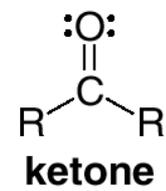
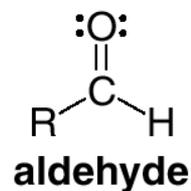
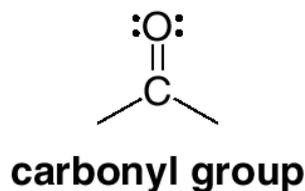
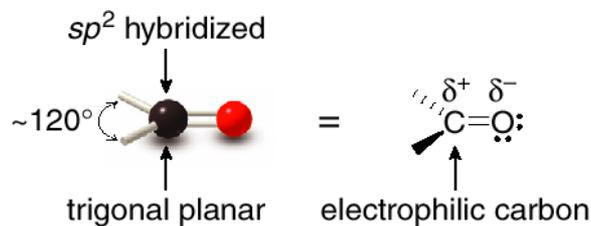


Composti carbonilici: aldeidi e chetoni

Aldeidi e chetoni contengono un gruppo carbonilico. Un aldeide contiene un atomo di H legato al carbonio carbonilico, mentre un chetone ha due gruppi alchilici o arilici legati.



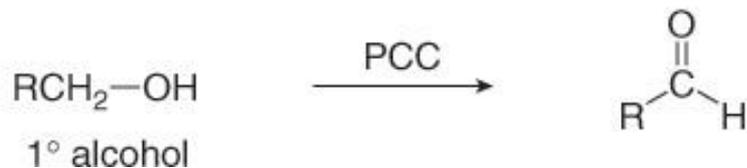
Due caratteristiche strutturali determinano la chimica e le proprietà di aldeidi e chetoni.



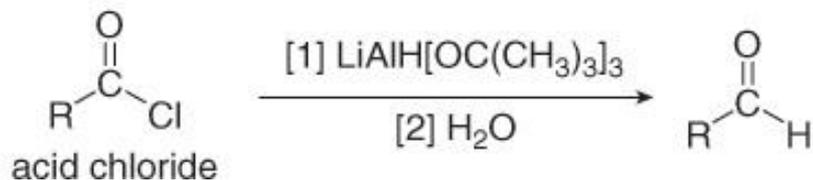
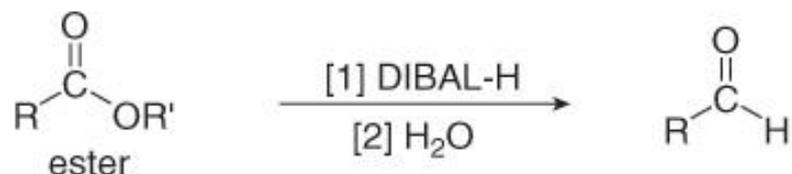
- The carbonyl group is sp^2 hybridized and trigonal planar, making it relatively uncrowded.
- The electronegative oxygen atom polarizes the carbonyl group, making the carbonyl carbon electrophilic.

Metodi comuni per sintetizzare aldeidi

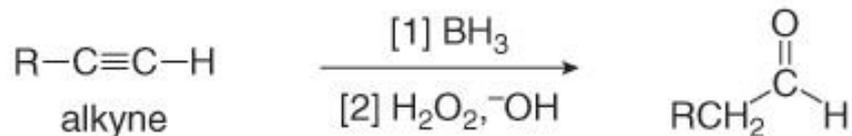
- By oxidation of 1° alcohols with PCC



- By reduction of esters and acid chlorides

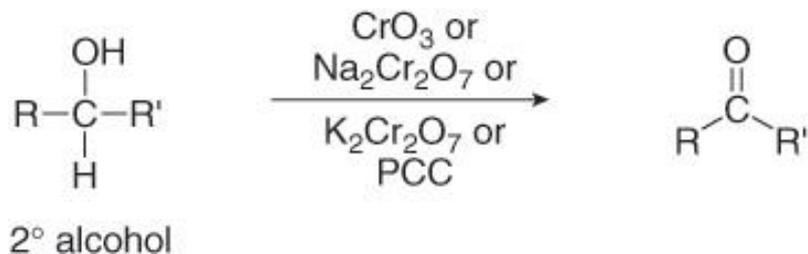


- By hydration of an alkyne using hydroboration-oxidation

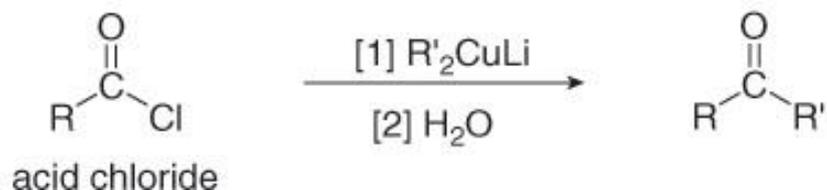


Metodi comuni per sintetizzare chetoni

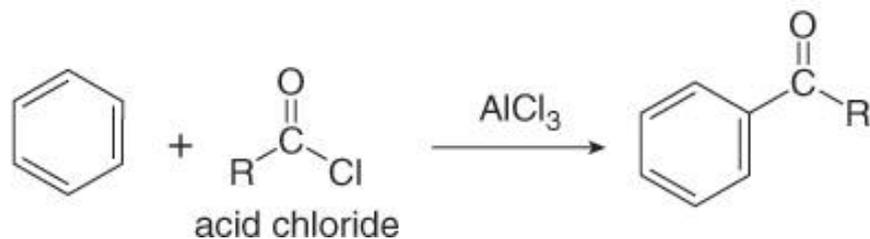
- By oxidation of 2° alcohols with Cr^{6+} reagents



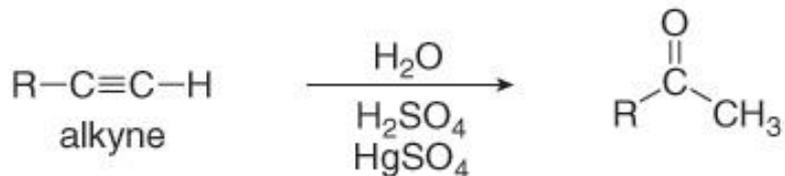
- By reaction of acid chlorides with organocuprates



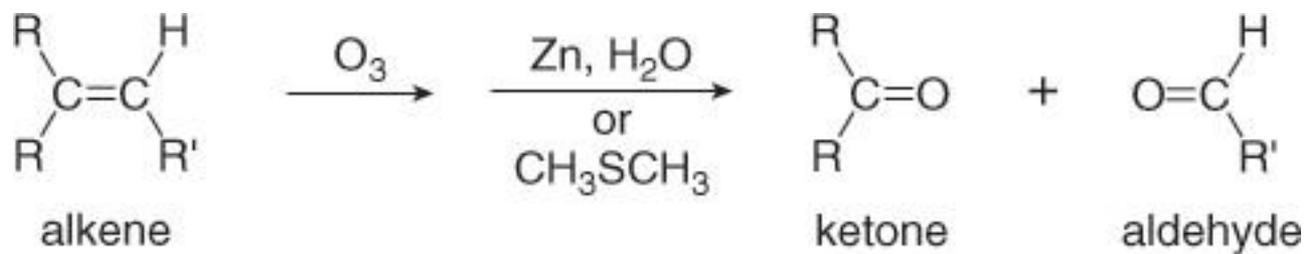
- By Friedel-Crafts acylation

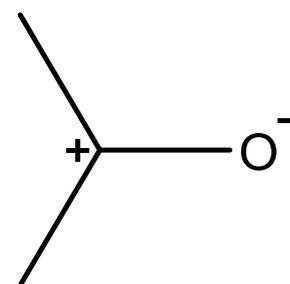
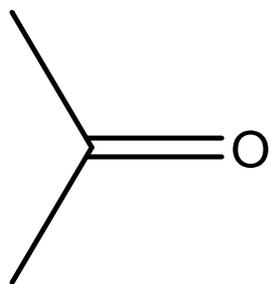
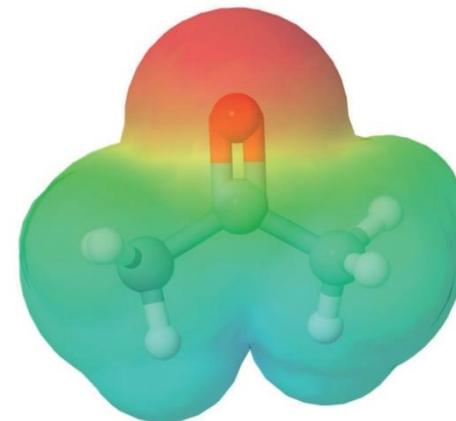
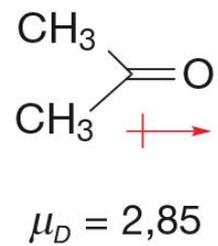
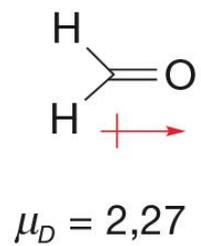
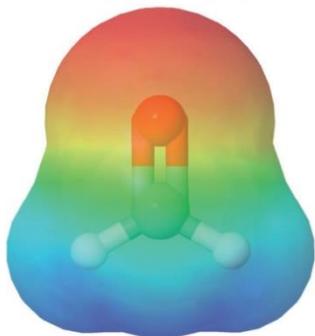


- By hydration of an alkyne



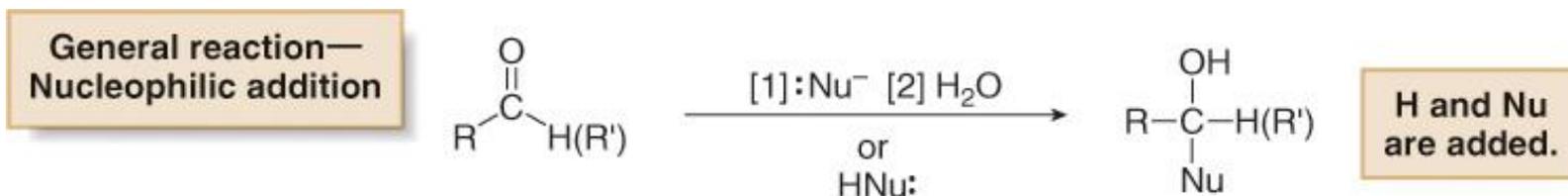
Aldeidi e chetoni sono ottenuti anche come prodotti della scissione ossidativa degli alcheni.



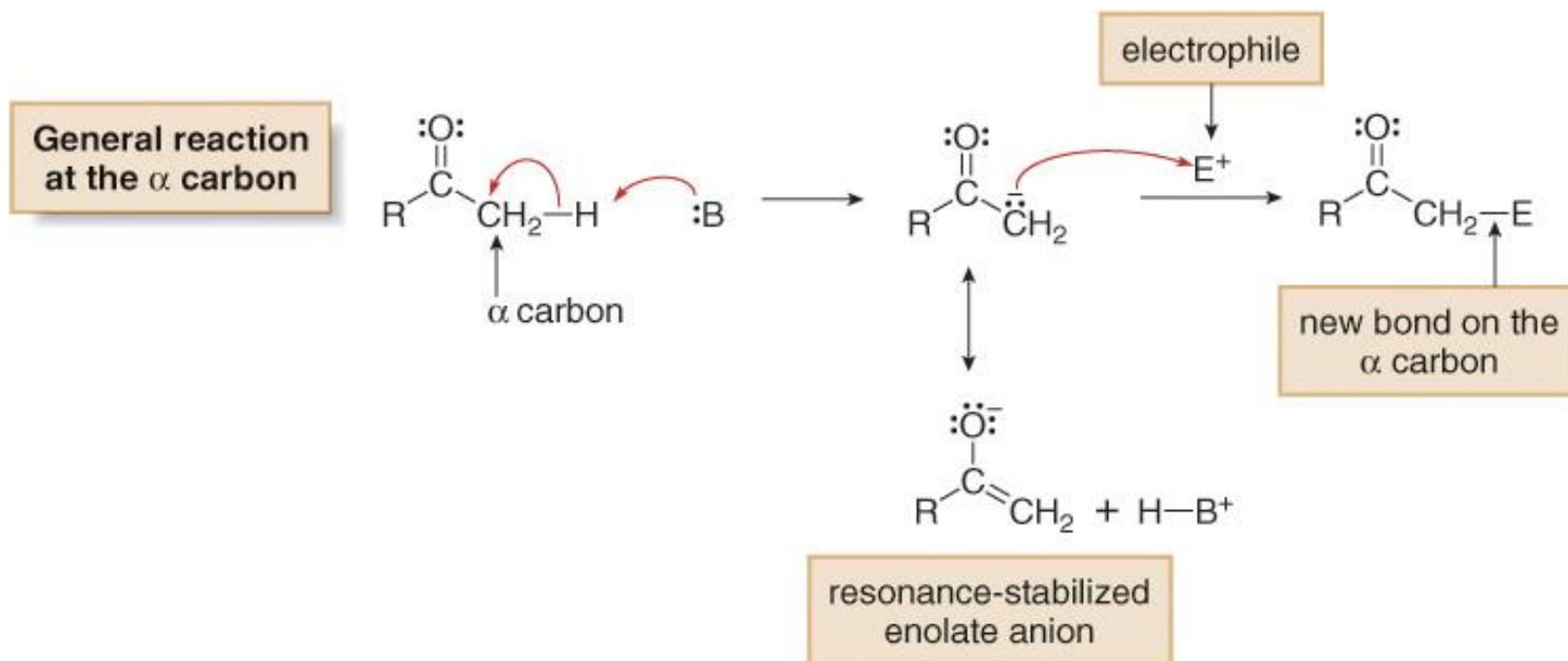


Reazioni di aldeidi e chetoni

[1] Reazioni al carbonio carbonilico: H e Nu sono addizionati al carbonio carbonilico.



[2] Reazioni che avvengono sul carbonio α .

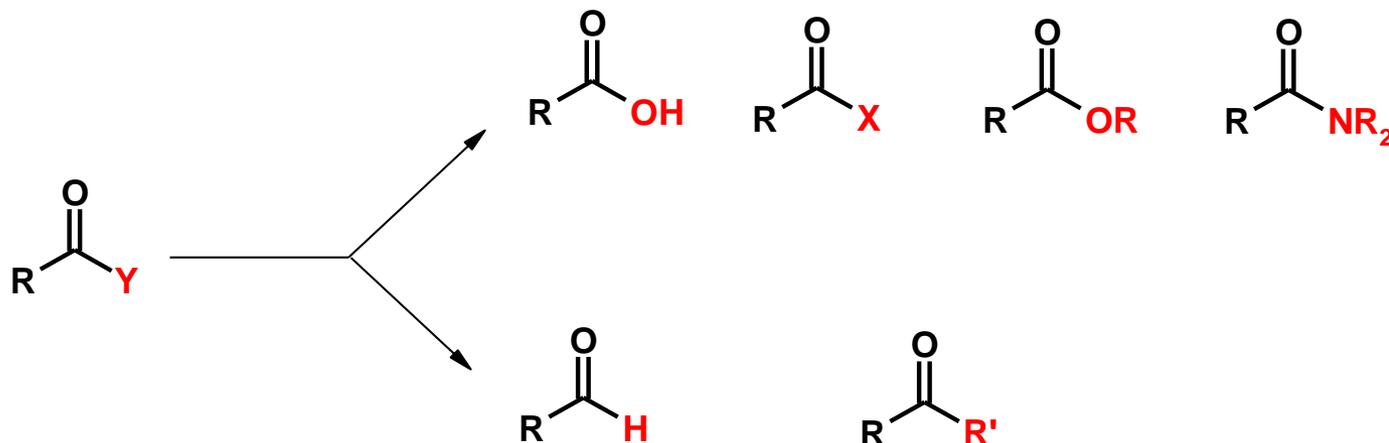


Reattività dei composti contenenti il carbonio carbonilico

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

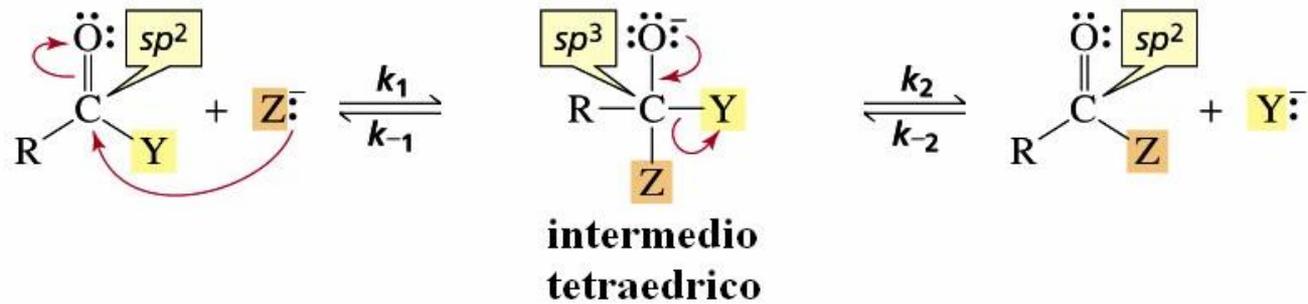


L' atomo **Y legato al carbonile è H o C**

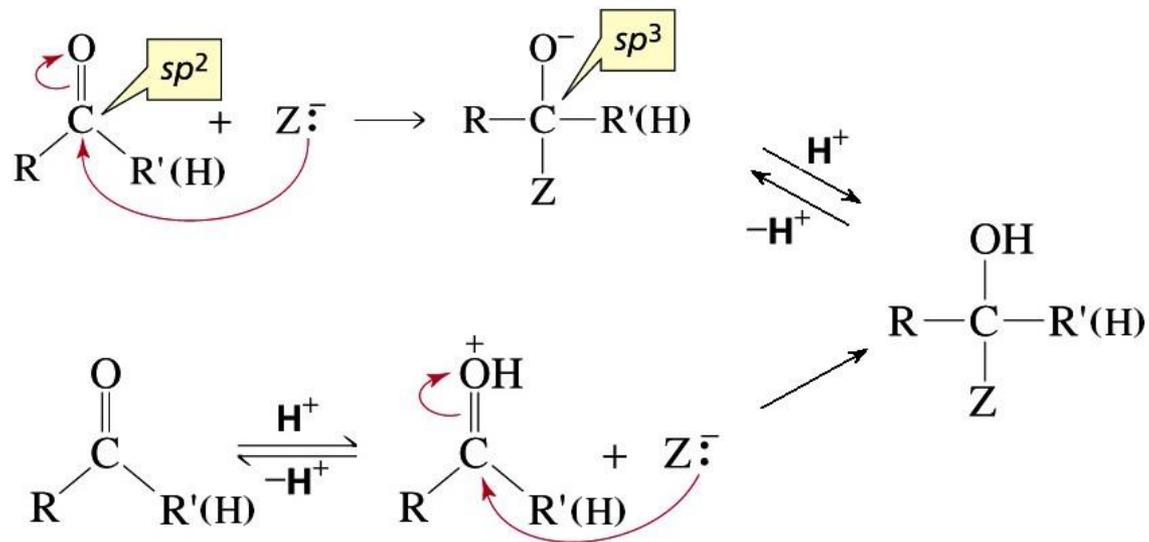
Caso delle aldeidi e dei chetoni

Aldeidi e chetoni: reazioni di addizione nucleofila

se **Y** è un atomo fortemente elettronegativo

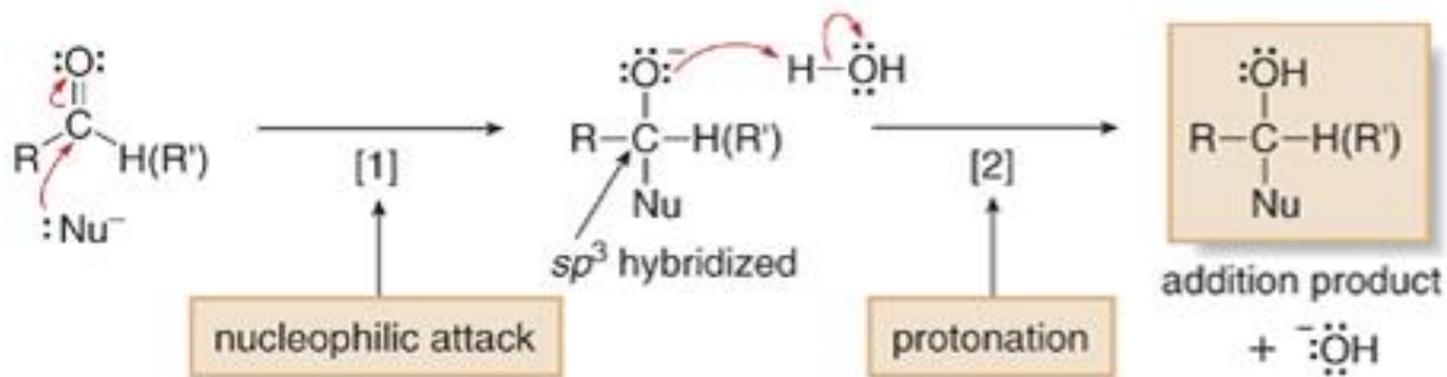


Acidi carbossilici e derivati: reazioni di sostituzione nucleofila acilica (addizione-eliminazione)



Meccanismo generale per l'addizione nucleofila

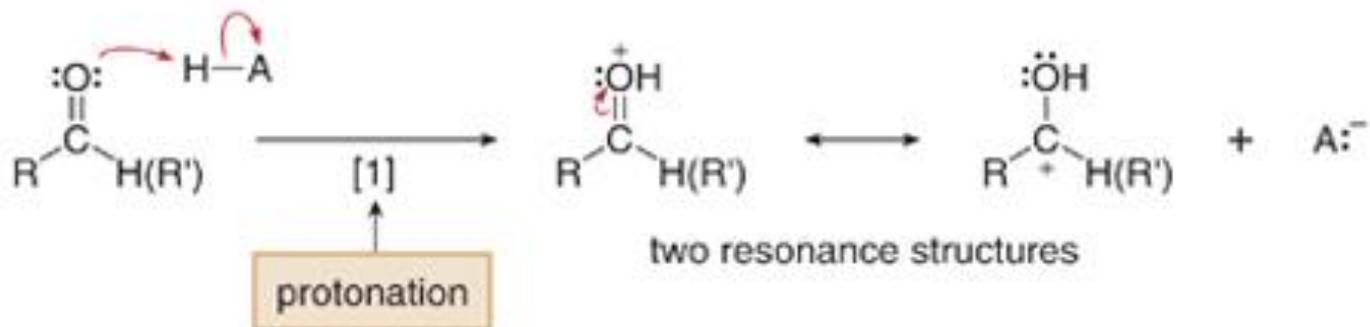
- Con nucleofili carichi negativamente, l'addizione nucleofila segue un meccanismo a due stadi: attacco nucleofilo seguito da protonazione.



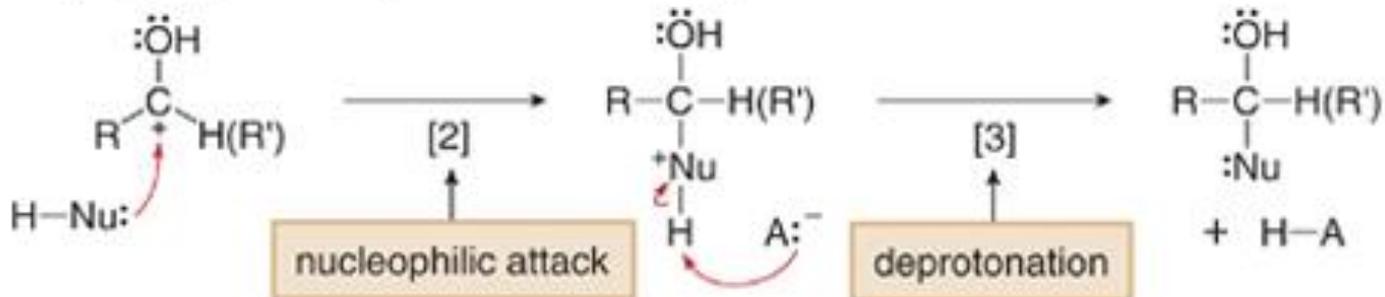
- Questo processo avviene con nucleofili forti, neutri o carichi negativamente.

- Con alcuni nucleofili neutri, l'addizione nucleofila avviene solo se è presente un acido. In questo meccanismo, la protonazione precede l'attacco nucleofilo.

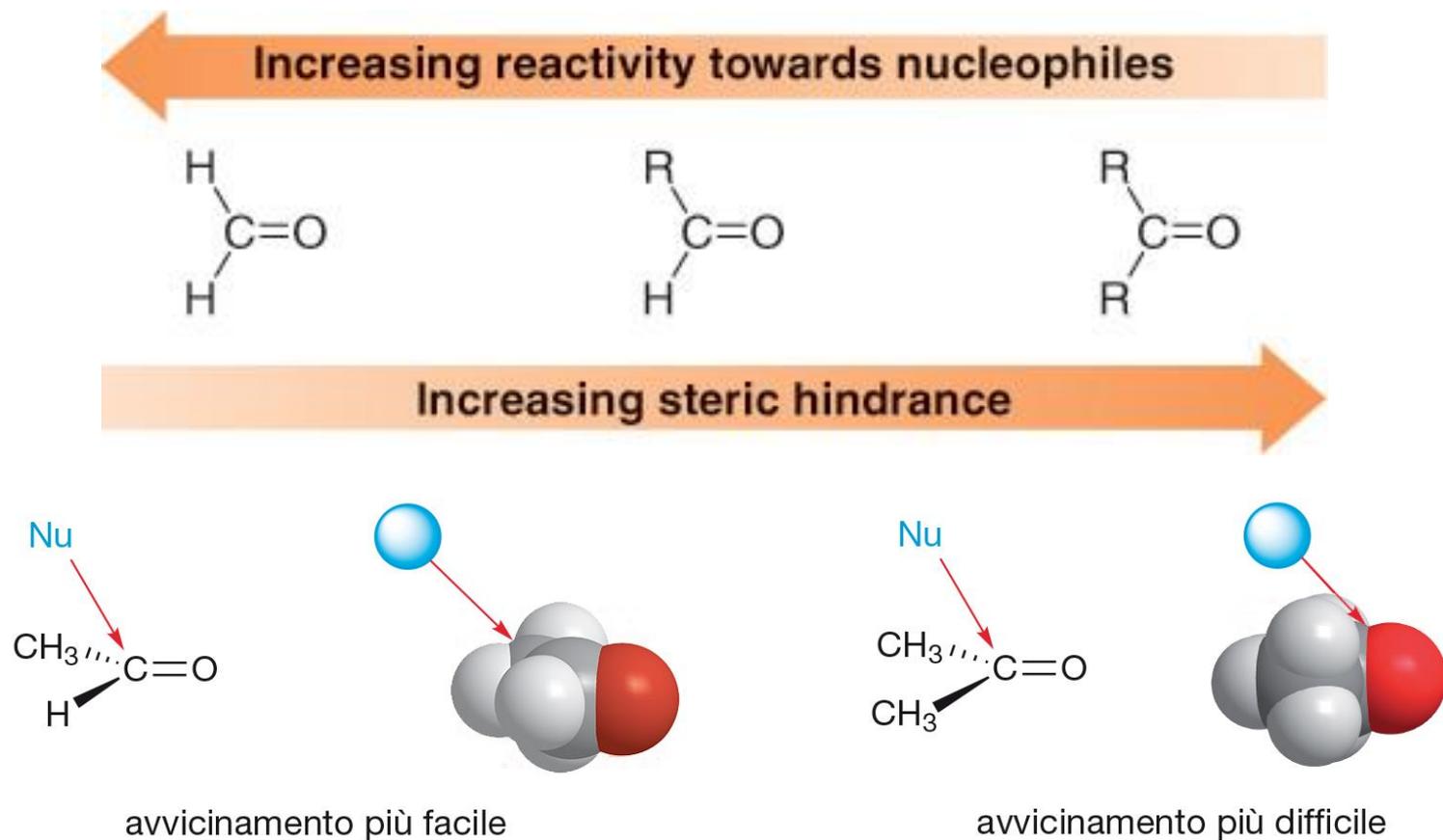
Step [1] Protonation of the carbonyl group



Steps [2]-[3] Nucleophilic attack and deprotonation

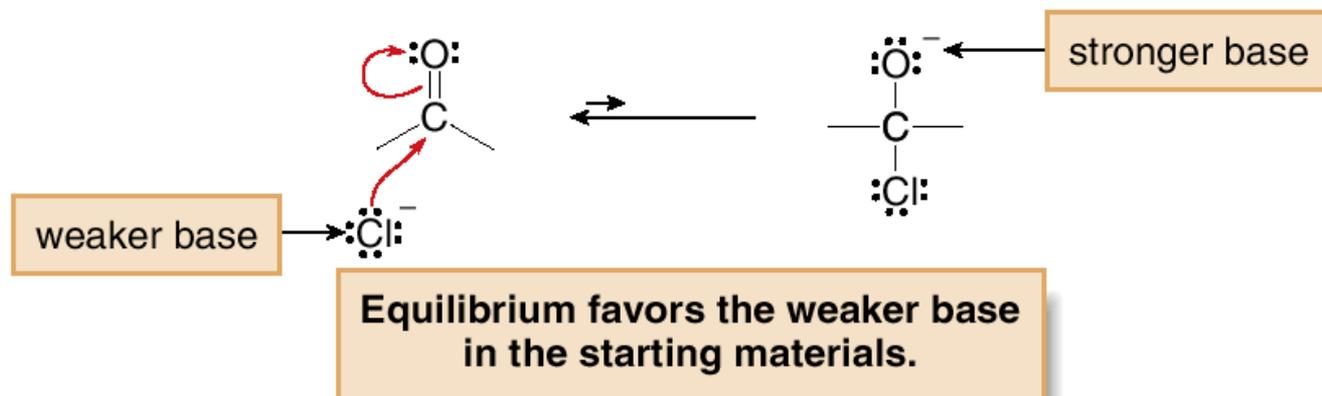


- Aldeidi e chetoni reagiscono con i nucleofili.
- Se il numero di gruppi R attorno all'atomo di carbonio aumenta, la reattività del composto carbonilico diminuisce come descritto dall'ordine di reattività:

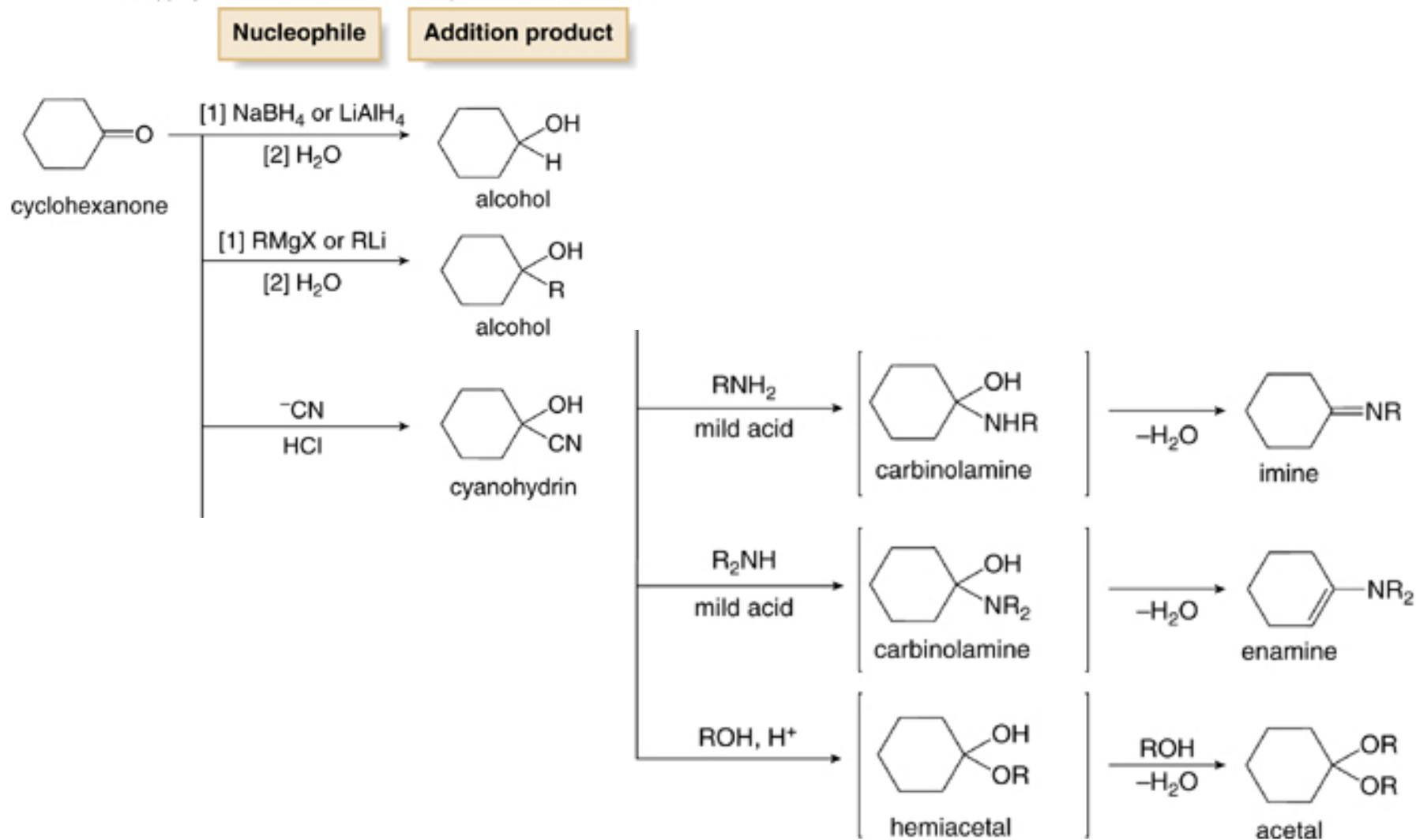


Il nucleofilo

- Cl^- , Br^- e I^- sono ottimi nucleofili nelle reazioni di sostituzione al carbonio ibrido sp^3 , ma sono pessimi nucleofili nella reazione di addizione.
- Quando questi nucleofili si addizionano ad un carbonile, rompono il legame π C—O, formando un alcossido. Poichè X^- è una base molto più debole dell'alcossido formato, l'equilibrio favorisce i prodotti di partenza, e non il prodotto di addizione.



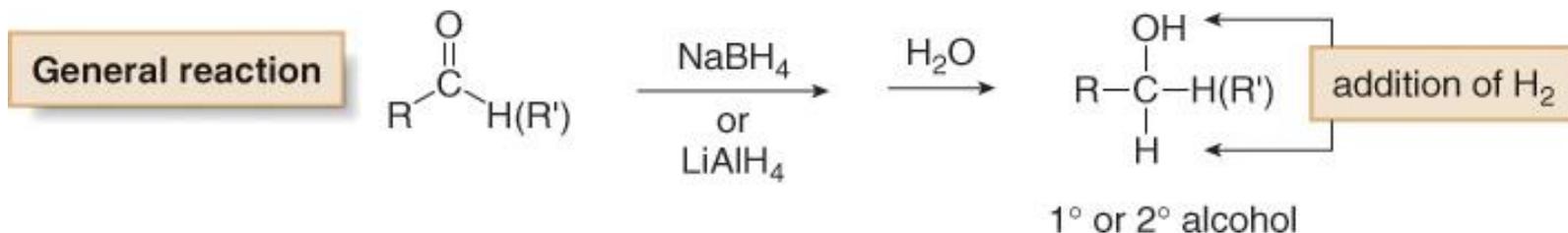
Addizione nucleofila ad aldeidi e chetoni



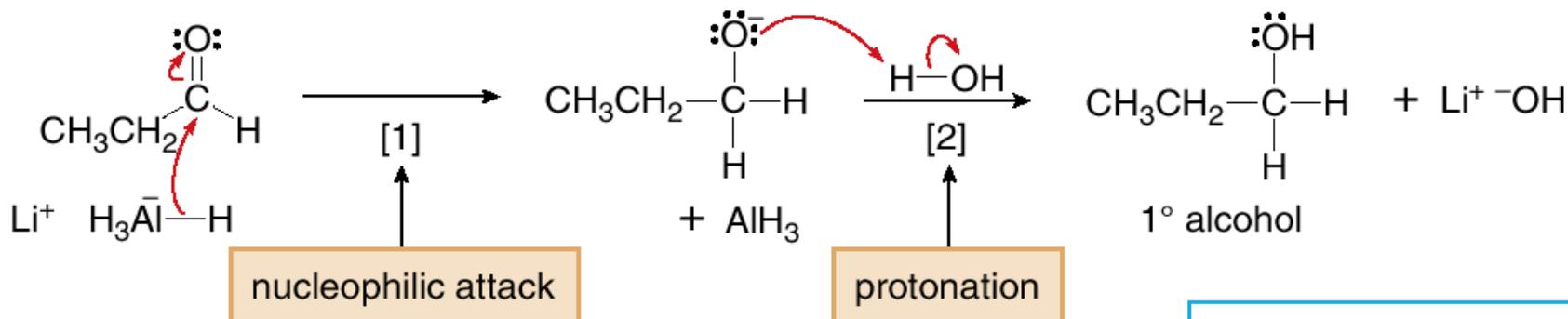
REAZIONI CON IONE IDRURO

Addizione nucleofila di H^- (con idruri metallici/riduzione)

Trattamento di un aldeide o un chetone con NaBH_4 o LiAlH_4 , seguito dalla protonazione forma un alcol 1° o 2° . Il nucleofilo in queste reazioni è H^- .



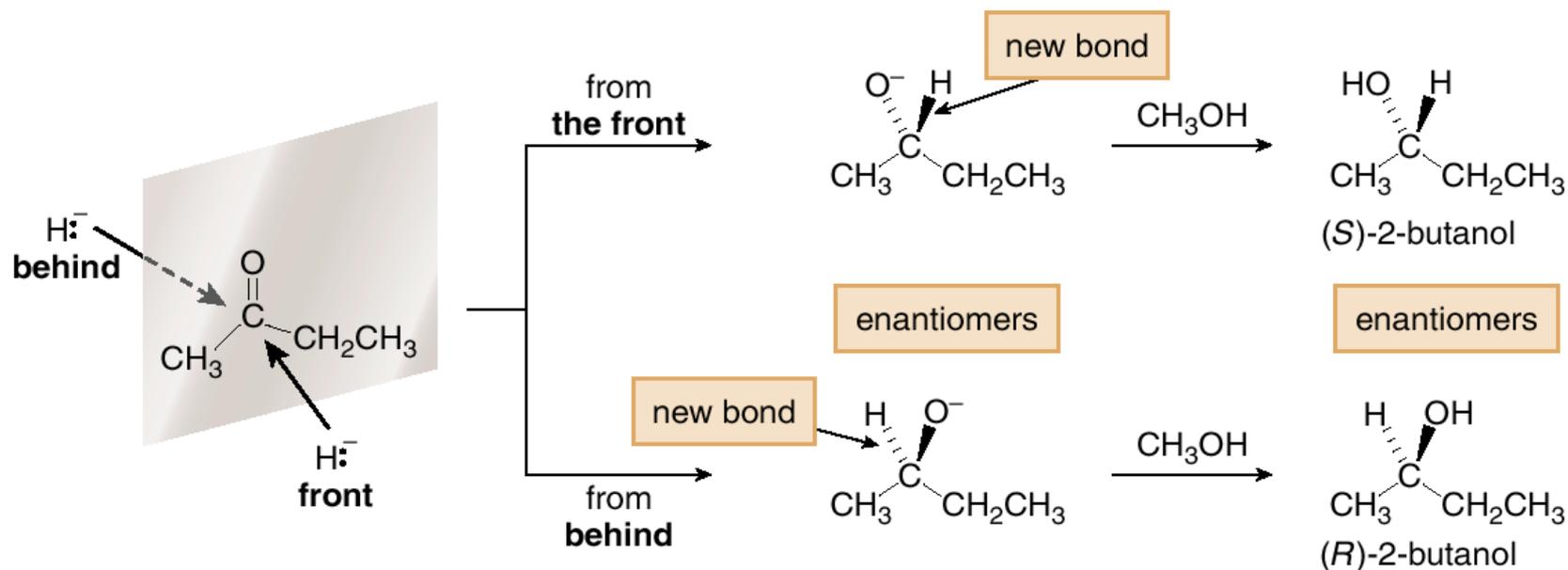
La riduzione con ione idruro avviene con un meccanismo a due stadi.



a polar metal-hydrogen bond

La stereochimica della riduzione del carbonile

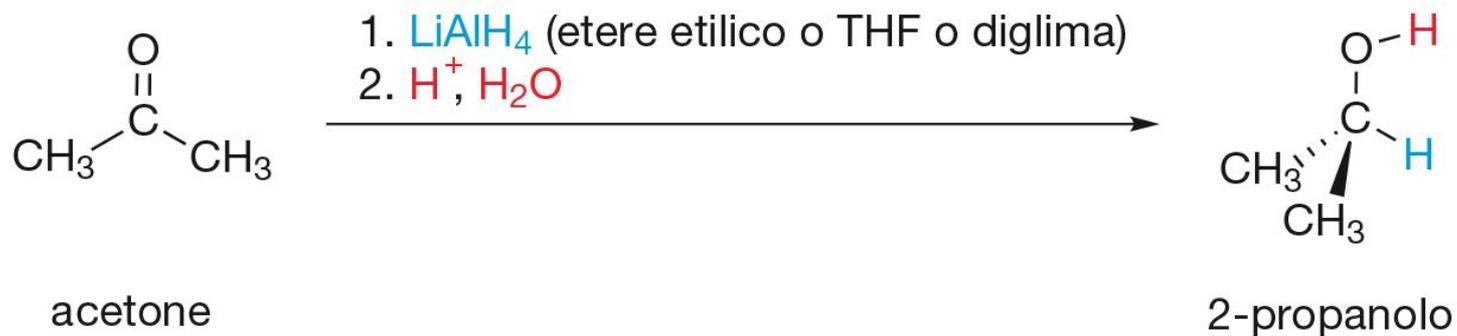
- La riduzione con idruro converte un carbonio carbonilico ibridato sp^2 in un carbonio tetraedrico ibridato sp^3 .



- Conclusion: Hydride reduction of an achiral ketone with LiAlH_4 or NaBH_4 gives a racemic mixture of two alcohols when a new stereogenic center is formed.

APPROFONDIMENTO

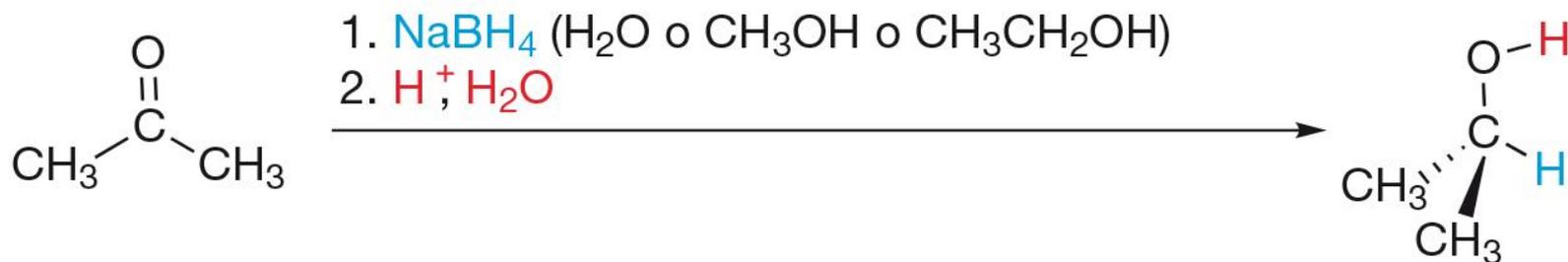
La reazione con il litio alluminio idruro, molto più reattivo del sodio boro idruro, deve essere condotta in ambiente anidro.



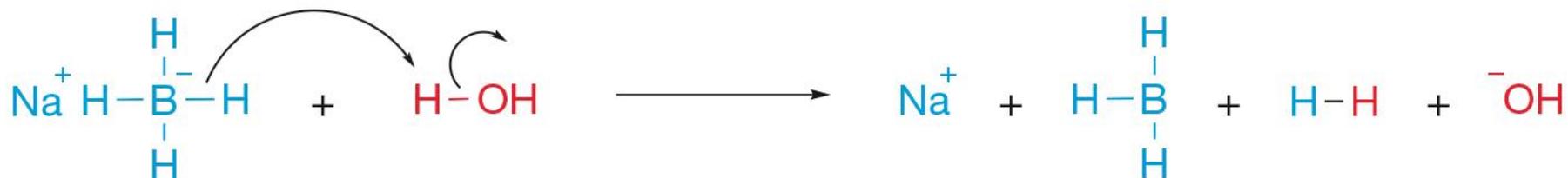
Il litio alluminio idruro reagisce rapidamente e violentemente con i composti che contengono gruppi ossidrilici, sviluppando idrogeno.



La reazione con il sodio boro idruro, meno reattivo, può essere condotta anche in solventi polari protici come, per esempio, l'acqua, il metanolo o l'etanolo.



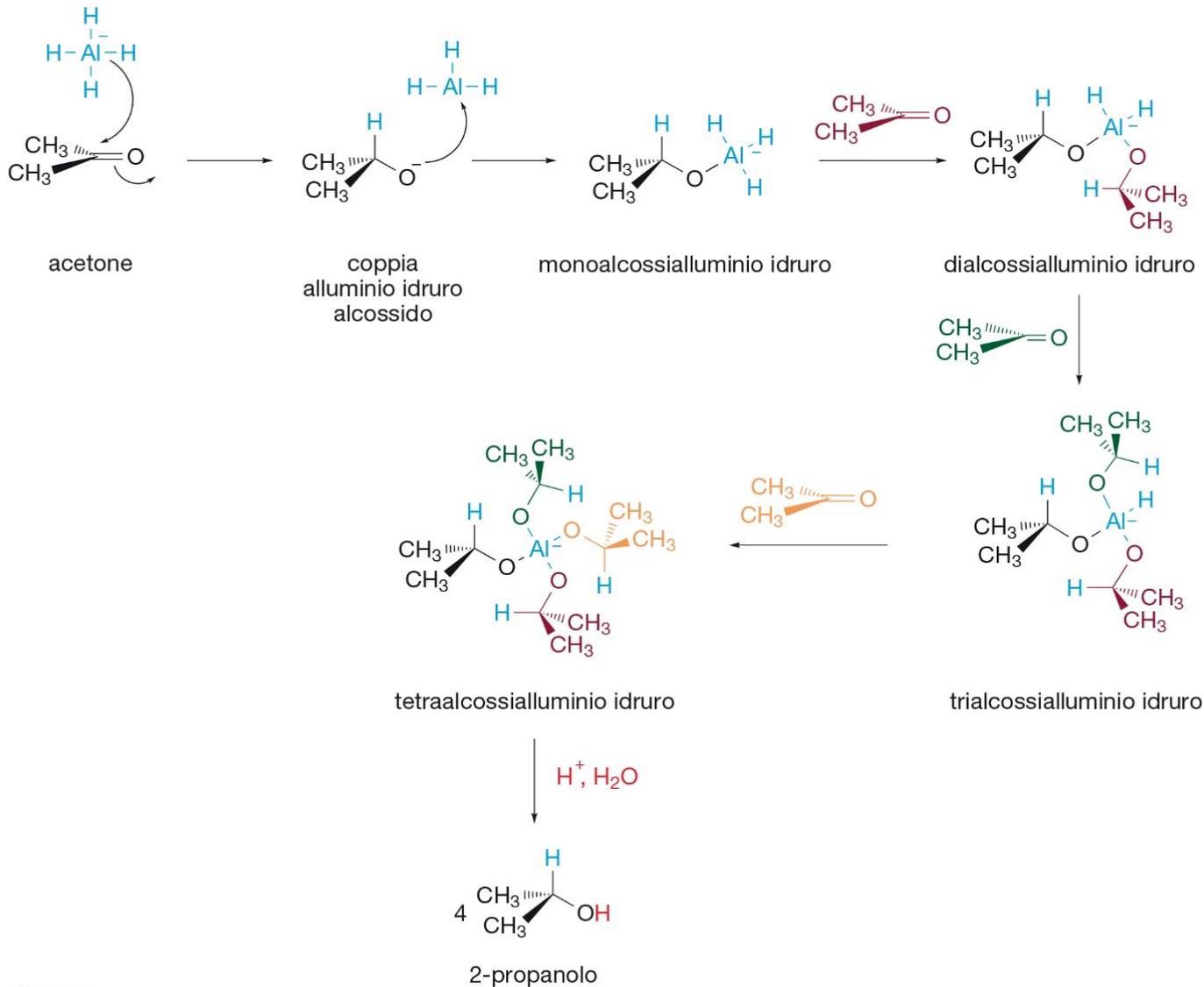
In realtà, anche il sodio boro idruro reagisce con i solventi contenenti gruppi ossidrilici sviluppando idrogeno, ma la reazione è abbastanza lenta, soprattutto se la temperatura è bassa, da permettere il loro uso come solventi.



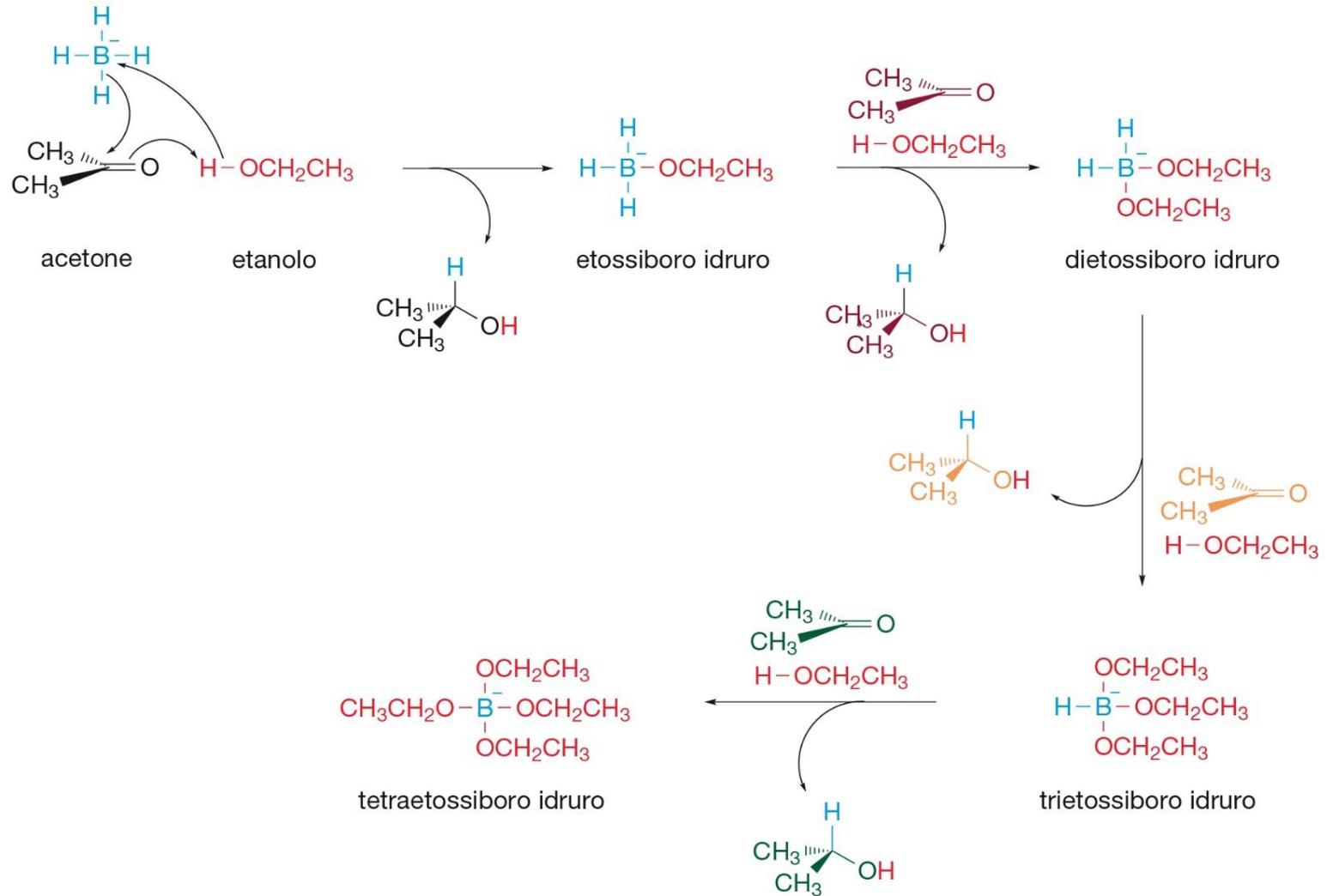
La diversa reattività dei due idruri metallici dipende dalla diversa elettronegatività dei due metalli.

Il boro, più elettronegativo, ha una tendenza a cedere lo ione idruro minore di quella dell'alluminio.

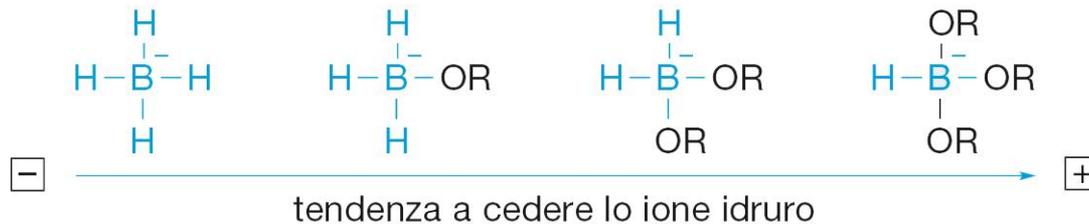
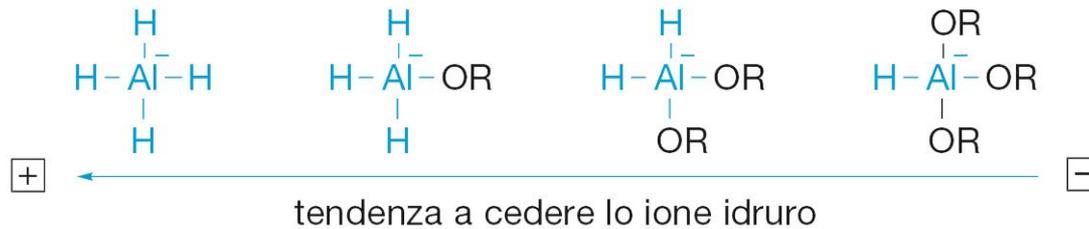
LiAlH₄



NaBH₄

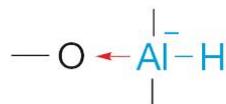


REATTIVITÀ DEGLI ALCOSSIALUMINIO E ALCOSSIBORO IDRURO

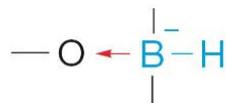


effetto induttivo
elettronattrattore dell'ossigeno

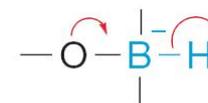
effetto di risonanza
elettron donatore dell'ossigeno



prevale l'effetto induttivo



prevale l'effetto di risonanza

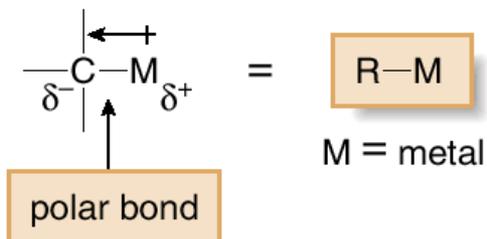


ADDIZIONE NUCLEOFILA DI R⁻

Reagenti organometallici:

hanno un atomo di carbonio legato ad un metallo

Organometallic reagents—
General structure



Most common metals:
M = Li, Mg, Cu

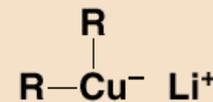
- Altri metalli presenti nei reattivi organometallici sono Sn, Si, Tl, Al, Ti, e Hg. La struttura generale dei tre reagenti organometallici più comuni è:



organolithium
reagents

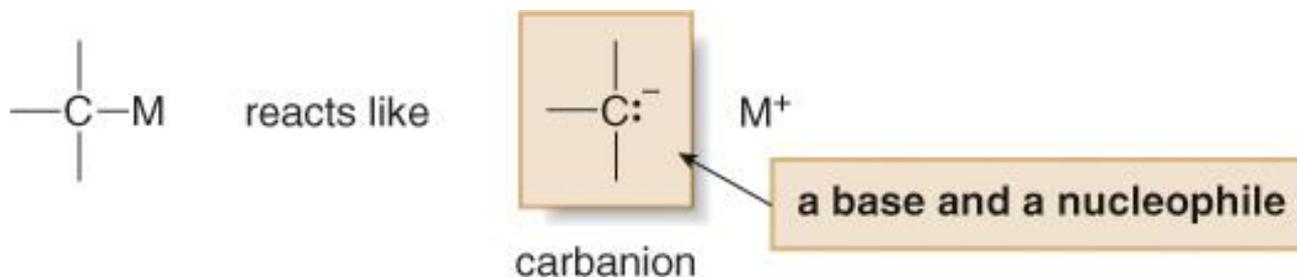


organomagnesium reagents
or
Grignard reagents



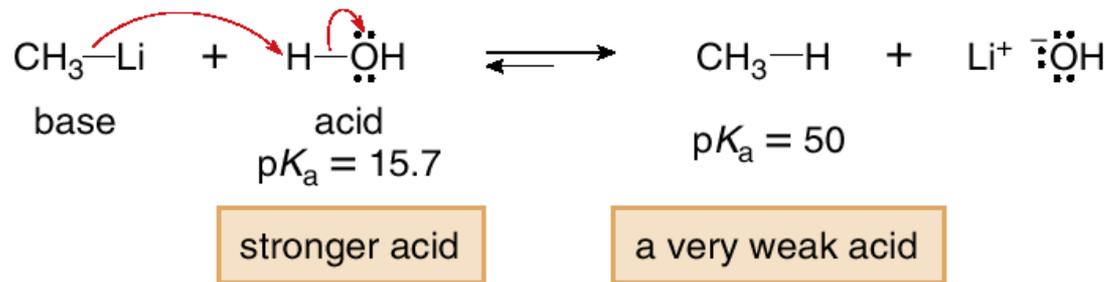
organocopper reagents
or
organocuprates

- Poichè sia Li che Mg sono metalli molto elettropositivi, i reagenti di organolitio (RLi) e organomagnesio (RMgX) contengono legami carbonio—metallo molto polari e sono quindi molto reattivi. *Organomagnesium reagents are called Grignard reagents.*
- I reagenti di organorame (R_2CuLi), chiamati anche organocuprati, hanno un legame carbonio—metallo meno polare e sono quindi meno reattivi. Sebbene gli organocuprati contengano due gruppi R legati al Cu, nelle loro reazioni ne viene utilizzato solo uno.
- Nei reagenti organometallici, il carbonio ha carica δ^- .

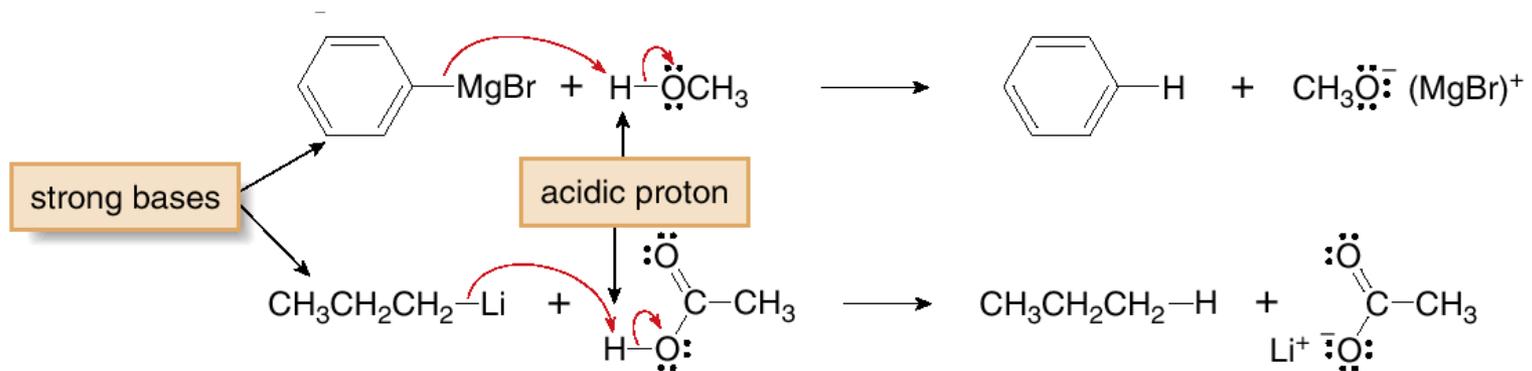


Reazione come base

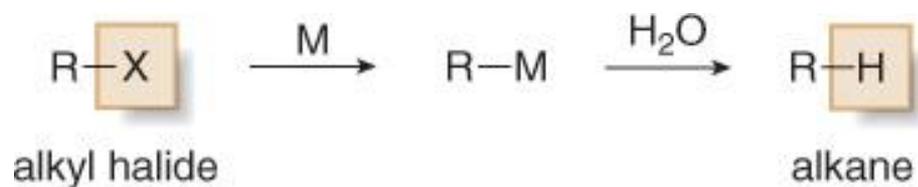
- I reagenti organometallici sono basi forti che estraggono facilmente un protone dall'acqua per formare gli idrocarburi.



- Reazioni simili avvengono con il protone del gruppo O—H degli alcoli e degli acidi carbossilici, ed i protoni N—H delle ammine.

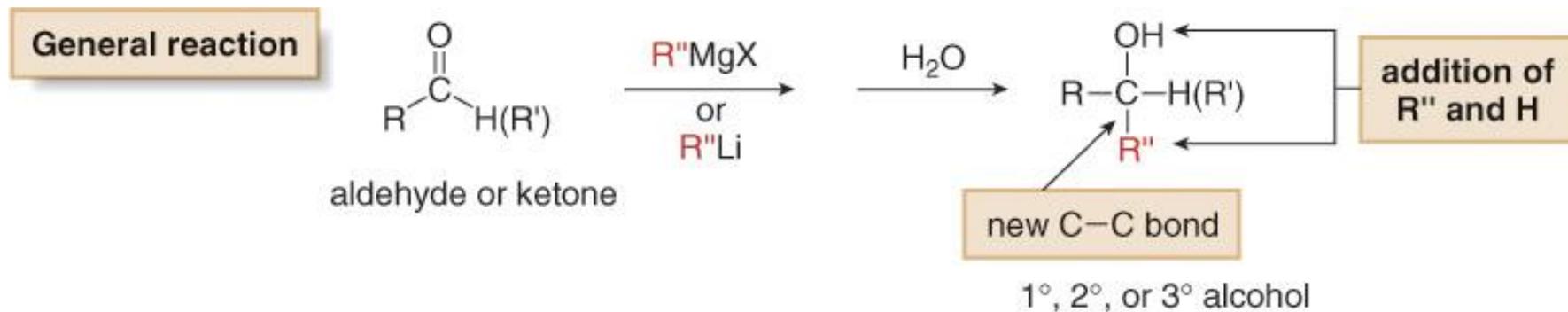


- Poichè i composti di organolitio ed i reagenti di Grignard sono preparati dagli alogenuri alchilici, un metodo a due stadi converte un alogenuro alchilico in un alcano.



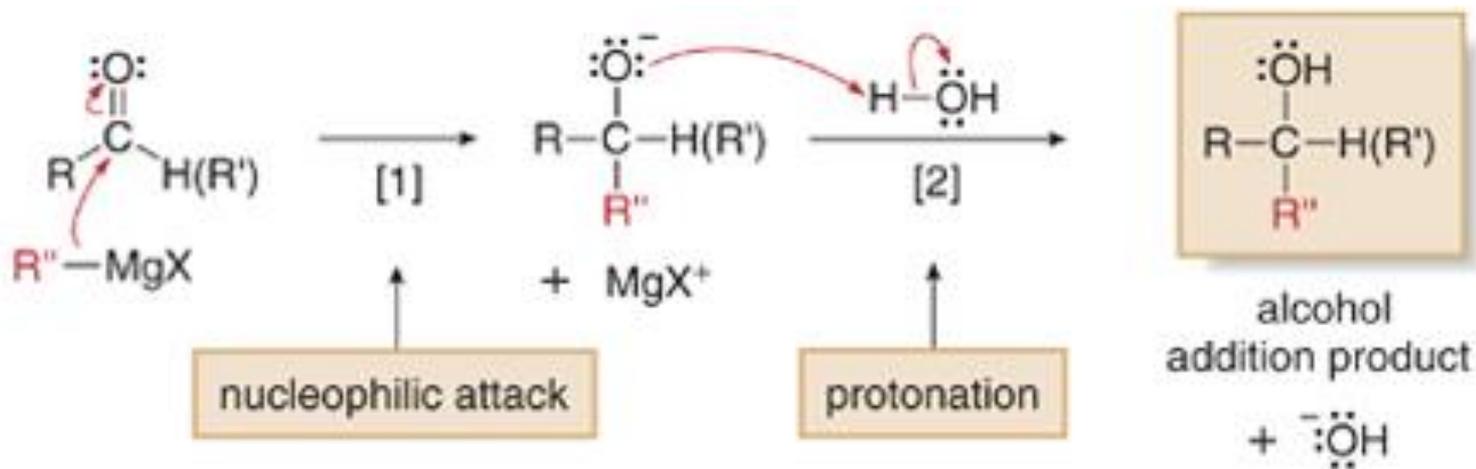
Reazioni degli organometallici come nucleofili con aldeidi e chetoni

- Il trattamento di un'aldeide o di un chetone con un reagente di organolitio o un reagente di Grignard, seguito da aggiunta di acqua, forma un alcol con un nuovo legame carbonio—carbonio.
- Questa è una reazione di addizione perchè gli elementi di R'' e H sono addizionati al legame π .

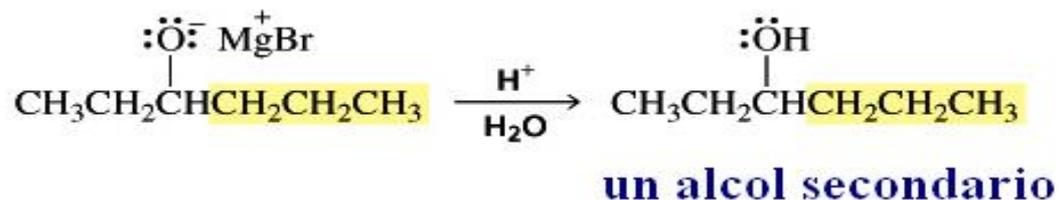
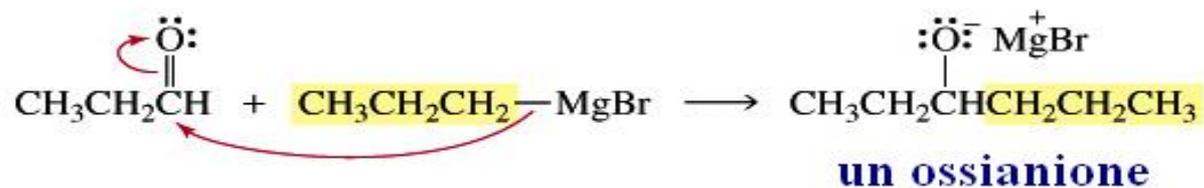


Caratteristiche generali

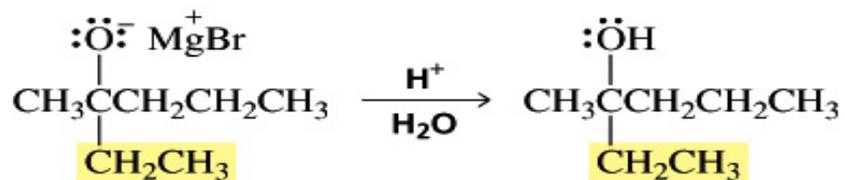
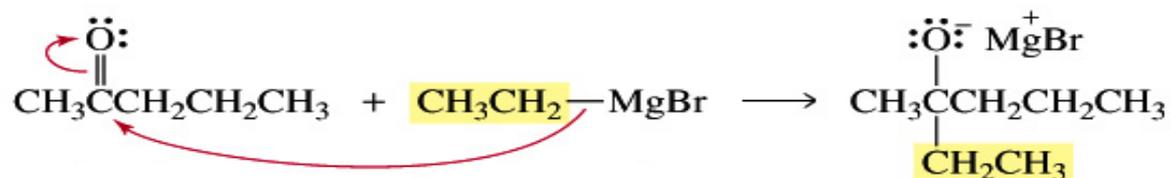
- Questa reazione segue il meccanismo generale dell'addizione nucleofila, cioè l'attacco nucleofilo da parte di un carbanione seguito da protonazione.
- Il seguente meccanismo utilizza $R''MgX$, ma gli stessi stadi avvengono con i reagenti di litio (RLi) e gli anioni acetiluro.



Con aldeidi:



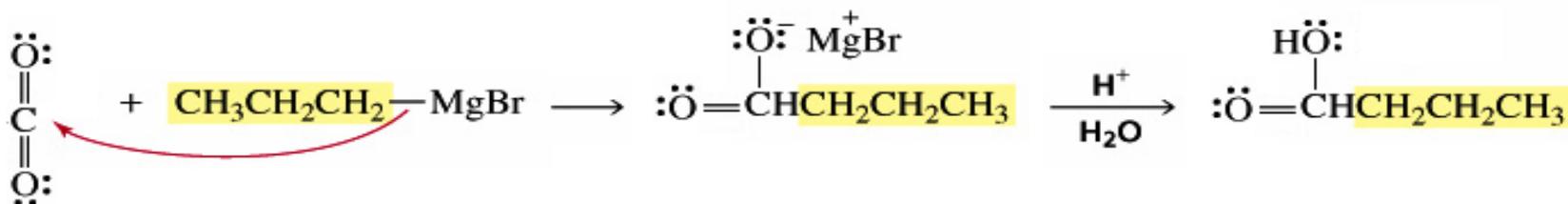
Con chetoni:



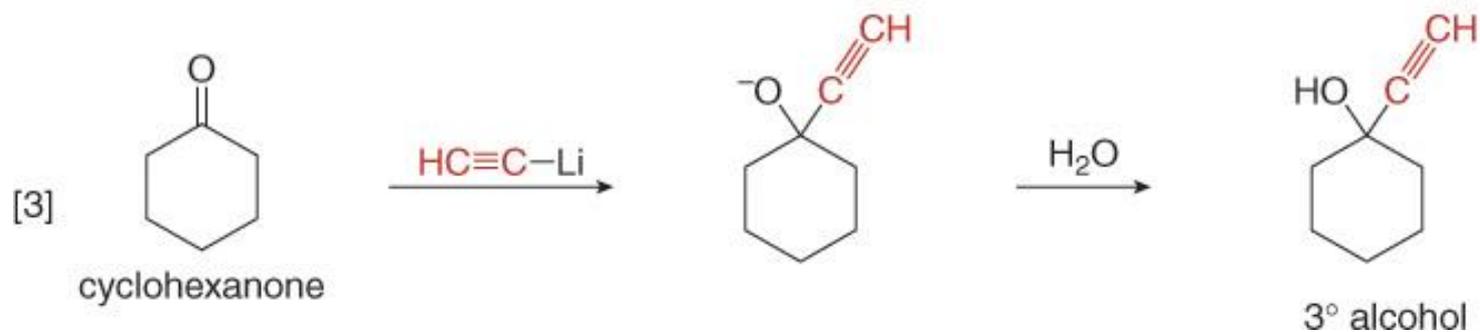
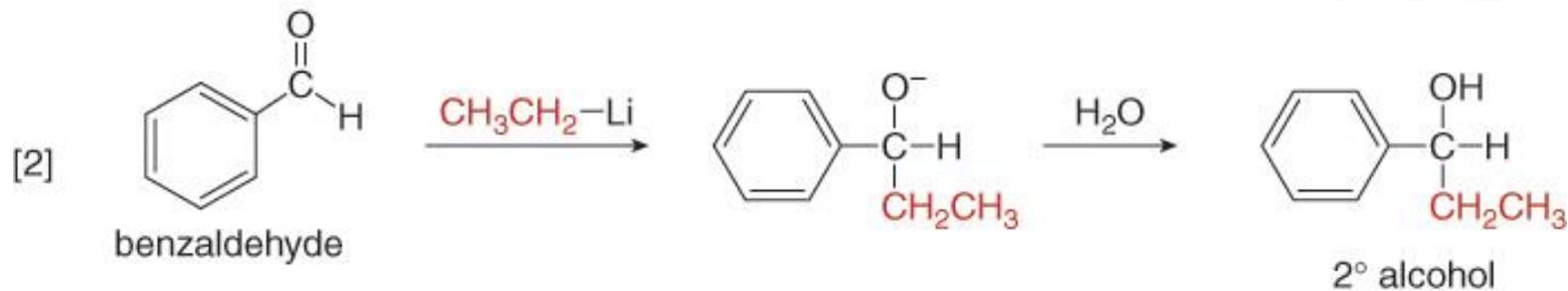
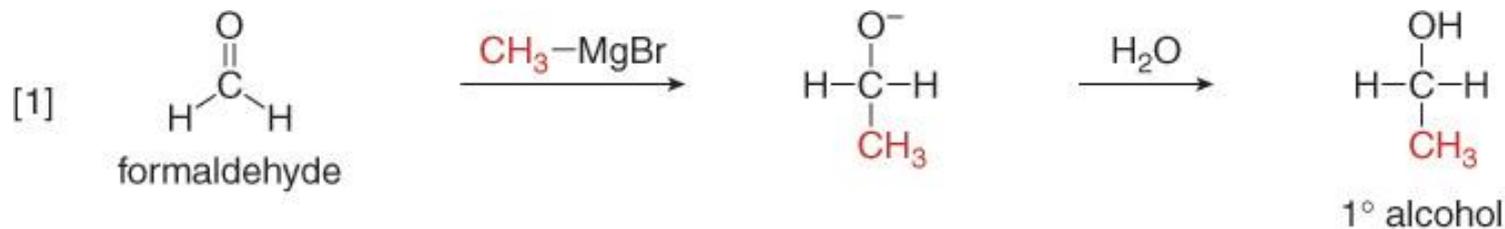
un alcol terziario

Alcoli terziari possono essere ottenuti anche partendo da un estere, come vedremo di seguito.

La reazione tra un reattivo di Grignard con anidride carbonica porta alla formazione degli acidi carbossilici:



- esempi



Queste reazioni devono essere condotte in condizioni anidre per evitare che tracce di acqua possano reagire con il reagente organometallico.

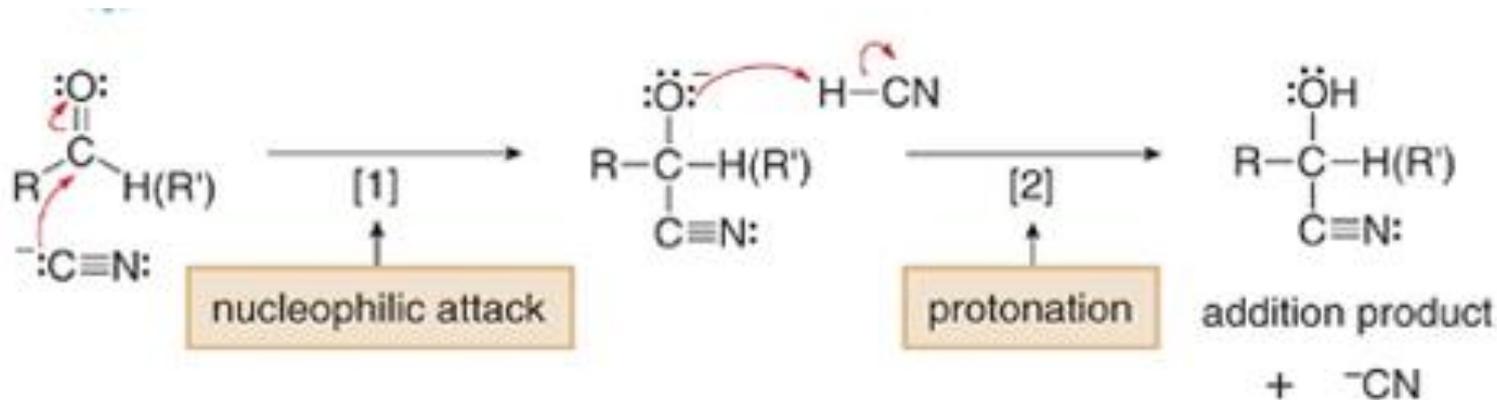
REAZIONI CON IONE CIANURO

Addizione nucleofila di ^-CN

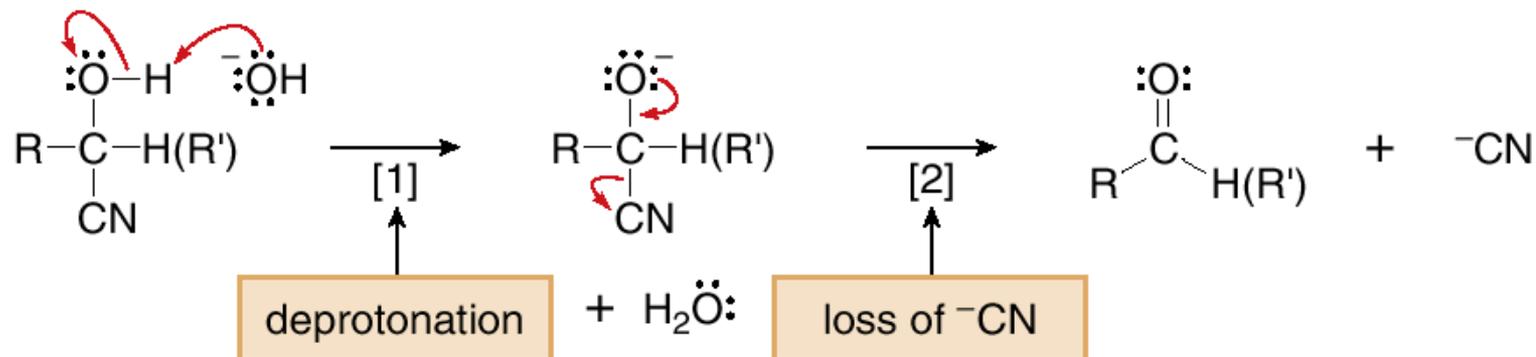
- Trattamento di un'aldeide o un chetone con NaCN e un acido forte come HCl risulta nell'addizione di HCN al legame π C=O, con ottenimento di una **cianidrina**.

Il meccanismo

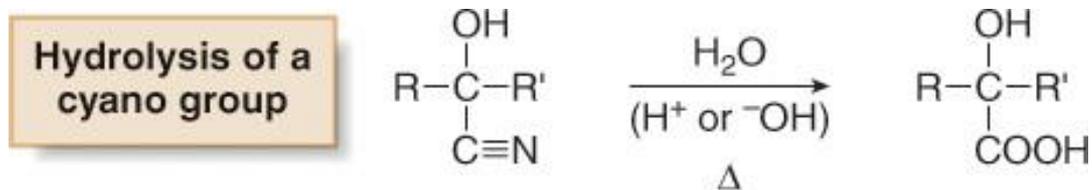
- Il meccanismo coinvolge i soliti due stadi della reazione di addizione nucleofila—l'attacco nucleofilo seguito da protonazione.



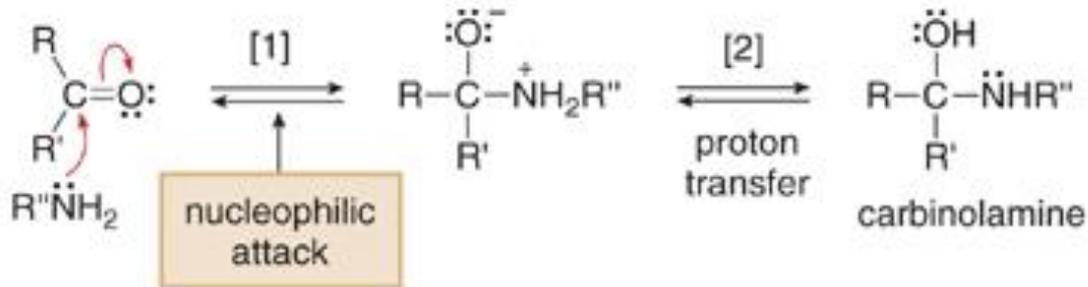
- Le cianidrine possono essere ritrasformate nei corrispondenti composti carbonilici per trattamento con basi. Questa reazione è l'inverso della reazione di addizione di HCN: deprotonazione seguita da eliminazione di ^-CN .



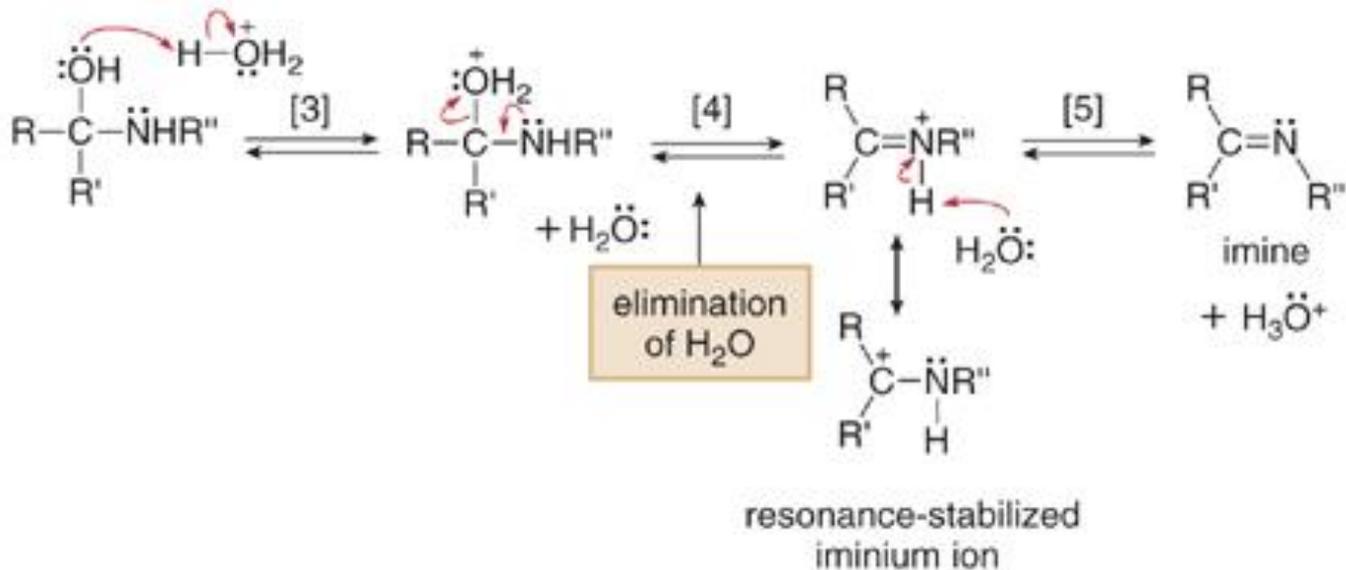
- Il gruppo nitrile è facilmente idrolizzato a gruppo carbossilico per riscaldamento della cianidrina con acidi e basi acquose.



Part [1] Nucleophilic addition forms a carbinolamine.



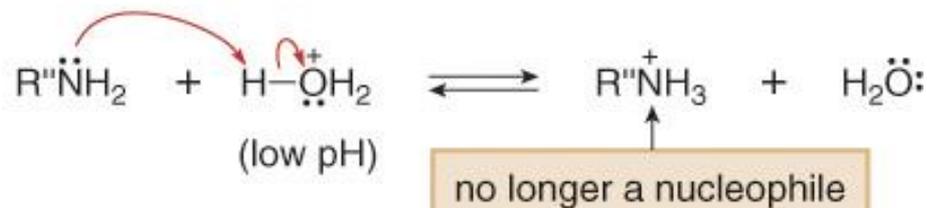
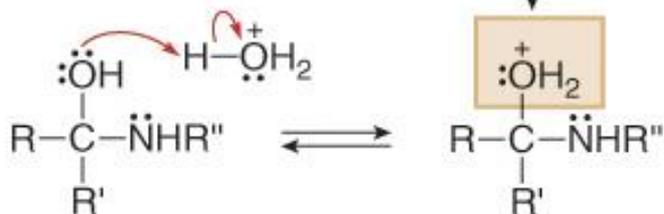
Part [2] Elimination of H₂O forms an imine.



- La formazione di immine è più veloce quando il mezzo di reazione è debolmente acido (pH 4-5).

- Per la formazione di un'immina, sono necessari acidi deboli per la protonazione del gruppo ossidrilico nello stadio 3 per formare un buon gruppo uscente.
- In condizioni fortemente acide, *la velocità della reazione diminuisce a causa della protonazione dell'ammina nucleofila—nessuna coppia elettronica è libera, e la molecola non è più nucleofila.*

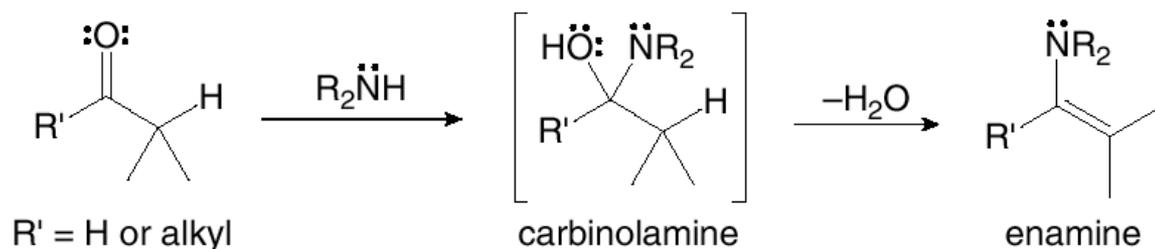
Protonation makes a good leaving group...but at low pH, the basic amine is protonated.



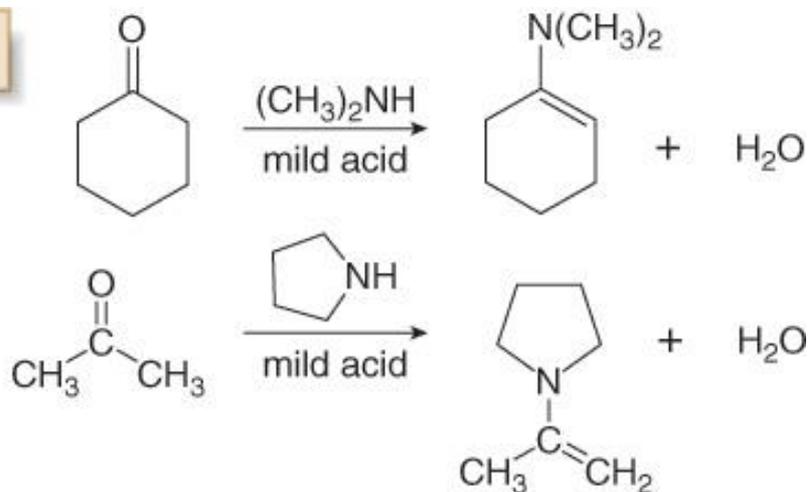
Addizione di ammine secondarie

- Un'ammina 2^a reagisce con un chetone o un'aldeide formando un'enammina. Le enammine hanno un atomo di azoto legato ad un doppio legame C—C.

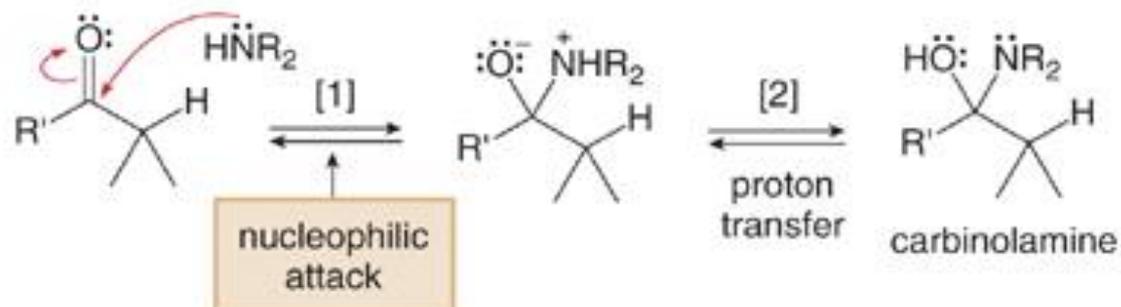
Enamine formation



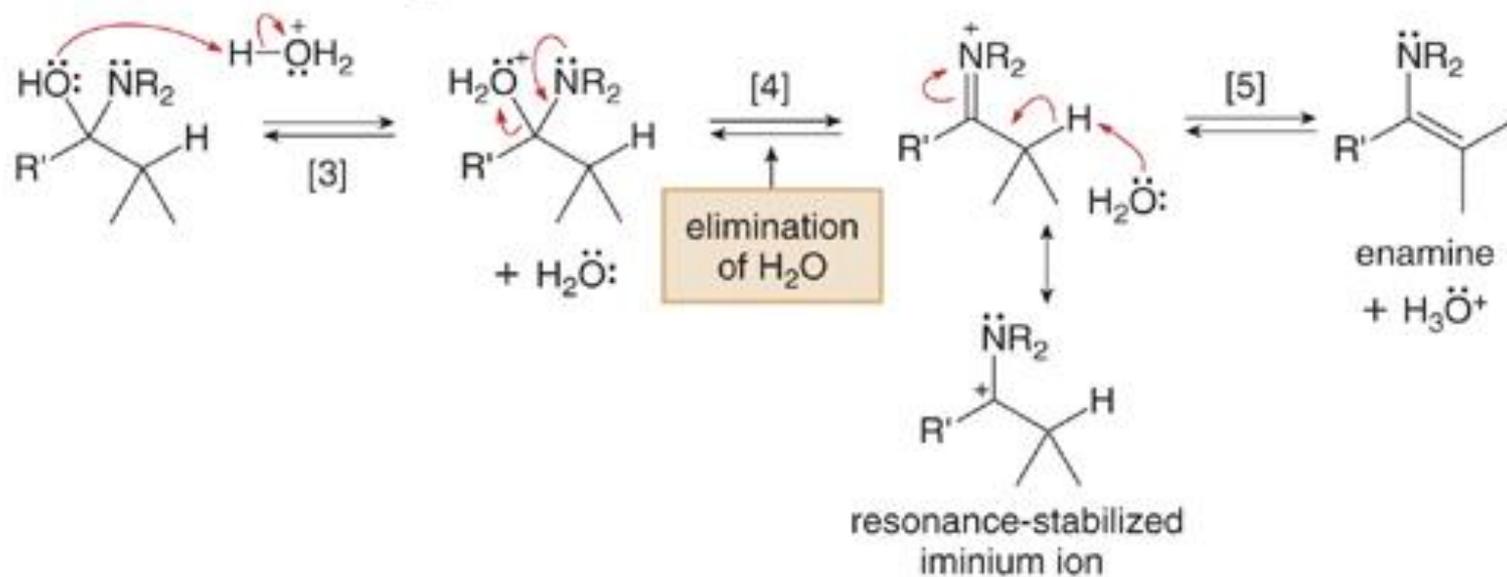
Examples



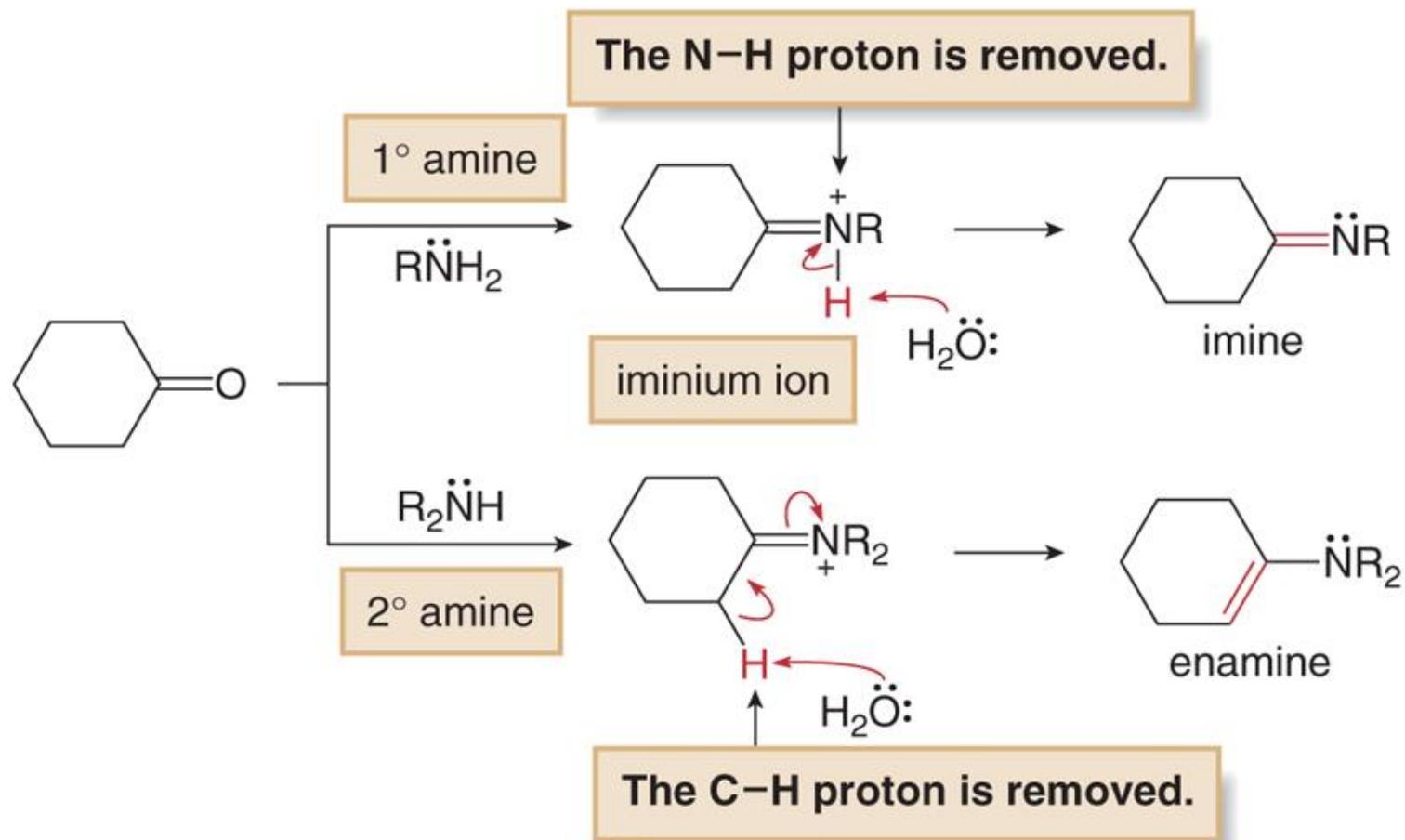
Part [1] Nucleophilic addition forms a carbinolamine.



Part [2] Elimination of H₂O forms an enamine.

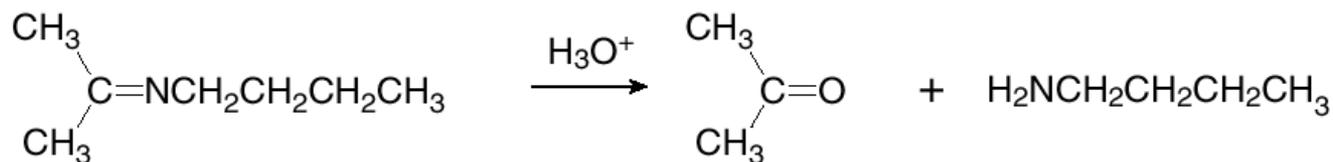


Formazione di immina ad enammina: confronto

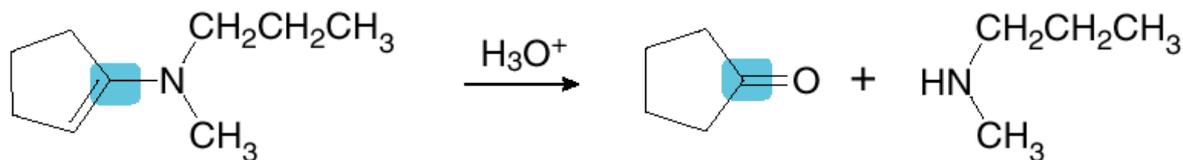


- Poichè sia le immine che le enammine sono formate da una serie di reazioni reversibili, entrambi i composti possono essere convertiti nel carbonile di partenza per **idrolisi** con acidi deboli.
- Il meccanismo dell'idrolisi è esattamente l'inverso del meccanismo scritto per la formazione delle immine e delle enammine.

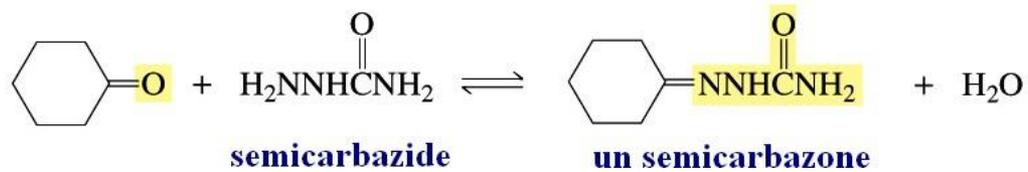
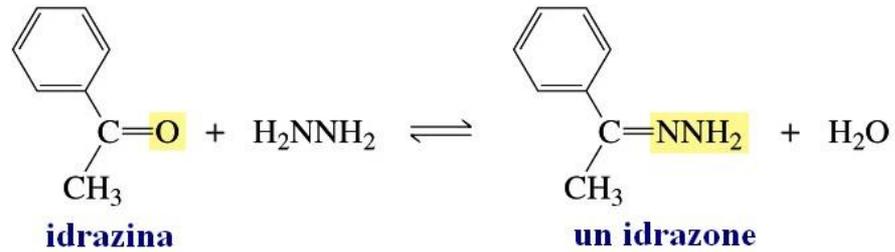
Imine hydrolysis



Enamine hydrolysis



Altri derivati di tipo imminico

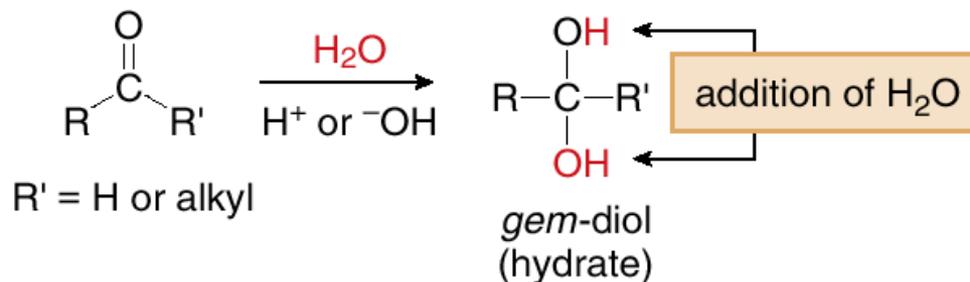


REAZIONI CON NUCLEOFILI ALL'OSSIGENO

Addizione di H₂O - Idratazione

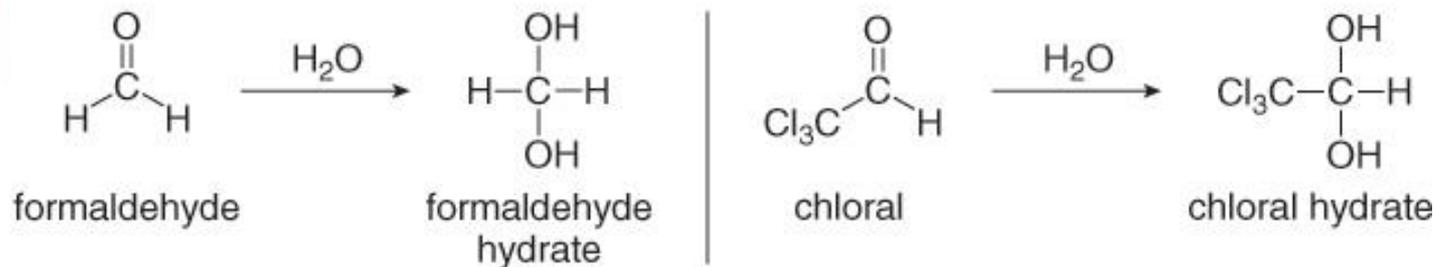
- Il trattamento di composti carbonilici con H₂O in presenza di quantità catalitiche di acidi o basi fa sì che i gruppi H e OH si sommino al legame π C—O, favorendo la formazione di un *gem*-diolo o un idrato.

Nucleophilic addition of H₂O



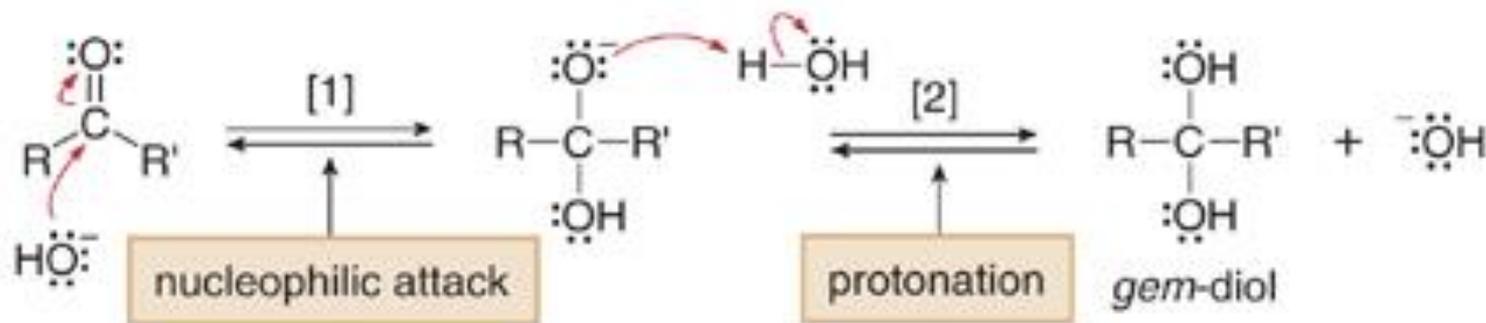
- Le rese di *gem*-dioli sono buone solo quando si usano aldeidi non ingombrate o aldeidi con un gruppo elettron attrattore.

Examples



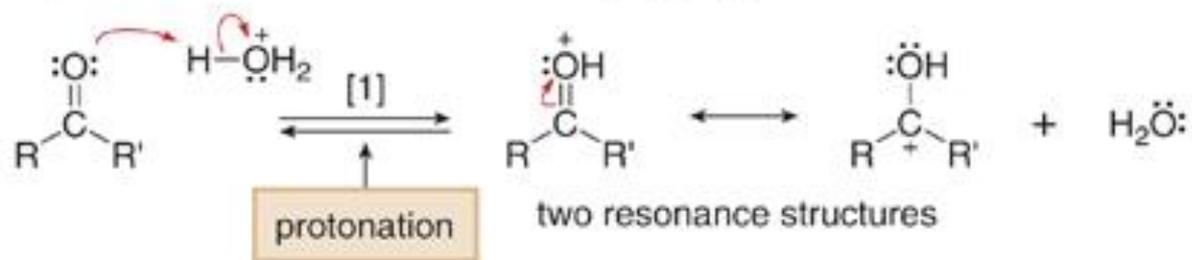
Sia acidi che basi catalizzano la reazione di addizione di H₂O al gruppo carbonilico.

- In presenza di basi, il nucleofilo è ⁻OH, e il meccanismo segue il solito meccanismo a due stadi: attacco nucleofilo seguito da protonazione.
- *La velocità di reazione aumenta in presenza di basi perchè la base converte H₂O a ⁻OH, un nucleofilo più forte.*

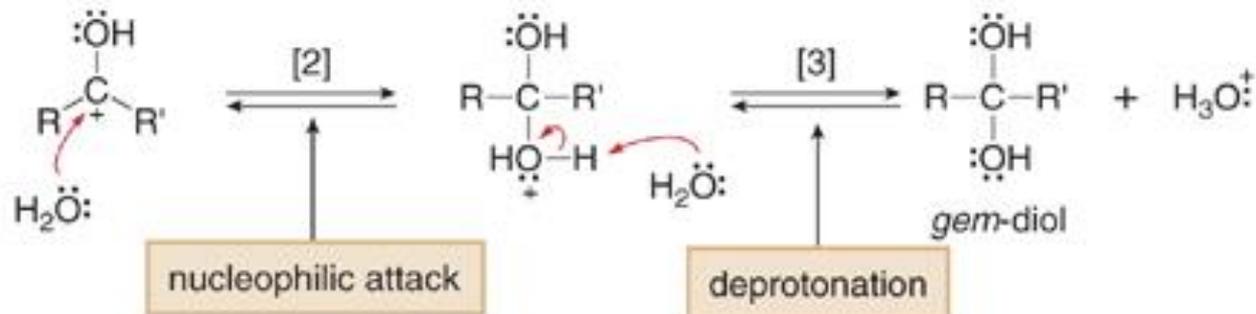


- La velocità di reazione aumenta in presenza di acidi perchè l'acido protona il gruppo carbonilico, rendendolo più elettrofilo e così più suscettibile di attacco nucleofilo.

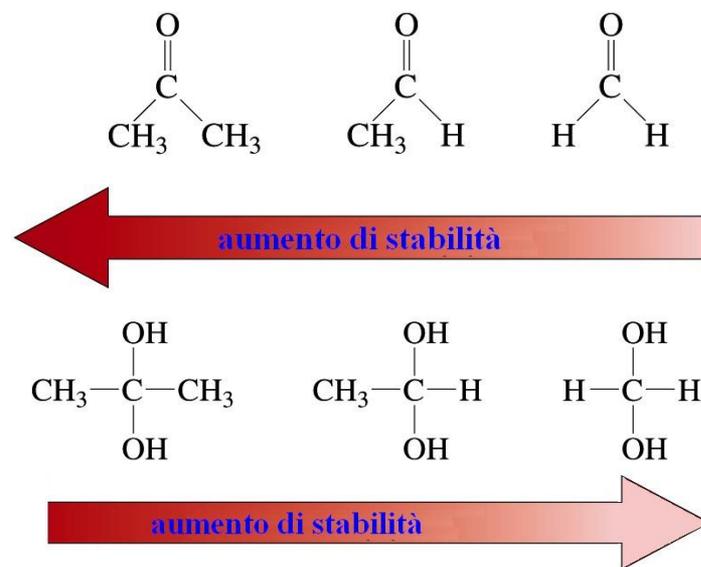
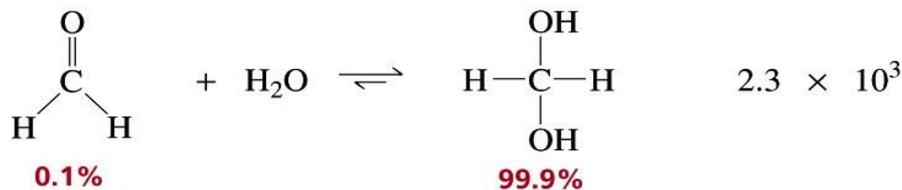
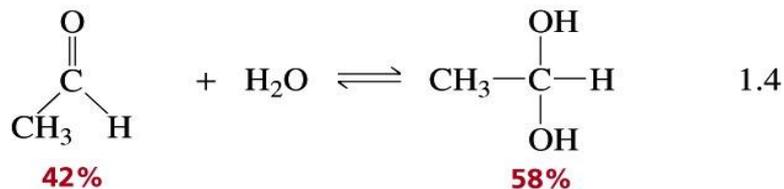
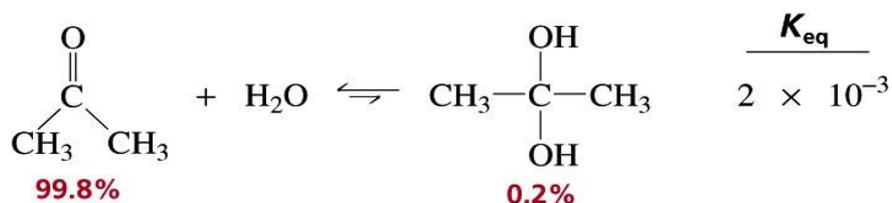
Step [1] Protonation of the carbonyl group



Steps [2]-[3] Nucleophilic attack and deprotonation



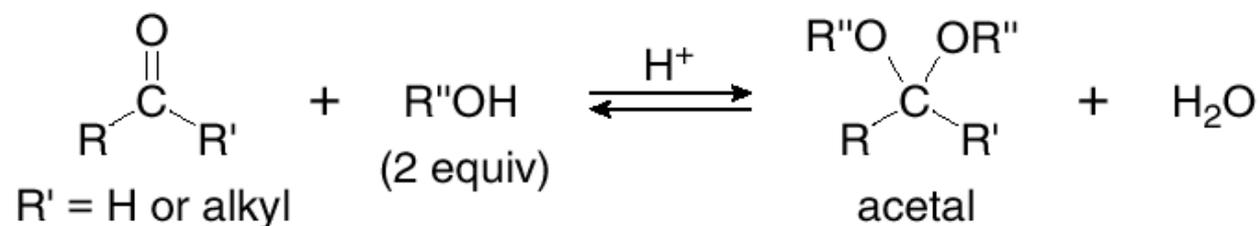
La quantità di idrato formato generalmente è modesta, ma, in assoluto, questo dipende dalla stabilità relativa della forma carbonilica rispetto alla gem-diolica. Quest'ultima normalmente è destabilizzata dalla contemporanea presenza sul carbonio sp^3 di due atomi fortemente elettronegativi (atomi di ossigeno).



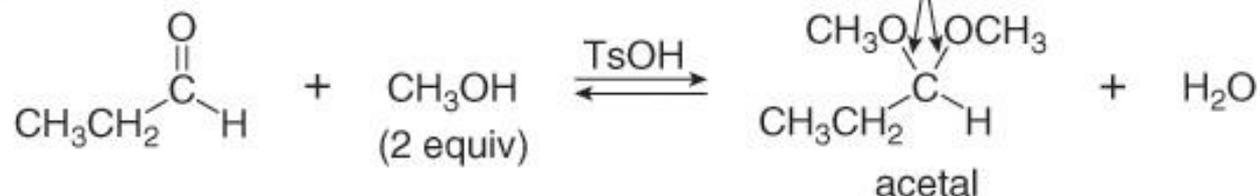
Addizione di alcoli – Formazione di acetali

- Aldeidi e chetoni reagiscono con due equivalenti di alcoli per formare gli **acetali**.
- La formazione di acetali è catalizzata da acidi, come **TsOH**.

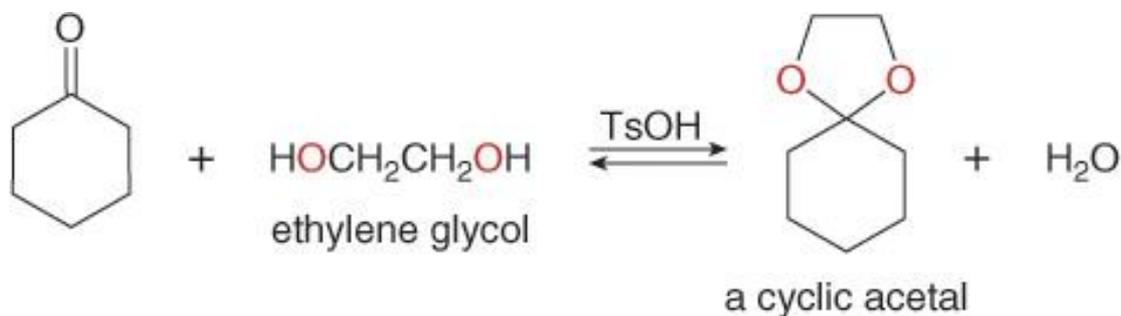
Acetal formation



Example



- Quando si utilizza un diolo come il glicol etilenico invece dei due equivalenti di ROH, si forma un **acetale ciclico**.

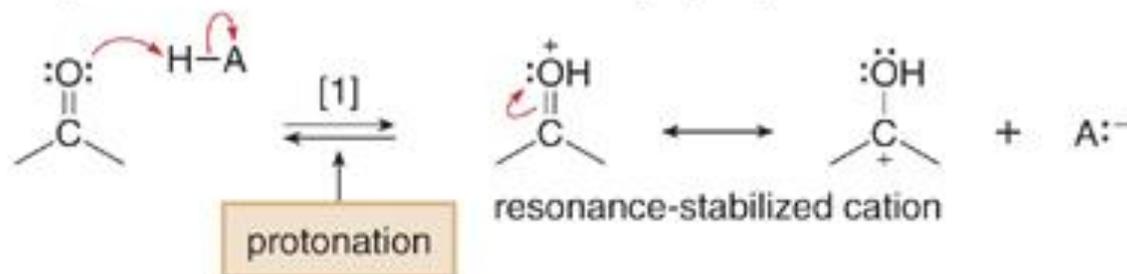


- Come nella formazione di gem-dioli, la sintesi di acetali è reversibile, e spesso, l'equilibrio favorisce i reagenti.
- Nella sintesi degli acetali, poichè si forma acqua come sottoprodotto, l'equilibrio può essere spostato a destra se si rimuove H₂O dall'equilibrio non appena si forma.

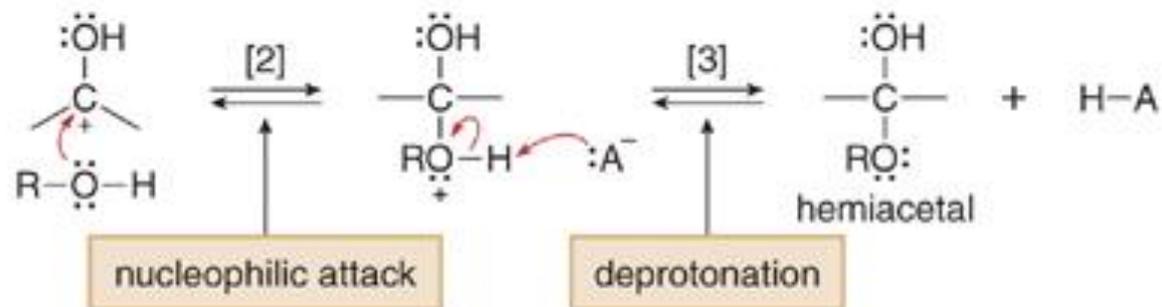
Il meccanismo

- Il meccanismo di formazione degli acetali può essere diviso in due parti, il primo dei quali è l'aggiunta di un equivalente di alcol per formare un **emiacetale**.

Step [1] Protonation of the carbonyl group

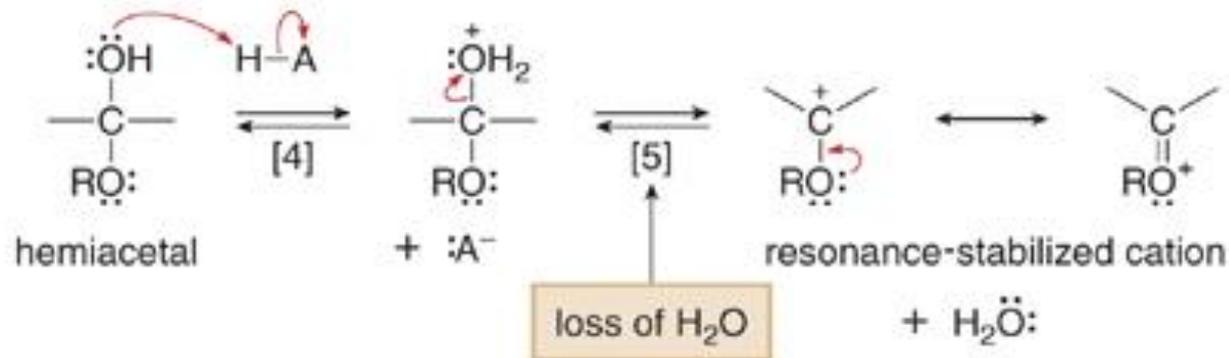


Steps [2]-[3] Nucleophilic attack and deprotonation

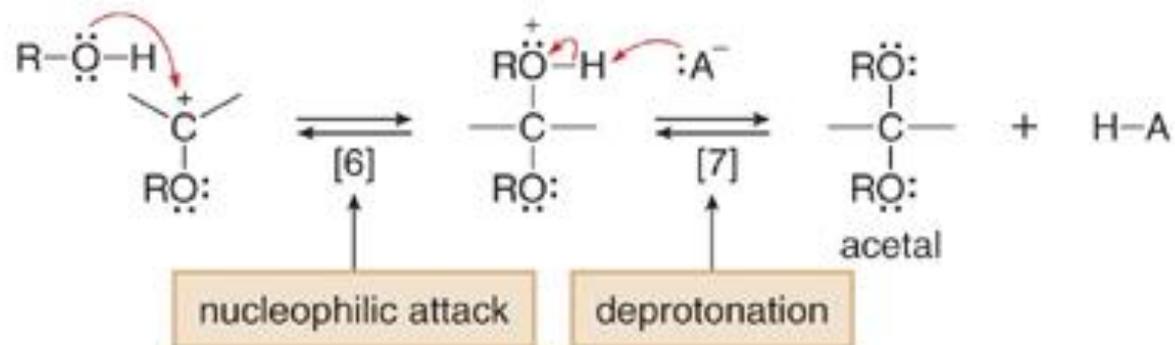


- La seconda parte del meccanismo coinvolge la conversione dell'emiacetale in acetale.

Steps [4]-[5] Elimination of H₂O



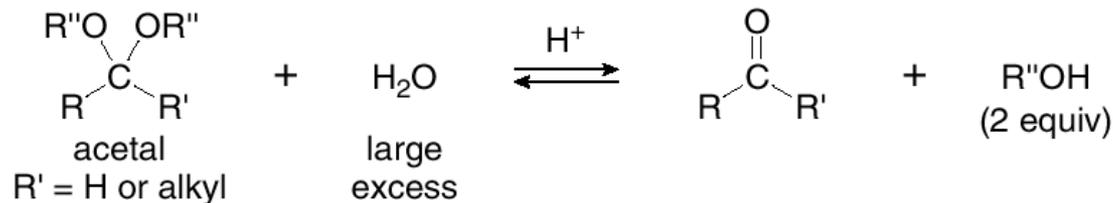
Steps [6]-[7] Nucleophilic attack and deprotonation



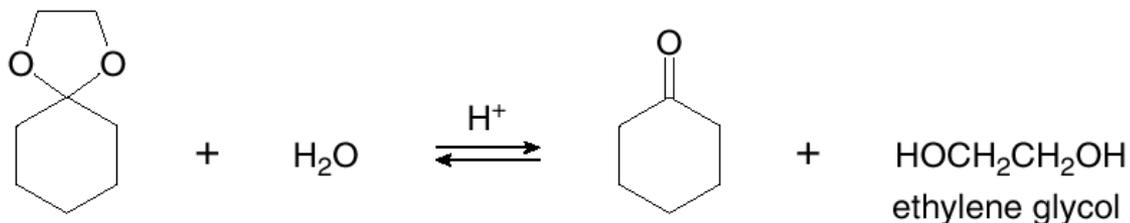
Idrolisi degli acetali

- Poichè la conversione di un aldeide o un chetone ad acetale è una reazione reversibile, un acetale può essere idrolizzato ad aldeide o a chetone per trattamento con acidi acquosi.
- Dal momento che la reazione è anche un processo di equilibrio, può essere spostato a destra usando un largo eccesso di acqua per l'idrolisi.

Acetal hydrolysis

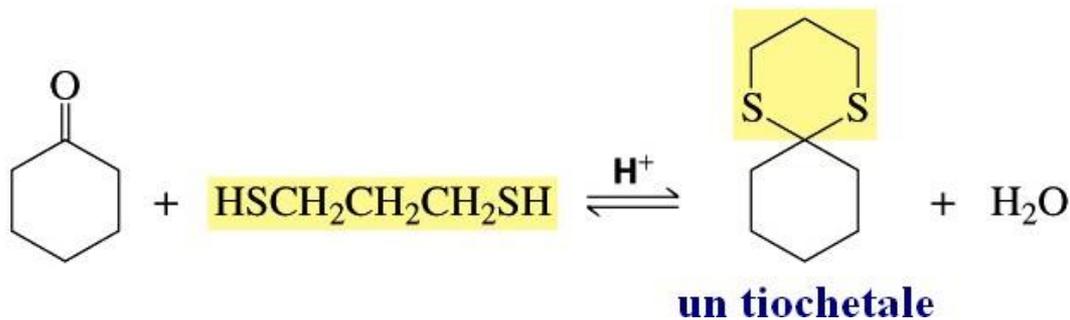
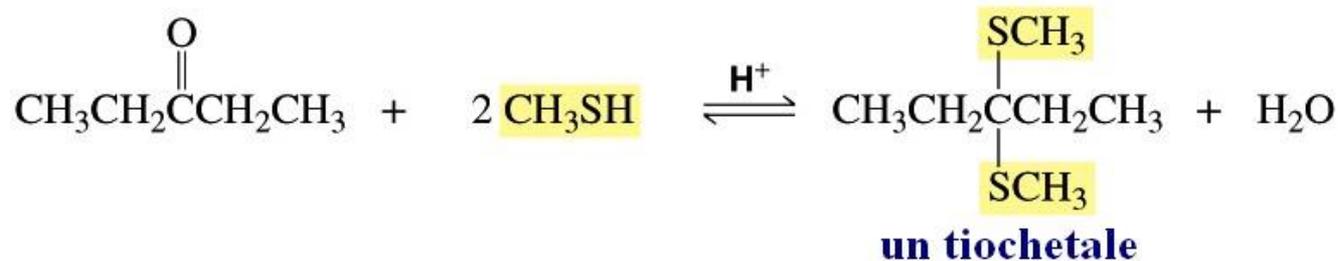


Example

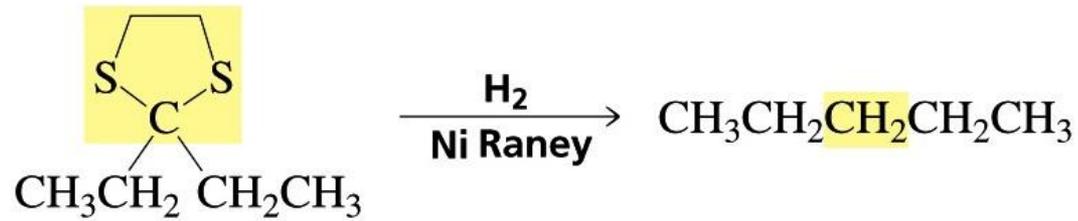
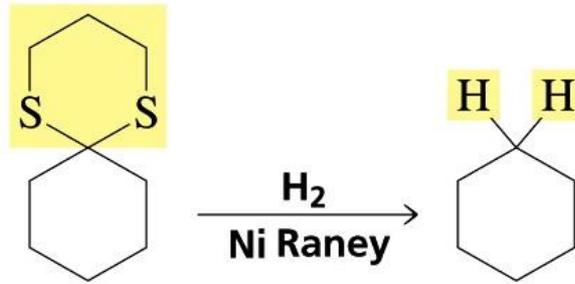


REAZIONI CON NUCLEOFILI ALLO ZOLFO

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

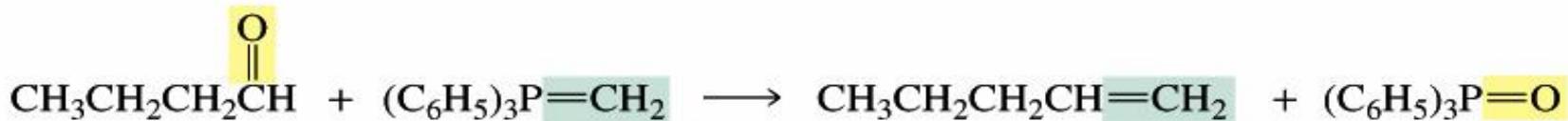
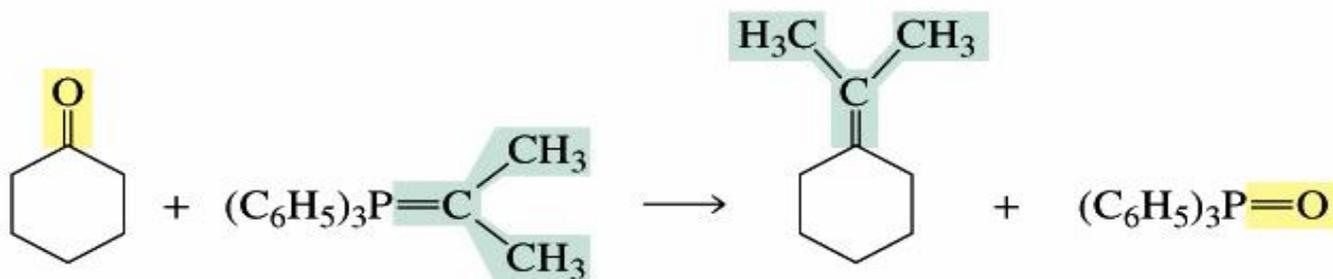
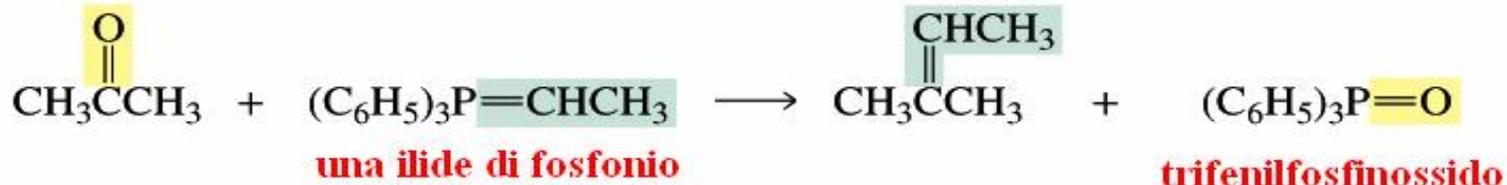


La desolforazione può essere ottenuta oltre che in acido concentrato per riduzione catalitica con nichel Raney:

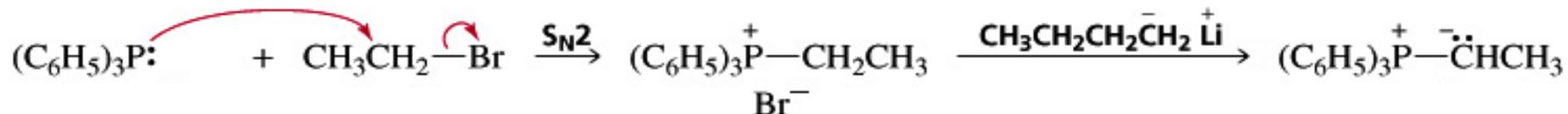


Reazioni con ilidi del fosforo (Reazione di Wittig)

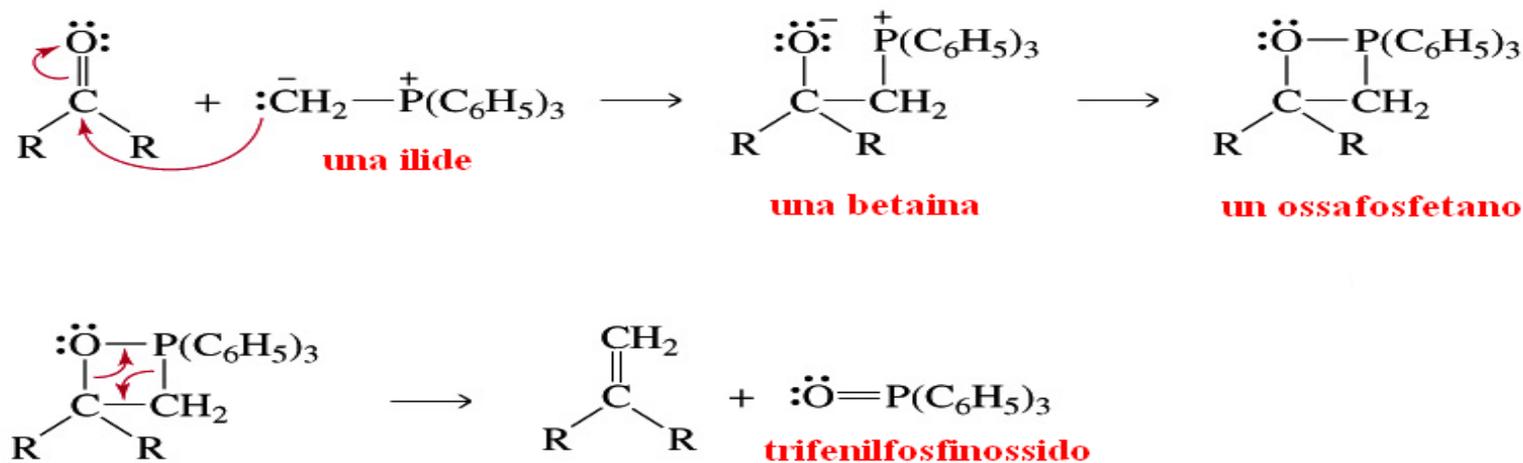
Aldeidi e chetoni reagiscono con **ilidi del fosforo** per formare **alcheni**



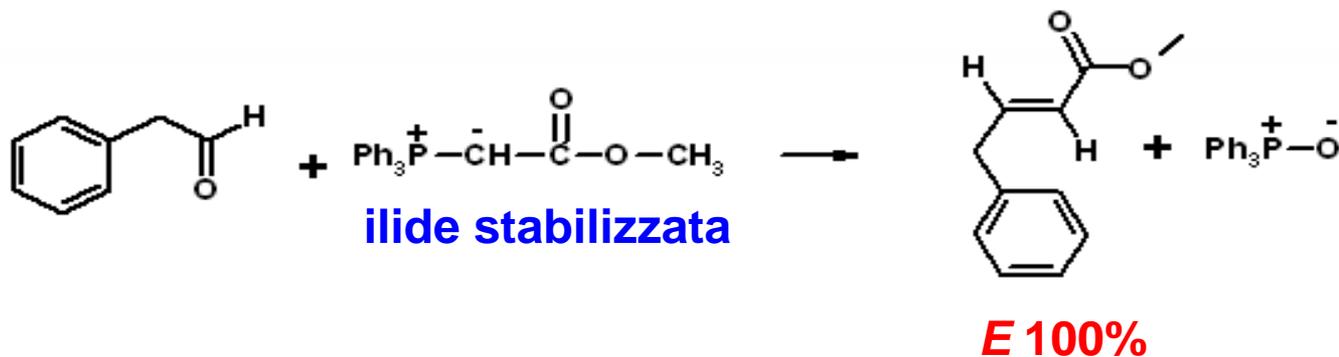
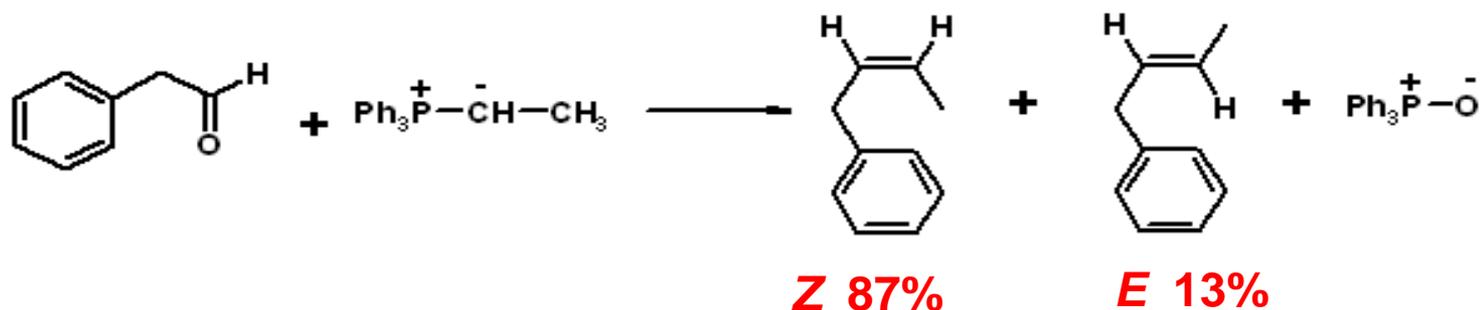
Le ilidi sono preparate dai sali di fosfonio per reazione con una base molto forte



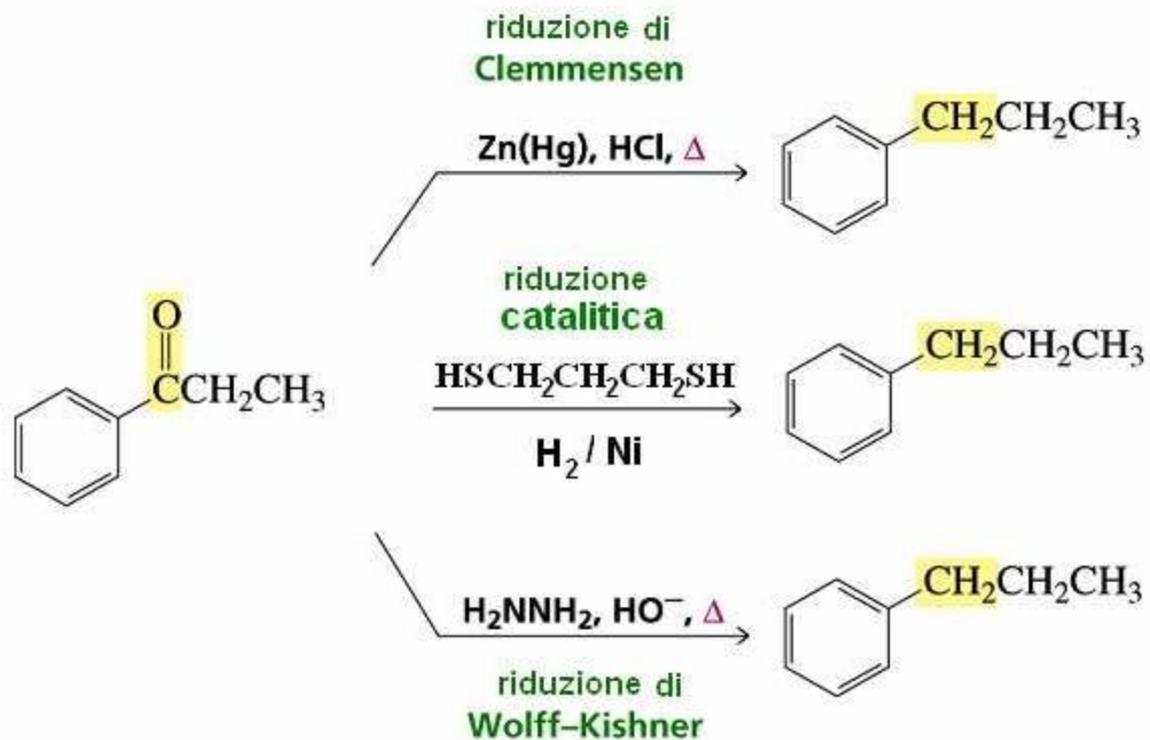
meccanismo



Una ilide è relativamente stabile se può delocalizzare la carica negativa su un gruppo adiacente elettroneattrattore, 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*



Metodologie utilizzabili per la riduzione ad alcani:



La scelta del metodo deve essere basata sull'analisi del tipo di gruppi funzionali presenti nel substrato aromatico da derivatizzare

Clemmensen
(ambiente acido)

Wolff-Kishner
(ambiente basico)

Presenza di
gruppi –OH

Inadatta
(trasposizioni,
eliminazioni, sostituzioni)

Adatta

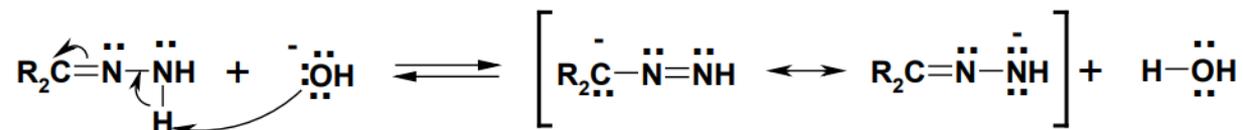
Presenza
di atomi
di alogeno

Adatta

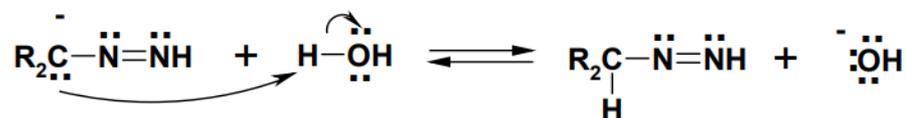
Inadatta
(eliminazioni)

Meccanismo della riduzione di Wolff-Kishner

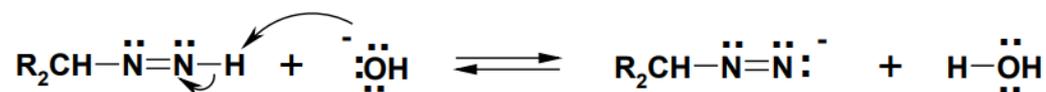
stadio 1



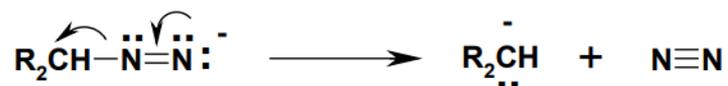
stadio 2



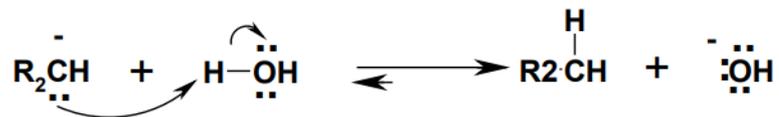
stadio 3



stadio 4



stadio 5

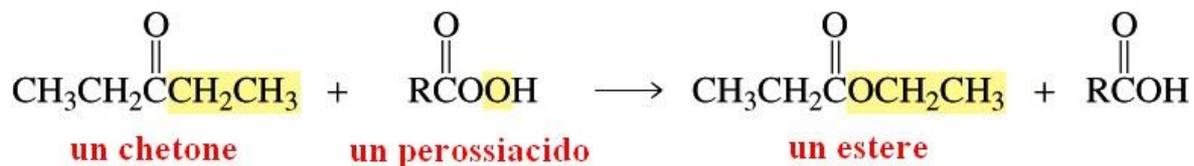
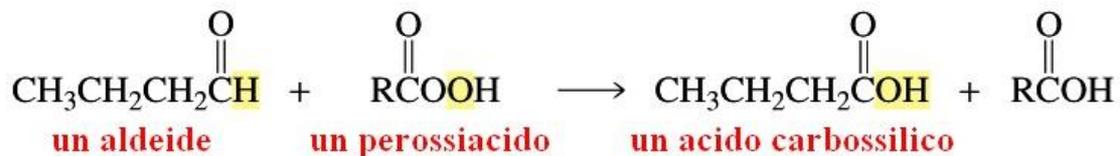


Lo stadio 4 in pratica è irreversibile a causa dello sviluppo di azoto gassoso, molecola caratterizzata da grande stabilità energetica

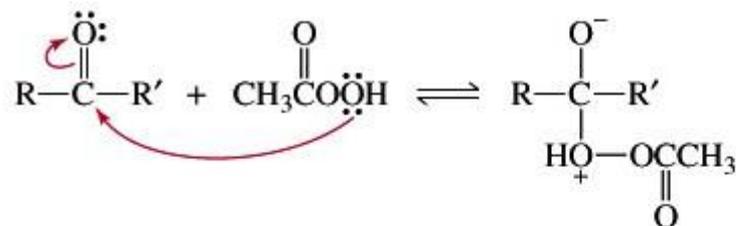
OSSIDAZIONE DI ALDEIDI E CHETONI CON PEROSSIACIDI:

Reazione di Baeyer–Villiger

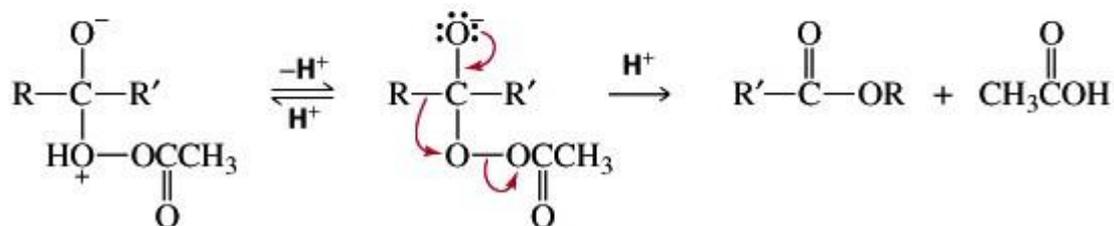
Dalla reazione tra aldeidi o chetoni con perossiacidi si ottengono acidi carbossilici ed esteri, rispettivamente:



meccanismo



Trasposizione!

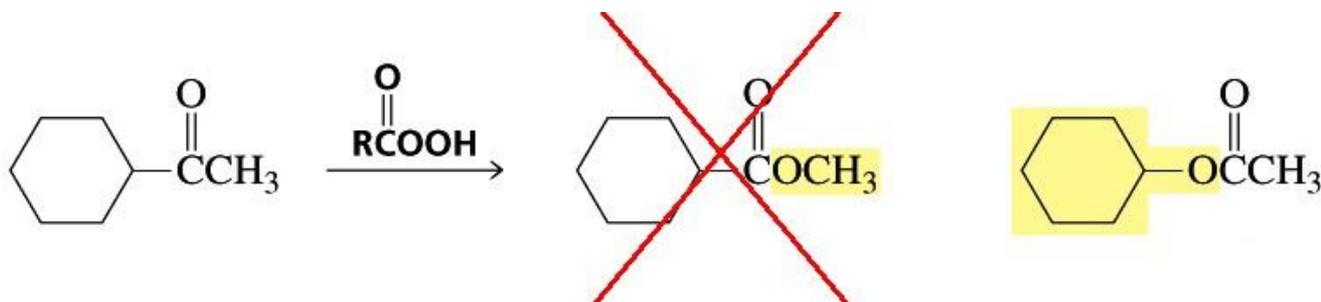


Attitudine migratoria dei gruppi legati al carbonile:

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

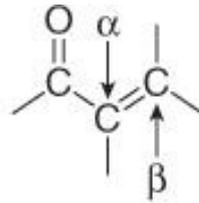


Perciò è possibile prevedere quale sarà il prodotto formato tenendo conto della diversa attitudine migratoria dei due gruppi legati al carbonile:

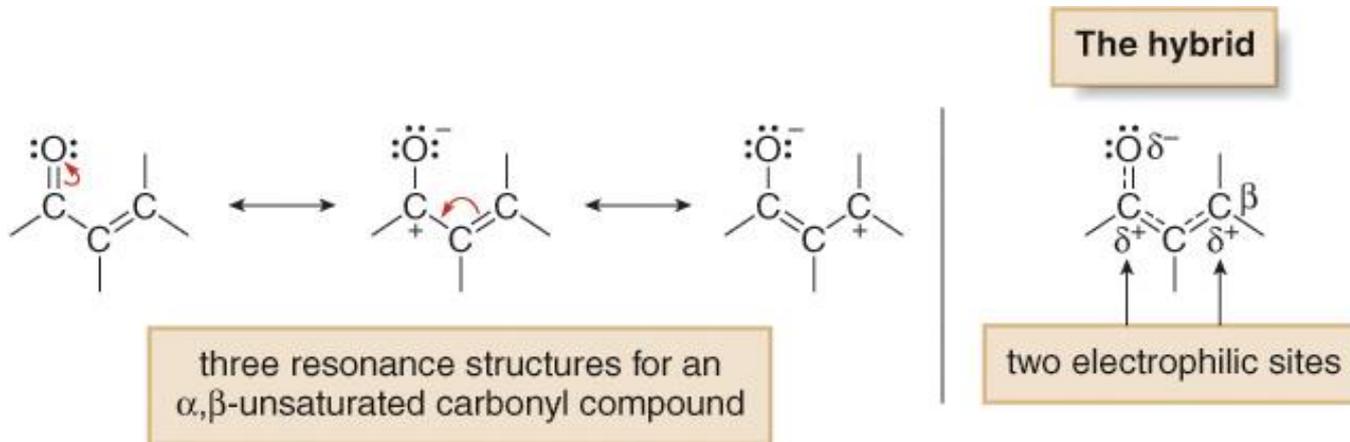


COMPOSTI CARBONILICI α,β -INSATURI

- I composti carbonilici α,β -insaturi sono molecole coniugate che contengono un gruppo carbonilico ed un doppio legame carbonio-carbonio, separati da un legame singolo σ .

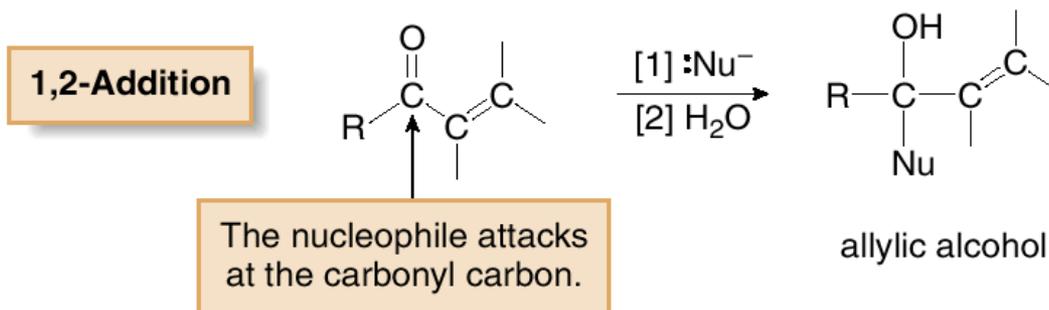


- Le strutture di risonanza mostrano che il carbonio carbonilico ed il carbonio β hanno una parziale carica positiva.

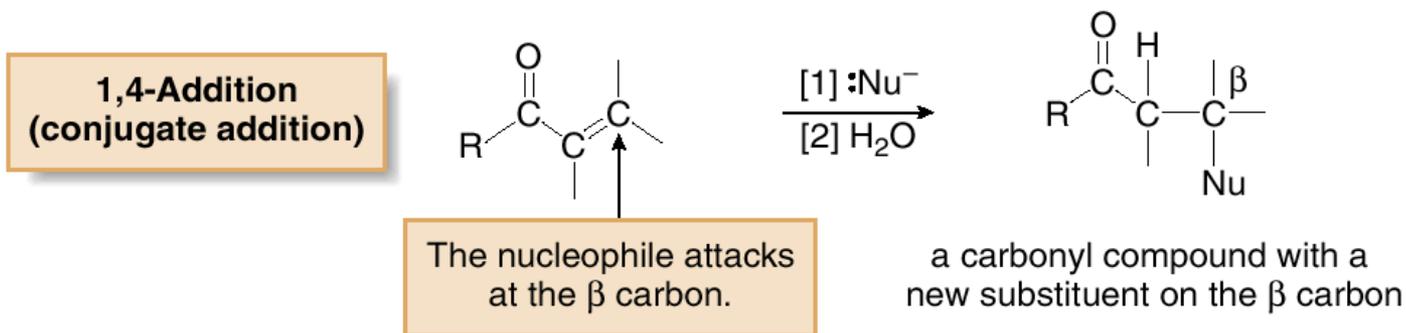


- Questo significa che i composti carbonilici α,β -insaturi possono reagire con i nucleofili in due posizioni differenti.

- Addition of a nucleophile to the carbonyl carbon, called 1,2-addition, adds the elements of H and Nu across the C=O, forming an allylic alcohol.

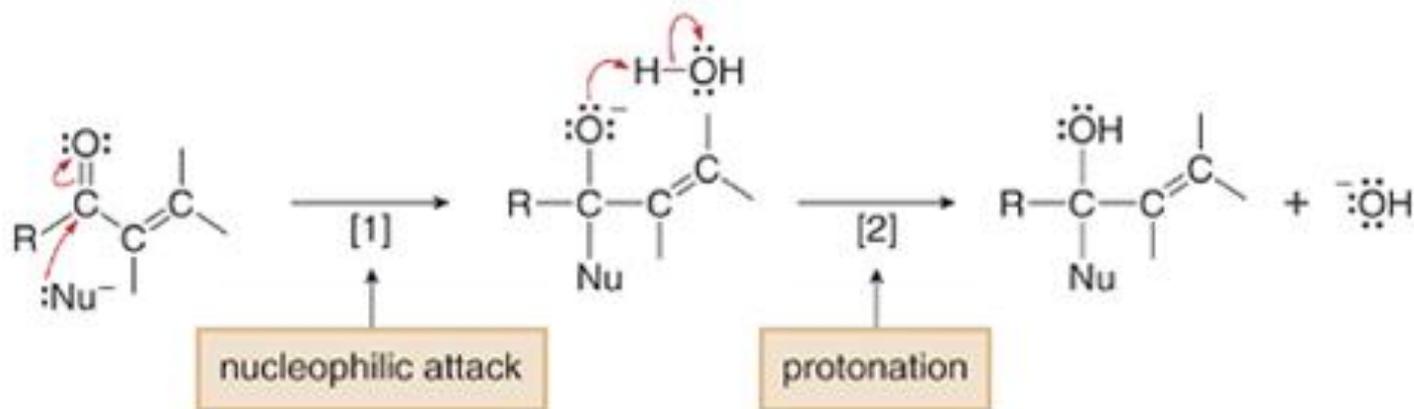


- Addition of a nucleophile to the β carbon, called 1,4-addition or conjugate addition, forms a carbonyl compound.



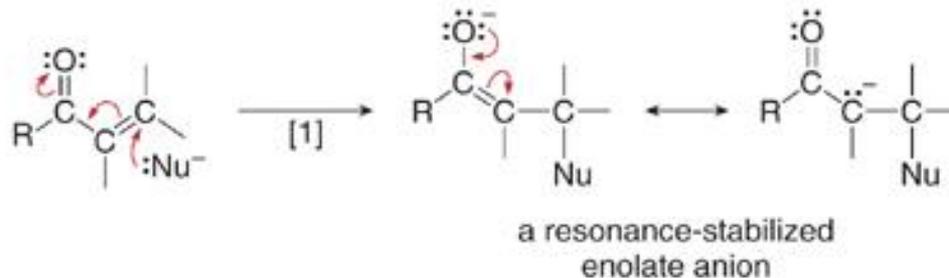
Il meccanismo dell'addizione 1,2

- Gli stadi del meccanismo dell'addizione 1,2 sono esattamente gli stessi di quelli dell'addizione nucleofila a un'aldeide o ad un chetone, cioè attacco nucleofilo seguito da protonazione.

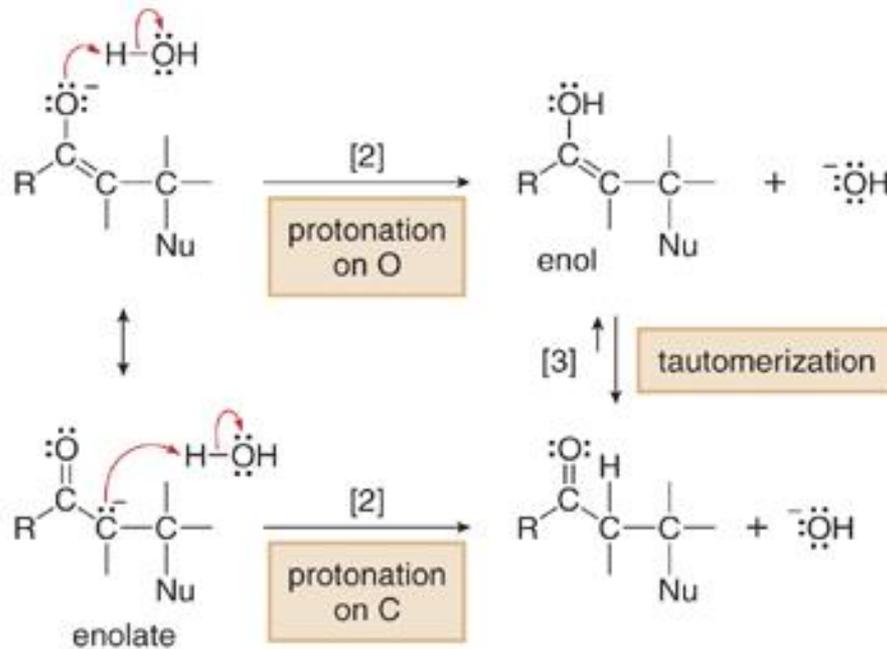


Il meccanismo dell'addizione 1,4

Part [1] Nucleophilic attack at the β carbon



Part [2] Protonation and tautomerization

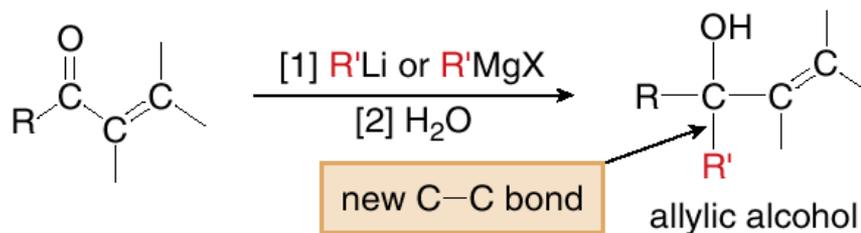


L'addizione coniugata predomina quando il prodotto di addizione diretta è poco stabile, ad esempio per ragioni steriche, altrimenti si avranno miscele dei due prodotti.

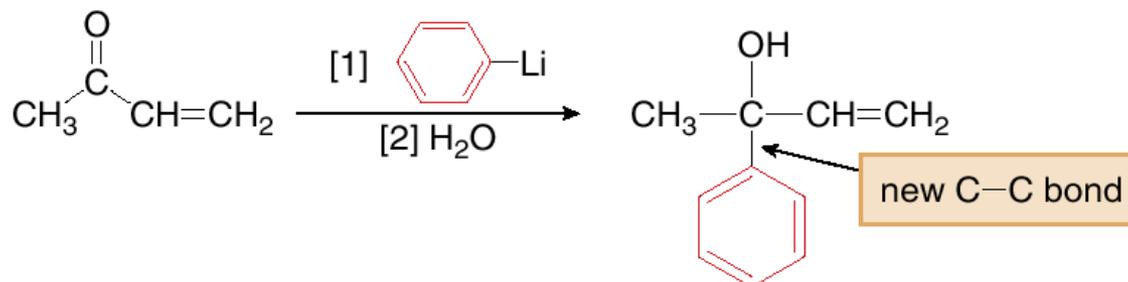
Nucleofili che sono basi deboli, come ioni alogenuro, alcoli, tioalcoli e ammine, formano di preferenza prodotti di addizione coniugata. Ioni idruro e carbanioni che sono basi forti formano invece sia prodotti di addizione 1,2 che 1,4.

- Organolithium and Grignard reagents form 1,2-addition products.

**1,2-Addition—
General reaction**

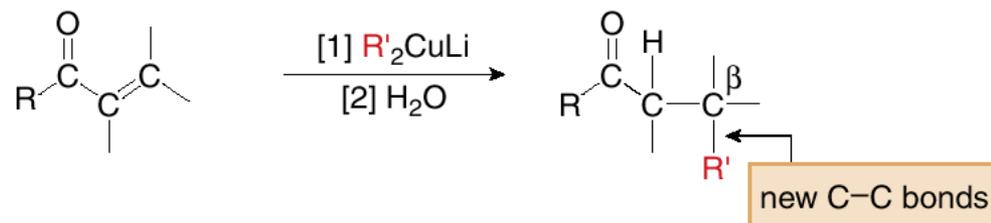


Example

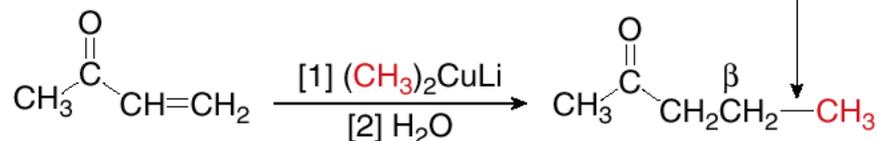


- Organocuprate reagents form 1,4-addition products.

**1,4-Addition—
General reaction**

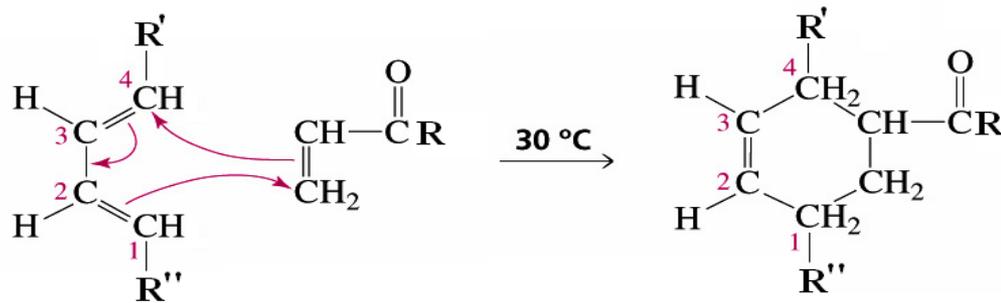


Example

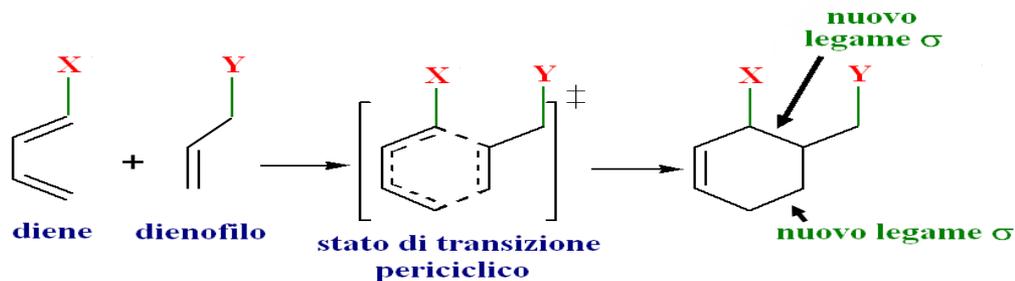


Cicloaddizione di Diels-Alder

Composti carbonilici α,β -insaturi reagiscono 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 elettrodonatori sul diene

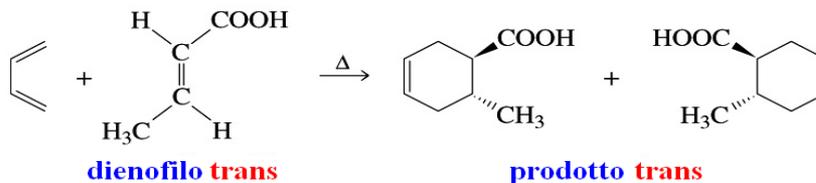
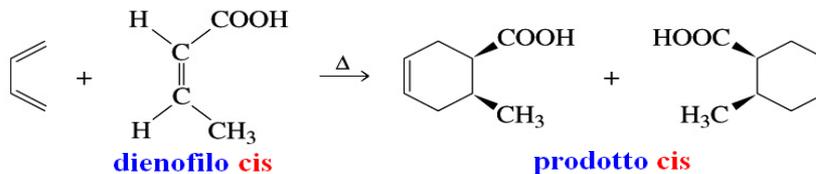
Questa reazione è
più veloce ...



.... di questa

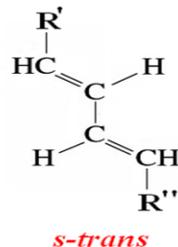
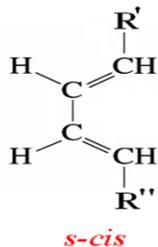


L'addizione è
stereospecifica *sin*:



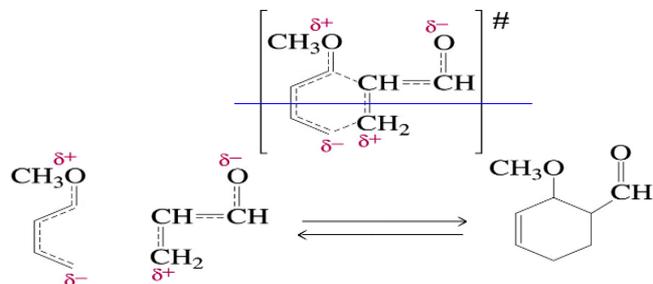
Considerando la geometria richiesta per la favorevole sovrapposizione degli orbitali p, il diene può partecipare alla reazione solo nella conformazione *s-cis*:

adatta per la
cicloaddizione



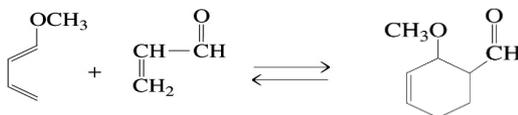
inadatta per la
cicloaddizione

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:

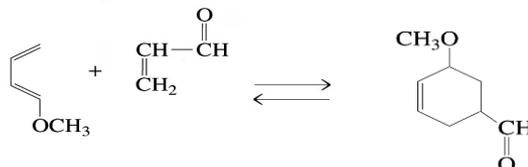


Perciò:

Si



No



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

