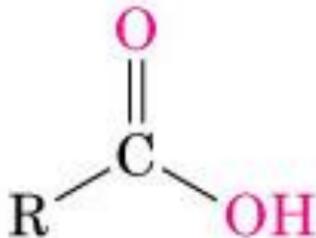
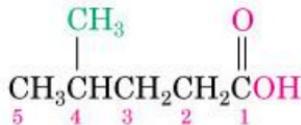


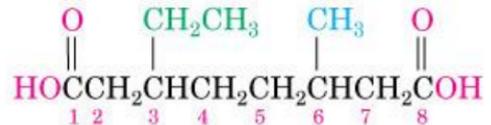
Acidi carbossilici



Acido propanoico



Acido 4-Metilpentanoico



Acido 3-Etil-6-metilottandioico

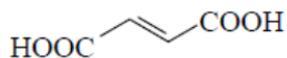
TABELLA 20.1 Nomi e strutture di alcuni acidi carbossilici

| Nome sistematico | Nome d'uso | Struttura |
|-----------------------------|------------------------------------|--|
| acido metanoico* | acido formico | HCO_2H |
| acido etanoico* | acido acetico | $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ |
| acido propanoico | acido propionico | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ |
| acido butanoico | acido butirrico | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ |
| acido 2-metilpropanoico | acido isobutirrico | $(\text{CH}_3)_2\text{CHCO}_2\text{H}$ |
| acido pentanoico | acido valerico (valerianico) | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{H}$ |
| acido 3-metilbutanoico | acido isovalerico (isovalerianico) | $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ |
| 2,2-acido dimetilpropanoico | acido pivalico | $(\text{CH}_3)_3\text{CCO}_2\text{H}$ |
| acido esanoico | acido caproico | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{H}$ |
| acido ottanoico | acido caprilico | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CO}_2\text{H}$ |
| acido decanoico | acido caprico | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{CO}_2\text{H}$ |
| acido dodecanoico | acido laurico | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}_2\text{H}$ |
| acido tetradecanoico | acido miristico | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CO}_2\text{H}$ |
| acido esadecanoico | acido palmitico | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}_2\text{H}$ |
| acido ottadecanoico | acido stearico | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}_2\text{H}$ |
| acido 2-propenoico* | acido acrilico | $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCO}_2\text{H}$ |
| acido 2-butenico* | acido crotonico | $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$ |
| acido benzoico | acido benzoico | PhCO_2H |

Nomenclatura di Acidi Bicarbossilici

- IUPAC: acido alcandioico
- Comune: da ricordare

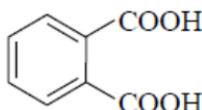
| Struttura | nome IUPAC | nome comune |
|---|--------------------|-----------------|
| $\text{HOOC}-\text{COOH}$ | acido etandioico | acido ossalico |
| $\text{HOOCCH}_2\text{COOH}$ | acido propandioico | acido malonico |
| $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ | acido butandioico | acido succinico |
| $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$ | acido pentandioico | acido glutarico |
| $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$ | acido esandioico | acido adipico |
| $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$ | acido eptandioico | acido pimelico |



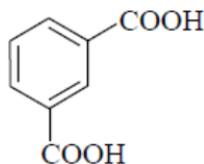
acido fumarico



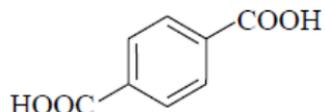
acido maleico



acido ftalico

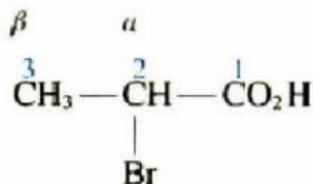


acido isoftalico

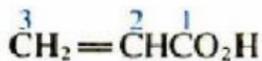


acido tereftalico

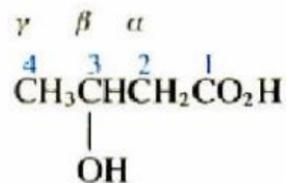
Nomenclatura



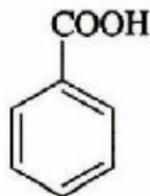
acido 2-bromopropanoico
(acido α -bromopropionico)



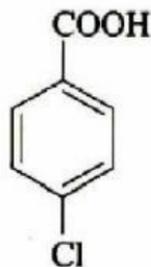
acido propenoico
(acido acrilico)



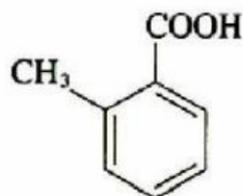
acido 3-idrossibutanoico
(acido β -idrossibutirrico)



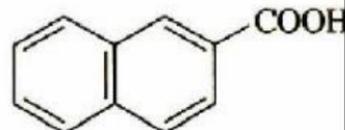
acido benzoico
(acido benzen-carbossilico)



acido *p*-clorobenzoico
(acido 4-clorobenzen-carbossilico)

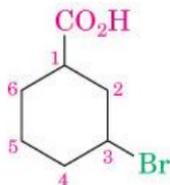


acido *o*-toluico
(acido 2-metilbenzen-carbossilico)

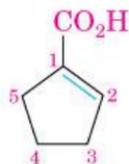


acido 2-naftoico
(acido 2-naftalen-carbossilico)

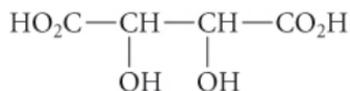
Nomi IUPAC



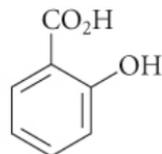
Acido 3-Bromocicloesancarbossilico



Acido 1-Ciclopentencarbossilico



acido tartarico

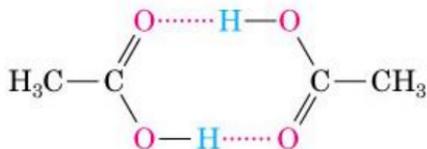


acido salicilico

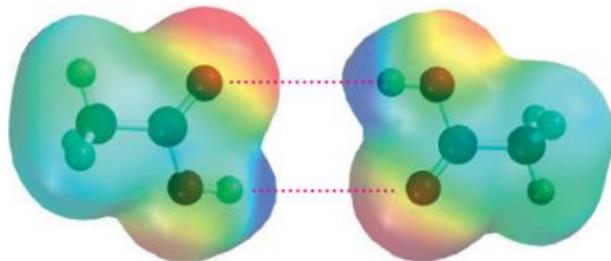
Nomi comuni

Proprietà fisiche

- I primi termini della serie sono liquidi incolori con odori pungenti o sgradevoli.
- Composti **polari** e, come gli alcoli, **formano legami idrogeno** con se stessi o con altre molecole.
- Di conseguenza: **punti di ebollizione elevati**, più elevati degli alcoli di pari peso moleolare.
[es. l'acido acetico e l'alcol propilico hanno lo stesso peso formula (60) e bollono rispettivamente a 118°C e 97°C].



Dimero dell'acido acetico



Acidità degli acidi carbossilici



$$\text{p}K_{\text{a}} = 16$$



$$\text{p}K_{\text{a}} = 4.75$$



$$\text{p}K_{\text{a}} = -7$$

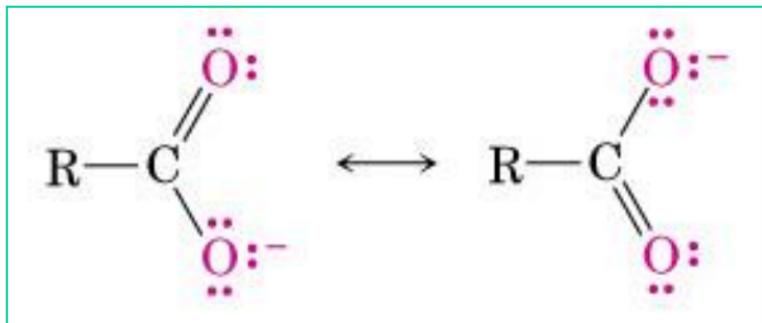


Acidità

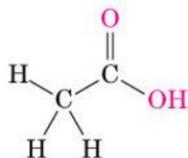
Base coniugata stabilizzata per risonanza



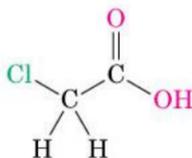
$$K_a = \frac{[\text{RCO}_2^-][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{RCO}_2\text{H}]} \quad \text{e} \quad \text{p}K_a = -\log K_a$$



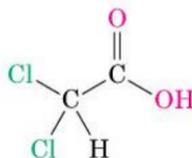
Effetto induttivo ed acidità degli acidi carbossilici



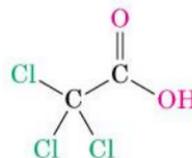
$\text{p}K_a = 4.75$



$\text{p}K_a = 2.85$



$\text{p}K_a = 1.48$



$\text{p}K_a = 0.64$

Acido più debole

Acidità

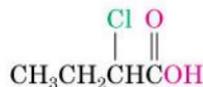
Acido più forte



$\text{p}K_a = 4.52$



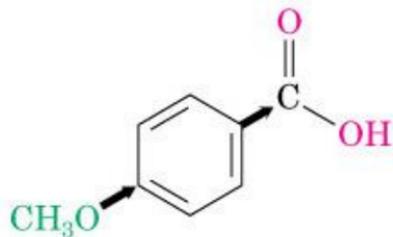
$\text{p}K_a = 4.05$



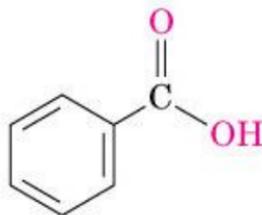
$\text{p}K_a = 2.86$

Acidità

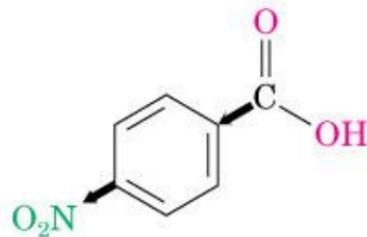
Effetto induttivo ed acidità dell'acido benzoico



Acido *p*-metossibenzoico
($pK_a = 4.46$)



Acido benzoico
($pK_a = 4.19$)



Acido *p*-nitrobenzoico
($pK_a = 3.41$)

Acido più debole

Acidità

Acido più forte



Gruppo elettron-donatore
destabilizza il carbossilato
diminuendo l'acidità

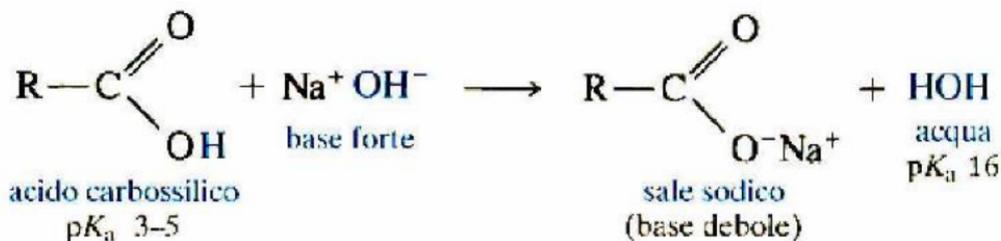


Gruppo elettron-attrattore
stabilizza il carbossilato
aumentando l'acidità

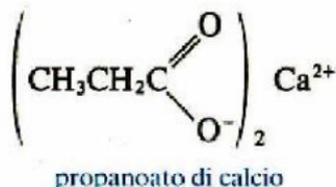
Salificazione

La salificazione
aumenta la
solubilità in acqua

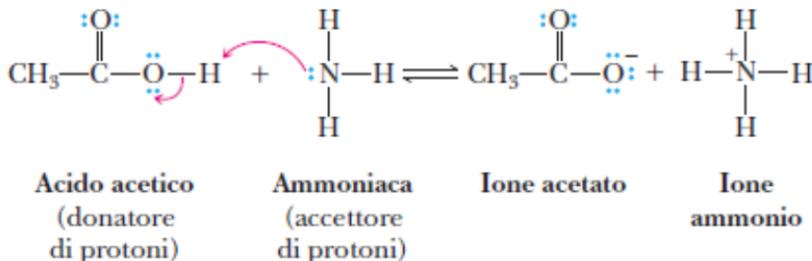
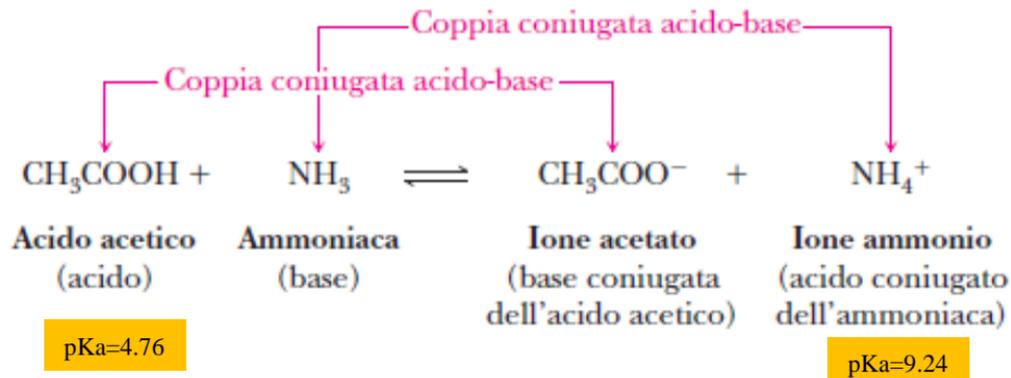
Gli acidi carbossilici reagiscono con le basi forti per formare dei sali.



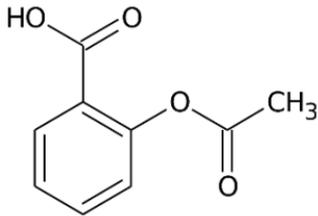
Esempi per la nomenclatura:



Salificazione con ammoniaca e ammine

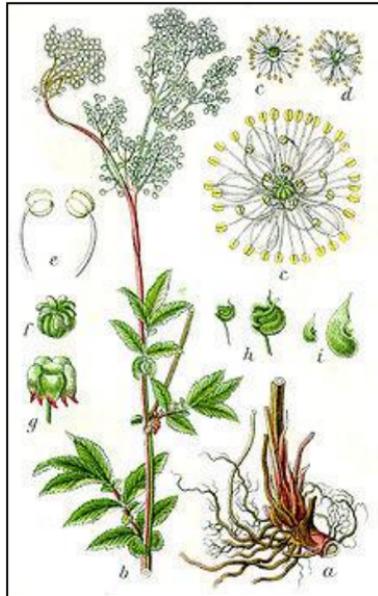


Esempi di molecole farmacologicamente attive che presentano il gruppo carbossilico: salicilati



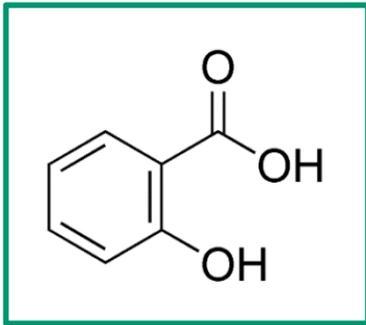
Acido acetil salicilico
(Aspirina)

Antiinfiammatorio
non steroideo

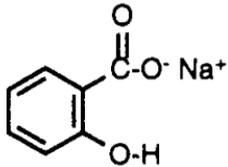


I salicilati sono presenti nella corteccia di alcuni salici e altre piante quali quelle del genere *Spiraea*

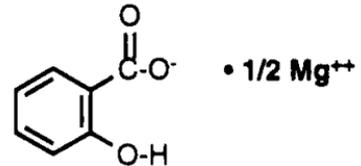
Spirea, o *Filipendula ulmaria*, all'origine dei nomi *Spirsäure* (tedesco per "acido salicilico") e, indirettamente, *aspirina*.



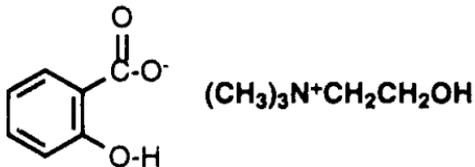
Acido salicilico:
la salificazione ne
aumenta la solubilità in
acqua



salicilato di sodio



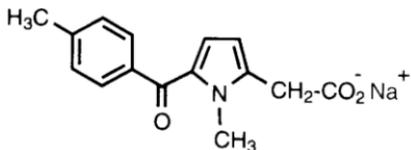
salicilato di magnesio



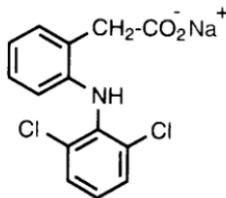
salicilato di colina

Fig. 25-9. Struttura dei derivati dell'acido salicilico in commercio.

Altri sali di acidi carbossilici: Farmaci anti-infiammatori non steroidei FANS



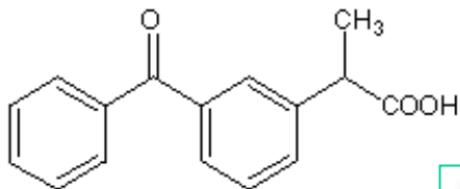
Tolmetina sodica



Diclofenac sodico

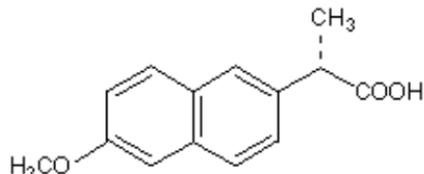
La salificazione
aumenta la
solubilità in acqua

Ulteriori FANS contenenti il gruppo carbossilico: Derivati dell'acido propionico



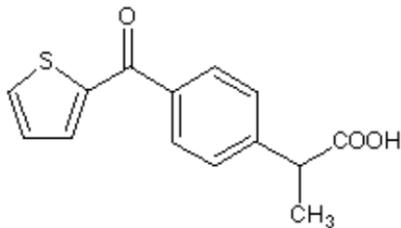
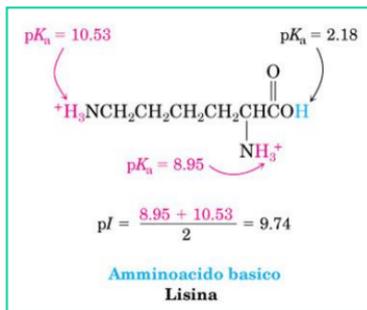
Chetoprofene

(Oki®, sale di lisina)

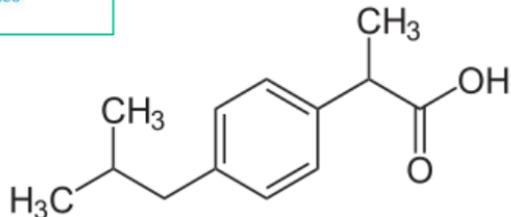


Naproxene

(Naprosin®, sale sodico)

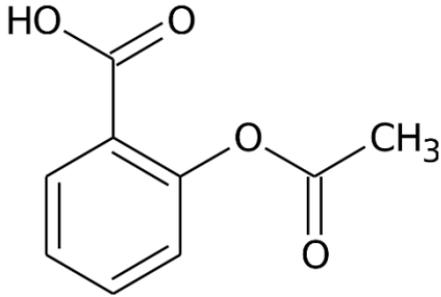


Flurbiprofene



Ibuprofene

(Brufen®, sale di lisina)



Acido acetil salicilico

Perché è importante sapere lo stato di protonazione di un farmaco ad un pH definito?



Riprendiamo la teoria e l'equazione di Henderson-Hasselbalch



$$K_a = \frac{[\text{H}^+] \cdot [\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$$\frac{K_a}{[\text{H}^+]} = \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$$-\log \frac{K_a}{[\text{H}^+]} = -\log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$$-\log K_a - (-\log[\text{H}^+]) = \log \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]}$$



$$\text{p}K_a - \text{pH} = \log \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]}$$

Significa che
quando $\text{p}K_a = \text{pH}$



La conc. della forma protonata
è uguale alla conc. della forma
neutra

$$pK_a - pH = \log \frac{[HA]}{[A^-]}$$

Cosa avviene con i farmaci acidi?

Es.: Un ac. carbossilico ($pK_a=5$) nello stomaco ($pH=2$):

$$5 - 2 = 3 = \log [HA] / [A^-] \quad 10^3 = [HA] / [A^-] = 1.000$$

quindi gli acidi forti nello stomaco sono prevalentemente indissociati e possono essere assorbiti.

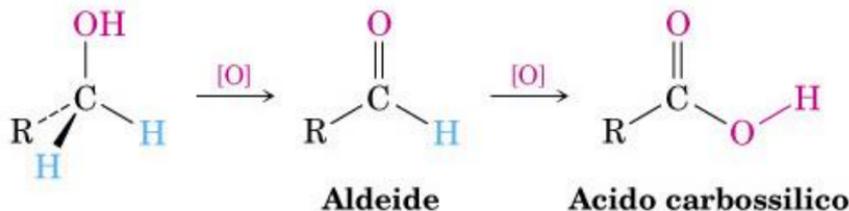
Lo stesso acido a $pH = 8$ (intestino),

$$5 - 8 = -3 = \log [HA] / [A^-] \quad 10^{-3} = [HA] / [A^-] = -0,001$$

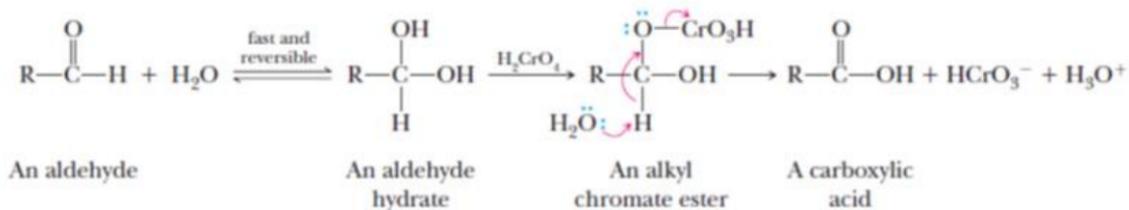
Il farmaco è prevalentemente dissociato nell'intestino

Ossidazioni di alcoli primari: in presenza di forti agenti ossidanti l'aldeide non viene isolata ma viene ossidata ad acido carbossilico

Alcol primario

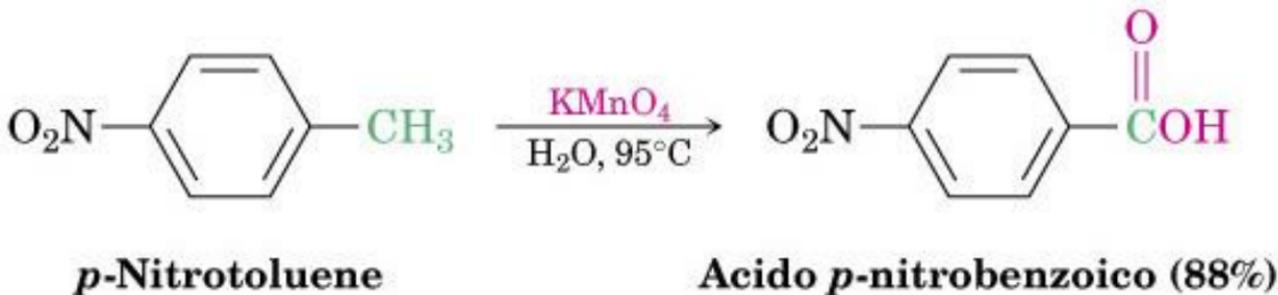


Le aldeidi (la forma idratata, diolo geminale) vengono ossidate ad acidi carbossilici



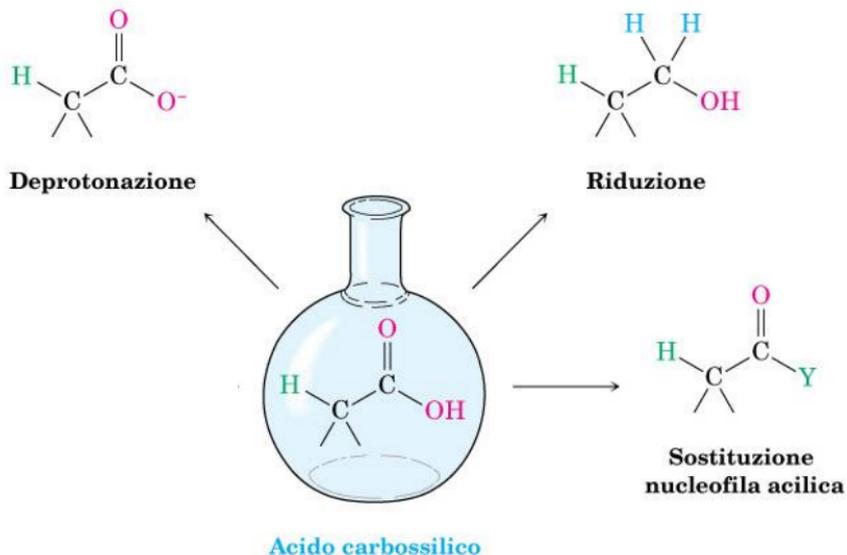
A base (here a water molecule) abstracts a proton from the chromate ester, the **C=O** forms and a Cr species leaves. This is really an [E2 elimination](#) reaction. Note the importance of the original aldehyde H... if its' missing, no oxidation can occur.

Sintesi di acido benzoico: Ossidazione in posizione benzilica

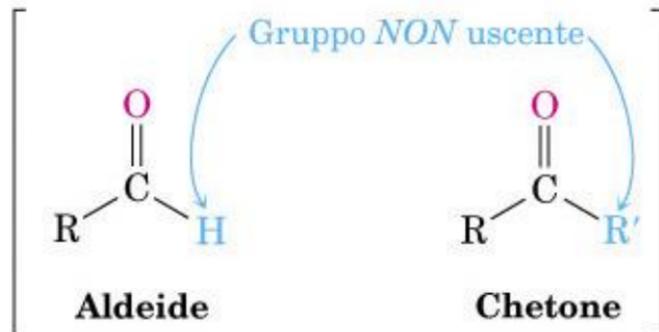


Reattività degli acidi carbossilici

FIGURA 20.2 Alcune reazioni generali degli acidi carbossilici.

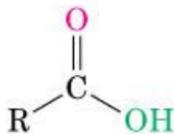


Sostituzione nucleofila acilica

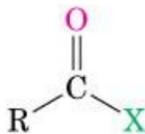


Nel gruppo acile il C è legato ad un atomo elettronegativo: di conseguenza ha diversa reattività rispetto ad aldeidi e chetoni

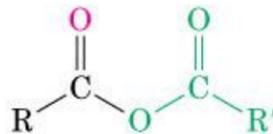
Gruppi acilici che subiscono sostituzione nucleofila acilica



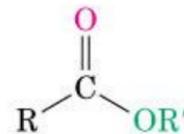
Acido carbossilico



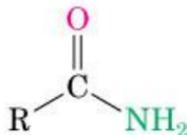
Alogenuro acilico
(X = Cl, Br)



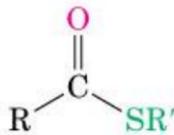
Anidride



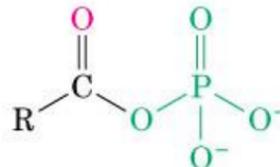
Estere



Ammide



Tioestere



Fosfato acilico

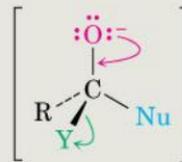
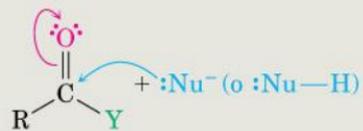
In questi casi il C è legato ad un atomo elettronegativo: di conseguenza hanno una diversa reattività rispetto ad aldeidi e chetoni

MECCANISMO GENERALE DELLA SOSTITUZIONE NUCLEOFILA ACILICA

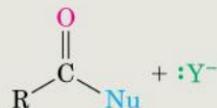
FIGURA 21.1 MECCANISMO:
Meccanismo generale di una reazione di sostituzione nucleofila acilica.

1.addizione

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



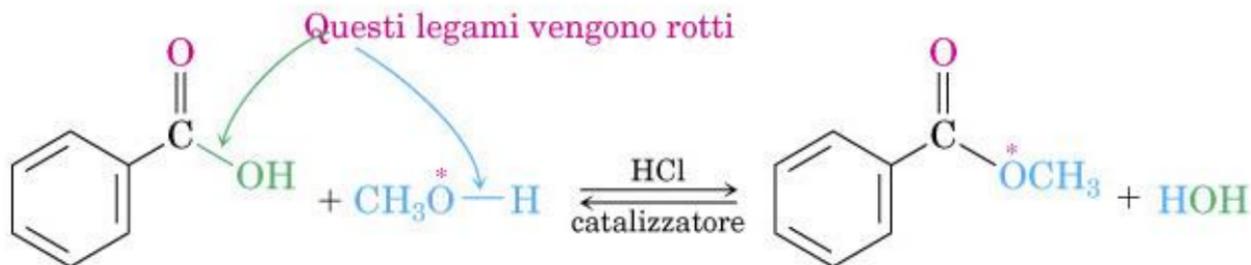
Una coppia di elettroni dell'ossigeno sposta il gruppo uscente Y, generando come prodotto un nuovo composto carbonilico.



Y è un gruppo uscente:
—OR, —NR₂, —Cl

2.eliminazione

Sostituzione nucleofila acilica: esterificazione di Fisher (reazione reversibile)



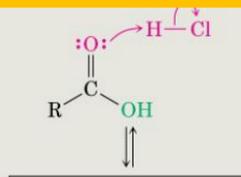
Acido carbossilico + alcol + cat. acido = estere

Acido carbossilico + alcol + cat. Acido = estere

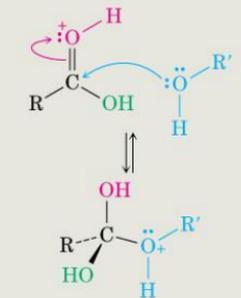
FIGURA 21.5 MECCANISMO:
L'esterificazione di Fischer. La reazione è una sostituzione nucleofila acilica acido-catalizzata di un acido carbossilico.

Reazione all'equilibrio

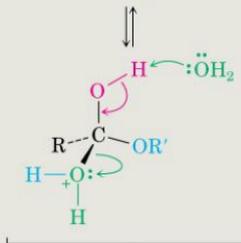
La protonazione dell'ossigeno carbonilico attiva l'acido carbossilico...



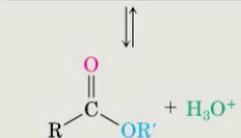
...nei confronti dell'attacco nucleofilo da parte dell'alcol, dando origine a un intermedio tetraedrico.



Il trasferimento di un protone da un ossigeno all'altro genera un secondo intermedio tetraedrico e trasforma il gruppo —OH in un buon gruppo uscente.



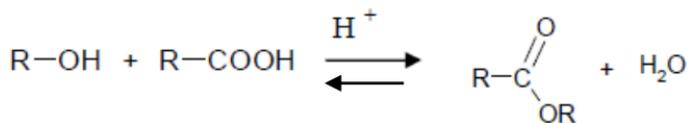
La perdita di un protone e l'eliminazione di una molecola d'acqua rigenera il catalizzatore e porta alla formazione dell'estere finale.



Estere + acqua + cat. Acido = acido carbossilico

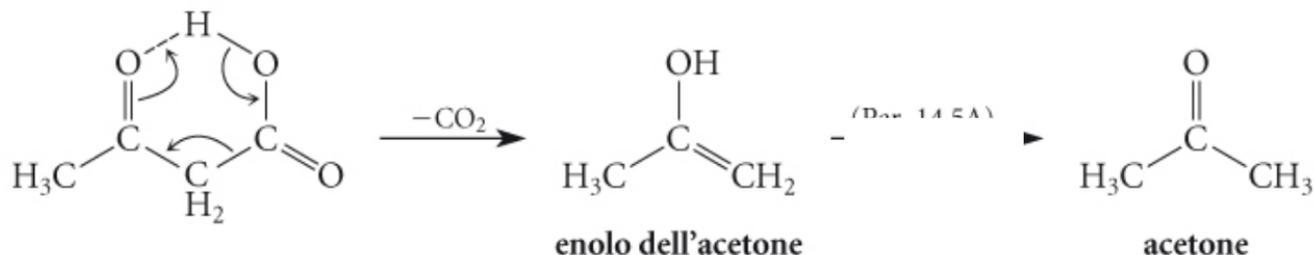
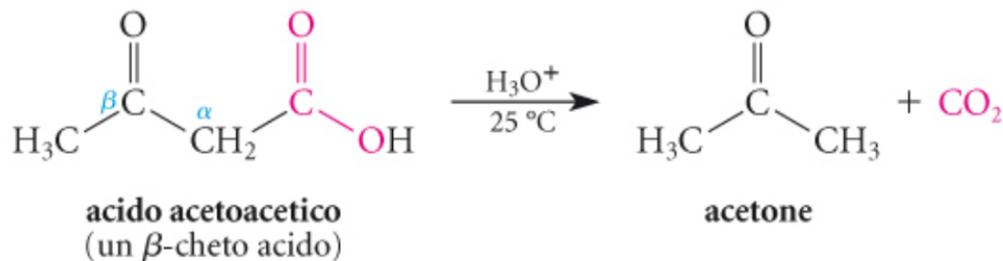
L'esterificazione di Fisher è una reazione reversibile

L'esterificazione di Fisher è la condensazione di un alcool con un acido carbossilico. Il problema di questa reazione riguarda la resa che in condizioni normali non supera il 60 %. Per migliorare tale dato si può far reagire un eccesso di alcool o di acido, oppure rimuovere dall'ambiente di reazione l'acqua utilizzando benzene e distillando la miscela azeotropica. Per motivi di ingombro sterico vengono preferiti nella reazione alcoli primari.

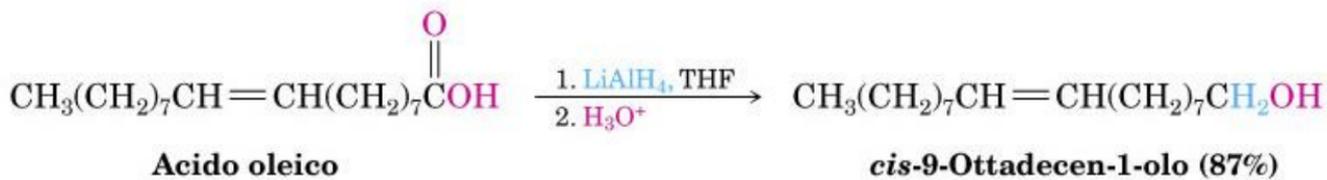


Decarbossilazione

Mentre gli acidi carbossilici ordinari sono stabili fino oltre i 200°C, gli acidi carbossilici che presentano un doppio legame rispetto al gruppo carbossilico, subiscono una perdita di anidride carbonica anche al di sotto dei 200 gradi. I β -chetoadidi decarbossilano molto facilmente; il gruppo carbonilico in β accetta facilmente il protone che arriva da carbossile. La reazione avviene con un meccanismo ciclico che porta alla formazione di un enolo che immediatamente si converte in un acido.



Riduzione di acidi carbossilici ad alcol



Il doppio legame non reagisce

