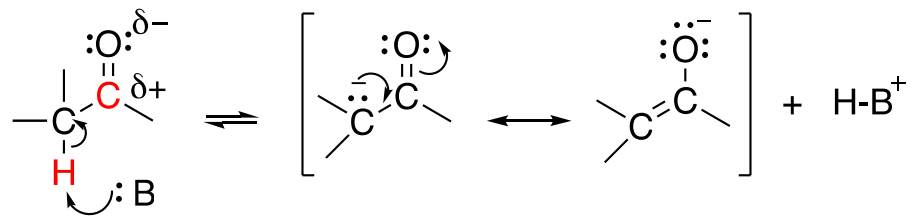
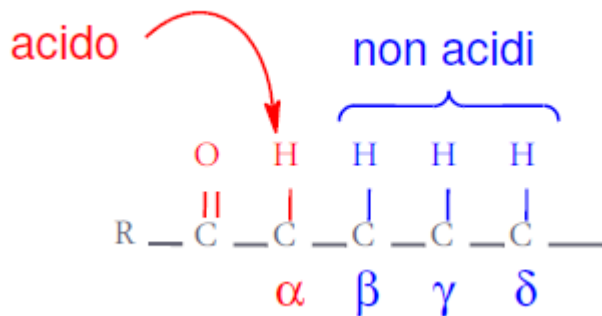


# Enoli e Enolati

Reazioni di sostituzione nucleofila al carbonio  $\alpha$   
di composti carbonilici

# Idrogeni in $\alpha$ ad un carbonile

- ❑ Perché vi è una reattività al carbonio in posizione  $\alpha$  ad un carbonile?
  - Perché solo gli idrogeni  $\alpha$  sono acidi e possono venir rimossi da una base.
  - Gli idrogeni  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\delta$  *non* sono acidi e pertanto *non* possono venir rimossi da una base.



**il carbanione è stabilizzato per risonanza**

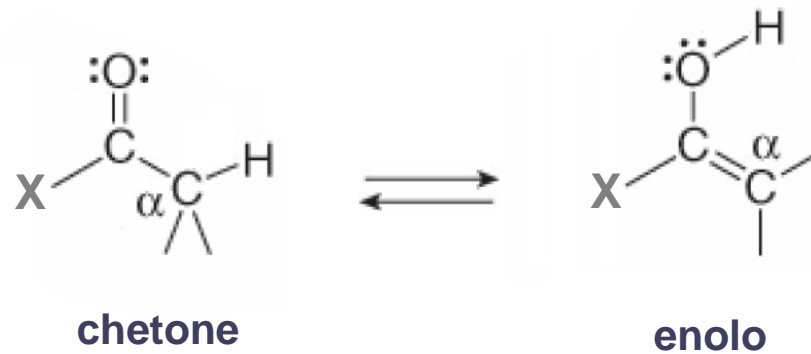
R = H: aldeidi

R = alchile, arile: chetoni alifatici e aromatici

R = Z = OH, Cl, OCOR, OR, NH<sub>2</sub>: acidi e derivati

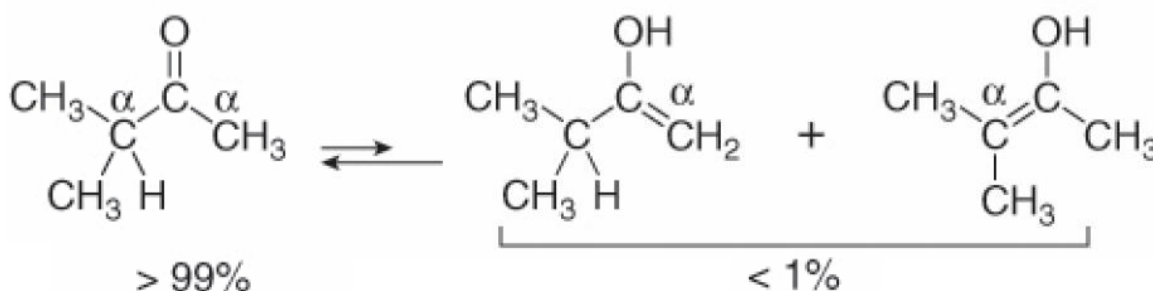
# Enoli

- Le forme enoliche e chetoniche sono tautomeri che differiscono per la posizione di un doppio legame e di un protone. I due isomeri costituzionali sono in equilibrio.

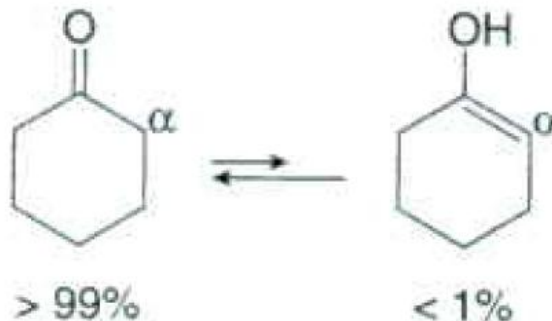


# Enoli di aldeidi e chetoni

- In un'aldeide e in un chetone l'equilibrio favorisce la forma carbonilica perché il doppio legame C=O (179 kcal/mol) è più forte del doppio legame C=C (146 kcal/mol) (<1% di forma enolica).

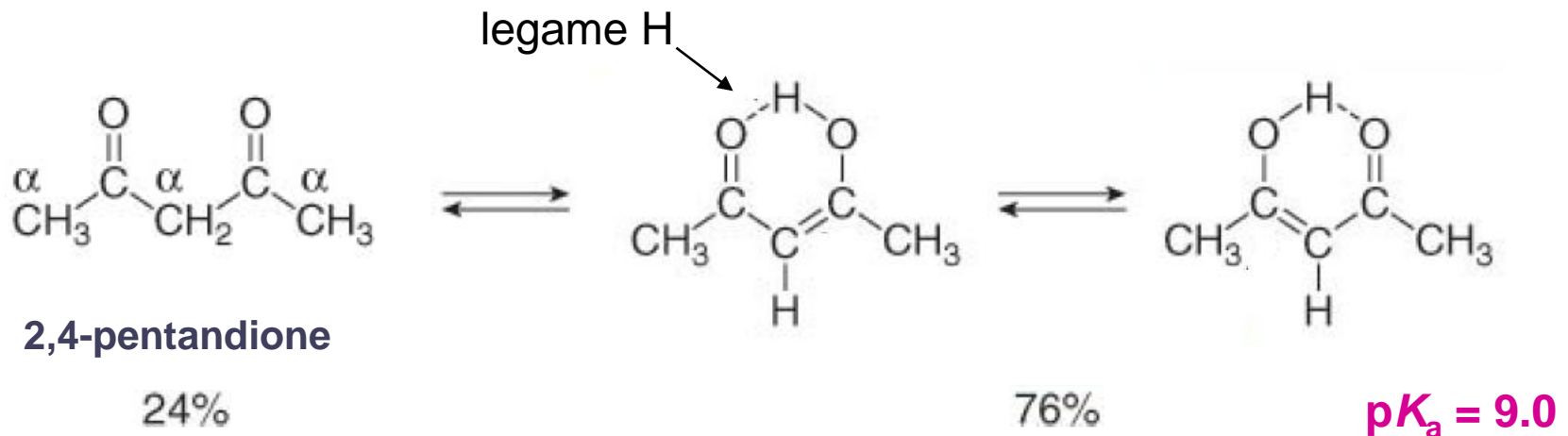


$pK_a = 16-20$



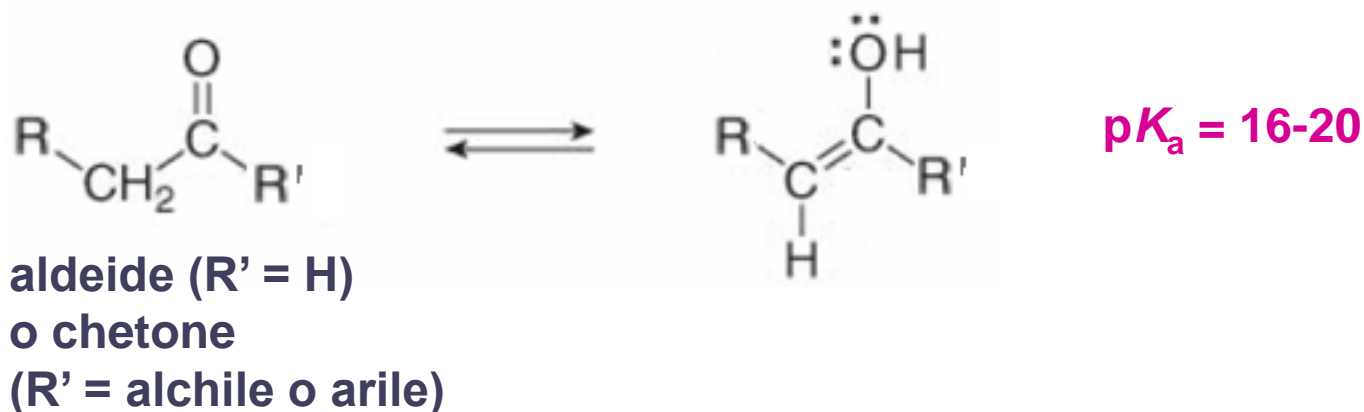
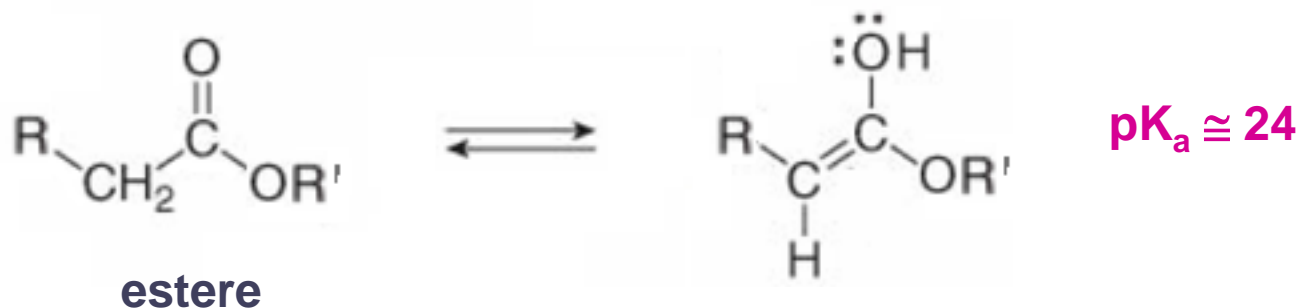
# Enoli di $\beta$ -dichetoni

- In un  $\beta$ -dichetone gli idrogeni  $\alpha$  sono **più acidi** degli idrogeni  $\alpha$  di un'aldeide o un chetone perché le forme enoliche sono due, hanno un legame idrogeno intramolecolare e un sistema coniugato  $C=C-C=O$  che le stabilizzano.



# Enoli di Esteri

Gli idrogeni in  $\alpha$  ad un carbonile di un estere sono meno acidi di quelli in  $\alpha$  di aldeidi e chetoni (Effetto del gruppo OR').

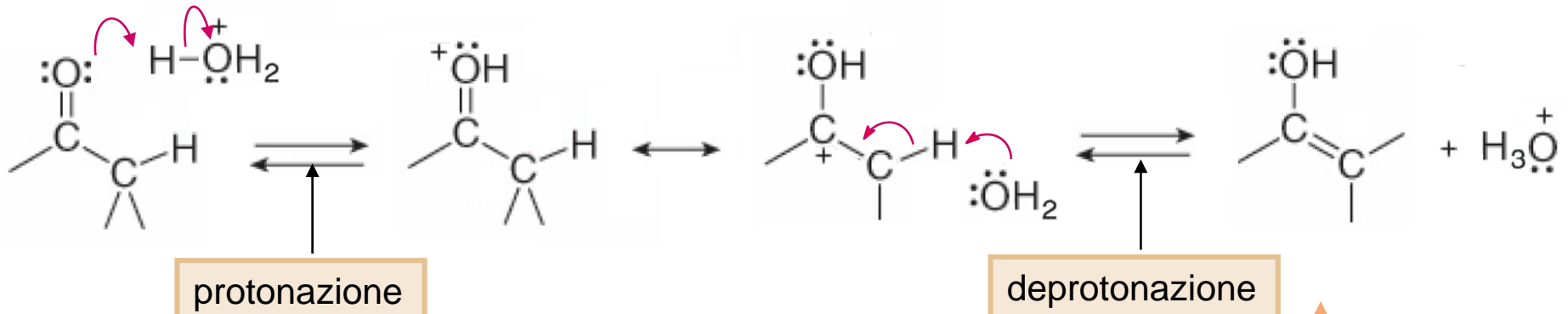


# Tautomerizzazione

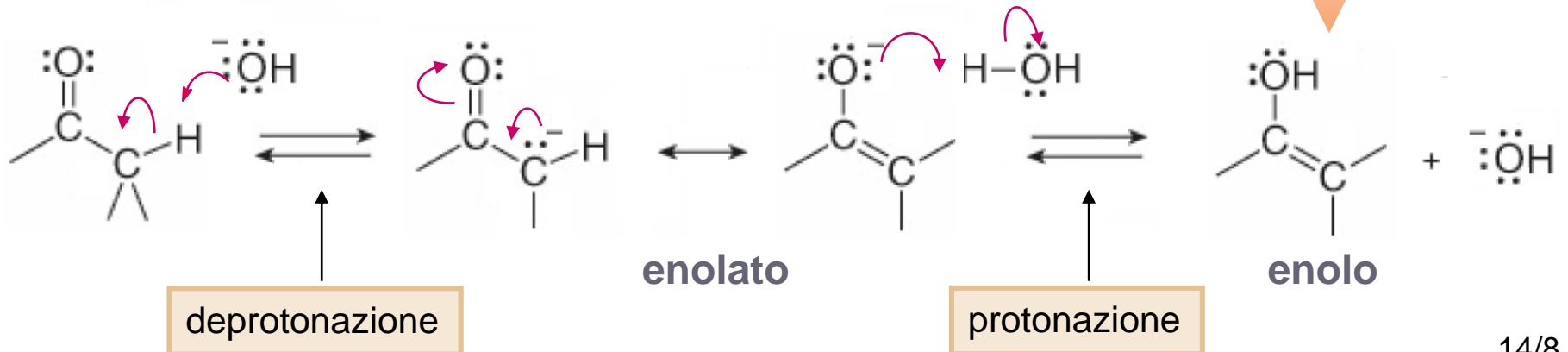
- La tautomerizzazione, il processo che converte un tautomero nell'altro, è catalizzata sia da acidi che da basi.
  - Richiede due stadi: protonazione e deprotonazione, il cui ordine dipende dalle condizioni acide o basiche.

# Tautomerizzazione

## Catalisi acida

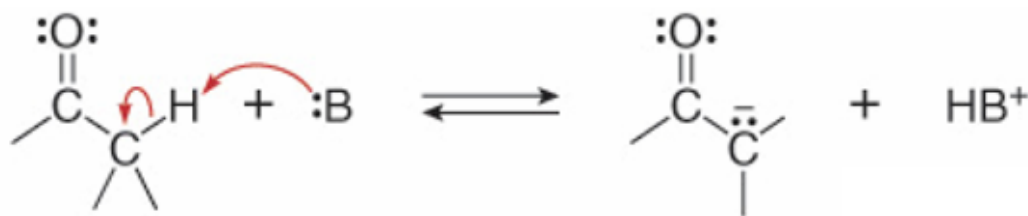


## Catalisi basica



# Enolato: scelta della base

- La formazione dell'enolato è un equilibrio acido-base



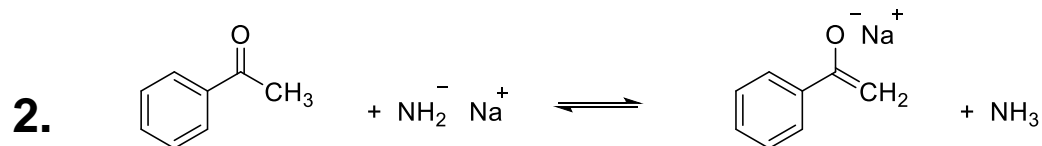
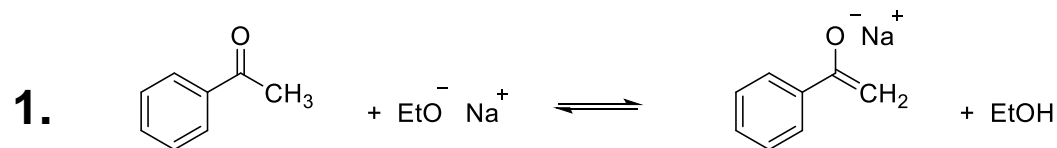
aldeide o chetone  $pK_a$  16 - 20

- Più forte è la base, maggior quantità di enolato forma.

Base (B <sup>-</sup> )	Acido coniugato (HB)	$pK_a$ di HB	% Enolato
Na <sup>+</sup> OH <sup>-</sup>	H <sub>2</sub> O	15.7	< 1%
Na <sup>+</sup> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> <sup>-</sup>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	16	< 1%
K <sup>+</sup> OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> <sup>-</sup>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> COH	18	1-10%
Na <sup>+</sup> H <sup>-</sup>	H <sub>2</sub>	35	100%
Li <sup>+</sup> N[CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> <sup>-</sup>	HN[CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	40	100%

# Esercizio

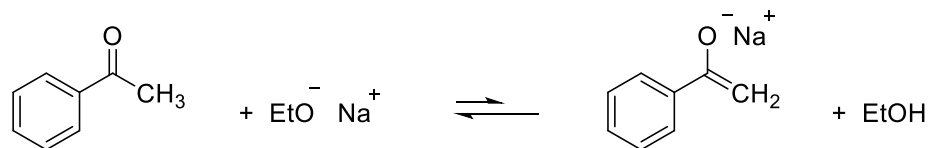
Prevedere la posizione dei seguenti equilibri



la posizione dell'equilibrio dipende dalla struttura del composto carbonilico ossia dall'acidità dei suoi idrogeni in  $\alpha$  e dalla base usata, pKa dell'acido coniugato.

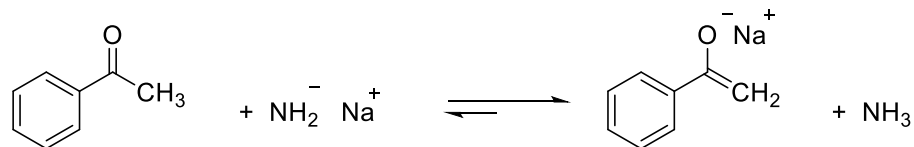
# Esercizio

Prevedere la posizione dei seguenti equilibri



**pK<sub>a</sub> 20**

**pK<sub>a</sub> 16**

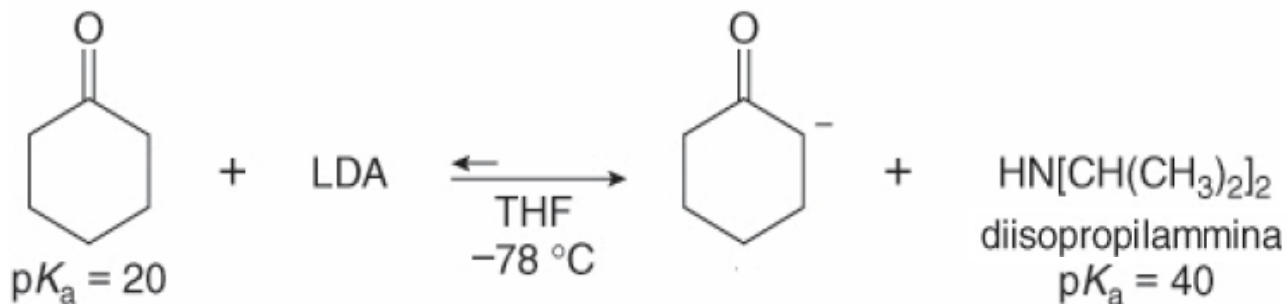


**pK<sub>a</sub> 20**

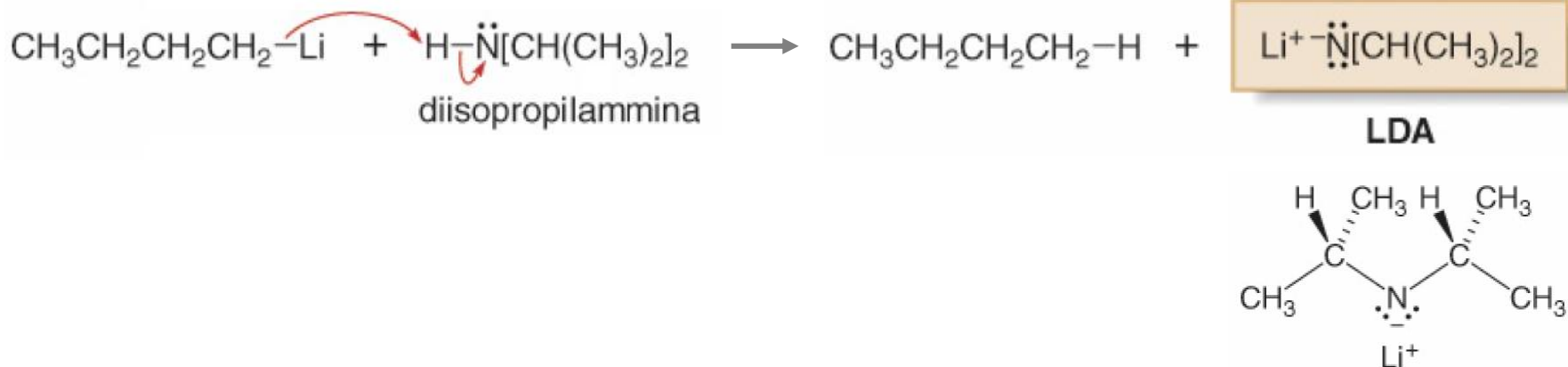
**pK<sub>a</sub> 38**

# Scelta della base

- Litio diisopropilammide,  $\text{Li}^+ \text{ } ^-\text{N}[(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2]$ , LDA, converte rapidamente e *irreversibilmente* i composti carbonilici in anioni enolati:

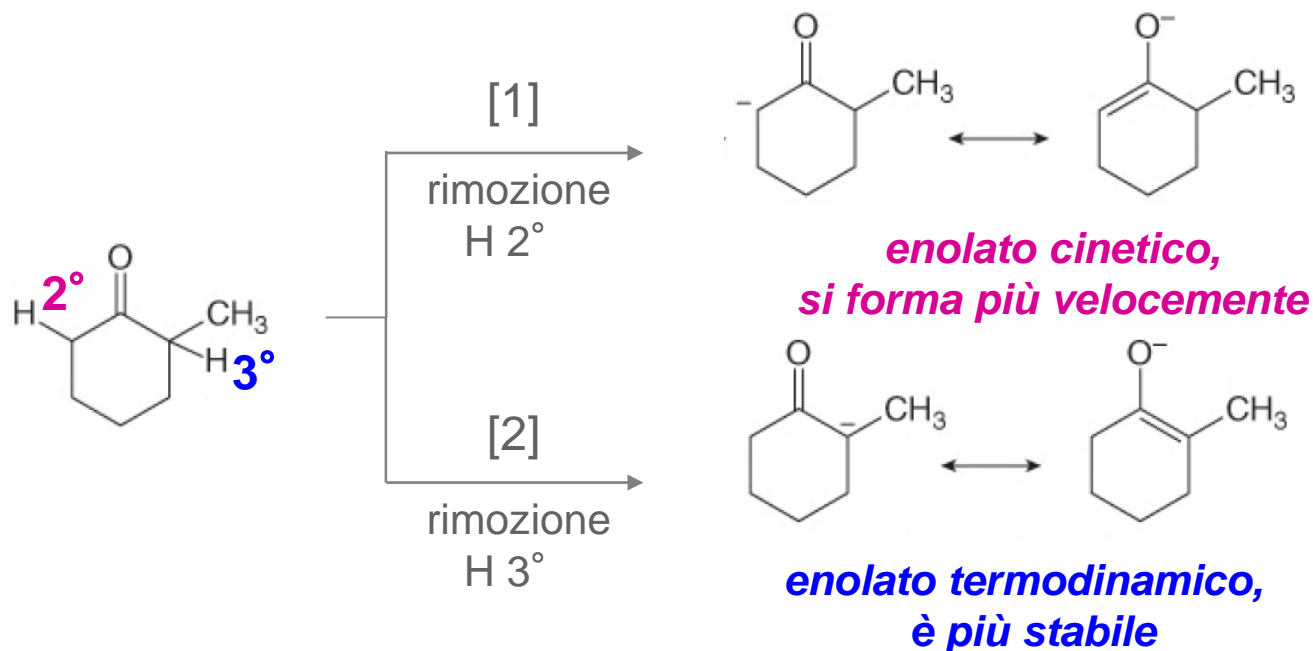


- Preparazione di LDA:



# Enolati di composti carbonilici asimmetrici

## Regioselettività: controllo cinetico e controllo termodinamico



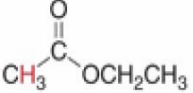
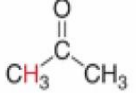
□ Gli enolati cinetici sono favoriti da

- base forte non nucleofila
- solvente polare aprotico
- bassa temperatura

□ Gli enolati termodinamici sono favoriti da

- base forte
- solvente protico
- temperatura ambiente

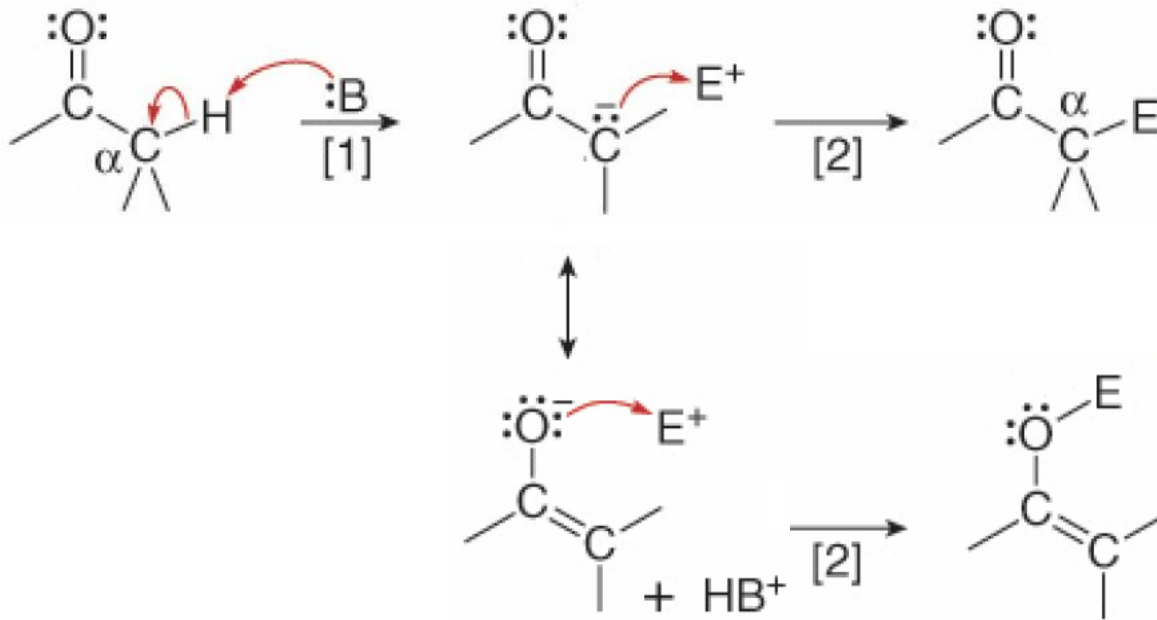
## Composti che formano enolati

Tipo di composto	Esempio	pK <sub>a</sub>
Alcano	CH <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	ca. 50
Ammide		30
Nitrile	CH <sub>3</sub> -C≡N	25
Estere		25
Chetone		19.2
Aldeide		17
Cloruro Acilico		16
1,3-Diestere		13.3
1,3-Dinitrile	N≡C-CH <sub>2</sub> -C≡N	11
β-chetoestere		10.7
β-dichetone		8.9

# Reattività di enoli e enolati di aldeidi e chetoni

# Reattività di enoli e enolati

- ❑ Gli enoli e gli enolati sono elettrone ricchi e quindi reagiscono come nucleofili.
- ❑ Gli enolati sono nucleofili bidentati, ma in genere reagiscono al carbonio  $\alpha$  perché più nucleofilo.

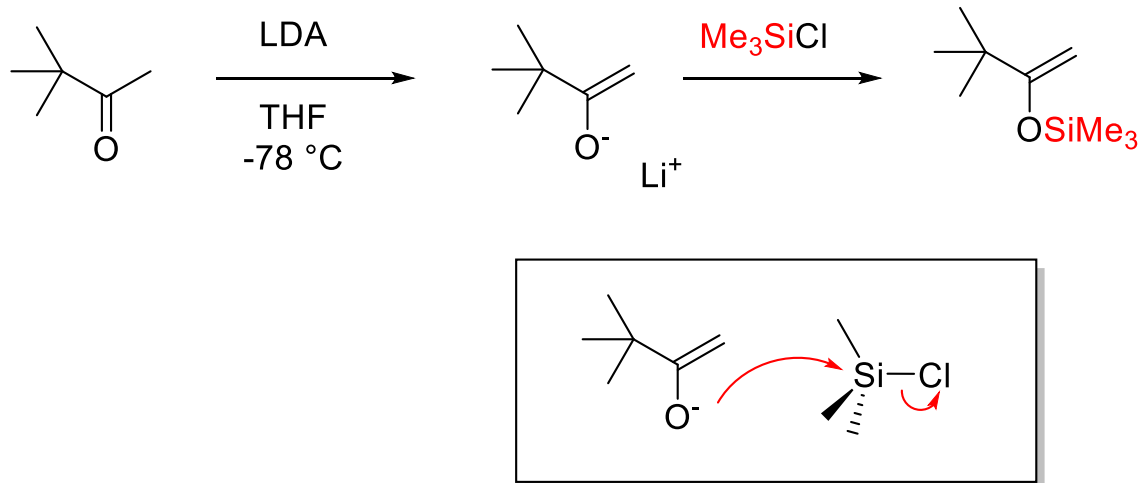


Reattività  
al carbonio

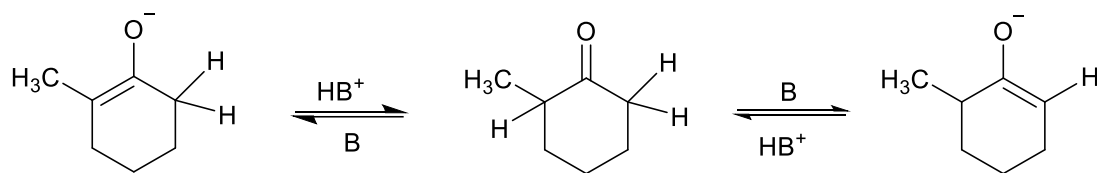
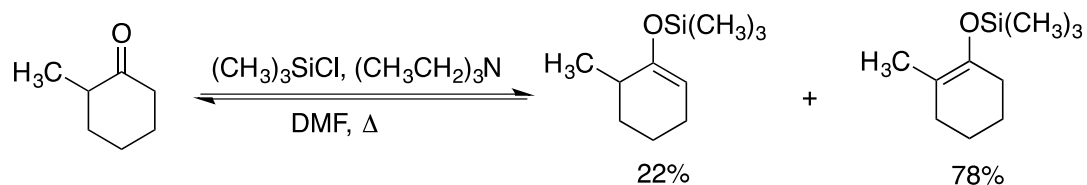
Reattività  
all'ossigeno

# Reattività di enoli e enolati

- Un esempio di reattività all'ossigeno è la reazione con gli alogenossilani che porta alla formazione di **sililenoeteri**. In questo caso la driving force è la formazione del legame Si-O che è particolarmente forte ( $108 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) rispetto al legame Si-C ( $72 \text{ kcal mol}^{-1}$ ).

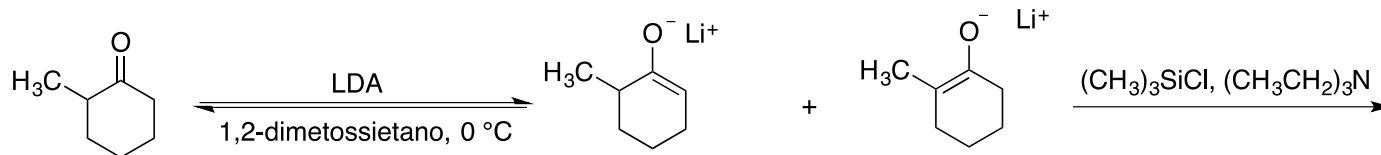


# reazioni all'ossigeno



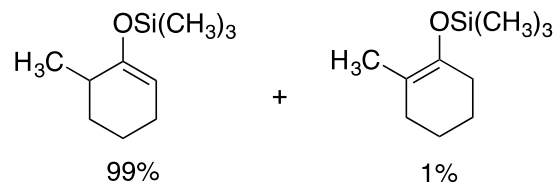
anione enolato **più** stabile,  
doppio legame più sostituito

anione enolato **meno** stabile,  
doppio legame meno sostituito



aggiunto goccia a goccia  
alla soluzione fredda  
della base

prodotto principale



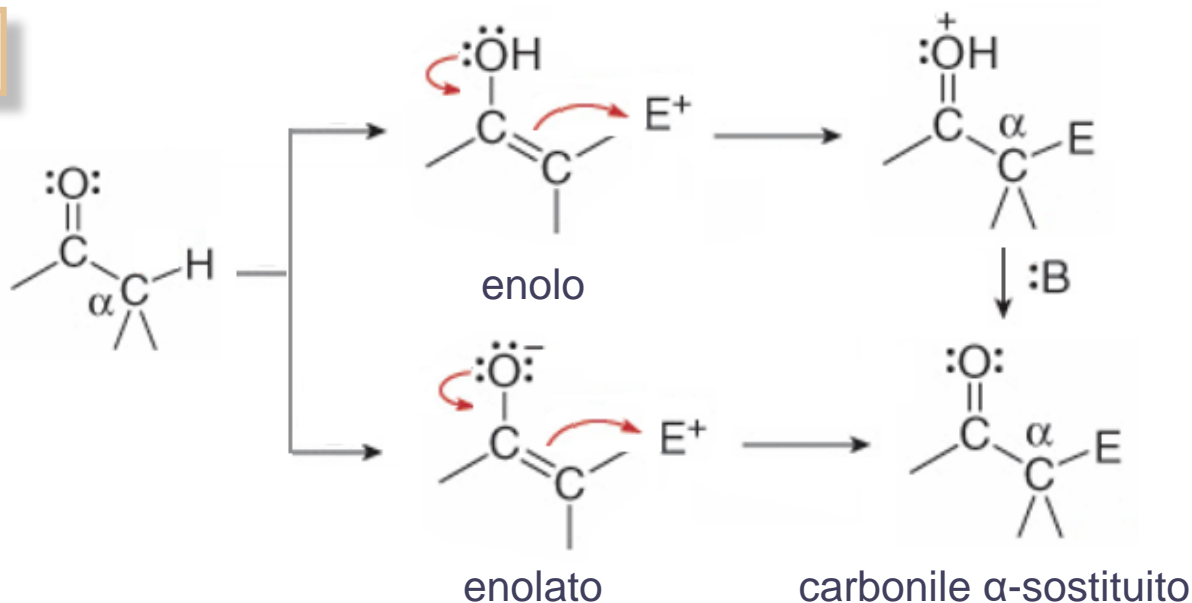
prodotto principale  
della reazione

# Reazioni di enoli e enolati

□ Gli enoli e gli enolati sono nucleofili al C $\alpha$  e reagiscono quindi con elettrofili E $^+$ :

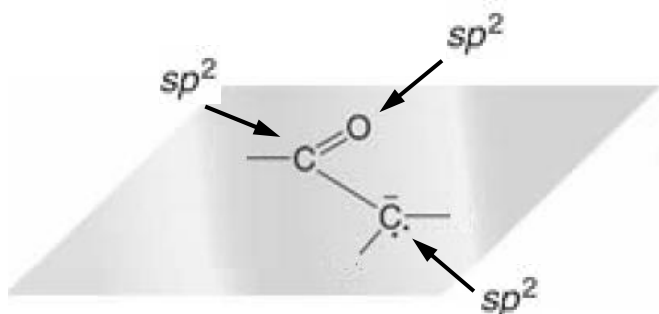
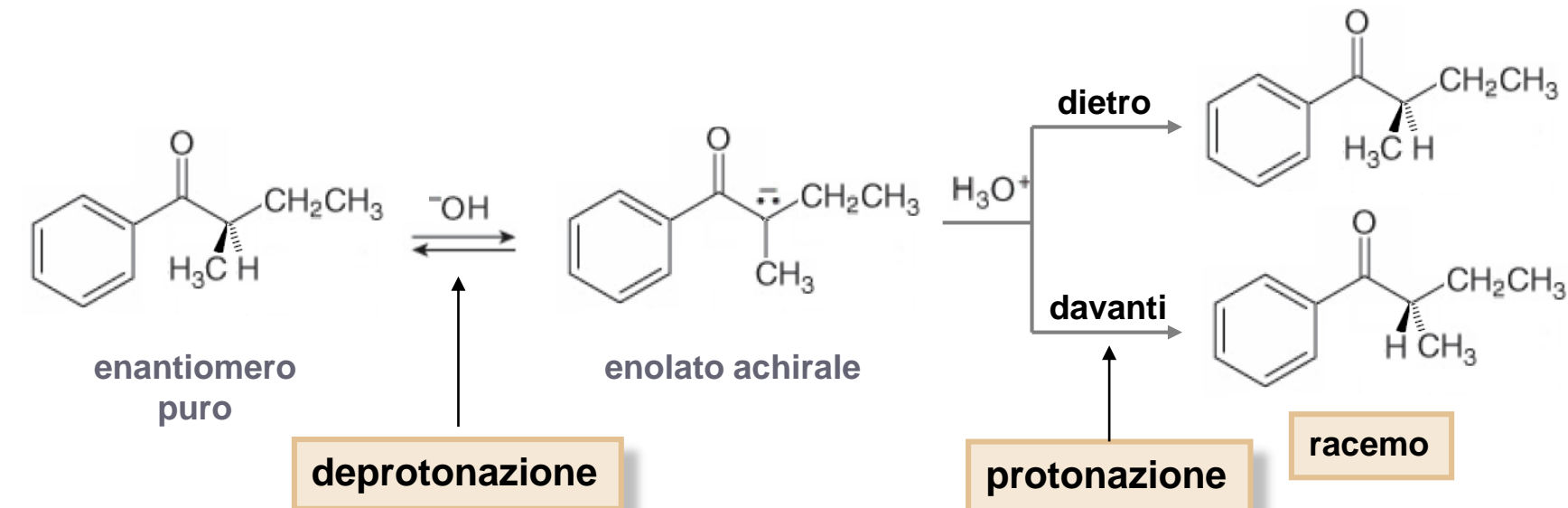
- Reazione con acidi minerali
- Reazione con alogeni
- Reazione con alogenuri alchilici
- Reazione con gruppi carbonilici: condensazione aldolica

## Meccanismo



# Racemizzazione del carbonio $\alpha$ stereocentro

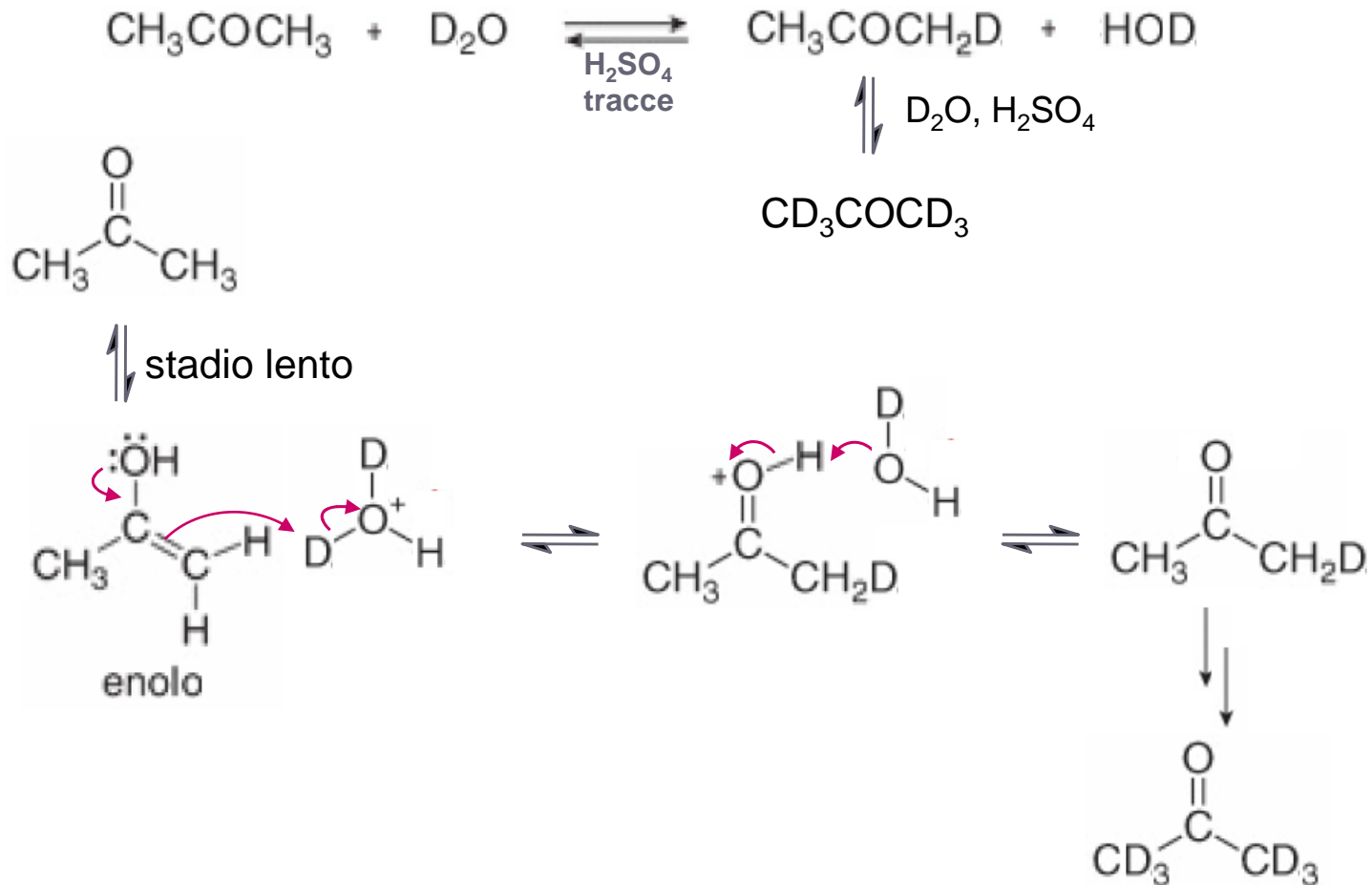
- Quando il carbonio  $\alpha$  è uno stereocentro, il trattamento con base acquosa porta a racemizzazione.



*L'anione enolato ha geometria planare a causa della risonanza*

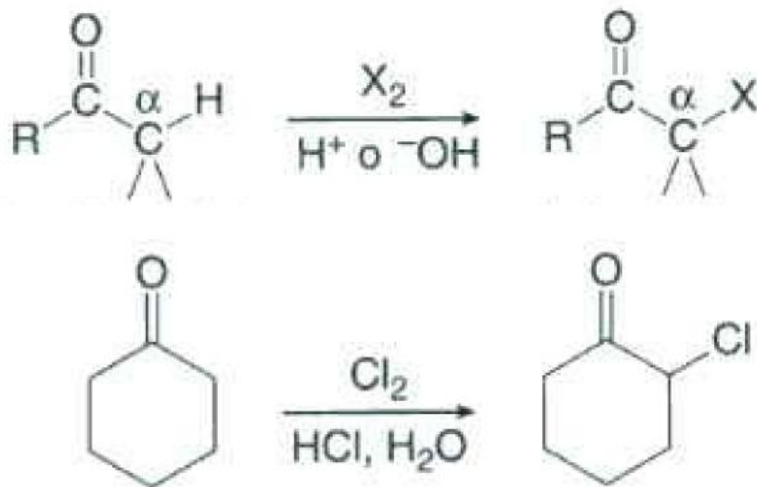
# Reazione con un acido minerale

- La reazione è visibile solo utilizzando un acido marcato con un isotopo su un chetone achirale.



# $\alpha$ -Alogenazione di aldeidi e chetoni

- La  $\alpha$ -alogenazione può avvenire senza catalisi o con catalisi acida o basica. Il trattamento di un'aldeide o un chetone con un alogeno,  $\text{Cl}_2$ ,  $\text{Br}_2$  o  $\text{I}_2$  porta alla sostituzione dello (o degli) idrogeno in  $\alpha$ .

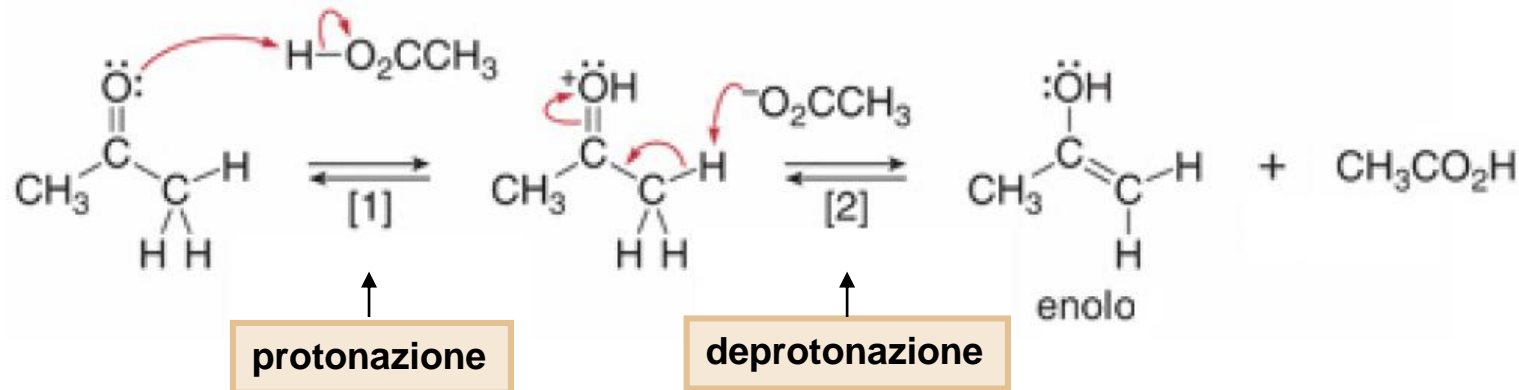


# Alogenazione con catalisi acida

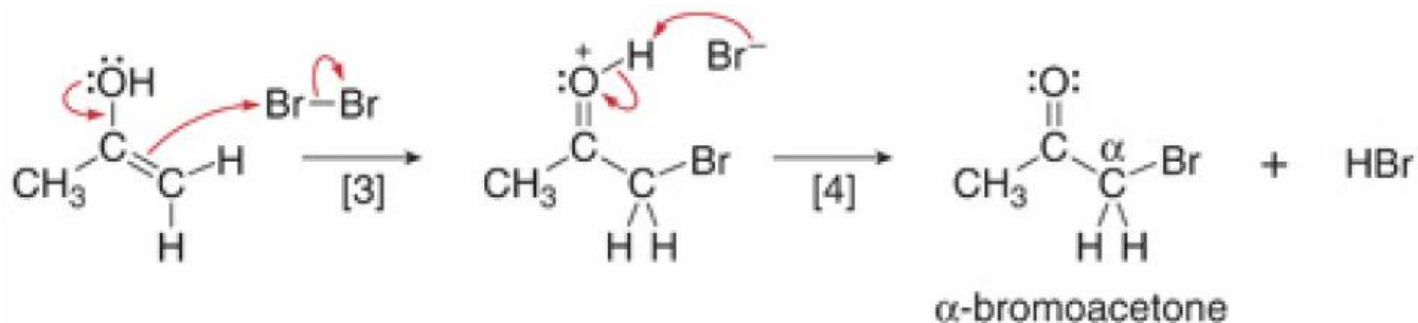
- La reazione di  $\alpha$ -alogenazione può essere acido catalizzata.

## Meccanismo

### Parte [1]: Tautomerizzazione del chetone in enolo



### Parte [2] Reazione dell'enolo con l'alogeno

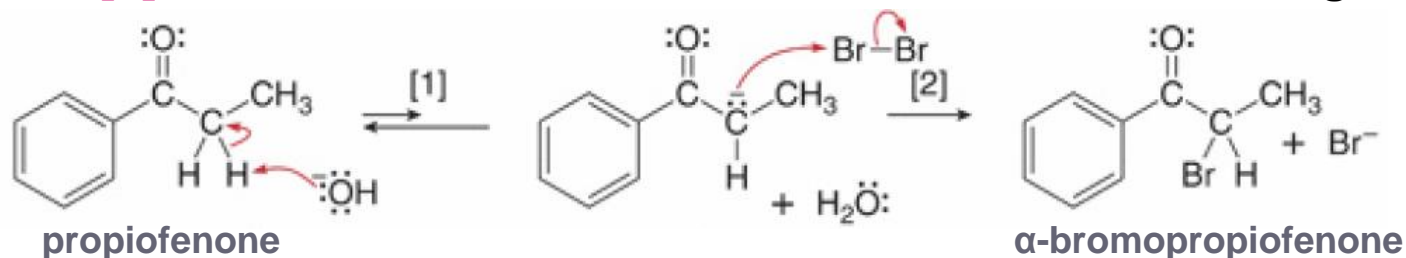


# Alogenazione in ambiente basico

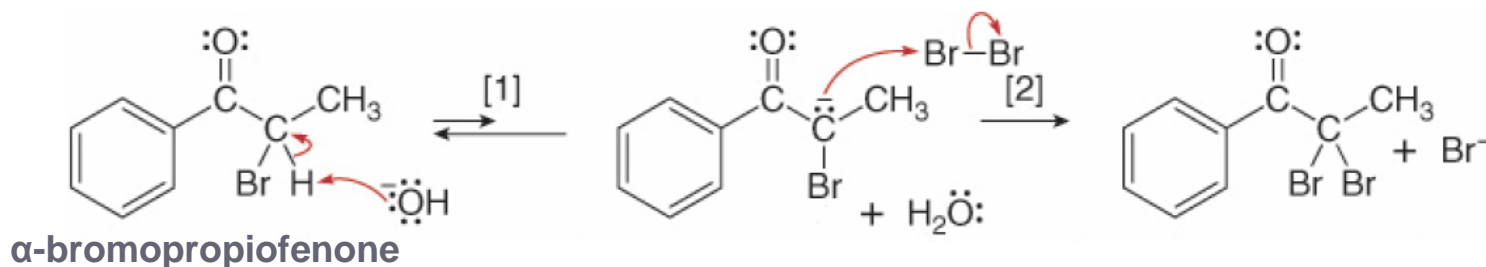
- La alogenazione in ambiente basico è meno utile perché vengono sostituiti *tutti* gli idrogeni  $\alpha$ , dato che la successiva alogenazione è più veloce della precedente.

## Meccanismo

### Parte [1] Tautomerizzazione ad enolato e reazione con l'alogeno



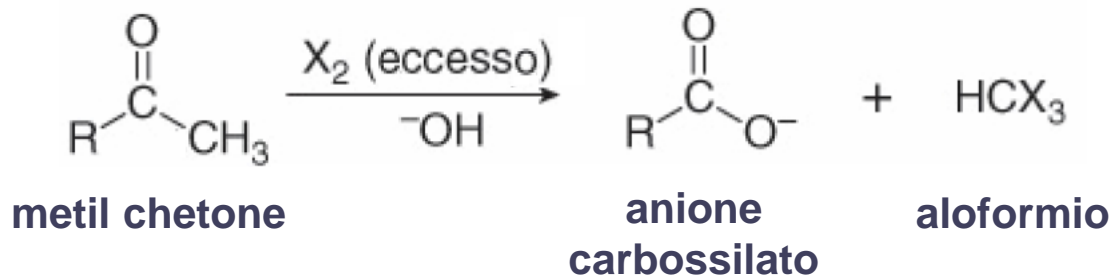
### Parte [2] Tautomerizzazione ad enolato e reazione con l'alogeno



Il Br elettronegativo stabilizza il carbanione

# Reazione aloformica

- Il trattamento di un metil chetone con un alogeno in eccesso, in ambiente basico, porta alla sostituzione di tutti e tre gli idrogeni del metile, seguita da rottura del legame  $\sigma$  C-C e distacco dell'aloformio (cloroformio, bromoformio, iodoformio) con formazione di un gruppo carbossilato.

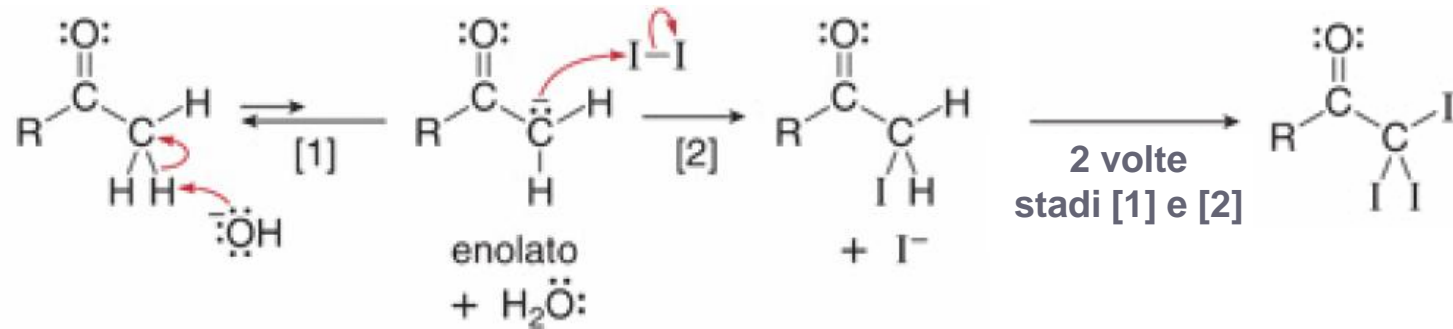


***Test allo iodoformio per i metil chetoni: formazione di un voluminoso precipitato giallo,  $\text{CHI}_3$ , iodoformio.***

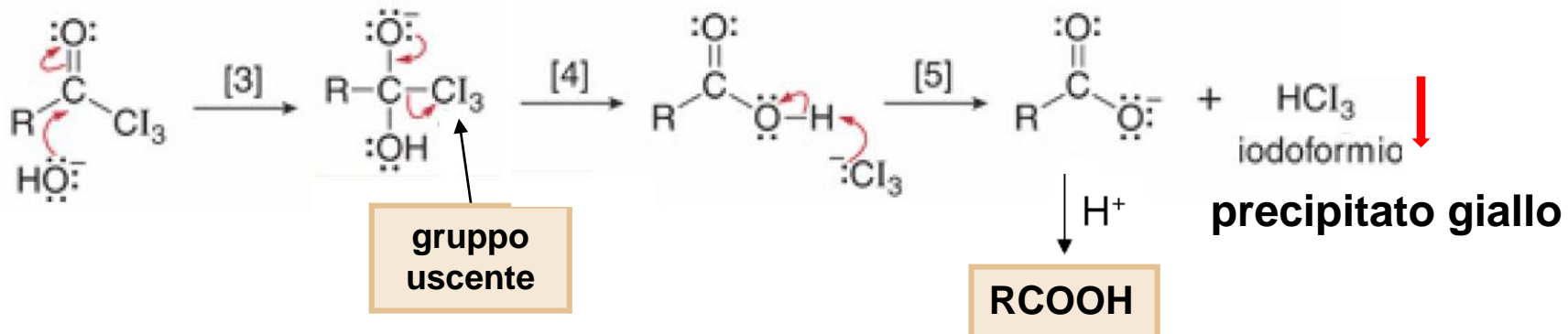
# Reazione aloformica

## Meccanismo

### Parte [1]: Conversione di $\text{CH}_3$ a $\text{CI}_3$



### Parte [2]: Rottura ossidativa con $^- \text{OH}$

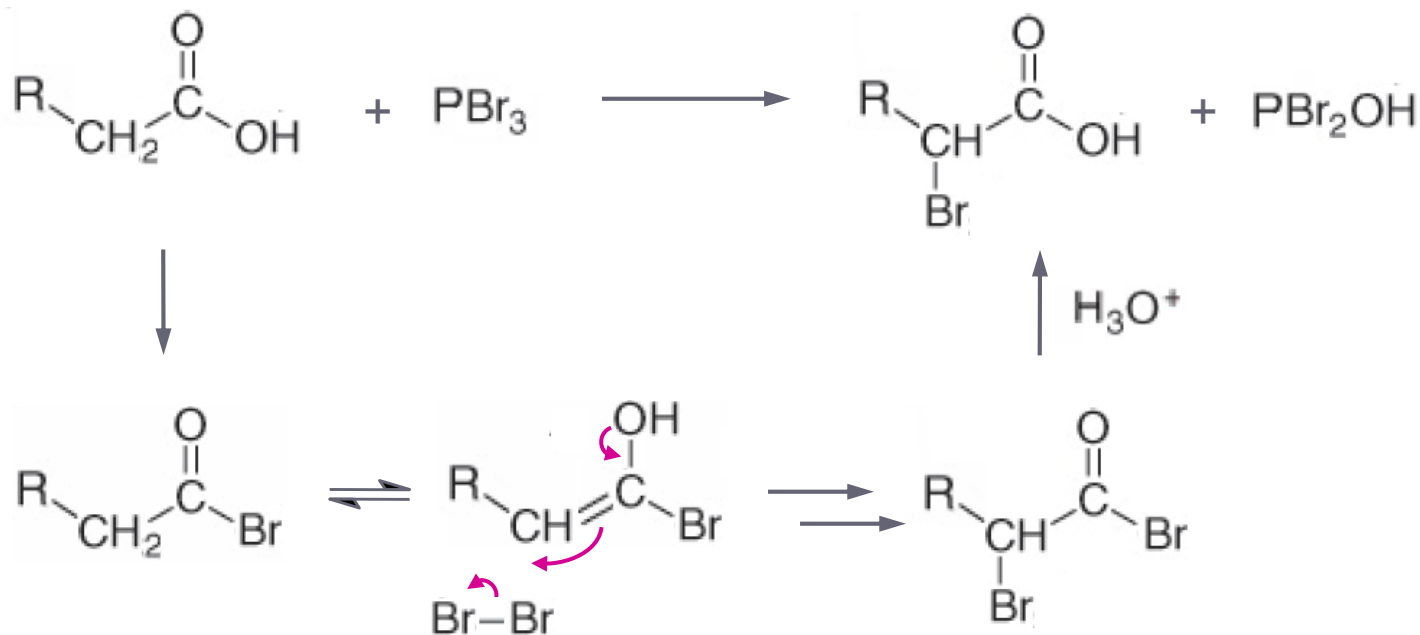


# Reazione di Hell-Volhardt-Zelinsky

- È una reazione di  $\alpha$ -alogenazione di acidi condotta con  $\text{Br}_2$  o  $\text{Cl}_2$  in presenza di P elementare.



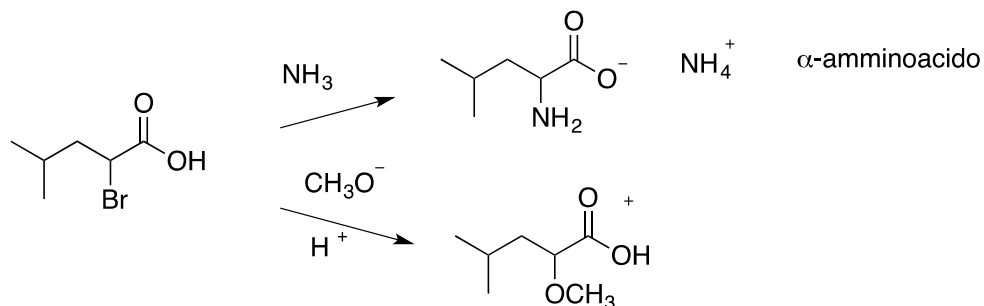
## Meccanismo



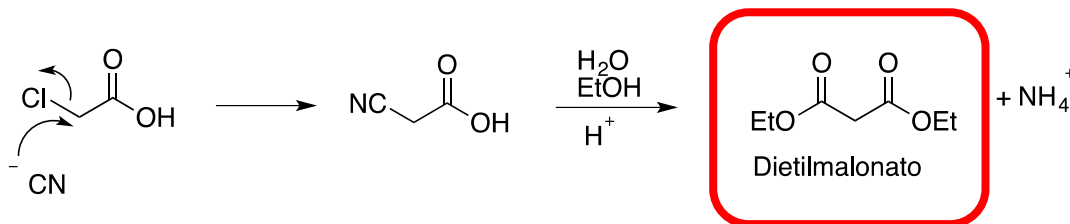
si può fermare a monoalogenazione usando la quantità adatta di alogeno 14/27

# Reazione di Hell-Volhard-Zelinsky

gli  $\alpha$ -alogeno acidi sono eccellenti intermedi sintetici. L'alogeno può essere sostituito da una varietà di altri reagenti, come l'ossidrile, gli alcolati, l'ammoniaca, le ammine.



uno dei nucleofili più importanti usati per sostituire un alogeno nella posizione  $\alpha$  è lo ione cianuro:

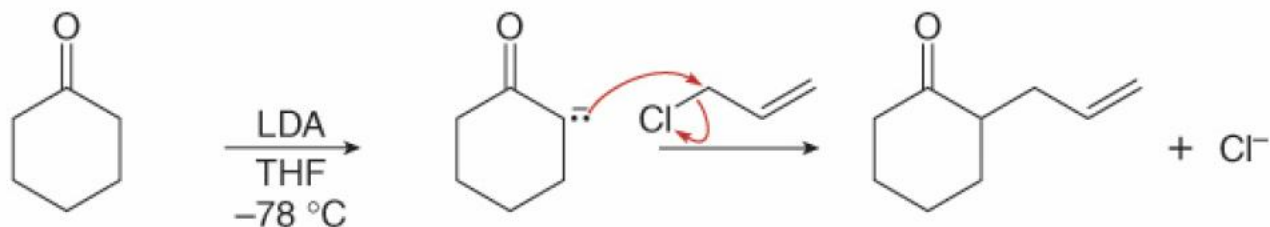
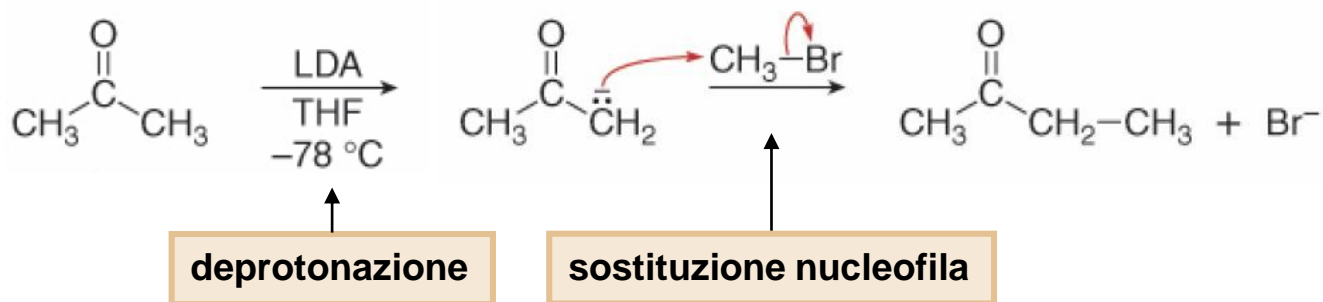


il **diethylmalonato** è un importante intermedio sintetico come vedremo nelle prossime lezioni.

# $\alpha$ -Alchilazione diretta di enolati di chetoni

□ Gli anioni enolato di chetoni reagiscono con alogenuri alchilici dando prodotti di  $\alpha$ -alchilazione.

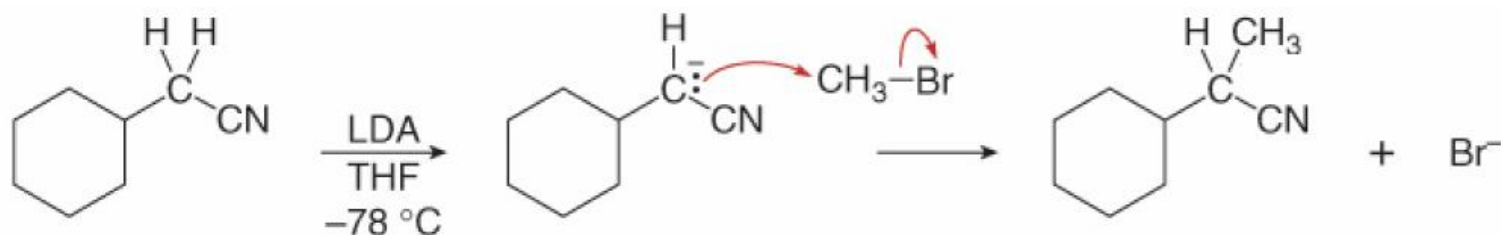
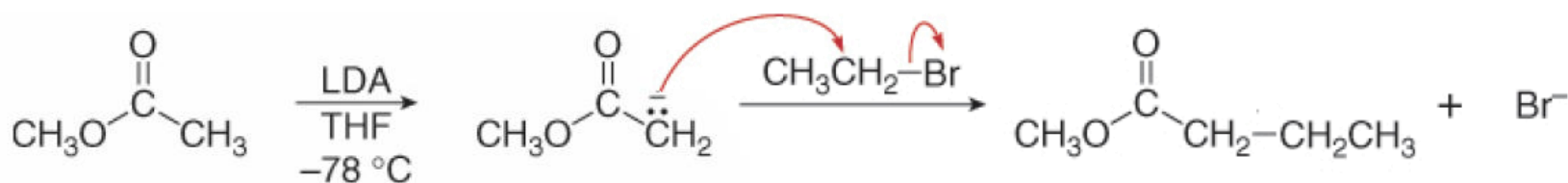
- R-X: metile alogenuri e alogenuri 1°
- Base forte, non-nucleofila
- Bassa temperatura



Come base si può usare anche sodio ammido.

# $\alpha$ -Alchilazione di enolati di esteri e nitrili

- Anche gli anioni enolato di esteri e nitrili possono dare  $\alpha$ -alchilazione.



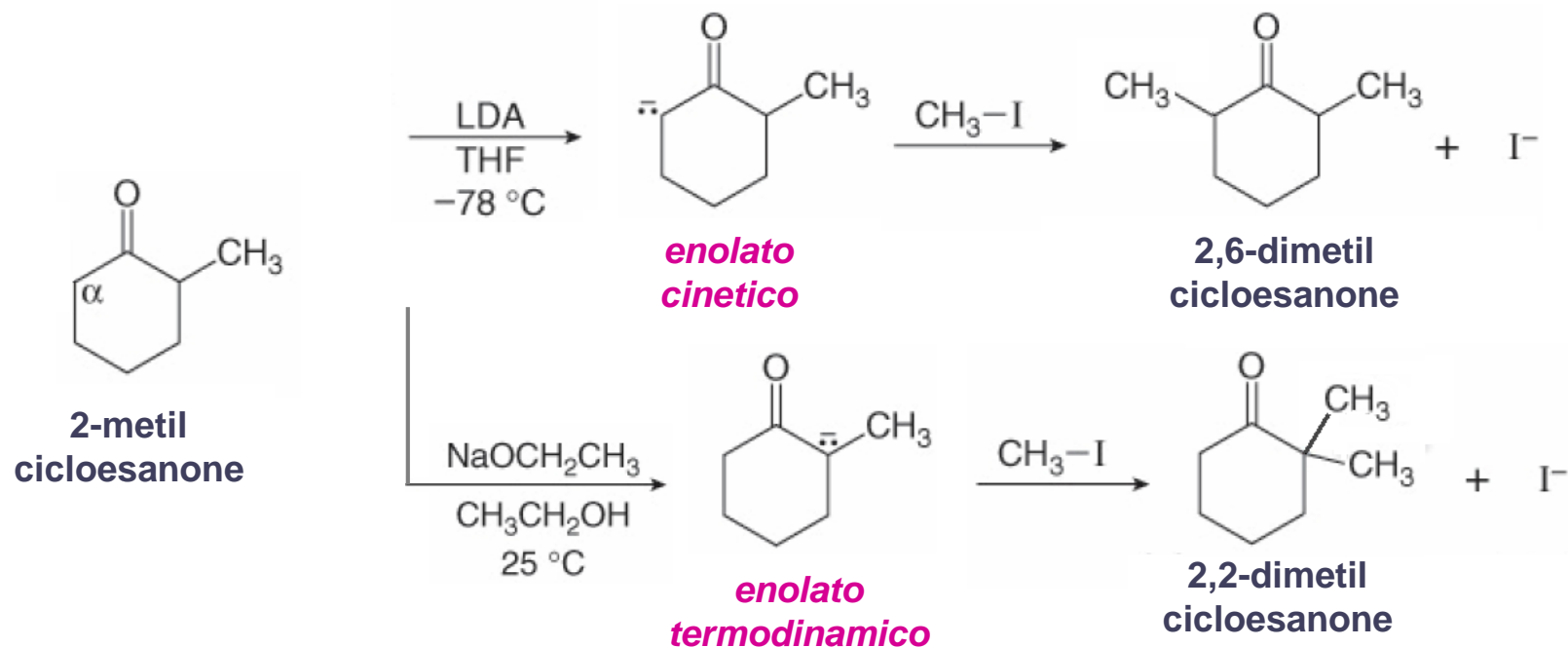
**meccanismo  $\text{S}_{\text{N}}2$**

- ◆ tuttavia la resa chimica della reazione di  $\alpha$ -alchilazione di aldeidi e chetoni avviene con rese modeste o buone. E' utilizzata per alchilazioni intramolecolari di ioni enolato.

Si preferisce usare **equivalenti sintetici** che vedremo più avanti.

# Alchilazione di chetoni asimmetrici

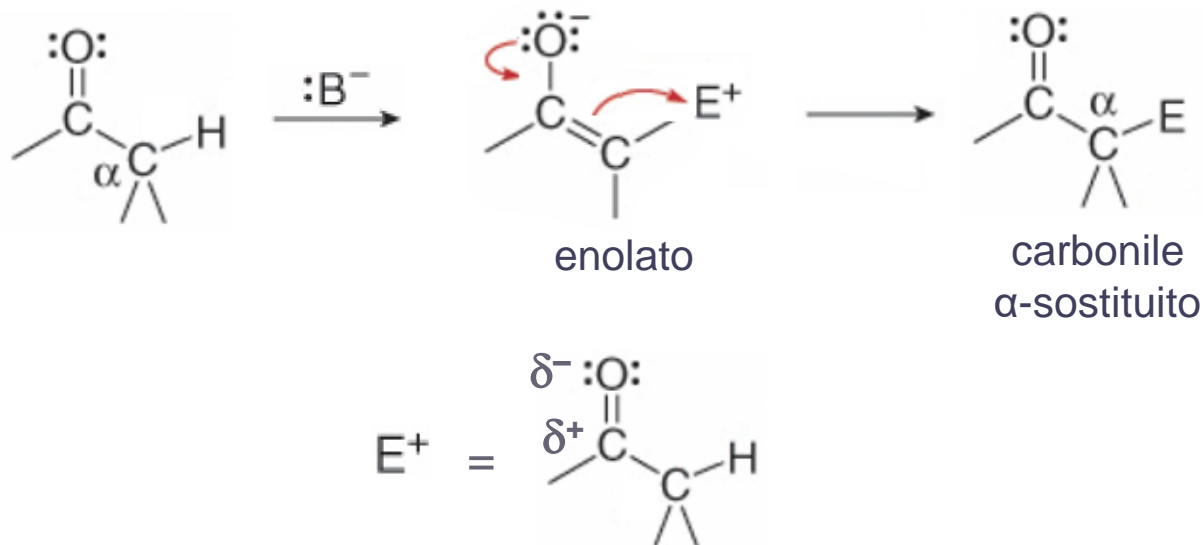
- Un chetone asimmetrico può essere alchilato:
  1. regioselettivamente all'enolato meno sostituito, cinetico, usando LDA in THF a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ .
  2. all'enolato più sostituito, termodinamico, con EtONa in etanolo a temperatura ambiente.



# Reazioni di condensazione

# Reazioni di condensazione

- Nelle reazioni di condensazione, due molecole di composto carbonilico reagiscono insieme, una comportandosi da nucleofilo (C $\alpha$  dell'enolato), l'altra da elettrofilo (C carbonilico).



# Reazioni di condensazione

aldeidi  
e  
chetoni

- ❑ I. Reazione aldolica
- ❑ II. Reazione aldolica incrociata
- ❑ III. Reazione aldolica mirata
- ❑ IV. Reazione aldolica intramolecolare
- ❑ V. Reazione di Claisen
- ❑ VI. Reazione di Claisen incrociata e reazioni correlate
- ❑ VII. Reazione di Dieckmann
- ❑ VIII. Reazione di Michael
- ❑ IX. Reazione di Stork
- ❑ X. Reazione di anellazione di Robinson

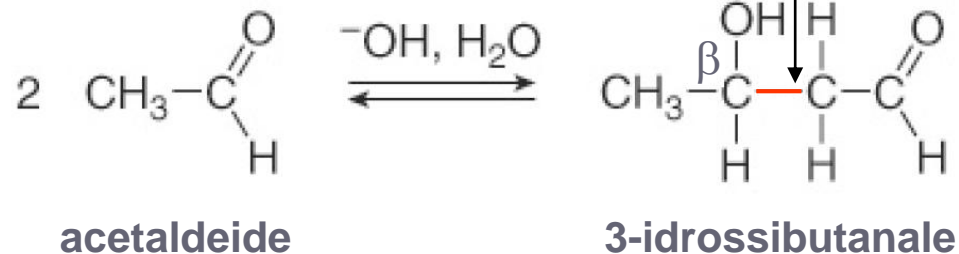
esteri

# Reazioni di condensazione di aldeidi e chetoni

# Reazione aldolica

- Nella reazione aldolica, due molecole di un'aldeide o di un chetone reagiscono insieme, in presenza di NaOH come base, per formare un composto  $\beta$ -idrossicarbonilico.

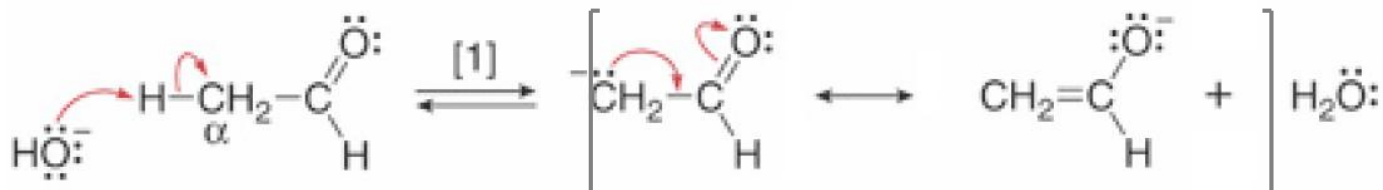
Aldeidi



# Reazione aldolica

## Meccanismo

**Stadio [1]:** Formazione dell'enolato stabilizzato per risonanza



**Stadio [2]:** Attacco nucleofilo dell'enolato al carbonile, formazione dell'intermedio tetraedrico e [3] protonazione dell'alcolato



↑  
nuovo legame C-C

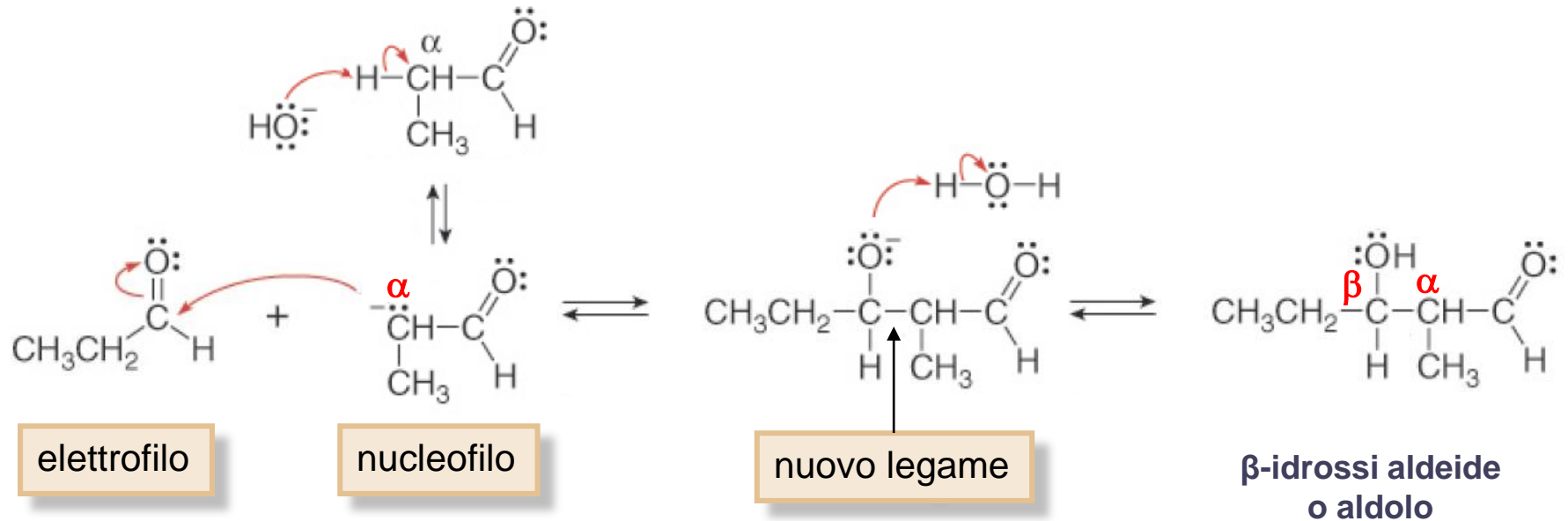
Una molecola di aldeide funge da nucleofilo (enolato) l'altra da elettrofilo ( $\text{C}=\text{O}$ )

# Reazione aldolica

- ❑ La reazione aldolica è una reazione di equilibrio, la cui posizione dipenderà dalla base e dal composto carbonilico.
- ❑ NaOH è la base tipica usata, anche se la quantità di enolato che si forma è piccola.
- ❑ Le reazioni aldoliche possono essere condotte sia con aldeidi che con chetoni. Con le aldeidi, l'equilibrio di solito favorisce i prodotti, ma con i chetoni l'equilibrio favorisce i reagenti. Tuttavia ci sono dei metodi per spostare l'equilibrio a destra.

# Reazione aldolica

- Un secondo esempio lo vediamo con il propanale.



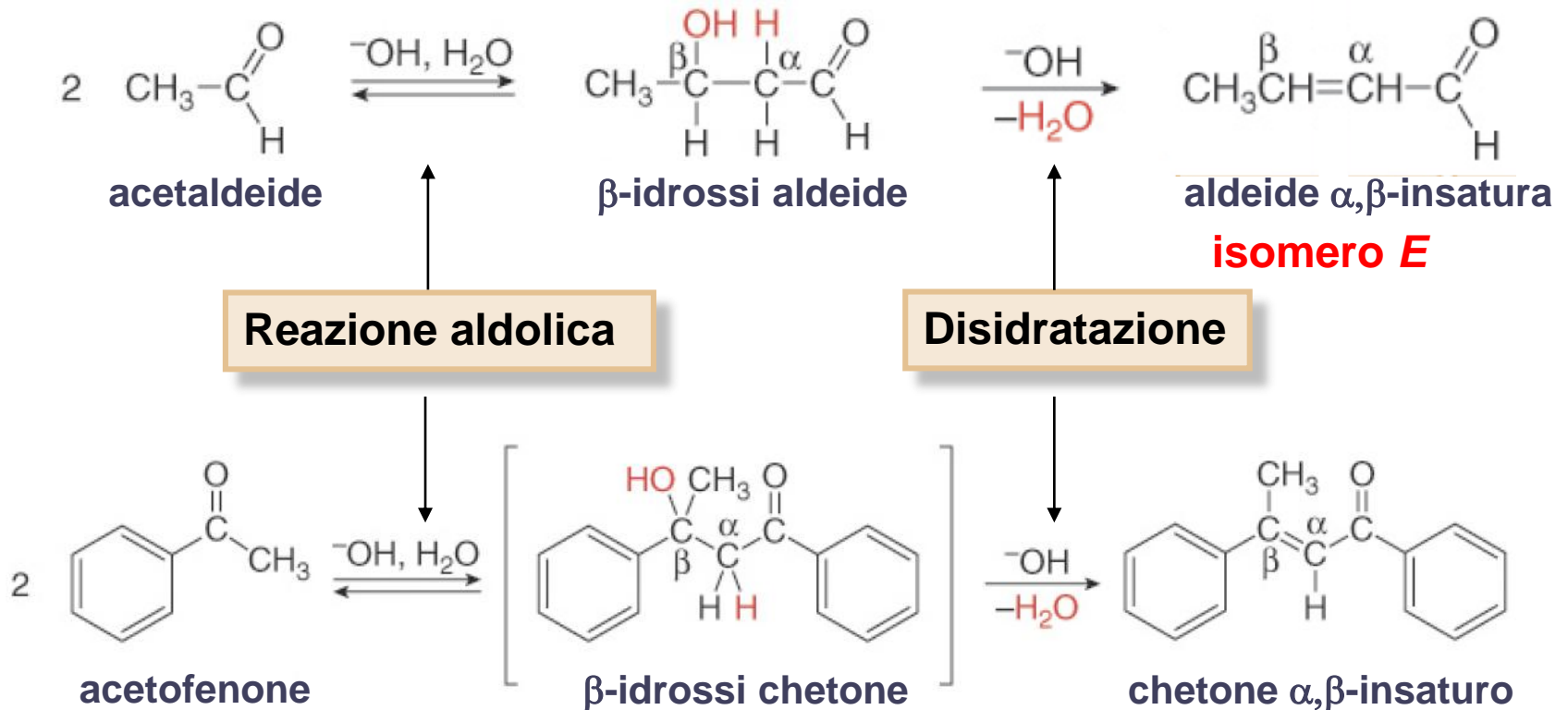
*Il carbonio  $\alpha$  di un componente carbonilico si lega al carbonio carbonilico dell'altro componente.*

# Condensazione aldolica

- ❑ Una reazione aldolica è spesso chiamata *condensazione aldolica* perché il composto  $\beta$ -idrossi carbonilico che si forma inizialmente può perdere  $\text{H}_2\text{O}$  e disidratarsi.
- ❑ Una reazione di condensazione è una reazione in cui una piccola molecola, in questo caso l'acqua, viene eliminata durante la reazione.
- ❑ Il composto  $\beta$ -idrossi carbonilico può o no essere isolato.
  - Non può essere isolato quando il composto carbonilico  $\alpha,\beta$ -insaturo che si forma è ulteriormente coniugato con un doppio legame o con un anello aromatico.

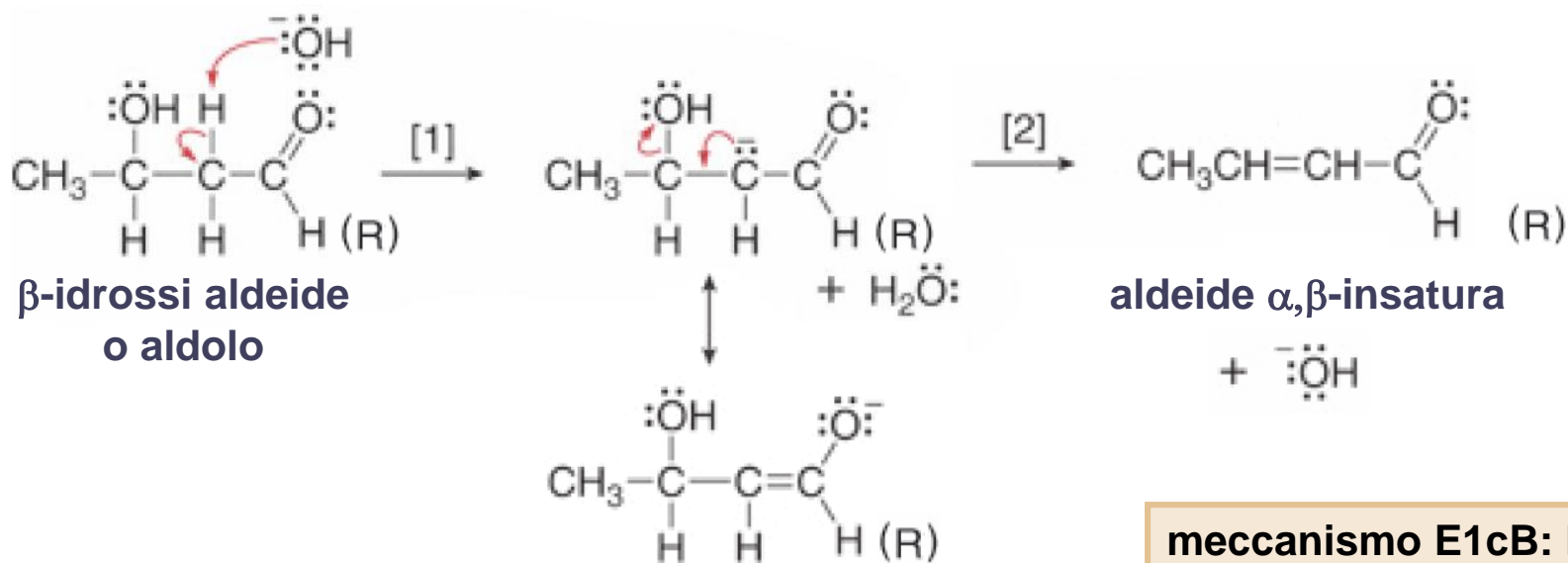
# Reazione aldolica

- Nelle condizioni basiche della reazione, l'aldolo può eliminare acqua dai carboni  $\alpha$  e  $\beta$  per dare un composto carbonilico  $\alpha,\beta$ -insaturo.



# Condensazione aldolica

- Il meccanismo di disidratazione consiste di due stadi: deprotonazione seguita da perdita di  $\text{OH}^-$ .



$\beta$ -idrossi aldeide  
o aldolo

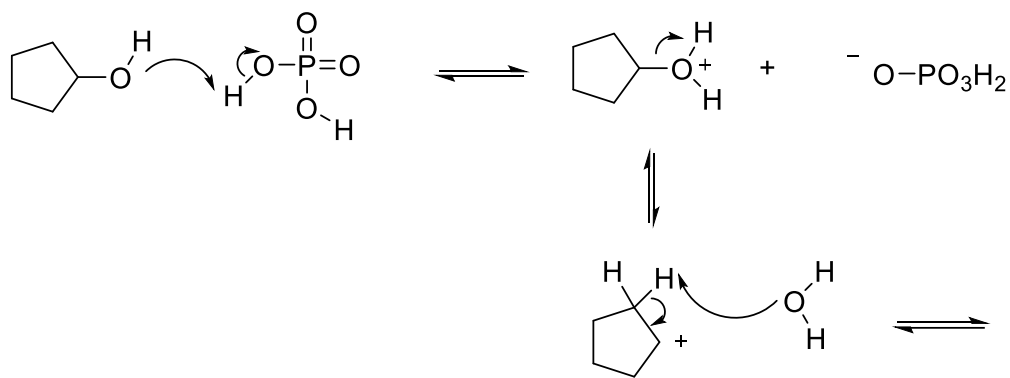
aldeide  $\alpha,\beta$ -insatura  
+  $\text{OH}^-$

**Enolato stabilizzato  
per risonanza**

**meccanismo E1cB:** la deprotonazione del  $\text{C}\alpha$  precede l'uscita del LG dal  $\text{C}\beta$ .

*La stessa reazione condotta su chetoni porta a chetoni  $\alpha,\beta$ -insaturi.*

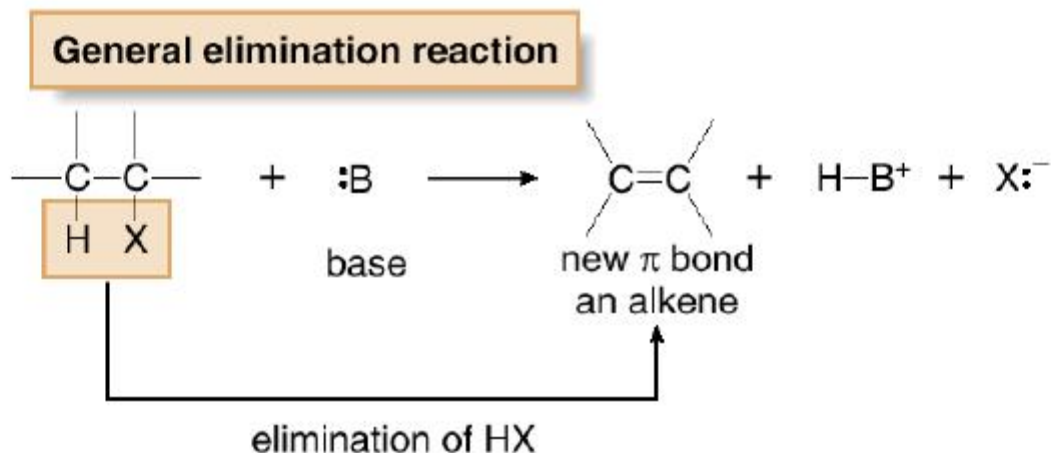
## Disidratazione di alcoli



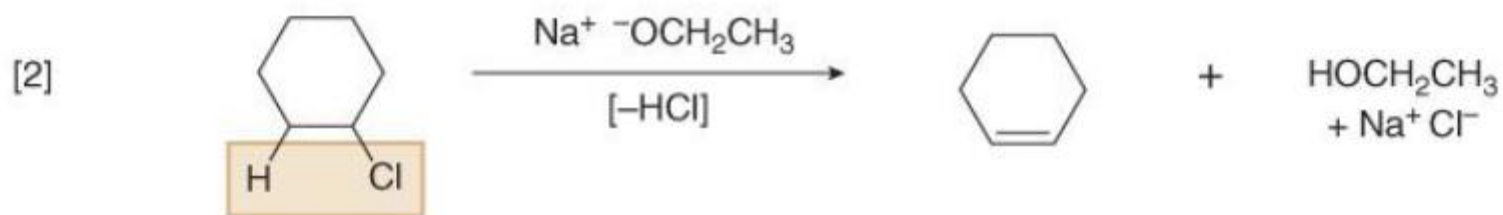
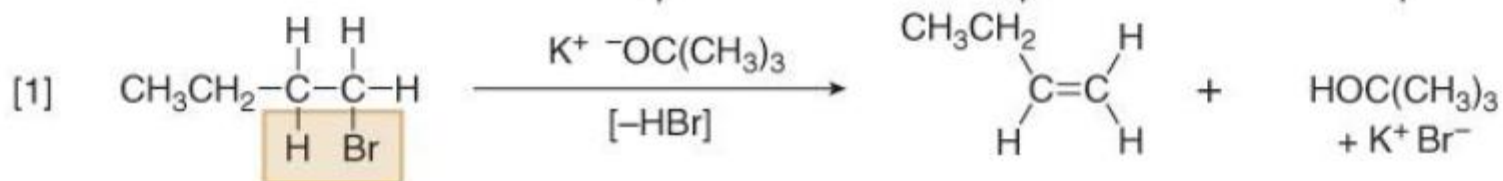
**Si scalda l'alcol con acido concentrato, si allontana l'alchene man mano che si forma.**

# General Features of Elimination

- Alkyl halides undergo elimination reactions with Brønsted-Lowry bases. The elements of HX are lost and an alkene is formed.

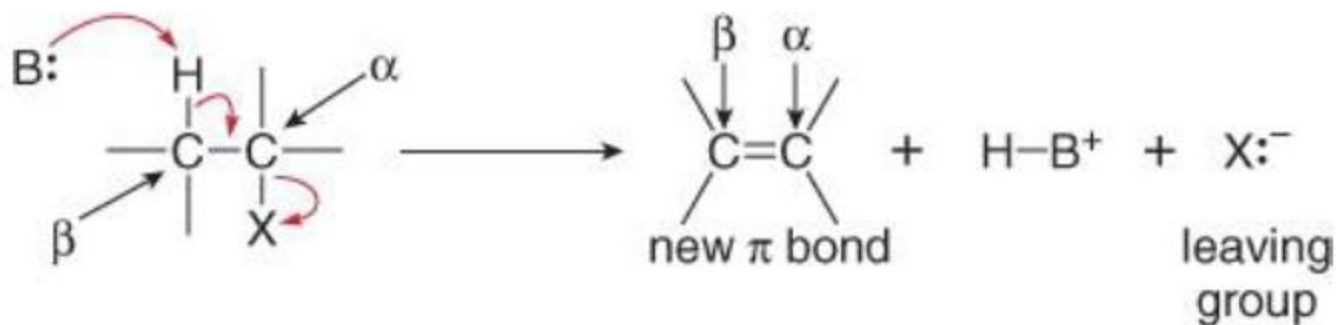


## Examples



# General Features of Elimination

- **Dehydrohalogenation** is an example of  $\beta$  elimination.
- The curved arrow formalism shown below illustrates how four bonds are broken or formed in the process.



# Mechanisms of Elimination—E2

- The most common mechanism for dehydrohalogenation is the E2 mechanism.
- It exhibits **second-order kinetics**, and both the alkyl halide and the base appear in the rate equation, i.e.,

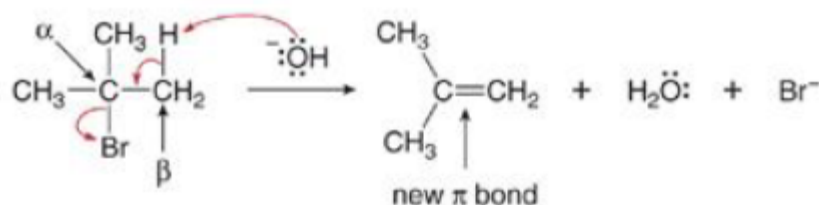
$$\text{rate} = k[(\text{CH}_3)_3\text{CBr}][\text{OH}^-]$$

- The reaction is **concerted**—all bonds are broken and formed in a single step.

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

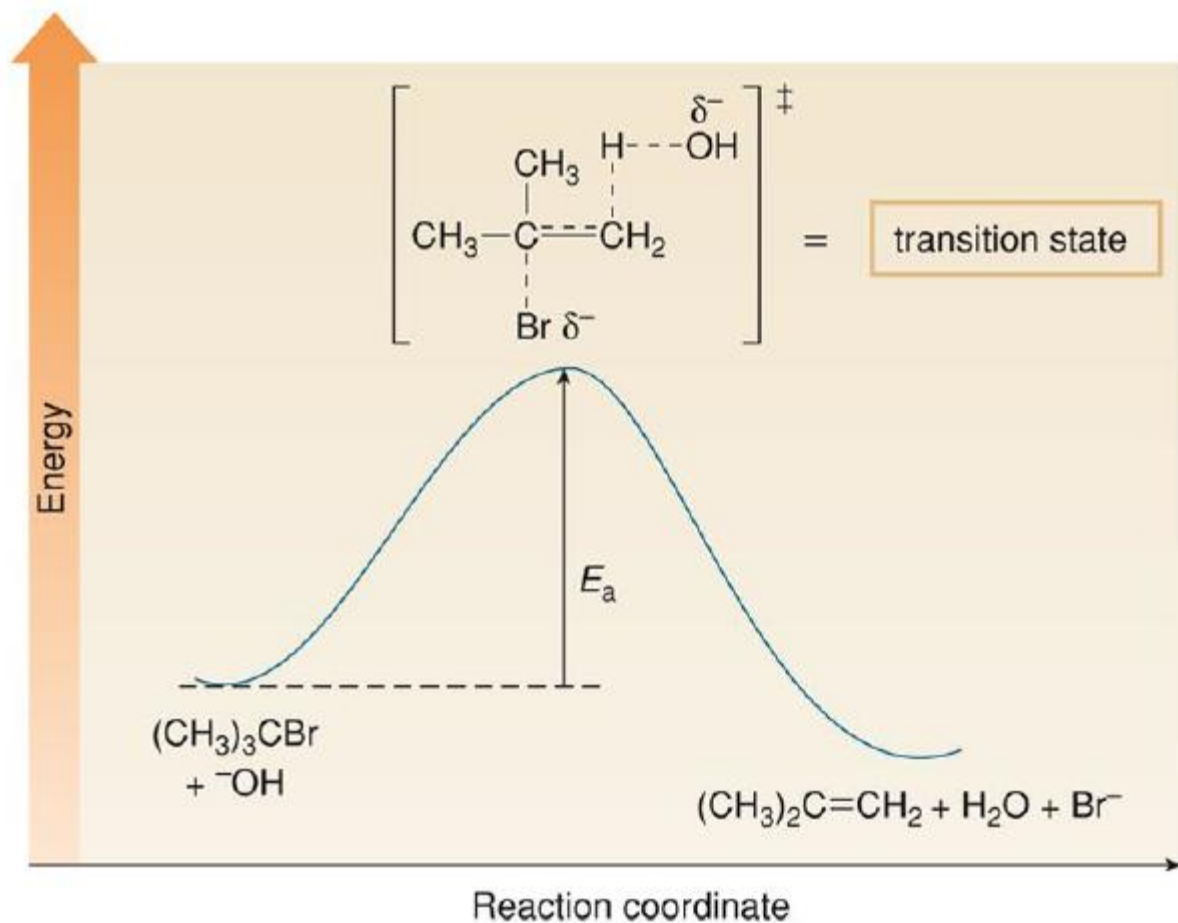
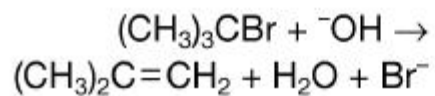


## Mechanism 8.1 The E2 Mechanism



- The base  $\text{OH}^-$  removes a proton from the  $\beta$  carbon, forming  $\text{H}_2\text{O}$  (a by-product).
- The electron pair in the  $\beta$  C–H bond forms the new  $\pi$  bond.
- The leaving group  $\text{Br}^-$  comes off with the electron pair in the C–Br bond.

# Mechanisms of Elimination—E2



# Mechanisms of Elimination—E2

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

**Table 8.2**

## Characteristics of the E2 Mechanism

Characteristic	Result
Kinetics	<ul style="list-style-type: none"><li>• Second order</li></ul>
Mechanism	<ul style="list-style-type: none"><li>• One step</li></ul>
Identity of R	<ul style="list-style-type: none"><li>• More substituted halides react fastest</li><li>• Rate: <math>R_3CX &gt; R_2CHX &gt; RCH_2X</math></li></ul>
Base	<ul style="list-style-type: none"><li>• Favored by strong bases</li></ul>
Leaving group	<ul style="list-style-type: none"><li>• Better leaving group <math>\rightarrow</math> faster reaction</li></ul>
Solvent	<ul style="list-style-type: none"><li>• Favored by polar aprotic solvents</li></ul>

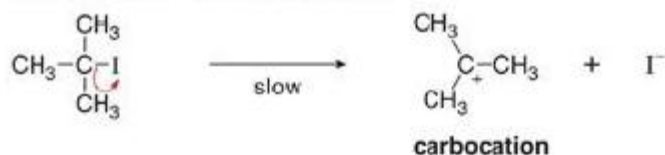
# Mechanisms of Elimination—E1

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



## Mechanism 8.2 The E1 Mechanism

Step [1] The C–I bond is broken.



- **Heterolysis of the C–I bond** forms an intermediate **carbocation**. This is the same first step as the  $\text{S}_{\text{N}}1$  mechanism. It is responsible for the first-order kinetics because it is rate-determining.

Step [2] A C–H bond is cleaved and the  $\pi$  bond is formed.

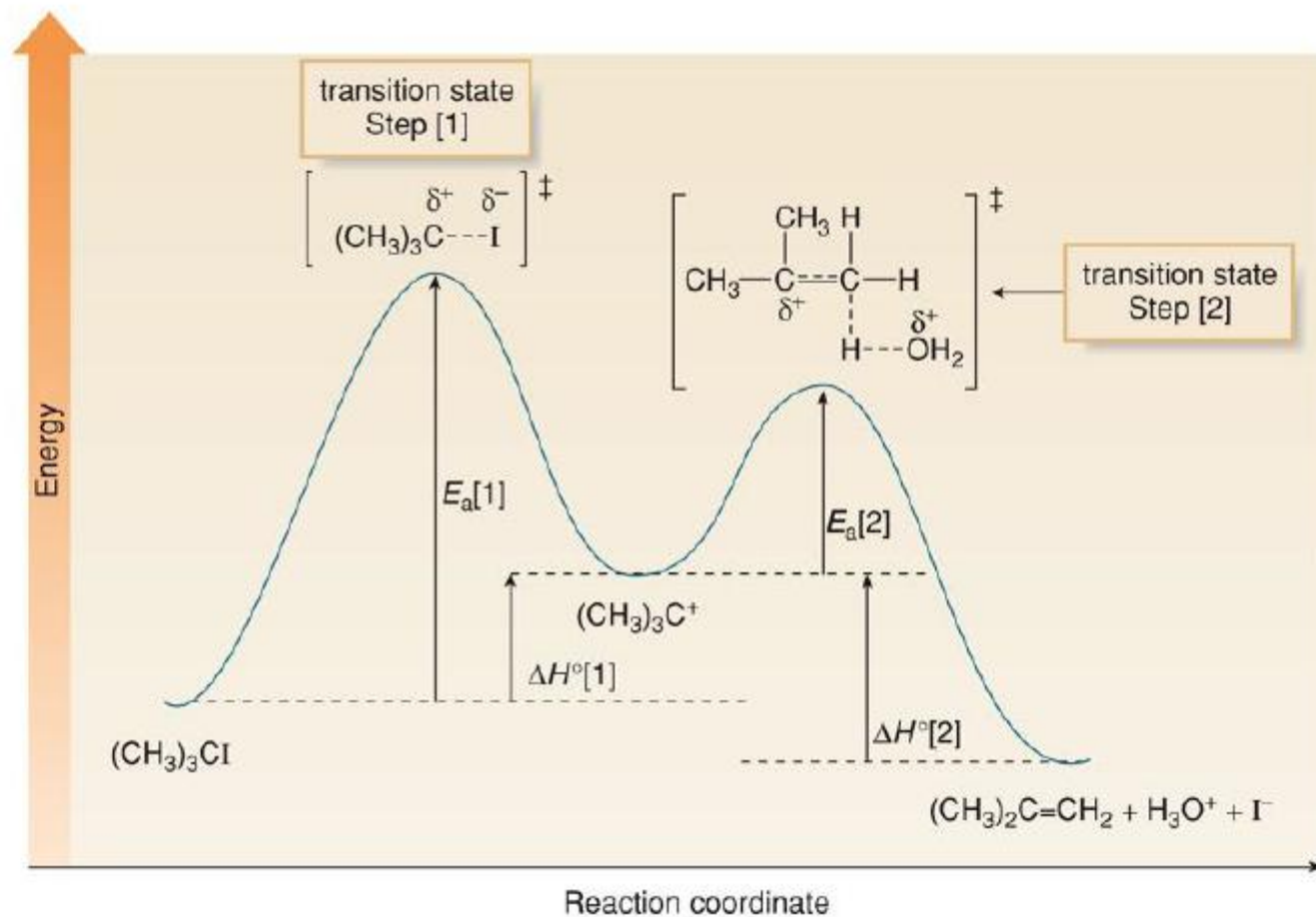
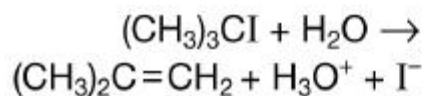


- **A base** (such as  $\text{H}_2\text{O}$  or  $\text{I}^-$ ) **removes a proton from a carbon adjacent to the carbocation** (a  $\beta$  carbon). The electron pair in the C–H bond is used to form the new  $\pi$  bond.

- An E1 reaction exhibits first-order kinetics:

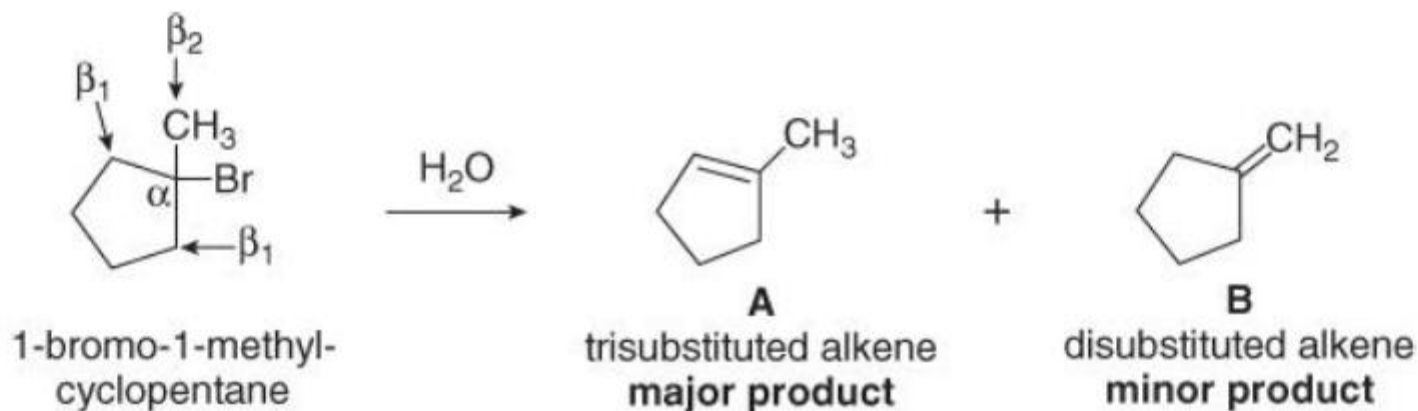
$$\text{rate} = k[(\text{CH}_3)_3\text{CCl}]$$

# Mechanisms of Elimination—E1



# Mechanisms of Elimination—E1

- E1 reactions are regioselective, favoring formation of the more substituted, more stable alkene.
- Zaitsev's rule applies to E1 reactions also.



two different  $\beta$  carbons  
labeled  $\beta_1$  and  $\beta_2$

# Mechanisms of Elimination—E1

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

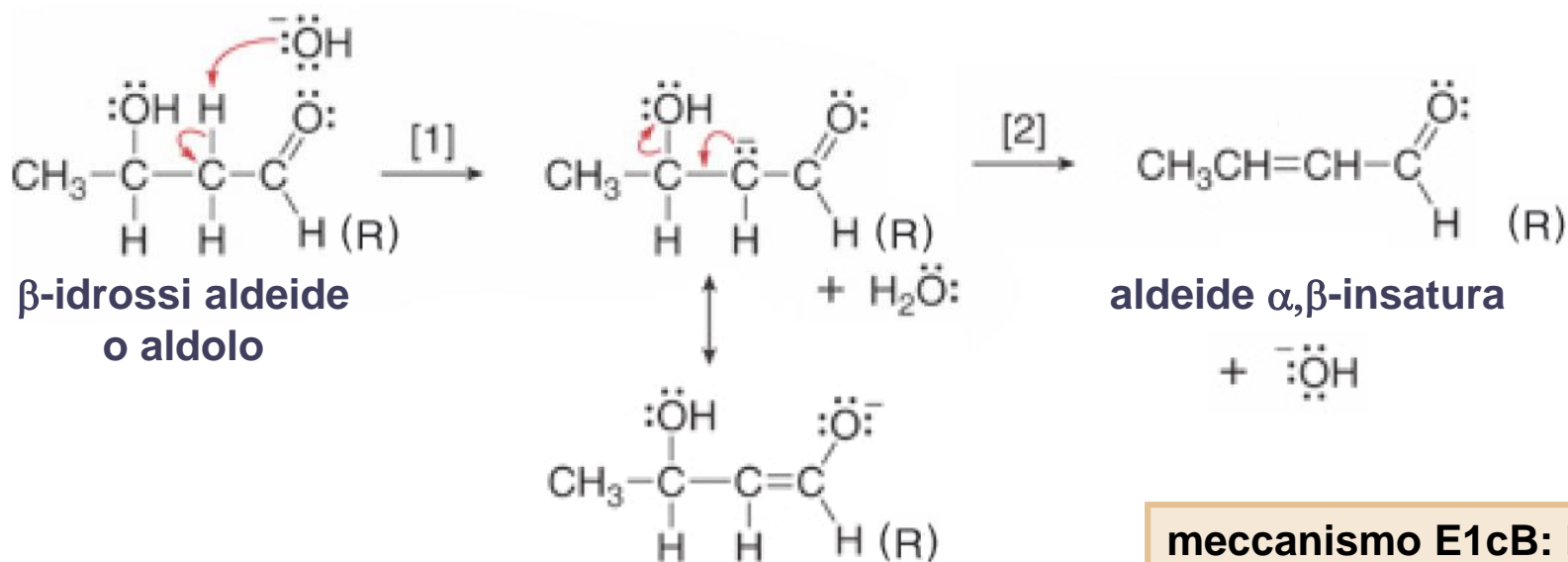
**Table 8.3**

## Characteristics of the E1 Mechanism

Characteristic	Result
Kinetics	<ul style="list-style-type: none"><li>• First order</li></ul>
Mechanism	<ul style="list-style-type: none"><li>• Two steps</li></ul>
Identity of R	<ul style="list-style-type: none"><li>• More substituted halides react fastest</li><li>• Rate: <math>R_3CX &gt; R_2CHX &gt; RCH_2X</math></li></ul>
Base	<ul style="list-style-type: none"><li>• Favored by weaker bases such as <math>H_2O</math> and <math>ROH</math></li></ul>
Leaving group	<ul style="list-style-type: none"><li>• A better leaving group makes the reaction faster because the bond to the leaving group is partially broken in the rate-determining step.</li></ul>
Solvent	<ul style="list-style-type: none"><li>• Polar protic solvents that solvate the ionic intermediates are needed.</li></ul>

# Condensazione aldolica

- Il meccanismo di disidratazione consiste di due stadi: deprotonazione seguita da perdita di  $\text{OH}^-$ .

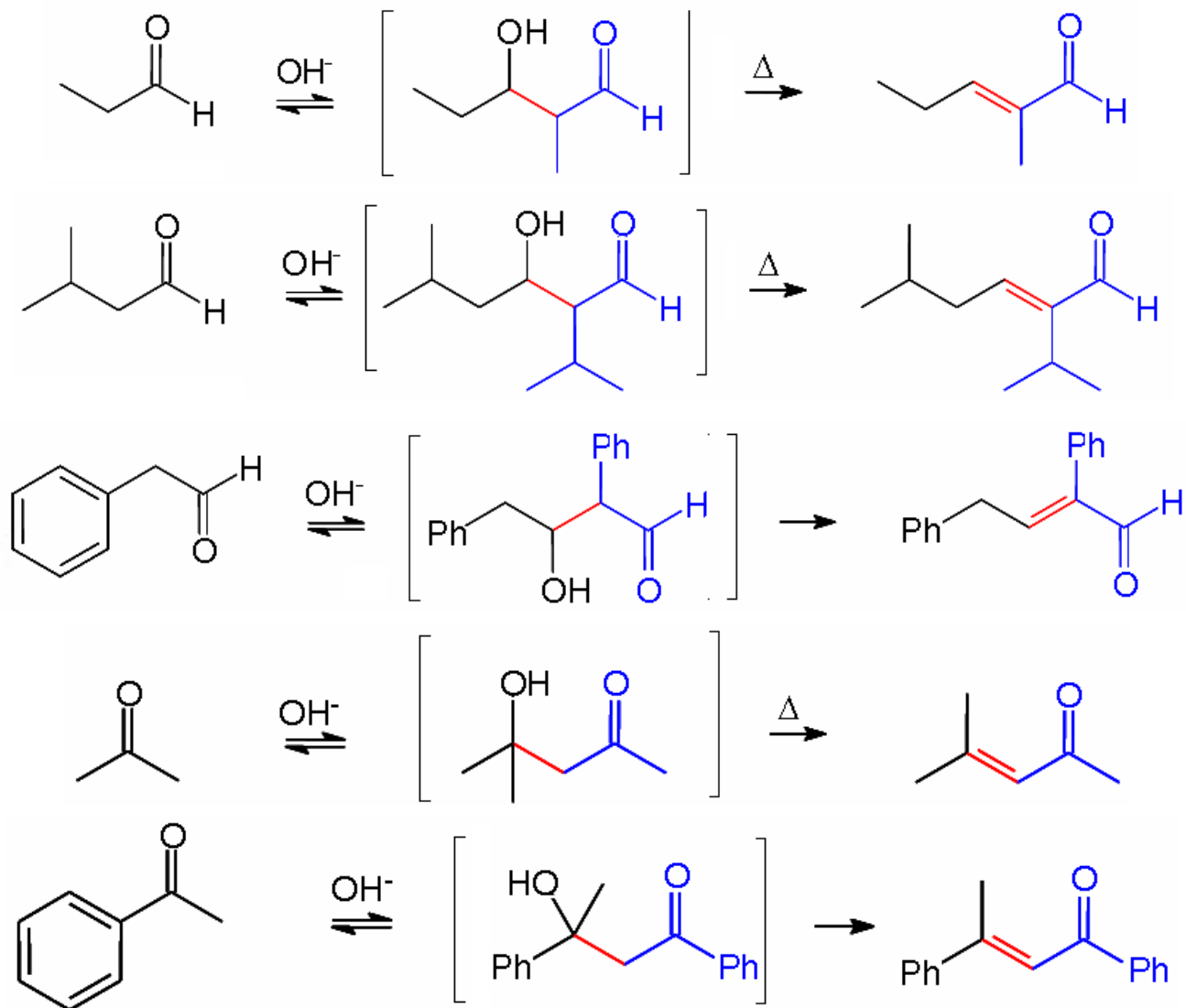


**Enolato stabilizzato  
per risonanza**

**meccanismo E1cB:** la deprotonazione del C $\alpha$  precede l'uscita del LG dal C $\beta$ .

*La stessa reazione condotta su chetoni porta a chetoni  $\alpha,\beta$ -insaturi.*

# Esempi di condensazione aldolica

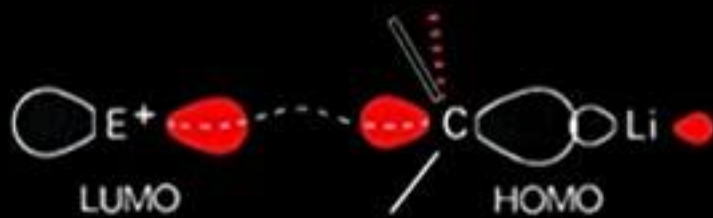


**E in nero**

**Nu in blu**

Ian Fleming

# Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions



# Reazioni aldoliche intramolecolari

- ❑ Le reazioni aldoliche possono essere usate per costruire anelli a cinque e a sei termini.
  - L'enolato formato da uno dei due composti carbonilici è il nucleofilo e il carbonio carbonilico dell'altro è l'elettrofilo.
- ❑ Ad esempio il trattamento di 2,5-esandione con una base forma un anello a cinque termini.
- ❑ I composti 1,4-dicarbonilici sono materiali di partenza per costruire anelli a cinque termini.



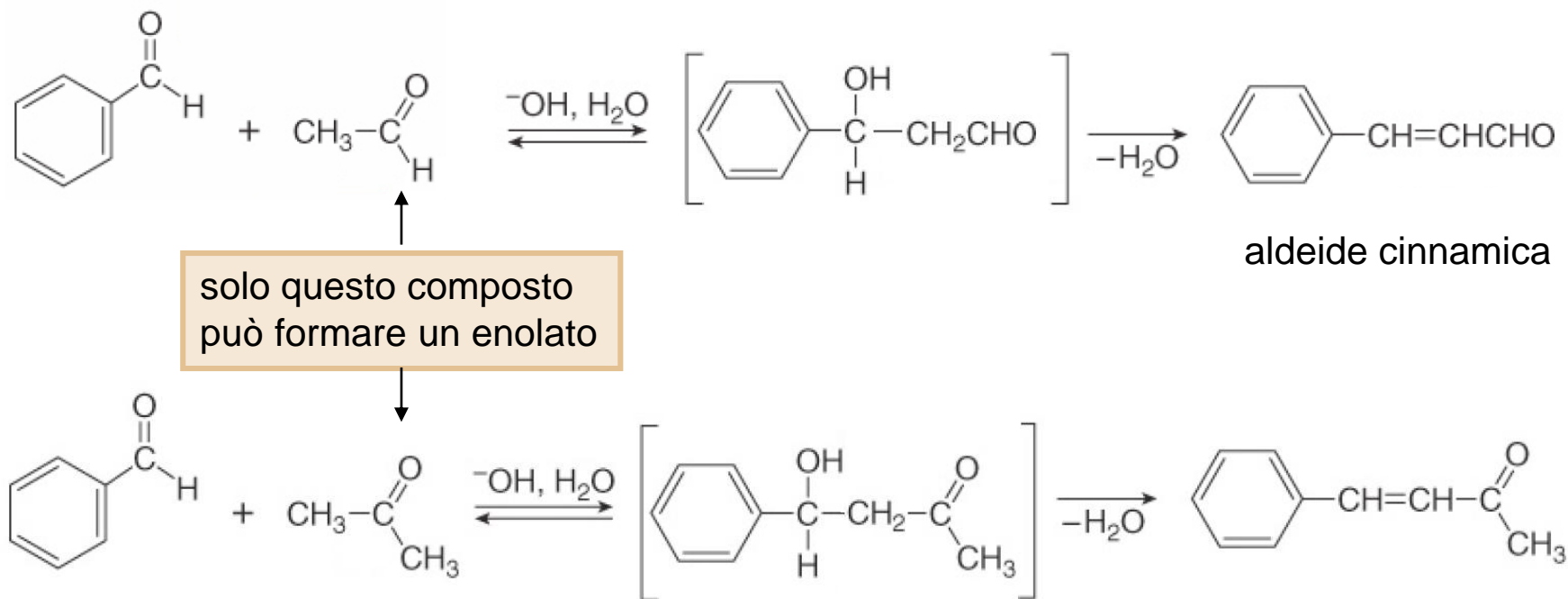
2,5-esandione

# Reazioni aldoliche incrociate

- ❑ Talvolta è possibile condurre una reazione aldolica tra due composti carbonilici *differenti*.
  - Queste reazioni sono chiamate reazioni aldoliche miste o incrociate (crossed).
- ❑ Le reazioni aldoliche sono sinteticamente utili in due situazioni:
  - [1] Quando solo uno dei due composti carbonilici ha idrogeni in  $\alpha$  – in tal caso si forma un solo prodotto.
  - [2] Quando uno dei due componenti carbonilici ha idrogeni  $\alpha$  particolarmente acidi che siano più facilmente rimovibili di altri idrogeni  $\alpha$ , come è il caso ad esempio dei composti  $\beta$ -dicarbonilici o dei  $\beta$ -dinitrili.

# Reazione aldolica incrociata

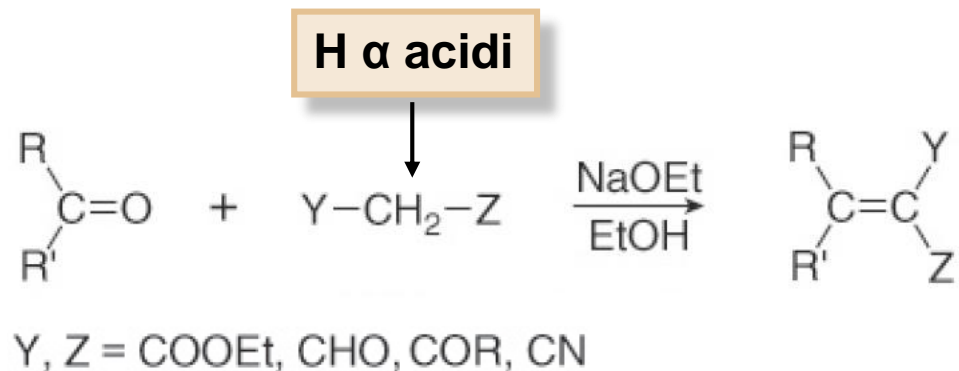
[1] Solo uno dei due composti carbonilici ha idrogeni in  $\alpha$



l'elettrofilo deve avere un carbonile non ingombrato e reattivo, le aldeidi vanno meglio dei chetoni.

# Reazione aldolica incrociata

[2] Quando uno dei due componenti carbonilici ha idrogeni  $\alpha$  particolarmente acidi, che siano rimovibili più velocemente di altri idrogeni  $\alpha$ .

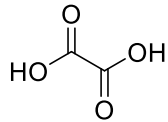


$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$	<b>pK<sub>a</sub></b>			<b>pK<sub>a</sub></b>
	19.2	EtOOC-CH <sub>2</sub> -COOEt	dietil malonato	<b>13</b>
		RCO-CH <sub>2</sub> -COOEt	$\beta$ -chetoestere	<b>11</b>
		RCO-CH <sub>2</sub> -COR	$\beta$ -dichetone	<b>9</b>
		NC-CH <sub>2</sub> -CN	$\beta$ -dinitrile	<b>11</b>
$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{H} \end{array}$	17			

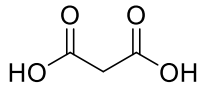
*Gli idrogeni sono acidi perché la base coniugata è stabilizzata per risonanza*

# acidi bicarbossilici

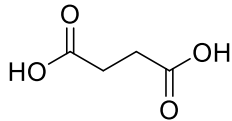
ohimé, *m*angio solo *g*elati *a*l *p*istacchio



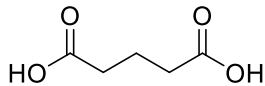
**ossalico**



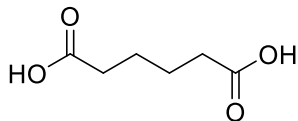
**malonico**



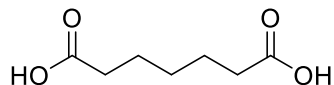
**succinico**



**glutarico**



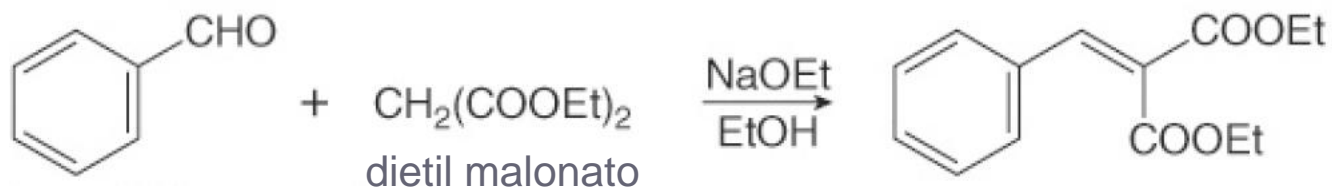
**adipico (esandioico)**



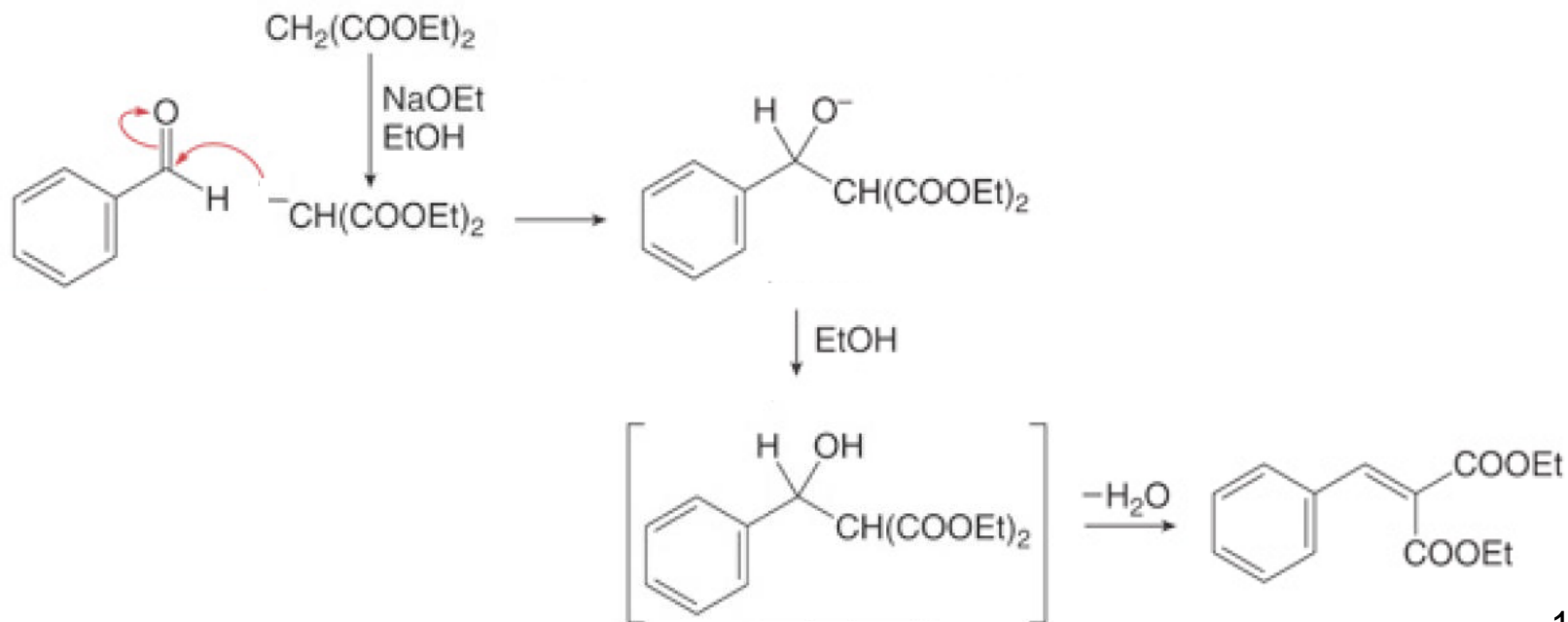
**pimelico (eptandioico)**

# Reazione aldolica incrociata

## Esempio

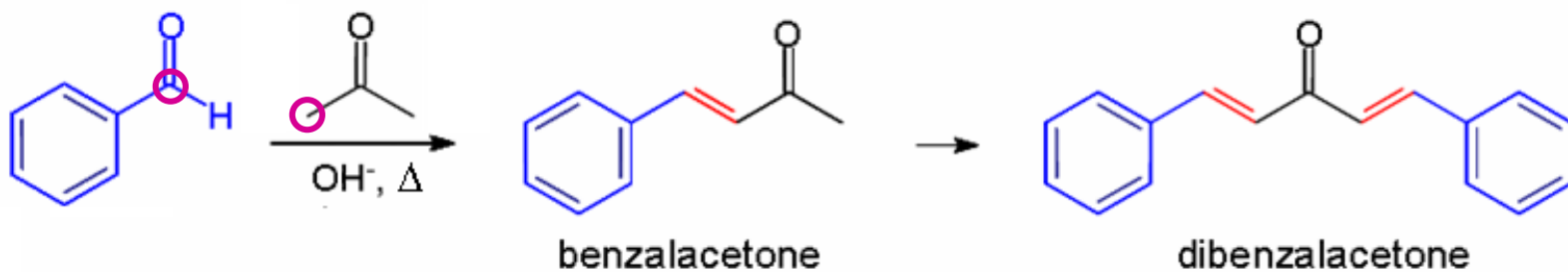
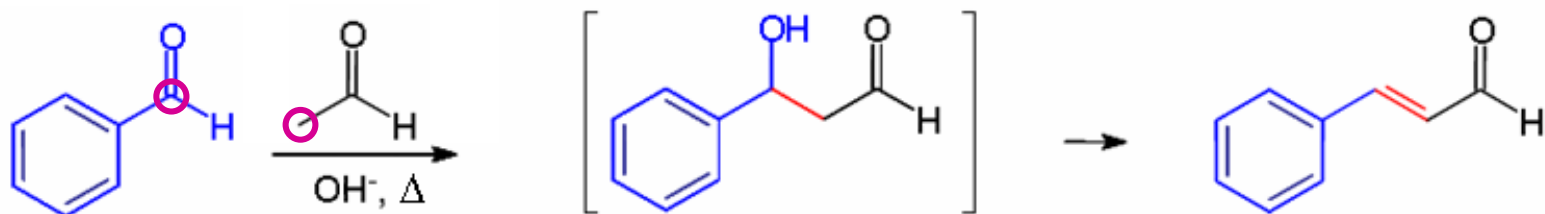
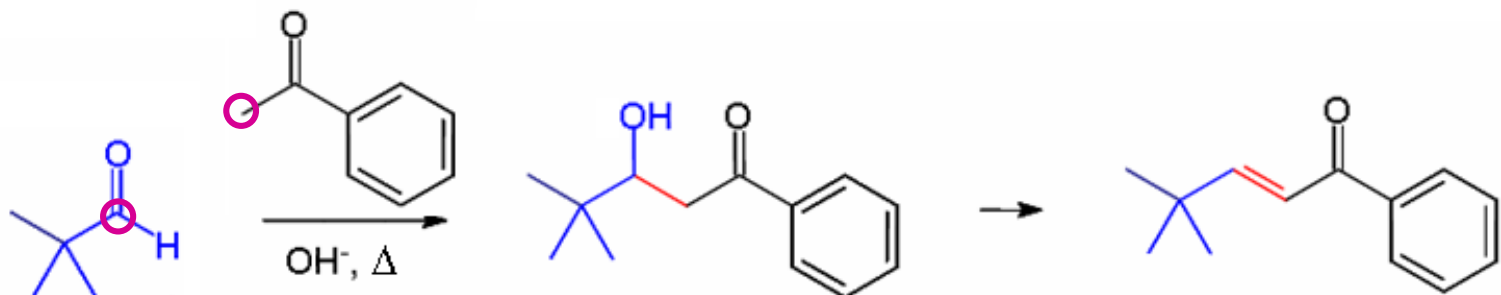


## Meccanismo



# Condensazione aldolica mista

## Esempi



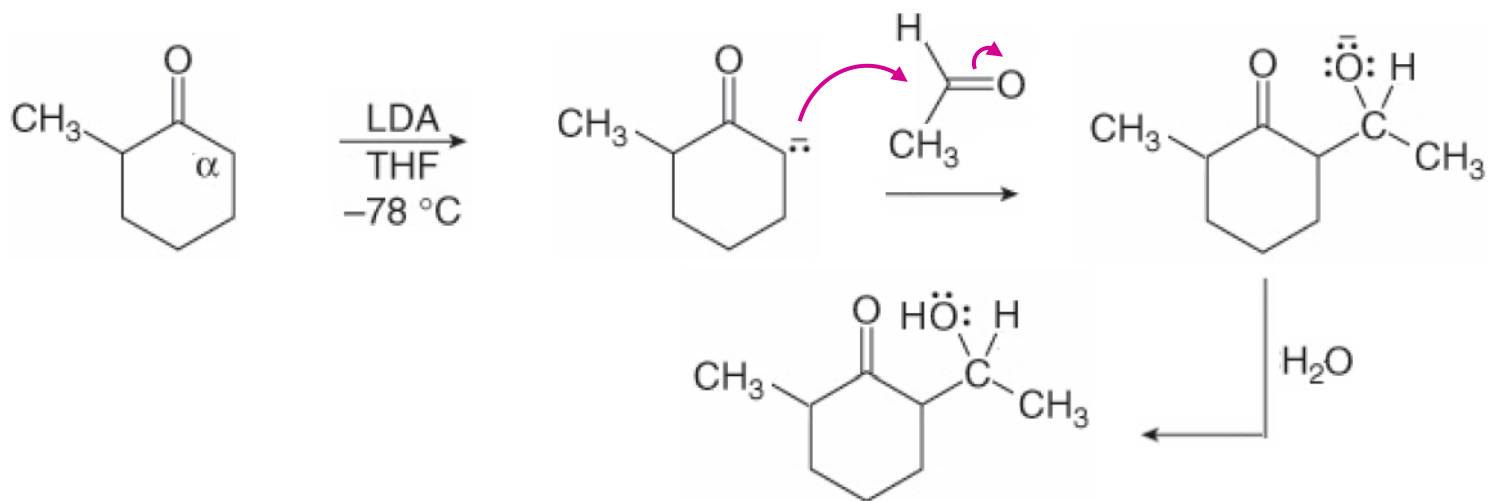
# Reazioni aldoliche mirate

- Una reazione aldolica *mirata* è una reazione nella quale si sceglie tra i due composti carbonilici quale diventa l'enolato nucleofilo e quale reagisce al carbonio carbonilico elettrofilo:
  - [1] L'enolato di un composto carbonilico è preparato con LDA.
  - [2] Il secondo composto carbonilico (l'elettrofilo) viene aggiunto a questo enolato.
- Entrambi i componenti carbonilici possono avere H  $\alpha$  perché solo uno viene in contatto con la base (LDA) e quindi diventa enolato.
- Quando si usa un chetone asimmetrico, LDA forma selettivamente l'enolato cinetico meno sostituito.

# Reazioni aldoliche mirate

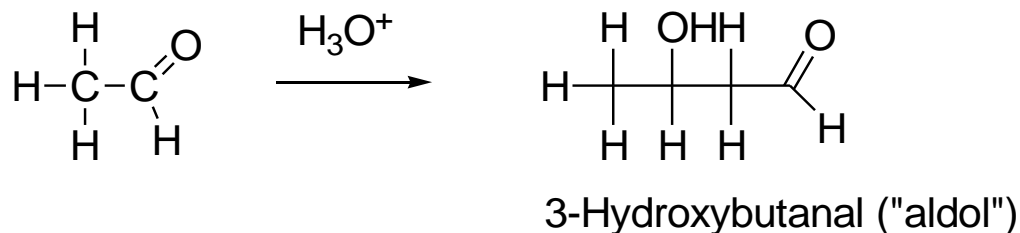
## Esempio

- 2-Metilcicloesanonone e acetaldeide sono entrambi enolizzabili
  - Se fatti reagire insieme in presenza della base darebbero una miscela di prodotti, derivanti da 4 diverse condensazioni aldoliche.
  - Ma se uno solo viene enolizzato, la condensazione è una sola.



## CONDENSAZIONE ALDOLICA ACIDO CATALIZZATA

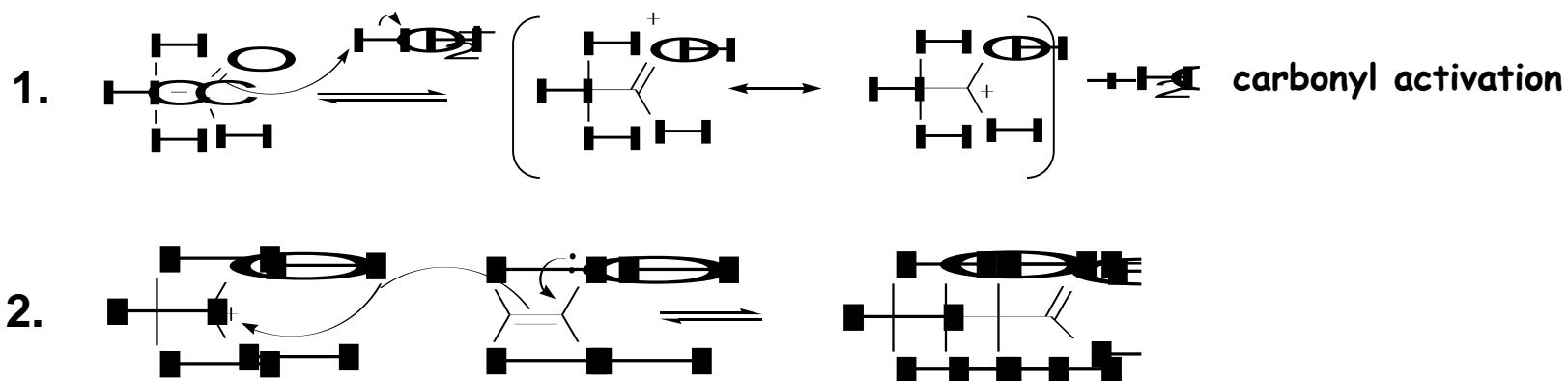
Il nome condensazione aldolica, l'autocondensazione di un'aldeide è stata denominata così da Carles Wurtz nel 1872, che preparò il 3-idrossibutanale (chiamato "aldolo") trattando l'acetaldeide con HCl diluito.



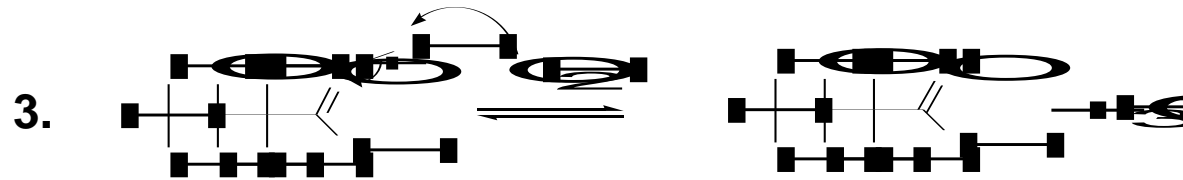
In seguito la reazione fu studiata da altri chimici tra cui Hans Schmidt che per primo utilizzò condizioni basiche anziché acide.



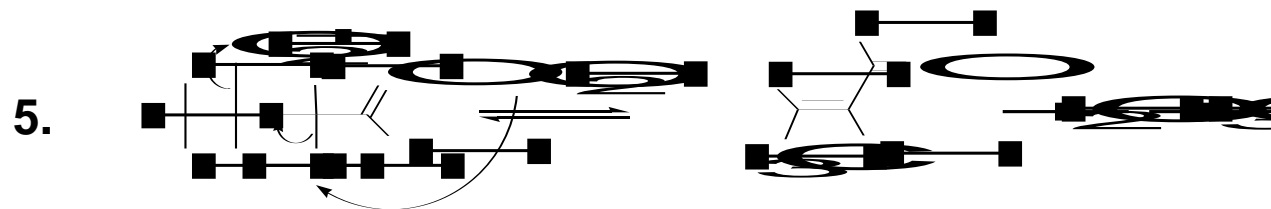
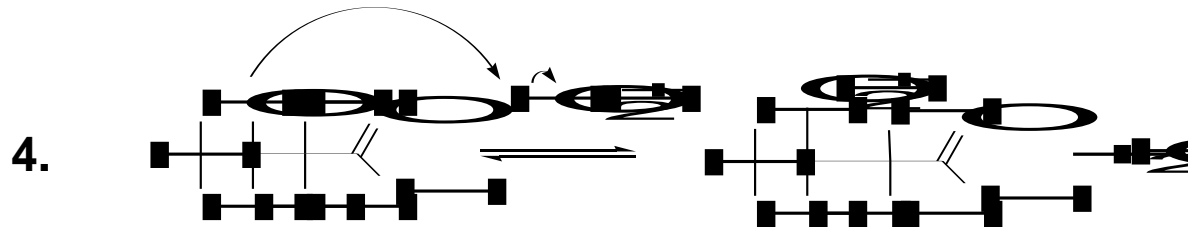
in ambiente acido si ha la formazione dell'enolo, un nucleofilo molto meno forte dell'enolato. Però l'ambiente acido rende il C=O un elettrofilo più forte, a causa della protonazione dell'ossigeno carbonilico



## La deprotonazione porta alla $\beta$ -idrossi aldeide

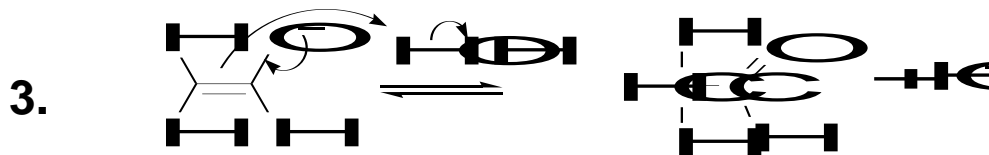
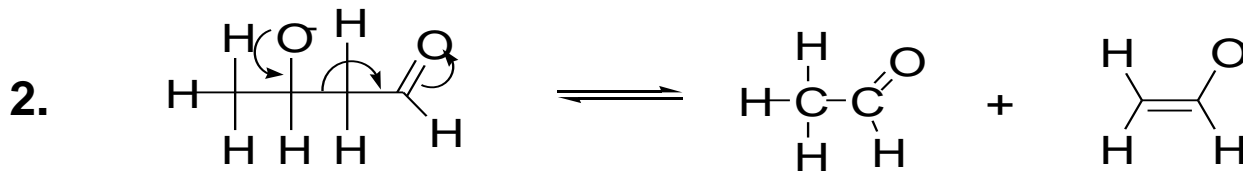
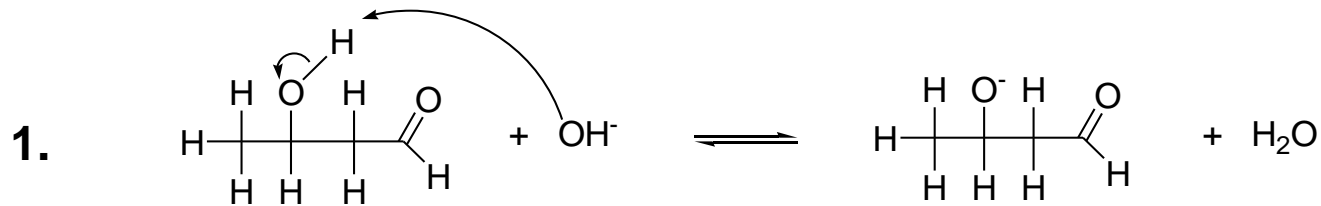


Il processo acido-base è difficile da fermare a livello di  $\beta$ -idrossi aldeide. L'ambiente acido favorisce la reazione di eliminazione (E1 o E2).



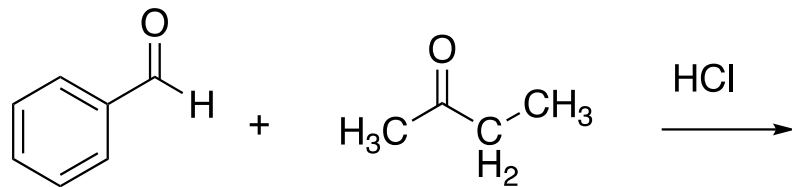
## Reazione Retroaldolica

La condensazione aldolica, indipendentemente dalla catalisi acida o basica è una reazione di equilibrio. Il processo inverso è denominato **reazione retroaldolica**.

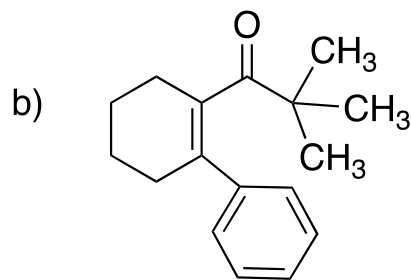
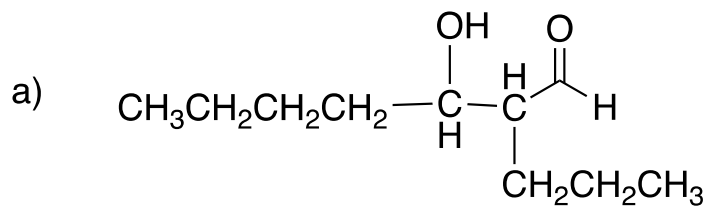


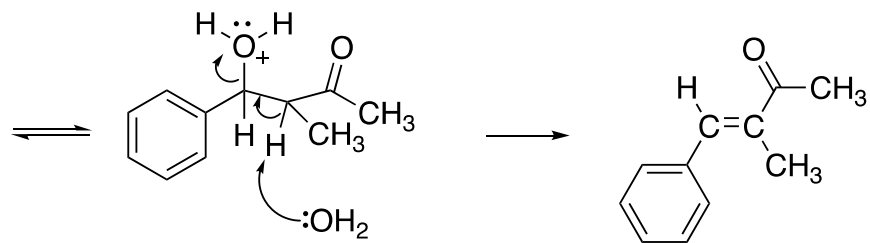
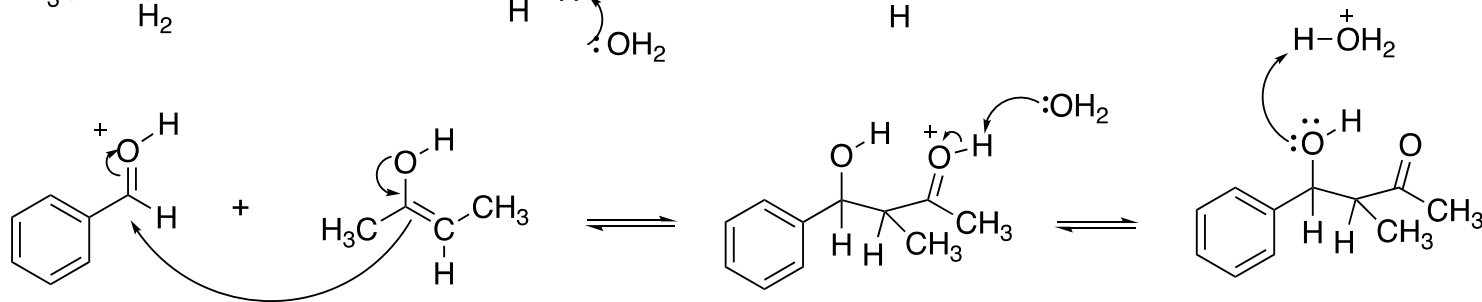
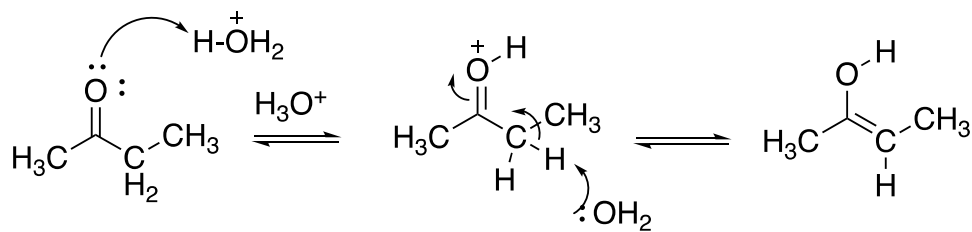
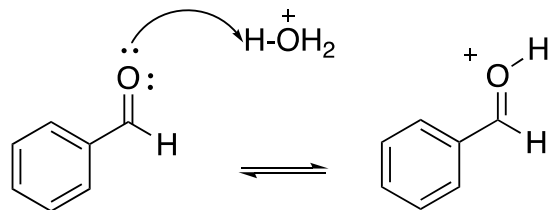
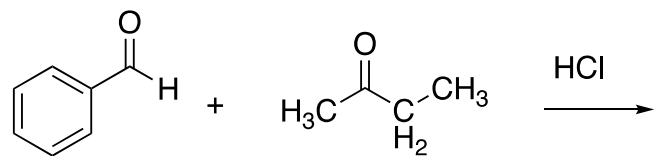
la facilità con cui questo processo avviene dipende da effetti sterici alle posizioni  $\alpha$  e  $\beta$  rispetto al carbonile.

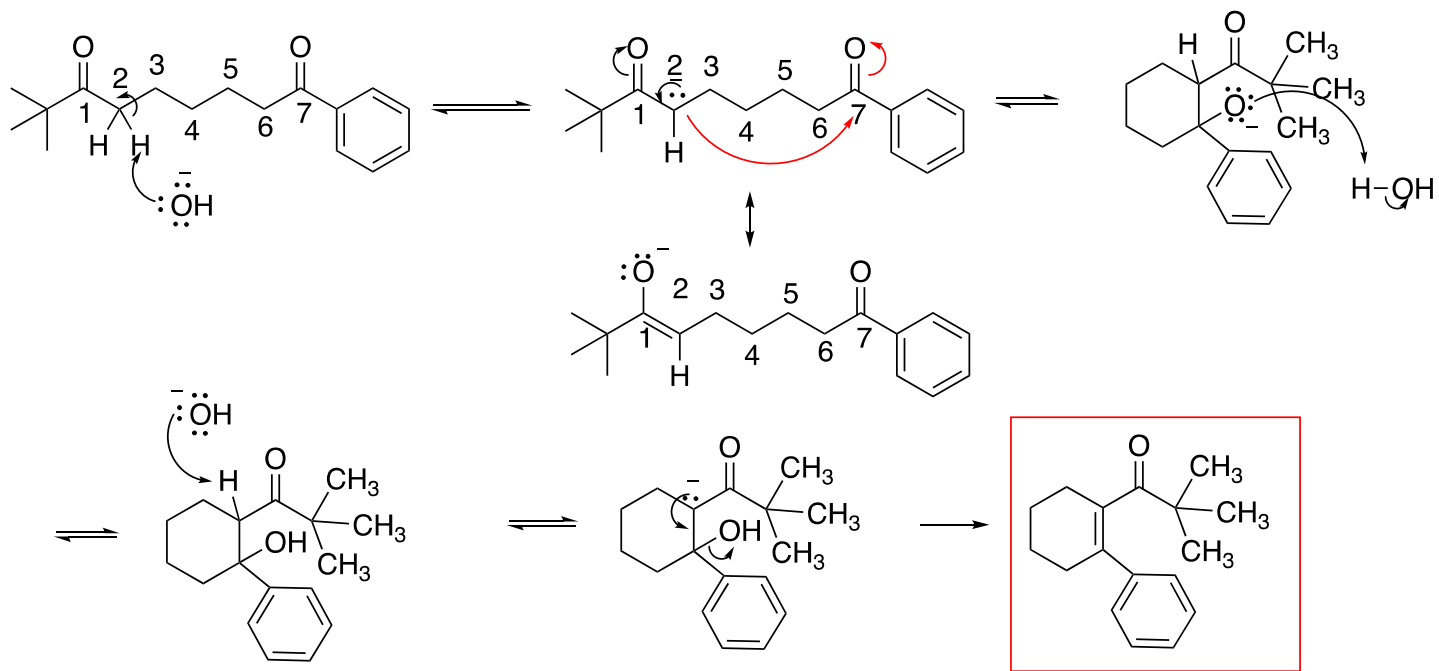
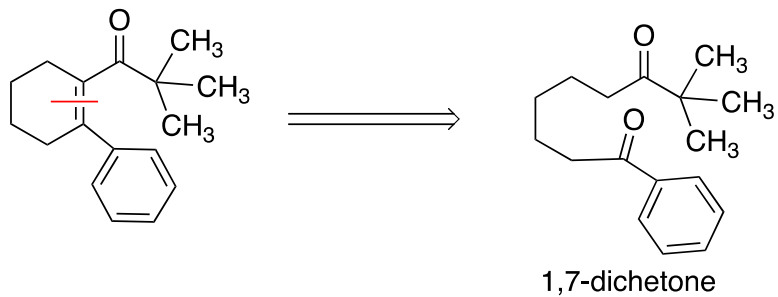
Scrivere il prodotto della reazione

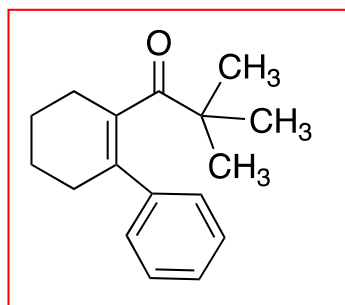
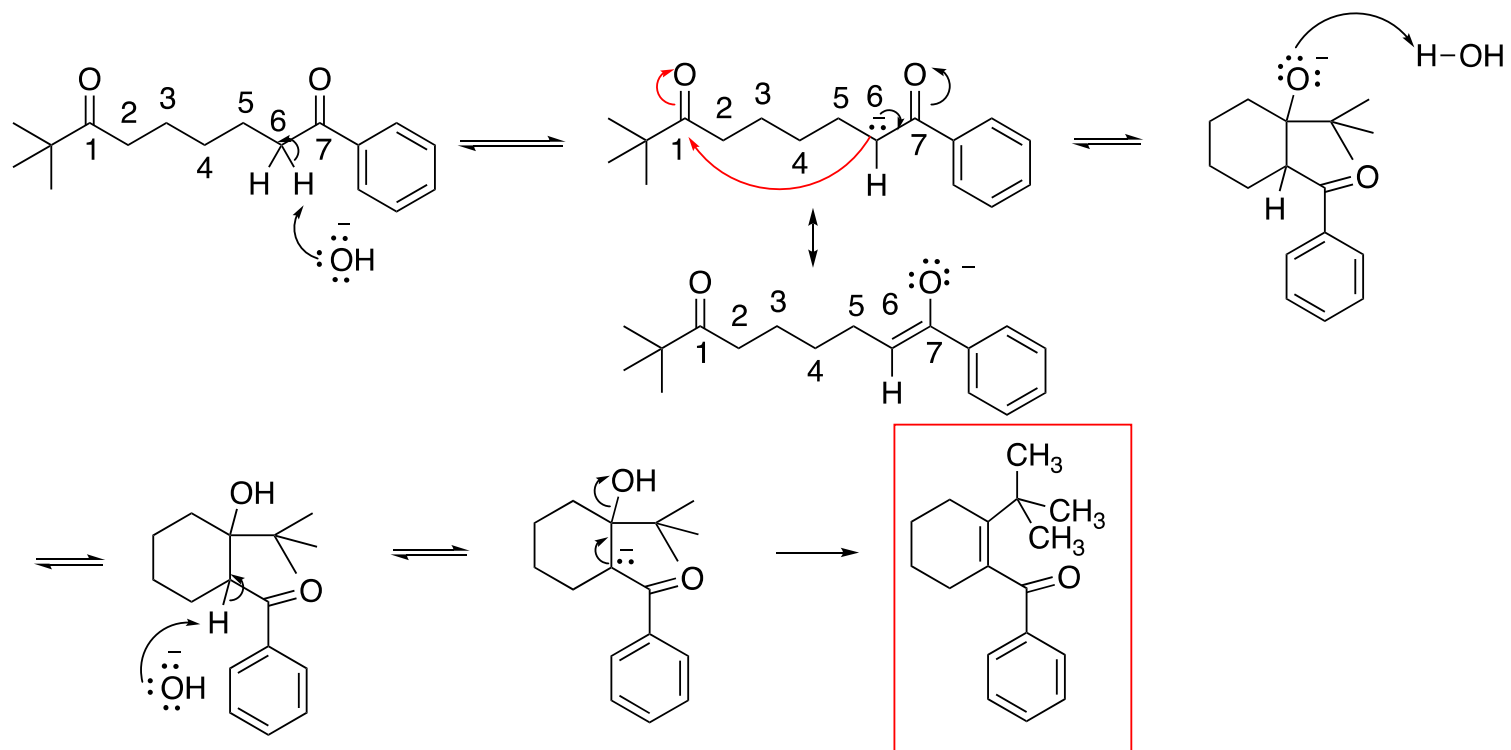


Scrivere le formule di struttura dei reagenti necessari per sintetizzare i seguenti prodotti

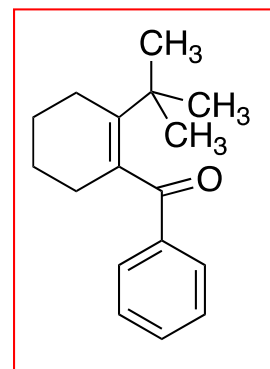








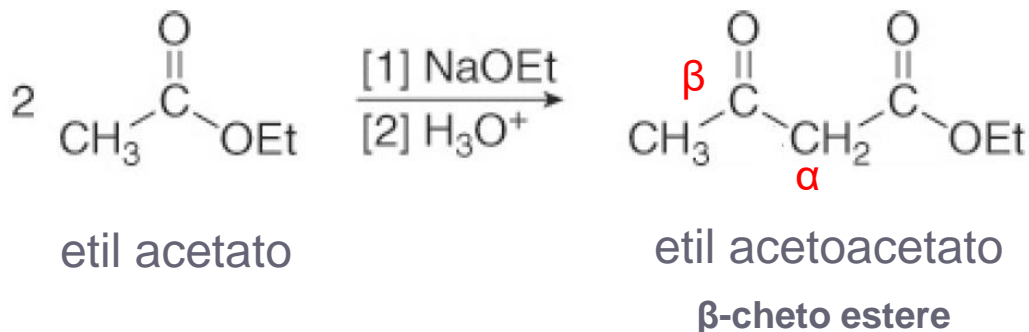
**vs.**



# Reazioni di condensazione degli esteri

# Reazione di Claisen

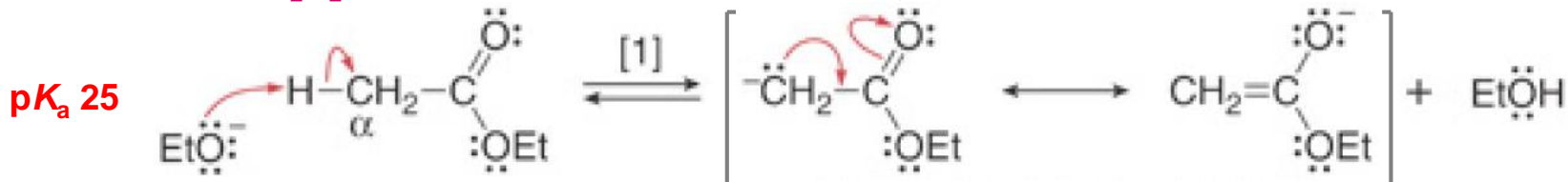
- Nella reazione di Claisen, due molecole di un estere reagiscono insieme, in presenza di una base alcossido per formare un  $\beta$ -cheto estere.
- ▶ Diversamente dalla reazione aldolica in cui la base è usata come catalizzatore, nella reazione di Claisen è necessario **un equivalente** di base *per deprotonare il  $\beta$ -cheto estere formato*.



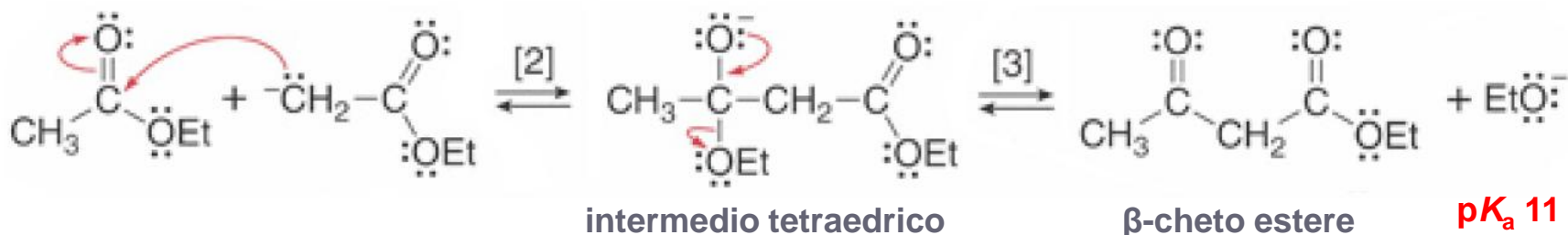
# Reazione di Claisen

## Meccanismo

**Stadio [1]:** Formazione dell'enolato, nucleofilo



**Stadi [2] e [3]:** addizione nucleofila, formazione dell'intermedio tetraedrico e perdita del gruppo uscente

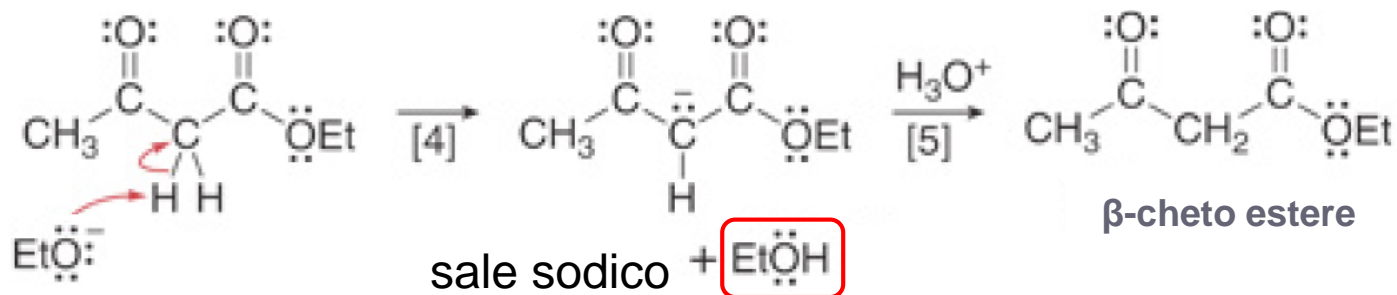


- La reazione è di equilibrio e l'equilibrio è spostato a sinistra
  - Per spostare a destra l'equilibrio e quindi isolare il  $\beta$ -cheto estere, è **necessario che possa venir salificato**. Ecco perché la base deve essere in rapporto equimolare.

# Reazione di Claisen

## Meccanismo

### Stadi [4] e [5]: Deprotonazione e protonazione

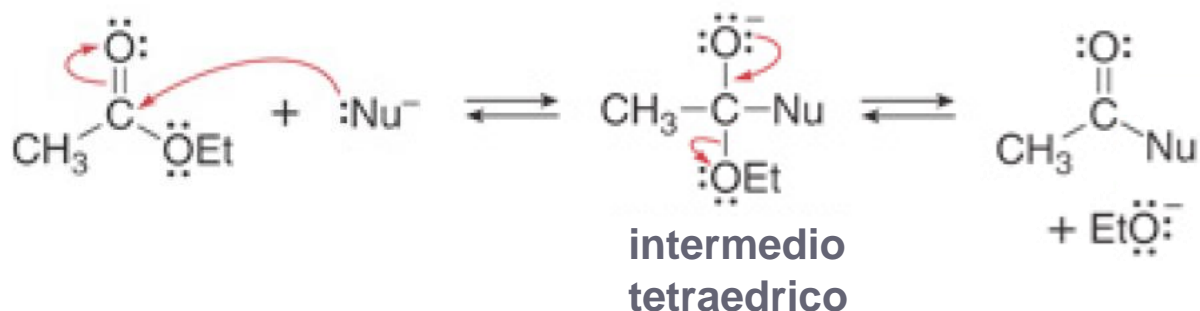


- La formazione irreversibile dell'enolato del β-chetoestere, stabilizzato per risonanza, sposta l'equilibrio a destra distillando l'etanolo.

# Reazione di Claisen

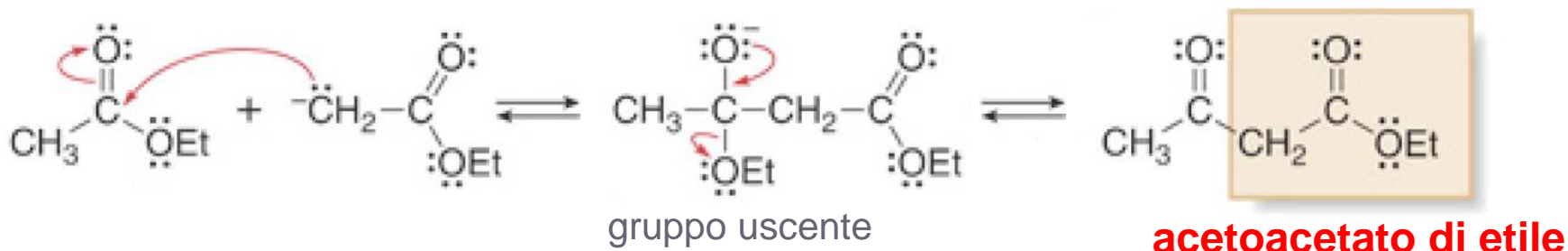
- La reazione caratteristica degli esteri è la sostituzione nucleofila acilica.

Sostituzione nucleofila acilica



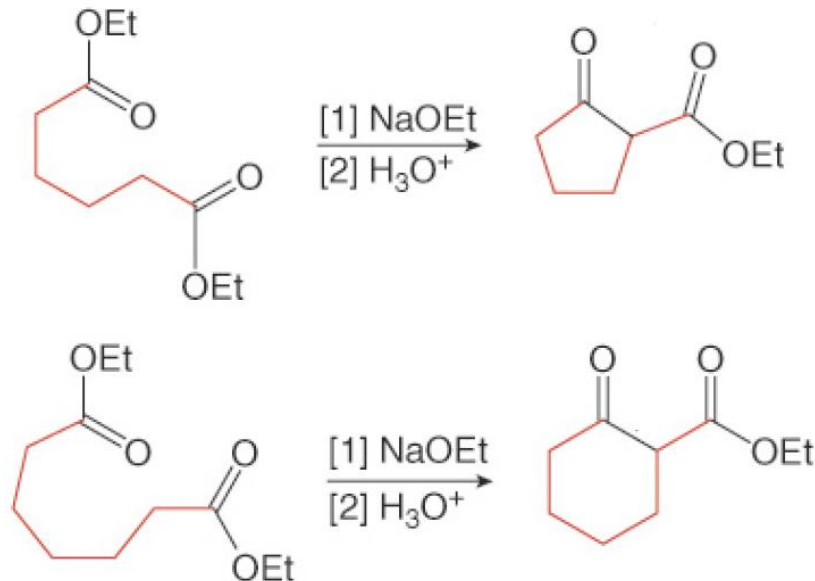
- La reazione di Claisen è una sostituzione nucleofila acilica in cui il nucleofilo è l'enolato dell'estere stesso.

perdita del gruppo uscente



# Reazione di Dieckmann

- Una reazione di Claisen intramolecolare che porta quindi a prodotti ciclici è chiamata reazione di Dieckmann.
  - Buone rese si ottengono da 1,6- e 1,7-diesteri.

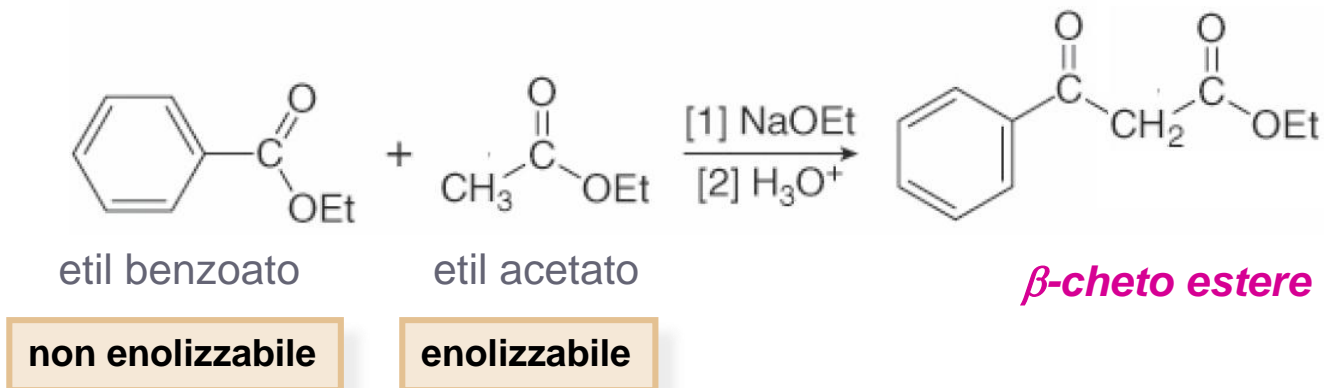


# Reazione di Claisen incrociata

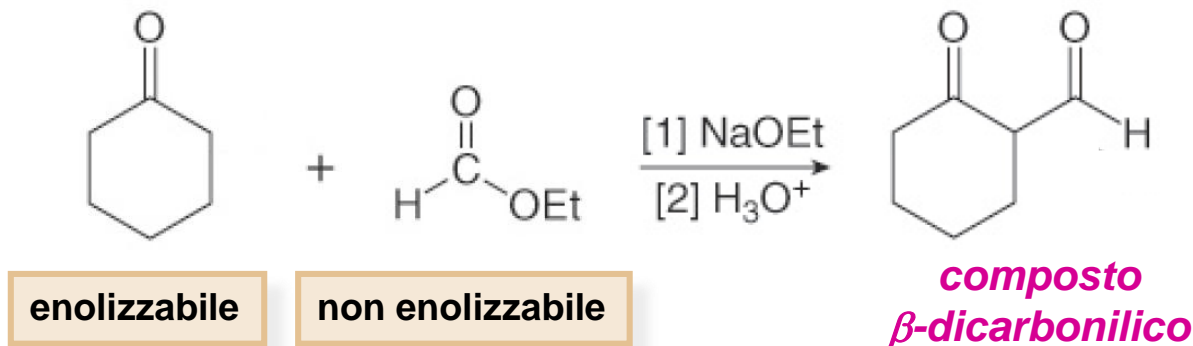
- ❑ Come la reazione aldolica, è possibile talvolta condurre una reazione di Claisen con due substrati diversi.
- ❑ Come per la reazione aldolica, una reazione di Claisen incrociata è utile sinteticamente in due casi:
  - [1] Quando uno solo dei due esteri ha idrogeni  $\alpha$  — in tal caso si forma un solo prodotto.
  - [2] Quando la reazione si fa tra un chetone e un estere — l'enolato si forma sempre dal chetone.
    - La reazione funziona meglio quando l'estere non ha idrogeni  $\alpha$ .
    - Il prodotto non è un  $\beta$ -cheto estere ma un composto  $\beta$ -dicarbonilico.

# Reazione di Claisen incrociata

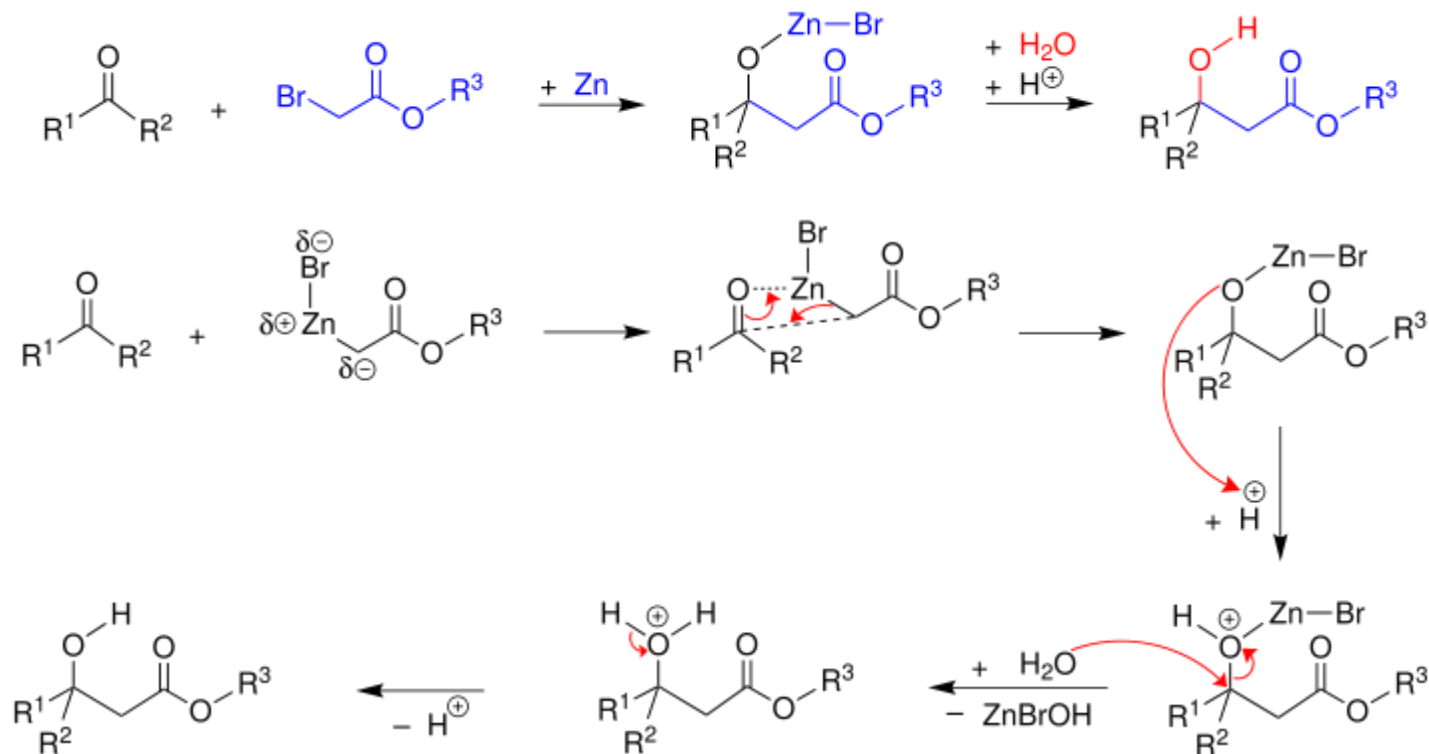
[1] Tra due esteri diversi dei quali solo uno ha idrogeni  $\alpha$  per poter formare l'enolato.



[2] Tra un chetone e un estere — l'enolato si forma sempre dal chetone.



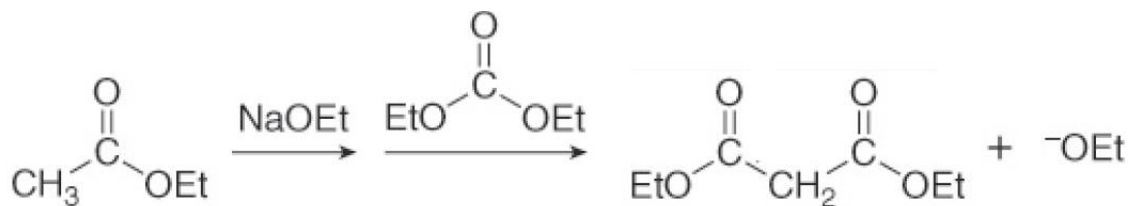
# Reazioni correlate alla Claisen incrociata: Reazione di Reformatzky



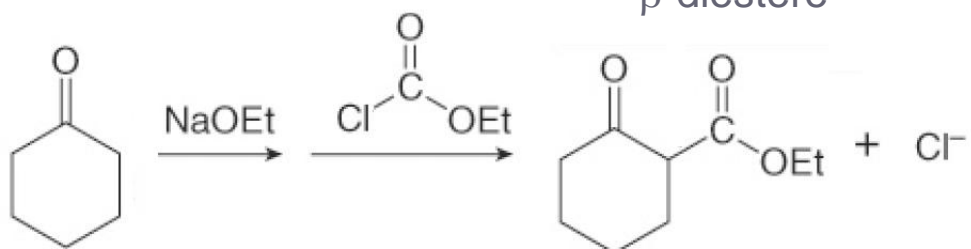
La reazione di Reformatzky è una alternativa alla reazione di un aldeide o un chetone con l'enolato di litio di un estere.

# Reazioni correlate alla Claisen incrociata

- I composti  $\beta$ -dicarbonilici si possono preparare anche facendo reagire un enolato con dietil carbonato ed etil cloroformiato.



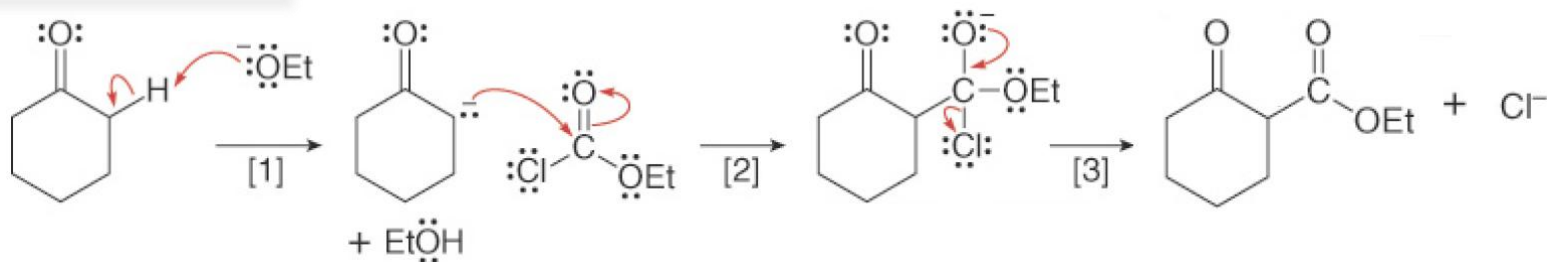
$\beta$ -diestere



$\beta$ -cheto estere

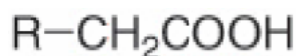
Si elimina  $\text{Cl}^-$  e non  $\text{EtO}^-$  perché miglior LG

## Meccanismo

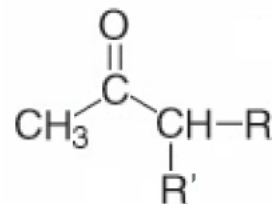
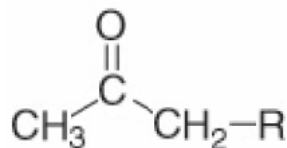


# $\alpha$ -Alchilazione di composti 1,3-dicarbonilici

- Si può introdurre un gruppo alchilico in  $\alpha$  ai gruppi carbonilici di un composto 1,3-dicarbonilico come il diestere malonico ( $\text{ROOCCH}_2\text{COOR}$ ) e l'estere acetoacetico ( $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOR}$ ).
- La **sintesi malonica** è utile per preparare acidi carbossilici, derivati dell'acido acetico.

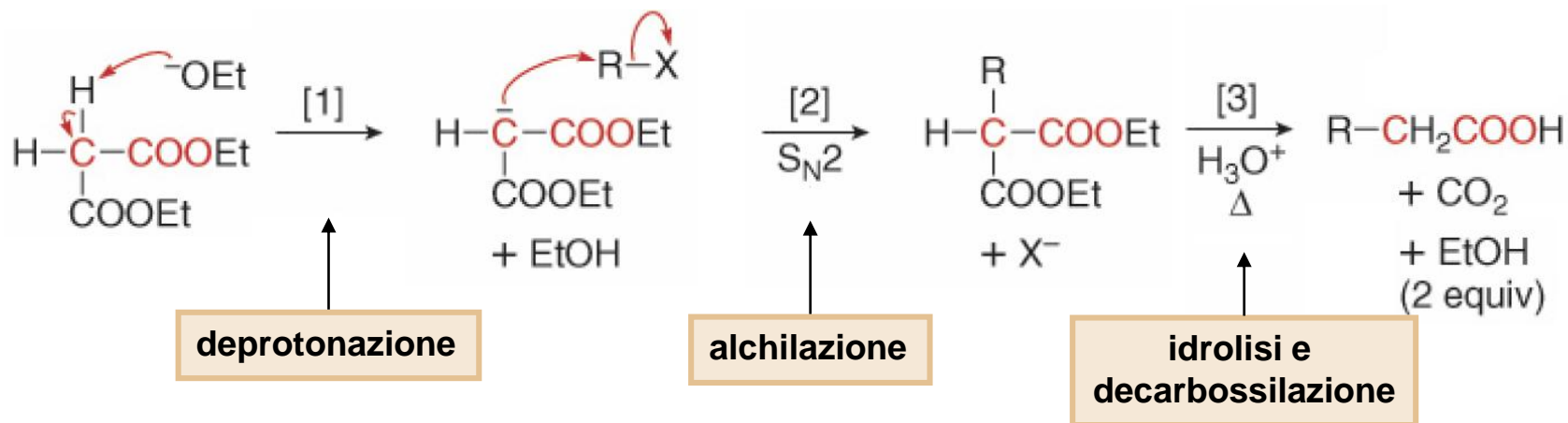


- La **sintesi acetoacetica** è utile per preparare metil chetoni, derivati quindi dell'acetone.



# Sintesi malonica

- La sintesi converte il diestere dietil malonato in un acido carbossilico, in tre stadi.

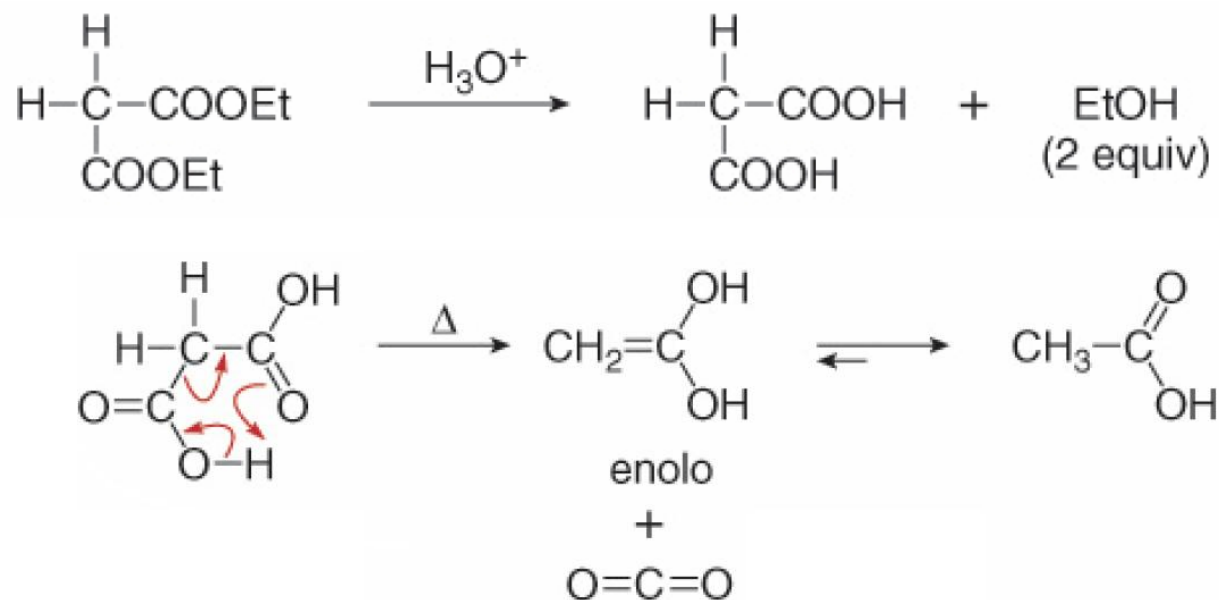


- Partendo da  $\text{R-X}$ , con la sintesi malonica, si aggiunge a  $\text{R}$  il raggruppamento  $\text{CH}_2\text{COOH}$ .



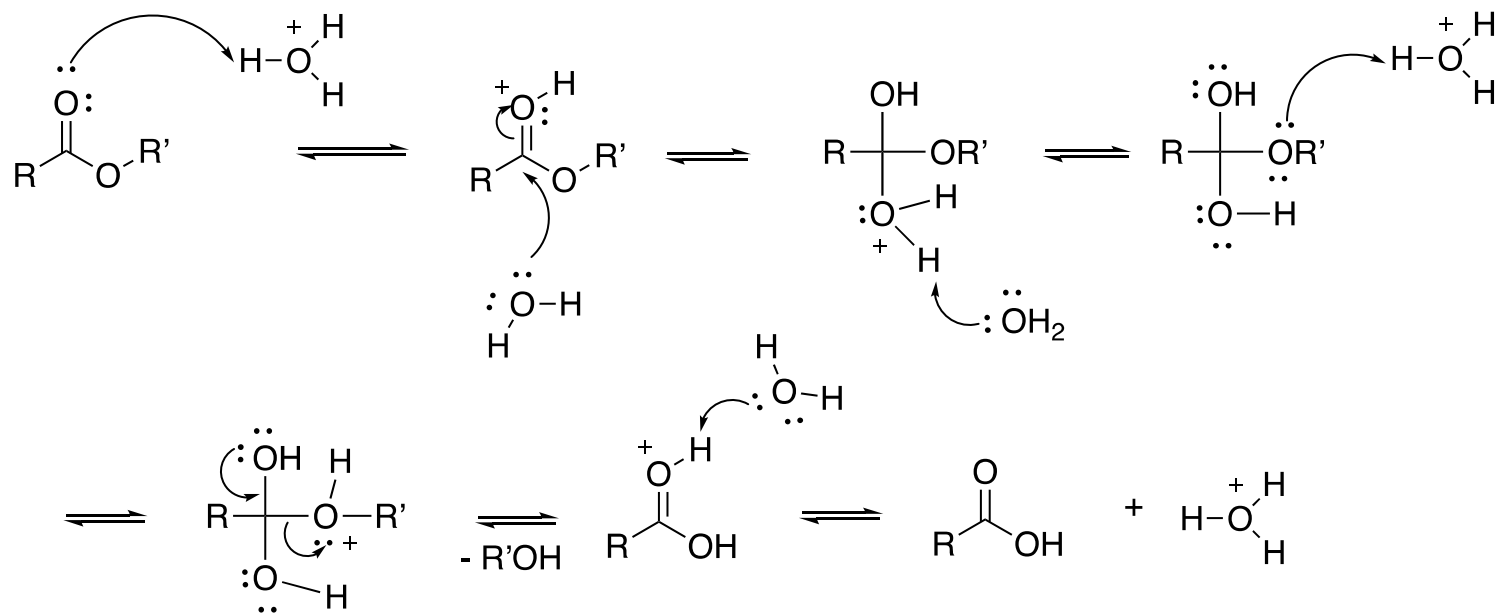
# Sintesi malonica: idrolisi e decarbossilazione

- ❑ Riscaldando il diestere malonico in acido acquoso, i gruppi esterei si idrolizzano a gruppi carbossilici, uno dei quali perde  $\text{CO}_2$ , attraverso un ciclo a sei termini.



**La decarbossilazione non è una reazione comune a tutti gli acidi. Avviene con i  $\beta$ -diacidi e con i  $\beta$ -chetoacidi perché  $\text{CO}_2$  viene eliminata attraverso uno stato di transizione a sei termini.**

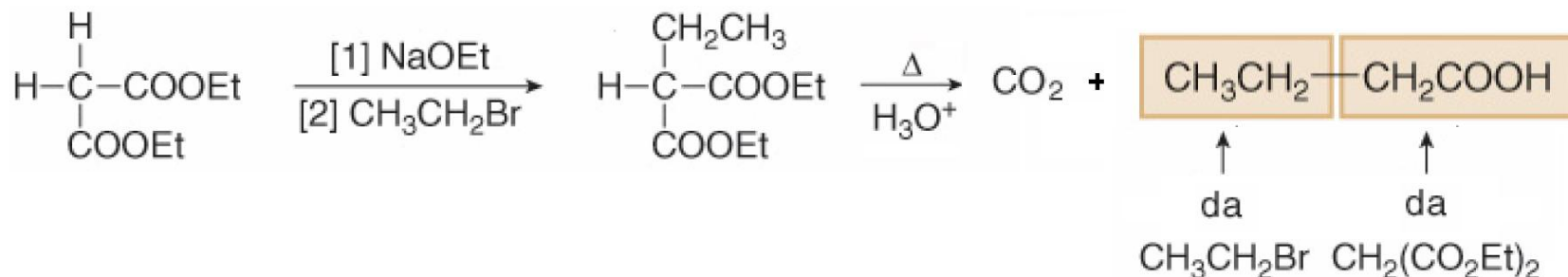
# meccanismo di idrolisi acida di esteri



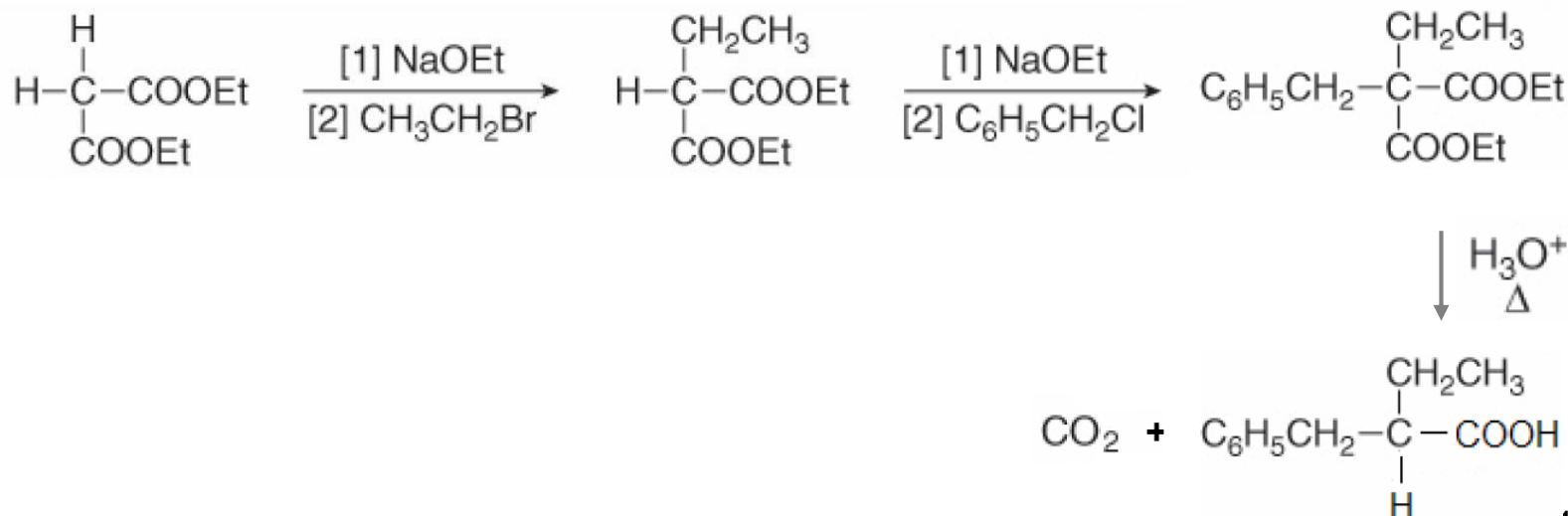
# Sintesi malonica

## Esempi

### □ Sintesi dell'acido butanoico

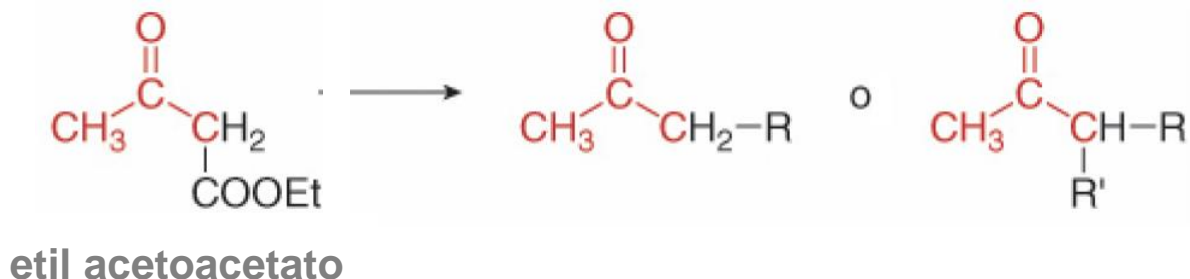


### □ Sintesi dell'acido 2-benzilbutanoico



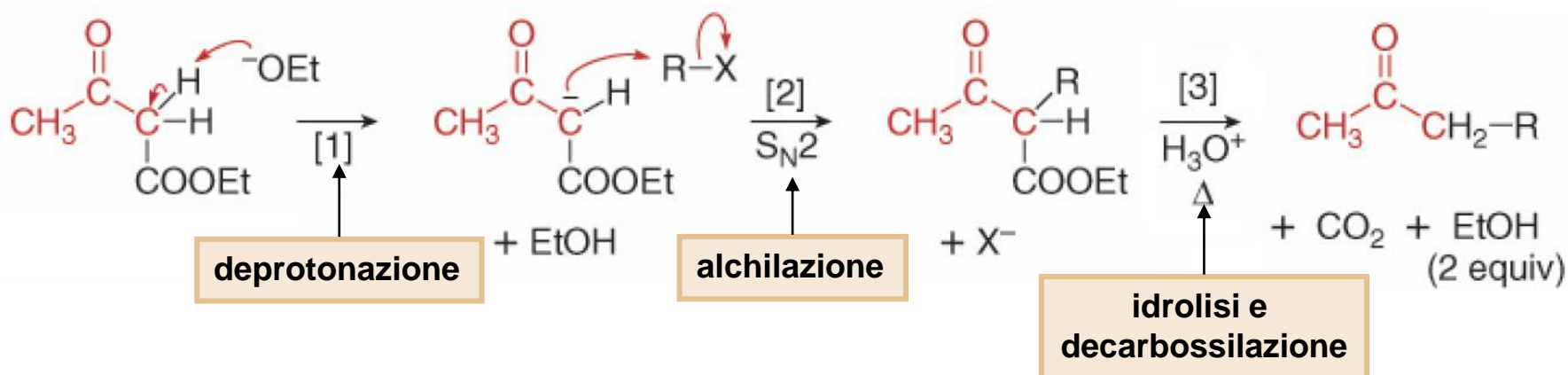
# Sintesi acetoacetica

- È un metodo per la sintesi di metil chetoni.



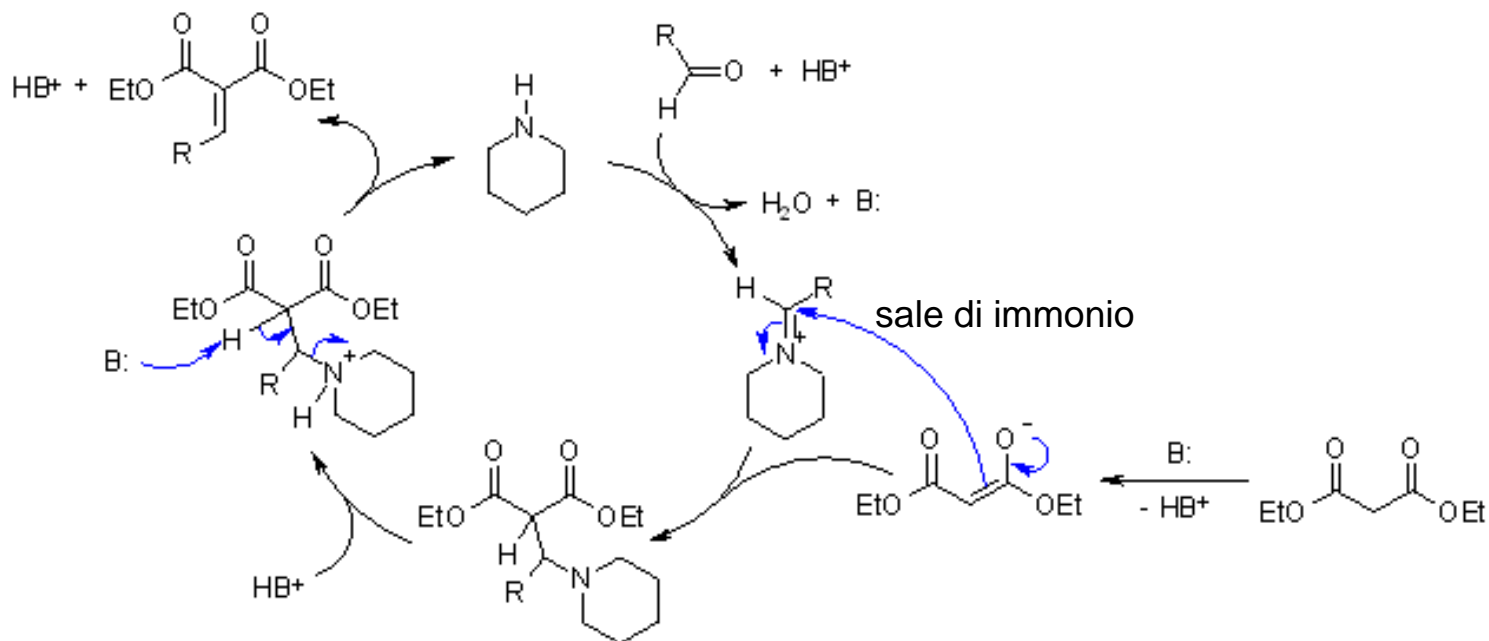
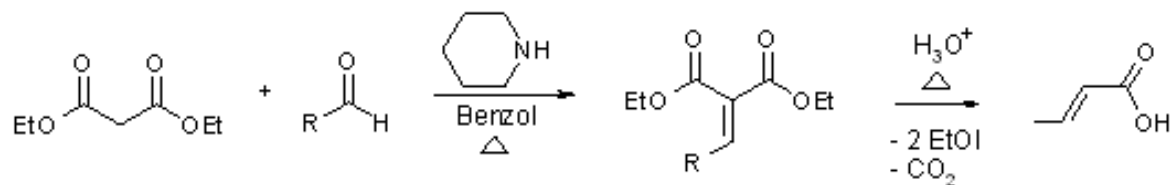
## Meccanismo

- Gli stadi sono gli stessi della sintesi malonica.



# Condensazione di Knoevenagel

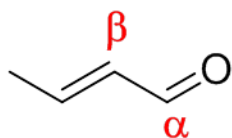
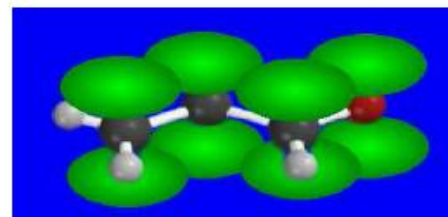
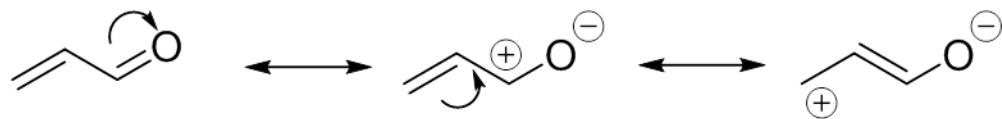
La reazione è simile ad una condensazione aldolica. Data l'acidità del diestere malonico si utilizzano ammine secondarie come basi. Queste ammine non agiscono solo da basi ma prendono parte al meccanismo formando ioni immonio.



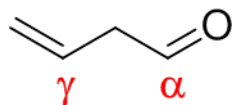
# Reattività di aldeidi e chetoni $\alpha,\beta$ -insaturi

# Aldeidi e chetoni $\alpha,\beta$ -insaturi

I composti carbonilici  $\alpha,\beta$ -insaturi sono stabilizzati dalla risonanza



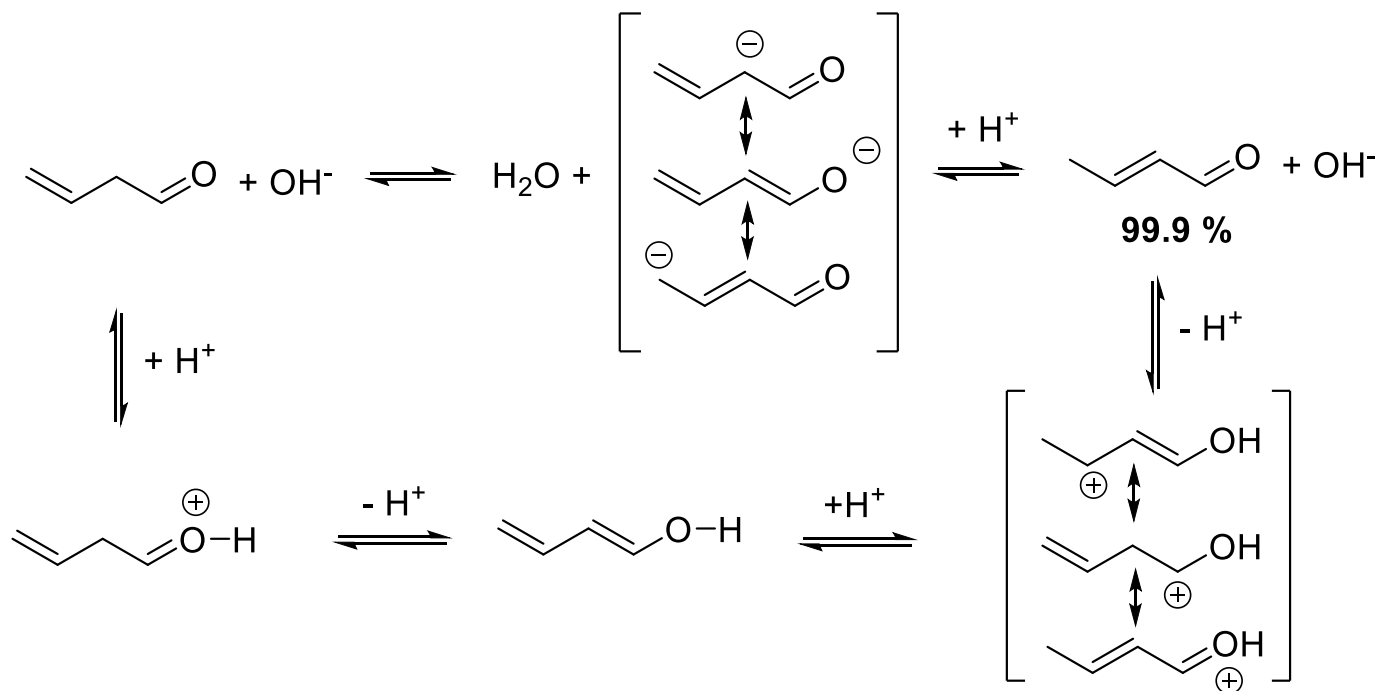
aldehyde crotonica



vinilacetaldeide

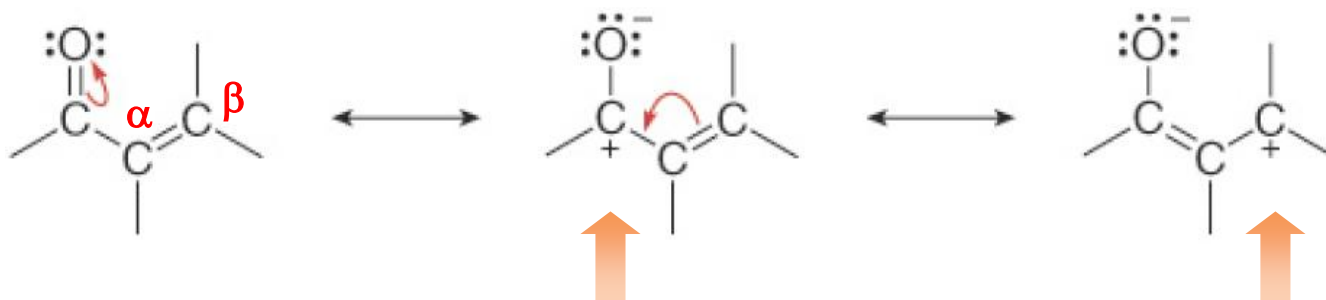
$$\Delta H^\circ = -6 \text{ kcalmol}^{-1}$$

In condizioni acide o basiche i composti  $\gamma$ -insaturi si trasformano in  $\beta$ -insaturi



# Aldeidi e chetoni $\alpha,\beta$ -insaturi

- ❑ I composti carbonilici  $\alpha,\beta$ -insaturi sono stabilizzati dalla risonanza e hanno due siti elettrofili — il carbonio carbonilico e il carbonio  $\beta$ .

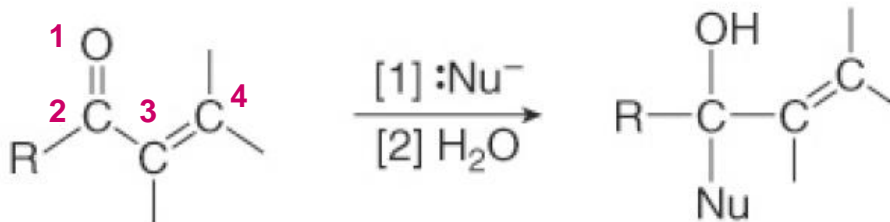


- ❑ Ciò significa che i composti carbonilici  $\alpha,\beta$ -insaturi possono reagire con i nucleofili ai due siti elettrofili.
- ❑ L'addizione di un nucleofilo al carbonio carbonilico è chiamata addizione 1,2 e porta ad un alcool allilico.

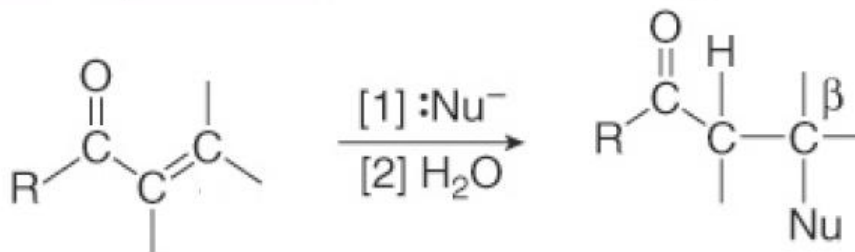
# Composti $\alpha,\beta$ -insaturi

- L'addizione di un nucleofilo al carbonio  $\beta$  è chiamata addizione 1,4, o *addizione coniugata*, e porta ad un chetone con un nuovo sostituente al carbonio  $\beta$ .
- In generale nucleofili hard danno addizione 1,2 mentre nucleofili soft danno addizione 1,4.

**Addizione 1,2**

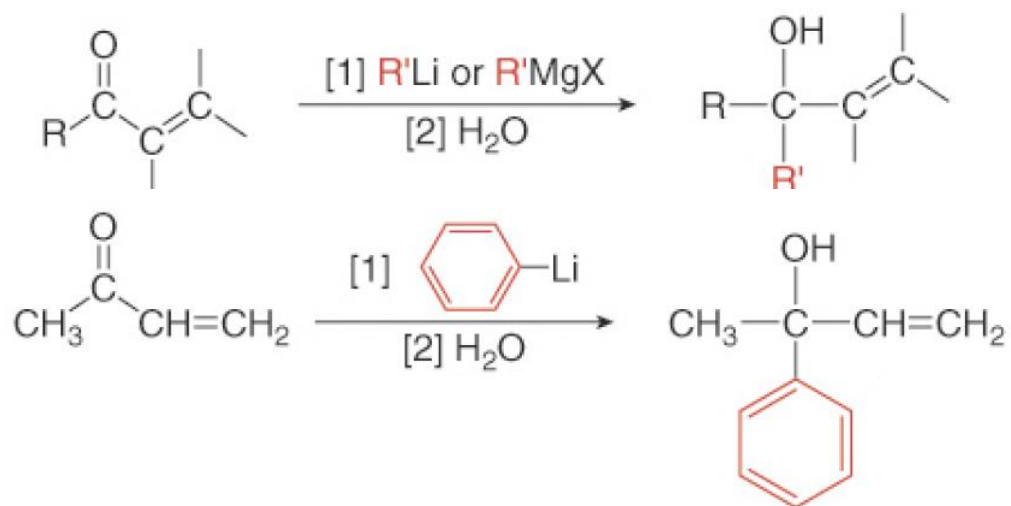


**Addizione 1,4**



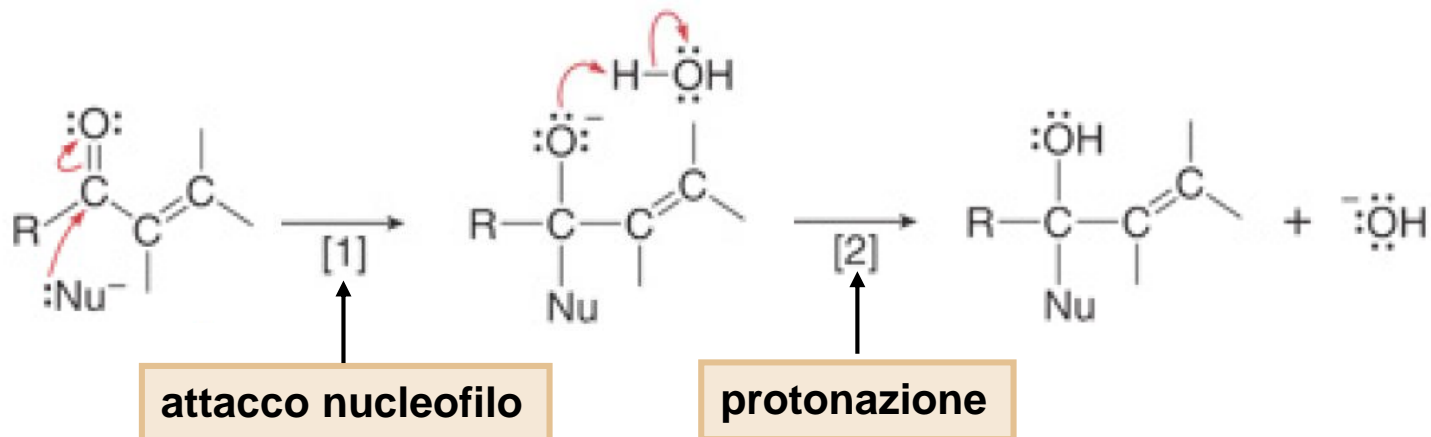
# Addizione 1,2

- Nucleofili forti come organolitio e reattivi di Grignard danno addizione 1,2.



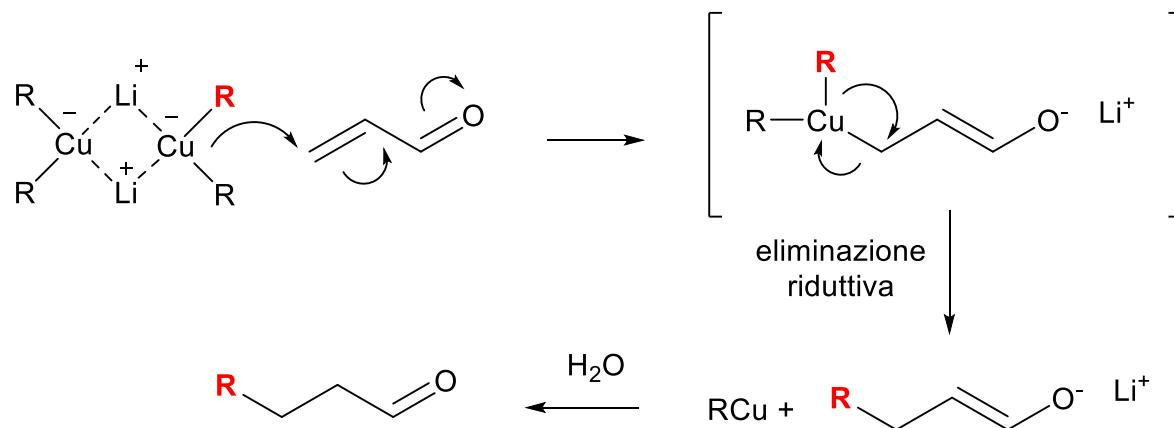
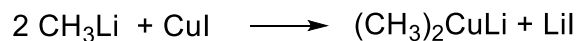
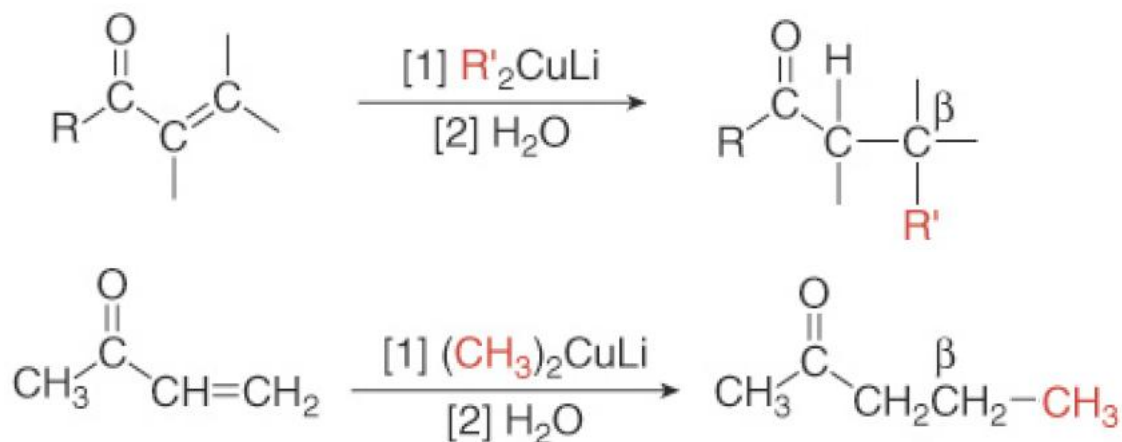
## Meccanismo

- Identico all'addizione nucleofila a un'aldeide o un chetone



# Addizione 1,4

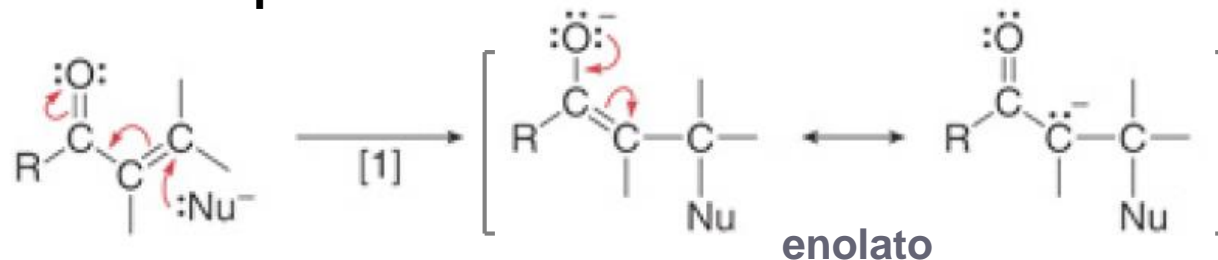
- Nucleofili deboli come organocuprati ed enolati di esteri danno addizione 1,4.



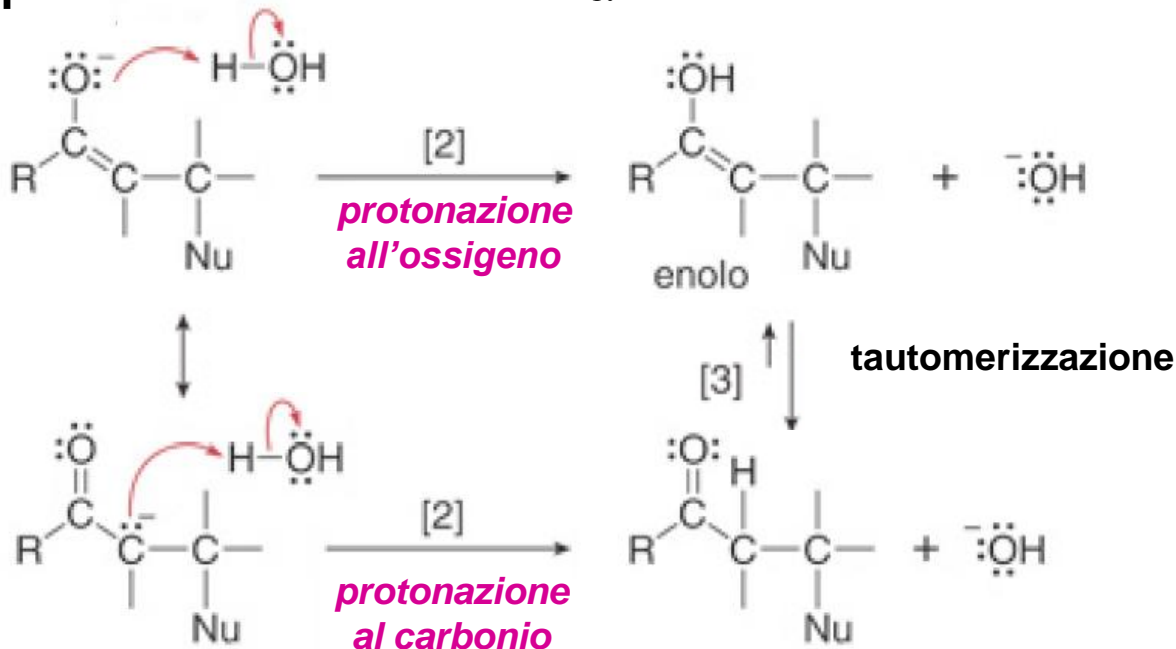
# Addizione 1,4

## Meccanismo

**Parte [1]:** Attacco nucleofilo al carbonio  $\beta$  con formazione di un enolato stabilizzato per risonanza.



**Parte [2]:** Protonazione all'ossigeno forma l'enolo che tautomerizza nel chetone. La protonazione al carbonio  $\alpha$  forma direttamente il chetone.



# Reazioni di Addizione 1,2 e 1,4

- Le basi forti danno addizione diretta al C=O (addizione 1,2)

Composti di Organolitio RLi  
Reattivi di Grignard RMgX  
Acetiluri  
Litio Alluminio idruro  $\text{LiAlH}_4$

BASI forti  
Addizione 1,2

- I nucleofili che sono basi deboli danno addizione coniugata (addizione 1,4),

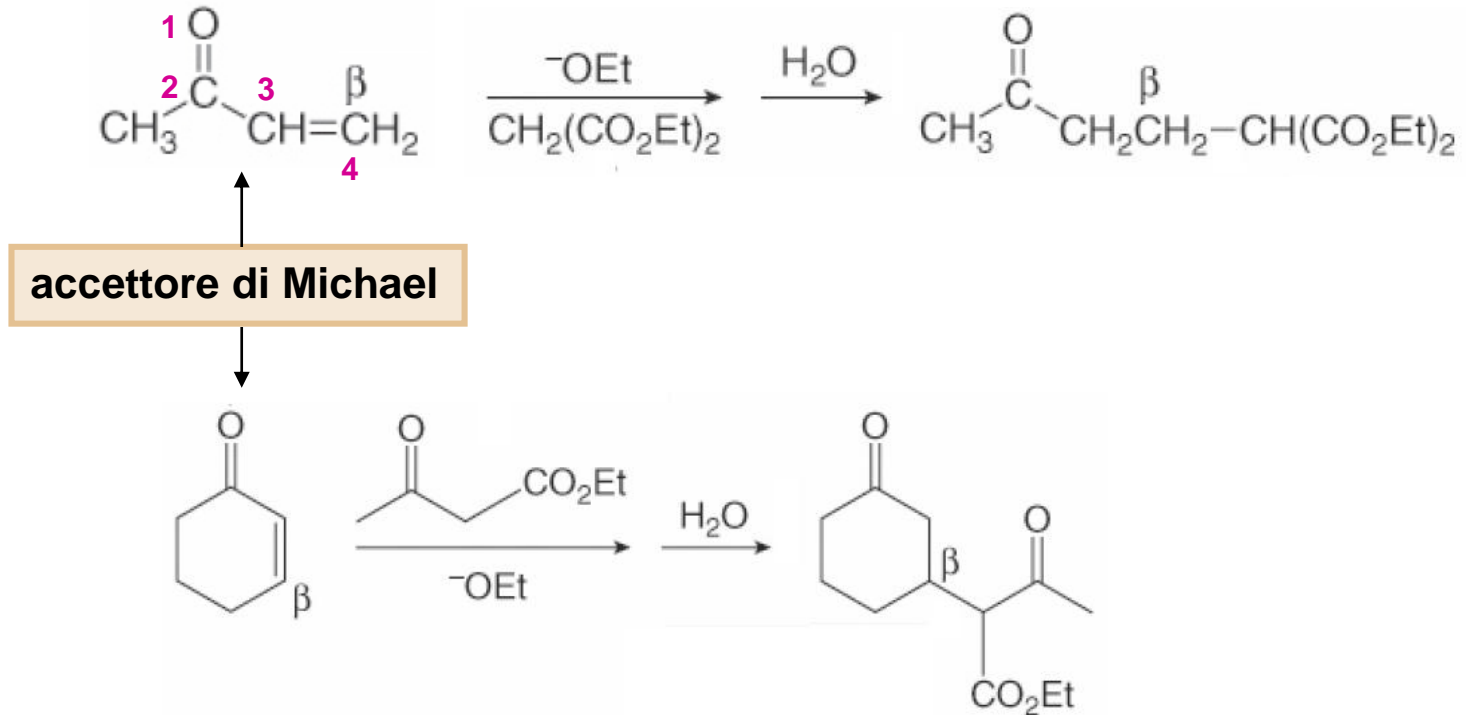
Ammine  
Enolati di composti  $\beta$ -dicarbonilici  
Composti organocuprati e cadmio organici  
(RMgX + CuCl or CdCl<sub>2</sub>)  
Litio dialchilcuprati  
Ione cianuro  
Tiolati

BASI DEBOLI  
Addizione 1,4

# Reazione di Michael

Arthur Michael (1853-1942), Università di Tufts e Harvard

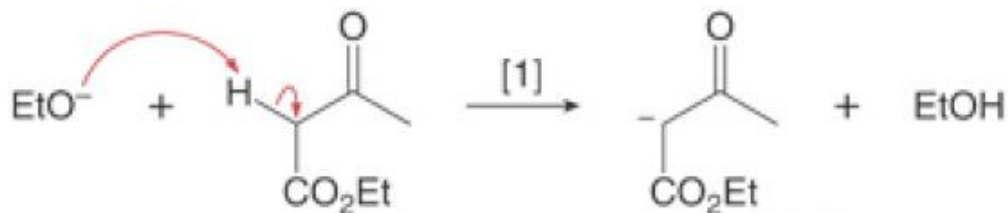
- La reazione di Michael comporta l'addizione coniugata (1,4) di un enolato stabilizzato per risonanza (quindi derivato da un composto 1,3-dicarbonilico) sul carbonio  $\beta$  di un sistema carbonilico  $\alpha,\beta$ -insaturo.



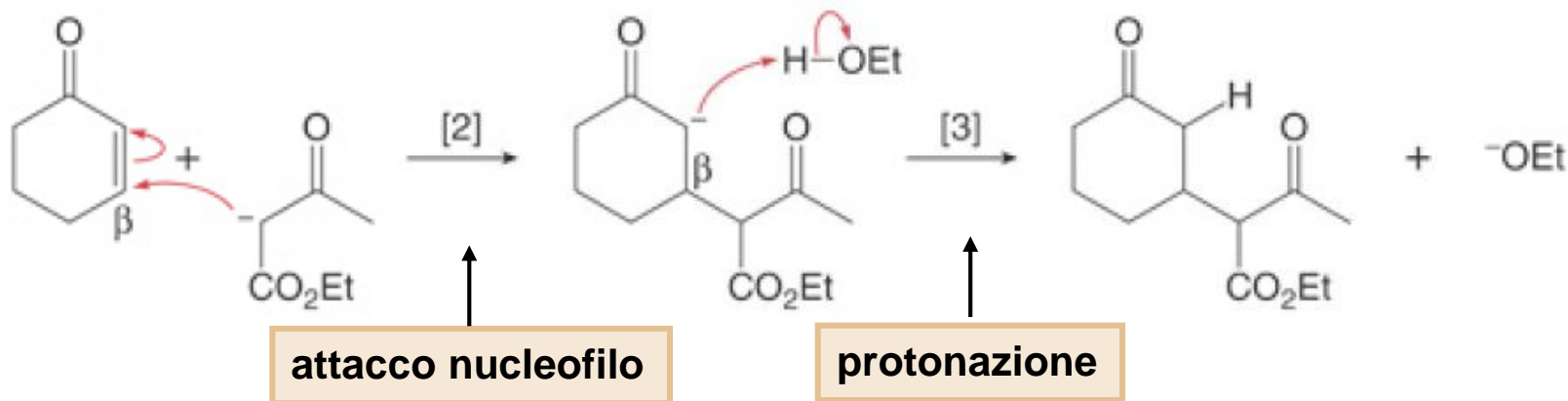
# Reazione di Michael

## Meccanismo

**Stadio [1]:** Formazione dell'enolato del  $\beta$ -cheto estere, nucleofilo

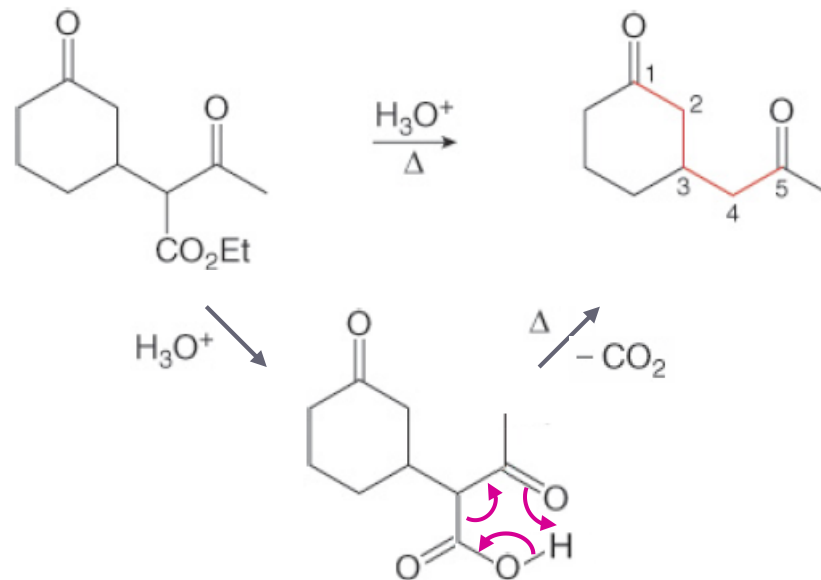


**Stadi [2] e [3]:** addizione nucleofila dell'enolato sul carbonio  $\beta$  del chetone  $\alpha,\beta$ -insaturo e protonazione.



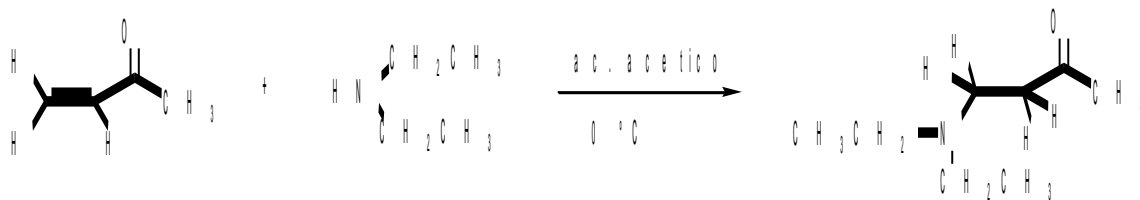
# Reazione di Michael

- Quando il prodotto di una reazione di Michael è anche un  $\beta$ -cheto estere, può essere idrolizzato e decarbossilato riscaldando in soluzione acquosa acida. Si forma un composto 1,5-dicarbonilico.

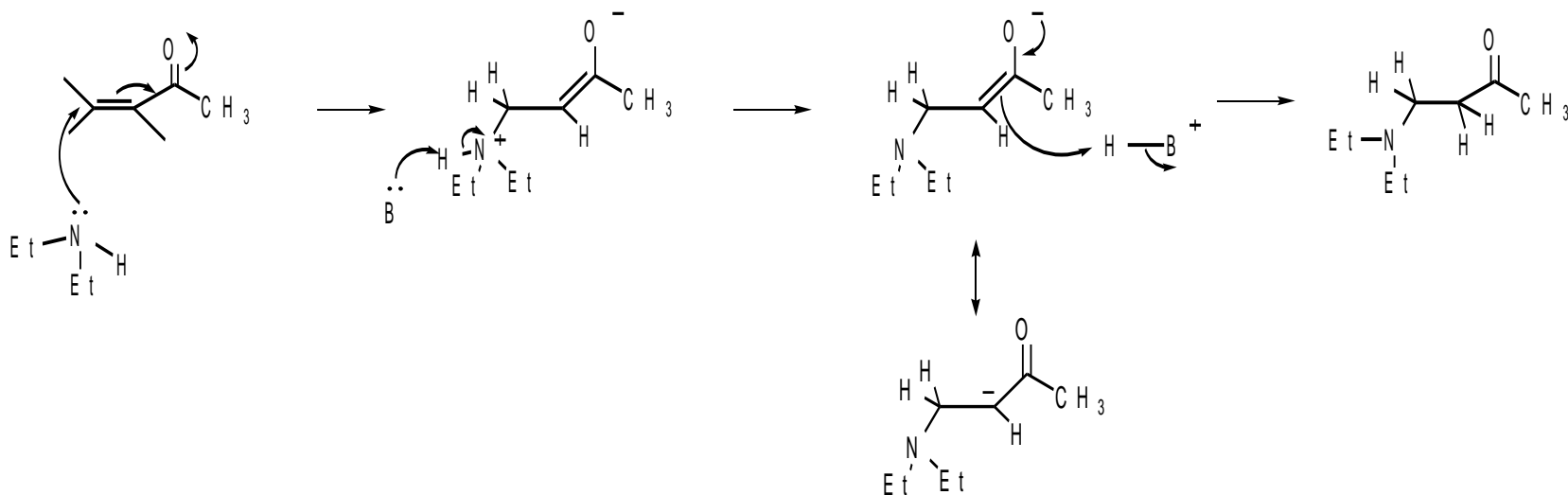


# Reazioni tipo Michal

es.:



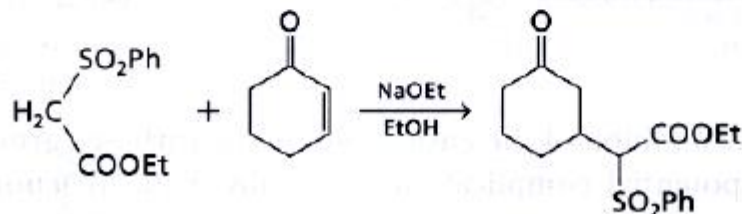
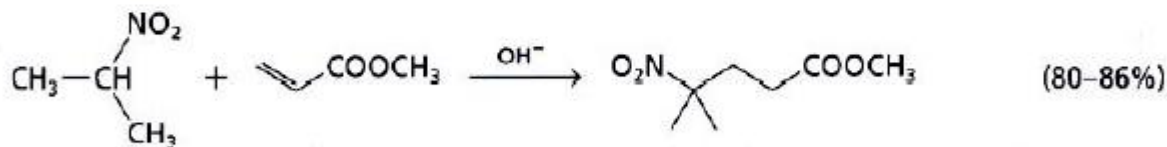
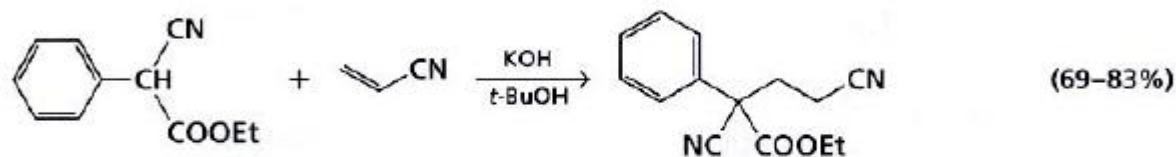
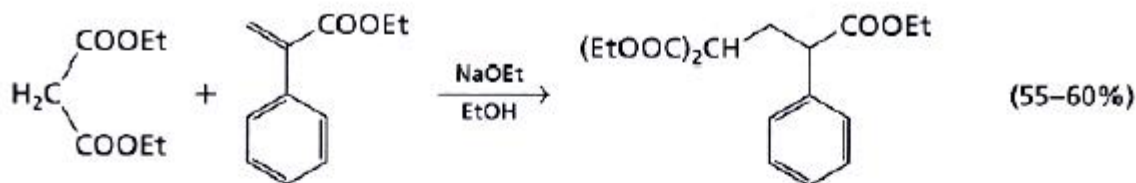
## meccanismo



# Esempi di Reazione di Michael

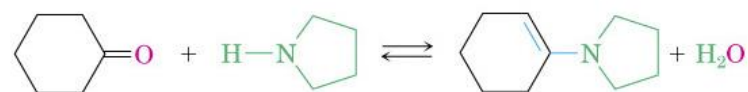
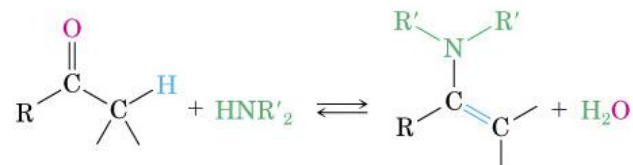
**accettori di Michael:** alcheni elettrofili attivati da gruppi elettron attrattori, es.  $\text{NO}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{R}$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{COOR}$ , ecc.

**donatori di Michael:** nucleofili al carbonio, ma anche all'azoto, ossigeno e zolfo, es: carbanioni, enolati, ammine, tioli



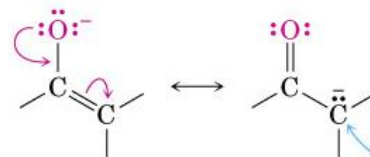
# Reazione di Stork

- ❑ Oltre agli ioni enolato anche le enammine possono agire da nucleofili nella reazione di Michael.

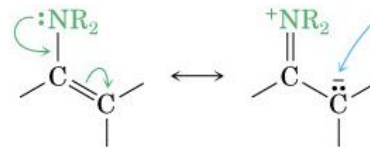


Cicloesanoone      Pirrolidina      1-Pirrolidinocicloesene (87%)  
(enammina)

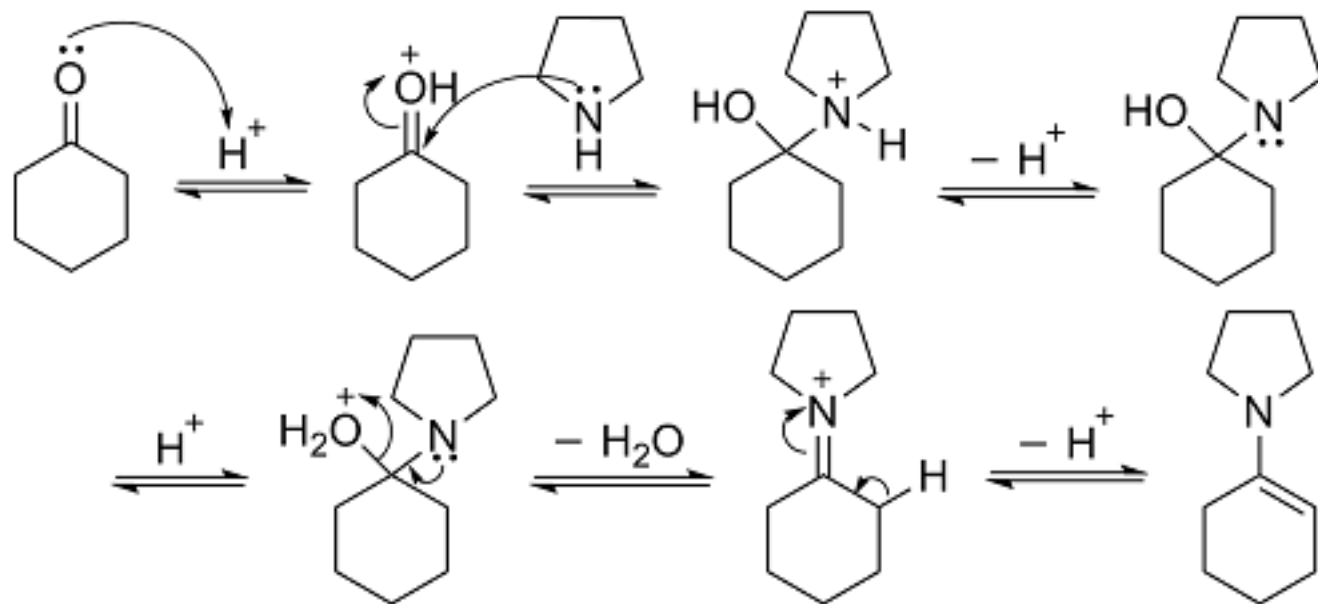
Ione enolato



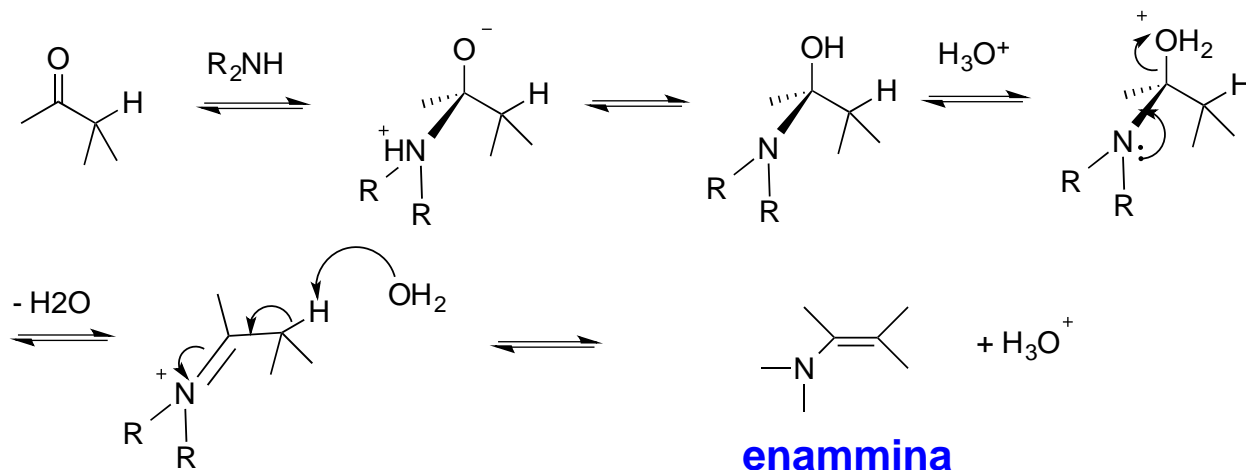
Enammina



Carbonio alfa nucleofilo



## Reazione tra un chetone e una ammina secondaria: enammine



## le enammine sono elettronicamente simili agli ioni enolato

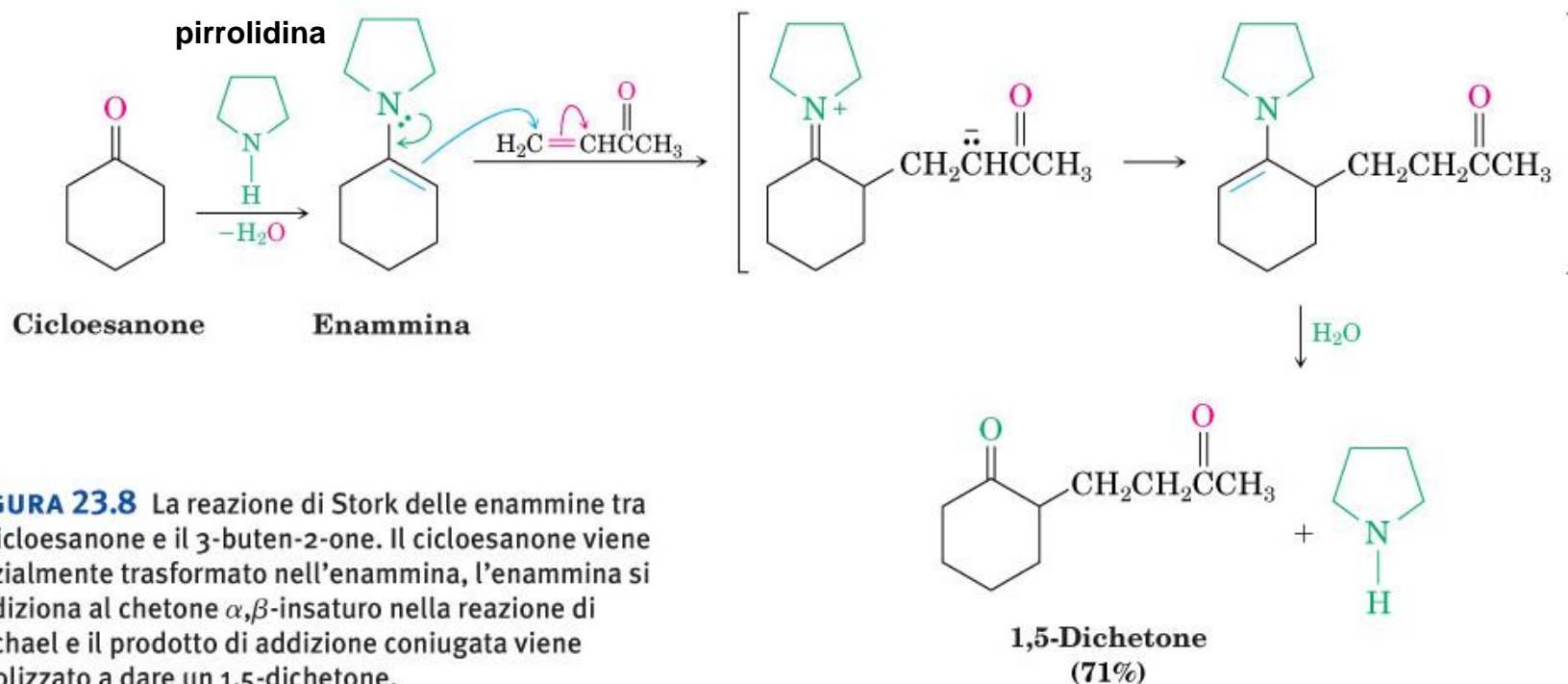
La reazione enammina-Michael presenta 2 vantaggi rispetto a quella con ioni enolato e che rendono le enammine così utili nei cicli biologici:

1. le enammine sono **composti neutri**, si preparano facilmente e si maneggiano facilmente, mentre uno ione enolato è carico, talvolta difficile da preparare e da maneggiare.

2. nell'addizione di Michael si può usare una **enammina di un monochetone**, mentre gli ioni enolati sono ottenuti da composti  $\beta$ -dicarbonilici.

# Reazione di Stork

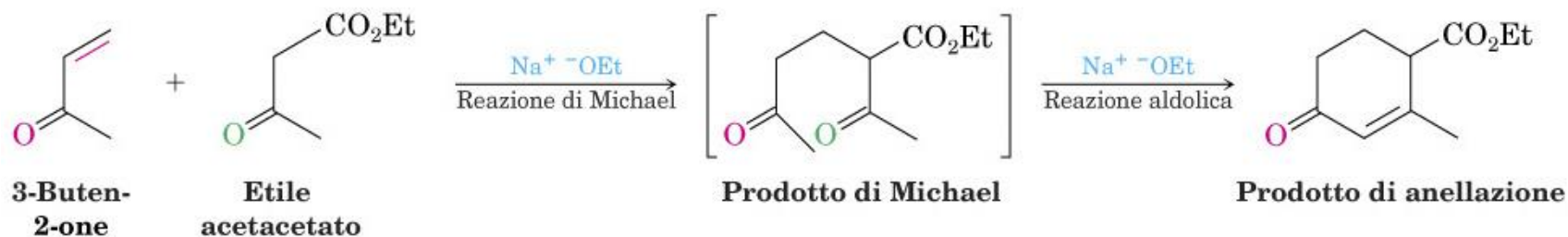
- ❑ La sequenza prevede:
  - 1) Formazione dell'enammina
  - 2) Addizione di Michael al composto carbonilico  $\alpha,\beta$ -insaturo
  - 3) Idrolisi dell'enammina a composto carbonilico
- ❑ Complessivamente si ha una addizione di Michael di un «equivalente sintetico di un enolato» ad un composto carbonilico  $\alpha,\beta$ -insaturo.



**FIGURA 23.8** La reazione di Stork delle enammine tra il cicloesانونe e il 3-buten-2-one. Il cicloesانونe viene inizialmente trasformato nell'enammina, l'enammina si addiziona al chetone  $\alpha,\beta$ -insaturo nella reazione di Michael e il prodotto di addizione coniugata viene idrolizzato a dare un 1,5-dichetone.

# Reazione di anellazione di Robinson

- La reazione di Robinson combina una reazione di Michael con una reazione aldolica intramolecolare. Avviene tra un donatore nucleofilo ( $\beta$ -chetoestere, enammina,  $\beta$ -dichetone) e un chetone  $\alpha,\beta$ -insaturo. Il prodotto finale è un 2-cicloesenone sostituito.



# Reazione di anellazione di Robinson

**FIGURA 23.9** Questa anellazione di Robinson è utilizzata nella sintesi commerciale dell'ormone steroideo estrone. Il donatore nucleofilo è un  $\beta$ -dichetone.

