

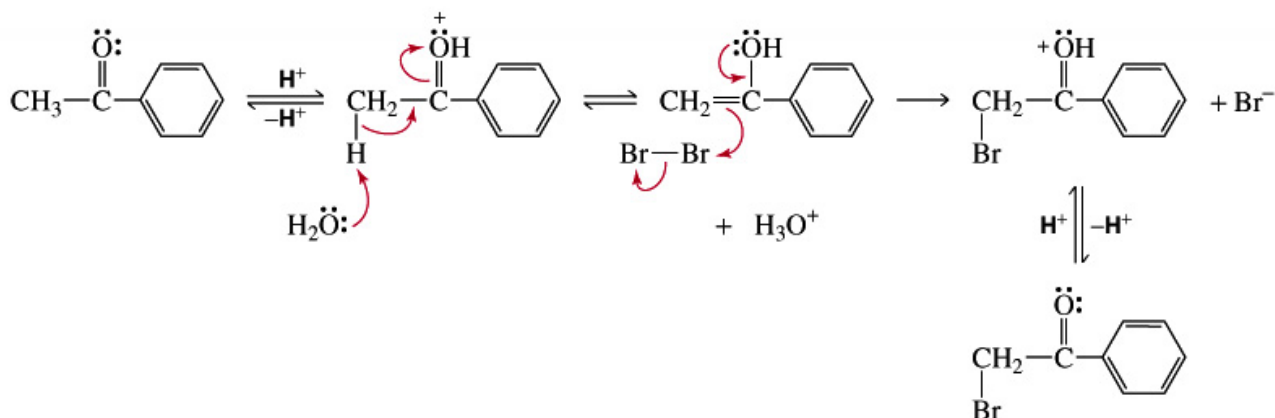
Composti carbonilici:

**reazioni al carbonio
in posizione α**

Alogenazione di aldeidi e chetoni

meccanismo **acido catalizzato**.

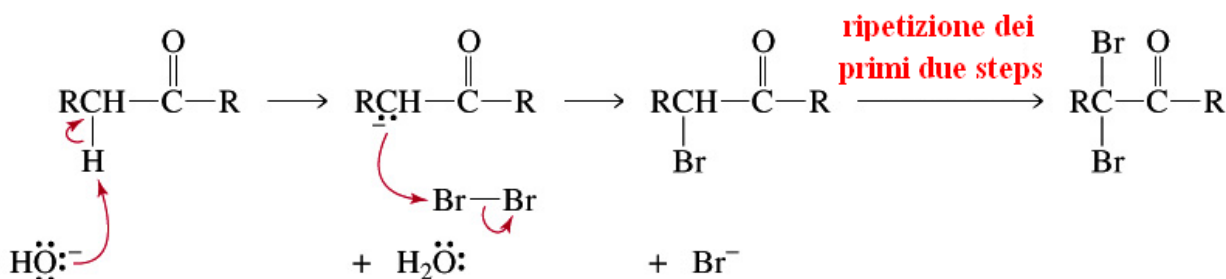
Ha luogo con Cl_2 , Br_2 e I_2 . Uno degli idrogeni sul carbonio α è sostituito da un atomo di alogeno in accordo al seguente schema:



La reazione è quindi del tutto simile all'**alogenazione di un alchene**, che in questo caso è rappresentato **dall'enolo**.

L' α -alogeno chetone (o aldeide) formato non reagisce ulteriormente, perché l'atomo di alogeno inserito disattiva il doppio legame enolico nei confronti di un ulteriore attacco come nucleofilo.

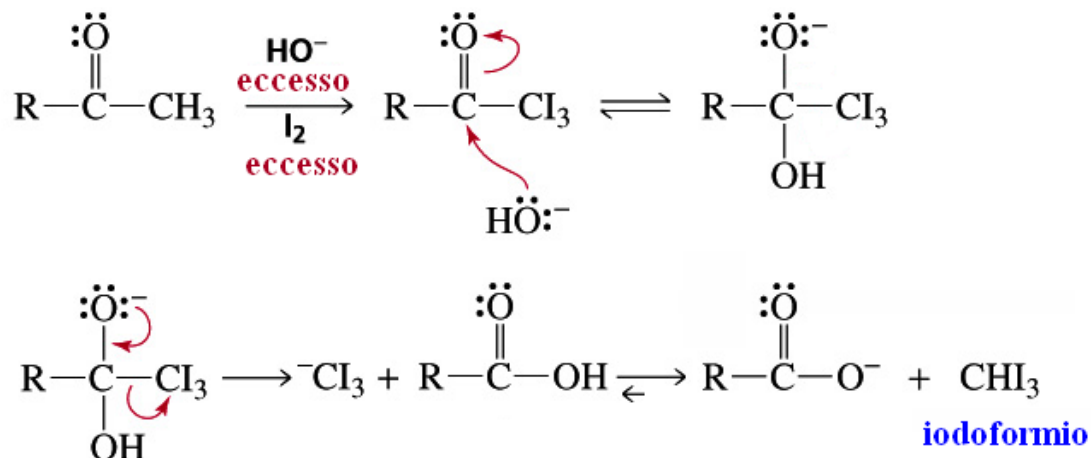
meccanismo **base catalizzato**.



La reazione prosegue fino alla sostituzione di tutti gli **idrogeni α** perché l' α -alogeno chetone (o aldeide) formato in ogni step è **più acido del chetone precedente** (effetto induttivo $-\text{I}$ dell'alogeno)

Reazione dell'aloformio

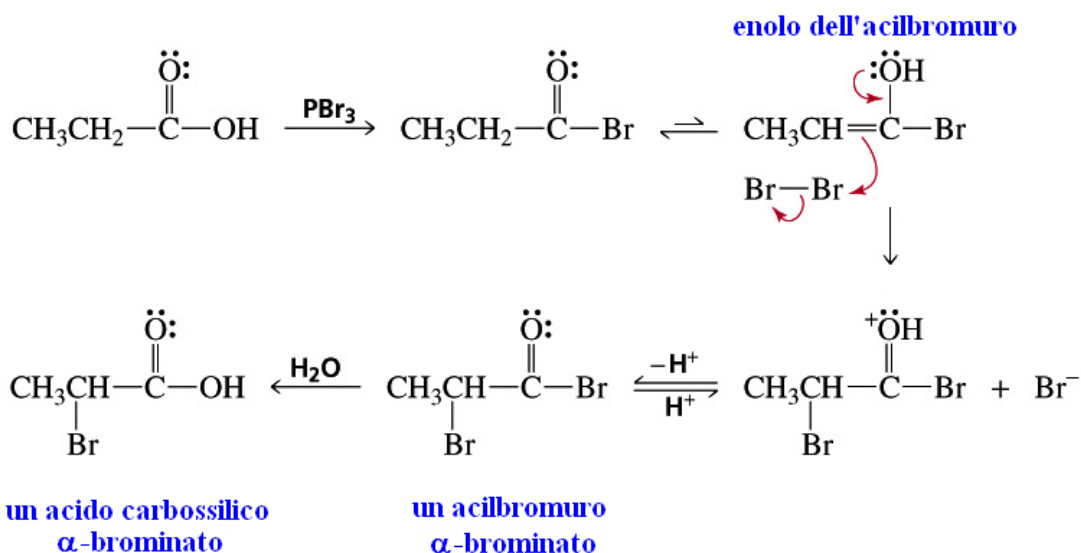
Se il chetone è metilico allora, dopo aver subito la tri-alogeno sostituzione, questo subisce anche l'attacco dello ione OH^- al carbonile, con uscita dello ione aloformiato (buon gruppo uscente):



Alogenazione di acidi carbossilici

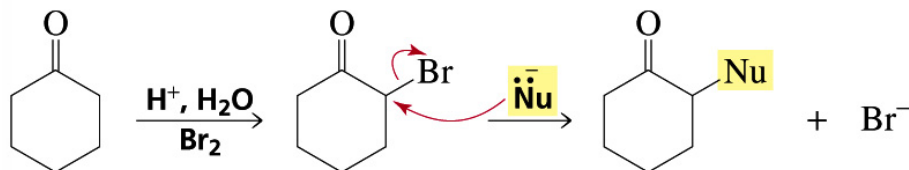
Reazione di Hell-Volhard-Zelinski

Gli acidi carbossilici subiscono una reazione di alogenazione simile a quella descritta per i chetoni. La differenza sostanzialmente riguarda il fatto che l'addizione ha luogo non sull'acido tal quale ma sul suo alogenuro acilico formato per aggiunta di tri-alogenuro di fosforo:

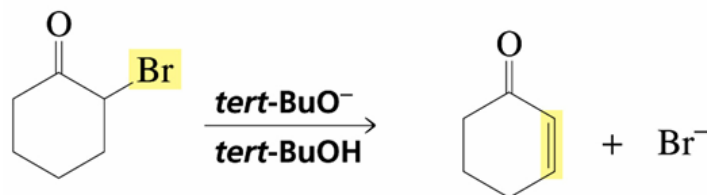


Carbonio in α al carbonile utilizzato come centro reattivo a carattere elettrofilo o nucleofilo

Il carbonio α -alogenato di aldeidi, chetoni o acidi carbossilici è un centro elettrofilo e può quindi subire l'attacco di un nucleofilo:

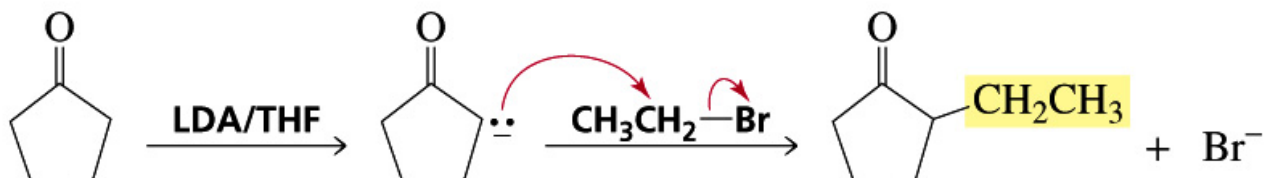


In presenza di una base ingombrante darà luogo ad una eliminazione E2:

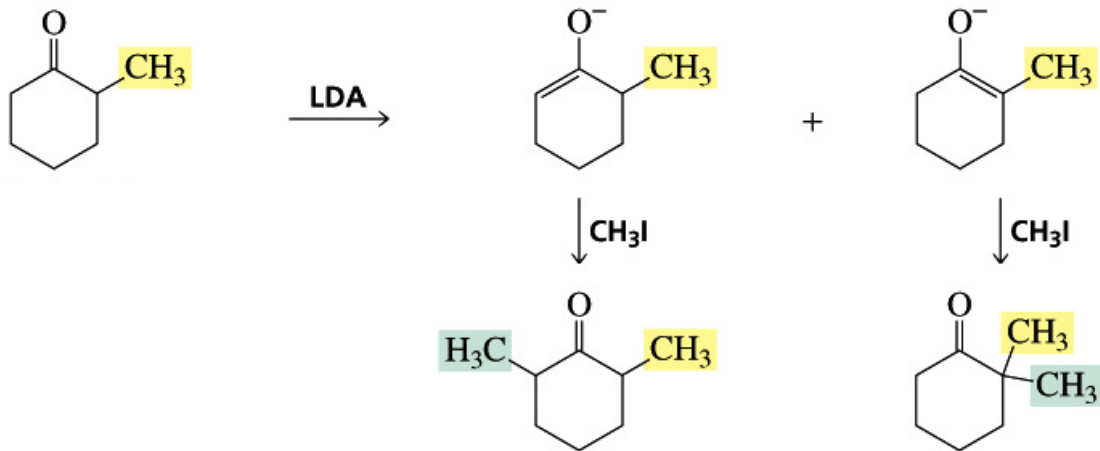


un chetone
 α,β -insaturo

Invece, estraendo un idrogeno acido dal carbonio α quest'ultimo diventerà un centro nucleofilo (un carbanione, enolato) capace di interagire con i classici substrati elettrofili:

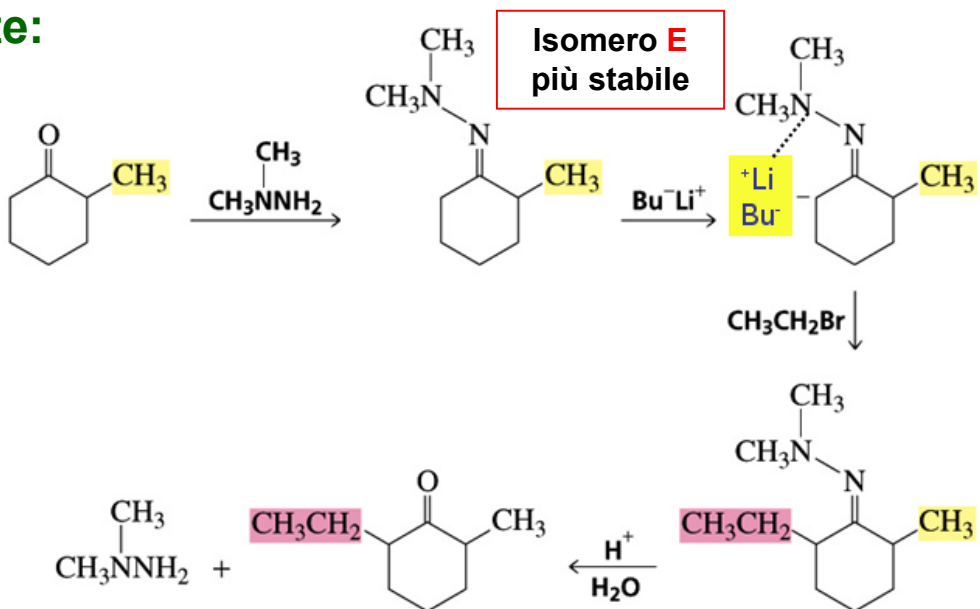


Se il chetone **non è simmetrico** e non si lavora sotto stretto controllo cinetico o termodinamico l'estrazione dell'idrogeno potrà avvenire dai due atomi di carbonio α non equivalenti e si formeranno più prodotti:

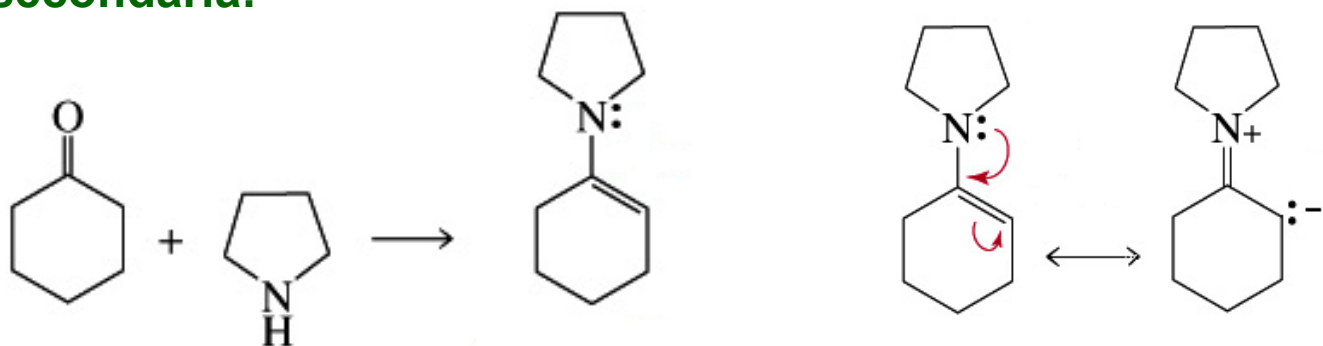


il chetone gem-disostituito prevarrà a temperature più elevate (controllo termodinamico), mentre l'altro sarà formato di preferenza a bassa temperatura perchè più veloce a formarsi (controllo cinetico).

Per alchilare il carbonio meno sostituito si può sfruttare l'effetto di coordinazione del butillitio (la base) associato al derivato idrazinico del chetone, come riportato nello schema sottostante:

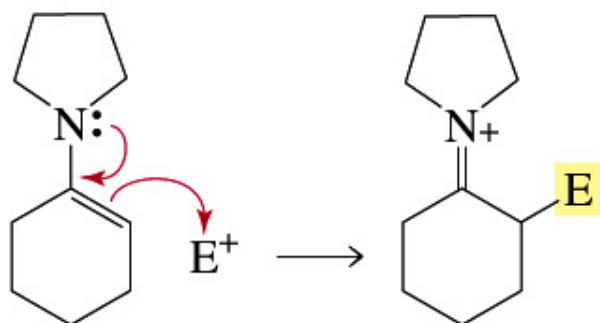


Una alternativa alla procedura appena descritta che consente di alchilare in modo selettivo, senza la formazione di prodotti secondari, la posizione meno sostituita di un chetone è quella che prevede la preventiva trasformazione del chetone in enammina, usando la pirrolidina come ammina secondaria:

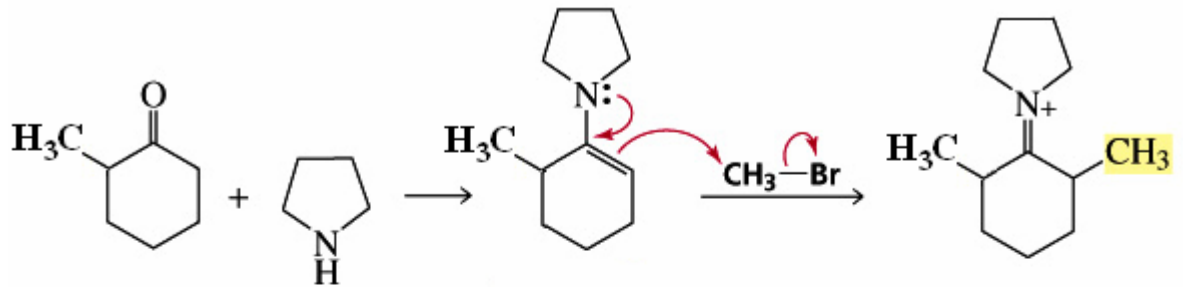


una enammina

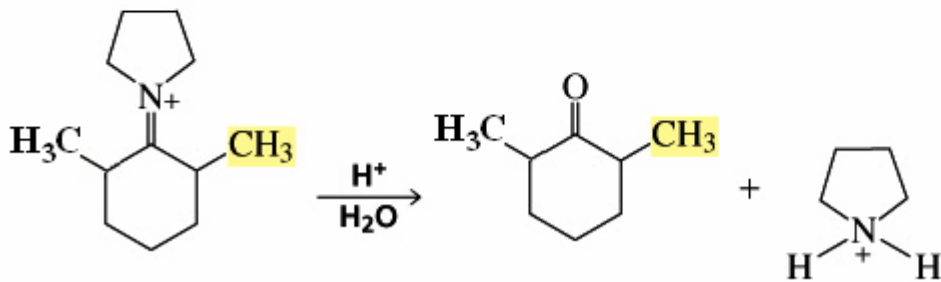
Carattere **carbanionico** di una enammina



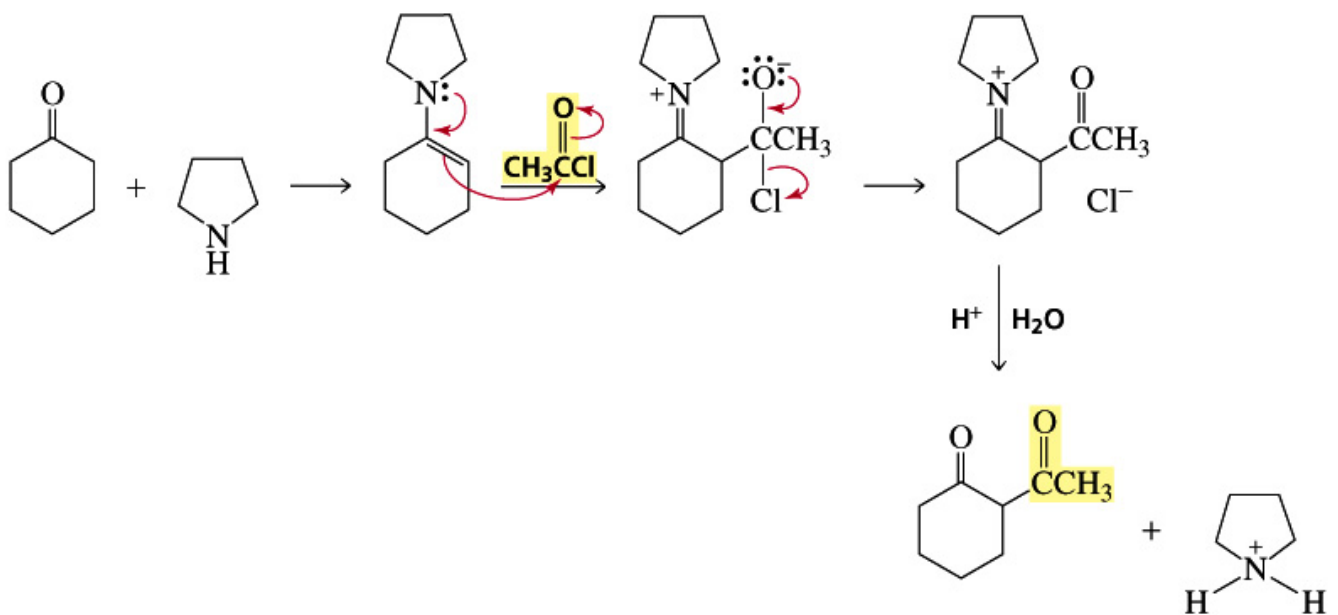
Esempio di alchilazione selettiva via enammina



enammina meno sostituita,
favorita da motivi sterici

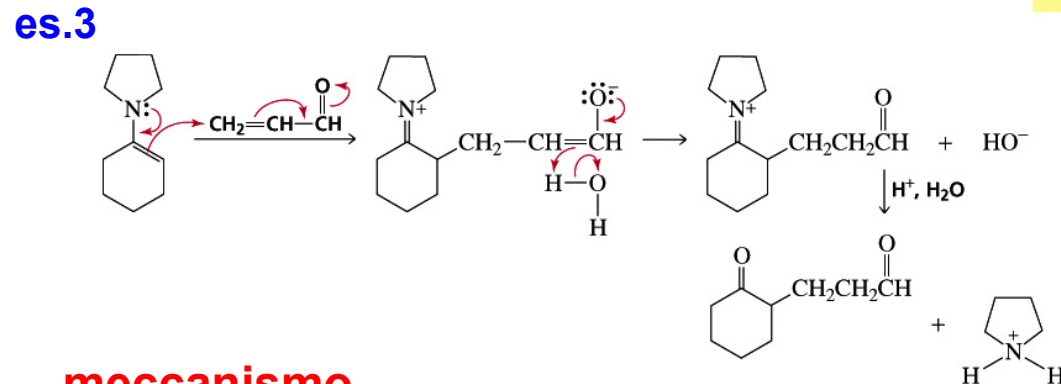
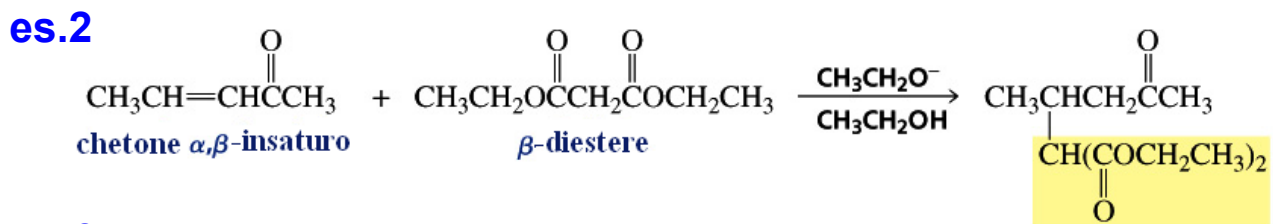
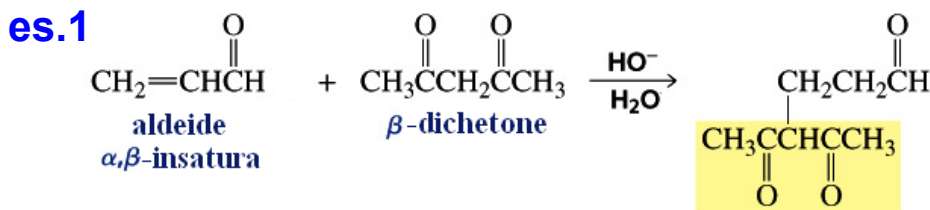


Esempio di acilazione via enammina

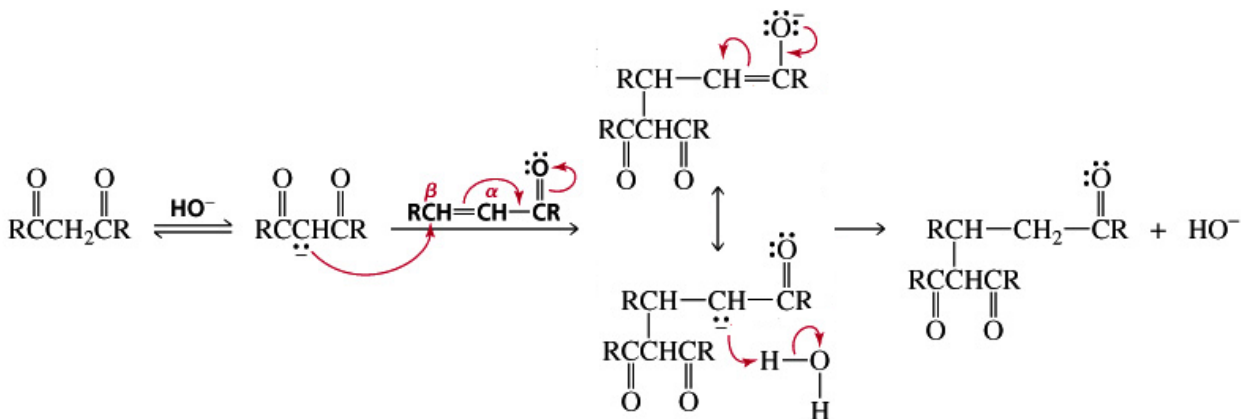


Addizione di Michael a composti carbonilici α,β -insaturi

Questa reazione è una addizione coniugata ad un composto carbonilico α,β -insaturo da parte di un carbanione come nucleofilo attaccante. Il carbanione può risultare dalla deprotonazione di un carbonio in α ad un carbonile (cioè un enolato) o ad un altro gruppo fortemente elettronegativo, oppure essere rappresentato da una enammina (**reazione di Stork**). Si formano sempre composti 1,5 dicarbonilici:



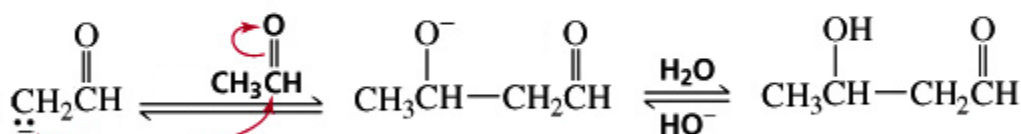
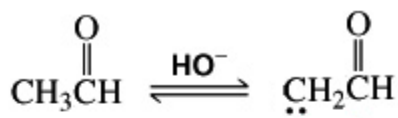
meccanismo



Addizione e condensazione aldolica

Nell'addizione aldolica due molecole di aldeide o di chetone reagiscono una con l'altra. Una si comporterà da nucleofilo, in qualità di ione enolato, l'altra da elettrofilo, in corrispondenza del carbonio carbonilico.

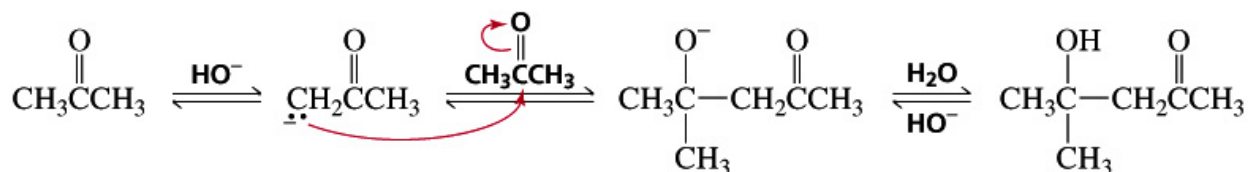
Meccanismo base-catalizzato



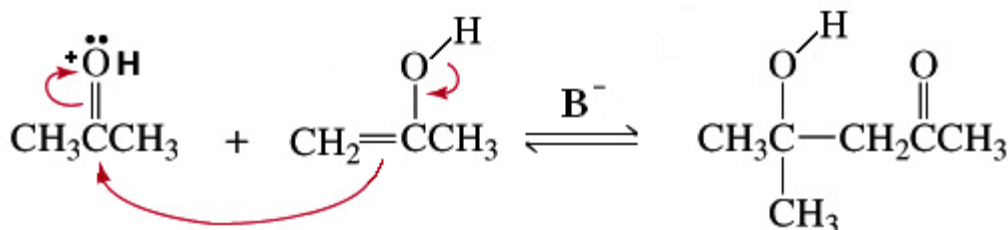
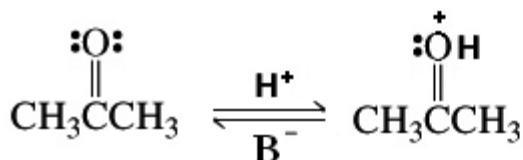
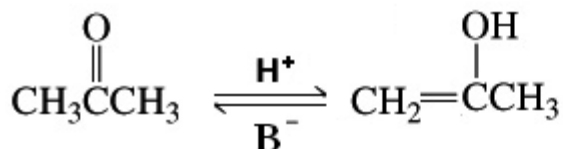
aldolo

una β -idrossialdeide

Analogamente, con l'acetone si otterrà un β -idrossichetone:



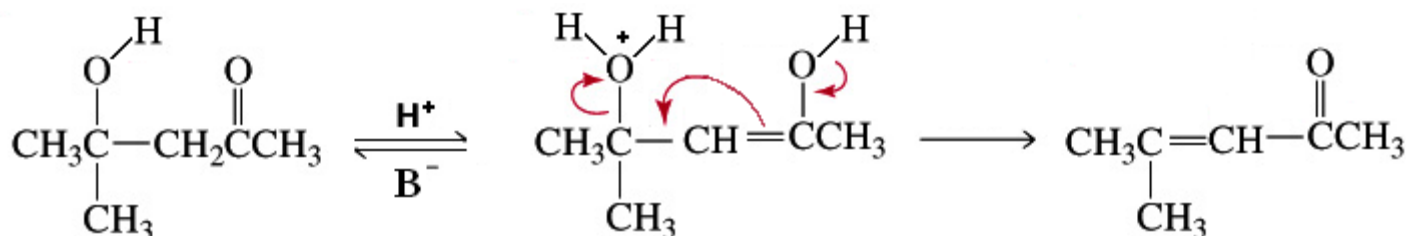
Meccanismo acido-catalizzato



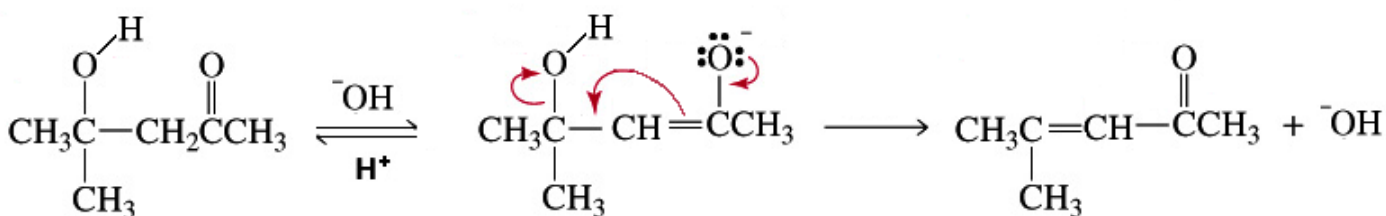
La reazione è reversibile. Perciò per ottenere alte rese è necessario rimuovere continuamente il prodotto di addizione formato.

I **β -idrossichetoni** e le **β -idrossialdeidi** possono essere facilmente disidratati per riscaldamento, sia in ambiente acido che basico (più facile in ambiente acido), portando alla formazione di **chetoni o aldeidi α,β -insaturi**:

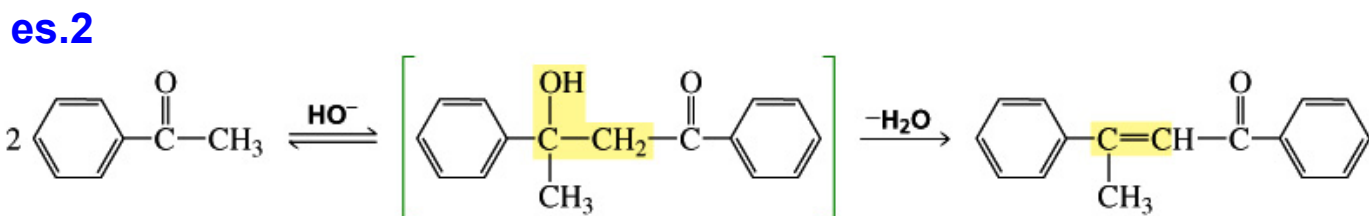
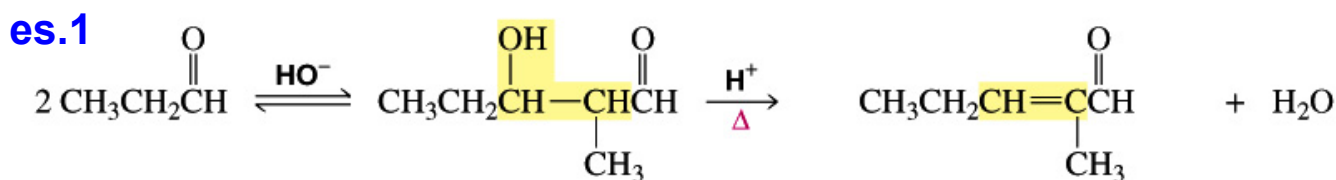
Disidratazione acido-catalizzata



Disidratazione base-catalizzata

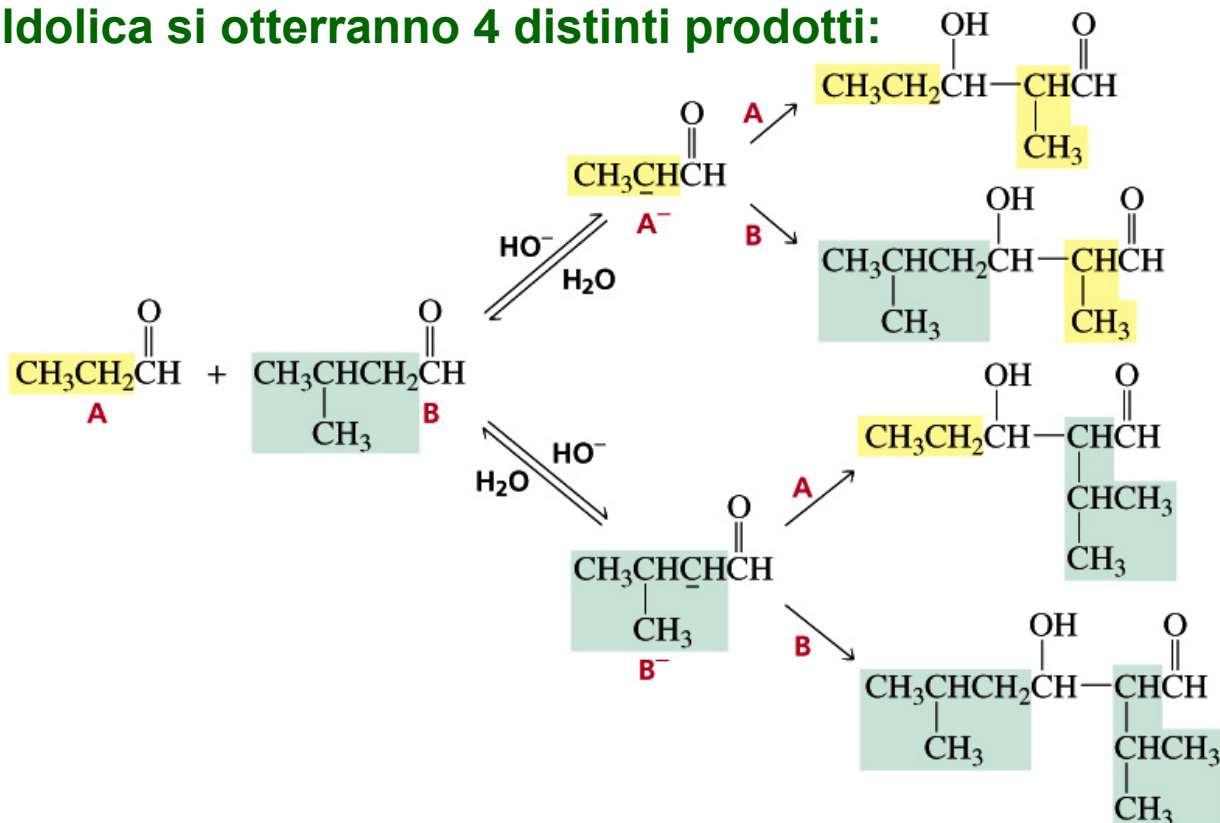


Eliminazione E1cb

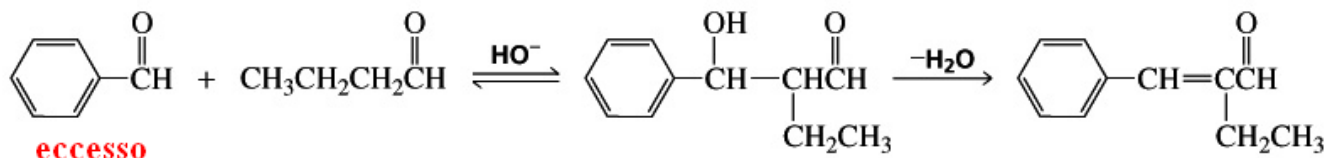


Addizione o condensazione aldolica incrociata

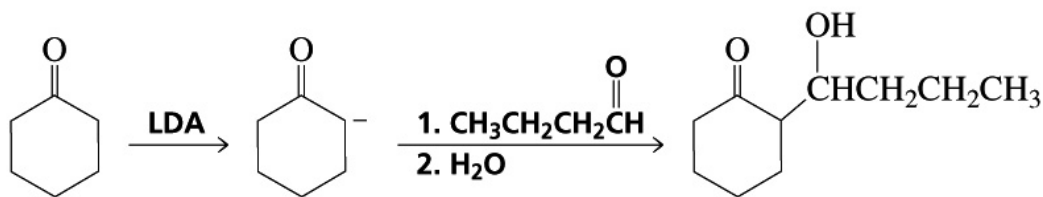
Se la reazione è fatta avvenire tra due aldeidi o chetoni diversi ed entrambi i substrati contengono idrogeni estraibili sul carbonio in α allora dalla addizione aldolica si otterranno 4 distinti prodotti:



Se però uno solo dei substrati è in possesso di idrogeni estraibili allora, lavorando con un eccesso dell'altro, si potrà ottenere un singolo prodotto:



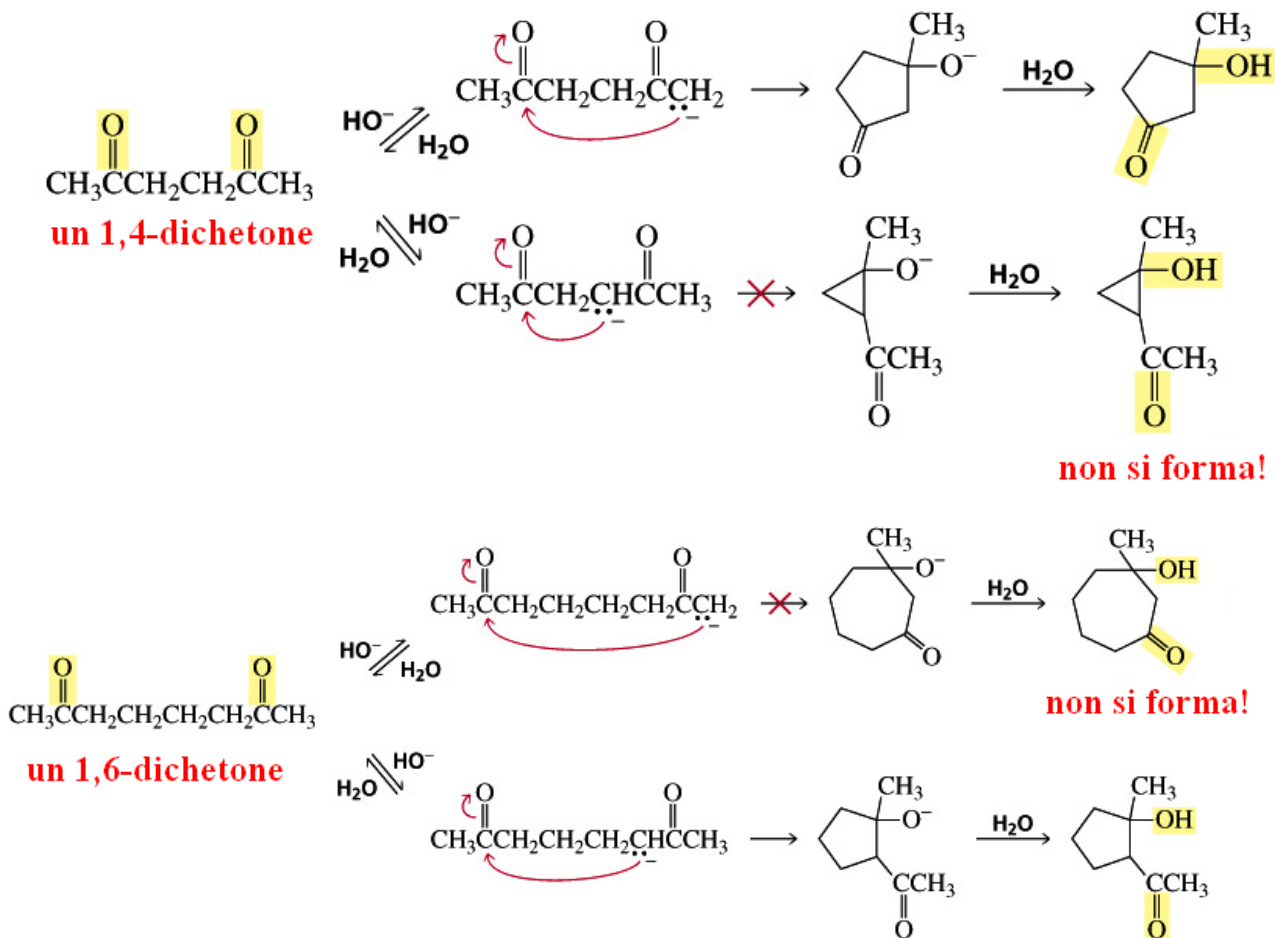
In alternativa, si può aggiungere uno dei due composti carbonilici all'enolato già preparato dell'altro:



Condensazione aldolica intramolecolare

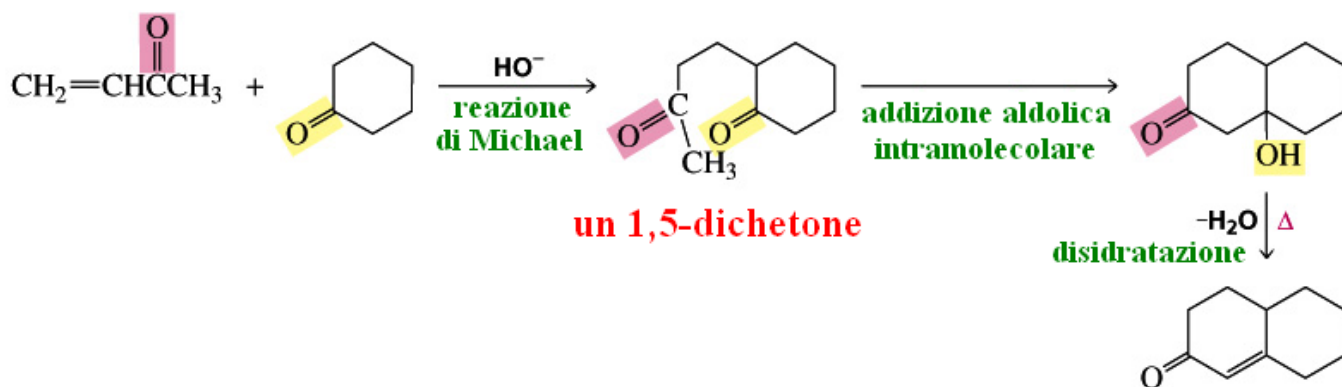
Se nella stessa molecola sono contemporaneamente presenti 2 funzioni carboniliche con idrogeni estraibili sugli adiacenti carboni α è possibile che la condensazione aldolica abbia luogo per via intramolecolare. L'ulteriore condizione perchè questo avvenga è che la struttura ciclica formata contenga 5 o 6 atomi.

La formazione di cicli più piccoli è svantaggiata dall'elevata tensione angolare che li caratterizza, mentre la formazione di cicli più grandi di 6 atomi è sfavorita da motivi entropici (ci sono troppi legami semplici, intorno ai quali è possibile la libera rotazione, che rendono poco probabile l'ottenimento della giusta geometria necessaria alla formazione dello stato di transizione):



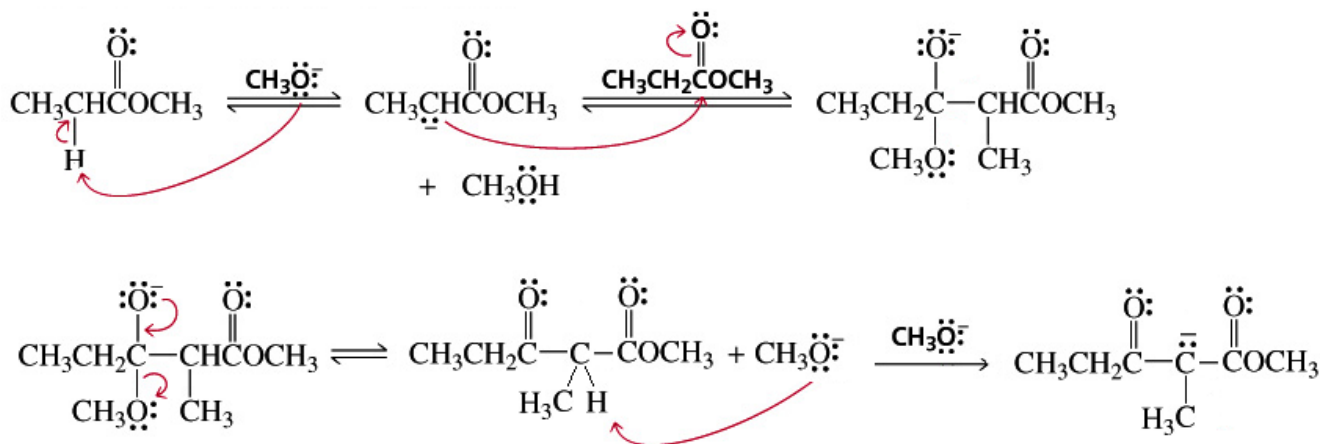
Gli 1,5-dichetoni possono formare cicli a 6 termini, particolarmente stabili. Siccome gli 1,5-dichetoni possono essere preparati con la reazione di Michael, l'accoppiamento della reazione di Michael con la reazione di condensazione aldolica consente di preparare chetoni α,β -insaturi ciclici a 6 termini spesso difficilmente ottenibili per altra via. Questa procedura sintetica è nota con il nome di

Anellazione di Robinson



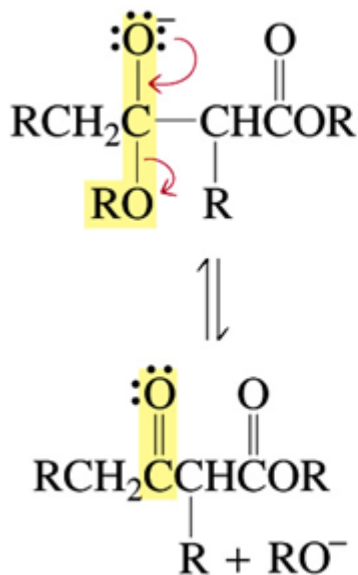
Condensazione di Claisen

È molto simile alla condensazione aldolica, con la differenza che i due substrati reagenti sono rappresentati da due molecole di estere. Si deve usare un equivalente di base (alcolato sodico) e l'estere deve possedere 2 idrogeni estraibili, altrimenti la reazione non risulterà spostata verso destra. Si ottengono β -chetoesteri:

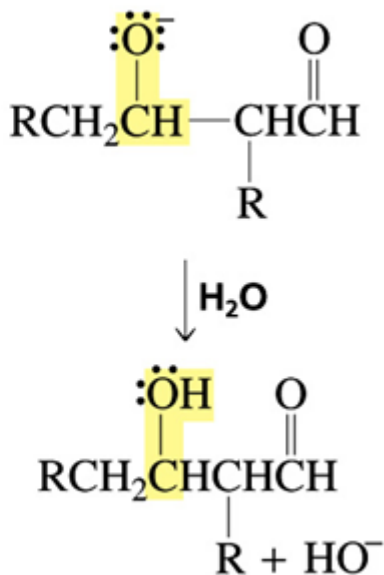


Differenze tra condensazione di Claisen e addizione/condensazione aldolica

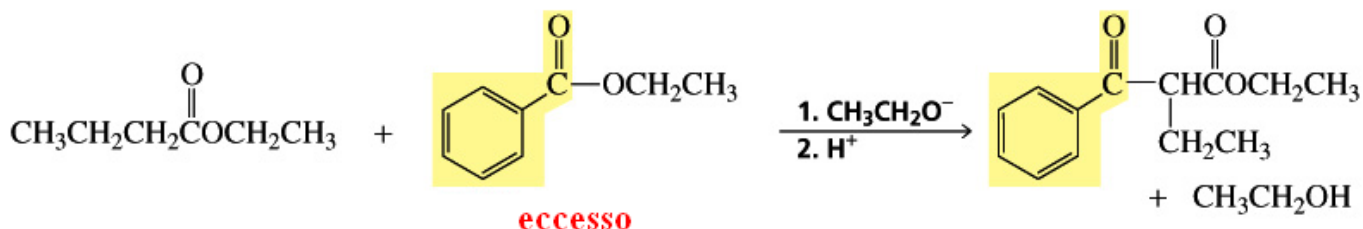
condensazione di Claisen



addizione aldolica

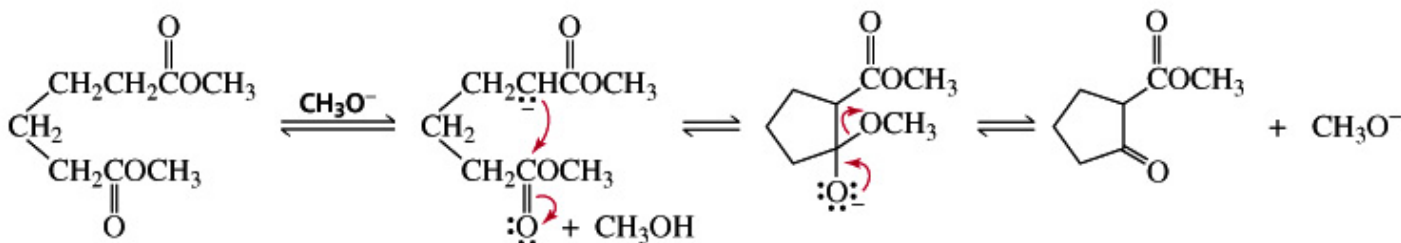


nella **condensazione di Claisen** incrociata le due molecole di estere sono di specie diverse e una delle due non contiene idrogeni estraibili.

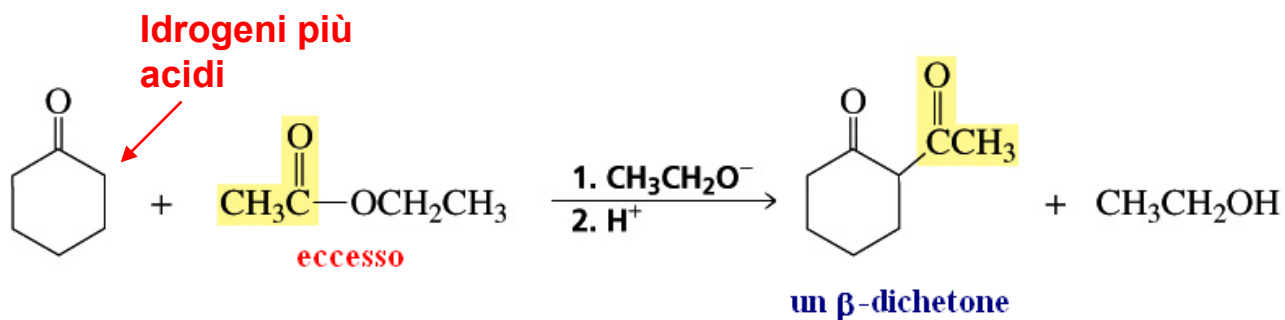


Se due funzioni estere si trovano **nella stessa molecola**, ad una opportuna distanza, (possibilità di formare un ciclo a 5 o 6 atomi) la condensazione potrà avvenire intramolecolarmente. Per favorirla occorrerà lavorare in condizioni di elevata diluizione. Questa versione della reazione di Claisen è chiamata

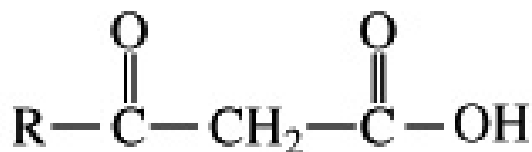
Condensazione di Dieckmann



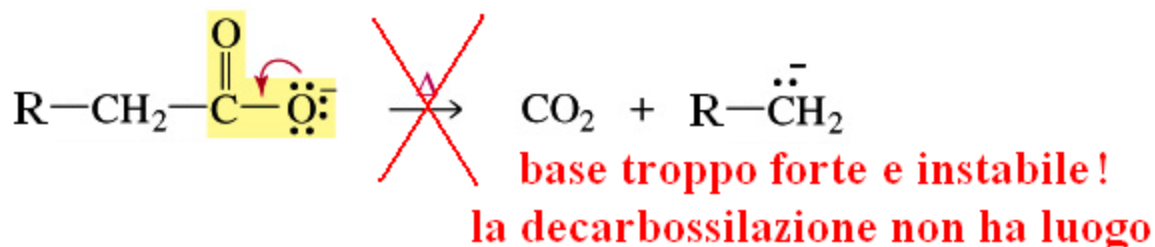
È anche possibile far reagire una molecola di estere con una molecola di aldeide o di chetone. In questo caso l'idrogeno estratto sarà solo quello dell'aldeide o del chetone, perché significativamente più acido:



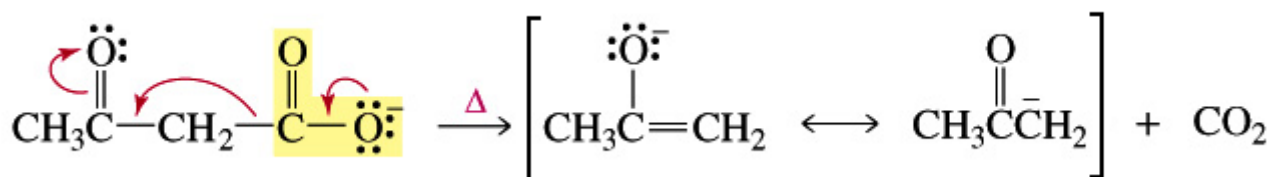
Decarbossilazione di acidi 3-ossocarbossilici



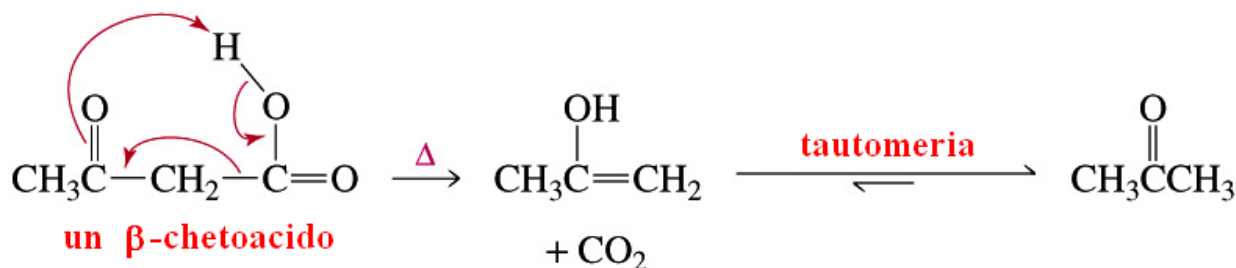
Gli acidi carbossilici semplici per riscaldamento non decarbossilano, perché questo comporterebbe la formazione di un carbanione alchilico estremamente instabile:



Se però in posizione β alla funzione carbossilica c'è un gruppo carbonilico (o un altro gruppo a spiccato carattere elettronegativo) la carica negativa può essere delocalizzata con efficienza. In questo caso, quindi, la decarbossilazione potrà avvenire, perché in seguito ad essa si formerà uno ione enolato, non particolarmente instabile:



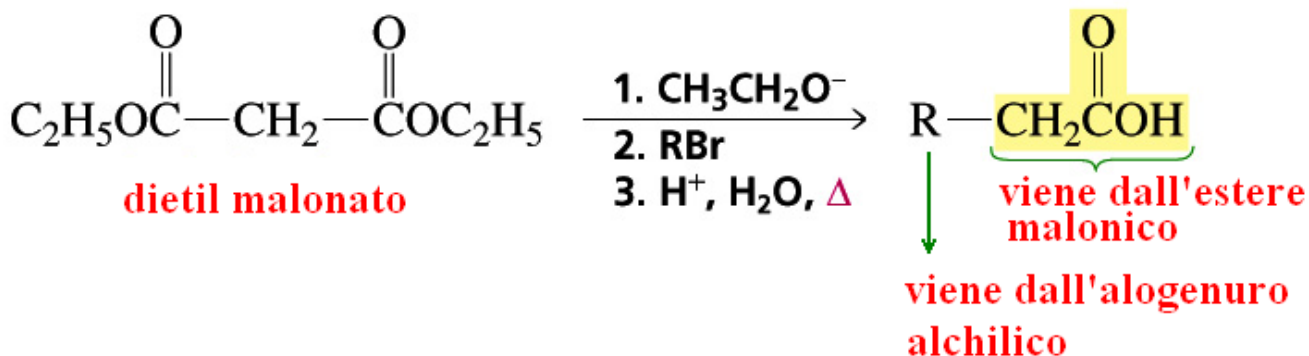
In ambiente acido la decarbossilazione avviene ancora più facilmente:



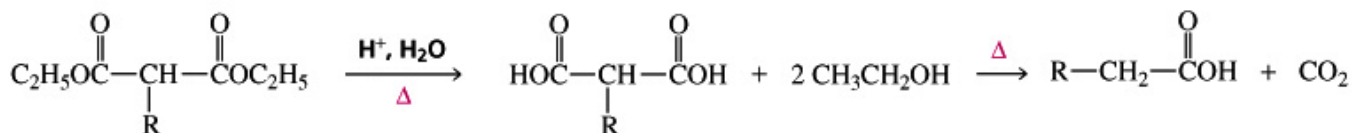
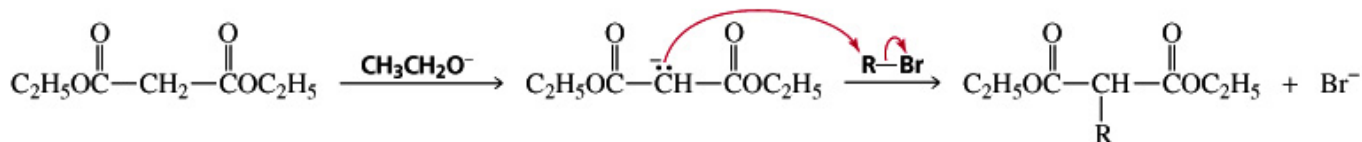
Sintesi malonica

È molto utile per sintetizzare **acidi carbossilici variamente sostituiti al carbonio α** .

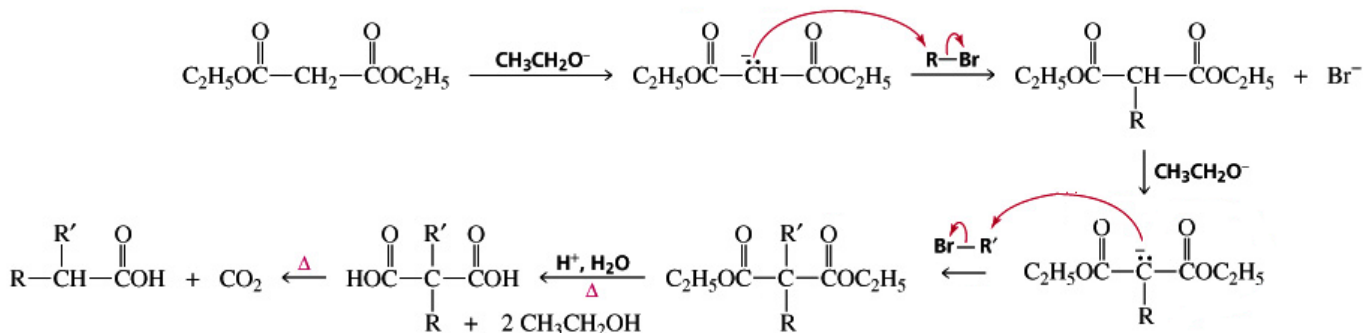
Sfrutta l'accoppiamento della **reazione di alchilazione di un carbonio α con un alogenuro alchilico** con la **decarbossilazione di un acido β -dicarbossilico**.



Meccanismo



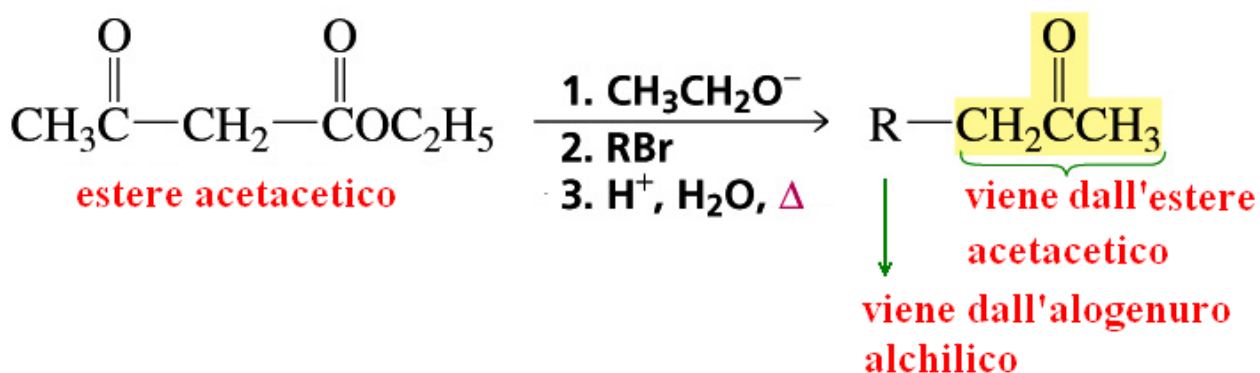
Ripetendo il passaggio dell'alchilazione, prima dell'idrolisi, è anche possibile inserire un secondo gruppo (uguale o diverso dal precedente) sul carbonio α dell'estere malonico:



Sintesi acetacetica

La strategia sintetica è molto simile a quella adottata nella sintesi malonica. Ciò che cambia è il substrato utilizzato per formare l'enolato che sarà a sua volta usato per attaccare l'alogenuro alchilico.

Il risultato finale è l'ottenimento di **metilchetoni**



Meccanismo

