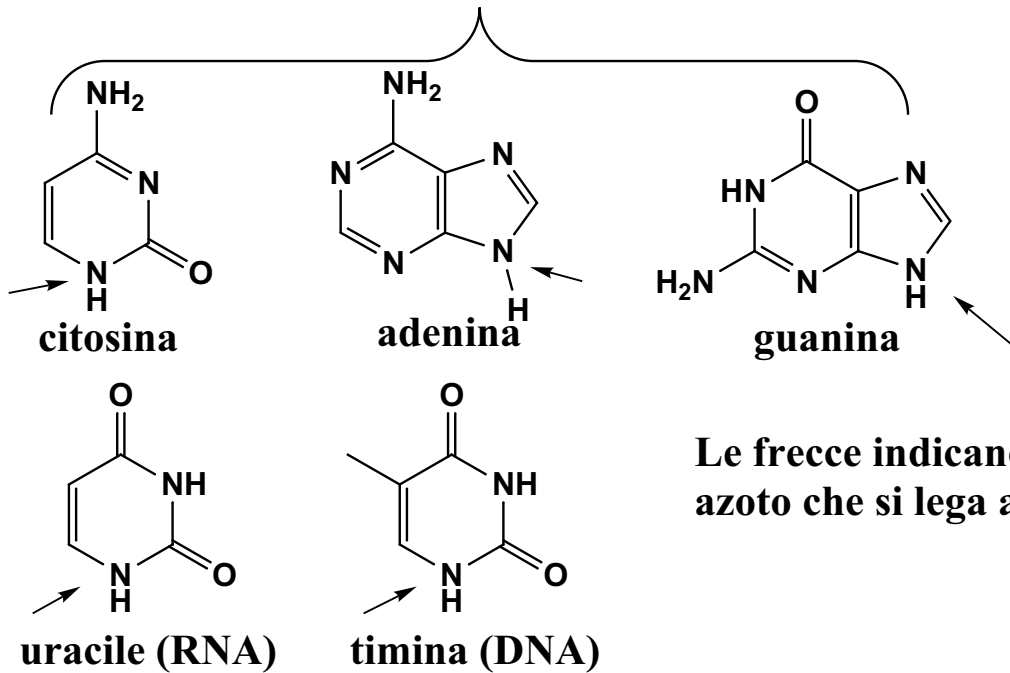
Il modello a mosaico fluido implica che le varie macromolecole posizionate nella membrana non sono legate fra di loro e sono libere di muoversi (essendo la membrana “fluida”) in senso laterale. Non possono però staccarsi dalla membrana (e quindi non sono libere di muoversi longitudinalmente) a causa delle forti interazioni idrofobiche.

ACIDI NUCLEICI

Sia nel DNA che nell' RNA, i due tipi di acidi nucleici presenti in natura e che sono i depositari del codice genetico, la natura impiega, come "caratteri" 4 sistemi eterociclici azotati.

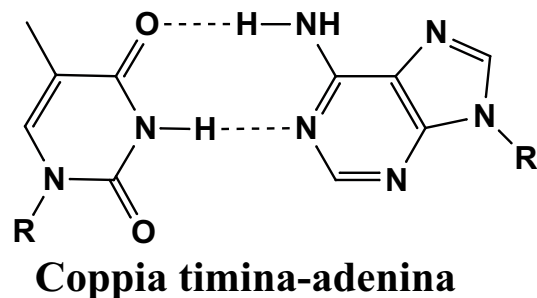
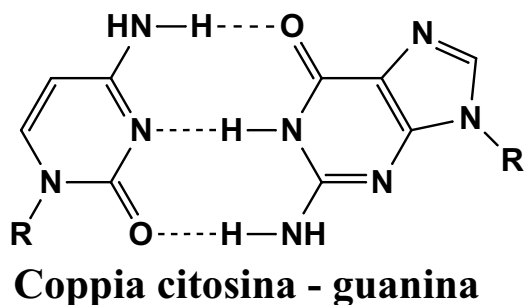
3 di questi sono gli stessi nel DNA e nell' RNA. Il quarto è leggermente differente nei due acidi nucleici

comuni a DNA e RNA



- Per garantire la possibilità di replicazione e di trascrizione è essenziale che le basi azotate siano a due a due complementari, cioè tendano a legarsi fra di loro con forti legami ad idrogeno e con grande selettività.

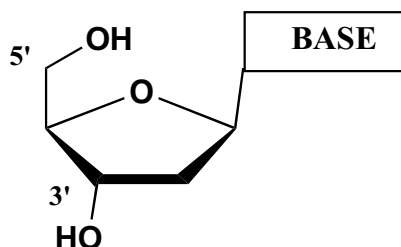
- Affinché ciò avvenga è importante l'equilibrio tautomerico. E' stato dimostrato che tutte le basi azotate sono largamente (> 99.99%!) nella forma tautomerica indicata (e cioè nella forma chetonica anziché enolica e nella forma enaminnica anziché imminica)



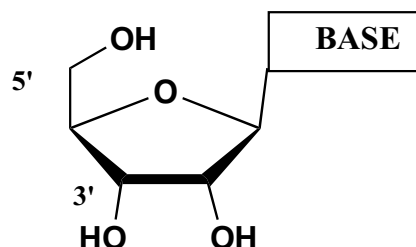
IMPORTANTE: le due coppie hanno quasi le stesse dimensioni

Le varie basi azotate del DNA sono unite, tramite un legame N-glicosidico, con una molecola di D-2-desossiribosio. Nell'RNA invece sono unite al D-ribosio

NUCLEOSIDI

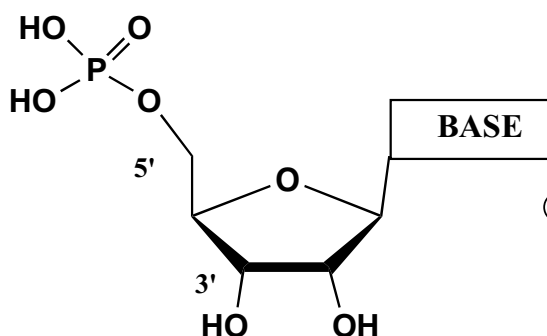


un desossiribonucleoside
(ad es.: 2-desossiadenosina,
2-desossitimidina, etc.)

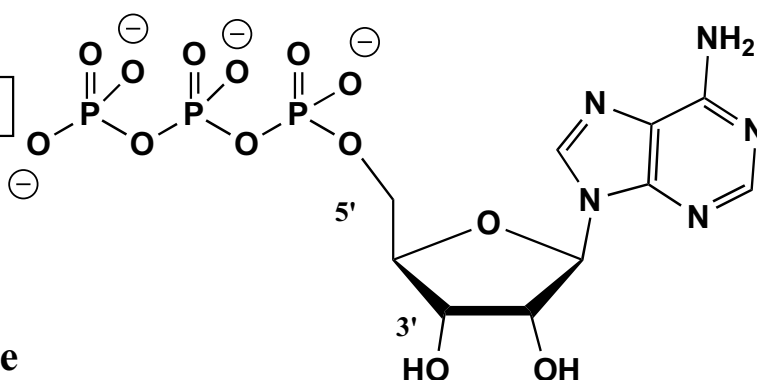


un ribonucleoside
(ad es.: adenosina, timidina,
citidina, guanosina, uridina)

Quando i nucleosidi sono legati (tramite l'ossidrile in 5') con un legame estereo all'acido fosforico, diventano *nucleotidi*

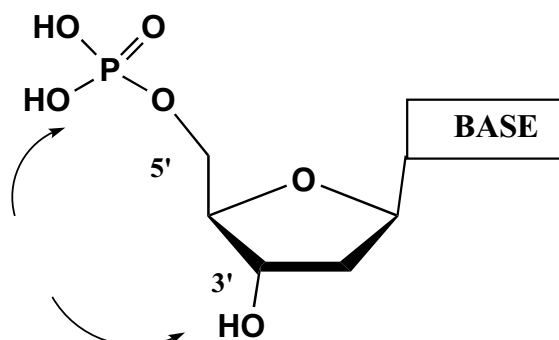


un ribomononucleotide
(ad es. ac. uridilico, ac. adenilico,
ac. timidilico, ac. citidilico, ac.
guanidilico)



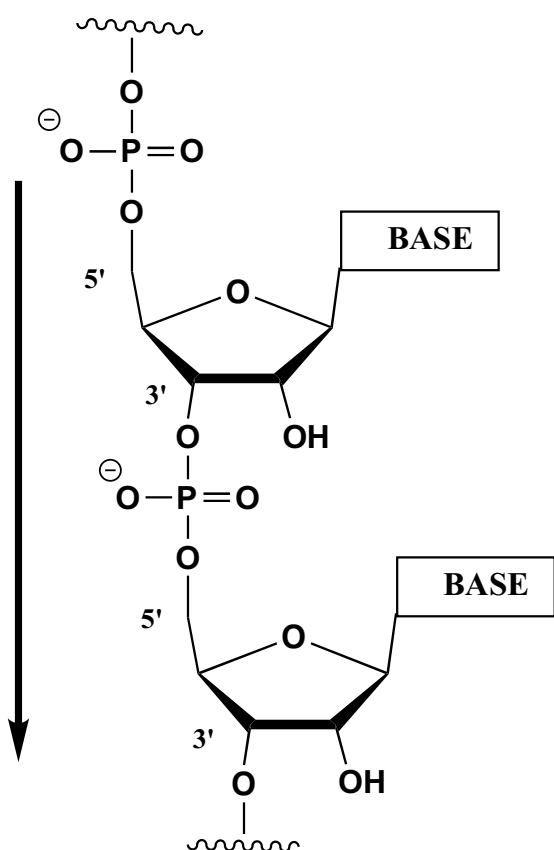
adenosina trifosfato (ATP)

i vari nucleotidi del
DNA sono uniti tra
di loro mediante un
legame estereo
(ponte fosfato) tra
le posizioni 5' e 3')

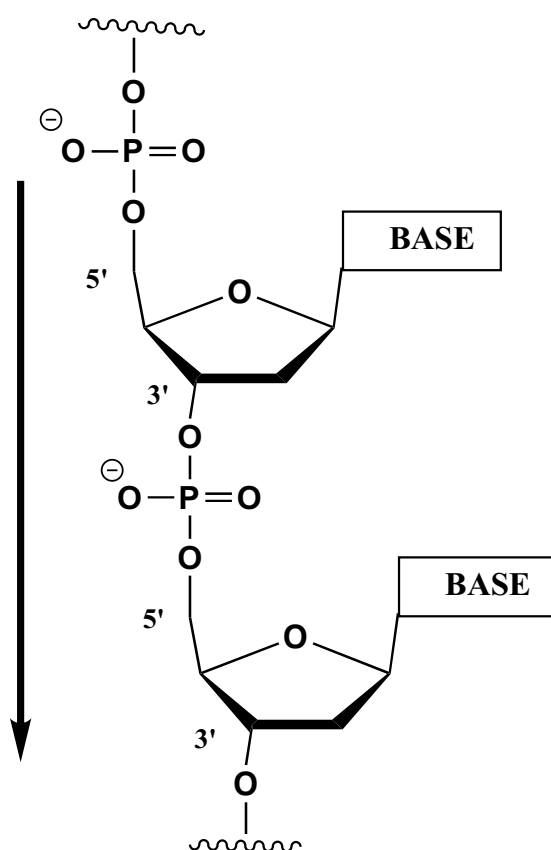


un desossiribomononucleotide
(ad es. aac. desossiadenilico, etc.)

RNA



DNA



I **nucleotidi** sono uniti fra loro mediante monoesteri fosforici che legano gli ossidrili 5' e 3' del ribosio (o del desossi-ribosio).

In questo modo si ottiene un acido nucleico **a singola catena**.

La **struttura primaria** degli acidi nucleici è data dall'ordine in cui si susseguono le basi azotate e rappresenta il **codice genetico**.

Il codice viene sempre letto nella direzione da 5' a 3'.

Ogni tripletta di basi costituisce un **codone**. Ogni codone identifica un particolare amminoacido. Inoltre sono necessari anche codoni che indichino l'inizio e la fine di un particolare gene (e quindi della proteina codificata da esso).

In realtà il codone di inizio (AUG) coincide con quello che codifica un particolare amminoacido (la metionina).

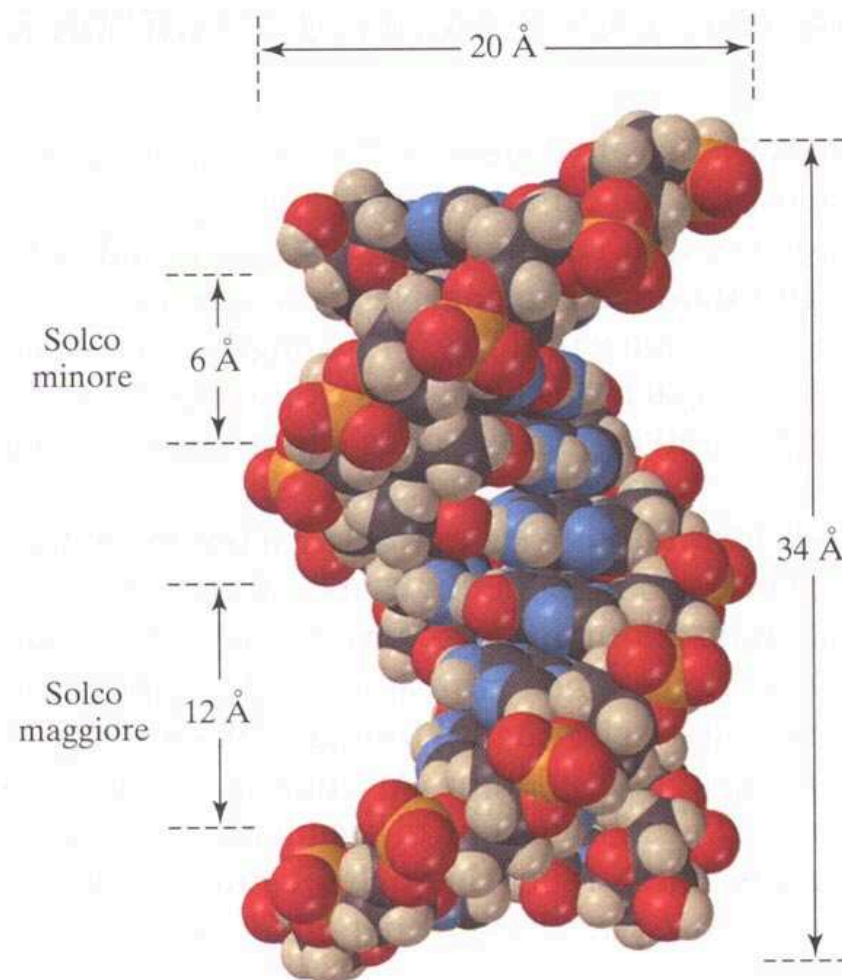
I codoni possibili sono **64**, ma ne basterebbero **21** (per i 20 amminoacidi più il codone di stop). Pertanto il codice genetico è degenere, ovvero un certo amminoacido può essere codificato da più codoni.

esempi di codoni (riferiti a RNA):

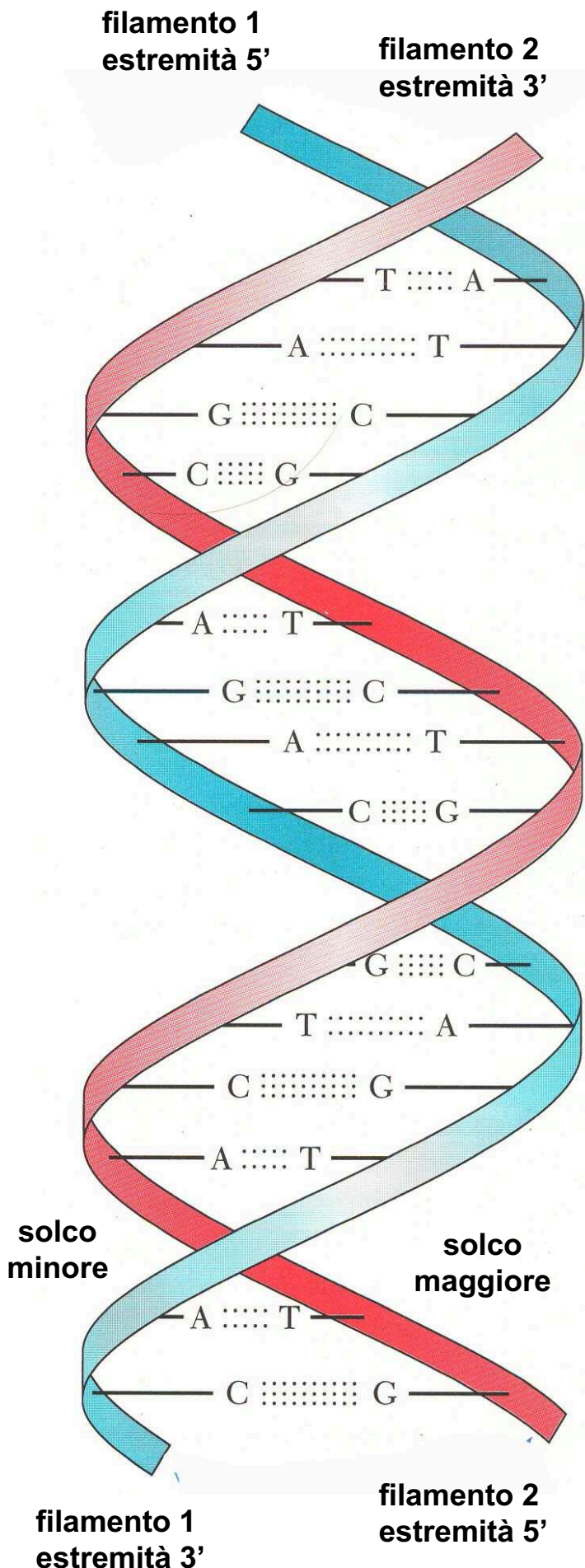
Alanina (ala) (A)	GCA, GCC, GCG, GCU
Arginina (arg) (R)	AGA, AGG, CGA, CGC, CGG, CGU
Ac. aspartico (asp) (D)	GAC, GAU
Asparagina (asn) (N)	AAC, AAU
Cisteina (cys) (C)	UGC, UGU
Metionina (met) (M)	AUG

Le proteine vengono sintetizzate mediante **lettura** di una molecola di RNA a singolo filamento detta **RNA messaggero**. Ogni molecola di RNA messaggero porta il codice per una sola proteina (gene).

STRUTTURA SECONDARIA DEL DNA



A differenza dell'RNA messaggero, il DNA è formato da due catene **complementari** tenute insieme dai legami ad idrogeno tra due basi azotate complementari. I due filamenti sono **antiparalleli** e ciascuno dei due contiene le stesse informazioni dell'altro. La struttura globale forma un **alfa-elica destrogira**.



L' RNA messaggero è sintetizzato usando come stampo una delle due catene complementari del DNA. Questo processo viene detto **trascrizione**.

Durante la trascrizione uno dei due filamenti funge da stampo, mentre l'altro è una copia esatta del codice dell' RNA messaggero che viene sintetizzato.

Il filamento che funge da stampo non è sempre lo stesso per tutta la molecola di DNA! Per ogni gene il filamento-stampo può essere differente.

La catena formata dall'alfa elica può essere chiusa a dare un **DNA** circolare. Inoltre, l'alfa elica può essere ulteriormente **superavvolta (struttura terziaria)**. Ciò avviene particolarmente per i DNA circolari, dove le eventuali tensioni derivanti dal superavvolgimento non possono essere eliminate automaticamente.

Due molecole di DNA differenziate dal differente superavvolgimento sono dette **topoisomeri**. Anche il DNA lineare può superavvolgersi, per interazione con apposite proteine dette **istoni**.

MUTAZIONI GENETICHE

Le mutazioni genetiche sono sia positive che negative:

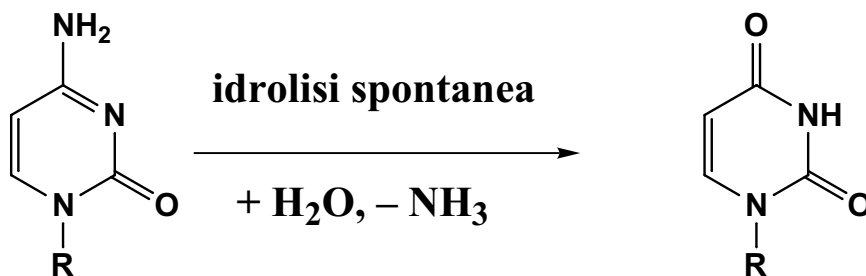
- Sono positive in quanto consentono l'evoluzione della specie e l'adattamento alle condizioni ambientali
- Sono negative in quanto provocano malattie (tumori) e, se troppo frequenti, mettono a repentaglio la vita stessa della specie

La probabilità di mutazione del DNA è molto bassa. Una proteina di dimensioni medie (400 unità) subisce una alterazione causale di 1 amminoacido ogni 200.000 anni. Ciò nonostante è stato calcolato che questa mutazione, seppur lenta, limiterebbe il numero di proteine codificabili da un organismo a non più di 60.000. Ciò significa che se la velocità di mutazione fosse 10 volte superiore, l'evoluzione si sarebbe limitata a organismi dell'ordine di complessità del moscerino della frutta!

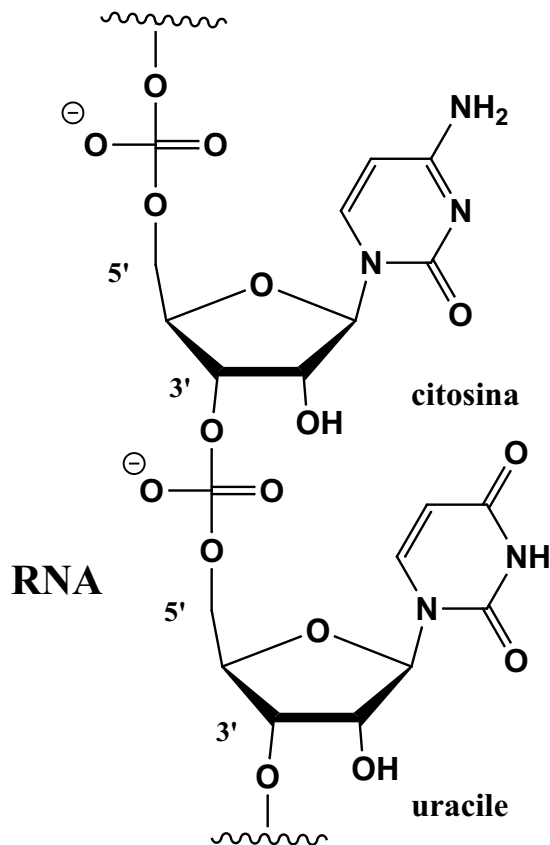
Affinché la velocità di mutazione rimanga bassa, sono essenziali meccanismi di "correzione degli errori". La correzione degli errori è basata sulla presenza di una catena complementare, che conserva una copia dell'informazione.

Possibili reazioni di mutazione:

- Solo per effetto del calore, il DNA di una cellula umana, perde ogni giorno 5000 basi puriniche (guanina, adenina) per scissione dei legami N-glicosidici (depurinazione)
- Ogni giorno, la reazione di deaminazione trasforma 100 molecole di citosina in uracile



Nota: il genoma umano è di circa 5 miliardi di coppie di basi, ma in realtà, negli eucarioti, il codice genetico è più lungo del necessario.

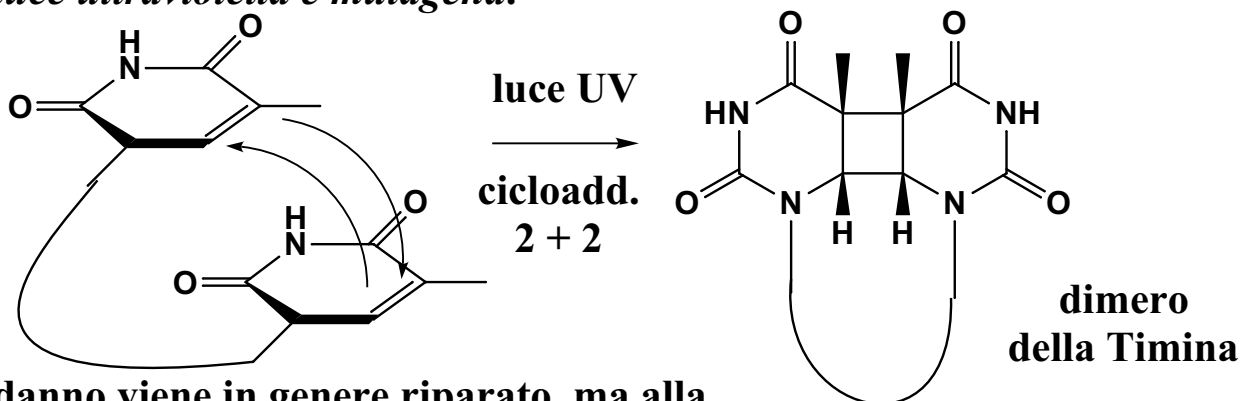


La reazione di deamminazione rende l'RNA molto più soggetto a mutazioni. Nel DNA, infatti, il danno può essere riconosciuto e riparato, in quanto l'uracile non è una delle 4 basi azotate naturali.

Solo organismi con codici genetici molto piccoli (intorno a 1000 coppie di basi) potrebbero vivere con un codice basato su RNA. In realtà solo alcuni virus hanno il codice basato su RNA ed è per questo che mutano molto velocemente (AIDS, influenza, etc.)

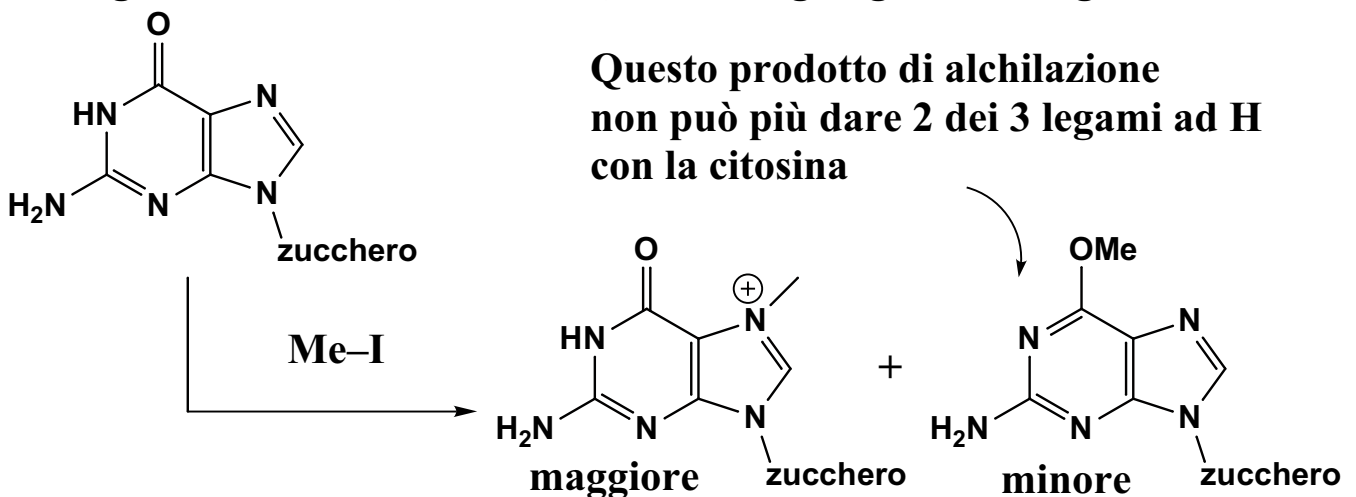
MUTAZIONI INDOTTE DA AGENTI CHIMICI E FISICI

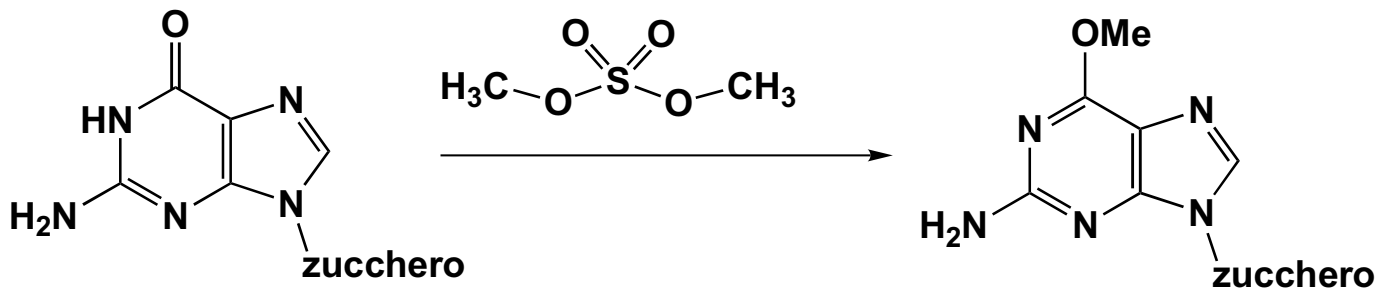
La luce ultravioletta è mutagena:



Il danno viene in genere riparato, ma alla lunga la luce UV può provocare mutazioni o tumori

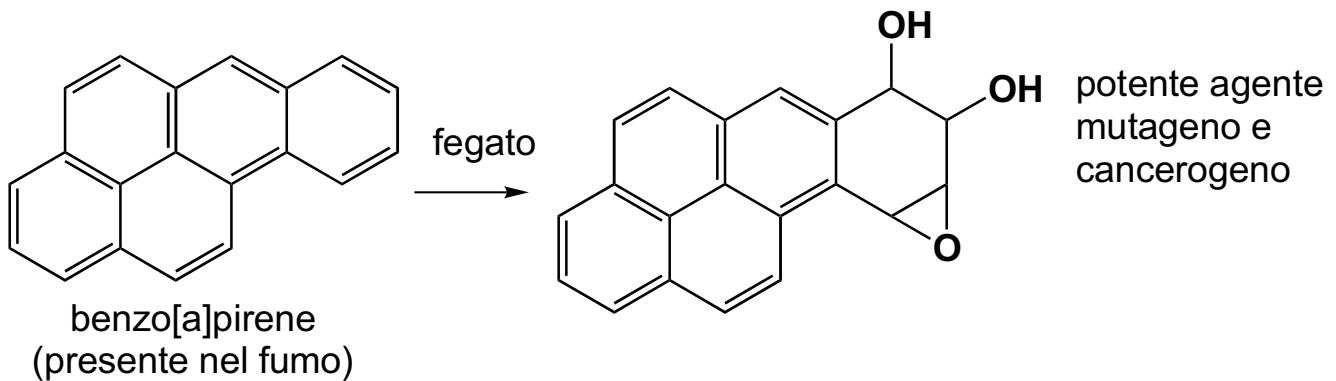
Gli agenti alchilanti (ad es. Me-I) sono cancerogeni e mutageni:





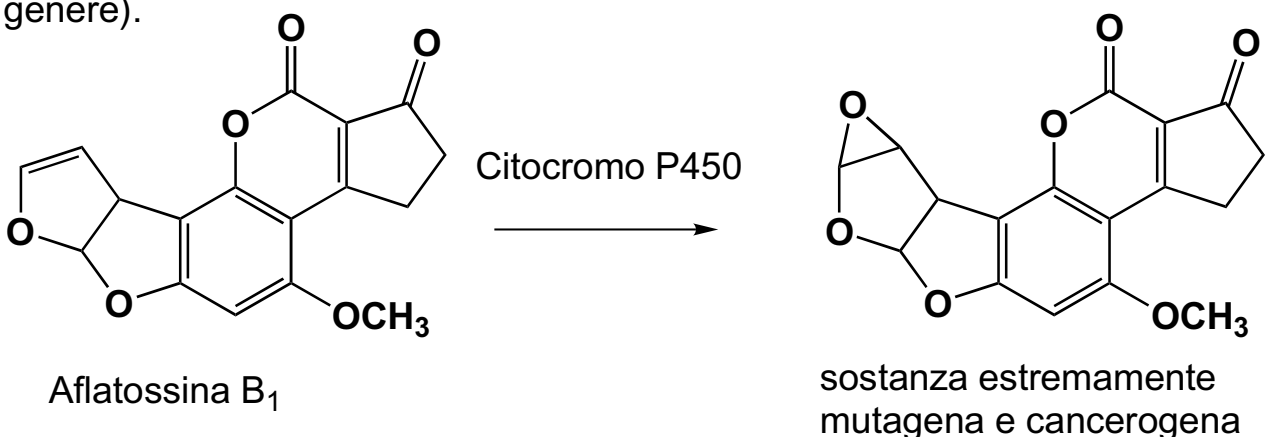
Il dimetil solfato è molto più cancerogeno dello ioduro di metile, perché dà una maggiore percentuale di alchilazione all'ossigeno. Comunque anche l'alchilazione all'azoto può generare danni, seppure in misura minore.

Molti epossidi, soprattutto quando hanno estese strutture aromatiche, sono anch'essi cancerogeni. Infatti hanno la capacità di intercalare tra le basi azotate del DNA e quindi di alchilarle (specialmente la guanina).



Talvolta gli epossidi si formano nel fegato per ossidazione biologica di sistemi poliaromatici.

Le **aflatossine** sono tra le sostanze più cancerogene note. Si formano per opera di muffa su alimenti mal conservati (soprattutto frutta secca, cacao, mais, semi in genere).



Negli anni '50 furono notate strane morie di animali (in Inghilterra morirono in una sola occasione 100.000 tacchini!). Si vide che in tutti i casi i mangimi contenevano noci brasiliane.

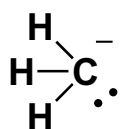
Per evitare intossicazioni da aflatossine è importante una corretta conservazione degli alimenti, ma soprattutto **un controllo analitico capillare sulle materie prime.**

REAZIONI RADICALICHE

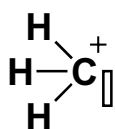
In tutte le reazioni viste finora i legami si rompono e si formano tramite spostamenti di **coppie di elettroni**. Gli intermedi sono pertanto molecole neutre o cationi o anioni, ma non hanno mai **elettroni spaiati**.

I composti con elettroni spaiati sono detti **radicali** e le reazioni che passano attraverso intermedi di questo tipo sono dette **reazioni radicaliche**

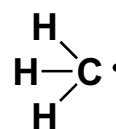
Particolarmente importanti sono i **radicali al carbonio**



Anione metile
(un carbanione)



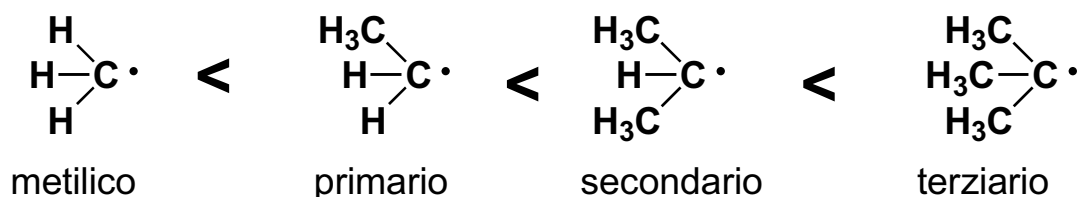
Catione metile
(un carbocatione)



Radicale metile
(un radicale)

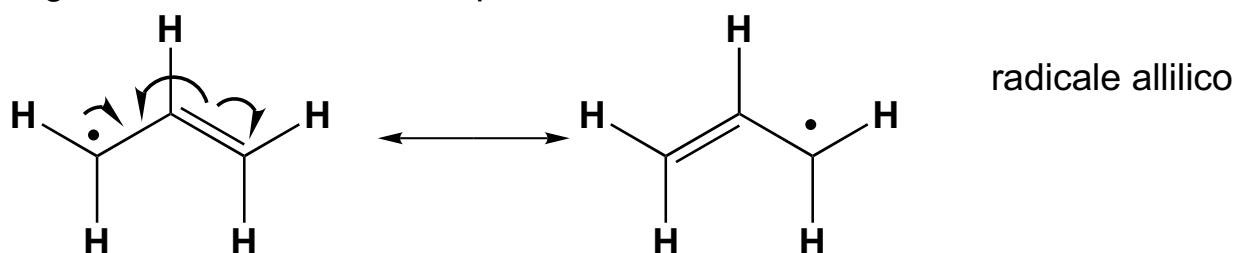
I radicali sono specie molto reattive (come i carbanioni ed i carbocationi). Infatti il carbonio ha intorno a sé solo 7 elettroni (non raggiunge l'ottetto). I radicali non hanno però cariche.

ordine di stabilità dei radicali al carbonio

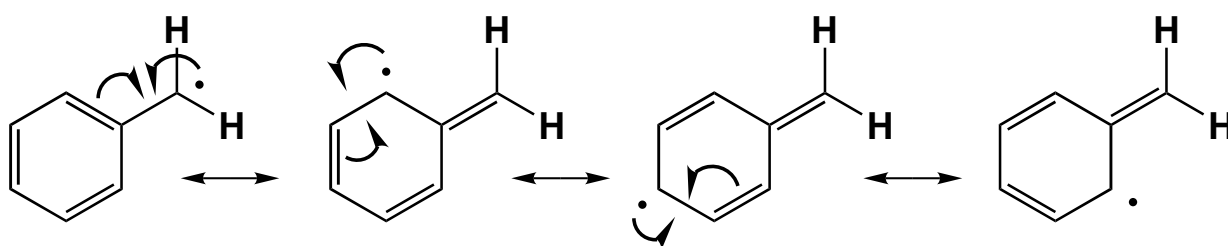


L'ordine è simile a quello già visto per i carbocationi.

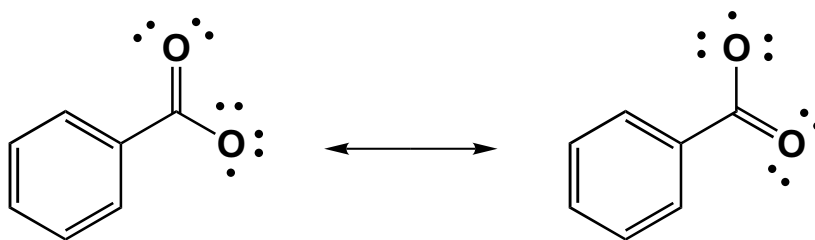
Come per i carbocationi sono particolarmente stabili i radicali **alilici** e **benzilici** grazie alla stabilizzazione per risonanza.



Per indicare gli spostamenti di un unico elettrone si utilizzano frecce **ad amo**

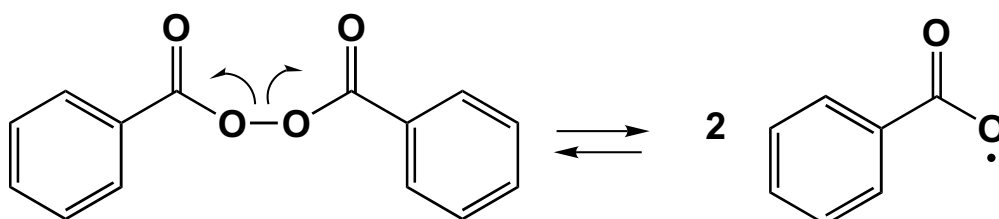


Oltre a radicali al carbonio, ci possono essere radicali all'ossigeno, azoto, alogeni.
Ad esempio



GLI STADI COINVOLGENTI RADICALI SONO DI SOLITO DI TRE TIPI

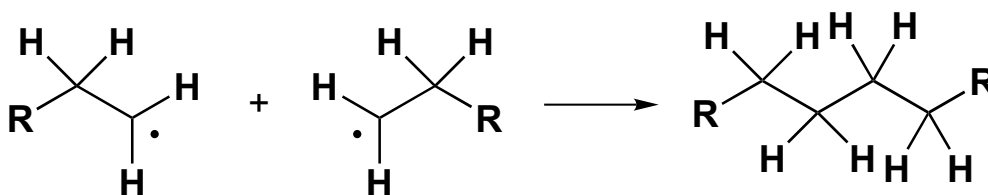
- (A)** Generazione di due radicali a partire da una molecola non radicalica per rottura omolitica di un legame.
Questa reazione è favorita dal calore, dalla luce e da opportuni catalizzatori ed ha luogo più facilmente quando il legame che si rompe è relativamente debole, come ad esempio un legame O–O:



N.B.: mentre le coppie elettroniche si possono sottintendere, gli elettroni spaiati vanno sempre indicati.

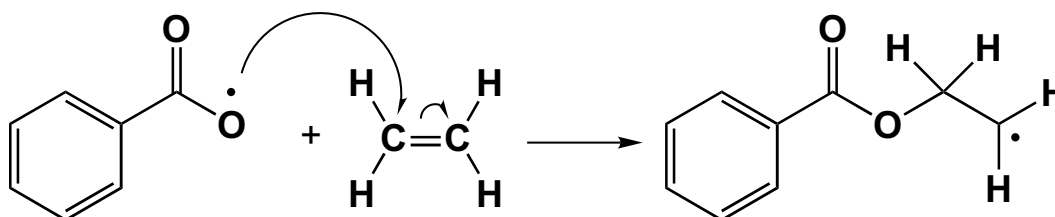
Questi stadi sono detti "stadi di inizio" e fanno aumentare il numero di radicali liberi

- (B)** Accoppiamento di due radicali a dare una molecola non radicalica. Ad esempio:



Questi stadi sono detti "stadi di terminazione" e fanno diminuire il numero di radicali liberi

- (C)** Reazione di un radicale con una molecola non radicalica a dare un nuovo radicale. Ad esempio

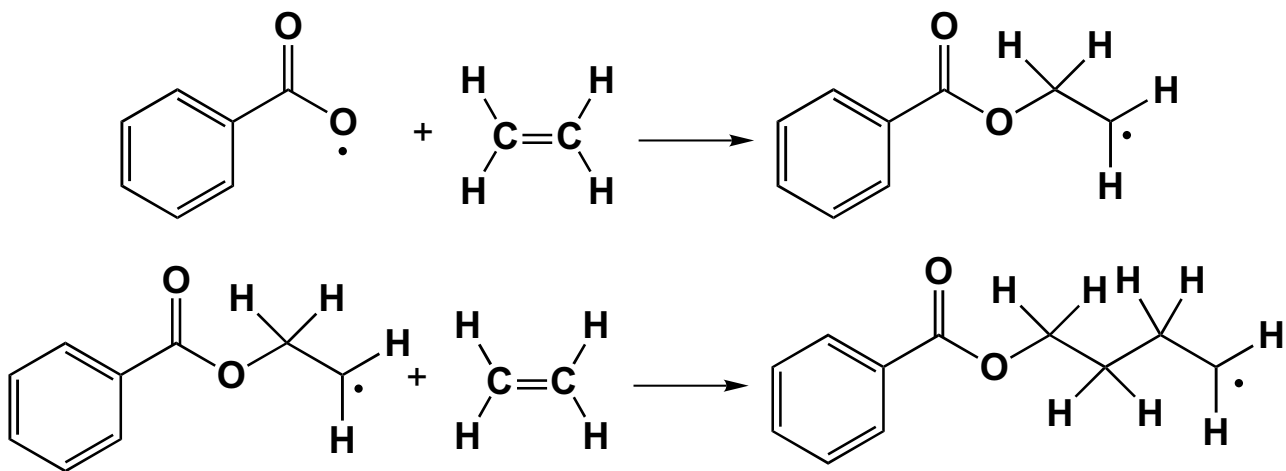


Questi stadi sono detti "stadi di propagazione" ed il numero di radicali liberi rimane invariato

Le reazioni radicaliche comportano tutti e tre questi tipi di stadi.

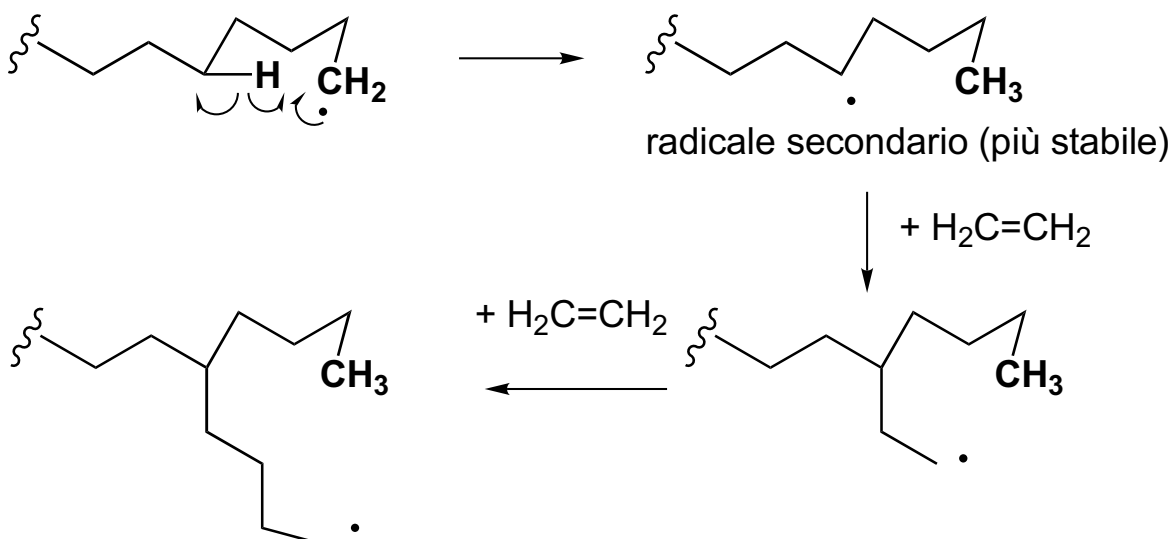
- La reazione "**produttiva**" è la propagazione. Per ogni radicale generato nello stadio di inizio possono aver luogo molti stadi di propagazione.
- La velocità dipende dalla concentrazione totale di radicali liberi
- Quando lo stadio di inizio è veloce e quello di terminazione lento, il numero di radicali cresce e la reazione diviene sempre più veloce (può anche aversi reazione esplosiva)
- Quando lo stadio di inizio è più lento della reazione di terminazione, la reazione "**non parte**".
- Normalmente, dopo una fase iniziale di aumento della velocità, i processi di inizio e terminazione si bilanciano e la concentrazione di radicali liberi rimane costante.

POLIMERIZZAZIONE RADICALICA DELL'ETILENE

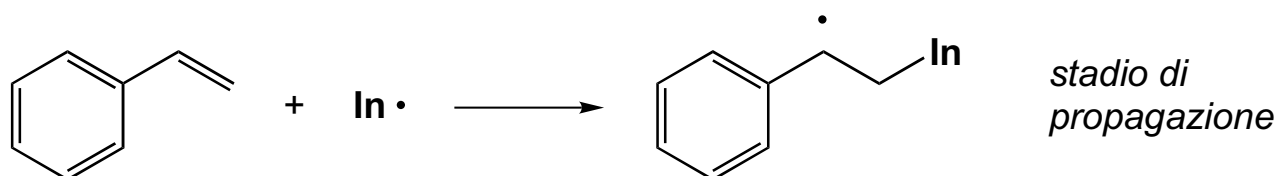
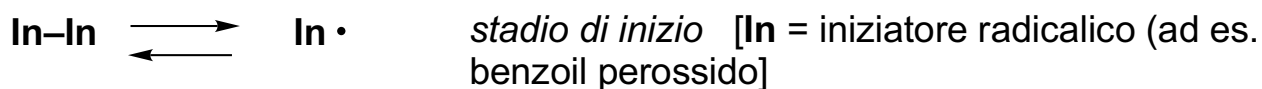


e così via

La polimerizzazione dell'etilene con perossidi come **iniziatori** viene fatta a 500°C e fornisce il **polietilene a bassa densità** (LDPE), usato per le pellicole. Il LDPE è in realtà molto ramificato. Come mai?

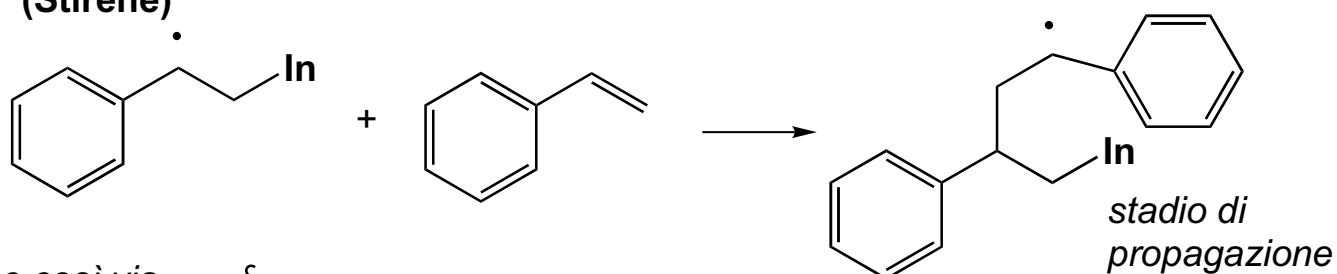


POLIMERIZZAZIONE RADICALICA DELLO STIRENE

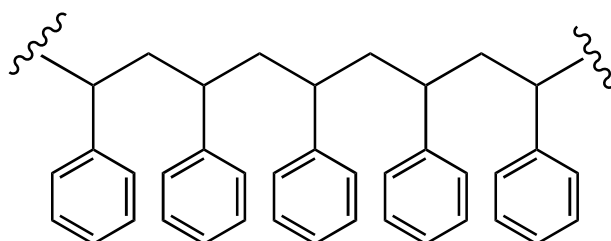


**Vinilbenzene
(Stirene)**

si forma **esclusivamente** il radicale benzilico (molto più stabile di un radicale primario)

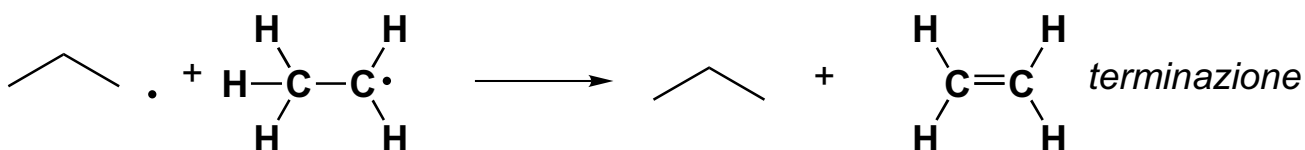
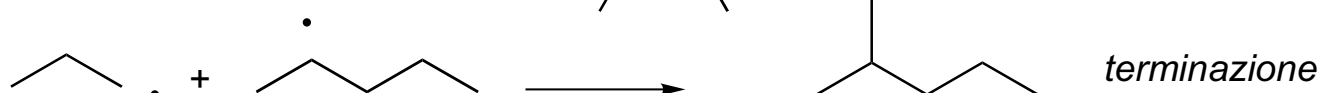
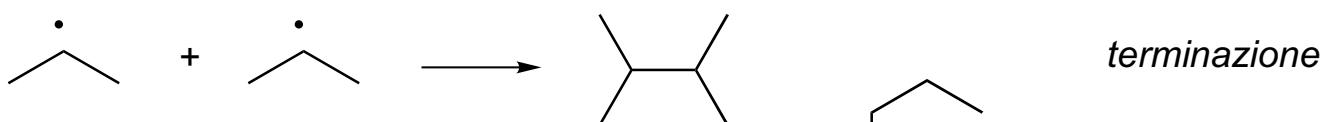
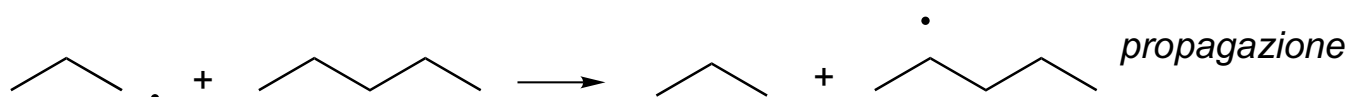
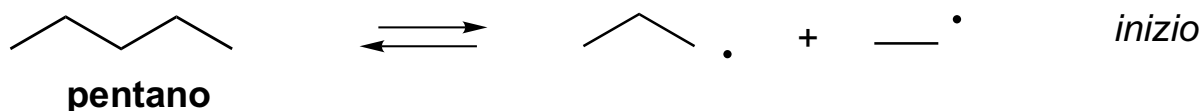


e così via



CRACKING

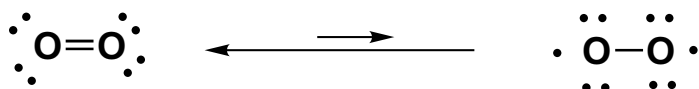
La formazione di radicali per rottura omolitica di legami singoli C–C è **molto difficile**, ma ad elevate temperature ed in presenza di catalizzatori può avvenire ed è all'origine del **cracking** dei distillati dal petrolio.



Il cracking porta quindi: a idrocarburi più piccoli, a idrocarburi più ramificati, a etilene o altri alcheni

L'OSSIGENO COME REAGENTE RADICALICO

Normalmente i radicali si formano in piccola quantità durante gli stadi di inizio, ma.....
c'è una sostanza a carattere radicalico sempre presente nell'atmosfera: l'ossigeno

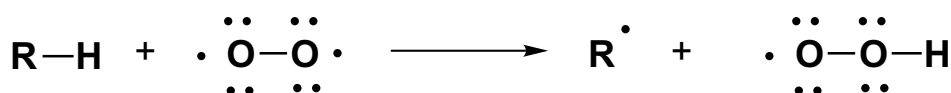


ossigeno singoletto

ossigeno tripletto

Le regole di Lewis per scrivere le formule, che funzionano benissimo per le sostanze organiche e per molte sostanze inorganiche semplici, non spiegano adeguatamente la molecola di ossigeno, che è più stabile nello stato di diradicalico ("tripletto").

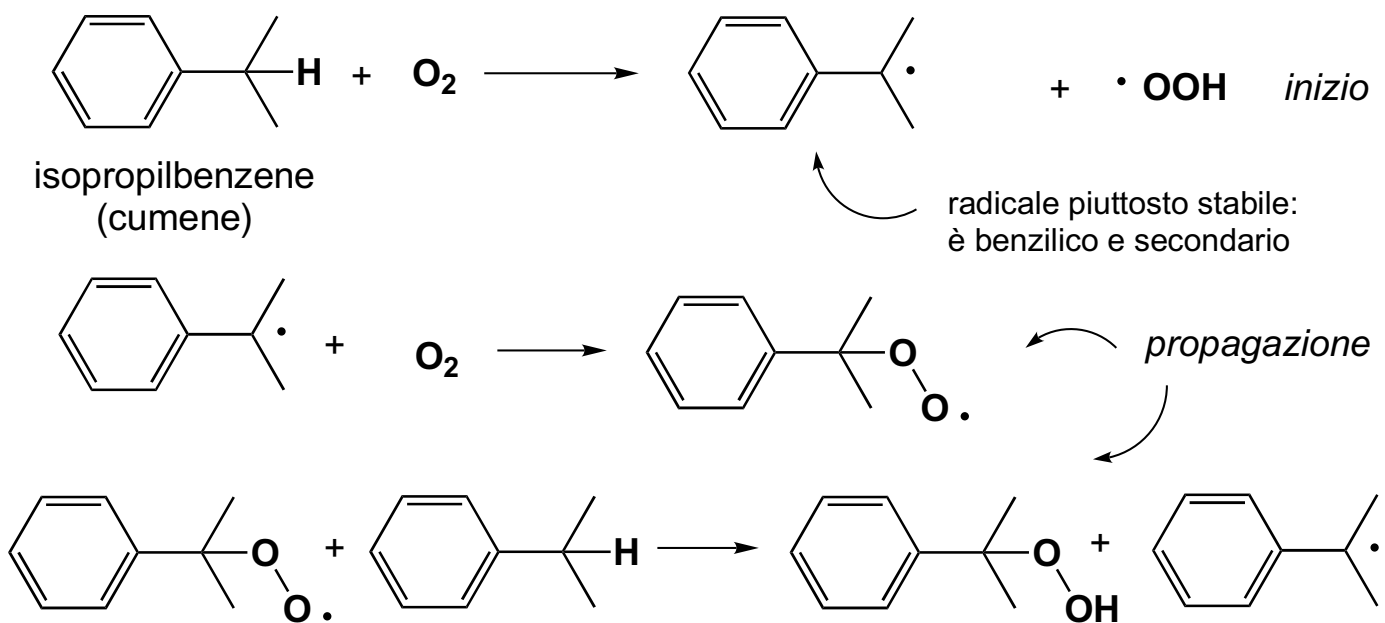
Nelle reazioni diradicaliche che coinvolgono l'ossigeno, lo stadio di inizio è quindi differente da quelli visti prima, in quanto un diradicalico viene convertito in due radicali. Ad esempio



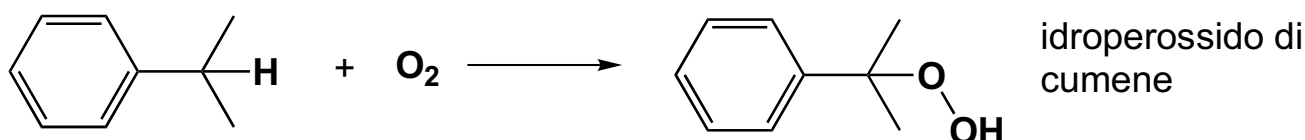
radicale idroperossido

Per fortuna questo tipo di reazione non avviene molto facilmente a temperatura ambiente. In pratica ha luogo solo quando il radicale che si forma è sufficientemente stabilizzato.

La reazione spontanea con l'aria è detta **autoossidazione** ed è facilitata dalle radiazioni luminose, dal calore e da opportuni catalizzatori



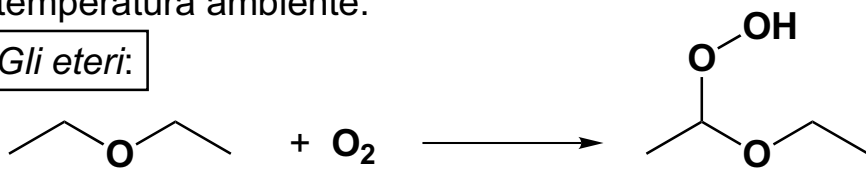
La terminazione avviene in vari modi. La reazione principale è però:



LA FORMAZIONE DI IDROPEROSSIDI: UN PROCESSO DA EVITARE

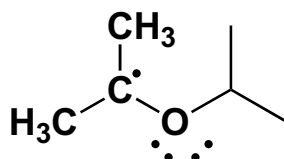
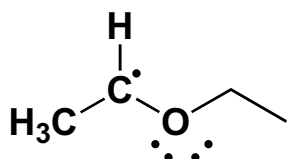
Altre sostanze che possono formare idroperossidi per autoossidazione anche a temperatura ambiente:

Gli eteri:



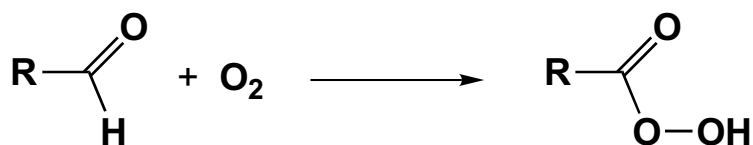
etere etilico

La formazione degli idroperossidi è favorita dalla parziale stabilizzazione del radicale intermedio, dovuta all'atomo di ossigeno adiacente

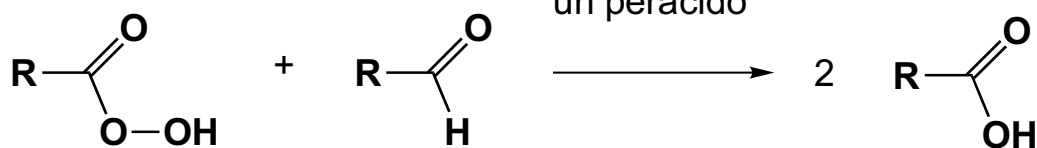


l'etere diisopropilico si autoossida ancora più facilmente, in quanto il radicale è anche terziario

Le aldeidi:

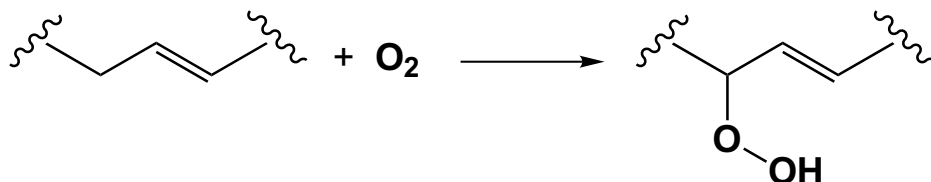


un peracido

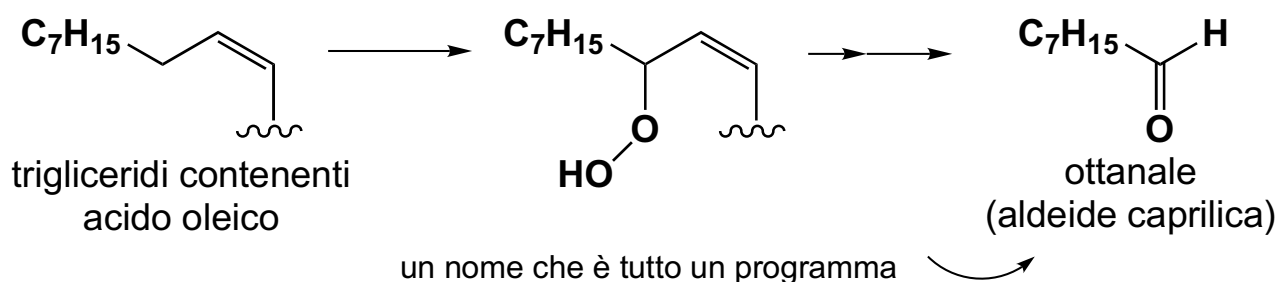


Le aldeidi si ossidano facilmente all'aria formando i corrispondenti acidi carbossilici. Vanno perciò conservate al buio in recipienti chiusi, possibilmente al freddo

Gli alcheni:



Questa reazione è molto importante quando riguarda **gli oli e i grassi** che contengono **acidi grassi monoinsaturi o poliinsaturi**. Gli idroperossidi possono evolvere in vari modi.



La autoossidazione degli oli porta alla formazione di piccole quantità di aldeidi o acidi saturi con 4-10 atomi di C, tutti caratterizzati da odore intenso e sgradevole. Questo processo è in realtà molto lento (soprattutto se si conserva l'olio al buio e a temperature non eccessive) ed è detto **irrancidimento degli oli**.

Nel caso dei trigliceridi contenenti l'**acido linolenico**, la presenza di ben 3 doppi legami fa sì che l'autoossidazione conduca a processi di **polimerizzazione**. L'olio di lino, esposto ad aria e luce, forma quindi una pellicola dura sulla superficie. Questi oli sono detti **oli siccativi** e sono usati in pitture e vernici.

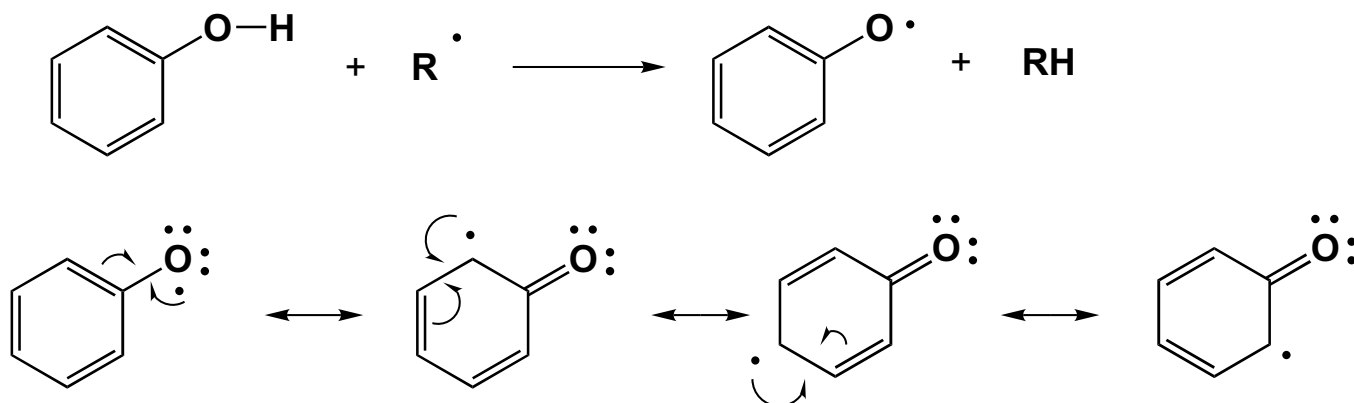
La formazione di idroperossidi è spesso da evitare:

- A) Gli idroperossidi che si formano negli eteri sono **potenzialmente esplosivi**. Per distillazione si può avere una pericolosa concentrazione di essi (sono sempre meno volatili dell'etere da cui derivano).
- B) La formazione di idroperossidi porta alla diminuzione di purezza di alcuni intermedi organici (come ad esempio le aldeidi).
- C) Negli alimenti i processi di autoossidazione portano a modificazioni delle caratteristiche organolettiche e/o del colore.

Per inibire la autoossidazione si utilizzano gli anti-ossidanti

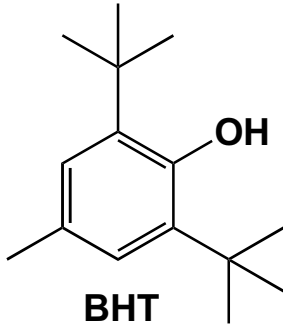
Gli antiossidanti bloccano il processo di propagazione formando **radicali stabili (poco reattivi)**.

I fenoli sono buoni anti-ossidanti (inibitori radicalici):

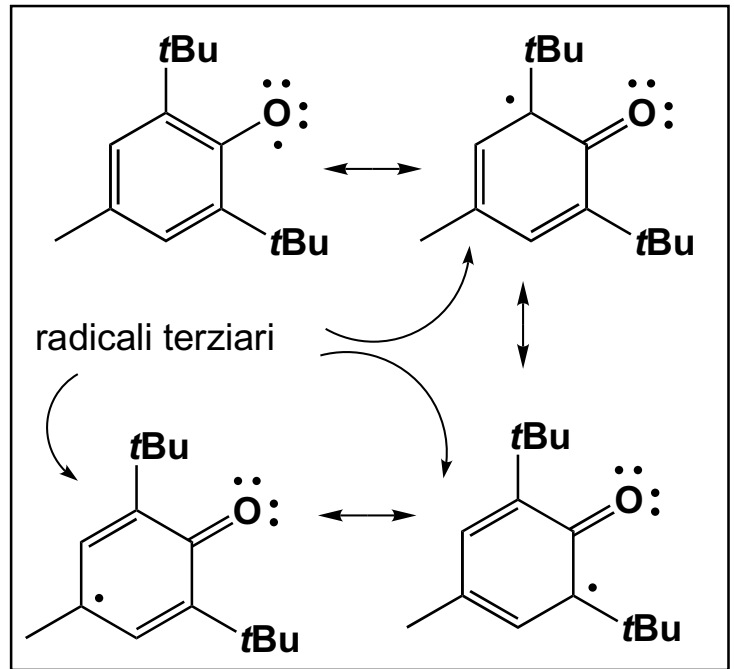


I radicali derivanti dai fenoli sono molto stabilizzati per risonanza

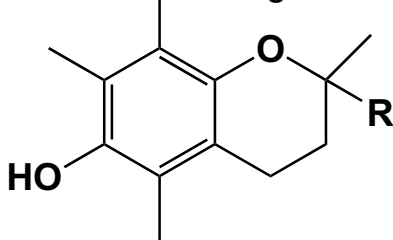
Il fenolo più usato come antiossidante sia per gli eteri che per gli alimenti è il **BHT**



Il radicale derivante dal BHT è particolarmente stabile in quanto tre formule limite rappresentano radicali terziari. Inoltre c'è un enorme ingombro intorno all'ossigeno radicalico.

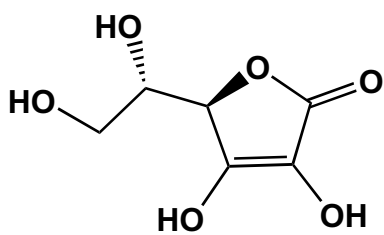


Il **Tocoferolo** (vitamina E) è un anti-ossidante naturale contenuto in molti oli (specialmente nell'olio di germe di grano)



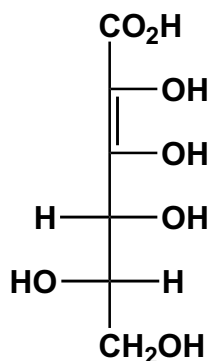
R = catena di tipo terpenico

Un altro importante anti-ossidante è l'**acido L-ascorbico** (Vitamina C)

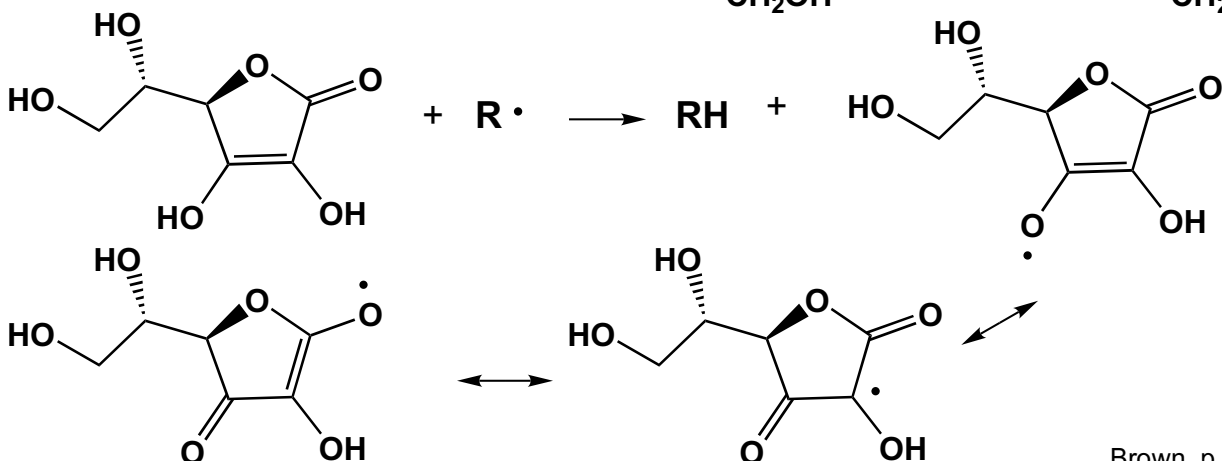
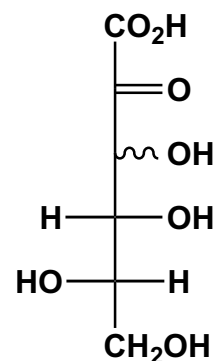


acido L-ascorbico

è la
forma
ciclica
di



che è la
forma
enolica di



2005-12-8