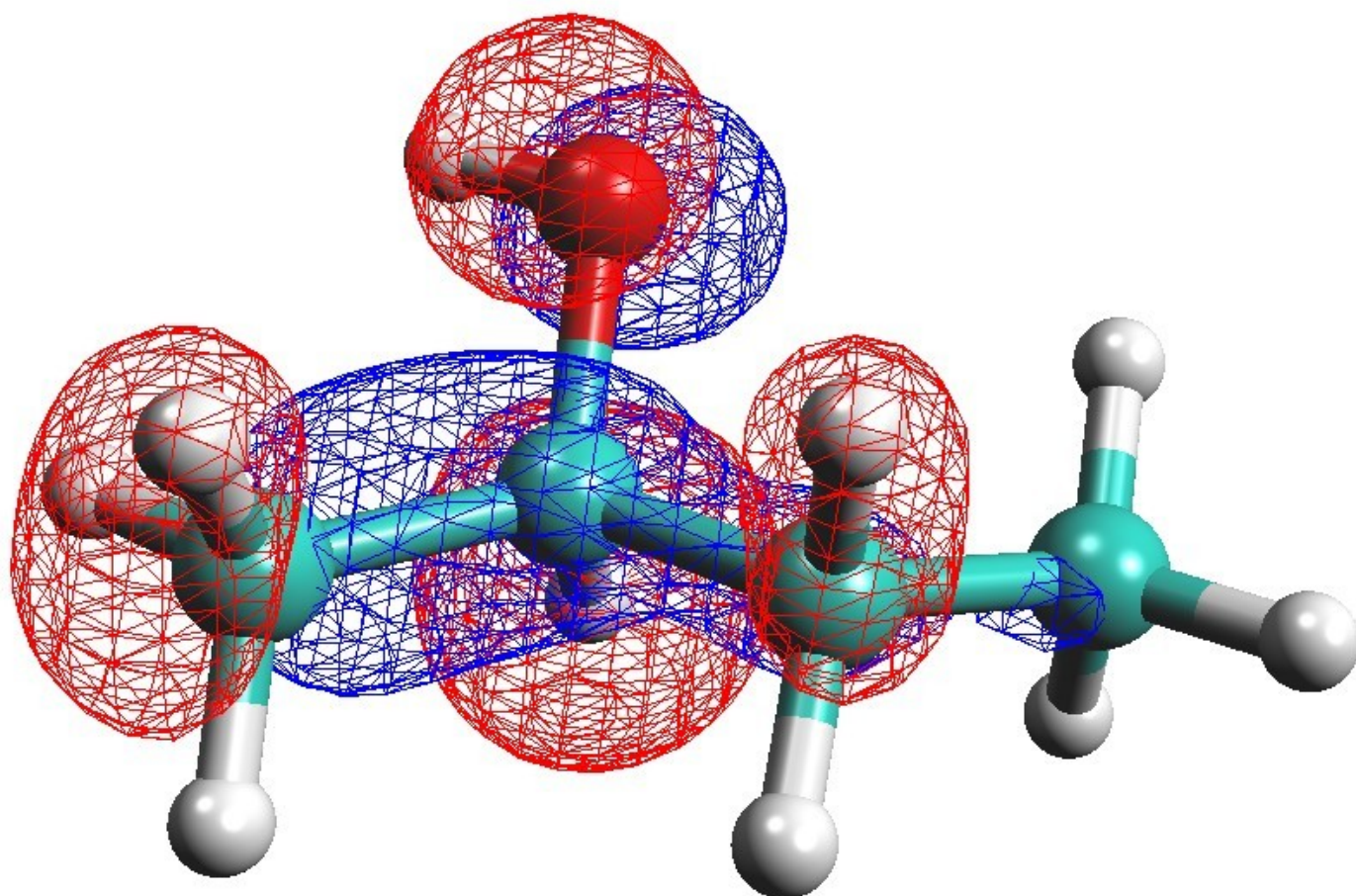


Mauro Tonellato

Alcoli



Indice:

Tabella dei valori di pK_a	2
Sintesi di alcossidi	3
Sintesi di Williamson degli eteri	3
Sintesi di alogenuri alchilici	4
Sintesi di esteri	7
Disidratazione degli alcoli ad eteri	8
Disidratazione degli alcoli ad alcheni	9
Ossidazione	10
Ossidazione di Swern	12

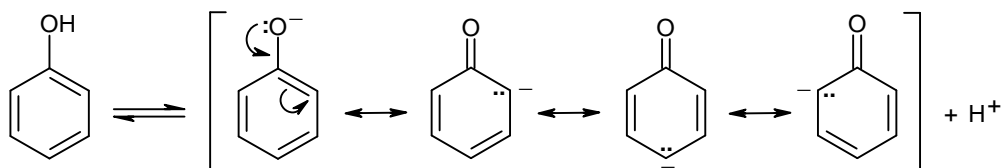
Tabella dei valori di pK_a

pK_a	Nome	Struttura
60,0	alcani	
45,0	alcheni	
43,0	benzene	
36,0	diisopropilammina	
36,0	ammoniaca	NH_3
35,0	idrogeno	H_2
26,0	acetilene	$HC\equiv CH$
24,0	alfa H degli esteri	
20,0	alfa H dei chetoni	
18,0	alcoli terziari	
17,0	alcoli secondari	
16,0	alcoli primari	
15,7	acqua	H_2O
15,5	alfa H delle aldeidi	
15,2	metanolo	CH_3-OH
13,0	estere malonico	
11,0	estere acetacetico	
10,0	fenolo	
9,3	ione ammonio	NH_4^+
9,1	acido cianidrico	HCN
9,0	acetilacetone	
7,0	acido solfidrico	H_2S
6,4	acido carbonico	H_2CO_2
4,7	acido acetico	
4,6	ione anilinio	

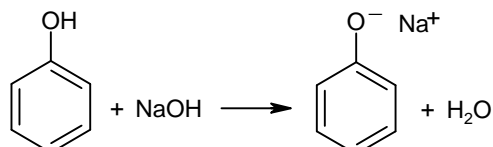
Sintesi di alcossidi

Gli alcoli e i fenoli vengono trasformati in alcossidi per trattamento con basi forti.

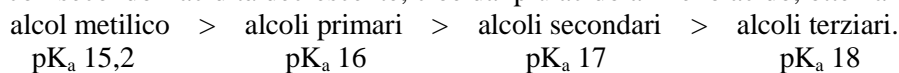
I fenoli (pK_a 10) sono circa 10 milioni di volte più acidi degli alcoli perchè la carica negativa dello ione fenato viene stabilizzata per risonanza dall'anello aromatico, e quindi è distribuita nelle quattro posizioni mostrate qui sotto, mentre nello ione alcossido è localizzata tutta sull'ossigeno.



Dato che ha pK_a 10, il fenolo è più acido dell'acqua e può essere trasformato in fenato per reazione con NaOH.



Se ordiniamo gli alcoli secondo l'acidità decrescente, cioè dal più acido al meno acido, otteniamo:



pK_a 15,2

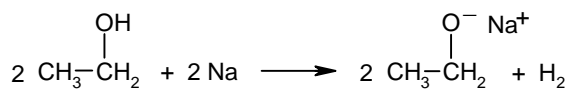
pK_a 16

pK_a 17

pK_a 18

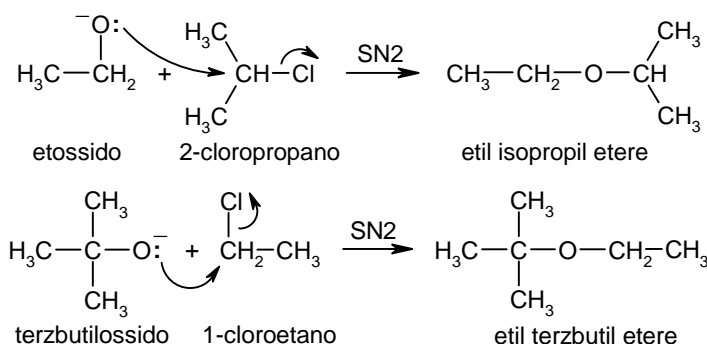
Queste differenze di acidità sono dovute essenzialmente al diverso ingombro sterico che rende più difficile la solvatazione in H_2O della carica negativa dell'alcossido quando i gruppi alchilici sono più ingombranti.

A differenza dei fenoli, gli alcoli sono meno acidi dell'acqua e non possono essere trasformati nei corrispondenti alcossidi con NaOH. Per realizzare questa reazione è necessario usare **sodio metallico** che riduce l' H^+ dell'alcol ad idrogeno gassoso H_2 .



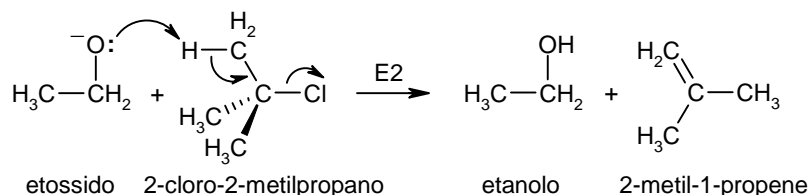
Sintesi di Williamson degli eteri

Gli eteri possono essere sintetizzati con una reazione di **sostituzione nucleofila SN2** tra un **alcossido** e un **alogenuro alchilico**. Questa reazione è nota come sintesi di Williamson. L'alogenuro alchilico che subisce la reazione SN2 può essere metilico, primario o secondario. Gli alogenuri terziari e quelli aromatici, per questioni di ingombro sterico, non possono subire reazioni SN2.



Se uno dei due sostituenti alchilici dell'etere è terziario come nell'**etil tertbutil etere** mostrato qui sopra, la sintesi deve essere progettata in modo che l'alcossido sia terziario e l'alogenuro sia primario.

Se, invece, si fa reagire l'alcossido primario con il cloruro alchilico terziario, si ottiene un alchene con una eliminazione E2, perchè l'alogenuro terziario è ingombrato e non può subire la reazione di sostituzione SN2.



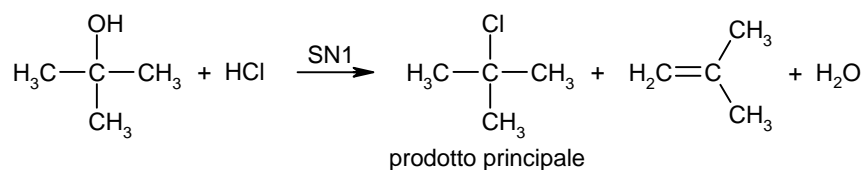
Sintesi di alogenuri alchilici

Gli alcoli possono essere trasformati in cloruri e bromuri alchilici per reazione diretta con gli acidi alogenidrici HCl e HBr. L'ambiente acido è necessario per protonare il gruppo OH dell'alcol e trasformare il cattivo gruppo uscente OH⁻ in un gruppo uscente migliore, H₂O.

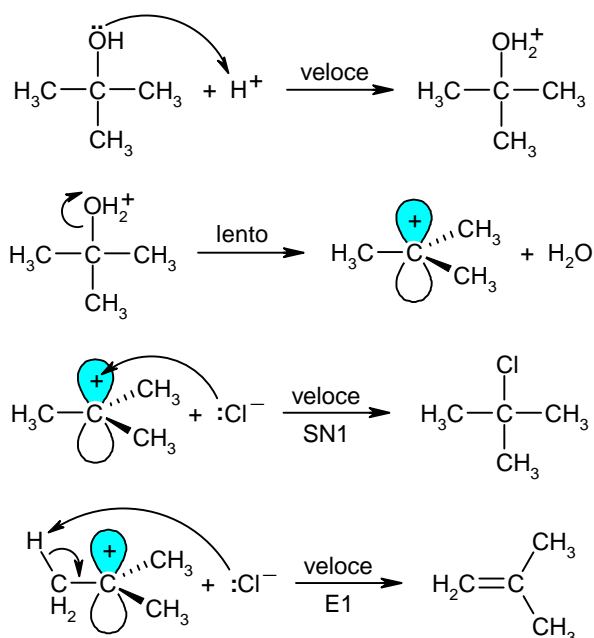
La reazione inizia con la protonazione del gruppo OH dell'alcol. L'alcol protonato può reagire in due modi diversi: può dare una reazione SN2 di sostituzione nucleofila bimolecolare con X⁻, oppure può dare una reazione SN1 di sostituzione nucleofila monomolecolare formando prima un carbocatione che in un secondo momento reagisce con l'alogenuro X⁻. Il meccanismo della reazione sarà SN2 o SN1 a seconda della struttura dell'alcol e del carattere più o meno nucleofilo dell'alogenuro.

Gli **alcoli terziari** reagiscono velocemente con **meccanismo SN1** con HCl e con HBr. La reazione avviene anche a freddo, ma è sempre accompagnata da una piccola percentuale di eliminazione E1.

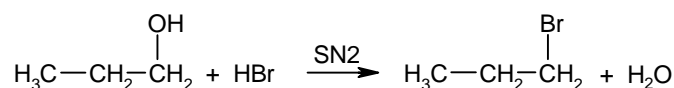
Qui sotto è illustrata la sintesi del cloruro di terzbutile che è accompagnata dalla formazione di piccole quantità di 2-metilprop-1-ene:



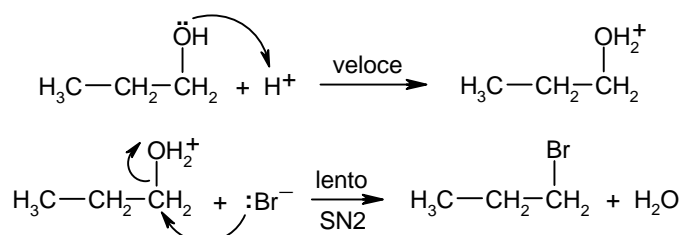
Meccanismo di reazione:



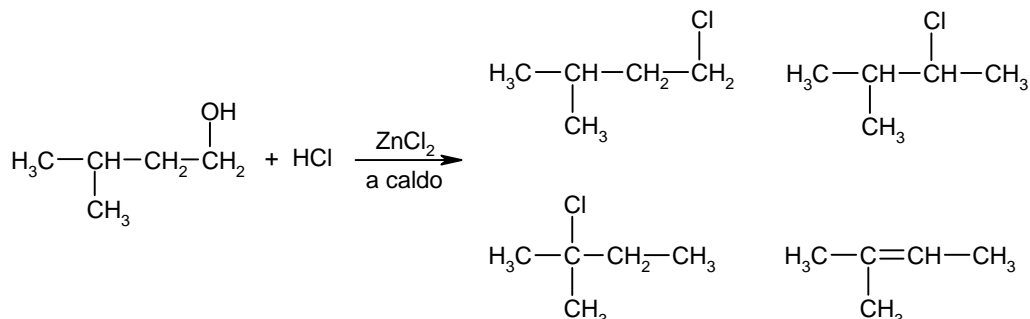
Gli **alcoli primari e secondari** reagiscono lentamente con **HBr** con **meccanismo SN2** e la reazione può essere usata a scopo preparativo.



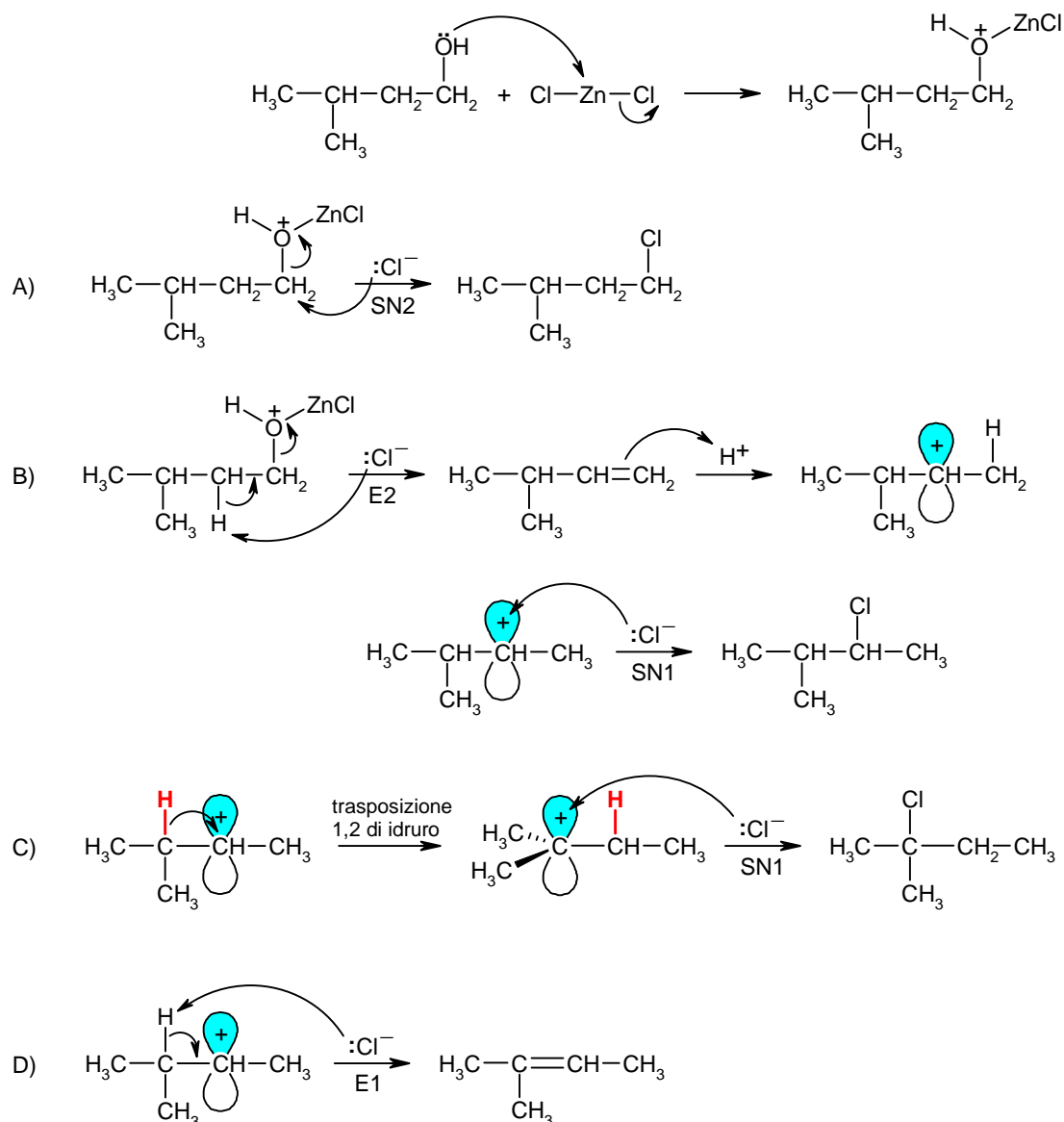
Meccanismo di reazione:



La reazione degli alcoli primari e secondari e con **HCl**, invece, è troppo lenta per la scarsa nucleofilicità dello ione cloruro. Questi alcoli, però, possono reagire con **HCl a caldo in presenza di ZnCl₂**, un forte acido di Lewis. ZnCl₂ aiuta la reazione perchè aumenta l'acidità di HCl catturando Cl⁻, e inoltre trasforma l'ossidrile dell'alcol in un miglior gruppo uscente. In queste condizioni, però, la reazione non procede in modo pulito, ma si ottengono miscele di alogenuri diversi. Questo indica che **il meccanismo di reazione non è solo SN₂, ma in parte anche SN₁ ed E₁**, cioè durante la reazione si formano carbocationi che possono dar luogo ad eliminazioni, trasposizioni e ad altre reazioni collaterali.



Meccanismo di reazione:

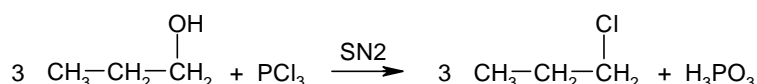


La reazione di HCl con gli alcoli primari e secondari, quindi, non può essere usata a scopo preparativo, ma è utilizzata nel saggio di Lucas, un test qualitativo che serve a determinare la natura di un alcol.

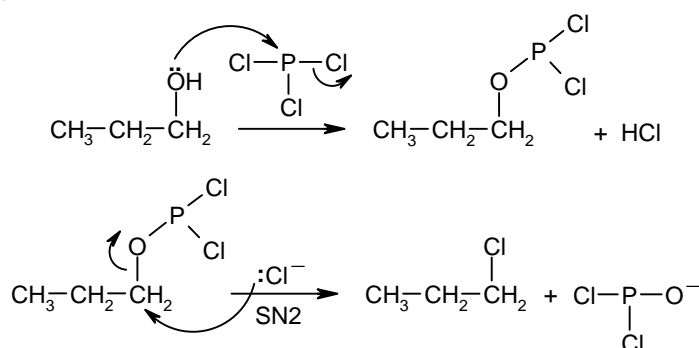
Saggio di Lucas: un piccolo volume dell'alcol va mescolato in una provetta con un uguale volume di reattivo di Lucas (HCl concentrato con un po' di $ZnCl_2$).

- gli **alcoli terziari** reagiscono istantaneamente a freddo (se c'è stata reazione, la soluzione si intorbida e poi si separa uno strato limpido supernatante dovuto all'alogenuro alchilico insolubile in acqua).
- gli **alcoli secondari** reagiscono dopo circa 5 minuti a freddo (soluzione torbida).
- gli **alcoli primari** non reagiscono a freddo, ma reagiscono a caldo (soluzione torbida)

Il metodo più usato per convertire gli **alcoli primari e secondari** nei corrispondenti cloruri e bromuri alchilici è la reazione con PCl_3 e PBr_3 . La reazione avviene **in modo più pulito e con rese più alte** rispetto a quella con HCl e HBr. Gli alogenuri di fosforo trasformano il gruppo uscente dell'alcol (OH^-) in un miglior gruppo uscente PCl_2O^- . Tutti e tre gli atomi di alogeno di PCl_3 possono reagire e quindi PCl_3 viene convertito in acido fosforoso H_3PO_3 . La reazione procede con **meccanismo SN_2** . Qui è illustrata la sintesi dell'1-cloropropano.



Meccanismo della reazione:

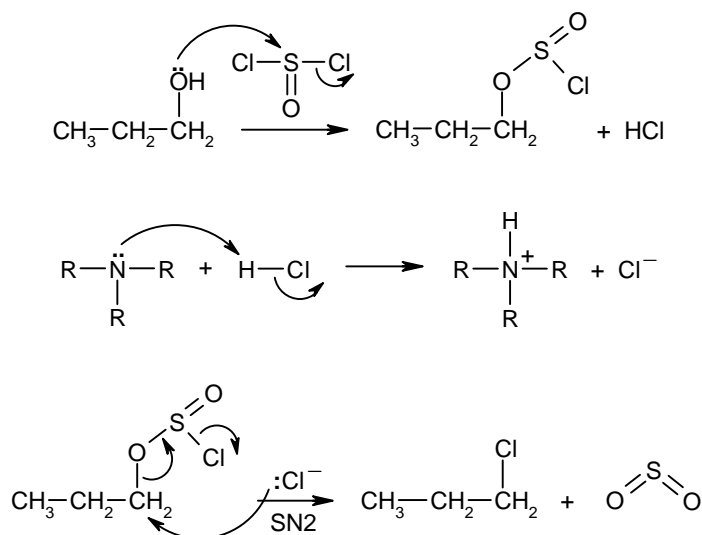


Gli **alcoli primari e secondari** possono essere trasformati nei corrispondenti cloruri alchilici con **cloruro di tionile $SOCl_2$** . La reazione è molto utilizzata perché è **pulita**, infatti, oltre al cloruro alchilico, si formano solo SO_2 e HCl , due sostanze gassose che possono essere allontanate con facilità. Dato che nell'ambiente di reazione HCl può non essere abbastanza dissociato per fornire la concentrazione necessaria di ioni Cl^- , spesso si aggiunge un'**ammina terziaria NR_3** che forma un sale d'ammonio con HCl e rende più disponibili gli ioni Cl^- .

La reazione procede regolarmente con **meccanismo SN_2** , quindi, nel caso di alcoli otticamente attivi, si osserva inversione di configurazione.



Meccanismo della reazione:

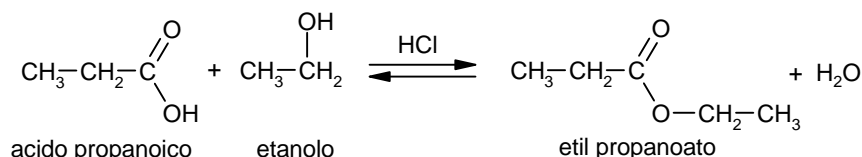


Sintesi di esteri

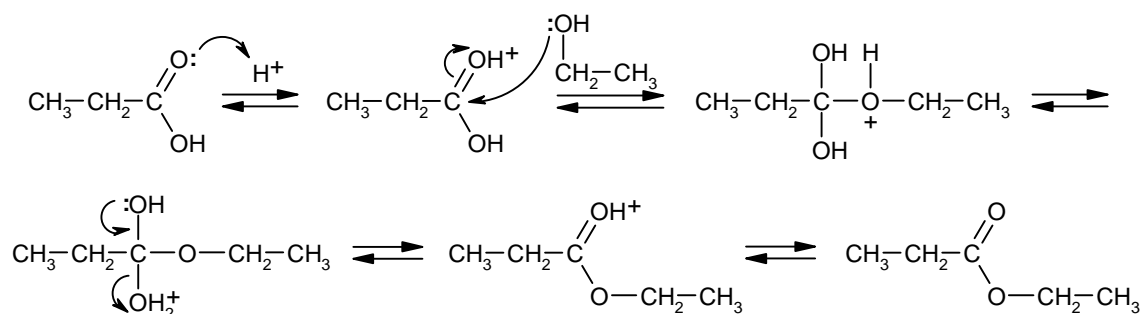
Gli esteri degli acidi carbossilici si ottengono per condensazione di un alcol con un acido carbossilico o con un suo derivato come un cloruro acilico o un'anidride.

Qui esamineremo solo l'**esterificazione di Fischer**, cioè l'esterificazione diretta di un alcol con un acido carbossilico in catalisi acida per HCl o H₂SO₄. Le altre tecniche di sintesi degli esteri sono descritte nel capitolo dedicato agli acidi carbossilici.

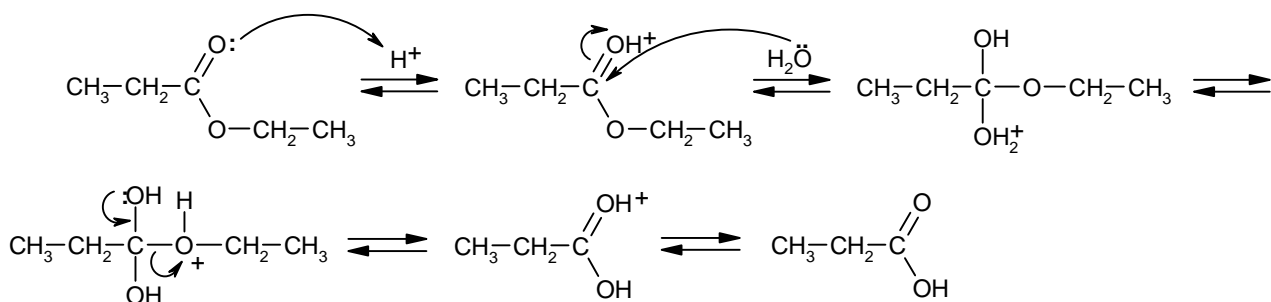
L'alcol, l'acido carbossilico e l'HCl devono essere anidri, la reazione infatti è reversibile e l'acqua sposterebbe l'equilibrio verso sinistra cioè verso l'idrolisi dell'estere. In condizioni normali, cioè usando una mole di acido carbossilico e una di alcol, la reazione ha una resa circa del 60%. La reazione può essere spostata a destra usando un eccesso di acido o di alcol o anche allontanando l'acqua che si libera durante la reazione per distillazione azeotropica con benzene.



Meccanismo della reazione:

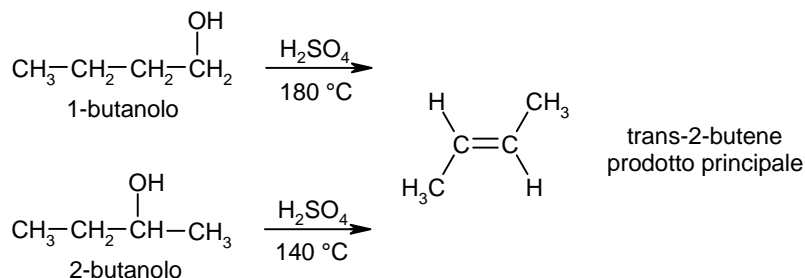


Dato che tutti i passaggi della reazione sono reversibili, l'estere può essere facilmente idrolizzato ad acido carbossilico semplicemente scaldandolo in soluzione acquosa acida. Il meccanismo di idrolisi dell'estere è il seguente:

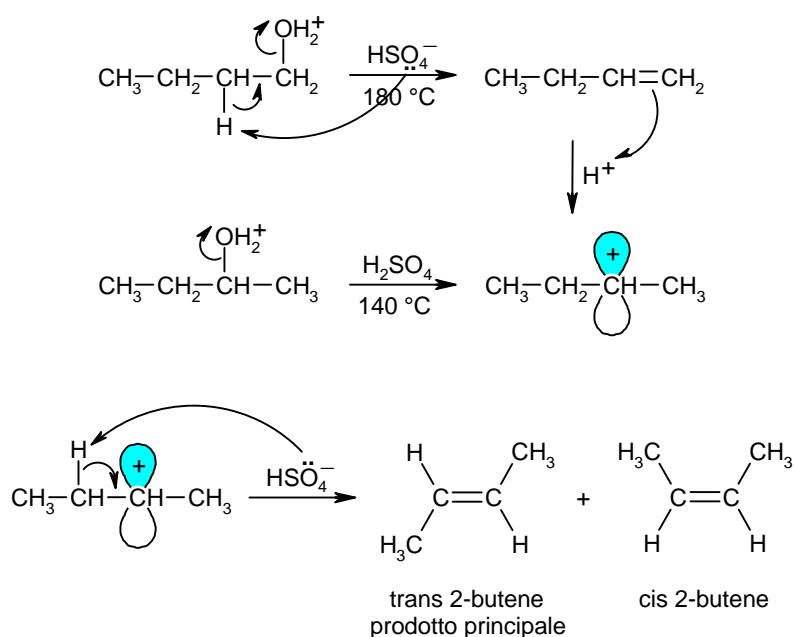


Disidratazione degli alcoli ad alcheni

Trattando gli alcoli con acido solforico concentrato a temperature maggiori di quelle necessarie a disidratare gli alcoli ad eteri (180 °C per i primari e 140 °C per i secondari) si ottengono gli alcheni attraverso reazioni di **eliminazione E1**. Dato che gli intermedi di reazione sono carbocationi, sono frequenti le trasposizioni e si ottengono miscele di prodotti in cui dominano gli alcheni termodinamicamente più stabili. Per esempio, il trans-2-butene è il prodotto principale della disidratazione sia dell'1-butanolio sia del 2-butanolio.



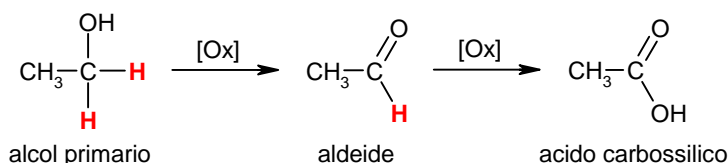
Meccanismo di reazione:



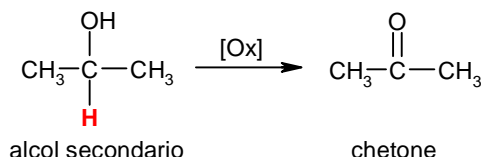
Ossidazione

Ossidare un alcol significa ossidare il carbonio che regge l'ossidrile strappandogli un idrogeno e creando un doppio legame carbonio-ossigeno, un carbonile.

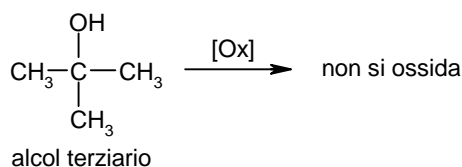
Un **alcol primario** viene ossidato **due volte** perchè ha due idrogeni sul carbonio che regge l'OH e così si ottiene prima un'aldeide e poi un acido carbossilico.



Un **alcol secondario** viene ossidato **una sola volta** perchè ha un solo idrogeno sul carbonio che regge l'OH e così si ottiene un chetone.



L'**alcol terziario non si ossida** in queste condizioni poichè non ha idrogeni sul carbonio che regge l'OH.

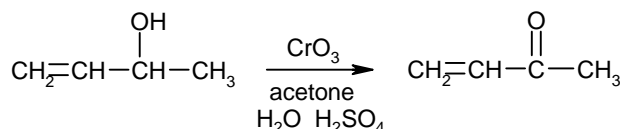


Il reagente ossidante più utilizzato è il Cr^{6+} perché ossida solo l'ossidrile e lascia inalterati i doppi legami.

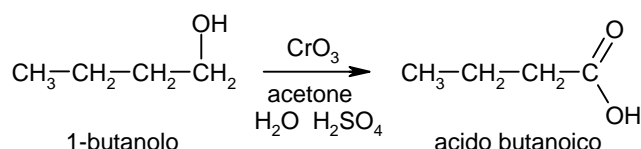
Col Cr^{6+} è possibile ossidare in modo selettivo l'ossidrile di un alcol insaturo.

Se l'alcol è solubile in acqua, il reattivo può essere **bicromato di sodio, acqua, acido solforico**.

Se l'alcol è poco solubile in acqua, si usa **anidride cromica, acetone, acqua, acido solforico** (reattivo di Jones).

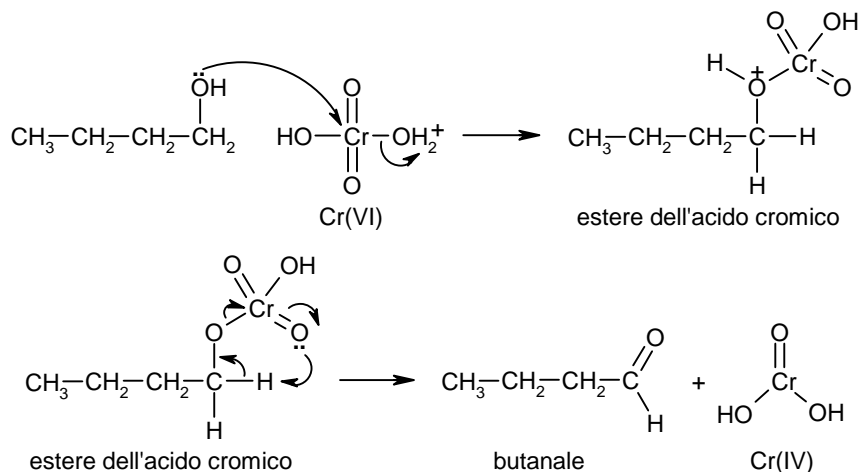


Esaminiamo la reazione di ossidazione di un alcol primario, 1-butanolo, che si ossida fino ad acido butanoico.

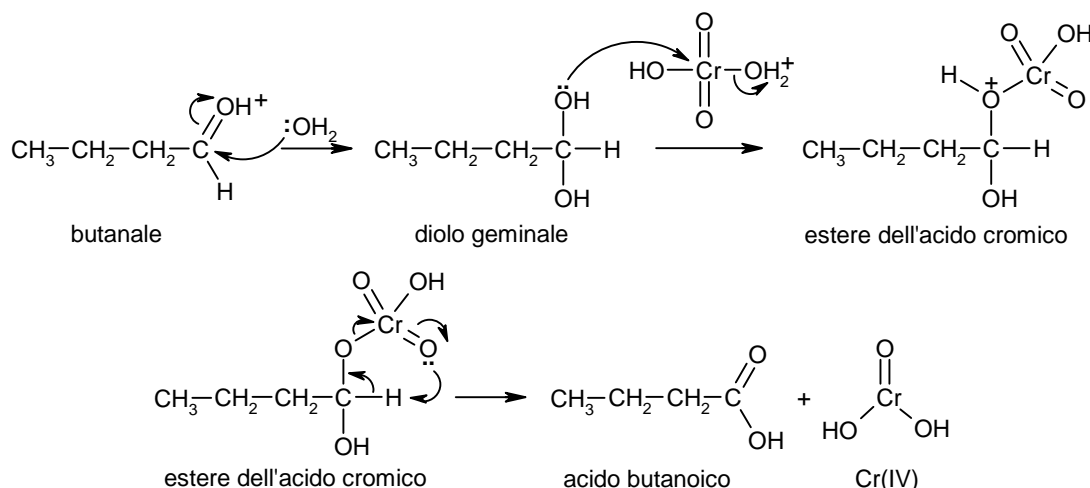


L'acido cromico reagisce con l'alcol formando un estere dell'acido cromico sul quale poi avviene un'eliminazione ciclica che estrae un H^+ e una coppia di elettroni (quindi uno ione idruro) e forma il doppio legame $\text{C}=\text{O}$.

Questa è solo la prima fase dell'ossidazione e produce un'aldeide, in questo caso butanale.

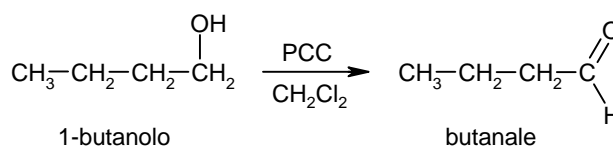


Nella seconda fase, l'aldeide appena formata viene ossidata ad acido carbossilico. L'aldeide è una molecola facilmente ossidabile, notate, però, che la sua ossidazione avviene solo dopo che si è idratata ed è diventata un diolo geminale. E' questo che forma l'estere dell'acido cromico che produce l'ossidazione.

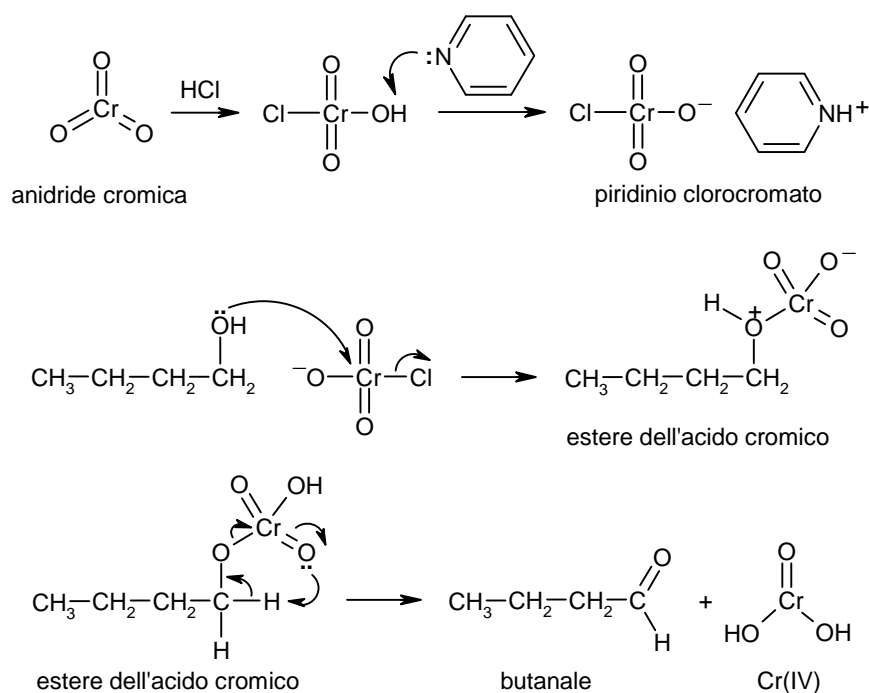


Se si vuole **ossidare un alcol primario ad aldeide** e non ad acido carbossilico, bisogna fermare la reazione dopo il primo stadio e quindi è necessario impedire che l'aldeide venga trasformata in diolo geminale per reazione con acqua, in modo che non si possa formare l'estere dell'acido cromico.

Un reattivo che permette di ottenere questa ossidazione parziale è il **piridinio clorocromato (PCC)** in diclorometano, la sua efficacia è dovuta al fatto che è rigorosamente **anidro**.



Il piridinio clorocromato si prepara per reazione dell'anidride cromica CrO_3 con HCl anidro e piridina:



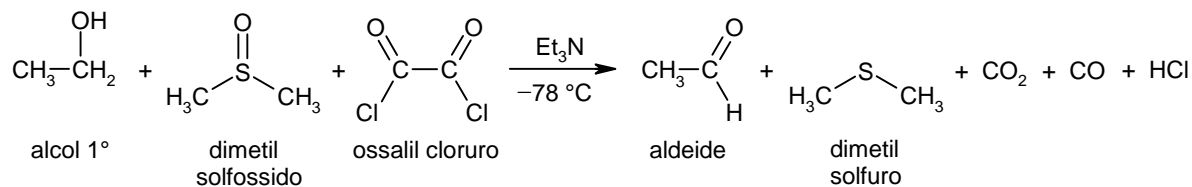
L'aldeide non viene ossidata ulteriormente perchè, in assenza di H_2O , non può formare il diolo geminale e di conseguenza non può formare l'estere dell'acido cromico, e quindi può essere isolata come tale.

Ossidazione di Swern

L'ossidazione di Swern degli alcoli primari e secondari permette di ottenere aldeidi e chetoni in condizioni blande senza usare cromo, un metallo molto tossico.

L'agente ossidante è il dimetilsolfossido, che durante la reazione si riduce a dimetilsolfuro, mentre l'alcol si ossida ad aldeide o a chetone.

Nell'esempio qui sotto, l'etanolo, un alcol primario, viene ossidato ad aldeide acetica:



La reazione avviene in due fasi.

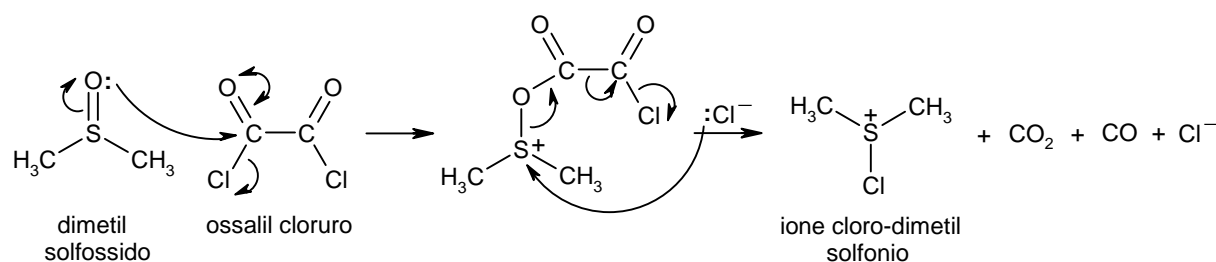
Nella prima fase, il dimetilsolfossido e l'ossalil cloruro reagiscono per creare un intermedio particolarmente reattivo, lo ione cloro-dimetilsolfonio.

Nella seconda fase, questo ione reagisce con l'alcol per realizzare l'ossidazione vera e propria, la temperatura deve essere intorno a -78°C per evitare la formazione di prodotti secondari.

Meccanismo della reazione:

La reazione inizia con l'attacco del dimetilsolfossido, che ha l'ossigeno parzialmente negativo, all'ossalil cloruro, che ha la funzione di attivare lo zolfo. Lo ione cloruro, espulso nel primo passaggio, attacca la molecola attivata sull'atomo di zolfo positivo. La reazione è spinta da una variazione di entropia ΔS favorevole perchè il gruppo uscente si spezza in tre frammenti liberando CO_2 , CO e Cl^- .

La prima parte della reazione crea un intermedio estremamente reattivo, lo ione cloro-dimetilsolfonio.



Nella seconda parte della reazione, l'intermedio reattivo, lo ione cloro-dimetilsolfonio, viene attaccato dall'alcol con espulsione di HCl . Si forma un nuovo ione solfonio relativamente acido sui suoi gruppi metilici legati all'atomo di zolfo positivo che viene deprotonato dalla trietilammina. La reazione termina quando il carbanione ottenuto produce un'eliminazione con un meccanismo ciclico (simile a quello visto prima con l'estere dell'acido cromico) che genera il doppio legame sul carbonile dell'aldeide mentre lo zolfo esce portando con sé gli elettroni del legame S-O riducendosi a dimetilsolfuro.

