CAPITOLO

4

Alogenoderivati, alcoli, fenoli ed eteri

Un atomo di cloro che se ne va, uno di ossigeno che arriva: dietro ogni scambio c'è una coppia di elettroni che sa esattamente dove andare.

OBIETTIVI

1. Dare il nome IUPAC ad alogenoderivati, alcoli, fenoli, eteri e tioli, anche polifunzionali, e classificarli in primari, secondari e terziari.
2. Descrivere i meccanismi S_N1 e S_N2 con le frecce curve, le leggi cinetiche e le conseguenze stereochimiche.
3. Descrivere le eliminazioni E1 ed E2, prevederne i prodotti con la regola di Zaitsev e scegliere fra sostituzione ed eliminazione.
4. Prevedere le reazioni degli alcoli: formazione di alogenoderivati, disidratazione e ossidazione.
5. Spiegare l'acidità dei fenoli con la risonanza e preparare un etere con la sintesi di Williamson.
6. Collegare questi composti alla salute, all'ambiente e alla storia della medicina.

INDICE DEL CAPITOLO

4.1 Gli alogenoderivati 2
4.2 La sostituzione nucleofila 4
4.3 L'eliminazione 8
4.4 Gli alcoli 11
4.5 Fenoli, eteri e tioli 15

Scienze naturali 5 · Parte I · La chimica organica: struttura, reattività, materiali · versione 1.0
Capitolo 4: Alogenoderivati, alcoli, fenoli ed eteri · pagine 99–122 del volume completo · estratto per lo studio

Il cloroformio con cui nell'Ottocento si addormentavano i pazienti, il vino e l'alcol denaturato, il fenolo che fece entrare l'antisepsi nelle sale operatorie, l'etere dei primi anestesisti, l'odore pungente che ci avverte di una fuga di gas: dietro tutti questi composti ci sono quattro classi della chimica organica che hanno in comune una cosa sola. In ognuna un atomo più elettronegativo del carbonio, un alogeno, l'ossigeno o lo zolfo, è legato con un legame semplice a un carbonio sp^3. Il legame è polare, e il carbonio, povero di elettroni, diventa un bersaglio per le specie ricche di elettroni.

In *Scienze naturali 4* (cap. 6) di queste classi hai imparato un nome e una reazione. Qui scopriamo **come** reagiscono: le due grandi famiglie di meccanismi, la **sostituzione nucleofila** e l'**eliminazione**, ognuna in due versioni, e le regole con cui un chimico prevede quale delle quattro prevarrà. Con questi strumenti capirai perché un alcol terziario non si ossida, perché il fenolo è un acido e l'etanolo quasi no, e perché un etere si prepara in un modo e non nell'altro.

DA RICORDARE

Richiamo: gli strumenti del capitolo 1

Dal capitolo 1 ti servono quattro idee. 1) In un legame polare il carbonio porta una carica parziale δ+: è un sito **elettrofilo**. 2) Un **nucleofilo** è una specie con un doppietto elettronico disponibile (una base di Lewis, vedi *Scienze naturali 4*, cap. 4) che lo «dona» a un atomo povero di elettroni. 3) Una freccia curva va da un doppietto (o da un legame) all'atomo o al legame dove quei due elettroni andranno. 4) La stabilità dei **carbocationi** segue l'ordine terziario > secondario > primario > metilico, grazie all'effetto induttivo e all'iperconiugazione dei gruppi alchilici. Ricorda anche, da *Scienze naturali 4* (cap. 2), lo stato di transizione, l'intermedio di reazione e lo stadio cineticamente determinante.

4.1 Gli alogenoderivati

4.1.1 Nomi e classificazione

Un **alogenoderivato** (o alogenuro alchilico, R–X) è un idrocarburo in cui un atomo di idrogeno è sostituito da un atomo di alogeno, X = F, Cl, Br, I. Nel nome IUPAC l'alogeno è sempre un prefisso, *fluoro-*, *cloro-*, *bromo-*, *iodo-*, e non dà mai la desinenza: nella tabella delle priorità (appendice, Tabella B.1) gli alogeni stanno in fondo, insieme ai gruppi nitro. Se nella molecola c'è un gruppo di priorità più alta, è quello a dare il suffisso e i locanti più bassi; altrimenti si numera la catena in modo che i sostituenti, alogeni e alchili insieme, abbiano i locanti più bassi, e si elencano in ordine alfabetico: 2-bromo-3-metilbutano, 1,2-dicloroetano.

Gli alogenoderivati si classificano, come vedrai anche per gli alcoli, guardando il carbonio che porta l'alogeno: è **primario** (1°) se è legato a un solo altro atomo di carbonio (1-bromobutano, $CH_3CH_2CH_2CH_2Br$), **secondario** (2°) se è legato a due (2-bromobutano), **terziario** (3°) se è legato a tre (2-bromo-2-metilpropano, $(CH_3)_3CBr$). Il clorometano, CH_3Cl, è un alogenuro **metilico**. Questa classificazione, che sembra una formalità, deciderà quasi tutto il comportamento chimico. Gli alogenuri in cui X è legato a un carbonio sp^2, come il cloroetene (cloruro di vinile, il monomero del PVC) o il clorobenzene, sono un caso a parte: il legame C–X è più corto e più forte e non danno le reazioni di questo capitolo nelle condizioni usuali.

ESEMPIO SVOLTO

Dal nome alla struttura e ritorno

a) Scrivi la struttura del 3-clorobutan-2-olo. **b)** Dai il nome a $BrCH_2CH_2CH(CH_3)CH_3$ e classificalo.

a) La catena principale ha 4 atomi di carbonio (*butan-*); il gruppo principale è l'ossidrile (desinenza *-olo*) sul C2, il cloro sul C3: CH_3–CH(OH)–CHCl–CH_3. La numerazione parte dall'estremità più vicina all'OH, che ha la priorità: per questo è 3-cloro…-2-olo e non 2-cloro…-3-olo.

b) La catena più lunga ha 4 atomi di carbonio. Numerando dal carbonio che porta il bromo, i sostituenti hanno locanti 1 (Br) e 3 (CH_3); dall'altra parte avrebbero 2 e 4. Il nome è **1-bromo-3-metilbutano** (bromo prima di metil, in ordine alfabetico). Il carbonio legato al bromo è legato a un solo altro carbonio: è un alogenuro **primario**.

4.1.2 Il legame C–X e le proprietà fisiche

Tutti gli alogeni sono più elettronegativi del carbonio (F 3,98; Cl 3,16; Br 2,96; I 2,66; C 2,55 nella scala di Pauling, vedi *Scienze naturali 3*): il legame C–X è polarizzato $C^{\delta+}$–$X^{\delta-}$. Scendendo nel gruppo, però, l'atomo di alogeno diventa più grande, il legame si allunga e la sua energia diminuisce molto (Tabella 4.1). È questo, più della polarità, a decidere la reattività: il legame C–I, il meno polare, è il più facile da rompere, mentre il C–F, il più polare, è anche il più forte.

Tabella 4.1 Gli aloetani CH_3CH_2X e il legame C–X. Temperature di ebollizione a 1 atm (*CRC Handbook of Chemistry and Physics*, arrotondate); elettronegatività di Pauling (*Scienze naturali 3*, appendice); energie di legame medie (OpenStax, *Chemistry 2e*, 2019, tab. 7.2). Per confronto, l'etano bolle a −89 °C.

Composto	X	Elettronegatività di X	Energia media del legame C–X (kJ/mol)	Ebollizione (°C)
fluoroetano	F	3,98	439	−37
cloroetano	Cl	3,16	330	12
bromoetano	Br	2,96	275	38
iodoetano	I	2,66	240	72

Le molecole degli alogenoderivati sono polari ma non formano legami a idrogeno: per questo sono poco solubili in acqua. Le loro temperature di ebollizione crescono con la massa e con le dimensioni dell'alogeno, perché crescono le forze di London. Molti sono liquidi più densi dell'acqua (il diclorometano, CH_2Cl_2, e il bromoetano formano lo strato inferiore in un imbuto separatore) e ottimi solventi per le sostanze apolari. Il triclorometano (cloroformio) fu, con l'etere, uno dei primi anestetici generali di largo uso, poi abbandonato per la sua tossicità per il fegato e il cuore; il tetraclorometano è stato bandito dagli usi comuni.

COLLEGAMENTI

Ambiente e realtà locali: il legame più forte, l'inquinante più tenace

La forza del legame C–F è una risorsa: le catene perfluorurate del PTFE (il Teflon) resistono al calore e agli agenti chimici. È anche un problema, perché le stesse proprietà rendono quasi indistruttibili nell'ambiente le **sostanze per- e polifluoroalchiliche** (PFAS), usate per decenni in tessuti impermeabili, schiume antincendio e rivestimenti. In Italia il caso più noto è emerso nel 2013, quando una ricerca del CNR rilevò PFAS nelle acque superficiali e di falda di un'ampia zona del Veneto tra le province di Vicenza, Verona e Padova, provenienti da uno stabilimento chimico di Trissino; nel 2025 la Corte d'Assise di Vicenza ha emesso la sentenza di primo grado del processo che ne è seguito. La storia si ripete per altri alogenoderivati: i CFC e l'ozono (*Scienze naturali 4*, cap. 2) e il DDT, che si accumula lungo le catene alimentari (*Scienze naturali 2*). Agenda 2030, obiettivi 6 e 12: acqua pulita e produzione responsabile.

4.2 La sostituzione nucleofila

Nella **sostituzione nucleofila** un nucleofilo, Nu^- (o una molecola neutra con un doppietto, come H_2O o NH_3), prende il posto dell'alogeno, che se ne va come ione alogenuro portandosi via i due elettroni del legame:

$$Nu^- + R\text{–}X \rightarrow R\text{–}Nu + X^-$$

Con questo solo schema si passa da un alogenoderivato a moltissime altre classi: con OH^- si ottiene un alcol, con un alcossido RO^- un etere, con lo ione cianuro CN^- un nitrile (e la catena si allunga di un carbonio), con uno ione acetiluro $R\text{–}C{\equiv}C^-$ un alchino più lungo (un nuovo legame C–C, capitolo 3), con l'ammoniaca un'ammina. Per esempio $CH_3CH_2Br + OH^- \rightarrow CH_3CH_2OH + Br^-$. L'atomo che se ne va con il doppietto si chiama **gruppo uscente**.

Un buon gruppo uscente è una specie stabile anche da sola, cioè una **base debole**. Gli ioni I^-, Br^- e Cl^- sono le basi coniugate di acidi forti (HI, HBr, HCl) e se ne vanno volentieri; F^-, base coniugata di un acido debole (HF, pK_a 3,20, *Scienze naturali 4*, appendice), e attaccato con il legame C–X più forte, è un pessimo gruppo uscente. L'ordine è $I^- > Br^- > Cl^- \gg F^-$.

ERRORE FREQUENTE

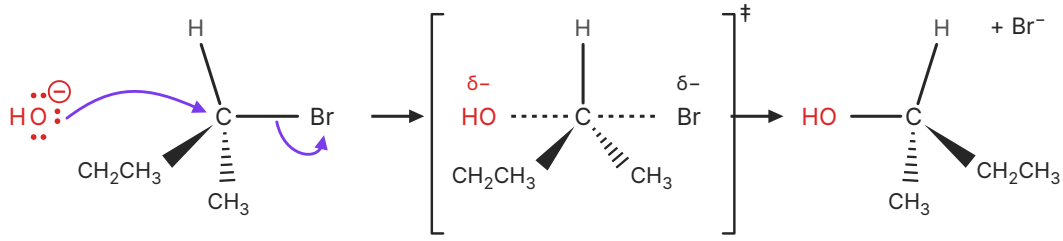
OH^- non se ne va da solo

Un alcol R–OH non reagisce con un nucleofilo come un alogenuro: lo ione OH^- è una base forte, quindi un pessimo gruppo uscente, e nessuna sostituzione lo espelle così com'è. Il trucco è **protonarlo** in ambiente acido: R–OH_2^+ perde una molecola d'acqua, neutra e stabile, che è un ottimo gruppo uscente. Per questo gli alcoli si trasformano in alogenoderivati con HCl o HBr concentrati, e non con NaCl o NaBr (paragrafo sugli alcoli).

Lo stesso risultato complessivo può essere raggiunto per due vie molto diverse, che i chimici chiamano S_N2 e S_N1. La sigla si legge «sostituzione nucleofila bimolecolare» e «monomolecolare» e ricorda quante specie partecipano allo stadio che determina la velocità.

4.2.1 Il meccanismo S_N2

Nel meccanismo **S_N2** tutto avviene in un solo stadio (Figura 4.1). Il nucleofilo si avvicina al carbonio dal lato **opposto** al gruppo uscente, dove la carica δ+ è scoperta e non c'è l'ingombro dell'alogeno; mentre il nuovo legame Nu–C si forma, il legame C–X si rompe. Nello stato di transizione il carbonio è legato a metà a entrambi, con i tre sostituenti rimasti in un piano, come le stecche di un ombrello che si sta rovesciando al vento. Alla fine l'ombrello è rovesciato: la configurazione del carbonio si è **invertita**.



(S)-2-bromobutano
attacco dal lato opposto a Br

stato di transizione
tre legami di C nello stesso piano

(R)-butan-2-olo
configurazione invertita

Figura 4.1 Meccanismo S_N2 fra lo ione idrossido e il (*S*)-2-bromobutano. Il nucleofilo attacca il carbonio dal lato opposto al bromo (prima freccia curva) mentre il legame C–Br si rompe (seconda freccia). Nello stato di transizione i legami con O e Br sono parziali (tratteggiati) e gli altri tre legami del carbonio stanno in un piano. Il prodotto, il (*R*)-butan-2-olo, ha la configurazione invertita (inversione di Walden). Cunei: legami verso chi guarda; tratteggi: legami dietro il foglio.

L'**inversione di Walden** prende il nome da Paul Walden, che nel 1896 trasformò un enantiomero dell'acido clorosuccinico nell'altro con una sequenza di sostituzioni, senza però sapere perché. Se il carbonio che reagisce è uno stereocentro, l'inversione si vede nel descrittore: da un reagente puro (*S*) si ottiene un prodotto puro (*R*), quando i gruppi conservano lo stesso ordine di priorità (capitolo 2). Attenzione: è la disposizione nello spazio che si inverte sempre; la lettera può anche non cambiare, se il nuovo gruppo ha una priorità diversa dal vecchio.

Poiché nello stadio unico si incontrano due specie, la velocità dipende da entrambe le concentrazioni: la legge cinetica è del secondo ordine.

$$v = k[RX][Nu^-]$$

L'attacco dal retro richiede spazio: ogni gruppo alchilico attorno al carbonio lo ostacola (**ingombro sterico**). La velocità delle S_N2 diminuisce quindi nell'ordine metilico > primario > secondario, e sugli alogenuri terziari la S_N2 in pratica non avviene. La favoriscono un buon nucleofilo, carico negativamente (OH^-, CH_3O^-, CN^-, I^-), e un solvente polare **aprotico**, come il propanone (acetone), che scioglie i sali ma non avvolge l'anione nucleofilo con legami a idrogeno, lasciandolo «libero» di attaccare.

ESEMPIO SVOLTO

Prevedere il prodotto di una S_N2

Il (*R*)-2-bromobutano reagisce con cianuro di sodio in un solvente polare aprotico. Scrivi il prodotto, con il nome e la configurazione.

Meccanismo. Substrato secondario, nucleofilo forte e carico, solvente aprotico: S_N2. Il gruppo CN si lega al carbonio dal lato opposto a Br.

Prodotto. $CH_3CH_2CH(CH_3)–C{\equiv}N$. La catena principale comprende il carbonio del nitrile, che ha la priorità più alta e prende il numero 1: **2-metilbutanonitrile**.

Configurazione. Le priorità sullo stereocentro nel reagente sono Br > CH_2CH_3 > CH_3 > H; nel prodotto sono C≡N (il carbonio porta tre N «contati» per il triplo legame) > CH_2CH_3 > CH_3 > H. Il nuovo gruppo occupa il primo posto come il vecchio, e la geometria si è invertita: il prodotto è il (*S*)-2-metilbutanonitrile.

4.2.2 Il meccanismo S_N1

Il 2-bromo-2-metilpropano, terziario, non può subire un attacco dal retro: i tre metili lo impediscono. Eppure in acqua si trasforma rapidamente in 2-metilpropan-2-olo. La via è un'altra, il meccanismo **S_N1**, in due stadi (Figura 4.2).

1. **Stadio 1 (lento).** Il legame C–Br si rompe in modo eterolitico da solo: si forma un carbocatione terziario e lo ione Br^-. È lo stadio cineticamente determinante.
2. **Stadio 2 (veloce).** Il nucleofilo, qui una molecola d'acqua, si lega al carbocatione; il catione che ne risulta perde un H^+ e si ottiene l'alcol.

Lo stadio lento coinvolge una sola specie, l'alogenoderivato, e la legge cinetica è del primo ordine: v = *k*[RX]. La concentrazione del nucleofilo non conta: raddoppiarla non cambia la velocità, perché il nucleofilo entra in gioco solo dopo lo stadio lento. I profili energetici delle due vie sono confrontati nella Figura 4.3.

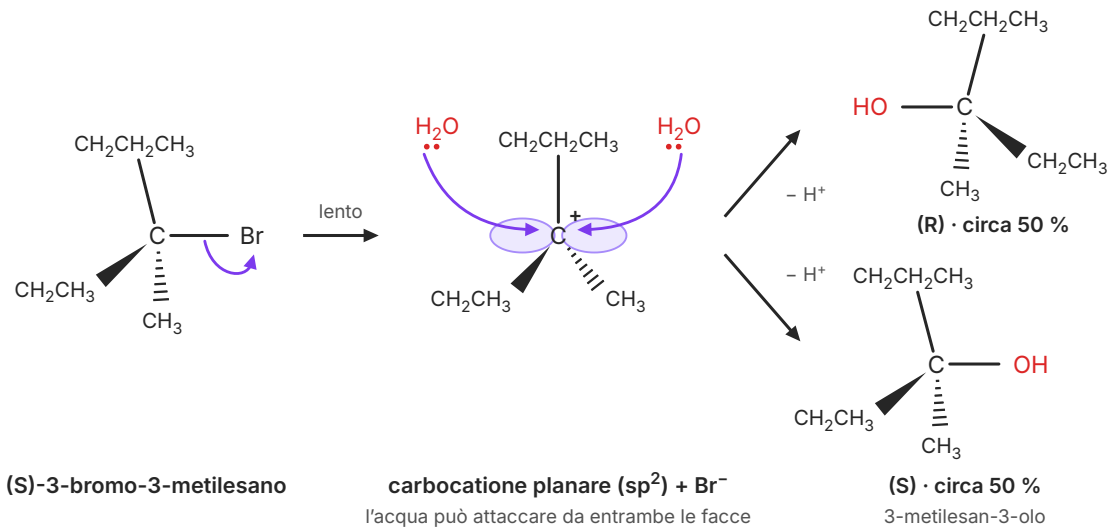


Figura 4.2 Meccanismo S_N1 dell'idrolisi del (*S*)-3-bromo-3-metilesano. Nello stadio lento il bromuro si stacca e resta un carbocatione terziario planare, con un orbitale p vuoto (viola) perpendicolare al piano dei tre legami. L'acqua può legarsi da entrambe le facce: dopo la perdita di H^+ si ottengono i due enantiomeri del 3-metilesan-3-olo in quantità quasi uguali.

Il carbocatione è sp^2 e planare, e il nucleofilo lo può attaccare con la stessa probabilità dall'una o dall'altra faccia. Se il carbonio che reagisce era uno stereocentro, si forma quindi una miscela quasi racemica: la S_N1 porta a **racemizzazione**. «Quasi», perché nei primi istanti lo ione alogenuro appena uscito copre ancora in parte una faccia, e spesso il prodotto di inversione è in lieve eccesso. Poiché passa per un carbocatione, la S_N1 è tanto più facile quanto più il carbocatione è stabile: terziario > secondario, mentre per i primari e i metilici in pratica non avviene. Un carbocatione può anche riarrangiarsi in uno più stabile prima di essere catturato, come vedrai nelle addizioni agli alcheni (capitolo 3).

La S_N1 è favorita dai solventi polari **protici**, come l'acqua e gli alcoli, che stabilizzano con i loro dipoli e con legami a idrogeno sia il carbocatione sia l'anione uscente. Spesso il solvente stesso fa da nucleofilo: si parla allora di **solvolisi** (idrolisi se il solvente è l'acqua, alcolisi se è un alcol).

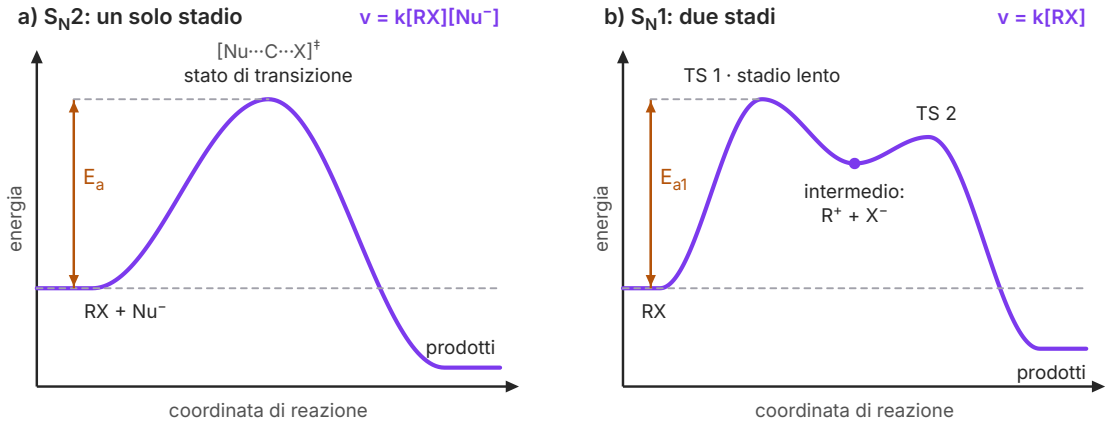


Figura 4.3 Profili energetici della sostituzione nucleofila (andamento qualitativo, calcolato con tratti di coseno fra i punti notevoli). a) S_N2: un solo stato di transizione, in cui nucleofilo e substrato sono legati insieme al carbonio; la velocità dipende da entrambi. b) S_N1: due stati di transizione separati da un minimo, il carbocatione intermedio; la barriera più alta è quella del primo stadio, che fissa la velocità e coinvolge solo RX.

APPROFONDIMENTO

Storia della chimica: la nascita dei meccanismi

Per tutto l'Ottocento, e ancora nei primi decenni del Novecento, le reazioni organiche si descrivevano soprattutto come «ricette»: questi reagenti, queste condizioni, questo prodotto. Negli anni Trenta, all'University College di Londra, Edward D. Hughes e Christopher K. Ingold misurarono sistematicamente le velocità delle sostituzioni sugli alogenoderivati al variare del substrato, del nucleofilo e del solvente, e la stereochimica dei prodotti. I dati si dividevano per lo più in due gruppi: reazioni del secondo ordine con inversione, e reazioni del primo ordine con racemizzazione. Per spiegarli proposero i due meccanismi e le sigle S_N1 e S_N2, insieme a E1 ed E2 per le eliminazioni. Nel 1935 un esperimento del loro gruppo risolse anche l'enigma di Walden: in una soluzione di 2-iodoottano otticamente puro e di ioduro radioattivo, l'attività ottica si perdeva con una velocità doppia di quella con cui lo iodio radioattivo entrava nelle molecole. È proprio ciò che si attende se ogni sostituzione inverte la configurazione: ogni molecola invertita annulla la rotazione di una molecola non ancora reagita. Un meccanismo, da allora, non si vede: si deduce da leggi cinetiche, stereochimica e prodotti, e resta valido finché nuovi dati non lo contraddicono.

4.3 L'eliminazione

Un nucleofilo è anche una base: invece di attaccare il carbonio, può strappare un protone. Se l'idrogeno sta sul carbonio adiacente a quello che porta l'alogeno (il carbonio in posizione **β**), il risultato è un'**eliminazione**: la molecola perde H e X e fra i due carboni si forma un doppio lega-

me. È la reazione inversa di un'addizione (capitolo 3) e il modo principale per preparare gli alcheni.

$$CH_3CH_2Br + CH_3CH_2O^- \rightarrow CH_2{=}CH_2 + CH_3CH_2OH + Br^-$$

Questa perdita di HX si chiama deidroalogenazione. Anche le eliminazioni seguono due meccanismi, gemelli delle sostituzioni.

4.3.1 I meccanismi E2 ed E1

Nel meccanismo **E2** (eliminazione bimolecolare) tutto avviene in un solo stadio (Figura 4.4): la base strappa il protone in β, gli elettroni del legame C–H vanno a formare il legame π, e il legame C–X si rompe. Perché gli orbitali che si «passano» gli elettroni si sovrappongano bene, H e X devono stare sullo stesso piano e da parti opposte del legame C–C, in una conformazione detta **anti-periplanare**. La legge cinetica è $v = k[RX][B^-]$, e la reazione è favorita da una base forte, come OH^- o un alcossido, a caldo. L'E2 avviene con substrati primari, secondari e terziari.

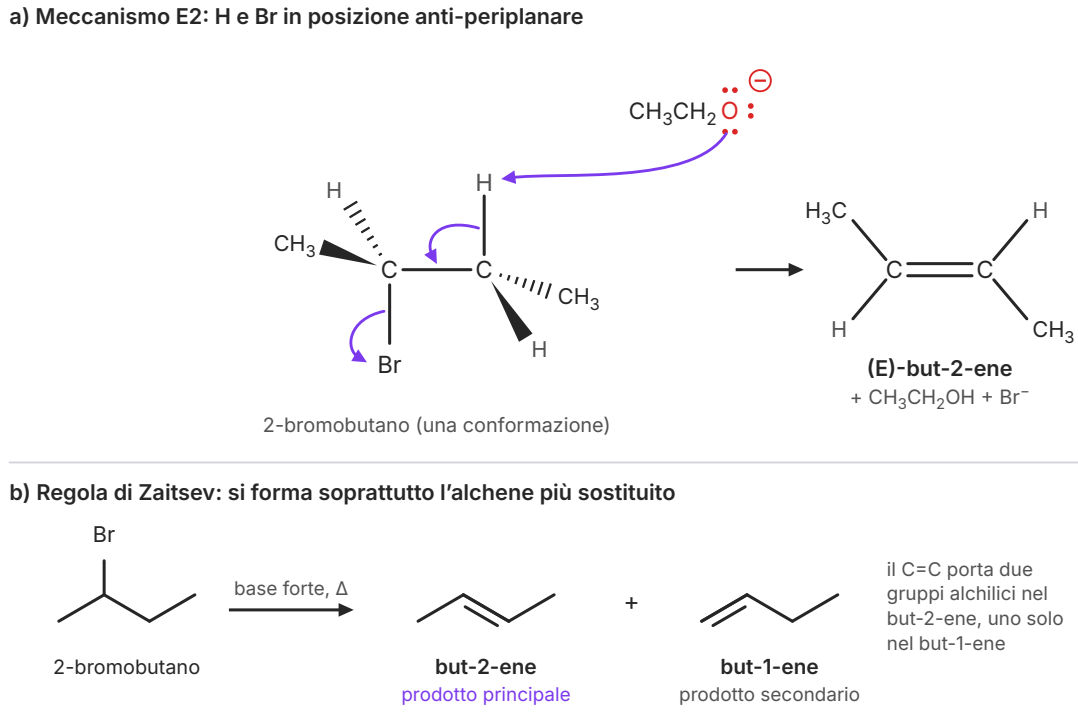


Figura 4.4 Eliminazione E2. a) Lo ione etossido strappa l'H in posizione β mentre si forma il doppio legame e il bromuro se ne va, in un solo stadio; H e Br sono anti-periplanari (nello stesso piano, quello del foglio, e da parti opposte del legame C–C). Nella conformazione disegnata i due CH_3 stanno da parti opposte e si forma l'(*E*)-but-2-ene. b) Il 2-bromobutano ha atomi H in β su due carboni diversi; prevale l'alchene più sostituito (regola di Zaitsev).

Nel meccanismo **E1** (eliminazione monomolecolare) il primo stadio è lo stesso della S_N1: il gruppo uscente si stacca e si forma un carbocatione. Nel secondo stadio una base, anche debole come l'acqua, toglie un protone a un carbonio adiacente al centro positivo, e si forma il doppio legame. La legge cinetica è $v = k[RX]$. E1 e S_N1 condividono l'intermedio e quindi si fanno concorrenza: un alogenuro terziario in acqua o in etanolo dà sempre una miscela di alcol (o etere) e alchene, e il riscaldamento sposta il rapporto verso l'alchene.

4.3.2 La regola di Zaitsev

Quando ci sono atomi di H in β su carboni diversi, si possono formare alcheni diversi. Il chimico russo Aleksandr Zaitsev nel 1875 osservò che prevale l'alchene **più sostituito**, quello che porta più gruppi alchilici sui carboni del doppio legame: è la **regola di Zaitsev**. Il 2-bromobutano con una base forte dà soprattutto but-2-ene, e poco but-1-ene (Figura 4.4, b). La ragione è termodinamica: i gruppi alchilici stabilizzano il doppio legame, e lo stato di transizione che porta all'alchene più stabile è più basso. Fra i due isomeri del but-2-ene prevale l'*E*, in cui i due metili non si ostacolano. Con una base molto ingombrante, come il terz-butossido di potassio, la base raggiunge più facilmente gli H dei gruppi CH_3 esterni, e può prevalere l'alchene meno sostituito.

4.3.3 Sostituzione o eliminazione?

Lo stesso alogenoderivato, con lo stesso reagente, può dare sostituzione o eliminazione. Non esiste una formula che decida, ma le tendenze sono chiare e si riassumono nella Tabella 4.2: conta la classe del substrato, la forza e l'ingombro del nucleofilo o della base, il solvente e la temperatura.

Tabella 4.2 Il meccanismo prevalente nelle reazioni degli alogenoderivati (tendenze generali; nucleofilo «buono e poco basico»: I^-, Br^-, CN^-, HS^-; base forte: OH^-, RO^-; nucleofilo debole: H_2O, ROH).

Substrato	Nucleofilo buono, poco basico	Base forte (OH^-, RO^-)	Base forte e ingombrante	Nucleofilo debole, solvente protico
metilico CH_3X	S_N2	S_N2	S_N2 (non ha H in β)	nessuna reazione utile
primario	S_N2	S_N2 (E2 a caldo)	E2	nessuna reazione utile
secondario	S_N2	E2 prevalente	E2	S_N1 ed E1, lente
terziario	S_N1 ed E1	E2	E2	S_N1 ed E1 (E1 a caldo)

IN SINTESI

I quattro meccanismi

- **S_N2**: un solo stadio, attacco dal retro, inversione della configurazione; v = *k*[RX][Nu^-]; metilico > 1° > 2°, mai 3°; nucleofilo forte, solvente polare aprotico.
- **S_N1**: due stadi via carbocatione, racemizzazione; v = *k*[RX]; 3° > 2°; solvente protico, nucleofilo anche debole.
- **E2**: un solo stadio, H e X anti-periplanari; v = *k*[RX][B^-]; base forte, calore.
- **E1**: due stadi via carbocatione, compete con la S_N1; v = *k*[RX]; 3°, calore.
- Nelle eliminazioni prevale di norma l'alchene più sostituito (Zaitsev).

ESEMPIO SVOLTO

Scegliere il meccanismo

Prevedi il prodotto principale: **a)** 1-bromobutano + NaI in propanone; **b)** 2-bromo-2-metilbutano + KOH in etanolo, a caldo; **c)** 2-bromo-2-metilpropano in acqua a temperatura ambiente.

a) Substrato primario, nucleofilo ottimo e poco basico, solvente aprotico: S_N2, si forma 1-iodobutano. Lo ioduro di sodio è solubile in propanone, il bromuro di sodio molto meno: il NaBr precipita e sposta l'equilibrio verso i prodotti.

b) Substrato terziario (niente S_N2), base forte, calore: E2. Gli H in β stanno sul CH_3 legato al C2 e sul CH_2 del C3. Prevale l'alchene più sostituito, il **2-metilbut-2-ene**, $(CH_3)_2C{=}CHCH_3$, con tre gruppi alchilici sul doppio legame; il 2-metilbut-1-ene ne ha due.

c) Substrato terziario, nucleofilo debole, solvente protico: S_N1 (con un po' di E1). Prodotto principale: **2-metilpropan-2-olo**, $(CH_3)_3COH$, e HBr.

4.4 Gli alcoli

4.4.1 Nomi, proprietà e acidità

Gli alcoli (*Scienze naturali 4*, cap. 6) prendono la desinenza *-olo* e il locante del carbonio che porta l'ossidrile; il gruppo –OH ha la priorità sugli alogeni, sui doppi legami e sulle ammine (appendice, Tabella B.1). Una molecola con due gruppi –OH è un **diolo**, con tre un triolo: l'etan-1,2-diolo (glicole etilenico, $HOCH_2CH_2OH$), usato come antigelo e tossico se ingerito, e il propan-1,2,3-triolo (glicerolo), la «spina dorsale» dei grassi (capitolo 7). I legami a idrogeno spiegano le temperature di ebollizione alte (etanolo 78 °C, glicole etilenico 197 °C) e la solubilità in acqua degli alcoli a catena corta.

Rompendo il legame O–H un alcol si comporta da acido debolissimo (pK_a dell'etanolo ≈ 16, appendice C.1) e forma uno **ione alcossido**, RO^-. Gli alcossidi sono basi forti e buoni nucleofili;

si preparano facendo reagire l'alcol con un metallo alcalino, con sviluppo di idrogeno (una reazione vivace, che si mostra solo come dimostrazione dell'insegnante):

$$2\ CH_3CH_2OH + 2\ Na \rightarrow 2\ CH_3CH_2O^-Na^+ + H_2$$

L'ossigeno, con i suoi due doppietti, rende l'alcol anche una base debolissima: solo un acido forte lo protona, a ione alchilossonio $R–OH_2^+$. In acqua, invece, un alcol non libera ioni OH^-, e le sue soluzioni sono neutre (vedi capitolo 1).

4.4.2 Come si preparano

Gli alcoli si ottengono per idratazione degli alcheni catalizzata da acidi (capitolo 3), per riduzione di aldeidi e chetoni (capitolo 5), per sostituzione nucleofila sugli alogenoderivati e, nel caso dell'etanolo, anche per fermentazione degli zuccheri da parte dei lieviti (capitolo 9). Il metanolo, il più semplice, si produce nell'industria da monossido di carbonio e idrogeno, $CO + 2\ H_2 \rightarrow CH_3OH$, su catalizzatori a base di rame.

4.4.3 Le reazioni degli alcoli

Trasformazione in alogenoderivati. Con gli acidi alogenidrici concentrati l'ossidrile, protonato, se ne va come acqua. Gli alcoli terziari reagiscono rapidamente già a temperatura ambiente per via S_N1, $(CH_3)_3COH + HCl \rightarrow (CH_3)_3CCl + H_2O$; i primari reagiscono lentamente per via S_N2 sull'alcol protonato, e serve HBr o il riscaldamento. La diversa velocità con cui alcoli 1°, 2° e 3° formano il cloruro, insolubile e quindi visibile come torbidità, è la base del test di Lucas (HCl concentrato con $ZnCl_2$).

Disidratazione. Scaldati con un acido forte, come l'acido solforico o il fosforico concentrati, gli alcoli perdono una molecola d'acqua. Fra due molecole, a temperatura più bassa, si forma un etere: l'etanolo dà etossietano intorno a 140 °C, perché una molecola di alcol attacca per S_N2 l'altra protonata. Dentro la stessa molecola, a temperatura più alta, si forma un alchene: l'etanolo dà etene intorno a 170 °C. Per gli alcoli secondari e terziari la **disidratazione** intramolecolare è un'eliminazione E1 (Figura 4.5): l'acido protona l'ossidrile, l'acqua se ne va lasciando un carbocatione, una base toglie un H in β. Vale la regola di Zaitsev, e i terziari reagiscono più facilmente dei secondari. La reazione è l'inversa dell'idratazione degli alcheni: con molta acqua e a freddo l'equilibrio va verso l'alcol, scaldando e allontanando l'acqua va verso l'alchene (principio di Le Châtelier, *Scienze naturali 4*, cap. 3).

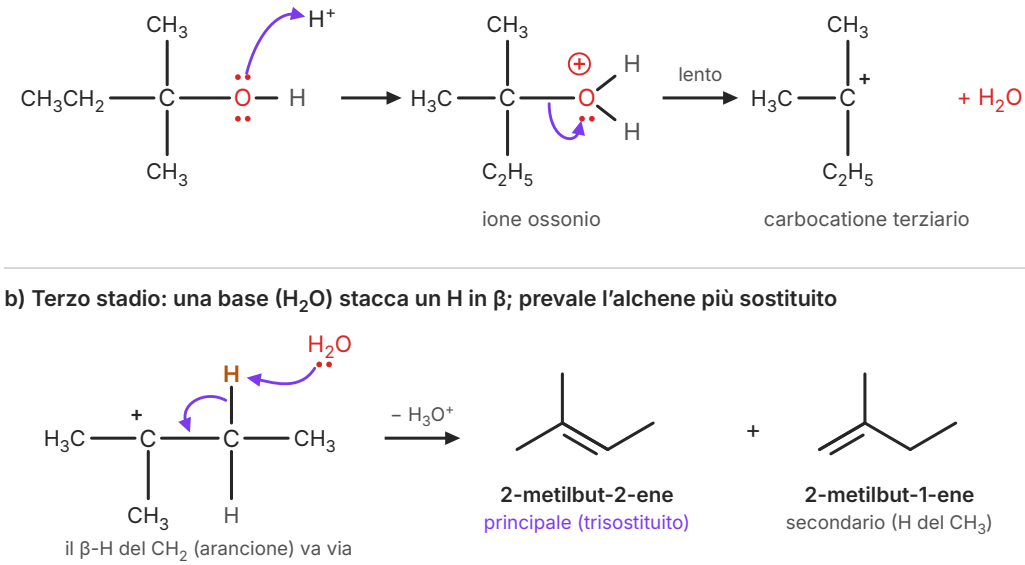


Figura 4.5 Disidratazione acido-catalizzata del 2-metilbutan-2-olo, un'eliminazione E1. a) L'acido protona l'ossidrile e si forma uno ione ossonio; nello stadio lento la molecola d'acqua se ne va e resta un carbocatione terziario. b) Una base debole (l'acqua) stacca un H da un carbonio adiacente al centro positivo: togliendo un H del CH_2 si forma il 2-metilbut-2-ene, con tre gruppi alchilici sul doppio legame (prodotto principale, regola di Zaitsev); togliendo un H di un CH_3 si forma il 2-metilbut-1-ene.

Ossidazione. In chimica organica ossidare un carbonio significa aumentargli i legami con l'ossigeno o diminuirgli quelli con l'idrogeno (capitolo 1). Quando un alcol si ossida, il carbonio che porta l'ossidrile perde un atomo di H e l'ossigeno perde il suo H: si forma un doppio legame C=O. Ne seguono tre comportamenti (Figura 4.6). Un alcol **primario** ha due H sul carbonio dell'OH e si ossida ad aldeide, che a sua volta si ossida facilmente ad acido carbossilico; per fermarsi all'aldeide servono reattivi blandi o bisogna allontanarla dalla miscela man mano che si forma. Un alcol **secondario** ha un solo H e si ossida a chetone, che in condizioni blande non va oltre. Un alcol **terziario** non ha H sul carbonio dell'OH e non si ossida senza rompere legami C–C. In laboratorio si usavano reattivi a base di cromo(VI), tossici e cancerogeni, oggi sostituiti dove possibile; nelle cellule l'ossidazione è compiuta da enzimi, le deidrogenasi, che cedono i due H al coenzima NAD^+ (capitolo 9). I primi etilometri chimici sfruttavano proprio questa reazione: il cromo(VI) arancione, ossidando l'etanolo dell'aria espirata, diventava cromo(III) verde.

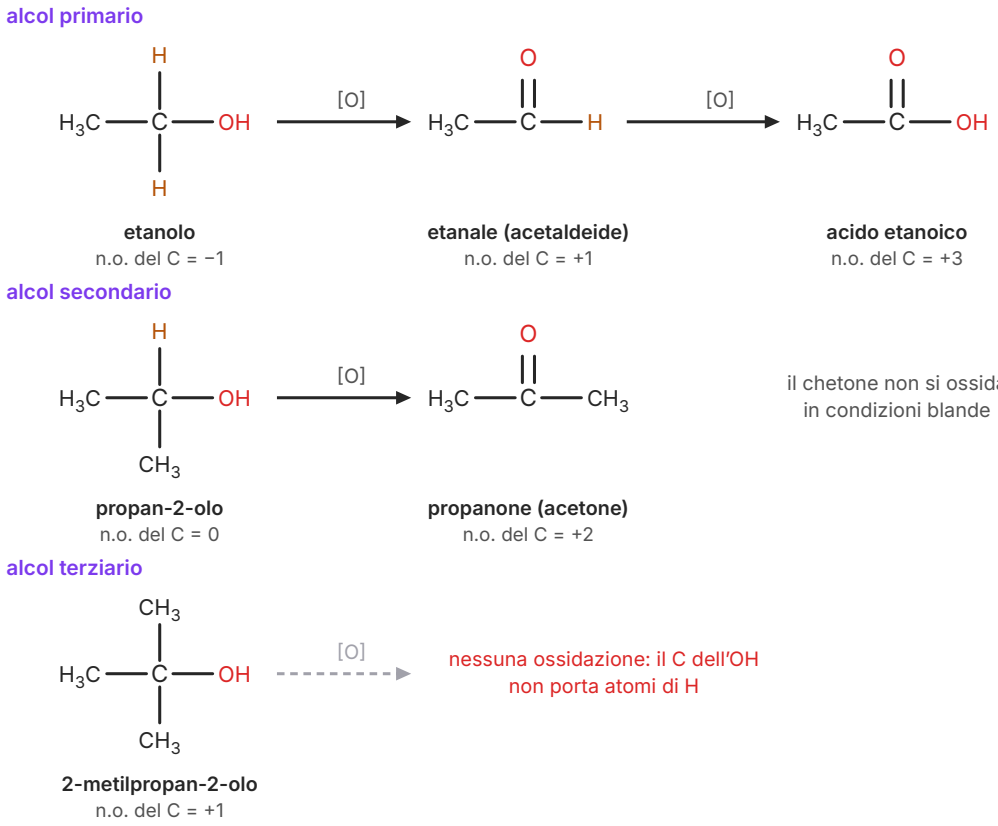


Figura 4.6 Ossidazione degli alcoli. In arancione gli atomi di H sul carbonio che porta l'ossidrile: ogni ossidazione ne toglie uno: nel passaggio da alcol a composto carbonilico insieme all'H dell'ossidrile; da aldeide ad acido l'H dell'aldeide è sostituito da un gruppo OH. Sotto ogni formula il numero di ossidazione del carbonio che reagisce, che aumenta di 2 a ogni passaggio. [O] indica un generico ossidante.

ERRORE FREQUENTE

Un alcol terziario non diventa un chetone

Si sente dire che «gli alcoli si ossidano a composti carbonilici», e per estensione che un alcol terziario dà un chetone. Non è così: per formare il doppio legame C=O il carbonio deve perdere un atomo di H, e quello di un alcol terziario non ne ha. Un chetone si ottiene solo da un alcol secondario. Viceversa, anche un'aldeide e un chetone non si comportano allo stesso modo: l'aldeide si ossida ancora, il chetone no (capitolo 5).

4.5 Fenoli, eteri e tioli

4.5.1 I fenoli

Nei **fenoli** il gruppo –OH è legato direttamente a un anello aromatico. Il capostipite, il fenolo C_6H_5OH, ha pK_a 9,99 (appendice C.1): è circa un milione di volte più acido dell'etanolo. La ragione sta nella base coniugata. Nello **ione fenossido**, $C_6H_5O^-$, la carica negativa non resta sull'ossigeno ma si distribuisce per risonanza su tre carboni dell'anello (in orto e in para), come hai visto nel capitolo 1; nello ione etossido resta tutta sull'ossigeno. Una base coniugata più stabile significa un acido più forte. Il fenolo resta però un acido debole, molto più debole degli acidi carbossilici, e questo si vede con due reattivi comuni.

ESEMPIO SVOLTO

Il fenolo con NaOH e con $NaHCO_3$

a) Calcola il pH di una soluzione di fenolo 0,10 mol/L. **b)** Il fenolo reagisce con NaOH? E con $NaHCO_3$? (pK_a del fenolo 9,99; dell'acido carbonico, prima dissociazione, 6,35, *Scienze naturali 4*, appendice; $K_w = 1{,}0 \times 10^{-14}$.)

a) $K_a = 10^{-9{,}99} = 1{,}0 \times 10^{-10}$. Per un acido debole poco dissociato $[H_3O^+] = \sqrt{(K_a \cdot c)} = \sqrt{(1{,}0 \times 10^{-10} \times 0{,}10)} = 3{,}2 \times 10^{-6}$ mol/L, pH = **5,49**. (Una soluzione di acido etanoico alla stessa concentrazione ha pH 2,88; una di etanolo è neutra.)

b) Con NaOH: $C_6H_5OH + OH^- \rightleftharpoons C_6H_5O^- + H_2O$, $K = K_a/K_w = 10^{-9{,}99}/10^{-14} \approx 1{,}0 \times 10^4$: la reazione è praticamente completa, e il fenolo, poco solubile in acqua, si scioglie come fenossido di sodio. Con $NaHCO_3$: $C_6H_5OH + HCO_3^- \rightleftharpoons C_6H_5O^- + H_2CO_3$, $K = 10^{-9{,}99}/10^{-6{,}35} \approx 2 \times 10^{-4}$: in pratica non avviene, e non si vedono bolle di CO_2. Un acido carbossilico, invece, con il bicarbonato dà effervescenza ($K = 10^{-4{,}76}/10^{-6{,}35} \approx 39$ per l'acido etanoico). È un modo semplice per distinguere un fenolo da un acido carbossilico.

Molti fenoli naturali sono **antiossidanti**: cedono con facilità l'atomo di H dell'ossidrile a un radicale e lo trasformano in una molecola stabile, mentre il radicale fenossile che resta è stabilizzato per risonanza e poco reattivo. Così la vitamina E (un gruppo di composti detti tocoferoli, con un ossidrile fenolico) protegge i lipidi delle membrane cellulari dall'ossidazione, e i polifenoli dell'olio extravergine di oliva rallentano l'irrancidimento dell'olio stesso. Altri fenoli sono disinfettanti: il timolo del timo, il clorossilenolo di alcuni antisettici e il fenolo stesso, che ha una storia illustre.

COLLEGAMENTI

Storia della medicina: Lister e l'acido fenico

Negli anni Sessanta dell'Ottocento un ferito con una frattura esposta aveva buone probabilità di morire di infezione dopo l'operazione. Il chirurgo inglese Joseph Lister, professore a Glasgow, lesse le ricerche di Louis Pasteur sui microrganismi dell'aria e ne trasse una conseguenza pratica: se la putrefazione delle ferite è causata da organismi viventi, basta ucciderli. Scelse l'«acido fenico» (il fenolo), già usato per disinfettare le fognature, e nel 1867 riferì i risultati delle sue medicazioni fenicate. Era la nascita dell'**antisepsi**. Il fenolo, però, è corrosivo per la pelle e tossico, e fu poi sostituito da disinfettanti meno aggressivi e dall'**asepsi**, cioè da strumenti e ambienti sterili. La sua storia collega la chimica di questo capitolo alla teoria dei germi (*Scienze naturali 2*) e alla storia dell'Ottocento.

4.5.2 Gli eteri e la sintesi di Williamson

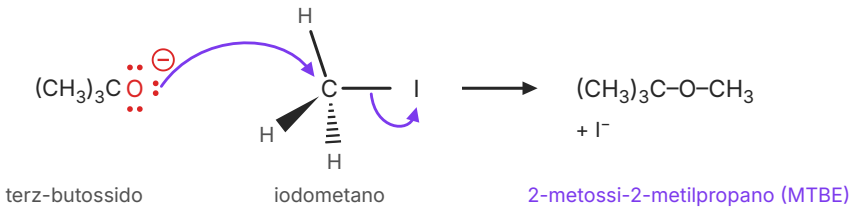
Negli eteri, R–O–R′, l'ossigeno è legato a due gruppi idrocarburici. Nel nome IUPAC il gruppo più piccolo diventa un sostituente *alcossi-* (metossi-, etossi-) del più grande: $CH_3OCH_2CH_3$ è il metossietano, $CH_3CH_2OCH_2CH_3$ l'etossietano, più noto con il nome tradizionale di etere dietilico. Senza H sull'ossigeno, gli eteri non formano legami a idrogeno fra le loro molecole: l'etossietano bolle a 35 °C, il suo isomero butan-1-olo a 118 °C. Possono però accettare legami a idrogeno dall'acqua, e gli eteri piccoli sono un po' solubili. Sono poco reattivi: non reagiscono con le basi, con gli ossidanti blandi né con i metalli alcalini, e per questo sono ottimi solventi. L'etossietano è anche molto infiammabile e, conservato a lungo all'aria e alla luce, forma perossidi esplosivi.

Il metodo generale per preparare un etere asimmetrico è la **sintesi di Williamson**, messa a punto da Alexander Williamson nel 1850: uno ione alcossido sostituisce l'alogeno di un alogenoderivato con una S_N2.

$$R–O^- + R'–X \rightarrow R–O–R' + X^-$$

Poiché l'alcossido è anche una base forte, l'alogenoderivato deve essere metilico o primario: con un alogenuro secondario la reazione dà anche alcheni, con un terziario dà solo eliminazione. Per un etere con un gruppo ingombrante si sceglie quindi la combinazione in cui l'ingombro sta dalla parte dell'alcossido (Figura 4.7). Il 2-metossi-2-metilpropano (MTBE), usato come additivo antidetonante delle benzine, si può preparare in laboratorio dal terz-butossido e da un alogenuro metilico, non dal metossido e da un alogenuro terziario. Per lo stesso motivo un etere aromatico, come il metossibenzene (anisolo), si prepara dallo ione fenossido e da un alogenuro alchilico: un alogeno legato all'anello non dà la S_N2.

a) Via corretta: alcossido terziario + alogenuro metilico (S_N2)



b) Via sbagliata: metossido + alogenuro terziario → eliminazione (E2)

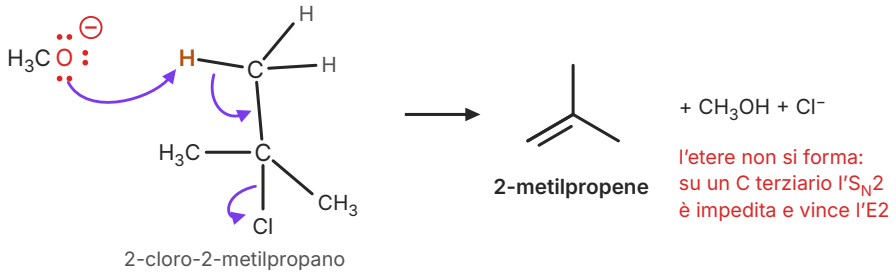


Figura 4.7 Due vie per lo stesso etere, il 2-metossi-2-metilpropano. a) Il terz-butossido attacca per S_N2 il carbonio dello iodometano, poco ingombrato: si forma l'etere. b) Il metossido incontra un carbonio terziario, che l'attacco dal retro non può raggiungere; si comporta allora da base, strappa un H in β e dà l'eliminazione E2: si forma 2-metilpropene, non l'etere.

Gli **epossidi** sono eteri ciclici a tre termini; il più semplice è l'ossirano (ossido di etilene), C_2H_4O. Gli angoli di legame nell'anello sono di circa 60°, lontanissimi dai 109,5° di un carbonio sp^3: l'anello è teso (capitolo 2) e, a differenza degli altri eteri, si apre facilmente quando un nucleofilo attacca uno dei due carboni con una S_N2. Con l'acqua l'ossirano dà etan-1,2-diolo. Questa reattività è utile, nelle resine epossidiche (le «colle a due componenti») e nella sterilizzazione con ossido di etilene dei dispositivi medici che non sopportano il calore, ed è pericolosa quando l'epossido nasce nel nostro corpo: alcuni idrocarburi policiclici aromatici, come il benzo[*a*]pirene, sono trasformati dagli enzimi del fegato in epossidi che si legano al DNA (capitolo 3).

4.5.3 I tioli e i ponti disolfuro

Lo zolfo sta sotto l'ossigeno nella tavola periodica, e i **tioli** (R–SH) sono gli analoghi solforati degli alcoli; il nome si forma con il suffisso *-tiolo*: CH_3CH_2SH è l'etanetiolo. Il legame S–H è poco polare e forma legami a idrogeno deboli: l'etanetiolo bolle a 35 °C, l'etanolo a 78 °C. I tioli sono più acidi degli alcoli e hanno odori fortissimi, percepiti dal nostro naso a concentrazioni minime: sono tioli, per esempio, le sostanze del secreto difensivo della moffetta. (L'odore di uova marce è invece quello dell'acido solfidrico, H_2S, il «parente» inorganico dei tioli.) Proprio per

questo ai gas combustibili, che sono inodori, si aggiungono piccole quantità di tioli come il 2-metilpropan-2-tiolo, o di altri composti solforati, perché una fuga si senta subito.

La reazione più importante dei tioli è un'ossidazione blanda: due gruppi –SH perdono ciascuno l'atomo di H e si uniscono con un legame S–S, un **ponte disolfuro** (capitolo 8).

$$2\ \mathrm{R{-}SH} \rightleftharpoons \mathrm{R{-}S{-}S{-}R} + 2\ \mathrm{H^+} + 2\ \mathrm{e^-}$$

La reazione è reversibile: un riducente rompe di nuovo il ponte. Nelle proteine i ponti disolfuro fra due residui dell'amminoacido cisteina fissano la forma della catena (capitolo 8). La cheratina dei capelli ne è ricchissima, e la «permanente» ne sfrutta la chimica: un riducente rompe i ponti, i capelli vengono avvolti sui bigodini, e un ossidante, come il perossido di idrogeno, riforma i ponti nelle nuove posizioni, che mantengono la piega.

ESPERIENZA DI LABORATORIO

Chi reagisce prima? Alogenoderivati 1°, 2° e 3° in S_N1

Scopo. Confrontare la velocità di reazione di tre cloroalcani isomeri, C_4H_9Cl (primario, secondario e terziario), in condizioni di S_N1. **Svolgimento:** dimostrazione dell'insegnante, sotto cappa; gli studenti osservano, cronometrano e registrano i dati.

Materiali. 1-clorobutano, 2-clorobutano, 2-cloro-2-metilpropano; soluzione di nitrato d'argento all'1–2 % in etanolo; tre provette, contagocce, cronometro, bagnomaria tiepido (senza fiamme).

Procedimento. In ogni provetta si mettono circa 2 mL della soluzione di nitrato d'argento e poi 2–3 gocce di uno dei tre alogenoderivati; si agita e si misura il tempo che passa prima che compaia un precipitato bianco di AgCl. Se dopo 5 minuti una provetta è ancora limpida, si mette nel bagnomaria tiepido.

Sicurezza. Il nitrato d'argento è corrosivo, ossidante e tossico per gli organismi acquatici: la soluzione diluita è preparata, versata e smaltita solo dall'insegnante, con occhiali e guanti di nitrile (macchia di nero la pelle e danneggia gli occhi). Etanolo e cloroalcani sono infiammabili e volatili: nessuna fiamma nel laboratorio, solo bagnomaria elettrico, lavoro sotto cappa, poche gocce di reagente. I residui, che contengono argento, si raccolgono in un contenitore etichettato per lo smaltimento dei rifiuti speciali, mai nel lavandino.

Risultato atteso. Lo ione Ag^+ «strappa» il cloruro e favorisce la formazione del carbocatione; la velocità rispecchia quindi la stabilità del carbocatione. Il 2-cloro-2-metilpropano (terziario) dà il precipitato in pochi secondi, il 2-clorobutano (secondario) lentamente o solo a caldo, l'1-clorobutano (primario) praticamente mai nei tempi della prova, nemmeno a caldo.

Domande. Quale reazione è avvenuta (scrivi l'equazione per il 2-cloro-2-metilpropano, sapendo che il solvente è l'etanolo)? Quale variabile hai cambiato, e quali hai mantenuto costanti? Che cosa ti aspetteresti con il 2-bromo-2-metilpropano, e perché?

SINTESI

- Negli alogenoderivati, negli alcoli, negli eteri e nei tioli un atomo più elettronegativo è legato a un carbonio sp^3, che porta una carica parziale δ+ ed è un sito elettrofilo. Gli alogenoderivati si nominano con un prefisso e si classificano in metilici, primari, secondari e terziari.
- Scendendo da F a I il legame C–X diventa meno polare ma più lungo e più debole; per questo gli alogenuri più reattivi sono gli ioduri, e i composti fluorurati sono i più persistenti nell'ambiente.
- Nella sostituzione nucleofila un nucleofilo prende il posto di un gruppo uscente; i buoni gruppi uscenti sono basi deboli ($I^- > Br^- > Cl^- \gg F^-$), mentre OH^- esce solo dopo essere stato protonato, come H_2O.
- La S_N2 avviene in un solo stadio, con attacco dal lato opposto al gruppo uscente e inversione della configurazione (Walden); $v = k[RX][Nu^-]$; è rapida sui substrati metilici e primari e impedita sui terziari.
- La S_N1 passa per un carbocatione planare, dà racemizzazione e ha $v = k[RX]$; è favorita sui substrati terziari e nei solventi protici, dove il solvente stesso può fare da nucleofilo (solvolisi).
- Nelle eliminazioni si perdono H e X da carboni adiacenti e si forma un alchene: l'E2 è concertata, richiede H e X anti-periplanari e una base forte; l'E1 passa per il carbocatione e compete con la S_N1. Prevale di norma l'alchene più sostituito (regola di Zaitsev).
- La scelta fra S_N1, S_N2, E1 ed E2 dipende dalla classe del substrato, dalla forza e dall'ingombro del nucleofilo o della base, dal solvente e dalla temperatura.
- Gli alcoli sono acidi debolissimi ($pK_a \approx 16$) e formano alcossidi, basi forti e buoni nucleofili; con gli acidi alogenidrici danno alogenoderivati, con gli acidi forti a caldo si disidratano a eteri (temperature più basse) o ad alcheni (più alte, via E1).
- Un alcol primario si ossida ad aldeide e poi ad acido carbossilico, un secondario a chetone; un terziario, senza H sul carbonio dell'OH, non si ossida.
- Il fenolo (pK_a 9,99) è molto più acido degli alcoli perché lo ione fenossido è stabilizzato per risonanza; reagisce con NaOH ma non con $NaHCO_3$. Molti fenoli sono antiossidanti o disinfettanti.
- Gli eteri sono poco reattivi e ottimi solventi; si preparano con la sintesi di Williamson (alcossido + alogenuro metilico o primario, S_N2). Gli epossidi, eteri ciclici tesi, si aprono facilmente con i nucleofili.
- I tioli, analoghi solforati degli alcoli, hanno odori intensi e si ossidano a disolfuri; i ponti disolfuro stabilizzano la struttura delle proteine.

ESERCIZI

Comprendere e ricordare

1. ● Quale di questi composti è un alogenoderivato **secondario**?
   - **A.** 1-bromobutano
   - **B.** 2-bromobutano
   - **C.** 2-bromo-2-metilpropano
   - **D.** bromometano

2. ● La legge cinetica di una reazione S_N2 è:
   - **A.** $v = k[RX]$
   - **B.** $v = k[Nu^-]$
   - **C.** $v = k[RX]^2$
   - **D.** $v = k[RX][Nu^-]$

3. ●● Quale di questi ioni è il gruppo uscente migliore?
   - **A.** I^-
   - **B.** Cl^-
   - **C.** F^-
   - **D.** OH^-

4. ●●● Il (*R*)-2-iodobutano reagisce per S_N2 con lo ione idrossido. Il prodotto è:
   - **A.** una miscela racemica di butan-2-olo
   - **B.** il (*R*)-butan-2-olo
   - **C.** il (*S*)-butan-2-olo
   - **D.** il but-2-ene

5. ● Nelle reazioni S_N1 lo stadio cineticamente determinante è:
   - **A.** l'attacco del nucleofilo al carbocatione
   - **B.** la perdita di H^+ dal prodotto
   - **C.** la formazione del carbocatione
   - **D.** la collisione fra nucleofilo e substrato

6. ●● Secondo la regola di Zaitsev, il 2-bromo-2-metilbutano con una base forte a caldo dà come prodotto principale:
   - **A.** 2-metilbut-1-ene
   - **B.** 3-metilbut-1-ene
   - **C.** 2-metilbutan-2-olo
   - **D.** 2-metilbut-2-ene

7. ●● Quale alcol **non** si ossida con un ossidante blando?
   - **A.** 2-metilpropan-2-olo
   - **B.** propan-2-olo
   - **C.** etanolo
   - **D.** butan-1-olo

8. ●● Il fenolo si scioglie in una soluzione di NaOH ma non in una di $NaHCO_3$ perché:
   - **A.** il fenolo è una base
   - **B.** il fenolo è un acido più forte dell'acido carbonico
   - **C.** il fenolo è un acido più debole dell'acido carbonico ma più forte dell'acqua
   - **D.** $NaHCO_3$ è un acido

9. ● L'etossietano bolle a 35 °C, il suo isomero butan-1-olo a 118 °C, perché:
   - **A.** l'etere ha una massa molare minore
   - **B.** fra le molecole dell'etere non si formano legami a idrogeno
   - **C.** l'etere è apolare
   - **D.** l'alcol è ramificato

Vero o falso

10. ● Nel nome IUPAC di un alogenoalcol, come il 3-clorobutan-2-olo, l'alogeno dà la desinenza del nome.

11. ● Nella S_N2 il nucleofilo attacca il carbonio dal lato opposto al gruppo uscente.

12. ●● Una reazione S_N1 su un enantiomero puro dà un prodotto con la stessa configurazione del reagente.

13. ●● Raddoppiando la concentrazione del nucleofilo, la velocità di una S_N1 raddoppia.

14. ●● L'E2 richiede che l'H in β e il gruppo uscente siano in posizione anti-periplanare.

Applicare

15. ●● Dai il nome IUPAC a ciascun composto e indica se l'alogeno o l'ossidrile è legato a un carbonio primario, secondario o terziario: **a)** $CH_3CHBrCH_2OH$; **b)** $(CH_3)_3CCH_2Cl$; **c)** $HOCH_2CH(OH)CH_3$; **d)** $CH_3CH_2CH(CH_3)CH(OH)CH_3$.

16. ● Scrivi la struttura condensata di: **a)** 4-clorobutan-2-olo; **b)** 2-bromo-2-metilpentano; **c)** 2-metossipropano; **d)** propan-1-tiolo.

17. ●●● Completa le equazioni e indica il meccanismo prevalente: **a)** $CH_3CH_2CH_2Br + CN^-$ (solvente aprotico); **b)** $(CH_3)_3CCl + CH_3OH$ (a temperatura ambiente); **c)** $CH_3CH_2CHBrCH_3 + CH_3CH_2O^-$ (in etanolo, a caldo); **d)** $CH_3I + CH_3CH_2O^-$.

18. ●●● Il (*S*)-2-bromopentano reagisce con lo ione ioduro in propanone. Scrivi il prodotto con la sua configurazione (*R* o *S*) e spiega perché, se la reazione si prolunga, l'attività ottica della soluzione diminuisce fino ad annullarsi.

19. ●● Una reazione fra il bromometano e lo ione idrossido segue la legge $v = k[CH_3Br][OH^-]$, con $k = 1{,}4 \times 10^{-4}$ L/(mol·s) (dato di esempio). **a)** Calcola la velocità iniziale con $[CH_3Br] = 0{,}050$ mol/L e $[OH^-] = 0{,}10$ mol/L. **b)** Di quanto cambia se si dimezza $[OH^-]$? **c)** E se, invece del bromometano, si usasse il 2-bromo-2-metilpropano?

20. ●● Prevedi il prodotto dell'ossidazione con un ossidante forte in eccesso di: **a)** propan-1-olo; **b)** butan-2-olo; **c)** 2-metilbutan-2-olo; **d)** cicloesanolo. Per a) indica anche il numero di ossidazione del carbonio che reagisce nel reagente e nel prodotto.

21. ●●● Scegli i reagenti per preparare con la sintesi di Williamson: **a)** il 2-etossipropano, $CH_3CH_2OCH(CH_3)_2$; **b)** l'etossibenzene, $C_6H_5OCH_2CH_3$. In ciascun caso spiega perché l'altra combinazione possibile è peggiore.

22. ●●● Calcola il pH di una soluzione di fenolo 0,050 mol/L (pK_a 9,99) e confrontalo con quello di una soluzione di acido cloroetanoico 0,10 mol/L (pK_a 2,87). Quale dei due acidi reagisce con $NaHCO_3$?

23. ●● Il 2-cloro-2-metilpropano si prepara facendo reagire il 2-metilpropan-2-olo con HCl concentrato. Scrivi l'equazione e calcola la massa di alcol necessaria per ottenere 5,0 g di prodotto, se la resa è dell'80 %.

Leggere dati e figure

24. ●● Osserva la Tabella 4.1. **a)** Perché la temperatura di ebollizione cresce da F a I, anche se il legame diventa meno polare? **b)** In una S_N2 con lo stesso nucleofilo, quale aloetano reagisce più velocemente e quale più lentamente? Spiega con i dati della tabella.

25. ●●● Per la reazione fra il 2-bromo-2-metilpropano e lo ione idrossido in acqua e propanone si misurano queste velocità iniziali (dati di esempio): esperimento 1, $[RX] = 0{,}10$ mol/L, $[OH^-] = 0{,}10$ mol/L, $v = 1{,}0 \times 10^{-4}$ mol/(L·s); esperimento 2, $[RX] = 0{,}20$ mol/L, $[OH^-] = 0{,}10$ mol/L, $v = 2{,}0 \times 10^{-4}$ mol/(L·s); esperimento 3, $[RX] = 0{,}10$ mol/L, $[OH^-] = 0{,}20$ mol/L, $v = 1{,}0 \times 10^{-4}$ mol/(L·s). Ricava gli ordini di reazione, la costante k con la sua unità e il meccanismo.

26. ●● Nell'esperienza di laboratorio del capitolo una classe ha misurato questi tempi di comparsa del precipitato di AgCl (dati di esempio): 2-cloro-2-metilpropano 4 s (a temperatura ambiente); 2-clorobutano 9 min (a 40 °C); 1-clorobutano nessun precipitato dopo 30 min (a 40 °C). Interpreta i risultati con il meccanismo e spiega perché il confronto fra il secondario e il terziario non è del tutto corretto, mentre quello fra il secondario e il primario lo è.

Indagare e argomentare

27. ●●● Progetta un esperimento per dimostrare che una sostituzione procede per S_N2 e non per S_N1, usando un polarimetro (capitolo 2) e un alogenoderivato otticamente attivo. Indica il reagente, la variabile da misurare, il risultato che ti aspetti in ciascun caso e una precauzione di sicurezza.

28. ●● Spiega perché per trasformare un alcol in un alogenoderivato si usa HBr concentrato e non una soluzione di NaBr, e perché l'alcol terziario reagisce molto più in fretta del primario.

29. ●●● I CFC, i PFAS e il DDT sono alogenoderivati diversissimi, ma hanno creato problemi ambientali simili. Spiega quali proprietà chimiche li accomunano e perché la stessa caratteristica che li rendeva utili li ha resi pericolosi.

Verso l'esame

30. ●●● **Dal documento al colloquio.** Leggi il passo, tratto dalla relazione con cui il chirurgo Joseph Lister presentò il suo metodo alla British Medical Association (Dublino, 9 agosto 1867), pubblicata lo stesso anno su *The Lancet*: «But when it had been shown by the researches of Pasteur that the septic property of the atmosphere depended, not on the oxygen or any gaseous constituent, but on minute organisms suspended in it, which owed their energy to their vitality, it occurred to me that decomposition in the injured part might be avoided without excluding the air, by applying as a dressing some material capable of destroying the life of the floating particles. [...] The material which I have employed is carbolic or phenic acid, a volatile organic compound which appears to exercise a peculiarly destructive influence upon low forms of life, and hence is the most powerful antiseptic with which we are at present acquainted.» (Ma quando le ricerche di Pasteur ebbero mostrato che il potere settico dell'atmosfera non dipendeva dall'ossigeno o da qualche componente gassoso, ma da organismi minuscoli sospesi in essa, che dovevano la loro energia alla loro vitalità, mi venne in mente che la decomposizione nella parte ferita si sarebbe potuta evitare senza escludere l'aria, applicando come medicazione un materiale capace di distruggere la vita delle particelle sospese. [...] Il materiale che ho impiegato è l'acido carbolico o fenico, un composto organico volatile che sembra esercitare un'azione particolarmente distruttiva sulle forme di vita inferiori, ed è quindi il più potente antisettico che oggi conosciamo.) **a)** Che cosa sono l'«acido carbolico o fenico» e la «decomposizione» di cui parla Lister? Perché il fenolo è chiamato «acido», e in che senso lo è? **b)** Quale teoria scientifica, nata dalle ricerche di Pasteur, rende possibile il ragionamento di Lister? Riconosci nel passo la struttura di un'ipotesi da cui si ricava una conseguenza da mettere alla prova. **c)** Perché il fenolo è stato poi abbandonato come antisettico, e che cosa ha preso il suo posto? **d)** (Inglese) Individua nel testo le parole che oggi useremmo in modo diverso («low forms of life», «floating particles») e spiega che cosa rivelano delle conoscenze dell'epoca.

31. ●●● **Collegare.** L'idratazione degli alcheni (capitolo 3) e la disidratazione degli alcoli (questo capitolo) sono la stessa reazione percorsa nei due versi. Spiega come un chimico decide in quale verso farla andare, collegando il meccanismo E1 con il carbocatione intermedio, la regola di Markovnikov, la regola di Zaitsev e il principio di Le Châtelier (*Scienze naturali 4*, cap. 3).

PER APPROFONDIRE

- [CLA] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*: i capitoli sulla sostituzione nucleofila al carbonio saturo e sull'eliminazione, con i dati cinetici e stereochimici da cui si ricavano i meccanismi S_N1, S_N2, E1 ed E2.

Glossario del capitolo

Alcossido
Anione RO^- che si forma togliendo il protone dell'ossidrile di un alcol; è una base forte e un buon nucleofilo (ingl. *alkoxide*).

Alogenoderivato
Composto in cui un atomo di alogeno sostituisce un atomo di idrogeno di un idrocarburo; detto anche alogenuro alchilico, R–X (ingl. *organohalide, alkyl halide*).

Anti-periplanare
Conformazione in cui due legami su carboni adiacenti stanno nello stesso piano e da parti opposte del legame C–C, come richiesto da H e X nell'eliminazione E2 (ingl. *anti-periplanar*).

Diolo
Alcol con due gruppi ossidrile, come l'etan-1,2-diolo (ingl. *diol*).

Disidratazione
Perdita di una molecola d'acqua da un alcol, catalizzata da un acido forte a caldo; dà un alchene (eliminazione) o, fra due molecole, un etere (ingl. *dehydration*).

E1 (eliminazione monomolecolare)
Eliminazione in due stadi, attraverso un carbocatione; $v = k[RX]$ (ingl. *E1 elimination*).

E2 (eliminazione bimolecolare)
Eliminazione in un solo stadio, con H e gruppo uscente anti-periplanari; $v = k[RX][B^-]$ (ingl. *E2 elimination*).

Eliminazione
Reazione in cui una molecola perde due atomi o gruppi da carboni adiacenti e fra questi si forma un legame multiplo (ingl. *elimination*).

Epossido
Etere ciclico a tre termini, con un anello teso che si apre facilmente per attacco di un nucleofilo (ingl. *epoxide*).

Gruppo uscente
Atomo o gruppo che si stacca da una molecola portando con sé la coppia di elettroni del legame; è buono quando è una base debole (ingl. *leaving group*).

Inversione di Walden
Inversione della configurazione di uno stereocentro causata dall'attacco del nucleofilo dal lato opposto al gruppo uscente in una S_N2 (ingl. *Walden inversion*).

Ione fenossido
Base coniugata del fenolo, $C_6H_5O^-$, stabilizzata dalla delocalizzazione della carica sull'anello (ingl. *phenoxide ion*).

Racemizzazione
Trasformazione di un enantiomero puro in una miscela racemica, per esempio attraverso un carbocatione planare in una S_N1 (ingl. *racemization*).

Regola di Zaitsev
Nelle eliminazioni si forma di preferenza l'alchene più sostituito, cioè più stabile (ingl. *Zaitsev's rule*).

Sintesi di Williamson
Preparazione di un etere per S_N2 fra uno ione alcossido (o fenossido) e un alogenoderivato metilico o primario (ingl. *Williamson ether synthesis*).

Solvolisi
Sostituzione nucleofila in cui il nucleofilo è il solvente stesso, come l'acqua o un alcol (ingl. *solvolysis*).

Sostituzione nucleofila
Reazione in cui un nucleofilo prende il posto di un gruppo uscente legato a un carbonio (ingl. *nucleophilic substitution*).

Sostituzione nucleofila bimolecolare
S_N2: sostituzione nucleofila in un solo stadio, con attacco dal retro; $v = k[RX][Nu^-]$; dà inversione della configurazione (ingl. *S_N2 reaction*).

Sostituzione nucleofila monomolecolare
S_N1: sostituzione nucleofila in due stadi, attraverso un carbocatione; v = *k*[RX]; dà racemizzazione (ingl. *S_N1 reaction*).

Tiolo
Composto con un gruppo –SH legato a un carbonio sp^3; analogo solforato di un alcol (ingl. *thiol*).

Soluzioni

1. B. Il carbonio che porta il bromo è legato a due altri atomi di carbonio. (A primario, C terziario, D metilico.)

2. D. Il nucleofilo e il substrato partecipano entrambi all'unico stadio.

3. A. È la base più debole (coniugata di HI, acido forte) e il legame C–I è il più debole.

4. C. Inversione della configurazione; I e OH hanno entrambi la priorità più alta, quindi la lettera cambia.

5. C. La rottura eterolitica del legame C–X, che forma il carbocatione, ha la barriera più alta.

6. D. Il doppio legame con tre gruppi alchilici, $(CH_3)_2C{=}CHCH_3$; il 2-metilbut-1-ene è il prodotto secondario.

7. A. È un alcol terziario: il carbonio dell'OH non ha atomi di H.

8. C. pK_a 9,99 contro 6,35 per l'acido carbonico: OH^- è una base abbastanza forte da deprotonarlo, HCO_3^- no.

9. B. Le masse molari sono uguali (74 g/mol); l'etere non ha H legati all'ossigeno.

10. F. Gli alogeni si indicano sempre con un prefisso; la desinenza *-olo* è data dall'ossidrile, che ha la priorità e prende il locante più basso.

11. V. Attacca dal retro, dove la carica δ+ è scoperta e non c'è l'ingombro del gruppo uscente; ne segue l'inversione della configurazione.

12. F. Il carbocatione planare viene attaccato da entrambe le facce: si ottiene una miscela (quasi) racemica, spesso con un lieve eccesso del prodotto di inversione.

13. F. Il nucleofilo non partecipa allo stadio lento: v = k[RX] e la velocità non cambia.

14. V. In questa conformazione gli orbitali del legame C–H che si rompe e del legame C–X che si rompe sono allineati e possono formare il legame π.

15. a) 2-bromopropan-1-olo: OH su C primario, Br su C secondario. **b)** 1-cloro-2,2-dimetilpropano: Cl su C primario (molto ingombrato dal carbonio quaternario vicino, e quindi lentissimo in S_N2). **c)** propan-1,2-diolo: un OH primario (C1) e uno secondario (C2). **d)** 3-metilpentan-2-olo: OH su C secondario (la catena più lunga, di 5 C, contiene il carbonio dell'OH; numerata dall'estremità più vicina all'OH).

16. a) $CH_3CH(OH)CH_2CH_2Cl$. **b)** $(CH_3)_2CBrCH_2CH_2CH_3$. **c)** $CH_3OCH(CH_3)_2$. **d)** $CH_3CH_2CH_2SH$.

17. a) $CH_3CH_2CH_2CN + Br^-$ (butanonitrile), S_N2 (substrato primario, nucleofilo forte). **b)** $(CH_3)_3COCH_3$ + HCl (2-metossi-2-metilpropano), S_N1 (solvolisi di un terziario in un solvente protico), con un po' di 2-metilpropene per E1. **c)** But-2-ene (soprattutto *E*) + $CH_3CH_2OH + Br^-$, E2 (substrato secondario, base forte, calore; Zaitsev), con poco but-1-ene e un po' di 2-etossibutano. **d)** $CH_3OCH_2CH_3 + I^-$ (metossietano), S_N2: il substrato metilico non ha H in β.

18. S_N2 con inversione: si forma il 2-iodopentano. Le priorità sono $I > CH_2CH_2CH_3 > CH_3 > H$, nello stesso ordine di quelle del reagente con Br al primo posto; la geometria si è invertita, quindi il prodotto è il (*R*)-2-iodopentano. Lo ioduro presente in soluzione può però attaccare di nuovo, sempre per S_N2, il 2-iodopentano formato (I^- è sia un buon nucleofilo sia un buon gruppo uscente): ogni attacco inverte la configurazione, e a lungo andare le due forme (*R*) e (*S*) diventano uguali in quantità. La miscela diventa racemica e la rotazione si annulla.

19. a) $v = 1{,}4 \times 10^{-4} \times 0{,}050 \times 0{,}10 = 7{,}0 \times 10^{-7}$ mol/(L·s). **b)** La velocità si dimezza ($3{,}5 \times 10^{-7}$ mol/(L·s)), perché la reazione è del primo ordine rispetto a OH^-. **c)** Il substrato terziario non reagisce per S_N2: reagirebbe per S_N1 (ed E1), con v = k[RX] indipendente da [OH^-].

20. a) Acido propanoico, CH_3CH_2COOH (attraverso il propanale); il carbonio C1 passa da −1 a +3. **b)** Butanone, $CH_3COCH_2CH_3$. **c)** Nessuna ossidazione: alcol terziario. **d)** Cicloesanone (alcol secondario).

21. a) Propan-2-olato (isopropossido) di sodio + bromoetano (o iodoetano): l'alogenuro è primario e la S_N2 è favorita. La combinazione etossido + 2-bromopropano usa un alogenuro secondario, sul quale l'etossido, base forte, dà soprattutto eliminazione (propene). **b)** Fenossido di sodio (dal fenolo e NaOH) + bromoetano. L'altra combinazione, etossido + bromobenzene, non funziona: un alogeno legato a un carbonio sp^2 dell'anello non dà la S_N2.

22. Fenolo: $[H_3O^+] = \sqrt{(1{,}02 \times 10^{-10} \times 0{,}050)} = 2{,}3 \times 10^{-6}$ mol/L, pH = 5,65. Acido cloroetanoico: $K_a = 1{,}35 \times 10^{-3}$, non trascurabile rispetto a 0,10; dall'equazione di secondo grado $[H_3O^+] = 1{,}1 \times 10^{-2}$ mol/L, pH = 1,96 (l'approssimazione $\sqrt{(K_a c)}$ darebbe 1,94). Con $NaHCO_3$ reagisce solo l'acido cloroetanoico (pK_a 2,87 < 6,35), con sviluppo di CO_2.

23. $(CH_3)_3COH + HCl \rightarrow (CH_3)_3CCl + H_2O$. $M(C_4H_9Cl)$ = 92,57 g/mol: 5,0 g = 0,054 mol; con resa dell'80 % servono 0,054/0,80 = 0,068 mol di alcol; $M(C_4H_{10}O)$ = 74,12 g/mol, massa = **5,0 g**.

24. a) Crescono la massa molare e il numero di elettroni, quindi le forze di London; la polarità ha un effetto minore. **b)** Il più veloce è lo iodoetano, che ha il legame C–X più debole (240 kJ/mol) e il gruppo uscente migliore; il più lento è il fluoroetano (439 kJ/mol, F^- pessimo gruppo uscente), che in pratica non reagisce.

25. Raddoppiando [RX] la velocità raddoppia: primo ordine in RX. Raddoppiando $[OH^-]$ non cambia: ordine zero in OH^-. $v = k[RX]$, $k = 1{,}0 \times 10^{-4}/0{,}10 = 1{,}0 \times 10^{-3}\ s^{-1}$. Meccanismo S_N1, coerente con un substrato terziario.

26. Il precipitato di AgCl si forma quando Ag^+ strappa il cloruro e si forma il carbocatione: la velocità segue la stabilità del carbocatione, 3° > 2° > 1° (il primario praticamente non reagisce). Fra il terziario e il secondario è cambiata anche una seconda variabile, la temperatura (temperatura ambiente contro 40 °C): a temperatura ambiente il secondario sarebbe stato ancora più lento, quindi la differenza reale è maggiore di quella misurata. Il secondario e il primario, invece, sono stati confrontati alla stessa temperatura, e il confronto è corretto.

27. *Traccia.* Si usa un enantiomero puro, per esempio il (*S*)-2-bromobutano, e un nucleofilo (OH^-) in condizioni controllate; si misura con il polarimetro la rotazione del prodotto isolato (butan-2-olo) e la si confronta con la rotazione specifica nota dei due enantiomeri. S_N2: prodotto otticamente attivo, l'enantiomero di configurazione invertita, (*R*). S_N1: prodotto quasi racemo, rotazione quasi nulla. Si può aggiungere una prova cinetica: variare $[OH^-]$ tenendo costanti [RX] e temperatura. Sicurezza: occhiali e guanti, nessuna fiamma (solventi infiammabili), piccoli volumi sotto cappa.

28. *Traccia.* In una soluzione di NaBr l'ossidrile non è protonato: OH^-, base forte, è un pessimo gruppo uscente e la sostituzione non avviene. In HBr concentrato l'alcol è protonato a $R–OH_2^+$, l'acqua è un ottimo gruppo uscente e Br^- è presente come nucleofilo. L'alcol terziario perde l'acqua formando un carbocatione terziario stabile (S_N1, veloce); il primario non forma carbocationi e reagisce per S_N2 sull'alcol protonato, più lentamente.

29. *Traccia.* Hanno legami C–X forti (soprattutto C–F e C–Cl), sono poco reattivi e non vengono degradati facilmente né dalla luce né dai microrganismi; sono poco solubili in acqua e, il DDT e molti PFAS, si sciolgono nei grassi e si accumulano negli organismi. La stabilità, utile per un refrigerante, un insetticida duraturo o un rivestimento antimacchia, li fa persistere per anni o decenni: i CFC arrivano intatti nella stratosfera e lì liberano cloro che distrugge l'ozono, il DDT e i PFAS si accumulano lungo le catene alimentari e nelle falde. Collegamenti: Protocollo di Montréal (1987), Agenda 2030 (obiettivi 6, 12, 14), principio di precauzione.

30. *Traccia di risposta.* **a)** L'acido fenico è il fenolo, C_6H_5OH; la «decomposizione» è la putrefazione dei tessuti dovuta ai microrganismi, cioè l'infezione. Il fenolo è un acido di Brønsted debole (pK_a 9,99), molto più acido degli alcoli perché lo ione fenossido è stabilizzato per risonanza; reagisce con NaOH ma non con $NaHCO_3$. **b)** La teoria dei germi (Pa-

steur: la putrefazione e la fermentazione sono opera di microrganismi, non dell'ossigeno); Lister ragiona per ipotesi e conseguenze: se la causa sono organismi viventi, un agente che li uccide previene l'infezione senza escludere l'aria. È un esempio di metodo ipotetico-deduttivo, collegabile alla filosofia della scienza (vedi Filosofia 5). **c)** Il fenolo è corrosivo e tossico per i tessuti e per gli operatori; fu sostituito da disinfettanti meno aggressivi e soprattutto dall'asepsi (sterilizzazione degli strumenti, ambienti e guanti sterili). **d)** «Low forms of life» riflette una visione gerarchica dei viventi superata dalla sistematica moderna; «floating particles» indica che i microrganismi dell'aria non erano ancora identificati come specie distinte (batteri, spore). Collegamenti: Storia (medicina e società nell'Ottocento), Inglese (lettura di un testo scientifico originale).

31. *Traccia di risposta.* Le due reazioni passano per lo stesso intermedio, il carbocatione, e sono in equilibrio: alchene + $H_2O \rightleftharpoons$ alcol, catalizzate dallo stesso acido. Nell'idratazione l'H^+ si lega al carbonio che dà il carbocatione più stabile (Markovnikov spiegata dalla stabilità dei carbocationi), poi l'acqua attacca. Nella disidratazione l'alcol protonato perde acqua (stesso carbocatione) e la perdita dell'H in β dà soprattutto l'alchene più sostituito (Zaitsev). Il verso si sceglie con le condizioni (Le Châtelier): eccesso d'acqua e bassa temperatura favoriscono l'alcol; temperatura alta, acido concentrato che sottrae acqua e distillazione dell'alchene volatile favoriscono l'alchene; $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ spiega perché l'eliminazione, che aumenta il numero di molecole ($\Delta S > 0$), è favorita ad alta temperatura (*Scienze naturali 4*, cap. 1).