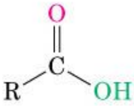
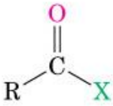
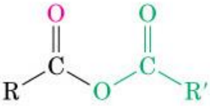
DERIVATI DEGLI ACIDI CARBOSSILICI – gruppo acile



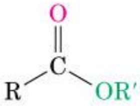
Acido carbossilico



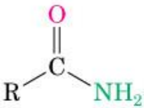
Alogenuro acilico
(X = Cl, Br)



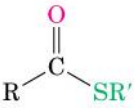
Anidride



Estere



Ammide

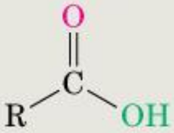
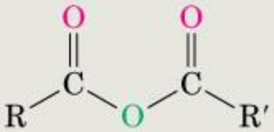
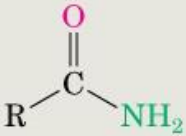
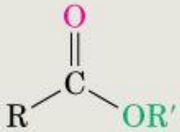


Tioestere

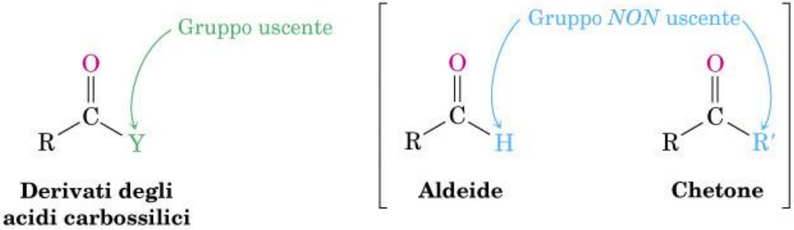
Fosfato acilico

La tipica reazione dei gruppi acilici è la sostituzione nucleofila acilica

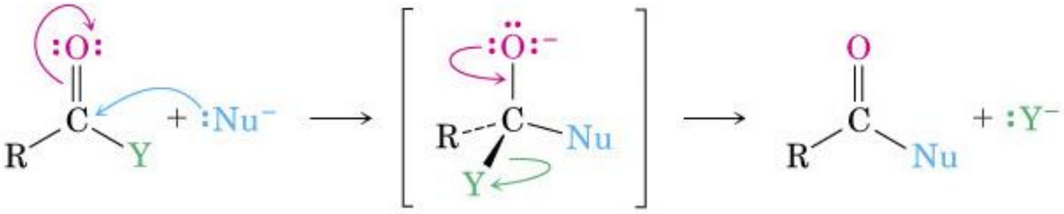
NOMENCLATURA

Acido carbossilico		*acido -ico* *(acido carbossilico)*
Alogenuro acilico		*-ile alogenuro* *(-carbonile alogenuro)*
Anidride		*anidride*
Ammide		*-amide* *(-carbossammide)*
Estere		*-ato* *(-carbossilato)*

Differente reattività dei gruppi acili e dei gruppi carbonilici



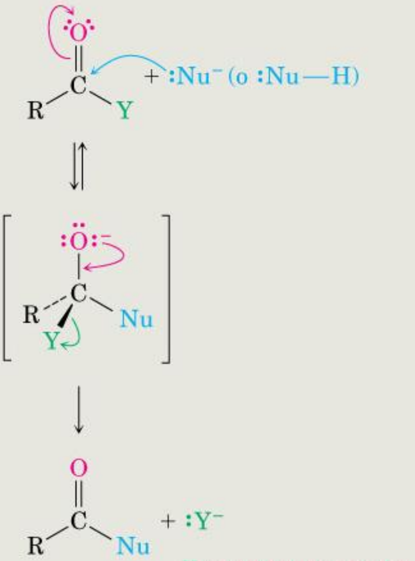
MECCANISMO GENERALE DELLA SOSTITUZIONE NUCLEOFILA ACILICA



dove Y = F, Cl, Br, I (alogenuro acilico); OR (estere); OCOR (anidride);
o NH_2 (ammide)

MECCANISMO GENERALE DELLA SOSTITUZIONE NUCLEOFILA ACILICA

FIGURA 21.1 MECCANISMO: Meccanismo generale di una reazione di sostituzione nucleofila acilica.



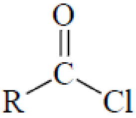
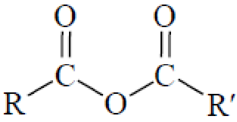
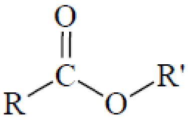
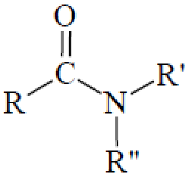
Avviene l'addizione di un nucleofilo al gruppo carbonilico, con formazione di un intermedio tetraedrico.

Una coppia di elettroni dell'ossigeno sposta il gruppo uscente Y, generando come prodotto un nuovo composto carbonilico.

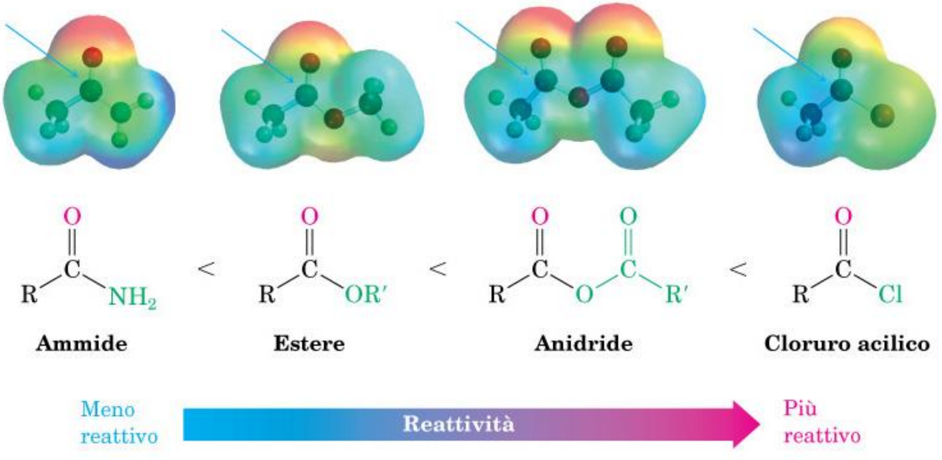
Y è un gruppo uscente: —OR, $—NR_2$, —Cl

Tutti i derivati acilici subiscono idrolisi ($Nu=H_2O$) per dare acidi carbossilici

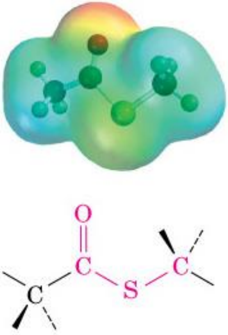
Perciò vengono anche considerati derivati degi acidi carbossilici

	Velocità relative di idrolisi
	10^{11}
	10^{7}
	1.0
	$< 10^{-2}$

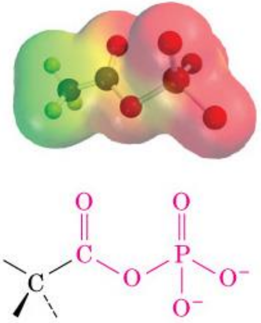
REATTIVITA’ DEI GRUPPI ACILICI



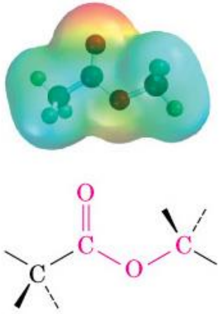
Il carbonio è elettrofilo. Gli atomi elettronegativi aumentano la sua reattività elettrofila



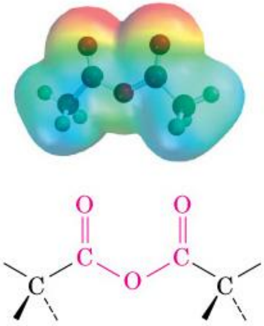
Tioestere



Fosfato acilico



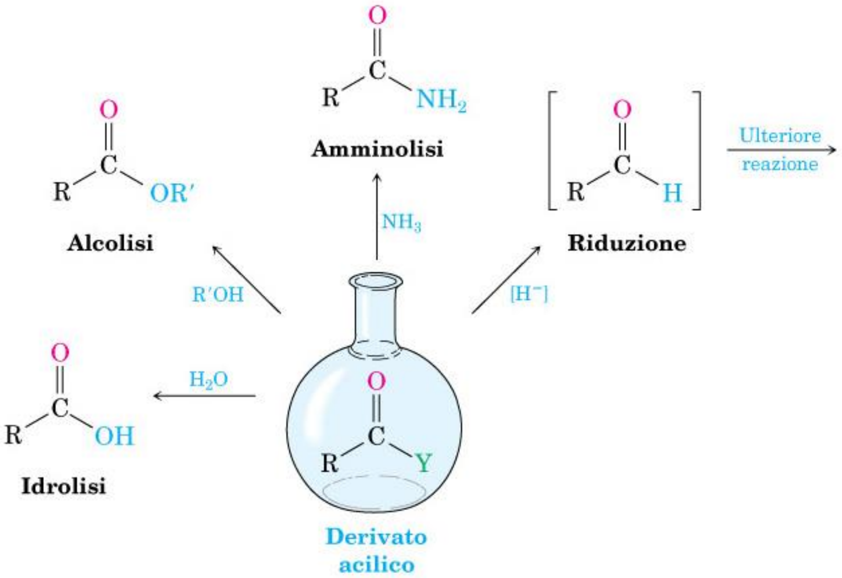
Estere



Anidride

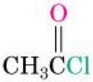
REAZIONI DEI GRUPPI ACILICI

FIGURA 21.3 Alcune reazioni generali dei derivati degli acidi carbossilici.



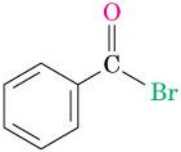
ALUGENURI ACILICI

ALOGENURI ACILICI

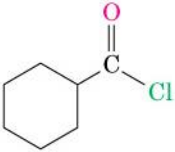


$$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}Cl$$

Acetile cloruro
(dall'acido acetico)

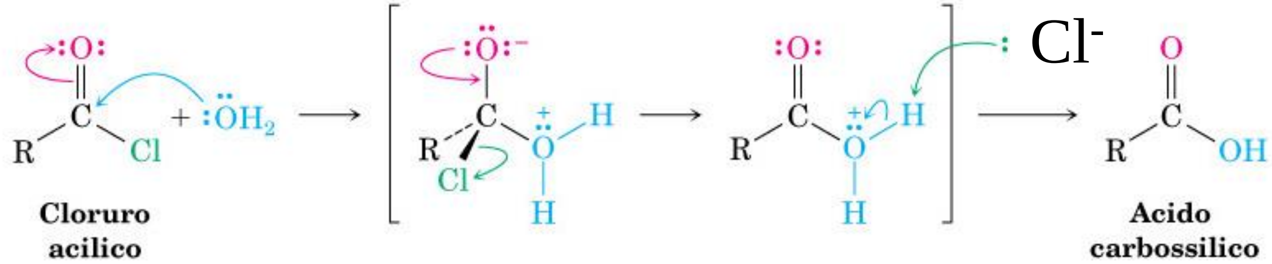


Benzoile bromuro
(dall'acido benzoico)



Cicloesanocarbonile cloruro
(dall'acido cicloesancarbossilico)

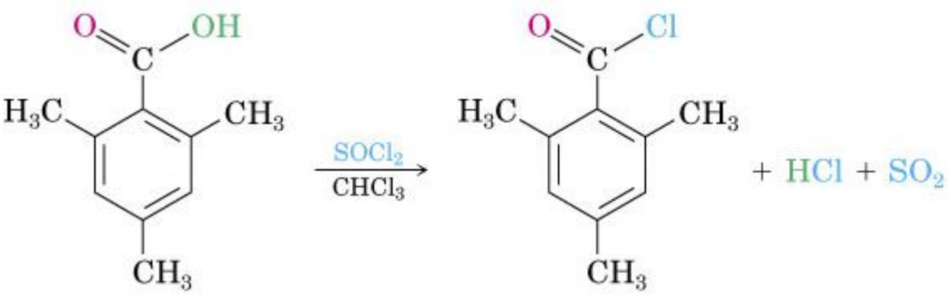
Idrolisi degli alogenuri acilici



Cl^-

$+ HCl$

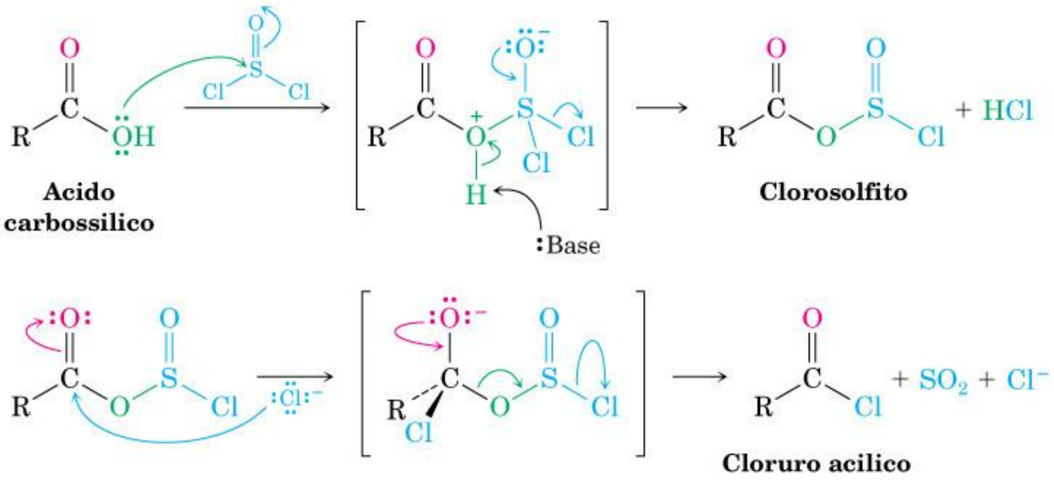
CONVERSIONE DI ACIDI CARBOSSILICI IN CLORURI ACILICI MEDIANTE CLORURO DI TIONILE



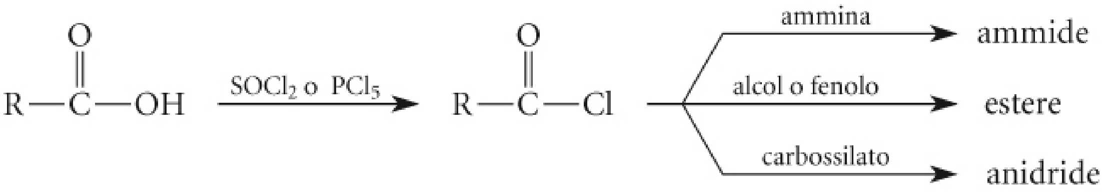
Acido 2,4,6-Trimetilbenzoico

2,4,6-Trimetilbenzoile cloruro (90%)

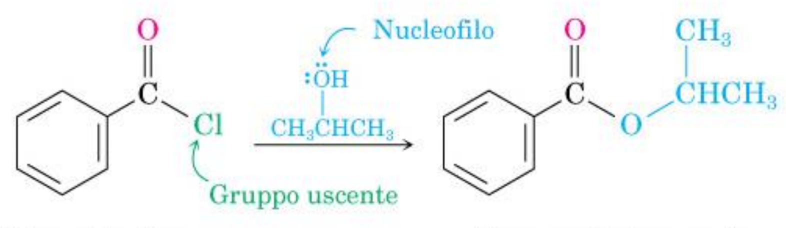
CONVERSIONE DI ACIDI CARBOSSILICI IN CLORURI ACILICI MEDIANTE CLORURO DI TIONILE



Una volta trasformato il gruppo carbossilico in cloruro acilico, il C acilico diviene più reattivo verso l’attacco di specie nucleofile



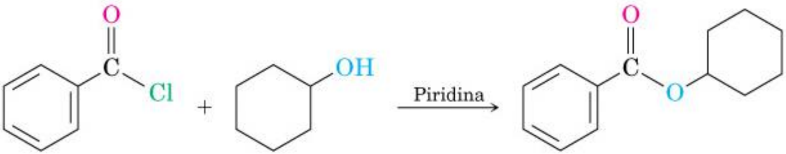
ALOGENURO ACILICO + ALCOL



Benzoile cloruro **Isopropile benzoato**

Sintesi di esteri

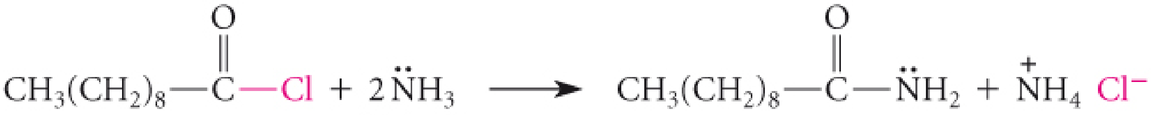
Alogenuro acilico + alcol



Benzoile cloruro **Cicloesanolo** **Cicloesile benzoato (97%)**

Sintesi di esteri

Alogenuro acilico + 2 moli di ammina /ammoniaca



$$\mathrm{CH_3(CH_2)_8{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}Cl + 2\,\ddot{N}H_3 \longrightarrow CH_3(CH_2)_8{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}\ddot{N}H_2 + \overset{+}{N}H_4\ Cl^-}$$

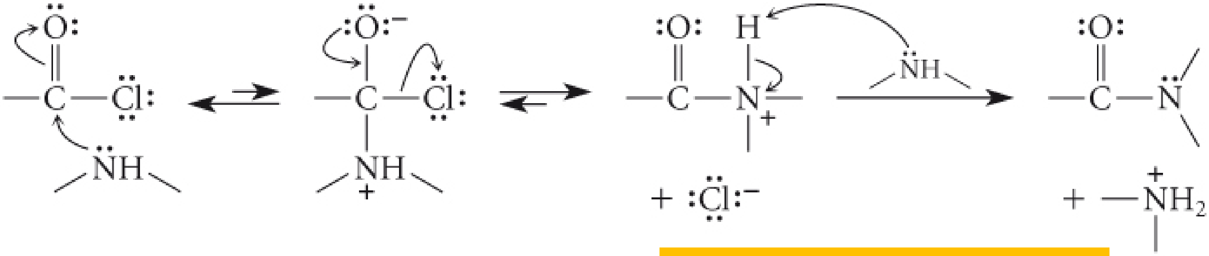
cloruro di decanoile

(NH_4OH
conc.)

decanammide
un’ammide primaria
(resa 73%)

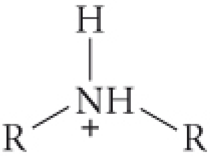
Sintesi ammidi

Servono due moli equivalenti di ammina perché viene liberato acido cloridrico che protona il nucleofilo inattivandolo



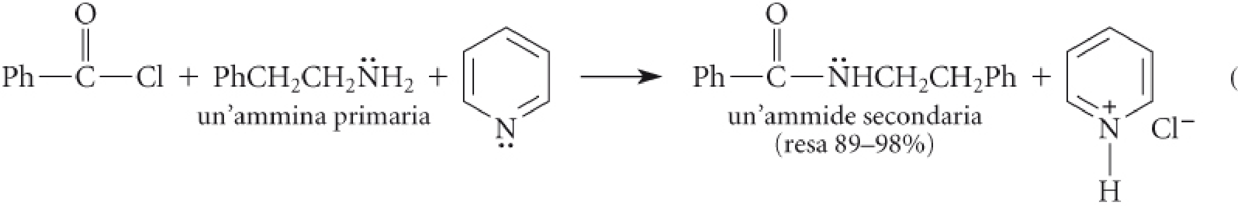
Sintesi ammidi

una base forte e un buon nucleofilo



ammina protonata; non può agire da nucleofilo

Si può usare un debole nucleofilo/base debole (per es. piridina) per tamponare l’acido cloridrico liberato nel corso della reazione



Sintesi ammidi

Alogenuro acilico + carbossilato

$$CH_3CH_2-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-Cl + Na^+\ {}^-:\ddot{\underset{\cdot\cdot}{O}}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_3 \xrightarrow[\text{etere}]{} CH_3CH_2-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-\ddot{\underset{\cdot\cdot}{O}}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_3 + Na^+\ Cl^-$$

cloruro di propionile

acetato di sodio
(eccesso)

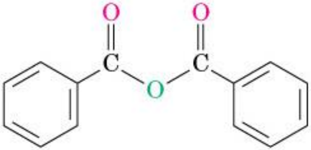
anidride acetica propionica
(resa 60%)

Sintesi di anidridi

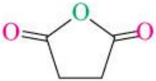
ANIDRIDI

ANIDRIDI

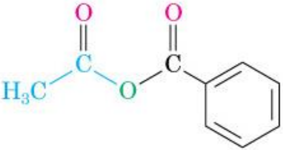
Anidride acetica



Anidride benzoica

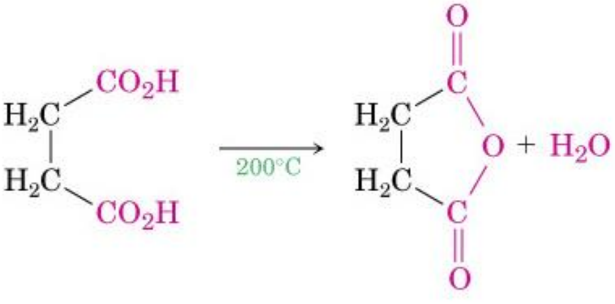


Anidride succinica



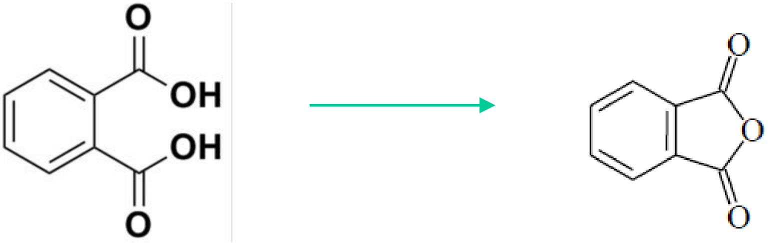
Anidride acetico benzoica

Le anidridi cicliche si ottengono mediante disidratazione



Acido succinico Anidride succinica

Anidridi cicliche: Anidride ftalica

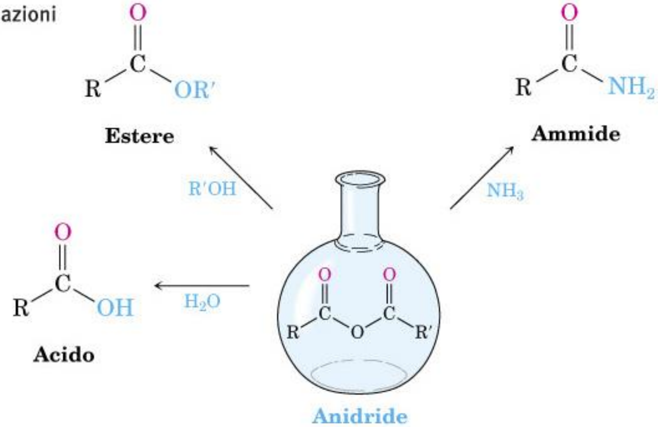


Acido ftalico

anidride 1,2-benzenedicarbossilica
(anidride ftalica)

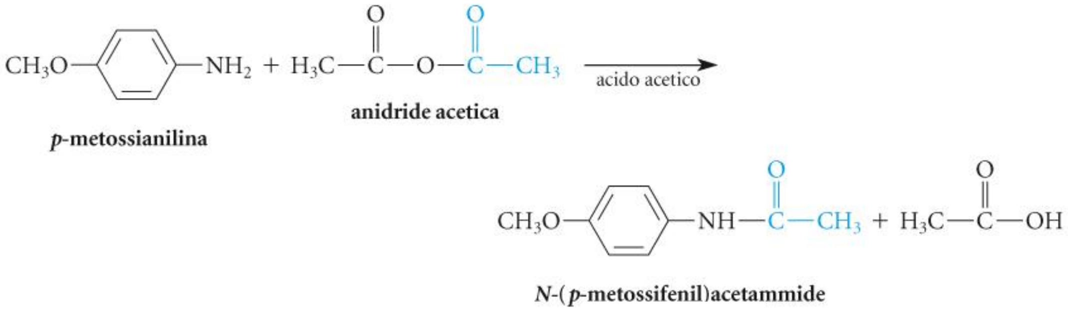
Reazioni delle anidridi

FIGURA 21.7 Alcune reazioni delle anidridi.



Le anidridi sono efficaci reagenti acilanti di gruppi nucleofili

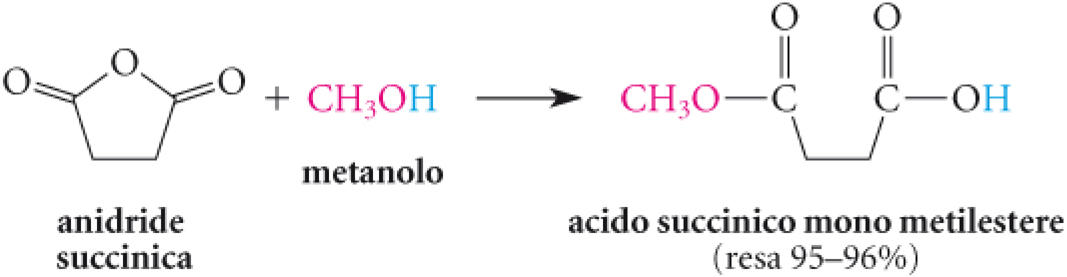
Le anidridi sono agenti acilanti di gruppi nucleofili: per es. ammine



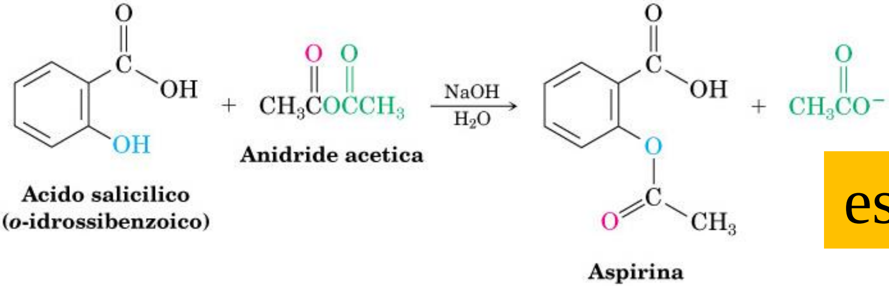
Sintesi di ammidi

Anche in questo caso si libera acido che va a protonare il nucleofilo inattivandolo

Le anidridi cicliche sono efficaci reagenti acilanti di gruppi nucleofili: per es. alcol

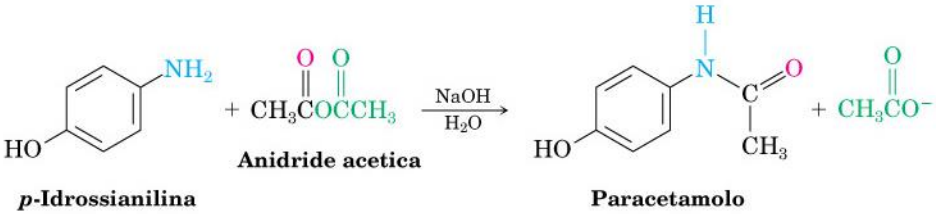


Reazioni di acetilazione: sintesi dell’acido acetilsalicilico (aspirina)



estere

Reazioni di acetilazione: sintesi del paracetamolo (tachipirina)



ammide

ESTERI

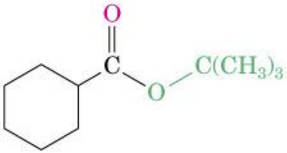
ESTERI

$$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}OCH_2CH_3$$

Etile acetato
(estere etilico
dell'acido acetico)

$$CH_3O\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}OCH_3$$

Dimetil malonato
(estere metilico
dell'acido malonico)

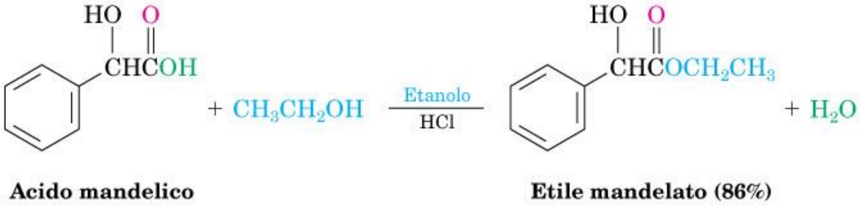


***tert*-Butile cicloesancarbossilato**
(estere *tert*-butilico dell'acido
cicloesancarbossilico)

Acido carbossilico + alcol + cat. acido

Sintesi di esteri secondo Fischer

Acido carbossilico + alcol + cat. acido



Sintesi di esteri secondo Fischer

ESTERIFICAZIONE MEDIANTE Sn2
Carbossilato + alogenuro alchilico

$$CH_3CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}\ddot{\underset{..}{O}}:^- \ Na^+ + CH_3-I \xrightarrow[S_N2]{\text{Reazione}} CH_3CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_3 + NaI$$

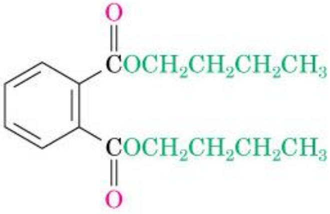
Sodio butanoato

Metile butanoato (estere)
(97%)

Alcuni esteri

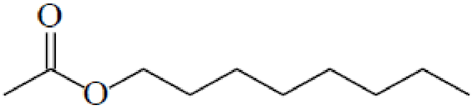
trigliceride

(R = catene C_{11-17})



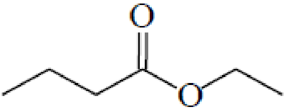
Butile ftalato (plastificante)

Esteri come aromi alimentari



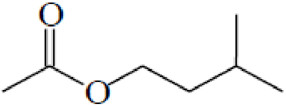
ottil etanoato
(ottil acetato)

arancia



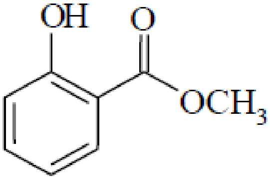
etil butanoato
(etil butirrato)

ananas



3-metilbutil etanoato
(isopentil acetato, isoamil acetato)

banana

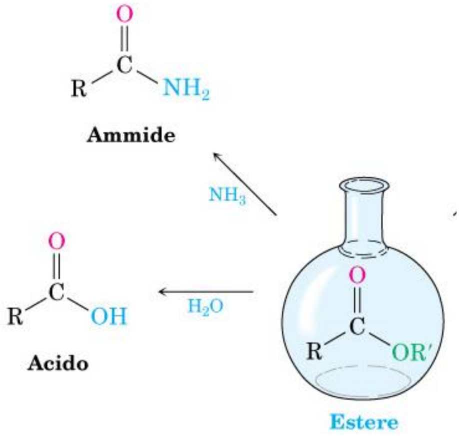


metil 2-idrossibenzoato
(metil salicilato)

menta

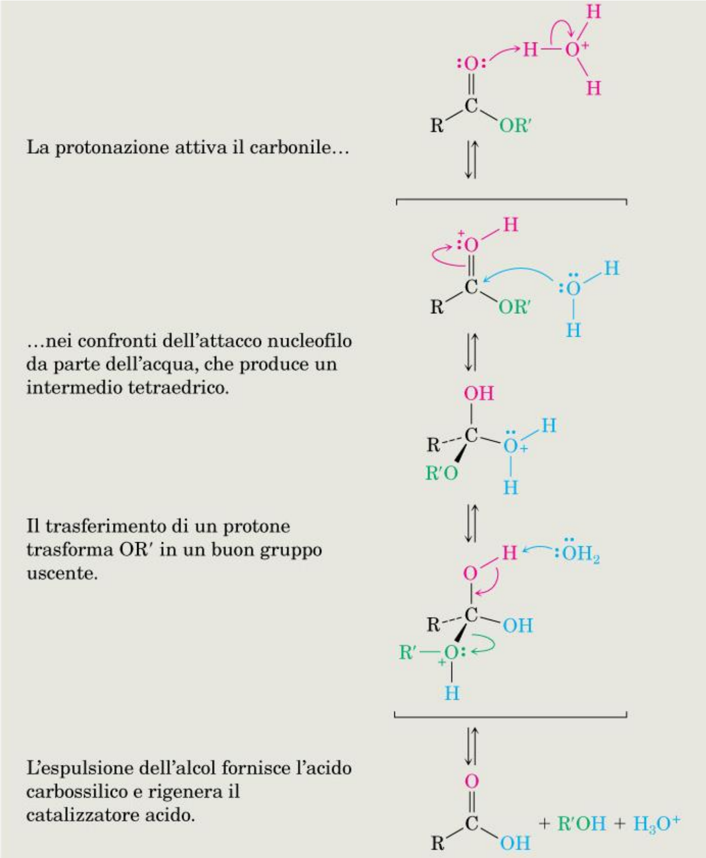
Sostituzioni nucleofile aciliche negli esteri

FIGURA 21.8 Alcune reazioni degli esteri.



Idrolisi acida degli esteri

FIGURA 21.10 MECCANISMO: Idrolisi degli esteri acido-catalizzata. La reazione diretta è un'idrolisi, quella inversa è un'esterificazione di Fischer (Figura 21.5).



La protonazione attiva il carbonile…

…nei confronti dell'attacco nucleofilo da parte dell'acqua, che produce un intermedio tetraedrico.

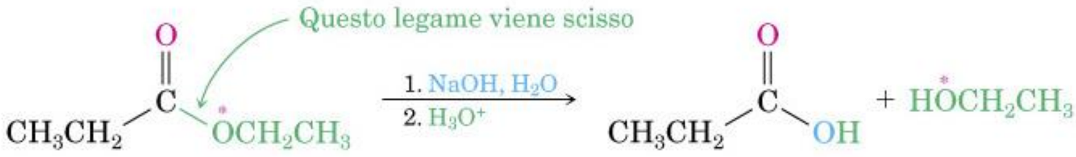
Il trasferimento di un protone trasforma OR′ in un buon gruppo uscente.

L'espulsione dell'alcol fornisce l'acido carbossilico e rigenera il catalizzatore acido.

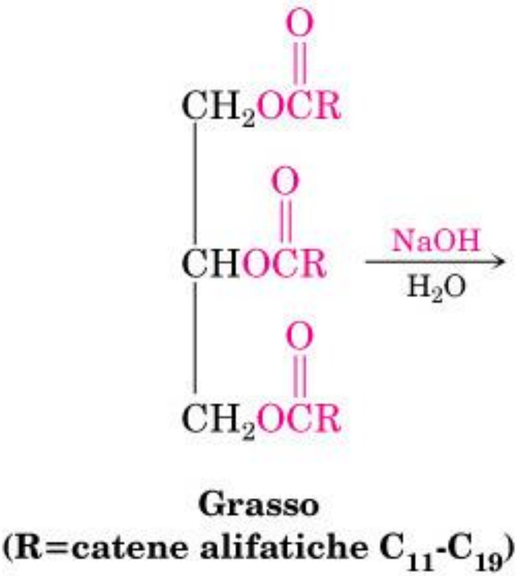
Il nucleofilo è l'acqua

H^+ catalizza

Idrolisi basica degli esteri



Idrolisi basica di trigliceridi: saponificazione



Trigliceride

Idrolisi basica degli esteri

FIGURA 21.9 MECCANISMO: idrolisi degli esteri indotta dalle basi (saponificazione).

Il nucleofilo è OH^-

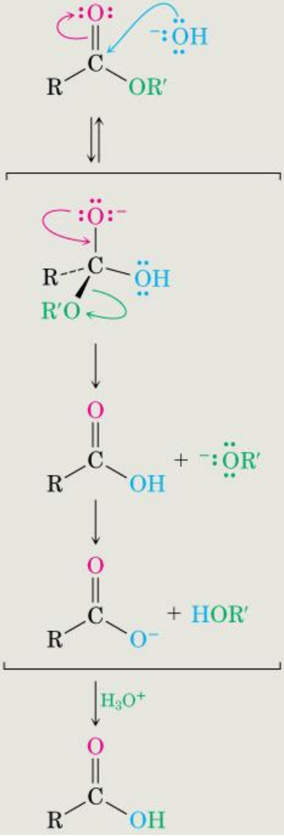
Il nucleofilo è molto reattivo per cui non serve un catalizzatore

L'addizione nucleofila dello ione ossidrile al carbonio carbonilico fornisce il consueto intermedio tetraedrico a carattere di alcossido.

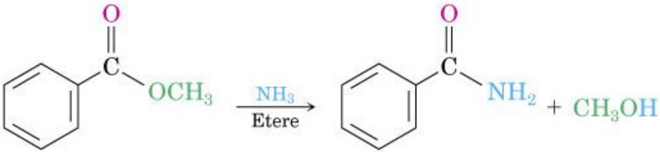
L'eliminazione dello ione alcossido genera poi l'acido carbossilico.

Lo ione alcossido strappa il protone acido dall'acido carbossilico e fornisce lo ione carbossilato.

La protonazione dello ione carbossilato per aggiunta di un acido nella soluzione acquosa in un passaggio successivo genera l'acido carbossilico.

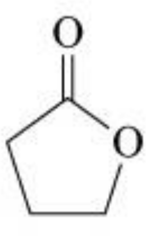


Estere + ammina = ammide



Metile benzoato **Benzammide**

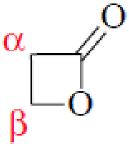
Esteri ciclici = lattoni



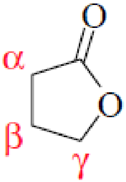
Butirrolattone

Nomenclatura dei lattoni

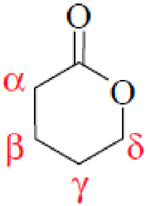
Dare il nome all'acido carbossilico, tagliare il suffisso -ico, e aggiungere –olattone.



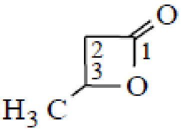
β-lattone
3-propionolattone
β-propionolattone



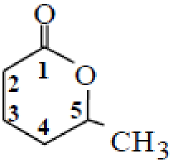
γ-lattone
4-butanolattone
γ-butirolattone



δ-lattone
5-pentanolattone
δ-valerolattone



3-butanolattone
β-butirolattone



5-esanolattone
δ-caprolattone

AMMIDI

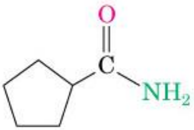
AMMIDI

$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}NH_2$

Acetammide
(dall'acido acetico)

$CH_3(CH_2)_4\overset{\overset{O}{\|}}{C}NH_2$

Esanammide
(dall'acido esanoico)



Ciclopentancarbossammide
(dall'acido ciclopentancarbossilico)

$CH_3CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}NHCH_3$

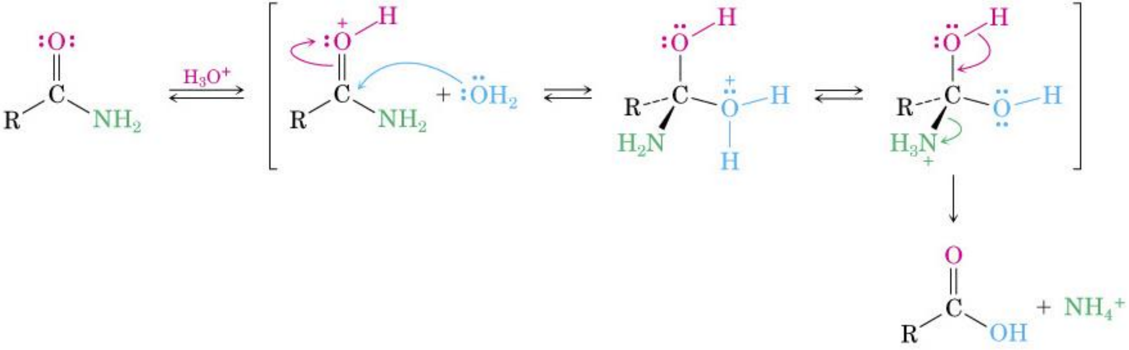
***N*-Metilpropanammide**

***N*,*N*-Dieticicloesancarbossammide**

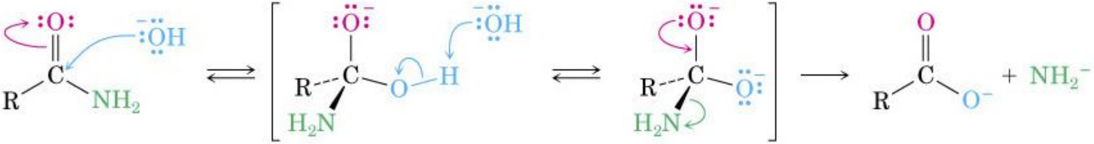
IUPAC: *N*-alchilalcanammide
comune: acido –ico + ammide

Idrolisi di ammidi

Idrolisi acida



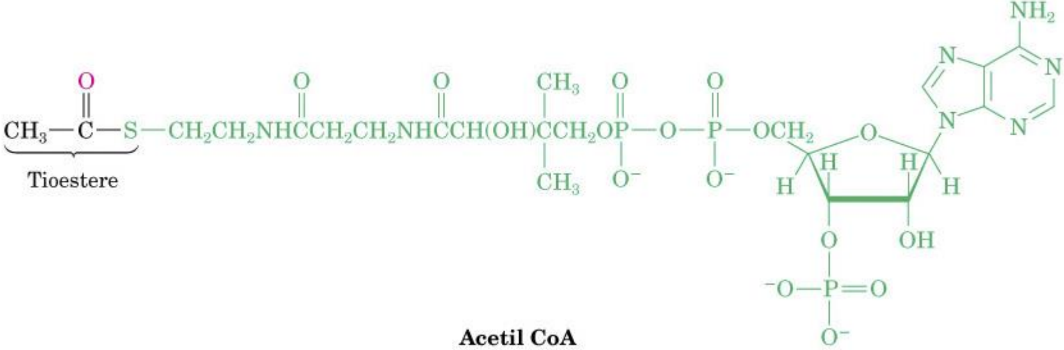
Idrolisi basica



Il legame ammidico è meno reattivo rispetto al legame estereo.
Le ammidi subiscono idrolisi solo in condizioni molto drastiche

TIOESTERI

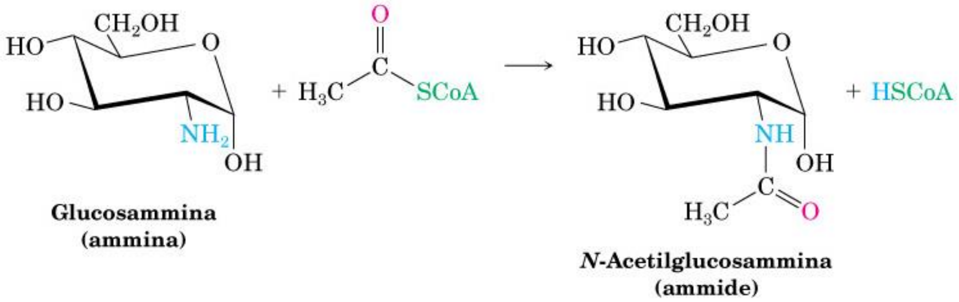
Tioesteri: importanza biologica



Acetil CoA

Donatore di gruppi acili

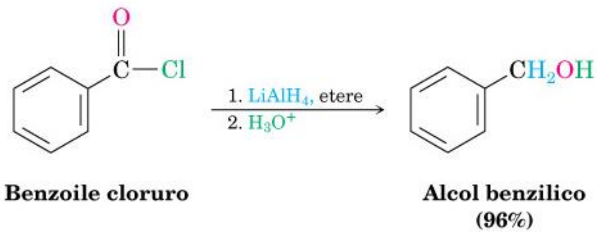
Acilazione di glucosammina

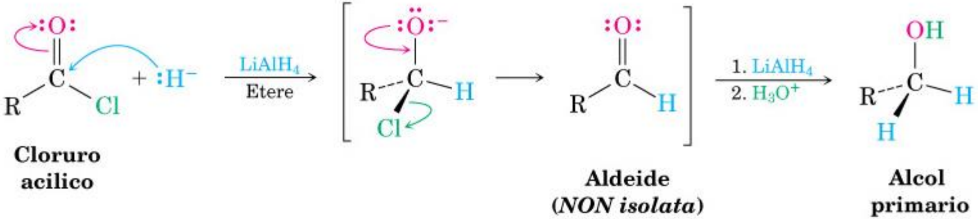


L'Acetil CoA dona un gruppo acetile ed acila il gruppo amminico

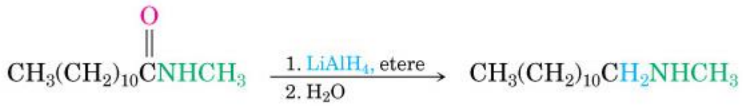
Riduzioni di gruppi acili

Riduzione di alogenuri acilici con $LiAlH_4$



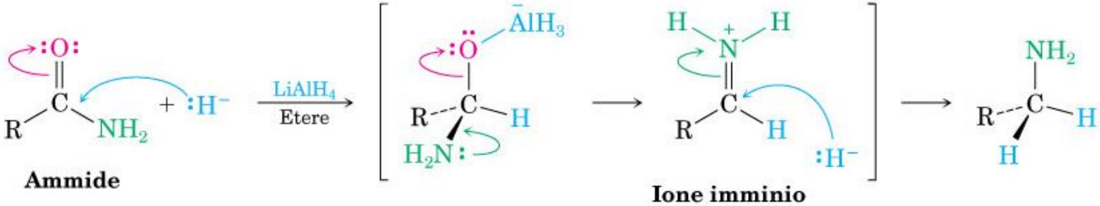


Riduzione di ammidi

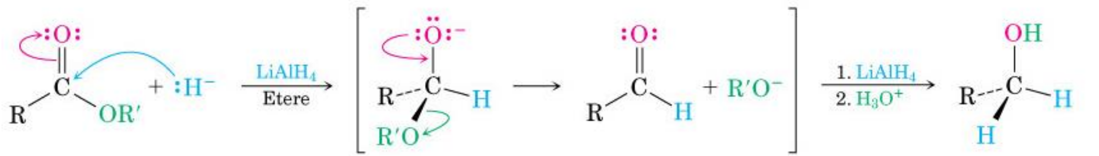


$$CH_3(CH_2)_{10}\overset{O}{\overset{\|}{C}}NHCH_3 \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ LiAlH_4,\ etere} CH_3(CH_2)_{10}CH_2NHCH_3$$

***N*-Metildodecanammide** **Dodecilmetilammina (95%)**

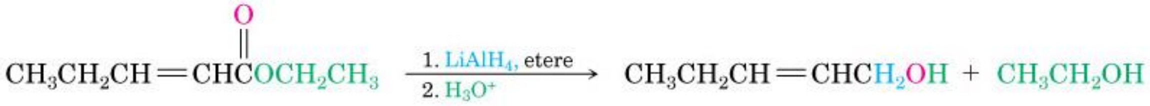


Riduzione di esteri



Un alcol primario

Riduzione di esteri

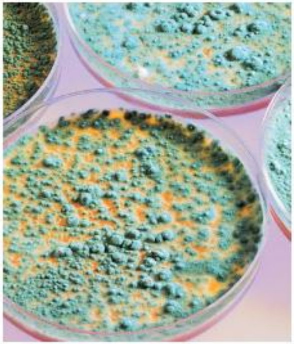


$$\mathrm{CH_3CH_2CH{=}CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3} \xrightarrow[\text{2. } \mathrm{H_3O^+}]{\text{1. } \mathrm{LiAlH_4}\text{, etere}} \mathrm{CH_3CH_2CH{=}CHCH_2OH + CH_3CH_2OH}$$

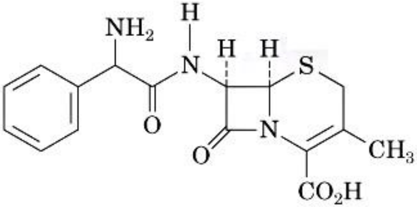
Etile 2-pentenoato

2-Penten-1-olo (91%)

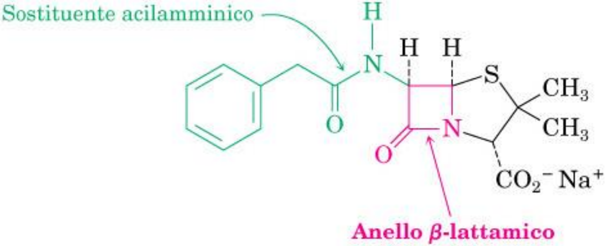
Ammidi cicliche = lattami



Colonia di muffa *Penicillium* in una capsula di Petri.



Cefalexina (una cefalosporina)



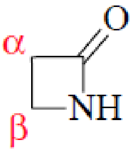
Benzilpenicillina (Penicillina G)

Dal volume: McMurry "Chimica organica"

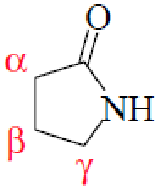
Piccin Nuova Libraria S.p.A.

D. Ammidi cicliche o lattami

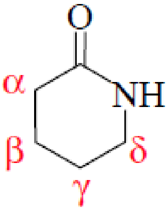
Dare il nome all'acido carbossilico, tagliare il suffisso -ico, e aggiungere -olattame.



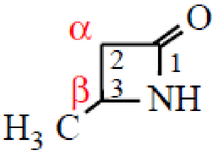
β-lattame
β-propionolattame



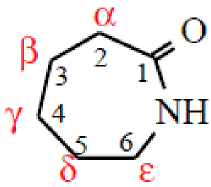
γ-lattame
γ-butirolattame



δ-lattame
δ-pentanolattame

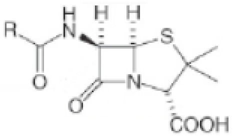


3-butanolattame
β-butirolattame

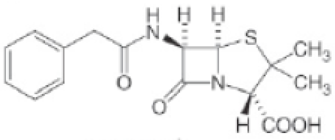


6-esanolattame
ε-caprolattame

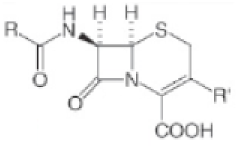
Lattami



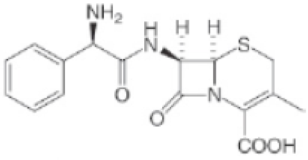
penicilline



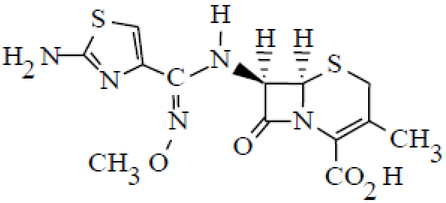
penicillina G



cefalosporine



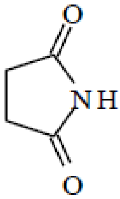
cefalexina



Cefetamet

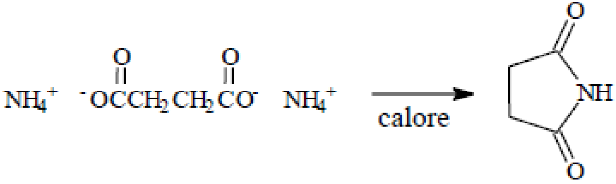
Immidi

- Le immidi sono ammidi doppie in cui un guppo amminico è legato a due gruppi acilici.
  - La immide più comune è la succinimmide.



pKa 8.5

  - Le immidi cicliche si preparano per riscaldamento del sale di diammonio dei diacidi.

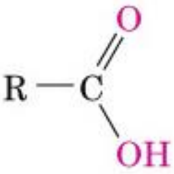


$$NH_4^+ \; {}^-O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}O^- \; NH_4^+ \xrightarrow[\text{calore}]{}$$

Nitrili

$R-C\equiv N$

Un nitrile—tre legami con un atomo di azoto



$R-C(=O)-OH$

Un acido—tre legami con due atomi di ossigeno

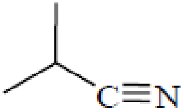
Nitrili

IUPAC: alcanonitrile

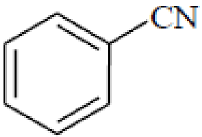
comune: nome dell'acido –ico + onitrile

$CH_3C\equiv N$

etanonitrile
(acetonitrile)



2-metilpropanonitrile
(isobutirronitrile)



benzenecarbonitrile
(benzonitrile)

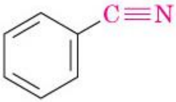
Dal volume: McMu

a S.p.A.

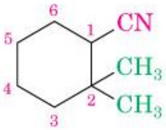
Nitrili

$CH_3C\equiv N$

Acetonitrile
(dall'acido acetico)



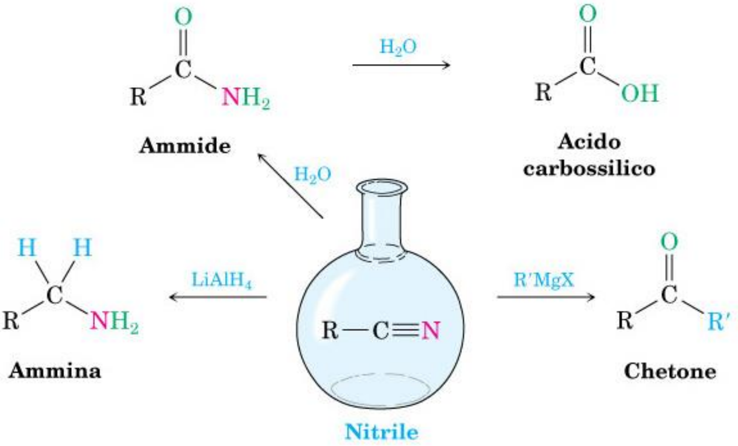
Benzonitrile
(dall'acido benzoico)



2,2-Dimetilcicloesancarbonitrile
(dall'acido 2,2-dimetilcicloesan-
carbossilico)

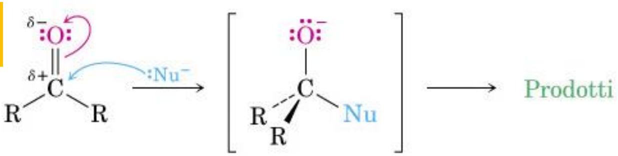
Nitrili: reattività

FIGURA 20.3 Alcune reazioni dei nitrili.

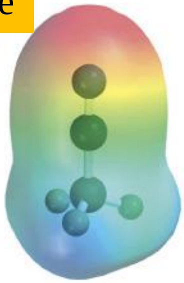


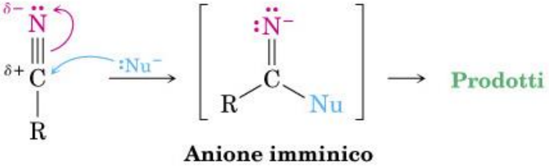
Sostituzione nucleofila acilica

Gruppo acilico



Nitrile





Dal volume: McMurry "Chimica organica"

Piccin Nuova Libraria S.p.A.

Idrolisi di nitrili:
-basica
-acido catalizzata

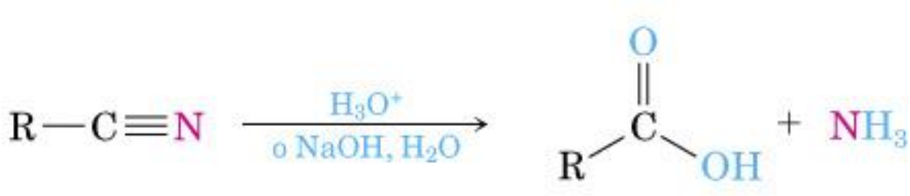


FIGURA 20.4 MECCANISMO: L'idrolisi basica di un nitrile fornisce prima un'ammide, che viene poi idrolizzata ad anione carbossilato.

Meccanismo dell'idrolisi basica dei nitrili:

L'attacco della prima mole di OH^- porta ad una **ammide.**

L'attaco della seconda mole di OH^- porta al **carbossilato**

L'addizione nucleofila dello ione idrossido al triplo legame CN dà come prodotto un anione imminico.

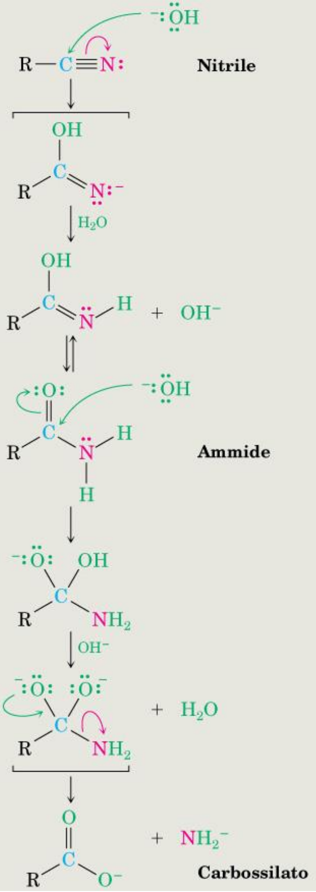
La protonazione dell'anione imminico da parte di una molecola di acqua fornisce un'idrossiimmina e rigenera il catalizzatore basico.

Il doppio legame tautomerizza per dare un'ammide, con una reazione simile alla tautomerizzazione di un enolo a chetone.

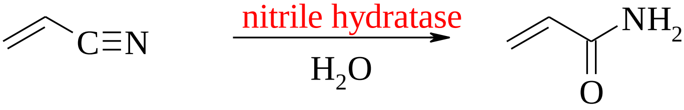
L'addizione nucleofila di uno ione idrossido al gruppo carbonile dell'ammide fornisce uno ione alcossido intermedio ibridizzato sp^3...

....che viene deprotonato dalla base per dare il dianione.

L'espulsione di NH_2^- come gruppo uscente genera quindi l'anione carbossilato.



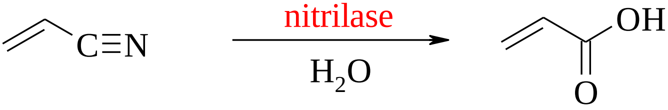
Importanza industriale dei nitrili: idrolisi



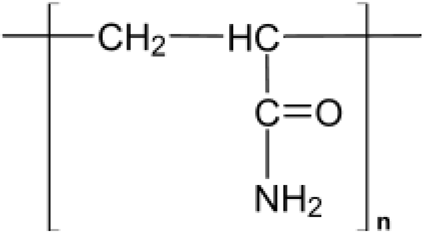
acrylonitrile

acrylamide

30000 ton/anno



Acido acrilico



poliacrilammide

Nitrili: riduzione ad ammine