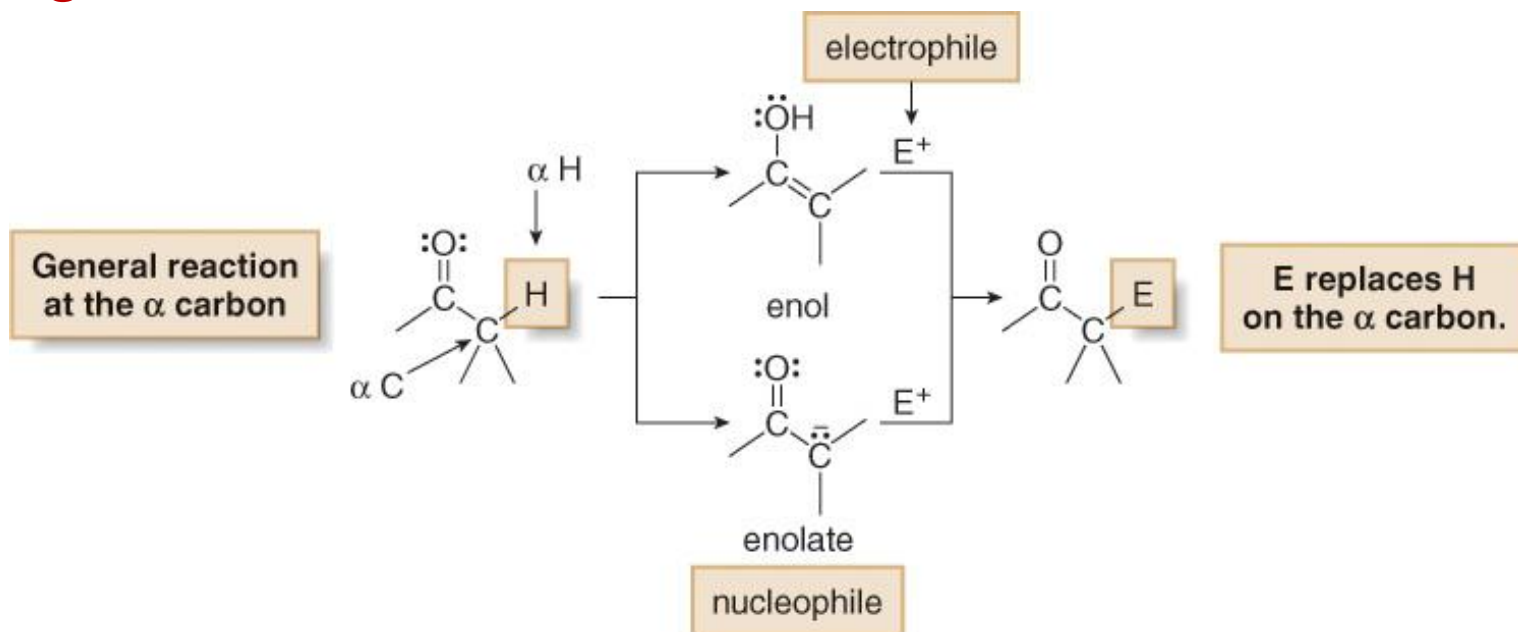


Composti carbonilici e carbossilici: reazioni di condensazione in α

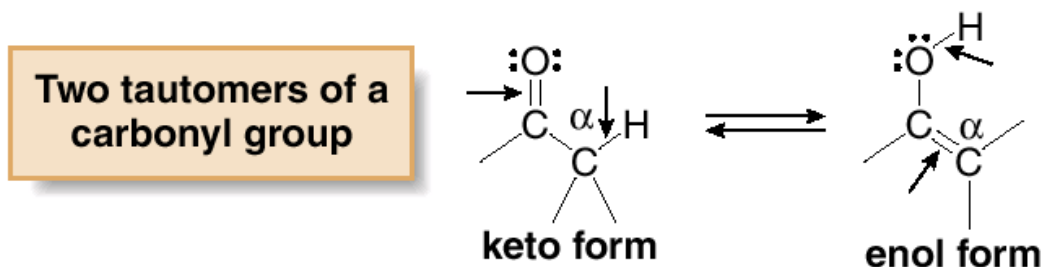
Introduzione

- I composti carbonilici possono dare reazioni al carbonio in posizione α 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^+ .**



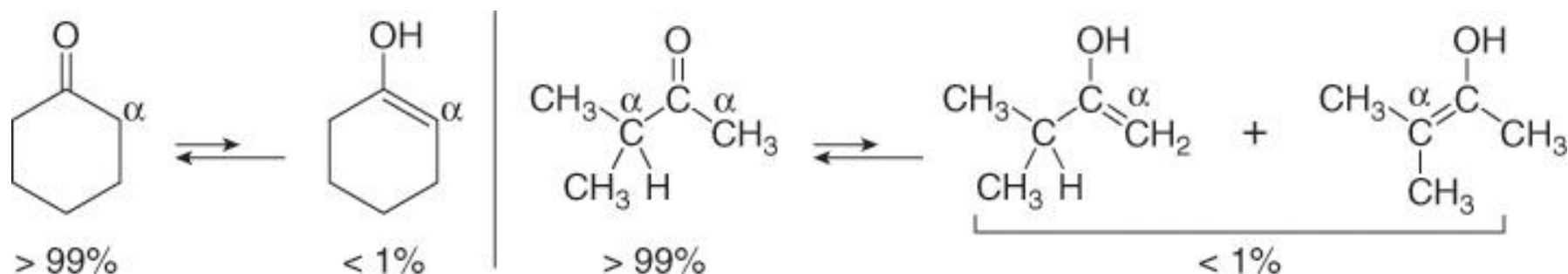
Enoli

- 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.

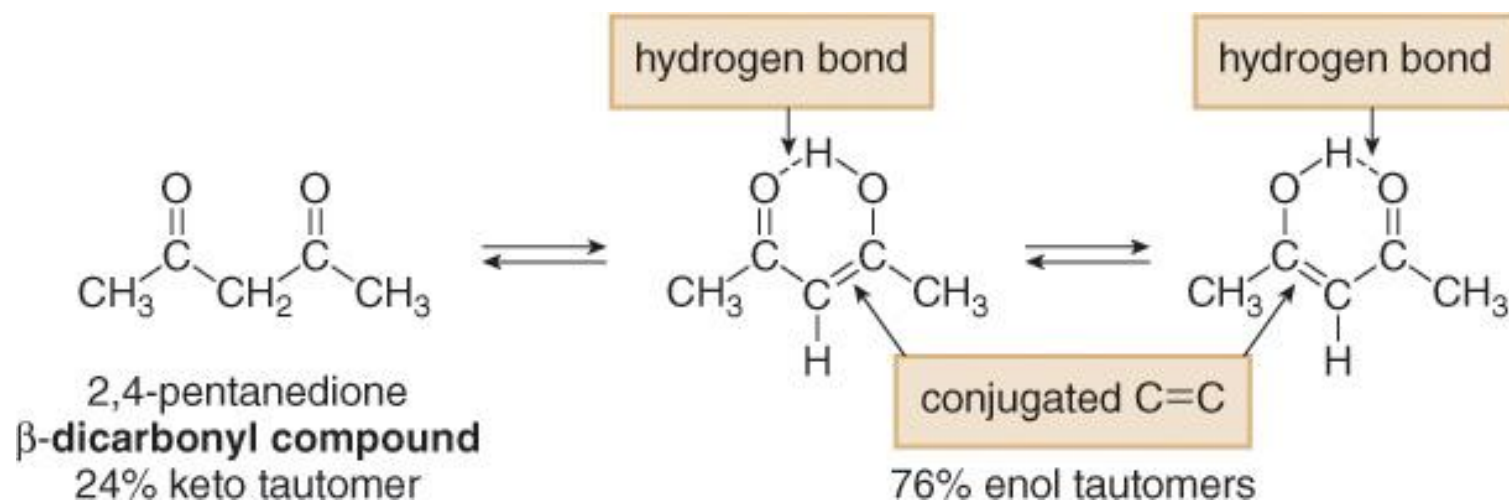


- A keto tautomer has a C=O and an additional C–H bond.
- An enol tautomer has an O–H group bonded to a C=C.

- 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 **β -dicarbonilici** o **1,3-dicarbonilici**), la concentrazione della forma enolica talvolta è superiore alla concentrazione della forma chetonica.

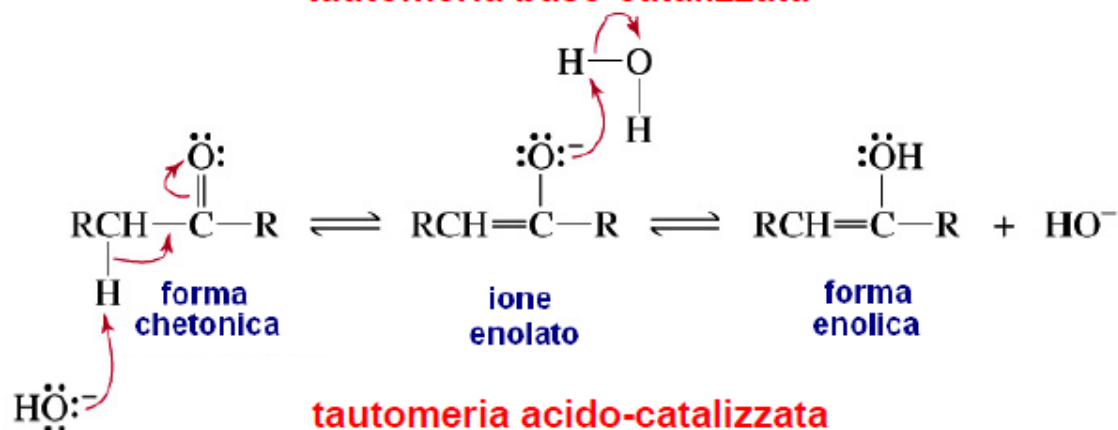


- Due fattori stabilizzano la forma enolica dei composti β -dicarbonilici: **la coniugazione e un legame a idrogeno intramolecolare**. Quest'ultimo è particolarmente stabilizzante quando si forma un anello a sei termini, come in questo caso.

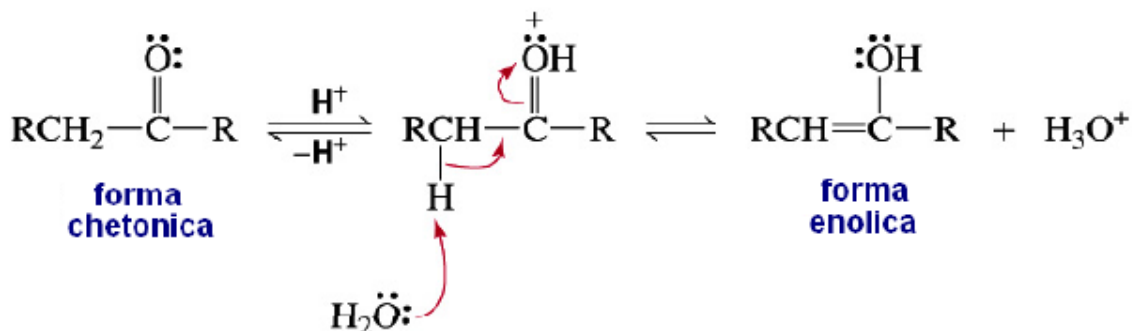
Sia le **basi** che gli **acidi** sono efficienti nel promuovere il raggiungimento dell'equilibrio di processi tautomerici (quindi agiscono da **catalizzatori**) :

Il meccanismo della tautomerizzazione

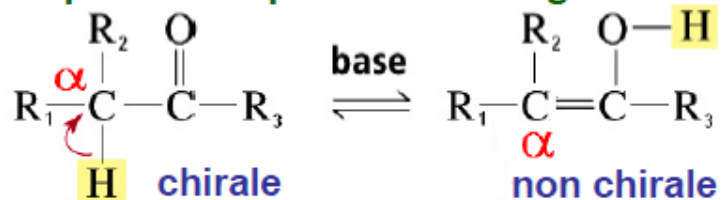
tautomeria base-catalizzata



tautomeria acido-catalizzata

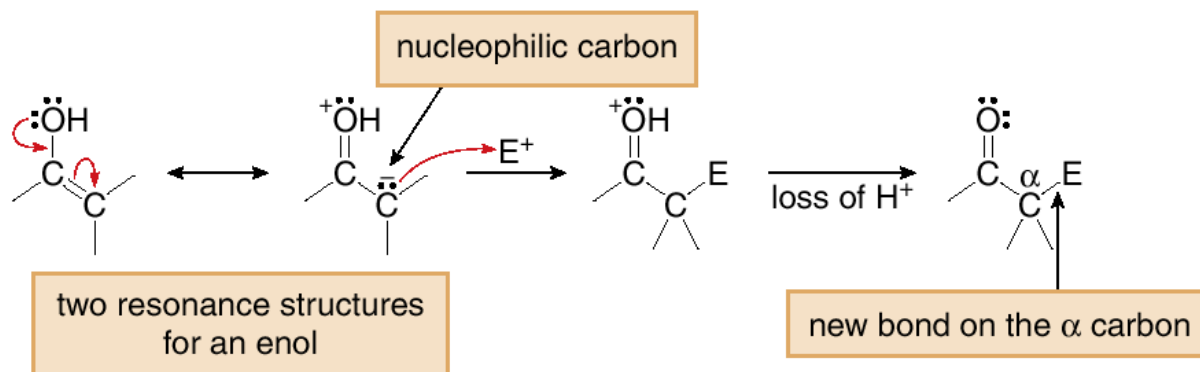


Quando il carbonio α è chirale la formazione dell'enolo provoca la perdita di configurazione:



Reattività degli enoli

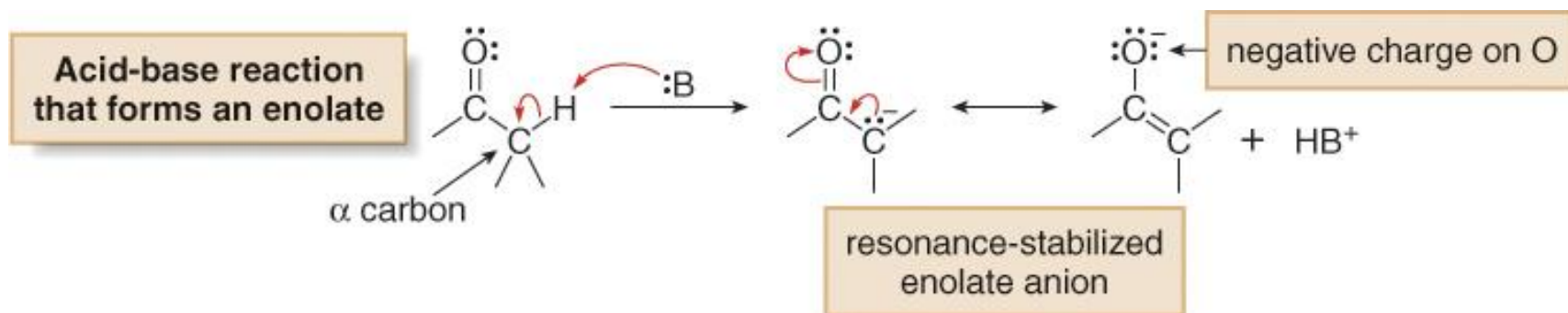
- Gli enoli sono elettroni ricchi e così reagiscono come nucleofili.
- Gli enoli sono più elettroni ricchi degli alcheni perchè il gruppo OH è fortemente donatore di elettroni per effetto della risonanza. E' possibile scrivere una struttura di risonanza per gli enoli che posiziona la carica negativa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



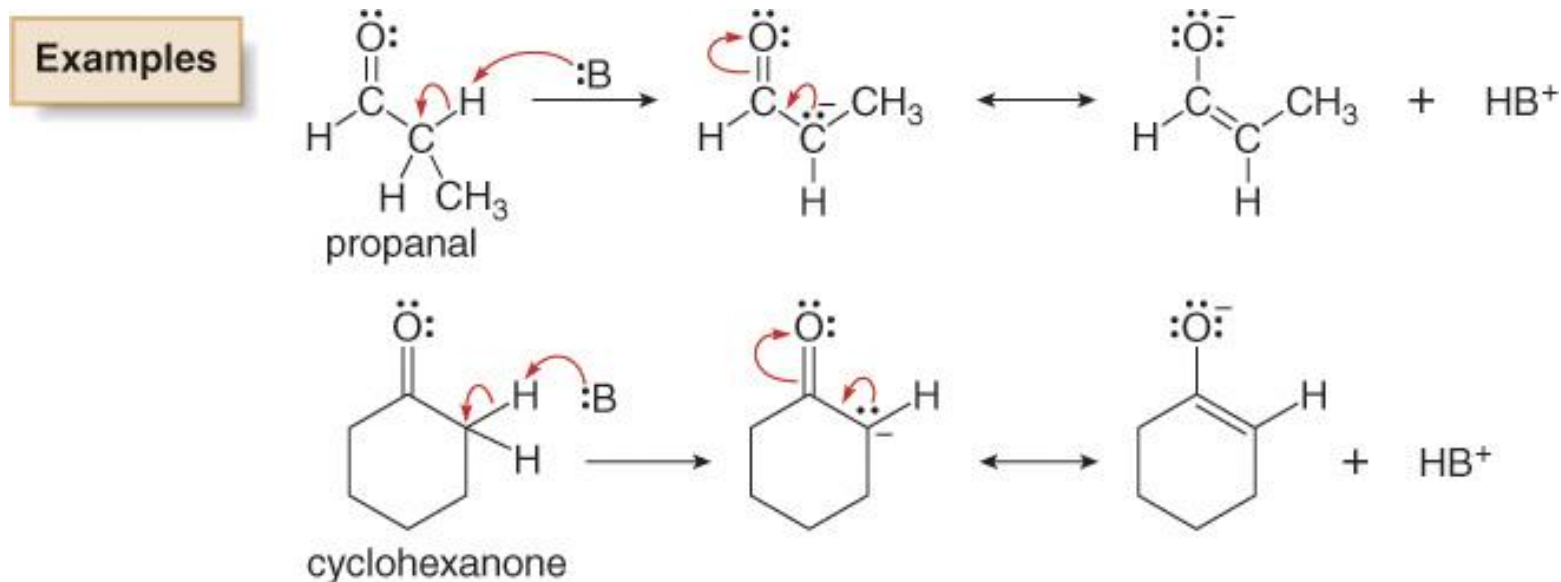
- Reaction of an enol with an electrophile E^+ forms a new $\text{C}-E$ bond on the α carbon. The net result is substitution of H by E on the α carbon.

Enolati

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



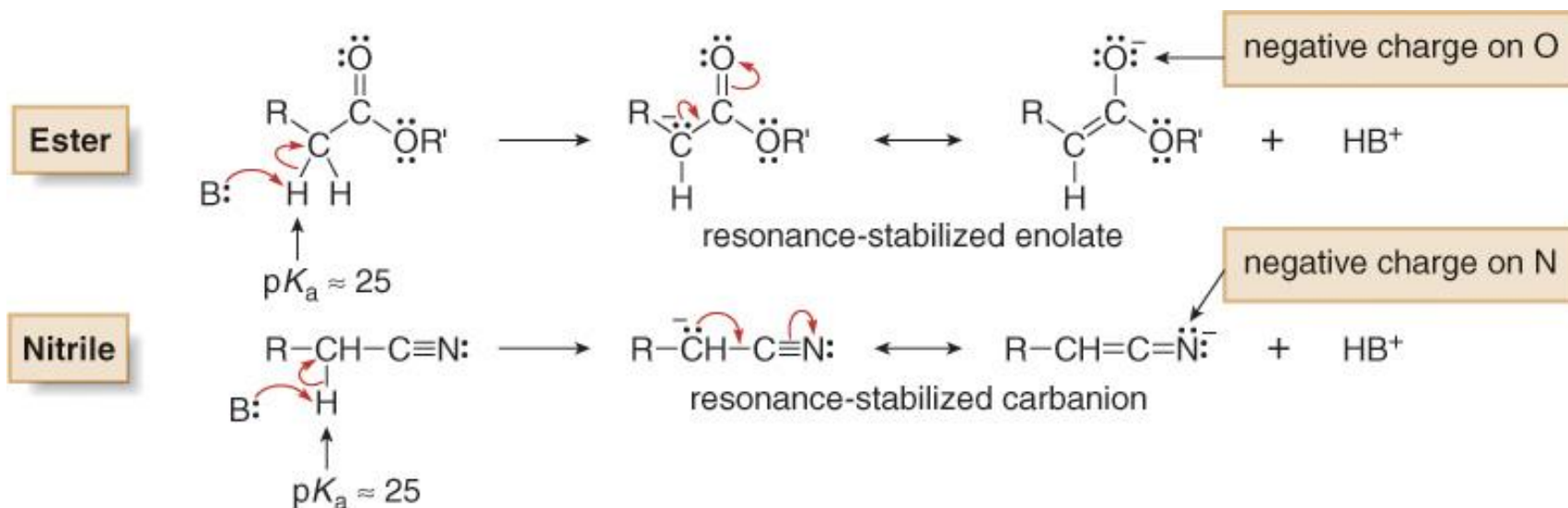
- Gli enolati si formano sempre per rimozione di un protone dal carbonio in posizione α .



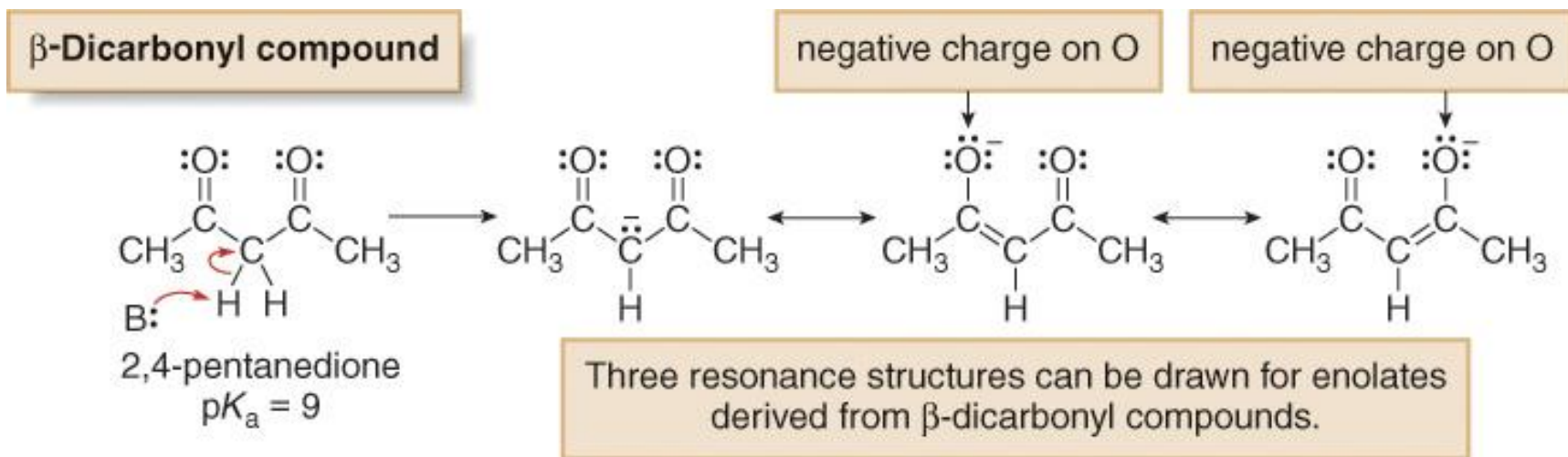
- Il $\text{p}K_a$ dell'idrogeno in posizione α in un'aldeide o chetone è ~ 20 . Questo lo rende particolarmente più acido di un legame C—H degli alcani e alcheni, ma ancora meno acido del legame O—H degli alcoli o degli acidi carbossilici.

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 α di questi composti siano meno acidi.
- I nitrili hanno anch'essi protoni acidi sull'atomo di carbonio adiacente al gruppo ciano.

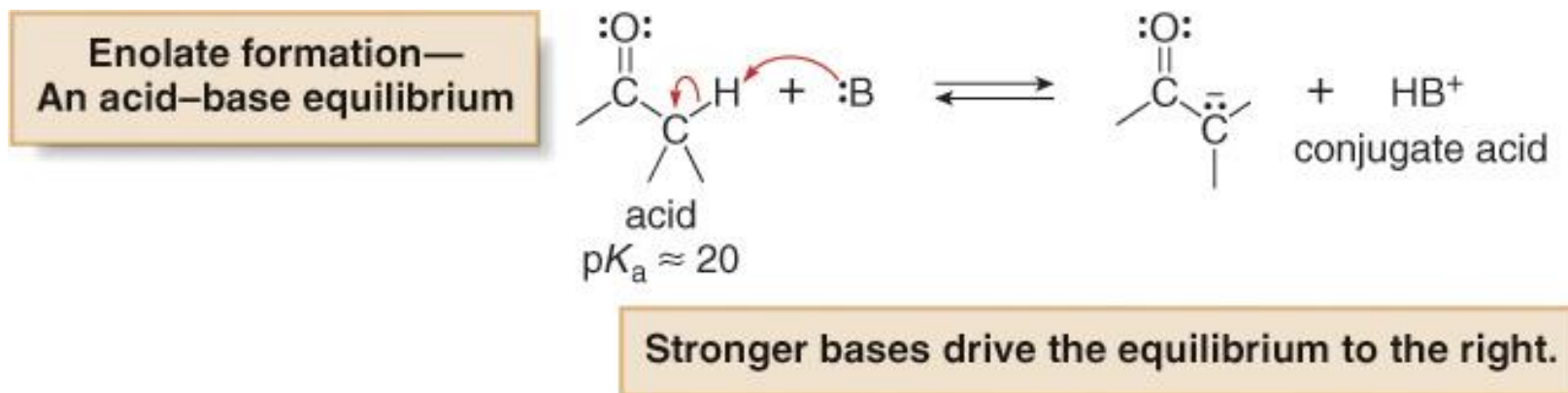


- I protoni dell'atomo di carbonio che si trova tra due carbonili di un **composto β -dicarbonilico** sono particolarmente acidi perchè la stabilizzazione per risonanza delocalizza la carica negativa su due atomi di ossigeno differenti.



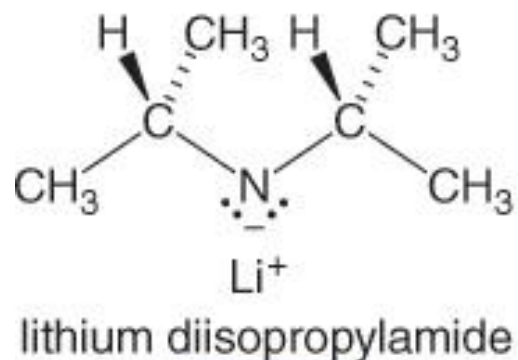
La base

- 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 ($^-\text{NR}_2$).

- 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.



lithium diisopropylamide

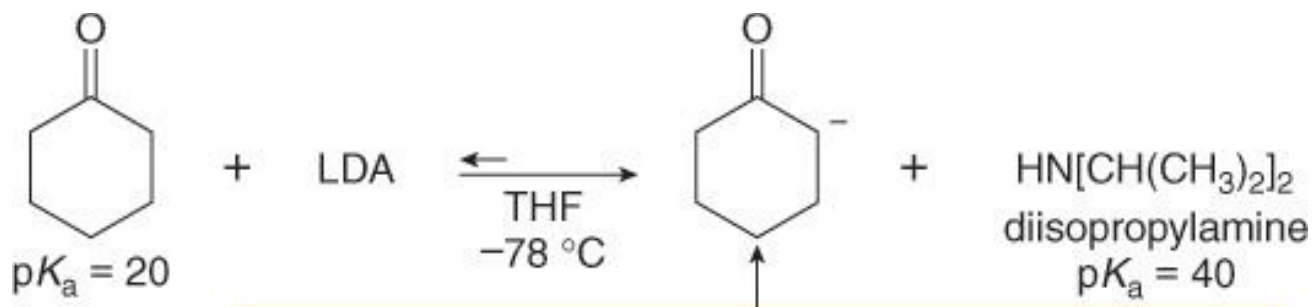
LDA

3-D representation



The N atom is too crowded to be a nucleophile.

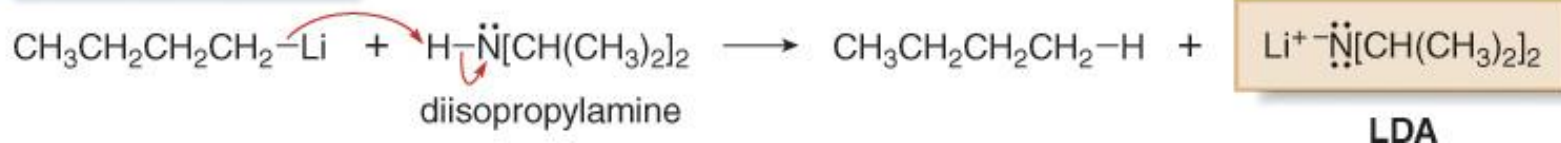
- LDA deprotona rapidamente tutti i composti carbonilici, anche a -78°C , per formare un enolato. Il THF è il solvente più utilizzato per queste reazioni.



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.

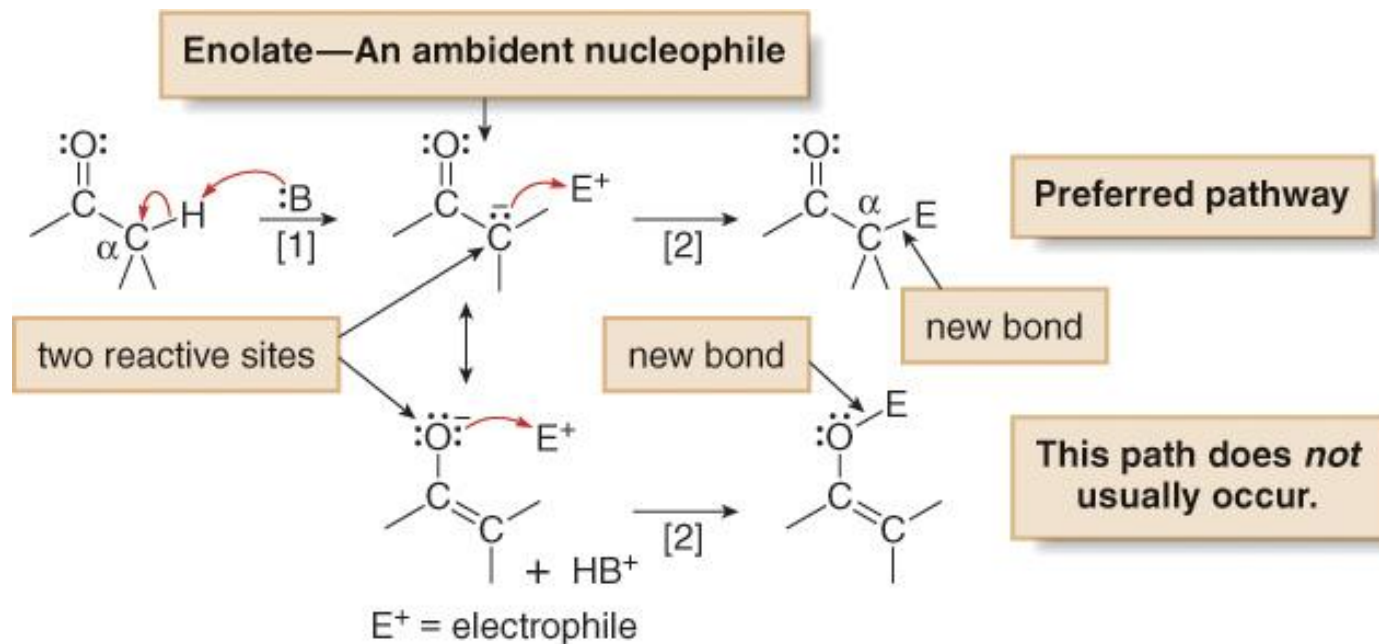
Preparation of LDA



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 α .



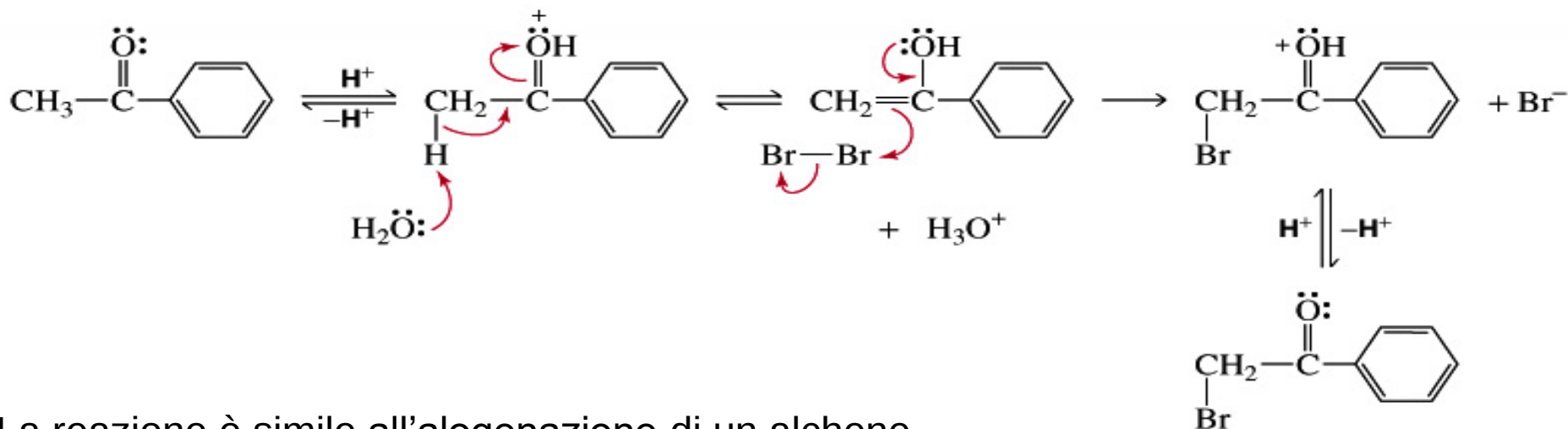
- Poichè gli enolati reagiscono di solito al carbonio, la struttura di risonanza che porta la carica negativa sull'ossigeno sarà spesso omessa nei meccanismi multistadio.

Alogenazione in α di chetoni

I chetoni possono essere convertiti nei corrispondenti α -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.

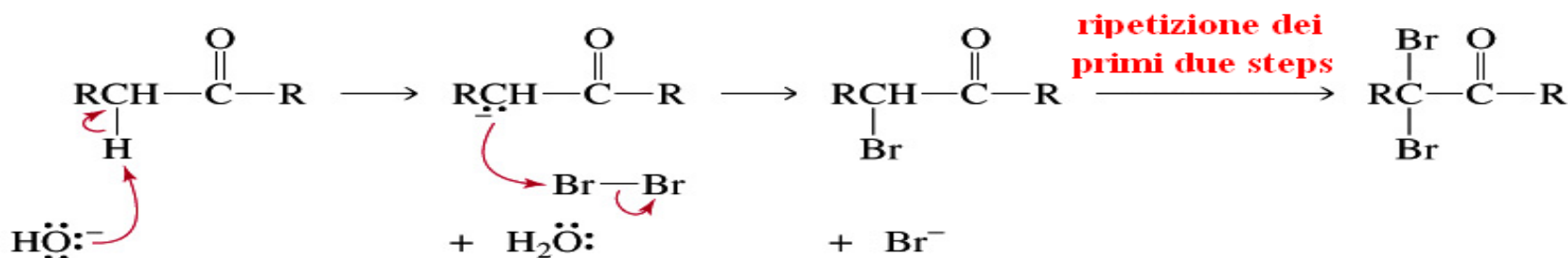
Il meccanismo catalizzato da acidi è come mostrato di seguito.



La reazione è simile all'alogenazione di un alchene.

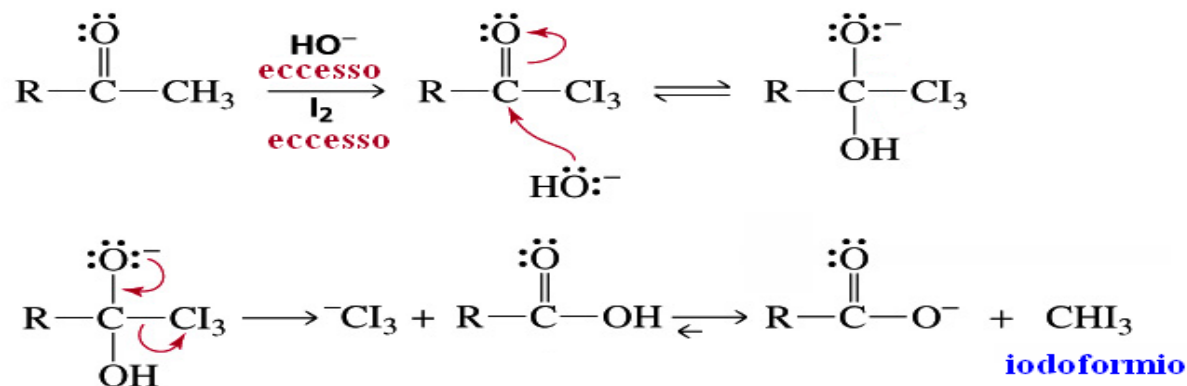
L' α -alogeno chetone che si forma **non reagisce ulteriormente**, perché l'atomo di **alogeno disattiva il doppio legame enolico** nei confronti di una ulteriore reazione di sostituzione.

Il meccanismo catalizzato da basi è come mostrato di seguito.



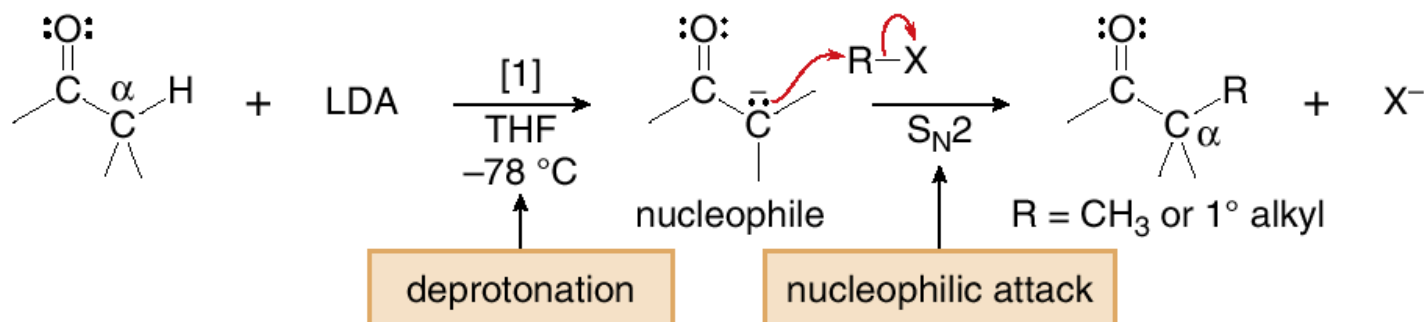
A differenza del meccanismo precedente, la **reazione prosegue fino alla sostituzione di tutti gli idrogeni α** perché nell' α -alogeno chetone gli H sono più acidi rispetto al chetone precedente per effetto induttivo $-I$ dell'alogeno.

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

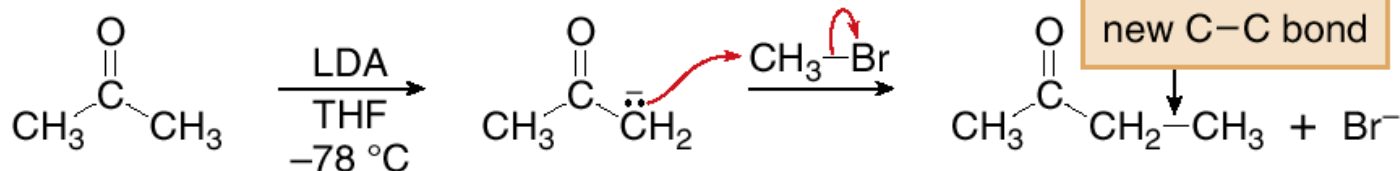


Alchilazione diretta degli enolati

- 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 α** .

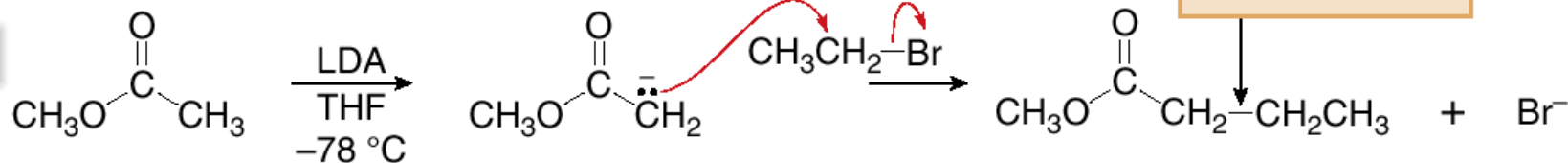


Examples

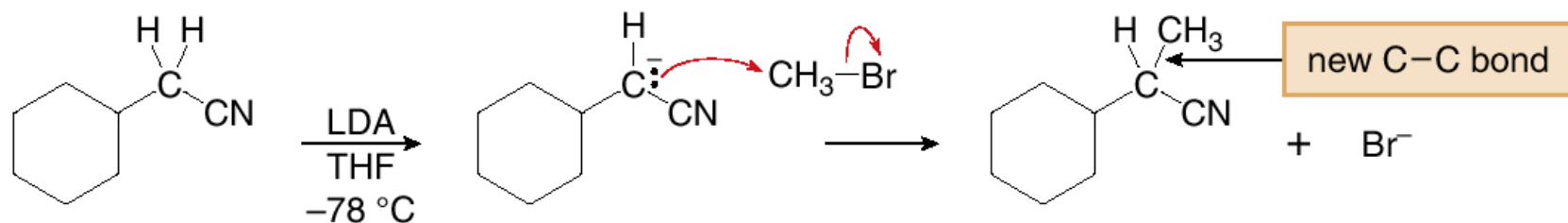


- Poichè il secondo stadio è una reazione S_N2 , funziona bene solo con alogenuri non impediti, metilici e 1° . Alogenuri alchilici secondari o alogenuri legati a carboni ibridi sp^2 non subiscono la reazione di sostituzione.

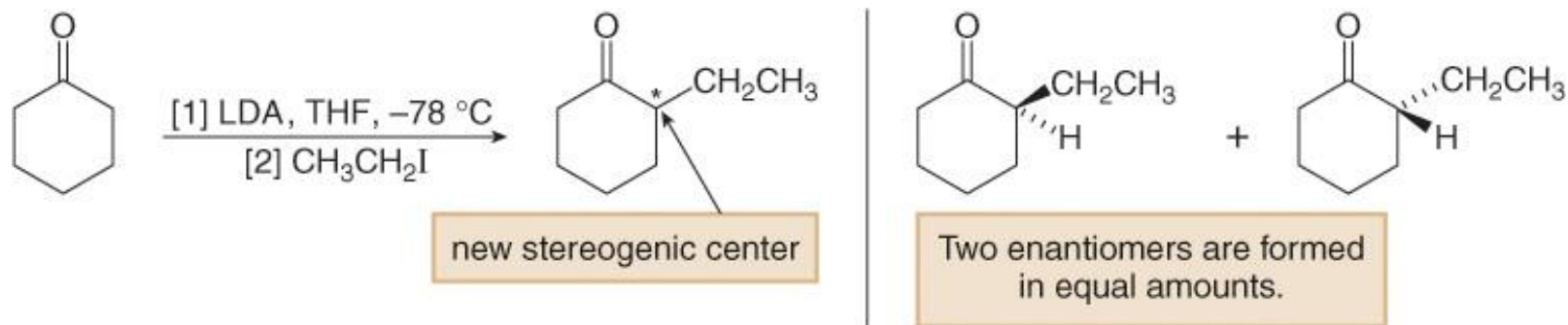
Esters



Nitriles



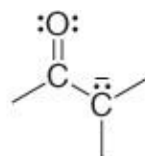
- La stereochimica dell'alchilazione degli enolati segue la regola generale che governa la stereochimica in altre reazioni: partendo da un composto achirale si ottiene un prodotto racemo.



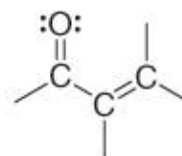
La reazione di Michael

La **reazione di Michael** coinvolge due componenti carboniliche: l'enolato di un composto carbonilico e un composto carbonilico α,β -insaturo.

Two components of a Michael reaction

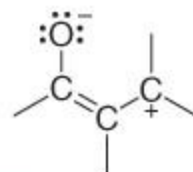
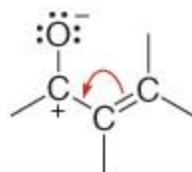
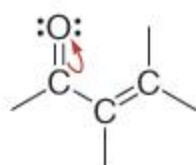


enolate



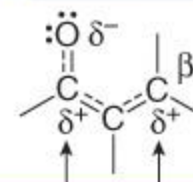
α,β -unsaturated carbonyl compound

Ricordare che i composti α,β -insaturi sono stabilizzati per risonanza e hanno due siti elettrofili—il carbonio carbonilico e il carbonio β .



three resonance structures for an α,β -unsaturated carbonyl compound

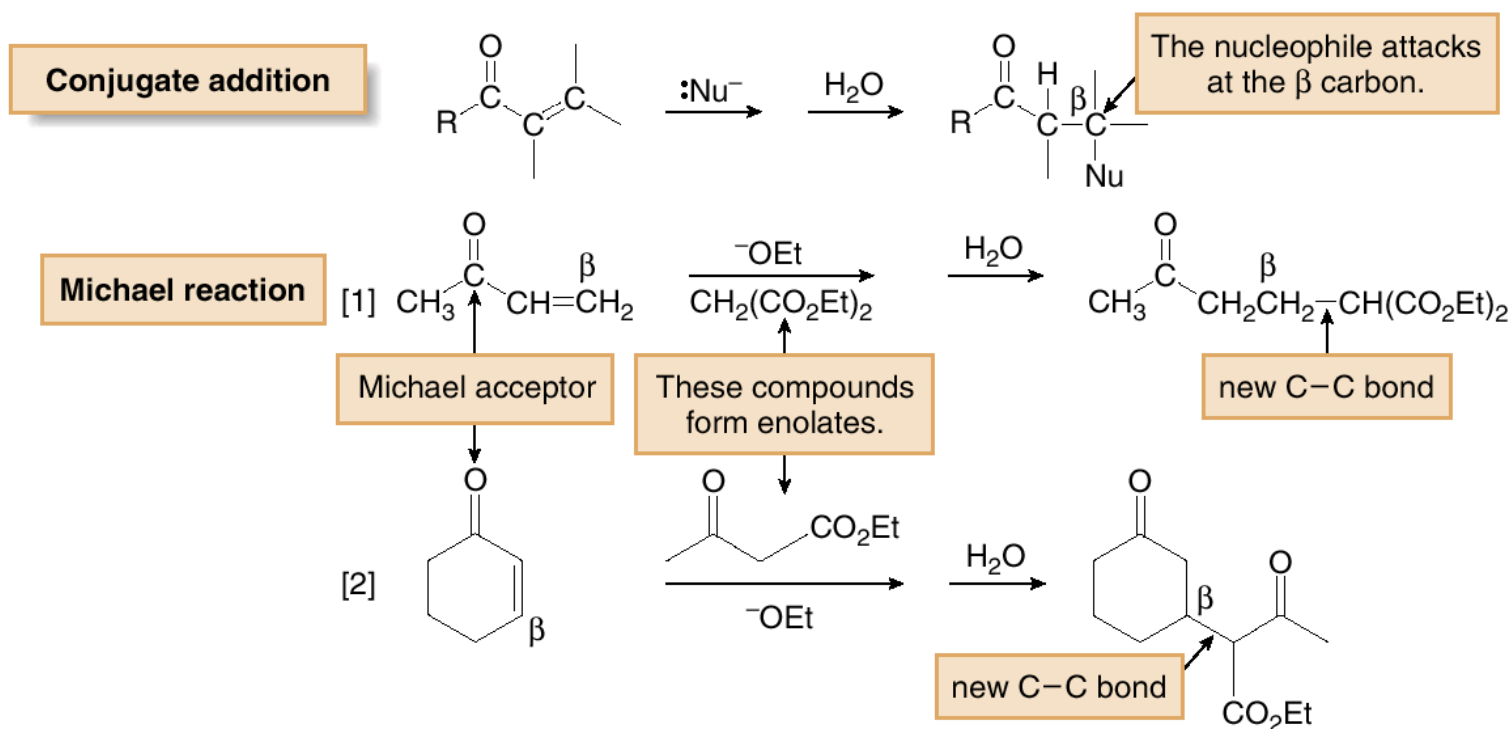
The hybrid



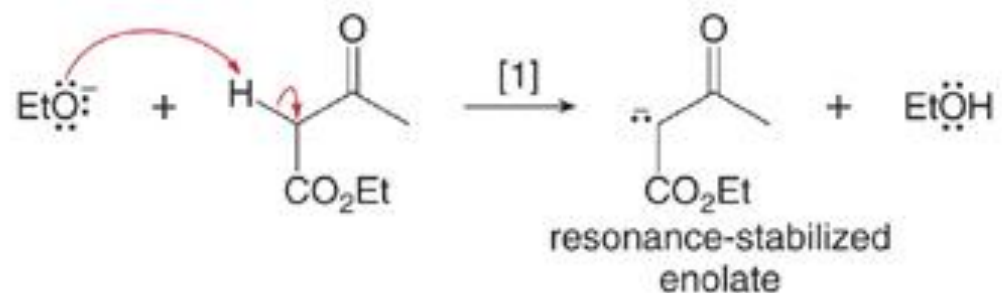
two electrophilic sites

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

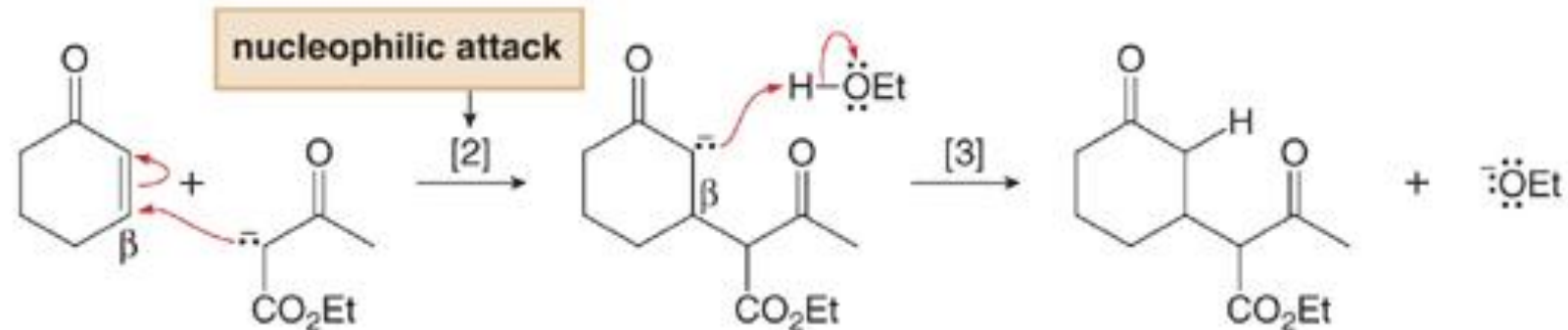
Il componente carbonilico α,β -insaturo è spesso chiamato accettore di Michael.



Step [1] Enolate formation

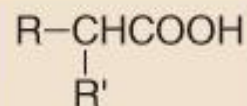
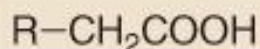


Steps [2]–[3] Nucleophilic attack at the β carbon and protonation



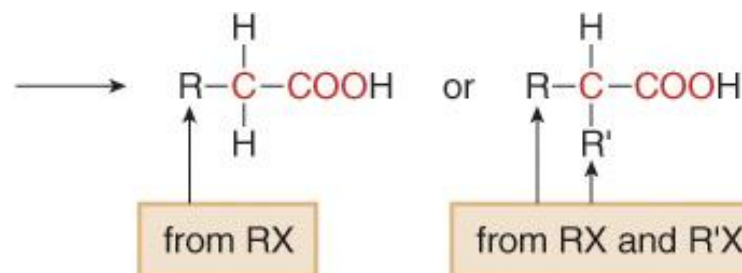
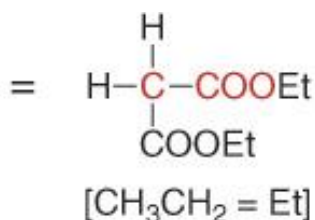
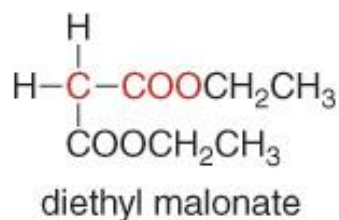
La sintesi con l'estere malonico

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



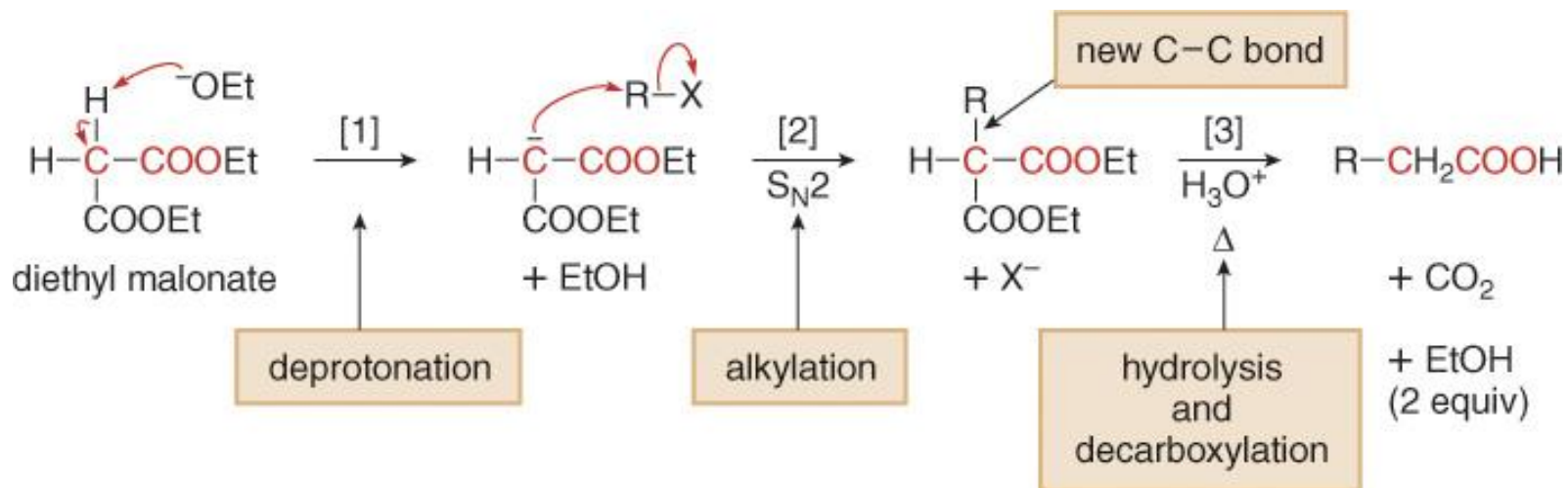
- La sintesi con l'estere malonico è un metodo a stadi per convertire il dietil malonato in un acido carbossilico che possiede uno o due gruppi alchilici legati al carbonio in α .

Malonic ester synthesis

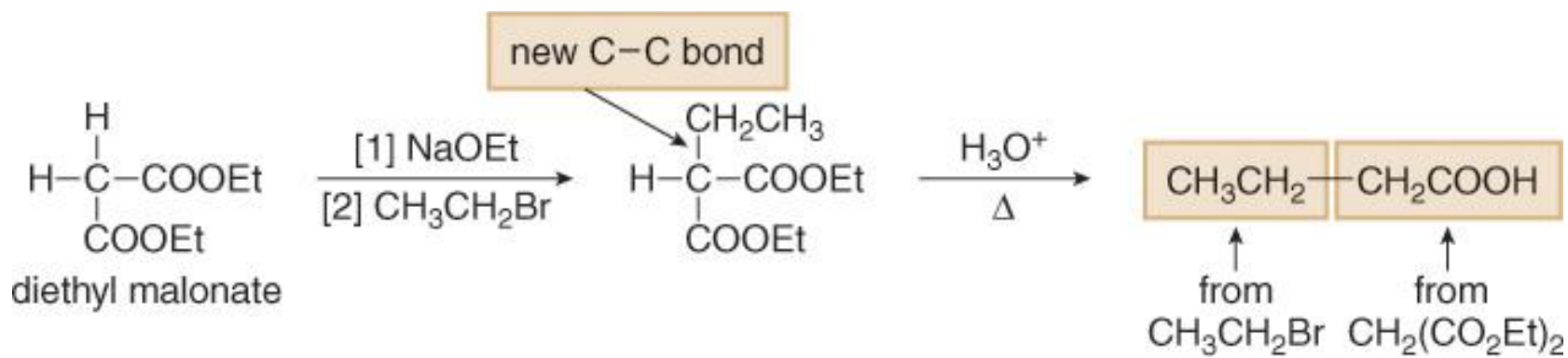


I passaggi della sintesi con l'estere malonico

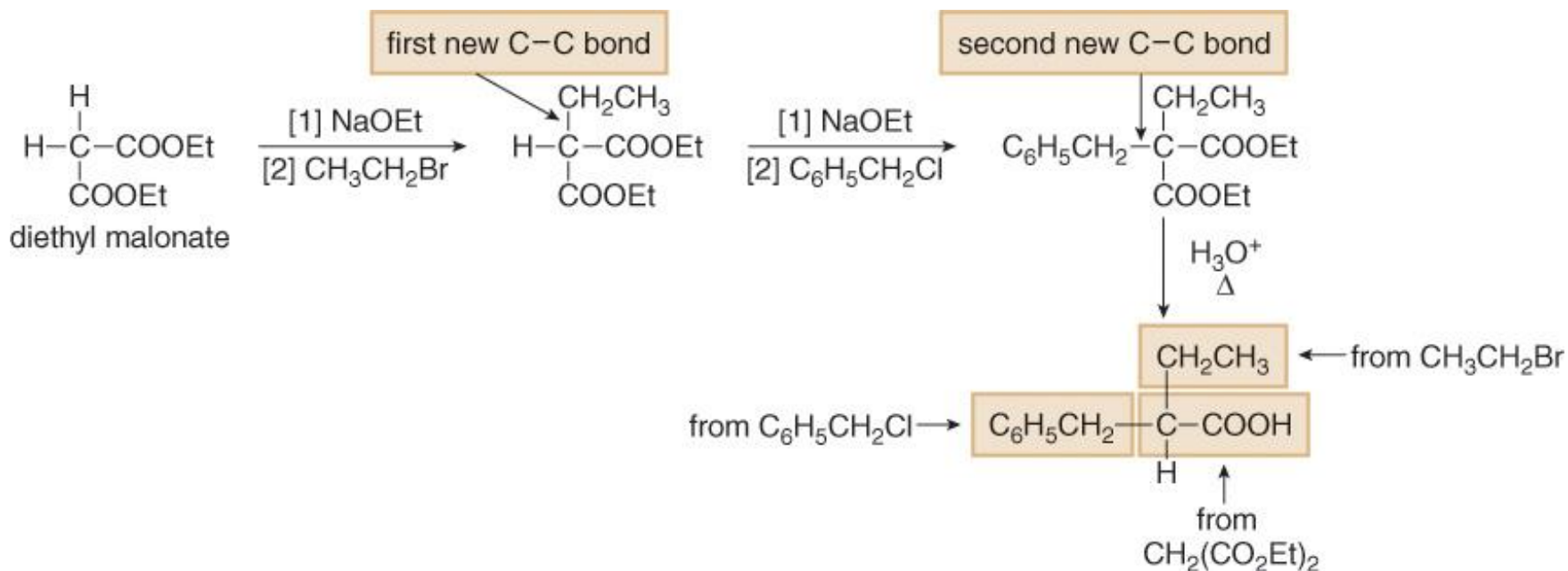
- Così, la **sintesi con l'estere malonico** trasforma il dietil malonato in un acido carbossilico in tre stadi.



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

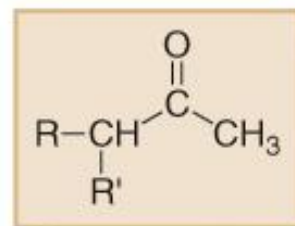
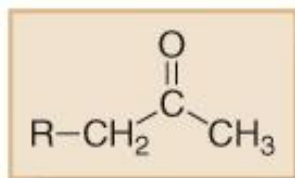


- Se i primi due passaggi della sintesi sono ripetuti un'altra volta prima dell'idrolisi e successiva decarbossilazione, si può sintetizzare un acido carbossilico che possiede due nuovi gruppi alchilici al carbonio in α . Questo è illustrato nella **sintesi dell'acido 2-benzilbutanoico** $[\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{COO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

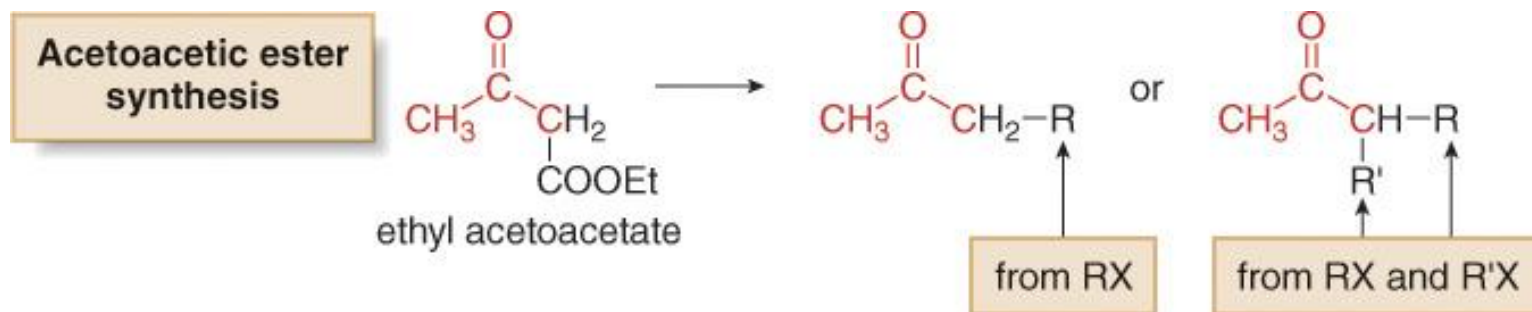


La sintesi con l'estere acetacetico

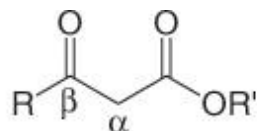
- La **sintesi con l'estere acetoacetico** fornisce la preparazione di metil chetoni che hanno due strutture generali:



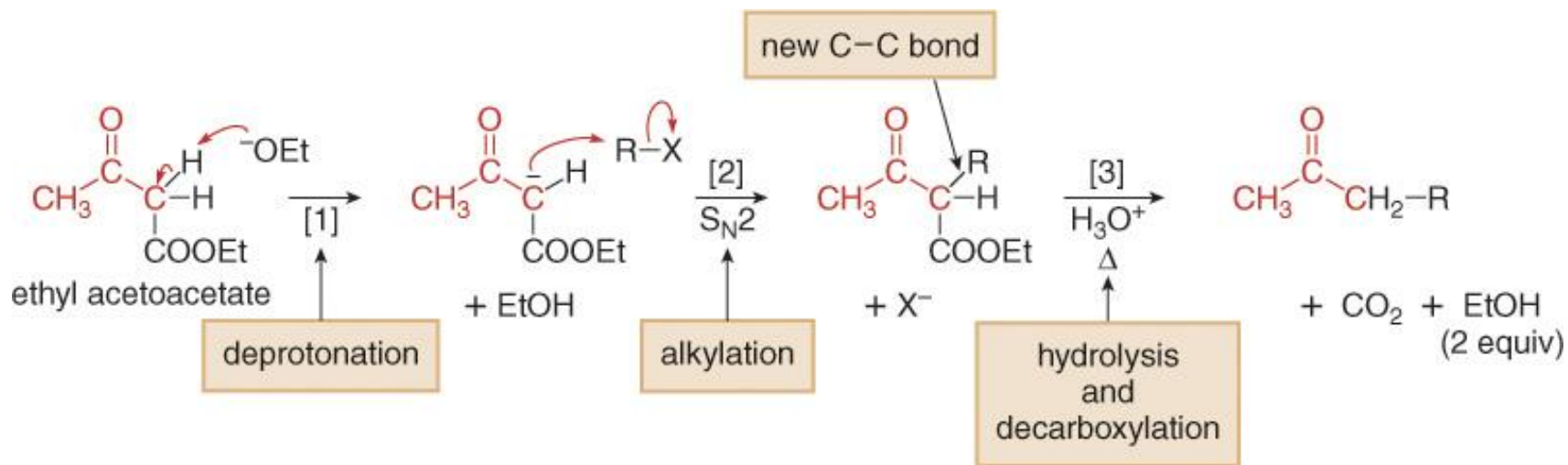
- La sintesi con l'estere acetoacetico è un metodo a stadi che permette di convertire l'**acetoacetato di etile** nel chetone corrispondente che possiede uno o due gruppi alchilici sul carbonio in α .



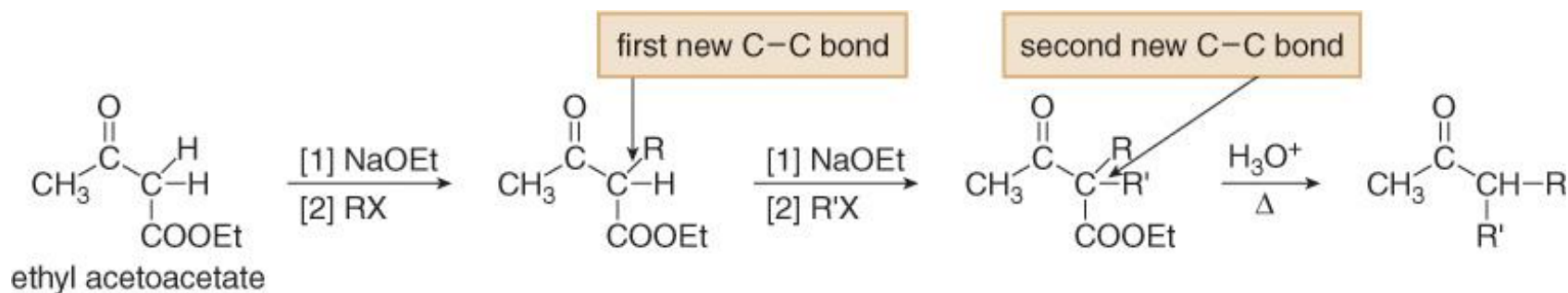
- Gli stadi della sintesi con l'estere acetoacetico sono esattamente gli stessi che quelli della sintesi con l'estere malonico. Poichè il prodotto di partenza è un **β -chetoestere**, il prodotto finale non sarà un acido carbossilico ma un chetone.



General structure of a β -keto ester

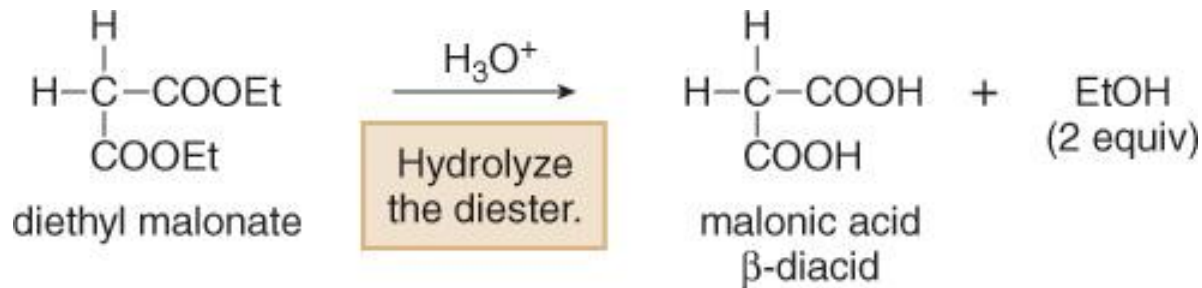


- Se i primi due stadi della reazione sono ripetuti prima dell'idrolisi e decarbossilazione si ottiene un chetone avente due gruppi alchilici al carbonio in α .

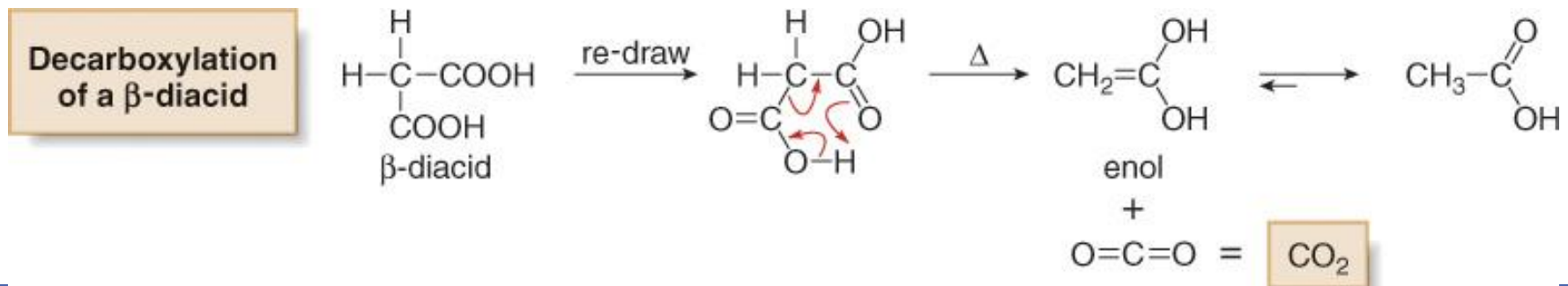


Decarbossilazione dei β -diacidi

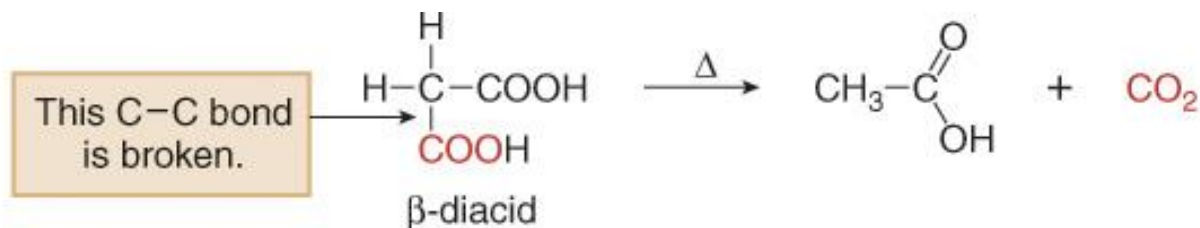
- Riscaldamento del dietil malonato con acqua ed acidi, provoca idrolisi di entrambi gli esteri etilici ad acidi carbossilici, formando un β -diacido (1,3-diacido).



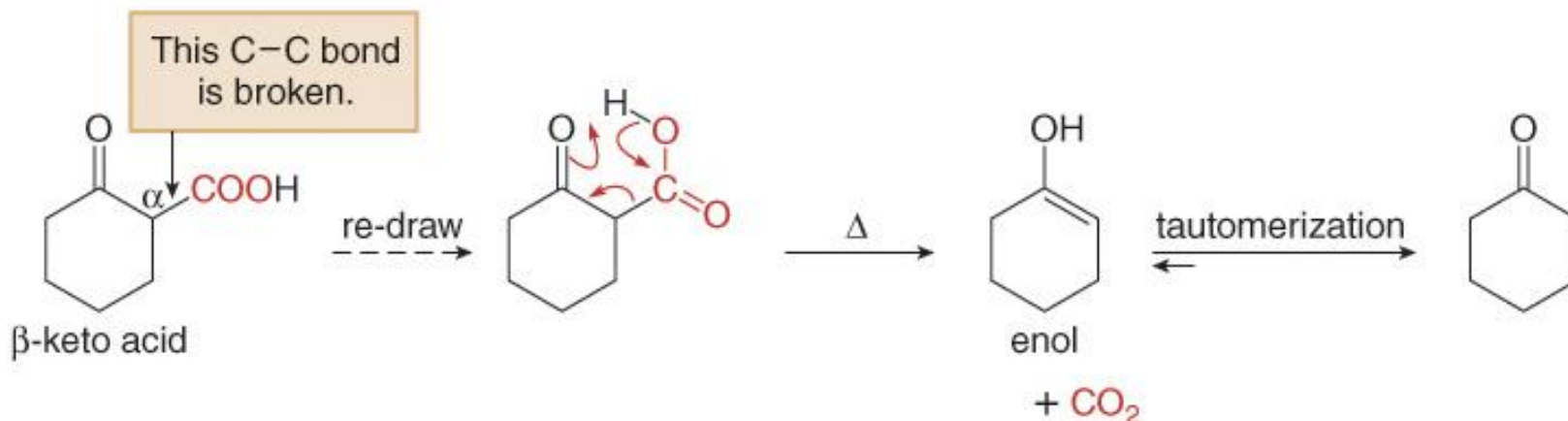
- I β -diacidi sono instabili al riscaldamento e decarbossilano provocando la rottura di un legame C—C e la formazione di un acido carbossilico.



- Il risultato della decarbossilazione è la rottura di un legame C—C sul carbonio in α , con perdita di CO_2 .



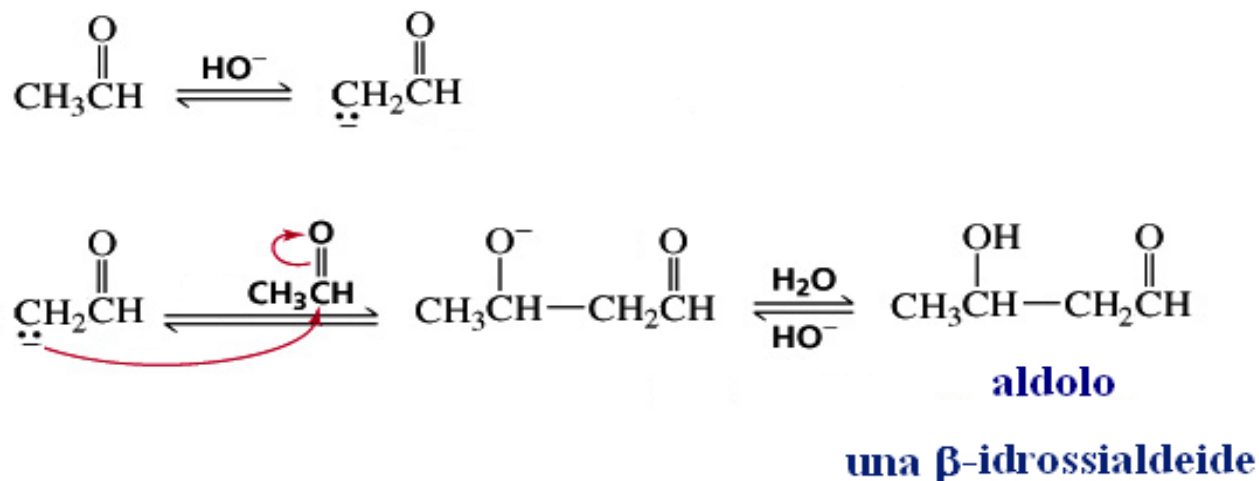
Decarboxylation occurs readily whenever a carboxy group (COOH) is bonded to the α carbon of another carbonyl group. For example, β -keto acids also readily lose CO_2 on heating to form ketones.



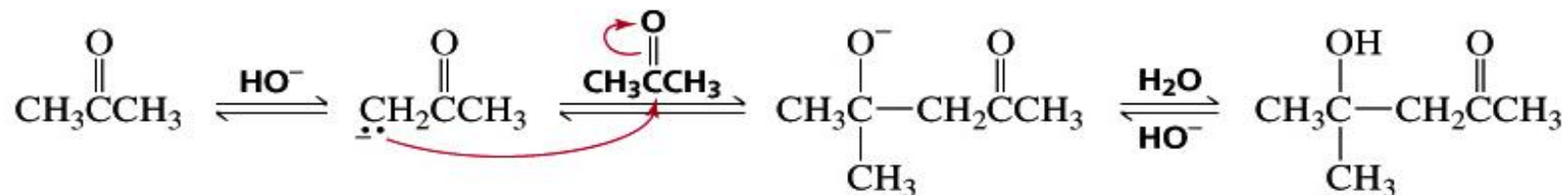
Addizione e condensazione aldolica

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.

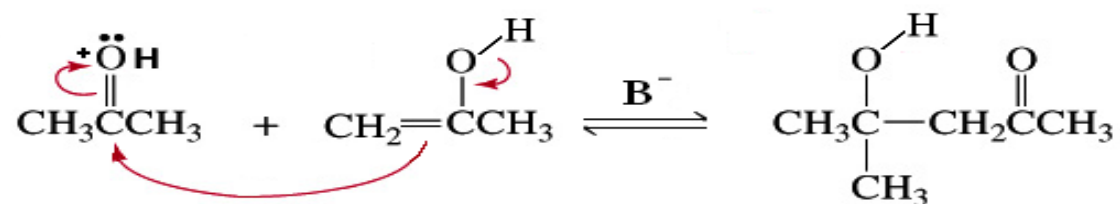
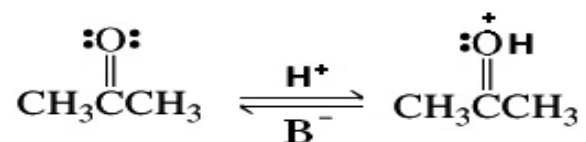
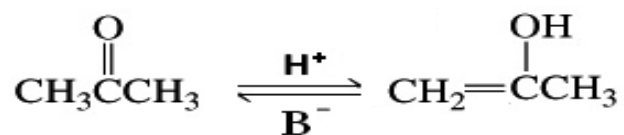
Meccanismo base-catalizzato



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



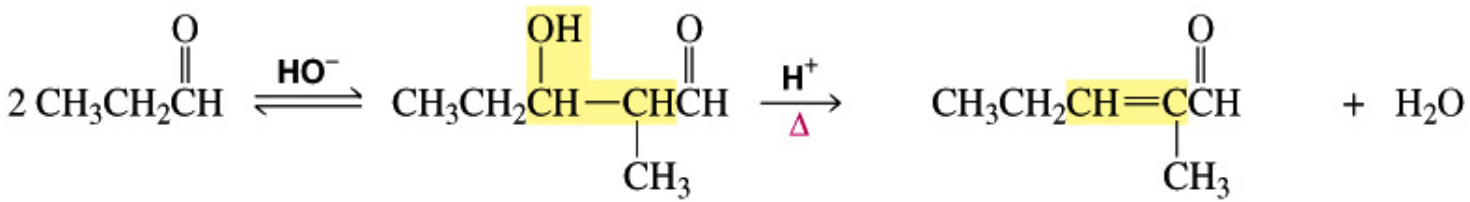
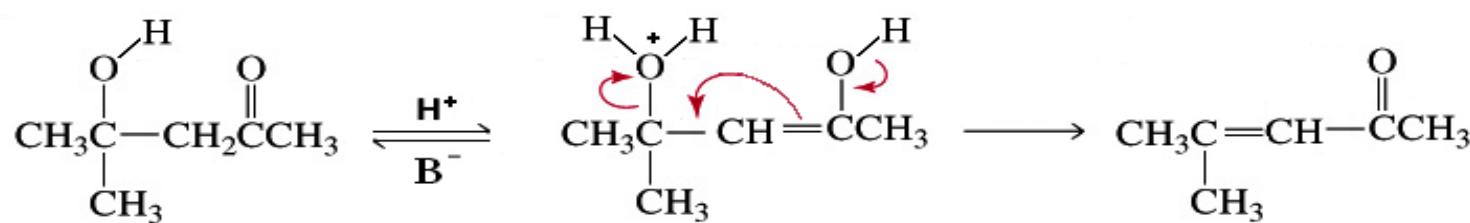
Meccanismo acido-catalizzato



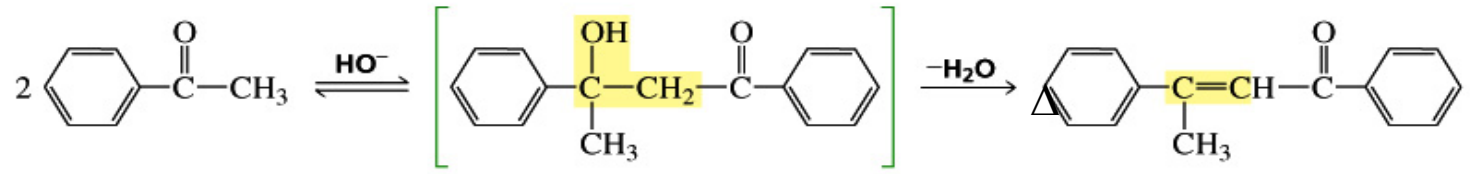
La reazione è **reversibile**. Perciò per ottenere rese elevate è necessario rimuovere continuamente il prodotto di addizione formato.

I β -idrossichetoni e le β -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 α,β -insaturi:

Disidratazione acido-catalizzata

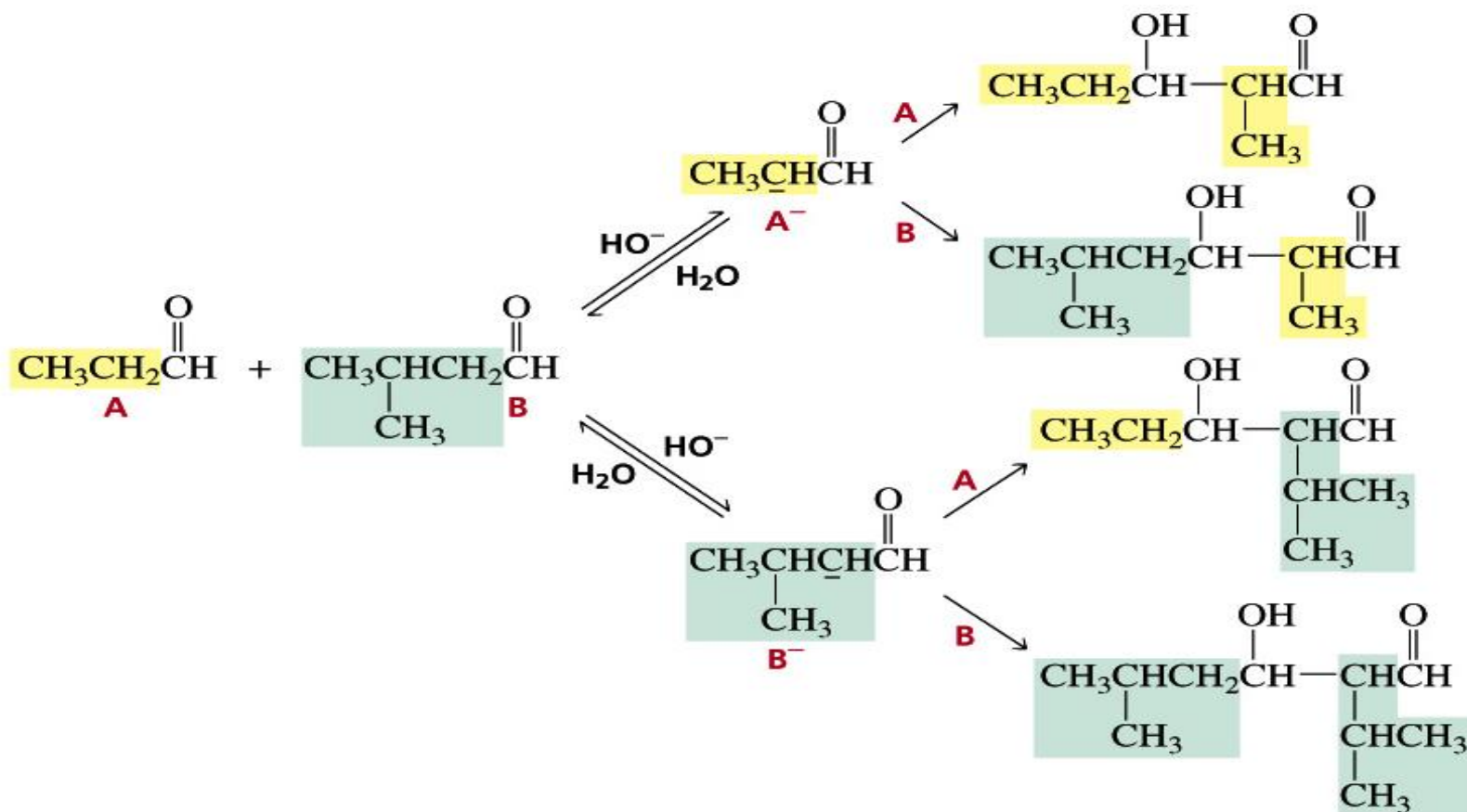


Disidratazione base-catalizzata a caldo

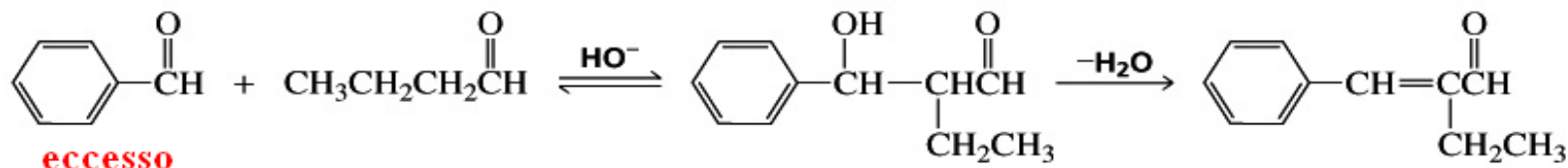


Addizione o condensazione aldolica incrociata

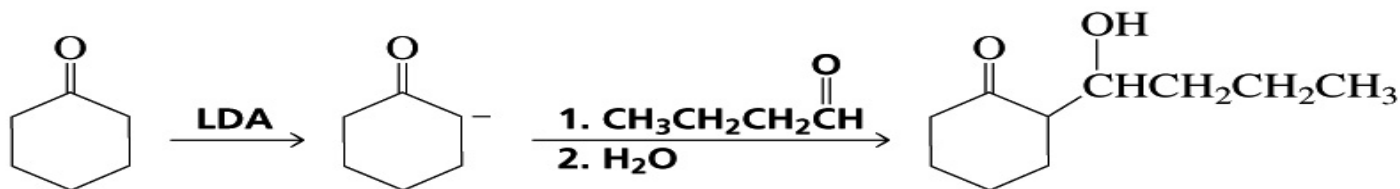
Se la reazione è fatta avvenire tra due aldeidi o chetoni diversi ed entrambi i substrati contengono idrogeni estraibili sul carbonio in α allora dalla addizione aldolica si otterranno 4 distinti prodotti:



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:



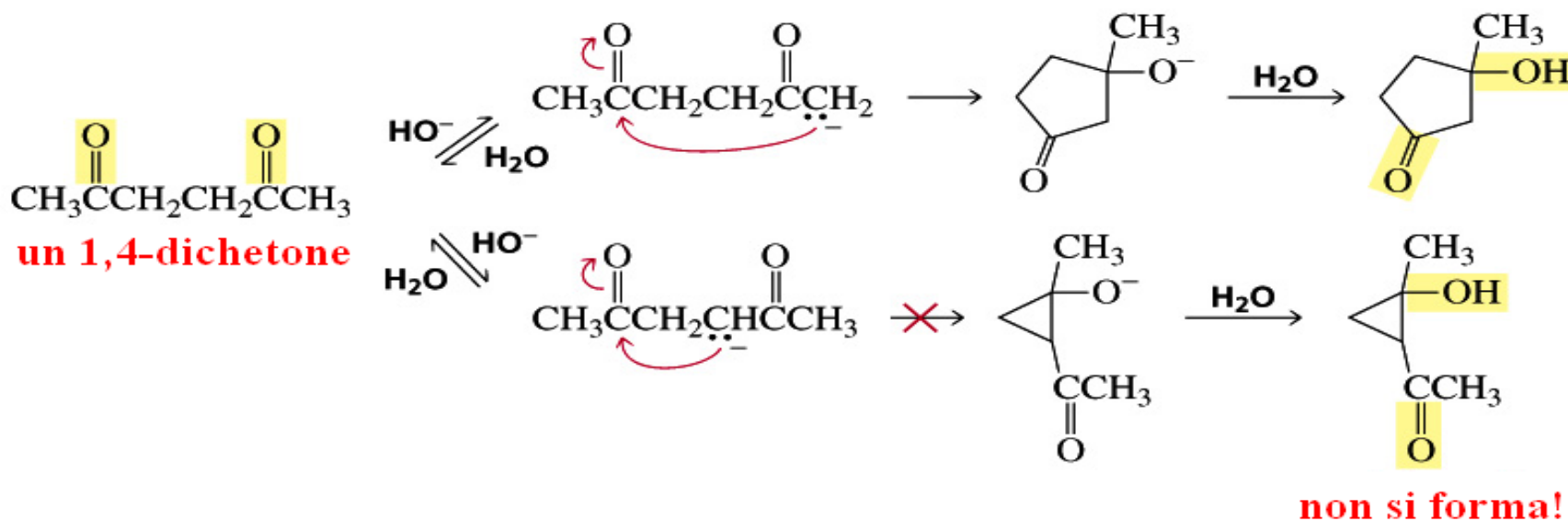
In alternativa, si può aggiungere uno dei due composti carbonilici all'enolato già preparato dell'altro:



Condensazione aldolica intramolecolare

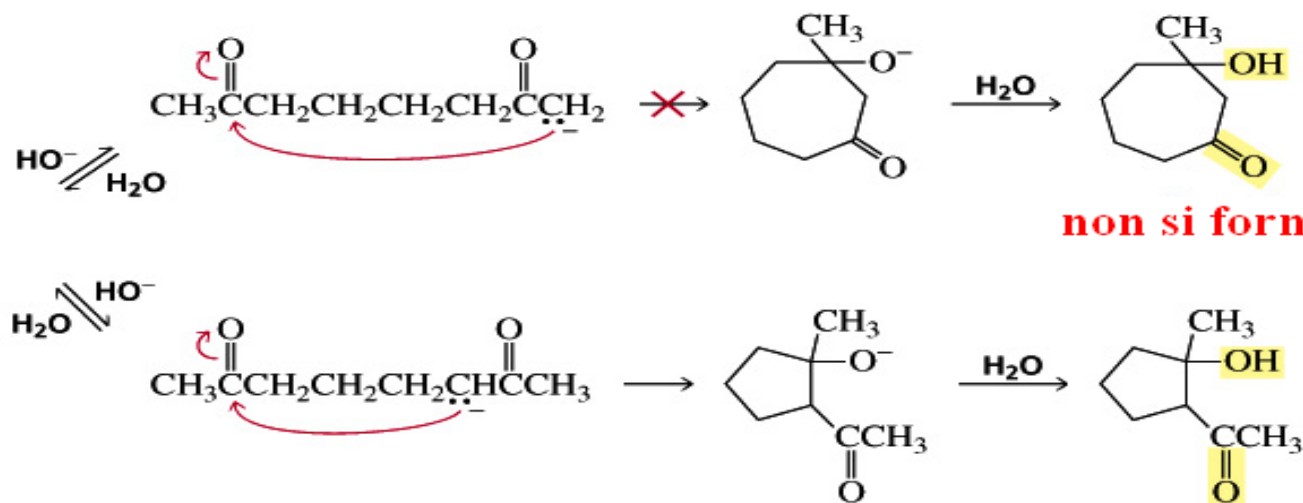
Se nella stessa molecola sono presenti **2 funzioni carboniliche con idrogeni estraibili sui C α** è possibile la condensazione aldolica intramolecolare. Affinché la reazione avvenga è necessario che la struttura ciclica formata contenga **5 o 6 atomi**.

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.



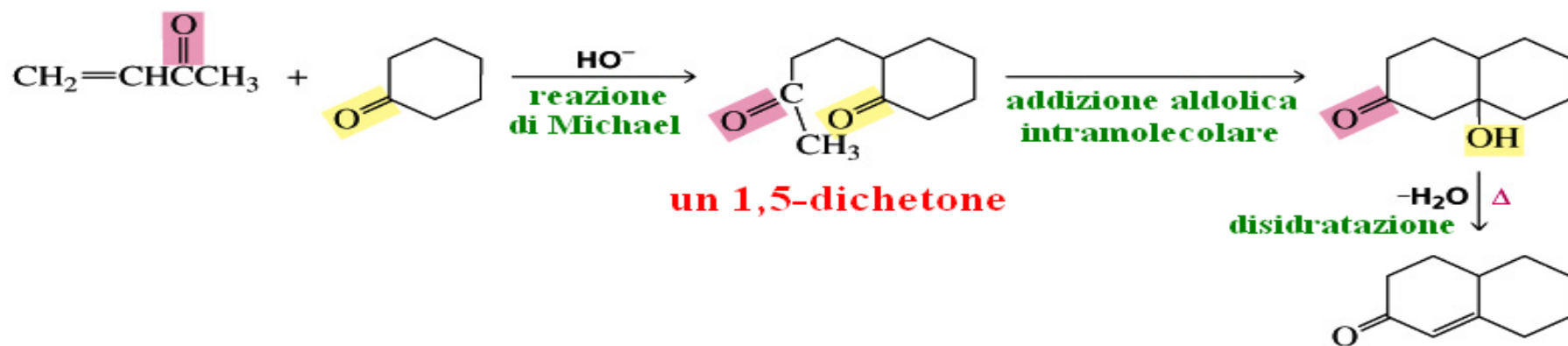


un 1,6-dichetone



Anellazione di Robinson

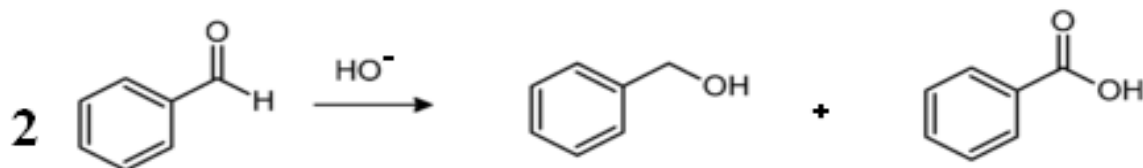
Gli 1,5-dichetoni possono formare cicli stabili a 6 termini. Poichè gli 1,5-dichetoni possono essere preparati con la reazione di Michael, l'accoppiamento della reazione di Michael con la reazione di condensazione aldolica consente di preparare chetoni α,β -insaturi ciclici a 6 termini spesso difficilmente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



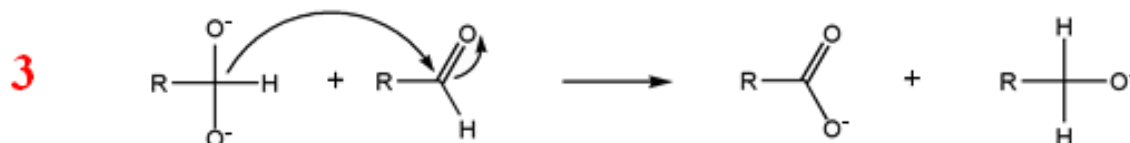
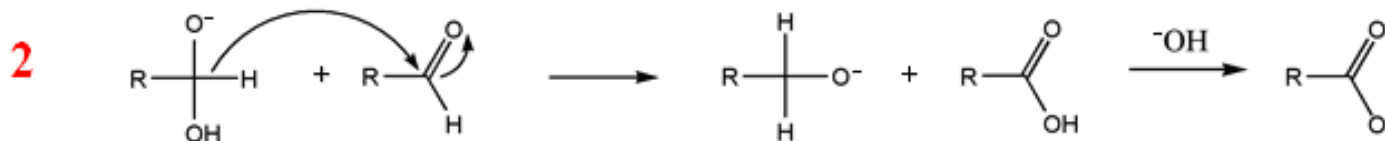
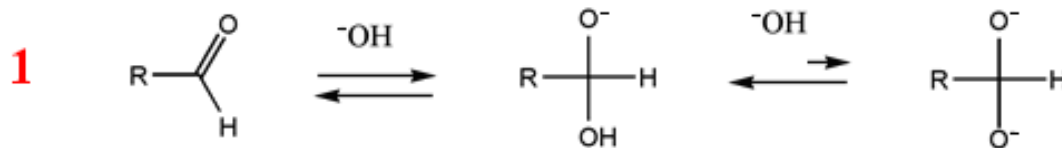
Reazione di Cannizzaro

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

Si ottengono una molecola di acido e una di alcol:

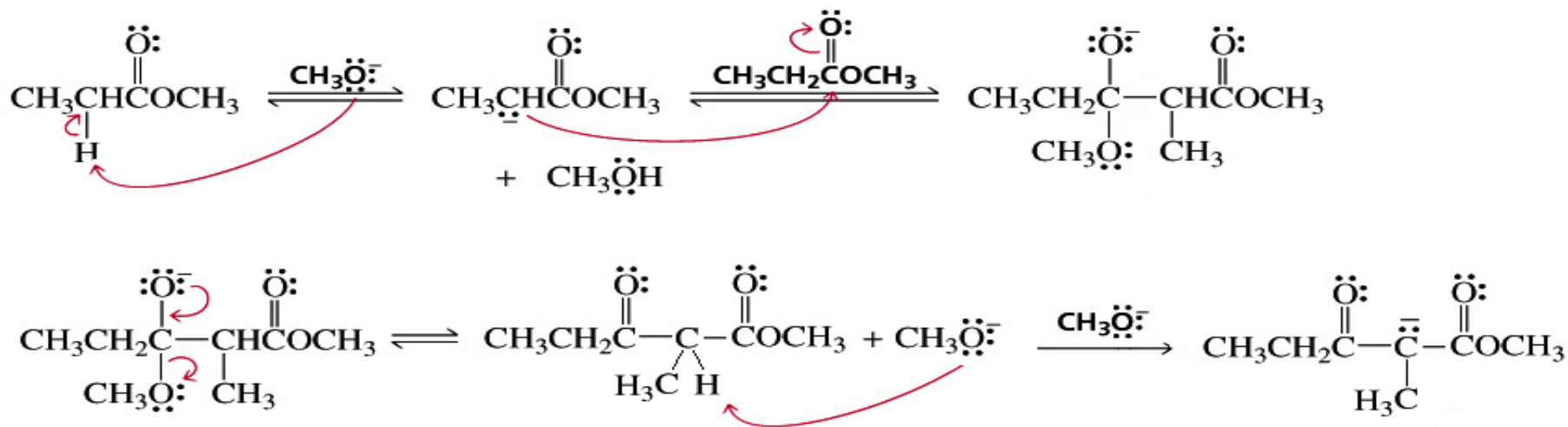


meccanismo



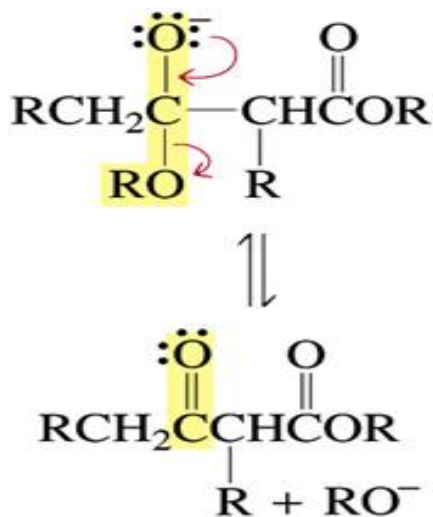
Condensazione di Claisen

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 β -chetoesteri.

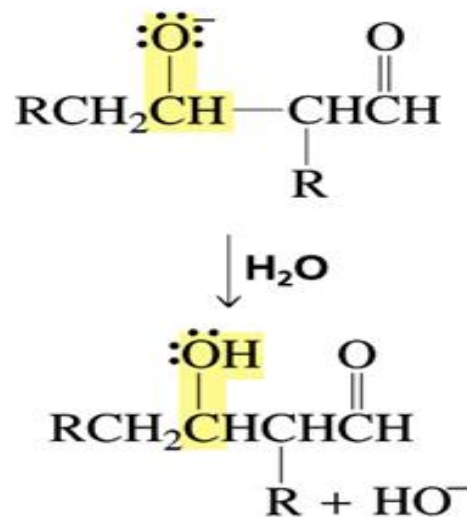


Differenze tra condensazione di Claisen e addizione/condensazione aldolica

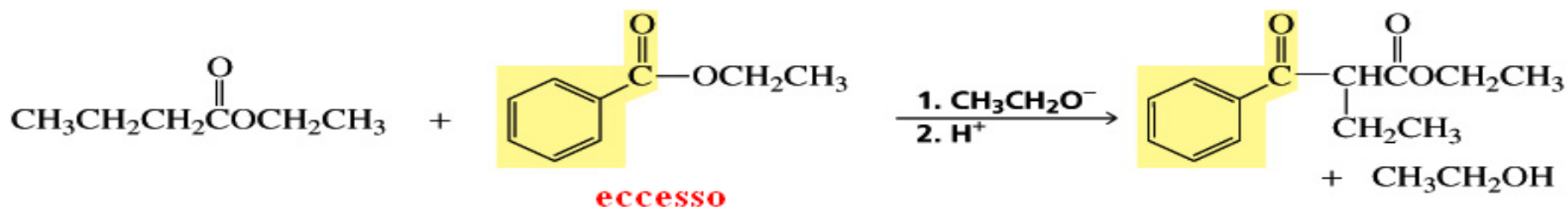
condensazione di Claisen



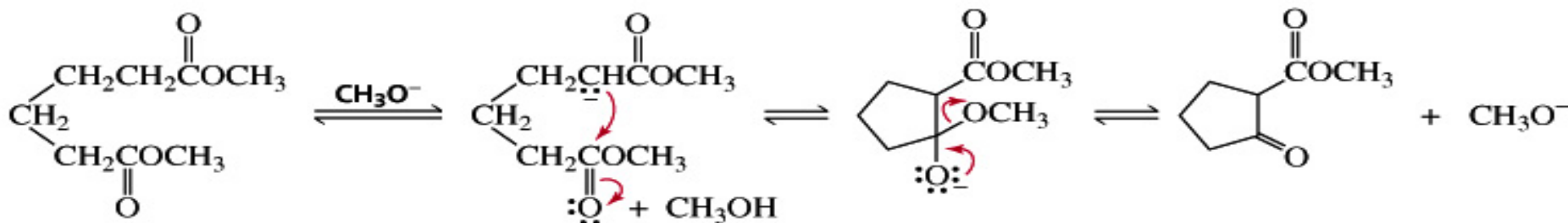
addizione aldolica



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



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:

