

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI BARI

FACOLTÀ DI SCIENZE MATEMATICHE, FISICHE E NATURALI

CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN SCIENZE BIOSANITARIE

**PROGETTO PER IL MIGLIORAMENTO DELLA DIDATTICA DI
CHIMICA ORGANICA E CHIMICA ANALITICA II**

Estensori: Vincenzo Calò, Luigia Sabbatini ed Angelo Nacci

Anno Accademico 2002-2003

Una breve introduzione

L'avvento delle lauree triennali, organizzate in semestri o quadrimestri, ha creato alcuni problemi nell'organizzazione della didattica specialmente notevoli nelle lauree con carattere scientifico.

- La contrazione delle ore di lezione frontali costringe i docenti, abituati ai corsi di durata quinquennale, a trattare argomenti fondamentali in tempi molto ristretti generando problemi per l'apprendimento da parte degli studenti nonostante la riduzione degli argomenti trattati.
- I corsi di natura scientifica richiedono tempo per essere assimilati da parte degli studenti. Questo spesso non si verifica specie per i corsi di laurea organizzati in quadrimestri nei quali gli esami si tengono quasi contemporaneamente alla fine dei corsi.
- Infine i libri di testo. I libri di testo inerenti la Chimica Organica sono traduzioni di testi in lingua inglese spesso voluminosi e talvolta dispersivi dedicati, nei paesi d'origine, a studenti universitari provenienti da scuole medie superiori nelle quali si studia la Chimica Organica ed Analitica. In Italia tutto questo non avviene e, come conseguenza, i nostri studenti sentono parlare di una materia complessa per la prima volta con conseguente difficoltà di apprendimento in tempi brevi quali quelli dettati dall'organizzazione quadrimestrale dei corsi. Tuttavia, la Chimica Organica è la Chimica della Vita e serve da fondamento logico per i corsi successivi quali la Chimica Biologica, la Genetica, la Fisiologia.
- Gli estensori del progetto hanno pensato che l'avvento dell'elettronica possa aiutare almeno in parte a alleviare alcuni dei problemi sopra riportati. Pertanto, hanno preparato un compact disk, da distribuire gratuitamente agli studenti, contenente la spiegazione dettagliata dei meccanismi di reazione fondamentali che regolano la Chimica Organica ed Analitica. Senza una spiegazione chiara di questi meccanismi, la Chimica Organica può apparire allo studente come un'enorme congerie di nozioni che nessuna memoria può ritenere in modo razionale o capire in tempi brevi. Accanto ai meccanismi sono riportati frequenti riferimenti a prodotti naturali per illustrare che la Chimica Organica non è una scienza avulsa dal contesto naturale e che i suoi meccanismi di reazione, molto spesso, sono gli stessi utilizzati dalla Natura. Non mancano alcuni esercizi introdotti perchè lo studente possa controllare il suo grado di preparazione. Abbiamo volutamente citato pochissimi metodi di sintesi dei composti organici ritenendo che questo argomento sia più pertinente a studenti delle lauree in Chimica. Il compact disk non vuol essere un libro di testo ma soltanto un aiuto agile e chiaro per lo studio della materia e dedicato a studenti in biologia.
- Gli studenti fuori sede trovano spesso difficoltà a raggiungere il docente per ottenere ulteriori spiegazioni su argomenti non abbastanza chiari. Per ovviare a questo, gli studenti possono chiedere informazioni e spiegazioni anche per posta elettronica ai nostri indirizzi. Gli estensori

consigliano al CCL di fornire, agli studenti privi di computers, una copia cartacea del compact disk.

Gli estensori

Vincenzo Calò

Luigia Sabbatini

Angelo Nacci

Indirizzi di posta elettronica: calo@chimica.uniba.it
sabba@chimica.uniba.it
nacci@chimica.uniba.it

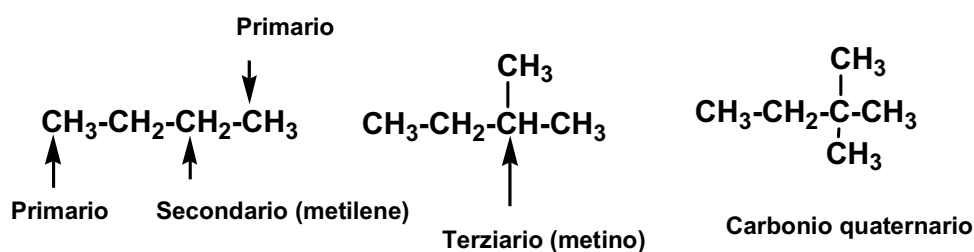
Indice

CHIMICA ORGANICA	1
Alcani.....	1
Ciclo alcani	5
Alcheni	8
Alchini.....	22
Isomeria ottica.....	25
Alogenuri alchilici.....	30
Alcooli	38
Eteri ed epossidi	46
Aldeidi e chetoni.....	51
Mono e polisaccaridi.....	56
Ammine.....	64
Acidi carbossilici e derivati.....	72
Le reazioni di formazione del legame Carbonio-Carbonio	76
I composti aromatici.....	79
CHIMICA ANALITICA	88
Tecniche di separazione	89
Cromatografia.....	90
Potenziometria	100
Spettroscopia uv-visibile	106

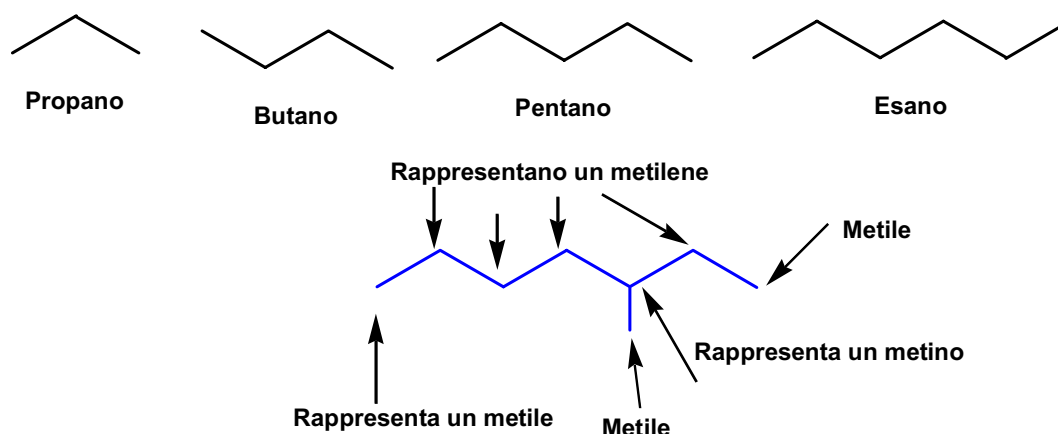
CHIMICA ORGANICA

Gli Alcani

Gli alcani sono idrocarburi composti da carbonio ed idrogeno. Esistono alcani a catena lineare o ramificata ed alcani ciclici o cicloalcani. L'alcano più semplice è il metano CH_4 nel quale il carbonio è legato a quattro idrogeni. Seguono quindi gli idrocarburi come l'etano $\text{CH}_3\text{-CH}_3$, il propano $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, il butano $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, il pentano $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, esano, eptano, ottano eccetera. Come si può vedere ogni catena inizia e termina con un CH_3 chiamato **metile** ed i CH_2 interni chiamati **metileni**. Vi sono anche idrocarburi ramificati come il 2-metilpentano e 3-metil pentano. Nei quali esistono anche dei CH chiamati **metini**. Si chiama **primario** un carbonio legato soltanto ad un altro carbonio per esempio un metile. **Secondario** un carbonio legato contemporaneamente ad altri due come il metilene. **Terziario** un carbonio legato contemporaneamente a tre altri carboni come il metino. **Quaternario** un carbonio legato contemporaneamente a quattro altri carboni. Man mano che la catena idrocarburica si allunga diventa sempre più laborioso scrivere la sequenza dei carboni. Per ovviare a ciò si tracciano dei segmenti collegati tra loro omettendo sia i carboni che gli idrogeni. I segmenti terminali rappresentano il metile, quelli intermedi i metileni o i metini:

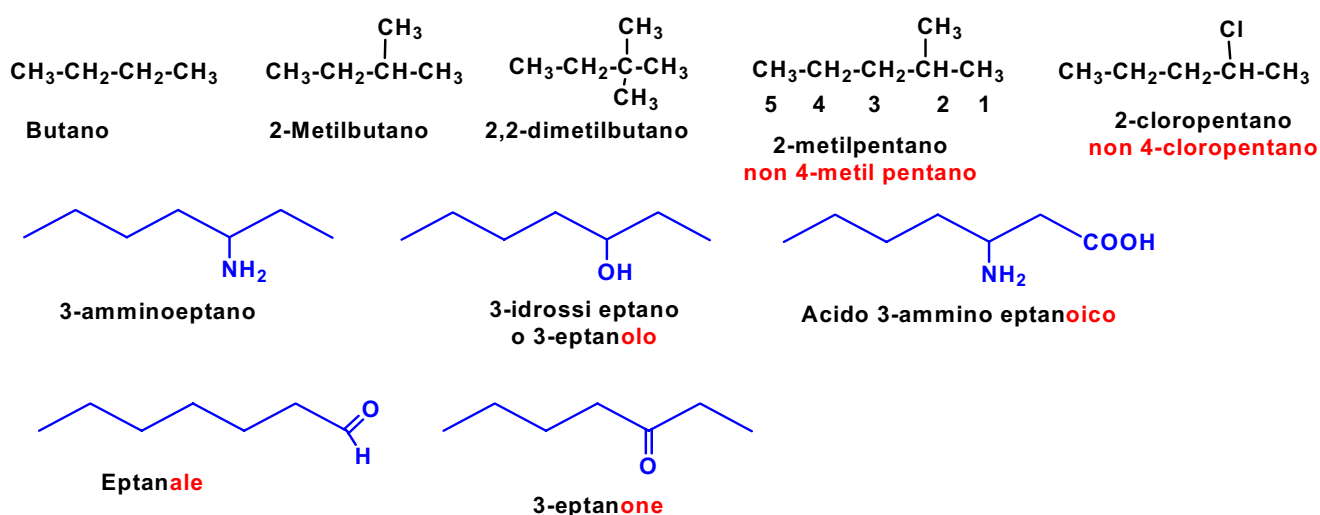


Rappresentazioni semplificate degli idrocarburi



Nomenclatura IUPAC per gli alcani

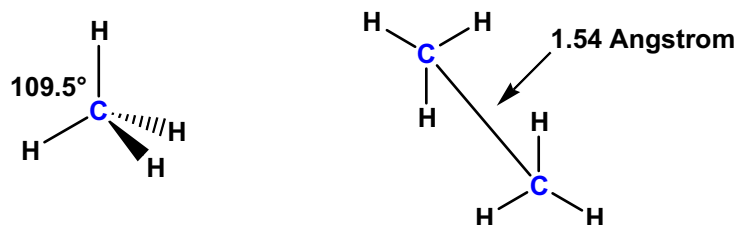
Poichè nel definire il nome di un alcano ramificato si può generare confusione, l'Unione Internazionale di Chimica Pura ed Applicata (IUPAC) ha introdotto delle norme per chiamare in modo corretto non solo gli alcani ma tutte le classi di composti chimici. Per gli alcani, tutti gli idrocarburi terminano con il suffisso **-ano**: metano, etano, propano, butano, pentano ecc. Se su uno dei carboni della catena è presente un sostituito aggiuntivo (ramificazione), si deve seguire la regola seguente: numerare la catena da quella estremità in modo che al carbonio che porta la ramificazione tocchi il numero più piccolo. Questa regola si applica a tutte le classi dei composti organici cambiando semplicemente il suffisso **-ano**, tipico degli alcani, con altri suffissi che denotano una particolare classe di composti. Per esempio il suffisso per gli alcheni è **-ene**, per gli alcoli **-olo**, per gli acidi carbossilici **-oico**, per le aldeidi **-ale**, per i chetoni **-one**:



Gli alcani si ottengono per distillazione frazionata del petrolio. I primi quattro termini della serie, metano, etano, propano e butano sono gassosi a temperatura ambiente e pressione atmosferica. Gli alcani da C5 a C20 sono liquidi mentre quelli con atomi di carbonio maggiore di venti sono solidi e si chiamano paraffine. Gli idrocarburi liquidi a basso peso molecolare sono principalmente utilizzati per autotrazione (benzine e gasolio). Tutti gli alcani essendo poco polari sono insolubili in acqua. Le paraffine sono utilizzate per la fabbricazione di candele e per impermeabilizzare la carta.

Struttura del carbonio negli alcani

Il carbonio degli alcani è ibridato sp^3 con quattro orbitali ibridi rivolti verso i vertici di un tetraedro con al centro il carbonio. Ciascun orbitale contiene un elettrone mentre, per ragioni geometriche, gli angoli tra questi orbitali sono di 109.5° . I legami tra carboni misurano circa 1.54 \AA . Nell'etano ciascun tetraedro è unito all'altro mediante un vertice:



Strutture tetraedriche del metano ed etano

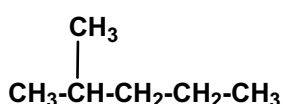
Isomerie degli alcani

Si definiscono **isomeri** composti formati dagli stessi atomi ed aventi quindi identico peso molecolare che però differiscono tra loro per una diversa disposizione spaziale dei gruppi tra loro legati. Obbediscono a questa definizione l'isomeria di **posizione**, quella **conformazionale**, **ottica** e **geometrica**. Gli alcani presentano le prime due forme di isomeria e in alcuni casi anche isomeria ottica.

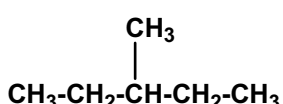
1. Isomeria di posizione

Consideriamo per esempio il 2-metilpentano ed il 3-metilpentano oppure il 2-cloroesano ed il 3-cloroesano. I primi due hanno la stessa composizione C_6H_{14} però differiscono per il punto dove è posizionato il metile. I due alogenuri hanno composizione $C_6H_{13}Cl$ e presentano il cloro in due diverse posizioni lungo la catena di atomi di carbonio. Quindi, il 2 e 3-metilpentano così come il 2- e 3-cloroesano sono definiti isomeri di posizione. Gli isomeri di posizione sono stabili e differiscono per proprietà fisiche ed anche chimiche.

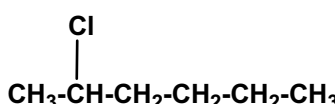
Isomeri di posizione



2-metilpentano

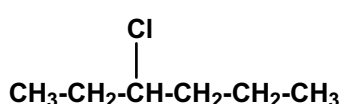


3-metilpentano



2-cloroesano

Isomeri di posizione



3-cloroesano

2. Isomeria conformazionale

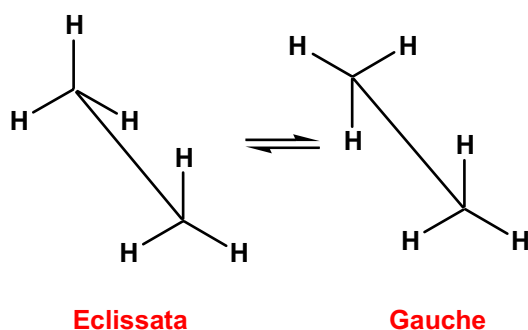
Negli alcani i carboni tra loro legati sono liberi di ruotare liberamente intorno al legame che li unisce. Per rotazione di 360° intorno al legame C-C, per l'etano, ad esempio, sono possibili sei conformazioni, tre chiamate **Gauche o sfalsate** e tre **Eclissate**. Nelle conformazioni Gauche i tre idrogeni sul primo carbonio non eclissano gli altri tre sull'altro carbonio. Nelle conformazioni eclissate invece, i tre idrogeni del primo eclissano i tre idrogeni del secondo. Gli isomeri eclissati sono **meno** stabili dei gauche. Tuttavia, essendo la differenza di energia molto piccola, essi si

convertono tanto velocemente a temperatura ambiente da **non** potersi separare. Per rappresentare i conformeri sono possibili due tipi di proiezione: Proiezioni a sella e di Newman.

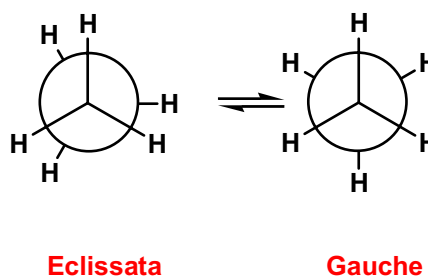
Nelle proiezioni di Newman, un carbonio, quello che si trova di fronte all'osservatore, è rappresentato da una circonferenza. L'altro carbonio, che si trova dietro il primo, si rappresenta con un punto al centro della circonferenza.

Proiezioni per i conformeri dell'etano

A sella



Proiezioni di Newman



Esercizio 1

Scrivi la formula di struttura dei seguenti composti:

- | | |
|-------------------------------|------------------------------|
| (a) 2,2,3,3-tetrametilpentano | (e) 2,4-dimetil-4-etileptano |
| (b) 2,3-dimetilbutano | (f) 2,5-dimetilesano |
| (c) 3,4,4,5-tetrametileptano | (g) 2-metil-3-etileptano |
| (d) 3,4-dimetil-4-etileptano | (h) 2,2,4-trimetilpentano |

Esercizio 2

Assegna il nome IUPAC ai seguenti composti:

- | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (a) $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | (e) $\text{CH}_3\text{CH}_2\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{CH}_2\underset{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{CH}_2\text{CH}_3$ |
| (b) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | |
| (c) $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ | (f) $\text{CH}_3\text{CH}_2\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{CH}_2\underset{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3}{\text{CH}}\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{CH}_3$ |
| (d) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ | |

Esercizio 3

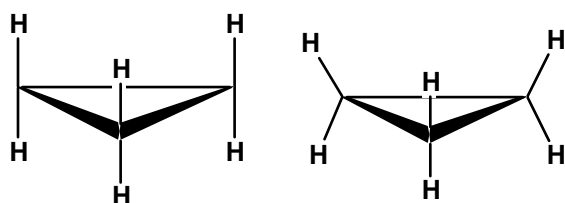
Scegliere un composto contenuto negli esercizi 1 e 2 che abbia :

- | | |
|--------------------------------|-------------------------------------|
| (a) nessun idrogeno terziario | (i) un gruppo isopropilico |
| (b) un idrogeno terziario | (j) un gruppo <i>sec</i> -butilico |
| (c) due idrogeni terziari | (k) un gruppo <i>terz</i> -butilico |
| (d) nessun idrogeno secondario | (l) un gruppo isobutilico |
| (e) due idrogeni secondari | (m) un gruppo <i>n</i> -propilico |
| (f) un idrogeno quaternario | |
| (g) tre idrogeni terziari | |

I ciclo alcani

I cicloalcani sono idrocarburi ciclici con formula C_nH_{2n} . Il più semplice è il **ciclopropano** con tre atomi di carbonio posti ai vertici di un triangolo. Il **ciclobutano** con quattro atomi di carbonio ai vertici di un quadrato; il **ciclopentano** con cinque atomi di carbonio ai vertici di un pentagono mentre il **cicloesano** dovrebbe avere i carboni ai vertici di un esagono regolare. Naturalmente vi sono cicloalcani più grandi ma noi tratteremo soltanto dei primi quattro. Per il ciclopropano si possono disegnare due conformeri: il primo nel quale tutti gli idrogeni si eclissano ed un secondo, più stabile, nel quale un vertice del triangolo è ripiegato per evitare l'eclisse tra gli idrogeni. Poiché in tutti gli alcani gli angoli di legame, affinché il composto sia stabile, devono essere, come abbiamo visto di 109.5° . Nel ciclopropano, per ragioni geometriche, l'angolo interno non può avere questo valore ma minore. Questo rende il ciclopropano meno stabile degli altri cicloalcani. Anche per il ciclobutano si può ripetere quanto detto per il ciclopropano. Esistono anche qui due conformeri tra i quali quello non eclissato risulta più stabile. Tuttavia in questo caso, poiché l'angolo interno è minore del valore canonico, il ciclobutano è più stabile del ciclopropano ma meno del ciclopentano e cicloesano. Il conformero più stabile è ripiegato per evitare l'eclisse degli idrogeni.

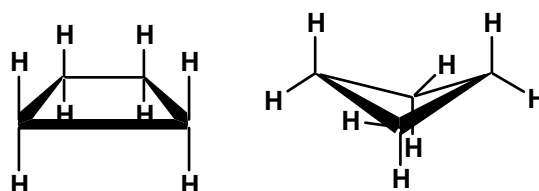
Ciclopropano



Eclissato

Gauche (più stabile)

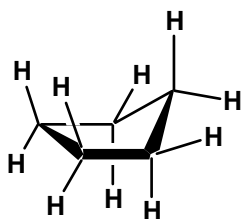
Ciclobutano



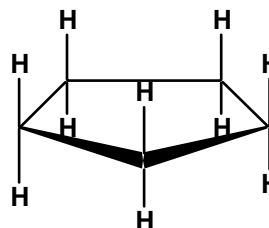
Eclissato

Gauche (più stabile)

Il ciclopentano è più stabile dei primi due perché gli angoli interni sono di 108° , valore molto prossimo a quello canonico di 109.5° . Anche in questo caso abbiamo due conformeri, uno planare nel quale tutti gli idrogeni si eclissano ed uno cosiddetto a "Busta" nel quale un carbonio è sollevato rispetto agli altri quattro (come in una busta appunto) per evitare l'eclisse degli idrogeni:



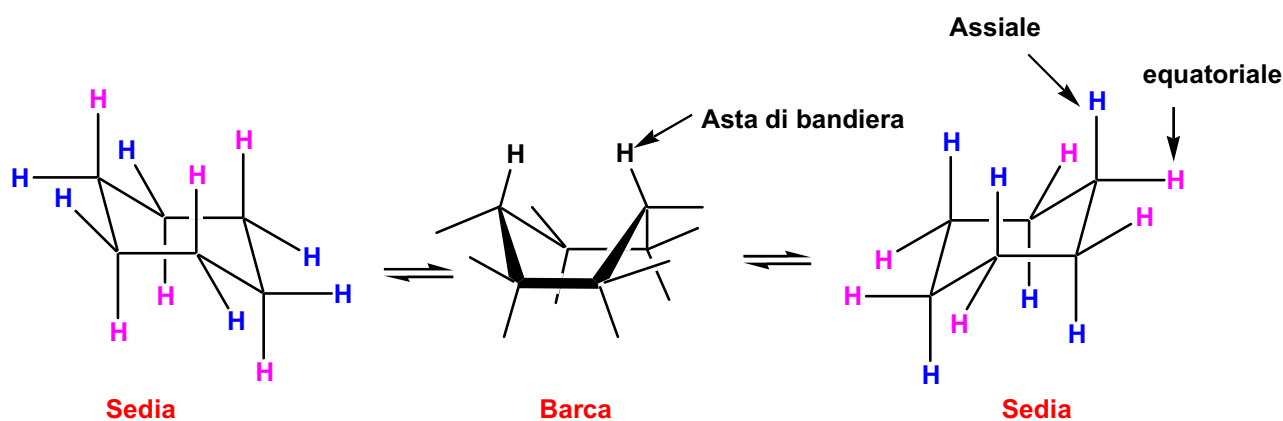
Ciclopentano a "busta"



Ciclopentano eclissato

Il cicloesano dovrebbe avere, se fosse formato da un esagono regolare, angoli di legami interni di 120° , maggiori del valore canonico. Questo lo renderebbe **meno** stabile del ciclopentano. In realtà il cicloesano è il **più stabile** degli altri tre. Il cicloesano non è una molecola planare nella quale tutti gli idrogeni si eclissano ma possiede una struttura non planare nella quale, non solo tutti gli idrogeni evitano l'eclissi, ma anche tutti gli angoli di legame sono di 109.5° . Per soddisfare queste condizioni il cicloesano assume due conformazioni, equivalenti dal punto di vista energetico, dette a “**sedia**”. Questi due conformeri si interconvertono attraverso un conformero meno stabile chiamato a “**barca**”. I dodici idrogeni sono disposti in questo modo: sei idrogeni **assiali** posti alternativamente sopra e sotto il piano medio della molecola e sei idrogeni **equatoriali** disposti lungo l'equatore della molecola. In questo modo tutti gli idrogeni non si eclissano tra loro. Nel passaggio da una sedia all'altra, gli idrogeni (in **blu**) che nella prima sono equatoriali, diventano assiali e quelli assiali (in **fucsia**) nella prima, diventano equatoriali nella seconda.

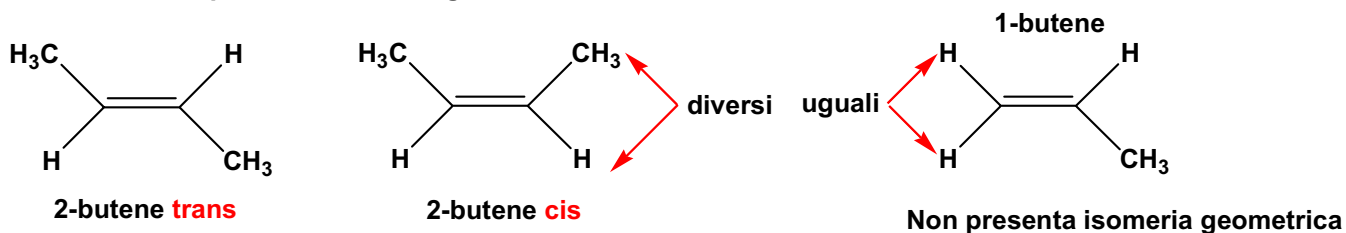
I tre conformeri del cicloesano



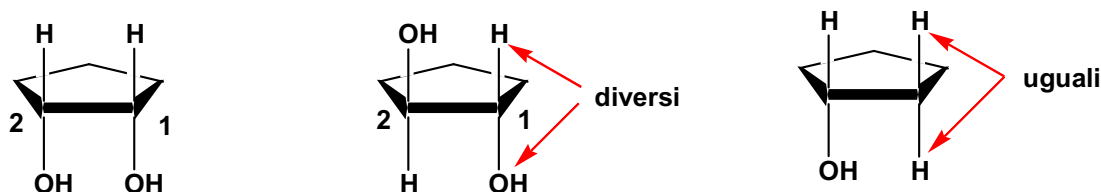
Isomeria geometrica nei cicloalcani.

Abbiamo già iniziato a parlare dei vari tipi di isomeria. Un terzo tipo di isomeria è quella **Geometrica**. Questa si verifica quando tra due carboni **manca** la libera rotazione (prima condizione), libera rotazione invece tipica degli alcani a catena aperta. Una seconda condizione è anche necessaria: su ciascun carbonio i sostituenti devono essere **diversi tra loro**. L'isomeria geometrica, se sono verificate ambedue le condizioni, si ha negli alcheni e cicloalcani. Negli alcheni la libera rotazione è impedita perché i due carboni sono legati tra loro con un doppio legame. Nei cicloalcani, i carboni formano un ciclo che impedisce la loro libera rotazione. Quindi, se si verifica anche la seconda condizione, gli alcheni e cicloalcani presentano isomeria geometrica. Gli isomeri che presentano dallo stesso lato i gruppi più voluminosi si chiamano isomeri **cis** o **Z**, quelli che hanno questi gruppi o sostituenti da parte opposta si chiamano isomeri **trans** o **E**. L'1-butene e ciclopentanololo soddisfano soltanto la prima condizione ma non la seconda e quindi **non** presentano isomeria geometrica.

Un alchene che presenta isomeria geometrica, il 2-butene

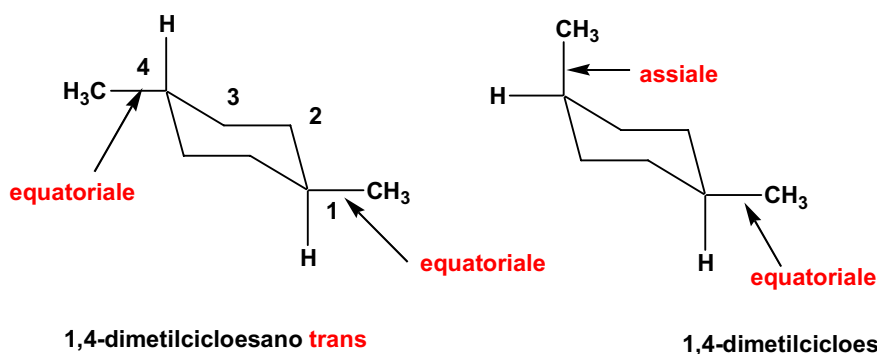
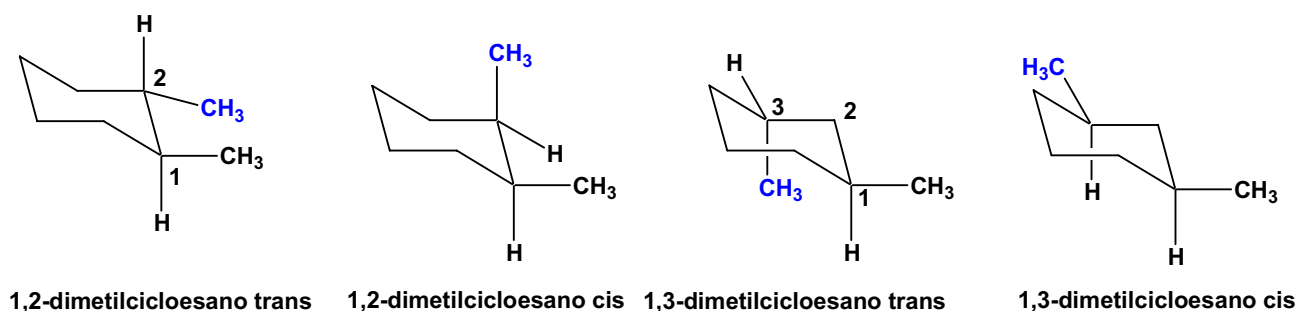


un cicloalcano che presenta isomeria geometrica



1,2-diidrossi ciclopentano **cis** 1,2-diidrossi ciclopentano **trans** ciclopentanol **no** is. geometrica

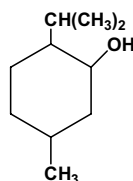
Nei cicloalcani si verifica l'isomeria geometrica anche se i sostituenti diversi **non** giacciono su carboni contigui. Per esempio nel dimetilcicloesano esistono tre coppie di isomeri geometrici:



Esercizio 1: Usando le strutture a sedia disegna i seguenti cicloesani disostituiti:

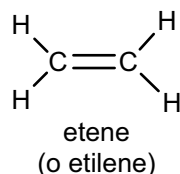
- trans*-1,2-dibromocicloesano
- cis*-1,3-diethylcicloesano
- cis*-1-metil-4-clorocicloesano

Esercizio 2: Esistono 4 isomeri *cis-trans* del 2-isopropil-5-metilcicloesanol, sapresti scriverli usando le formule planari?



Alcheni

Gli alcheni (o *olefine*) appartengono alla categoria degli **idrocarburi insaturi** e sono caratterizzati dalla presenza del **doppio legame carbonio-carbonio**. La formula generale C_nH_{2n} indica che vi sono due atomi di idrogeno in meno rispetto all'alcano corrispondente. L'alchene più semplice è l'etene (C_2H_4).

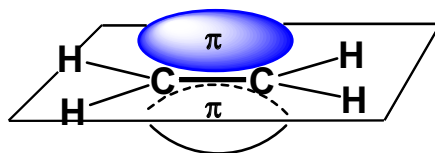


Struttura

Per formare i legami con altri tre atomi, il carbonio usa tre orbitali ibridi equivalenti, gli orbitali sp^2 , formati dall'unione di due orbitali $2p$ e dall'orbitale $2s$, giacenti in un piano passante per il nucleo del carbonio e diretti verso i vertici di un triangolo equilatero (ossia a 120°). Con questo assetto **trigonale** gli orbitali ibridi risultano quanto più è possibile distanti tra loro e questo minimizza la loro reciproca repulsione.



Se si sistemano i quattro atomi di idrogeno ed i due atomi di carbonio in modo da dare la massima sovrapposizione frontale dei rispettivi orbitali s ed sp^2 , si ottiene la struttura dei legami σ . Tuttavia la molecola non è ancora completa: i restanti orbitali $2p$ contenenti un singolo elettrone per ciascun carbonio, e non impegnati nell'ibridazione, possono sovrapporsi lateralmente per dare un nuovo tipo di legame, chiamato **legame π** , formato da due nuvole elettroniche che si trovano sopra e sotto il piano della molecola. L'etilene è, dunque, una **molecola piana**.



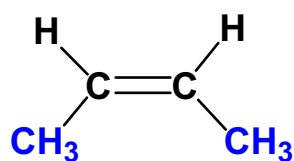
Il **doppio legame carbonio-carbonio** è perciò formato da un forte legame σ e da un legame π più debole, e la forza totale del legame (146 Kcal/mole) è maggiore di quella del legame semplice nell'etano (88 Kcal/mole). Due importanti aspetti concordano con questa descrizione degli alcheni: a) il concetto di *rotazione impedita*, con il conseguente fenomeno dell'*isomeria geometrica* e b) la reattività caratteristica del doppio legame negli alcheni, vale a dire l'*addizione elettrofila*.

Isomeria geometrica

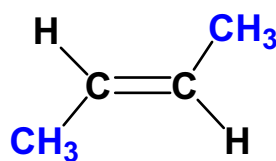
Per avere libera rotazione attorno al doppio legame occorre rompere il legame π , fornire cioè circa 60 Kcal/mole, una quantità di energia troppo elevata perché la rotazione possa avvenire spontaneamente a temperatura ambiente, come avviene invece per i legami semplici carbonio-carbonio negli alcani. Si chiamano **isomeri geometrici** quegli isomeri che devono la loro esistenza proprio alla mancanza di libera rotazione intorno al doppio legame.

In generale, perché si abbia **isomeria geometrica** devono verificarsi contemporaneamente due condizioni: *a)* deve esserci mancanza di *libera rotazione* intorno al legame C-C, cosa che è riscontrabile per i due atomi di carbonio coinvolti nel legame π , e *b)* i due atomi di carbonio legati dal doppio legame (chiamati anche carboni *vinilici*) devono portare ciascuno due sostituenti diversi tra loro.

Un classico esempio è dato dai due isomeri geometrici del 2-butene, i quali sono distinti in *cis* e *trans* secondo che i due gruppi sostituenti più voluminosi sui carboni sp^2 (i gruppi metilici segnati in blu), si trovano dalla stessa parte (*cis*) o da parti opposte (*trans*) rispetto al doppio legame.



cis-2-butene
p.f. -139°C
p.e. 4°C



trans-2-butene
p.f. -106°C
p.e. 1°C

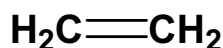
Questi due composti non possono essere trasformati l'uno nell'altro a temperatura ambiente, a causa dell'impedimento nella rotazione, ed hanno proprietà fisiche e chimiche differenti. Gli alcheni *trans* sono più stabili degli alcheni *cis*, e questo a causa della repulsione sterica tra i gruppi sostituenti che nel caso dell'isomero *cis* vengono a fronteggiarsi. Olefine con doppi legami **terminali**, o portanti su uno dei due carboni vinilici sostituenti uguali, *non* presentano il fenomeno dell'isomeria geometrica.

Se su uno, o tutti e due, i carboni vinilici vi sono sostituenti diversi dall'idrogeno, per stabilire quali prendere in considerazione ai fini dell'isomeria *cis/trans* si ricorre alle **regole di priorità** di Cahn, Ingold e Prelog (vedi l'isomeria ottica). In alternativa al sistema *cis/trans* la nomenclatura IUPAC fa uso della notazione **E-Z** la quale assegna il prefisso **E** (dal tedesco *entgegen*) all'alchene che vede i due gruppi principali da parti opposte rispetto al doppio legame (analogo del *trans*) ed il prefisso **Z** (dal tedesco *zusammen*) per l'alchene con i due gruppi a maggiore priorità dallo stesso lato (analogo di *cis*).

Nomenclatura

Il nome IUPAC di un alchene si assegna seguendo le regole qui descritte:

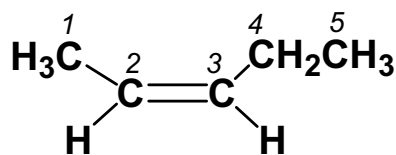
- si sceglie come struttura base la catena di atomi di carbonio che **contiene il doppio legame** e si assegna il nome partendo dall'alcano corrispondente e sostituendo il suffisso **-ano** con il suffisso **-ene**;
- si indica con un numero la **posizione del doppio legame** nella catena, segnalando solo il primo dei due carboni vinilici che si incontrano numerando la catena;
- la numerazione della catena è fatta a partire **dall'estremità più vicina al doppio legame**;
- si indica con i relativi numeri la **posizione sulla catena dei sostituenti**;
- i prefissi **cis** e **trans** (oppure **E/Z**) vengono usati per indicare l'isomeria geometrica ove questa sia presente.
- se l'alchene è **ciclico** si sostituisce il suffisso **-ano** con il suffisso **-ene** del cicloalcano corrispondente, mentre i due carboni vinilici occupano sempre le posizioni 1 e 2.



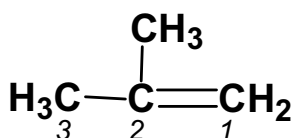
etene
(etilene)



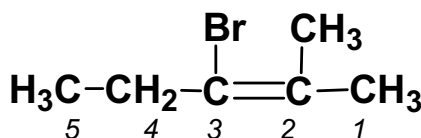
propene
(propilene)



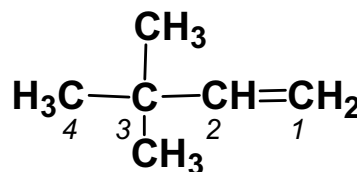
cis-2-pentene



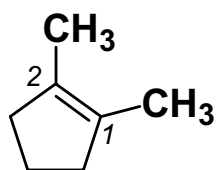
2-metilpropene



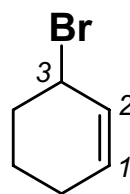
3-Bromo-2-metil-2-pentene



3,3-dimetil-1-butene

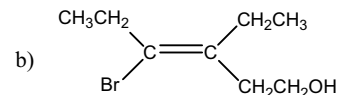
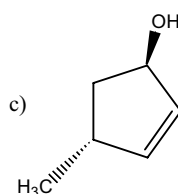
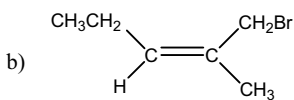
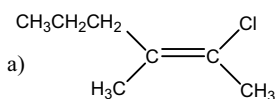


1,2-dimetil-ciclopentene



3-bromo-cicloesene

Esercizio 1: Assegna i nomi IUPAC ai seguenti alcheni specificando la configurazione del doppio legame con il sistema cis/trans:

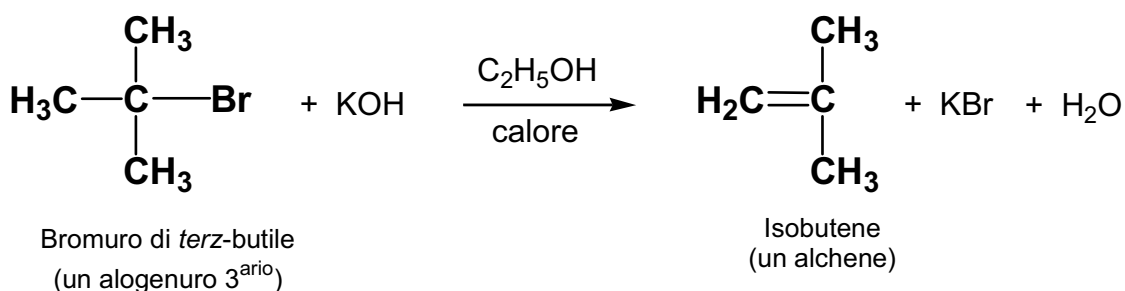


Sintesi

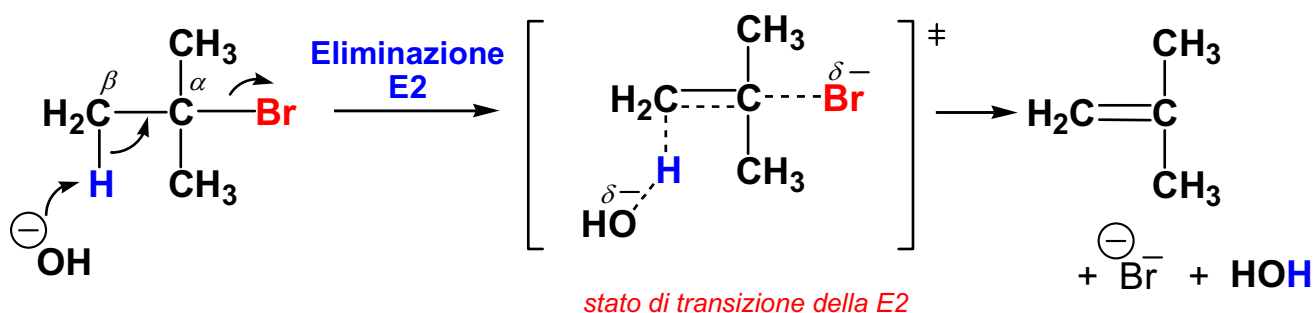
Gli alcheni fino a cinque atomi di carbonio si ottengono puri dall'industria petrolifera, mentre quelli più complessi si ottengono essenzialmente con due metodi, la *deidroalogenazione degli alogenuri alchilici* e la *disidratazione degli alcoli*.

Deidroalogenazione degli alogenuri alchilici

Quando il bromuro di *terz*-butile viene trattato a caldo con una soluzione alcolica di una base forte come l'idrossido di potassio, si liberano *isobutene*, bromuro di potassio ed acqua.



Questa reazione consiste nella eliminazione di una molecola di acido alogenidrico (HBr) da due atomi di carbonio adiacenti (eliminazione *1,2*). Il meccanismo prevede tre principali eventi: i) l'estrazione da parte della base di un protone legato all'atomo di carbonio β rispetto all'alogeno, ii) il “ribaltamento” della coppia di elettroni del legame C-H che va a formare un legame π e iii) l'espulsione dell'alogeno con la sua coppia di elettroni.

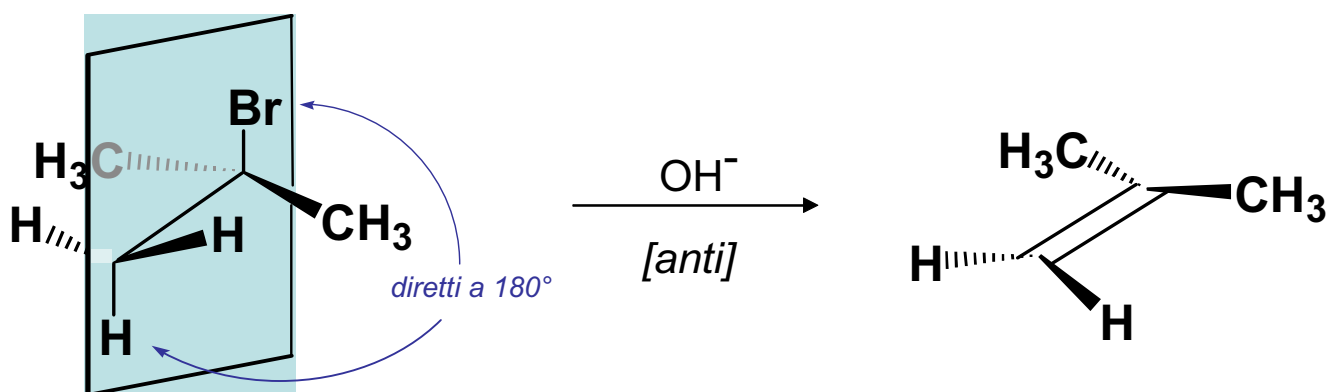


Tutti e tre questi eventi avvengono *contemporaneamente*, si dice, infatti, che la reazione è *concertata* ed avviene *in un unico stadio* (unico stato di transizione) che coinvolge tutte e due le specie: l'*alogenuro* e la *base*. Per questa ragione la reazione prende anche il nome di **Eliminazione E2**, ovvero **Eliminazione bimolecolare**.

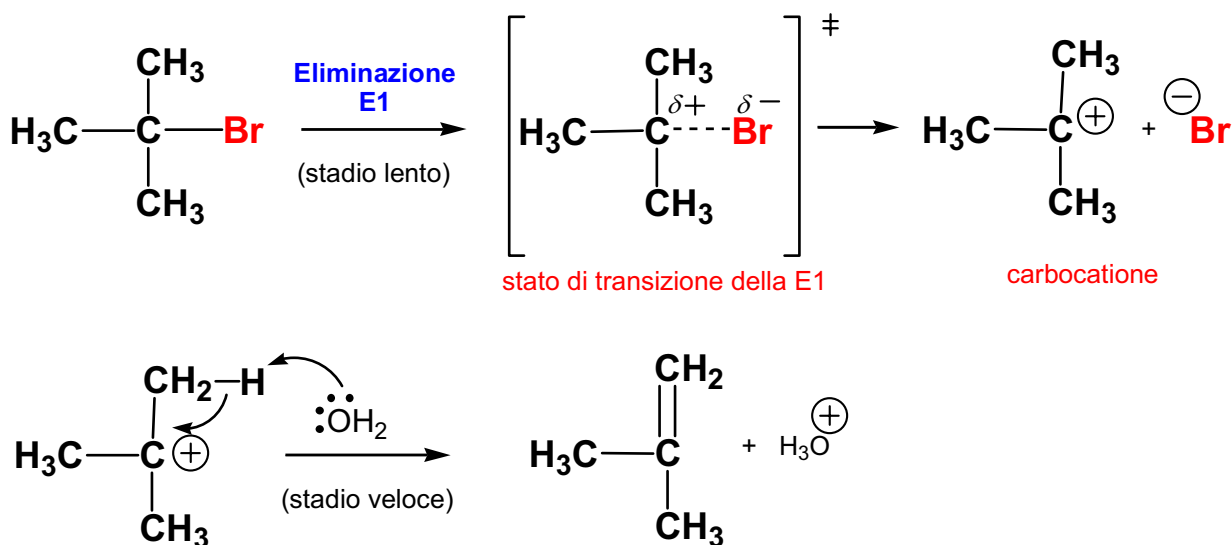
Questo tipo di processo ha luogo ogni qualvolta si verificano le seguenti condizioni:

- 1) il substrato contiene un **gruppo uscente** (per esempio un alogeno);
- 2) in posizione **beta** è presente un **protone** che può essere estratto da una base;
- 3) la **base è forte** come lo ione ossidrile o uno ione alcoolato (meglio se lo ione alcoolato è stericamente ingombrato come, ad esempio, il $t\text{-BuO}^-\text{K}^+$);

Un'altra caratteristica dell'eliminazione **E2** risiede nel decorso stereochimico. Perché avvenga l'eliminazione, infatti, è necessario che la molecola assuma una **conformazione sfalsata** nella quale il protone ed il gruppo uscente si trovino nella stesso piano ma rivolti in direzioni opposte (ossia a 180° , posizione **anti periplanare**). In tal modo i due "frammenti" (protone e gruppo uscente) vengono eliminati dalle due facce opposte del doppio legame e l'eliminazione è detta di tipo **anti**.



Accanto alla eliminazione **E2** gli alogenuri alchilici possono dare luogo anche ad un processo analogo: **l'Eliminazione E1**. Se la **base è debole**, infatti, essa non è in grado di estrarre il protone in posizione **beta** dal substrato, ma "attende" che avvenga un lento processo di ionizzazione nel quale l'alogeno viene espulso con la sua coppia di elettroni e si formi un **carbocatione**.

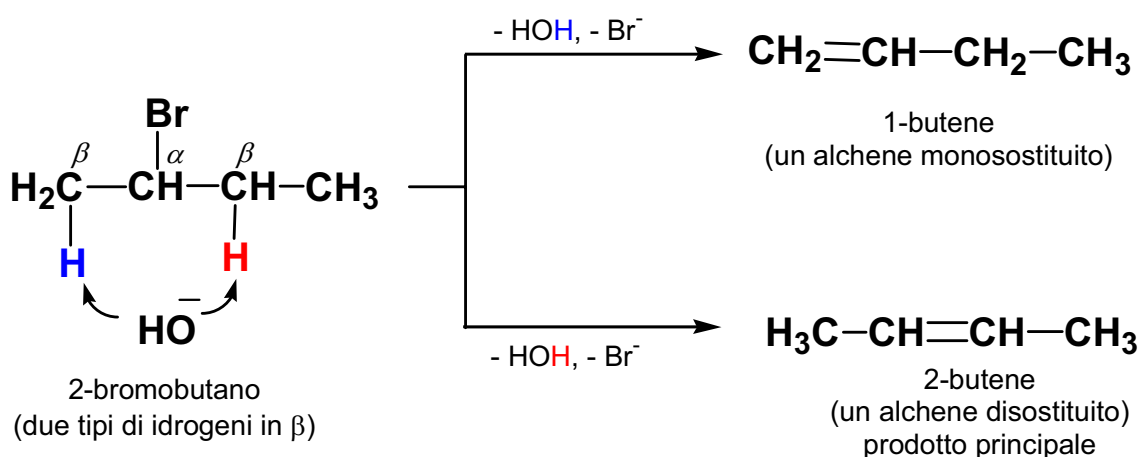


Nello stadio successivo il carbocatione, una specie molto reattiva, cede velocemente il protone in **beta** alla base debole (per esempio l'acqua) per formare l'alchene. Questo processo è competitivo

con la eliminazione di tipo **E2**, ed è chiamato **E1** poiché nello stadio lento è coinvolta una sola specie: l'alogenuro. Esso avviene quando: 1) si è in presenza di un **buon gruppo uscente**, 2) la **base è debole** (esempio acqua, alcool) e 3) l'alogenuro è **3°** o **2°** (dato che si formano carbocationi stabili).

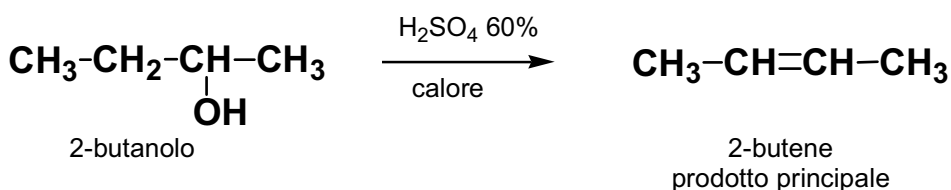
Orientamento nell'eliminazione: regola di Saytzeff.

Se il substrato possiede atomi di idrogeno in posizione *beta* diversi fra loro, la reazione di eliminazione può portare alla formazione di differenti alcheni. La **regola di Saytzeff** stabilisce che “*nella deidroalogenazione si forma preferibilmente l'alchene più sostituito*”, vale a dire quello che porta il maggior numero di gruppi alchilici legati ai carboni vinilici. Un esempio è dato dalla deidroalogenazione del 2-bromobutano: questo alogenuro possiede due tipi diversi di idrogeni in posizione *beta* (segnati in blu e rosso), e dei due possibili alcheni che si possono formare il *2-butene* (alchene più sostituito) si ottiene come prodotto principale.

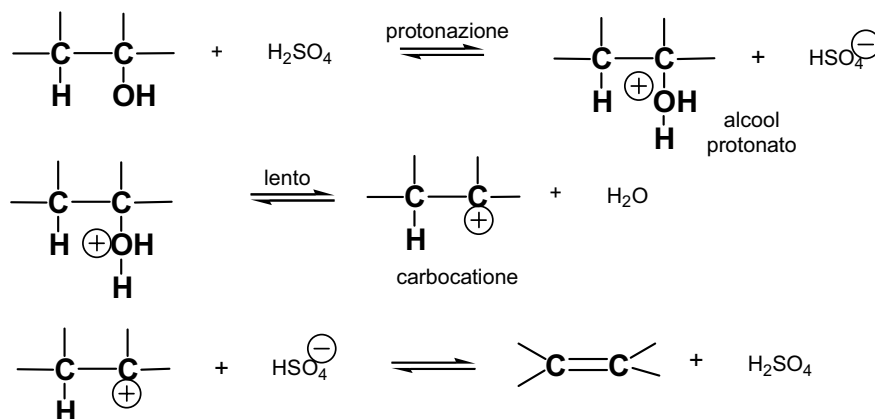


Disidratazione degli alcoli

Gli alcheni si preparano per disidratazione degli alcoli mediante riscaldamento in presenza di acido solforico. Anche questa è una reazione di eliminazione di tipo **1,2** (in questo caso è eliminata una molecola di acqua), che però è promossa dagli acidi. Anche in questo caso si forma l'alchene più sostituito.

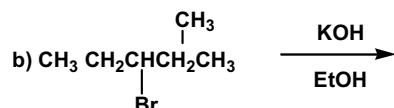
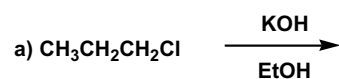


Vi sono altre due differenze sostanziali con la deidroalogenazione: 1) la reazione è di *equilibrio*, infatti gli alcoli possono essere preparati per *idratazione* degli alcheni, e 2) la reazione avviene in due stadi con la formazione di un *carbocatione* come intermedio (cioè attraverso un'eliminazione di tipo E1). Il processo inizia con la protonazione dell'ossigeno dell'alcool da parte dell'acido solforico:

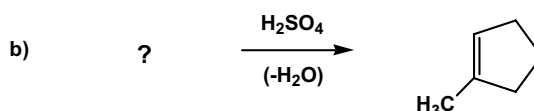
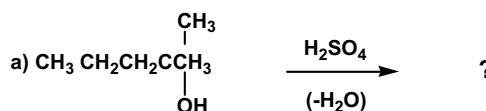


Per spostare l'equilibrio verso la formazione dell'alchene occorre allontanare l'acqua mediante distillazione azeotropica oppure attraverso l'uso di agenti disidratanti (H_2SO_4 conc., o setacci molecolari).

Esercizio 2: Scrivi gli alcheni che si formano quali principali prodotti delle seguenti reazioni:

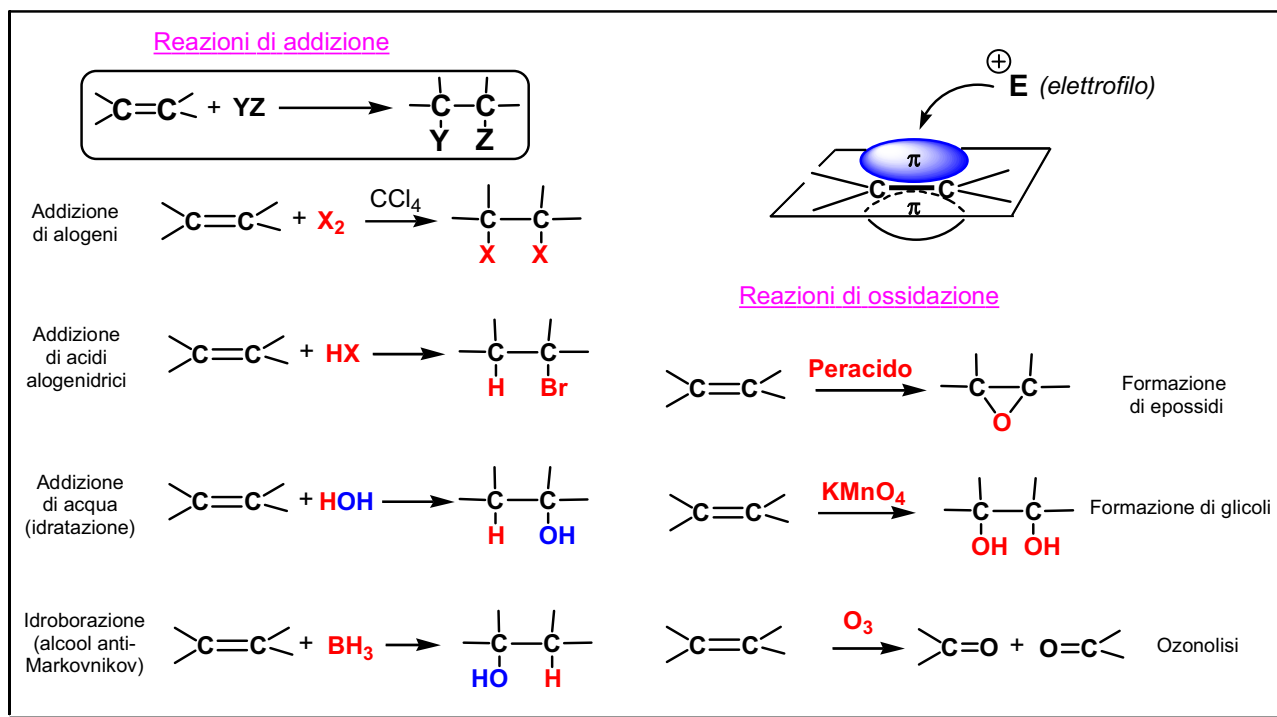


Esercizio 3: Completa le seguenti reazioni:



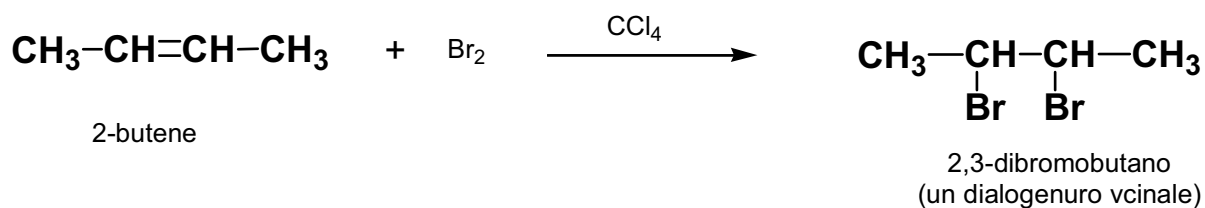
REAZIONI DEGLI ALCHENI: ADDIZIONE ELETTROFILA

La reazione caratteristica degli alcheni è l'**addizione al doppio legame carbonio-carbonio** da parte di agenti **elettrofili**. La “nuvola” π sopra e sotto il piano della molecola è una fonte di elettroni notevolmente esposta all'attacco di reagenti che presentano lacune elettroniche (*elettrofili*). Durante l'attacco, il legame π si rompe e si formano due nuovi legami σ sui carboni adiacenti (esattamente il processo inverso rispetto *all'eliminazione*). La nuvola π è esposta anche all'attacco di agenti ossidanti, i quali danno ancora reazioni di addizione ma formano prodotti **di ossidazione**, parziale (epossidi e glicoli) o di scissione completa del doppio legame (ozonolisi). Il quadro globale delle reazioni sugli alcheni è qui di seguito rappresentato:

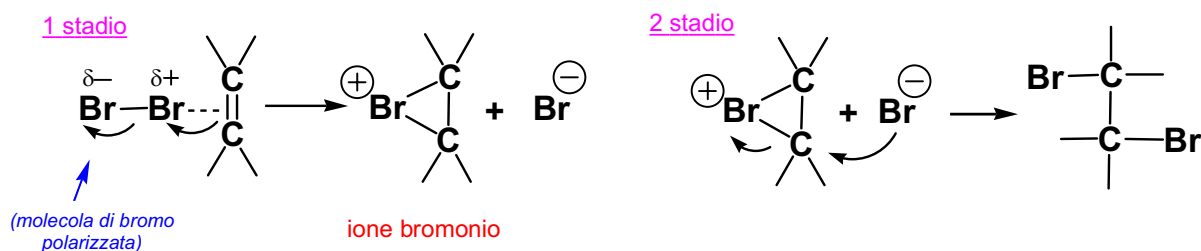


Addizione di alogeni.

Bromo e cloro molecolari reagiscono con gli alcheni, a temperatura ambiente ed in un solvente inerte come il tetracloruro di carbonio, addizionando due atomi di alogeno ai due carboni del doppio legame. Il prodotto della reazione è un **diologenuro vicinale**.

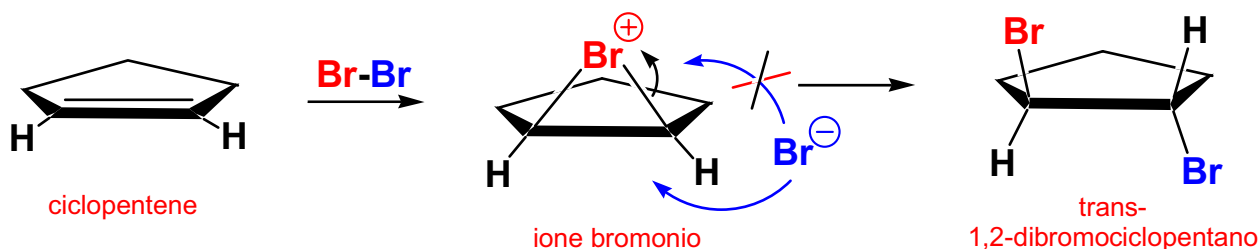


Sebbene la molecola di bromo non sia propriamente un elettrofilo, nel meccanismo di questa reazione si ipotizza che durante l'attacco all'alchene la molecola di bromo subisca una *polarizzazione*, spostando la nuvola di carica del legame σ bromo-bromo verso un'estremità [$\delta^+ \text{Br}-\text{Br} \delta^-$]. Tale polarizzazione, causata certamente dall'interazione repulsiva con la nuvola π del doppio legame, rende sufficientemente elettrofila l'estremità positiva del dipolo, la quale attacca l'alchene sommandosi ad entrambi i carboni sp^2 . Il risultato è la formazione di un catione ciclico intermedio noto come *ione bromonio*.

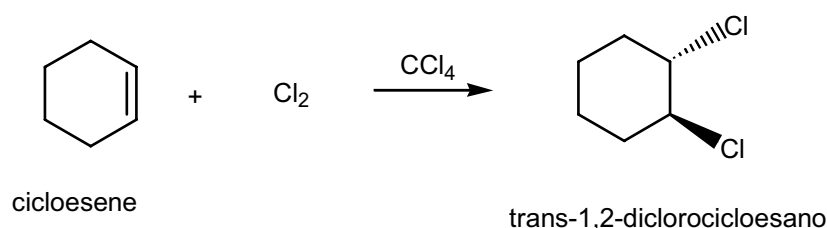


Nello stadio successivo lo ione bromuro attacca lo ione bromonio portando al dialogenuro. L'addizione degli alogeni agli alcheni è *stereoselettiva* perché, laddove è possibile, si forma uno solo degli stereoisomeri possibili. Ciò può essere visualizzato nell'addizione agli alcheni ciclici, nei quali si forma uno solo dei due isomeri geometrici: il dialogenuro *trans*.

Addizione anti

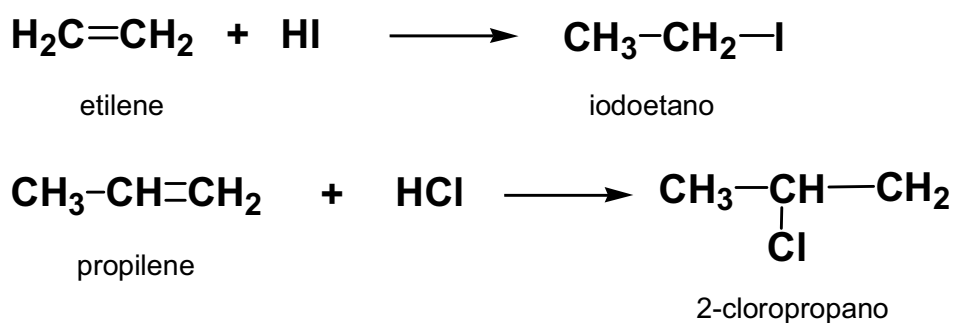


La ragione di questa selettività risiede nella struttura dello ione bromonio: l'anello a tre termini che contiene il bromo è, infatti, perpendicolare al piano della molecola dell'alchene ed obbliga lo ione bromuro ad attaccare la faccia opposta. Di conseguenza i due atomi di alogeno si ritrovano legati necessariamente in posizione reciproca *trans*. In modo analogo a quanto già visto per l'eliminazione **E2**, anche in questo caso la reazione avviene con decorso stereochimico *anti*. Un altro esempio è dato dall'addizione di cloro al cicloesene:



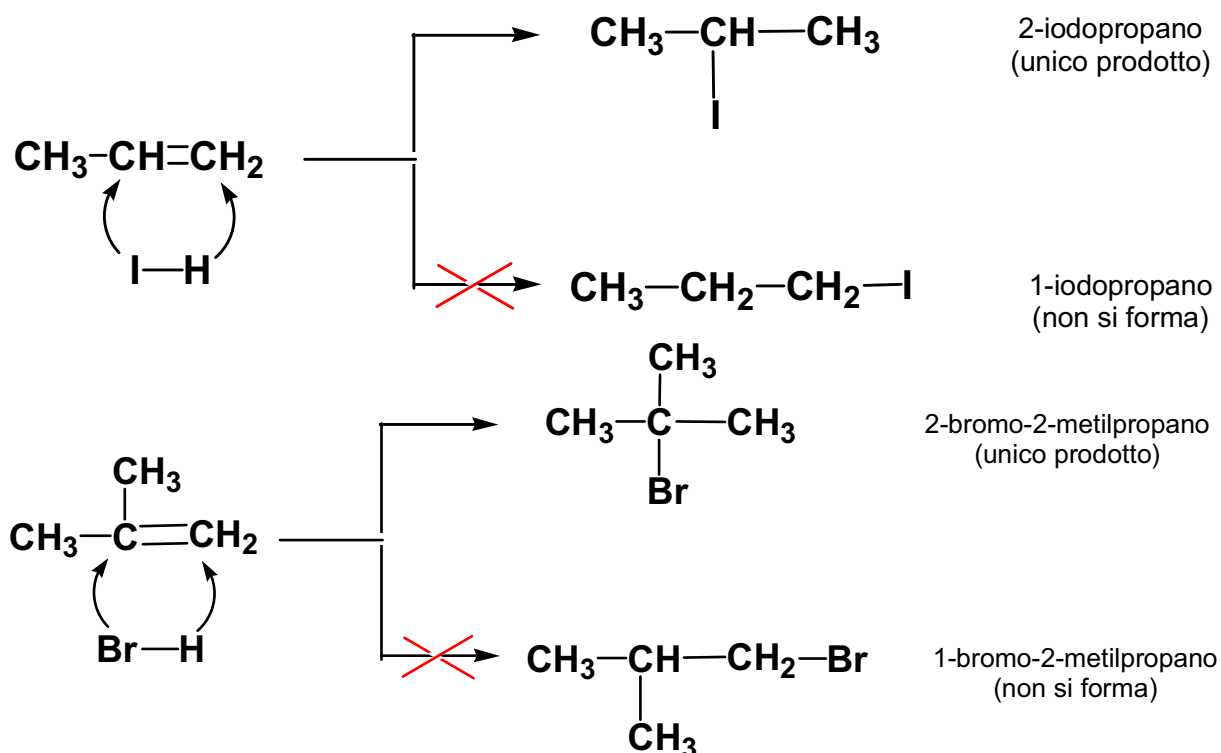
Addizione di acidi alogenidrici: regola di Markovnikov.

Gli acidi alogenidrici **HCl**, **HBr** ed **HI** si addizionano agli alcheni per dare gli alogeno alcani. Le reazioni si conducono con i reagenti puri, per esempio facendo gorgogliare HCl secco nell'alchene, oppure in solventi polari come ad esempio l'acido acetico. Ecco alcuni esempi:

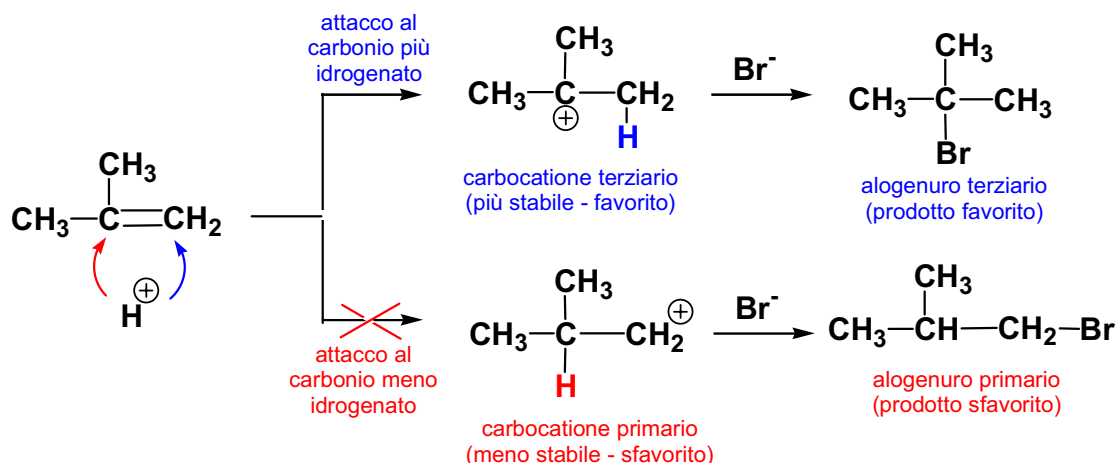


Una caratteristica importante di queste reazioni è la *regioselettività*, una proprietà che è legata all'orientamento con il quale il *protone* e l'*alogenuro* si sommano alle due estremità del doppio

legame. Tale orientamento, infatti, non è casuale ma avviene selettivamente come appare nei seguenti esempi:

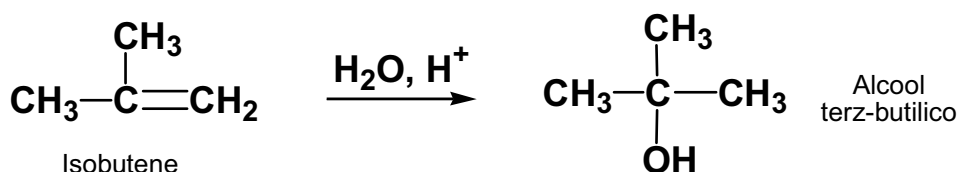


La regola con la quale avviene l'addizione è nota come “**Regola di Markovnikov**”, ed afferma che “*quando H-X o H_2O si addizionano ad un alchene, il protone si lega al carbonio del doppio legame che presenta un maggior numero di idrogeno legati ad esso*”. La spiegazione di questa regola appare chiara se si considera il meccanismo della reazione: la particella che attacca per prima è l'**elettrofilo H^+** (il protone), che darà luogo alla formazione di un intermedio carbocationico. Poiché dall'attacco alle due estremità del doppio legame possono formarsi due carbocationi, sarà favorito l'attacco che porta al **carbocatione più stabile**. Poiché la **scala di stabilità dei carbocationi** è $3^{\text{ario}} > 2^{\text{ario}} > 1^{\text{ario}}$, si verifica facilmente che l'attacco sul carbonio più idrogenato conduce sempre alla formazione del carbocatione più stabile. In definitiva, nell'addizione elettrofila si ottengono principalmente **i derivati più sostituiti**:



Addizione di acqua: idratazione.

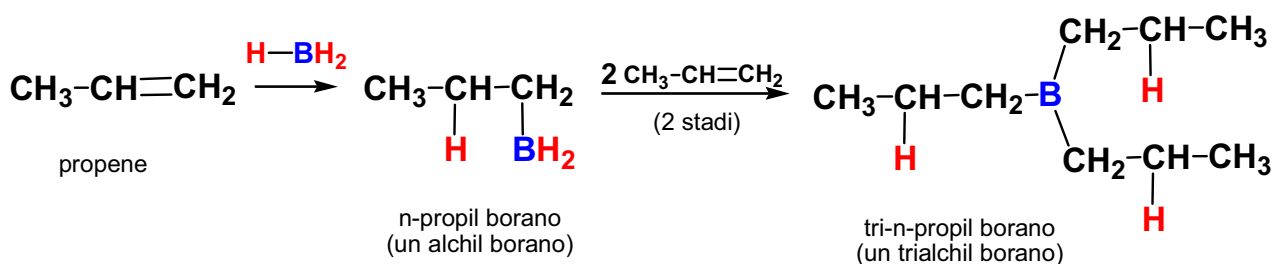
L'acqua si somma agli alcheni, in presenza di acidi, portando agli alcoli. Data l'enorme importanza pratica degli alcoli, questo processo è estremamente utile sia per le semplicità operative che per la vasta disponibilità industriale degli alcheni di partenza. La reazione avviene con il meccanismo esattamente inverso a quello già visto per la disidratazione, e segue la regola di Markovnikov. Ciò significa che i principali prodotti sono gli alcoli più sostituiti (terziari o secondari).



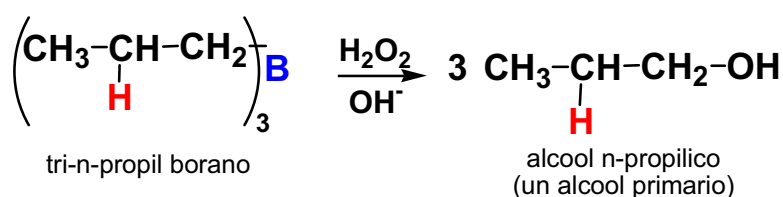
Questo costituisce un limite perchè gli alcoli primari (cioè i prodotti *anti-Markovnikov*) non possono essere ottenuti con questo semplice metodo.

Addizione di Borano: idroborazione-ossidazione.

Gli alcoli primari possono essere ottenuti dalla reazione di **addizione di Borano** agli alcheni seguita dall'**ossidazione con acqua ossigenata** in ambiente basico. Il **borano** BH_3 (o idruro di boro) è un reagente *elettrofilo* (l'atomo di boro, infatti, ha solo sei elettroni sull'orbita esterna) e si somma facilmente al doppio legame formando un **alchil borano**. La reazione di addizione prosegue con la somma di altre due molecole di alchene all'alchil borano. Alla fine si forma un **trialchil borano**.



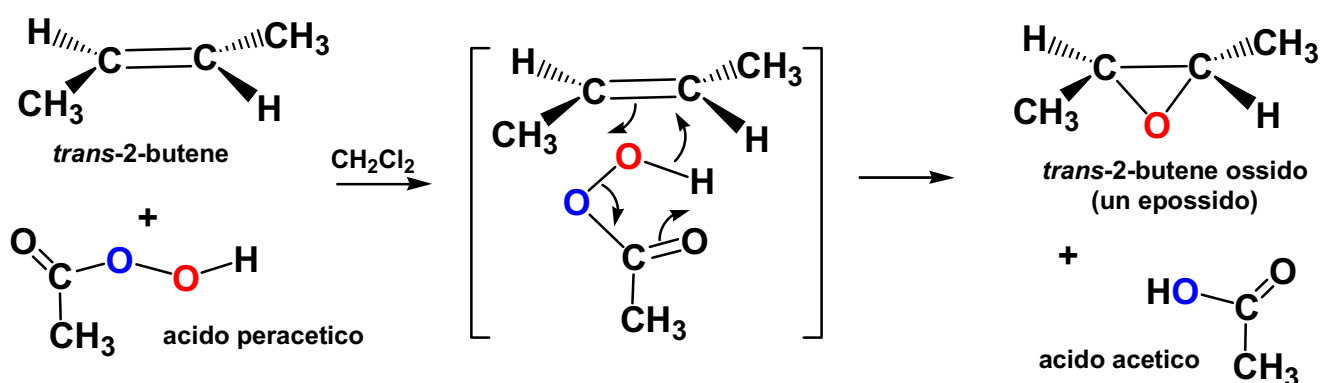
Si può facilmente osservare che la reazione è **regioselettiva** e che avviene con modalità **anti-Markovnikov**, giacchè l'idrogeno questa volta si somma al carbonio *meno idrogenato*, mentre il boro si addiziona al carbonio *più idrogenato*. Se il trialchil borano è ossidato con H_2O_2 in soluzione basica per NaOH si ottiene l'alcool primario (prodotto *anti-Markovnikov*).



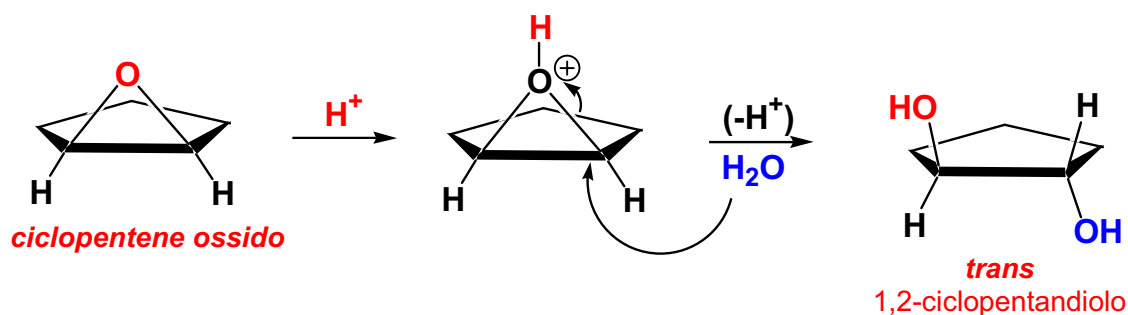
Il maggiore vantaggio della reazione di idroborazione consiste nell'apparentemente “*anomala*” direzione dell'addizione, che sembra avvenire in violazione della regola di Markovnikov. In effetti, *così non è*: la regola è ancora rispettata, poiché in questa reazione la particella elettrofila non è il *protone* bensì l'atomo di *boro*. A causa della minore elettronegatività di quest'ultimo, infatti, il legame boro-idrogeno è polarizzato in senso inverso rispetto agli acidi alogenidrici [$^{+\delta}\text{B}-\text{H}^{\delta-}$], e l'idrogeno ha carattere idrurico. Sarà pertanto l'atomo di boro il primo a sommarsi, in quanto particella elettrofila, e come vuole la regola di Markovnikov, andrà sul carbonio vinilico più idrogenato.

Reazione di ossidazione con peracidi: formazione di epossidi.

Gli *epossidi* sono eteri ciclici costituiti da un anello a tre termini. Se un alchene è trattato in soluzione eterea o in diclorometano con un *peracido*, come l'acido *peracetico*, si libera il corrispondente epossido e l'acido acetico.

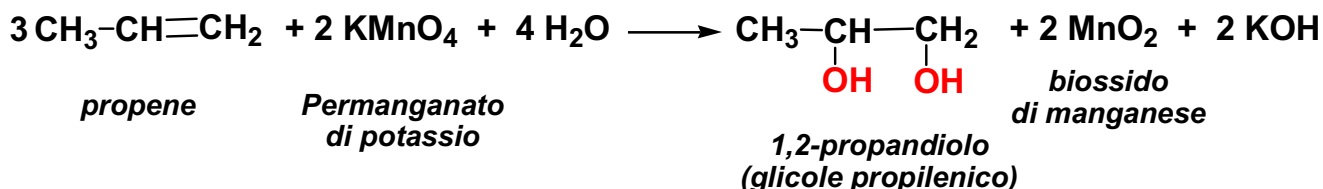


La reazione di epossidazione avviene in un unico stadio ove il peracido aggiunge l'atomo di ossigeno su una delle due facce del doppio legame. Per questa ragione, la stereochimica dell'alchene di partenza viene “*mantenuta*” nell'eossido di arrivo (dall'alchene *trans* si ottiene l'eossido *trans* e viceversa). Data la tensione dovuta al piccolo anello, gli epossidi sono facilmente aperti dall'acqua in ambiente acido, o dallo ione OH^- in ambiente basico, per dare i *dioli vicinali*, composti con due gruppi ossidrilici su atomi di carbonio adiacenti, noti anche come *glicoli*. La reazione di apertura è *stereoselettiva* e porta al *diolo vicinale trans*.



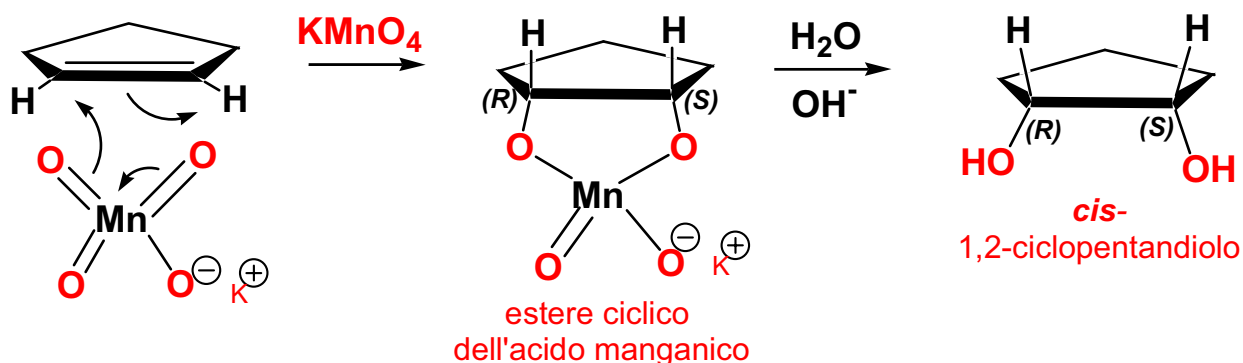
Reazione di ossidazione con KMnO_4 : formazione dei glicoli.

Alcuni metalli di transizione nei loro stati di ossidazione più alti, particolarmente il Mn(VII) , sono efficaci agenti ossidanti per la conversione di un alchene in *glicole*. La reazione si conduce con KMnO_4 *alcalino freddo* ed ha come sottoprodotto il biossido di manganese che precipita come solido marrone.

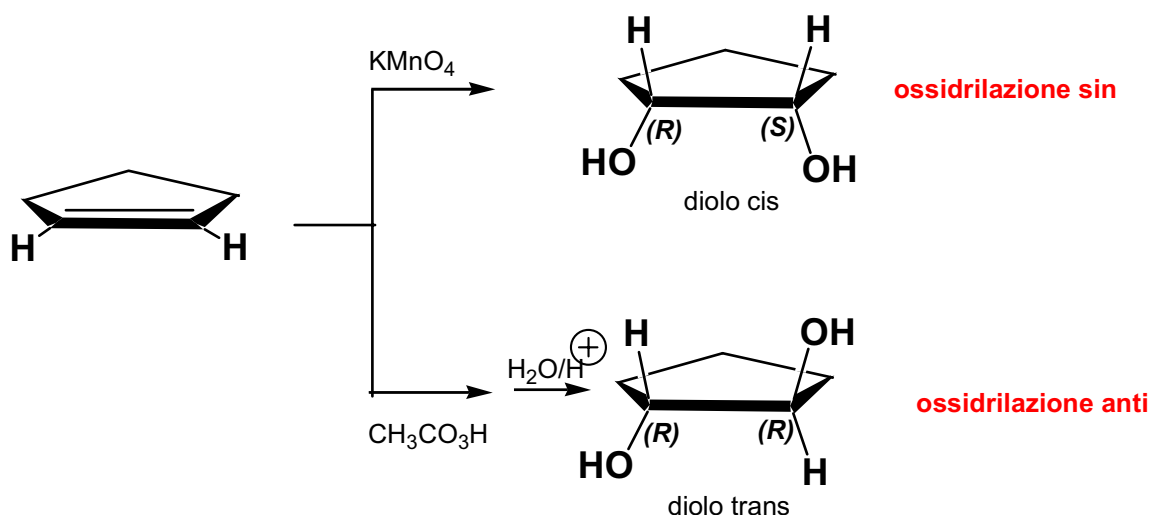


Questa reazione è *stereoselettiva* ed avviene con modalità *sin*. Ciò significa che i due gruppi ossidrilici sono addizionati *dalla stessa faccia* del doppio legame. Ciò può essere compreso se si considera il meccanismo della reazione che vede la formazione di un estere ciclico intermedio che subisce idrolisi per dare il glicole necessariamente *cis*.

Ossidrilazione sin

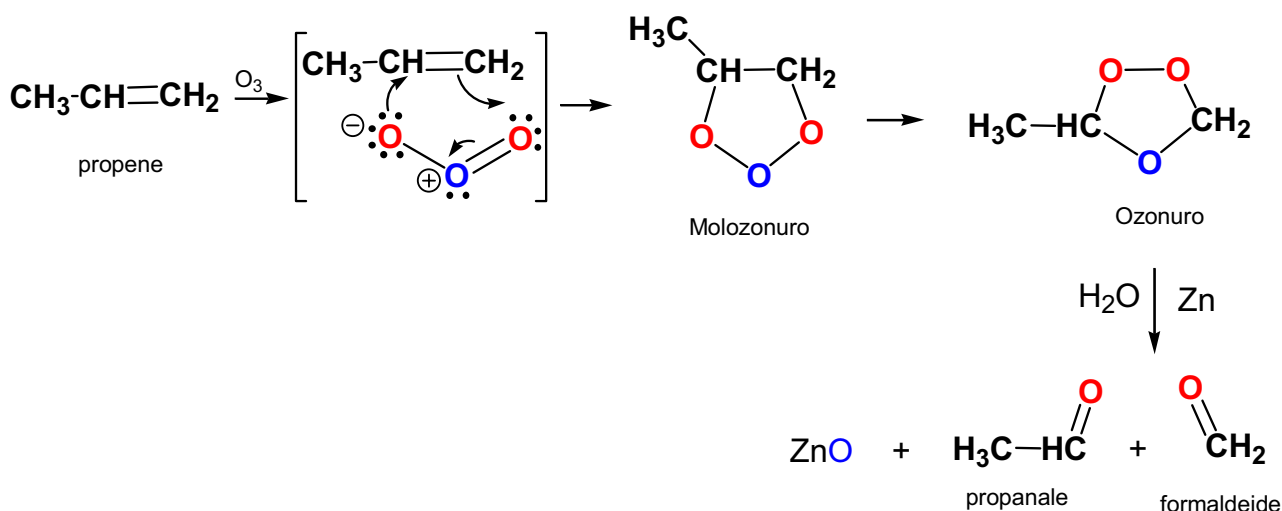


L'apertura degli epossidi e l'ossidrilazione con permanganato sono due reazioni con stereoselettività inversa e permettono di preparare dioli vicinali con stereochimica opposta.



Ozonolisi.

In presenza di un ossidante particolarmente energetico come l'ozono (O_3), gli alcheni subiscono la scissione del doppio legame e la molecola viene divisa in due composti carbonilici a catena più piccola. L'ozono è un gas generato mediante scariche elettriche sull'ossigeno atmosferico. La reazione si conduce facendo passare l'ozono in una soluzione dell'alchene in tetracloruro di carbonio. Per evaporazione del solvente si ottiene un olio vischioso, l'ozonuro, instabile ed esplosivo, che non viene purificato, ma trattato direttamente con acqua in presenza di un riducente, solitamente zinco metallico.

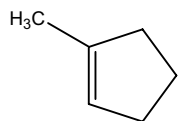


Nei prodotti di scissione si trova un ossigeno attaccato con un doppio legame a ciascuno dei due atomi di carbonio originariamente insaturi. Si formano cioè *aldeidi* o *chetoni* a catena più corta. Dall'analisi della struttura dei prodotti di ozonolisi è pertanto possibile risalire alla struttura dell'alchene di partenza.

Esercizio 4. Scrivi la formula di struttura ed i nomi dei prodotti che si ottengono dalla reazione dell'isobutene (2-metilpropene) con:

- | | |
|------------------------------------|--------------------------------|
| (a) Cl_2 in CCl_4 | (f) $KMnO_4$, OH^- |
| (b) HCl | (g) CH_3CO_3H |
| (c) H_2O , H^+ | (h) CH_3CO_3H e poi OH^- |
| (d) BH_3 e poi H_2O_2 , OH^- | (i) O_3 e poi Zn in H_2O |
| (e) Br_2 , H_2O | |

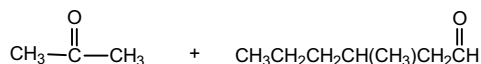
Esercizio 5. Scrivi la formula di struttura, la configurazione geometrica ed i nomi dei prodotti che si ottengono dalla reazione dell'1-metilciclopentene con i reattivi sotto indicati:



1-metilciclopentene

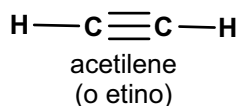
- | | |
|------------------------------------|--------------------------------|
| (a) Cl_2 in CCl_4 | (f) $KMnO_4$, OH^- |
| (b) HCl | (g) CH_3CO_3H |
| (c) H_2O , H^+ | (h) CH_3CO_3H e poi OH^- |
| (d) BH_3 e poi H_2O_2 , OH^- | (i) O_3 e poi Zn in H_2O |
| (e) Br_2 , H_2O | |

Esercizio 6. Quale alchene fornisce per ozonolisi i seguenti prodotti?



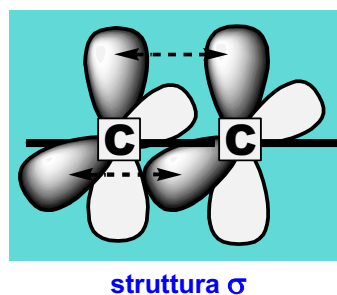
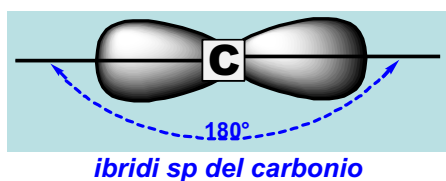
Alchini

Gli alchini sono **idrocarburi insaturi** caratterizzati dalla presenza del **triplo legame carbonio-carbonio**. La formula generale C_nH_{2n-2} indica che vi sono quattro atomi di idrogeno in meno rispetto all'alcano corrispondente. L'alchino più semplice è l'acetilene (C_2H_2).

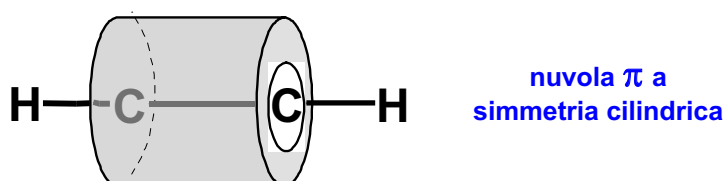


Struttura

Nell'acetilene l'atomo di carbonio usa due orbitali ibridi equivalenti, gli orbitali **sp**, formati dall'unione di un orbitale $2p$ e dall'orbitale $2s$, e giacenti in un piano passante per il nucleo del carbonio e diretti a 180° l'uno dall'altro.

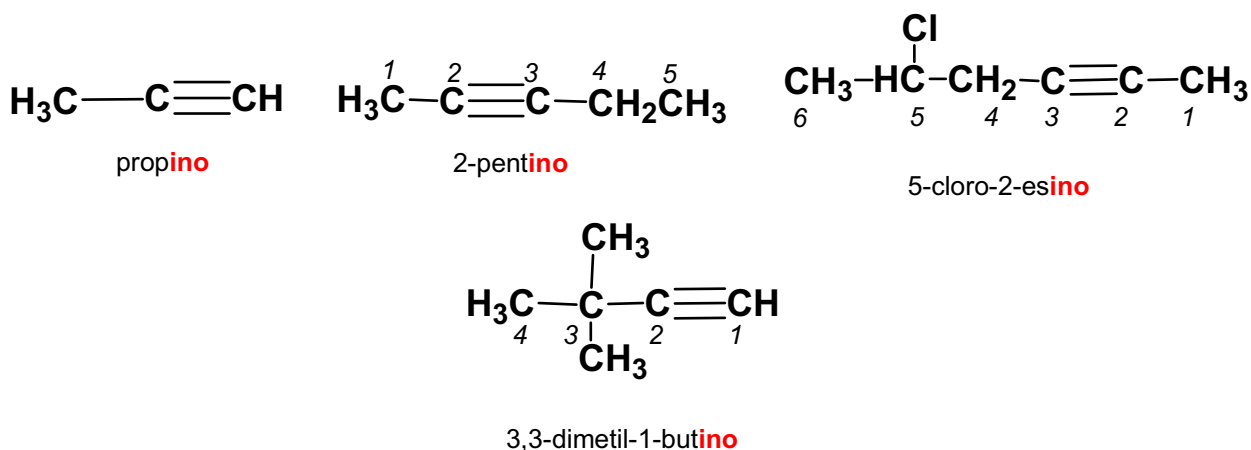


Con un ragionamento analogo a quello degli alcheni si sistemano i due atomi di idrogeno ed i due atomi di carbonio dell'acetilene in modo da dare la massima sovrapposizione frontale dei rispettivi orbitali s ed **sp**: si ottiene la struttura dei legami σ . Tuttavia la molecola non è ancora completa: i restanti orbitali $2p$ contenenti un singolo elettrone per ciascun carbonio, e non impegnati nell'ibridazione, possono sovrapporsi lateralmente per dare due nuovi **legami π ortogonali** tra loro. La sovrapposizione, però non porta a quattro lobi affacciati tra loro, come ci si attenderebbe sulla base della molecole dell'etilene, bensì ad un'unica nuvola elettronica di forma cilindrica che ha come asse il legame σ carbonio carbonio. L'acetilene è, dunque, una **molecola lineare**.



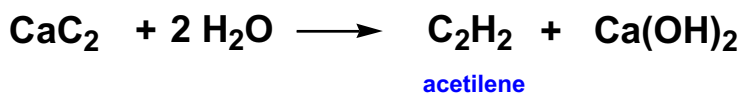
Il **triplo legame** carbonio-carbonio è perciò formato da un forte legame σ e da due legami π più deboli.

La nomenclatura IUPAC degli alchini segue esattamente le stesse regole degli alcheni con la differenza che il suffisso **-ano** dell'alcano corrispondente alla catena di atomi di carbonio è sostituito con il suffisso **-ino**. Ovviamente, gli alchini non presentano isomeria geometrica né possono esistere come composti stabili gli alchini ciclici (se non per anelli molto grandi), giacché la *geometria lineare* del triplo legame non è compatibile con un ciclo.

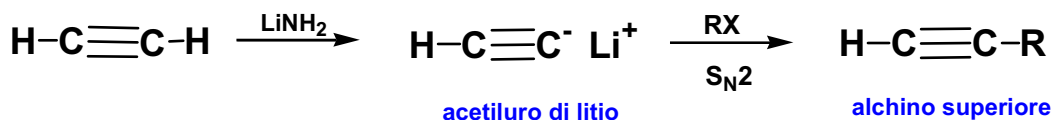


Sintesi

L'alchino di maggiore importanza industriale è l'**acetilene**, che viene preparato per azione dell'acqua sul **carburo di calcio** (CaC_2), il quale a sua volta si ottiene per reazione tra l'ossido di calcio ed il carbon coke ad alta temperatura.



Gli **alchini superiori** si ottengono dall'acetilene per reazione del suo sale metallico (acetiluro) con un alogenuro alchilico, in un classico processo di sostituzione $\text{S}_{\text{N}}2$.

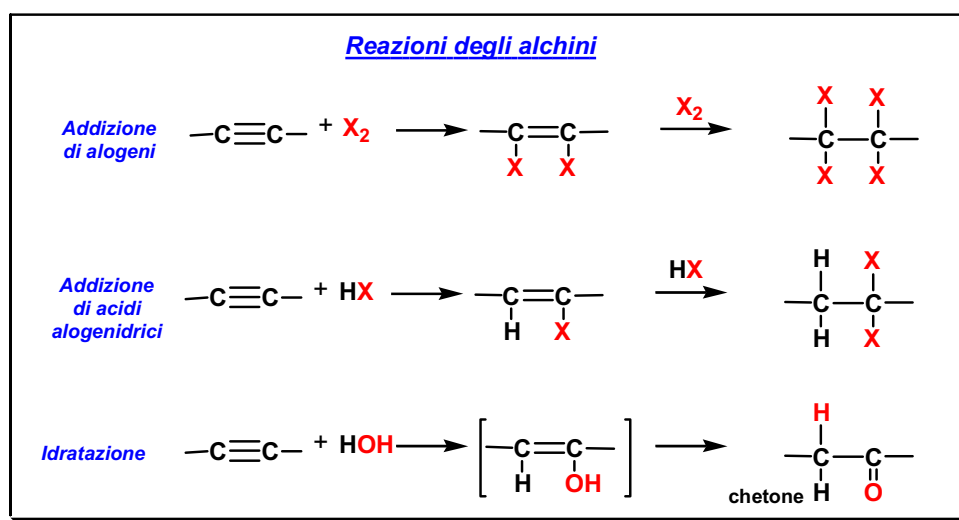


Questa reazione sfrutta l'acidità dei protoni legati ad atomi di carbonio *sp* ($\text{pK}_{\text{a}} \sim 22$) che possono essere estratti agevolmente da basi forti come la **litio ammid** (LiNH_2), cosa che non può avvenire negli alcheni o negli alcani data la **debolissima** acidità dei protoni legati ad atomi di carbonio *sp*² o *sp*³.

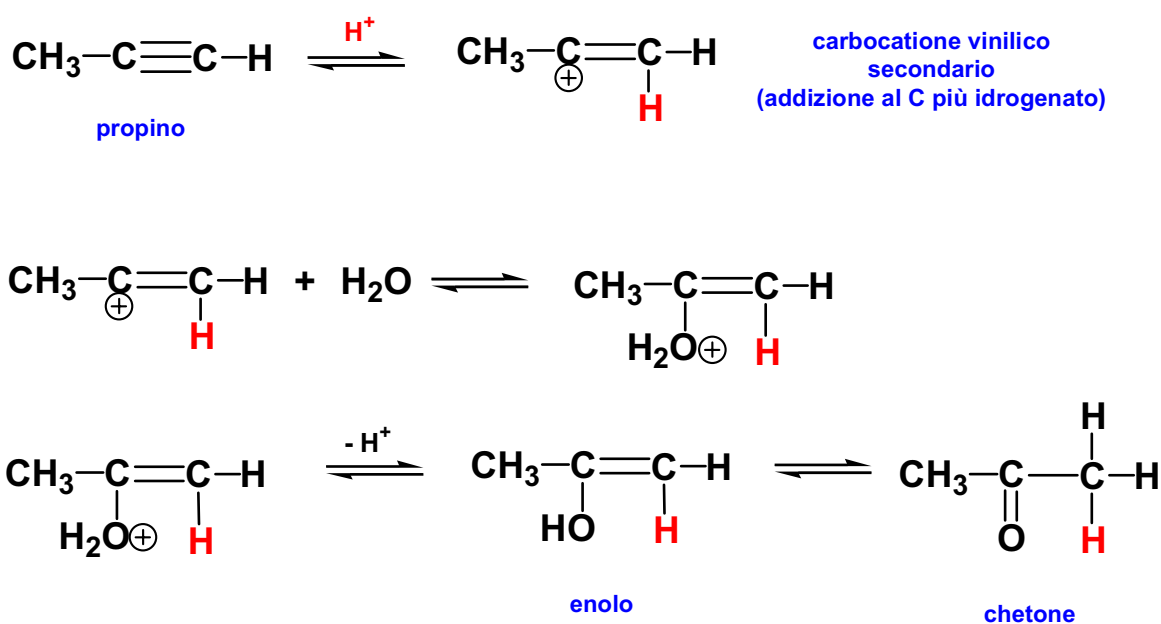
Reazioni degli alchini

Gli alchini danno l'addizione elettrofila per la stessa ragione per cui la danno gli alcheni: la disponibilità di elettroni π debolmente legati. L'addizione è molto simile a quella sulle olefine, con due sostanziali differenze: 1) qui vengono consumate due moli di reattivo per ogni triplo legame e 2) la reazione è generalmente più lenta rispetto all'analoga sugli alchene. Questo secondo aspetto si spiega con la stabilità della nuvola a simmetria cilindrica del triplo legame.

Il quadro generale delle reazioni è qui di seguito presentato, in opportune condizioni è possibile fermare l'addizione al primo stadio.



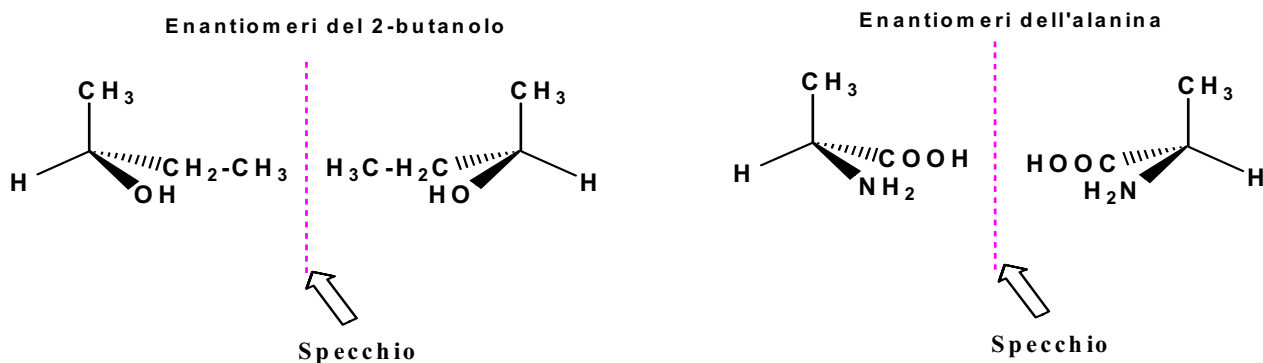
L'addizione elettrofila agli alchini segue la regola di Markovnikov, ovvero se l'alchino è terminale l'elettrofilo si somma al carbonio più idrogenato. La più importante evidenza si ha nella reazione di idratazione che porta alla formazione di chetoni.



Isomeria Ottica

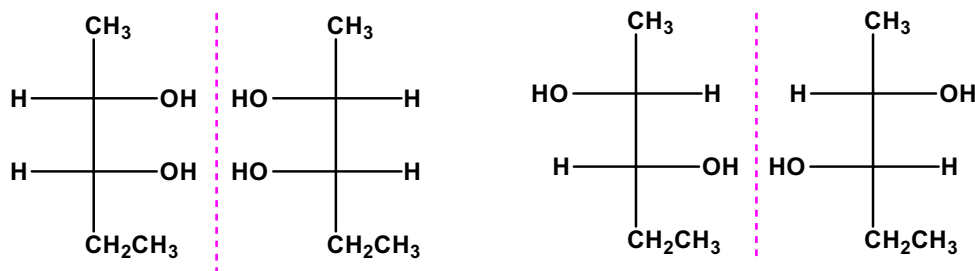
Gli oggetti che noi vediamo si possono classificare come **simmetrici** ed **asimmetrici**. Gli oggetti simmetrici sono quelli che possiedono *piani di simmetria*, *assi di simmetria* e *centri di simmetria*. Il piano di simmetria è quel piano immaginario che taglia l'oggetto in due parti speculari simmetriche. L'asse di simmetria è un asse immaginario intorno al quale, ruotando, l'oggetto mostra un suo particolare ripetuto n volte per rotazione di $360^\circ/n$. Vi sono assi con $n=2$ o binario, 3 o ternario, 4 o quaternario eccetera. Per esempio, un cubo ha diversi piani di simmetria, un centro di simmetria ed assi quaternari in quanto, per rotazione di 90° (cioè $360^\circ/4$), una faccia si ripete identica per quattro volte. L'oggetto più simmetrico è la sfera. Tutti gli oggetti **simmetrici** hanno le loro **immagini speculari sovrapponibili**.

Gli oggetti asimmetrici non possiedono piani di simmetria, centri di simmetria e generalmente assi di simmetria. Per esempio, gli esseri umani sono asimmetrici in quanto le nostre immagini allo specchio **non** sono **sovrapponibili** non avendo il nostro corpo elementi di simmetria. Le mani sono asimmetriche perché tra loro non sovrapponibili. Anche una scarpa è un oggetto asimmetrico. Gli oggetti asimmetrici sono chiamati anche **chirali** (dal greco *cheir* che significa mano). La simmetria che si osserva a livello macroscopico si ripete a livello molecolare. Esistono, infatti, molecole simmetriche, come il metano o l'etanolo, e molecole chirali come gli zuccheri, gli ammino acidi i fosfolipidi e molecole più semplici quali il 2-butanolo. La chiralità più comune si riferisce a composti del carbonio tetraedrico. **Un carbonio è chirale se legato a quattro sostituenti tra loro diversi.** In questo caso le due immagini della molecola non sono sovrapponibili. Le due immagini sono chiamate **Enantiomeri**. Sono riportati gli enantiomeri del 2-butanolo e dell'ammino acido Alanina.

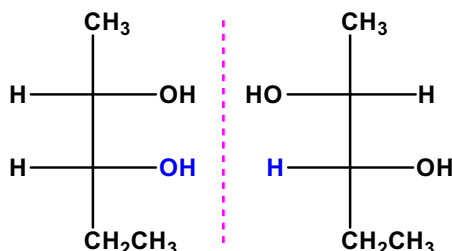


Gli enantiomeri hanno identiche proprietà chimico-fisiche ad eccezione del **potere ottico rotatorio**. Mentre le molecole simmetriche poste in un tubo polarimetrico non fanno ruotare il piano della luce polarizzata, quelle asimmetriche ruotano il piano della luce polarizzata. Tra i due enantiomeri, uno

fa ruotare il piano della luce polarizzata verso destra (enantiomero *destrogiro*), l'altro (*levogiro*) lo fa ruotare dello stesso numero di gradi verso sinistra. Evidentemente, se abbiamo una miscela in parti uguali dei due enantiomeri, chiamata *racemo*, il potere ottico sarà nullo. Una molecola può possedere più di un centro chirale. In questo caso il numero degli isomeri ottici possibili è generalmente dato da: 2^n dove n è il numero dei carboni chirali. Per esempio, se $n=2$ gli isomeri sono quattro ed avremo **due** coppie di enantiomeri. Ciascun enantiomero di una coppia **non** è l'immagine speculare di uno dell'altra coppia. Un enantiomero di una coppia si dice allora **diastereoisomero** dell'enantiomero dell'altra coppia. Due diastereoisomeri, **non** essendo l'uno immagine speculare dell'altro, hanno proprietà fisiche e talvolta chimiche diverse. Nel rappresentare molecole con più centri chirali è conveniente utilizzare le proiezioni di *Fisher* o a croce. Il carbonio chirale si posiziona al centro della croce, le catene di atomi di carbonio si pongono sui bracci verticali mentre gli altri due sostituenti sui bracci orizzontali:

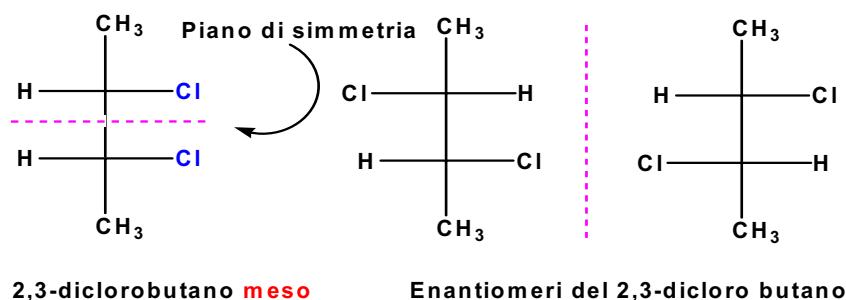


Le due coppie di enantiomeri per il 2,3-pentandiolio



Due diastereoisomeri del 2,3-pentandiolio
(**non sono l'uno immagine speculare dell'altro**).

Comunque la regola 2^n non è sempre valida. Infatti, ci sono composti che pur avendo più centri chirali possono presentare un piano di simmetria. Gli isomeri ottici che hanno un piano di simmetria sono detti **mesocomposti**. Un mesocomposto ha potere ottico rotatorio nullo. Si riporta qui il caso del 2,3-dicloro butano che, pur avendo due centri chirali, ha una coppia di enantiomeri ed un mesocomposto. Come si vede gli isomeri ottici non sono quattro ma tre.



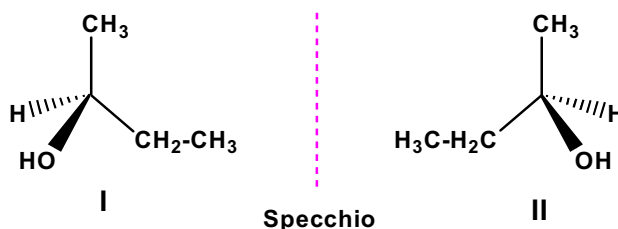
Essendo le proiezioni di Fisher planari ed eclissate, per verificare la loro sovrapponibilità **non** devono essere staccate dal piano ma soltanto traslate l'una sull'altra.

Determinazione della configurazione assoluta dei centri chirali

La sistemazione degli atomi attorno ad un centro chirale che caratterizza un dato stereoisomero si chiama la sua **configurazione assoluta**.

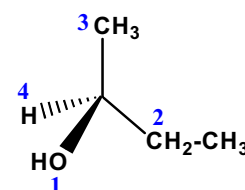
Usando la prova della sovrapponibilità si può concludere che vi sono, ad esempio, due 2-butanoli enantiomeri di configurazione **I** e **II**. Come facciamo a stabilire e a riconoscere, in qualunque momento e da qualunque prospettiva si guardi, la sistemazione degli atomi attorno al centro chirale di **I** e **II**?

i due enantiomeri del 2-butanolo



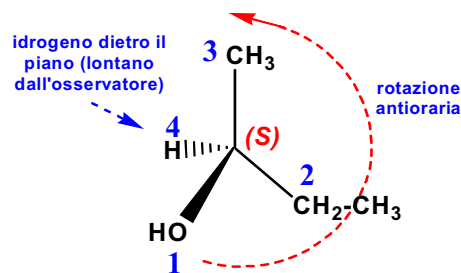
L'unico modo possibile per fare ciò è assegnare la **configurazione assoluta** con regole universali riconosciute da tutti, seguendo le quali si è certi di parlare sempre dello stesso oggetto. Per stabilire la configurazione assoluta occorre seguire le regole qui descritte:

- 1) si stabilisce la priorità tra i quattro gruppi legati al centro chirale utilizzando la convenzione di **Cahn-Ingold-Prelog**. Per far questo si esaminano i pesi relativi dei sostituenti attribuendo il numero più **piccolo** 1 al sostituito più pesante e quello più **grande** 4 a quello meno pesante. Per esempio, nel 2-butanolo l'ossigeno pesando più del carbonio ha il numero 1. Poi sono legati due carboni, il CH_3 con peso 15 ed il CH_2CH_3 con peso 29. Al CH_2CH_3 tocca quindi il numero 2 ed al CH_3 il numero 3. All'idrogeno, ovviamente, va la priorità più bassa 4;



2) ci si assicura di guardare la molecola dal lato esattamente opposto rispetto al gruppo a minore priorità, vale a dire che il gruppo 4 (l'idrogeno in questo caso) deve trovarsi il più lontano possibile dall'osservatore (cioè dietro il piano).

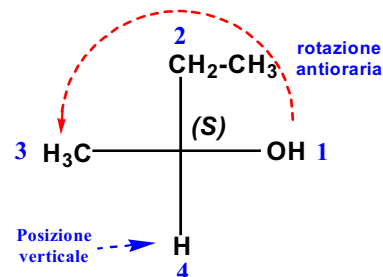
3) poste le prime due condizioni, se per passare dal gruppo 1 al 2 al 3 il senso di rotazione è **orario**, allora la configurazione assoluta è **R**. Se invece il senso è antiorario la configurazione è **S**.



La stessa operazione può essere condotta sulle proiezioni di Fisher porgendo, però, particolare attenzione alla posizione del gruppo a minore priorità, dato che si maneggiano formule planari. In questo caso le regole vanno applicate come di seguito illustrato:

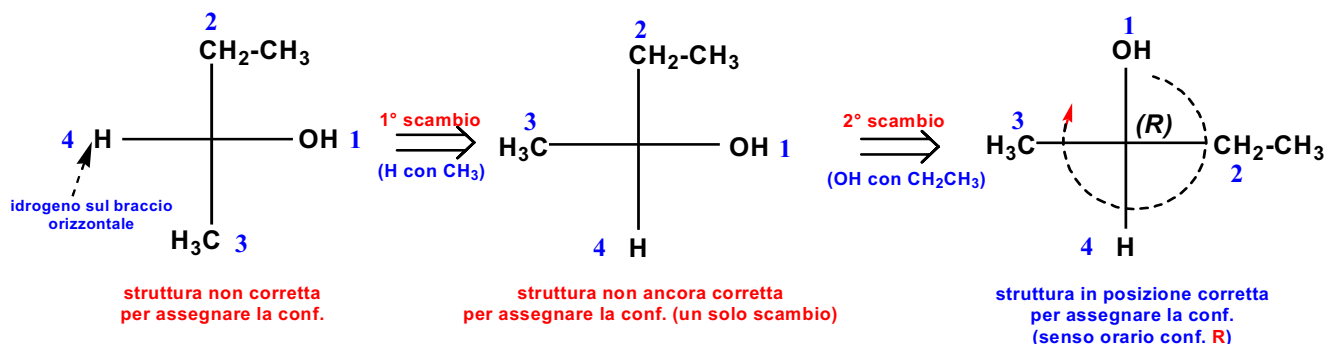
1) si stabilisce la priorità tra i quattro gruppi legati al centro chirale come già fatto in precedenza;

2) ci si assicura che il gruppo a minore priorità sia posto in una delle due **posizioni verticali** della **croce di Fisher** (in tal modo si è certi che esso è dietro il piano del foglio, quindi lontano dall'osservatore);



3) poste le prime due condizioni, se per passare dal gruppo 1 al 2 al 3 il **senso di rotazione** è orario, allora la configurazione assoluta è **R**. Se invece il senso è antiorario la configurazione è **S**;

4) se il gruppo a minore priorità si trova su uno dei bracci orizzontali (cioè in posizione non corretta perché vicina all'osservatore), **prima** di assegnare la configurazione (cioè prima di andare al punto 3) si deve eseguire un numero **pari di scambi** tra due gruppi qualsiasi legati al centro chirale in modo da portare il gruppo 4 in posizione corretta (cioè lungo la verticale).



E' opportuno ricordare che dopo **un numero pari di scambi** (2, 4, 6 ecc), tra due qualsiasi gruppi legati ad un centro chirale, **la configurazione assoluta a quel centro non varia**.

La configurazione assoluta di un centro chirale non implica il suo potere ottico rotatorio. Cioè, un enantiomero **R** può essere destrogiro o levogiro. Come abbiamo visto, gli enantiomeri presentando identiche proprietà fisiche, non possono essere separati con metodi fisici quali la distillazione o la cristallizzazione frazionata. I diastereoisomeri invece, avendo proprietà fisiche diverse, possono essere separate con metodi fisici.

L'isomeria ottica è un fenomeno di cruciale importanza nei processi biologici. Infatti, la Natura, durante l'evoluzione, ha selezionato per i composti chirali soltanto **uno** dei possibili enantiomeri. Per esempio gli ammino acidi, tranne la cisteina, hanno configurazione assoluta **S** e le proteine, costituite in massima parte da ammino acidi **S**, hanno configurazione **S**. Da qui discende che una proteina **S** può esplicare le sue funzioni biologiche mentre, una proteina formata da ammino acidi **R**, è biologicamente inattiva. Il D-(+) glucosio è metabolizzato durante la glicolisi mentre l' L-(-) glucosio non lo è.

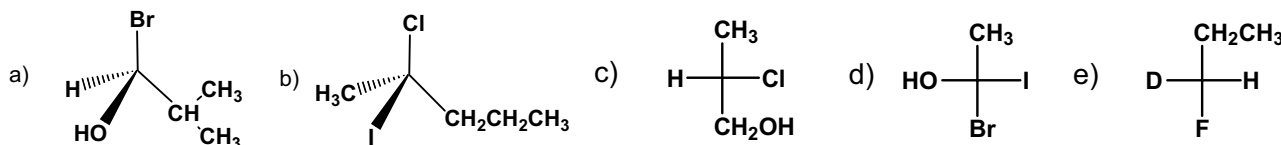
Esercizio 1. Che cosa significa ciascuno dei seguenti termini:

- | | |
|----------------------|----------------------|
| (a) destrogire | (g) chiralità |
| (b) levogiro | (h) enantiomero |
| (c) molecola chirale | (i) diastereoisomero |
| (d) sovrapponibile | (j) R |
| (e) racemo | (k) S |
| (f) mesocomposto | (l) + |
| | (m) - |

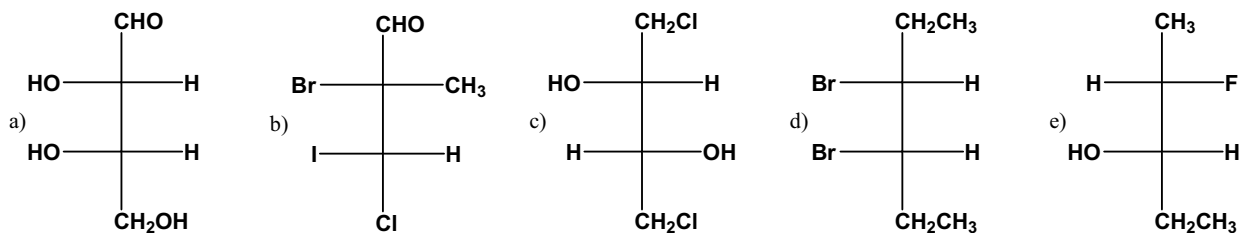
Esercizio 2. Ciascuno dei seguenti composti contiene un centro chirale, scrivi le strutture di Fisher di ciascuno degli enantiomeri ed assegna le configurazioni assolute:

- | | |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| (n) 2-cloropentano | d) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}=\text{O}$ |
| (o) 3-bromo-1-pentene | |
| (p) 1,2-diodopropano | e) $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ |

Esercizio 3. Assegna la configurazione assoluta ai centri chirali dei seguenti composti:

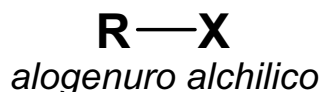


Esercizio 4. Assegna la configurazione assoluta ai centri chirali dei seguenti composti ed individua le forme meso:



Alogenuri Alchilici (Sostituzione nucleofila alifatica)

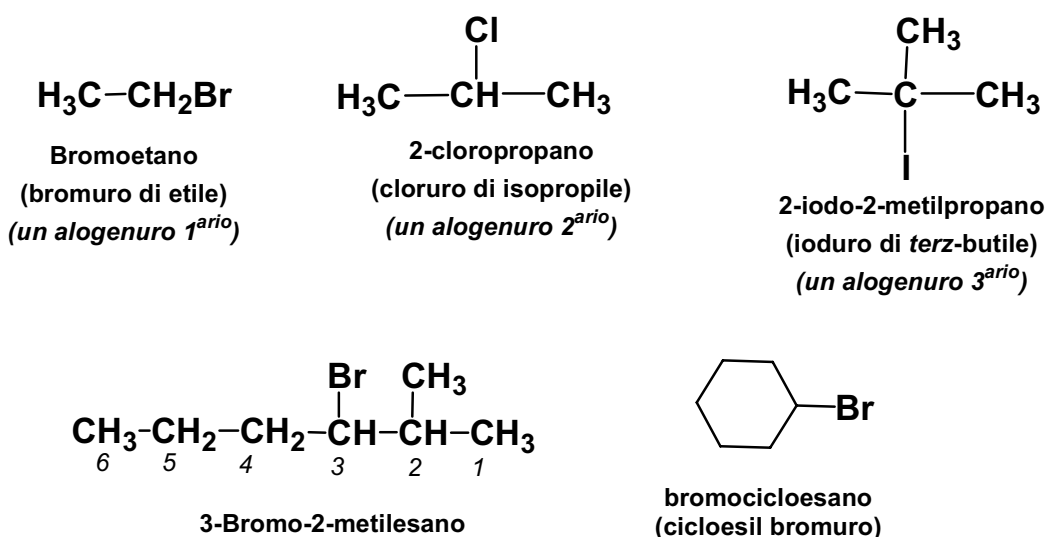
Gli **alogenuri alchilici** (o alogeno alcani) sono composti contenenti un atomo di alogeno legato covalentemente ad un atomo di carbonio ibridato sp^3 . Il simbolo generale per indicarli è R-X, dove X può essere F, Cl, Br e I:



I composti appartenenti a questa classe possono essere preparati facilmente a partire da almeno tre categorie di reagenti: 1) dagli **alcani**, per alogenazione radicalica, 2) dagli **alcheni**, per addizione di acidi alogenidrici e 3) dagli **alcoli**, per *sostituzione nucleofila*. Proprio quest'ultima costituisce la principale categoria di reazioni date da questi composti. Mediante queste reazioni gli alogenuri, oltre che essere preparati, possono essere trasformati in *alcoli*, *eteri*, *ammine*, *tioli*, *solfuri*, *nitrili* etc. Inoltre, per β -eliminazione possono essere trasformati in *alcheni*.

Nomenclatura

Il nome IUPAC di un alogenuro deriva dal nome del corrispondente alcano (in accordo con la regola già descritta di individuare la catena più lunga di atomi di carboni) numerando la catena base in modo da assegnare all'alogeno il numero più piccolo possibile. Gli atomi di alogeno, come gli altri sostituenti, sono indicati dai prefissi *fluoro-*, *cloro-*, *bromo-* e *iodo-* e vengono indicati in ordine alfabetico. I nomi comuni, invece, si formano indicando il nome del raggruppamento alchilico preceduto dal nome dell'alogenuro come parola separata (nello schema seguente sono indicati fra parentesi)



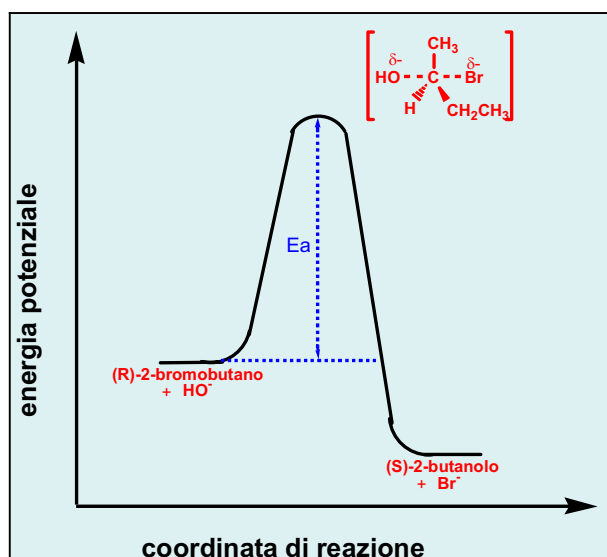
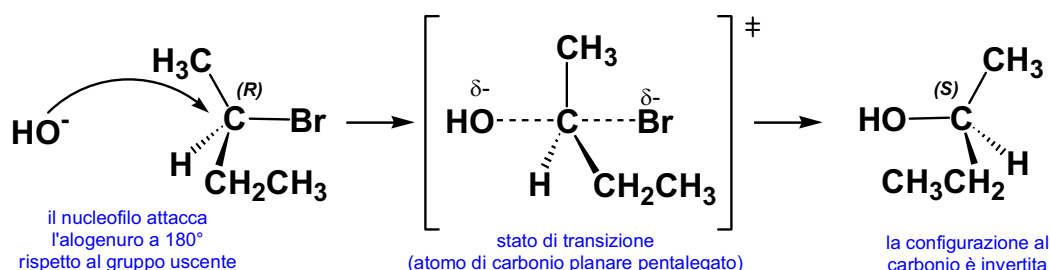
Infine, in base al tipo di raggruppamento alchilico a cui è legato l'alogeno, parleremo di alogenuro 1^{ario}, 2^{ario} e 3^{ario}.

Meccanismi della sostituzione nucleofila alifatica.

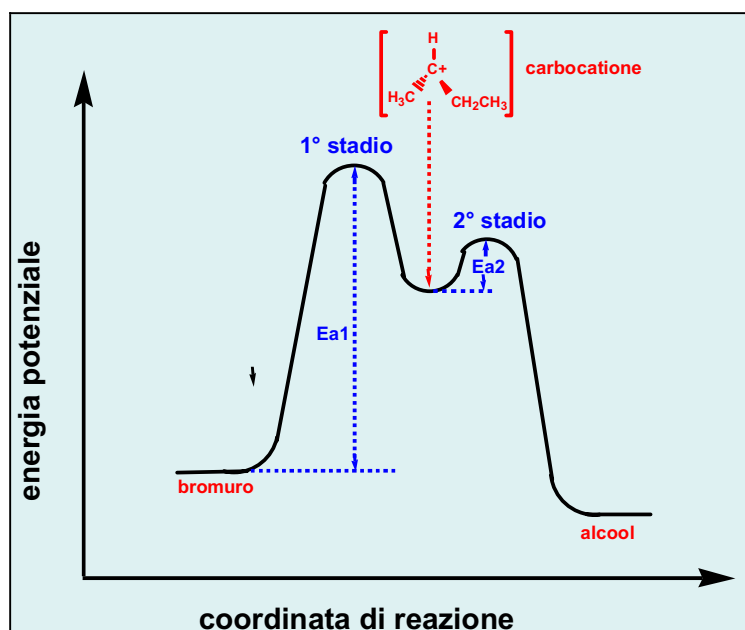
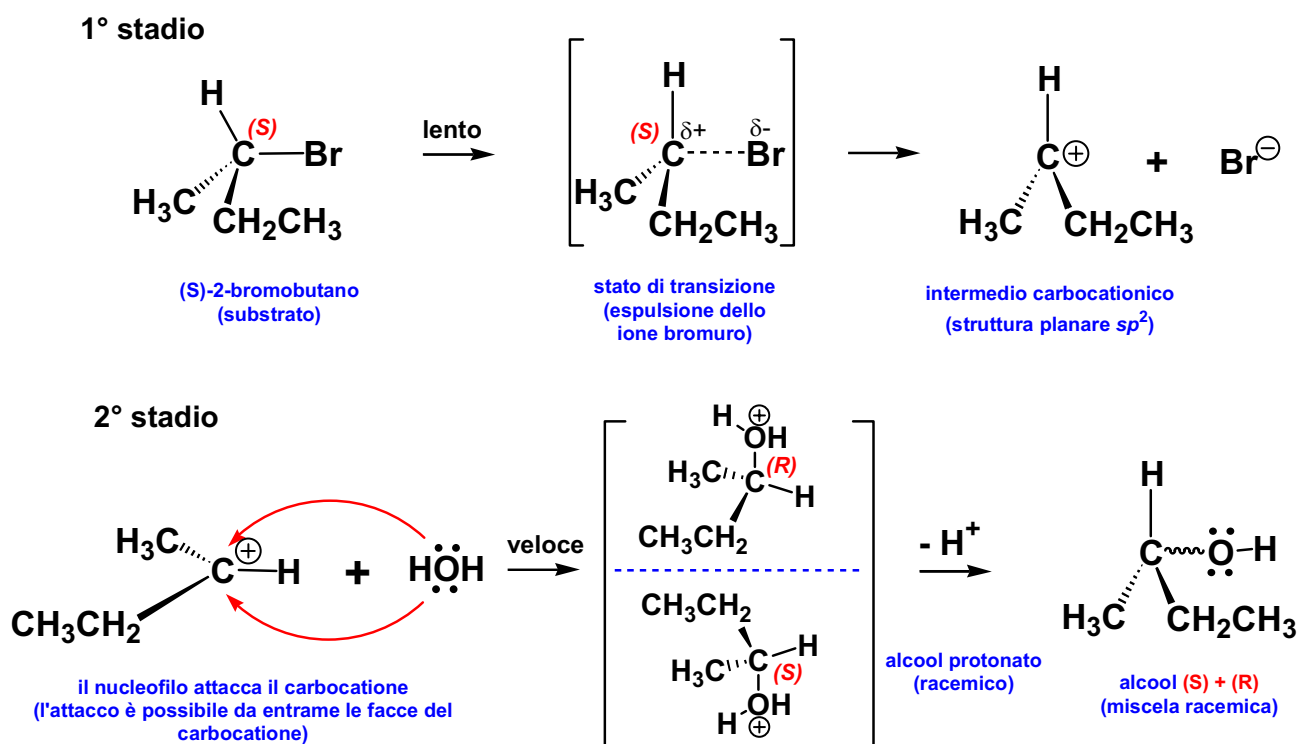
I meccanismi principali proposti per la sostituzione nucleofila alifatica sono due: la **sostituzione nucleofila bimolecolare (S_N2)** e la **sostituzione nucleofila monolecolare (S_N1)**. Le differenze sostanziali per i due processi possono essere così riassunte:

- 1) **numero di stadi**: la S_N2 avviene in *un solo stadio* (meccanismo **concertato**), *due stadi*, invece, per la S_N1 (formazione di un **carbocatione** intermedio);
- 2) **cinetica della reazione**: due specie sono coinvolte nello stadio lento della **sostituzione bimolecolare**, (l'alogenuro ed il nucleofilo) che rispetta, pertanto, una cinetica del **2° ordine**. Una sola, invece, è la specie coinvolta nello stadio lento della **sostituzione monolecolare** (il substrato), e la cinetica seguita è del **1° ordine**.
- 3) **stereochimica**: la reazione S_N2 porta ad **inversione della configurazione** al centro di reazione, mentre la S_N1 avviene con **racemizzazione**.

Il meccanismo S_N2 . Per descrivere il meccanismo S_N2 si prenda in considerazione la reazione modello tra l'**(R)-2-bromobutano** e l'idrossido di sodio che porta all'**(S)-2-butanolo**. Il nucleofilo attacca il centro di reazione dal lato opposto rispetto al gruppo uscente. Il carbonio nello stato di transizione assume un assetto planare, mentre i due legami, quello con l'OH che si va formando e quello con il Br che si va rompendo, sono posizionati a 180° . La reazione avviene in un unico stadio in cui sono coinvolte due specie (il substrato ed il nucleofilo) e la configurazione finale al centro di reazione risulta invertita.



Il meccanismo S_N1 . Una classica reazione S_N1 è quella tra un alogenuro secondario o terziario e l'acqua (nucleofilo). Poiché l'acqua è spesso anche il solvente (o anche il cosolvente) la reazione è nota anche come *solvolisi*. Essendo una base debole, l'acqua è un “cattivo” come nucleofilo, di conseguenza non “attacca” subito il centro di reazione, ma “attende” che il gruppo uscente si “allontani”. Nel meccanismo S_N1 , infatti, la rottura del legame tra carbonio e gruppo uscente viene completata prima che cominci a formarsi il legame tra carbonio e nucleofilo. La reazione avviene in due stadi dei quali il primo, che è quello ad energia di attivazione più alta (stadio lento), prevede la scissione del legame C-Br e la formazione di un carbocatione intermedio.



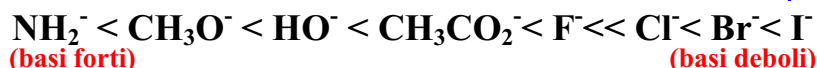
Nel secondo stadio l'acqua (il nucleofilo) attacca il carbocatione, è poiché quest'ultimo è planare l'attacco è probabile su entrambe le facce. Il risultato è la formazione di una miscela racemica.

Competizione tra S_N1 ed S_N2 .

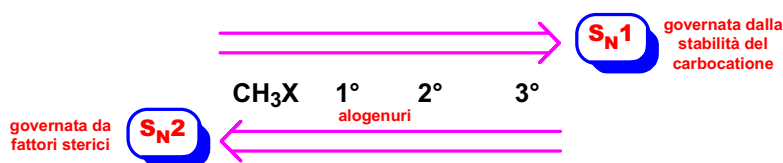
Per poter prevedere se una determinata reazione di sostituzione avverrà con un meccanismo S_N1 oppure S_N2 occorre tener conto dei seguenti fattori:

Struttura del substrato: il substrato è costituito da due parti: il *gruppo alchilico* ed il *gruppo uscente*. La natura del gruppo uscente è basilare. Infatti, il legame del carbonio con questo gruppo si scinde nello stadio lento in entrambi i meccanismi, pertanto la "bontà" del gruppo uscente, vale a dire la capacità dello stesso di diventare un anione, favorirà la reazione, e questo varrà per entrambi i meccanismi. La linea guida è che le **basi deboli** sono i migliori gruppi uscenti. La **scala di reattività** dei gruppi uscenti per S_N1 ed S_N2 sarà pertanto:

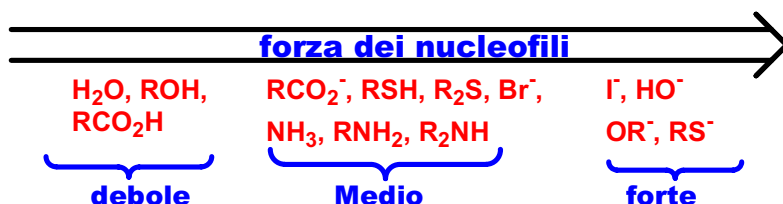
scala dei gruppi uscenti: reattività crescente per S_N1 ed S_N2



Al contrario di quanto accade per l'effetto del gruppo uscente, la natura del gruppo alchilico ha un effetto contrastante sui due meccanismi. La reazione S_N2 è rallentata dall'*impedimento sterico*, che rende difficoltoso l'attacco dal "retro" della molecola, per cui avverrà facilmente sugli alogenuri 1^{ari} , molto lentamente sui 2^{ari} , mentre sui 3^{ari} non avverrà affatto. Al contrario, la reazione S_N1 è favorita dai gruppi alchilici *stericamente impediti*, giacché in questo caso il folto numero di sostituenti alchilici sul centro di reazione stabilizza il carbocatione intermedio e rende più facile la reazione.



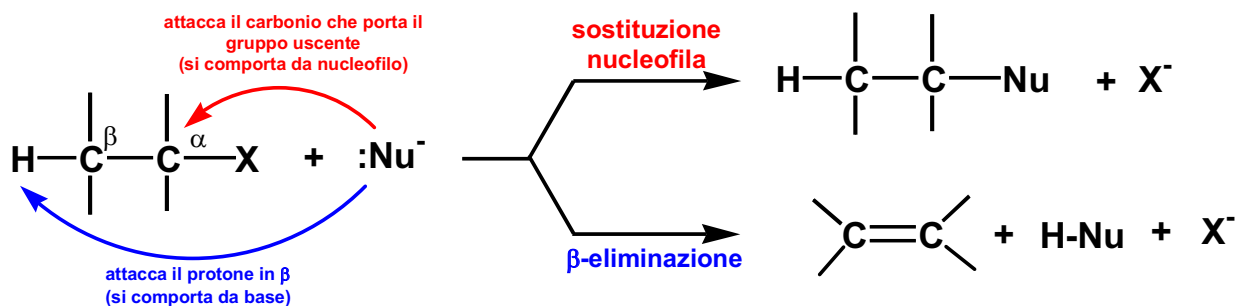
Natura del nucleofilo: alcuni nucleofili sono più efficaci di altri nel sostituire un gruppo uscente. Più forte è il nucleofilo tanto più velocemente attaccherà il substrato favorendo il meccanismo S_N2 . La forza del nucleofilo non ha influenza, invece, sulla reazione S_N1 perché, in questo caso, esso deve sempre attendere la formazione del carbocatione prima di attaccare.



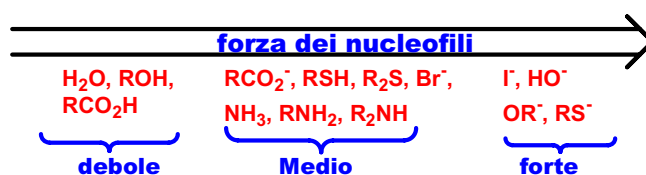
Un quadro generale dei fattori che influenzano le reazioni di sostituzione nucleofila è qui di seguito riportato.

	gruppi uscenti	alogenuri	nucleofili
S_N1 (favorita da)	buoni gruppi uscenti	Alogenuri 3 ^{ari} (carbocationi stabili)	nucleofili deboli (H ₂ O, ROH)
S_N2 (favorita da)	buoni gruppi uscenti	Alogenuri 1 ^{ari} (minimo ingombro)	nucleofili medi e forti (RCO ₂ ⁻ , RSH, R ₂ S, Br ⁻ , NH ₃ , RNH ₂ , R ₂ NH I ⁻ , RS ⁻ , RO ⁻ , OH ⁻ , OR ⁻)

Competizione tra sostituzione ed eliminazione. Una seconda categoria di reazioni a cui sono sottoposti gli alogenuri alchilici è la β -eliminazione (nota anche come deidroalogenazione) che è già stata presentata come metodo di preparazione degli alcheni. Come è noto questo processo è promosso dalle basi che, però, sono anche dei nucleofili e possono dare luogo alla reazione competitiva di sostituzione. Pertanto, ogni qualvolta un nucleofilo attacca un alogenuro possono avvenire due reazioni: la **sostituzione** o la β -**eliminazione**.



E' noto, inoltre, che anche la reazione di eliminazione può avvenire con due meccanismi, **E1** ed **E2**, e che questi presentano strette analogie con i corrispondenti processi di sostituzione S_N1 ed S_N2. Il prevalere del processo di sostituzione su quello di eliminazione dipende, in prima istanza, dalle caratteristiche del nucleofilo. Ricordando la scala dei nucleofili possiamo enunciare le seguenti linee guida.

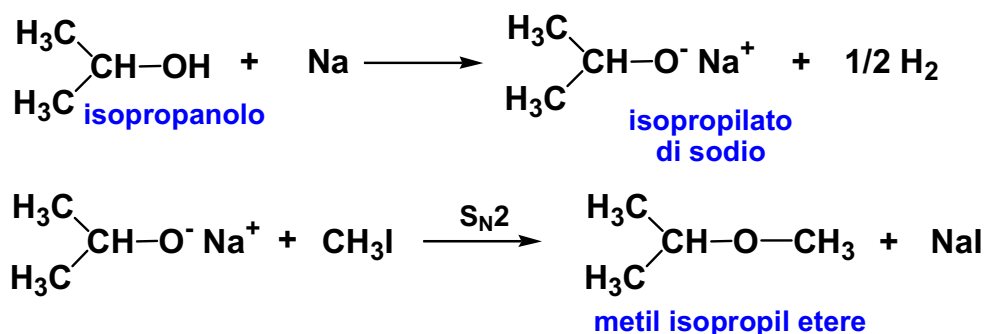


- 1) Se la specie che conduce l'attacco è **contemporaneamente un nucleofilo forte ed una base debole** (ad esempio ioni I^- , RS^-) allora prevarrà la **sostituzione**;
- 2) Se, invece, è **contemporaneamente un nucleofilo forte ed una base forte** (ad esempio ioni OH^- , RO^-) allora prevarrà l'**eliminazione**;
- 3) I nucleofili di media forza (RCO_2^- , Br^- , RSH , R_2S , NH_3 , RNH_2 , R_2NH) danno principalmente **sostituzione** perché sono delle basi deboli;
- 4) **nucleofili deboli** danno sempre meccanismi **monomolecolari** ($E1$ ed S_N1), perché non partecipano allo stadio lento;
- 5) **nucleofili forti** danno sempre meccanismi **bimolecolari** ($E2$ ed S_N2).

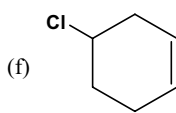
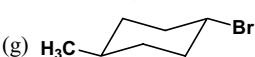
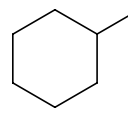
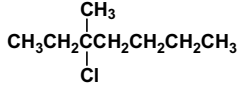
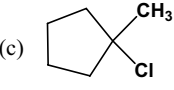
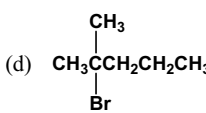
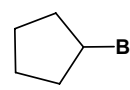
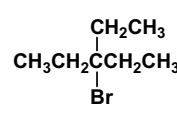
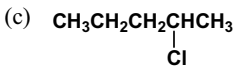
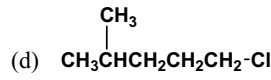
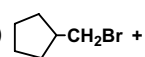
Quadro generale delle competizioni tra sostituzione ed eliminazione

Alogenuri	Reazione	Commento
Alogenuri 1^{ari} (RCH₂X)	S_N2	Reazione principale con nucleofili forti che sono anche basi deboli (I^- , RS^-). Con basi forti (OH^- ed RO^-) predomina la S_N2 .
	E2	Reazione principale con basi forti e stericamente ingombrate ($t-BuO^-$). Le S_N1 ed $E1$ non avvengono a causa della scarsa stabilità del carbocatione.
Alogenuri 2^{ari} (R₂CHX)	S_N2	Reazione principale con nucleofili di media forza che sono anche basi deboli (RCO_2^- , Br^- , RSH , R_2S , NH_3 , RNH_2 , R_2NH)
	E2	Reazione principale con nucleofili forti che sono anche basi forti (HO^- , RO^-)
	S_N1/E1	Reazione principale con nucleofili deboli come H_2O , ROH
Alogenuri 3^{ari} (R₃CX)	E2	Reazione principale con nucleofili forti che sono anche basi forti (HO^- , RO^-)
	S_N1/E1	Reazione principale con nucleofili deboli come H_2O , ROH . S_N2 ed $E2$ non avvengono per l'impedimento sterico

Sintesi di Williamson degli eteri. Questa reazione è, insieme alla formazione degli alcoli già illustrata, un'altra diretta applicazione delle reazioni di sostituzione nucleofila sugli alogenuri alchilici. La reazione comporta la sostituzione di tipo S_N2 condotta da uno ione alcossido su un alogenuro per formare un **etere**. Lo ione alcossido è preparato dall'alcool corrispondente per reazione con sodio metallico:



Nel progettare questa sintesi occorre scegliere opportunamente i reagenti in modo da evitare la reazione competitiva di eliminazione E2. Per far ciò, è necessario scegliere un alogenuro 1^{ario} , meglio ancora se metilico, che non può eliminare, altrimenti con alogenuri 2^{ario} e 3^{ario} si ha eliminazione. Quest'ultima reazione avviene anche se lo ione alcossido è troppo impedito, pertanto non è consigliabile scegliere come nucleofilo il terz-butilato.

Esercizio 1. Assegna il nome IUPAC ai seguenti composti: (a) $\text{CH}_2=\text{CCl}_2$ (b) CF_2Cl_2 (c) $\text{Br}(\text{CH}_2)_6\text{Br}$ (d) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CBr}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ (e) $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}(\text{CH}_3)\text{CHClCH}_3$		Esercizio 2. Scrivi la struttura dei seguenti composti: (a) 3-bromopropene (b) <i>meso</i> -2,3-dibromobutano (c) ioduro di <i>sec</i> -butile (d) cloruro di isobutile (e) (R)-2-bromobutano (f) <i>trans</i> -1-bromo-3-isopropilcicloesano	
(f)  (g) 			
Esercizio 3. Quali alcheni ed in quali condizioni di reazione danno i seguenti alogenuri: (a)  (b)  (c)  (d) 		Esercizio 4. Quali alcoli ed in quali condizioni di reazione danno i seguenti alogenuri: (a)  (b)  (c)  (d) 	
Esercizio 5. Completa le seguenti reazioni S_N2: a) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} + \text{Na}^+ \text{I}^- \xrightarrow{\text{acetone}}$ b) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I} + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}^- \xrightarrow{\text{acetone}}$ c) $(R)\text{-CH}_3\text{CHClCH}_2\text{CH}_3 + \text{NH}_3 \xrightarrow{\text{acetone}}$ d)  + $\text{CH}_3\text{O}^- \xrightarrow{\text{CH}_3\text{OH}}$		Esercizio 6. Quali delle seguenti affermazioni sono vere per la reazione S_N1: (a) Sia l'alogenuro che il nucleofilo sono coinvolti nello stadio lento (b) La reazione procede con ritenzione di configurazione al sito di reazione (c) La reazione ad un centro chirale avviene con perdita dell'attività ottica (d) L'ordine di reattività è $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ > \text{CH}_3$ (e) Maggiore è l'ingombro sterico più lenta è la reazione (f) La reazione è più veloce con nucleofili forti e più lenta con nucleofili deboli	
		Esercizio 7. A quale meccanismo(i) S_N1, S_N2, E1 o E2 si addicono le seguenti affermazioni? (a) Coinvolge un intermedio carbocationico (b) E' bimolecolare (c) Comporta inversione di configurazione al sito di reazione (d) La sostituzione ad uno stereocentro porta a racemizzazione (e) E' monomolecolare (f) L'ordine di reattività è $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ > \text{CH}_3$ (g) L'ordine di reattività è $\text{CH}_3 > 1^\circ > 2^\circ > 3^\circ$	

Alcooli

Gli **alcooli** sono composti di formula generale R-OH, dove R è un gruppo alchilico qualsiasi, anche sostituito, che può essere primario, secondario o terziario, a catena aperta o ciclico. Gli alcoli si possono considerare formalmente derivanti dall'acqua per sostituzione di un atomo di idrogeno con un gruppo alchilico.



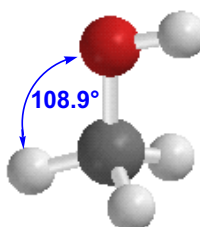
acqua



alcool

Struttura

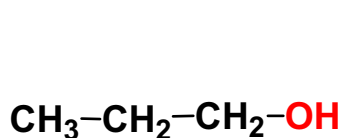
Il gruppo ossidrilico degli alcoli è legato ad un atomo di carbonio sp^3 , così come sp^3 è anche l'ibridazione dell'atomo di ossigeno. L'alcool più semplice è il metanolo.



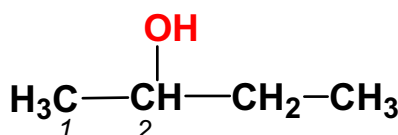
metanolo

Nomenclatura

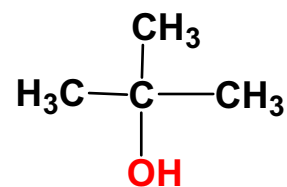
Il nome IUPAC di un alcool si forma dal nome del corrispondente alcano, dopo aver individuato la catena più lunga di atomi di carbonio che contiene l'ossidrilico, sostituendo il suffisso **-o** con il suffisso **-olo**. La catena base deve essere numerata in modo da assegnare all'ossidrilico il numero più basso possibile. I nomi comuni, invece, si formano indicando il nome del raggruppamento alchilico legato all'ossidrilico preceduto dalla parola *alcool*. Un alcool è **1^{ario}**, **2^{ario}** o **3^{ario}** se l'atomo di carbonio che porta legato l'ossidrilico lega a sua volta uno, due o tre atomi di carbonio.



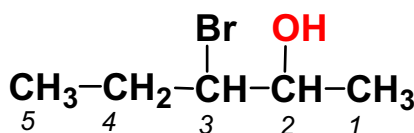
1-propanolo
(alcool n-propilico)
(un alcool 1^{ario})



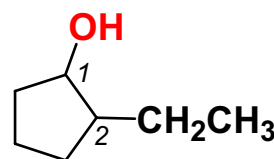
2-butanolo
(alcool sec-butilico)
(un alcool 2^{ario})



2-metil-2-propanolo
(alcool terz-butilico)
(un alcool 3^{ario})



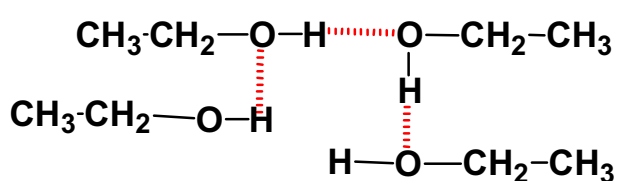
3-Bromo-2-esanolo



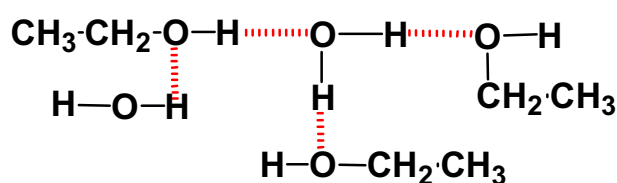
2-etilcicloesanol

Proprietà fisiche

Il gruppo ossidrilico è il principale responsabile delle proprietà fisiche degli alcoli, la sua presenza rende questi composti di gran lunga più polari rispetto ad alcani, alcheni, alchini, alogenuri ed eteri. Gli effetti di questa elevata polarità sono evidenziati dai punti di ebollizione e dalla solubilità in acqua, che negli alcoli sono nettamente superiori rispetto ai composti su citati di analogo peso molecolare. Queste differenze sono dovute formazione di un'estesa rete di **legami idrogeno** che tengono unite le molecole dell'alcool facendone aumentare il punto di ebollizione, e che in modo analogo permettono l'interazione attrattiva responsabile della miscibilità degli alcoli con l'acqua.



legame idrogeno tra molecole di etanolo



legame idrogeno tra molecole di etanolo e di acqua

Sintesi

Gli alcoli sono la classe di composti organici più utile dal punto di vista sintetico. Da essi si possono ricavare quasi tutti i composti alifatici: gli alcheni, gli alogenuri alchilici, gli eteri, le aldeidi, i chetoni, gli acidi, gli esteri e molti altri ancora. Sono utilissimi non solo come materia prima, ma anche come solventi di reazione e per cristallizzare un gran numero di prodotti organici. Per essere un materiale di partenza così importante nel panorama sintetico gli alcoli debbono essere disponibili in grande quantità e a basso prezzo. Gli alcoli più semplici sono ottenuti **industrialmente** attraverso due principali metodi: l'**idratazione degli alcheni** ottenuti per cracking del petrolio e la **fermentazione degli zuccheri**.

(a) Idratazione degli alcheni.

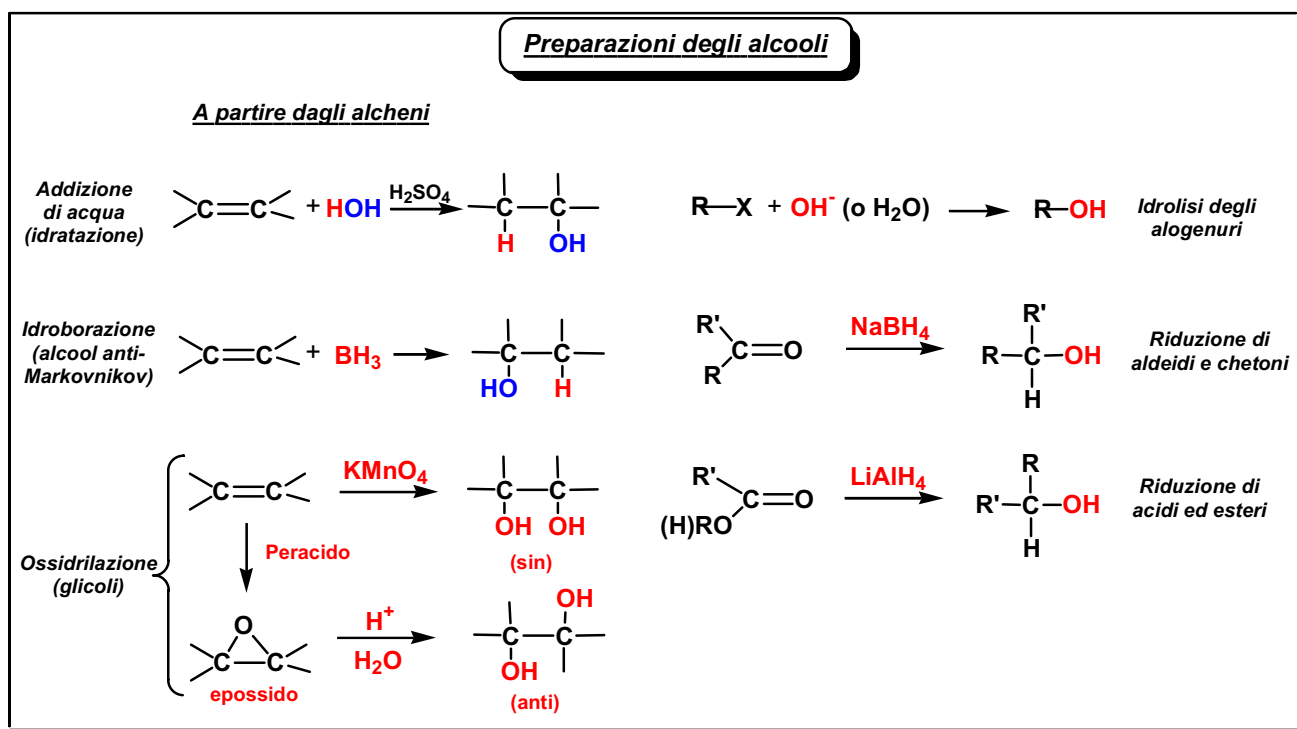
Gli alcheni fino a quattro o cinque atomi di carbonio possono essere separati dalla miscela ottenuta dal **cracking** del petrolio, che consiste nella **pirolisi** (rottura indotta dal calore) di alcani a lunga catena per ottenere alcani a catena più corta, alcheni ed idrogeno. Come già illustrato, gli alcheni si trasformano rapidamente in alcoli per **idratazione** in presenza di acido solforico. Con questo processo si possono ottenere, però, solo gli alcoli in accordo con la regola di **Markovnikov**: ad esempio si può ottenere l'alcool isopropilico e non il *n*-propilico, oppure il *terz*-butilico e non il *sec*-butilico o il *n*-butilico. L'unico alcool primario ottenibile con questo metodo è l'**alcool etilico**.

(b) Fermentazione degli zuccheri.

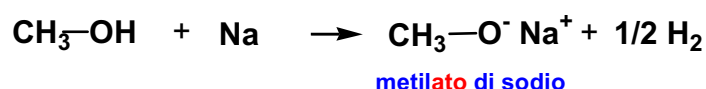
È il più antico processo chimico sintetico usato dall'uomo ed ha ancora un'importanza enorme per la preparazione dell'alcool etilico e di alcuni altri alcoli. Gli zuccheri provengono da fonti diverse ma principalmente dalla melassa ottenuta dalla canna da zucchero o dall'amido di svariati cereali e da barbabietola o canna da zucchero. In quest'ultimo caso si ottengono piccole quantità di una miscela di vari alcoli primari, nota come *fuselöl* (o *olio di flemma*), principalmente costituita da alcool *n*-propilico, alcool isobutilico ed alcoli amilici (alcoli a cinque atomi di carbonio).

L'alcool etilico, il più importante membro della famiglia degli alcoli, è tra i più antichi composti organici sintetici usati dall'uomo. Industrialmente è usato come solvente per lacche, vernici, profumi ed aromi, per svariate reazioni chimiche e per le ricristallizzazioni; inoltre, è presente in tutte le bevande alcoliche preparate per via fermentativa. In medicina è classificato tra gli *ipnotici*, anche se è meno tossico di altri alcoli come, ad esempio, il **metanolo** che, invece, è molto velenoso (berlo, respirarlo per lunghi periodi o lasciarlo a lungo a contatto con la pelle può portare alla cecità o alla morte). Dati i molteplici usi a livello alimentare, l'alcool etilico viene di solito fornito alle industrie chimiche in forma *denaturata*, addizionato cioè di agenti chimici che lo rendono di gusto sgradevole o velenoso. Il metanolo e la benzina "avio" sono, ad esempio, due fra gli ottanta e più denaturanti legali dell'etanolo.

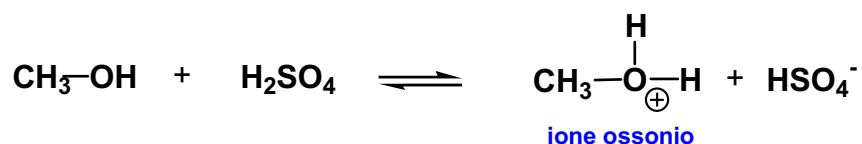
Le principali preparazioni di laboratorio degli alcoli più complessi sono qui di seguito schematizzate:



debole acidità, gli alcoli possono essere salificati solo da basi molto forti, neppure l'NaOH è sufficientemente basico da formare l'alcoolato. Le basi più usate per ionizzare gli alcoli sono gli idruri metallici (ad esempio idruro di sodio) oppure alcuni metalli attivi nello stato elementare come litio, sodio, potassio o magnesio. La reazione acido-base è messa in evidenza dallo sviluppo di bollicine di idrogeno molecolare che si libera. Si noti, inoltre, come il nome del sale si formi sostituendo il suffisso **-ato** al suffisso **-e** del gruppo alchilico.



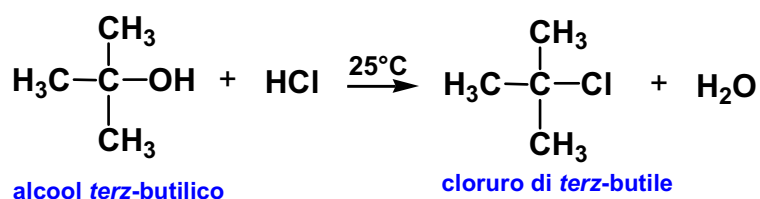
Gli alcoli sono anche delle basi molto deboli e possono accettare protoni dagli acidi minerali forti come HX, H₂SO₄ etc. Il prodotto della protonazione è uno ione ossonio.



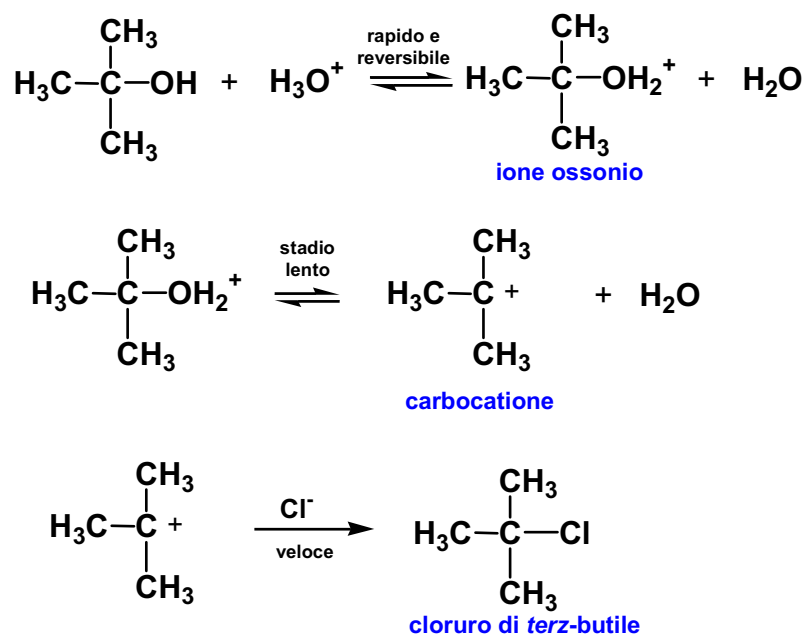
Questo equilibrio costituisce il primo stadio delle principali reazioni date dagli alcoli in ambiente acido: l'eliminazione ad alchene e la sostituzione con acidi alogenidrici per formare gli alogenuri.

Conversione in alogenuri alchilici

La conversione di un alcool in alogenuro alchilico comporta la sostituzione di un gruppo —OH con un atomo di alogeno. I reagenti più comuni sono gli acidi alogenidrici e SOCl₂. Le reazioni sono un cl
Gli alcoli a basso peso molecolare, solubili in acqua, vengono trasformati in cloroalcani per trattamento con HCl concentrato. Gli alcoli terziari sono estremamente reattivi, per essi la reazione avviene a temperatura ambiente.



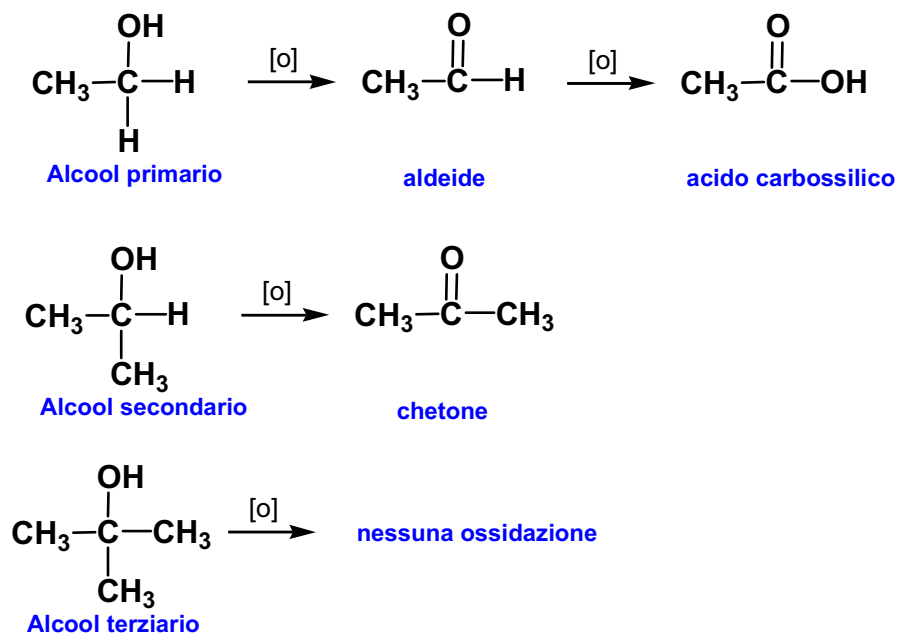
Il meccanismo di questa reazione è sostanzialmente una reazione di **sostituzione nucleofila S_N1** che avviene sull'alcool protonato (ione ossonio). Il meccanismo si compone di tre stadi dei quali lo stadio lento è la formazione carbocatione terziario.



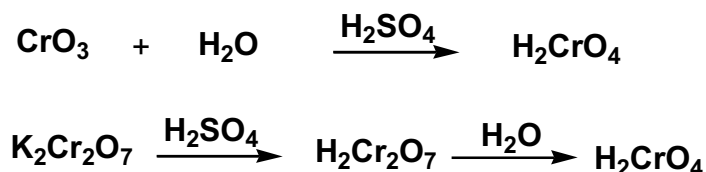
Gli alcoli secondari e primari, per i quali si formano carbocationi poco stabili, reagiscono con difficoltà con i semplici acidi alogenidrici. Perché la reazione possa avvenire, in questi casi è necessario aggiungere un acido di Lewis come lo zinco cloruro (ZnCl_2) il cui ruolo è quello di “aiutare la fuoriuscita” dell’acqua nello stadio lento.

Ossidazione degli alcoli

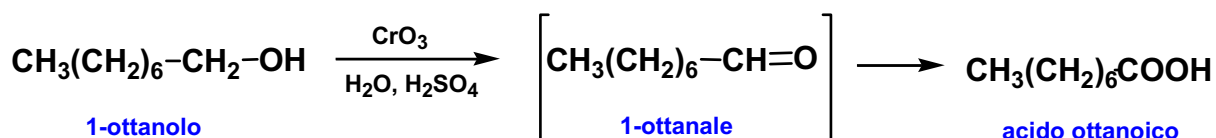
Un **alcol primario** può essere ossidato ad **aldeide** o ad **acido carbossilico**, a seconda delle condizioni di reazione. Gli alcoli secondari sono ossidati a chetoni, mentre gli alcoli terziari non sono ossidati.



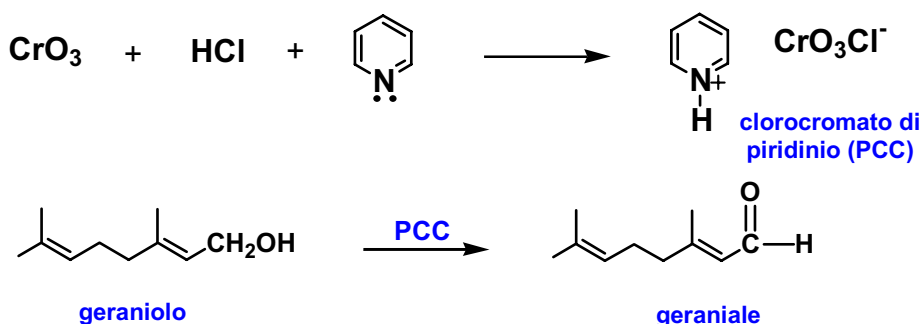
Gli ossidanti più usati per l'ossidazione degli alcoli sono l'**acido cromico** (H_2CrO_4) ed il **permanganato di potassio** (KMnO_4). L'acido cromico è generato nell'ambiente di reazione da anidride cromica o bicromato di potassio in acido solforico acquoso.



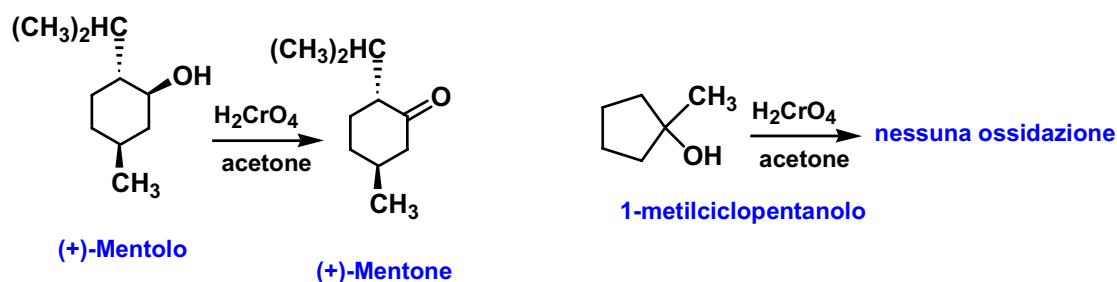
Sia l'acido cromico che il permanganato di potassio sono ossidanti energici, e poichè l'aldeide è un composto più facilmente ossidabile dell'alcool di partenza, l'ossidazione procede portando direttamente all'acido carbossilico. In taluni casi è possibile isolare l'aldeide distillandola man mano che si forma.



Un'ossidazione più blanda può ottenersi impiegando ancora l'**anidride cromica**, ma in combinazione con **HCl** acquoso e **piridina**. In queste condizioni si forma il **clorocromato di piridinio** (PCC), il cui impiego permette di arrestare l'ossidazione degli alcoli primari ad aldeide.



Gli alcoli secondari sono ossidati a chetoni sia dall'acido cromico che dal PCC, mentre gli alcoli terziari **sono** resistenti all'ossidazione.

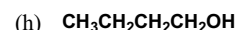
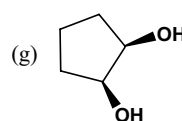
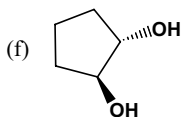
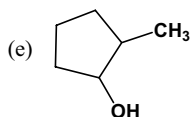
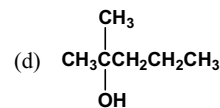
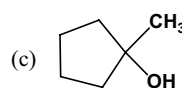
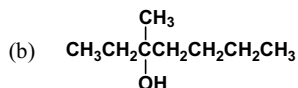
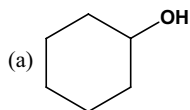


Esercizi

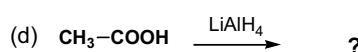
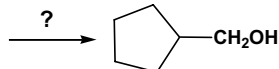
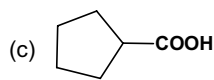
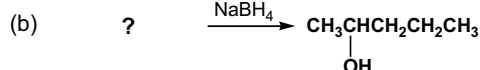
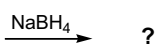
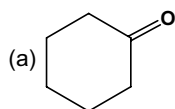
Esercizio 1.

- Trascurando l'enantiomeria scrivere la formula di struttura degli otto alcoli amilici isomeri $C_5H_{11}OH$
- Indicare i nomi IUPAC di ciascuno di essi
- Indicare quali sono primari, secondari e terziari: qual è l'alcool isoamilico? Qual è il *n*-amilico? Quale il *terz*-amilico?

Esercizio 2. Scrivi le reazioni di sintesi dei seguenti alcoli a partire da un alogenuro e/o a partire da un'olefina:



Esercizio 3. Completa le seguenti reazioni:



Esercizio 4. Scrivi le formule di struttura ed i nomi dei principali prodotti che si ottengono dalla reazione del ciclopentanol con i seguenti reagenti:

- H_2SO_4 , calore
- $KMnO_4$
- CrO_3 , H_2SO_4
- Na

- CH_3COOH , H^+
- HBr conc. acquoso
- Prodotto di (a) + $KMnO_4$
- Prodotto di (a) + Br_2/CCl_4

- Prodotto di (f) + KOH alcool.
- Prodotto di (a) + CH_3CO_3H
- Prodotto di (d) + CH_3Cl
- Prodotto di (b) + NH_3

Esercizio 5. Scrivi i passaggi della sintesi di laboratorio dei seguenti composti a partire dall'alcool *n*-butilico:

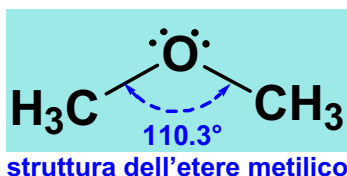
- Bromuro di *n*-butile
- 1-butene
- n*-butilato di potassio
- acido *n*-butirrico

- n*-butirraldeide
- 1,2-dibromobutano
- 1-cloro-2-butanolo
- 1,2-butandiolo

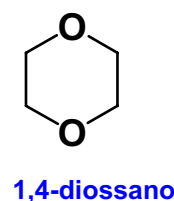
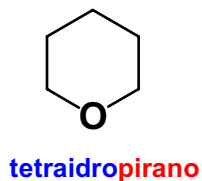
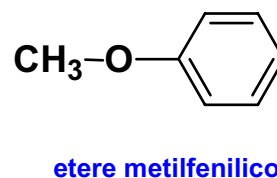
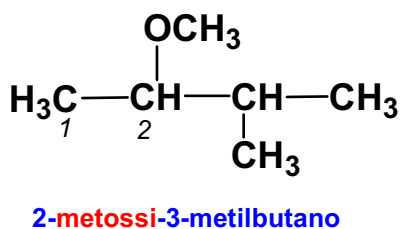
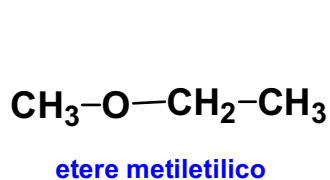
- acetato di *n*-butile
- aldeide *n*-propionica
- 1,2-epossibutano
- n*-butil etil etere

Eteri ed epossidi

Gli eteri sono composti di formula generale R-O-R, dove R può essere un gruppo alchilico od arilico. Formalmente possono essere considerati derivati dall'acqua per sostituzione di tutti e due gli atomi di idrogeno con gruppi organici. L'atomo di ossigeno è ibridato sp^3 e possiede due coppie di elettroni non condivisi in altrettanti orbitali ibridi sp^3 .

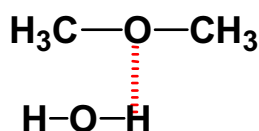


Il nome degli eteri viene generalmente formato facendo precedere la parola *etere* al nome dei due radicali legati all'atomo di ossigeno. Se la struttura è complessa, l'etere può essere considerato un *alcossi* derivato. Gli eteri ciclici hanno nomi propri; sono importanti soprattutto quelli a 5 e 6 termini sia perché usati come solventi di reazione sia perché costituiscono le sub-unità di molte molecole di importanza biologica (zuccheri, acidi nucleici etc.). Dal punto di vista pratico l'etere a catena aperta più importante è l'**etere dietilico**, noto anestetico e solvente usato per le estrazioni e nella preparazione dei reattivi organometallici (reattivi di Grignard).



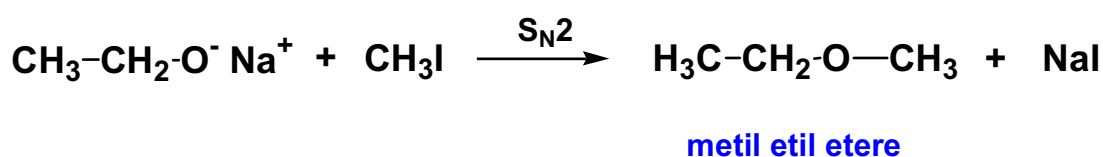
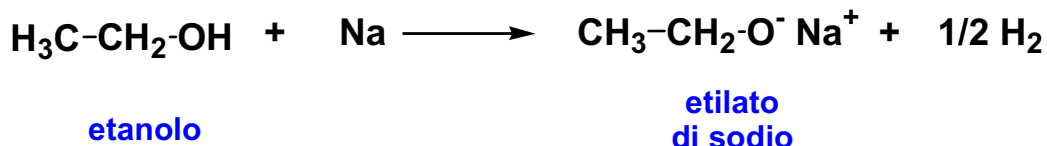
Proprietà fisiche

Gli eteri sono composti dotati di una debole polarità ed hanno punti di ebollizione paragonabili a quelli degli alcani di analogo peso molecolare, questo perché non possono instaurare legami idrogeno tra le loro molecole. Tuttavia, gli eteri a basso peso molecolare presentano una discreta solubilità in acqua grazie alla possibilità di instaurare legami idrogeno in qualità di accettori.



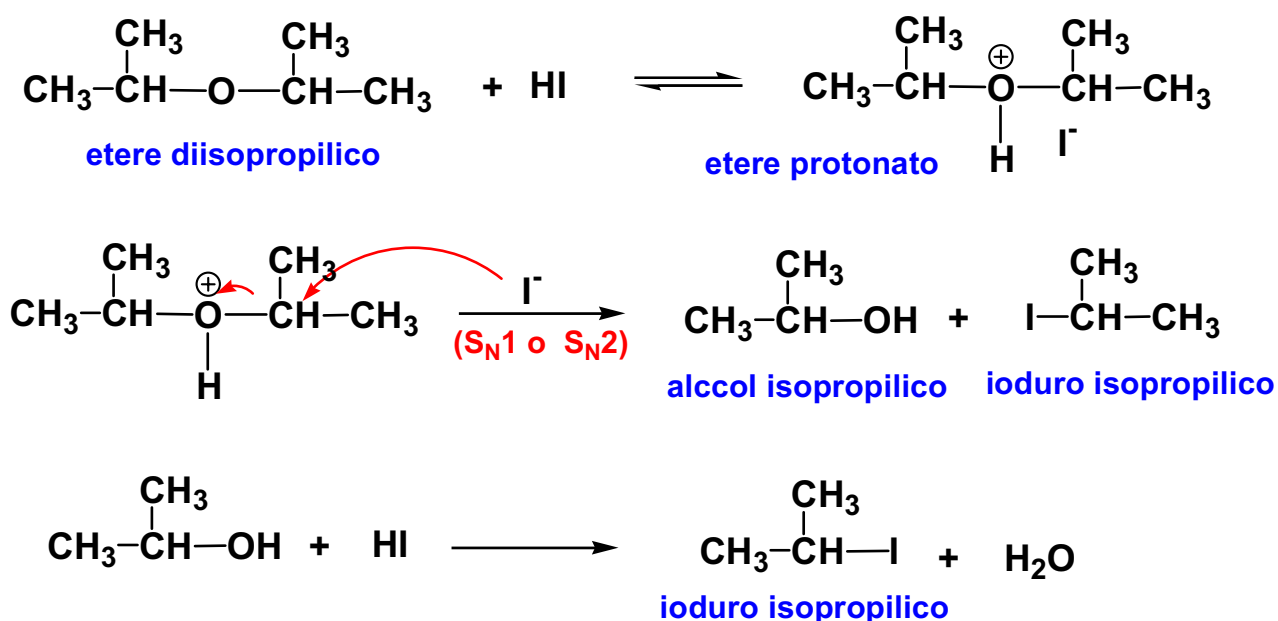
Sintesi

La più importante preparazione di laboratorio degli eteri è la **sintesi di Williamson**, già descritta tra le reazioni degli alogenuri alchilici. La reazione comporta la sostituzione di tipo S_N2 condotta da uno ione alcossido su un alogenuro. Lo ione alcossido è preparato dall'alcool corrispondente per reazione con sodio metallico:



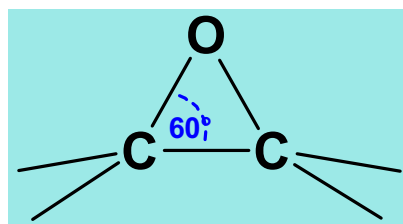
Reazioni

Gli eteri sono composti relativamente poco reattivi: il legame eterico è assolutamente stabile alle basi e agli agenti ossidanti e riducenti. La principale reazione degli eteri è la **scissione con acidi**. Tale scissione avviene solo per azione degli acidi alogenidrici concentrati (principalmente HI ed HBr) ad elevate temperature. La reazione è, in realtà, un processo di sostituzione nucleofila (S_N1 o S_N2 , a seconda se il gruppo alchilico è 1°^{ario}, 2°^{ario} o 3°^{ario}) che avviene ad opera dell'alogenuro *sull'etere protonato*. Dalla scissione si forma inizialmente un alogenuro ed un alcool; quest'ultimo può reagire ulteriormente per dare una seconda molecola di alogenuro alchilico.

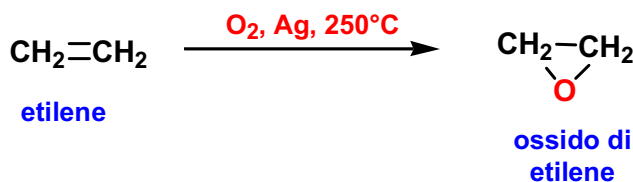


EPOSSIDI

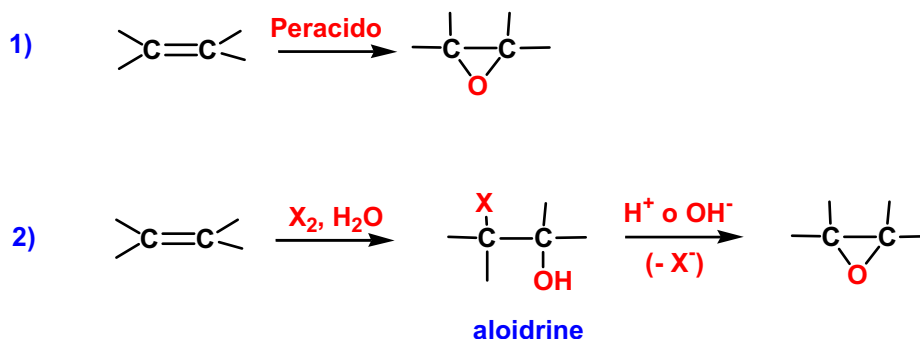
Un **epossido** è un etere ciclico in cui l'ossigeno è uno degli atomi di un **anello a tre termini**. Sebbene appartengano alla classe degli eteri, questi composti possiedono una speciale reattività che gli è conferita dal piccolo anello. Gli angoli di legame dell'anello epossidico, infatti, sono in media di 60° e perciò di gran lunga inferiori rispetto ai normali angoli di un carbonio tetraedrico (109.5°) o dell'angolo dell'ossigeno bivalente (110°) negli eteri a catena aperta. L'anello è, quindi, in forte *tensione* ed i legami sono più deboli di quelli di un comune etere, perciò gli epossidi tendono facilmente a dare **reazioni di apertura dell'anello**.



Il più semplice degli epossidi, e senza dubbio anche il più importante, l'**ossido di etilene** si prepara industrialmente per ossidazione catalitica con aria dell'etilene.



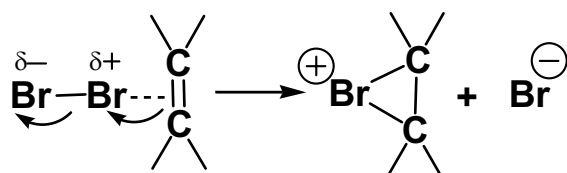
Gli altri epossidi si preparano a partire dagli alcheni per **epossidazione diretta con peracidi** oppure attraverso la formazione intermedia delle **aloidrine**.



Le aloidrine sono composti che contengono un atomo di *alogeno* ed un gruppo *ossidrilico* su due atomi di carbonio vicinali (*aloidrine 1,2 o vicinali*). Si preparano per *alogenazione degli alcheni in*

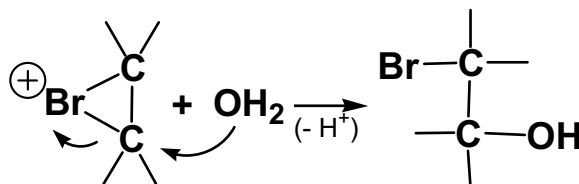
acqua: il meccanismo è analogo a quello della somma di bromo al doppio legame, solo che in questo caso il nucleofilo che attacca lo ione *bromonio* è il solvente stesso, cioè l'*acqua*.

1 stadio



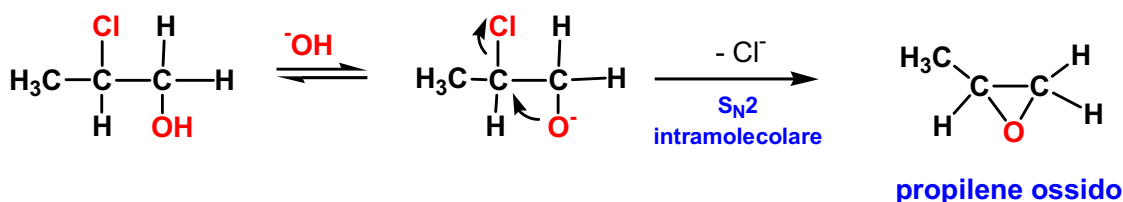
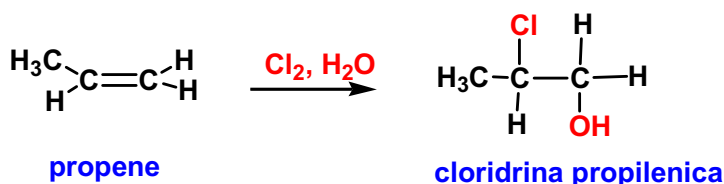
ione bromonio

2 stadio

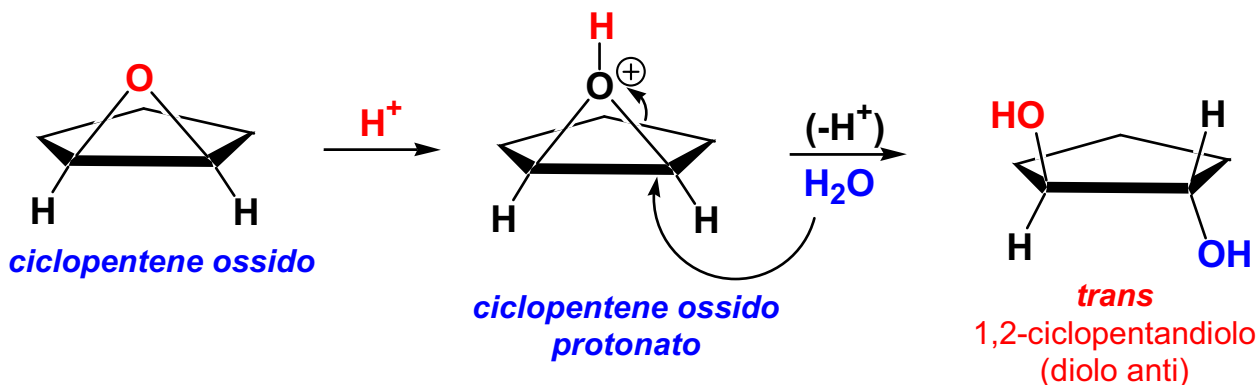


bromidrina

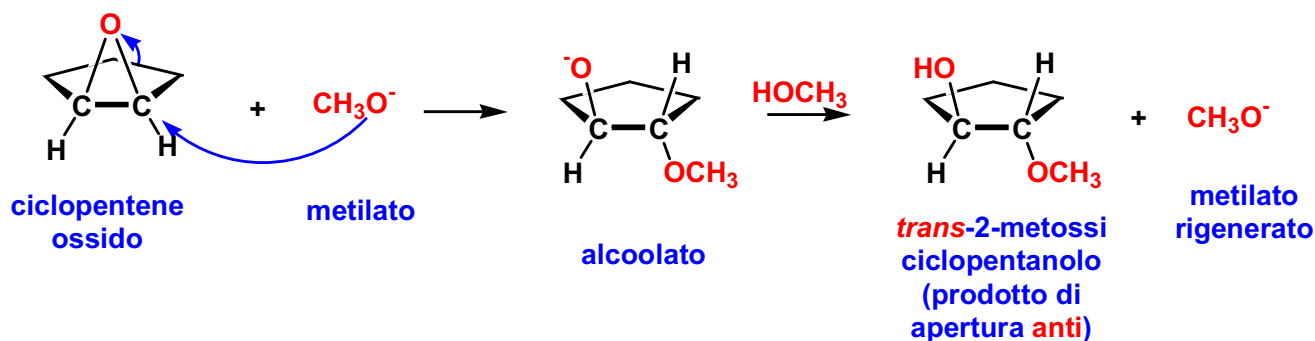
Se un'aloidrina è trattata con NaOH avviene una reazione di *Williamson intramolecolare*, ovvero lo ione alcoolato generato dalla base effettua una *sostituzione S_N2* sul carbonio vicinale che porta l'alogeno formando l'eossido.



Le reazioni di *apertura* dell'anello epossidico sono catalizzate sia dagli acidi che dalle basi. Nella *catalisi acida*, l'eossido viene dapprima protonato sull'atomo di ossigeno e poi subisce attacco, da parte dei nucleofili, dalla faccia opposta del piano rispetto all'ossigeno stesso. La più classica apertura di questo tipo è quella data dall'acqua per formare i *dioli anti*.



A differenza degli eteri, gli epossido possono essere scissi in **ambiente basico** e in questo caso è lo stesso epossido, e non l'eossido protonato, a subire l'attacco nucleofilo. La minore reattività dell'eossido non protonato è compensata dalla maggiore forza reattiva dei nucleofili, che possono essere lo ione ossidrilico, gli alcoolati, i fenati, l'ammoniaca ecc. Sono sufficienti solo tracce di base, giacché il nucleofilo si rigenera ad ogni passaggio. Il seguente esempio mostra l'apertura dell'eossido da parte del metanolo catalizzata da metilato di sodio. Anche in questa reazione l'attacco è di tipo **anti**.



Esercizi

Esercizio 1. Scrivi le formule di struttura dei seguenti composti:

- | | |
|-------------------------------------------|----------------------------------|
| (a) Etere metilico | (f) Etere vinilico |
| (b) Etere isopropilico | (g) Metil-fenil etere (anisolo) |
| (c) Etere metil-n-butilico | (h) 3-metossi etano |
| (d) Etere isobutil- <i>terz</i> -butilico | (i) cicloesenossido |
| (e) 1,2-eossipentano | (j) <i>trans</i> -2-buteneossido |

Esercizio 2. Completa le seguenti reazioni (indica con n.r. se non avviene alcuna reazione):

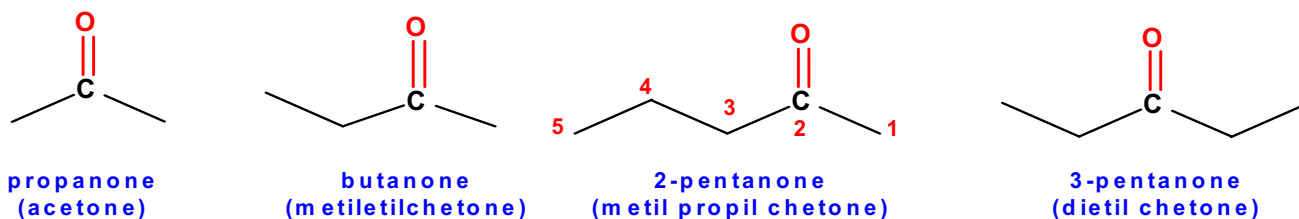
- | | |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| (a) <i>terz</i> -butilato di potassio + ioduro di etile | (g) Etere etilico + H_2SO_4 conc. a freddo |
| (b) ioduro di <i>terz</i> -butile + etilato di potassio | (h) Etere etilico + H_2SO_4 conc. a caldo |
| (c) alcool etilico + H_2SO_4 (140°C) | (i) Etere etilico + HBr conc. a caldo |
| (d) etere <i>n</i> -butilico + NaOH aq. bollente | (j) Ciclopentene ossido + H^+ in acqua |
| (e) Etere metiletilico + HI in eccesso a caldo | (k) Cicloesenossido + etilato di sodio in etanolo |
| (f) Etere metilico + Na | (l) <i>trans</i> -2-pentene + Cl_2 in acqua |

Esercizio 3. Scrivi le formule di struttura ed assegna i nomi IUPAC dei prodotti che si ottengono dalla reazione dell'ossido di etilene con i seguenti reagenti:

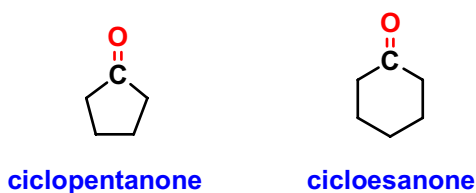
- | | | |
|--------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------|
| (a) H_2O , H^+ | (e) HBr anidro | (i) Metilato di sodio in metanolo |
| (b) H_2O , OH^- | (f) HCN | (j) Fenolo, H^+ |
| (c) $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, H^+ | (g) NH_3 | (k) Fenolo, OH^- |
| (d) $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, H^+ | (h) Dietilammina | (l) $\text{HC}\equiv\text{C}^- \text{Na}^+$ |

Aldeidi e Chetoni

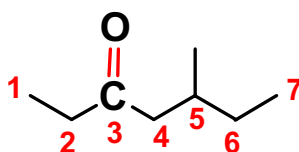
Le aldeidi ed i chetoni sono composti caratterizzati dalla presenza del gruppo funzionale carbonile $C=O$. Nei chetoni il carbonile si trova all'interno di una catena di atomi di carbonio ed il più semplice è l'acetone.



Accanto a chetoni aciclici esistono anche quelli ciclici, per esempio:

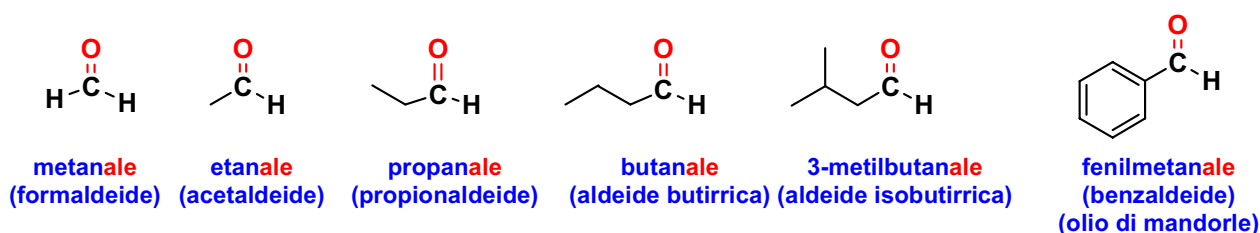


Molti chetoni conservano il nome tradizionale. Tuttavia, conviene sempre utilizzare il nome IUPAC che si ottiene semplicemente osservando: a) la lunghezza della catena e ricordando il nome dell'alcano con lo stesso numero di atomi di carbonio; b) sostituire il suffisso **ano**, tipico degli alcani, con **one**; c) si numera la catena da una estremità in modo che il gruppo carbonilico abbia il numero più piccolo. Per esempio il composto metilpropilchetone, pur potendosi chiamare 2-pentanone o 4-pentanone, secondo da quale estremità si conti, deve essere definito nel primo modo. La presenza di ramificazioni nella catena non altera quanto detto. Per es. il composto:



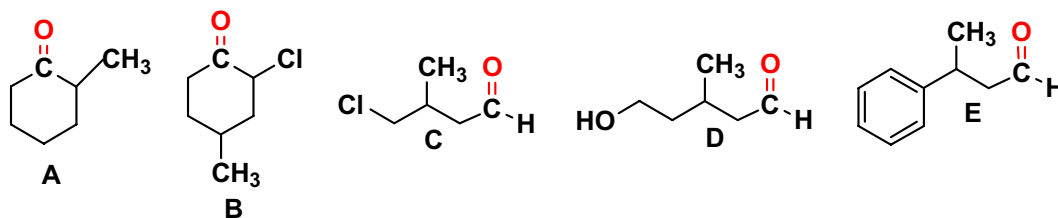
si chiama 5-metil-3-eptanone e non 3-metil-5-eptanone.

Le aldeidi sono caratterizzate dall'avere il carbonile all'estremità della catena carboniosa e quindi il $C=O$ è legato ad una catena carboniosa ed ad un idrogeno. La desinenza che indica un'aldeide secondo la nomenclatura IUPAC è **ale**. Sotto sono riportate alcune aldeidi. Come si può notare non è qui necessario indicare con un numero la posizione del carbonile.



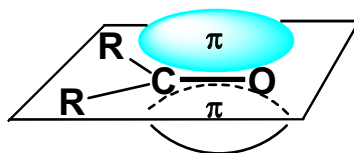
Il gruppo carbonilico delle aldeidi e chetoni lo si trova in molti composti naturali quali gli zuccheri, alcune vitamine (A e B₆) steroidi ed essenze come la vanillina.

Esercizio 1. Attribuisce il nome IUPAC ai seguenti composti (i risultati al termine del capitolo):

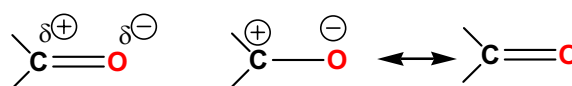


Struttura del carbonile

Come per gli alcheni, nel carbonile il carbonio e l'ossigeno sono ibridati sp^2 e complanari. I due orbitali p non ibridi si sovrappongono a formare il doppio legame. Pertanto, il carbonile ed i sostituenti ad esso legati sono complanari e formano angoli di legame di 120° mentre la nuvola elettronica del doppio legame π giace sopra e sotto il piano del legame C-O.

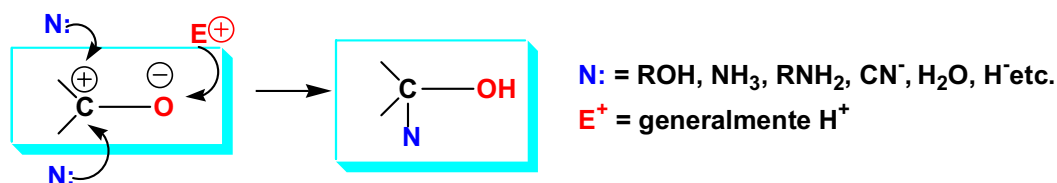


A differenza però del doppio legame $C=C$, il legame $C=O$ è polarizzato perché l'ossigeno è più elettronegativo del carbonio e per il carbonile si possono avere strutture in risonanza:



doppio legame polarizzato strutture in risonanza

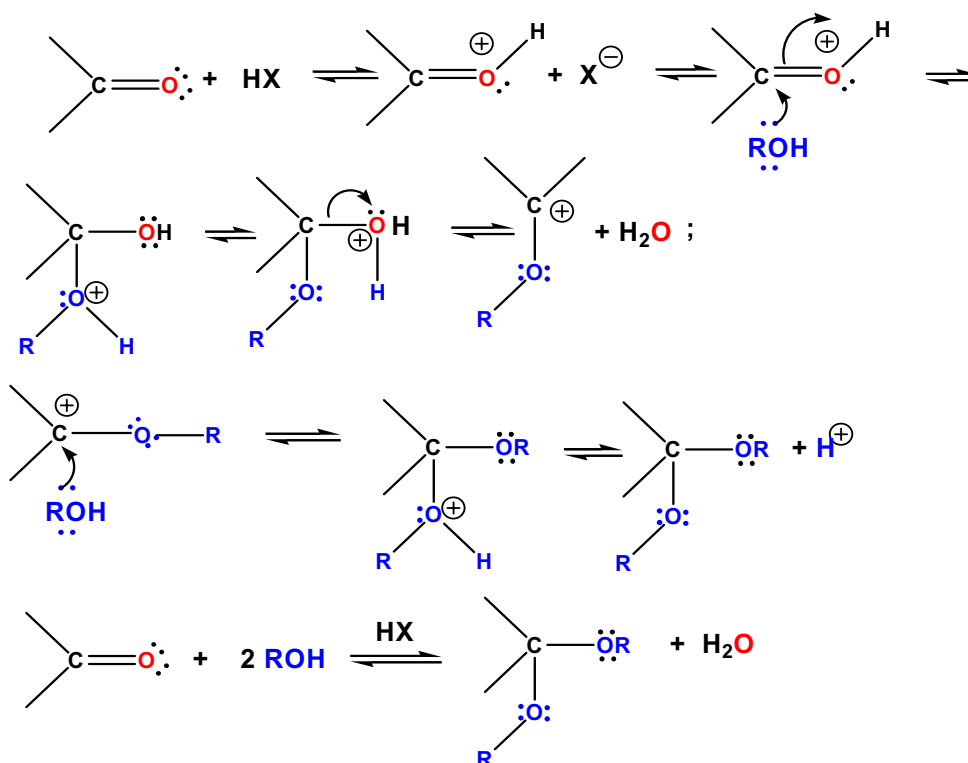
Il carbonio carbonilico ha carattere **elettrofilo** e quindi reagisce con i nucleofili mentre l'ossigeno ha carattere **nucleofilo** e reagisce con gli **elettrofili**. Quindi, le aldeidi ed i chetoni danno reazioni di **addizione nucleofila**. E' importante notare che, essendo il carbonile planare, l'addizione del nucleofilo avviene da ambedue le facce del piano.



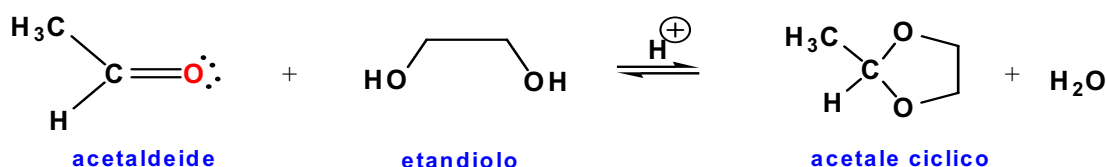
Pur essendo il carbonile polarizzato, le reazioni con nucleofili deboli come gli alcoli, l'ammoniaca, le ammine primarie richiedono catalisi acida perché la reazione proceda. Inoltre le suddette reazioni procedono sino al raggiungimento dell'equilibrio (non vanno cioè a completamento). A titolo di esempi si riportano alcune reazioni.

Le reazioni degli alcoli con le aldeidi o chetoni, acido catalizzate, portano rispettivamente ad acetali o chetali. Importanti acetali sono quelli derivanti dal glucosio e chiamati glucosidi. Questi sono utilizzati dalle piante come armi di difesa contro i parassiti.

Meccanismo di formazione degli acetali

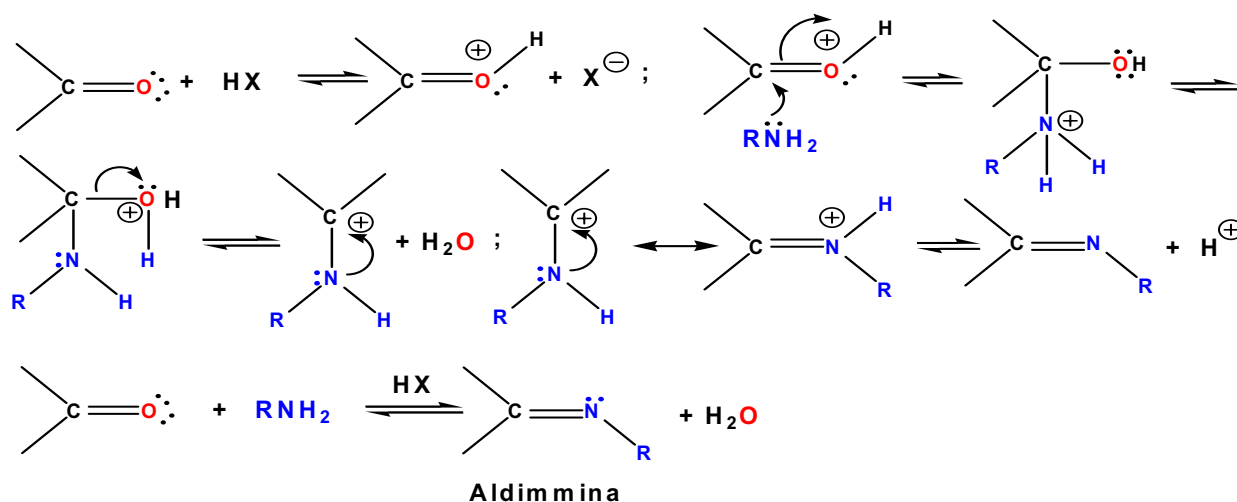


Esercizio 2. Scrivi il meccanismo della reazione di formazione dell'etale ciclico che si forma per reazione dell'aldeide acetica ed il glicole etilenico (etandiolo) in ambiente acido:

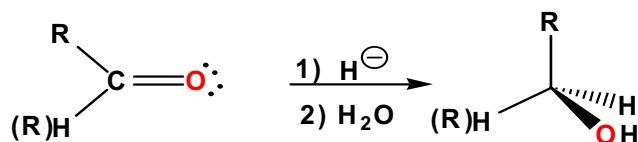


Altra reazione importante è quella tra aldeidi e chetoni con ammoniaca ed ammine primarie alifatiche che porta alla sintesi di **aldimine**. Questa reazione è importante in reazioni biologiche quali le transaminazioni catalizzate dall'aldeide chiamata vitamina B₆ che permette la sintesi sia di alcuni amminoacidi che di ammine con attività biologica. Altra aldimina importante è quella tra l'aldeide vitamina A e la proteina opsina che regola il meccanismo della visione.

Meccanismo di formazione delle aldimmine



Esercizio 3. Scrivete il meccanismo di reazione tra H^- (derivante da sodio boroidruro NaBH_4) ed una aldeide o chetone. Da questa reazione con un'aldeide si forma un alcool primario e da un chetone un alcool secondario (reazione di riduzione).



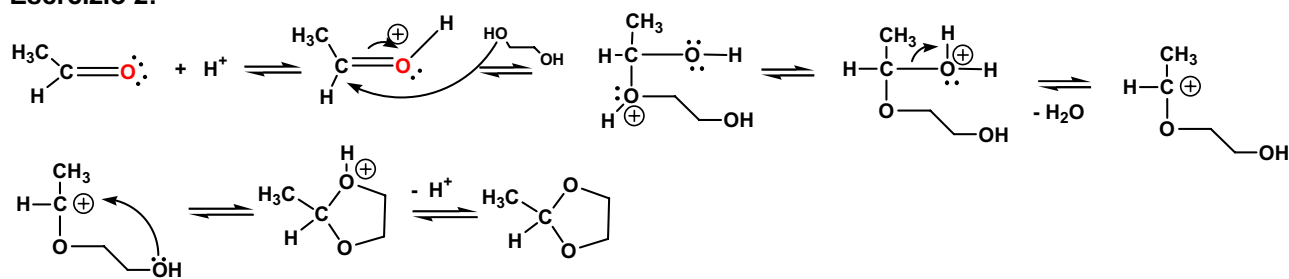
Le aldeidi si preparano per ossidazione degli **alcooli primari** con triossido di cromo CrO_3 in piridina. Gli **alcooli secondari** si ossidano a chetoni con permanganato KMnO_4 o bicromato di potassio KCr_2O_7 in condizioni blande di reazione.

Le aldeidi si ossidano facilmente ad acidi carbossilici RCOOH mentre i chetoni sono molto più resistenti all'ossidazione.

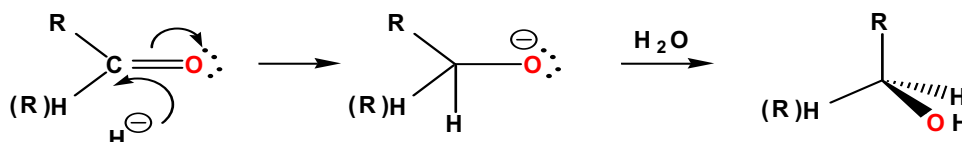
Risoluzione degli esercizi

Esercizio 1: 2-metilcicloesano; B) 2-cloro-4-metilcicloesano; C) 3-metil-4-cloro butanale; D) 3-metil-5-idrossipentanale; E) 3-fenilbutanale.

Esercizio 2:

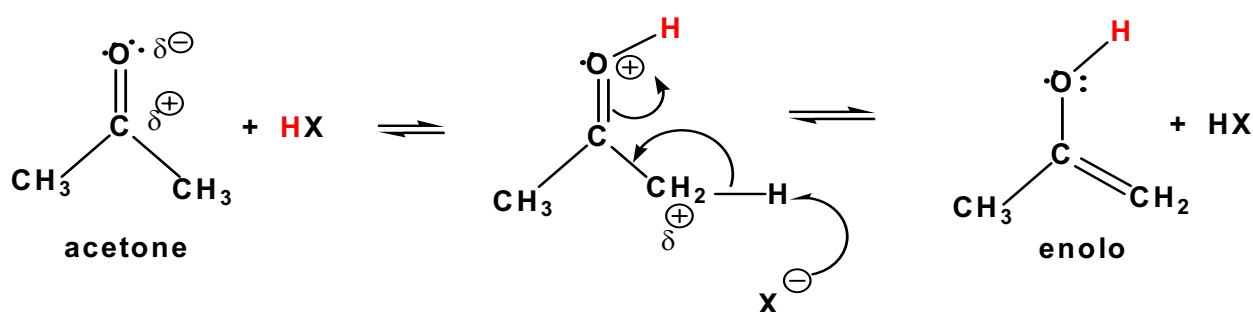


Esercizio 3:



La tautomeria cheto-enolica

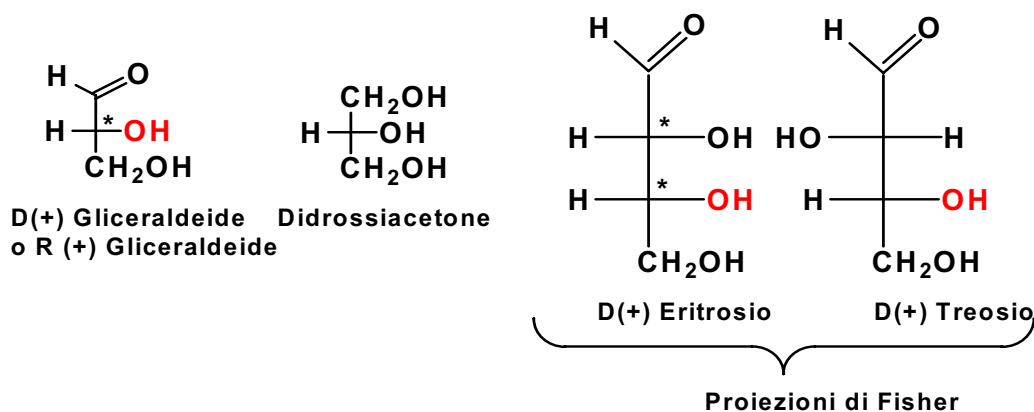
La tautomeria cheto-enolica è il trasferimento di un protone, legato al carbonio, all'ossigeno: Questo processo, chiamato anche **riarrangiamento prototropico 1,3**, trasforma un'aldeide o chetone in enolo mediante catalisi acida o basica. Il trasferimento del protone all'ossigeno è dovuta alla debole acidità degli idrogeni in α al carbonile, causato dall'effetto elettron-attrattore del carbonile (effetto $-M$). Questo effetto viene esaltato dalla protonazione dell'ossigeno da parte di un acido forte. Tuttavia, i composti carbonilici sono acidi molto deboli (la K_a dell'acetone, per esempio, è circa 10^{-20}) per cui gli equilibri sono spostati verso le forme carboniliche più stabili delle enoliche. E' un processo di grande interesse biologico in quanto permette la conversione di uno zucchero in un altro. Per esempio, nella glicolisi il glucosio si trasforma in fruttosio mentre nella sintesi degli zuccheri mediante il processo di fotosintesi, il fruttosio è convertito in glucosio. Di seguito è riportato il meccanismo di formazione.



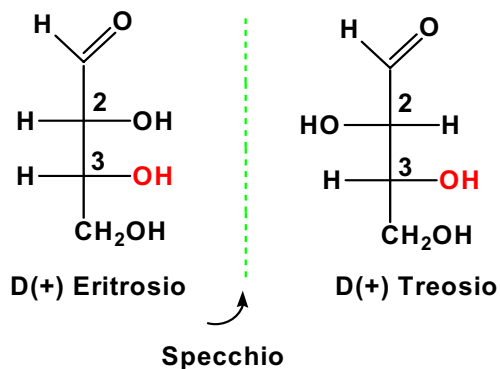
Nella glicolisi e nella fotosintesi la tautomeria è catalizzata dagli enzimi ed è una reazione concertata cioè il protone viene estratto dal carbonio e contemporaneamente trasferito all'ossigeno.

Mono e polisaccaridi

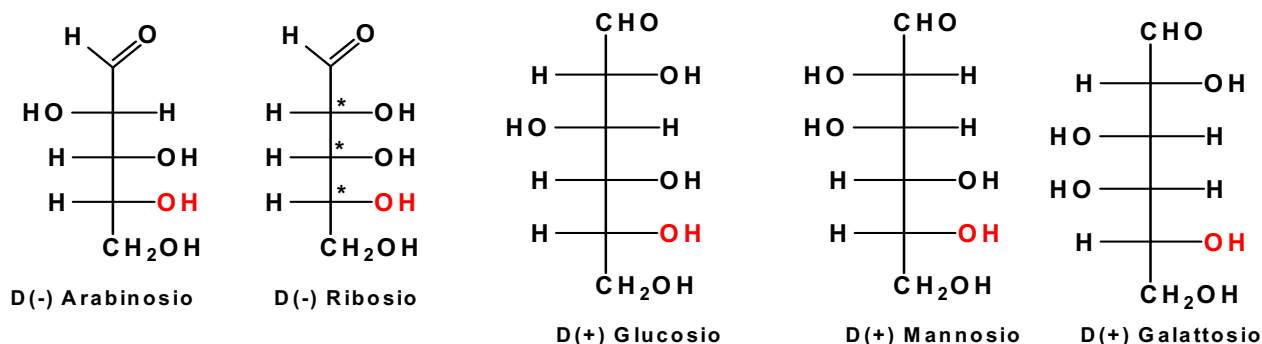
Gli zuccheri o monosaccaridi sono composti polifunzionali e costituiscono una classe molto importante tra i prodotti biologicamente attivi. Sono composti polari solubili in acqua e pochissimo negli altri solventi organici. Tutti sono otticamente attivi, ad eccezione del **diidrossi acetone**, perché presentano uno o più centri chirali. In natura essi sono sintetizzati quasi esclusivamente attraverso la fotosintesi clorofilliana. I gruppi funzionali sono un gruppo carbonilico e gruppi alcolici primari e secondari. Gli **aldosi** hanno il gruppo carbonilico in forma aldeidica mentre i **chetosi** lo hanno in forma chetonica. A seconda del numero di atomi di carbonio, prendono il nome di **triosi**, **tetrosi**, **pentosi ed esosi**. Esiste un solo zucchero con sette atomi di carbonio che prende il nome di **eptulosio**. I triosi sono la **gliceraldeide** ed il **diidrossiacetone** ed i **tetrosi** **eritrosio** e **treosio**. Sotto sono rappresentati i quattro monosaccaridi mediante formule di proiezione di Fisher.



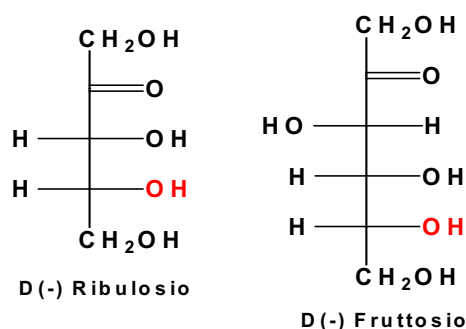
La gliceraldeide ha un solo centro chirale (C2) mentre l'eritrosio ed il treosio ne hanno 2 (quelli con asterisco). Il segno tra parentesi tonde indica il potere ottico rotatorio positivo o negativo. Il segno **D**, per i due tetrosi e gli altri zuccheri, indica che l'ultimo centro chirale (quello colorato in rosso), prima del CH₂OH terminale, ha la stessa configurazione assoluta **R** della gliceraldeide. Quindi, i monosaccaridi **D** appartengono ad una medesima serie sterica. Quelli con la lettera **L** appartengono alla serie sterica **L**. Appartenere ad una serie D o L **non** implica il loro potere ottico rotatorio. Infatti uno zucchero D, per esempio, può avere potere ottico rotatorio positivo o negativo. I due tetrosi **non** sono enantiomeri perché non sono l'uno l'immagine speculare dell'altro. Lo sono solo per i C2 ma non per i C3. Sono pertanto due diastereoisomeri o **epimeri** al C2.



Di seguito sono riportati gli aldopentosi ed aldosesi più comuni. Come si può notare i tre monosaccaridi sono epimeri: il glucosio e mannosio al C2, mentre glucosio e galattosio sono epimeri al C4.



Tra i chetosi più comuni si riportano le formule del Ribulosio e del Fruttosio anch'essi appartenenti alla serie sterica D:



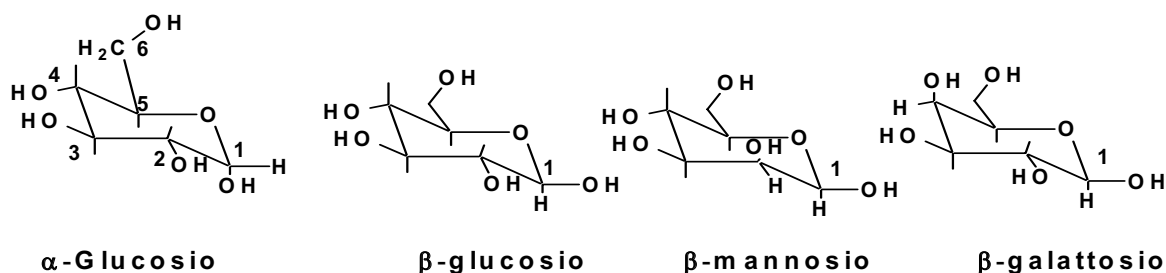
Esercizio 1. Determina la configurazione assoluta dei centri chirali dell'arabinosio e ribosio.

Esercizio 2. Disegna l'L(-)-Arabinosio e il D(+) Arabinosio e determina la configurazione assoluta dei centri chirali. Questi monosaccaridi sono enantiomeri o diastereoisomeri?

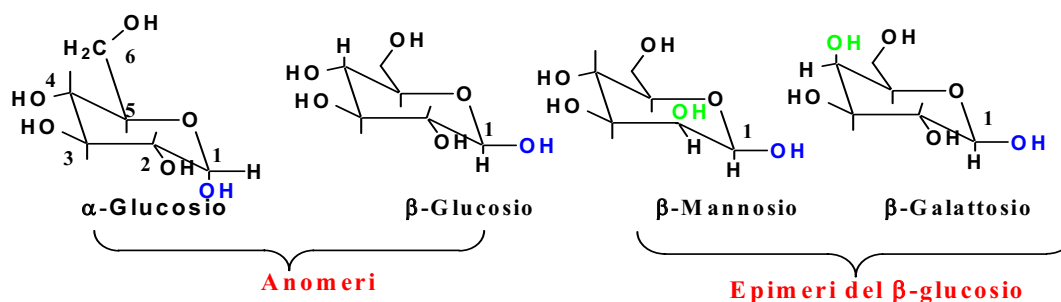
Struttura dei monosaccaridi

Sopra abbiamo descritto le strutture aperte di Fisher per i monosaccaridi. Tuttavia, ad eccezione dei triosi, tutti gli altri zuccheri sono presenti in forma ciclica a cinque o sei termini. Per esempio, i pentosi e gli aldosesi in soluzione sono prevalentemente in forma ciclica in equilibrio con la forma aperta che rappresenta meno dello 0.1%. Gli aldosesi hanno una struttura ciclica detta **piranosidica** come quella del pirano a sedia. Il glucosio, per esempio è rappresentato da due forme cicliche chiamate **anomeri** α e β . Così anche il mannosio ed il galattosio. La differenza tra i due anomeri

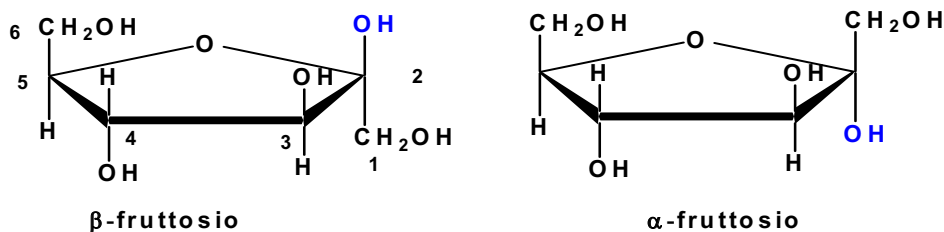
consiste nella configurazione del carbonio 1. Gli anomeri α hanno l'ossidrile sul C1 in posizione **assiale** mentre gli anomeri β hanno l'ossidrile sul C1 **equatoriale**.



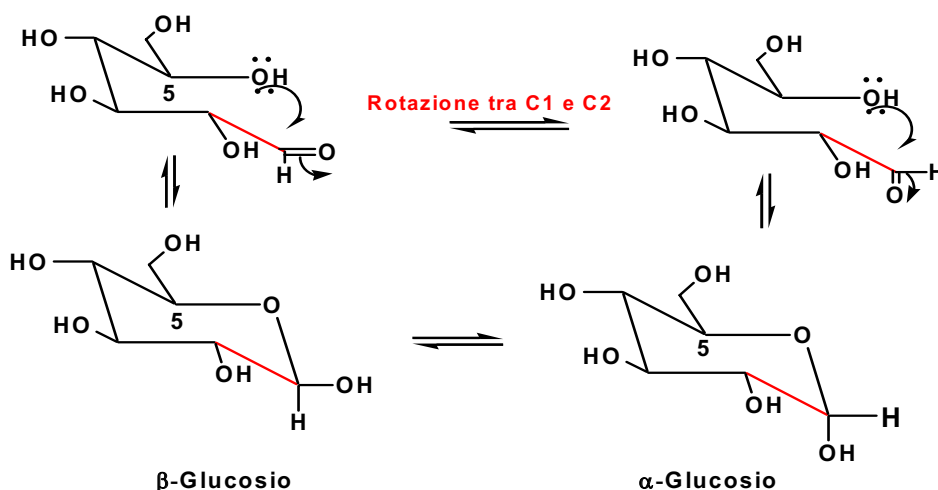
Come nei cicloesani sostituiti, gli aldosesi con i sostituenti equatoriali sul C1 sono più stabili di quelli assiali sul C1. Cioè gli anomeri β sono più stabili degli α . Queste strutture cicliche ci possono essere d'aiuto nel ricordarle. Per esempio il β -glucosio ha tutti gli ossidrili compreso il CH_2OH equatoriali. Ora, essendo il mannosio un epimero al C2, questo ossidrile è assiale (verde). Il β -galattosio è un epimero al C4 del β -glucosio ed ha quindi l'ossidrile in C4 assiale (verde).



Per il fruttosio i due anomeri hanno struttura ciclica a cinque termini o **furanosidica** (ciclo simile a quello del furano) ma anche a sei termini o **piranosidica** tra loro in equilibrio:

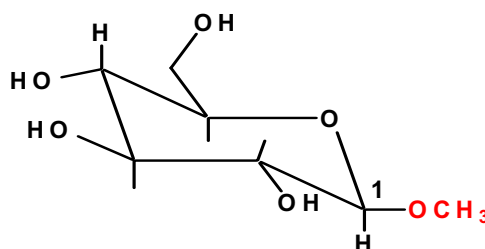


La ciclizzazione del glucosio in forma aperta avviene per attacco nucleofilo dell'ossidrile sul C5 al gruppo aldeidico. In forma aperta questa ciclizzazione, per la libera rotazione intorno al legame C1 e C2 (evidenziati in rosso), avviene portando ai due anomeri.

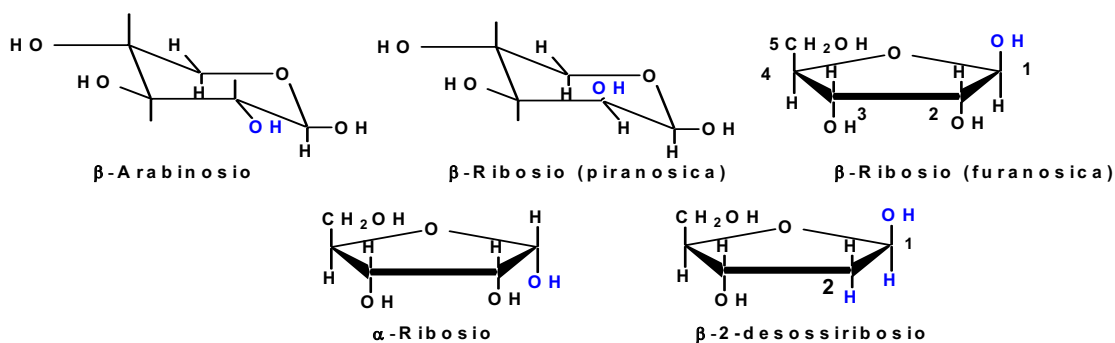


Da quanto detto si evince che le strutture aperte sono tra loro in equilibrio così come lo sono quelle cicliche. Questo spiega un fenomeno importante per gli zuccheri chiamato **mutarotazione**. Esso si verifica trattando uno dei due anomeri in soluzione acquosa debolmente acidificata. Per esempio una soluzione di α -glucosio (10 gr. in 100 ml di acqua distillata) ha un potere ottico rotatorio specifico a 25 °C di $[+ 112^\circ]_D$. Se questa soluzione si acidifica, il potere ottico rotatorio decresce gradualmente sino al valore di $[+ 53.5^\circ]$. Raggiunto questo valore non si ha più variazione. Se lo stesso esperimento si effettua partendo dal β -glucosio $[+ 18.7^\circ]$, il potere ottico rotatorio aumenta sino a raggiungere il valore di $[+ 53.5^\circ]$ come quello dell'anomero α . Un'analisi delle due soluzioni mostra che ambedue contengono un 66% circa di β -glucosio ed un 33% circa di α -glucosio e tracce di glucosio in forma aperta. In altre parole, questo significa che l' α -glucosio si trasforma per il 66% in β -glucosio. Il β -glucosio, invece, si trasforma in α solo per il 33%. La maggiore conversione di α in β rispetto a quella del β in α ci indica che il β -glucosio è più stabile dell' α . Questo dato conferma la maggiore stabilità degli anomeri β rispetto agli anomeri α . Queste interconversioni di anomeri avviene, come illustrato sopra, attraverso l'apertura, acido catalizzate, delle forme cicliche e loro richiusura per dare prevalente formazione di anomero β più stabile ed è data da tutti i pentosi ed esosi. Anche i disaccaridi sono soggetti a mutarotazione purchè uno dei due monosaccaridi abbia il C1 non impegnato in legame. Al contrario, i glucosidi, avendo il C1 impegnato in legame con un alcool, non subiscono la mutarotazione.

Esercizio 3. Indica se il β -1-metossiglucosio può dare la mutarotazione.

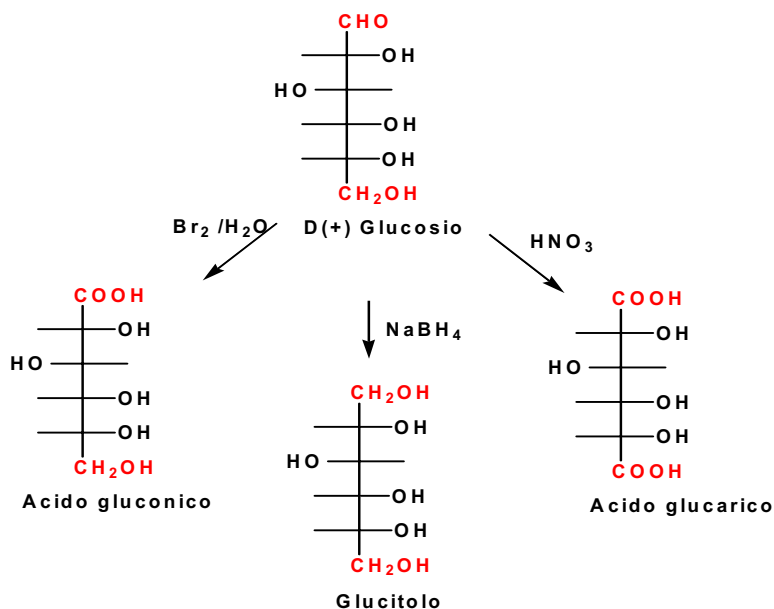


I pentosi arabinosio e ribosio sono presenti nei due anomeri in forma piranosidica ottenuta dalla reazione del CH_2OH con il gruppo aldeidico. Il β -ribosio in forma furanosidica è invece lo zucchero presente nell'**RNA**, mentre il 2- β -desossiribosio, nel quale manca l'ossidrile sul C2, è lo zucchero presente nel **DNA**.



Reazioni dei monosaccaridi

Poiché gli aldosi possiedono il gruppo aldeidico e gruppi alcolici, le reazioni da essi date sono simili in gran parte a quelle delle aldeidi e degli alcoli. Per esempio, per riduzione con NaBH_4 (sodio boroidruro) il glucosio si trasforma in un poliolo chiamato glucitolo. Per ossidazione blanda in acido gluconico e per ossidazione spinta con HNO_3 in acido glucarico.

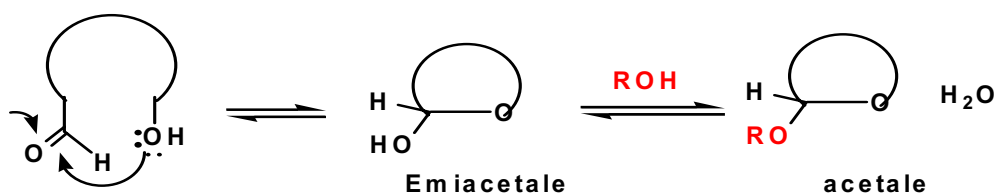


Altri agenti ossidanti sono sali di rame ed argento. Per esempio, il CuSO_4 in soluzione acquosa basica ha un colore azzurro intenso. Se si aggiunge glucosio, la soluzione si decolora e precipita un solido color rame costituito da Cu_2O . In questa reazione lo ione Cu^{++} del solfato si riduce a Cu^+ nel

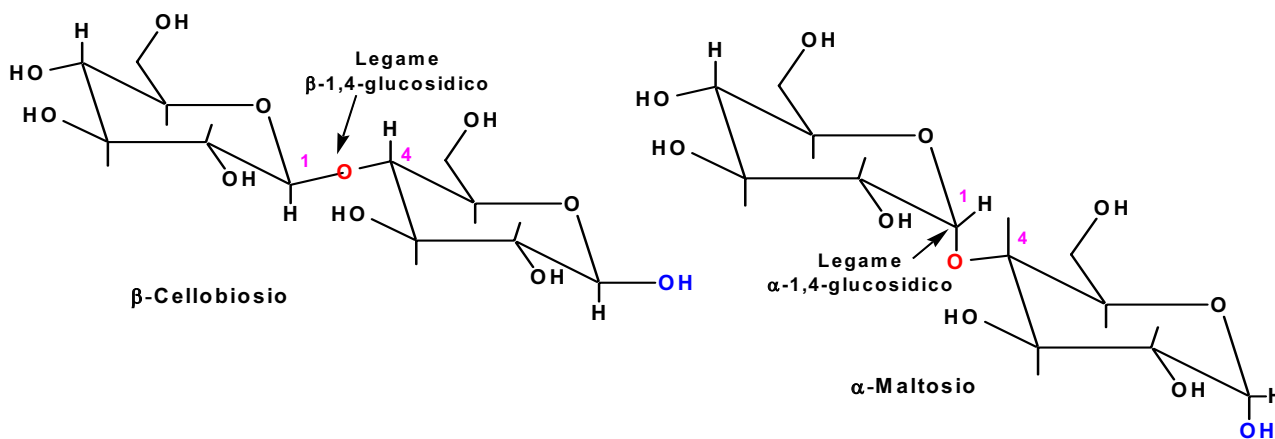
Cu_2O mentre il glucosio si ossida. Analogamente lo ione Ag^+ si riduce ad argento metallico Ag ed il glucosio si ossida (Reazione di Tollens). Queste reazioni si verificano per tutti i monosaccaridi ed i disaccaridi che non hanno il C1 anomerico impegnato in legame (cellobiosio, maltosio, lattosio).

Disaccaridi e polisaccaridi

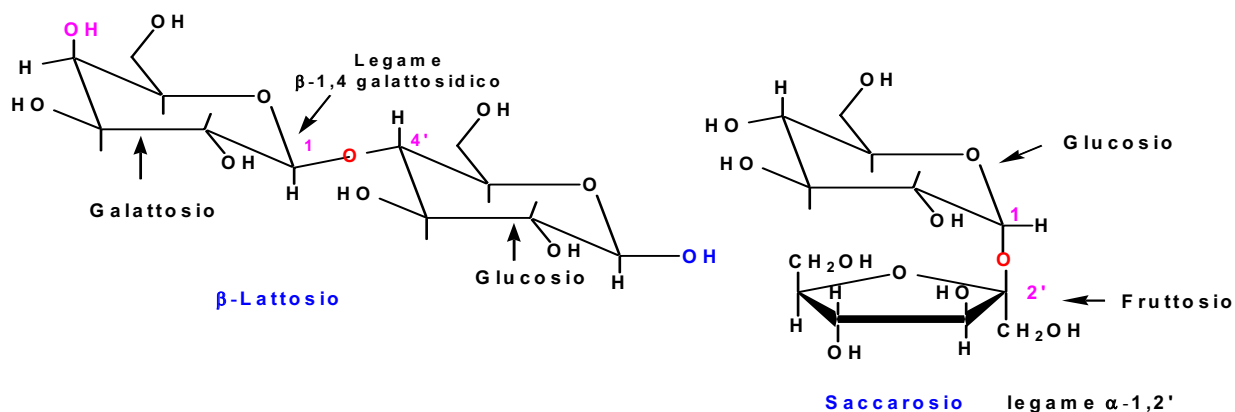
Come anticipato, i monosaccaridi possono essere considerati **emiacetali** ciclici i quali sono suscettibili di ulteriori reazioni con gli alcoli per dare acetali detti **Glucosidi**.



Se l'ossidril dell'**ROH** è fornito da un gruppo alcolico di un'altra molecola di monosaccaride (generalmente l'OH sul **C4**) si forma un **disaccaride**. I disaccaridi più abbondanti in natura sono quelli che si ottengono da due molecole di glucosio (α e β) chiamati rispettivamente Maltosio e cellobiosio.

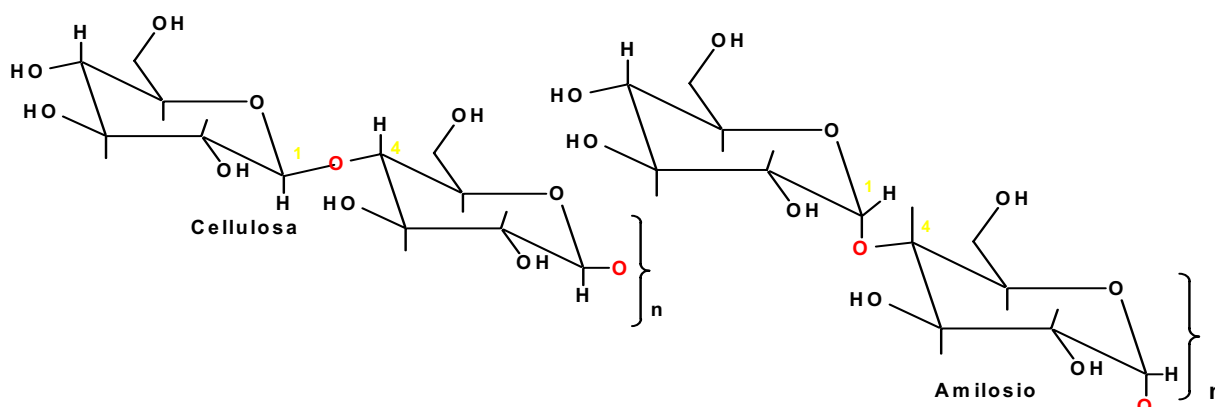


Il disaccaride formato da β -galattosio e β -glucosio dà origine al **lattosio** che è lo zucchero presente nel latte. Il disaccaride composto da α -glucosio e β -fruttosio si chiama **saccarosio** o zucchero di canna, il dolcificante più comune. Nel saccarosio, a differenza dei disaccaridi già citati, il legame tra i due monosaccaridi è di tipo $\alpha,\beta\text{-1,2'}$.



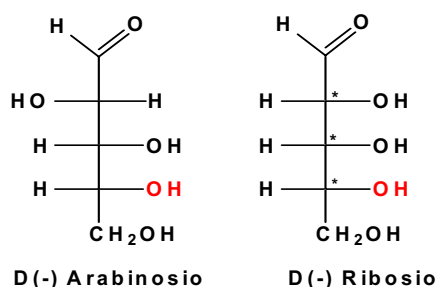
Polisaccaridi

I polisaccaridi formati da molte unità di β-cellobiosio costituiscono la **cellulosa** che costituisce la parete cellulare delle piante. Il polisaccaride costituito da unità di α-maltosio costituisce l'**amilosio** che è uno dei componenti dell'**amido**.

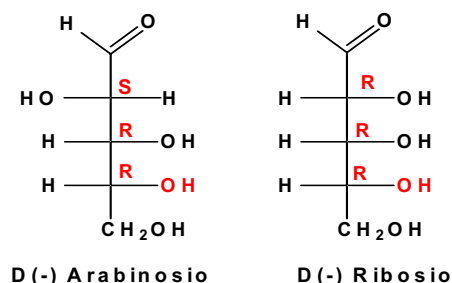
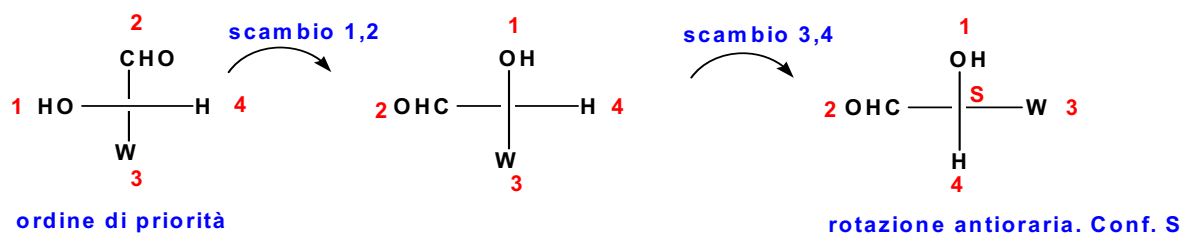


Risoluzione degli esercizi

Esercizio 1. I due aldopentosi appartengono alla serie sterica **R** ed hanno quindi la configurazione al C4 identica **R**.



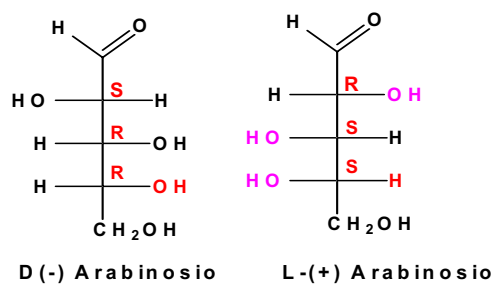
Per determinare la configurazione al C2 dell'arabinosio indichiamo con W il gruppo che va dal C3 al C5, determiniamo l'ordine di priorità dei gruppi ed eseguiamo il doppio numero di scambi per portare l'idrogeno sulla verticale. Se per passare dal gruppo a priorità 1, a quello a priorità 2, a quello a priorità 3 il senso di rotazione è orario la configurazione è **R**. Viceversa se antiorario, la configurazione è **S**. In modo analogo si procede per il C3 che ha configurazione **R**.



Il ribosio che è un epimero al C2 dell'arabinosio, avendo il C3 e C4 identica configurazione, ha configurazione **R** al C2 opposta a quella del C2 dell'arabinosio.

Esercizio 2.

Il D-arabinosio e l'L-arabinosio sono l'uno l'immagine speculare dell'altro e quindi sono **enantiomeri**. Pertanto, tutti i carboni hanno configurazione assoluta opposta.

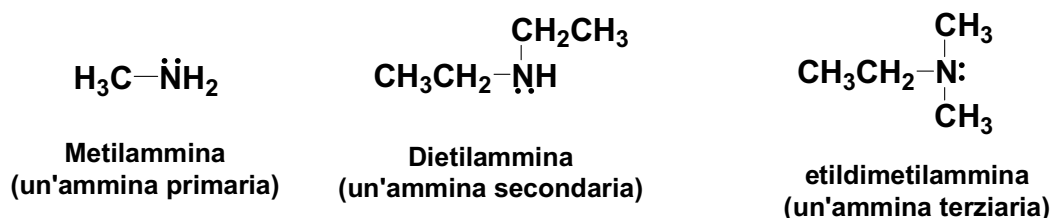


Esercizio 3.

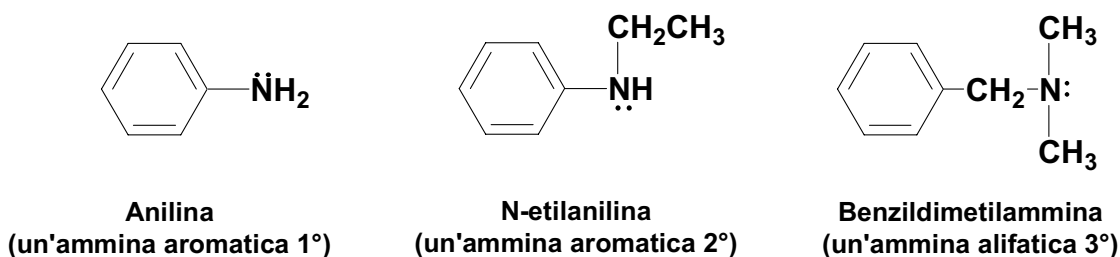
Il β -1-metossiglucosio è un glucoside che ha il carbonio 1 anomerico non libero e quindi non può dare la mutarotazione. Infatti, per dare la mutarotazione uno zucchero deve avere l'OH legato al C1 anomerico non impegnato in legame.

Ammine

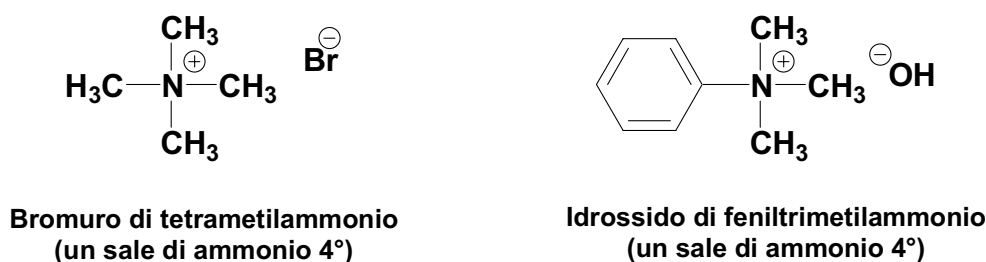
Le ammine sono derivati dell'ammoniaca in cui uno o più atomi di idrogeno sono sostituiti da gruppi alchilici o arilici. Sono classificate in **primarie (1°)**, **secondarie (2°)** o **terziarie (3°)** secondo il numero di atomi di carbonio direttamente legati all'azoto.



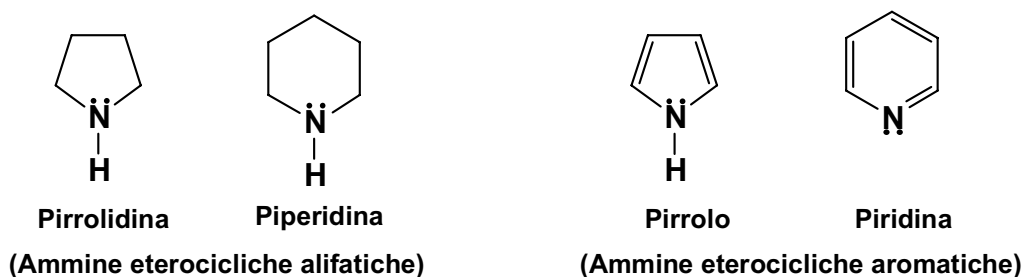
Le ammine sono ulteriormente suddivise in alifatiche ed aromatiche. In un'**ammina alifatica** tutti gli atomi di carbonio legati direttamente all'azoto derivano da gruppi alchilici, mentre in un'**ammina aromatica** uno o più gruppi legati direttamente all'azoto sono gruppi arilici.



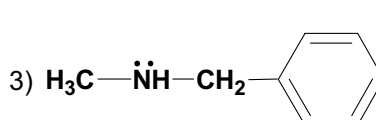
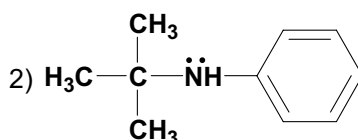
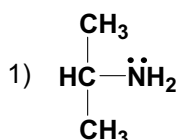
Se all'atomo di azoto sono legati quattro gruppi alchilici o arilici, lo ione risultante è classificato come **ione ammonico quaternario (4°)**.



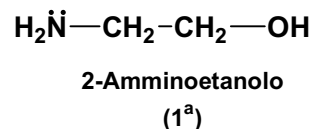
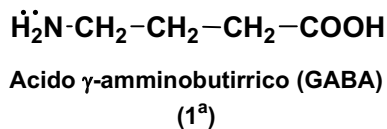
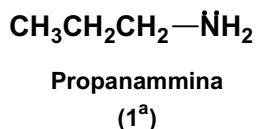
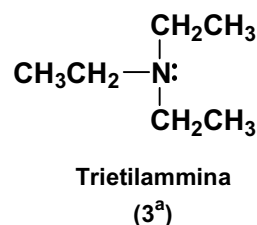
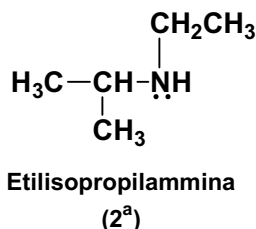
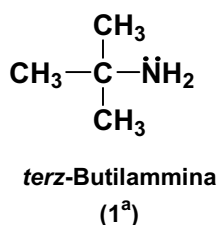
Quando l'atomo di azoto entra a far parte di un anello l'ammina è definita **eterociclica**, e se l'anello è aromatico si parla di **ammina eterociclica aromatica**.

**Esercizio 1.**

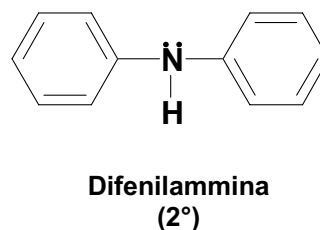
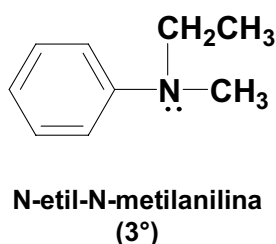
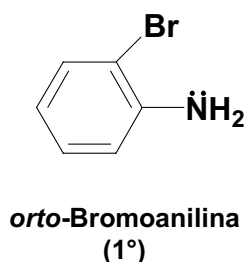
Classificare le seguenti ammine come 1^{aria}, 2^{aria} o 3^{aria}.

**Nomenclatura**

Il nome delle ammine semplici si forma indicando il nome del gruppo o dei gruppi alifatici legati all'azoto e facendo seguire il suffisso **ammina** (l'ordine dei sostituenti è quello alfabetico). Nella nomenclatura IUPAC, invece, la desinenza **ammina** sostituisce la "o" finale del nome dell'alcano. Quando la struttura è più complessa si fa precedere la parola **ammino** al nome della catena principale.

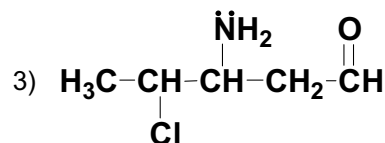
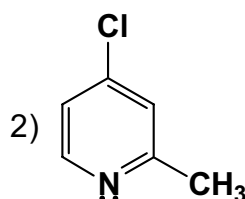
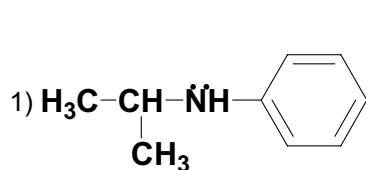


Le ammine aromatiche hanno il nome derivante da quello dell'ammina aromatica più semplice, l'**anilina**.

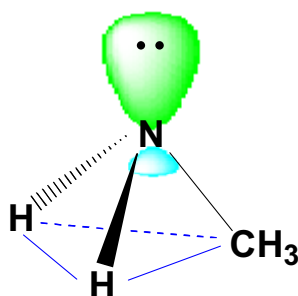


Esercizio 2:

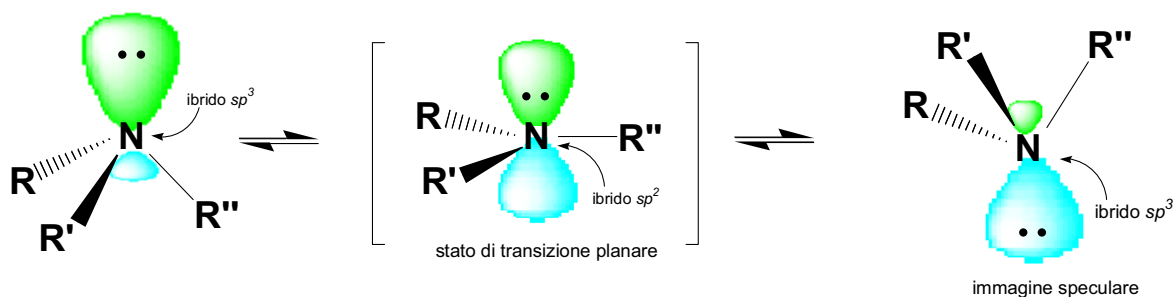
Qual è il nome corretto delle seguenti ammine?

**Struttura e proprietà**

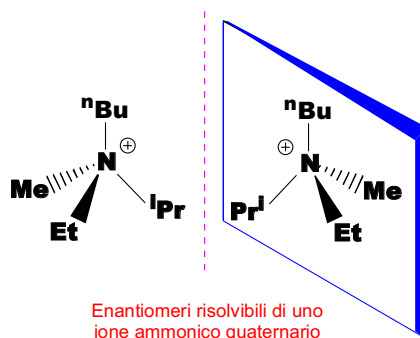
La geometria dell'atomo di azoto nelle ammine è **trigonale piramidale**. L'atomo di azoto è ibridato **sp³** e si trova al vertice della piramide, mentre i tre gruppi legati ad esso formano la base triangolare della piramide. Considerando anche la coppia di elettroni **non condivisa** come quarto sostituito, allora la disposizione dell'atomo di azoto è approssimativamente tetraedrica.



Nonostante l'assetto tetraedrico, le ammine non sono configurazionalmente stabili poiché sono soggette al processo di **inversione piramidale**, per il quale l'atomo di azoto subisce una rapidissima oscillazione da **una parte all'altra** del piano formato dai tre gruppi sostituenti. Un'ammina che possiede un atomo di azoto sostituito con tre gruppi diversi può essere chirale; tuttavia, il "ribaltamento", che avviene circa 10^{11} volte al secondo a 25 °C, trasforma l'ammina nella sua immagine speculare, e per questa ragione non si possono isolare ammine a catena aperta in forma enantiomericamente pura ma solo in forma racemica.



I sali di ammonio quaternario, invece, hanno **stabilità configurazionale**, dato che la coppia di elettroni è impegnata in un legame, “l’inversione piramidale” non è più possibile. Pertanto i sali che possiedono un atomo di azoto sostituito con quattro gruppi diversi possono essere risolti in enantiomeri.

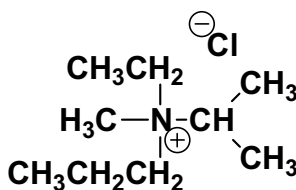


Esercizio 3.

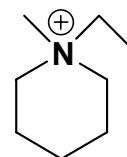
Quali tra le seguenti ammine e sali di ammonio possono essere risolti in enantiomeri:



I

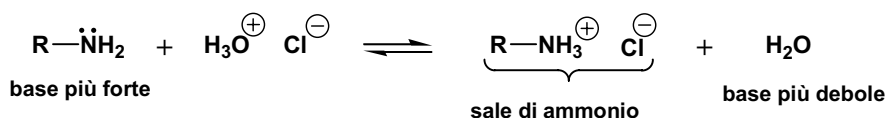


II

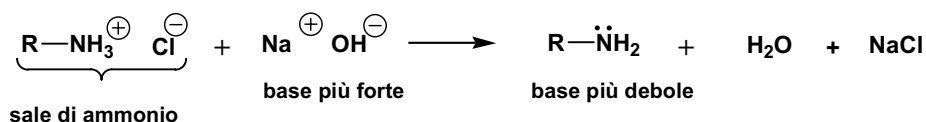


III

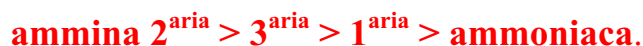
La coppia di elettroni non condivisa conferisce alle ammine due principali proprietà chimiche: la **basicità** e la **nucleofilicità**. Come l'ammoniaca, tutte le ammine sono basi deboli e reagiscono con gli acidi diluiti per formare i corrispondenti sali di ammonio.



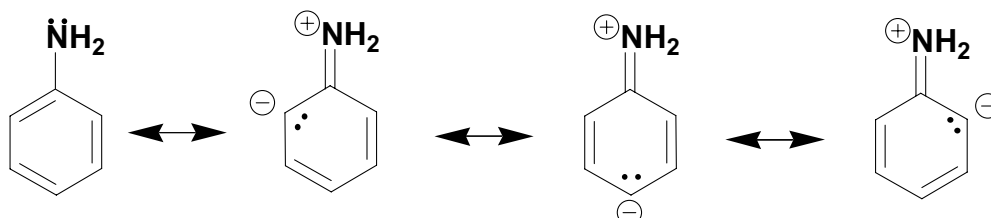
I sali di ammonio reagiscono con le basi forti come NaOH per rigenerare l'ammina:



A causa dell'effetto elettron-donatore dei gruppi alchilici le ammine alifatiche sono leggermente più basiche dell'ammoniaca ($\text{pK}_b = 3 \div 5$). **La scala di basicità** delle ammine in soluzione è:

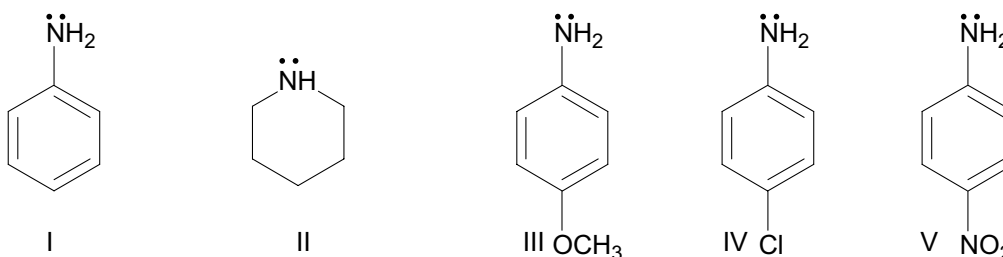


Le ammine aromatiche sono basi molto più deboli ($pK_a = 9 \div 10$) delle alifatiche e dell'ammoniaca. Ciò può essere spiegato con l'effetto elettron-attrattore del gruppo arilico che si fa risentire sulla coppia non condivisa di elettroni dell'azoto. Tale effetto può essere illustrato mediante opportune strutture di risonanza che mostrano la coppia di elettroni condivisa con l'anello aromatico e, di conseguenza, meno disponibile per legare il protone degli acidi.



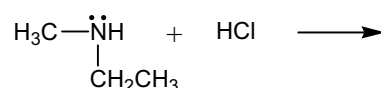
Esercizio 4.

Stabilisci la corretta scala di basicità delle seguenti ammine (ordine decrescente):

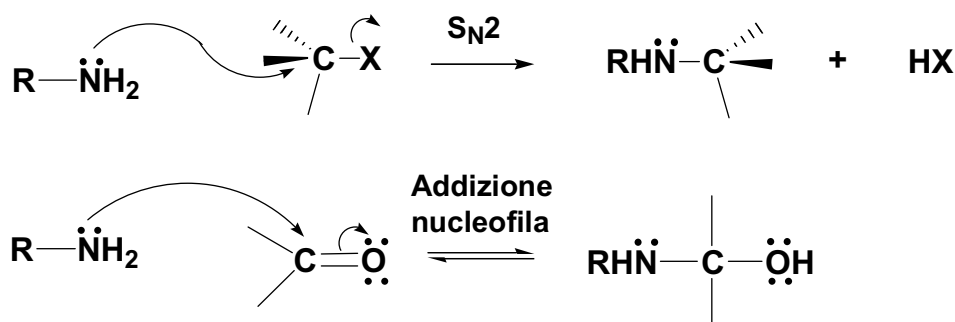


Esercizio 5.

Qual è il prodotto della seguente reazione:

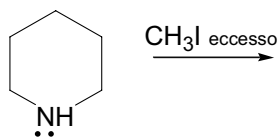


Le ammine sono anche dei buoni **nucleofili** in grado di dare reazioni di sostituzione S_N2 , per esempio con gli alogeni alchilici, o reazioni di addizione al carbonile.

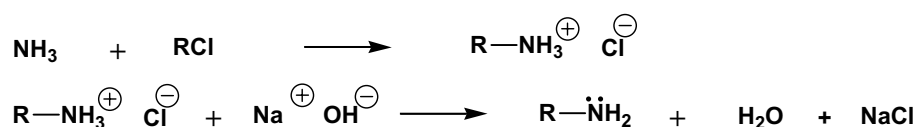


Esercizio 6.

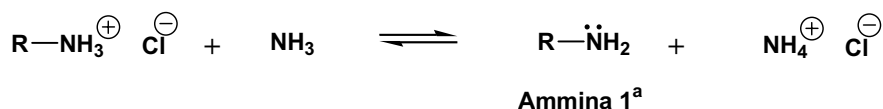
Qual è il prodotto principale della seguente reazione:

**Preparazioni****Ammonolisi degli alogenuri alchilici**

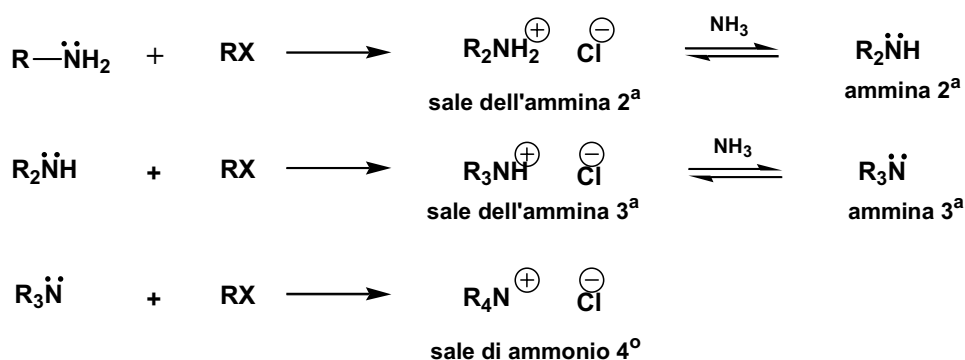
Gli alogenuri alchilici reagiscono con ammoniaca, in soluzione acquosa o alcolica, per dare il sale dell'ammina primaria dal quale l'ammina può essere liberata per trattamento con base forte (NaOH).



Questa reazione di sostituzione nucleofila di tipo S_N2, apparentemente semplice e di elevate potenzialità, soffre di un notevole inconveniente: la formazione di più di una classe di ammine. Infatti, il sale dell'ammina primaria, prodotto dalla sostituzione iniziale, reagisce con l'ammoniaca formando l'ammina primaria libera ed il sale di ammonio; esiste perciò il seguente equilibrio:



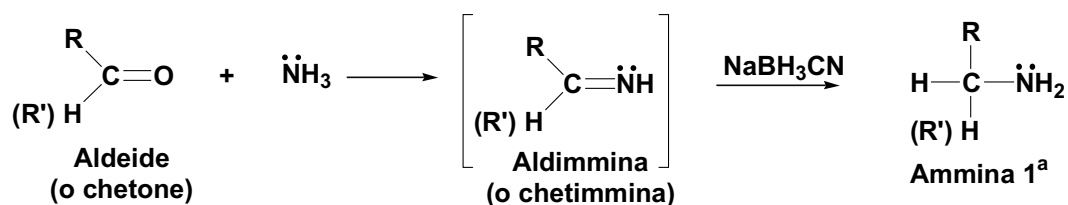
L'ammina primaria libera è un nucleofilo migliore dell'ammoniaca e può reagire anch'essa con l'alogenuro alchilico per dare il sale dall'ammina secondaria. Questo, a sua volta, può essere deprotonato a dare l'ammina secondaria libera e quest'ultima può ancora agire da nucleofilo attaccando l'alogenuro alchilico e formando il sale dell'ammina terziaria.



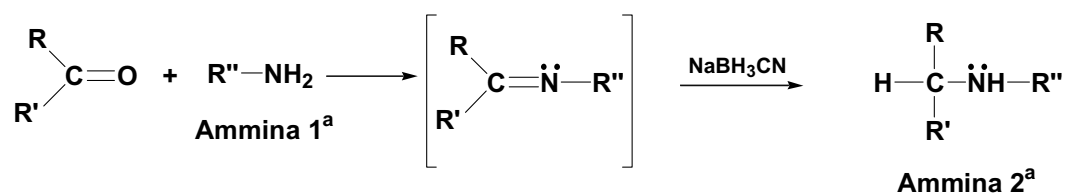
In modo analogo a quanto visto precedentemente, questo sale libera l'ammina 3° che attacca ancora l'alogenuro formando il sale di ammonio quaternario. In definitiva, se si usano quantità stechiometriche di reagenti si otterrà la formazione di una miscela contenente tutte le classi di ammine, compreso il sale di ammonio 4°. Solo operando in notevole eccesso di ammoniaca, rendendo così molto meno probabile l'incontro tra l'alogenuro e le altre ammine, si riescono ad ottenere rese più elevate in ammina primaria.

Amminazione riduttiva

Un metodo di gran lunga più efficace rispetto all'ammonolisi è costituito dalla reazione dell'ammoniaca con i composti carbonilici. La reazione, nota come **amminazione riduttiva**, permette la sintesi agevole e senza sottoprodotti di *ammine primarie*, e prevede un ulteriore stadio di riduzione dell'aldimmina intermedia con il cianoboroidruro di sodio.

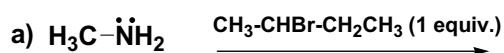
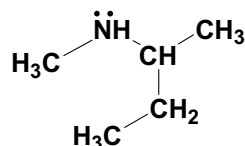


Questo metodo permette anche la sintesi di *ammine secondarie* se si usa un'ammina primaria come reagente al posto dell'ammoniaca.



Esercizio 7.

Quale tra le seguenti procedure permette di preparare con buona resa l'ammina illustrata?



b) N-metilpiperidina

c) N,N-dimetilpiperidinio ioduro

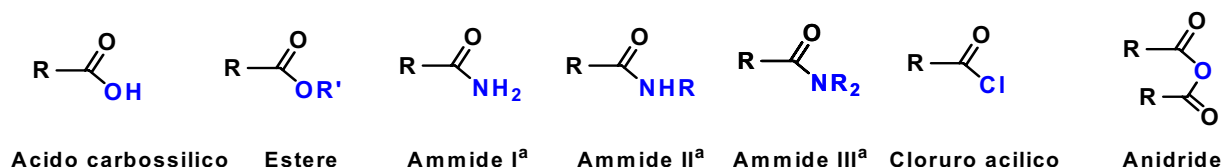
d) N-metilpiperidinio ioduro

Attività biologica

Sono definite *ammine biogene* tutte le basi organiche, dotate di gruppi amminici, che sono reperibili in forma libera negli organismi viventi. Spesso le ammine biogene presenti nei tessuti animali e vegetali rappresentano metaboliti intermedi che si formano nel corso della degradazione biologica di sostanze strutturalmente più complesse. Non di rado, tuttavia, la loro presenza assume un preciso significato funzionale o appare legata a meccanismi fisiologici e biochimici non ancora sufficientemente chiariti. Nel gruppo delle ammine biogene vanno annoverate: ammine alifatiche e basi ammoniche quaternarie (mono-, di- e trimetilammina, isobutilammina, isoamilammina, idrossido di tetrametilammonio); idrossialchilammine alifatiche (colamina, glucosammina, colina, condrosammina, sfingosina); diammine (putrescina, cadaverina, spermina, spermidina); ammine cicliche di struttura imidazolica (istamina), indolalchilamminica (triptamina, bufotenina, gramina) e fenilalchilamminica (adrenalina, noradrenalina, tiramina, 5-idrossitriptamina); betaine (trigonellina, ercinina, zooanemonina). Nella fisiologia umana il termine di ammine biogene è riferito a un gruppo di sostanze basiche la cui presenza nell'organismo è legata a importanti meccanismi funzionali, tra cui la conduzione degli impulsi nervosi, l'eccitabilità cellulare nel sistema nervoso centrale e periferico, la regolazione chimica del comportamento e delle risposte emozionali. Nel gruppo di tali composti figurano la serotonina, la noradrenalina, l'acetilcolina, la dopamina, l'istamina, la sostanza P e l'acido γ -amminobutirrico (GABA).

Acidi carbossilici e derivati

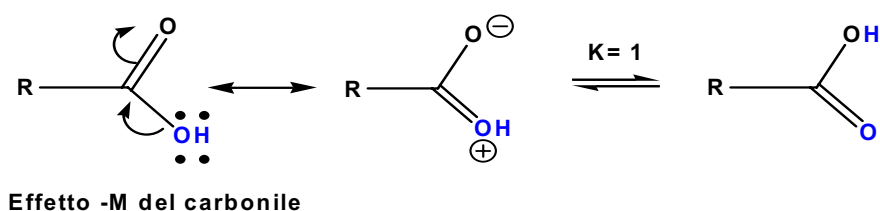
Gli **acidi carbossilici** sono composti nei quali il carbonio carbonilico è legato ad un **ossidril**. Gli **esteri** sono derivati dagli acidi carbossilici nei quali il carbonile è legato ad un gruppo alcossilico. Le **ammidi** sono derivati nelle quali il carbonile è legato ad un atomo di azoto sostituito. Vi sono tre tipi di ammidi: primarie, secondarie e terziarie. Derivati degli acidi meno importanti sono i **cloruri acilici** e le **anidridi**. Gli acidi più semplici conservano il nome tradizionale: Formico (C1), Acetico (C2), Propionico (C3), Butirrico (C4). Questi nomi derivano loro dai prodotti naturali dai quali sono stati isolati. Per esempio l'acido acetico dall'aceto; il butirrico dal burro ecc. La nomenclatura IUPAC per gli acidi propone il suffisso **oico**. Pertanto, l'acido acetico si chiama etano**oico**; il butirrico butano**oico**; l'acido con C8 si chiama ottano**oico** mentre quello con C12 dodecano**oico** e così via.



Gli acidi carbossilici detti grassi ed i loro esteri sono componenti dei **lipidi** e **fosfolipidi**, mentre il legame ammidico secondario lega tra loro gli amminoacidi a formare le **proteine**.

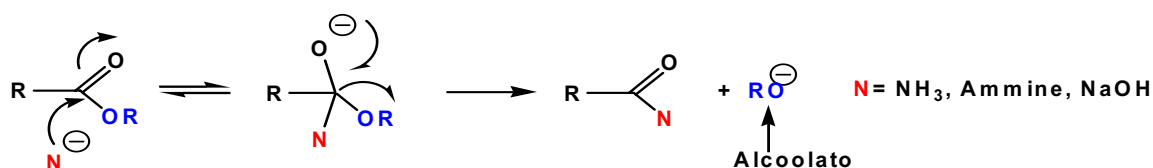
Gli acidi carbossilici

Come abbiamo già visto per le aldeidi ed i chetoni, anche per gli acidi e derivati, il carbonile è polarizzato perché l'ossigeno è più elettronegativo del carbonio. Questa polarizzazione influenza l'acidità dell'idrogeno legato all'ossidril. Pertanto, questi acidi hanno un **pK_a** pari a circa **5** e sono molto più acidi degli alcoli (**pK_a**= 16-20). L'effetto -M del carbonile provoca il trasferimento veloce del protone da un'ossigeno all'altro. Tale trasferimento è tanto veloce da non poter individuare a quale ossigeno sia legato in preferenza il protone (costante di equilibrio K= 1).

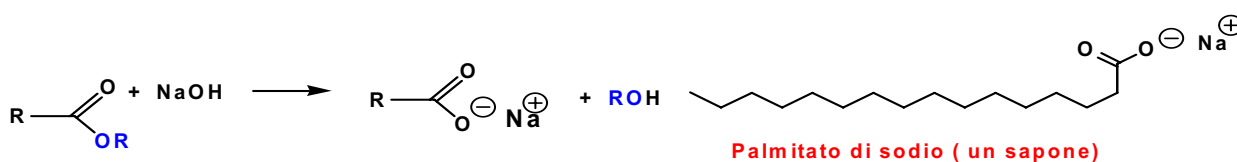


La reazione inizia con la protonazione dell'acido carbossilico. Questo aumenta l'elettrofilicità del carbonio e permette l'addizione di un nucleofilo debole qual è l'alcool. Questa reazione è molto importante perché gli esteri trovano larga applicazione in campo cosmetico, in quello degli aromi ed alcuni come stabilizzanti delle materie plastiche. Tuttavia, essendo la reazione di esterificazione sottoposta ad equilibrio, è necessario eliminare l'acqua perché i reagenti siano convertiti completamente nel prodotto. Per eliminare l'acqua generalmente si utilizza la distillazione **azeotropica**.

Gli esteri reagiscono con nucleofili come le ammine ed ammoniaca per dare le ammidi mentre, per reazione con NaOH, si ha la reazione di saponificazione (addizione nucleofila al carbonile). Il meccanismo generale di queste reazioni può essere schematizzato come segue:



Reazione importante è la saponificazione degli esteri che porta ai sali di sodio degli acidi carbossilici. Questa reazione si effettua trattando a caldo un estere con una soluzione acquosa di NaOH (il nucleofilo è OH^-). Se questa reazione si applica all'idrolisi dei **lipidi** che sono esteri di acidi carbossilici grassi con il glicerolo, si ottiene il glicerolo ed i sali sodici degli acidi grassi chiamati **saponi**.

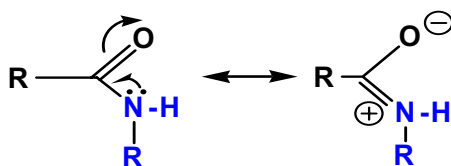


Esercizio 1.

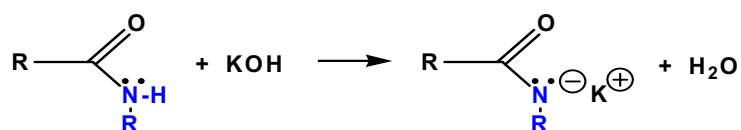
Sapresti descrivere secondo lo schema precedente il meccanismo di saponificazione di un estere?

Le ammidi

Come già anticipato esistono tre tipi di ammidi. Esse si preparano o per reazione degli esteri o cloruri acilici con ammoniaca (I^a), con ammine primarie (II^a) e con ammine secondarie (III^a). Particolarmente importanti sono le ammidi secondarie perché è con questo legame che gli amminoacidi formano le proteine. E' importante considerare la struttura delle ammidi in quanto, la sua conoscenza ci permette di comprendere la struttura secondaria delle proteine.

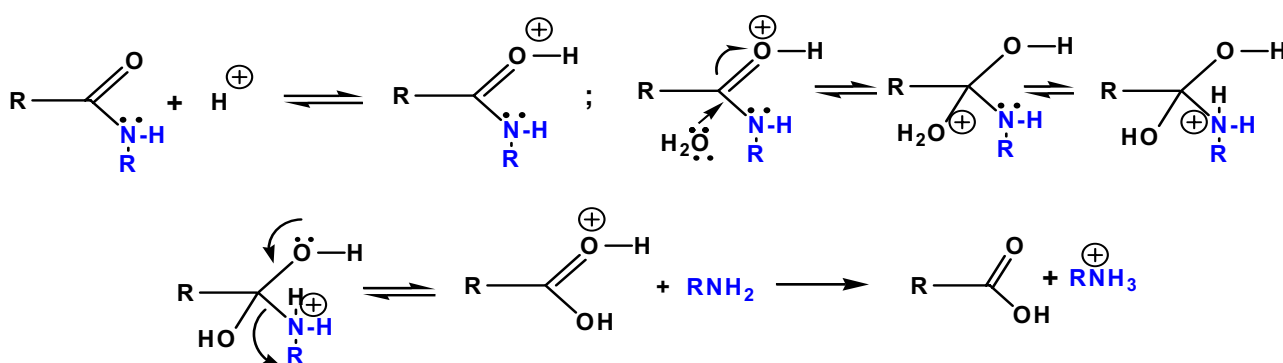


Essendo il carbonio, l'ossigeno e l'azoto ibridati sp^2 , l'effetto $-M$ dell'ossigeno provoca quello $+M$ dell'azoto. In tal modo il legame dell'azoto con il carbonio possiede un certo carattere di legame doppio generando così un azoto con carattere positivo che rende l'idrogeno debolmente acido. Infatti le ammidi primarie e secondarie, avendo carattere acido, reagiscono con le basi forti come la KOH.



L'idrolisi delle ammidi in acqua acidificata, è una reazione particolarmente importante che porta, attraverso la rottura del legame C-N, ad acidi carbossilici e sali di ammonio delle ammine. Questa reazione a livello biologico è catalizzata da enzimi chiamati **proteasi**.

Idrolisi delle ammidi

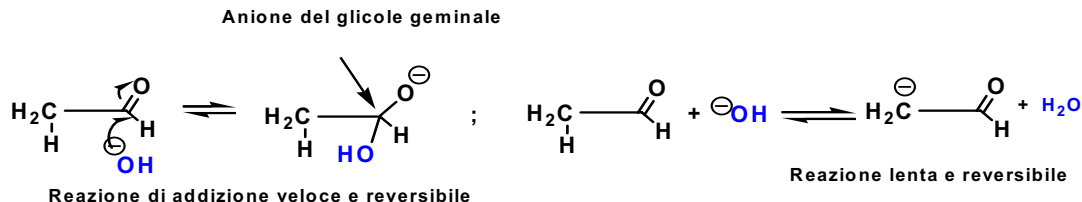


Le reazioni di formazione del legame Carbonio-Carbonio

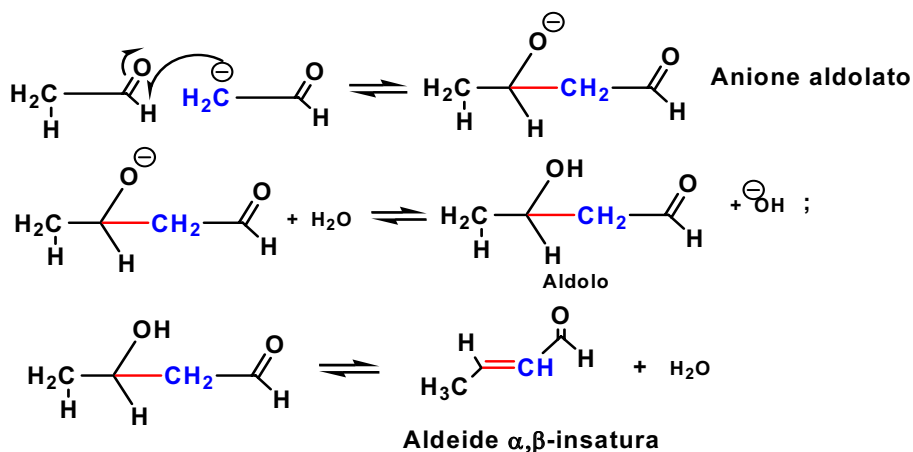
Abbiamo già visto come il gruppo carbonilico delle aldeidi, chetoni, esteri ed ammidi si comporti da elettrofilo a causa dell'effetto elettron-attrattore (-M) dell'ossigeno. Quest'effetto si riflette sul carbonio in α al carbonile rendendo gli idrogeni legati a questo carbonio debolmente acidi come già osservato per la tautomeria cheto-enolica. Sperimentalmente si osserva che gli idrogeni sul carbonio α sono più acidi per le aldeidi e chetoni che non per gli esteri. Pertanto questi idrogeni possono essere strappati da basi opportune generando un **carbanione** suscettibile di reazione con il gruppo carbonilico. Tra le reazioni citiamo la **Condensazione Aldolica** che interessa le aldeidi e chetoni e **le reazioni di Claisen** che interessano gli esteri.

a) La Condensazione aldolica

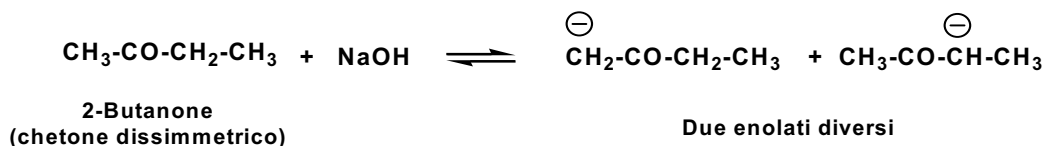
Se si tratta un'aldeide o chetone con una soluzione acquosa di NaOH si hanno due reazioni. La prima, più veloce, vede l'addizione reversibile dell' OH^- al carbonile e la seconda, più lenta, nella quale l' OH^- agisce da base strappando un protone al carbonio α . Per esempio dalla reazione dell'aldeide acetica si ottiene:



Dalla prima reazione si ottiene l'anione di un glicole geminale instabile che si riconverte rapidamente nell'aldeide di partenza. Dalla seconda, si ha la reazione tra il carbanione ed il gruppo aldeidico con formazione del legame C-C (anione aldolato) che per reazione con acqua fornisce l'aldolo. Quest'ultimo subisce disidratazione per dare l'aldeide α,β -insatura:



In modo simile si comportano i chetoni simmetrici come l'acetone. Tuttavia, i chetoni dissimmetrici, avendo due carboni in α al carbonile, per deprotonazione forniscono due carbanioni o enolati diversi e quindi per condensazione si ottengono due chetoni α,β -insaturi.

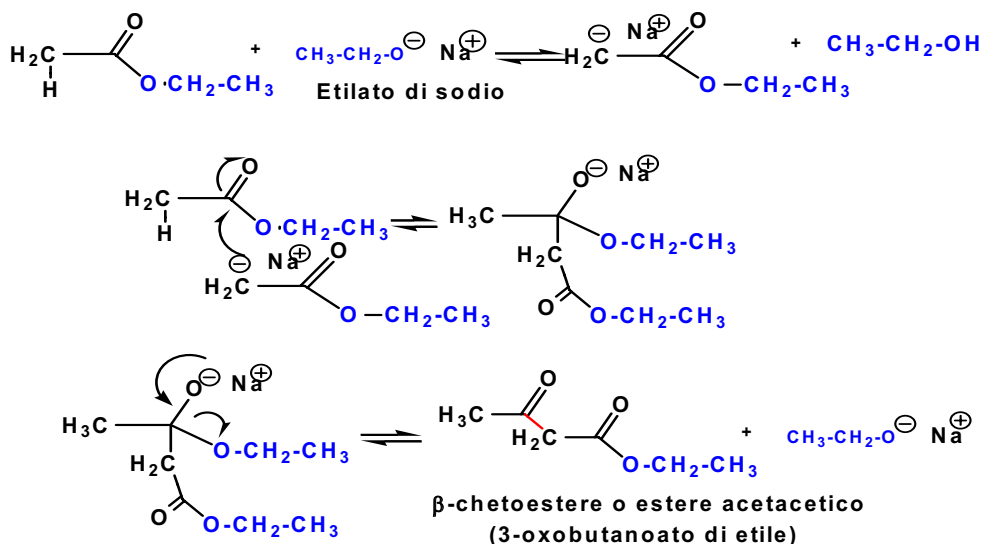


Esercizio 1.

Sapresti determinare, utilizzando il meccanismo della condensazione aldolica, i prodotti ottenibili dalle reazioni tra i due enolati sopra riportati ed il 2-butanone?

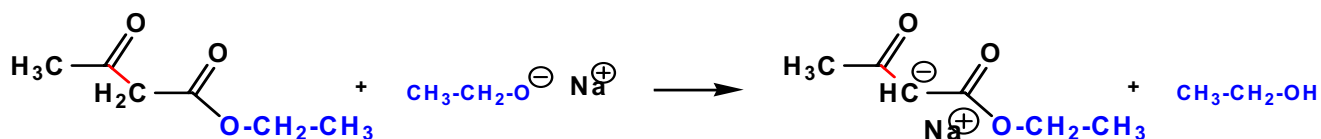
b) La reazione di Claisen

Questa reazione considera la condensazione tra esteri con un meccanismo simile a quello della condensazione aldolica. La reazione inizia con la deprotonazione da parte di un alcoolato, preparato dall'alcool come quello presente nell'estere, del carbonio in α al carbonile (come per le aldeidi e chetoni). L'acidità degli idrogeni sul carbonio α sono dovuti all'effetto elettron attrattore del carbonile. Viene qui riportata la reazione dell'acetato di etile (estere etilico dell'acido acetico). La reazione si effettua sciogliendo l'estere in etanolo contenente etilato di sodio $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-ONa}$.



Anche in questo caso si ha la formazione del legame carbonio-carbonio (indicato in rosso) ma, diversamente dalla condensazione aldolica, si ottiene un β -chetoestere e non un'aldeide o chetone α,β -insaturo. Inoltre, l'equilibrio si sposta verso i prodotti perché il CH_2 tra i due carbonili ha

idrogeni più acidi dell'alcool etilico. Il metilene reagendo con l'alcoolato porta all'anione corrispondente spostando così l'equilibrio a destra.

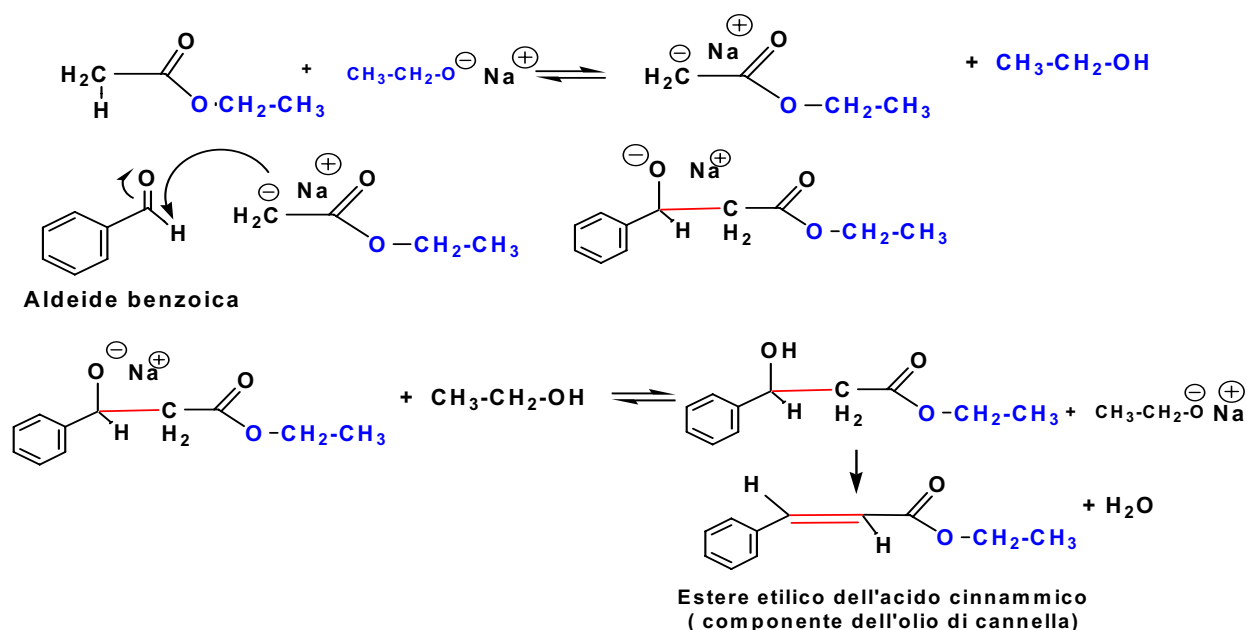


Per la reazione di un estere etilico si utilizza l'etilato di sodio, mentre, per esteri con parte alcoolica diversa si utilizzano alcoolati diversi. Per esempio, se si usa un estere metilico, l'alcoolato sarà il **metilato di sodio**. Se si usa un estere propilico, l'alcoolato sarà il **propilato di sodio** e così via.

Come già osservato per la condensazione aldolica incrociata, questa era sinteticamente utile solo se una delle due aldeidi **non** possedeva idrogeni sul carbonio α . Anche la reazione di Claisen incrociata segue le stesse regole. Interessante dal punto di vista sintetico risulta la condensazione di Claisen incrociata tra l'acetato di etile ed un'aldeide che non possiede idrogeni sul carbonio α come l'aldeide benzoica. In questo caso si ottiene un estere α,β -insaturo, il cinnammato di etile, componente dell'olio di cannella.

Per la reazione di Claisen la scelta della base per deprotonare l'estere è cruciale. Infatti, se si sostituisce l'alcoolato con un'altra base come NaOH, **non** si ottiene la condensazione di Claisen ma soltanto la **saponificazione** dell'estere (vedi sopra) che porta al sale di sodio dell'acido carbossilico che non può essere deprotonato dall'alcolato.

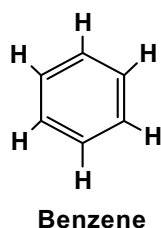
Il meccanismo della condensazione di Claisen incrociata



I composti aromatici

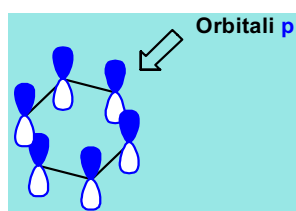
Benzene ed aromaticità

In passato erano definiti composti aromatici quelli, generalmente ricavati dal mondo vegetale, forniti di odori o sapori caratteristici come la vanillina, l'acido caffeico e l'olio di cannella. Tutti hanno in comune un anello insaturo chiamato **benzene**. Le prime indagini effettuate sul benzene durante il secolo XIX indicavano che si trattava di un composto liquido ed infiammabile con formula grezza C_6H_6 . Nessun composto sino ad allora noto possedeva un rapporto carbonio-idrogeno simile. L'unica possibile struttura era quella di un alchene ciclico formato da sei carboni e tre doppi legami intervallati da tre legami semplici. Il grande chimico tedesco Augusto Kekulé propose una struttura come quella sotto riportata:



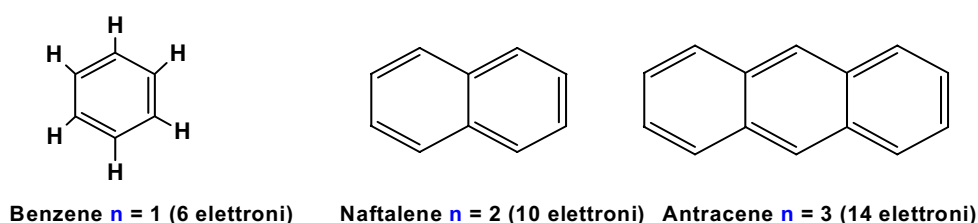
La struttura proposta da Kekulé fu accolta con scetticismo ed ironia dal mondo scientifico contemporaneo. La critica derivava dal fatto, sperimentalmente osservato, che il benzene pur avendo tre doppi legami non dava le reazioni tipiche degli alcheni quali l'addizione di bromo, di idracidi ed era più resistente degli alcheni alle reazioni di ossidazione e riduzione. L'energia di combustione e di idrogenazione risultava inoltre minore di circa 37 kcal/mol se il benzene fosse stato un triene ciclico quale quello ipotizzato da Kekulé. Con l'avvento dei raggi X si dimostrò non solo che il benzene aveva la struttura proposta dal chimico tedesco ma anche che tutti i sei legami carbonio-carbonio avevano **identica lunghezza**. Tuttavia, non si riusciva a spiegare la maggiore stabilità termodinamica del benzene rispetto ad un triene ciclico. La soluzione si ebbe con l'avvento della meccanica quantistica.

Il benzene si può descrivere come un sistema planare di atomi di carboni tutti ibridati sp^2 ciascuno contenente un elettrone nell'orbitale non ibrido **p**. In questa struttura si ha la massima delocalizzazione degli elettroni **p**.



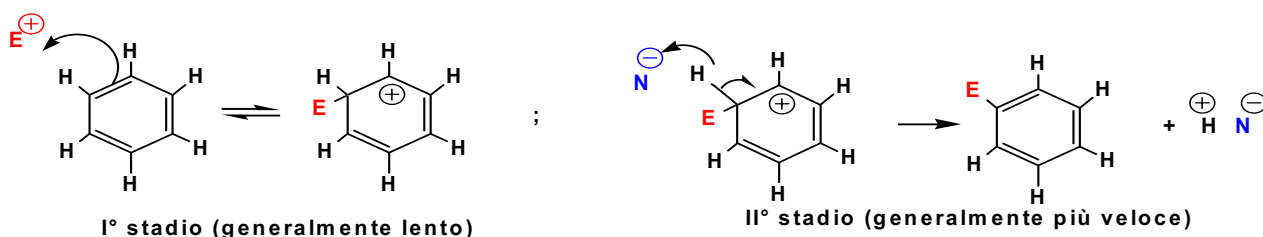
Questa delocalizzazione conferisce la maggiore stabilità termodinamica del benzene rispetto a qualsiasi triene. Questa energia viene definita **energia di stabilizzazione** ed è pari a circa 37

kcal/mol. Attualmente un composto è definito aromatico se è **ciclico**, **planare** con un numero di elettroni in orbitali **p** definito dalla regola di Hückel: numero elettroni = $4n+2$. Con **n** uguale ad un numero intero e positivo compreso lo zero. Per il benzene $n=1$, e così via. Secondo questa regola sono aromatici i composti con 6, 10, 14, 18 elettroni **p** eccetera. Gli idrocarburi che non seguono questa regola sono definiti **antiaromatici**. Giova qui ricordare che non bisogna confondere l'aromaticità con l'energia di stabilizzazione. Quest'ultima è massima per il benzene e decresce per gli altri idrocarburi aromatici. Per esempio, il naftalene pur essendo formato da due anelli benzenici condensati **non** possiede una energia di stabilizzazione doppia rispetto a quella del benzene, né l'antracene tripla. Questo significa che tra gli idrocarburi aromatici il benzene, possedendo la maggiore energia di stabilizzazione, è il meno reattivo tra i composti aromatici.



Le reazioni del benzene

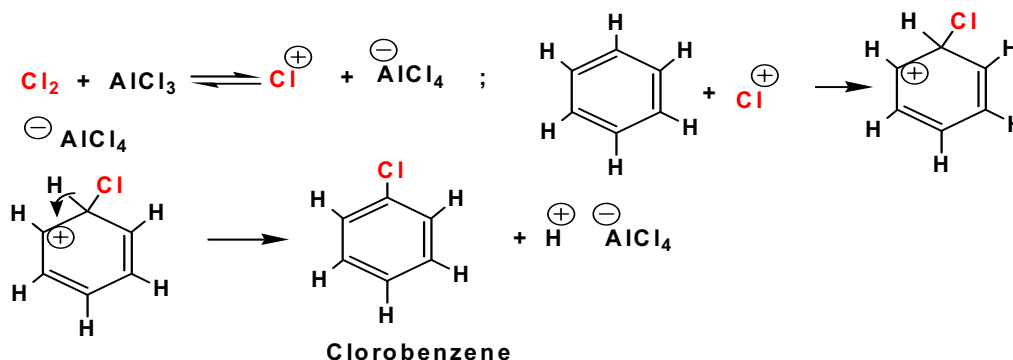
Lo schema generale per le reazioni del benzene può essere così schematizzato. Consideriamo una coppia formata da un elettrofilo E^+ ed un nucleofilo N^- , se l'elettrofilo è sufficientemente reattivo si addiziona al benzene utilizzando una coppia di elettroni del legame π e generando un carbocatione (primo stadio della reazione):



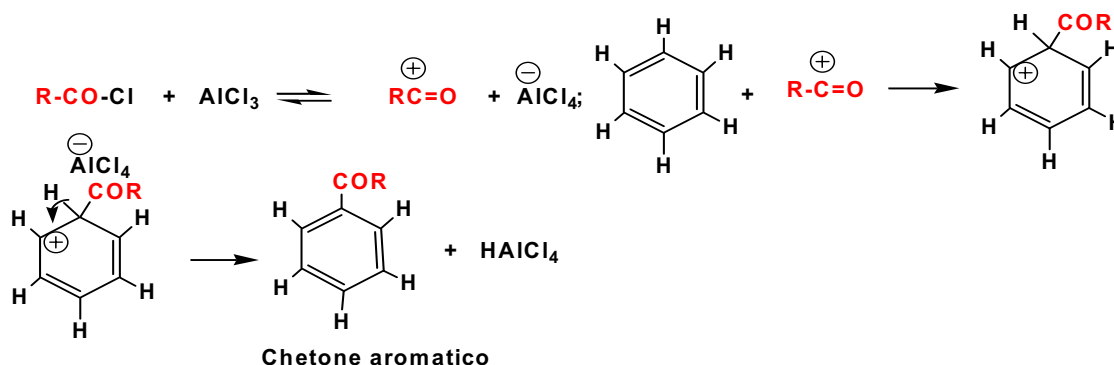
La reazione prevede una reazione di addizione di un elettrofilo seguita da una di eliminazione del protone. Quindi globalmente può essere vista come una reazione di sostituzione di un elettrofilo, l' H^+ , da parte di un altro E^+ . Queste reazioni sono indicate con l'acronimo S_NAr o sostituzioni elettrofile aromatiche.

La maggior parte degli elettrofili come gli idracidi, gli alogeni ecc., che pure reagiscono facilmente con gli alcheni, non sono sufficientemente forti da reagire con il benzene. Perché l'alogenazione avvenga è necessario aggiungere un acido di Lewis come il tricloruro di alluminio $AlCl_3$. Questo è necessario per attivare il cloro che altrimenti da solo non sarebbe in grado di reagire con il benzene. In modo simile si può bromurare il benzene per ottenere il bromobenzene

utilizzando come acido di Lewis AlBr_3 . E' qui esemplificata la reazione di clorurazione del benzene.

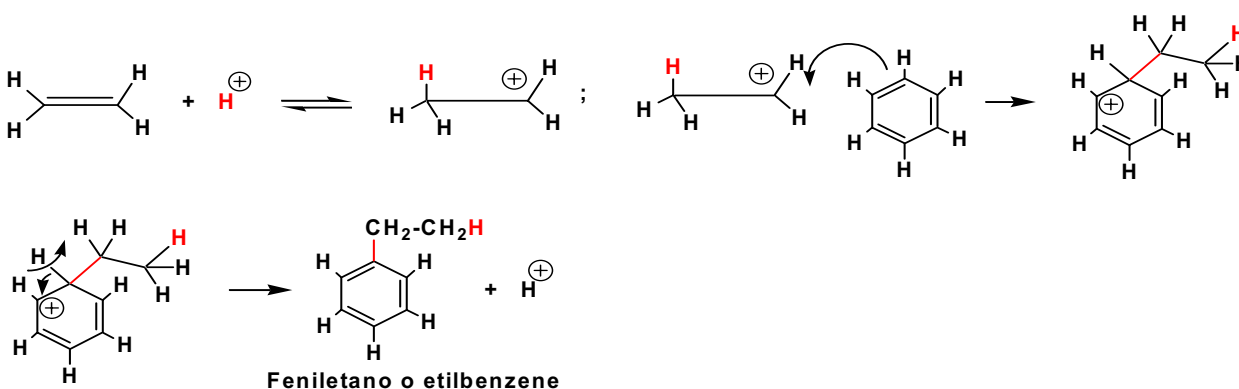


Importanti sono le reazioni di sostituzione con elettrofili al carbonio come i cloruri acilici ed i carbocationi. Le sostituzioni con cloruri acilici portano ai **chetoni aromatici** e necessitano dell' AlCl_3 come le clorurazioni. Questa reazione è chiamata Acilazione di Friedel-Crafts.

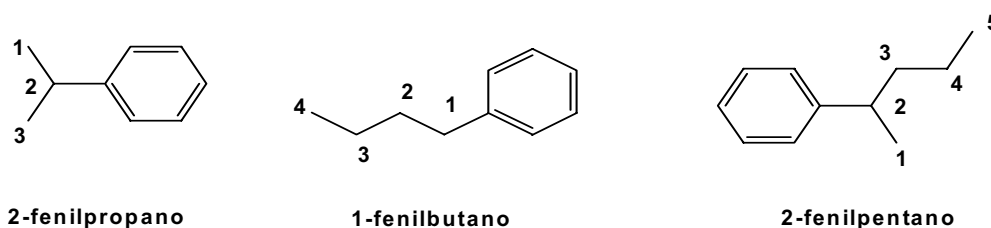


Il benzene reagisce con i carbocationi per dare una classe di composti chiamati **Areni**. Gli areni sono idrocarburi formati da un anello aromatico ed una catena alifatica e, tra questi importanti sono l'isopropilbenzene ed il feniletano o etilbenzene, intermedio per la sintesi del feniletilene o stirene utilizzato per preparare il polistirene. L'etilbenzene si prepara facendo reagire il benzene con l'etilene in presenza di un acido forte con anione poco nucleofilo quale l' HF o H_3PO_4 .

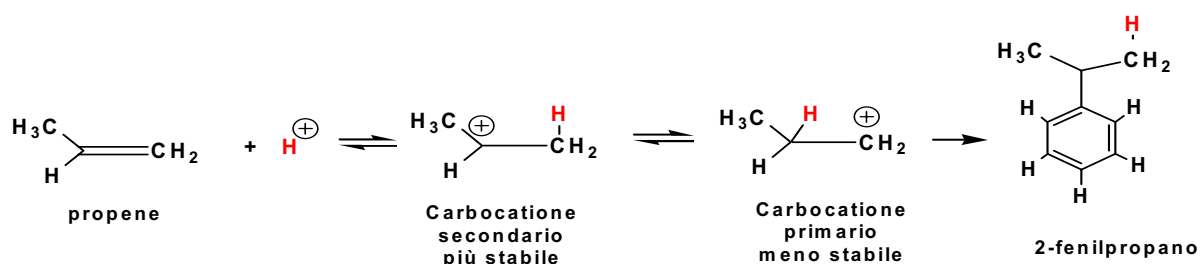
Alchilazione del benzene



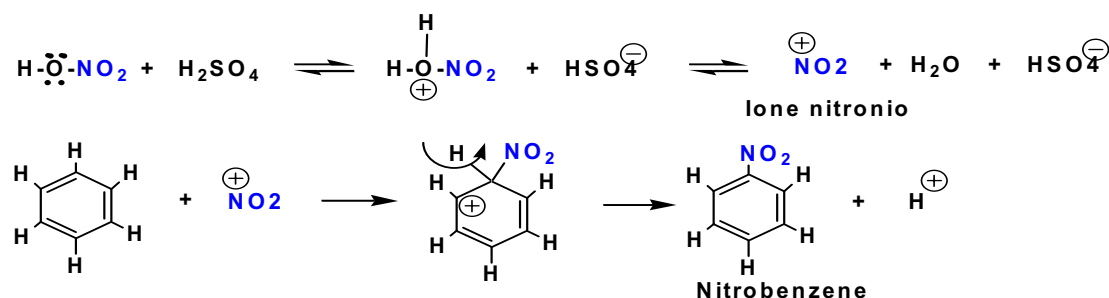
La nomenclatura degli areni segue quella degli alcani considerando l'anello benzenico come un sostituito chiamato fenile:



Un limite dell'alchilazione consiste nell'impossibilità di ottenere areni con catena lineare ma, soltanto areni con catena ramificata, anche se si utilizzano alcheni con il doppio legame in posizione terminale. Questo risultato è dovuto alla diversa stabilità dei carbocationi come già abbiamo osservato per gli alcheni terminali nelle reazioni con idracidi o acqua catalizzate da acidi minerali (Regola di Markovnikov). Se consideriamo l'alchilazione con il propene si ottiene in massima parte non **1-fenilpropano** bensì il **2-fenilpropano**. Infatti il propene per protonazione origina il carbocatione secondario e non il primario in quanto il secondario è più stabile del primario. Quanto detto per il propene è valido per tutti gli alcheni terminali.

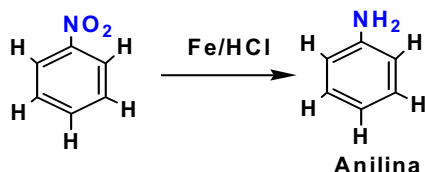


Altra reazione molto importante è la nitratura del benzene con acido nitrico concentrato in acido solforico concentrato (miscela solfonitrica). Il prodotto di reazione si chiama **nitrobenzene** ed è importante per la sintesi dell'**anilina**, un'ammina aromatica importante per la sintesi di farmaci, fitofarmaci e coloranti.



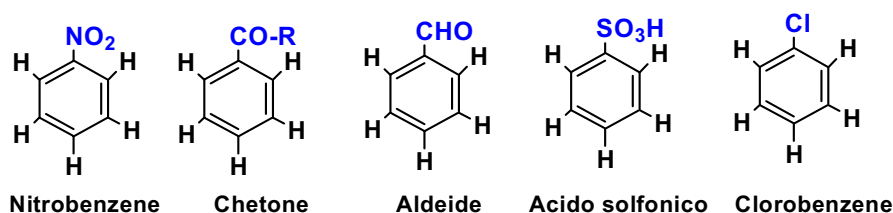
L'acido solforico è un acido più forte del nitrico che si comporta da base. L'acido nitrico protonato perde una molecola di acqua per dare l'elettrofilo ione **nitronio** che reagisce con il benzene per formare il nitrobenzene. Poiché l'eliminazione di acqua per formare lo ione nitronio è una reazione

reversibile, bisogna eliminare l'acqua per spostare l'equilibrio e favorire la formazione dello ione nitronio. Per far questo è necessario usare acido solforico concentrato che si comporta da agente disidratante. Il nitrobenzene può essere ridotto ad anilina in soluzione acquosa acida con vari agenti riducenti quali ferro, stagno o zinco.



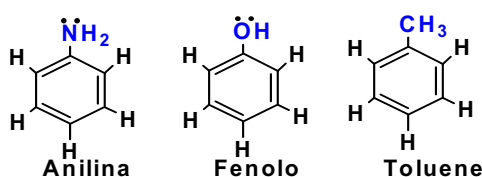
Orientamento nelle sostituzioni elettrofile su benzeni sostituiti.

Nella sostituzione elettrofila sul benzene, essendo tutti i carboni elettronicamente equivalenti, l'elettrofilo entrante attacca uno qualsiasi dei sei carboni portando ad un unico prodotto. Ora dobbiamo esaminare cosa avviene se vogliamo effettuare una S_NAr su di un benzene sostituito. Cioè se il gruppo già presente influenza sia la reattività che la posizione di attacco del nuovo elettrofilo. La prima cosa evidente è che i benzeni sostituiti reagiscono più o meno velocemente rispetto al benzene a seconda della natura del gruppo già presente. Se i benzeni sostituiti reagiscono più lentamente del benzene, questi gruppi sono chiamati **disattivanti**. Al contrario, se la presenza di questi gruppi rende più reattivo l'anello benzenico al quale sono legati, questi sono detti **gruppi attivanti**. Gruppi elettron attrattori rendono **meno reattivo** l'anello al quale sono legati rispetto al semplice benzene. Gruppi, invece, con atomi elettron donatori (in genere gruppi il cui atomo possiede una coppia di elettroni non condivisa in legame) rendono l'anello **più reattivo** rispetto al benzene. I gruppi disattivanti sono il carbonile dei chetoni ed aldeidi aromatiche, gli alogeni, il nitrogruppo ed il gruppo solfonico degli acidi corrispondenti:



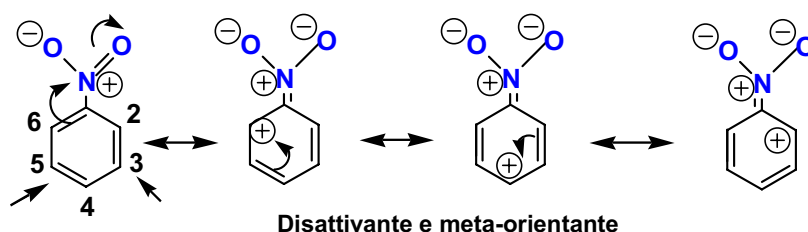
**Benzeni sostituiti disattivati a ulteriore S_NAr
(Sono meno reattivi del benzene)**

Quelli più reattivi del benzene sono:

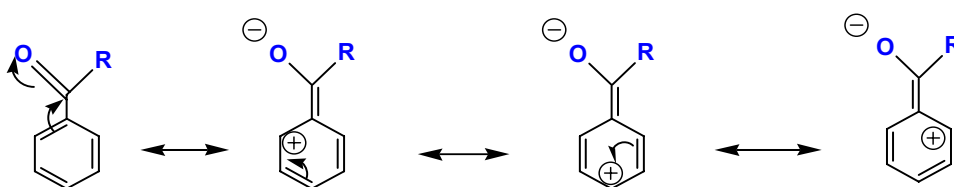


**Benzeni sostituiti attivati
(sono più reattivi del benzene)**

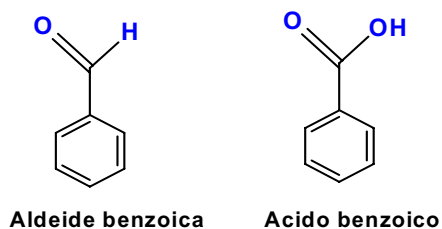
L'orientamento, da parte del gruppo già presente in anello del nuovo elettrofilo, per i i primi quattro disattivanti sopra riportati può essere spiegato impiegando le strutture di risonanza. Per esempio nel caso del nitrobenzene, l'azoto positivo esplica un forte effetto elettron-attrattore $-M$ che fa diminuire la densità elettronica sull'anello rendendolo meno reattivo del benzene. Questo effetto è massimo là dove si generano le cariche positive per risonanza e cioè le posizioni 2 e 6 chiamate anche posizioni orto e la posizione 4 chiamata para. Le posizioni che meno risentono dell'effetto $-M$ sono le 3 e 5 o meta. Pertanto se si fa reagire il nitrobenzene con un altro elettrofilo e, se questo è sufficientemente forte, esso reagirà con una delle posizioni meta meno disattivate. Quindi, il nitrobenzene non solo disattiva l'anello ad ulteriore sostituzione elettrofila (disattivante) ma anche orienta un eventuale altro elettrofilo in posizione meta (meta orientante).



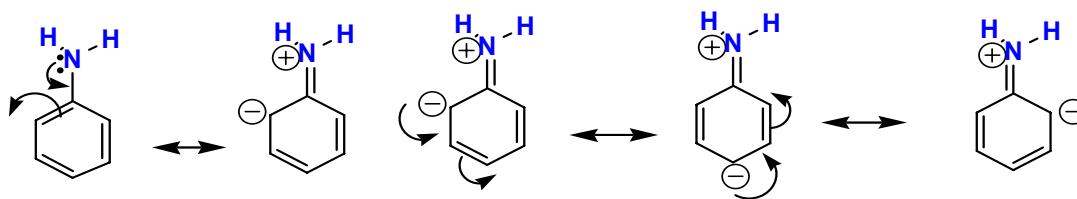
Altri gruppi elettron attrattori presenti in anello si comportano come il nitrobenzene. Per esempio un chetone aromatico, un'aldeide o un gruppo carbossilico. Sotto sono riportate le strutture di risonanza per un chetone aromatico generico.



Esercizio 1. Sapresti scrivere le strutture di risonanza per l'aldeide benzoica e l'acido benzoico?



Per i gruppi attivanti con effetto +M presenti in anello, si riportano le formule di risonanza per l'anilina:



L'effetto +M dell'azoto aumenta la densità elettronica in anello rendendo l'anilina più reattiva del benzene ad ulteriore sostituzione elettrofila. La maggiore densità di carica si ritrova così nelle posizioni 2, 6 (**orto**) e 4 (**para**) rispetto all'azoto. Pertanto, in una ulteriore sostituzione elettrofila, l'elettrofilo entrante attaccherà le tre posizioni con prevalenza della posizione **para**. Quindi possiamo dire che l'anilina è più reattiva del benzene ed orienta in **orto e para**. In modo simile si comporta il **fenolo**. Per quanto riguarda gli areni anche in questo caso l'orientamento è **orto-para** con prevalenza, in questo caso, di **orto-sostituzione** rispetto alla **para**. Gli alogeno benzeni infine disattivano l'anello alle S_NAr (sono tutti meno reattivi del benzene) ma orientano prevalentemente in posizione **orto-para**.

Esercizio 2. Scrivi le strutture di risonanza per il fenolo.:

Esercizio 3. Scrivi la formula di struttura ed i nomi di tutti i principali composti che si ottengono per nitratura dei seguenti composti. In ciascun caso indica se la reazione avviene più velocemente o più lentamente che sul benzene:

- | | |
|---------------------------------------|-------------------------------------------|
| (a) iodobenzene | (g) N-metilanilina |
| (b) <i>n</i> -butilbenzene | (h) Acetanilide ($C_6H_5NHCOCH_3$) |
| (c) Benzoato di metile | (i) <i>o</i> -nitrotoluene |
| (d) Acetofenone (metil fenil chetone) | (j) <i>m</i> -dibromobenzene |
| (e) benzonitrile | (k) <i>m</i> -nitrotoluene |
| (f) fenetolo (fenil etil etere) | (l) <i>o</i> -cresolo (orto-metil fenolo) |

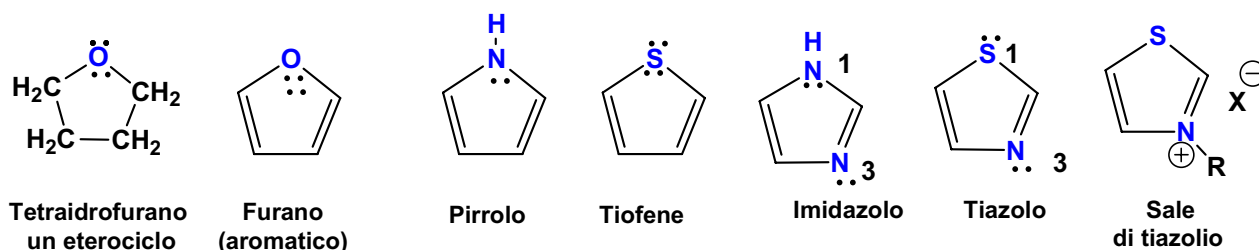
Esercizio 3. Delinea i passaggi della seguente sintesi:



Gli Eterocicli Aromatici

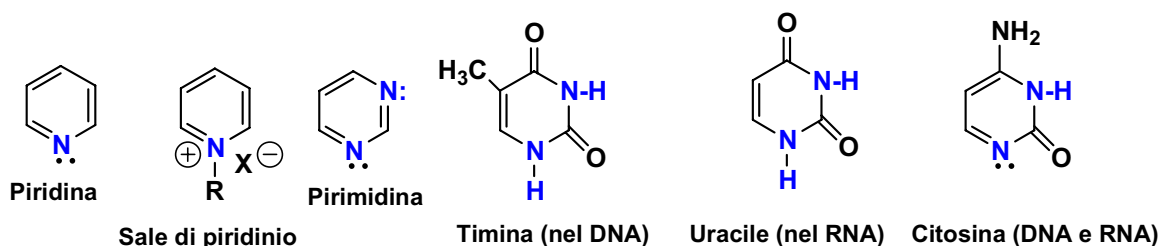
Gli eterocicli sono molecole cicliche composte da carboni e contenenti uno o più atomi diversi dal carbonio come per esempio il tetraidrofurano e **non** sono planari. Gli eterocicli aromatici invece sono composti **planari** e contengono un numero di elettroni **p** che soddisfa la regola di Hückel. Possono essere più o meno reattivi del benzene alle S_NAr . Sono presenti in molti composti naturali importanti quali le vitamine B₁, B₆, B₁₂, gli acidi nucleici DNA e RNA e le porfirine. Scopo del capitolo è quello di mostrare gli eterocicli aromatici più importanti dal punto di vista biologico.

Gli eterocicli aromatici sono pentatomici, esatomici semplici o condensati con altri anelli aromatici. Per esempio gli eterocicli pentatomici più diffusi sono qui riportati insieme all'imidazolo. Il pirrolo forma dei macrocicli aromatici composti da quattro anelli pirrolici. Questi macrocicli sono chiamati porfirine che, variamente sostituite, complessano ioni metallici come il magnesio per formare la clorofilla, lo ione Fe^{++} per formare l'eme o il cobalto per formare la vitamina B₁₂.

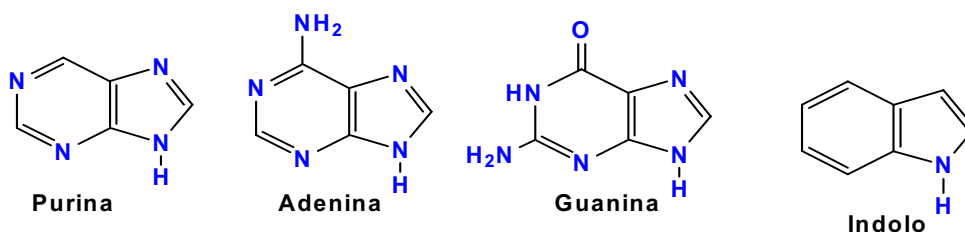


L'imidazolo è l'eterociclo componente dell'ammino acido istidina e lo si ritrova anche condensato a formare le purine, componenti fondamentali degli acidi nucleici. La diversa ibridazione sp^2 dei due azoti fa sì che l'azoto 1 abbia carattere **debolmente acido** mentre l'azoto 3 ha carattere **debolmente basico**. La presenza di queste caratteristiche rende l'anello dell'imidazolo un **catalizzatore bifunzionale**. Queste proprietà sono utilizzate sia dagli enzimi che catalizzano le reazioni di idrolisi delle proteine per dare gli ammino acidi sia quelle di idrolisi dei lipidi. Il tiazolo come sale di tiazolio costituisce uno dei due eterocicli che formano la vitamina B₁.

Gli eterocicli esatomici sono la Piridina e la Pirimidina. La prima come sale di piridinio è uno dei due eterocicli che formano l' NAD^+ e NADP^+ ed i loro prodotti di riduzione NADH e NADPH rispettivamente. Queste molecole sono impegnate nei processi ossido-riduttivi cellulari. La pirimidina variamente sostituita è l'eterociclo presente nel DNA e RNA.

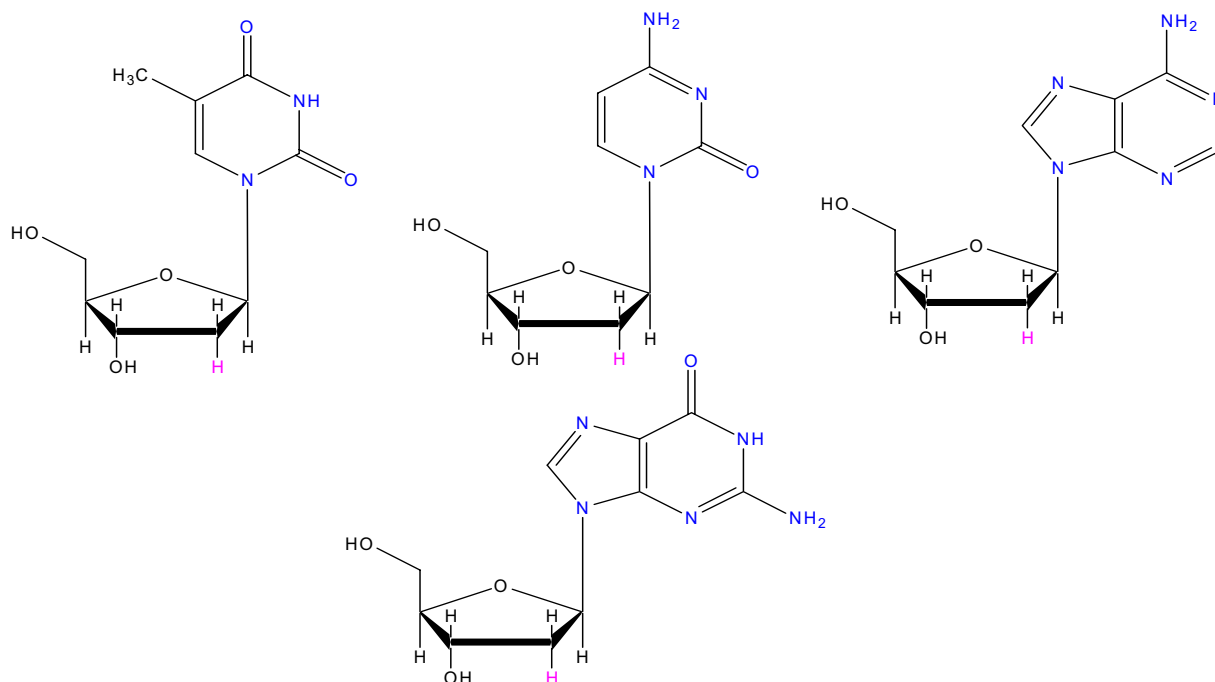


Tra gli eterocicli condensati molto importanti sono quelli derivati dalla **Purina** che fanno parte degli eterocicli del DNA e RNA: **Adenina** e **Guanina**. La purina è un eterociclo condensato formato da Pirimidina ed Imidazolo. Un cenno merita l'**Indolo** che costituisce la parte eterociclica dell'ammino acido **Triptofano**.



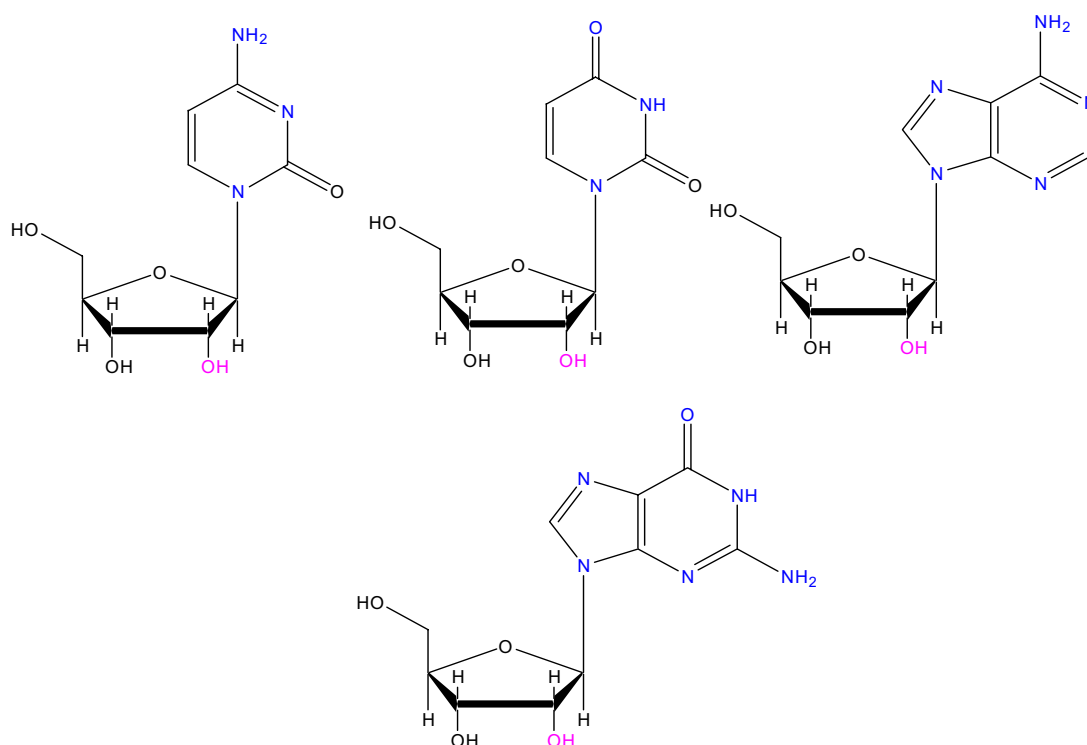
Agli eterocicli pirimidinici e purinici, attraverso l' NH sono legati nel DNA il β -2-desossi ribosio.

Nucleosidi del DNA



Nel RNA il β -ribosio è invece lo zucchero legato agli eterocicli.

Nucleosidi del RNA



CHIMICA ANALITICA

Introduzione

Il Corso di Chimica Analitica II per la Laurea Triennale in "Scienze Biosanitarie" ha come obiettivo che lo studente apprenda i fondamenti di alcune tecniche strumentali e sperimenti il loro utilizzo nell'analisi di campioni sia di laboratorio che reali.

Tra le tecniche sono state privilegiate quelle di maggior utilizzo nei laboratori e, come substrati per le esercitazioni sperimentali, si e' tenuto conto sia del fatto che il Corso di Chimica Analitica II prevede un esame unico con il Corso di Chimica Organica, sia della specificita' degli obiettivi della laurea in Scienze Biosanitarie.

Qui nel seguito vengono riportati i principi di base delle tecniche, nonche' gli obiettivi ed i protocolli delle esercitazioni di laboratorio, con l'intento di supportare lo studente sia nella fase di frequenza del corso sia nella preparazione dell'esame.

TECNICHE DI SEPARAZIONE

La maggior parte delle reazioni di sintesi che si effettuano in un laboratorio di Chimica, richiede solitamente l'uso di un adatto solvente come mezzo di reazione e l'impiego di un eccesso di reagenti per accelerare la formazione del prodotto richiesto. Inoltre, specialmente nelle sintesi organiche, si verificano spesso reazioni collaterali che danno luogo alla formazione di prodotti secondari non desiderati. Al termine di una reazione chimica, quindi, si pone il problema di isolare il prodotto richiesto allo stato puro, da una miscela di reazione più o meno complessa e ciò si realizza mediante una serie di operazioni che nel loro insieme vengono indicate col termine **lavorazione**.

La scelta delle operazioni di isolamento e la loro applicazione dipende principalmente dalle proprietà chimiche e fisiche del prodotto e dallo stato fisico della miscela grezza di reazione. Inoltre, è importante sottolineare che buona parte delle operazioni di separazione ed isolamento, raramente conducono a prodotti di elevata purezza. Nel caso di un prodotto solido questo può essere purificato per *ricristallizzazione o sublimazione*. Nel caso di un liquido o di un solido basso fondente si può ricorrere alla *distillazione* frazionata, a pressione atmosferica o ridotta, o, se il liquido è alto bollente, alla distillazione in corrente di vapore.

Se i metodi tradizionali si rivelano insufficienti a dare un prodotto di adeguata purezza, si può ricorrere ai metodi cromatografici.

Alla fine, se il prodotto è una sostanza nota, se ne controlla la purezza confrontando le sue proprietà fisiche con quelle descritte in letteratura; se invece si è in presenza di un composto incognito, se ne determinano purezza e struttura con metodi spettroscopici e cromatografici.

Le operazioni di separazione e di purificazione più comunemente usate sono riportate nello schema seguente:

<i>Decantazione</i>		
<i>Filtrazione</i>		
<i>Centrifugazione</i>		
<i>Cristallizzazione</i>		
<i>Distillazione</i>	semplice a pressione ridotta in corrente di vapore	
<i>Elettroforesi</i>		
<i>Cromatografia</i>	HPLC	di adsorbimento di ripartizione gel filtrazione scambio ionico
	gas-cromatografia	di adsorbimento di ripartizione

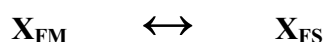
Cromatografia

Da un punto di vista generale la cromatografia può essere definita come una tecnica di separazione di miscele, basata sulla differente distribuzione dei componenti da separare tra due fasi; una di esse, definita fissa o **stazionaria (FS)**, è costituita da un letto attraverso il quale si muove l'altra fase che è definita **mobile (FM)**.

La cromatografia è uno dei più importanti metodi di separazione e di analisi di miscele attualmente disponibili e trova estese ed importanti applicazioni in molti campi quali quello chimico, medico, biologico, farmacologico ed ecologico.

Molto semplicemente consiste nel porre la miscela da separare ad un'estremità della fase stazionaria e nel fare scorrere, attraverso essa, la fase mobile. Il risultato di questa operazione è la separazione delle sostanze contenute nella miscela, a causa della loro differente distribuzione, nelle due fasi.

Come nel caso dell'estrazione con solvente, ciascun componente X della miscela si distribuisce tra le due fasi fino al raggiungimento dell'equilibrio



Pertanto, indicando con K_D il coefficiente di ripartizione di un soluto tra le due fasi si ha:

$$K_D = \frac{C_{FS}}{C_{FM}}$$

dove C_{FS} e C_{FM} indicano rispettivamente le concentrazioni del componente X nella fase stazionaria e nella fase mobile.

E' importante sottolineare che l'equilibrio di distribuzione è dinamico, cioè si ha un continuo trasferimento delle sostanze dalla fase stazionaria alla fase mobile e viceversa; come conseguenza di questi ripetuti processi le sostanze migrano allorché si trovano nella fase mobile mentre non si spostano quando sono nella fase stazionaria e la velocità di spostamento dipenderà dalla differenza di affinità delle sostanze per le due fasi.

La fase stazionaria può essere sistemata in due modi diversi dando origine a due differenti tecniche cromatografiche denominate rispettivamente, **cromatografia su colonna e cromatografia su strato sottile**.

Nella cromatografia su colonna la fase stazionaria è contenuta all'interno di un tubo di vetro in modo da formare una colonna attraverso la quale viene fatta fluire la fase mobile.

Nella cromatografia su strato sottile, si distende su una superficie piana (lastra di vetro o altro

materiale rigido) uno strato di pochi decimi di millimetro del solido che costituisce la fase stazionaria; su di esso la fase mobile si muove verso l'alto per azione capillare.

La fase mobile può essere gassosa o liquida. Nel primo caso si parla di cromatografia **in fase gassosa o gas-cromatografia**; nel secondo caso di **cromatografia in fase liquida**.

La cromatografia in fase liquida su colonna può essere ulteriormente suddivisa a seconda della natura della fase stazionaria e del processo di separazione.

In particolare si possono distinguere quattro casi:

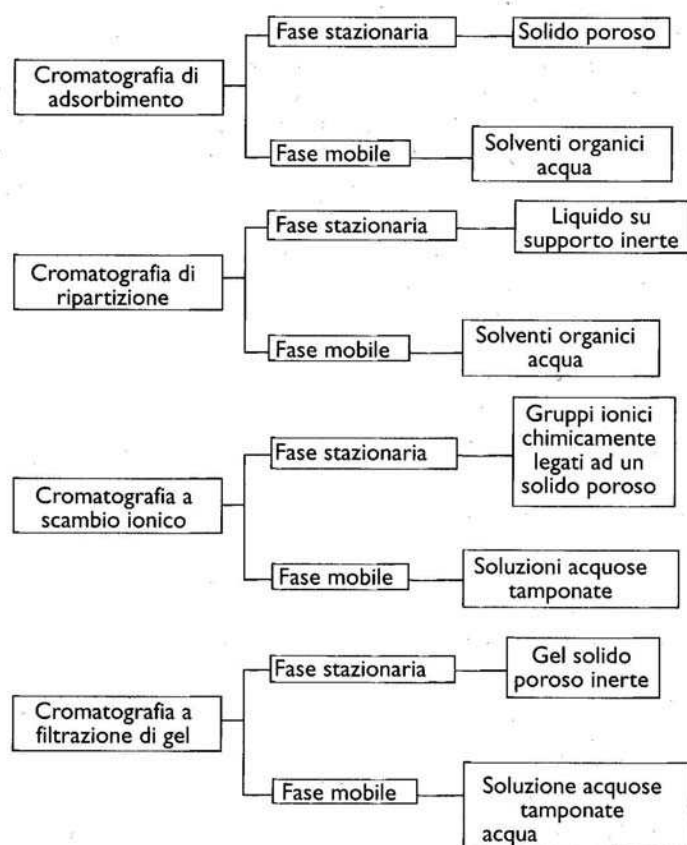
- 1) **cromatografia di adsorbimento** nella quale la fase stazionaria è un solido adsorbente e la separazione è basata su un susseguirsi di stadi di adsorbimento e desorbimento;
- 2) cromatografia di **ripartizione** nella quale la fase stazionaria è costituita da un liquido adsorbito su un solido poroso inerte, e la separazione è basata sulla differente ripartizione dei componenti la miscela, tra due fasi liquide immiscibili;
- 3) **cromatografia a scambio ionico** nella quale lo stato stazionario è costituito da un solido contenente gruppi ionici di carica opposta a quella degli ioni contenuti nel campione. Questa tecnica viene usata quasi esclusivamente con campioni di tipo ionico o ionizzabili. La fase mobile è generalmente costituita da un tampone acquoso avente un pH e una concentrazione opportunamente regolati in modo da controllare il tempo di eluizione dei componenti lungo la colonna;
- 4) cromatografia ad **esclusione dimensionale** nella quale la fase stazionaria è costituita da un materiale solido avente pori di dimensioni controllate e il campione viene semplicemente "escluso" cioè filtrato in funzione delle differenti grandezze molecolari. Questa tecnica viene detta anche **filtrazione su gel, gel permeazione** o anche **cromatografia su gel**.

Tenendo conto della polarità relativa delle due fasi, i primi due casi possono essere ulteriormente distinti in **cromatografia a fase normale** e **cromatografia a fase inversa**.

Nella cromatografia a fase normale il letto stazionario è di natura fortemente polare (per esempio silice) e la fase mobile è non polare (per esempio n-esano o tetraidrofurano). I campioni polari sono quindi ritenuti nella colonna per tempi più lunghi dei campioni non polari o poco polari.

Nella cromatografia a fase inversa avviene esattamente il contrario. Il letto stazionario ha carattere non polare, mentre la fase mobile è un liquido polare, come ad esempio acqua o alcool. In questo caso quanto più il campione è di tipo non polare, tanto più tempo esso trascorrerà all'interno della colonna.

Le varie tecniche cromatografiche sono schematizzate nel seguito:



Oltre a quelli già incontrati, in cromatografia sono di uso corrente altri termini. In particolare, con il termine di **banda** si suole indicare la zona di fase stazionaria occupata da uno o più componenti del campione; **eluente** è invece il termine con cui viene solitamente indicata la fase mobile ed **eluizione** quello con cui si indica l'operazione di separazione facendo passare l'eluente attraverso una colonna cromatografica. Infine il liquido uscente dall'estremità della colonna, è detto **eluato**.

Cromatografia su strato sottile

La cromatografia su strato sottile, denominata usualmente **TLC** (Thin Layer Chromatography) è una tecnica di separazione basata sui meccanismi precedentemente discussi per la cromatografia su colonna dalla quale si differenzia per il fatto che la separazione dei costituenti la miscela avviene su una superficie piana.

In questa tecnica cromatografica, infatti, la fase stazionaria viene distesa su una lastra di vetro o di alluminio, alla quale si fa aderire per mezzo di un agente legante (di solito CaSO_4), in modo da formare uno strato sottile sul quale la fase mobile viene fatta muovere verso l'alto per azione capillare.

La TLC è stata sviluppata come cromatografia di adsorbimento e la maggior parte delle sue

applicazioni utilizza l'adsorbimento come processo di separazione.

Gli adsorbenti più comunemente usati sono il **gel di silice e l'allumina**; il primo è utilizzato per la separazione di sostanze polari mentre il secondo per le sostanze poco polari.

Altri adsorbenti usati in applicazioni particolari sono il silicato di magnesio, il carbone attivo, il Kieselguhr, la polvere di cellulosa e le poliammidi.

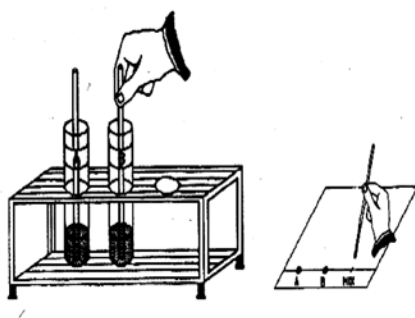
Le caratteristiche più importanti di tali adsorbenti che possono influire sulle separazioni sono: la granulometria, il volume dei pori, la distribuzione delle granulometrie e la superficie specifica dei pori delle particelle. In molti casi, soprattutto nelle lastre per TLC disponibili in commercio, la fase stazionaria contiene un composto fluorescente (come ad esempio il solfuro di zinco) che serve, una volta separati i componenti della miscela, a rivelarli più facilmente quando si illumina la lastra cromatografica con luce ultravioletta.

Le dimensioni delle particelle di fase stazionaria (5-10 μm) sono parecchio inferiori rispetto a quelle utilizzate nella cromatografia su colonna e questo ha un effetto positivo sia sulla risoluzione che sulla riduzione della diffusione delle macchie. Normalmente le lastre per TLC hanno dimensioni variabili da 5 x 10 cm a 20 x 20 cm ed uno spessore di fase stazionaria di ca. 0,25 mm.

Sono disponibili in commercio anche lastre per uso preparativo (generalmente quadrate, di 20 cm di lato) che presentano uno spessore di fase stazionaria molto più consistente (2 mm) per consentire il caricamento di una quantità superiore di campione.

Per quanto riguarda gli eluenti, si utilizzano quelli visti precedentemente nella cromatografia su colonna, ricordando soltanto che in questo caso sono utilizzati più frequentemente in miscela.

Nella cromatografia su strato sottile un'operazione molto importante, che va condotta con molta attenzione, è la deposizione del campione sullo strato sottile.



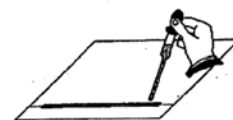
Sostanza caricata su una piastrina cromatografica tramite un sottile capillare di vetro.

Nel caso di uso analitico, le sostanze da esaminare si sciolgono in un adatto solvente e tramite un capillare si preleva una piccola parte di soluzione che si trasferisce sulla piastra, appoggiandovi il capillare, in un punto che dista circa un centimetro dal bordo inferiore della piastra come illustrato in figura. La macchia deve essere sufficientemente in alto da non bagnarsi

quando la lastra viene posta nel solvente di sviluppo; è anche importante toccare la superficie con leggerezza per non scavare un foro nell'adsorbente. Quando il capillare viene in contatto con la lastrina la soluzione viene trasferita su quest'ultima e lascia una piccola macchia. Il contatto deve essere molto breve e il capillare si deve allontanare subito. Se il capillare si lascia troppo a lungo in

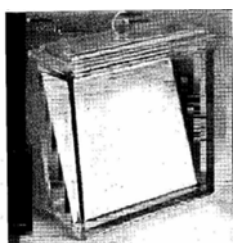
contatto con la lastra, tutto il suo contenuto si scarica rapidamente determinando la formazione di una macchia troppo espansa. Per una migliore risoluzione è necessario mettere una piccola quantità di materiale e talvolta, può essere utile soffiare leggermente sulla piastra mentre il campione viene applicato. Questo accorgimento aiuta a mantenere piccola la macchia perché il solvente evapora prima di diffondersi sulla piastra. La separazione ottenibile sarà tanto migliore quanto più piccola sarà la macchia. Se è necessario si può applicare altro materiale ripetendo il procedimento sopra descritto. Conviene reiterare con tante piccole quantità per volta, piuttosto che applicare molto materiale tutto insieme. Tra un'applicazione e l'altra si deve lasciare evaporare il solvente. Quando la macchia è troppo grande conviene preparare una nuova piastra. Su una lastrina per TLC si possono applicare più macchie diverse purché queste siano opportunamente distanziate e poste alla stessa altezza.

Nel caso di un uso preparativo, le sostanze sciolte in un adatto solvente vengono caricate a striscia su una linea, ad un centimetro circa dal bordo inferiore della piastra, con una pipetta Pasteur, come illustrato nella figura:



Lastra cromatografica preparativa

Completata questa operazione, la piastra viene posta dentro una vaschetta cromatografica all'interno della quale è posta la fase mobile solo al fondo. La vaschetta cromatografica, illustrata nel seguito, è costituita da un recipiente di vetro dotato di un coperchio smerigliato in modo da assicurare una buona tenuta.

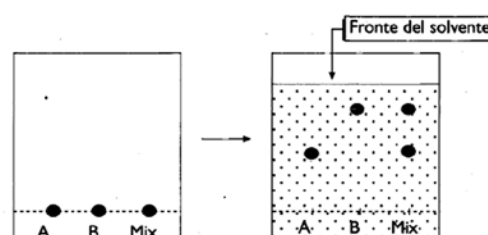


Vaschetta per cromatografia
Per gent. conc. Carlo Erba Reagenti

In alcuni casi, soprattutto nelle analisi di routine, può essere usato, come vaschetta, un beaker di piccole dimensioni cui si applica un vetrino da orologio come coperchio.

Attorno ai lati della vasca si pone un foglio di carta da filtro che, impregnandosi dell'eluente usato, assicura la saturazione all'interno della vasca. Il livello dell'eluente posto al fondo della vasca deve essere regolato in modo che sia al di sotto del punto di caricamento della piastra per evitare fenomeni di diffusione della

sostanza all'interno dell'eluente contenuto nella vaschetta. La lastra va inserita nella vasca in posizione verticale e leggermente inclinata appoggiandola ad una parete. Si chiude la vaschetta e si lascia che l'eluente salga per capillarità fino a circa un centimetro dal bordo superiore della lastra come illustrato nella figura:



Sviluppo di una lastra cromatografica

Questa operazione di eluizione, denominata solitamente **sviluppo**, richiede tempi che vanno da pochi minuti per le lastre analitiche a oltre un'ora per quelle preparative e va controllata con attenzione per evitare che il fronte del solvente

raggiunga l'estremità superiore della lastra cromatografica.

Per le separazioni di tipo analitico la quantità di soluzione che si deposita sulla piastra è di circa 1 o 2 µl. Per le separazioni di tipo preparativo la quantità di miscela che si può caricare varia in funzione di diversi parametri quali la quantità di fase stazionaria, l'eluente usato e le differenze di R_f , di cui sarà detto in seguito. In questo caso le varie sostanze che si separano formeranno delle bande che verranno raschiate meccanicamente. Ciascuna macchia verrà successivamente trattata con un opportuno solvente in modo da estrarre la sostanza che si è separata dalla fase stazionaria.

Terminata l'eluizione la piastra tolta dalla vaschetta si lascia asciugare all'aria o in stufa, a seconda del tipo di eluente usato e delle sostanze contenute.

Se le sostanze separate sono colorate, si osserveranno delle macchie disposte a diverse distanze. In questo caso è facile valutare il numero dei componenti la miscela e, nel caso di una TLC preparativa, recuperarli.

Se le sostanze separate non sono colorate ma assorbono all'UV (lunghezza d'onda 254 nm o 366 nm), queste possono essere localizzate sulla piastra usando un indicatore di fluorescenza mescolato con la fase stazionaria e irradiando la piastra con luce ultravioletta.

Se le sostanze separate non sono colorate e non assorbono all'UV, possono essere localizzate spruzzando la lastra con una soluzione contenente sostanze in grado di interagire chimicamente con i vari costituenti la miscela, in modo da ottenere delle macchie visibili. Il reagente di visualizzazione più spesso usato è lo iodio che reagisce con molti composti organici formando complessi di colore bruno o giallo. In alcuni casi si ricorre all'uso di reagenti specifici quali il nitrato d'argento e l'acido solforico. Il primo è usato per identificare gli alogenuri alchilici con i quali reagisce formando alogenuri d'argento che decomponendosi alla luce, danno origine a macchie scure; il secondo viene utilizzato per identificare composti che contengono gruppi funzionali. In questo caso la lastrina si spruzza con acido solforico concentrato e poi si riscalda in stufa a 110°C. Le sostanze separate vengono in tal modo carbonizzate lasciando sulla lastra delle macchie scure permanenti.

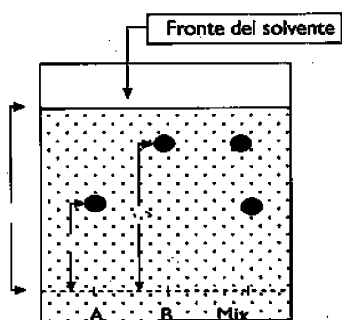
Nel caso di una TLC preparativa, ove la rivelazione distruttiva non avrebbe significato, si usa coprire parzialmente la lastra e spruzzare la parte rimasta libera con un rivelatore opportuno; così si evidenziano ai margini le bande delle sostanze separate.

L'analisi qualitativa si basa sul fatto che la posizione delle macchie rispetto al fronte del solvente è caratteristica di ogni sostanza ed è riproducibile, nelle stesse condizioni, poiché dipende dall'affinità delle sostanze per il solvente e per la fase stazionaria.

In particolare, si definisce **R** (rate flow, o fattore di ritenzione) il rapporto tra il cammino percorso dalla macchia relativa ad una sostanza ed il cammino percorso dal fronte del solvente.

$$R_f = \text{distanza percorsa dalla macchia dell'analita} / \text{distanza percorsa dal solvente}$$

La figura qui a lato illustra meglio il significato di questo parametro: Il valore di R_f può essere usato per identificare un composto sconosciuto ma, come qualsiasi altro sistema di identificazione



$$R_{fA} = \frac{a}{c}$$

$$R_{fB} = \frac{b}{c}$$

$$R_f = \frac{\text{distanza percorsa dalla sostanza}}{\text{distanza percorsa dal solvente}}$$

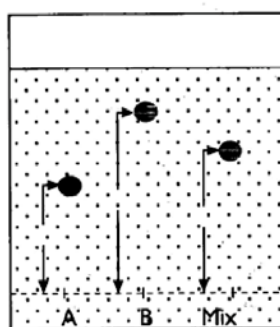
fondato su un'unica applicazione, deve essere confermato con altre tecniche. Molti composti possono avere lo stesso R_f esattamente come molti composti hanno lo stesso punto di fusione.

Alcune volte è conveniente esprimere

la posizione delle macchie prendendone una come riferimento; in tal caso il parametro è denominato R_x . Ovviamente la sostanza usata come riferimento deve essere aggiunta alla miscela, se assente, e deve essere, dal punto di vista chimico, strutturalmente simile alla sostanza di cui si vuole ricavare l' R_x . Per esempio nel caso degli zuccheri la sostanza presa come riferimento è il glucosio.

È possibile utilizzare la stessa lastrina TLC per analizzare una miscela di sostanze in due differenti sistemi eluenti. Questo si realizza con la **cromatografia**

Fronte del solvente

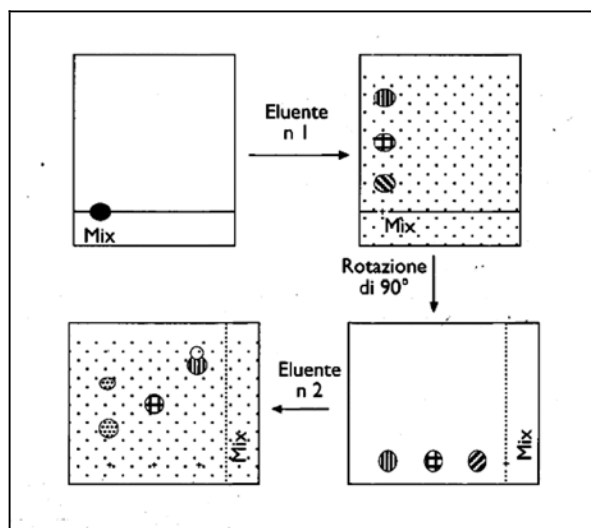


$$R_{xA} = \frac{a}{x}$$

$$R_{xB} = \frac{b}{x}$$

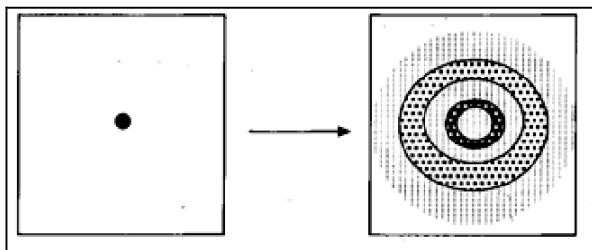
$$R_x = \frac{\text{distanza percorsa dalla sostanza}}{\text{distanza percorsa dalla sostanza prese come riferimento}}$$

bidimensionale. In questo caso si carica la miscela in un angolo della lastrina cromatografica e si sviluppa con un tipo di eluente, successivamente si fa asciugare e si sviluppa in un nuovo solvente, dopo aver ruotato la lastrina di 90° rispetto all'eluizione precedente. Il processo è illustrato nella figura che segue:



Cromatografia bidimensionale

Un'altra tecnica consiste nella cosiddetta cromatografia radiale su TLC. Si può applicare sia per scopi analitici che per scopi preparativi e consiste nel caricare la miscela al centro di una lastra cromatografica facendo gocciolare in maniera costante il solvente sulla miscela. In questo modo le varie sostanze migrano in direzione radiale, come è illustrato nella figura successiva:



Cromatografia radiale

La cromatografia su strato sottile ha parecchie applicazioni importanti soprattutto in Chimica Organica. Le principali sono:

- 1) riconoscimento dell'identità di due composti;
- 2) determinazione del numero dei componenti di una miscela;
- 3) scelta del solvente più conveniente per una separazione cromatografica su colonna;
- 4) controllo di una separazione cromatografica su colonna;
- 5) valutazione dell'efficacia di una separazione realizzata per mezzo di una colonna;
- 6) valutazione dell'efficacia di una cristallizzazione e di una estrazione;
- 7) verifica dell'avanzamento di una reazione.

In tutte queste applicazioni, il vantaggio della TLC è quello di richiedere quantità estremamente piccole di materiale. **Non vi è spreco di sostanze.**

ESERCITAZIONE DI LABORATORIO

SEPARAZIONE MEDIANTE TLC (CROMATOGRAFIA SU STRATO SOTTILE) DI CINQUE COLORANTI ORGANICI PRESENTI IN MISCELA

L'esercitazione ha l'obiettivo di:

- individuare il solvente piu' idoneo alla separazione, mediante TLC, dei cinque componenti di una miscela di coloranti effettuando lo sviluppo di lastrine di gel di silice con solventi caratterizzati da differente polarita', puri o in miscela;
- determinare i fattori di ritenzione R_F di ciascun componente della miscela.

Materiale occorrente:

- lastrine di gel di silice
- camera di sviluppo
- capillari
- campione: miscela di cinque coloranti (giallo chiaro, giallo scuro, arancione, rosso, blu)
- solventi organici (esano, acetato di etile)

Procedura:

- tracciare con la matita una linea retta sulla lastrina a circa 1cm di distanza da uno dei due bordi piu' corti;
- servendosi del capillare depositare una goccia del campione (*attenzione:quanto piu' piccola possibile!*) sulla lastrina, sulla linea tracciata;
- versare 5 mL del solvente A (vedi tabella sottostante) nella camera di sviluppo, prelevandolo dall'apposita buretta;
- inserire la lastrina nella camera di sviluppo, posizionando in basso il lato su cui e' stato depositato il campione; chiudere la camera con l'apposito coperchio;
- attendere che il solvente risalga per capillarita' lungo la lastrina, fino a circa 0.5cm dal bordo superiore;
- estrarre la lastrina e tracciare rapidamente (*attenzione: ricordare che i solventi sono volatili!!*) con la matita una linea per marcare il fronte raggiunto dal solvente;
- lasciare asciugare la lastrina e, per ogni macchia, calcolare il fattore di ritenzione (R_F = distanza percorsa dalla macchia/distanza percorsa dal solvente);
- svuotare il contenuto della camera di sviluppo negli appositi boccioni da recupero;**
- ripetere le operazioni sopra descritte con i solventi B, C e D riportati in tabella, utilizzando ogni volta una nuova lastrina;

-costruire una tabella riportando, per ogni solvente adoperato, il numero di macchie separate ed i rispettivi R_F ;

-indicare, sulla base dei risultati di cui al punto precedente, qual e' il solvente piu' idoneo alla separazione dei cinque coloranti.

TABELLA SOLVENTI

A: esano puro (5 mL)

B: acetato di etile puro (5mL)

C: 70% esano, 30% acetato di etile (3.5mL esano; 1.5mL acetato di etile: agitare lentamente la camera di sviluppo per miscelare i solventi)

D: 30% esano, 70% acetato di etile (1.5mL esano; 3.5mL acetato di etile: agitare lentamente la camera di sviluppo per miscelare i solventi)

POTENZIOMETRIA

La **potenziometria** e' la tecnica analitica che ha l'obiettivo di ricavare informazioni qualitative su analiti in soluzione mediante la misura della **differenza di potenziale** (o forza elettromotrice) di una cella costituita da un **elettrodo indicatore** ed un **elettrodo di riferimento**.

L'elettrodo indicatore e' un elettrodo il cui potenziale varia al variare della concentrazione di analita; l'elettrodo di riferimento e' un elettrodo il cui potenziale rimane costante qualunque sia la soluzione in cui e' immerso (e qualunque sia la concentrazione di analita). E' chiaro quindi che, misurando la differenza di potenziale e conoscendo il potenziale dell'elettrodo di riferimento, si puo' risalire agevolmente al potenziale dell'elettrodo indicatore e, da questo, alla concentrazione di analita, secondo relazioni che dipendono dalla tipologia dell'elettrodo indicatore, come descritto nel seguito.

Gli elettrodi indicatori possono dividersi in due grandi categorie:

A) elettrodi metallici

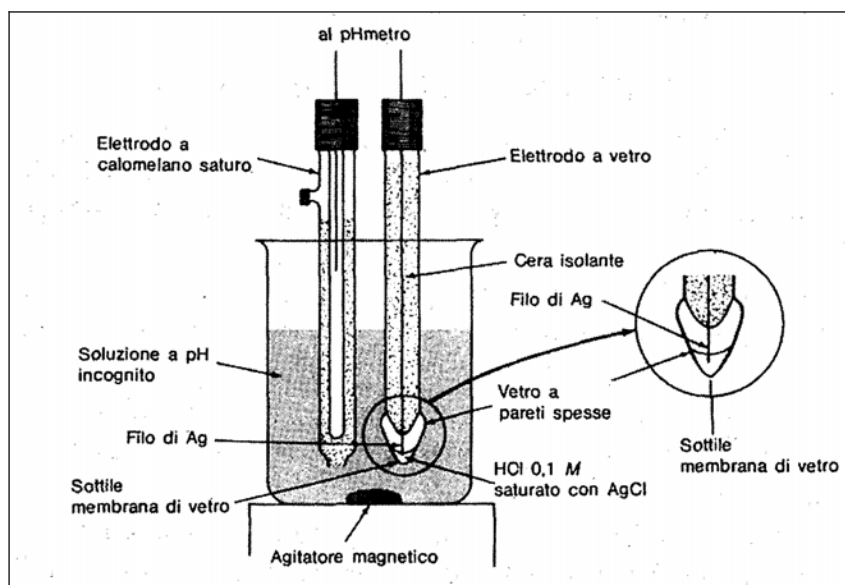
B) elettrodi a membrana

I primi si suddividono in elettrodi di I specie, II specie, III specie o Redox. La caratteristica comune a tutte e tre le specie e' che l'analita da' origine ad una **reazione redox** (che avviene, cioe', con scambio di elettroni) e che il potenziale misurato e' legato alla concentrazione delle specie coinvolte nella reazione redox tramite **l'equazione di Nernst**.

Gli elettrodi a membrana, invece, si suddividono in elettrodi a membrana di vetro, a membrana cristallina e a membrana liquida. Questi hanno in comune il fatto che **l'analita non da' origine ad una reazione redox**, bensì ad una **reazione di scambio** con specie presenti sulla **superficie** della membrana. Cio' porta all'insorgenza di un **potenziale di membrana**; tale potenziale e' legato alla concentrazione dell'analita tramite una equazione **simile alla Nernst, ma concettualmente molto diversa**.

Uno degli elettrodi a membrana piu' comunemente usato e' **l'elettrodo a vetro**; esso e' costituito da un tubo di vetro (o plastica) a pareti spesse, alla cui estremita' e' saldata una sottile membrana di vetro sensibile alla variazione della concentrazione di ioni idronio $[H_3O^+]$, **cioe' alla variazione di pH**. Esso e' schematizzato nella figura che segue. All'interno dell'elettrodo si trova una piccola quantita' di HCl diluito, saturato con AgCl in cui e' immerso un filo di Ag. Questo sistema costituisce un elettrodo di riferimento (detto riferimento interno) che, collegato al dispositivo di misura del potenziale, consente di cogliere il valore del potenziale di membrana che si instaura a cavallo della sottile membrana di vetro, come conseguenza dello **scambio tra gli ioni H_3O^+** , presenti in soluzione sia dal lato interno (HCl diluiti) che esterno (soluzione dell'analita) della

membrana, e **gli ioni Na^+** presenti sulle due superfici della membrana di vetro. Ricordiamo infatti che il vetro e' una rete tridimensionale di gruppi silicati (SiO_4^-) nei quali ciascun atomo di silicio e' legato a 4 atomi di ossigeno ed ogni atomo di ossigeno e' condiviso tra due atomi di silicio. Negli interstizi di questa rete si trovano cationi che bilanciano le cariche. I cationi a carica singola (Na^+ , Li^+) presenti nella struttura sono mobili (saltano da una cavita' all'altra della rete di silicati o dalla superficie del vetro in soluzione e viceversa) e sono i responsabili della conduzione elettrica (**comunque estremamente bassa**) all'interno della membrana.



Sistema di misura potenziometrico

Determinazione potenziometrica del pH

La concentrazione degli ioni idrogeno liberi di una soluzione si esprime generalmente mediante il valore del pH, inteso come il reciproco del logaritmo dell'attività degli ioni H^+ .

Per soluzioni molto diluite, quali potrebbero essere considerate alcune acque naturali, al posto dell'attività (a_{H^+}) si può adoperare la concentrazione degli ioni H^+ , senza commettere grossi errori:

$$\text{pH} = -\log a_{\text{H}^+} = -\log[\text{H}^+]$$

La determinazione del valore del pH costituisce un indice assai significativo, non solo per i chimici ma per tutti coloro che si occupano di problematiche ambientali e biologiche.

Interessante l'utilizzo nell'analisi delle acque naturali; queste, nella maggior parte dei casi, hanno un valore di pH compreso tra 6 e 8, determinato dal tampone acido carbonico-bicarbonato. Esistono anche casi in cui il pH assume valori decisamente acidi o basici, ad esempio il pH dell'acqua contenuta nel suolo varia da 3 a 1, questi sono limiti estremi, poiché la maggior parte delle piante

terrestri, comprese quelle utilizzate a fini alimentari, cresce in terreni in cui l'acqua ha un pH intorno a 6.

Le acque costiere hanno pH = 9, mentre quelle degli oceani hanno, in media, un pH di poco superiore ad 8. A valori di pH minori di 7.5 la maggior parte degli animali marini non potrebbe sopravvivere ed a valori di pH leggermente acidi (<7) le rocce marine carbonatiche andrebbero via via sciogliendosi, rendendo impossibile la formazione di qualsiasi scheletro.

Le acque superficiali stagnanti hanno valori di pH leggermente acidi attribuibili alla presenza di acidi organici.

La misura del pH in laboratorio si effettua comunemente per via potenziometrica usando come elettrodo indicatore un elettrodo a membrana di vetro.

Il potenziale di cella per misure potenziometriche dirette è dato da:

$$\Delta E = E_{\text{Rif.}} - E_{\text{ind.}} + E_j$$

E_{ind} rappresenta il potenziale dell'elettrodo indicatore, E_{rif} rappresenta il potenziale dell'elettrodo di riferimento, E_j rappresenta il potenziale di giunzione liquida; quest'ultimo contributo, purtroppo, non può essere determinato in alcun modo, esso quindi introduce un elemento di errore nella misura del pH ma, fortunatamente, il suo valore è solo di pochi mV.

$$E_{\text{ind.}} = E_{\text{Rif.}} - \Delta E + E_j$$

Il potenziale di un elettrodo indicatore è dato da:

$$E_{\text{ind.}} = E^0 + 0,05915 \log a$$

dove E^0 è il potenziale normale per elettrodi indicatori metallici, mentre, per elettrodi a membrana, **nei quali non avviene alcuna reazione redox**, include il potenziale di asimmetria ed altre costanti; a è l'attività della specie analita:

$$E^0 + 0,05915 \log a = E_{\text{Rif.}} - \Delta E + E_j$$

$$\log a = (E_{\text{rif.}} - \Delta E + E_j - E^0) / 0.05915$$

Nel caso di misure di pH:

$$a \sim [\text{H}^+]$$

$$-\log a = \text{pH} = (\Delta E - E_{\text{rif.}} - E_j + E^0) / 0.05915$$

$$\Delta E = K + 0,05915 \text{ pH}$$

La costante K include il potenziale di giunzione e il potenziale di asimmetria che non possono essere valutati su basi teoriche, essa deve essere, quindi, determinata sperimentalmente effettuando misure di *f.e.m.* con soluzioni standard di analita.

L'uso di un pH-metro rende la misura del pH di una soluzione, un'operazione estremamente semplice, di routine.

Oli, sostanze grasse o altre sostanze che creano uno strato impermeabile sulla superficie della membrana, possono avvelenare l'elettrodo a vetro, provocando notevole diminuzione della sensibilità e rallentando il raggiungimento di un valore costante. In questi casi l'elettrodo si deve lavare immediatamente con acqua contenente del sapone per usi domestici, va poi risciacquato con acqua, poi con acido cloridrico diluito ed alla fine di nuovo con acqua.

Calibrazione

La determinazione del pH viene effettuata con un particolare voltmetro elettronico denominato piaccametro. Esso riporta sul display sia la misura della *f.e.m.* tra l'elettrodo a vetro ed un elettrodo di riferimento, sia direttamente il valore del pH. La calibrazione dello strumento deve essere fatta ogni giorno prima di procedere alle misure. Essa viene sempre eseguita con due tamponi e, precisamente uno a pH 7 ed uno a pH 4, se si è interessati a misure di soluzioni acide; uno a pH 7 ed uno a pH 10, se si è interessati a misure di soluzioni basiche. Nel seguito viene descritta una procedura di calibrazione tipica che, nell'approccio metodologico, può valere per tutti i piaccametri: ovviamente, a seconda dei modelli strumentali, i tasti possono avere denominazioni diverse. Ogni strumento è comunque accompagnato da un manuale d'uso che va letto attentamente prima di procedere alla calibrazione.

Procedura

Dopo aver acceso lo strumento ed aver collegato il controllore della temperatura, premere il tasto **bottiglia e pH**, sul display luminoso comparirà il pH del tampone richiesto: 7,02. Immergere l'elettrodo combinato e il sistema di controllo della temperatura nel tampone ed agitare leggermente dopo aver premuto nuovamente il tasto **bottiglia**. Il display luminoso indicherà dopo un certo tempo il valore di pH 7,02 e dopo alcuni secondi richiederà il tampone a pH = 4,00.

Lavare l'elettrodo con acqua distillata ed introdurlo nella soluzione a pH=4, premere il tasto **bottiglia** ed attendere che il display indichi pH 4.00, dopo qualche secondo indicherà: 000 e l'apparecchio è pronto per le misure.

Lo strumento, nella misura del pH, compensa automaticamente gli effetti della temperatura sull'elettrodo, lo stesso non è possibile per gli elettrodi ionoselettivi.

Se si vuole impostare direttamente il valore di temperatura: staccare il sensore di controllo della temperatura e premere la metà superiore del tasto con il simbolo termometro, se si deve aumentare

il valore indicato sul display; premere, invece, la metà inferiore, se si vuole diminuire tale valore. La lettura in mV non varia qualunque sia il valore di temperatura che appare sul display.

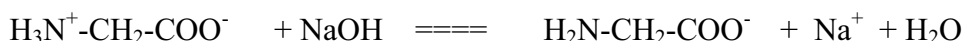
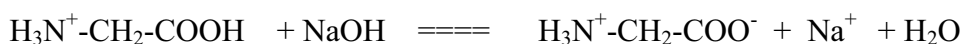
Quando la calibrazione non va a buon fine si vede lampeggiare un'apposita spia, quindi è necessario controllare l'efficacia dei tamponi o il funzionamento dell'elettrodo.

Le misure del pH si effettuano, ultimate le procedure di calibrazione, immergendo l'elettrodo nella soluzione di cui si vuole conoscere il pH e premendo il tasto **pH**: quando la spia cessa di lampeggiare, sul display si legge il valore misurato.

ESERCITAZIONE DI LABORATORIO

DETERMINAZIONE DEL PUNTO ISOELETTRICO DELLA GLICINA MEDIANTE TITOLAZIONE POTENZIOMETRICA

L'esercitazione ha l'obiettivo di: determinare il valore del punto isoelettrico (P.I.) della glicina, valutando le costanti di dissociazione acida della glicina protonata (acido biprotico caratterizzato da K_{a1} e K_{a2}) mediante titolazione potenziometrica con NaOH.



Procedura:

-lavare con acqua distillata la buretta, avvinare con NaOH 0.2N ed azzerare con cura (N.B.: usare l'imbuto per versare la soda nella buretta ed usare estrema cautela; lo scarto del lavaggio e dell'azzeramento vanno raccolti in un beaker diverso da quello in cui si effettuera' la titolazione);

-pesare circa 0.2g di glicina nella navicella ($\text{PM} = 75.068 \text{ g/mol}$), usando la bilancia analitica, ed annotare il peso esatto;

-trasferire la glicina dalla navicella nell'apposito beaker utilizzando acqua distillata (circa 20-25mL), avendo cura di non disperdere sostanza;

-calcolare le moli di glicina corrispondenti ai grammi pesati (N.B. $\text{moli} = \text{massa}/\text{PM}$) ed aggiungere nel beaker il volume di HCl 0.2N necessario a protonare tutta la glicina presente in soluzione, prelevandolo dall'apposita buretta (N.B.: e' necessario aggiungere un numero di moli di HCl pari al numero di moli di glicina pesate, in modo da protonare tutta la glicina presente; la reazione che avviene e' la seguente: $\text{H}_3\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{COO}^- + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{H}_3\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{COOH}$);

-immergere l'elettrodo a vetro "combinato" nel beaker e controllare che il setto poroso dell'elettrodo di riferimento sia immerso in soluzione (volume totale 40-45mL);

-annotare il valore di pH iniziale;

- titolare sotto moderata agitazione aggiungendo 0.5mL di NaOH per volta ed annotando il valore di pH ad ogni aggiunta;
- interrompere quando e' stato aggiunto un volume pari a 35-36 mL di NaOH.

Elaborazione dei dati a casa:

- Costruire le curve di titolazione riportando su carta millimetrata i valori di pH (ordinate) in funzione del volume di NaOH (ascisse); ricavare dal grafico i volumi equivalenti V_{eq1} e V_{eq2} in corrispondenza dei due salti (N.B. il secondo salto e' molto meno pronunciato del primo)
- Ricavare dal grafico pK_{a1} (valore di pH letto in corrispondenza di $1/2 V_{eq1}$) e pK_{a2} (valore di pH letto in corrispondenza di $3/4 V_{eq2}$)
- Calcolare il P.I. della glicina con la relazione $P.I. = 1/2 (pK_{a1} + pK_{a2})$

Quesiti:

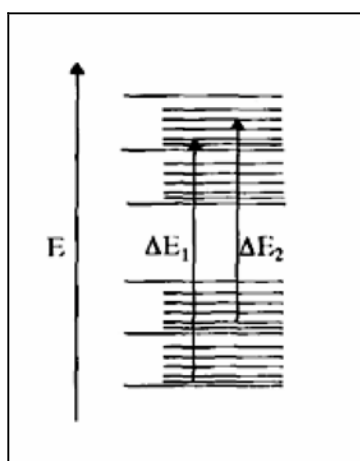
- 1) Perche' il pH letto in corrispondenza di $1/2$ del I volume equivalente corrisponde a pK_{a1} ed il pH letto in corrispondenza di $1/2$ del II volume equivalente (cioe' in corrispondenza di $3/4$ del volume equivalente globalmente aggiunto in corrispondenza del secondo salto) corrisponde a pK_{a2} ?
 - 2) Secondo te il volume di NaOH necessario a raggiungere il primo salto e' uguale o diverso da quello necessario per raggiungere il secondo salto?
 - 3) Sai dimostrare come si ricava la relazione $P.I. = 1/2 (pK_{a1} + pK_{a2})$?
-

SPETTROSCOPIA UV-VISIBILE

Fra le varie tecniche spettroscopiche utilizzate per la determinazione della struttura molecolare, la spettroscopia UV/Visibile, solitamente denominata spettroscopia ultravioletta, è quella meno frequentemente adoperata a causa del carattere piuttosto specialistico delle informazioni che fornisce. Essa, invece, trova vasta applicazione nella Chimica Analitica, per determinazioni di tipo qualitativo e quantitativo.

La regione visibile dello spettro elettromagnetico si estende da 380 nm (violetto) a 750 nm (rosso). La zona dell'ultravioletto si estende dall'estremità a bassa lunghezza d'onda della regione visibile (380 nm) fino a 1 nm ma la porzione di maggiore interesse per il chimico è l'intervallo compreso tra 200 nm e 380 nm. Per questa ragione e per le difficoltà sperimentali nel misurare l'assorbimento di radiazioni con lunghezze d'onda inferiori a 200 nm, la maggior parte degli spettrofotometri utilizzati nella spettroscopia ultravioletta misura processi di assorbimento nell'intervallo 200-750 nm. In questo intervallo di lunghezze d'onda, l'energia dei quanti di luce è compresa tra 40 e 300 kcal/mol. ed è sufficiente a promuovere un elettrone da un orbitale dello stato fondamentale, a bassa energia, ad un orbitale di uno stato eccitato a energia più elevata.

Lo spettro di assorbimento nell'ultravioletto è quindi dovuto a transizioni elettroniche e sarebbe costituito da linee discrete se ogni stato elettronico non fosse costituito da sottolivelli rotazionali e vibrazionali. In pratica gli assorbimenti non si presentano come righe in corrispondenza di singole lunghezze d'onda, bensì come larghe bande in un ampio intervallo di lunghezze d'onda. Ciò è dovuto al fatto che possono verificarsi transizioni elettroniche da un qualsiasi sottolivello dello stato fondamentale, ad un qualsiasi sottolivello di uno stato eccitato, come illustrato dalla figura che segue:



Livelli energetici roto-vibrazionali

Poiché la differenza di energia tra le varie transizioni è molto piccola, le rispettive lunghezze d'onda di assorbimento differiscono molto poco l'una dall'altra e danno origine alla larga banda che

si osserva nello spettro.

La posizione del massimo di assorbimento (λ_{\max}) corrisponde alla lunghezza d'onda della radiazione la cui energia è uguale a quella richiesta per una certa transizione elettronica. Essa dipende dalla facilità di promozione degli elettroni. Le molecole che richiedono più energia per la promozione elettronica assorbono a lunghezze d'onda più corte; quelle che richiedono meno energia assorbono a lunghezze d'onda più lunghe.

I composti che assorbono luce nella regione visibile hanno elettroni più eccitabili di quelli dei composti che assorbono a lunghezze d'onda più corte, nell'ultravioletto.

L'intensità dell'assorbimento dipende essenzialmente da quattro fattori:

- a) dalla probabilità che avvenga un'interazione tra la radiazione incidente e il sistema elettronico in esame (non tutte le transizioni sono permesse);
- b) dalla polarità dello stato eccitato che dipende dal modo in cui varia la distribuzione di carica elettronica in seguito all'eccitazione;
- c) dalla popolazione dello stato eccitato;
- d) dalla quantità di sostanza presente nel campione.

LA LEGGE DI LAMBERT-BEER

Quando una radiazione è assorbita da un campione, l'intensità del raggio luminoso si riduce proporzionalmente al numero di molecole incontrate dalla luce nel suo cammino.

La legge sperimentale che descrive quantitativamente questo fenomeno è la legge di Lambert-Beer secondo la quale, l'intensità di un fascio di luce che attraversa una sostanza non del tutto trasparente, decresce proporzionalmente allo spessore attraversato secondo l'equazione (1):

$$I = I_0 * e^{-k \cdot l} \quad (1)$$

dove I_0 è l'intensità della radiazione incidente, I l'intensità della radiazione che emerge dal campione (radiazione trasmessa), k è il coefficiente di assorbimento del campione alla lunghezza d'onda considerata ed l lo spessore del campione attraversato dalla luce.

Tale legge è valida solo per luce monocromatica poiché k dipende oltre che dalla sostanza considerata, anche dalla lunghezza d'onda.

Nel caso di soluzioni, se il solvente non presenta assorbimento sensibile e non reagisce chimicamente col soluto in modo da poter ritenere che l'assorbimento osservato sia dovuto soltanto

al soluto, il coefficiente k risulta proporzionale alla concentrazione c della soluzione; cioè:

$$k = a \cdot c \quad (2)$$

In tal caso la (1) diventa:

$$I = I_0 \cdot e^{-a \cdot c \cdot l} \quad (3)$$

Da cui si ricava:

$$I/I_0 = e^{-a \cdot c \cdot l} \quad (4)$$

Il rapporto I/I_0 indica la frazione di luce incidente che viene trasmessa dal campione e viene definito **Trasmittanza T**.

$$T = I/I_0 \quad (5)$$

Pertanto **T** è compreso nell'intervallo da zero ad uno. La percentuale di trasmittanza è semplicemente **100T** e varia da zero a cento.

Una grandezza di maggiore utilità è l'**assorbanza**, definita come:

$$A = \text{Log}(I_0/I) = \text{Log}(1/T) \quad (6)$$

Quando non vi è assorbimento di luce $I = I_0$ e $A = 0$. Se viene assorbito il 90% della luce ne viene trasmesso il 10% e $I = I_0/10$. In questo caso $A = 1$. Infatti:

$$A = \text{Log}(I_0/(I_0/10)) = \text{Log}10 = 1$$

Se viene trasmesso soltanto l'1% della luce $A = 2$.

L'assorbanza è detta talvolta **densità ottica** e indicata col simbolo **D**.

L'importanza dell'assorbanza è dovuta al fatto che tale grandezza è direttamente proporzionale alla concentrazione della specie che assorbe la luce nel campione. Infatti, dalla (4) si ottiene:

$$\ln(I/I_0) = -a \cdot c \cdot l \quad (7)$$

Da cui si ricava:

$$\ln(I_0/I) = a \cdot c \cdot l \quad (8)$$

$$2.303 \cdot \text{Log}(1/T) = a \cdot c \cdot l \quad (9)$$

Quindi:

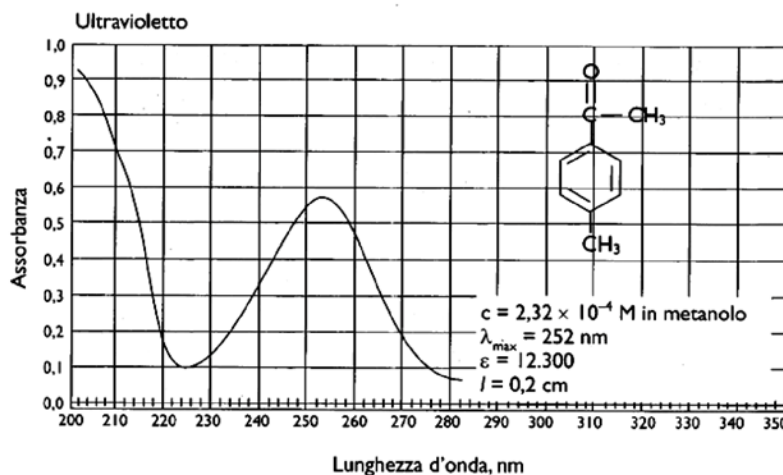
$$A = \epsilon \cdot c \cdot l \quad (10)$$

Dove $\epsilon = a/2.303$ è detto **coefficiente di assorbimento molare** e si identifica con l'assorbanza di una soluzione 1 molare che è attraversata per lo spessore di 1 centimetro. Le sue dimensioni sono $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ in quanto il prodotto $\epsilon \cdot c \cdot l$ deve essere adimensionale poiché tale è l'assorbanza.

Da quanto detto si evince che misurando l'assorbanza di soluzioni a varie concentrazioni della sostanza assorbente, ad una lunghezza d'onda fissa, e riportando i dati in grafico si dovrebbe ottenere una retta. In realtà, ciò è vero solo se i centri assorbenti agiscono indipendentemente gli uni dagli altri e ciò si verifica in soluzioni diluite ($< 10^{-2}$ M). In soluzioni più concentrate si osservano spesso delle deviazioni dalla linearità.

Quindi, prima di effettuare un'analisi quantitativa, va verificato l'intervallo di linearità tra assorbanza e concentrazione, preparando una serie di soluzioni standard a concentrazioni differenti che coprono almeno un paio di ordini di grandezza, misurando l'assorbanza per ognuna di esse (ad un valore di lunghezza d'onda corrispondente al massimo assorbimento) e riportando in grafico *A in funzione di c*. Successivamente si misura l'assorbanza della soluzione a concentrazione incognita e, interpolando sul grafico, si risale alla concentrazione. Se il valore ottenuto non rientra nel tratto rettilineo della curva di taratura e' necessario diluire la soluzione incognita in modo da porsi nelle condizioni in cui la Legge di Lambert-Beer e' rispettata.

Uno spettro di assorbimento UV/VIS è un grafico di assorbanza della luce in funzione della lunghezza d'onda della luce incidente. Un esempio è rappresentato nella figura seguente:



Spettro uv del parametilacetofenone

ESERCITAZIONE DI LABORATORIO

DETERMINAZIONE DEL CONTENUTO DI ACIDO URICO NELL'URINA MEDIANTE SPETTROFOTOMETRIA NEL VISIBILE

L'esercitazione ha l'obiettivo di: determinare la concentrazione di acido urico in un campione di urina utilizzando un kit diagnostico commerciale che prevede una reazione enzimatico-colorimetrica e la misura dell'assorbanza mediante spettrofotometro:

Sequenza delle reazioni: $\text{acido urico} + \text{uricasi} \rightleftharpoons \text{allantoina} + \text{H}_2\text{O}_2$

$\text{H}_2\text{O}_2 + \text{perossidasi} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{O} + 1/2 \text{O}_2$

$1/2 \text{O}_2 + \text{colorante-red (incolore)} \rightleftharpoons \text{colorante-ox (rosso fragola)}$

Come si vede il rapporto stechiometrico dei reagenti e prodotti nelle varie reazioni e' sempre 1:1; quindi, valutando l'assorbanza della sostanza colorata si risale alla sua concentrazione e, indirettamente, alla concentrazione di acido urico.

Materiale occorrente:

- soluzione di lavoro contenente: tampone fosfato, enzima uricasi, enzima perossidasi, colorante-red
- campione di urina
- celletta di plastica per misure spettrofotometriche nel visibile (cammino ottico = 1 cm)
- provette con tappo
- pipette
- standard di acido urico: 60 mg/L (soluzione unica per tutto il laboratorio)

Procedura:

- prelevare, usando la pipetta e la pro-pipetta, 1mL di urina, trasferire in una provetta (P1) e diluire 10 volte aggiungendo 9mL di NaOH 0.01N dalla buretta; tappare ed agitare;
- prelevare in un'altra provetta (P2) 2mL di soluzione di lavoro dalla buretta sotto cappa;
- aggiungere nella provetta P2, usando la pipetta di Eppendorf, 0.05mL (50 μ L) dell'urina diluita 1:10 (provetta P1), tappare, agitare lentamente e tenere ad incubare tra le mani (37°C) per circa 5 minuti, fino allo sviluppo del colore;
- versare la soluzione nella celletta e recarsi allo spettrofotometro per la misura di assorbanza;

-eseguire la misura dell'assorbanza (A) alla lunghezza d'onda $\lambda = 520 \text{ nm}$, letta contro il bianco, ed annotare il valore di A sul quaderno; (gli assistenti di laboratorio vi mostreranno una curva di assorbimento registrata sulla soluzione standard per farvi comprendere le ragioni della scelta della lunghezza d'onda e vi indicheranno il valore di A per la soluzione standard)

-risalire alla concentrazione di acido urico nel campione di urina applicando la legge di Lambert-Beer che prevede la proporzionalita' diretta tra Assorbanza e concentrazione:

$$A_{\text{standard}} = K c_{\text{standard}}(\text{mg/L}) \Rightarrow K = A_{\text{standard}} / c_{\text{standard}} \quad (1)$$

$$A_{\text{campione dil.}} = K c_{\text{campione dil.}}(\text{mg/L}) \Rightarrow$$

$$c_{\text{campione dil.}}(\text{mg/L}) = A_{\text{campione dil.}} / K = (A_{\text{campione dil.}} / A_{\text{standard}}) \times c_{\text{standard}}(\text{mg/L}) \quad (2)$$

da cui, ricordando che il campione di urina e' stato diluito 1:10, si ha

$$c_{\text{campione}}(\text{mg/L}) = (A_{\text{campione dil.}} / A_{\text{standard}}) \times c_{\text{standard}} \times 10 \text{ (fattore di diluizione)}$$

Note:

A) L'equazione (1) permette di ricavare il valore di K, essendo nota la concentrazione della soluzione (standard) nonche' il valore di assorbanza (letto sul display dello spettrofotometro). Ricordiamo che K e' il prodotto di $\epsilon \times l$, dove ϵ e' il coefficiente di assorbimento molare, a $\lambda=520\text{nm}$, del composto colorato che si e' formato; ed l e' il cammino ottico, cioe' lo spessore della celletta.

Il valore di K cosi' ricavato puo' essere usato nell'equazione 2, in quanto il composto colorato che si forma quando si analizza il campione di urina e' ovviamente lo stesso che si forma quando si analizza lo standard di acido urico, ed inoltre, la misura di assorbanza viene fatta alla stessa $\lambda=520\text{nm}$ e, di conseguenza, il valore di ϵ e' **identico!**

B) Bisogna tenere presente che il dato di concentrazione ricavato da questa analisi andrebbe convertito in mg/24h per sapere se esso rientra nell'intervallo fisiologico (*Intervallo fisiologico della concentrazione di acido urico nell'urina : 250-750 mg/24h*); cio' significa che e' necessario moltiplicare il valore della concentrazione ottenuto spettrofotometricamente, per il valore della diuresi (litri di urina/24h) del soggetto sottoposto ad analisi e, soprattutto, e' necessario che l'analisi sia stata eseguita sull'urina raccolta nelle 24 ore.

Quesito:

Perche' per la determinazione della concentrazione di acido urico nella soluzione incognita (campione di urina) facciamo ricorso ad un'unica soluzione standard e non costruiamo una retta di taratura A vs concentrazione?
