

17 B:

Acidi Carbossilici

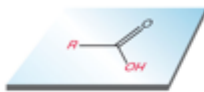
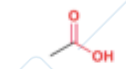
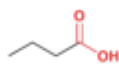


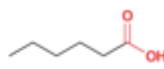
FIGURA 18.1
Il gruppo carbonilico e i due gruppi a esso legati giacciono sullo stesso piano.



Acido acetico
(Responsabile dell'odore pungente dell'aceto)



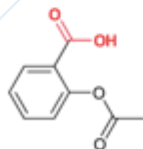
Acido butanoico
(Responsabile dell'odore rancido del burro avariato)



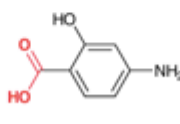
Acido esanoico
(Responsabile dell'odore emanato dai calzini sporchi)



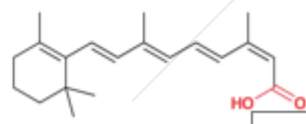
Acido lattico
(Responsabile dell'aroma del latte avariato e del latte acido che si beve)



Acido acetilsalicilico
(Aspirina®, l'analgesico più diffuso)



Acido 4-amminosalicilico
(Usato nel trattamento)



Isotretinoina
(Usata per il trattamento dell'acne)

Gli acidi carbossilici appartengono al gruppo 2 con i loro derivati.

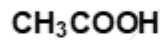
Gli acidi carbossilici sono prodotti che contengono il gruppo COOH chiamato gruppo carbossilico (cioè un carbonilico legato ad un OH).

Sono composti molto frequenti in natura, responsabili di molti aromi comuni come l'odore di aceto, di burro avariato o di latte e si riscontrano anche in molti farmaci utilizzati per il trattamento di diverse patologie, per esempio l'acido acetilsalicilico che è l'aspirina.

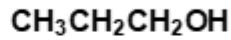
L'atomo di carbonio di un gruppo carbonilico è ibridato sp^2 , quindi ha una geometria triangolare planare con angoli di 120° .

Proprietà fisiche

Gli acidi carbossilici hanno punti di ebollizione più alti degli alcoli a PM comparabile.

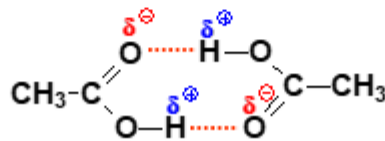
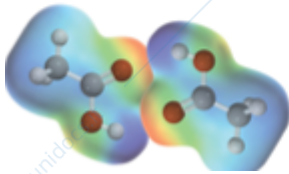


P.M. = 60.5
P.E. = 118°C



P.M. = 60.1
P.E. = 97°C

Gli acidi carbossilici hanno p.e. più alti perchè i legami idrogeno consentono alle molecole di appaiarsi a formare dimeri.



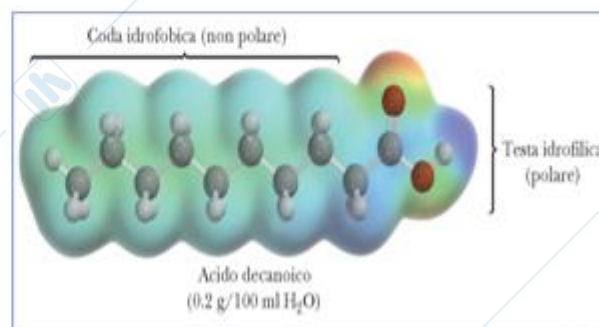
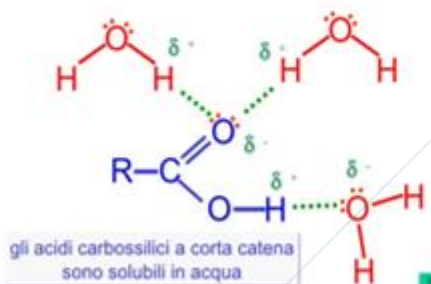
Per quanto riguarda le proprietà degli acidi carbossilici questi hanno punti di ebollizione + alti degli alcool a stesso peso molecolare.

Nell'esempio l'acido acetico o etanoico CH_3COOH è in confronto con il propanolo.

Il primo possiede un punto di ebollizione + alto come conseguenza delle interazioni intermolecolari + forti rispetto a quelle del propanolo; queste interazioni sono quelle date dal legame idrogeno che consentono l'aggregazione di molecole a coppie, cioè possono formare dei dimeri, quindi due acidi carbossilici possono appaiarsi attraverso legami a idrogeno.

Solubilità in H_2O

Gli acidi carbossilici formano legami H con H_2O utilizzando sia il C=O che il gruppo OH risultando più solubili rispetto ad alcoli eteri aldeidi e chetoni di peso molecolare comparabile.



La solubilità diminuisce all'aumento del peso molecolare

Gli acidi carbossilici possono formare anche legami a idrogeno con l'acqua utilizzando sia il co del carbonile che l'oh, risultando di conseguenza + solubile in acqua rispetto ad alcoli, eteri, aldeidi e chetoni di peso molecolare comparabile. La solubilità diminuisce all'aumentare del peso molecolare dell'acido carbossilico, cioè all'aumentare della lunghezza della catena R, che essendo costituita soltanto da C e H costituisce una parte non polare della molecola che può essere anche indicata negli acidi carbossilici della catena come coda idrofobica.

Mentre la porzione carbossilica polare viene indicata come testa idrofilica.



Come si ricava dal nome gli acidi carbossilici hanno un significativo carattere acido: trattando un acido carbossilico con una base forte avviene la formazione dello ione carbossilato che è stabilizzato per risonanza.

La pka di molti acidi carbossilici è compresa tra 4 e 5.

Gli acidi carbossilici sono + acidi degli alcoli, che invece hanno delle pka comprese tra 16/18 perché la base coniugata dell'alcool non ha una stabilizzazione per risonanza.

Gli acidi carbossilici confrontati con gli acidi inorganici come per esempio HCl, risultano essere molto deboli però se il

confronto viene fatto con classi di composti organici risultano + acidi.

Ad esempio, l'acido acetico risulta + acido del propanolo di 11 ordini di grandezza, cioè + di 100 miliardi di volte.

Gli acidi carbossilici a pH fisiologico

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{base coniugata}]}{[\text{acido}]}$$

Equazione di Henderson-Hasselbach

$$\frac{[\text{base coniugata}]}{[\text{acido}]} = 10^{(\text{pH} - \text{pK}_a)}$$

Quantificazione forma dissociata di un acido (base coniugata) in soluzione

$$\frac{[\text{base coniugata}]}{[\text{acido}]} = 10^{(\text{pH} - \text{pK}_a)} = 10^{(7.3 - 4)} = 10^3$$

Se $\text{pH} = \text{pK}_a$

Il pH fisiologico è circa 7.3 (pH del sangue); la forma rielaborata dell'equazione di Henderson Hasselbach rappresenta un modo per quantificare la forma dissociata di un acido, quindi la sua base coniugata, in una soluzione a pH definito, come quella tampone.

Il rapporto tra la concentrazione della base coniugata rispetto alla forma acida è $10^{\text{pH} - \text{pK}_a}$ valore del pH - il valore della pKa.

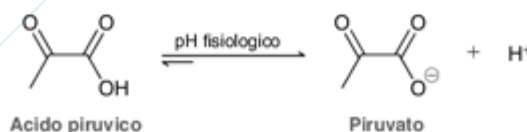
Questo vuol dire che se $\text{pH} = \text{pK}_a$, il rapporto tra la concentrazione della base coniugata e dell'acido è uguale a uno.

Gli acidi carbossilici a pH fisiologico

$$\frac{[\text{base coniugata}]}{[\text{acido}]} = 10^{(\text{pH} - \text{pK}_a)} = 10^{(7.3 - \text{pK}_a)} \approx 10^3$$

pH fisiologico = 7.3

pKa 4-5



In una soluzione a pH fisiologico è possibile determinare quale forma (dissociata o indissociata) sia predominante.

Poiché gli acidi carbossilici hanno pKa compresa tra 4-5, a pH fisiologico 7.3 avremo un rapporto tra ione carbossilato e acido carbossilico di $10^{7.3-4} \rightarrow 3$

Quindi il rapporto tra ione carbossilato e acido carbossilico è di circa 1000 a 1.

Quindi a pH fisiologico gli acidi carbossilici si troveranno nella forma dissociata come l'acido piruvico che, a pH fisiologico, si trova dissociato, cioè deprotonato.

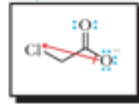
Effetto dei sostituenti sull'acidità

I sostituenti elettronegativi, rendono l'anione carbossilato più stabile

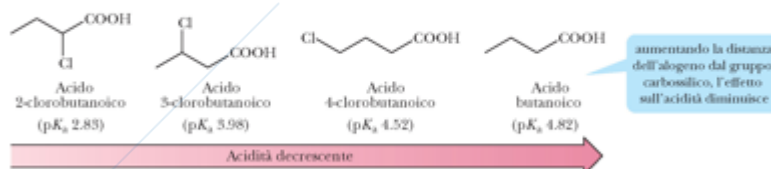
Formula:	CH_3COOH	ClCH_2COOH	Cl_2CHCOOH	Cl_3CCOOH
Nome:	Acido acetico	Acido cloroacetico	Acido dicloroacetico	Acido tricloroacetico
pKa:	4.76	2.86	1.48	0.70

Acidità crescente \rightarrow

l'effetto induttivo di un atomo elettronegativo delocalizza la carica negativa e stabilizza lo ione carbossilato



Gli effetti induttivi si propagano attraverso legami σ e dipendono dalla distanza



aumentando la distanza dell'atomo dal gruppo carbossilico, l'effetto sull'acidità diminuisce

Ripasso:

abbiamo detto che i sostituenti elettronegativi rendono lo ione carbossilato + stabile, per cui si ha che pKa di acido acetico è 4.76 ma si abbassa a 2.76 quando è presente un sostituyente cloro.

Se sono presenti due sostituenti cloro, la pKa si abbassa i più.

L'effetto induttivo dell'atomo elettronegativo Cl, delocalizza la carica negativa e stabilizza lo ione carbossilato.

Maggiore è il numero di atomi elettronegativi legati, maggiore è la stabilità, minore è pKa.

Gli effetti induttivi si propagano attraverso i legami sigma e dipendono dalla distanza, se l'atomo di Cl è legato al C alpha, la

vicinanza al carbossile abbassa la pka; ma se si allontana anche solo di un atomo di carbonio, la stabilizzazione diminuisce.

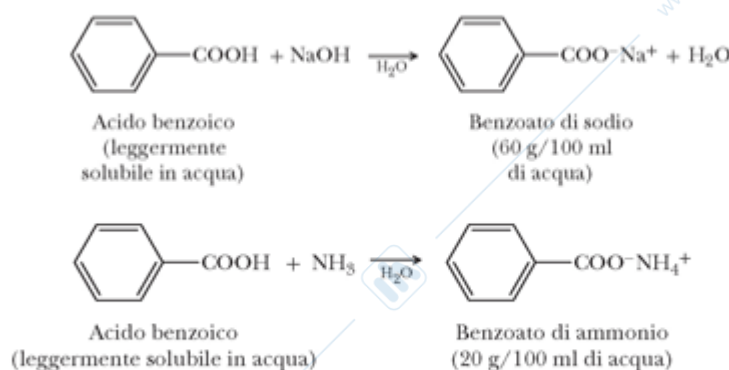
Effetto dei sostituenti sull'acidità



Un gruppo elettron-attrattore aumenta l'acidità stabilizzando lo ione benzoato, un sostituente elettron-donatore diminuisce l'acidità destabilizzando l'anione.

Un gruppo elettron attrattore aumenta l'acidità stabilizzando per risonanza lo ione benzoato nell'acido paranitrobenzoico; mentre un sostituito elettron attrattore come può essere il gruppo ch₃o, va a diminuire l'acidità destabilizzando l'anione parametossibenzoico → si parla di effetti sulla stabilità dell'anione per risonanza.

Reazioni con le basi



Gli acidi carbossilici reagiscono con basi per formare i sali dei corrispondenti carbossilati.

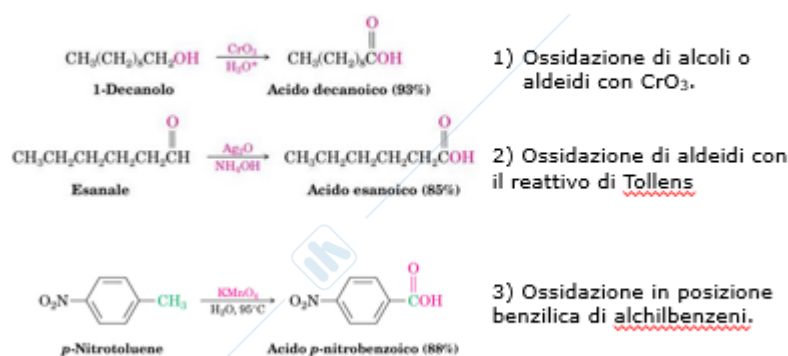
Gli acidi carbossilici, essendo acidi, possono reagire con le basi.

Qui vediamo l'acido benzoico in reazione con NaOH per formare benzoato di sodio, comunemente presente in bevande o alimenti; il benzoato di sodio viene utilizzato come conservante alimentare, in quanto va ad impedire lo sviluppo di funghi e altri microrganismi.

L'acido benzoico reagisce anche con altre basi, come per esempio con l'ammoniaca, per formare il benzoato d'ammonio.

I sali che si sono formati sono molto + solubili in acqua rispetto all'acido benzoico.

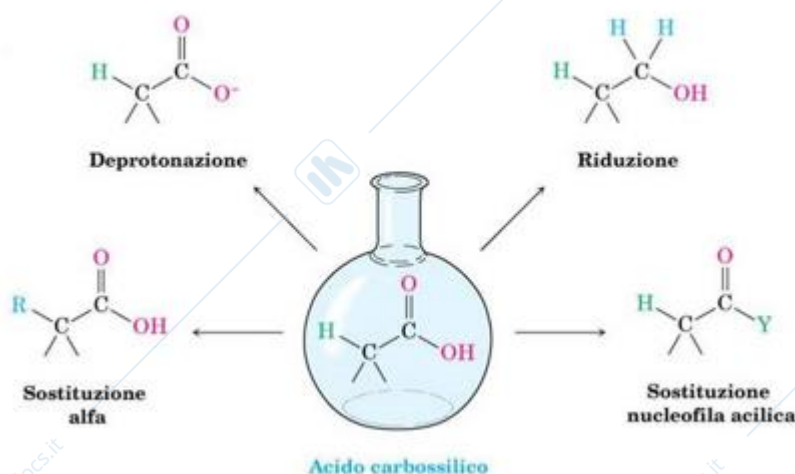
Preparazione di acidi carbossilici



Gli acidi carbossilici si possono preparare per ossidazione: qui vediamo 3 reazioni di ossidazione

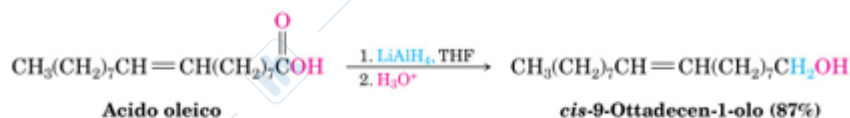
1. Ossidazione di un alcool con il cromo \rightarrow l'ossido di cromo su un alcool primario mi porta alla formazione dell'acido corrispondente.
2. Ossidazione di aldeidi \rightarrow si può utilizzare anche un reagente + blando come il reattivo di Tollens; l'esanale viene ossidato ad acido esanoico
3. Per gli acidi carbossilici aromatici come il acidi benzoici, possono essere ottenuto per ossidazione del carbonio legato all'anello aromatico (carbonio benzilico) attraverso un reagente ossidante come per esempio il permanganato.

Reazioni degli acidi carbossilici

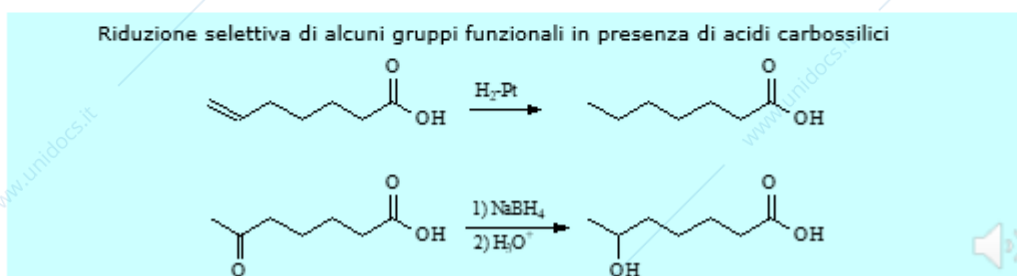


Gli acidi carbossilici possono dare reazioni diverse: come quella di protonazione acido base, oppure di riduzione e sostituzione nucleofila acilica.

Riduzione degli acidi carbossilici



Gli acidi carbossilici possono essere ridotti con LiAlH_4 (ma non con NaBH_4) per dare alcoli primari.



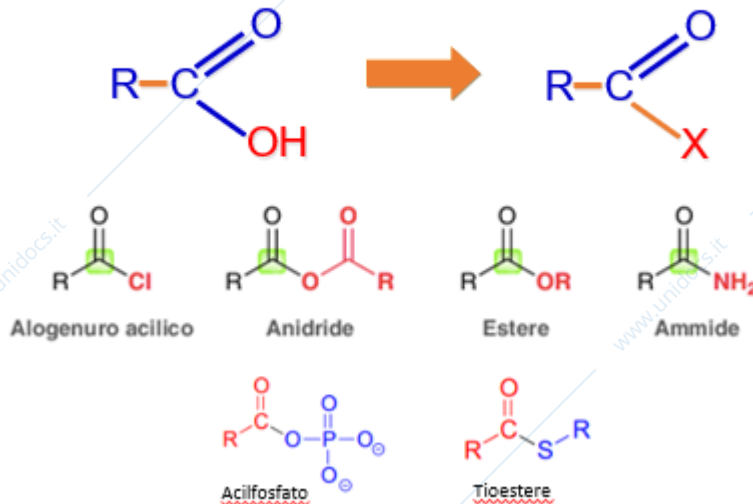
Per la reazione di riduzione di acidi carbossilici possono essere ridotti con il LiAlH_4 e la riduzione è ad alcool primario. Anche le aldeidi e i chetoni possono essere ridotti ad alcoli in reazione con LiAlH_4 e con NaBH_4 , mentre il LiAlH_4 riduce i gruppi carbossilici. Quindi l'agente riducente + blando può essere utilizzato selettivamente per ridurre aldeidi e chetoni in presenza di un gruppo carbonilico.

Nel riquadro blu si ha:

l'idrogenazione catalitica su latino che riduce il $C=C$ e non il carbossile.

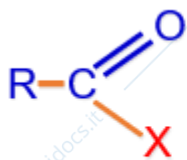
Il $NabrH_4$ riduce il $C=O$ del chetone e non il carbossile.

Derivati degli acidi carbossilici



La reazione + importante è quella di formazione dei derivati degli acidi carbossilici, cioè quelli nella foto.

Nei derivati degli acidi carbossilici si ha la sostituzione del gruppo OH con il gruppo X.



Si noti che i gruppi acil X sono semplicemente forme deprotonate di altri gruppi funzionali legati al gruppo acile: in un amide, ad esempio, il gruppo acil X è una ammina, mentre in un estere il gruppo acil X è un alcol.



I gruppi X posso anche essere chiamati gruppi acil X, sono semplicemente le forme deprotonate di altri gruppi funzionali legati al gruppo acile:

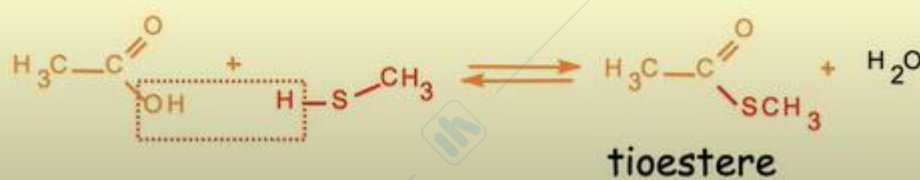
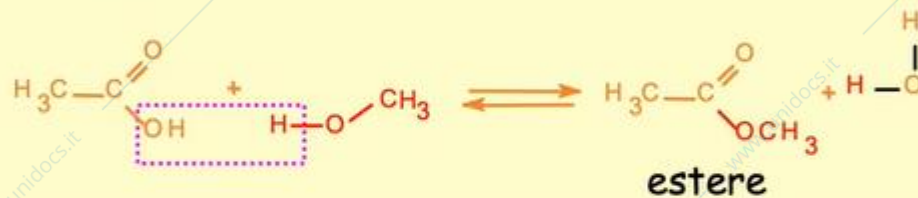
in un ammido, ad esempio, il gruppo acil X è un'ammina, mentre in un estere è un alcool.



La reazione di formazione dei derivati può essere visualizzata come una semplice reazione di condensazione in cui si perde una molecola di acqua.

Nella formazione di un cloruro acilico a partire da un acido carbossilico si perde un oh di alcool e un h del cloruro acilico. Quindi ciascuna molecola che si lega al carbonile nei derivati degli acidi perde un h, mentre l'acido carbossilico perde l'oh.

Reagiscono con alcoli e tioli formando esteri e tioesteri



Per la formazione di esteri e tioesteri si deve avere una reazione con alcoli e tioli → viene evidenziata la perdita di un h dall'alcool o dal tiolo e dell'oh dall'acido carbossilico.

Il gruppo funzionale di un estere carbossilico è il gruppo OR.

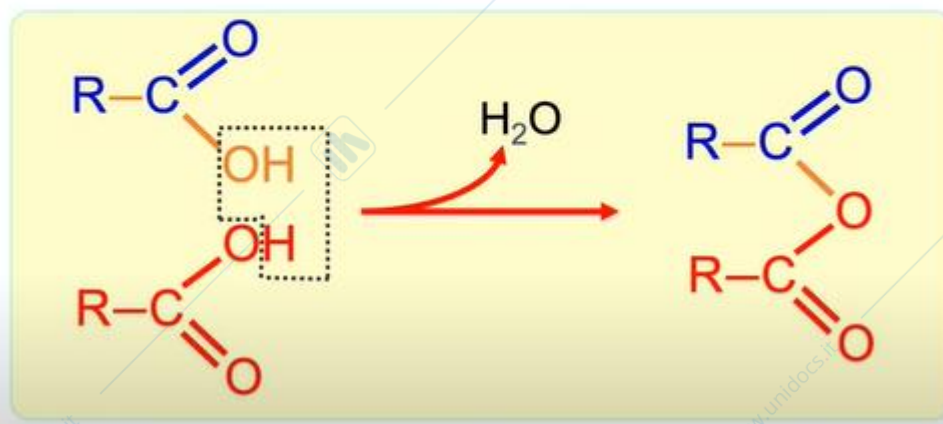
Generalmente la reazione di formazione dell'estere avviene soltanto se è presente un catalizzatore acido e prende il nome di esterificazione di Fisher.

Questa reazione è una reazione di equilibrio.

L'esterificazione di un acido carbossilico avviene in presenza di un acido ma non di una base, perché la base rimuoverebbe il protone da un acido carbossilico formando un anione carbossilato, il quale non reagisce con il nucleofilo.

Per di disidratazione da due molecole di acido si forma un'anidride:

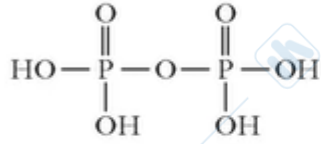
Per disidratazione, da due molecole di acido carbossilico si forma un'**anidride**



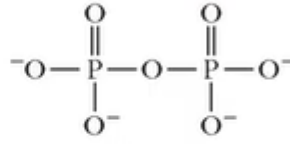
Il gruppo funzionale delle anidridi e degli acidi carbossilici è formato da due gruppi acilici legati ad un atomo di O.

L'anidride può essere simmetrica avente due gruppi acilici simmetrici, oppure mista, cioè con 2 gruppi acilici differenti. Normalmente si può ottenere per riscaldamento dell'acido ad alte temperature.

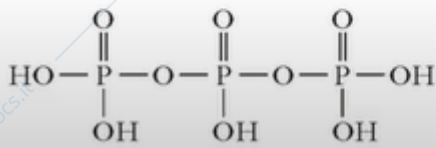
Anidridi fosforiche



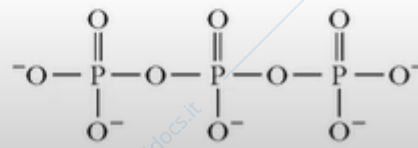
Acido difosforico
(acido pirofosforico)



Ione difosfato
(ione pirofosfato)



Acido trifosforico



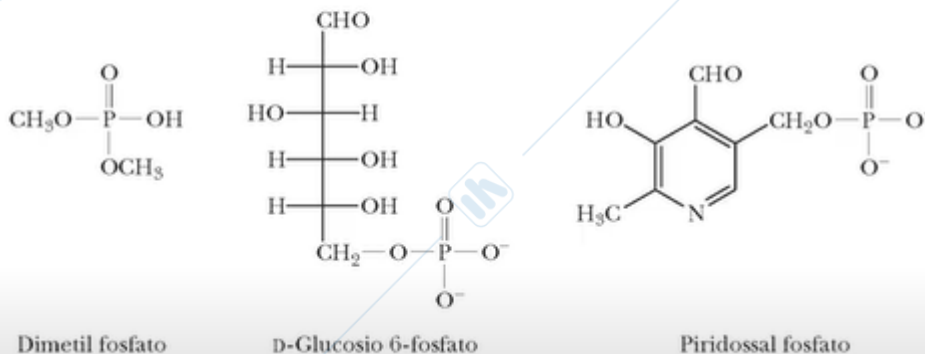
Ione trifosfato

considerata l'eccezionale importanza delle anidridi dell'acido fosforico nei sistemi biologici, trattiamo un attimo di queste per mostrare la similitudine con l'anidridi degli acidi carbossilici.

Il gruppo funzionale delle anidridi fosforiche è costituito da due gruppi fosforici legati ad un atomo di ossigeno.

Si vedono le due anidridi dell'acido fosforico e gli ioni derivati in seguito a ionizzazione dell'idrogeno acido.

Esteri acidi fosforici

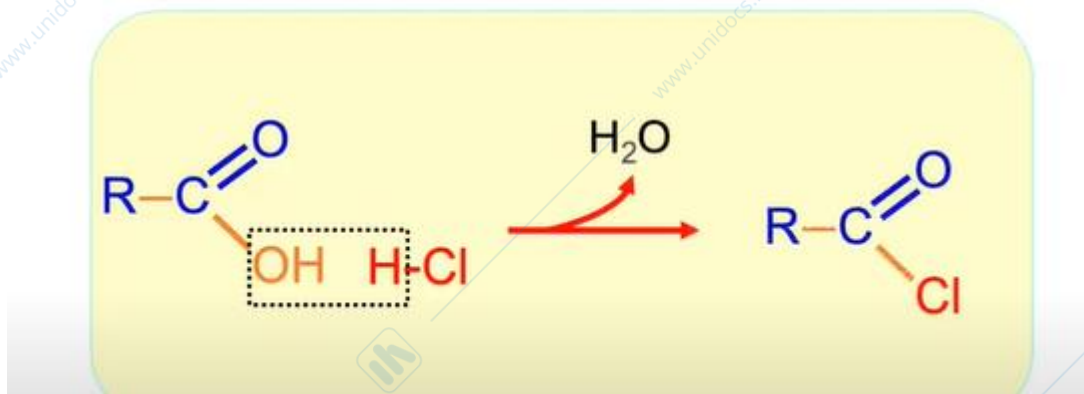


L'acido fosforico ha 3 gruppi OH, quindi può formare anche esterii, mono-di-trifosforici.

Negli esteri fosforici + complessi, per dare il nome alla molecola si dà il nome alla parte organica e poi si mostra la presenza dell'estere fosforico utilizzando la parola fosfato o il prefisso fosfo.

A pH fisiologico del plasma sanguigno, i due idrogeni del gruppo fosfato sono sempre ionizzati dando luogo alla formazione del gruppo fosfato con carica -2.

Alogenuri acilici



Il gruppo funzionale di un alogenuro acilico è un gruppo acilico legato ad un alogeno.

Gli alogenuri acilici + comuni sono i cloruri acilici.

La conversione in alogenuri non può avvenire utilizzando Cl^- come nucleofilo, perché il nucleofilo che attacca Cl^- è una base + debole del gruppo uscente OH^- . Quindi si utilizza un reagente specifico che è il cloruro di tionile SOCl_2 .



Il cloruro di tionile può essere usato per convertire gli alcoli in cloruri alchilici.

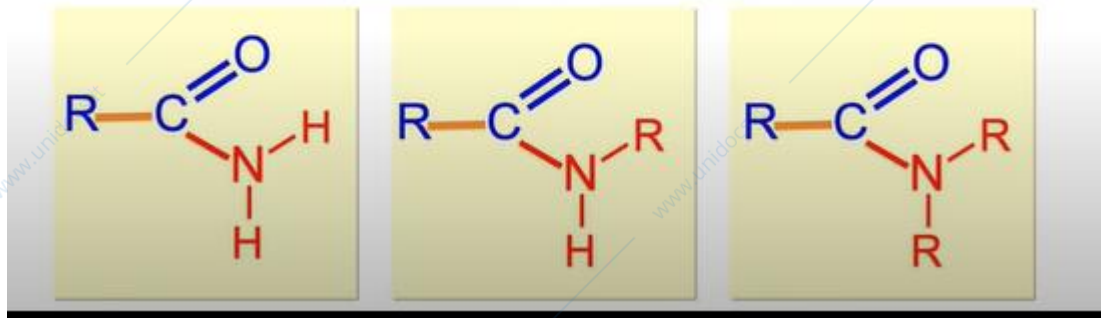
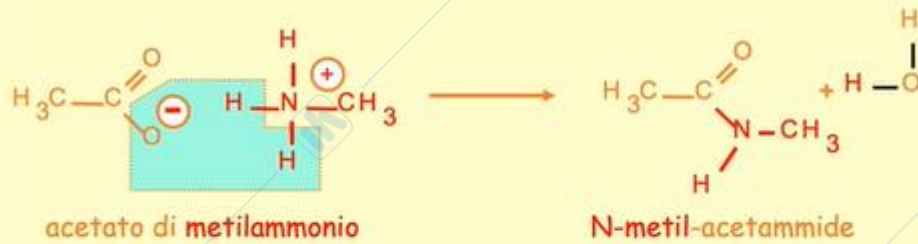
Questa reazione è possibile perché il cloruro di tionile converte l'oh dell'acido carbossilico in un miglior gruppo uscente e fornisce anche lo ione Cl^- .

Per esempio si vede la trasformazione dell'acido butanoico
Trasformazione ammidici:

il gruppo funzionale di un ammidici è un gruppo acilico legato ad un N trivalente.

La conversione diretta di un acido carbossilico in ammidici con NH_3 o con un ammina è difficile perché gli acidi carbossilici sono acidi e NH_3 e le ammine sono basi; quindi questi reagenti vanno incontro ad una reazione acido base per formare un sale di ammonio prima che avvenga la reazione di sostituzione nucleofila.

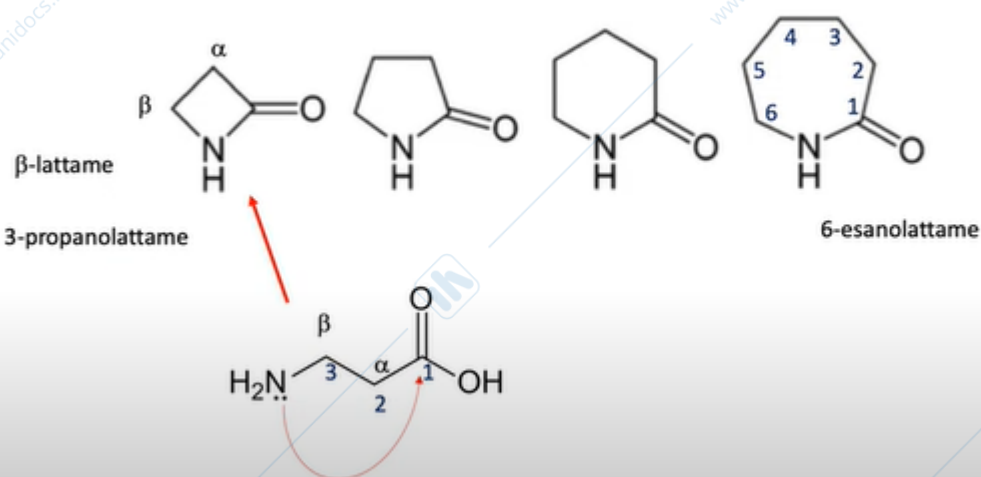
Reagiscono con **ammoniaca ed ammine** per formare sali di ammonio e di alchilammonio, dai quali, per eliminazione di una molecola di acqua, si formano le **ammidi**.



Prima però ad alte temperature >100 , il sale di ammonio e acidi carbossilici vanno incontro ad una disidratazione che forma un ammido.

Le ammidi si preparano + facilmente dalle anidridi e dai cloruri acilici.

LATTAMI



Nella nomenclatura IUPAC la posizione dell'azoto nell'anello è indicata da un numero mentre nella nomenclatura comune da una lettera greca

Le ammidi cicliche si chiamano lattami:

nella nomenclatura iupac la posizione di N nell'anello è indicata dal numero, mentre nella nomenclatura comune è indicata dal numero.

Si ha la formazione di un beta lattame che si ha per reazione tra l'azoto di un ammina legata ad un carbonio beta su carbonile.

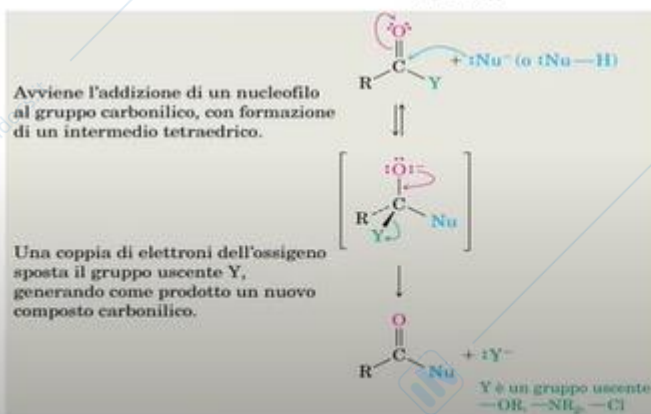
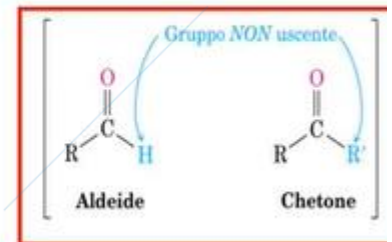
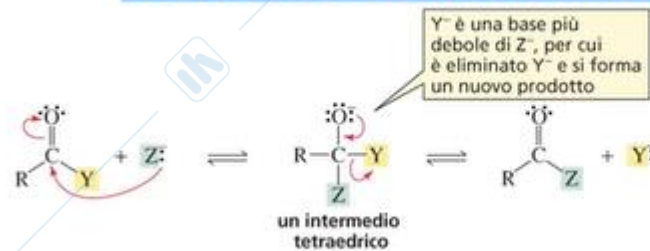
Ovviamente il carbossile avrà n°1, il beta3 quindi il lattame si chiamerà 3-propano lattame.

Il nome indica la posizione del lattame e il numero di atomi di carbonio.

Quando il lattame è formato da 6 atomi di carbonio si avrà il 6 esanolattame.

I lattami sono presenti in alcuni antibiotici importanti come penicilline e cefalosporine.

Sostituzione nucleofila acilica



In apparenza assomiglia alle S_N2, il meccanismo però è diverso perché la S_N2 avviene in un unico passaggio, mentre la reazione di sostituzione nucleofila acilica avviene in due passaggi (addizione-eliminazione) passando attraverso un intermedio tetraedrico.

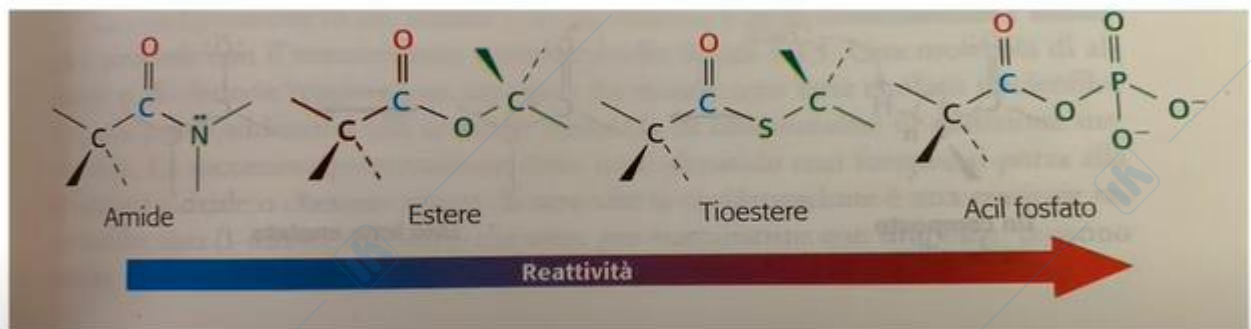
La reazione + comune degli acidi carbossilici e dei suoi derivati è l'addizione di un nucleofilo al carbonio carbonilico per formare un intermedio tetraedrico di addizione al carbonile. Questa reazione è del tutto simile all'addizione nucleofila al carbonile di aldeidi e chetoni.

Successivamente l'intermedio evolve espellendo il gruppo uscente e rigenerando il gruppo carbonilico.

Il risultato complessivo è una reazione di sostituzione nucleofila acilica.

Diversamente dai derivati degli acidi carbossilici, il carbonile di aldeidi e chetoni non è legato al gruppo γ che funge da gruppo uscente, e per questo motivo aldeidi e chetoni non subiscono la reazione di eliminazione ma soltanto quella di addizione.

Di tutti i composti contenenti il gruppo funzionale carbonilico **comunemente presenti negli organismi** le ammidi sono le meno reattive a causa della loro stabilizzazione per risonanza, gli esteri hanno una reattività intermedia, mentre i **tioesteri e gli acil fosfati sono i più reattivi**



Le reazioni di sostituzione nucleofila acilica sono frequenti in biochimica

Per quanto riguarda i derivati degli acidi carbossilici, le anidridi e i cloruri acilici non sono normalmente presenti negli organismi, mentre lo sono le ammidi, esteri, tioesteri e acil fosfato.

Le ammidi sono meno reattive a causa della loro stabilizzazione per risonanza.

LE REAZIONI di sostituzione nucleofila acilica sono molto frequenti negli organismi viventi, quindi in biochimica generale.

Riassumendo: reattività relativa dei derivati degli acidi carbossilici

E' possibile trasformare un derivato acilico più reattivo in uno meno reattivo ma non viceversa

Alogenuri acilici e anidridi sono troppo reattivi per esistere negli organismi viventi.

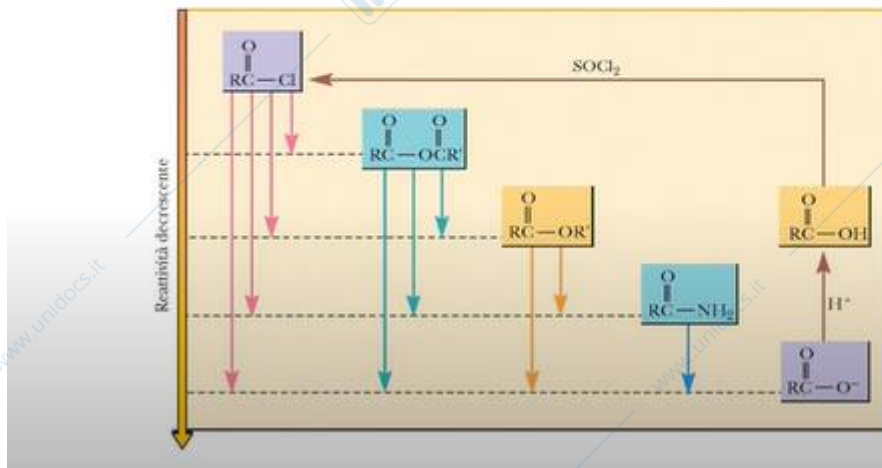


FIGURA 13.1 Reattività relativa dei derivati degli acidi carbossilici verso la sostituzione nucleofila acilica. La reazione con un reagente appropriato può trasformare un derivato più reattivo in uno meno reattivo. La reazione di un acido carbossilico con il cloruro di tionile trasforma l'acido carbossilico nel cloruro acilico più reattivo. Gli acidi carbossilici hanno pressoché la stessa reattività degli esteri in condizioni acide, ma, in condizioni basiche, sono convertiti nell'anione carbossilato, non reattivo.

Per definire se una reazione di sostituzione acilica possa avvenire o no bisogna paragonare l'abilità del nucleofilo di fungere da gruppo uscente rispetto al gruppo che deve essere eliminato.

I cloruri acilici e le anidridi possono essere convertiti in composti meno reattivi, cioè in acidi carbossilici esteri e ammidi.

La reazione inversa è + difficoltosa.

La reazione di un acido carbossilico con il cloruro di tionile, trasforma l'acido carbossilico nel cloruro acilico + reattivo, quindi gli acidi carbossilici hanno la stessa reattività degli esteri in condizioni acide; ma in condizioni basiche sono convertite nello ione carbossilato non reattivo. Quindi per rendere reattivi gli ioni carbossilato conviene riprotonarli in acidi carbossilici e trasformarli in alogenuri alchilici.