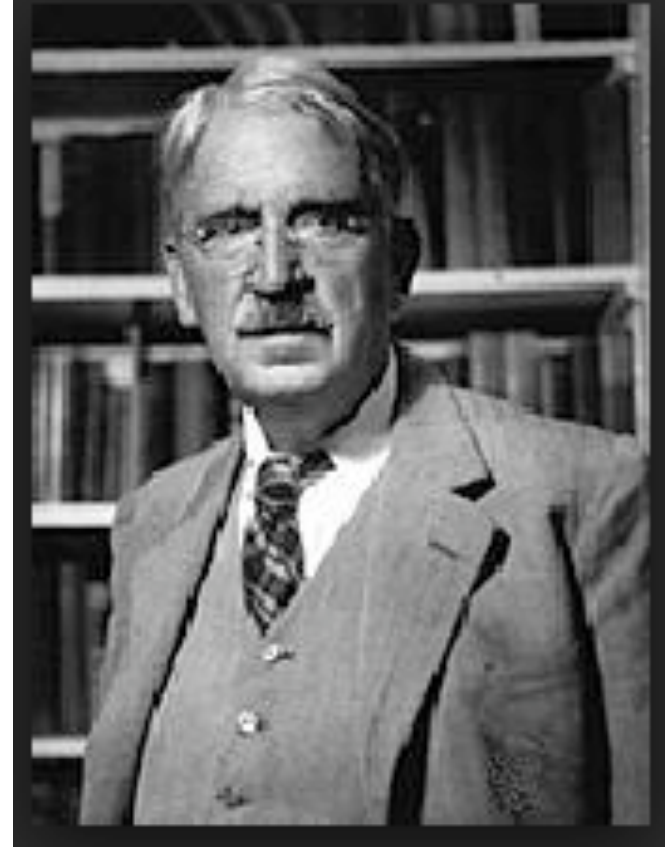


lezione di Laboratorio di PESF



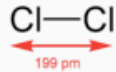

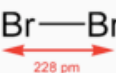

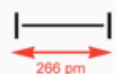

(Preparazione Estrattiva e Sintetica dei Farmaci)

Ogni passo avanti nella scienza è partito da un nuovo spunto dell'immaginazione.

John Dewey



Alogenazione

Elemento	molecola	formula di struttura	forma	distanza (X-X) (pm) (gas)	distanza (X-X) (pm) (solido)
fluoro	F ₂			143	149
cloro	Cl ₂			199	198
bromo	Br ₂			228	227
iodio	I ₂			266	272
astato	At ₂				

Si intende con questo termine l'introduzione di un alogeno, atomo fortemente elettronegativo, su vari substrati



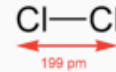

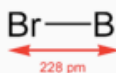

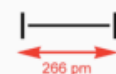

Questa alogenazione porta a modifiche interessanti della molecola stessa

- infatti si ha una polarizzazione di legame, si ha un impoverimento di elettroni dal punto di vista induttivo, mentre per quanto riguarda l'effetto mesomero si ha l'arricchimento di elettroni dell'anello aromatico!
- in genere un aumento della lipofilia (ripartizione nella miscela ottanolo-acqua) con conseguente migliorata solubilità in solventi organici

L'elettronegatività di questi elementi è, in generale, alta e quindi hanno una forte tendenza ad acquisire un elettrone per raggiungere l'ottetto; per la loro reattività non si trovano liberi in natura ma sottoforma di composti (tranne l'At, che è un elemento artificiale radioattivo).

Il nome Alogeno significa generatore di sale; infatti questi elementi si combinano coi metalli formando direttamente sali. Allo stato elementare si presentano sottoforma di molecole biatomiche con atomi uniti da forti legami covalenti. Sono tutti tossici e reagiscono facilmente con l'H, formando idracidi di formula HX.

Alogenazione

Elemento	molecola	formula di struttura	forma	distanza (X-X) (pm) (gas)	distanza (X-X) (pm) (solido)
fluoro	F ₂			143	149
cloro	Cl ₂			199	198
bromo	Br ₂			228	227
iodio	I ₂			266	272
astato	At ₂				

I più abbondanti in natura sono il **fluoro** e il **cloro**, mentre meno abbondante è il **bromo** e ancor meno lo **iodio**. Le proprietà fisiche e chimiche degli alogeni variano regolarmente con il loro **peso atomico**, che aumenta nell'ordine prima indicato: si passa così dal fluoro che a temperatura ambiente è un gas giallo, al cloro, anch'esso gassoso e di colore giallo verde, al bromo che è un liquido facilmente volatile di colore rosso bruno, allo iodio che è un solido facilmente sublimabile di colore violetto.

Gli alogeni sono tipici elementi non metallici: sono tutti fortemente reattivi, ma la loro reattività decresce dal fluoro allo iodio. Così il fluoro reagisce con estrema violenza con l'**idrogeno** anche a bassa temperatura e in assenza di luce, mentre in tali condizioni il cloro reagisce solo molto lentamente e il bromo e lo iodio reagiscono solo a temperatura abbastanza elevata e in presenza di catalizzatori.

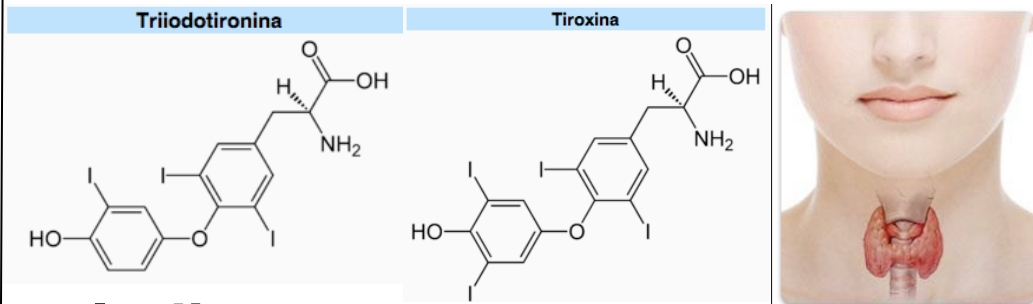
Con l'idrogeno gli alogeni si comportano esclusivamente da monovalenti fornendo composti come per esempio l'**acido cloridrico**, HCl, dotati di proprietà fortemente acide.

Con l'**ossigeno** presentano valenze variabili da 1 a 7 fornendo composti a carattere di **anidride**.

La stabilità dei composti degli alogeni con l'idrogeno decresce da quello del fluoro a quello dello iodio, tanto che l'acido iodidrico, HI, si dissocia negli elementi per riscaldamento già a temperatura non troppo elevata; la stabilità dei composti con l'ossigeno varia invece in ordine inverso, da quelli del fluoro, instabile e di difficile preparazione, a quelli dello iodio che nelle valenze 5 e 7 risultano perfettamente stabili.

Alogenazione

Numero atomico = 53
Massa = 126 g/mol
Elettroneg. 2.5
Raggio = 0.21 nm



Lo **iodio** è un solido lucente nero-bluastro che a temperature non elevate sublima in un gas violetto dall'odore irritante (da qui il suo nome che in greco significa violetto).

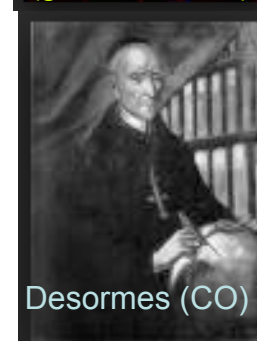
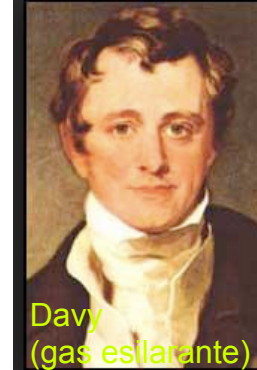
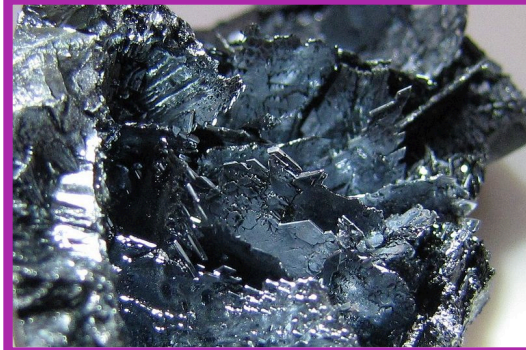
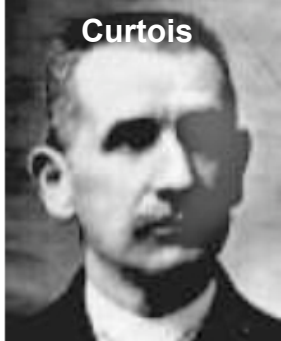
Questo alogeno forma composti con numerosi elementi, ma è meno reattivo degli altri elementi della sua classe e mostra qualche proprietà semi-metallica.

Lo iodio si scioglie facilmente nel cloroformio, nel tetracloruro di carbonio, nel solfuro di carbonio ed in generale nei solventi organici formando soluzioni intensamente colorate in violetto.

E' poco solubile in acqua; con soluzioni acquose di amido (la cosiddetta salda d'amido) produce una colorazione blu intensa, usata come indicatore nelle titolazioni di ossido-riduzione

E' un elemento che, in tracce, è coinvolto nel metabolismo di molti esseri viventi, compreso l'uomo, presente negli ormoni tiroidei (tiroxina e triiodotironina); le persone che hanno scarso apporto di iodio attraverso la dieta, zone montane e remote dell'interno, dove il consumo di pesce o altri cibi di origine marina è ridottissimo la scarsità di iodio produce il gozzo, (si contrasta con l'aggiunta di sali di iodio al sale da cucina) e ritardo mentale. Viene principalmente impiegato in medicina, in fotografia e nella produzione di pigmenti.

Chimicamente, lo iodio è il meno reattivo ed il meno elettronegativo degli alogeni per la sua grandezza infatti si ha una notevole dispersione della sua elettronegatività per la superficie elevata; inoltre la polarizzazione del legame è ridotta, il legame infatti è molto più lungo perciò è inferiore la sovrapposizione degli orbitali! Questo rende l'attacco nucleofilo al C sostituito più facile, inoltre lo I⁻ è anche un buon gruppo uscente!



La storia dello **iodio** (dal [greco](#) *iodes*, violetto) è indissolubilmente legata ad un largo numero di scienziati ma il suo scopritore fu [Bernard Courtois](#) chimico nato a Dijon, figlio di un fabbricante di [salnitro](#) (nitrato di potassio), componente essenziale della [polvere da sparo](#). In quel tempo la [Francia](#) era in guerra e c'era una grande domanda di [polvere da sparo](#): il nitrato di potassio veniva isolato bruciando le [alghe](#) marine spiaggiate sulle coste della [Normandia](#) e della [Bretagna](#), e lavando la cenere ottenuta con acqua, mentre il residuo veniva poi distrutto aggiungendo [acido solforico](#). Un giorno Courtois aggiunse troppo acido solforico e ne scaturì una densa nuvola di vapore violetto: Courtois notò che il vapore cristallizzava sulle superfici fredde formando cristalli scuri (1811). Ebbe da questo il sospetto che si trattasse di un nuovo elemento, ma non disponeva dei mezzi economici necessari per indagare più a fondo sulle sue osservazioni. Però diede dei campioni a due suoi amici, [Charles Bernard Desormes](#) (1777-1862) e [Nicolas Clement](#) (1779-1841) affinché continuassero le ricerche. Diede anche un po' della sostanza a [Joseph Louis Gay-Lussac](#) (1778-1850), e ad [Andrè-Marie Ampère](#) (1775-1836). Il [29 novembre 1813](#) Desormes e Clement resero pubblica la scoperta di Courtois. Essi descrissero la sostanza ad un congresso dell'Istituto Imperiale di Francia. Il [6 dicembre](#) [Gay-Lussac](#) annunciò che la nuova sostanza era o un elemento o un composto dell'[ossigeno](#). Ampère aveva dato alcuni dei suoi campioni ad [Humphry Davy](#) (1778-1829): condusse su questi alcuni esperimenti e ne notò la somiglianza con il [cloro](#). Egli spedì una lettera datata [10 dicembre](#) alla [Royal Society](#) a [Londra](#) in cui annunciava di avere identificato un nuovo elemento. Ne scaturì una grossa polemica fra Davy e Gay-Lussac su chi dei due avesse per primo identificato lo iodio, ma alla fine entrambi gli scienziati riconobbero che era stato Bernard Courtois ad avere isolato per primo l'[elemento](#)!

Ampère
(elettricità/elettromagnetismo)

Alogenazione

Numero atomico =9
Massa =19
Elettroneg. 4
Raggio =0.13 nm



Il **Fluoro** è un caso a parte! E' infatti molto piccolo, poco più grande dell' H, la sostituzione dell' H con il F porta a modeste modifiche steriche, non ha effetto lipofilo ma forte effetto elettronico, il legame è molto polarizzato, ma non vi è aumento di reattività anzi il legame è più corto. L' attacco al C è sfavorito, ma una volta formatosi il legame è molto stabile!

Il fluoro è un gas che condensa a -188°C ad un liquido di colore giallo-arancio e solidifica a -220°C a dare un solido giallo, per poi tornare bianco nella fase di transizione a -228°C . La bassa energia di legame di una molecola di fluoro (157,8 kJ/mol), la scarsa stabilità del legame F-F e l'elevata elettronegatività del fluoro atomico rendono il fluoro un potente gas ossidante. E' il più reattivo ed elettronegativo di tutti gli elementi, forma composti con quasi tutti gli altri atomi inclusi i gas nobili!

Anche in condizioni di buio e bassa temperatura il fluoro reagisce in maniera esplosiva con l'idrogeno. Se investiti da un getto di gas di fluoro, vetro, metalli, acqua ed altre sostanze bruciano con una fiamma brillante. Il fluoro si trova sempre composto con altri elementi, specialmente silicati, per questo non può essere preparato o contenuto in recipienti di vetro. La reazione tra fluoro puro e composti organici è solitamente accompagnata da un'accensione o da una violenta esplosione della miscela, a causa del calore di reazione molto elevato. La reazione è accompagnata da frammentazione e polimerizzazione. La reazione fra fluoro e composti aromatici produce generalmente peci di degradazione, polimeri, composti insaturi instabili, derivati cicloesani altamente fluorurati, ma non composti aromatici. A temperature ordinarie, il fluoro reagisce energicamente con la maggior parte dei metalli a dare fluoruri. Un certo numero di metalli, tra cui l'alluminio, il rame, il ferro e il nicel formano un aderente e protettivo film superficiale costituito dal fluoruro del metallo corrispondente, consentendo così l'uso del metallo stesso nello stoccaggio e nella movimentazione del gas. Infatti il fluoro viene stoccato sotto forma di gas compresso, puro o diluito, in bombole da 40 litri caricate a 30 bar. Date le sue forti capacità ossidanti nei confronti dei metalli, è necessario che le bombole siano maneggiate con cura, pena il distacco del sottile strato di passivazione con conseguente incendio del metallo costituente la bombola. Il fluoro reagisce con l'acqua e cattura un protone formando il suo precursore (acido fluoridrico) e il difluoruro di ossigeno OF_2 . In ambiente basico il difluoruro di ossigeno è lentamente ridotto a ossigeno e fluoro.



Agricola

Scheele was a brilliant pharmaceutical chemist who discovered many chemical elements the most notable of which were oxygen (though Joseph Priestley published his findings first), molybdenum, tungsten, manganese, and chlorine.



Henri Moissan, fluorine discover



Lavoisier
(combustione)



Gay-Lussac
(leggi dei gas)



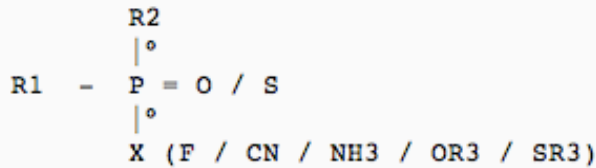
Davy
(gas esilarante)

Il **fluoro** (dal latino *fluere* che significa flusso o fluire), in forma di fluorite, venne descritto nel **1529** da **Georg Agricola** (padre della mineralogia) per il suo uso come sostanza che favorisce la fusione di metalli o minerali. Nel **1670** **Schwandhard** scoprì che il vetro veniva inciso se esposto alla **fluorite** trattata con acido. **Karl Scheele** e molti altri ricercatori tra cui **Humphry Davy**, **Gay-Lussac**, **Antoine Lavoisier**, e **Louis Thenard** condussero esperimenti con l'**acido fluoridrico** (alcuni dei quali finirono in tragedia). Questo elemento non fu isolato fino a molti anni più tardi, a causa del fatto che quando viene separato da un composto attacca immediatamente i materiali delle apparecchiature con cui viene realizzata la sintesi. Dopo almeno 74 anni di continui sforzi, il 26 giugno del **1886** lo scienziato francese **Henri Moissan** isolò per la prima volta il fluoro elementare applicando un metodo originariamente proposto senza successo da **Davey** e **Ampère** nel **1810-1812**.

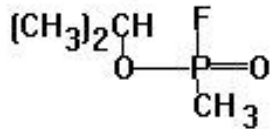
Moissan realizzò l'elettrolisi di **acido fluoridrico** anidro contenente tracce di potassio fluoruro in una cella di **platino** con elettrodi di platino-iridio. Il **gas nervino** costituì il primo impiego di composti chimici fluorurati per scopi militari.

Come molti gas velenosi, era in grado di rilasciare considerevoli quantità di fluoruro nell'organismo che portano ad un effetto bloccante sull'attività enzimatica e sul **SNC**, generando danni a livello cerebrale (riduzioni del **quoziente d'intelligenza** e ritardi mentali), depressione polmonare e cardiaca (fino alla morte, se assunto in dosi eccessive). Dalla sua scoperta, il fluoro elementare F_2 , non venne prodotto in grandi quantità fino alla II guerra mondiale, quando si rivelò indispensabile nell'arricchimento dell'**uranio**.

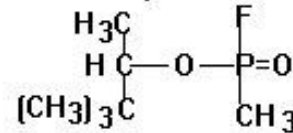
Il **fluoro** è legato ad alcuni importanti gas nervini (organofosforici) come il **SARIN**, il **SOMAN** e il **DFP**



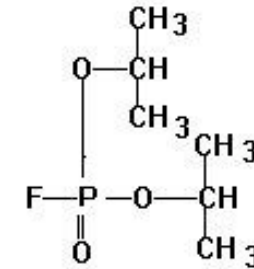
SARIN [MONOISOPROPIL-METIL-FLUORO-FOSFONATO]:



SOMAN [PINACOLIL-METIL-FLUORO-FOSFONATO]:



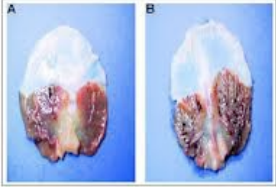
DFP [DHSOPROPIL-FLUORO-FOSFATO]:



Si tratta di gas neurotossici sistemici appartenenti alla categoria degli [anticolinesterasici](#) (**sinaptico-tossici**). Essi agiscono alterando permanentemente l'[enzima](#) *acetil-colina-esterasi*, bloccando, di fatto, le giunzioni neuromuscolari, tutte le [sinapsi](#) nervose che contengono tale enzima, e tutti i tessuti che esprimono [recettori](#) di tipo colinergico. Gli effetti clinici dovuti all'inibizione delle colinesterasi e delle acetilcolinesterasi non possono essere verificati *in vivo* negli organi bersaglio (sinapsi). Nel [sangue](#) sono, però, presenti due tipi di [colinesterasi](#) utili a una formulazione diagnostica dell'avvelenamento acuto da esteri organo**fosforici** (molto meno validi, invece, nella diagnosi dell'avvelenamento cronico, da dosi subletali ripetute nel tempo): l'[acetilcolinesterasi](#) (AChE) eritrocitaria-sinaptica, "[colinesterasi vera](#)" e la butilcolinesterasi plasmatica (ChE), "[colinesterasi falsa](#) o [pseudocolinesterasi](#)". Generalmente, nelle analisi ematochimiche routinarie si esegue il dosaggio di quest'ultima, che, essendo solubile e [plasmatica](#), è agevole da ricercare, sebbene offra un parametro grossolano dell'attività colinesterasica totale dell'organismo. Il dosaggio dell'acetilcolinesterasi eritrocitaria è assai più dispendioso e non si esegue di routine, ma solo su richiesta specialistica. L'acetilcolinesterasi eritrocitaria è del tutto identica a quella sinaptica (neuromuscolare); però, la sua inibizione nel tessuto "specchio", vale a dire gli [eritrociti](#), da parte degli esteri fosforici non sempre riflette quella del tessuto "bersaglio", ovvero il [sistema nervoso](#), in quanto ogni composto inibitore possiede differente accesso ai rispettivi due distretti anatomofisiologici. Inoltre, è nota da tempo una discreta variabilità interindividuale dei valori dell'acetilcolinesterasi eritrocitaria, mentre l'entità di tale variabilità a livello sinaptico è pressoché sconosciuta. Anche il cosiddetto "[numero di dibucaina](#)", connesso all'attività colinesterasica è geneticamente determinato, e quindi - variabile da individuo a individuo.



L'inquinamento ambientale di acque e terreni da fluoro, aveva determinato diverse contestazioni e vertenze legali, fra abitanti ed aziende manifatturiere in USA specie in quelle fabbriche di lavorazione dell'Ala Alcoa, era la maggior produttrice di alluminio. Proprietaria della Alcoa, la famiglia Mellon, così come della stessa famiglia era l'istituto di ricerche Mellon, che, annoverava, fatto curioso, fra i suoi dipendenti, proprio il biochimico Gerard J Cox che decantava le proprietà del F. Nel 1944, il Journal of American Dental Association pubblicò un articolo, in cui, a carico del fluoro, si ravvisava il rischio che lo stesso inducesse osteoporosi, problemi alla tiroide ed alterazioni della colonna vertebrale. Nonostante la forte opposizione di una parte del mondo scientifico, si cominciò a pensare, con entusiasmo popolare, ad aggiungere fluoro alle acque potabili per la prevenzione della carie dentale.

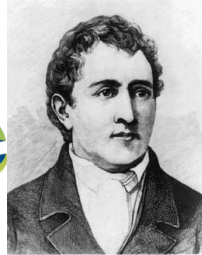


A pineal gland. Fluoride is deposited here as a result of

Nel 1945, ci si decise a fare uno studio serio che dimostrasse l'azione benefica del fluoro, verificandone, nel contempo, la tossicità; si prese un'intera cittadina, nel Michigan alle cui acque fu aggiunto il fluoro. L'esperimento doveva durare, 15 anni, ma gli abitanti dello stato del Michigan ottennero, con la forza, che le loro acque venissero sottoposte a fluorizzazione vanificando, così, la sperimentazione. Nel 1950, capo del Public Health Service divenne l'avvocato Ewing, da sempre, avvocato di famiglia dei soliti Mellon e, convinto assertore della fluorizzazione delle acque; egli assunse, per persuadere anche gli scettici, il massimo del marketing, Edward Bernays, nipotino tremendo di Sigmund Freud! Rapidamente il fluoro divenne il fluoro buono. Nel giro di pochi anni, gran parte del territorio nordamericano e canadese fu servito da acque arricchite da fluoro, e ciò senza un solo studio serio sul fluoro e soprattutto sulla sua potenziale tossicità!

Nel 1964, un giovane e geniale regista, Stanley Kubrick dirige il Dottor Stranamore, film comico di argomento drammatico: un generale dell'aviazione Americana, Jack Ripper, impazzisce e decide un attacco nucleare agli URSS perchè i comunisti stanno avvelenando con il fluoro le riserve idriche americane. Il film si rifà ad un romanzo del 1958 di Peter George, Allarme Rosso. Perchè un complotto comunista avrebbe dovuto avvelenare le acque col fluoro e come venne questa idea in mente a Peter George? Perchè, in effetti, erano stati i socialisti per primi ad aver voluto la fluorizzazione delle acque nei campi di concentramento per tenere a bada i prigionieri. Anche l'America repubblicana nel 1933, semidistrutta dalla grande crisi del 1929 vede in Roosevelt una speranza; il presidente definito, modernamente, un socialista, riletto, caso unico nella storia, altre tre volte, decise per la fluorizzazione delle acque che venne accolta, con entusiasmo, come primo caso di nobilissima medicina preventiva! Il dr. Trivieri in Italia descrive nel 1940, con alle spalle una trentennale osservazione, i denti degli anguillaresi (zona del Lazio con origini vulcaniche in cui le acque hanno elevato quantitativo di F), anneriti, pieni di malformazioni. Descrive, in breve, la stessa fluorosi, che aveva descritto il dr. Dean, ma le sue conclusioni sono, sorprendentemente, opposte: i denti fluorotici oltre che brutti, a causa della loro superficie discontinua ed irregolare, sono egualmente suscettibili alla carie. Descrive, inoltre, la fluorosi delle ossa, con osservazioni cliniche e dirette su cadaveri. Descrive le deformità, le fratture, la elevata fragilità di queste stesse ossa

Alogenazione



Numero
atomico = 17
Massa = 35
Elettroneg. 3
Raggio = 0.18



Il **Cloro** è un gas verde giallastro, due volte e mezzo più pesante dell'aria, ha un odore soffocante estremamente sgradevole ed è molto velenoso. In condizioni standard ed in un ampio intervallo di temperature e pressioni il gas cloro è costituito da una molecola biatomica Cl_2 , è un potente agente ossidante, sbiancante e disinfettante. Sotto forma di anione cloruro Cl^- è un componente del sale da cucina (o cloruro di sodio) e di molti altri composti, è molto abbondante in natura e necessario a quasi tutte le forme di vita, compreso l'organismo umano (il sangue umano contiene infatti una discreta quantità di anione cloruro) il succo gastrico ha come componente fondamentale HCl .

L'acido cloridrico era già conosciuto nell'800 d.C. dall'alchimista Jābir ibn Hayyān, mentre nel 1400 l'acqua regia, una miscela di acido cloridrico e acido nitrico era usata per sciogliere l'oro.

Il cloro fu scoperto nel 1774 da Carl Wilhelm Scheele, che erroneamente però lo ritenne un composto dell'ossigeno. Fu battezzato *cloro* come elemento chimico nel 1810 da Humphry Davy, che lo riconobbe finalmente come tale. In precedenza era chiamato anche "spirito di sale".

Il Cl un importante agente chimico utilizzato nella depurazione dell'acqua, nei disinfettanti, come sbiancante; è stato fra le prime armi chimiche impiegate su vasta scala, in forma gassosa. Si usa inoltre nella fabbricazione di molti oggetti di uso quotidiano, come carta, antisettici, tinture, alimenti, insetticidi, vernici, prodotti petroliferi, plastica, medicinali, tessuti, solventi. Si usa come battericida (acido ipocloroso HClO , ipoclorito di sodio NaClO , clorito di sodio NaClO_2) nell'acqua potabile e nelle piscine. La chimica organica sfrutta estesamente questo elemento come ossidante e per sostituire atomi di idrogeno nelle molecole, come nella produzione della gomma sintetica; il cloro infatti conferisce spesso molte proprietà utili ai composti organici con cui viene combinato; è stato il primo elemento chimico ad essere stato impiegato in forma organica nei rilevatori di neutrini solari. Forse per bombardamento neutrino degli alogeni che li precedono nella tavola periodica si sono ottenuti i gas nobili (il neon dal fluoro; il kriptone dal bromo ed infine lo xeno dalle iodio).

Alogenazione

Numero atomico =35
Massa =80
Elettroneg. 2.8
Raggio=0.195



Il **Bromo** è un non metallo liquido a temperatura ambiente. Si presenta come un liquido pesante, scorrevole, di colore rosso-bruno (simile a quello del [diossido di azoto](#)) facile all'evaporazione e contraddistinto da un odore intenso e sgradevole. In quanto alogeno, la sua reattività chimica è analoga a quella del cloro o dello iodio e intermedia è in termini di attività a questi due elementi. Si [scioglie](#) molto bene in [acqua](#) e nei solventi organici, cui conferisce un tipico colore arancione. Reagisce con molti elementi ed ha un forte effetto candeggiante. Il bromo è un elemento molto reattivo ed ha un comportamento fortemente [ossidante](#) in presenza di acqua, con la quale disproporziona trasformandosi in ione ipobromito ed ione bromuro. Reagisce facilmente con numerosi composti organici come [ammine](#), [fenoli](#), [alcheni](#), idrocarburi alifatici ed [aromatici](#), [chetoni](#) ecc. - per addizione o per sostituzione.

Verso i metalli è molto più reattivo se in presenza di acqua, tuttavia il bromo anidro reagisce energicamente con l'[alluminio](#), con il [mercurio](#), con il [titanio](#) e con tutti i [metalli alcalini](#) ed [alcalino-terrosi](#). Il bromo (dal [greco](#) *bromos*, cattivo odore) è stato scoperto da [Antoine Balard](#) nelle [paludi salmastre](#) di [Montpellier](#) nel [1826](#) ma non è stato prodotto in quantità fino al [1860](#). Il bromo puro è fortemente irritante e, in forma concentrata, produce dolorose vesciche sulla [pelle](#) nuda, specialmente sulle [mucose](#). Anche piccole quantità di vapori di bromo (da 10 ppm in su) possono avere effetti sulla respirazione e in quantità maggiore può danneggiare seriamente l'apparato respiratorio. Per la sua pericolosità occorre indossare occhiali di protezione ed assicurare un'adeguata ventilazione. Esiste tutta una serie di **bromoderivati degli idrocarburi**, sia saturi sia insaturi, Molti hanno dirette applicazioni come solventi, intermedi nell'industria chimica organica, additivi per carburanti, disinfestanti agricoli per fumigazione. L'1,2-dibromoetano, che può essere preparato per addizione del bromo all'etilene, è largamente utilizzato nelle benzine antidetonanti contenenti piombo tetraetile per impedire la formazione di depositi di piombo nei cilindri dei (bromuri di Pb volatili!)



Alogenazione

Esistono tre metodi di introduzione di un alogeno:

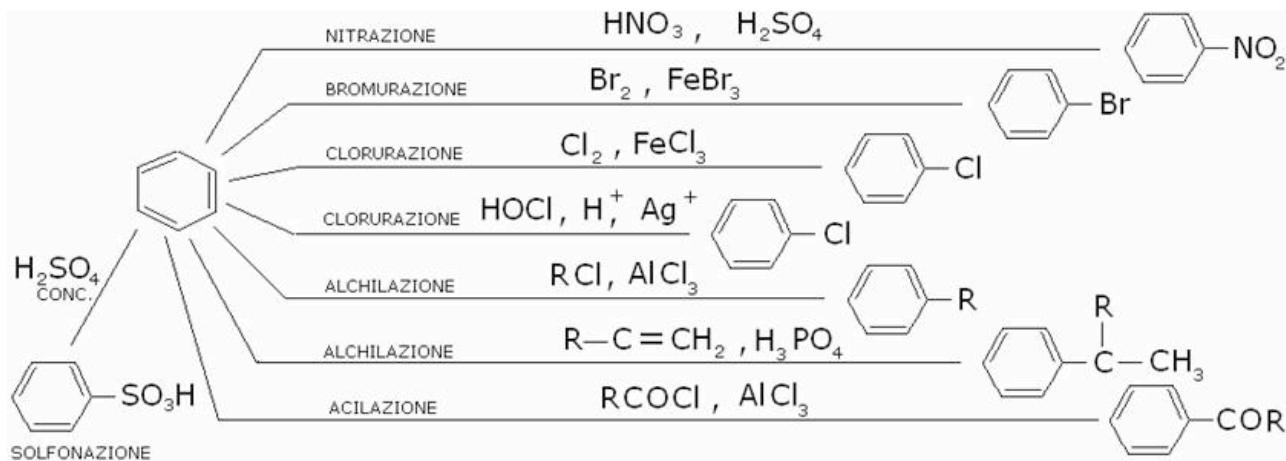
1. Sostituzione di H con X
2. Addizione ad un legame multiplo
3. Trasformazione di alcune funzioni e inserimento di X

La scelta del metodo di ottenimento del composto alogenato dipende dal

- tipo di alogeno da introdurre
- dai substrati se alifatici o aromatici e benzenico o non benzenico, benzenoide
- sul substrato (se attivato o non) aromatico presenza di sostituenti EW o ED

Le alogenazioni a substrati aromatici sono sostituzione elettrofila

Le principali reazioni di sostituzione elettrofila aromatica sono:



Alogenazione

Esistono tre metodi di introduzione di un alogeno:

1. Sostituzione di H con X
2. Addizione ad un legame multiplo
3. Trasformazione di alcune funzioni e inserimento di X

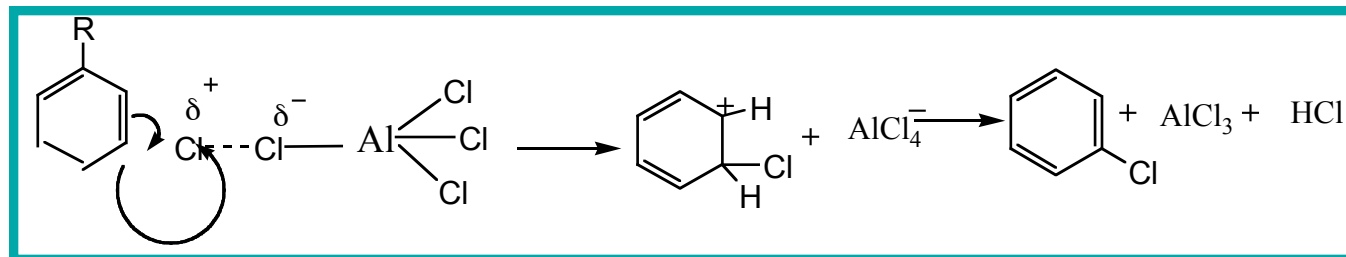
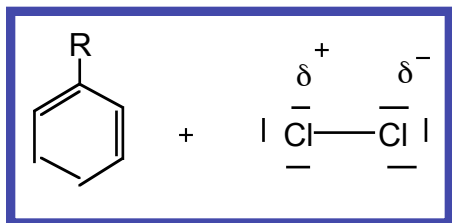
La scelta del metodo di ottenimento del composto alogenato dipende dal

- tipo di alogeno da introdurre
- dai substrati se alifatici o aromatici e benzenico o non benzenico, benzenoide
- sul substrato (se attivato o non) aromatico presenza di sostituenti EW o ED

Caso 1- Clorurazione e bromurazione di substrati aromatici ed eteroaromatici

Gli alogeni Br_2 e Cl_2 quando si avvicinano al substrato aromatico non attivato (benzene, toluene, naftalene, tiofene) si realizza una polarizzazione del legame Cl-Cl o Br-Br, tuttavia questa non è sufficiente perché la reazione avvenga, perciò si usano degli ac di Lewis come AlCl_3 , AlBr_3 , BF_3 , oppure SnCl_4 , ZnCl_2 , TiCl_4 anidri covalenti.

L'acido di Lewis es AlCl_3 (composto covalente) è in grado di portare una maggiore polarizzazione del legame alogeno-alogeno. Il Cl che è più lontano dall'Al possiede una densità di carica più forte così che viene attaccato da un doppietto del sistema aromatico, si ha così un attacco nucleofilo e la formazione di un legame temporaneo C-Cl, con perdita di aromaticità, con l'espulsione successiva di H si ha il recupero dell'aromaticità!



Attenzione che $\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_n\text{Cl}_3$ quando circondato da molecole di H_2O è un composto ionico!

Si usano quindi alogeni con ac di Lewis, fra gli alogeni è più comodo usare il Br_2 che è liquido piuttosto che Cl_2 che è gassoso! Il Br_2 è tossico per inalazione, ma dato il suo orrendo odore l'allerta è alta!

Attenzione se cade sulla pelle dà ustioni; è un liquido pesante (1l = 3Kg) non si preleva con la pipetta perché tende a cadere nel recipiente, fare prelievi rapidi; si usano soluzioni titolate di CHCl_3 o CCl_4 in cui è solubile!

Il bromo, Br_2 è più in uso in lab, il cloro, Cl_2 è più in uso nell'industria.

Alogenazione

Esistono tre metodi di introduzione di un alogeno:

1. Sostituzione di H con X
2. Addizione ad un legame multiplo
3. Trasformazione di alcune funzioni e inserimento di X

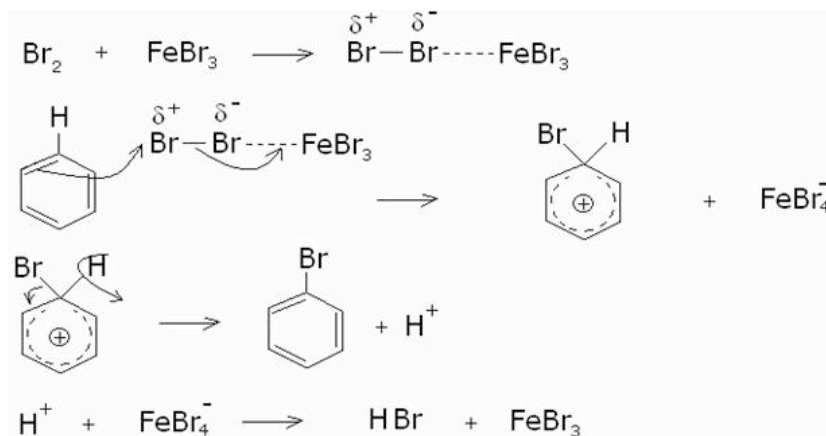
La scelta del metodo di ottenimento del composto alogenato dipende dal

- tipo di alogeno da introdurre
- dai substrati se alifatici o aromatici e benzenico o non benzenico, benzenoide
- sul substrato (se attivato o non) aromatico presenza di sostituenti EW o ED

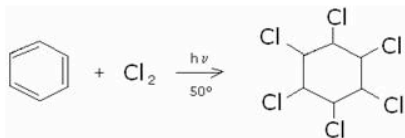
Caso 1- Clorurazione e bromurazione di substrati aromatici ed eteroaromatici- Alogenazione di Friedel-Crafts

La reazione di alogenazione richiede la presenza di un catalizzatore in grado di accettare doppietti elettronici (acido di Lewis), generalmente alogenuri metallici: FeBr_3 , AlCl_3 , ZnCl_2 .

Meccanismo di reazione:



L'ordine di reattività degli alogeni è: $\text{F}_2 > \text{Cl}_2 > \text{Br}_2 > \text{I}_2$. Durante la reazione di alogenazione, il sistema deve essere protetto dalla luce solare, poiché possono verificarsi addizioni radicaliche all'anello benzenico:



Alogenazione

Esistono tre metodi di introduzione di un alogeno:

1. Sostituzione di H con X
2. Addizione ad un legame multiplo
3. Trasformazione di alcune funzioni e inserimento di X

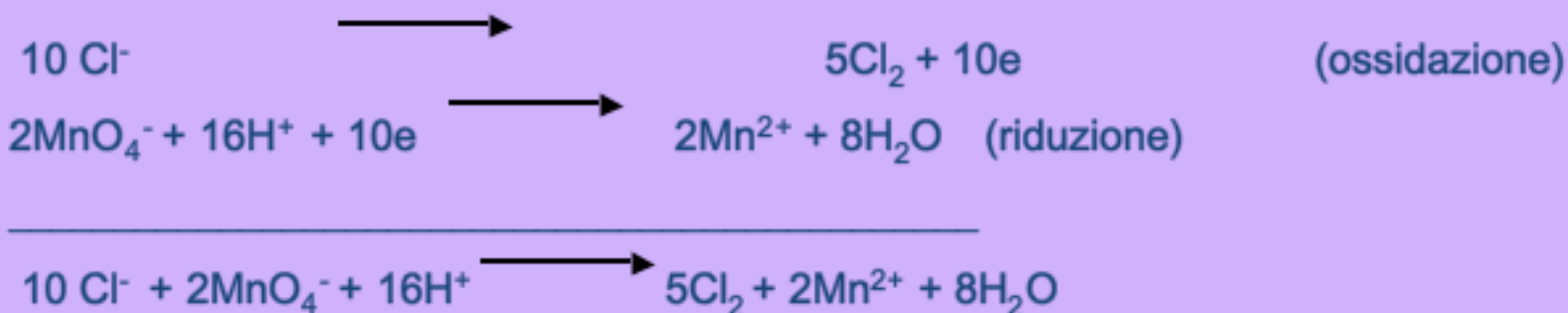
Caso 1- Clorurazione e bromurazione di substrati aromatici ed eteroaromatici- **Generazione in situ di Cl₂**

Per la introduzione del Cl si usano bombole che però vanno comprate di piccola pezzatura, perché il rubinetto tende ad inchiodarsi facilmente! Si può generare in situ Cl₂ che per azione del permanganato KMnO₄ (ossidazione) sull' HCl, la reazione è abbastanza semplice, si conduce a freddo e stando attenti alla stechiometria, il biossido di Mn che si forma non reagisce ulteriormente; il Cl₂ che ottengo è un gas pesante che non esce facilmente, dal pallone in cui l' ho generato, inoltre si lavora in corrente di N₂ che trascina il Cl₂ formatosi verso l' ambiente di reazione e si asciuga dell' acqua che si è formata durante la reazione:



Grazie all' ossidazione in ambiente acido ad opera di un forte ossidante quale il KMnO₄ che si realizza la produzione di cloro gassoso

Ovvero in forma ionica :



Alogenazione

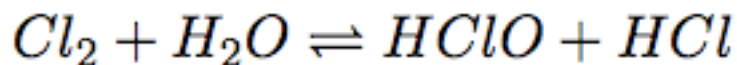
Esistono tre metodi di introduzione di un alogeno:

1. Sostituzione di H con X
2. Addizione ad un legame multiplo
3. Trasformazione di alcune funzioni e inserimento di X

Caso 1- Clorurazione e bromurazione di substrati aromatici ed eteroaromatici- **Acqua di Cloro o Bromo**

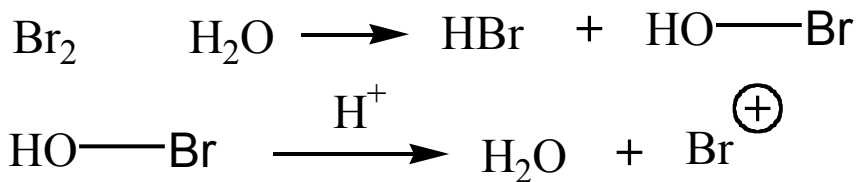
E' possibile utilizzare un altro reattivo per clorurazione e bromurazione detti "acqua di cloro" e "acqua di bromo" la reazione prevede che si formino ossiacidi, i reagenti devono essere preparati e usati "freschi"!

Di primaria importanza è la reazione del cloro con l'acqua, da tale processo, si forma l'acido ipocloroso, debole ed instabile:

$$\text{Cl}_2(\text{aq}) + 2\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{Cl}^-(\text{aq}) + \text{HClO}(\text{aq}) + \text{H}_3\text{O}^+(\text{aq})$$


In ambiente acido l'ac ipocloroso formatosi dà origine alla specie Cl^+ , una vera specie con carica positiva, elettrofilo per l'alogenazione; l'acido ipocloroso, acido debole, è molto poco dissociato.

La stessa cosa accade con il bromo:



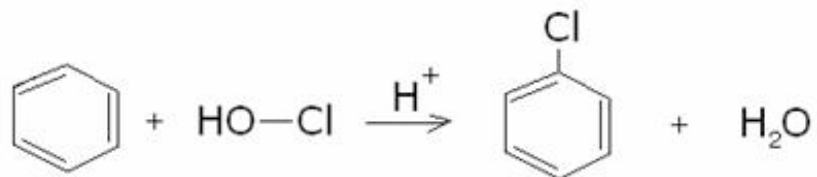
Alogenazione

Esistono tre metodi di introduzione di un alogeno:

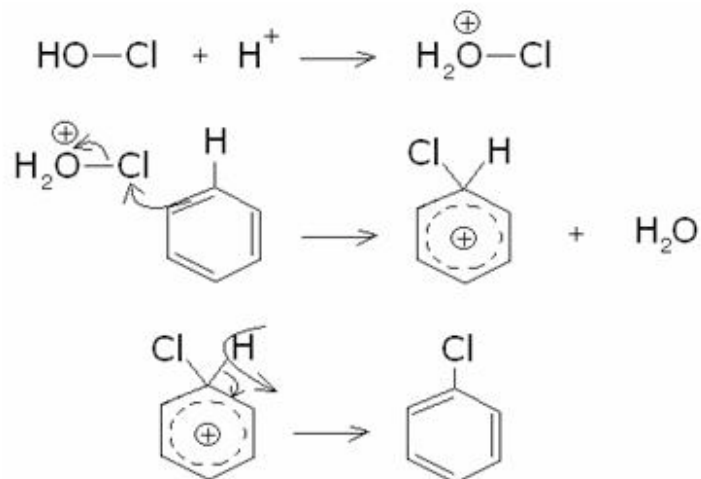
1. Sostituzione di H con X
2. Addizione ad un legame multiplo
3. Trasformazione di alcune funzioni e inserimento di X

Caso 1- Clorurazione e bromurazione di substrati aromatici ed eteroaromatici- **Acqua di Cloro o Bromo**

In ambiente acido l'acido ipocloroso formatosi dà origine alla specie Cl^+ , una vera specie con carica positiva, elettrofilo per l'alogenazione; l'acido ipocloroso, acido debole, è molto poco dissociato:



Il meccanismo della reazione è:



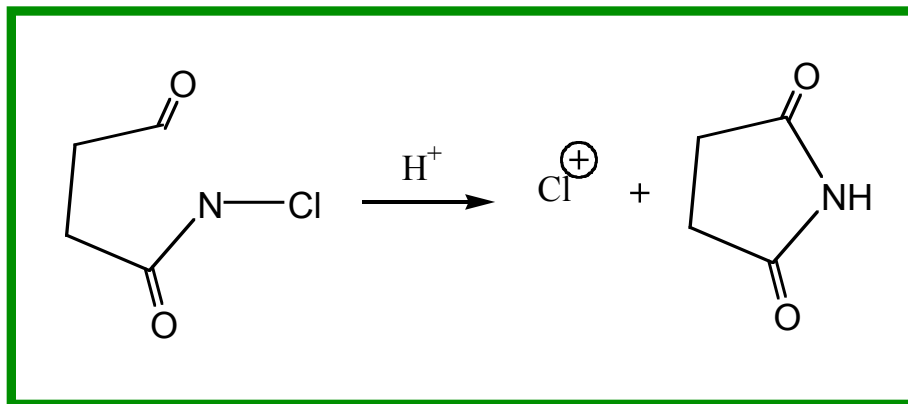
Alogenazione

Esistono tre metodi di introduzione di un alogeno:

1. Sostituzione di H con X
2. Addizione ad un legame multiplo
3. Trasformazione di alcune funzioni e inserimento di X

Caso 1- Clorurazione e bromurazione di substrati aromatici ed eteroaromatici- N-Cloro o N-Bromosuccinimide

La stessa specie Cl^+ , Br^+ si forma quando si fanno reagire con acidi alogenidrici, composti in cui è presente un legame fra due atomi fortemente elettronegativi, esempio della cloro-succinimide (l' H finisce sull' N della N-clorosuccinimide che ha vicinali i due carbonili che richiamano e^-)



Alogenazione

Esistono tre metodi di introduzione di un alogeno:

1. Sostituzione di H con X
2. Addizione ad un legame multiplo
3. Trasformazione di alcune funzioni e inserimento di X

Caso 1- Clorurazione e bromurazione di **substrati aromatici**: Sostituenti sull'anello e loro ruolo

Un gruppo legato al benzene può condizionare la reattività dell'anello aromatico nei confronti di una successiva reazione di sostituzione elettrofila. **La reattività è collegata alla velocità di reazione.** I gruppi legati al benzene si distinguono in:

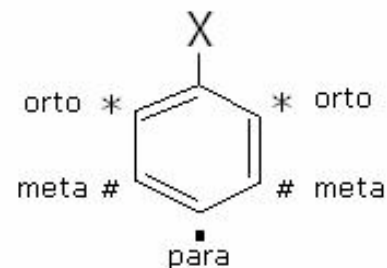
gruppi attivanti, che **aumentano** la velocità di reazione, e quindi la **reattività**, e in

gruppi disattivanti che **riducono** la velocità di reazione, e quindi la **reattività**.

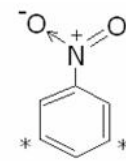
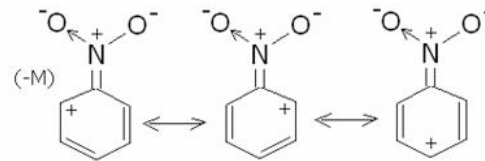
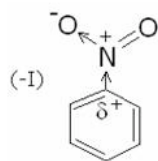
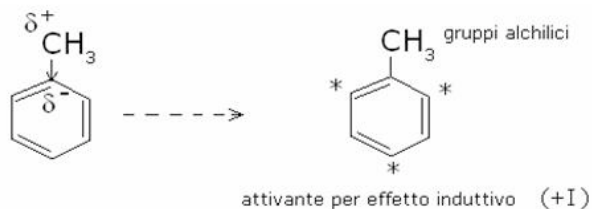
Oltre all'effetto sulla velocità di reazione vi è anche l'effetto sulle posizioni verso le quali il gruppo presente sull'anello benzenico **orienta** il gruppo entrante:

i gruppi attivanti orientano i gruppi entranti (elettrofilici) nelle posizioni orto e para;

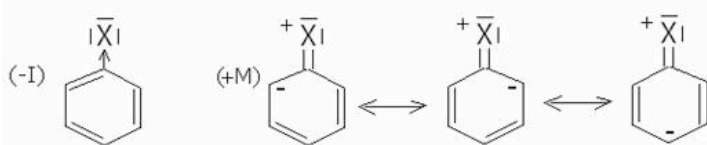
i gruppi disattivanti orientano i gruppi entranti (elettrofilici) nelle posizioni meta.



La natura attivante o disattivante di un gruppo viene determinata in base al bilancio tra effetti induttivi (+I o -I) e mesomeri (o coniugativi) (+M o -M)



disattivante per effetto mesomero (-M) e induttivo (-I)
disattivante meta orientante



X = F, Cl, Br, I

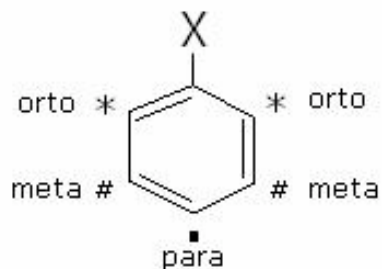
attivante per effetto mesomero
disattivante per effetto induttivo
ma (-I) > (+M). Effetto complessivo : **disattivante, ma orto-para orientante**

Alogenazione

Esistono tre metodi di introduzione di un alogeno:

1. Sostituzione di H con X
2. Addizione ad un legame multiplo
3. Trasformazione di alcune funzioni e inserimento di X

Caso 1- Clorurazione e bromurazione di **substrati aromatici**: Sostituenti sull' anello e loro ruolo



EFFETTI DI REATTIVITA' E DI ORIENTAZIONE DEI PIU' IMPORTANTI SOSTITUENTI

+Attivanti con orientazione orto-para	disattivanti con orientazione orto-para	disattivanti con orientazione meta	
-OH	-CH ₂ Cl	-NO ₂	-SO ₃ H
-O-	-F	⁺ NH ₃	-SO ₂ R
-OR	-Cl	⁺ NR ₃	-COOH
-OCH ₃	-Br	⁺ PR ₃	-COOR
-NH ₂	-I	⁺ SR ₂	-CONH ₂
-NR ₂	-CH=CHNO ₂	-IC ₆ H ₅	-CHO
-NHCOCH ₃		-CF ₃	-COR
-R (alchili)		-CCl ₃	-C≡N
-Ar (arili)			

Alogenazione

Esistono tre metodi di introduzione di un alogeno:

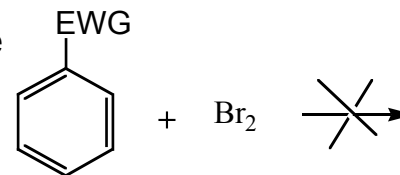
1. Sostituzione di H con X
2. Addizione ad un legame multiplo
3. Trasformazione di alcune funzioni e inserimento di X

Caso 1- Clorurazione e bromurazione di **substrati aromatici disattivati**- Composti con gruppi EW

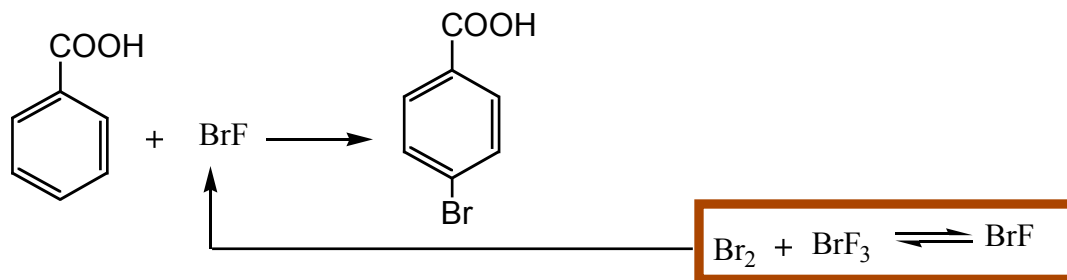
Quando nell'anello aromatico ci sono gruppi elettronattrattori, cambia la polarizzazione, generalmente si parla di meta-orientanti.

I gruppi elettronattrattori (EW) COOH, COCH₃, NO₂, CN, NR₃

Con questi sostituenti sull'anello aromatico, l'alogenazione diretta viene male



Tuttavia negli anni '90 si è visto un caso particolare quello del fluoruro di bromo BrF, esso riesce ad introdurre un atomo di Br in para dove vi è minore densità!



Alogenazione

Esistono tre metodi di introduzione di un alogeno:

1. Sostituzione di H con X
2. Addizione ad un legame multiplo
3. Trasformazione di alcune funzioni e inserimento di X

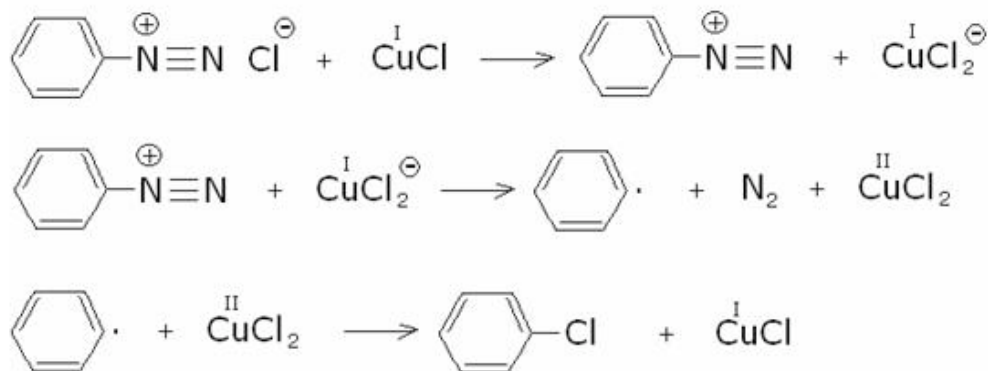
Caso 1- Clorurazione e bromurazione di substrati aromatici non attivati o in posizione diversa dalle regole di sostituzione

Si può pensare di trasformare un gruppo in un altro, questo è quello che accade con la **reazione di Sandmeyer si sfrutta la formazione di sali di arenidiazonio**:



Il meccanismo della reazione è riportato:

Il vantaggio della reazione di Sandmeyer è che l'alogeno entra nell'anello benzenico nella stessa posizione prima occupata dall'azoto, mentre nella reazione di Friedel-Craft si possono formare miscele di isomeri.



Nella **Fluorurazione** con reazione di Sandmeyer al posto del cloruro rameoso si utilizza l'acido fluoborico



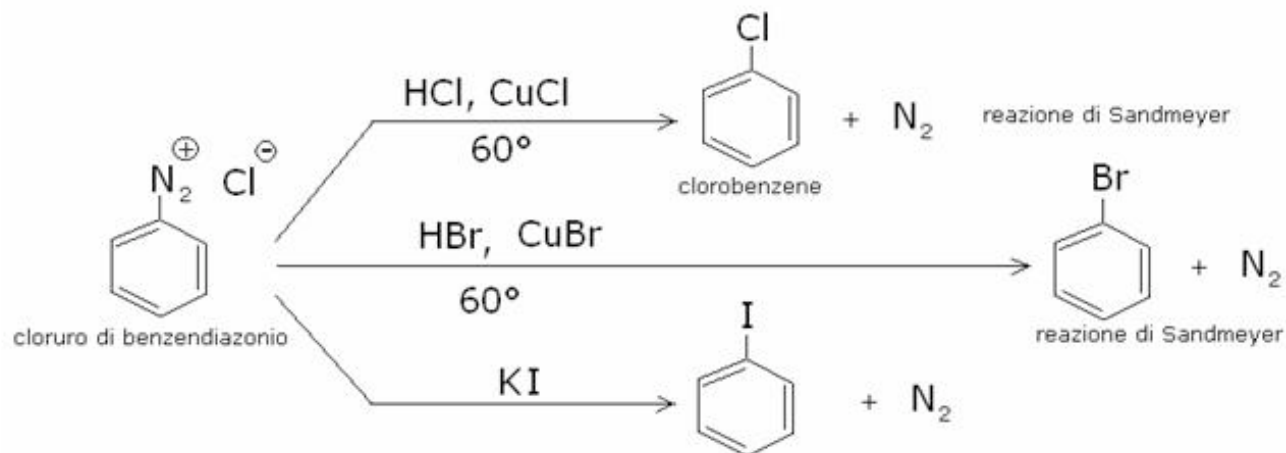
Alogenazione

Esistono tre metodi di introduzione di un alogeno:

1. Sostituzione di H con X
2. Addizione ad un legame multiplo
3. Trasformaz di alcune funzioni e inserimento di X

Caso 1- Alogenazione per reazioni di sostituzione:

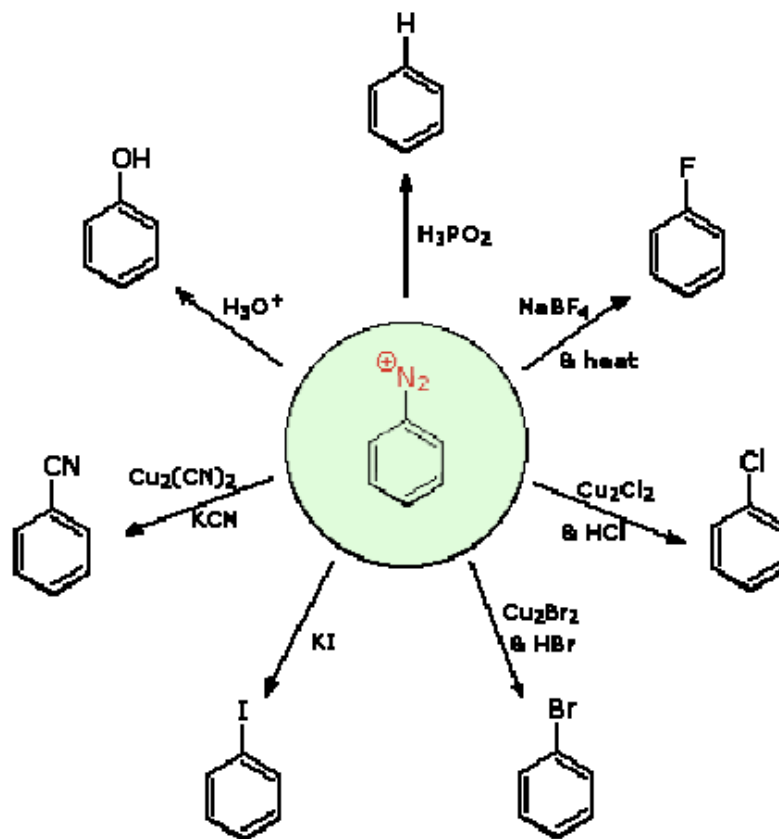
Ecco quindi che si sfruttano i sali di diazonio (arendiazonio) che partecipano a numerose reazioni di sostituzione nelle quali il gruppo diazonio, allontanandosi come azoto elementare, è facilmente sostituito da diversi gruppi che si legano quindi all'anello:



Alogenazione

Ricorda quali e quanti composti sono ottenibili dai sali di aren diazonio:

Reazioni dei Sali di Aren diazonio



Alogenazione

Esistono tre metodi di introduzione di un alogeno:

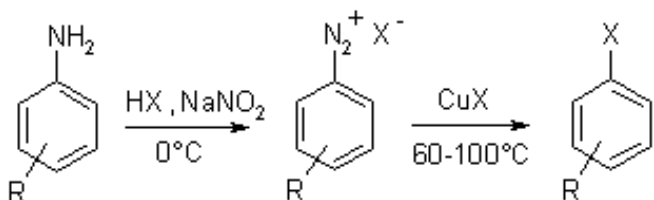
1. Sostituzione di H con X
2. Addizione ad un legame multiplo
3. Trasformazione di alcune funzioni e inserimento di X

Caso 1- Alogenazione per reazioni di sostituzione:

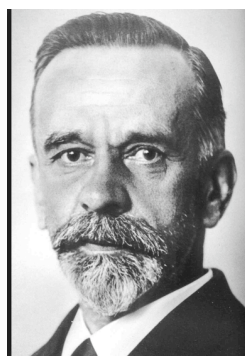
Il Sale di diazonio non è isolabile (allo stato secco è esplosivo), ma è possibile sfruttare la formazione dei sali di arenidiazonio che permettono in questa reazione una vera e propria trasformazione di un gruppo in un altro! I sali di diazonio vanno usati e consumati perché $T > 5^\circ\text{C}$ sviluppano N_2 ed essendo in amb. acquoso si forma il fenolo.

L'andamento della reazione è radicalico si usano alogenuri di Cu (I): CuCl è poco stabile si ossida a Cu(II) verde; CuBr , bromuro rameoso è più stabile

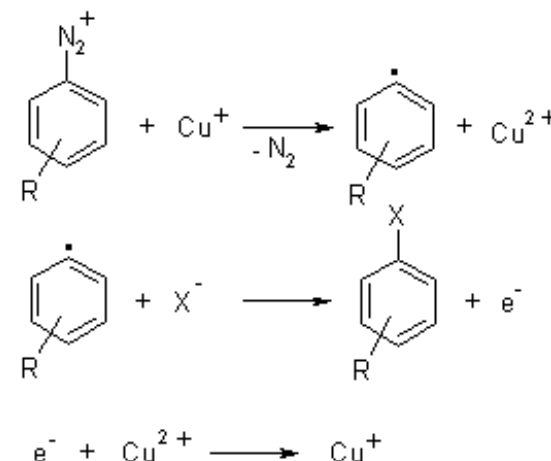
Sandmeyer Reaction



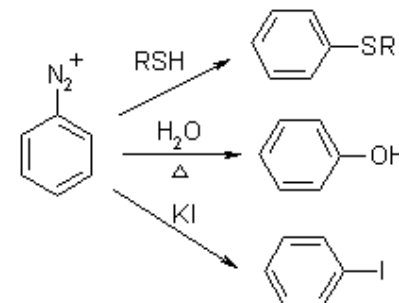
$\text{X} = \text{CN}, \text{Br}, \text{Cl}, \text{SO}_3\text{H}$



Mechanism of the Sandmeyer Reaction



The substitution of an aromatic amino group is possible via preparation of its diazonium salt and subsequent displacement with a nucleophile (Cl^- , I^- , CN^- , RS^- , HO^-). Many Sandmeyer Reactions proceed under copper(I) catalysis, while the Sandmeyer-type reactions with thiols, water and potassium iodide don't require catalysis

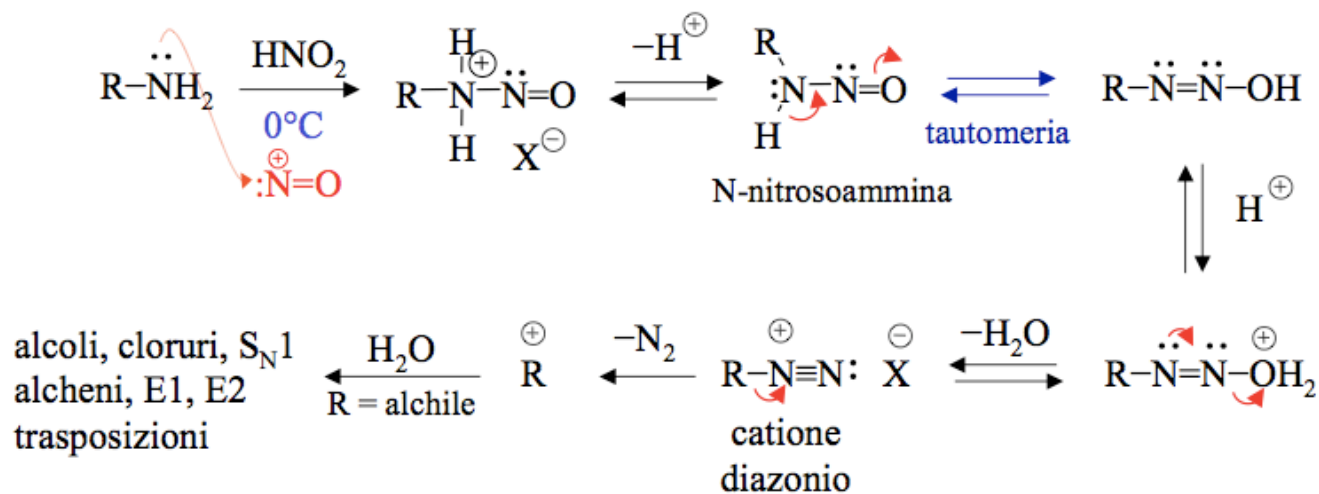


Alogenazione

A questo proposito occorre ricordare la formazione dei sali di diazonio dalle ammine. Con le **ammine alarie**

Reazioni con Acido Nitroso: Diazosali

Ammine 1°



Se **R = arile** il sale di diazonio è relativamente stabile (-5°C - 0°C) è può essere usato in reazioni successive.

Alogenazione

Le caratteristiche dei sali di arenidiazonio

Sali di Arenidiazonio

- Stabili in soluzione a 0° – 10° C.
 - I sali di diazonio reagiscono con nucleofili che sostituiscono il gruppo diazonio $-\text{N}^+\equiv\text{N}$, liberando azoto.
 - Dato che l'azoto è una molecola stabile le reazioni sono termodinamicamente favorite.
 - Le reazioni che usano come catalizzatore sali rameosi si dicono reazioni di **Sandmeyer**.
 - La reazione che, con tetrafluoborato BF_4^- , porta al fluoro derivato si dice reazione di **Schiemann**. I sali di diazonio e tetrafluoborato sono stabili e possono essere isolati.
-

Alogenazione

Esistono tre metodi di introduzione di un alogeno:

1. Sostituzione di H con X
2. Addizione ad un legame multiplo
3. Trasformazione di alcune funzioni e inserimento di X

Fluorurazione distinguibile in: diretta e indiretta

Diretta:

Abbiamo visto che il F è l'elemento più elettronegativo (ha solo 2 gradi di ossidazione: 0, -1)

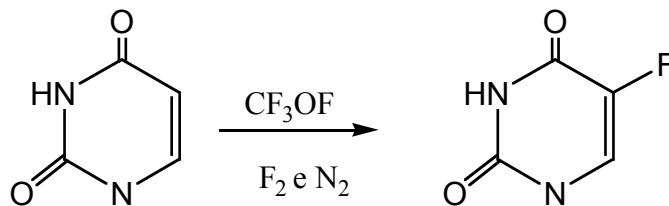
Il suo uso diretto è difficile a causa della sua elettronegatività; si può usare F_2 in corrente di N_2 a basse T (infatti la reazione di formazione del legame C-F è esotermica e può portare alla degradazione del substrato) e a basse concentrazioni (molto diluito) occorre però un'attrezzatura particolare, intendendosi di lavorare non con il vetro perché il F si mangia il Si (attrezzatura di Ni oppure plastiche)!

Ci sono tuttavia in commercio dei trasportatori di F come ad ex XeF_2 (fluoruro di Xe) che ha un costo elevato perché di Xe nell'aria ce ne è poco!

Altri agenti fluoruranti sono ClO_3F , CF_3OF , CF_3COOF

ClO_3F in questo composto non si realizza F^+ infatti non c'è polarizzazione di legame

CF_3OF il legame O-F è debolissimo, infatti F e O sono entrambi elettronegativi e tendono a prendersi il doppietto, perciò cede più facilmente F^+



Fluorouracile

Alogenazione

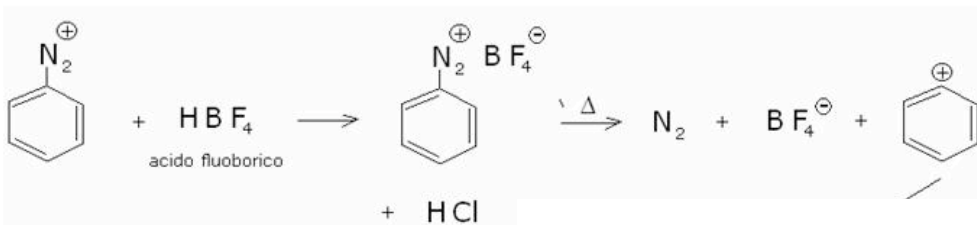
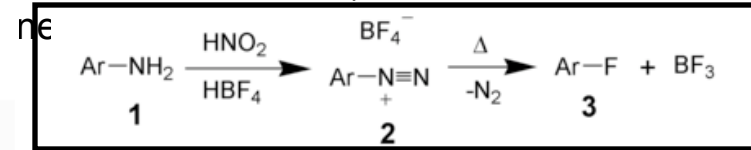
Esistono tre metodi di introduzione di un alogeno:

1. Sostituzione di H con X
2. Addizione ad un legame multiplo
3. Trasformazione di alcune funzioni e inserimento di X

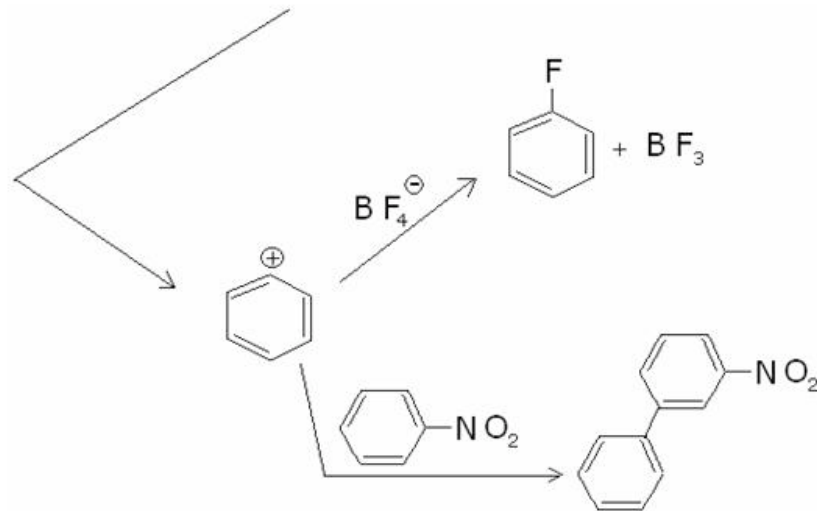
Fluorurazione distinguibile in: diretta e indiretta

Indiretta:

Sempre sfruttando la formazione dei sali di diazonio (arendiazonio) è possibile condurre la cosiddetta **reazione di Schiemann**, una variante della reazione di Sandmeyer in cui le aniline sono trasformate in arilfluoruri tramite la formazione di diazonio-fluoroborati. Il controelettrolita è lo ione che viene fluorurato, l'amina si scioglie in acido tetrafluoroborico si aggiunge nitrito e si forma il sale di diazonio (il sistema di reazione dev



Formazione di fluorobenzene e composti complessi di varia natura



Alogenazione

Esistono tre metodi di introduzione di un alogeno:

1. Sostituzione di H con X
2. Addizione ad un legame multiplo
3. Trasformazione di alcune funzioni e inserimento di X

Fluorurazione

Uno dei metodi migliori è passare attraverso la formazione di un intermedio stabile TRIAZENE, si può usare l'acido polifluoridrico in piridina. Il composto triazenico stabile ottenuto si decompone per aumento della temperatura

Esiste tuttavia anche l'acido sotto forma di monomero in piridina.

Si ottengono arilfluoruri regioisomeri : infatti il F entra in posizione orto e e meta rispetto al sostituente presente sull'anello, in realtà si forma l'arino, il F infatti entra nelle due posizioni adiacenti al triplo legame. Nell'altro caso il F entrava al posto dell'N !

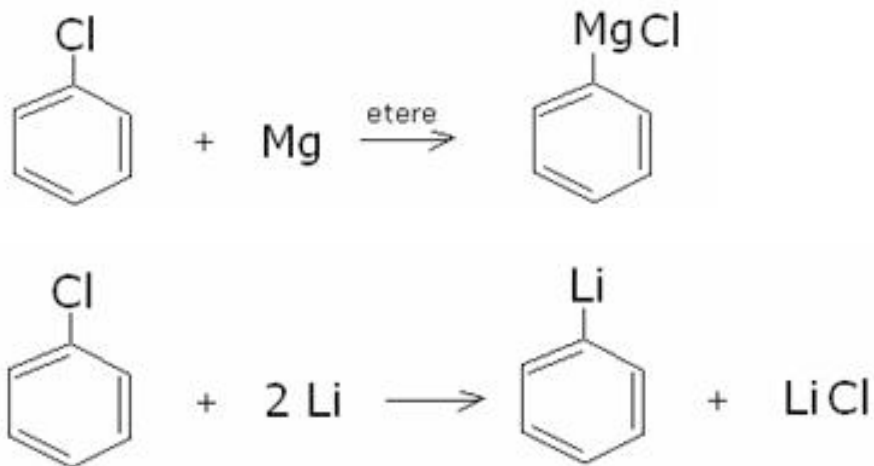
Alogenazione

Esistono tre metodi di introduzione di un alogeno:

1. Sostituzione di H con X
2. Addizione ad un legame multiplo
3. Trasformazione di alcune funzioni e inserimento di X

Caso 1- Formazione dei reattivi del Grignard

Analogamente alla formazione di alogenuri alchilici, con Mg e Li



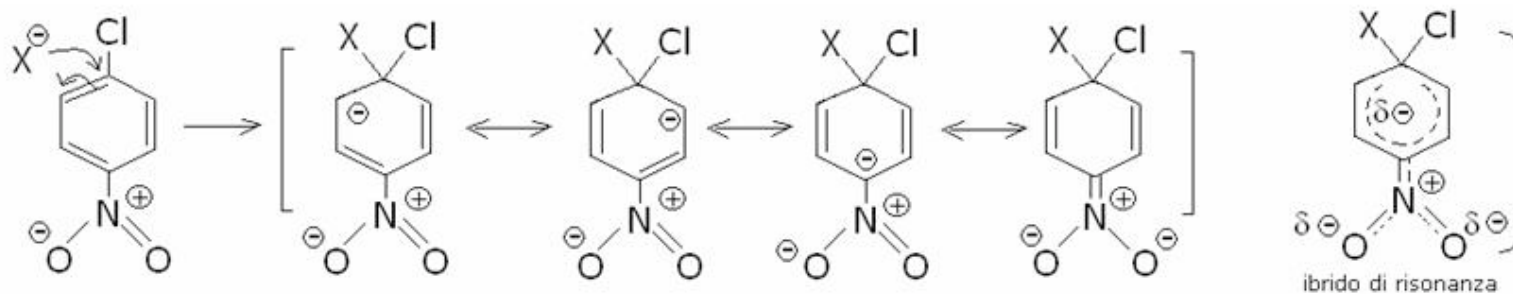
Alogenazione

Esistono tre metodi di introduzione di un alogeno:

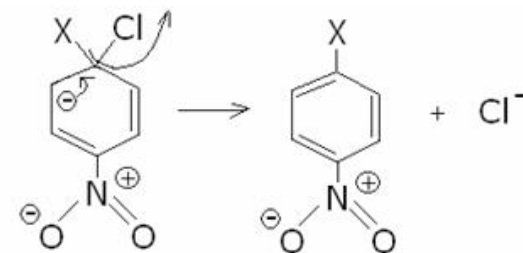
1. Sostituzione di H con X
2. Addizione ad un legame multiplo
3. Trasformazione di alcune funzioni e inserimento di X

Caso 1- Reazioni di sostituzione nucleofila aromatica di alogenuri aromatici attivati.

Il termine attivato si riferisce alla presenza di uno o più gruppi elettronattrattori legati all'anello, la cui funzione è quella di rendere più stabile l'intermedio che si forma dopo l'attacco del nucleofilo, grazie ad una maggiore delocalizzazione della carica negativa per risonanza. Nell'esempio qui sotto il nitrogruppo permette appunto una maggiore delocalizzazione della carica negativa e quindi una maggiore stabilità dell'intermedio:



Successivamente lo ione Cl^- lascia l'anello, ricostituendo il sestetto aromatico del benzene.



Altri gruppi, come ad esempio $-\text{NO}$ (nitroso), $-\text{CN}$ (cianuro), Diazonio (N_2^+), favoriscono la sostituzione nucleofila aromatica!