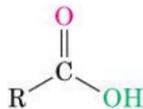
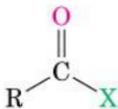


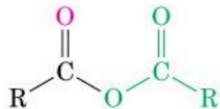
DERIVATI DEGLI ACIDI CARBOSSILICI – gruppo acilico



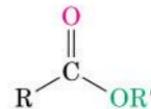
Acido carbossilico



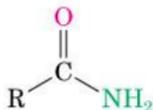
Alogenuro acilico
(X = Cl, Br)



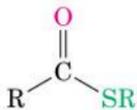
Anidride



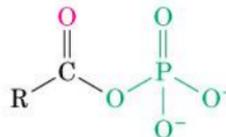
Estere



Ammide



Tioestere



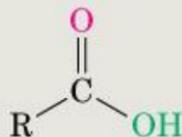
Fosfato acilico

La tipica reazione dei gruppi acilici è la sostituzione nucleofila acilica



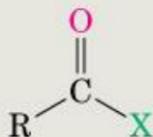
NOMENCLATURA

Acido carbossilico



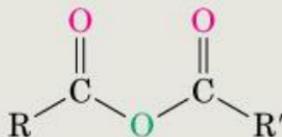
acido -ico
(acido carbossilico)

Alogenuro acilico



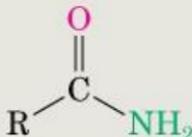
-ile alogenuro
(-carbonile alogenuro)

Anidride



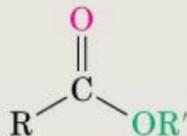
anidride

Ammide



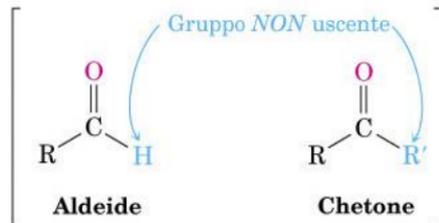
-amide
(-carbossammide)

Estere

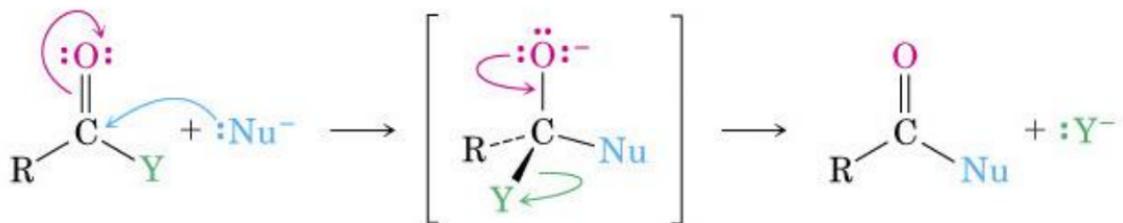


-ato
(-carbossilato)

Differente reattività dei gruppi acili e dei gruppi carbonilici



MECCANISMO GENERALE DELLA SOSTITUZIONE NUCLEOFILA ACILICA



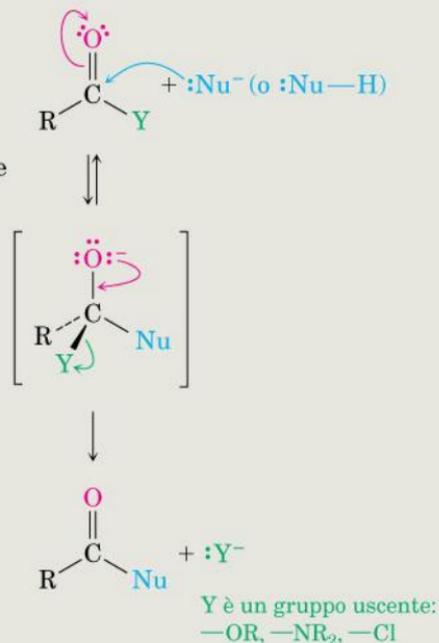
dove Y = F, Cl, Br, I (alogenuro acilico); OR (estere); OCOR (anidride);
o NH₂ (ammide)

MECCANISMO GENERALE DELLA SOSTITUZIONE NUCLEOFILA ACILICA

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

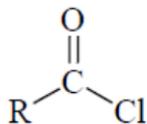
Avviene l'aggiunta di un nucleofilo al gruppo carbonilico, con formazione di un intermedio tetraedrico.

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

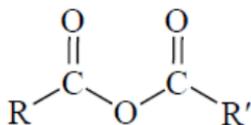


Tutti i derivati acilici subiscono idrolisi (Nu=H₂O) per dare acidi carbossilici

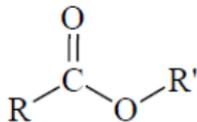
Perciò vengono anche considerati
derivati degli acidi carbossilici



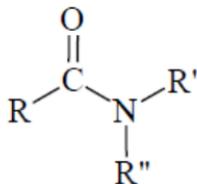
10¹¹



10⁷

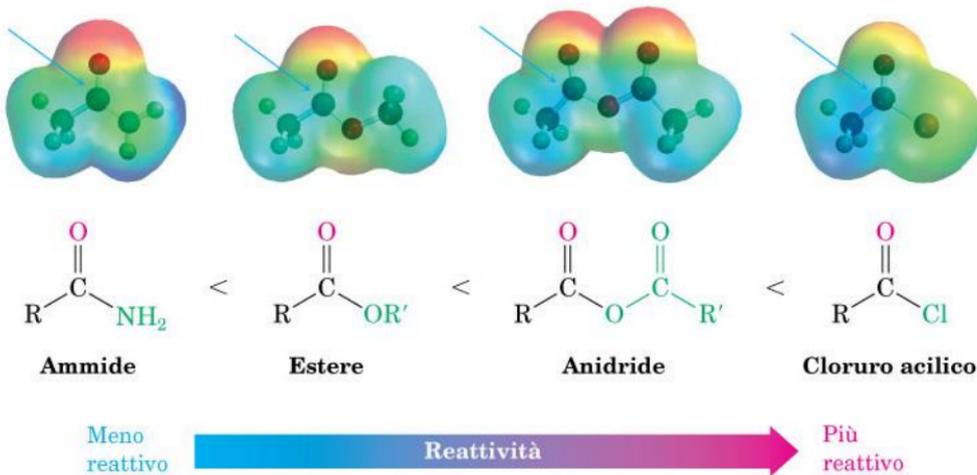


1.0

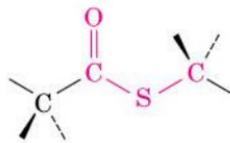
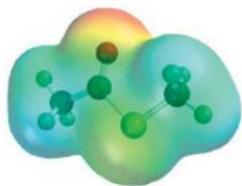


< 10⁻²

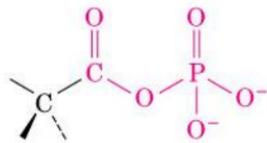
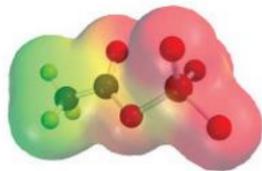
REATTIVITA' DEI GRUPPI ACILICI



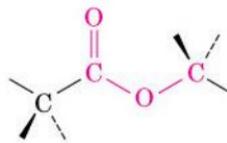
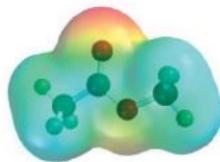
Il carbonio è elettrofilo. Gli atomi elettronegativi aumentano la sua reattività elettrofila



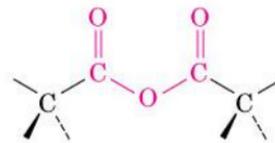
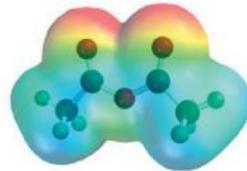
Tioestere



Fosfato acilico



Estere

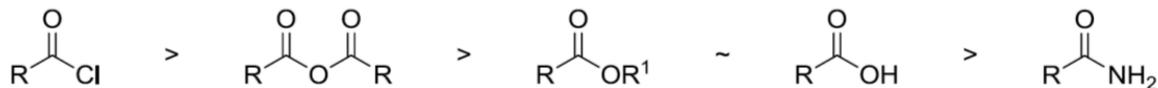


Anidride

Reattività e stabilità del gruppo uscente

più reattivo

meno reattivo

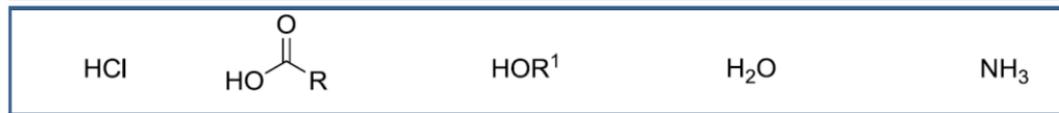


base
debole

base
forte



gruppo
uscente



acido
coniugato

pKa -7 3-5 15-16 15.7 36

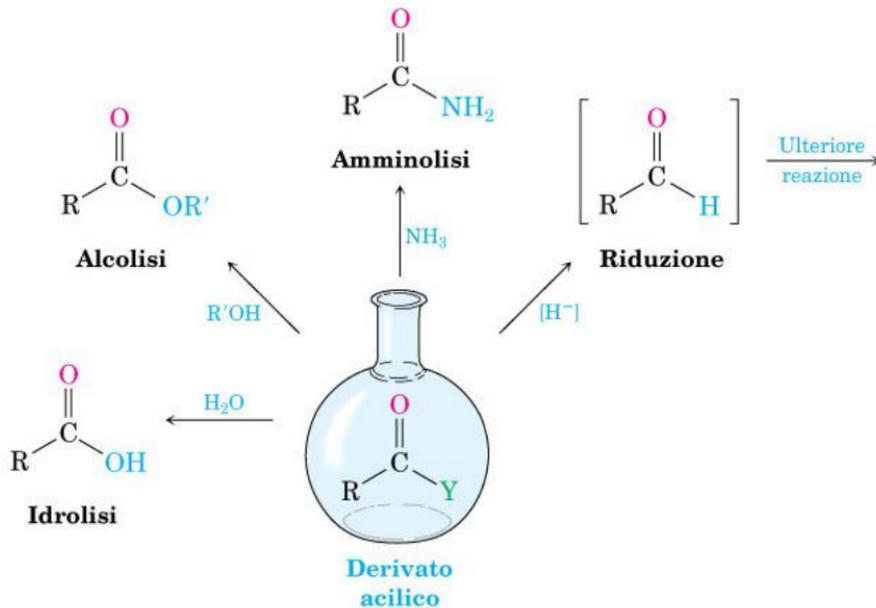


Aldeidi e chetoni non danno reazioni di sostituzione nucleofila acilica perchè i gruppi uscenti sarebbero basi fortissime

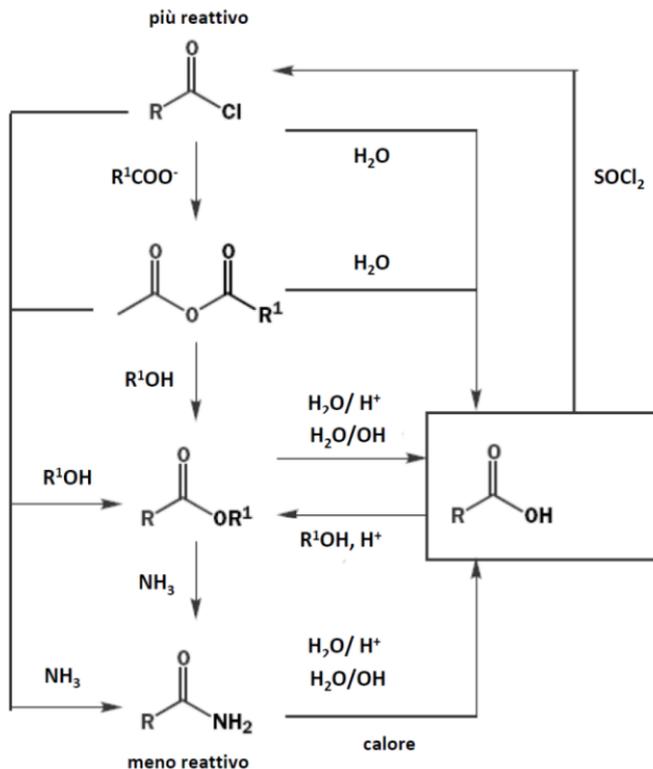
| | | |
|------------|---------------|---------------|
| | H^{\ominus} | R^{\ominus} |
| pKa | 40 | 50 |

REAZIONI DEI GRUPPI ACILICI

FIGURA 21.3 Alcune reazioni generali dei derivati degli acidi carbossilici.



Interconversione dei derivati degli acidi carbossilici

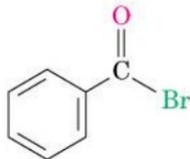


ALUGENURI ACILICI

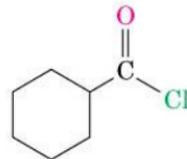
ALOGENURI ACILICI



Acetile cloruro
(dall'acido acetico)

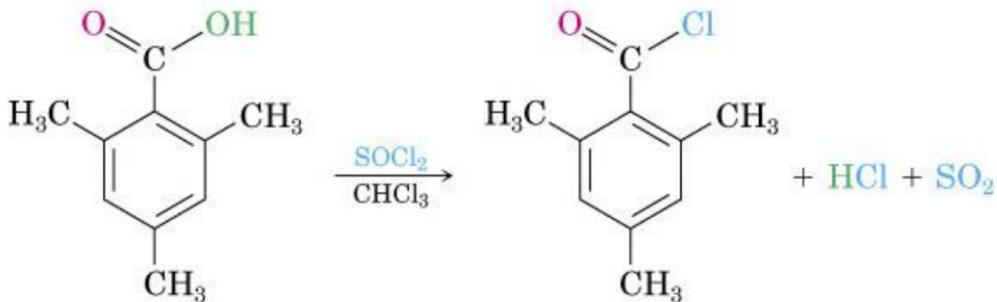


Benzoile bromuro
(dall'acido benzoico)



Cicloesanocarbonile cloruro
(dall'acido cicloesancarbossilico)

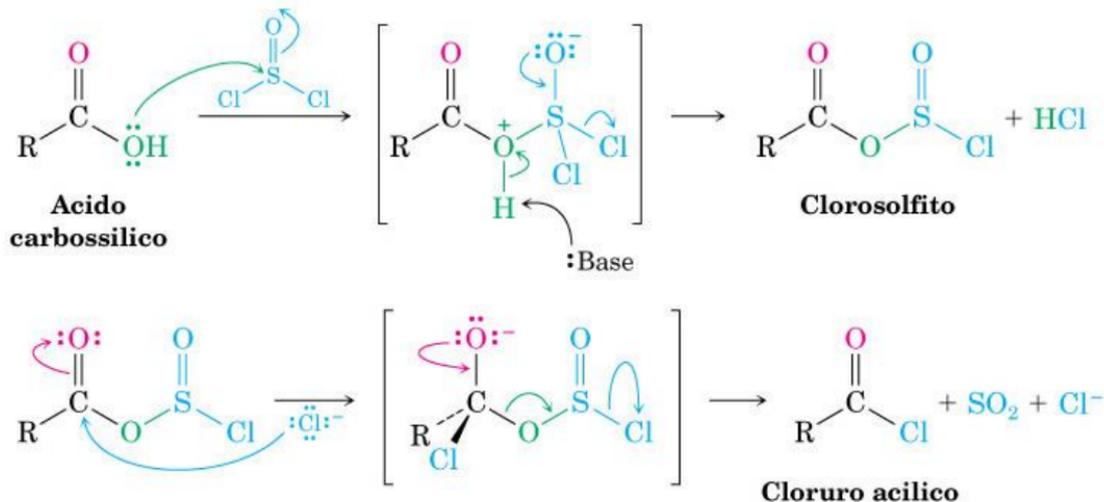
CONVERSIONE DI ACIDI CARBOSSILICI IN CLORURI ACILICI MEDIANTE CLORURO DI TIONILE



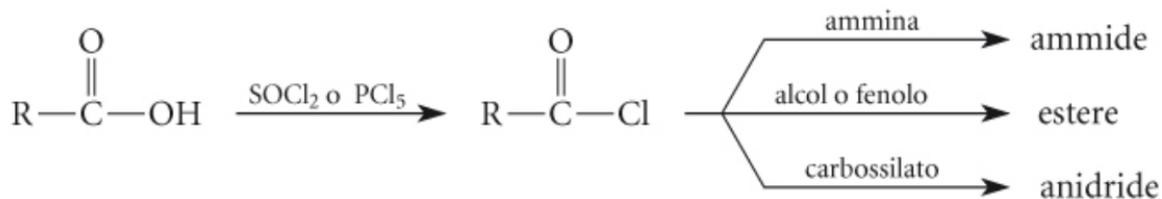
Acido 2,4,6-Trimetilbenzoico

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

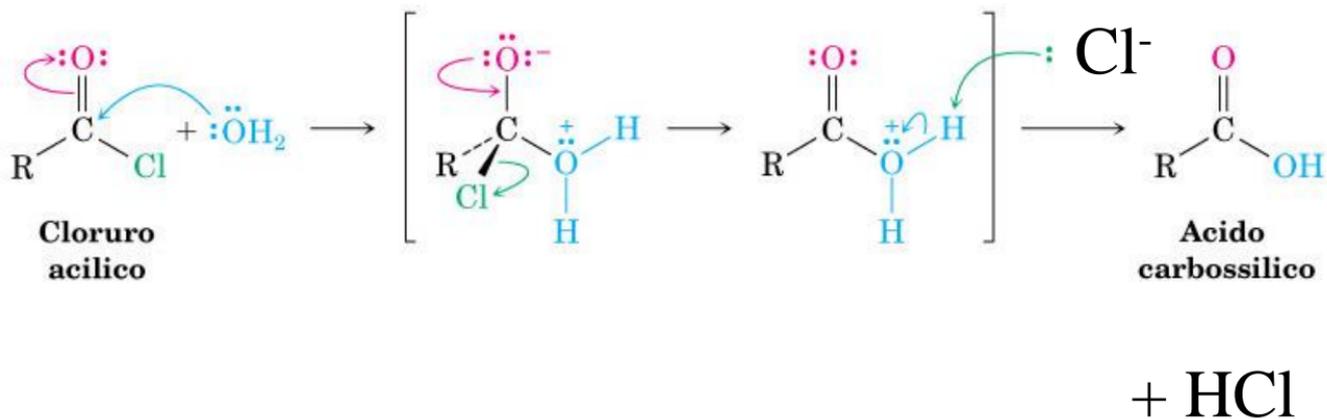
CONVERSIONE DI ACIDI CARBOSSILICI IN CLORURI ACILICI MEDIANTE CLORURO DI TIONILE



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

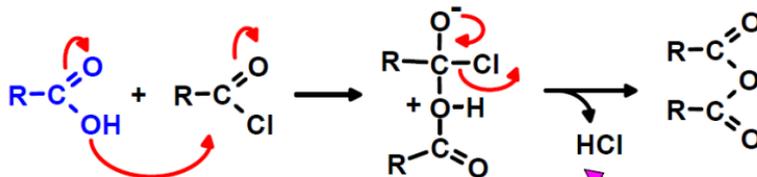
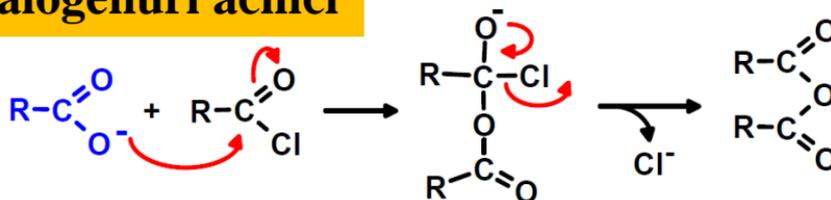


Idrolisi degli alogenuri acilici



Alogenuri acilici nella SINTESI di ANIDRIDI

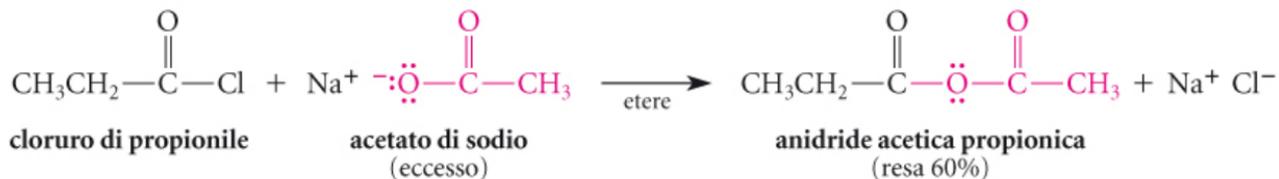
Sintesi da alogenuri acilici



Sintesi da acido carbossilico

neutralizzato con una base
man mano che si forma

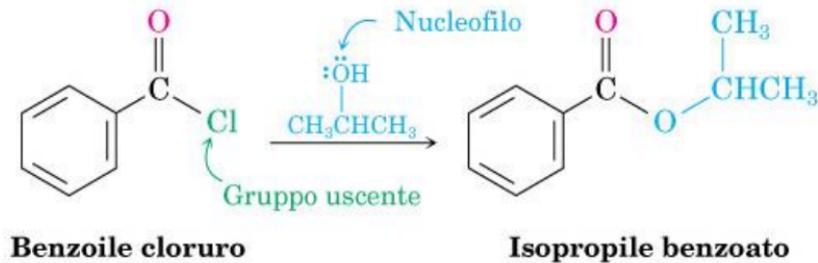
Alogenuro acilico + carbossilato esempio



Sintesi di anidridi

ALOGENURO ACILICO + ALCOL

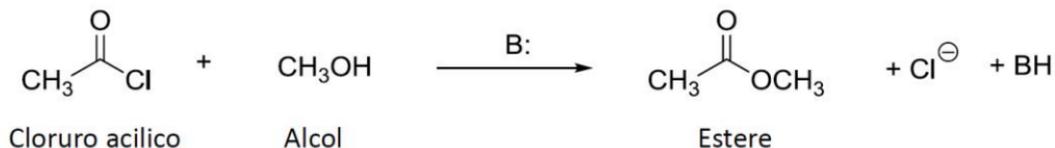
alcolisi



Sintesi di esteri

ALOGENURO ACILICO + ALCOL

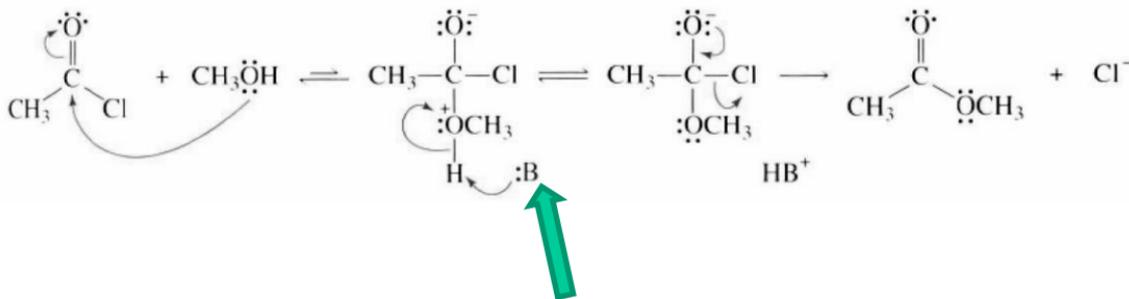
Alcolisi - meccanismo



meccanismo:

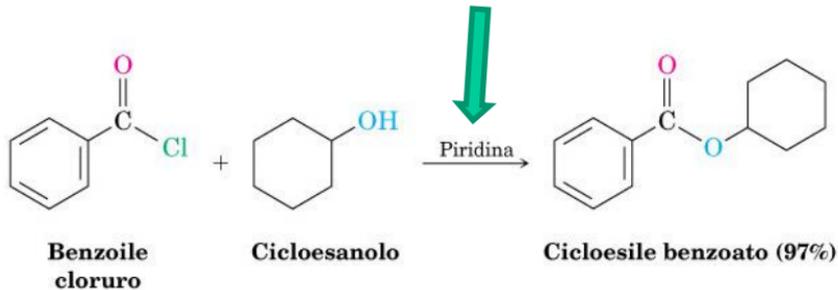
Sintesi di esteri

Presenza di una base per neutralizzare l'acido che si forma



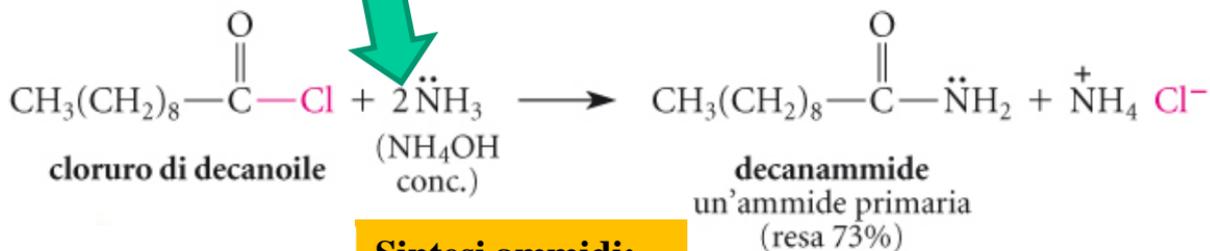
Alogenuro acilico + alcol

Ulteriori esempi



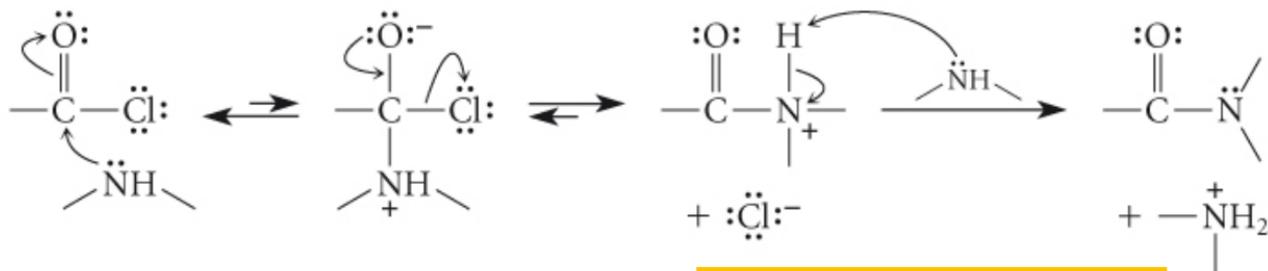
Sintesi di esteri

Alogenuro acilico + 2 moli di ammina / ammoniacca amminolisi

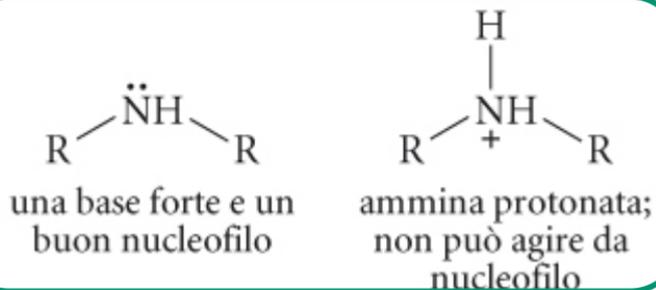


**Sintesi ammidi:
Eccesso di
nucleofilo/base
per neutralizzare
l'acido che si
forma**

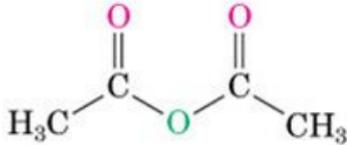
Servono due moli equivalenti di ammina perché viene liberato acido cloridrico che protona il nucleofilo inattivandolo



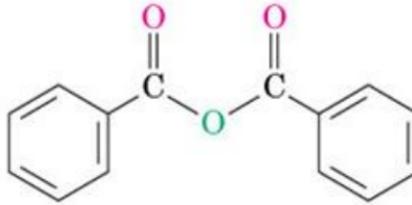
Sintesi ammidi



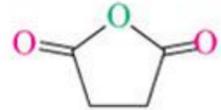
ANIDRIDI



Anidride acetica



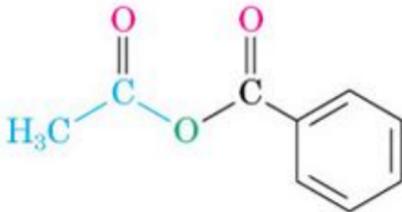
Anidride benzoica



Anidride succinica

Anidridi simmetriche

Anidride ciclica

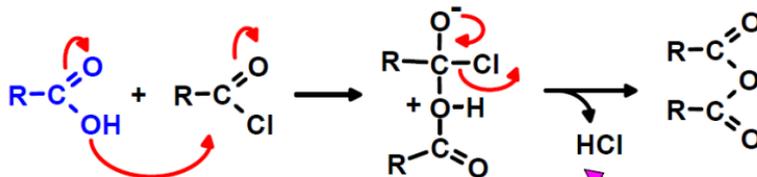
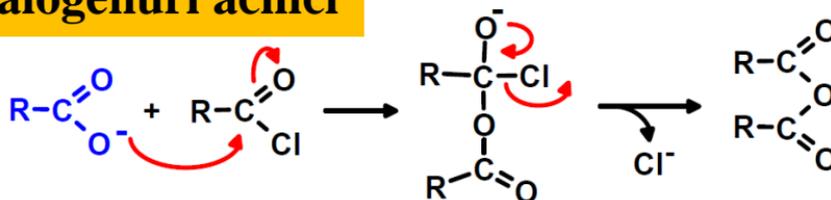


Anidride **acetico** benzoica

Anidride mista

Alogenuri acilici nella SINTESI di ANIDRIDI

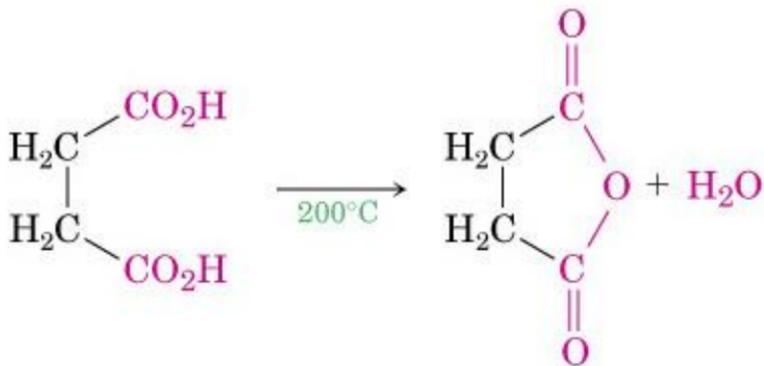
Sintesi da alogenuri acilici



Sintesi da acido carbossilico

neutralizzato con una base
man mano che si forma

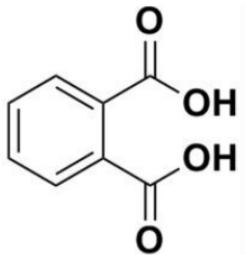
Le anidridi cicliche si ottengono mediante disidratazione del corrispondente acido bicarbossilico



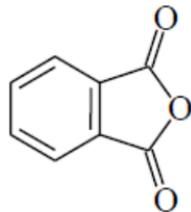
Acido succinico

Anidride succinica

Anidridi cicliche: Anidride ftalica



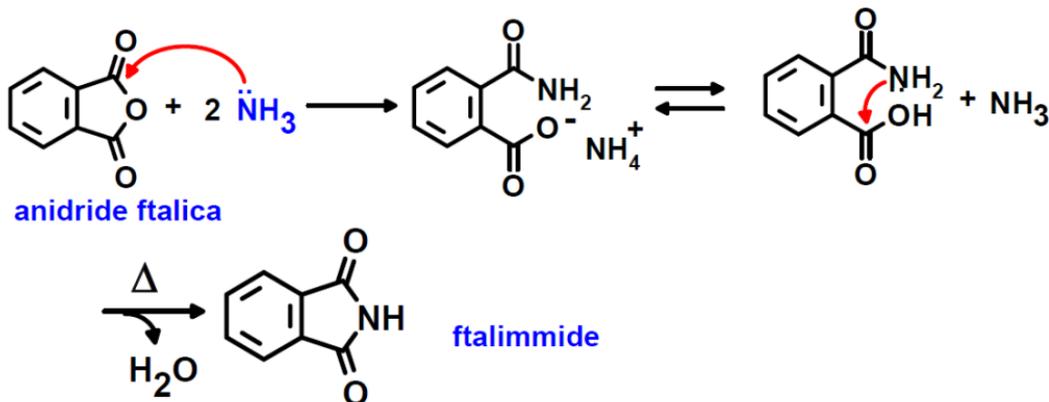
Acido ftalico



anidride 1,2-benzenedicarbossilica
(anidride ftalica)

Le anidridi cicliche danno immidi, per riscaldamento con ammoniacca

Le anidridi cicliche danno immidi

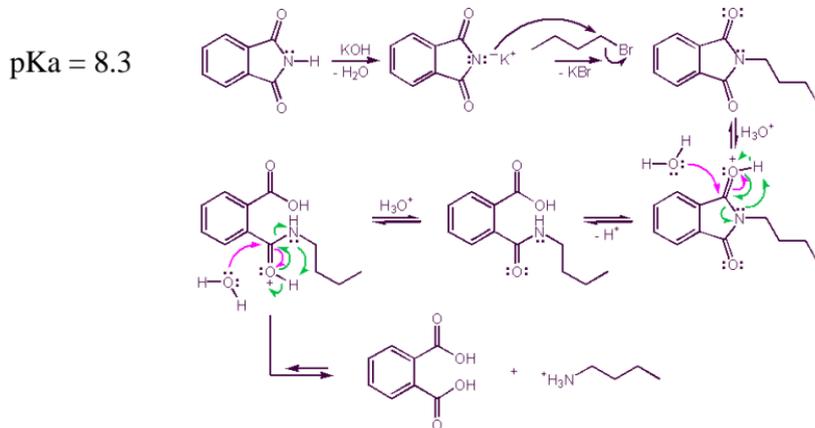


La ftalimide ha un pKa pari a 8.30

Viene usata, come sale di potassio, nella preparazione di ammine primarie (Sintesi di Gabriel).

Sintesi di Gabriel:

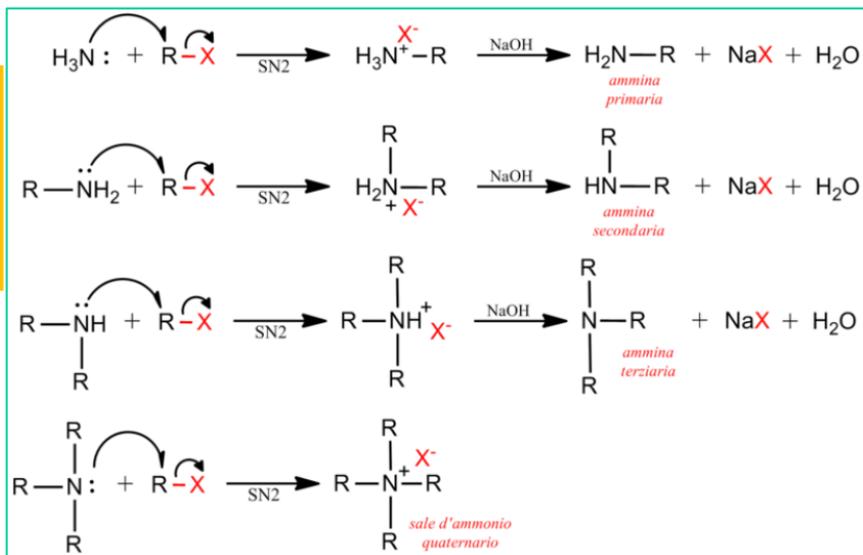
È una reazione chimica che permette di trasformare un alogenuro alchilico primario in ammina primaria tramite l'utilizzo di ftalimide in ambiente basico.



Occorre osservare che quando si vuole preparare selettivamente un'**ammina primaria** a partire da un **bromuro alchilico primario** non è molto conveniente ricorrere alla classica reazione di ammonolisi degli alogenuri. Infatti la reazione di monoalchilazione fra un alogenuro alchilico e ammoniacca è difficilmente controllabile e porta a polialchilazione.

Perché la S_N2 è una reazione poco conveniente per la sintesi delle ammine primarie

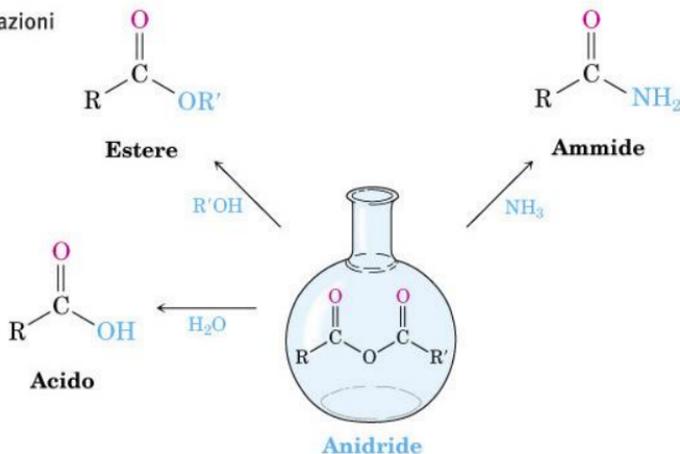
L'ammina primaria così ottenuta è un nucleofilo che può reagire ulteriormente con l'alogenuro alchilico.



Usando un eccesso di ammoniaca di migliorano le rese ma si ottengono comunque miscele di ammine primarie, secondarie, terziarie e Sali di ammonio quaternario. Infatti la reazione di monoalchilazione fra un alogenuro alchilico e ammoniaca è difficilmente controllabile e porta a miscele contenenti anche ammine secondarie e terziarie derivanti dalla polialchilazione.

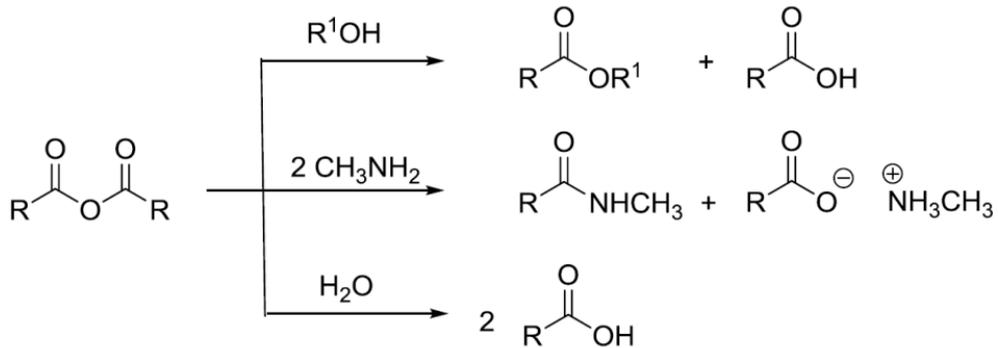
Reazioni delle anidridi

FIGURA 21.7 Alcune reazioni delle anidridi.

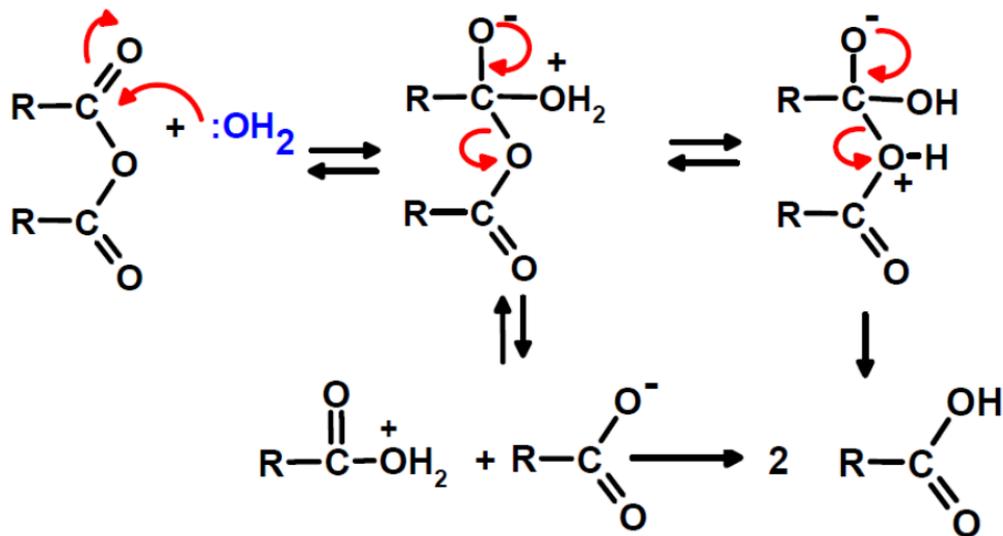


Le anidridi sono efficaci reagenti acilanti di gruppi nucleofili

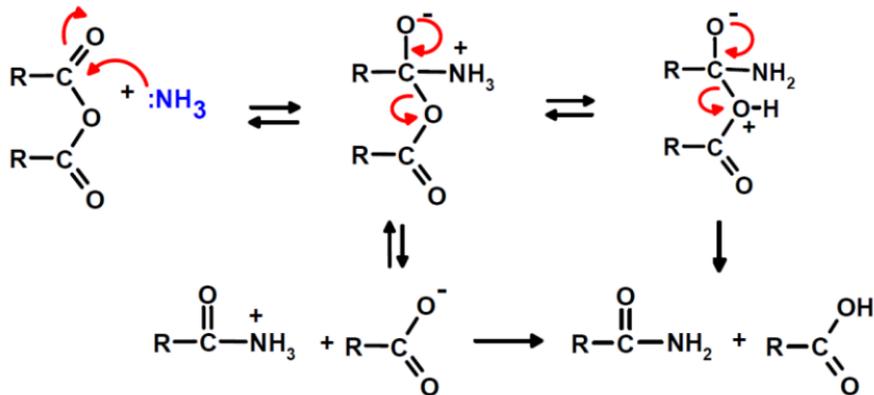
Reazioni delle anidridi



Idrolisi delle anidridi

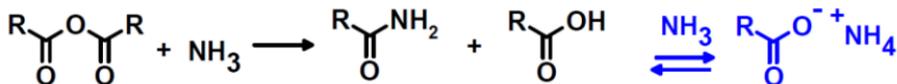


Le anidridi sono agenti acilanti di gruppi nucleofili: per es. ammine e ammoniaca

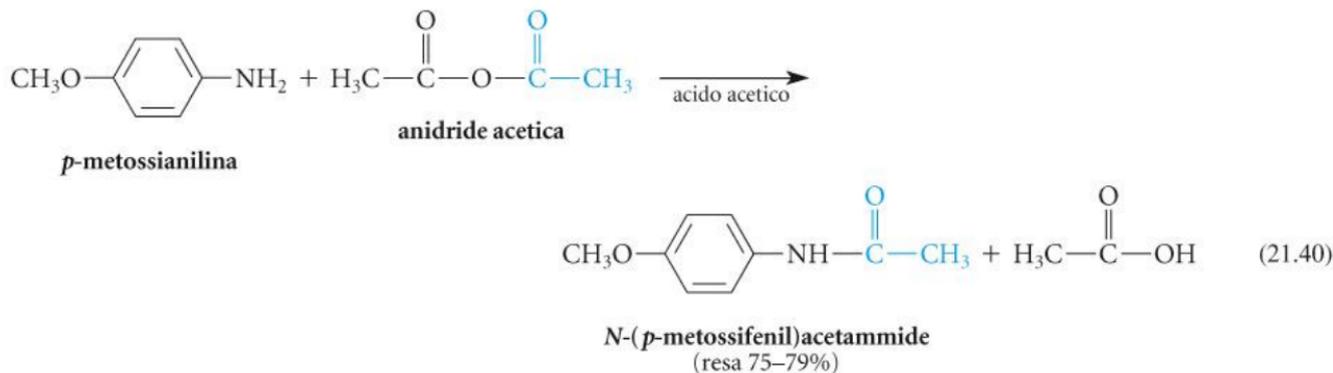


Anche in questo caso si libera acido che va a protonare il nucleofilo inattivandolo, per cui si deve operare in presenza di una base per tamponare l'acido liberato

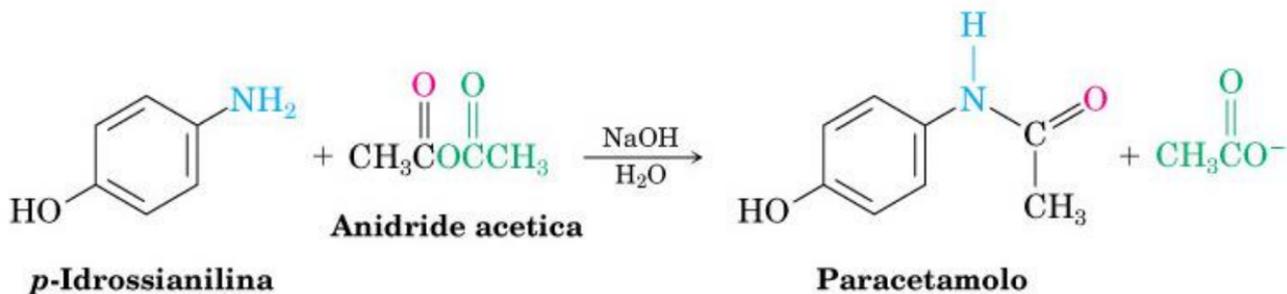
Sintesi di ammidi



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



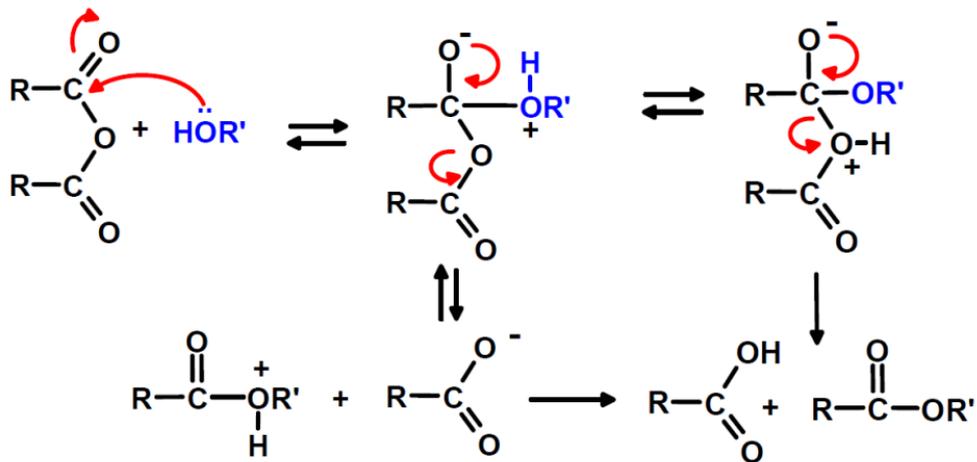
Reazioni di acetilazione di un gruppo $-NH_2$ sintesi del paracetamolo (tachipirina)



$R-NH_2 + \text{anidride} = \text{ammide}$

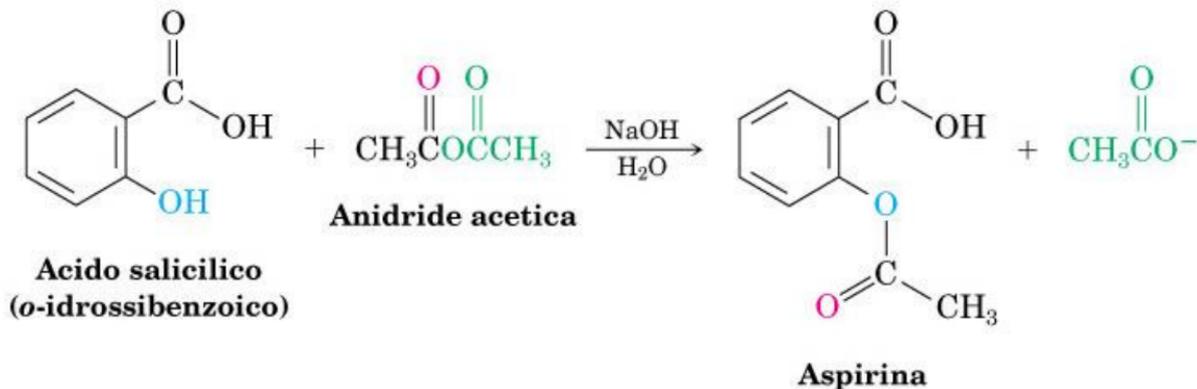
Le anidridi sono efficaci reagenti acilanti di gruppi nucleofili: per es. –OH alcolico

Anidride + R-OH = estere



Le anidridi sono efficaci reagenti acilanti di gruppi nucleofili: per es. –OH fenolico

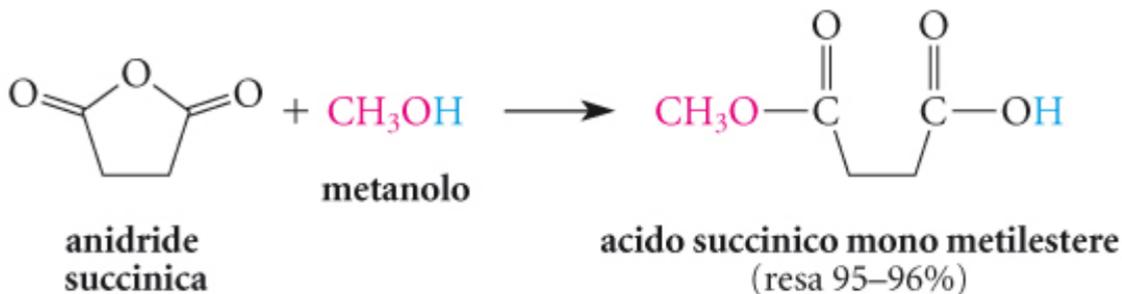
Anidride + R-OH = estere



Reazione di acetilazione: sintesi dell'acido acetilsalicilico (aspirina)

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

Anidride + alcol = estere

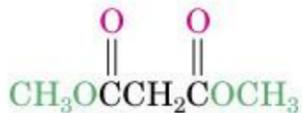


ESTERI

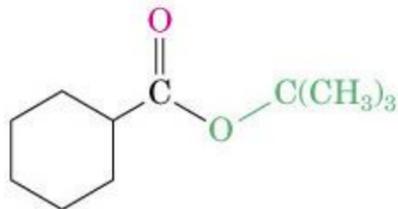
ESTERI



Etile acetato
(estere etilico
dell'acido acetico)

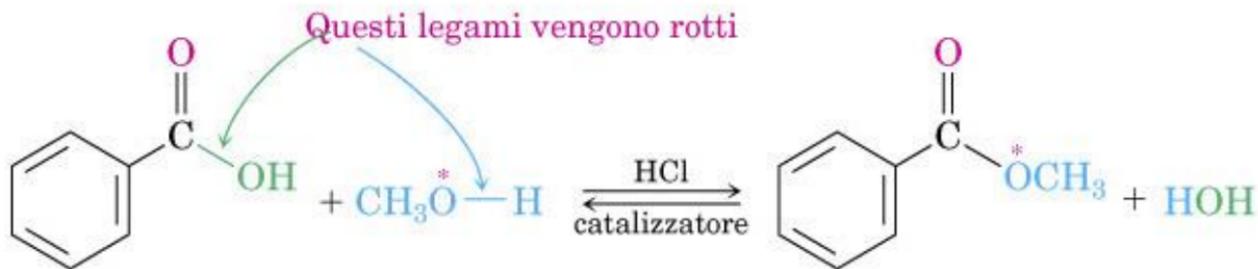


Dimetil malonato
(estere metilico
dell'acido malonico)



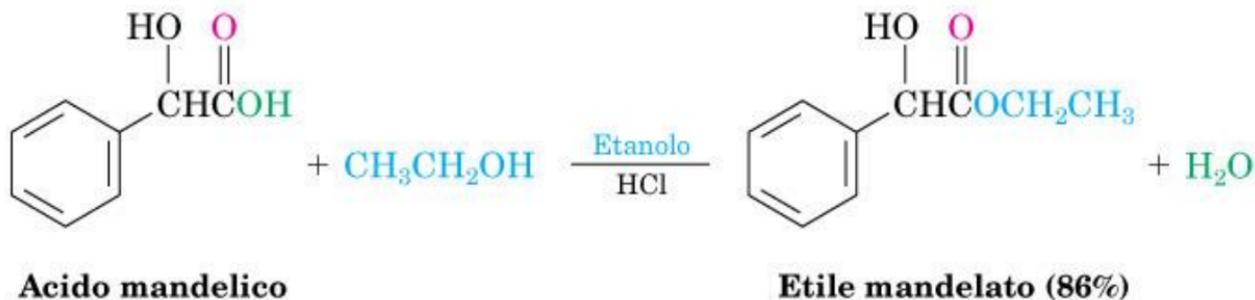
***tert*-Butile cicloesancarbossilato**
(estere *tert*-butilico dell'acido
cicloesancarbossilico)

Acido carbossilico + alcol + cat. acido



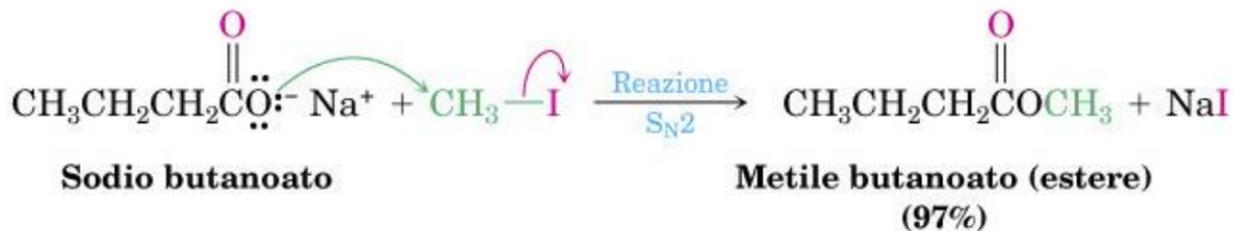
Sintesi di esteri secondo Fischer

Acido carbossilico + alcol + cat. acido



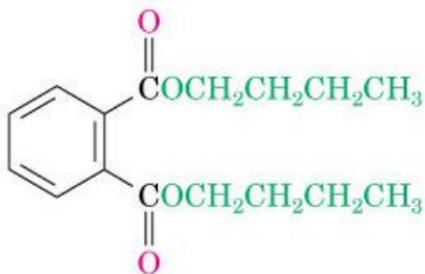
Sintesi di esteri secondo Fischer

Sintesi di esteri
ESTERIFICAZIONE MEDIANTE S_N2
Carbossilato + alogenuro alchilico



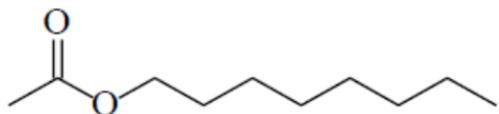
Alcuni esteri

trigliceride



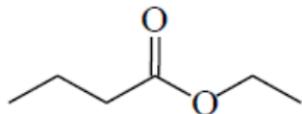
Butile ftalato (plastificante)

Esteri come aromi alimentari



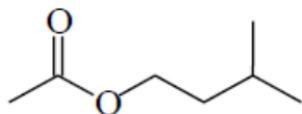
ottil etanoato
(ottil acetato)

arancia



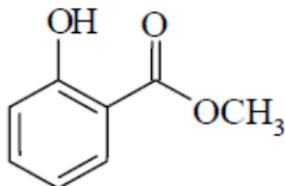
etil butanoato
(etil butirrato)

ananas



3-metilbutil etanoato
(isopentil acetato, isoamil acetato)

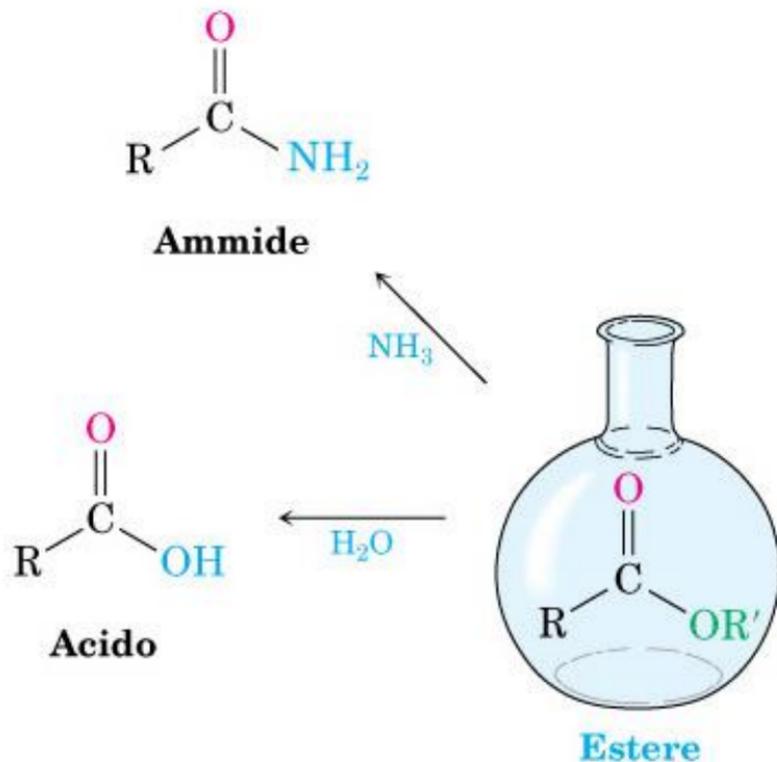
banana



metil 2-idrossibenzoato
(metil salicilato)

menta

Sostituzioni nucleofile aciliche negli esteri



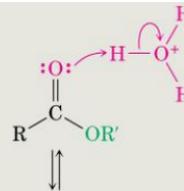
Idrolisi acida degli esteri

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).

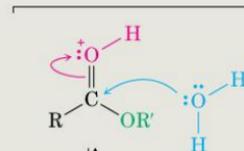
Il
nucleofilo
è l'acqua

H^+ catalizza

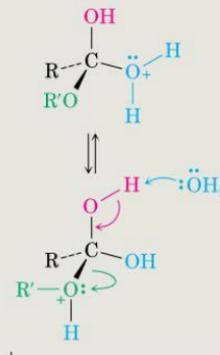
La protonazione attiva il carbonile...



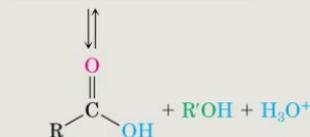
...nei confronti dell'attacco nucleofilo da parte dell'acqua, che produce un intermedio tetraedrico.



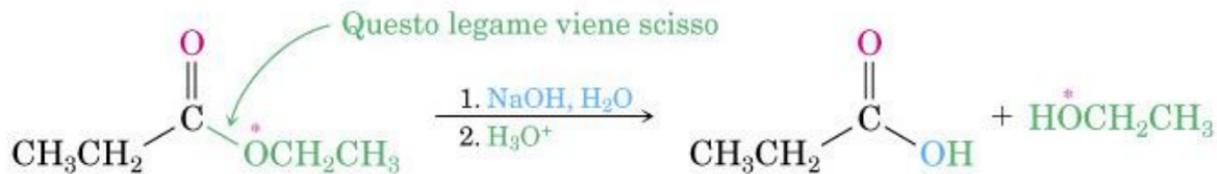
Il trasferimento di un protone trasforma OR' in un buon gruppo uscente.



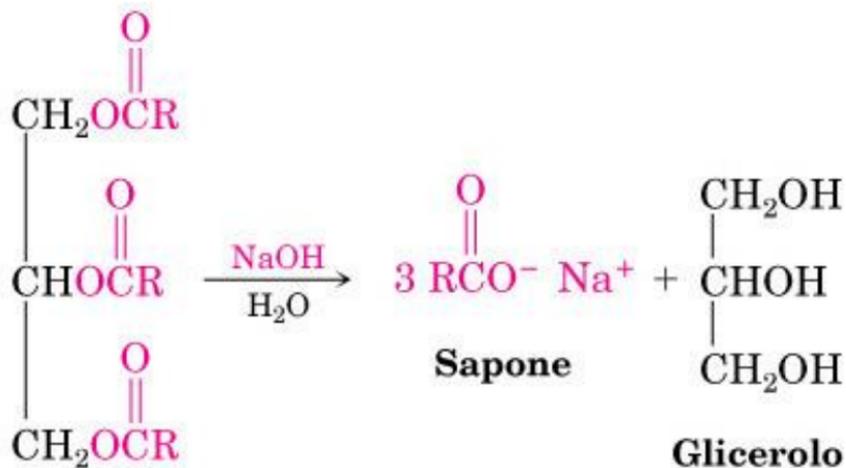
L'espulsione dell'alcol fornisce l'acido carbossilico e rigenera il catalizzatore acido.



Idrolisi basica degli esteri



Idrolisi basica di trigliceridi: saponificazione



Grasso

(R=catene alifatiche C₁₁-C₁₉)

Trigliceride

Idrolisi basica degli esteri

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

Il nucleofilo
è OH^-

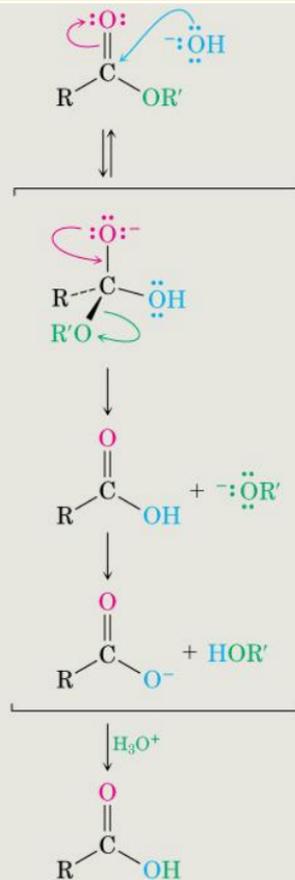
Il nucleofilo è
molto reattivo
per cui non
serve un
catalizzatore

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

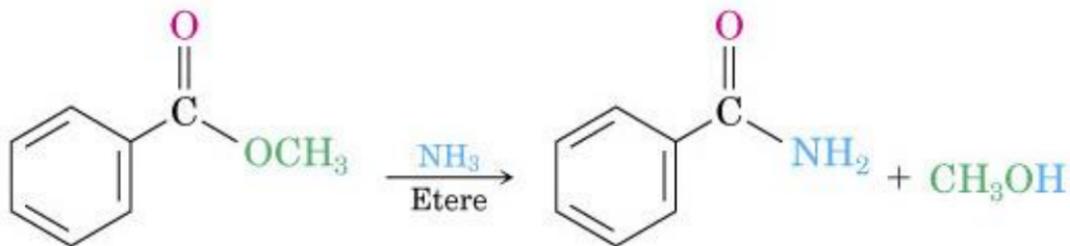
L'eliminazione dello ione alcossido
genera poi l'acido carbossilico.

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.

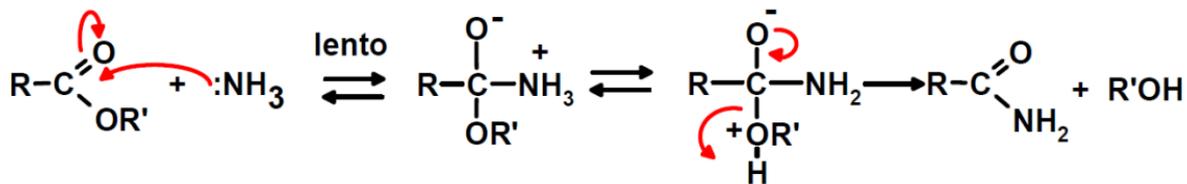


Estere + ammina = ammido

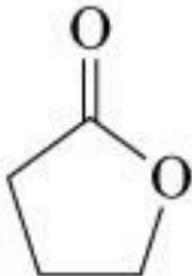


Metile benzoato

Benzamido



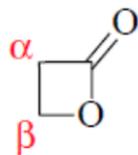
Esteri ciclici = lattoni



Butirrolattone

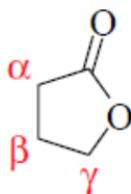
Nomenclatura dei lattoni

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



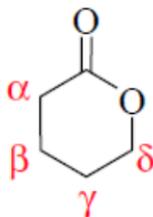
β-lattone

3-propionolattone
β-propionolattone



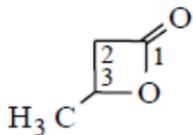
γ-lattone

4-butanolattone
γ-butirolattone

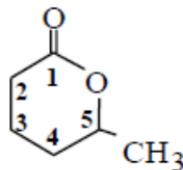


δ-lattone

5-pentanolattone
δ-valerolattone



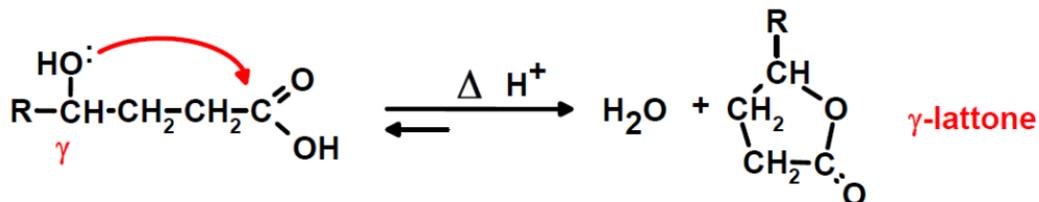
3-butanolattone
β-butirolattone



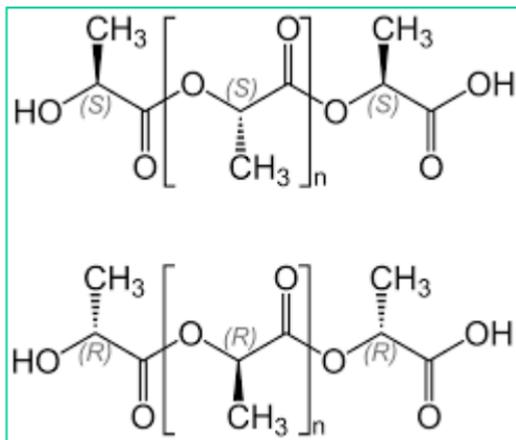
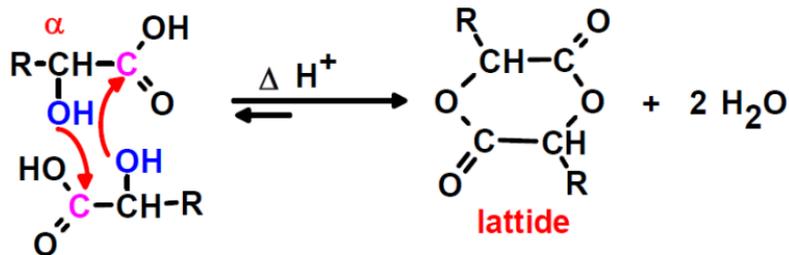
5-estanolattone
δ-caprolattone

Sintesi di lattoni

La reazione intramolecolare è facile, se si formano anelli stabili (5 e 6 termini)



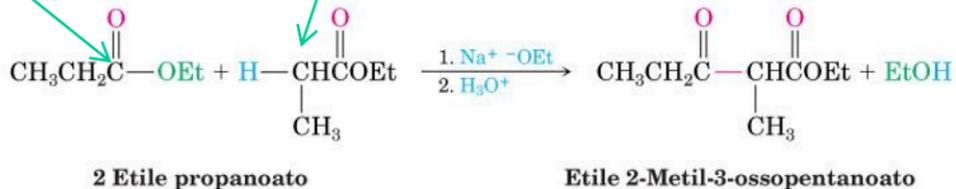
Dall'acido lattico al lattide: dimero usato per sintesi del polilattato



Ioni enolato di esteri:
Condensazione di Claisen

Formazione di ione enolato

Gruppo acilico:
Centro elettrofilo



Attacco di un nucleofilo (anione enolato) al gruppo acilico

FIGURA 23.5 MECCANISMO:
La reazione di condensazione di Claisen.

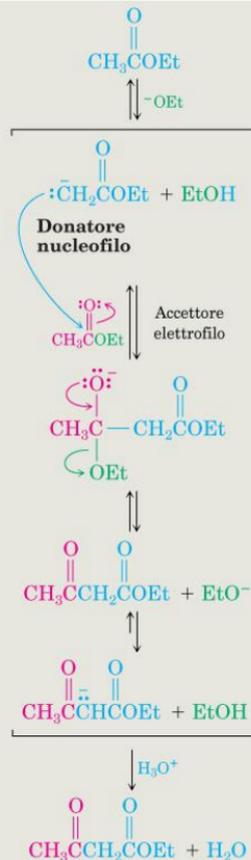
L'etossido basic strappa un α -idrogeno acido da una molecola di estere generando lo ione enolato dell'estere.

Nel processo di addizione nucleofila, questo ione si somma al carbonile di una seconda molecola di estere fornendo un intermedio tetraedrico.

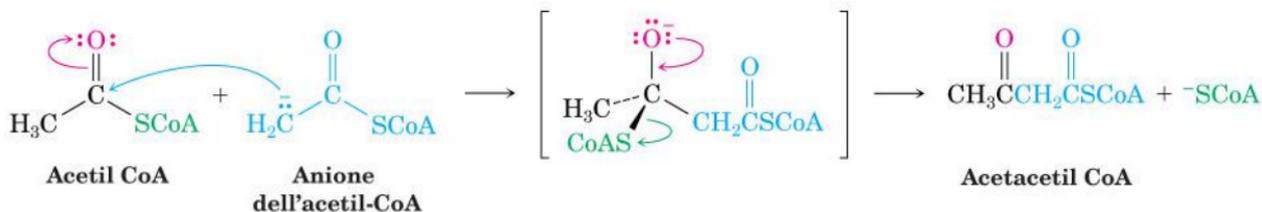
L'intermedio tetraedrico non è stabile. Espelle lo ione etossido per dare il nuovo derivato carbonilico, l'etile acetacetato.

Ma lo ione etossido è sufficientemente basico da convertire il β -chetoestere nel suo ione enolato consentendo lo spostamento dell'equilibrio e portando la reazione a completezza.

In uno stadio successivo la protonazione dell'enolato, per aggiunta di acido, fornisce il prodotto finale.

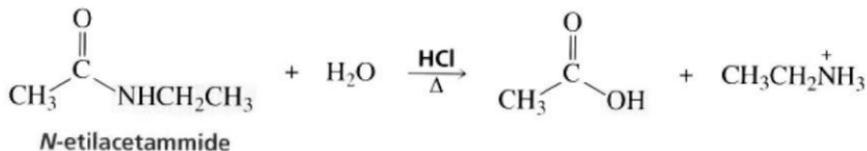
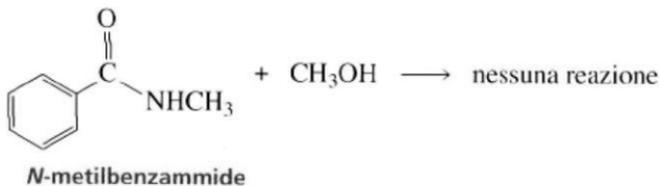
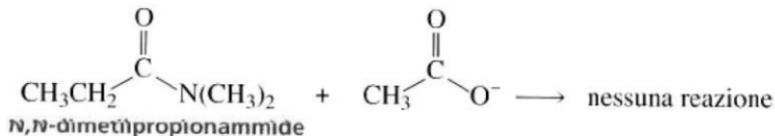
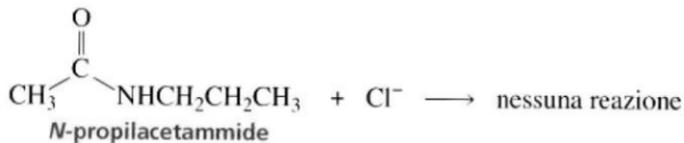


Le condensazioni degli ioni enolato nei sistemi biologici



AMMIDI

- Le ammidi sono poco reattive



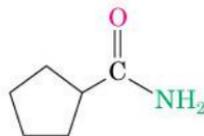
AMMIDI



Acetammide
(dall'acido acetico)



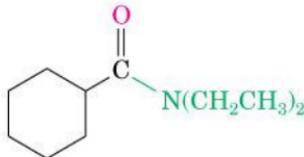
Esanammide
(dall'acido esanoico)



Ciclopentancarbossammide
(dall'acido ciclopentancarbossilico)



N-Metilpropanammide

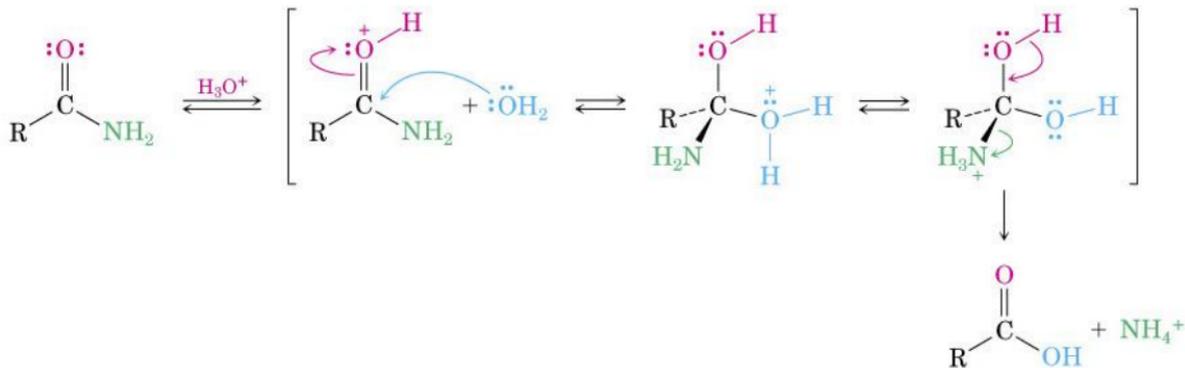


N,N-Dietilcicloesancarbossammide

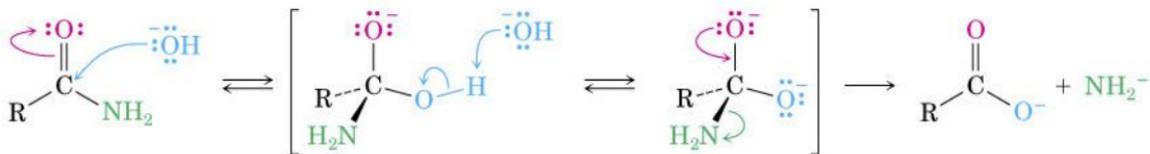
IUPAC: *N*-alchilalcanammide
comune: acido -ico + ammide

Idrolisi di ammidi

Idrolisi acida



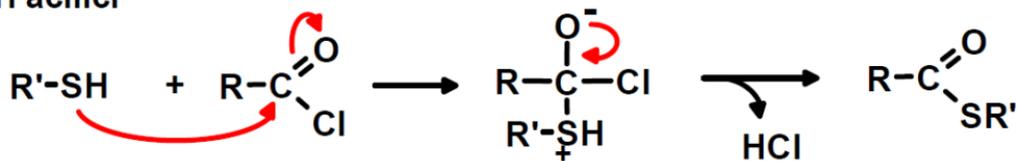
Idrolisi basica



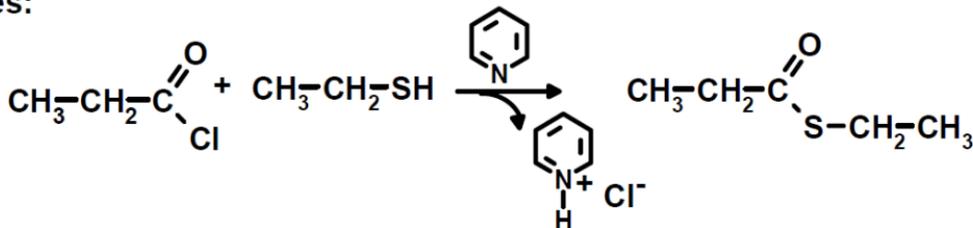
Il legame ammidico è meno reattivo rispetto al legame estereo. Le ammidi subiscono idrolisi solo in condizioni molto drastiche

TIOESTERI

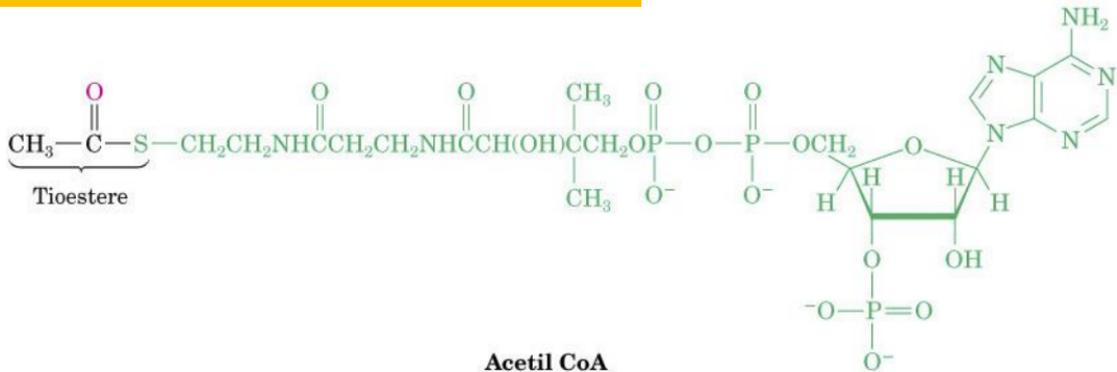
a) Alogenuri acilici



es:

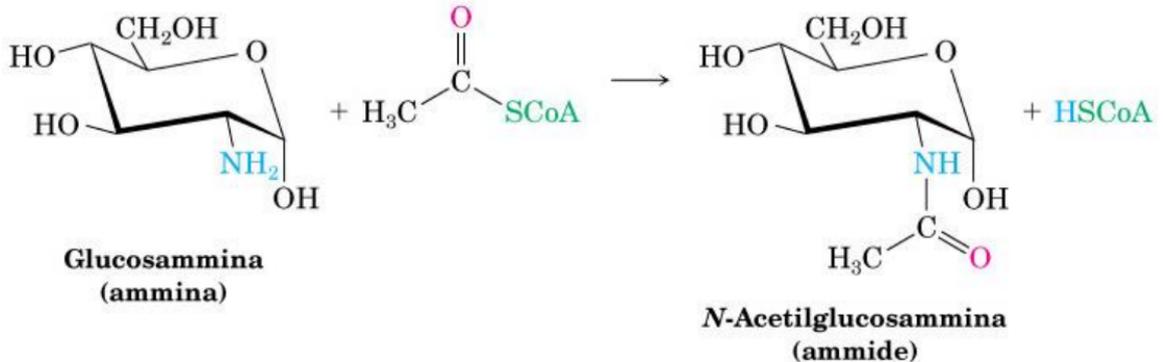


Tioesteri: importanza biologica



Donatore di gruppi acili

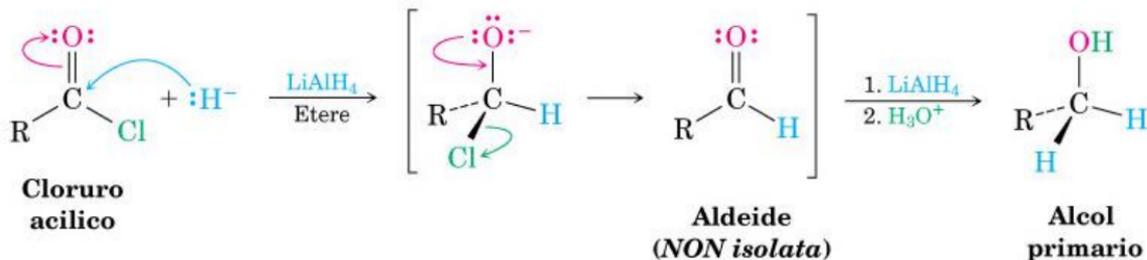
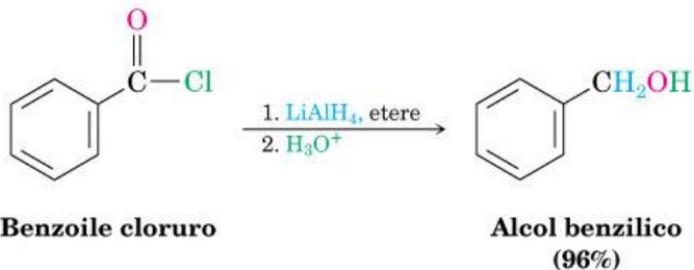
Acetilazione di glucosammina



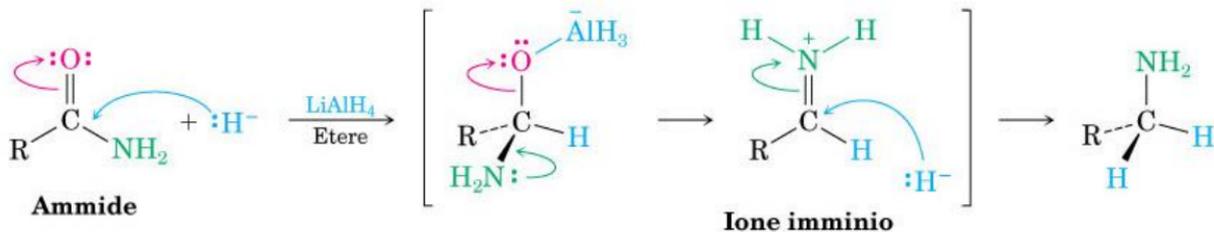
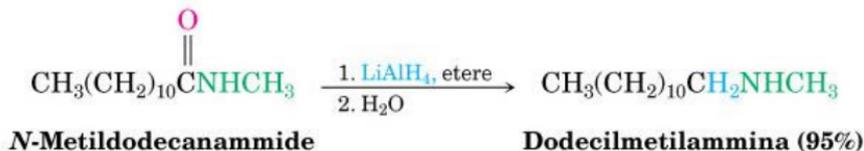
L'Acetil CoA dona un gruppo acetile ed acila il gruppo amminico

Riduzioni di gruppi acili

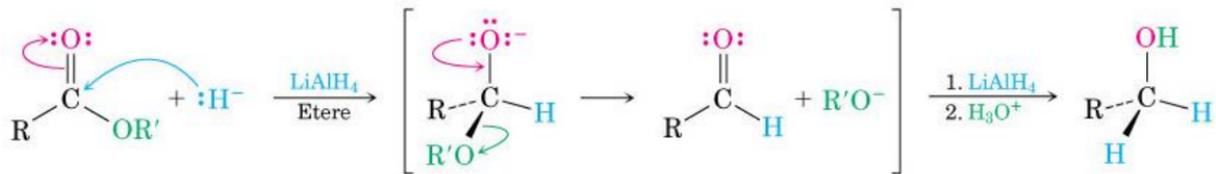
Riduzione di alogenuri acilici con LiAlH_4



Riduzione di ammidi

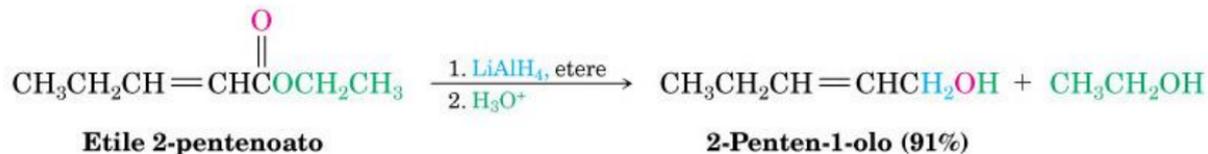


Riduzione di esteri



Un alcol primario

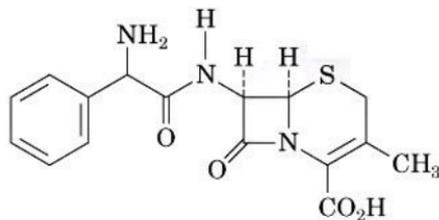
Riduzione di esteri



Ammidi cicliche = lattami

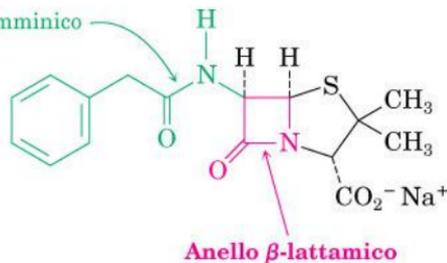


Colonia di muffa *Penicillium* in una capsula di Petri.



Cefalexina
(una cefalosporina)

Sostituente acilamminico

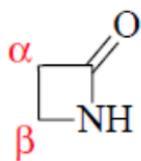


Anello β -lattamico

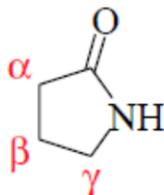
Benzilpenicillina
(Penicillina G)

D. Ammidi cicliche o lattami

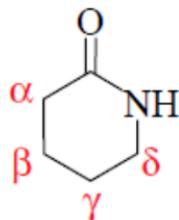
Dare il nome all'acido carbossilico, tagliare il suffisso **-ico**, e aggiungere **-olattame**.



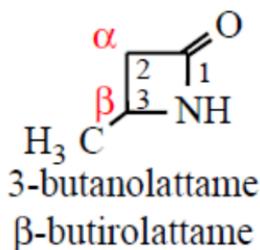
β -lattame
 β -propionolattame



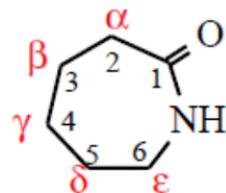
γ -lattame
 γ -butirolattame



δ -lattame
 δ -pentanolattame

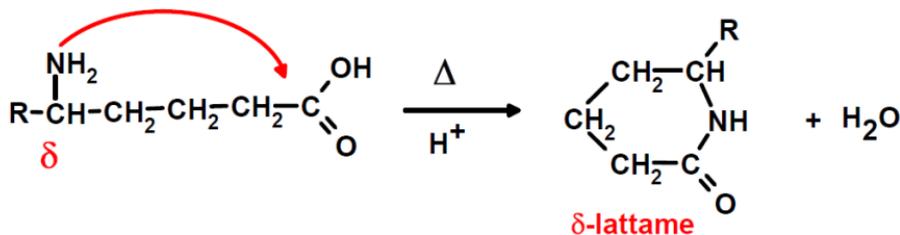
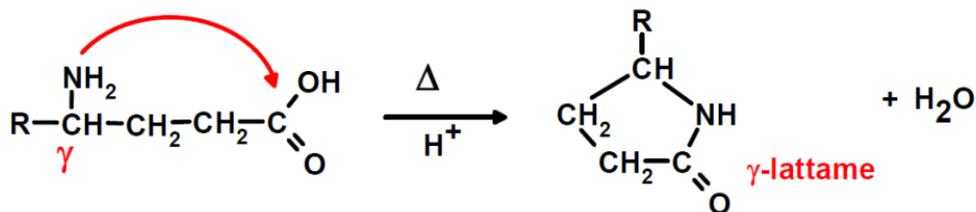


3-butanolattame
 β -butirolattame

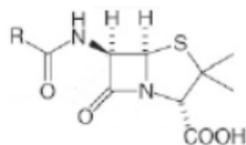


6-esanolattame
 ϵ -caprolattame

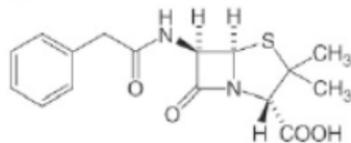
Sintesi di lattami: è necessario riscaldare



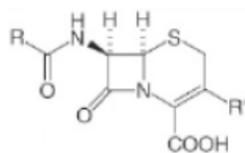
Lattami



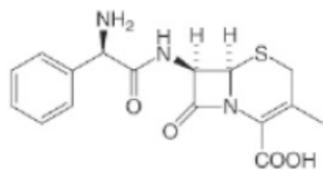
penicilline



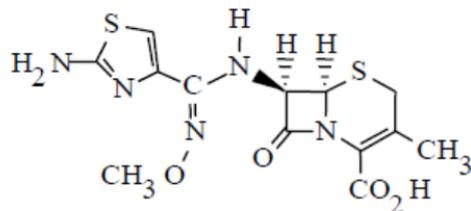
penicillina G



cefalosporine



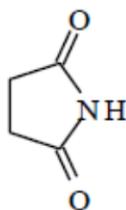
cefalexina



Cefetamet

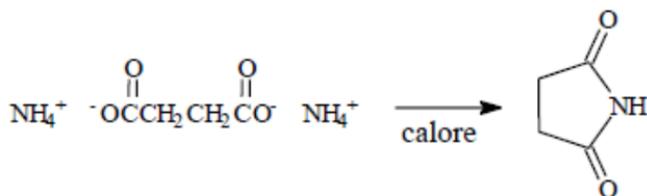
Immidi

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

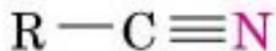


pKa 8.5

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



Nitrili



Un nitrile—tre legami con un atomo di azoto

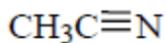


Un acido—tre legami con due atomi di ossigeno

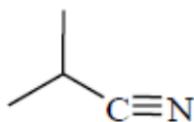
Nitrili

IUPAC: alcanonitrile

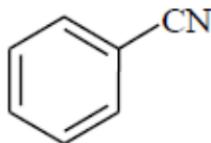
comune: nome dell'acido -ico + onitrile



etanonitrile
(acetonitrile)



2-metilpropanonitrile
(isobutyronitrile)

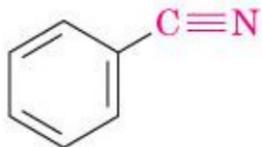


benzenecarbonitrile
(benzonitrile)

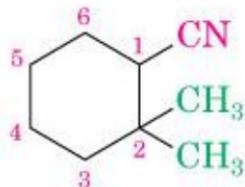
Nitrili



Acetonitrile
(dall'acido acetico)



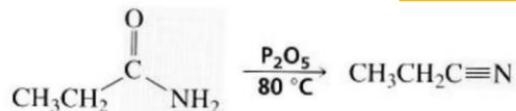
Benzonitrile
(dall'acido benzoico)



2,2-Dimetilcicloesancarbonitrile
(dall'acido 2,2-dimetilcicloesancarbossilico)

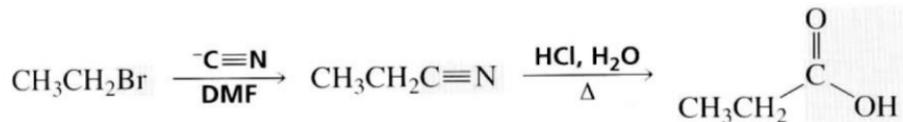
Nitrili: sintesi

Agenti disidratanti

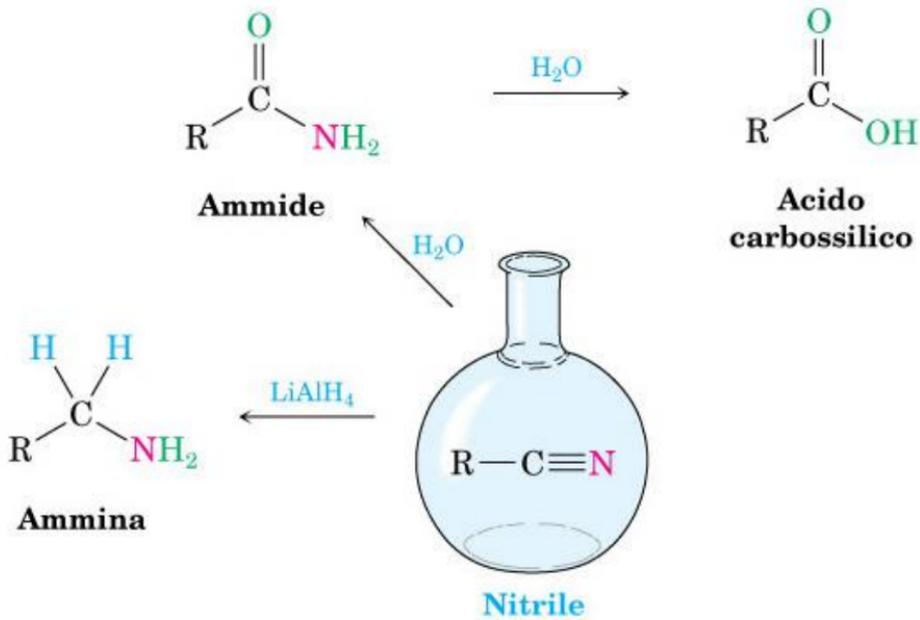


Sn2

Usando sali dello ione cianuro

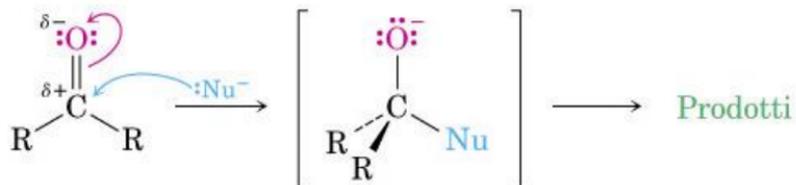


Nitrili: reattività

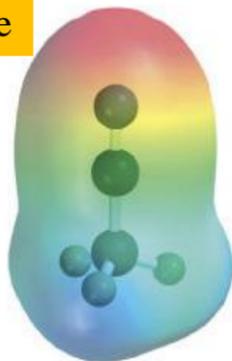


Sostituzione nucleofila acilica

Composto carbonilico



Nitrile



Idrolisi di nitrili:
-basica
-acido catalizzata

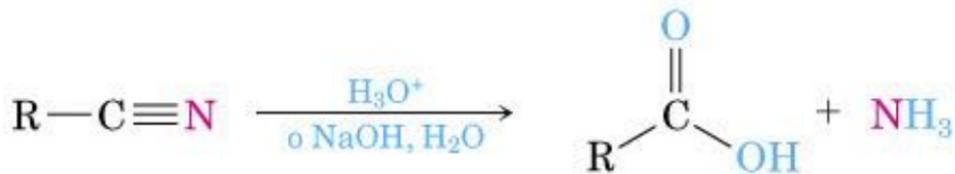


FIGURA 20.4 MECCANISMO:
L'idrolisi basica di un nitrile fornisce prima un'ammide, che viene poi idrolizzata ad anione carbossilato.

Meccanismo dell'idrolisi basica dei nitrili:

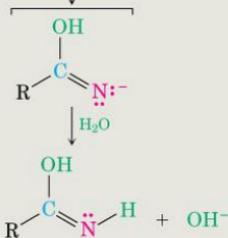
L'attacco della prima mole di OH^- porta ad una **ammide**.

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

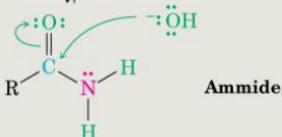
L'addizione nucleofila dello ione idrossido al triplo legame CN dà come prodotto un anione imminico.



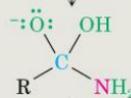
La protonazione dell'anione imminico da parte di una molecola di acqua fornisce un'idrossiimmina e rigenera il catalizzatore basico.



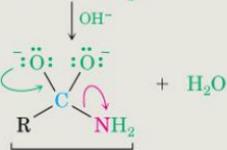
Il doppio legame tautomerizza per dare un'ammide, con una reazione simile alla tautomerizzazione di un enolo a chetone.



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



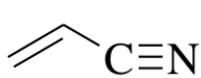
....che viene deprotonato dalla base per dare il dianione.



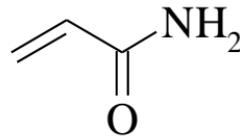
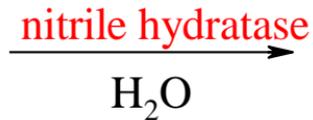
L'espulsione di NH_2^- come gruppo uscente genera quindi l'anione carbossilato.



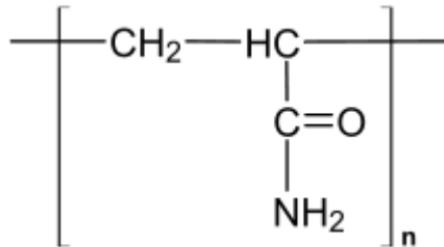
Importanza industriale dei nitrili: idrolisi enzimatica dell'acrilonitrile ad acrilammide



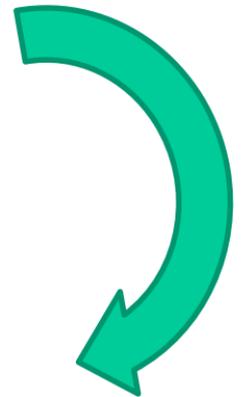
acrylonitrile



acrylamide



poliacrilammide



Nitrili: riduzione ad ammine

