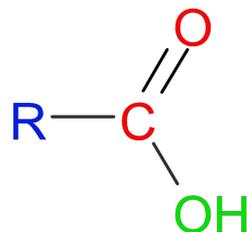


Acidi carbossilici

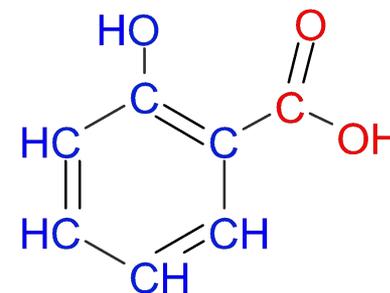
sono caratterizzati dalla presenza del carbossile

il nome deriva dalla “crasi” tra **carbonile** e **ossidril**



schematicamente anche RCOOH e RCO_2H

Sono stati tra i primi composti organici studiati e la nomenclatura ne risente, la maggior parte è più nota con i nomi d'uso che con la nomenclatura IUPAC



2-hydroxybenzoic acid

acido salicilico

Tabella 10.1 Acidi carbossilici alifatici

Atomi di carbonio	Formula	Fonte	Nome comune	Nome IUPAC
1	HCOOH	formiche	acido formico	acido metanoico
2	CH_3COOH	aceto	acido acetico	acido etanoico
3	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$	latte	acido propionico ^a	acido propanoico
4	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	burro	acido butirrico ^b	acido butanoico
5	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$	radice della valeriana	acido valerianico ^c	acido pentanoico
6	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$	capre	acido capronico	acido esanoico
7	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$	germoglio della vite	acido enantico ^d	acido eptanoico
8	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$	capre	acido caprilico	acido ottanoico
9	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	pelargonio	acido pelargonico ^e	acido nonanoico
10	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$	capre	acido caprinico	acido decanoico

^a Dal greco, *prôtós pión*, primo grasso.

^b Dal latino *butirum*.

^c Dal latino *valere*, star bene.

^d Dal greco *ôinánthe*.

^e Dal greco *pelargós*, cicogna, che dà il nome al pelargonio, pianta erbacea con stilo a forma di becco di

Tabella 10.2 Acidi bicarbossilici alifatici

Formula	Nome comune	Fonte	Nome IUPAC
$\text{HOOC}-\text{COOH}$	acido ossalico	piante della famiglia <i>ossalica</i> (ad esempio, l'acetosella)	acido etandioico
$\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	acido malonico	mele	acido propandioico
$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_2-\text{COOH}$	acido succinico ^a	ambra	acido butandioico
$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_3-\text{COOH}$	acido glutarico	glutine	acido pentandioico
$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_4-\text{COOH}$	acido adipico ^b	grassi	acido esandioico
$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_5-\text{COOH}$	acido pimelico ^c	grassi	acido eptandioico

^a Dal latino *succinum*.

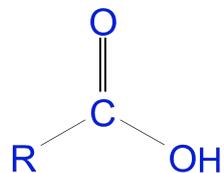
^b Dal latino *adeps*.

^c Dal greco *pimilé*.

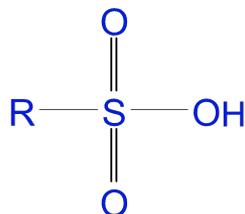
La reazione **3** è possibile poiché solo i fenoli sono abbastanza acidi da reagire con una base forte in H₂O; **SOLO i fenoli sono più acidi di H₂O**



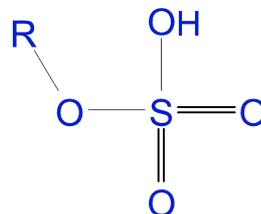
Composti organici a carattere acido: (OSSACIDI)



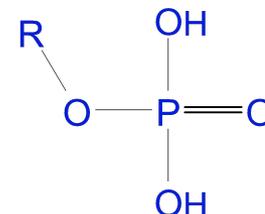
Ac. carbossilici



Ac. solfonici



Idrogeno
alchilsolfati

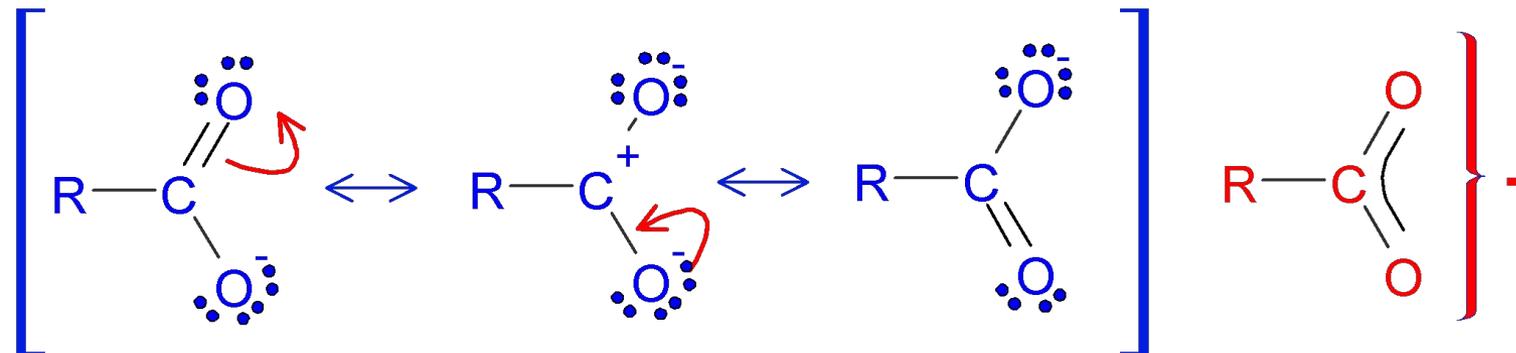


Idrogeno
alchilfosfati



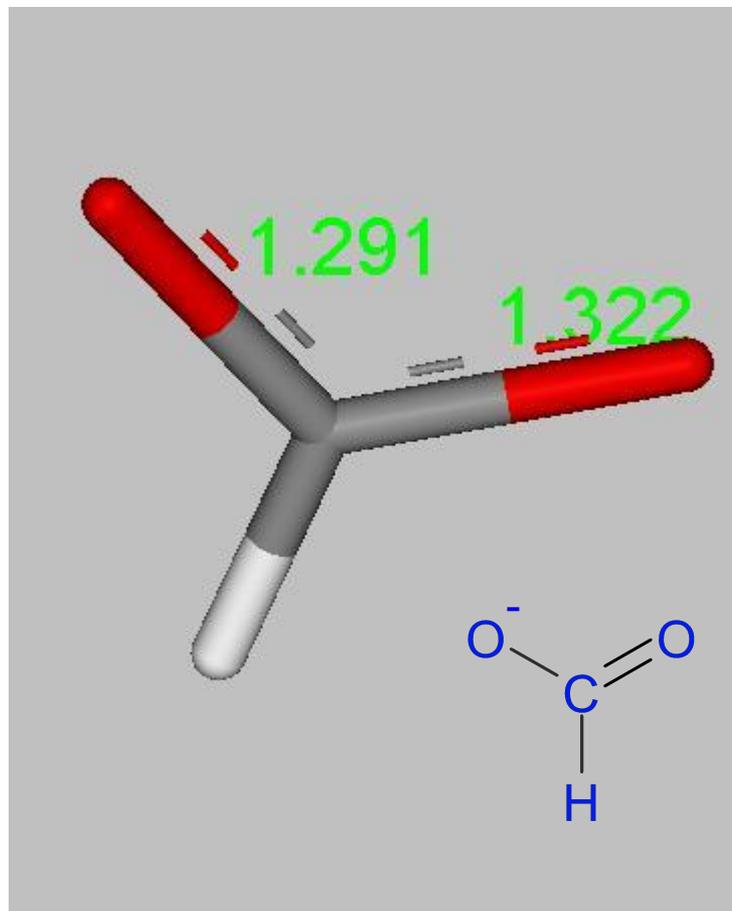
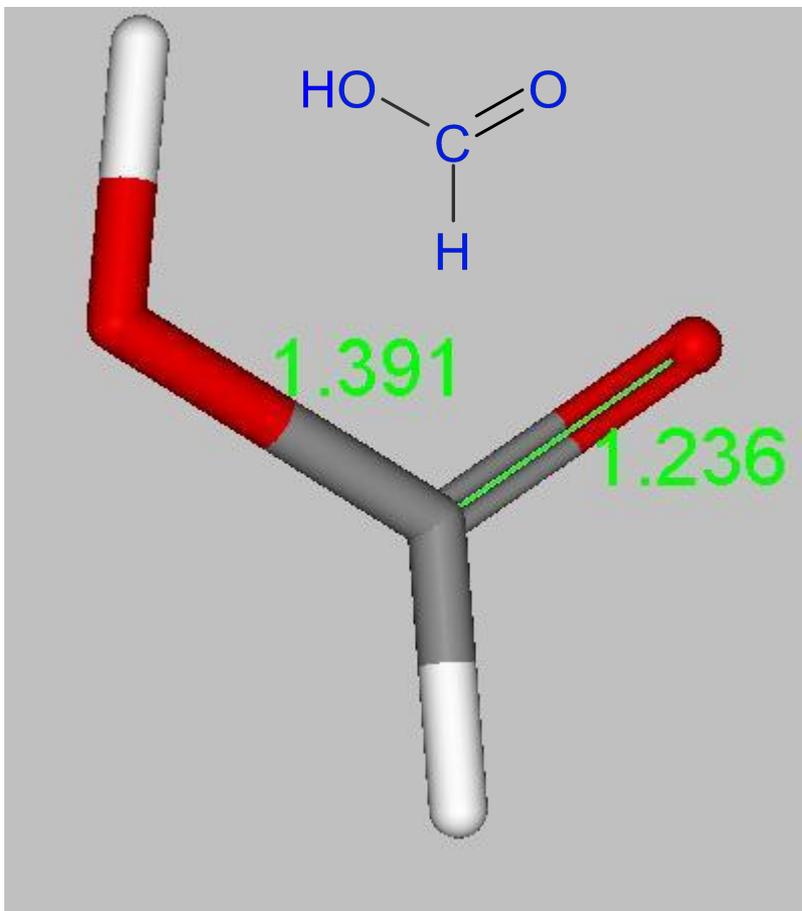
Detersivi

Lo ione carbossilato è una forma intermedia tra le strutture limite

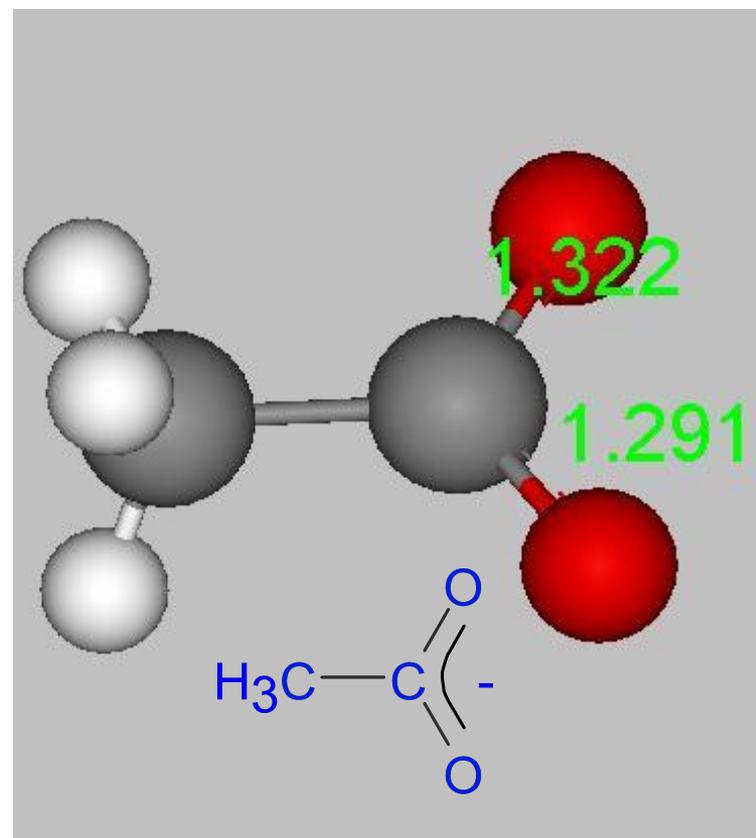
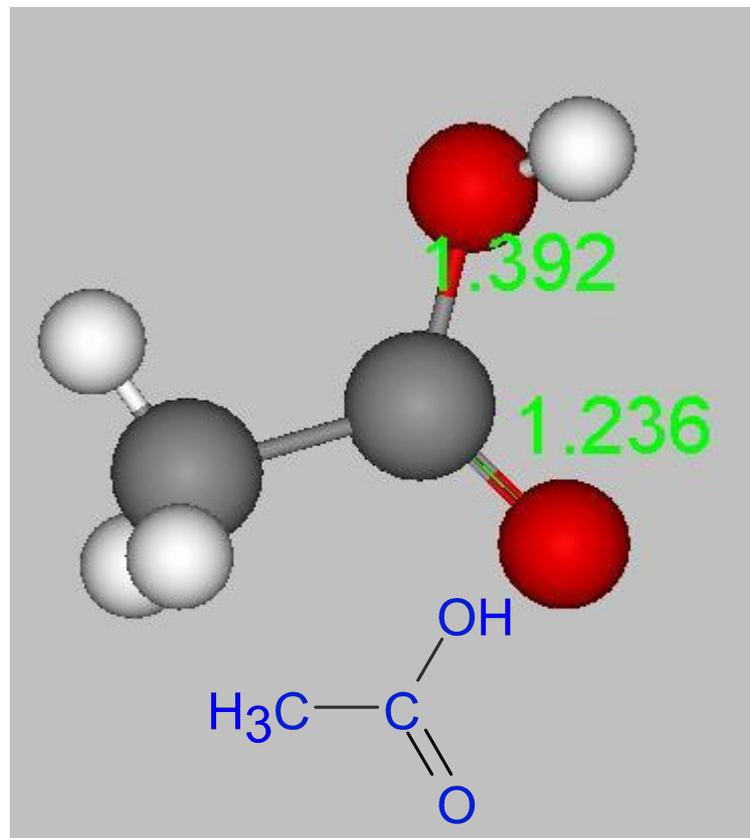


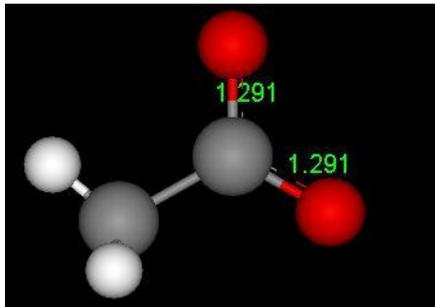
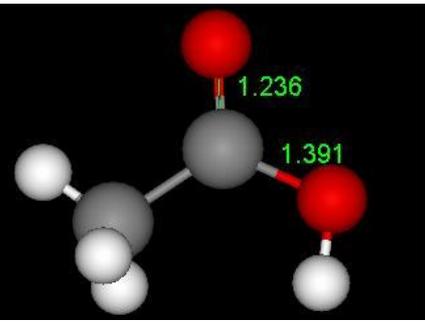
lo ione acetato stabilizza la carica negativa per RISONANZA

I dati fisici confermano la risonanza
dalla misura delle distanze di legame
nell'acido associato e nell'anione

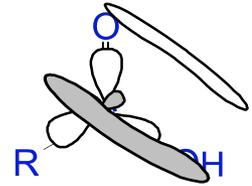
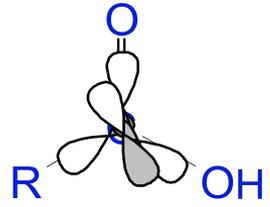


I dati fisici confermano la risonanza
dalla misura delle distanze di legame
nell'acido associato e nel
corrispondente anione





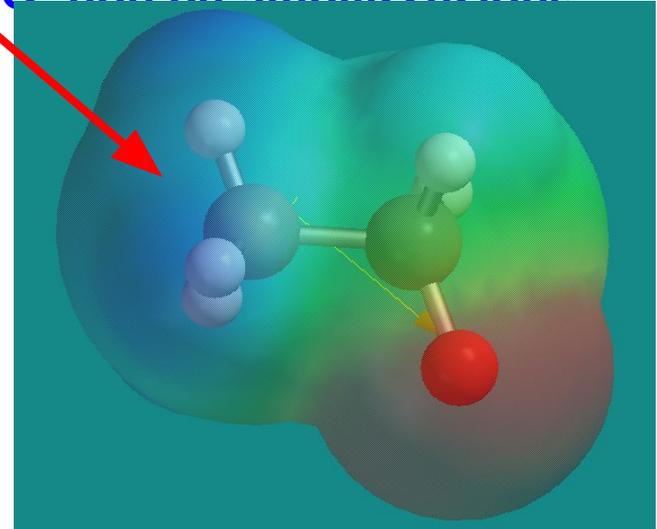
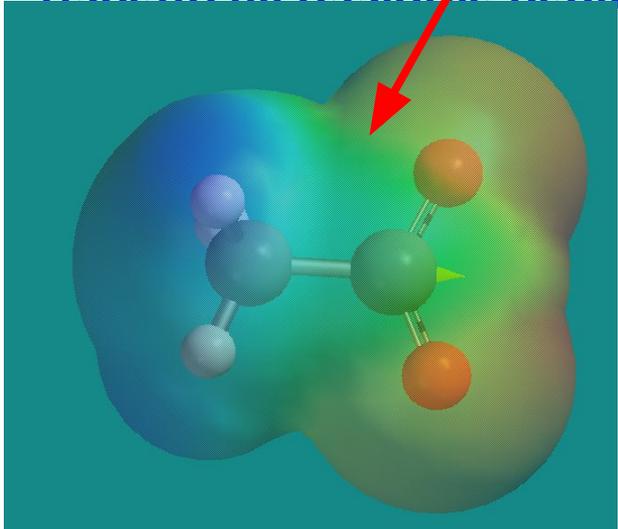
I 3 orbitali ibridi sp^2 del Carbonio formano 3 orbitali σ , l'ultimo elettrone p non ibridato forma un legame π con l'ossigeno; questo doppio legame si delocalizza tra il Carbonio ed i 2 Ossigeni

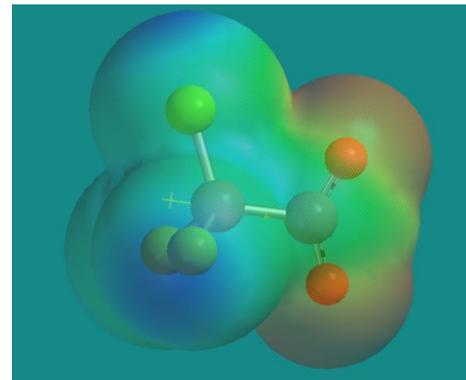
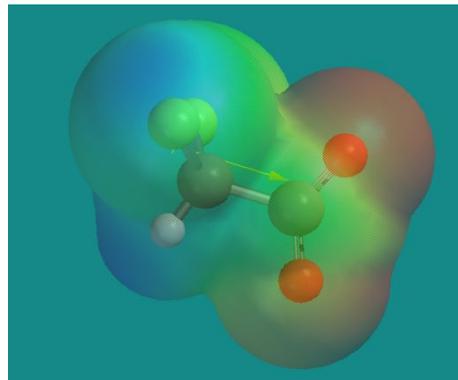
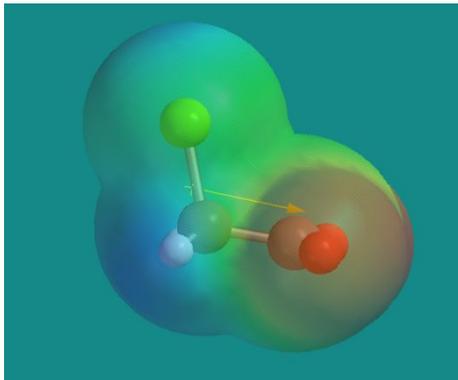
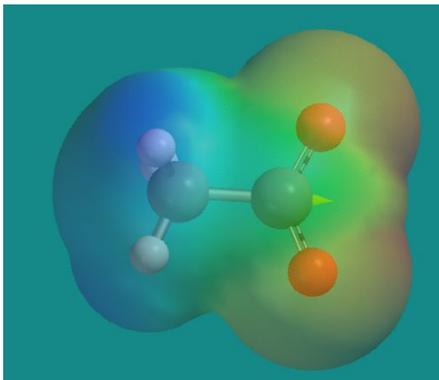


Lo ione carbossilato $R-COO^-$ grazie alla delocalizzazione ed alla risonanza è più stabile dell'acido non ionizzato. Questo spiega la maggiore acidità del carbossile rispetto all'ossidrilie degli alcoli; l'alcossido $R-O^-$ non dà stabilizzazione per risonanza

$$K_a \text{ etossido} = 10^{-16}$$

$$K_a \text{ acetato} = 10^{-5}$$





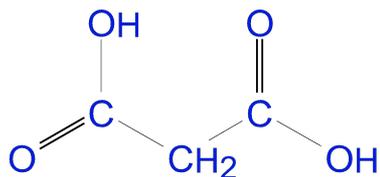
$K_a = 1.8 \times 10^{-5}$
acetato

155×10^{-5}
Cl-acetato

5140×10^{-5}
 Cl_2 -acetato

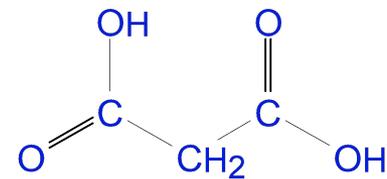
$121,000 \times 10^{-5}$
 Cl_3 -acetato

NOMENCLATURA: il numero dei gruppi funzionali carbossilici è indicato da prefissi mono-, di- e tri-; acido acetico e propionico (etanoico e propanoico) sono monocarbossilici alifatici

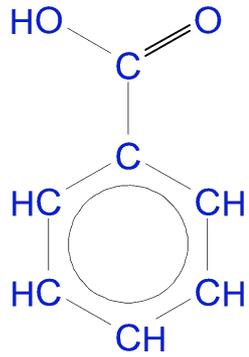


acido malonico

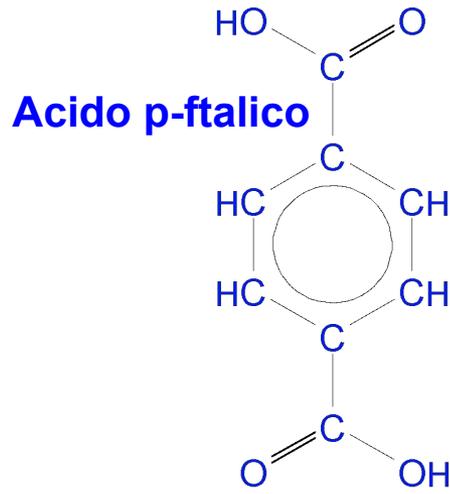
**dicarbossilico
alifatico**



propanedioic acid

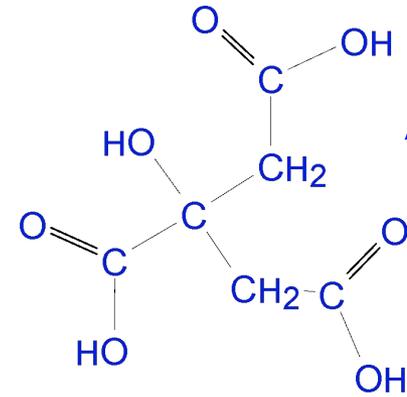


benzoic acid



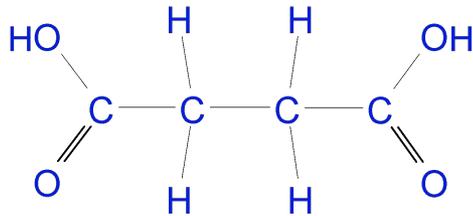
benzene-1,4-dicarboxylic acid

I nomi sistematici si ottengono sostituendo la terminazione -o dell'alcano con il suffisso -oico, e aggiungendo la parola acido; dicarbossilico è dioico, tricarbossilico e dicarbossilico sono accettati

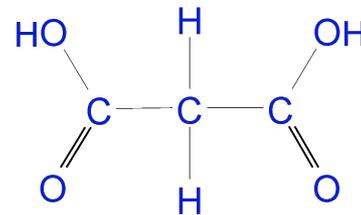


Acido citrico

2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylic acid

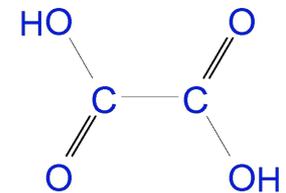


butanedioic acid



propanedioic acid

Acido malonico



ethanedioic acid

Acido ossalico

Esempio di nomenclatura doppia:

Acido succinico,

Acido butandioico

Acido etan-1,2-dicarbossilico

La bollitura dei grassi animali in presenza di NaOH - aggiunta di acidi- forma dei precipitati di acidi grassi monocarbossilici da 6 a 22 atomi di carbonio

Se i carboni sono legati ad altri atomi di carbonio da LEGAMI SINGOLI si dicono SATURI; INSATURI sono quelli contenenti uno o più di un DOPPIO legame carbonio-carbonio

Alcune ossidazioni producono acidi grassi:

- 1) Idrocarburi insaturi che si spezzano formando 2 catene con acidi carbossilici
- 2) Alcool → Aldeide → Acido
- 3) Idrocarburi aromatici con catene laterali

Le proprietà fisiche di quelli a catena breve sono ben note e caratterizzate da odore pungente o disgustoso (...butirrico e capronico).

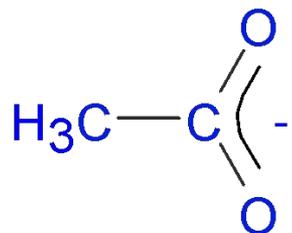
Sono ben solubili in ambiente basico e liquidi (fino a C10) o solidi (>C10) a T ambiente; li caratterizza l'elevato numero di legami H e quindi i punti di ebollizione sono elevati e hanno buona solubilità

La presenza dell'ossidrile stabilizza il carbonile rispetto a quello dei chetoni; in pratica il carbonile, $-C=O$, è meno polare e meno reattivo, in confronto alle aldeidi ed ai chetoni

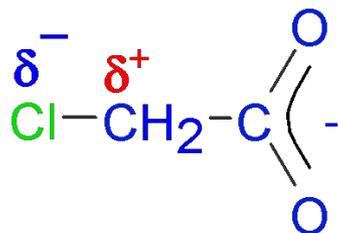
Costanti di acidità per acidi “semplici”

Nome acido	Formula grezza	K_a
Acido cloridrico	HCl	∞ , ? troppo grande
Acidi solfonici	RSO_2OH	$\sim 10^{-2}$; 10^{-3}
Acidi carbossilici	RCOOH	$\sim 10^{-5}$
Fenoli	ArOH	$\sim 10^{-10}$
Acqua	HOH	$\sim 10^{-14}$
Alcoli	ROH	$\sim 10^{-16}$
Acetileni	$RC\equiv CH$	$\sim 10^{-26}$
Ammoniaca	NH_3	$\sim 10^{-35}$
Metano	CH_4	$\sim 10^{-37}$

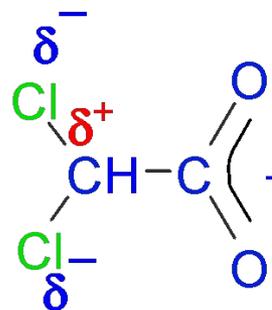
....Ancora sull'effetto induttivo



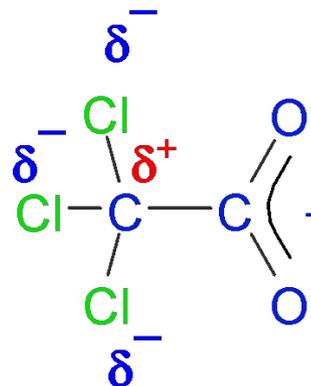
$$K_a = 1.8 \times 10^{-5}$$



$$155 \times 10^{-5}$$



$$5140 \times 10^{-5}$$

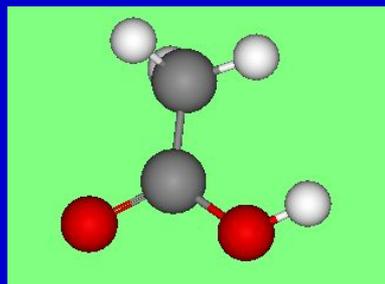


$$121,000 \times 10^{-5}$$

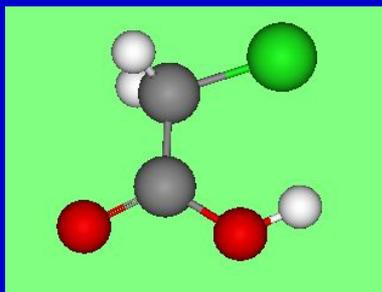
Va sottolineato che gruppi elettron-attrattori provocano un aumento dell'acidità e che i gruppi elettron-repulsori provocano una diminuzione dell'acidità

Va sottolineato che gli effetti induttivi diminuiscono bruscamente all'aumentare della distanza tra i centri di interazione reciproca

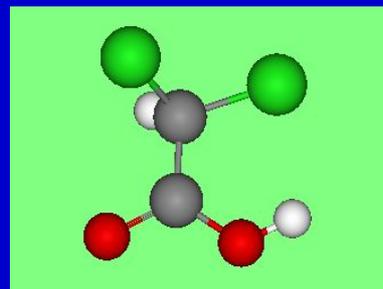
Forza degli acidi e struttura molecolare



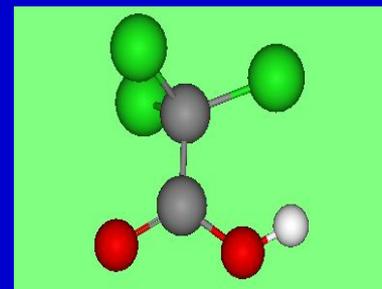
$$K_a = 1.8 \times 10^{-5}$$



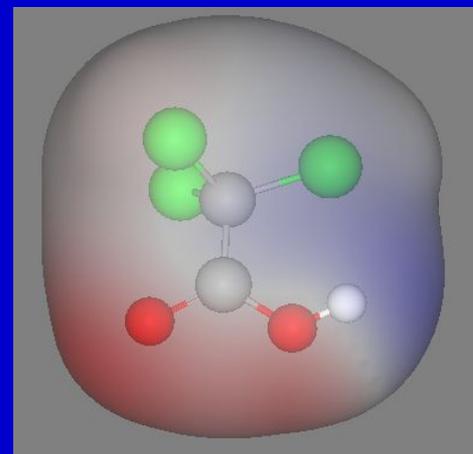
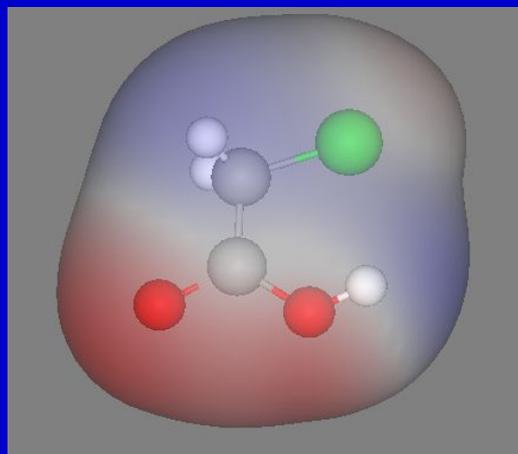
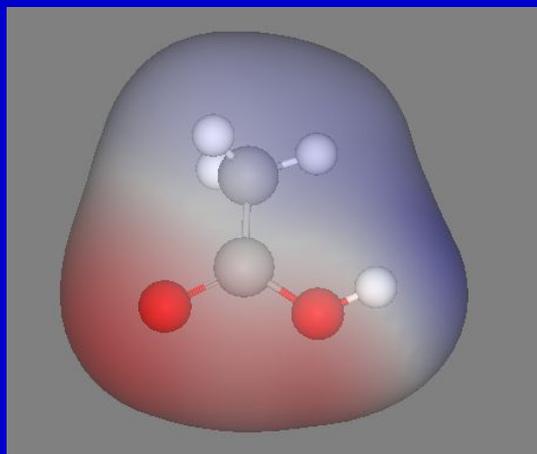
$$K_a = 1.4 \times 10^{-3}$$



$$K_a = 5.0 \times 10^{-2}$$



$$K_a = 2.0 \times 10^{-1}$$



Effetti di prossimità nel determinare la forza di un acido

Tabella 10.4 Le costanti di ionizzazione di alcuni acidi

Nome	Formula	K_a	pK_a
acido formico	HCOOH	$2,1 \times 10^{-4}$	3,68
acido acetico	CH ₃ COOH	$1,8 \times 10^{-5}$	4,74
acido propanoico	CH ₃ CH ₂ COOH	$1,4 \times 10^{-5}$	4,85
acido butanoico	CH ₃ CH ₂ CH ₂ COOH	$1,6 \times 10^{-5}$	4,80
acido cloroacetico	ClCH ₂ COOH	$1,5 \times 10^{-3}$	2,82
acido dicloroacetico	Cl ₂ CHCOOH	$5,0 \times 10^{-2}$	1,30
acido tricloroacetico	CCl ₃ COOH	$2,0 \times 10^{-1}$	0,70
acido 2-clorobutanoico	CH ₃ CH ₂ CHClCOOH	$1,4 \times 10^{-3}$	2,85
acido 3-clorobutanoico	CH ₃ CHClCH ₂ COOH	$8,9 \times 10^{-5}$	4,05
acido benzoico	C ₆ H ₅ COOH	$6,6 \times 10^{-5}$	4,18
acido <i>o</i> -clorobenzoico	<i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄ COOH	$12,5 \times 10^{-4}$	2,90
acido <i>m</i> -clorobenzoico	<i>m</i> -Cl-C ₆ H ₄ COOH	$1,6 \times 10^{-4}$	3,80
acido <i>p</i> -clorobenzoico	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ COOH	$1,0 \times 10^{-4}$	4,00
acido <i>p</i> -nitrobenzoico	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ COOH	$4,0 \times 10^{-4}$	3,40
fenolo	C ₆ H ₅ OH	$1,0 \times 10^{-10}$	10,00
etanolo	CH ₃ CH ₂ OH	$1,0 \times 10^{-16}$	16,00
acqua	HOH	$1,8 \times 10^{-16}$	15,74

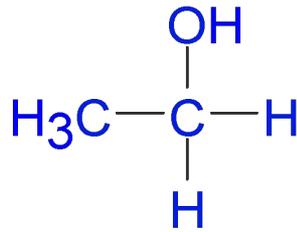
Costanti di acidità per acidi “sostituiti”

Nome acido	Formula grezza	K_a
Acido acetico	CH_3COOH	1.8×10^{-5}
Acido cloroacetico	CH_2ClCOOH	155×10^{-5}
Acido dicloroacetico	CHCl_2COOH	5140×10^{-5}
Acido tricloroacetico	CCl_3COOH	$121,000 \times 10^{-5}$
Acido 2-clorobutirrico	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHClCOOH}$	140×10^{-5}
Acido 3-clorobutirrico	$\text{CH}_3\text{CHClCH}_2\text{COOH}$	8.8×10^{-5}
Acido butirrico	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	1.5×10^{-5}

I sostituenti legati più distante rispetto al carbonio α hanno effetto **MENO** marcato sul processo di ionizzazione e sulla stabilizzazione della base coniugata

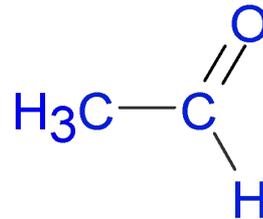
Preparazione degli acidi

1) ossidazione degli alcoli primari e delle aldeidi



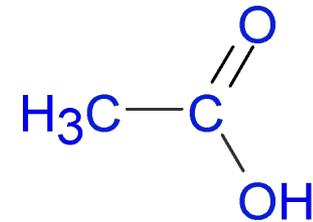
alcol

1 legame C-O



aldeide

2 legami C-O



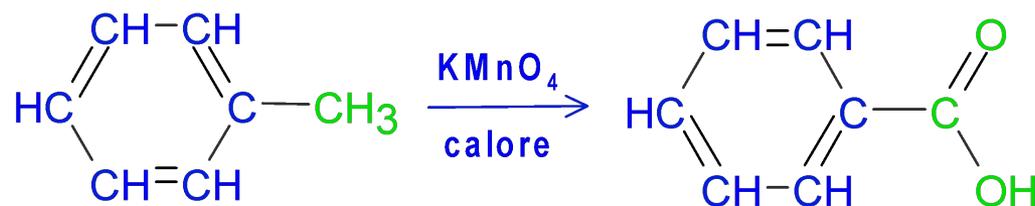
acido

3 legami C-O

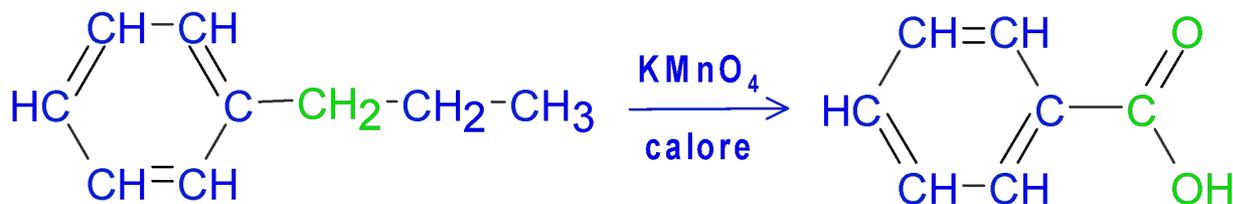
Riconoscere il diverso “grado” di ossidazione di una molecola è fondamentale per la corretta interpretazione delle ossidoriduzioni biologiche

Le ossidazioni descritte procedono facilmente in presenza dei comuni agenti ossidanti, come KMnO_4 , CrO_3 , e Ag_2O per le aldeidi

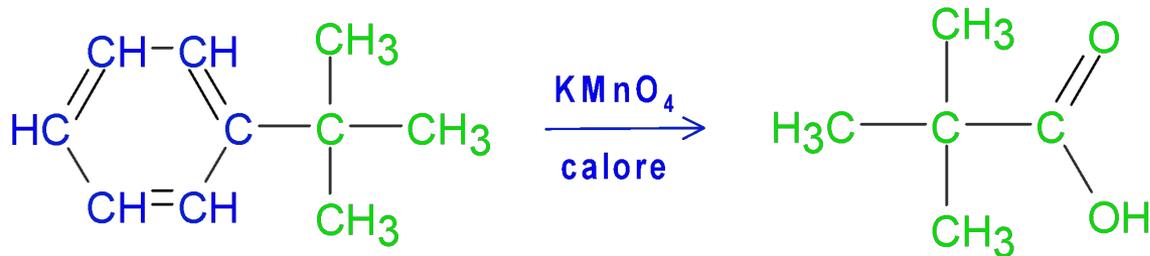
2) ossidazioni delle catene laterali dei composti aromatici



la eccezionale stabilità degli anelli aromatici li protegge dalla ossidazione e si ossida SOLO il sostituito alifatico ed il C-H sull'anello

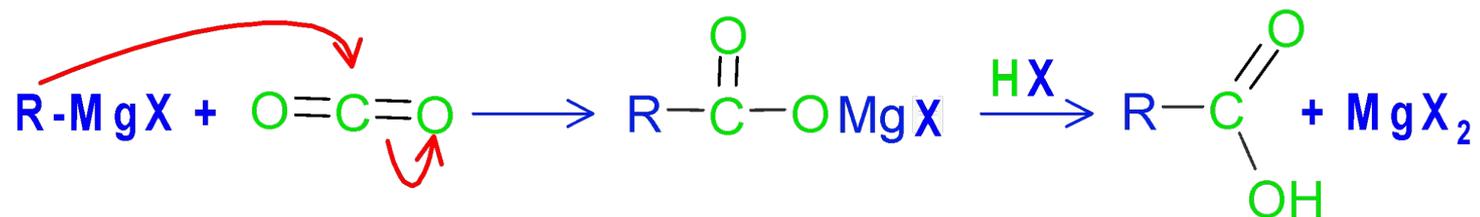


la ossidazione del sostituito alifatico sull'anello avviene SEMPRE sul C-H adiacente all'anello, indipendentemente dalla lunghezza della catena; anche la catena laterale va incontro ad ossidazione



In mancanza di C-H legati all'anello benzenico si rompe il legame con l'anello e procede l'ossidazione del radicale distaccato

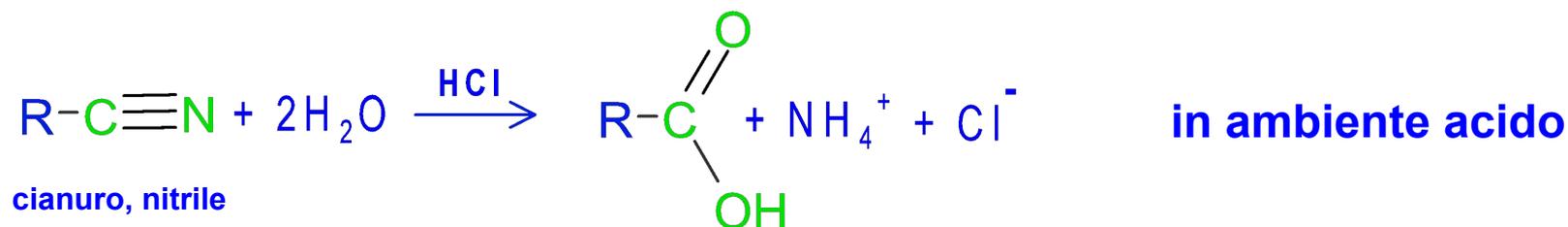
3) reazione dei reattivi di Grignard con anidride carbonica

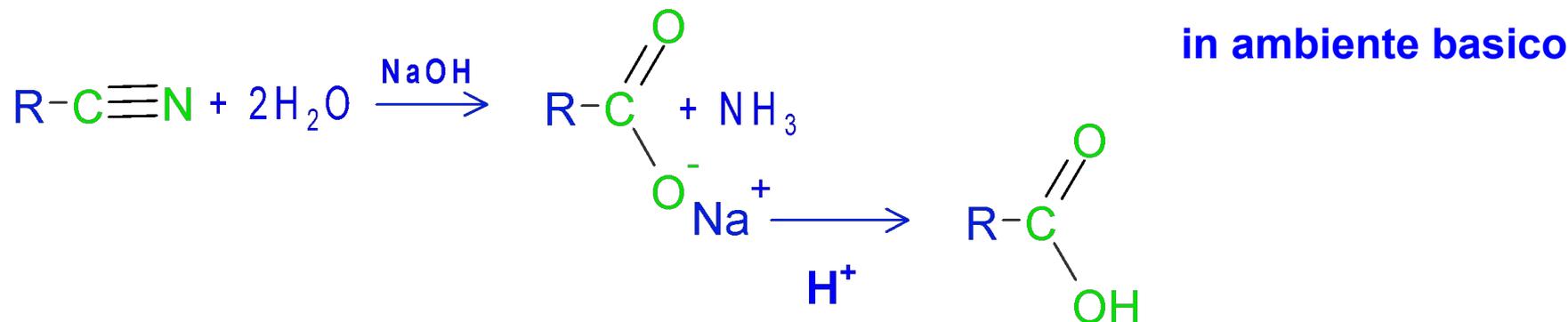


I reattivi di Grignard si addizionano ai carbonili delle aldeidi e dei chetoni per dare alcoli analogamente si addizionano alla CO_2 per dare dopo protonazione dell'intermedio carbossilato un acido carbossilico; la catena si allunga di un atomo di C rispetto a R

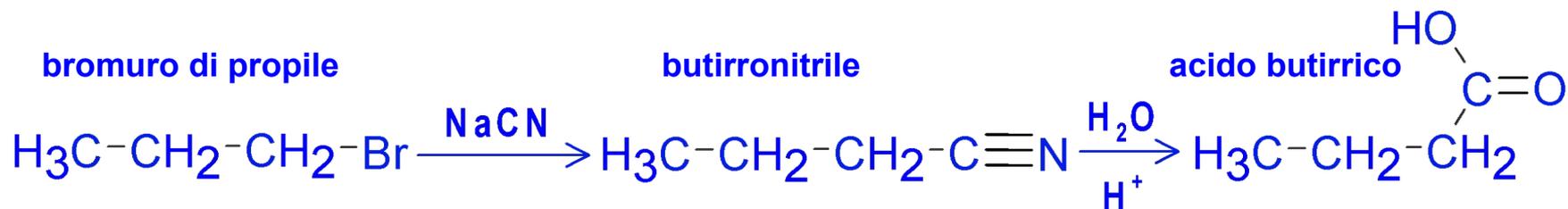
4) Idrolisi dei cianuri (nitrili)

Il triplo legame tra $-\text{C} \equiv \text{N}$ dei cianuri organici può idrolizzarsi a $-\text{COOH}$ in presenza di H^+ o di OH^-





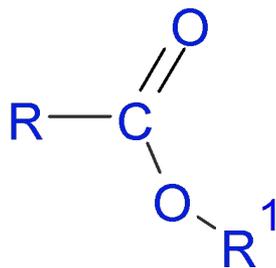
Come si prepara un cianuro alchilico tipo R-C≡N?



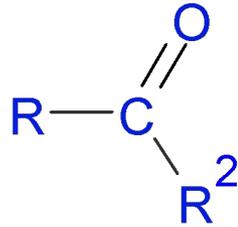
La reazione procede con una sostituzione S_N2

I derivati degli acidi carbossilici

Composti che hanno sostituito l'**ossidrile (-OH)** con altri gruppi: gli acidi carbossilici originari si possono **SEMPRE** riottenere attraverso idrolisi

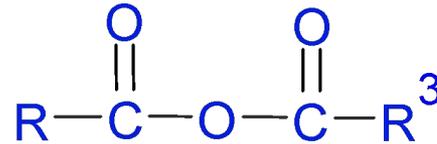


estere

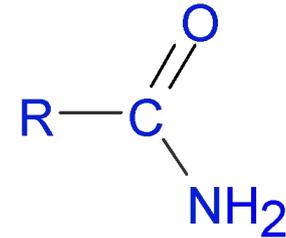


alogenuro acilico

$\text{R}^2 = \text{Cl o Br}$



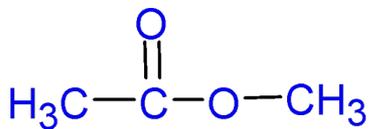
anidride



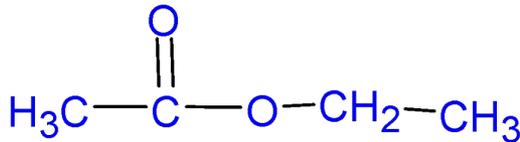
ammide

Esteri

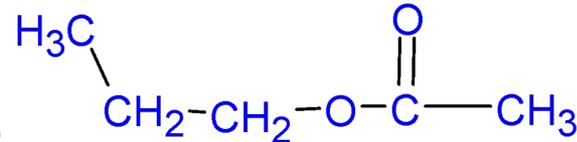
Derivano dagli acidi sostituendo il gruppo **-OH** con un gruppo **-OR**: potremmo definirli analoghi dei sali con i quali condividono la nomenclatura, **-ico** dell'acido va in **-ato** e poi il nome del radicale R in **-OR**



methyl acetate

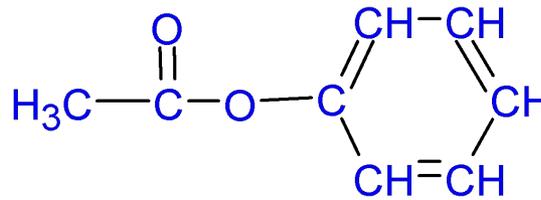


ethyl acetate

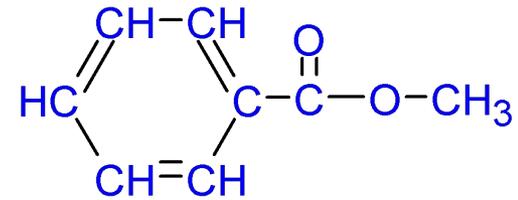


propyl acetate

Att.ne alla nomenclatura



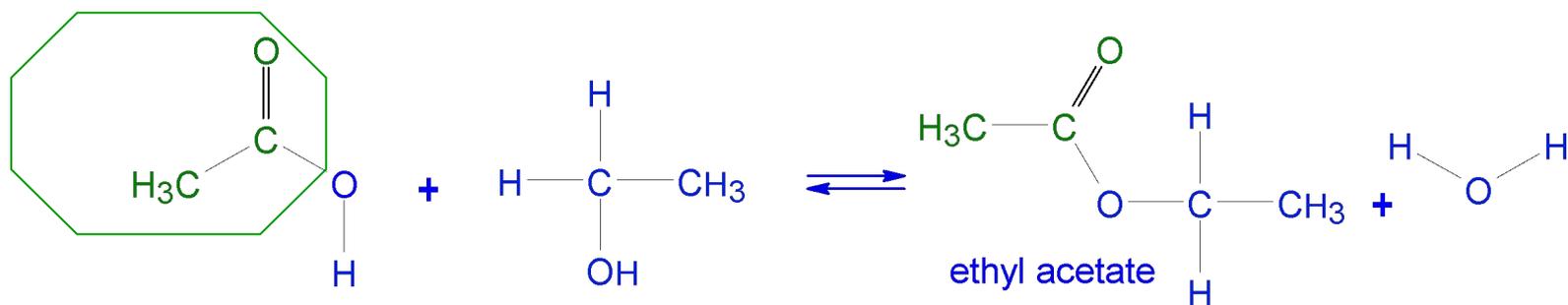
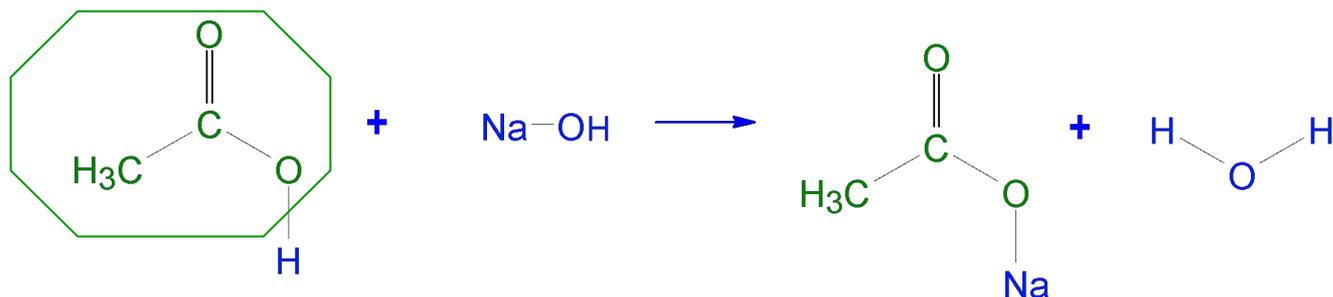
phenyl acetate



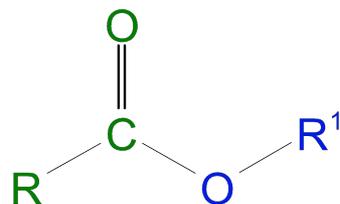
methyl benzoate

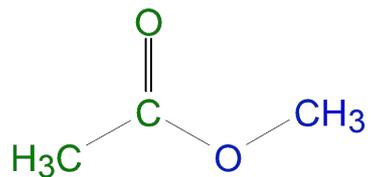
ESTERI

Grassi ed olii vegetali ed animali sono esteri;
erano considerati analoghi dei sali

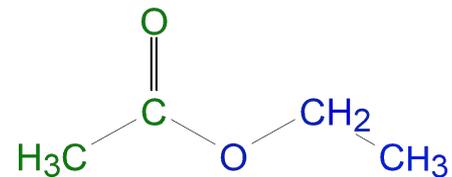
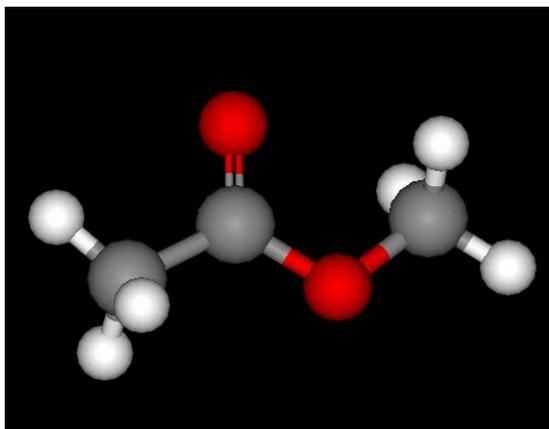


Eliminazione di una molecola d' H_2O da **ACIDO** + **ALCOOL** (sostituzione di $-\text{OH}$ carbossilico da $\text{R}-\text{C}=\text{O}$ con un gruppo alcossilico $-\text{OR}'$)

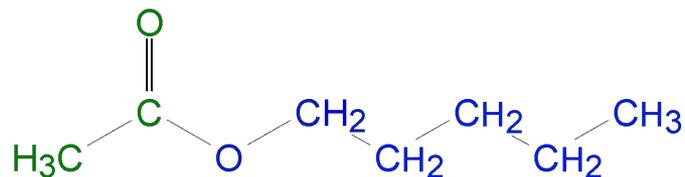
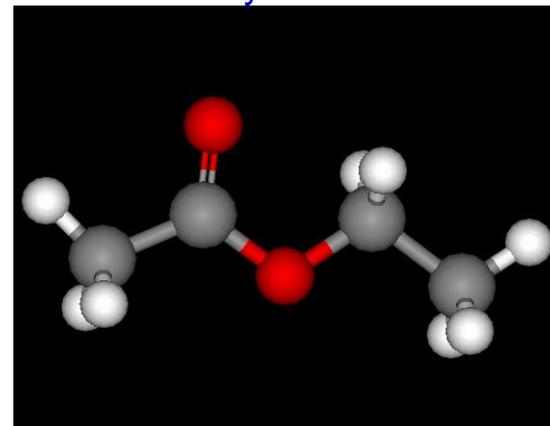




methyl acetate

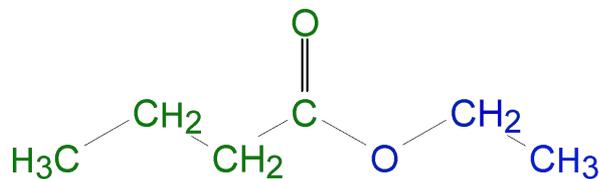


ethyl acetate

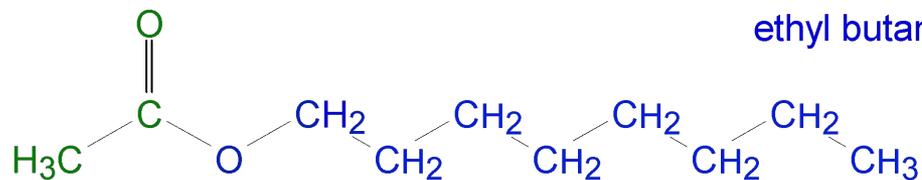


pentyl acetate

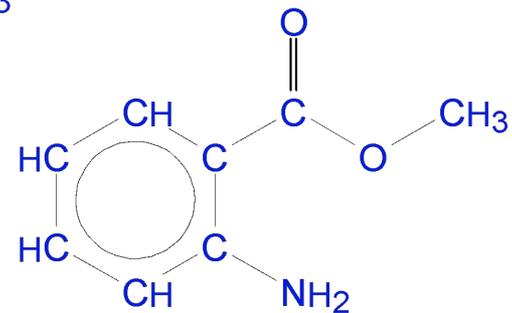
Acetato di amile, odore di banana



ethyl butanoate, odore di ananas



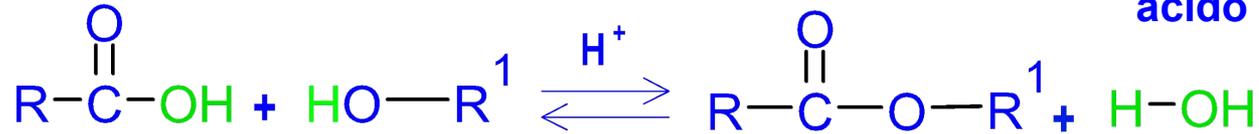
octyl acetate, odore di arancio



methyl 2-aminobenzoate,
antranilato di metile
odore di uva

Esterificazione di Fischer

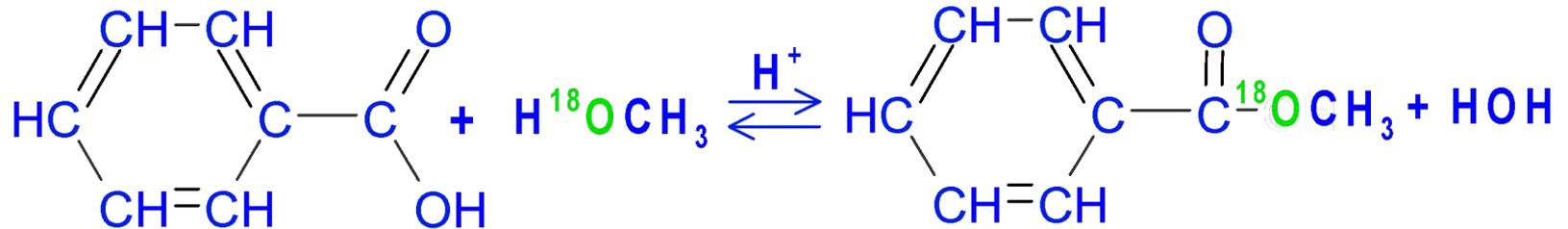
Il riscaldamento di un acido carbossilico ed un alcool in presenza di un catalizzatore acido (HCl o H_2SO_4) provoca l'instaurarsi di un equilibrio con l'estere, H_2O , acido ed alcool



La reazione di condensazione all'equilibrio può essere opportunamente guidata dalla applicazione delle leggi dell'equilibrio chimico

La molecola di H_2O si forma dall'ossidrile dell'acido e dall'idrogeno dell'alcol, come in figura, oppure dall'idrogeno dell'acido e dall'ossidrile dell'alcol?

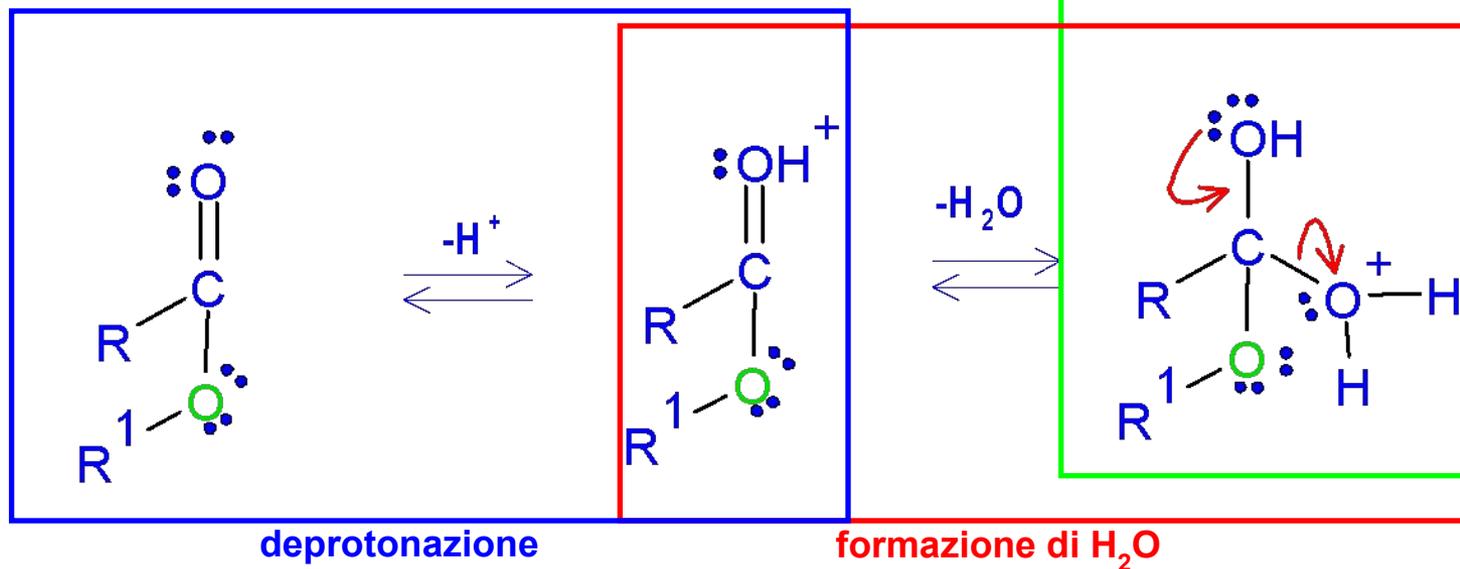
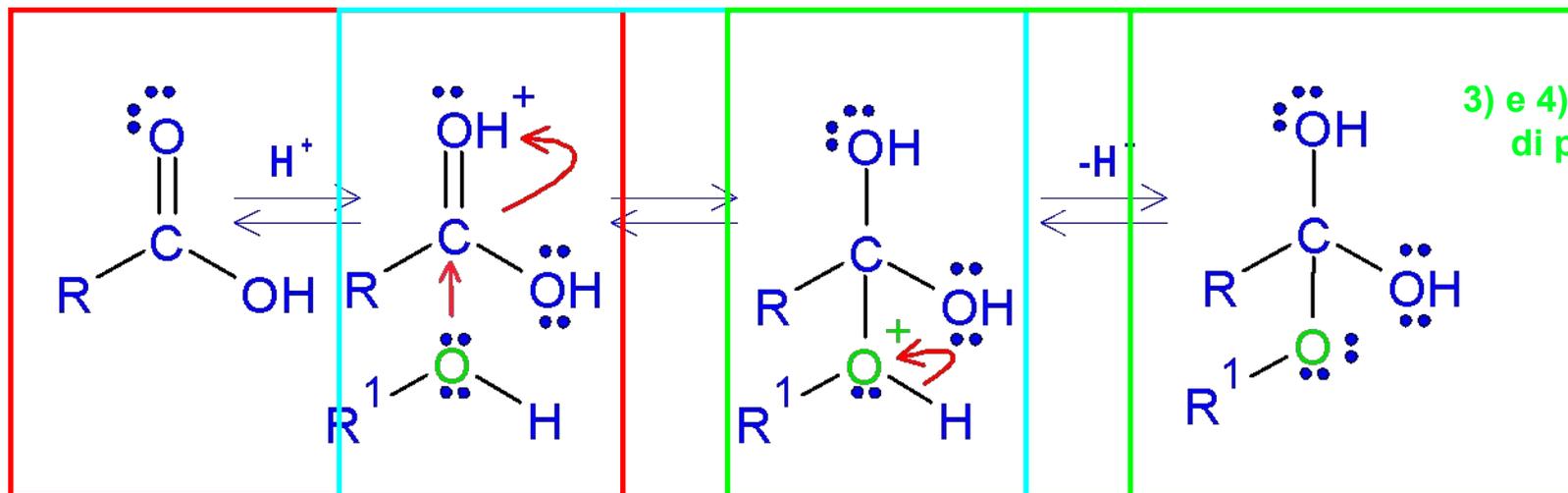
Non è una questione banale

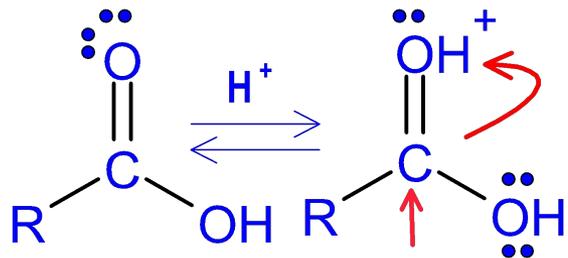


In pratica tutto l' ^{18}O compare sull'estere e non sull'acqua: **che cosa significa?**

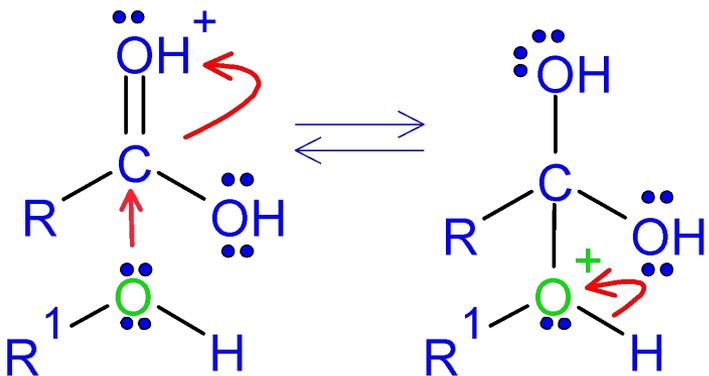
In altri termini è il **gruppo -OR dell'alcol** che va a sostituire il **gruppo -OH dell'acido**

Cerchiamo di costruire un meccanismo coerente in 6 passaggi



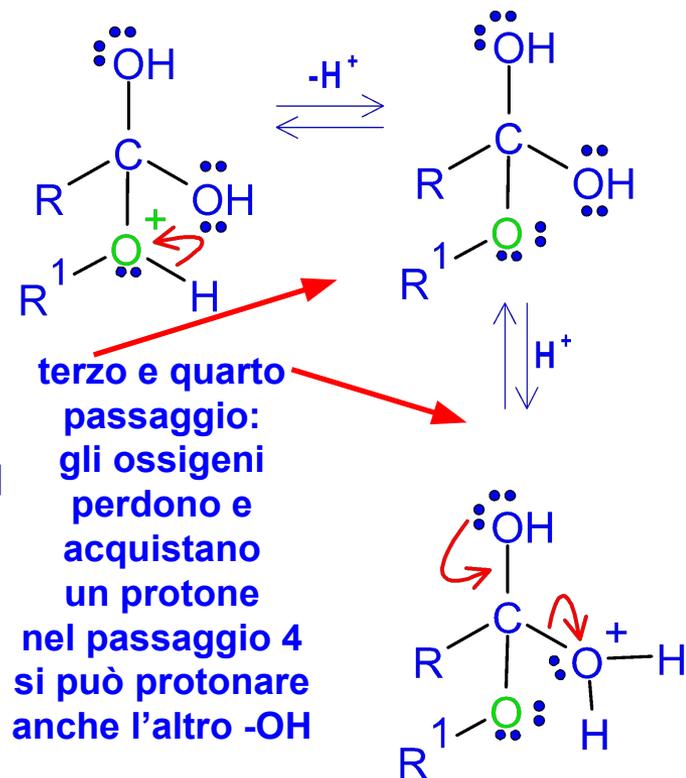
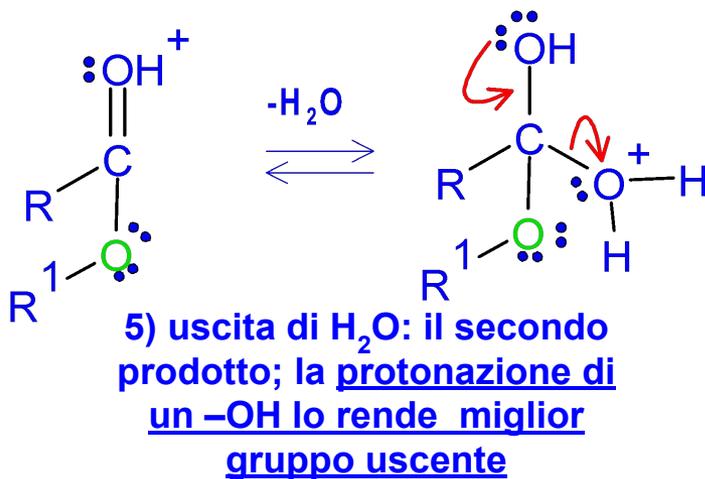
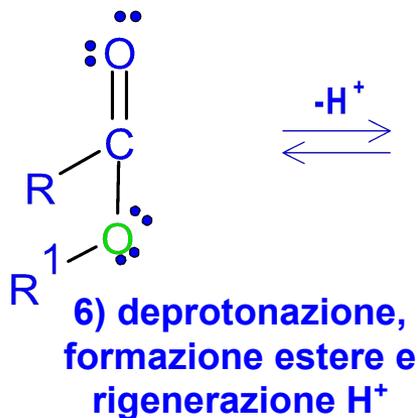


primo passaggio: il carbonile acido viene protonato
dal catalizzatore acido: aumenta la carica positiva sul carbonio carbossilico e la reattività verso i nucleofili

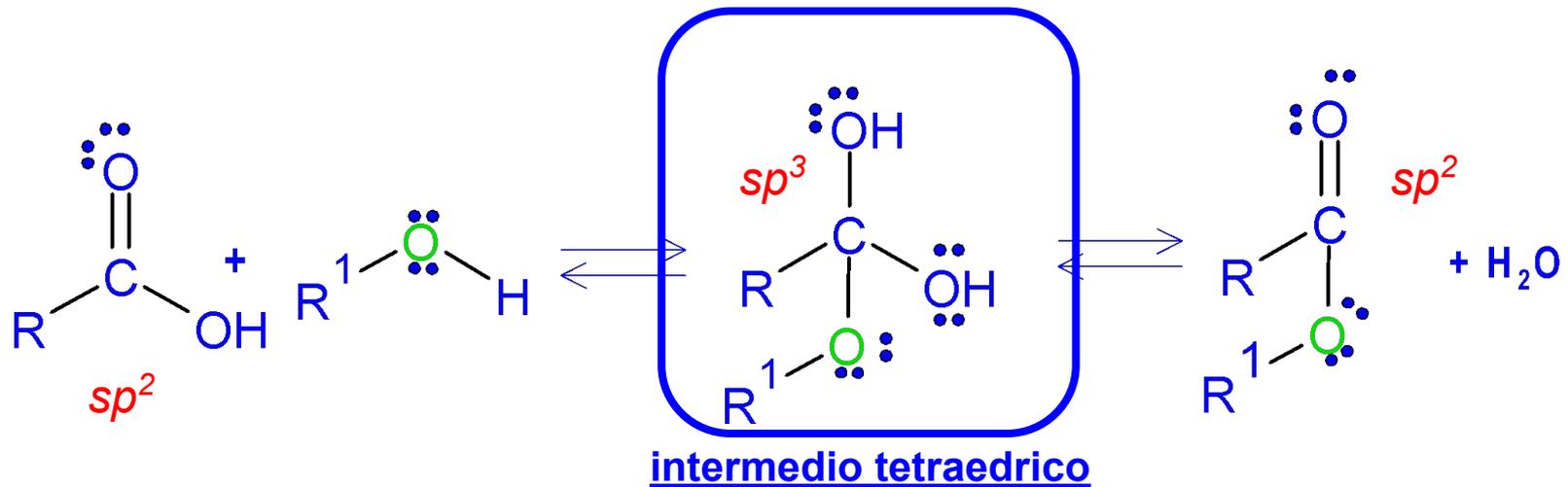


Secondo passaggio: addizione dell'alcol, il nucleofilo, sul carbonio carbonilico dell'acido protonato: formazione del legame estere

passaggio 2 e 5 sono analoghi, all'inverso (uscita H₂O/addizione Nu)



Alcune considerazioni sulla reazione di Fischer

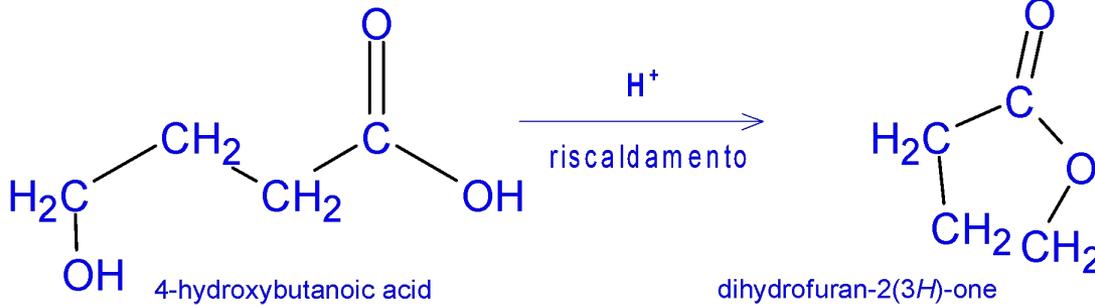


generalizzando, e trascurando gli scambi di protoni, la reazione è lo scambio dell'-OH dell'acido con l'-OR¹ di un alcol: è una sostituzione nucleofila acilica in 2 stadi, il primo di addizione nucleofila ed il secondo di eliminazione

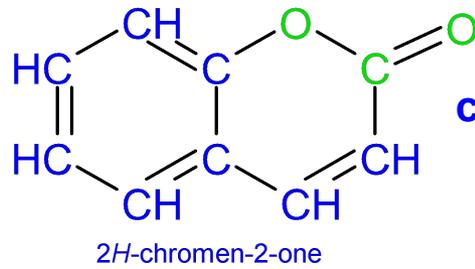
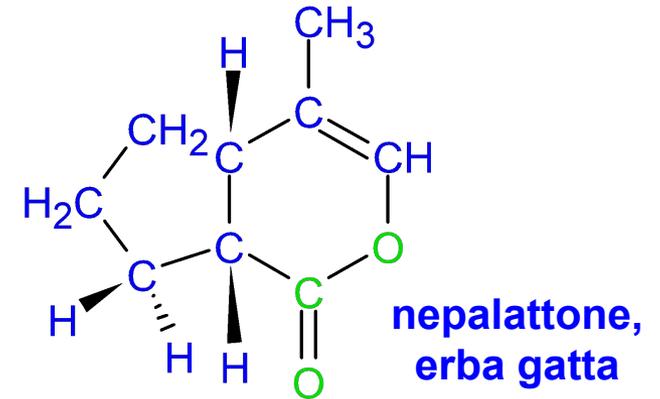
Qualsiasi reazione di sostituzione nucleofila a carico dell'-OH carbossilico segue lo stesso meccanismo

Lattoni

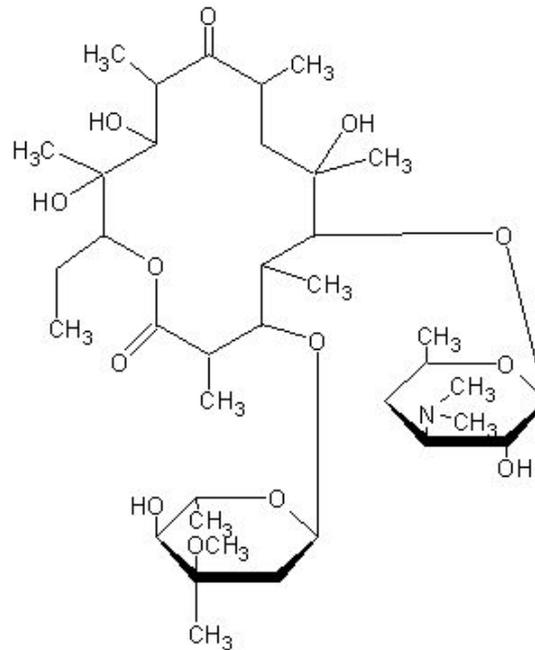
esteri ciclici intramolecolari formati da idrossiacidi con catene a 5 e /o 6 atomi di C



Questa è la dimensione minima, il butirrolattone (4 C)



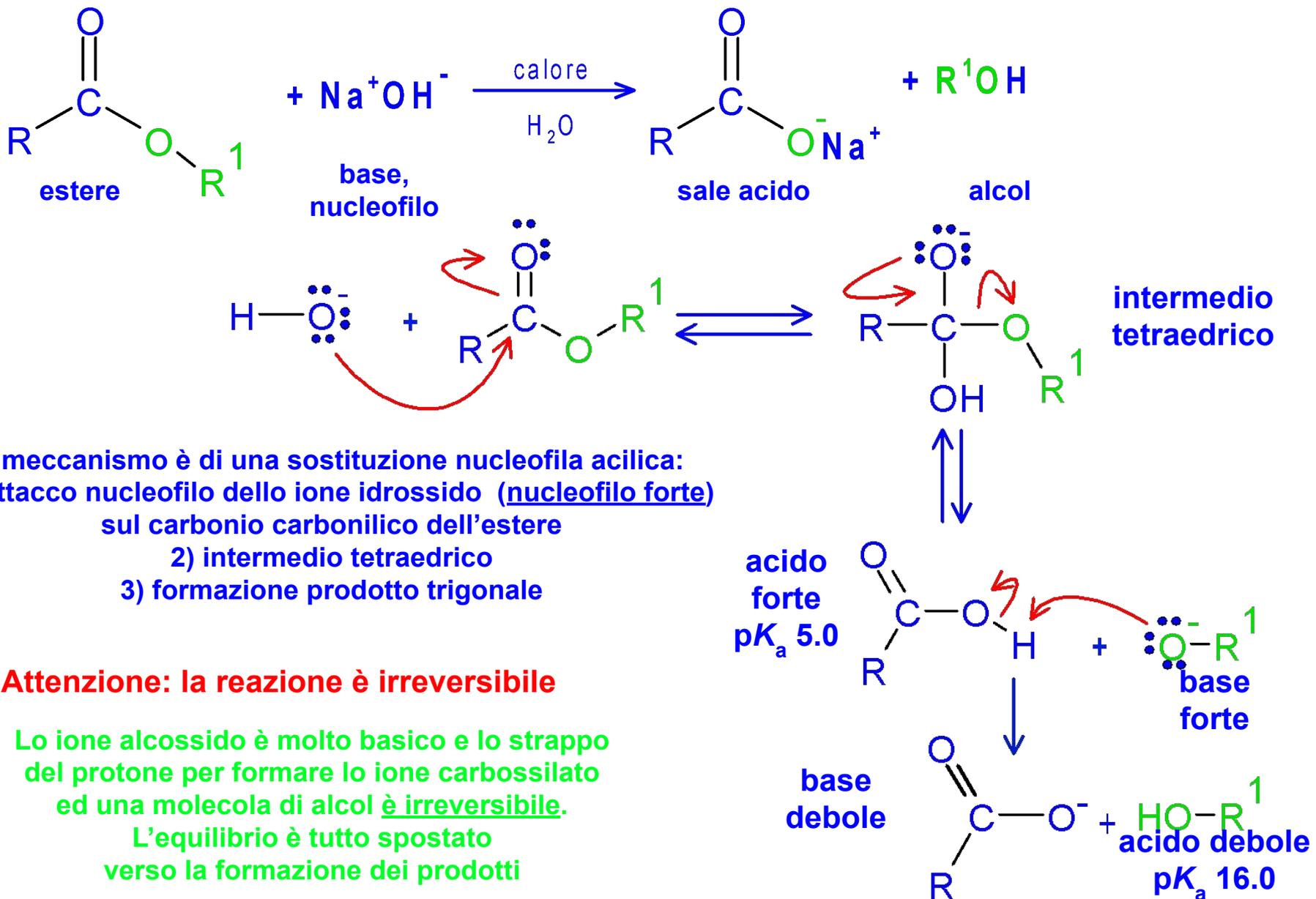
cumarina, fieno fresco



Saponificazione degli esteri

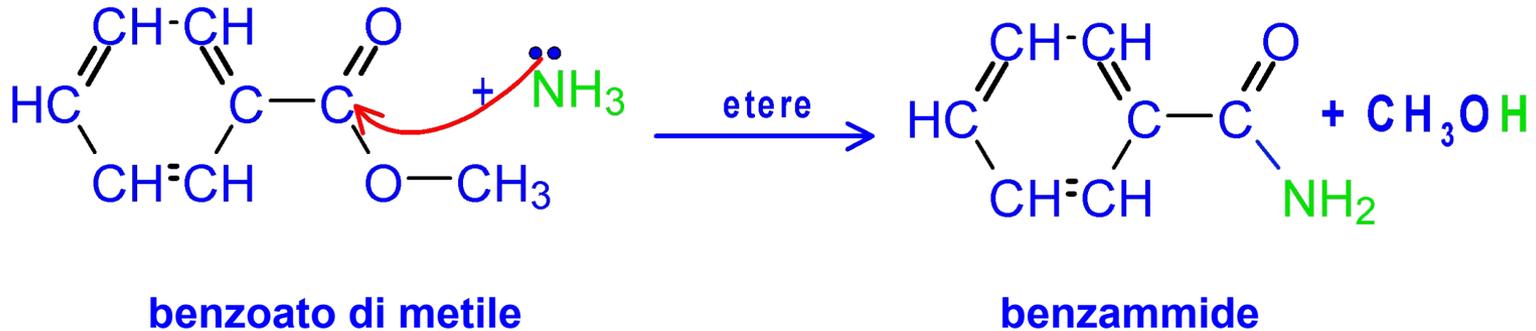
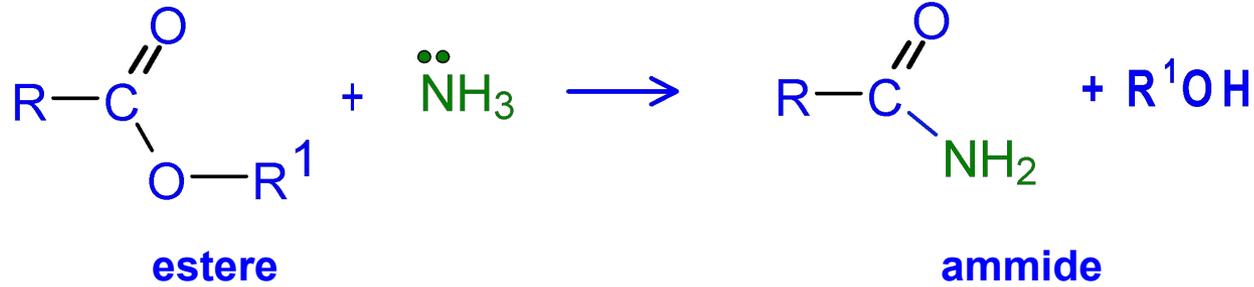
idrolisi degli esteri in ambiente basico

deve il nome alla preparazione dei saponi a partire dai grassi



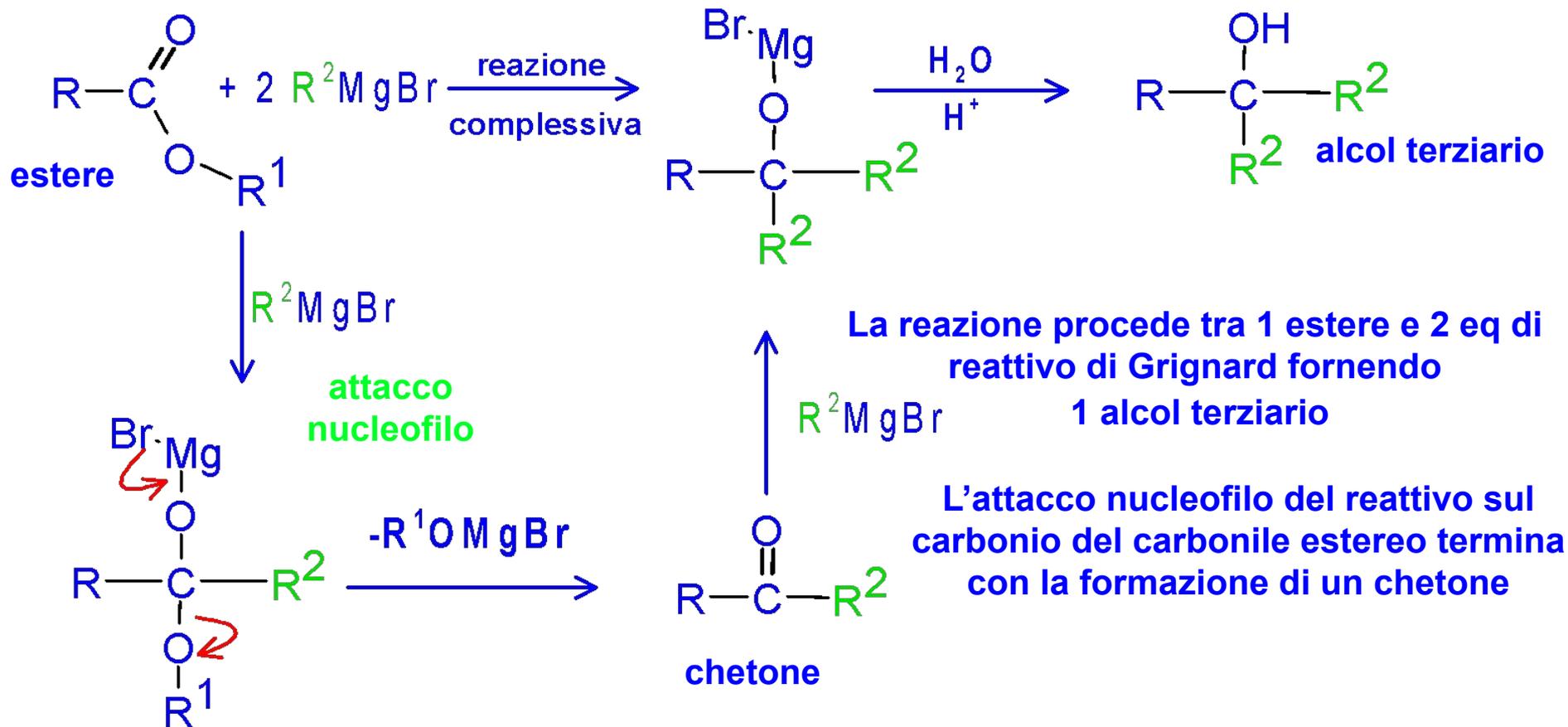
Ammoniolisi degli esteri

consiste nella trasformazione degli esteri in ammidi ad opera della ammoniacca



Il meccanismo è del tutto analogo a quello della saponificazione in alcalino con il nucleofilo NH_3 -ed il suo doppietto- al posto del nucleofilo -OH

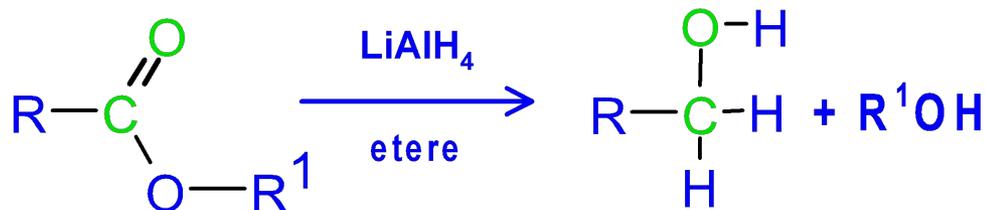
Esteri e reattivi di Grignard



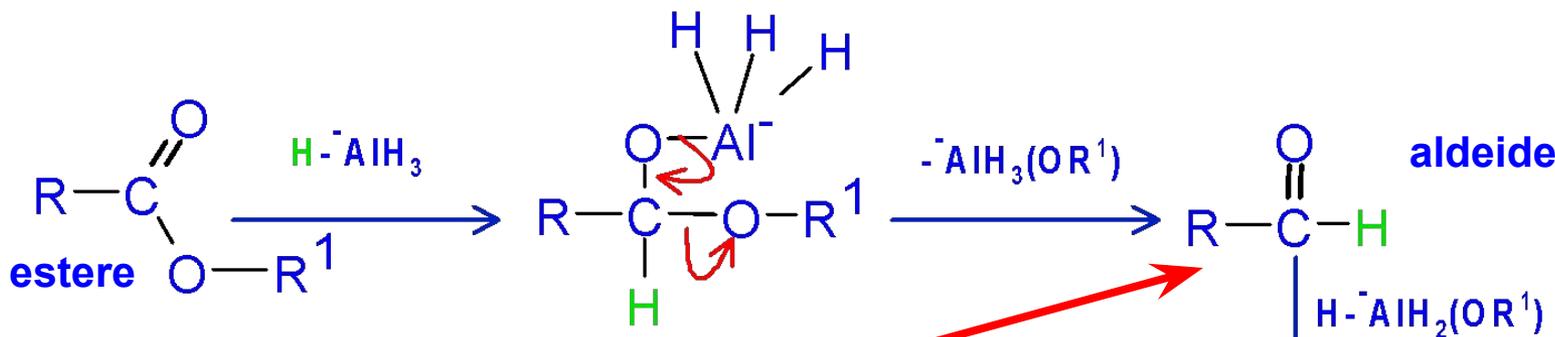
Il chetone reagisce come di regola per dare l'alcol terziario

Riduzione degli esteri

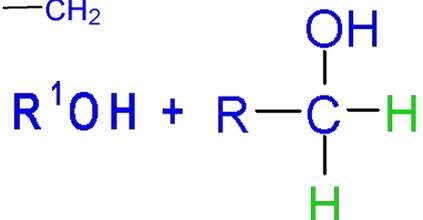
in presenza di Litio alluminio idruro si riducono ad alcoli primari



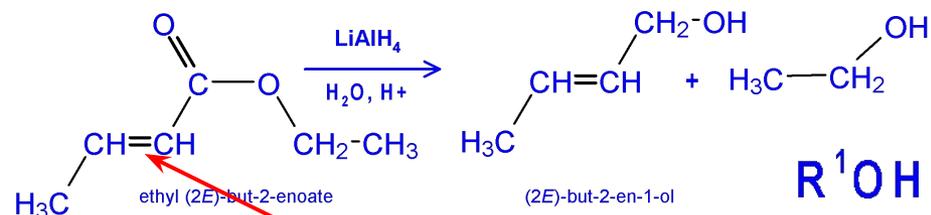
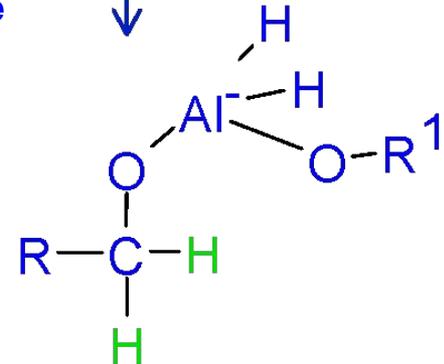
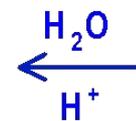
Lo schema di reazione è analogo a quello descritto per aldeidi e chetoni



L'aldeide intermedia del secondo passaggio non è isolabile, assai rapidamente reagisce con un altro idruro



alcol primario

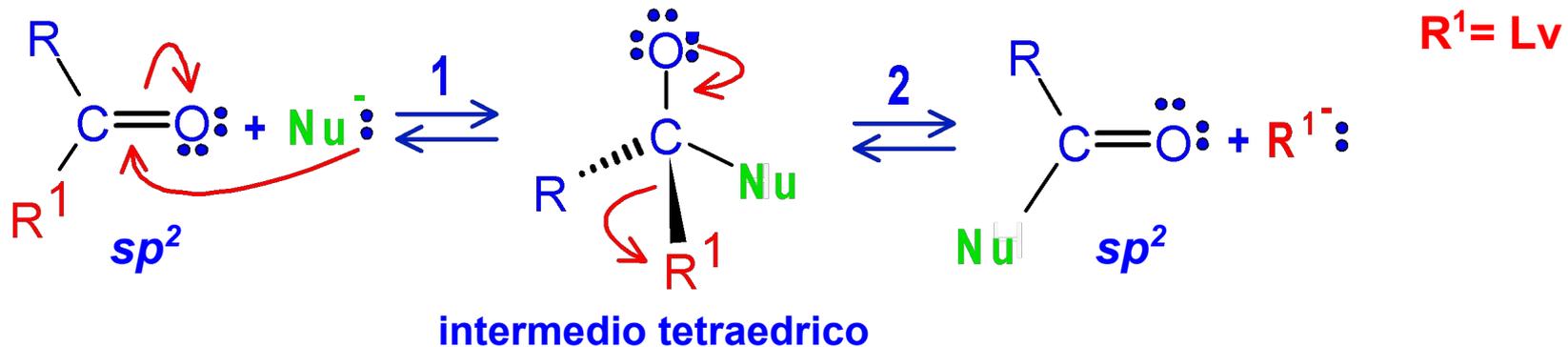


N.B.: il doppio legame NON viene ridotto al posto del carbonile estereo

I composti acilici attivati

In tutte le reazioni descritte per gli ac. carbossilici, gli esteri ed i derivati il primo stadio consiste **SEMPRE** in un attacco nucleofilo sul carbonio carbonilico:

- 1) esterificazione di Fischer
- 2) saponificazione degli esteri
- 3) ammonolisi degli esteri
- 4) reazione con i reattivi di Grignard
- 5) reazione con litio alluminio idruro



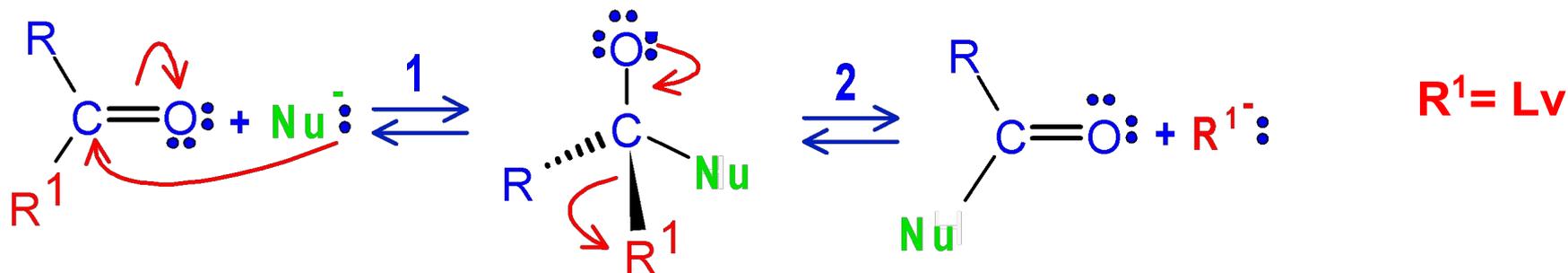
1) attacco nucleofilo sul C carbonilico e formazione intermedio tetraedrico

2) perdita gruppo uscente R^1Lv e riacquisto struttura trigonale

Globalmente si sostituisce $\text{R}^1(\text{Lv})$ con Nu

Ricordate che in Biochimica sentirete definire questa reazione come trasferimento acilico e $\text{Lv}(\text{R}^1)$ sarà nel reagente e Nu nel prodotto

trasferimento acilico= spostamento di un gruppo acilico da un gruppo uscente ad un nucleofilo



In questo tipo di reazioni la natura del gruppo uscente influenzerà la velocità di tutti e due i passaggi e la velocità **AUMENTERÀ** con **Lv** **ELETTROATTRATTORI**

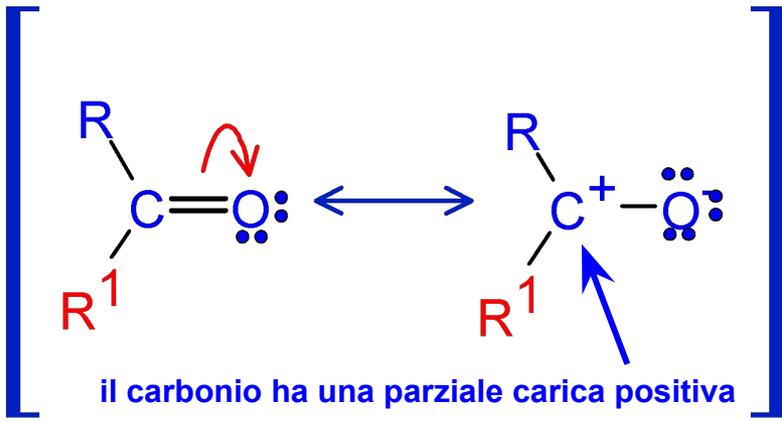
Nel primo passaggio se **R1 (Lv)** è elettronegativo il C carbonilico si trova più disponibile all'attacco nucleofilo perché il C è più positivizzato

Nel secondo passaggio l'elettronegatività aumenterà la velocità perché faciliterà il comportamento di **R1 (Lv)** come gruppo uscente

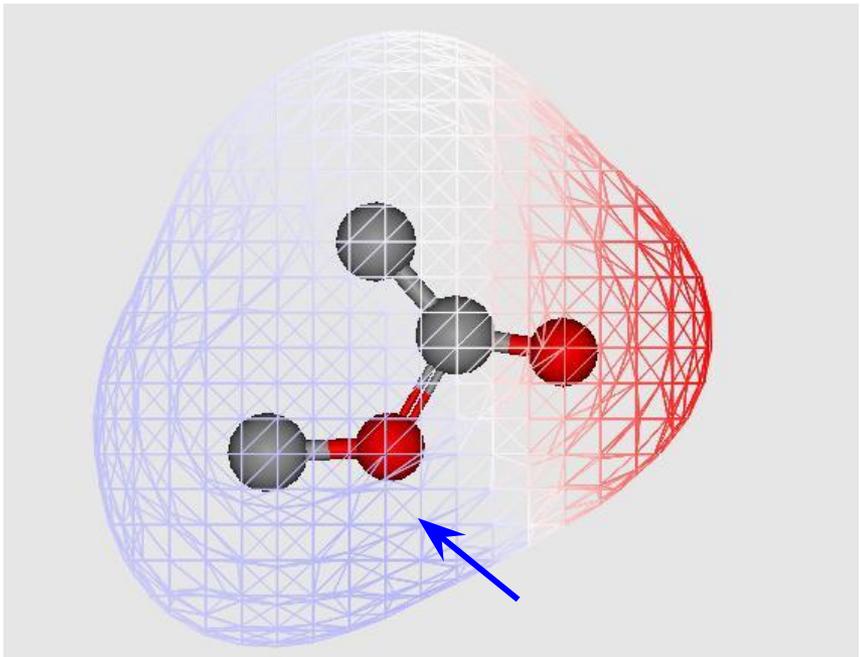
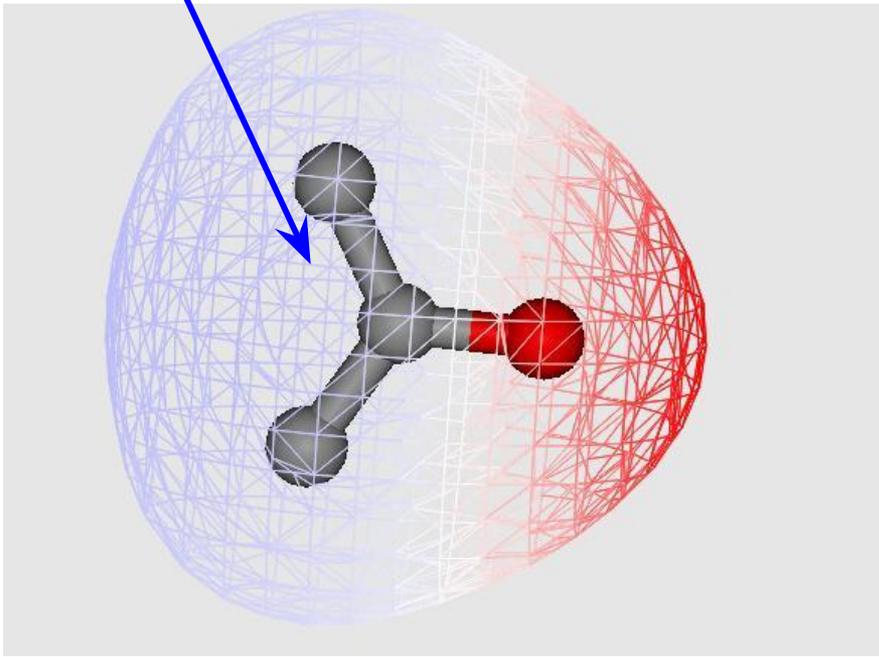
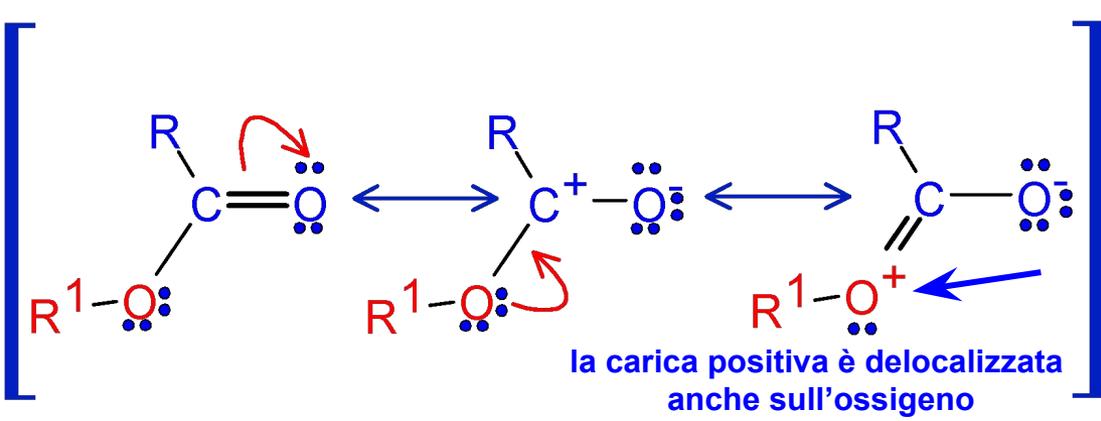
In genere gli esteri sono meno reattivi di aldeidi e chetoni verso i nucleofili

Negli esteri la carica positiva del C carbonilico estereo si delocalizza sull'atomo di ossigeno e la minore positività del C carbonilico rende lo stesso meno disponibile di quello di aldeidi e chetoni all'attacco nucleofilo

Risonanza nelle aldeidi e nei chetoni



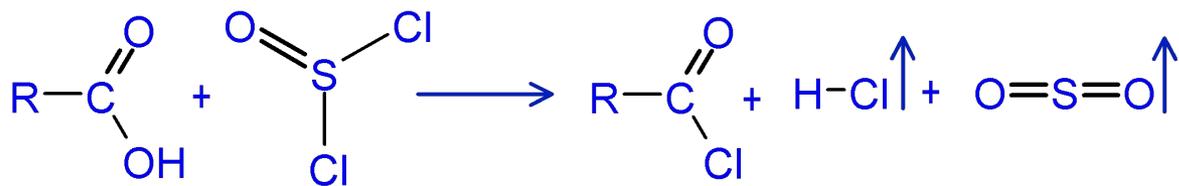
Risonanza negli esteri



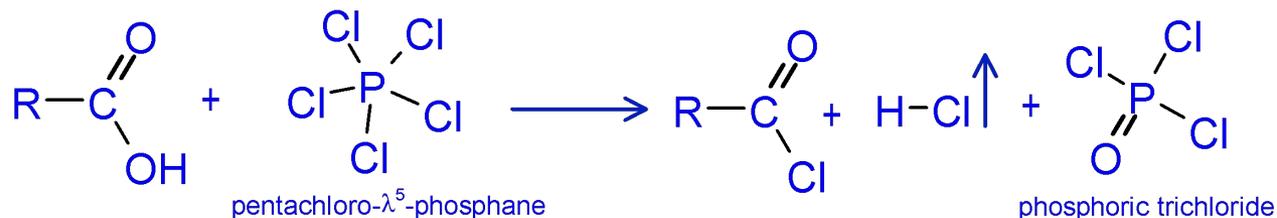
possiamo renderli più reattivi??

Alogenuri acilici

derivati degli acidi carbossilici in cui il gruppo $-OH$ è stato sostituito da un alogeno

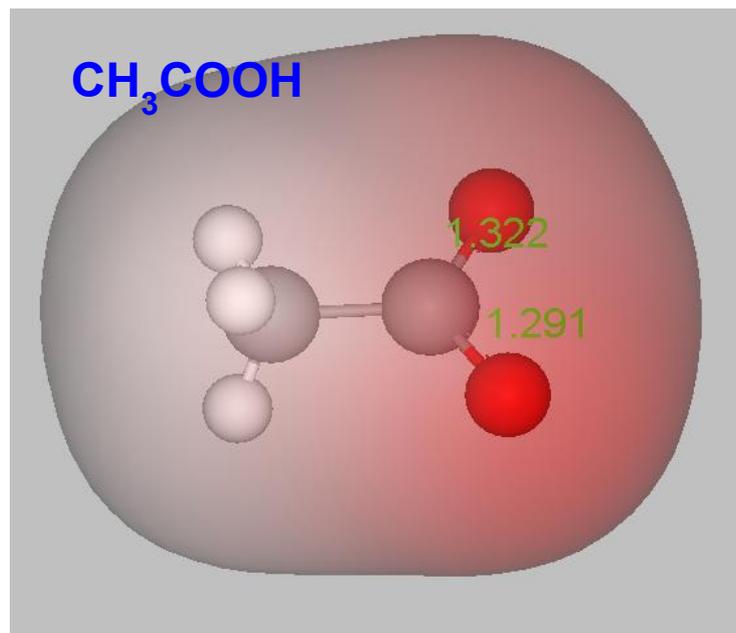
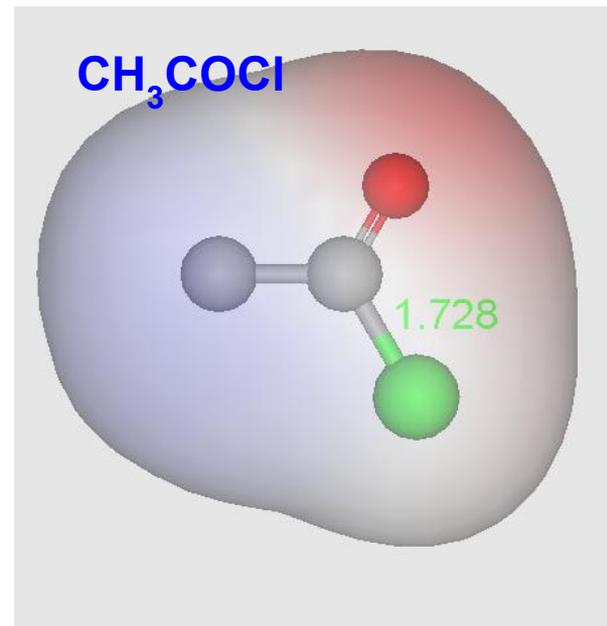


thionyl dichloride

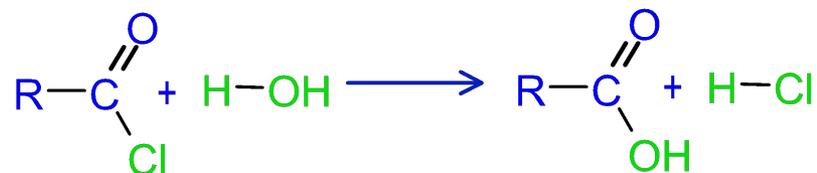


pentachloro- λ^5 -fosphane

phosphoric trichloride

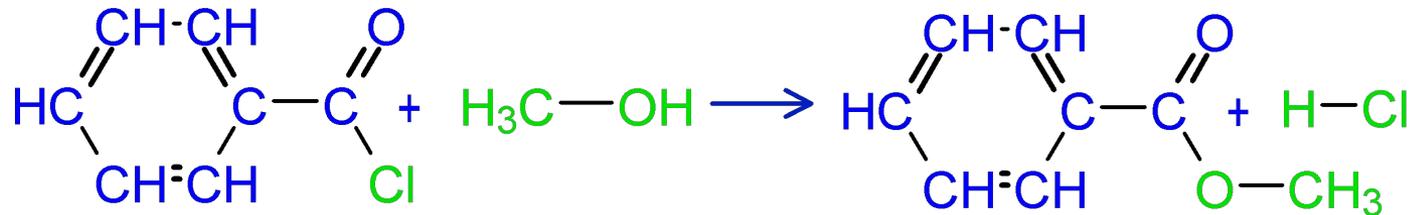


Si preparano come descritto nelle reazioni
Estremamente reattivi con tutti i nucleofili;
reagiscono in H_2O decomponendosi
in acido acetico e HCl nel caso ad es.
del cloruro di acetile



Si usano come irritanti delle mucose; il cloruro di benzoile è un lacrimogeno

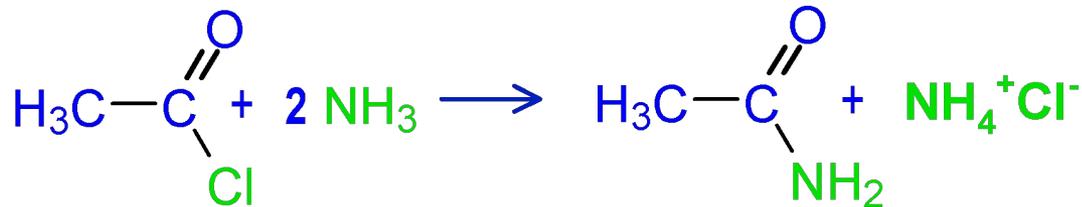
Si usano per la preparazione degli esteri: reagiscono velocemente con gli alcoli senza l'equilibrio della esterificazione di Fischer



cloruro di benzoile

benzoato di metile

Gli alogenuri acilici reagiscono velocemente con l'ammoniaca per dare le ammidi degli acidi corrispondenti



acetyl chloride

acetamide

Ammidi

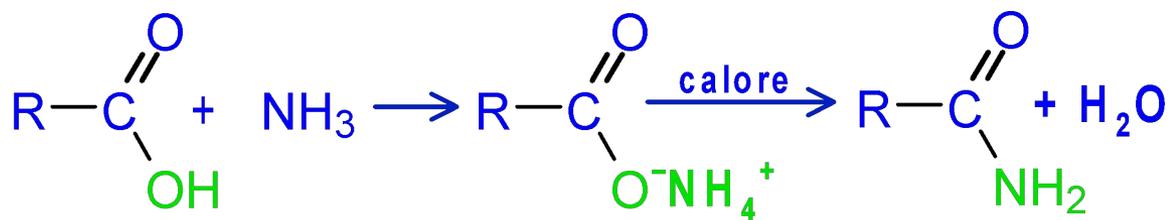
Derivati degli acidi carbossilici in cui il gruppo ossidrilico $-OH$ è stato sostituito da $-NH_2$, $-NHR$ o da NR_2 ;

Formula generale: $RCONH_2$

Le più importanti ammidi in natura sono le proteine

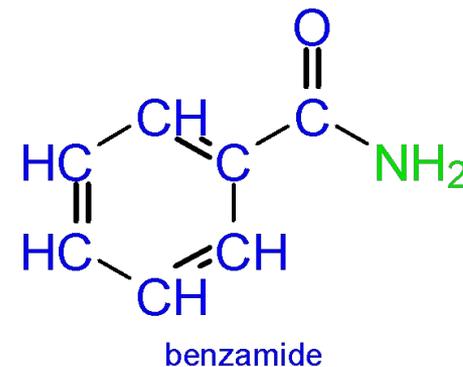
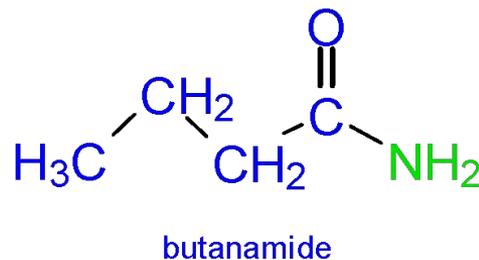
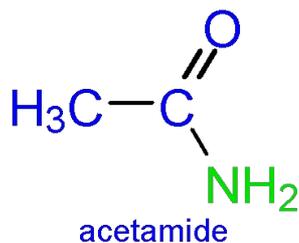
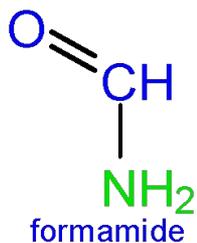
Si preparano per reazione degli esteri con NH_3 , con gli alogenuri acilici o con le anidridi degli acidi

Si possono preparare anche riscaldando i sali di ammonio degli acidi

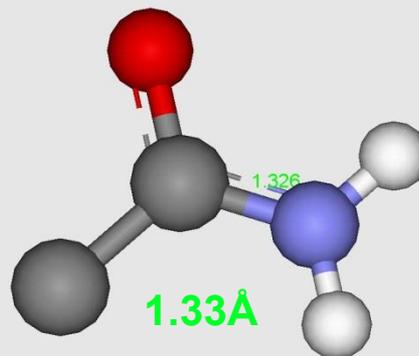
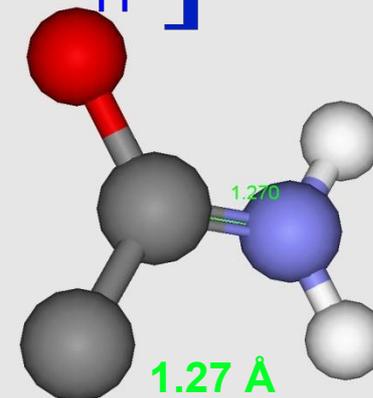
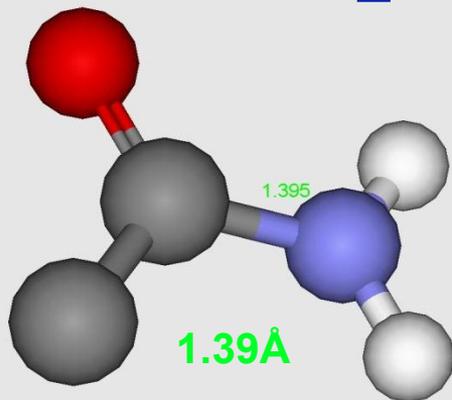
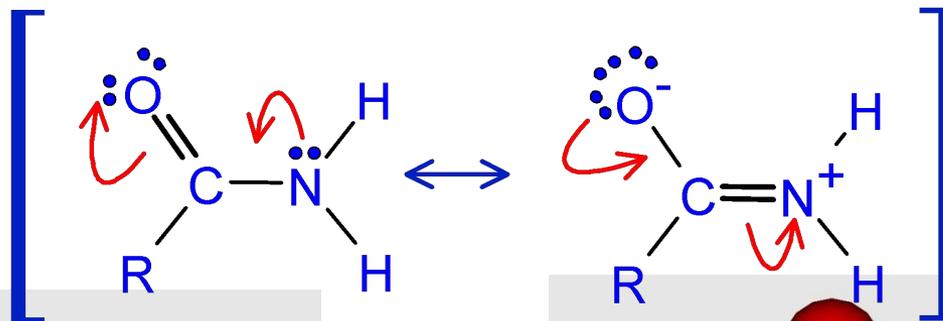


Nomenclatura: si toglie il suffisso $-ico$ o $-oico$ dell'acido e si sostituisce con $-ammide$

ammidi primarie:



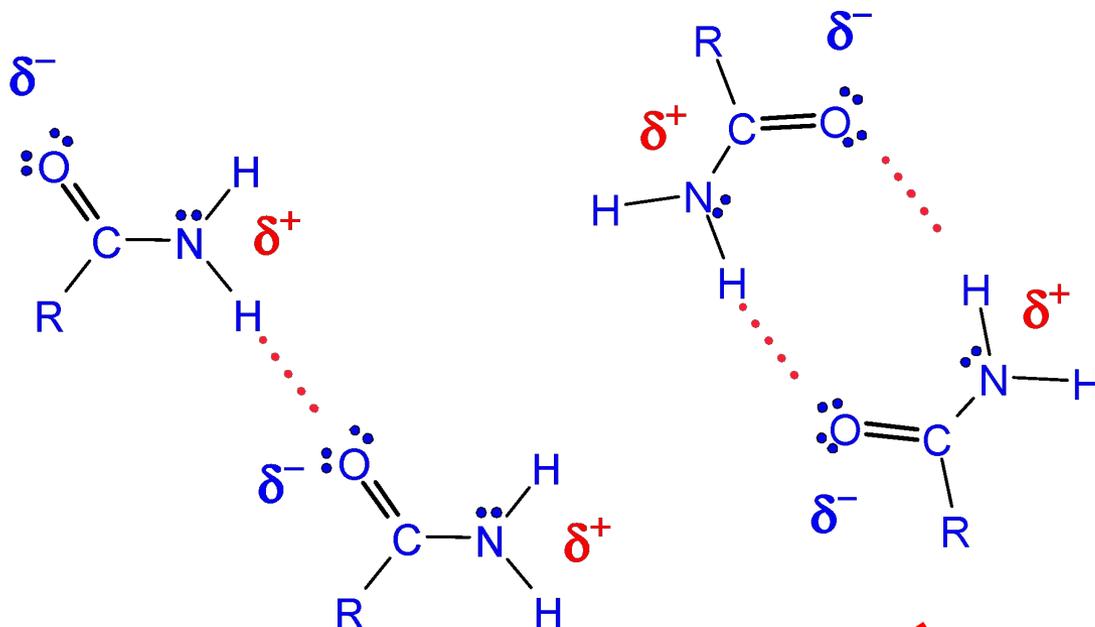
Le ammidi hanno una struttura piana ed il legame azoto-carbonio, apparentemente semplice, risulta impedito nella rotazione intorno al suo asse, come fosse doppio, per effetto della risonanza



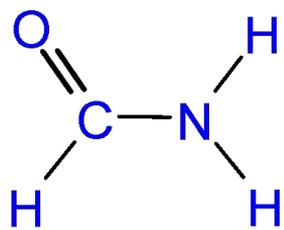
La risonanza dipolare evidenzia la elevata dipolarità delle ammidi:
hanno elevati punti di ebollizione ed elevati punti di fusione,
rispetto al p.m.

quali legami formano?

legame H



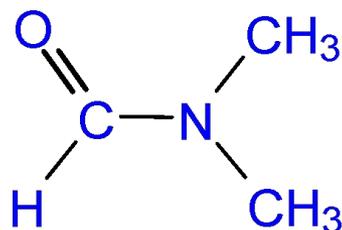
la sostituzione degli H
sull'N con radicali alchilici
provoca drammatiche
variazioni delle proprietà
fisiche



formamide

p.e., °C **210**

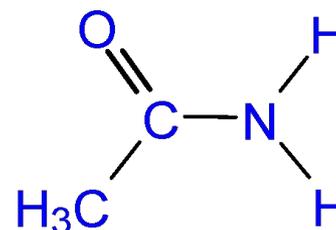
p.f., °C **2,5**



N,N-dimethylformamide

153

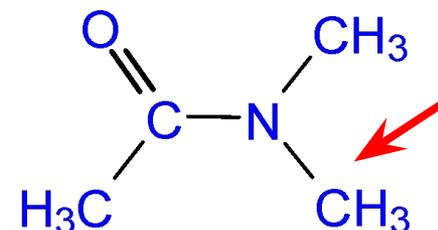
-60,5



acetamide

222

81



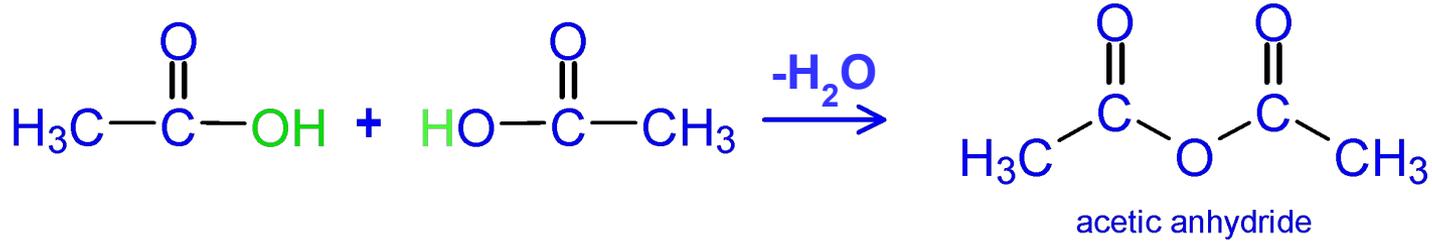
N,N-dimethylacetamide

165

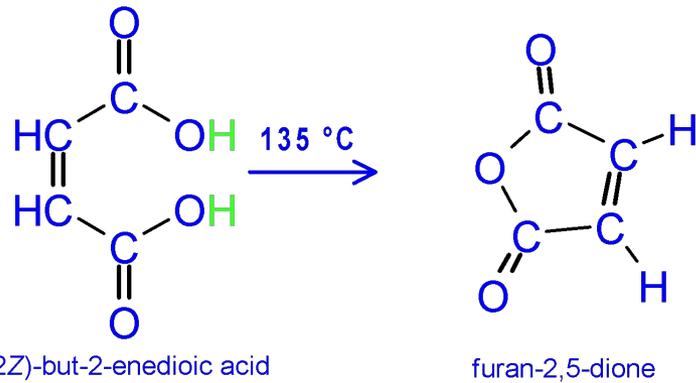
-20

Anidridi degli acidi

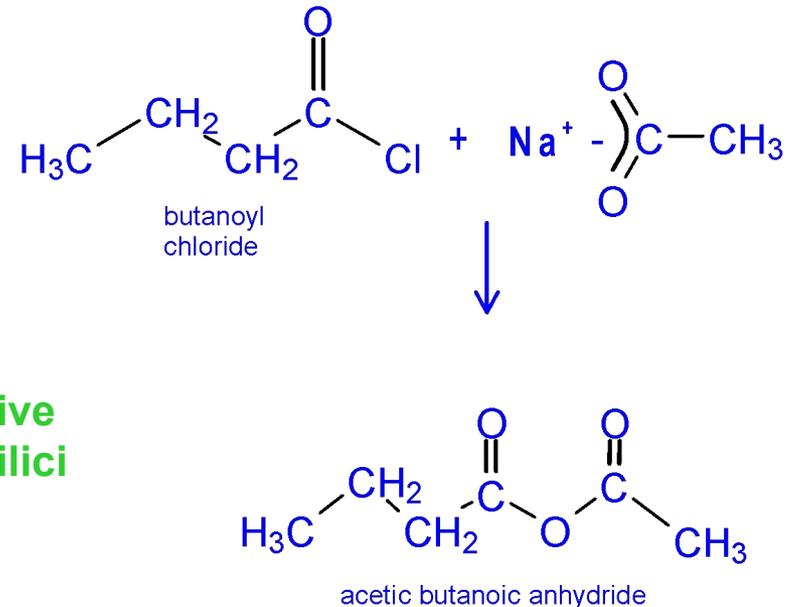
derivati degli acidi formati per condensazione di 2 acidi ed eliminazione di una molecola di H₂O



Si preparano per disidratazione degli acidi

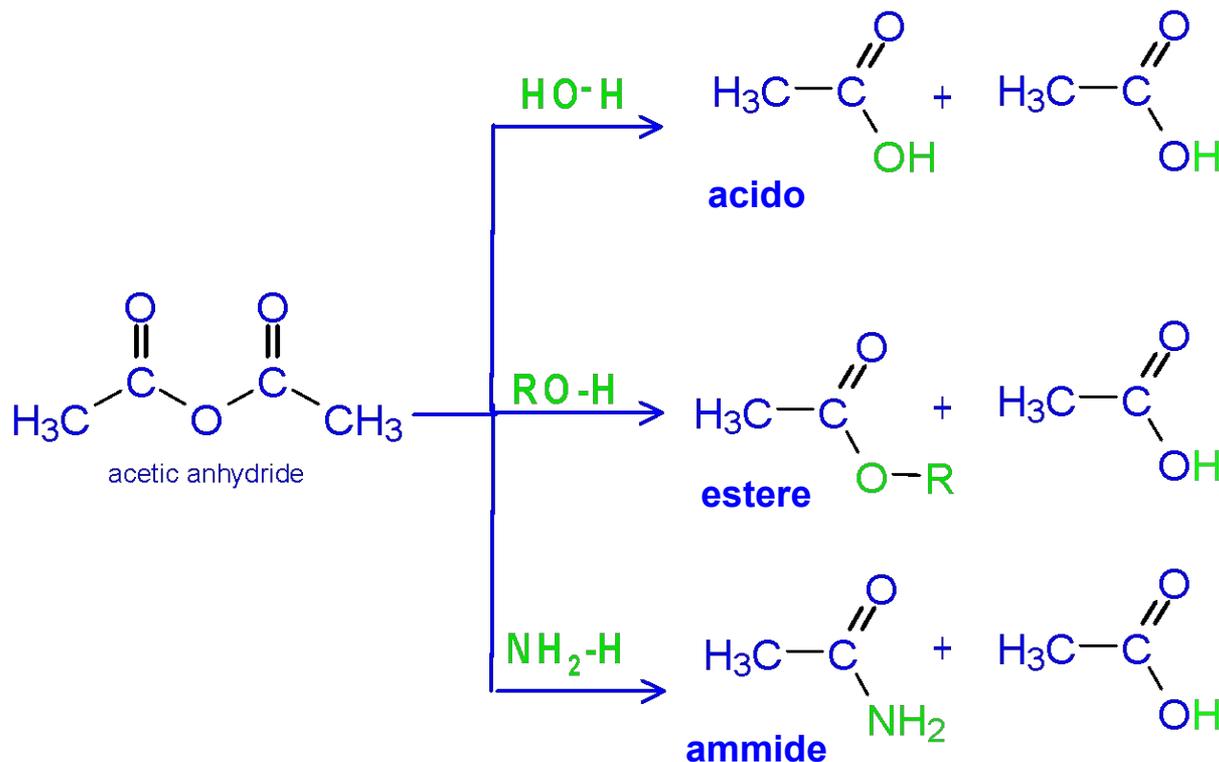


Le anidridi miste si preparano dai cloruri acilici e dai sali degli acidi carbossilici con una reazione di sostituzione nucleofila acilica



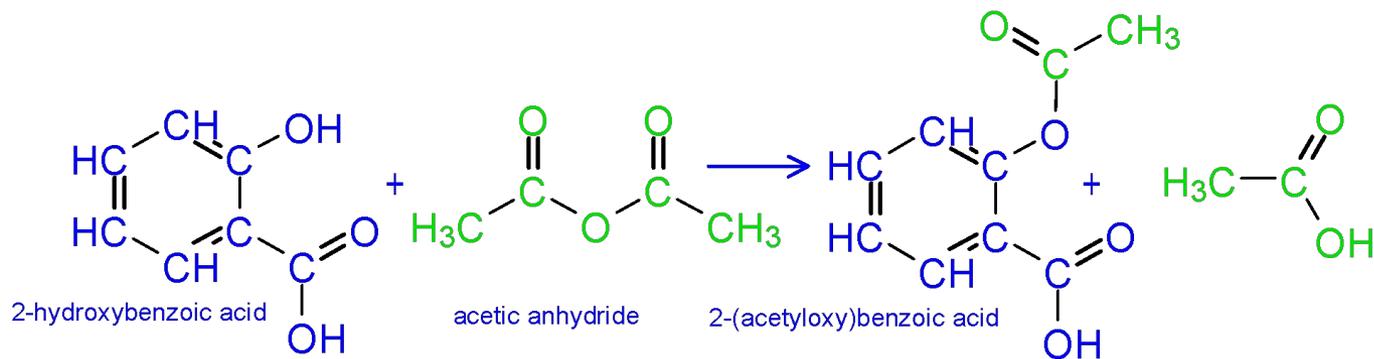
Le anidridi danno loro stesse reazioni di sostituzione nucleofila acilica: sono **PIU'** reattive degli esteri e **MENO** reattive degli alogenuri acilici

Reazioni delle anidridi



In tutte queste reazioni si ottiene un eq di acido

L'anidride acetica con l'acido salicilico (ac. o-benzoico) reagisce per dare l'acido acetilsalicilico (aspirina); L'-OH fenolico viene acetilato, cioè convertito nel suo estere acetato



In natura, all'interno delle cellule, il "trasferimento di acili" è un processo fondamentale ed è molto importante in numerosi processi biochimici

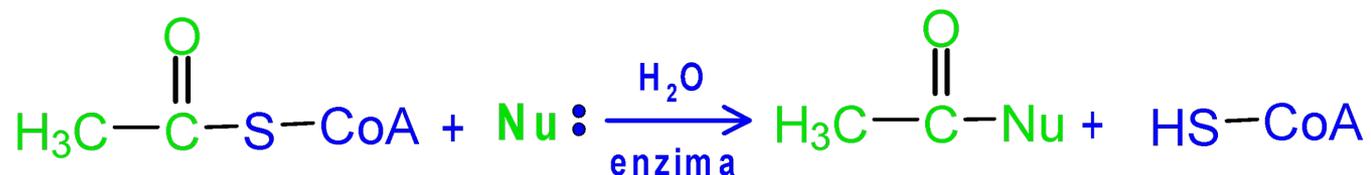
La presenza di alogenuri acilici e di anidridi è tuttavia incompatibile con il mezzo della cellula; così come gli esteri non riescono a reagire con i nucleofili alle temperature delle cellule della maggior parte dei viventi

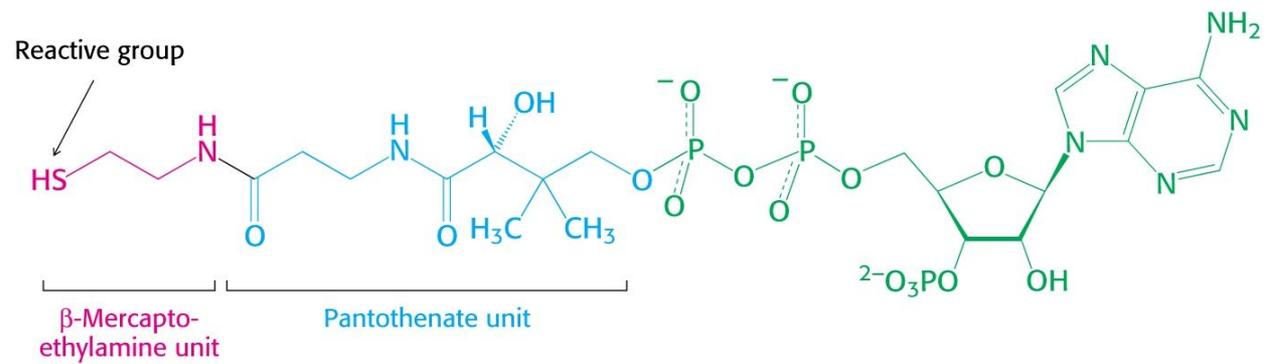
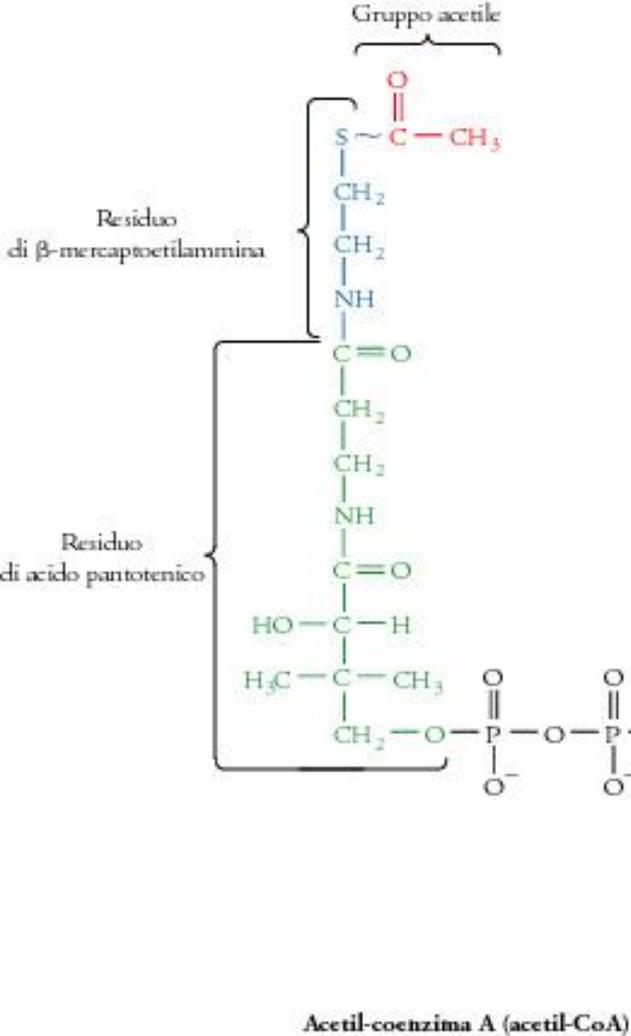
PERCHE'?

In H₂O anidridi e alogenuri acilici NON sarebbero stabili e verrebbero rapidamente idrolizzati; gli esteri, d'altra parte, sono troppo poco reattivi

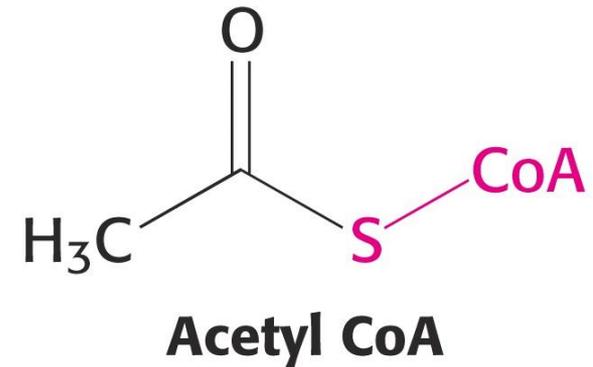
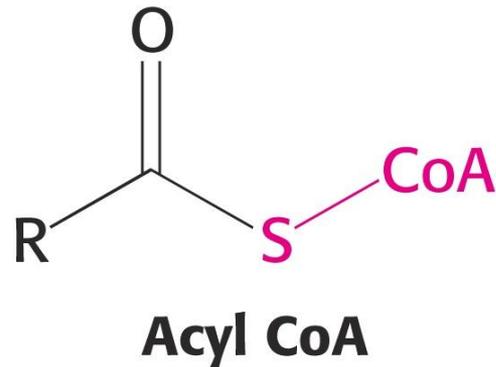
Per ovviare a questi inconvenienti il meccanismo di attivazione e trasferimento di acili utilizza il coenzima A, abbreviato con CoA-SH ove A sta per acetilazione e -SH per tiolo

Il coenzima A forma in presenza di acili un TIOESTERE, molto più reattivo con molti nucleofili e quindi in grado di trasferire l'acile del tioestere in modo rapido alle temperature ordinarie dei mesofili (organismi viventi tra 10 e 50 °C)





Coenzima A (CoA o CoASH)



Perché il tioestere è più reattivo degli esteri “normali” nel trasferire acili?

I tioli sono più acidi degli alcoli

Le basi coniugate RS^- sono basi ben più deboli di quelle degli alcoli RO^-

Il gruppo uscente $-SR$ del tioestere, nella sostituzione nucleofila, sarà molto migliore di quello dei comuni alcoli $-OR$ presenti in tutti gli esteri

Il tioestere, nelle normali condizioni di reattività cellulare, non sarà comunque suscettibile di idrolisi spontanea pur essendo assai più reattivo di qualsiasi altro estere comune

Reazioni dei derivati degli acidi carbossilici con alcuni nucleofili

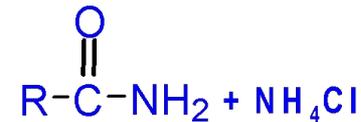
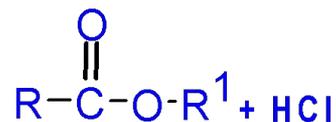
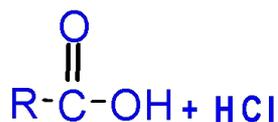
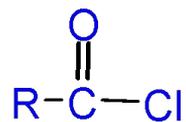
Nucleofilo

Derivato
dell'acido

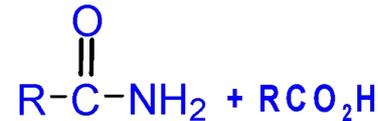
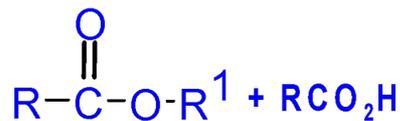
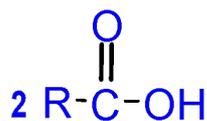
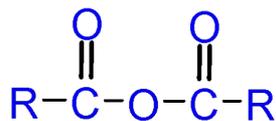
HOH (idrolisi)

R'OH (alcolisi)

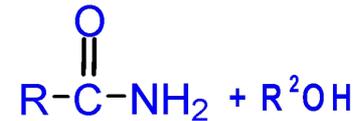
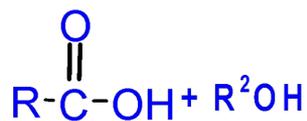
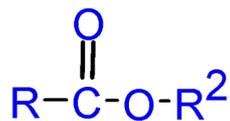
NH₃ (ammonolisi)



alogenuro acilico

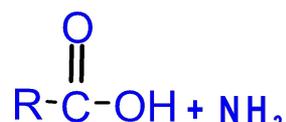
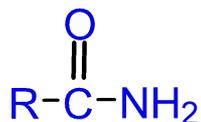


anidride



estere

(transesterificazione)



ammide

Quali sono le "generalità" in questa tabella??
seguì le colonne (...lisi) e le righe (...sottoprodotto)

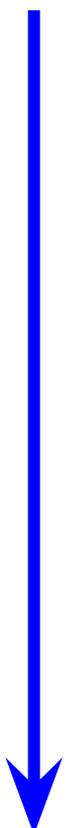
prodotto organico:

acido

estere

ammide

reattività decrescente con il nucleofilo

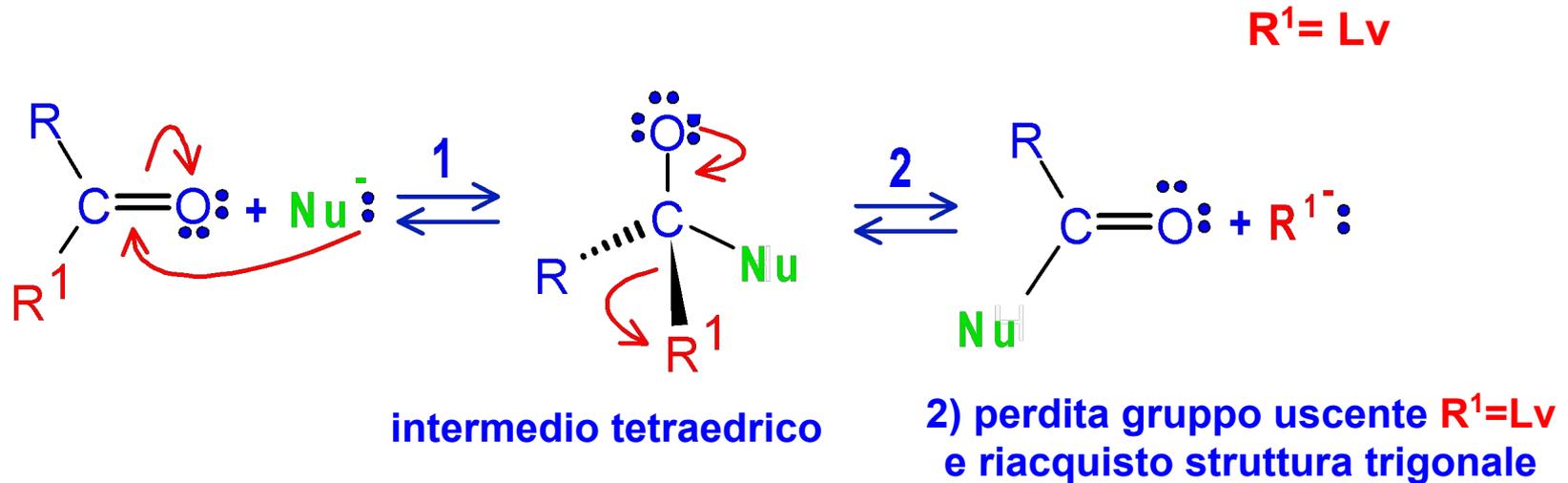


cosa ho notato nella tabella precedente?

In ogni colonna il prodotto è lo stesso: IDROLISI porta all'acido carbossilico, ALCOLISI porta all'estere, AMMONOLISI all'ammide;

per lo stesso derivato il sottoprodotto è lo stesso (su ciascuna riga), a prescindere dal nucleofilo che attacca il carbonile

In sostanza il meccanismo di TUTTE queste reazioni è SEMPRE lo stesso: decorrono con un attacco del NUCLEOFILO sul carbonio carbonilico del derivato dell'acido



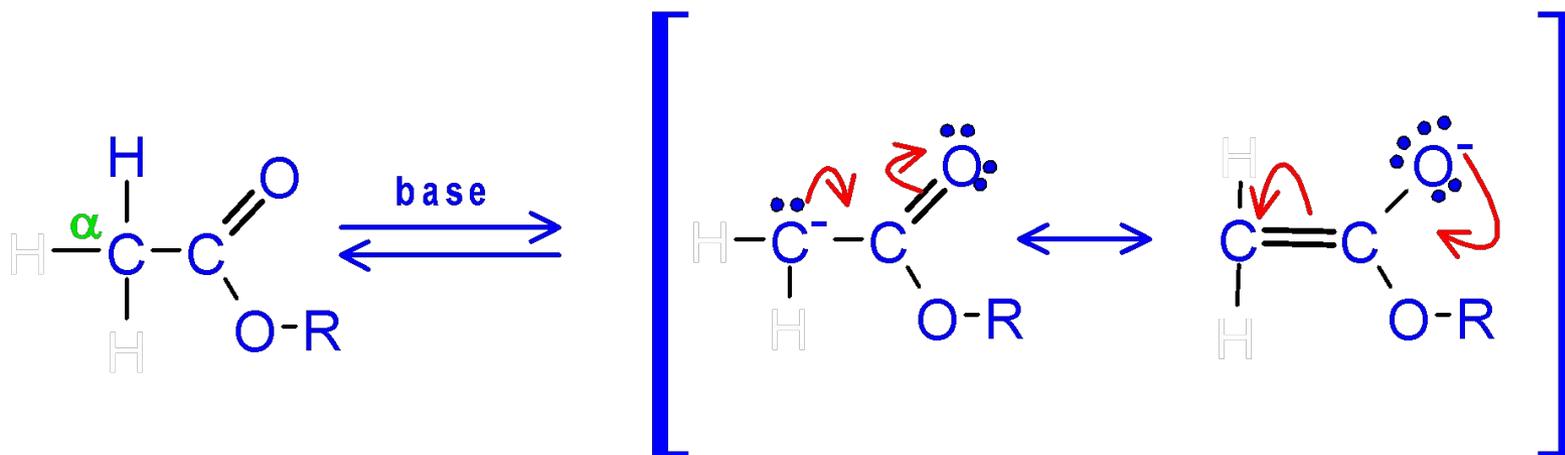
1) attacco nucleofilo sul C carbonilico e formazione intermedio tetraedrico

Globalmente si sostituisce $R^1(Lv)$ con Nu

Gli idrogeni in α degli esteri; reazione di condensazione di Claisen

Similmente all'H in α delle aldeidi e dei chetoni anche l'H in α degli esteri risulta debolmente acido con un pK_a di ~ 23 dal momento che è adiacente ad un carbonile

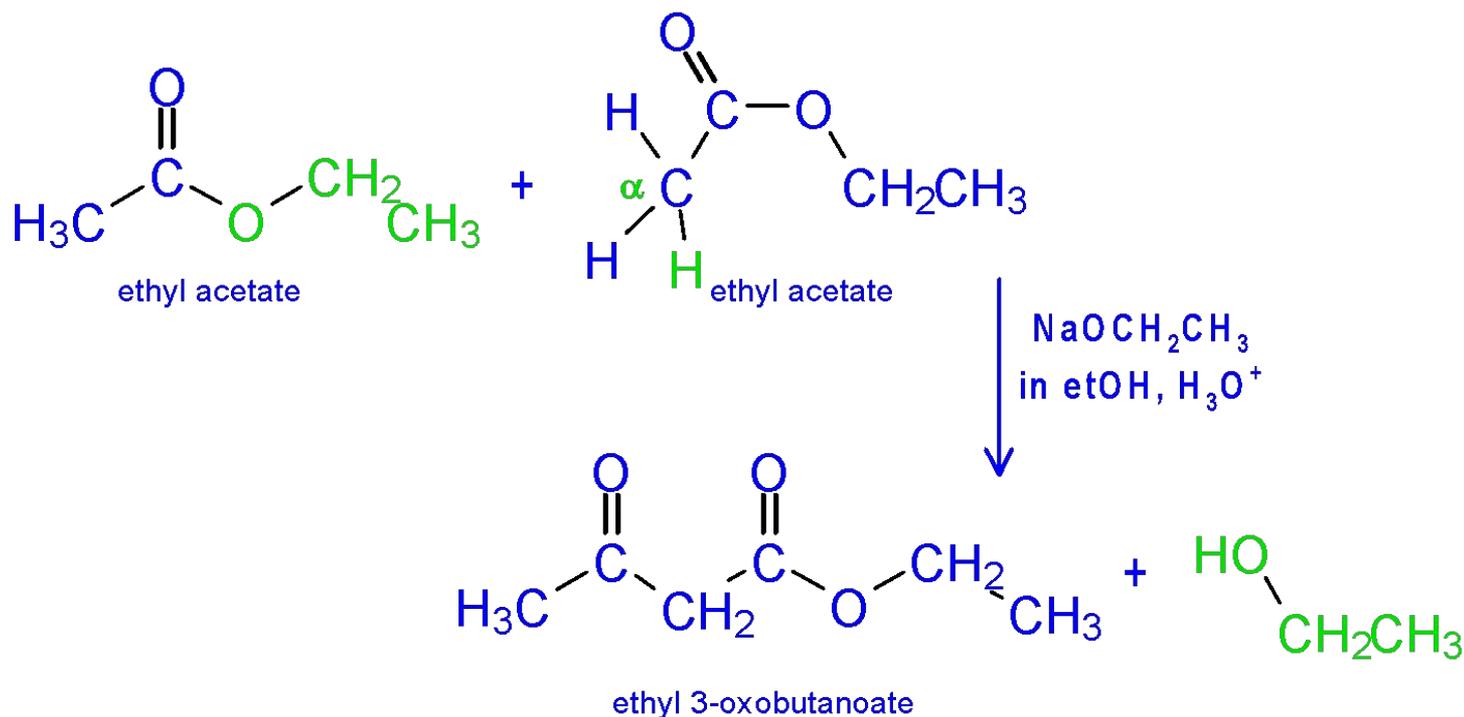
Strappando gli H in α di un estere con una **BASE FORTE** si forma l'enolato dell'estere



forma di risonanza di un enolato di un estere

Le basi forti in grado di formare l'enolato di un estere sono gli alcossidi di sodio o l'idruro di sodio

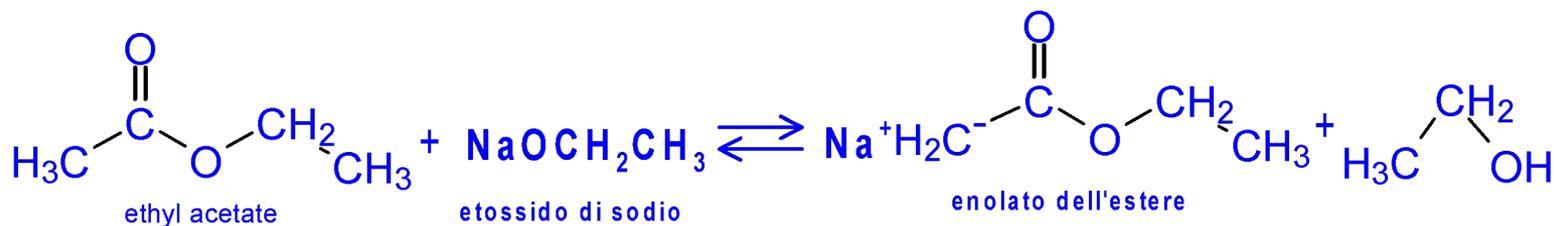
L'enolato può agire come nucleofilo e addizionarsi al carbonile di un altro estere: si forma un β -chetoestere e la reazione si chiama condensazione di Claisen



acetoacetato di etile

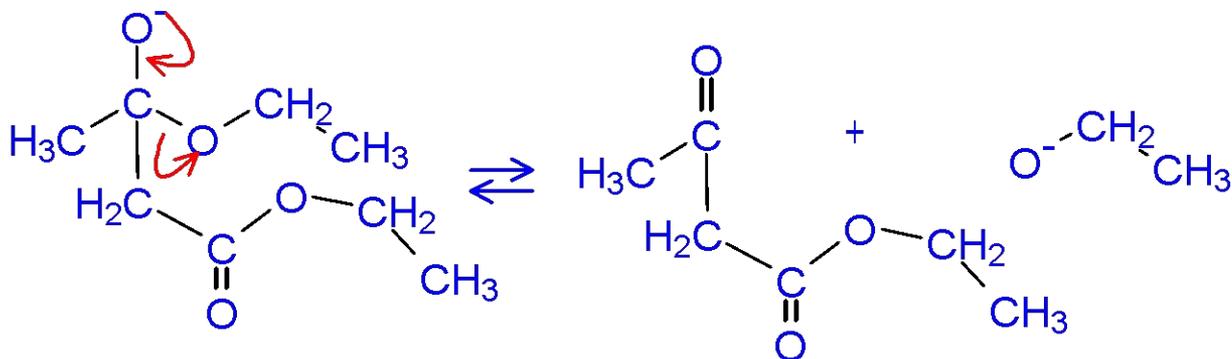
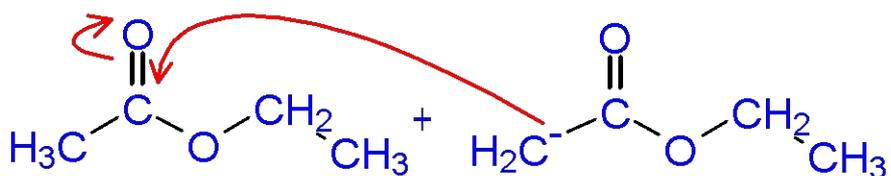
Questa reazione complessiva procede in 3 passaggi

primo passaggio



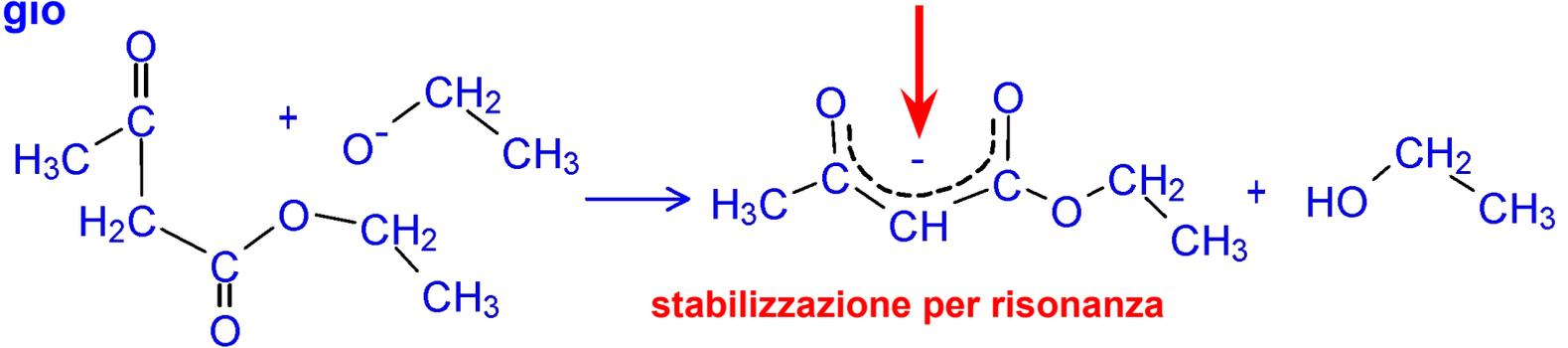
la base forte etossido di sodio strappa un protone all'estere in posizione α e forma l'enolato dell'estere

secondo passaggio



l'enolato dell'estere si addiziona al carbonile di una seconda molecola di estere, comportandosi da nucleofilo; dopo l'addizione fuoriesce lo ione etossido; tutti i passaggi sono pienamente reversibili; si noti l'intermedio tetraedrico del secondo passaggio

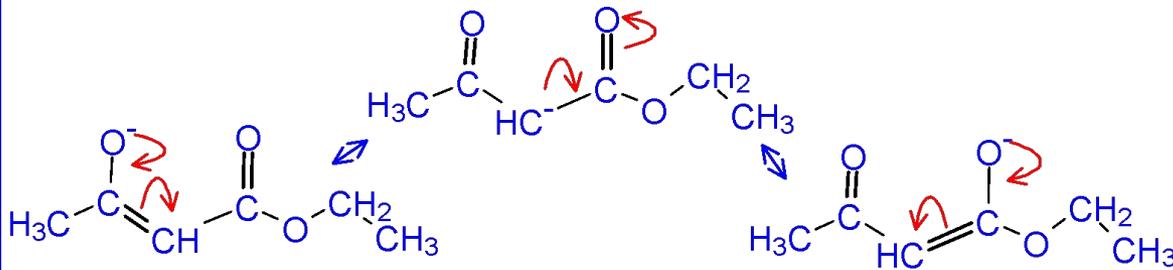
terzo passaggio



Questo è il passaggio che sposta tutto la reazione verso i prodotti: il β -chetoestere si trasforma nel suo anione enolato

gli idrogeni metilenici (CH_2) dell'acetoacetato di etile sono molto più acidi di un comune idrogeno in α dal momento che si trovano in α rispetto a due carbonili ed hanno un pK_a pari a 12, l'etossido li rimuove formando l'alcol e lo ione β -chetoenolato che si stabilizza per risonanza e delocalizza la carica negativa su tutti e 2 gli ossigeni carbonilici

stabilizzazione per risonanza dell'anione enolato



L'importanza di questa di reazione consiste nel poter formare nuovi legami tra carboni e quindi di allungare di 2 atomi di carbonio la catena di un acido grasso durante la sua sintesi: questa stessa reazione avviene nella cellula per costruire gli acidi grassi che formano i lipidi della membrana cellulare

la reazione termina acidificando la soluzione per formare il β -chetoestere dal corrispondente enolato