

Composti carbonilici:

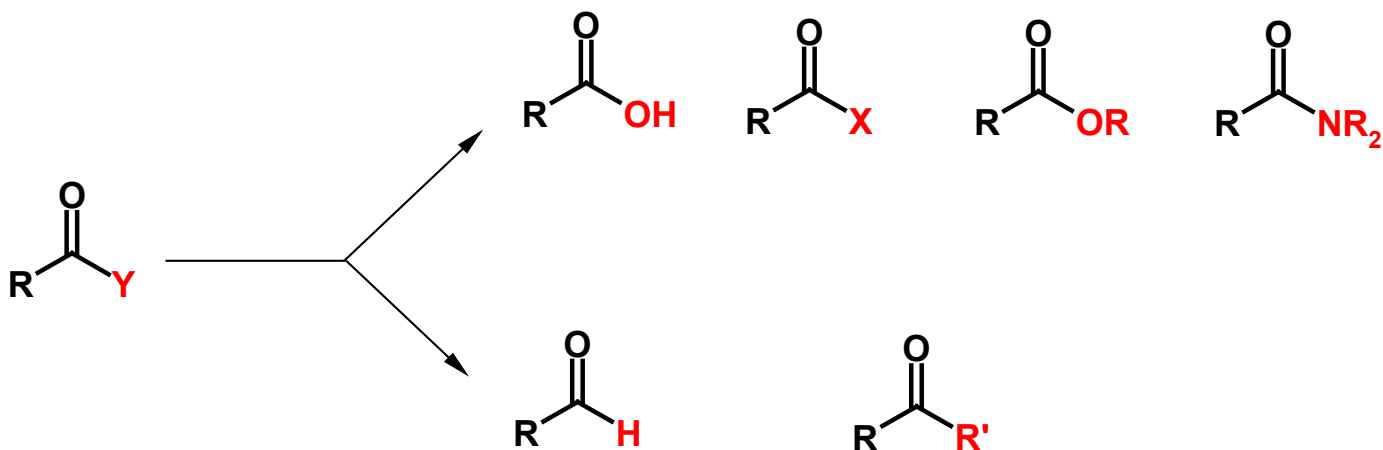
1) addizione nucleofila

2) addizione nucleofila-eliminazione

È importante considerare **se l'atomo del gruppo legato alla funzione acilica è fortemente elettronegativo** (caso degli acidi carbossilici e loro derivati) **oppure no** (caso delle aldeidi e dei chetoni):

L'atomo **Y** legato al carbonile è fortemente elettronegativo

Caso degli acidi carbossilici e dei loro derivati

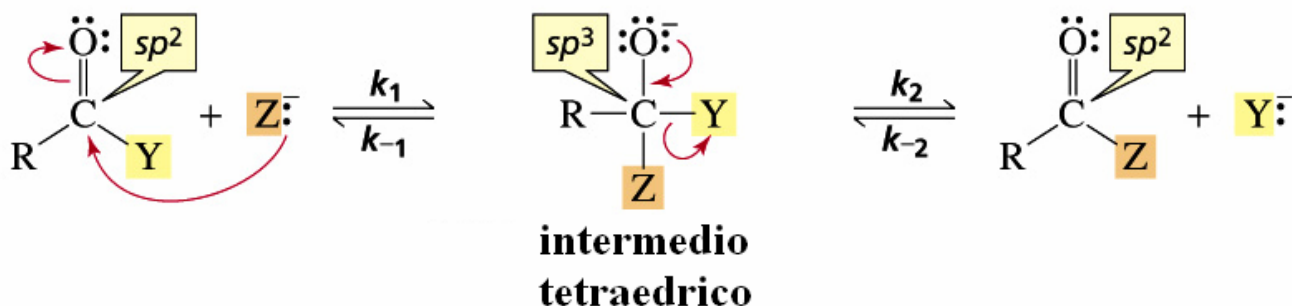


L'atomo **Y** legato al carbonile è **H** o **C**

Caso delle aldeidi e dei chetoni

Infatti, dopo l'attacco di un nucleofilo al $\text{C}=\text{O}$ il carbonio che era ibridato sp^2 diventerà sp^3 e si troverà legato a 4 atomi (di cui uno sarà l'ossigeno della funzione carbonilica). Un carbonio ibridato sp^3 e legato contemporaneamente a due atomi fortemente elettronegativi (e ancor più se a 3) è **instabile** e tende a subire **l'eliminazione** di un gruppo:

se **Y** è un atomo fortemente elettronegativo



Caso degli acidi carbossilici e dei loro derivati

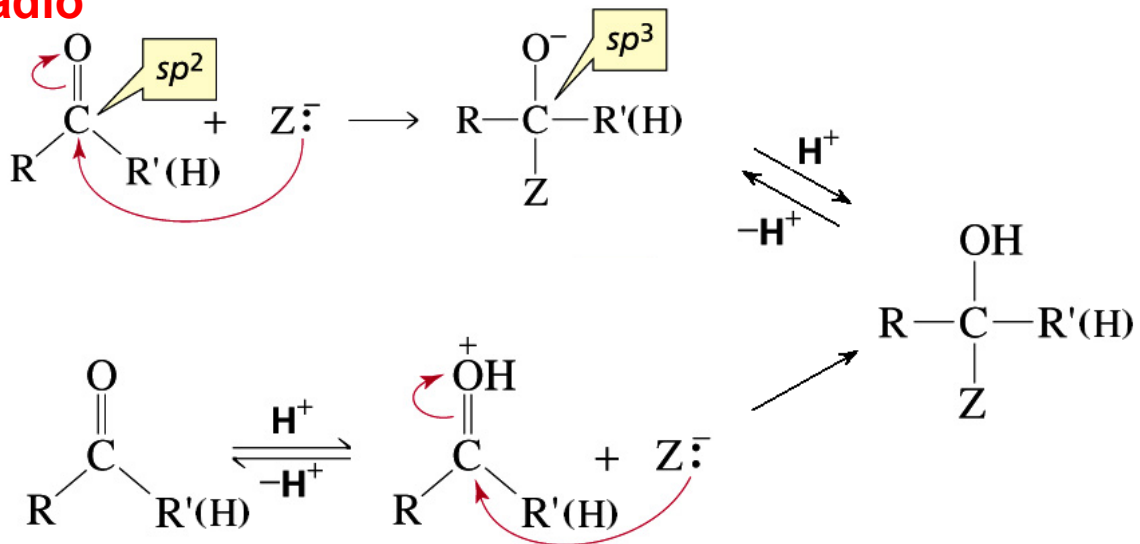
Aldeidi e chetoni:

reazioni di **addizione** e **addizione-eliminazione**

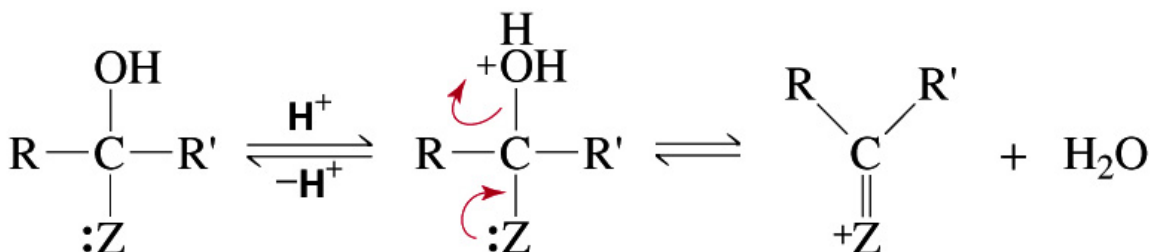
Come i derivati degli acidi carbossilici anche aldeidi e chetoni **subiscono l'attacco di nucleofili al carbonio carbonilico**, ma in questo caso il composto di addizione seguirà un decorso diverso:

1. **rappresenterà il prodotto finale se l'atomo che ha agito da nucleofilo era di idrogeno o di carbonio (uno **ione idruro** o un **carbanione**);**
2. **si trasformerà in un prodotto diverso per eliminazione di acqua se l'atomo che ha agito da nucleofilo era più elettronegativo del carbonio (p.es. **N** oppure **O**)**

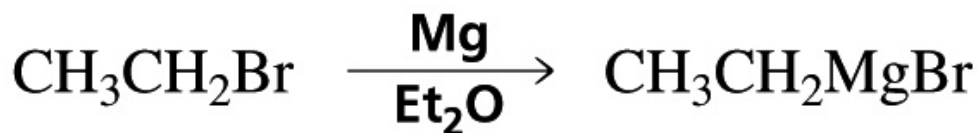
1° stadio



eventuale **2° stadio** (se **Z** è più elettronegativo di C)

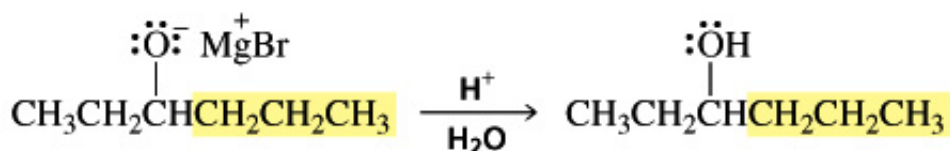
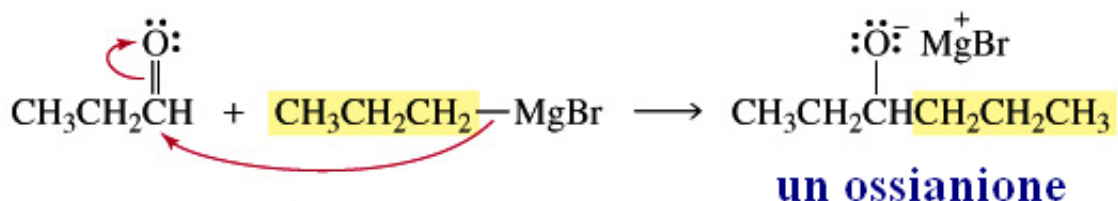


Reattivi di Grignard come nucleofili



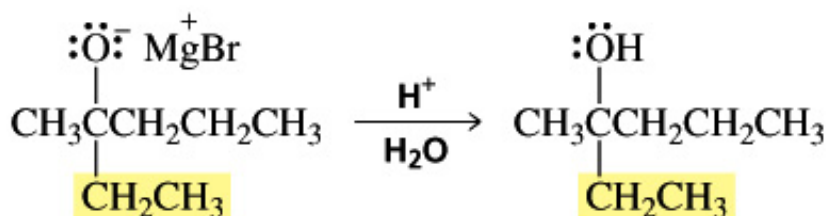
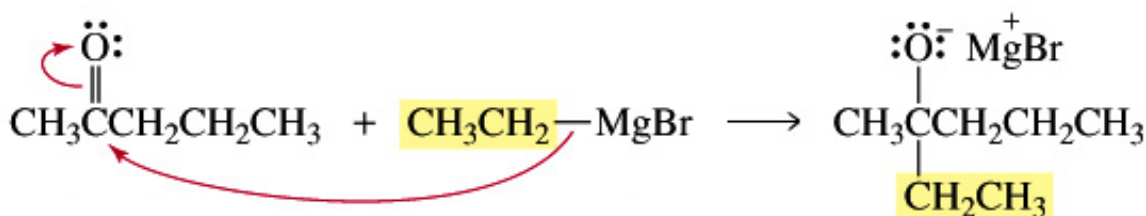
Per reazione con aldeidi e chetoni consentono di preparare **alcoli secondari e terziari**, rispettivamente.

Esempio con **aldeide**



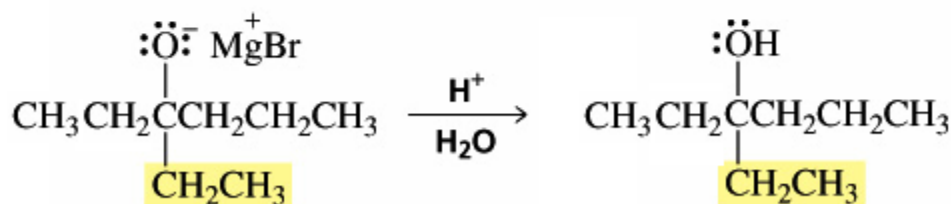
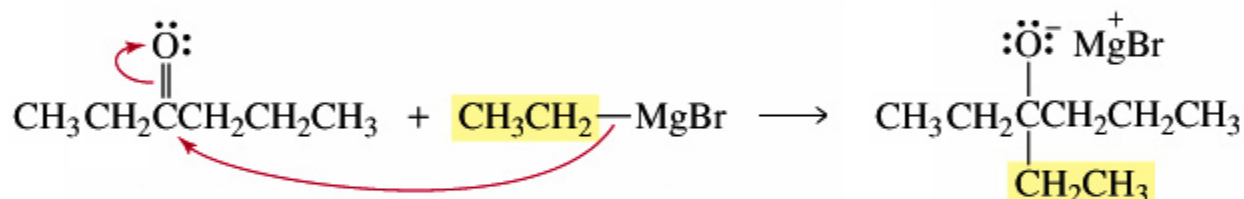
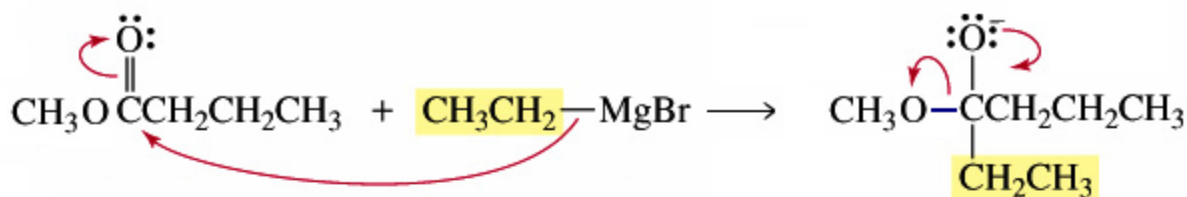
un alcol secondario

Esempio con **chetone**



un alcol terziario

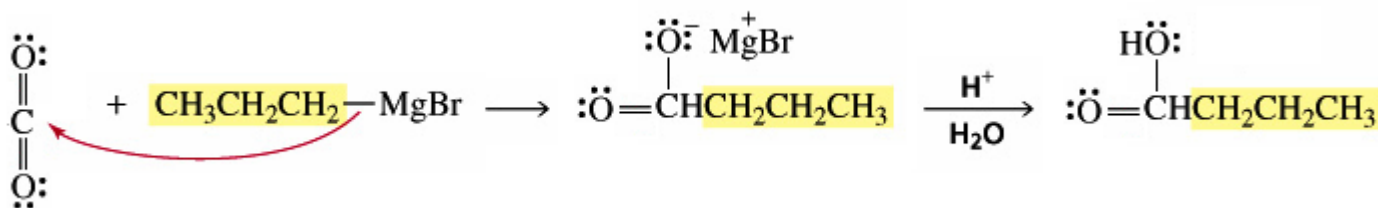
Anche partendo da molecole di estere si otterranno
alcoli terziari:



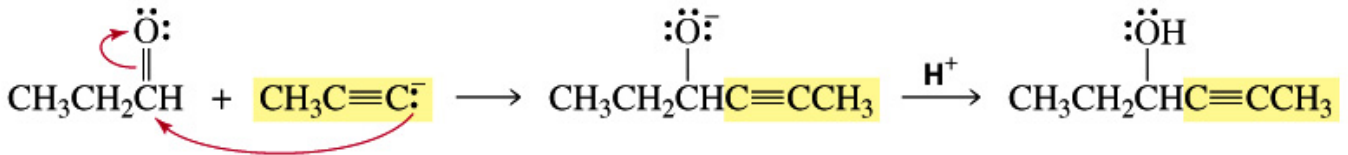
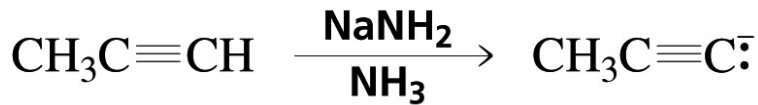
un alcol terziario

Sull'estere, infatti, l'attacco del grignard determinerà la classica reazione di sostituzione. Questa formerà un chetone che, essendo ancora più reattivo dell'estere di partenza nei confronti del Grignard, subirà la successiva trasformazione in alcol terziario.

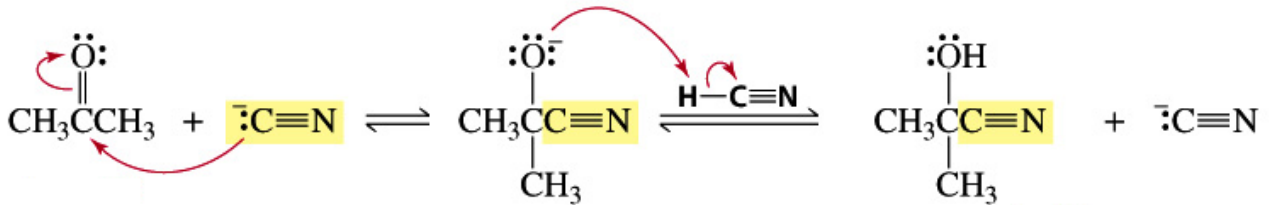
Per reazione di Grignard con anidride carbonica sono ottenuti **acidi carbossilici:**



Reazioni con ioni acetiluro e cianuro

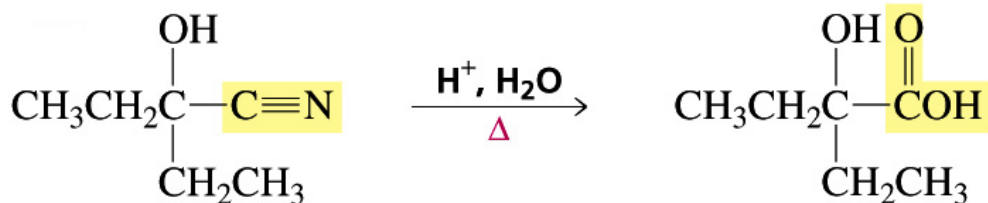


l'attacco di ioni cianuro determina la formazione di cianidrine:

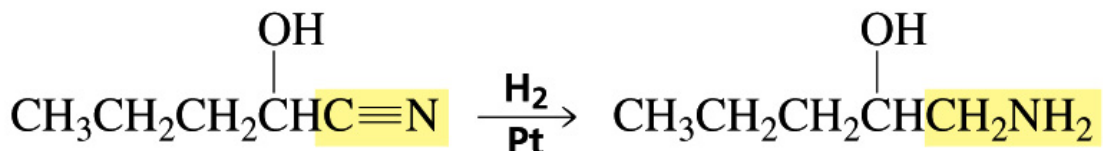


una cianidrina

Successivamente queste possono essere idrolizzate ad α -idrossiacidi, ad α -idrossiammidi o possono essere ridotte a β -idrossilammine:



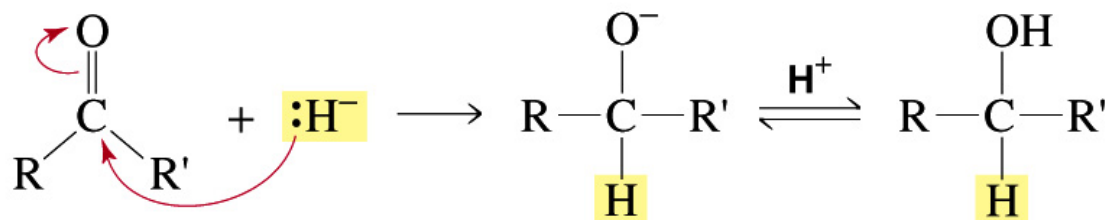
un α -idrossiacido carbossilico



una β -idrossilammina

Riduzioni con ione idruro

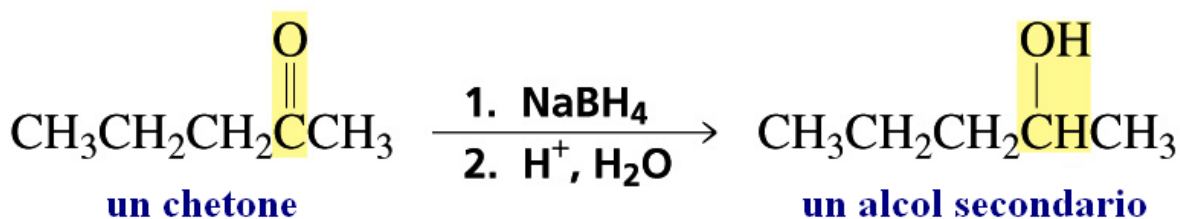
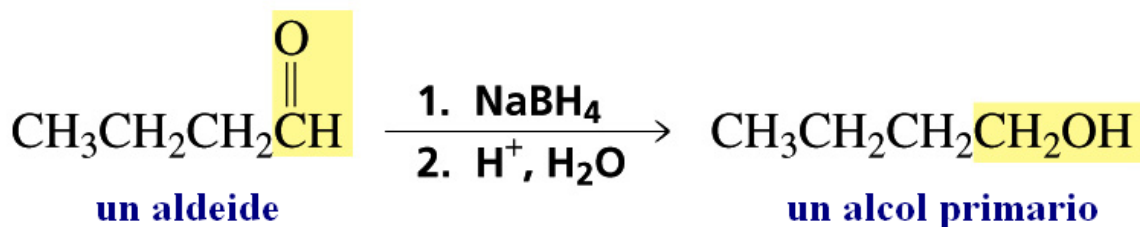
La riduzione di aldeidi e chetoni con lo ione idruro consente di preparare **alcoli primari e secondari**, rispettivamente.



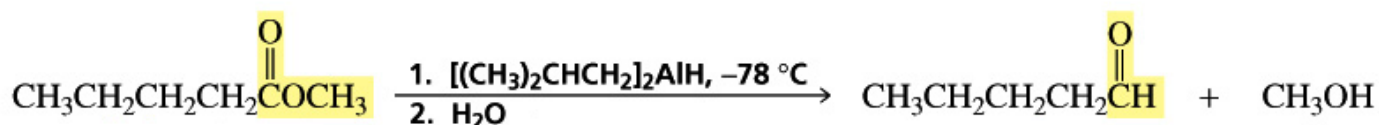
Lo ione idruro può essere veicolato per mezzo di diversi reattivi:

Iidruro di boro-sodio **NaBH₄**

Iidruro di litio e alluminio **LiAlH₄**



Nel caso degli esteri, se si vuole limitare la riduzione allo stadio di aldeide si può utilizzare l'idruro di diisobutilalluminio [(CH₃)₂CHCH₂]₂AlH, lavorando a bassa temperatura (-78°C). A questa temperatura, infatti, l'intermedio di addizione è stabile. Dopo aver allontanato alla stessa temperatura l'idruro in eccesso, riscaldando si ottiene l'aldeide (l'intermedio si decompone eliminando lo ione alcossido)



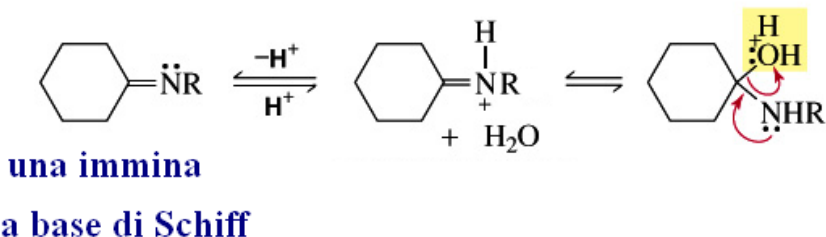
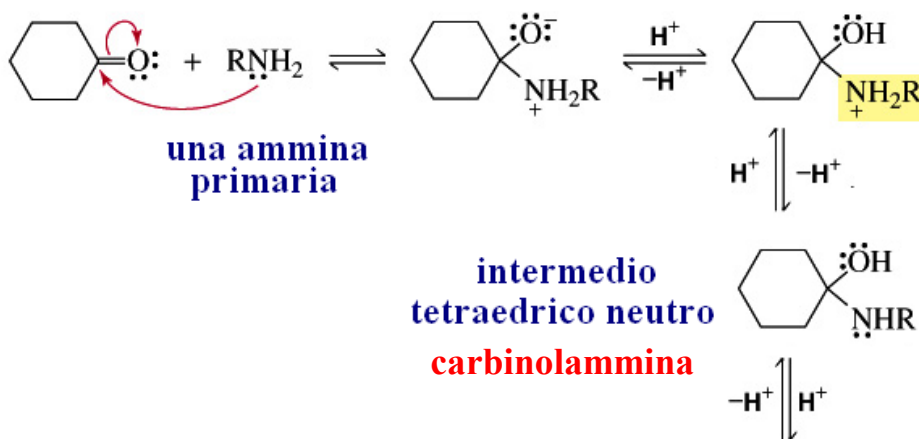
Reazioni con nucleofili all'azoto

Il prodotto di addizione di un aldeide o un chetone con una ammina primaria o secondaria non è stabile ma tende a perdere acqua. Le reazioni sono quindi del tipo

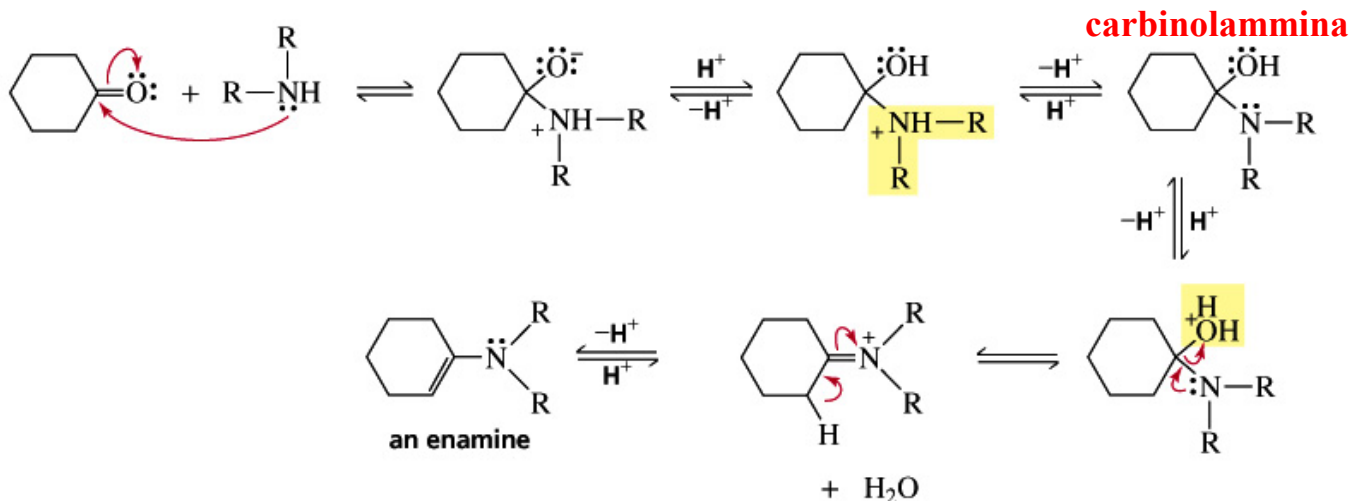
addizione-eliminazione

È richiesta una quantità catalitica di acido

Da ammine primarie: formazione di immine o basi di Schiff



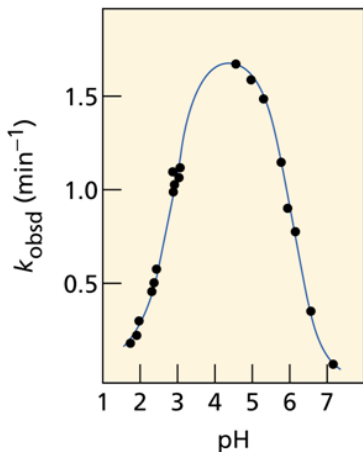
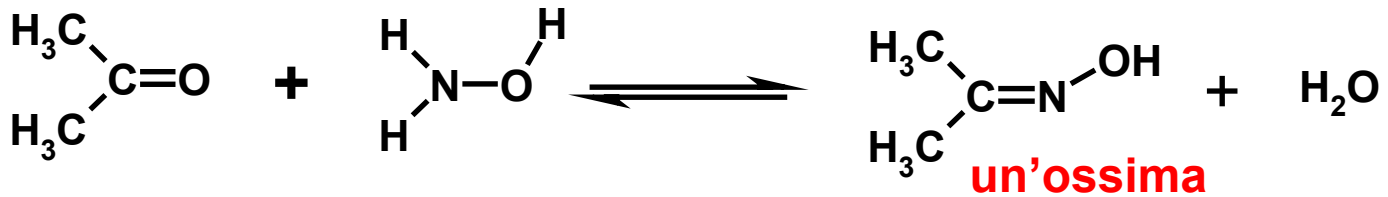
Da ammine secondarie: formazione di enammine



questo intermedio non può perdere un protone dall'azoto, ma può farlo dal carbonio in α

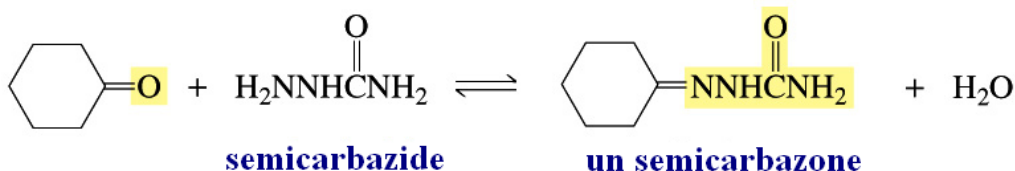
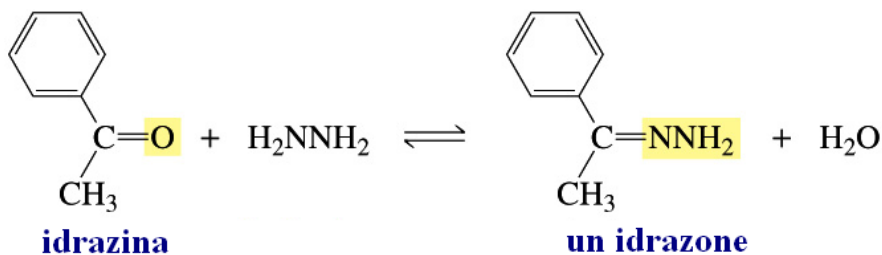
Per spostare gli equilibri a favore della formazione di immina o di enammina è necessario allontanare l'acqua formata nel corso della reazione.

Il controllo del pH è molto importante, perché deve garantire la presenza di nucleofilo non protonato (che altrimenti non potrebbe attaccare il carbonile) ma allo stesso tempo la protonazione dell'ossidrile carbinolamminico dell'intermedio di addizione neutro che dovrà evolvere verso il prodotto.



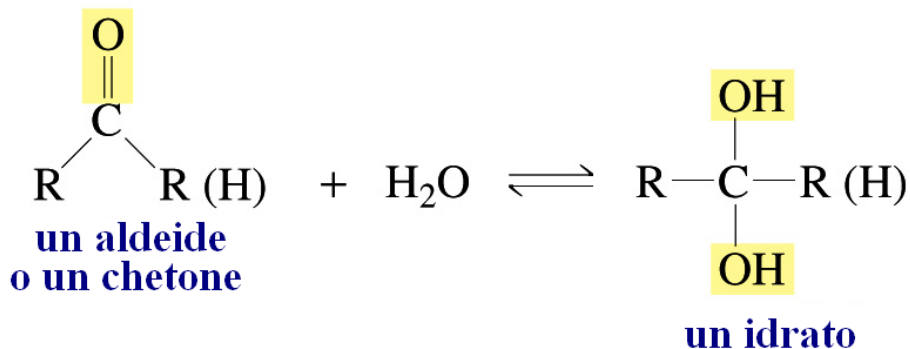
Nel caso della formazione di ossima dalla reazione tra acetone e idrossilammina la dipendenza della velocità di reazione dal pH è quello visibile nel diagramma a lato (il massimo è raggiunto a pH=4.5)

Altri derivati di tipo imminico



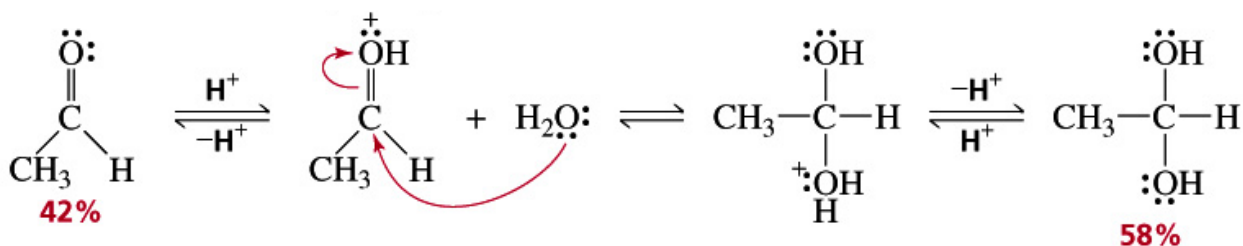
Reazioni con nucleofili all'ossigeno

Formazione di **idrati (gem dioli)** per addizione di acqua

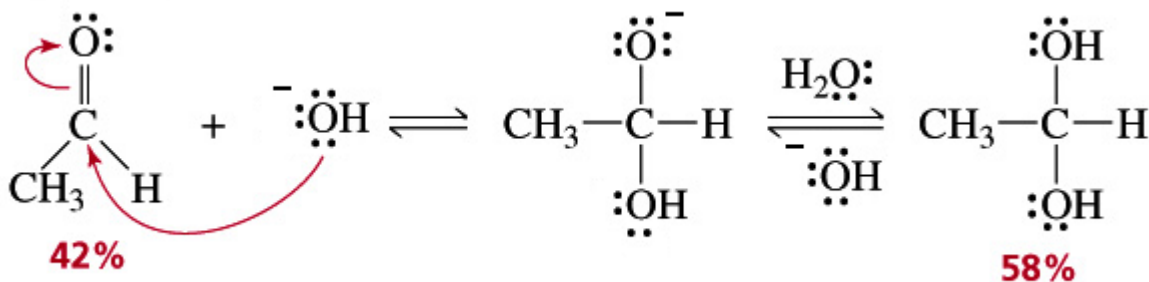


La reazione è catalizzata sia da acidi che da basi:

Catalisi acida

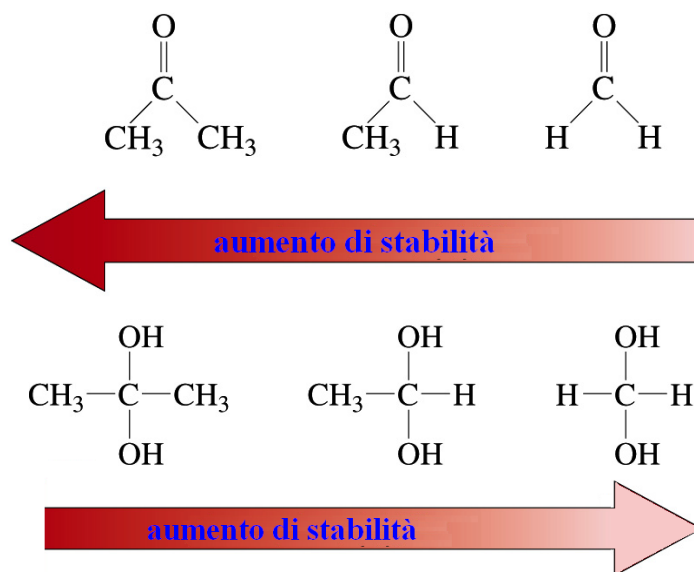
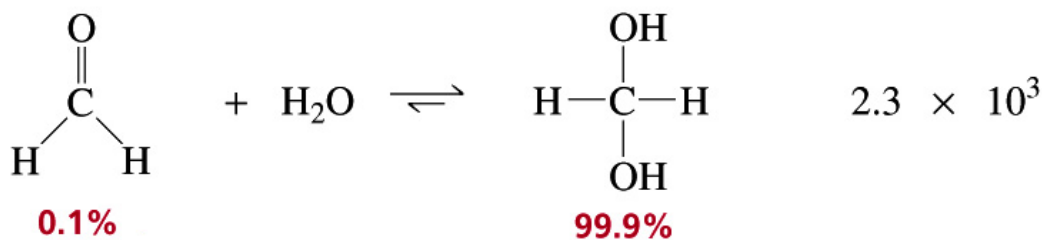
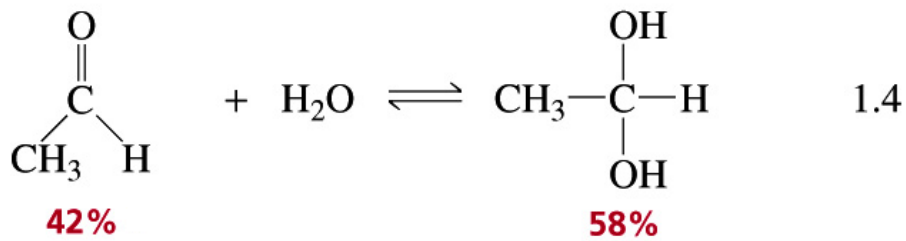
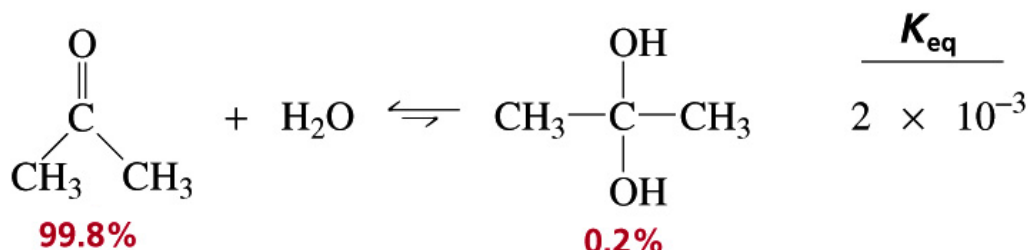


Catalisi basica



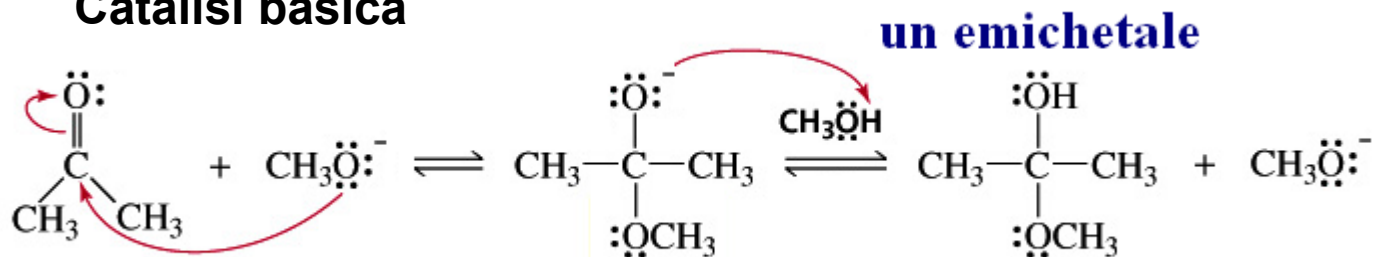
La quantità di idrato formato generalmente è modesta, ma, in assoluto, questo dipende dalla stabilità relativa della forma carbonilica rispetto alla gem-diolica.

Quest'ultima normalmente è destabilizzata dalla contemporanea presenza sul carbonio sp^3 di due atomi fortemente elettronegativi (atomi di ossigeno).

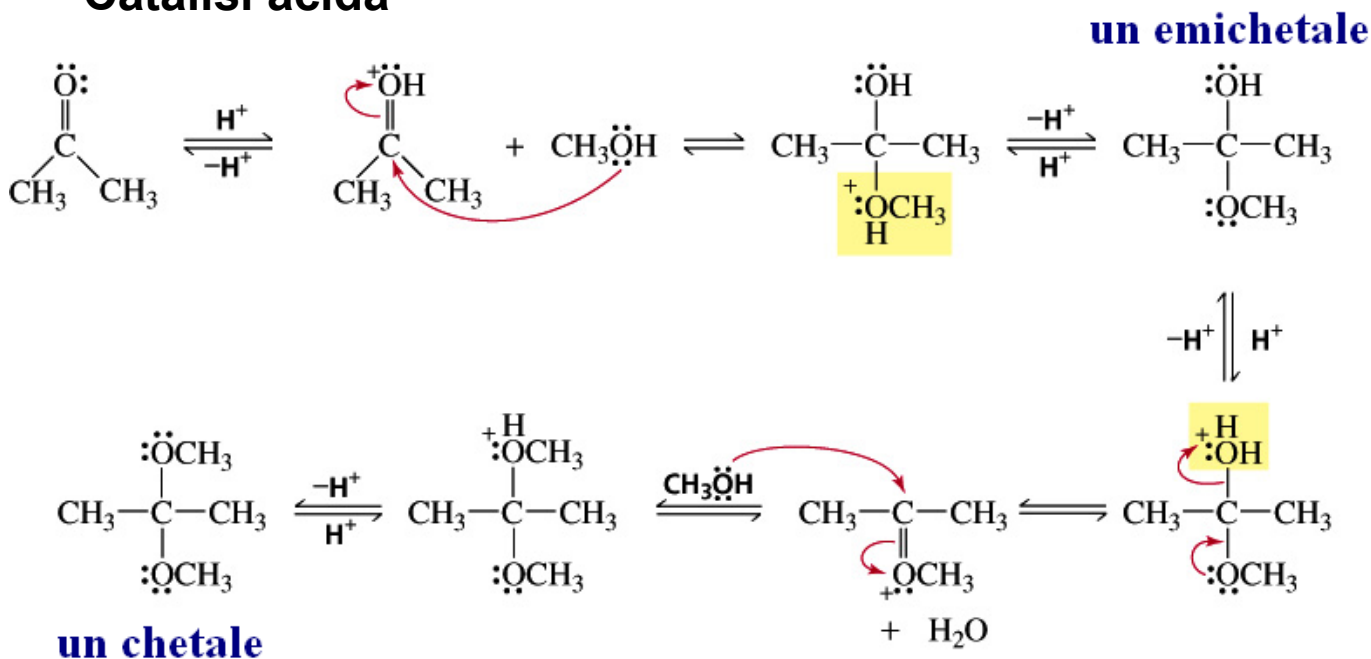


Formazione di **acetali** e **chetali** per addizione di **alcol** ad **aldeidi** o **chetoni**, rispettivamente.

Catalisi basica



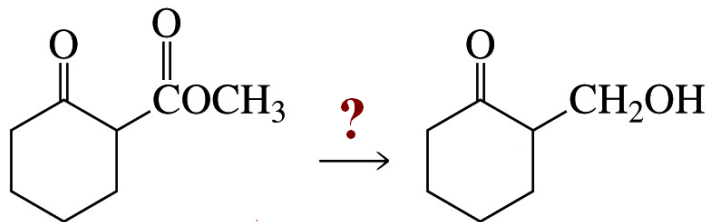
Catalisi acida



La formazione di **acetali** e **chetali** a partire dagli **emiacetali** o **emichetali** (generalmete poco stabili e per questo difficilmente isolabili) è **solo acido catalizzata**. Per spostare l'equilibrio verso la loro formazione occorre utilizzare il reagente alcolico anche come solvente ed allontanare l'acqua formata. Per tornare alla forma carbonilica occorre utilizzare un ambiente fortemente acido in presenza di un eccesso di acqua

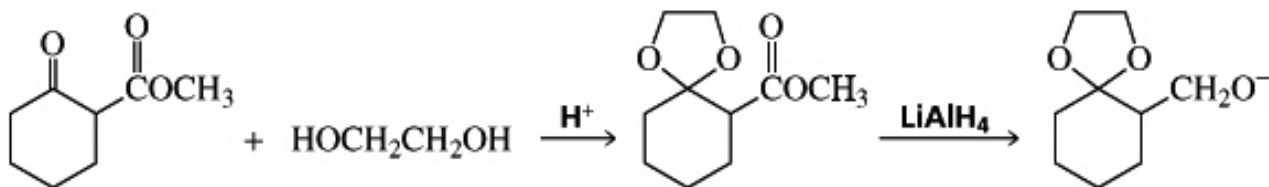
La formazione di **acetali** e **chetali** è utilizzata per proteggere gruppi carbonilici durante reazioni che li vedrebbero coinvolti.

Esempio 1:

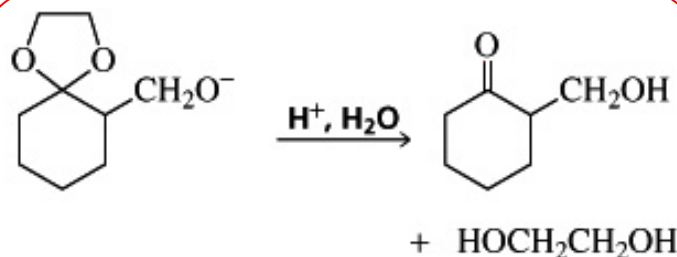


protezione

riduzione

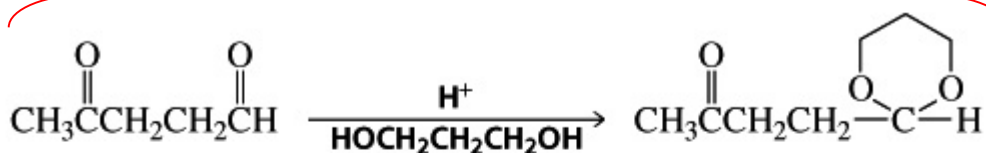


deprotezione

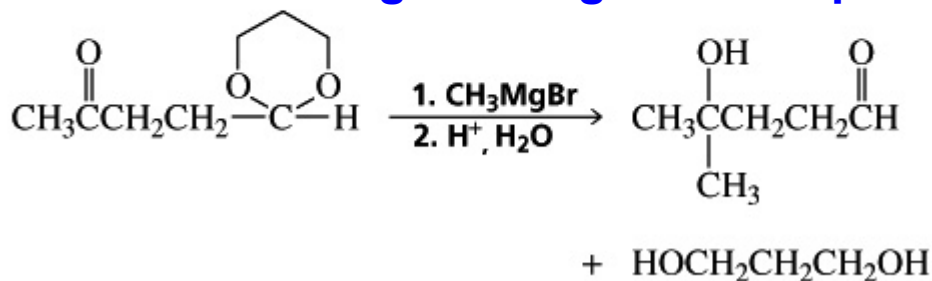


Protezione selettiva del più reattivo gruppo aldeidico

Esempio 2:

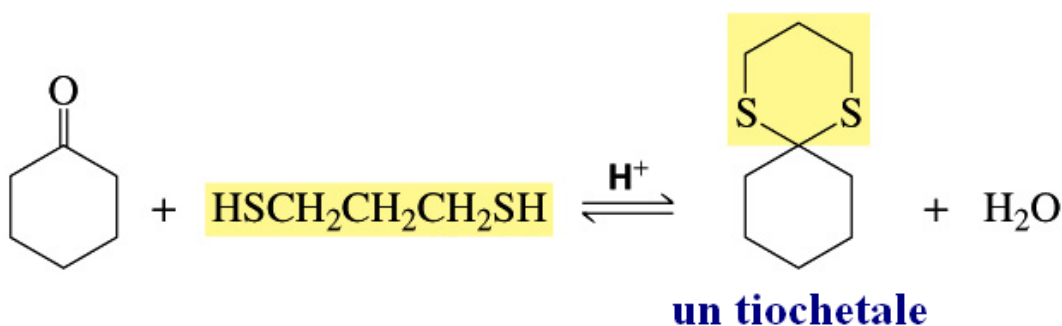
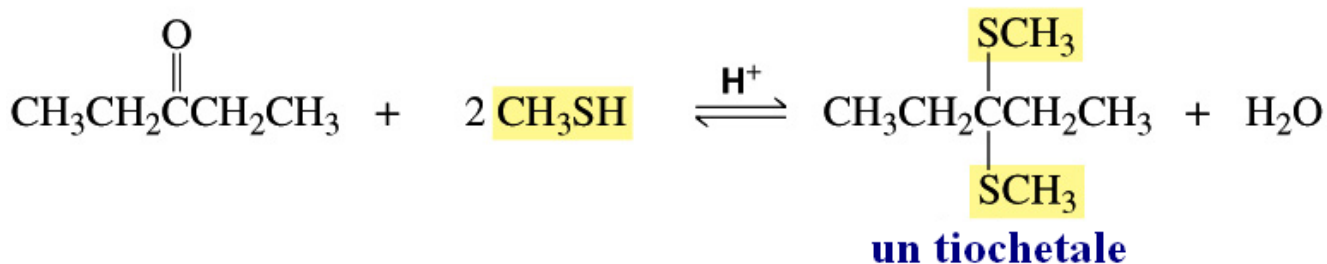


Reazione con Grignard seguita da deprotezione

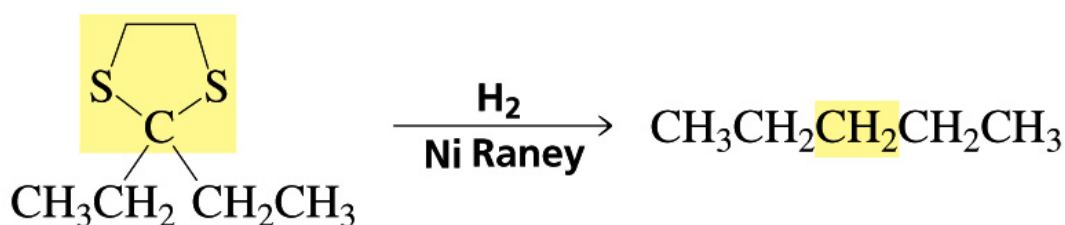
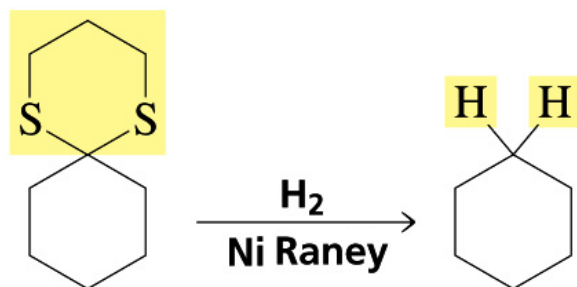


Reazioni con nucleofili allo zolfo

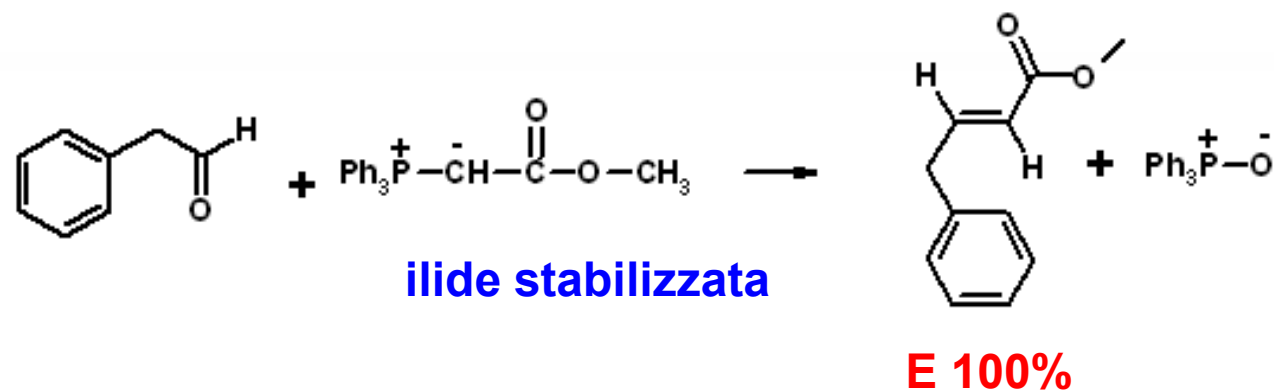
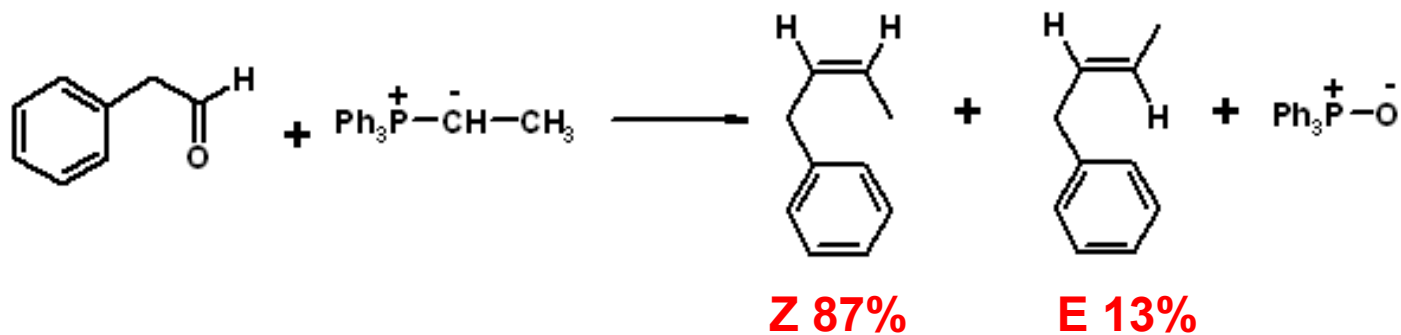
Formazione di **tioacetali** e **tiochetali** per addizione di **tioli ad aldeidi o chetoni**, rispettivamente.



La desolforazione può essere ottenuta oltre che in acido concentrato per riduzione catalitica con nichel Raney:

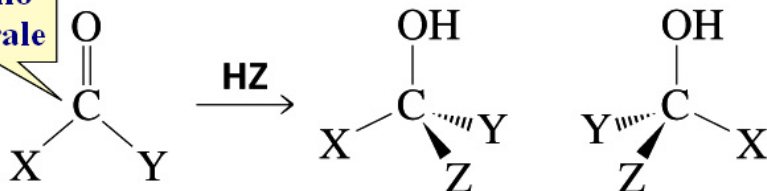


Una ilide è relativamente stabile se può delocalizzare la carica negativa su un gruppo adiacente elettronattrattore, come ad esempio un carbonile. In questo caso dalla reazione con il chetone o l'aldeide si formerà in modo stereoselettivo lo **stereoisomero E**. Al contrario, ilidi non stabilizzate formano preferenzialmente **stereoisomeri Z**



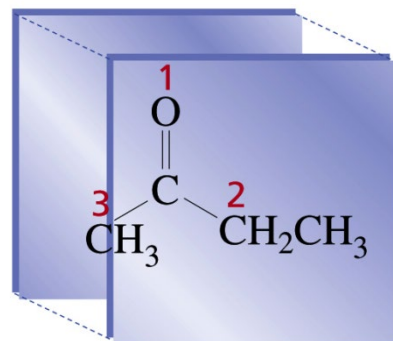
Stereochimica dell'addizione nucleofila al carbonile

carbonio prochirale



coppia di enantiomeri

faccia *Si*

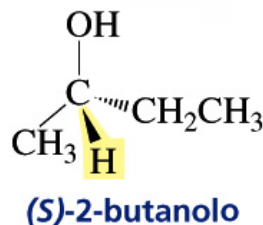


faccia *Re*

Se il nucleofilo che si aggiunge è diverso dai due gruppi **X** e **Y** già presenti, il carbonio carbonilico diventerà chirale. Poiché l'attacco potrà avvenire con uguale probabilità sulle due facce **Re** e **Si** si formeranno sempre miscele racemiche dei due enantiomeri.

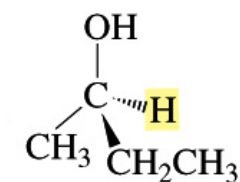


attacco di H⁻ sulla faccia *Re*
seguito dall'addizione di H⁺



(*S*)-2-butano

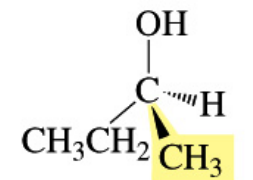
attacco di H⁻ sulla faccia *Si*
seguito dall'addizione di H⁺



(*R*)-2-butano

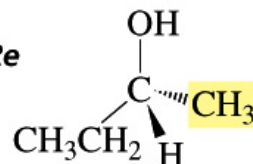


attacco di CH₃MgBr sulla faccia *Si*
seguito dall'addizione di H⁺



(*S*)-2-butano

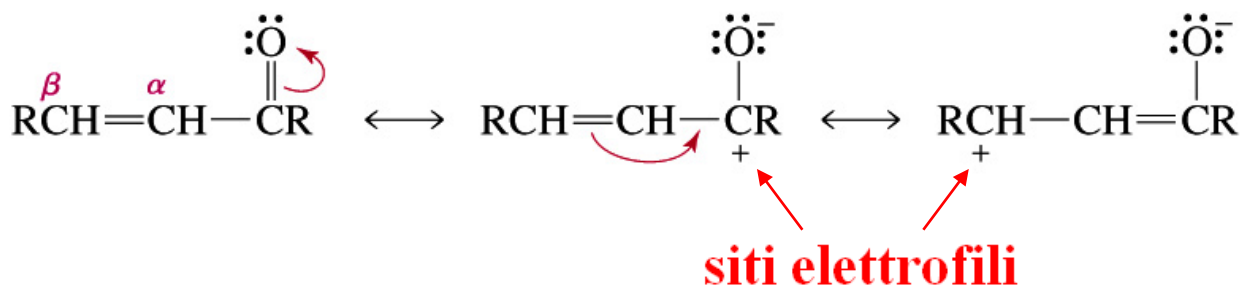
attacco di CH₃MgBr sulla faccia *Re*
seguito dall'addizione di H⁺



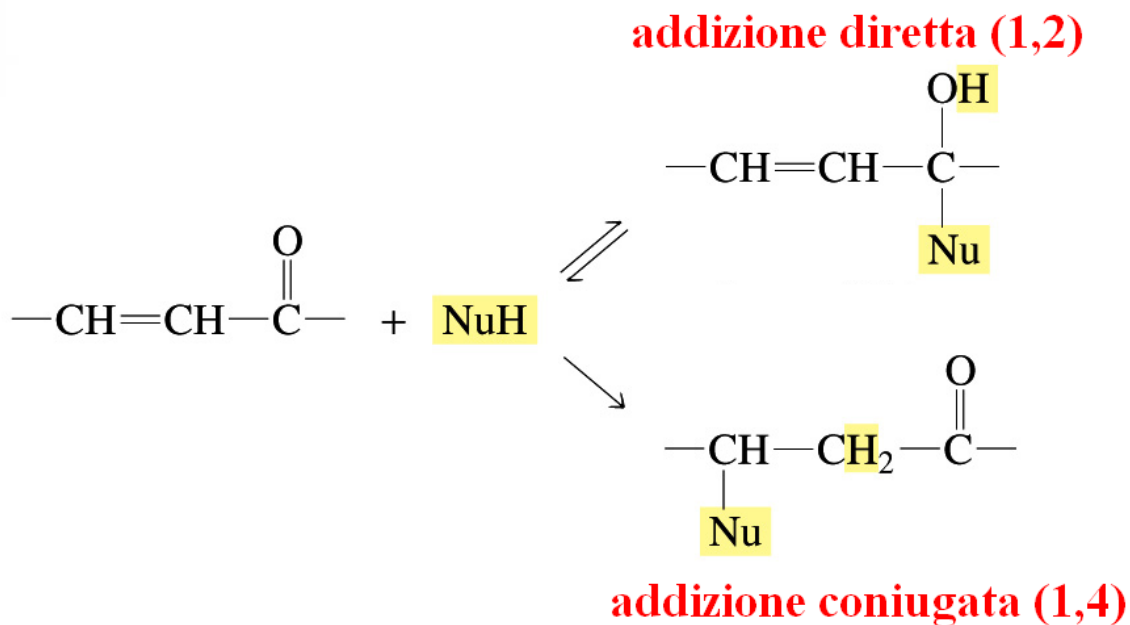
(*R*)-2-butano

Addizione nucleofila a composti carbonilici α,β -insaturi

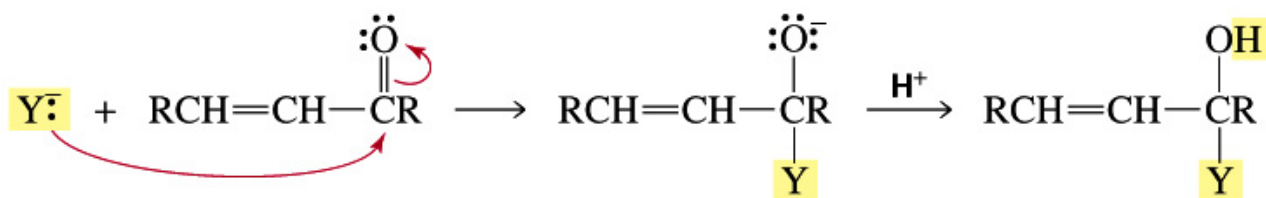
Nelle molecole contenenti carbonili coniugati con doppi legami sono presenti due siti elettrofili su cui può avvenire l'attacco di un nucleofilo:



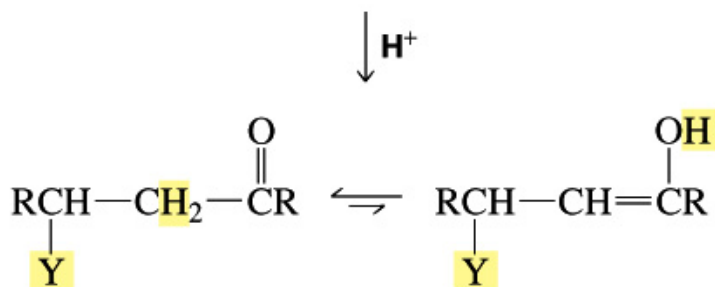
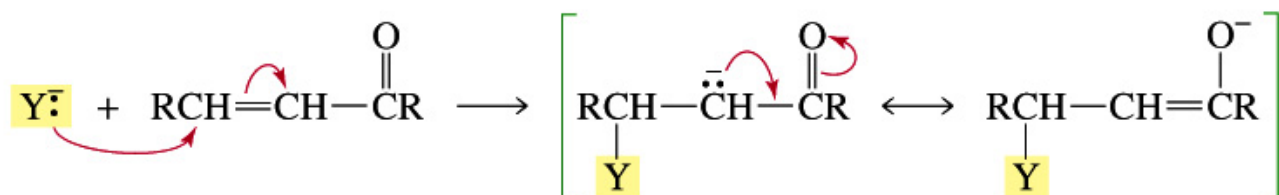
Perciò, se la funzione carbonilica è di tipo aldeidico o chetonico, in linea di principio possono essere ottenuti due prodotti di addizione:



addizione diretta (1,2)



addizione coniugata (1,4)



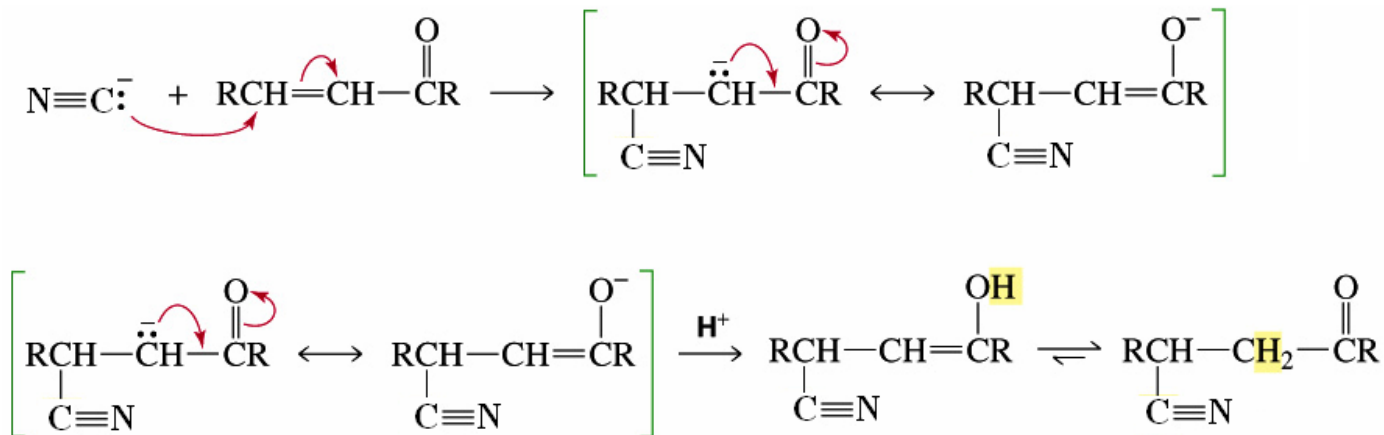
tautomero chetonico tautomero enolico

L'addizione coniugata **predomina** quando il prodotto di addizione diretta è **poco stabile**, ad esempio per ragioni steriche, altrimenti si avranno miscele dei due prodotti.

Nucleofili che sono **basi deboli**, come ioni alogenuro, alcoli, tioalcoli e ammine, **formano di preferenza prodotti di addizione coniugata**.

Ioni idruro e carbanioni che sono **basi forti** formano invece sia prodotti di addizione 1,2 che 1,4.

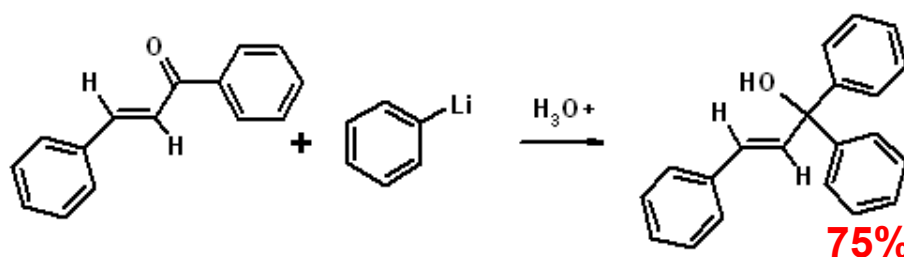
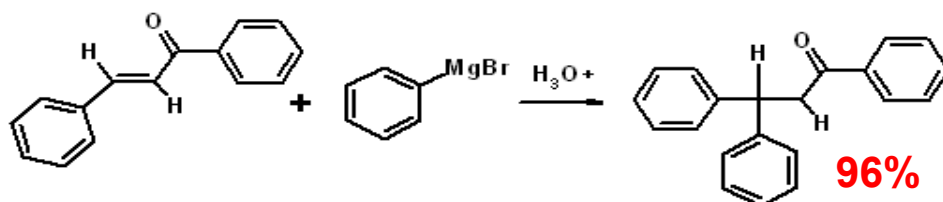
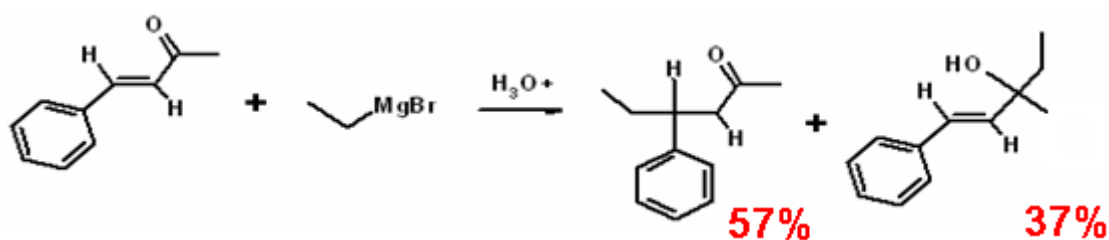
Ad esempio, lo **ione cianuro** (base debole) forma di preferenza prodotti di **addizione coniugata**:



I **reattivi di Grignard** danno preferenzialmente **addizione 1,2** se il sistema non è stericamente impedito in prossimità del carbonile e **prodotti 1,4** se l'ingombro è elevato.

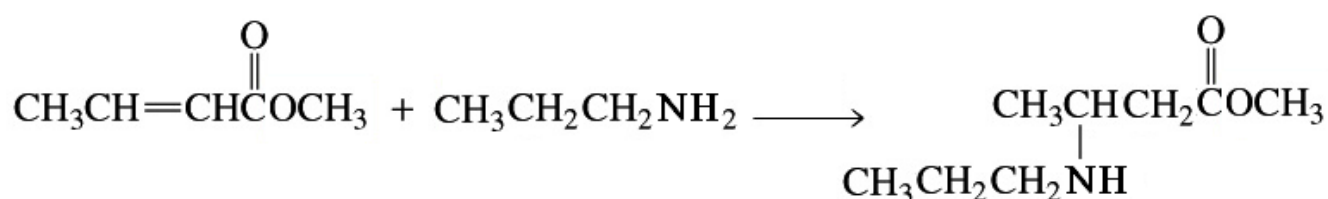
Gli **organo litio** danno preferenzialmente **addizione-1,2**, anche se il sistema è stericamente impedito.

I **litiodialchilcuprati** danno esclusivamente **addizioni-1,4** (il legame C-Cu è molto meno polarizzato che nei grignard o gli organolitio).



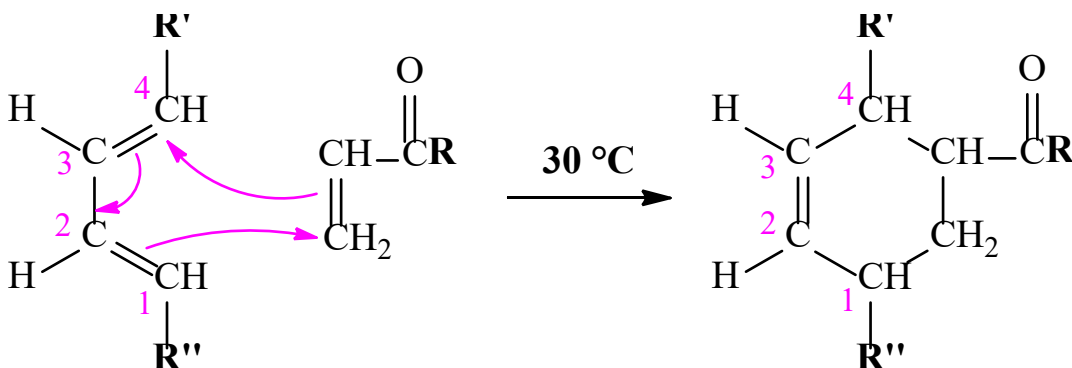
Se il composto carbonilico α,β -insaturo è un derivato acilico, allora la competizione sarà tra l'addizione coniugata e la sostituzione nucleofila acilica.

I derivati acilici più reattivi (alogenuri e anidridi) tenderanno a dare la reazione di sostituzione acilica, quelli meno reattivi (esteri ed ammidi) subiranno prevalentemente addizione coniugata:

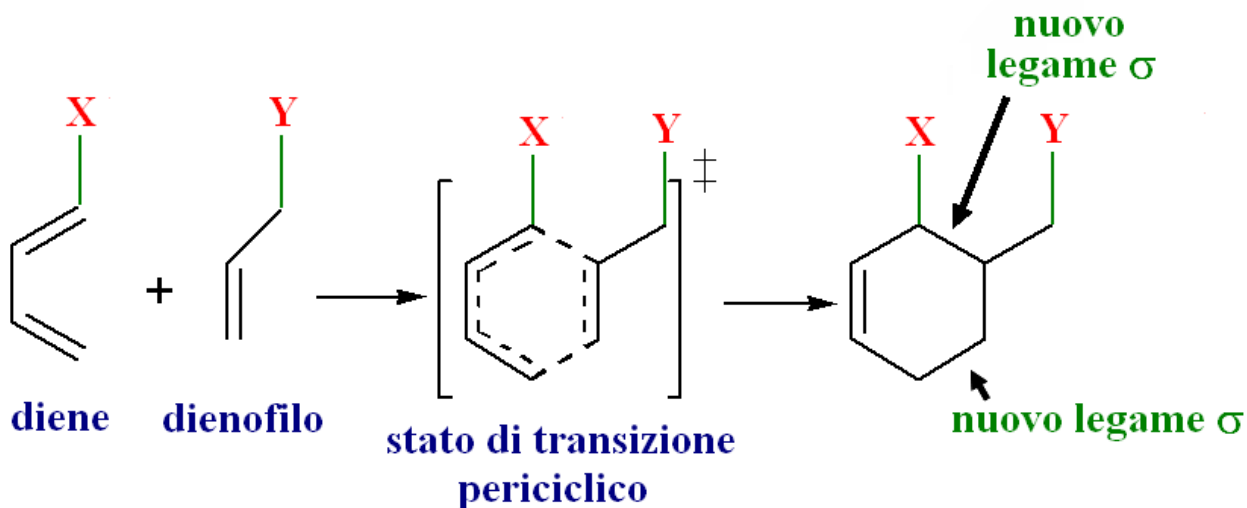


Cicloaddizione di Diels-Alder

Composti carbonilici α,β -insaturi reagiscono con facilità con sistemi dienici coniugati (1,3-butadieni variamente sostituiti) attraverso una reazione nota come **cicloaddizione $[4\pi+2\pi]$ di Diels-Alder**. In pratica, si tratta di una reazione periciclica nella quale un doppio legame (2π) si addiziona con modalità 1,4 ad un butadiene coniugato (4π):



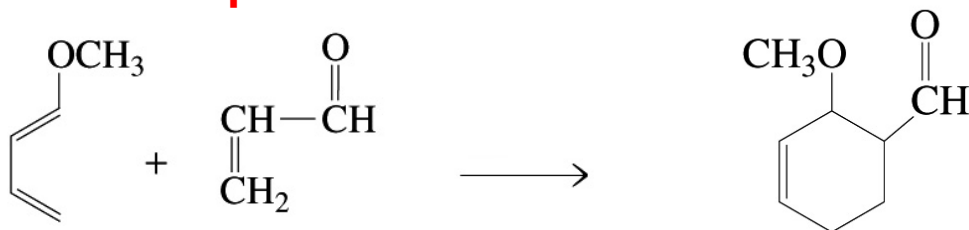
Generalizzando: cicloaddizione $[4\pi+2\pi]$



La reattività è incrementata:

1. dalla presenza di gruppi Y elettronattrattori sul dienofilo;
2. dalla presenza di gruppi X elettrondonatori sul diene

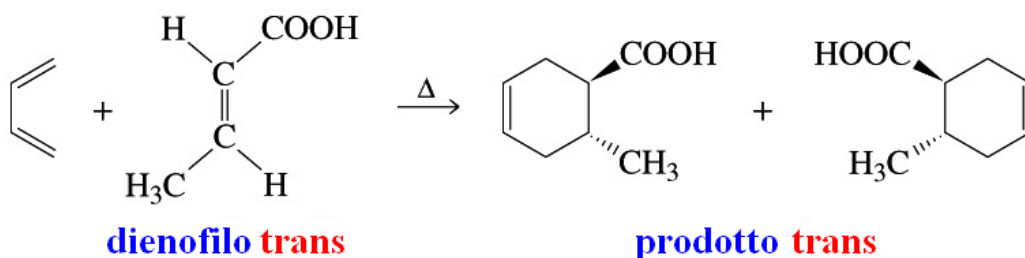
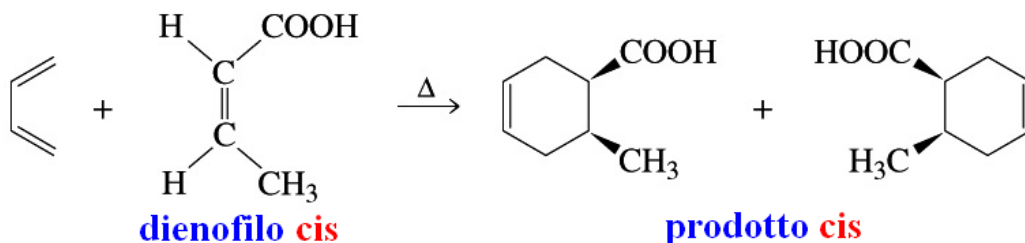
Questa reazione è più veloce ...



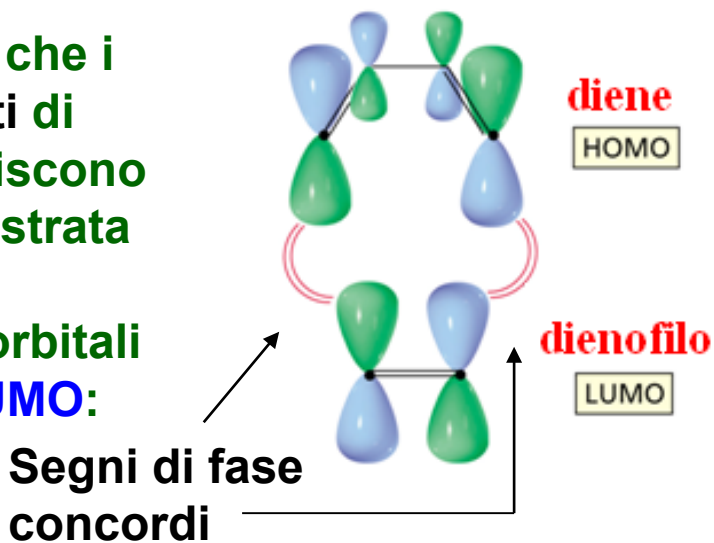
.... di questa



Allo stato termico l'addizione è rigorosamente *sin* (la reazione è stereospecifica):

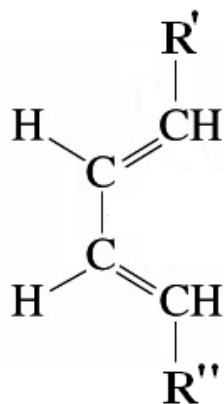


Questo deriva dal fatto che i sistemi π generalizzati di **dienofilo e **diene** interagiscono secondo la modalità illustrata nella seguente rappresentazione degli orbitali molecolari **HOMO** e **LUMO**:**



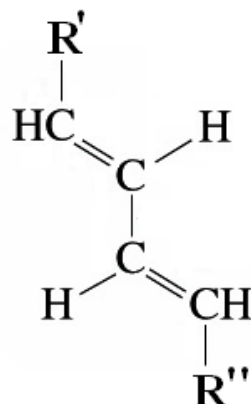
Considerando la geometria richiesta per la favorevole sovrapposizione degli orbitali p estremali, il diene può partecipare alla reazione solo nella conformazione **s-cis**:

adatta per la cicloaddizione



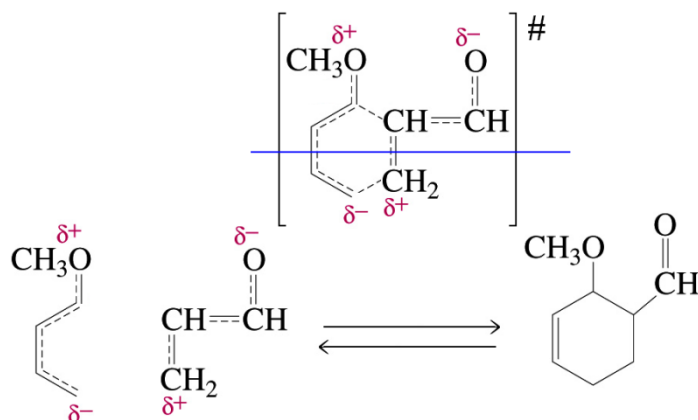
s-cis

inadatta per la cicloaddizione



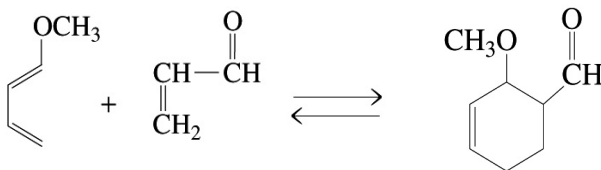
s-trans

Per prevedere in maniera corretta l'orientamento assunto dai due reagenti nella reazione quando lo stato di transizione non è simmetrico occorre considerare la distribuzione di carica sugli atomi che si sovrappongono:

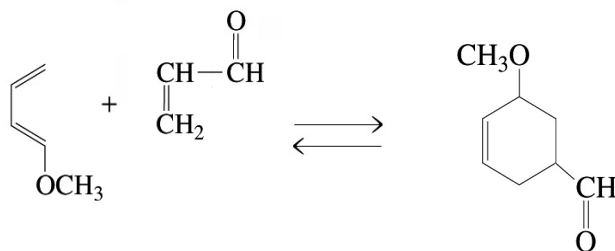


Perciò:

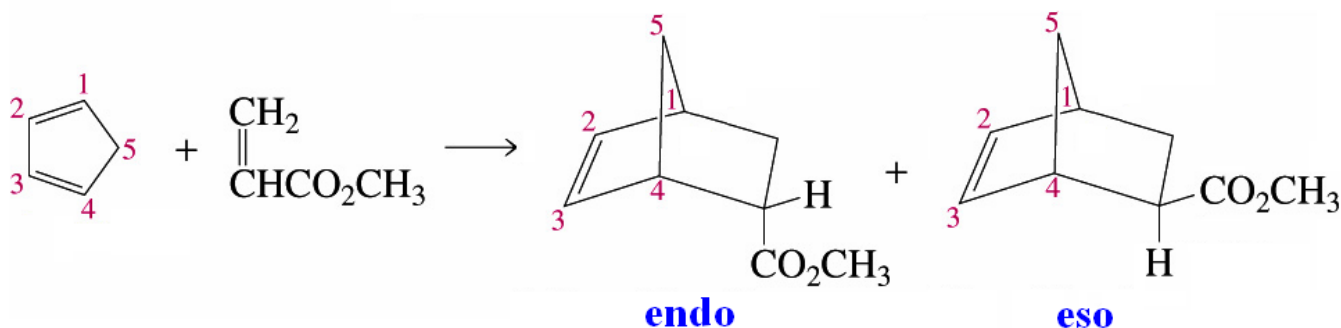
Si



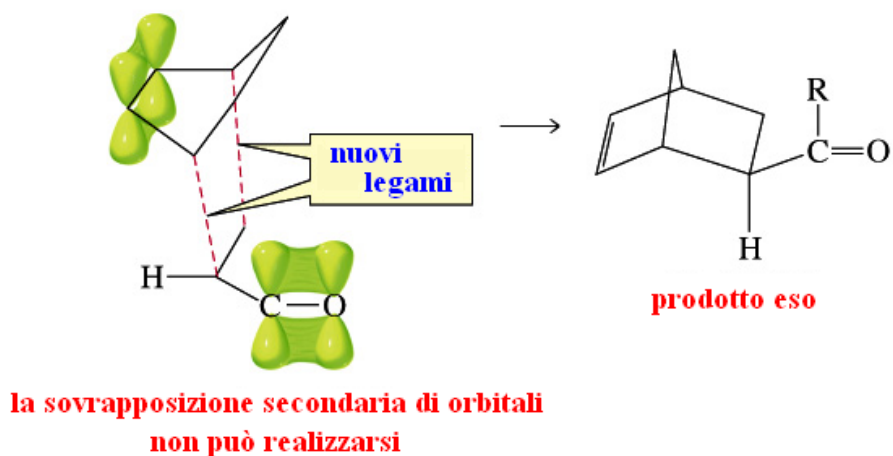
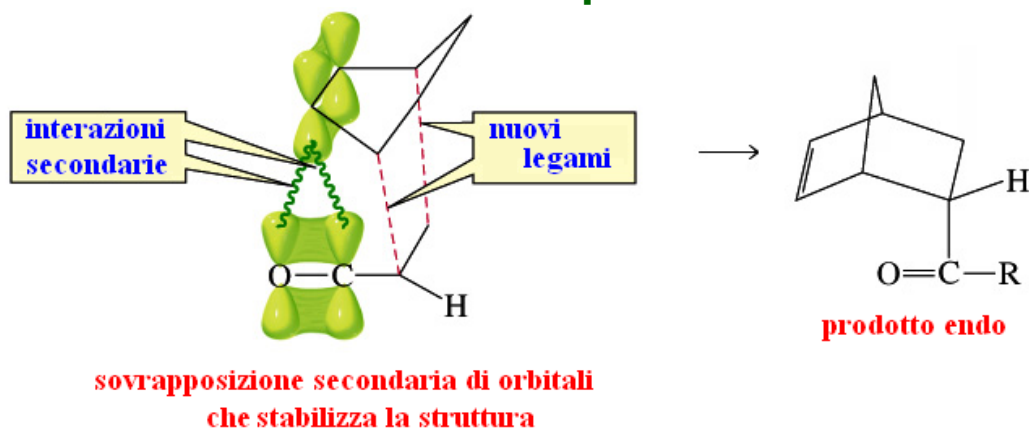
No



Quando il composto che si forma è biciclico il dienofilo potrebbe aggiungersi in modo da formare l'isomero **eso** o l'isomero **endo**:



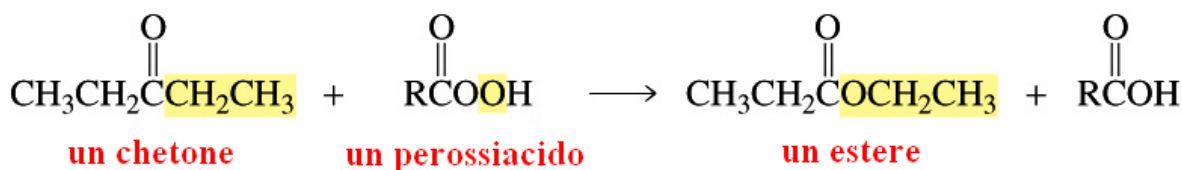
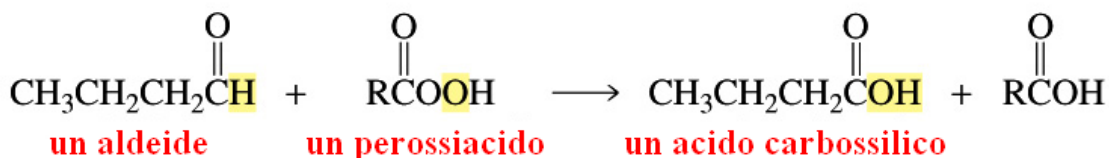
Se il sostituito sul dienofilo possiede elettroni π allora la formazione dell'isomero **endo** sarà favorita per la formazione di una **sovrapposizione orbitale secondaria** che stabilizzerà questa struttura:



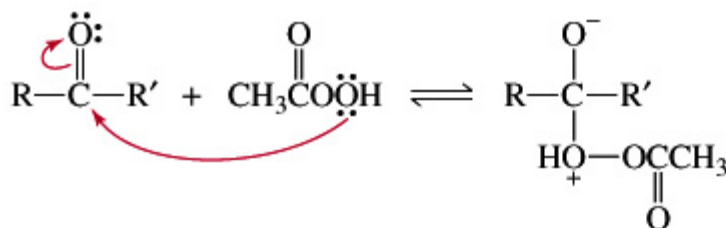
Ossidazione di aldeidi e chetoni con perossiacidi:

reazione di Baeyer–Villiger

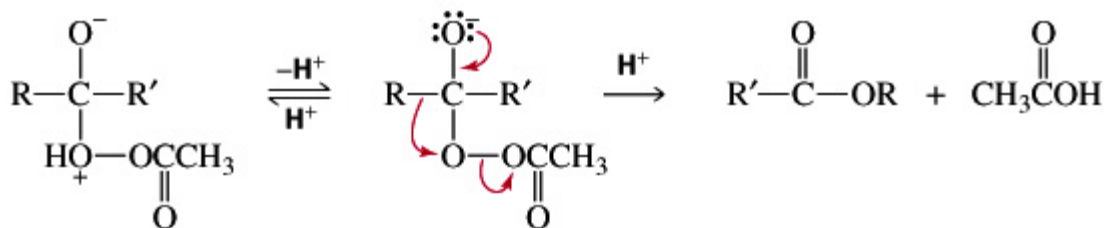
Dalla reazione tra aldeidi o chetoni con perossiacidi si ottengono acidi carbossilici ed esteri, rispettivamente:



meccanismo



Trasposizione!

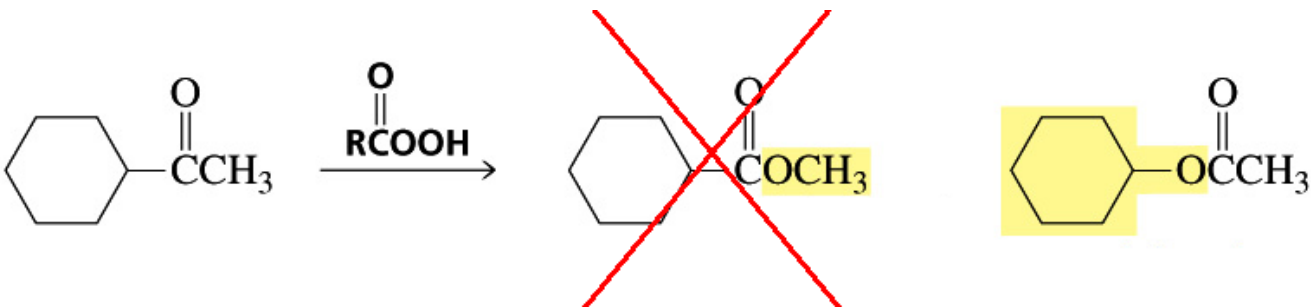


Attitudine migratoria dei gruppi legati al carbonile:

H > alchile 3° > alchile 2° ≈ fenile > alchile 1° > metile



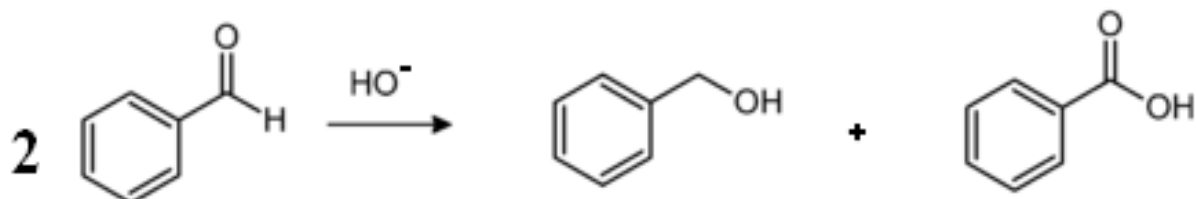
Perciò è possibile prevedere quale sarà il prodotto formato tenendo conto della diversa attitudine migratoria dei due gruppi legati al carbonile:



Reazione di Cannizzaro

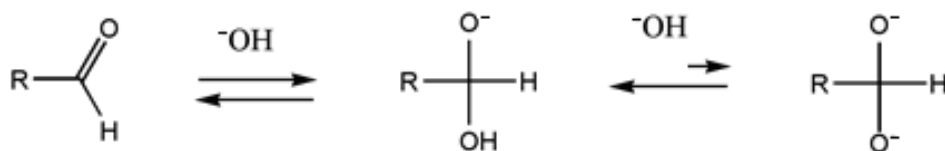
È una reazione di **disproporzione** che richiede un ambiente **spiccatamente basico** e che coinvolge **due molecole di una aldeide priva di idrogeni acidi**.

Si ottengono **una molecola di acido e una di alcol**:

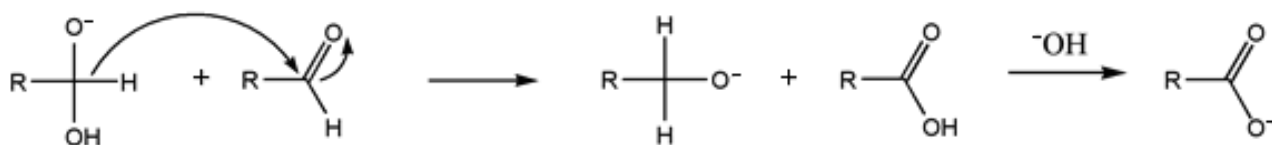


meccanismo

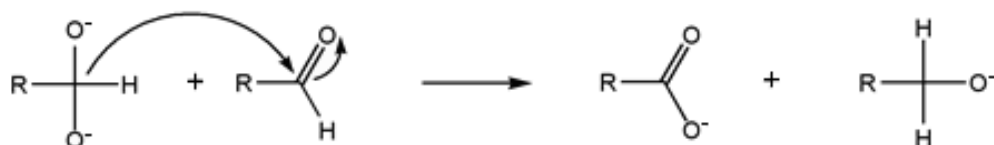
1



2



3



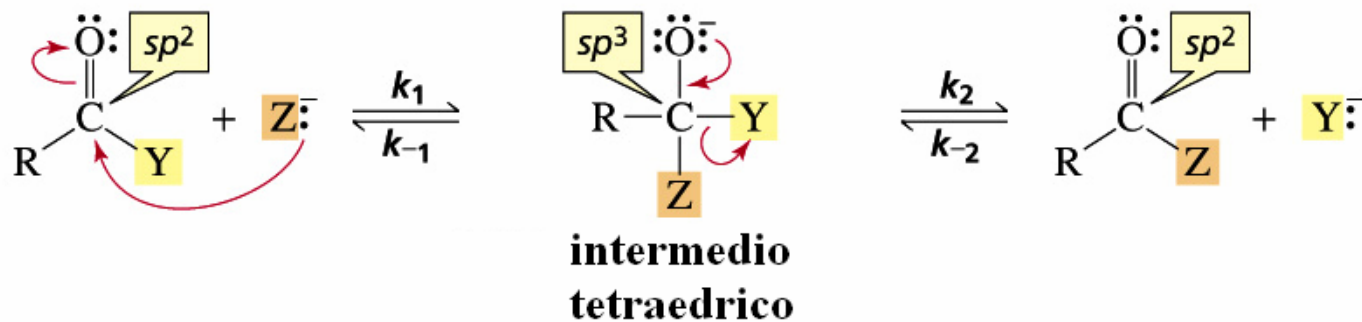
**Reazioni degli acidi carbossilici
e suoi derivati:
sostituzione nucleofila acilica**

Acidi carbossilici e loro derivati:

sostituzione nucleofila acilica

A seconda delle caratteristiche dei gruppi **Y** e **Z** sarà l'uno o l'altro ad essere eliminato preferenzialmente.

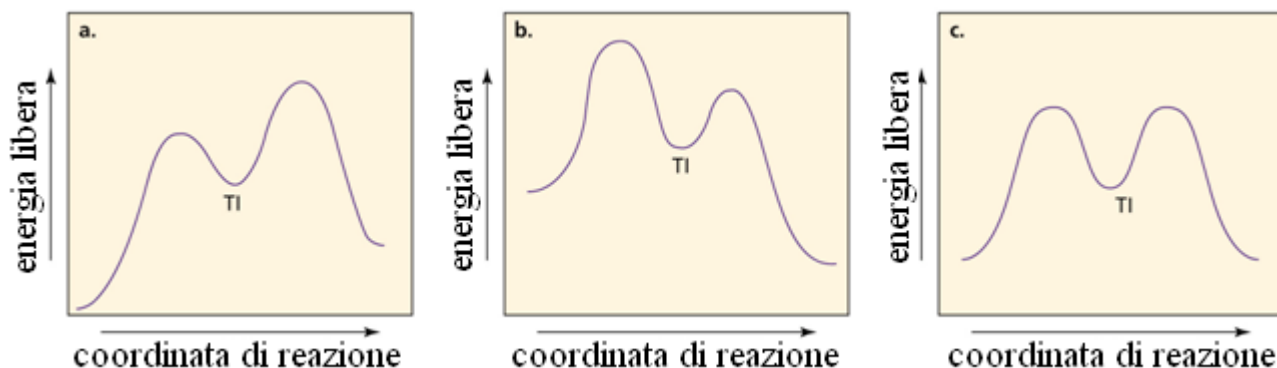
Il gruppo caratterizzato da una **minore basicità** sarà quello **eliminato di preferenza**.



Prevale se **Z⁻** è meno
basico di **Y⁻**
($k_{-1} \gg k_2$)

Prevale se **Z⁻** è più
basico di **Y⁻**
($k_2 \gg k_{-1}$)

Da un punto di vista energetico possono essere distinte 3 situazioni limite:



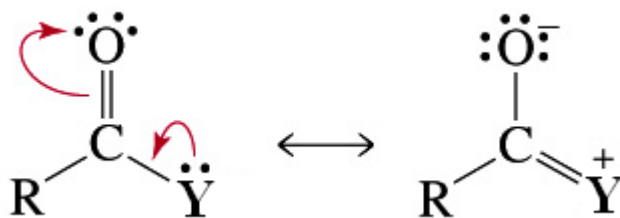
(a) Il nucleofilo **Z⁻** è una base più debole di **Y⁻**

(b) Il nucleofilo **Z⁻** è una base forte di **Y⁻**

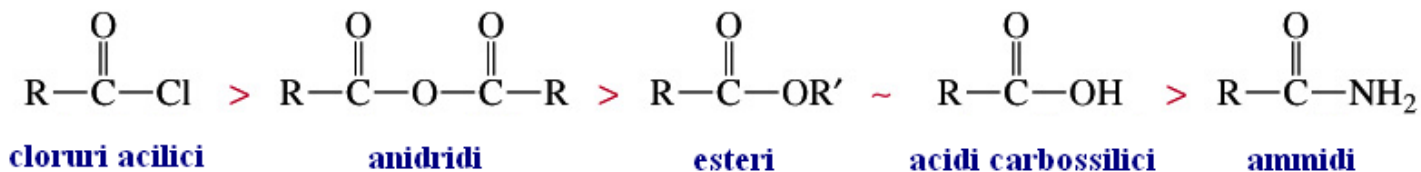
(c) Le basicità di **Z⁻** e **Y⁻** sono simili

La reattività di un derivato acilico è collegata a:

1. L'elettronegatività del gruppo legato all'acile (favorisce il carattere elettrofilo del carbonio carbonilico)
2. La basicità del gruppo legato all'acile (maggiore contributo della struttura di risonanza in cui il doppietto di Y è delocalizzato verso l'ossigeno carbonilico) (sfavorisce il carattere elettrofilo del carbonio carbonilico)



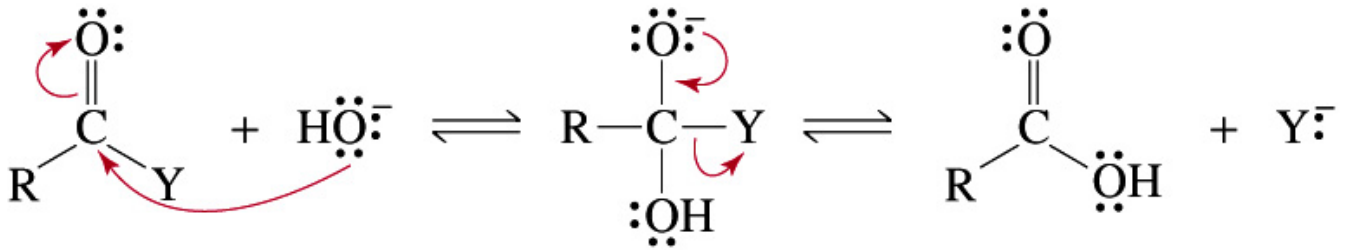
Sulla base delle cose appena dette l'ordine di reattività dei derivati di acidi carbossilici sarà:



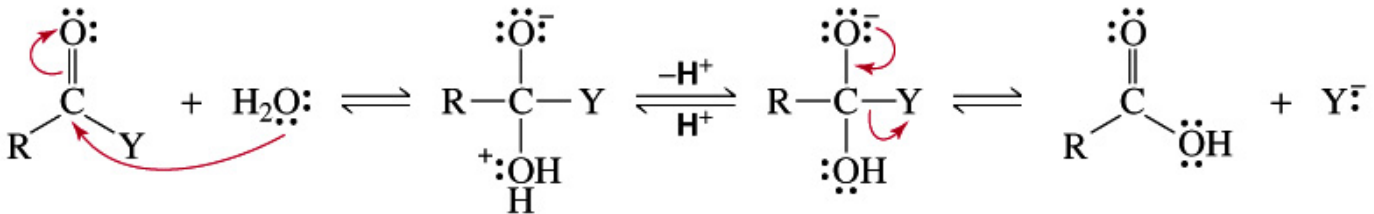
Una minore basicità del gruppo uscente Y favorirà anche il secondo stadio della reazione.

Tutti i derivati di acidi carbossilici reagiscono secondo uno stesso schema generale:

Caso di nucleofilo anionico (es. OH⁻)



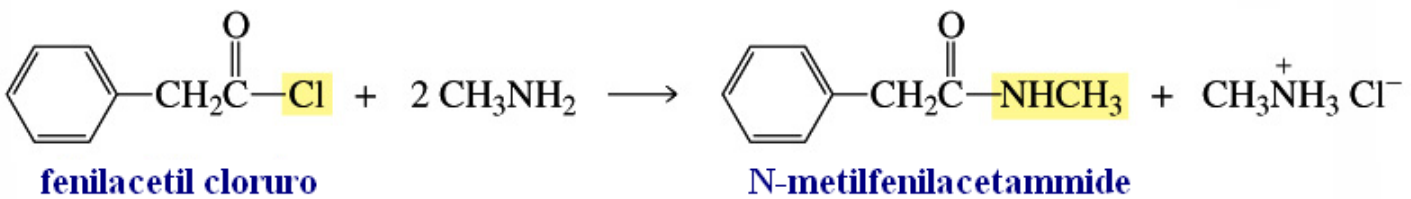
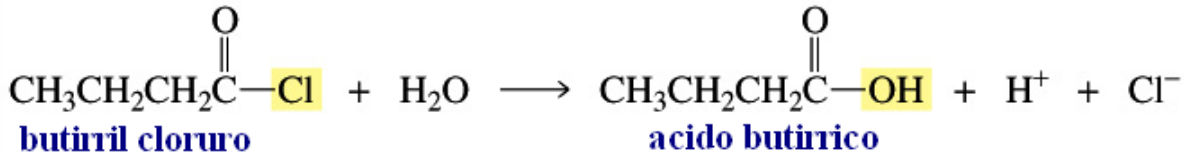
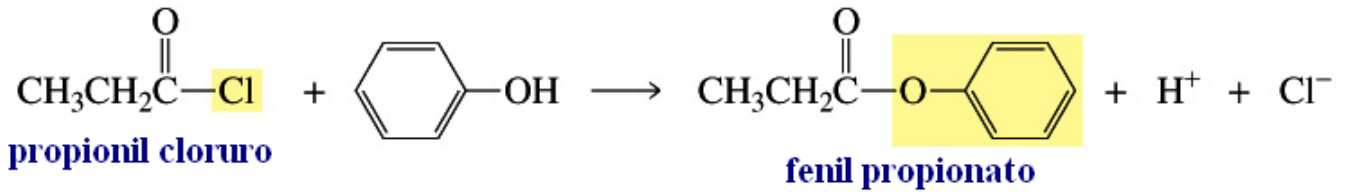
Caso di nucleofilo neutro (es. H₂O)



Un derivato di acido carbossilico **può essere trasformato in un derivato meno reattivo, ma non in uno più reattivo**

Regola generale: il nucleofilo che attacca deve essere una base più forte del gruppo Y che esce

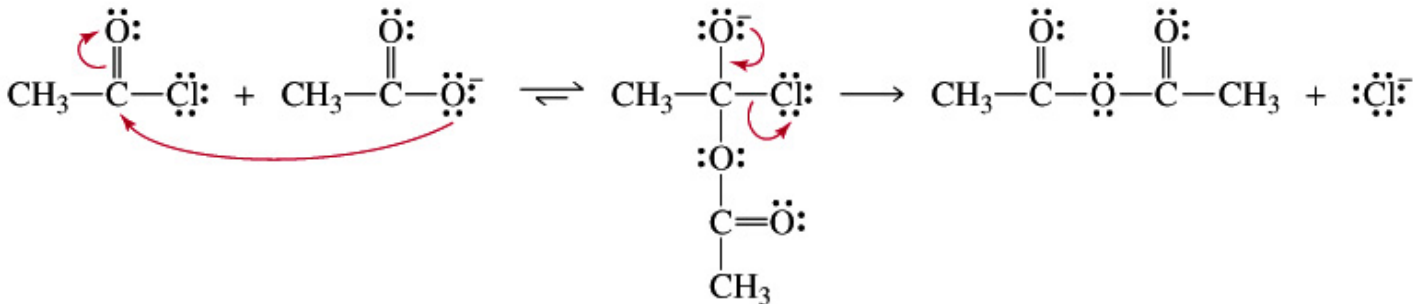
Reazioni degli acil-alogenuri



meccanismo

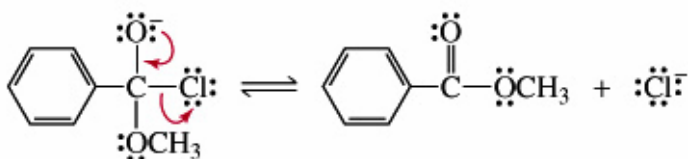
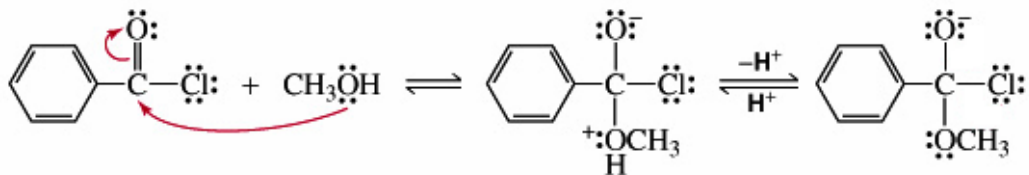
Caso di nucleofilo anionico

Preparazione di una anidride acida



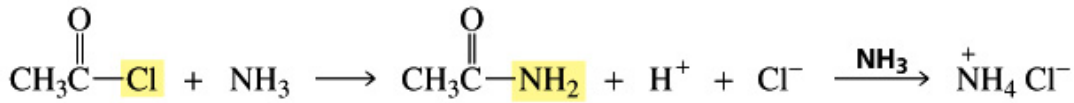
Caso di nucleofilo neutro

Preparazione di un estere

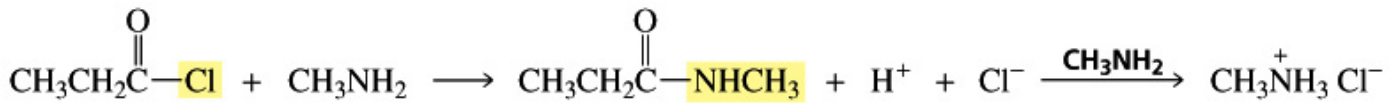


Nella preparazione di ammidi:

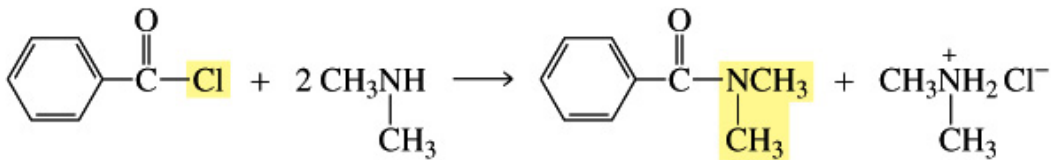
ammoniaca ammidi 1^a



ammina 1^a ammidi 2^a



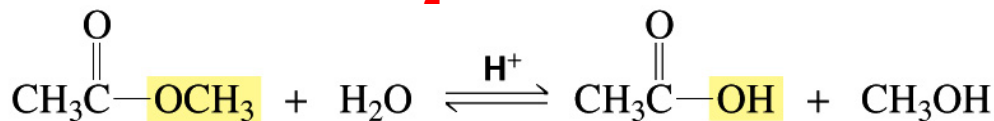
ammina 2^a ammidi 3^a



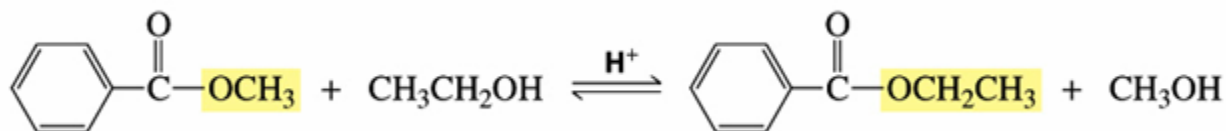
Le ammine terziarie non reagiscono con gli alogenuri acilici
(non c'è un idrogeno sull'azoto che possa uscire dopo la formazione dell'intermedio tetraedrico)

Reazioni degli esteri

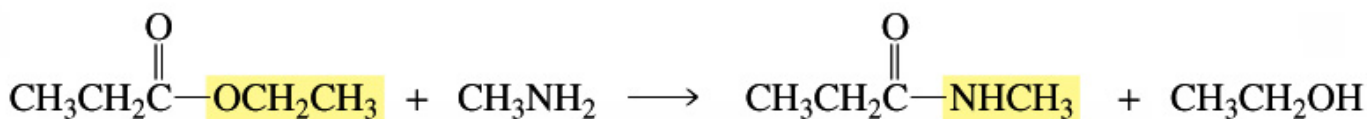
Idrolisi: estere + H₂O



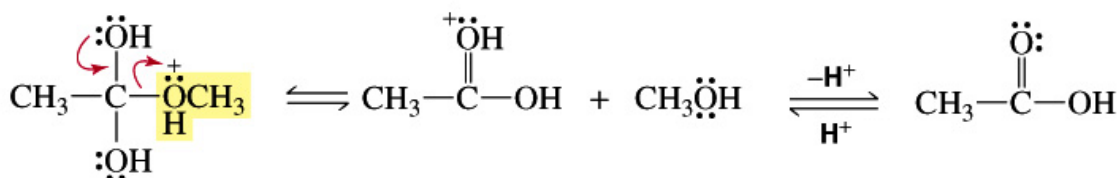
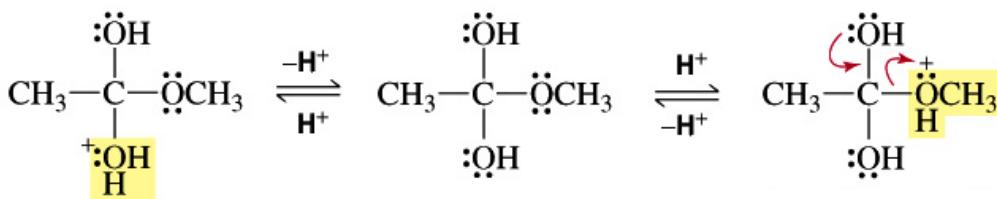
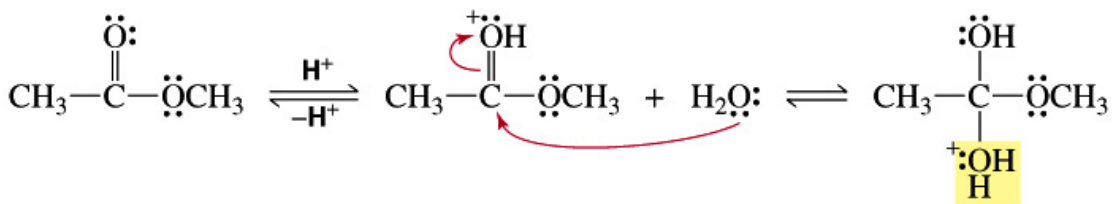
Transesterificazione: estere + alcol



Amminolisi: estere + ammina

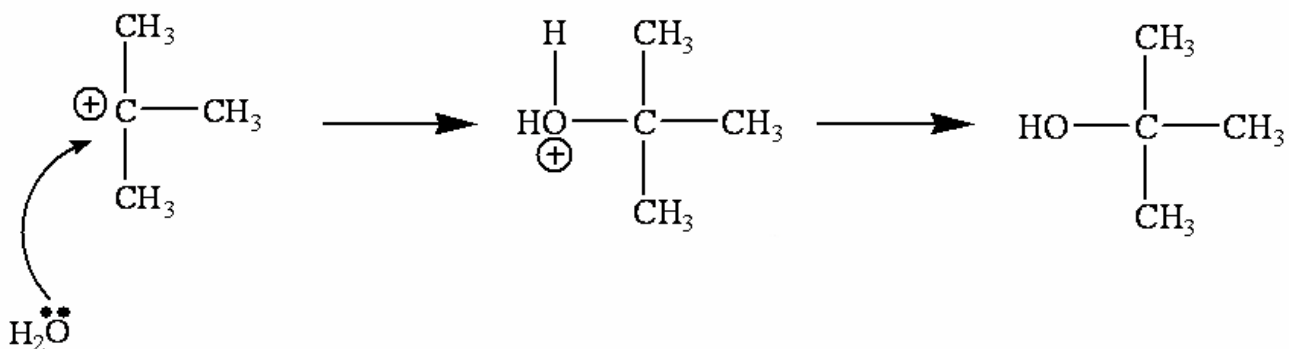
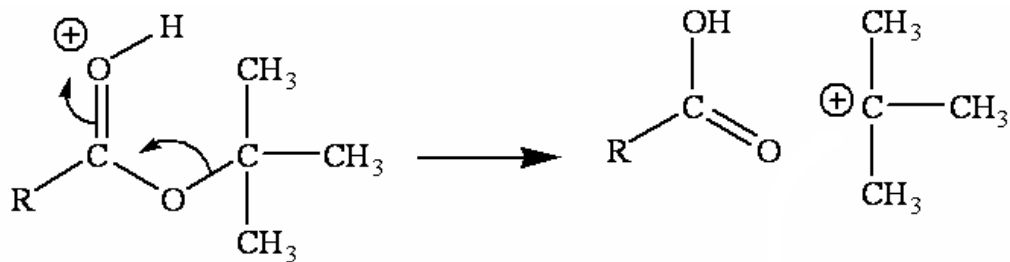


meccanismo dell'idrolisi acido-catalizzata:

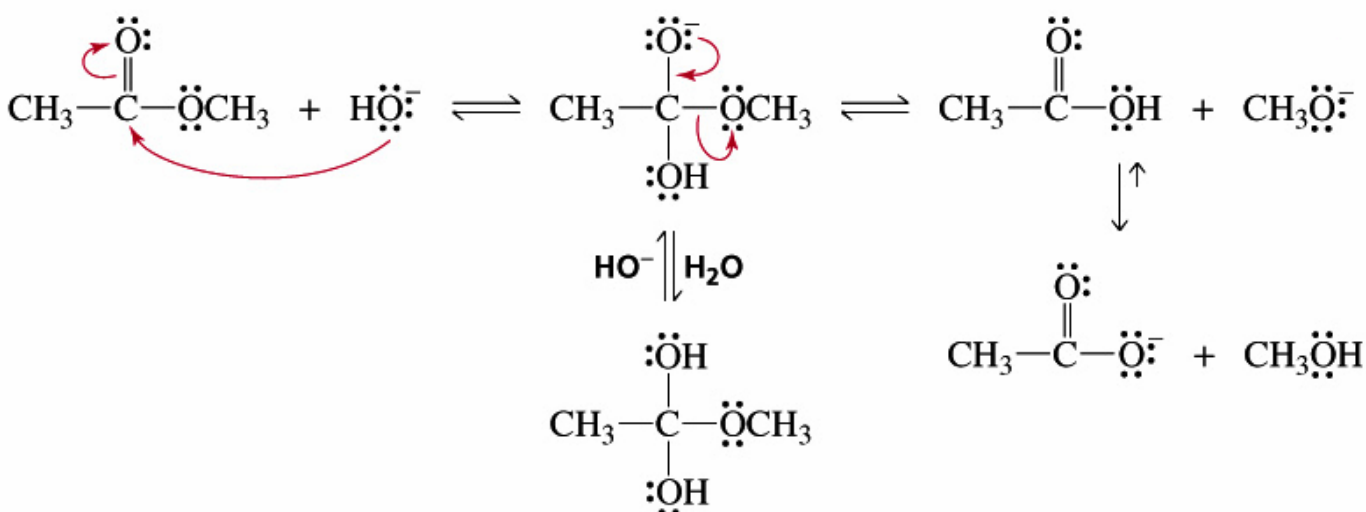


La reazione nel complesso è **reversibile**, ma l'**equilibrio può essere spostato** a favore dell'alcol e dell'acido **utilizzando un largo eccesso di acqua** e/o **distillando via l'alcol**

L'idrolisi acido-catalizzata di esteri con gruppi alchilici terziari nel residuo alcolico è più rapida, è irreversibile e segue un meccanismo diverso:

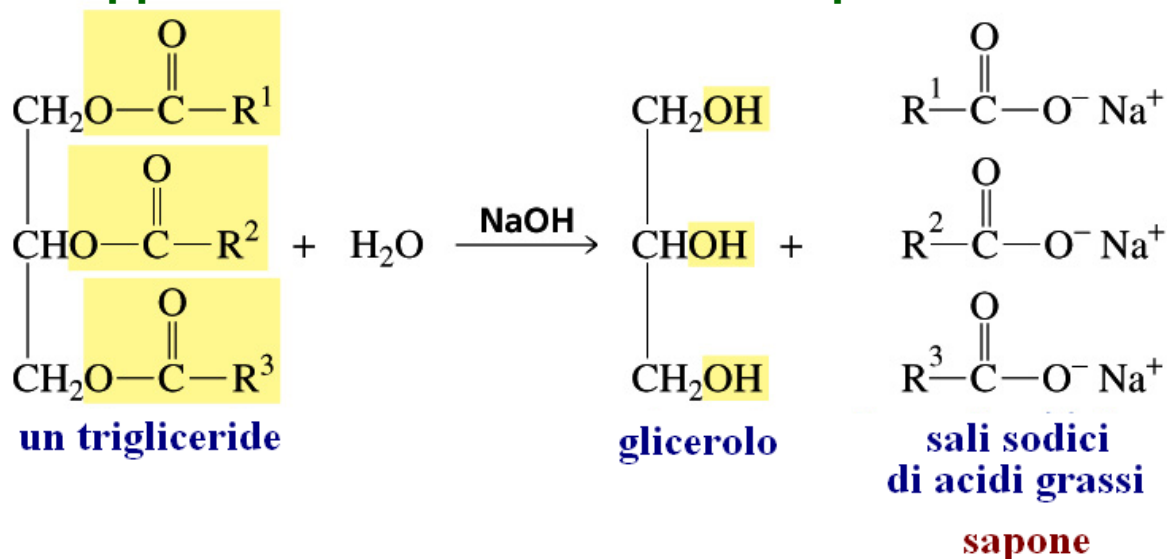


Idrolisi base-catalizzata: meccanismo



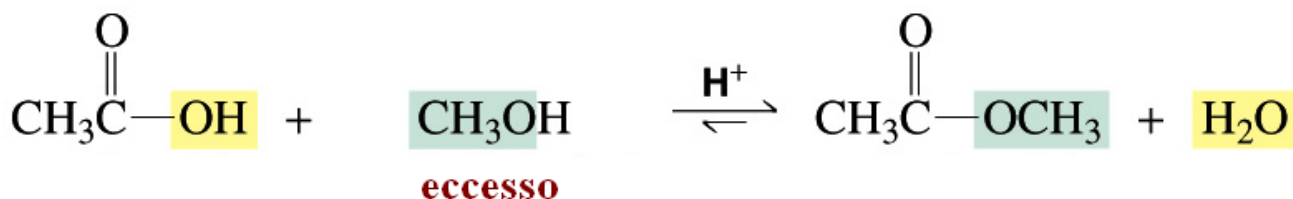
La reazione nel complesso è irreversibile, perché la base deprotona l'acido carbossilico formato, spostando l'equilibrio

Un esempio di idrolisi base catalizzata di esteri è rappresentata dalla reazione di saponificazione:

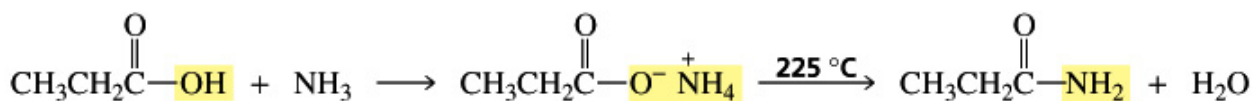
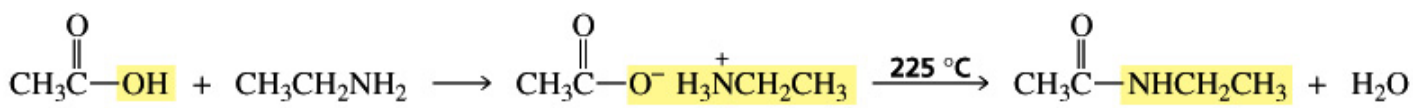


Reazioni degli acidi carbossilici

È importante la reazione con gli alcoli per formare esteri. In questo caso la reazione è reversibile, e per spostare l'equilibrio verso la formazione dell'estere si può lavorare in largo eccesso dell'alcol utilizzando un ambiente acido:



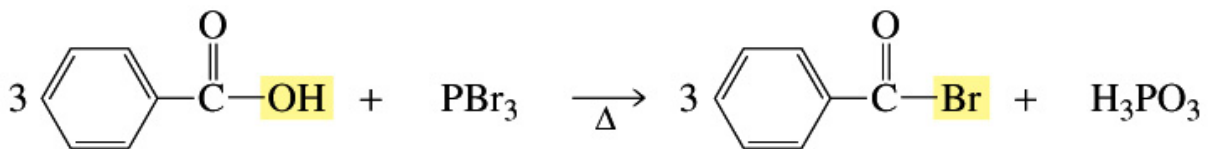
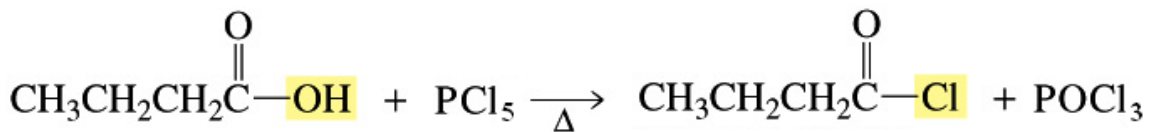
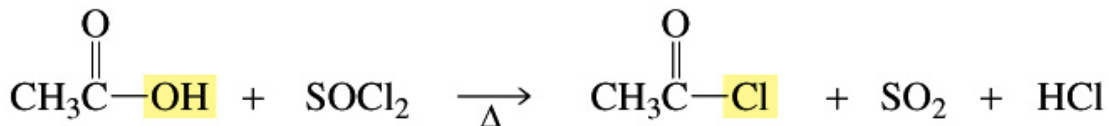
Gli acidi carbossilici non subiscono la sostituzione nucleofila acilica per reazione con nucleofili significativamente basici (come le ammine), perché questi danno luogo a reazioni acido-base:



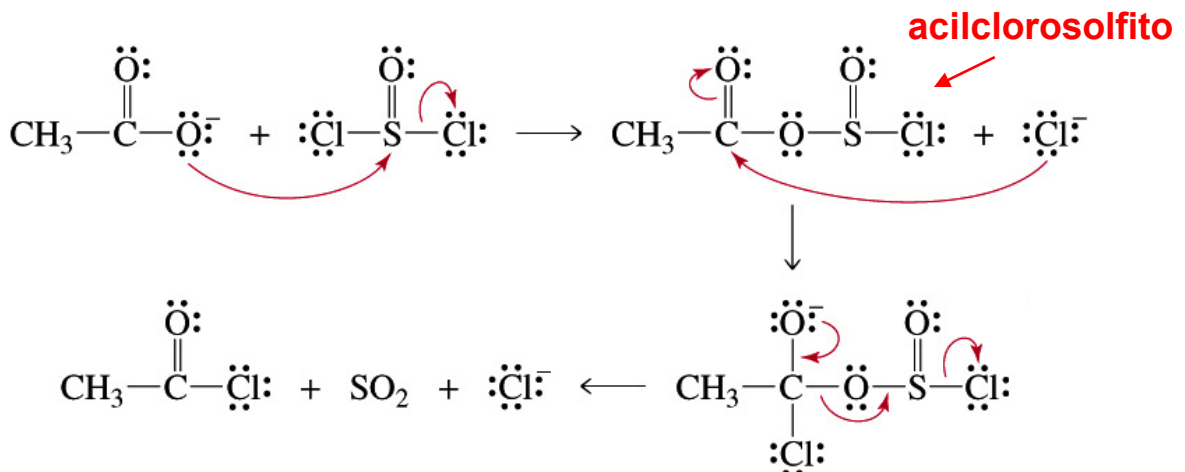
Attivazione di acidi carbossilici

Gli acidi carbossilici possono essere attivati per subire reazioni di sostituzione nucleofila acilica trasformandoli in alogenuri acilici con:

1. Cloruro di tionile, SOCl_2 ;
2. Tri-cloruro o -bromuro di fosforo, PX_3 ($\text{X} = \text{Cl}$ oppure Br);
3. Pentacloruro di fosforo, PCl_5

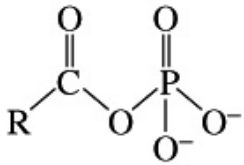


la trasformazione avviene perché l'**OH** è trasformato in un gruppo uscente migliore dello ione alogenuro:

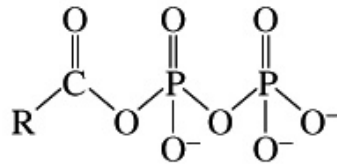


Negli organismi viventi l'attivazione di funzioni carbossiliche acide è comunemente ottenuta in forma di fosforilazioni o formazione di tioesteri grazie all'intervento di specifici enzimi:

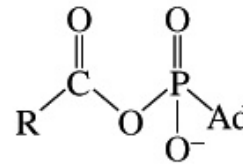
acidi carbossilici "attivati"



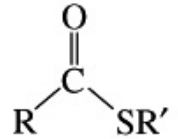
acilfosfato



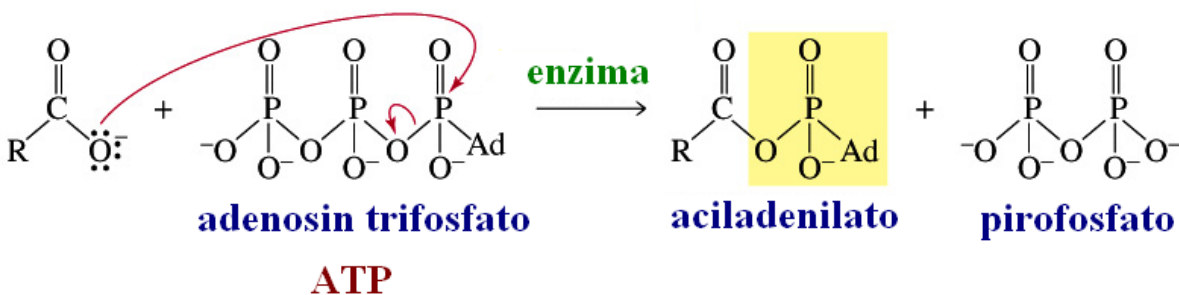
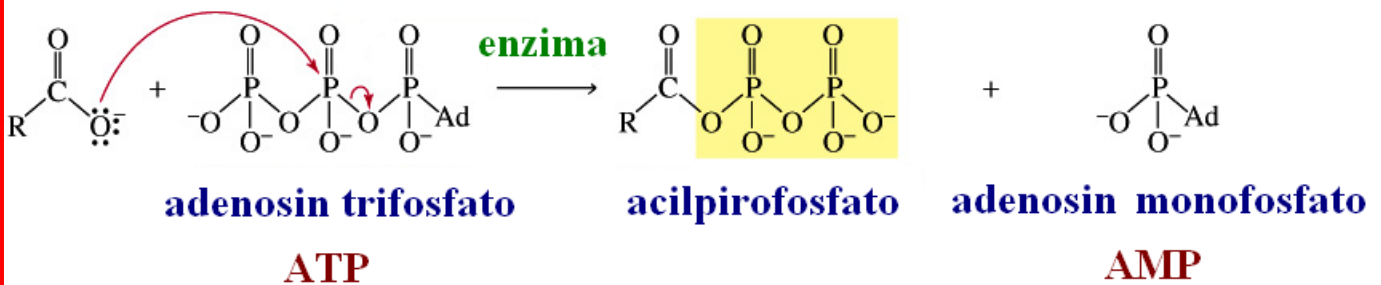
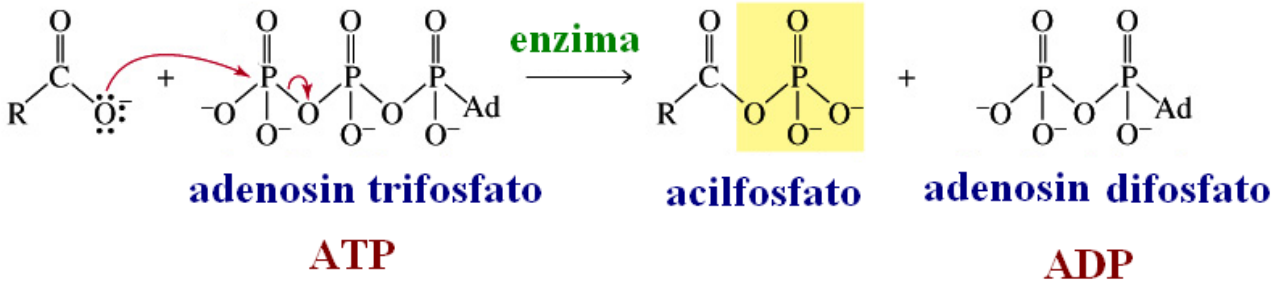
acilpirofosfato



aciladenilato



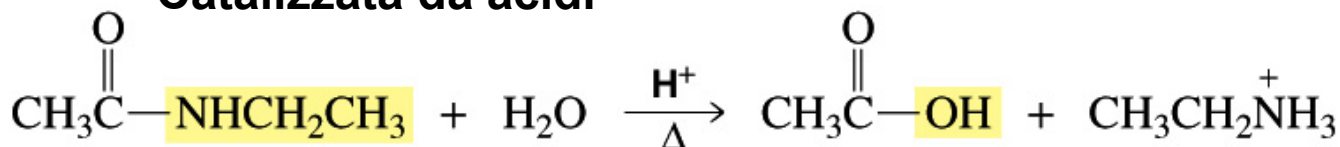
tioestere



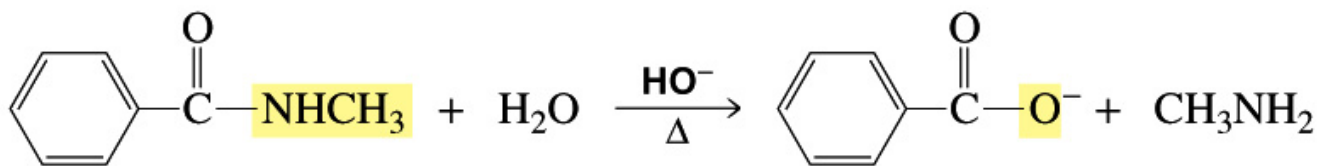
Reazioni delle ammidi

Idrolisi: acido carbossilico + ammina (o ammoniaca)

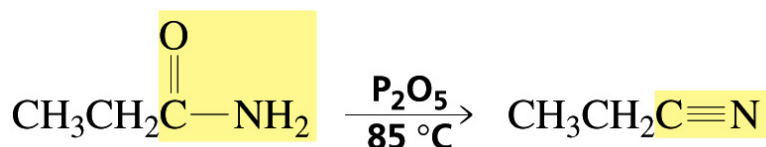
Catalizzata da acidi



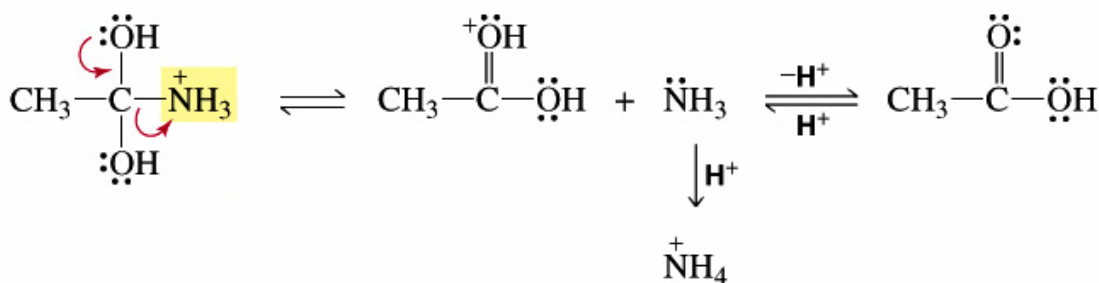
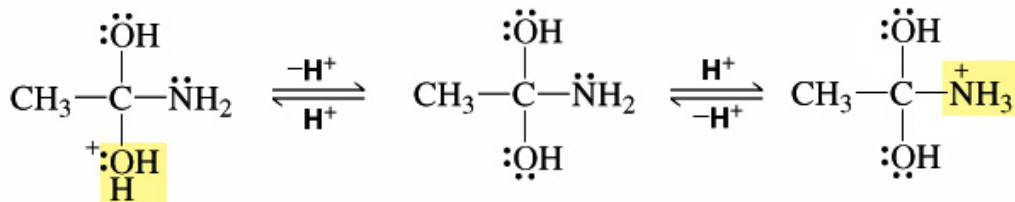
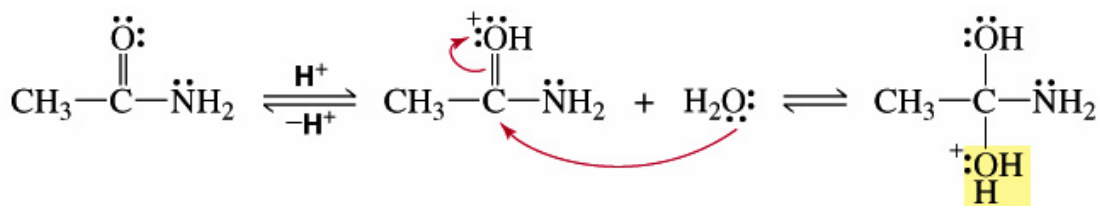
Catalizzata da basi



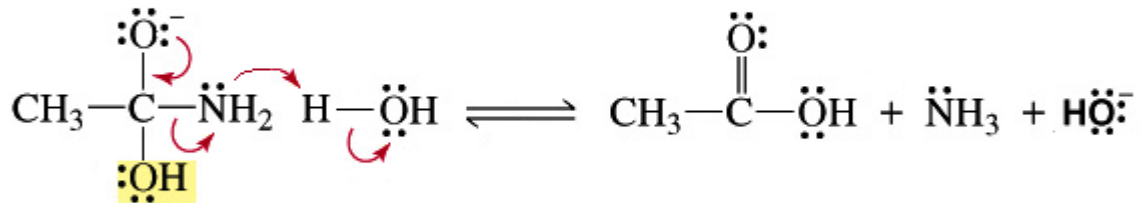
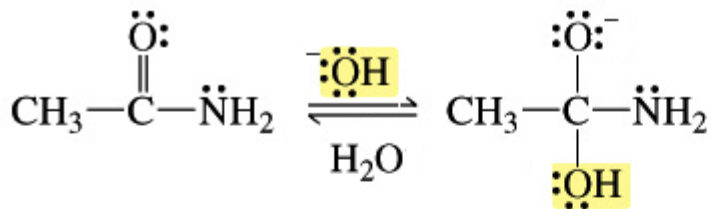
Disidratazione di ammidi: formazione di nitrili



meccanismo dell'idrolisi acido-catalizzata:



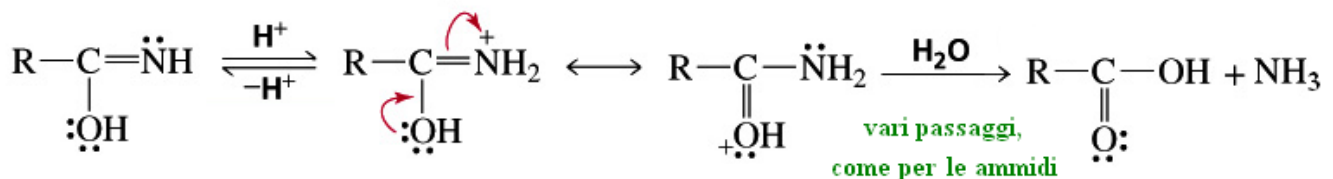
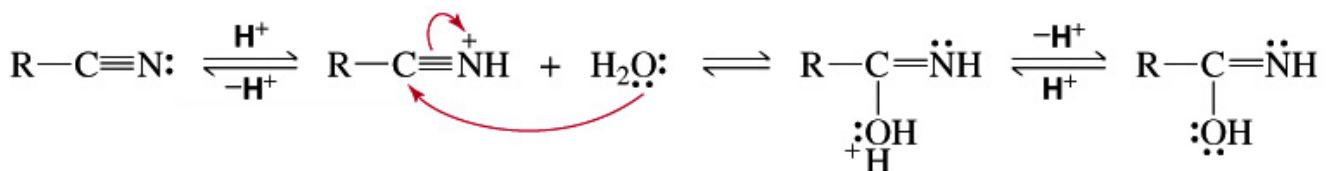
meccanismo dell'idrolisi base-catalizzata:



Reazioni dei nitrili

Idrolisi: acido carbossilico + ammina (o ammoniac)

Catalizzata da acidi



Bisogna utilizzare solo una mole di acqua se ci si vuole fermare allo stadio di ammidi

