CAPITOLO

5

Composti carbonilici, acidi carbossilici e derivati, ammine

Un carbonio, un ossigeno e un doppio legame un po' sbilanciato: da questo piccolo dipolo nascono profumi, farmaci, zuccheri e proteine.

OBIETTIVI

1. Spiegare la reattività del gruppo carbonilico con la sua polarità e descrivere il meccanismo dell'addizione nucleofila ad aldeidi e chetoni.
2. Distinguere aldeidi e chetoni con i saggi di Tollens e di Fehling e descrivere la tautomeria cheto-enolica e la condensazione aldolica.
3. Confrontare l'acidità degli acidi carbossilici con gli effetti di risonanza e induttivo, e calcolare il pH delle loro soluzioni.
4. Descrivere la sostituzione nucleofila acilica e ordinare per reattività i derivati degli acidi carbossilici.
5. Spiegare la basicità delle ammine e perché l'anilina e le ammidi sono basi molto più deboli.

INDICE DEL CAPITOLO

5.1 Il gruppo carbonilico: aldeidi e chetoni 2
5.2 L'addizione nucleofila 4
5.3 Ossidazione, tautomeria e condensazione aldolica 7
5.4 Gli acidi carbossilici 10
5.5 I derivati degli acidi carbossilici 12
5.6 Le ammine 17

Scienze naturali 5 · Parte I · La chimica organica: struttura, reattività, materiali · versione 1.0
Capitolo 5: Composti carbonilici, acidi carbossilici e derivati, ammine · pagine 123–150 del volume completo · estratto per lo studio

Il profumo della vaniglia e quello della cannella, il sapore pungente dell'aceto, una compressa di aspirina, una calza di nylon, il glucosio del sangue e le proteine dei muscoli hanno qualcosa in comune: contengono un atomo di carbonio legato con un doppio legame a un atomo di ossigeno, il gruppo C=O. Nella vanillina e nella cinnamaldeide della cannella fa parte di un'aldeide, nell'acido acetico di un gruppo carbossilico, nell'aspirina di un estere, nel nylon e nelle proteine di un'ammide.

Lo scorso anno hai imparato a riconoscere e a nominare queste classi (vedi *Scienze naturali 4*, cap. 6). Ora vedrai perché reagiscono come reagiscono: quasi tutte le loro reazioni sono variazioni di un unico tema, l'attacco di un nucleofilo al carbonio del gruppo C=O. Il capitolo si chiude con le ammine, le basi della chimica organica.

5.1 Il gruppo carbonilico: aldeidi e chetoni

DA RICORDARE

Richiamo · Aldeidi, chetoni e ossidazione degli alcoli

Il **gruppo carbonilico** è formato da un atomo di carbonio legato con un doppio legame a un atomo di ossigeno. Nelle **aldeidi**, R–CHO, il carbonio del carbonile è legato ad almeno un atomo di idrogeno; nei **chetoni**, R–CO–R′, è legato a due gruppi idrocarburici. Un alcol primario si ossida ad aldeide e poi ad acido carbossilico, un alcol secondario a chetone, mentre un alcol terziario resiste all'ossidazione (vedi *Scienze naturali 4*, cap. 6, e il capitolo 4).

5.1.1 Struttura e polarità

Nel gruppo carbonilico il carbonio è ibridato sp^2: i suoi tre legami σ stanno su un piano, con angoli di circa 120°, e l'orbitale p non ibridato forma il legame π con l'ossigeno (Figura 5.1a). Il gruppo è planare, e un reagente può avvicinarsi al carbonio da sopra o da sotto il piano. L'ossigeno, più elettronegativo, attira gli elettroni del doppio legame, soprattutto quelli π: il legame è fortemente polare, con una carica parziale positiva (δ+) sul carbonio e una negativa (δ−) sull'ossigeno. In termini di risonanza (capitolo 1), la molecola è un ibrido fra la struttura con il doppio legame, che pesa di più, e una struttura con le cariche separate, $C^{+}–O^{-}$.

Da qui derivano le due proprietà che guidano tutto il capitolo. Il carbonio carbonilico è un **elettrofilo**: attira i nucleofili. L'ossigeno, con le sue due coppie solitarie, è una debole **base di Lewis**: in ambiente acido lega uno ione H^{+}, e allora la carica positiva che si forma rende il carbonio ancora più elettrofilo (Figura 5.1b).

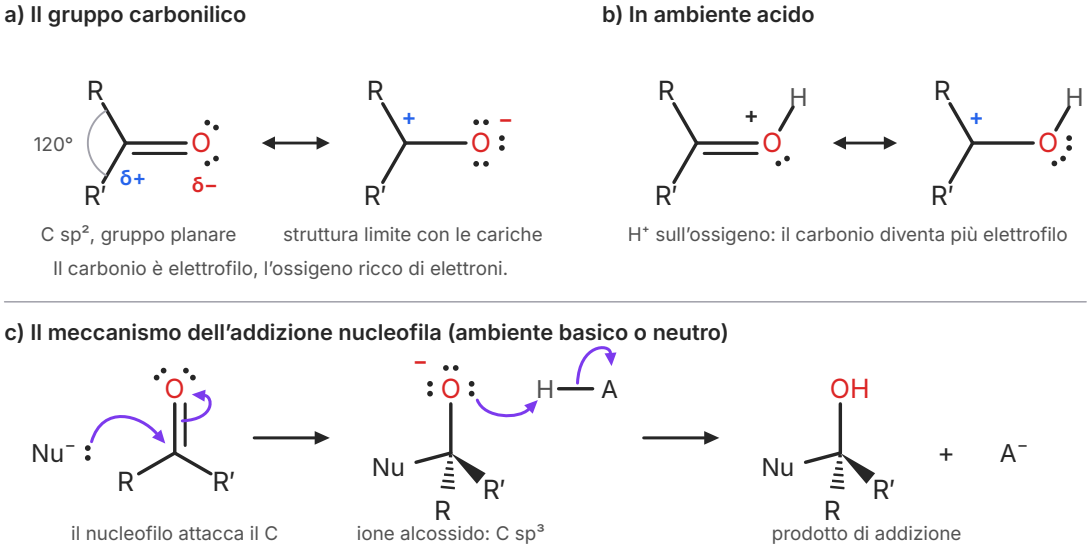


Figura 5.1 Il gruppo carbonilico. a) Il carbonio sp^2 e i tre atomi legati stanno su un piano; il legame C=O è polarizzato, come mostra la struttura limite con le cariche separate. b) Lo ione H^+ legato all'ossigeno aumenta la carica positiva sul carbonio. c) Il meccanismo generale dell'addizione nucleofila: il nucleofilo Nu^- attacca il carbonio, gli elettroni π passano sull'ossigeno, e lo ione alcossido che si forma acquista un H^+ da un acido H–A (per esempio l'acqua). Le frecce curve indicano lo spostamento di una coppia di elettroni.

5.1.2 La nomenclatura

Il nome IUPAC di un'**aldeide** si forma dal nome dell'idrocarburo con la desinenza *-ale*. Il gruppo –CHO sta sempre all'estremità della catena, e il suo carbonio è il carbonio 1: per questo il locante non si scrive. Sono aldeidi il metanale (formaldeide), l'etanale (acetaldeide), il propanale e il 3-metilbutanale; l'aldeide aromatica più semplice, C_6H_5CHO, si chiama benzaldeide. Il nome di un **chetone** ha la desinenza *-one*, preceduta dal locante del carbonile quando serve: propanone (acetone), butanone, pentan-2-one, pentan-3-one, cicloesanone.

Quando una molecola contiene più gruppi funzionali, il nome si costruisce sul **gruppo principale**, quello di priorità più alta nella Tabella B.1 dell'appendice (capitolo 1): gli acidi carbossilici e i loro derivati precedono le aldeidi, che precedono i chetoni, che precedono alcoli e ammine. Il gruppo principale dà la desinenza e il numero più basso possibile; gli altri gruppi diventano prefissi. Il carbonile di un chetone, quando non è il gruppo principale, si indica con il prefisso *osso-*.

ESEMPIO SVOLTO

Dare il nome a composti carbonilici polifunzionali

Problema. Dai il nome IUPAC ai composti a) CH_3–CH(OH)–CH_2–CHO; b) CH_3–CO–CH_2–COOH; c) CH_3–CO–CH_2–CH(CH_3)–CH_3.

a) Aldeide e alcol: prevale l'aldeide, che dà la desinenza *-ale* e il carbonio 1. Catena di 4 atomi, ossidrile sul carbonio 3: **3-idrossibutanale**, il prodotto della condensazione aldolica che vedrai fra poco.

b) Acido carbossilico e chetone: prevale l'acido, il cui carbonio è il carbonio 1; il carbonile del chetone, sul carbonio 3, diventa il prefisso *osso-*: **acido 3-ossobutanoico** (acido acetoacetico), uno dei corpi chetonici (capitolo 10).

c) Un solo gruppo, il chetone, in una catena di 5 atomi; numerando dal lato più vicino al carbonile: **4-metilpentan-2-one**.

5.1.3 Le proprietà fisiche

Fra le molecole di aldeidi e chetoni agiscono interazioni dipolo–dipolo, ma non legami a idrogeno, perché nessun idrogeno è legato all'ossigeno. Bollono quindi più in alto degli alcani e più in basso degli alcoli di massa molare simile: butano (58 g/mol) −0,5 °C, propanale (58 g/mol) 48 °C, propanone (58 g/mol) 56 °C, propan-1-olo (60 g/mol) 97 °C (dati CRC). L'ossigeno del carbonile accetta invece legami a idrogeno dall'acqua, e il propanone vi si mescola in ogni proporzione.

Molte aldeidi e molti chetoni hanno odori intensi: oltre alla vanillina e alla cinnamaldeide, il butanedione dà l'aroma del burro e il carvone (capitolo 2) quelli della menta e del cumino dei prati, uno per ciascun enantiomero. La formaldeide, invece, è un gas tossico e irritante.

5.2 L'addizione nucleofila

5.2.1 Il meccanismo generale

La reazione tipica di aldeidi e chetoni è l'**addizione nucleofila**: un nucleofilo si lega al carbonio del carbonile, il legame π si rompe e l'ossigeno, alla fine, lega un atomo di idrogeno. Il meccanismo, in ambiente basico o neutro, ha due stadi (Figura 5.1c). Nel primo, una coppia di elettroni del nucleofilo attacca il carbonio, da sopra o da sotto il piano del gruppo, e la coppia del legame π si sposta sull'ossigeno: si forma uno **ione alcossido**, in cui il carbonio è diventato sp^3 e tetraedrico. Nel secondo, l'alcossido, che è una base forte, strappa uno ione H^+ all'acqua o a un acido presente.

Negli alcheni il doppio legame C=C, ricco di elettroni e non polare, è attaccato dagli **elettrofili** (capitolo 3); il doppio legame C=O, polarizzato, è attaccato al carbonio dai **nucleofili**. I nucleofili forti e carichi, come lo ione idruro H^- o lo ione cianuro CN^-, reagiscono senza aiuto;

quelli deboli e neutri, come l'acqua e gli alcoli, in ambiente acido, dopo che H^+ si è legato all'ossigeno del carbonile.

Le aldeidi sono più reattive dei chetoni per due ragioni. La prima è sterica: nel prodotto tetraedrico i quattro gruppi si avvicinano, e due gruppi alchilici ingombrano più di un gruppo alchilico e un idrogeno. La seconda è elettronica: i gruppi alchilici cedono elettroni per effetto induttivo (capitolo 1) e riducono la carica parziale positiva del carbonio. Il metanale, con due idrogeni, è la più reattiva di tutte le aldeidi.

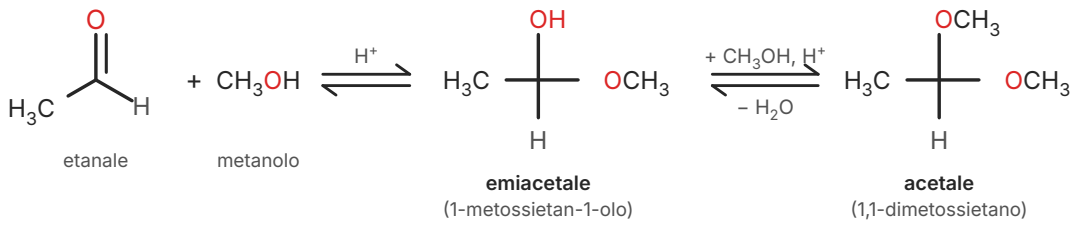
5.2.2 Acqua e alcoli: emiacetali e acetali

L'acqua si addiziona al carbonile e forma un idrato, un composto con due gruppi –OH sullo stesso carbonio. La reazione è un equilibrio, la cui posizione dipende dal composto: il metanale in soluzione acquosa è quasi tutto idratato, il propanone soltanto in minima parte. In genere gli idrati non si possono isolare: se si toglie l'acqua, perdono una molecola d'acqua e tornano al composto carbonilico.

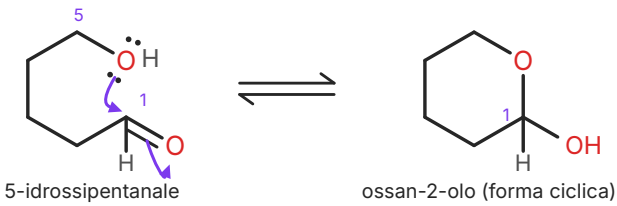
In modo simile un alcol, con una traccia di acido come catalizzatore, si addiziona a un'aldeide e forma un **emiacetale**, un composto in cui lo stesso carbonio porta un gruppo –OH e un gruppo –OR (Figura 5.2a). Per le molecole a catena aperta l'equilibrio è spostato verso i reagenti. Con un eccesso di alcol, però, la reazione prosegue: il gruppo –OH dell'emiacetale si protona e si stacca come acqua, una seconda molecola di alcol prende il suo posto e si forma un **acetale**, con due gruppi –OR sullo stesso carbonio. Gli acetali sono stabili in ambiente basico, mentre l'acido acquoso li idrolizza e restituisce il composto carbonilico. I chetoni danno nello stesso modo emiacetali e acetali.

Se il gruppo –OH e il gruppo –CHO appartengono alla stessa molecola e possono chiudere un anello a cinque o sei atomi, quasi privo di tensione, l'emiacetale ciclico prevale sulla forma aperta: il 5-idrossipentanale esiste soprattutto come anello a sei atomi (Figura 5.2b). Il carbonio 1 è diventato uno stereocentro, perché il nuovo –OH può stare da una parte o dall'altra dell'anello. È ciò che accade al glucosio e agli altri zuccheri (capitolo 7).

a) Un'aldeide e un alcol: emiacetale e acetale



b) Un emiacetale ciclico: il gruppo –OH e il gruppo –CHO della stessa molecola



Anello a 6 atomi, poco teso: all'equilibrio prevale la forma ciclica. Così si chiudono ad anello gli zuccheri (cap. 7).

Figura 5.2 Emiacetali e acetali. a) L'etanale e il metanolo, in ambiente acido, formano un emiacetale, che con un'altra molecola di metanolo dà un acetale e acqua; tutti gli stadi sono equilibri. b) Nel 5-idrossipentanale l'ossigeno del gruppo –OH attacca il carbonio dell'aldeide (frecce curve) e si forma un emiacetale ciclico a sei atomi; i numeri indicano i carboni 1 e 5 della catena aperta.

5.2.3 Altri nucleofili: idruro, cianuro, ammine

Il **sodio boroidruro**, $NaBH_4$, è un reagente che trasferisce al carbonio del carbonile uno ione idruro, H^-, cioè un atomo di idrogeno con la sua coppia di elettroni. Dopo l'aggiunta di acqua, che protona l'alcossido, un'aldeide dà un alcol primario e un chetone un alcol secondario: è una **riduzione**, la reazione opposta all'ossidazione degli alcoli che hai visto nel capitolo 4. Nelle cellule un riducente diverso, il coenzima NADH, trasferisce allo stesso modo un idruro a un carbonile: nel muscolo sotto sforzo, per esempio, riduce il gruppo chetonico del piruvato e lo trasforma in lattato (capitolo 9).

ESEMPIO SVOLTO

Il meccanismo della riduzione del butanone

Problema. Scrivi il meccanismo della riduzione del butanone, $CH_3–CO–CH_2CH_3$, con $NaBH_4$ seguita da acqua, e prevedi se il prodotto ruota il piano della luce polarizzata.

Meccanismo. 1) La coppia di elettroni dell'idruro attacca il carbonio del carbonile e la coppia π passa sull'ossigeno: si forma l'alcossido $CH_3–CH(O^-)–CH_2CH_3$. 2) L'ossigeno carico strappa H^+ a una molecola d'acqua. Il prodotto è il **butan-2-olo**, un alcol secondario.

Stereochimica. Il carbonio 2 del prodotto porta H, OH, CH_3 e CH_2CH_3: è uno stereocentro (capitolo 2). Il carbonile è planare e l'idruro lo attacca con la stessa probabilità dalle due facce: si forma una miscela racemica di (*R*)- e (*S*)-butan-2-olo, che non ruota il piano della luce polarizzata. Un enzima, con il suo sito attivo chirale, attacca da una sola faccia e dà un solo enantiomero.

Lo ione cianuro, CN^-, si addiziona ai composti carbonilici e forma le cianidrine, con un gruppo –OH e un gruppo –C≡N sullo stesso carbonio: la reazione, reversibile, crea un nuovo legame carbonio–carbonio. Nei semi schiacciati delle mandorle amare si libera la cianidrina della benzaldeide, che si scinde in benzaldeide, dall'odore tipico, e in acido cianidrico, HCN, tossico.

Le ammine primarie, $R–NH_2$, si addizionano al carbonile come gli alcoli, ma il prodotto perde subito acqua e si forma un doppio legame C=N: sono le **immine** (o basi di Schiff). Nella retina il retinale è legato all'opsina con un legame imminico, e il coenzima derivato dalla vitamina B_6 forma immine con gli amminoacidi nella transaminazione (capitolo 10).

5.3 Ossidazione, tautomeria e condensazione aldolica

5.3.1 Le aldeidi si ossidano, i chetoni no

Le aldeidi hanno un atomo di idrogeno legato al carbonio del carbonile e si ossidano ad acidi carbossilici molto facilmente, anche con ossidanti deboli e con l'ossigeno dell'aria: in una bottiglia di benzaldeide aperta da tempo si formano cristalli di acido benzoico. Per ossidare un chetone, invece, bisognerebbe rompere un legame carbonio–carbonio, e gli ossidanti deboli non ci riescono. Su questa differenza si basano due saggi classici per riconoscere le aldeidi.

Il **reattivo di Tollens** è una soluzione di nitrato d'argento in ammoniaca, che contiene lo ione complesso $[Ag(NH_3)_2]^+$. Scaldato con un'aldeide, ossida l'aldeide a ione carbossilato e si riduce ad argento metallico, che si deposita sul vetro della provetta come uno specchio. Per l'etanale:

$$CH_3CHO + 2\ [Ag(NH_3)_2]^+ + 3\ OH^- \rightarrow CH_3COO^- + 2\ Ag(s) + 4\ NH_3 + 2\ H_2O$$

Il **reattivo di Fehling** si prepara al momento mescolando due soluzioni: una di solfato di rame(II), l'altra di tartrato di sodio e potassio e idrossido di sodio. Il tartrato tiene in soluzione gli ioni Cu^{2+} in ambiente basico, sotto forma di un complesso blu intenso. Scaldato con un'aldeide alifatica, il reattivo forma un precipitato rosso mattone di ossido di rame(I):

$$R\text{–}CHO + 2\ Cu^{2+} + 5\ OH^- \rightarrow R\text{–}COO^- + Cu_2O(s) + 3\ H_2O$$

Il **reattivo di Benedict** è simile, con il citrato al posto del tartrato e un ambiente meno basico; si usa soprattutto per gli zuccheri. Gli zuccheri che danno un saggio positivo si chiamano **riducenti** (capitolo 7).

ERRORE FREQUENTE

Fehling positivo non vuol dire sempre «aldeide»

I chetoni non danno il saggio di Fehling né quello di Tollens: non si possono ossidare senza rompere un legame C–C. Due eccezioni, però, confondono spesso. Il fruttosio, un chetone con un gruppo –OH sul carbonio vicino al carbonile, dà il saggio positivo, perché in ambiente basico si trasforma in parte, attraverso un enediolo (un enolo con due gruppi –OH), in glucosio e mannosio, che sono aldeidi (capitolo 7). Le aldeidi aromatiche, come la benzaldeide, di norma danno invece positivo il Tollens ma non il Fehling. Un saggio positivo indica quindi una sostanza riducente, non necessariamente un'aldeide.

5.3.2 La tautomeria cheto-enolica

Il carbonio legato direttamente al carbonile si chiama **carbonio α**, e gli atomi di idrogeno legati a esso sono idrogeni α. Hanno una proprietà sorprendente per un legame C–H: sono debolmente acidi. Una base forte può strapparli come ioni H^+, perché la base coniugata che si forma, lo **ione enolato**, è stabilizzata per risonanza: la sua carica negativa non resta sul carbonio, ma si distribuisce fra il carbonio α e l'ossigeno, l'atomo più elettronegativo (Figura 5.3b). Gli idrogeni α sono molto meno acidi dell'idrogeno di un acido carbossilico, e in genere anche di quello di un alcol, ma enormemente più acidi degli idrogeni di un alcano.

Se un idrogeno α passa sull'ossigeno, il composto carbonilico diventa un **enolo**, con un gruppo –OH legato a un carbonio di un doppio legame C=C (*-ene* + *-olo*). La forma chetonica e quella enolica sono isomeri in equilibrio, e la loro rapida interconversione, catalizzata da acidi e basi, si chiama **tautomeria** (Figura 5.3a). Nelle aldeidi e nei chetoni semplici prevale di gran lunga la forma chetonica, perché la coppia di legami C=O e C–H del chetone è più stabile della coppia C=C e O–H dell'enolo: nel propanone, all'equilibrio, l'enolo è molto meno di una molecola su un milione. Nella glicolisi un enzima trasforma un chetone a tre atomi di carbonio nel suo isomero aldeidico passando per un intermedio enolico, un enediolo (la reazione è una tappa della glicolisi, capitolo 9).

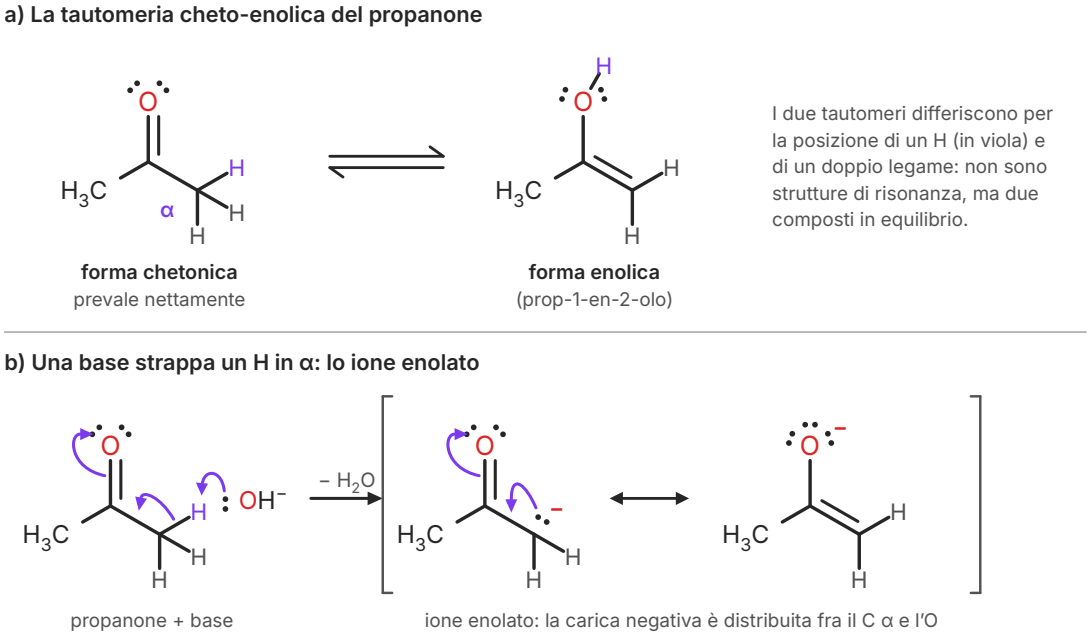


Figura 5.3 La tautomeria cheto-enolica. a) Il propanone e il suo tautomero enolico, il prop-1-en-2-olo: l'idrogeno in viola cambia posizione. b) Lo ione idrossido strappa un idrogeno α; la base coniugata, lo ione enolato, è un ibrido di risonanza fra una struttura con la carica negativa sul carbonio α e una con la carica sull'ossigeno (le parentesi racchiudono le strutture limite di un'unica specie).

Non confondere i tautomeri con le strutture limite: due tautomeri differiscono per la posizione di un atomo di idrogeno e sono sostanze diverse in equilibrio; due strutture limite differiscono solo per la disposizione degli elettroni e descrivono una sola specie. Il chetone e l'enolo sono tautomeri; le due strutture dell'enolato sono strutture limite.

5.3.3 La condensazione aldolica

Lo ione enolato ha una coppia di elettroni sul carbonio α ed è un **nucleofilo al carbonio**: può attaccare il carbonile di un'altra molecola e formare un nuovo legame carbonio–carbonio, il legame più prezioso della sintesi organica, perché allunga lo scheletro di una molecola. Quando due molecole di etanale si trovano in una soluzione diluita di idrossido di sodio, a freddo, si forma il 3-idrossibutanale, una molecola che è insieme un'aldeide e un alcol e che per questo fu chiamata *aldolo*. La reazione si chiama **condensazione aldolica**; a caldo il prodotto perde una molecola d'acqua e diventa un'aldeide con un doppio legame C=C, il but-2-enale.

$$2\ CH_3CHO \rightarrow CH_3{-}CH(OH){-}CH_2{-}CHO \quad \text{(3-idrossibutanale)} \quad \rightarrow CH_3{-}CH{=}CH{-}CHO + H_2O$$

ESEMPIO SVOLTO

Il meccanismo della condensazione aldolica dell'etanale

Problema. Descrivi, stadio per stadio, il meccanismo della formazione del 3-idrossibutanale da due molecole di etanale in ambiente basico.

1) Enolato. Lo ione OH^- strappa un idrogeno α a una molecola di etanale e si forma l'enolato $^-CH_2–CHO \leftrightarrow CH_2=CH–O^-$. È un equilibrio spostato verso l'aldeide: l'enolato è sempre poco abbondante.

2) Attacco nucleofilo. Il carbonio α dell'enolato attacca il carbonio del carbonile di una seconda molecola di etanale, i cui elettroni π passano sull'ossigeno: si forma il legame fra i carboni 2 e 3 del prodotto, e uno ione alcossido.

3) Protonazione. L'alcossido strappa H^+ all'acqua e rigenera OH^-, che è quindi un catalizzatore. Il prodotto ha 2 + 2 = 4 atomi di carbonio. L'aldolasi della glicolisi catalizza la reazione inversa, e spezza uno zucchero a sei atomi di carbonio in due a tre atomi (capitolo 9).

5.4 Gli acidi carbossilici

5.4.1 La nomenclatura e le proprietà fisiche

Il nome IUPAC di un acido carbossilico è la parola *acido* seguita dal nome dell'idrocarburo con la desinenza *-oico*; il carbonio del gruppo –COOH è il carbonio 1. Molti acidi, però, sono conosciuti con nomi tradizionali che ricordano da dove furono isolati (Tabella 5.1).

Tabella 5.1 Alcuni acidi carbossilici: nome IUPAC, nome tradizionale e origine del nome.

Formula	Nome IUPAC	Nome tradizionale	Dove si trova, o da dove viene il nome
HCOOH	acido metanoico	acido formico	formiche (lat. *formica*), ortiche
CH_3COOH	acido etanoico	acido acetico	aceto (lat. *acetum*)
CH_3CH_2COOH	acido propanoico	acido propionico	batteri dei «buchi» dell'Emmental
$CH_3(CH_2)_2COOH$	acido butanoico	acido butirrico	burro irrancidito (lat. *butyrum*)
C_6H_5COOH	acido benzoico	acido benzoico	resina di benzoino; conservante E210
HOOC–COOH	acido etandioico	acido ossalico	acetosella (*Oxalis*), rabarbaro, spinaci
$CH_3CH(OH)COOH$	acido 2-idrossipropanoico	acido lattico	latte acido; muscoli sotto sforzo
$HOOCCH_2C(OH)(COOH)CH_2COOH$	acido 2-idrossipropan-1,2,3-tricarbossilico	acido citrico	agrumi; ciclo di Krebs (capitolo 9)

Due molecole di acido carbossilico si uniscono con due legami a idrogeno in un **dimero** ciclico, che si comporta come una molecola di massa doppia: l'acido etanoico (60 g/mol) bolle a 118 °C, il propan-1-olo (60 g/mol) a 97 °C. I primi quattro acidi della serie si sciolgono in acqua in ogni proporzione; gli acidi grassi a catena lunga sono insolubili (capitolo 7).

5.4.2 L'acidità

Gli acidi carbossilici sono acidi deboli, con pK_a in genere fra 3 e 5 (Tabella C.1 dell'appendice), ma molto più acidi degli alcoli (etanolo, $pK_a \approx 16$) e dei fenoli (fenolo, $pK_a = 9{,}99$). La ragione sta nella base coniugata. Nello **ione carbossilato**, $R–COO^-$, la carica negativa è distribuita per risonanza in parti uguali sui due ossigeni: i due legami carbonio–ossigeno dello ione hanno infatti la stessa lunghezza, intermedia fra quella di un legame semplice e quella di un legame doppio (capitolo 1). Una carica distribuita su due atomi elettronegativi è molto più stabile di una carica concentrata su un solo ossigeno, come nello ione etossido.

Sull'acidità influisce anche l'**effetto induttivo** dei sostituenti. Ogni atomo di cloro sul carbonio α attira elettroni e stabilizza ulteriormente la carica negativa del carbossilato: il pK_a scende da 4,76 per l'acido etanoico a 2,87 per l'acido cloroetanoico, a 1,35 per il dicloroetanoico e a 0,66 per il tricloroetanoico, che è quasi un acido forte. Un gruppo alchilico, che cede elettroni, ha l'effetto opposto: l'acido metanoico ($pK_a = 3{,}75$) è più forte dell'acido etanoico. Anche il gruppo –

OH vicino al carbossile, che attira elettroni, rende l'acido lattico (3,86) più forte dell'acido propanoico (4,87).

ESEMPIO SVOLTO

Il pH di un acido carbossilico e la sua forma nel sangue

Problema. a) Calcola il pH di una soluzione di acido benzoico 0,020 mol/L ($pK_a = 4{,}20$). b) Nel sangue, a pH 7,40, l'acido lattico è presente soprattutto come acido indissociato o come ione lattato?

a) $K_a = 10^{-4{,}20} = 6{,}3 \times 10^{-5}$. Detta $x = [H_3O^+]$, $x^2 / (0{,}020 - x) = 6{,}3 \times 10^{-5}$. Trascurando x al denominatore si troverebbe il 5,6 % di 0,020, al limite dell'approssimazione: conviene risolvere l'equazione di secondo grado, che dà $x = 1{,}09 \times 10^{-3}$ mol/L. Quindi **pH = 2,96**.

b) Da Henderson–Hasselbalch (vedi *Scienze naturali 4*, cap. 4), [lattato]/[acido lattico] = $10^{pH - pK_a} = 10^{7{,}40 - 3{,}86} = 10^{3{,}54} \approx 3{,}5 \times 10^3$. Nel sangue l'acido è quasi tutto in forma di **ione lattato**, e per questo i biochimici parlano di lattato (capitolo 9). Lo stesso vale, a pH fisiologico, per gli altri acidi carbossilici.

Con le basi forti gli acidi carbossilici formano sali, i **carbossilati**: $CH_3COOH + NaOH \rightarrow CH_3COONa + H_2O$. A differenza dei fenoli, reagiscono anche con l'idrogenocarbonato di sodio, $NaHCO_3$, liberando CO_2 con effervescenza: un saggio semplice per distinguerli. Il benzoato di sodio (E211) è un conservante, e i sali degli acidi grassi sono i saponi (capitolo 7).

5.5 I derivati degli acidi carbossilici

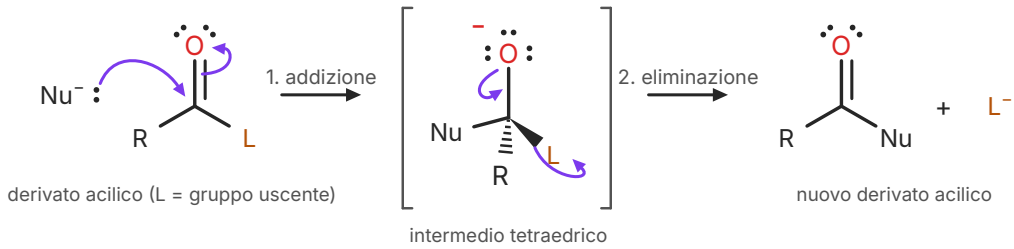
5.5.1 Le classi dei derivati

Sostituendo il gruppo –OH di un acido carbossilico con un altro gruppo si ottengono i **derivati degli acidi carbossilici**, che conservano il gruppo acilico R–CO– (Figura 5.5). Negli **alogenuri acilici** il gruppo –OH è sostituito da un alogeno, e la desinenza *-oico* diventa *-oile*: CH_3COCl è il cloruro di etanoile. Le **anidridi** derivano da due molecole di acido che hanno perso una molecola d'acqua: $(CH_3CO)_2O$ è l'anidride etanoica. Esteri e ammidi li conosci già; nella N-metiletanammide, $CH_3CONHCH_3$, la lettera N indica che il metile è legato all'azoto. Sono considerati derivati degli acidi anche i nitrili, R–C≡N, che l'acqua in ambiente acido o basico trasforma negli acidi corrispondenti.

5.5.2 La sostituzione nucleofila acilica

Anche i derivati degli acidi hanno un carbonile, e anche il loro carbonio è attaccato dai nucleofili. La differenza con aldeidi e chetoni è che al carbonio è legato un **gruppo uscente** (capitolo 4), un atomo o gruppo L che può staccarsi portando con sé la coppia di elettroni del legame. La

reazione avviene in due stadi (Figura 5.4). Nel primo, il nucleofilo si addiziona al carbonile come in un'aldeide e si forma un **intermedio tetraedrico**, con il carbonio sp^3 e l'ossigeno carico negativamente. Nel secondo, una coppia solitaria dell'ossigeno torna a formare il doppio legame C=O, e il gruppo uscente si stacca. Il risultato complessivo è che il nucleofilo ha preso il posto del gruppo uscente: per questo la reazione si chiama **sostituzione nucleofila acilica**, o anche meccanismo di addizione–eliminazione.



In un'aldeide o in un chetone al posto di L c'è H o un gruppo R, che non possono uscire come ioni H^- o R^-: l'intermedio tetraedrico si protona e la reazione resta un'addizione.

Figura 5.4 Il meccanismo della sostituzione nucleofila acilica. Il nucleofilo si addiziona al carbonio del carbonile e si forma un intermedio tetraedrico (fra parentesi quadre); la coppia di elettroni dell'ossigeno riforma il doppio legame C=O e il gruppo uscente L si allontana come L^-. Il carbonio torna sp^2, e il gruppo acilico R–CO– è passato da L a Nu.

Nella S_N2 degli alogenoderivati (capitolo 4) il nucleofilo sostituisce il gruppo uscente su un carbonio sp^3 in un unico stadio; qui attacca un carbonio sp^2, che accoglie un quarto legame aprendo il legame π, e la sostituzione passa per un intermedio.

L'ordine di reattività è **alogenuri acilici > anidridi > esteri > ammidi** (Figura 5.5), e lo spiegano due fattori. Il primo è il gruppo uscente: si stacca più facilmente una base debole, base coniugata di un acido forte. Lo ione cloruro (da HCl) è un ottimo gruppo uscente, lo ione etanoato (pK_a dell'acido coniugato 4,76) è buono, lo ione etossido ($pK_a \approx 16$) mediocre, lo ione NH_2^- pessimo. Il secondo è la risonanza: la coppia solitaria dell'atomo legato al carbonile si delocalizza sul carbonile e ne riduce la carica positiva; il cloro lo fa pochissimo, perché i suoi orbitali 3p, più grandi, si sovrappongono male con l'orbitale 2p del carbonio; l'ossigeno di un estere lo fa di più; l'azoto di un'ammide moltissimo, perché è meno elettronegativo dell'ossigeno e cede più volentieri la sua coppia.

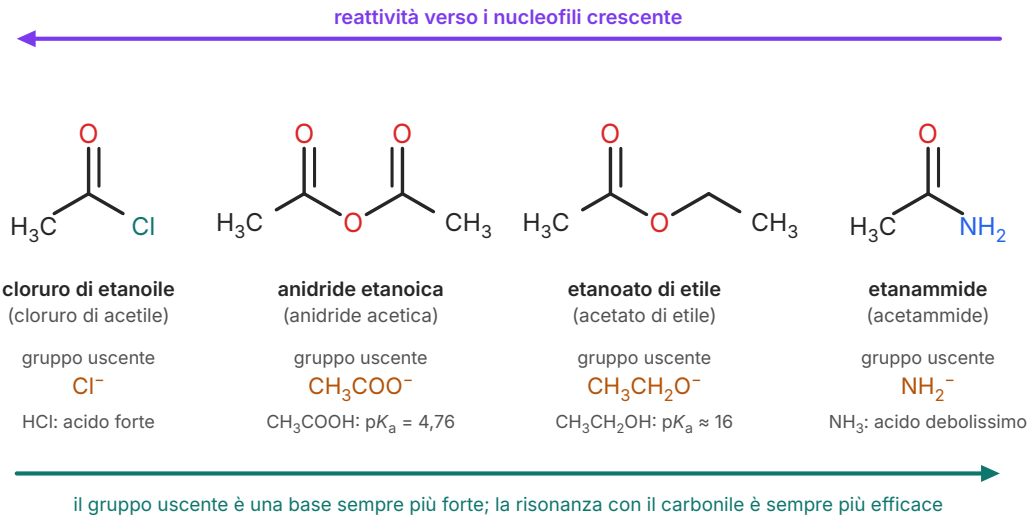


Figura 5.5 La scala di reattività dei derivati dell'acido etanoico verso i nucleofili. Sotto ogni composto sono indicati il gruppo uscente e il suo acido coniugato (pK_a dell'acido etanoico e dell'etanolo dalla Tabella C.1 dell'appendice): più forte è l'acido coniugato, più debole è la base che si stacca e migliore è il gruppo uscente. Un derivato si trasforma facilmente in uno che sta più a destra nella scala, non in uno che sta più a sinistra.

Ne segue che un derivato più reattivo si trasforma facilmente in uno meno reattivo: un cloruro acilico con un alcol dà un estere, con un'ammina un'ammide; un'anidride con un alcol dà un estere e un acido. I cloruri acilici reagiscono violentemente con l'acqua, liberando HCl; le ammidi si idrolizzano soltanto scaldandole a lungo con acidi o basi concentrati, oppure grazie a un enzima.

IN SINTESI

Aldeidi e chetoni contro derivati degli acidi

- **aldeidi e chetoni**: il nucleofilo si addiziona, l'intermedio tetraedrico si protona → **addizione nucleofila** (H e R non sono gruppi uscenti);
- **derivati degli acidi**, R–CO–L: il nucleofilo si addiziona, il carbonile si riforma e L si stacca → **sostituzione nucleofila acilica**;
- reattività: **R–COCl > $(R–CO)_2O$ > R–COOR' > $R–CONH_2$**; un buon gruppo uscente è una base debole; la donazione per risonanza al carbonile riduce la reattività;
- un derivato si trasforma facilmente in uno meno reattivo, non in uno più reattivo.

5.5.3 L'esterificazione e l'idrolisi degli esteri

Lo scorso anno hai studiato l'esterificazione come un equilibrio (vedi *Scienze naturali 4*, cap. 3 e cap. 6): un acido carbossilico e un alcol, con un acido forte come catalizzatore, formano un estere e acqua. Questo metodo si chiama esterificazione di Fischer, dal chimico tedesco Emil Fischer, e il suo meccanismo è una sostituzione nucleofila acilica catalizzata dall'acido. Il gruppo –OH dell'acido, che come ione OH^- sarebbe un pessimo gruppo uscente, viene prima protonato e si stacca come molecola d'acqua.

ESEMPIO SVOLTO

Il meccanismo dell'esterificazione di Fischer

Problema. Descrivi il meccanismo della formazione dell'etanoato di metile da acido etanoico e metanolo, con acido solforico come catalizzatore, e spiega da quale molecola proviene l'ossigeno che lega i due gruppi nell'estere.

1. **Protonazione.** Lo ione H^+ si lega all'ossigeno del carbonile; il carbonio diventa più elettrofilo (Figura 5.1b).
2. **Attacco nucleofilo.** Una coppia solitaria dell'ossigeno del metanolo attacca il carbonio; si forma un intermedio tetraedrico con tre ossigeni sullo stesso carbonio.
3. **Trasferimento di protone.** L'H^+ passa dall'ossigeno che viene dal metanolo a uno dei due gruppi –OH che vengono dall'acido.
4. **Eliminazione.** Una coppia solitaria di un ossigeno riforma il doppio legame C=O, e il gruppo $–OH_2^+$ si stacca come H_2O, un buon gruppo uscente.
5. **Deprotonazione.** L'estere protonato cede H^+: il catalizzatore è rigenerato e si ottiene CH_3COOCH_3.

Da dove viene l'ossigeno. Si rompe il legame C–OH dell'acido, non il legame O–H dell'alcol: l'ossigeno che unisce i due gruppi nell'estere viene dall'alcol. Lo dimostrarono nel 1938 Irving Roberts e Harold Urey, che esterificarono l'acido benzoico con metanolo arricchito dell'isotopo ^{18}O: l'isotopo si ritrovò nell'estere, non nell'acqua.

L'**idrolisi di un estere**, la reazione con l'acqua che lo scinde nell'acido e nell'alcol, si può condurre in due modi. In ambiente acido è l'inverso dell'esterificazione di Fischer, con lo stesso meccanismo, ed è un equilibrio. In ambiente basico lo ione OH^- attacca il carbonile e dall'intermedio tetraedrico si stacca lo ione alcossido, che subito strappa H^+ all'acido carbossilico appena formato: questo ultimo passaggio rende l'idrolisi basica praticamente irreversibile.

$$CH_3COOCH_2CH_3 + NaOH \rightarrow CH_3COO^- Na^+ + CH_3CH_2OH$$

L'idrolisi basica dei grassi, che sono esteri, produce i saponi, e per questo si chiama saponificazione (capitolo 7). Anche nell'organismo l'idrolisi degli esteri è importante: i fili di sutura rias-

sorbibili sono poliesteri che l'acqua dei tessuti idrolizza lentamente, finché scompaiono (capitolo 6).

5.5.4 Le ammidi e l'aspirina

Nelle ammidi la coppia solitaria dell'azoto è delocalizzata sul carbonile, come mostrano le due strutture limite della Figura 5.6b. Ne derivano tre proprietà. Il legame C–N ha un parziale carattere di doppio legame: è più corto di un legame C–N semplice e la rotazione attorno a esso è impedita, per cui il carbonio, l'ossigeno, l'azoto e i tre atomi legati a essi stanno sullo stesso piano. L'azoto, che ha impegnato la sua coppia di elettroni, **non è basico**: le ammidi in acqua sono praticamente neutre. Infine il legame ammidico è il meno reattivo dei derivati acilici, ed è proprio questa stabilità che rende robuste le fibre di nylon (capitolo 6) e le proteine, in cui il legame ammidico che unisce gli amminoacidi si chiama legame peptidico (capitolo 8).

Un derivato acilico molto noto è l'**acido acetilsalicilico**, il principio attivo dell'aspirina. Si prepara facendo reagire l'acido salicilico (acido 2-idrossibenzoico), che ha un gruppo –OH fenolico, con l'anidride etanoica: il fenolo è il nucleofilo, l'anidride il derivato acilico, e il gruppo uscente è lo ione etanoato. La molecola che si forma è insieme un acido carbossilico e un estere.

$$C_7H_6O_3 \text{ (acido salicilico)} + (CH_3CO)_2O \rightarrow C_9H_8O_4 \text{ (acido acetilsalicilico)} + CH_3COOH$$

COLLEGAMENTI

Storia e salute: dalla corteccia di salice all'aspirina

Fin dall'antichità si usavano infusi di corteccia di salice contro la febbre e il dolore. Nell'Ottocento i chimici ne isolarono il principio attivo, la salicina, e prepararono l'acido salicilico, efficace ma molto irritante per lo stomaco. Nel 1897, nei laboratori della Bayer, Felix Hoffmann ottenne in forma pura e stabile l'acido acetilsalicilico, messo in commercio nel 1899 come Aspirina (vedi *Scienze naturali 2*, cap. 13): un prodotto dell'industria chimica tedesca, che allora dominava anche quella dei coloranti (vedi Storia 4).

L'aspirina agisce proprio con una sostituzione nucleofila acilica: trasferisce il suo gruppo acetile, CH_3CO–, a una serina nel sito attivo degli enzimi cicloossigenasi, che producono molecole responsabili di infiammazione, dolore e febbre, e li blocca in modo irreversibile (capitolo 8). Una confezione vecchia conservata all'umido sa di aceto, perché l'acqua idrolizza lentamente l'estere. Come ogni farmaco, ha effetti collaterali e si usa secondo le indicazioni del medico o del farmacista.

5.6 Le ammine

5.6.1 Classificazione, nomenclatura e proprietà

Le ammine sono primarie, secondarie o terziarie a seconda del numero di gruppi idrocarburici legati all'**azoto** (vedi *Scienze naturali 4*, cap. 6). Il nome IUPAC aggiunge la desinenza *-ammina* al nome dell'idrocarburo: CH_3NH_2 è la metanammina (metilammina); nelle ammine secondarie e terziarie gli altri gruppi sono preceduti dalla lettera N: $(CH_3)_2NH$ è la N-metilmetanammina (dimetilammina). L'ammina aromatica più semplice, $C_6H_5NH_2$, è l'**anilina**. Quando non è il gruppo principale, $–NH_2$ diventa il prefisso *ammino-*, come nell'acido 2-amminopropanoico, l'alanina (capitolo 8).

Le ammine primarie e secondarie formano legami a idrogeno N–H···N, più deboli di quelli degli alcoli perché l'azoto è meno elettronegativo dell'ossigeno: la metilammina (31 g/mol) bolle a −6 °C, il metanolo (32 g/mol) a 65 °C, l'etano (30 g/mol) a −89 °C (dati CRC). Le ammine piccole sono solubili in acqua e hanno odori sgradevoli: la trimetilammina, $(CH_3)_3N$, ha l'odore del pesce non più fresco.

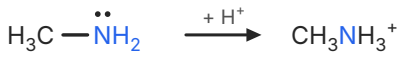
5.6.2 La basicità delle ammine

La coppia solitaria dell'azoto può legare uno ione H^+: le ammine sono le basi più importanti della chimica organica. In acqua stabiliscono un equilibrio come quello dell'ammoniaca:

$$CH_3NH_2(aq) + H_2O(l) \rightleftarrows CH_3NH_3^+(aq) + OH^-(aq)$$

La forza di un'ammina si esprime con il pK_a del suo **acido coniugato**, lo ione alchilammonio: più è alto, più l'ammina è basica (Figura 5.6). Lo ione metilammonio ha $pK_a = 10{,}6$, lo ione ammonio 9,25: il metile cede elettroni all'azoto per effetto induttivo e rende la sua coppia solitaria più disponibile. L'anilina (ione anilinio, $pK_a = 4{,}6$) è una base molto più debole, perché la coppia dell'azoto è delocalizzata sull'anello e legando H^+ perderebbe questa stabilizzazione (Figura 5.6c). Le ammidi, con la coppia delocalizzata sul carbonile, non sono basiche affatto; per una ragione simile il pirrolo, a differenza della piridina, non è una base (capitolo 3).

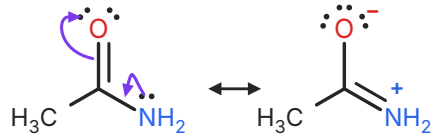
a) Metilammina: doppietto localizzato



pK_a = 10,6

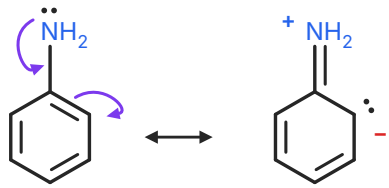
il doppietto dell'azoto lega facilmente H^+

b) Ammide: doppietto impegnato con il C=O



le ammidi non sono basiche

c) Anilina: il doppietto è delocalizzato sull'anello



In altre due strutture limite la carica negativa sta sull'altro C in orto e sul C in para. Il doppietto è meno disponibile per legare H^+: per lo ione anilinio pK_a = 4,6.

pK_a dello ione ammonio (acido coniugato): più è alto, più l'ammina è basica

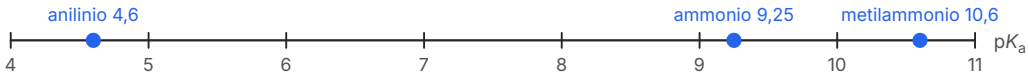


Figura 5.6 La basicità dei composti azotati. a) Nella metilammina la coppia solitaria dell'azoto è localizzata e lega facilmente uno ione H^+. b) In un'ammide la coppia solitaria è delocalizzata sul carbonile. c) Nell'anilina è delocalizzata sull'anello (è disegnata una sola delle tre strutture limite con la carica sull'anello). In basso, il pK_a degli acidi coniugati (Tabella C.1 dell'appendice): un valore più alto indica un'ammina più basica.

ESEMPIO SVOLTO

Il pH di una soluzione di ammina e le ammine nell'organismo

Problema. a) Calcola il pH di una soluzione di metilammina 0,10 mol/L. b) A pH 7,40 la metilammina e l'anilina sono presenti soprattutto nella forma neutra o in quella protonata?

a) Dal pK_a dell'acido coniugato si ricava $K_b = K_w / K_a = 1{,}0 \times 10^{-14} / 10^{-10{,}6} = 4{,}0 \times 10^{-4}$. Detta $x = [OH^-]$, $x^2 / (0{,}10 - x) = 4{,}0 \times 10^{-4}$; risolvendo, $x = 6{,}1 \times 10^{-3}$ mol/L. Quindi pOH = 2,21 e **pH = 11,8**: la soluzione è nettamente basica.

b) Da Henderson–Hasselbalch, $[BH^+]/[B] = 10^{pK_a - pH}$. Metilammina: $10^{10{,}6 - 7{,}4} = 10^{3{,}2} \approx 1{,}6 \times 10^3$, quasi tutta protonata. Anilina: $10^{4{,}6 - 7{,}4} = 10^{-2{,}8} \approx 1{,}6 \times 10^{-3}$, quasi tutta neutra. Nel sangue i gruppi amminici degli amminoacidi e di molti farmaci sono quindi carichi positivamente.

Con gli acidi le ammine formano **sali di alchilammonio**, solidi ionici solubili in acqua e privi di odore: il succo di limone sul pesce trasforma la trimetilammina volatile nel suo sale. Molti farmaci sono ammine poco solubili in acqua e si vendono come cloridrati, sali con l'acido cloridrico più solubili e stabili. Nei **sali di ammonio quaternario** l'azoto è legato a quattro gruppi idro-

carburici e porta una carica positiva permanente, senza coppia solitaria: non sono basi. Quelli con una lunga catena sono tensioattivi cationici, usati come disinfettanti (il cloruro di benzalconio) e negli ammorbidenti; la colina, un ione ammonio quaternario, fa parte di molti fosfolipidi (capitolo 7).

5.6.3 Gli alcaloidi

Gli **alcaloidi** sono composti azotati di origine naturale, prodotti soprattutto dalle piante, con l'azoto di solito in un anello e spesso basico; molti agiscono potentemente sul sistema nervoso. La **caffeina** del caffè e del tè ha lo scheletro della purina (capitolo 3) ed è uno stimolante. La **nicotina** del tabacco contiene un anello di piridina, agisce sui recettori dell'acetilcolina e dà una forte dipendenza. La **morfina** del papavero da oppio è un analgesico potentissimo, indispensabile in medicina e pericoloso fuori dal controllo medico: il farmacista tedesco Friedrich Sertürner la isolò a partire dal 1804, primo alcaloide estratto puro da una pianta.

Con le ammine si chiude la rassegna delle classi di composti organici di questa parte del libro. La Tabella 5.2 riassume le reazioni studiate finora, il loro meccanismo e il capitolo in cui le trovi.

Tabella 5.2 Le reazioni dei composti organici studiate nei capitoli 1–5: classe, reazione tipica, tipo di meccanismo.

Classe	Reazione tipica	Meccanismo	Capitolo
alcani	alogenazione	sostituzione radicalica	capitolo 3
alcheni e alchini	addizione di HX, X_2, H_2O	addizione elettrofila	capitolo 3
composti aromatici	alogenazione, nitrazione, Friedel–Crafts	sostituzione elettrofila aromatica	capitolo 3
alogenoderivati	reazione con nucleofili; con basi forti	S_N1, S_N2; E1, E2	capitolo 4
alcoli	disidratazione; ossidazione	eliminazione; ossidoriduzione	capitolo 4
aldeidi e chetoni	reazione con idruri, alcoli, CN^-, ammine	addizione nucleofila	capitolo 5
aldeidi	saggi di Tollens e Fehling	ossidoriduzione	capitolo 5
aldeidi e chetoni con H in α	condensazione aldolica	enolato + addizione nucleofila	capitolo 5
acidi carbossilici	formazione di sali; esterificazione	acido–base; sostituzione nucleofila acilica	capitolo 5
derivati degli acidi	idrolisi; trasformazione in un derivato meno reattivo	sostituzione nucleofila acilica	capitolo 5
ammine	formazione di sali; formazione di ammidi e immine	acido–base; sostituzione o addizione nucleofila	capitolo 5

ESPERIENZA DI LABORATORIO

Il saggio di Fehling e la sintesi dell'aspirina

Scopo. Distinguere un'aldeide da un chetone con il reattivo di Fehling; osservare la sintesi di un estere, l'acido acetilsalicilico, e controllarne la purezza.

Materiali. Reattivo di Fehling A e B; soluzione di glucosio al 5 %; propanone; provette; bagnomaria elettrico. Per la dimostrazione: acido salicilico, anidride etanoica, acido fosforico concentrato, ghiaccio, filtro, soluzione di cloruro di ferro(III) all'1 %, una compressa di aspirina, cappa aspirante.

Procedimento. 1) In tre provette mescola 1 mL di Fehling A e 1 mL di Fehling B; aggiungi 1 mL di soluzione di glucosio, 1 mL di propanone diluito 1:1 con acqua, 1 mL di acqua (controllo); scalda 5 minuti a bagnomaria a circa 80 °C. Il glucosio sostituisce la formaldeide, tossica: in soluzione è in equilibrio con una piccola quantità di forma aperta, aldeidica. 2) Dimostrazione dell'insegnante, sotto cappa: 2,0 g di acido salicilico, 4 mL di anidride etanoica e 5 gocce di acido fosforico si scaldano a bagnomaria per 10 minuti; si aggiungono con cautela 20 mL di acqua fredda, si raffredda in ghiaccio e si filtrano i cristalli. 3) Si sciolgono in etanolo pochi cristalli di acido salicilico, del prodotto e di una compressa, e si aggiunge una goccia di cloruro di ferro(III).

Sicurezza. Occhiali e guanti per tutti: il Fehling B contiene idrossido di sodio, corrosivo. Il propanone è infiammabile: solo bagnomaria elettrico, nessuna fiamma. L'anidride etanoica e l'acido concentrato sono corrosivi e irritanti: li maneggia soltanto l'insegnante, sotto cappa. Il prodotto non si assaggia e non si ingerisce. Le soluzioni con il rame vanno nel contenitore dei rifiuti con metalli, non nel lavandino.

Risultati attesi e domande. Con il glucosio il blu vira al verde e all'arancione, e si forma un precipitato rosso mattone di Cu_2O; il propanone e l'acqua restano blu. Il cloruro di ferro(III) colora di viola i fenoli: l'acido salicilico sì, il prodotto puro e la compressa no, o appena. Perché il propanone non reagisce? Che cosa indicherebbe un viola intenso nel prodotto? Quanta aspirina si ottiene al massimo da 2,0 g di acido salicilico? (2,6 g: rapporto molare 1:1, anidride in eccesso.)

APPROFONDIMENTO

Approfondimento · I reattivi di Grignard

Nel 1900 il chimico francese Victor Grignard scoprì che un alogenoderivato, sciolto in etere anidro, reagisce con il magnesio metallico e forma un composto del tipo R–Mg–X, oggi chiamato **reattivo di Grignard**. Nel legame carbonio–magnesio gli elettroni sono spostati verso il carbonio, molto più elettronegativo del magnesio: il carbonio si comporta come un carbanione, cioè come un nucleofilo e una base fortissima. Per questo il reattivo va preparato senza tracce d'acqua, che lo distruggerebbe trasformandolo in un alcano.

Con un composto carbonilico il reattivo dà un'addizione nucleofila che forma un nuovo legame C–C; dopo il trattamento con acido diluito si ottiene un alcol: primario dal metanale, secondario da un'altra aldeide, terziario da un chetone. Grignard ricevette il premio Nobel per la chimica nel 1912, insieme a Paul Sabatier.

SINTESI

- Il gruppo carbonilico è planare (C sp^2) e polare: il carbonio è un elettrofilo, l'ossigeno una debole base di Lewis. Le aldeidi hanno il suffisso *-ale*, i chetoni *-one*; nei composti polifunzionali il gruppo principale segue la Tabella B.1.
- Aldeidi e chetoni non formano legami a idrogeno fra loro: bollono più in alto degli alcani e più in basso degli alcoli di massa molare simile.
- La reazione tipica di aldeidi e chetoni è l'addizione nucleofila: il nucleofilo attacca il carbonio, si forma un alcossido tetraedrico che poi si protona. Le aldeidi sono più reattive dei chetoni; l'acido catalizza l'attacco dei nucleofili deboli.
- Un alcol e un'aldeide formano un emiacetale e, con un altro alcol e in ambiente acido, un acetale; gli emiacetali ciclici a cinque o sei atomi sono stabili, come negli zuccheri.
- Con $NaBH_4$ le aldeidi si riducono ad alcoli primari e i chetoni ad alcoli secondari; con le ammine primarie si formano le immine, con il cianuro le cianidrine.
- Le aldeidi si ossidano facilmente e danno positivo il saggio di Tollens (specchio d'argento); le aldeidi alifatiche anche quello di Fehling (Cu_2O rosso mattone); i chetoni semplici no.
- Gli idrogeni in α sono debolmente acidi perché lo ione enolato è stabilizzato per risonanza. La forma chetonica e quella enolica sono tautomeri, non strutture limite; nei composti semplici prevale la forma chetonica.
- Nella condensazione aldolica l'enolato attacca il carbonile di un'altra molecola e forma un legame C–C; l'aldolasi della glicolisi catalizza la reazione inversa.
- Gli acidi carbossilici sono acidi deboli (pK_a 3–5) perché lo ione carbossilato è stabilizzato per risonanza; i sostituenti elettronattrattori ne aumentano l'acidità. A pH fisiologico sono quasi tutti in forma di carbossilati.
- I derivati degli acidi reagiscono per sostituzione nucleofila acilica, attraverso un intermedio tetraedrico; la reattività è alogenuri acilici > anidridi > esteri > ammidi. L'esterificazione di Fischer e l'idrolisi acida sono equilibri; l'idrolisi basica è praticamente irreversibile.
- Le ammidi sono planari, non basiche e molto stabili. Le ammine sono basi: gli alchilgruppi ne aumentano la basicità, la risonanza con l'anello la riduce nell'anilina. Con gli acidi formano sali solubili; molti alcaloidi sono ammine.

ESERCIZI

Comprendere e ricordare

1. ● Nel gruppo carbonilico di un'aldeide l'atomo di carbonio è ibridato:
   A. sp^2, con geometria trigonale planare
   B. sp^3, con geometria tetraedrica
   C. sp, con geometria lineare
   D. sp^2, con geometria piramidale

2. ● Quale di questi composti è un chetone?
   A. propanale
   B. propan-2-olo
   C. butanone
   D. acido propanoico

3. ●● Nell'addizione nucleofila a un'aldeide, il nucleofilo si lega:
   A. all'ossigeno del carbonile
   B. al carbonio del carbonile
   C. al carbonio α
   D. all'idrogeno legato al carbonile

4. ● Un'aldeide che reagisce con due molecole di alcol in ambiente acido, con eliminazione di acqua, forma:
   A. un emiacetale
   B. un chetone
   C. un acetale
   D. un estere

5. ● Il saggio di Tollens dà lo specchio d'argento con:
   A. il propanone
   B. l'acido etanoico
   C. l'etanolo
   D. l'etanale

6. ●● Quale derivato reagisce più violentemente con l'acqua?
   A. l'etanammide
   B. l'etanoato di etile
   C. l'anidride etanoica
   D. il cloruro di etanoile

7. ●● Quale di questi acidi è il più forte?
   - **A.** acido tricloroetanoico
   - **B.** acido dicloroetanoico
   - **C.** acido cloroetanoico
   - **D.** acido etanoico

8. ●● In acqua, la base più forte fra queste è:
   - **A.** l'anilina
   - **B.** l'ammoniaca
   - **C.** la metilammina
   - **D.** l'etanammide

9. ●●● L'idrolisi basica di un estere è praticamente irreversibile perché:
   - **A.** lo ione OH^- è un catalizzatore e non si consuma
   - **B.** l'acido carbossilico che si forma cede H^+ all'alcossido e diventa un carbossilato, che non reagisce con l'alcol
   - **C.** l'estere è un acido più forte dell'acqua
   - **D.** l'alcol che si forma evapora sempre dalla soluzione

Vero o falso

10. ● Le molecole di aldeidi e chetoni formano legami a idrogeno fra loro.

11. ● Il saggio di Fehling è positivo con tutte le aldeidi e con tutti i chetoni.

12. ●● Nel propanone, all'equilibrio, prevale la forma enolica.

13. ●● Gli esteri sono acidi, perché derivano dagli acidi carbossilici.

14. ●● Il legame C–N di un'ammide ha un parziale carattere di doppio legame, e la rotazione attorno a esso è impedita.

Applicare

15. ● Dai il nome IUPAC ai composti: a) $CH_3CH_2CH_2CHO$; b) $CH_3COCH_2CH_3$; c) $(CH_3)_2CHCH_2CHO$; d) $HOCH_2CH_2CHO$; e) $CH_3CH_2COCH_2CH_3$.

16. ●● Scrivi la formula di struttura condensata di: a) 4-idrossibutan-2-one; b) acido 4-ossopentanoico; c) N,N-dimetiletanammide; d) etanoato di metile; e) 2-amminopropanale.

17. ● Scrivi il prodotto principale delle reazioni: a) propanale con $NaBH_4$, poi acqua; b) cicloesanone con $NaBH_4$, poi acqua; c) propanale con un eccesso di etanolo, in ambiente acido; d) etanale con HCN.

18. ●●● Disegna con le frecce curve il meccanismo della formazione dell'emiacetale da etanale e metanolo in ambiente acido, indicando ogni stadio e il ruolo dello ione H^+.

19. ●● Il propanale, in una soluzione diluita di NaOH a freddo, dà una condensazione aldolica. a) Qual è il carbonio α che forma l'enolato? b) Scrivi la formula e il nome del prodotto. c) Che cosa si forma se si scalda?

20. ●● Calcola il pH di una soluzione di acido lattico 0,050 mol/L ($pK_a = 3{,}86$) e la percentuale di acido ionizzato.

21. ●●● Ordina per acidità crescente, usando i valori di pK_a della Tabella C.1, e spiega l'ordine con la stabilità della base coniugata: acido cloroetanoico, etanolo, acido etanoico, fenolo, acido metanoico.

22. ●●● Scrivi i prodotti delle reazioni e indica, per ciascuna, il nucleofilo e il gruppo uscente: a) cloruro di etanoile + etanolo; b) anidride etanoica + 2 molecole di metilammina; c) etanoato di metile + NaOH; d) propanammide + acqua, scaldando in ambiente acido.

23. ●●● Uno studente fa reagire 2,50 g di acido salicilico ($C_7H_6O_3$) con un eccesso di anidride etanoica e ottiene 2,71 g di acido acetilsalicilico ($C_9H_8O_4$) puro. Calcola la resa teorica e la resa percentuale.

Leggere dati e figure

24. ●● Temperature di ebollizione (dati CRC): butano, −0,5 °C; propanale, 48 °C; propanone, 56 °C; propan-1-olo, 97 °C; acido etanoico, 118 °C. Le masse molari sono tutte comprese fra 58 e 60 g/mol. a) Perché è utile confrontare composti con massa molare simile? b) Spiega l'ordine con le forze intermolecolari. c) Perché l'acido etanoico supera il propan-1-olo?

25. ●●● Osserva la Figura 5.5. a) Si può preparare l'anidride etanoica facendo reagire il cloruro di etanoile con lo ione etanoato? E l'etanoato di etile dall'etanammide e dall'etanolo, in un solo passaggio? Motiva. b) Perché il cloruro di etanoile «fuma» all'aria umida? Scrivi l'equazione.

26. ●● Osserva la scala dei pK_a nella Figura 5.6. a) Ordina per basicità crescente anilina, ammoniaca e metilammina. b) Calcola, a pH 7,0, il rapporto fra la forma protonata e la forma neutra dell'ammoniaca e dell'anilina. c) Quale delle due, in una soluzione a pH 7, conduce corrente perché è in gran parte ionica?

Indagare e argomentare

27. ●●● Hai tre flaconi senza etichetta che contengono propanale, propanone e acido propanoico. Progetta una sequenza di saggi per identificarli usando soltanto idrogenocarbonato di sodio e reattivo di Fehling: indica che cosa ti aspetti di osservare con ciascun composto, le prove di controllo e le norme di sicurezza.

28. ●●● Spiega perché il legame ammidico è planare e poco reattivo, e quali conseguenze ha questa stabilità per le proteine (legame peptidico) e per le fibre di nylon. Perché, nonostante la stabilità, il nostro apparato digerente riesce a idrolizzare le proteine?

29. ●●● Spiega con la chimica acido–base perché il succo di limone attenua l'odore del pesce e perché molti farmaci a base di ammine sono venduti come cloridrati. In che forma si trova un farmaco amminico con pK_a dell'acido coniugato 9,5 nel sangue (pH 7,4) e nello stomaco (pH circa 2)?

Verso l'esame

30. ●●● **Dal documento al colloquio.** Leggi il documento. «Per secoli il rimedio contro la febbre è stato un decotto amaro di corteccia di salice. Poi i chimici ne estrassero una sostanza, la trasformarono in un acido e infine, aggiungendo all'acido un piccolo gruppo di due atomi di carbonio, ne fecero una polvere bianca che poteva viaggiare in tutto il mondo in una scatoletta. Una molecola nata in un laboratorio industriale divenne il farmaco più venduto del Novecento.» (Testo scritto per questo libro.) a) Quale «piccolo gruppo di due atomi di carbonio» viene aggiunto, e a quale gruppo funzionale dell'acido salicilico? Scrivi la reazione e indica il tipo di meccanismo. b) Quali gruppi funzionali contiene l'acido acetilsalicilico? Perché una compressa vecchia può avere odore di aceto? c) Collega il testo alla storia dell'industria chimica tedesca fra Otto e Novecento (Storia). d) Educazione civica: perché l'uso dei farmaci senza prescrizione richiede comunque informazione e responsabilità?

31. ●●● **Collegare.** Il gruppo carbonilico è il filo che lega la chimica organica di questo capitolo alla biochimica dei prossimi. Spiega come ritroverai: a) gli emiacetali ciclici negli zuccheri (capitolo 7); b) il legame ammidico nelle proteine (capitolo 8); c) l'addizione di un idruro a un carbonile e la reazione aldolica inversa nel metabolismo del glucosio (capitolo 9).

Approfondimento

32. ●● (Approfondimento) Il bromuro di metilmagnesio, CH_3MgBr, reagisce con il propanone; dopo il trattamento con acido diluito si ottiene:

A. propan-2-olo
B. butan-2-olo
C. butanone
D. 2-metilpropan-2-olo

PER APPROFONDIRE

- [CLA] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*: i capitoli sull'addizione nucleofila al carbonile, sulla sostituzione nucleofila acilica e sulla chimica degli enolati, con meccanismi disegnati con grande chiarezza.
- [LEH] D. L. Nelson, M. M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*: le pagine introduttive sui gruppi funzionali delle biomolecole, utili per passare dalla chimica organica alla biochimica dei prossimi capitoli.

Glossario del capitolo

Acetale
Composto con due gruppi –OR sullo stesso atomo di carbonio, che si forma da un emiacetale e da un alcol in ambiente acido, con eliminazione di acqua (ingl. *acetal*).

Addizione nucleofila
Reazione tipica di aldeidi e chetoni: un nucleofilo si lega al carbonio del carbonile, il legame π si rompe e l'ossigeno, alla fine, lega un idrogeno (ingl. *nucleophilic addition*).

Alcaloide
Composto azotato di origine naturale, prodotto soprattutto dalle piante, di solito basico e con forti effetti fisiologici, come la caffeina, la nicotina e la morfina (ingl. *alkaloid*).

Alogenuro acilico
Derivato di un acido carbossilico in cui il gruppo –OH è sostituito da un alogeno, R–COX; è il derivato più reattivo (ingl. *acyl halide*).

Anidride
Derivato formato da due gruppi acilici legati allo stesso atomo di ossigeno, $(R–CO)_2O$, come se due molecole di acido avessero perso una molecola d'acqua (ingl. *acid anhydride*).

Carbonio α
Atomo di carbonio legato direttamente al carbonio di un gruppo carbonilico; gli idrogeni legati a esso sono debolmente acidi (ingl. *alpha carbon*).

Condensazione aldolica
Reazione in cui l'enolato di un'aldeide o di un chetone attacca il carbonile di un'altra molecola, formando un nuovo legame C–C e un β-idrossicomposto carbonilico (ingl. *aldol reaction*).

Derivati degli acidi carbossilici
Composti in cui il gruppo –OH di un acido carbossilico è sostituito da un altro gruppo: alogenuri acilici, anidridi, esteri, ammidi (ingl. *carboxylic acid derivatives*).

Emiacetale
Composto in cui lo stesso atomo di carbonio porta un gruppo –OH e un gruppo –OR; si forma dall'addizione di un alcol a un'aldeide o a un chetone (ingl. *hemiacetal*).

Gruppo carbonilico
Gruppo formato da un atomo di carbonio legato con un doppio legame a un atomo di ossigeno, C=O; è planare e polarizzato, con il carbonio elettrofilo (ingl. *carbonyl group*).

Idrolisi degli esteri
Scissione di un estere per reazione con l'acqua, che dà un acido e un alcol, ed è un equilibrio in ambiente acido e praticamente completa in ambiente basico (ingl. *hydrolysis*).

Immina
Composto con un doppio legame carbonio–azoto, C=N, che si forma da un'aldeide o da un chetone e da un'ammina primaria con eliminazione di acqua; detta anche base di Schiff (ingl. *imine*).

Intermedio tetraedrico
Specie con il carbonio sp^3 che si forma quando un nucleofilo si addiziona al carbonile di un derivato acilico; poi perde il gruppo uscente (ingl. *tetrahedral intermediate*).

Ione carbossilato
Base coniugata di un acido carbossilico, $R–COO^-$, con la carica negativa distribuita per risonanza su due atomi di ossigeno equivalenti (ingl. *carboxylate ion*).

Ione enolato
Base coniugata di un composto carbonilico che ha perso un idrogeno α; la carica negativa è distribuita per risonanza fra il carbonio α e l'ossigeno (ingl. *enolate ion*).

Reattivo di Fehling
Soluzione basica di ioni Cu^{2+} complessati dal tartrato, che le aldeidi alifatiche e gli zuccheri riducenti riducono a Cu_2O rosso mattone (ingl. *Fehling's solution*).

Reattivo di Tollens
Soluzione ammoniacale di nitrato d'argento, contenente $[Ag(NH_3)_2]^+$, che ossida le aldeidi e si riduce ad argento metallico, formando uno specchio (ingl. *Tollens' reagent*).

Sale di ammonio quaternario
Sale in cui l'azoto è legato a quattro gruppi idrocarburici e porta una carica positiva permanente; non ha proprietà basiche (ingl. *quaternary ammonium salt*).

Sostituzione nucleofila acilica
Reazione dei derivati degli acidi in cui un nucleofilo si addiziona al carbonile e, attraverso un intermedio tetraedrico, prende il posto del gruppo uscente (ingl. *nucleophilic acyl substitution*).

Tautomeria
Equilibrio rapido fra due isomeri di struttura che differiscono per la posizione di un atomo di idrogeno e di un doppio legame, come la forma chetonica e quella enolica (ingl. *tautomerism*).

Soluzioni

1. A. Il carbonio forma tre legami σ su un piano, a circa 120°, e un legame π con l'ossigeno.

2. C. Il butanone, $CH_3COCH_2CH_3$, ha il carbonile all'interno della catena; il propanale è un'aldeide, il propan-2-olo un alcol.

3. B. Il carbonio del carbonile porta la carica parziale positiva ed è l'elettrofilo.

4. C. Prima si forma l'emiacetale, poi, con la seconda molecola di alcol e l'eliminazione di acqua, l'acetale.

5. D. L'etanale si ossida a etanoato e riduce Ag^+ ad argento metallico; il chetone, l'acido e l'alcol no.

6. D. Il cloruro di etanoile ha il gruppo uscente migliore (Cl^-) e la minima stabilizzazione per risonanza; con l'acqua dà acido etanoico e HCl.

7. A. $pK_a = 0{,}66$: i tre atomi di cloro stabilizzano al massimo il carbossilato per effetto induttivo.

8. C. La metilammina (pK_a dell'acido coniugato 10,6) è più basica dell'ammoniaca (9,25) e dell'anilina (4,6); l'etanammide non è basica.

9. B. L'alcossido è una base molto più forte del carbossilato: l'ultimo trasferimento di protone è praticamente completo e sottrae l'acido all'equilibrio.

10. F. Non hanno atomi di H legati all'ossigeno: fra le loro molecole agiscono interazioni dipolo–dipolo. Accettano però legami a idrogeno dall'acqua.

11. F. I chetoni semplici sono negativi; sono positive le aldeidi alifatiche (e gli zuccheri riducenti, compreso il fruttosio). Le aldeidi aromatiche, di norma, sono negative al Fehling.

12. F. Prevale di gran lunga la forma chetonica, perché i legami C=O e C–H del chetone sono complessivamente più stabili dei legami C=C e O–H dell'enolo.

13. F. Un estere non ha atomi di H acidi: in acqua è neutro. Deriva da un acido, ma il gruppo –OH dell'acido è sostituito da –OR.

14. V. La coppia solitaria dell'azoto è delocalizzata sul carbonile; il gruppo ammidico è planare.

15. a) butanale; b) butanone; c) 3-metilbutanale; d) 3-idrossipropanale (l'aldeide è il gruppo principale); e) pentan-3-one.

16. a) $CH_3–CO–CH_2–CH_2OH$; b) $CH_3–CO–CH_2–CH_2–COOH$; c) $CH_3–CO–N(CH_3)_2$; d) $CH_3–COO–CH_3$; e) $CH_3–CH(NH_2)–CHO$.

17. a) propan-1-olo, $CH_3CH_2CH_2OH$; b) cicloesanolo; c) l'acetale 1,1-dietossipropano, $CH_3CH_2CH(OCH_2CH_3)_2$, più acqua; d) la cianidrina 2-idrossipropanonitrile, $CH_3CH(OH)CN$.

18. Traccia. 1) H^+ si lega all'ossigeno del carbonile (freccia dalla coppia solitaria di O a H^+): il carbonio diventa più elettrofilo. 2) Una coppia solitaria dell'ossigeno del metanolo attacca il carbonio; la coppia π passa sull'ossigeno, che neutralizza la sua carica. 3) L'ossigeno che viene dal metanolo, ora con carica positiva, cede H^+ (freccia dal legame O–H verso l'ossigeno): si ottiene $CH_3CH(OH)OCH_3$ e il catalizzatore è rigenerato. Ogni stadio è reversibile.

19. a) Il carbonio 2, CH_2, accanto al carbonile. b) L'enolato del carbonio 2 attacca il carbonile di un'altra molecola: $CH_3CH_2–CH(OH)–CH(CH_3)–CHO$, il 3-idrossi-2-metilpentanale ($C_6H_{12}O_2 = 2 \times C_3H_6O$). c) Perde acqua e dà il 2-metilpent-2-enale, $CH_3CH_2–CH=C(CH_3)–CHO$.

20. $K_a = 10^{-3{,}86} = 1{,}38 \times 10^{-4}$; $x^2/(0{,}050 - x) = 1{,}38 \times 10^{-4} \rightarrow x = 2{,}56 \times 10^{-3}$ mol/L; pH = 2,59; ionizzato il 5,1 %. (Con l'approssimazione $x \ll 0{,}050$ si trova pH 2,58.)

21. etanolo (≈ 16) < fenolo (9,99) < acido etanoico (4,76) < acido metanoico (3,75) < acido cloroetanoico (2,87). L'etossido ha la carica su un solo ossigeno; il fenossido la delocalizza sull'anello; il carbossilato la divide fra due ossigeni equivalenti; il metile dell'acido etanoico cede elettroni (+I) e lo rende più

debole dell'acido metanoico; il cloro attira elettroni (–I) e stabilizza il carbossilato.

22. a) etanoato di etile + HCl (Nu: etanolo; L: Cl^-). b) N-metiletanammide, $CH_3CONHCH_3$, + etanoato di metilammonio, CH_3COO^- $CH_3NH_3^+$ (Nu: metilammina; L: etanoato, che la seconda molecola di ammina neutralizza come sale). c) etanoato di sodio + metanolo (Nu: OH^-; L: metossido, che poi strappa H^+ all'acido). d) acido propanoico + ione ammonio, NH_4^+ (Nu: acqua; L: NH_3, che in ambiente acido si protona).

23. $M(C_7H_6O_3)$ = 138,12 g/mol; n = 2,50 / 138,12 = $1{,}810 \times 10^{-2}$ mol. Rapporto 1:1; $M(C_9H_8O_4)$ = 180,16 g/mol: resa teorica = $1{,}810 \times 10^{-2} \times 180{,}16 = 3{,}26$ g. Resa percentuale = 2,71 / 3,26 × 100 = 83,1 %.

24. a) Con masse simili le forze di London sono confrontabili, e le differenze dipendono dai gruppi funzionali. b) Butano: solo forze di London; propanale e propanone: anche interazioni dipolo–dipolo del carbonile; propan-1-olo: legami a idrogeno. c) L'acido forma dimeri con due legami a idrogeno, e il suo gruppo –COOH è più polare.

25. a) Sì: il cloruro (più reattivo) si trasforma nell'anidride (meno reattiva), con Cl^- come gruppo uscente. No: l'ammide è meno reattiva dell'estere, e NH_2^- è un pessimo gruppo uscente. b) Reagisce con l'umidità e libera HCl, che con l'acqua forma goccioline: $CH_3COCl + H_2O \rightarrow CH_3COOH + HCl$.

26. a) anilina < ammoniaca < metilammina. b) $[NH_4^+]/[NH_3] = 10^{9{,}25\,-\,7{,}0} = 10^{2{,}25} \approx 1{,}8 \times 10^2$; [anilinio]/[anilina] = $10^{4{,}6\,-\,7{,}0} = 10^{-2{,}4} \approx 4{,}0 \times 10^{-3}$. c) L'ammoniaca, presente soprattutto come ione ammonio.

27. Traccia. 1) In tre provette un po' di ciascun liquido con soluzione di $NaHCO_3$: effervescenza (CO_2) solo con l'acido propanoico. 2) Sugli altri due il Fehling a bagnomaria: precipitato rosso mattone con il propanale, nessuna reazione con il propanone. Controlli: acqua con ciascun reattivo. Sicurezza: occhiali e guanti (il Fehling è basico e contiene rame), nessuna fiamma (liquidi infiammabili), annusare solo «a ventaglio», rifiuti con rame nell'apposito contenitore.

28. Traccia. La coppia solitaria dell'azoto è delocalizzata sul carbonile: il legame C–N ha carattere parziale di doppio legame, i sei atomi del gruppo stanno su un piano, l'azoto non è basico, il carbonile è poco elettrofilo e l'ammide è un pessimo substrato della sostituzione acilica (NH_2^-, o un'ammina, è un pessimo gruppo uscente). Le proteine e il nylon resistono all'acqua per anni; la planarità del legame peptidico limita le conformazioni della catena (capitolo 8). La digestione è possibile perché gli enzimi proteolitici, con l'aiuto dell'acidità dello stomaco, abbassano enormemente l'energia di attivazione dell'idrolisi.

29. Traccia. La trimetilammina è una base volatile; l'acido citrico la protona e la trasforma in un sale ionico non volatile, senza odore. I cloridrati sono sali di alchilammonio: solidi, stabili, solubili in acqua. Con pK_a 9,5, nel sangue $[BH^+]/[B] = 10^{2{,}1} \approx 1{,}3 \times 10^2$: è quasi tutto protonato; nello stomaco il rapporto è circa $10^{7{,}5}$: è tutto protonato.

30. Traccia. a) Il gruppo acetile, CH_3CO–, si lega all'ossigeno del gruppo –OH fenolico: acido salicilico + anidride etanoica → acido acetilsalicilico + acido etanoico; sostituzione nucleofila acilica (nucleofilo: il fenolo; gruppo uscente: lo ione etanoato). b) Acido carbossilico ed estere (oltre all'anello aromatico); l'umidità idrolizza lentamente l'estere e libera acido etanoico. c) Fine Ottocento: la Germania guida l'industria chimica (coloranti di sintesi, poi farmaci); Bayer, Hoffmann 1897, l'Aspirina in commercio dal 1899; la nascita della ricerca industriale organizzata. d) Effetti collaterali e interazioni, dosi, informazioni del foglietto, ruolo del farmacista e del medico; la salute come diritto e responsabilità (Costituzione, art. 32).

31. Traccia. a) L'ossidrile e il carbonile dello stesso zucchero formano un emiacetale ciclico (piranosio, furanosio); il nuovo stereocentro dà gli anomeri α e β; per questo gli zuccheri in soluzione sono soprattutto ciclici. b) Il legame peptidico è un'ammide: planare, stabile, non basico; si forma per condensazione e si idrolizza con gli enzimi. c) Il NADH trasferisce un idruro al carbonile del piruvato (lattato) in un'addizione nucleofila; l'aldolasi spezza il fruttosio

1,6-bisfosfato con una reazione aldolica inversa; i cofattori e gli enzimi rendono rapide e selettive reazioni che in provetta richiederebbero acidi o basi forti.

32. D. Il carbanione CH_3^- del reattivo attacca il carbonile del propanone; dopo la protonazione si ottiene l'alcol terziario $(CH_3)_3C–OH$, il 2-metilpropan-2-olo.