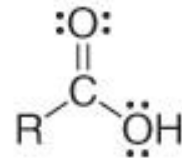


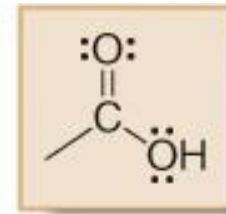
Composti carbossilici: acidi carbossilici e derivati

La struttura e il legame

- Gli acidi carbossilici sono composti contenenti un gruppo carbossilico (COOH).
- La struttura degli acidi carbossilici è spesso abbreviata come RCOOH o RCO_2H , ma occorre ricordare che l'atomo di carbonio centrale del gruppo funzionale è legato con un doppio legame a uno degli atomi di ossigeno e con un legame singolo all'altro.

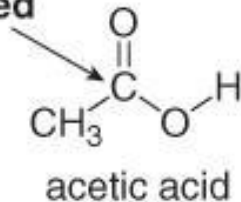


carboxylic acid



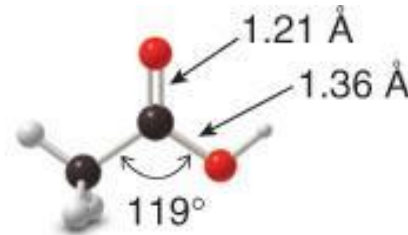
carboxy group

sp^2 hybridized



acetic acid

=

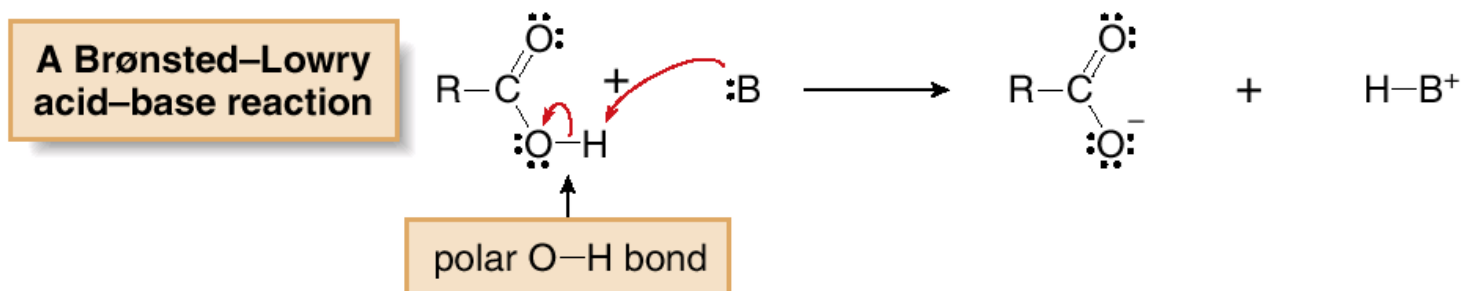


The C=O is shorter than the C-O.

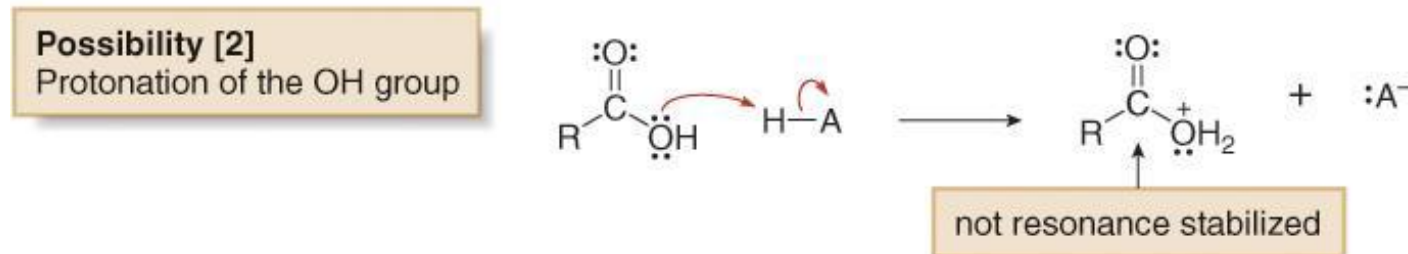
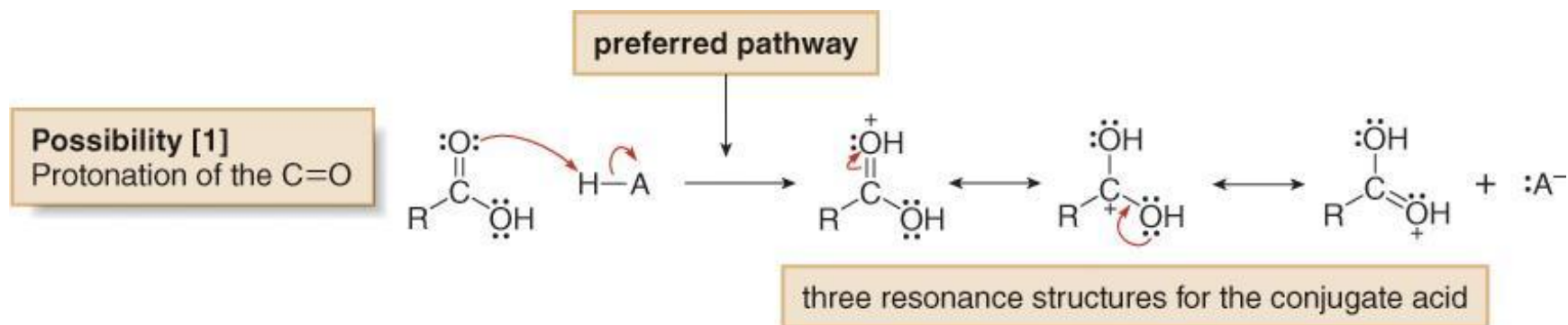
Reazioni degli acidi carbossilici – Caratteristiche generali

La parte più reattiva di un acido carbossilico è il suo legame polare O—H.

- Carboxylic acids react as Brønsted–Lowry acids—that is, as proton donors.

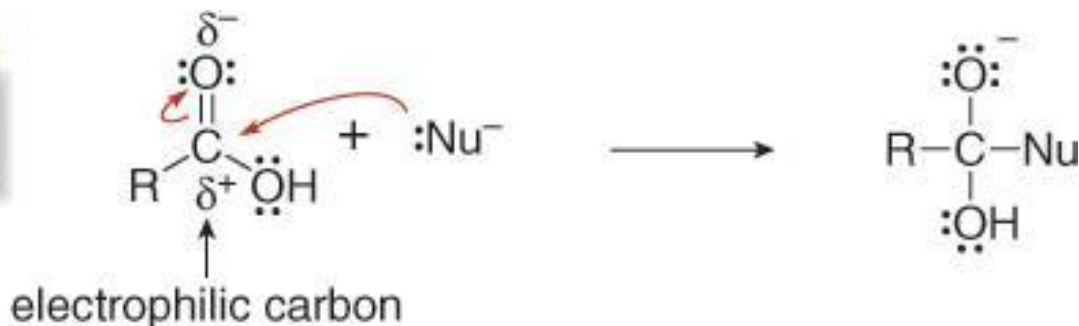


- I doppietti elettronici di non legame sull'ossigeno generano siti ricchi di elettroni, che possono essere protonati da acidi forti (H—A).
- La protonazione avviene all'ossigeno carbonilico perchè l'acido coniugato risultante è stabilizzato per risonanza (**Possibilità [1]**).
- Il prodotto della protonazione del gruppo OH (**Possibilità [2]**) non è stabilizzato per risonanza.



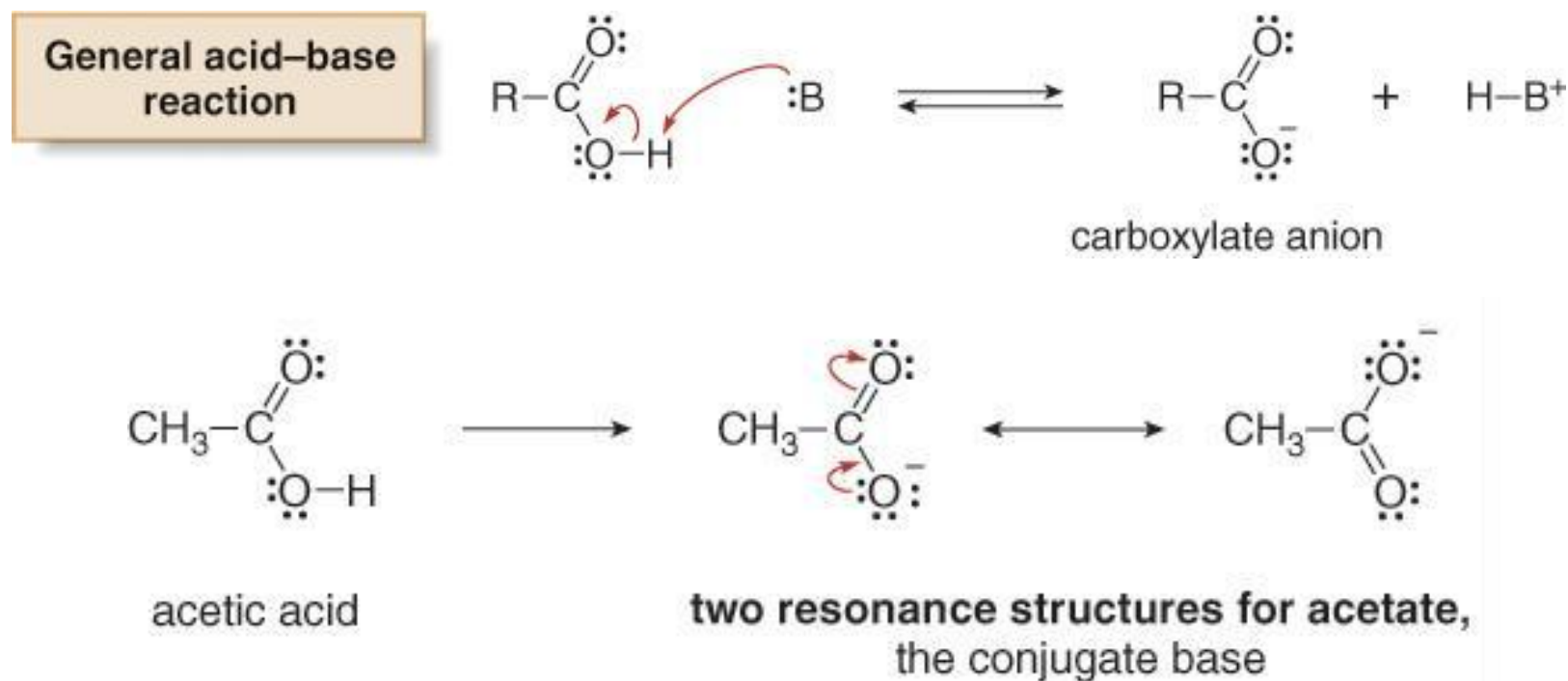
- Il legame polare C—O rende il carbonio carbossilico elettrofilo. Quindi gli acidi carbossilici reagiscono con nucleofili.
- L'attacco nucleofilo avviene sul carbonio ibridato sp^2 , e quindi avviene anche la rottura del legame π .

Nucleophilic attack at the carboxy carbon

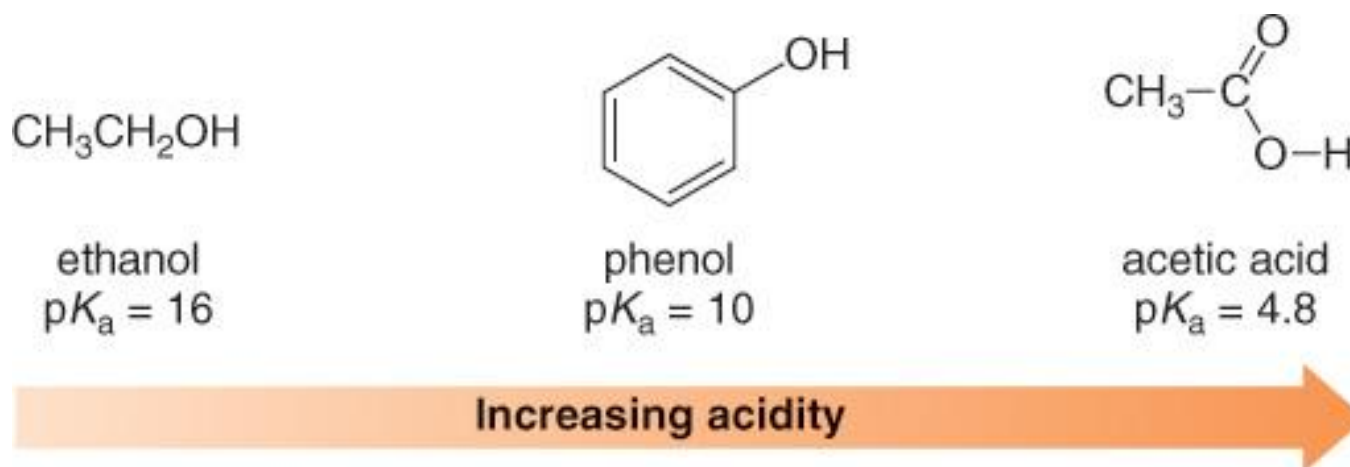


Acidi carbossilici – Acidi forti di Brønsted-Lowry

- Gli acidi carbossilici sono **acidi organici forti**, e quindi reagiscono facilmente con le basi di Brønsted-Lowry, per formare anioni carbossilato.



- La stabilizzazione per risonanza spiega perchè gli acidi carbossilici sono più acidi di altri composti con legami O-H, come alcoli e fenoli.

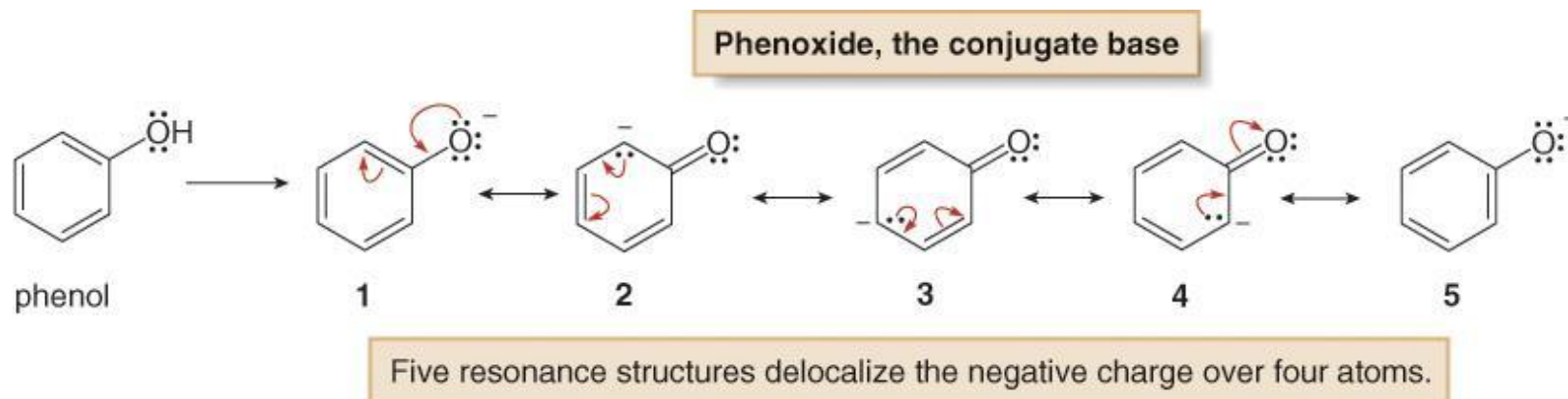


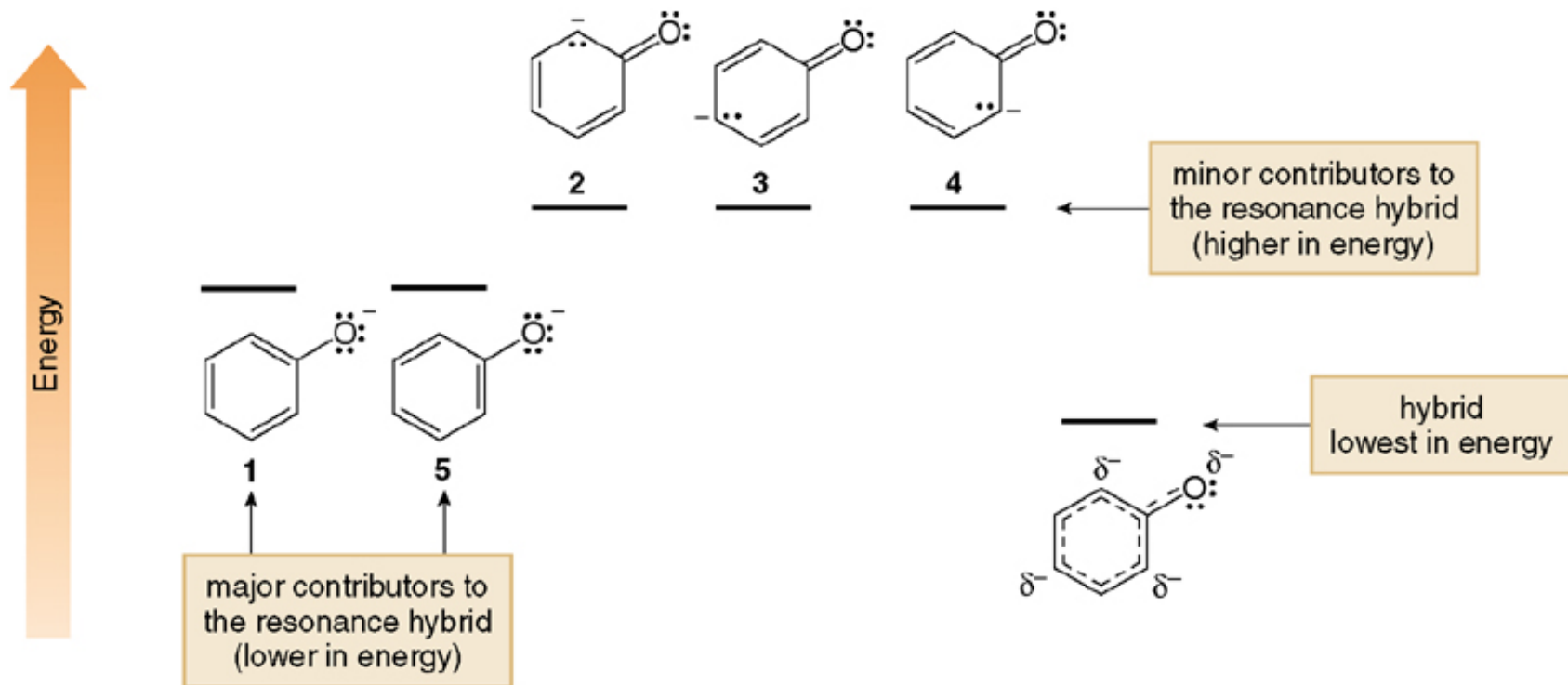
- Per capire l'acidità relativa dell'etanolo, del fenolo e dell'acido acetico occorre paragonare la stabilità delle loro basi coniugate, **Ogni fattore che stabilizza una base coniugata A^- rende l'acido di partenza H-A più acido.**

- L'etossido, base coniugata dell'etanolo, ha una carica negativa sull'atomo di O, ma non vi sono altri fattori che stabilizzano l'anione. Poichè l'etossido è meno stabile dell'acetato, l'etanolo è un acido più debole dell'acido acetico.

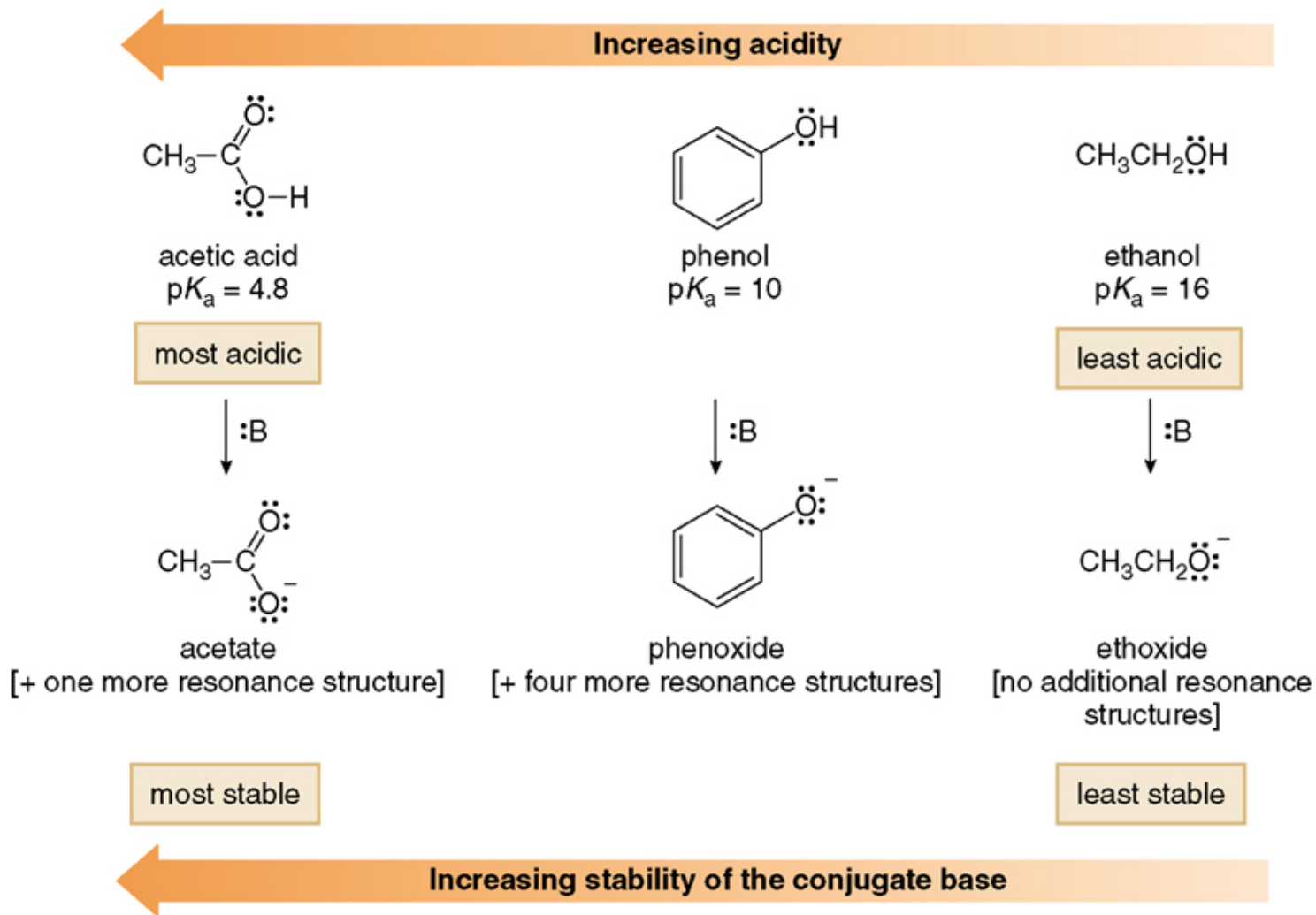


- Il fenossido, base coniugata del fenolo, è più stabile dell'etossido, ma meno stabile dell'acetato, perchè l'acetato ha due atomi di ossigeno, elettronegativi, su cui la carica negativa è delocalizzata, mentre il fenossido ne ha uno solo.





- Le strutture 2-4 hanno la carica negativa sul carbonio, un atomo meno elettronegativo dell'ossigeno. Le strutture 2-4 sono quindi meno stabili delle strutture 1 e 5.

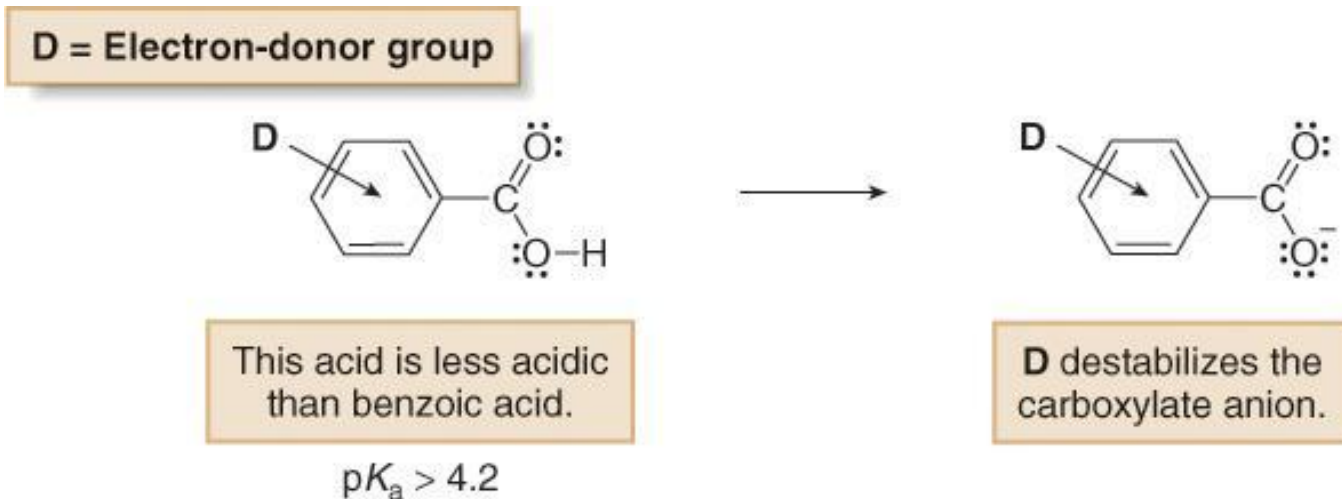


- Notare che, sebbene la stabilizzazione per risonanza della base coniugata sia importante per determinare l'acidità, il numero assoluto delle strutture di risonanza da solo non è significativo.

Acidi benzoici sostituiti

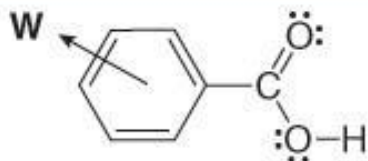
Ricordare che i sostituenti su un anello benzenico donano o attraggono densità elettronica, a seconda della somma del loro effetto induttivo e mesomerico. Questi stessi effetti determinano anche l'acidità degli acidi benzoici sostituiti.

[1] I gruppi donatori di elettroni destabilizzano una base coniugata, rendendo un acido meno acido. La base coniugata è destabilizzata perchè la densità elettronica è donata all'anione carbossilato carico negativamente.



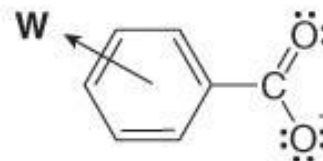
[2] I gruppi attrattori di elettroni stabilizzano la base coniugata, rendendo un acido più acido. La base coniugata è stabilizzata perchè la densità elettronica è rimossa dall'anione carbossilato, carico negativamente.

W = Electron-withdrawing group



This acid is more acidic than benzoic acid.

$$pK_a < 4.2$$



W stabilizes the carboxylate anion.

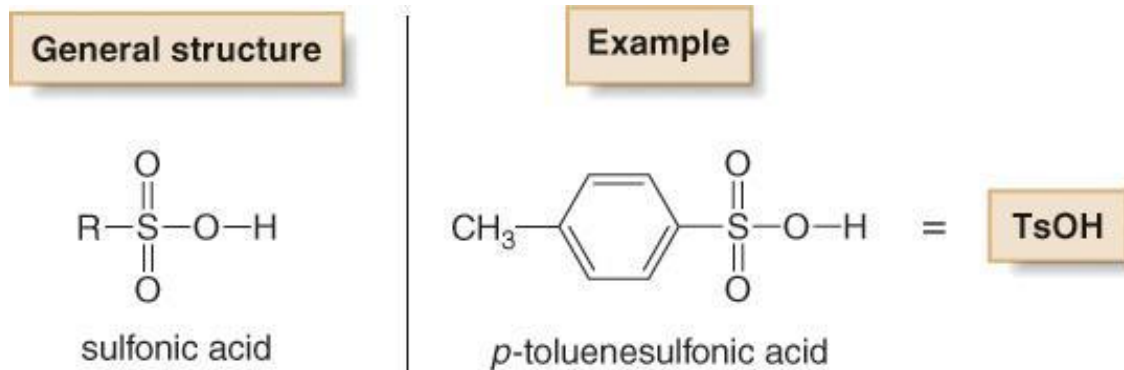
Come i più comuni sostituenti influenzano la reattività di un benzene con gli elettrofili e l'acidità degli acidi benzoici sostituiti

	Substituent	Effect in electrophilic substitution	Effect on acidity of substituted benzoic acids
electron-donating groups	$-\ddot{\text{N}}\text{H}_2$ [$\ddot{\text{N}}\text{HR}$, $\ddot{\text{N}}\text{R}_2$]	activating groups	These groups make a benzoic acid less acidic .
	$-\ddot{\text{O}}\text{H}$		
	$-\ddot{\text{O}}\text{R}$		
	$-\ddot{\text{N}}\text{HCOR}$		
	$-\text{R}$		
electron-withdrawing groups	$-\ddot{\text{X}}:$ [$\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$]	deactivating groups	These groups make a benzoic acid more acidic .
	$-\text{CHO}$		
	$-\text{COR}$		
	$-\text{COOR}$		
	$-\text{COOH}$		
	$-\text{CN}$		
	$-\text{SO}_3\text{H}$		
	$-\text{NO}_2$		
	$-\overset{+}{\text{N}}\text{R}_3$		

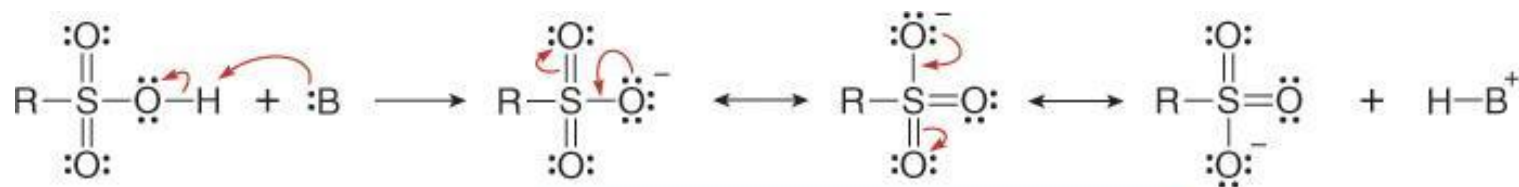
Increasing acidity

Acidi solfonici

- Gli acidi solfonici hanno la struttura generale RSO_3H .
- L'acido solfonico più usato è l'acido *p*-toluensolfonico.



- Gli acidi solfonici sono acidi molto forti perchè le loro basi coniugate (anioni solfonato) sono stabilizzate per risonanza, e tutte le strutture di risonanza delocalizzano una carica negativa sull'ossigeno.

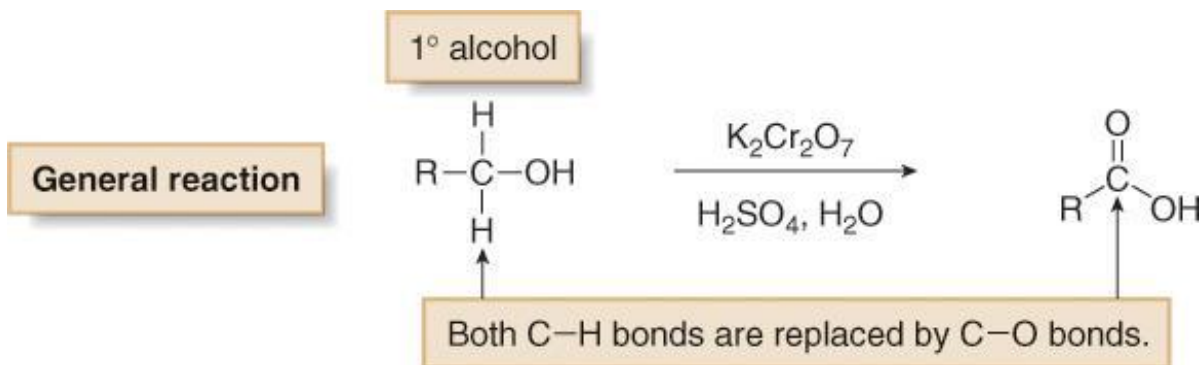


strong acid
 $\text{p}K_{\text{a}} \approx -7$

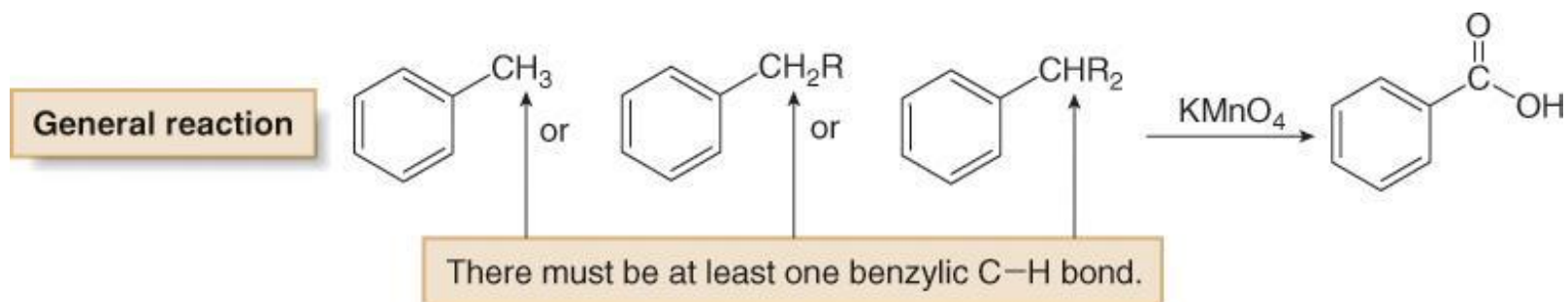
Three resonance structures—
All have a negative charge on oxygen.

Preparazione degli acidi carbossilici

[1] Ossidazione di alcoli 1°

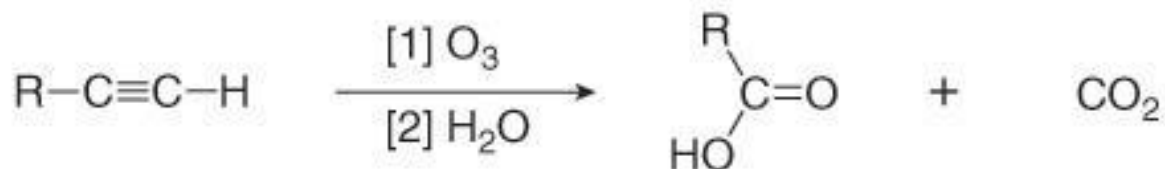
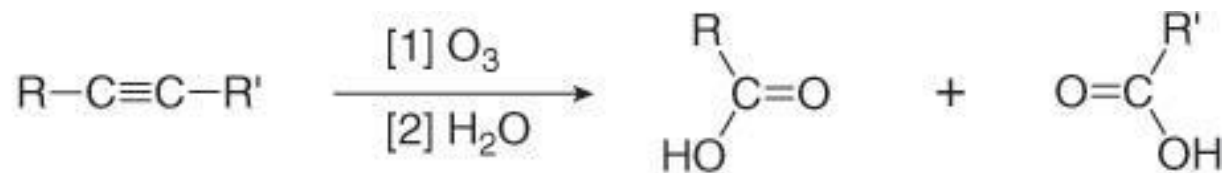


[2] Ossidazione di alchilbenzeni



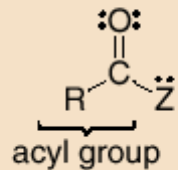
[3] Scissione Ossidativa degli Alchini

General reactions



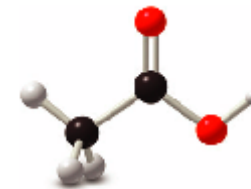
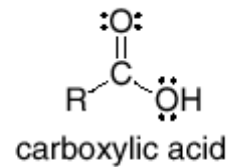
Derivati degli acidi carbossilici

General structure



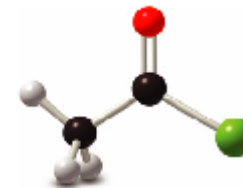
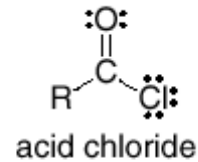
Z = electronegative atom

Z = OH



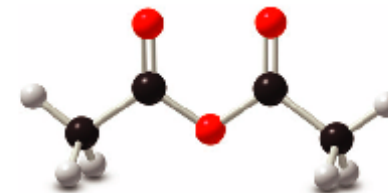
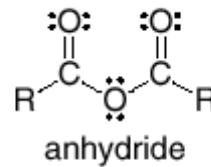
R = CH₃
acetic acid

Z = Cl



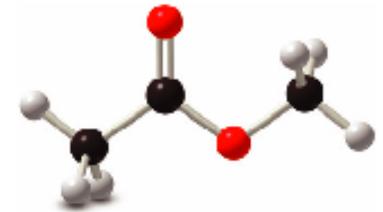
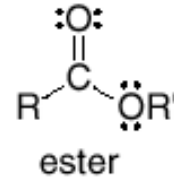
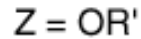
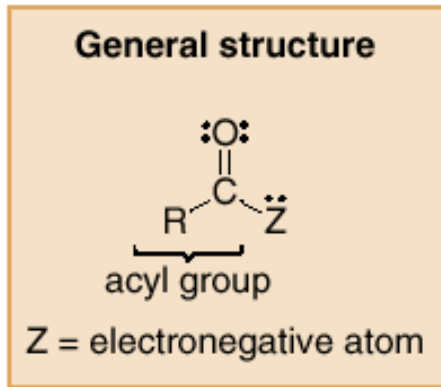
R = CH₃
acetyl chloride

Z = OCOR

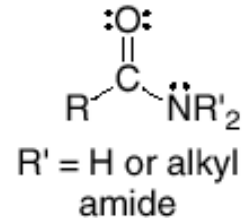
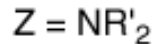


R = CH₃
acetic anhydride

Derivati degli acidi carbossilici

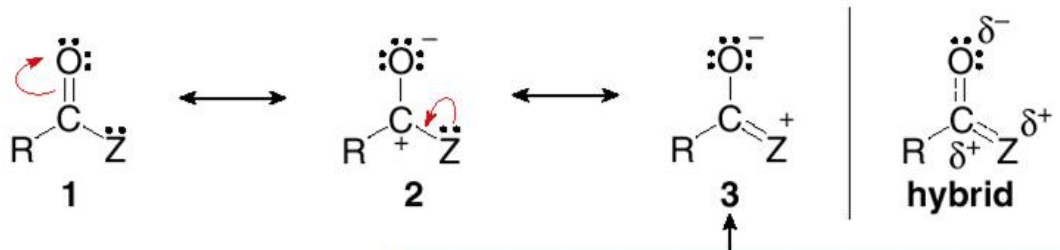


R = R' = CH₃
methyl acetate



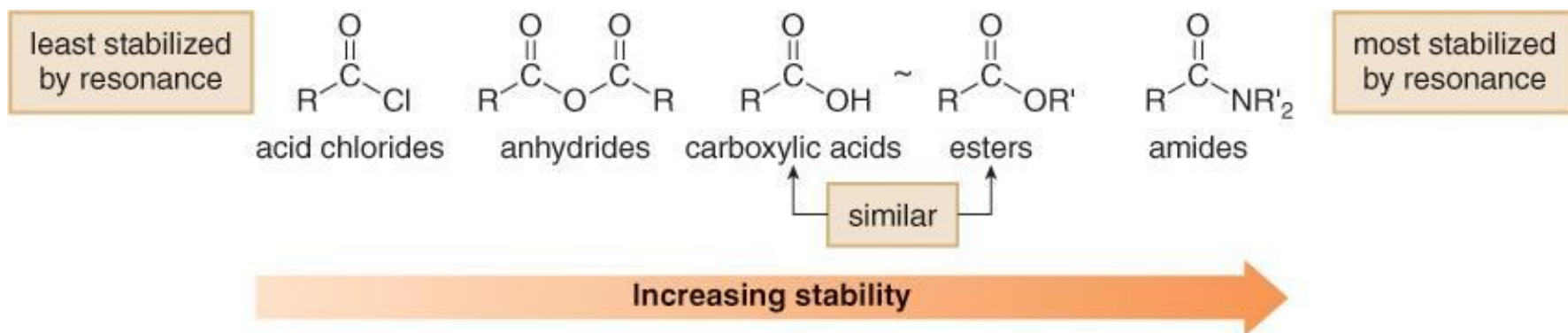
R = CH₃, R' = H
acetamide

- Tre strutture di risonanza stabilizzano i derivati degli acidi carbossilici (RCOZ) attraverso la delocalizzazione della densità elettronica.
- Più le strutture di risonanza 2 e 3 contribuiscono all'ibrido, più stabile risulta RCOZ.



The **basicity of Z** determines how much this structure contributes to the hybrid.

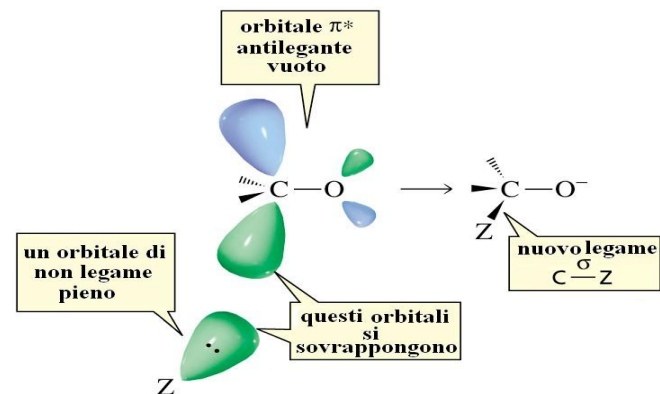
- Poichè la basicità di Z determina la stabilità relativa dei derivati degli acidi carbossilici, ne risulta il seguente ordine di stabilità:



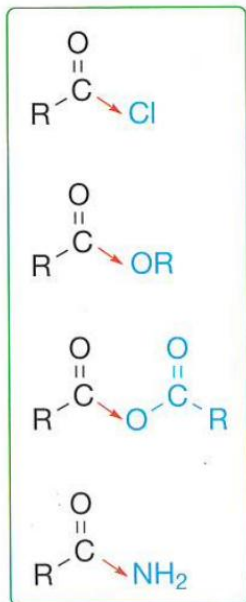
- Riassumendo, come la basicità di Z aumenta, la stabilità di RCOZ aumenta a causa dell'aumento della stabilizzazione che deriva dalla risonanza.

Reattività dei derivati degli acidi

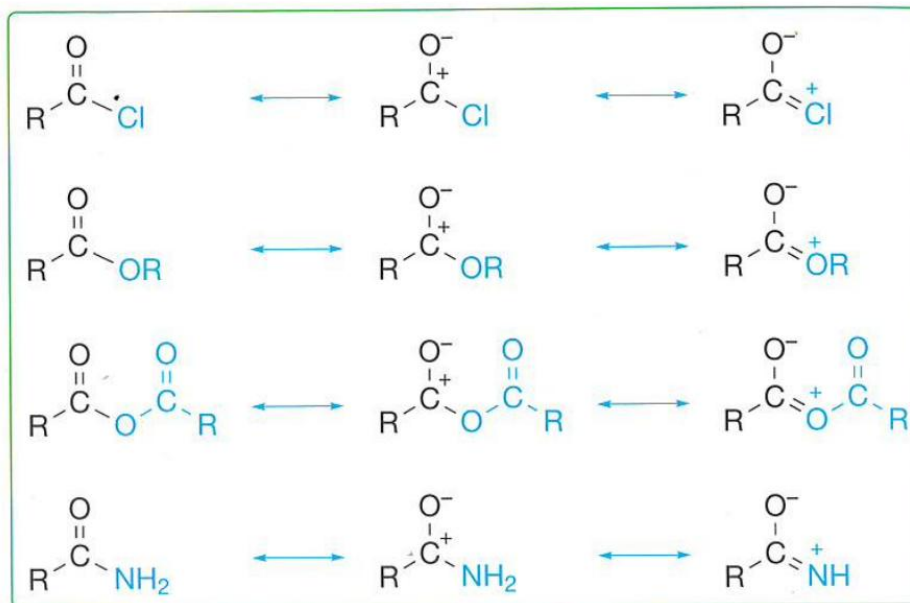
La reattività di questi composti è collegata alla **elettrofilia del carbonio carbonilico**.



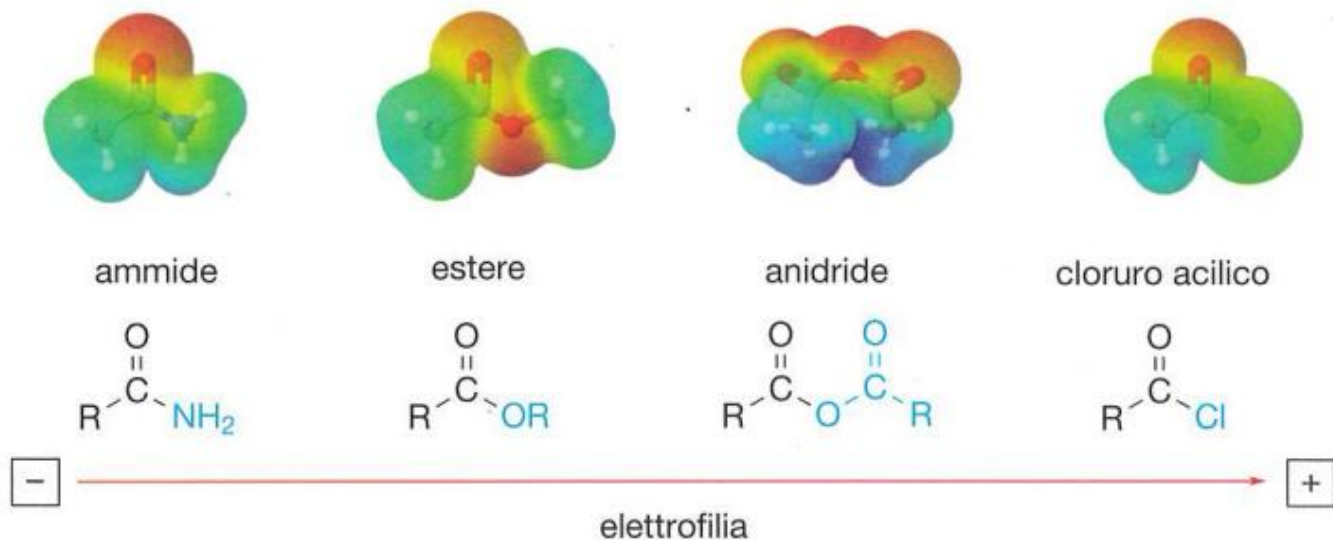
effetto induttivo



risonanza



Sulla base di queste osservazioni si può stabilire che la tendenza dei derivati degli acidi carbossilici a subire l'attacco da parte di un nucleofilo, cioè la loro elettrofilia, segue l'ordine seguente:

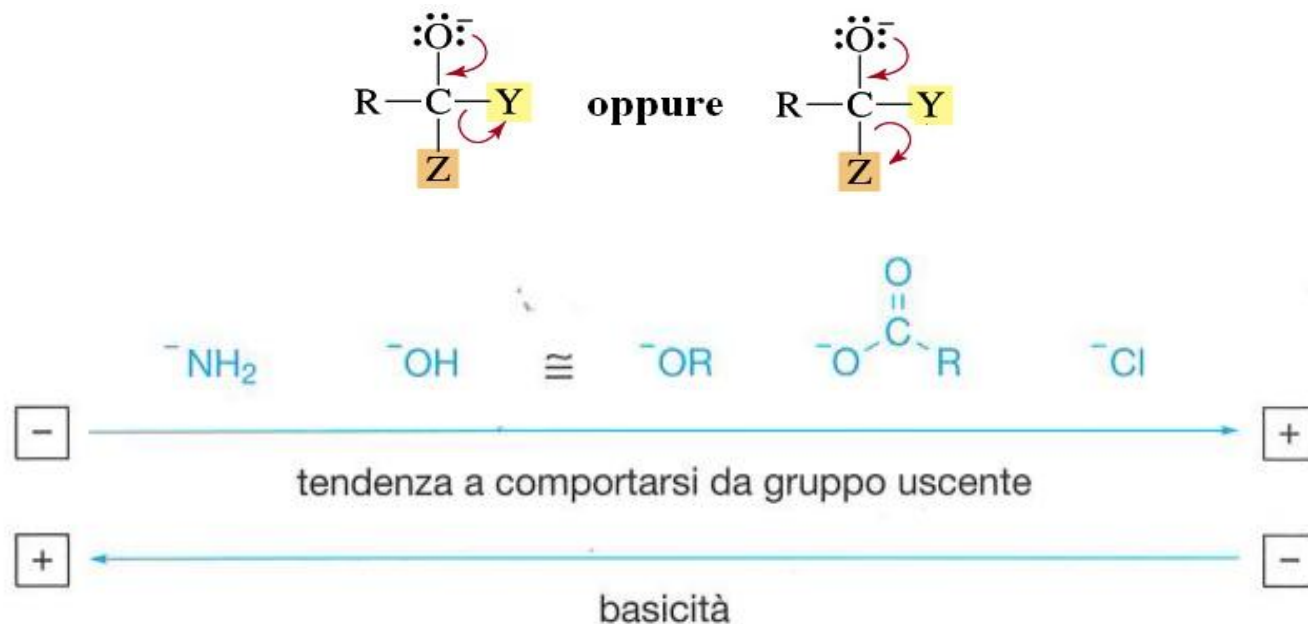


Questo presenta una deficienza elettronica più spiccata in aldeidi e chetoni che non nei derivati degli acidi carbossilici o negli acidi stessi.

Un carbonio ibridato sp^3 legato contemporaneamente a due atomi elettronegativi è instabile a differenza dal caso di aldeidi e chetoni.

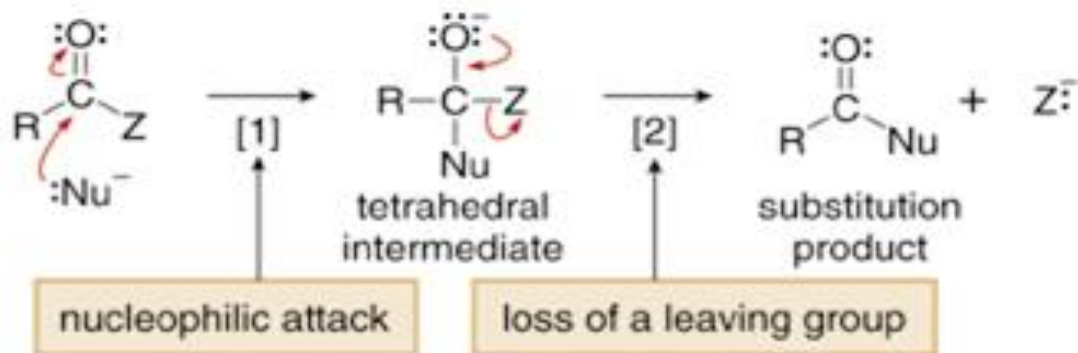
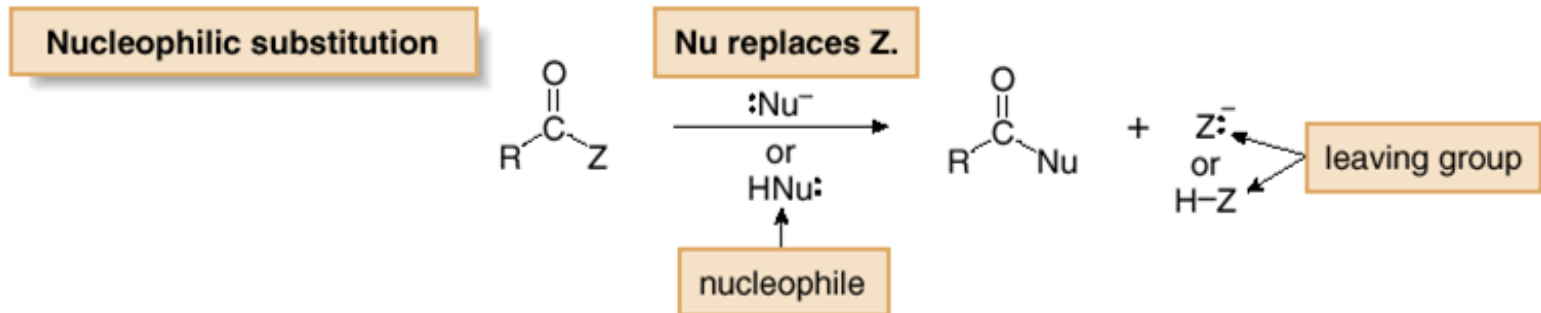
Nell'intermedio tetraedrico tra i due gruppi **Z** e **Y** quello che sarà **espulso** di preferenza sarà il **meno basico**.

Perciò la sostituzione avverrà in misura elevata solo se il nucleofilo utilizzato per l'attacco sarà più basico del gruppo da sostituire.



In sintesi, i sostituenti che nella sostituzione nucleofila acilica favoriscono il primo stadio, l'addizione del nucleofilo al carbonio acilico, sono anche quelli che vengono eliminati più facilmente dall'intermedio tetraedrico e viceversa.

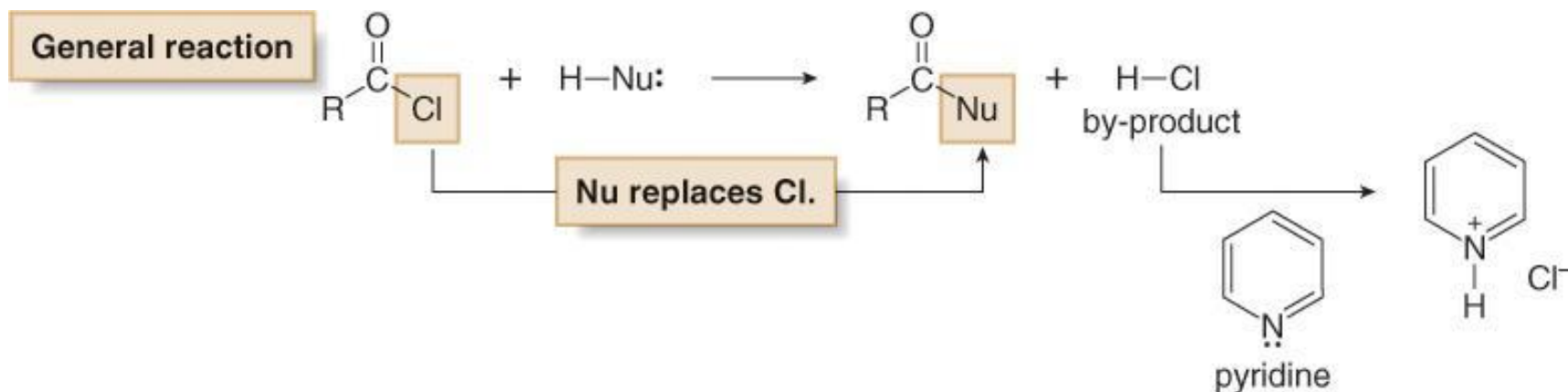
- La **sostituzione nucleofila acilica** è la reazione caratteristica dei derivati degli acidi carbossilici.
- Questa reazione avviene sia con nucleofili carichi negativamente che con nucleofili neutri.



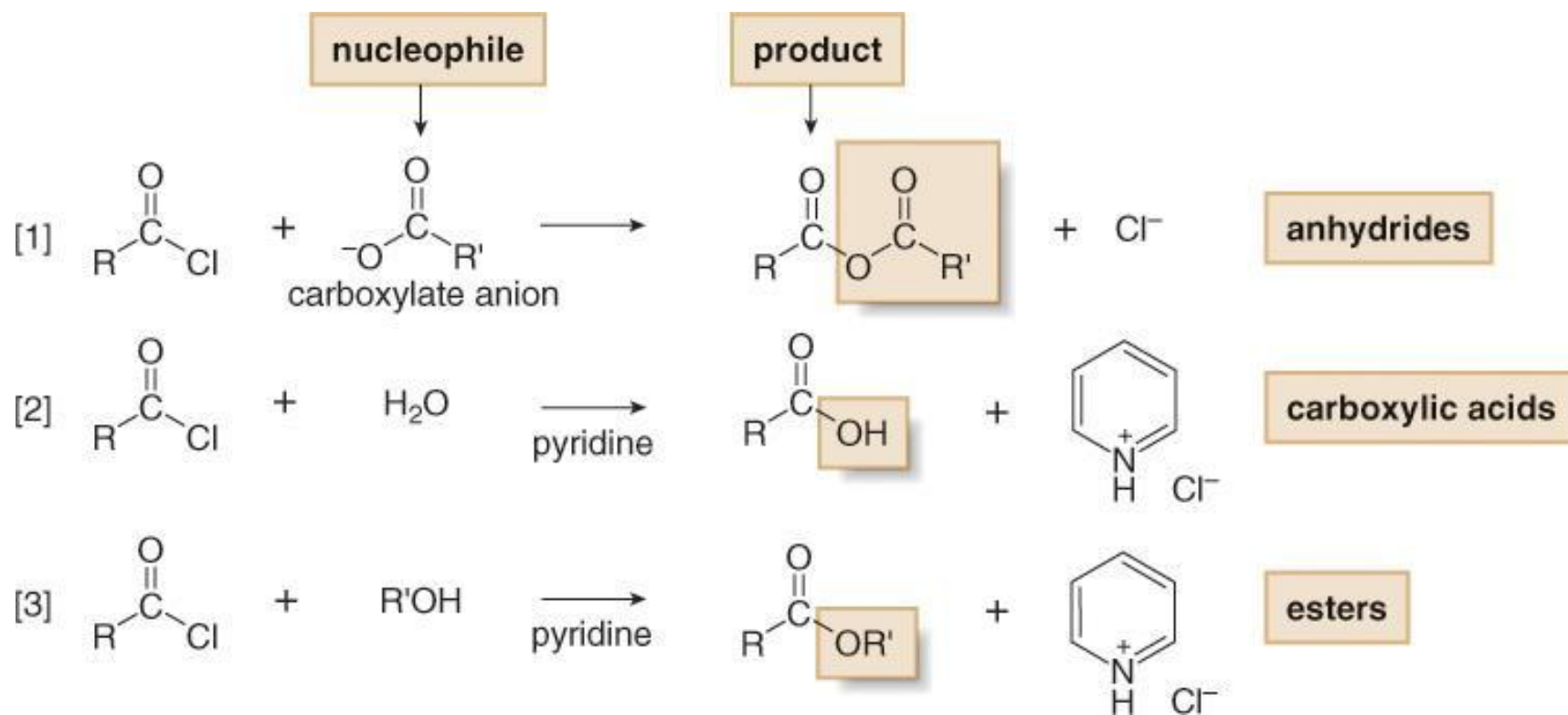
[Z = Cl, OCOR, OH, OR', NR'₂]

Reazione dei cloruri degli acidi

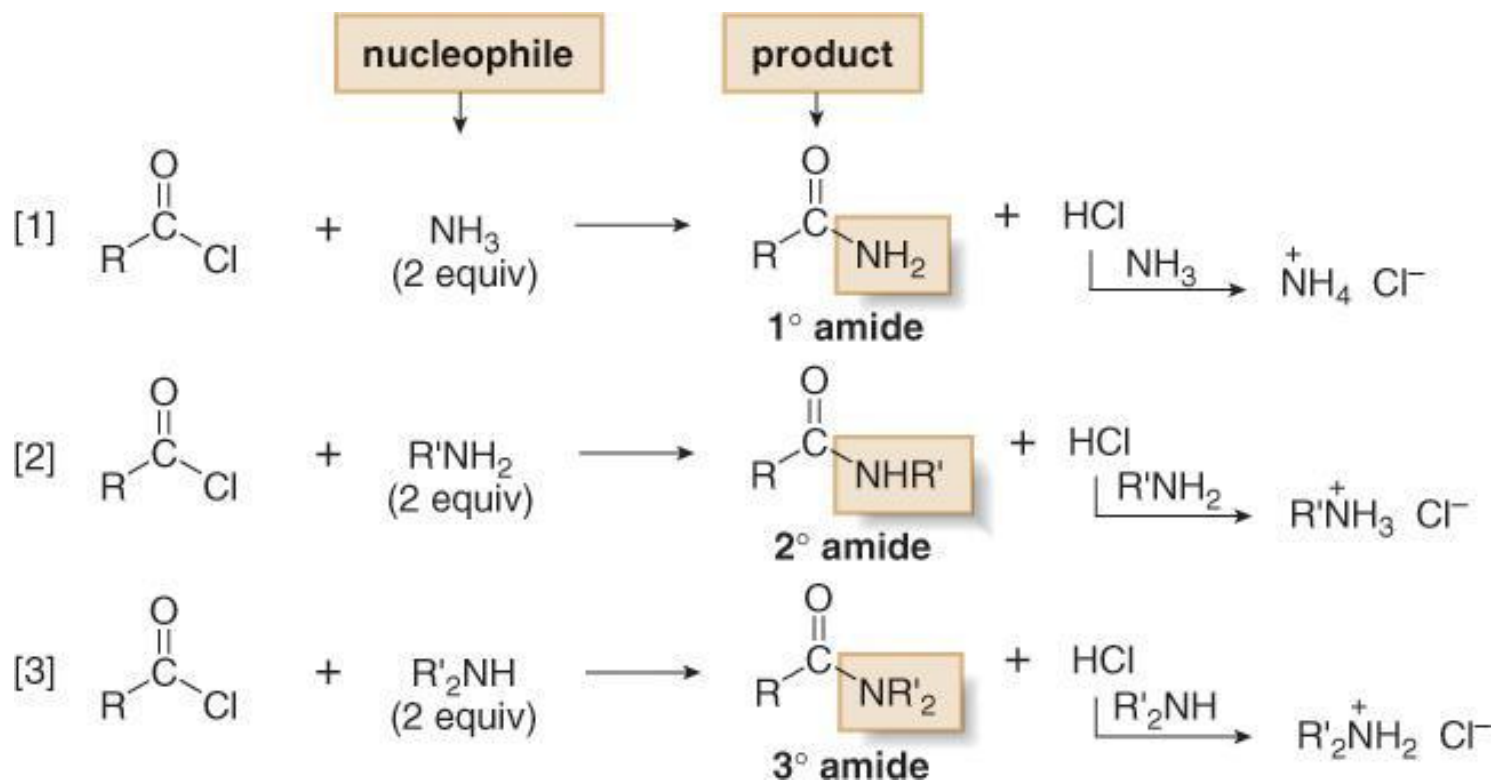
- I cloruri degli acidi reagiscono prontamente con i nucleofili per formare prodotti di sostituzione nucleofila.
- Come sottoprodotto si forma generalmente HCl.
- Una base debole come la piridina viene aggiunta alla miscela di reazione per rimuovere l'acido forte (HCl), formando un sale di ammonio.



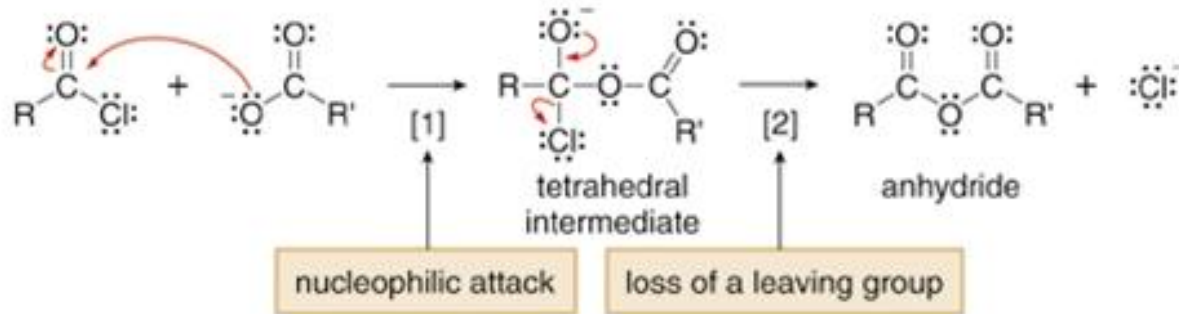
I cloruri acilici reagiscono con **nucleofili ossigenati** per dare anidridi, acidi carbossilici ed esteri.



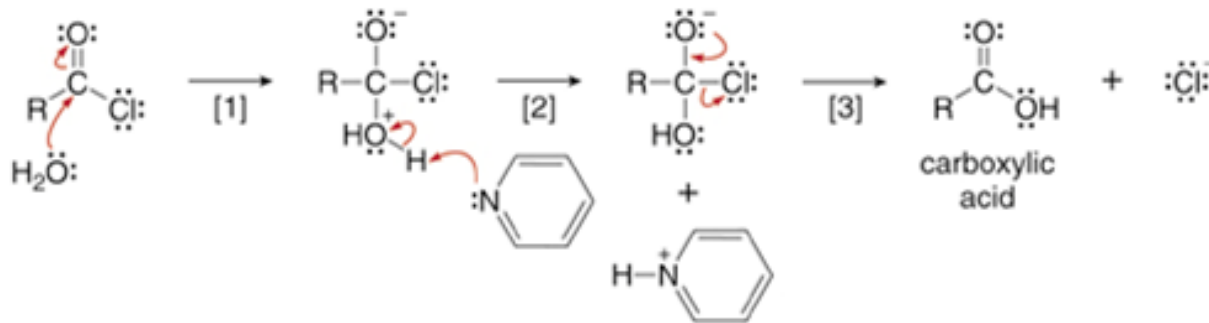
- I cloruri acilici reagiscono anche con **ammoniaca ed ammine 1° e 2°** per formare rispettivamente ammidi 1°, 2° e 3°.
- Si usano due equivalenti di NH₃ o di ammine.
- Un equivalente agisce come nucleofilo per sostituire il Cl, mentre l'altro reagisce come base con l'HCl che si forma dando un sale d'ammonio.



Se il nucleofilo è un carbossilato, si formano le anidridi

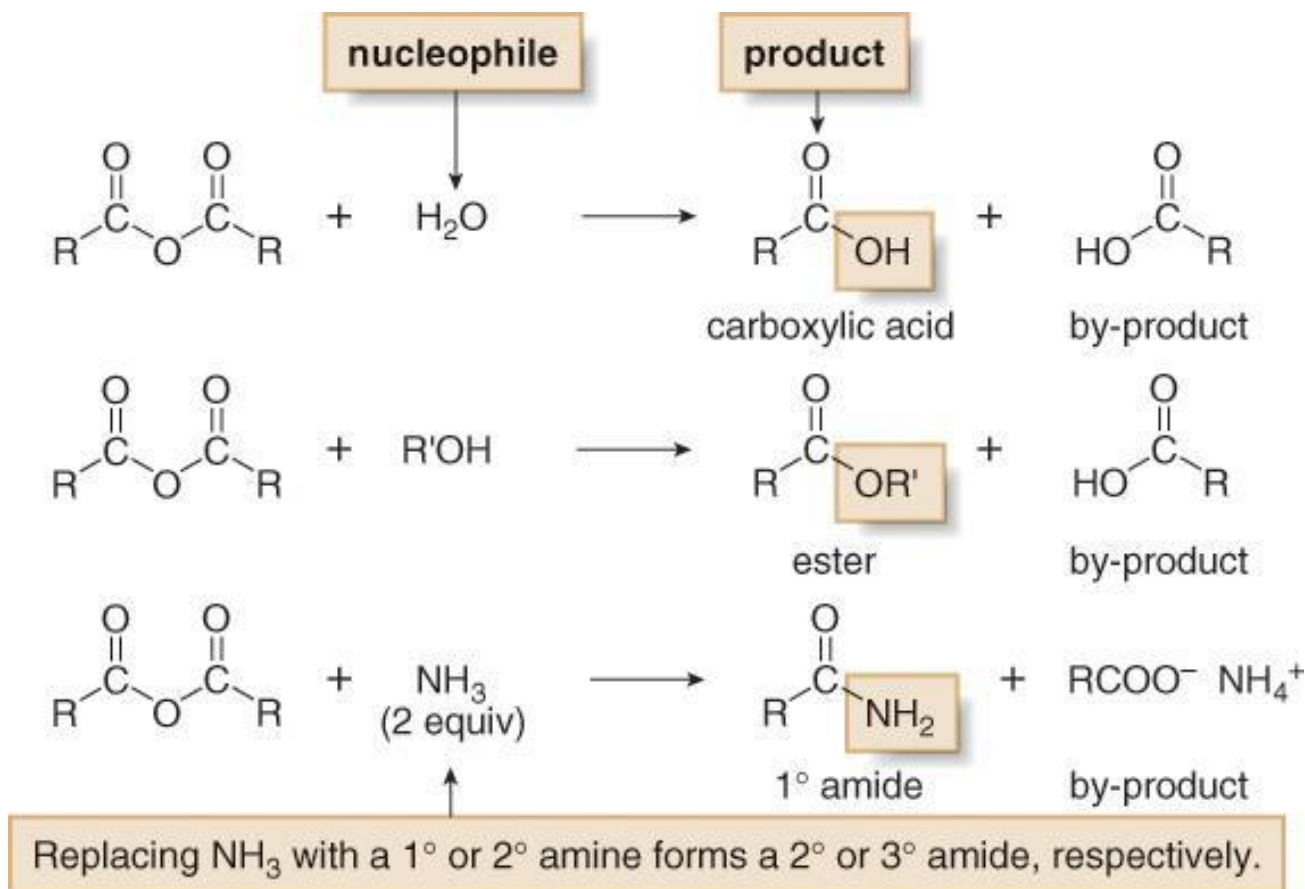


Se attacca un nucleofilo neutro, il meccanismo richiede uno stadio addizionale per rimuovere un protone.

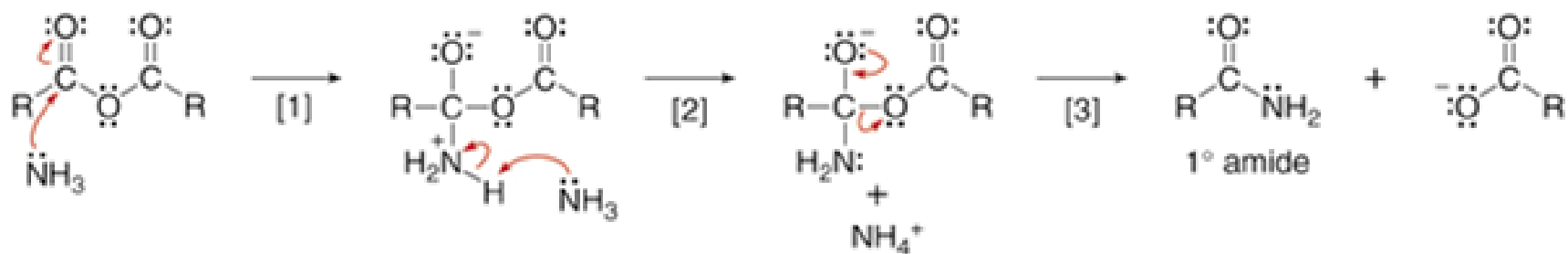


Reazione delle anidridi

- L'attacco nucleofilo avviene ad uno dei gruppi carbonilici, mentre l'altro diventa parte del gruppo uscente.



- Oltre ai soliti passaggi dell'addizione nucleofila e dell'eliminazione del gruppo uscente, il meccanismo prevede anche il trasferimento di un protone.



Reazione degli acidi carbossilici

- I nucleofili che sono anche basi forti reagiscono con gli acidi carbossilici attraverso la rimozione primaria di un protone, prima che qualsiasi reazione di sostituzione nucleofila possa avvenire.

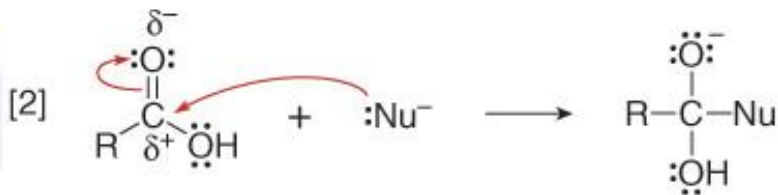
Two possible reactions of carboxylic acids

Acid-base reaction

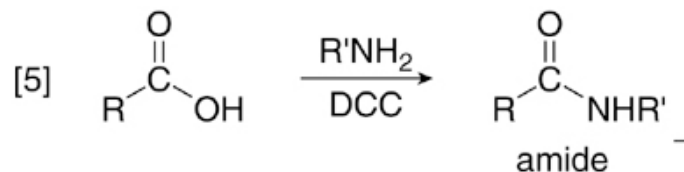
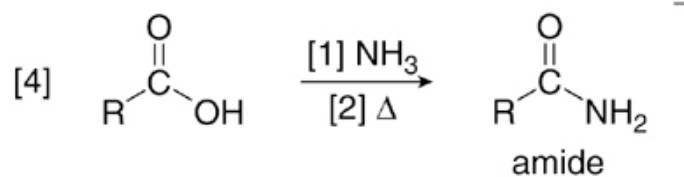
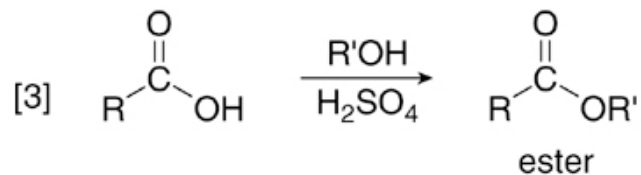
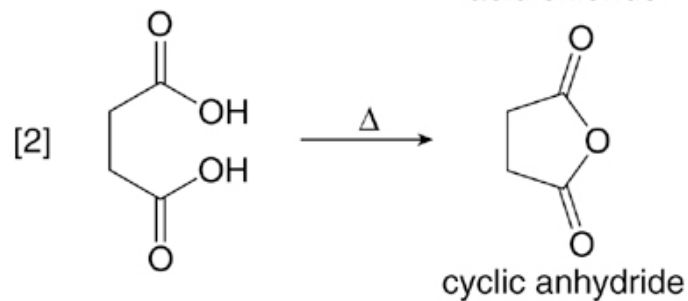
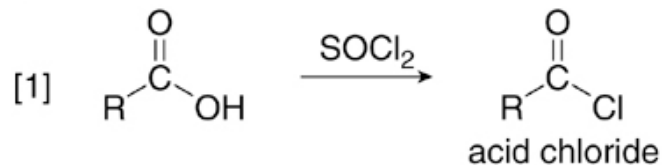


This reaction is faster with many nucleophiles.

Nucleophilic attack

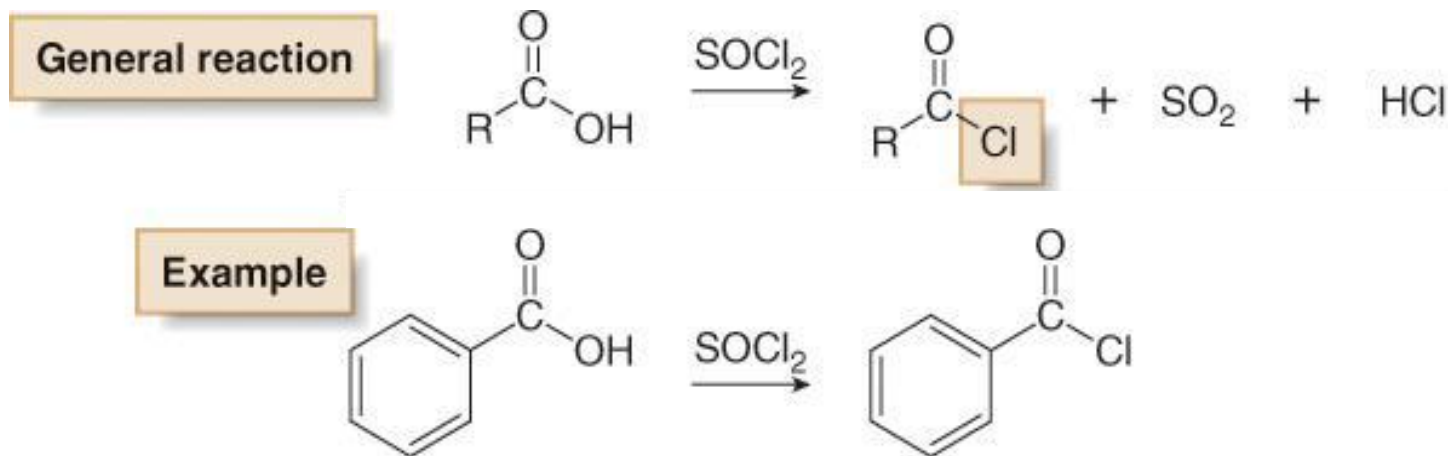


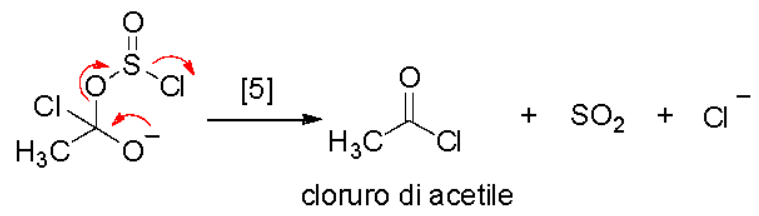
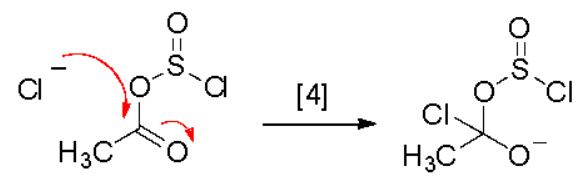
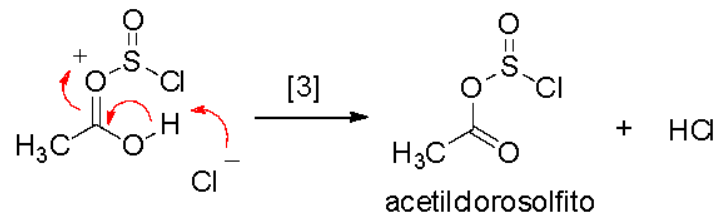
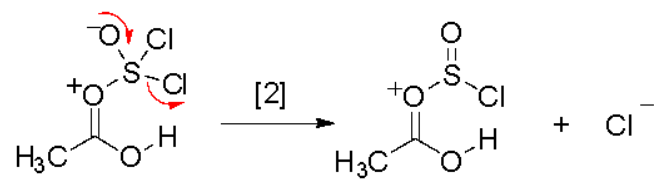
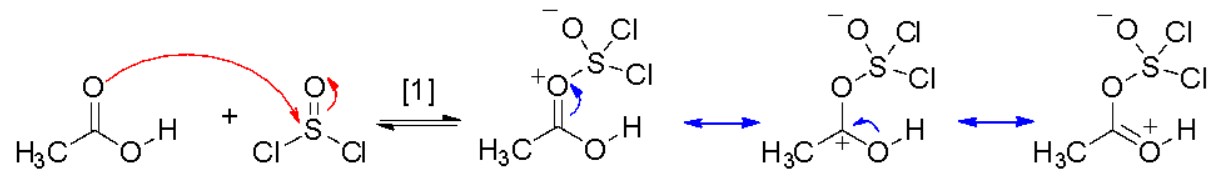
- **Ciò nonostante, gli acidi carbossilici possono essere convertiti in derivati.**



Conversione di RCOOH in RCOCl

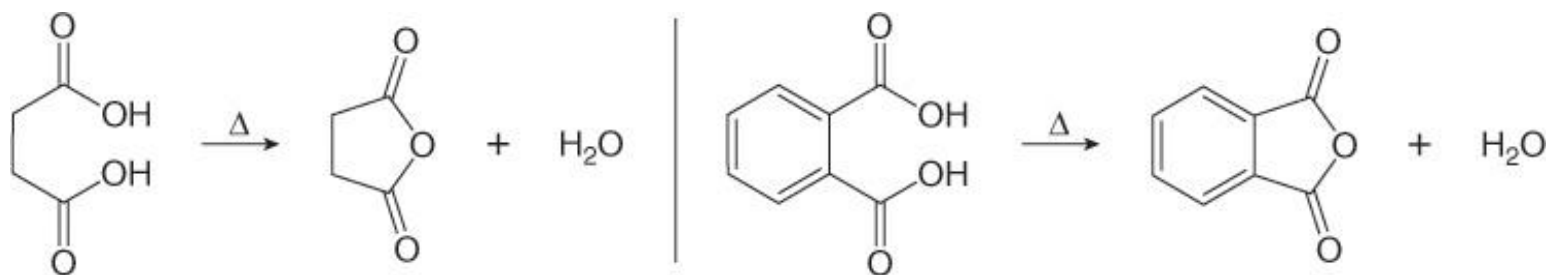
- Trattamento di un acido carbossilico con **cloruro di tionile (SOCl₂)** fornisce un cloruro acilico.
- Questo è possibile perchè il cloruro di tionile converte il gruppo OH dell'acido in un gruppo uscente migliore, e perchè fornisce il nucleofilo (Cl⁻) per sostituire il gruppo uscente.





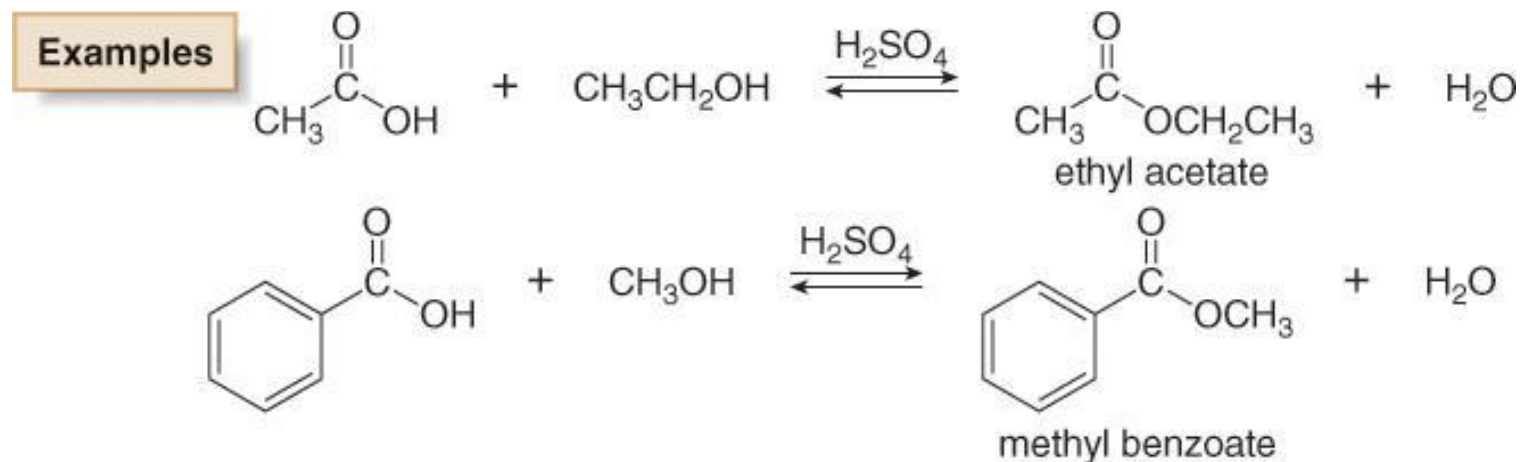
Conversione di RCOOH in (RCO)₂O

- Benchè gli acidi carbossilici non possano essere facilmente trasformati in anidridi, gli acidi dicarbossilici possono essere convertiti in anidridi cicliche per riscaldamento ad alte temperature.
- Questa è una reazione di disidratazione dal momento che l'acido perde una molecola di acqua.

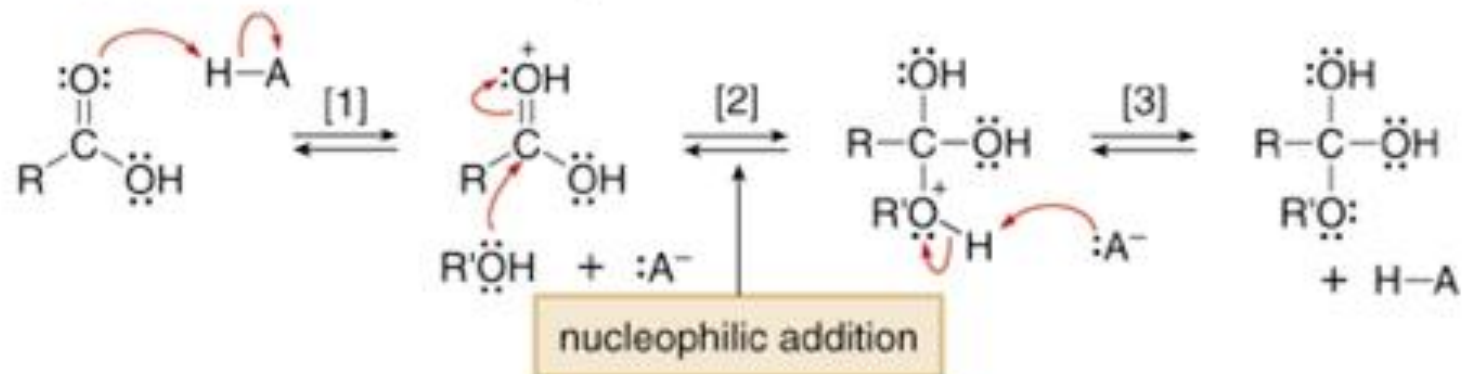


Conversione di RCOOH in RCOOR'

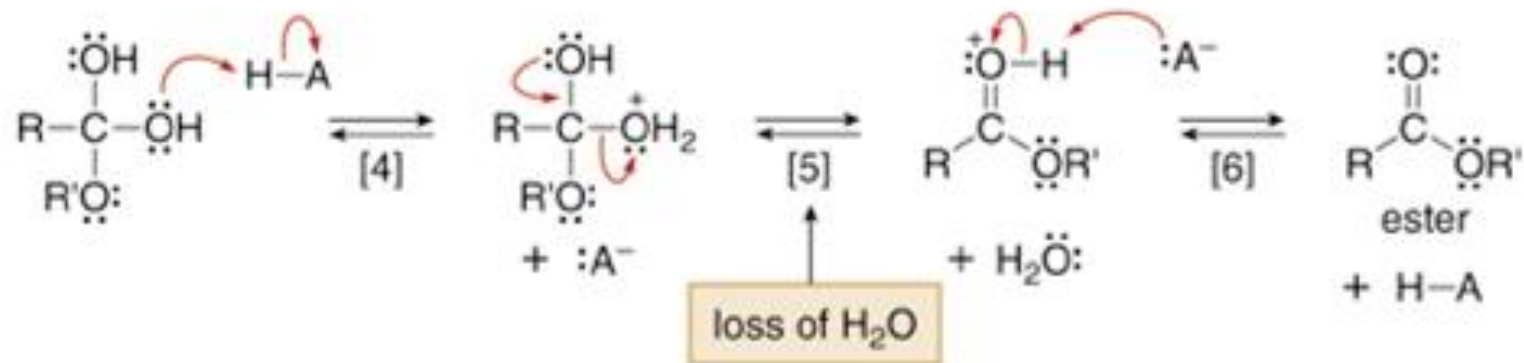
- Il trattamento di un acido carbossilico con un alcol in presenza di un catalizzatore acido forma un estere.
- Questa reazione è detta **esterificazione di Fischer**.
- La reazione è un equilibrio, e può essere spostata a destra usando un eccesso di alcol o per rimozione dell'acqua che si forma.



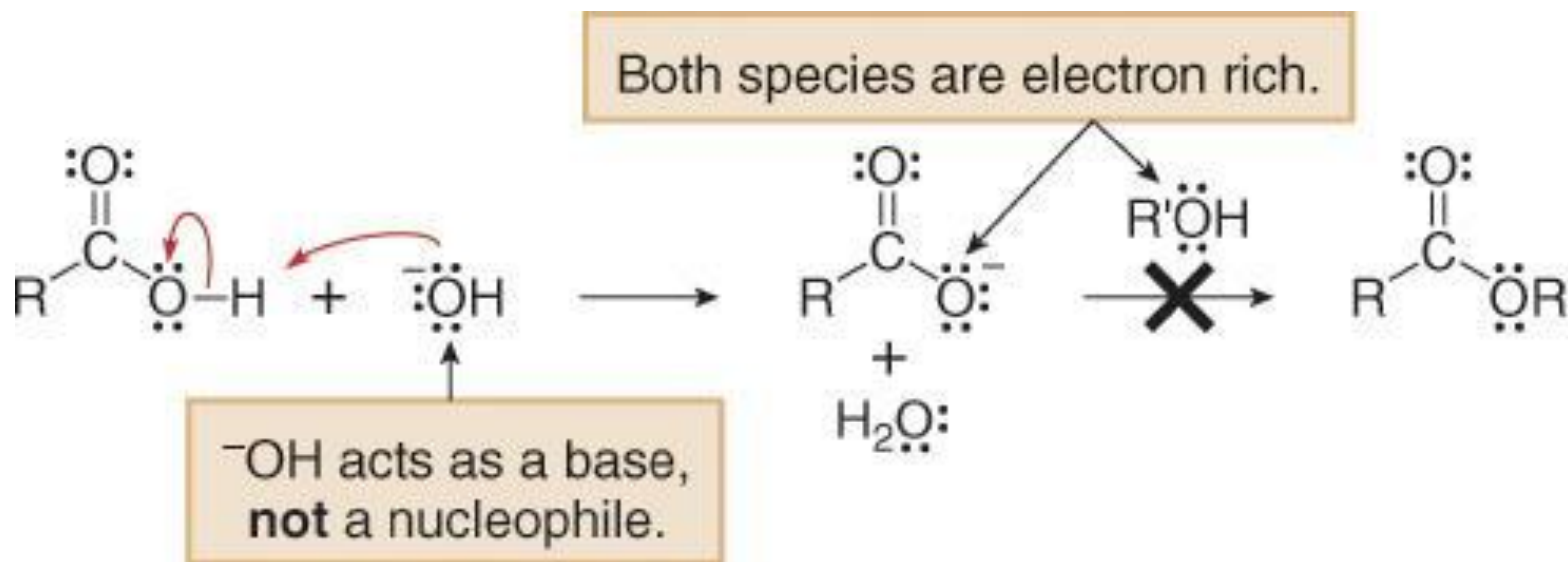
Part [1] Addition of the nucleophile R'OH



Part [2] Elimination of the leaving group H_2O

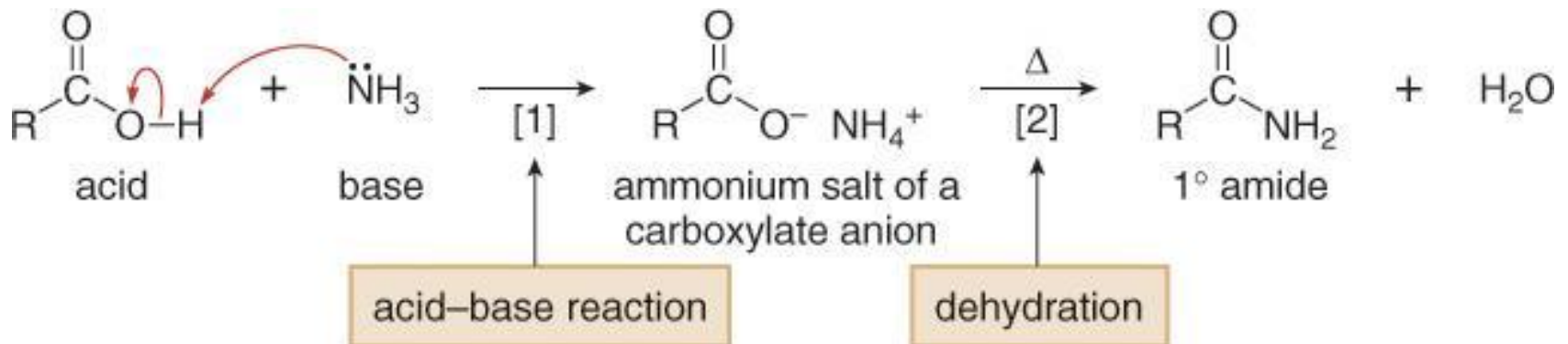


- L'esterificazione di un acido carbossilico avviene in presenza di un acido ma non in presenza di base.
- La base rimuove un protone dall'acido carbossilico, formando l'anione carbossilato, che non reagisce con un nucleofilo elettron-ricco.

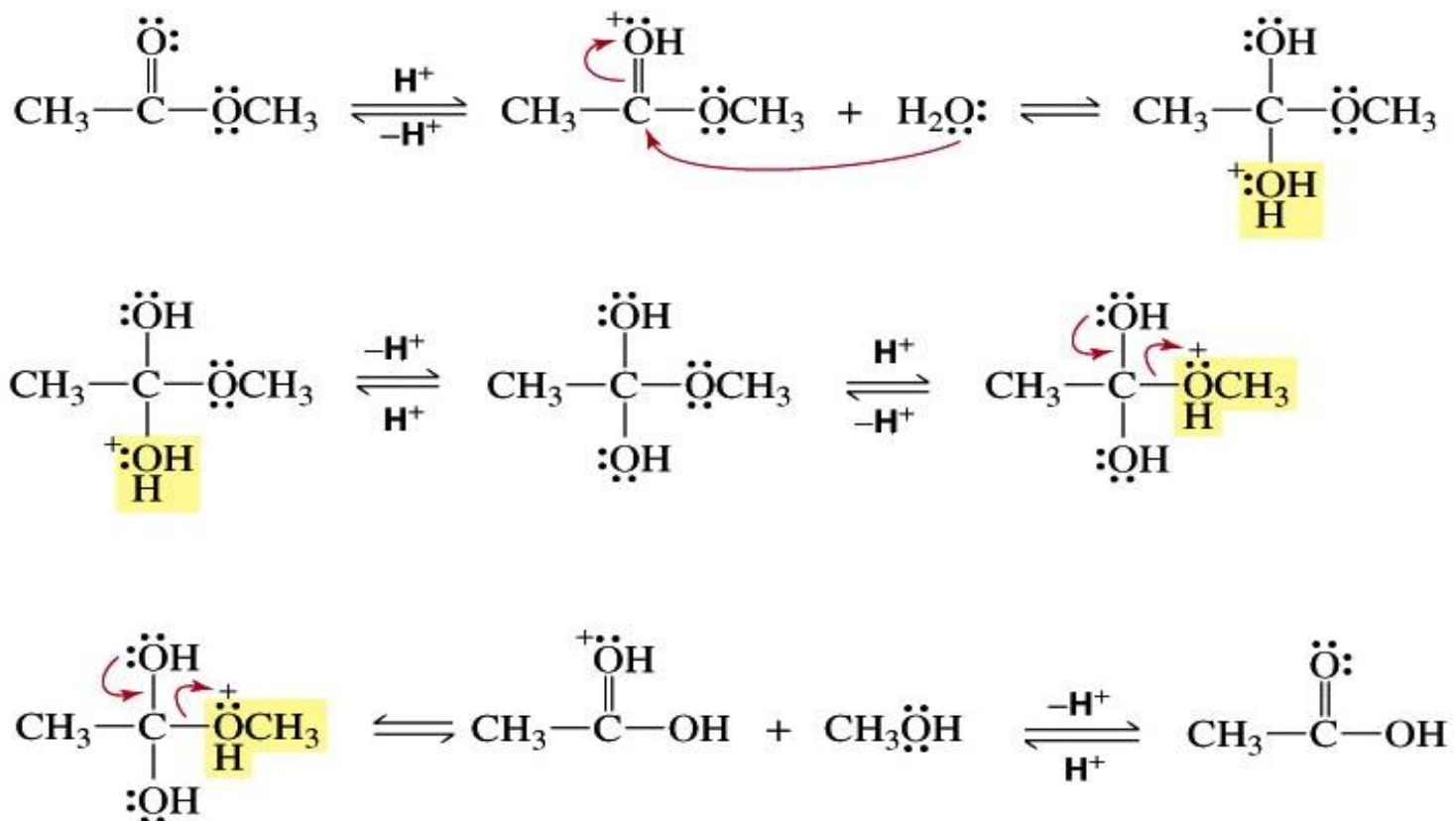


Conversione di RCOOH in RCONR'₂

- **Gli acidi carbossilici non possono essere convertiti in ammidi per reazione con NH₃ o con un'ammina perchè le ammine sono basi, e danno una reazione acido-base per formare un sale di ammonio prima che avvenga la sostituzione nucleofila.**
- **Comunque, il riscaldamento del sale di ammonio ad alte temperature (>100°C) disidrata il sale per formare un'amide.**



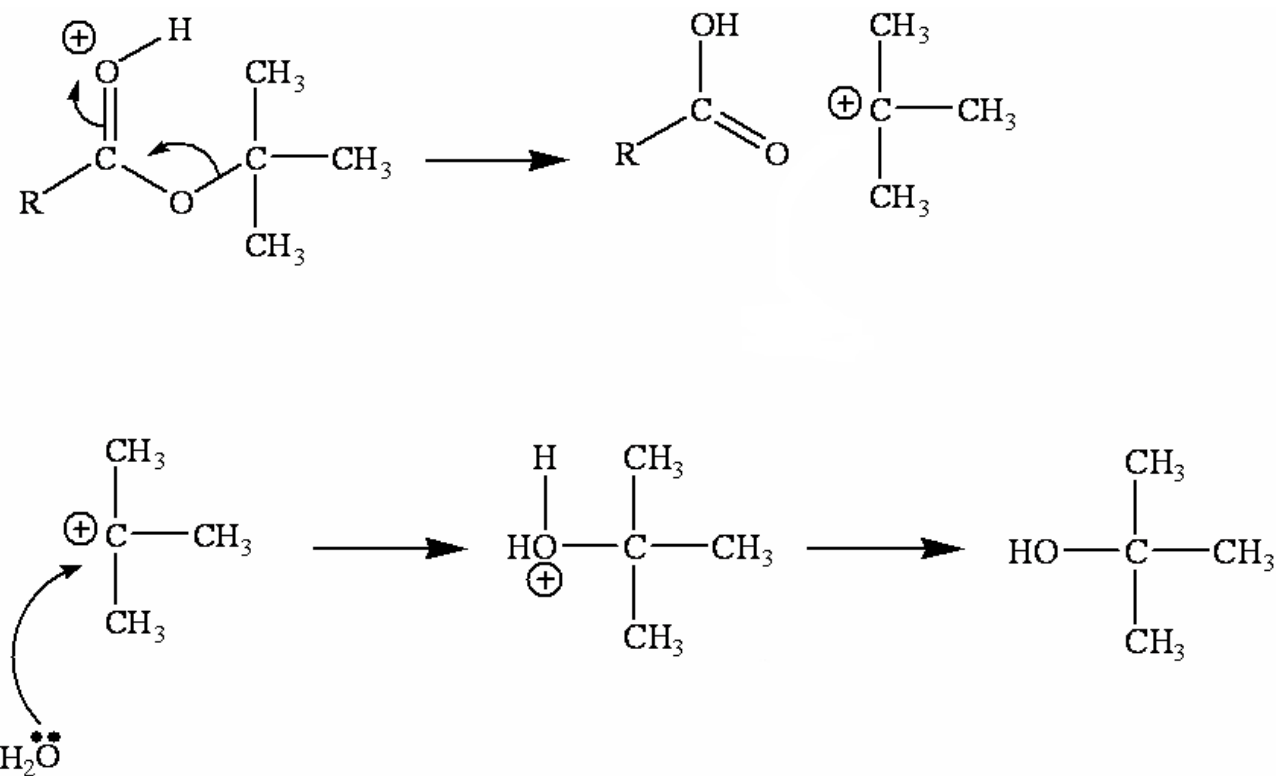
Idrolisi degli esteri in ambiente acido acquoso



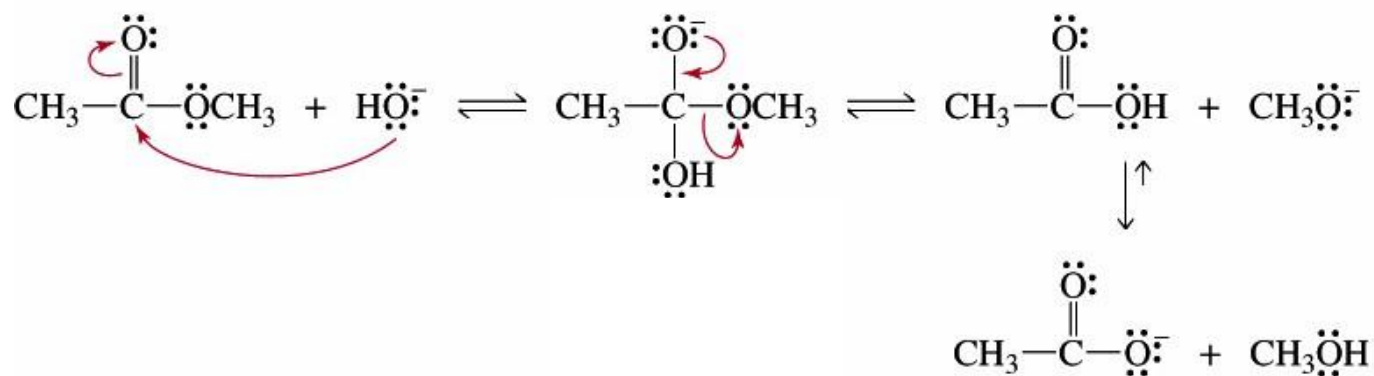
La reazione nel complesso è **reversibile**, ma l'equilibrio può essere spostato a favore dell'alcol e dell'acido utilizzando un largo eccesso di acqua e/o distillando via l'alcol.

Idrolisi degli esteri in ambiente acido acquoso

L'idrolisi acido-catalizzata di esteri con gruppi alchilici terziari nel residuo alcolico è più rapida, irreversibile e segue un meccanismo diverso:

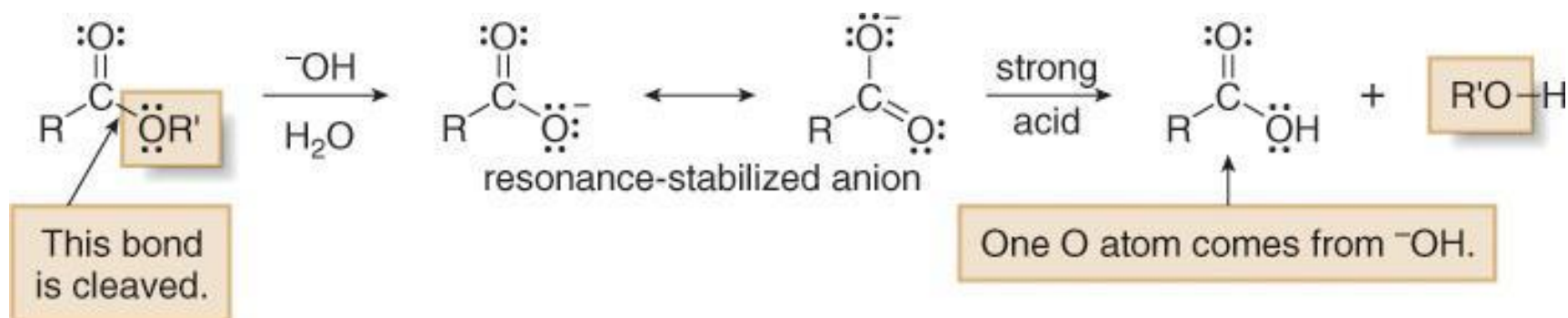


Idrolisi degli esteri in ambiente basico acquoso



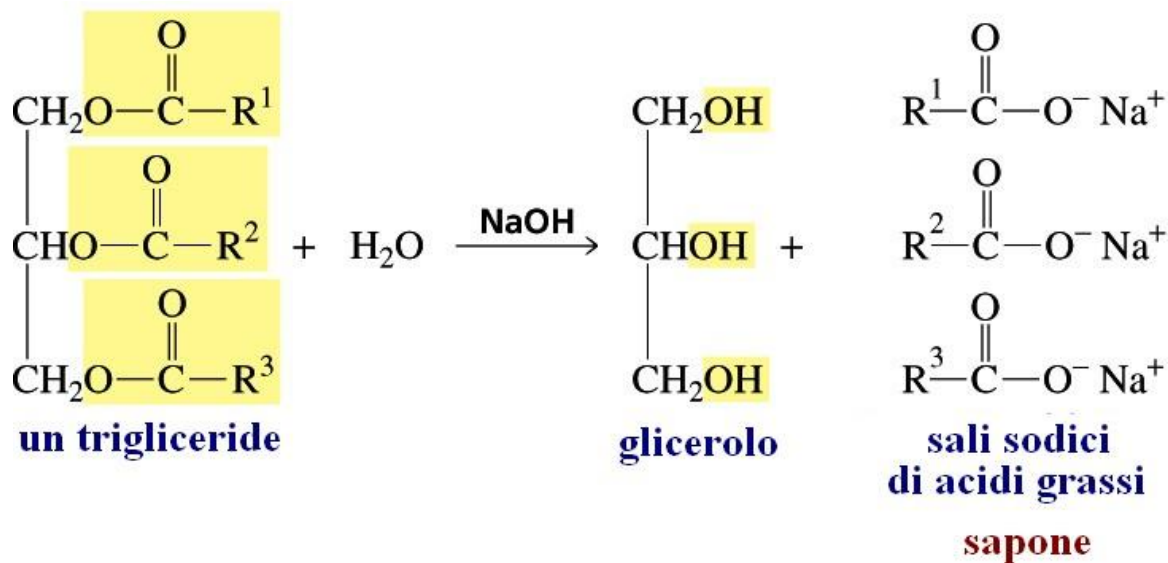
La reazione nel complesso è **irreversibile**, perché la base deprotona l'acido carbossilico formato, spostando l'equilibrio.

- L'anione carbossilato è stabilizzato per risonanza, e questo sposta l'equilibrio in suo favore.
- Una volta che la reazione è completa e si è formato l'anione, può essere protonato con un acido forte per formare un acido carbossilico neutro.



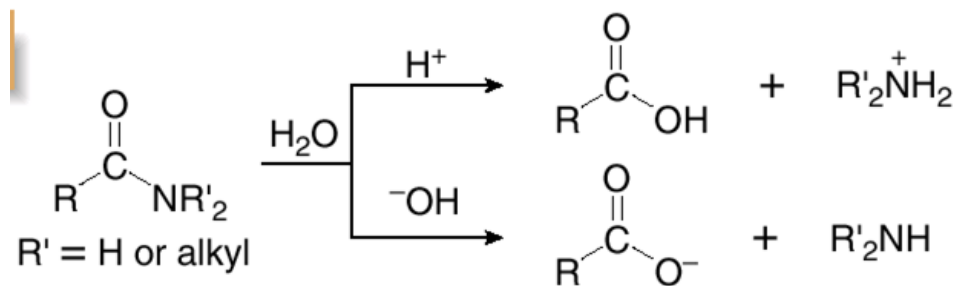
Idrolisi degli esteri in basi acquose

Un esempio di idrolisi base catalizzata di esteri è rappresentata dalla reazione di **saponificazione**:



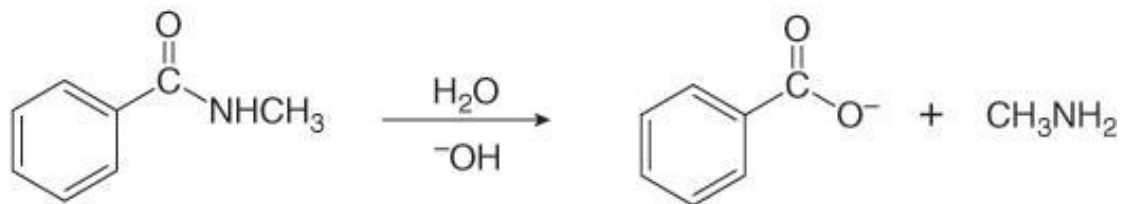
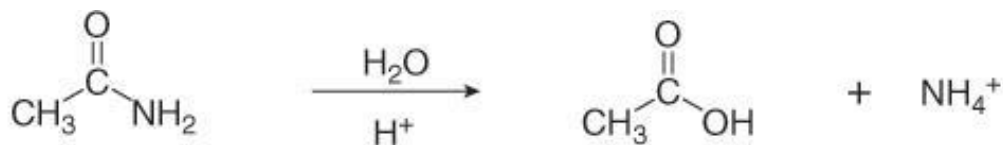
Reazioni delle ammidi

- Le ammidi sono le meno reattive tra i derivati degli acidi carbossilici.
- Le ammidi sono idrolizzate in acidi o basi per formare acidi carbossilici o anioni carbossilato.

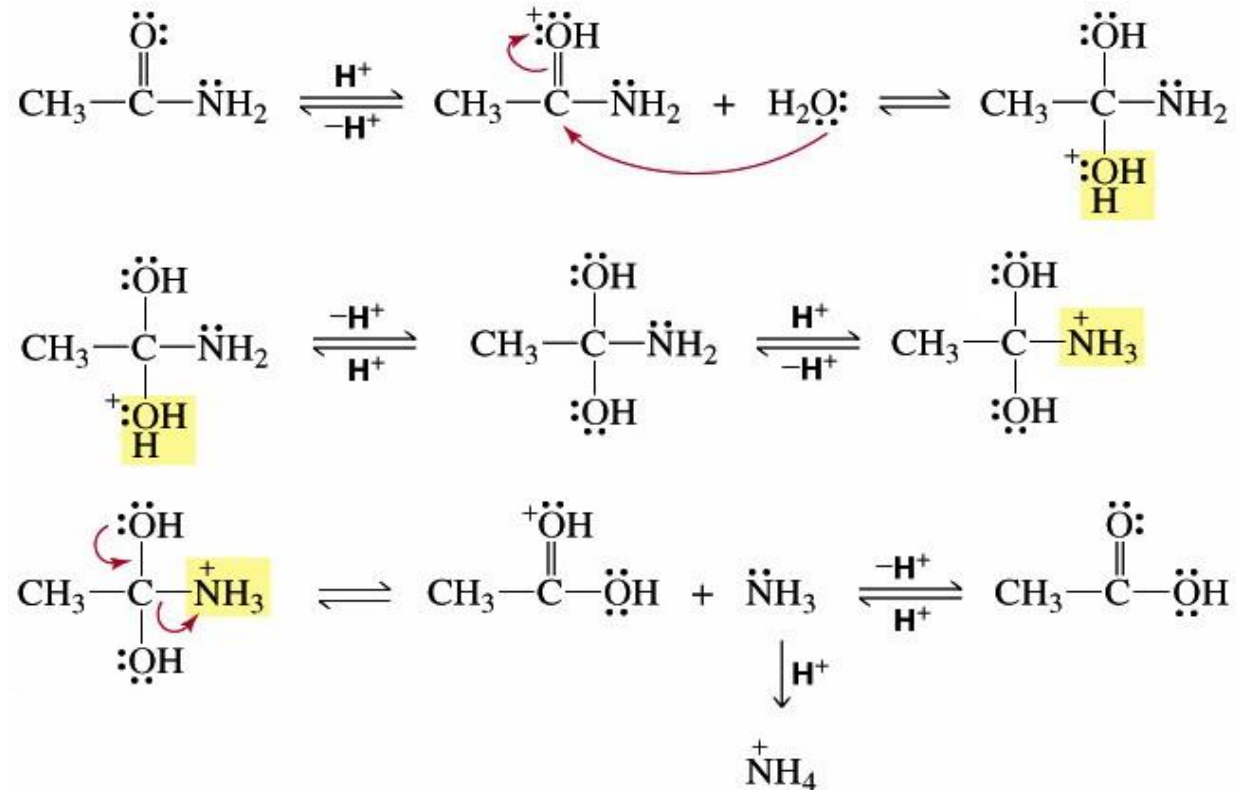


- In condizioni acide, l'ammina che si forma viene protonata ad ione ammonio, mentre in condizioni basiche, si forma un'ammina neutra.

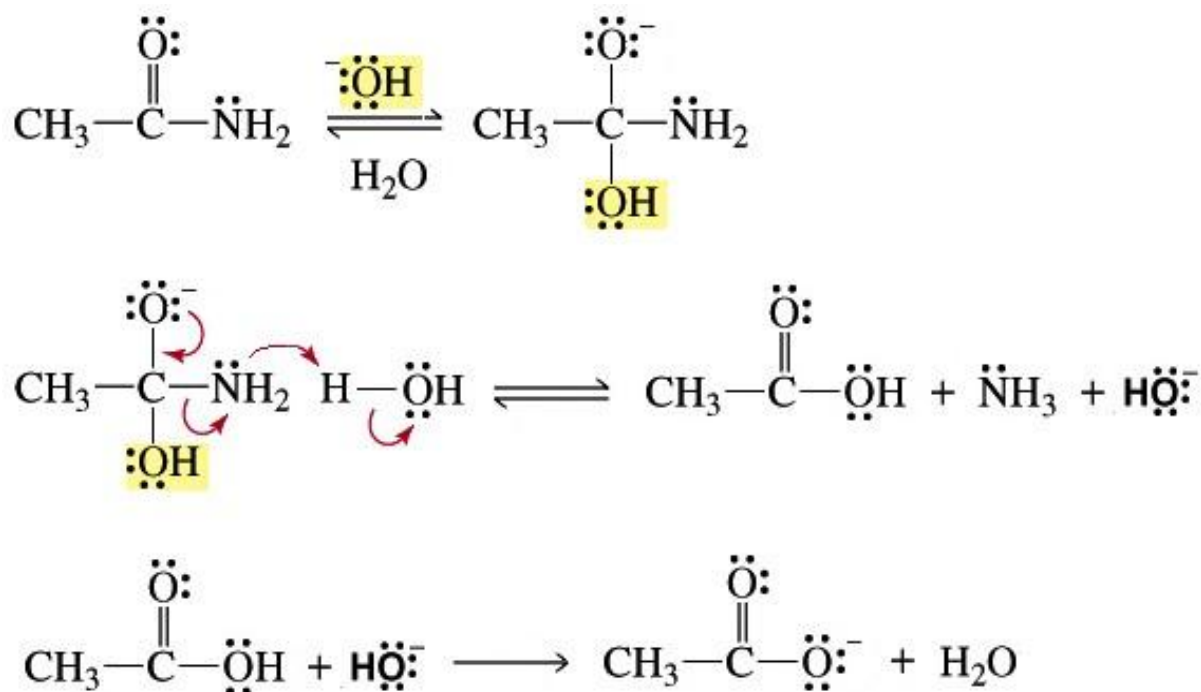
Examples



Il meccanismo di idrolisi di un'amide in condizioni acide è esattamente lo stesso del meccanismo di idrolisi acida degli esteri.

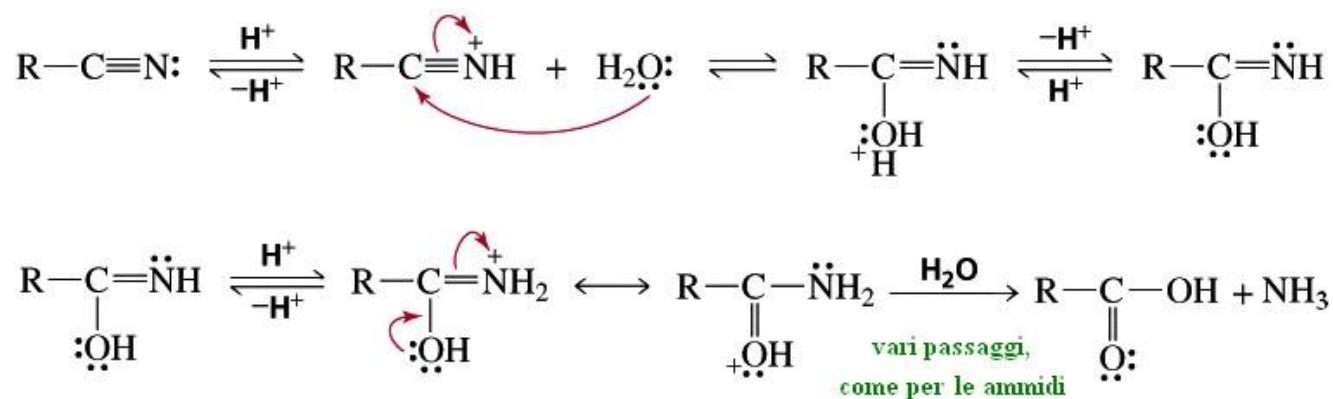


Il meccanismo di idrolisi di un'amide in condizioni basiche presenta i soliti due stadi del meccanismo generale per la sostituzione nucleofila acilica, più un ulteriore trasferimento protonico.



Idrolisi dei nitrili

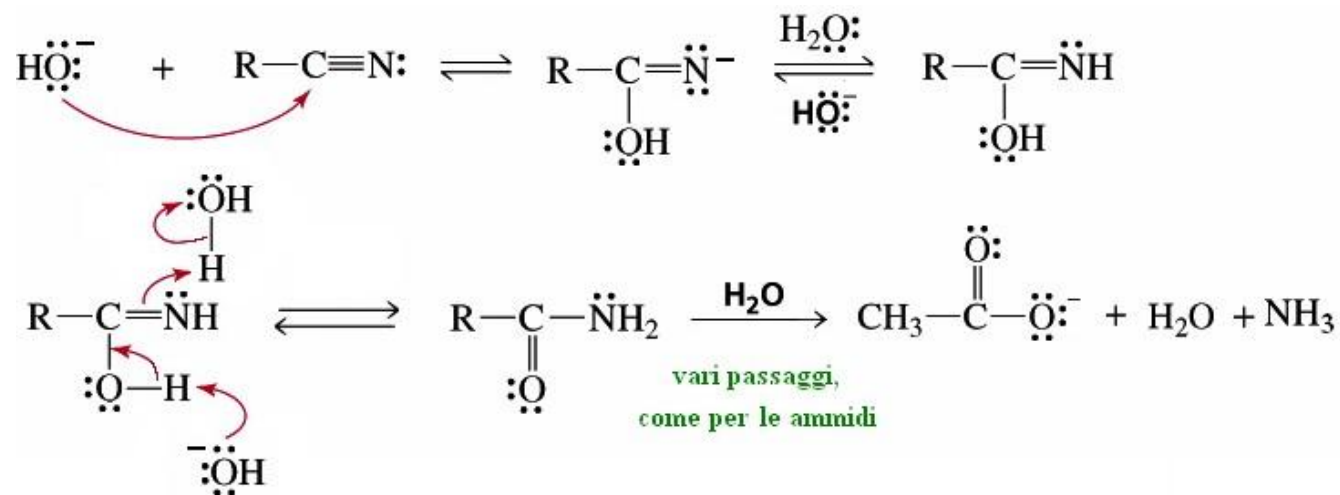
Meccanismo acido catalizzato



Bisogna utilizzare solo una mole di acqua se ci si vuole fermare allo stadio di ammidi.

Idrolisi dei nitrili

Meccanismo base catalizzato



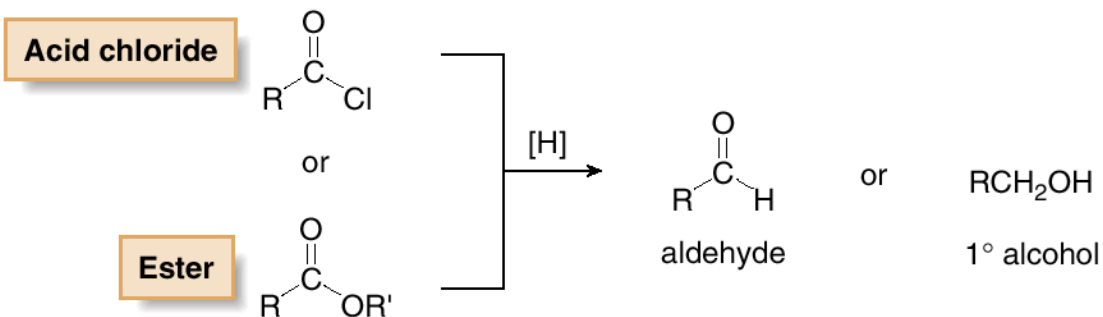
Sommario delle reazioni di sostituzione nucleofila acilica

Starting material	Product				
	RCOCl	(RCO) ₂ O	RCOOH	RCOOR'	RCONR' ₂
[1] RCOCl →	-	✓	✓	✓	✓
[2] (RCO) ₂ O →	X	-	✓	✓	✓
[3] RCOOH →	✓	✓	-	✓	✓
[4] RCOOR' →	X	X	✓	-	✓
[5] RCONR' ₂ →	X	X	✓	X	-

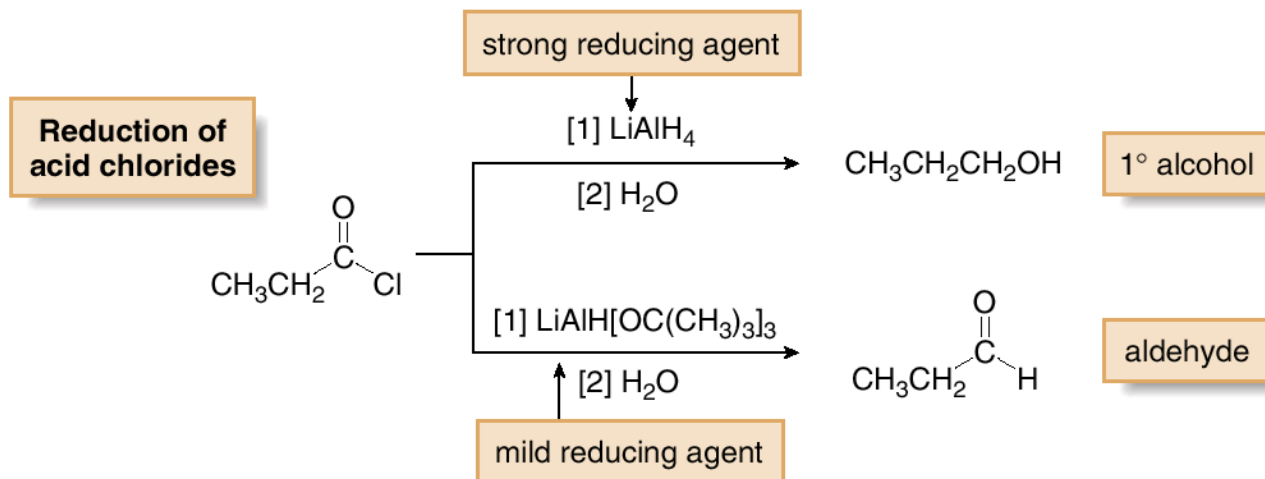
Table key: ✓ = A reaction occurs.
X = No reaction occurs.

Riduzione dei cloruri acilici e degli esteri

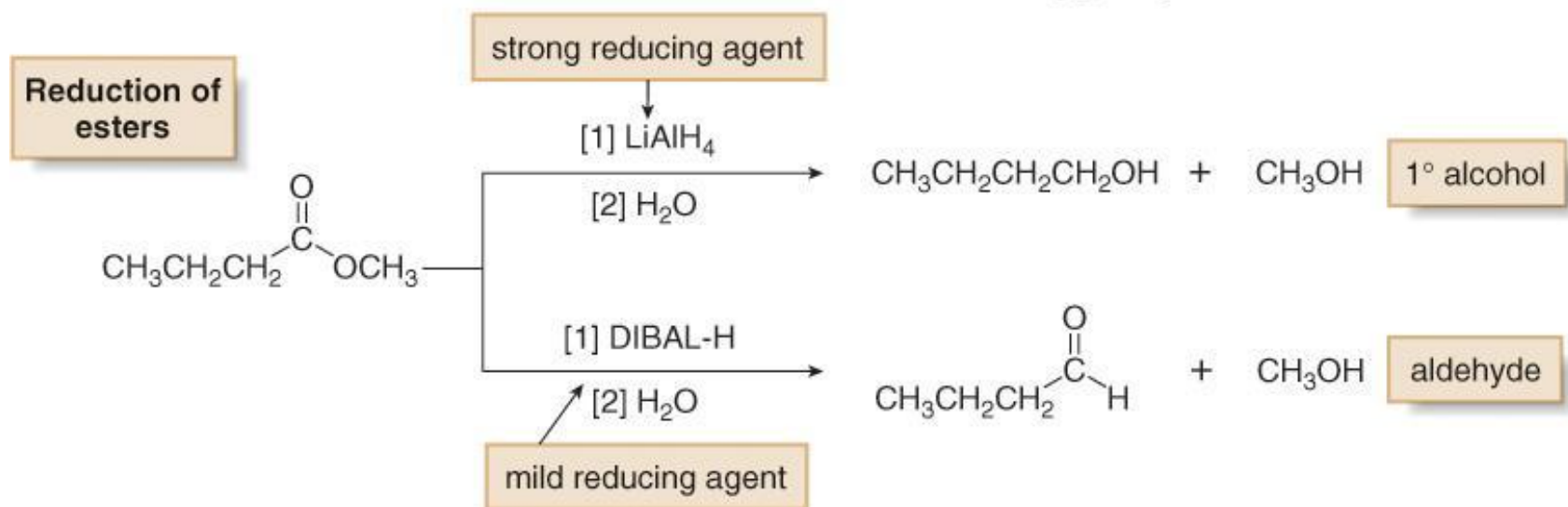
- I cloruri acilici e gli esteri possono essere ridotti ad aldeidi o ad alcoli 1° a seconda del reagente utilizzato.



- LiAlH_4 converts RCOCl and RCOOR' to 1° alcohols.
- A milder reducing agent (DIBAL-H or $\text{LiAlH}[\text{OC}(\text{CH}_3)_3]_3$) converts RCOCl or RCOOR' to RCHO at low temperatures.

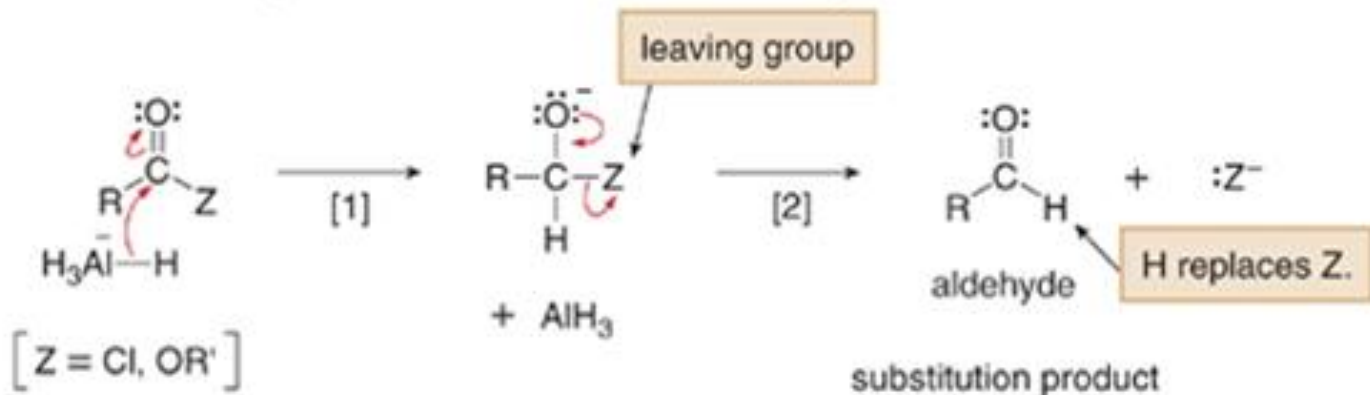


- Nella riduzione di un cloruro acilico, Cl^- agisce come gruppo uscente.
- Nella riduzione di un estere, CH_3O^- si comporta come gruppo uscente, ed è poi protonato dall' H_2O per formare CH_3OH .

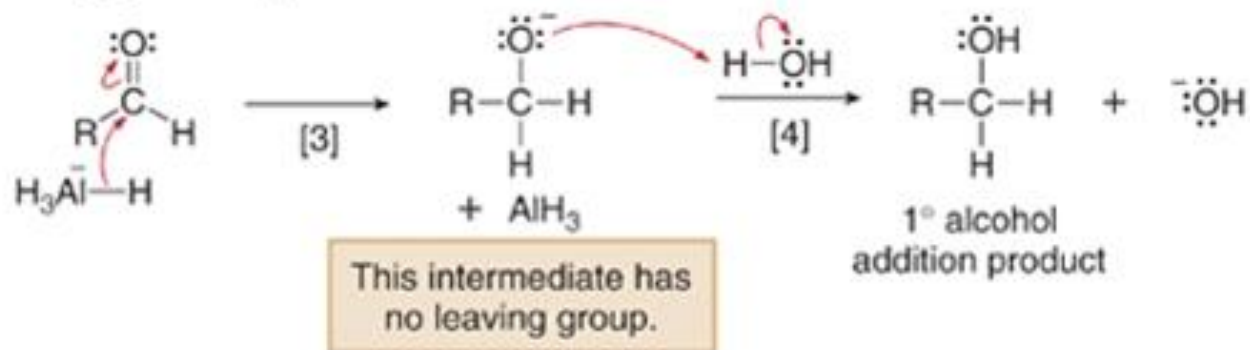


- Il meccanismo:

Part [1] Nucleophilic substitution forms an aldehyde.



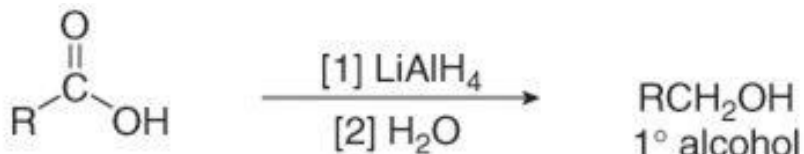
Part [2] Nucleophilic addition forms a 1° alcohol.



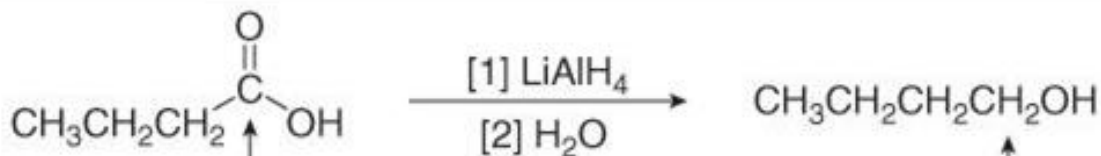
Riduzione di acidi carbossilici e ammidi

- Gli acidi carbossilici sono ridotti ad alcoli 1° con LiAlH_4 .
- LiAlH_4 è un riducente troppo forte per fermare la reazione allo stadio di aldeide, ma reagenti più deboli non sono in grado di attaccare gli acidi carbossilici.

Reduction of a RCOOH —
General reaction

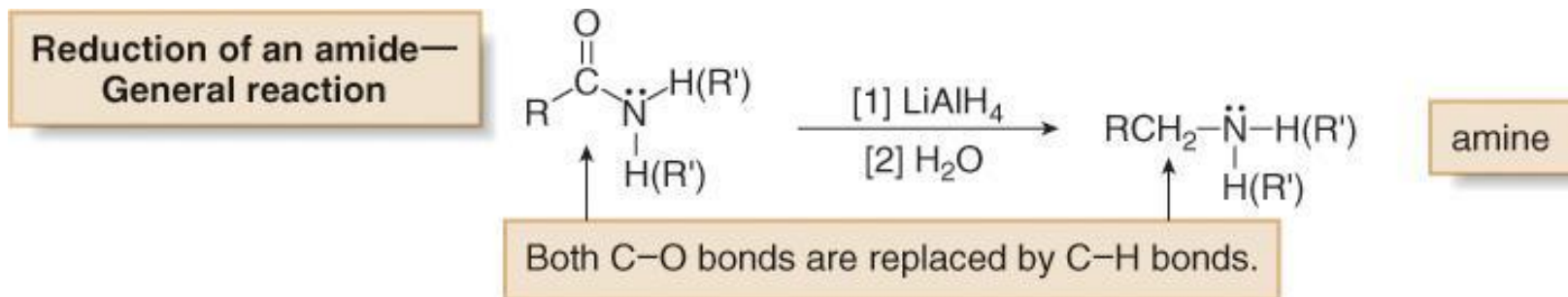


Example



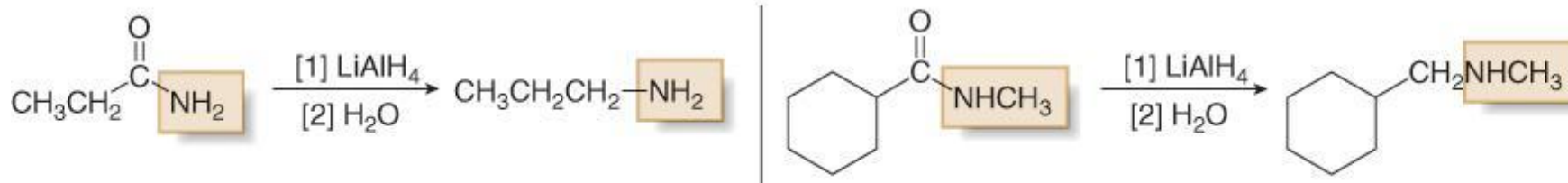
Two C—O bonds are replaced by C—H bonds.

- A differenza della riduzione di tutti gli altri derivati degli acidi carbossilici con LiAlH_4 , che dà alcoli 1° , la riduzione delle ammidi con LiAlH_4 genera ammine.

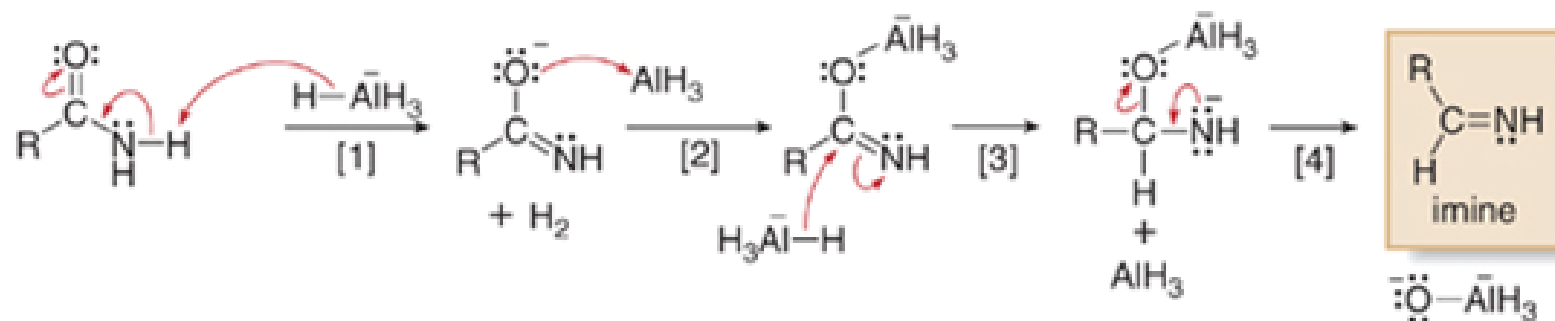


- Poiché $^- \text{NH}_2$ è un cattivo gruppo uscente, non viene mai perso durante la riduzione, e quindi il prodotto finale è un'ammina.

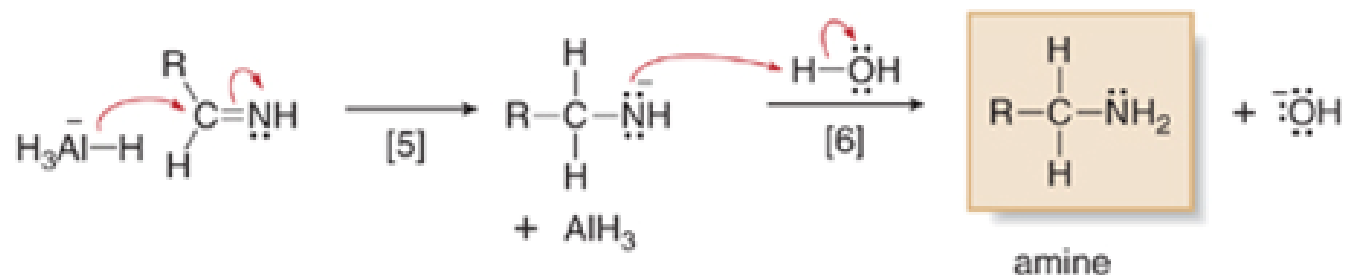
Examples



Part [1] Reduction of an amide to an imine



Part [2] Reduction of an imine to an amine

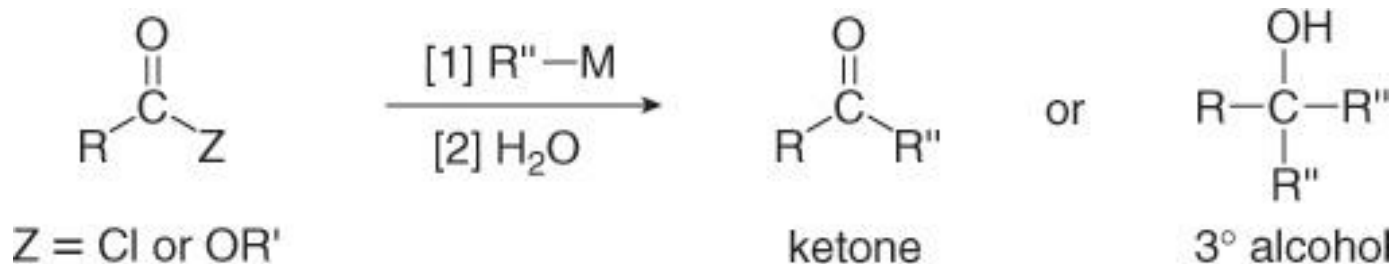


Reagenti riducenti – Un riassunto

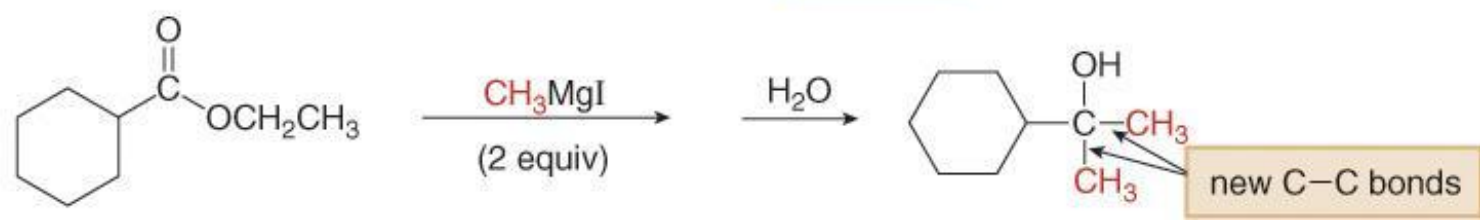
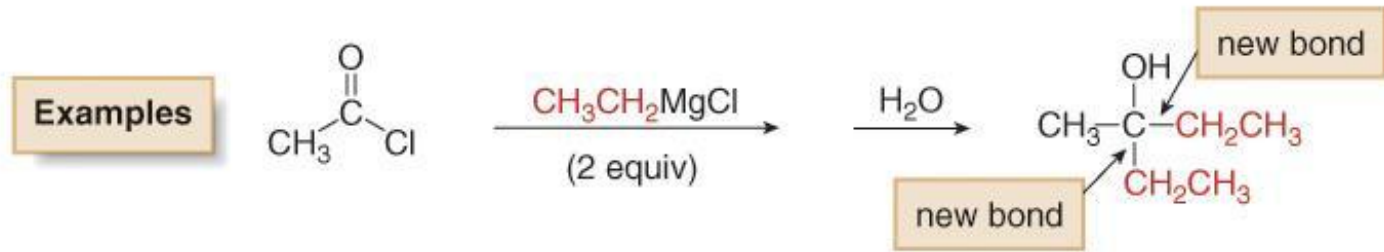
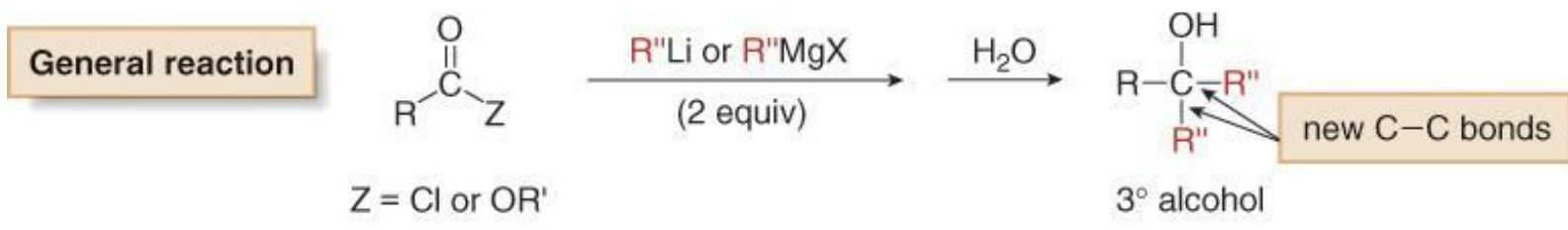
	Reagent	Starting material	→	Product
strong reagent	LiAlH ₄	RCHO	→	RCH ₂ OH
		R ₂ CO	→	R ₂ CHOH
		RCOOH	→	RCH ₂ OH
		RCOOR'	→	RCH ₂ OH
		RCOCl	→	RCH ₂ OH
		RCONH ₂	→	RCH ₂ NH ₂
milder reagents	NaBH ₄	RCHO	→	RCH ₂ OH
		R ₂ CO	→	R ₂ CHOH
	LiAlH[OC(CH ₃) ₃] ₃	RCOCl	→	RCHO
	DIBAL-H	RCOOR'	→	RCHO

Reazioni degli organometallici con i derivati degli acidi carbossilici

I reagenti organometallici reagiscono con i derivati degli acidi carbossilici (RCOZ) per formare due prodotti differenti, a seconda della natura sia del gruppo Z e sia del reagente R-M. Le reazioni più utili sono effettuate con gli esteri e i cloruri acilici, formando chetoni o alcoli 3ⁱ.

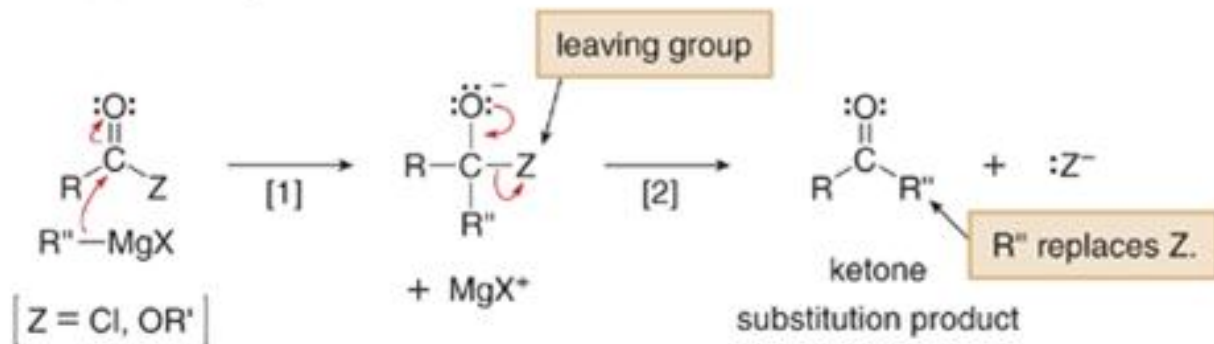


- Sia gli esteri che i cloruri acilici formano alcoli 3° quando sono trattati con due equivalenti di composti di Grignard o di reagenti di organolitio.



Reazioni di RLi e RMgX con gli esteri e i cloruri acilici

Part [1] Nucleophilic substitution forms a ketone.



Part [2] Nucleophilic addition forms a 3° alcohol.

