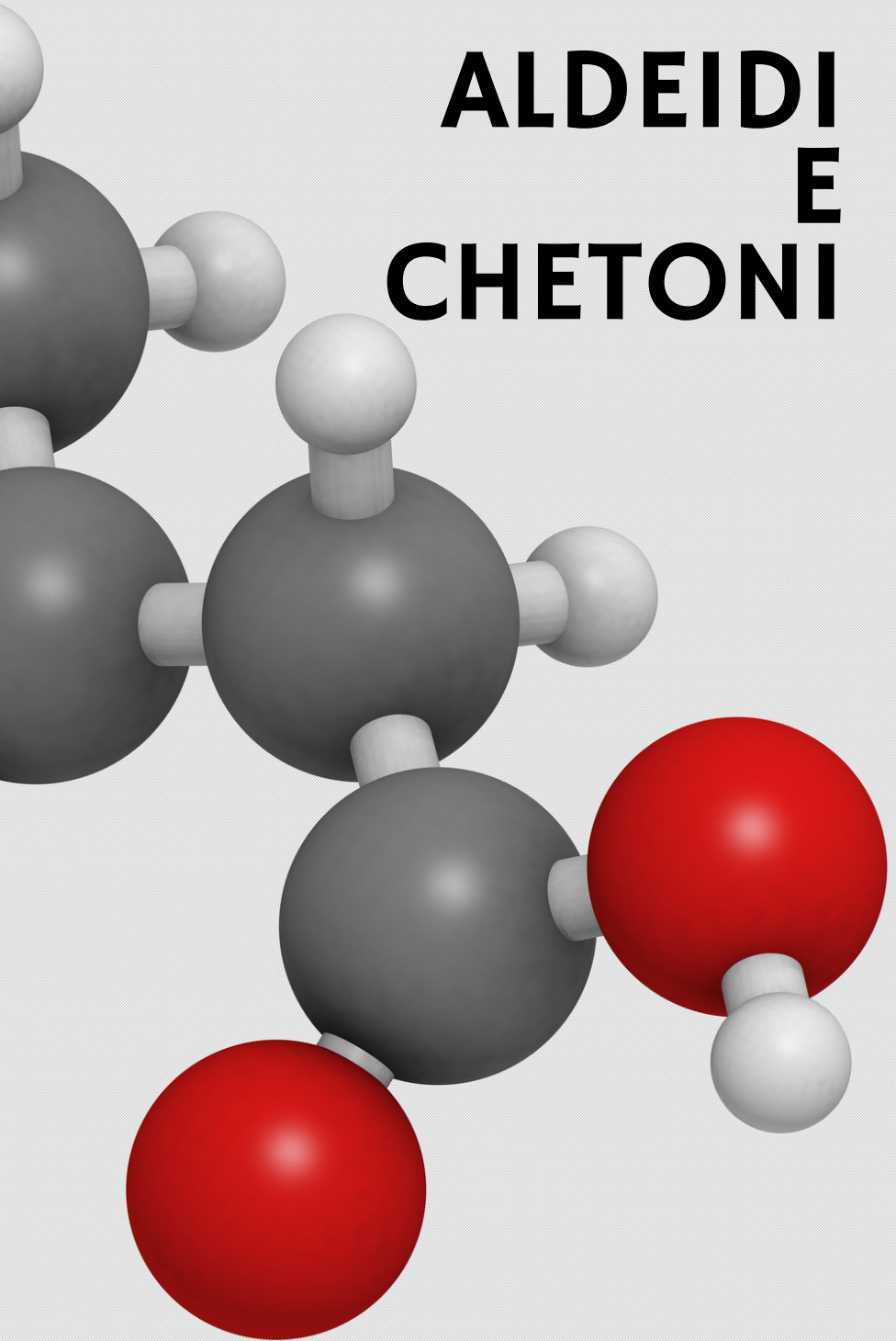
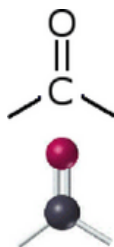


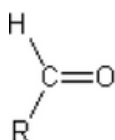
# ALDEIDI E CHETONI



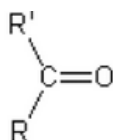
Le **aldeidi** e i **chetoni** sono due classi di composti che presentano un gruppo funzionale carbonilico ( $>C=O$ ) e rientrano nella categoria dei composti carbonilici.



La loro formula generale è la seguente:



Aldeidi



Chetoni

dove R ed R' in queste formule possono rappresentare gruppi alifatici e/o aromatici.

Il gruppo carbonilico è altamente polarizzato, con gli elettroni del doppio legame  $C=O$  concentrati sull'ossigeno, che è l'atomo più elettronegativo. Inoltre, questo gruppo può essere descritto attraverso due formule limite, di cui la prima (A) è più stabile e contribuisce maggiormente alla struttura ibrida.

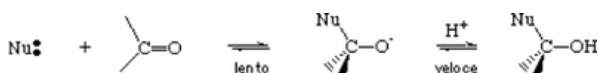
La geometria trigonale-planare del gruppo carbonilico, associata all'ibridazione  $sp^2$  dell'atomo di carbonio, crea **ampi spazi di accesso per reagenti**. Queste caratteristiche, insieme alla natura insatura del carbonile, rendono le aldeidi e i chetoni altamente reattivi nelle reazioni di addizione nucleofila.

In generale, le aldeidi sono più reattive dei chetoni, e tra

le aldeidi, l'**aldeide formica** è la più reattiva. Questo è dovuto all'effetto elettrondonatore dei gruppi alchilici, che contribuiscono a stabilizzare la carica positiva sul carbonio polarizzato.

Il meccanismo generale dell'**addizione nucleofila** al gruppo carbonilico può essere descritto come segue:

- Nella maggior parte dei casi, X rappresenta un atomo di idrogeno e Nu: denota un nucleofilo generico.



È importante notare che la reazione di addizione nucleofila al gruppo carbonilico è generalmente reversibile. Questo meccanismo mette in evidenza come l'attacco del nucleofilo induca la rottura del legame  $\pi$  nel gruppo carbonilico. Inizialmente, la coppia di elettroni  $\pi$  è localizzata sull'ossigeno, ma durante l'attacco del nucleofilo, questa localizzazione cambia. Va notato che le forme di risonanza non rappresentano completamente lo stato della reazione. Tuttavia, in alcune situazioni, la reazione può essere catalizzata da un acido, come  $\text{H}^+$  o un acido di Lewis. L'attacco di  $\text{H}^+$  all'ossigeno rende il carbonio carbonilico ancora più elettrofilo, aumentando la sua reattività nei confronti dei nucleofili. Questo processo comporta anche la protonazione del nucleofilo, rendendo il suo doppietto elettronico meno disponibile. La catalisi acida è significativa solo quando l'acido è  $\text{H}^+$  o un acido di Lewis e il nucleofilo non è particolarmente forte. Tuttavia, il pH ottimale per una reazione dipende dalla reattività del composto carbonilico e dalla basicità-

-tà del nucleofilo, quindi la velocità di reazione raggiunge un massimo a pH moderatamente acidi. Infine, è importante notare che i prodotti dell'addizione nucleofila al carbonile possono essere instabili e possono subire una reazione di eliminazione, solitamente con la perdita di una molecola di acqua.

## NOMENCLATURA IUPAC

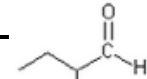
### *Nomenclatura delle Aldeidi*

Le aldeidi sono composti che contengono il gruppo funzionale  $\text{-CHO}$  (gruppo aldeidico). Ecco le principali regole per nominare le aldeidi secondo le linee guida IUPAC:

- **Individua la catena principale:** Trova la catena di atomi di carbonio più lunga che contiene il gruppo aldeidico. Questa catena costituirà il "scheletro" del nome dell'aldeide.
- **Assegna un nome alla catena principale:** Usa il nome radicale dell'idrocarburo a cui appartiene la catena principale. Ad esempio, se la catena principale ha 4 atomi di carbonio, la radice sarà "butan".
- **Individua il gruppo funzionale:** Identifica la presenza del gruppo funzionale  $\text{-CHO}$  (aldeide) e assegnagli il suffisso "-al".
- **Numerazione degli atomi di carbonio:** Numerare gli atomi di carbonio nella catena principale in modo che il gruppo aldeidico riceva il numero più basso possibile.
- **Elenco dei sostituenti:** Se ci sono sostituenti sulla catena principale, assegnagli un numero in base alla loro posizione e utilizza il loro nome preceduto dal numero. Ad esempio, se hai un gruppo metile

(-CH<sub>3</sub>) sul secondo atomo di carbonio, lo chiamerai "2-metil".

- **Componi il nome:** Componi il nome seguendo questa struttura: nome radicale della catena principale + numerazione del gruppo funzionale + "al". Ad esempio, per un aldeide con una catena principale di 3 atomi di carbonio e un gruppo aldeidico sul carbonio centrale, il nome sarebbe "propanale".

HCHO	CH <sub>3</sub> CHO	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CHO	
Metanale (Aldeide formica) (Formaldeide)	Etanale (Aldeide acetica) (Acetaldeide)	Propanale (Aldeide propionica)	 2-metilbutanale

### ***Nomenclatura dei Chetoni***

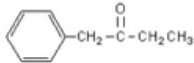
I chetoni sono composti organici con il gruppo funzionale -CO- tra due gruppi alchilici o aromatici. Segui queste regole per nominare i chetoni secondo le linee guida IUPAC:

1. **Individua la catena principale:** Trova la catena di atomi di carbonio più lunga che contiene il gruppo chetonico. Questa catena costituirà il "scheletro" del nome del chetone.
2. **Assegna un nome alla catena principale:** Usa il nome radicale dell'idrocarburo a cui appartiene la catena principale.
3. **Individua il gruppo funzionale:** Identifica la presenza del gruppo funzionale -CO- (chetone).
4. **Numerazione degli atomi di carbonio:** Numerare gli

atomi di carbonio nella catena principale in modo che il gruppo chetonico riceva il numero più basso possibile.

5. **Elenco dei sostituenti:** Se ci sono sostituenti sulla catena principale, assegnagli un numero in base alla loro posizione e utilizza il loro nome preceduto dal numero.

6. **Componi il nome:** Componi il nome seguendo questa struttura: nome radicale della catena principale + numerazione del gruppo funzionale + "one". Ad esempio, per un chetone con una catena principale di 4 atomi di carbonio e il gruppo chetonico sul secondo atomo di carbonio, il nome sarebbe "butan-2-one".

$\text{CH}_3\text{COCH}_3$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COC}$ $\text{H}_3$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COC}$ $\text{H}_3$	
Dimetil chetone (Acetone)	Etil metil chetone	Metil propil chetone	Fenil etil chetone

## PREPARAZIONE DI ALDEIDI E CHETONI

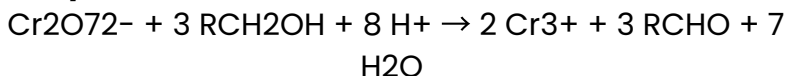
La preparazione di aldeidi e chetoni può avvenire attraverso diversi metodi sintetici. Di seguito, esamineremo alcune delle principali vie di sintesi per questi composti organici.

### ***Ossidazione degli Alcoli***

Un metodo classico per ottenere aldeidi e chetoni è attraverso l'**ossidazione di alcoli primari e secondari**. Ad esempio, l'aldeide formica può essere sintetizzata per ossidazione dell'alcol metilico.

Questo processo di ossidazione generalmente coinvolge l'uso di dicromato in un ambiente acido. Tuttavia, è importante prestare attenzione alle condizioni, poiché altrimenti si potrebbero ottenere acidi carbossilici. Per evitare questo, l'ossidazione viene eseguita in soluzione acquosa, vicino al punto di ebollizione dell'aldeide, in modo che l'aldeide formata possa essere distillata e separata dall'ambiente di reazione.

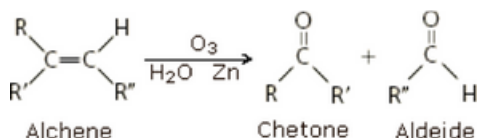
### **Esempio:**



*Alcol primario* → *Aldeide*

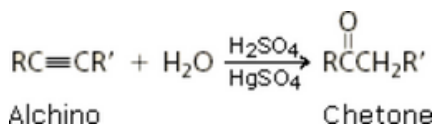
### **Ozonolisi degli Alcheni**

Un'altra via per la sintesi di aldeidi e chetoni è l'ozonolisi degli alcheni. Questa reazione coinvolge la rottura del legame  $\pi$  di un doppio legame con ozono, seguita dalla successiva idrolisi dei frammenti ossidati.



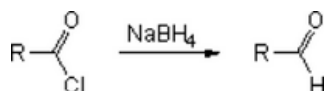
### **Idratazione degli Alchini**

L'idratazione degli alchini può portare alla formazione di chetoni, ad eccezione dell'etilene. In questa reazione, un alchino viene trattato per ottenere un chetone.



## **Riduzione dei Cloruri degli Acidi**

La riduzione dei cloruri degli acidi è una via sintetica che porta esclusivamente alla formazione di aldeidi.

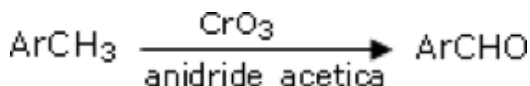


## **Addizione di Reattivi di Grignard ai Nitrili**

Anche se i nitrili sono meno reattivi rispetto alle aldeidi e ai chetoni nei confronti della sostituzione nucleofila, i reattivi di Grignard altamente basici possono attaccare i nitrili. L'immina formata da questa addizione nucleofila viene successivamente idrolizzata per produrre un chetone.

## **Ossidazione dei Metilbenzeni (Sintesi Aldeidi Aromatiche)**

Il gruppo metilico legato a un anello aromatico può essere ossidato per formare un gruppo aldeidico. Questa ossidazione avviene comunemente utilizzando anidride cromica in presenza di anidride acetica.



## **Acilazione di Friedel-Crafts (Sintesi Chetoni Aromatici)**

La sintesi di chetoni aromatici avviene principalmente attraverso l'acilazione di Friedel-Crafts, che coinvolge la reazione tra un cloruro acilico e un idrocarburo aromatico in presenza di al-

-luminio o di un altro acido di Lewis.

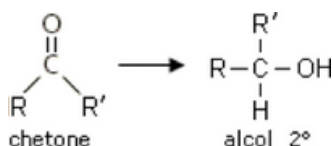
## REAZIONI DI ALDEIDI E CHETONI

### ***Riduzione ad Idrocarburi***

Le aldeidi e i chetoni possono essere ridotti ad alcani tramite una reazione di riduzione catalizzata da un agente riducente come il boroidruro di sodio ( $\text{NaBH}_4$ ) o il boroidruro di litio e alluminio ( $\text{LiAlH}_4$ ). Questa reazione rompe il doppio legame  $\text{C}=\text{O}$ , sostituendo l'ossigeno con atomi di idrogeno.

### ***Riduzione ad Alcoli***

Un'altra reazione di riduzione coinvolge la trasformazione di aldeidi e chetoni in alcoli. Questo processo è spesso ottenuto utilizzando agenti di riduzione come il boroidruro di sodio ( $\text{NaBH}_4$ ) o il boroidruro di litio e alluminio ( $\text{LiAlH}_4$ ).

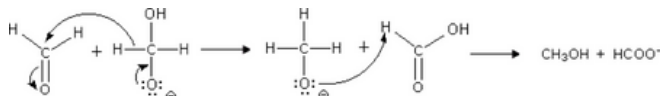


### ***Ossidazione ad Acidi Carbossilici***

Le aldeidi possono essere ossidate a acidi carbossilici utilizzando agenti ossidanti come il permanganato di potassio ( $\text{KMnO}_4$ ) o il dicromato di potassio ( $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ) in ambiente acido.

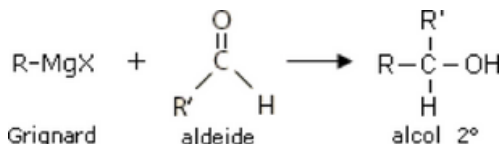
## **Dismutazione: Reazione di Cannizzaro**

Le aldeidi possono subire una reazione chiamata "reazione di Cannizzaro" in cui una molecola di aldeide si ossida a acido carbossilico mentre l'altra si riduce a un alcol. Questa reazione richiede aldeidi prive di idrogeni alfa.



## **Addizione di Carbanioni**

Le aldeidi e i chetoni possono subire reazioni di addizione con carbanioni. Ad esempio, l'addizione di un carbanione a una aldeide o a un chetone può formare un alcol dopo una successiva protonazione.



## **Idratazione: Dioli Geminali:**

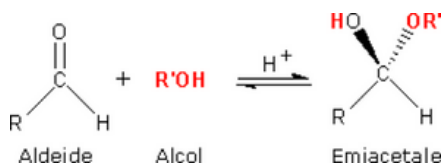
L'addizione di acqua a una aldeide o un chetone in presenza di acidi forti può produrre dioli geminali (alcoli con due gruppi ossidrilici sulla stessa molecola).

## **Addizione di Acido Cianidrico: Cianidrine**

L'addizione di acido cianidrico (HCN) a una aldeide o un chetone può formare cianidrine, che sono composti contenenti un gruppo ciano (-CN).

## **Addizione di Alcoli: Emiacetali ed Acetali**

Le aldeidi e i chetoni possono reagire con alcoli per formare emiacetali e acetali. Gli emiacetali contengono un gruppo ossidrilico (-OH) e un gruppo ossidrilico etere (-OR), mentre gli acetali contengono due gruppi ossidrilici etere (-OR).



## **Ossidazione di Baeyer-Villiger dei Chetoni**

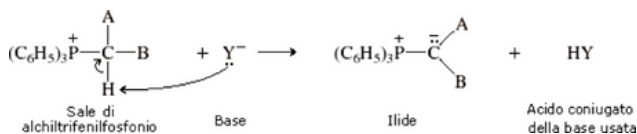
I chetoni possono subire una reazione di ossidazione di Baeyer-Villiger, in cui il gruppo carbonile viene ossidato a un estere carbossilico o un lattone utilizzando perossiacidi.

## **Addizione di Ammoniaca e Ammine Primarie: Immine**

Le aldeidi e i chetoni possono reagire con ammoniaca o ammine primarie per formare immine, che sono composti contenenti un gruppo imminio (-C=N-).

## **Reazione di Wittig**

La reazione di Wittig è una reazione organica in cui un aldeide o un chetone reagisce con un reagente di Wittig per produrre un alcene. Questa reazione è ampiamente utilizzata nella sintesi di composti insaturi.



## **Acidità Idrogeni in $\alpha$ : Alogenazione e Tautomeria Chetoenolica**

Gli idrogeni presenti in  $\alpha$  (alpha) alla posizione del gruppo carbonile in aldeidi e chetoni possono essere resi acidi e sottoposti a alogenazione. Inoltre, la tautomeria chetoenolica è un fenomeno in cui le aldeidi e i chetoni esistono in equilibrio tra le forme cheto e enolica, che possono influenzare la reattività chimica.

## **ENOLATI DEI COMPOSTI CARBONILICI**

La relativa facilità con cui i composti carbonilici perdono gli idrogeni  $\alpha$  (idrogeni in posizione alfa rispetto al gruppo carbonilico) porta alla formazione di anioni enolato, particolarmente stabili grazie alla risonanza. Gli anioni enolato sono reattivi di grande importanza nella sintesi organica, poiché facilitano la creazione di nuovi legami C-C.

### **Enolizzazione Catalizzata da Base e Anione Enolato**

La reazione che converte un composto chetonico in un enolo può essere catalizzata non solo da acidi ma anche da basi. Questo processo avviene in due fasi:

1. Nella **prima fase**, un  $\alpha$ -idrogeno viene rimosso da uno ione idrossido, formando un intermediario carbanionico noto come la base coniugata del composto carbonilico.

Questo carbanione è stabilizzato dalla risonanza, poiché la sua carica negativa è distribuita tra il carbonio alfa e l'ossigeno del gruppo carbonilico. Il gruppo carbonilico rende acidi gli idrogeni in posizione alfa, sfruttando la delocalizzazione della carica negativa dell'anione.

2. Nella **seconda fase**, una molecola d'acqua, agendo come acido secondo la teoria di Brønsted, trasferisce un protone all'anione enolato, generando così l'enolo.

La tendenza delle aldeidi e dei chetoni a rilasciare un idrogeno  $\alpha$  in soluzione acquosa per formare l'anione enolato può essere valutata attraverso la loro costante di dissociazione acida,  $K_a$ . I valori di  $K_a$  per aldeidi e chetoni si collocano nell'intervallo tra  $10^{-16}$  e  $10^{-20}$  ( $pK_a = 16-20$ ).

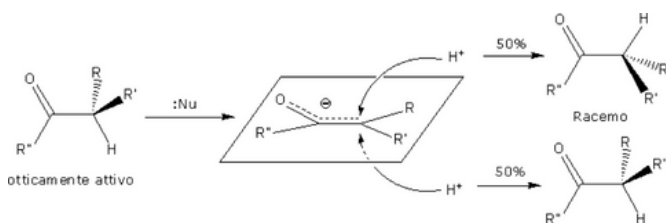
Con valori di  $K_a$  in questa gamma, aldeidi e chetoni presentano una acidità simile a quella dell'acqua ( $pK_a = 15,7$ ) e degli alcoli ( $pK_a = 16-17$ ). Pertanto, ioni idrossido e ioni alcossido (formati da alcoli) sono abbastanza forti da generare soluzioni contenenti concentrazioni significative di anioni enolato.

Tuttavia, un  $\beta$ -dichetone come il 2,4-pentandione è ancora più acido ( $pK_a = 9$ ) poiché l'anione enolato generato è stabilizzato dalla delocalizzazione dei doppietti elettronici attraverso i legami multipli. In presenza di basi come idrossido, metossido o etossido, questo tipo di  $\beta$ -dichetone viene completamente convertito nel suo ione enolato.

Gli anioni enolato dei  $\beta$ -dichetoni rappresentano intermedi preziosi nelle reazioni di sintesi organica.

La formazione dell'**anione enolato** in una soluzione basica può essere confermata anche attraverso dati stereochimici. Se si scioglie in acqua un composto carbonilico chirale (quindi otticamente attivo) in presenza di basi, si osserva una progressiva perdita dell'attività ottica della soluzione e il composto carbonilico assume una forma racemica.

Questo processo di **racemizzazione** comporta la rottura di un legame dell'atomo di carbonio asimmetrico e la formazione del carbanione enolato in risposta a questa condizione. L'anione enolato che si genera per l'estrazione di un protone da parte della base è planare, e quando riottiene il protone per tornare al composto carbonilico di partenza, il protone può legarsi indifferentemente su uno dei due piani, producendo entrambi gli enantiomeri. Il composto carbonilico e l'enolato sono in equilibrio e si interconvertono continuamente.



L'anione enolato è uno dei reattivi più importanti nella sintesi organica per la creazione di nuovi legami C-C. È cruciale prevedere e controllare la sua formazione a partire dai composti carbonilici. La deprotonazione (l'estrazione dell'idrogeno  $\alpha$ ) dei composti carbonilici con la formazione dell'anione enolato da parte di una base (nucleofilo) rappresenta una reazione acido-base di

Brønsted. Conoscendo il valore di  $pK_a$  del composto carbonilico di partenza, è possibile scegliere la base appropriata in modo che l'equilibrio per la formazione dell'anione enolato sia spostato verso la specie chimica desiderata.

Se si desidera ottenere piccole quantità di anione enolato (ad esempio per reagire con un eccesso di chetone o aldeide per formare un aldolo), sarà necessario selezionare una base il cui acido coniugato abbia un valore di  $pK_a$  simile o inferiore a quello del composto carbonilico. Ad esempio, trattando l'acetone ( $pK_a = 20$ ) con l'anione etossido ( $pK_a$  dell'etanolo = 16), si otterrà un  $pK = 20 - 16 = 4$  (costante di equilibrio pari a  $10^{-4}$ ). L'equilibrio sarà spostato verso sinistra con un rapporto tra l'acetone e il suo anione enolato di 10.000:1.

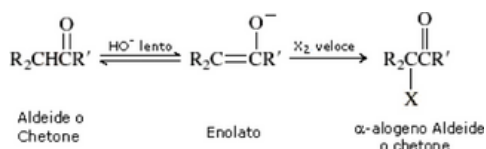
Se invece si desidera ottenere l'anione enolato in maniera quantitativa, sarà necessario utilizzare una base forte (il cui acido coniugato è molto debole e quindi ha un valore di  $pK_a$  molto elevato). Ad esempio, l'acido coniugato (diisopropilammina) della base LDA (Litio Diisopropilammide) è estremamente debole ( $pK_a = 40$ ). Trattando l'acetone con LDA si otterrà un  $pK = 20 - 40 = -20$  (costante di equilibrio pari a  $10^{20}$ ). In questo caso, l'equilibrio sarà completamente spostato verso destra, con la formazione praticamente completa dell'anione enolato.

Altre basi molto forti per la deprotonazione quantitativa includono il  $LiAlH_4$  e l'anione ammiduro ( $NH_2^-$ ). Solitamente, l'anione ammiduro, sotto forma di sodio ammido, viene utilizzato per rimuovere il protone terminale dagli alchini, che hanno un  $pK_a$  di

circa 25. Nel caso dei composti carbonilici, si utilizza una base simile ma stericamente ingombrata, poiché l'anione ammiduro, essendo un forte nucleofilo, tenderebbe a reagire direttamente con il gruppo carbonilico mediante una reazione di addizione nucleofila. L'uso dell'LDA, stericamente impedito, consente solo la deprotonazione.

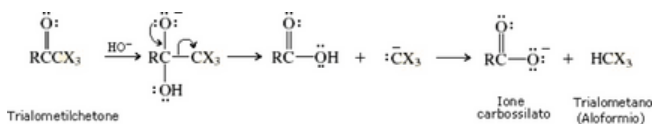
### **Alogenazione base-catalizzata**

Quando uno ione enolato è presente in una soluzione insieme a un alogeno, si verifica una rapida alogenazione del carbonio  $\alpha$ .



A differenza della alogenazione acido-catalizzata di aldeidi e chetoni, in cui la velocità della reazione è indipendente dalla concentrazione dell'alogeno, il passo critico (RDS) nella alogenazione base-catalizzata è la formazione dell'**enolato**. Una volta formato, l'enolato reagisce rapidamente con l'alogeno. In contrasto con l'alogenazione acido-catalizzata, la alogenazione base-catalizzata di aldeidi e chetoni non si limita alla monoalogenazione. Ad esempio, i metilchetoni vengono trialogenati, producendo un composto chiamato aloformio e uno ione carbossilato.

Questa reazione è conosciuta come **reazione aloformica** o aloformio, in quanto il trialometano risultante può essere cloroformio ( $\text{CHCl}_3$ ), bromoformio ( $\text{CHBr}_3$ ) o iodoformio ( $\text{CHI}_3$ ), a seconda dell'alogeno utilizzato.



Il meccanismo della reazione aloformica inizia con una  $\alpha$ -alogenazione tramite l'anione enolato. L'effetto elettron-attraente dell' $\alpha$ -alogeno aumenta l'acidità degli idrogeni ancora presenti sul carbonio a cui l'alogeno si è legato, facilitando la loro sostituzione con crescente velocità.

Il trialometilchetone così formato subisce un'addizione nucleofila da parte di uno ione idrossido, che attacca il gruppo carbonilico e provoca la dissociazione del composto.

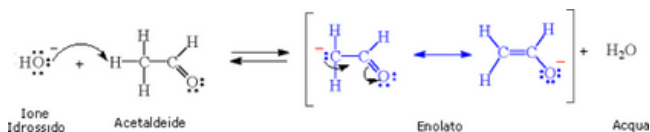
I tre atomi di alogeno agiscono come gruppi sostituenti elettron-attraenti, stabilizzando l'anione trialometanuro ( $-\text{CX}_3$ ) e consentendogli di agire come un efficace gruppo uscente nella rottura del trialometilchetone.

La reazione aloformica è talvolta utilizzata per la sintesi degli acidi carbossilici.

## Reazioni aldoliche

La formazione dell'anione enolato, come visto nella reazione di enolizzazione base-catalizzata, avviene quando aldeidi e chetoni interagiscono con basi come ioni idrossido ed alcossido. In una soluzione contenente il composto carbonilico e l'anione enolato, l'enolato agisce come un nucleofilo, attaccando il carbonio carbonilico dell'aldeide o del chetone e formando un composto di addizione, noto come **aldolo**, poiché presenta sia una funzione aldeidica (ald-) che una funzione alcolica (-olo). Questa reazione viene chiamata **addizione aldolica**, anche se

è impropriamente denominata condensazione aldolica.



L'**anione enolato** effettua un **attacco nucleofilo** al carbonio carbonilico, formando uno **ione alcossido**. L'alcossido quindi estrae un protone dal solvente, generalmente acqua o etanolo, per produrre l'**aldolo**. È importante notare che l'addizione aldolica coinvolge la formazione di un legame carbonio-carbonio tra il carbonio carbonilico di un'aldeide e il carbonio alfa di un'altra, che perde un atomo di idrogeno. Ad esempio, nel caso del pentanale, si verifica un attacco di addizione aldolica.

Nonostante questa reazione sia reversibile, l'equilibrio è spostato verso destra a causa della maggiore acidità dell'acqua rispetto all'aldolo e della maggiore basicità dell'ione alcossido rispetto all'idrossido. Tuttavia, nei chetoni, l'equilibrio è meno favorevole rispetto alle aldeidi, ad esempio, solo il 2% del prodotto dell'addizione aldolica dell'acetone è presente in equilibrio.

Le β-idrossialdeidi, chiamate aldoli, ottenute da questa reazione possono subire una disidratazione riscaldando. L'aldolo perde l'idrossile in posizione beta e un idrogeno in posizione alfa, generando un aldeide α,β-insatura. Questa reazione è nota come condensazione aldolica o condensazione crotonica.

La **disidratazione** può essere eseguita sia in am-

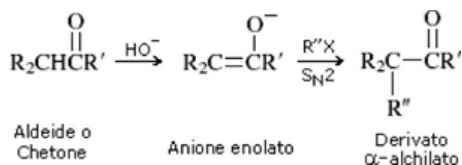
ambiente acido che basico, ma spesso si utilizza un'addizione aldolica base-catalizzata ad alte temperature per trasformare direttamente l'aldolo nella sua forma insatura.

La reazione aldolica può verificarsi tra composti carbonilici diversi, generando una miscela di quattro tipi di composti aldolici, compresi aldoli incrociati, a seconda delle proprietà nucleofili o elettrofile dei reagenti. La scelta dei reagenti può regolare la formazione dei diversi composti aldolici. Ad esempio, la formaldeide può reagire con l'acetone per formare principalmente il 4-idrossi-2-butanone, che deriva dalla reazione incrociata tra l'enolato dell'acetone e la formaldeide. La reazione di autoaddizione dell'acetone è meno favorita a causa del minor elettrofilia del carbonio carbonilico dell'acetone e dell'ingombro sterico causato dai gruppi metilici.

Inoltre, nei composti dicarbonilici, la condensazione aldolica può avvenire all'interno della stessa molecola (condensazione aldolica intramolecolare) se è possibile la formazione di un composto ciclico a 5 o 6 termini, più stabile a causa di minori tensioni angolari.

### **Alchilazione base-catalizzata**

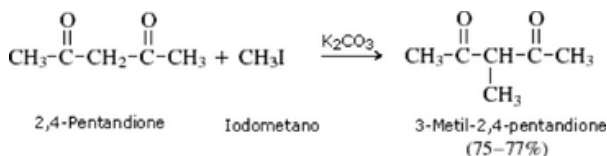
L'anione enolato, generato dalla reazione di un composto carbonilico con una base, ha la capacità di reagire con alogenuro alchilico, dando luogo alla formazione di derivati alfa-alchilati di aldeidi e chetoni.



Questa alchilazione avviene attraverso un meccanismo di sostituzione nucleofila SN2, in cui l'anione enolato funge da nucleofilo nei confronti dell'alogenuro alchilico.

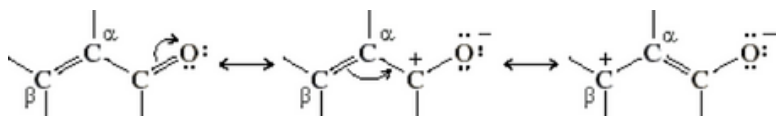
Tuttavia, ottenere questa reazione in pratica è spesso complicato, poiché nella maggior parte dei casi la condensazione aldolica può competere con l'alchilazione. Inoltre, limitare l'aggiunta di un solo gruppo alchilico può risultare problematico.

I risultati migliori si ottengono utilizzando i β-dichetoni come materiale di partenza. Questi composti sono relativamente acidi, il che consente una conversione quantitativa in ione enolato mediante l'uso di basi deboli, e non danno luogo all'autocondensazione, semplificando il processo.



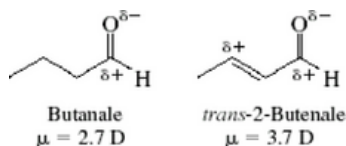
### **Reattività dei composti carbonilici α,β-insaturi**

I composti carbonilici α,β-insaturi, come abbiamo esaminato in precedenza, sono influenzati dalla stabilità conferita dalla coniugazione tra il nuovo doppio legame formatosi dalla condensazione aldolica e il doppio legame carbonilico. Questa coniugazione delocalizza gli elettroni π tra il carbonio carbonilico, il Cα e il Cβ. Questa delocalizzazione può essere rappresentata con tre principali formule limite in termini di risonanza.



Di conseguenza, sia il carbonio carbonilico che il carbonio-beta diventano positivamente polarizzati a causa della risonanza.

Questo alto grado di separazione di carica porta il momento di dipolo dei composti carbonilici  $\alpha,\beta$ -insaturi a essere significativamente maggiore rispetto ai loro controparti saturi.



La diminuzione della densità elettronica del legame  $\pi$  tra i carboni  $\alpha$ - $\beta$  rende i composti carbonilici  $\alpha,\beta$ -insaturi meno reattivi nei confronti dell'addizione elettrofila rispetto agli alcheni. Tuttavia, la presenza di due carboni elettrofili li rende suscettibili all'addizione nucleofila.

L'addizione nucleofila può avvenire in due modi diversi:

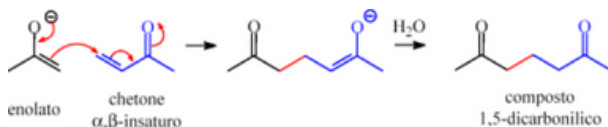
1. L'**attacco del nucleofilo al carbonio carbonilico**, che porta alla saturazione del doppio legame  $\text{C}=\text{O}$ , è chiamato "addizione diretta" o "addizione 1,2".
2. L'**attacco del nucleofilo al carbonio-beta**, che porta alla saturazione del doppio legame  $\text{C}=\text{C}$ , è chiamato "addizione coniugata" o "addizione 1,4".

Nel complesso, i nucleofili forti come i composti di organolitio ( $\text{RLi}$ ), i reattivi di Grignard ( $\text{RMgX}$ ), l'idruro di Litio e Alluminio ( $\text{LiAlH}_4$ ) e l'acetiluro di sodio ( $\text{HC}\equiv\text{CNa}$ ) tendono a dare addizioni dirette, mentre i nucleofili più deboli come i cianuri ( $-\text{C}\equiv\text{N}$ ), gli alchiltiolati ( $\text{RS}^-$ ) e le azidi ( $-\text{N}_3$ ) tendono a dare addizioni coniugate.

A differenza dell'addizione diretta, l'**addizione coniugata** coinvolge la formazione di un anione enolato. Questa reazione è possibile nei composti carbonilici  $\alpha,\beta$ -insaturi perché l'intermedio carbanionico generato è più stabile di un semplice anione alchilico.

Le due modalità di addizione, 1,2 e 1,4, differiscono nella cinetica e nella termodinamica. L'addizione 1,2 è sotto controllo cinetico, mentre l'addizione 1,4 è sotto controllo termodinamico. In generale, il doppio legame C=O è più stabile del doppio legame C=C a causa dell'elettronegatività dell'ossigeno.

La **reazione di Michael** è un esempio di addizione coniugata (addizione 1,4) di un enolato (nucleofilo debole) a un composto carbonilico  $\alpha,\beta$ -insaturo. Gli enolati reagiscono con il doppio legame  $C\alpha=C\beta$  in una tipica addizione coniugata.



Inoltre, l'addotto di Michael può subire una condensazione aldolica intramolecolare per formare un cicloesenone, nota come "**anellazione di Robinson.**"

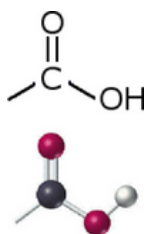
In generale, l'addizione coniugata di organocuprati ai composti carbonilici  $\alpha,\beta$ -insaturi è una potente strategia di sintesi organica.



# ACIDI CARBOSSILICI

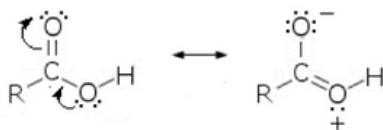


Gli **acidi carbossilici** sono una classe di composti acidi che si distinguono per la presenza del gruppo funzionale **carbossile** (-COOH). Questo gruppo carbossilico è caratterizzato dalla planarità, con il carbonio ibridato  $sp^2$  e angoli di legame vicini a  $120^\circ$ .



L'ibridazione  $sp^2$  consente a una coppia solitaria di elettroni dell'ossigeno ossidrilico di delocalizzarsi attraverso la sovrapposizione con il sistema  $\pi$  del gruppo carbonilico (doppio legame). Questa delocalizzazione può essere rappresentata attraverso diverse strutture di risonanza.

La condivisione del doppietto elettronico da parte dell'ossigeno ossidrilico rende il gruppo carbonilico del carbossile meno elettrofilo rispetto alle aldeidi e ai chetoni. La mappa di potenziale dell'acido formico mostra che la maggior parte della densità elettronica si trova sull'ossigeno carbonilico, mentre l'idrogeno è più elettro-negativo.



A causa di questa polarità e delle forze intermolecolari intense, gli acidi carbossilici hanno punti di fusione ed ebollizione significativamente più alti rispetto agli idrocarburi e ai composti organici

con peso molecolare simile. Le principali forze intermolecolari sono legate alla formazione di due legami idrogeno tra l'ossidrile di un acido e il carbonile di un altro.

Alcuni acidi carbossilici esistono come dimeri (due molecole unite da ponti idrogeno) anche in fase gassosa a causa dell'efficienza di questo legame. In soluzione acquosa, gli acidi carbossilici formano legami idrogeno con le molecole d'acqua, il che li rende solubili. La loro solubilità in acqua è simile a quella degli alcoli di pari peso molecolare, con gli acidi carbossilici contenenti meno di cinque atomi di carbonio che sono miscibili in acqua in tutte le proporzioni.

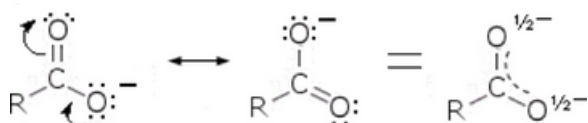
Gli acidi carbossilici sono gli acidi più forti tra i composti contenenti solo carbonio, idrogeno ed ossigeno, con valori di  $K_a$  intorno a  $10^{-5}$  ( $pK_a$  intorno a 5), rendendoli più acidi dell'acqua e degli alcoli, sebbene rimangano acidi deboli. In soluzione acquosa, un acido carbossilico si dissocia in un'anione carbossilato ( $RCOO^-$ ) e un protone ( $H^+$ ):



La maggiore acidità degli acidi carbossilici rispetto agli alcoli è dovuta alla maggiore stabilità dell'anione carbossilato rispetto all'anione alcossido ( $RO^-$ ), che si forma dalla dissociazione ionica degli alcoli. L'**anione carbossilato** è stabilizzato dalla presenza del gruppo carbonile attraverso effetti induttivi e di risonanza.

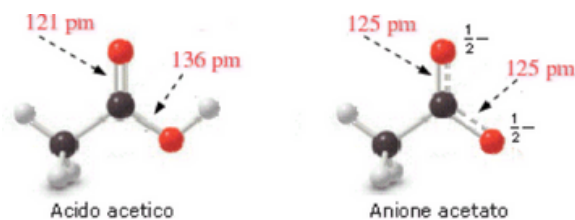
L'**effetto induttivo** è il risultato dell'attrazione elettronica esercitata dal gruppo carbonile, che agisce come un gruppo elettronattrattore, stabilizzando la carica negativa presente sull'ossigeno dell'anione acetato. Questo effetto è legato alla polarizzazione del legame  $\sigma$  che unisce il carbonio e l'ossigeno carbonilico.

L'effetto risonante, noto anche come effetto mesomerico, deriva dalla sovrapposizione dell'orbitale p dell'ossigeno che porta la carica negativa con il legame  $\pi$  del gruppo carbonilico (sistema coniugato  $\pi$ -p). Questa sovrapposizione consente una distribuzione equa della carica negativa tra i due atomi di ossigeno.



La mappa di potenziale elettrostatico di un anione acetato mostra chiaramente questa uniforme distribuzione della carica negativa sui due atomi di ossigeno. Questo fenomeno è ulteriormente evidenziato dalla lunghezza simile dei due legami C-O in un anione carbossilato, che è intermedia tra un legame singolo e uno doppio.

I gruppi alchilici ( $-\text{CH}_3$ ) hanno un effetto elettronrepulsore debole, il che accentua la carica del gruppo carbossilato e rende il composto meno stabile, diminuendo di conseguenza l'acidità dell'acido da cui deriva. Questo effetto è osservabile quando si passa dall'acido formico ( $\text{HCOOH}$ ) all'acido acetico ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ ), ma ha un impatto trascurabile sugli acidi carbossilici con catene più lunghe. Questi ultimi, infatti, presentano costanti di dissociazione acida simili all'acido acetico, indipendentemente dalla lunghezza della catena carboniosa.



Al contrario, i sostituenti elettronattrattori aumentano l'acidità degli acidi carbossilici. Questi gruppi attirano gli elettroni, dispersando la carica negativa del gruppo carbossilato e stabilizzandolo. L'effetto è particolarmente pronunciato se il gruppo elettronattrattore è legato al carbonio  $\alpha$ , mentre si indebolisce man mano che ci si allontana dal gruppo carbossile.

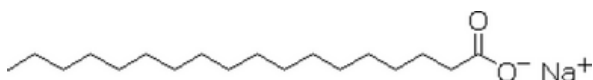
Ad esempio, l'acido cloroacetico ha un'anidride acida maggiore rispetto all'acido acetico a causa dell'effetto elettronattrattore del cloro legato al carbonio  $\alpha$ . Allo stesso modo, l'acido benzoico ( $\text{Ph-COOH}$ ) è leggermente più acido dell'acido acetico perché il gruppo carbossile è legato a un carbonio ibridato  $\text{sp}^2$ , che ha un maggiore effetto elettronattrattore rispetto a un carbonio ibridato  $\text{sp}^3$ .

Gli **acidi bicarbossilici**, poiché possono dissociare entrambi i loro gruppi carbossilici, presentano due costanti di dissociazione acida ( $K_{a1}$  e  $K_{a2}$ ). La prima costante di dissociazione è generalmente più elevata rispetto a quella degli acidi carbossilici monoacidi, grazie all'effetto elettronattrattore del secondo gruppo carbossilico che stabilizza l'anione formatosi dalla prima dissociazione. L'aumento di acidità è più evidente quando i due gruppi carbossilici sono vicini.

Infine, gli acidi carbossilici, essendo acidi deboli, possono essere facilmente salificati (convertiti nell'anione carbossilato) da una base forte come l'idrossido o l'alcossido. Queste reazioni sono fortemente spostate verso la formazione dell'anione carbossilato, con valori di  $\text{p}K$  nell'ordine di  $-11$ .

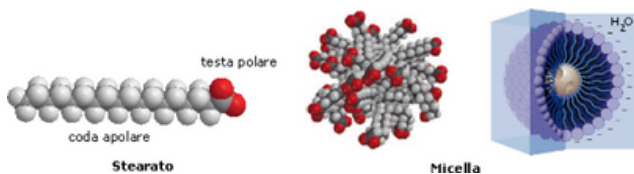
I sali degli acidi carbossilici, noti come **carbossilati metallici**, sono composti ionici che tendono a essere solubili in acqua, a meno che il loro peso molecolare non sia eccessivamente elevato.

La loro interazione con l'acqua è un elemento chiave nei processi di formazione dei saponi, particolarmente rilevanti nei sali di acidi carbossilici con una catena carboniosa di 12-18 atomi, come il stearato di sodio ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COONa}$ ).



Questi composti hanno una natura anfipatica, il che significa che presentano regioni con polarità opposta. Nel caso del stearato di sodio, l'estremità con il gruppo carbossilato carico negativamente è **idrofila** e tende a essere solubile in acqua, mentre il resto della catena carboniosa è **apolare** e **idrofobico**.

In soluzione acquosa, le molecole di stearato tendono a organizzarsi in strutture sferiche chiamate **micelle**. Nelle micelle, le teste cariche negativamente si orientano verso l'esterno, stabilendo un contatto con l'acqua circostante, mentre le code apolari, essendo affini tra loro, si rivolgono verso l'interno della micella. Questa organizzazione consente alle code apolari di "nascondersi" all'interno delle micelle, protette dall'ambiente acquoso.



L'azione detergente dei saponi si basa su questa proprietà anfipatica e sulla formazione di micelle. Le particelle di sporco, che sono apolari e quindi insolubili in acqua, vengono avvolte dalle code apolari dei saponi e intrappolate all'interno delle micelle.

Successivamente, le micelle, con le code apolari cariche di sporco, vengono mantenute in sospensione grazie alla superficie esterna carica negativamente, che interagisce con l'acqua.

Tuttavia, va notato che l'acqua "dura", contenente elevate concentrazioni di carbonato di calcio, può rendere inefficaci alcuni saponi, poiché reagisce con i carbossilati metallici formando sali di calcio insolubili.

## NOMENCLATURA IUPAC DEGLI ACIDI CARBOSSILICI

La nomenclatura IUPAC degli acidi carbossilici segue una serie di regole specifiche per nominare in modo sistematico questi composti. Ecco come funziona:

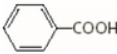
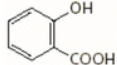
- 1. Identificare la catena principale:** Trova la catena carboniosa continua più lunga che contiene il gruppo carbossilico ( $-\text{COOH}$ ). Questa catena diventa la catena principale, e il nome dell'acido carbossilico sarà basato sulla sua lunghezza.
- 2. Numerazione degli atomi di carbonio:** Numerare gli atomi di carbonio nella catena principale in modo che il gruppo carbossilico ottenga il numero più basso possibile. La posizione del gruppo carbossilico viene indicata con un numero.
- 3. Determinare il nome del radicale:** Il nome del radicale deriva dalla catena principale, ma devi cambiarne la terminazione "ano" in "ilico". Ad esempio, il metano diventa metilico, l'etano diventa etilico, ecc.
- 4. Aggiungere il prefisso del gruppo carbossilico:** Precedi il nome del radicale con il prefisso corrispondente al gruppo carbossilico. Questo

prefisso è "acido". Ad esempio, "acido metilico" o "acido etilico".

5. **Aggiungere il nome del radicale e la posizione:** Se ci sono sostituenti sulla catena principale, nomina ciascun sostituente con il suo nome e la sua posizione usando il numero dell'atomo di carbonio corrispondente. Inizia con il numero più basso possibile. Ad esempio, se hai un metilico in posizione 3, lo chiameresti "3-metil".

6. **Ordina i sostituenti in ordine alfabetico:** Se ci sono più sostituenti, ordina i loro nomi in ordine alfabetico e separali con una virgola.

7. **Componi il nome:** Metti tutto insieme nell'ordine seguente: sostituenti (in ordine alfabetico) + numero di posizione (se necessario) + nome del radicale + prefisso "acido".

Formula	Nome sistematico	Nome comune
HCOOH	Acido metanoico	Acido formico
CH <sub>3</sub> COOH	Acido etanoico	Acido acetico
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> COOH	Acido propanoico	
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH	Acido ottadecanoico	Acido stearico
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CHCOOH} \\   \\ \text{OH} \end{array}$	Acido 2-idrossipropanoico	Acido lattico
CH <sub>2</sub> =CHCOOH	Acido propenoico	Acido acrilico
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\underset{\text{H}}{\text{CH}}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	Acido (Z)-9-ottadecenoico	Acido oleico
	Acido benzencarbossilico	Acido benzoico
	Acido o-idrossibenzenicarbossilico	Acido salicilico
HOOC-CH <sub>2</sub> -COOH	Acido propandioico	Acido malonico

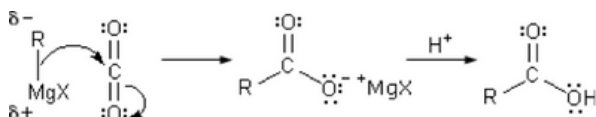
## PREPARAZIONE DEGLI ACIDI CARBOSSILICI

Gli acidi carbossilici possono essere preparati da diverse fonti organiche attraverso vari metodi di sintesi.

Di seguito, esamineremo cinque metodi comuni per la preparazione degli acidi carbossilici.

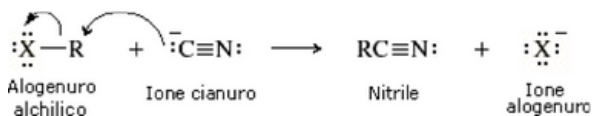
### **Carbonatazione dei reattivi di Grignard**

- Questo metodo coinvolge la reazione di un reattivo di Grignard con il biossido di carbonio (CO<sub>2</sub>).
- Il reattivo di Grignard è preparato facendo reagire un alogenuro alchilico con il magnesio in etere etilico.
- Successivamente, il reattivo di Grignard viene fatto reagire con il CO<sub>2</sub> sotto raffreddamento o pressione per formare l'acido carbossilico.
- Ad esempio, la reazione del bromuro di metilmagnesio con il CO<sub>2</sub> produce l'acido acetico.



### **Idrolisi dei nitrili**

- I nitrili, che sono composti contenenti il gruppo ciano (CN), possono essere idrolizzati per produrre gli acidi carbossilici corrispondenti.
- La reazione richiede una soluzione acquosa di acido cloridrico o una soluzione acquosa di idrossido di sodio, a seconda dell'acido carbossilico desiderato.
- L'idrolisi dei nitrili è una reazione nucleofila, in cui il gruppo ciano viene sostituito da un gruppo ossidrilico (-OH).



## ***Ossidazione della catena laterale degli alchilbenzeni***

- Gli acidi carbossilici possono essere ottenuti dall'ossidazione della catena laterale degli alchilbenzeni (composti aromatici con un gruppo alchilico legato all'anello benzene).
- Questa reazione richiede forti agenti ossidanti, come il permanganato di potassio ( $\text{KMnO}_4$ ) o il cromato di potassio ( $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ).
- Ad esempio, il toluene può essere ossidato per produrre l'acido benzoico.

## ***Ossidazione degli alcoli primari***

- Gli alcoli primari possono essere ossidati per produrre acidi carbossilici.
- Un comune reagente utilizzato per questa ossidazione è il reagente di Jones, che è una soluzione di acido cromico ( $\text{H}_2\text{CrO}_4$ ) in acido solforico ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ).
- L'alcol primario viene convertito prima in un aldeide e successivamente in un acido carbossilico.

## ***Ossidazione delle aldeidi***

- Le aldeidi possono essere ossidate per produrre acidi carbossilici utilizzando reagenti ossidanti forti come il permanganato di potassio ( $\text{KMnO}_4$ ) o il cromato di potassio ( $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ).
- Questa ossidazione converte il gruppo aldeidico ( $-\text{CHO}$ ) in un gruppo carbossilico ( $-\text{COOH}$ ).

# **REAZIONE DEGLI ACIDI CARBOSSILICI**

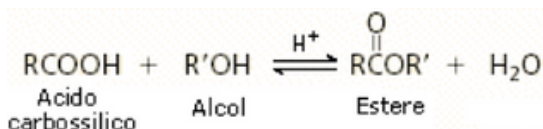
## **Esterificazione acido-catalizzata**

Gli acidi carbossilici reagiscono con gli alcoli in presenza di un acido forte come l'acido solforico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) o l'acido cloridrico (HCl) come catalizzatore per formare esteri e acqua.

La reazione è detta esterificazione e può essere rappresentata come segue:



Questa reazione è utilizzata comunemente nella sintesi di esteri, che sono importanti come profumi e aromi artificiali.

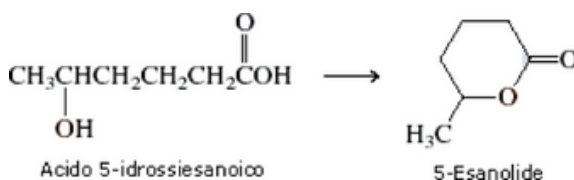


## **Formazione di esteri intramolecolari (lattoni):**

Gli acidi carbossilici possono subire una reazione di ciclizzazione intramolecolare per formare esteri ciclici noti come lattoni.

Questa reazione è catalizzata da acidi forti o basi, a seconda delle condizioni reattive.

Ad esempio, l'acido 3-idrossibutanoico può formare il lattonio  $\gamma$ -valerolattone per intramolecolare una reazione di esterificazione.

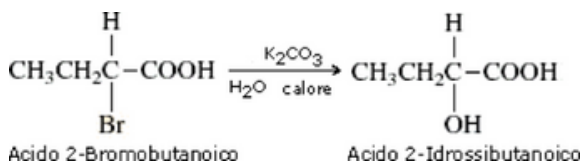


### **Alfa-alogenazione: Reazione di Hell-Volhard-Zelinsky:**

Questa reazione coinvolge la sostituzione nucleofila alfa (sul carbonio adiacente) in un acido carbossilico per introdurre un atomo di cloro o bromo.

La reazione è catalizzata da una miscela di acido bromidrico (HBr) e bromo (Br<sub>2</sub>) o acido cloridrico (HCl) e cloro (Cl<sub>2</sub>).

Il prodotto risultante è un acido alfa-clorocarbossilico o alfa-bromocarbossilico.

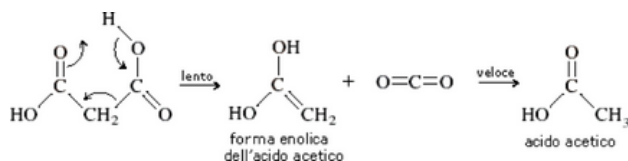


### **Decarbossilazione:**

La decarbossilazione è una reazione in cui un acido carbossilico perde una molecola di anidride carbonica (CO<sub>2</sub>) per formare un idrocarburo.

Questa reazione è spesso ossidativa e richiede temperature elevate.

La decarbossilazione può essere utilizzata nella sintesi di composti aromatici come il benzene.

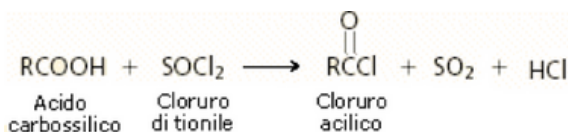


### **Formazione di Cloruri acilici:**

Gli acidi carbossilici reagiscono con cloruri acilici (come il cloruro di tionile, SOCl<sub>2</sub>, o il cloruro di tionile e piridina) per formare cloruri acilici.

I cloruri acilici sono intermedi reattivi utilizzati in una varietà di reazioni, tra cui l'acilazione di Friedel-Crafts e

la sintesi di ammidi e anidridi.



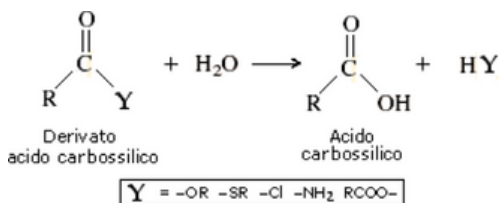
### **Riduzione degli alcoli**

Gli acidi carbossilici possono essere ridotti a alcoli primari o aldeidi mediante una riduzione.

Un agente riducente comune per questa reazione è il boroidruro di sodio (NaBH<sub>4</sub>) o il litio alluminio idruro (LiAlH<sub>4</sub>).

## **DERIVATI DEGLI ACIDI CARBOSSILICI E NITRILI**

I derivati degli acidi carbossilici sono una famiglia di composti ottenuti sostituendo il gruppo -OH di un acido carbossilico con vari gruppi funzionali, come -OR, -SR, -Cl, -NH<sub>2</sub>, e -RCOO-. Questi derivati possono essere convertiti nuovamente in acidi carbossilici attraverso una reazione di idrolisi. La reazione di **idrolisi** dei derivati degli acidi carbossilici è un esempio di sostituzione nucleofila acilica, una reazione fondamentale che collega le diverse classi di derivati.



La stabilità dei derivati degli acidi carbossilici dipende dal gruppo funzionale legato al carbonio carbonilico.

Gli atomi o gruppi elettronegativi legati al carbonio carbonilico, come l'ossigeno o l'azoto, contribuiscono a stabilizzare il gruppo carbonilico attraverso il rilascio di elettroni. Questa stabilizzazione diminuisce la reattività del carbonio carbonilico nei confronti degli attacchi nucleofili.

La sequenza di stabilità dei derivati degli acidi carbossilici, dal più stabile al meno stabile, è la seguente:

1. **Anioni carbossilati** ( $-\text{RCOO}^-$ ): Sono altamente stabili grazie alla grande delocalizzazione elettronica, con due strutture di risonanza equivalenti.

2. **Ammidi** ( $-\text{CONH}_2$  o  $-\text{CONR}_2$ ): Sono stabilizzate dall'azoto, che dona elettroni al gruppo carbonilico attraverso l'effetto induttivo e l'effetto mesomerico. Le ammidi sono più stabili degli esteri.

3. **Esteri** ( $-\text{RCOOR}'$ ): Sono stabili ma meno degli anioni carbossilati e delle ammidi. L'ossigeno stabilizza il gruppo carbonilico, ma in misura minore rispetto all'azoto.

4. **Anidridi** ( $-\text{RCO}-\text{O}-\text{COR}'$ ): Sono meno stabili degli esteri a causa della presenza di due gruppi carbonilici in competizione per la coppia solitaria dell'ossigeno.

5. **Cloruri acilici** ( $-\text{RCOCl}$ ): Sono i meno stabili tra tutti i derivati, poiché il cloro è molto elettronegativo e non stabilizza in modo significativo il gruppo carbonilico.

I cloruri acilici, essendo i derivati meno stabili, sono utilizzati come reagenti versatili nella sintesi di altri derivati degli acidi carbossilici. Possono essere convertiti in esteri, ammidi o anidridi tramite reazioni adeguate.

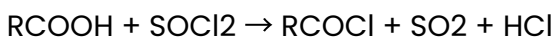
## NOMENCLATURA DEI DERIVATI DEGLI ACIDI CARBOSSILICI

I derivati degli acidi carbossilici seguono una nomenclatura sistematica basata sulla struttura molecolare. Ecco come nominarli:

1. **Cloruri Acilici** ( $\text{RCOCl}$ ): Per nominare i cloruri acilici, si sostituisce la terminazione "-ico" dell'acido carbossilico di origine con "-ile". Ad esempio, l'acido etanoico diventa cloruro di etanile (o etanoile).
2. **Anidridi** ( $\text{RCO-O-COR}'$ ): Per le anidridi, si usa il suffisso "anidride" seguito dal nome degli acidi carbossilici di origine. Ad esempio, l'anidride acetica è derivata dall'acido acetico.
3. **Esteri** ( $\text{RCOOR}'$ ): La nomenclatura degli esteri richiede la suddivisione del nome in due parti. Prima si nomina il gruppo alchilico o arilico legato al gruppo acilico ( $-\text{COO}$ ) con il prefisso corrispondente, quindi si nomina il gruppo acilico come se fosse un acido carbossilico, sostituendo il suffisso "-ico" con "-ato". Ad esempio, il metil etanoato è derivato dall'acido etanoico.
4. **Ammidi** ( $\text{RCO-NH}_2$  o  $\text{RCONH}_2$ ): La nomenclatura delle ammidi prevede l'uso del suffisso "ammide" seguito dal nome dell'acido carbossilico di origine. Ad esempio, l'etanammide è derivato dall'acido etanoico.
5. **Anioni Carbossilati** ( $-\text{RCOO}-$ ): Gli anioni carbossilati sono derivati diretti degli acidi carbossilici e seguono la stessa nomenclatura degli acidi, ma con la terminazione "-ato" invece di "-ico". Ad esempio, l'anione acetato è derivato dall'acido acetico.
6. **Nitrili** ( $\text{RC}\equiv\text{N}$ ): La nomenclatura dei nitrili utilizza il suffisso "-nitrile" seguito dal nome dell'idrocarburo dalla quale derivano. Ad esempio, il nitrile etanico deriva dall'etano.

# REAZIONI DEI CLORURI ACILICI

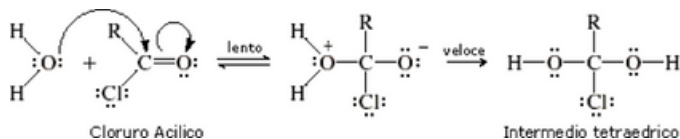
Come precedentemente illustrato nelle reazioni degli acidi carbossilici, i cloruri acilici si ottengono mediante la reazione di un acido carbossilico con il cloruro di tionile,  $\text{SOCl}_2$ , secondo la seguente equazione:



Va notato che il carbonile nei cloruri acilici è la forma meno stabile tra tutti i derivati degli acidi carbossilici. Pertanto, trattando un cloruro acilico con il nucleofilo appropriato, è possibile ottenere qualsiasi altro derivato degli acidi carbossilici e, mediante idrolisi, anche l'acido carbossilico. Tuttavia, l'idrolisi dei cloruri acilici non è comunemente utilizzata, poiché spesso sono i cloruri acilici stessi a essere sintetizzati dagli acidi carbossilici.

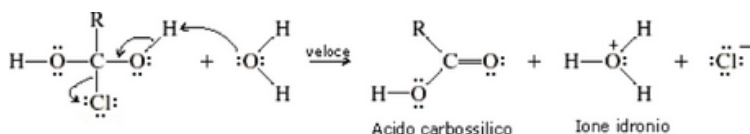
Il meccanismo di queste reazioni è simile al meccanismo di idrolisi di un cloruro acilico, con la differenza che il nucleofilo che attacca il carbonio carbonilico varia. Questi processi avvengono in due fasi:

- **1° stadio:** L'acqua agisce come nucleofilo attaccando il carbonio carbonilico. Questa reazione di addizione nucleofila produce un intermedio tetraedrico, simile al processo di idratazione di aldeidi e chetoni. L'intermedio tetraedrico ha tre potenziali gruppi uscenti: due gruppi idrossido e un atomo di cloro.



- **2° stadio:** L'intermedio si dissocia, ma la perdita del

cloro è favorita rispetto all'acqua. Questo è dovuto al fatto che il cloro è meno basico rispetto all'acqua e, in questa situazione, rappresenta un migliore gruppo uscente. L'intermedio subisce una deidroalogenazione, ripristinando il gruppo carbonilico che è stabilizzato per risonanza.



È importante notare che la sostituzione nucleofila nei cloruri acilici è generalmente più rapida rispetto ai cloruri alchilici. Questo è dovuto al fatto che il carbonio ibridato  $sp^2$  di un cloruro acilico è meno ingombrato dal punto di vista sterico rispetto al carbonio ibridato  $sp^3$  di un cloruro alchilico. Inoltre, l'intermedio tetraedrico nelle sostituzioni nucleofili aciliche è più stabile in termini di energia rispetto a uno stato di transizione  $SN_2$  o a un intermedio carbocationico  $SN_1$ , riducendo così l'energia di attivazione.

Come accennato nella sezione precedente sulle reazioni degli acidi carbossilici, la catalisi acida può accelerare la sostituzione nucleofila acilica. Il passaggio critico è la formazione dell'intermedio tetraedrico, che può essere accelerato da un catalizzatore acido che protona l'ossigeno carbonilico. Sebbene la forma protonata di un derivato degli acidi carbossilici sia presente solo in piccole quantità, è altamente elettrofila e il nucleofilo reagirà con il gruppo carbonilico protonato in modo più efficiente rispetto alla forma non protonata.

La catalisi acida facilita anche la dissociazione dell'intermedio tetraedrico nel secondo stadio. La pro-

-tonazione del gruppo uscente favorisce la sua separazione dall'intermedio tetraedrico sotto forma di una molecola neutra.

## SINTESI DELLE ANIDRIDI CICLICHE

La sintesi delle anidridi cicliche coinvolge la formazione di anelli ciclici a partire da acidi carbossilici. Questo processo avviene attraverso una reazione intramolecolare in cui il gruppo carbossilico (-COOH) di una molecola di acido carbossilico reagisce con il gruppo idrossido (-OH) della stessa molecola, eliminando una molecola d'acqua (H<sub>2</sub>O). Questa reazione porta alla formazione di un anello ciclico con un gruppo carbossilico all'interno, noto come anidride ciclica.

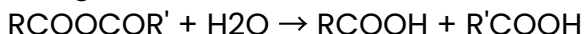
L'equazione generale per questa sintesi è la seguente:



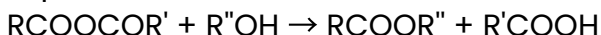
In questa reazione, R e R' rappresentano gruppi organici che costituiscono il resto della molecola di acido carbossilico. Le anidridi cicliche sono importanti intermedi reattivi in diverse reazioni chimiche e possono essere utilizzate per sintetizzare una varietà di composti organici complessi.

## REAZIONI DELLE ANIDRIDI CICLICHE

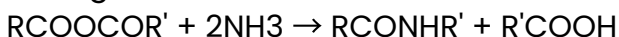
**Idrolisi:** Le anidridi possono essere idrolizzate in presenza di acqua per formare due acidi carbossilici. L'equazione generale è:



**Reazione con alcoli:** Le anidridi possono reagire con gli alcoli per formare esteri e acidi carbossilici. Questa reazione è utilizzata per la sintesi di esteri e segue l'equazione:

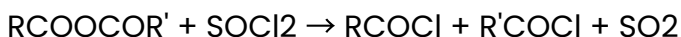


**Reazione con ammine:** Le anidridi reagiscono con le ammine per formare ammidi e acidi carbossilici. L'equazione generale è:



**Riduzione:** Le anidridi possono essere ridotte a alcoli primari utilizzando agenti riducenti come il boridruro di sodio ( $\text{NaBH}_4$ ).

**Clorurazione:** Le anidridi possono reagire con il cloruro di tionile ( $\text{SOCl}_2$ ) per formare cloruri acilici. L'equazione è simile a quella della formazione delle anidridi:



## SINTESI DEGLI ESTERI

Molti esteri si trovano in natura, e quelli con un peso molecolare più basso tendono ad essere volatili e aromatici, contribuendo ai profumi dei fiori e della frutta, nonché alle molecole utilizzate dagli insetti per comunicare, chiamate feromoni. Gli esteri formati dal

glicerolo (un alcol triossidrilico) e gli acidi grassi costituiscono i trigliceridi, che sono presenti negli oli vegetali e nei grassi animali, argomento trattato in dettaglio nel capitolo sui lipidi. Gli esteri, con un momento di dipolo tra 1,5 D e 2 D, sono moderatamente polari, il che li rende avere punti di ebollizione superiori rispetto agli idrocarburi con lo stesso peso molecolare. Tuttavia, a differenza degli alcoli con lo stesso peso molecolare, gli esteri non formano legami idrogeno tra di loro, il che li porta ad avere punti di ebollizione inferiori. Gli esteri possono ancora formare legami idrogeno con sostanze contenenti gruppi ossidrilici come alcoli e acqua, conferendo loro una certa solubilità in acqua.

### ***Esterificazione di Fischer:***

Gli acidi carbossilici (e le anidridi) reagiscono con gli alcoli in presenza di un catalizzatore acido o basico per formare esteri e acqua.

### ***Sostituzione nucleofila dei cloruri acilici:***

I cloruri acilici, in presenza di una base debole come la piridina, reagiscono con gli alcoli per produrre esteri e cloruro di piridinio.

### ***Transesterificazione:***

La transesterificazione è una reazione in cui un alcol sostituisce un altro all'interno di un estere. Questa reazione può essere catalizzata sia da acidi che da basi, ed è un equilibrio. Per spostare l'equilibrio verso la formazione degli esteri, è necessario utilizzare un eccesso dell'alcol desiderato o rimuovere uno dei prodotti di reazione.

### **Ossidazione di Baeyer-Villiger dei chetoni:**

I chetoni possono reagire con i perossiacidi per formare esteri e acidi carbossilici, con una migrazione del gruppo R chetonico più sostituito all'ossigeno.

## **REAZIONI DEGLI ESTERI**

### **Idrolisi acido-catalizzata degli esteri**

In questa reazione, un estere viene trattato con un acido forte, come l'acido solforico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), in presenza di acqua. L'acido funge da catalizzatore. Durante questa reazione, l'ester si scinde in un acido carbossilico e un alcol. Ad esempio:



### **Idrolisi base-catalizzata (saponificazione) degli esteri:**

In questa reazione, un estere viene trattato con una base forte, come l'idrossido di sodio (NaOH), in presenza di acqua. Questa reazione è chiamata saponificazione quando si verifica con esteri di acidi grassi, producendo sapone. Durante la saponificazione, l'ester si scinde in un sale dell'acido carbossilico (sapone) e un alcol. Ad esempio:



**Reazione con ammoniaca ed ammine:** Gli esteri possono reagire con ammoniaca (NH<sub>3</sub>) o ammine per produrre ammidi. In questa reazione, il gruppo acilico (RCO-) dell'ester sostituisce l'idrogeno nell'ammoniaca o nelle ammine. Ad esempio:



### **Reazione con reattivi di Grignard:**

I reattivi di Grignard (organomagnesio) reagiscono con esteri per formare alcoli terziari. Questa reazione è utile per l'introduzione di gruppi alchilici nelle molecole. Ad esempio:



### **Riduzione con Litio Alluminio Idruro (LiAlH<sub>4</sub>):**

Il LiAlH<sub>4</sub> è un potente agente riducente che converte gli esteri in alcoli primari. Durante questa reazione, il gruppo acilico dell'ester viene ridotto ad un gruppo alcolico. Ad esempio:



## **TIOESTERI**

I **tioesteri** (RCOSR') reagiscono attraverso gli stessi processi degli esteri, seguendo lo stesso meccanismo. La sostituzione nucleofila acilica di un tioestere porta alla formazione di un tiolo.

La caratteristica distintiva dei tioesteri risiede nella lunghezza del legame C-S, che si estende per circa 180 pm. A causa di questa lunghezza, la delocalizzazione del doppietto elettronico solitario dello zolfo sull'orbitale π del gruppo carbonilico risulta meno efficiente rispetto a quanto avviene negli esteri. Di conseguenza, le reazioni di sostituzione nucleofila acilica nei tioesteri tendono ad essere più veloci rispetto a quelle negli esteri.

## **SINTESI DELLE AMMIDI**

Le **ammidi** possono essere rapidamente sintetizzate

attraverso l'acilazione di ammoniaca o ammine utilizzando cloruri acilici, anidridi o esteri. Nelle reazioni con cloruri acilici e anidridi, è necessario utilizzare due equivalenti di ammina, con una molecola di ammina che agisce come nucleofila e l'altra come base di Brönsted.

Tuttavia, è possibile utilizzare un solo equivalente di ammina se è presente una base ausiliaria, come l'idrossido di sodio, che può reagire con l'acido cloridrico o l'acido carbossilico che si formano come prodotti secondari. Quando gli esteri reagiscono con le ammine, la reazione avviene in un rapporto di 1:1 e non si liberano acidi, ma si forma un alcol come prodotto.

Queste reazioni seguono il solito meccanismo di addizione nucleofila dell'ammina al carbonio carbonilico, seguito dalla dissociazione dell'intermedio tetraedrico.



Poiché il gruppo carbonilico di un'ammina è particolarmente stabile, le ammidi possono essere sintetizzate rapidamente e con un buon rendimento a partire da tutti gli altri derivati degli acidi carbossilici.

Le ammidi possono anche essere ottenute facendo reagire direttamente un acido carbossilico con un'ammina in due passaggi.

- Nel primo passaggio, l'ammina e l'acido si combinano per formare un sale chiamato **carbossilato di amminio**.
- Successivamente, il riscaldamento del sale provoca

la sua disidratazione, formando l'ammide.

In pratica, questi due passaggi possono essere combinati semplicemente riscaldando una soluzione contenente un acido carbossilico ed un'ammina.

Un processo simile è utilizzato nell'industria per la sintesi dell'**urea**, in cui l'anidride carbonica e l'ammoniaca vengono riscaldate sotto pressione. Inizialmente, si forma un carbammato di ammonio che, con il riscaldamento, si disidrata formando l'urea.

Infine, i **lattami** sono ammidi cicliche simili ai lattoni (esteri ciclici) e sono generalmente più stabili degli esteri. Alcuni antibiotici, come la penicillina e le cefalosporine, rientrano nella categoria dei  $\beta$ -lattami.

Le **immidi** sono composti con due gruppi acilici legati ad un atomo di azoto, spesso presenti in forma ciclica. Le immidi cicliche possono essere sintetizzate riscaldando i sali di ammonio di un acido bicarbossilico.

## REAZIONI DELLE AMMIDI

### *Idrolisi delle Ammidi*

L'idrolisi delle ammidi è una reazione in cui un'ammina viene convertita in un acido carbossilico o il suo sale tramite l'aggiunta di acqua. Questa reazione può avvenire in due modi principali: idrolisi acida e idrolisi basica.

- **Idrolisi Acida:** In presenza di un acido forte, l'ammina viene protonata, rendendo il gruppo ammi-

-nico amminico un migliore gruppo uscente. Quindi, l'acqua può attaccare il carbonio carbonilico, rompendo il legame e formando l'acido carbossilico.

- **Idrolisi Basica** (Saponificazione): In presenza di una base forte, l'azoto dell'ammina viene deprotonato, formando un carbanione. Il carbanione attacca quindi il carbonio carbonilico, causando la rottura del legame e la formazione dell'acido carbossilico. Questa reazione è simile alla saponificazione degli esteri.

### **Riarrangiamento di Hofmann (Riarrangiamento Amminico)**

Il riarrangiamento di Hofmann è una reazione che si verifica quando un'ammina primaria viene trattata con cloro o bromo e una base forte come l'idrossido di sodio (NaOH). Durante questa reazione, l'ammina subisce una sostituzione nucleofila acilica, formando una isocianata ( $\text{RN}=\text{C}=\text{O}$ ). Successivamente, l'isocianata subisce un riarrangiamento di Hofmann in cui l'atomo di azoto migrerà da un carbonio all'altro, producendo una ammina secondaria con una struttura più semplice. Questa reazione è utile per la sintesi di ammine meno complesse a partire da ammine primarie più complesse.

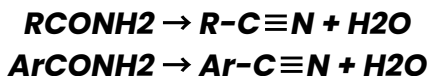
## **SINTESI DEI NITRILI**

I nitrili sono composti che presentano il gruppo funzionale  $-\text{C}\equiv\text{N}$  (ciano).

### **Disidratazione delle Ammidi**

Sia i nitrili alchilici ( $\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}$ ) che quelli arilici ( $\text{Ar}-\text{C}\equiv\text{N}$ )

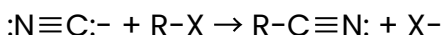
possono essere ottenuti mediante la disidratazione delle ammidi.



Un comune reagente utilizzato per questa trasformazione è il P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> (Pentossido di Fosforo), noto anche come anidride fosforica. Questo composto viene impiegato come agente disidratante in diverse reazioni chimiche.

### **Sostituzione Nucleofila degli Alogenuri Alchilici**

L'anione cianuro (CN<sup>-</sup>) agisce come un nucleofilo e reagisce con gli alogenuri alchilici per formare nitrili.



Questa reazione segue il meccanismo S<sub>N</sub>2 ed è limitata agli alogenuri alchilici primari e secondari. Gli alogenuri alchilici terziari subiscono eliminazione, mentre quelli arilici e vinilici non reagiscono.

### **Sintesi delle Cianidrine**

L'aggiunta di acido cianidrico a un'aldeide o a un chetone produce una cianidrina, un composto in cui un gruppo ossidrilico (-OH) e un gruppo ciano (-C≡N) sono legati allo stesso atomo di carbonio.

### **Sostituzione Nucleofila dei Sali di Diazonio Arilici**

I sali di diazonio sono composti aromatici contenenti il catione diazonio.

Trattando i sali di diazonio con il cianuro di rame,

si possono ottenere cianuri arilici. Queste reazioni, chiamate reazioni di Sandmeyer, verranno discusse più dettagliatamente nel capitolo sulle ammine.

## REAZIONI DEI NITRILI

I nitrili possono essere considerati come derivati degli acidi carbossilici poiché possono essere convertiti in acidi carbossilici attraverso l'**idrolisi**.

### ***Idrolisi***

L'idrolisi dei nitrili richiede condizioni simili a quelle utilizzate per l'idrolisi delle ammidi, ossia riscaldamento in una soluzione acquosa acida o basica per alcune ore. Come per le ammidi, anche l'idrolisi dei nitrili è irreversibile in soluzione acida o basica.

- In ambiente acido, l'idrolisi produce un acido carbossilico e un ione ammonio:



- In ambiente basico, l'ione idrossido rimuove un idrogeno dall'acido carbossilico, generando un anione carbossilato e ammoniacca:



Per isolare l'acido carbossilico durante l'idrolisi in ambiente basico, è necessario acidificare la soluzione.

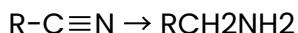
Durante l'idrolisi, i nitrili subiscono una reazione di addizione nucleofila con una molecola d'acqua, trasformandosi in ammidi. Successivamente, le ammidi seguono una reazione di idrolisi, come discusso in precedenza.

## **Addizione di Reattivi di Grignard**

Il triplo legame presente nei nitrili è meno reattivo rispetto al doppio legame presente nel gruppo carbonilico di aldeidi e chetoni nei confronti dell'addizione nucleofila. Tuttavia, nucleofili altamente reattivi come i reattivi di Grignard possono addizionarsi al triplo legame dei nitrili. L'intermedio immina che si forma dall'addizione nucleofila viene successivamente idrolizzato direttamente a un chetone.

## **Riduzione in Ammine Primarie**

Trattando i nitrili con potenti agenti riducenti come il litio alluminio idruro, questi si riducono a diventare ammine primarie:



In sintesi, i nitrili possono subire diverse reazioni, tra cui l'idrolisi, l'addizione di reattivi di Grignard e la riduzione a ammine primarie, consentendo così la preparazione di una varietà di composti organici a partire dai nitrili.

## **ENOLATI DEGLI ESTERI**

Gli **enolati degli esteri** sono importanti intermedi reattivi in chimica organica che si formano quando un estere subisce una deprotonazione nella posizione  $\alpha$  rispetto al gruppo carbonilico ( $-\text{C}=\text{O}$ ). Questi enolati sono spesso coinvolti in una serie di reazioni sintetiche utili per la formazione di legami carbonio-carbonio e la creazione di molecole complesse.

## **Sintesi dei $\beta$ -chetoesteri: Condensazione di Claisen**

Nella condensazione di Claisen, un estere reagisce con una base forte come l'etossido di sodio (NaOEt) per formare un  $\beta$ -chetoestere. Questa reazione coinvolge la deprotonazione dell'estere per formare un enolato, seguita da una reazione di addizione nucleofila al gruppo carbonilico di un secondo estere. L'intermedio enolato reagisce quindi con un'altra molecola di estere, generando il  $\beta$ -chetoestere desiderato.

### ***Condensazione di Dieckmann (Condensazione di Claisen intramolecolare)***

La condensazione di Dieckmann è una variante intramolecolare della condensazione di Claisen. In questa reazione, una molecola di estere contiene due gruppi carbonilici all'interno della stessa molecola. Il processo è simile a quello della condensazione di Claisen ma si verifica all'interno della stessa molecola, formando un anello ciclico.

### ***Condensazione di Claisen Incrociata***

Nella condensazione di Claisen incrociata, due diversi esteri reagiscono con una base forte per formare un composto  $\beta$ -chetoestere contenente gruppi provenienti da entrambi gli esteri di partenza. Questa reazione è utile per la creazione di complessi scheletri carboniosi.

### ***Acilazione di Chetoni tramite Esteri***

Gli enolati degli esteri possono reagire con altri esteri in una reazione di acilazione, in cui il gruppo acilico di un estere è trasferito a un enolato. Questo processo può essere utilizzato per sintetizzare chetoni sostituiti.

### ***Sintesi di Chetoni tramite $\beta$ -Chetoesteri***

I  $\beta$ -chetoesteri possono essere sottoposti a idrolisi acida per ottenere chetoni. Questa è una via sintetica comune per la preparazione di chetoni da parte di  $\beta$ -chetoesteri.

### ***Sintesi Acetacetica***

La sintesi acetacetica è una reazione che coinvolge l'uso di un enolato estere e una molecola di alchilaldeide o chetone per formare un  $\beta$ -chetoestere. Questo composto è un importante intermedio in chimica organica.

### ***Sintesi Malonica***

La sintesi malonica è una reazione simile alla sintesi acetacetica, ma coinvolge il malonato di dietile, un derivato dell'acido malonico, per formare un altro importante intermedio  $\beta$ -chetoestere.

### ***Addizione di Michael di Enolati Esteri***

Gli enolati degli esteri possono partecipare all'addizione di Michael, una reazione in cui reagiscono con  $\alpha,\beta$ -insaturi composti carbociclici, come  $\alpha,\beta$ -insaturi chetoni o esteri, per formare prodotti addizionati.

### ***$\alpha$ -Deprotonazione Quantitativa degli Esteri con LDA (Litio Diisopropilammia)***

L'uso di LDA permette una deprotonazione a quantitativa degli esteri, convertendoli in enolati altamente reattivi. Questi enolati possono quindi essere utilizzati in varie reazioni sintetiche.

CO

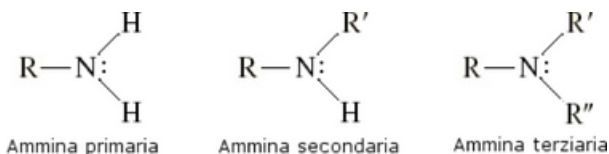
**AMMINE**

CH<sub>2</sub>



Le ammine rappresentano derivati organici dell'ammoniaca (NH<sub>3</sub>), in cui uno o più atomi di idrogeno sono sostituiti con gruppi alchilici (R-) o arilici (Ar-). Il termine "vitamina" fu coniato nel 1912 come abbreviazione di "vital amine" (ammina vitale), poiché si credeva che le sostanze necessarie per prevenire malattie come la pellagra e lo scorbuto fossero chimicamente delle ammine. In effetti, alcune vitamine, sebbene non tutte, sono effettivamente ammine.

A differenza degli alcoli e degli alogenuri alchilici, che vengono classificati come primari, secondari o terziari in base al grado di sostituzione dell'atomo di carbonio legato al gruppo funzionale, le ammine sono classificate in base al grado di sostituzione dell'atomo di azoto.



Le ammine possono avere gruppi variabili legati all'atomo di azoto, che possono consistere in una combinazione di gruppi alchilici e arilici. In base a questa disposizione, le ammine si suddividono in:

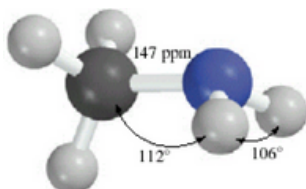
- **Ammine alifatiche o alchilammine**, in cui l'azoto è legato solo a gruppi alchilici (e, naturalmente, a idrogeni se presenti)
- **Ammine aromatiche o arilammine**, dove l'azoto è legato ad almeno un gruppo aromatico
- **Ammine eterocicliche**, caratterizzate dall'azoto che fa parte di un ciclo, sia alifatico che aromatico

L'atomo di azoto nell'ammina ha una ibridazione sp<sup>3</sup>, il che conferisce alla molecola una struttura piramidale

che deriva da una struttura tetraedrica in cui un orbitale  $sp^3$  contiene un doppietto elettronico solitario.

Le **ammine terziarie** che presentano tre sostituenti diversi attorno all'azoto costituiscono un centro chirale. Tuttavia, le ammine terziarie chirali non mostrano attività ottica. Ciò è dovuto al fatto che i due enantiomeri sono in equilibrio reciproco, in grado di interconvertirsi l'uno nell'altro. Questa interconversione è il risultato di una rapida inversione della configurazione (nota come inversione piramidale) che avviene attraverso uno stato di transizione trigonale planare. L'energia necessaria per raggiungere lo stato di transizione è solamente di 6 kcal/mol.

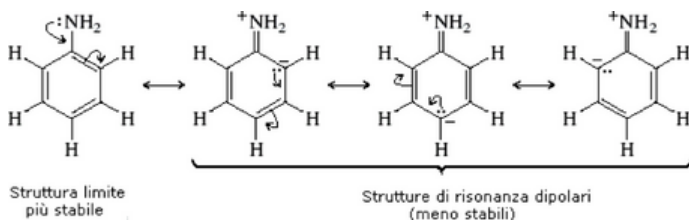
Nonostante l'ibridazione  $sp^3$  dell'azoto amminico, gli angoli di legame nelle ammine non aderiscono esattamente al valore di  $109,5^\circ$  tipico di una geometria tetraedrica. Ad esempio, nella Metilammina, l'angolo H-N-H tra gli atomi di idrogeno è leggermente inferiore ( $\sim 106^\circ$ ), mentre l'angolo C-N-H tra l'atomo di carbonio, l'azoto e l'idrogeno è leggermente maggiore ( $112^\circ$ ). Inoltre, la lunghezza del legame C-N nella Metilammina è di circa 147 pm, una misura intermedia tra quella di un legame C-C tipico negli alcani (153 pm) e quella di un legame C-O negli alcoli (143 pm).



Nelle ammine aromatiche, la struttura piramidale presenta una leggera compressione e gli angoli di legame sono leggermente più aperti rispetto alle ammine alifatiche. In una struttura tetraedrica ideale, l'angolo formato tra un legame e il piano definito da altri due legami è di  $125,25^\circ$ .

Tuttavia, nell'anilina, questo angolo si dilata a  $142,5^\circ$ . Nelle ammidi, dove l'azoto ha un'ibridazione  $sp^2$ , l'angolo è naturalmente di  $180^\circ$ .

Si può ragionevolmente ipotizzare che nell'anilina l'azoto adotti un'ibridazione intermedia tra  $sp^3$  ed  $sp^2$ . Questa caratteristica strutturale deriva da un compromesso tra due possibili modi di disporre il doppietto elettronico solitario dell'azoto. Gli elettroni del doppietto sono maggiormente attratti verso l'azoto quando si trovano in un orbitale con maggiore carattere  $s$  (quindi tenderebbero verso un'ibridazione  $sp^3$  piuttosto che  $sp^2$ ). D'altra parte, la delocalizzazione ottimale del doppietto solitario sull'anello aromatico  $\pi$  si ottiene quando gli elettroni sono ospitati in un orbitale  $p$ , che può sovrapporsi con gli orbitali  $p$  dell'anello benzenico, paralleli tra loro. Queste forze contrastanti portano l'azoto a adottare un'ibridazione intermedia tra  $sp^3$  ed  $sp^2$ . Le diverse strutture di risonanza dell'anilina descrivono questa delocalizzazione del doppietto elettronico dell'azoto.



La delocalizzazione del doppietto elettronico solitario sull'anello benzene porta a una riduzione della densità elettronica sull'azoto, mentre ne aumenta la densità sull'anello in posizioni orto e para. Come discusso precedentemente (vedi §11.5), ciò ha importanti implicazioni sulle reazioni di sostituzione elettrofila aromatica. Il gruppo amminico risulta essere un forte attivante e orientante in posizione orto-para.

La presenza di un atomo elettronegativo come l'azoto nelle molecole di ammina conferisce loro una natura polare. Di conseguenza, le ammine mostrano una polarità intermedia tra quella degli alcani e quella degli alcoli di peso molecolare analogo.

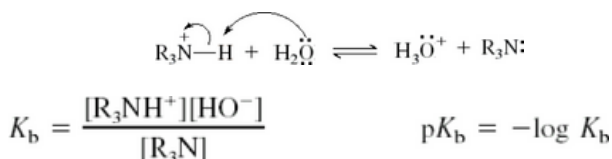
Le ammine primarie e secondarie possiedono legami covalenti polari N-H, il che significa che possono sia donare che accettare legami idrogeno. D'altra parte, le ammine terziarie possono solo accettare legami idrogeno attraverso il loro atomo di azoto. Quando confrontiamo le ammine isomere, notiamo che le forze intermolecolari, e quindi le temperature di ebollizione, diminuiscono man mano che passiamo dalle ammine primarie alle terziarie.

Fino a una catena di circa 6-7 atomi di carbonio, le ammine sono generalmente solubili in acqua.

Inoltre, le ammine hanno una leggera natura basica. La basicità di un'ammina viene misurata rispetto all'acqua. L'ammina utilizza il suo doppietto elettronico solitario per strappare un protone dall'acqua, trasformandosi nel suo acido coniugato, noto come ione alchilammonio.

Ovviamente, l'acido coniugato dell'ammina (l'ione alchilammonio) segue una relazione di dissociazione

acida come segue:



Per esempio, la metilammina ( $\text{CH}_3\text{NH}_2$ ) ha un valore di  $K_b$  pari a  $4.4 \times 10^{-4}$  ( $\text{p}K_b = 3.3$ ), mentre il suo acido coniugato, l'ione metilammonio ( $\text{CH}_3\text{NH}_3^+$ ), ha un valore di  $K_a$  pari a  $2.3 \times 10^{-11}$  ( $\text{p}K_a = 10.7$ ). Calcolare il valore di  $K_a$  dell'acido coniugato di un'ammina è utile in quanto consente di anticipare la reattività acido-base dell'ammina in termini di equilibrio di Brönsted tra acido forte e acido debole.

Ad esempio, possiamo prevedere che l'acido acetico trasformerà la metilammina nell'ione metilammonio. Questo perché l'acido acetico è un acido più forte ( $\text{p}K_a = 4.7$ ) rispetto all'ione metilammonio ( $\text{p}K_a = 10.7$ ).

L'**azoto** svolge un ruolo fondamentale nel donare elettroni per catturare il protone. Quando ci sono sostituenti elettrondonatori, come il gruppo metile ( $-\text{CH}_3$ ), l'azoto mette a disposizione una maggiore densità elettronica. Di conseguenza, le alchilammine in generale mostrano una maggiore basicità rispetto all'ammoniaca, con un aumento di circa un ordine di grandezza. Ad esempio, per l'ammoniaca,  $K_b = 1.8 \times 10^{-5}$  ( $\text{p}K_b = 4.7$ ), mentre per la metilammina, come appena menzionato,  $K_b = 4.4 \times 10^{-4}$  ( $\text{p}K_b = 3.3$ ).

Le ammine secondarie tendono ad essere leggermente più basiche rispetto alle ammine primarie. Tuttavia, per le ammine terziarie si verifica

un'inversione di questa tendenza a causa dell'effetto di schermatura dovuto ai tre gruppi sostituenti. L'ingombro sterico dei tre sostituenti diminuisce l'effetto di solvatazione dell'acqua intorno allo ione alchilammonio, rendendolo meno stabile. Man mano che il numero di gruppi alchilici aumenta, la solvatazione dell'acido coniugato diminuisce e di conseguenza diminuisce anche la sua stabilità.

Gli effetti contrastanti dei gruppi alchilici sostituenti, sia in termini di donazione elettronica che di ingombro sterico, fanno sì che la basicità delle ammine alchiliche non vari molto e rimanga all'interno di un intervallo di circa un punto di  $pK_b$ .

Le ammine ariliche, al contrario, sono circa 6 ordini di grandezza meno basiche rispetto all'ammoniaca. In altre parole, il valore di  $K_b$  per le ammine ariliche è mediamente circa  $10^6$  volte più piccolo rispetto a quello dell'ammoniaca (equivalente a una diminuzione di 6 unità di  $pK$ ). Ad esempio, l'anilina ha un  $K_b = 3.8 \times 10^{-10}$  ( $pK_b = 9.4$ ). Questo è principalmente dovuto al fatto che il doppietto elettronico solitario dell'azoto nelle ammine aromatiche è parzialmente delocalizzato sull'anello benzenico. Questa delocalizzazione riduce la densità elettronica sull'azoto e quindi la sua basicità (ovvero la sua capacità di catturare protoni).

La delocalizzazione del doppietto elettronico solitario dell'azoto amminico sull'anello aromatico  $\pi$  rende l'anilina (e altre ammine aromatiche) addirittura più stabile del benzene. L'energia di risonanza dell'anilina è di circa 39 kcal/mol, mentre quella del benzene è di 36 kcal/mol (maggiore è il numero di strutture di risonanza che contribuiscono all'ibrido, maggiore è la sua stabilità).

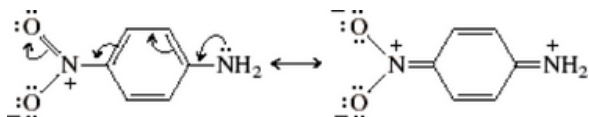
Un secondo fattore che contribuisce alla diminuzione della basicità delle ammine aromatiche è l'effetto elettronattrattore esercitato dagli atomi di carbonio ibridati  $sp^2$  dell'anello aromatico sul doppietto elettronico solitario dell'azoto amminico. Questo effetto è maggiore rispetto a quello esercitato dagli atomi di carbonio ibridati  $sp^3$  presenti in una ammina alifatica. L'acido coniugato dell'anilina, il catione anilinio, risulta quindi avere una forza comparabile a quella dell'acido acetico, con un  $pK_a = 4.6$ . Pertanto, per protonare l'anilina è necessario utilizzare un acido forte come l'acido cloridrico ( $pK_a \sim -7$ ). L'anilina può essere estratta da una soluzione di etere in una soluzione 1M di HCl, poiché viene completamente convertita in un sale di anilinio solubile in acqua.

La presenza di ulteriori gruppi arilici legati all'azoto amminico riduce drasticamente la basicità. Ad esempio, la difenilammina è circa 6300 volte meno basica dell'anilina e la trifenilammina è circa 108 volte meno basica.

In generale, la presenza di sostituenti elettron-donatori sull'anello benzenico, che restituiscono densità elettronica all'azoto amminico, aumenta leggermente la basicità di un'ammina aromatica (meno di 1 punto di  $pK$ ). Al contrario, i sostituenti elettronattrattori riducono significativamente la basicità di un'ammina aromatica, abbassando il suo  $pK$  di diversi punti. Ad esempio, un gruppo trifluorometile in posizione para, che ha un effetto elettronattrattore (effetto induttivo  $-I$ ), diminuisce la basicità dell'anilina di un fattore 200 (circa 2 punti di  $pK$ ).

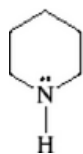
Un gruppo nitro, che funge da elettronattrattore sia at-

-traverso l'effetto induttivo (-I) che attraverso l'effetto coniugativo o mesomerico (-M), riduce la basicità dell'anilina di un fattore di circa 3800 (circa 3 punti di pK). L'effetto mesomerico -M del gruppo nitro è collegato a un fenomeno di risonanza che permette la delocalizzazione del doppietto solitario dell'azoto amminico non solo sull'anello, ma anche sul gruppo nitro.

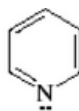


Chiaramente, la presenza di due o più sostituenti elettronattrattori forti sull'anello riduce ulteriormente la basicità dell'anilina. Di conseguenza, l'acido coniugato diventa talmente forte da non poter essere ottenuto nemmeno mediante trattamento con acidi forti. Le arilammine con due o più gruppi elettronattrattori forti sull'anello sono generalmente scarsamente estraibili da soluzioni di etere in soluzioni acquose di acidi forti, a differenza di quanto accade per l'anilina.

Le ammine eterocicliche alifatiche mostrano una basicità simile a quella delle ammine alifatiche. Tuttavia, quando l'azoto è presente in un anello aromatico (ammine eterocicliche aromatiche), la basicità diminuisce notevolmente. Ad esempio, la piperidina è circa 106 volte meno basica della piridina.



Piperidina



Piridina

L'imidazolo e i suoi derivati costituiscono una classe in-

interessante di ammine eterocicliche aromatiche. L'imidazolo è circa 100 volte più basico della piridina. La protonazione dell'imidazolo genera un'ione stabilizzato dalla risonanza.

L'imidazolo è un'unità strutturale nell'aminoacido istidina ed è coinvolto in importanti processi biologici sia come base che come nucleofilo.

## NOMENCLATURA DELLE AMMINE

- **Classificazione delle ammine:**

Le ammine vengono classificate in base al numero di atomi di idrogeno (idrogeni) sostituiti dagli atomi di azoto (N). Le principali categorie di ammine includono:

- **Ammine alifatiche:** Gli atomi di azoto sostituiscono gli idrogeni in catene alifatiche.

- **Ammine aromatiche:** Gli atomi di azoto sostituiscono idrogeni in anelli aromatici.

- **Ammine primarie, secondarie e terziarie:**

- **Ammine primarie:** Hanno un atomo di azoto legato direttamente a un solo gruppo alchilico o aromatico.

- **Ammine secondarie:** Hanno due gruppi alchilici o aromatici legati all'atomo di azoto.

- **Ammine terziarie:** Hanno tre gruppi alchilici o aromatici legati all'atomo di azoto.

- **Nomenclatura IUPAC delle ammine alifatiche:**

Si utilizza il suffisso "-ammina" per denotare una molecola come ammina.

Gli atomi di carbonio legati direttamente all'atomo di azoto vengono elencati come prefissi con i loro nomi specifici (ad esempio, metilammina, etilammina, ecc.).

In caso di gruppi funzionali o sostituenti, questi ven-

-gono elencati in ordine alfabetico come prefissi e la posizione dell'atomo di azoto viene indicata con un numero.

Se vi sono più gruppi funzionali, la priorità di nomina è stabilita secondo le regole IUPAC.

- **Nomenclatura IUPAC delle ammine aromatiche:**

Il suffisso "-ammina" è seguito dal nome del gruppo aromatico, che è solitamente il nome dell'anello aromatico a cui è legato l'atomo di azoto. Ad esempio, anilina è il nome dell'ammine aromatico con un anello benzene come gruppo aromatico.

Altri sostituenti vengono indicati con il loro nome specifico o posizione in base alle regole IUPAC.

- **Sistemi comuni di nomenclatura:**

In alcuni casi, le ammine possono essere nominate usando sistemi comuni basati su nomi storici o tradizionali, soprattutto per ammine aromatiche. Ad esempio, il nome comune dell'ammine aromatica con un gruppo metile e un gruppo etile è la "dimetil-anilina".

- **Numerazione degli atomi di carbonio:**

Gli atomi di carbonio della catena alifatica legati all'atomo di azoto sono numerati in modo che l'atomo di azoto abbia il numero più basso possibile.

- **Isomeri e sostituenti:**

Quando ci sono isomeri o sostituenti multipli, è importante stabilire una priorità di nomina secondo le regole IUPAC.

## SINTESI DELLE AMMINE

### ***Alchilazione di ammoniaca e ammine***

Questo metodo comporta l'aggiunta di gruppi alchilici alle ammine tramite reazioni di alchilazione. Per esempio, l'alchilazione dell'ammoniaca con un

alogenuro alchilico produce ammine alifatiche primarie. L'uso di ammine come reagenti dà luogo a ammine sostituite con gruppi alchilici.

### ***Sintesi di Gabriel di ammine primarie***

Questa reazione consente di sintetizzare ammine primarie da difenilcianosulfonamide e idrossido di sodio in condizioni alcaline.

La reazione di Gabriel è un metodo importante per la sintesi di ammine primarie alifatiche.

### ***Apertura di un anello epissidico con ammoniaca o ammine***

In questa reazione, un anello epissidico (ossirano) reagisce con ammoniaca o ammine per produrre ammine alifatiche primarie

### ***Riduzione di azidi ad ammine primarie***

Gli azidi (composti con gruppo  $-N_3$ ) possono essere ridotti ad ammine primarie mediante reazioni di riduzione, spesso utilizzando reagenti come il litio alluminio idruro ( $LiAlH_4$ ) o il sodio boroidruro ( $NaBH_4$ ).

### ***Riduzione di nitrili ed ammine primarie***

I nitrili (composti con gruppo  $-CN$ ) possono essere ridotti ad ammine primarie utilizzando reagenti riducenti come il  $LiAlH_4$ .

Le ammine primarie possono essere ridotte ulteriormente ad ammine secondarie o terziarie, a seconda delle condizioni di reazione.

### ***Riduzione di nitrocomposti ad arilammine primarie***

I nitrocomposti (composti con gruppo  $-\text{NO}_2$ ) possono essere ridotti ad arilammine primarie mediante reazioni di riduzione con reagenti come lo stagno e l'acido cloridrico.

### ***Riduzione di ammidi***

Le ammidi possono essere ridotte a ammine primarie o secondarie mediante reazioni di riduzione, ad esempio con reagenti come il  $\text{LiAlH}_4$ .

### ***Riduzione di immine***

Le immine, composti con gruppo  $\text{C}=\text{N}$ , possono essere ridotte a ammine primarie o secondarie utilizzando reagenti riducenti.

### ***Riarrangiamento di Hofmann delle ammidi***

Questo riarrangiamento permette la conversione di ammidi primarie in ammine primarie con un atomo di carbonio in meno.

Il reagente di base spesso utilizzato è l'ipoclorito di sodio ( $\text{NaOCl}$ ) in presenza di idrossido di sodio ( $\text{NaOH}$ ).

## **REAZIONI DELLE AMMINE**

### ***Eliminazione di Hofmann***

Questa reazione coinvolge una ammina primaria che subisce una deaminazione ossidativa per formare un chetone.

Viene spesso effettuata con il reagente di Hofmann, che è l'ipoclorito di sodio ( $\text{NaOCl}$ ) in presenza di idrossido di sodio ( $\text{NaOH}$ ).

### ***Eliminazione di Cope***

L'eliminazione di Cope è una reazione che coinvolge

la conversione di una ammina terziaria in un alchene attraverso un meccanismo di eliminazione.

Questa reazione può essere indotta da calore o da reagenti appropriati.

### ***Sostituzione elettrofila aromatica nelle arilammine***

Le arilammine possono subire reazioni di sostituzione elettrofila aromatica, simili a quelle degli anelli aromatici. Possono reagire con elettrofili per introdurre gruppi funzionali aromatici.

### ***Nitrosazione delle alchilammine***

Le alchilammine possono subire nitrosazione, in cui il gruppo  $-NO_2$  viene introdotto nel composto. Questa reazione può essere effettuata con il reattivo di nitrosazione.

### ***Nitrosazione delle arilammine (sali di diazonio aromatici):***

Questa reazione coinvolge la formazione di sali di diazonio da arilammine e successiva nitrosazione per introdurre gruppi  $-NO_2$  in anelli aromatici.

### ***Reazioni di azocopolazione dei sali di diazonio (Azocomposti)***

Questa reazione porta alla formazione di azocomposti, che sono coloranti utilizzati in chimica e nell'industria tessile. I sali di diazonio reagiscono con composti contenenti gruppi aromatici per formare azocomposti colorati.

### ***Reazioni con cloruri solfonilici (solfonammidi)***

Le ammine possono reagire con cloruri solfonilici per formare solfonammidi. Queste reazioni sono utilizzate in sintesi organica per introdurre gruppi sulfonamidici nelle molecole.

### ***Addizione nucleofila ad aldeidi e chetoni***

Le ammine possono reagire come nucleofili con aldeidi e chetoni in una reazione di addizione nucleofila, formando ammine sostituite.

### ***Sostituzione nucleofila acilica con acidi carbossilici e loro derivati (ammidi)***

Le ammine possono reagire con acidi carbossilici o derivati come le ammidi in una reazione di sostituzione nucleofila acilica per formare ammidi o altri derivati.

### ***Sali di tetraalchilammonio: catalisi a trasferimento di fase***

I sali di tetraalchilammonio sono ammine quaternarie che vengono spesso utilizzate come catalizzatori a trasferimento di fase per facilitare reazioni tra reagenti che altrimenti non reagirebbero bene insieme in soluzione.