

Lezione 18

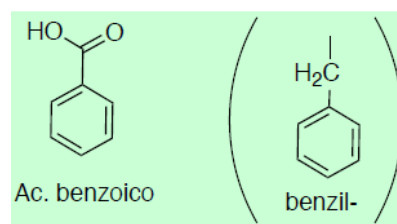
Acidi carbossilici e derivati.

Acidi carbossilici e derivati sono caratterizzati da un gruppo carbonilico in cui il C lega, oltre all'O con doppio legame, anche un gruppo R ed un eteroatomo (non H o C), o comunque un buon gruppo uscente.

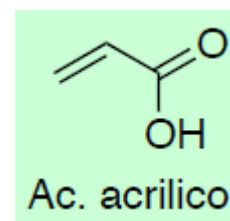
Nomenclatura

Gli acidi carbossilici sono stati i primi composti ad essere isolati da fonti naturali, ed hanno così preso il nome dalla fonte da cui sono stati isolati. La nomenclatura IUPAC prevede l'utilizzo della parola *Acido*, più il numero di atomi di C della catena ed infine il suffisso *-oico*.

Esistono delle eccezioni, ad esempio nell'*acido benzoico* troviamo un anello benzenico legato al C del COOH.

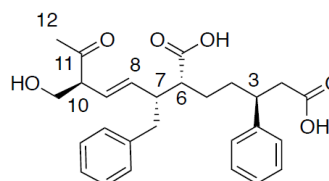


L'acido acrilico è l'acido carbossilico con 3 atomi di carbonio ed un doppio legame tra C2 e C3.



È importante avere ben chiara la nomenclatura di questi composti.

Ci sono altri acidi carbossilici importanti, che hanno 2 o più gruppi carbossilici.



Acidododec-8-enoico

.....3-fenil
6-carbossi
7-benzil
10-idrossimetil
11-cheto (o oxo)

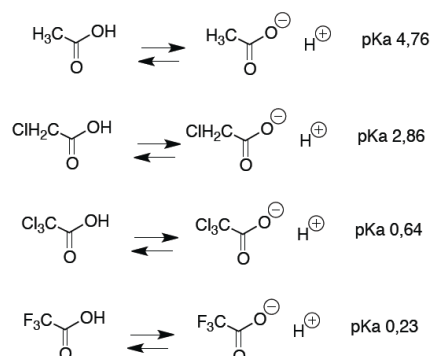
(3S,6R,7R,E,10S)

Acido (E,3S,6R,7R,10S)

7-benzil-6-carbossi-11-cheto-3-fenil-10-idrossimetildodec-8-enoico

Acidità

L'acido carbossilico ha una acidità significativa, maggiore di quella dell'H₂O. Se al C in α al C carbossilico si lega un gruppo elettronegativo elettronattrattore, questo aumenta l'acidità dell'acido carbossilico (abbassa la pKa), perché la carica sull'O- creato dalla dissociazione dell'H⁺ è stabilizzata dal gruppo elettronattrattore.



L'acido trifluoroacetico è un acido forte, con una pKa di 0,23.

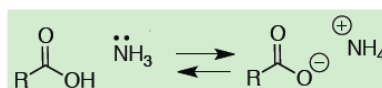
Reattività

Gli acidi carbossilici hanno due punti importanti di reattività. Il C del gruppo carbossilico è un elettrofilo, mentre gli O sono nucleofili. Questi gruppi reattivi possono essere attaccati rispettivamente da nucleofili ed elettrofili.

Nucleofili forti

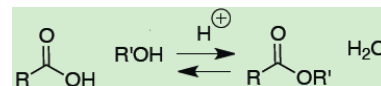
I nucleofili forti sono anche basi, e quindi tenderanno ad essere protonati dall'H⁺ rilasciato dall'acido carbossilico, per cui perdono la loro attività nucleofila, invece di attaccare sul carbonile. Il prodotto che si ottiene da questa reazione è la formazione del sale.

Nucleofili forti sono anche basi



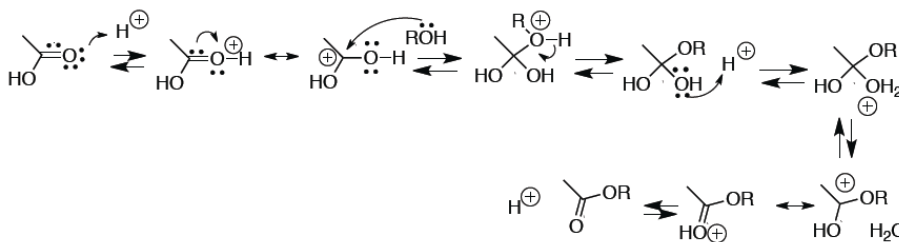
Nucleofili deboli

I nucleofili deboli non sono basi. Un alcol in ambiente acido può fungere da nucleofilo debole ed attaccare il C del gruppo carbossilico.



La differenza del gruppo carbossilico rispetto ad aldeidi e chetoni è la presenza di un gruppo OH legato al C del carbonile, che funge da gruppo uscente, attraverso l'acquisizione di un H⁺ ed il rilascio di H₂O. L'uscita

di questo gruppo permette l'attacco dell'alcol sul C carbonilico, con la formazione di un *estere*. Si avrà quindi una prima addizione dell'alcol e poi l'eliminazione del gruppo uscente OH, per cui si avrà in fine una sostituzione in cui l'OH viene sostituito dall'OR.

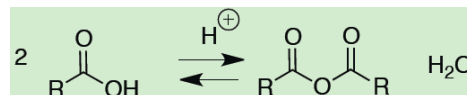


Questa reazione è detta *esterificazione di Fischer*.

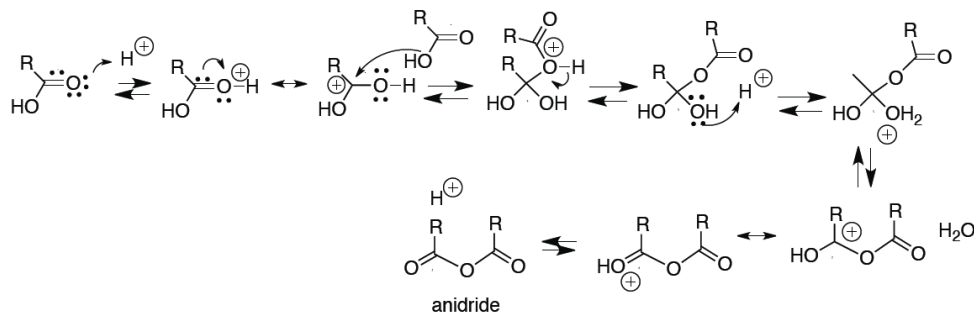
L'equilibrio della reazione può essere spostato verso la produzione di prodotti rimuovendo uno dei prodotti o aggiungendo un eccesso di reagenti. (legge di azione di massa)

Formazione anidridi

Un processo simile a quello spiegato precedentemente può essere utilizzato nella reazione in cui un acido carbossilico reagisce in condizioni acide ed in assenza di un nucleofilo, in modo tale che l'acido carbossilico stesso funga da nucleofilo, ed in condizioni in cui l'H₂O prodotta viene eliminata.

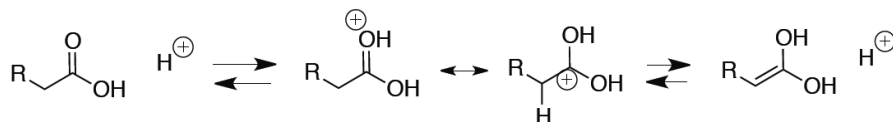


La reazione è molto simile a quella di esterificazione, solo che il nucleofilo non è l'alcol ma lo stesso acido carbossilico.



Tautomeria

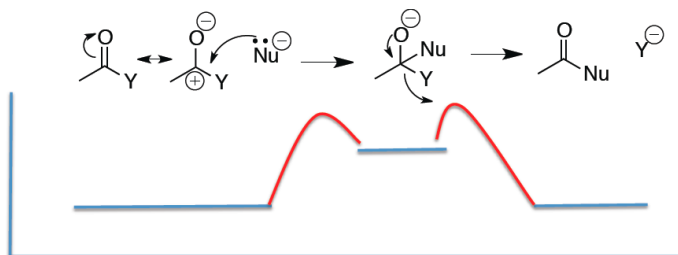
Un acido carbossilico in condizioni acide può acquisire un protone per dar luogo ad



un carbocatione. Il carbocatione può rilasciare un protone per dar luogo ad un enolo (in questo caso un dienolo), con cambio di posizione del doppio legame e di un idrogeno.

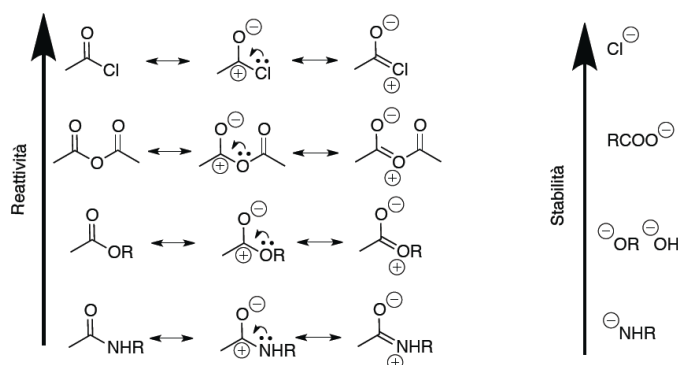
Derivati degli acidi carbossilici

I derivati degli acidi carbossilici hanno diverse reattività. Un acido carbossilico in seguito ad un attacco nucleofilo dà luogo ad un intermedio di reazione instabile, che può tornare indietro rilasciando il nucleofilo oppure procedere rilasciando un gruppo uscente.



La facilità con cui una reazione avviene da un punto di vista cinetico dipende dall'energia di attivazione, che è funzione della intensità di carica positiva sul carbocatione che viene attaccato dal nucleofilo.

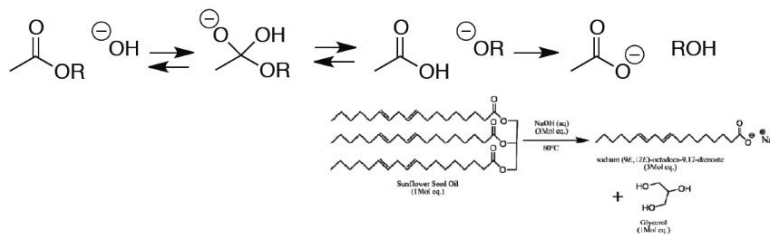
I cloruri degli acidi carbossilici sono i più reattivi, seguiti dalle anidridi, dagli esteri che hanno quasi la stessa reattività degli acidi carbossilici, ed in fine le più stabili sono le ammidi. Il legame ammidico costituisce le proteine.



Da un punto di vista termodinamico, i prodotti saranno tanto più stabili tanto più il gruppo uscente (Y) sarà stabile con la carica negativa.

Idrolisi basica degli esteri: Saponificazione

Un estere che viene trattato con una base verrà attaccato dall'OH⁻ sul C carbonilico, formando un intermedio di reazione. Questo intermedio potrà evolvere rilasciando nuovamente l'OH⁻ e riformando i composti di partenza, oppure, in maniera analoga in termini energetici, l'intermedio potrà rilasciare un gruppo OR⁻, in una reazione in equilibrio. Da questa reazione si genera una base forte, l'alcolato RO⁻ ed un acido



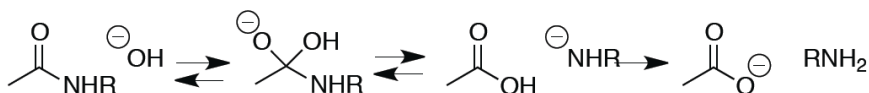
carbossilico. Questo OR⁻ non potrà attaccare nuovamente il C del carbonile dell'acido carbossilico, ma strapperà un protone all'acido carbossilico appena formatosi, dando luogo ad un alcol ed alla base coniugata dell'acido carbossilico. Questa reazione è irreversibile e quindi l'equilibrio è completamente spostato verso i prodotti.

Quando l'estere è un trigliceride ciò che si forma è il sapone, cioè una specie con una catena carboniosa idrofobica ed un gruppo carbossilico polare, che in soluzione acquosa si dispone in micelle.

Idrolisi basica delle ammidi

La reazione delle ammidi con una base forte è molto simile a quella precedentemente descritta.

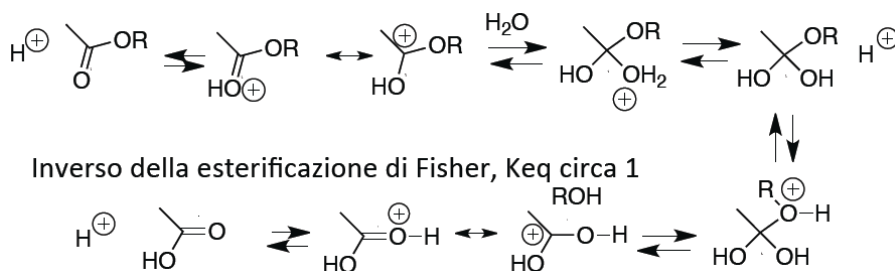
In presenza di una base forte l'OH⁻ attacca il C carbonilico dell'amide, formando un



intermedio. L'intermedio porta eliminare l'OH⁻ e tornare ai prodotti di partenza, oppure espellere l'NHR⁻. L'OH⁻ è un miglior gruppo uscente, quindi la sua uscita è favorita. L'uscita dell'NHR⁻ anche se in piccole quantità è una reazione irreversibile, perché l'NHR⁻ si comporta da base e strappa un H⁺ all'acido carbossilico appena formatosi, dando luogo al carbossilato e ad una ammina primaria, in una reazione irreversibile.

Idrolisi acida degli esteri

In condizioni acide un estere viene attaccato sull'O carbonilico dall'H⁺, dando una molecola con carica positiva che ha altre due strutture di risonanza: una in cui la carica positiva sta sull'OR, ed

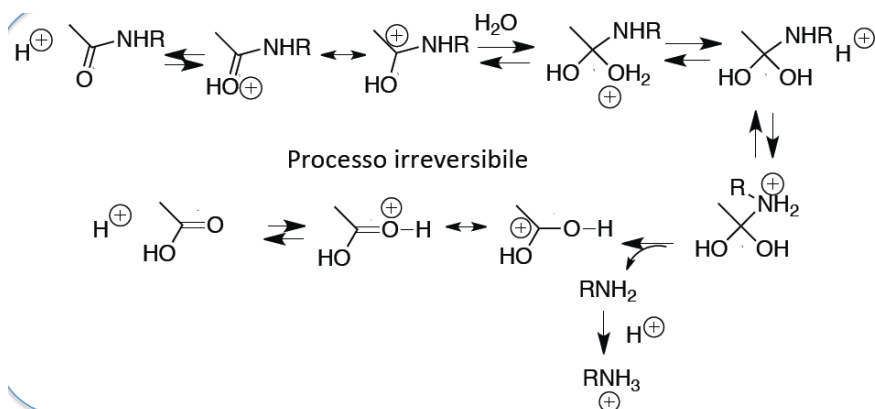


un'altra in cui sta sul C carbonilico, dando un carbocatione. Il carbocatione può essere attaccato dall'H₂O, dando luogo ad una molecola con una carica positiva, che può rilasciare un H⁺ dando un intermedio tetraedrico stabile. L'H⁺ che è appena uscito può attaccare uno degli O dei gruppi OH legati al C, oppure attaccare l'O dell'OR, formando un alcol che può uscire come gruppo uscente dando luogo ad un carbocatione.

Questo carbocatione ha una struttura di risonanza con un doppio legame C=O con l'O che lega l'H. Questa molecola può rilasciare un H⁺ e dar luogo ad un acido carbossilico.

Idrolisi acida delle ammidi

In condizioni acide una ammido subisce un attacco sul solito O carbonilico, formando lo ione ossonio che è in risonanza con un carbocatione. Il carbocatione può essere attaccato dall'H₂O, con rilascio di H⁺ e formazione di un intermedio tetraedrico.

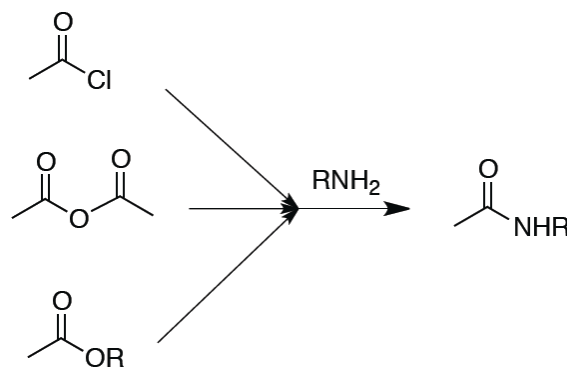


L'H⁺ appena rilasciato può attaccarsi all'N, dando luogo ad una ammina che esce come gruppo uscente, e ad un carbocatione, che è in risonanza con una struttura C=O-H, che può rilasciare un H⁺ dando luogo ad un acido carbossilico.

L'ammina che esce non può rientrare, perché in ambiente acido viene protonata a sale di ammonio RNH₃⁺, che ha una carica positiva e non può attaccare il carbocatione. La reazione è quindi irreversibile.

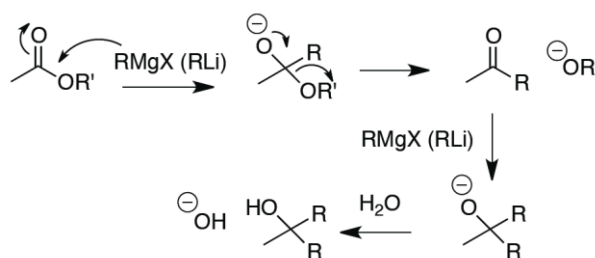
Sintesi delle ammidi

Da fare sul quaderno



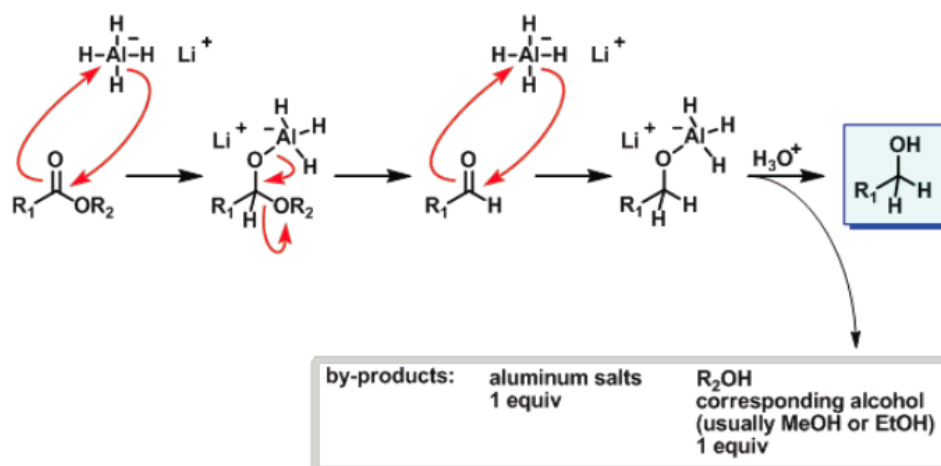
Reazione con reattivi organometallici

I reattivi organometallici possono reagire con acidi carbossilici e loro derivati. Il gruppo R del reattivo di Grignard RMgX può attaccare il C carbonilico, con rilascio di alcato e formazione di un chetone. I chetoni possono a loro volta reagire con composti organometallici, formando un alcato. Le reazioni con reattivo di Grignard vanno fatte in condizioni anidre, perché l'H⁺ reagirebbe con l'R⁻ dando l'alcane corrispondente.



Solo alla fine della reazione il prodotto, l'alcolato, verrà idratato per dare l'alcol.

Reazione con LiAlH_4



The Mechanism of Amide Reduction - Short Version

