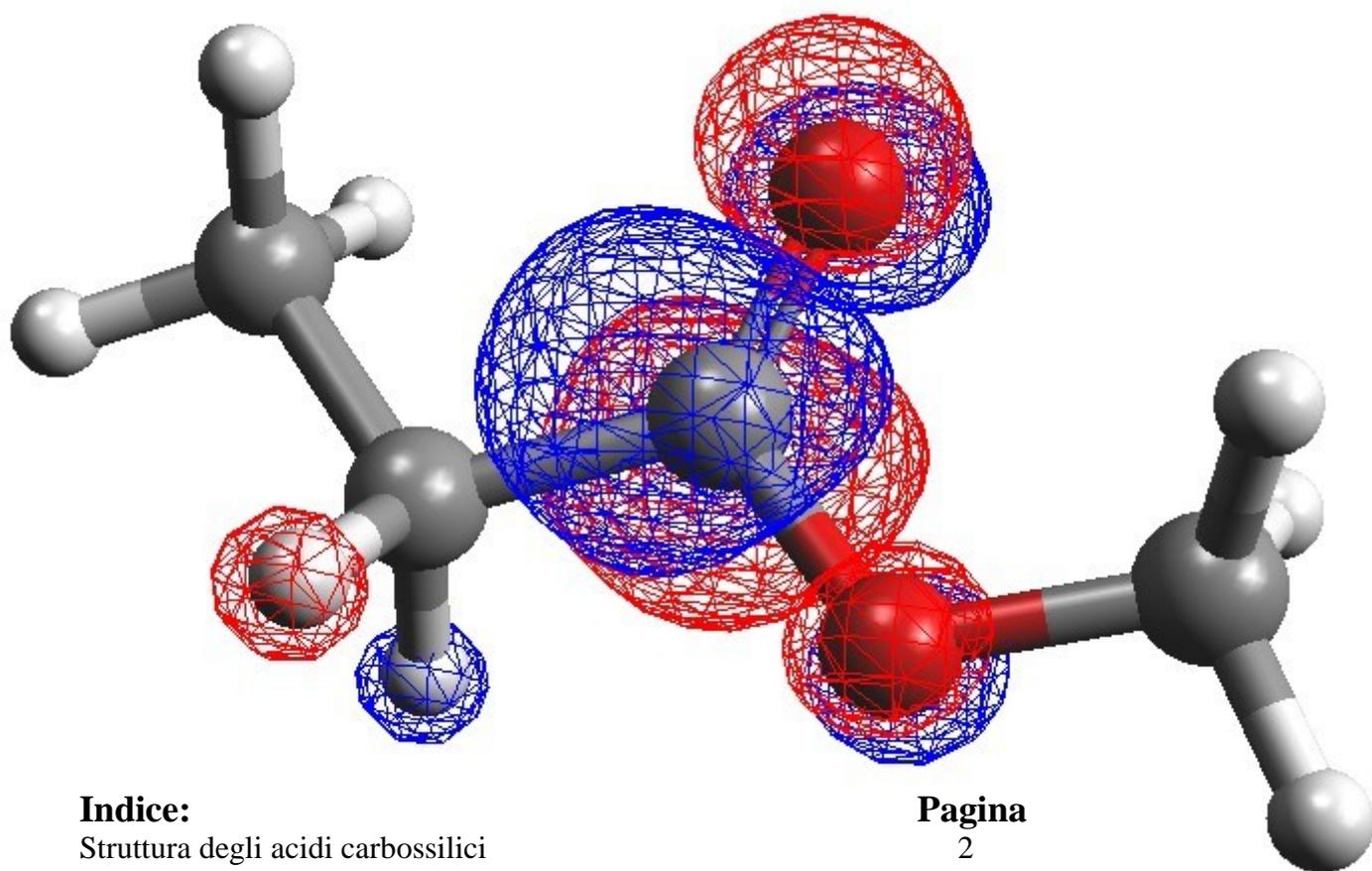


Mauro Tonellato

Acidi carbossilici e derivati



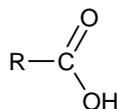
Indice:

Struttura degli acidi carbossilici	2
Acidità degli acidi carbossilici	4
Reattività di acidi carbossilici e derivati	6
Preparazione dei cloruri acilici	8
Preparazione delle anidridi	8
Preparazione e idrolisi degli esteri	9
Preparazione e idrolisi delle ammidi e dei nitrili	14
Riduzione di acidi carbossilici e derivati	18
Reazione con i composti organometallici	23
Alfa-alogenazione, reazione di Hell-Volhard-Zelinsky	25
Decarbossilazione	26
Sintesi dei β -chetoesteri: condensazione di Claisen	28
Sintesi acetacetica	29
Sintesi malonica	30
Alfa-alchilazione via LDA	31
Carbonatazione	31

Pagina

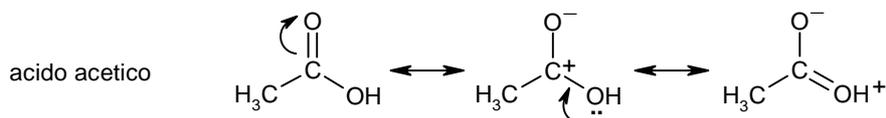
Struttura degli acidi carbossilici

Il gruppo funzionale degli acidi carbossilici è il carbossile ($-\text{COOH}$).

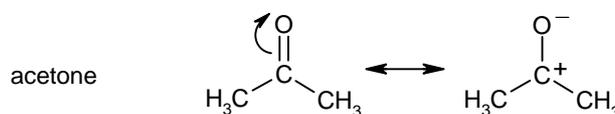


Il carbonio del carbossile è ibridato sp^2 , quindi, il gruppo COOH è planare.

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



Secondo la teoria VB queste forme di risonanza ci permettono di capire perché il **carbonile degli acidi carbossilici** è meno reattivo verso i nucleofili rispetto al **carbonile di aldeidi e chetoni**. Si confronti, infatti, la risonanza dell'acido acetico (qui sopra) con quella dell'acetone mostrata qui sotto:



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

Negli **acidi carbossilici**, invece, la carica positiva che si forma per risonanza sul carbonio del carbonile viene in parte neutralizzata dagli elettroni del secondo ossigeno ($-\text{OH}$), come si vede nella terza forma di risonanza.

Gli acidi carbossilici, quindi, **sono meno reattivi** di aldeidi e chetoni verso l'attacco di un nucleofilo.

Usando la **teoria degli orbitali molecolari MO**, un programma di modellistica molecolare è in grado di calcolare la struttura e l'energia degli orbitali molecolari.

L'**orbitale π di legame** dell'acido acetico, calcolato con ArgusLab, è mostrato qui sotto a sinistra.

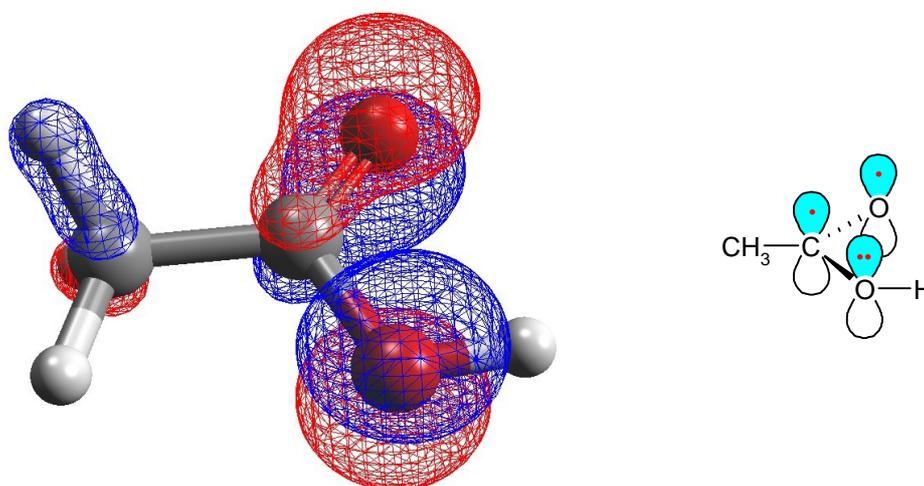
La prima cosa che si nota è che non abbraccia solo gli orbitali mostrati in azzurro nel disegno qui sotto a destra, cioè gli orbitali $2p\pi$ del carbonile e del secondo ossigeno come ci si potrebbe aspettare osservando le forme limite di risonanza.

L'orbitale π di legame dell'acido acetico si estende anche agli orbitali sp^3 del gruppo CH_3 .

Il fatto che sia così esteso lo rende più stabile. Anche se è un orbitale multicentrico, dobbiamo ricordare che è comunque un orbitale e può ospitare solo due elettroni.

Mentre negli alcheni l'orbitale π di legame è l'orbitale HOMO (quello che ospita gli elettroni più reattivi della molecola), negli acidi carbossilici l'orbitale π di legame non è l'orbitale HOMO, non è il più reattivo e non interviene direttamente nella reattività della molecola.

Gli orbitali più reattivi degli acidi carbossilici sono indicati dalle sigle LUMO (orbitale vuoto) e HOMO (orbitale pieno) e sono mostrati nella prossima pagina.

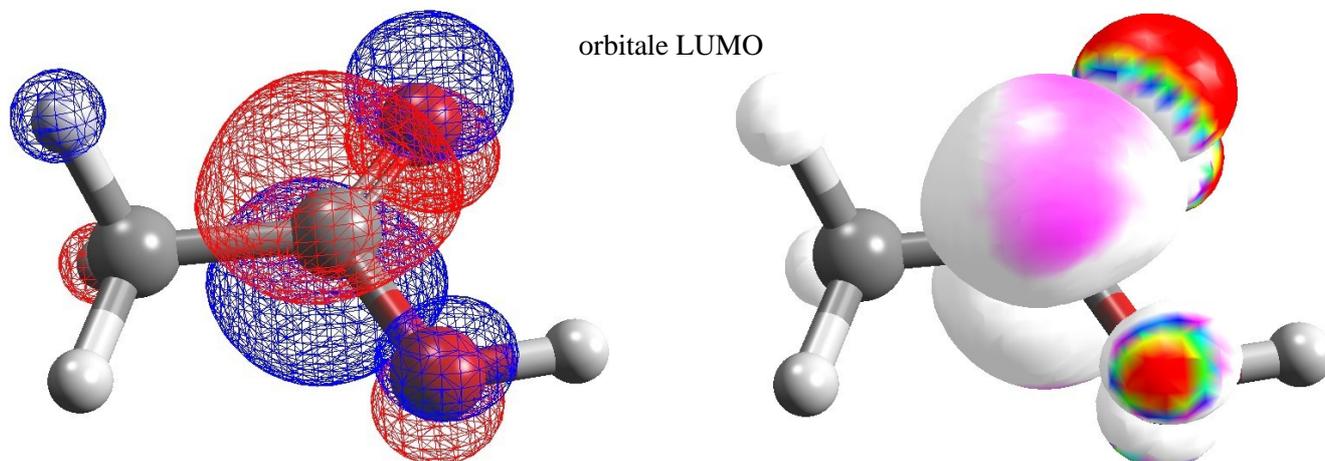


Nelle due figure che seguono è mostrato l'**orbitale LUMO** che è un orbitale π di **antilegame**.

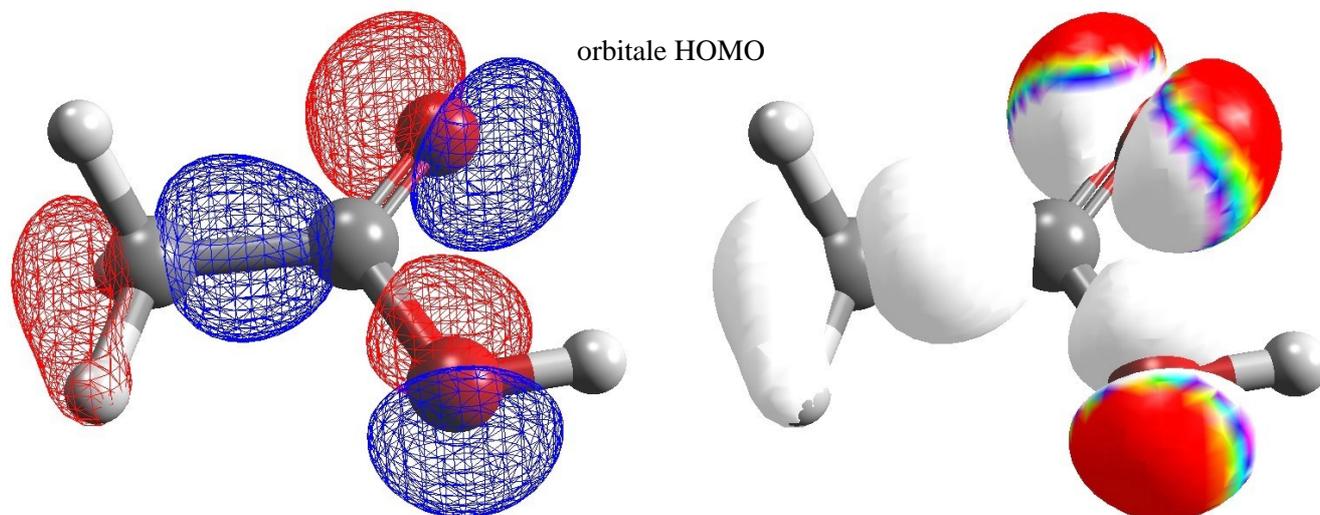
A sinistra i lobi sono colorati secondo la fase dell'orbitale. A destra sono colorati secondo la **carica elettrostatica** presente nei vari punti della molecola usando la seguente scala di colori (dal più positivo al più negativo):

(+) bianco, magenta, blu, verde, giallo, rosso (-).

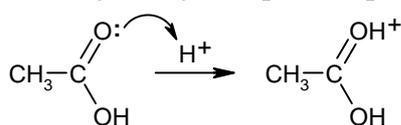
Dato che l'orbitale LUMO è l'**orbitale vuoto di più bassa energia**, qui arrivano gli elettroni dei nucleofili che attaccano la molecola. Questi attaccano il lobo più grande e positivo, quindi attaccano il **carbonio centrale del carbossile** (bianco e magenta nella figura di destra). Si osservi che anche il secondo ossigeno (l'OH) partecipa con il suo orbitale $2p\pi$ alla formazione dell'orbitale LUMO, e quindi lo rende più stabile e meno reattivo rispetto ad un chetone, le stesse conclusioni a cui giunge la teoria VB della risonanza.



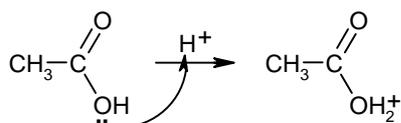
Nelle due figure qui sotto è mostrato l'**orbitale HOMO** dell'acido acetico, l'**orbitale pieno di più alta energia**, l'orbitale che attacca altre molecole, si noti che è un orbitale σ (**sigma**). A destra i lobi sono mappati con la carica elettrostatica della molecola: (+) bianco, magenta, blu, verde,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



L'orbitale HOMO, che contiene 2 elettroni, è caratterizzato dagli **orbitali di non legame dei due ossigeni**, quindi, in ambiente acido, entrambi gli ossigeni si possono protonare:



questa reazione attiva il carbossile nella catalisi acida



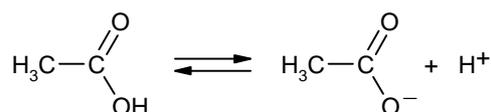
questa reazione prepara l'uscita di acqua dalla molecola

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 più grandi (rispetto all'altro OH) e indicano una maggiore partecipazione di questo orbitale $2p$ all'HOMO.

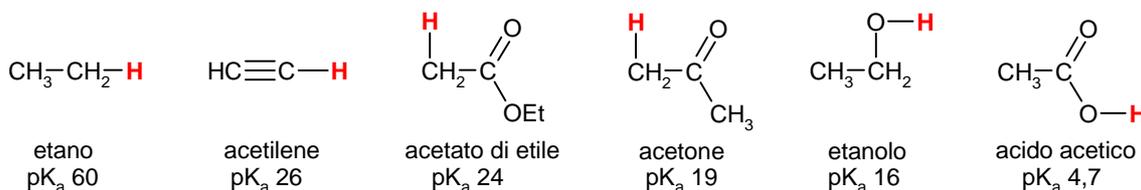
Anche secondo **la teoria VB**, l'ossigeno del carbonile è il punto più facilmente protonabile della molecola, infatti le forme limite di risonanza (pagina precedente) attribuiscono a questo ossigeno una parziale carica negativa.

Acidità degli acidi carbossilici

L'acido acetico si dissocia secondo la reazione

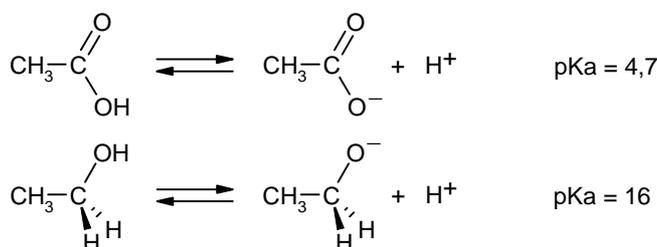


L'acido acetico è un acido debole perché la sua costante di dissociazione acida K_a è $1,8 \cdot 10^{-5}$ ($\text{p}K_a = 4,7$), ma è comunque molto più acido della maggior parte degli altri composti organici. Gli acidi carbossilici, infatti, sono i composti organici più acidi tra quelli che contengono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



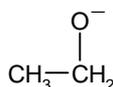
Il $\text{p}K_a$ è quel particolare valore di pH al quale l'acido si trova per metà protonato e per metà deprotonato.

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:

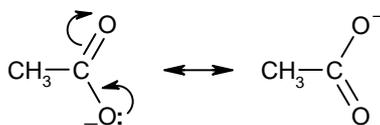


Per giudicare la forza di un acido si deve scrivere la sua reazione di dissociazione e poi valutare la stabilità della base coniugata, in questo caso dobbiamo confrontare la stabilità dei due anioni CH_3COO^- e $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^-$.

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 dell'ossigeno (3,5).



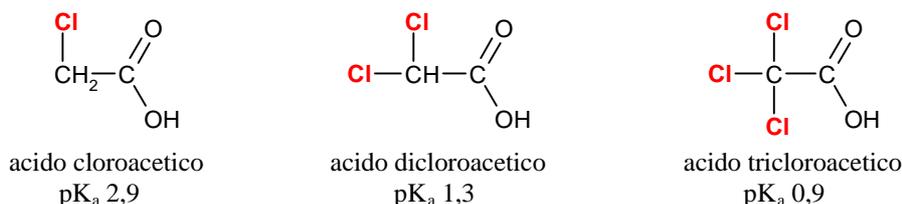
Nello ione carbossilato (CH_3COO^-), la carica negativa è stabilizzata, oltre che dall'elettronegatività dell'ossigeno, anche dalla risonanza che distribuisce la carica in modo uguale tra i due ossigeni che quindi sono indistinguibili, come si vede nelle due forme limite di risonanza qui sotto. Ogni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



L'acidità degli acidi carbossilici è influenzata anche dai **sostituenti nella catena alle spalle del carbossile**.

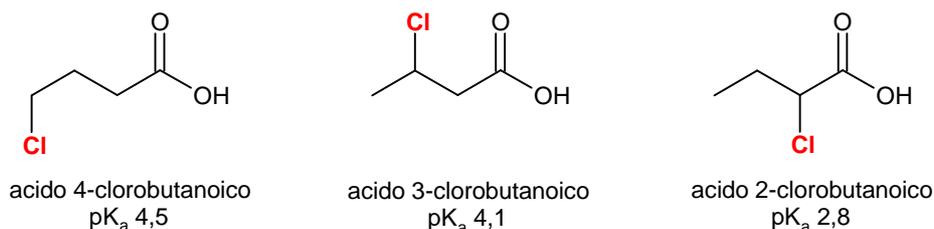
Questi possono stabilizzare il carbossilato per **effetto induttivo**.

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.



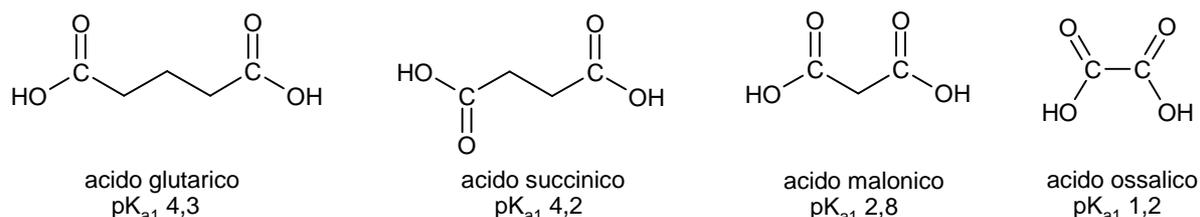
Quindi, maggiore è il numero di sostituenti elettronegativi sul carbonio in alfa, maggiore è l'acidità dell'acido.

L'effetto induttivo diminuisce all'aumentare della distanza del sostituente lungo la catena. Infatti, maggiore è il numero di legami sigma che separano il sostituente elettronegativo dal carbossile, minore è la sua influenza sull'acidità dell'acido.



Con lo stesso ragionamento si possono interpretare le acidità degli **acidi dicarbossilici**.

Il secondo carbossile può essere considerato come un sostituente elettronegativo e quindi il pK_a della prima dissociazione dell'acido ossalico (1,2) è il maggiore del gruppo e diminuisce negli altri acidi dicarbossilici fino ad assumere valori intorno a 4,7 per l'acido eptandicarbossilico (pimelico).



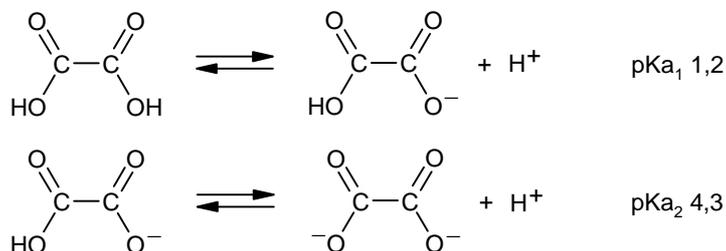
I nomi tradizionali degli acidi dicarbossilici possono essere ricordati usando l'acronimo:

Oggi Mangio Solo Gelati Al Pistacchio (in inglese: Oh My Such Good Apple Pie)

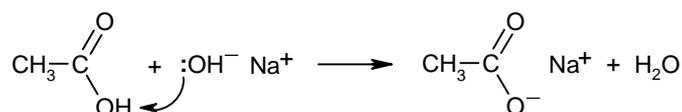
Ossalico, Malonico, Succinico, Glutarico, Adipico, Pimelico

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 d'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 trietilammonio 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, mentre l'ingombro sterico **ostacola** la formazione dell'**intermedio tetraedrico** (come abbiamo visto nel capitolo su aldeidi e chetoni).

A parità di ingombro sterico, la reattività verso i nucleofili è governata dalla quantità di **carica positiva** sul carbonio del carbossile.

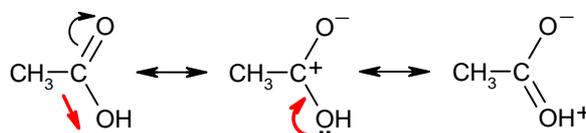
Per iniziare la discussione confrontiamo la reattività di un acido carbossilico con quella di un cloruro acilico.

Se la carica positiva dipendesse 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).

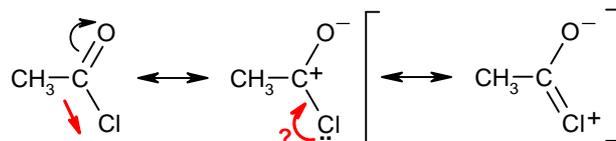


Invece sappiamo che il cloruro di acetile è molto più reattivo dell'acido acetico. Per spiegare questo fatto si deve considerare anche l'**effetto di risonanza** che è molto maggiore con l'ossigeno rispetto al cloro.

L'ossigeno **ruba** elettroni per effetto induttivo, ma poi **dona** per risonanza e quindi lascia una **carica positiva modesta** sul carbonio del carbonile che risulta poco reattivo.



Anche il cloro **ruba** elettroni per effetto induttivo, ma poi **dona pochissimo** per risonanza, quindi lascia una **carica positiva più intensa** sul carbonio del carbonile che risulta molto reattivo.

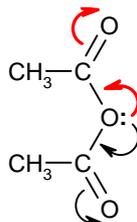


La terza forma limite di risonanza qui sopra è ininfluenza perchè contiene un doppio legame troppo debole tra carbonio e cloro. Questo doppio legame si realizza con orbitali **2p** del carbonio e **3p** del cloro che sono troppo **lontani e diversi tra loro per dimensioni**. La loro sovrapposizione è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



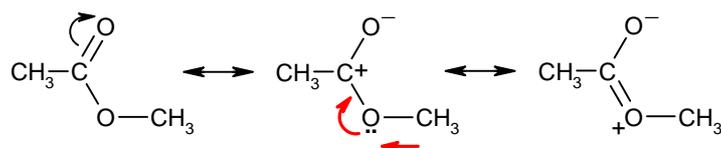
I **cloruri acilici**, quindi, hanno una reattività maggiore non solo degli acidi carbossilici, ma anche delle aldeidi.

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, come vedremo più avanti, e quindi le anidridi reagiscono più velocemente.



Le **ammidi** sono meno reattive degli acidi carbossilici perchè al posto dell'ossigeno hanno un atomo di azoto legato al carbonile che dà la stessa risonanza, ma è meno elettronegativo e quindi produce una minore carica positiva per effetto induttivo sul carbonile.

Esteri ed acidi carbossilici hanno entrambi un ossigeno legato al carbonile e quindi hanno reattività molto simili. Gli esteri sono leggermente meno reattivi degli acidi carbossilici, perchè il loro ossigeno può donare **più elettroni** per risonanza al carbonile grazie all'**effetto induttivo del gruppo alchilico** legato all'ossigeno dell'estere.



Infine i **carbossilati** sono in assoluto i meno reattivi perchè hanno un ossigeno negativo che ruba meno elettroni per effetto induttivo e dona elettroni con più efficacia per risonanza, inoltre, la carica negativa ostacola l'attacco dei nucleofili.

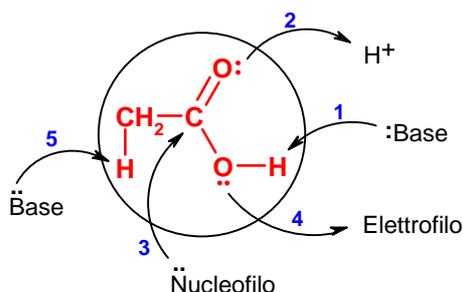
La scala delle reattività è dunque la seguente:

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, a temperatura ambiente, 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 caldo.

La reattività esaminata fin qui era riferita alla tipica reazione dei composti carbonilici con i nucleofili, vediamo ora, invece, quali sono, più in generale i punti reattivi di una molecola di acido carbossilico o di un suo derivato.

Un acido carbossilico può dare i 5 tipi di reazione mostrati in figura.



La reazione 1 è la normale reazione con acido-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.

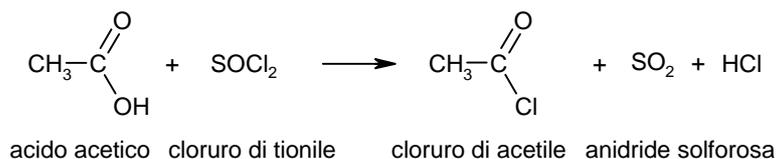
La reazione 3 è la tipica reazione di attacco nucleofilo al carbonile.

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.

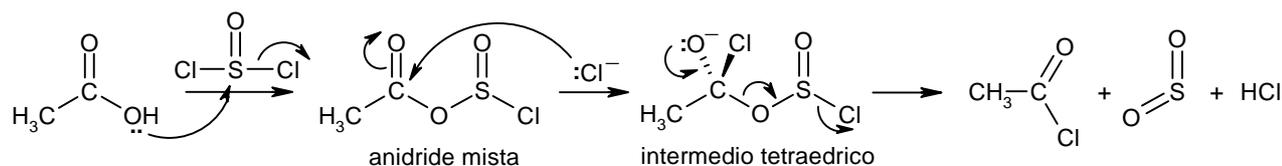
La reazione 5 si riferisce alla debole acidità in alfa di un acido carbossilico, che è sensibilmente maggiore nei derivati degli acidi come esteri, nitrili o cloruri che non possiedono l'idrogeno acido sul carbossile che sovrasta l'acidità in alfa negli acidi carbossilici.

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.



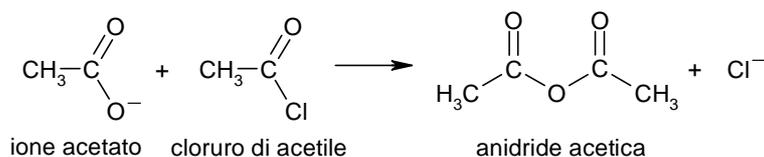
L'alogenazione degli acidi avviene più facilmente di quella degli alcoli perchè l'attacco dello ione Cl^- avviene con meccanismo tetraedrico sul carbonile di un'anidride mista, senza espulsione immediata del gruppo uscente come invece accade nella reazione $\text{S}_\text{N}2$ degli alcoli.



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 a quello del cloruro acilico.

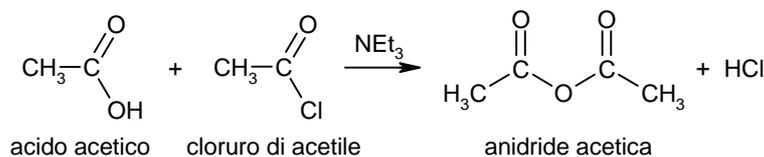
Preparazione delle anidridi

Dopo i cloruri, i derivati più reattivi degli acidi carbossilici sono le anidridi. Il metodo migliore per preparare le anidridi è la reazione tra un cloruro acilico e l'anione carbossilato.

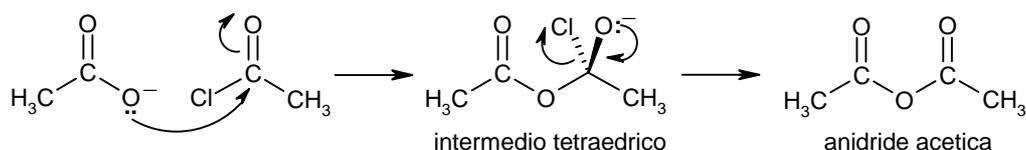


Questa è una reazione nella quale l'acido carbossilico si comporta da nucleofilo. La reazione procede facilmente a temperatura ambiente con buone rese. In generale vengono sintetizzate le anidridi simmetriche, perchè possono essere usate nelle reazioni in modo non equivoco visto che contengono due acidi carbossilici uguali.

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 un'ammina terziaria (trietilammina) che crea lo ione carbossilato (più nucleofilo, date le grandi dimensioni dello ione trietilammonio) e neutralizza l' HCl che si forma.



La reazione è una **sostituzione nucleofila acilica**. Il carbossilato attacca il carbonile del cloruro acilico per formare l'intermedio tetraedrico instabile. Poi viene espulso lo ione cloruro, il miglior gruppo uscente, per ricreare il doppio legame $\text{C}=\text{O}$ del carbonile.

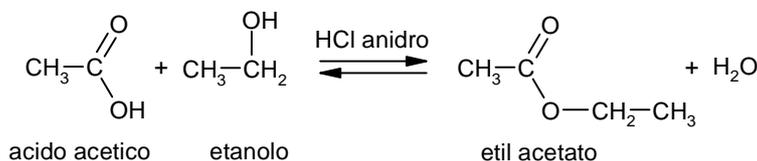


I cloruri acilici e le anidridi simmetriche sono derivati degli acidi carbossilici particolarmente reattivi e quindi vengono utilizzati per la sintesi di altri derivati degli acidi carbossilici meno reattivi come esteri e ammidi che così si ottengono con rese molto più alte rispetto alla sintesi diretta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

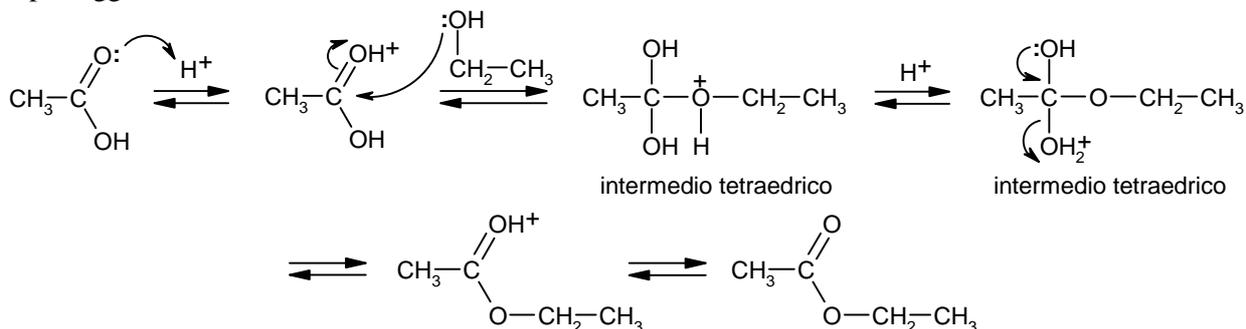
Preparazione e idrolisi degli esteri

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, solo 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 60% 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, in ambiente acido, si disidratano.



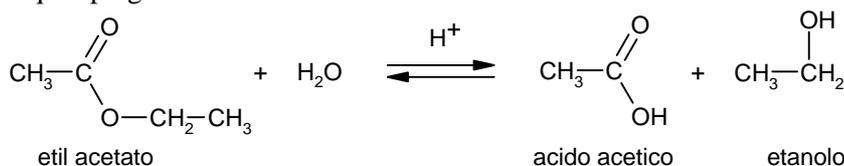
Tutti i passaggi del meccanismo di reazione sono reversibili:



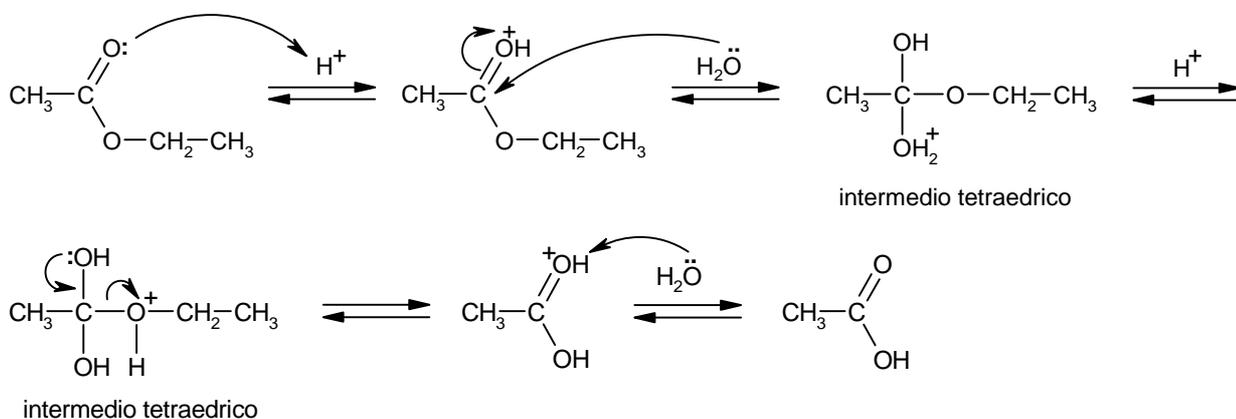
La **catalisi acida** agisce già nel primo passaggio, l'acido si protona sull'ossigeno del carbonile trasformandosi così in un **elettrofilo molto più reattivo**. L'alcol, invece, si presenta alla sintesi tal quale, come un nucleofilo debole. Durante la reazione il carbonio carbonilico sp^2 diventa sp^3 formando l'**intermedio tetraedrico** instabile, 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 ricreare il doppio legame $\text{C}=\text{O}$ del carbonile dell'estere.

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

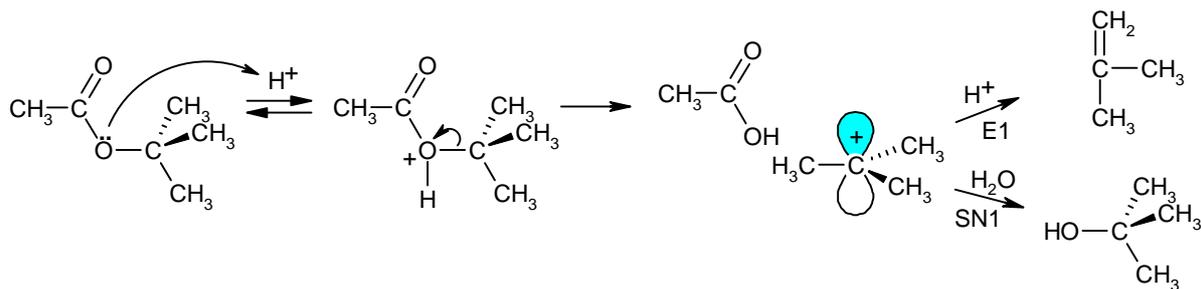
L'**idrolisi acida** è la **reazione inversa dell'esterificazione di Fischer**. Poichè è un equilibrio, un eccesso di acqua spinge la reazione verso destra.



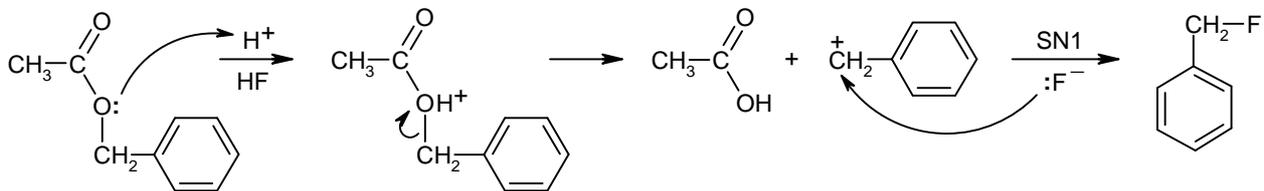
Il meccanismo dell'idrolisi acida è esattamente l'inverso di quello dell'esterificazione di Fischer.



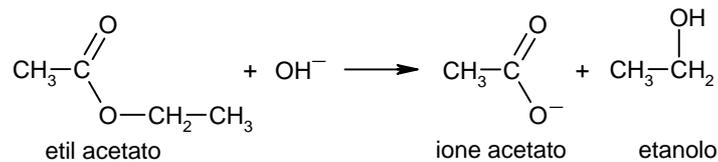
In casi particolari, l'idrolisi acida di un estere può seguire **meccanismi diversi**, per esempio si possono formare **carbocationi** se nell'estere vi sono alcoli terziari o benzilici. Il meccanismo, nel caso del *terzbutil acetato*, procede in parte via E1, in parte via SN1 producendo, oltre all'acido acetico, isobutene e alcol *terzbutilico*.



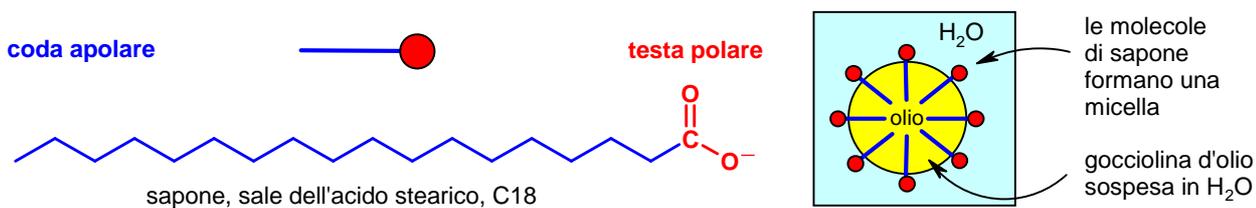
Con gli esteri benzilici la reazione di rottura dell'estere può avvenire anche **in assenza di acqua**, in **HF anidro**, come si vede nel seguente esempio con acetato di benzile. Il meccanismo mostra la formazione di acido acetico e del catione benzilico che poi, per reazione SN1, produce fluoruro di benzile. Questa via di rottura del legame estere con HF anidro può essere utile quando nella molecola vi sono legami labili in ambiente acquoso acido che vogliamo conservare, come nella sintesi di peptidi in fase solida: il distacco del peptide dalla resina con HF anidro rompe l'estere benzilico che lega il 1° amminoacido alla resina, mentre conserva i legami ammidici del peptide.



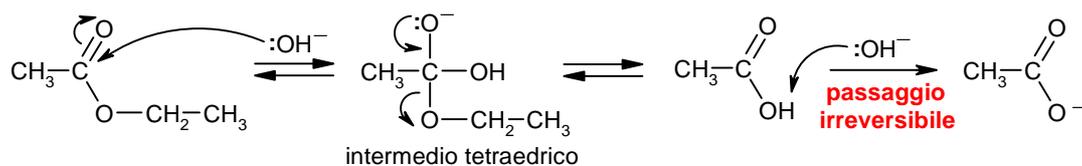
L'idrolisi basica degli esteri **non è reversibile** e, quindi, è completamente spostata a destra.



Questa reazione è chiamata **saponificazione** perchè trasforma gli esteri degli acidi grassi (trigliceridi) in **saponi** cioè in sali degli acidi grassi. Questi sono tensioattivi e, in acqua, formano **micelle**, aggregati supramolecolari nei quali le molecole di sapone si raggruppano mettendo all'interno le code apolari, tra le quali si può sciogliere un gocciolina d'olio, e rivolgendo all'esterno le teste polari (COO^-) che interagiscono con l'acqua. Le teste polari negative, si respingono tra loro, mantengono le micelle separate, impediscono alle goccioline d'olio di aggregarsi.

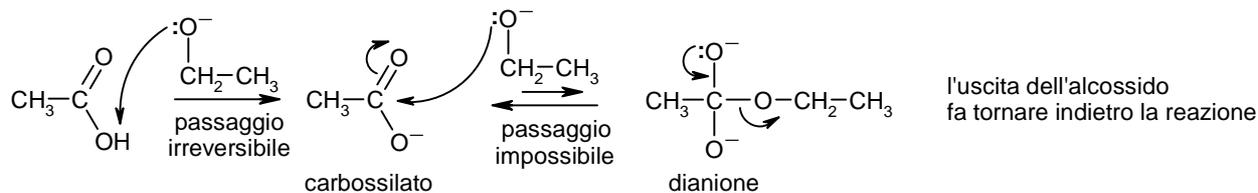


La saponificazione è irreversibile perchè l'ultimo passaggio della reazione è irreversibile:

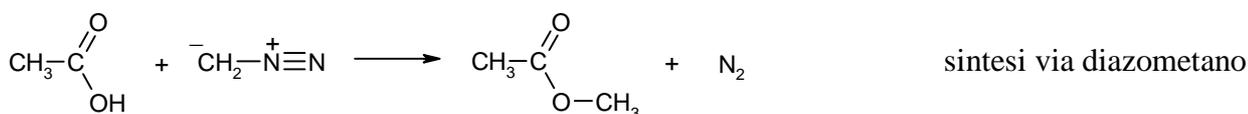
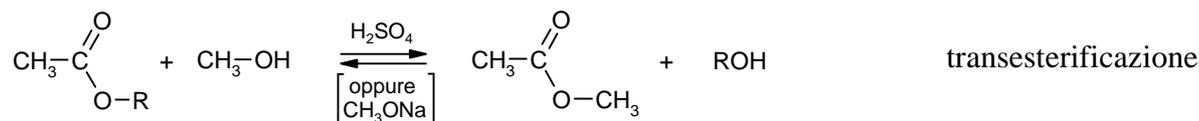
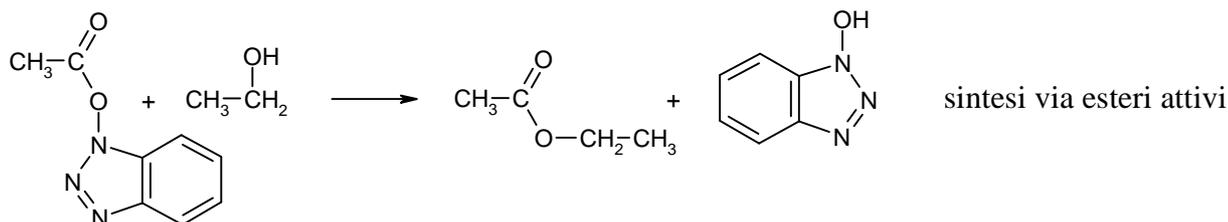
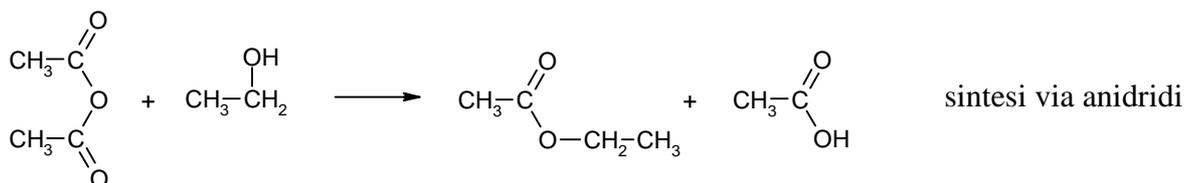
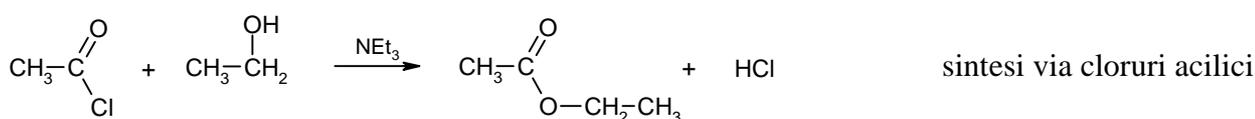
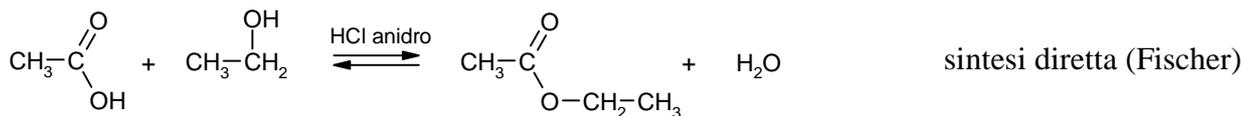


La **catalisi basica** agisce già nel primo passaggio: non è l'estere a trasformarsi in una molecola più reattiva, ma è il nucleofilo, H_2O , che si presenta alla reazione in una forma più aggressiva, OH^- . L'intermedio tetraedrico può evolvere verso destra o verso sinistra in modo indifferente, cioè può espellere OH^- oppure RO^- , ma l'ultimo passaggio trascina la reazione verso destra in modo irreversibile. Confrontando i 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.

Il passaggio irreversibile è anche la causa dell'**impossibilità di sintetizzare l'estere in catalisi basica** partendo dall'acido carbossilico e dall'alcolossido. Il primo passaggio di una tale reazione produce il carbossilato che reagendo con l'alcolossido forma un dianione instabile nel quale il miglior gruppo uscente è proprio l'alcolossido e questo fa tornare indietro la reazione.



Riassumiamo qui le più comuni vie di sintesi degli esteri.

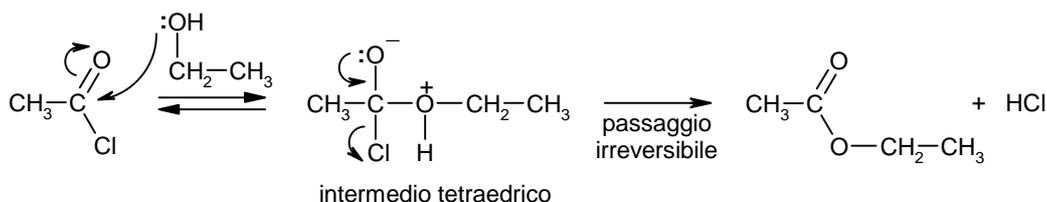


Se la sintesi di Fischer risulta insoddisfacente e si vuole una resa più alta, si deve usare una sintesi alternativa come quella con i **cloruri acilici**, le **anidridi** o gli **esteri attivi**. Queste tre reazioni danno rese quantitative perchè le molecole di partenza sono molto reattive e non devono perdere acqua durante la reazione.

La sintesi via anidride simmetrica si usa quando l'acido è economico o per acetilare un **alcol di pregio** dato che con l'anidride si spreca la metà delle molecole di acido carbossilico.

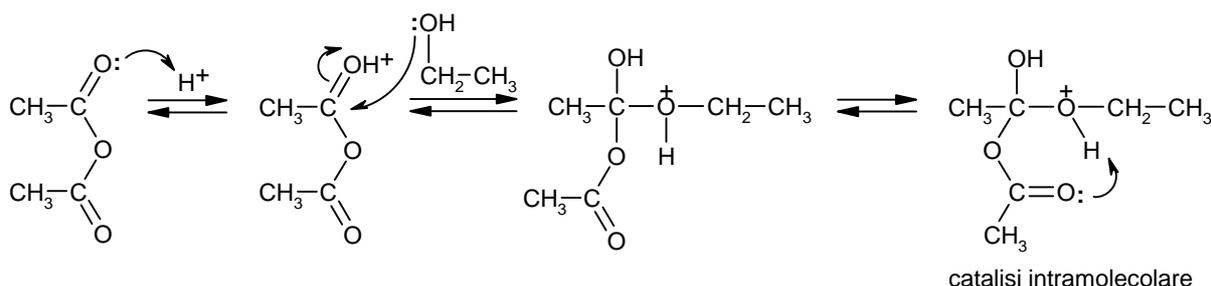
Se, invece, si vuole trasformare un **acido di pregio** in estere metilico, su piccola scala, si può usare la sintesi via diazometano.

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



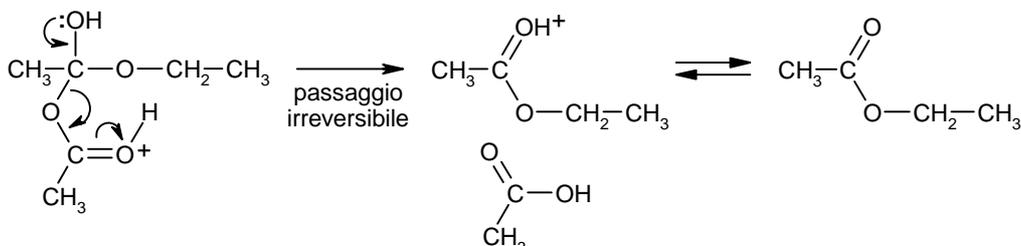
Questa reazione genera come sottoprodotto HCl che può essere neutralizzato con una mole di ammina terziaria (trietilammina), ma questa precauzione può non essere sufficiente quando l'alcol non sopporta l'ambiente acido. Gli alcoli terziari, per esempio, in presenza di HCl si disidratano producendo cloruri 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. Questa è la prima parte del meccanismo:



Quest'ultimo è il passaggio critico nella sintesi dell'estere: fino a quando l'alcol è 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** nella quale l'ossigeno del secondo carbonile si avvicina all'H⁺ dell'alcol e lo strappa. Questo 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 aumenta la velocità di reazione abbassando l'energia di attivazione.

Il meccanismo prosegue così:

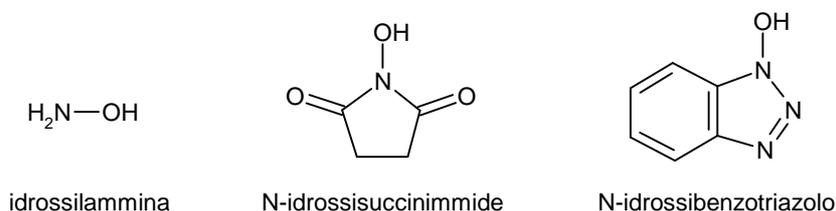


Questo tipo di aiuto intramolecolare alla reazione non è frequente nelle reazioni di chimica organica, ma è la regola nelle reazioni biochimiche che avvengono nel sito attivo degli enzimi.

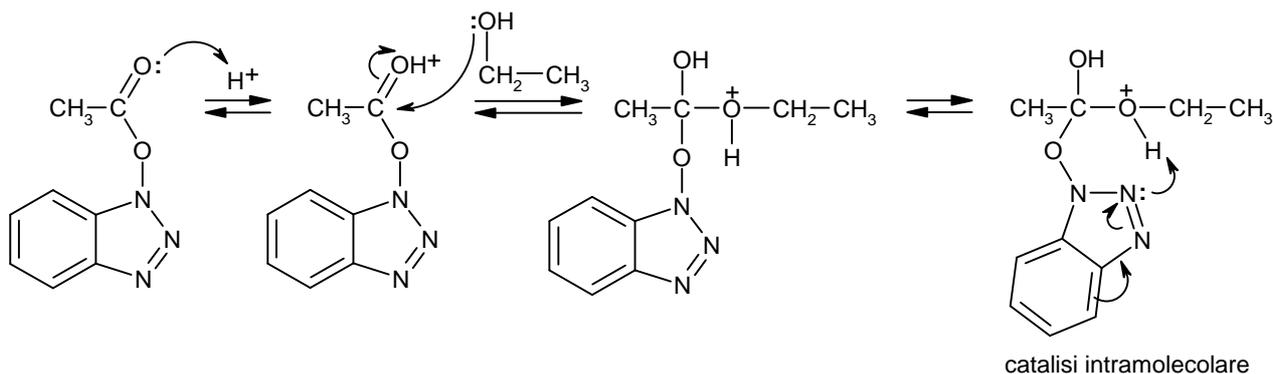
Gli **esteri attivi** sono esteri particolarmente reattivi che reagiscono quasi come un'anidride. Questa loro grande reattività può essere dovuta a due motivi diversi.

Il primo motivo riguarda l'acidità dell'alcol che compone l'estere: un alcol con caratteristiche acide diventa un miglior gruppo uscente. Alcoli di questo tipo sono il fenolo o il 2,4,5-triclorofenolo.

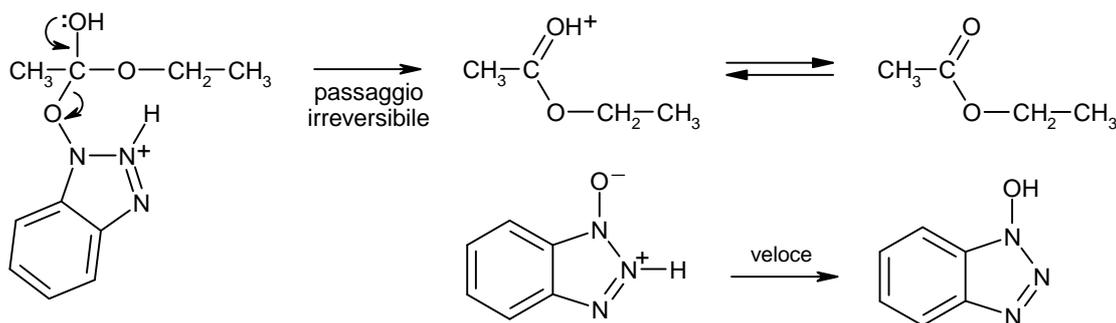
Il secondo motivo riguarda gli esteri attivi nei quali l'alcol, oltre a essere un po' acido, è anche capace di dare catalisi intramolecolare. Il più semplice alcol di questo tipo è idrossilammina, un altro è N-idrossisuccinimide, ma forse il più usato è N-idrossibenzotriazolo.



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



Anche qui, nello stadio critico della reazione, un atomo di azoto può strappare l' H^+ all'alcol appena entrato aiutandolo a non uscire subito dalla molecola. Il meccanismo prosegue così:



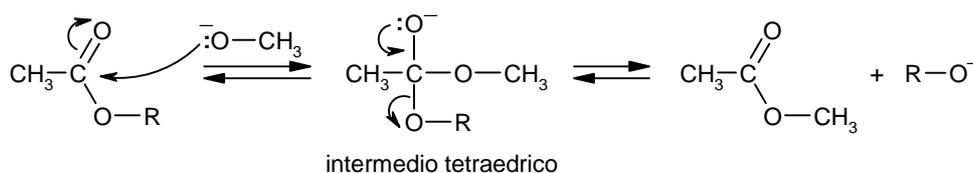
Ora, il miglior gruppo uscente è l'alcol dell'estere attivo che esce dalla molecola protonato sull'azoto.

La transesterificazione si usa solo a casi particolari come la trasformazione dei trigliceridi (esteri di 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. La transesterificazione può essere condotta sia in catalisi acida sia in catalisi basica.

In **catalisi acida**, ha un meccanismo identico alla normale esterificazione di Fischer.

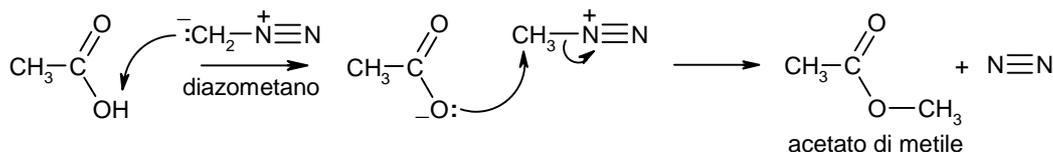
La reazione funziona bene anche con **catalisi basica**, l'estere di partenza, infatti, non contiene idrogeni acidi, quindi l'attacco dell'alcolossido può avvenire regolarmente su una molecola neutra.

Il meccanismo della transesterificazione in catalisi basica è il seguente:



Infine la reazione con **diazometano** CH_2N_2 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 pulito, senza sottoprodotti dato che l'azoto si allontana come gas dalla reazione.

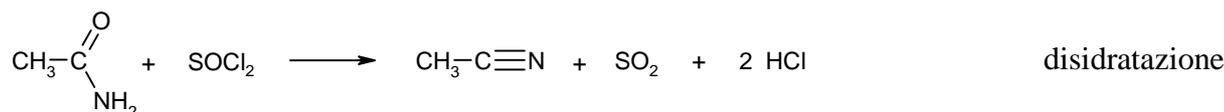
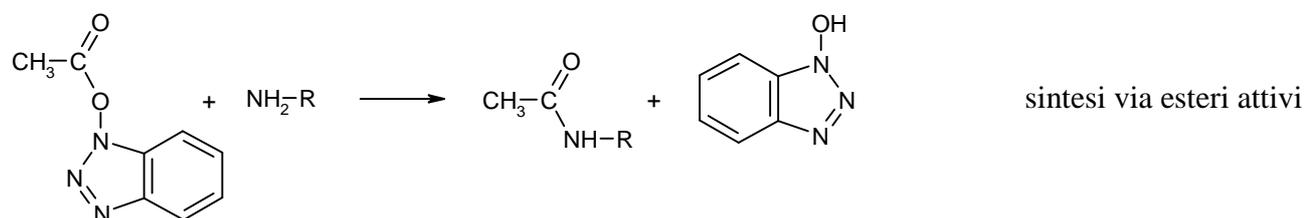
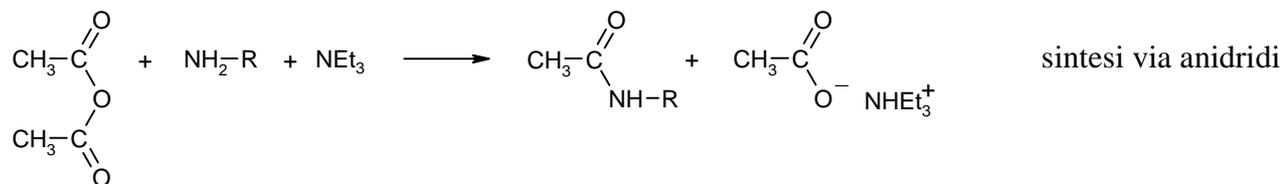
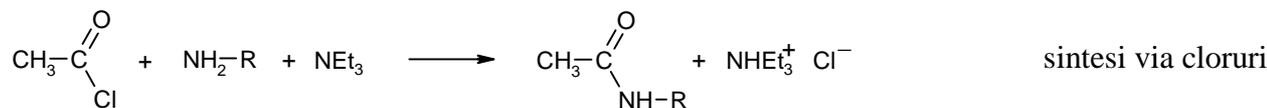
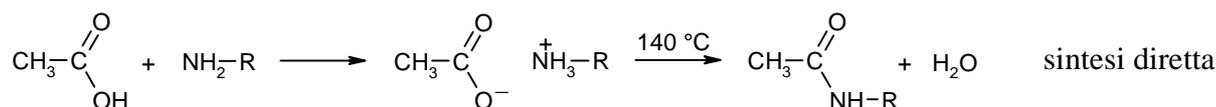
Il meccanismo della sintesi degli esteri con diazometano è il seguente:



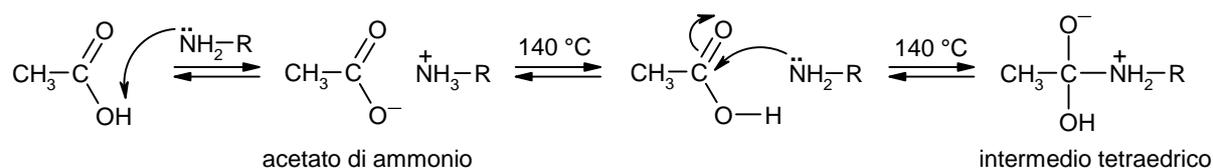
Il diazometano è un gas giallo, tossico, cancerogeno e potenzialmente esplosivo, quindi non viene stoccato, ma si prepara in situ in soluzione eterea per idrolisi basica della N-metil-N-nitroso-para-toluensolfonammide.

Preparazione e idrolisi delle ammidi e dei nitrili

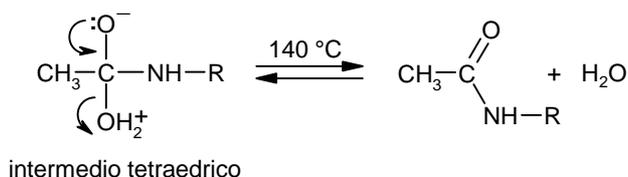
Per sintetizzare le ammidi e i nitrili si possono utilizzare diverse reazioni.



Nella **sintesi diretta delle ammidi** si fa reagire l'acido carbossilico, a seconda dei casi, con ammoniaca, con ammine primarie o 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 con un'ammina primaria è il seguente:



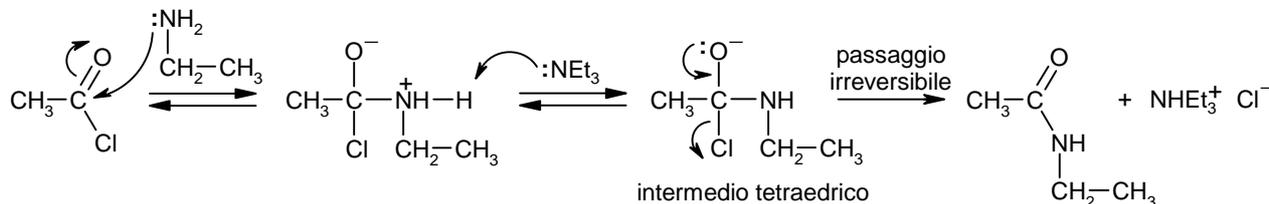
Scambi veloci di H⁺ con le molecole vicine portano ad un nuovo assetto degli H⁺ sull'intermedio tetraedrico che può perdere acqua e dare l'ammide finale:



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

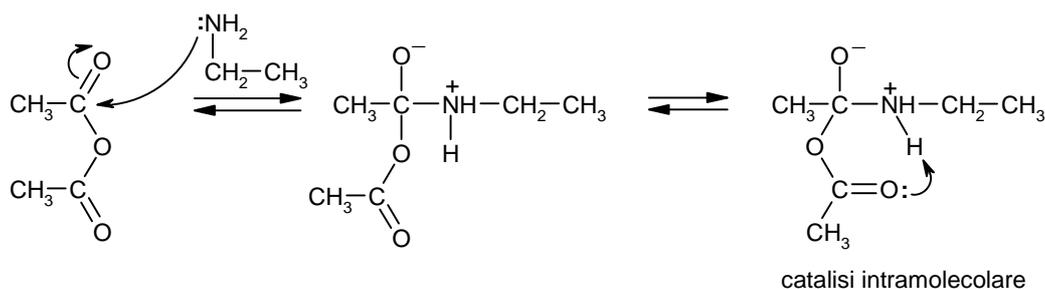
Nella **sintesi delle ammidi via cloruri acilici** si forma come sottoprodotto HCl che consuma una seconda mole di ammina producendo il corrispondente cloruro di ammonio. Se l'ammina è preziosa e si vuole evitare di sprecare la metà come sale d'ammonio, si può aggiungere una mole di un'ammina terziaria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

Il meccanismo di reazione è il seguente:



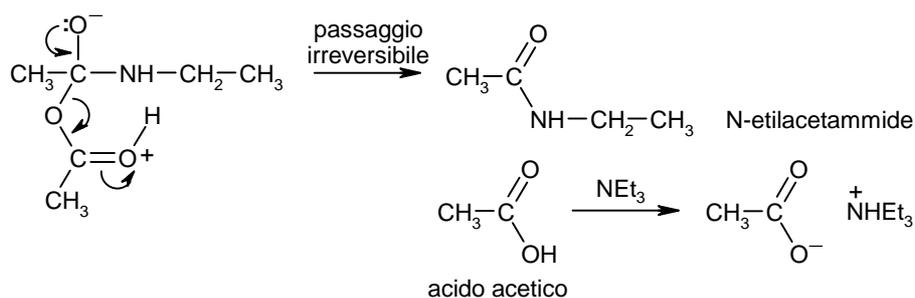
La **sintesi delle ammidi via anidridi** è una reazione che procede con catalisi intramolecolare, è quantitativa e veloce anche a temperatura ambiente e quindi è compatibile anche con molecole delicate come gli aminoacidi. Il solo inconveniente è che una mole dell'acido va sprecata e questo può essere un problema se l'acido è costoso. Inoltre, l'acido carbossilico forma un sale d'ammonio con l'ammina e la sottrae alla reazione. Per questo, o si usano due moli di ammina o si aggiunge un'ammina terziaria poco costosa come triethylammina per neutralizzare l'acido formato.

La prima parte del meccanismo di reazione è la seguente:



Nello stadio critico della reazione l'ossigeno del secondo carbonile può strappare l'H⁺ all'ammina appena entrata aiutandola così a non uscire dalla molecola.

Il meccanismo prosegue così:

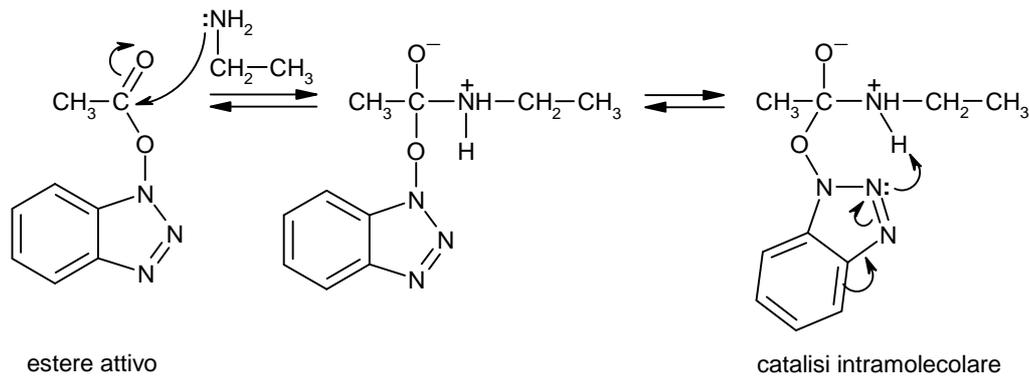


Ora il miglior gruppo uscente è il secondo acido dell'anidride che esce dalla molecola nella forma protonata. Se la reazione avviene in presenza di un'ammina terziaria, questo acido viene convertito in sale d'ammonio.

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.

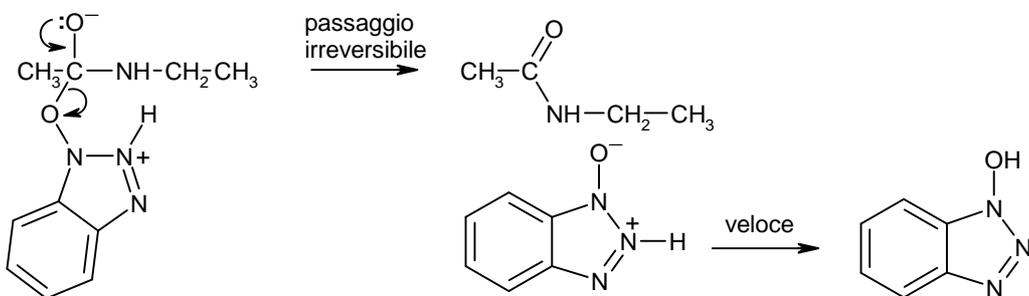
Il sottoprodotto della reazione è l'alcol dell'estere attivo, in questo caso è N-idrossibenzotriazolo.

La prima parte del meccanismo di reazione è la seguente:

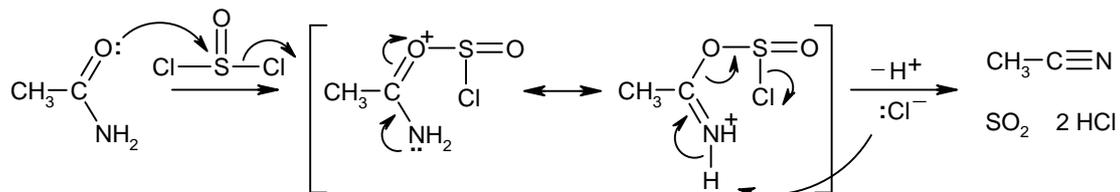


La catalisi intramolecolare strappa l' H^+ all'ammina appena entrata e la rende un cattivo gruppo uscente, mentre trasforma l'alcol nel miglior gruppo uscente.

Il meccanismo prosegue così:

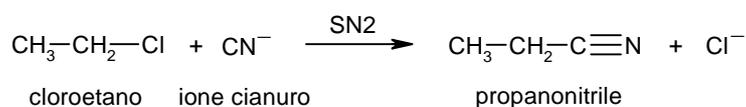
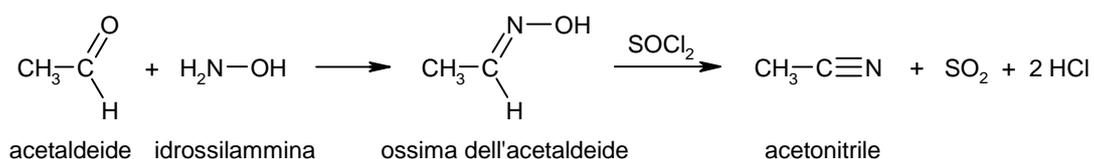


La **sintesi dei nitrili per disidratazione dell'ammide** richiede un'ammide non sostituita che viene trattata con un disidratante, cloruro di tionile $SOCl_2$. Dato che i sottoprodotti della sintesi sono SO_2 e HCl , molecole gassose, il nitrile finale può essere isolato con facilità. Il meccanismo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



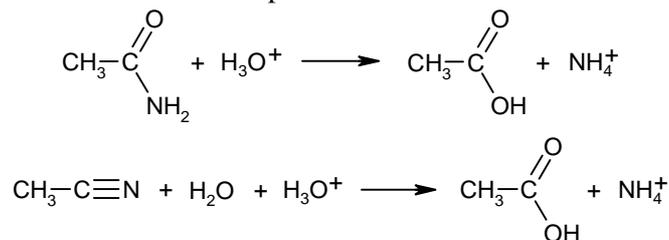
I nitrili si possono anche ottenere dalle ammidi non sostituite per disidratazione termica a $250\text{ }^\circ\text{C}$.

Infine, i nitrili si possono ottenere per **disidratazione dell'ossima** di un'aldeide (descritta nel capitolo sulle ammine) o per **sostituzione SN_2 con cianuro CN^-** su un alogenuro alchilico primario.

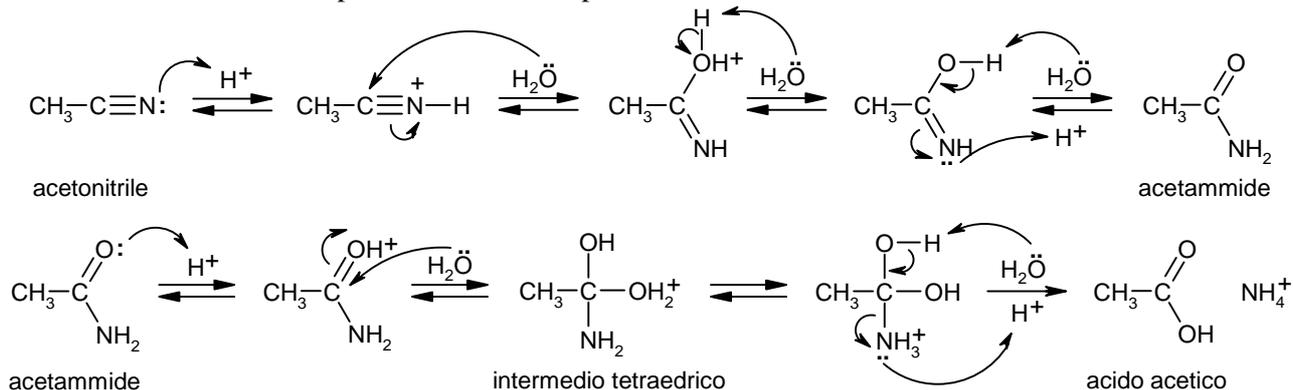


Le ammidi e i nitrili possono essere idrolizzati sia in catalisi acida che basica.

L'idrolisi acida di ammidi e nitrili è irreversibile perchè lo ione ammonio finale non è nucleofilo.

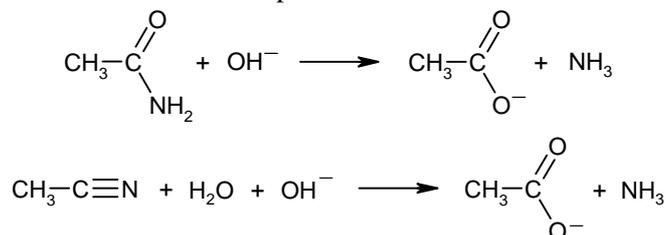


Il meccanismo dell'idrolisi acida di un nitrile è illustrato qui di seguito. Si noti che durante la reazione si forma la corrispondente ammido. Questa però non è stabile nelle condizioni di reazione e continua a reagire formando l'acido carbossilico. Quindi la seconda parte del meccanismo mostra l'idrolisi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

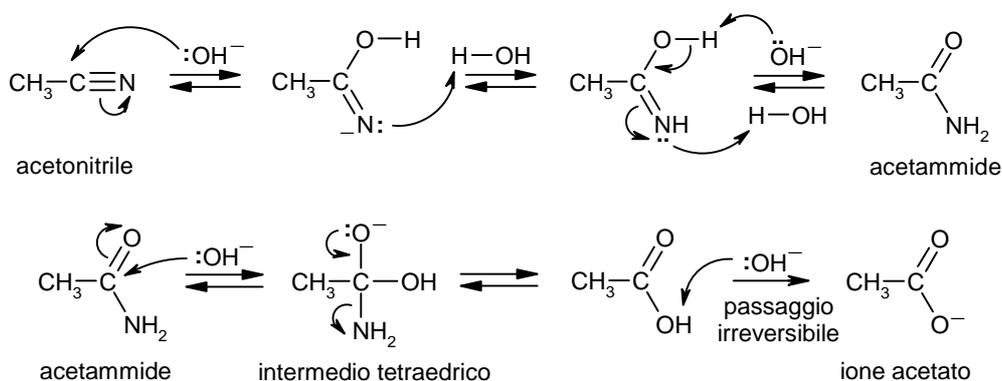


In catalisi acida, le molecole vengono protonate e quindi subiscono più facilmente l'attacco nucleofilo dell'acqua. Tutte le molecole del meccanismo devono essere compatibili con l'ambiente acido e quindi sono positive o neutre.

L'idrolisi basica di ammidi e nitrili è irreversibile perchè in ambiente basico si forma il carbossilato.



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 di 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 (mai positive).

Riduzione di acidi carbossilici e derivati

LiAlH₄, litio alluminio idruro, è un riducente molto forte e molto basica che reagisce violentemente anche con minime tracce di acqua. Per questo LiAlH₄ viene usato in etere o in tetraidrofurano THF, riduce acidi carbossilici e derivati, oltre ad aldeidi e chetoni che sono più facili da ridurre.

NaBH₄, sodio boro idruro, è un riducente meno forte di LiAlH₄, può essere usato anche in soluzioni acquose o alcoliche, riduce aldeidi e chetoni, ma non è in grado di ridurre acidi e derivati.

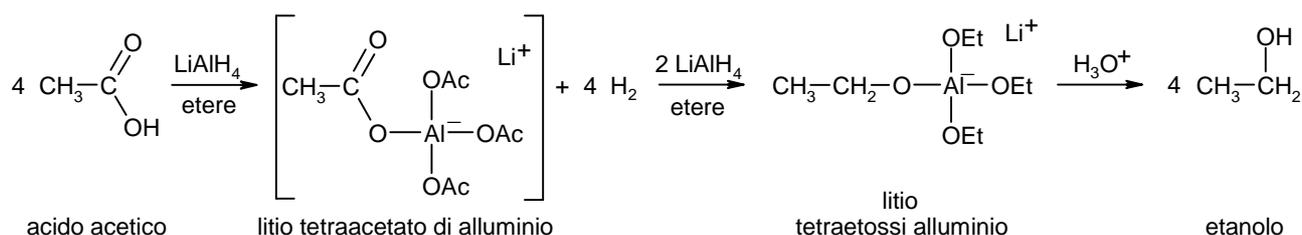
BH₃, borano, può essere facilmente sciolto in etere e come tale si usa nelle reazioni. In fase gassosa si presenta come dimero B₂H₆, diborano. Mentre NaBH₄ è ionico e attacca i carbonili polari, BH₃ è apolare e non è in grado di ridurre i carbonili polari di cloruri, aldeidi, chetoni o esteri. Essendo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

H₂/Pt riduce alcheni e alchini, cioè doppi legami apolari, e riduce molto lentamente i carbonili di 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.

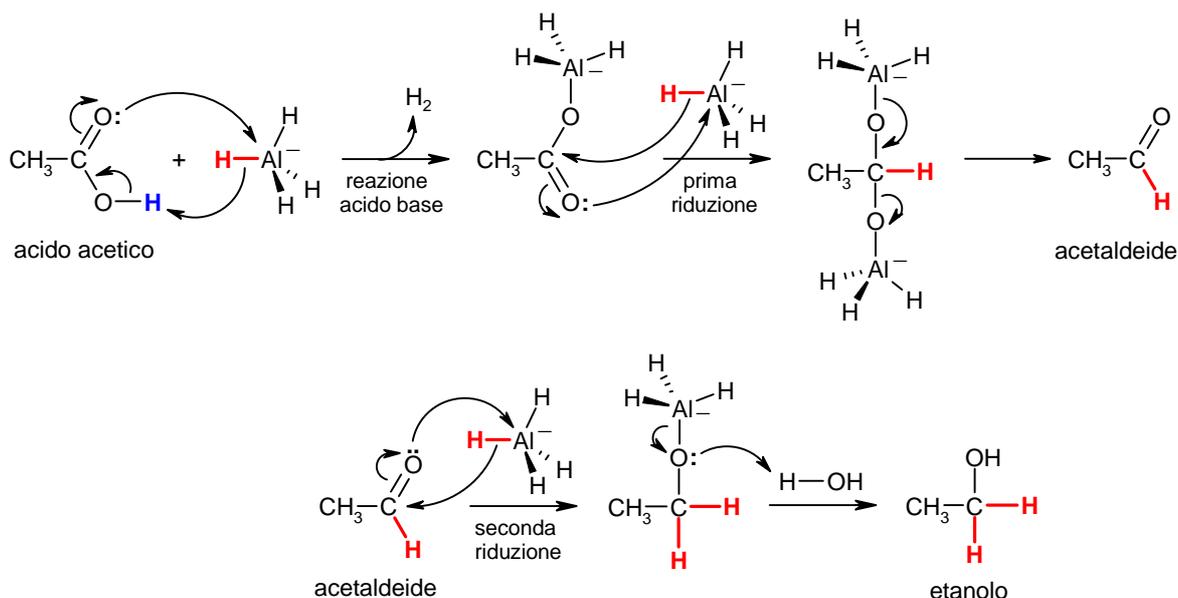
H⁻, ione idruro, viene liberato in soluzione dagli idruri metallici come NaH, è una base molto forte, ma è uno scarso nucleofilo e non è in grado di ridurre nemmeno aldeidi e chetoni. Questa scarsa capacità nucleofila dipende dal fatto che H⁻ ha gli elettroni nell'orbitale 1s, troppo piccolo per sovrapporsi 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.

La reazione inizia con LiAlH₄ che reagisce con gli H⁺ dell'acido e forma H₂ e il sale dell'acido. 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.

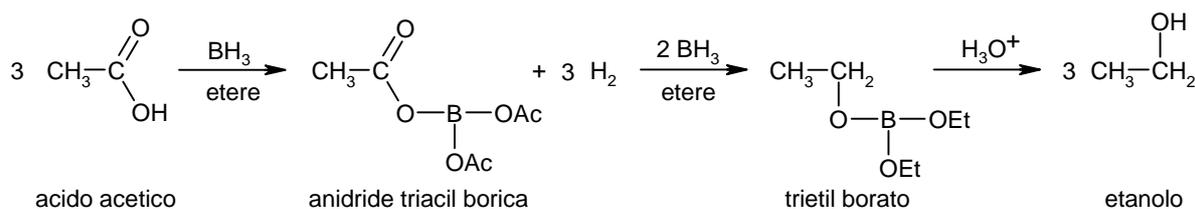


Anche se in teoria tutti e quattro gli ioni idruro di LiAlH₄ possono reagire, si preferisce usarne un eccesso. Il meccanismo semplificato per la reazione che usa un solo ione idruro per ogni LiAlH₄, è il seguente:



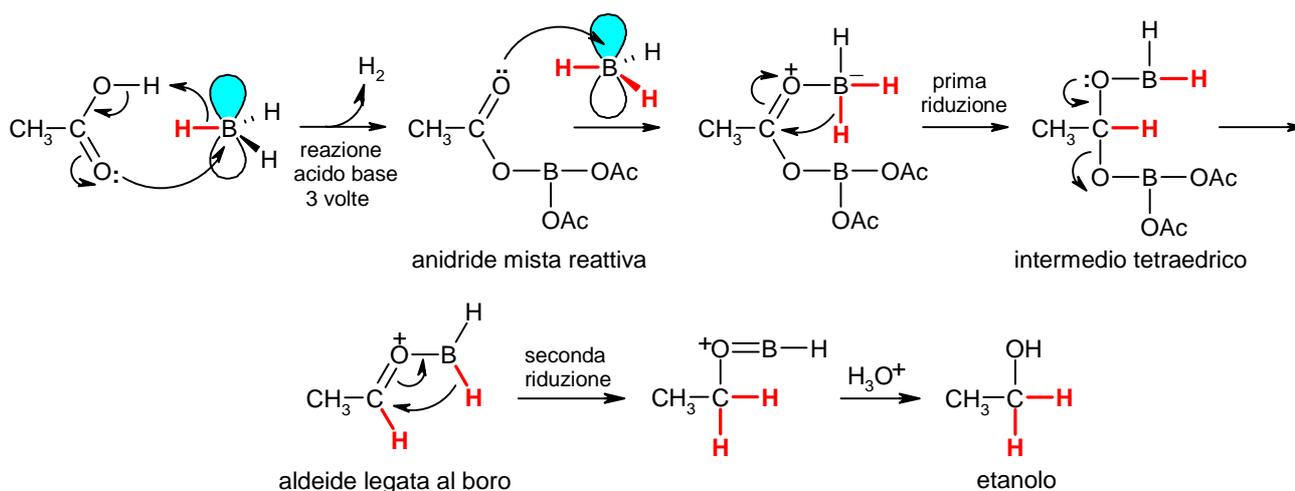
Gli acidi carbossilici vengono ridotti facilmente ad alcoli con borano BH_3 in etere.

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.



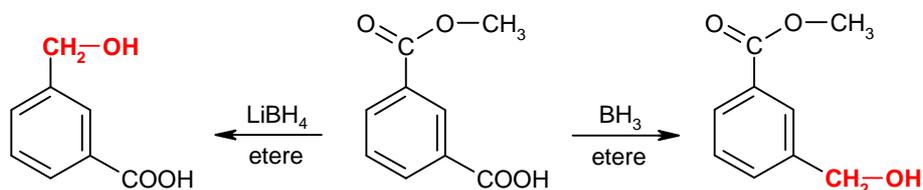
Inizialmente ha luogo una reazione acido base con liberazione di H_2 che produce un'anidride mista molto reattiva. Questa si riduce velocemente reagendo due volte con borano per dare l'estere borico dell'alcol che, infine, viene idrolizzato in acqua per liberare l'alcol.

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

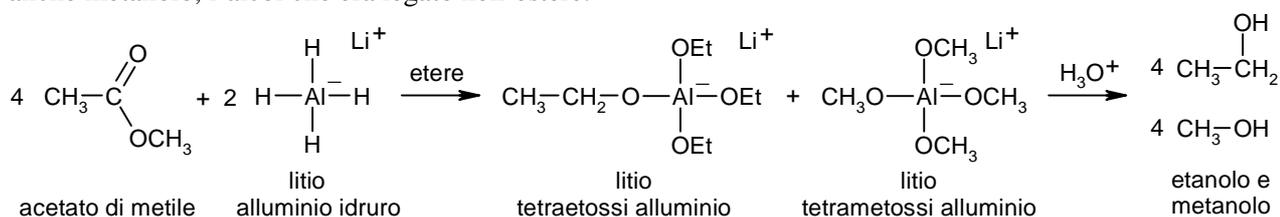


La reazione inizia con una reazione acido-base tra H^+ dell'acido e H^- del borano produce H_2 e una anidride mista reattiva. La prima riduzione avviene con un trasferimento intramolecolare di idruro che forma un intermedio tetraedrico instabile. Questo espelle uno ione borato formando un'aldeide legata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

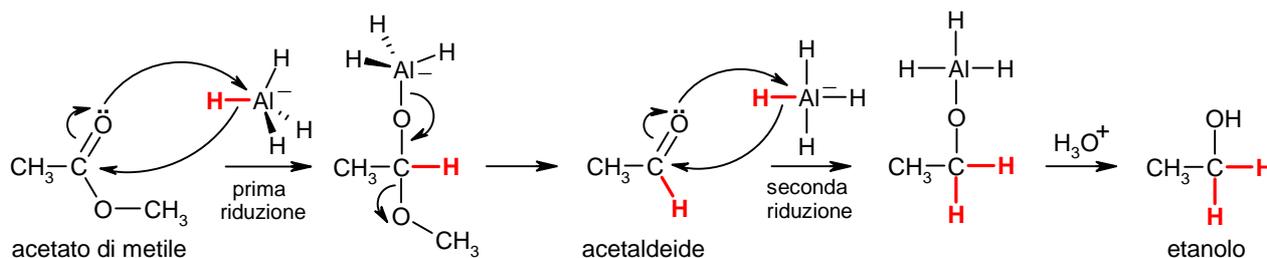
Dato che la riduzione con BH_3/etere avviene solo su acidi carbossilici e ammidi, in una molecola con più gruppi funzionali, è possibile ridurre selettivamente un gruppo carbossilico senza ridurre gruppi esterei o chetonici. Una selettività opposta si osserva, invece, con LiBH_4 , litio boro idruro,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



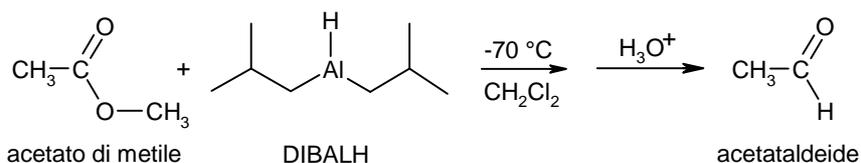
Gli esteri vengono ridotti ad alcoli con LiAlH_4 . (Gli esteri vengono ridotti ad alcoli anche con un riducente più blando come LiBH_4 in alcol). Tutti e quattro gli ioni idruro di LiAlH_4 possono reagire, ma spesso se ne usa un eccesso. La riduzione dell'acetato di metile produce oltre all'etanolo,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



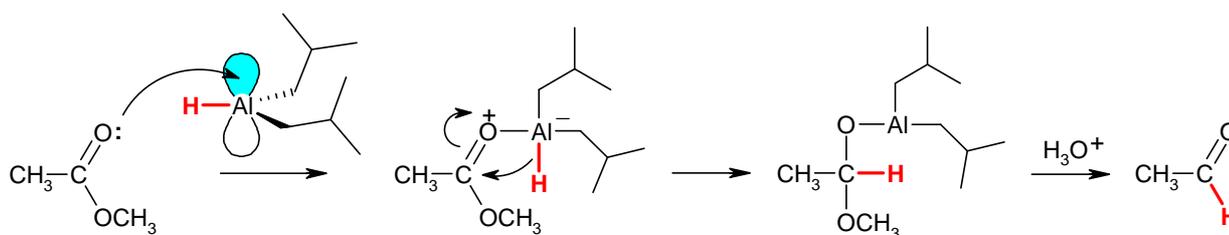
Il meccanismo di reazione, limitato ad un solo idrogeno del LiAlH_4 , è il seguente:



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:

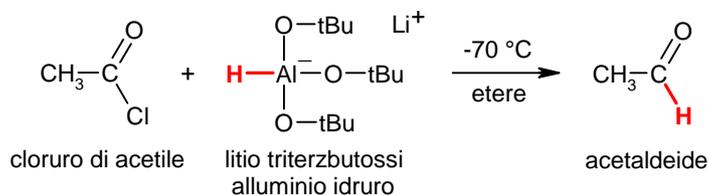


I cloruri acilici vengono ridotti ad alcoli con LiAlH_4 . La reazione avviene facilmente per la grande reattività dei cloruri, e produce alcoli secondo la reazione:

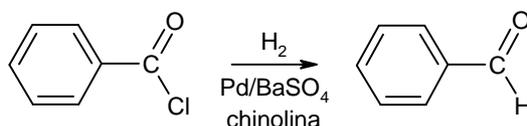


Il meccanismo della riduzione dei cloruri è identico a quello visto sopra per gli esteri.

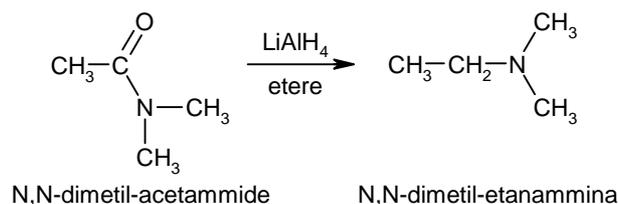
I cloruri acilici sono molto reattivi e possono essere ridotti anche con riducenti blandi ed ingombrati come $\text{LiAlH}(\text{tBuO})_3$ a -70°C . In queste condizioni le aldeidi non si riducono e possono essere isolate, così **la riduzione di un cloruro acilico può essere arrestata allo stadio di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



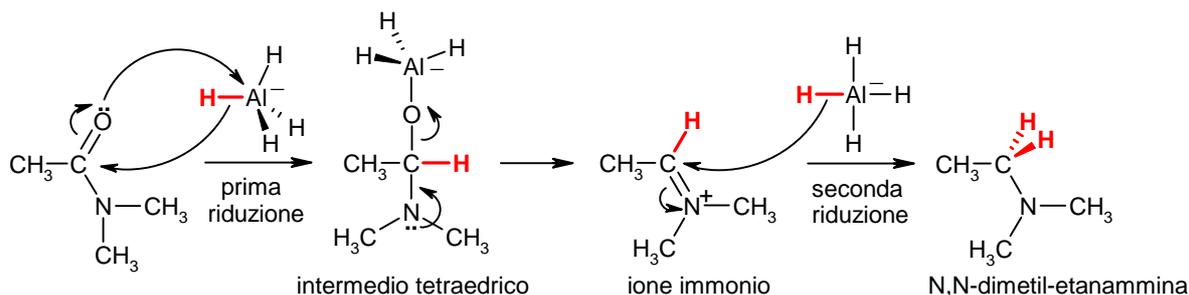
I cloruri acilici possono essere **ridotti ad aldeidi** anche con la **reazione di Rosenmund**, una idrogenazione catalitica frenata con $\text{H}_2/\text{Pd}/\text{BaSO}_4/\text{chinolina}$. La chinolina è un'ammina terziaria aromatica che serve a neutralizzare l' HCl che si forma e a moderare il catalizzatore.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

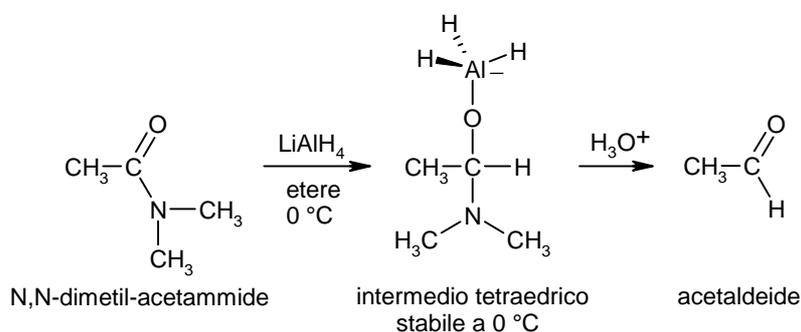


Nel meccanismo di reazione dopo la prima riduzione si forma un intermedio tetraedrico dove il miglior gruppo uscente è quello con l'ossigeno piuttosto che quello con l'azoto, molto più basico. Per questo a metà reazione non si forma un'aldeide, ma un'immina (qui uno ione immonio).

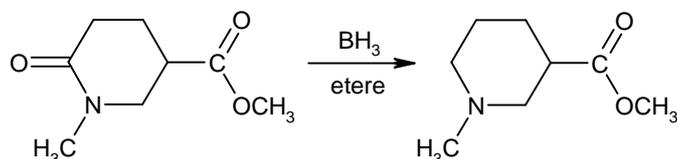


La riduzione dell'immina, in questo caso ione immonio, porta all'ammina finale.

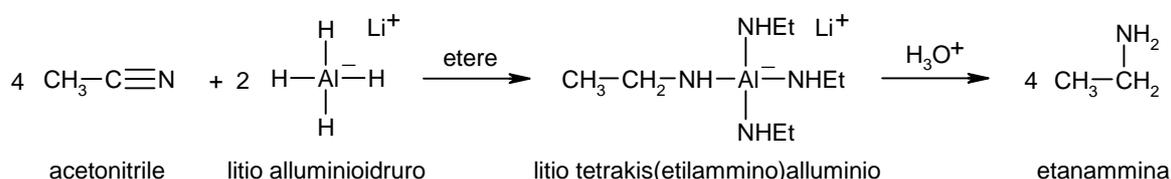
Se la riduzione dell'ammide viene condotta a 0°C , l'intermedio tetraedrico è stabile e non produce l'immina. Il successivo trattamento con acqua permette di ottenere l'aldeide. Questo, quindi, è un altro esempio di **riduzione controllata che può essere fermata allo stadio di aldeide**.



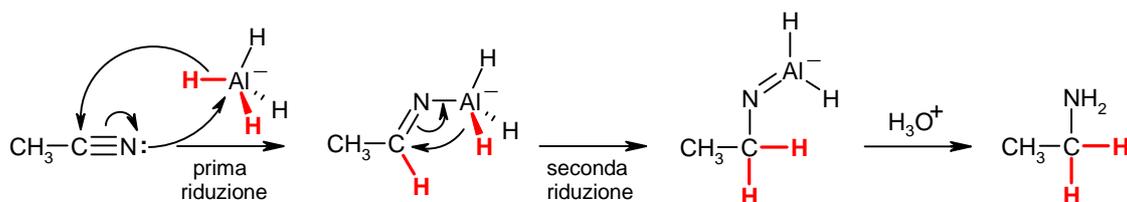
Le ammidi possono essere ridotte ad ammine anche con BH_3/etere , un reagente **molto selettivo** che riduce solo acidi carbossilici e ammidi, quindi consente di ridurre l'ammide in presenza di un estere. Abbiamo visto prima che consente anche di ridurre un acido in presenza di un estere.



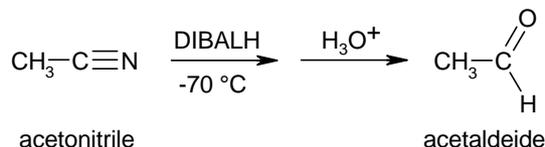
La riduzione dei nitrili con LiAlH_4 porta alle ammine primarie.



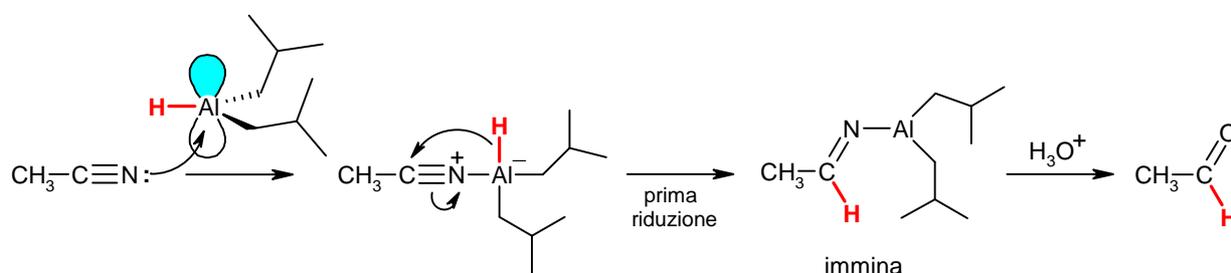
Il meccanismo, limitato a due soli idrogeni del LiAlH_4 , è il seguente.



I nitrili vengono ridotti in modo controllato ad aldeidi usando una quantità stechiometrica di DIBALH, diisobutil alluminio idruro, e operando a -70°C in modo simile a quanto visto prima 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.

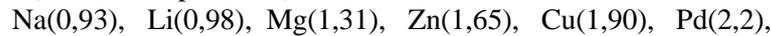
Le caselle azzurre in corsivo indicano che la reazione avviene lentamente, le caselle barrate indicano che la reazione praticamente non avviene.

	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 organometallici hanno un certo carattere carbanionico e questo è tanto più accentuato quanto meno elettronegativi sono i metalli coinvolti. I metalli più comunemente utilizzati sono elencati qui sotto, in ordine di elettronegatività crescente (indicata tra parentesi):



I composti organometallici che formano hanno un carattere carbanionico via via più basso nello stesso ordine, da sinistra verso destra. Quindi, i composti sodio-organici, sono quelli con il maggiore carattere carbanionico.

Una discussione sulla reattività e le caratteristiche dei composti organometallici è stata fatta nel capitolo sugli alogenuri alchilici, qui ci limitiamo ad esaminare le reazioni dei derivati degli acidi carbossilici con i composti organici del litio e del magnesio.

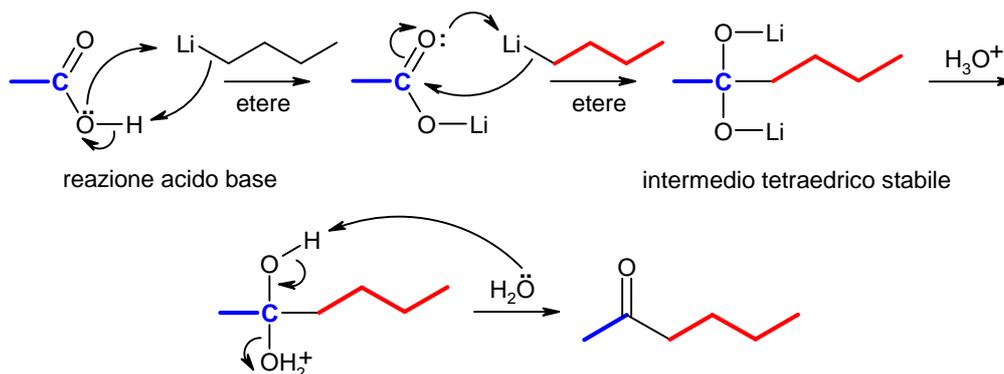
I composti **litio e magnesio organici** hanno un buon carattere carbanionico, sono estremamente reattivi e devono essere usati in ambiente anidro (etere o pentano), in atmosfera di azoto a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.

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 in etere.

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

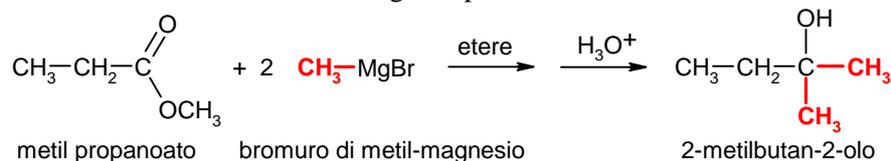


Il meccanismo di reazione è il seguente.

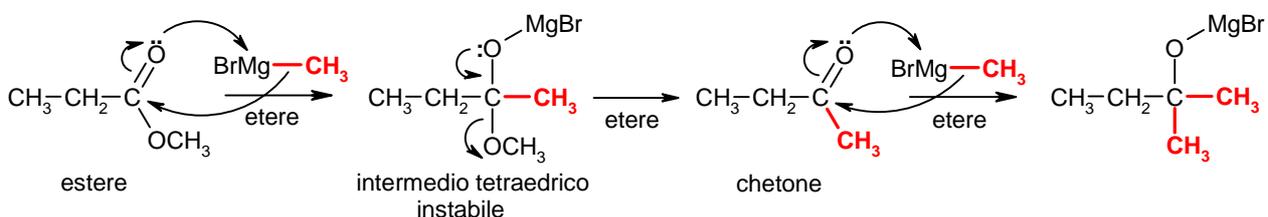


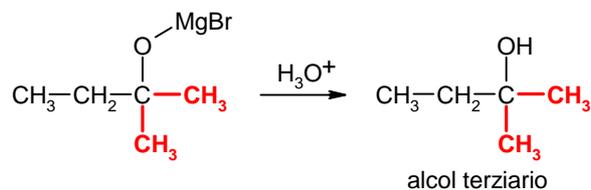
All'inizio una reazione acido base consuma una mole di butillitio e forma lo ione carbossilato. Questo reagisce con la seconda mole di butillitio e forma un **intermedio tetraedrico stabile** in ambiente basico, perchè O^{2-} è un pessimo gruppo uscente. Dato che il chetone non si forma in questa fase,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





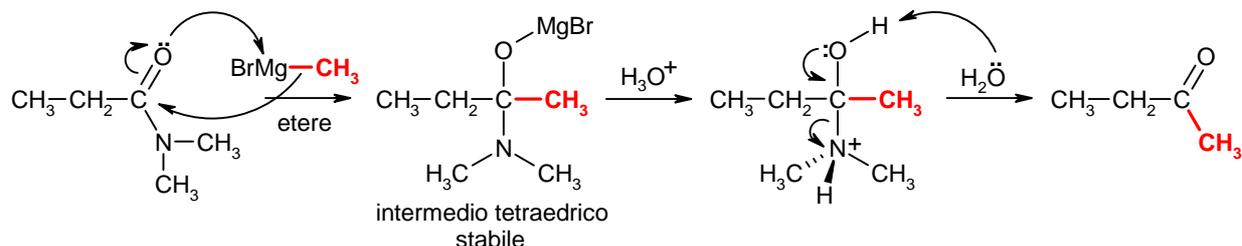
La reazione inizia con l'attacco dell'ossigeno del carbonile sul magnesio, questo rende più facile l'attacco del carbanione sul carbonio del carbonile. **L'intermedio tetraedrico** che si forma dopo il primo attacco del reattivo di Grignard **non è stabile** ed espelle l'alcol dell'estere per formare il chetone. Questo è più reattivo dell'estere di partenza e viene subito alchilato da una seconda molecola di reattivo di Grignard. 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.



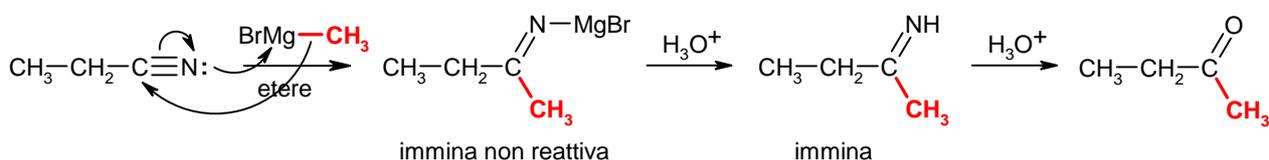
La possibilità di isolare il chetone che si ottiene dopo il primo attacco del reattivo organometallico dipende dalla stabilità dell'intermedio tetraedrico. In questa reazione, l'intermedio tetraedrico è stabile in ambiente basico perché contiene un pessimo gruppo uscente $(\text{CH}_3)_2\text{N}^-$ che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



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



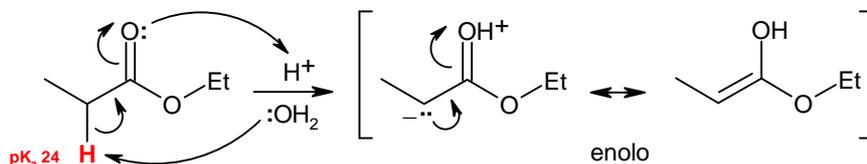
Il meccanismo di reazione è il seguente:



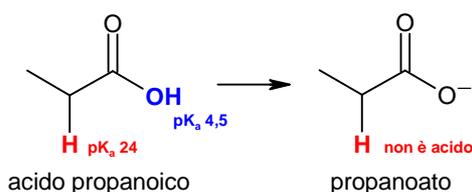
Il reattivo di Grignard attacca una sola volta perché l'immina che si forma in ambiente basico non è reattiva dato che ha una carica negativa sull'azoto ($=\text{N}^- \text{MgBr}^+$). L'immina neutra che si forma dopo il trattamento acido, invece, è reattiva, ma non può più reagire col reattivo di Grignard che in acqua viene distrutto, e reagisce invece con l'acqua per formare il chetone.

Alfa-alogenazione, reazione di Hell-Volhard-Zelinsky

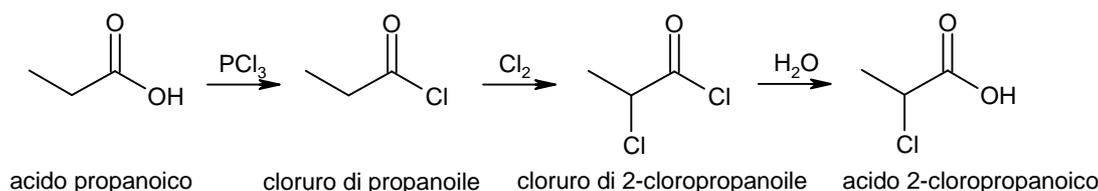
Come i chetoni, anche i derivati degli acidi carbossilici, **esteri, alogenuri e nitrili**, possono essere alogenati nella posizione alfa del carbonile se vengono trattati con Cl_2 o Br_2 . La reazione dipende dalla particolare acidità degli alfa-idrogeni (negli esteri pK_a 24). Se un alfa-idrogeno viene strappato, infatti, la carica negativa non resta bloccata sul carbonio come accade con gli alcani (pK_a 60), ma è stabilizzata dalla risonanza con il carbonile e si forma una molecola reattiva e instabile chiamata enolo.



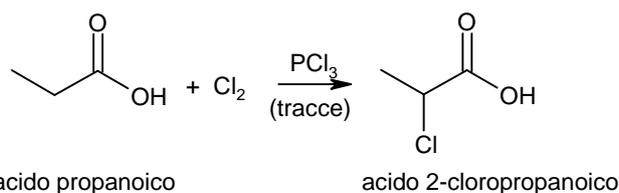
Gli **acidi carbossilici**, invece, anche se hanno idrogeni in alfa al carbonile, **non sono enolizzabili** perchè l'idrogeno sul carbossile (pK_a 4,5) è miliardi di volte più acido di quello in alfa (pK_a 24) e quando hanno perso l'idrogeno sul carbossile hanno una carica negativa che rende impossibile perdere anche l'idrogeno in alfa.



Per alogenare in alfa un acido carbossilico si potrebbe eseguire questa sequenza di reazioni: trasformare l'acido in un derivato enolizzabile, per esempio un cloruro acilico (che ha alfa idrogeni più acidi di un estere), poi alogenare in alfa il cloruro acilico e, infine, idrolizzare il cloruro acilico per ottenere l'acido alfa-alogenato.



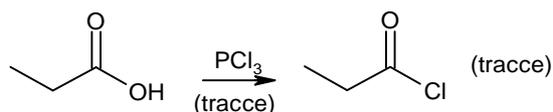
La **reazione di Hell-Volhard-Zelinsky** produce gli acidi alfa-alogenati in un solo passaggio, utilizzando una quantità catalitica di PCl_3 (o di fosforo rosso che, con Cl_2 , produce PCl_3). La reazione è la seguente:



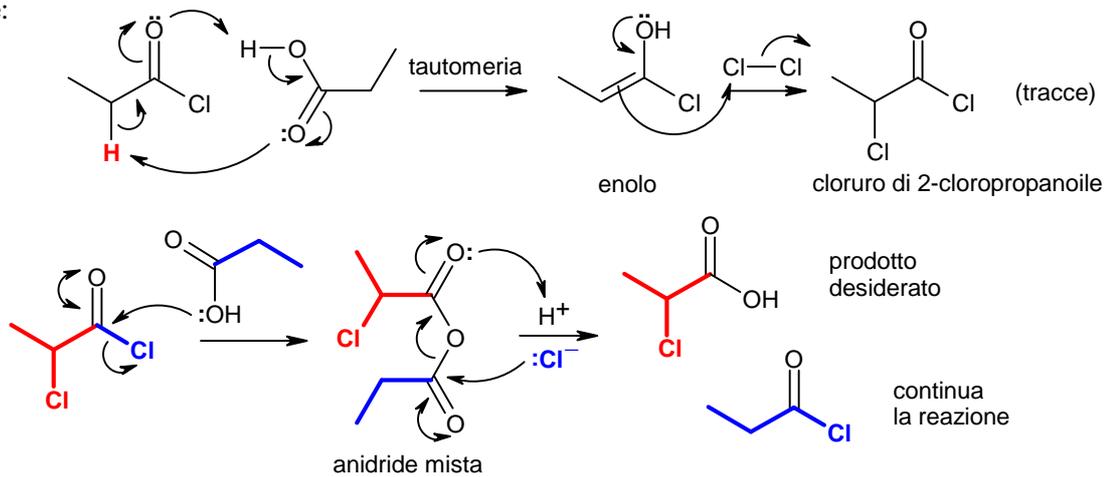
Questa è una reazione a catena e quindi ha un inizio, una propagazione e una terminazione.

La reazione viene innescata dal PCl_3 che, aggiunto in quantità catalitica, trasforma una minima quantità di acido nel corrispondente cloruro acilico, la specie attiva che fa iniziare la reazione.

Inizio:



Nelle reazioni di propagazione, questa piccola quantità di cloruro acilico può formare l'enolo, attraverso una tautomeria cheto-enolica catalizzata dall'acido stesso. L'enolo reagisce in posizione alfa con Cl_2 formando il cloruro acilico alfa alogenato.

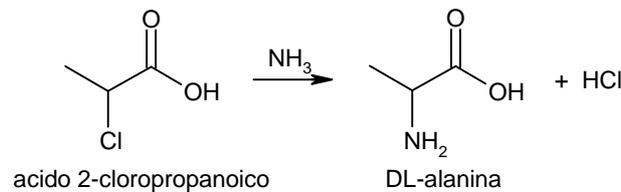
Propagazione:

Il cloruro acilico α -alogenato, attraverso la sintesi di un'anidride mista, cede all'acido il cloro acilico formando l'acido α alogenato (il prodotto desiderato) e nuovo cloruro acilico che continua la reazione. Anche se il cloruro acilico, nel passaggio di inizio, è creato solo in quantità catalitica, nelle reazioni di propagazione viene prima consumato e poi rigenerato producendo ad ogni ciclo una nuova molecola di acido α alogenato.

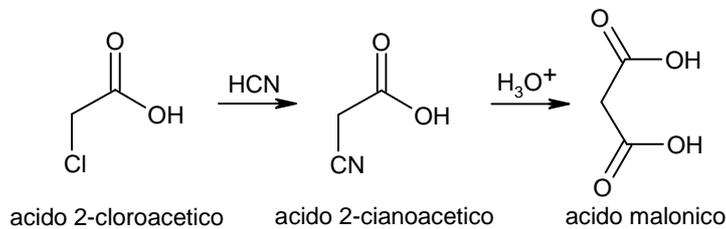
La terminazione avviene quando qualcosa (per esempio una traccia di acqua) distrugge il cloruro acilico.

Se, invece di una, si usano due moli di alogeno, la reazione produce il dialogenoderivato dell'acido.

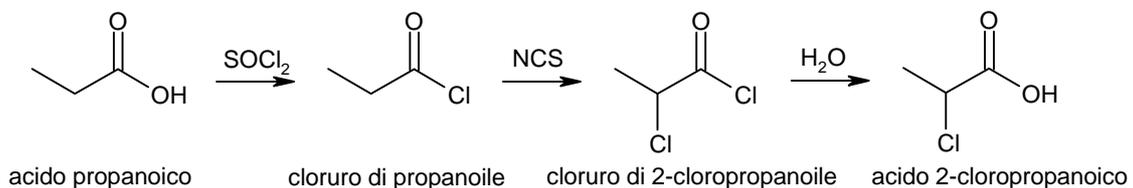
Gli α -cloroacidi sono utili intermedi nella sintesi organica. Nell'esempio seguente è illustrata la sintesi di un α -amminoacido, alanina, in una reazione di sostituzione S_N2 del cloro con NH_3 .



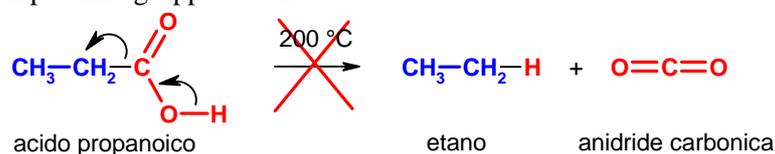
Nella seguente reazione uno ione cianuro sostituisce il cloro dell'acido α -cloroacetico producendo acido α -cianoacetico che per idrolisi può dare un acido dicarbossilico, acido malonico.



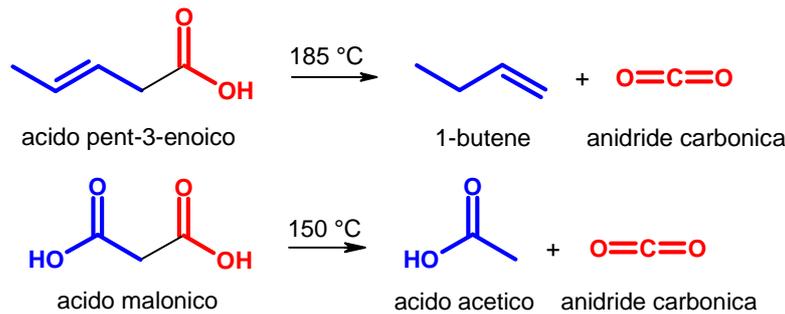
Una tecnica alternativa per ottenere acidi α -alogenati consiste nel trasformare tutto l'acido in cloruro per reazione con $SOCl_2$ e poi nel far reagire il cloruro acilico con NCS, N-cloro-succinimide (o NBS N-bromo-succinimide), questa variante ha il vantaggio di non utilizzare Cl_2 o Br_2 , entrambi gas tossici.

**Decarbossilazione**

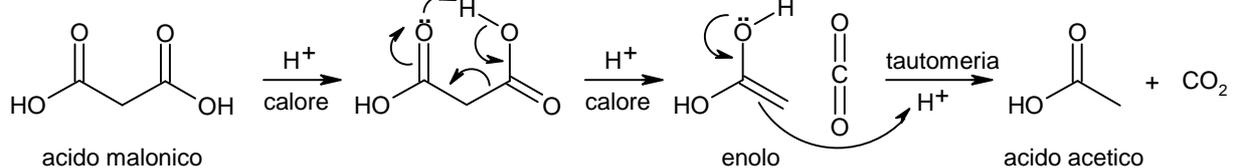
I normali acidi carbossilici non perdono CO_2 nemmeno se vengono scaldati a $200\text{ }^\circ\text{C}$ perchè il gruppo uscente sarebbe un carbanione, un pessimo gruppo uscente.



Se però l'acido carbossilico possiede un **doppio legame** o un **carbonile** in posizione **beta**, cioè separato da due legami singoli rispetto al gruppo carbossilico, allora la decarbossilazione può avvenire per riscaldamento tra i 100 e i 200 °C.



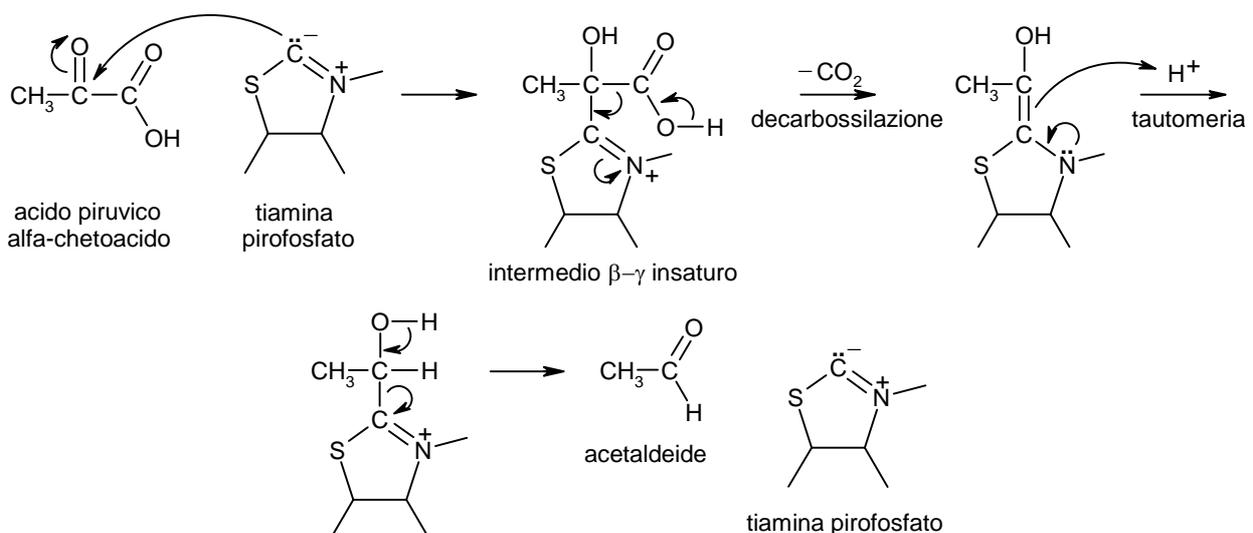
La spiegazione di questo fenomeno è che, negli **acidi β-γ-insaturi**, la carica negativa del gruppo uscente dalla CO₂ non è su un carbonio qualsiasi, ma è sul carbonio in alfa ad un doppio legame (posizione allilica) o in alfa ad un carbonile, quindi è **stabilizzata per risonanza**. Il meccanismo di reazione mostra che, in catalisi acida, ci può essere la formazione di uno stato di transizione con un ciclo a sei atomi che trasferisce il protone del carbossile, che verrà perso come CO₂, all'ossigeno del carbonile in posizione beta e dove può giungere la carica negativa per risonanza. Si forma l'enolo che subito, per tautomeria, dà l'acido carbossilico.



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

Un'importante reazione biochimica, la **decarbossilazione ossidativa dell'acido piruvico**, avviene nei mitocondri delle nostre cellule 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 e non dovrebbe decarbossilare. In realtà, durante questa reazione, l'acido piruvico si trasforma in un acido β-γ-insaturo e quindi conferma ulteriormente la regola discussa in questo paragrafo. L'acido piruvico, infatti, viene fatto reagire con una molecola ausiliaria, tiamina pirofosfato (vitamina B1), che trasforma l'acido piruvico da α-chetoacido, non decarbossilabile, in acido β-γ-insaturo decarbossilabile.

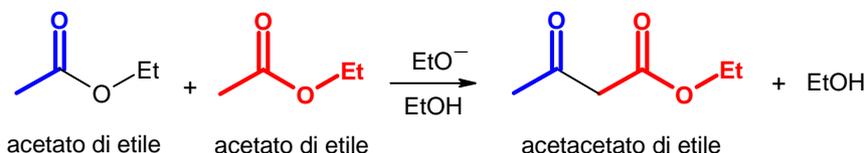
Nella figura seguente è mostrata la reazione di decarbossilazione dell'acido piruvico assistita dalla tiamina pirofosfato in una reazione più semplice, che avviene durante la fermentazione alcolica. Qui l'acido piruvico viene decarbossilato formando acetaldeide. Subito dopo l'acetaldeide verrà ridotta ad etanolo.



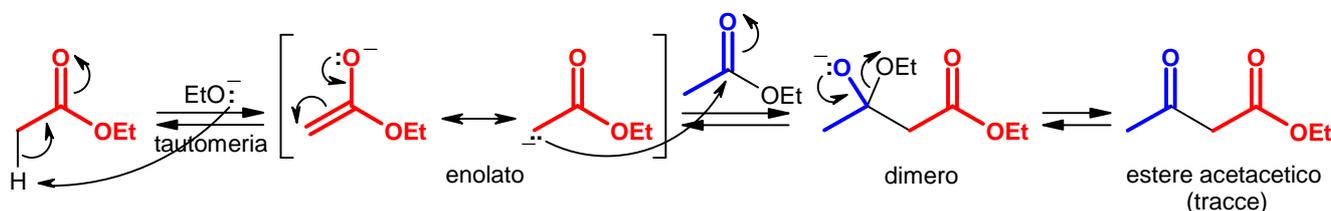
Sintesi dei β -chetoesteri: condensazione di Claisen

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, questi possono enolizzare in ambiente basico, ma la base che catalizza la reazione non può essere OH^- perchè idrolizzerebbe l'estere trasformandolo in un carbossilato non più enolizzabile. La base deve essere l'alcoossido dello stesso alcol che costituisce l'estere. In questo modo la reazione di attacco dell'alcoossido al carbonile dell'estere non costituisce più un problema perchè ricrea l'estere di partenza. La condensazione di Claisen produce β -chetoesteri, nell'esempio che segue vediamo la condensazione dell'acetato di etile che forma acetacetato di etile (3-oxobutanato di etile):

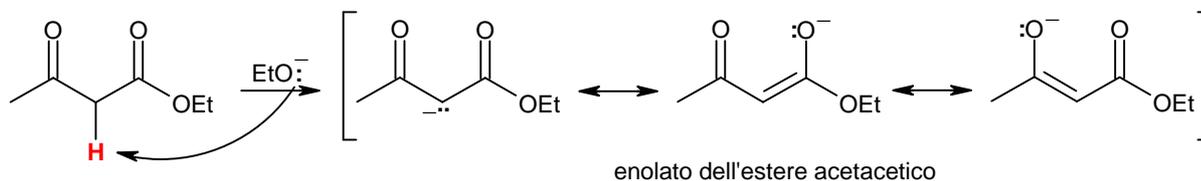


Il meccanismo della reazione comincia con una tautomeria cheto enolica in catalisi basica provocata dall'alcoossido che attacca l'idrogeno in posizione alfa dell'estere formando un enolato.



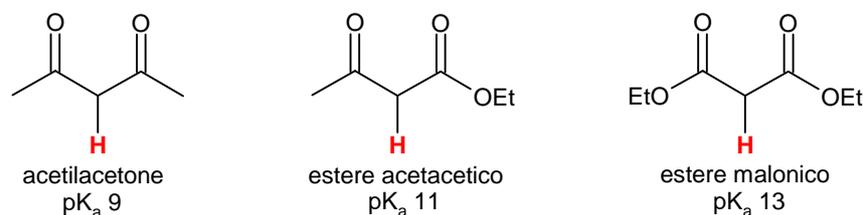
L'enolato è nucleofilo sul carbonio in alfa e attacca un'altra molecola di estere producendo un dimero. Nelle aldeidi la reazione si ferma qui, allo stadio di alcol, ma con gli esteri questo intermedio non è un alcol, ma un semiacetale instabile che diventa chetone per espulsione di EtO^- . Si forma così l'estere acetacetico (in tracce).

Se la reazione si fermasse qui, con la formazione dell'estere acetacetico, ne avremmo ottenuto solo tracce 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 (pK_a 11) e così trascina verso destra tutta la reazione. La molecola finale, quindi è l'enolato dell'estere acetacetico



La carica negativa sul carbonio in 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.



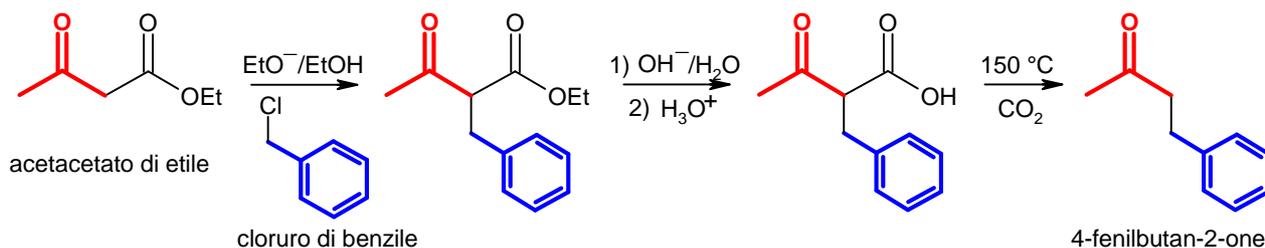
Nella prima molecola, acetilacetone, l' α -idrogeno è più acido (pK_a 9) perchè è circondato da due carbonili chetonici che sono più efficaci nello stabilizzare la carica negativa che si forma in α per lo strappo di H^+ .

Nella seconda molecola, estere acetacetico, il gruppo CH_2 è circondato da due carbonili, uno chetonico e uno estereo e l'acidità dell' α -idrogeno è intermedia (pK_a 11).

Nella terza molecola, estere malonico, l' α -idrogeno è meno acido (pK_a 13) perchè la carica negativa è stabilizzata per risonanza da due carbonili di esteri.

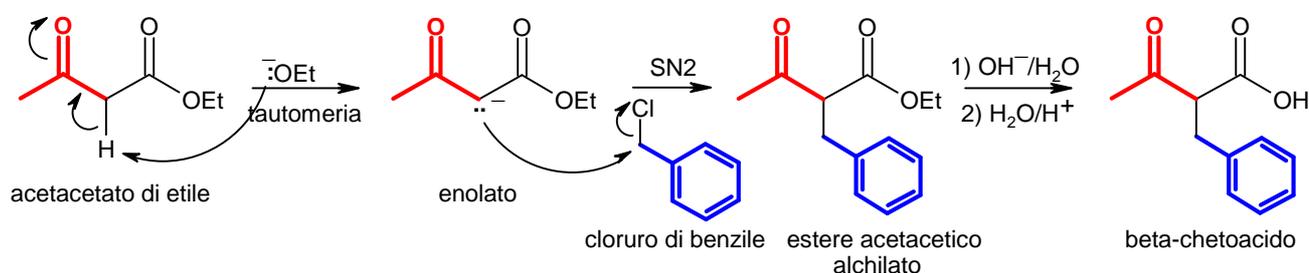
Sintesi acetacetica

Questa sintesi, che avviene in più passaggi, permette di ottenere metilchetoni della lunghezza desiderata legando una **molecola di acetone** alla **catena R** di un alogenuro alchilico.

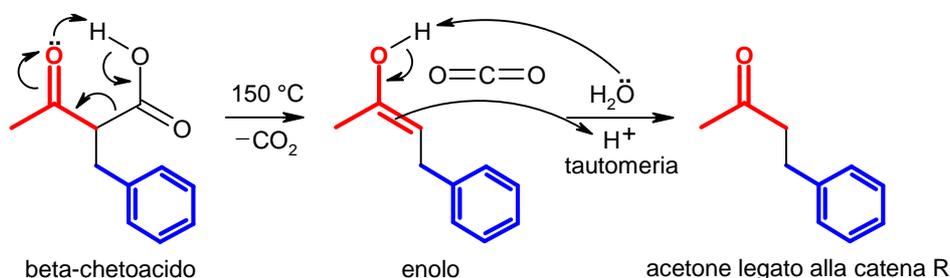


La sintesi si basa sul fatto che l'estere acetacetico ha un α -idrogeno acido (pK_a 11) che può essere strappato in modo quantitativo con etossido di sodio (pK_a 16). L'anione che si ottiene (doppiamente stabilizzato per risonanza) è nucleofilo e può reagire via $\text{S}_{\text{N}}2$ con alogenuri alchilici primari e secondari per formare un nuovo legame carbonio-carbonio che allunga la catena di carboni della molecola.

In rosso è evidenziata la parte della molecola dell'estere acetacetico che alla fine della reazione diventa acetone legato alla catena R, evidenziata in blu.

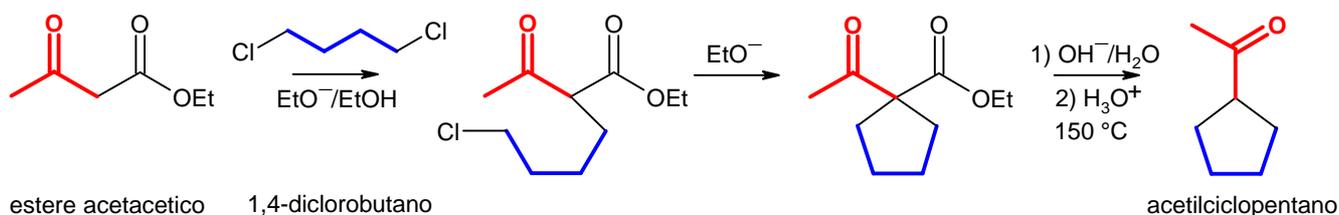


L'estere acetacetico alchilato può essere idrolizzato in ambiente basico acquoso per ottenere un beta-chetoacido che può decarbossilare, se scaldato a 150°C in ambiente acido, producendo un enolo che subito per tautomeria forma acetone legato alla catena R dell'alogenuro alchilico.



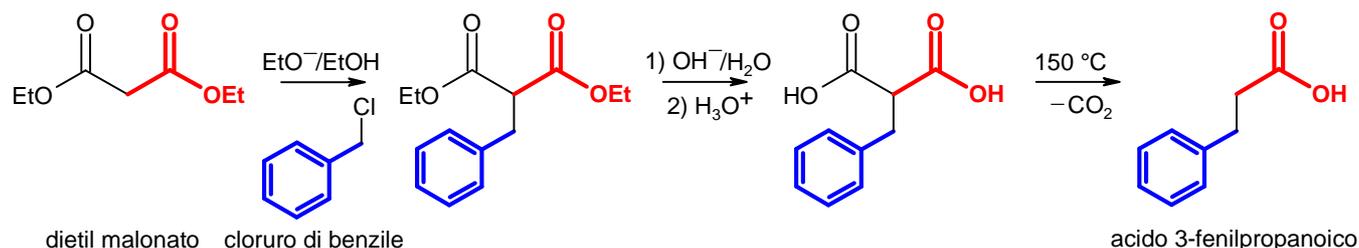
Se lo si desidera, dopo la prima alchilazione, si può realizzare una seconda alchilazione trattando l'estere acetacetico alchilato con una seconda mole di etossido e poi con un secondo alogenuro alchilico. In questo modo si possono introdurre due gruppi alchilici diversi (o anche uguali).

Se come alogenuro alchilico si usa un dialogenuro, come l'1,4-diclorobutano, si possono ottenere molecole cicliche come nel seguente esempio.



Sintesi malonica

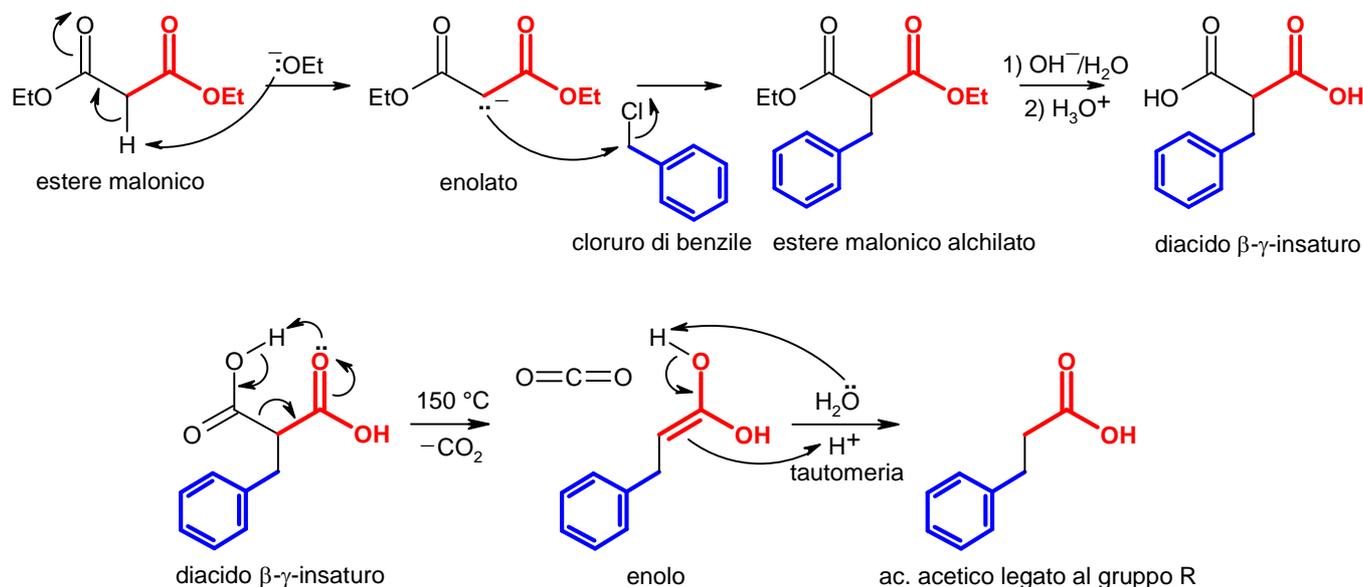
La sintesi malonica, che avviene in più passaggi, permette di ottenere acidi carbossilici della lunghezza desiderata legando una molecola di **acido acetico** ad una **catena R** di un alogenuro alchilico.



La sintesi è possibile perchè l'estere malonico ha un α-idrogeno acido (pK_a 13) che può essere strappato con etossido di sodio (pK_a 16). L'anione che si ottiene (doppiamente stabilizzato per risonanza) è nucleofilo e può reagire via S_N2 con alogenuri alchilici primari e secondari per formare un nuovo legame carbonio-carbonio che allunga la catena di atomi della molecola.

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 (attraverso un enolo) acido acetico legato alla catena R dell'alogenuro alchilico. In rosso è evidenziata la parte della molecola dell'estere malonico che alla fine resta legata alla catena R, evidenziata in blu.

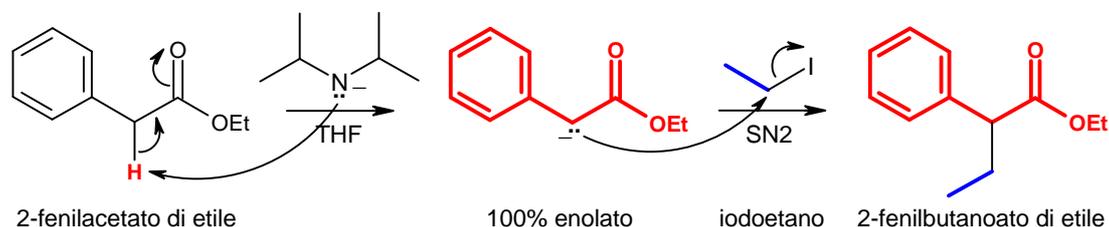
Il meccanismo della reazione è il seguente.



Anche qui, come nella sintesi acetacetica, la reazione può essere modificata per alchilare due volte l'estere malonico. Dopo la prima alchilazione, si può aggiungere all'estere malonico alchilato una seconda mole di EtO⁻ e poi una mole di un altro alogenuro alchilico. La reazione si conclude con la saponificazione dell'estere e la decarbossilazione a 150 °C in ambiente acido.

Alfa-alcilazione via LDA

Questa reazione permette di alchilare il carbonio alfa degli esteri e dei nitrili (e anche dei chetoni, vedi capitolo su aldeidi e chetoni). La reazione utilizza LDA, litio diisopropilammide, una base estremamente forte (pK_a 36), ma ingombrata (non nucleofila), per strappare completamente un H^+ in posizione alfa (pK_a 24) sull'estere. Questo si trasforma al 100% in enolato e può dare una reazione di sostituzione SN_2 su un alogenuro alchilico per produrre l'estere alchilato in alfa.



Carbonatazione

I reattivi di Grignard reagiscono con anidride carbonica per dare, dopo trattamento con acqua, acidi carbossilici con una catena di carboni più lunga di una unità. Naturalmente, nella catena del reattivo di Grignard non possono essere presenti gruppi sensibili alle basi come OH, SH, NH e C=O. La reazione è la seguente:

