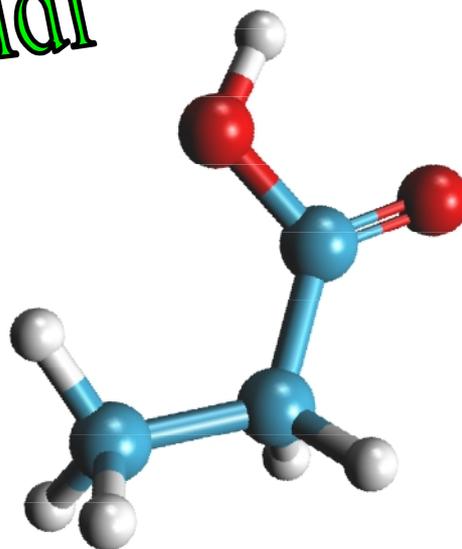


Reazioni degli acidi carbossilici

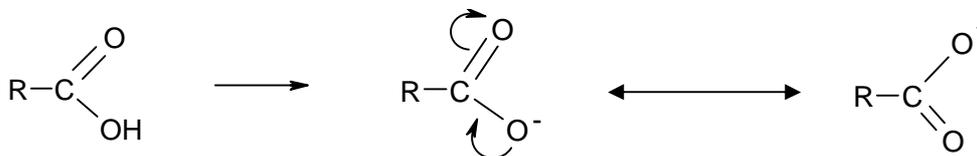


Indice:

- Acidità degli acidi carbossilici	2
- Reattività degli acidi carbossilici	4
- Preparazione dei cloruri	5
- Preparazione delle anidridi	6
- Preparazioni degli esteri	7
- Preparazioni delle ammidi	8
- Sintesi e idrolisi dei nitrili	10
- Riduzione di acidi carb. e derivati	11
- Reazioni con i composti organometallici	13
- Reazione di Hell-Volhard-Zelinsky	15
- Decarbossilazione	16
- Sintesi malonica	17
- Sintesi dei β -chetoesteri: la condensazione di Claisen	18
- Sintesi acetacetica	19
- Carbonatazione dei reattivi organometallici	20
- Carbonilazione	20
- Reazione con litio di isopropilammide	20

Pagina

Gli *acidi carbossilici* sono dei composti che hanno come gruppo funzionale il carbossile (-COOH). Il carbossile è formato da un carbonile (come quello di aldeidi e chetoni) legato anche ad un gruppo OH. I tre atomi del gruppo carbossilico (ossigeno, carbonio, ossigeno) hanno ibridazione sp^2 e questo permette ai loro elettroni π di essere delocalizzati in tutto il sistema. La teoria VB rappresenta il gruppo carbossilico con due forme limite di risonanza uguali tra loro.

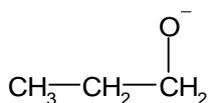


Forme limite di risonanza del carbossilato (indistinguibili)

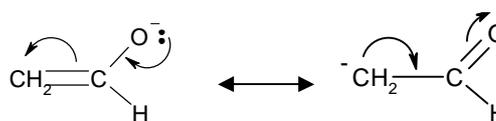
Acidità degli acidi carbossilici

Gli acidi carbossilici sono la più acida classe di composti che contiene solo carboni, idrogeni e ossigeni. La costante di ionizzazione K_a è dell'ordine di 10^{-5} e quindi sono acidi deboli; per esempio una soluzione di acido acetico 0,1 M in acqua si dissocia solo l'1,3 %.

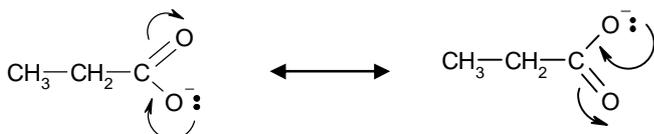
L'acidità è dovuta al fatto che l'idrogeno che viene strappato in un acido (COOH) è in posizione α rispetto al carbonio del carbonile e la carica negativa che si forma non è bloccata sull'ossigeno (come in un alcol), ma è distribuita sui due ossigeni per risonanza. Le due forme limite di risonanza mostrate poche righe sopra hanno la particolarità di essere uguali. Quando sono tali, la teoria VB dice che l'ibrido di risonanza, in questo caso il carbossilato, è una molecola particolarmente stabile. Anche un chetone, se gli viene strappato un idrogeno in α , ha la carica negativa che non è localizzata solo sul carbonio, ma è stabilizzata per risonanza. La differenza sostanziale sta nel fatto che mentre in un chetone la carica è delocalizzata su un ossigeno e su un carbonio, in un acido è delocalizzata su due ossigeni e l'anione è quindi molto più stabile.



a) *alcossido*
(carica negativa ferma)

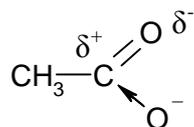


b) *enolato*
(carica negativa delocalizzata su carbonio e ossigeno)

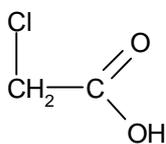


c) *carbossilato* (carica negativa delocalizzata sui due ossigeni)

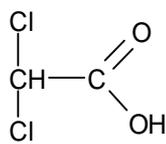
La carica negativa del carbossilato inoltre è stabilizzata dall'effetto induttivo. Il carbonio ha una parziale carica positiva δ^+ e l'ossigeno del carbonile ha un parziale δ^- . Il carbonio positivo attrae per effetto induttivo gli elettroni dell'ossigeno carico negativamente rendendo l'anione più stabile.



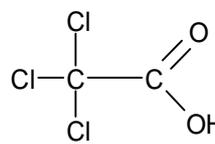
L'acidità degli acidi carbossilici è influenzata anche da altri fattori. I sostituenti che posseggono una certa elettronegatività, in particolare se sono legati al carbonio in α contribuiscono ad aumentare l'acidità. Questo rafforzamento può essere visto come un effetto induttivo che i sostituenti trasmettono attraverso i legami sigma della molecola. Nell'esempio seguente il cloro parzialmente negativo attrae gli elettroni di tutta la molecola stabilizzando in particolare l'anione che si può formare.



Acido cloroacetico
pK_a = 2.9



Acido dicloroacetico
pK_a = 1.3



Acido tricloroacetico
pK_a = 0.9

Maggiore è il numero di sostituenti elettronegativi maggiore sarà l'acidità. Ovviamente più questi sostituenti sono lontani dal carbossile minore sarà l'acidità dell'acido.

REATTIVITA' DEI DERIVATI DEGLI ACIDI CARBOSSILICI

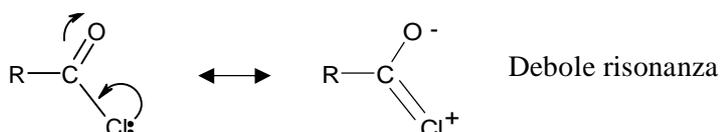
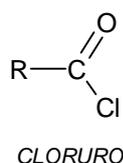
I derivati degli acidi carbossilici sono i cloruri, le anidridi, gli esteri e le ammidi.

I derivati non posseggono la stessa reattività a causa dei diversi sostituenti presenti in ciascuno di essi.

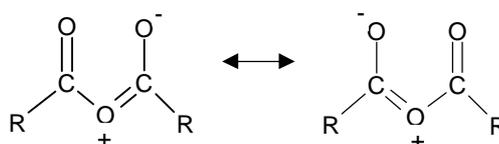
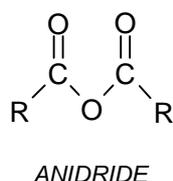
In una molecola generica gli elettroni donati da un sostituito stabilizzano il gruppo carbonilico e diminuisce il suo carattere elettrofilo. Questa delocalizzazione degli elettroni dipende dalle proprietà del sostituito.

Generalmente minore è l'elettronegatività di questo, migliore è la donazione di elettroni e la stabilità della molecola stessa.

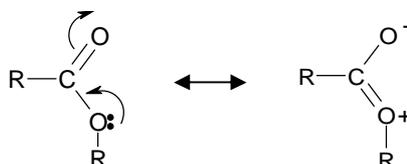
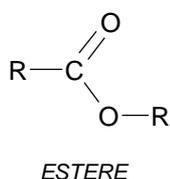
Per esempio i *cloruri* sono molto reattivi perché gli orbitali del cloro non si sovrappongono bene con quelli del carbonio a cui è legato e la delocalizzazione è molto scarsa. Il cloro tende quindi ad attrarre gli elettroni verso di sé rendendo il carbonio del carbonile molto positivo e facilmente attaccabile da nucleofili.



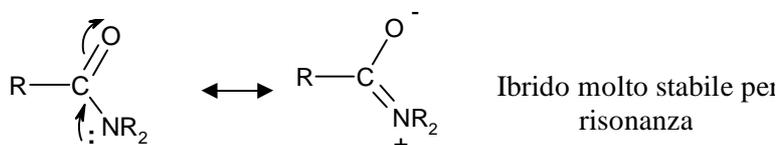
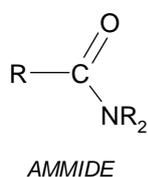
Le *anidridi* sono un po' meno reattive dei cloruri perché la delocalizzazione degli elettroni è migliore. La coppia degli elettroni dell'ossigeno, presente tra i due carboni, da risonanza per metà verso un carbonile e per metà verso l'altro carbonile.



Gli *esteri* sono più stabili delle anidridi. La coppia di elettroni dell'ossigeno dell'estere è condivisa verso un unico gruppo carbonilico e inoltre l'ossigeno è in grado con la stessa facilità di prendere e donare elettroni.

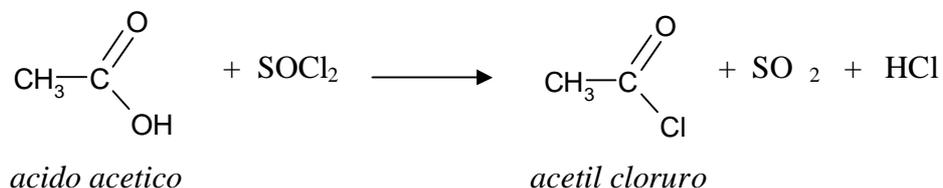


Le *ammidi* sono i derivati più stabili. L'azoto è meno elettronegativo dell'ossigeno e non è in grado di attrarre con molta forza gli elettroni verso di sé. Il carbonio del carbonile non ha un carattere così positivo come in un cloruro acilico e subisce con più difficoltà gli attacchi nucleofili.



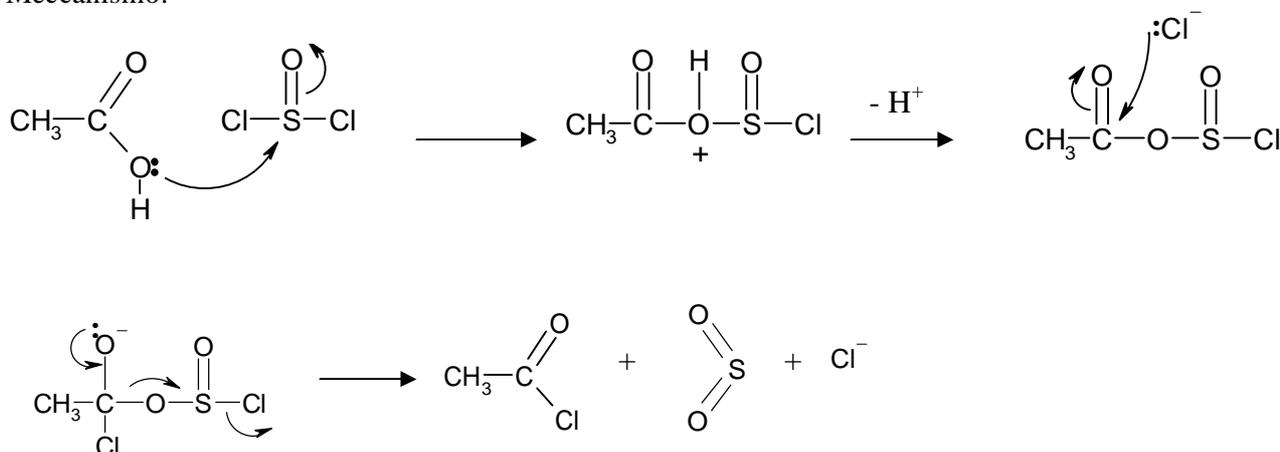
Preparazione dei cloruri

Gli acidi carbossilici possono venire trasformati in cloruri acilici se trattati con cloruro di tionile, SOCl_2 . Questa reazione è un tipico esempio di sostituzione nucleofila; l'intermedio che possiede un ossigeno negativo non si protona per dare un alcool, come accadrebbe in aldeidi e chetoni, ma espelle una piccola molecola, SO_2 .



Il meccanismo di reazione è molto semplice. Durante la reazione il Cl entra nella molecola molto facilmente perché ne è richiesta una piccola quantità, altrimenti non sarebbe possibile procedere in questo modo.

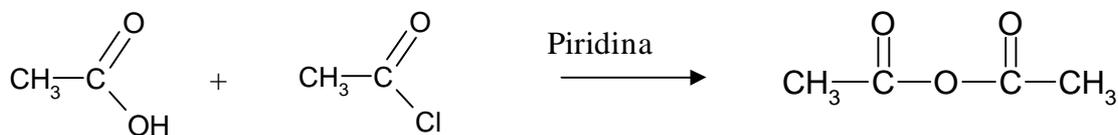
Meccanismo:



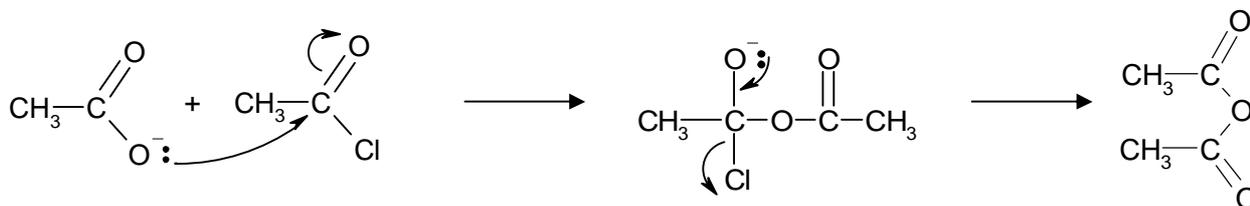
Questa reazione è perfettamente *reversibile*, cioè dal cloruro acilico in acqua è possibile ottenere l'acido carbossilico corrispondente. La reazione è costituita da due fasi. In una prima fase una molecola d'acqua attacca il cloruro e si forma un intermedio tetraedrico. Nella seconda fase invece avviene la dissociazione dell'intermedio attraverso la deidrogenazione. Una seconda molecola d'acqua strappa un H^+ da un gruppo OH presente nell'intermedio ed esce Cl^- . Come risultato si ottiene l'acido carbossilico.

Preparazione delle anidridi

Dopo i cloruri le anidridi sono i derivati più reattivi degli acidi carbossilici. Il metodo migliore di preparazione delle anidridi è per sostituzione nucleofila di un cloruro acilico con l'anione di un acido carbossilico. In questa reazione viene solitamente aggiunta una base organica debole, come la piridina; questa è utilizzata come catalizzatore e neutralizza l'acido cloridrico che si forma spostando la reazione verso la formazione di prodotti.



Meccanismo:

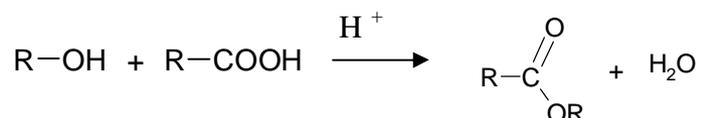


L'idrolisi dell'anidride porta all'acido carbossilico iniziale in condizioni blande e senza sottoprodotti.

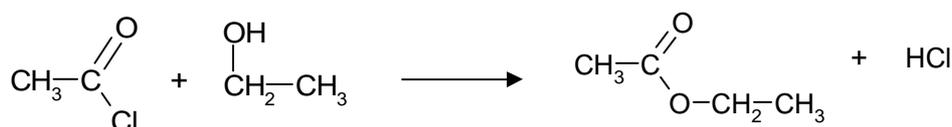
Preparazione degli esteri

Gli esteri sono tra i composti più diffusi in natura. I metodi per la loro preparazione sono diversi, ma più frequentemente si ottengono a partire dagli acidi (in questo caso si parla di esterificazione di Fisher), dai cloruri, dalle anidridi o partire da esteri attivi.

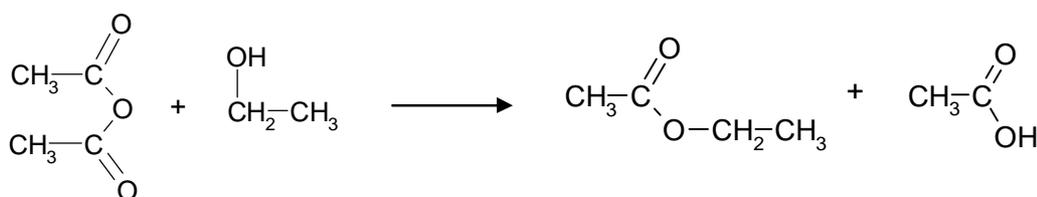
L'esterificazione di Fisher è la condensazione di un alcool con un acido carbossilico. Il problema di questa reazione riguarda la resa che in condizioni normali non supera il 60 %. Per migliorare tale dato si può far reagire un eccesso di alcool o di acido, oppure rimuovere dall'ambiente di reazione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



Gli esteri si possono ottenere anche attraverso la reazione di un alcool con un cloruro acilico. La reazione è condotta in presenza di una base debole come piridina che reagisce con l'acido cloridrico che si forma.

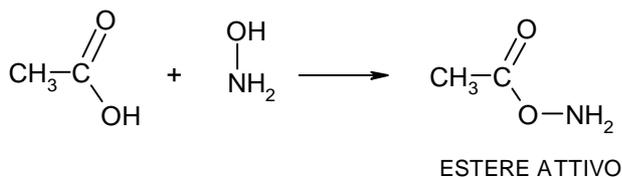


Altro modo per ottenere gli esteri è far reagire un'anidride con un alcool. Anche in questa reazione viene utilizzata piridina o in alternativa un acido per catalizzarla. Da notare nell'esempio seguente che un solo gruppo acetilico dell'anidride viene incorporato dall'estere; l'altro gruppo diventa una molecola di acido acetico.



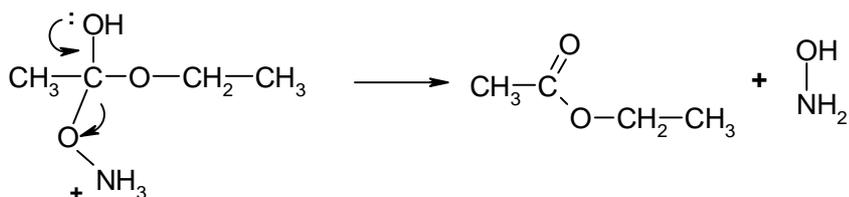
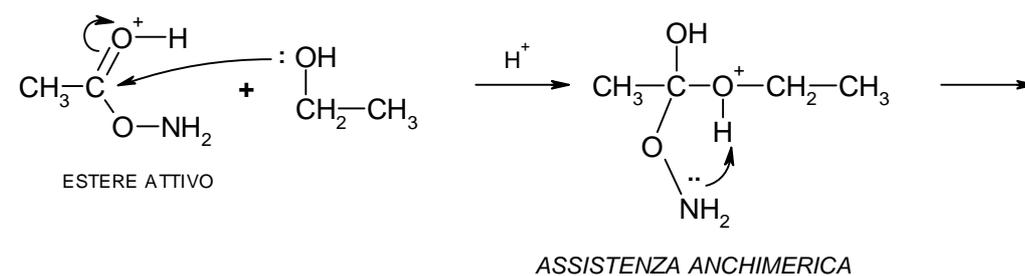
Per ottenere un estere si può partire da un estere, ma per avere una buona resa sono necessari esteri attivi. Con gli esteri normali si ottiene un equilibrio al 50 % e si ha un inutile spreco di reattivi. Gli esteri attivi al contrario permettono di ottenere rese molto elevate perché molto veloci a reagire in quanto hanno una struttura simile alle anidridi.

Esempio di preparazione di un estere attivo



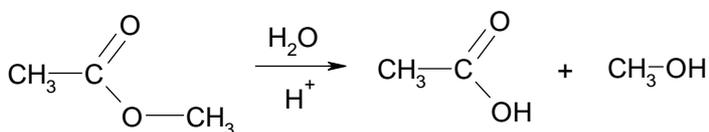
Nella reazione si verifica un particolare fenomeno chiamato assistenza anchimerica, cioè è la molecola stessa che permette il proseguimento del meccanismo attraverso un attacco in un suo punto.

Meccanismo:

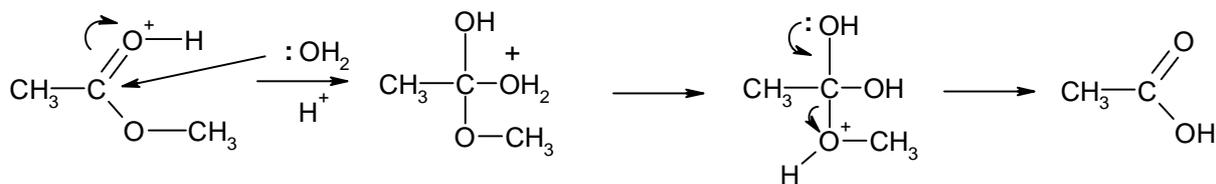


Idrolisi di un estere.

In ambiente acido (ma anche in ambiente basico) un estere può idrolizzare. L'obiettivo è far entrare acqua e uscire l'alcool. La reazione non è molto veloce perché può facilmente tornare indietro; infatti l'acqua dopo aver attaccato il carbonile, non è sicuro che si deprotoni subito, ma potrebbero scendere gli elettroni dell'ossigeno e riformare l'estere iniziale. La reazione continua solo quando l'ossigeno dell'alcool si protona e a quel punto è lui il miglior gruppo uscente.



Meccanismo:

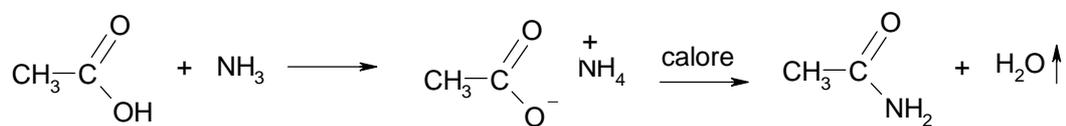


Preparazione delle ammidi.

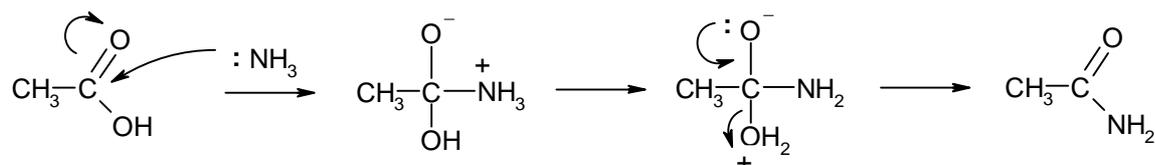
Le ammidi possono essere preparate a partire dai derivati più reattivi e cioè dagli acidi, dalle anidridi e dagli esteri.

Acido carbossilico con ammoniaca

Nel primo passaggio della reazione l'acido con l'ammoniaca porta alla formazione del sale di ammonio corrispondente. Se si isola il sale riscaldando, si elimina l'acqua ottenendo l'ammide pura.

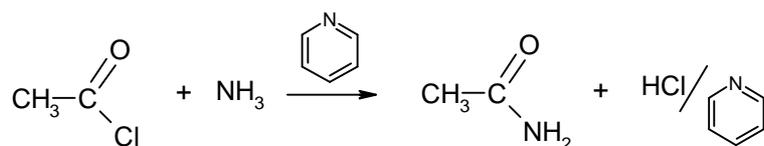


Meccanismo:

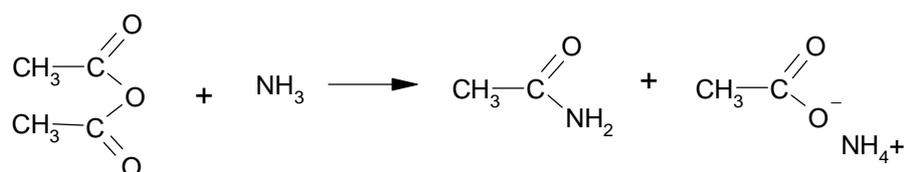


Cloruro con ammoniaca

La reazione è molto rapida e completa; normalmente si utilizza un eccesso di ammoniaca.

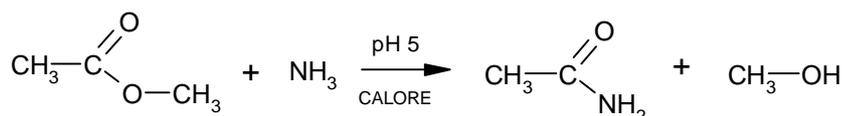


Anidride con ammoniaca



Estere con ammoniaca

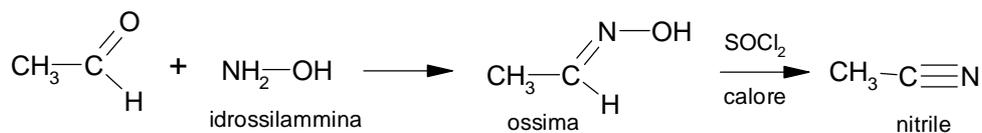
Al contrario della reazione tra un cloruro e l'ammoniaca che risulta molto rapida, questa reazione è abbastanza lenta e raramente completa.



Un caso particolare si verifica con gli *esterei attivi* se reagiscono con ammoniaca. Come nella sintesi degli esteri (anidride con alcool o estere attivo) anche qui si ha il fenomeno dell'assistenza anchimerica che influenza notevolmente la velocità di reazione.

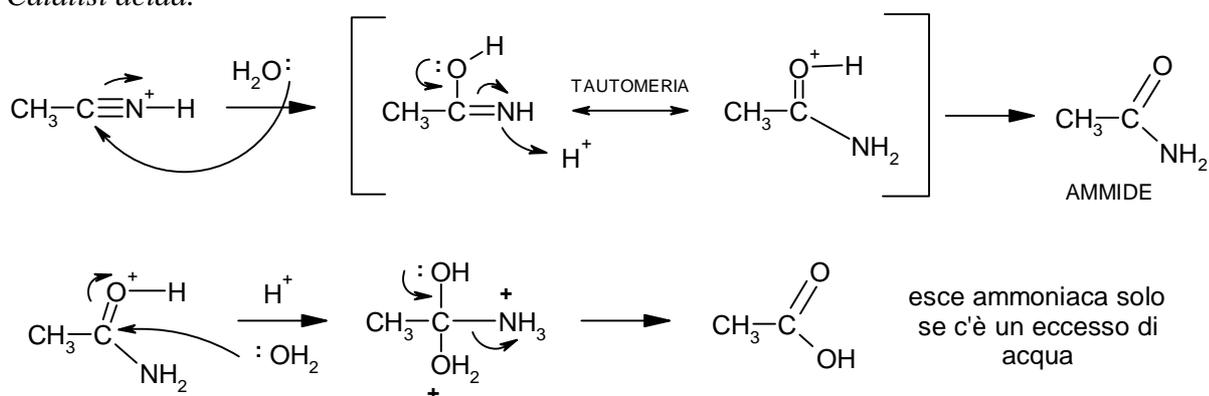
Sintesi e idrolisi dei nitrili

I nitrili possono venire sintetizzati attraverso una reazione di sostituzione nucleofila, cioè la sostituzione in un bromuro da parte di una molecola di cianuro, oppure con una via alternativa rappresentata di seguito.

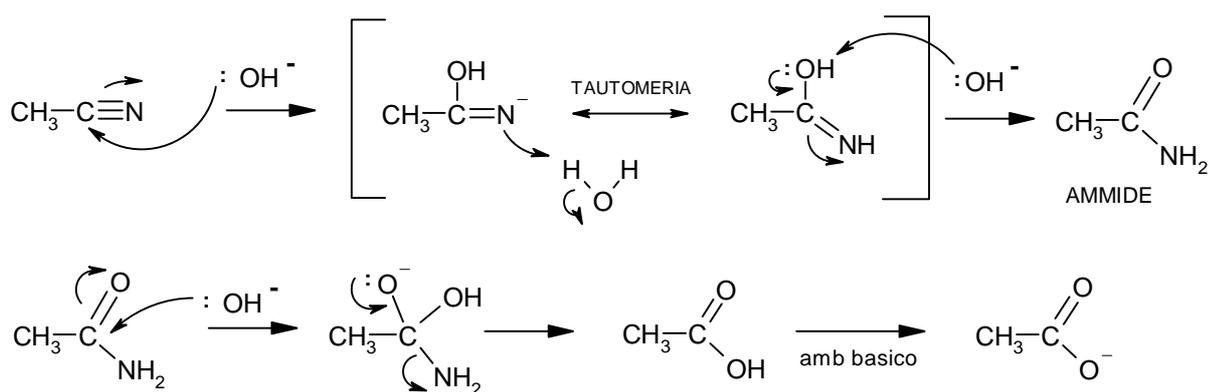


Di particolare interesse per lo studio degli acidi carbossilici è l'idrolisi del nitrile. Il nitrile infatti, porta dopo una prima disidratazione alla formazione di un'ammide e dopo una seconda sottrazione di acqua si ottiene il rispettivo acido carbossilico.

Catalisi acida.



Catalisi basica.



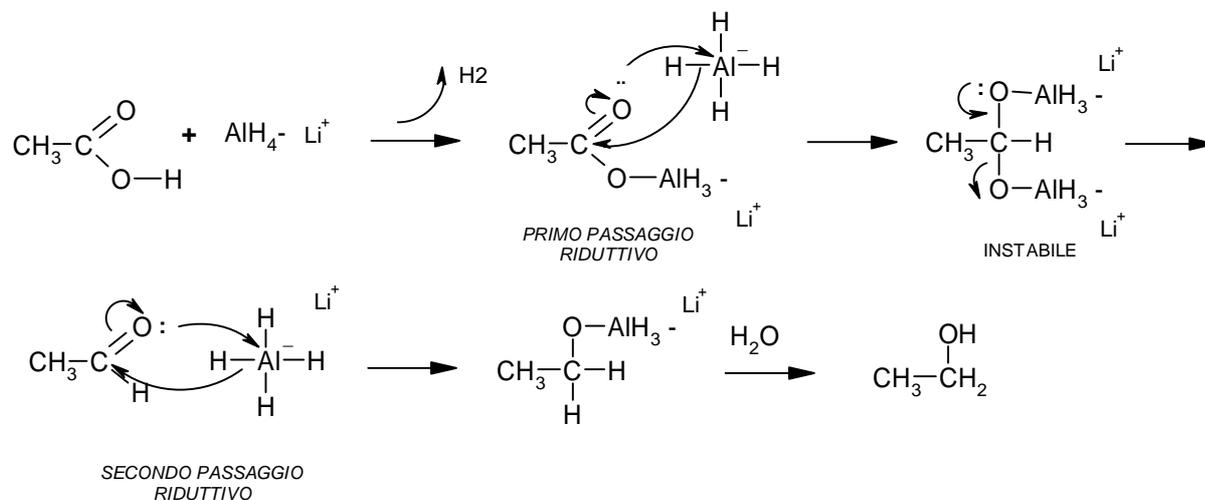
Riduzione di acidi carbossilici e derivati

Gli idruri metallici si addizionano agli acidi formando un nuovo legame carbonio idrogeno e si ottiene quindi il prodotto di riduzione. Anche se tutti e quattro gli idrogeni dell'idruro sono disponibili per la riduzione, si preferisce utilizzare un eccesso di LiAlH_4 . L'eccesso viene decomposto con acetato di etile e la soluzione dell'alcool viene acidificata perché la reazione non possa procedere.

Acido con LiAlH_4 :

Nella riduzione con litioallumioidruro l'idrogeno acido reagisce per primo liberando H_2 gassoso. Il gruppo carbonilico dello ione viene poi attaccato dallo ione AlH_4^- e viene ridotto ad alcool primario. Nella reazione si possono notare due passaggi riduttivi, il primo dei quali porta ad un'aldeide e il secondo all'alcool primario.

Meccanismo:

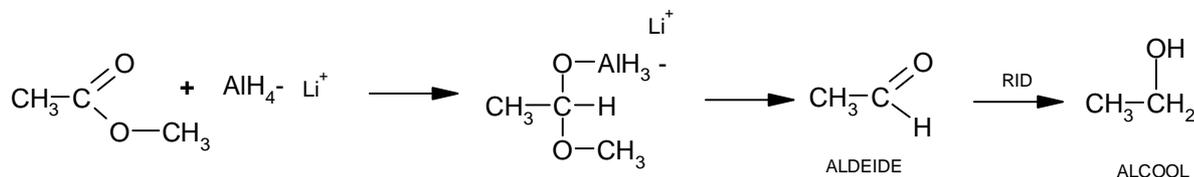


Durante questa reazione può succedere che i sali formati inizialmente sono insolubili e precipitano. È perciò preferibile trasformare prima gli acidi in esteri, che vengono ridotti facilmente sempre con LiAlH_4 .

Esteri con LiAlH_4

Anche in questa reazione il reagente viene prima ridotto ad aldeide e poi ad alcool primario.

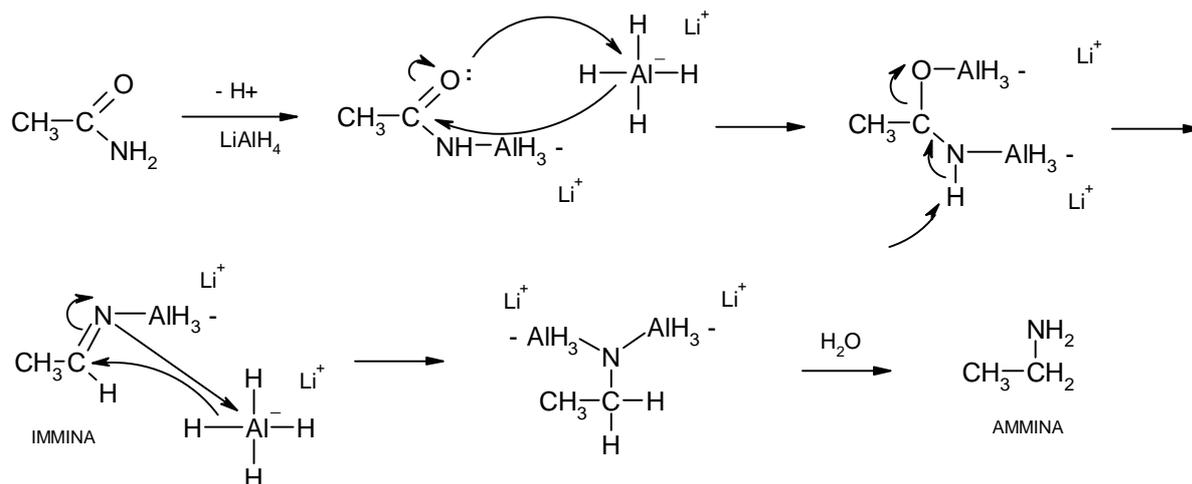
Meccanismo:



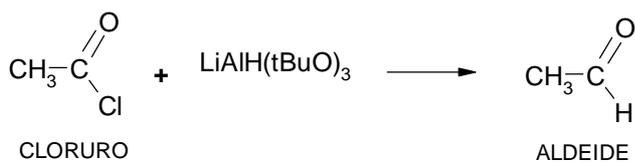
Ammide con LiAlH_4

Le ammidi derivate dall'ammoniaca danno per riduzione con LiAlH_4 le ammine primarie. Le ammidi derivanti da ammine primarie e secondarie portano rispettivamente ad ammine secondarie e terziarie.

Meccanismo:



In tutti i casi sopra citati non è possibile fermare la riduzione quando la molecola si trova allo stato di aldeide. È stato così individuato un idruro più blando, il *tri-terzbutossi alluminio*. Questa molecola ha la particolarità di avere un solo idrogeno da strappare, perciò la riduzione avverrà solo una volta.



Un metodo più vecchio consente di ottenere per riduzione l'aldeide utilizzando l'idrogenazione catalitica su un cloruro acilico, impiegando un catalizzatore parzialmente avvelenato.

Reazioni con i composti organometallici

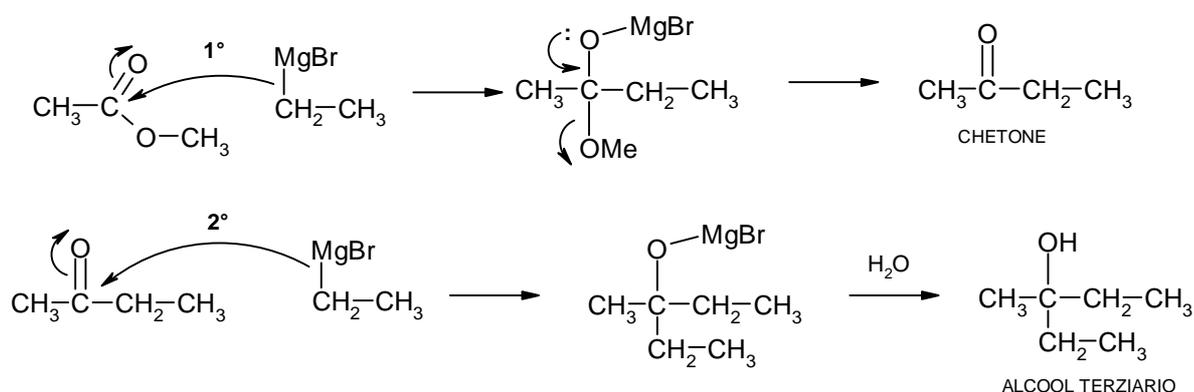
I composti organometallici reagiscono con i derivati degli acidi carbossilici per attacco al gruppo carbonilico formando un nuovo legame carbonio-carbonio. Il reagente più comune è quello di Grignard.

La reazione tra un Grignard e un acido carbossilico non è possibile, in quanto si viene a formare un dimero insolubile che non permette il proseguimento della reazione.

Reattivo di Grignard con estere

L'estere iniziale subisce una duplice riduzione: prima viene ridotto a chetone e poi ad alcool terziario. È da ricordare che il primo prodotto intermedio non è stabile ed elimina R-O e MgBr⁺. Il chetone risultante reagisce molto più velocemente rispetto all'estere di partenza.

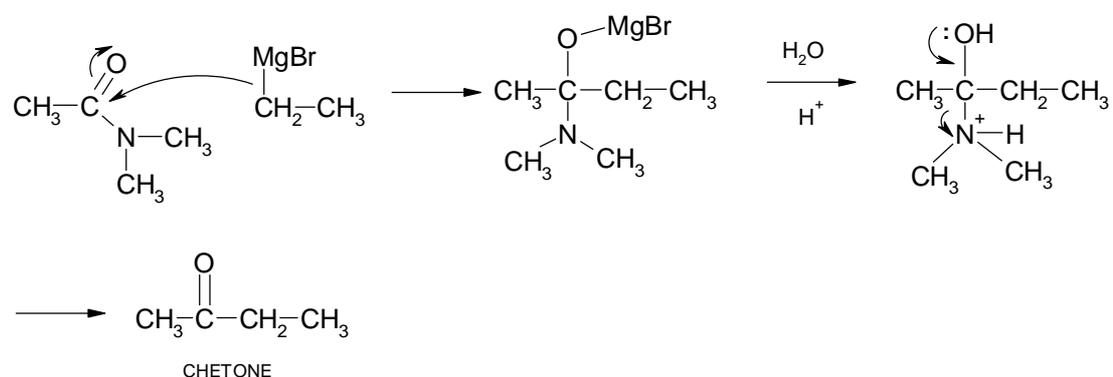
Meccanismo:



Reattivo di Grignard con ammidide

A questa reazione non possono partecipare tutti i tipi di ammidide. Infatti quelle che possiedono almeno un idrogeno sull'atomo di azoto, formano un sale insolubile con il reattivo di Grignard e la reazione si ferma. Le ammidide N,N-disostituite possono invece reagire portando ad un chetone come prodotto.

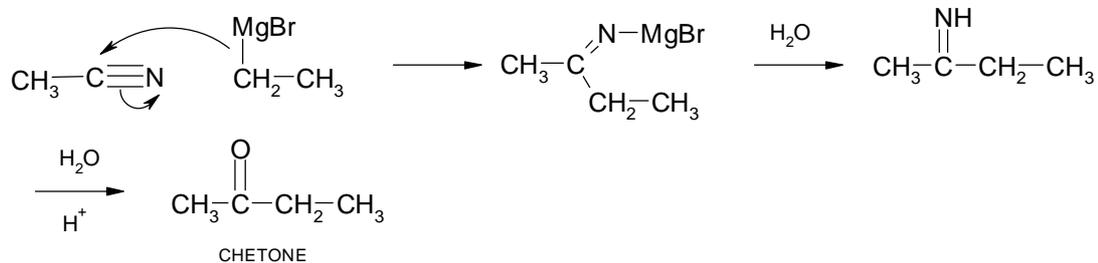
Meccanismo:



Reattivo di Grignard con nitrile

Altro metodo efficiente per sintetizzare un chetone coinvolge la reazione di un nitrile con il reattivo di Grignard. Il primo intermedio di addizione è molto stabile e con la sola aggiunta di acido si ottiene un chetone.

Meccanismo:

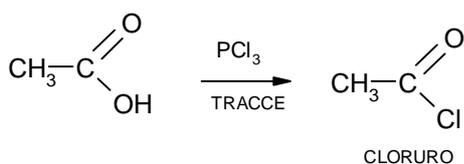


Reazione di Hell-Volhard-Zelinsky

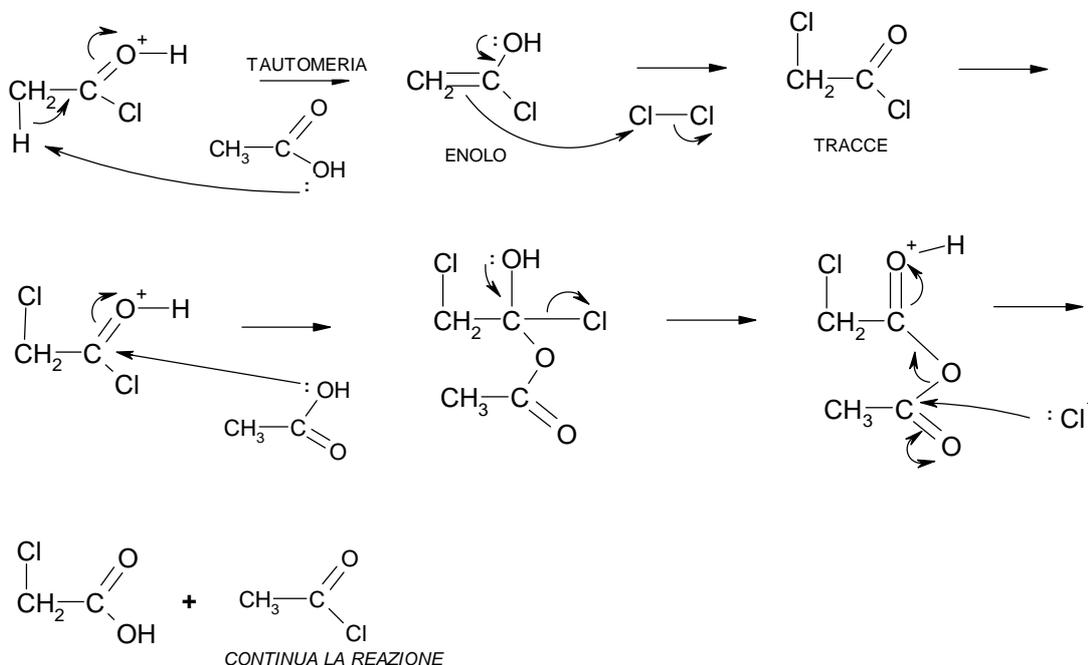
Gli acidi carbossilici non sono enolizzabili e il primo idrogeno a venire strappato in una molecola è quello dell'O-H (pKa = 4). Se si vuole sottrarre l'idrogeno in α , in ogni caso viene prima strappato quello acido e da un carbossilato, carico negativamente, è molto difficile togliere un H.

I cloruri al contrario sono debolmente enolizzati. Una quantità catalittica di fosforo rosso, che produce tracce di PCl_3 , permette l'alogenazione di un acido. L'eno del cloruro può essere alogenato in α . Viene così prodotto l' α -alogenato e l'altro alogenuro dell'acido che permette la continuazione della reazione stessa.

Inizio:

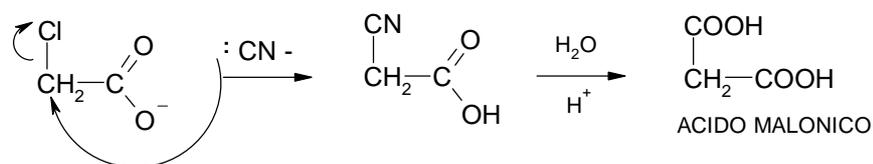


Propagazioni:



L'alogeno entrante può anche essere sostituito con molti altri reagenti come l'ossidrilico, gli alcolati, l'ammoniaca e le ammine.

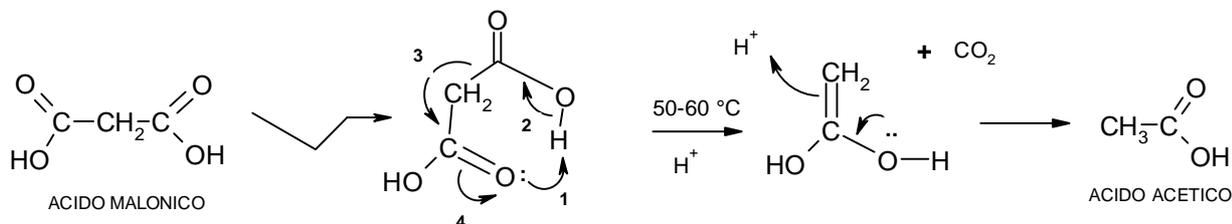
Una sintesi molto interessante e utile per le prossime reazioni, è la sostituzione di un alogenuro in α con un cianuro, CN^- . Quest'ultimo è facilmente idrolizzabile e porta alla formazione dell'acido malonico, se la molecola iniziale è acido acetico.



Decarbossilazione

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

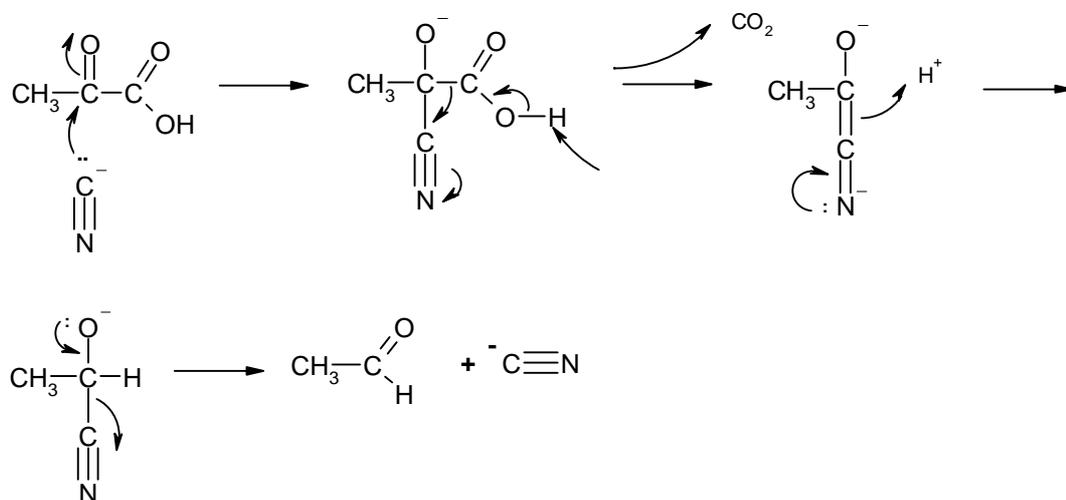
Meccanismo:



Nel caso in cui in un acido carbossilico ci fosse un doppio legame con l'ossigeno in posizione α, non è possibile decarbossilare scaldando semplicemente in ambiente acido. Infatti la molecola di CO₂ non avrebbe modo di uscire.

Il problema è facilmente risolvibile utilizzando la vitamina B1 oppure semplicemente con una molecola di cianuro.

Meccanismo:

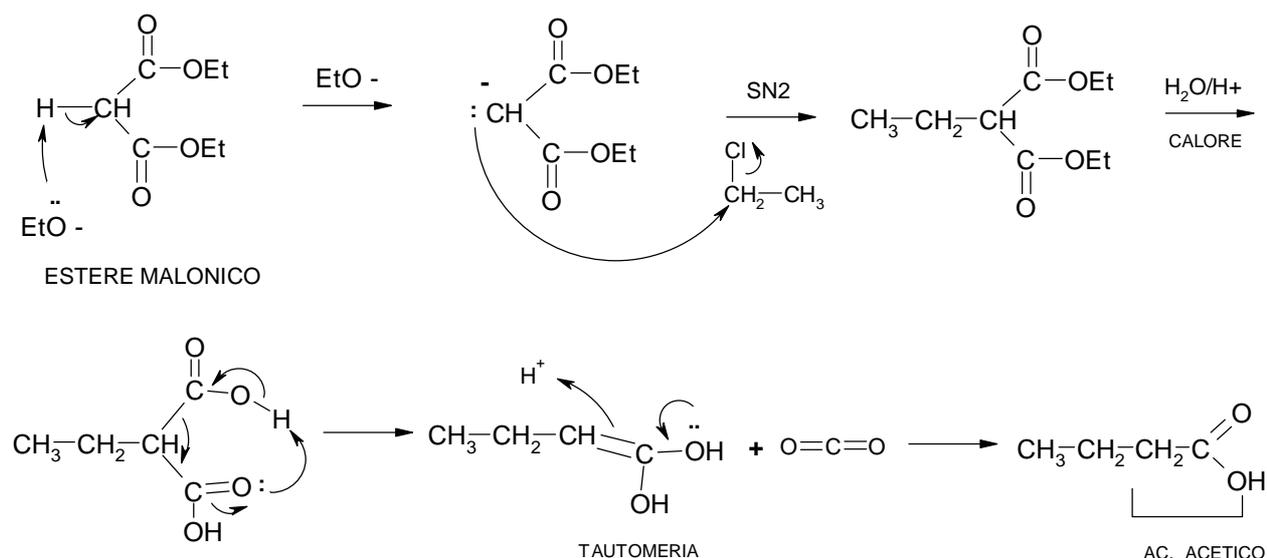


Sintesi malonica

L'estere malonico è utilizzato come prodotto di partenza di una serie di reazioni il cui scopo è quello di convertire un prodotto R-Br o R-Cl in R-CH₂-COOH. In pratica si aumenta la lunghezza globale della catena di atomi di carbonio di due atomi che termina con un gruppo carbossilico.

Questa reazione non può essere condotta partendo da un semplice estere acetico; l'idrogeno in alfa ha pKa = 20, mentre la base utilizzata EtO⁻ ha pKa = 18. La reazione è perciò tutta spostata a sinistra in quanto si sta tentando di formare una base più forte di quella iniziale. L'idrogeno in alfa dell'estere malonico ha invece pKa = 13 e la molecola è perciò adatta alla reazione.

Meccanismo:



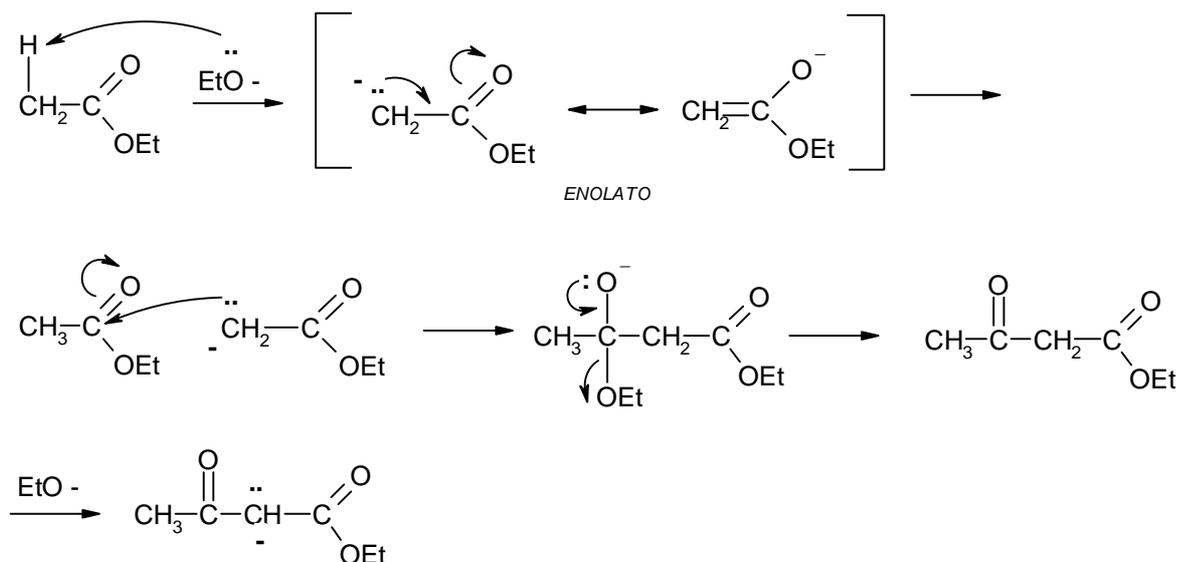
Come si può osservare dal meccanismo di reazione, l'anione che si forma dall'estere malonico è molto stabile perché avendo una doppia risonanza la carica è distribuita in totale in tre posti differenti. L'enolo è molto stabile ed effettua bene la reazione di sostituzione nucleofila.

È possibile strappare entrambi gli idrogeni in alfa dell'estere malonico, ma la reazione illustrata procede per un solo strappo. Il prodotto finale è costituito da una molecola di acido acetico e da un gruppo R, in questo caso un etile del cloruro reagito.

Sintesi dei β -chetoesteri: la condensazione di Claisen

Se si tratta l'acetato di etile con etilato sodico, Et-O^- si ottiene con buone rese l'estere acetaacetico. La scelta della base è molto importante. Lo ione alcolato riesce a strappare l'idrogeno in alfa dell'estere e in caso di attacco sul carbonile estereo il processo è perfettamente reversibile. L'enolato intermedio stabilizzato per risonanza è un buon nucleofilo e può attaccare il carbonile di una nuova molecola di estere, che espellendo uno ione etossido porta al β -chetoestere. Quest'ultimo ha due idrogeni attivati da due gruppi carbossilici molto più acidi di quelli dell'estere di partenza. L'alcolato presente converte tutto il nuovo estere nel suo anione.

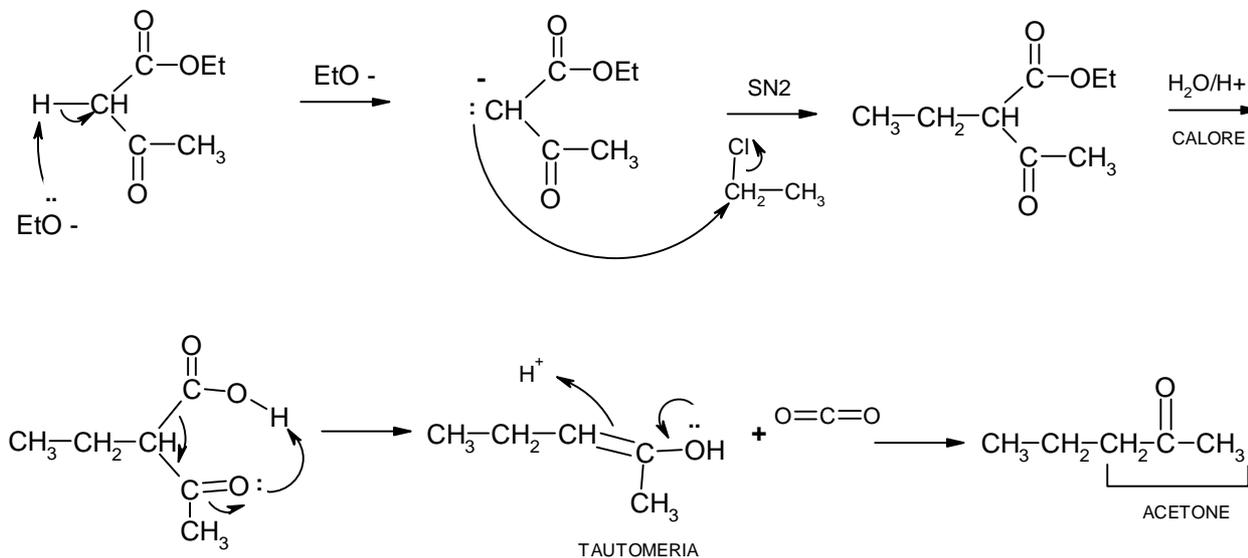
Meccanismo:



Sintesi acetacetica

Il procedimento è di pari passo uguale a quello della sintesi malonica. Questa volta però viene usato come reagente una molecola che da una parte termina con un estere e dall'altra è un chetone sul penultimo carbonio. Il risultato finale è un prodotto costituito da una molecola di acetone allungata di un gruppo R, proveniente dal cloruro che ha subito la S_N2 .

Meccanismo:



Carbonatazione dei reattivi organometallici

Un metodo importante per la preparazione degli acidi carbossilici è il trattamento di un composto organometallico con anidride carbonica. Ovviamente i reattivi organometallici vengono preparati da alogenuri per aggiunta di Mg.

Meccanismo:

Carbonilazione

Il metodo di preparazione è molto semplice. I carbocationi stabili possono venire “bloccati” con monossido di carbonio per dare ioni acilio, $R-C^+=O$, che per reazione con acqua danno i corrispondenti acidi carbossilici. Il modo più semplice per ottenere un carbocatione è il trattamento con acido solforico di un alchene o un alcool primario.

Meccanismo:



Reazione con litio di isopropilammide

Questa reazione viene utilizzata per strappare l'idrogeno in alfa di un estere per permettere una successiva reazione di sostituzione nucleofila con un cloruro. In questo modo si ottiene un allungamento di catena. L'LDA non interferisce affatto nella reazione attaccando il cloruro, ma lo lascia invariato.

Meccanismo:

