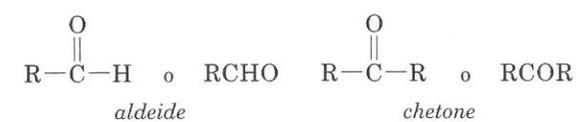
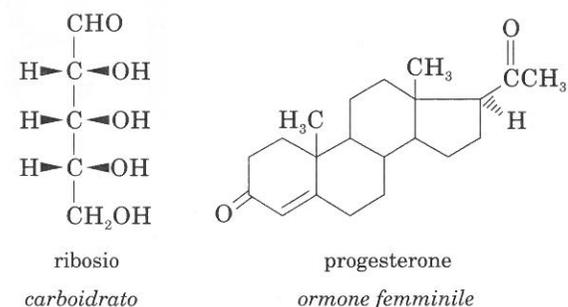


Aldeidi e chetoni

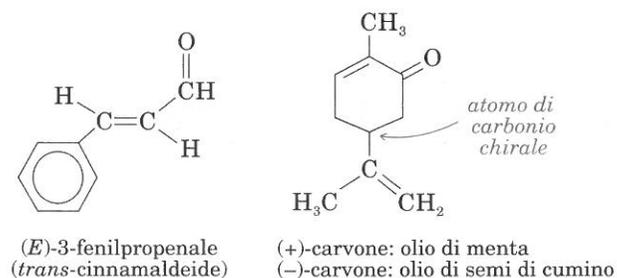
Le aldeidi e i chetoni sono caratterizzati dalla presenza di un gruppo carbonilico. Un **chetone** ha *due gruppi alchilici* (o *arilici*) legati al gruppo carbonilico; un'**aldeide** ha *un gruppo alchilico* (o *arilico*) ed *un atomo d'idrogeno* legati al gruppo carbonilico.



Le aldeidi e i chetoni sono composti comuni nei sistemi viventi. Il ribosio, uno zucchero, ed il progesterone, un ormone femminile, sono due esempi di aldeidi e chetoni biologicamente importanti.



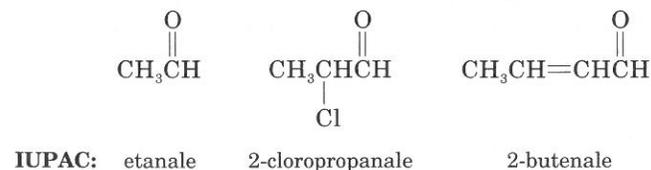
Molte aldeidi e chetoni hanno odori caratteristici: le aldeidi hanno di solito odori pungenti e i chetoni odori dolciastri. Ad esempio, la *trans*-cinnamaldeide è il principale componente dell'olio di cannella, e agli enantiomeri del carvone è dovuto l'odore dei semi di cumino e della menta.



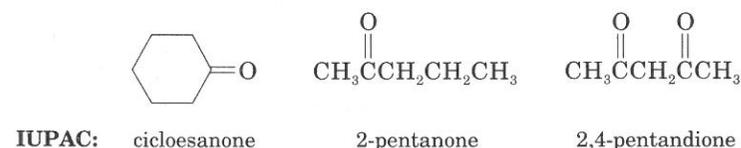
SEZIONE 13.1

Nomenclatura di aldeidi e chetoni

Secondo il sistema IUPAC, il nome di un'aldeide si forma da quello dell'alcano avente lo stesso numero di atomi di carbonio, cambiando la terminazione **-o** in **-ale**. Non c'è bisogno di un numero, perché il gruppo —CHO contiene sempre il carbonio 1.



Il nome dei chetoni si forma cambiando la terminazione **-o** dell'alcano in **-one**: si usa un numero solo quando è necessario.

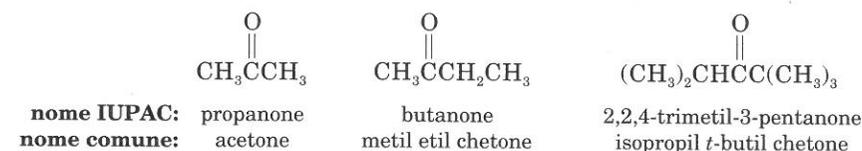


Le aldeidi e i chetoni più comuni vengono spesso indicati con nomi d'uso. Il nome di un'aldeide deriva da quello del corrispondente acido carbossilico, come

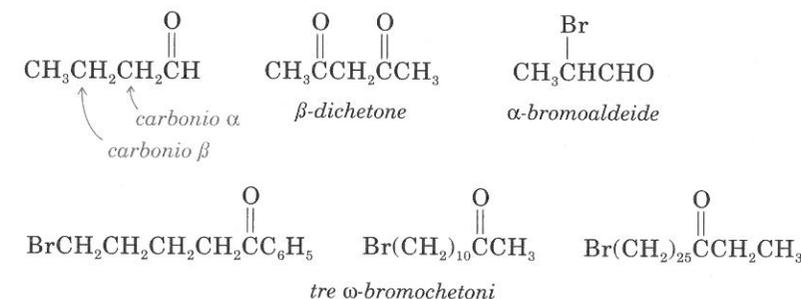
TABELLA 13.1 Nomi d'uso di acidi carbossilici e di aldeidi

Acido carbossilico	Aldeide
HCOOH acido formico	HCHO formaldeide
CH_3COOH acido acetico	CH_3CHO acetaldeide
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ acido propionico	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHO}$ propionaldeide
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ acido butirrico	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ butirraldeide
—COOH acido benzoico	—CHO benzaldeide

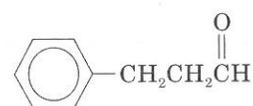
si rileva dagli esempi in Tabella 13.1. Il nome comune del propanone è *acetone*; altri chetoni vengono spesso indicati nominando i gruppi alchilici o arilici legati al carbonile, e poi il gruppo funzionale *chetone*, nel seguente modo:



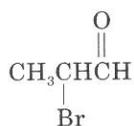
La posizione di un atomo o di un gruppo, rispetto al carbonile, si indica spesso con lettere greche. Il carbonio adiacente al C=O è il carbonio α (**alfa**); seguono il carbonio β (**beta**), γ (**gamma**), δ (**delta**), secondo l'alfabeto greco; ω (**omega**), l'ultima lettera dell'alfabeto greco, indica il carbonio che si trova alla fine di una catena, indipendentemente dalla sua lunghezza. I gruppi (o atomi) legati a un carbonio α o β vengono indicati, rispettivamente, α o β .



Le lettere greche si possono usare nei nomi comuni dei composti carbonilici, ma non nei nomi IUPAC; il sistema IUPAC impone l'uso dei numeri.



nome IUPAC: 3-fenilpropanale
nome comune: β -fenilpropionaldeide

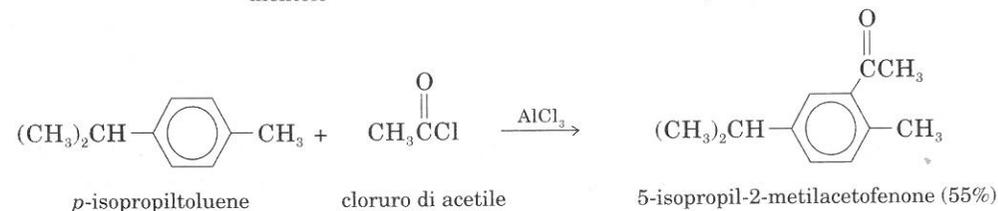
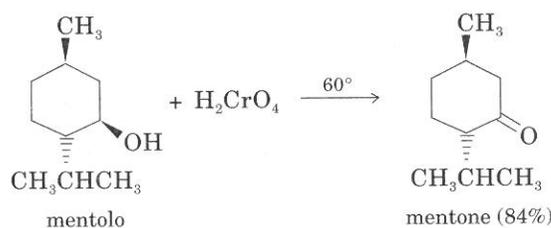
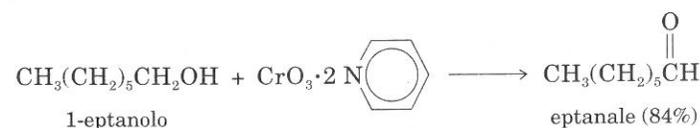


2-bromopropanale
 α -bromopropionaldeide

SEZIONE 13.2

Preparazione di aldeidi e chetoni

Il metodo più comune per preparare semplici aldeidi e chetoni in laboratorio è l'ossidazione di un alcol. Gli arilchetoni si possono ottenere mediante reazione di acilazione di Friedel-Crafts. Questi due tipi di reazioni sono riassunti nella Tabella 13.2.



Tra le aldeidi, una delle più importanti è la formaldeide, usata come reagente, come antisettico, come conservante di materiali biologici, etc. La formaldeide è un gas che viene trasportato e conservato in soluzione (formalina = formaldeide 37% e metanolo 7-15% in acqua), oppure come trimero o polimero, che sono solidi. Per riscaldamento, si libera, in ogni caso, la formaldeide allo stato di gas.

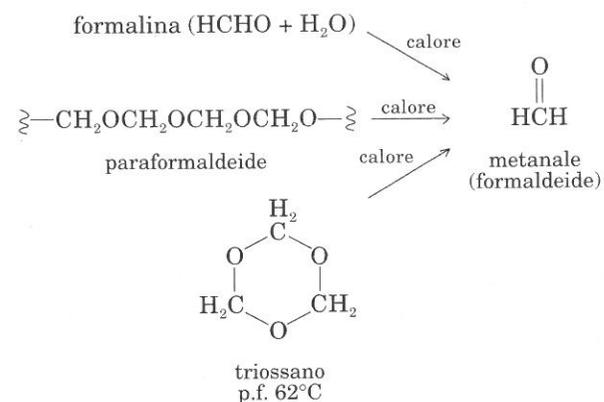
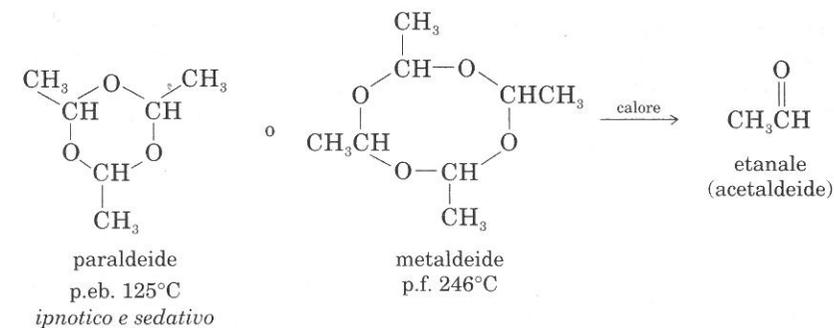


TABELLA 13.2 Sintesi di laboratorio di aldeidi e chetoni*

Reazione	Sezione di riferimento
Aldeidi:	
$\text{RCH}_2\text{OH} \xrightarrow[\text{piridina}]{\text{CrO}_3} \text{RCHO}$ <i>alcol 1°</i>	7.9C
$\text{RCCl} \xrightarrow[(2) \text{H}_2\text{O}, \text{H}^+]{(1) \text{LiAlH}[\text{OC}(\text{CH}_3)_3]_3} \text{RCHO}$ <i>cloruro acilico</i>	15.3C
Chetoni:	
$\text{R}_2\text{CHOH} \xrightarrow[\text{H}^+]{\text{H}_2\text{CrO}_4} \text{R}_2\text{C=O}$ <i>alcol 2°</i>	7.9C
$\text{RC}\equiv\text{CR} \xrightarrow[\text{Hg}^{2+}]{\text{H}_2\text{O}, \text{H}^+} \text{RCCH}_2\text{R}$ <i>alchino</i>	10.8
$\text{RCCl} \xrightarrow{\text{R}'_2\text{CuLi}} \text{RCR}'$ <i>cloruro acilico</i>	15.3C
Aril chetoni:	
$\text{C}_6\text{H}_5 + \text{RCCl} \xrightarrow{\text{AlCl}_3} \text{C}_6\text{H}_5\text{COR}$	11.9E

*Aldeidi e chetoni polifunzionali si possono ottenere mediante le reazioni di condensazione e di alchilazione descritte nel Capitolo 16.

L'acetaldeide ha punto di ebollizione vicino alla temperatura ambiente (20°): si conserva in forma trimerica o tetramerica, entrambe cicliche. L'acetaldeide si usa come intermedio per la sintesi industriale dell'acido acetico e dell'anidride acetica (Sezione 15.4A), e di altri composti.

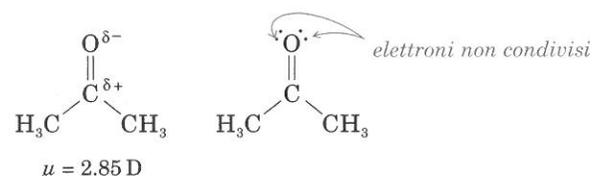


SEZIONE 13.3

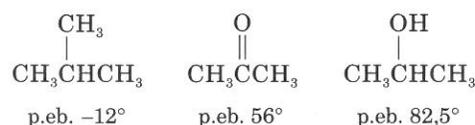
Proprietà fisiche di aldeidi e chetoni

Il gruppo carbonilico consiste di un atomo di carbonio sp^2 legato ad un atomo di ossigeno mediante un legame sigma ed un legame π . (Figura 2.21). L'atomo

di carbonio sp^2 del carbonile ha tre legami sigma, giacenti su di un piano, con angoli di legame di circa 120° . Il legame π tra C e O si trova sopra e sotto il piano dei legami sigma; il gruppo carbonilico è *polare*, poiché gli elettroni del legame sigma, ed ancor più quelli del legame π , sono attirati verso l'ossigeno, che è elettronegativo. L'atomo di ossigeno del carbonile ha *due coppie di elettroni di valenza* non condivisi. Tutte le sue caratteristiche costitutive — planarità, legame π , polarità, elettroni non condivisi — contribuiscono alle proprietà ed alla reattività del gruppo carbonilico.



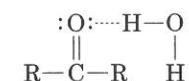
Poiché sono composti polari, aldeidi e chetoni sono soggetti ad attrazioni intermolecolari dipolo-dipolo: di conseguenza, hanno punti di ebollizione più alti di quelli di composti non polari di simile peso molecolare (Tabella 13.3). Entro certi limiti, aldeidi e chetoni possono solvatare gli ioni. Ad esempio, NaI è solubile in acetone.



Per la presenza di elettroni non condivisi sull'atomo di ossigeno, un composto carbonilico si lega con composti datori di ponti di idrogeno (ma non con un composto carbonilico, a meno che questo non presenti atomi di idrogeno adatti a dare legami di idrogeno).

TABELLA 13.3 Proprietà fisiche di alcune aldeidi e chetoni

Nome d'uso	Struttura	P.eb., °C	Solubilità in H_2O
Aldeidi:			
formaldeide	HCHO	-21	∞
acetaldeide	CH_3CHO	20	∞
propionaldeide	CH_3CH_2CHO	49	16 g/100 mL
butirraldeide	$CH_3CH_2CH_2CHO$	76	7 g/100 mL
benzaldeide	C_6H_5CHO	178	modesta
Chetoni:			
acetone	$CH_3C(=O)CH_3$	56	∞
metil etil chetone	$CH_3C(=O)CH_2CH_3$	80	26 g/100 mL
acetofenone	$C_6H_5C(=O)CH_3$	202	insolubile
benzofenone	$C_6H_5C(=O)C_6H_5$	306	insolubile



Per la possibilità di formare legami di idrogeno, aldeidi e chetoni a basso peso molecolare sono solubili in acqua, analogamente agli alcoli (Tabella 13.3). Poiché non possono formare legami a idrogeno con se stessi, aldeidi e chetoni hanno punti di ebollizione notevolmente inferiori a quelli dei corrispondenti alcoli.

SEZIONE 13.4

Proprietà spettroscopiche di aldeidi e chetoni

A. Spettri infrarossi

La spettroscopia infrarossa è di grande utilità per mettere in evidenza un gruppo carbonilico di un'aldeide o di un chetone. (Segnali caratteristici di assorbimento sono riportati in Tabella 13.4). Poiché anche gli acidi carbossilici, gli esteri, ed altri composti contengono gruppi $C=O$, la presenza nello spettro infrarosso di un segnale relativo ad un gruppo $C=O$ non basta a far concludere che un composto sia un'aldeide o un chetone.

Ulteriore conferma si ha, per le aldeidi, dai dati dello spettro infrarosso e da quelli dello spettro di rnm, per le particolari caratteristiche di assorbimento dell'idrogeno aldeidico. I metodi spettroscopici non permettono, invece, l'identificazione definitiva di un chetone, a meno che non si possano escludere altri composti carbonilici. Se il composto che contiene il gruppo $C=O$ non è un'aldeide, né un acido carbossilico, né un estere, né un'ammide, probabilmente è un chetone.

L'assorbimento del $C=O$ di aldeidi e chetoni si trova a circa 1700 cm^{-1} ($5,8\ \mu\text{m}$). Se il carbonile è coniugato con un doppio legame o con un anello benzenico, l'assorbimento è spostato a una frequenza un po' più bassa (per i chetoni, a circa 1675 cm^{-1} , pari a $6\ \mu\text{m}$). Gli spettri infrarossi del cicloesanoone (non coniugato) e del 2-cicloesanoone (coniugato) sono riportati in Figura 13.1.

Il segnale dovuto allo stiramento del $C-H$ del gruppo aldeidico cade subito a destra dell'assorbimento dei $C-H$ alifatici, ed è caratteristico delle aldeidi. A volte, sono presenti due picchi, ma quello a più alta frequenza, più vicino all'assorbimento dei $C-H$ alifatici, è spesso nascosto. Nello spettro del butanale (Figura 13.2), i due picchi dovuti all'assorbimento del $C-H$ dell'aldeide sono ben evidenti.

TABELLA 13.4 Assorbimenti infrarossi di aldeidi e chetoni

Tipo di vibrazione	Posizione dell'assorbimento ^a	
	cm^{-1}	μm
Aldeidi:		
$C-H$ in $-CHO$ stiramento	2700—2900	3.45—3.7
$C=O$ stiramento	1700—1740	5.7—5.9
chetoni:		
$C=O$ stiramento	1660—1750	5.7—6.0

^a La presenza di altri sostituenti o di un anello in tensione può far sì che l'assorbimento del carbonile cada al di fuori di questi valori.

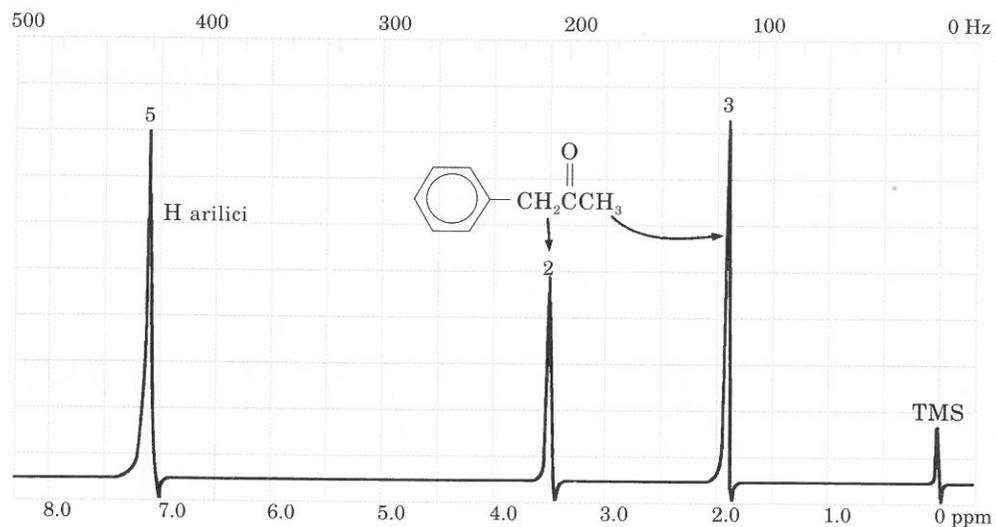
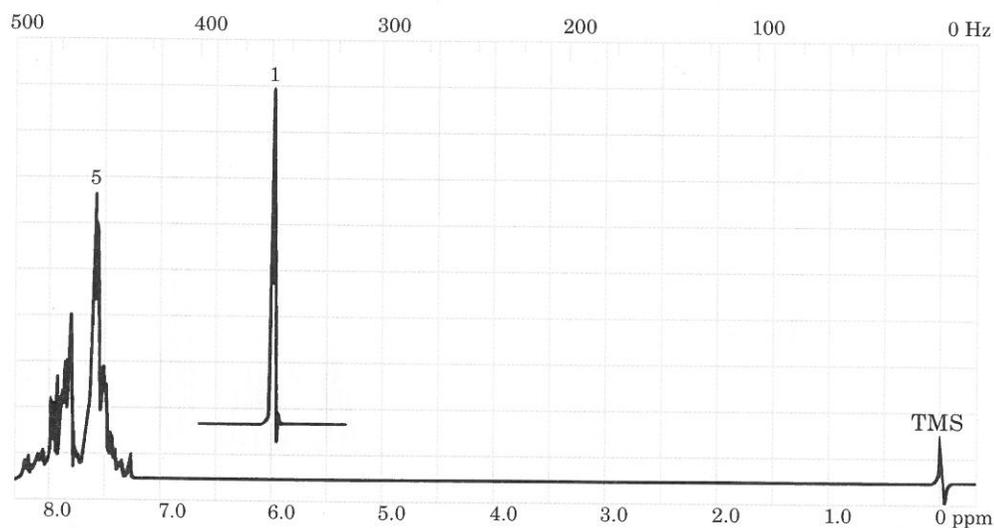


FIGURA 13.5 Spettro di rmn dell'1-fenil-2-propanone.

si trova al limite più basso ($\delta = 9-10$) di un normale spettro. Il grande spostamento chimico risulta dagli effetti additivi del deschermo anisotropico da parte degli elettroni π e del deschermo induttivo da parte del carbonio elettropositivo del gruppo carbonilico.

Gli idrogeni in α di aldeidi e chetoni non sono influenzati dal gruppo carbonilico in modo paragonabile ad un idrogeno aldeidico. L'assorbimento di rmn di protoni in α (δ 2,1-2,6) compare a campi un po' più bassi rispetto all'assorbimento di altri gruppi C—H (δ circa 1,5), per l'effetto elettrone-attrattore dell'ossigeno elettronegativo. Le conseguenze di questo deschermo, dovuto all'effetto induttivo, sono evidenti negli spettri di rmn del butanale (Figura 13.4) e dell'1-fenil-2-propanone (Figura 13.5). In un'aldeide, la molteplicità del segnale del protone aldeidico permette, a volte, di riconoscere il numero degli idrogeni in α . Lo spettro del butanale mostra un tripletto per il protone del —CHO, e dà indicazione di due idrogeni in α .

FIGURA 13.6 Spettro di rmn per il Problema 13.2. (L'assorbimento riportato in offset è a δ 10.0)

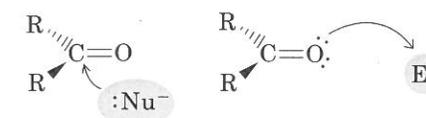
PROBLEMA PER LO STUDIO

13.2 Lo spettro di rmn riportato in Figura 13.6 appartiene a un composto di formula molecolare C_7H_6O . Individuate la struttura del composto.

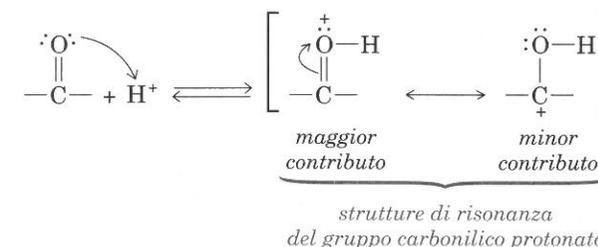
SEZIONE 13.5

Reazioni di addizione

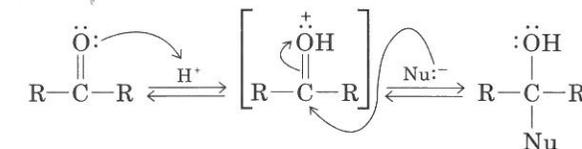
Un doppio legame tra due atomi di carbonio, quando è isolato, non è polare: esso reagisce quando un elettrofilo attacca gli elettroni del legame π . Il doppio legame carbonio-ossigeno, invece, è polare, e può essere attaccato sia da elettrofili che da nucleofili.



Molte reazioni dei gruppi carbonilici cominciano con la protonazione dell'atomo di ossigeno. La protonazione esalta la carica positiva del carbonio carbonilico, e questo può essere facilmente attaccato anche da nucleofili molto deboli.

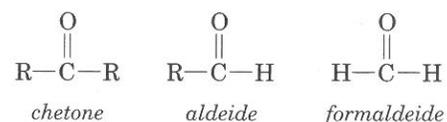


Come gli alcheni, aldeidi e chetoni subiscono addizione di reagenti al legame π . Molte di queste reazioni di addizione, specialmente quelle con deboli nucleofili, sono catalizzate da acidi:



La diversa reattività di aldeidi e chetoni, nelle reazioni di addizione, può attribuirsi in parte all'entità di carica positiva del carbonio carbonilico. Maggiore è la carica positiva, maggiore è la reattività. Se questa parziale carica positiva si delocalizza nella molecola, il composto carbonilico è più stabile e meno reattivo.

Il gruppo carbonilico è stabilizzato da gruppi alchilici adiacenti, per il loro effetto elettrone-donatore. Un chetone, con due R, è più stabile di un'aldeide, che ha un solo R (di circa 7 kcal/mole). La formaldeide, priva di R, è più reattiva delle altre aldeidi e dei chetoni.



reattività crescente

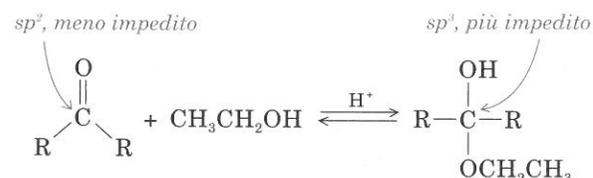
PROBLEMA CAMPIONE

Disporre le seguenti aldeidi in ordine di crescente reattività: CH_3CHO , ClCH_2CHO , Cl_2CHCHO , Cl_3CCHO .

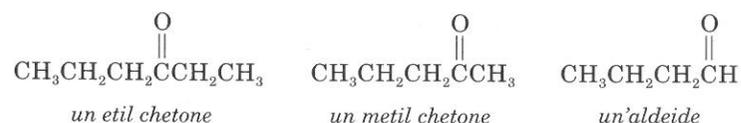
Soluzione: Cl è elettrone-attrattore. Quanti più atomi di Cl sono legati al carbonio α , tanto più positivo e quindi più reattivo è il carbonio carbonilico. L'ordine di reattività è quindi quello indicato: l'aldeide acetica è la meno reattiva e l'aldeide tricloroacetica la più reattiva.



Anche i *fattori sterici* influenzano la reattività relativa di aldeidi e chetoni. In una reazione di addizione al gruppo carbonilico, si ha un aumento di impedimento sterico al carbonio del carbonile.



Gruppi ingombranti che si legano al carbonio carbonilico provocano impedimento sterico nel prodotto (e nello stato di transizione). La repulsione sterica aumenta l'energia delle varie specie, per cui un chetone impedito è meno reattivo di un'aldeide o di un chetone poco impedito. La mancanza di impedimento sterico è un'ulteriore ragione della maggior reattività della formaldeide rispetto alle altre aldeidi.

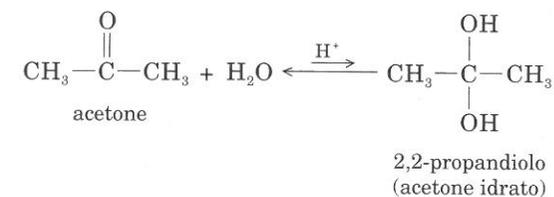
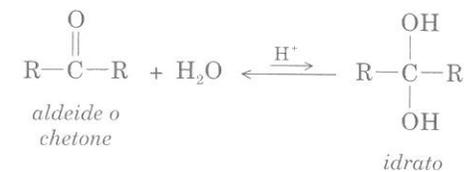


reattività crescente

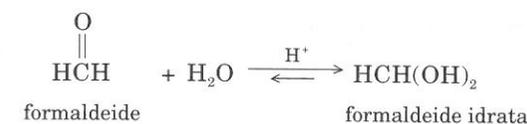
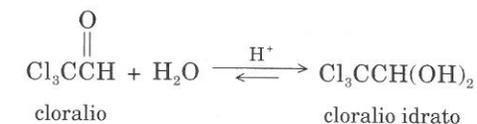
A. Reazione con acqua

L'acqua si addiziona ad un gruppo carbonilico dando un 1,1-diolo, detto **gemdiolo**, o **idrato**. La reazione è reversibile e l'equilibrio si trova generalmente spostato dalla parte del composto carbonilico.

In generale:

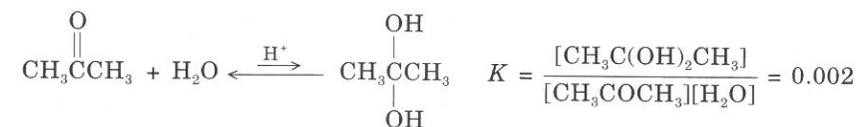
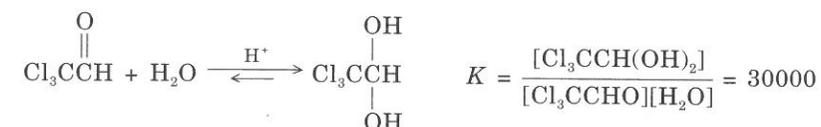


Sono noti alcuni idrati stabili, anche se costituiscono l'eccezione piuttosto che la regola. Un esempio di idrato stabile è il *cloralio idrato*, usato come narcotico e in miscele di tipo ipnotico. Anche la *formalina* contiene un idrato stabile della formaldeide.

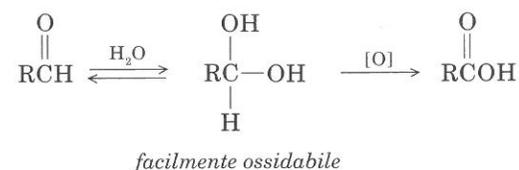


Sia la formaldeide che la tricloroacetaldeide sono più reattive delle altre aldeidi e dei chetoni perché il loro carbonio carbonilico ha una carica positiva notevole. Nella formaldeide sono assenti gruppi alchilici che possano disperdere la carica positiva; nella tricloroacetaldeide, il gruppo $\text{Cl}_3\text{C}-$ fortemente elettrone-attrattore, sottrae densità elettronica e aumenta ulteriormente la carica positiva stessa.

Confrontiamo infine le costanti di equilibrio delle reazioni di idratazione dell'aldeide tricloroacetica (con il carbonio carbonilico molto positivo) e dell'acetone (con la carica positiva più delocalizzata): le costanti di equilibrio differiscono di un fattore di 10^7 !

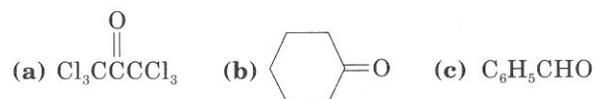


La formazione dell'idrato spiega perché le aldeidi vengono ossidate ad acidi carbossilici più rapidamente in ambiente acquoso rispetto ad ambienti non acquosi.



PROBLEMA PER LO STUDIO

13.3 Quale dei seguenti composti ritenete possa dare idrati stabili? Spiegate.

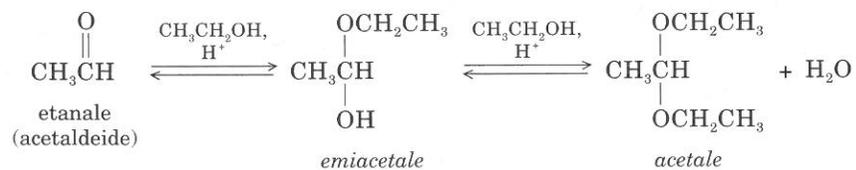
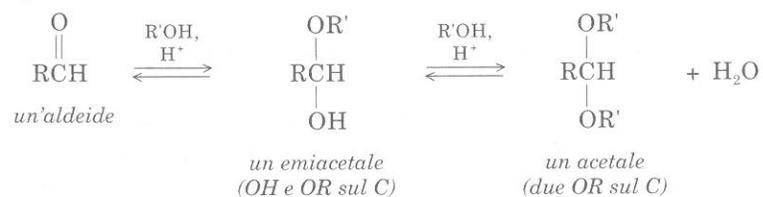


B. Reazione con alcoli

Un alcol, analogamente all'acqua, può aggiungersi al gruppo carbonilico. Nella maggior parte dei casi, l'equilibrio si trova spostato dalla parte dell'aldeide o del chetone, come nella reazione con l'acqua.

Il prodotto di addizione di *una* molecola di alcol ad un'aldeide è un **emiacetale**: il prodotto di addizione di *due* molecole di alcol ad un'aldeide (con perdita di acqua) è un **acetale**. I corrispondenti derivati di un chetone sono l'**emichetale** e il **chetale**. Tutte queste reazioni sono catalizzate da tracce di un acido forte.

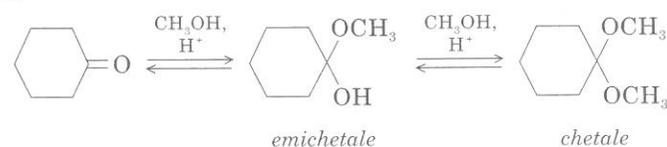
In generale:



PROBLEMA CAMPIONE

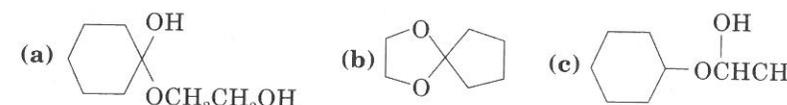
Indicare le strutture dei composti presenti in soluzione metanolica di cicloesano, contenente tracce di HCl.

Soluzione:



PROBLEMI PER LO STUDIO

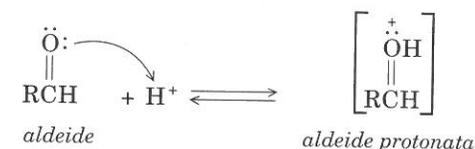
13.4 Indicate il gruppo emiacetalico o emichetale, acetalico o chetalico presente nelle seguenti strutture:



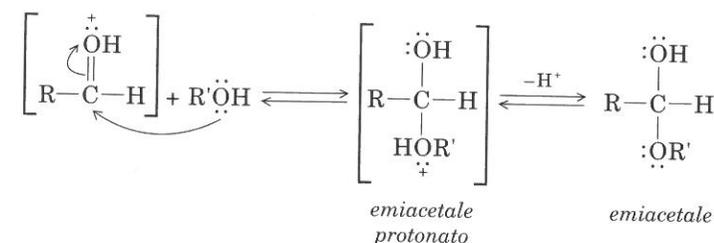
13.5 Indicate le strutture dell'alcol e dell'aldeide o del chetone necessari per ottenere i composti del problema precedente.

Il meccanismo delle reazioni reversibili di aldeidi e chetoni con alcoli è tipico di un gran numero di reazioni di addizione ai composti carbonilici, catalizzate da acidi: una serie di protonazioni e deprotonazioni di gruppi ossigenati.

Protonazione:



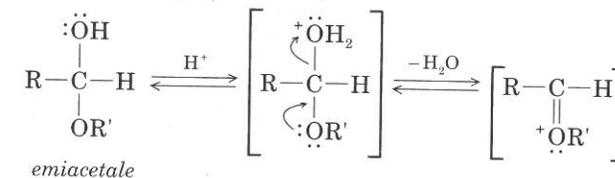
Attacco di R'OH:



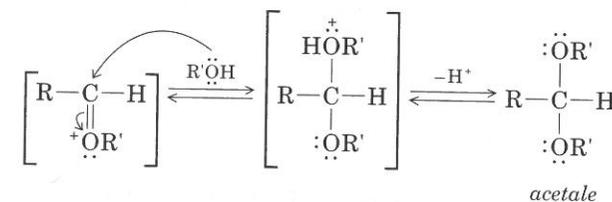
Nel meccanismo della formazione di un acetale da un emiacetale, gli stadi principali sono ancora protonazione, deprotonazione e perdita di acqua.

Nella formazione dell'acetale, avviene la sostituzione di un gruppo OH con un gruppo OR, in più stadi.

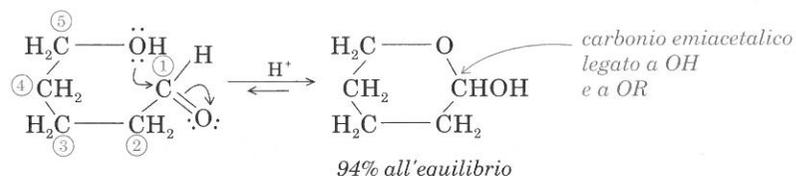
Protonazione e perdita di H₂O:



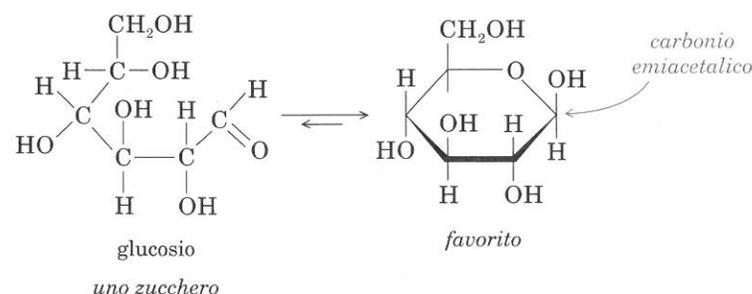
Attacco di R'OH e deprotonazione:



In un equilibrio tra aldeide, emiacetale ed acetale, l'aldeide è generalmente favorita. Nella miscela in equilibrio, sono quindi presenti una notevole quantità di aldeide e quantità molto piccole di emiacetale e di acetale. Tuttavia, c'è un'importante eccezione. Una molecola in cui un gruppo OH si trovi in posizione γ o δ (1,4 o 1,5) rispetto ad un gruppo carbonilico aldeidico o chetonico, subisce una reazione intramolecolare con formazione di un ciclo emiacetalico a cinque o sei membri. *Questi emiacetali ciclici sono favoriti rispetto alla forma carbonilica a catena aperta.*



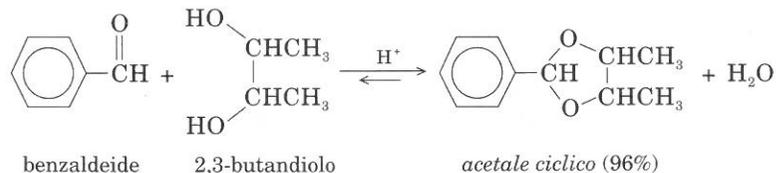
Gli emiacetali ciclici sono molto importanti perché il glucosio ed altri zuccheri contengono gruppi ossidrilici in posizione γ e δ rispetto a un gruppo carbonilico, e quindi formano emiacetali ciclici *in soluzione acquosa*. Questo argomento viene ripreso in Sezione 22.4.



PROBLEMA PER LO STUDIO

- 13.6 Scrivete le forme cicliche emiacetaliche o emichetaliche dei seguenti composti: (a) 5-idrossi-2-esanone; (b) 1,3,4,5,6-pentaidrossi-2-esanone (Uno stereoisomero di (b) è il fruttosio).

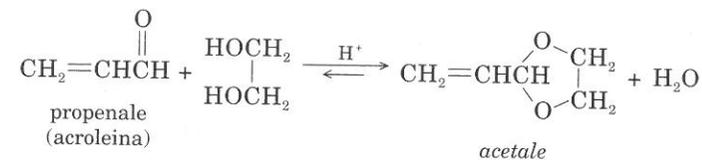
In generale, un emiacetale non può essere isolato. Gli acetali, invece, sono stabili in soluzione non acida e possono essere isolati. (Si ricordi che, in soluzione acida, gli acetali sono in equilibrio con le corrispondenti aldeidi). Se si vuole ottenere un acetale da un'aldeide ed un alcol, si fa avvenire la reazione con un *eccesso di alcol*, in modo da far procedere la reazione attraverso i vari stadi, fino al prodotto finale. Poiché si tratta di reazioni reversibili, la formazione dell'acetale è favorita dalla *rimozione dell'acqua*, man mano che si forma. La formazione di *acetali ciclici* dà risultati particolarmente soddisfacenti.



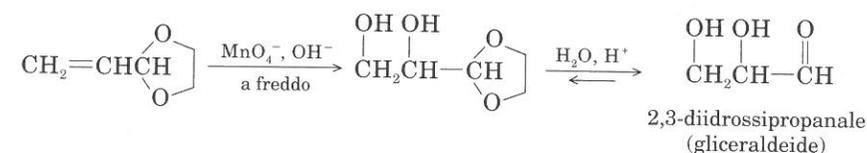
Se una molecola contiene vari gruppi funzionali, e si desidera che uno dei gruppi non reagisca mentre si fa avvenire una reazione su un altro gruppo, si deve procedere alla *protezione specifica*. Un **gruppo protettore** deve essere inerte

nei confronti della reazione che si desidera compiere, e facile da rimuovere quando questa reazione è finita. I gruppi acetalici e chetalici assicurano un'efficace protezione delle aldeidi e dei chetoni, in ambiente basico. Per esempio, proteggendo un gruppo aldeidico come acetale, possiamo ossidare un doppio legame presente nella stessa molecola, senza che l'aldeide si ossidi ad acido carbossilico.

Protezione:



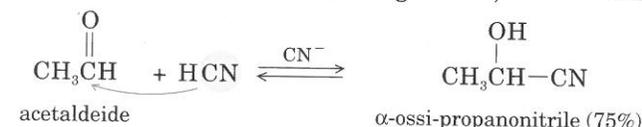
Ossidazione del doppio legame e riottenimento dell'aldeide:



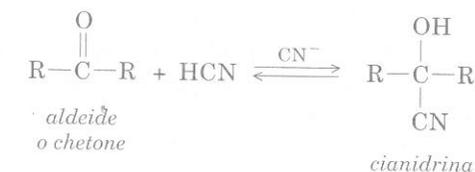
C. Reazione con acido cianidrico

L'acido cianidrico, con il suo p.eb. di 26°C, può essere considerato sia un gas, sia un liquido a basso punto di ebollizione. Nelle normali operazioni di laboratorio, si usa come gas; con apparecchiature adeguate, si può usare come liquido (e perfino come solvente). Spesso, lo si genera direttamente nella miscela di reazione, da KCN o NaCN, con un acido forte. HCN è tossico, ed è particolarmente pericoloso perché il suo odore viene avvertito solo a concentrazioni che possono essere letali.

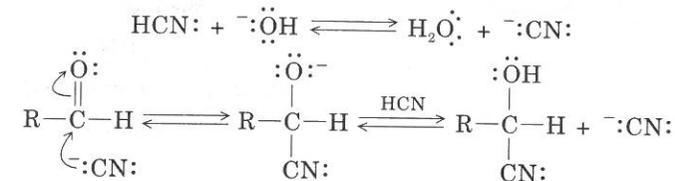
Come l'acqua e gli alcoli, HCN può addizionarsi al gruppo carbonilico di aldeidi e chetoni. Il prodotto è indicato, in ogni caso, come **cianidrina**.



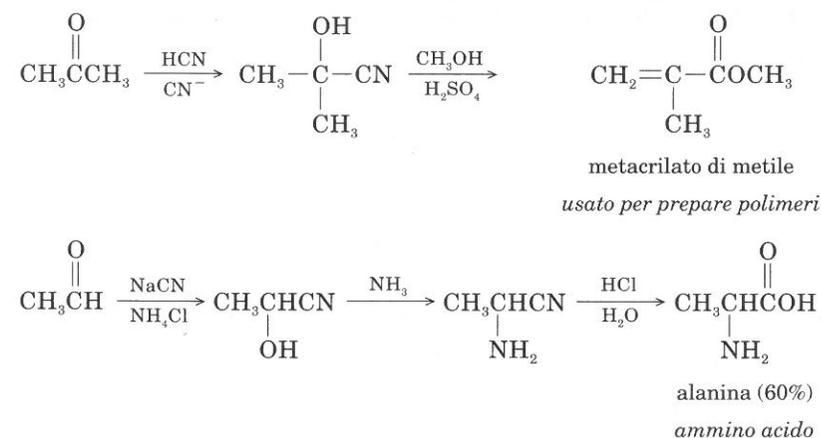
In generale



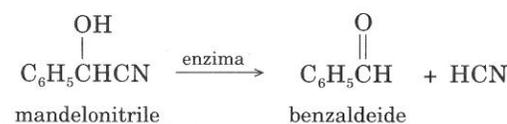
L'acido cianidrico è un acido troppo debole per addizionarsi direttamente ad un gruppo carbonilico. L'addizione avviene in modo soddisfacente in ambiente leggermente alcalino, ad esempio in soluzione tampone NaCN-HCN, poiché si aumenta la concentrazione dello ione cianuro, e l'addizione procede come attacco nucleofilo di CN^- sul gruppo carbonilico. Mentre vari nucleofili deboli (H_2O , ROH) si addizionano al gruppo carbonilico solo con catalisi acida, CN^- è un nucleofilo abbastanza forte da non richiedere catalisi.



Le cianidrine sono utili intermedi di sintesi. Ad esempio, il gruppo CN può essere idrolizzato a gruppo carbossilico o trasformato in un gruppo estereo. Inoltre, il gruppo OH di una cianidrina è molto più reattivo di un ossidrilico alcolico, e può essere sostituito dall'ammoniaca per dare un gruppo amminico.

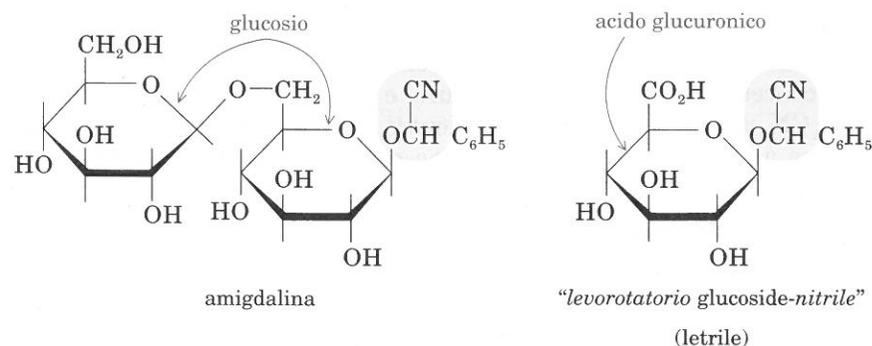


Un millepiedi (*Apheloria corrugata*) conserva nelle glandole difensive una cianidrina, il *nitrile mandelico*. Questo costituisce il precursore di un gas tossico ad uso personale; quando il millepiedi è assalito, un enzima provoca la rapida scissione della cianidrina, con formazione di benzaldeide e di HCN, che viene iniettato nel predatore, a scopo di difesa. Un solo millepiedi può emettere HCN sufficiente ad uccidere un topo! È interessante notare che mandelonitrile, benzaldeide e HCN hanno analogo odore di mandorle amare, malgrado la loro diversa struttura.



Nelle piante del genere *Prunus* (prugne, albicocche, ciliege, pesche) si ha biosintesi di cianidrine, che vengono conservate come *glucosidi* nei noccioli.

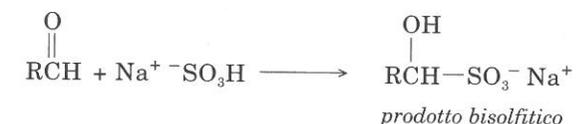
L'amigdalina ed il letrile sono le cianidrine più note. Questi due composti sono strutturalmente molto vicini: l'amigdalina viene spesso venduta come letrile). L'idrolisi enzimatica di queste cianidrine libera HCN, per cui è sconsigliabile fare scorpacciate di semi dei noccioli di ciliege e di altri frutti del *prunus*.



PROBLEMI PER LO STUDIO

13.7 Suggeste una sintesi dell'acido lattico, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CO}_2\text{H}$, da etanolo e HCN.

13.8 Le aldeidi e i chetoni non impediti (metil chetoni) danno **prodotti di addizione bisolfittici** idrosolubili, per reazione con soluzione concentrata di bisolfito sodico.



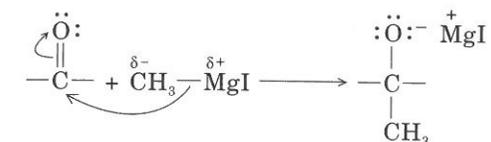
La reazione permette di separare un'aldeide o un chetone da altri composti organici insolubili in acqua. (Aldeide e chetone si liberano trattando il composto bisolfittico con acido o base).

(a) Scrivete un meccanismo di formazione del composto bisolfittico dell'acetaldide.

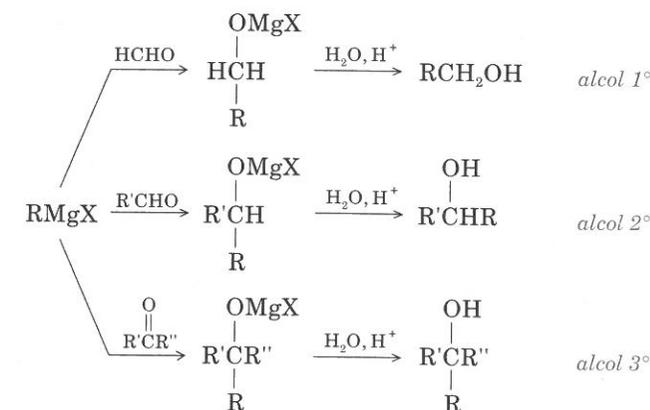
(b) Descrivete un procedimento che, mediante un'opportuna serie di estrazioni, permetta di separare acido eptanoico, 4-eptanone ed eptanale presenti in miscela in soluzione in etere etilico.

D. Reazione con i reattivi di Grignard

La reazione tra un reattivo di Grignard ed un composto carbonilico è un ulteriore esempio di addizione nucleofila al carbonio positivo del gruppo carbonilico. A differenza di quanto si è visto nelle sezioni A-C, l'addizione di un reattivo di Grignard è irreversibile. (Perché?).



La reazione tra un reattivo di Grignard ed un'aldeide od un chetone costituisce un ottimo metodo per la sintesi di alcoli: è già stata ampiamente descritta (Sezione 7.4D). La reazione consiste di due distinti passaggi: (1) addizione del reattivo di Grignard al composto carbonilico; (2) idrolisi del risultante alcossido di magnesio, per dare l'alcol. Si ricordi che l'addizione di Grignard alla formaldeide dà un alcol primario, altre aldeidi danno alcoli secondari, i chetoni danno alcoli terziari.



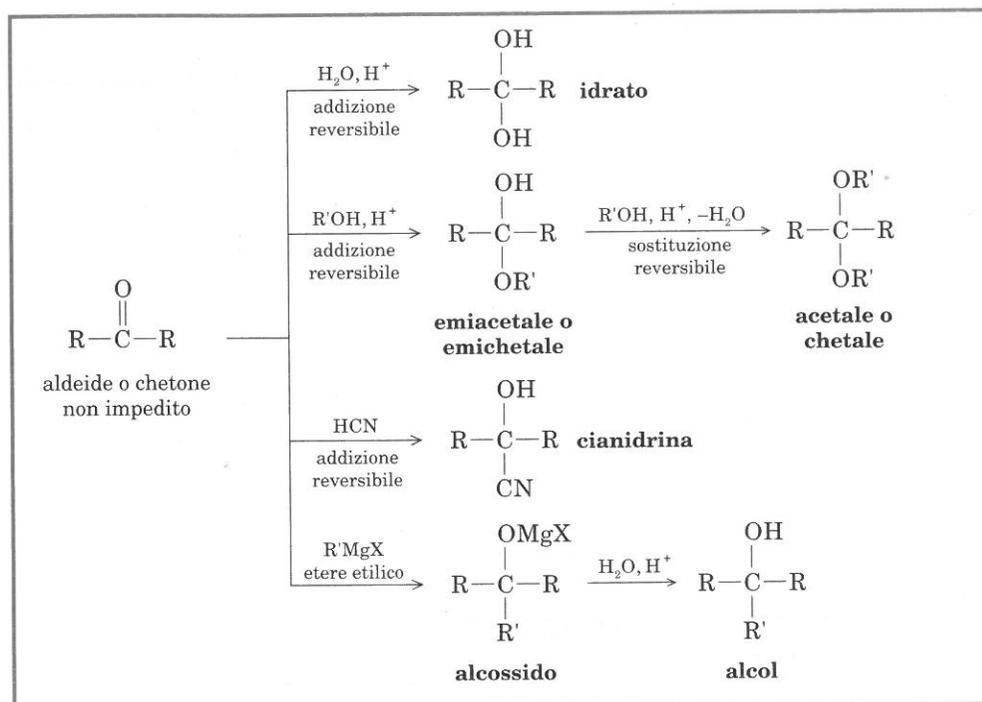


FIGURA 13.7 Sommario delle reazioni di addizione ad aldeidi e chetoni.

La Figura 13.7 riassume le reazioni di addizione ad aldeidi e chetoni.

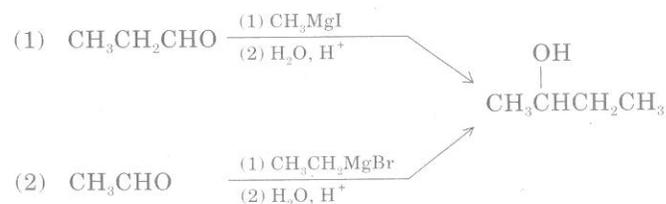
PROBLEMI CAMPIONE

Suggerite *due* vie adatte alla sintesi del 2-butano, usando un'aldeide o un chetone ed un reattivo di Grignard.

Soluzione: La sintesi del 2-butano può effettuarsi nei due modi seguenti: (1) CH_3MgX e $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHO}$; (2) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{MgX}$ e CH_3CHO . In un laboratorio, la scelta dipenderà da numerosi fattori, tra cui la disponibilità e il costo degli alogenuri alchilici e delle aldeidi.

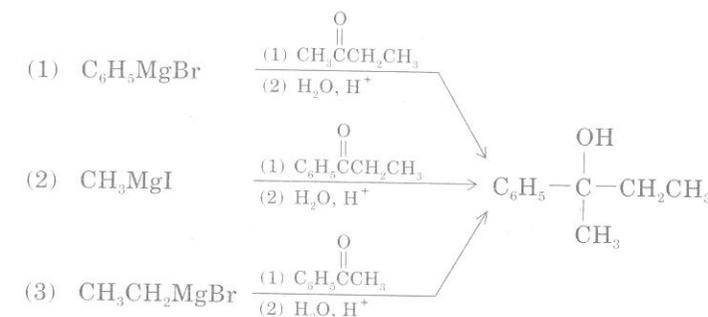


Reagenti e passaggi per ottenere il 2-butano:



Suggerite tre diverse reazioni di Grignard che permettano di sintetizzare 2-fenil-2-butano.

Soluzione:

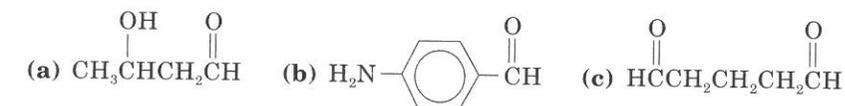


PROBLEMI PER LO STUDIO

13.9 Quale reattivo di Grignard usereste per trasformare:

- (a) formaldeide in alcol benzilico;
(b) cicloesanoone in 1-propil-1-cicloesano.

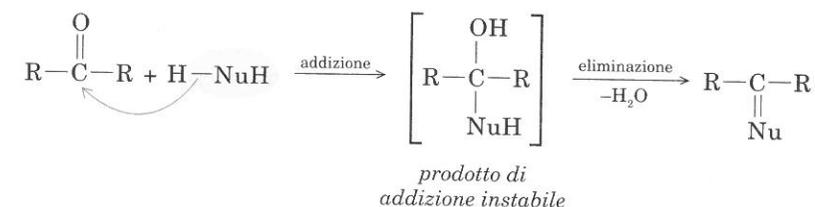
13.10 Quale dei seguenti composti non è adatto come componente carbonilico in una sintesi di Grignard? (Si riveda la Sezione 7.4.D).



SEZIONE 13.6

Reazioni di addizione-eliminazione

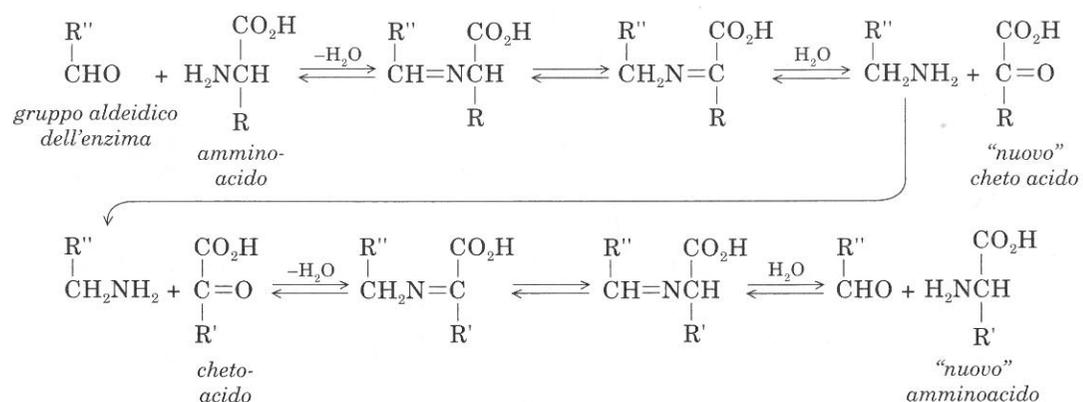
Nella sezione precedente sono state descritte le reazioni di addizione delle aldeidi e dei chetoni. Alcuni reagenti si addizionano ad aldeidi e chetoni per dare un prodotto di addizione instabile che elimina acqua, o altre piccole molecole; il prodotto finale è caratterizzato dalla presenza di un doppio legame.



A. Reazione con ammoniaca e ammine primarie

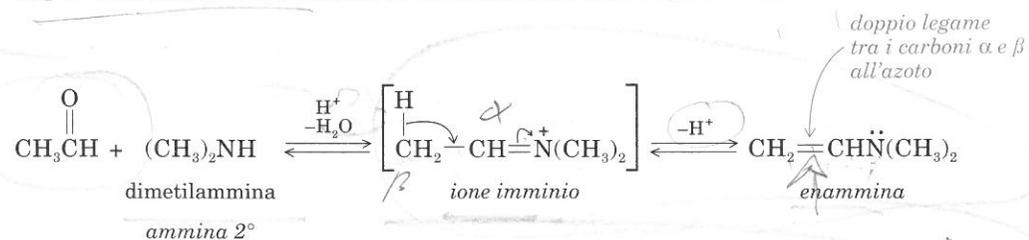
L'ammoniaca è un nucleofilo in grado di attaccare il carbonio del gruppo carbonilico di un'aldeide o di un chetone in una reazione di addizione-eliminazione. La reazione è catalizzata da tracce di acido.

Si ritiene che la reazione proceda attraverso una serie di intermedi imminici.



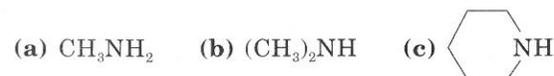
B. Reazione con ammine secondarie.

Aldeidi e chetoni reagiscono con ammine primarie, dando immine. Con le ammine secondarie (R_2NH), aldeidi e chetoni danno **ioni imminio**, che si trasformano in **enammine** (vinilammine). La formazione di enammine avviene per perdita di un protone da un atomo di carbonio in posizione β rispetto all'azoto. Compare un doppio legame tra gli atomi di carbonio α e β . Le enammine sono importanti intermedi sintetici: le incontreremo nel Capitolo 16.

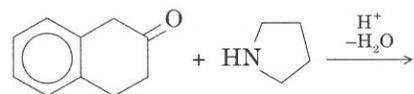


PROBLEMI PER LO STUDIO

13.14 Prevedete i prodotti di reazione del cicloesanonone con le seguenti ammine:



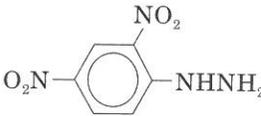
13.15 Scrivete la struttura dell'enammina che si forma nella seguente reazione:



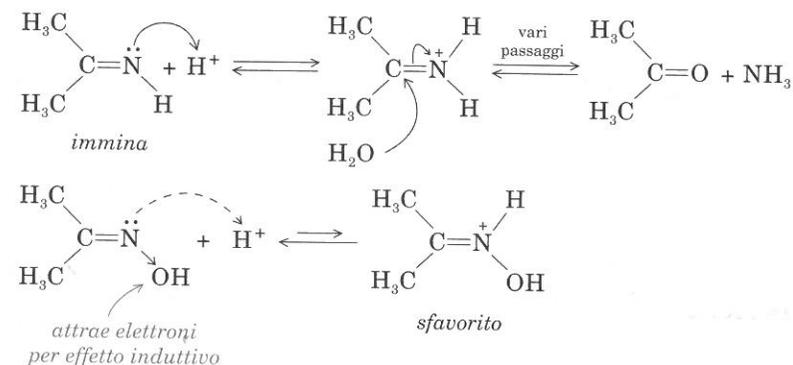
C. Reazione con idrazina ed altri composti azotati

Le immine subiscono facilmente idrolisi (scissione da parte dell'acqua). Lo stadio iniziale dell'idrolisi è la protonazione dell'azoto imminico. Se l'azoto immi-

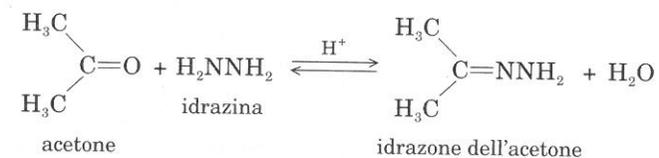
TABELLA 13.5 Composti azotati che danno prodotti di sostituzione stabili con aldeidi e chetoni

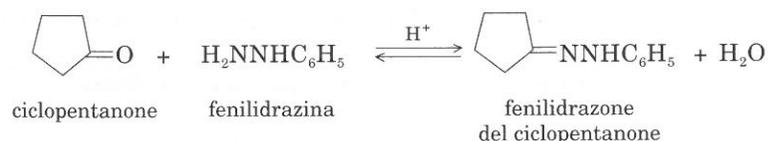
Nome	Struttura	Derivato con RCHO
idrossilammina	HONH_2	$\text{RCH}=\text{NOH}$ ossima
idrazina	H_2NNH_2	$\text{RCH}=\text{NNH}_2$ idrazone
fenilidrazina		$\text{RCH}=\text{NNHC}_6\text{H}_5$ fenilidrazone
2,4-dinitro-fenilidrazina		$\text{RCH}=\text{NNH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2$ 2,4-dinitrofenilidrazone
semicarbazide	$\text{H}_2\text{NNHCNH}_2$	$\text{RCH}=\text{NNHCNH}_2$ semicarbazone

nico è legato ad un *gruppo elettronegativo*, la basicità dell'azoto è minore, e l'idrolisi è più difficile.



I derivati di tipo imminico che si formano per reazione di aldeidi e chetoni con composti azotati del tipo $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$ o $\text{H}_2\text{N}-\text{OH}$ (in cui N è legato ad un gruppo elettronegativo), sono molto stabili. La Tabella 13.5 elenca vari composti azotati che reagiscono con le aldeidi e con la maggior parte dei chetoni per dare derivati stabili, di tipo imminico.





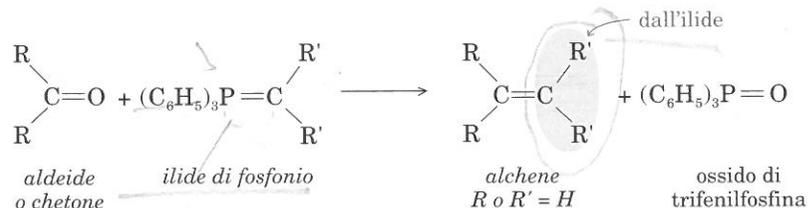
Vari derivati riportati in Tabella 13.5, tra cui gli idrazoni e, in particolare, i 2,4-dinitrofenilidrazoni (DNF) che hanno elevato peso molecolare, sono composti solidi. Tali derivati erano sfruttati a scopo di identificazione, prima dell'avvento della spettroscopia. Per esempio, un chetone liquido da identificare, veniva trasformato nel corrispondente DNF; questo veniva purificato per cristallizzazione, e il punto di fusione del DNF veniva confrontato con quelli dei DNF di chetoni a struttura conosciuta.

PROBLEMA PER LO STUDIO

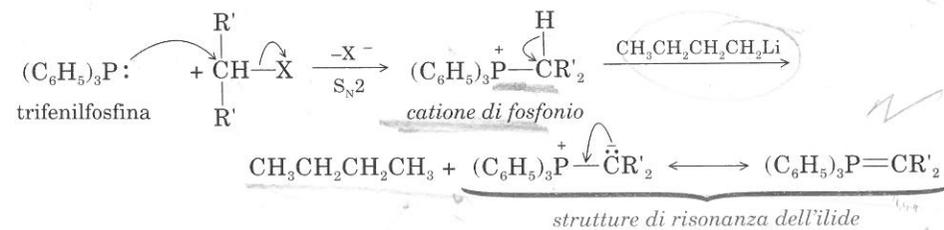
13.16 Scrivete le strutture dei prodotti delle seguenti reazioni: (a) butanone con semicarbazide; (b) cicloesanonone con 2,4-dinitrofenilidrazina; (c) acetofenone ($\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_3$) con idrazina.

D. Reazione con gli ilidi di fosfonio (Reazione di Wittig)

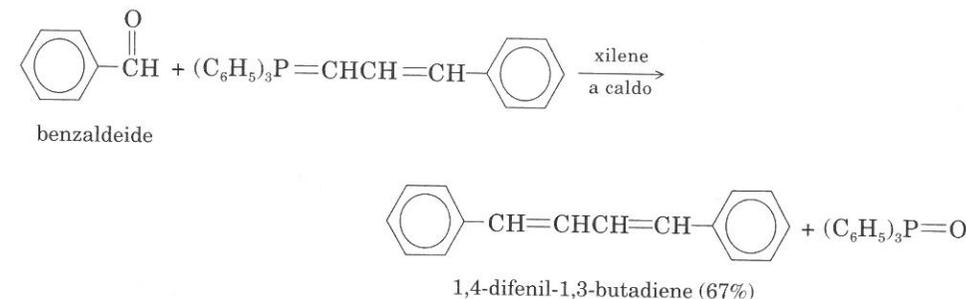
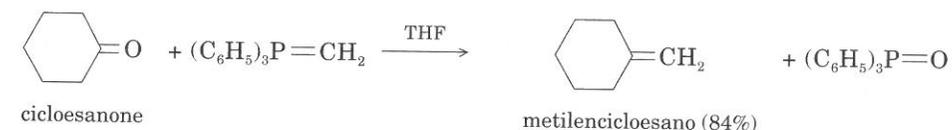
Nel 1954, G. Wittig scoprì un metodo generale di sintesi di alcheni da composti carbonilici. La sintesi utilizza *ilidi di fosfonio* ed è nota come **reazione di Wittig**.



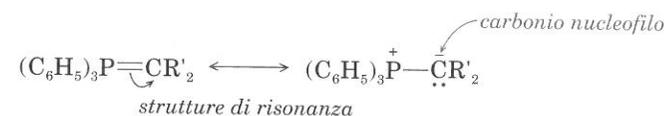
Una molecola di **ilide** è caratterizzata dalla presenza di una *carica + e* di una *carica -* adiacenti (si osservino le strutture di risonanza riportate). Un ilide si forma per distacco di un protone da un carbonio legato ad un eteroatomo carico positivamente (P^+ , S^+ , N^+). L'ilide di fosfonio che si usa nella reazione di Wittig si prepara in due passaggi: 1) sostituzione nucleofila ($\text{S}_{\text{N}}2$) di un alogenuro alchilico con trifenilfosfina (buon nucleofilo, base debole); 2) reazione del sale di fosfonio con una base forte, come *n*-butil litio ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Li}$), che strappa un protone per formare l'ilide.



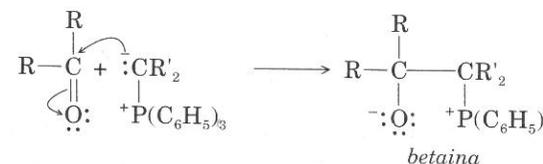
La reazione di Wittig è molto versatile: l'alogenuro alchilico precursore dell'ilide può essere primario o secondario (ma non terziario; perché?). L'alogenuro alchilico può inoltre contenere altri gruppi funzionali, come doppi legami o gruppi alcossilici. Il prodotto di una reazione di Wittig è un alchene avente il doppio legame nella posizione desiderata, anche se non si tratta dell'alchene più stabile. Le rese sono buone (vicine al 70% per alcheni mono-, di-, e trisostituiti; essa non avviene per alcheni tetrasostituiti, forse per impedimento sterico). Non è sempre possibile prevedere se una specifica reazione darà prevalentemente alchene *cis* o *trans*.



Il meccanismo della reazione di Wittig implica l'attacco nucleofilo del carbonio negativo dell'ilide al carbonio carbonilico.

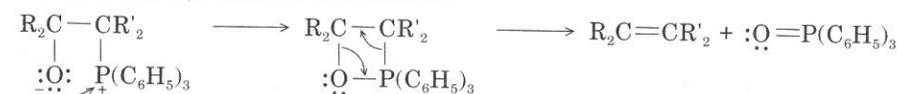


Addizione nucleofila al carbonile:



Il prodotto di addizione dell'ilide all'aldeide o al chetone è una **betaina** (molecola avente cariche opposte *non adiacenti*). La betaina subisce eliminazione di ossido di trifenilfosfina e dà origine ad un alchene.

Eliminazione e formazione dell'alchene:



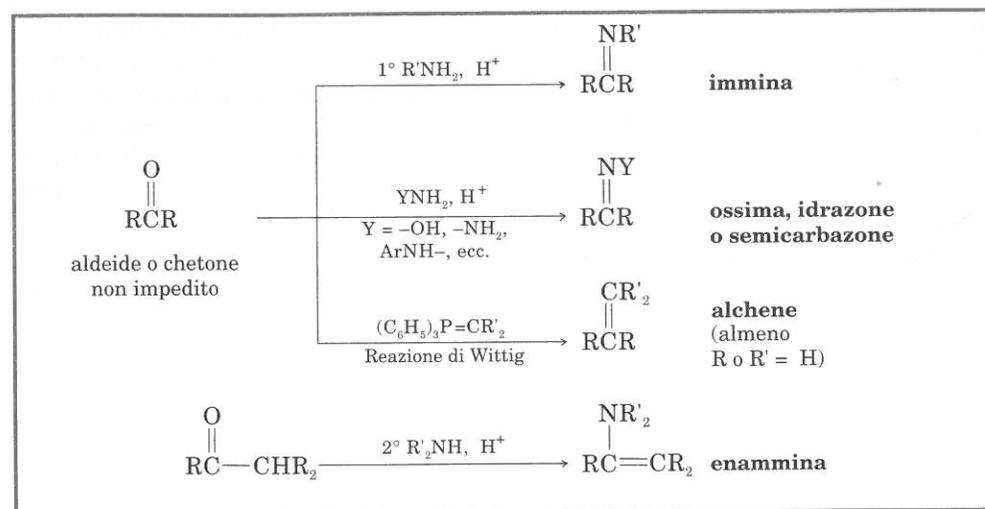
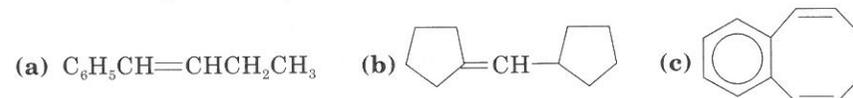


FIGURA 13.8 Sommario delle reazioni di addizione-eliminazione delle aldeidi e dei chetoni.

PROBLEMA PER LO STUDIO

13.17 Quale alogenuro alchilico e quale composto carbonilico usereste per preparare i tre seguenti composti, mediante reazione di Wittig?

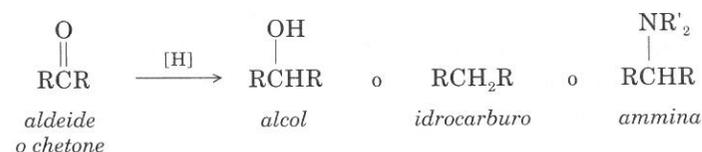


La Figura 13.8 riassume le reazioni di addizione-eliminazione di aldeidi e chetoni.

SEZIONE 13.7

Riduzione

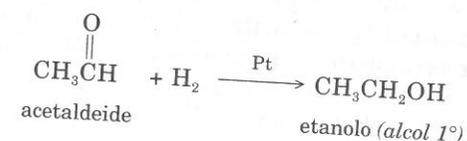
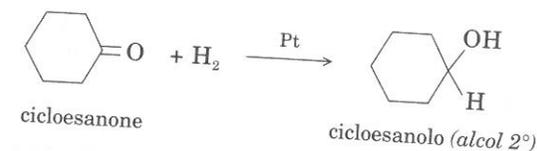
Aldeidi e chetoni possono essere ridotti ad alcoli, a idrocarburi, o ad ammine. La natura del prodotto dipende dalla struttura del composto carbonilico e dal riducente.



A. Idrogenazione

Il legame π di un gruppo carbonilico subisce idrogenazione catalitica, analogamente al doppio legame di un alchene. Le condizioni di reazione dipendono dalla natura del composto da ridurre e dal catalizzatore. Chetoni non impediti,

come il cicloesanoone, possono venir idrogenati a temperatura ambiente e quattro atmosfere di pressione, usando come catalizzatori platino o rutenio. Altri composti carbonilici e altri catalizzatori, come il cromito di rame ed il nichel-Raney, possono aver bisogno di condizioni di reazioni più drastiche.

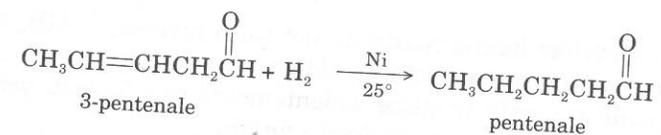


PROBLEMA PER LO STUDIO

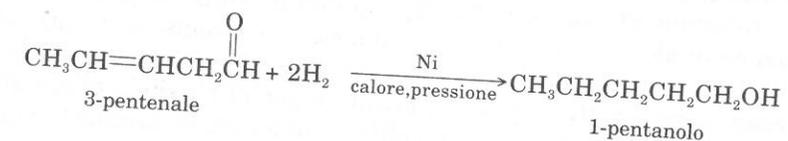
13.18 Il 2-eptanolo si può ottenere con due diverse reazioni di Grignard e per idrogenazione. Scrivete le equazioni che descrivono i tre metodi.

Quando un composto contiene sia un doppio legame tra atomi di carbonio, sia un gruppo carbonilico, è possibile idrogenare il doppio legame lasciando il carbonile intatto, o idrogenare entrambi i gruppi. Non è, invece, possibile idrogenare il gruppo carbonilico lasciando intatto il doppio legame. Questa specificità si può, invece, realizzare operando la riduzione con un idruro metallico.

$C=C$ ridotto (ma non $C=O$):

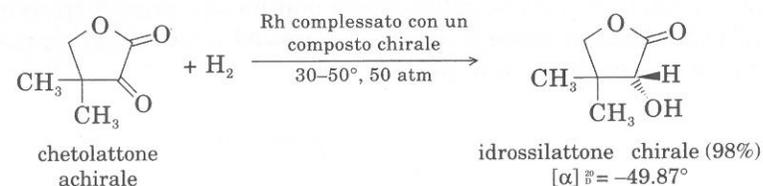


$C=C$ e $C=O$ ridotti:



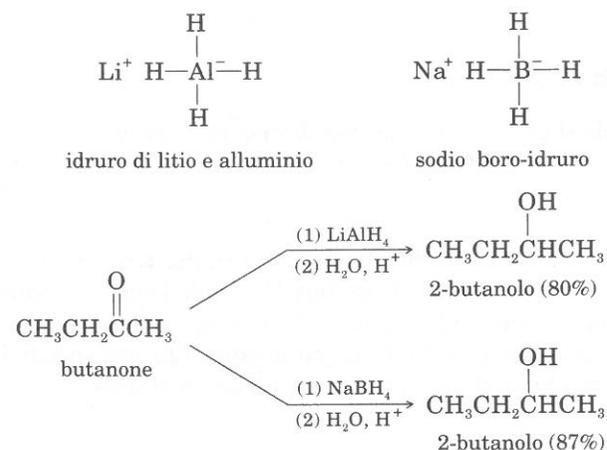
L'idrogenazione di un chetone non simmetrico (**prochirale**) porta alla formazione di un alcol racemo. Tuttavia, se si usa per l'idrogenazione un catalizzatore legato ad un enantiomero di un composto chirale, si ottiene un solo enantiomero dei due possibili alcoli otticamente attivi. Questa reazione viene detta **idrogenazione asimmetrica**.

Idrogenazione asimmetrica di un chetone:



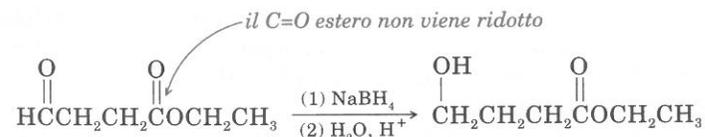
B. Idruri metallici

Anche se l'idrogeno è un reagente di basso costo, l'idrogenazione presenta alcuni inconvenienti, tra cui la necessità di bombole e di autoclavi. Gli idruri metallici offrono un procedimento di riduzione alternativo: due ottimi agenti di riduzione sono l'idruro di litio e alluminio (LiAlH_4) e il sodio boro-idruro (NaBH_4). Entrambi riducono aldeidi e chetoni ad alcoli.

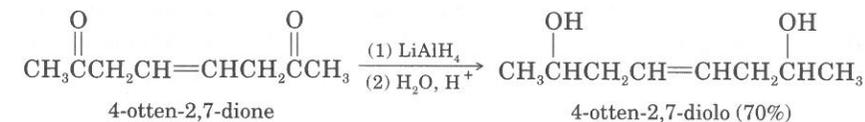


Questi due idruri metallici hanno reattività del tutto diversa. LiAlH_4 è un reagente molto energetico che riduce non soltanto aldeidi e chetoni, ma anche acidi carbossilici, esteri, ammidi e nitrili; reagisce violentemente con l'acqua, per cui si usa generalmente in solventi inerti, quali l'etere anidro.

Il sodio boroidruro è un riducente più blando del LiAlH_4 e lo si può utilizzare in acqua o in soluzione idroalcolica. NaBH_4 è quindi il riducente preferito per le normali riduzioni di aldeidi e chetoni; il suo impiego è conveniente a causa della minore reattività con l'acqua. Aldeidi e chetoni vengono ridotti rapidamente, mentre gli esteri sono ridotti molto lentamente: è perciò possibile effettuare la riduzione del solo gruppo carbonilico, aldeidico o chetonico, in una molecola che contenga contemporaneamente anche un gruppo estereo. Il LiAlH_4 non consente questa selettività.



LiAlH_4 e NaBH_4 non riducono doppi legami $\text{C}=\text{C}$ isolati, ma possono ridurre legami $\text{C}=\text{C}$ coniugati con un carbonile. Una sostanza che contenga sia un carbonile sia un doppio legame $\text{C}=\text{C}$ può essere ridotta selettivamente al $\text{C}=\text{O}$. A questo riguardo, gli idruri metallici sono complementari all'idrogeno molecolare.

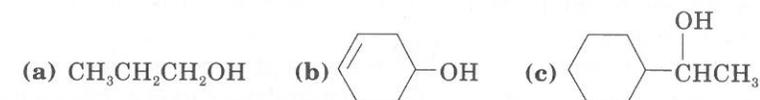
Riduzione di $\text{C}=\text{O}$ (e non di $\text{C}=\text{C}$):

L'idruro di diisobutilalluminio (DBAH), $[(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2]_2\text{AlH}$, è un nuovo ed interessante idruro metallico, con proprietà riducenti simili a quelle del LiAlH_4 . Riduce aldeidi e chetoni ad alcoli; riduce anche acidi ed esteri, a seconda delle condizioni, ad aldeidi o ad alcoli.

Sono reperibili altri idruri con proprietà riducenti molto selettive (vedi, ad esempio, Sezione 15.3C).

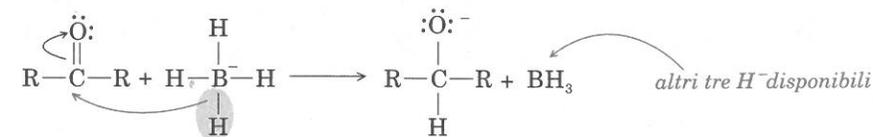
PROBLEMI PER LO STUDIO

13.19 Mostrate come i seguenti alcoli possano ottenersi per riduzione con NaBH_4 di un aldeide o un chetone.



13.20 Il glucosio (pag. 892), trattato con NaBH_4 e poi con acido diluito, dà un dolcificante artificiale chiamato *sorbitolo*: qual è la struttura del sorbitolo?

Gli idruri metallici reagiscono trasferendo uno ione idruro, negativo, sul carbonio positivo di un gruppo carbonilico, proprio come i reagenti di Grignard trasferiscono un carbanione sul carbonile.

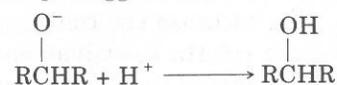


Ogni ione idruro riduce un gruppo carbonilico e, teoricamente, una mole di LiAlH_4 o di NaBH_4 può ridurre quattro moli di aldeide o chetone. Quando la reazione è finita, si libera l'alcol dal suo sale, trattando la miscela con acqua o con un acido diluito. (Se si usano acqua o un alcol come solventi nella riduzione con boroidruro, questo passaggio avviene spontaneamente). Nell'idrolisi, l'organoborato si trasforma in alcol ed acido bórico, H_3BO_3 .

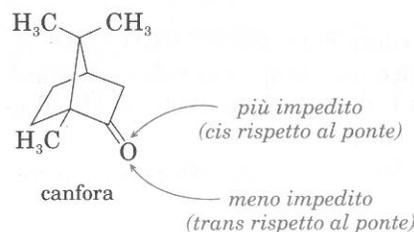
1° passaggio:



2° passaggio:

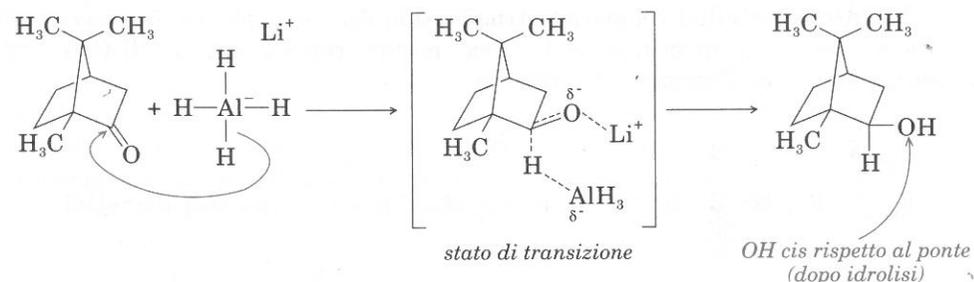


La *canfora* è un composto ciclico, a ponte, con un gruppo chetonico; per riduzione con LiAlH_4 dà un alcol secondario, costituito per il 90% dall'isomero in cui il gruppo OH è *cis* rispetto al ponte. Perché? Per poter rispondere, esaminiamo la struttura della *canfora*: si noti che il ponte provoca impedimento sterico da un lato del gruppo carbonilico (di sopra, rispetto alla formula qui riportata).



Quando un chetone è ridotto da LiAlH_4 , l'attacco non è compiuto dal minuscolo ione idruro, ma dal voluminoso ione AlH_4^- o dallo ione alcossialuminio idruro $^-\text{AlH}_2(\text{OR})_2$. C'è evidenza sperimentale che lo ione Li^+ formi un complesso con l'ossigeno del carbonile, mentre lo ione idruro si trasferisce dall'anione AlH_4^- al carbonio carbonilico.

L'esame con i modelli molecolari rappresentanti lo stato di transizione più probabile, indica che AlH_4^- attacca il carbonile della *canfora* dalla parte in cui vi è *minore impedimento sterico*, cioè da lato *trans* al ponte. L'ossidrile risultante dopo idrolisi si trova, conseguentemente, in posizione *cis* rispetto al ponte.

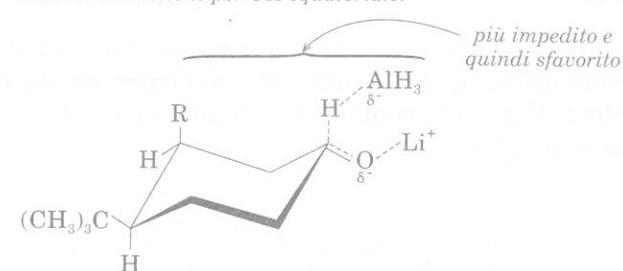


PROBLEMA CAMPIONE

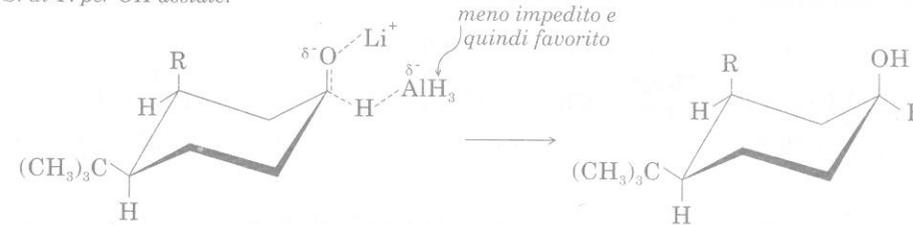
La riduzione del *cis*-3-*alchil*-4-*t*-butil-cicloesanoone con LiAlH_4 dà, come prodotto principale, l'alcol secondario in cui il gruppo OH è *cis* rispetto al gruppo *t*-butile ed al gruppo alchilico. Si dia una spiegazione del risultato sperimentale.

Soluzione: Il gruppo *t*-butile, equatoriale, costringe il gruppo R in posizione assiale (Sezione 4.5). Lo stato di transizione verso un alcol con OH equatoriale presenta impedimento sterico maggiore di quello che porta ad un OH assiale, a causa dell'interazione 1,3-diassiale. Lo stato di transizione verso l'isomero con OH assiale ha quindi minor energia, è favorito, e si ha quindi il prodotto *cis*.

Stato di transizione per OH equatoriale:



S. di T. per OH assiale:

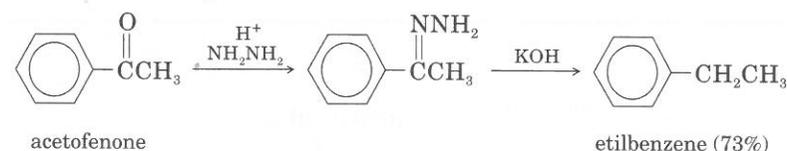


C. Riduzione di Wolff-Kishner e di Clemmensen

La riduzione di Wolff-Kishner e quella di Clemmensen si usano principalmente per ridurre gli arilchetoni provenienti da reazioni di Friedel-Crafts (Sezione 11.9E), ma si prestano anche alla riduzione di altri chetoni e di aldeidi. Entrambi i metodi trasformano il gruppo carbonilico in un gruppo CH_2 .

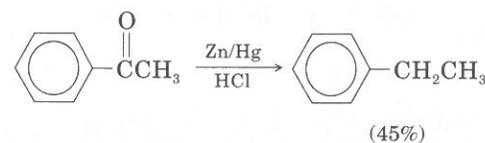
Nella riduzione di Wolff-Kishner, l'aldeide o il chetone vengono trasformati dapprima in un idrazone, mediante reazione con idrazina; l'idrazone reagisce successivamente con una base forte, quale il potassio idrato o il potassio *t*-butossido in dimetilsolfossido (DMSO). La reazione è quindi limitata a quei composti carbonilici che sono stabili in presenza di basi forti.

Riduzione di Wolff-Kishner:



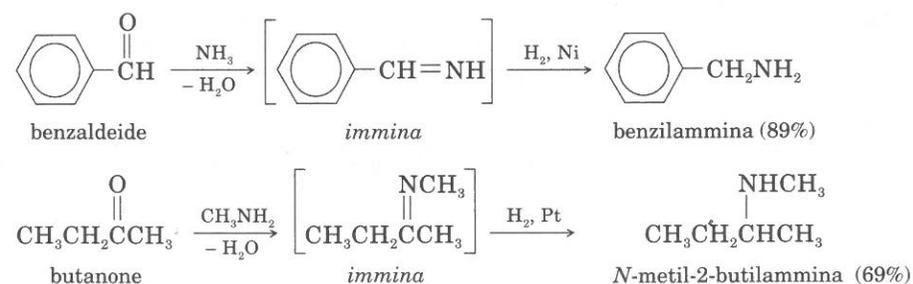
Nella riduzione di Clemmensen si usa amalgama di zinco (una lega di zinco e mercurio) e HCl concentrato: si ha quindi una condizione sperimentale adatta ai composti che sono nelle basi e stabili in ambiente acido.

Riduzione di Clemmensen:

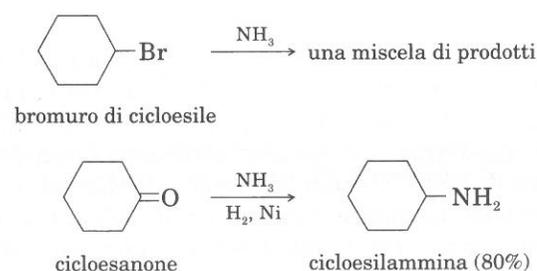


D. Amminazione riduttiva

Se si desidera preparare un'ammina, si tratta il composto carbonilico con ammoniaca o con un'ammina primaria, per formare un'immina, in presenza di idrogeno e di un catalizzatore. Il gruppo imminico C=N subisce idrogenazione catalitica, analogamente ai gruppi C=C e C=O.



L'amminazione riduttiva è particolarmente utile per ottenere ammine del tipo R₂CHNH₂. (La preparazione alternativa per reazione S_N2 tra NH₃ ed un alogenuro secondario R₂CHX può portare a eliminazione o ad una dialchilammina, come si vedrà nel Capitolo 17).



La Figura 13.9 riassume le reazioni di riduzione di aldeidi e chetoni.

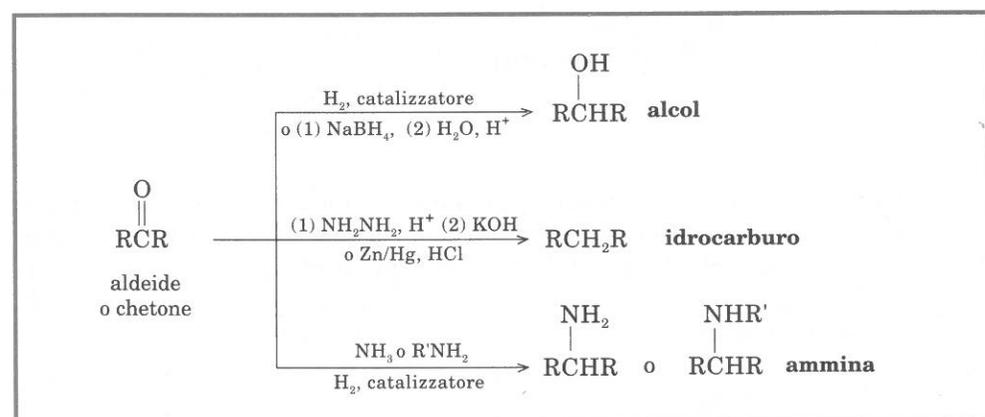
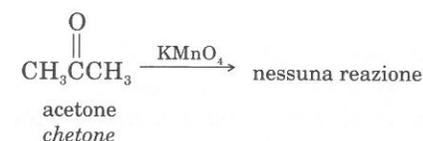
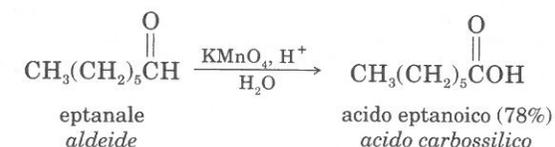


FIGURA 13.9 Sommario delle reazioni di riduzione delle aldeidi e dei chetoni.

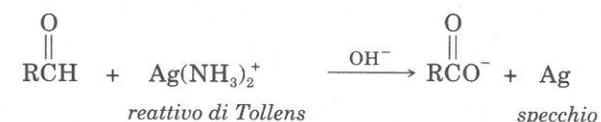
SEZIONE 13.8

Ossidazione

Le aldeidi si ossidano molto facilmente ad acidi carbossilici, mentre i chetoni sono più stabili all'ossidazione (vedi Sezioni: 13.10 e 13.11 per le eccezioni). Un reagente capace di ossidare un alcol è pure in grado di ossidare un'aldeide (Sezione 7.9C). Gli ossidanti più comuni sono i sali di permanganato o bicromato, ma vi sono vari altri agenti ossidanti.



Oltre che dal permanganato e dal bicromato, le aldeidi sono ossidate anche da ossidanti molto blandi, quali Ag⁺ e Cu²⁺. Il **reattivo di Tollens** (soluzione alcalina dello ione complesso argento-ammonio) si usa per il riconoscimento delle aldeidi. L'aldeide è ossidata ad anione carbossilato, mentre lo ione Ag⁺ del reattivo di Tollens è ridotto ad Ag metallico. La presenza di un'aldeide è rivelata dalla formazione di uno specchio d'argento sulle pareti della provetta. Anche se l'uso della spettroscopia ha soppiantato il test di Tollens per riconoscere un'aldeide, gli specchi possono ancora essere fabbricati con metodi di questo tipo.



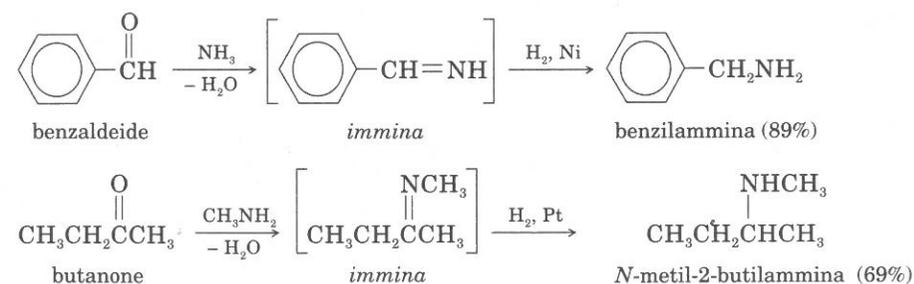
SEZIONE 13.9

Reattività degli idrogeni in alfa

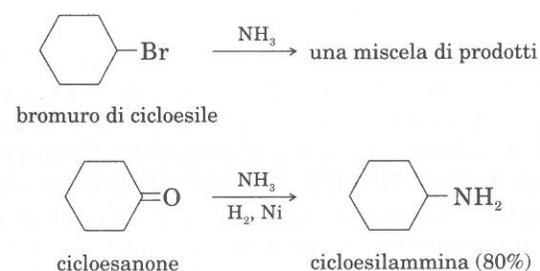
Un legame carbonio-idrogeno è generalmente stabile, non polare e certamente non acido. La presenza di un gruppo carbonilico conferisce *acidità* agli atomi di idrogeno in alfa. Se un atomo di idrogeno è in alfa a due gruppi carbonilici, esso è ancora più acido, al punto che per reazione tra il composto ed un alcossido si formano i corrispondenti sali. Ad esempio, l'estere acetacetico (CH₃COCH₂CO₂C₂H₅) ha pK_a = 11; è più acido dell'etanolo (pK_a = 16) e dell'acqua (pK_a = 15.7). Se questo composto β-dicarbonilico si tratta con sodio etossido (o con un'altra base forte, come NaH o NaNH₂), si ottiene il sale sodico. (Si preferisce non usare idrato sodico con i chetoesteri, perché il gruppo estereo viene idrolizzato da NaOH in presenza di acqua; Sezione 15.5C).

D. Amminazione riduttiva

Se si desidera preparare un'ammina, si tratta il composto carbonilico con ammoniaca o con un'ammina primaria, per formare un'immina, in presenza di idrogeno e di un catalizzatore. Il gruppo imminico C=N subisce idrogenazione catalitica, analogamente ai gruppi C=C e C=O.



L'amminazione riduttiva è particolarmente utile per ottenere ammine del tipo R₂CHNH₂. (La preparazione alternativa per reazione S_N2 tra NH₃ ed un alogenuro secondario R₂CHX può portare a eliminazione o ad una dialchilammina, come si vedrà nel Capitolo 17).



La Figura 13.9 riassume le reazioni di riduzione di aldeidi e chetoni.

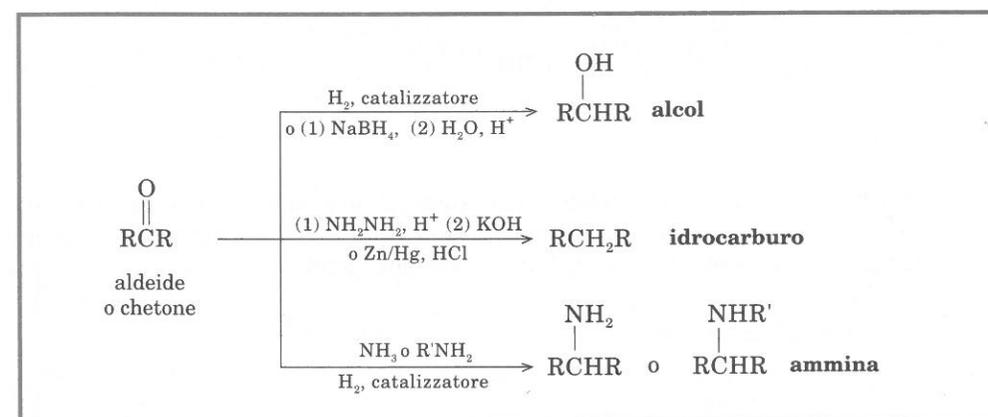
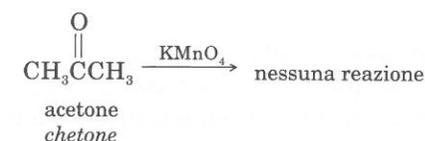
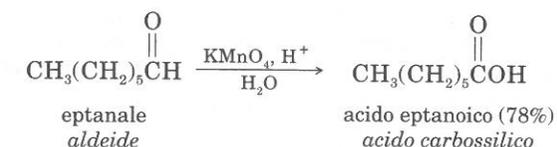


FIGURA 13.9 Sommario delle reazioni di riduzione delle aldeidi e dei chetoni.

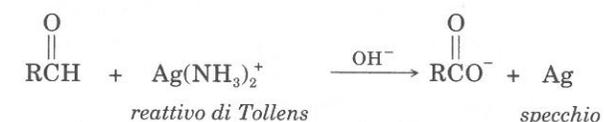
SEZIONE 13.8

Ossidazione

Le aldeidi si ossidano molto facilmente ad acidi carbossilici, mentre i chetoni sono più stabili all'ossidazione (vedi Sezioni: 13.10 e 13.11 per le eccezioni). Un reagente capace di ossidare un alcol è pure in grado di ossidare un'aldeide (Sezione 7.9C). Gli ossidanti più comuni sono i sali di permanganato o bicromato, ma vi sono vari altri agenti ossidanti.



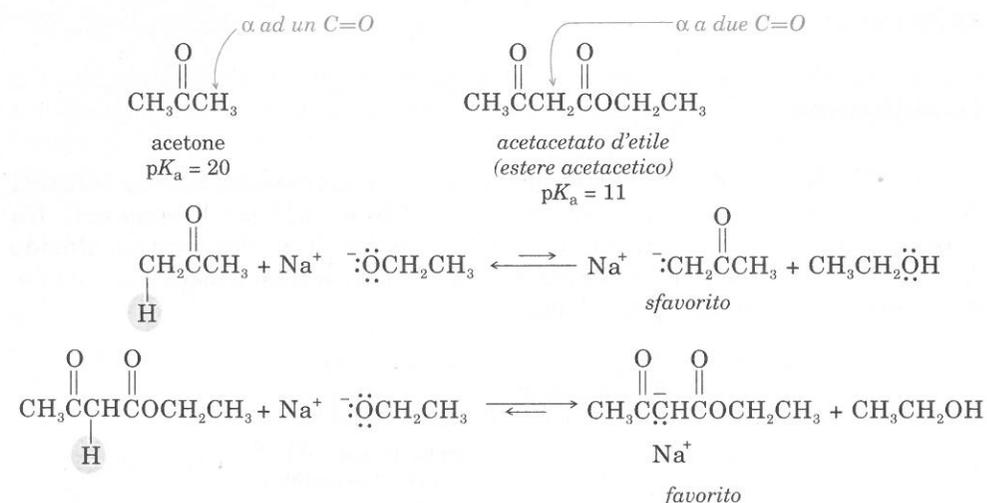
Oltre che dal permanganato e dal bicromato, le aldeidi sono ossidate anche da ossidanti molto blandi, quali Ag⁺ e Cu²⁺. Il **reattivo di Tollens** (soluzione alcalina dello ione complesso argento-ammonio) si usa per il riconoscimento delle aldeidi. L'aldeide è ossidata ad anione carbossilato, mentre lo ione Ag⁺ del reattivo di Tollens è ridotto ad Ag metallico. La presenza di un'aldeide è rivelata dalla formazione di uno specchio d'argento sulle pareti della provetta. Anche se l'uso della spettroscopia ha soppiantato il test di Tollens per riconoscere un'aldeide, gli specchi possono ancora essere fabbricati con metodi di questo tipo.



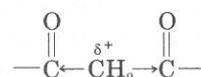
SEZIONE 13.9

Reattività degli idrogeni in alfa

Un legame carbonio-idrogeno è generalmente stabile, non polare e certamente non acido. La presenza di un gruppo carbonilico conferisce *acidità* agli atomi di idrogeno in alfa. Se un atomo di idrogeno è in alfa a due gruppi carbonilici, esso è ancora più acido, al punto che per reazione tra il composto ed un alcossido si formano i corrispondenti sali. Ad esempio, l'estere acetacetico (CH₃COCH₂CO₂C₂H₅) ha pK_a = 11; è più acido dell'etanolo (pK_a = 16) e dell'acqua (pK_a = 15.7). Se questo composto β-dicarbonilico si tratta con sodio etossido (o con un'altra base forte, come NaH o NaNH₂), si ottiene il sale sodico. (Si preferisce non usare idrato sodico con i chetoesteri, perché il gruppo estereo viene idrolizzato da NaOH in presenza di acqua; Sezione 15.5C).

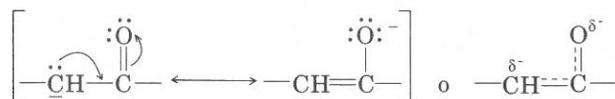


Perché un idrogeno alfa ad un carbonile è acido? Prima di tutto, il carbonio alfa è adiacente ad uno o due atomi di carbonio parzialmente positivi; esso condivide questa carica positiva (effetto induttivo per azione elettrone-attraente) e i legami C—H ne risultano indeboliti.

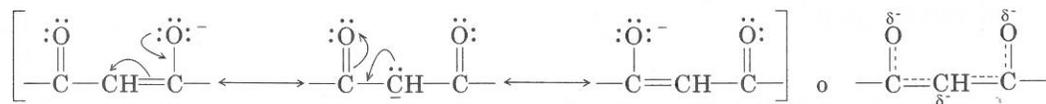


Più importante, però, è la stabilizzazione per risonanza dello **ione enolato** che si forma per perdita del protone. Esaminando le strutture di risonanza, notiamo che la carica negativa è delocalizzata tra il carbonio alfa e l'ossigeno del carbonile: questa delocalizzazione stabilizza l'anione enolato e ne favorisce la formazione.

C adiacente ad un C=O



C adiacente a due C=O



PROBLEMA PER LO STUDIO

13.21 Scrivete le strutture di risonanza degli ioni enolati che si formano per azione del sodio etossido sui due seguenti dioni (dichetoni).

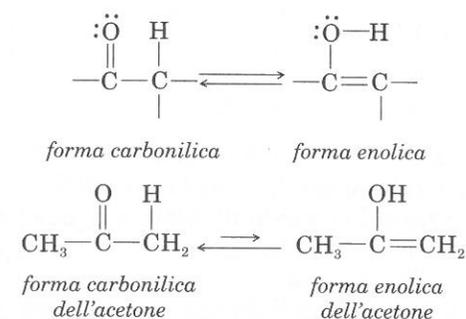


SEZIONE 13.10

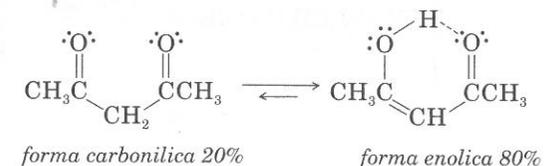
Tautomeria

L'acidità di un atomo di idrogeno alfa può evidenziarsi anche in assenza di basi forti. Un composto carbonilico avente un α -idrogeno può esistere in due forme chiamate **tautomeri**: particolare tipo di isomeri strutturali interconvertibili che differiscono per la posizione di un doppio legame e di un atomo di idrogeno. I due tautomeri di un semplice chetone vengono chiamati tautomero *carbonilico* e tautomero *enolico*.

Il tautomero carbonilico ha l'attesa struttura carbonilica. Il tautomero enolico è un alcol vinilico (*ene-olo*): si forma per trasferimento di un idrogeno acido dal carbonio α all'ossigeno carbonilico. Le due forme tautomere non sono strutture di risonanza: si tratta di due diverse strutture in equilibrio, nelle quali un atomo di idrogeno occupa posizioni diverse. (Ricordiamo che le strutture di risonanza differiscono solo per la posizione di *elettroni*).



Le quantità relative dei due tautomeri si possono determinare mediante spettroscopia infrarossa o di rmn sul liquido puro ed anche con particolari tecniche di titolazione. L'acetone esiste quasi quantitativamente nella forma carbonilica (99,99%), e così pure la maggior parte delle semplici aldeidi e dei chetoni. Il 2,4-pentandione (acetilacetone) esiste invece quasi per l'80% come enolo. Come si spiega questa straordinaria differenza? Osserviamo le strutture tautomere del 2,4-pentandione:

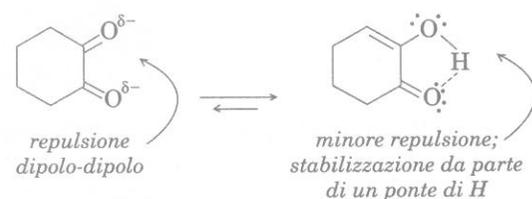


La forma enolica ha i doppi legami coniugati, il che aumenta un po' la stabilità e consente l'esistenza di legami di idrogeno intra-molecolari, che stabilizzano ulteriormente questo tautomero.

PROBLEMA CAMPIONE

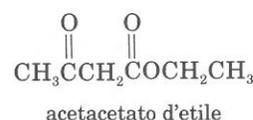
Perché l'1,2-cicloesandione esiste quantitativamente in forma enolica?

Soluzione:

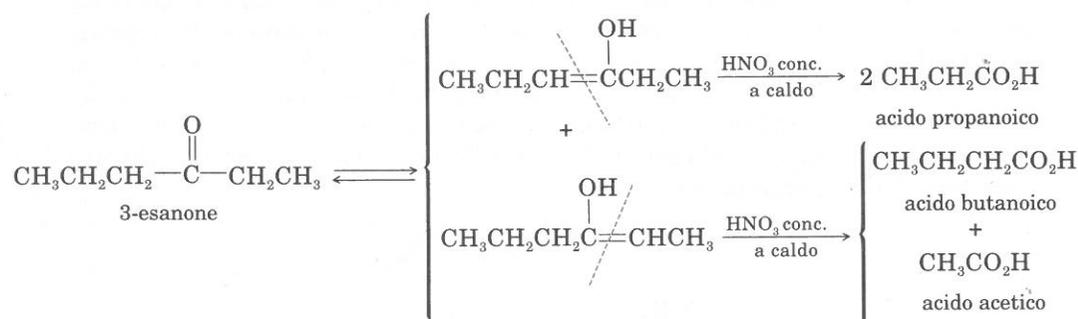


PROBLEMA PER LO STUDIO

13.22 Tracce di acidi o basi possono catalizzare la tautomeria cheto-enolica. È perciò difficile isolare puro uno dei due tautomeri. Nel 1911 il chimico tedesco L. Knorr isolò il tautomero carbonilico dell'acetacetato di etile cristallizzandolo a -78°C ; a questa temperatura la velocità di equilibrio è molto bassa. Quella che segue è la forma tautomera chetonica, stabilizzata dal legame a ponte di idrogeno.

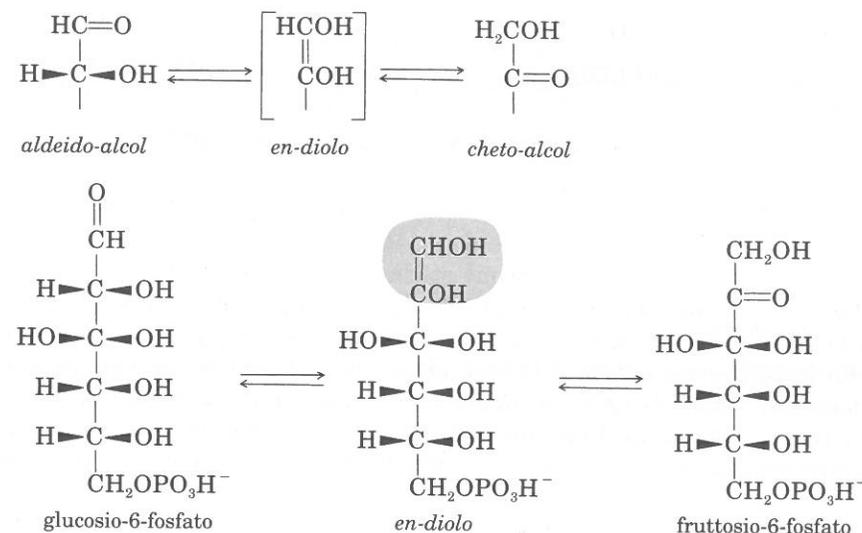


La tautomeria può aver influenza sulla reattività di un composto. Abbiamo visto che i chetoni, in generale, si ossidano molto difficilmente. Un chetone avente almeno un α -idrogeno, suscettibile quindi di esistere in due forme tautomere, può essere ossidato da un ossidante molto energetico, in corrispondenza al doppio legame del tautomero enolico. Le rese sono basse, poiché si può avere rottura di altri legami C—C; la reazione non ha interesse sintetico, ma può essere utilizzata in determinazioni di struttura.



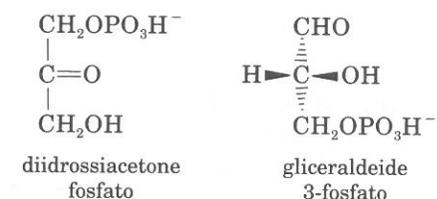
A. Tautomeria e metabolismo dei carboidrati

Nel processo digestivo, il metabolismo dei carboidrati (amidi e zuccheri) inizia con la loro demolizione a glucosio. La demolizione si realizza con l'idrolisi del legame acetalico. Nelle cellule, il glucosio è infine trasformato in CO_2 e H_2O . Nella serie di trasformazioni che avvengono nelle cellule, si ha dapprima formazione di glucosio-6-fosfato, seguita da isomerizzazione a fruttosio-6-fosfato. L'isomerizzazione non è altro che un equilibrio tautomerico catalizzato da un enzima: esso procede attraverso un *intermedio en-diolico*, che può portare ai due diversi composti carbonilici.



PROBLEMA PER LO STUDIO

13.23 Il fruttosio-6-fosfato è trasformato enzimaticamente in 1,6-difosfato che, a sua volta, viene scisso in due unità di tre atomi di carbonio:

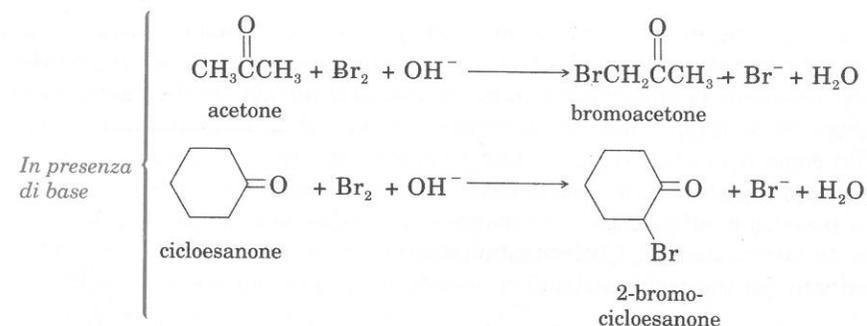


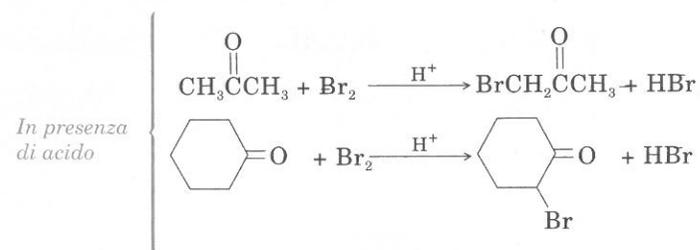
Il diidrossiacetone fosfato viene trasformato in gliceraldeide 3-fosfato, per essere poi metabolizzato ulteriormente. Suggeste un intermedio per questa trasformazione.

SEZIONE 13.11

Alogenazione in alfa

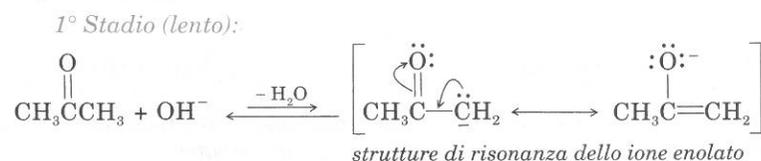
I chetoni subiscono facilmente alogenazione in posizione alfa. Questa reazione richiede un ambiente alcalino o un catalizzatore acido. (La base è un *reagente*, mentre l'acido è un *catalizzatore*).





In presenza di una base, il primo stadio della reazione è la formazione dello ione enolato (questo è lo stadio lento). L'anione di un chetone avente un singolo gruppo carbonilico è una base molto più forte dello ione idrossido: per questo motivo l'equilibrio acido-base favorisce lo ione idrossido piuttosto che lo ione enolato. In soluzione sono tuttavia presenti *alcuni* ioni enolato; man mano che questi pochi anioni reagiscono, se ne formano altri. Nel secondo stadio, gli anioni enolato reagiscono rapidamente con l'alogeno, dando il chetone α -alogenato e ione alogenuro.

In presenza di base:



2° Stadio (rapido):



PROBLEMI PER LO STUDIO

- 13.24 Indicate i reagenti dalla cui concentrazione può dipendere la velocità di una reazione di α -alogenazione promossa da una base; dite se tale reazione segue una cinetica di primo o di secondo ordine.
- 13.25 Nell'alogenazione in posizione α di un chetone, in presenza di una base, un secondo atomo di alogeno è introdotto più facilmente del primo.

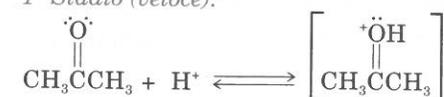


Indicate i vari stadi del meccanismo della seconda sostituzione e suggerite perché essa è più veloce della prima.

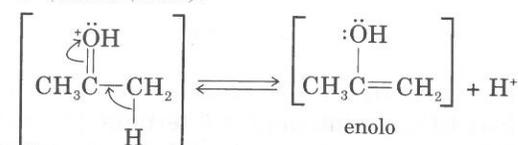
L'alogenazione in alfa avviene con rese maggiori in ambiente acido, rispetto alle rese osservate in presenza di base. La reazione catalizzata da un acido procede attraverso un enolo, la cui formazione costituisce lo stadio da cui dipende la velocità della reazione. Il doppio legame carbonio-carbonio dell'enolo subisce addizione elettrofila come ogni altro doppio legame carbonio-carbonio, per dare l'intermedio carbocationico più stabile. In questo caso, il carbocatione più stabile è quello in cui la carica positiva è sul carbonio del gruppo carbonilico, perché questo intermedio è stabilizzato per risonanza. L'intermedio cationico perde rapidamente un protone e dà il derivato del composto carbonilico avente un alogeno in posizione alfa.

In presenza di un acido:

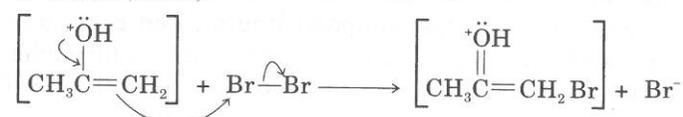
1° Stadio (veloce):



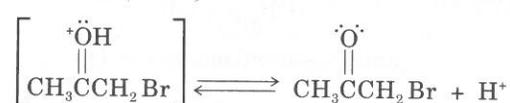
2° Stadio (lento):



3° Stadio (veloce):



4° Stadio (veloce):



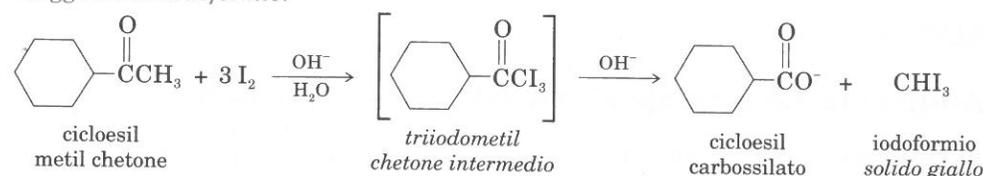
PROBLEMA PER LO STUDIO

- 13.26 (a) Quali specie partecipano allo stadio da cui dipende la velocità di α -alogenazione dell'acetone, catalizzata da un acido?
- (b) Come sono le velocità relative di α -bromurazione e α -iodurazione?

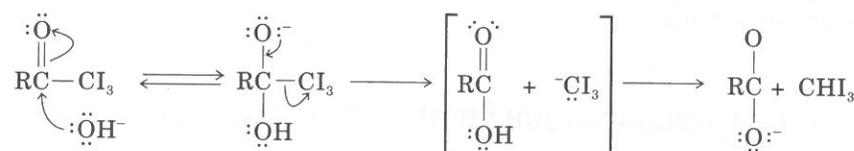
A. Reazione aloformica

L'alogenazione in alfa ha interesse preparativo e analitico. I metil chetoni, ad esempio, danno il **saggio dello iodoformio**. Per iodurazione graduale del gruppo metilico, i metilchetoni danno iodoformio (CHI_3), solido giallo.

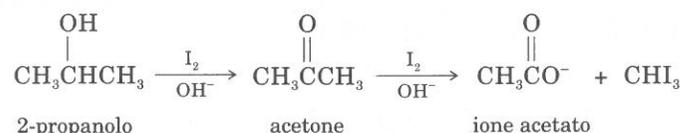
Saggio dello iodoformio:



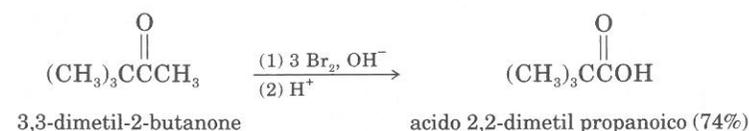
L'intermedio è instabile, perché l'anione trialometilico è un buon gruppo uscente.



Il saggio non è specifico per i metil chetoni: poiché lo iodio è un ossidante blando, si ha un saggio positivo anche con composti che possono essere ossidati a derivati metil-carbonilici.



Bromo e cloro reagiscono con i metil chetoni dando, rispettivamente, bromoformio (CHBr_3) e cloroformio (CHCl_3). "Aloformio" è il termine generale per indicare un composto del tipo CHX_3 , e la reazione è indicata come **reazione aloformica**. La formazione di bromoformio e di cloroformio non è utilizzata a scopo analitico, poiché si tratta di due composti liquidi, non così facilmente identificabili come lo iodoformio. In ognuna delle reazioni aloformiche si ha trasformazione del metil chetone o del suo precursore in un acido carbossilico.

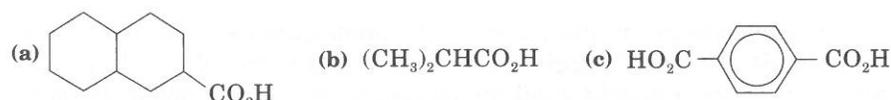


PROBLEMI PER LO STUDIO

13.27 Quale dei seguenti composti dà il saggio dello iodoformio?



13.28 Quale metil chetone può trasformarsi in uno dei seguenti acidi carbossilici, per reazione aloformica?

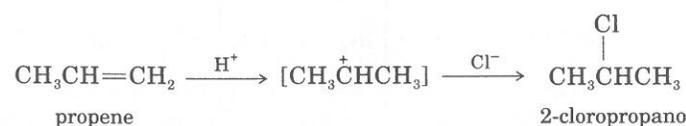


SEZIONE 13.12

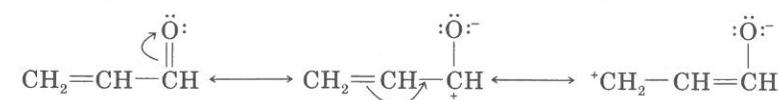
Addizione 1,4 a composti carbonilici α,β -insaturi

A. Addizione elettrofila 1,4

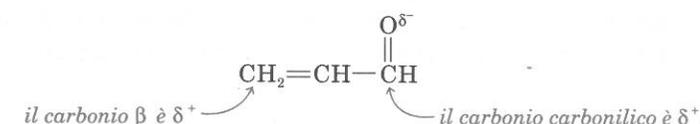
In una reazione tra un alchene e HCl , si ha attacco elettrofilo di H^+ all'alchene in modo da formare il carbocatione più stabile; successivamente si ha attacco da parte di Cl^- .



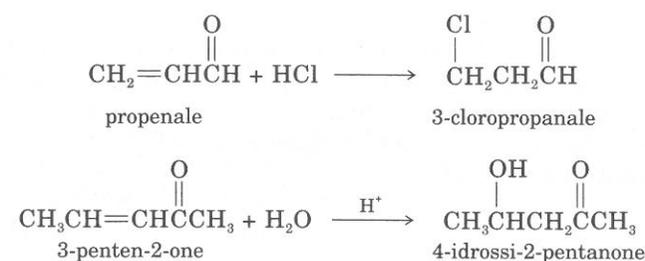
Aldeidi e chetoni α,β -insaturi hanno un doppio legame carbonio-carbonio coniugato con il gruppo carbonilico. Mentre il doppio legame carbonio-carbonio di un alchene non è polare, il doppio legame carbonio-carbonio coniugato con un gruppo carbonilico è *polare*, come indicano le seguenti strutture di risonanza.



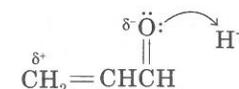
Le strutture di risonanza ci rivelano che non solo il carbonio carbonilico, ma anche il carbonio β porta una parziale carica positiva, mentre l'ossigeno del carbonile porta la carica negativa.



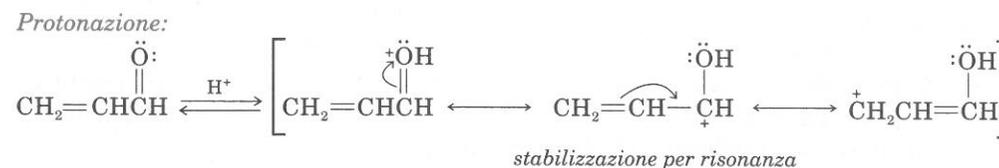
Poiché il gruppo $\text{C}=\text{C}$ di un composto carbonilico α,β -insaturo è polarizzato, il meccanismo dell'addizione elettrofila è diverso da quello dell'addizione elettrofila ad un doppio legame isolato, non polare, di un alchene. Consideriamo dapprima due esempi di addizione elettrofila a composti carbonilici α,β -insaturi; ne vedremo poi il meccanismo.



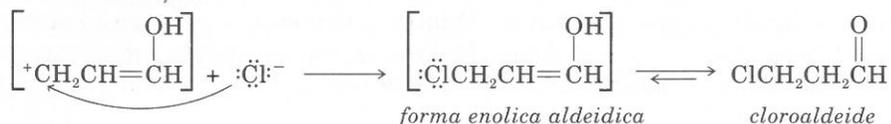
In ognuna delle due reazioni, la parte nucleofila del reagente va a legarsi al carbonio β e ciò è dovuto al fatto che il carbonio β porta una parziale carica positiva. L'attacco iniziale da parte di H^+ non può avvenire su tale carbonio positivo, e avviene, invece, sull'ossigeno parzialmente negativo del gruppo carbonilico.



L'intermedio protonato è stabilizzato per risonanza; il carbonio β porta una carica positiva e l'attacco nucleofilo avviene su di esso.

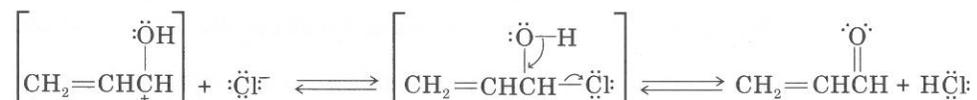


Attacco nucleofilo:



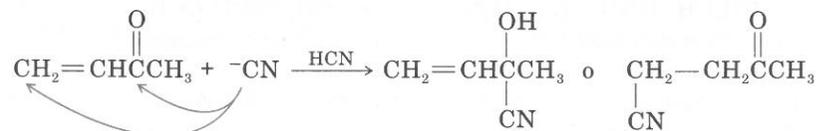
Osserviamo che questa reazione è un'**addizione 1,4** o **addizione coniugata**, analoga a quella che si osserva con i dieni coniugati. In questo caso, però, il prodotto che per primo si forma nell'addizione è un enolo, che per tautomeria si trasforma nella forma carbonilica più stabile.

Vediamo ora perché il nucleofilo non si lega al carbonio carbonilico (che presenta una parziale carica positiva nell'intermedio di reazione). L'attacco sul carbonio carbonilico può aver luogo, ma il prodotto è instabile e si ritrasforma nei reagenti. Si tratta quindi di una reazione concorrente, ma non produttiva.

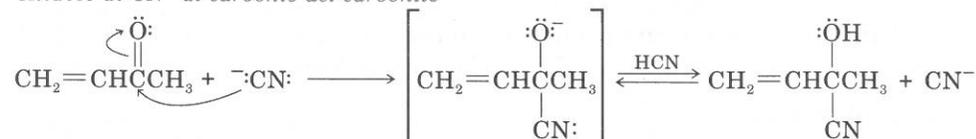


B. Addizione nucleofila 1,4

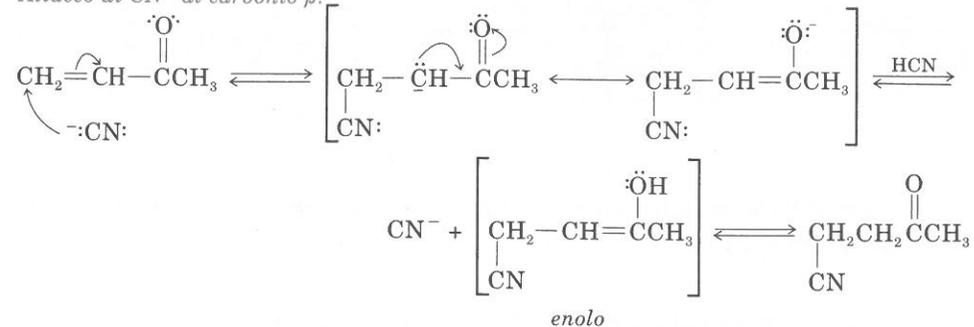
Il legame π di un alchene, normalmente, non viene attaccato da nucleofili, a meno che non vi sia un iniziale attacco elettrofilo. Quando il doppio legame è polarizzato per coniugazione con un gruppo carbonilico, può avvenire addizione nucleofila *al doppio legame C=C* o *al doppio legame C=O* (cioè ad uno dei due carboni parzialmente positivi).



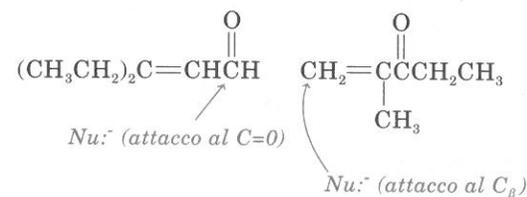
Esaminiamo ora il meccanismo delle due reazioni, cominciando dall'attacco sul carbonio carbonilico da parte dello ione cianuro (da HCN e soluzione diluita di una base). Se il nucleofilo CN^- attacca il carbonio parzialmente positivo del carbonile, si ha una reazione simile alla formazione di cianidrina da un chetone.

Attacco di CN^- al carbonio del carbonile

Consideriamo ora l'attacco del nucleofilo CN^- al carbonio β . Si tratta di un'addizione 1,4 di CN^- e di H^+ al sistema coniugato. Il prodotto di addizione 1,4 è un enolo che si trasforma nel chetone tautomero.

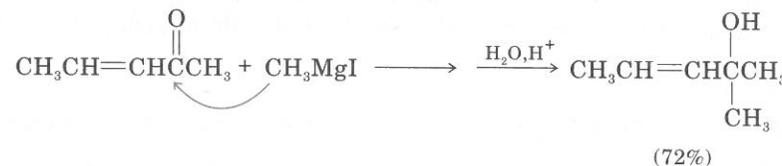
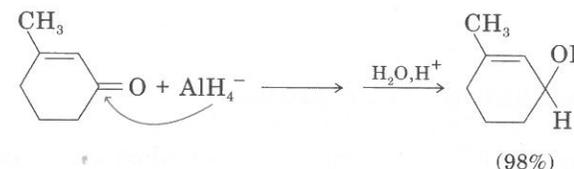
Attacco di CN^- al carbonio β :

Quale delle due reazioni di addizione avviene in realtà? A volte si hanno entrambe le reazioni e si ottiene una miscela di prodotti. Più spesso, predomina uno dei prodotti possibili. L'impedimento sterico nei confronti del doppio legame o del gruppo carbonilico, favorirà l'attacco verso la posizione meno impedita. Ad esempio, le aldeidi, meno impedita dei chetoni, subiscono generalmente attacco al carbonile.

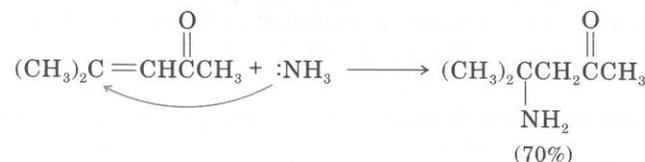


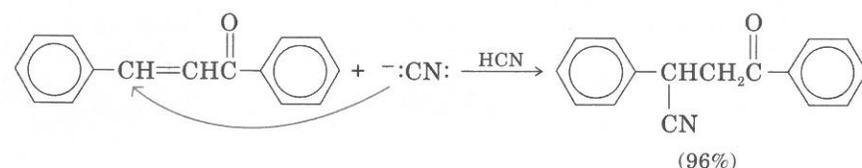
Un nucleofilo molto basico (quale RMgX o LiAlH_4) attacca di preferenza il gruppo carbonilico, mentre una base più debole (quale CN^- o R_2NH) attacca generalmente il doppio legame carbonio-carbonio.

Basi forti: attacco 1,2 (al C=O)

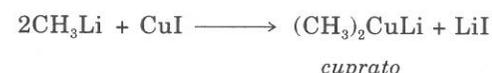


Basi deboli: attacco 1,4 (al C=C)

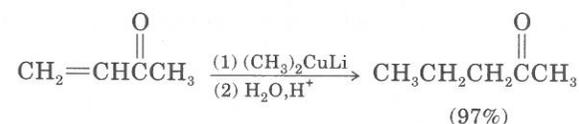




I reattivi **litio dialchil rame**, o **cuprati**, si preparano da litio alchili e un alogenuro rameoso, quale CuI.



I composti carbonilici α,β -insaturi reagiscono con i cuprati quasi esclusivamente al doppio legame carbonio-carbonio, con meccanismo di addizione 1,4.



PROBLEMA PER LO STUDIO

13.29 Prevedete il prodotto principale di reazione di ciascuno dei seguenti reagenti con il 2-cicloesen-1-one: (a) CH_3MgI (seguito da H^+ , H_2O); (b) 1 equivalente di H_2 , con Ni come catalizzatore (25°C); (c) NaBH_4 (seguito da H^+ , H_2O); (d) NH_3 ; (e) $(\text{CH}_2=\text{CH})_2\text{CuLi}$ (seguito da H^+ , H_2O).

SEZIONE 13.13

Uso di aldeidi e chetoni nella sintesi

Aldeidi e chetoni, facilmente ottenibili per ossidazione di alcoli, possono essere trasformati in svariati tipi di composti, come riportato in Tabella 13.6. Dal punto di vista delle applicazioni sintetiche, le reazioni delle aldeidi e dei chetoni possono raggrupparsi in tre tipi principali:

1. reazioni in cui il gruppo carbonilico si ritrova inalterato (α -alogenazione e addizione 1,4).
2. reazioni in cui il gruppo carbonilico si trasforma in un gruppo funzionale diverso (ad esempio: riduzione o formazione di un emiacetale);
3. reazioni con estensione della catena di atomi di carbonio per attacco al carbonio carbonilico (reazioni di Grignard e di Wittig).

Questi tre tipi di reazione sono di grande utilità per progettare numerose sintesi.

TABELLA 13.6 Classi di composti ottenibili da aldeidi e chetoni^a

Reazione	Prodotto	Sezione di riferimento
Addizione:^b		
$\text{RCHO} + 2\text{R}'\text{OH} \xrightarrow{\text{H}^+} \begin{array}{c} \text{OR}' \\ \\ \text{RCHOR}' \end{array}$	acetale	13.5B
$\text{RCHO} + \text{HCN} \xrightarrow{\text{CN}^-} \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{RCHCN} \end{array}$	cianidrina	13.5C
$\text{RCR} \xrightarrow[(2) \text{H}_2\text{O}, \text{H}^+]{(1) \text{R}'\text{MgX}} \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{RCR} \\ \\ \text{R}' \end{array}$	alcol	7.4D, 13.5D
Addizione-Eliminazione:^b		
$\text{RCHO} + \text{R}'\text{NH}_2 \longrightarrow \text{RCH}=\text{NR}'$	immina	13.6A
$\text{RCH}_2\text{CHO} + \text{R}'_2\text{NH} \longrightarrow \text{RCH}=\text{CHNR}'_2$	enammina	13.6B, 16.5
$\text{RCHO} + \text{R}'\text{NHNH}_2 \longrightarrow \text{RCH}=\text{NNHR}'$	idrazone	13.6C
$\text{R}_2\text{C}=\text{O} + (\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{CR}'_2 \longrightarrow \text{R}_2\text{C}=\text{CR}'_2$	alchene	13.6D
Riduzione:		
$\text{R}_2\text{C}=\text{O} \xrightarrow[\text{o idruro metallico}]{\text{H}_2, \text{catalizzatore}} \text{R}_2\text{CHOH}$	alcol	13.7A, B
$\text{R}_2\text{C}=\text{O} \xrightarrow[\text{o Zn/Hg, HCl}]{(1) \text{NH}_2\text{NH}_2, (2) \text{OH}^-} \text{R}_2\text{CH}_2$	alcano o alchibenzene	13.7C
$\text{R}_2\text{C}=\text{O} \xrightarrow[\text{H}_2, \text{Ni}]{\text{R}'_2\text{NH}} \text{R}_2\text{CHNR}'_2$	ammina	13.7D, 17.5B
α-Alogenazione:		
$\text{RCH}_2\text{C}(=\text{O}) + \text{X}_2 \xrightarrow{\text{H}^+} \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{RCH}_2\text{C} \\ \\ \text{X} \end{array}$	α -alogeno- aldeide o -chetone	13.11
$\text{RCCH}_3 + 3\text{X}_2 \xrightarrow[(2) \text{H}^+]{(1) \text{OH}^-} \text{RCO}_2\text{H}$	acido carbossilico	13.11A
Addizione 1,4:		
$\text{RCH}=\text{CHC}(=\text{O}) + \text{Nu}^- \text{ o } \text{HNu} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{Nu} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{RCHCH}_2\text{CR} \end{array}$	aldeide o chetone β -sostituito	13.12

^a Le reazioni di condensazione e di alchilazione delle aldeidi e dei chetoni verranno descritte nel Capitolo 16.

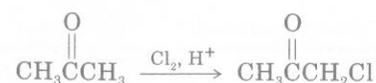
^b Possono essere usati anche chetoni non impediti, quali i metil chetoni.

PROBLEMI CAMPIONE

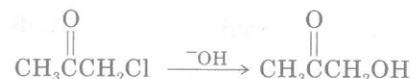
Come si può ottenere la seguente trasformazione?



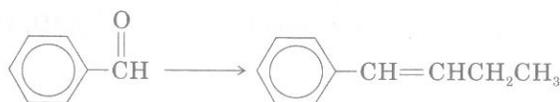
Soluzione: Poiché il $\text{C}=\text{O}$ viene mantenuto e dovendo inserire un nuovo gruppo in α , si ricorre all' α -alogenazione.



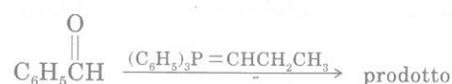
L' α -clorochetone si può trasformare in cheto-alcol per reazione $\text{S}_{\text{N}}2$ con NaOH acquoso.



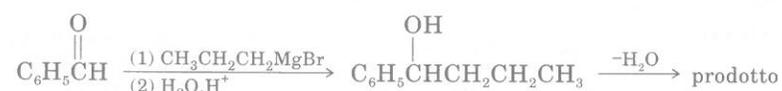
Come si può ottenere la seguente trasformazione?



Soluzione: poiché è necessario estendere la catena coinvolgendo il gruppo $\text{C}=\text{O}$, è opportuno procedere ad una reazione di Wittig.



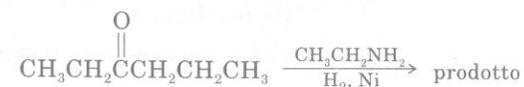
Alternativamente, il prodotto si può ottenere dall'alcol $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ mediante disidratazione (avviene spontaneamente perché, nel prodotto, $\text{C}=\text{C}$ è coniugato al fenile). L'alcol, a sua volta, si può ottenere con la seguente sintesi di Grignard:



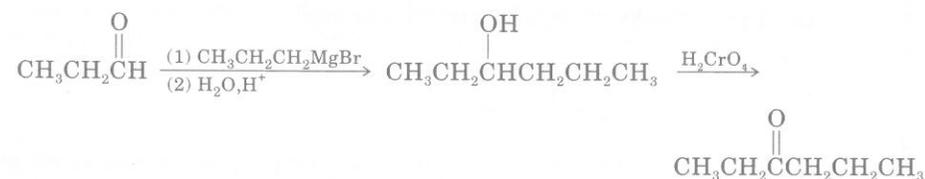
Suggerite una sintesi dell'*N*-etil-3-esilammina da composti organici di tre o meno di tre atomi di carbonio.

Soluzione:

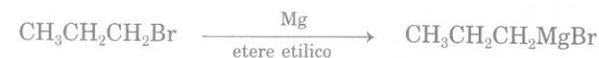
1. Scriviamo la struttura desiderata: $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{NHCH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
2. Dovremo procedere con vari passaggi per ottenere la catena di atomi di carbonio e il gruppo amminico. Considerando dapprima il gruppo amminico, possiamo ricorrere all'amminazione riduttiva del chetone appropriato.



3. Non disponiamo di una singola reazione che porti al 3-esanone da reagenti di tre o meno di tre atomi di carbonio; abbiamo però le reazioni di Grignard, con cui otteniamo alcoli ossidabili a chetoni. Programmiamo quindi la sintesi del chetone:



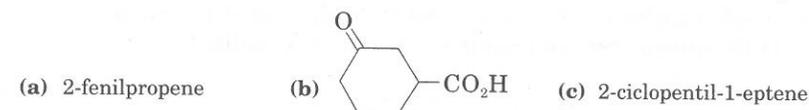
Prepariamo il reagente di Grignard da $\text{RX} + \text{Mg}$.



La sintesi è ora completa e quindi la serie di reazioni può venir scritta nella successione logica.

PROBLEMA PER LO STUDIO

13.30 Suggerite metodi per la sintesi dei seguenti composti da aldeidi o chetoni di 6 o meno di 6 atomi di carbonio, e da altri reagenti appropriati.



Sommarario

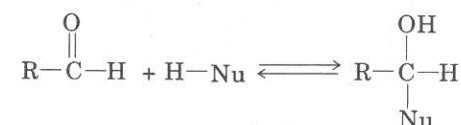
Il **gruppo carbonilico** è *planare* e *polare* e l'ossigeno ha *due coppie di elettroni non condivisi*. Il gruppo carbonilico può subire attacco *elettrofilo* o *nucleofilo*.



I chetoni sono meno reattivi delle aldeidi per la *stabilizzazione induttiva* della parziale carica positiva del carbonio carbonilico e per l'*impedimento sterico*:

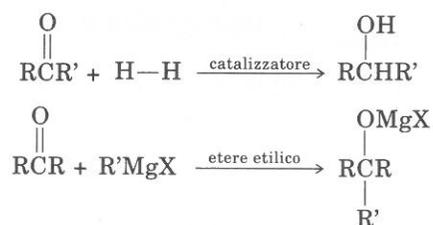


Molte reazioni delle aldeidi e dei chetoni sono semplici **addizioni** al legame π del gruppo $\text{C}=\text{O}$. Esse conducono ad idrati, emiacetali, emichetali, cianidrine.



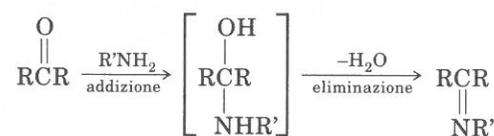
dove $\text{HNu} = \text{H}_2\text{O}$, ROH , o HCN

Altre reazioni di addizione sono la **riduzione** e le **reazioni di Grignard**.

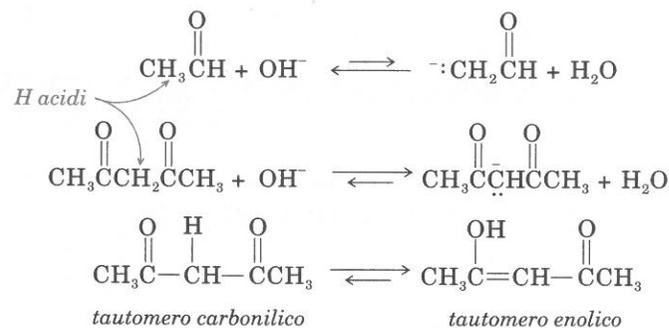


Le reazioni di sostituzione delle aldeidi e dei chetoni sono il risultato di due passaggi successivi, il primo di addizione, il secondo di eliminazione. Sono quindi **reazioni di addizione-eliminazione** la formazione di immine, enammine, idrazoni, e di alcheni secondo il metodo di Wittig.

Tutte queste reazioni sono riassunte in Tabella 13.6.

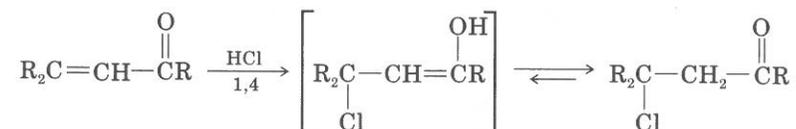


Un atomo di idrogeno *in posizione alfa* è *acido* per la polarità del gruppo carbonilico e per la stabilizzazione per risonanza del corrispondente anione enolato: l'acidità è maggiore per atomi di H α a due carbonili. Questo tipo di acidità dà origine alla **tautomeria**; la tautomeria, a sua volta, può spiegare l'**alogenazione in α** (Tabella 13.6) e la **scissione ossidativa** tra carbonio carbonilico e carbonio α .

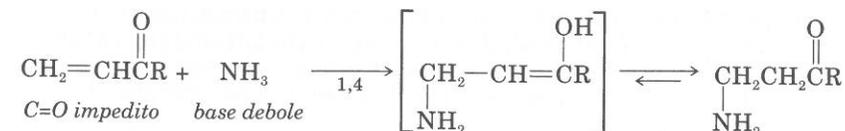
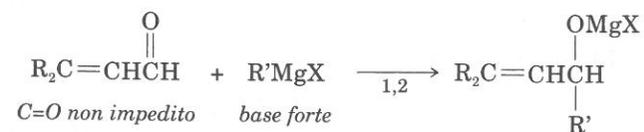


Quando un doppio legame C=C è coniugato ad un gruppo carbonilico C=O, si osservano reazioni di addizione 1,2 e 1,4.

Addizione elettrofila:



Addizione nucleofila:

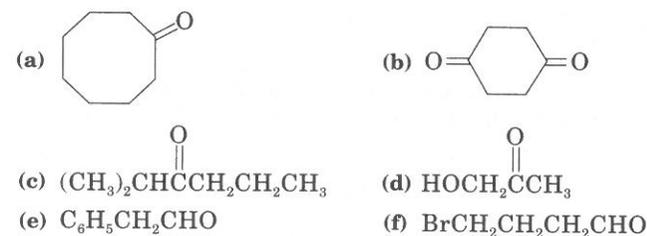


Problemi

13.31 Scrivete le formule dei seguenti composti:

- (a) Bromoacetone, un lacrimogeno che è stato usato come gas di guerra.
 (b) Diacetile (2,3-butandione), usato per dare alla margarina odore di burro.
 (c) 4-(4-idrossifenil)-2-butanone, al quale è dovuto il profumo di lampone.
 (d) Geraniale, (*E*)-3,7-dimetil-2,6-ottadienale, contenuto nell'essenza di verbena ed usato in profumeria e come aromatizzante.

13.32 Assegnate un nome alle seguenti strutture:



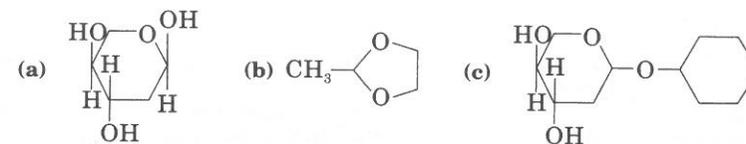
13.33 Scrivete le formule di: (a) una β -chetoaldeide; (b) un chetone α,β -insaturo; (c) un α -bromoaldeide; (d) un β -idrossichetone.

13.34 Scrivete l'equazione di formazione dell'idrato di ciascuna delle seguenti aldeidi, specificando quale idrato è più stabile e perché:

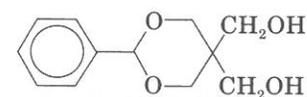


13.35 Rappresentate con equazioni la formazione di emiacetali e di acetali dai seguenti composti: (a) propanale e metanolo; (b) 5-idrossi-2-esanone e metanolo; (c) acetone e 1,2,3-propantriolo (glicerolo).

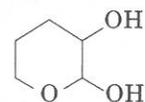
13.36 Ciascuno dei seguenti composti viene sciolto in acqua contenente una traccia di HCl. Indicate le strutture dei prodotti che possono formarsi in tali soluzioni.



13.37 Sugerite le reazioni necessarie per preparare da un'opportuna aldeide il seguente composto:

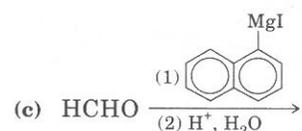
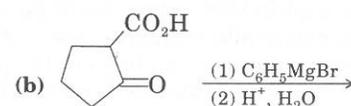
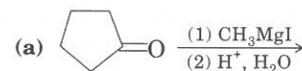


- 13.38 Scrivete le equazioni delle seguenti reazioni: (a) cicloesano con 1,2-etantiolo ($\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$) in presenza di tracce d'acido; (b) formaldeide (HCHO) con una soluzione acquosa di cianuro di potassio e acido solforico; (c) *cis*- o *trans*-tetra idropirano-2,3-diolo con metanolo in presenza di tracce d'acido:



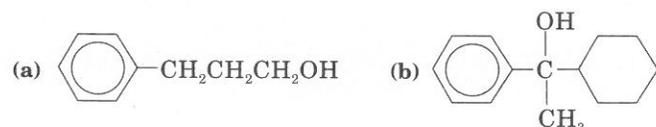
tetraidropirano-2,3-diolo

- 13.39 Indicate il prodotto principale delle seguenti reazioni:



- 13.40 Progettate, per ciascuno dei seguenti composti, una sintesi che utilizzi ioduro di metile ed altri reagenti appropriati: (a) 3-metil-3-pentanolio; (b) etanolio; (c) 2-pentanolio.

- 13.41 Scrivete le reazioni di sintesi dei seguenti alcoli da aldeidi o chetoni, servendovi dei reattivi di Grignard:



- 13.42 Le seguenti reazioni avvengono con rese dell'85-95%. Indicate il principale prodotto di reazione.

(a) Una miscela di *o*-nitrobenzaldeide e anilina viene riscaldata in presenza di tracce di acido come catalizzatore.

(b) Una miscela di 2-metilpropanale e pirrolidina viene riscaldata in presenza di tracce di acido.

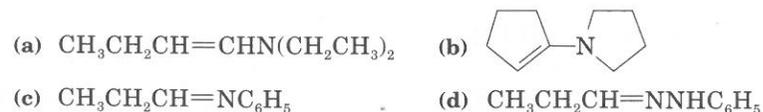


pirrolidina

(c) Una soluzione di benzaldeide e *t*-butilammina in un solvente inerte viene riscaldata in presenza di tracce di acido.

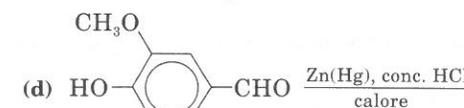
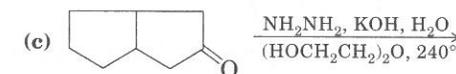
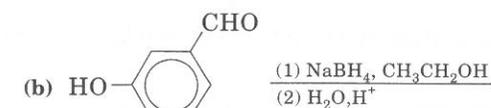
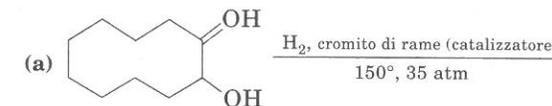
(d) Un campione di eptanale viene fatto reagire con una soluzione acquosa di cloridrato di idrossilammina ($\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$) e sodio carbonato.

- 13.43 Trovate metodi adatti a ottenere i seguenti composti da reagenti di 6 o meno di 6 atomi di carbonio.

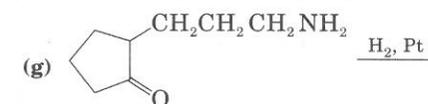
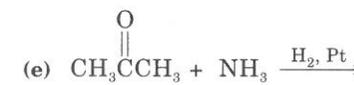


- 13.44 Disponete i seguenti composti in ordine di crescente reattività verso la 2,4-dinitrofenilidrazina: (a) 2-pentanone; (b) 3-pentanone; (c) pentanale.

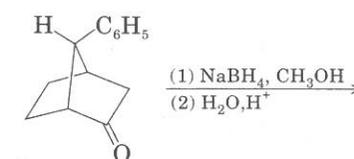
- 13.45 Completate le seguenti reazioni:



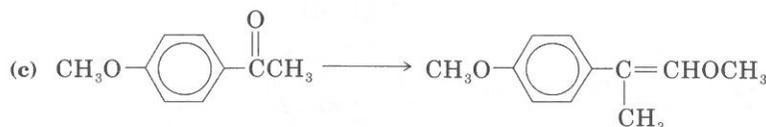
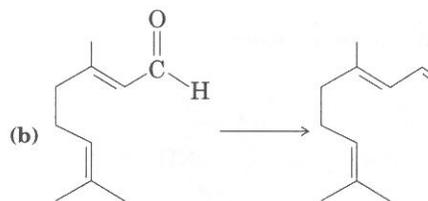
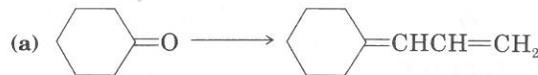
vanillina



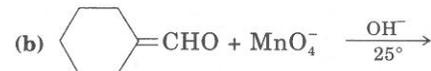
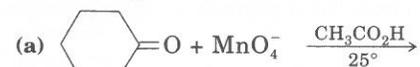
- 13.46 Che prodotto si otterrà e quale sarà la sua stereochimica?



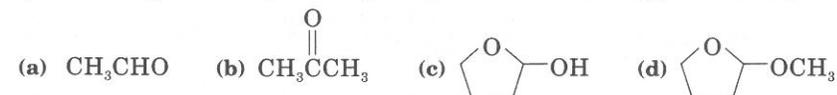
- 13.47 Applicare la reazione di Wittig alle seguenti trasformazioni. (Prendete in considerazione per primi gli alogenuri alchilici).



13.48 Indicate i prodotti che vi attendete dalle seguenti reazioni:



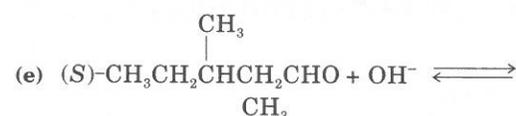
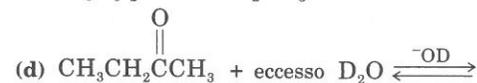
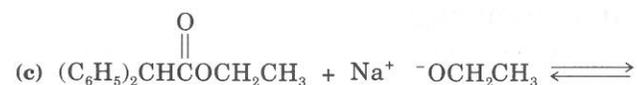
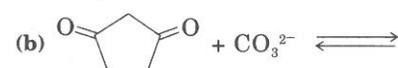
13.49 Quale dei seguenti composti reagisce positivamente al saggio di Tollens?



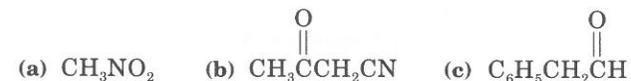
13.50 Suggestite una serie di reazioni per trasformare il 3-idrossipropanale in $\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CHO}$.

13.51 Disponete i seguenti composti in ordine di acidità crescente: (a) 2,4-pentandione; (b) butanale; (c) acqua.

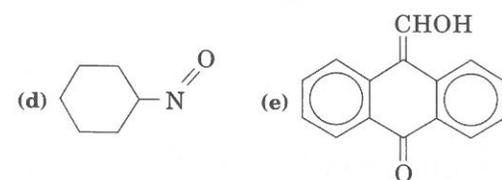
13.52 Completate le seguenti equazioni in termini di reazione acido-base:



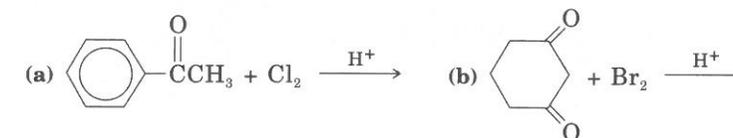
13.53 I seguenti composti hanno un'acidità vicina a quella di un β -dichetone. Scrivete le strutture di risonanza dei corrispondenti anioni, che rendano conto di tale acidità.



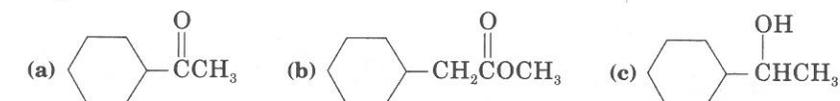
13.54 Illustrate con appropriate equazioni la tautomeria dei seguenti composti carbonilici:



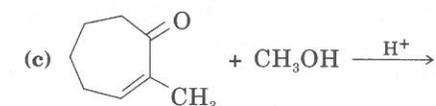
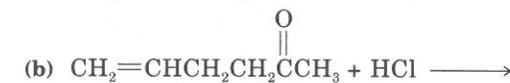
13.55 Indicate i prodotti delle reazioni seguenti:



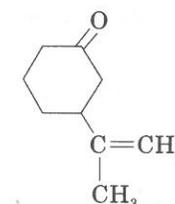
13.56 Un campione dei seguenti composti viene trattato con soluzione di I_2 in NaOH acquoso diluito: che cosa si osserva?



13.57 Completate le seguenti equazioni:

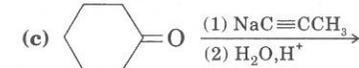
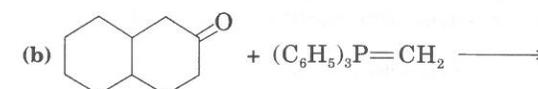
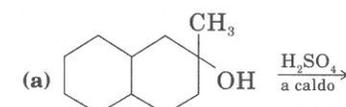


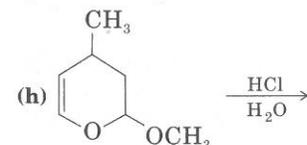
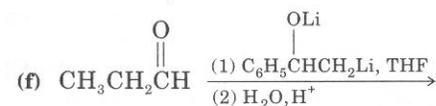
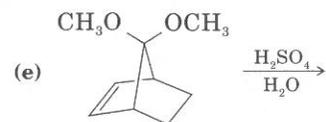
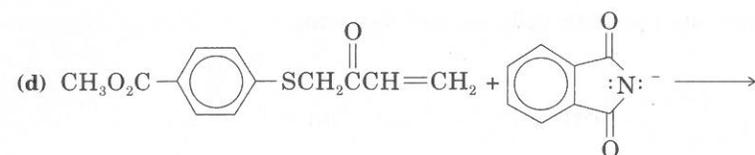
13.58 Trattando il 2-cicloesenone con bromuro di 2-propenilmagnesio si ottiene, con una resa del 68%, il seguente prodotto. Suggestite un meccanismo per questa reazione.



Problemi di riepilogo

13.59 Completate le seguenti reazioni indicando i prodotti principali che vi attendete:



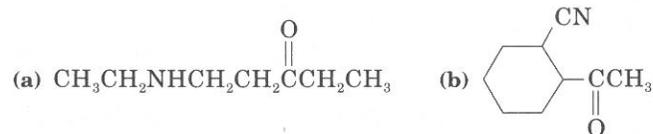


13.60 Indicate i prodotti di reazione del ciclopentanone con i seguenti reagenti:

- (a) Br_2 in acido acetico
 (b) NaBH_4 , seguito da H^+ , H_2O
 (c) fenilidrazina e H^+
 (d) $(\text{CH}_3)_2\text{CHMgBr}$, seguito da H^+ , H_2O
 (e) $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{CHCH}_3$
 (f) idrazina, seguita da riscaldamento con soluzione di $\text{K}^+ \text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

13.61 Progettate sintesi dei seguenti composti da aldeidi o chetoni di quattro atomi di carbonio: (a) acido 3-cloropropanoico; (b) 4-ottene; (c) 3-metil-3-eptanolo; (d) di-*n*-butil etere; (e) *n*-butilammina; (f) acido 3-butenico; (g) 3-buten-1-olo.

13.62 Proponete sintesi dei seguenti composti usando come reagenti organici sostanze contenenti esclusivamente C, H, O e reagenti inorganici opportuni.

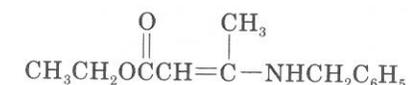


13.63 Nell'amminazione riduttiva di RCHO con NH_3 , si ottiene, oltre al prodotto desiderato, un'ammina secondaria; suggerite la sua formula generale e spiegate la sua formazione.

13.64 Il chinone (pag. 507) reagisce con HCl dando un cloridrochinone. Scrivete un'equazione per questa reazione, con intermedi e prodotti.

13.65 La riduzione del 3,3,5-trimetil-1-cicloesanoone con $\text{LiAlH}(\text{OEt})_3$, seguita da idrolisi, dà 83% di un singolo alcol diastereomero. Scrivete la formula dell'alcol e spiegate perché è il prodotto principale. (Il riducente $\text{LiAlH}(\text{OEt})_3$ si ottiene da LiAlH_4 con 3 mol di $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$).

13.66 Per il seguente composto, un enammino-estere, sono possibili due isomeri geometrici: (*E*) e (*Z*).



(a) Un isomero fonde a 23°C , l'altro a $75\text{--}80^\circ\text{C}$. Quale dei due fonde a 23°C e perché?

(b) I due isomeri, in soluzione, sono in equilibrio. Scrivetene il meccanismo.

13.67 Un campione di 3-fenil-2-pentanone dà per riduzione con LiAlH_4 75% di alcol ($2R,3S$), e 25% di alcol ($2S,3S$).

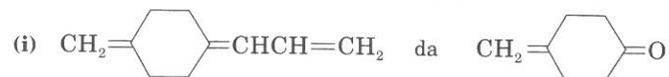
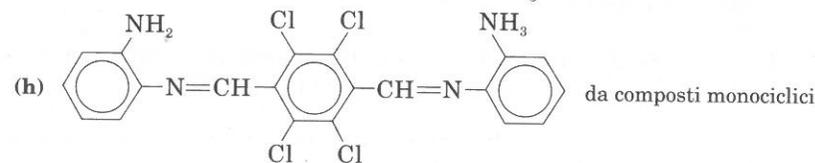
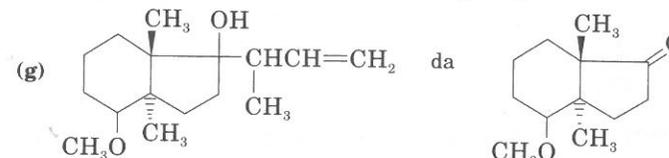
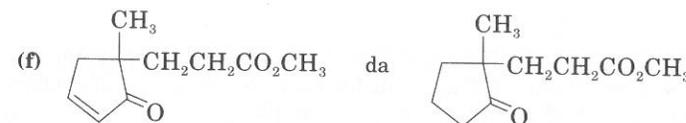
(a) Qual'era la stereochimica del chetone?

(b) Perché predomina l'alcol ($2R, 3S$)? (Usate i modelli).

13.68 La formazione di un emiacetale da un'aldeide ed un alcol è catalizzata sia da acidi che da basi. Il meccanismo proposto per la reazione catalizzata da acidi è in Sezione 13.5B; suggerite un meccanismo per la reazione base-catalizzata dell'acetaldeide con metanolo.

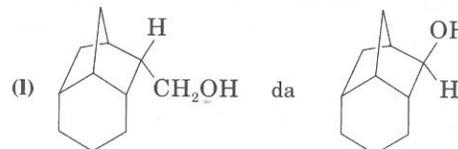
13.69 Scrivete schemi di sintesi dei seguenti composti:

- (a) 4-metossi-2-fenil-2-butene da composti di 6 o meno di 6 atomi di carbonio
 (b) 4-metil-1,3-pentadiene dall'acetone
 (c) 3,5-eptandiolo da composti di 4 o meno di 4 atomi di carbonio
 (d) 1,3-cicloesandione dal cicloesanoone

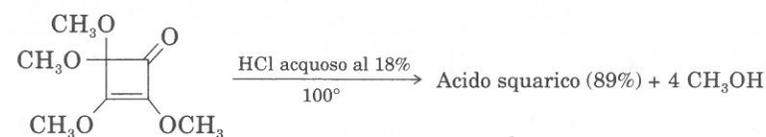


(j) $\text{CH}_3\text{CHClCCl}_2\text{CHO}$ da un composto contenente solo C, H e O.

(k) 1,2,3-decantriolo da *n*-ottanale



- 13.70 Il passaggio finale per la preparazione dell'acido squarico ($C_4H_2O_4$) è l'idrolisi acida di questo tetrametossi derivato:



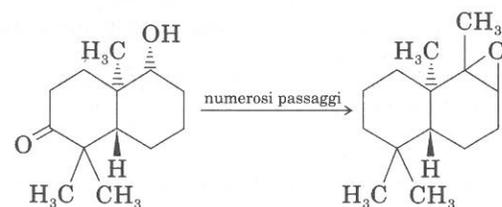
- (a) Scrivete le formule dei tautomeri dell'acido squarico.
(b) Descrivete una tecnica sperimentale adatta a determinare quale sia la struttura che meglio lo rappresenta.

- 13.71 Per ossidazione di un alchino con $KMnO_4$ acquoso si ottengono generalmente gli attesi acidi carbossilici. Ad esempio:

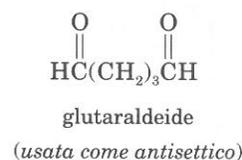


Tuttavia da questo alchino si ottiene anche acido propionico. Spiegate il perché.

- 13.72 Durante la sintesi di una fungitossina (composto trovato nelle alghe brune), è stata effettuata la seguente trasformazione: suggerite una serie di reazioni per questa trasformazione.

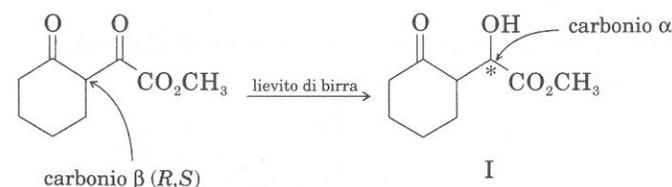


- 13.73 L'aldeide glutarica dà un idrato ciclico che contiene una molecola d'acqua: indicate la sua struttura ed il modo di formazione. (Se si ha idratazione di uno dei due gruppi aldeidici, che tipo di reazione può aversi successivamente?)

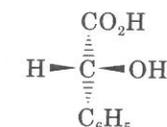


- 13.74 Il benzene reagisce con formaldeide e HCl in presenza di cloruro di zinco, dando cloruro di benzile: scrivete un meccanismo che spieghi la reazione.

- 13.75 La riduzione con lievito di birra di un 2-cheto estere racemo rappresenta una riduzione asimmetrica enzimatica.



Si ottengono due diastereoisomeri che differiscono per la configurazione (*R*) o (*S*) del carbonio in β rispetto al gruppo estereo. Per determinare la configurazione del carbonio α , I viene trattato con Zn e HCl: si ottiene un altro estere II che viene trasformato in acido carbossilico III per reazione con NaOH seguita da acidificazione. Lo stesso acido III si può ottenere per idrogenazione catalitica dell'anello benzenico dell'acido (*R*)-mandelico.

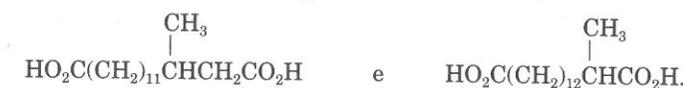


acido (*R*)-mandelico

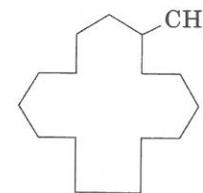
- (1) Quanti atomi di carbonio chirali ha il composto III?
(2) Qual è la configurazione assoluta dell'atomo di carbonio α dopo la riduzione enzimatica?
(3) Scrivete le equazioni che correlano I all'acido (*R*)-mandelico.

- 13.76 Lo zibettone è il principio attivo dello zibetto, secreto dalle glandole odorifere dello zibetto africano, usato in profumeria. Lo zibettone ha formula $C_{17}H_{30}O$, ha un forte assorbimento nello spettro infrarosso a 1700 cm^{-1} ($5,8\text{ }\mu\text{m}$), e non presenta assorbimento ai campi bassi dello spettro di rmn. Trattato con Br_2 in CCl_4 , dà un unico dibromuro $C_{17}H_{30}Br_2O$, A, mentre, per ossidazione con $KMnO_4$ dà un acido bicarbossilico $C_{17}H_{30}O_5$, B; infine, per ossidazione con HNO_3 concentrato a caldo, dà prevalentemente $HO_2C(CH_2)_7CO_2H$ e $HO_2C(CH_2)_6CO_2H$. Per idrogenazione in presenza di Pt, a temperatura e pressione ambiente, seguita da ossidazione con HNO_3 a caldo, dà, invece, l'acido $HO_2C(CH_2)_{15}CO_2H$. Indicate le strutture dello zibettone e dei due derivati A e B.

- 13.77 Il muscone ($C_{15}H_{30}O$) è il principio attivo del muschio, che si ottiene dalle glandole odorifere del cervo muschiato maschio ed è usato in profumeria. Per ossidazione con HNO_3 a caldo, il muscone dà una miscela di acidi bicarbossilici, due dei quali hanno la seguente costituzione:



Per riduzione con amalgama Zn—Hg e HCl, il muscone dà metilciclopentadecano.



Individuate la struttura del muscone.

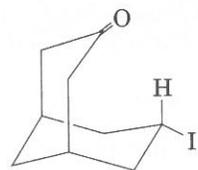
- 13.78 Le api regine secernono un composto $C_{10}H_{16}O_3$, A, che richiama le api operaie. A è insolubile in acqua, solubile in soluzione alcalina, e dà saggio positivo dello iodoformio. Per ozonolisi e trattamento ossidativo, A dà B, $C_8H_{14}O_3$; anche B è solubile in soluzione alcalina e dà il saggio dello iodoformio. Infine, A viene

ossidato da HNO_3 a caldo, con formazione di vari prodotti, tra cui gli acidi esandioico ed eptandioico. Identificate A e B.

- 13.79 (a) Il sulcatolo, un feromone dello scarafaggio (*Gnathotricus sulcatus*) è stato sintetizzato secondo il seguente schema di reazioni: per trattamento del 5-metil-1,4-esadiene con 9-BBN (un idruro di boro stericamente impedito usato per trasformare alcheni non impediti in borani) e successiva reazione con H_2O_2 e NaOH , si ottiene il composto A (resa 80%). A reagisce con il complesso piridina CrO_3 per dare il composto B (resa 75%). B viene quindi fatto reagire con CH_3MgI e, dopo trattamento della miscela di reazione con una soluzione acquosa di NH_4Cl , si ottiene il sulcatolo (resa 72%). Che struttura hanno A, B, e il sulcatolo?
- (b) Il sulcatolo si ottiene anche dal feromone con cui la formica *Iridomirmex detectus* segnala il pericolo, per reazione con NaBH_4 in etanolo. Che struttura ha il feromone della formica?

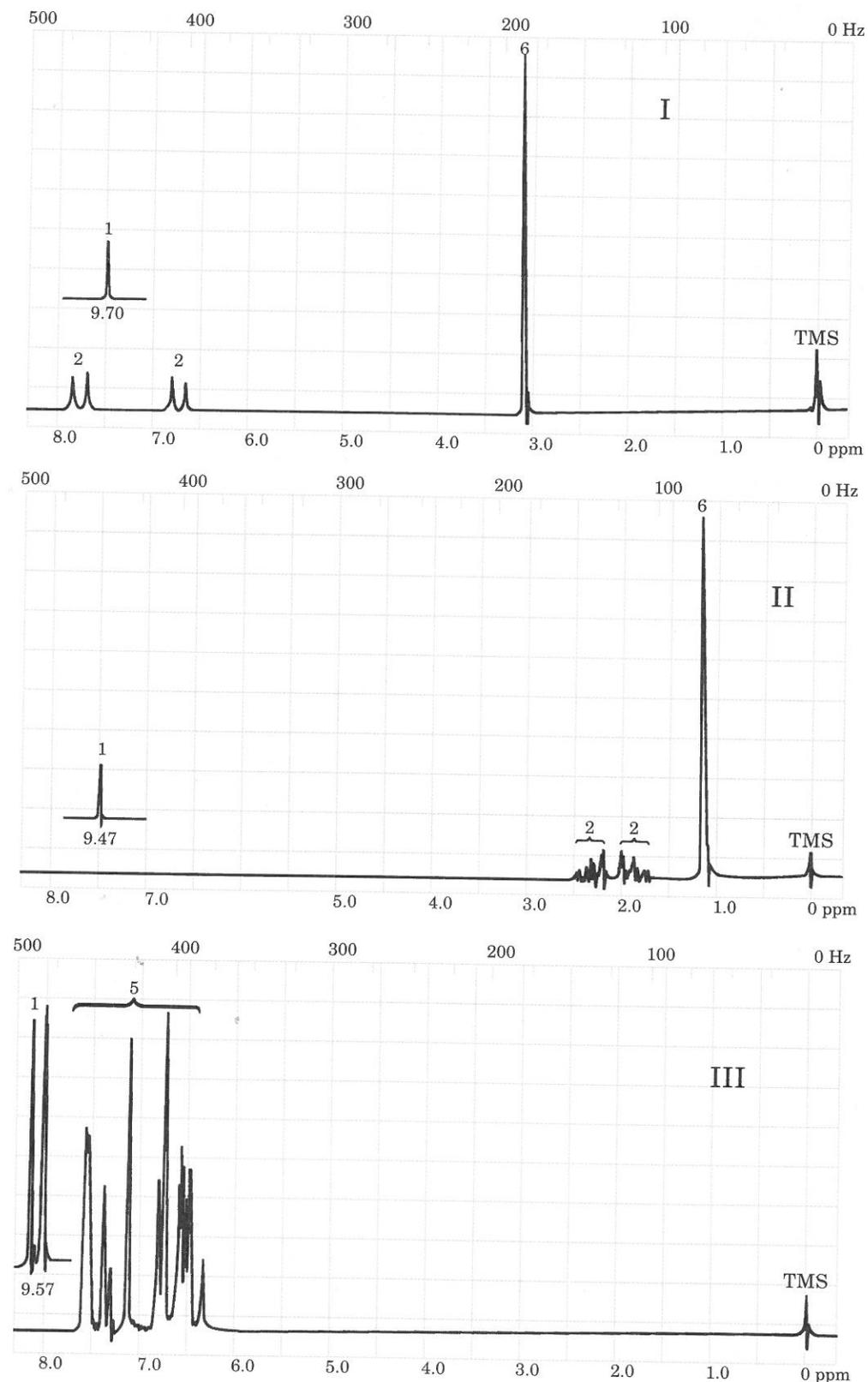
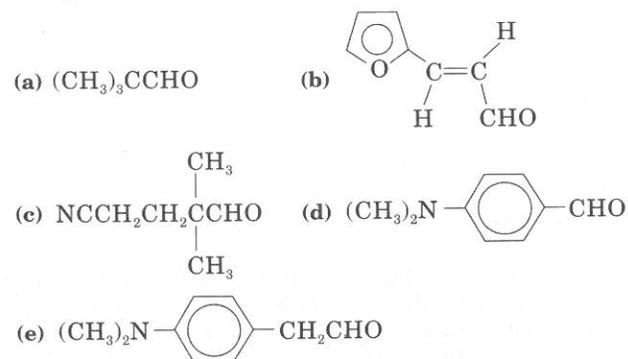
- 13.80 Una mole di 1,4-butandiolo viene fatta reagire per 3.5 ore con una mole di 1,4-cicloesandione e 0.5 g di acido *p*-toluensolfonico. Analizzando la miscela di reazione si trovano (assieme al 6% del chetone di partenza), due prodotti A e B, rispettivamente 80% e 14%. Il prodotto A è un liquido il cui spettro I.R. è caratterizzato dalle seguenti bande di assorbimento: 1710, 1250, 1125 e 850 cm^{-1} (5.85, 8.00, 8.90 e $11.72\text{ }\mu\text{m}$). Il suo spettro ^1H -rmn in CDCl_3 mostra segnali a δ 3.80 (multipletto), 2.50 (tripletto), 2.00 (tripletto) e 1.72 (multipletto) ppm, con aree nei rapporti 1:1:1:1. Qual è la struttura del composto A e quella più probabile del composto B?

- 13.81 Trattando lo iodochetone sotto riportato con KOH in CH_3OH si ottiene un composto A ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$, resa 93%). Lo spettro I.R. di A è caratterizzato da bande di assorbimento a 2940, 2860, 1200, 1150, 1090, 1010 e 995 cm^{-1} (3.40, 3.50, 8.33, 8.70, 9.17, 9.90 e $10.05\text{ }\mu\text{m}$). Lo spettro ^{13}C -rmn con accoppiamento protonico mostra segnali a δ 95.9 (singoletto), 71.6 (doppietto), 48.2 (quartetto), 38.9 (tripletto), 35.1 (tripletto), 35.0 (tripletto), 29.2 (doppietto). Che struttura ha il composto A?



iodo chetone

- 13.82 Assegnate a tre delle seguenti aldeidi il corrispondente spettro di rmn riportato in Figura 13.10.

FIGURA 13.10 Spettri di ^1H -rmn per il Problema 13.82.

13.83 Il composto A ha peso molecolare 132 e per trattamento con NaBH_4 in metanolo acquoso, dà il composto B. Lo spettro ^1H -rnm di A e lo spettro infrarosso di B sono riportati in Figura 13.11. Assegnate le strutture di A e B.

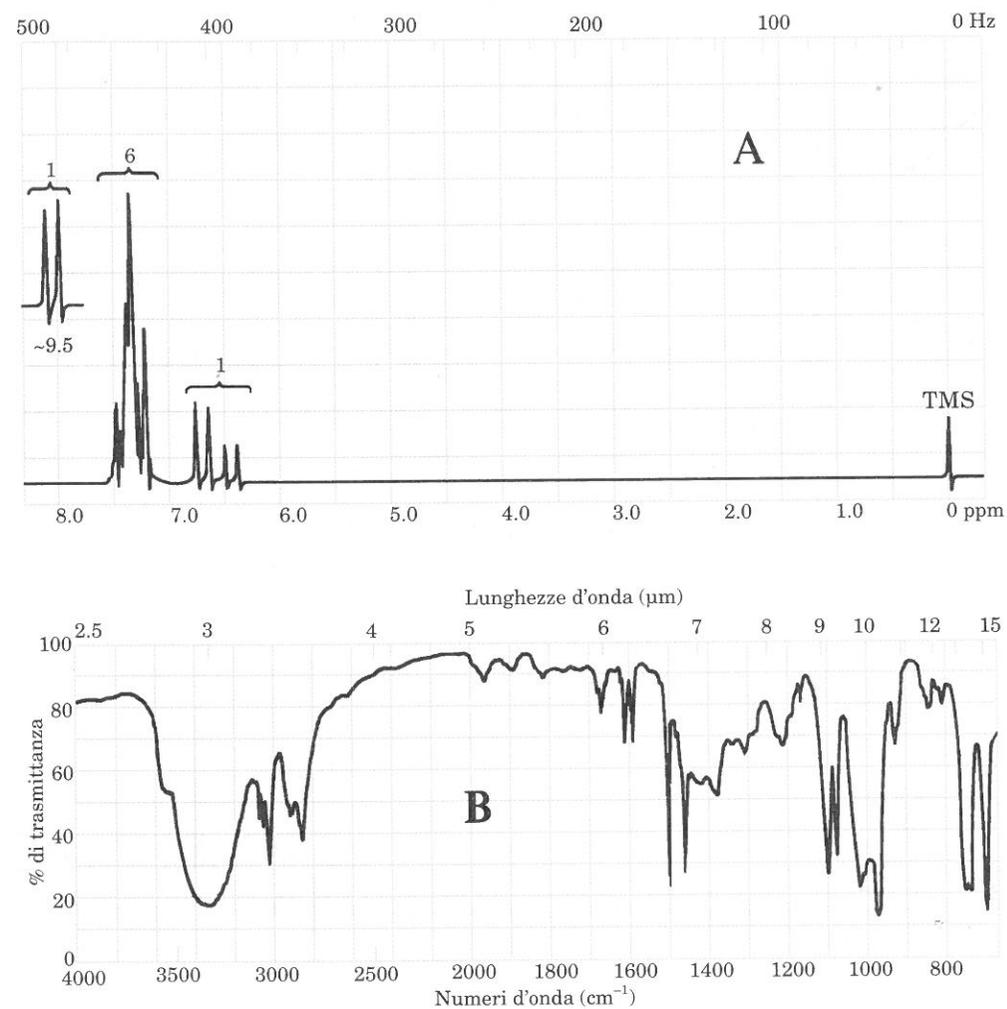
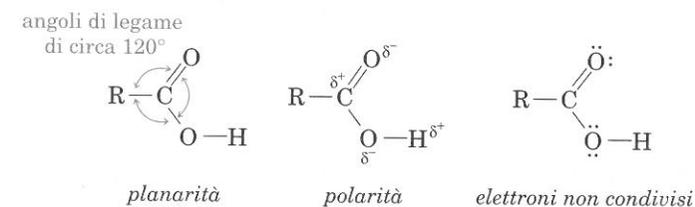


FIGURA 13.11 Spettri relativi al Problema 13.83.

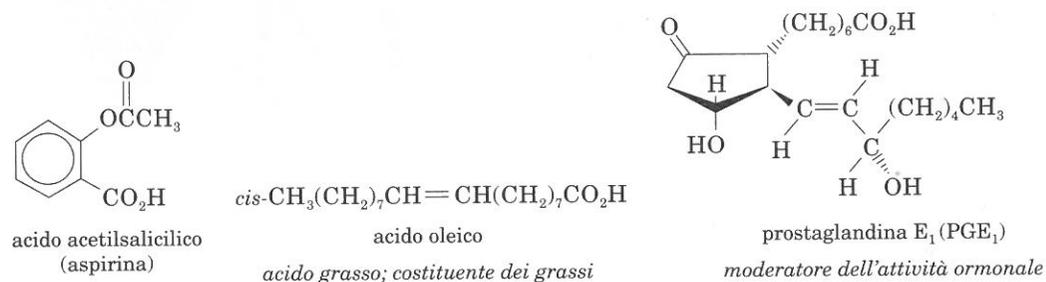
14 ▼

Acidi carbossilici

Un acido carbossilico è un composto organico contenente il **gruppo carbossilico**, $-\text{CO}_2\text{H}$. Il gruppo carbossilico, costituito da un gruppo $\text{C}=\text{O}$ e da un gruppo OH , presenta, per l'interazione di questi due gruppi, proprietà chimiche del tutto particolari.



Gli acidi carbossilici sono importanti sia dal punto di vista biologico che commerciale. L'aspirina è un acido carbossilico, così come l'acido oleico (Sezione 23.1) e le prostaglandine (Sezione 23.3).



Poiché il gruppo carbossilico è polare e, di solito, non impedito, le sue reazioni risentono poco della costituzione del resto della molecola. I gruppi carbossilici dell'aspirina, dell'acido oleico e degli altri acidi carbossilici presentano tutti lo stesso comportamento.

La proprietà più importante degli acidi carbossilici è la loro acidità. Se li confrontiamo con gli acidi minerali come HCl o HNO₃ (pK_a uguale o minore di 1), gli acidi carbossilici sono acidi deboli, con pK_a intorno a 5. Essi sono invece acidi più forti degli alcoli e dei fenoli, soprattutto per la stabilizzazione dell'anione carbossilato RCO₂⁻, dovuta alla risonanza. Una rappresentazione schematica degli orbitali p dello ione carbossilato è riportata in Figura 14.1.

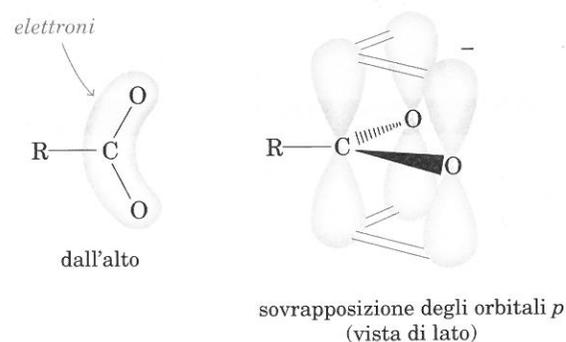
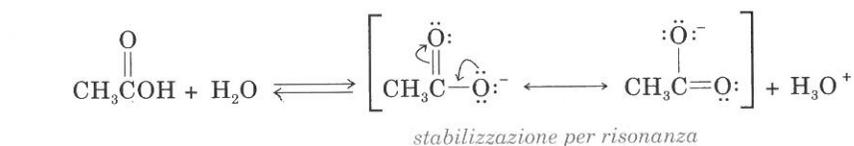


FIGURA 14.1 Legami nello ione carbossilato RCO₂⁻.

SEZIONE 14.1

Nomenclatura degli acidi carbossilici

Il nome IUPAC di un acido carbossilico alifatico si forma da quello del corrispondente alcano, cambiando la terminazione o in **oico**. Come per le aldeidi, il carbonio del carbossile è considerato carbonio 1.

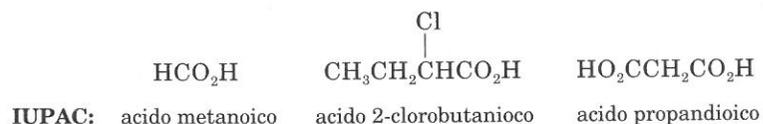
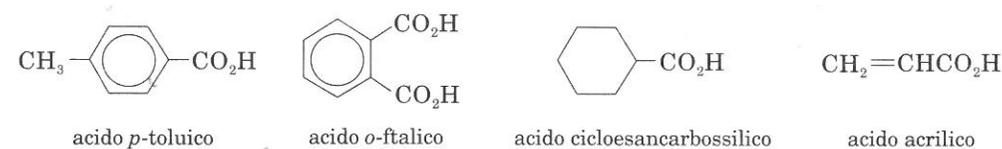


TABELLA 14.1 Nomi comuni dei primi dieci acidi carbossilici alifatici

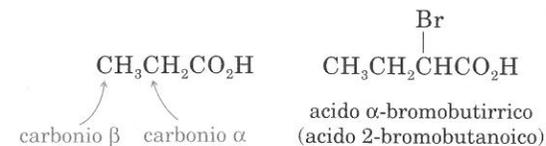
Numero di atomi di C	Struttura	Nome comune	Origine naturale e derivazione del nome
1	HCO ₂ H	formico	formiche (<i>L. formica</i>)
2	CH ₃ CO ₂ H	acetico	aceto (<i>L. acetum</i>)
3	CH ₃ CH ₂ CO ₂ H	propionico	latte, burro e formaggio (Gr.: <i>protos pion</i> = primo grasso)
4	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO ₂ H	butirrico	burro (<i>L. butyrum</i>)
5	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO ₂ H	valerico	valeriana (<i>L. valere</i> = stare bene)
6	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO ₂ H	caproico	capra (<i>L. caper</i>)
7	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO ₂ H	enantico	fiore di vite (Gr. <i>oenanthe</i>)
8	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO ₂ H	caprilico	capra
9	CH ₃ (CH ₂) ₇ CO ₂ H	pelargonico	geranio (<i>L. Pelargonium</i>)
10	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO ₂ H	caprico	capra

Per i primi acidi carbossilici alifatici, i nomi comuni sono molto più usati dei nomi IUPAC (Tabella 14.1). Alcuni nomi derivano dal latino (L.): **acido formico** deriva da *formica*, poiché gli alchimisti, nel medioevo, ottennero acido formico distillando formiche rosse. **Acido acetico** deriva da *acetum*. Acido acetico *glaciale* indica il composto puro, che si presenta come un liquido, che solidifica facilmente dando un solido simile al ghiaccio. **Acido propionico** deriva dal greco (Gr.) *protos pion*, primo grasso: esso è il primo acido carbossilico, cioè quello a peso molecolare più basso, che presenta alcune proprietà degli **acidi grassi**, gli acidi carbossilici che si ottengono per idrolisi dei grassi (Sezione 23.1). L'**acido butirrico** è presente nel burro rancido.

Ecco alcuni altri acidi carbossilici che si incontrano spesso, con i loro nomi:



Nei nomi d'uso, come per le aldeidi ed i chetoni, si possono usare le lettere dell'alfabeto greco per indicare la posizione nella molecola di un atomo di carbonio rispetto al gruppo carbossilico.



Il gruppo RCO— è indicato come **gruppo acilico** ed il gruppo RCO₂— come **gruppo acilossi**; per esempio, l'introduzione di un gruppo RCO— nel benzene, per sostituzione, è indicata come *acilazione*.

TABELLA 14.3 Caratteristici assorbimenti infrarossi degli acidi carbossilici

Tipo di vibrazione	Posizione dell'assorbimento	
	cm ⁻¹	μm
stiramento O—H	2860-3300	3,0-3,5
stiramento C=O	1700-1725	5,8-5,88
stiramento C—O	1210-1330	7,5-8,26
deformazione O—H	1300-1440	6,94-7,71
deformazione O—H (nel dimero)	~925	~10,8

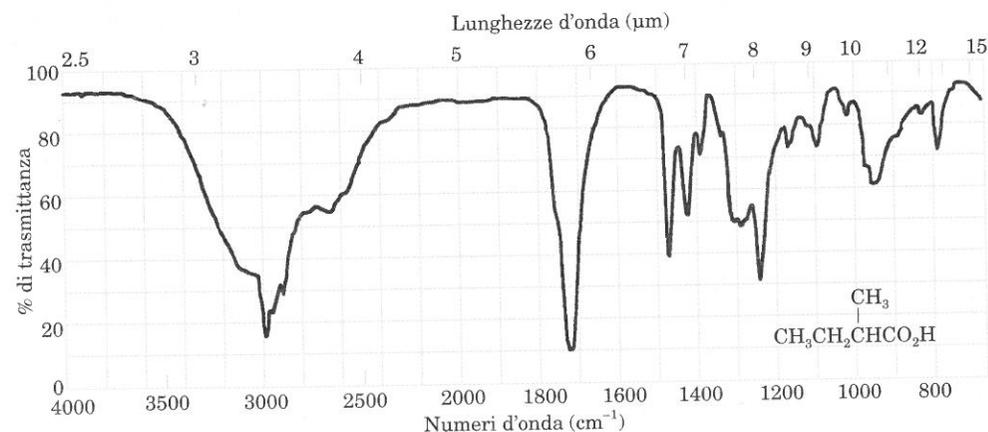


FIGURA 14.2 Spettro infrarosso dell'acido 2-metil-butanoico.

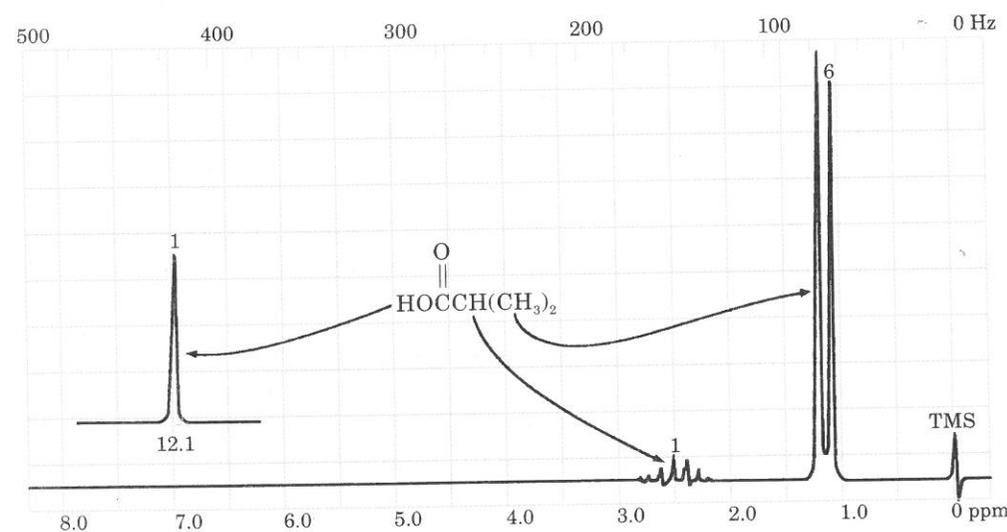


FIGURA 14.3 Spettro di ¹H-rmn dell'acido 2-metil-propanoico

La regione delle impronte digitali nello spettro infrarosso di un acido carbossilico mostra spesso bande di stiramento del legame C—O e di deformazione del legame O—H (Tabella 14.3). Un largo assorbimento a circa 925 cm⁻¹ (10,8 μm) è dovuto alla deformazione del legame O—H del dimero.

B. Spettri di rmn protonica

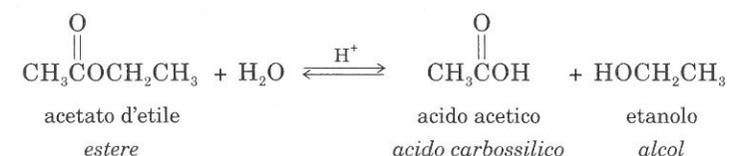
Nello spettro di ¹H-rmn, l'assorbimento dovuto al protone acido di un acido carbossilico appare come un singoletto a campi molto bassi (δ 10-13). I protoni in alfa risentono poco del gruppo C=O; il loro assorbimento è a circa δ 2,2, cioè a campi un po' più bassi del normale, per l'effetto induttivo del carbonio del carbonile, che è parzialmente positivo. Poiché il protone del carbossile non è vicinale a nessun altro protone, la presenza di un gruppo carbossilico non provoca alcun particolare accoppiamento (Figura 14.3).

SEZIONE 14.4

Preparazione degli acidi carbossilici

Vi sono molti metodi per ottenere acidi carbossilici. Le diverse reazioni possono ricondursi a tre tipi principali: (1) *idrolisi di derivati degli acidi*; (2) *reazioni di ossidazione*; (3) *reazioni di Grignard*. Esse sono riassunte in Tabella 14.4.

L'idrolisi dei derivati degli acidi consegue all'attacco da parte dell'acqua o di OH⁻ al carbonio del C=O (o del gruppo —CN) di un derivato. L'idrolisi di un estere, con formazione di acido ed alcol, è tipica di questo gruppo di reazioni, trattate nel Capitolo 15.



L'ossidazione degli alcoli primari e delle aldeidi ad acidi carbossilici è già stata trattata nelle Sezioni 7.9C e 13.8. La principale limitazione dell'ossidazione degli alcoli è che sono necessari ossidanti energici, ed è pertanto incompatibile con la presenza di altri gruppi ossidabili nella molecola. Tali gruppi devono quindi essere protetti: ad esempio, un doppio legame come dibromoderivato ed un gruppo aldeidico come acetale. Pur con questi limiti, l'ossidazione di alcoli primari costituisce il procedimento più comune per ottenere acidi carbossilici, per la grande disponibilità degli alcoli stessi.

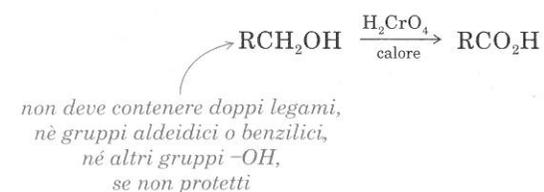
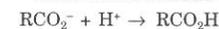


TABELLA 14.4 Sintesi di laboratorio di acidi carbossilici

	Reazione	Sezione di riferimento
Idrolisi:^a		
estere:	$\text{RC}-\text{OR}' + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{H}^+ \text{ o } \text{OH}^-} \text{RCO}_2\text{H} + \text{HOR}'$	15.5 C
ammide:	$\text{RC}-\text{NR}'_2 + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{H}^+ \text{ o } \text{OH}^-} \text{RCO}_2\text{H} + \text{HNR}'_2$	15.9 C
anidride:	$\text{RC}-\text{OCR}' + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{H}^+ \text{ o } \text{OH}^-} \text{RCO}_2\text{H} + \text{HO}_2\text{CR}'$	15.4 C
alogenuro acilico:	$\text{RC}-\text{X} + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{H}^+ \text{ o } \text{OH}^-} \text{RCO}_2\text{H} + \text{X}^-$	15.3 C
nitrile:	$\text{RC}\equiv\text{N} + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{H}^+ \text{ o } \text{OH}^-} \text{RCO}_2\text{H} + \text{NH}_3$	15.11 D
Ossidazione:		
alcol 1°:	$\text{RCH}_2\text{OH} + [\text{O}]^b \longrightarrow \text{RCO}_2\text{H}$	7.9 C
aldeide:	$\text{RCH} + [\text{O}] \longrightarrow \text{RCO}_2\text{H}$	13.8
alchene:	$\text{RCH}=\text{CR}_2 + [\text{O}] \longrightarrow \text{RCO}_2\text{H} + \text{R}_2\text{C}=\text{O}$	10.14
alchil-arene:	$\text{Ar}-\text{R} + [\text{O}] \longrightarrow \text{ArCO}_2\text{H}$	12.1
metil-chetone: ^a	$\text{RCCH}_3 + \text{X}_2 \xrightarrow{\text{OH}^-} \text{RCO}_2\text{H} + \text{CHX}_3$	13.11A
Reazione di Grignard:		
RX	$\xrightarrow[\text{(3) H}_2\text{O, H}^+]{\text{(1) Mg, etere; (2) CO}_2} \text{RCO}_2\text{H}$	14.4

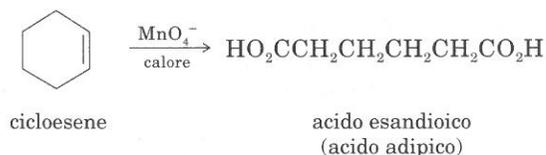
^a In soluzione alcalina si forma il sale, da cui l'acido si ottiene per acidificazione:



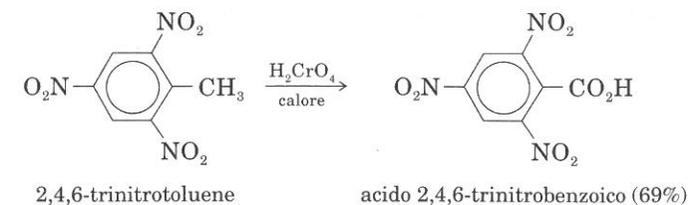
^b Tipici ossidanti sono le soluzioni di KMnO_4 e H_2CrO_4 .

L'ossidazione delle aldeidi richiede ossidanti blandi (ad esempio Ag^+) che non ossidano altri gruppi. Le aldeidi sono però meno disponibili degli alcoli primari.

L'ossidazione degli alcheni, di cui si è ricordato l'aspetto analitico (Sezione 10.14B), può servire per ottenere acidi carbossilici. Gli alcheni richiedono, come gli alcoli, agenti ossidanti energici.



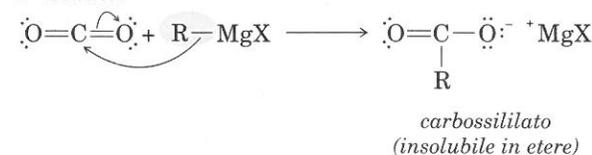
L'ossidazione di derivati degli areni è un metodo eccellente per ottenere acidi aromatici. Il gruppo carbossilico orienta in *meta*, mentre un gruppo alchilico orienta in *o*, *p*. La sostituzione elettrofila di un arene, seguita dall'ossidazione, dà derivati dell'acido benzoico, con sostituenti in *o* o *p* al carbossile.



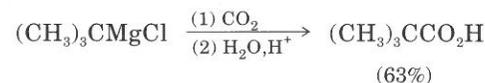
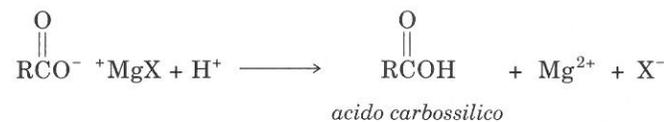
Le reazioni di Grignard costituiscono spesso il metodo migliore per preparare un acido carbossilico. Hanno luogo tra un reattivo di Grignard (1°, 2°, 3°, vinilico, arilico) e CO_2 (gas o ghiaccio secco).

Questa reazione è analoga alla reazione di Grignard dei chetoni e di altri composti carbonilici. Tuttavia, la reazione di un reattivo di Grignard con CO_2 non conduce ad un alcol. Si ottiene il *sale di magnesio dell'acido carbossilico*, insolubile in etere, che è il solvente usato nella reazione. Reagisce pertanto uno solo dei due legami π della CO_2 . Trattando il sale di magnesio insolubile con acidi acquosi diluiti, si ottiene l'*acido carbossilico libero*.

1° Stadio:

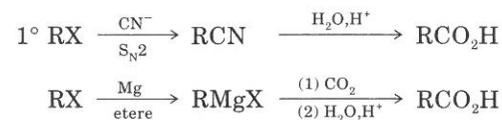


2° Stadio:



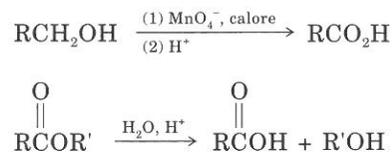
Riassumiamo le sintesi di acidi carbossilici, ponendo attenzione al destino dell'intera molecola reagente. Se partiamo da un alogenuro alchilico e procediamo tramite il nitrile o il reattivo di Grignard, otteniamo un acido che contiene un carbonio in più rispetto all'alogenuro alchilico.

Allungamento della catena:



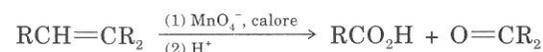
L'ossidazione di un alcol primario (o di un'aldeide) e l'idrolisi di un derivato di un acido carbossilico non fanno variare il numero di atomi di carbonio.

Mantenimento del numero di atomi di carbonio:



L'ossidazione di un alchene provoca frammentazione di una catena o apertura di un ciclo.

Frammentazione:



PROBLEMA PER LO STUDIO

14.4 Proponete metodi adatti alle seguenti trasformazioni, usando come intermedi i nitrili o i reattivi di Grignard:



SEZIONE 14.5

Relazioni tra struttura e forza di un acido

Gli acidi carbossilici, gli acidi solfonici (RSO_3H), e i monoalchil solfati (ROSO_3H) sono le sole classi di composti organici aventi acidità maggiore di quella dell'acido carbonico (H_2CO_3). Gli acidi carbossilici sono assai più diffusi degli altri acidi.

	RCH_3	RNH_2	$\text{RC}\equiv\text{CH}$	ROH	H_2O	ArOH	H_2CO_3	RCO_2H
$\text{p}K_a$ appross.:	~45-50	~35	~25	15-19	15.7	10	6.4	5

acidità crescente 

La **forza di un acido** di Brønsted descrive il suo grado di ionizzazione in acqua. Tanto maggiore è la ionizzazione, tanto più forte è l'acido. La forza di un acido si esprime come K_a o $\text{p}K_a$. La Tabella 14.5 riporta alcuni acidi carbossilici ed i rispettivi valori di $\text{p}K_a$ (K_a e $\text{p}K_a$ sono stati trattati nella Sezione 1.10). Ci occuperemo qui dei caratteri costitutivi più generali che possono influire sull'acidità di un composto organico. Anche se tratteremo più diffusamente gli acidi carbossilici, prenderemo in considerazione anche altri composti.

La reazione di un acido debole con l'acqua è reversibile. Nell'equazione che descrive l'equilibrio, sono favorite le specie che contengono meno energia. Ogni aspetto strutturale che *stabilizza l'anione* rispetto al suo acido coniugato *aumenta la forza dell'acido* e sposta l'equilibrio dalla parte dell'equazione in cui vi sono H_3O^+ e l'anione (A^-).



*a un anione più stabile
corrisponde un acido più forte*

TABELLA 14.5 Acidità di alcuni acidi carbossilici: valori di $\text{p}K_a$

Nome comune	Struttura	$\text{p}K_a$
formico	HCO_2H	3.75
acetico	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$	4.75
propionico	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	4.87
butirrico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$	4.81
trimetilacetico	$(\text{CH}_3)_3\text{CCO}_2\text{H}$	5.02
fluoroacetico	$\text{FCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	2.66
cloroacetico	$\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	2.81
bromoacetico	$\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	2.87
iodoacetico	$\text{ICH}_2\text{CO}_2\text{H}$	3.13
dicloroacetico	$\text{Cl}_2\text{CHCO}_2\text{H}$	1.29
tricloroacetico	$\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{H}$	0.7
α -cloropropionico	$\text{CH}_3\text{CHClCO}_2\text{H}$	2.8
β -cloropropionico	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	4.1
lattico	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_3\text{CHCO}_2\text{H} \end{array}$	3.87
vinilacetico	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	4.35

I principali fattori che possono influire sulla stabilità di A^- e quindi sull'acidità di HA , sono: (1) elettronegatività dell'atomo che porta la carica negativa in A^- ; (2) dimensioni di A^- ; (3) ibridazione dell'atomo che porta la carica negativa in A^- ; (4) effetto induttivo di altri atomi o gruppi legati all'atomo negativo in A^- ; (5) stabilizzazione per risonanza di A^- ; (6) solvatazione di A^- . Discuteremo questi fattori uno per uno, ricordando però che essi non agiscono indipendentemente l'uno dall'altro.

A. Elettronegatività

Come già abbiamo detto nella Sezione 1.10, l'atomo più elettronegativo tiene gli elettroni di legame più stretti a sé dell'atomo meno elettronegativo. Tra i vari anioni, quello in cui l'atomo più elettronegativo porta la carica negativa è di solito il più stabile. Perciò, procedendo da sinistra verso destra nella tavola periodica, si osserva che gli elementi formano anioni sempre più stabili, e di conseguenza gli acidi coniugati corrispondenti sono sempre più acidi.

C N O F

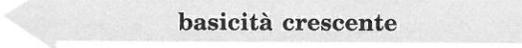
crescente elettronegatività degli elementi 

$\text{R}_3\text{C}-\text{H}$ $\text{R}_2\text{N}-\text{H}$ $\text{RO}-\text{H}$ $\text{F}-\text{H}$

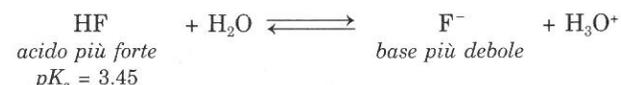
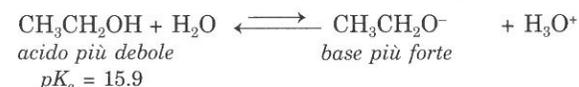
crescente forza dei rispettivi acidi 

Di contro, se consideriamo la basicità delle basi coniugate, l'anione di un acido molto debole è una base molto forte, e viceversa.

R_3C^- R_2N^- RO^- F^-

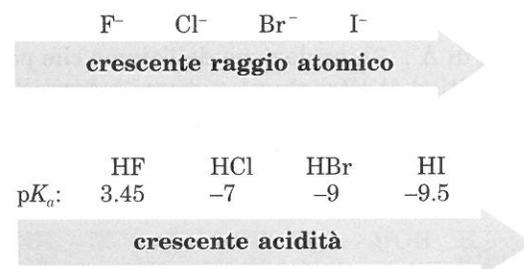
basicità crescente 

Consideriamo, ad esempio, le reazioni di ionizzazione dell'etanolo e di HF in acqua. Tra i due elementi, F è più elettronegativo di O, per cui lo ione fluoruro porta la carica negativa meglio dello ione alcossido. Anche se HF è un acido debole, la sua acidità è molto maggiore di quella dell'etanolo. Lo ione fluoruro, corrispondentemente, è una base più debole dello ione etossido.



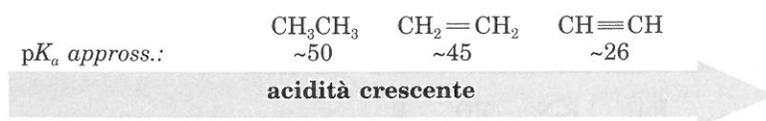
B. Dimensioni

Un atomo grande disperde una carica negativa meglio di un atomo più piccolo. La dispersione della carica ha come conseguenza la stabilizzazione. In una serie di composti, la stabilità dell'anione e la forza dell'acido aumentano quindi di pari passo man mano che aumentano le dimensioni dell'atomo legato ad H. L'effetto delle dimensioni è più importante, in alcuni casi, dell'effetto dell'elettronegatività. Anche se il fluoro è più elettronegativo degli altri alogeni, HF è meno acido degli altri alogenuri d'idrogeno, per le modeste dimensioni dell'atomo di fluoro.

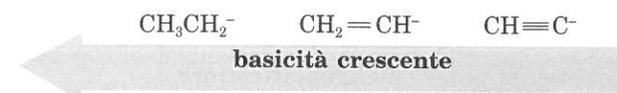


C. Ibridazione

Come si è visto nella Sezione 10.1, un alchino terminale, avente un gruppo $\equiv\text{CH}$, è un acido molto debole. Un aumento del carattere *s* degli orbitali ibridi del carbonio, nella serie $sp^3 \rightarrow sp^2 \rightarrow sp$, implica un aumento di elettronegatività del carbonio, e quindi un aumento di polarità del legame CH, ed infine un aumento di acidità. La maggiore elettronegatività dell'atomo legato ad H fa aumentare anche la stabilità dell'anione e, conseguentemente, l'acidità del composto. Per questi motivi, un protone alchinico è più acido di un protone alchenico, e questo, a sua volta è più acido di un protone di un alcano.

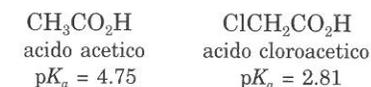


Anche in questa serie, l'acido più forte genera, come anione, la base più debole.



D. Effetto induttivo

Dopo aver discusso l'effetto che un atomo direttamente legato all'idrogeno ha sull'acidità di un composto, esaminiamo l'effetto che possono esercitare sull'acidità altri atomi o gruppi presenti nella molecola. Confrontiamo, ad esempio, i valori di pK_a degli acidi acetico e cloroacetico:



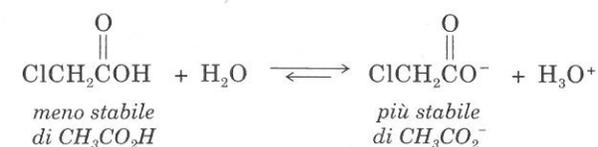
L'acido cloroacetico è un acido molto più forte dell'acido acetico. L'aumento di acidità è dovuto all'effetto induttivo del cloro elettronegativo. Nell'acido non ionizzato, l'effetto elettrone-attrattore del cloro diminuisce la densità elettronica del carbonio α : ciò ha come conseguenza una struttura con cariche positive adiacenti di energia relativamente elevata.



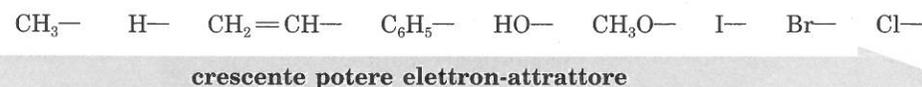
Corrispondentemente, la presenza del cloro *diminuisce* l'energia dell'anione, poiché la carica negativa del carbossilato è parzialmente dispersa dalla carica positiva δ^+ adiacente.



Un gruppo elettronegativo che si trovi in prossimità del carbossile rende quindi l'acido più forte; l'acido stesso viene, infatti, destabilizzato, mentre il suo anione viene, corrispondentemente, stabilizzato.



Prendiamo ora in considerazione vari gruppi, e disponiamoli in ordine di potere elettron-attrattore:



I valori di pK_a dei seguenti acidi carbossilici riflettono il diverso potere elettron-attrattore dei vari gruppi legati a $-\text{CH}_2\text{COOH}$.

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	$\text{HOCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	$\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{H}$
$pK_a: 4.87$	4.75	4.35	4.31	3.87	2.81

crescente acidità

Ulteriori gruppi elettron-attrattori aumentano l'effetto induttivo. L'acido dicloroacetico è più forte dell'acido cloroacetico, e l'acido tricloroacetico è ancora più forte.

$\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ acido cloroacetico $pK_a = 2.81$	$\text{Cl}_2\text{CHCO}_2\text{H}$ acido dicloroacetico $pK_a = 1.29$	$\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{H}$ acido tricloroacetico $pK_a = 0.7$
---	---	--

L'influenza dell'effetto induttivo sull'acidità decresce se il gruppo elettro-negativo non è prossimo al carbossile, cioè l'effetto diminuisce all'aumentare degli atomi di carbonio interposti. Mentre l'acido 2-clorobutanoico è decisamente più forte dell'acido butanoico, il pK_a dell'acido 4-clorobutanoico è quasi uguale a quello dell'acido non sostituito.

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	$\begin{array}{c} \text{Cl} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{Cl} \\ \\ \text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{Cl} \\ \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHCO}_2\text{H} \end{array}$
$pK_a: 4.8$	4.5	4.0	2.9

l'acidità aumenta al diminuire della distanza tra $-\text{Cl}$ e $-\text{COOH}$

PROBLEMA PER LO STUDIO

- 14.5 Qual'è l'acido più forte di ciascuna delle seguenti coppie e perché?
 (a) acido fenilacetico e acido bromoacetico; (b) acido dibromoacetico e acido bromoacetico; (c) acido 2-iodopropanoico e acido 3-iodopropanoico.

E. Stabilizzazione per risonanza

Alcoli, fenoli ed acidi carbossilici contengono gruppi $-\text{OH}$; la loro acidità è però straordinariamente diversa. Questa diversità può attribuirsi in primo luogo alla presenza o all'assenza di stabilizzazione per risonanza negli anioni rispetto ai loro acidi coniugati.

	ROH	ArOH	RCO_2H
pK_a appross.:	15-19	10	5

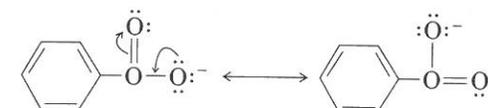
L'anione di un *alcol* non è stabilizzato per risonanza. La carica negativa di uno ione alcossido risiede completamente sull'atomo di ossigeno e non è delocalizzata. Ben diversa è la situazione per un *acido carbossilico*: la carica negativa dello ione carbossilato è ripartita equamente tra i due ossigeni elettronegativi. I *fenoli*, di acidità intermedia tra quella degli alcoli e degli acidi, formano ioni fenossidi in cui l'ossigeno è adiacente ad un anello aromatico: la carica negativa dell'anione è parzialmente delocalizzata sull'anello, come abbiamo visto nella Sezione 12.2A.

F. Solvatazione

La solvatazione dell'anione può avere un ruolo molto importante sull'acidità di un composto. Le molecole del solvente possono stabilizzare l'anione, favorendo la dispersione della carica negativa mediante interazioni dipolo-dipolo. Ogni fattore capace di aumentare il grado di solvatazione di un anione, aumenta l'acidità del rispettivo acido coniugato in soluzione. Ad esempio, l'acqua solvata gli ioni molto più efficacemente dell'etanolo e, come risultato, un acido carbossilico è 10^5 volte più acido in soluzione acquosa che in soluzione etanolica!

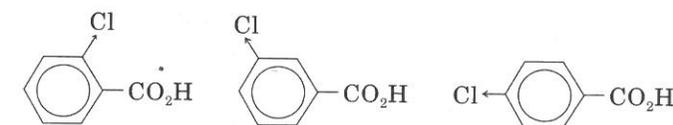
G. Acidità dei derivati dell'acido benzoico

Prendiamo ora in considerazione l'acido benzoico ed i suoi derivati di sostituzione nell'anello. Ci si potrebbe aspettare che la stabilizzazione per risonanza da parte dell'anello aromatico avesse una notevole influenza sull'acidità, ma questo non avviene. La carica negativa dell'anione carbossilato, condivisa dai due atomi di ossigeno, non può essere delocalizzata da parte dell'anello aromatico. (I due atomi di ossigeno dell'anione carbossilato non sono direttamente adiacenti all'anello, e non è possibile scrivere strutture di risonanza in cui la carica negativa si distribuisce sull'anello aromatico).



Anche se la carica negativa dello ione benzoato non è dispersa da parte dell'anello benzenico, l'acido benzoico è un acido più forte del fenolo. Nello ione benzoato, la carica negativa è ripartita equamente tra i due atomi di ossigeno del carbossile, mentre nello ione fenossido la carica negativa è per la maggior parte sull'unico atomo di ossigeno presente.

Se l'anello benzenico non contribuisce a stabilizzare per risonanza il gruppo carbossilato, i sostituenti presenti sull'anello possono influenzare l'acidità di un acido aromatico, prevalentemente tramite effetto induttivo. Un gruppo *elettron-attrattore*, di regola, aumenta l'acidità di un acido benzoico (Tabella 14.6).



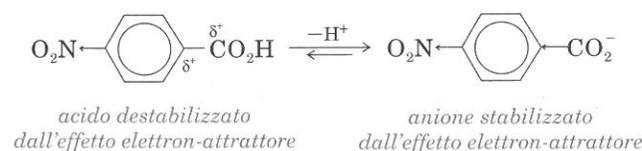
tutti e tre sono più acidi dell'acido benzoico

TABELLA 14.6 Valori di pK_a di alcuni acidi benzoici sostituiti

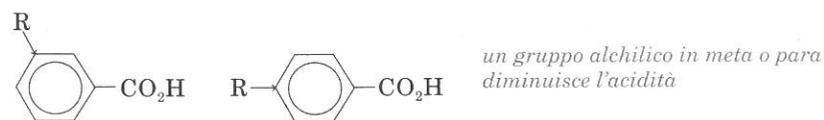
Acido ^a	Posizione del sostituito e relativi pK_a		
	orto	meta	para
	4.2	4.2	4.2
	3.9	4.3	4.4
	3.0	4.1	4.5
	4.1	4.1	4.5
	2.9	3.8	4.0
	2.9	3.8	4.0
	2.2	3.5	3.4

^a Le formule così scritte indicano una posizione indeterminata del sostituito.

Un sostituito elettronegativo aumenta l'acidità poiché, come già si è visto, destabilizza l'acido e stabilizza l'anione.



Al contrario, un gruppo alchilico *elettron-donatore*, quando si trova in *m* o *p* rispetto al carbossile, diminuisce l'acidità di un acido aromatico. Cedendo elettroni, il sostituito stabilizza l'acido indissociato e destabilizza l'anione.



Un qualsiasi sostituito, elettrone-donatore o elettrone-attrattore, presente in posizione **orto** rispetto al carbossile di un acido aromatico, ne aumenta l'acidità.

Questo fenomeno, indicato come **effetto-orto**, deriva probabilmente dalla combinazione di fattori elettronici e sterici.



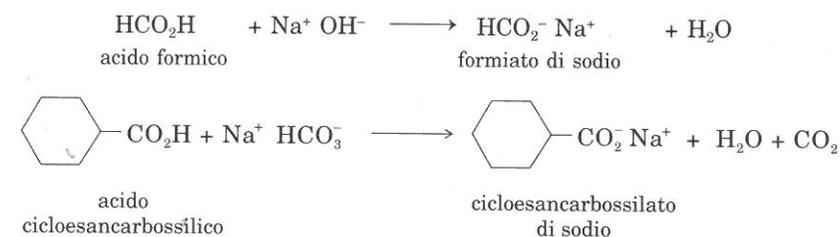
PROBLEMI PER LO STUDIO

- 14.6 (a) Ritenete che l'acido *m*-isopropilbenzoico sia più o meno acido dell'acido benzoico? Perché?
 (b) Tra l'acido *m*-nitrobenzoico e il 3,5-dinitrobenzoico, qual'è più acido e perché?
- 14.7 Il pK_a dell'acido *o*-metossibenzoico è 4.1. È un acido più forte dell'acido benzoico per *effetto-orto*. L'acido *o*-idrossibenzoico (ac. salicilico) ($pK_a=3.0$) è ancora più acido dell'*o*-metossibenzoico. Scrivete le strutture dei due anioni e suggerite una spiegazione al maggior effetto stabilizzante del gruppo ossidrilico.
- 14.8 Elencate i seguenti idrocarburi in ordine di acidità crescente dell'idrogeno legato al C sp^3 . (a) difenilmetano; (b) trifenilmetano; (c) toluene; (d) metano.

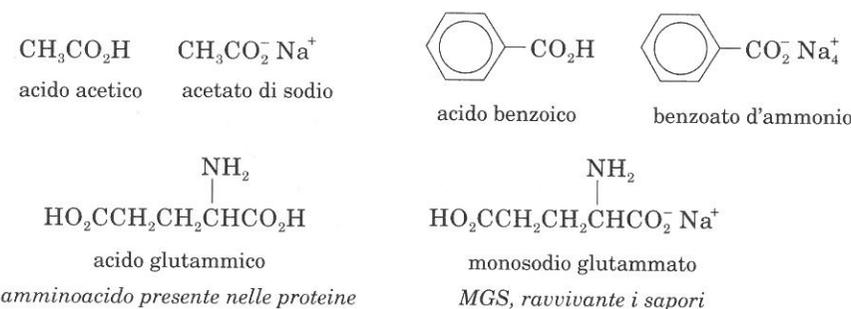
SEZIONE 14.6

Reazione degli acidi carbossilici con basi.

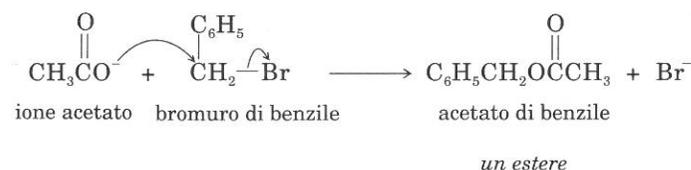
La reazione tra un acido carbossilico ed una base dà un *sale*. Le proprietà fisiche dei sali degli acidi carbossilici sono simili a quelle dei sali degli acidi inorganici. Analogamente a NaCl ed a KNO_3 , un sale di un acido organico fonde ad elevata temperatura, è solubile in acqua ed è inodore.



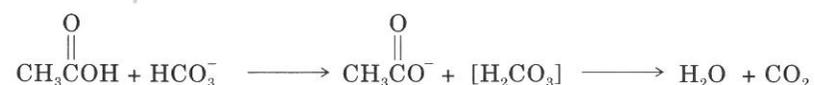
Il nome dell'anione deriva da quello dell'acido corrispondente, cambiando la terminazione **ico** in **ato**. Il nome del sale è indicato come negli esempi qui riportati.



Lo ione carbossilato è una base debole e può comportarsi da nucleofilo. Possiamo, ad esempio, ottenere esteri per reazione di carbossilati con alogenuri alchilici particolarmente reattivi (vedi Sez. 5.11).

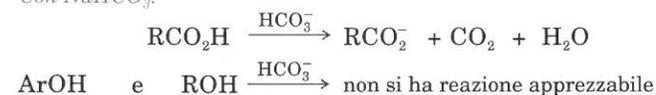


Poiché un acido carbossilico è più acido dell'acido carbonico, esso dà luogo ad una reazione acido-base con bicarbonato di sodio e naturalmente con basi ancora più forti, come ad esempio NaOH.

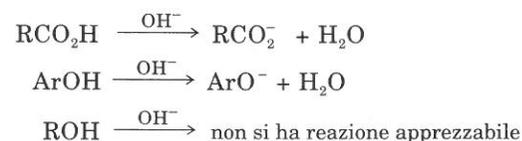


Mentre gli acidi carbossilici reagiscono con il bicarbonato di sodio, i fenoli richiedono una base più forte, come NaOH, e gli alcoli richiedono una base ancora più forte, come NaNH₂.

Con NaHCO₃:



Con NaOH:



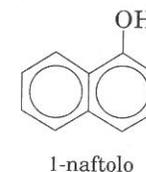
La diversa reattività di fronte a NaOH ed a NaHCO₃ fornisce un semplice procedimento di classificazione e di separazione. Se un composto insolubile in acqua si scioglie in una soluzione di NaOH, ma non in una soluzione di NaHCO₃, esso è, molto probabilmente, un fenolo. Se quel composto si scioglie in NaOH e in NaHCO₃, esso è, probabilmente, un acido carbossilico.

Da una miscela di composti organici insolubili in acqua, un acido carbossilico si può estrarre con una soluzione acquosa di bicarbonato sodico. L'acido passa in soluzione come sale di sodio idrosolubile, mentre gli altri composti organici restano indisciolti. Dalla soluzione acquosa, l'acido carbossilico libero viene ottenuto mediante acidificazione.

La reazione con bicarbonato ha dei limiti sia nei suoi aspetti analitici, sia come metodo di separazione. Infatti, un acido carbossilico avente la parte idrocarburica molto grande, può essere insolubile in una soluzione di NaHCO₃ e, persino, in una soluzione di NaOH. D'altra parte, alcuni fenoli hanno un'acidità paragonabile a quella degli acidi carbossilici; ad esempio, i nitrofenoli si sciolgono sia in NaOH che in NaHCO₃.

PROBLEMI PER LO STUDIO

- 14.9 Un'aldeide del commercio contiene, come probabile impurezza, il corrispondente acido carbossilico formatosi per ossidazione atmosferica. Indicate un semplice metodo di purificazione.
- 14.10 Una soluzione etera contiene tre diversi composti: acido eptanoico, 1-naftolo, 1-ottanolo. Come si potrebbero separare?

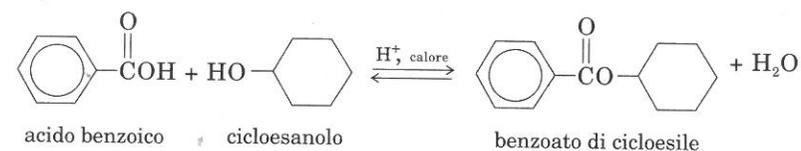
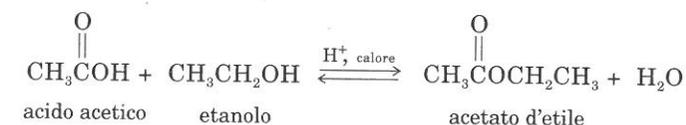
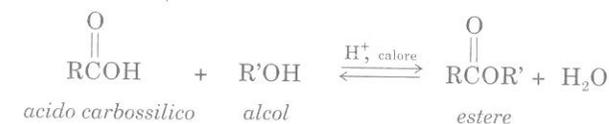


SEZIONE 14.7

Esterificazione degli acidi carbossilici

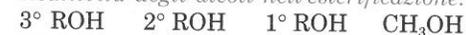
Un **estere di un acido carbossilico** è un composto in cui è presente il gruppo —CO₂R, dove R può essere un alchile o un arile. Un estere può ottenersi per reazione diretta di un acido con un alcol: la reazione, detta **esterificazione**, è catalizzata dagli acidi e reversibile.

In generale:



La velocità di esterificazione di un acido dipende sia dalla costituzione dell'acido che dalla costituzione dell'alcol. La forza dell'acido ha un ruolo modesto sulla formazione dell'estere.

Reattività degli alcoli nell'esterificazione:



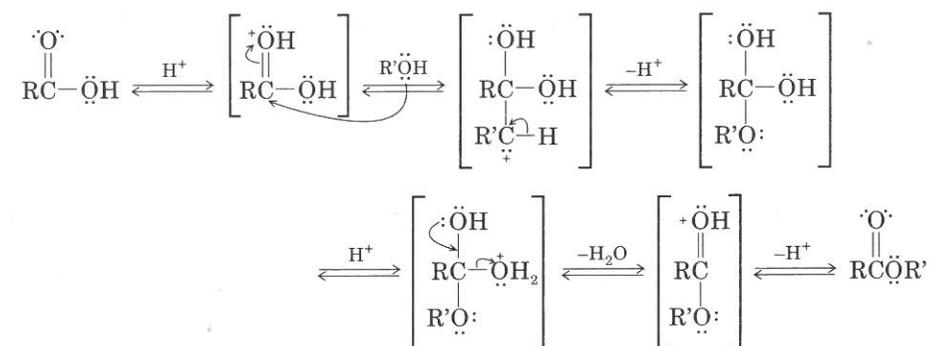
crescente reattività

Reattività degli acidi carbossilici nell'esterificazione:

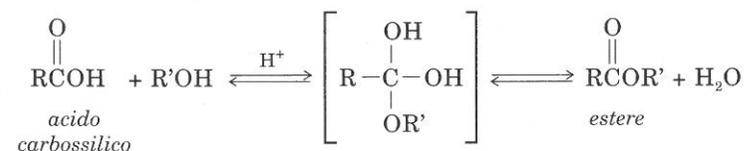


crescente reattività

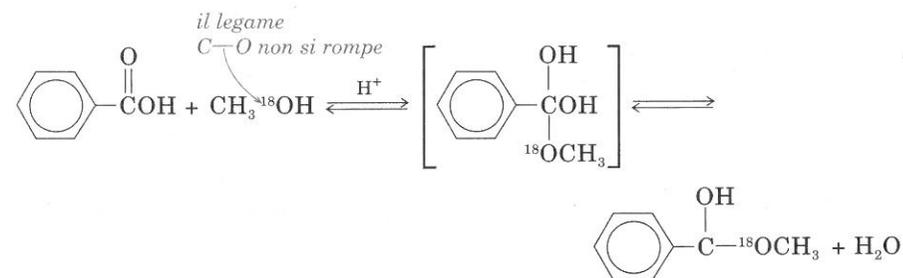
Come si è visto in varie reazioni delle aldeidi e dei chetoni, anche l'esterificazione di un acido carbossilico procede attraverso una serie di stadi di protonazione e deprotonazione. L'ossigeno del carbonile viene protonato e l'alcol, reagendo da nucleofilo, attacca il carbonio positivo; l'eliminazione d'acqua dà l'estere.



Il meccanismo può riassumersi in questo modo:



In questa reazione, si rompe il legame C—O dell'acido carbossilico; non vengono rotti, invece, né il legame O—H dell'acido, né il legame C—O dell'alcol. Una dimostrazione di questo meccanismo di esterificazione si ha facendo reagire un alcol marcato, ad esempio $\text{CH}_3^{18}\text{OH}$, con un acido carbossilico. Si osserva che ^{18}O rimane legato al gruppo metilico.



PROBLEMA PER LO STUDIO

14.11 Scrivete il meccanismo completo dell'esterificazione dell'acido acetico con $\text{CH}_3^{18}\text{OH}$.

La reazione di esterificazione è reversibile. Per ottenere una resa elevata di estere, dobbiamo spostare l'equilibrio verso l'estere stesso. In pratica, ciò si ottiene usando un eccesso di uno dei reagenti (quello meno costoso) o allontanando uno dei prodotti dalla miscela di reazione (per esempio, mediante distillazione azeotropica dell'acqua).

Se vi è impedimento sterico nell'intermedio di reazione, la resa in estere diminuisce perché, all'equilibrio, sono favorite le specie meno impedito (i reagenti). Se si vogliono preparare esteri voluminosi, è preferibile usare un altro metodo, ad esempio la reazione di un alcol con una anidride o con un cloruro acilico, che sono molto più reattivi dell'acido libero (Cap. 15) e reagiscono con gli alcoli in modo irreversibile.

Gli esteri fenilici ($\text{RCO}_2\text{C}_6\text{H}_5$) di solito non si preparano direttamente da fenoli ed acidi carbossilici, poiché, all'equilibrio, la miscela di reazione è più ricca di acido e di fenolo che di estere. Anche questi esteri, come gli esteri alifatici voluminosi, si preparano più facilmente dagli alogenuri acilici, più reattivi.

PROBLEMI PER LO STUDIO

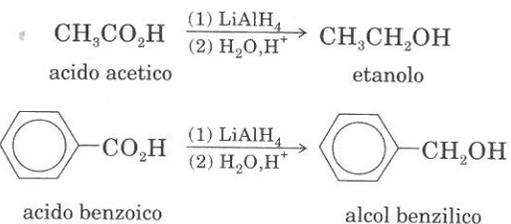
- 14.12 Indicare i prodotti di esterificazione di: (a) acido *p*-toluico (pag. 593) ed alcol isopropilico; (b) acido tereftalico ($p\text{-HO}_2\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{H}$) ed eccesso di etanolo; (c) acido acetico e (*R*)-2-butanol.
- 14.13 L'acido 4-idrossibutanoico forma spontaneamente un estere ciclico, o lattone. Qual è la struttura del lattone?

SEZIONE 14.8

Riduzione degli acidi carbossilici

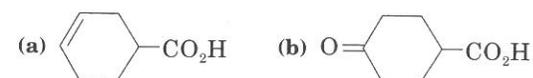
Il carbonio del carbossile si trova al più alto stato di ossidazione che un carbonio può avere in una molecola organica. (Lo stato di ossidazione successivo si ha nella CO_2). Conseguentemente, il gruppo carbossilico non subisce ulteriore ossidazione se non nella combustione, o in presenza di reagenti molto energici, quali la miscela $\text{H}_2\text{SO}_4-\text{CrO}_3$ ("miscela cromica", usata anche per lavare i recipienti di laboratorio).

Il gruppo carbossilico di un acido è inerte di fronte a molti riducenti (ad esempio, idrogeno e catalizzatori). Tale inerzia ha favorito lo sviluppo di metodi alternativi di riduzione, quali la trasformazione di un acido in un estere e la successiva riduzione dell'estere. Tuttavia, la scoperta dell'idruro di litio e alluminio (LiAlH_4) ha semplificato il problema, poiché tale idruro riduce un gruppo $-\text{CO}_2\text{H}$ direttamente a gruppo $-\text{CH}_2\text{OH}$. (Altri gruppi carbonilici presenti nella molecola vengono, naturalmente, ridotti; Sezione 13.7).



PROBLEMA PER LO STUDIO

14.14 Scrivete le formule dei prodotti che si ottengono per riduzione con LiAlH_4 dei seguenti composti:



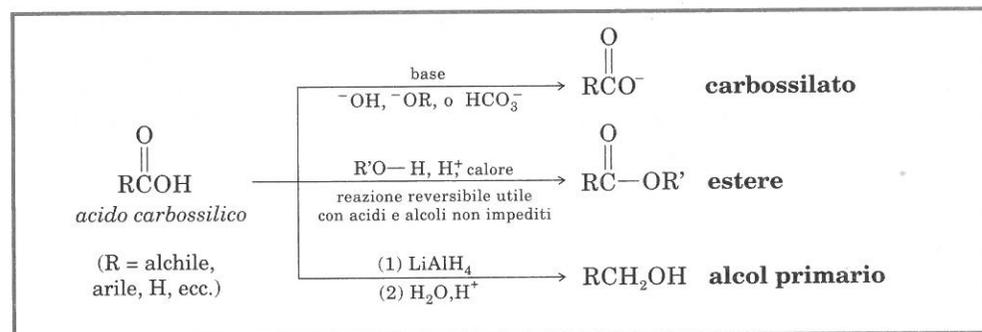


FIGURA 14.4 Sommario delle reazioni degli acidi carbossilici descritte in questo capitolo. La Tabella 14.8 mostra altre reazioni, e le sezioni dove ritrovarle.

La Figura 14.4 riassume le reazioni dei acidi carbossilici presentate nelle Sezioni 14.6-14.8.

SEZIONE 14.9

Acidi carbossilici polifunzionali

Gli acidi bicarbossilici e gli acidi carbossilici contenenti altri gruppi funzionali, presentano spesso proprietà chimiche particolari. In questa sezione esamineremo alcuni acidi polifunzionali; gli ossiacidi saranno trattati nel Capitolo 15, e gli amminoacidi nel Capitolo 24.

A. Acidità di acidi dibasici

Un **acido dibasico** è un acido che reagisce con *due equivalenti di base*; può essere descritto più correttamente con il termine **acido diprotico** (con due protoni acidi). La chimica degli acidi bicarbossilici è molto simile a quella degli acidi monocarbossilici; esaminiamo alcune loro proprietà particolari.

In qualsiasi acido dibasico (organico od inorganico), il primo idrogenione si stacca più facilmente del secondo. Così K_1 (costante di acidità della prima ionizzazione) è maggiore di K_2 (costante di acidità della seconda ionizzazione) e pK_1 è minore di pK_2 . La differenza tra pK_1 e pK_2 diminuisce con la distanza tra i gruppi carbossilici. (Perché?) I valori di pK_a per la prima e la seconda dissociazione di alcuni diacidi sono elencati in Tabella 14.7.

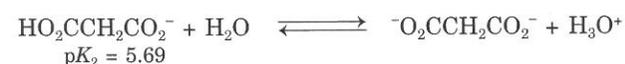
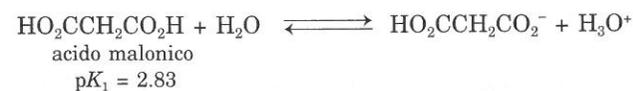
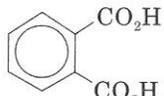


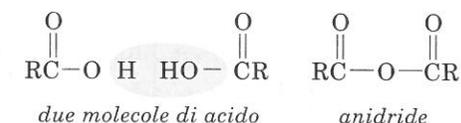
TABELLA 14.7 Valori di pK_a di alcuni acidi bicarbossilici

Nome comune ^a	Struttura	pK_1	pK_2
ossalico	$\text{HO}_2\text{C}-\text{CO}_2\text{H}$	1.2	4.2
malonico	$\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	2.8	5.7
succinico	$\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$	4.2	5.6
glutarico	$\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{H}$	4.3	5.4
adipico	$\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{H}$	4.4	5.4
pimelico	$\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_5\text{CO}_2\text{H}$	4.5	5.4
<i>o</i> -ftalico		2.9	5.5

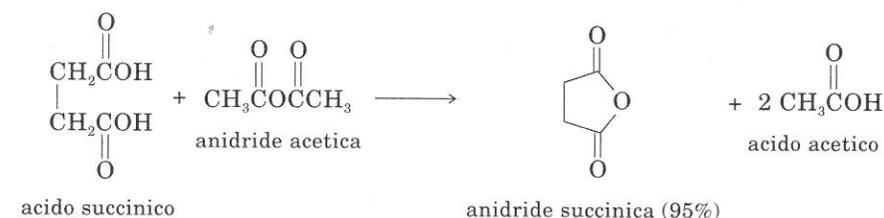
^a Questi nomi sono di uso più generale dei nomi IUPAC; questi si formano cambiando la terminazione **-o** dell'alcano in **dioico**: esempio: acido succinico = acido butandioico. L'acido *o*-benzen-dicarbossilico è più noto come acido *o*-ftalico.

B. Formazione di anidridi da acidi dibasici

L'**anidride di un acido carbossilico** ha una struttura che deriva dall'unione di due molecole di acido, con perdita di una molecola di acqua.

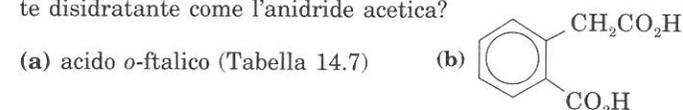


Mentre, in generale, per riscaldamento degli acidi carbossilici *non* si ottengono le corrispondenti anidridi, alcuni acidi bicarbossilici danno anidridi a cicli penta- ed esa-atomici per riscaldamento a 200-300°C. Un'anidride a ciclo di cinque o sei atomi può essere ottenuta, in condizioni più blande, riscaldando l'appropriato acido bicarbossilico con anidride acetica. Se si allontana per distillazione l'acido acetico che si forma, la reazione si conclude più velocemente. Parleremo ancora delle anidridi nella Sezione 15.4.



PROBLEMA PER LO STUDIO

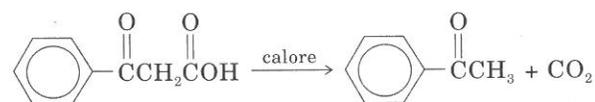
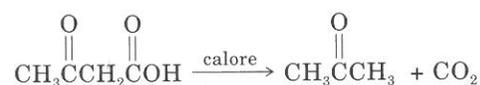
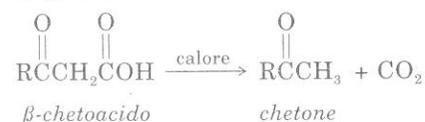
14.15 Che prodotto si ottiene riscaldando i seguenti acidi bicarbossilici con un agente disidratante come l'anidride acetica?



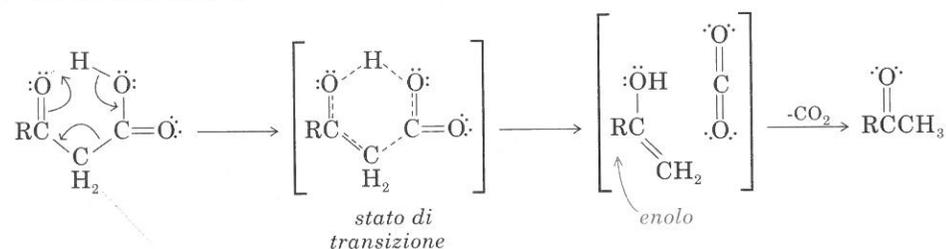
C. Decarbossilazione di β -chetoacidi e di β -diacidi

Gli acidi carbossilici, sottoposti a semplice riscaldamento, non subiscono, in generale, alcuna trasformazione chimica. Tuttavia, un acido carbossilico avente un gruppo carbonilico in posizione *beta*, subisce **decarbossilazione** (perdita di CO_2) per riscaldamento. (La temperatura a cui si ha decarbossilazione varia al variare dei singoli composti).

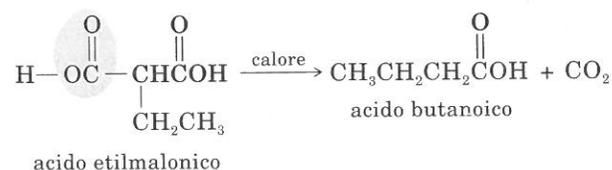
In generale



Il meccanismo della decarbossilazione postula la partecipazione di uno stato di transizione ciclico:



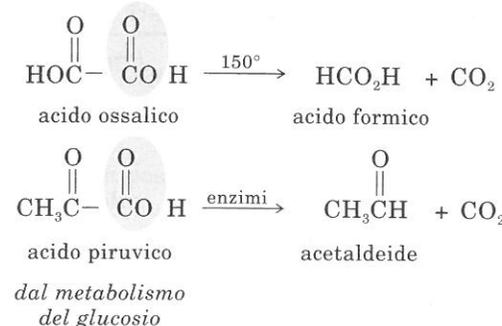
Si noti che lo stato di transizione ciclico richiede un gruppo carbonilico in posizione *beta*, ma non necessariamente un carbonile chetonico. Anche un acido β -dicarbossilico subisce decarbossilazione per semplice riscaldamento. La decarbossilazione degli omologhi dell'acido malonico ha un'importanza particolare nella sintesi organica, e ne ripareremo nel Capitolo 16.



PROBLEMA PER LO STUDIO

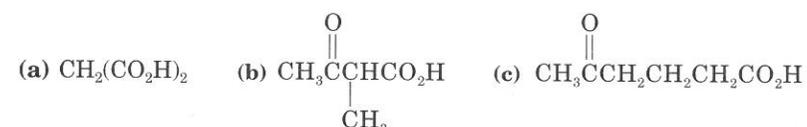
14.16 Scrivete un meccanismo che spieghi la decarbossilazione dell'acido etilmalonico.

La decarbossilazione può aver luogo anche in alcuni acidi aventi un gruppo carbonilico in posizione *alfa*. La decarbossilazione degli α -chetoacidi è comune nei sistemi biologici, dove è catalizzata dagli enzimi.

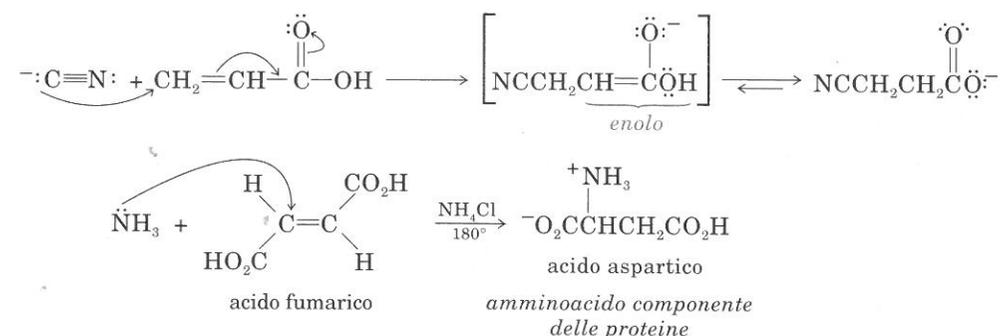


PROBLEMA PER LO STUDIO

14.17 Indicate eventuali prodotti ottenibili per riscaldamento dei seguenti acidi:

D. Acidi carbossilici α,β -insaturi

In un acido carbossilico insaturo, un doppio legame isolato si comporta in modo indipendente dal carbossile. Tuttavia, se il doppio legame è *coniugato* al carbossile, si possono avere reazioni di addizione 1,4, analogamente a quanto si è visto per le aldeidi ed i chetoni α,β -insaturi (Sezione 13.12).



SEZIONE 14.10

Uso di acidi carbossilici nella sintesi

La Tabella 14.8 riporta i prodotti che si possono ottenere dagli acidi. Sebbene gli acidi siano più facilmente disponibili, l'uso dei loro derivati consente, generalmente, di ottenere i prodotti voluti con rese migliori. Come vedremo, le applicazioni riguardano molto spesso l'uso di un cloruro acilico o di un'anidride.

TABELLA 14.8 Composti ottenibili dagli acidi carbossilici.

Reazione	Prodotto	Sezione di riferimento
Neutralizzazione: ^a		
$\text{RCO}_2\text{H} + \text{Na}^+ \text{OH}^- \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}} \text{RCO}_2^- \text{Na}^+$	sale	14.5, 14.6
Esterificazione:		
$\text{RCO}_2\text{H} + \text{R}'\text{OH} \xrightarrow{\text{H}^+} \text{RCO}_2\text{R}'$	estere	14.7
Riduzione:		
$\text{RCO}_2\text{H} \xrightarrow[\text{(2) H}_2\text{O, H}^+]{\text{(1) LiAlH}_4} \text{RCH}_2\text{OH}$	alcol 1°	14.8
Disidratazione:		
$\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H} \xrightarrow[\text{a caldo}]{(\text{CH}_3\text{C})_2\text{O}} \text{O}=\text{C}(\text{CH}_2)_n\text{C}=\text{O}$ ($n = 2 \text{ o } 3$)	anidridi cicliche	14.9B 15.4B
Decarbossilazione:		
$\text{RCCR}'_2\text{CO}_2\text{H} \xrightarrow{\text{a caldo}} \text{RCCHR}'_2$	chetone	14.9C
$\text{HO}_2\text{CCR}'_2\text{CO}_2\text{H} \xrightarrow{\text{a caldo}} \text{R}'_2\text{CHCO}_2\text{H}$	acido carbossilico	14.9C
Addizione 1,4:		
$\text{R}_2\text{C}=\text{CHCO}_2\text{H} + \text{HNu} \longrightarrow \text{R}_2\text{C}(\text{Nu})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	acidi carbossilici β-sostituiti	14.9D
Alogenazione del carbossile: ^b		
$\text{RCO}_2\text{H} + \text{SOCl}_2 \text{ o } \text{PCl}_3 \longrightarrow \text{RCOCl}$	alogenuro acilico	15.3B
α-Alogenazione:		
$\text{RCH}_2\text{CO}_2\text{H} + \text{Cl}_2 \xrightarrow{\text{PCl}_3} \text{RCHClCO}_2\text{H}$	α-cloro acido	15.3C

^a La reazione $\text{S}_{\text{N}}2$ di sali ed alogenuri alchilici dà esteri:



^b Gli alogenuri acilici sono intermedi utili per ottenere vari prodotti, tra cui anidridi ed esteri (Capitolo 15).

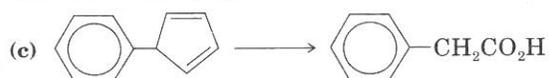
PROBLEMI PER LO STUDIO

14.18 Indicate due metodi di preparazione del butanoato d'etile dall'acido butanoico.

14.19 Scrivete serie di equazioni relative alle seguenti trasformazioni:

(a) acido propanoico \longrightarrow acido butanoico

(b) acido 3-cloropropanoico \longrightarrow acido butandioico



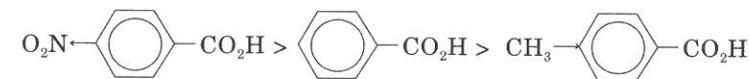
Sommarario

Gli **acidi carbossilici** (RCO_2H) formano **dimeri** a causa di legami d'idrogeno; questa particolarità strutturale ha conseguenze sulle loro proprietà fisiche e spettroscopiche.

Gli acidi carbossilici si possono ottenere: (1) per *idrolisi dei loro derivati* (esteri, ammidi, anidridi, alogenuri acilici, nitrili); (2) per *ossidazione di alcoli primari, aldeidi, alcheni, areni*; (3) con *reazioni di Grignard* tra RMgX e CO_2 .

La forza di un acido dipende dalla stabilità relativa dell'acido e del suo anione. La forza di un acido varia al variare dell'*elettronegatività* ($\text{HF} > \text{ROH} > \text{R}_2\text{NH} > \text{RH}$), delle *dimensioni* ($\text{HI} > \text{HBr} > \text{HCl} > \text{HF}$), dell'*ibridazione* ($\equiv \text{CH} > = \text{CH}_2 > -\text{CH}_3$). L'*effetto induttivo* di gruppi elettrone-attrattori aumenta la forza di un acido ($\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{H} > \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$). Anche la *stabilizzazione per risonanza* dell'anione rende l'acido più forte ($\text{RCO}_2\text{H} > \text{ArOH} > \text{ROH}$). L'anione di un acido può essere parzialmente stabilizzato dalla *solvatazione*, e ciò rinforza l'acido.

La forza di un acido aromatico, quale l'acido benzoico e i suoi derivati, dipende notevolmente da effetti induttivi poiché il gruppo $-\text{CO}_2^-$ non entra in risonanza con l'anello aromatico. Gruppi elettrone-attrattori rinforzano un acido e gruppi elettrone-donatori lo indeboliscono. La presenza di un gruppo in posizione *orto* esalta quasi sempre la forza di un acido.



Gli acidi carbossilici sono una delle poche classi di composti organici che abbiano acidità superiore a quella di H_2CO_3 ; essi reagiscono con HCO_3^- . La reazione di un acido carbossilico con una base dà un **sale (carbossilato)**.



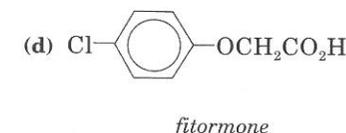
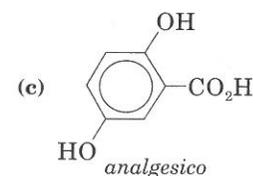
Le applicazioni sintetiche degli acidi carbossilici sono riassunte in Tabella 14.8.

Problemi

14.20 Assegnate i nomi IUPAC ai seguenti acidi e sali:

(a) $(\text{CH}_3)_3\text{CCO}_2\text{H}$

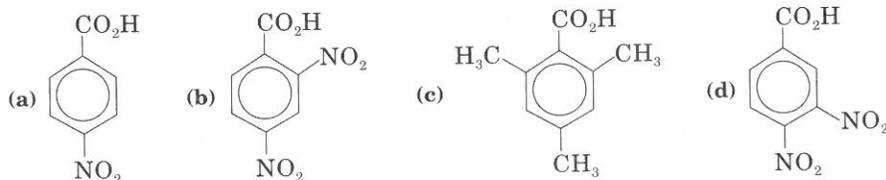
(b) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHBrCHBrCO}_2\text{H}$

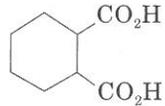
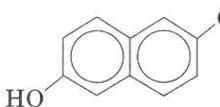
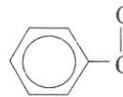




usato negli smalti per la ceramica conservante alimentare

- 14.21 Scrivete le strutture dei seguenti acidi e sali: (a) acido 4-iodobutanico; (b) formiato di potassio; (c) *o*-ftalato bisodico; (d) sodio benzoato; (e) acido *m*-metilbenzoico.
- 14.22 Assegnate le strutture ai seguenti gruppi: (a) propionile; (b) butirile; (c) *m*-nitrobenzoile.
- 14.23 Indicate i principali tipi di legame d'idrogeno che possono essere presenti nei seguenti sistemi (può essere presente più di un tipo): (a) soluzione acquosa di acido propanoico; (b) soluzione acquosa di acido lattico, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CO}_2\text{H}$.
- 14.24 Progettate una sintesi dell'acido butanoico partendo, di volta in volta, dai seguenti composti:
- (a) 1-bromopropano (b) 1-butanol
(c) butanale (d) 4-ottene
(e) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (f) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ 
- 14.25 Progettate la sintesi dell'acido benzoico da benzene, usando:
- (a) una reazione di Grignard
(b) l'idrolisi di un nitrile
- 14.26 Calcolate il $\text{p}K_a$ di ciascuno dei seguenti acidi (Sezione 1.10):
- (a) *cis*- $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$, $K_a=1.3 \times 10^{-4}$
(b) *trans*- $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$, $K_a=3.65 \times 10^{-5}$
- 14.27 Una soluzione 0,010M di un acido ha $\text{pH} = 2.5$. Da questo dato, calcolate la K_a dell'acido.
- 14.28 Come si possono spiegare le seguenti acidità?
- $\text{FCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ $\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{H}$
 $\text{p}K_a=2.66$ $\text{p}K_a=2.81$ $\text{p}K_a=2.87$
- 14.29 Elencate i seguenti composti in ordine di crescente acidità.
- (a) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHBrCO}_2\text{H}$ (b) $\text{CH}_3\text{CHBrCH}_2\text{CO}_2\text{H}$
(c) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (d) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
(e) $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$ (f) H_2CO_3
(g) $\text{Br}_3\text{CCO}_2\text{H}$ (h) H_2O
- 14.30 Quale acido, delle seguenti coppie, ritenete più forte? (a) acido benzoico e acido *p*-bromobenzoico; (b) acido benzoico e acido *m*-bromobenzoico; (c) acido *m*-bromobenzoico e acido 3,5-dibromobenzoico. Spiegate.
- 14.31 Disponete i seguenti composti in ordine di crescente acidità e spiegate l'ordine scelto.
- p*-nitrofenolo *p*-metilfenolo fenolo
- 14.32 Quale dei seguenti acidi ritenete sia il più forte? Quale il più debole?



- 14.33 Qual è la base più forte di ciascuna delle seguenti coppie?
- (a) $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}^-$ o $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{C}^-$
(b) Cl^- o CH_3CO_2^-
(c) $\text{ClCH}_2\text{CO}_2^-$ o $\text{Cl}_2\text{CHCO}_2^-$
(d) $(\text{CH}_3)_3\text{CO}^-$ o $(\text{CH}_3)_3\text{CCO}_2^-$
(e) $\text{CH}_3\text{CHClCO}_2^-$ o $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2^-$
- 14.34 Indicate il principale prodotto organico delle seguenti reazioni:
- (a)  + eccesso di NaOH \longrightarrow
- (b) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl} + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}^- \text{Na}^+ \longrightarrow$
(c) $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H} + \text{CH}_3\text{O}^- \longrightarrow$
(d) $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H} + \text{CH}_3\text{NH}_2 \longrightarrow$
(e) $\text{CH}_3\text{CO}_2^- + \text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{H} \longrightarrow$
(f) $\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{H} + 1 \text{ NaHCO}_3 \longrightarrow$
- (g)  + 2 $\text{NaHCO}_3 \longrightarrow$
- (h) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{H} + \text{CH}_3\text{I} + \text{CO}_3^{2-} \longrightarrow$
(i) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{H} + \text{LiOH} \longrightarrow$
(j) $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH} + \text{LiOH} \longrightarrow$
- 14.35 Una miscela contiene *p*-etilfenolo, acido benzoico ed aldeide benzoica. Essa viene sciolta in etere, e la soluzione viene lavata con una soluzione acquosa di NaHCO_3 . La soluzione acquosa ottenuta viene chiamata A. La soluzione eterea viene quindi lavata con soluzione acquosa di NaOH (soluzione B) e finalmente con acqua (soluzione C). La soluzione eterea restante è chiamata D. Come sono distribuiti i tre composti della miscela iniziale in A, B, C, D; in che forma si trovano?
- 14.36 Come si possono separare i componenti delle seguenti miscele?
- (a) acido ottanoico e ottanoato di etile
(b) *p*-butilfenolo e *p*-butilfenilacetato
(c) *p*-butilfenolo e 4-butilcicloesano
- 14.37 Completate le seguenti equazioni, scrivendo le strutture di tutti i prodotti organici.
- (a) $\text{HCO}_2\text{H} + \text{C}_6\text{H}_{11}\text{OH} \xrightarrow[\text{a caldo}]{\text{H}^+}$
- (b) eccesso  + $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH} \xrightarrow[\text{a caldo}]{\text{H}^+}$
- (c)  + $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} \xrightarrow[\text{a caldo}]{\text{H}^+}$
- 14.38 Disponete le seguenti miscele secondo un ordine di crescente velocità di formazione dei rispettivi esteri.
- (a) acido acetico, metanolo, HCl
(b) acido cicloesancarbossilico, alcol *t*-butilico, HCl
(c) acido cicloesancarbossilico, etanolo, HCl
- 14.39 L'acido 2-bromopropanoico racemico reagisce con (*R*)-2-butanol dando una

miscela di esteri. (a) Indicate la struttura e la stereochimica degli esteri; (b) Sono enantiomeri o diastereoisomeri?

14.40 Progettate la sintesi dei seguenti composti, a partire dagli opportuni acidi carbossilici:

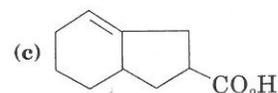
(a) formiato di etile, $\text{HCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (aromatizzante nelle limonate)
 (b) dietilossalato; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}_2\text{C}-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (intermedio nell'industria chimica e solvente)

(c) *p*-amminobenzoato di etile (anestetico locale)

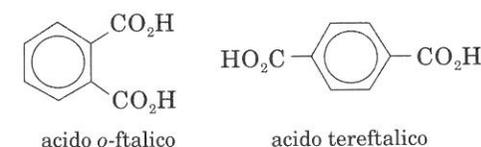
14.41 Scrivete le strutture dei prodotti che si ottengono trattando prima con LiAlH_4 e poi con acido diluito, i seguenti composti:

(a) acido 2,2-dimetil-propanoico

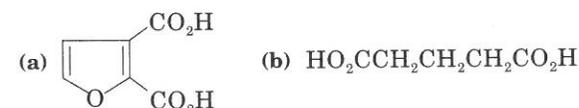
(b) acido succinico, $\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$



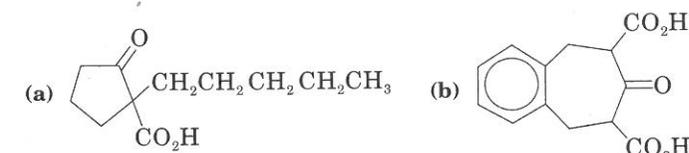
14.42 Spiegate perché l'acido ftalico ha $\text{p}K_1=2.9$ e $\text{p}K_2=5.5$, mentre l'acido tereftalico ha $\text{p}K_1=3.5$ e $\text{p}K_2=4.8$.



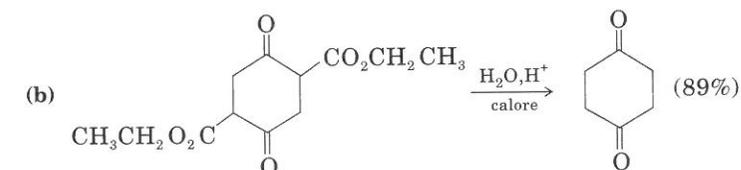
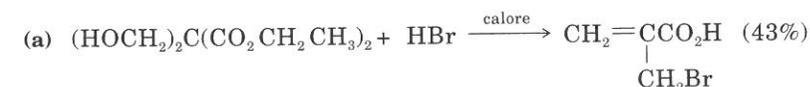
14.43 Che prodotto principale può formarsi riscaldando con anidride acetica i seguenti composti?



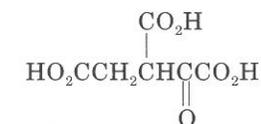
14.44 Che prodotto principale può formarsi per riscaldamento dei seguenti composti?



14.45 Scrivete una serie di reazioni che spieghino le seguenti trasformazioni:

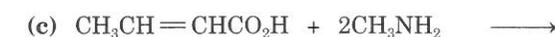
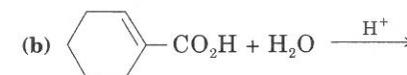


14.46 Un passaggio della bio-ossidazione del glucosio a CO_2 ed H_2O è la β -decarbossilazione dell'acido ossal-succinico. Scrivete il prodotto di decarbossilazione.



acido ossal-succinico

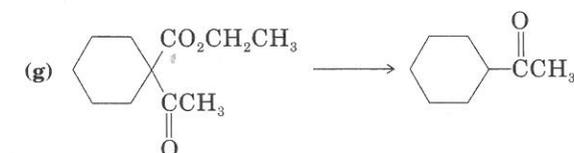
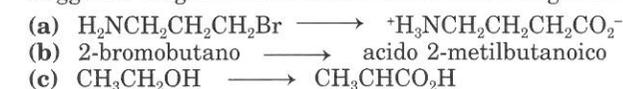
14.47 Completate le seguenti reazioni:



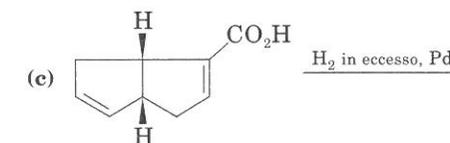
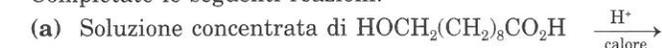
Problemi di riepilogo

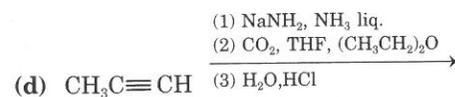
14.48 Scrivete le strutture dei prodotti che si ottengono trattando $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})_2$, di volta in volta, con un eccesso dei seguenti reattivi: (a) NaHCO_3 in soluzione acquosa; (b) LiAlH_4 , seguito da acido acquoso; (c) metanolo + HCl ; (d) metanolo + NaOH ; (e) miscela di xileni (dimetilbenzeni) e calore; (f) CH_3MgI in etere; (g) ammoniaca acquosa.

14.49 Suggeste reagenti adatti alle trasformazioni seguenti:



14.50 Completate le seguenti reazioni:





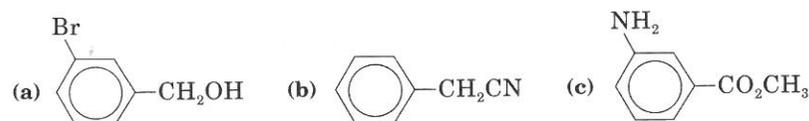
14.51 L'acido nicotinico (*niacina*), vitamina del gruppo B, può essere ottenuto per ossidazione enzimica della nicotina. Scrivete la struttura dell'acido nicotinico.

14.52 Il Dacron è un polimero sintetico, che si ottiene da acido tereftalico (Problema 14.42) e 1,2-etandiolo; qual'è la sua struttura?

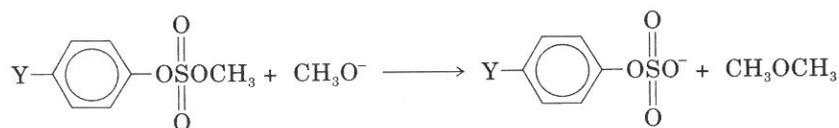
14.53 Individuate procedimenti di sintesi adatti ad ottenere i seguenti composti marcati, usando ^{14}C come unica fonte di ^{14}C .



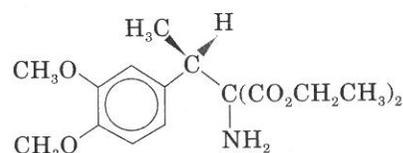
14.54 Scrivete equazioni per rappresentare la formazione dei seguenti composti dall'acido benzoico.



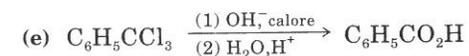
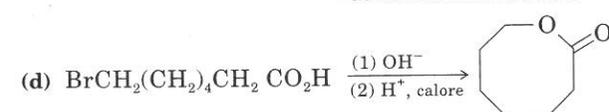
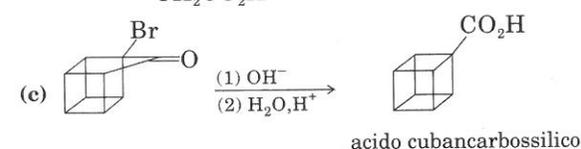
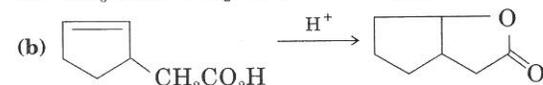
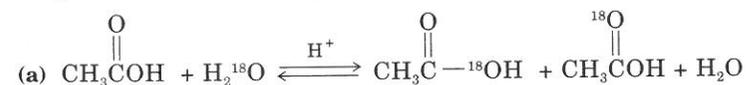
14.55 Prevedete le velocità relative della seguente reazione nei casi in cui Y sia: (a) $-\text{CH}_3$; (b) $-\text{NO}_2$; (c) $-\text{H}$; (d) $-\text{Br}$. Spiegate.



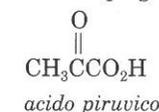
14.56 Che prodotto, o prodotti, si otterranno riscaldando a ricadere con un eccesso di HCl 1M il seguente composto? Descrivete tutti i passaggi, compresa la stereochimica dei prodotti ottenuti.



14.57 Proponete un meccanismo per le seguenti reazioni:



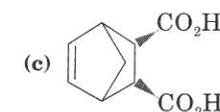
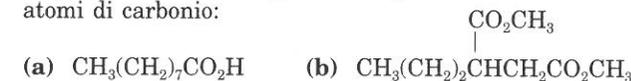
14.58 L'acido tartarico, per riscaldamento, dà acido piruvico. Scrivete una serie di reazioni che spieghino questa trasformazione.



14.59 Il sale di un acido carbossilico non presenta assorbimento di carbonile a $1660\text{--}2000 \text{ cm}^{-1}$ ($5\text{--}6 \mu\text{m}$) nello spettro infrarosso. Potete spiegarlo?

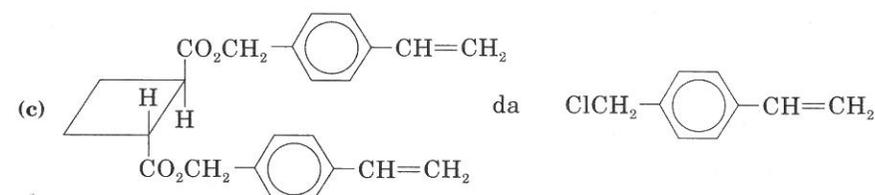
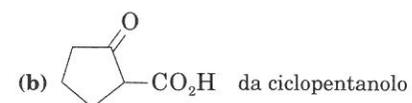
14.60 Un composto $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4$ (A) dà per riscaldamento un composto $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_3$ (B); A, trattato con eccesso di metanolo e una traccia di acido solforico, dà il composto $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4$ (C). Per reazione con LiAlH_4 e successiva idrolisi, A dà il composto $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}_2$ (D). Scrivete le strutture di A, B, C, D.

14.61 Suggeste sintesi dei seguenti composti da sostanze contenenti sei o meno di sei atomi di carbonio:



14.62 Suggeste schemi di sintesi per le seguenti trasformazioni:

(a) propanoato d'etile, usando come unico composto organico bromoetano.



14.63 Un composto $C_4H_8O_2$ (A) è trattato con $LiAlH_4$. Dopo idrolisi, si isola B. La Figura 14.5 riporta lo spettro infrarosso di A e lo spettro 1H -rmn di B. Identificate A e B.

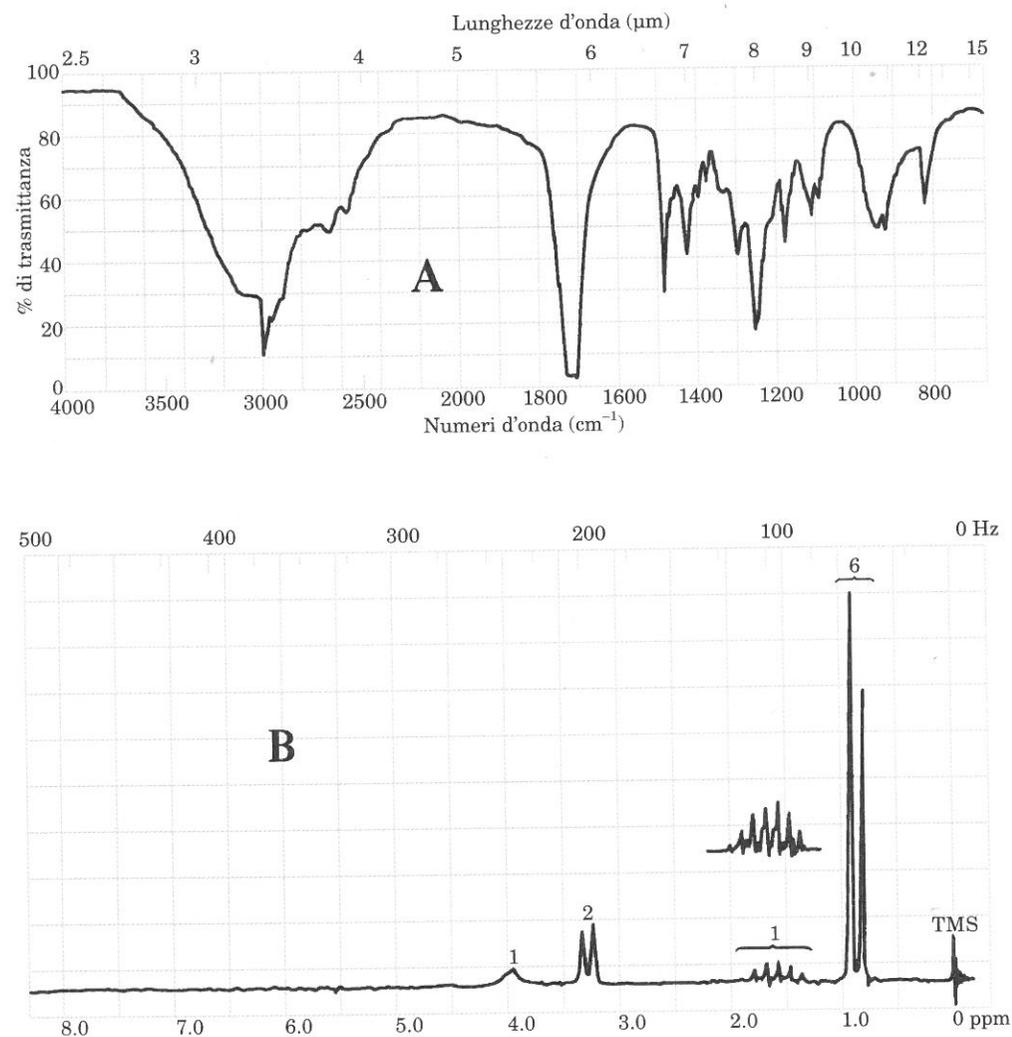


FIGURA 14.5 Spettri per il Problema 14.63.

14.64 Un chimico fa reagire un composto $C_4H_7BrO_2$ (A) con potassio *t*-butossido in *t*-butanolo e, dopo acidificazione della miscela di reazione, isola due prodotti isomeri B e C. Lo spettro infrarosso di B e lo spettro 1H -rmn di C sono in Figura 14.6. Identificate A, B, C.

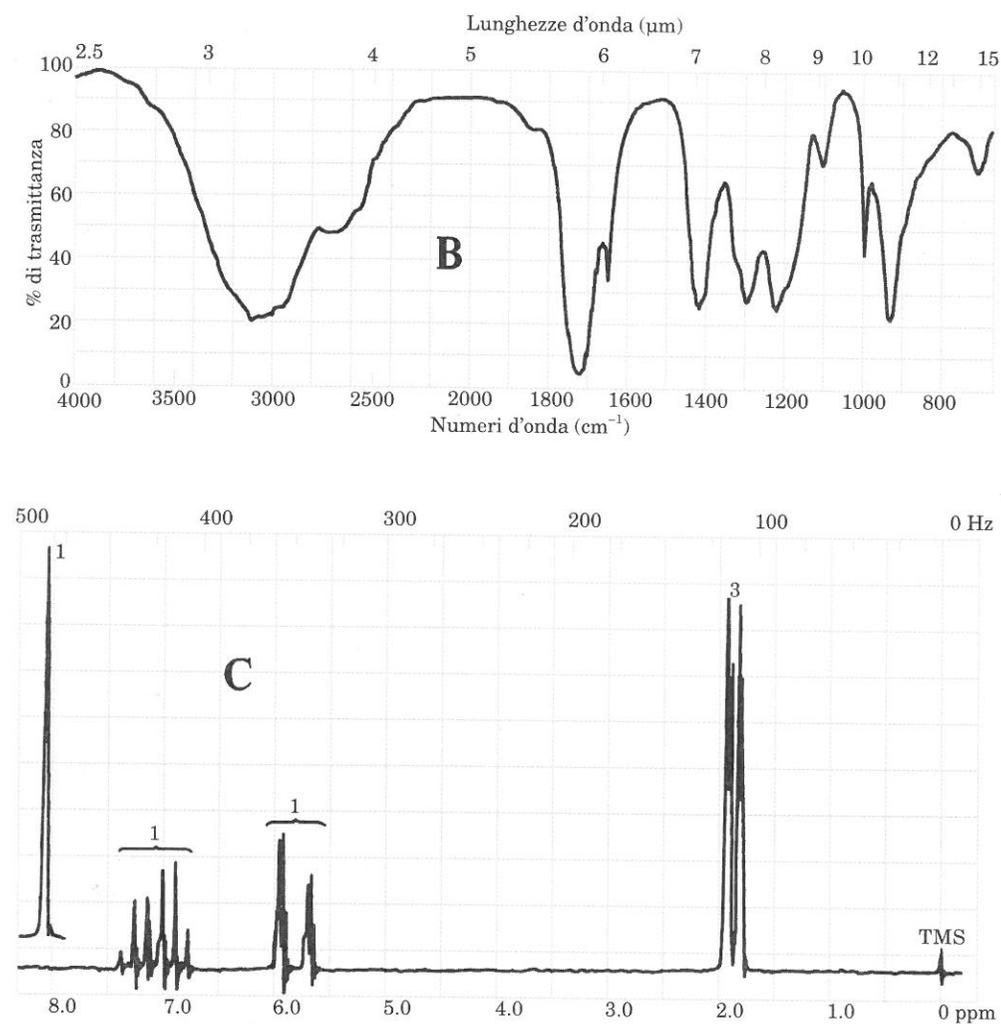
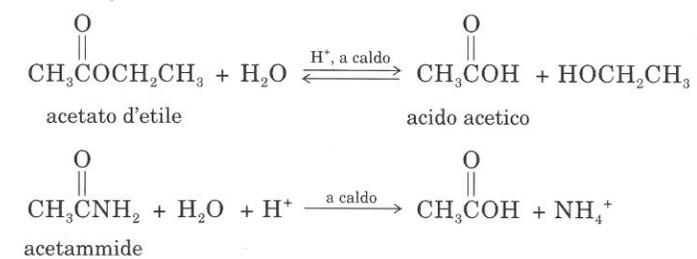


FIGURA 14.6 Spettri relativi al Problema 14.64. (L'assorbimento "offset" di C è $\delta_{12.18}$.)

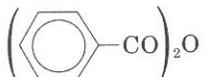
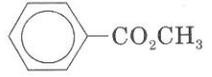
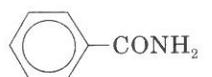
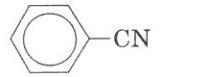
Derivati degli acidi carbossilici

Derivato di un acido carbossilico può definirsi un composto che dà un acido carbossilico per *reazione* con acqua.

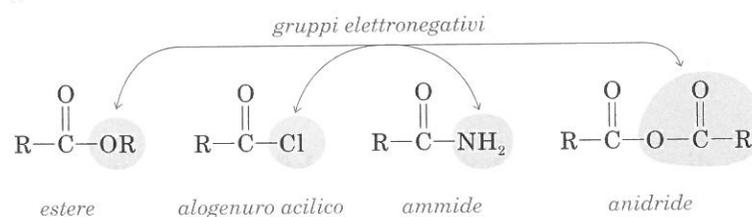


In questo capitolo vengono trattati alogenuri acilici, anidridi, esteri, ammidi e nitrili. La Tabella 15.1 riporta alcuni esempi rappresentativi di queste classi di composti. Si noti che tutti, tranne i nitrili, contengono il gruppo acilico

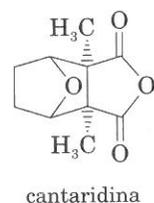
TABELLA 15.1 Alcuni derivati degli acidi carbossilici

Classe	Esempi	
	Struttura	Nome comune
alogenuro acilico	CH ₃ COCl	cloruro di acetile
		cloruro di benzoile
anidride	(CH ₃ CO) ₂ O	anidride acetica
		anidride benzoica
estere	CH ₃ CO ₂ CH ₂ CH ₃	acetato d'etile
		benzoato di metile
ammide	CH ₃ CONH ₂	acetammide
		benzammide
nitrile	CH ₃ CN	acetonitrile
		benzonitrile

RCO—. In ogni caso, un atomo elettronegativo è legato al carbonio del gruppo acilico; per tale ragione, la chimica di queste classi di composti presenta notevoli analogie.



Gli acidi carbossilici e i loro derivati sono comuni in natura. I grassi sono triesteri, le cere sono monoesteri, le proteine sono poliammidi; e si tratta solo di alcuni esempi. Gli alogenuri acilici, invece, non si trovano mai in natura, e le anidridi solo sporadicamente. Un esempio di anidride presente in natura è la *cantaridina*, anidride ciclica presente in particolari insetti; la cantaridina irrita l'apparato urinario e gli antichi greci e romani usavano la polvere degli insetti essiccati come afrodisiaco.



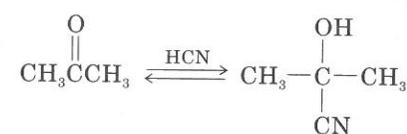
SEZIONE 15.1

Reattività dei derivati degli acidi

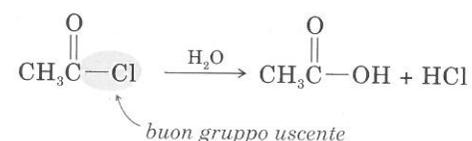
Abbiamo già ricordato che acidi carbossilici, esteri ed ammidi si trovano comunemente in natura, a differenza degli alogenuri acilici e delle anidridi. Vedremo tra poco che i derivati degli acidi si comportano diversamente dalle aldeidi e dai chetoni. Cerchiamo di trovare una spiegazione globale, considerando la reattività relativa e il meccanismo delle varie reazioni.

Nei derivati degli acidi carbossilici è presente *un gruppo uscente*, legato al carbonio del gruppo acilico; tale gruppo uscente manca nelle aldeidi e nei chetoni. Molti reagenti *si addizionano* al carbonile aldeidico o chetonico, mentre *sostituiscono* il gruppo uscente nei derivati degli acidi.

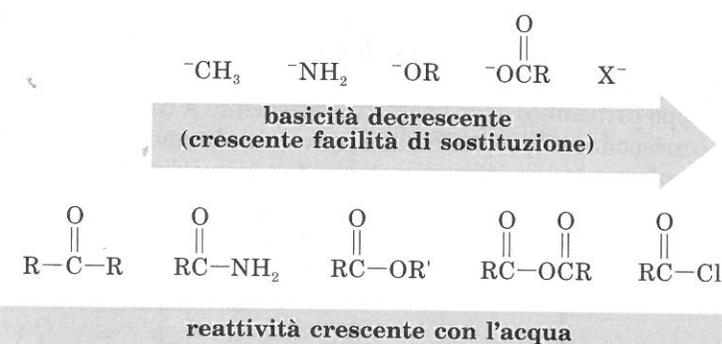
Addizione:



Sostituzione:



Anche a proposito della sostituzione nucleofila (Capitolo 5), abbiamo visto che un buon gruppo uscente è una base debole; Cl⁻ è un buon gruppo uscente, mentre -OH e -OR sono gruppi uscenti scadenti. Aldeidi e chetoni non danno reazioni di sostituzione nucleofila al carbonio carbonilico perché i gruppi legati hanno basicità proibitiva.



Gli alogenuri e le anidridi degli acidi hanno buoni gruppi uscenti e reagiscono prontamente perfino con l'acqua. Ecco perché non potremmo pensare di trovarli nelle cellule vegetali o animali. D'altra parte, proprio per la loro grande reattività, hanno una straordinaria importanza per la sintesi di svariati composti organici. Un acido carbossilico, di per sé poco reattivo, può essere facilmente trasformato in un suo derivato più reattivo e, da questo, in un estere, un'ammide, un chetone (Figura 15.1).

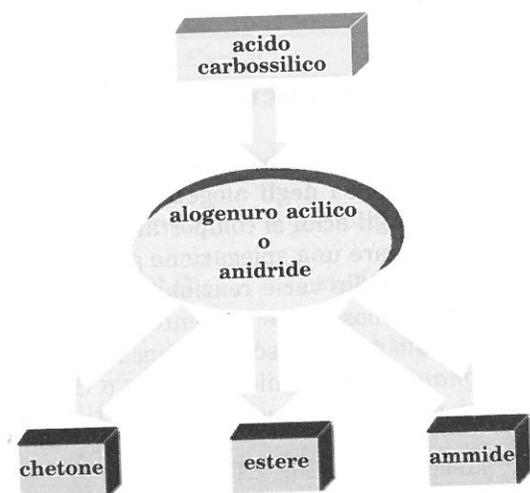


FIGURA 15.1 Relazioni sintetiche tra alogenuri e anidridi degli acidi e altri derivati.

Gli esteri e le ammidine sono abbastanza stabili di fronte all'acqua. La loro idrolisi ad acidi si realizza in laboratorio per riscaldamento in presenza di un acido o di una base. In natura, tale reazione è compiuta dagli enzimi.

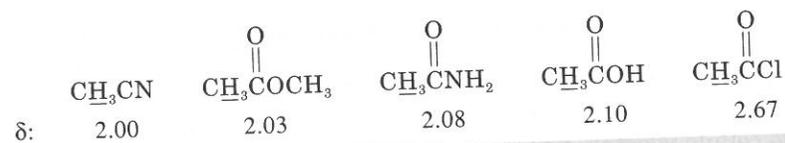
PROBLEMA PER LO STUDIO

- 15.1 Nel cloruro di acetile e nel cloruro di vinile ($\text{CH}_2=\text{CHCl}$) un atomo di cloro è legato ad un atomo di carbonio sp^2 . Il cloruro di acetile è molto reattivo, mentre il cloruro di vinile è praticamente inerte alle reazioni di sostituzione. Interpretate questi dati sperimentali.

SEZIONE 15.2

Proprietà spettroscopiche dei derivati degli acidi

Gli spettri di rnm dei derivati degli acidi carbossilici danno modeste informazioni sul tipo di derivato sottoposto all'analisi. Solo i segnali relativi ai protoni in α al gruppo carbonilico sono spostati leggermente a campi più bassi rispetto ai segnali dei corrispondenti protoni alifatici, per il deschermo da parte del carbonio del carbonile, parzialmente positivo. Si noti che tali atomi di idrogeno in un cloruro acilico hanno uno spostamento chimico maggiore di quello di altri derivati degli acidi. Il pronunciato spostamento chimico è dovuto al maggiore effetto elettron-attrattore di Cl (rispetto a O o N), che diminuisce la densità elettronica nei legami contigui.



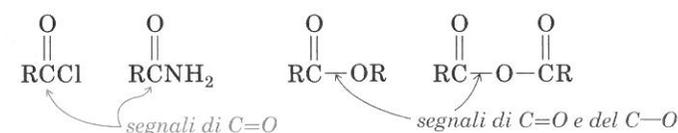
crescente spostamento chimico degli α -idrogeni

Gli spettri infrarossi dei derivati degli acidi permettono meglio degli spettri di ^1H rnm di distinguere tra i diversi tipi di composti. A differenza dei nitrili (vedi

TABELLA 15.2 Assorbimento nell'infrarosso del carbonile dei derivati degli acidi

Classe	Struttura	Posizione dell'assorbimento	
		cm^{-1}	μm
cloruro acilico	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{RCCl} \end{array}$	1785-1815	5.51-5.60
anidride	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{RCOCR} \end{array}$	1740-1840 (spesso due segnali)	5.45-5.75
estere	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{RCOR} \end{array}$	1740	5.75
ammide	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{RCNH}_2 \end{array}$	1630-1700	5.9-6.0

avanti), gli altri derivati degli acidi presentano l'assorbimento dovuto al carbonile a $1630\text{-}1840\text{ cm}^{-1}$ ($5,4\text{-}6\ \mu\text{m}$). La posizione del segnale del carbonile costituisce il criterio analitico più importante per distinguere i derivati degli acidi (Tabella 15.2). Le anidridi e gli esteri mostrano anche l'assorbimento dovuto al legame C—O nella regione $1050\text{-}1250\text{ cm}^{-1}$ ($8\text{-}9,5\ \mu\text{m}$).



A. Cloruri acilici

L'assorbimento nell'infrarosso del carbonile dei cloruri acilici si osserva fino a 1800 cm^{-1} , cioè a frequenze più alte di quello degli altri derivati acilici. Nessun'altra particolarità dello spettro infrarosso conferma trattarsi di un cloruro acilico. Un tipico spettro infrarosso di un cloruro di un acido è riportato in Figura 15.2.

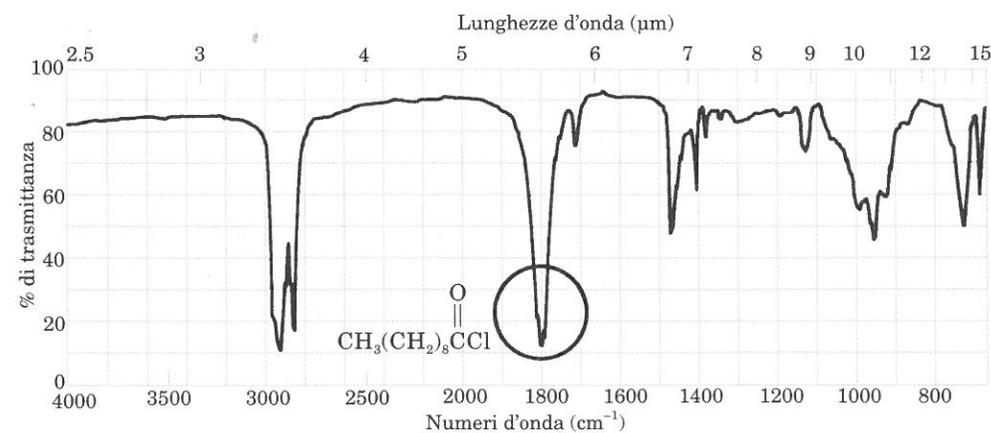
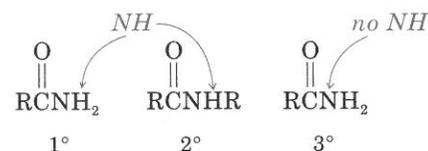


FIGURA 15.2 Spettro infrarosso del cloruro di decanoile.

D. Ammidi

La posizione di assorbimento nell'infrarosso del gruppo carbonilico di un'amide è variabile: essa dipende dall'entità dei legami a idrogeno tra le molecole. Lo spettro di un'amide pura, allo stato liquido (condizione di massimo legame di idrogeno), mostra un segnale, detto **banda I di amide**, a circa 1650 cm^{-1} ($6,0\text{ }\mu\text{m}$). Questa banda è presente in tutti gli spettri di Figura 15.5. Man mano che il campione viene diluito con un solvente che non dia legami di idrogeno, l'entità di tali legami diminuisce e l'assorbimento del $\text{C}=\text{O}$ si sposta a frequenze più alte (1700 cm^{-1} ; $5,88\text{ }\mu\text{m}$).

La **banda II di amide** compare a $1515\text{--}1670\text{ cm}^{-1}$ ($6,0\text{--}6,6\text{ }\mu\text{m}$), "a destra" della banda del $\text{C}=\text{O}$; essa deriva dalla deformazione del legame NH ed è quindi assente negli spettri infrarossi delle ammidi terziarie, bisostituite.



Le vibrazioni di stiramento dell' NH danno origine ad un assorbimento "a sinistra" della regione di assorbimento del CH : $3125\text{--}3570\text{ cm}^{-1}$; $2,8\text{--}3,2\text{ }\mu\text{m}$. Si tratta della stessa zona dove assorbono gli NH delle ammine e l' OH . In questa regione le *ammidi primarie* (RCNH_2) presentano un segnale doppio; le *ammidi secondarie* (RCNHR) presentano un segnale singolo; le *ammidi terziarie* (RCNR_2), in cui manca il legame NH , non assorbono in questa zona. Nella figura 15.5, gli spettri dei tre tipi di ammidi permettono di confrontare i segnali di stiramento e di deformazione dell' NH .

E. Nitrili

L'assorbimento dovuto al legame $\text{C}\equiv\text{N}$ si trova nella regione del triplo legame ($2200\text{--}2300\text{ cm}^{-1}$; $4,3\text{--}4,5\text{ }\mu\text{m}$): ha intensità media (Figura 15.6).

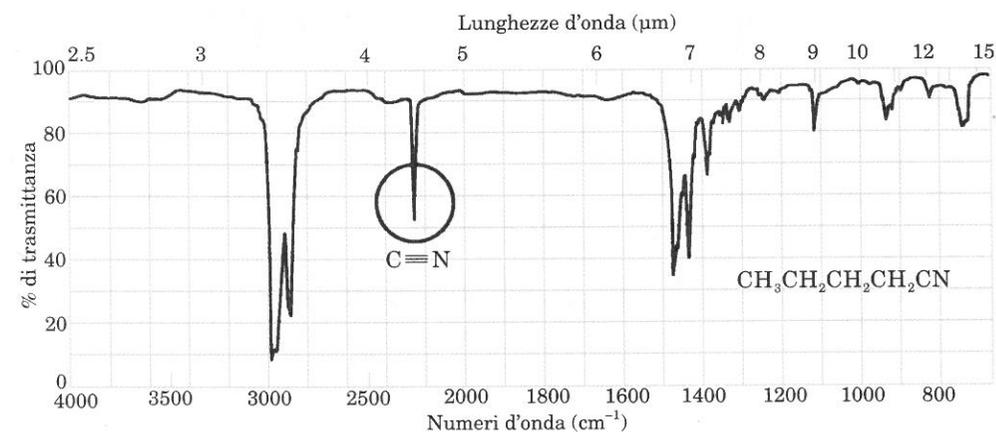


FIGURA 15.6 Spettro infrarosso del pentanonitrile.

PROBLEMA PER LO STUDIO

15.2 Un composto di formula molecolare $\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}_2$ ha gli spettri ir e ^1H rmn riportati (Figura 15.7). Qual è la sua struttura?

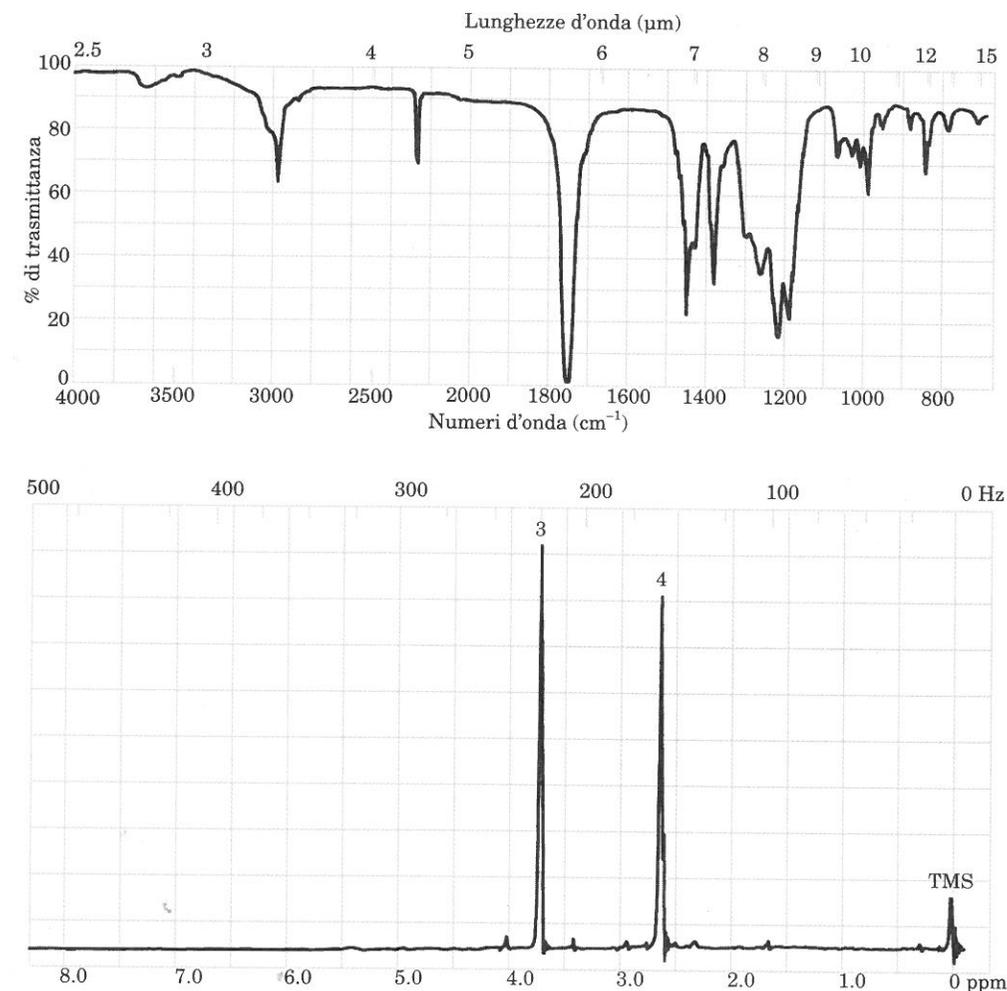


FIGURA 15.7 Spettri relativi al Problema 15.2.

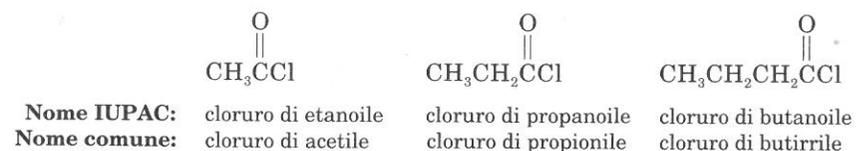
SEZIONE 15.3

Alogenuri acilici

Fluoruri, cloruri, bromuri e ioduri acilici presentano analoghe reazioni. I cloruri sono i più comuni e ci occuperemo prevalentemente di essi.

A. Nomenclatura dei cloruri acilici

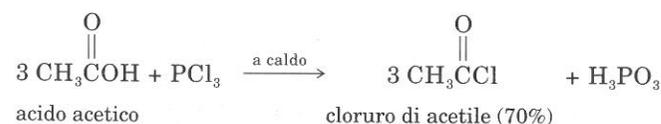
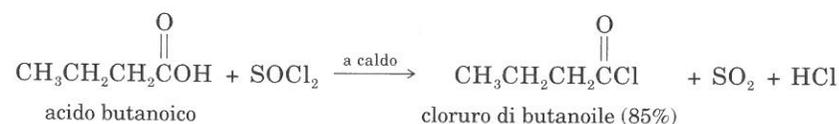
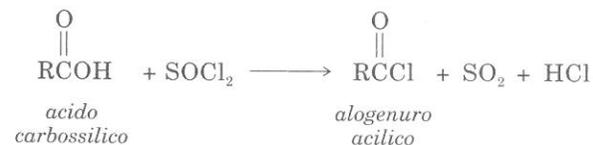
Il nome di un cloruro acilico si ricava da quello del corrispondente acido, come nei seguenti esempi.



B. Preparazione dei cloruri acilici

I cloruri acilici si possono ottenere dai corrispondenti acidi carbossilici, facendoli reagire con cloruro di tionile (SOCl_2) o con altri agenti alogenanti inorganici, quali il tricloruro di fosforo (PCl_3):

In generale:

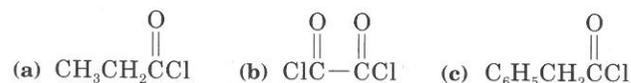


Si osservi la somiglianza tra queste reazioni e le corrispondenti reazioni degli alcoli, già viste (Sezione 7.6).



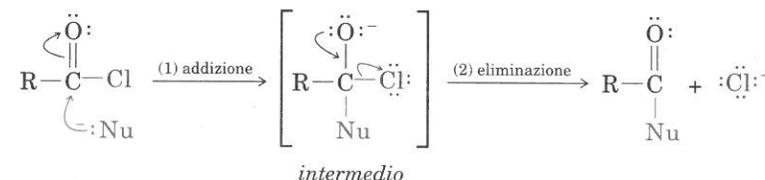
PROBLEMA PER LO STUDIO

15.3 Illustrate con equazioni la preparazione dei seguenti composti:



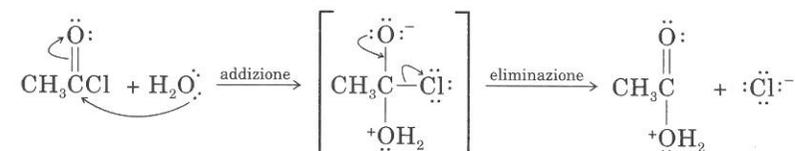
C. Reazioni dei cloruri acilici

Tra tutti i derivati degli acidi, i cloruri sono i più reattivi. Lo ione alogenuro è un buon gruppo uscente; quando è legato al carbonio positivo del carbonile, viene spostato molto più facilmente di quando è legato ad un carbonio alchilico. Nel seguente meccanismo generale di reazione di un cloruro acilico con un nucleofilo, lo spostamento del Cl^- è diverso da quello che si ha in una reazione $\text{S}_{\text{N}}2$. Per l'alogenuro acilico la reazione avviene in due stadi: (1) *addizione del nucleofilo al carbonile*; (2) *eliminazione dell'anione alogenuro*. Complessivamente si ha la **sostituzione nucleofila acilica**, cioè sostituzione nucleofila in un gruppo acilico.

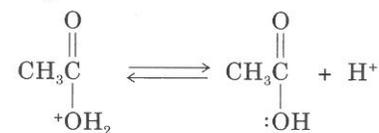


Idrolisi. L'idrolisi, cioè la scissione da parte dell'acqua, è una reazione tipica di un alogenuro acilico con un nucleofilo. (A causa del legame a idrogeno e ad effetti di solvatazione, il vero meccanismo è più complesso di quello qui descritto).

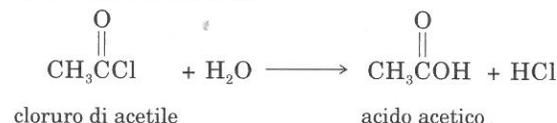
Addizione nucleofila ed eliminazione di Cl^- :



Deprotonazione:



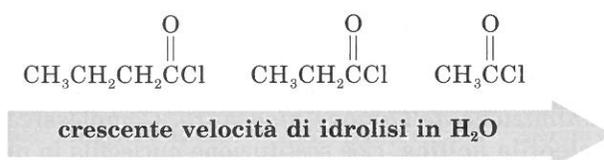
Reazione complessiva:



Tutti i cloruri acilici subiscono idrolisi acida o basica, trasformandosi nei corrispondenti acidi carbossilici o nei rispettivi sali. La velocità delle varie reazioni è diversa: un cloruro acilico avente un gruppo alchilico voluminoso legato al carbonile, reagisce più lentamente di un cloruro acilico avente un gruppo alchilico piccolo. Ad esempio, il cloruro di acetile reagisce violentemente con l'acqua, mentre il cloruro di butanoile richiede un modesto riscaldamento.

L'effetto delle dimensioni del gruppo alchilico sulla velocità di reazione è legato alla *solubilità in acqua* piuttosto che ad impedimento sterico. Un cloruro acilico con un piccolo gruppo alchilico è più solubile e reagisce più prontamente.

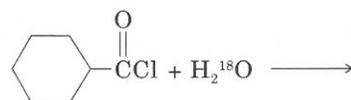
L'aumento di volume della parte alchilica della molecola rende il cloruro acilico meno idrosolubile e la reazione viene rallentata. Se cloruri acilici diversi vengono idrolizzati in un solvente inerte che sciolga sia il cloruro acilico sia l'acqua, si osservano velocità di idrolisi molto simili per i vari composti.



PROBLEMI PER LO STUDIO

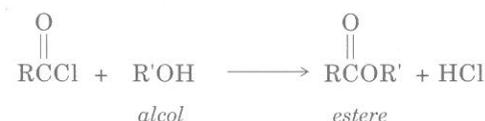
15.4 Suggeste un meccanismo di idrolisi del cloruro di butanoile in NaOH acquoso diluito.

15.5 Completate la seguente equazione, collocando opportunamente ¹⁸O nel prodotto; spiegate la vostra risposta.

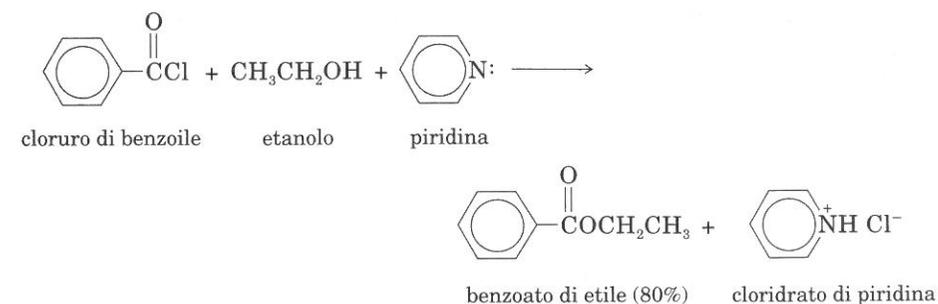
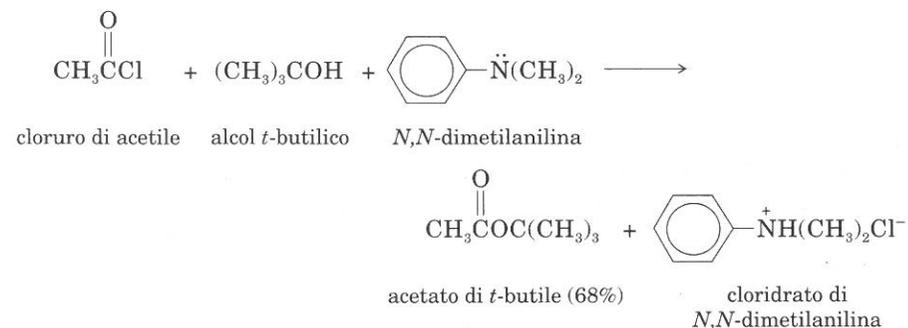


Reazione con gli alcoli. I cloruri acilici reagiscono con gli alcoli dando esteri (e HCl): la reazione è molto simile all'idrolisi ed è spesso indicata come **alcolisi**. L'alcolisi dei cloruri acilici è di grande utilità per la sintesi di esteri impediti. Gli esteri fenolici si ottengono, analogamente, da cloruri acilici e fenoli.

In generale:



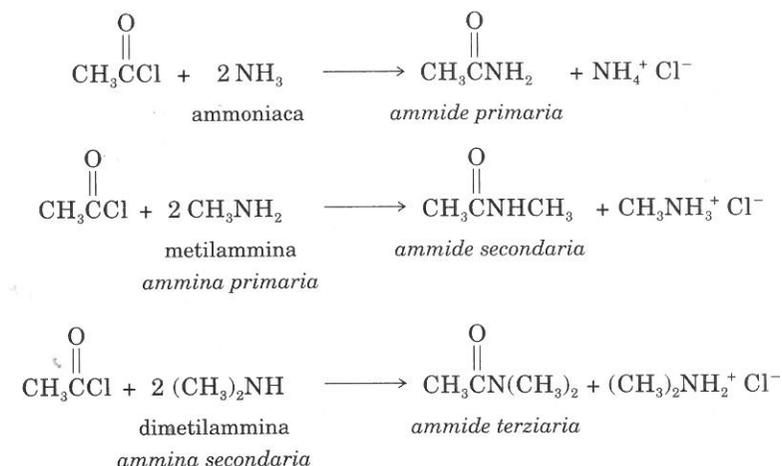
È conveniente allontanare l'acido cloridrico che si forma nella reazione di alcolisi, poiché HCl può reagire con l'alcol. Si raggiunge lo scopo anche aggiungendo alla miscela di reazione piridina o un'ammina terziaria alifatica.



PROBLEMA PER LO STUDIO

15.6 Scrivete il meccanismo della reazione del cloruro di butanoile con fenolo, in presenza di piridina.

Reazione con ammoniaca e ammine. L'ammoniaca e le ammine sono buoni nucleofili e reagiscono con gli alogenuri acilici, dando *ammidi*. Il meccanismo è quello già visto, di addizione-eliminazione; nello stadio di deprotonazione, i protoni sono catturati dall'ammoniaca o dalle ammine, che devono quindi essere usate in quantità appropriata (due o più equivalenti).



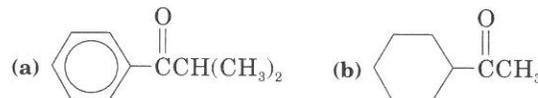
Mentre una molecola di ammina reagisce con l'alogenuro acilico per dare l'ammide, una seconda molecola è "sprecata" per neutralizzare l'acido; perciò, nel caso di ammine costose o di difficile preparazione, si può usare una base più conveniente. Può usarsi, ad esempio, un'ammina terziaria alifatica, quale la trietilammina; essa costa poco, reagisce con HCl, e non può formare un'ammide con il cloruro acilico (Perché?).

PROBLEMA CAMPIONE

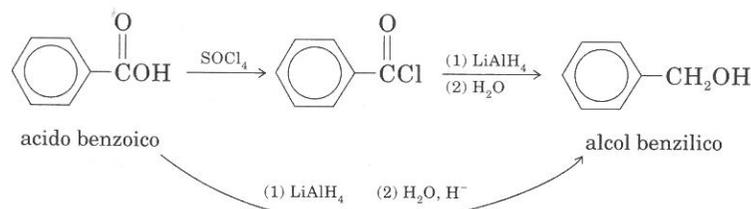
Un'ammina terziaria non dà un'ammide con il cloruro di un acido; tuttavia essa reagisce formando un intermedio reattivo, detto *sale di acilammonio*. (Questo

PROBLEMA PER LO STUDIO

15.10 Descrivete con equazioni la preparazione dei due seguenti chetoni da alogenuri alchilici e cloruri acilici.

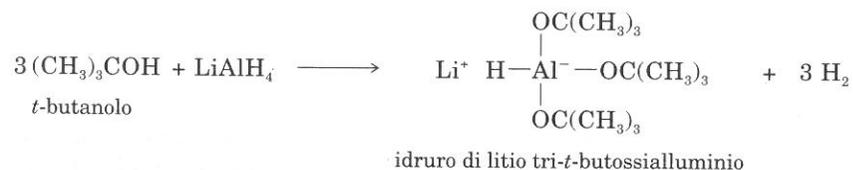


Riduzione. La riduzione degli alogenuri acilici con idruro di litio e alluminio dà alcoli primari. Questa reazione non ha applicazioni pratiche, poiché LiAlH_4 riduce anche gli acidi carbossilici ad alcoli primari.

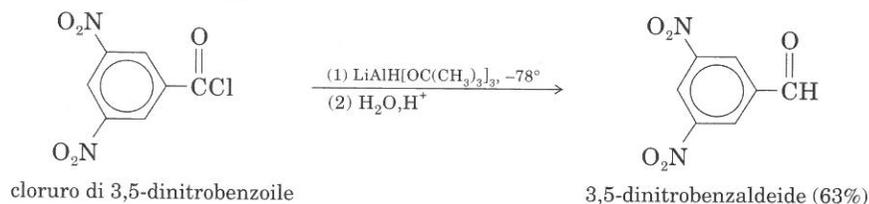


È molto utile, invece, la parziale riduzione di un alogenuro acilico ad aldeide. Per ridurre RCOCl ad RCHO , e non ad RCH_2OH , è necessario un agente riducente meno energetico di LiAlH_4 . Serve bene a questo scopo l'idruro di litio tri-*t*-butossialluminio, che si ottiene da LiAlH_4 , con *t*-butanolo. Questo idruro è meno reattivo di LiAlH_4 , sia per impedimento sterico, sia per l'effetto elettron-attrattore degli atomi di ossigeno.

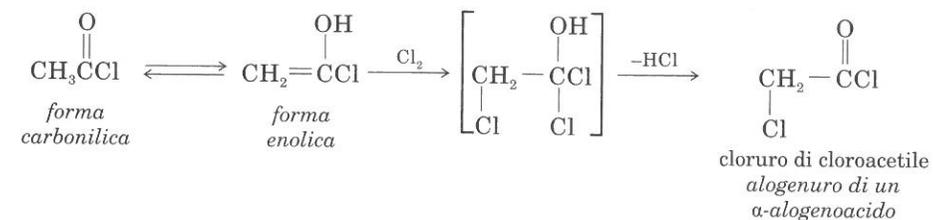
Preparazione del riducente:



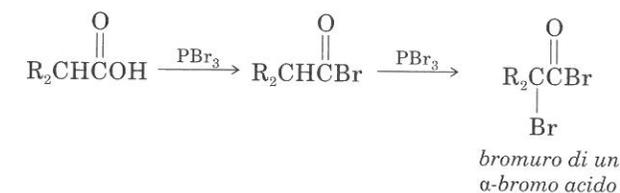
Reazione con RCOCl :



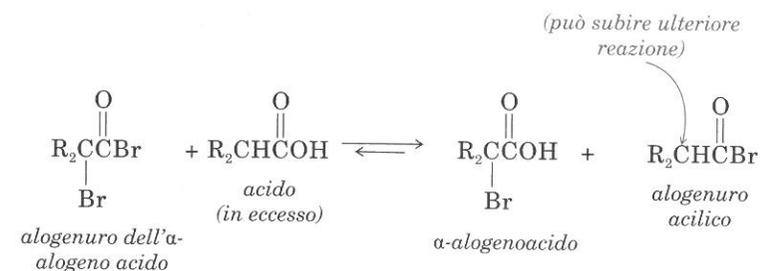
Alfa-alogenazione. I chetoni si possono alogenare in posizione alfa facendoli reagire con un alogeno in presenza di un acido o di una base: la reazione procede attraverso un enolo (Sezione 13.11). Anche gli alogenuri alchilici presentano tautomeria e subiscono α -alogenazione.



Mentre gli acidi carbossilici non presentano rapido equilibrio tautomerico e non subiscono α -alogenazione, gli alogenuri acilici, facilmente alogenabili, ci permettono di ottenere acidi α -alogenati. Se si tratta un acido carbossilico con un agente alogenante in presenza di quantità catalitiche di PCl_3 o PBr_3 , questi ultimi trasformano una piccola quantità di acido in alogenuro acilico, che subisce poi α -alogenazione.



Nella miscela di reazione, l'alogenuro acilico è in equilibrio con l'acido carbossilico; poiché l'acido è in eccesso, il cloruro dell' α -alogenoacido si trasforma in α -alogenoacido.

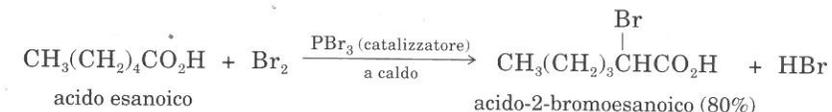


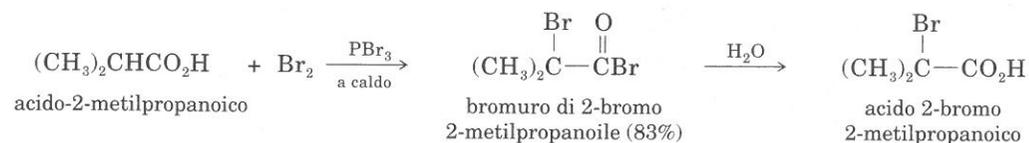
L'alogenuro acilico formatosi viene alogenato a sua volta, e la serie di reazioni continua, portando, in conclusione, all' α -alogenazione di un acido carbossilico. Questa serie di reazioni è nota come **reazione di Hell-Vohland-Zelinsky**.

Reazione complessiva:



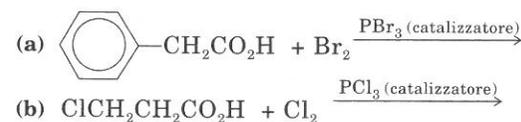
Ecco altri esempi di α -alogenazione di acidi carbossilici (attraverso i corrispondenti alogenuri acilici):





PROBLEMA PER LO STUDIO

15.11 Completate le seguenti equazioni:



La Figura 15.8 riassume le reazioni degli alogenuri acilici.

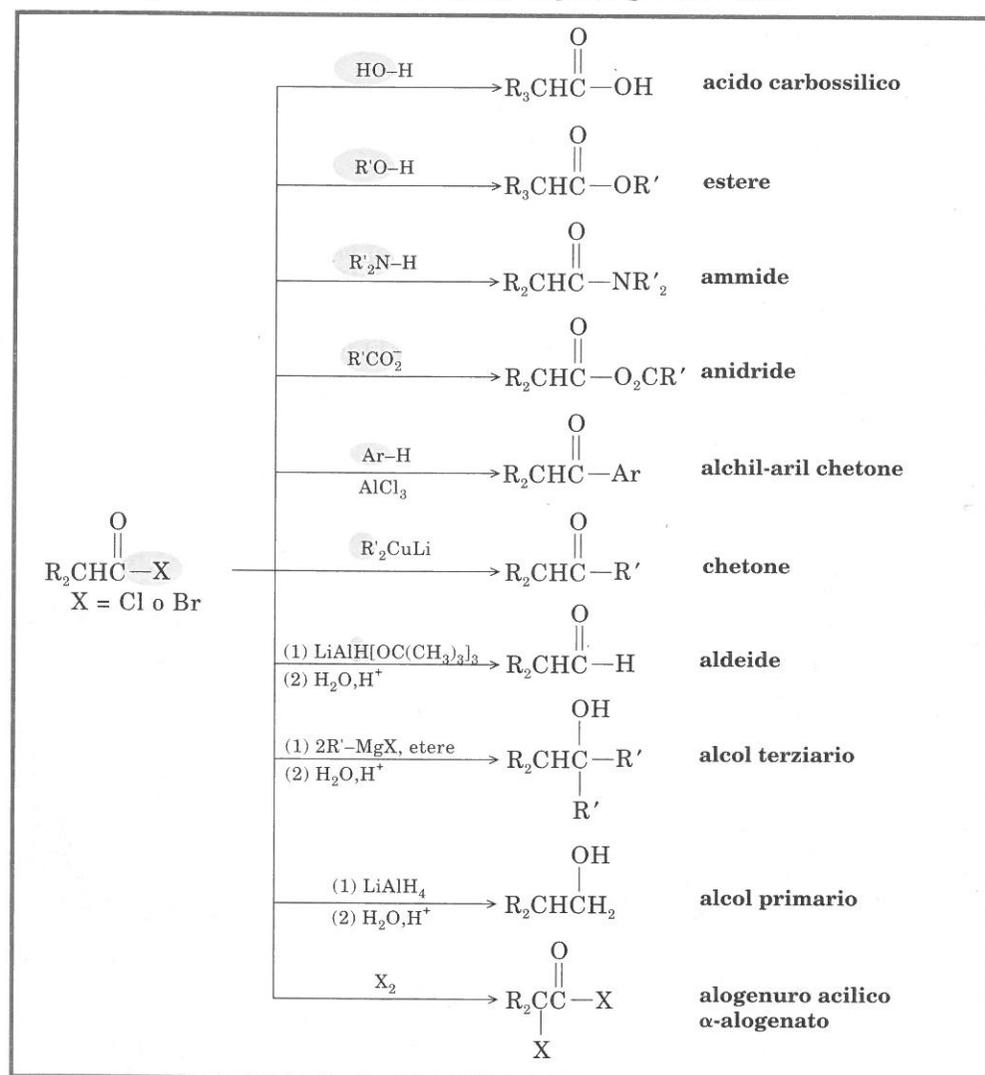
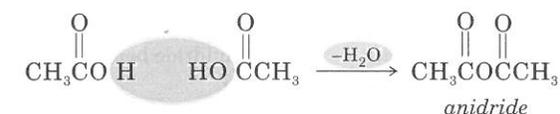


FIGURA 15.8 Sommario delle reazioni degli alogenuri acilici.

SEZIONE 15.4

Anidridi

La struttura di un'anidride di un acido carbossilico deriva dall'unione di due molecole di acido con eliminazione di una molecola di acqua (Il termine *anidride* significa *privo di acqua*).

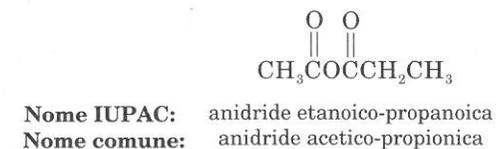


A. Nomenclatura delle anidridi

Nelle anidridi simmetriche i due gruppi acilici sono identici. Il nome si forma riferendo la parola **anidride** all'acido corrispondente.



Il nome delle anidridi non simmetriche si forma riferendo la parola **anidride** ai *due* acidi corrispondenti.



PROBLEMA PER LO STUDIO

15.12 Assegnate il nome alle seguenti anidridi:

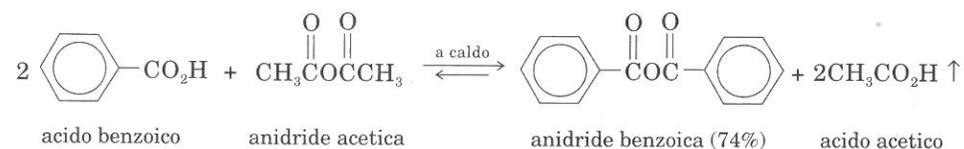


B. Preparazione delle anidridi

Con poche eccezioni, le anidridi non si possono preparare dai corrispondenti acidi carbossilici, bensì da derivati più reattivi degli acidi stessi. Uno dei metodi di preparazione delle anidridi è la reazione di un cloruro acilico con un carbossilato, già ricordata (Sezione 15.3C).



Un altro metodo di preparazione consiste nel trattare un acido carbossilico con anidride acetica. Si ha una reazione di equilibrio tra acido e anidride, e si può spostare l'equilibrio distillando l'acido acetico man mano che si forma. Anche di questa reazione si è già trattato (Sezione 14.9B).

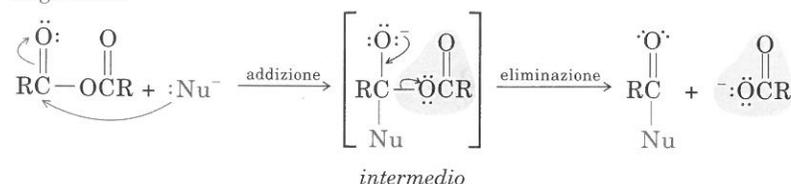


Anidridi cicliche con cicli di cinque o sei membri possono formarsi da appropriati biacidi, per semplice riscaldamento (Sezione 14.9B).

C. Reazioni delle anidridi

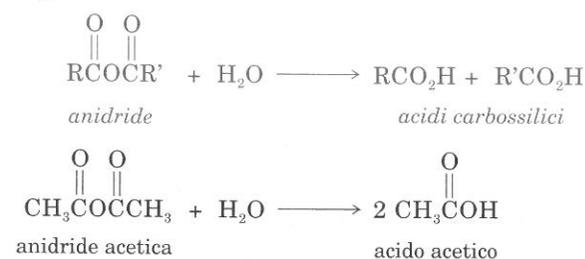
Analogamente agli alogenuri acilici, le anidridi sono più reattive degli acidi carbossilici, e si possono usare per sintetizzare esteri, ammidi e chetoni. Le anidridi reagiscono con gli stessi nucleofili con cui reagiscono gli alogenuri acilici, ma più lentamente. (Un anione carbossilato è un gruppo uscente meno buono di uno ione alogenuro). Si noti che il prodotto secondario della sostituzione nucleofila in un'anidride è un acido carbossilico o, se la miscela è alcalina, uno ione carbossilato.

In generale:

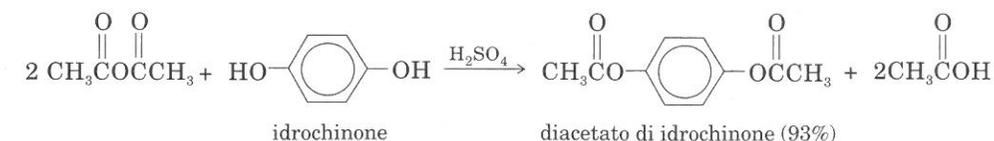


Idrolisi. Le anidridi reagiscono con acqua formando acidi carbossilici. La velocità della reazione d'idrolisi dipende, come per i cloruri acilici, dalla solubilità in acqua dell'anidride.

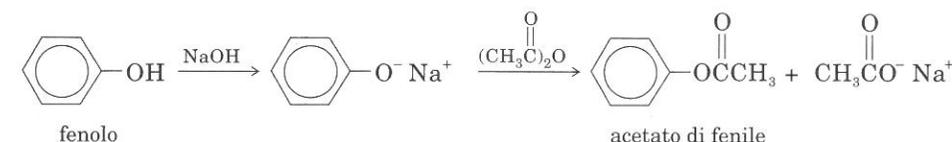
In generale:



Reazione con alcoli e fenoli. La reazione, catalizzata da acidi, di un'anidride con un alcol o un fenolo dà un estere. La reazione è particolarmente utile con anidride acetica, che è disponibile in commercio: si ottengono così gli acetati.

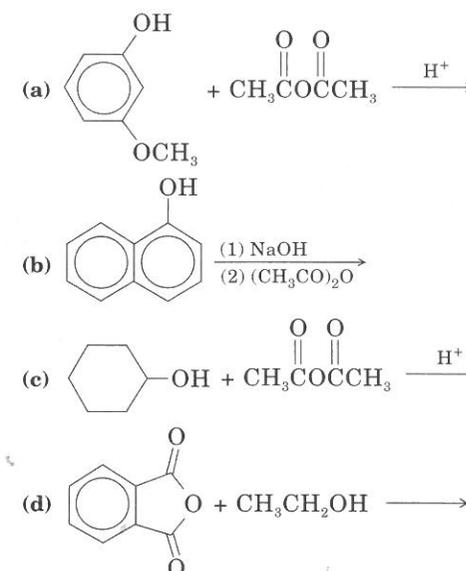


Gli esteri dei fenoli possono venir preparati sia in ambiente acido che alcalino. Operando in ambiente alcalino, si prepara dapprima il fenato, che viene poi trattato con l'anidride.



PROBLEMA PER LO STUDIO

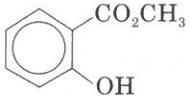
15.13 Completate le seguenti equazioni:



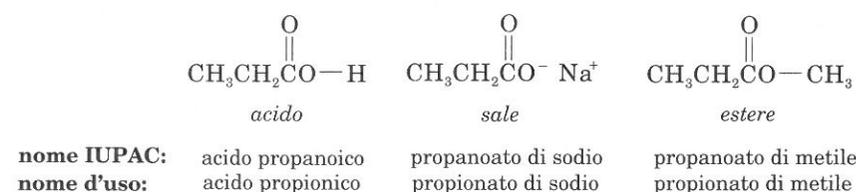
Reazione con ammoniaca ed ammine. L'ammoniaca e le ammine primarie e secondarie reagiscono con le anidridi dando ammidi. L'anidride acetica reagisce con ammoniaca dando acetammide; reagisce con ammine primarie e secondarie dando acetammidi sostituite. Un equivalente di ammina è consumato per neutralizzare l'acido acetico che si forma nella reazione.



TABELLA 15.3 Alcuni esteri; odore e punto di ebollizione

Nome comune	Struttura	Odore	P. eb., °C
acetato di metile	CH ₃ CO ₂ CH ₃	gradevole	57,5
acetato d'etile	CH ₃ CO ₂ CH ₂ CH ₃	gradevole	77
acetato di propile	CH ₃ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	di pera	102
butirrato d'etile	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	di ananas	121
acetato di isoamile	CH ₃ CO ₂ (CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	di banana	142
propionato d'isobutile	CH ₃ CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	di rum	137
salicilato di metile		"balsamico"	220

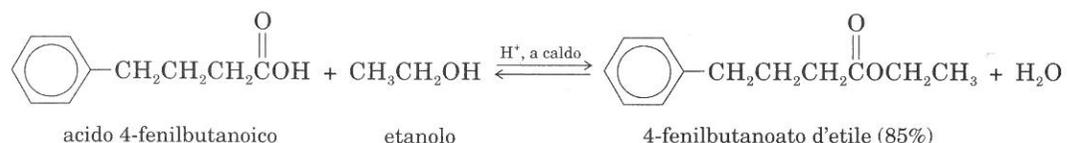
lato; inoltre, di una seconda parte che descrive il **gruppo alchilico o arilico** legato all'atomo di ossigeno.



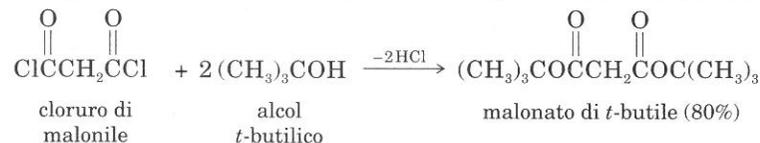
B. Preparazione degli esteri

La maggior parte dei metodi di preparazione degli esteri è già stata riportata e ci limitiamo, a questo punto, ad un sommario.

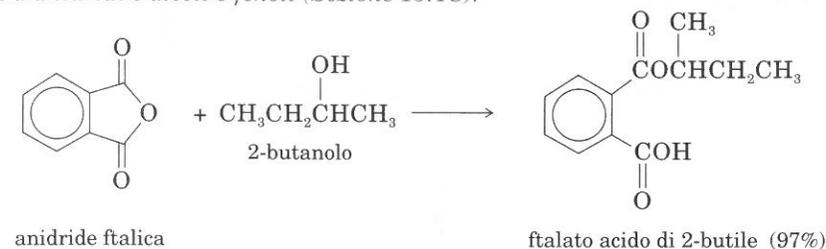
Da acidi carbossilici ed alcoli (Sezione 14.7):



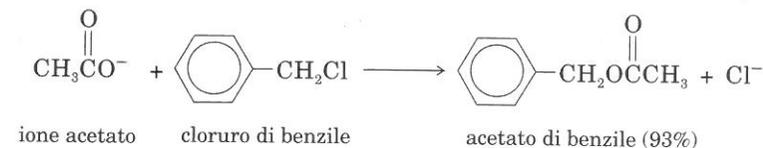
Da alogenuri acilici ed alcoli o fenoli (anche per sistemi impediti) (Sezione 15.3C):



Da anidridi e alcoli o fenoli (Sezione 15.4C):



Da carbossilati ed alogenuri alchilici reattivi (Sezione 5.11 e 14.6):



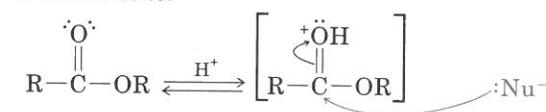
PROBLEMA PER LO STUDIO

- 15.15** Descrivete due diverse preparazioni dei seguenti esteri:
(a) n-butanoato di metile (ha odore di mela);
(b) acetato di 2-butenil-3-metile (ha odore di frutta matura).

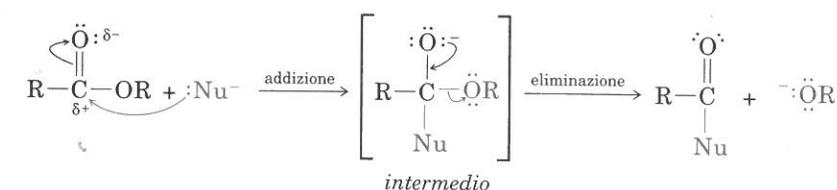
C. Reazioni degli esteri

In *soluzione acida*, l'ossigeno carbonilico di un estere può venir protonato; il carbonio parzialmente positivo può quindi subire attacco nucleofilo anche da parte di nucleofili deboli come l'acqua.

Protonazione:

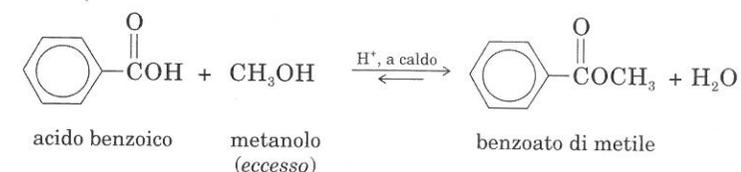


In *soluzione basica*, il carbonio carbonilico di un estere può essere attaccato da un buon nucleofilo, senza protonazione. Il meccanismo di reazione è del tipo *addizione-eliminazione*, del tutto simile a quello dell'attacco nucleofilo ai cloruri acilici ed alle anidridi.

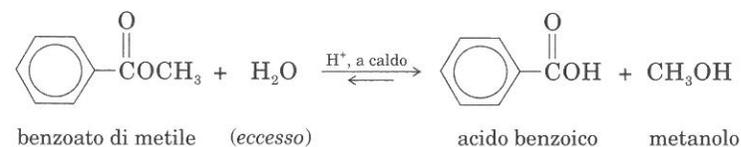


Idrolisi acida. Come si è visto nella Sezione 14.7, l'esterificazione di un acido carbossilico con un alcol è una reazione reversibile. Per favorire la formazione dell'estere si può usare un eccesso di alcol. Per provocare la reazione inversa, cioè l'*idrolisi acido-catalizzata di un estere ad acido carbossilico*, si usa un eccesso di acqua, che fa spostare l'equilibrio dalla parte dell'equazione in cui figura l'acido carbossilico.

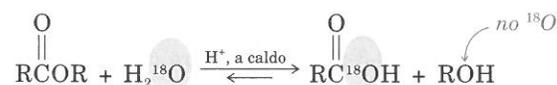
Esterificazione:



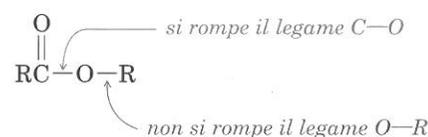
Idrolisi:



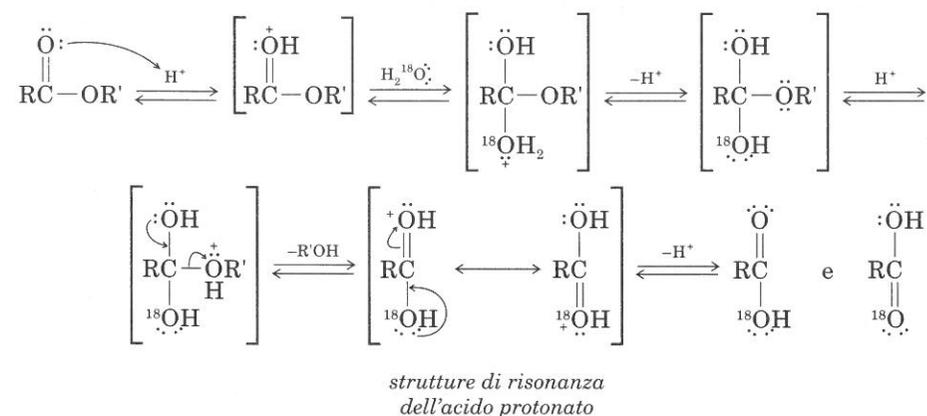
Se l'idrolisi viene effettuata utilizzando acqua marcata con ossigeno-18, l'ossigeno marcato va a finire nell'acido carbossilico, e non vi è ^{18}O nell'alcol.



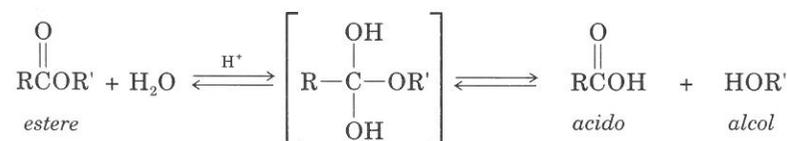
Il risultato osservato indica che l'acqua attacca il gruppo carbonilico. Il legame O—R non viene rotto nell'idrolisi.



Le precedenti osservazioni permettono di postulare un meccanismo costituito da un primo stadio di *protonazione* (è indicata una sola struttura di risonanza), seguito da *addizione di H₂O*, *trasferimento di H⁺*, *eliminazione di R'OH*, *deprotonazione*.

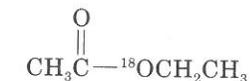


Il meccanismo dell'idrolisi di un estere può riassumersi nel seguente modo:



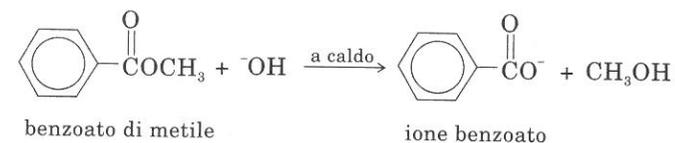
PROBLEMI PER LO STUDIO

15.16 Scrivete le strutture dei prodotti che vi attendete dall'idrolisi acida del seguente estere marcato.

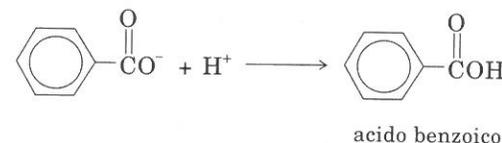


Idrolisi alcalina (saponificazione). L'idrolisi di un estere in ambiente basico, detta **saponificazione**, è una *reazione irreversibile*; pertanto, le rese sono spesso più alte di quelle che si hanno in un'idrolisi acida. Dato l'ambiente basico, il prodotto della saponificazione è un sale, da cui si ottiene l'acido libero per acidificazione della soluzione. Si noti che OH^- è un reagente, non un catalizzatore.

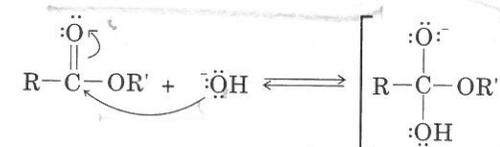
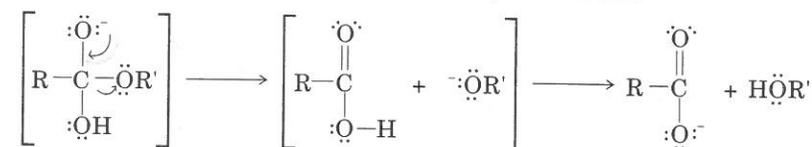
Saponificazione:



Acidificazione:

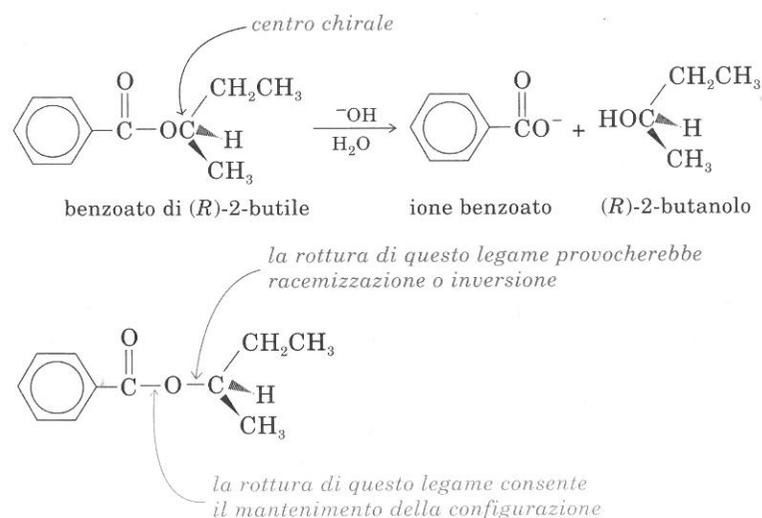


Numerosi dati sperimentali sono in favore del seguente meccanismo, tipico di un attacco nucleofilo ad un derivato di un acido.

1° Stadio (lento): addizione di OH^- 2° Stadio (rapido): eliminazione di OR'^- e trasferimento di H^+ 

Tale meccanismo è dimostrato dal fatto che la reazione segue una *cinetica di secondo ordine*, cioè sia l'estere sia HO^- sono coinvolti nello stadio da cui dipende la velocità complessiva della reazione. Inoltre, se il gruppo alcoxilico dell'estere contiene un centro chirale, la saponificazione procede con *mantenimento di con-*

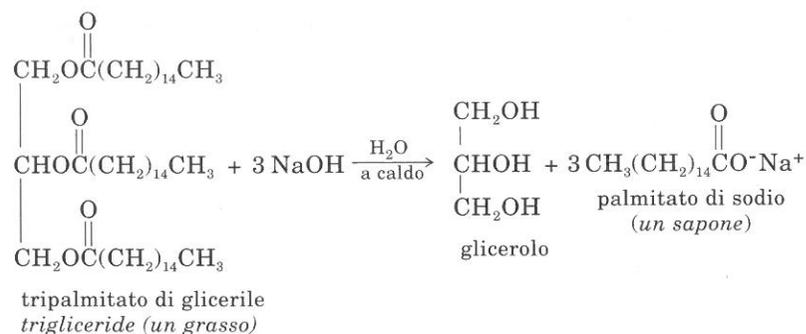
figurazione nell'alcol. Tutto concorda nel dimostrare che si ha rottura del legame C—O e non del legame O—R.



PROBLEMA PER LO STUDIO

15.17 Prevedete i prodotti di saponificazione di $\text{CH}_3\text{C}^{18}\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

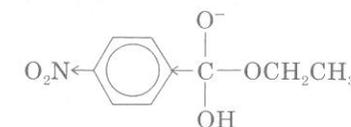
La parola *saponificazione* si riferisce ai *saponi*, i sali alcalini degli acidi superiori, che si formano per idrolisi basica dei grassi (Capitolo 23).



PROBLEMA CAMPIONE

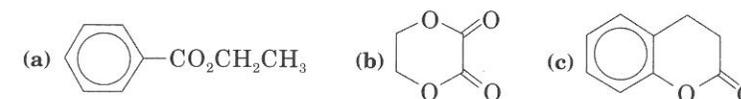
Tra il benzoato d'etile ed il *p*-nitrobenzoato d'etile, quale viene saponificato più rapidamente?

Soluzione: Viene saponificato più rapidamente il *p*-nitrobenzoato, per la presenza del nitrogruppo che è elettron-attrattore. Lo stato di transizione verso l'intermedio di reazione è più stabilizzato, per la dispersione della carica negativa.

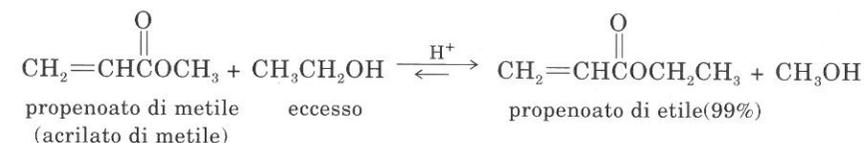


PROBLEMA PER LO STUDIO

15.18 Descrivete con equazioni la saponificazione dei seguenti esteri con NaOH acquoso.



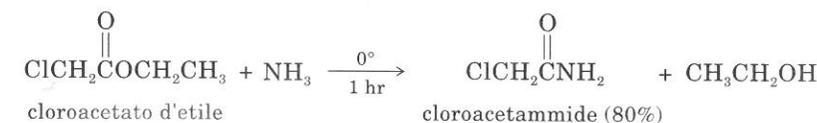
Transesterificazione. Una reazione di **transesterificazione** consiste nello scambio della parte alcossilica di un estere; può avvenire in ambiente acido o basico, per reazione reversibile tra un estere ed un alcol, ed è simile ad una reazione di idrolisi acida o basica. La presenza di un eccesso di alcol favorisce, all'equilibrio, la formazione del prodotto transesterificato.



PROBLEMA PER LO STUDIO

15.19 Suggeste i meccanismi di transesterificazione dell'acetato d'etile con: (a) metanolo ed HCl; (b) metanolo e metossido di sodio.

Reazione con ammoniaca. Gli esteri reagiscono con ammoniaca acquosa dando *ammidi*. La reazione è lenta, rispetto all'analoga reazione degli alogenuri acilici e delle anidridi e può offrire una vantaggiosa alternativa nel caso di reazioni violente.



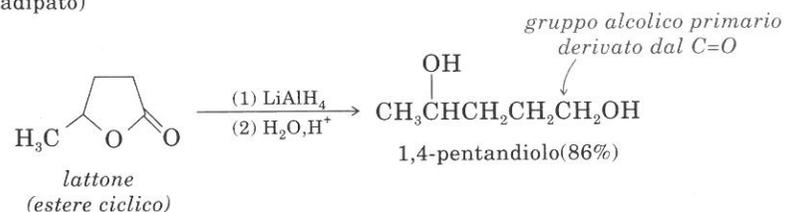
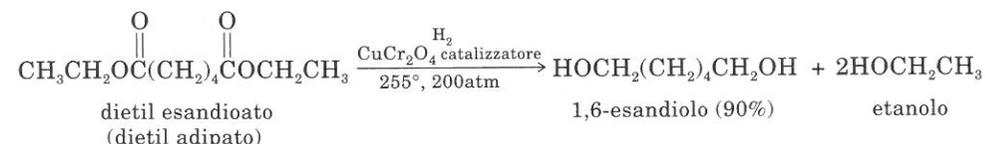
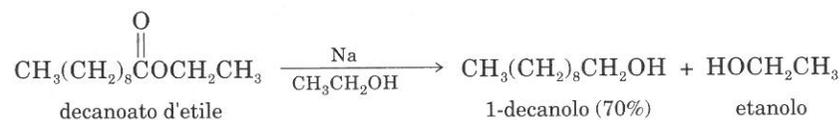
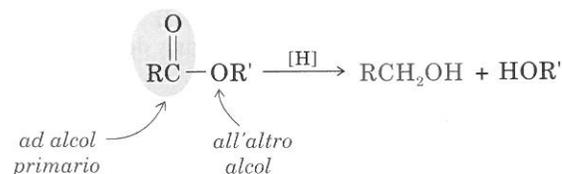
L'ottenimento di ammidi dagli esteri è il metodo migliore quando nell'estere è presente un secondo gruppo funzionale, che reagisce facilmente con reagenti acilanti energici quali i cloruri acilici.

PROBLEMA PER LO STUDIO

15.20 Perché non è possibile trasformare l'acido 2-ossipropanoico in 2-ossipropanammide passando per il cloruro acilico? Suggeste un metodo per effettuare la trasformazione.

Riduzione. Gli esteri si possono ridurre mediante idrogenazione catalitica, detta anche idrogenolisi, o con idruro di litio e alluminio. Un metodo meno moderno è la reazione dell'estere con sodio metallico in etanolo. La riduzione di un estere, indipendentemente dai reagenti adoperati, porta ad alcoli (di cui almeno uno è primario).

In generale:

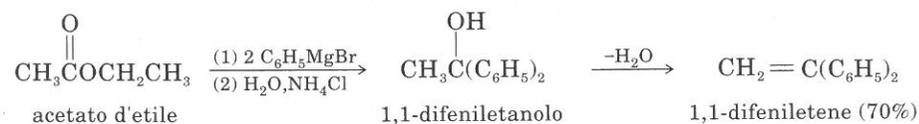
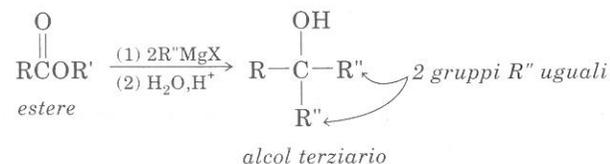


PROBLEMA PER LO STUDIO

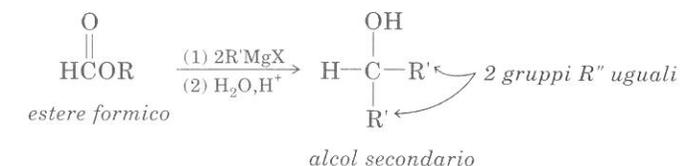
15.21 Descrivete con equazioni la preparazione dell'alcol $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_2\text{OH}$ dal tripalmitato di glicerile.

Reazione con reattivi di Grignard. La reazione degli esteri con reattivi di Grignard fornisce un metodo eccellente per la preparazione di *alcoli terziari con due gruppi R identici*.

In generale:

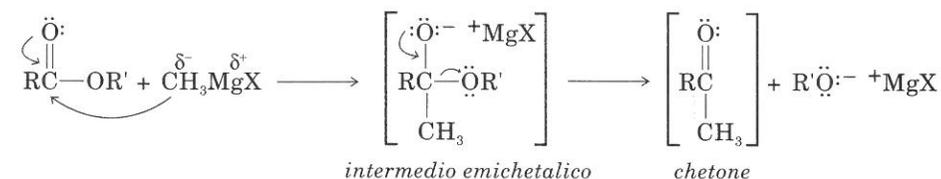


Per reazione tra un estere dell'acido formico ed un reattivo di Grignard si ottiene invece un *alcol secondario con due gruppi R identici*; ciò è dovuto al fatto che al carbonio carbonilico di un formiato è legato un atomo di H, e non un gruppo alchilico o arilico.



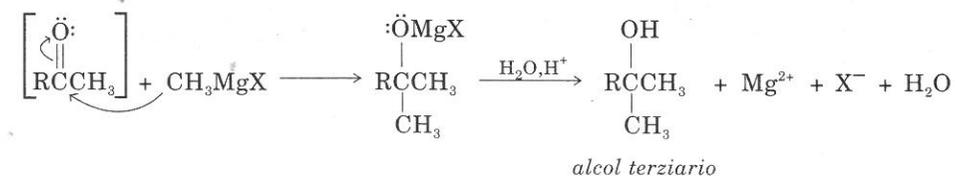
La reazione tra un composto di Grignard ed un estere è simile alla reazione dei composti di Grignard con aldeidi e chetoni; il carbonio nucleofilo del reattivo di Grignard attacca il carbonio positivo del carbonile. Per un estere, come per un alogenuro acilico (Sezione 15.3C), *due* equivalenti di reattivo di Grignard attaccano il carbonio. Per renderci conto di ciò che avviene, immaginiamo una successione di eventi: il carbonio negativo del reattivo di Grignard si lega al carbonio carbonilico: il prodotto ha una struttura emichetaleica, e può perdere un gruppo alcossilico per dare un chetone.

Attacco iniziale:



A sua volta, il chetone reagisce con una *seconda* molecola di reattivo di Grignard. La velocità del secondo passaggio è maggiore di quella del primo, per cui il chetone non si può isolare.

Secondo attacco ed idrolisi:



PROBLEMI PER LO STUDIO

15.22 Descrivete mediante equazioni la preparazione dei seguenti alcoli dal metilpropanoato: (a) 2-metil-2-butanol; (b) 3-etil-3-pentanol.

15.23 Indicate il prodotto che si può ottenere per reazione tra formiato di etile e bromuro di etilmagnesio, e successiva idrolisi con acido diluito.

La Figura 15.11 riassume le reazioni degli esteri.

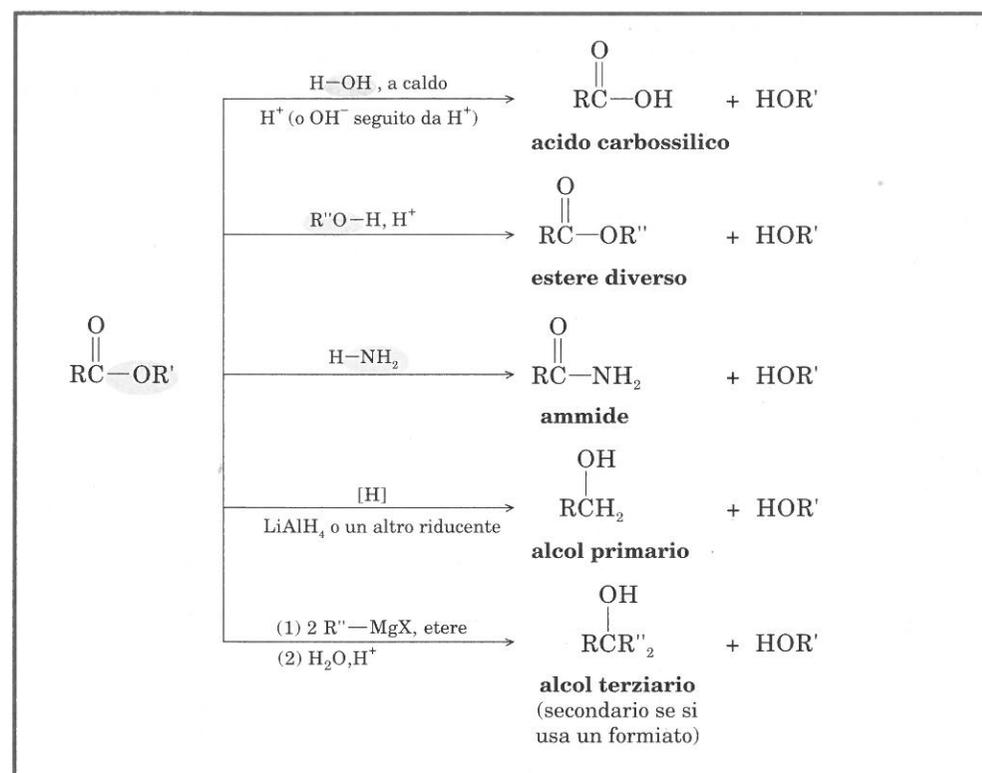
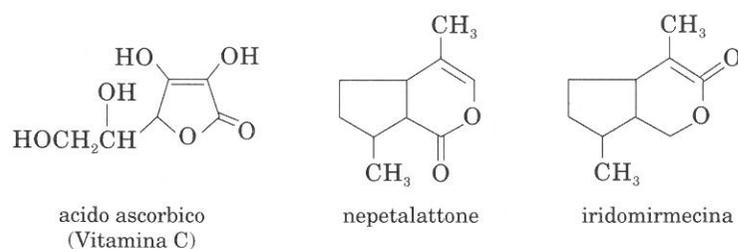


FIGURA 15.11 Sommario delle reazioni degli esteri.

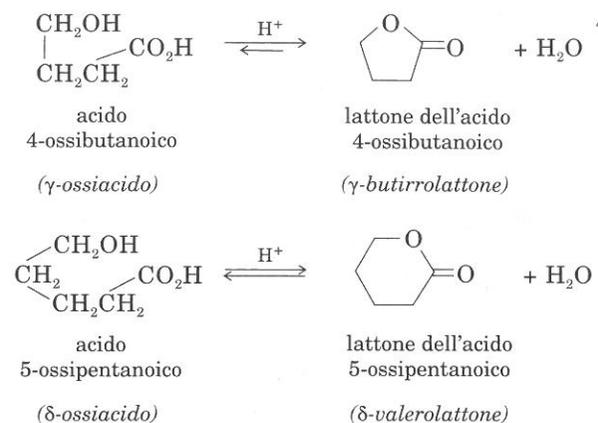
SEZIONE 15.6

Lattoni

I **lattoni** sono esteri ciclici e sono diffusi in natura. Ad esempio, sono lattoni la vitamina C e il richiamo sessuale dei gatti (nepetalattone; si noti che la sua struttura è simile a quella di una sostanza di richiamo delle formiche, l'iridomirmecina).



Se una molecola contiene un gruppo carbossilico ed un gruppo ossidrilico, l'esterificazione intra-molecolare porta ad un estere ciclico, cioè ad un lattone.

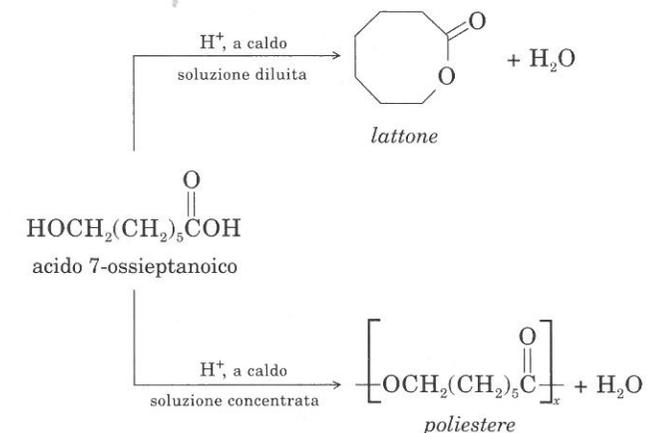


I γ - e i δ -ossiacidi formano lattoni a cicli di cinque o sei membri: la ciclizzazione è così facile che, spesso, non si riesce ad isolare gli ossiacidi. La ciclizzazione è catalizzata da acidi e basi. Una traccia di acido presente nei recipienti è sufficiente a catalizzare la formazione di lattoni a ciclo penta- o esa-atomico.

PROBLEMA PER LO STUDIO

15.24 L'acido lattico (2-ossipropanoico) non forma un lattone; tuttavia, per riscaldamento, si trasforma in un estere ciclico dimero, detto **lattide**. Scrivete la struttura di questo composto.

Gli acidi carbossilici che hanno il gruppo ossidrilico in posizione α o β non ciclizzano spontaneamente per dare lattoni, poiché si formerebbero cicli piccoli e sottoposti a tensione. Gli ossiacidi aventi il carbossile e l'ossidrilico in posizione più lontana dei γ - e δ -ossiacidi, sono stabili e non ciclizzano spontaneamente. Tuttavia, i lattoni di questi ossiacidi si possono ottenere conducendo in modo opportuno la reazione di esterificazione. Si opera con *soluzione diluita* di ossiacido in un solvente inerte per favorire la reazione intramolecolare; nella soluzione diluita diventano meno probabili le collisioni intermolecolari. Se, al contrario, si opera in *soluzione concentrata*, le molecole di ossiacido reagiscono tra di loro e si forma un **poliestere**. Nell'una e nell'altra condizione, la distillazione azeotropica dell'acqua con un solvente inerte favorisce l'eliminazione dell'acqua stessa e sposta l'equilibrio verso la formazione del lattone o del poliestere.



SEZIONE 15.7

Poliesteri

La fibra sintetica **Dacron** (Figura 15.12) è un poliestere; si ottiene per transesterificazione da dimetil tereftalato e glicole etilenico. La formazione del polimero è dovuta al fatto che i due reagenti *bifunzionali* possono reagire ciascuno con altre due molecole.

Monomeri bifunzionali come l'estere dimetilico dell'acido tereftalico e il glicole etilenico reagiscono dando un polimero che cresce in modo *lineare*. I polimeri lineari costituiscono spesso eccellenti fibre tessili. Se in uno dei monomeri sono presenti più di due siti reattivi, il polimero può crescere come un sistema a rete. Un esempio di poliestere a rete si ottiene da anidride ftalica e glicerolo.

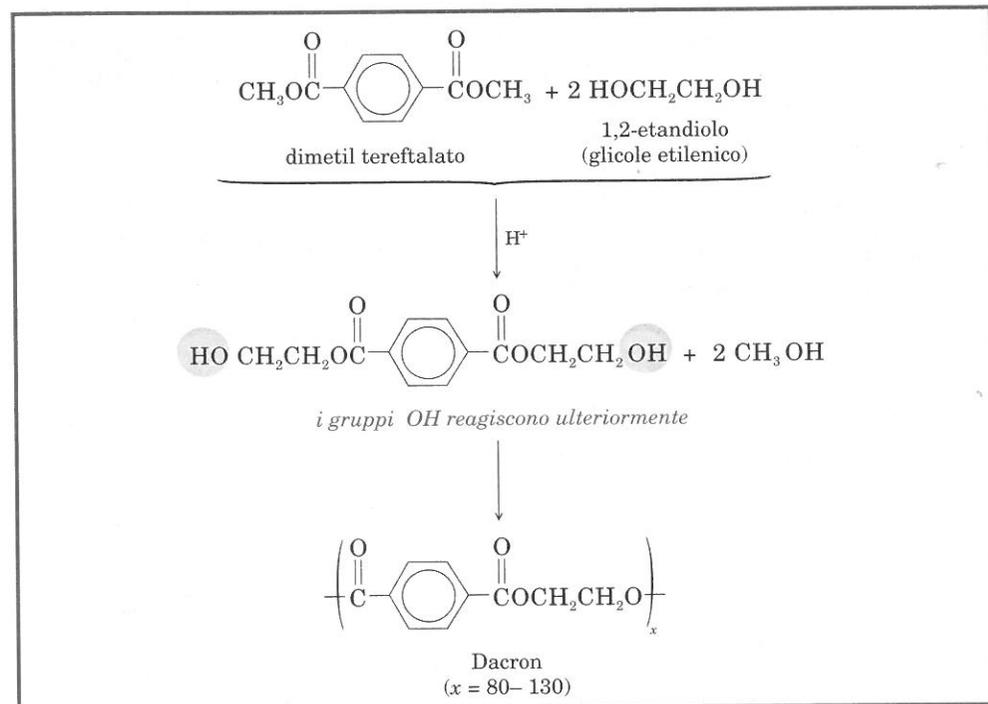
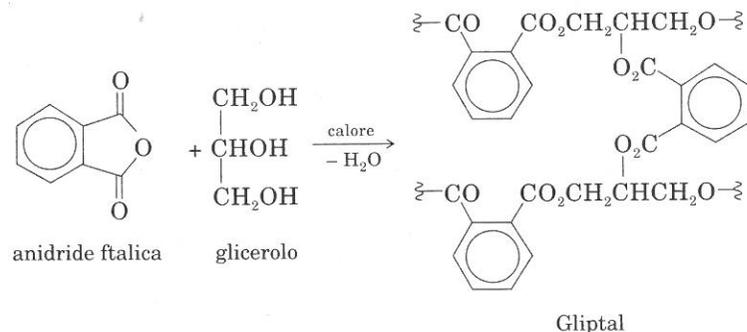


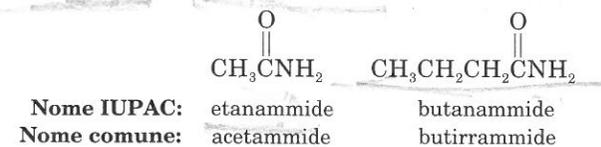
FIGURE 15.12 Sintesi del poliestere Dacron per transesterificazione.

SEZIONE 15.8

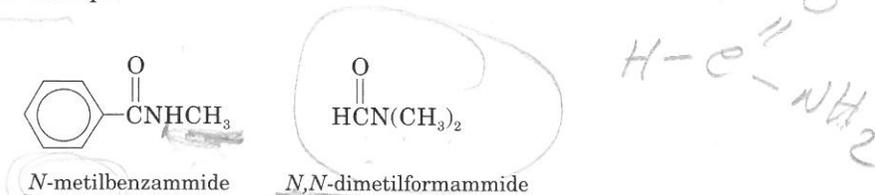
Ammidi

A. Nomenclatura delle ammidi

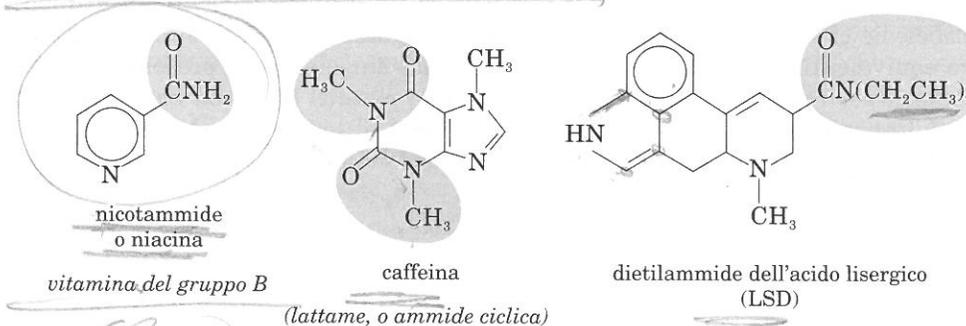
Nelle ammidi, un atomo di azoto trivalente è legato ad un gruppo carbonilico. Il loro nome deriva da quello del corrispondente acido carbossilico, cambiando la terminazione **-oico** (o **-ico**) in **-ammide**.



I gruppi alchilici legati all'azoto ammidico precedono il nome dell'ammide, come nei seguenti esempi.

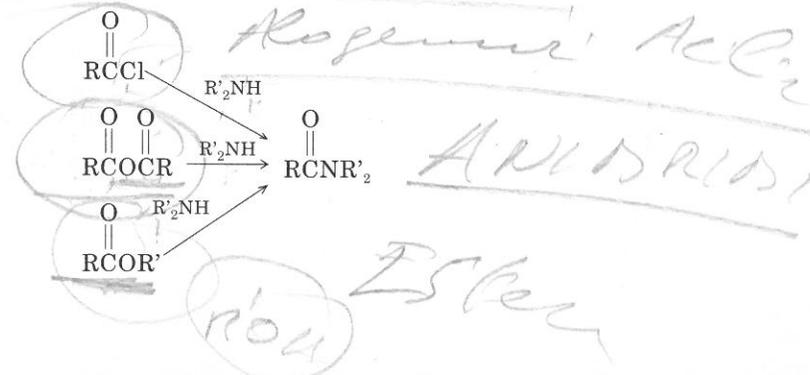


Tra le ammidi vi sono composti di grande interesse; si notino i diversi gruppi ammidici presenti nei seguenti composti.



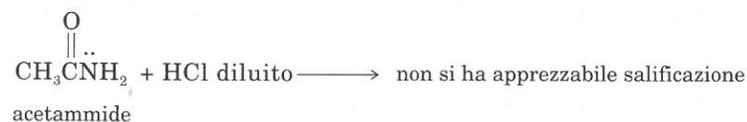
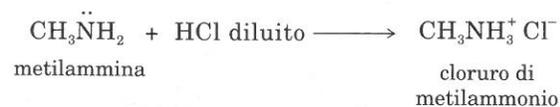
B. Preparazione delle ammidi

Le ammidi si ottengono per reazione di altri derivati degli acidi con ammoniacale o ammine. Queste reazioni sono già state discusse in questo capitolo.

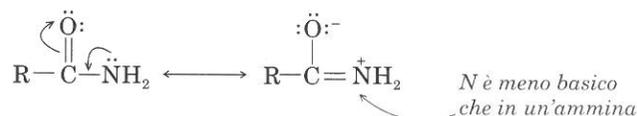


C. Reazioni delle ammidi

L'atomo di azoto ammidico ha una coppia di elettroni non condivisi. Malgrado ciò, le ammidi reagiscono con gli acidi in modo del tutto diverso dalle ammine. Le ammidi sono infatti *basi molto deboli*, con valori di pK_b di 15-16. (La metilammina ha $pK_b = 3,34$). Le strutture di risonanza di un'ammido spiegano il debole carattere basico e nucleofilo.



Strutture di risonanza di un'ammido:



Il parziale carattere di doppio legame tra azoto e carbonio carbonilico, evidente in una delle strutture di risonanza dell'ammido, è confermato dallo spettro di risonanza magnetica nucleare di alcune ammidi. Lo spettro di ^1H rmn della *N,N*-dimetilformammide (Figura 15.13) mostra un segnale per *ciascun* gruppo metilico. Se ci fosse libera rotazione intorno al legame C—N, i due metili sarebbero equivalenti, e darebbero origine ad un unico singoletto. La presenza di due singoletti per i metili, dimostra che i due gruppi metilici sono *non equivalenti*.

L'impedimento alla libera rotazione attorno al legame C—N rende i due metili diversi perché ognuno ha un diverso intorno magnetico. (La barriera ener-

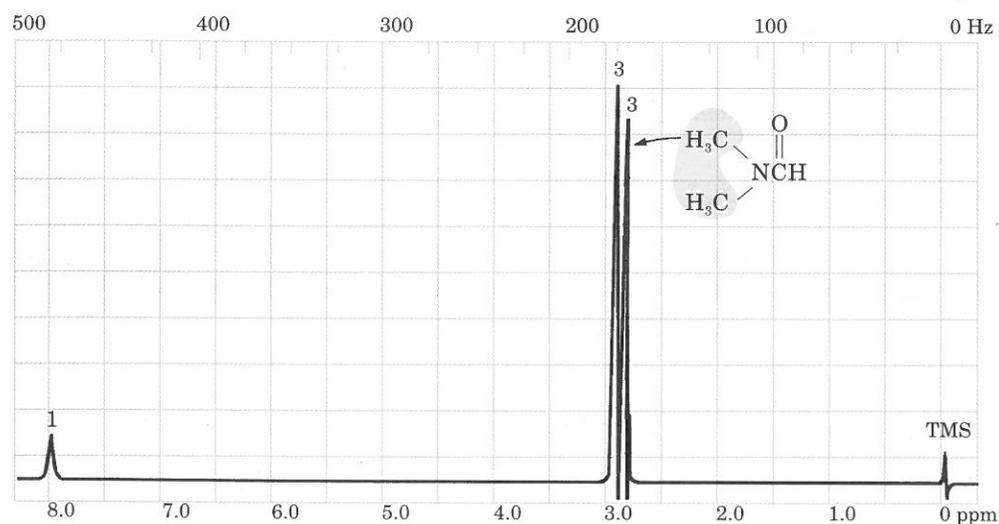
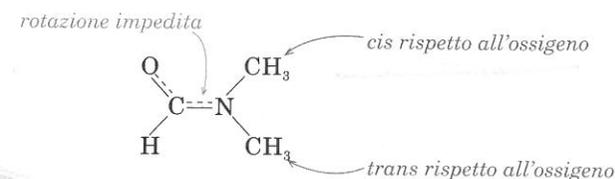


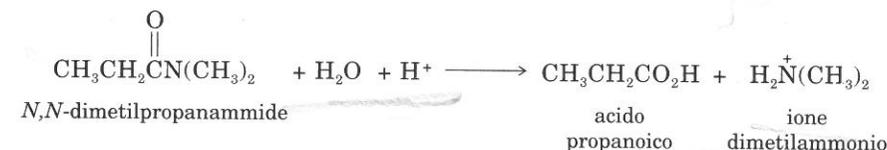
FIGURA 15.13 Spettro ^1H rmn della *N,N*-dimetilformammide; si noti la coppia di segnali corrispondenti ai due gruppi metilici.

getica per la rotazione attorno al legame C—N in un'ammido è stata trovata, sperimentalmente, vicina a 18 kcal/mole).

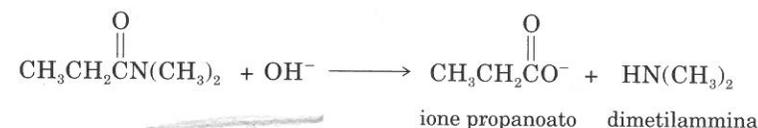


Idrolisi. Le ammidi si idrolizzano, come gli esteri, sia in soluzione acida sia in soluzione basica. In entrambi i casi, acido e base costituiscono dei reagenti, e devono essere usati in rapporto equimolecolare o in eccesso. Né l'uno né l'altro tipo di idrolisi è reversibile.

In ambiente acido:

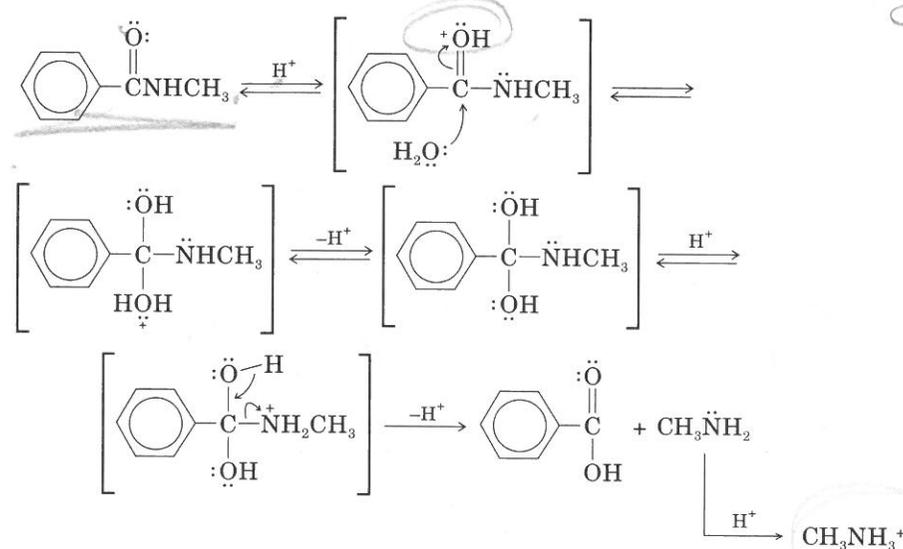


In ambiente basico:



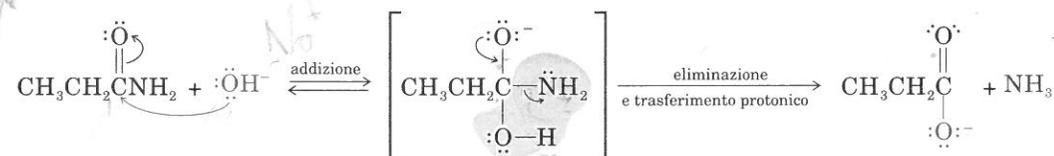
In soluzione acida, l'idrolisi di un'ammido è analoga all'idrolisi di un estere. L'ossigeno carbonilico viene protonato e il carbonio carbonilico viene attaccato da H_2O ; nell'intermedio si ha espulsione di una molecola di ammina, che reagisce poi con H^+ per dare lo ione di ammonio. La formazione di un sale d'ammonio spiega perché H^+ partecipi come reagente alla reazione, e perché la reazione inversa non abbia luogo. (Mentre l'ammoniaca e le ammine sono nucleofile, i cationi di ammonio non lo sono, e quindi non possono attaccare il gruppo carbonilico).

In ambiente acido:



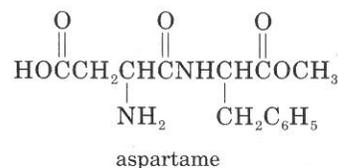
L'idrolisi alcalina di un'amide è simile alla saponificazione di un estere. Si formano il sale dell'acido e ammoniaca o un'ammina libera.

In ambiente basico:

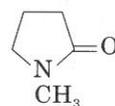


PROBLEMI PER LO STUDIO

15.25 L'aspartame è un dolcificante ipocalorico di sintesi in commercio dal 1983. È un *dipeptide*, cioè una minuscola proteina, che per idrolisi si scinde in due amminoacidi. Scrivete i prodotti che si possono ottenere dall'aspartame per idrolisi: (a) con HCl; (b) con NaOH.

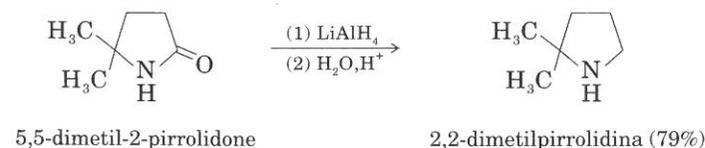
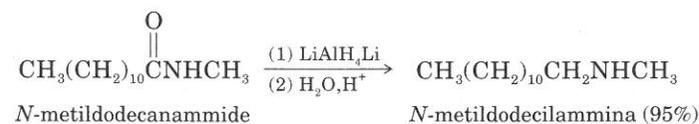
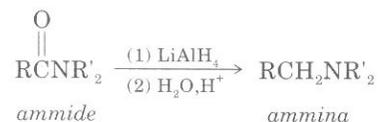


15.26 Indicate i prodotti di idrolisi dei seguenti composti (Sez. 15.8A): (a) nicotinamide in ambiente acido; (b) LSD in ambiente basico; (c) il seguente lattame in ambiente basico.

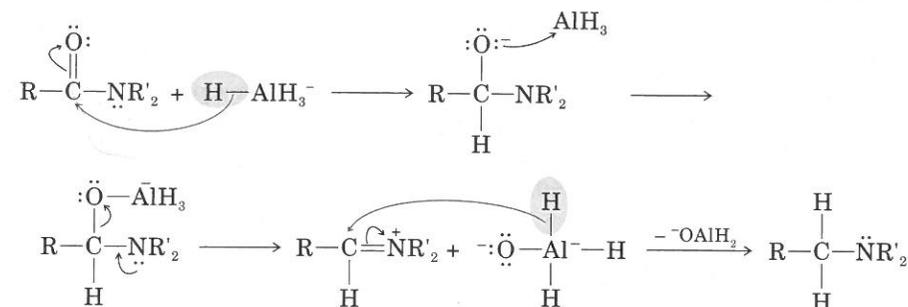


Riduzione. La riduzione delle ammidi con LiAlH_4 (ma non con NaBH_4) permette di ottenere ammine, trasformando il gruppo carbonilico in $-\text{CH}_2-$.

In generale:



Il primo stadio della riduzione è l'addizione di H^- al carbonio del carbonile; l'ossigeno viene strappato dall'idruro di alluminio; l'immina o lo ione imminio formato viene a sua volta ridotto ad ammina da un secondo trasferimento di idruro.

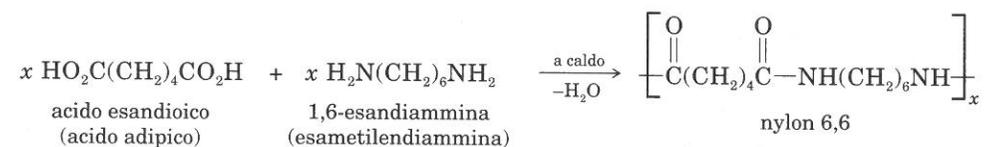


SEZIONE 15.9

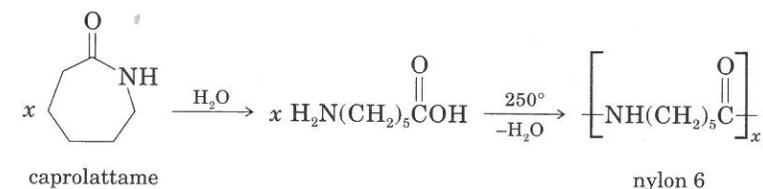
Poliammidi

Le più importanti poliammidi sono, senza dubbio, le proteine, cui è dedicato il Capitolo 24.

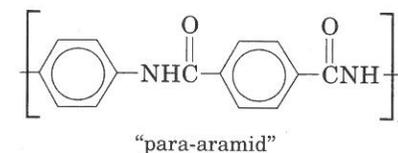
Tra le poliammidi sintetiche, ricordiamo il **Nylon 6,6**, che si ottiene da un acido bicarbossilico, l'acido adipico, e da una diammina, l'esametildiammina. Come per il poliestere Dacron, la reazione tra due tipi di molecole bifunzionali porta ad un polimero lineare.



Il nylon 6,6 fa parte di una numerosa famiglia di polimeri di sintesi. Mentre esso si ottiene da un acido bicarbossilico a sei atomi di carbonio e da una diammina a sei atomi di carbonio, il **Nylon 6** si prepara da un unico monomero a sei atomi di carbonio, il caprolattame. Il ciclo del caprolattame viene dapprima aperto con acqua; il risultante amminoacido viene polimerizzato in opportune condizioni.



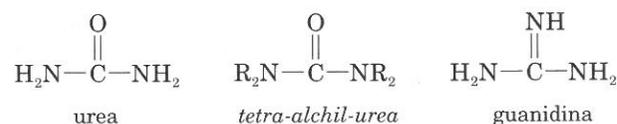
Una nuovissima fibra, il "para-aramid" è così forte e resistente che viene usata per scopi militari, per confezionare giubbetti anti-proiettile ed elmetti.



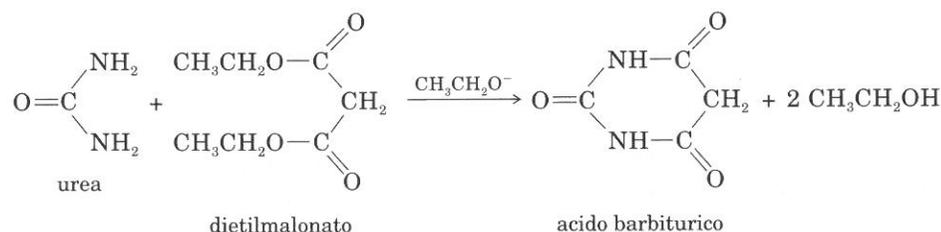
SEZIONE 15.10

Composti aventi relazione con le ammidi

Viene presentata in questa sezione una miscellanea di composti che hanno relazione con le ammidi; alcuni sono elencati in Tabella 15.4. Uno dei più importanti derivati ammidici è l'**urea**, composto attraverso il quale gli animali superiori eliminano l'eccesso di azoto proveniente dal metabolismo proteico; alcuni animali inferiori eliminano, al suo posto, ammoniaca, i rettili e gli uccelli **guanidina**. Composti ricchi di azoto sono largamente usati come fertilizzanti; guanidina ed urea sono importanti intermedi di polimeri sintetici e di farmaci.

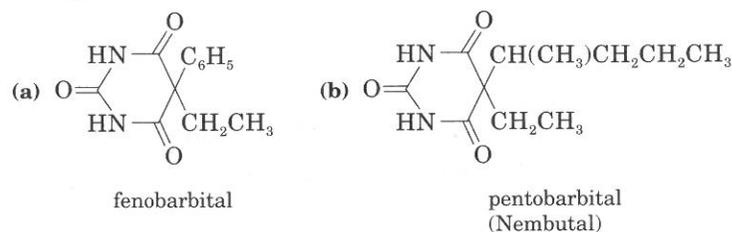


La sintesi dei barbiturici (farmaci ad azione sedativa) per reazione dell'urea con un diestere malonico, è molto simile alle solite reazioni di ammine con esteri per dare ammidi.



PROBLEMA PER LO STUDIO

15.27 Quali derivati del dietilmalonato si devono far reagire con l'urea per ottenere i seguenti barbiturici?



Le **immidi** sono caratterizzate dal gruppo $-\text{C}(\text{O})_2\text{NHC}-$, e sono analoghi azotati delle anidridi. Analogamente alle ammidi, le immidi si possono ottenere da un'anidride e ammoniaca.

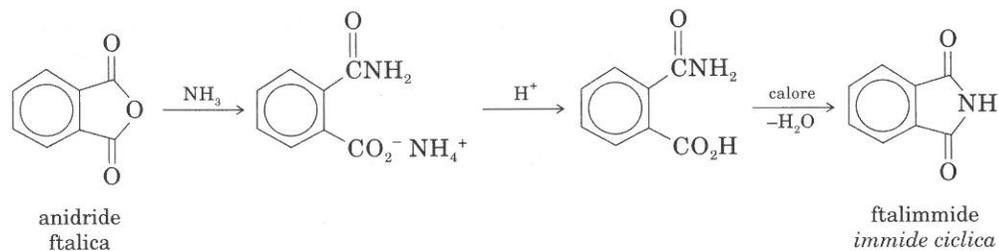
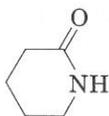
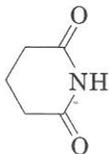
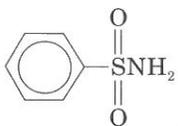
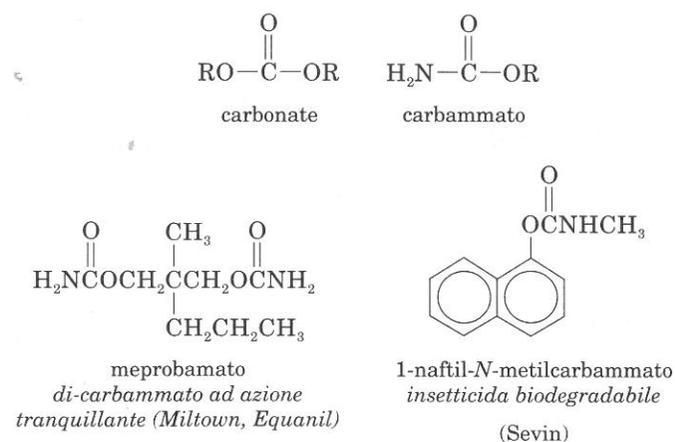


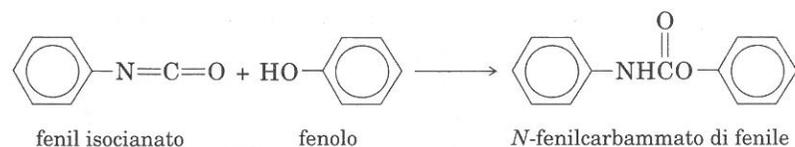
TABELLA 15.4 Alcuni tipi di composti che hanno relazione con le ammidi

Struttura parziale	Classe	Esempio
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CN} \end{array}$	ammide	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{CNH}_2 \end{array}$
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CN} \end{array}$ in un ciclo	lattame	
$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{CNC}- \end{array}$	immide	
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N} \end{array}$	urea	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{NCNH}_2 \end{array}$
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{NCO}- \end{array}$	carbammato o uretano	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{NCOCH}_3 \end{array}$
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{SN} \end{array}$	solfonammide	

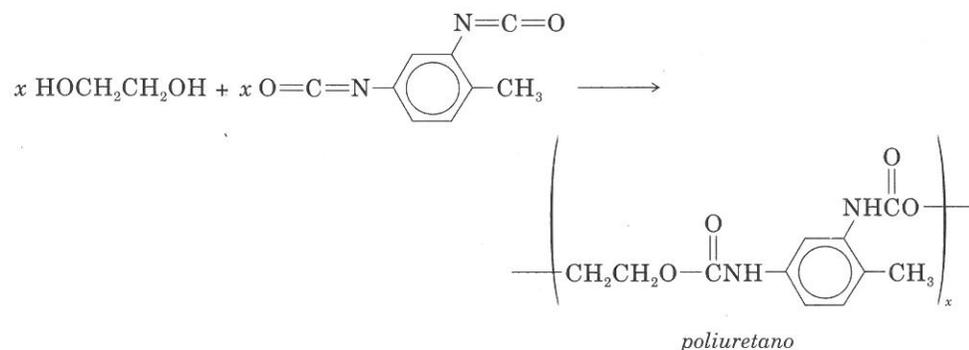
Un **carbammato**, o **uretano**, è un composto che ha relazione sia con i dialchilcarbonati, sia con le ammidi. In un carbammato, un gruppo $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}$, o $-\text{NR}_2$ è direttamente legato ad un gruppo estereo.



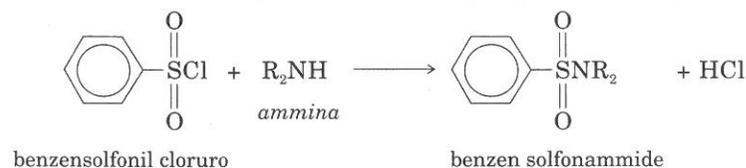
Un carbammato si può ottenere facendo reagire un alcol o un fenolo con un **isocianato**, appartenente ad una classe di importanti composti, caratterizzati dal gruppo funzionale $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$.



Un'analogia reazione è utilizzata nella sintesi dei **poliuretani** (usati come materiali isolanti). Come per altri polimeri già ricordati in questo capitolo, si ha reazione tra due tipi diversi di molecole bifunzionali. (Le schiume uretaniche si ottengono facendo evaporare, nell'interno della massa che polimerizza, un liquido a basso punto di ebollizione, quale il diclorometano.

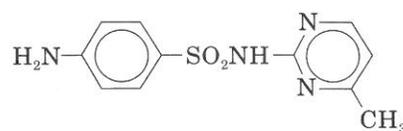
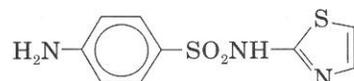


I ben noti **sulfamidici** sono **solfonammidi**, cioè ammidi di acidi solfonici: un gruppo -NHR o -NR₂ è legato ad un gruppo solfonico invece che ad un gruppo acilico. Le solfonammidi si ottengono per reazione del cloruro di un acido arilsulfonico con ammoniaca o un'ammina.

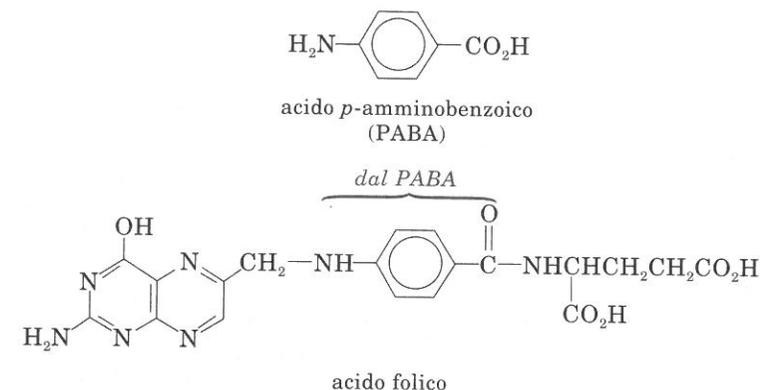


Molte *p*-amminosulfonammidi hanno efficace azione batteriostatica. Sebbene le proprietà di una solfamamide fossero state notate già nel 1909, solo intorno al 1940 questi composti cominciarono ad avere un largo uso per curare le infezioni.

parte essenziale
per l'attività biologica

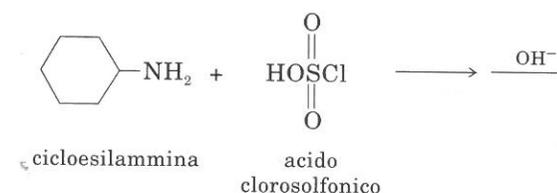


I sulfamidici inibiscono la crescita e la moltiplicazione di alcuni tipi di batteri che hanno bisogno dell'acido *p*-amminobenzoico (PABA) per la biosintesi dell'acido folico. I sulfamidici si idrolizzano *in vivo* con formazione di solfanilammide, che viene utilizzata da alcuni enzimi batterici al posto del PABA. L'errata incorporazione di solfanilammide blocca la sintesi dell'acido folico (*inibizione competitiva di una reazione catalizzata da enzimi*). I sulfamidici non sono attivi contro tutti i batteri, poiché alcuni ceppi non hanno bisogno di PABA, ed altri sono in grado di sintetizzarlo.



PROBLEMA PER LO STUDIO

15.28 Il cicloesilsulfammato di sodio (un **ciclamato**) è un dolcificante artificiale, trenta volte più dolce dello zucchero di canna. Si può prepararlo da cicloesilammina ed acido clorosulfonico, e successivo trattamento con idrato sodico. Scrivete la struttura del ciclamato.



SEZIONE 15.11

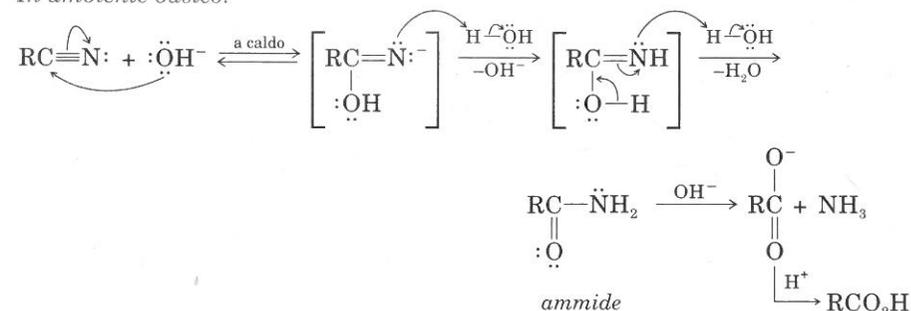
Nitrili

A. Nomenclatura dei nitrili

I **nitrili** sono composti organici caratterizzati dal gruppo -C≡N. Sono chiamati anche *cianocomposti* o *cianuri*. Nel sistema IUPAC, il numero di atomi di carbonio, incluso quello del gruppo CN, determina l'alcane di riferimento, cui si fa seguire la terminazione **nitrile**. I nomi comuni derivano dal nome dell'acido corrispondente.

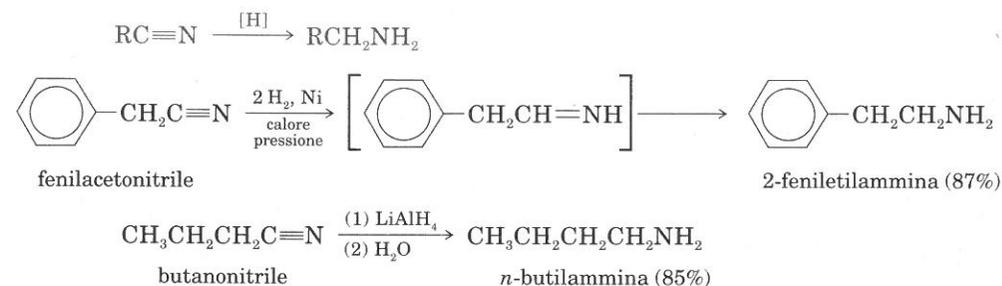
L'idrolisi *alcalina* avviene per attacco nucleofilo sul carbonio parzialmente positivo del gruppo $\text{—C}\equiv\text{N}$. Anche in ambiente basico si forma un'amide, che viene idrolizzata a carbossilato ed ammoniacca. L'acido libero si ottiene per acidificazione della soluzione.

In ambiente basico:



Riduzione. L'idrogenazione catalitica o la riduzione con idruro di litio e alluminio trasformano i nitrili in *ammine primarie* del tipo RCH_2NH_2 .

In generale:



La Figura 15.15 riassume le reazioni delle ammidi e dei nitrili.

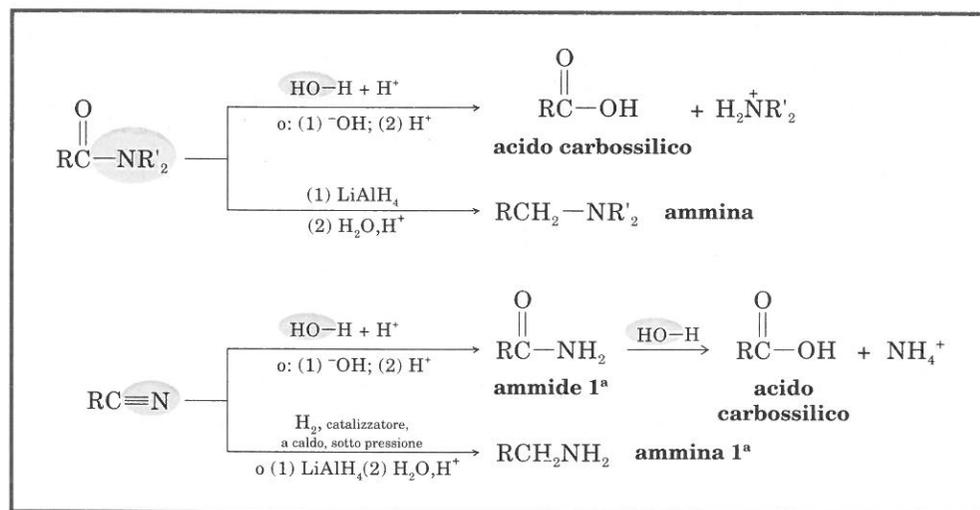


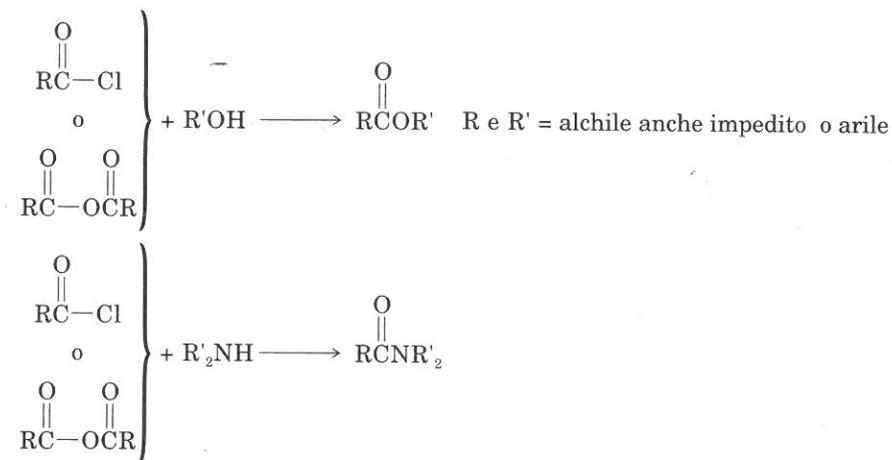
FIGURA 15.15 Sommario delle reazioni delle ammidi e dei nitrili.

SEZIONE 15.12

Uso dei derivati degli acidi nella sintesi

Gli acidi carbossilici ed i loro derivati sono trasformabili gli uni negli altri. Tra i derivati, gli alogenuri e le anidridi occupano un posto particolare per la loro notevole reattività; essi permettono di ottenere esteri di alcoli impediti e di fenoli, che si formano con rese scadenti nelle reazioni tra RCO_2H e $\text{R}'\text{OH}$ con catalizzatore acido. Mentre le reazioni degli acidi presentano una posizione sfavorevole dell'equilibrio, le reazioni degli alogenuri e delle anidridi sono praticamente *irreversibili*. (Cercate una spiegazione di questi fatti).

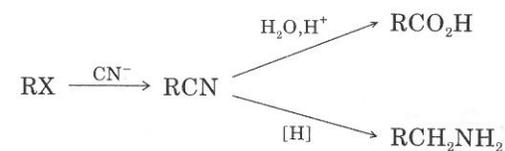
Alogenuri acilici e anidridi sono i migliori reagenti per la sintesi di ammidi *N*-sostituite.



Un cloruro acilico viene agevolmente ridotto ad aldeide da $\text{LiAlH}(\text{OR})_3$. (Suggerite un'altra via di sintesi delle aldeidi).

Gli esteri sono meno reattivi degli alogenuri acilici e delle anidridi: tuttavia sono utili per la sintesi di alcoli (riduzione o reazioni di Grignard) e di molecole più complesse, di cui si discute nel Capitolo 16.

La sintesi dei nitrili costituisce uno dei metodi più convenienti per allungare una catena alifatica di un atomo di carbonio e per introdurre un gruppo —COOH o —NH_2 .



Nella reazione tra RX e CN^- , gli alogenuri alchilici primari danno le rese migliori; gli alogenuri secondari danno rese inferiori, assieme a prodotti secondari (di che tipo?).

Le Tabelle 15.5 e 15.6 riassumono preparazioni e proprietà chimiche dei derivati degli acidi.

TABELLA 15.5 Sintesi di laboratorio dei derivati degli acidi

Reazione	Sezione di riferimento
Cloruri acilici: $\text{RCO}_2\text{H} + \text{SOCl}_2 \text{ o } \text{PCl}_3 \longrightarrow \text{RCCl}$	15.3B
Anidridi: $\text{RCCl} + \text{^-OCR}' \longrightarrow \text{RCOOCR}'$	15.4B
$\text{RCO}_2\text{H} + \text{eccesso } (\text{CH}_3\text{C})_2\text{O} \longrightarrow \text{RCOOCR}$	15.4B
$\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H} \xrightarrow{\text{a caldo}} \text{Cyclic anhydride}$ $n = 2 \text{ o } 3$	14.9B
Esteri:^a $\text{RCO}_2\text{H} + \text{R}'\text{OH} \xrightarrow{\text{H}^+} \text{RCO}_2\text{R}'$	14.7
$\text{RCCl} + \text{R}'\text{OH} \longrightarrow \text{RCO}_2\text{R}'$	15.3C
$(\text{RC})_2\text{O} + \text{R}'\text{OH} \longrightarrow \text{RCO}_2\text{R}'$	15.4C
$\text{RCO}_2^- + \text{R}'\text{X} \longrightarrow \text{RCO}_2\text{R}'^b$	5.11, 14.6
$\text{RCO}_2\text{R}' + \text{R}''\text{OH} \xrightarrow{\text{H}^+ \text{ o } \text{^-OR}''} \text{RCO}_2\text{R}''$	15.5C
Ammidi: $\text{RCCl} + \text{HNR}'_2 \longrightarrow \text{RCNHR}'_2$	15.3C
$(\text{RC})_2\text{O} + \text{HNR}'_2 \longrightarrow \text{RCNHR}'_2$	15.4C
$\text{RCO}_2\text{R}' + \text{NH}_3 \longrightarrow \text{RCNH}_2$	15.5C
Nitrili: $\text{RX} + \text{CN}^- \longrightarrow \text{RCN}$	15.11C
$\text{ArNH}_2 \xrightarrow[\text{O}^\circ]{\text{NaNO}_2, \text{HCl}} \text{ArN}_2^+ \text{Cl}^- \xrightarrow[\text{a caldo}]{\text{CuCN} + \text{KCN}} \text{ArCN}$	12.3B, 15.11C
$\text{RCNH}_2 \xrightarrow[\text{-H}_2\text{O}]{\text{agente disidratante}} \text{RCN}$	15.11C

^a La sintesi di esteri più complessi è nel Capitolo 16.^b Si hanno buone rese solo con alogenuri molto reattivi.

Tabella 15.6 Reazioni dei derivati degli acidi e relativi prodotti

Reazione	Prodotto	Sezione di riferimento
Cloruri acilici:^a $\text{RCCl} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{RCO}_2\text{H}$	acido carbossilico	15.3C
$\text{RCCl} + \text{R}'\text{OH} \longrightarrow \text{RCO}_2\text{R}'$	estere	15.3C
$\text{RCCl} + \text{R}'_2\text{NH} \longrightarrow \text{RCNHR}'_2$	ammide	15.3C
$\text{RCCl} + \text{R}'\text{CO}_2^- \longrightarrow \text{RCOOCR}'$	anidride	15.3C
$\text{RCCl} + \text{C}_6\text{H}_6 \xrightarrow{\text{AlCl}_3} \text{RCC}_6\text{H}_5$	aril chetone	15.9E, 15.3C
$\text{RCCl} \xrightarrow[\text{(2) H}_2\text{O, H}^+]{\text{(1) 2R}'\text{MgX}} \text{RCHR}'_2$	alcol 3°	15.3C
$\text{RCCl} + \text{LiCuR}'_2 \longrightarrow \text{RCR}'$	chetone	15.3C
$\text{RCCl} \xrightarrow[\text{(2) H}_2\text{O}]{\text{(1) LiAlH}(\text{OR})_3} \text{RCH}$	aldeide	15.3C
$\text{RCH}_2\text{CCl} + \text{Cl}_2 \longrightarrow \text{RCHClCCl}$	cloruro di un α-cloroacido	15.3C
Anidridi: $\text{RCOOCR} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow 2 \text{RCO}_2\text{H}$	acido carbossilico	15.4C
$(\text{RCO})_2\text{O} + \text{R}'\text{OH} \longrightarrow \text{RCO}_2\text{R}'$	estere	15.4C
$(\text{RCO})_2\text{O} + \text{R}'_2\text{NH} \longrightarrow \text{RCNHR}'_2$	ammide	15.4C
Esteri:^a $\text{RCO}_2\text{R}' + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{H}^+ \text{ o } \text{OH}^-} \text{RCO}_2\text{H}$	acido carbossilico	15.5C
$\text{RCO}_2\text{R}' + \text{R}''\text{OH} \xrightarrow{\text{H}^+ \text{ o } \text{OH}^-} \text{RCO}_2\text{R}''$	estere	15.5C
$\text{RCO}_2\text{R}' + \text{NH}_3 \longrightarrow \text{RCNH}_2$	ammide	15.5C
$\text{RCO}_2\text{R}' + [\text{H}] \longrightarrow \text{RCH}_2\text{OH} + \text{HOR}'$	alcoli	15.5C
$\text{RCO}_2\text{R}' \xrightarrow[\text{(2) H}_2\text{O, H}^+]{\text{(1) 2R}'\text{MgX}} \text{RCR}''_2$	alcol 3°	15.5C

(continua)

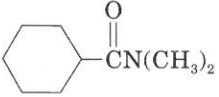
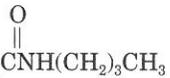
Tabella 15.6 (seguito) Reazioni dei derivati degli acidi e relativi prodotti

Reazione	Prodotto	Sezione di riferimento
Ammidi:		
$\text{RCNR}'_2 + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{H}^+ \text{ o } \text{OH}^-} \text{RCO}_2\text{H} + \text{HNR}'_2$	acido carbossilico e NH₃ o ammina	15.8C
$\text{RCNR}'_2 + [\text{H}] \longrightarrow \text{RCH}_2\text{NR}'_2$	ammina	15.8C, 17.5B
$\text{RCNH}_2 + \text{Br}_2 + ^-\text{OH} \longrightarrow \text{RNH}_2$	ammina	17.5C
Nitrili:^a		
$\text{RCN} + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{H}^+ \text{ o } \text{OH}^-} \text{RCO}_2\text{H}$	acido carbossilico	15.11D
$\text{RCN} + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{H}^+ \text{ o } \text{OH}^-} \text{RCONH}_2$	ammide	15.11D
$\text{RCN} + [\text{H}] \longrightarrow \text{RCH}_2\text{NH}_2$	ammina	15.11D

^a Cloruri acilici, esteri e nitrili si usano nella sintesi di composti più complessi (Capitolo 16).

PROBLEMA PER LO STUDIO

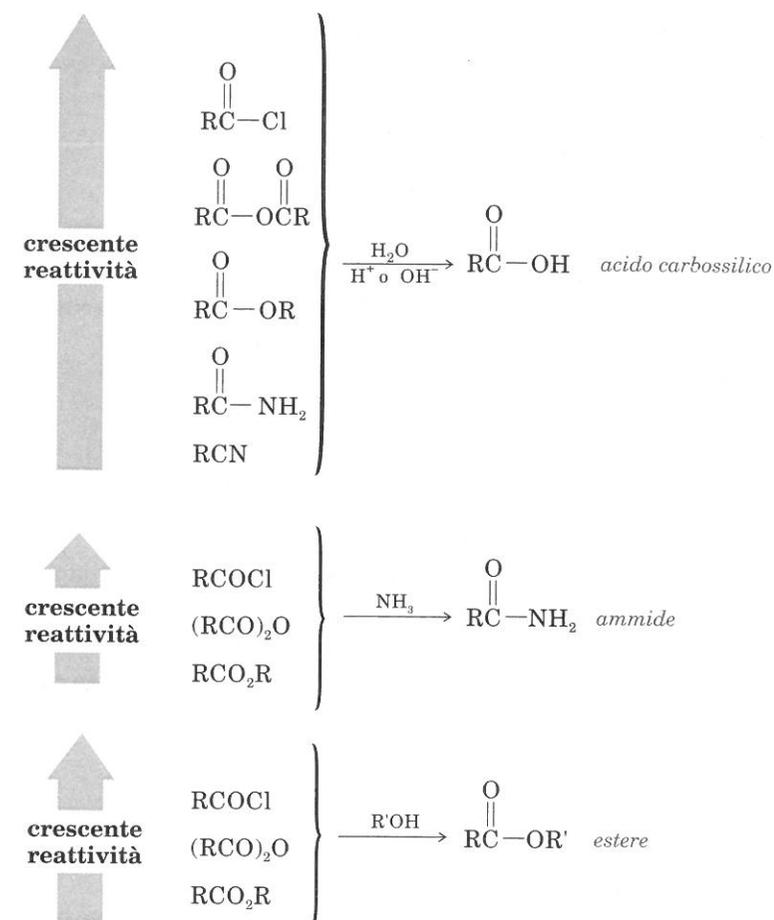
15.30 Suggeste metodi di sintesi dei seguenti composti:

- (a)  da un acido carbossilico
- (b) 2-metil-4-propil-4-eptanolo da composti di sei o meno di sei atomi di carbonio
- (c)  da 1-propanolo come unico reagente organico.

Sommario

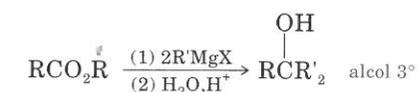
I derivati degli acidi carbossilici si preparano dagli acidi stessi o da derivati più reattivi, come riassunto in Tabella 15.5

Le reazioni dei vari derivati degli acidi sono molto simili tra di loro, ma vi sono notevoli differenze di reattività.

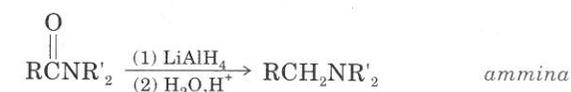


Gli alogenuri acilici, per la loro particolare reattività, acilano i composti aromatici nelle condizioni di Friedel-Crafts, e reagiscono con i litio dialchilcuprati, dando chetoni (Tabella 15.6).

Gli esteri reagiscono con i composti di Grignard dando alcoli terziari.

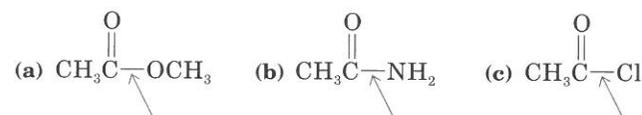


Tutti i derivati degli acidi possono essere ridotti mediante idrogenazione catalitica o con idruro di litio e alluminio. Ricordiamo la riduzione degli esteri e dei nitrili:



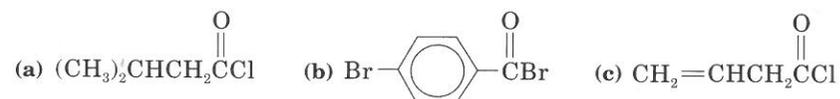
Problemi

15.31 Disponete i seguenti composti in ordine di crescente momento dipolare del legame indicato:



15.32 Disponete i composti del problema precedente in ordine di reattività crescente nei confronti dell'acqua.

15.33 Scrivete i nomi dei seguenti composti.



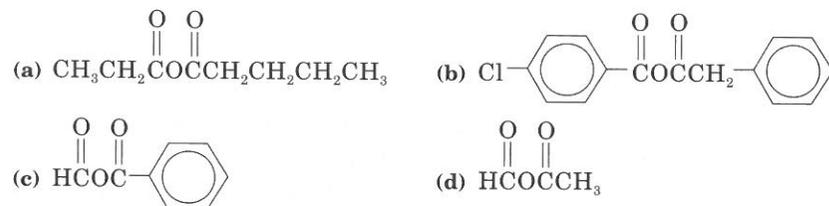
15.34 L'acido oleico, $\text{cis-CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CO}_2\text{H}$, si può ottenere per idrolisi dei grassi animali e degli oli vegetali. Descrivere due metodi di sintesi del cloruro dell'acido oleico, a partire dall'acido.

15.35 Scrivete formule e nomi dei prodotti di reazione del cloruro di propanoile con:

- (a) acqua (b) cicloesano
 (c) *p*-bromofenolo (d) piperidina
 (e) etossido di sodio in etanolo
 (f) NaOH acquoso in eccesso
 (g) formiato di sodio in tetraidrofurano
 (h) LiAlH_4 in etere, seguito da acido diluito.
 (i) eccesso di $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{MgBr}$ in etere, seguito da acidificazione
 (j) bromo, seguito da acido diluito.

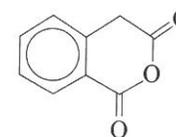
15.36 Il fosgene, ClCCl , è un gas tossico, usato come aggressivo chimico nella prima guerra mondiale. Presenta le normali reazioni dei cloruri acilici, ma ha la particolarità di reagire due volte. Indicate i suoi prodotti di reazione con i seguenti reagenti: (a) eccesso di H_2O ; (b) eccesso di etanolo; (c) una quantità equimolecolare di etanolo; (d) una quantità equimolecolare di etanolo, seguita da due di NH_3 .

15.37 Scrivete i nomi dei seguenti composti:



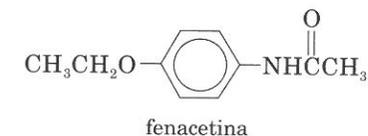
15.38 Descrivete la sintesi delle anidridi del Problema 15.37.

15.39 Scrivete i prodotti che si ottengono trattando la seguente anidride ciclica con:

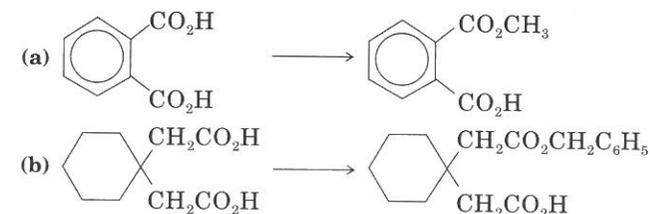


- (a) NaOH acquoso (b) HCl acquoso (c) etanolo
 (d) etossido di sodio in etanolo (e) metilammina

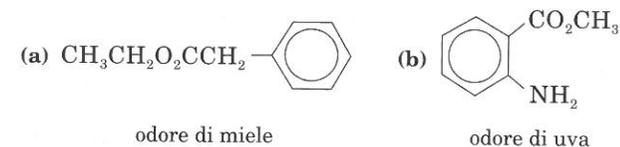
15.40 L'antidolorifico *fenacetina* si prepara industrialmente facendo reagire un'anidride con un'ammina. Scrivete la reazione.



15.41 Scrivete le reazioni necessarie per le seguenti trasformazioni:



15.42 Scrivete i nomi IUPAC dei seguenti esteri:



15.43 Scrivete le reazioni di preparazione degli esteri del problema precedente a partire dagli acidi carbossilici.

15.44 Riscaldando l'acido 2,4,6-trimetilbenzoico con etanolo e tracce di H_2SO_4 , non si ottiene l'estere corrispondente. Spiegate la ragione e suggerite un altro metodo di sintesi dell'estere.

15.45 Indicate i prodotti attesi dalle seguenti reazioni del butanoato di metile (odore di mela) con:

- (a) H_2SO_4 diluito a caldo
 (b) ammoniaca acquosa concentrata
 (c) etossido di sodio
 (d) soluzione acquosa diluita di NaOH, a caldo
 (e) eccesso di bromuro di fenilmagnesio in etere etilico
 (f) LiAlH_4 in THF, seguito da trattamento con acqua

15.46 Per trasformare l'acetato di 2-butenile in acido acetico e 2-buten-1-olo, ritenete più adatta l'idrolisi acida o la saponificazione? Perché?

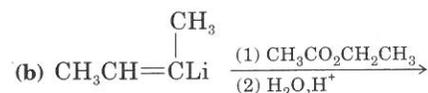
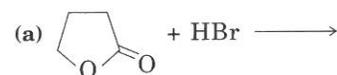
15.47 Rappresentate, con appropriate equazioni, la trasformazione dell'acetato d'etile nei seguenti composti:

- (a) acido acetico; (b) etanolo;
 (c) *t*-butanolo; (d) acetofenone
 (e) acetato di sodio; (f) *N*-metilacetammide

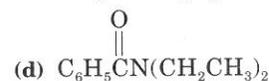
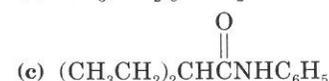
15.48 Prevedete la struttura dei prodotti di saponificazione (idrolisi con NaOH), e di saponificazione-acidificazione, dei seguenti composti:

(a) Cocaina (pag. 821) (b) Nepetalattone (pag. 658)

15.49 Scrivete le strutture dei principali prodotti delle seguenti reazioni:

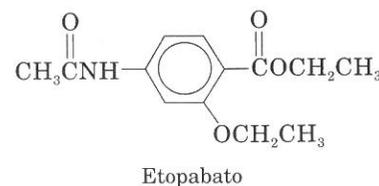


15.50 Assegnate il nome IUPAC alle seguenti ammidi:



15.51 Descrivete tre possibili metodi di sintesi dell'*N*-metil-esanammide.

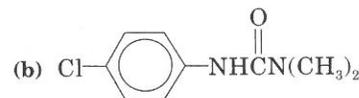
15.52 I *Coccidi* sono dei protozoi che possono infestare l'intestino dell'uomo e degli animali domestici. Contro di essi si usa talvolta l'*Etopabato*, che si può preparare usando l'anidride di un acido. Descrivete questa sintesi.



15.53 Prevedete i prodotti di idrolisi (1) con HCl acquoso, (2) con NaOH acquoso, dei seguenti composti:

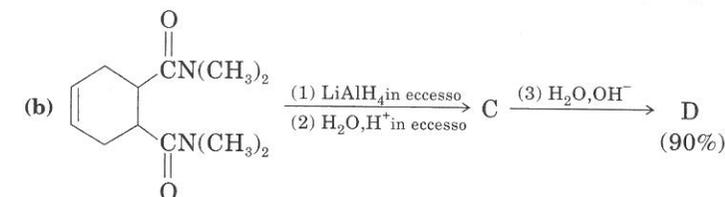
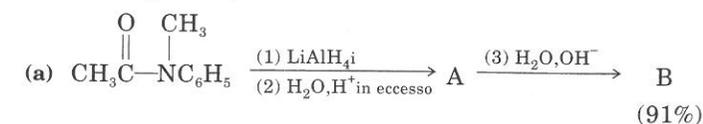


Acetaminofene
(antidolorifico)

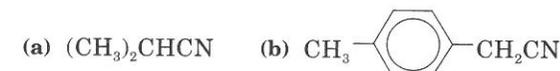


Monuron
(erbicida)

15.54 Scrivete gli intermedi e i prodotti finali delle seguenti reazioni. (Sono indicate le rese complessive).

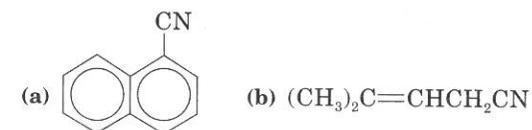


15.55 Assegnate il nome IUPAC ai seguenti composti:

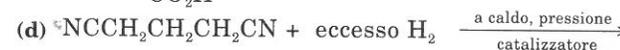
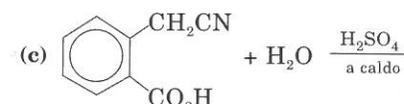
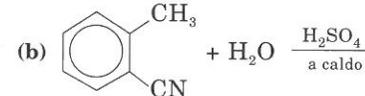


15.56 Scrivete le formule dei seguenti composti: (a) 2-fenilpropanonitrile; (b) β -clorobutirronitrile.

15.57 Suggerite delle possibili sintesi di questi nitrili:

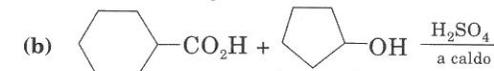
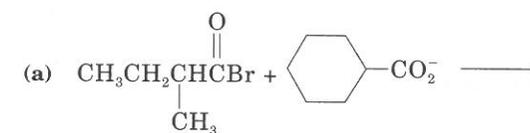


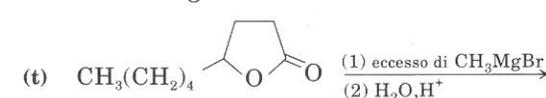
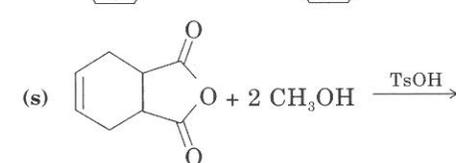
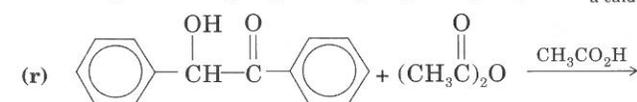
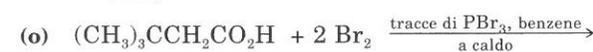
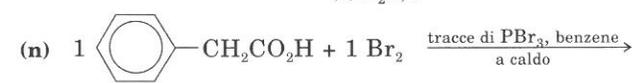
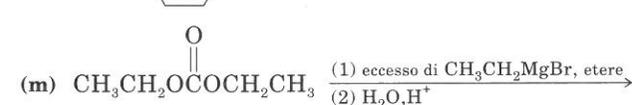
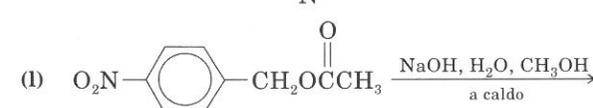
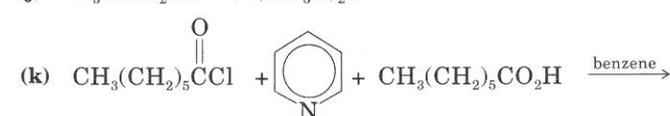
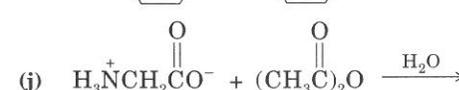
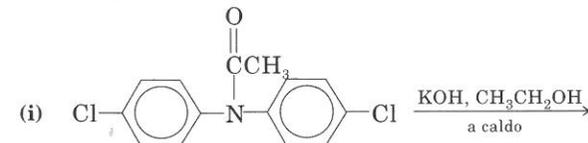
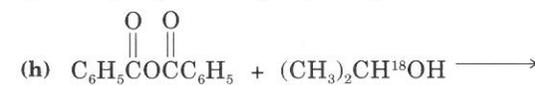
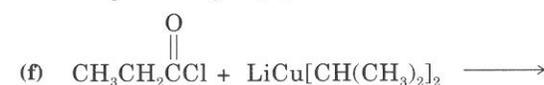
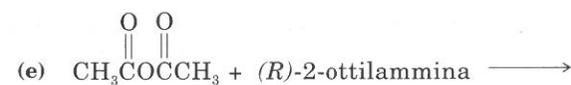
15.58 Prevedete i prodotti delle seguenti reazioni.



Problemi di riepilogo

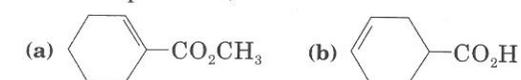
15.59 Scrivete le strutture dei principali prodotti delle seguenti reazioni, facendo attenzione ad eventuali aspetti stereochimici.



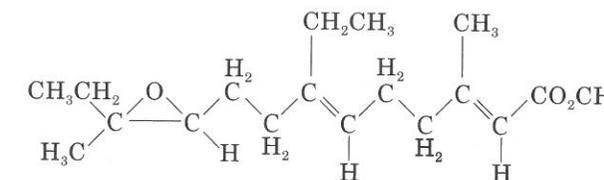


15.60 Prevedete i prodotti che si ottengono riducendo con LiAlH_4 e poi idrolizzando i seguenti composti: (a) dimetilmalonato, $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$; (b) bromuro di propoile; (c) anidride propanoica; (d) propionitrile; (e) *N*-metilfenilacetammide.

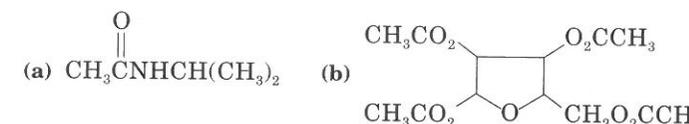
15.61 Scrivete i prodotti che si ottengono riducendo cataliticamente (ad alta temperatura e pressione):



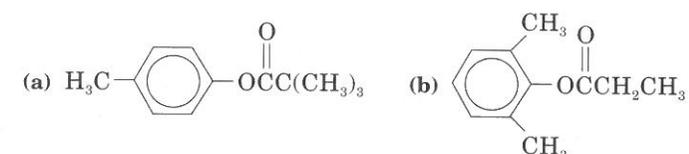
15.62 L'ormone della giovinezza gioca un ruolo importante nello sviluppo pupale di molti insetti. Scrivete la struttura del suo prodotto di idrolisi con NaOH acquoso.



15.63 Scrivete le reazioni necessarie per preparare i seguenti composti da anidride acetica ed ogni altro reattivo che riterrete opportuno.



15.64 Gli esteri impediti e gli esteri dei fenoli si possono preparare con alte rese per reazione dei cloruri acilici con i fenossidi di litio o di sodio. Scrivete le reazioni di preparazione dei seguenti esteri dagli opportuni acidi carbossilici e fenoli, secondo la tecnica descritta.



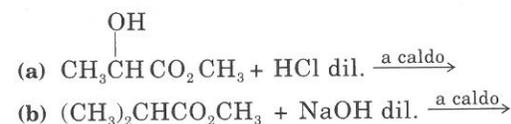
15.65 L'acido *m*-cloroperbenzoico, usato per l'eossidazione dei doppi legami carbonio-carbonio, si prepara dal *m*-clorobenzoilcloruro in soluzione alcalina (NaOH) di H_2O_2 . Suggeste un meccanismo che spieghi il ruolo dell' NaOH nella formazione del perossiacido.

15.66 Rappresentate le strutture dei polimeri che è possibile ottenere dai seguenti monomeri:



15.67 La reazione del fosgene ($\text{Cl}_2\text{C}=\text{O}$) con 1,2-etandiolo può dare un prodotto ciclico ed un prodotto polimerico. Scrivete le due strutture.

15.68 Completate le seguenti reazioni e suggerite un meccanismo di formazione dei prodotti:



15.69 Sugerite un metodo pratico per ottenere i seguenti composti:

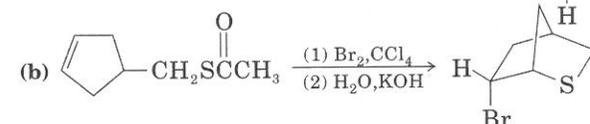
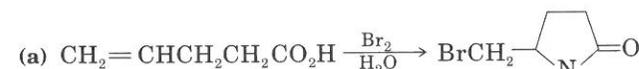
- (a) acido esanoico dall'1-bromopentano
 (b) acido 2-ossiesanoico dal pentanale
 (c) β -fenilettilammina ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$) dal bromuro di benzile
 (d) *N*-cicloesilacetammide dall'acido acetico
 (e) anidride acetobutanoica dagli acidi corrispondenti
 (f) di-*t*-butilmalonato dall'acido malonico, $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{H})_2$
 (g) 5-nonano da composti con quattro, o meno di quattro atomi di carbonio.
 (h) *trans*- $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$ da $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$
 (i) trifenilmetanolo da acido benzoico.

15.70 Un composto $\text{C}_3\text{H}_5\text{NO}$ (A) dà saggio negativo con il reattivo di Tollens, mentre decolora una soluzione di Br_2 in CCl_4 ; riscaldato con NaOH acquoso, dà fumi con odore di NH_3 .

- (a) suggerite una struttura per A.
 (b) elencate gli assorbimenti infrarossi e di rnm che confermano tale struttura.

15.71 Il reattivo di Grignard ottenuto dal 2,6-dimetil-4-metossi-1-bromobenzene viene fatto reagire con il cloruro dell'acido 2,6-dimetil-4-metossibenzoico. Al termine della reazione, *non* si ottiene un alcol terziario, ma un altro prodotto (resa 48%). Scrivete la struttura del prodotto, spiegando perché la reazione non segue il consueto andamento.

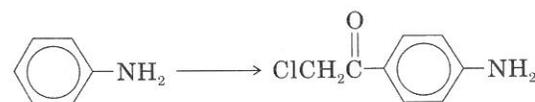
15.72 Sugerite un meccanismo per le seguenti reazioni:



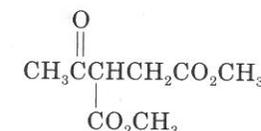
15.73 L'acido *o*-ftalico (Sezione 14.1) reagisce con SOCl_2 dando un derivato diverso da un cloruro acilico. Individuate il prodotto finale, tenendo conto che uno dei gruppi carbossilici, trasformato in cloruro, può reagire intramolecolarmente.

15.74 Il composto $\text{HCCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ reagisce con HCN dando un prodotto di formula $\text{C}_5\text{H}_5\text{NO}_2$. Individuate il prodotto e il modo in cui si forma.

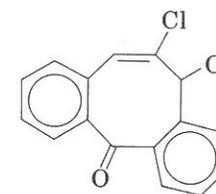
15.75 Scrivete la sequenza di reazioni necessaria per la seguente trasformazione, usando il gruppo ammidico come protettore.



15.76 Riscaldando il seguente composto in ambiente acquoso acido si ottiene A, $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3$. Riscaldando A con cloruro di tionile si ottiene B, $\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_2$. Che struttura hanno A e B?

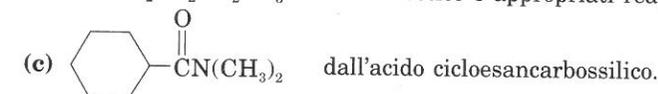


15.77 Riscaldando il seguente composto con acetato d'argento in acido acetico si ottiene l'estere acetico A (resa 98%). Per saponificazione con NaOH diluito, A dà un emichetale B (resa 99%). Che struttura hanno A e B?

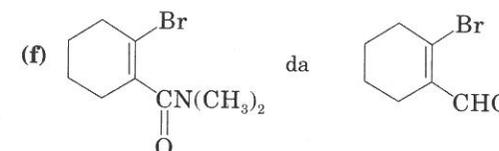
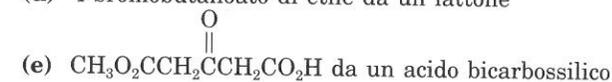


15.78 Sugerite le sintesi dei seguenti composti:

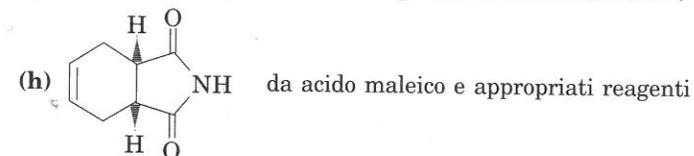
- (a) butanale da composti di tre o meno di tre atomi di carbonio
 (b) $\text{NCCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ da acido acetico e appropriati reagenti



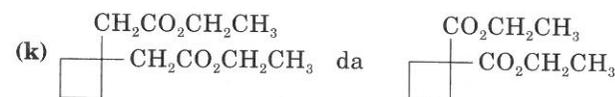
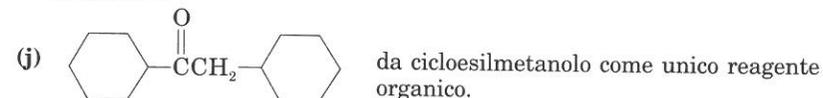
(d) 4-bromobutanoato di etile da un lattone



(g) l'anestetico locale *benzocaina* (*p*-amminobenzoato d'etile) da benzene.



(i) $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ da composti di cinque o meno di cinque atomi di carbonio



15.79 Determinate la struttura dei seguenti composti:

(a) Il composto A ($\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_4$) presenta uno spettro infrarosso caratterizzato da un massimo di assorbimento a 3000 cm^{-1} ($3.33\text{ }\mu\text{m}$) e a 1750 cm^{-1} ($5.71\text{ }\mu\text{m}$). Il suo spettro di rnm protonica mostra un tripletto ($\delta 1.25$), un singoletto ($\delta 3.3$) e

un quartetto ($\delta 4.1$) con un rapporto tra le aree dei segnali 3:1:2.

(b) Lo spettro infrarosso di B ($C_6H_{10}O_3$) presenta massimi di assorbimento a 3000 cm^{-1} ($3.33\ \mu\text{m}$), 1750 cm^{-1} ($5.71\ \mu\text{m}$) e 1725 cm^{-1} ($5.79\ \mu\text{m}$). Lo spettro ^1H rmn mostra i seguenti segnali: tripletto ($\delta 1.25$), singoletto ($\delta 2.25$), singoletto ($\delta 3.55$), quartetto ($\delta 4.15$), in rapporto 3:3:2:2.

(c) Lo spettro infrarosso di C (C_4H_7NO) presenta massimi a 2920 cm^{-1} ($3.42\ \mu\text{m}$), 2230 cm^{-1} ($4.48\ \mu\text{m}$), $1450\text{--}1370\text{ cm}^{-1}$ ($6.9\text{--}7.3\ \mu\text{m}$) e 1110 cm^{-1} ($9.0\ \mu\text{m}$). Lo spettro ^1H rmn mostra due tripletti ($\delta 2.6$ e 3.55) e un singoletto ($\delta 3.35$), in rapporto 2:2:3.

15.80 Spiegate perchè lo spettro ^{13}C rmn dell'*N*-etilformammide (Figura 15.16) presenta sei segnali invece di tre. (Sezione 9.12).

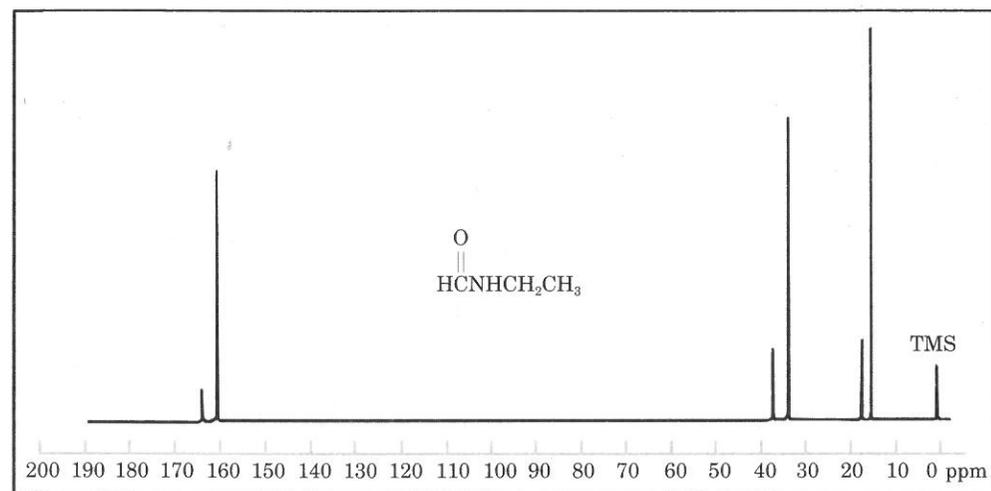


FIGURA 15.16 Spettro ^{13}C dell'*N*-etilformammide (Problema 15.80).

15.81 La Figura 15.17 riporta lo spettro ^1H rmn di un composto (A) che, per riscaldamento con acido diluito dà acido acetico e acetaldeide. Qual è la struttura di A?

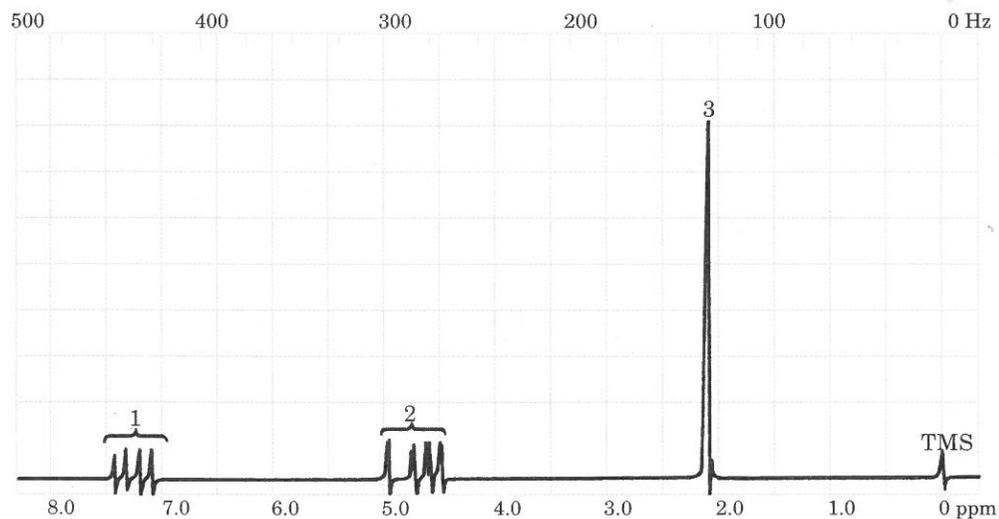


FIGURA 15.17 Spettro ^1H rmn di A (Problema 15.81).

15.82 Un composto $C_{10}H_{18}O_3$ (A) dà, per trattamento con acido diluito, un singolo composto (B) e per riscaldamento con etanolo e una traccia di H_2SO_4 , un singolo composto (C). La Figura 15.18 riporta gli spettri infrarossi di A e B e lo spettro ^1H rmn di C. Identificate A, B, C.

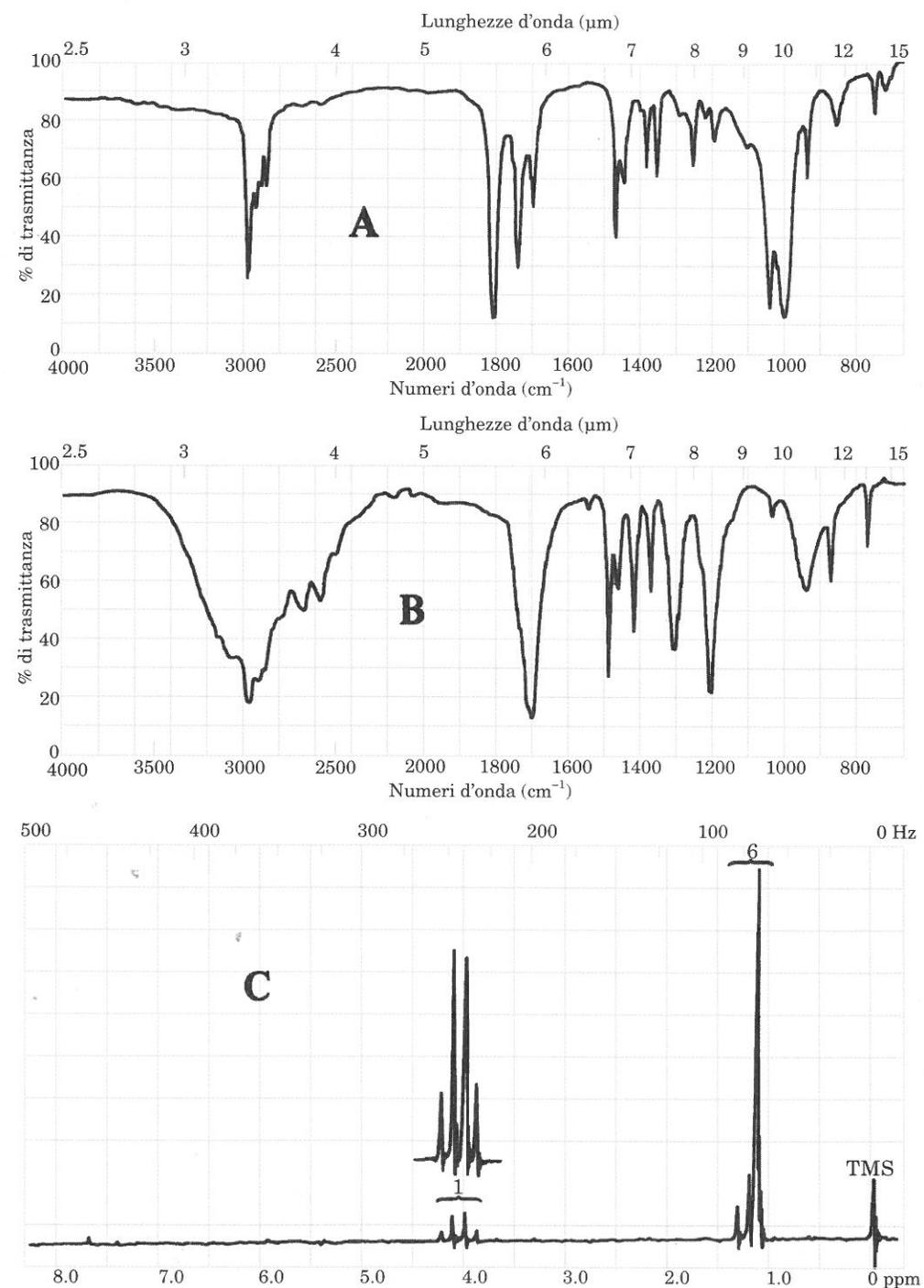


FIGURA 15.18 Spettri per il Problema 15.82.