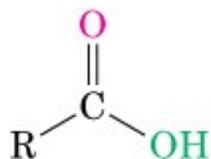
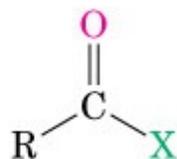


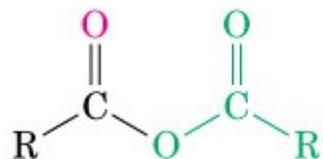
DERIVATI DEGLI ACIDI CARBOSSILICI – gruppo acilico



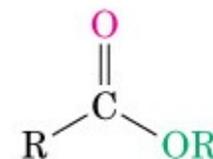
Acido carbossilico



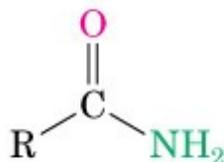
Alogenuro acilico
(X = Cl, Br)



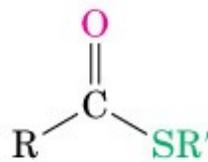
Anidride



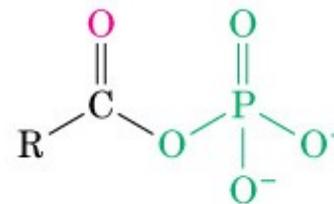
Estere



Ammide



Tioestere



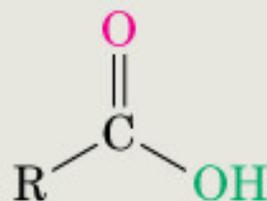
Fosfato acilico

La tipica reazione dei gruppi acilici è la sostituzione nucleofila acilica



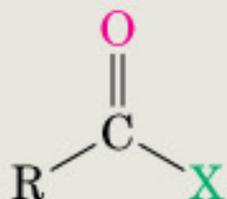
NOMENCLATURA

Acido carbossilico



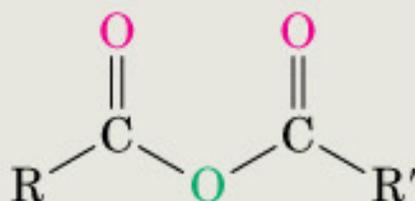
acido -ico
(*acido carbossilico*)

Alogenuro acilico



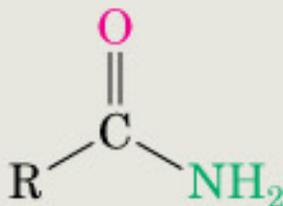
-ile alogenuro
(*-carbonile alogenuro*)

Anidride



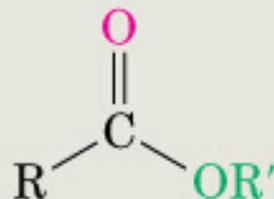
anidride

Ammide



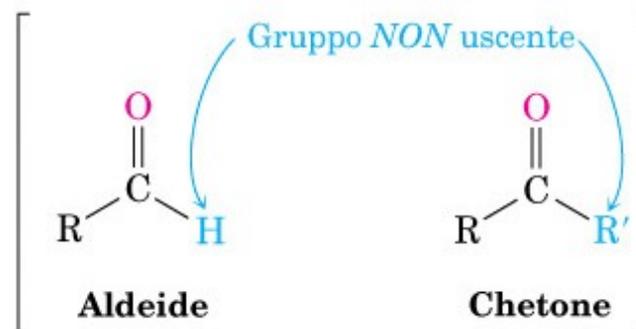
-amide
(*-carbossammide*)

Estere

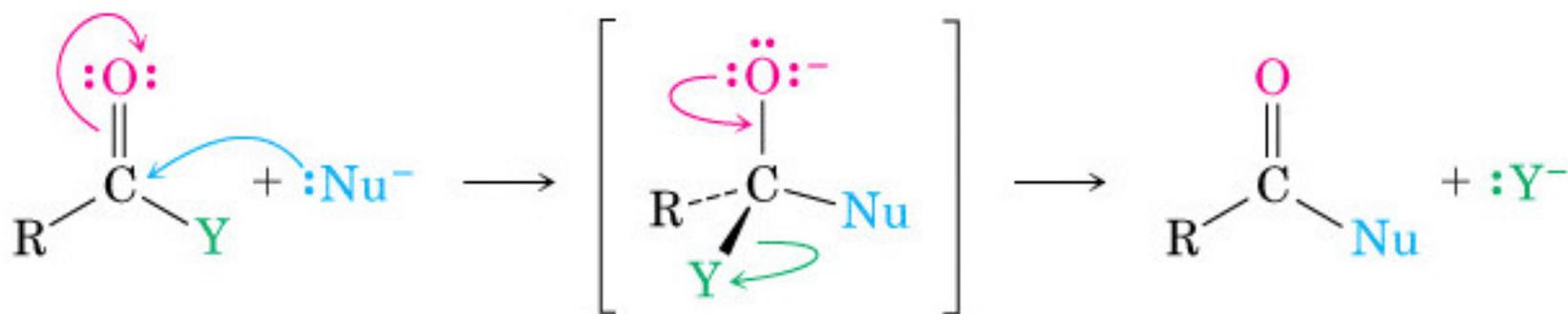


-ato
(*-carbossilato*)

Differente reattività dei gruppi acili e dei gruppi carbonilici



MECCANISMO GENERALE DELLA SOSTITUZIONE NUCLEOFILA ACILICA



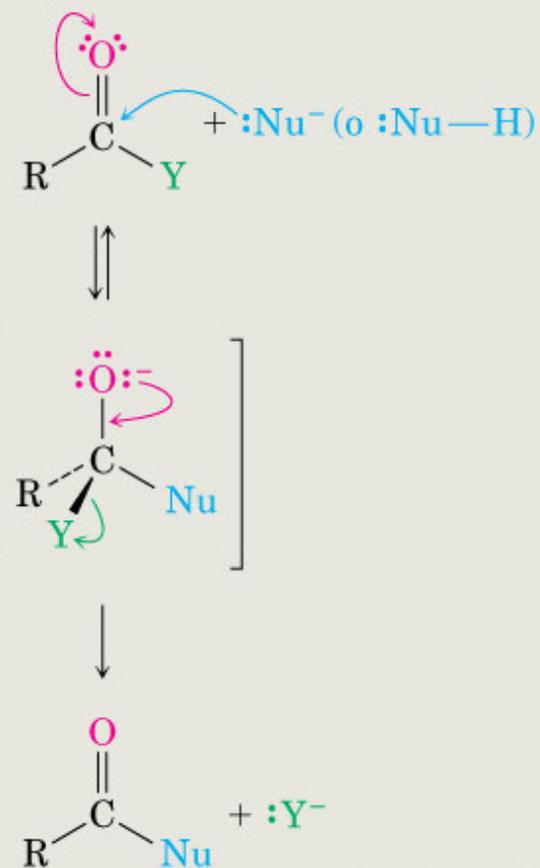
dove Y = F, Cl, Br, I (alogenuro acilico); OR (estere); OCOR (anidride);
o NH₂ (ammide)

MECCANISMO GENERALE DELLA SOSTITUZIONE NUCLEOFILA ACILICA

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

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

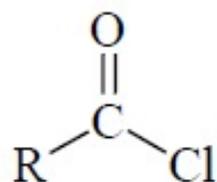
Una coppia di elettroni dell'ossigeno sposta il gruppo uscente Y, generando come prodotto un nuovo composto carbonilico.



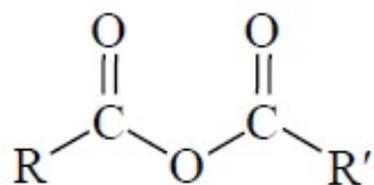
Y è un gruppo uscente:
 $-OR$, $-NR_2$, $-Cl$

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

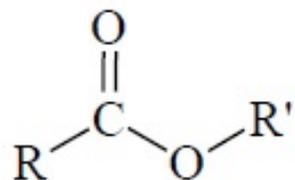
Perciò vengono anche considerati
derivati degli acidi carbossilici



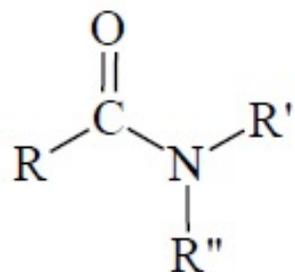
10¹¹



10⁷

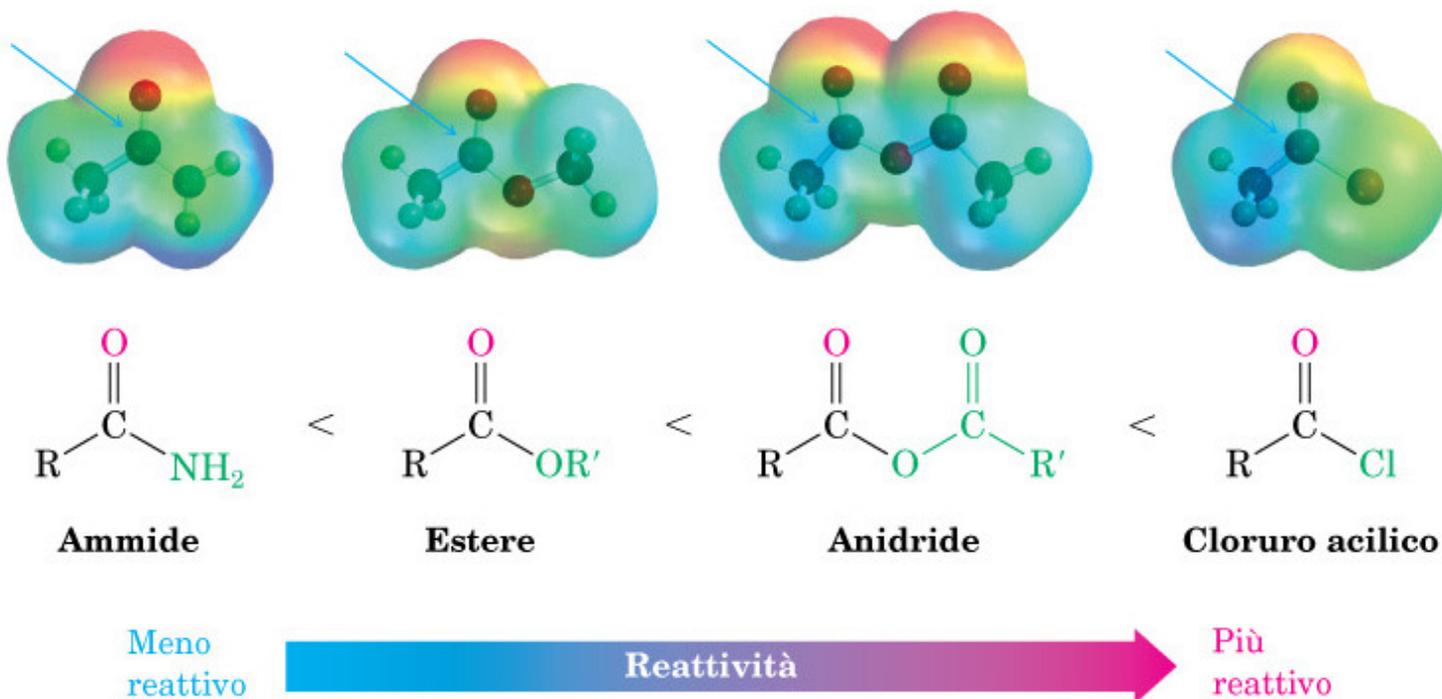


1.0

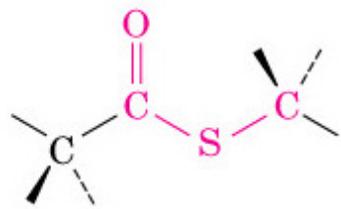
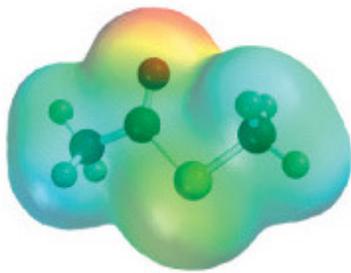


< 10⁻²

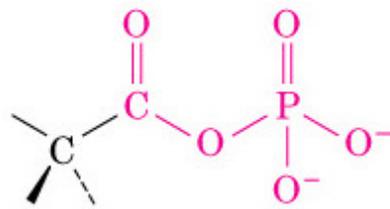
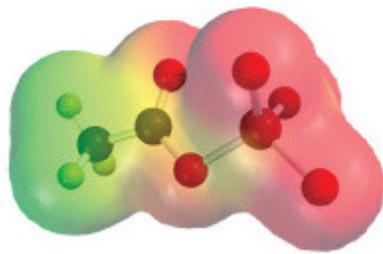
REATTIVITA' DEI GRUPPI ACILICI



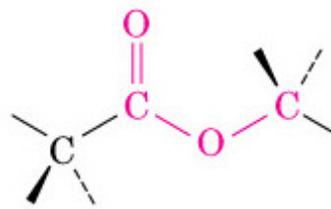
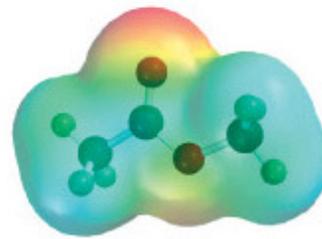
Il carbonio è elettrofilo. Gli atomi elettronegativi aumentano la sua reattività elettrofila



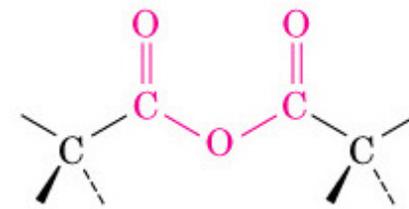
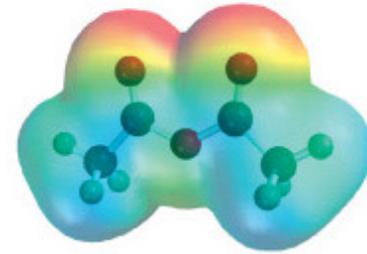
Tioestere



Fosfato acilico



Estere

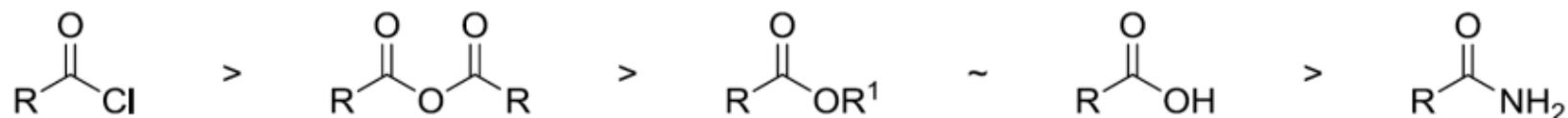


Anidride

Reattività e stabilità del gruppo uscente

più reattivo

meno reattivo

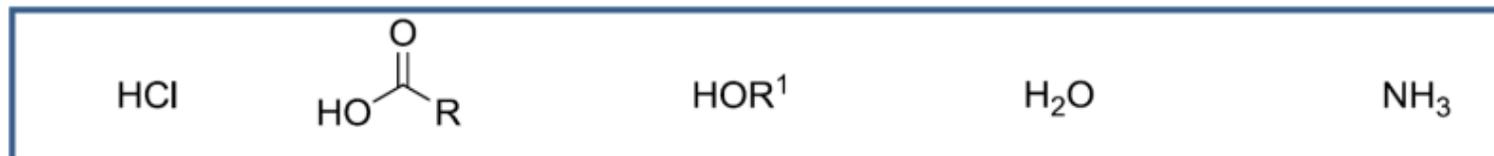


base
debole

base
forte

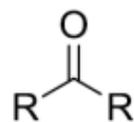
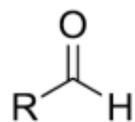


gruppo
uscente



acido
coniugato

pKa -7 3-5 15-16 15.7 36

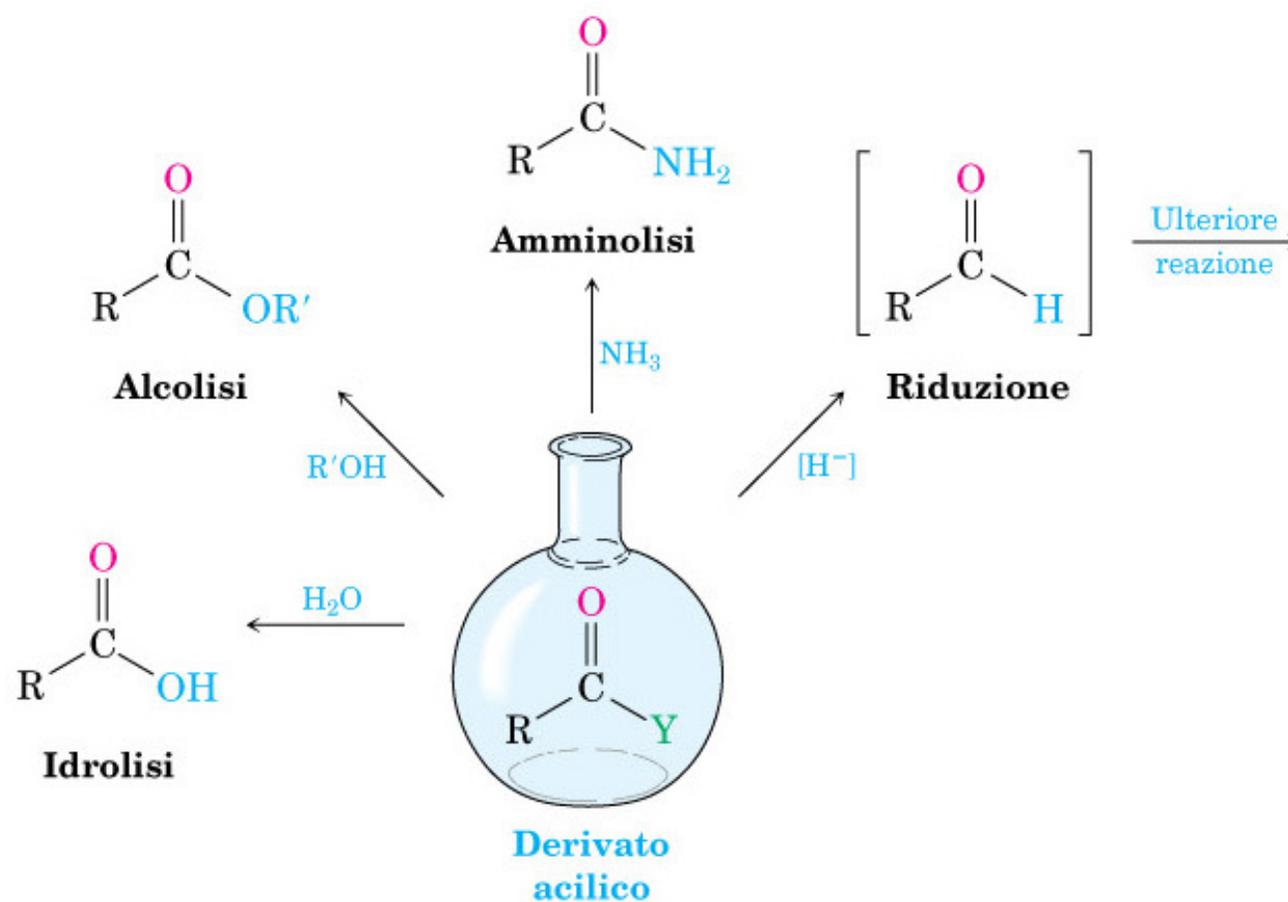


Aldeidi e chetoni non danno reazioni di sostituzione nucleofila acilica perchè i gruppi uscenti sarebbero basi fortissime

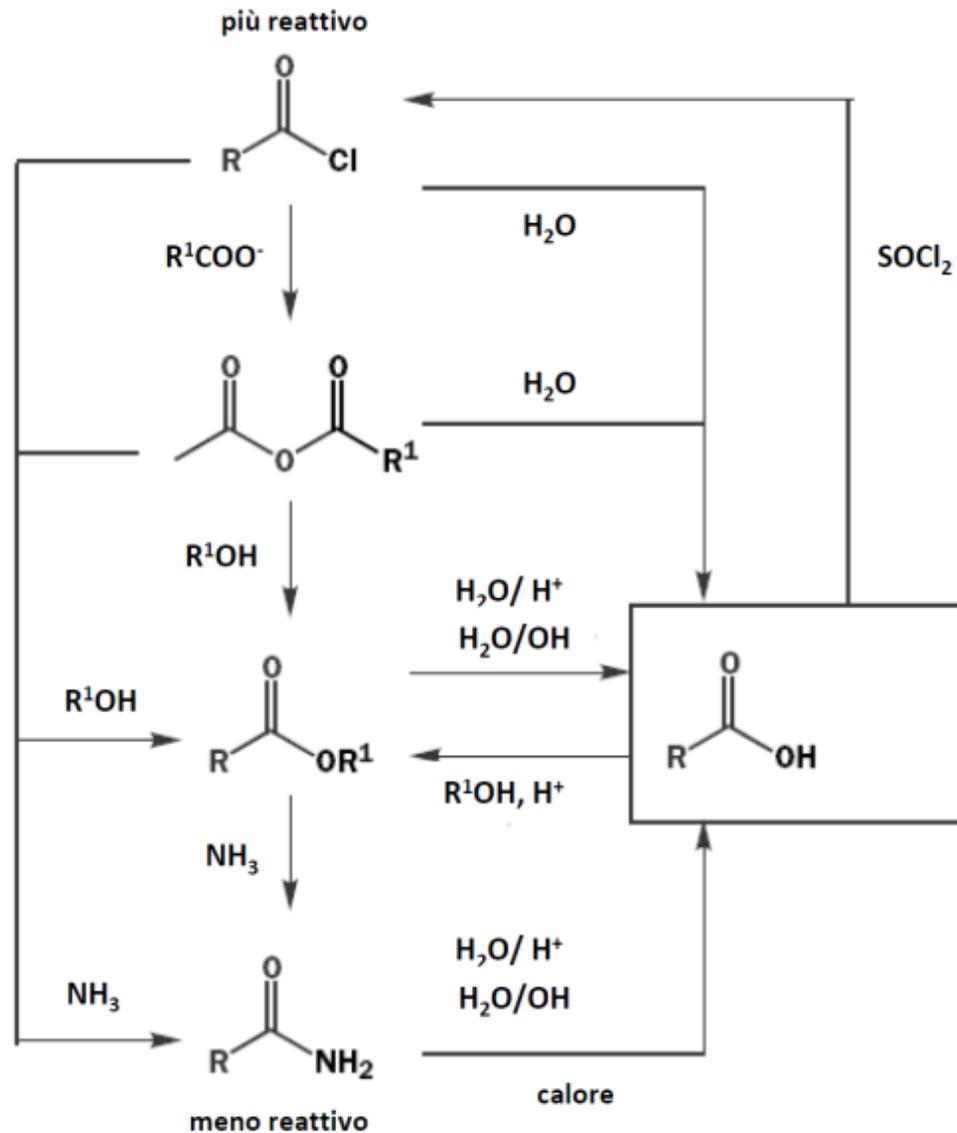
	H^{\ominus}	R^{\ominus}
pKa	40	50

REAZIONI DEI GRUPPI ACILICI

FIGURA 21.3 Alcune reazioni generali dei derivati degli acidi carbossilici.



Interconversione dei derivati degli acidi carbossilici

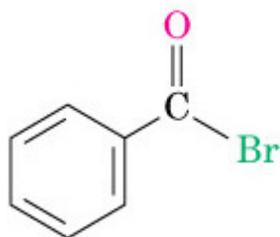


ALUGENURI ACILICI

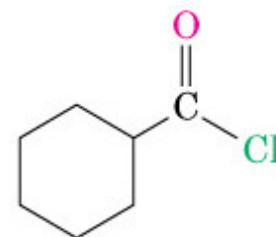
ALOGENURI ACILICI



Acetile cloruro
(dall'acido acetico)

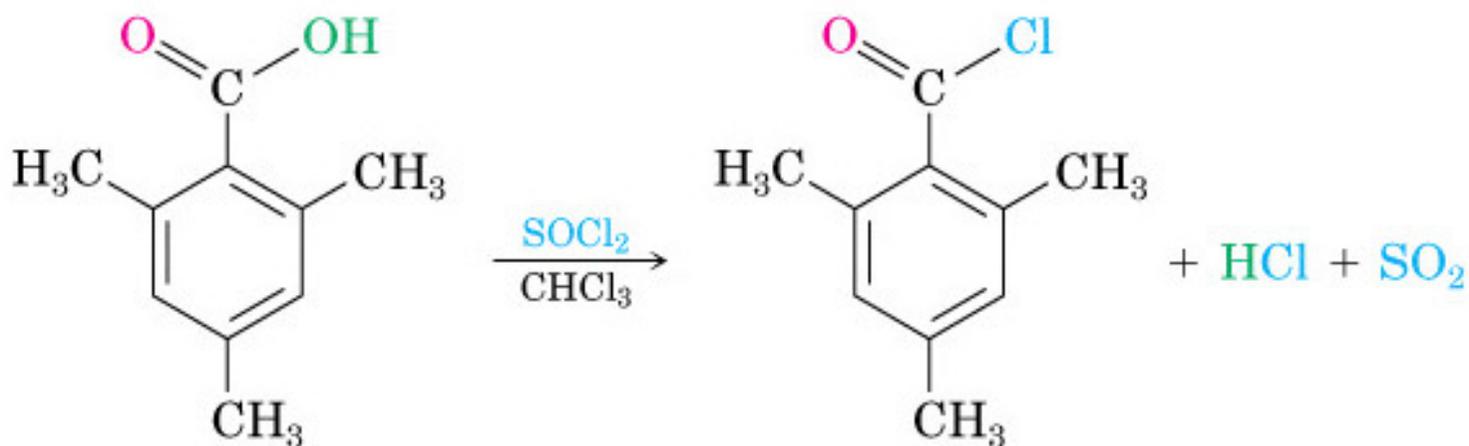


Benzoile bromuro
(dall'acido benzoico)



Cicloesanocarbonile cloruro
(dall'acido cicloesancarbossilico)

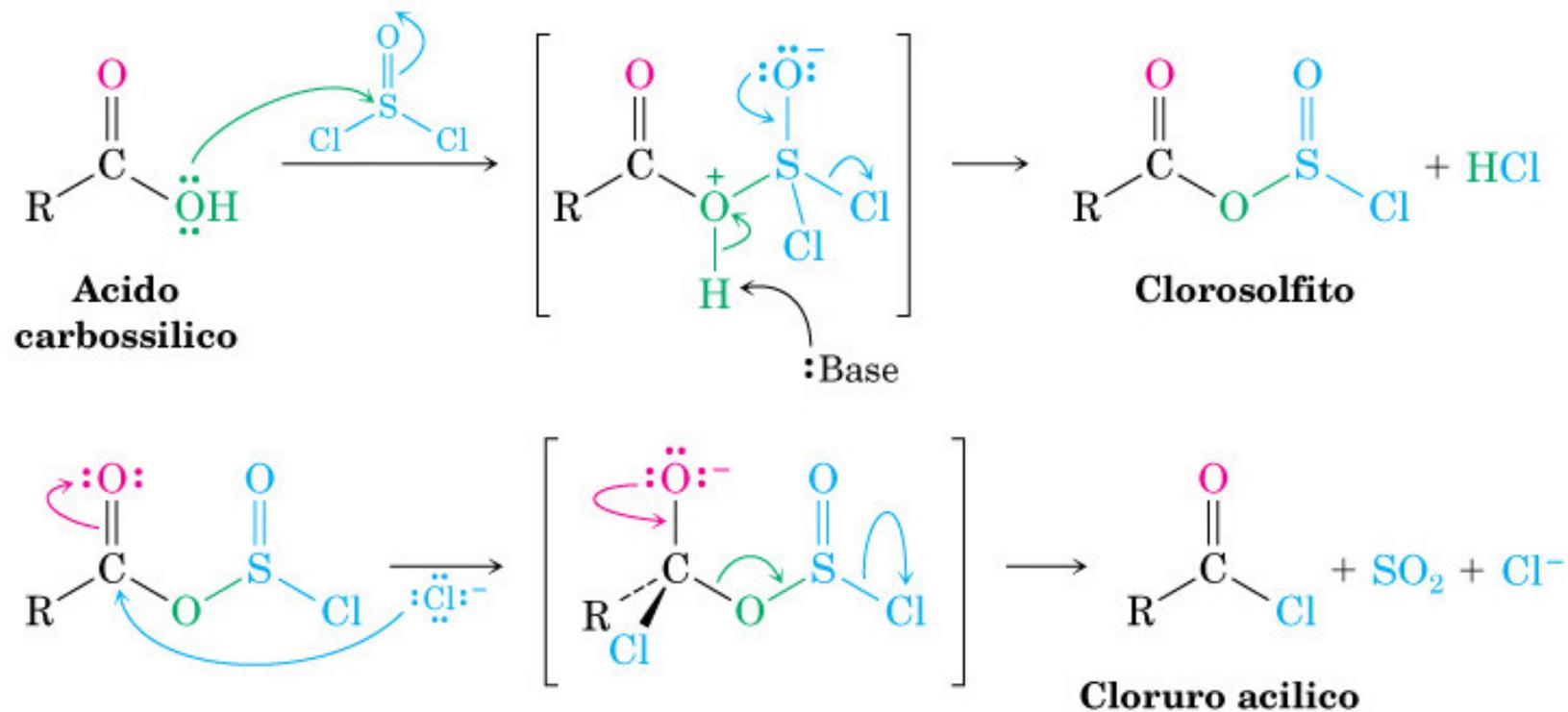
CONVERSIONE DI ACIDI CARBOSSILICI IN CLORURI ACILICI MEDIANTE CLORURO DI TIONILE

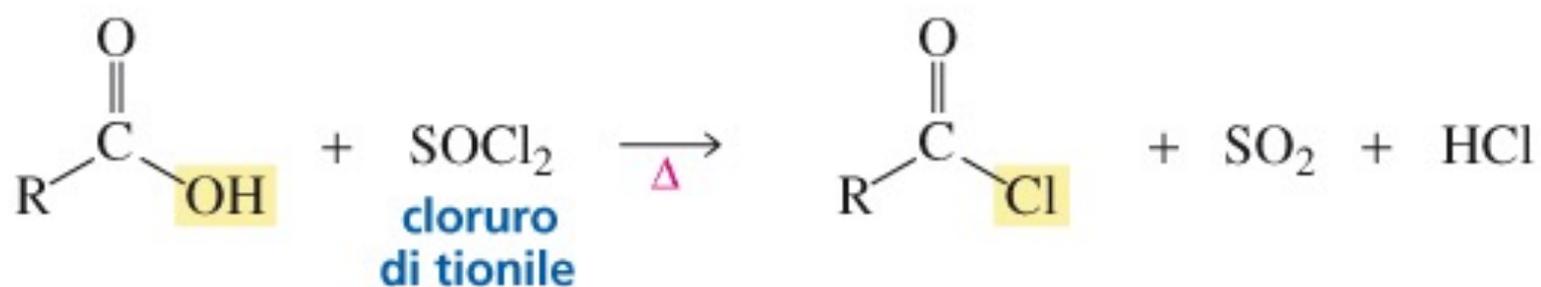


Acido 2,4,6-Trimetilbenzoico

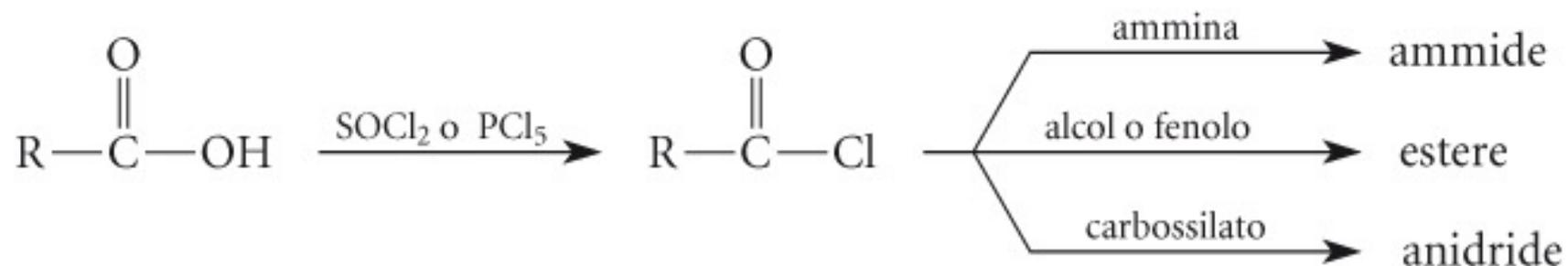
**2,4,6-Trimetilbenzoile
cloruro (90%)**

CONVERSIONE DI ACIDI CARBOSSILICI IN CLORURI ACILICI MEDIANTE CLORURO DI TIONILE

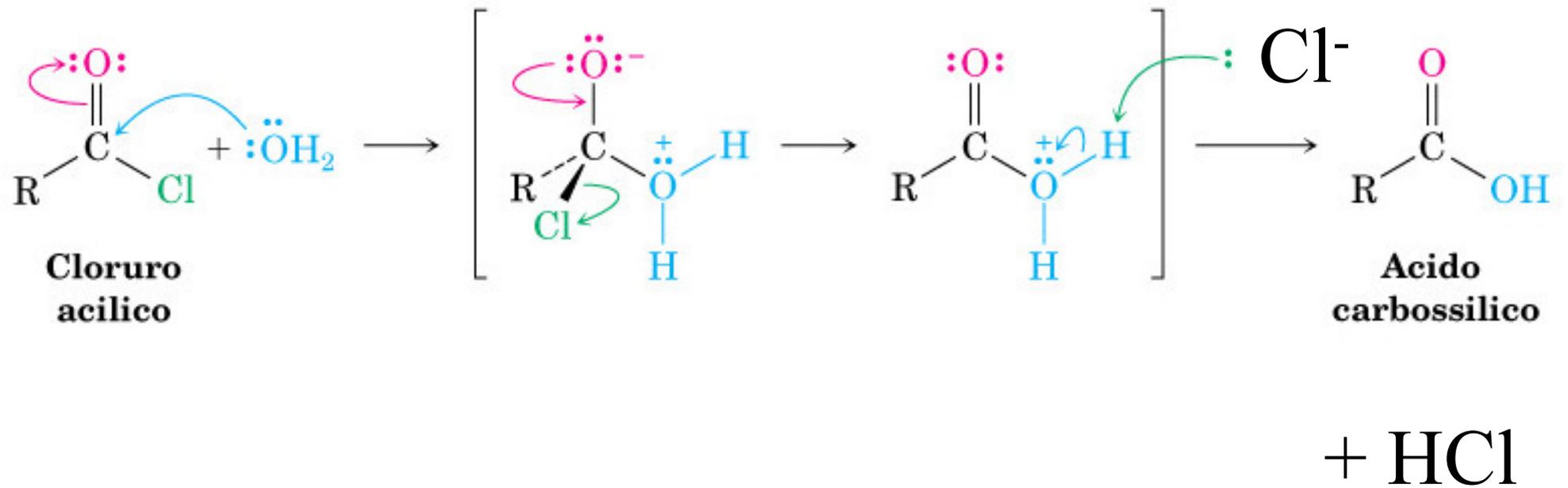




Una volta trasformato il gruppo carbossilico in cloruro acilico, il C acilico diviene più reattivo verso l'attacco di specie nucleofile

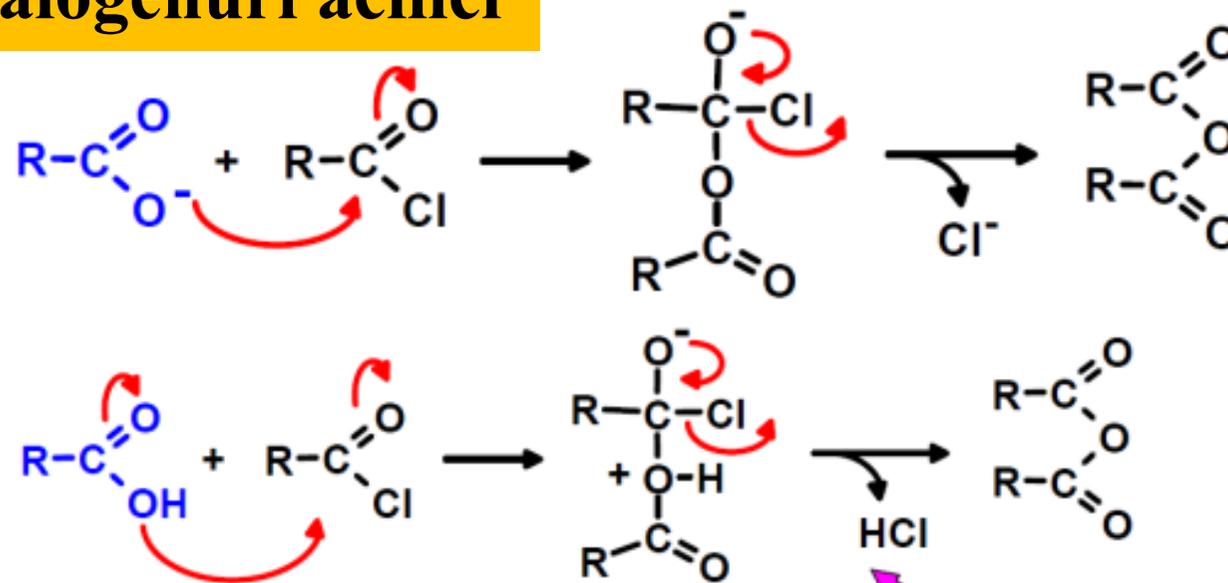


Idrolisi degli alogenuri acilici



Alogenuri acilici nella SINTESI di ANIDRIDI

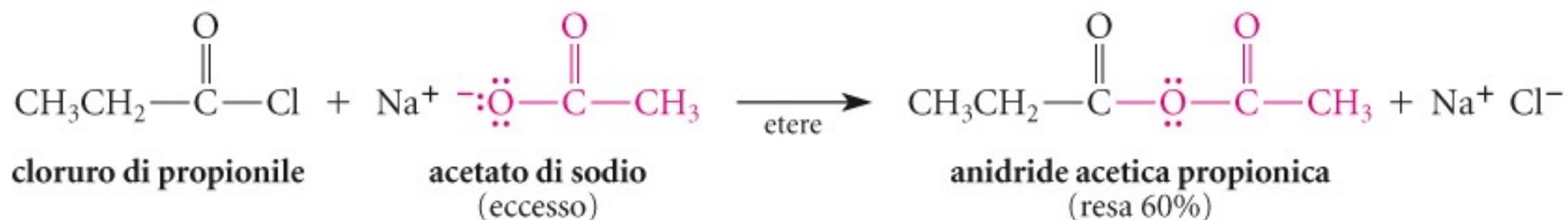
Sintesi da alogenuri acilici



Sintesi da acido carbossilico

neutralizzato con una base
man mano che si forma

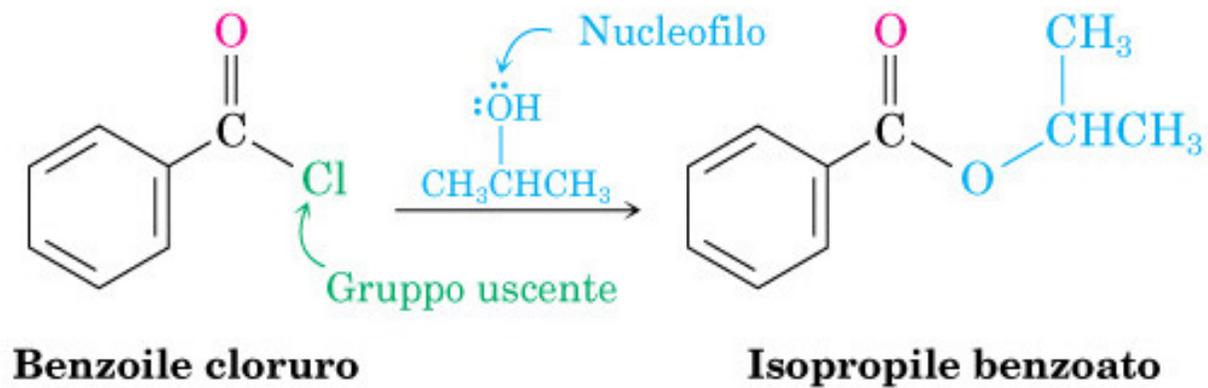
Alogenuro acilico + carbossilato esempio



Sintesi di anidridi

ALOGENURO ACILICO + ALCOL

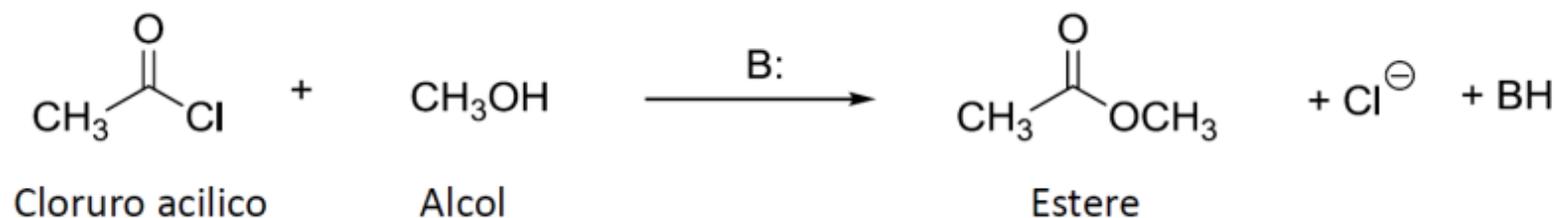
alcolisi



Sintesi di esteri

ALOGENURO ACILICO + ALCOL

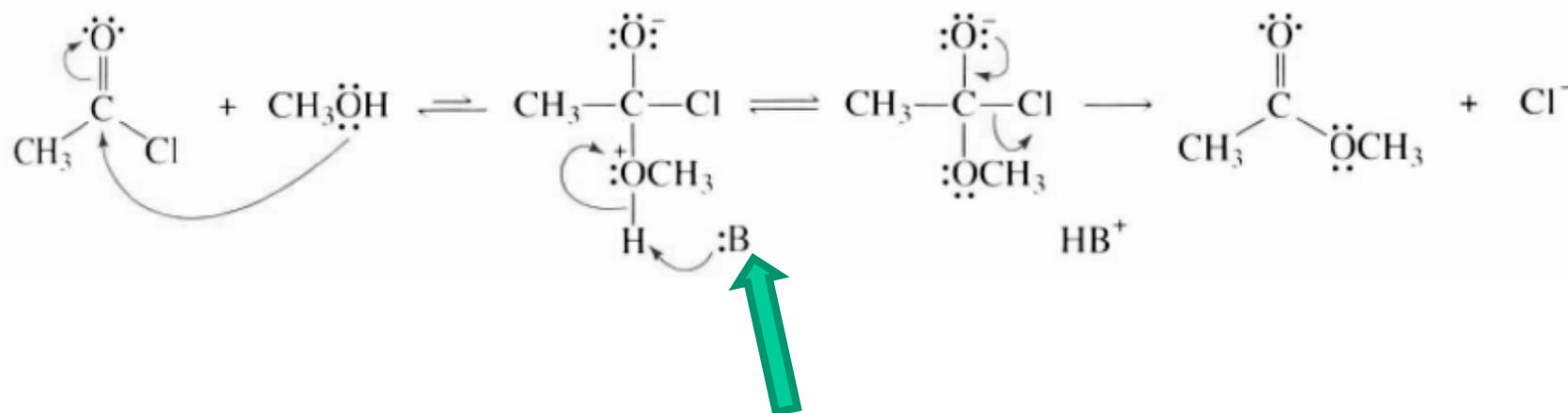
Alcolisi - meccanismo



meccanismo:

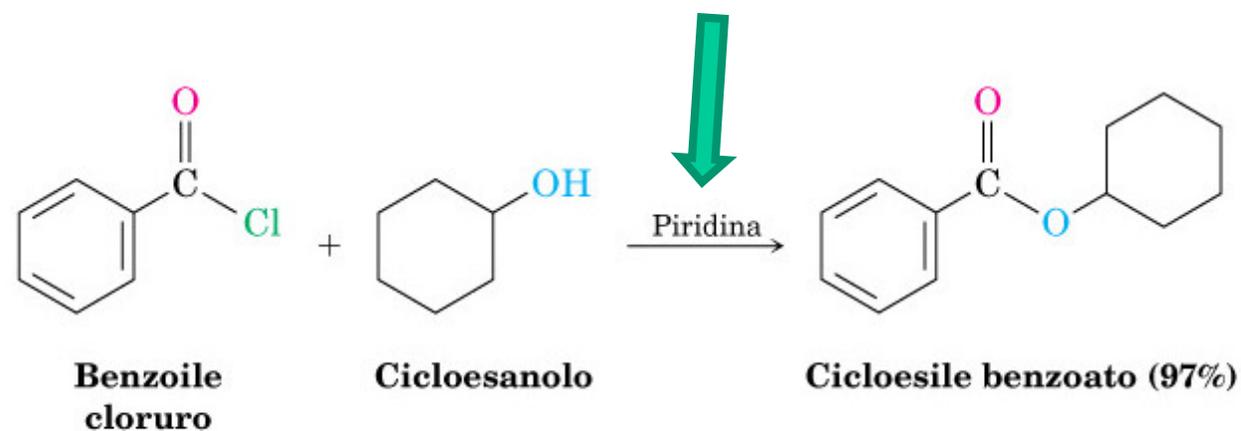
Sintesi di esteri

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



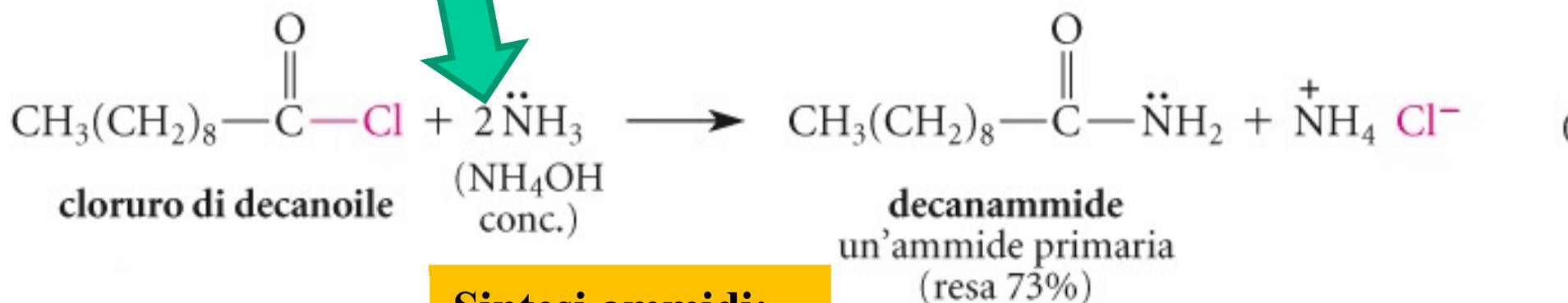
Alogenuro acilico + alcol

Ulteriori esempi



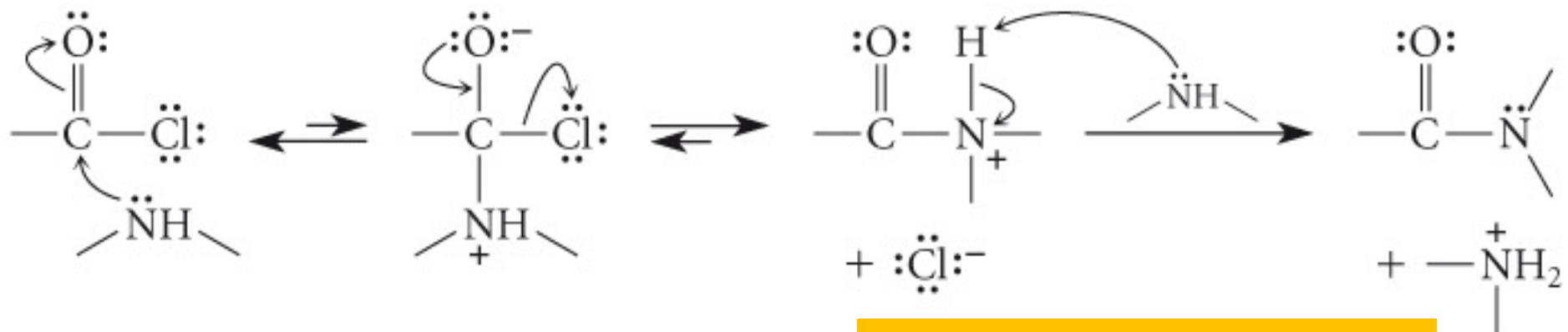
Sintesi di esteri

Alogenuro acilico + 2 moli di ammina / ammoniac amminolisi

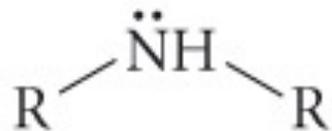


**Sintesi ammidi:
Eccesso di
nucleofilo/base
per neutralizzare
l'acido che si
forma**

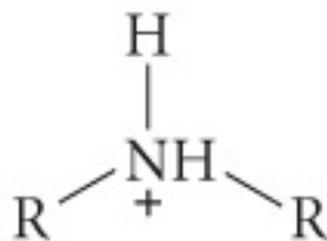
Servono due moli equivalenti di ammina perché viene liberato acido cloridrico che protona il nucleofilo inattivandolo



Sintesi ammidi

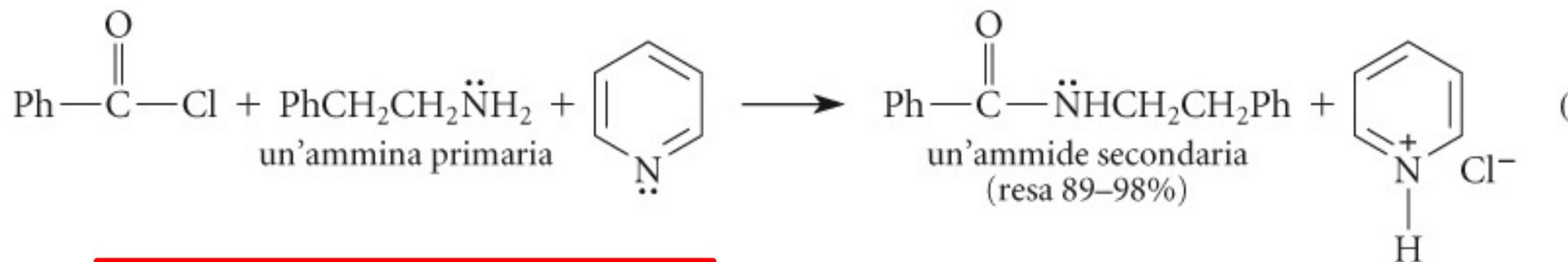


una base forte e un
buon nucleofilo



ammina protonata;
non può agire da
nucleofilo

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



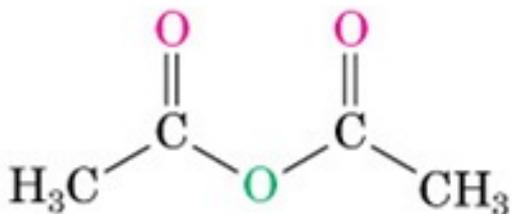
pK_a ammina primaria = 10.5

pK_a piridina = 5.25

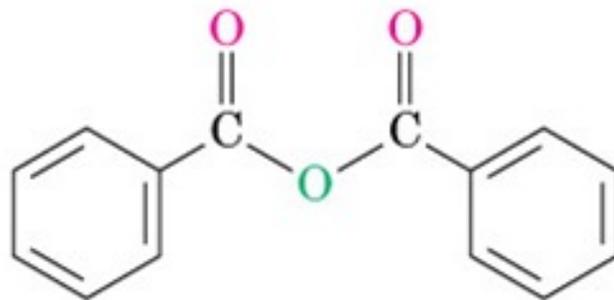
pK_a HCl = -8

Sintesi ammidi

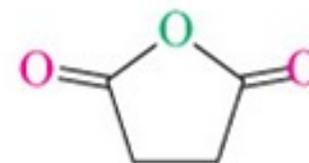
ANIDRIDI



Anidride acetica



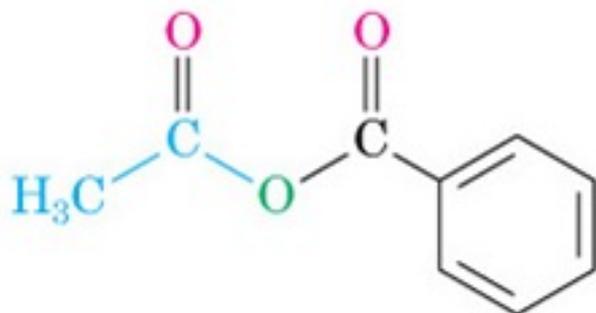
Anidride benzoica



Anidride succinica

Anidridi simmetriche

Anidride ciclica

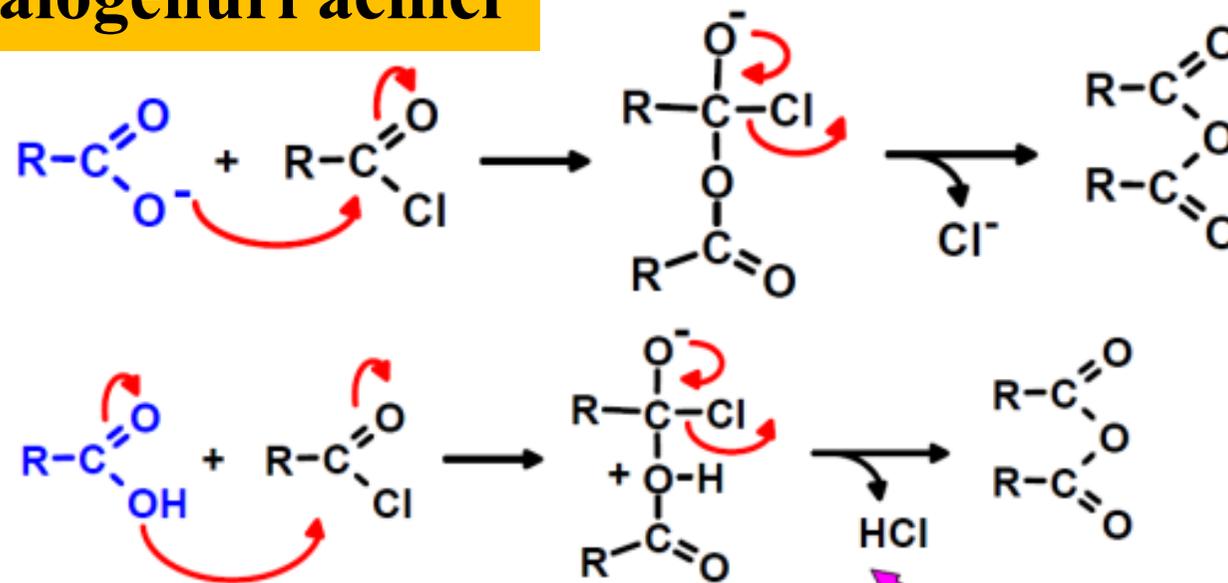


Anidride **acetico** benzoica

Anidride mista

Alogenuri acilici nella SINTESI di ANIDRIDI

Sintesi da alogenuri acilici



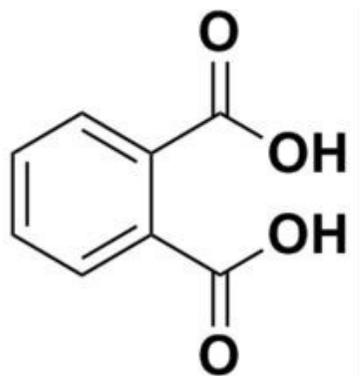
Sintesi da acido carbossilico

neutralizzato con una base
man mano che si forma

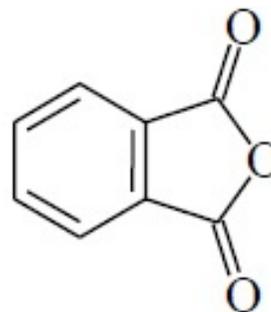
**Le anidridi cicliche si ottengono
mediante disidratazione del
corrispondente acido
bicarbossilico**



Anidridi cicliche: Anidride ftalica



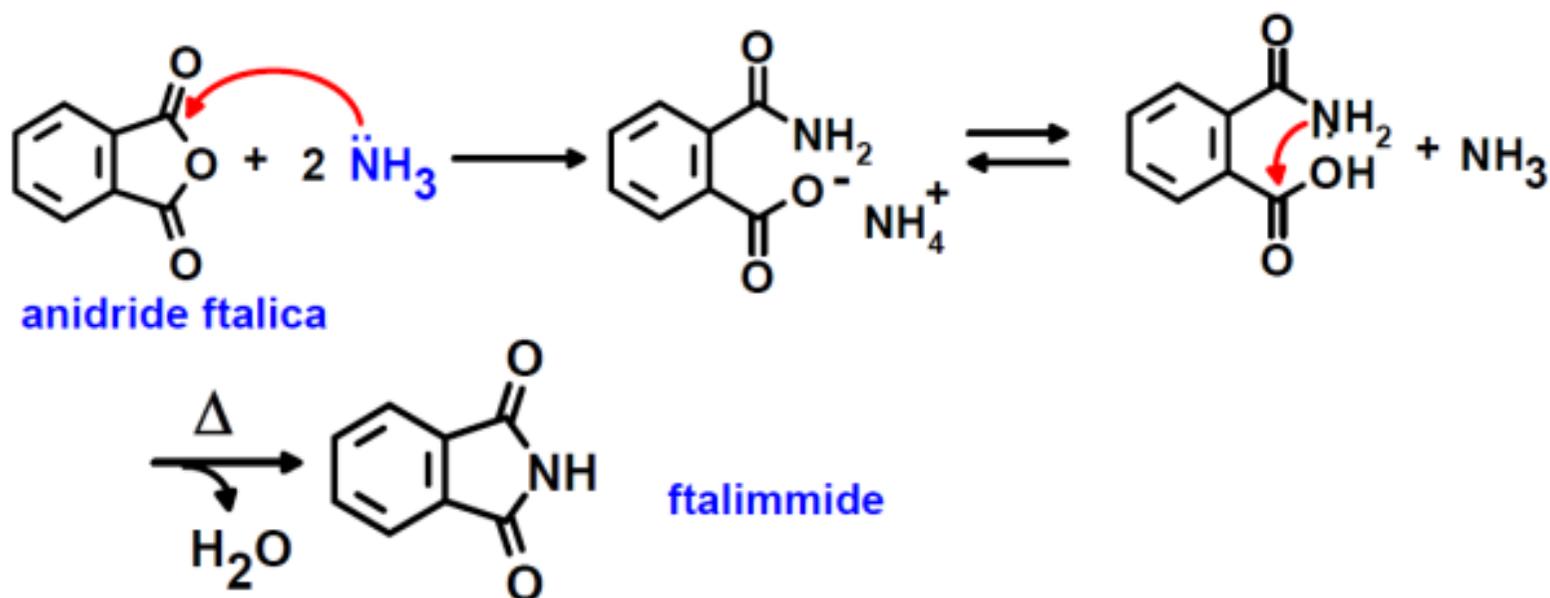
Acido ftalico



anidride 1,2-benzenedicarbossilica
(anidride ftalica)

Le anidridi cicliche danno immidi, per riscaldamento con ammoniacca

Le anidridi cicliche danno immidi

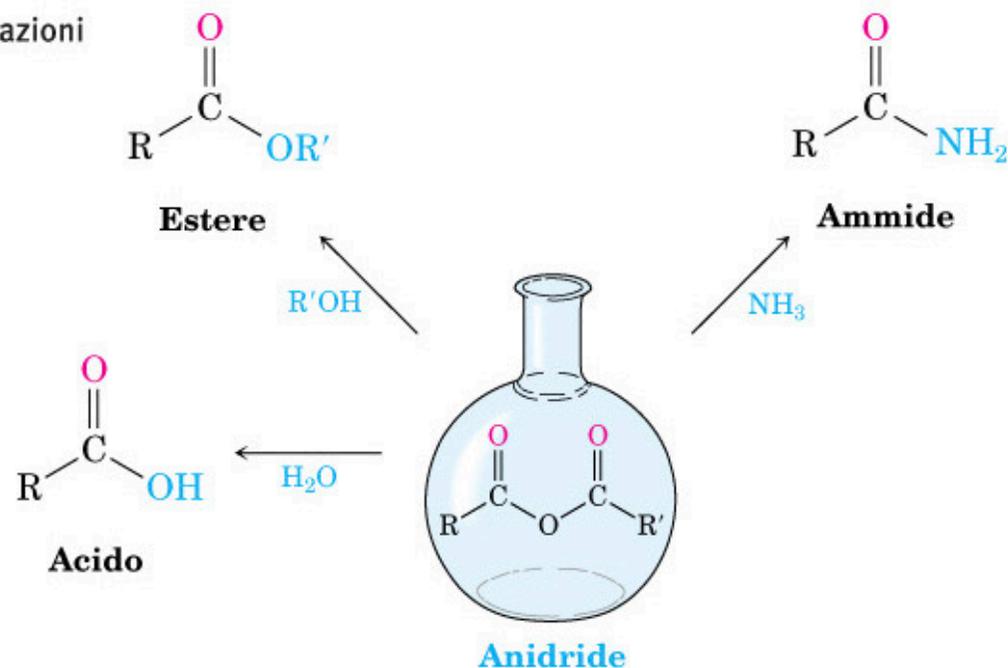


La ftalimmide ha un pKa pari a 8.30

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

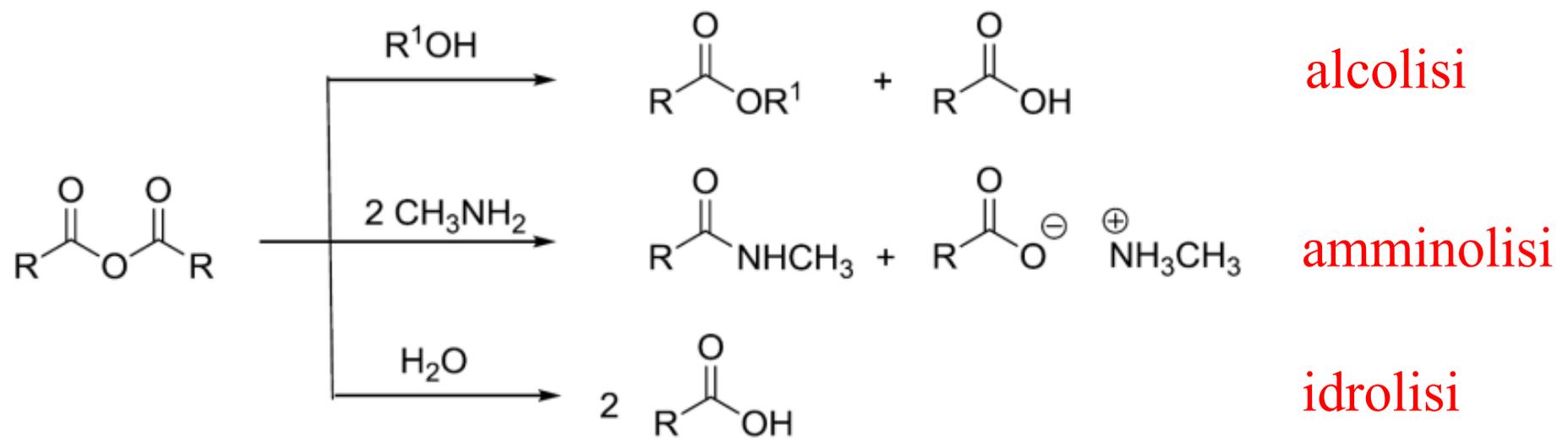
Reazioni delle anidridi

FIGURA 21.7 Alcune reazioni delle anidridi.

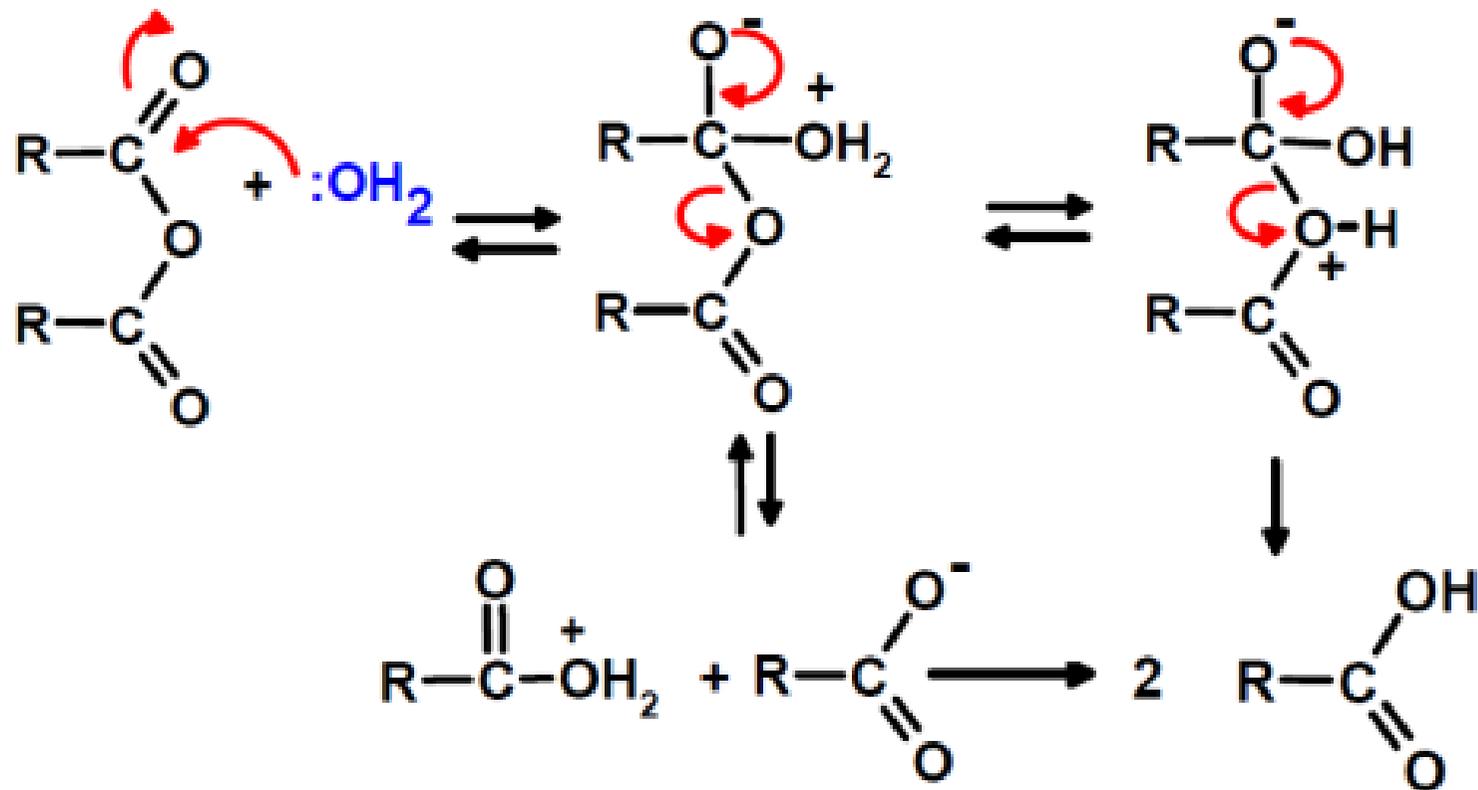


Le anidridi sono efficaci reagenti acilanti di gruppi nucleofili

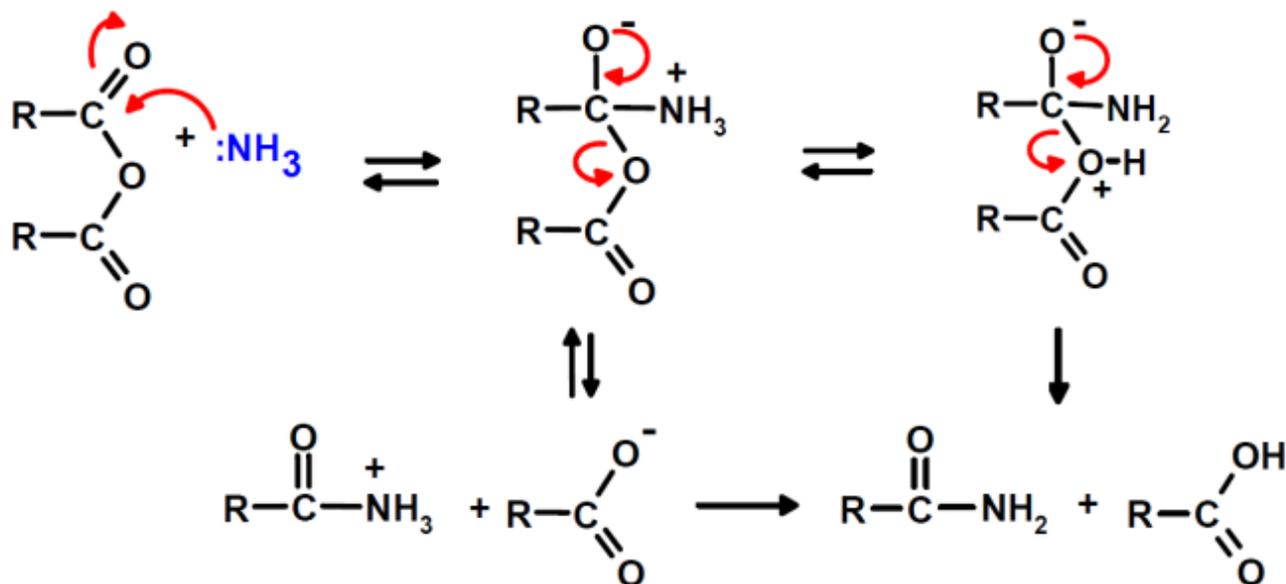
Reazioni delle anidridi



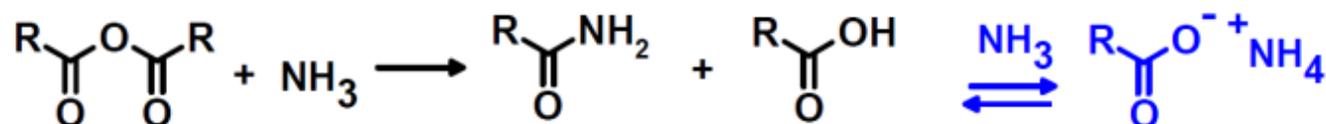
Idrolisi delle anidridi



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

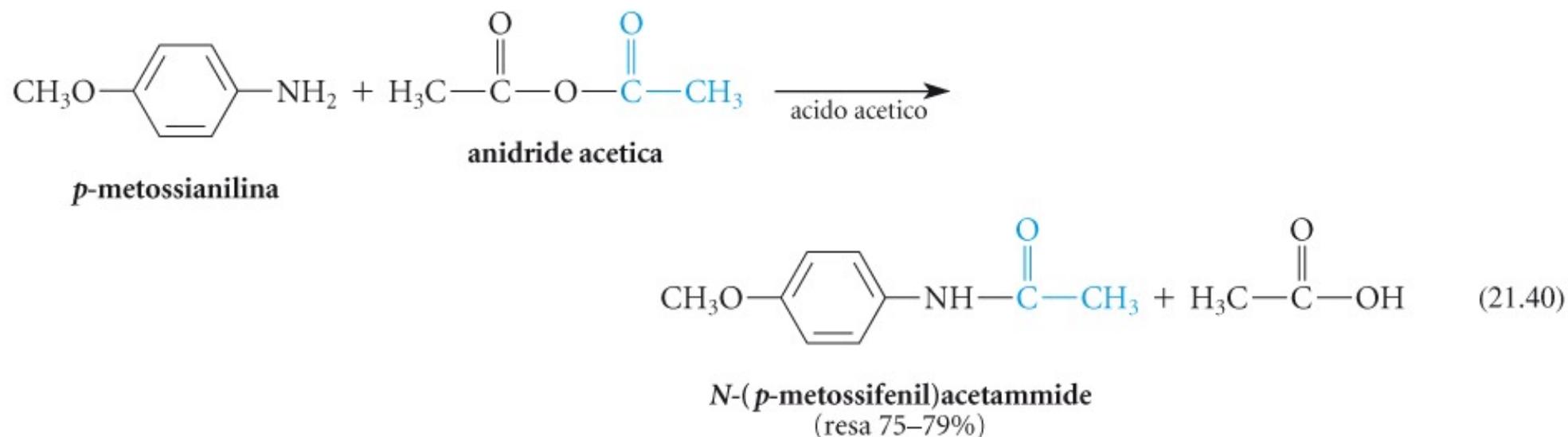


Sintesi di ammidi

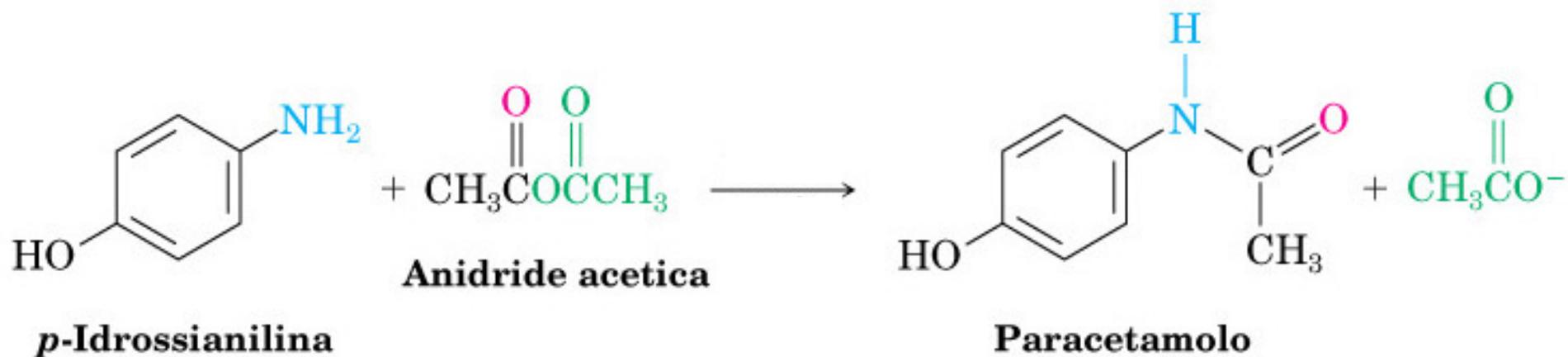


Anche in questo caso si libera acido che va a protonare il nucleofilo inattivandolo, per cui si deve operare in presenza di una base per tamponare l'acido liberato

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



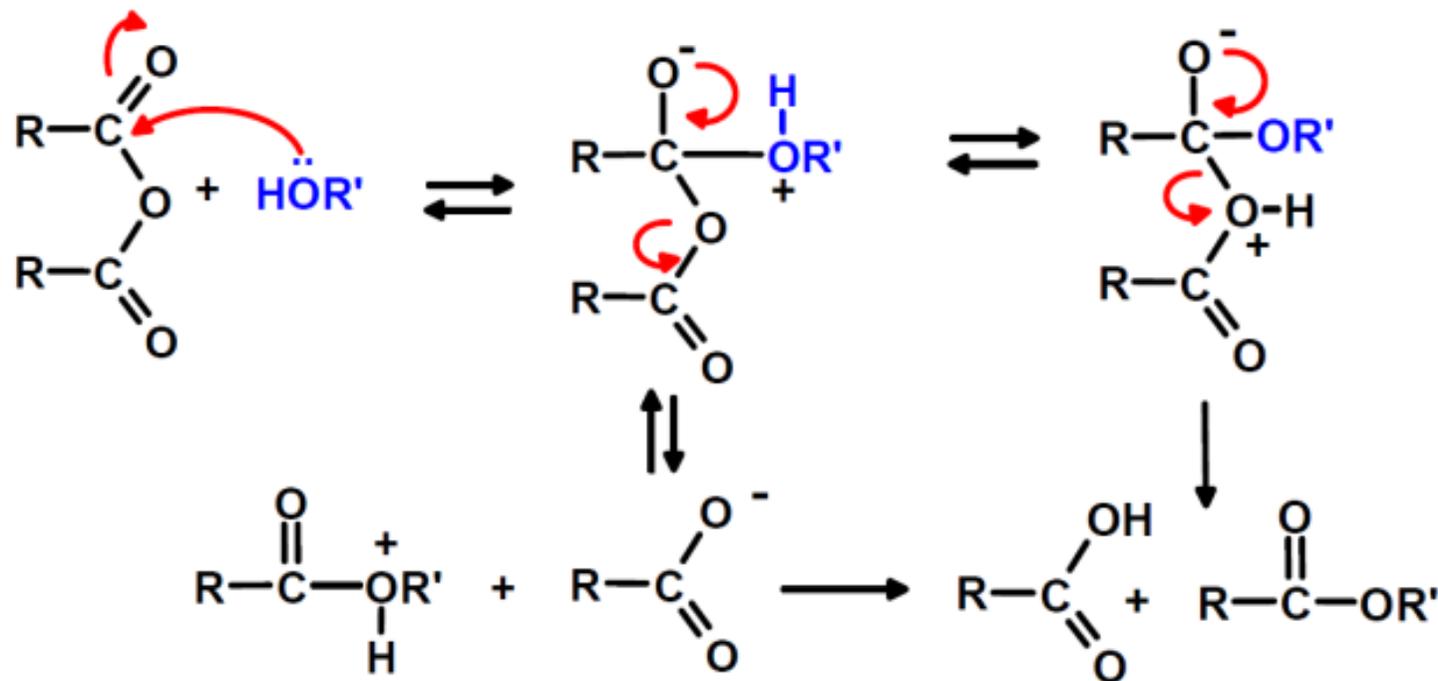
Reazioni di acetilazione di un gruppo $-NH_2$ sintesi del paracetamolo (tachipirina)



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

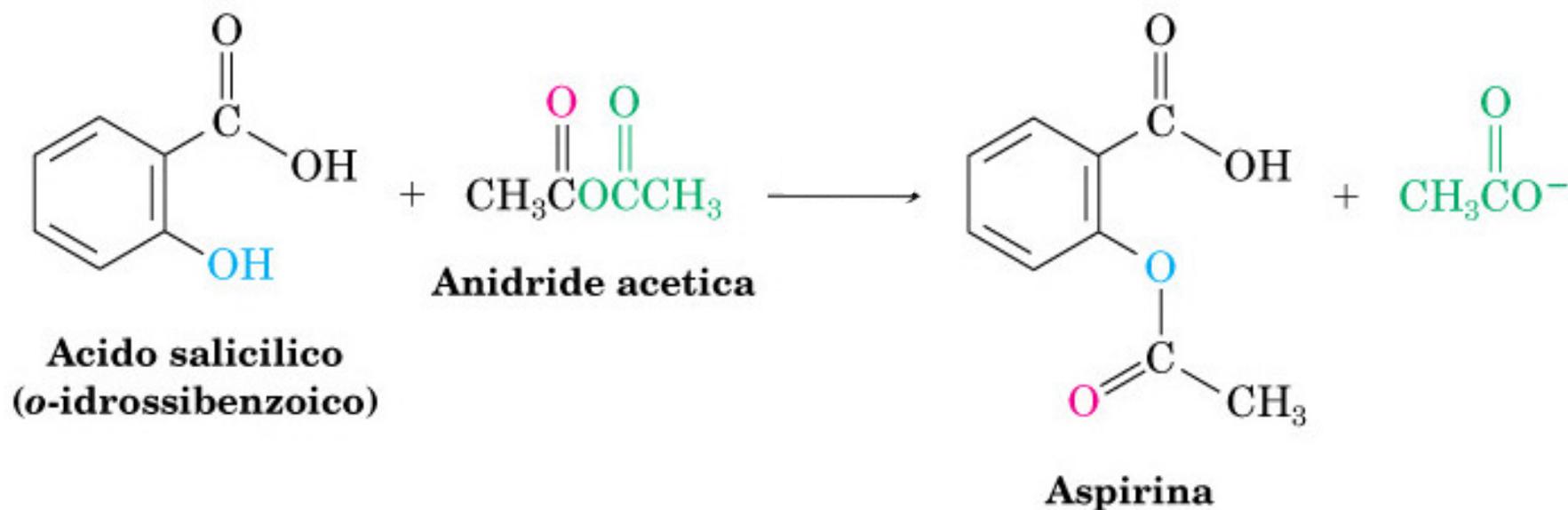
Le anidridi sono efficaci reagenti acilanti di gruppi nucleofili: per es. –OH alcolico

Anidride + R-OH = estere



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

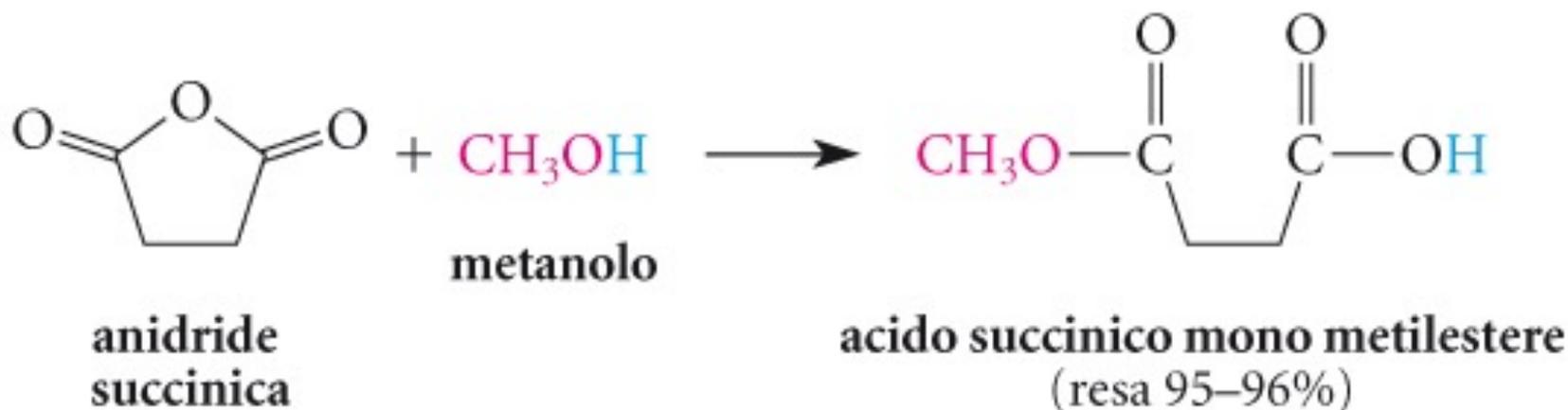
Anidride + R-OH = estere



**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

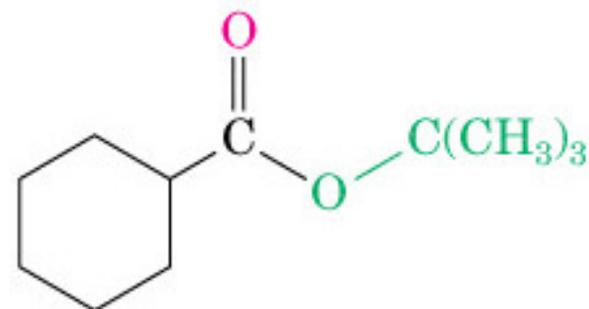
ESTERI



Etile acetato
(estere etilico
dell'acido acetico)

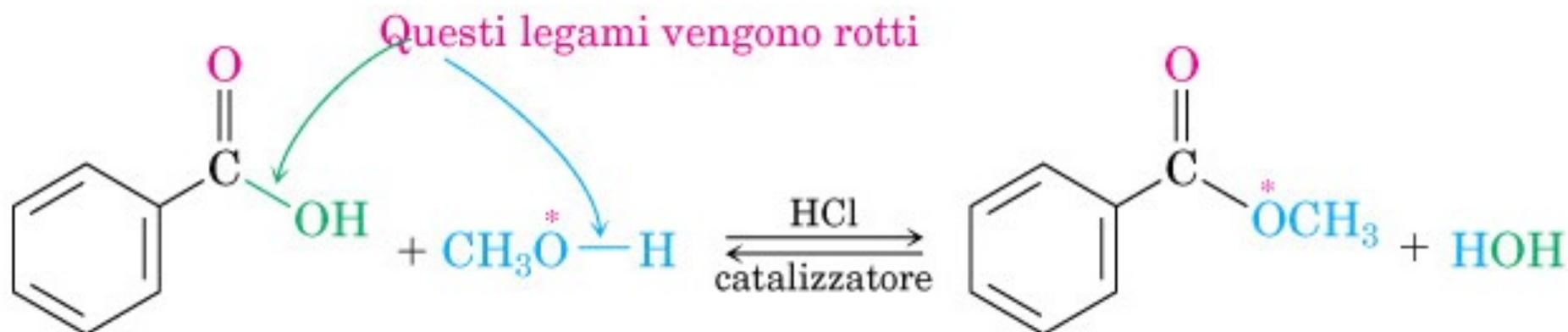


Dimetil malonato
(estere metilico
dell'acido malonico)



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

Acido carbossilico + alcol + cat. acido



Sintesi di esteri secondo Fischer

Acido carbossilico + alcol + cat. Acido = estere

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

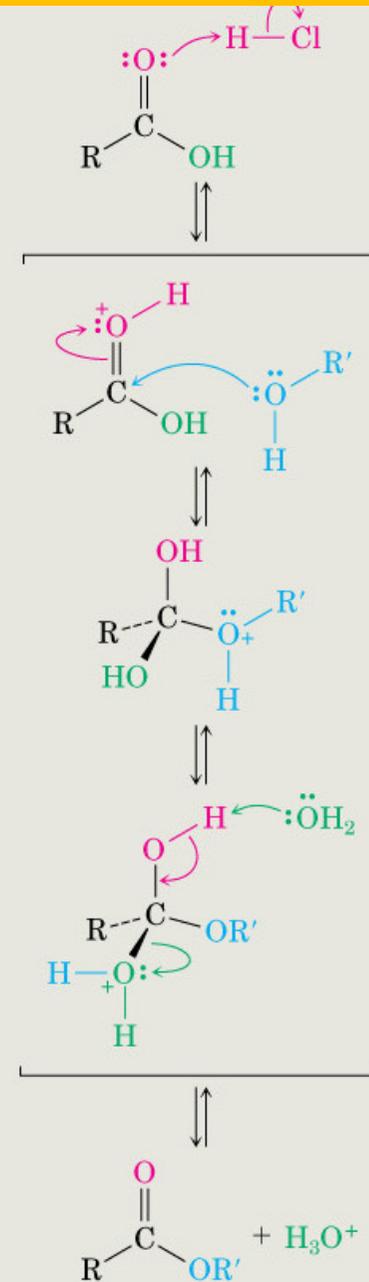
Reazione all'equilibrio

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

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

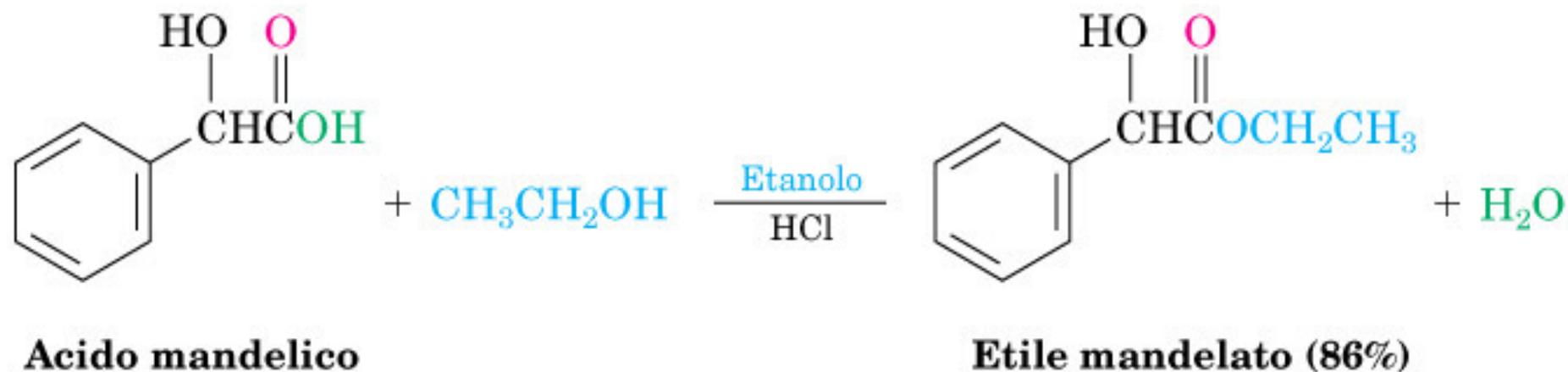
Il trasferimento di un protone da un ossigeno all'altro genera un secondo intermedio tetraedrico e trasforma il gruppo —OH in un buon gruppo uscente.

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



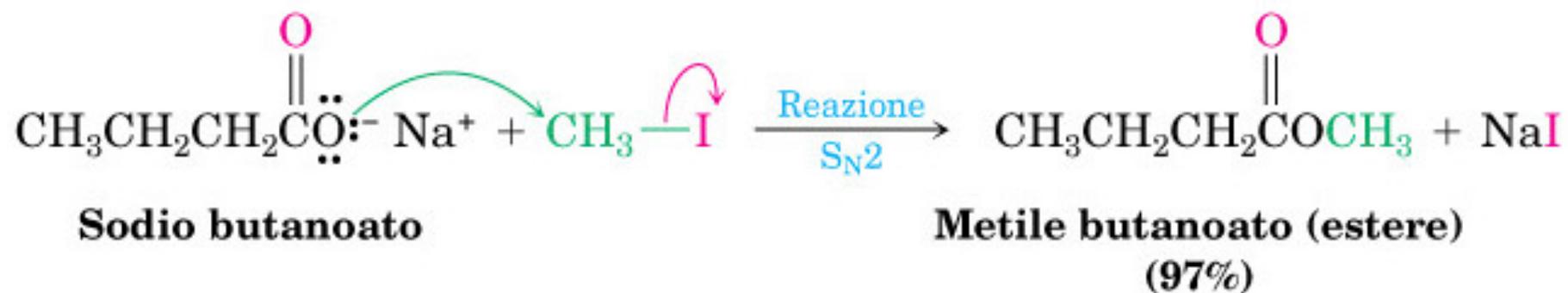
Estere + acqua + cat. Acido = acido carbossilico

Acido carbossilico + alcol + cat. acido



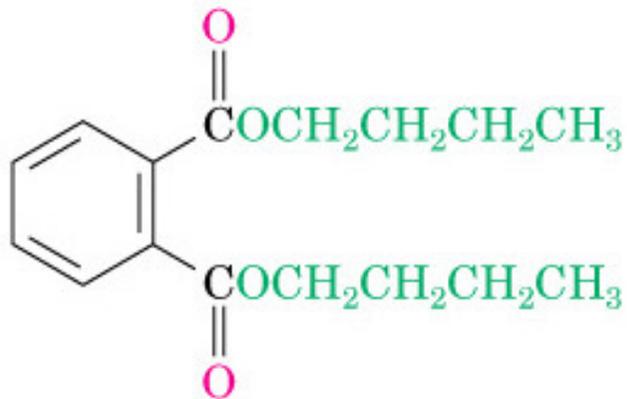
Sintesi di esteri secondo Fischer

Sintesi di esteri
ESTERIFICAZIONE MEDIANTE S_N2
Carbossilato + alogenuro alchilico



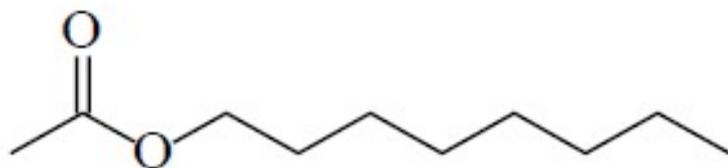
Alcuni esteri

trigliceride



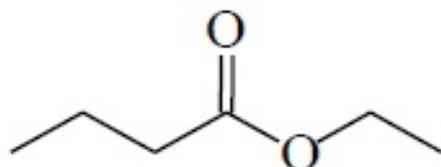
Butile ftalato (plastificante)

Esteri come aromi alimentari



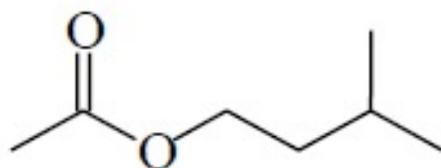
ottil etanoato
(ottil acetato)

arancia



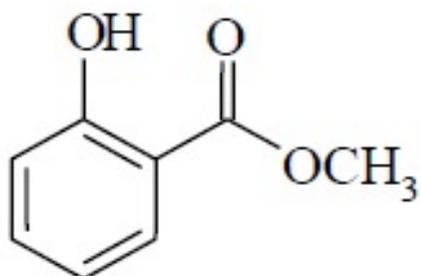
etil butanoato
(etil butirrato)

ananas



3-metilbutil etanoato
(isopentil acetato, isoamil acetato)

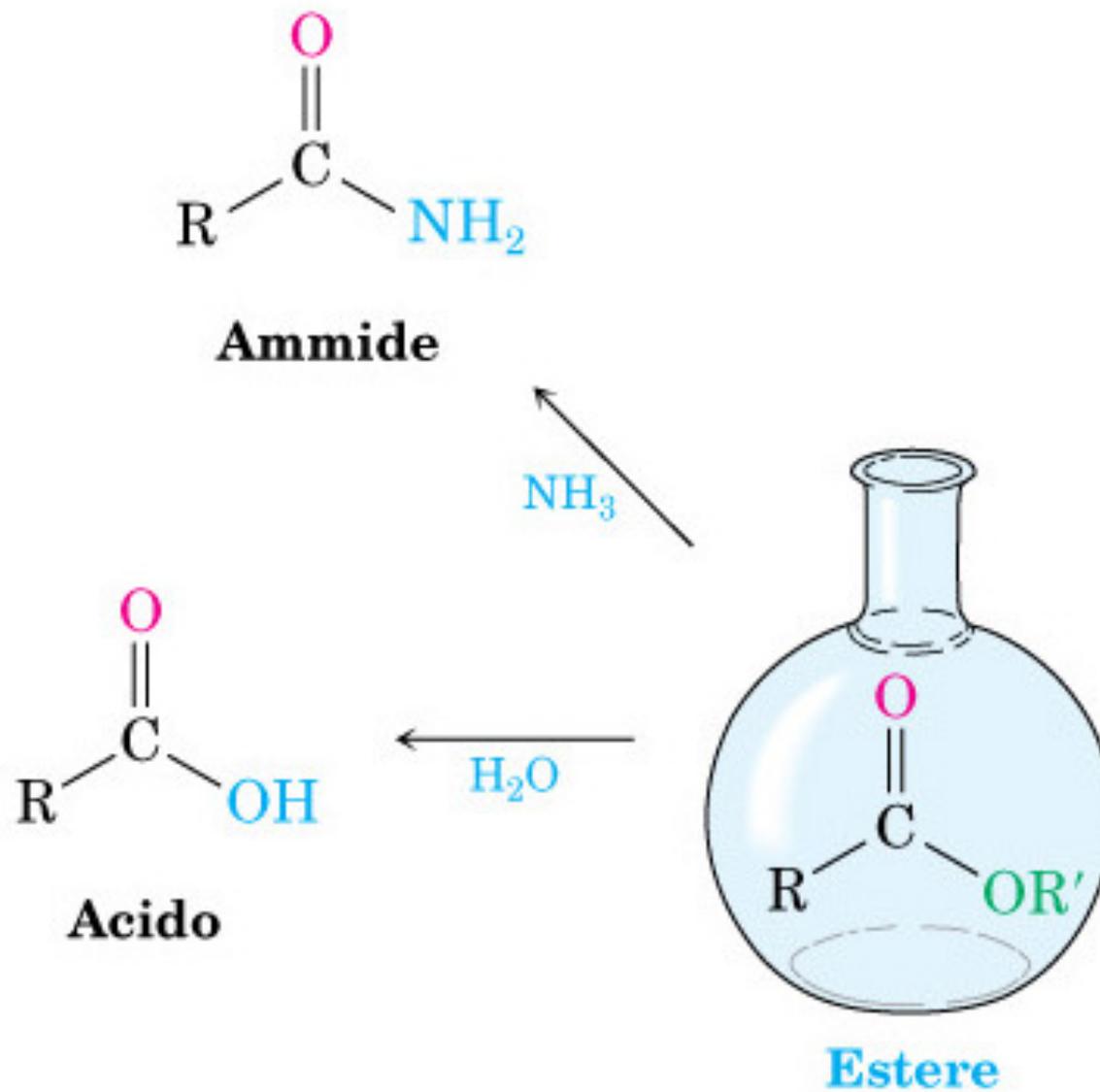
banana



metil 2-idrossibenzoato
(metil salicilato)

menta

Sostituzioni nucleofile aciliche negli esteri



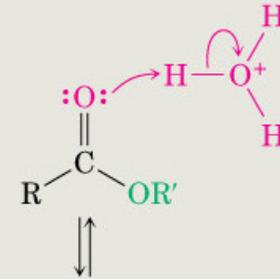
Idrolisi acida degli esteri

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).

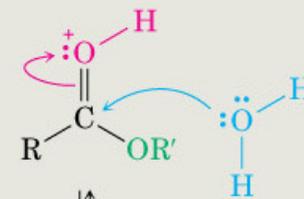
Il
nucleofilo
è l'acqua

H^+ catalizza

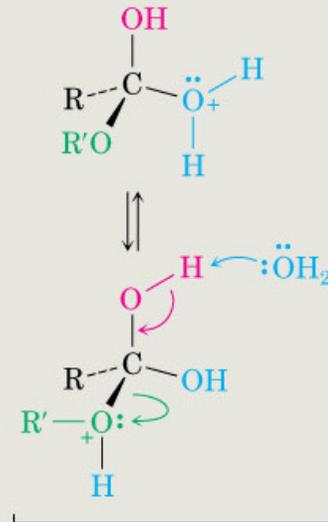
La protonazione attiva il carbonile...



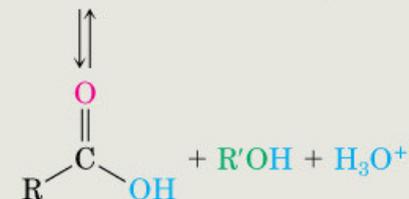
...nei confronti dell'attacco nucleofilo da parte dell'acqua, che produce un intermedio tetraedrico.



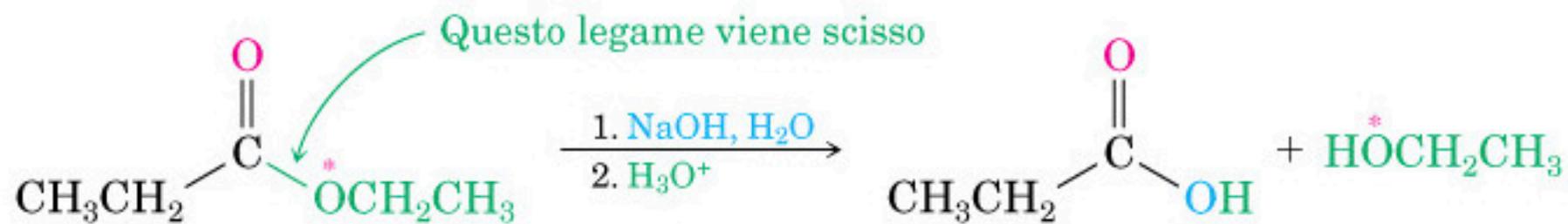
Il trasferimento di un protone trasforma OR' in un buon gruppo uscente.



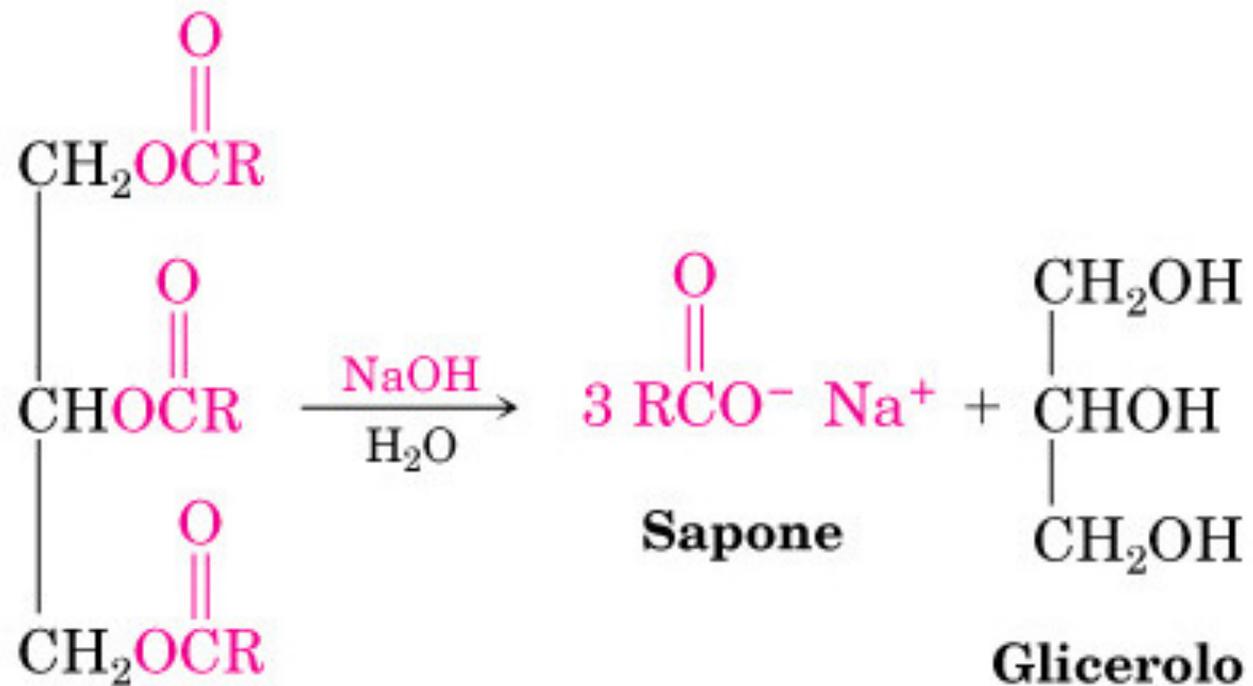
L'espulsione dell'alcol fornisce l'acido carbossilico e rigenera il catalizzatore acido.



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^-

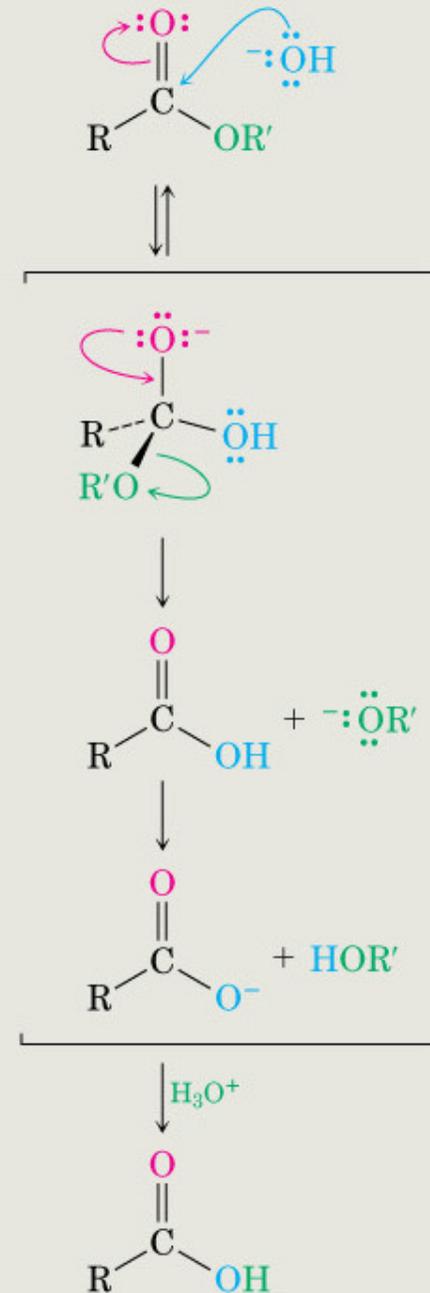
Il nucleofilo è
molto reattivo
per cui non
serve un
catalizzatore

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

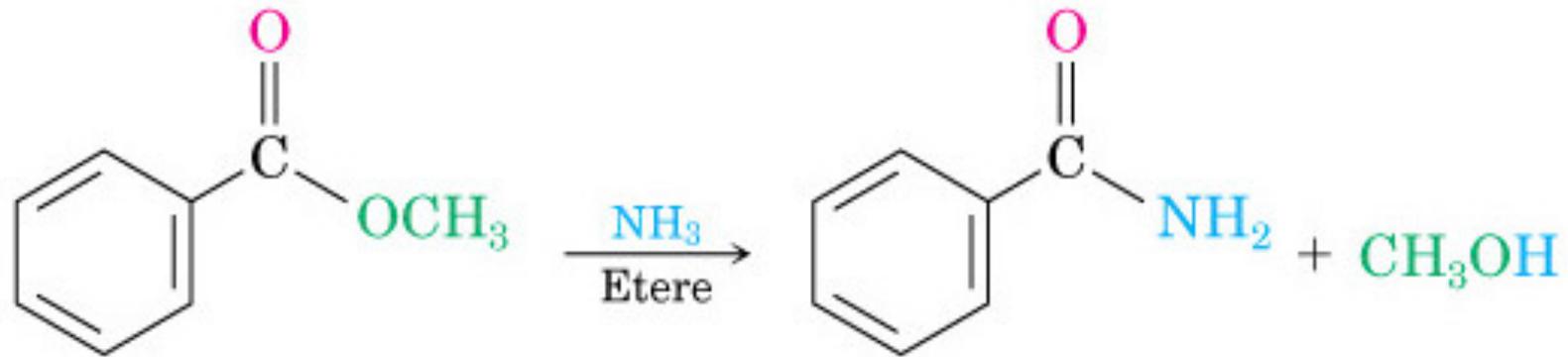
L'eliminazione dello ione alcossido
genera poi l'acido carbossilico.

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.

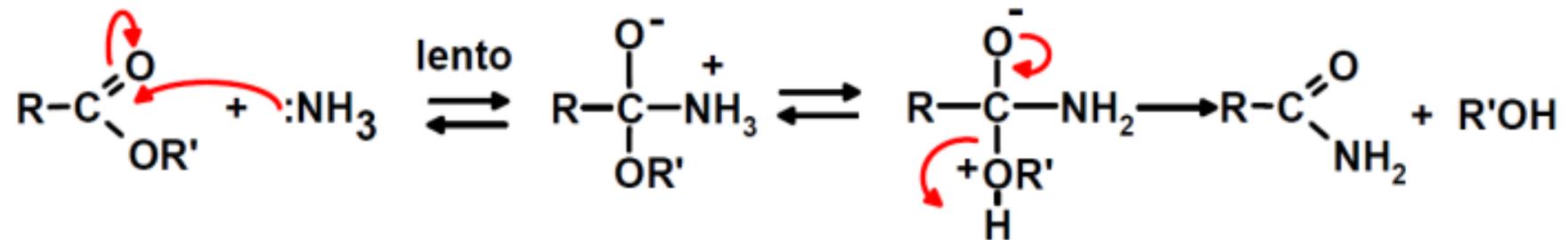


Estere + ammina = ammide

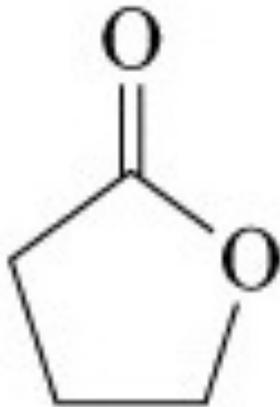


Metile benzoato

Benzammide



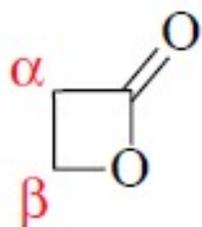
Esteri ciclici = lattoni



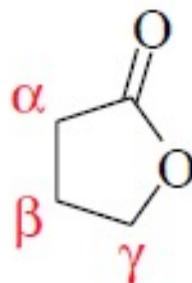
Butirrolattone

Nomenclatura dei lattoni

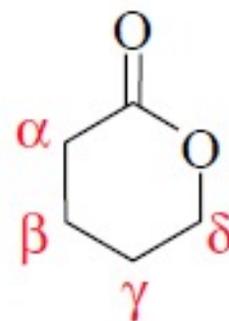
Dare il nome all'acido carbossilico, tagliare il suffisso **-ico**, e aggiungere **-lattone**.



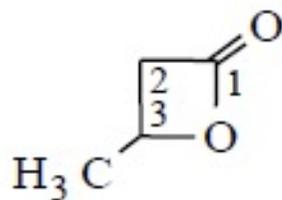
β -lattone
3-propionolattone
 β -propionolattone



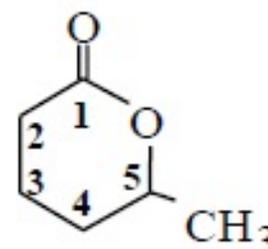
γ -lattone
4-butanolattone
 γ -butirolattone



δ -lattone
5-pentanolattone
 δ -valerolattone



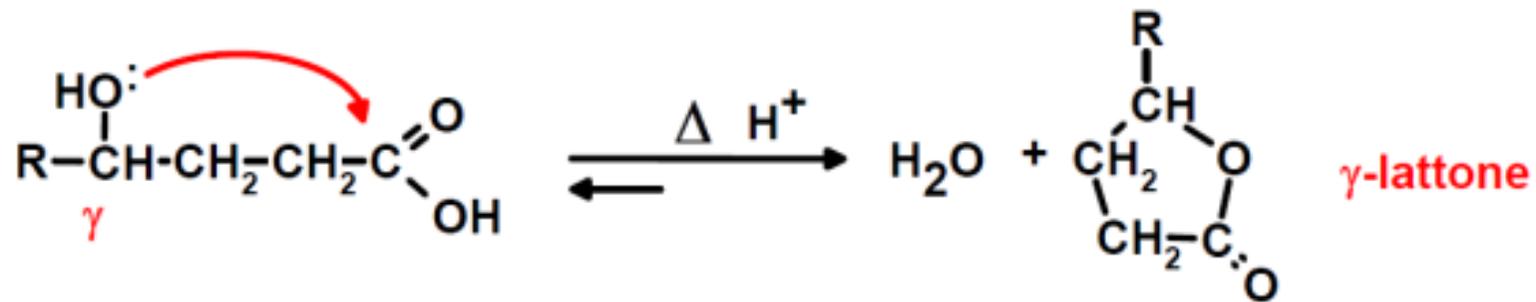
3-butanolattone
 β -butirolattone



5-esanolattone
 δ -caprolattone

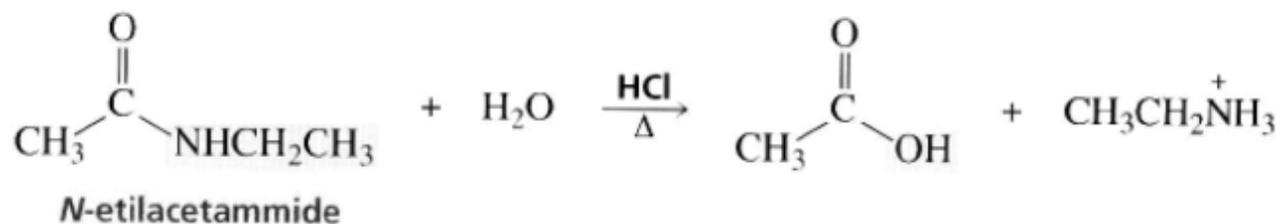
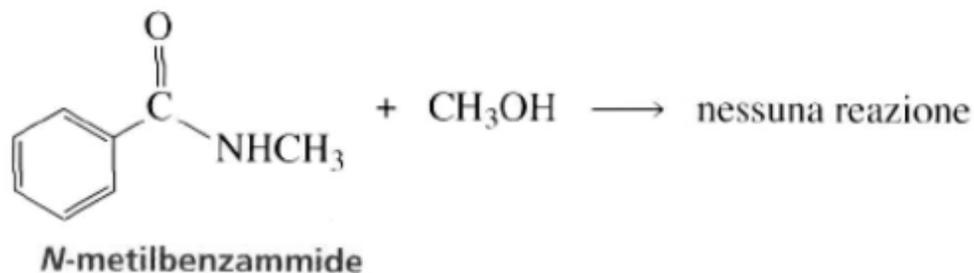
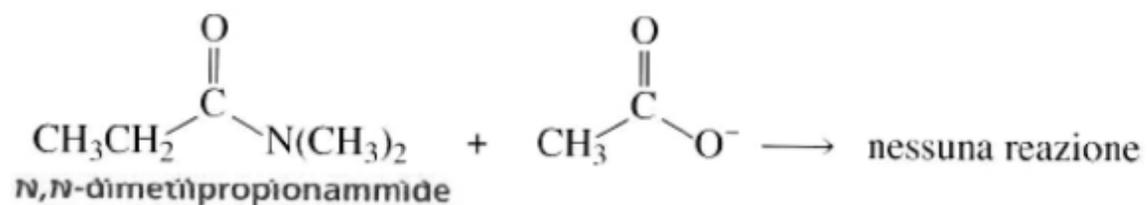
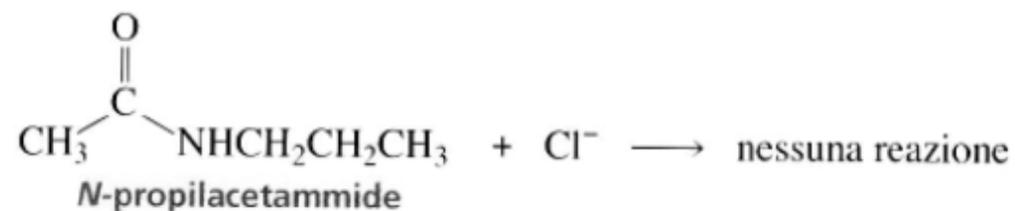
Sintesi di lattoni

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



AMMIDI

- Le ammidi sono poco reattive



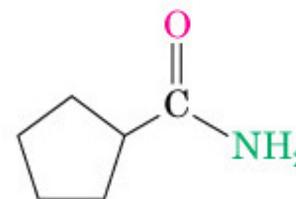
AMMIDI



Acetammide
(dall'acido acetico)



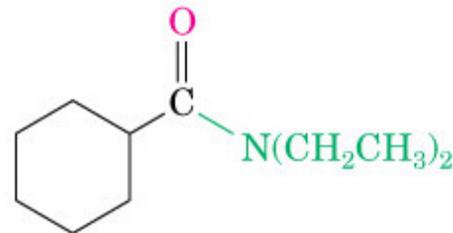
Esanammide
(dall'acido esanoico)



Ciclopentancarbossammide
(dall'acido ciclopentancarbossilico)



***N*-Metilpropanammide**



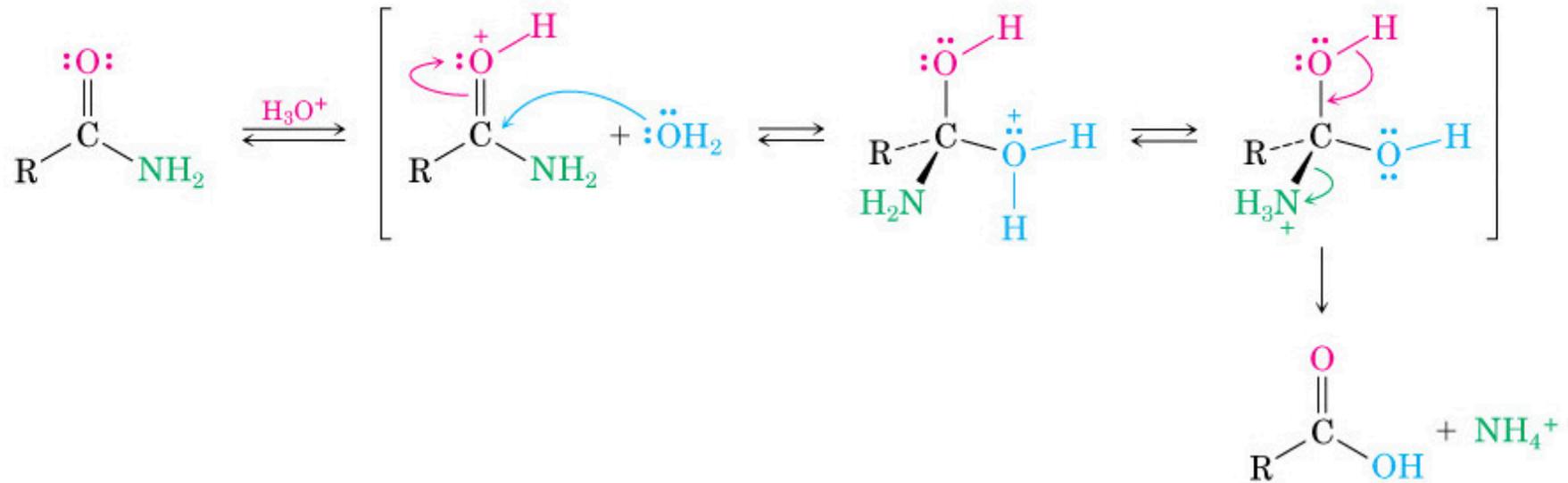
***N,N*-Dietilcicloesancarbossammide**

IUPAC: *N*-alchilalcanammide

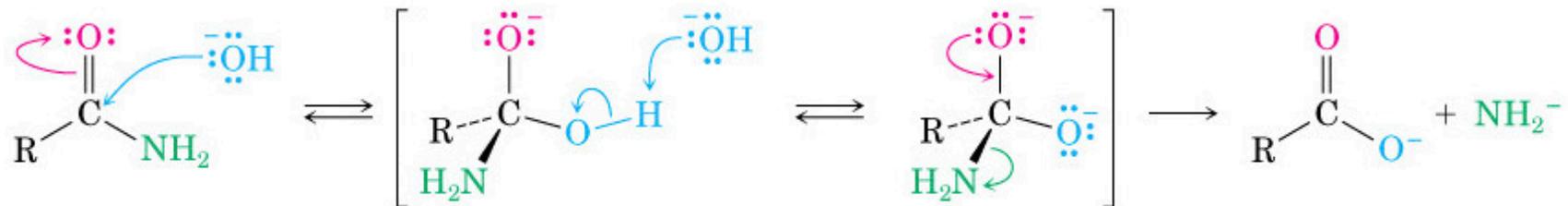
comune: acido -ico + ammide

Idrolisi di ammidi

Idrolisi acida



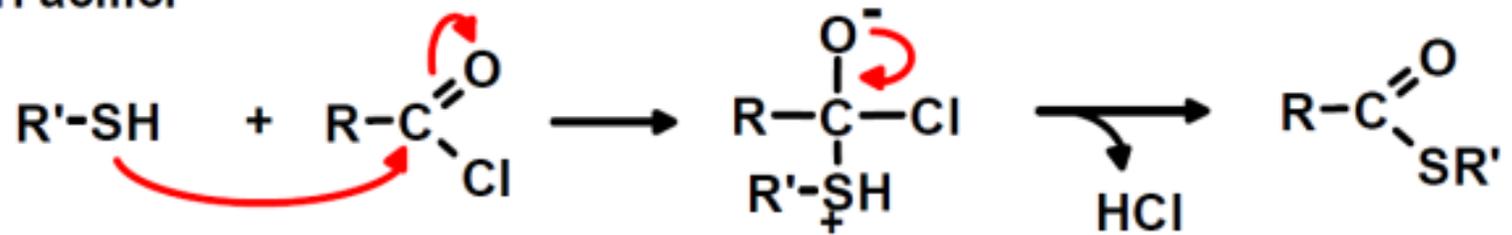
Idrolisi basica



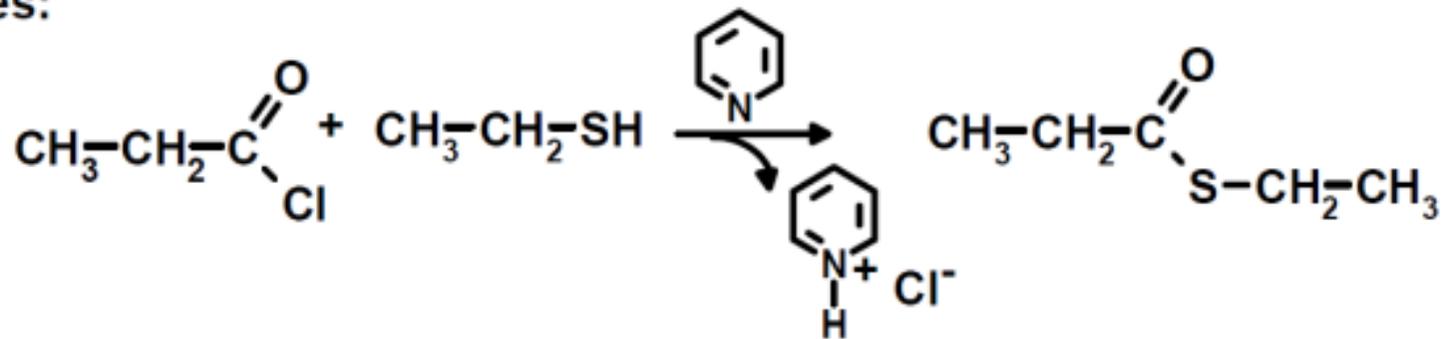
Il legame ammidico è meno reattivo rispetto al legame estereo.
Le ammidi subiscono idrolisi solo in condizioni molto drastiche

TIOESTERI

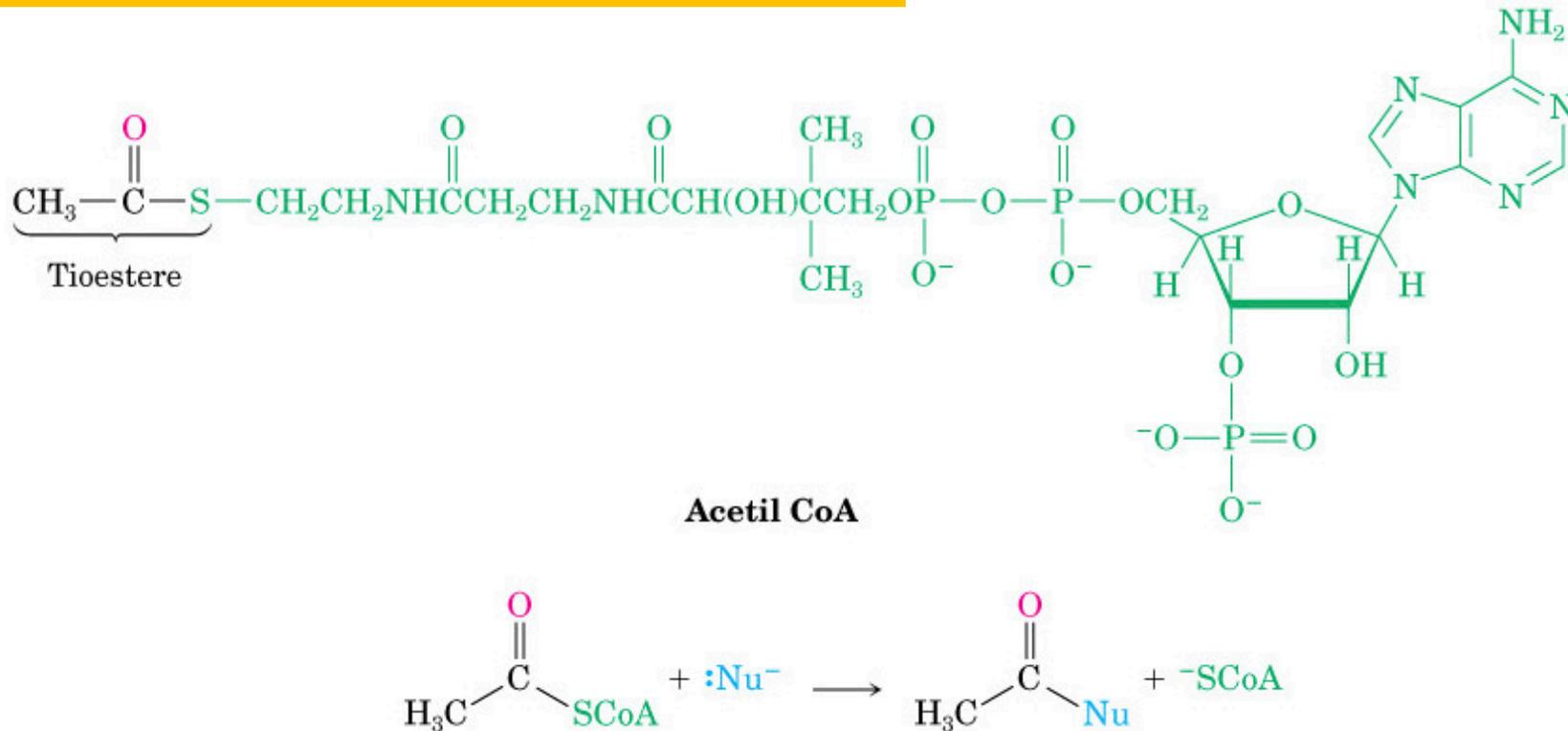
a) Alogenuri acilici



es:

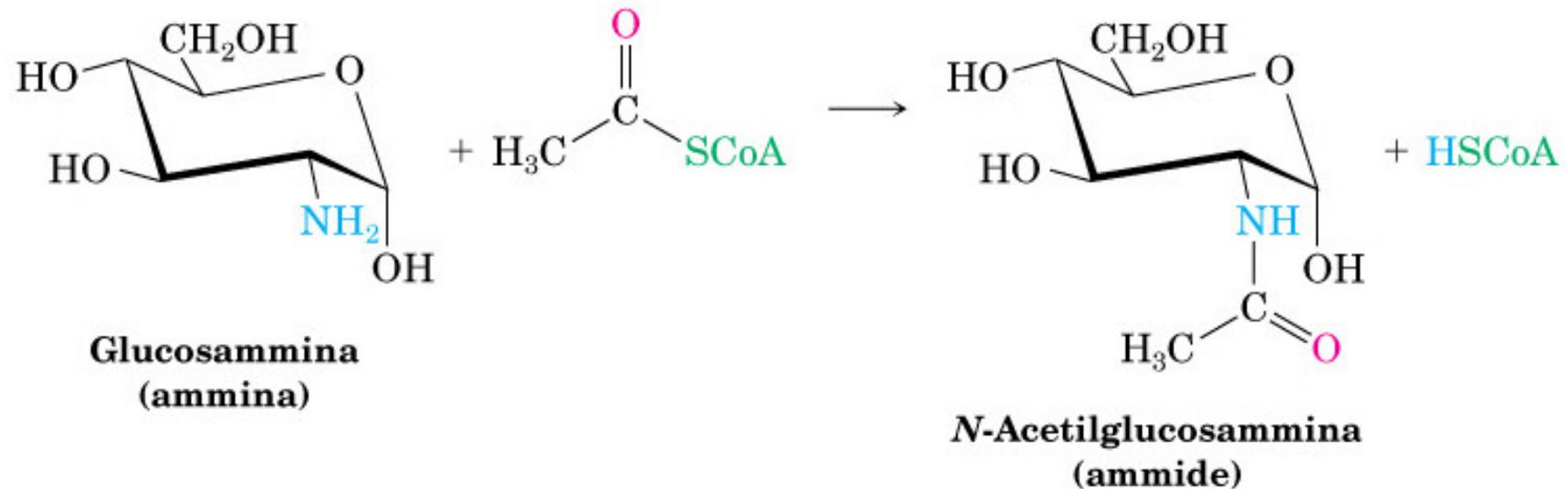


Tioesteri: importanza biologica



Donatore di gruppi acili

Acetilazione di glucosammina

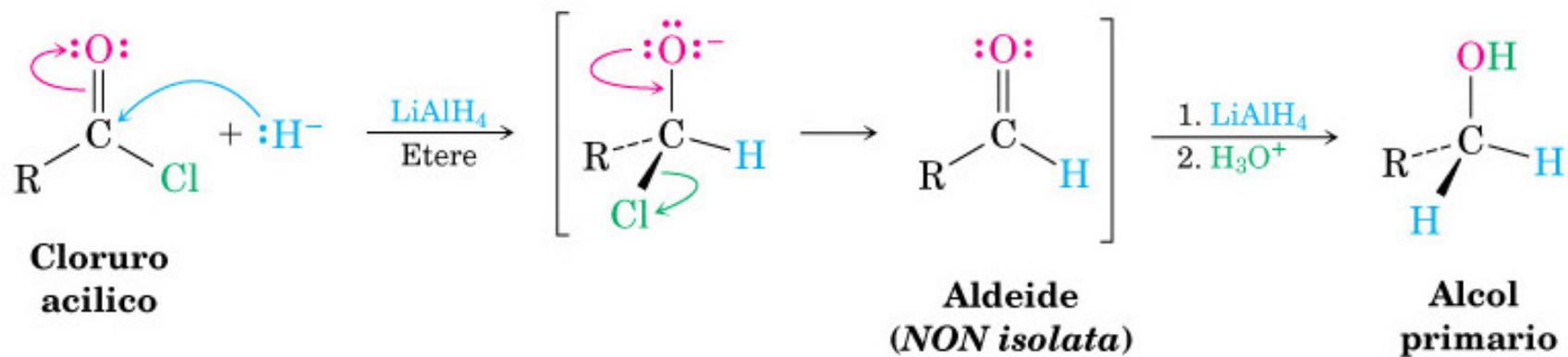
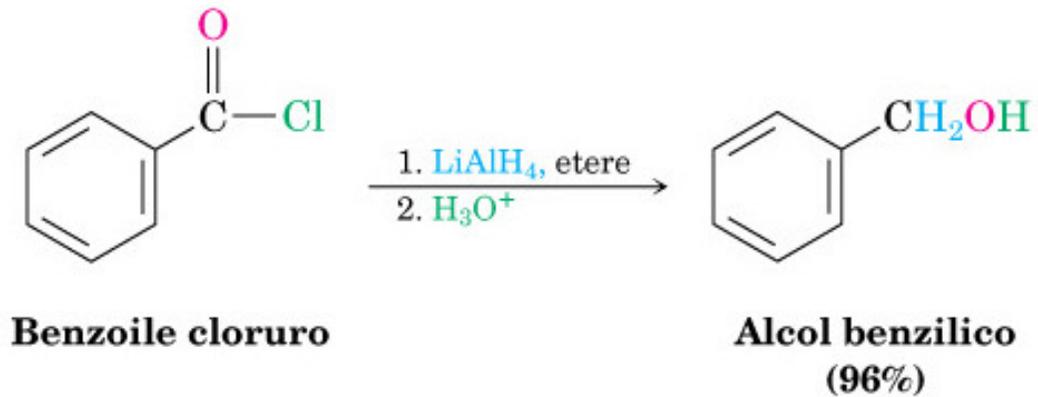


L'Acetil CoA dona un gruppo acetile ed acila il gruppo amminico

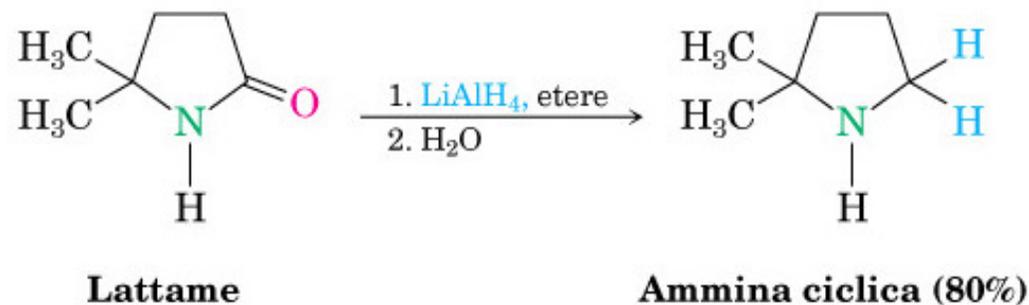
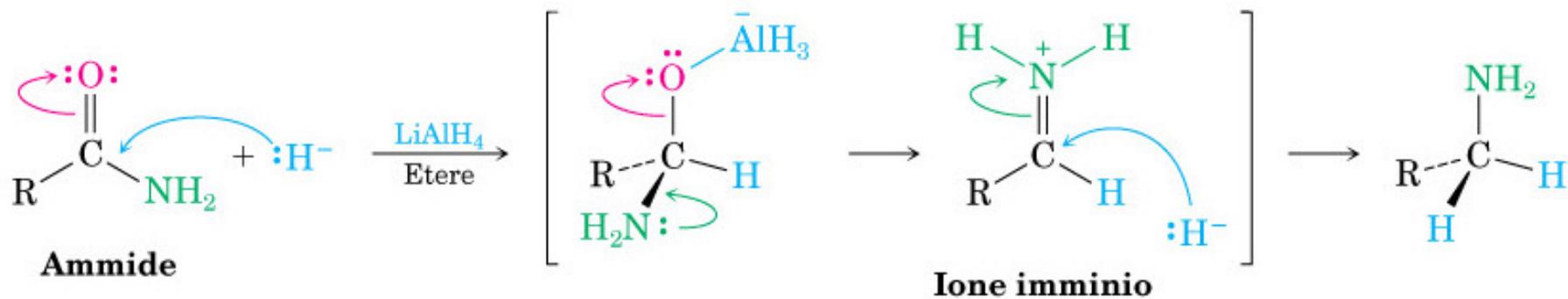
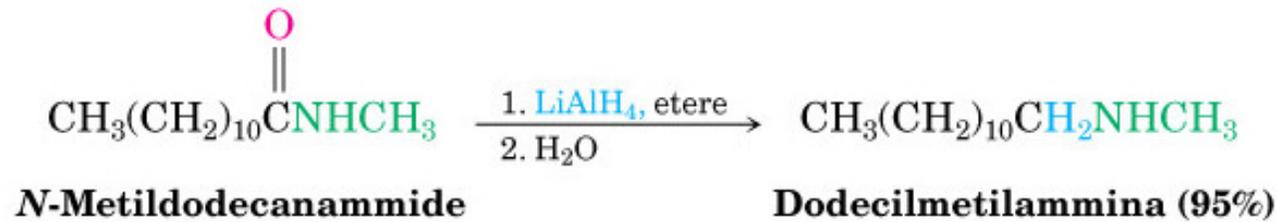
Il **peptidoglicano**, noto anche come **mureina**, è un polimero costituito da zuccheri e amminoacidi che forma uno strato simile a una rete al di fuori della membrana plasmatica della maggior parte dei batteri, formando la parete cellulare. La componente zuccherina consiste in residui alternati di N-acetilglucosamina (NAG) e acido N-acetilmuramico (NAM).

Riduzioni di gruppi acili

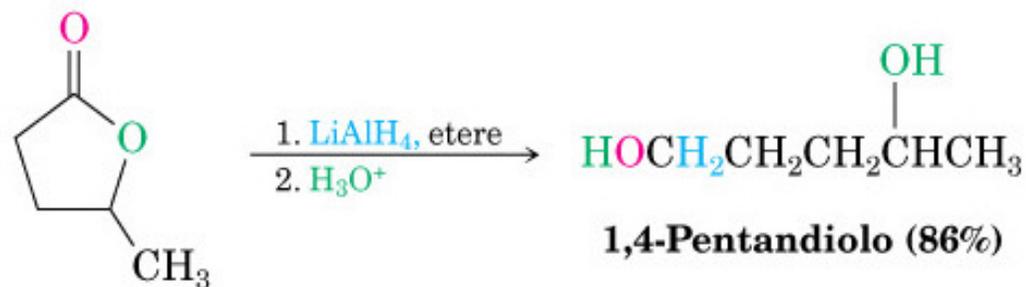
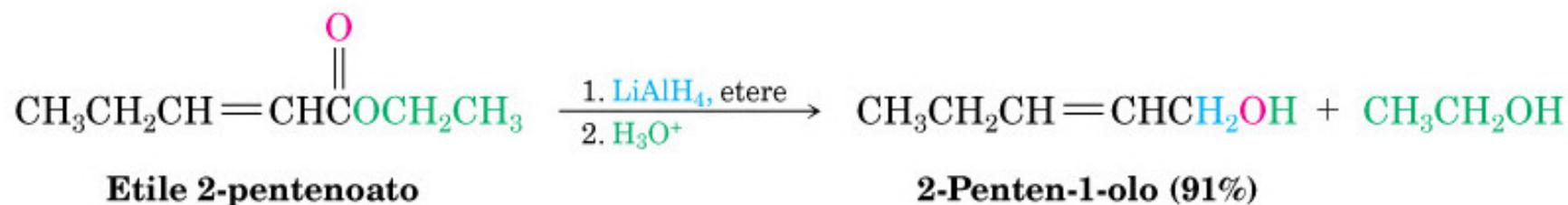
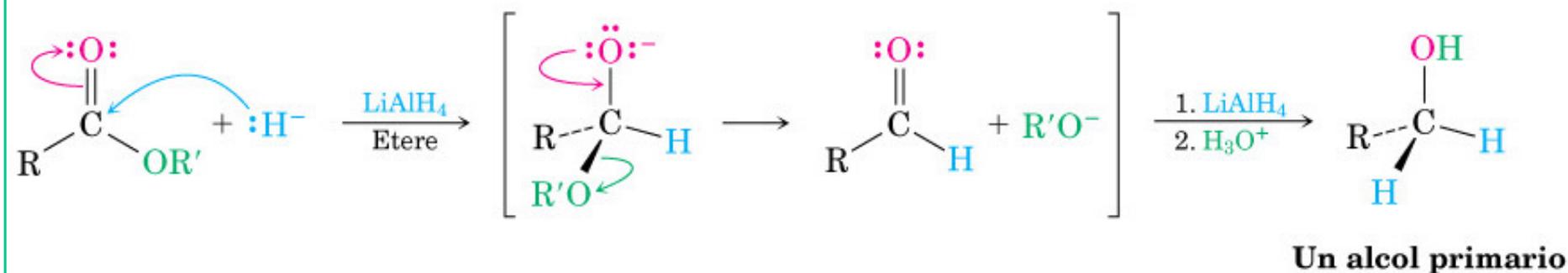
Riduzione di alogenuri acilici con LiAlH_4



Riduzione di ammidi



Riduzione di esteri

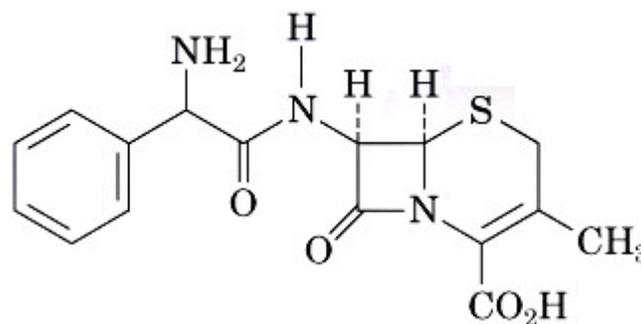


Lattone

Ammidi cicliche = lattami

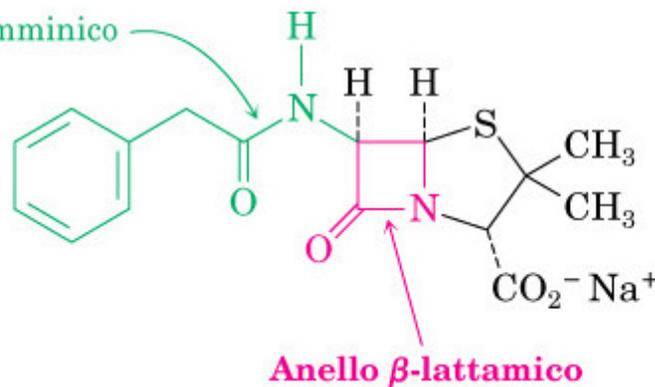


Colonia di muffa *Penicillium* in una capsula di Petri.



Cefalexina
(una cefalosporina)

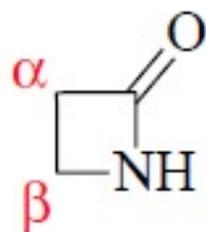
Sostituente acilamminico



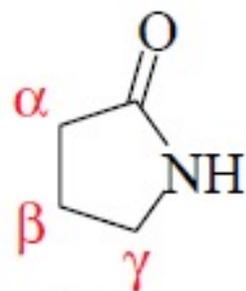
Benzilpenicillina
(Penicillina G)

D. Ammidi cicliche o lattami

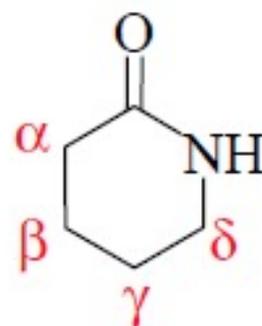
Dare il nome all'acido carbossilico, tagliare il suffisso **-ico**, e aggiungere **-olattame**.



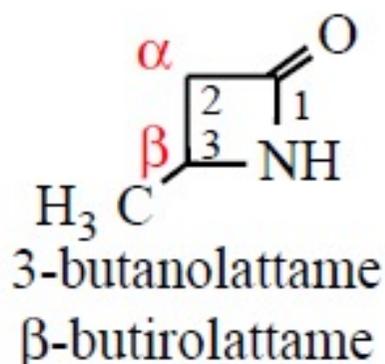
β -lattame
 β -propionolattame



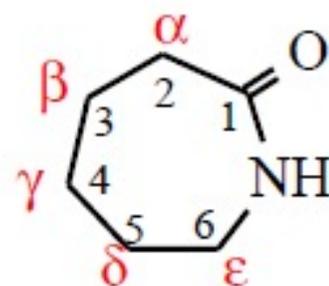
γ -lattame
 γ -butirolattame



δ -lattame
 δ -pentanolattame

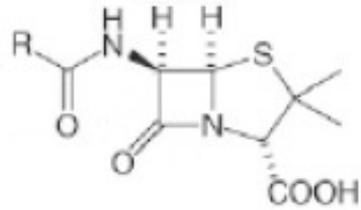


β -butirolattame
3-butanolattame

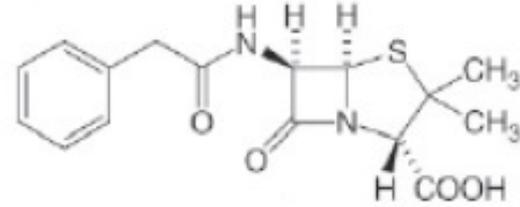


ϵ -caprolattame
6-esanolattame

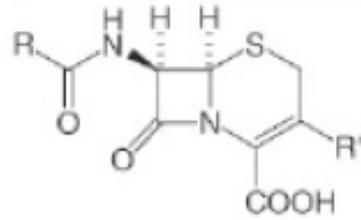
Lattami



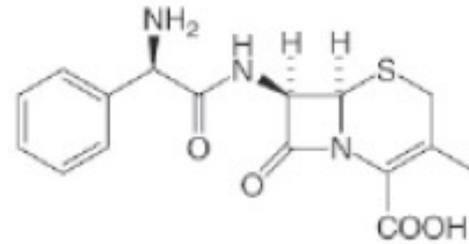
penicilline



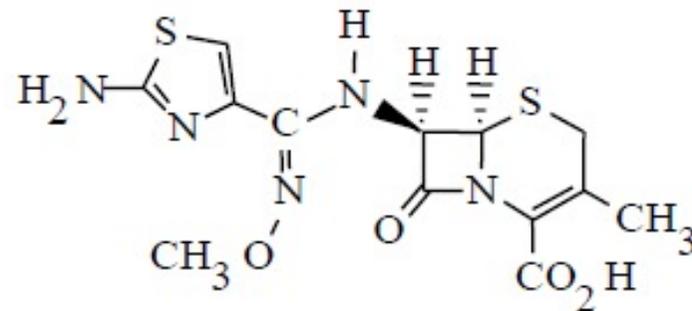
penicillina G



cefalosporine

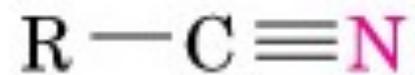


cefalexina

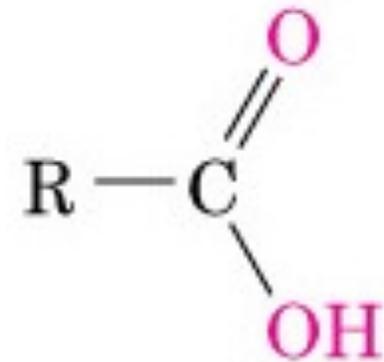


Cefetamet

Nitrili



**Un nitrile—tre
legami con un atomo
di azoto**

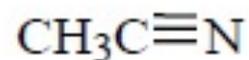


**Un acido—tre
legami con due atomi
di ossigeno**

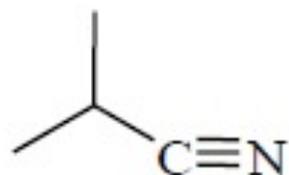
Nitrili

IUPAC: alcanonitrile

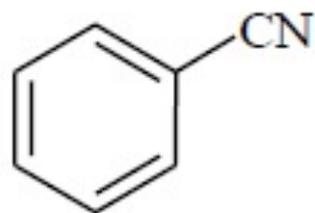
comune: nome dell'acido -ico + onitrile



etanonitrile
(acetoneitrile)



2-metilpropanonitrile
(isobutironeitrile)

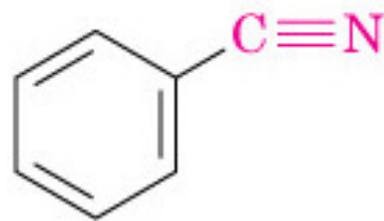


benzenecarbonitrile
(benzoneitrile)

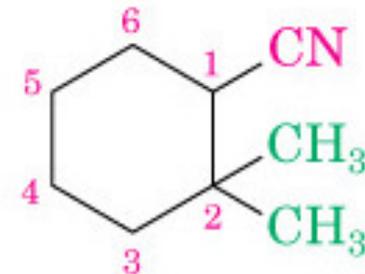
Nitrili



Acetonitrile
(dall'acido acetico)



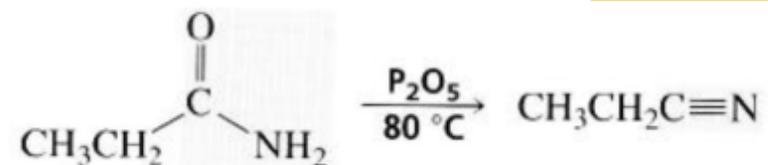
Benzonitrile
(dall'acido benzoico)



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

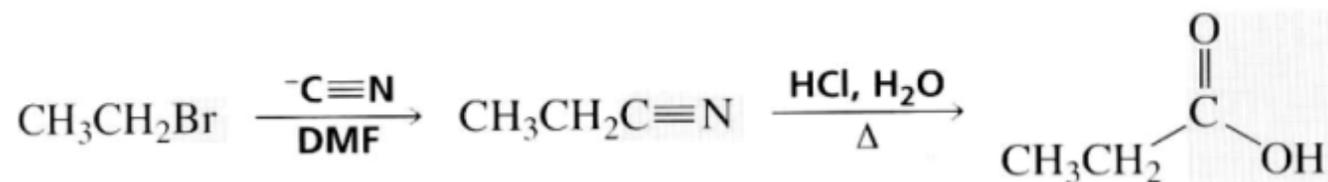
Nitrili: sintesi

Agenti disidratanti

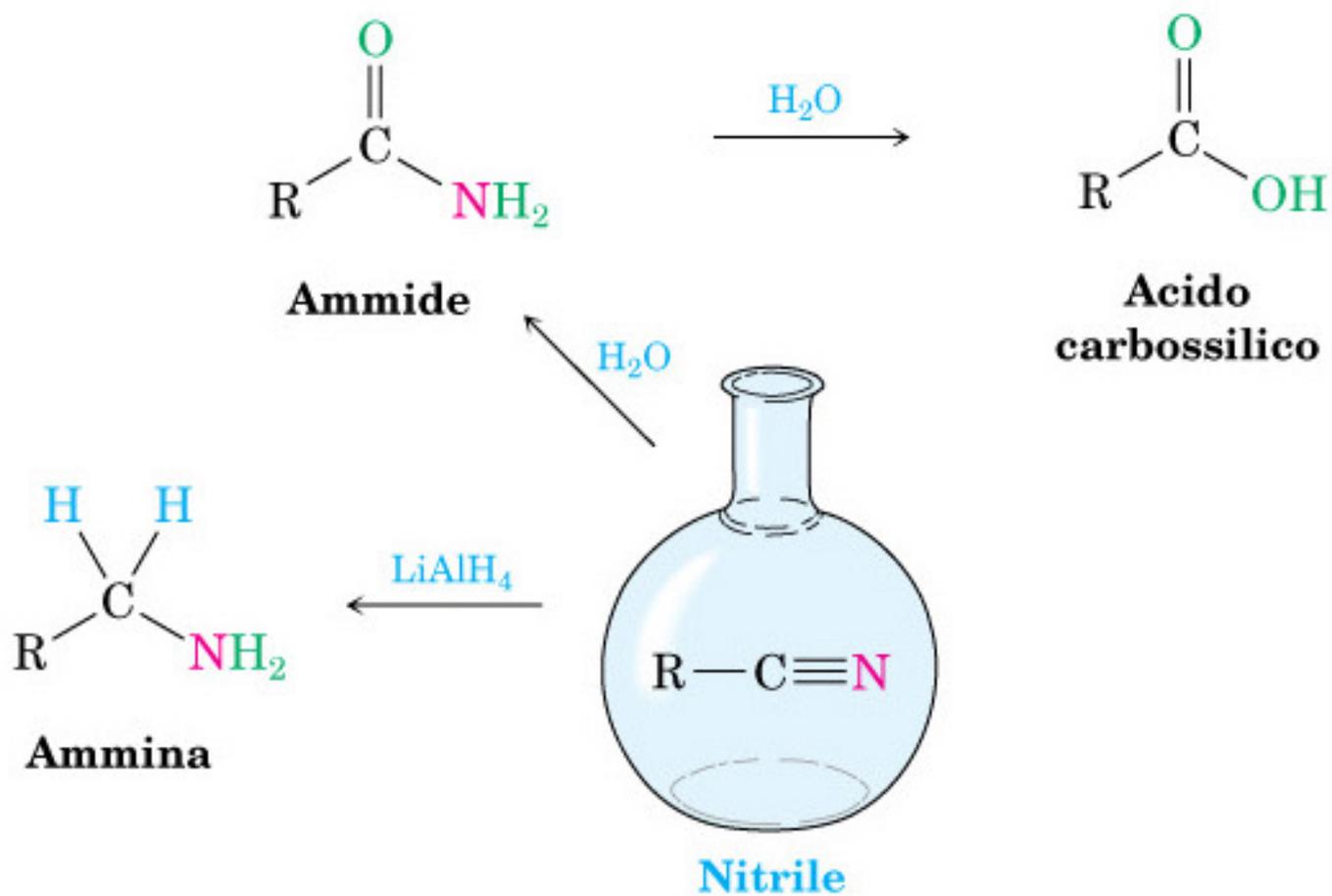


Sn2

Usando sali dello ione cianuro

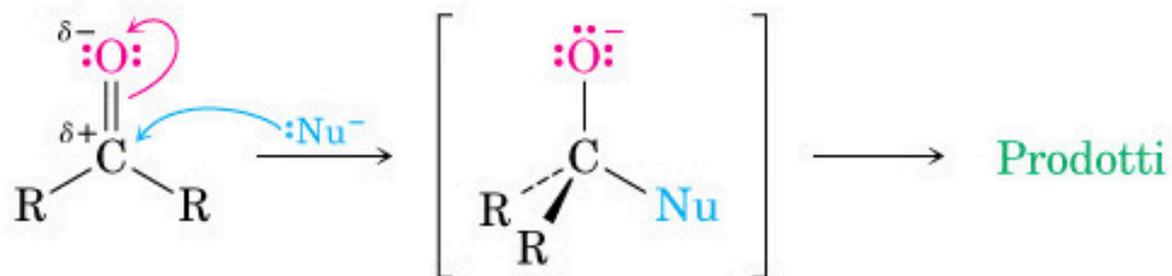


Nitrili: reattività

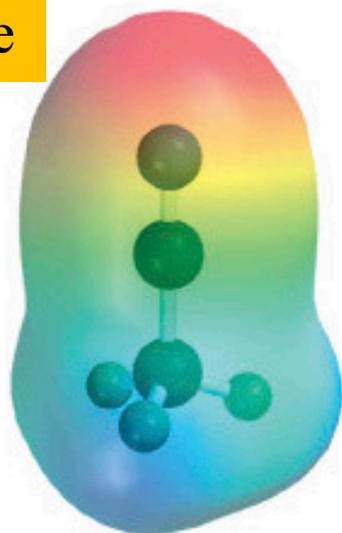


Sostituzione nucleofila acilica

Composto carbonilico



Nitrile



Idrolisi di nitrili:
-basica
-acido catalizzata

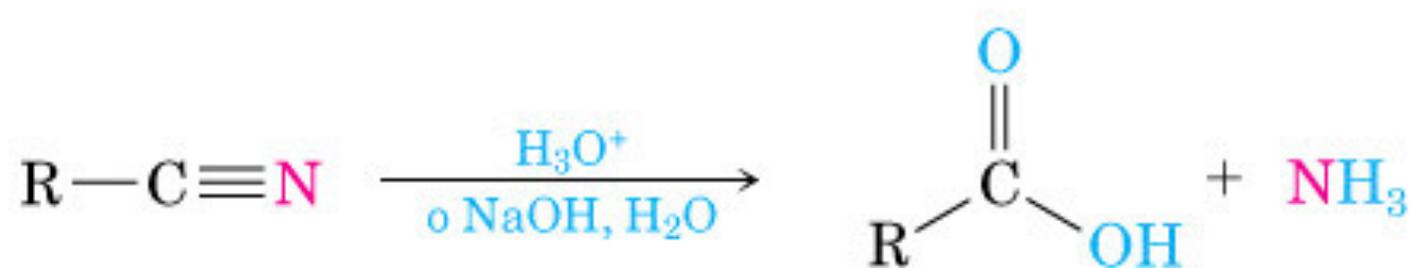


FIGURA 20.4 MECCANISMO:
L'idrolisi basica di un nitrile fornisce prima un'ammide, che viene poi idrolizzata ad anione carbossilato.

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.

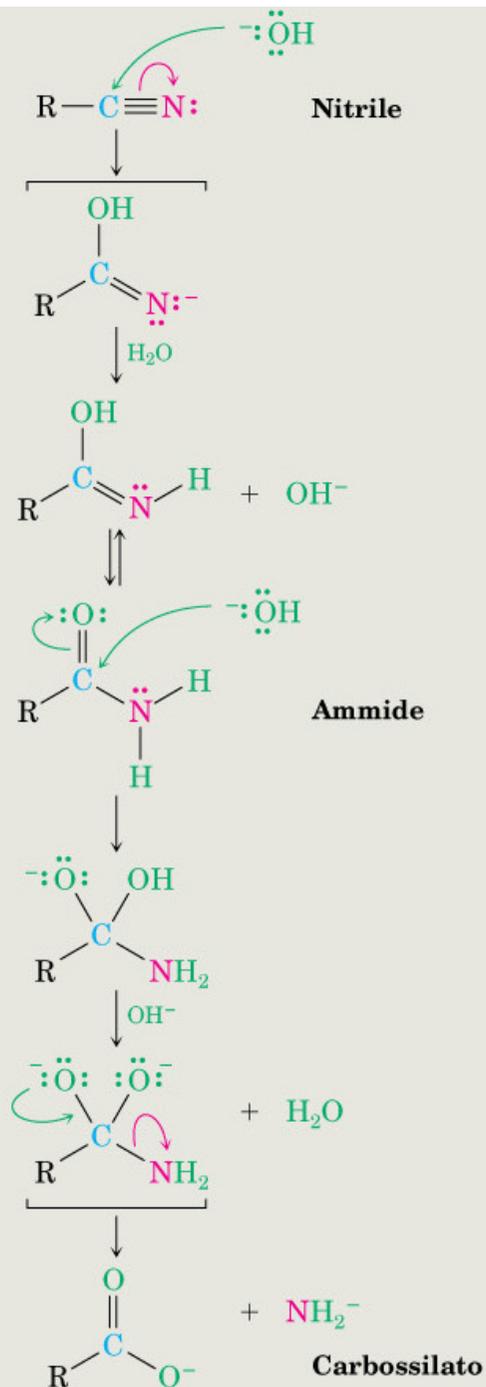
La protonazione dell'anione imminico da parte di una molecola di acqua fornisce un'idrossiimmina e rigenera il catalizzatore basico.

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.



Nitrili: riduzione ad ammine

