

Unità didattica 6.1

I gruppi funzionali e isomerie: alcoli, fenoli, eteri, tioli e tioeteri; aldeidi e chetoni; acidi carbossilici e derivati, ammine e ammidi

Alcoli e tioli: struttura, nomenclatura, proprietà chimico-fisiche e rilevanza biologica. Reazioni: disidratazione, ossidazione, sostituzione nucleofila. Etanolo. Fenolo e derivati: acidità del fenolo. Esempi di alcoli e tioli di rilevanza biologica. Eteri e tioeteri. Epossidi.

Ammine: struttura, nomenclatura, proprietà chimico-fisiche e rilevanza biomedica. Basicità e nucleofilicità. Reazioni: alchilazione, formazione di sali. Nitrosammine. Colina e altri esempi di ammine di rilevanza biologica.

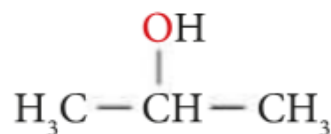
ALCOLI

composti di **formula generale R-OH** e presentano il **gruppo funzionale ossidrilico, -OH**

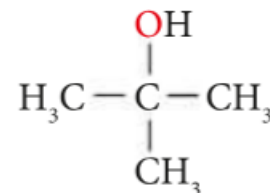
- alcoli **primari**



- alcoli **secondari**

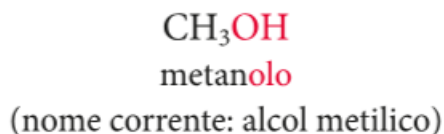


- alcoli **terziari**

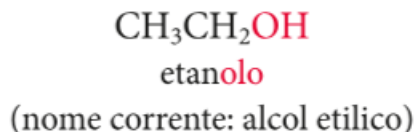


Il **nome degli alcoli** deriva da quello degli alcani corrispondenti, in cui la *-o* finale è sostituita dalla desinenza *-olo*, mentre nella nomenclatura corrente si usa la parola “alcol” seguita dal nome del gruppo alchilico. Per esempio:

- da CH_4 , metano

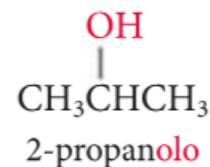


- da CH_3CH_3 , etano

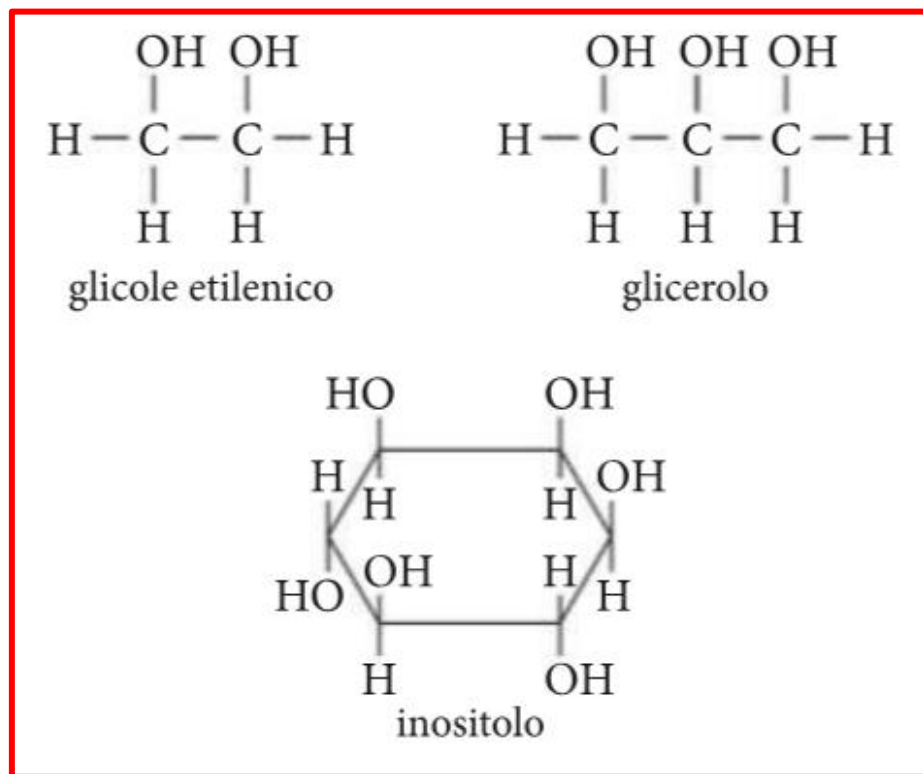


Per gli alcoli con 3 o più atomi di C, deve essere indicata con un numero (il più basso possibile) la posizione dell'ossidrile sulla catena:

- da $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$, propano



- I composti che contengono più gruppi alcolici sono detti genericamente **polioli**. Il più semplice poliolo è l'1,2-etandiolo, detto comunemente *glicole etilenico*, utilizzato come antigelo ed estremamente tossico per ingestione.
- Dal punto di vista biologico sono molto importanti il *glicerolo* (nome IUPAC:1,2,3-propantriolo) e l'*inositolo*:



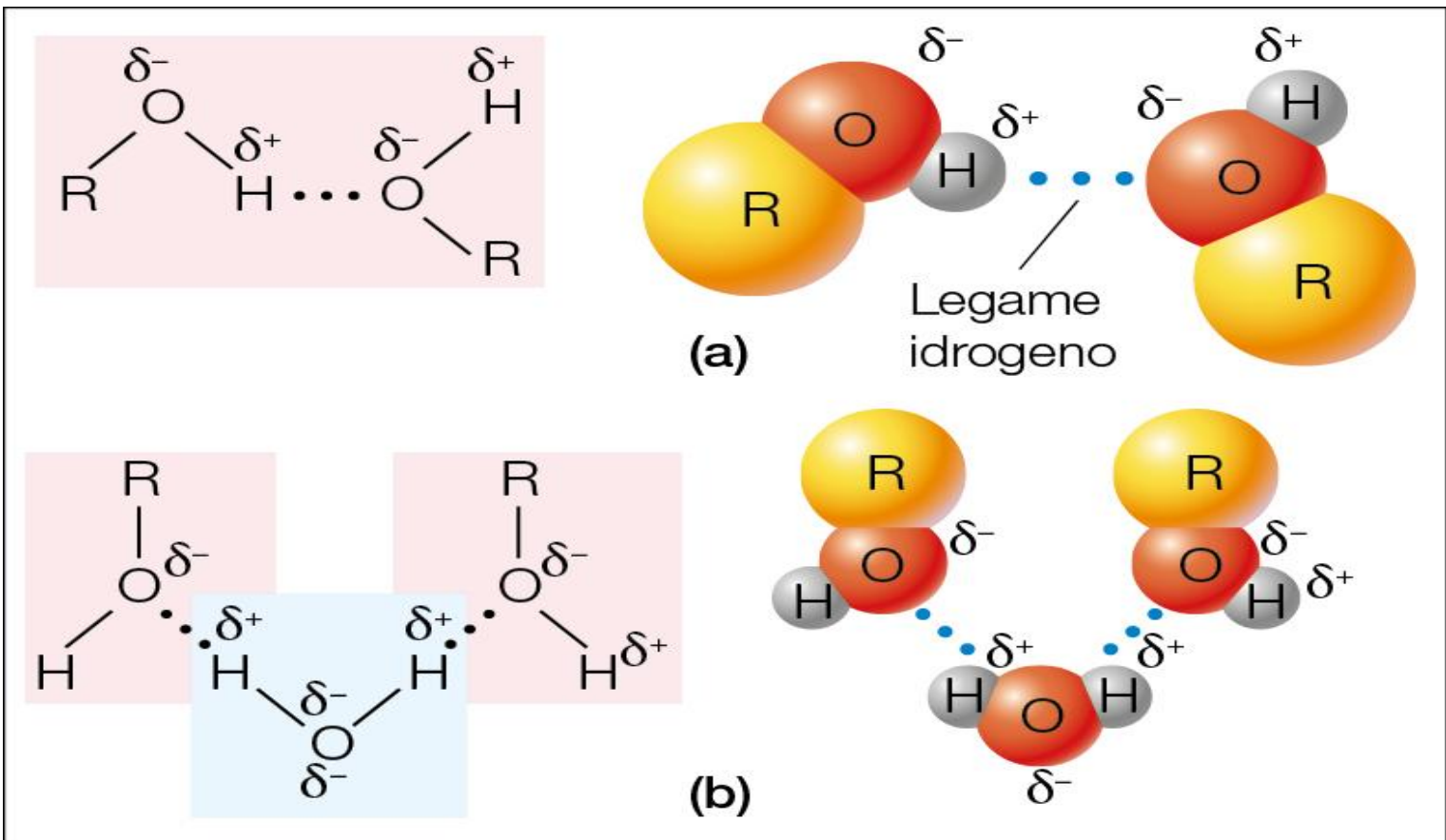


Figura 13.2 Formazione di legami idrogeno **(a)** tra molecole di alcol e **(b)** tra alcol e acqua.

La polarità del gruppo ossidrilico, dovuta all'elevata elettronegatività dell'ossigeno, permette alle molecole di alcol di formare legami idrogeno con molecole vicine e anche con molecole di acqua

Tabella 13.1 Temperatura di ebollizione e solubilità in acqua degli alcoli.

	Formula	t_{eb} (° C)	Solubilità in H ₂ O (%)
Metanolo	CH ₃ OH	64,5	∞
Etanolo	CH ₃ CH ₂ OH	78,3	∞
<i>n</i> -Propanolo	CH ₃ (CH ₂) ₂ OH	97	∞
<i>n</i> -Butanolo	CH ₃ (CH ₂) ₃ OH	118	7,9
<i>n</i> -Pentanolo	CH ₃ (CH ₂) ₄ OH	138	2,3
<i>n</i> -Esanolo	CH ₃ (CH ₂) ₅ OH	156	0,6

Tabella 13.2 Valori di pK_a per alcuni alcol.

Nome	Formula razionale	Tipo	pK_a
Etanolo	CH ₃ —CH ₂ —OH	Primario	16
2-Propanolo	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{—CH—CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	Secondario	17
2-Metil-2-propanolo	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{—C—CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	Terziario	18

gli alcoli possono essere considerati derivati dell'acqua: un atomo di idrogeno sostituito da un radicale alchilico elettron-donatore. Ciò accentua la carica elettrica sull'ossigeno e rende più difficile il distacco dell'idrogenione: gli alcoli sono meno acidi dell'acqua, con $pK_a \sim 16-18$

l'ordine di acidità degli alcoli è :

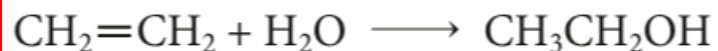
alcol primario > alcol secondario > alcol terziario

SINTESI DEGLI ALCOLI

- ❑ **Ossigeno**: reattivo in grado di inserire direttamente un gruppo-OH in un alcano, questa reazione avviene nei sistemi biologici per opera di enzimi detti **ossigenasi o idrossilasi**

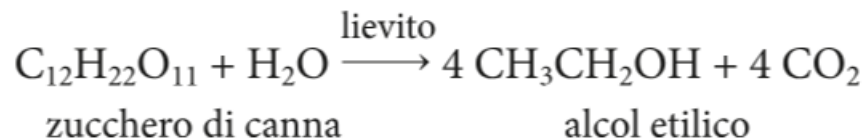


- ❑ dagli alcheni per **addizione elettrofila di acqua al doppio legame (idratazione)**

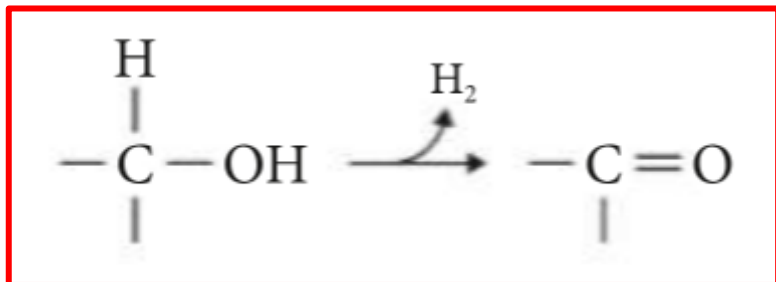


- ❑ **per sostituzione nucleofila da parte dell'acqua sugli alogenuri alchilici, per riduzione di aldeidi e chetoni e per idrolisi di esteri**

NB Per la produzione industriale di etanolo viene sfruttata una reazione di grande importanza a livello biologico, ovvero la **fermentazione** (operata da lieviti) dello zucchero di canna o dell'amido di mais e di patata:



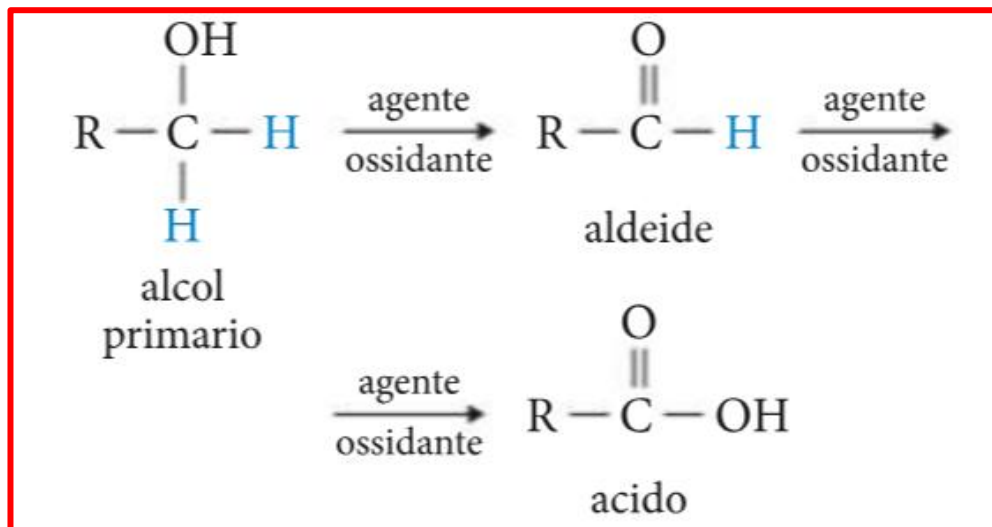
OSSIDAZIONE DEGLI ALCOLI



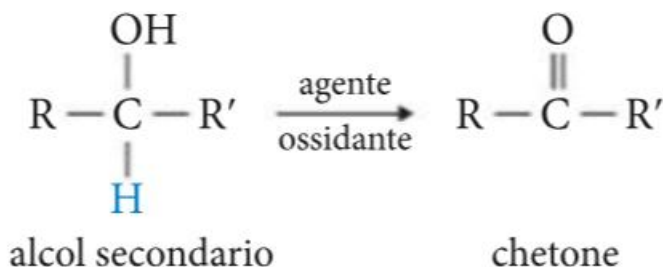
Il prodotto dell'ossidazione contiene il **gruppo carbonilico, C=O**, ma dipende dal tipo di alcol che viene ossidato



Un alcol secondario viene invece ossidato a chetone (non può essere realizzata un'ossidazione più spinta)



Un alcol primario viene ossidato ad aldeide. La reazione può essere arrestata a questo livello con l'impiego di particolari ossidanti, ma con i reagenti più comuni prosegue **fino ad acido carbossilico**



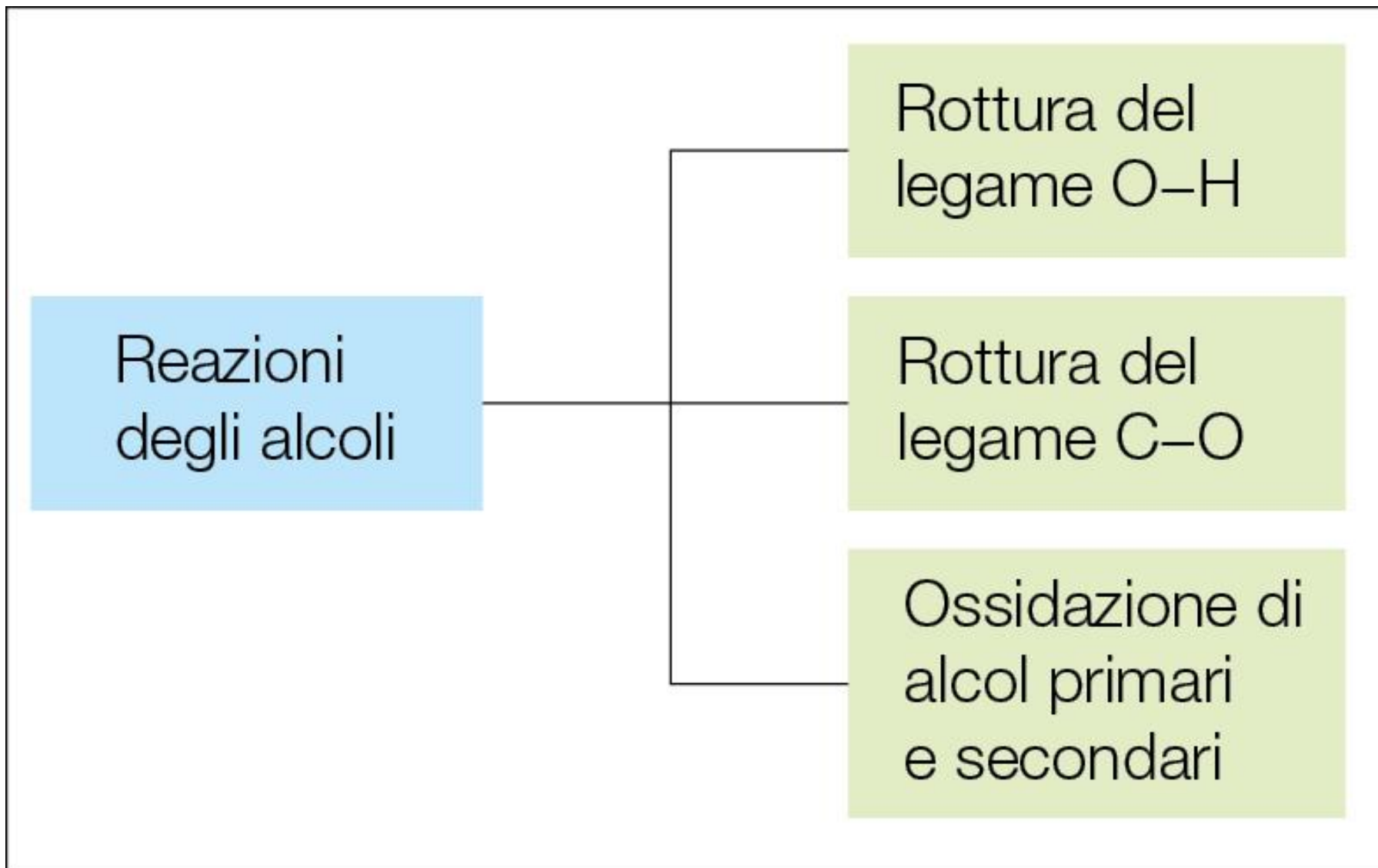


Figura 13.3 Quadro d'insieme delle reazioni degli alcoli.

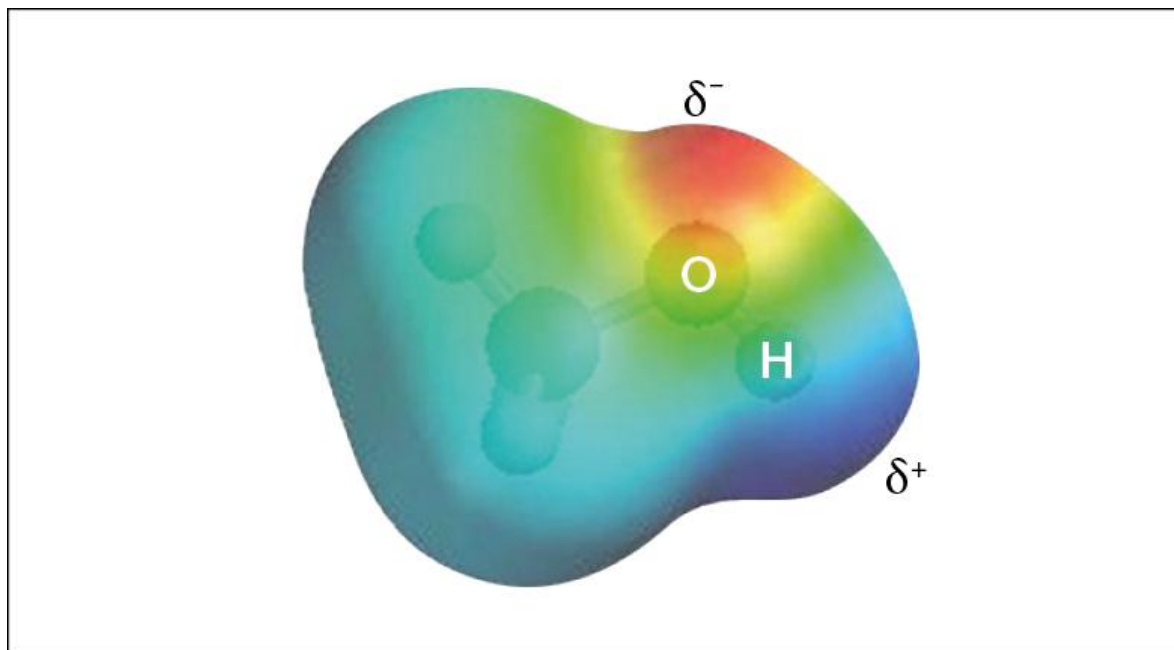


Figura 13.4 L'immagine mostra la mappa del potenziale elettrostatico del metanolo. In queste rappresentazioni, quanto più intenso è il colore rosso di un'area, tanto maggiore è la densità elettronica; quanto più intenso è il colore blu di un'area, tanto minore è la densità elettronica. L'atomo di ossigeno mostra una regione ad alta densità elettronica (rosso) dovuta alla presenza di due doppietti elettronici solitari. L'atomo di idrogeno della funzione alcolica mostra una bassa densità elettronica (blu), quindi ha debole carattere acido.

REAZIONI CON ROTTURA DEL LEGAME C-O

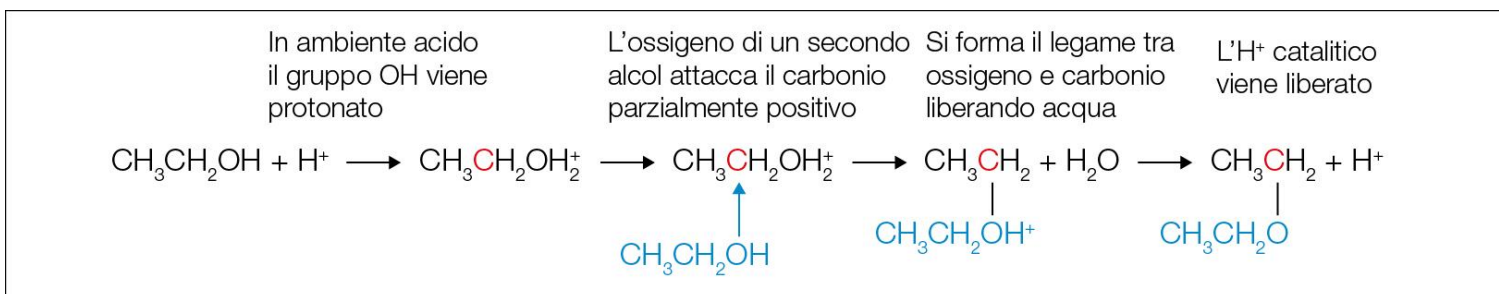


Figura 13.5 Reazione di sintesi dell'etere dietilico.

in ***ambiente fortemente acido*** (per acido solforico, H_2SO_4) e a temperature non troppo elevate (circa 140 °C) si realizza la **sostituzione nucleofila**

REAZIONI CON ROTTURA DEL LEGAME C-O

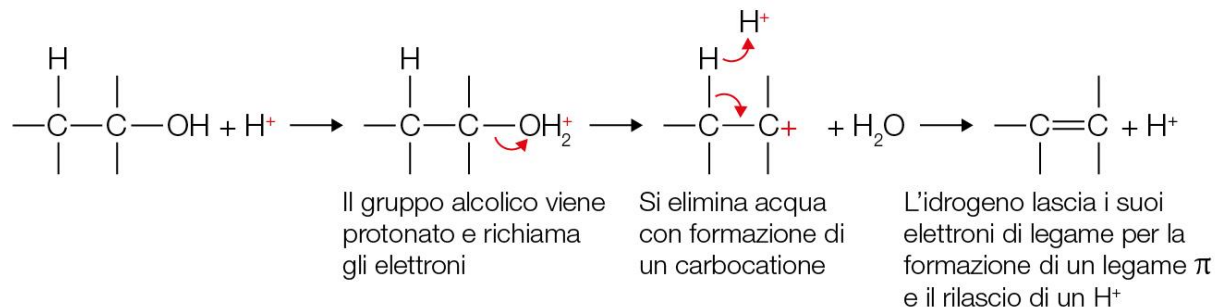
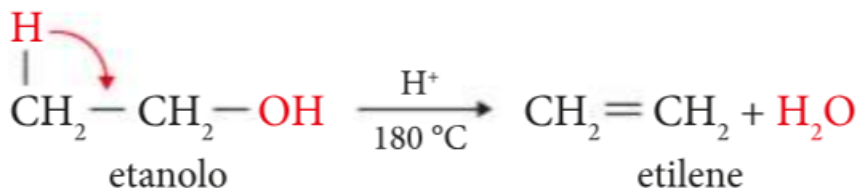


Figura 13.6 Schema di una reazione di disidratazione.

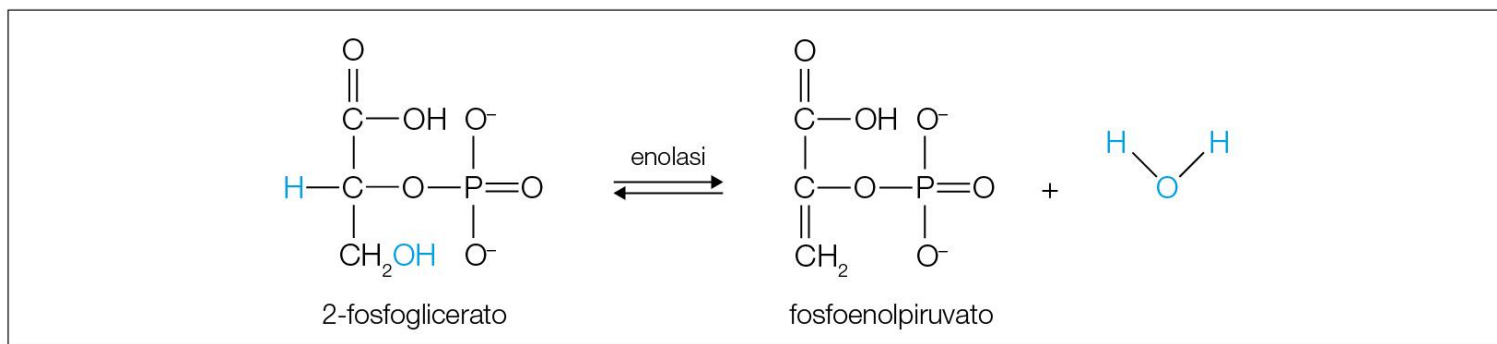
reazione di eliminazione: viene eliminata acqua, reazione anche detta **disidratazione.**

Per esempio, la disidratazione dell'etanolo in ambiente acido a 180 °C produce etilene:



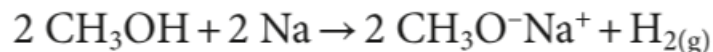
Esempio di reazione di disidratazione nella glicolisi : l'enzima enolasi interviene nella disidratazione del 2-fosfoglicerato a fosfoenolpiruvato

Figura 13.7 Reazione di disidratazione del 2-fosfoglicerato a fosfoenolpiruvato catalizzata dall'enzima enolasi.



REAZIONI CON ROTTURA DEL LEGAME O-H

Formazione di alcossidi metallici



metossido di sodio

REAZIONI DI ADDIZIONE NUCLEOFILA

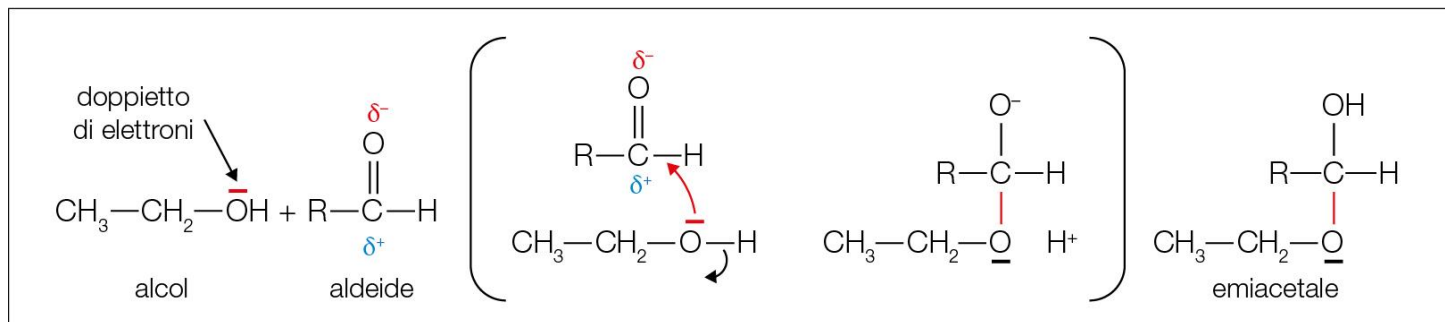


Figura 13.9 La reazione di un alcol con un'aldeide produce un emiacetale.

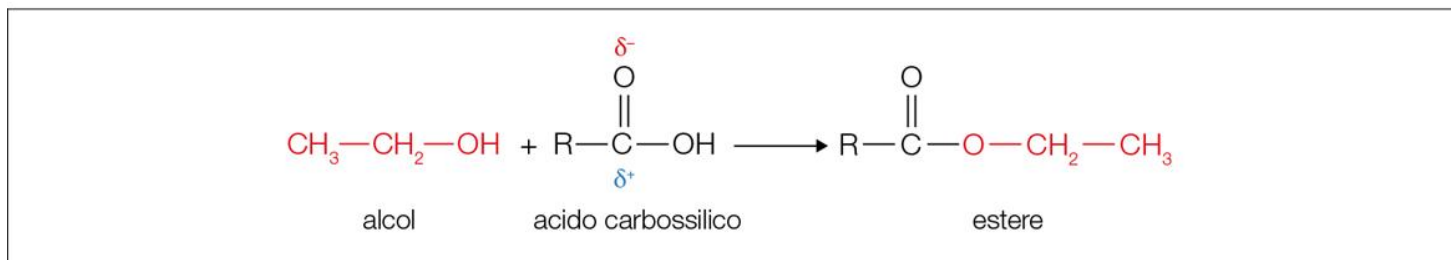


Figura 13.10 La reazione di un alcol con l'acido carbossilico produce un estere.

ETANOLO

- *L'etanolo riveste una notevole importanza in ambito biomedico.*
- **A basse concentrazioni:** utilizzato come antisettico e solvente per la preparazione di soluzioni farmaceutiche.
- **In ambito fisiologico**, l'ingestione di etanolo ne comporta l'assorbimento a livello gastrointestinale e la successiva metabolizzazione epatica a opera degli enzimi alcol deidrogenasi e aldeide deidrogenasi. I prodotti di tale metabolismo possono influenzare il pH ematico e il metabolismo energetico.
- l'etanolo ha *un'azione depressiva* sul sistema nervoso centrale, con effetti dose-dipendenti che vanno dalla sedazione all'intossicazione acuta.
- **NB:** ***L'accumulo dell'intermedio acetaldeide è associato a effetti tossici sistemici*** ed è ritenuto responsabile di fenomeni infiammatori, danno epatico e stress ossidativo.
- **In ambito diagnostico e terapeutico**, è inoltre utilizzato come agente sclerotizzante in alcune procedure mediche minimamente invasive.

ALCOL AROMATICI: I FENOLI

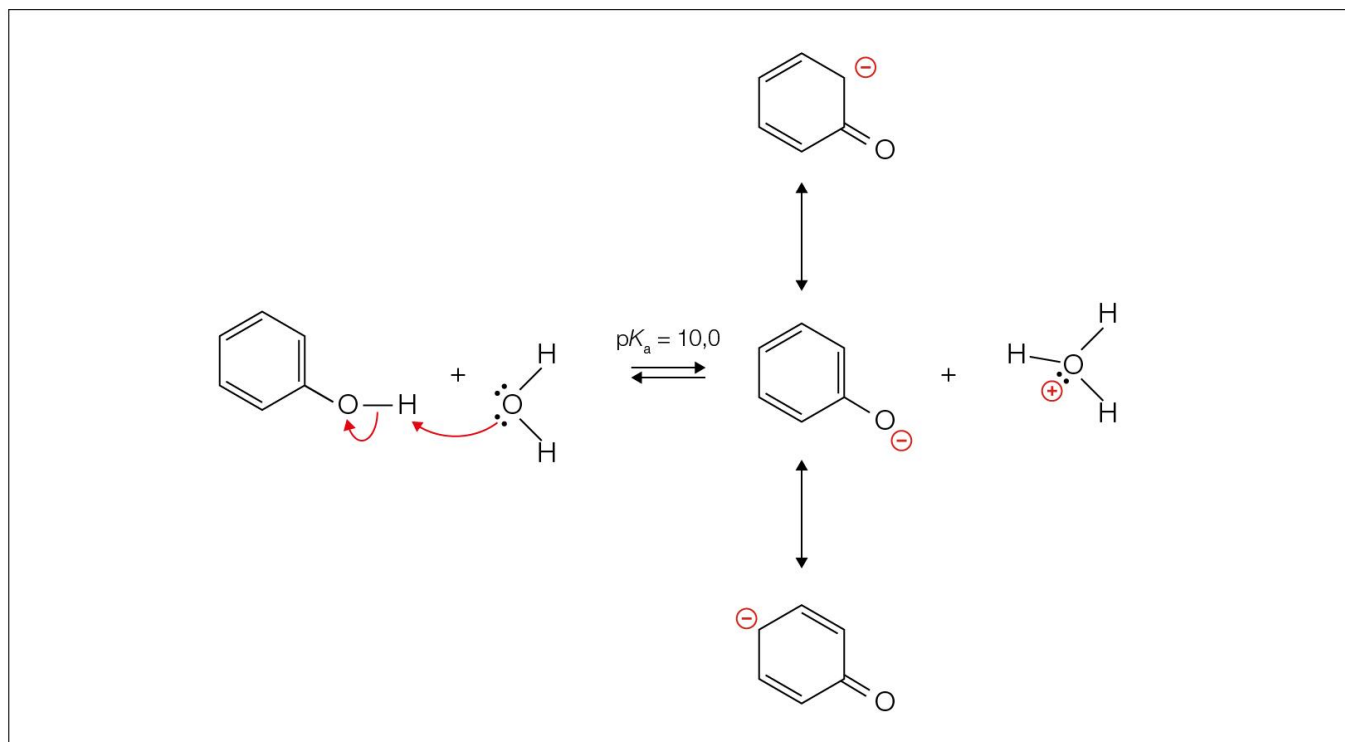


Figura 13.12 La possibilità di delocalizzare la carica negativa dell'anione sull'anello aromatico determina l'acidità tipica dei fenoli.

- sono **acidi significativamente più forti** ($pK_a \sim 10$) degli alcoli alifatici, quindi possono formare sali in soluzioni acquose.
- **assenza di reattività verso la sostituzione nucleofila**: l'anello benzenico è soggetto solo ad attacco elettrofilo, ovvero subisce reazioni di sostituzione elettrofila aromatica

OSSIDAZIONE DEI FENOLI

Esempio

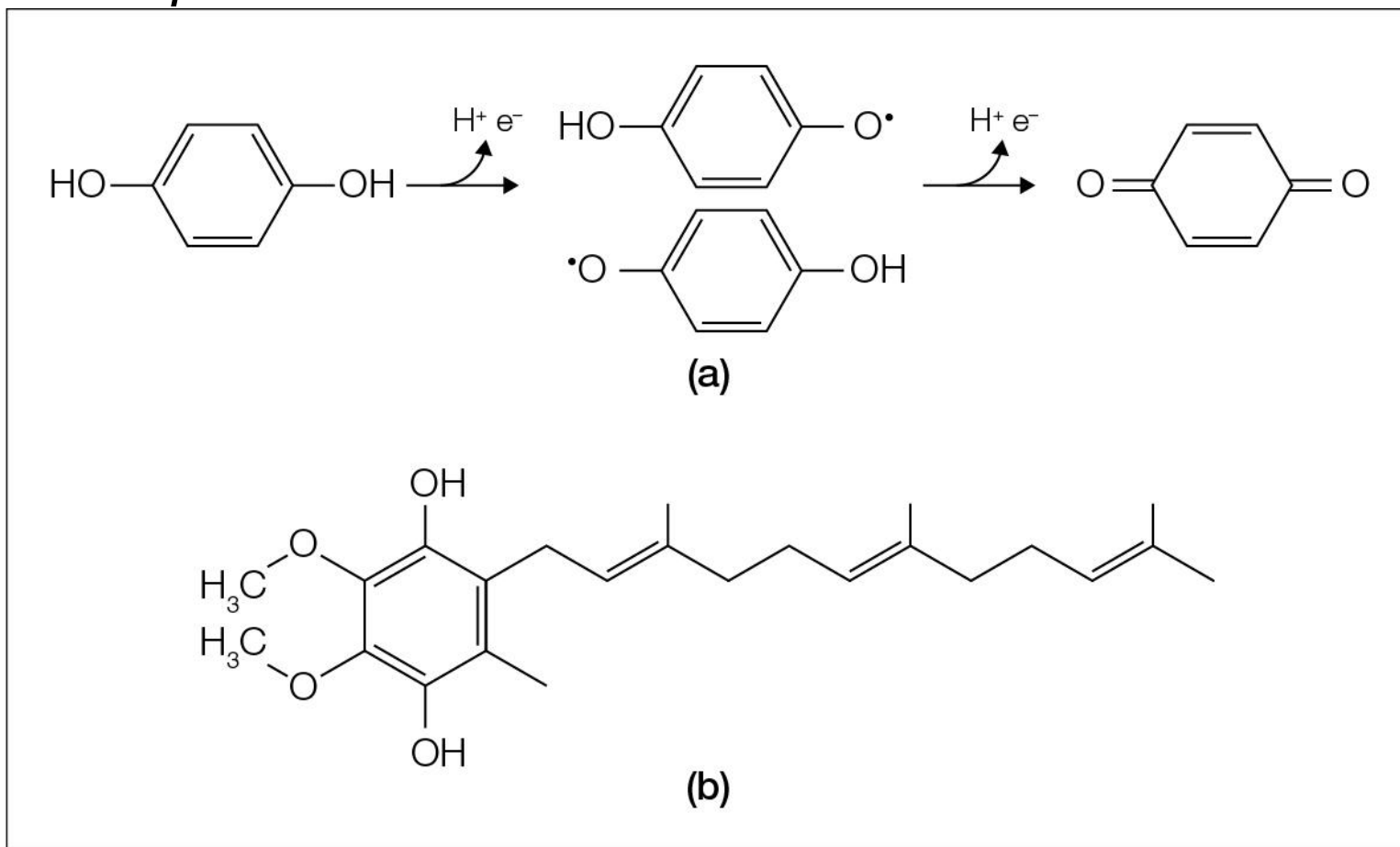


Figura 13.13 (a) Ossidazione dell'idrochinone a chinone. (b) Struttura del coenzima Q (ubichinone).

DERIVATI DEL FENOLO

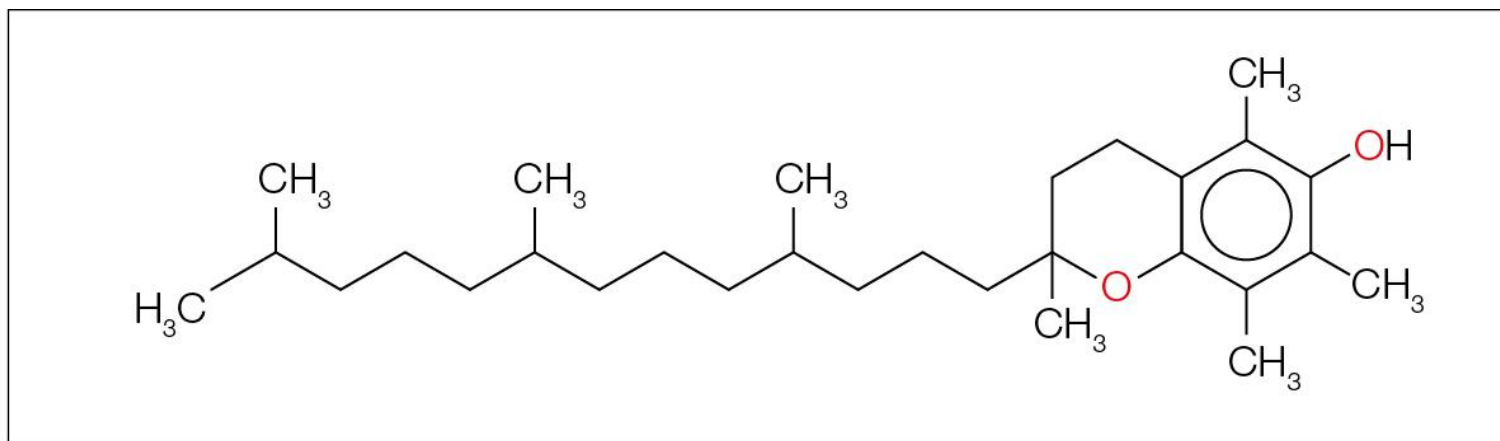


Figura 13.14 Struttura dell' α -tocoferolo.

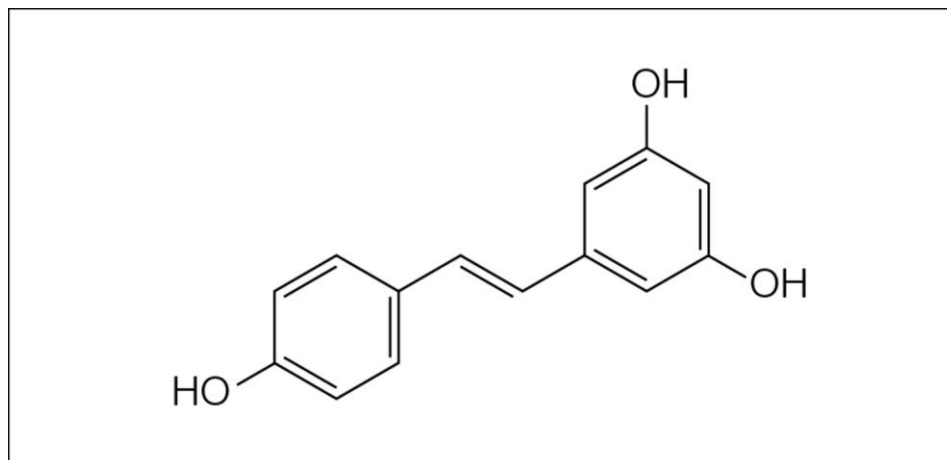
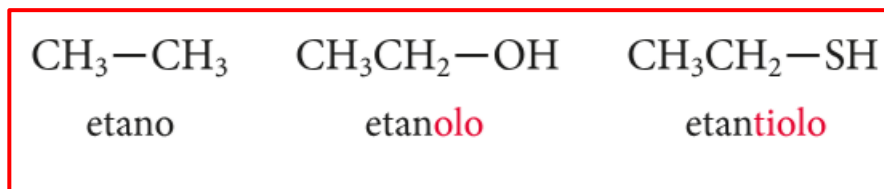


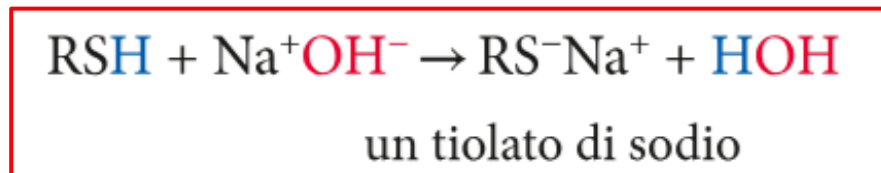
Figura 13.15 Struttura del resveratrolo.

TIOLI

- ❑ I tioli, o **tioalcoli** (in passato detti anche *mercaptani*), sono composti con formula generale **R-SH**; al posto dell'ossidrile alcolico contengono il **gruppo-SH (sulfidrilico)** e hanno lo stesso nome degli alcoli corrispondenti ma con il suffisso **-tiolo**:

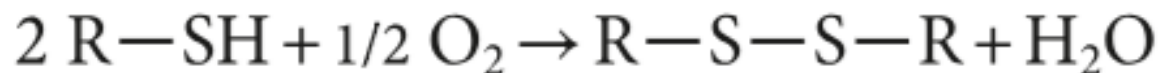


- ❑ Es: H_2S (acido solfidrico) è più acido dell'acqua, così i **tioalcoli sono più acidi degli alcoli** e possono formare sali in soluzione acquosa basica:



- ❑ I tioli danno, in generale, le stesse reazioni degli alcoli e la forma ionizzata, lo **ione tiolato**, è un **ottimo reattivo nucleofilo**.

- ❑ nell'ossidazione dei tioalcoli viene ossidato l'atomo di zolfo: per ossidazione blanda due molecole di tiolo formano un disolfuro



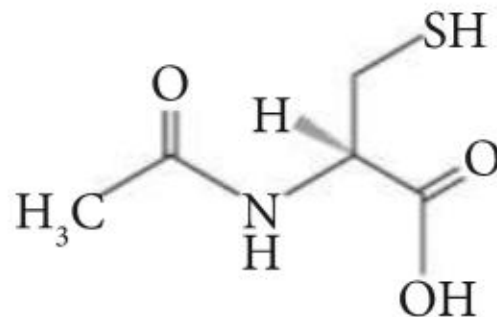
Questa reazione è di estrema importanza nei sistemi biologici: serve a proteggere le biomolecole dall'ossidazione. Il **glutathione** (GSH) è un tiolo contenuto nelle cellule che elimina gli ossidanti potenzialmente dannosi, ossidandosi a glutathione disolfuro (GSSG).

La reazione di blanda ossidazione dei tioli, con la formazione di *ponti disolfuro* (—S—S—), ha inoltre una funzione di stabilizzazione strutturale nelle proteine contenenti gruppi SH nelle loro catene

Farmaci mucolitici



Le reazioni di scambio dei disolfuri sono utilizzate da alcuni farmaci mucolitici, quale la *N*-acetilcisteina:



N-acetilcisteina

Il gruppo tiolico libero dell'acetilcisteina (—SH) è in grado di scindere i ponti disolfuro (—S—S—), responsabili dell'aggregazione delle mucoproteine e quindi dell'alta viscosità del muco.

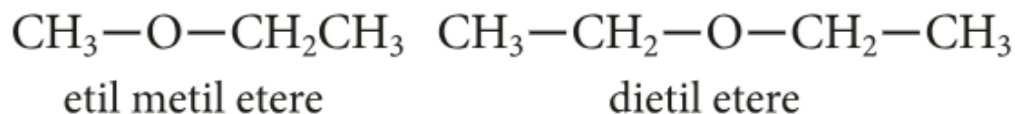
La scissione dei disolfuri rende le molecole glicoproteiche del muco meno viscosi, facilitando così l'espettorazione.

ETERI

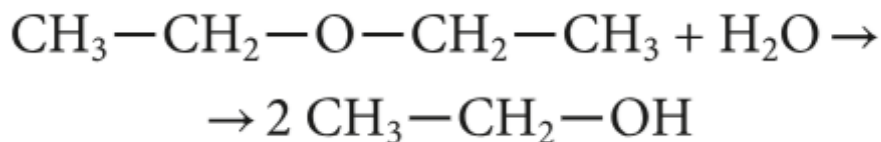
- ❖ Gli **eteri** sono composti in cui un atomo di ossigeno lega due radicali alchilici:



- ❖ Possono essere *simmetrici* o *asimmetrici*, a seconda che R sia uguale o diverso da R'. Il loro nome deriva da quello dei due radicali alchilici (scritti in ordine alfabetico):

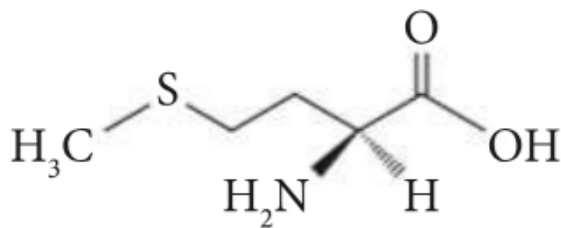


- ❖ Gli eteri sono composti poco polari e scarsamente reattivi. In acqua e in presenza di acidi molto forti danno reazioni di idrolisi formando due molecole di alcol:

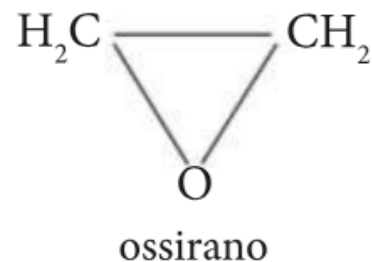


TIOETERI E EPOSSIDI

I **tioeteri** sono gli analoghi degli eteri contenenti un atomo di zolfo al posto dell'atomo di ossigeno ($R-S-R'$). Un importante tioetere presente nelle molecole biologiche è l'amminoacido **metionina**:

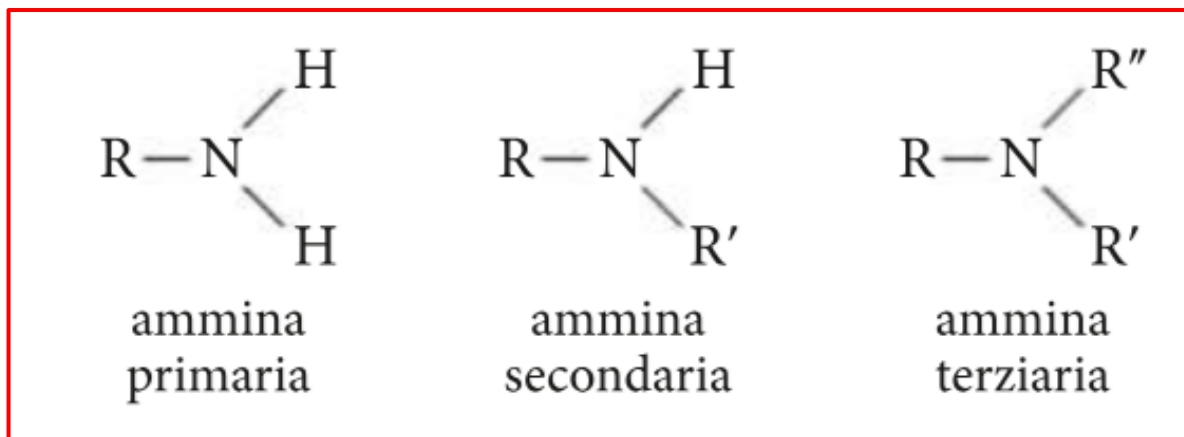


Gli epossidi sono una classe di composti organici ciclici formati da un anello composto da un atomo di ossigeno legato a due atomi di carbonio (anello a tre termini). La loro formula generale è quella dell'**ossirano** (ossido di etilene):



AMMINE

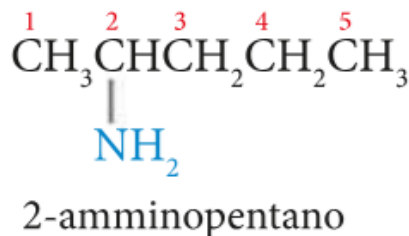
- ❖ Le ammine possono essere immaginate come **derivati dell'ammoniaca**, NH_3 , in cui uno o più atomi di idrogeno sono sostituiti da radicali alchilici. Il gruppo funzionale delle ammine è presente in moltissime molecole biologiche;
- ❖ Le ammine vengono classificate in **primarie, secondarie e terziarie**, a seconda del numero di gruppi legati direttamente all'azoto:



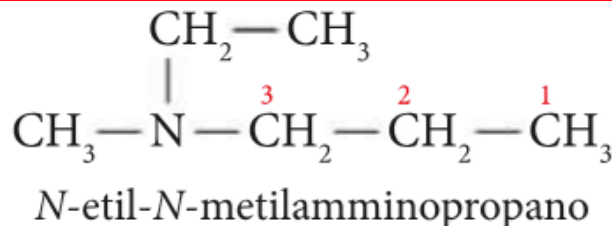
- ❖ La nomenclatura tradizionale usa il **suffisso -ammina** preceduto dal nome dei gruppi alchilici legati all'azoto, per esempio:



- ❖ La nomenclatura ufficiale IUPAC considera il **gruppo amminico** (prefisso: **ammino-**) come il sostituito di un alcano:



- ❖ Le ammine secondarie e terziarie, che hanno più radicali alchilici legati all'atomo di azoto prendono il nome dall'alcano a catena più lunga, mentre gli altri sostituenti sono indicati con il prefisso N- a indicare che sono legati all'azoto:



BASICITA' DELLA AMMINE

Per la presenza di un doppietto di elettroni non condiviso sull'atomo di azoto, **tutte le ammine, come l'ammoniaca, sono basi deboli e le loro soluzioni acquose sono basiche.**

Reazione acido-base tra un'ammina e l'acqua: reazione di trasferimento protonico, la coppia di elettroni non condivisa sull'azoto forma un nuovo legame covalente con l'idrogeno e libera uno ione idrossido.

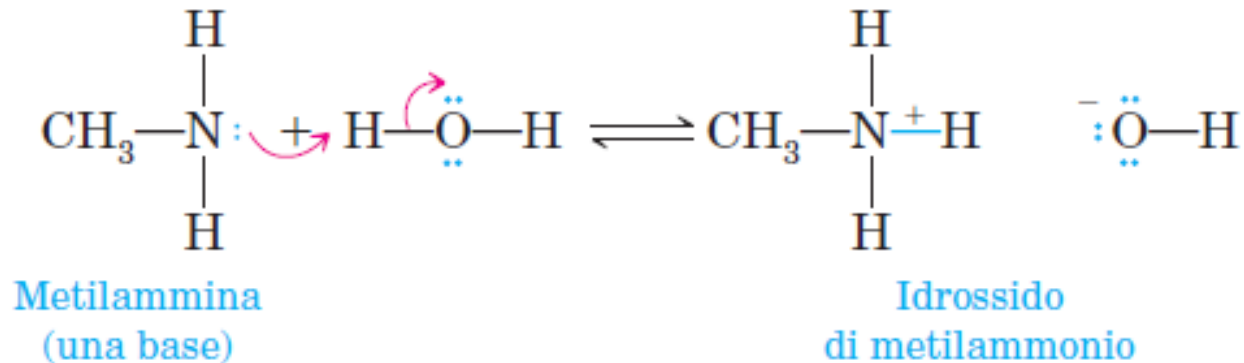
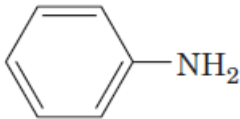


TABELLA 20.1 Forza basica approssimativa delle ammine

Classe	pK_b	Esempio	Nome	
Alifatica	3.0-4.0	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$	Etanamina	Base più forte
Ammoniaca	4.74			
Aromatica	8.5-9.5		Anilina	Base più debole



pK_b è definita come il logaritmo negativo di K_b . Una tendenza da notare è che più basso è il pK_b , più forte è la base, e che più alto è il pK_b , più debole è la base.

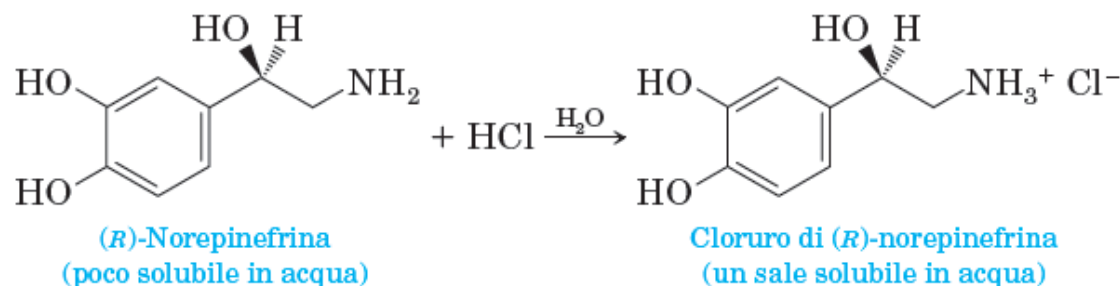
- Tutte le **ammine alifatiche** hanno all'incirca la stessa forza basica, $pK_b = 3.0-4.0$ e sono basi leggermente più forti dell'ammoniaca.
- Le **ammine aromatiche e le ammine aromatiche eterocicliche** ($pK_b 8.5 - 9.5$) sono basi notevolmente più deboli delle ammine alifatiche. Un'ulteriore caratteristica sulle basicità delle ammine: mentre le ammine alifatiche sono basi deboli rispetto alle basi inorganiche come NaOH, sono basi forti tra i composti organici.

Reazioni caratteristiche delle ammine

La più importante proprietà chimica delle ammine è la loro basicità.

Le ammine, sia quelle solubili che quelle insolubili in acqua, reagiscono quantitativamente con acidi forti per formare sali solubili in acqua.

ESEMPIO



reazione della (R)-norepinefrina (noradrenalina) con HCl in soluzione acquosa per formare il sale cloruro di (R)-norepinefrina.

Nucleofilicità delle ammine e alchilazione

Grazie al doppietto elettronico non condiviso sull'atomo di azoto, le **ammine agiscono come nucleofili efficaci e possono partecipare a reazioni di sostituzione nucleofila con composti alchilanti.**

In presenza di un alogenuro alchilico ($R-X$), un'ammina primaria o secondaria attacca il carbonio elettrofilo, sostituendo il gruppo uscente (X^-) e formando una ammina alchilata:



Se l'ammina è in eccesso:



Ammonio quaternario: la colina

Le ammine possono subire alchilazione successiva fino a generare **sali di ammonio quaternario**, in cui l'atomo di azoto lega quattro gruppi alchilici e assume una carica positiva permanente.

Un esempio biologicamente rilevante di questo tipo di composto è la **colina**, una base con struttura ammonica quaternaria di formula:



La colina è un componente essenziale dei fosfolipidi di membrana e un precursore dell'acetilcolina, un importante neurotrasmettitore coinvolto nella trasmissione dell'impulso nervoso.

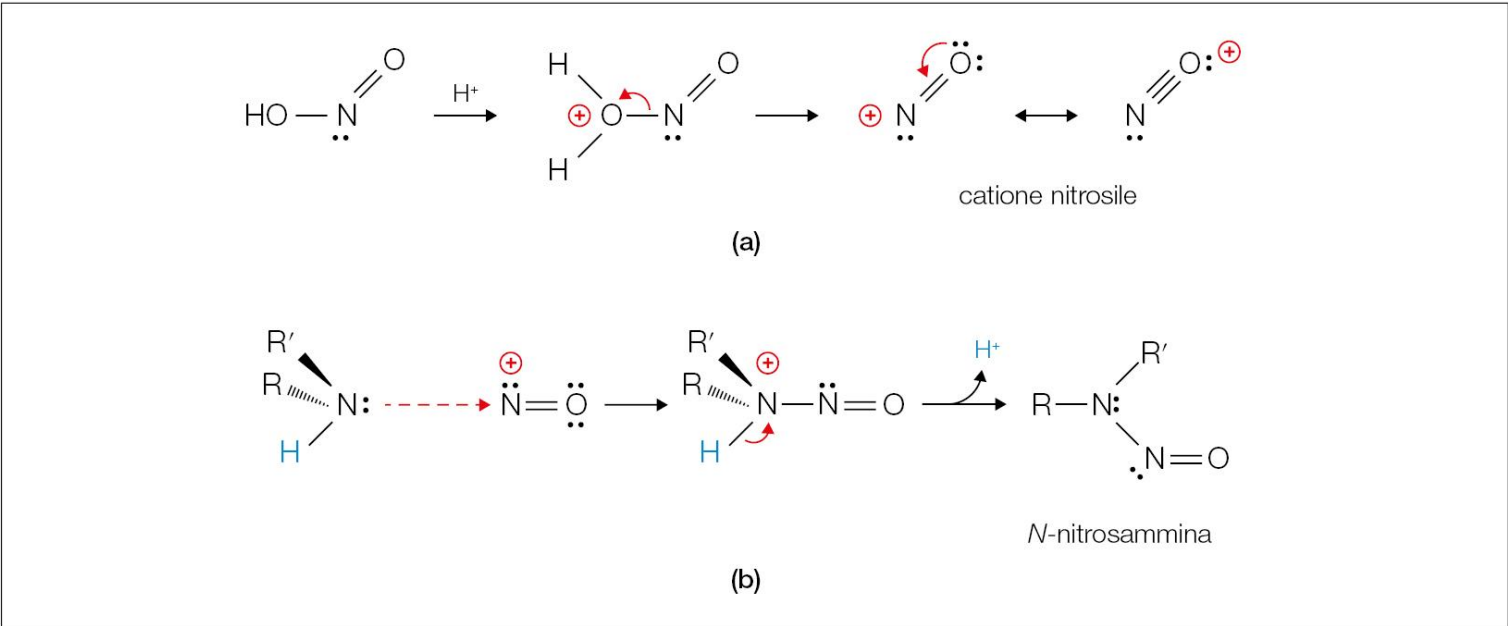
Nitrosammine

Le nitrosammine sono composti organici con **struttura generale $R_2N-N=O$** , dove R rappresenta gruppi alchilici o arilici. Sono tra i cancerogeni chimici più studiati e si trovano in numerosi contesti ambientali e alimentari.

Come si formano:

- La reazione di base è la **nitrosazione delle ammine secondarie**: un'ammina secondaria (R_2NH) reagisce con un agente nitrosante, tipicamente l'acido nitroso (HNO_2), in condizioni acide:
- $R_2NH + HNO_2 \rightarrow R_2N-N=O + H_2O$
- L'acido nitroso è instabile e si forma *in situ* a partire dai **nitriti** (NO_2^-) in ambiente acido — esattamente le condizioni dello stomaco umano.
- Le fonti di nitriti sono molteplici: **additivi alimentari** (E249–E252) usati in salumi e insaccati, acqua potabile con nitrati di origine agricola, e la saliva stessa, che contiene nitriti derivati dalla riduzione batterica dei nitrati ingeriti.

Figura 13.20 (a) Formazione del catione nitrosile. (b) Formazione di *N*-nitrosammina.



- ❑ **I nitrati sono convertiti in nitriti**; nell'ambiente fortemente acido dello stomaco lo ione nitroso è protonato ad acido nitroso, HNO_2 , che dopo ulteriore protonazione si decompone con perdita di acqua, formando il catione nitrosile.
- ❑ Lo ione nitrosile viene attaccato dal doppietto elettronico delle ammine. Con un'ammina secondaria si ha la formazione di una **N-nitrosammina**.

Esempi di importanza biomedica: l'urea

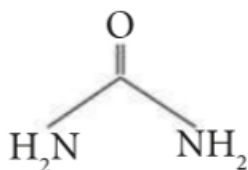
Urea



L'urea, o **carbammide**, è una piccola molecola organica planare con formula $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}$ che contiene:

- due **gruppi amminici** $-\text{NH}_2$;
- un **gruppo carbonilico** centrale $\text{C}=\text{O}$.

Nonostante abbia dei gruppi amminici, l'urea non è un composto dell'ammonio quaternario, poiché l'azoto non ha una carica positiva e non è legato a gruppi metilici:



- ❖ L'urea deriva dalla trasformazione dell'ammoniaca tossica generata durante il catabolismo degli amminoacidi e viene sintetizzata attraverso **il ciclo dell'urea**, che si svolge principalmente nel fegato.
- ❖ È una molecola altamente solubile in acqua, escreta dall'organismo attraverso i reni. La misurazione dell'azotemia, cioè della concentrazione ematica di urea, costituisce un parametro clinico fondamentale per la valutazione della funzione renale.
- ❖ l'urea trova impiego anche in ambito farmaceutico come agente cheratolitico e idratante, e in ambito industriale per la produzione di fertilizzanti, resine e materie plastiche.