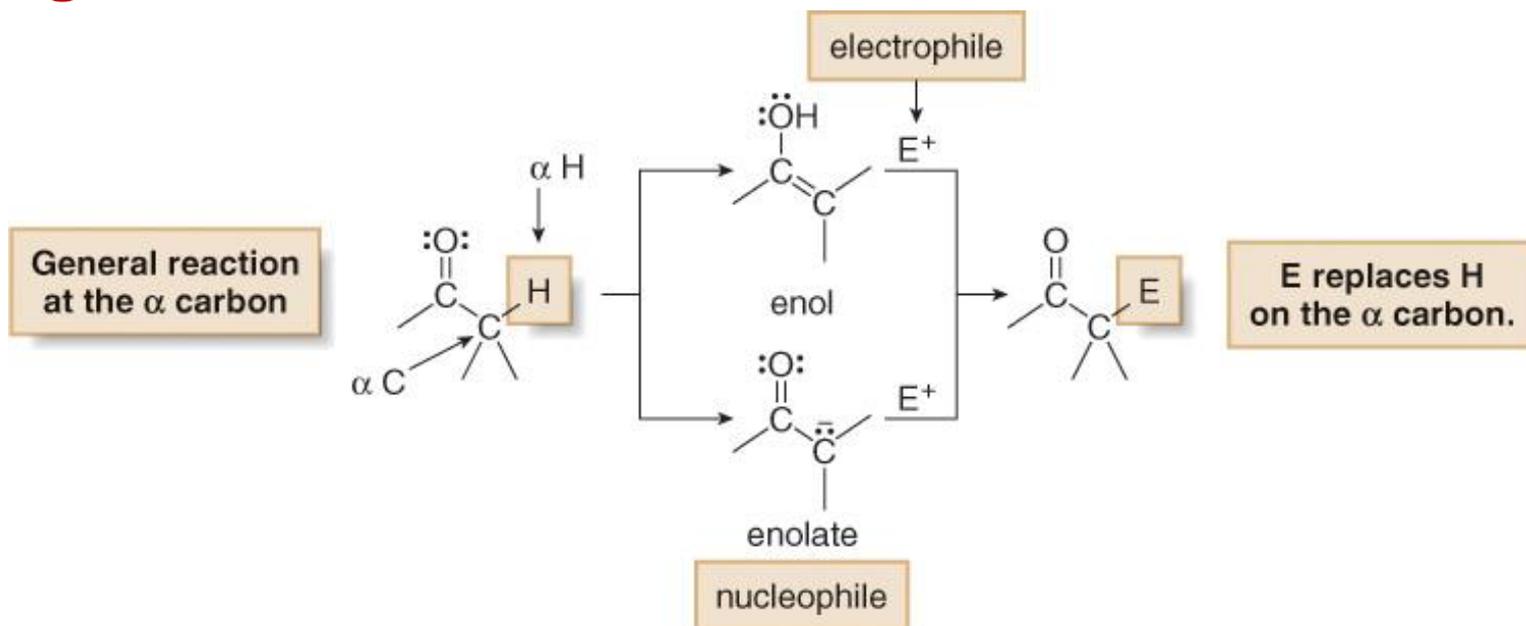


# **Composti carbonilici e carbossilici: reazioni di condensazione in $\alpha$**

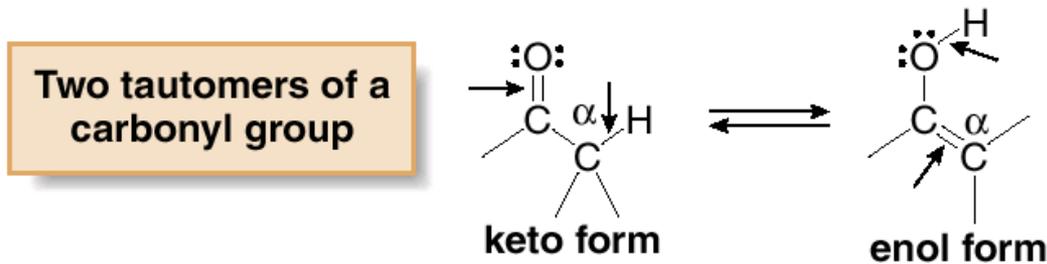
# Introduzione

- I composti carbonilici possono dare reazioni al carbonio in posizione  $\alpha$  del gruppo carbonilico.
- Queste reazioni procedono attraverso la formazione di enoli ed enolati
- **Da queste reazioni risulta la sostituzione di un atomo di idrogeno con un elettrofilo  $E^+$ .**



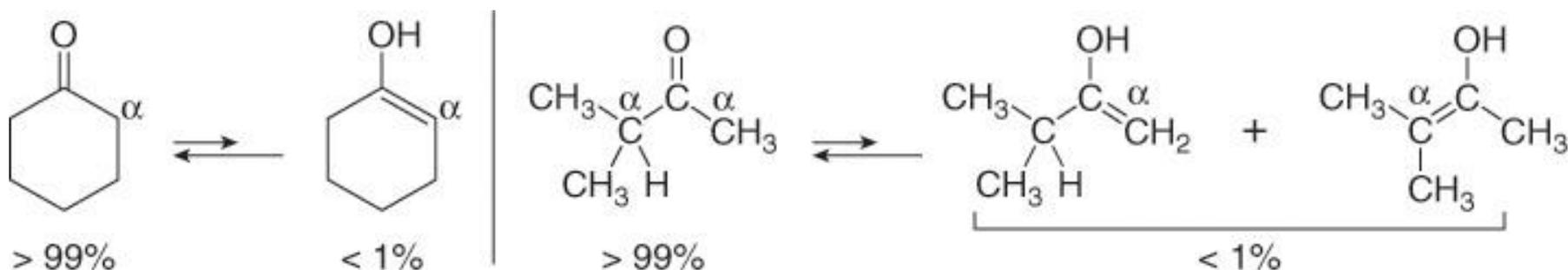
# Enoli

- Ricordare che la forma enolica e la forma chetonica sono **tautomeri del gruppo carbonilico** che differiscono per la posizione del doppio legame e di un protone.
- Questi **isomeri costituzionali** sono in equilibrio tra di loro.

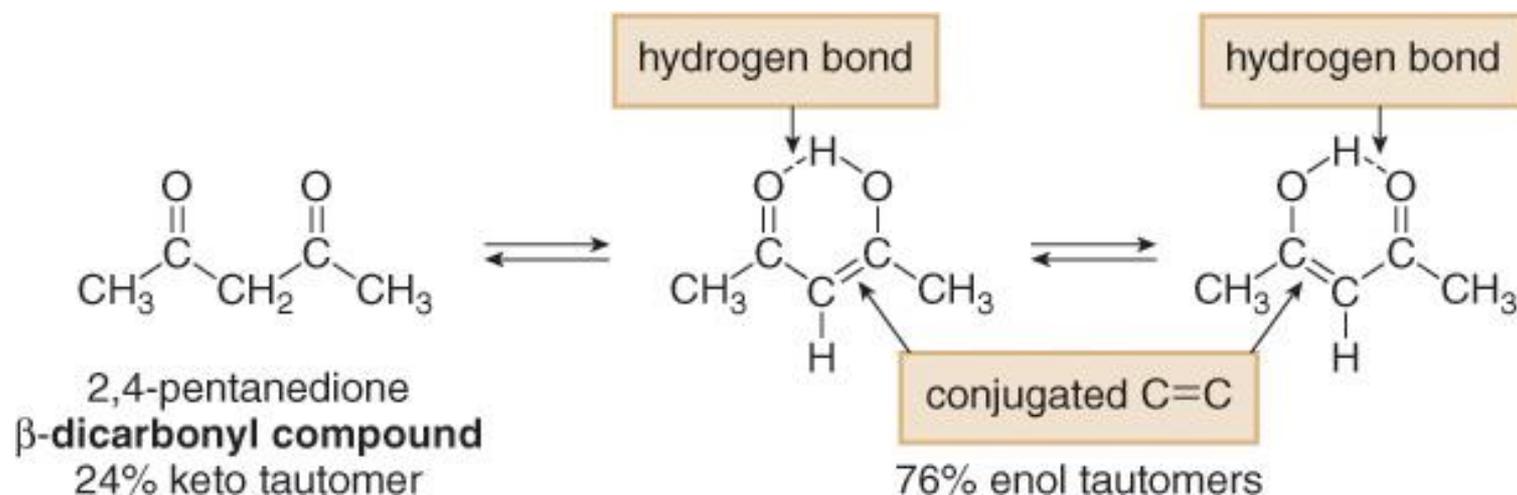


- A keto tautomer has a C=O and an additional C–H bond.
- An enol tautomer has an O–H group bonded to a C=C.

- L'equilibrio favorisce la forma chetonica per la maggior parte dei composti carbonilici perchè il legame C=O è più forte del legame C=C.
- Per composti carbonilici semplici, < 1% della forma enolica è presente all'equilibrio.
- Con chetoni non simmetrici, sono possibili due forme enoliche diverse, ma comunque totalmente < 1%.



- Con composti contenenti due gruppi carbonilici separati da un solo carbonio (detti composti  **$\beta$ -dicarbonilici o 1,3-dicarbonilici**), la concentrazione della forma enolica talvolta è superiore alla concentrazione della forma chetonica.

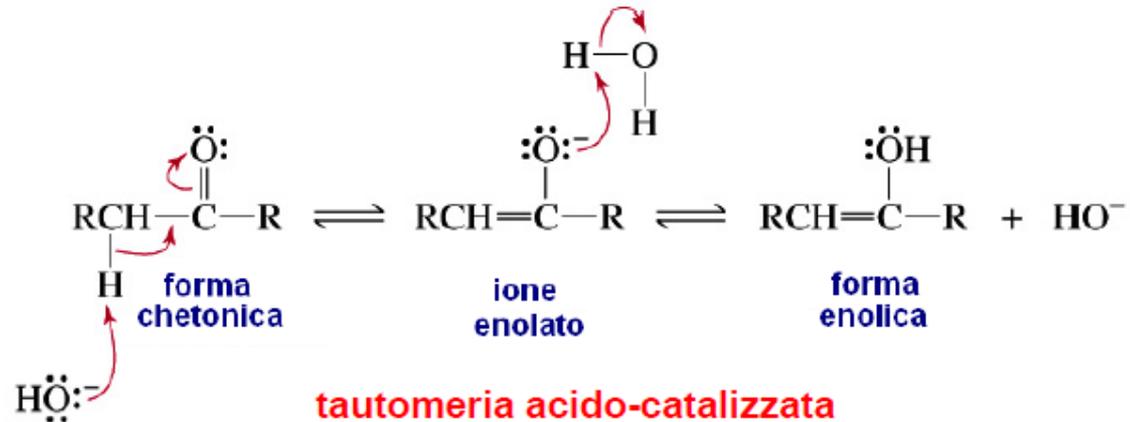


- Due fattori stabilizzano la forma enolica dei composti  $\beta$ -dicarbonilici: **la coniugazione e un legame a idrogeno intramolecolare**. Quest'ultimo è particolarmente stabilizzante quando si forma un anello a sei termini, come in questo caso.

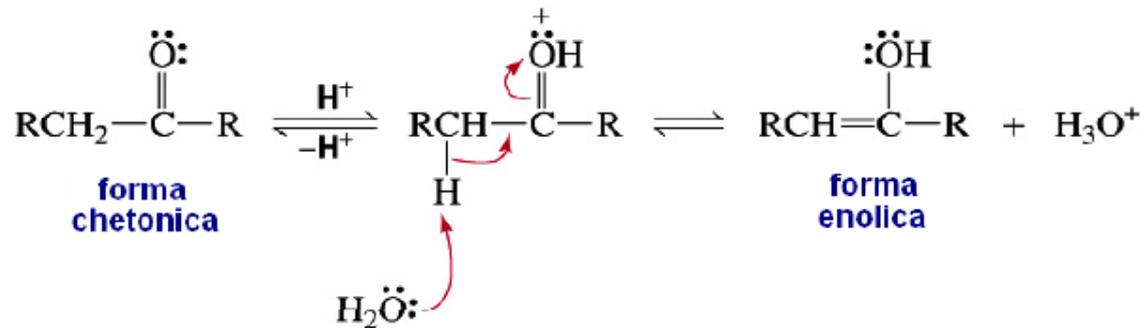
Sia le **basi** che gli **acidi** sono efficienti nel promuovere il raggiungimento dell'equilibrio di processi tautomerici (quindi agiscono da **catalizzatori**) :

## Il meccanismo della tautomerizzazione

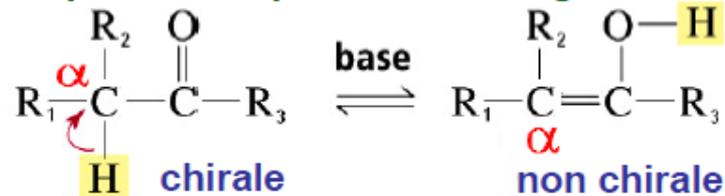
### tautomeria base-catalizzata



### tautomeria acido-catalizzata

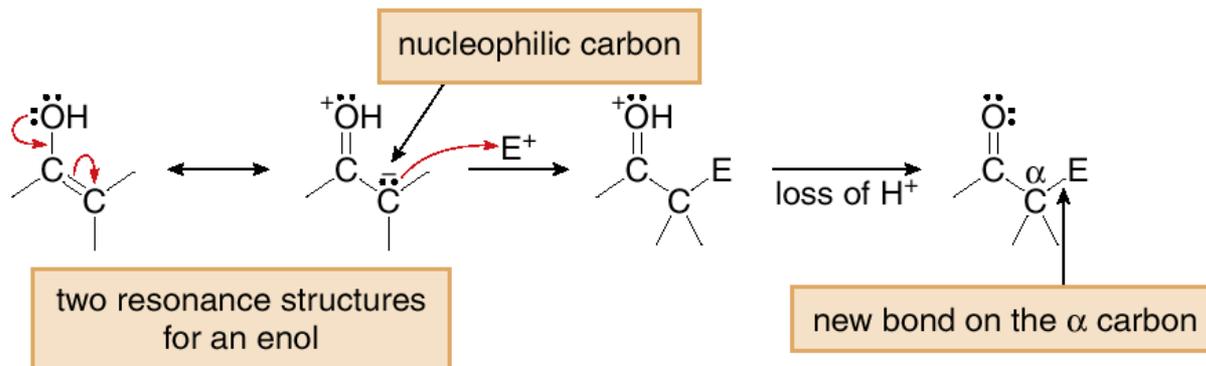


Quando il carbonio  $\alpha$  è chirale la formazione dell'enolo provoca la perdita di configurazione:



# Reattività degli enoli

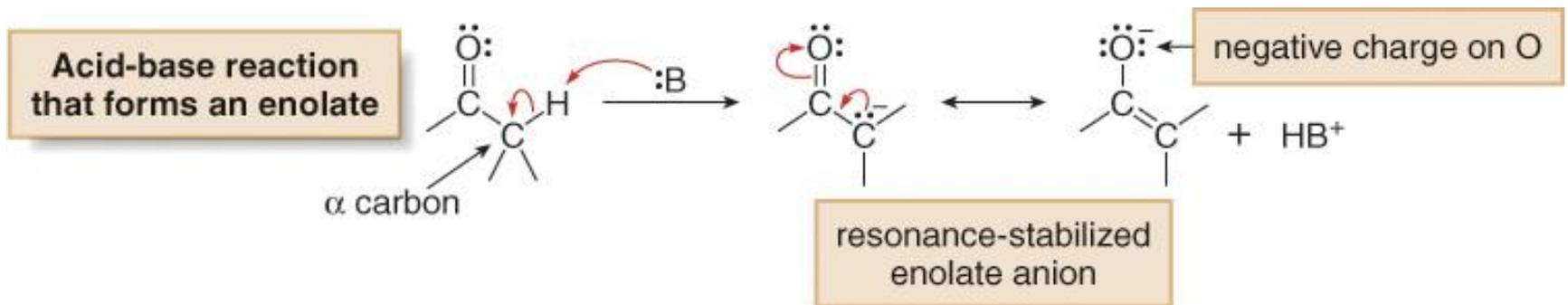
- **Gli enoli sono elettroni ricchi e così reagiscono come nucleofili.**
- **Gli enoli sono più elettroni ricchi degli alcheni perchè il gruppo OH è fortemente donatore di elettroni per effetto della risonanza.** E' possibile scrivere una struttura di risonanza per gli enoli che posiziona la carica negativa su un atomo di carbonio, rendendo questo carbonio nucleofilo.
- **Il carbonio nucleofilo può reagire con elettrofili per formare un nuovo legame carbonio-carbonio.**



- Reaction of an enol with an electrophile  $E^+$  forms a new C–E bond on the  $\alpha$  carbon. The net result is substitution of H by E on the  $\alpha$  carbon.

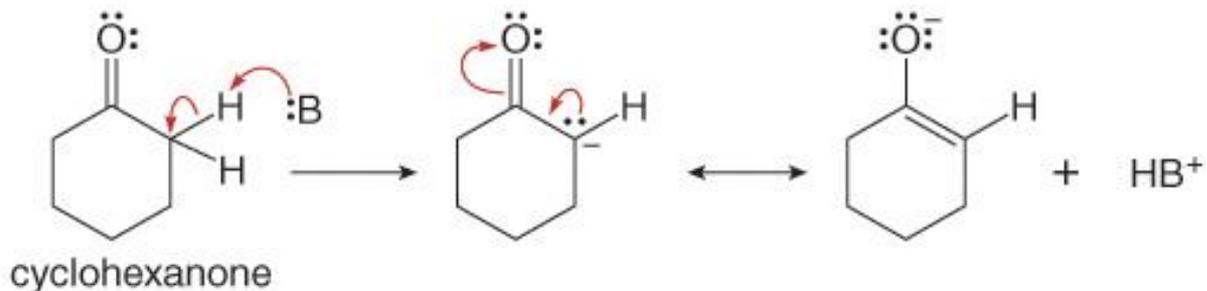
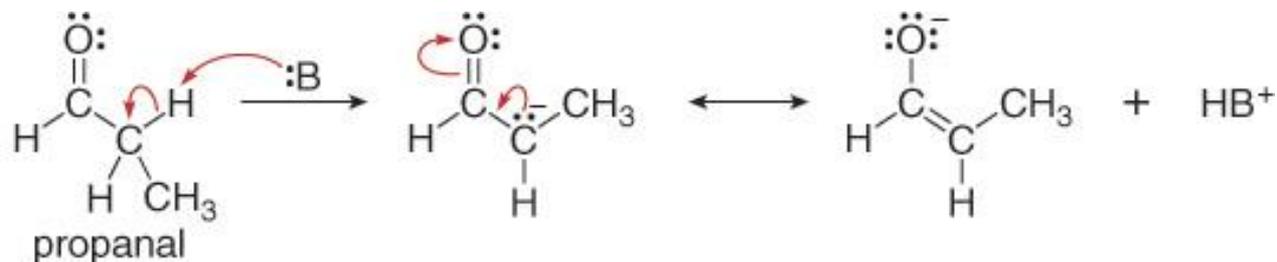
# Enolati

- Gli enolati sono ottenuti quando una base rimuove un protone dall'atomo di carbonio in  $\alpha$  al gruppo carbonilico.
- Il legame C—H sul carbonio  $\alpha$  è più acido di molti altri legami C—H ibridi  $sp^3$ , perchè l'enolato risultante è stabilizzato per risonanza.



- Gli enolati si formano sempre per rimozione di un protone dal carbonio in posizione  $\alpha$ .

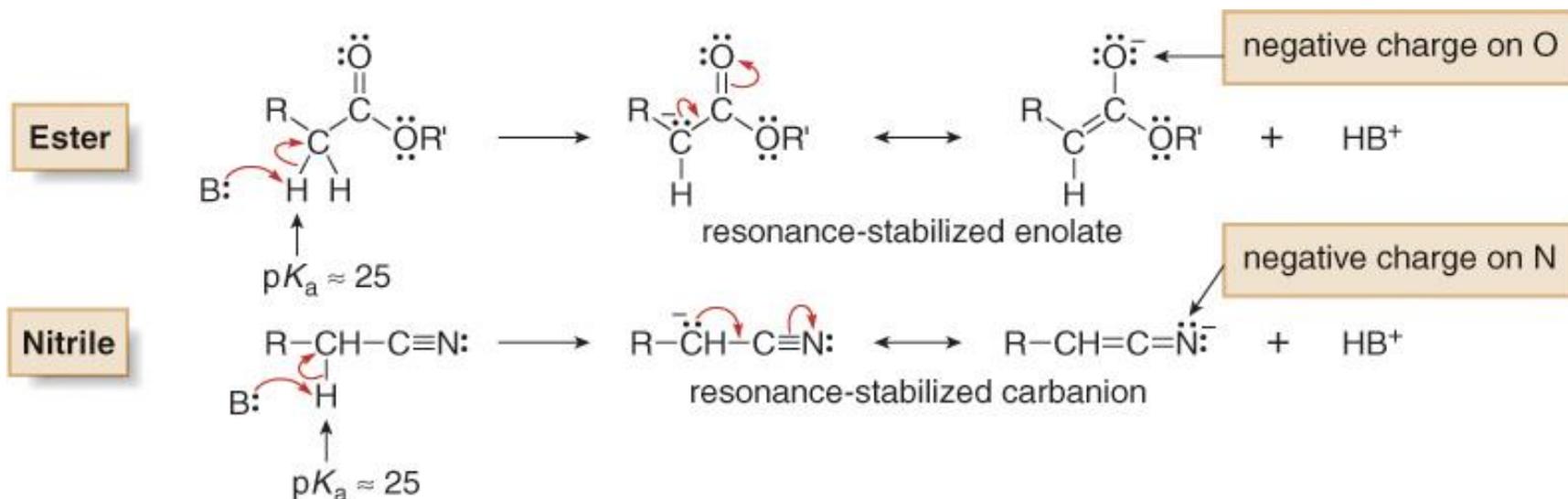
Examples



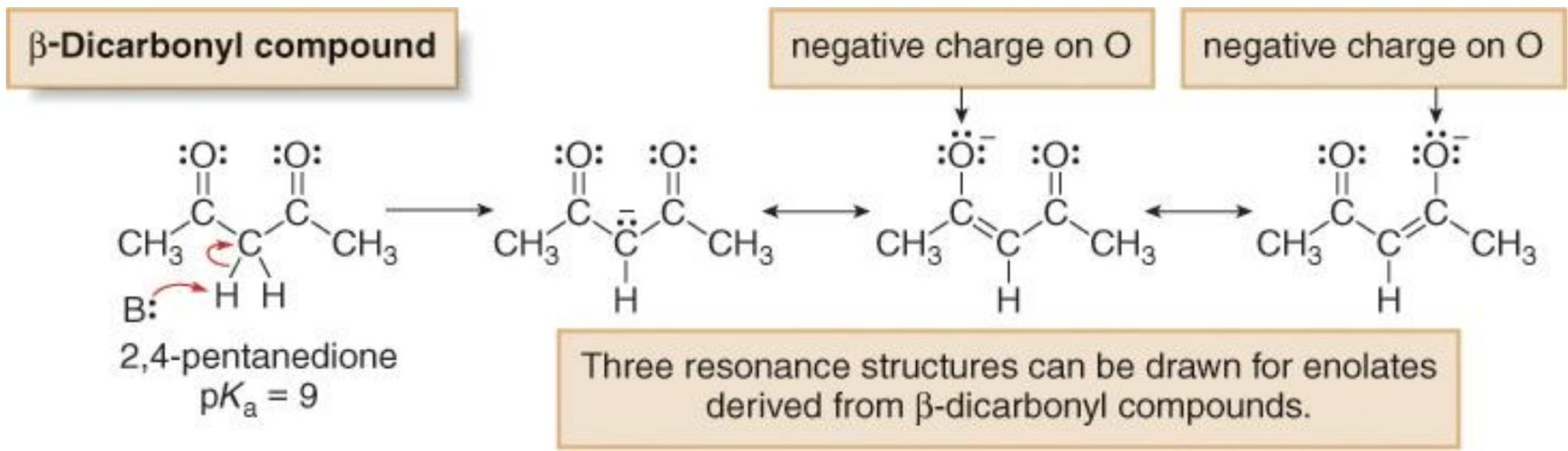
- Il  $pK_a$  dell'idrogeno in posizione  $\alpha$  in un'aldeide o chetone è  $\sim 20$ . Questo lo rende particolarmente più acido di un legame C—H degli alcani e alcheni, ma ancora meno acido del legame O—H degli alcoli o degli acidi carbossilici.

## Esempi di enolati e relativi anioni

- Gli enolati possono essere formati anche da esteri e ammidi 3°, sebbene gli idrogeni che si trovano in posizione  $\alpha$  di questi composti siano meno acidi.
- I nitrili hanno anch'essi protoni acidi sull'atomo di carbonio adiacente al gruppo ciano.

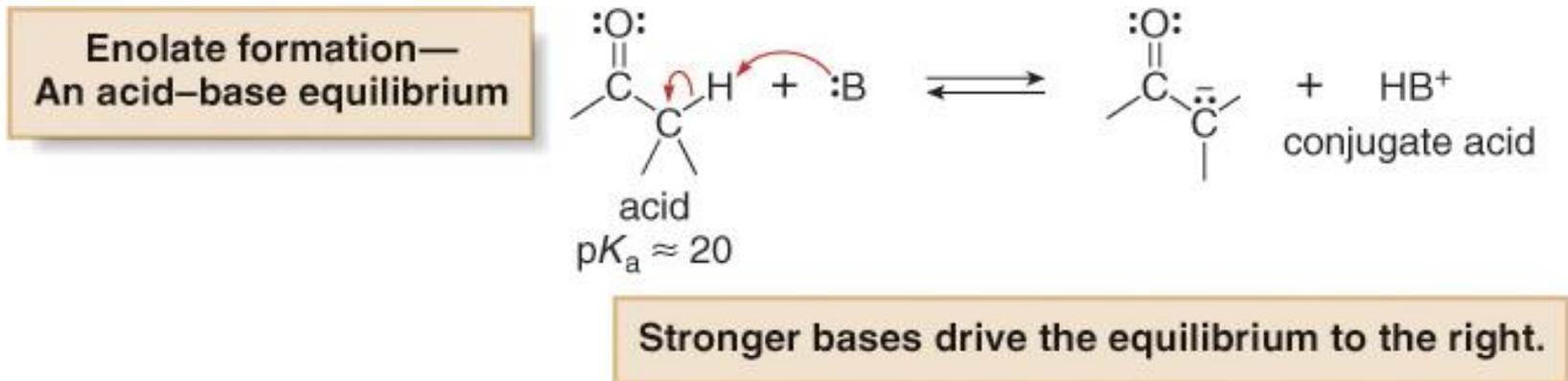


- I protoni dell'atomo di carbonio che si trova tra due carbonili di un **composto  $\beta$ -dicarbonilico** sono particolarmente acidi perchè la stabilizzazione per risonanza delocalizza la carica negativa su due atomi di ossigeno differenti.



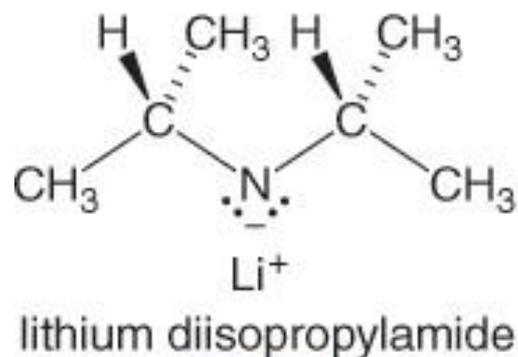
## La base

- La formazione di un enolato è una reazione di equilibrio acido-base, e pertanto, più forte la base, maggiore la quantità di enolato formata.



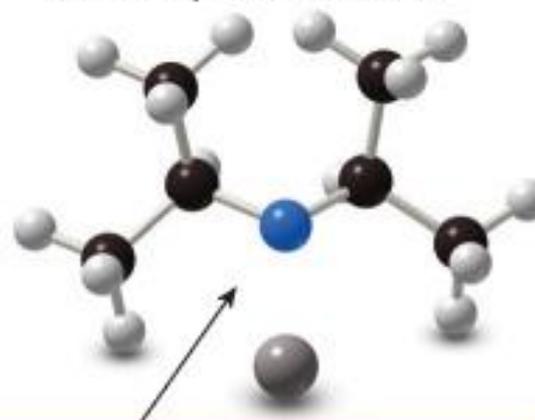
- La completezza di una reazione acido-base può essere prevista confrontando i  $pK_a$  degli acidi di partenza con i  $pK_a$  degli acidi coniugati formati. L'equilibrio favorisce la formazione dell'acido più debole.
- Le basi usate comunemente per formare enolati sono  $^-OH$ ,  $^-OR$ ,  $^-H$  e le dialchilammidi ( $^-NR_2$ ).

- Per formare un enolato con una resa del 100%, si usa una base forte come la **litio diisopropilammide**,  $\text{Li}^+ \text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_2$ , abbreviata come **LDA** (elevato ingombro sterico).
- LDA è una base forte non nucleofila.



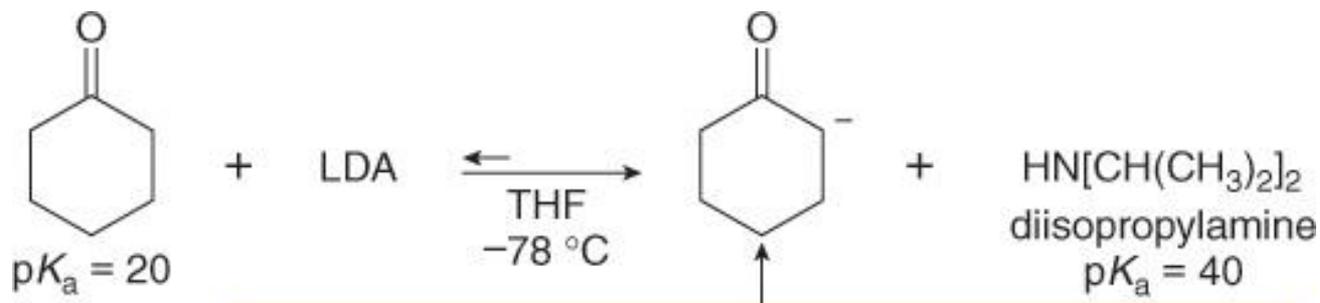
**LDA**

3-D representation



The N atom is too crowded to be a nucleophile.

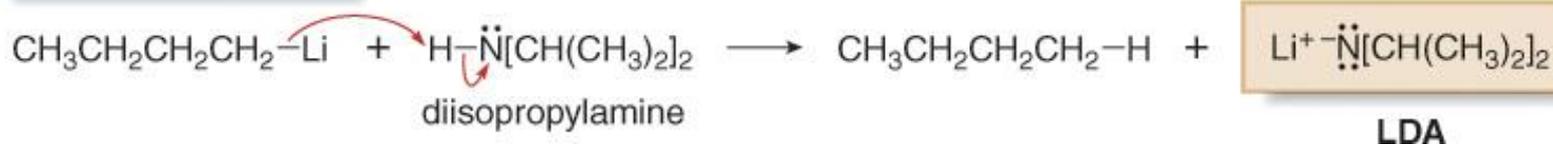
- LDA deprotona rapidamente tutti i composti carbonilici, anche a  $-78^{\circ}\text{C}$ , per formare un enolato. Il THF è il solvente più utilizzato per queste reazioni.



Equilibrium greatly favors the products.  
Essentially all of the ketone is converted to enolate.

- LDA può essere preparata per deprotonazione di diisopropilammina con un reagente organolitio come il **butillitio**, e usata immediatamente per la reazione.

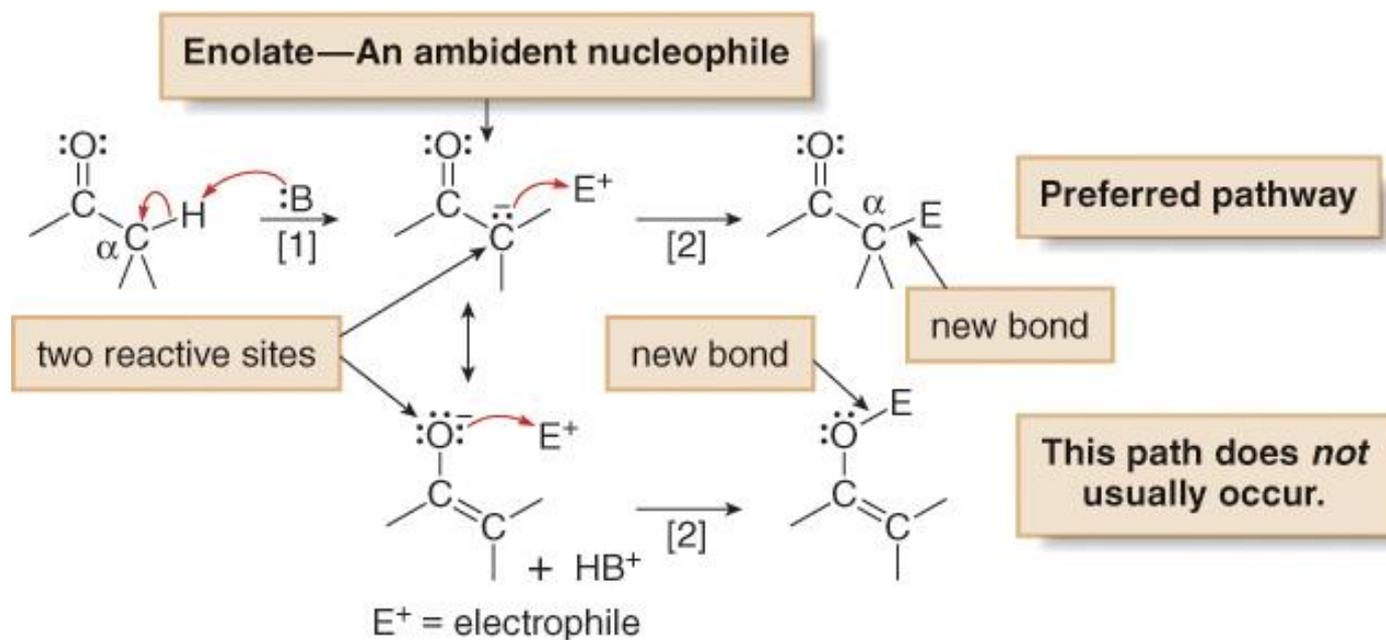
Preparation of LDA



## Reazioni generali degli enolati

- **Gli enolati sono nucleofili, e come tali, essi reagiscono con molti elettrofili.**
- **Poichè un enolato è stabilizzato dalla risonanza, ha due siti reattivi—l'atomo di carbonio e l'atomo di ossigeno che portano la carica negativa.**
- *Un nucleofilo che possiede due siti reattivi si chiama nucleofilo bidentato.*
- **In teoria, entrambi gli atomi potrebbero reagire con un elettrofilo per formare due prodotti diversi, uno con un nuovo legame carbonio-carbonio, ed uno con un nuovo legame in cui è coinvolto l'atomo di ossigeno.**

- Un enolato di solito reagisce al carbonio, perchè questo sito è più nucleofilo. Così, gli enolati reagiscono con elettrofili al carbonio in  $\alpha$ .



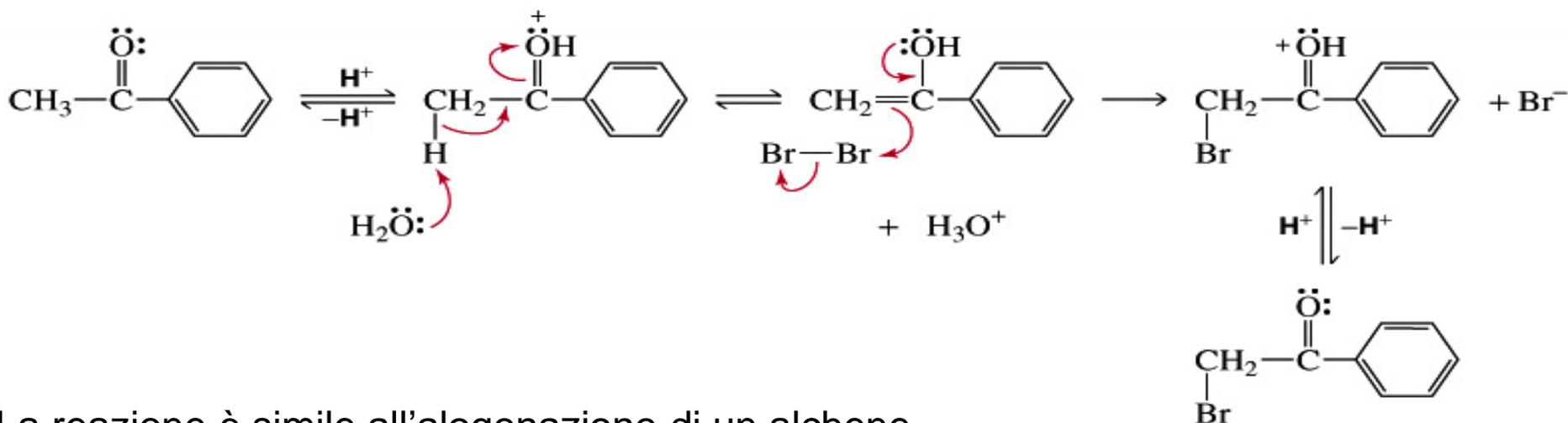
- Poichè gli enolati reagiscono di solito al carbonio, la struttura di risonanza che porta la carica negativa sull'ossigeno sarà spesso omessa nei meccanismi multistadio.

## Alogenazione in $\alpha$ di chetoni

I chetoni possono essere convertiti nei corrispondenti  $\alpha$ -alogenochetoni per reazione con gli alogeni sia in ambiente basico che acido.

A differenza dei chetoni, la reazione delle aldeidi con gli alogeni porta alla formazione di acidi carbossilici attraverso un processo di ossidazione.

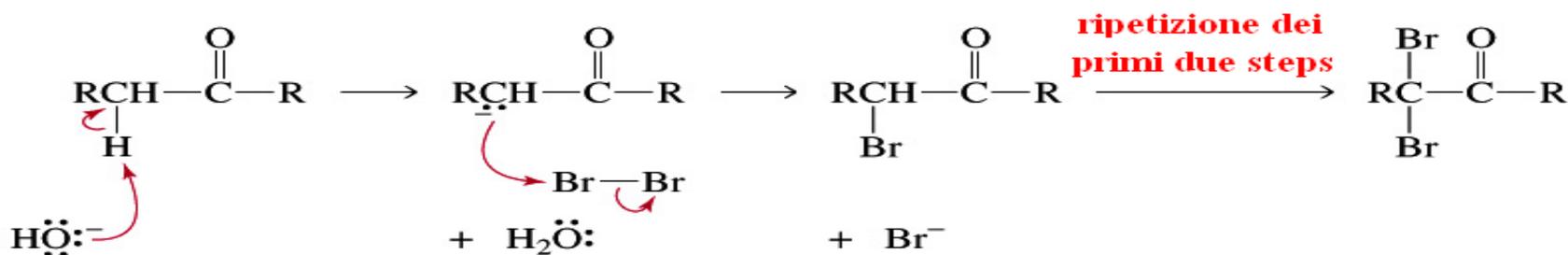
Il meccanismo catalizzato da acidi è come mostrato di seguito.



La reazione è simile all'alogenazione di un alchene.

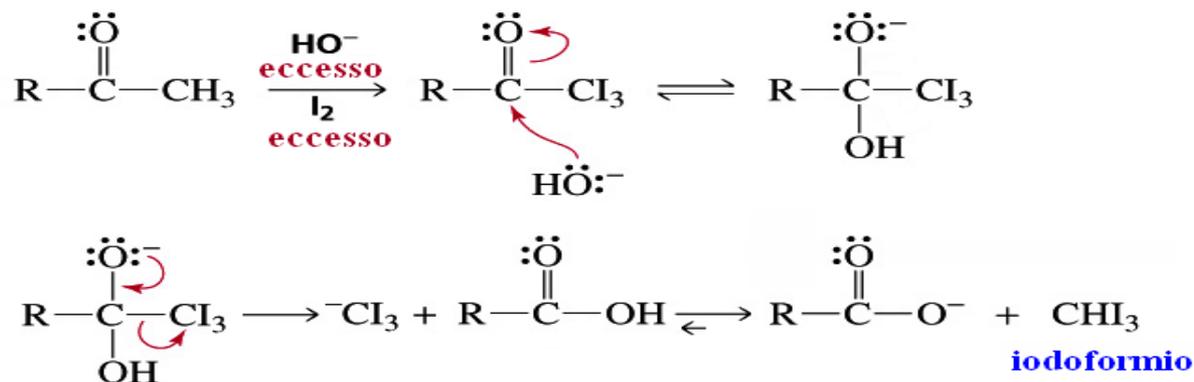
**L' $\alpha$ -alogeno chetone** che si forma **non reagisce ulteriormente**, perché l'atomo di **alogeno disattiva il doppio legame enolico** nei confronti di una ulteriore reazione di sostituzione.

Il meccanismo catalizzato da basi è come mostrato di seguito.



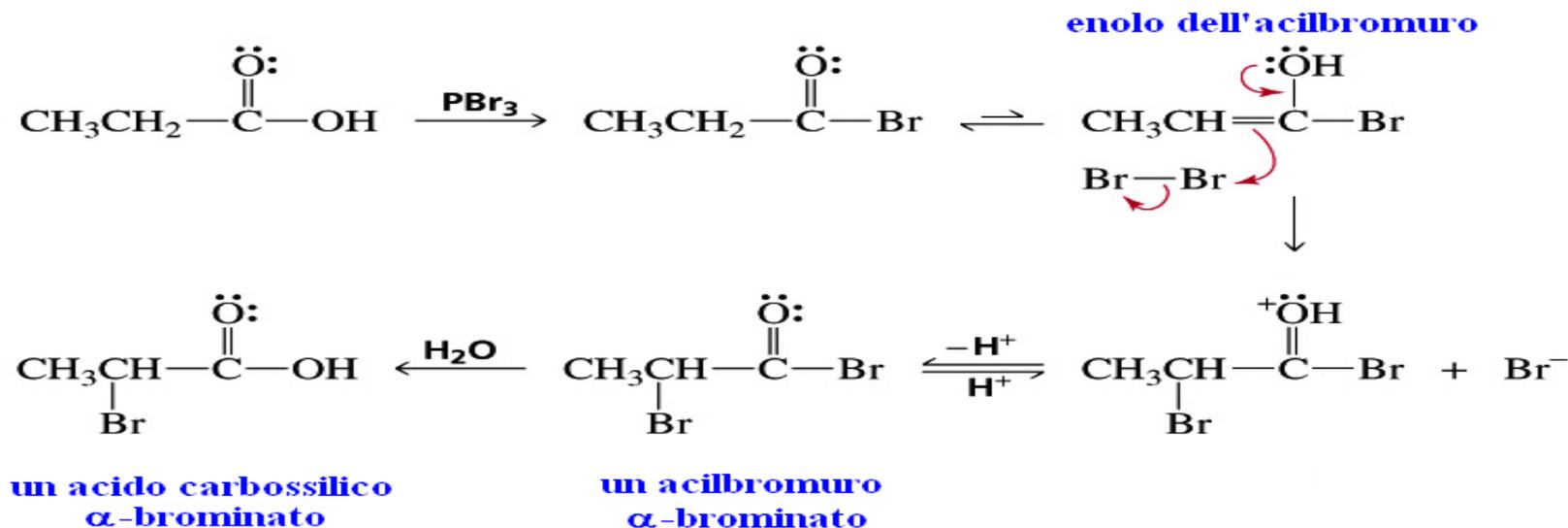
A differenza del meccanismo precedente, la **reazione prosegue fino alla sostituzione di tutti gli idrogeni  $\alpha$**  perché nell' $\alpha$ -alogeno chetone gli H sono più acidi rispetto al chetone precedente per effetto induttivo  $-I$  dell'alogeno.

*Se il chetone è metilico allora, dopo la tri-alogeno sostituzione, si ha l'attacco dello ione  $\text{OH}^-$  al carbonile, con uscita dello ione aloformiato (reazione dell'aloformio).*



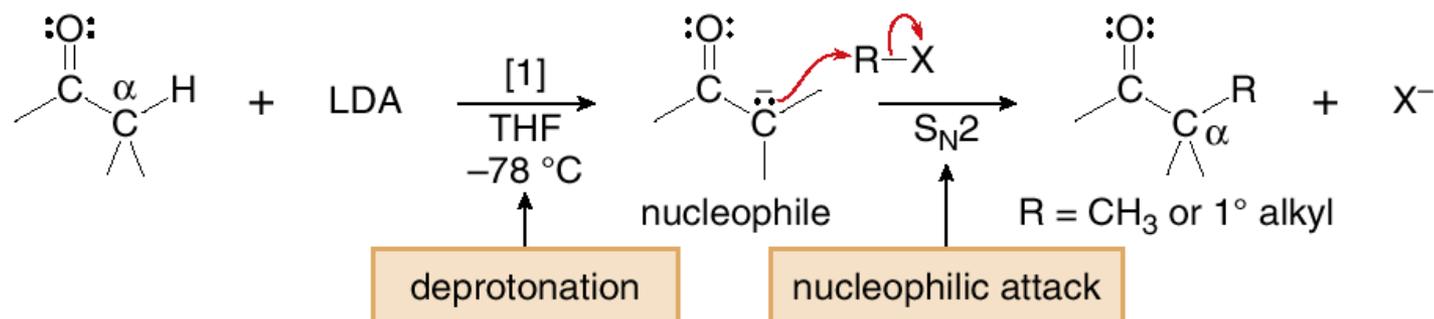
# Alogenazione di acidi carbossilici: Reazione di Hell-Volhard-Zelinski

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

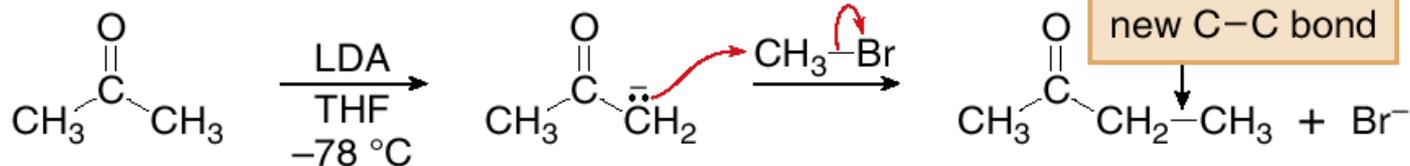


# Alchilazione diretta degli enolati

- Trattamento di un'aldeide o di un chetone con una base ed un alogenuro alchilico produce **un'alchilazione—la sostituzione di un H con un R sul carbonio  $\alpha$** .

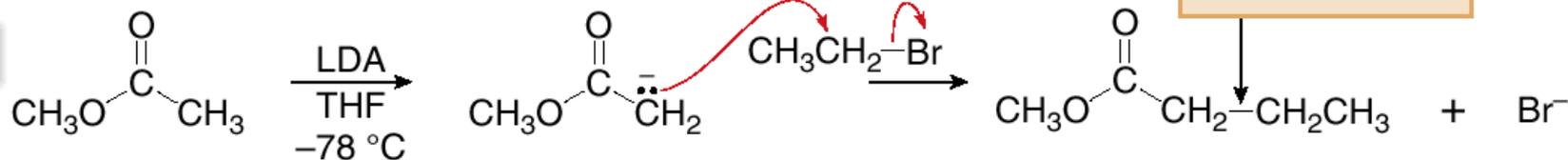


## Examples

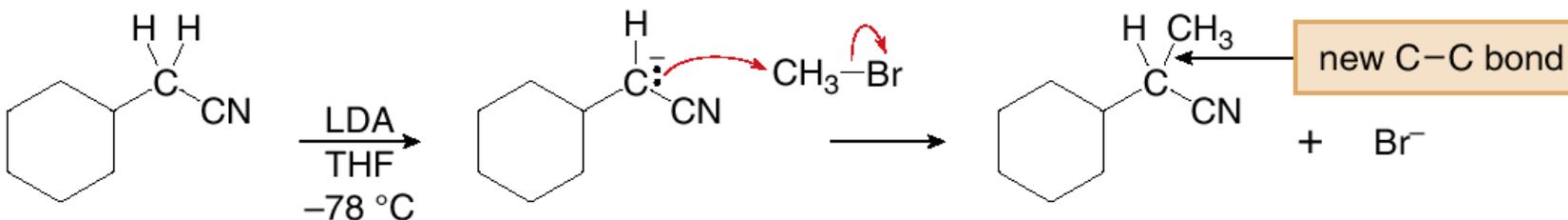


- Poichè il secondo stadio è una reazione  $S_N2$ , funziona bene solo con alogenuri non impediti, metilici e  $1^\circ$ . Alogenuri alchilici secondari o alogenuri legati a carboni ibridi  $sp^2$  non subiscono la reazione di sostituzione .

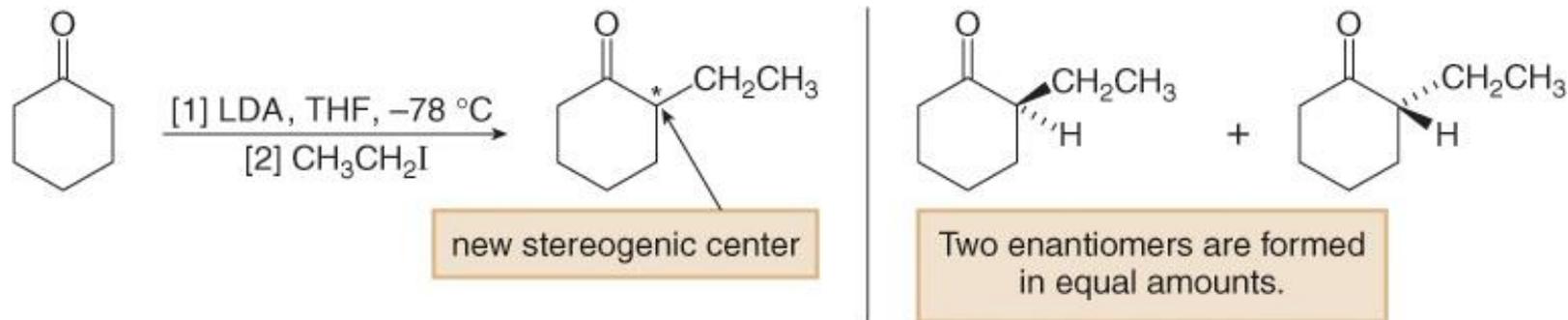
### Esters



### Nitriles

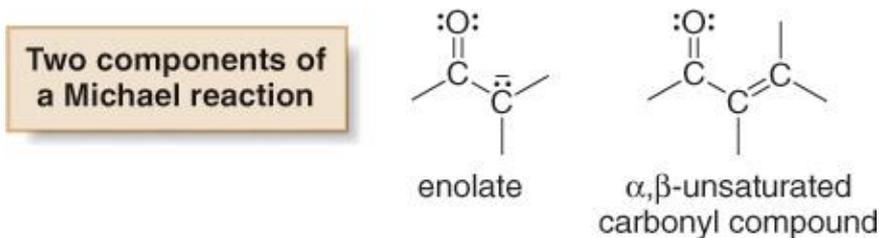


- **La stereochimica dell'alchilazione degli enolati segue la regola generale che governa la stereochimica in altre reazioni: partendo da un composto achirale si ottiene un prodotto racemo.**

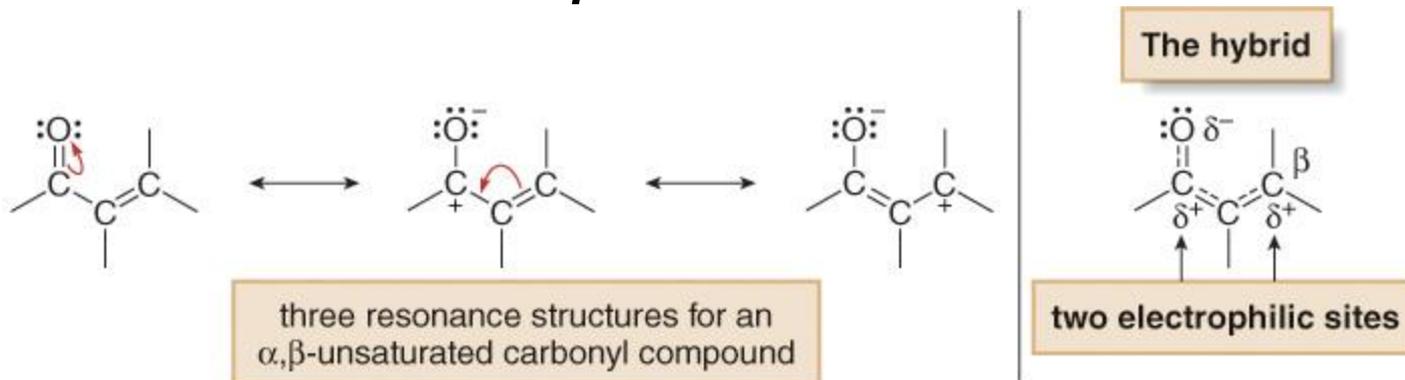


# La reazione di Michael

La **reazione di Michael** coinvolge due componenti carboniliche: l'enolato di un composto carbonilico e un composto carbonilico  $\alpha,\beta$ -insaturo.

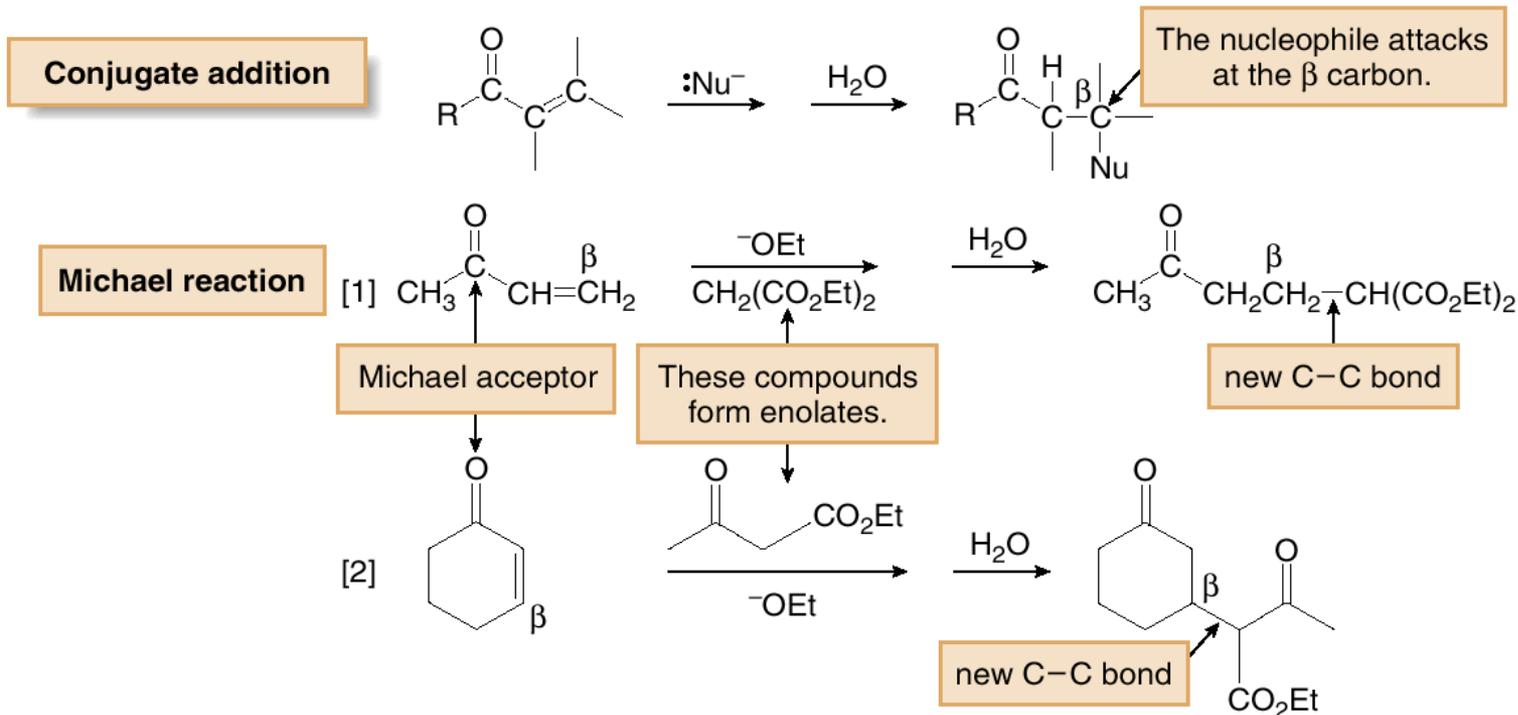


Ricordare che i composti  $\alpha,\beta$ -insaturi sono stabilizzati per risonanza e hanno due siti elettrofili—il carbonio carbonilico e il carbonio  $\beta$ .

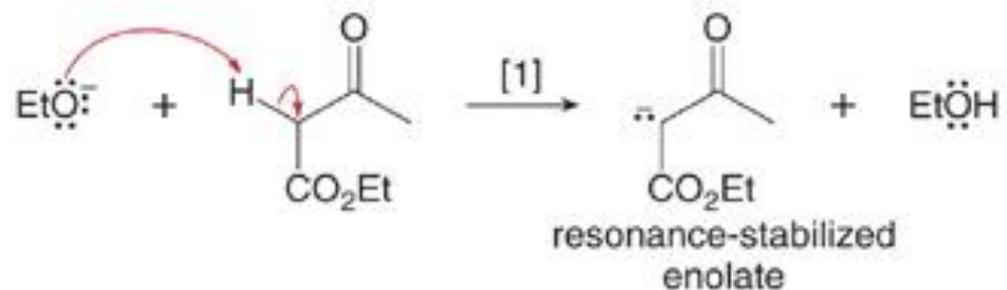


- The Michael reaction involves the conjugate addition (1,4-addition) of a resonance-stabilized enolate to the  $\beta$  carbon of an  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl system.

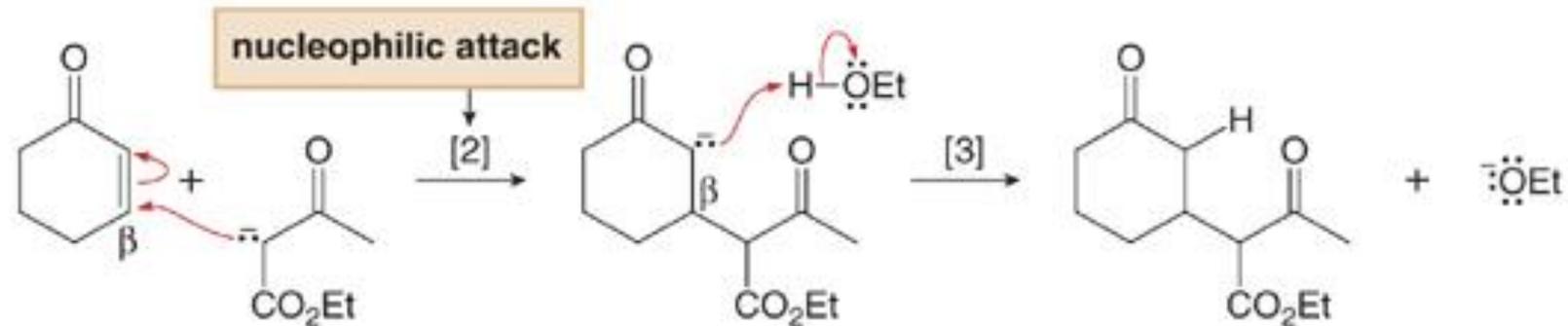
## Il componente carbonilico $\alpha,\beta$ -insaturo è spesso chiamato **accettore di Michael**.



### Step [1] Enolate formation

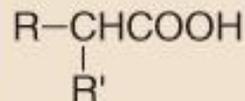
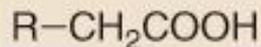


### Steps [2]-[3] Nucleophilic attack at the $\beta$ carbon and protonation



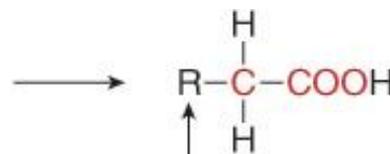
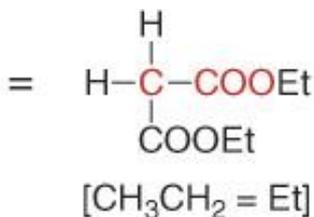
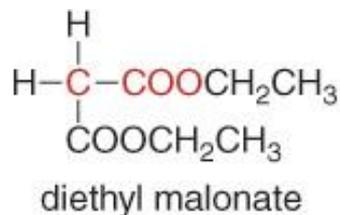
## La sintesi con l'estere malonico

- La sintesi con l'estere malonico fornisce la preparazione di acidi carbossilici con le due strutture generali:

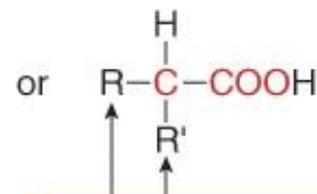


- La sintesi con l'estere malonico è un metodo a stadi per convertire il dietil malonato in un acido carbossilico che possiede uno o due gruppi alchilici legati al carbonio in  $\alpha$ .

Malonic ester synthesis



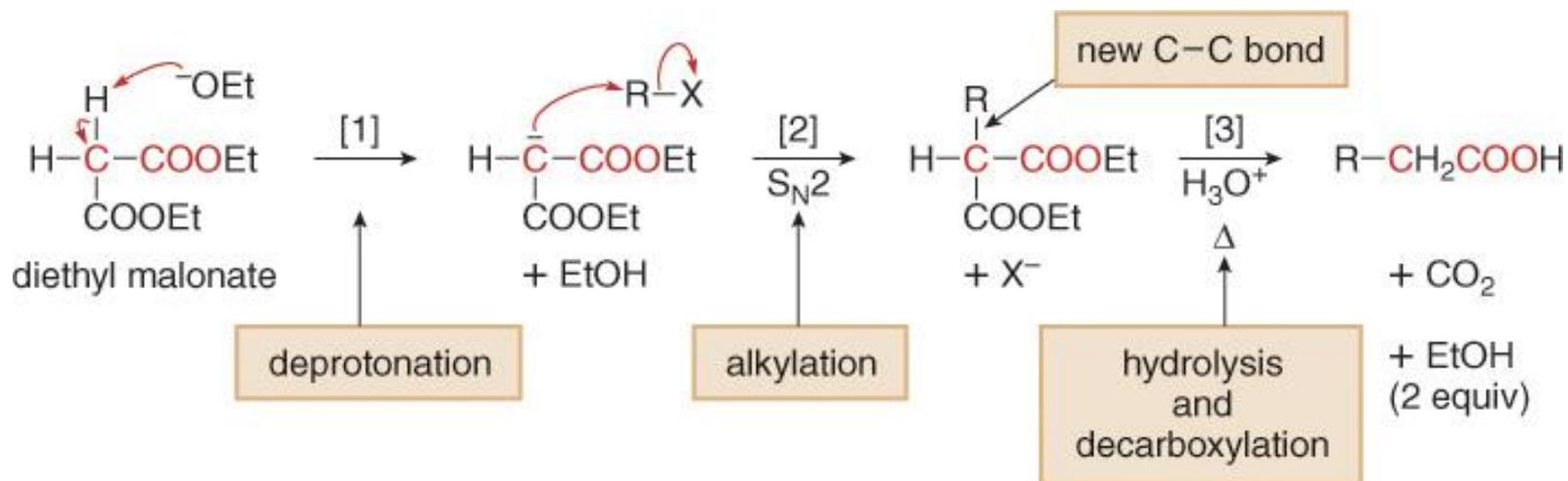
from RX



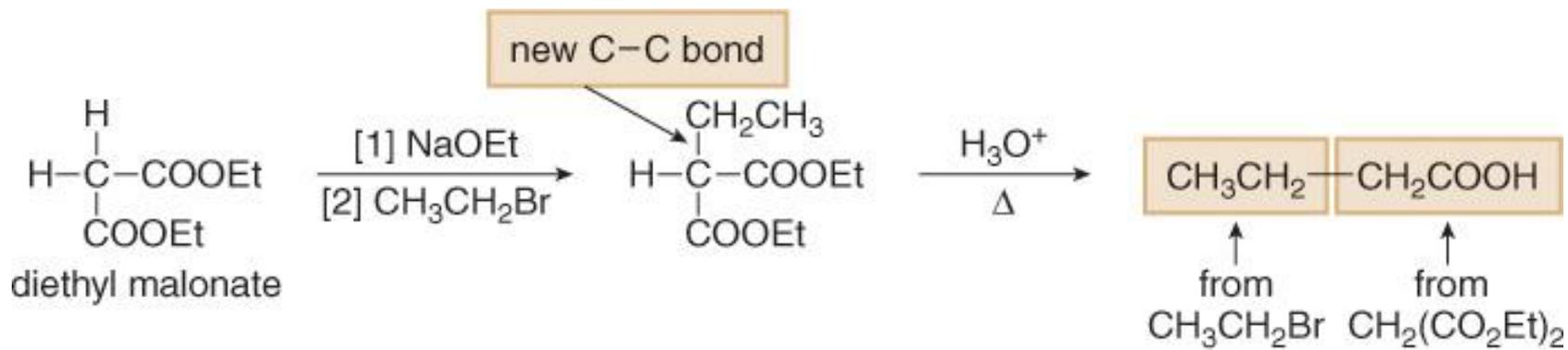
from RX and R'X

## I passaggi della sintesi con l'estere malonico

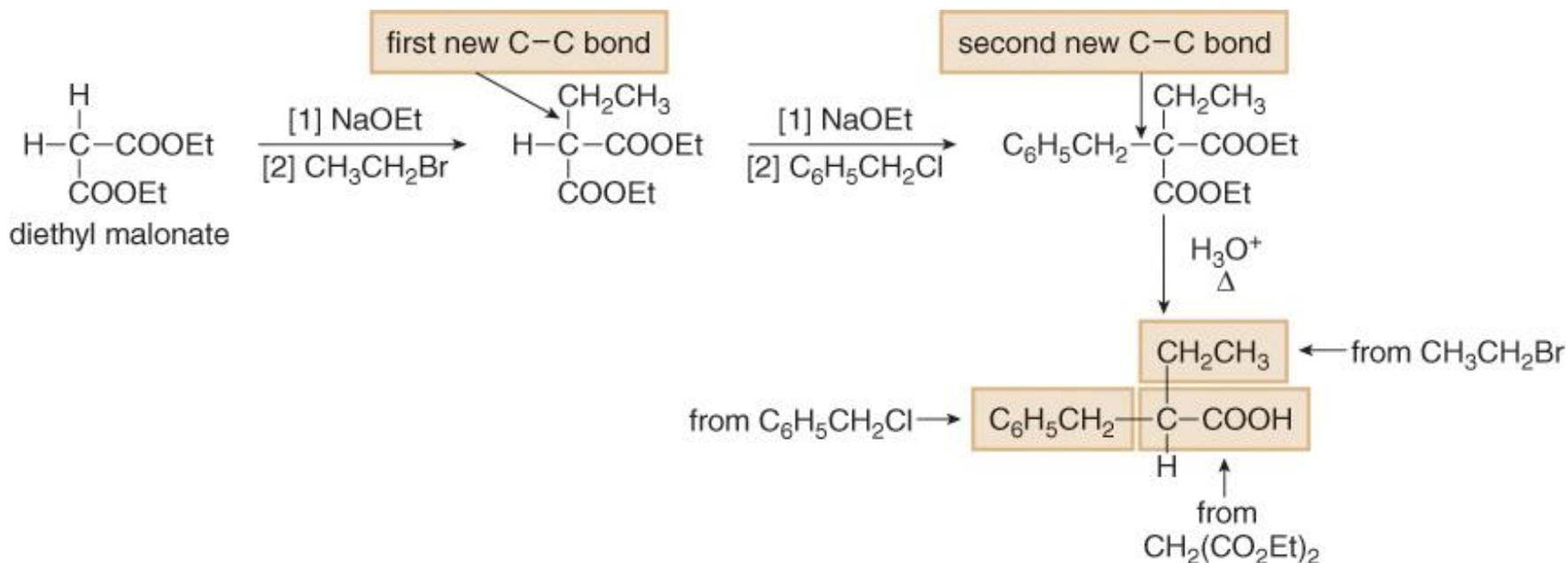
- Così, la **sintesi con l'estere malonico** trasforma il dietil malonato in un acido carbossilico in tre stadi.



- La sintesi dell'acido 2-butanoico ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ) dal dietil malonato illustra il processo:

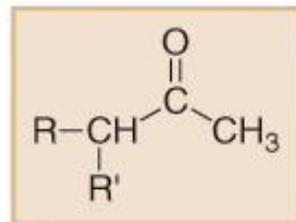
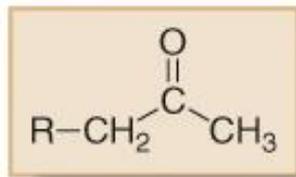


- Se i primi due passaggi della sintesi sono ripetuti un'altra volta prima dell'idrolisi e successiva decarbossilazione, si può sintetizzare un acido carbossilico che possiede due nuovi gruppi alchilici al carbonio in  $\alpha$ . Questo è illustrato nella **sintesi dell'acido 2-benzilbutanoico**  $[\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{COOH}]$  dal dietil malonato.

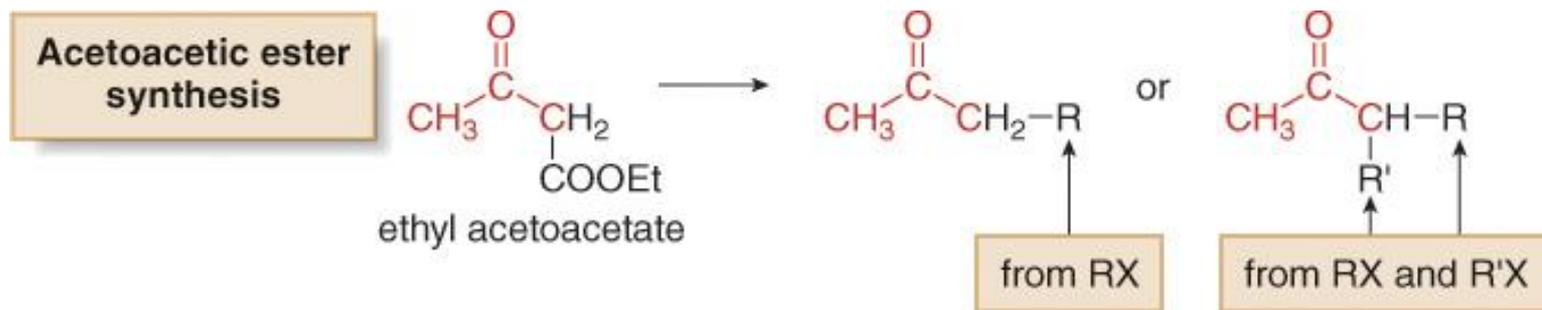


## La sintesi con l'estere acetacetico

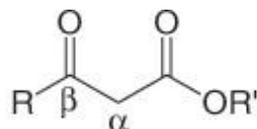
- La **sintesi con l'estere acetacetico** fornisce la preparazione di metil chetoni che hanno due strutture generali:



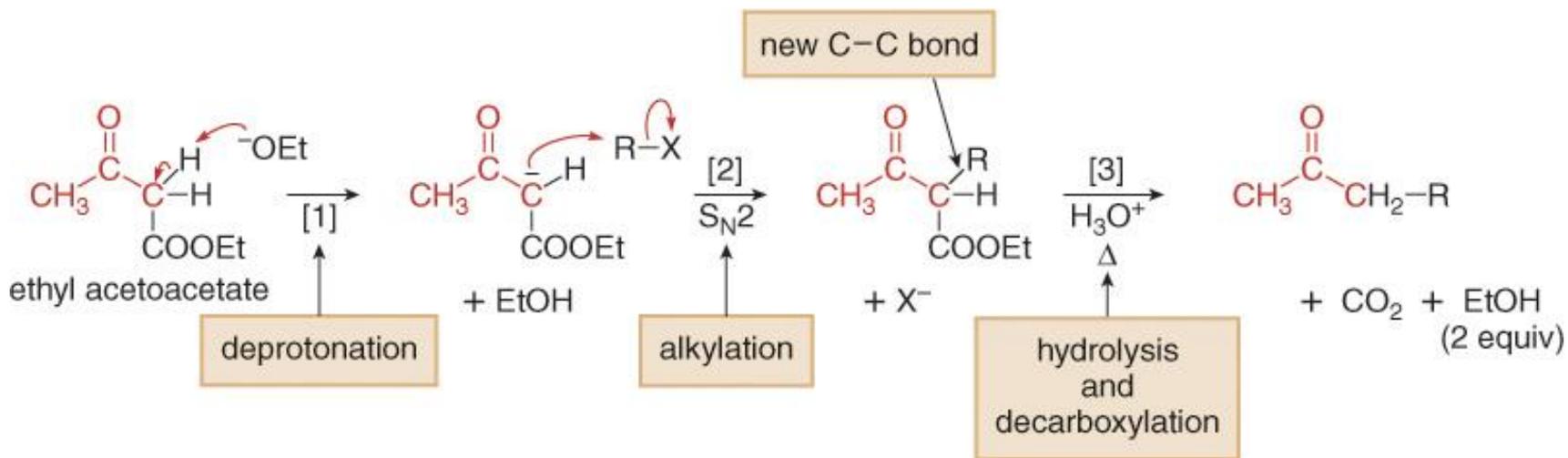
- La sintesi con l'estere acetacetico è un metodo a stadi che permette di convertire l'**acetato di etile** nel chetone corrispondente che possiede uno o due gruppi alchilici sul carbonio in  $\alpha$ .



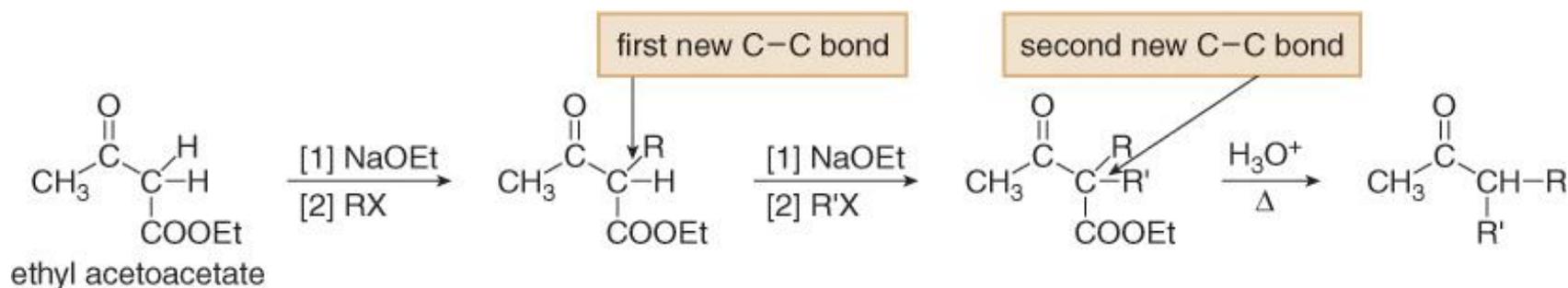
- **Gli stadi della sintesi con l'estere acetoacetico sono esattamente gli stessi che quelli della sintesi con l'estere malonico. Poichè il prodotto di partenza è un  $\beta$ -chetoestere, il prodotto finale non sarà un acido carbossilico ma un chetone.**



General structure of a  $\beta$ -keto ester

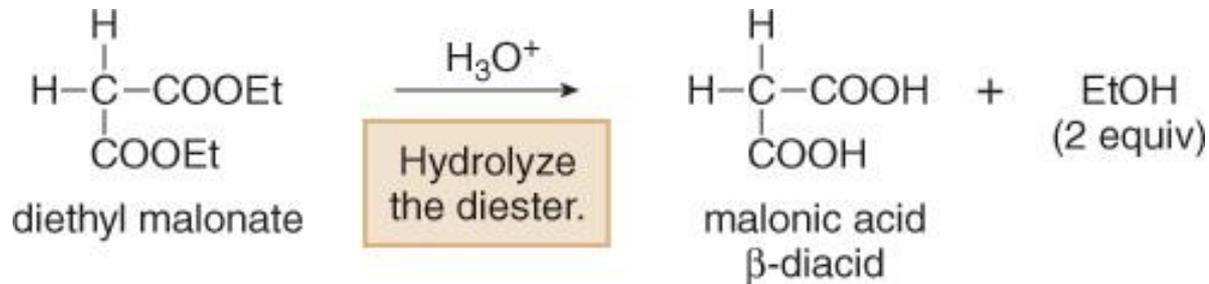


- Se i primi due stadi della reazione sono ripetuti prima dell'idrolisi e decarbossilazione si ottiene un chetone avente due gruppi alchilici al carbonio in  $\alpha$ .

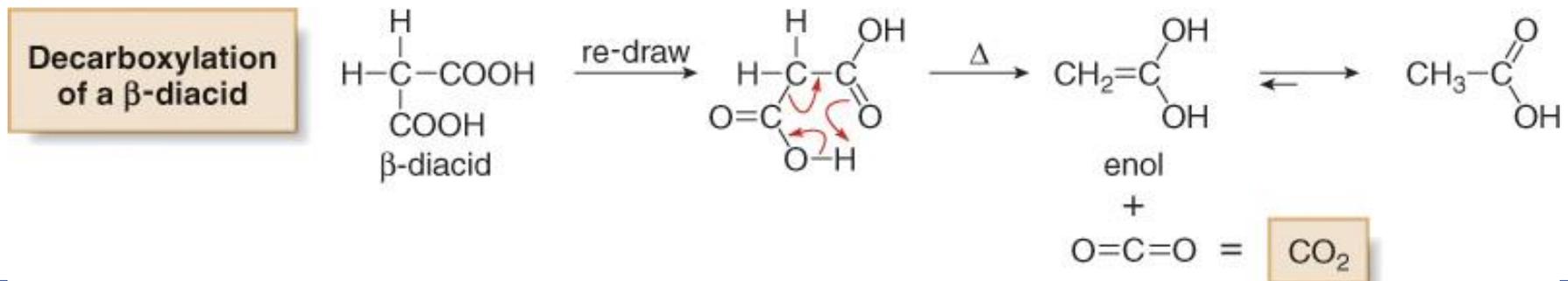


# Decarbossilazione dei $\beta$ -diacidi

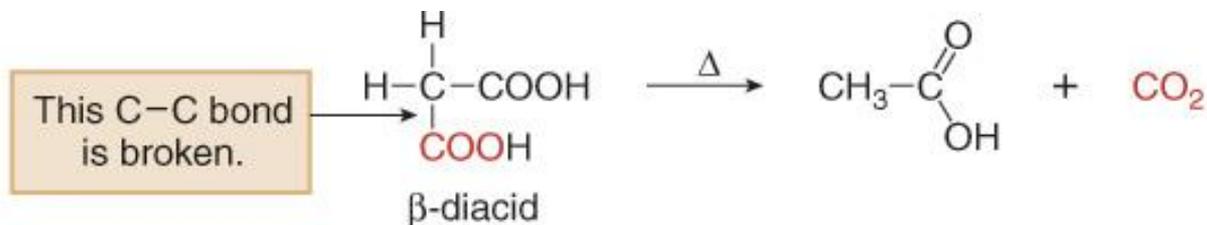
- Riscaldamento del dietil malonato con acqua ed acidi, provoca idrolisi di entrambi gli esteri etilici ad acidi carbossilici, formando un  $\beta$ -diacido (1,3-diacido).



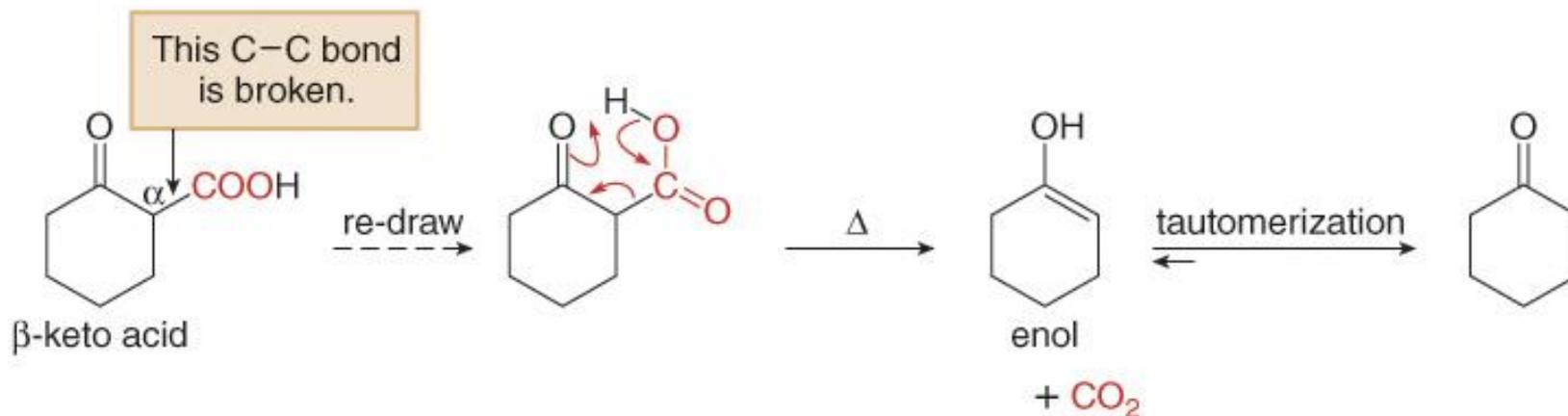
- I  $\beta$ -diacidi sono instabili al riscaldamento e decarbossilano provocando la rottura di un legame C—C e la formazione di un acido carbossilico.



- Il risultato della decarbossilazione è la rottura di un legame C—C sul carbonio in  $\alpha$ , con perdita di  $\text{CO}_2$ .



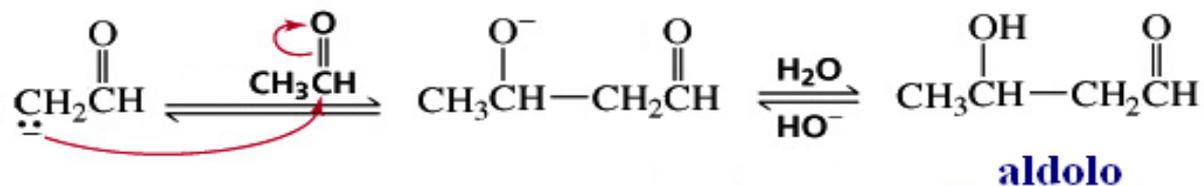
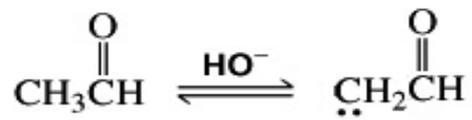
Decarboxylation occurs readily whenever a carboxy group ( $\text{COOH}$ ) is bonded to the  $\alpha$  carbon of another carbonyl group. For example,  $\beta$ -keto acids also readily lose  $\text{CO}_2$  on heating to form ketones.



# Addizione e condensazione aldolica

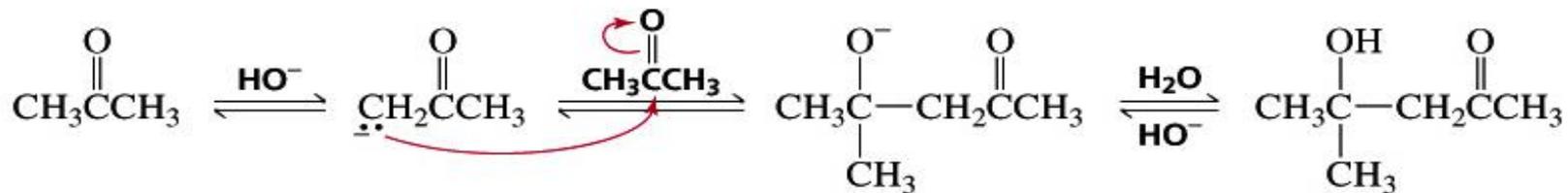
Nell'addizione aldolica due molecole di aldeide o di chetone reagiscono tra di loro. Una si comporterà da nucleofilo, in qualità di ione enolato, l'altra da elettrofilo, in corrispondenza del carbonio carbonilico.

## Meccanismo base-catalizzato

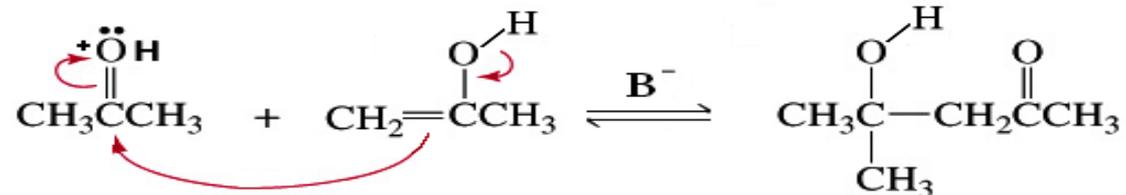
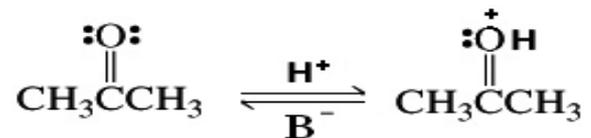
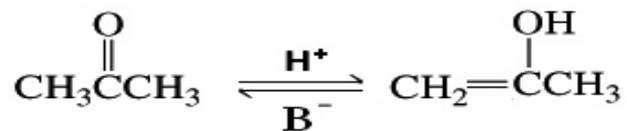


una  $\beta$ -idrossialdeide

Analogamente, con l'acetone si otterrà un  $\beta$ -idrossichetone:



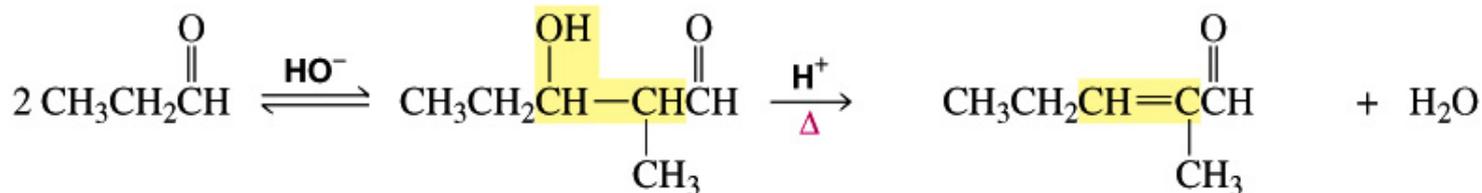
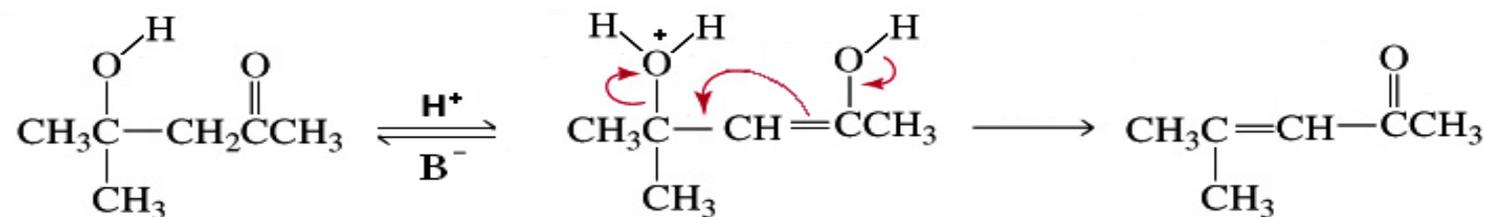
## Meccanismo acido-catalizzato



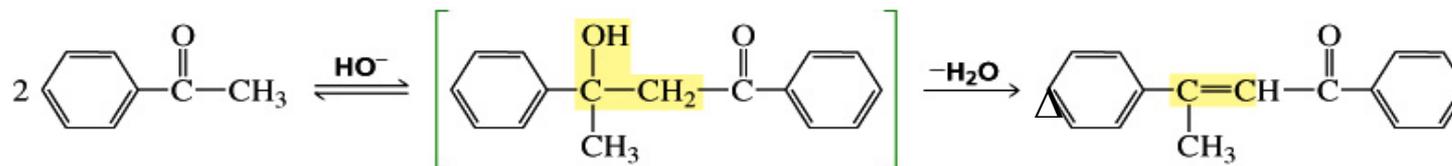
La reazione è **reversibile**. Perciò per ottenere rese elevate è necessario rimuovere continuamente il prodotto di addizione formato.

I  $\beta$ -idrossichetoni e le  $\beta$ -idrossialdeidi così ottenuti, possono essere disidratati per riscaldamento, sia in ambiente acido che basico (più facile in ambiente acido), per ottenere i corrispondenti chetoni o aldeidi  $\alpha,\beta$ -insaturi:

### Disidratazione acido-catalizzata

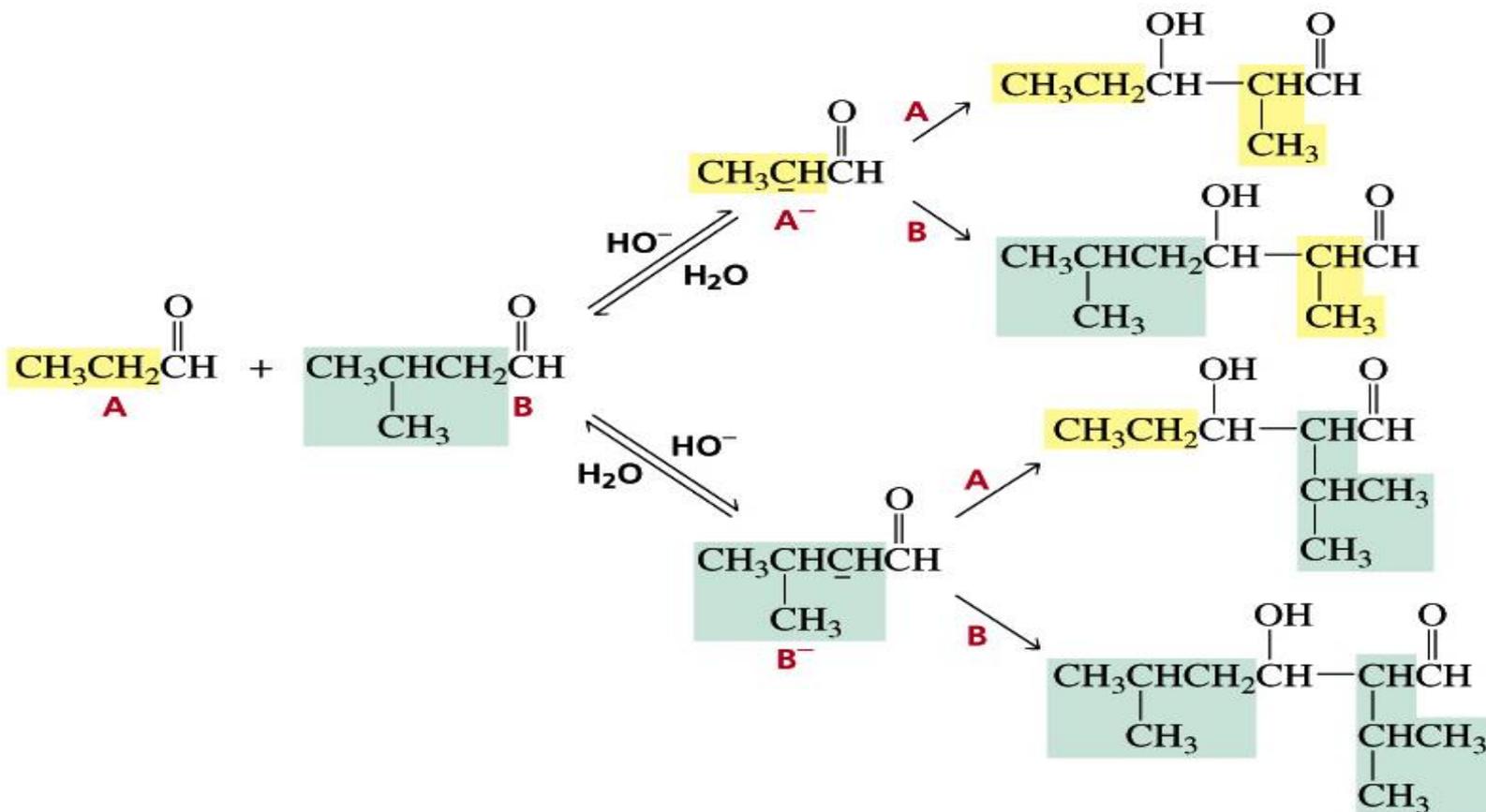


### Disidratazione base-catalizzata a caldo

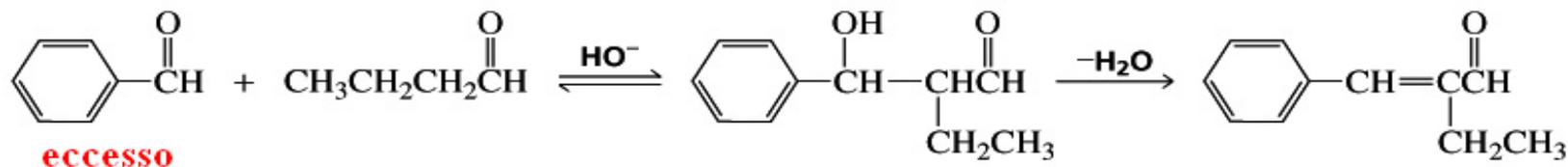


# Addizione o condensazione aldolica incrociata

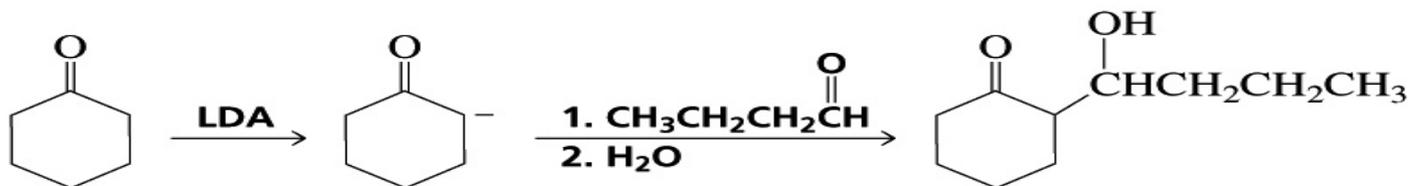
Se la reazione è fatta avvenire tra due aldeidi o chetoni diversi ed entrambi i substrati contengono idrogeni estraibili sul carbonio in  $\alpha$  allora dalla addizione aldolica si otterranno 4 distinti prodotti:



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:



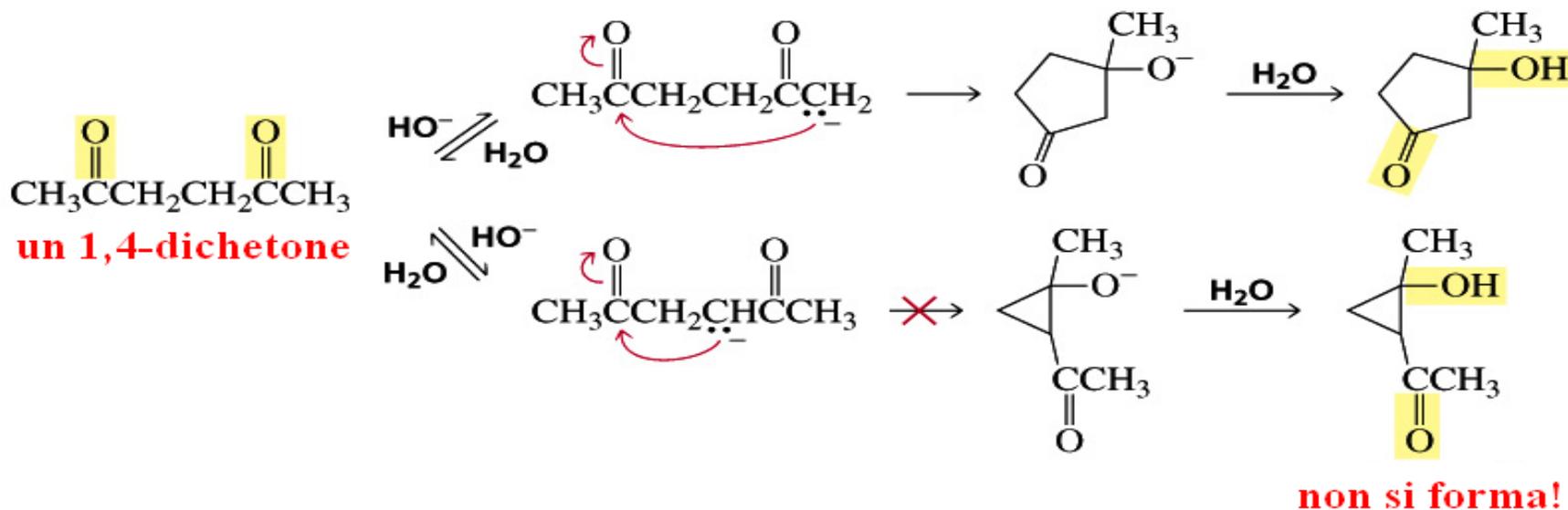
In alternativa, si può aggiungere uno dei due composti carbonilici all'enolato già preparato dell'altro:



# Condensazione aldolica intramolecolare

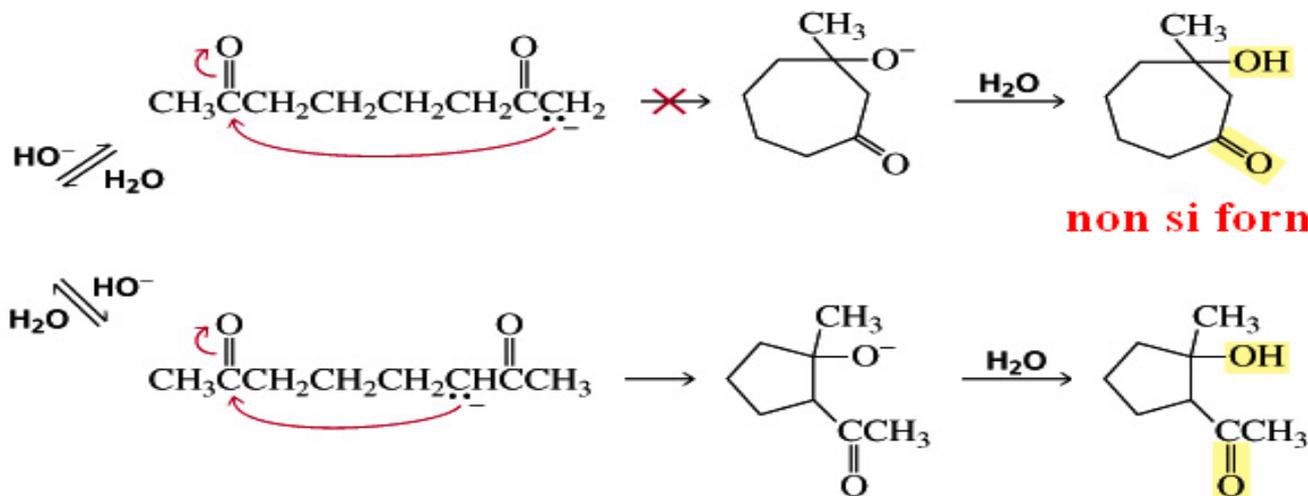
Se nella stessa molecola sono presenti **2 funzioni carboniliche con idrogeni estraibili sui C $\alpha$**  è possibile la condensazione aldolica intramolecolare. Affinché la reazione avvenga è necessario che la struttura ciclica formata contenga **5 o 6 atomi**.

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.



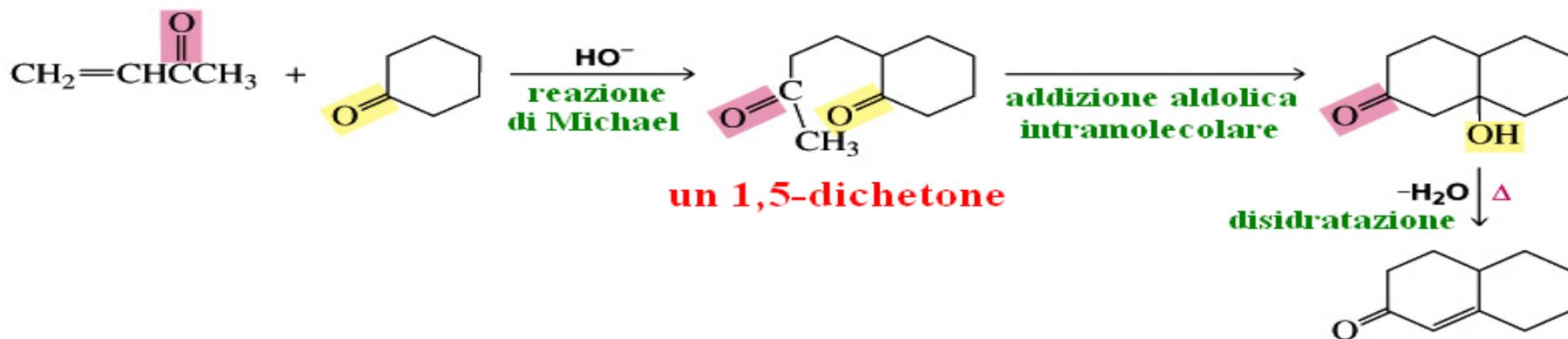


un 1,6-dichetone



# Anellazione di Robinson

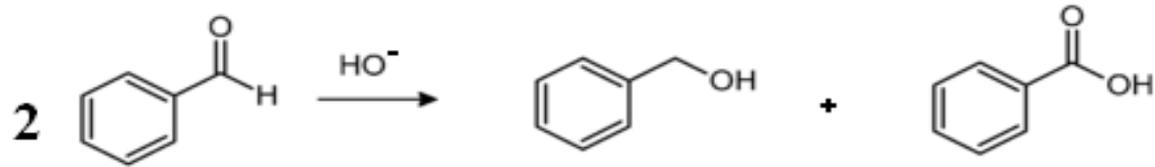
Gli 1,5-dichetoni possono formare cicli stabili a 6 termini. Poichè gli 1,5-dichetoni possono essere preparati con la reazione di Michael, l'accoppiamento della reazione di Michael con la reazione di condensazione aldolica consente di preparare chetoni  $\alpha,\beta$ -insaturi ciclici a 6 termini spesso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



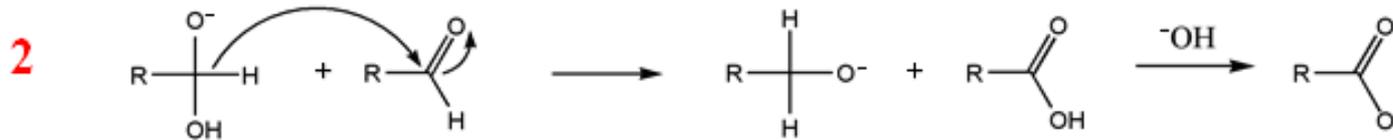
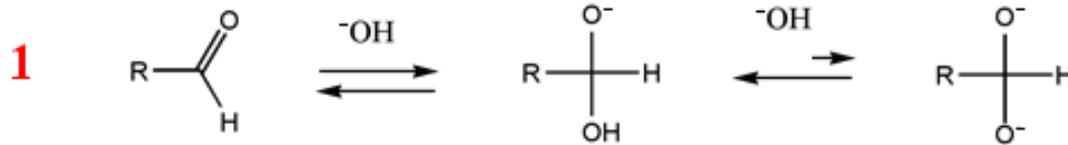
## Reazione di Cannizzaro

È una reazione di disproportionazione 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:

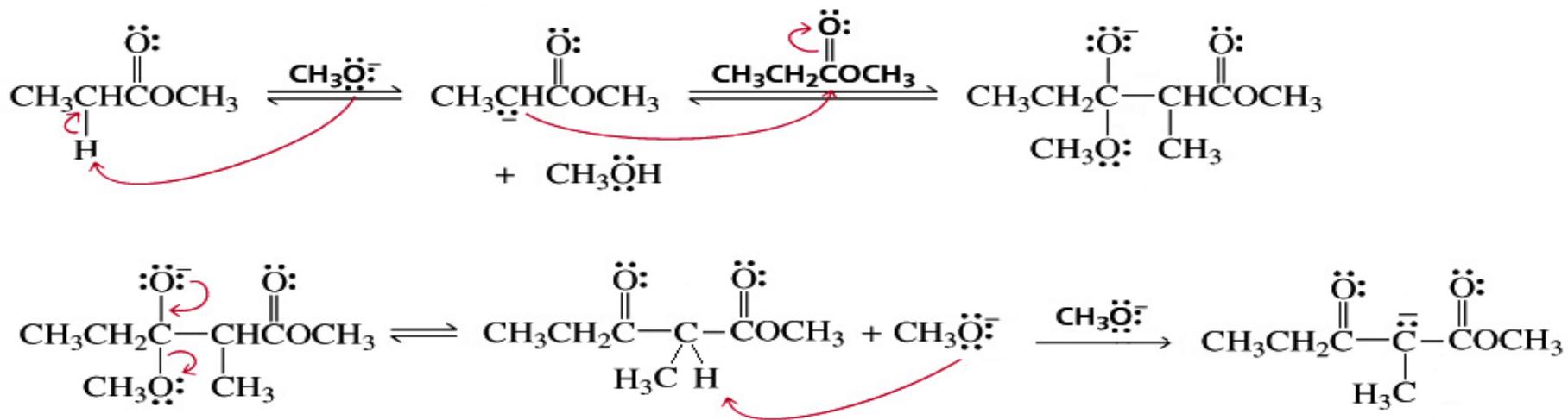


meccanismo



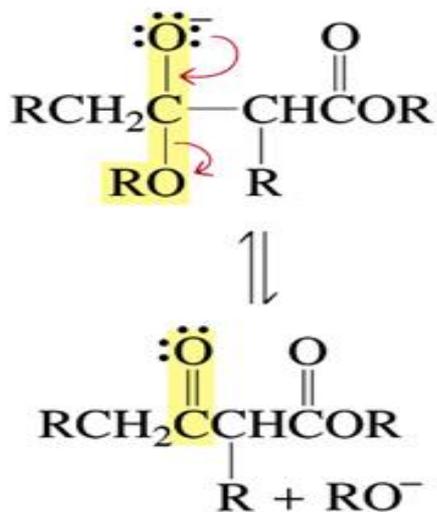
# Condensazione di Claisen

La condensazione di Claisen, simile a quella aldolica, prevede l'utilizzo di due molecole di estere in presenza di un equivalente di base (alcolato sodico). L'estere dovrà possedere 2 idrogeni estraibili, altrimenti l'equilibrio della reazione non risulterà spostata verso destra. Si ottengono  $\beta$ -chetoesteri.

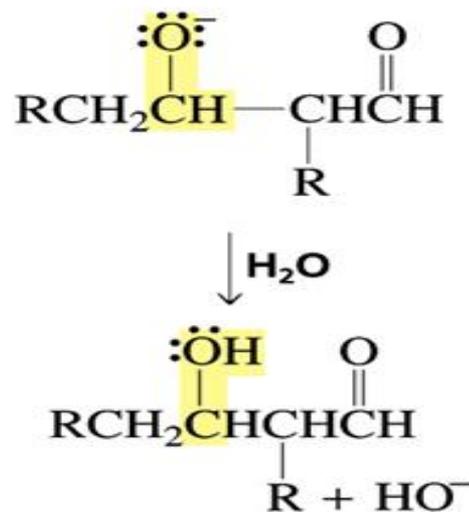


# Differenze tra condensazione di Claisen e addizione/condensazione aldolica

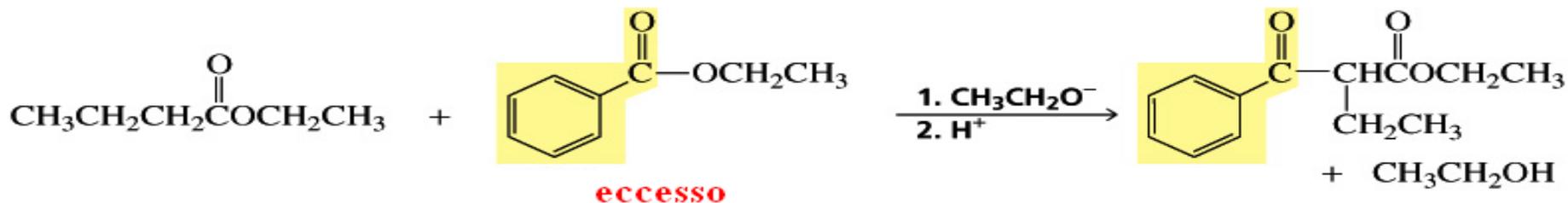
## condensazione di Claisen



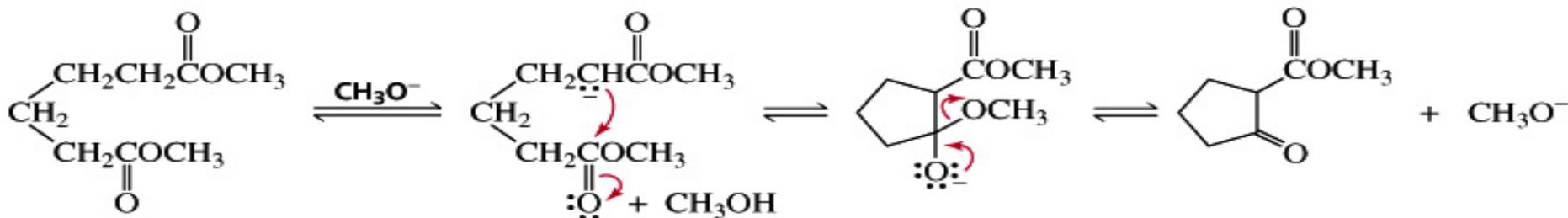
## addizione aldolica



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



La versione intramolecolare della Condensazione di Claisen prende il nome di **Condensazione di Dieckmann**. Per favorirla occorrerà lavorare in condizioni di elevata diluizione.



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:

