

ALCOLI

Indice:

Sintesi degli alcossidi	2
Sintesi di Williamson degli eteri	2
Sintesi degli alogenuri alchilici	3
Sintesi degli esteri	6
Disidratazione degli alcoli ad eteri	7
Disidratazione degli alcoli ad alcheni	8
Ossidazione	9
Ossidazione di Swern	11

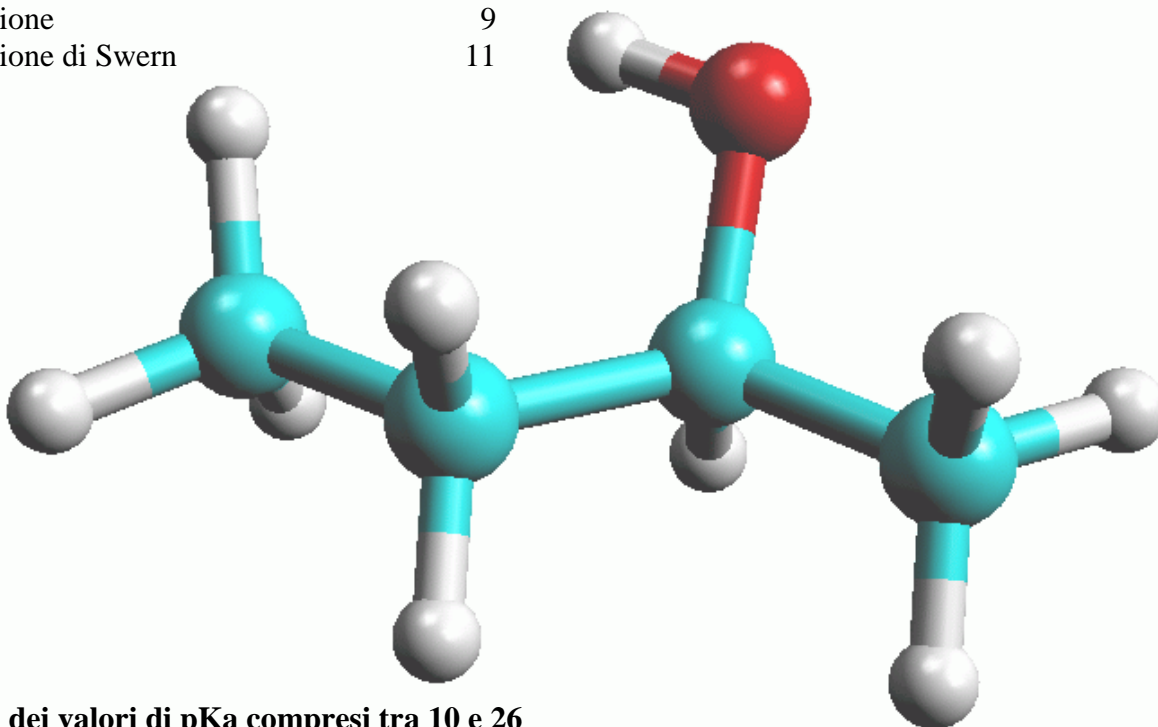


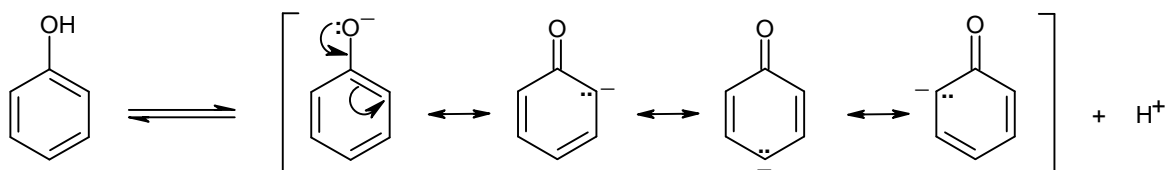
Tabella dei valori di pKa compresi tra 10 e 26

pKa				
26.0	acetilene	$\text{HC}\equiv\text{CH}$	\rightleftharpoons	$\text{HC}\equiv\text{C}^-$
24.0	alfa H degli esteri	CH_3-COOEt	\rightleftharpoons	$\ddot{\text{C}}\text{H}_2-\text{COOEt}$
19.0	alfa H dei chetoni	$\text{CH}_3-\text{CO}-\text{CH}_3$	\rightleftharpoons	$\ddot{\text{C}}\text{H}_2-\text{CO}-\text{CH}_3$
18.0	alcoli terziari	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{OH}$	\rightleftharpoons	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}^-$
17.0	alcoli secondari	$\text{CH}_3-\underset{\text{OH}}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_3$	\rightleftharpoons	$\text{CH}_3-\underset{\text{O}^-}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_3$
16.0	alcoli primari	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{OH}$	\rightleftharpoons	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}^-$
15.7	acqua	H_2O	\rightleftharpoons	OH^-
15.5	alfa H delle aldeidi	CH_3-CHO	\rightleftharpoons	$\ddot{\text{C}}\text{H}_2-\text{CHO}$
15.2	metanolo	CH_3-OH	\rightleftharpoons	CH_3-O^-
13.0	estere malonico	$\text{EtOOC}-\text{CH}_2-\text{COOEt}$	\rightleftharpoons	$\text{EtOOC}-\ddot{\text{C}}\text{H}-\text{COOEt}$
11.0	estere acetacetico	$\text{CH}_3\text{CO}-\text{CH}_2-\text{COOEt}$	\rightleftharpoons	$\text{CH}_3\text{CO}-\ddot{\text{C}}\text{H}-\text{COOEt}$
10.0	fenolo		\rightleftharpoons	

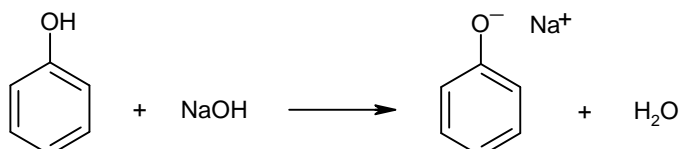
Sintesi degli alcossidi

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

I fenoli (pKa 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 pKa 10, il fenolo è più acido dell'acqua e può essere trasformato in fenato per reazione con NaOH.

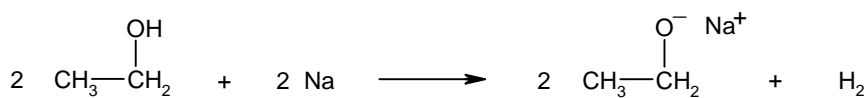


Se ordiniamo gli alcoli secondo l'acidità decrescente, cioè dal più acido al meno acido, otteniamo:

alcol metilico > alcoli primari > alcoli secondari > alcoli terziari.
(pKa 15.2) (pKa 16) (pKa 17) (pKa 18)

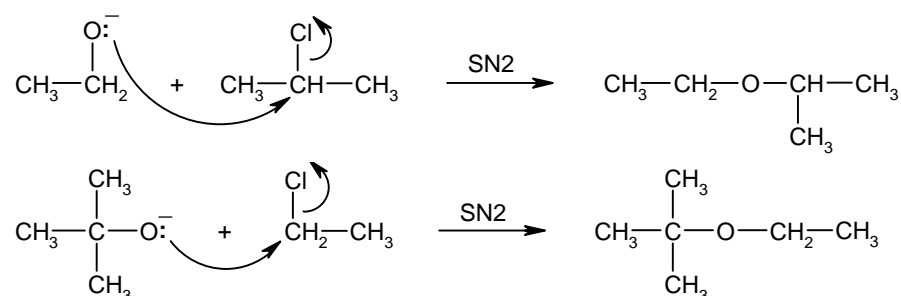
Queste differenze di acidità sono dovute essenzialmente al diverso ingombro sterico che rende più difficile la solvatazione in H₂O della carica negativa dell'alcossido quando i gruppi alchilici sono più ingombranti.

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 H₂.

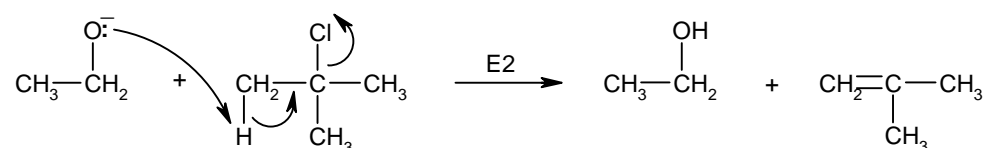


Sintesi di Williamson degli eteri

Gli eteri possono essere sintetizzati con una reazione di **sostituzione SN2** tra gli **alcossidi** e gli **alogenuri alchilici**. 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 dell'etere è terziario come nell'**etil terzbutil 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 prevalentemente l'alchene, il prodotto di una eliminazione E2, perchè l'alogenuro terziario non può subire una reazione di sostituzione SN2.



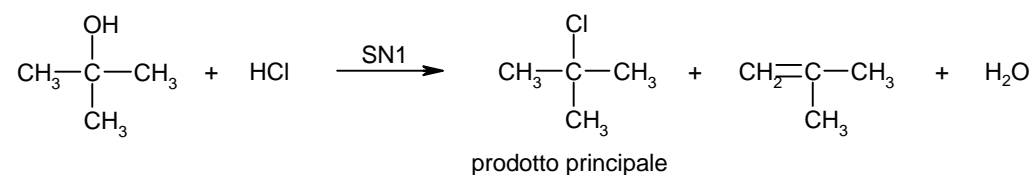
Sintesi degli alogenuri alchilici

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.

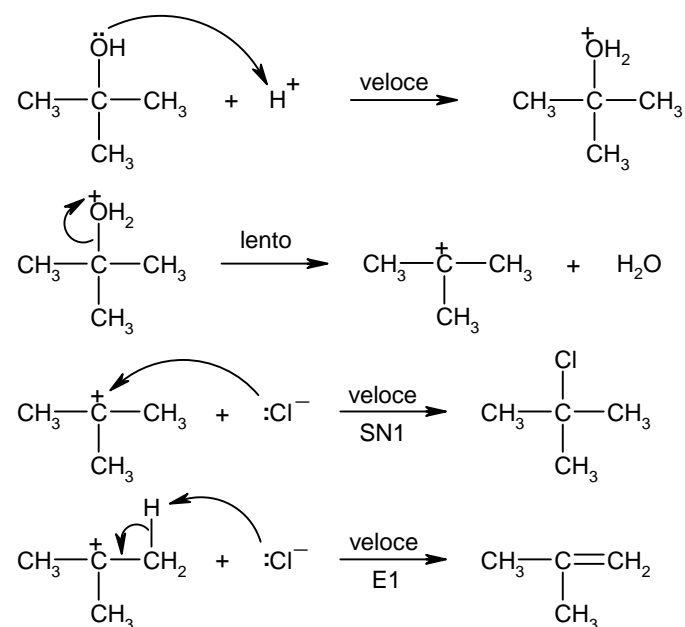
La reazione inizia con la protonazione del gruppo OH dell'alcol. L'alcol protonato può reagire in due modi diversi: può dare una reazione SN2 con X⁻, oppure può dare una reazione SN1 formando un carbocatione che in un secondo momento reagisce con l'alogenuro X⁻. Il meccanismo della reazione sarà SN2 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.

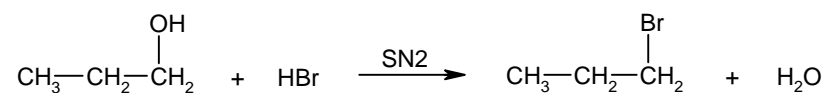
Qui sotto è illustrata la sintesi del cloruro di terzbutile che è accompagnata dalla formazione di piccole quantità di 2-metilprop-1-ene:



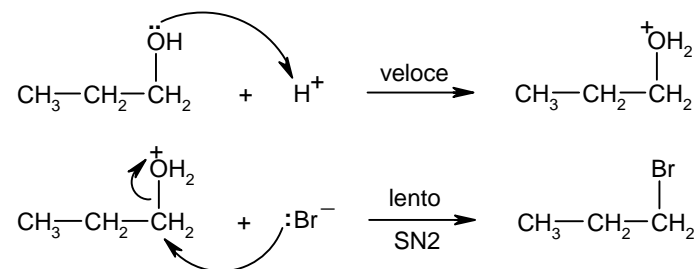
Meccanismo di reazione:



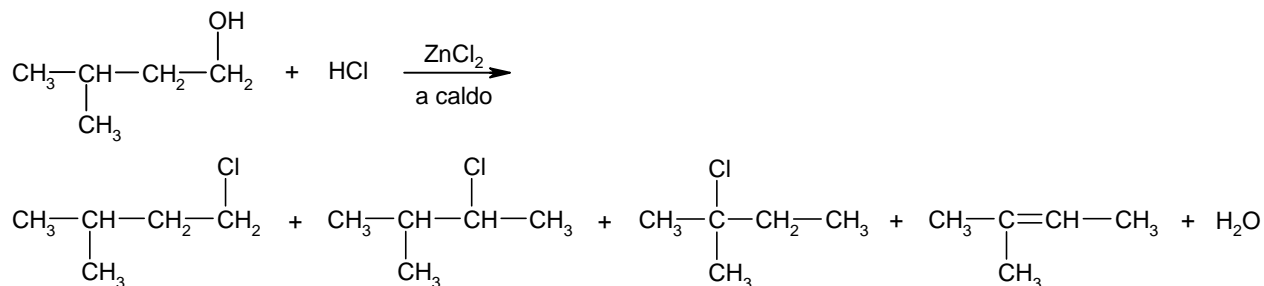
Gli **alcoli primari e secondari** reagiscono lentamente con **HBr** con **meccanismo SN2**.



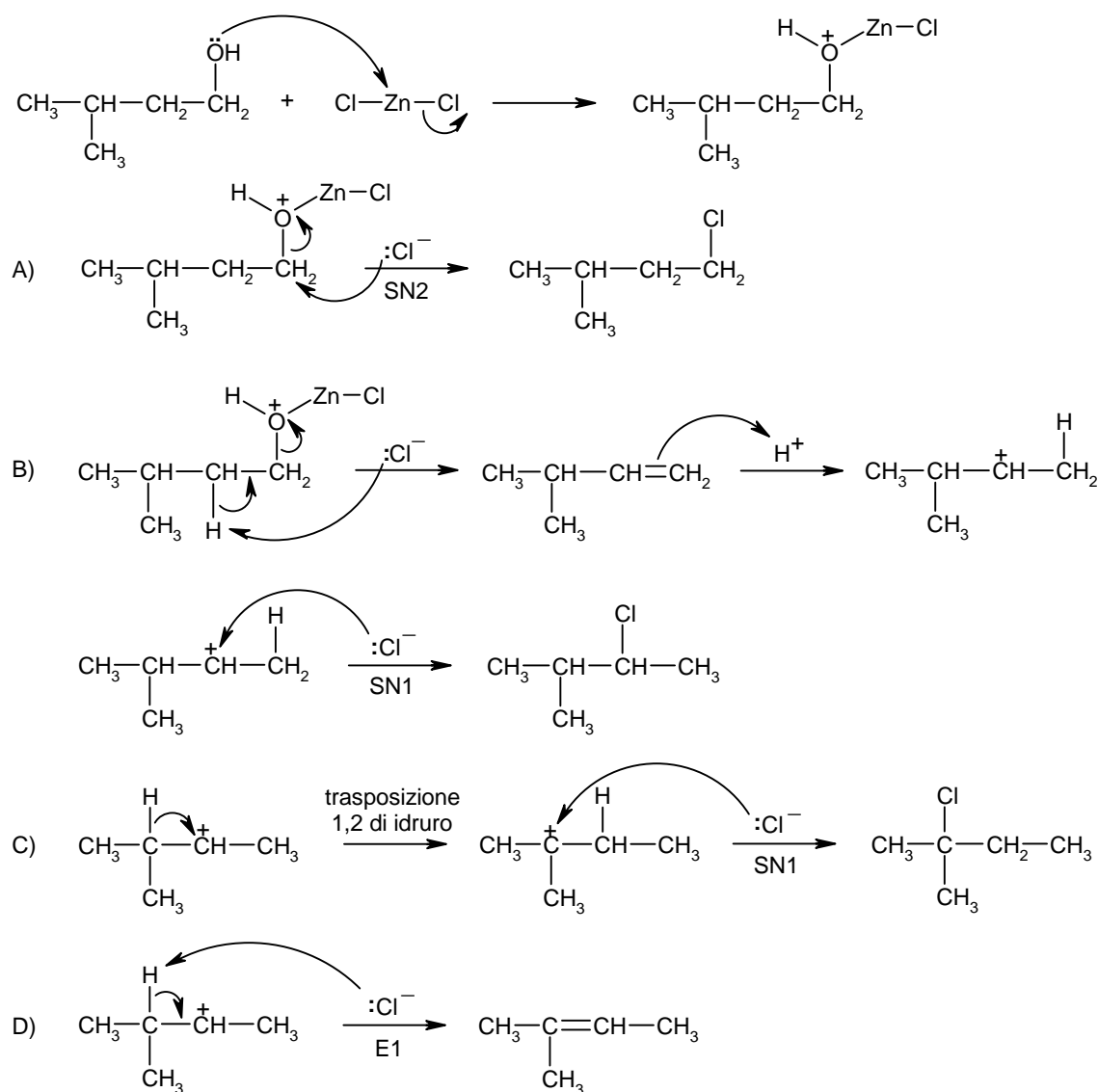
Meccanismo di reazione:



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 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.



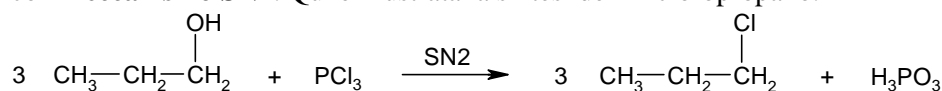
Meccanismo di reazione:



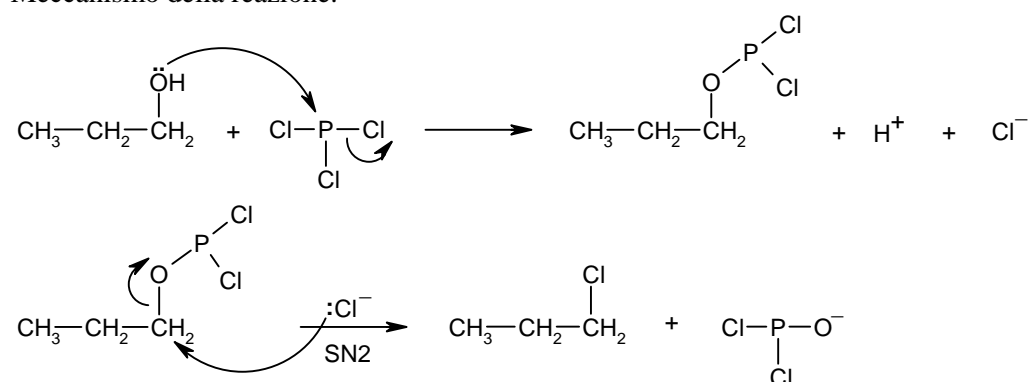
La reazione di HCl con gli alcoli primari e secondari, quindi, non può essere usata a scopo preparativo, ma è utilizzata nel **saggio di Lucas** per determinare la natura dell'alcol:

- Gli **alcoli terziari** reagiscono con HCl a freddo (se c'è stata reazione si nota la formazione di uno strato liquido supernatante dovuto all'alogenuro alchilico insolubile in acqua).
- Gli **alcoli secondari** reagiscono con HCl a freddo solo in presenza di ZnCl₂.
- Gli **alcoli primari** reagiscono con HCl e ZnCl₂ solo a caldo (si nota un intorbidamento della miscela di reazione).

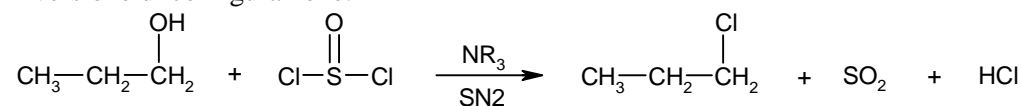
Gli **alcoli primari e secondari** possono essere convertiti nei corrispondenti cloruri e bromuri alchilici utilizzando **PCl₃** e **PBr₃** al posto di HCl e HBr. La reazione avviene **in modo più pulito e con rese più alte**. Gli alogenuri di fosforo trasformano il gruppo uscente dell'alcol (OH⁻) in un miglior gruppo uscente PCl₂O⁻. Tutti e tre gli atomi di alogeno possono reagire e quindi il PCl₃ viene convertito in acido fosforoso H₃PO₃. La reazione procede con **meccanismo SN₂**. Qui è illustrata la sintesi dell'1-cloropropano.



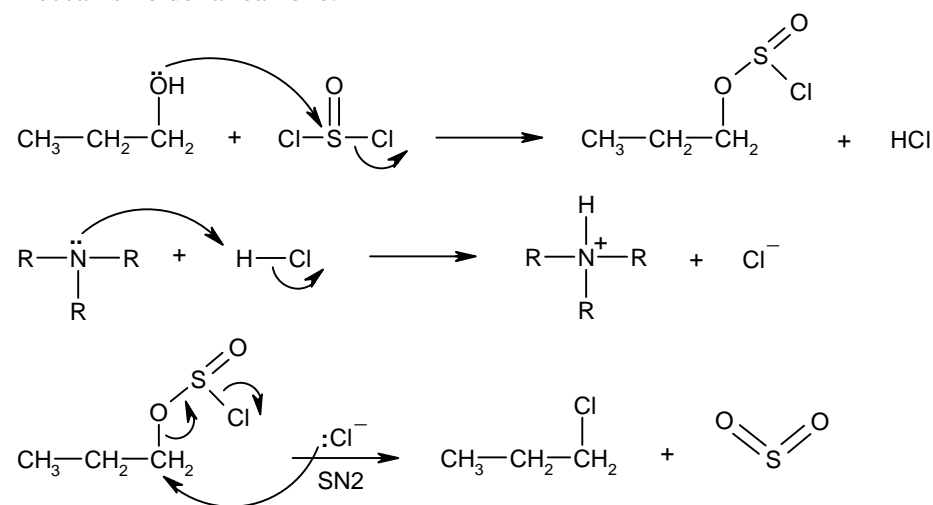
Meccanismo della reazione:



Gli **alcoli primari e secondari** possono essere trasformati nei corrispondenti cloruri alchilici con **cloruro di tionile SOCl₂**. La reazione è molto utilizzata perché è **pulita** infatti, oltre al cloruro alchilico, si formano solo SO₂ 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⁻, si aggiunge un'**ammina terziaria NR₃** che forma un sale d'ammonio con HCl e rende più disponibili gli ioni Cl⁻. La reazione procede regolarmente con **meccanismo SN₂**, quindi nel caso di alcoli otticamente attivi si osserva inversione di configurazione.



Meccanismo della reazione:

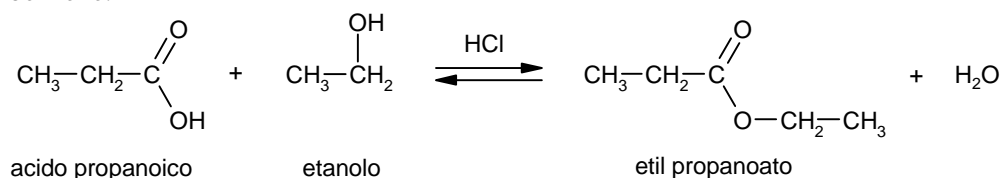


Sintesi degli esteri

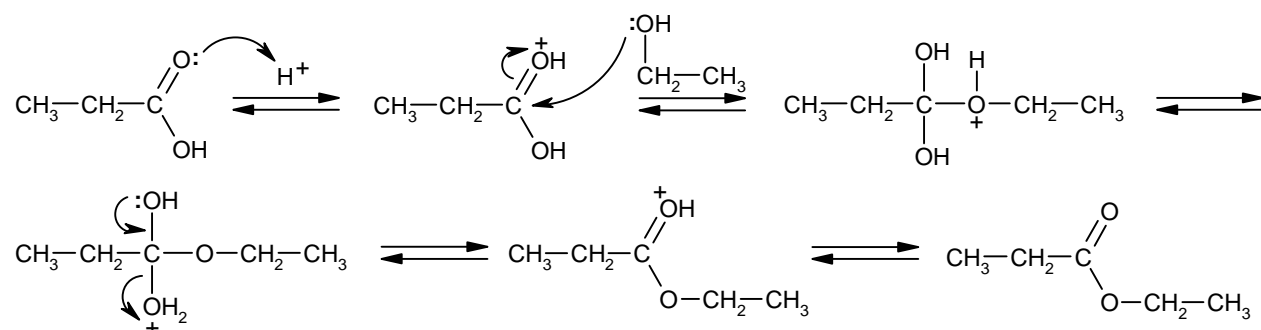
Gli esteri carbossilici si ottengono per condensazione di un alcol con un acido carbossilico o con un suo derivato come un cloruro acilico o una anidride.

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

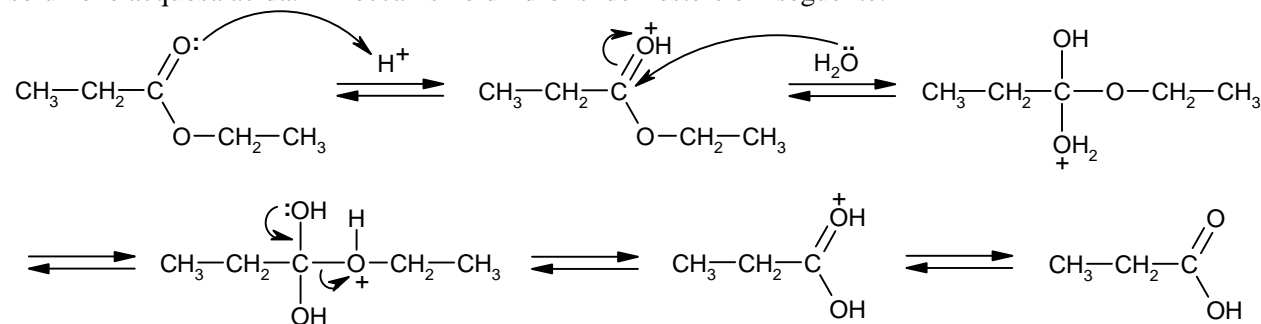
L'alcol, l'acido carbossilico e l'HCl devono essere anidri, la reazione infatti è reversibile e l'acqua sposterebbe l'equilibrio verso sinistra cioè verso l'idrolisi dell'estere. In condizioni normali, cioè usando una mole di acido carbossilico e una di alcol, la reazione ha una resa circa del 50%. La reazione può essere spostata a destra usando un eccesso di acido o di alcol o anche allontanando l'acqua che si forma per distillazione azeotropica con benzene.



Meccanismo della reazione:



Dato che la reazione è reversibile, l'estere può essere facilmente idrolizzato semplicemente scaldandolo in soluzione acquosa acida. Il meccanismo di idrolisi dell'estere è il seguente:

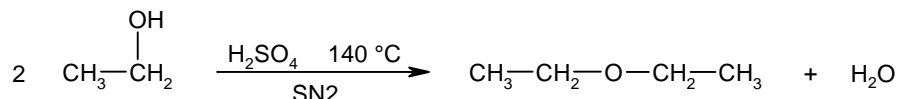


Disidratazione degli alcoli ad eteri

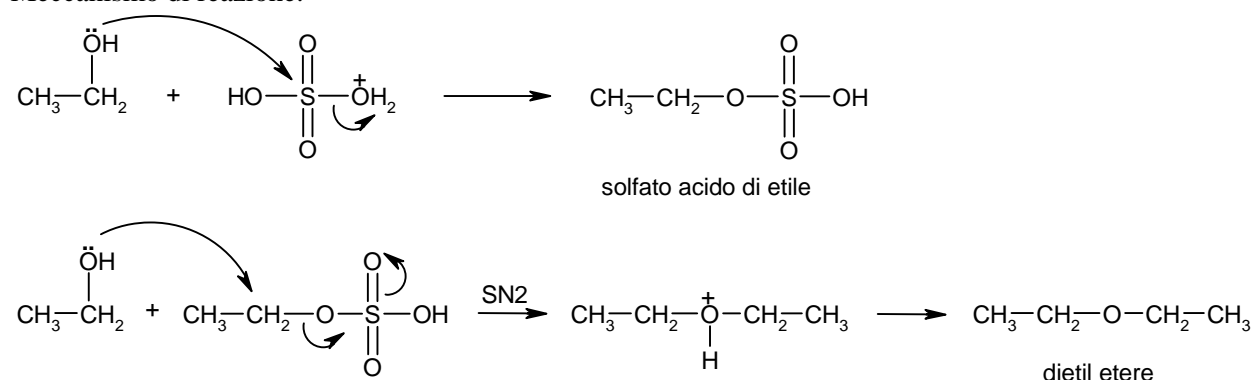
Gli alcoli possono essere disidratati con acido solforico e si trasformano in eteri o in alcheni a seconda della temperatura di reazione, della struttura dell'alcol, della concentrazione di acido solforico utilizzata.

Trattando gli alcoli primari e secondari con una bassa concentrazione di H_2SO_4 , ad una temperatura compresa tra 100 e 140 °C, si ottengono prevalentemente eteri. Gli alcoli primari reagiscono con meccanismo $\text{S}_\text{N}2$, i secondari con meccanismo $\text{S}_\text{N}1$, mentre i terziari non danno gli eteri ditterziari che sono instabili a causa dell'ingombro sterico.

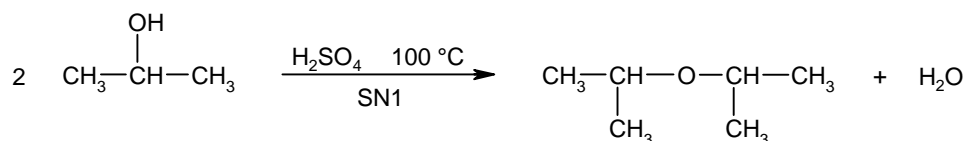
Con etanolo, un **alcol primario**, si ha:



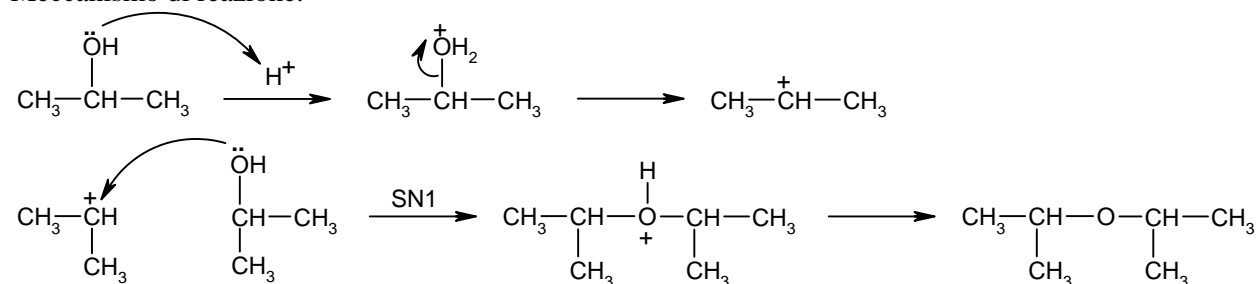
Meccanismo di reazione:



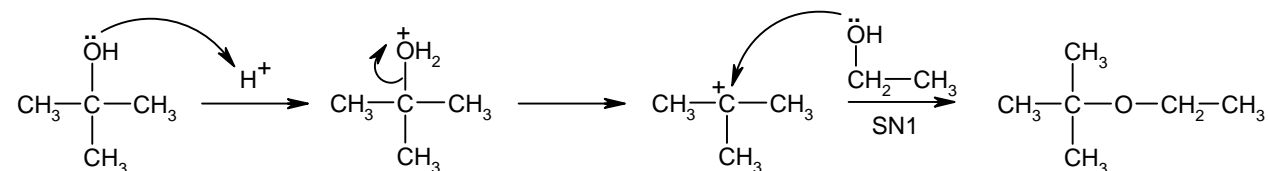
Con 2-propanolo, un **alcol secondario**, la reazione è la seguente:



Meccanismo di reazione:

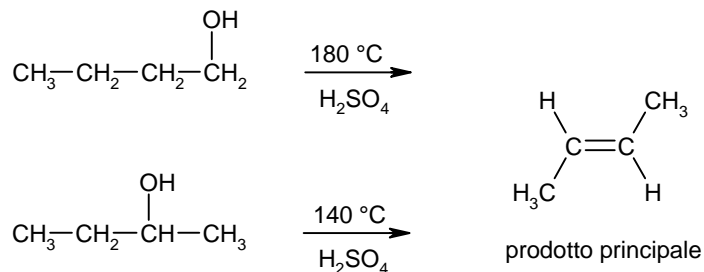


Un **alcol terziario** come l'alcol terzbutilico non può formare l'etere ditterzbutilico a causa dell'ingombro sterico, ma può reagire a 20 °C con un **alcol primario**, come etanolo, formando l'etere misto. A 20 °C, infatti, l'etanolo non può reagire con sé stesso per dare il dietil etere (questa reazione avviene a 140 °C).

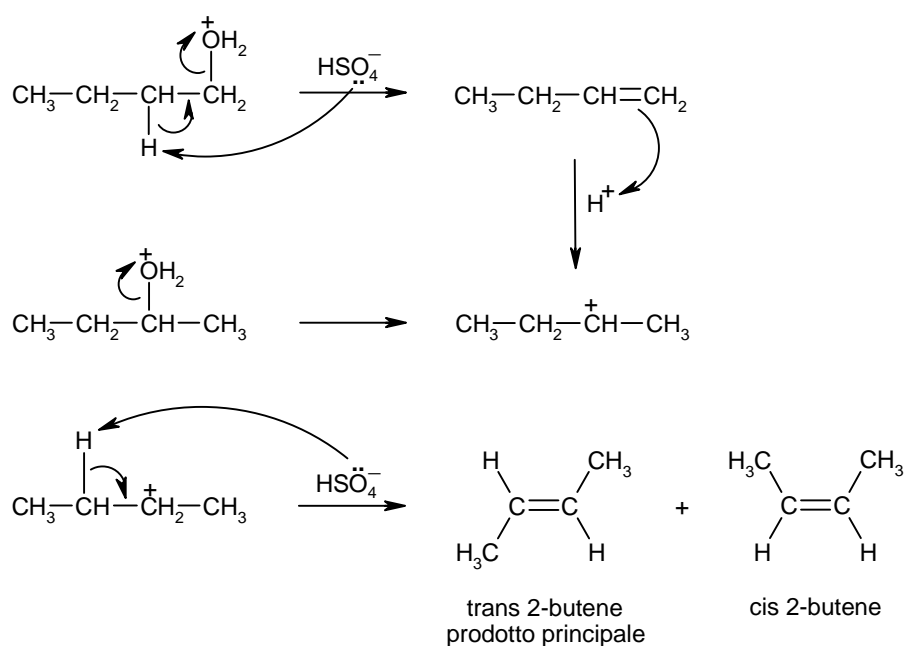


Disidratazione degli alcoli ad alcheni

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 del 1-butanolio sia del 2-butanolio.



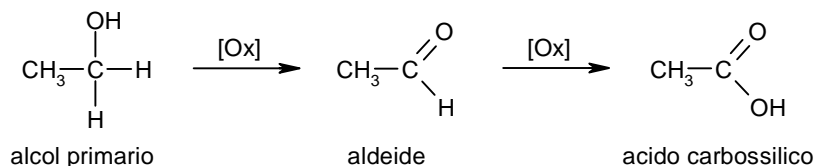
Meccanismo di reazione:



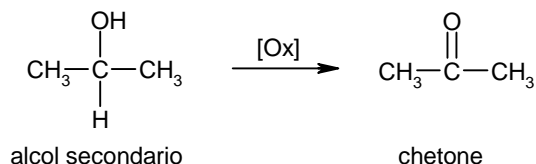
Ossidazione

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

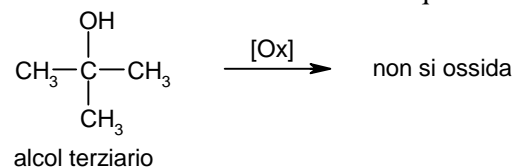
L'ossidazione può avvenire **due volte sull'alcol primario** che possiede due idrogeni sul carbonio alfa (quello che regge l'OH) formando l'acido carbossilico.



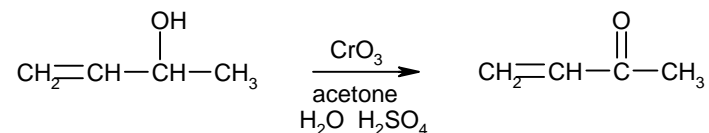
L'ossidazione può avvenire **una sola volta sull'alcol secondario** che ha un solo idrogeno sul carbonio alfa.



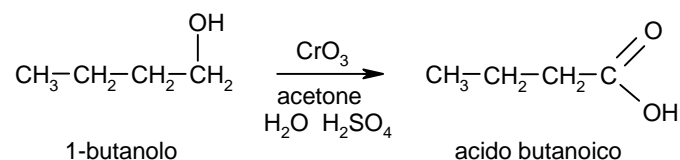
L'alcol terziario non si ossida in queste condizioni poichè non ha idrogeni sul carbonio alfa.



Il reagente ossidante più utilizzato è il Cr^{6+} perché ossida solo l'ossidrilico e lascia inalterati i doppi legami. Col Cr^{6+} è possibile ossidare in modo selettivo l'ossidrilico di un alcol insaturo. Se l'alcol è solubile in acqua il reattivo può essere **bicromato di sodio, acqua, acido solforico**. Invece, se l'alcol è poco solubile in acqua, si usa **anidride cromica, acetone, acqua, acido solforico** (reattivo di Jones).

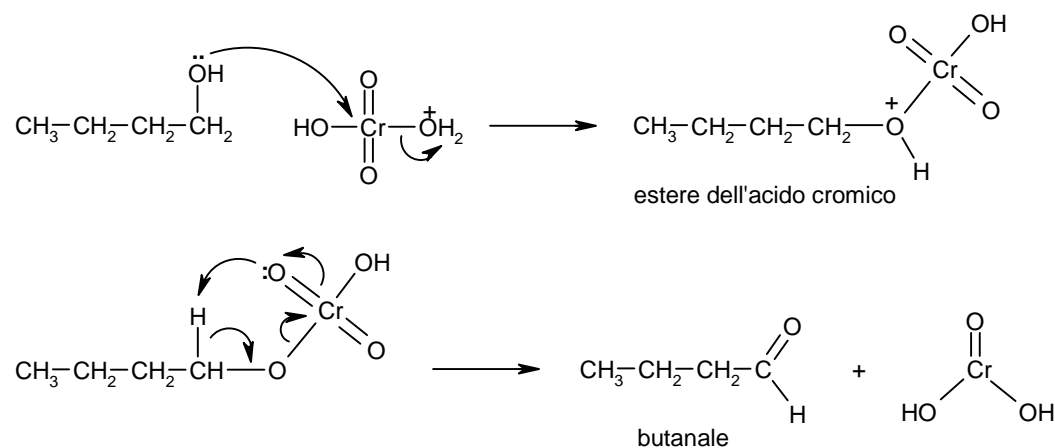


Esaminiamo la reazione di ossidazione di un alcol primario, 1-butanolo, che si ossida fino ad acido butanoico.

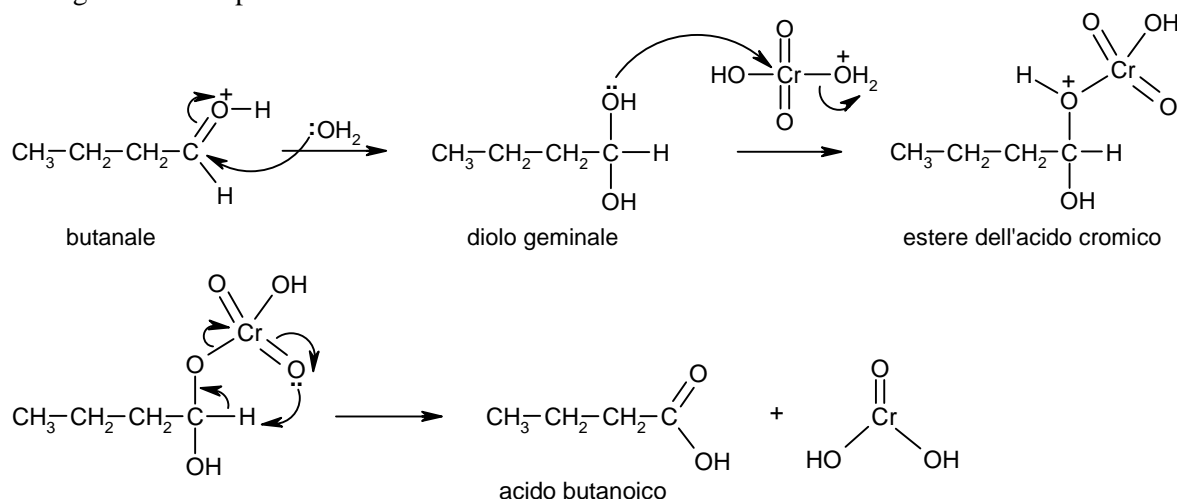


L'acido cromico reagisce con l'alcol formando un estere e poi produce un'eliminazione con meccanismo ciclico che estrae un H^+ e una coppia di elettroni (quindi uno ione idruro) e forma il doppio legame $\text{C}=\text{O}$.

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

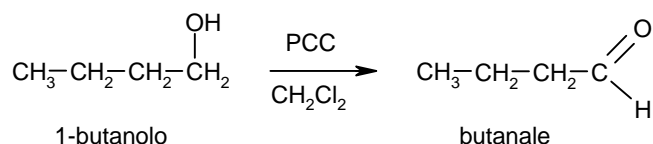


Nella seconda fase, l'aldeide appena formata viene ossidata ad acido carbossilico. L'aldeide è una molecola facilmente ossidabile, notate, però, che la sua ossidazione avviene solo dopo che si è idratata ed è diventata un diolo geminale che può formare un estere dell'acido cromatico.

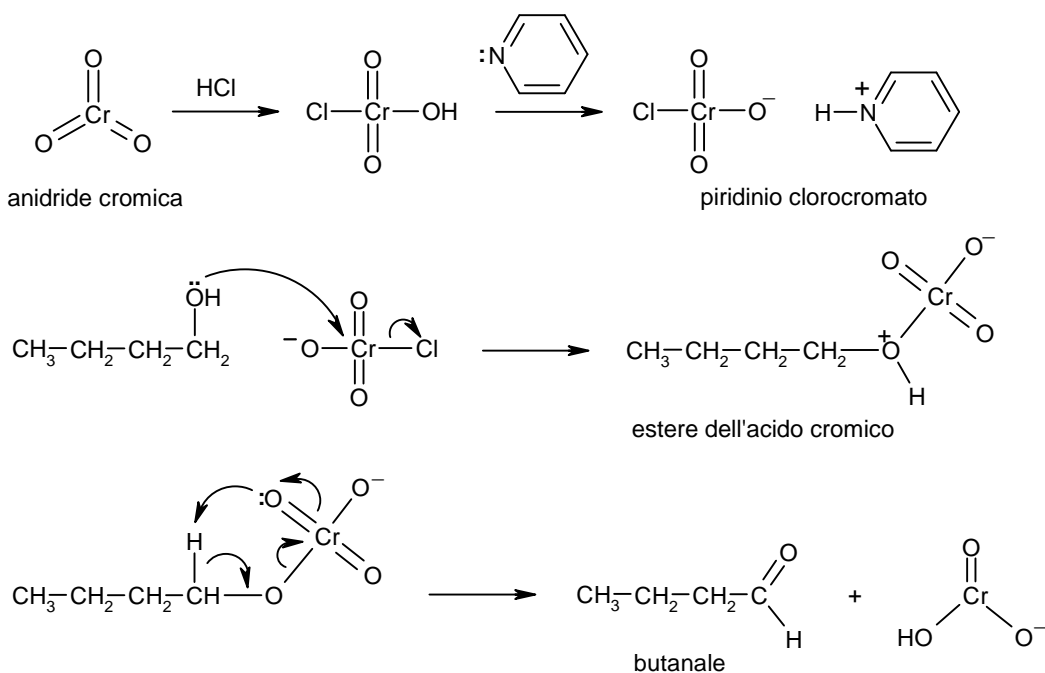


Se si vuole fermare la reazione dopo il primo stadio e così **ossidare l'alcol solo fino ad aldeide**, è necessario impedire che l'aldeide venga trasformata in diolo geminale per reazione con acqua, in modo che non si possa formare l'estere dell'acido cromatico.

Il reattivo per questa ossidazione parziale deve essere rigorosamente **anidro**, uno dei reagenti più utilizzati è **piridinio clorocromato (PCC)** in diclorometano.



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



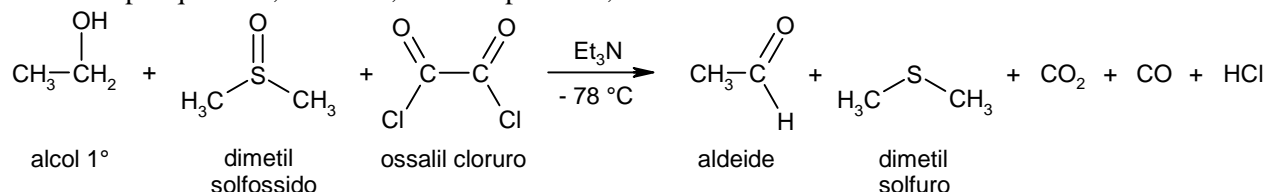
L'aldeide non viene ossidata ulteriormente perchè, in assenza di H_2O , non può formare il diolo geminale e di conseguenza non può formare l'estere dell'acido cromatico, quindi può essere isolata.

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.

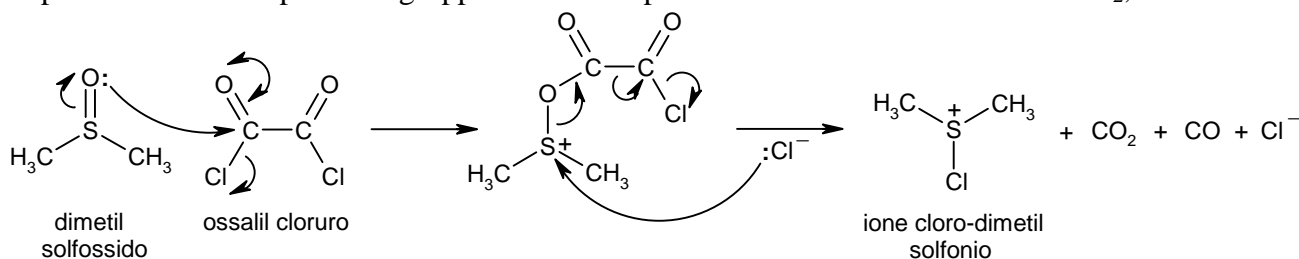
L'agente ossidante è il dimetilsolfossido, che durante la reazione si riduce a dimetilsolfuro, mentre l'alcol si ossida ad aldeide o a chetone.

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

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 ha creato un intermedio estremamente reattivo, lo ione cloro-dimetilsolfonio, questo viene subito attaccato dall'alcol con espulsione di HCl . L'intermedio solfonio che si forma è relativamente acido sul metile legato all'atomo di zolfo positivo e 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 cromoico) 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.

