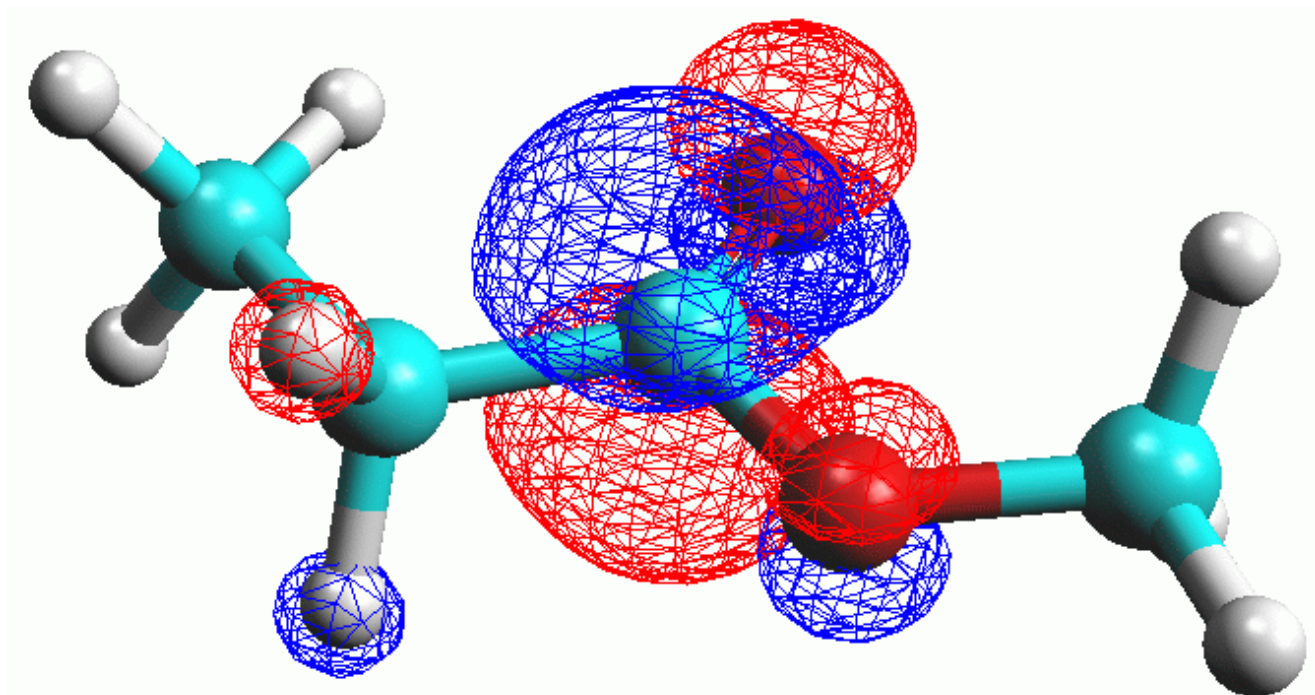


ACIDI CARBOSSILICI E DERIVATI

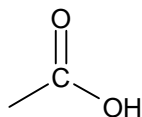


Indice degli argomenti:

	Pagina
- Struttura degli acidi carbossilici	2
- Acidità degli acidi carbossilici	4
- Reattività di acidi carbossilici e derivati	6
- Preparazione dei cloruri acilici	7
- Preparazione delle anidridi	8
- Preparazione e idrolisi degli esteri	9
- Preparazione e idrolisi delle ammidi e dei nitrili	14
- Riduzione di acidi e derivati	18
- Reazione con i composti organometallici	23
- Reazione di Hell-Volhard-Zelinsky	25
- Decarbossilazione	26
- Sintesi dei β -chetoesteri: condensazione di Claisen	27
- Sintesi acetacetica	28
- Sintesi malonica	29
- Reazione con LDA, litio diisopropilammide	30
- Carbonatazione	30

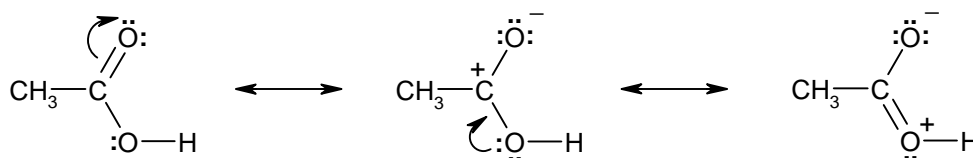
Struttura degli acidi carbossilici

Gli acidi carbossilici sono dei composti che hanno come gruppo funzionale il carbossile (-COOH).

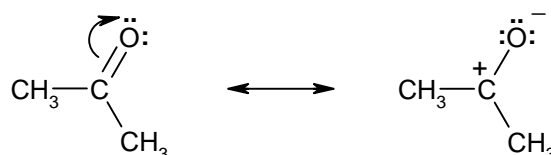


Nell'acido acetico CH_3COOH , la lunghezza del doppio legame $\text{C}=\text{O}$ (121,4 pm) e del singolo legame $\text{C}-\text{OH}$ (136,4 pm) e l'angolo di legame $\text{O}=\text{C}-\text{OH}$ (116°) sono compatibili con una ibridazione sp^2 del carbonio centrale lievemente deformata.

La teoria del legame di valenza VB rappresenta il gruppo carbossilico dell'acido acetico con le seguenti tre forme limite di risonanza.



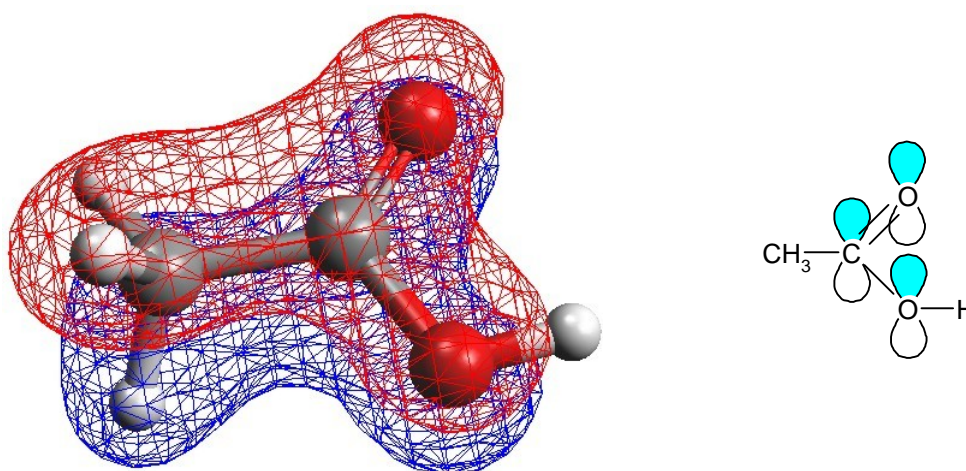
In questo modo la teoria VB spiega perché il **carbonile degli acidi carbossilici** è meno reattivo con i nucleofili rispetto al **carbonile di aldeidi e chetoni**. Si confronti, infatti, la risonanza dell'acido acetico (vista sopra) con quella dell'acetone mostrata qui di seguito:



Si nota che, **nei chetoni**, la carica positiva, prodotta dalla risalita degli elettroni del doppio legame $\text{C}=\text{O}$, rimane sul carbonio del carbonile che, infatti, presenta il 50% di carica positiva e quindi è molto reattivo con i nucleofili.

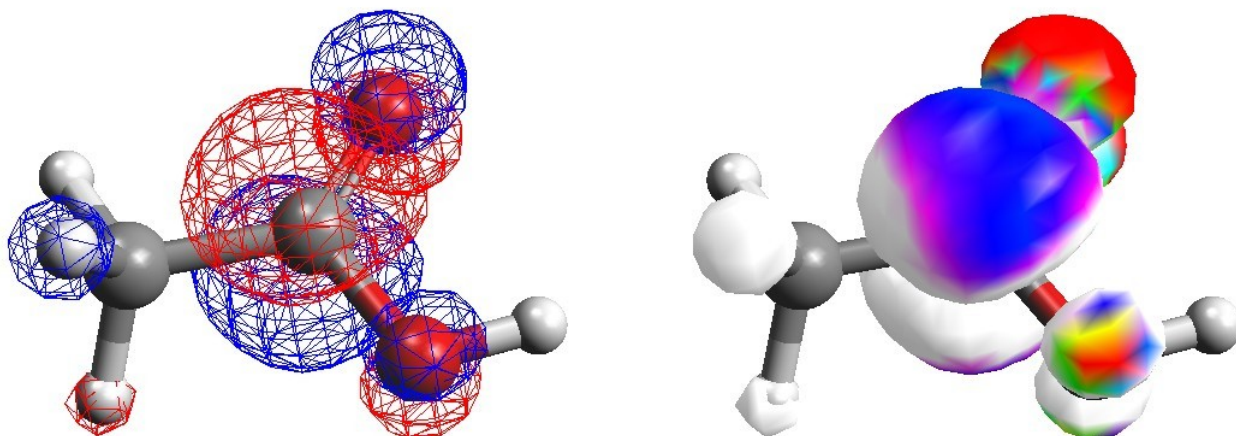
Negli acidi carbossilici, invece, la carica positiva che si forma sul carbonio del carbonile viene neutralizzata dagli elettroni del secondo ossigeno (OH) nella terza forma di risonanza. Gli acidi carbossilici sono quindi meno reattivi di aldeidi e chetoni verso l'attacco nucleofilo.

La teoria degli orbitali molecolari MO permette di calcolare gli orbitali molecolari dell'acido acetico. L'orbitale mostrato qui sotto a sinistra è l'**orbitale p di legame**, si vede che è molto esteso e quindi più stabile, infatti è formato dalla sovrapposizione dei tre orbitali $2p\pi$ (evidenziati nel disegno sulla destra), che appartengono al carbonio e ai due ossigeni del carbossile e, inoltre, si estende verso gli orbitali sp^3 che legano il carbonio alfa ai suoi tre idrogeni.

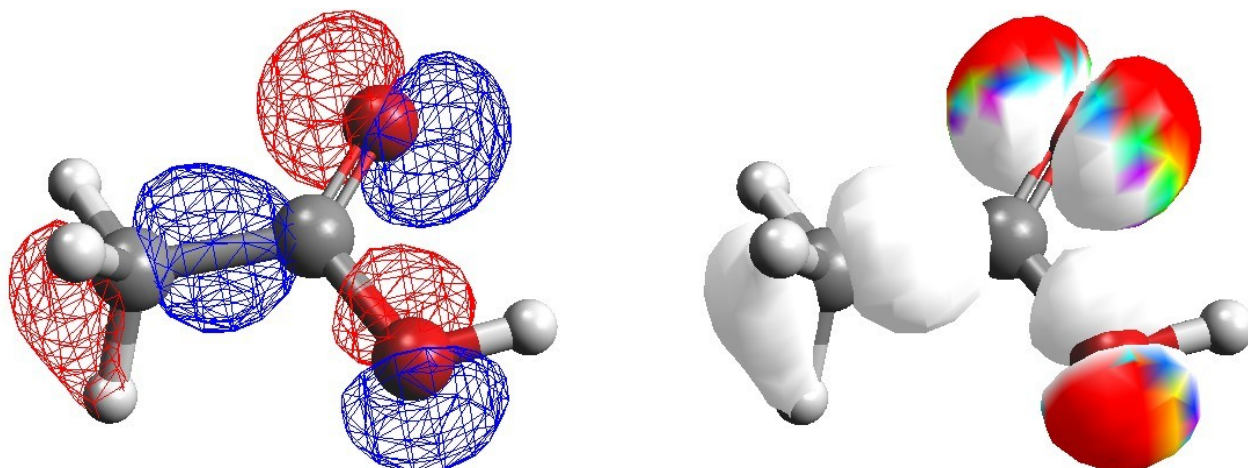


Nelle due figure che seguono è mostrato l'**orbitale p di antilegame LUMO**. A sinistra i lobi sono colorati secondo la fase dell'orbitale, **a destra**, invece, i lobi sono colorati secondo la **carica elettrostatica** presente in ogni punto della molecola con i seguenti colori che vanno dal più positivo al più negativo: (+) bianco, viola, blu, verde, giallo, rosso (-).

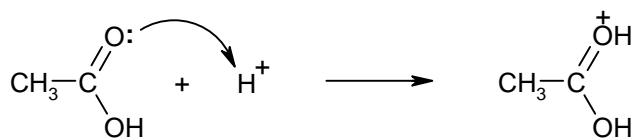
LUMO è l'**orbitale vuoto di più bassa energia** sul quale giungono gli elettroni dei nucleofili che attaccano la molecola. I nucleofili che attaccano questo orbitale lo fanno nel lobo più grande e positivo cioè nel lobo **sul carbonio centrale del carbossile** (viola e blu nella figura di destra). Si osservi che anche il secondo ossigeno (OH) partecipa alla formazione dell'orbitale LUMO, lo rende più stabile e quindi meno reattivo rispetto ad un chetone, le stesse conclusioni della teoria VB.



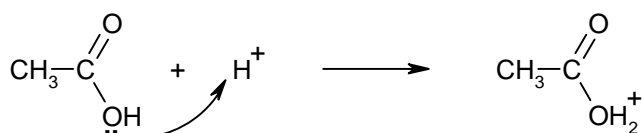
Nelle due figure qui sotto è mostrato l'**orbitale HOMO** dell'acido acetico, l'**orbitale pieno di più alta energia**, l'orbitale che attacca altre molecole, si noti che è un orbitale di **tipo s**. A destra i lobi sono mappati con la carica elettrostatica della molecola: (+) bianco, viola, blu, verde, giallo, rosso (-).



L'orbitale HOMO è composto soprattutto dagli **orbitali di non legame (pieni) dei due ossigeni**, sono questi quindi gli atomi che si possono protonare in ambiente acido secondo le due reazioni:



questa reazione attiva
il carbossile nella catalisi acida



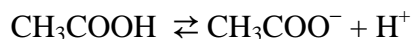
questa reazione prepara
l'uscita di acqua dalla molecola

Tra i due è favorito l'attacco dell'ossigeno del carbonile, infatti i lobi dell'orbitale HOMO su questo ossigeno sono rossi (negativi, come si vede nella figura qui sopra a destra) e un po' più grandi che sull'altro (OH) e indicano una maggiore densità elettronica in quel punto.

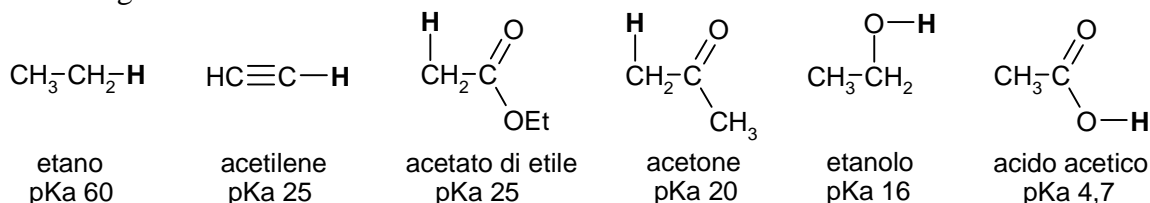
Anche secondo **la teoria VB**, l'ossigeno del carbonile è il punto più facilmente protonabile della molecola, infatti le forme limite di risonanza (pag. precedente) attribuiscono a questo ossigeno una parziale carica negativa.

Acidità degli acidi carbossilici

L'acido acetico si dissocia secondo la reazione

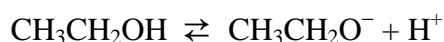
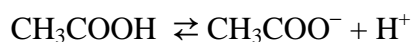


L'acido acetico è un acido debole perché la sua costante di dissociazione acida K_a vale $1,8 \cdot 10^{-5}$ ($\text{p}K_a = 4,7$), ma è comunque molto più acido della maggior parte degli altri composti organici. Gli acidi carbossilici, infatti, sono la classe più acida di composti organici che contengono solo carbonio, idrogeno e ossigeno.

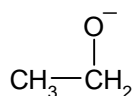


Ricordiamo che la $\text{p}K_a$ è quel particolare valore di pH al quale l'acido si trova per metà protonato e per metà deprotonato.

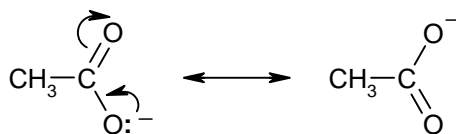
Se confrontiamo l'acido acetico ($\text{p}K_a$ 4,7) con l'etanolo ($\text{p}K_a$ 16) notiamo che l'acido acetico è circa 10^{11} volte più acido. Per comprendere questa enorme differenza dobbiamo confrontare le loro reazioni di dissociazione acida:



Per giudicare la forza di un acido si deve scrivere la sua reazione di dissociazione e poi valutare la stabilità della sua base coniugata, in questo caso la stabilità dei due anioni CH_3COO^- e $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^-$. Nello ione etossido ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^-$) la carica negativa è tutta localizzata sull'ossigeno ed è stabilizzata solo dalla grande elettronegatività di questo (3,5).

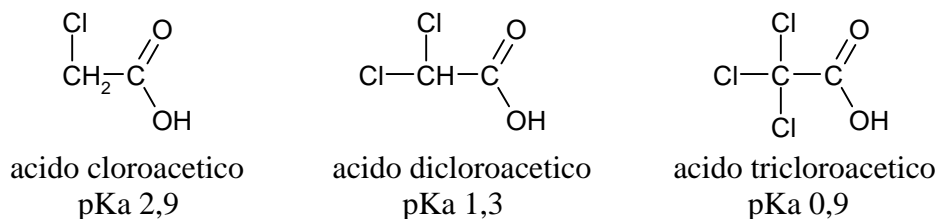


Nello ione carbossilato (CH_3COO^-), la carica negativa è stabilizzata, oltre che dall'elettronegatività dell'ossigeno, anche dalla risonanza che distribuisce la carica in modo uguale tra i due ossigeni che quindi sono indistinguibili, come si vede nelle due forme limite di risonanza qui sotto. Ogni ossigeno porta, quindi, solo mezza carica negativa, per questo lo ione carbossilato risulta molto più stabile dello ione etossido e l'acido acetico risulta 10^{11} volte più acido dell'etanolo.



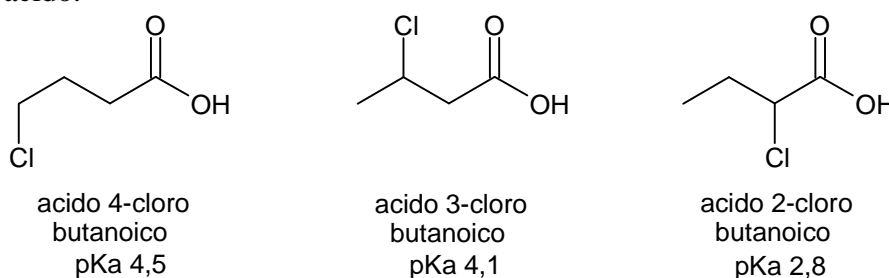
L'acidità degli acidi carbossilici è influenzata anche dai **sostituenti nella catena alle spalle del carbossile**. Questi possono stabilizzare il carbossilato per **effetto induttivo**.

I sostituenti più elettronegativi dell'idrogeno, in particolare se sono legati al carbonio in α , aumentano l'acidità per effetto induttivo. Nell'esempio seguente si vede l'effetto di uno, due o tre atomi di cloro che stabilizzano la carica negativa del carbossilato e rendono l'acido tricloroacetico circa 10000 volte più acido dell'acido acetico.

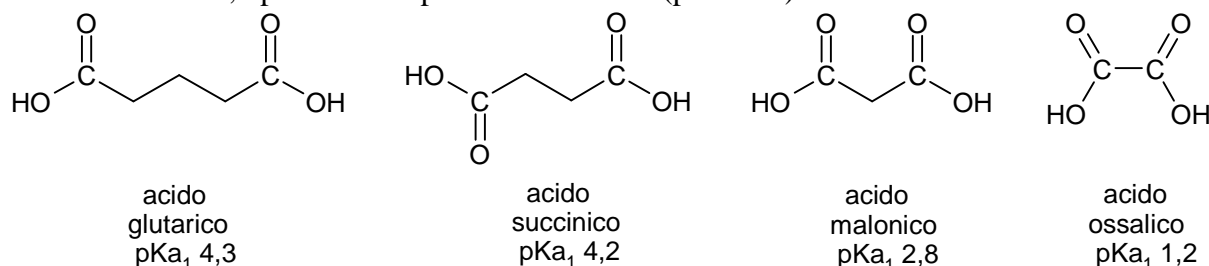


Quindi, maggiore è il numero di sostituenti elettronegativi, maggiore è l'acidità del carbossile.

L'effetto induttivo dipende anche dalla distanza, lungo la catena, del sostituente. Infatti minore è il numero di legami sigma che separano il sostituente dal carbossile, maggiore è la sua influenza sull'acidità dell'acido.



Con lo stesso ragionamento si possono interpretare anche le acidità degli acidi dicarbossilici. Il secondo carbossile può essere considerato come un sostituente elettronegativo e quindi la pK_a della prima dissociazione è maggiore nell'acido ossalico e diminuisce via via negli altri fino ad assumere valori intorno a 4,7 per l'acido eptandicarbossilico (pimelico).



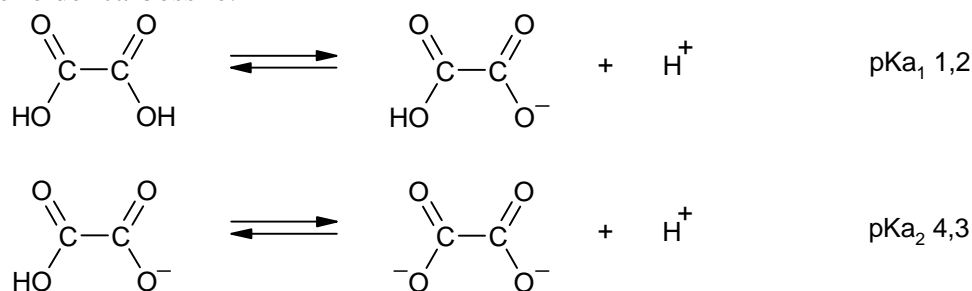
I nomi tradizionali degli acidi dicarbossilici possono essere ricordati usando l'acronimo:

Oggi Mangio Solo Gelati Al Pistacchio

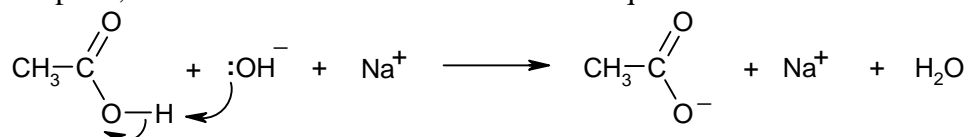
Ossalico, Malonico, Succinico, Glutarico, Adipico, Pimelico

che possiedono nell'ordine 2, 3, 4, 5, 6 e 7 atomi di carbonio.

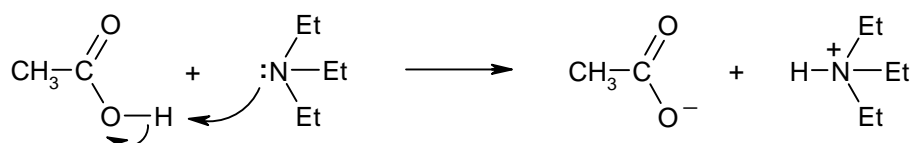
La seconda costante di dissociazione dell'acido ossalico è minore della prima perchè si riferisce allo strappo di un H^+ da una molecola già negativa e inoltre l'effetto induttivo del carbossilato, negativo, è minore di quello del carbossile.



Un acido carbossilico può essere trasformato nel corrispondente **carbossilato** per reazione con NaOH, la reazione è completa, ma si forma anche una molecola di acqua.



Se non si vuole che si formi acqua, si può far reagire l'acido carbossilico con trietilammina, così si ottiene il sale di trietilammonio che è un nucleofilo migliore del carbossilato di sodio visto che il catione è molto grosso e quindi ha una minore densità di carica e lega il carbossilato in modo più blando.



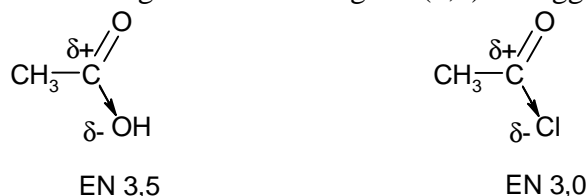
Reattività di acidi carbossilici e derivati

I derivati degli acidi carbossilici sono cloruri, anidridi, esteri, ammidi e nitrili.

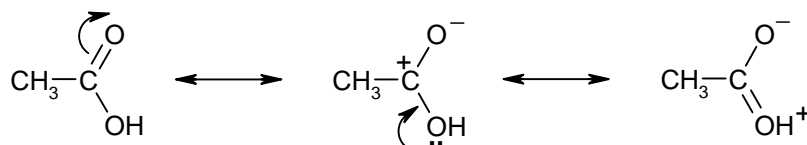
I fattori che influenzano la loro reattività verso i nucleofili sono l'**effetto induttivo**, l'**ingombro sterico** e la **risonanza**. Effetto induttivo e risonanza influenzano (in modo opposto tra loro) la quantità di **carica positiva** presente sul carbonio del carbonile, l'ingombro sterico **ostacola** la formazione dell'**intermedio tetraedrico** ed è particolarmente importante nei chetoni dove la reazione di addizione porta ad un prodotto finale tetraedrico (vedi capitolo su aldeidi e chetoni).

Per iniziare la discussione confrontiamo la reattività di un acido carbossilico e di un cloruro acilico.

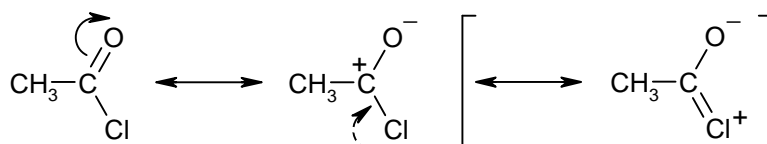
Se la reazione fosse governata solo dall'**effetto induttivo**, l'acido acetico dovrebbe essere più reattivo del cloruro di acetile perchè l'elettronegatività dell'ossigeno (3,5) è maggiore di quella del cloro (3,0).



Invece sappiamo che il cloruro di acetile è molto più reattivo dell'acido acetico. Per spiegare questo fatto si deve considerare anche l'**effetto di risonanza** che è molto maggiore per l'ossigeno rispetto al cloro. Quindi l'ossigeno **ruba** elettroni per effetto induttivo, ma poi ne **dona** per risonanza e quindi lascia una **carica positiva modesta** sul carbonio del carbonile che risulta poco reattivo.



Il cloro, invece, **ruba meno** elettroni per effetto induttivo, e inoltre **non ne dona** quasi per niente per risonanza, quindi lascia una **carica positiva più intensa** sul carbonio del carbonile che risulta molto reattivo.



La terza delle forme limite di risonanza qui sopra è ininfluenza perchè contiene un doppio legame molto debole tra carbonio e cloro. Quel doppio legame si realizza con orbitali **2p** e **3p** troppo **lontani** e **diversi tra loro per dimensioni**. La sovrapposizione che si ottiene è molto bassa per questo si formano **legami π deboli** rispetto a quelli formati da carbonio e ossigeno che usano orbitali 2p e 2p.

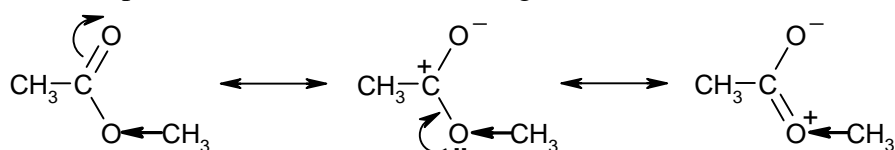


I **cloruri acilici**, quindi, hanno una reattività maggiore non solo degli acidi carbossilici, ma anche delle aldeidi.

Anche le **anidridi** si rivelano più reattive degli acidi carbossilici, non solo perchè gli elettroni che l'ossigeno centrale dona per risonanza devono essere distribuiti tra due carbonili (e questo lascia una maggiore carica positiva su ciascun carbonile), ma anche per il diverso meccanismo col quale reagiscono. Il secondo carbonile, durante lo stato di transizione, realizza una **catalisi intramolecolare** che abbassa l'energia di attivazione e quindi le anidridi reagiscono più velocemente.

Le **ammidi** sono meno reattive degli acidi carbossilici perchè, a parità di risonanza, hanno un atomo di azoto legato al carbonile che è meno elettronegativo dell'ossigeno e quindi producono una minore carica positiva sul carbonile.

Esteri ed acidi carbossilici hanno entrambi l'ossigeno legato al carbonile e hanno infatti reattività molto simili. Gli esterri sono leggermente meno reattivi degli acidi carbossilici, perchè il loro ossigeno può donare **più elettroni** per risonanza e stabilizzare meglio il carbonile.



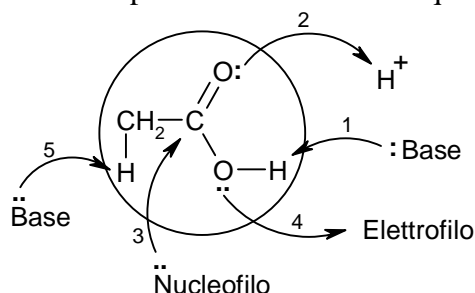
Questo è possibile grazie all'**effetto induttivo del gruppo alchilico** legato all'ossigeno nell'estere.

Infine i **carbossilati** sono in assoluto i meno reattivi perchè l'ossigeno negativo crea un minore effetto induttivo e dona con più efficacia elettroni per risonanza, inoltre, essendo negativo, ostacola l'attacco dei nucleofili.

La scala delle reattività è dunque la seguente:

cloruri > aldeidi > **anidridi** > chetoni >> **acidi** > **esteri** > **ammidi** > **nitrili** >> **carbossilati**
 La reazione di idrolisi mette bene in evidenza queste differenze di reattività. Il cloruro di acetile reagisce violentemente con l'acqua per dare acido acetico, l'anidride acetica reagisce più lentamente e la sua idrolisi richiede circa un'ora. L'acetato di metile impiega alcuni giorni per idrolizzarsi a temperatura ambiente, ma a caldo si idrolizza circa in un'ora. Le ammidi e i nitrili, invece, sono resistenti all'idrolisi anche a temperatura elevata.

Un acido carbossilico può sottostare ai 5 tipi di reazione mostrati qui di seguito.



La reazione 1 è la normale reazione con una base nella quale si forma lo ione carbossilato.

La reazione 2 è la protonazione che può avvenire in catalisi acida e trasforma l'acido carbossilico in una specie più reattiva verso i nucleofili che attaccano il carbonile.

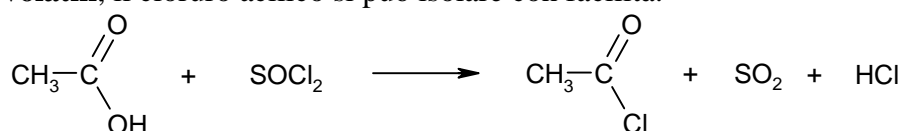
La reazione 3 è l'attacco di un nucleofilo sul carbonile.

La reazione 4 si riferisce alla debole forza come nucleofilo di un acido carbossilico, che può essere aumentata se questo si presenta alla reazione come ione carbossilato.

La reazione 5 si riferisce alla debole acidità in alfa di un acido carbossilico, che è sensibilmente maggiore nei derivati degli acidi come esterri o cloruri i quali non possiedono l'idrogeno acido che sovrasta l'acidità in alfa negli acidi carbossilici.

Preparazione dei cloruri acilici

I cloruri acilici si possono preparare dai corrispondenti acidi carbossilici per reazione con cloruro di tionile, SOCl_2 . Dato che i sottoprodotti della reazione, anidride solforosa e HCl , sono **entrambi volatili**, il cloruro acilico si può isolare con facilità.



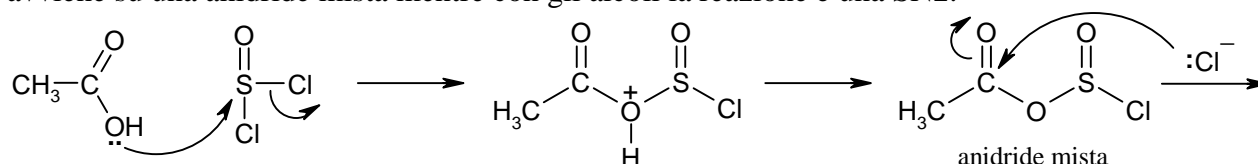
acido acetico

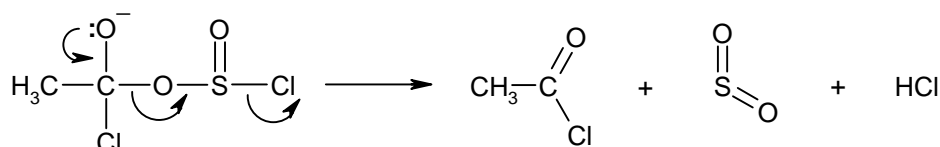
cloruro di tionile

cloruro di acetile

anidride solforosa

L'alogenazione degli acidi avviene più facilmente di quella degli alcoli perchè l'attacco dello ione Cl^- avviene su una anidride mista mentre con gli alcoli la reazione è una $\text{S}_{\text{N}}2$.



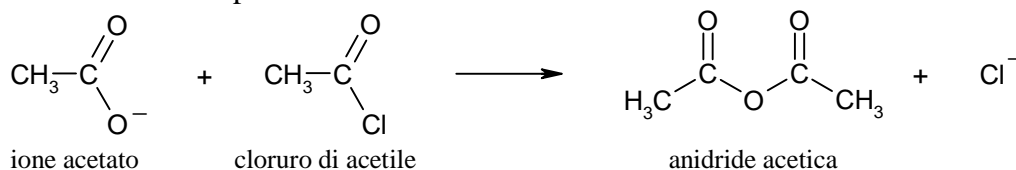


intermedio tetraedrico

Gli alogenuri acilici possono anche essere preparati facendo reagire l'acido carbossilico con PCl_3 o PCl_5 , ma in questo caso è più difficile isolare il cloruro acilico dai sottoprodotti della reazione, H_3PO_3 o POCl_3 , perchè questi hanno punti di ebollizione simili al cloruro acilico.

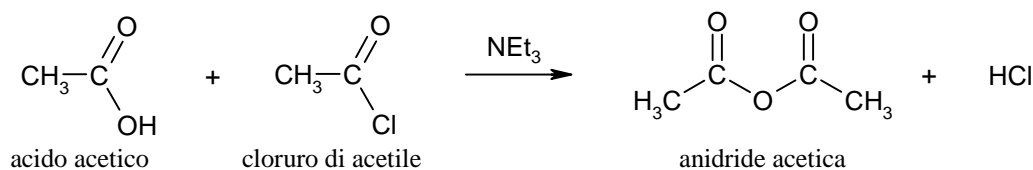
Preparazione delle anidridi

Dopo i cloruri, le anidridi sono i derivati più reattivi degli acidi carbossilici. Il metodo migliore di preparazione delle anidridi è per reazione di un cloruro acilico con l'anione carbossilato.

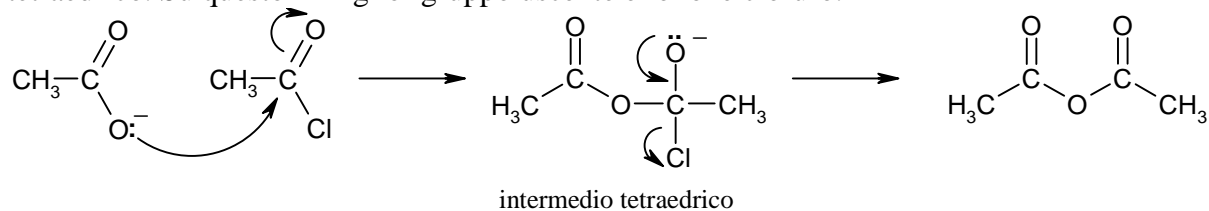


Questa è una reazione nella quale l'acido carbossilico si comporta da nucleofilo. La reazione procede facilmente a temperatura ambiente con buone rese. In generale vengono sintetizzate le anidridi simmetriche, perchè queste possono essere usate in altre reazioni in modo non equivoco visto che sono formate dallo stesso acido carbossilico.

Le anidridi si possono anche preparare per reazione diretta tra l'acido carbossilico e il cloruro acilico. In questo caso il carbossilato viene generato in situ per aggiunta di una ammina terziaria (trietilammina) che crea uno ione carbossilato più nucleofilo, date le grandi dimensioni dello ione trietilammonio, e inoltre neutralizza l'acido cloridrico che si forma.



Il meccanismo della reazione mostra l'attacco nucleofilo del carbossilato per formare l'intermedio tetraedrico. Su questo il miglior gruppo uscente è lo ione cloruro.

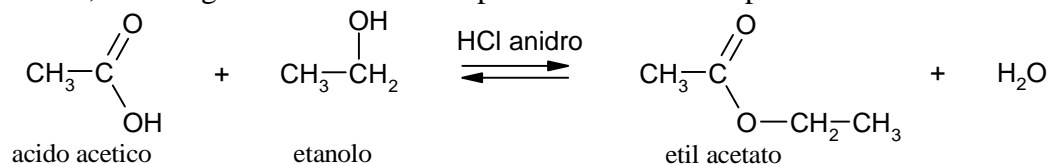


I cloruri acilici e le anidridi simmetriche sono derivati degli acidi carbossilici particolarmente reattivi e quindi vengono utilizzati per la sintesi di altri derivati degli acidi carbossilici meno reattivi come esteri e ammidi che così si ottengono con rese molto più alte rispetto alla sintesi diretta che parte dagli acidi carbossilici.

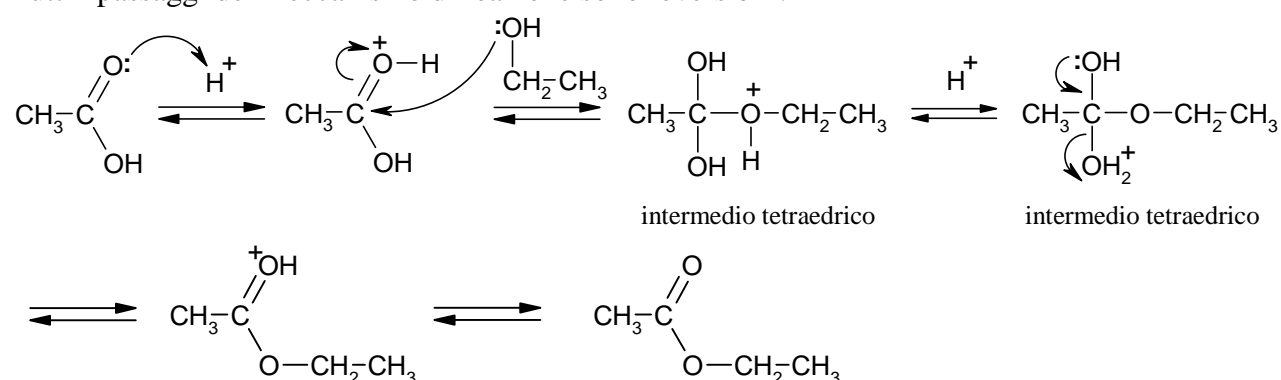
Preparazione e idrolisi degli esteri

Gli esteri si possono preparare per reazione diretta di un alcol con un acido carbossilico (esterificazione di Fischer), oppure per reazione dell'alcol con derivati degli acidi come cloruri, anidridi, esteri attivi, esteri, e infine, su piccola scala, per reazione dell'acido con diazometano.

L'esterificazione di Fischer è la condensazione di un acido carbossilico con un alcol in presenza di un acido minerale come catalizzatore (H_2SO_4 o HCl anidro). E' una **reazione di equilibrio**, infatti partendo da uguali quantità in moli di acido e alcol si ottiene una resa di circa il 50 % in estere. La resa può essere aumentata usando un eccesso di uno dei due reattivi oppure allontanando per distillazione l'acqua che si forma durante la reazione. Gli alcoli primari e secondari reagiscono regolarmente, mentre gli alcoli terziari non possono essere usati perchè si disidratano in ambiente acido.



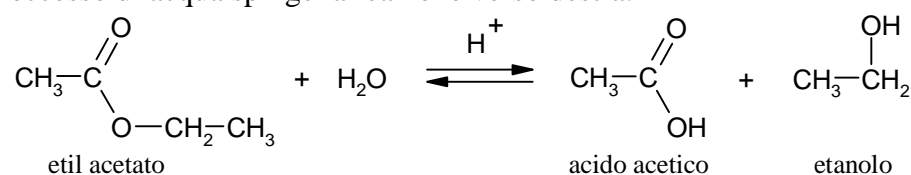
Tutti i passaggi del meccanismo di reazione sono reversibili:



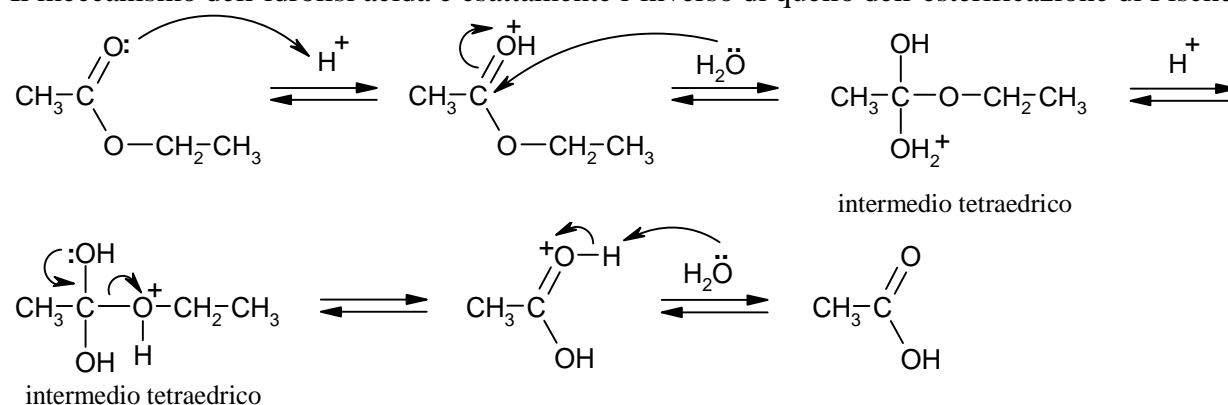
La **catalisi acida** agisce già nel primo passaggio, l'acido si protona sull'ossigeno del carbonile trasformandosi così in un **elettrofilo molto più reattivo**. L'alcol, invece, si presenta alla sintesi tal quale, come un nucleofilo debole. Durante la reazione il carbonio carbonilico sp^2 assume una ibridazione sp^3 formando l'**intermedio tetraedrico**, l'intero meccanismo è noto come **meccanismo tetraedrico**. Dopo scambi veloci di H^+ con il solvente, l'OH può presentarsi nella forma protonata e può essere espulso come acqua per dare l'estere finale.

Gli esteri possono essere idrolizzati ad acidi carbossilici sia in catalisi acida che basica.

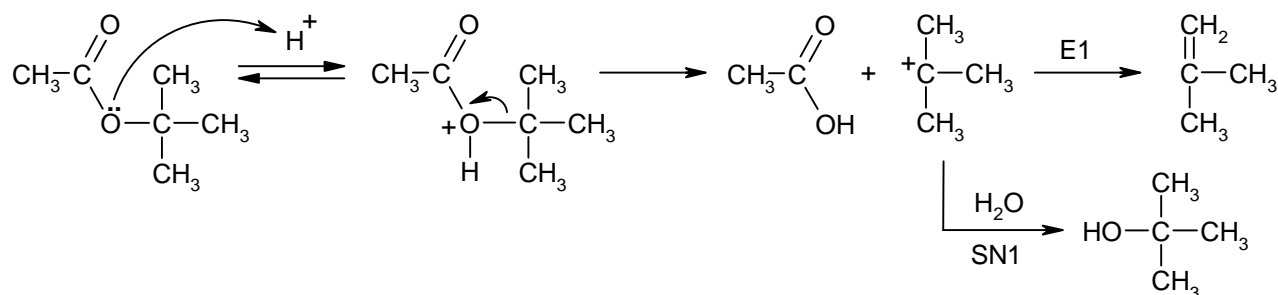
L'idrolisi acida è la reazione inversa dell'esterificazione di Fischer. Poichè è un equilibrio, un eccesso di acqua spinge la reazione verso destra.



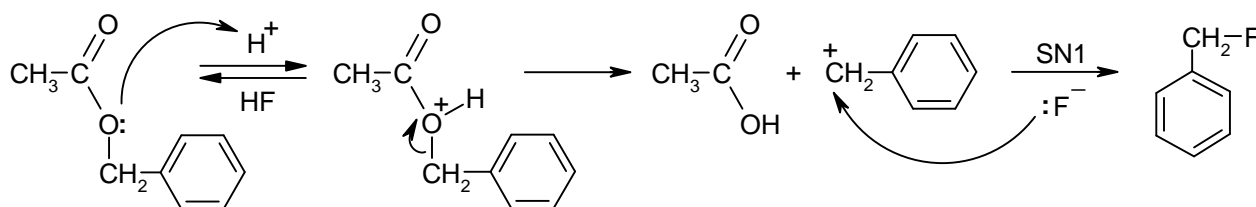
Il meccanismo dell'idrolisi acida è esattamente l'inverso di quello dell'esterificazione di Fischer.



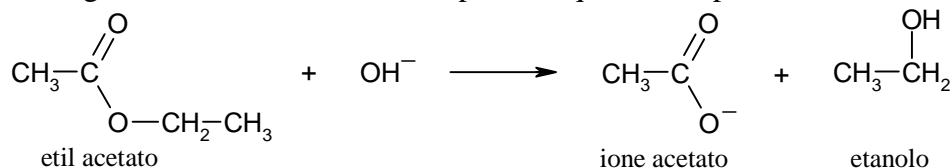
In casi particolari, l'idrolisi acida di un estere può seguire **meccanismi diversi**, per esempio si possono formare **carbocationi** con esteri che contengono alcoli come l'alcol terzbutilico o benzilico. Il meccanismo, nel caso del terzbutil acetato, procede in parte via E1, in parte via SN1 producendo, oltre all'acido acetico, isobutene e alcol terzbutilico.



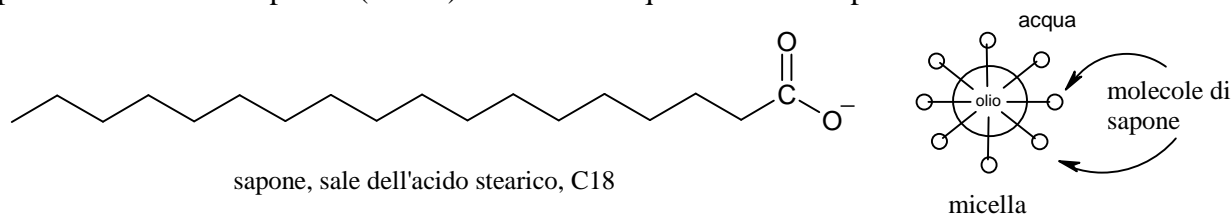
Con gli esteri benzilici la reazione di rottura dell'estere può avvenire anche **in assenza di acqua**, in **HF anidro**, come si vede nel seguente esempio con acetato di benzile. Il meccanismo mostra la formazione dell'acido acetico e del catione benzilico che poi, per reazione SN1, produce fluoruro di benzile. Questa via di rottura del legame estere con HF anidro può essere utile quando nella molecola vi sono altri legami labili in ambiente acquoso acido che vogliamo conservare.



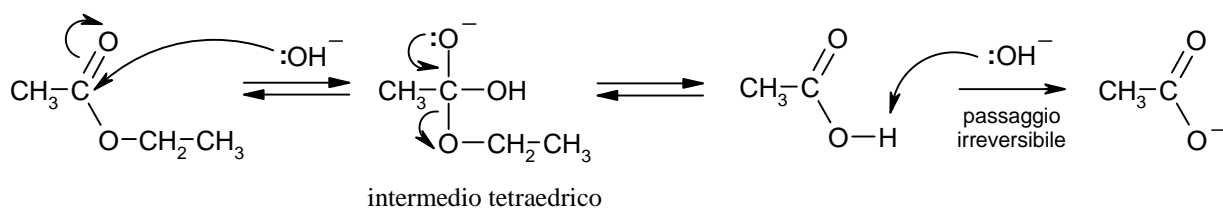
L'idrolisi basica degli esteri **non è reversibile** e procede quindi completamente verso destra.



Questa reazione è nota come **saponificazione** perchè, se applicata agli esteri degli acidi grassi (trigliceridi), produce i **saponi** cioè i sali degli acidi grassi. Questi hanno capacità emulsionante, possono formare **micelle** cioè piccoli aggregati capaci di sciogliere goccioline di olio in acqua perchè possiedono una testa polare (COO⁻) solubile in acqua e una coda apolare solubile in olio.



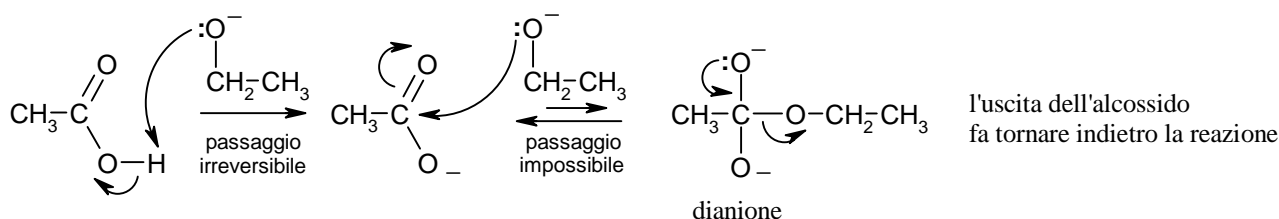
La saponificazione è irreversibile perchè l'ultimo passaggio della reazione è irreversibile come si può vedere dal meccanismo:



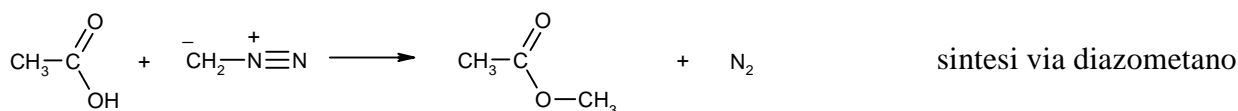
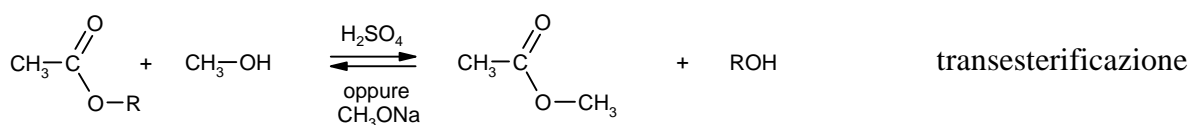
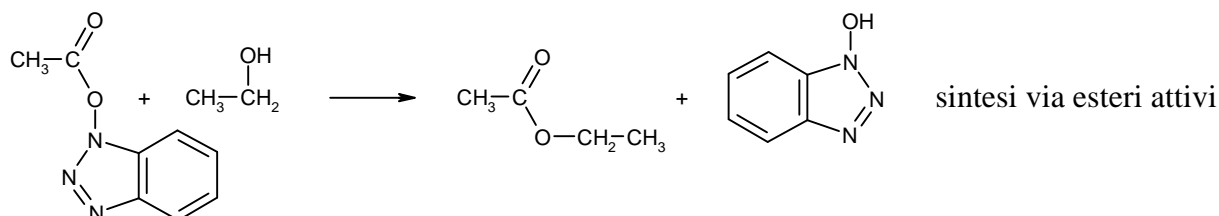
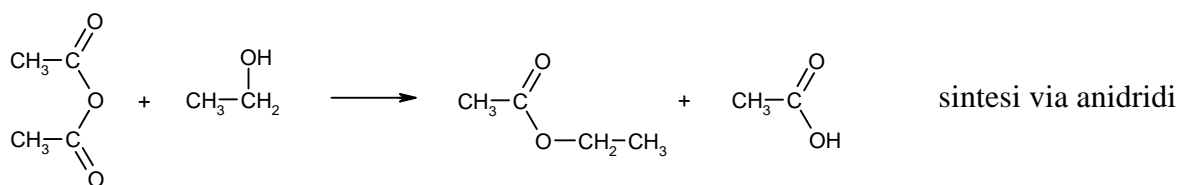
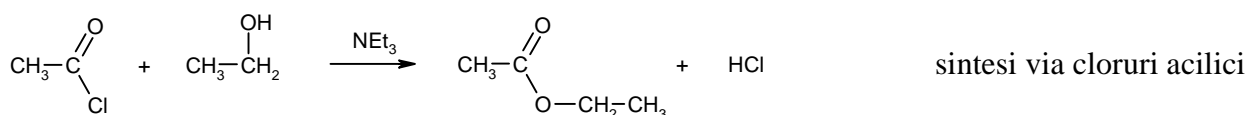
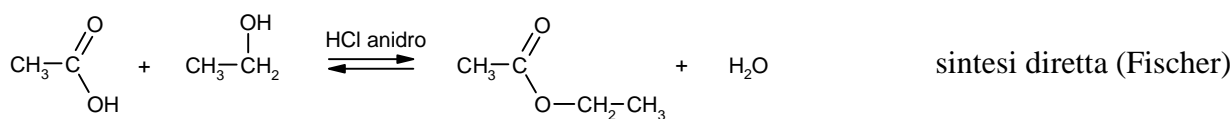
La **catalisi basica** agisce già nel primo passaggio: non è l'estere a trasformarsi in una molecola più reattiva, ma è il nucleofilo, H₂O, che si presenta alla reazione in una forma più aggressiva, OH⁻. L'intermedio tetraedrico può evolvere verso destra o verso sinistra in modo indifferente, cioè può espellere OH⁻ oppure RO⁻, ma l'ultimo passaggio trascina la reazione verso destra in modo irreversibile. Confrontando le pK_a dell'acqua (15,5) e dell'acido acetico (4,7) osserviamo che il

rapporto tra le loro acidità è 10^{11} e quindi l'ultimo passaggio è completamente spostato a destra, dunque è un **passaggio irreversibile**.

Questo passaggio irreversibile è anche la causa della **impossibilità di sintetizzare l'estere in catalisi basica** partendo dall'acido carbossilico e dall'alcol. Il primo passaggio di una tale reazione produce il carbossilato che non è in grado di reagire con l'alcol perché si formerebbe un dianione gravemente instabile.



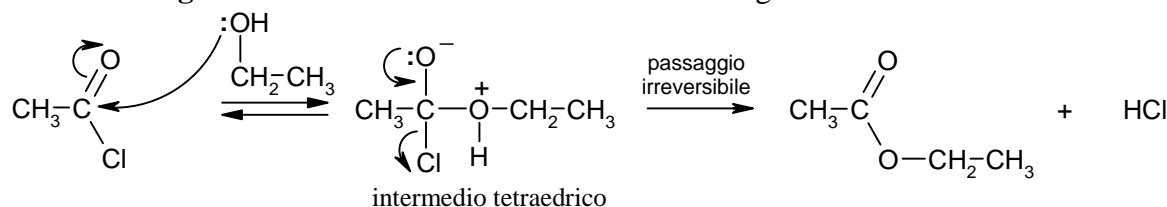
Riassumiamo qui di seguito le più comuni vie di sintesi degli esteri.



Se la sintesi diretta risulta insoddisfacente a causa della bassa resa, si deve usare una sintesi alternativa come quella con i **cloruri acilici**, le **anidridi** o gli **esteri attivi**. Queste tre reazioni danno rese quantitative perchè le molecole di partenza sono molto reattive.

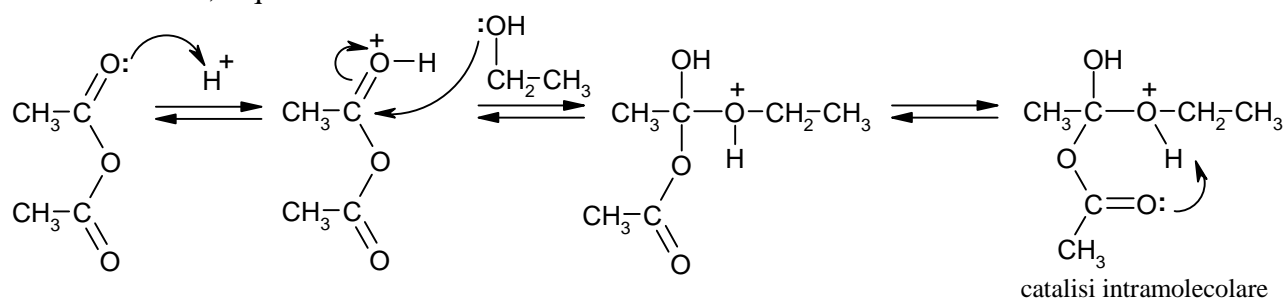
Una delle sintesi più comuni di esteri è quella in cui si vuole acetilare un alcol di pregio, in questo caso la reazione più conveniente consiste nel farlo reagire con cloruro di acetile o con anidride acetica. Se, invece, si vuole trasformare in estere metilico un acido di pregio, su piccola scala, si può usare la sintesi via diazometano.

La sintesi degli esteri via cloruri acilici avviene con il seguente meccanismo:

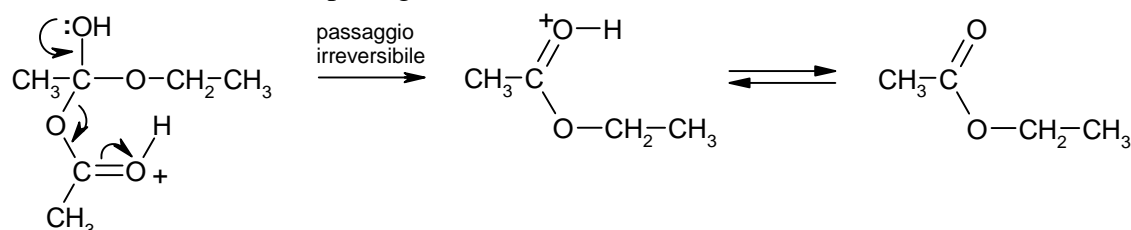


Questa reazione genera come sottoprodotto HCl, questo può essere neutralizzato aggiungendo alla reazione una mole di ammina terziaria (triethylamina), ma questa precauzione può non essere sufficiente quando l'alcol non sopporta l'ambiente acido. Gli alcoli terziari, per esempio, in presenza di HCl si disidratano producendo cloruri alchilici. In questo caso la sintesi dell'estere si deve eseguire via anidridi o via esteri attivi.

La sintesi degli esteri via anidridi viene condotta in leggera catalisi acida, procede con catalisi intramolecolare, è quantitativa e veloce anche a 60 o 70°C.

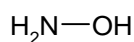


Quest'ultimo è il passaggio critico nella sintesi dell'estere, fino a quando l'alcol rimane protonato, è lui il miglior gruppo uscente e la reazione tende a tornare indietro. Qui, però, l'intermedio tetraedrico può assumere una **struttura ad esagono**, così con l'ossigeno del secondo carbonile strappa l'H⁺ dell'alcol che ha appena attaccato la molecola. Lo strappo dell'H⁺ stabilizza l'alcol appena entrato e trasforma il sostituente in basso (in questo caso acido acetico) nel miglior gruppo uscente. Questo aiuto, che una parte della molecola fornisce ad un'altra parte durante lo stadio critico della reazione, si chiama **catalisi intramolecolare** e, dato che abbassa l'energia di attivazione, aumenta la velocità della reazione. Il meccanismo prosegue così:

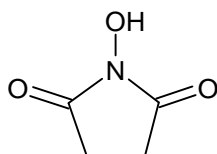


Questo tipo di aiuto alla reazione non è frequente nelle normali reazioni di chimica organica, ma è la regola nelle reazioni biochimiche che avvengono nel sito attivo degli enzimi.

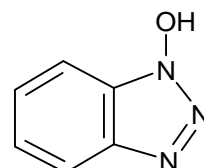
Col termine **estere attivo** si intende un estere particolarmente reattivo che reagisce quasi come una anidride. Questa particolare reattività può essere dovuta al fatto che l'alcol che compone l'estere ha caratteristiche acide e quindi è un ottimo gruppo uscente come nel caso del fenolo o meglio del 2,4,5-triclorofenolo. Più interessanti sono gli esteri attivi nei quali l'alcol è sia un po' acido, sia è capace di dare catalisi intramolecolare. Il più semplice alcol di questo tipo è idrossilammina, un altro è N-idrossisuccinimide, ma forse il più usato è N-idrossibenzotriazolo.



idrossilammina

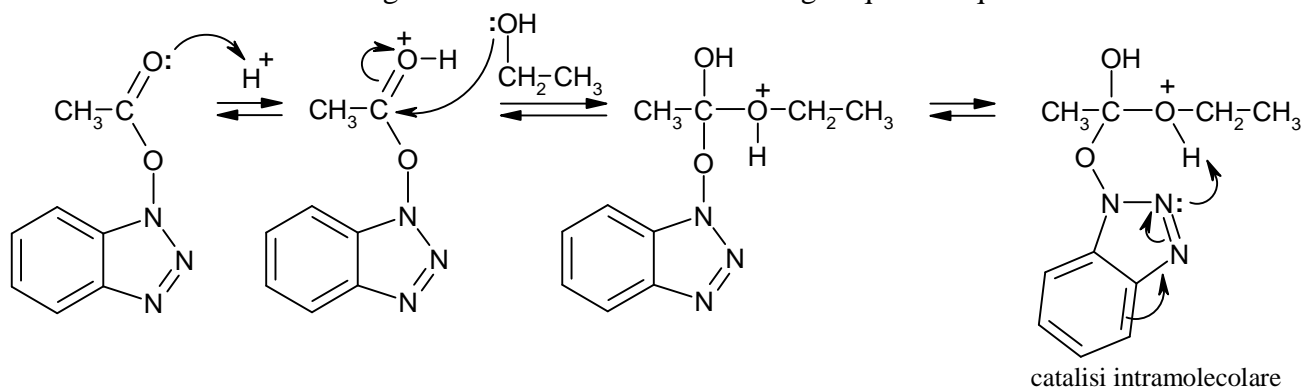


N-idrossisuccinimide

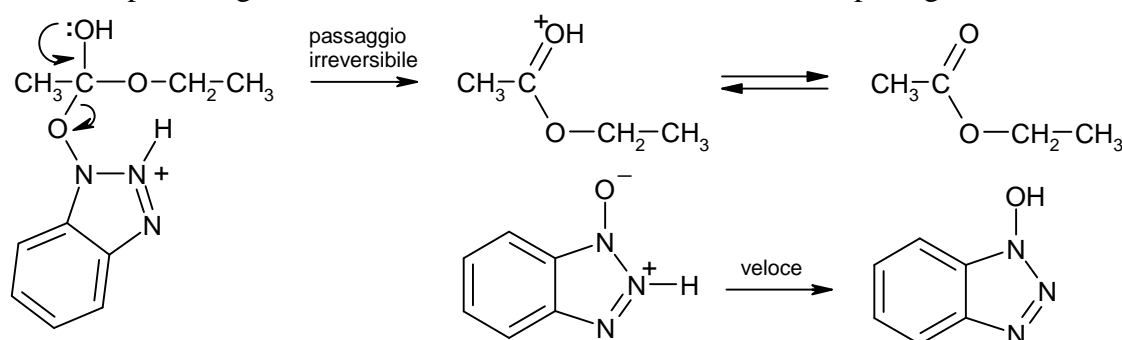


N-idrossibenzotriazolo

Il meccanismo della sintesi degli esteri **via esteri attivi** assomiglia quindi a quello via anidridi.



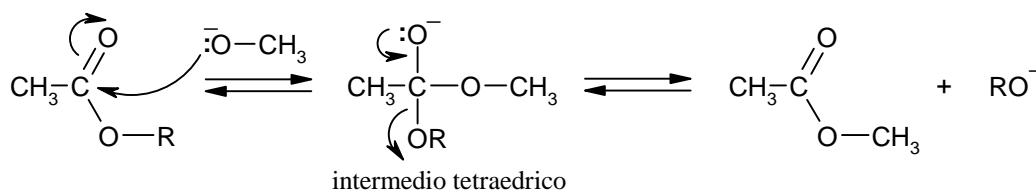
Anche qui nello stadio critico della reazione il secondo azoto può strappare l' H^+ all'alcol appena entrato impedendogli così di uscire dalla molecola. Il meccanismo prosegue così:



Il miglior gruppo uscente è ora l'alcol dell'estere attivo che esce dalla molecola protonato.

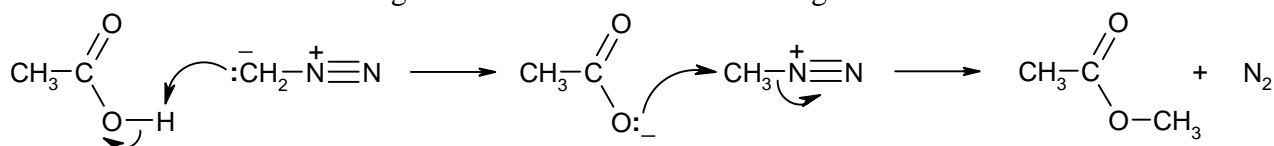
La transesterificazione è applicabile solo a casi particolari come nella trasformazione dei trigliceridi (esteri tra acidi grassi e glicerina) in esteri metilici degli acidi grassi. Usando un largo eccesso di metanolo la reazione si sposta verso destra, mentre, se si partisse da uguali quantità di estere e alcol, la reazione produrrebbe una miscela dei due esteri. Se la transesterificazione viene condotta con **catalisi acida**, ha un meccanismo identico alla normale esterificazione di Fischer.

La reazione funziona molto bene anche con **catalisi basica**, l'estere di partenza, infatti, non contiene idrogeni acidi, quindi l'attacco dell'alcolossido può avvenire regolarmente su una molecola neutra. Il meccanismo della transesterificazione in catalisi basica è il seguente:



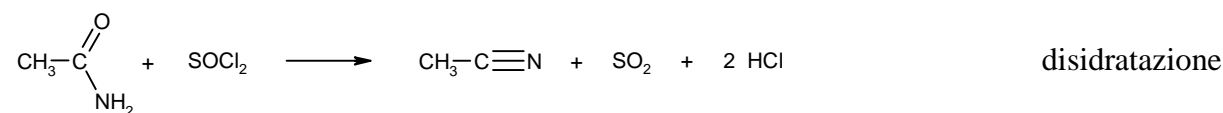
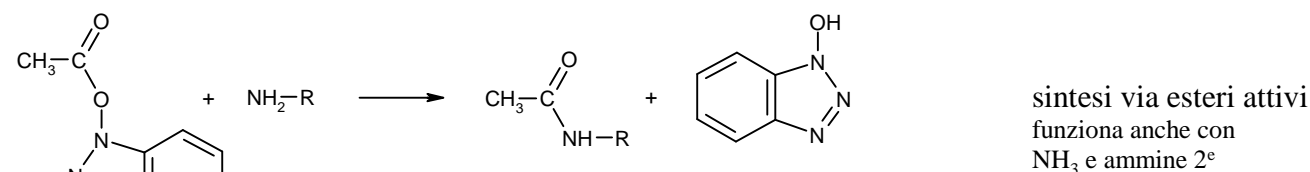
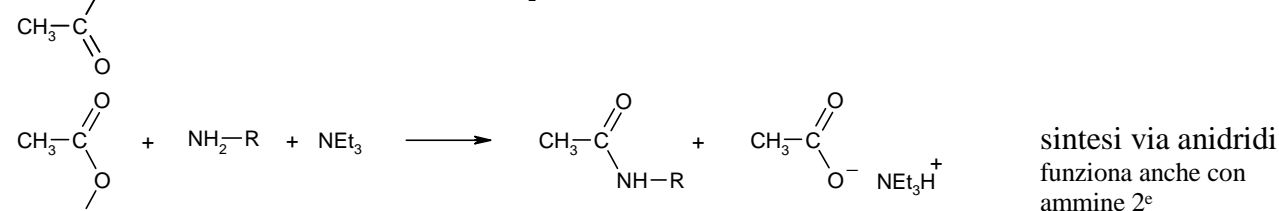
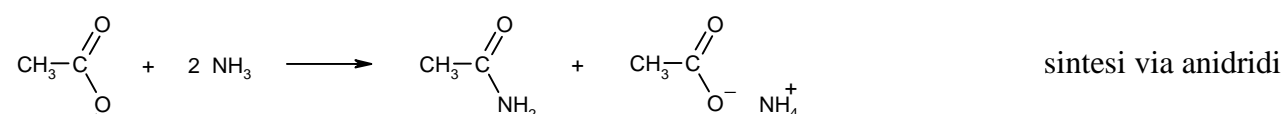
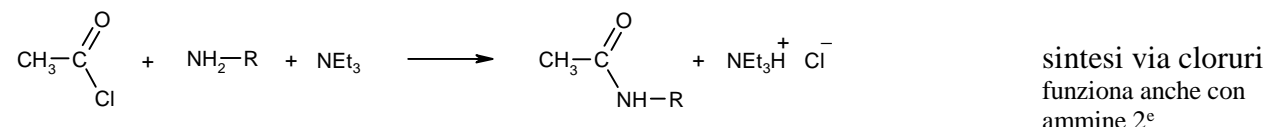
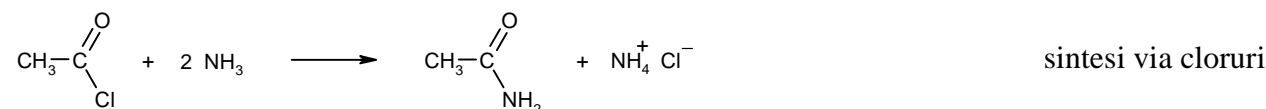
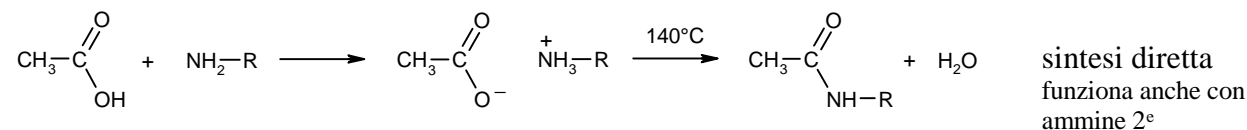
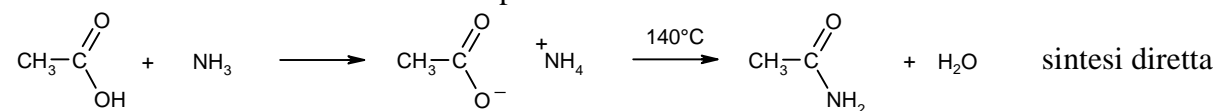
Infine la reazione con **diazometano** si può eseguire solo in microscala, data la pericolosità del diazometano, ma è utile quando si vuole trasformare un acido prezioso nel suo estere metilico in modo quantitativo e senza sottoprodotti dato che l'azoto si allontana come gas dalla reazione.

Il meccanismo della sintesi degli esteri con diazometano è il seguente:

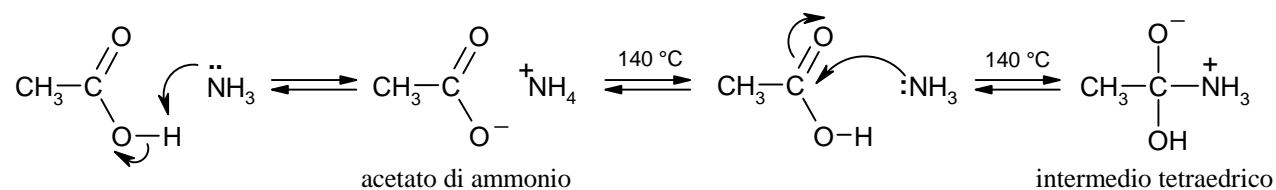


Preparazione e idrolisi delle ammidi e dei nitrili

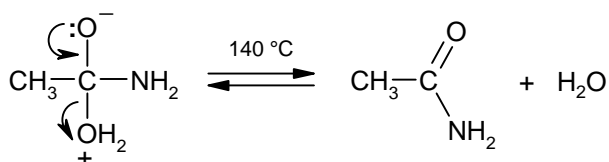
Per sintetizzare le ammidi e i nitrili si possono utilizzare diverse reazioni.



Nella **sintesi diretta delle ammidi** si fa reagire l'acido carbossilico con ammoniaca (o con ammine primarie e secondarie). Si produce inizialmente il sale d'ammonio dell'acido carbossilico, questo può perdere acqua per riscaldamento a 140 °C per dare l'ammide. Il meccanismo della reazione è il seguente:



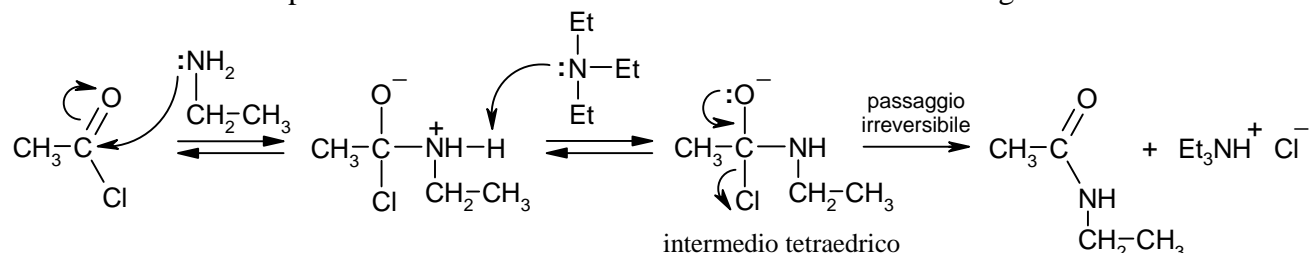
Scambi veloci di H⁺ con le molecole vicine portano ad un nuovo assetto dell'intermedio tetraedrico che può perdere acqua e dare l'ammide finale:



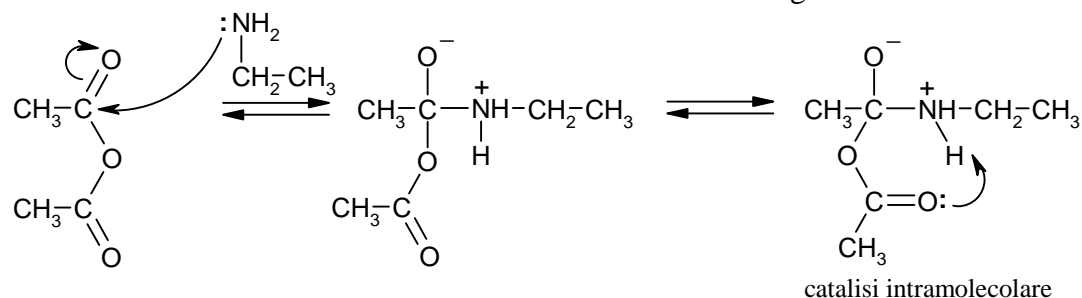
intermedio tetraedrico

Le sintesi via cloruri, ammidi o esteri attivi si possono invece condurre a temperatura ambiente e procedono con rese quantitative. Se le molecole non sopportano l'ambiente acido, la sintesi via cloruri va evitata.

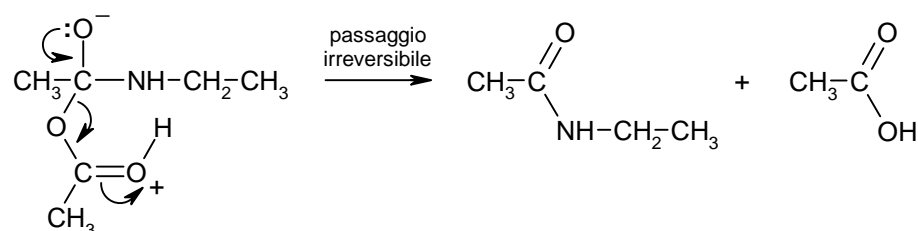
Nella **sintesi delle ammidi via cloruri acilici** si forma come sottoprodotto HCl che quindi consuma una seconda mole di ammina producendo il corrispondente cloruro di ammonio. Se l'ammina è preziosa e si vuole evitare di spreca la metà come sale d'ammonio, si può aggiungere una mole di una ammina terziaria (triethylammina) che neutralizza HCl, ma non interferisce nella reazione perchè le ammine terziarie non possono dare ammidi. Il meccanismo di reazione è il seguente.



La sintesi delle ammidi via anidridi è una reazione che procede con catalisi intramolecolare, è quantitativa e veloce anche a temperatura ambiente ed è quindi compatibile anche con molecole delicate come gli amminoacidi. Il solo inconveniente è che una mole dell'acido viene sprecata e si ritrova alla fine come sale carbossilato. Il meccanismo di reazione è il seguente.

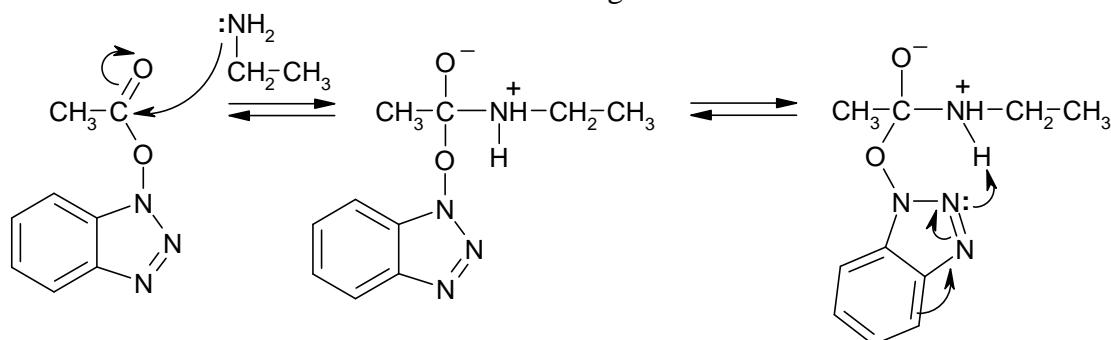


Nello stadio critico della reazione il secondo ossigeno può strappare l' H^+ all'ammina appena entrata impedendole così di uscire dalla molecola. Il meccanismo prosegue così:



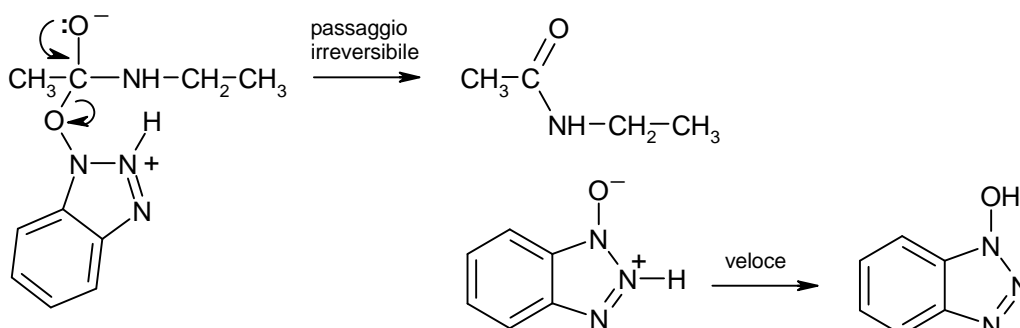
Il miglior gruppo uscente è ora il secondo acido dell'anidride che esce dalla molecola protonato. Se la reazione avviene in presenza di un'ammina terziaria, questo acido viene convertito in sale di ammonio.

La **sintesi delle ammidi via esteri attivi** è una reazione che procede con catalisi intramolecolare, è quantitativa e veloce anche a temperatura ambiente e quindi è compatibile con molecole delicate come gli amminoacidi. Il sottoprodotto della reazione è l'alcol dell'estere attivo, in questo caso N-idrossi-benzotriazolo. Il meccanismo di reazione è il seguente:

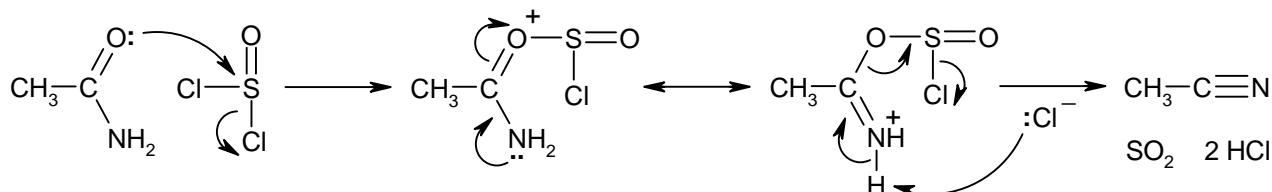


catalisi intramolecolare

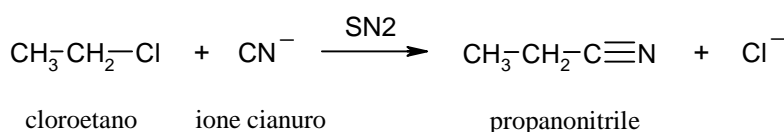
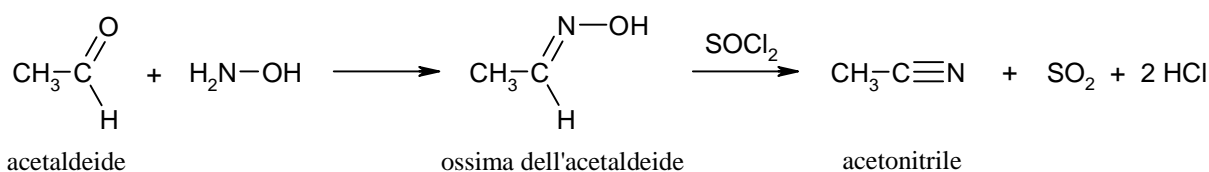
La catalisi intramolecolare strappa l' H^+ all'ammina appena entrata e così la rende più stabile e trasforma l'alcol nel miglior gruppo uscente.



La **sintesi dei nitrili per disidratazione dell'ammide** richiede un'ammide non sostituita che viene trattata con un disidratante, cloruro di tionile SOCl_2 . Dato che i sottoprodotti della sintesi sono SO_2 e HCl , molecole gassose, il nitrile finale può essere isolato con facilità. Il meccanismo è il seguente:

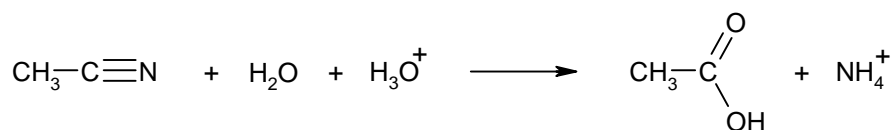
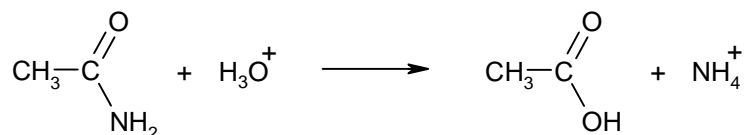


A livello industriale i nitrili si possono anche ottenere dalle ammidi non sostituite per disidratazione termica a $250\text{ }^\circ\text{C}$. Ricordiamo anche che i nitrili si possono ottenere per disidratazione dell'ossima di una aldeide o per sostituzione SN_2 con cianuro CN^- su un alogenuro alchilico primario.

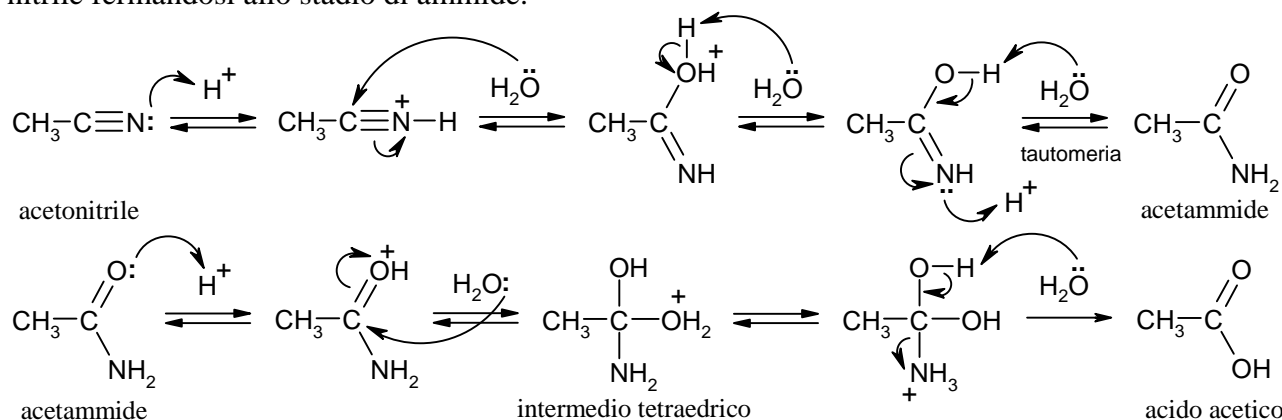


Le ammidi e i nitrili possono essere idrolizzati sia in catalisi acida che basica.

Le idrolisi acide di ammidi e nitrili sono irreversibili:

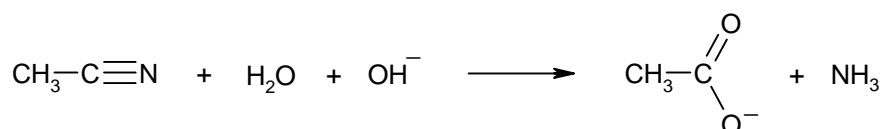
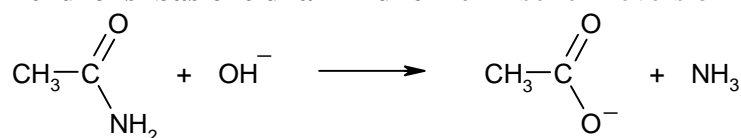


Il meccanismo dell'idrolisi acida di un nitrile è illustrato qui di seguito. Si noti che durante la reazione si forma la corrispondente ammido. Questa però non è stabile nelle condizioni di reazione e continua a reagire formando l'acido carbossilico. Quindi la seconda parte del meccanismo mostra l'idrolisi di un'ammido. Dato che l'ammido è più reattivo di un nitrile, non è possibile idrolizzare parzialmente il nitrile fermandosi allo stadio di ammido.

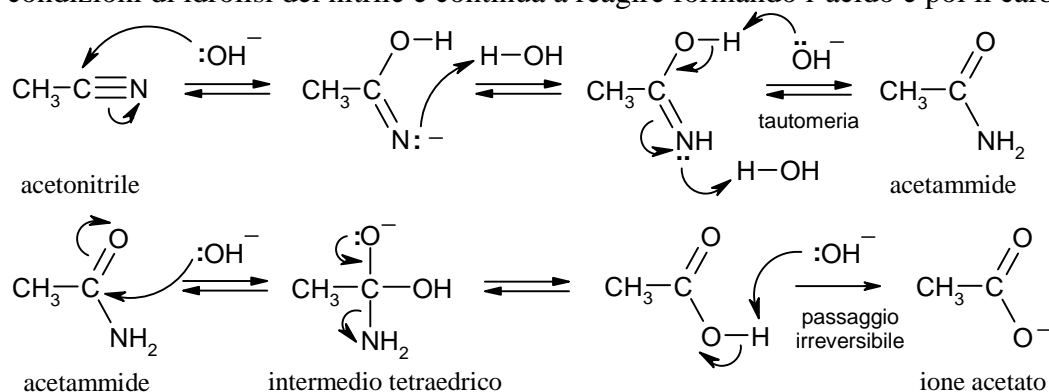


In catalisi acida, le molecole vengono protonate e quindi subiscono più facilmente l'attacco nucleofilo. Tutte le molecole sono compatibili con l'ambiente acido e quindi sono positive o neutre.

Le idrolisi basiche di ammidi e nitrili sono irreversibili:



Il meccanismo di reazione dell'idrolisi basica di un nitrile è illustrato qui di seguito. Anche qui il nitrile si idrata nella prima parte della reazione formando un'ammido, questa però non è stabile nelle condizioni di idrolisi del nitrile e continua a reagire formando l'acido e poi il carbossilato.



In catalisi basica, il nucleofilo si presenta alla reazione in una forma più reattiva, OH^- invece che H_2O , mentre il substrato elettrofilo, ammido o nitrile, resta inalterato. Si noti infine che tutte le molecole nel meccanismo sono compatibili con l'ambiente basico e quindi sono negative o neutre.

Riduzione di acidi carbossilici e derivati

LiAlH₄, litio alluminio idruro, è una specie molto basica e reattiva che reagisce violentemente anche con minime tracce di acqua. Per questo LiAlH₄ viene usato in etere o in THF, tetraidrofurano, e riduce acidi carbossilici e derivati, ma riduce anche aldeidi e chetoni.

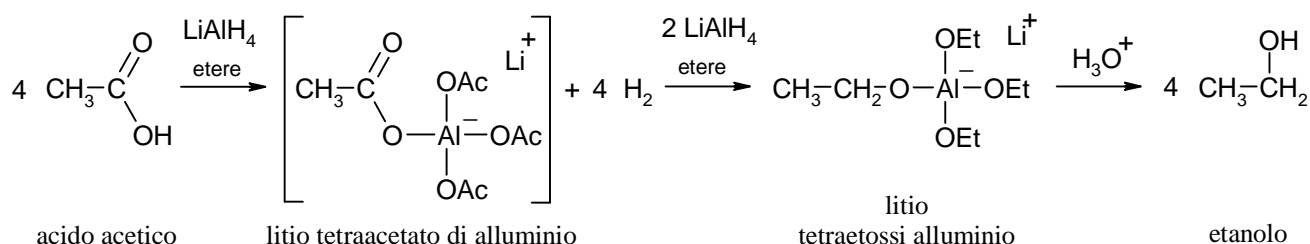
NaBH₄, sodio boro idruro, è meno reattivo di LiAlH₄, va usato in soluzioni acquose o alcoliche, riduce aldeidi e chetoni, ma non è in grado di ridurre acidi e derivati.

BH₃, borano, può essere facilmente sciolto in etere e come tale si usa nelle reazioni. In fase gassosa si presenta come dimero B₂H₆, diborano. Mentre NaBH₄ è ionico e attacca carbonili polari, BH₃ è apolare e non è in grado di ridurre cloruri, aldeidi, chetoni o esteri. Essendo un acido di Lewis, riduce carbonili ricchi di elettroni come carbossilati e ammidi.

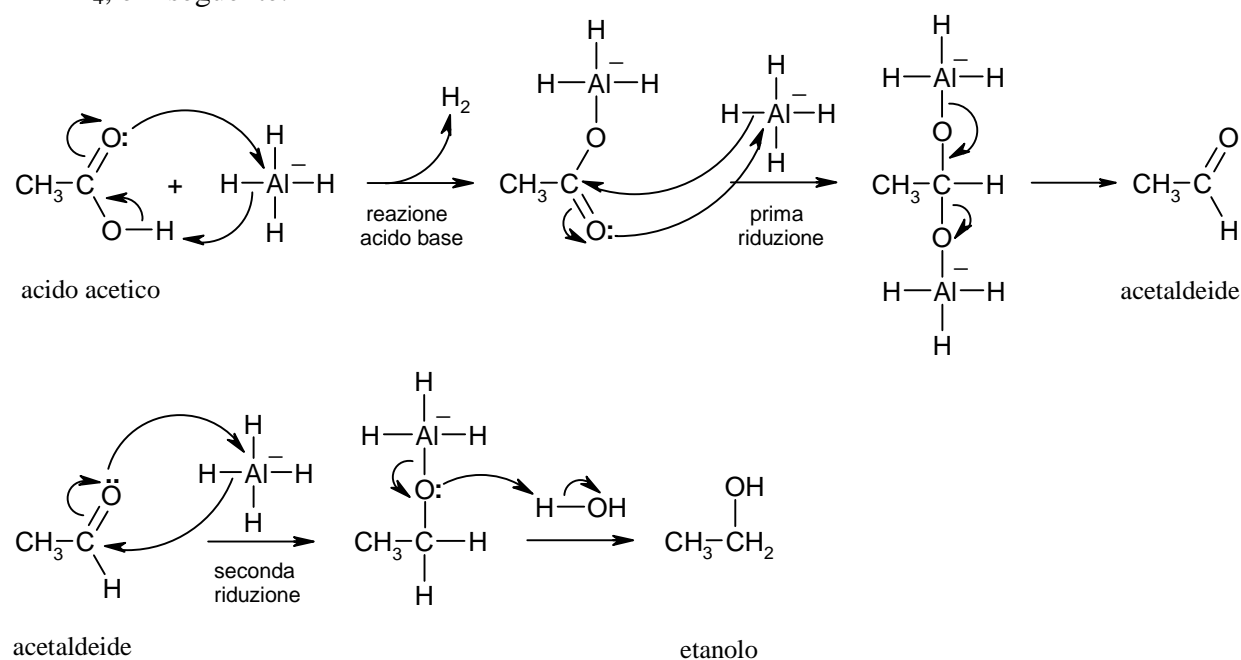
H₂/Pt riduce alcheni e alchini, cioè doppi legami non polari, e riduce molto lentamente aldeidi, chetoni, acidi e derivati. H₂/Pt è anche usato per riduzioni particolari come la riduzione degli esteri benzilici, oppure nella forma H₂/Pd avvelenato/BaSO₄/chinolina si usa per riduzioni frenate come quella di un cloruro acilico ad aldeide o quella di un alchino ad alchene cis.

H⁻, ione idruro, viene liberato in soluzione dagli idruri metallici come NaH, è una base molto forte, ma è uno scarso nucleofilo e non è in grado di ridurre nemmeno aldeidi e chetoni. Questa scarsa capacità nucleofila dipende dal fatto che H⁻ ha gli elettroni nell'orbitale 1s, troppo piccolo per sovrapporsi in modo efficace agli orbitali 2p del carbonio del carbonile. Quando invece H⁻ è legato in LiAlH₄, l'orbitale del legame Al-H ha dimensioni maggiori dell'orbitale 1s e quindi può avvenire un **trasferimento di idruro** da LiAlH₄ al carbonio del carbonile.

Gli acidi carbossilici vengono ridotti lentamente ad alcoli con LiAlH₄. Inizialmente si forma il sale dell'acido e idrogeno gassoso. Il carbossilato viene poi ridotto due volte fino ad alcol. Talvolta il carbossilato è insolubile in etere, quindi la reazione non è di applicazione generale.

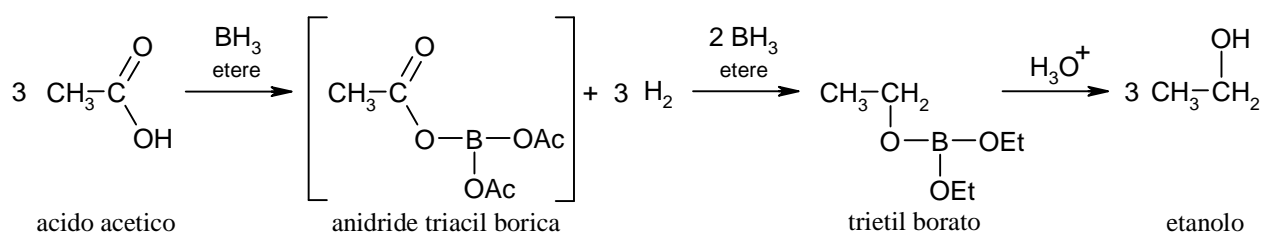


Anche se in teoria tutti e quattro gli ioni idruro di LiAlH₄ possono reagire, di solito si preferisce usarne un eccesso. Il meccanismo semplificato per la reazione che usa un solo ione idruro per ogni LiAlH₄, è il seguente:



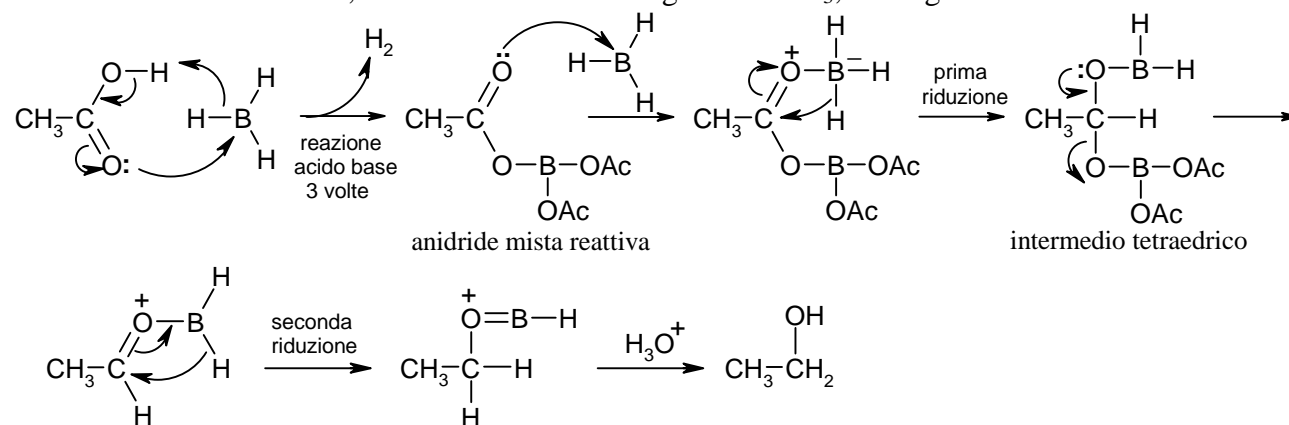
Gli acidi carbossilici vengono ridotti facilmente ad alcoli con borano BH_3 in etere.

BH_3 è un acido di Lewis ed è più reattivo con i composti carbonilici ricchi di elettroni, quindi con carbossilati e ammidi, è molto meno reattivo con esteri, chetoni e cloruri acilici.



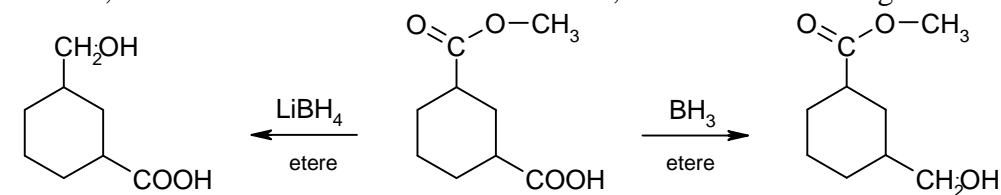
Inizialmente ha luogo una reazione acido base con liberazione di H_2 che produce un'anidride mista intermedia molto reattiva. Questa si riduce velocemente reagendo due volte con borano per dare l'estere borico dell'alcol che, infine, viene idrolizzato in acqua per liberare l'alcol.

Il meccanismo di reazione, limitato ad un solo idrogeno del BH_3 , è il seguente:

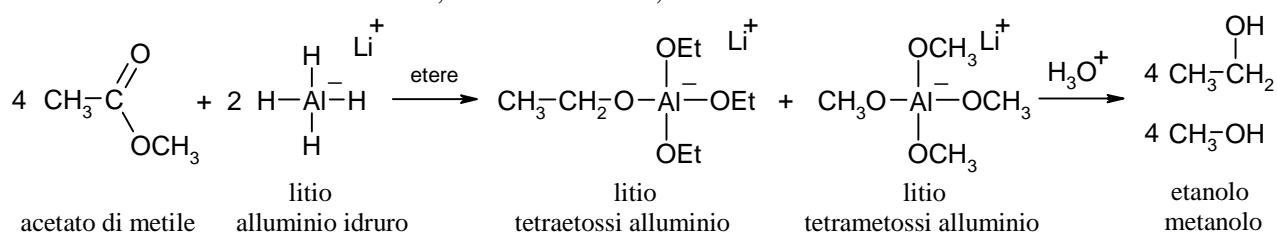


La reazione acido base tra H^+ dell'acido e H^- del borano produce H_2 e una anidride mista reattiva. La prima riduzione avviene con un trasferimento intramolecolare di idruro che forma un intermedio tetraedrico instabile. Questo espelle uno ione borato formando un'aldeide già legata al boro. La riduzione di questa aldeide avviene facilmente grazie ad un trasferimento intramolecolare di idruro. In generale, invece, il borano non riduce aldeidi e chetoni.

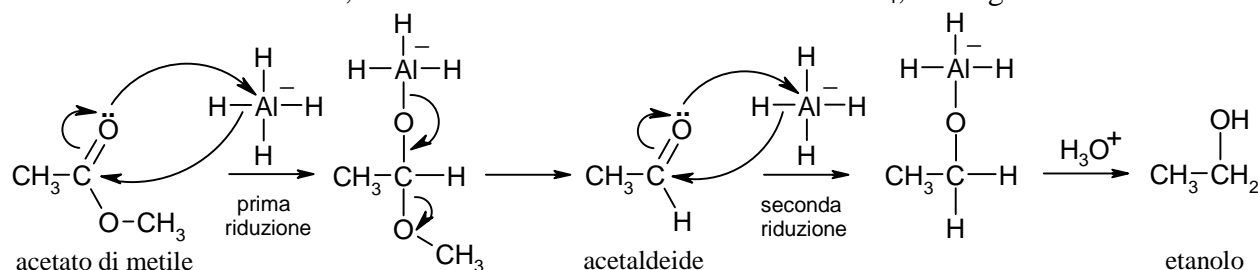
Dato che la riduzione con BH_3 /etere avviene solo su acidi carbossilici e ammidi, è possibile, in una molecola con più gruppi funzionali, ridurre selettivamente un acido carbossilico senza ridurre un estere o un chetone. Una selettività opposta si osserva, invece, con LiBH_4 , litio boro idruro, che riduce l'estere, mentre non riduce l'acido carbossilico, come si vede nel seguente esempio.



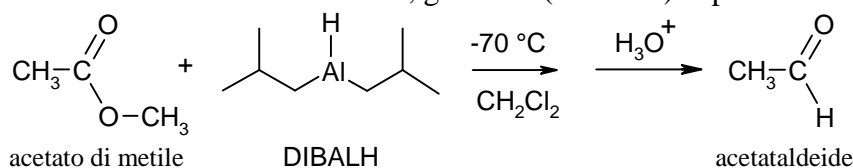
Gli esteri vengono ridotti ad alcoli con LiAlH_4 . (Gli esteri vengono ridotti ad alcoli anche con un riducente più blando come LiBH_4 in alcol). Tutti e quattro gli ioni idruro di LiAlH_4 possono reagire, ma spesso se ne usa un eccesso. La riduzione dell'acetato di metile produce oltre all'etanolo, derivante dalla riduzione dell'acido acetico, anche metanolo, l'alcol dell'estere.



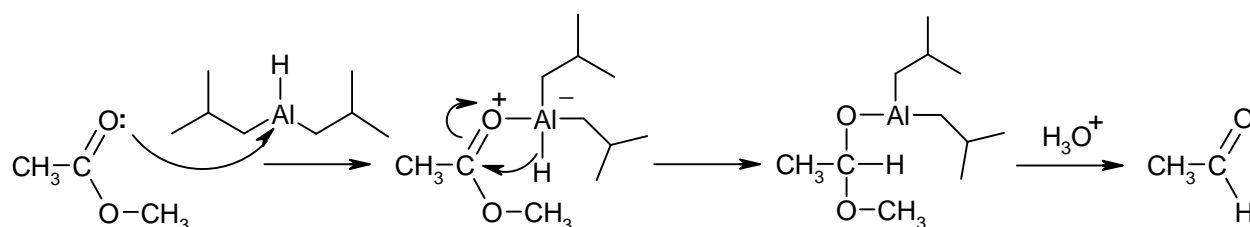
Il meccanismo di reazione, limitato ad un solo ione idruro del LiAlH_4 , è il seguente:



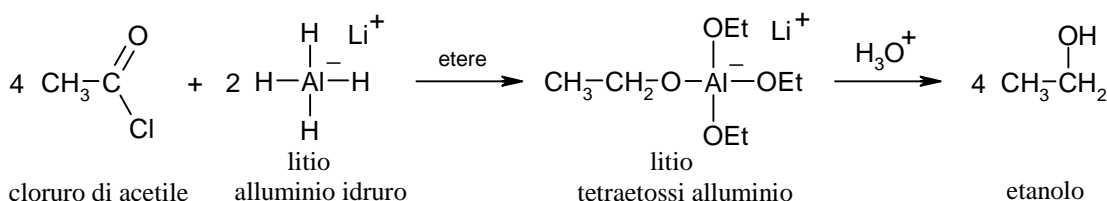
Gli esteri possono essere ridotti in modo controllato fino ad aldeidi usando DIBALH, Di Iso Butil Alluminio idruro (H). Questo è un riducente non ionico ed è un acido di Lewis, quindi reagisce meglio con i derivati degli acidi carbossilici ricchi di elettroni, come nitrili, ammidi, esteri, mentre reagisce più lentamente con gli altri derivati e con aldeidi e chetoni. Se la reazione viene fatta con una sola mole di DIBALH a -70°C , gli esteri (e i nitrili) si possono ridurre ad aldeidi.



Il meccanismo di reazione è il seguente:

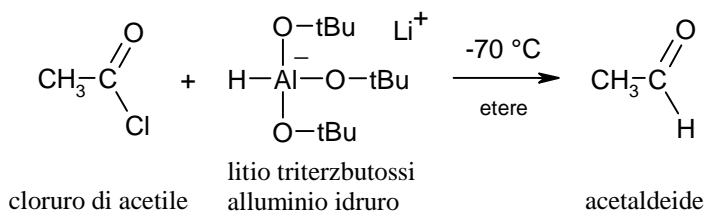


I cloruri acilici vengono ridotti ad alcoli con LiAlH_4 . La reazione avviene facilmente per la grande reattività dei cloruri, e produce alcoli secondo la reazione:

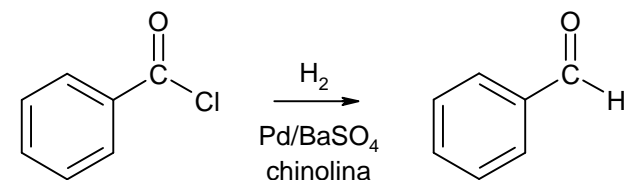


Il meccanismo della riduzione dei cloruri è identico a quello visto sopra per gli esteri.

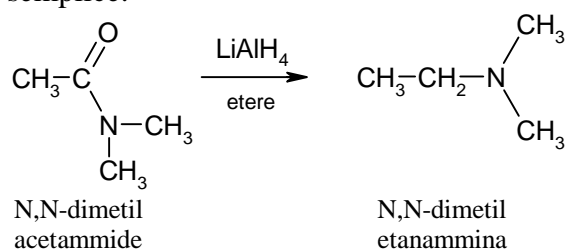
I cloruri acilici sono molto reattivi e possono essere ridotti anche con riducenti blandi ed ingombrati come $\text{LiAlH}(\text{tBuO})_3$ a -70°C . In queste condizioni le aldeidi non si riducono e possono essere isolate, così **la riduzione di un cloruro acilico può essere arrestata allo stadio di aldeide.**



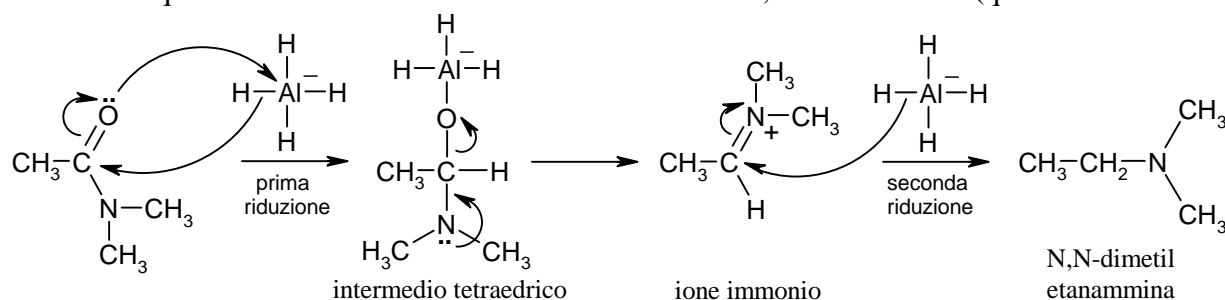
I cloruri acilici possono essere **ridotti ad aldeidi** anche con la **reazione di Rosenmund**, una idrogenazione catalitica frenata con $\text{H}_2/\text{Pd}/\text{BaSO}_4/\text{chinolina}$. La chinolina è un'ammina terziaria aromatica che serve a neutralizzare l' HCl che si forma e a moderare il catalizzatore. In queste condizioni gli anelli aromatici non si riducono.



La riduzione delle ammidi con LiAlH_4 porta alle ammine primarie, secondarie o terziarie a seconda della sostituzione dell'atomo di azoto dell'ammide. Con le ammidi che possiedono almeno un idrogeno sull'azoto, si forma inizialmente un sale per la grande basicità di LiAlH_4 . Con le ammidi N,N-disostituite, come quella mostrata qui nell'esempio, non ci sono idrogeni acidi e la reazione è più semplice.

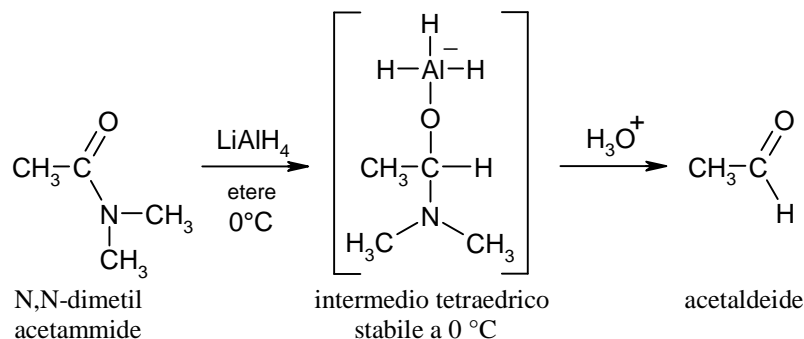


Nel meccanismo di reazione si vede che dopo la prima riduzione si forma un intermedio tetraedrico dove il miglior gruppo uscente è quello con l'ossigeno piuttosto che quello con l'azoto, molto più basico. Per questo a metà reazione non si forma un'aldeide, ma un'immina (qui uno ione immonio).

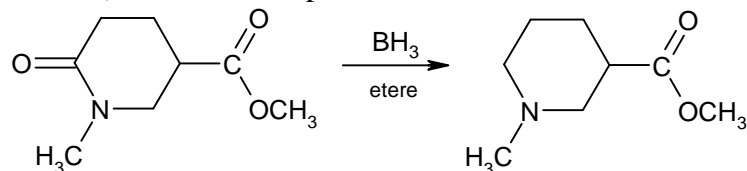


La riduzione dell'immina, in questo caso ione immonio, porta all'ammina finale.

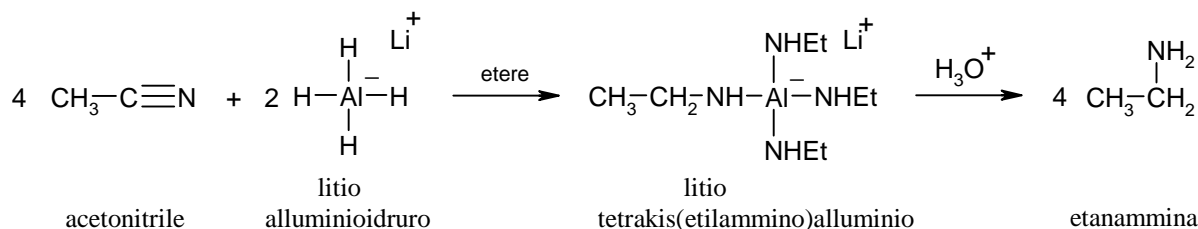
Se la riduzione dell'ammide viene condotta a 0°C , l'intermedio tetraedrico è stabile e non produce l'immina. Il successivo trattamento con acqua permette di ottenere l'aldeide. Questo, quindi, è un altro esempio di **riduzione controllata che può essere fermata allo stadio di aldeide**.



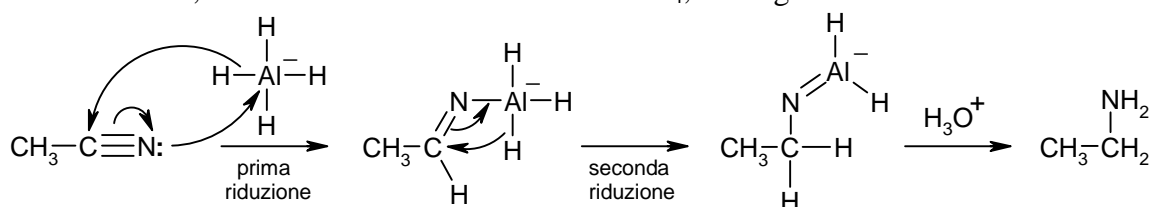
Le ammidi possono essere ridotte ad ammine anche con BH_3 /etere, un reagente **molto selettivo** che riduce solo acidi carbossilici e ammidi, quindi consente di ridurre l'ammide in presenza di un estere. (Abbiamo visto prima che consente anche di ridurre un acido in presenza di un estere).



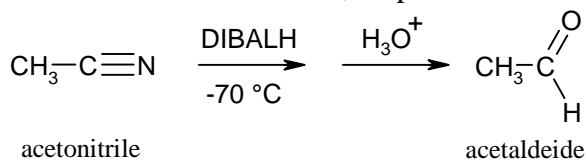
La riduzione dei nitrili con LiAlH_4 porta alle ammine primarie.



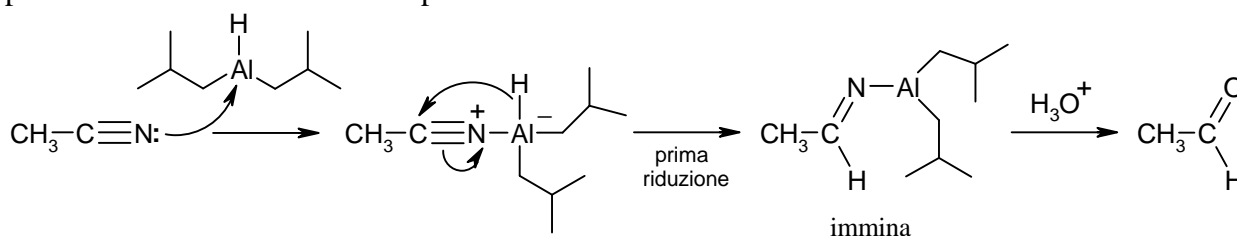
Il meccanismo, limitato ad un solo idruro del LiAlH_4 , è il seguente.



I nitrili vengono ridotti in modo controllato ad aldeidi usando un solo equivalente di DIBALH, diisobutil alluminio idruro, e operando a -70°C in modo simile a quanto visto sopra con gli esteri.



DIBALH è un acido di Lewis e per questo reagisce bene con i derivati degli acidi carbossilici ricchi di elettroni. Nell'addotto che si ottiene si ha un trasferimento intramolecolare di idruro al carbonio del nitrile. L'immina che si forma è poco reattiva perchè è parzialmente negativa sull'azoto e non si riduce ulteriormente a -70°C se è presente una sola mole di DIBALH. L'aggiunta finale di acqua provoca l'idrolisi dell'immina e produce l'aldeide.



Nella seguente tabella a doppia entrata sono riassunte le caratteristiche dei principali reattivi riducenti. Nelle caselle colorate è indicato il **prodotto che si ottiene** dalla reazione tra il riducente indicato a sinistra e la molecola indicata in alto. Le caselle arancioni in grassetto indicano che la reazione avviene velocemente. Le caselle azzurre in corsivo indicano che la reazione avviene lentamente, le caselle barrate indicano che la reazione praticamente non avviene.

	alcheni	alchini	cloruri	aldeidi	chetoni	esteri	ammidi	nitrili	acidi
LiAlH_4	//////////	//////////	alcol	alcol	alcol	alcol	ammina	ammina	<i>alcol</i>
LiBH_4	//////////	//////////	alcol	alcol	alcol	alcol			//////////
NaBH_4	//////////	//////////	alcol	alcol	alcol	<i>alcol</i>	//////////	//////////	//////////
BH_3			//////////	//////////	//////////	//////////	ammina	ammina	alcol
DIBALH/ -70°C						aldeide	aldeide	aldeide	
$\text{LiAlH}_4/0^\circ\text{C}$	//////////	//////////					aldeide		
$\text{LiAl}(\text{tBuO})_3\text{H}/-70^\circ$	//////////	//////////	aldeide						
H_2/Pt o $\text{H}_2/\text{Pd}/\text{C}$	alcano	alcano	alcol	<i>alcol</i>	<i>alcol</i>	<i>alcol</i>			
$\text{H}_2/\text{Pd}/\text{BaSO}_4/\text{chin}$		alchene	aldeide						

alcol	reazione veloce che forma un alcol
<i>alcol</i>	reazione lenta che forma un alcol
//////////	non si ha reazione

Reazione con i composti organometallici

I composti organo metallici hanno un forte carattere carbanionico tanto più accentuato quanto meno elettronegativi sono i metalli coinvolti. Dato che i metalli più comunemente utilizzati sono, in ordine di elettronegatività, Na (0,9), Li (1,0), Mg (1,2), Cu (1,9), i corrispondenti composti organo metallici hanno, nello stesso ordine, via via meno carattere carbanionico.

I composti **sodio organici** sono troppo ionici per essere utilizzabili nelle sintesi e spesso non si possono nemmeno sintetizzare perchè dimerizzano quando vengono preparati.

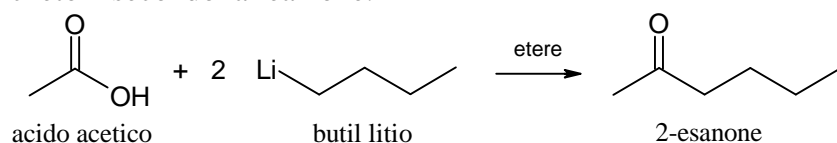
I composti **litio organici** hanno un po' più carattere covalente, sono estremamente reattivi e devono essere usati in ambiente anidro e in atmosfera di azoto.

I composti **magnesio organici** (reattivi di Grignard) hanno una buona reattività e sono i più usati.

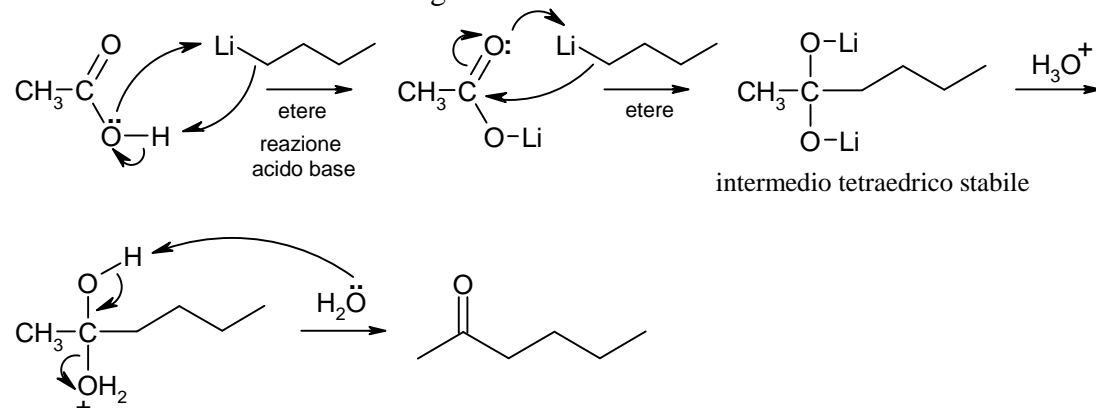
I composti **rame organici** si utilizzano quando serve una reattività più moderata.

La reazione degli **acidi carbossilici** con i composti magnesio organici è di scarso interesse perchè i carbossilati di magnesio, che si formano all'inizio della reazione, sono spesso insolubili.

Gli acidi carbossilici reagiscono senza problemi, invece, con i **reattivi litio organici** e formano chetoni secondo la reazione:



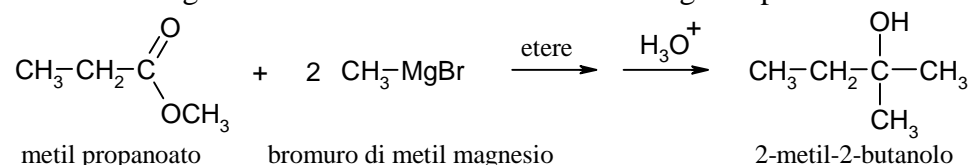
Il meccanismo di reazione è il seguente.



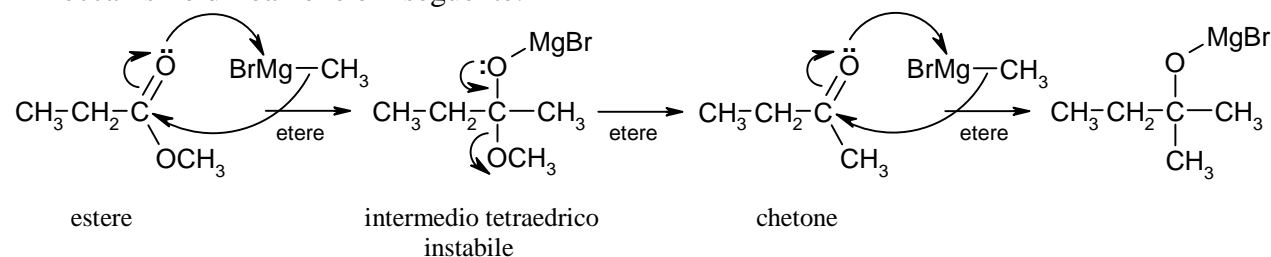
All'inizio una reazione acido base consuma una mole di butillitio e forma lo ione carbossilato. Questo reagisce con la seconda mole di butillitio e forma un **intermedio tetraedrico stabile** in ambiente basico, perchè O^{2-} è un pessimo gruppo uscente. Dato che il chetone non si forma in questa fase, non può reagire con butillitio. Il chetone si forma solo dopo l'aggiunta di acqua e H^+ , ma questo distrugge il reattivo organo metallico e quindi il chetone può essere isolato.

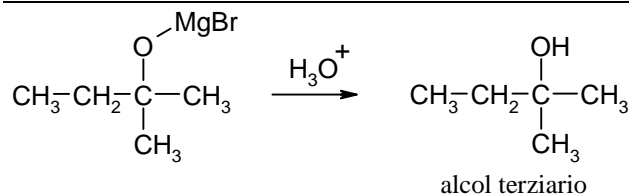
Si noti che la reazione del carbossilato col reattivo litio organico inizia con l'attacco dell'ossigeno sul Li^+ , in modo simile alla catalisi acida dove l'ossigeno attacca H^+ , e questo rende più reattivo il carbonile che viene attaccato dal carbanione.

Gli esteri reagiscono con due moli di reattivo di Grignard per dare alcoli terziari.



Il meccanismo di reazione è il seguente:

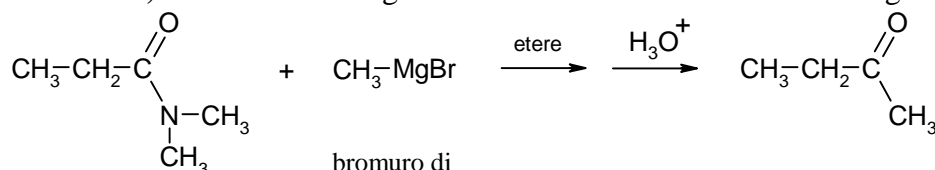




La reazione inizia con l'attacco dell'ossigeno del carbonile sul magnesio, questo rende più facile l'attacco del carbanione sul carbonio del carbonile. **L'intermedio tetraedrico** che si forma dopo il primo attacco del reattivo di Grignard **non è stabile** ed espelle l'alcol dell'estere per formare il chetone. Questo viene subito alchilato da una seconda molecola di reattivo di Grignard. In queste condizioni la reazione non può essere arrestata dopo la prima alchilazione, quindi il chetone non si può isolare, ma si ottiene sempre l'alcol terziario.

Le ammidi che hanno idrogeni sull'azoto danno reazioni acido base con i reattivi di Grignard e formano dei sali che spesso sono insolubili e si sottraggono alla reazione.

Le ammidi N,N disostituite reagiscono con una mole di reattivo di Grignard per produrre chetoni.

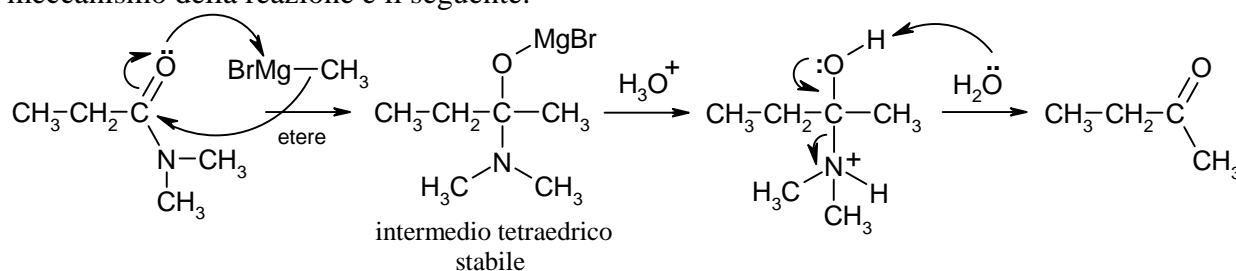


N,N-dimetilpropanamide

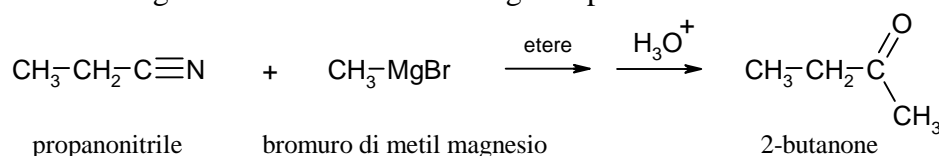
bromuro di
metil magnesio

2-butanone

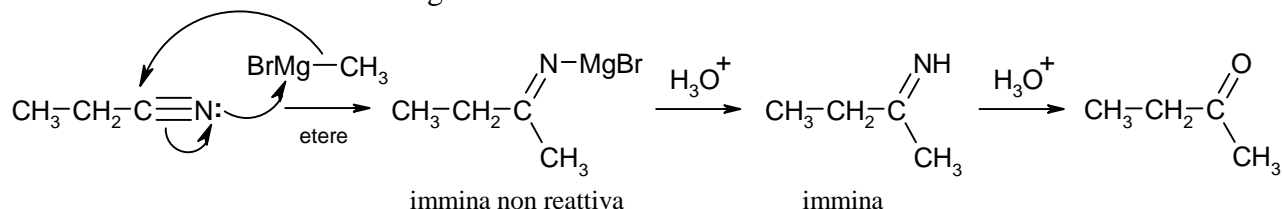
La possibilità di isolare il chetone che si ottiene dopo il primo attacco del reattivo organometallico dipende dalla stabilità dell'intermedio tetraedrico. In questa reazione, l'intermedio tetraedrico è stabile in ambiente basico perchè contiene un pessimo gruppo uscente $(\text{CH}_3)_2\text{N}^-$ che non può abbandonare la molecola e quindi il chetone non si forma nella soluzione eterea nella quale è presente il reattivo di Grignard. Il chetone si forma solo dopo il trattamento con H_3O^+ e può quindi essere isolato. Il meccanismo della reazione è il seguente:



I nitrili reagiscono con i reattivi di Grignard per dare chetoni secondo la reazione:



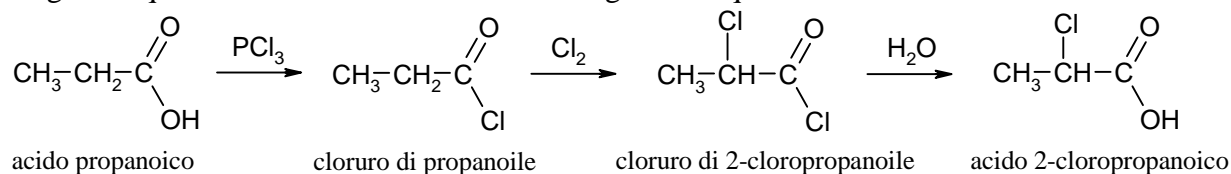
Il meccanismo di reazione è il seguente:



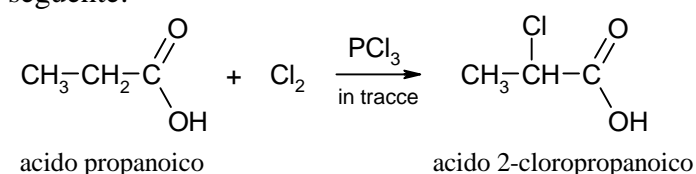
Il reattivo di Grignard attacca una sola volta perchè l'immina che si forma in ambiente basico non è reattiva dato che ha una carica negativa sull'azoto. L'immina neutra che si forma dopo il trattamento acido, invece, è reattiva, ma non può più reagire col reattivo di Grignard che in acqua viene distrutto, reagisce invece con l'acqua e forma il chetone.

a-alogenazione degli acidi carbossilici, reazione di Hell-Volhard-Zelinsky

Questa è la prima reazione in alfa che incontriamo in questo capitolo. Le reazioni che coinvolgono i carboni alfa procedono attraverso una tappa iniziale di **tautomeria cheto-enolica**. Gli **acidi** carbossilici, però, si considerano **non enolizzabili** perchè hanno un idrogeno sul carbossile (pKa 4,5) miliardi di volte più acido di quello in alfa (pKa 25). Cloruri, esteri e nitrili, invece, danno regolarmente, tautomeria cheto enolica. Questo suggerisce una strategia per alogenare in alfa gli acidi carbossilici: bisogna prima trasformarli in un loro derivato enolizzabile, per esempio un cloruro, e poi si può alogenare quest'ultimo come mostrato nella seguente sequenza di tre reazioni:

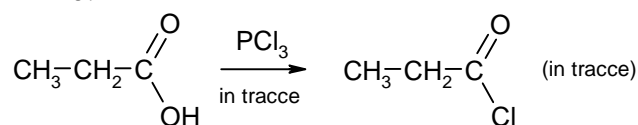


La reazione di Hell-Volhard-Zelinsky produce gli acidi alfa alogenati in un solo passaggio, utilizzando solo una quantità catalitica di PCl₃ (o di fosforo rosso che con Cl₂ produce PCl₃). La reazione è la seguente:



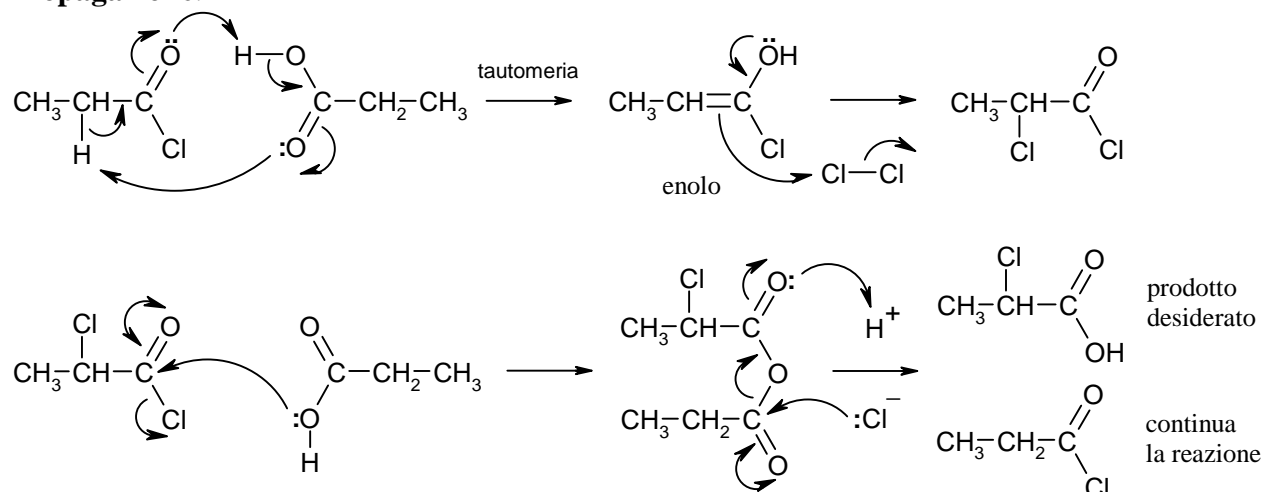
La reazione viene innescata dal PCl₃ che, aggiunto in quantità catalitica, trasforma una minima quantità di acido nel corrispondente cloruro acilico. Si è così formata la specie reattiva che fa iniziare la reazione.

Inizio:

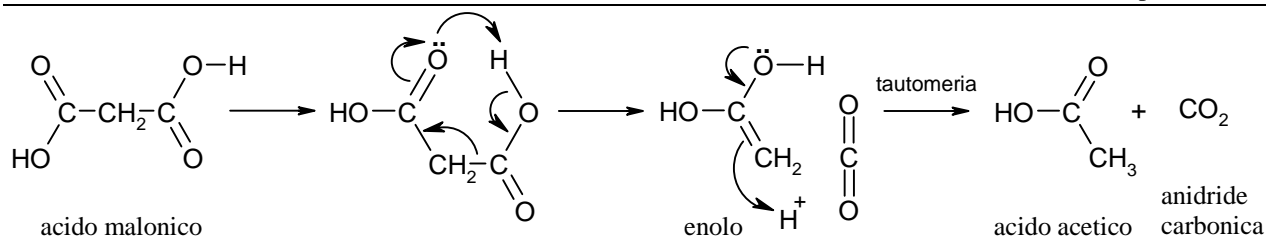


La reazione continua con queste tracce di cloruro acilico che formano l'enolo, attraverso una tautomeria cheto enolica catalizzata dall'acido stesso. L'enolo reagisce in posizione alfa con Cl₂ formando il cloruro acilico alfa alogenato (in tracce).

Propagazione:



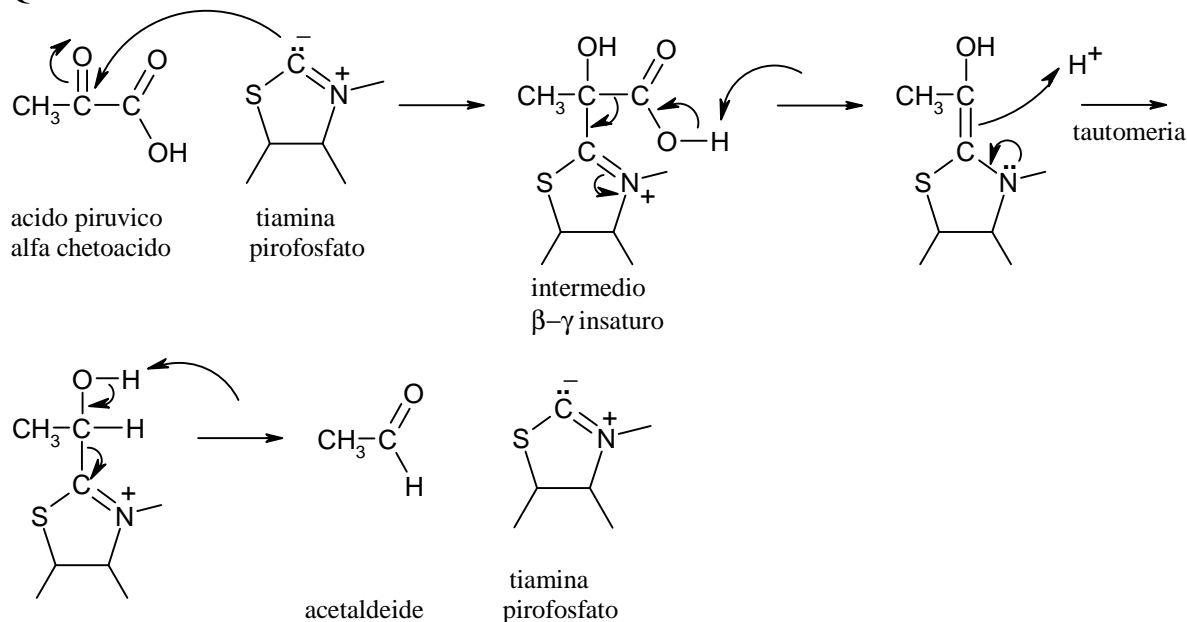
Il cloruro acilico alfa alogenato, attraverso la sintesi di una anidride intermedia, cede all'acido il cloro acilico formando l'acido alfa alogenato (il prodotto desiderato) e nuovo cloruro acilico che continua la reazione. Anche se il cloruro acilico è creato solo in quantità catalitica, nel passaggio di inizio, nelle reazioni di propagazione viene prima consumato e poi rigenerato producendo ad ogni ciclo una nuova molecola di acido alfa alogenato. Si tratta, quindi, di una reazione a catena con inizio, propagazione, terminazione. La terminazione avviene quando qualcosa (per esempio una traccia di acqua) distrugge il cloruro acilico.



La decarbossilazione dei β -chetoacidi avviene con relativa facilità per riscaldamento in ambiente acido. È una reazione che viene usata di routine per concludere sintesi complesse come la sintesi malonica e acetacetica che verranno descritte più avanti.

Nei mitocondri delle nostre cellule avviene la reazione di **decarbossilazione ossidativa dell'acido piruvico** all'interno di un complesso enzimatico chiamato piruvato deidrogenasi. Questa reazione sembra contraddire la logica della decarbossilazione dei β -chetoacidi, infatti l'acido piruvico è un α -chetoacido. In realtà anche in questa reazione la decarbossilazione avviene su un acido β - γ -insaturo e quindi conferma ulteriormente la reattività discussa in questo paragrafo. L'acido piruvico, infatti, viene fatto reagire con una molecola ausiliaria, tiamina pirofosfato, che trasforma l'acido piruvico da α chetoacido, non decarbossilabile, in acido β - γ insaturo decarbossilabile.

Nella figura seguente è mostrata la reazione di decarbossilazione dell'acido piruvico assistita dalla tiamina pirofosfato (vitamina B1) in una reazione più semplice, quella che avviene nel lievito di birra che opera la fermentazione alcolica. Qui l'acido piruvico viene decarbossilato formando acetaldeide. Questa in un secondo momento verrà ridotta ad etanolo.

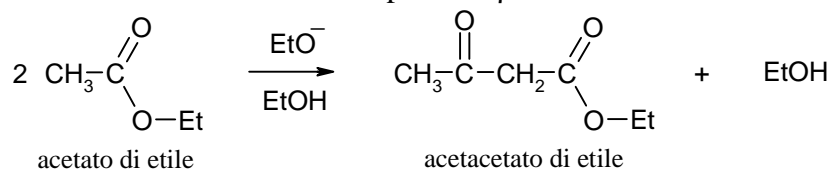


Sintesi dei β -chetoesteri: condensazione di Claisen

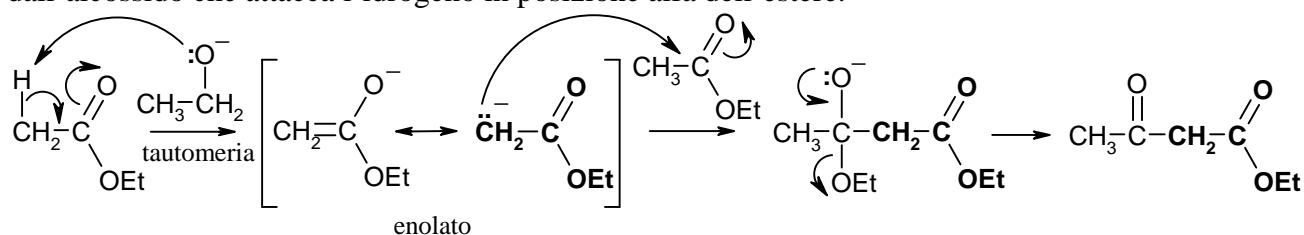
I derivati degli acidi carbossilici possono condensare tra loro in ambiente basico in una reazione chiamata condensazione di Claisen che è simile alla condensazione aldolica di aldeidi e chetoni.

In questa reazione si usano gli esteri etilici o metilici, e quindi la base che catalizza la reazione non può essere OH^- perchè idrolizzerebbe l'estere trasformandolo in un carbossilato non enolizzabile. La base deve essere l'alcossido dello stesso alcol che costituisce l'estere. In questo modo la reazione di attacco dell'alcossido al carbonile dell'estere non costituisce più un problema perchè ricrea l'estere di partenza.

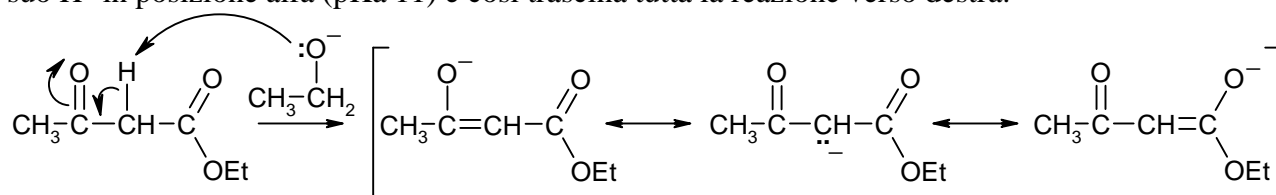
La condensazione di Claisen produce β -chetoesteri come è mostrato qui sotto:



Il meccanismo della reazione comincia con una tautomeria cheto enolica in catalisi basica provocata dall'alcoossido che attacca l'idrogeno in posizione alfa dell'estere.

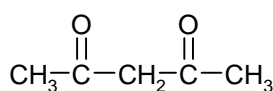


L'enolato che si forma è nucleofilo sul carbonio in alfa e attacca un'altra molecola di estere producendo un dimero. Nelle aldeidi la reazione si ferma qui, allo stadio di alcol, ma con gli esteri forma un semiacetale che diventa chetone per espulsione di EtO^- . Se la reazione si fermasse qui avremmo ottenuto solo tracce dell'estere acetacetico, infatti la tautomeria iniziale è una reazione tutta spostata a sinistra. L'estere acetacetico, però, in ambiente basico, si sottrae all'equilibrio perdendo il suo H^+ in posizione alfa (pKa 11) e così trascina tutta la reazione verso destra.

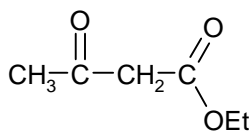


La carica negativa sul carbonio alfa dell'estere acetacetico è stabilizzata per risonanza dai due carbonili. Il carbonile di sinistra è un chetone e stabilizza di più la carica negativa rispetto al carbonile di destra, un estere, che è impegnato anche nella risonanza con l'ossigeno dell'alcol (OEt).

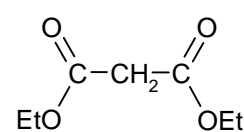
Questo semplice ragionamento ci permette di capire la diversa acidità degli α -idrogeni nelle seguenti tre molecole.



acetilacetone
pKa 9



estere acetacetico
pKa 11

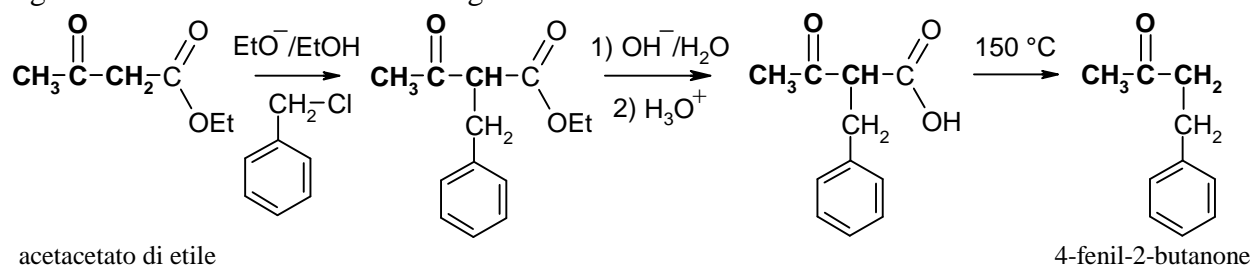


estere malonico
pKa 13

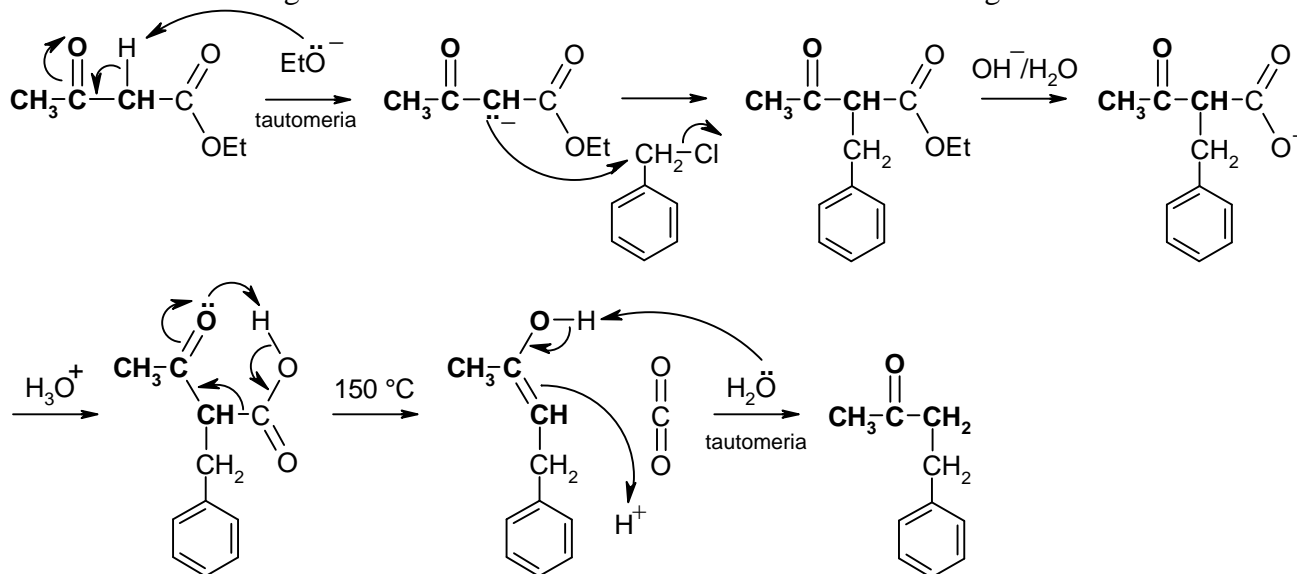
Nella prima molecola, acetilacetone, gli α -idrogeni sono più acidi (pKa 9) perchè sono circondati da due carbonili chetonici che sono più efficaci nello stabilizzare la carica negativa che si forma in posizione α nella base coniugata. Nella seconda, estere acetacetico, il gruppo CH_2 è circondato da un chetone e da un estere e l'acidità degli α -idrogeni è intermedia (pKa 11). Nella terza molecola, estere malonico, gli α -idrogeni sono meno acidi (pKa 13) perchè possono entrare in risonanza con due carbonili esterei.

Sintesi acetacetica

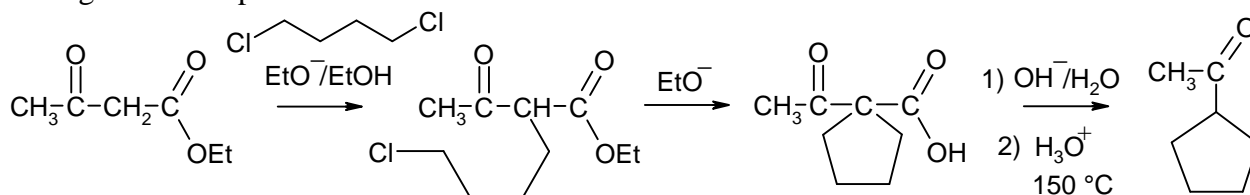
Questa è una sintesi complessa che avviene in più passaggi e permette di ottenere metilchetoni della lunghezza desiderata legando una **molecola di acetone** ad una **catena R** di un alogenuro alchilico. La sintesi si basa sul fatto che l'estere acetacetico ha α -idrogeni acidi (pKa 11) che possono essere strappati in modo quantitativo con etossido di sodio (pKa 18). L'anione che si ottiene (stabilizzato per risonanza) è nucleofilo e può reagire con alogenuri alchilici primari e secondari per formare un nuovo legame carbonio-carbonio che allunga la catena di atomi della molecola.



L'estere alchilato può essere idrolizzato in ambiente basico acquoso per ottenere il carbossile libero. La molecola ottenuta è un β -chetoacido che può decarbossilare se scaldato a 150 °C producendo un enolo che per tautomeria dà luogo alla molecola finale: acetone legato alla catena R dell'alogenuro alchilico. In grassetto è evidenziata quella parte della molecola dell'estere acetacetico che alla fine della reazione resta legata alla catena R. Il meccanismo della reazione è il seguente.



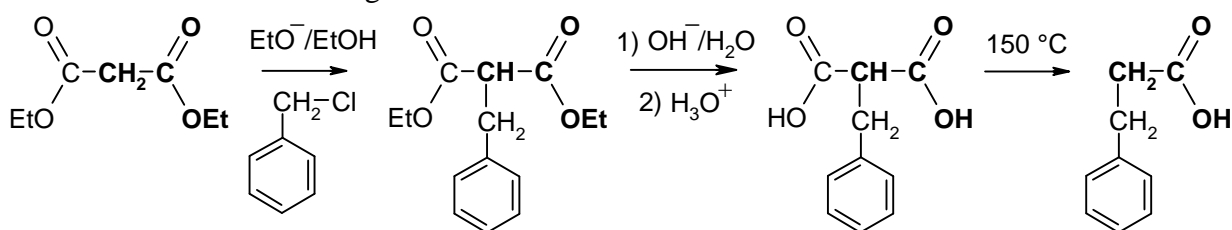
La molecola, dopo la prima alchilazione, può essere trattata con una seconda mole di etossido e poi di alogenuro alchilico. In questo modo si possono introdurre due gruppi alchilici diversi (ma anche uguali). Se l'alogenuro alchilico è un dialogenuro si possono ottenere anche molecole cicliche come nel seguente esempio.



Sintesi malonica

La sintesi malonica permette di ottenere acidi carbossilici della lunghezza desiderata legando una molecola di **acido acetico** ad una **catena R** di un alogenuro alchilico.

La sintesi è possibile perchè l'estere malonico ha un α -idrogeno acido (pKa 13) che può essere strappato con etossido di sodio (pKa 18). L'anione che si ottiene (stabilizzato per risonanza) è nucleofilo e può reagire con alogenuri alchilici primari e secondari per formare un nuovo legame carbonio-carbonio che allunga la catena di atomi della molecola.

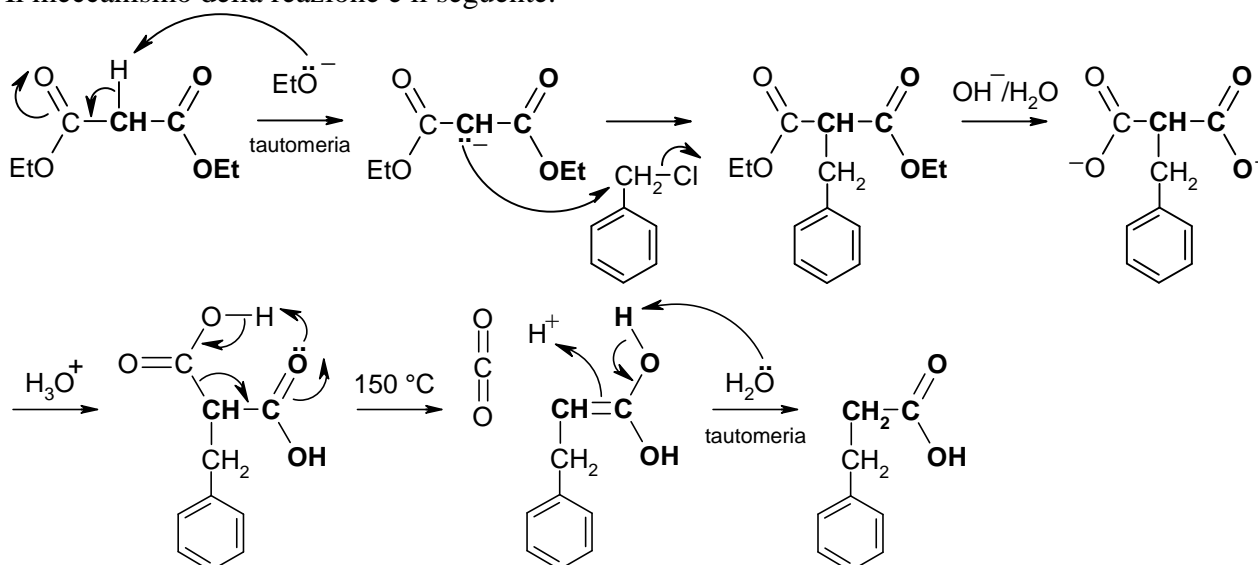


dietil malonato

acido 3-fenilpropanoico

L'estere malonico alchilato può essere idrolizzato in ambiente basico acquoso per ottenere il diacido. La molecola ottenuta è un acido β - γ insaturo che può decarbossilare se scaldato a 150 °C producendo un enolo che per tautomeria dà luogo alla molecola finale: acido acetico legato alla catena R dell'alogenuro alchilico. In grassetto è evidenziata quella parte della molecola dell'estere malonico che alla fine resta legata alla catena R.

Il meccanismo della reazione è il seguente.



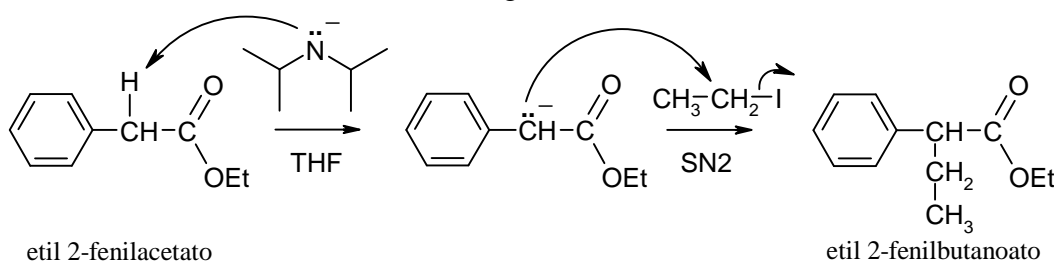
Anche qui, come nella sintesi acetacetica, la reazione può essere modificata per alchilare due volte l'estere malonico. Dopo la prima alchilazione, si aggiunge all'estere malonico alchilato una nuova mole di EtO^- e poi una mole di alogenuro alchilico. La reazione si conclude poi regolarmente con saponificazione dell'estere e decarbossilazione.

Reazione con LDA, litio diisopropilammide

Questa è una reazione che permette di alchilare il carbonio α di esteri e nitrili (ma anche dei chetoni). La reazione inizia strappando un α -idrogeno (pK_a 25) dal composto carbonilico per trattamento con LDA, litio diisopropilammide, una base estremamente forte (pK_a 34) e poi facendo reagire l'anione ottenuto con un alogenuro alchilico.

Questa reazione costituisce un'utile alternativa alla sintesi malonica, che è molto più laboriosa perché richiede di trasformare l'acido di partenza in acido dicarbossilico per avere un α -idrogeno molto acido e poterlo strappare con EtO^- per poi fare la reazione di alchilazione e alla fine decarbossilare il diacido alchilato.

Utilizzando una base molto più forte di EtO^- si può strappare l' α -idrogeno di un estere per fare subito la reazione di alchilazione. Naturalmente la base usata non deve attaccare il carbossile dell'estere, né l'alogenuro alchilico. Per questo si usa l'anione di una ammina ingombrata, LDA, che è molto basica ma non è nucleofila. La reazione è la seguente:



Carbonatazione

I reattivi di Grignard reagiscono con anidride carbonica per dare, dopo trattamento con acqua, gli acidi carbossilici con una catena di atomi di carbonio più lunga di una unità. Naturalmente nella catena del reattivo di Grignard non possono esserci gruppi sensibili all'ambiente fortemente basico come gruppi OH, SH, NH e C=O. La reazione è la seguente:

