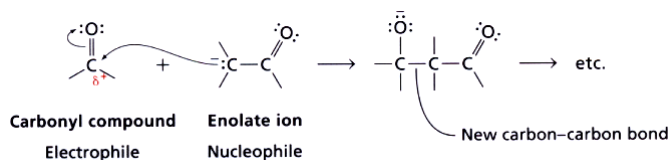


Addizioni Nucleofile di Enolati a Composti Carbonilici

L'addizione di nucleofili all'ossigeno, azoto, zolfo a composti carbonilici è una reazione che avete già incontrato e studiato. Anche nucleofili al carbonio quali carbanioni (reagenti di Grignard, alchil litio) o gli enolati possono reagire con derivati carbonilici portando alla formazione di un nuovo legame C-C.



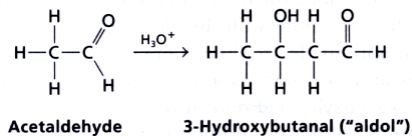
Questa classe di reazioni viene chiamata **Condensazione Aldolica** o **Condensazione di Claisen** a seconda che l'elettrofilo sia un **chetone/aldeide** o un **estere/tioestere**

A parte la diversità di prodotti che si ottengono rispetto all'addizione a un C=O di un alchil litio o reagente di Grignard, quale è la differenza fondamentale dell'addizione di enolati?

Gli enolati si possono formare anche in ambiente acquoso, a differenza dei carbanioni, e a temperature relativamente elevate (temp. amb.).

Per cui gli enolati sono i reagenti nucleofili presenti in natura dove il solvente è H₂O e le reazioni avvengono in intervalli di temperatura molto più ristretti.

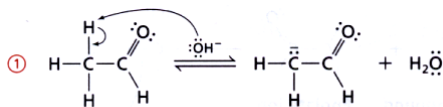
La Condensazione Aldolica è l'auto condensazione di un'aldeide



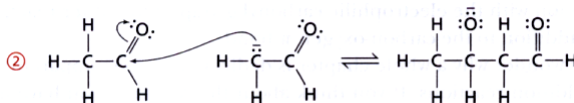
Fu denominata così da Charles Wurtz nel 1872, che preparò il 3-idrossibutanale (chiamata aldolo) trattando l'acetaldeide con HCl diluito.

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

Condensazione aldolica base catalizzata

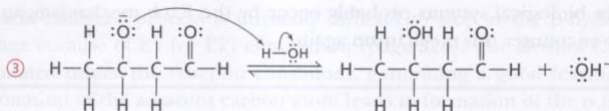


In ambiente basico si forma l'enolato. In ambiente acquoso la quantità di enolato presente è molto bassa poichè i protoni legati al carbonio in α al carbonile sono meno acidi di quelli dell'acqua di diversi ordini di grandezza.



Per cui nell'ambiente di reazione vi è un'elevata quantità di acetaldeide che può reagire con l'enolato, formando il nuovo legame carbonio-carbonio

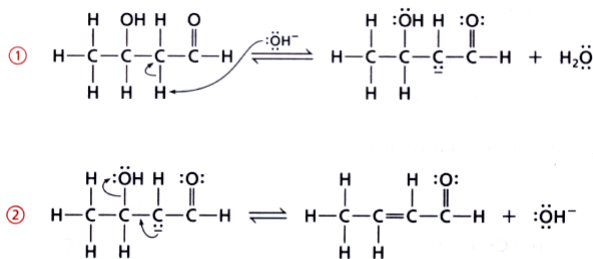
Infine l'alcolato risultante rimuove un protone dall'acqua producendo una **β -idrossi aldeide** e rigenerando il catalizzatore OH^-



β -idrossi aldeide prodotta ha ancora protoni acidi in α ad un carbonile: se l' OH^- rimuove un altro protone, generando l'enolato corrispondente, sono possibile due diverse reazioni:

- ❖ Condensazione con un'altra molecola di aldeide, ottenendo trimeri o oligomeri
- ❖ Eliminazione di H_2O producendo un'aldeide α,β -insatura

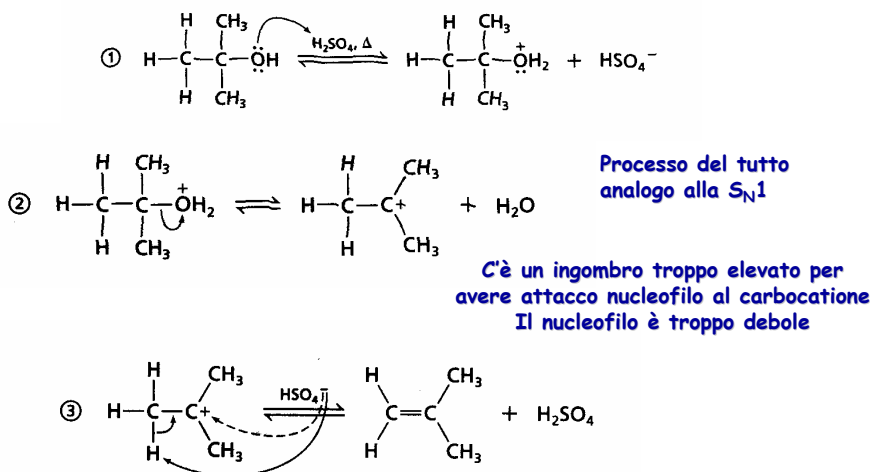
La disidratazione del prodotto di una condensazione aldolica avviene con un meccanismo E1cb



Si forma un doppio legame coniugato con il gruppo carbonilico.

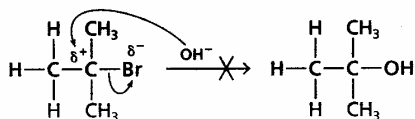
Il meccanismo di eliminazione è diverso da quelli visti in precedenza (E1 e E2) perchè vi è inizialmente la formazione di un carbanione, permessa dalla presenza della funzione carbonilica. Inoltre il gruppo uscente è un OH⁻, un gruppo uscente non particolarmente buono. Questo meccanismo viene chiamato **eliminazione unimolecolare, base coniugata (E1cb)**.

E1 - Eliminazione Unimolecolare

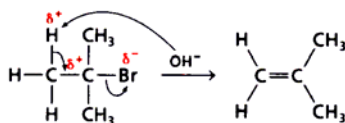


Avviene invece la rimozione dell'atomo di idrogeno in α e spostamento del doppietto elettronico che neutralizza la carica positiva

E2 - Eliminazione Bimolecolare



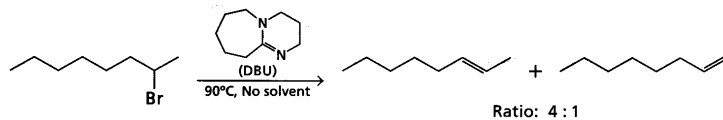
Eliminazione preferita alla sostituzione nucleofila, nucleofilo agisce da base



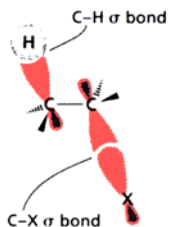
- La base estrae uno degli idrogeni in α al centro elettrofilo
- Il processo viene denominato deidroalogenazione ed è concertato
- La velocità dipende dalla concentrazione del substrato e della base e quindi è una eliminazione bimolecolare **E2**

Stereochimica delle eliminazioni bimolecolari

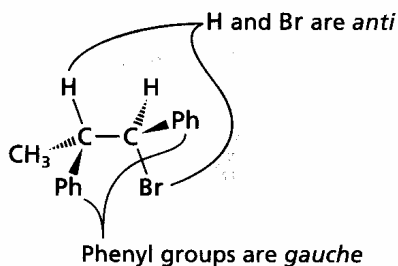
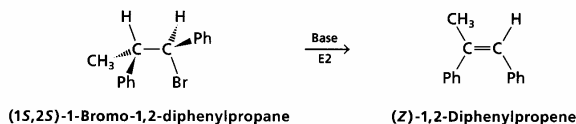
Generalmente l'E2 produce l'alchene più sostituito



L'atomo di idrogeno e il gruppo uscente devono essere in posizione **antiperiplanare** nello stato di transizione



Stereochimica E2: processo stereospecifico



Eliminazione verso sostituzione

Substrate	Weak nucleophile ^a	Strong nucleophile ^b	Strong base ^c
1° Halides, sulfonates	No reaction	S _N 2	S _N 2 with unhindered base; E2 with hindered base and heat
1° Alcohols	E1 at very high temp (after reaction with HY to generate a good leaving group)	S _N 2 (after reaction with HX to generate a good leaving group)	No reaction ^d
2° Halides, sulfonates	S _N 1 Some E1 at higher temperatures	S _N 2 E2 at higher temps	E2
2° Alcohols	E1 (after reaction with HY to generate a good leaving group)	S _N 1 and E1 (after reaction with HX to generate a good leaving group)	No reaction ^d
3° Halides, sulfonates	S _N 1 and E1; E1 predominates at higher temps	E2	E2
3° Alcohols	E1 (after reaction with HY to generate a good leaving group)	S _N 1 and E1 (after reaction with HX to generate a good leaving group)	No reaction ^d

^aExamples include H₂O, ROH, and RCOOH. For HY, examples are H₂SO₄, H₃PO₄, CH₃SO₃H.

^bExamples include RS⁻, I⁻, Br⁻, and CN⁻. For HX, examples include HBr and HI.

^cExamples include OH⁻, CH₃O⁻, and CH₃CH₂O⁻. Hindered bases are (CH₃)₃CO⁻, Ph₃CO⁻, LDA.

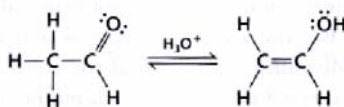
^dA strong acid is required to generate a good leaving group for an alcohol. A very strong base will deprotonate the OH group of an alcohol.

Esercizio: scrivere le strutture dei due prodotti che si ottengono nella condensazione aldolica del propanale catalizzata da ioni idrossile. Mostrate i movimenti elettronici che avvengono in ogni passaggio con frecce

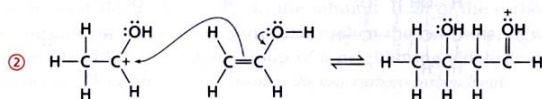
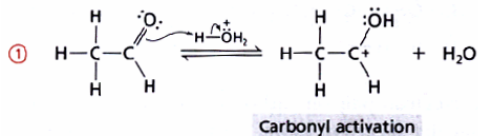
EXERCISE 21.2

Repeat exercise 21.1 for the aldol reaction of propanal under acidic conditions.

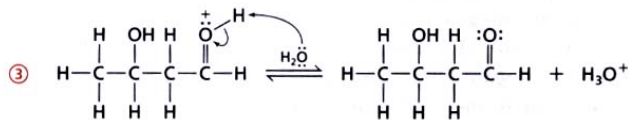
Condensazione aldolica acido catalizzata



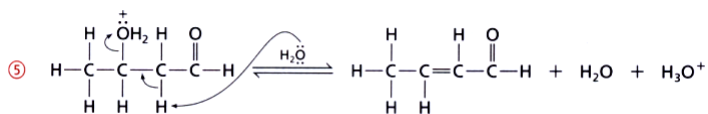
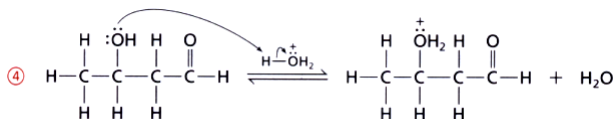
In ambiente acido si ha la formazione dell'enolo, un nucleofilo molto meno forte dell'enolato. Però l'ambiente acido rende il C=O un elettrofilo più forte, a causa della protonazione dell'ossigeno carbonilico



La deprotonazione porta alla β -idrossi aldeide

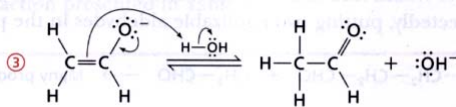
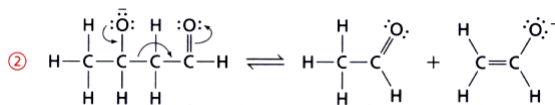
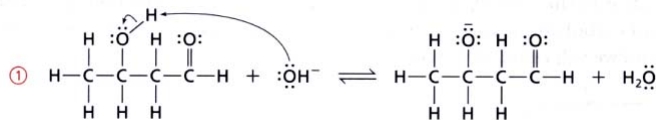


Il processo acido base è difficile da fermare a livello di β -idrossi aldeide. L'ambiente acido favorisce la reazione di eliminazione (E1 o E2)



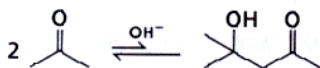
Reazione Retroaldolica

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 α e β rispetto al carbonile.

Condensazione aldolica di chetoni

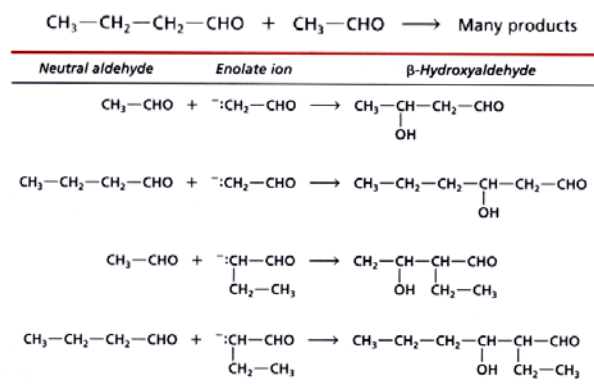


Chetoni enolizzabili e reattivi possono anch'essi fornire la condensazione aldolica anche se, molto spesso, i fattori sterici rendono la reazione inversa, la reazione retroaldolica, più favorevole.

La reazione può essere spostata a destra se si elimina acqua e si forma il derivato α,β -insaturo (condizioni acide).

L'applicazione più importante della condensazione aldolica di chetoni è l'**annulazione** intramolecolare di Robinson, che vedremo in seguito.

Condensazione aldolica mista

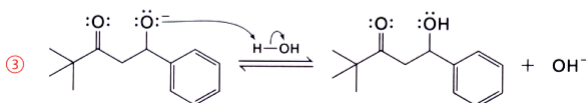
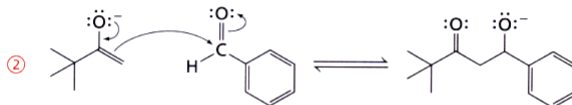
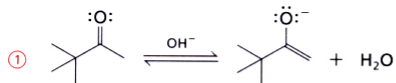


L'utilizzo di due aldeidi enolizzabili porta ad ottenere una complessa miscela di reazione; derivante dalla reazione di entrambi gli enolati con le due aldeidi (4 prodotti) e dai prodotti di eliminazione di acqua, i corrispondenti derivati α,β -insaturi (4 prodotti).

Per rendere la condensazione aldolica mista un processo efficace dobbiamo utilizzare:

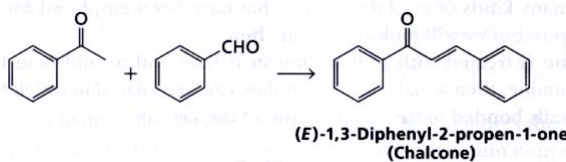
- Un'aldeide che non sia enolizzabile
- Uno specifico enolato
- Un metodo enzimatico

Aldeidi non enolizzabili: benzaldeide



Come si forma il derivato α,β -insaturo?

Se il chetone può formare solamente un enolato, la reazione procede agevolmente e si ottengono elevate rese di un singolo prodotto.



Stereoselettività

Stereoselettività: proprietà di una reazione che genera o distrugge uno stereoisomero in modo predominante rispetto ad uno o più altri

Si valuta percentualmente, ad esempio 92% dello stereoisomero x, o con un rapporto (x/y).

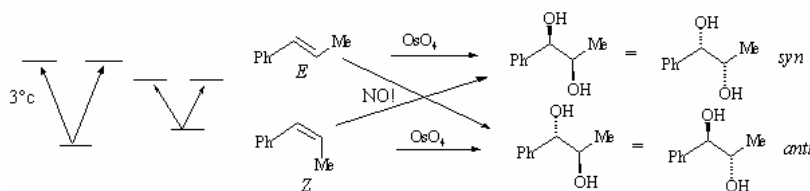
Generalmente il rapporto è normalizzato a 100, come in 96(x): 4(y). Tuttavia un rapporto riferito a 1 (nel nostro caso 24 (x) : 1 (y)), è di solito più informativo. Infatti 95:5 è praticamente identico a 96:4, mentre 19:1 sembra molto peggio di 24:1.

Nel caso della formazione di due enantiomeri la stereoselettività si esprime in termini di **ecceso enantiomerico**, mentre nel caso della formazione di diastereoisomeri in **rapporto diastereoisomerico**.

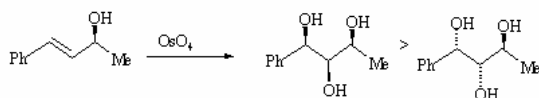
Una reazione che produce uno solo dei possibili stereoisomeri è definita **completamente stereoselettiva** (non "stereospecifica"!!!).

Stereospecificità

Stereospecificità è una proprietà di una reazione che deriva dal suo meccanismo e consente di ottenere solo certi stereoisomeri del prodotto a partire da certi stereoisomeri dei substrati. Ad esempio:

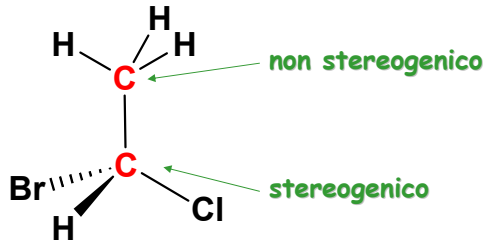


Come già detto, perciò, stereospecifico non può essere usato come sinonimo di "completamente stereoselettivo". Ovviamente le reazioni indicate non sono stereoselettive perché generano quantità identiche dei soli prodotti che si possono formare. È chiaro che una stessa reazione può essere stereospecifica e stereoselettiva, come nel caso:



UNITA' STEREOGENICA

E' una struttura semplice per la quale una permutazione di leganti trasforma la struttura in un suo stereoisomero



STEREOCENTRI O CENTRI STEREOGENICI



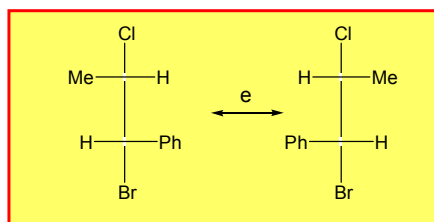
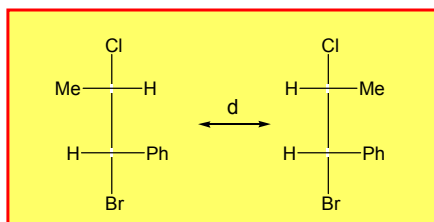
Atomi di carbonio tetrasostituiti in maniera diversa

Altri elementi che possono essere stereocentri:

Si, Ge, Sn, Pb tetrasostituiti

N, P, As, Sb, S, Se trisostituiti





In presenza di n stereocentri:

2^n STEREOISOMERI

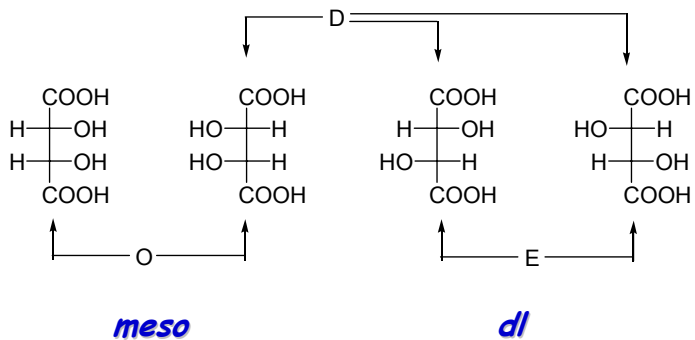
Una molecola *meso* è una molecola in cui è presente un piano di simmetria che correla i carboni con quattro sostituenti diversi

Struttura *meso* è uno stereoisomero achirale di un set di stereoisomeri che ne contiene di chirali

2^{n-1}
n dispari

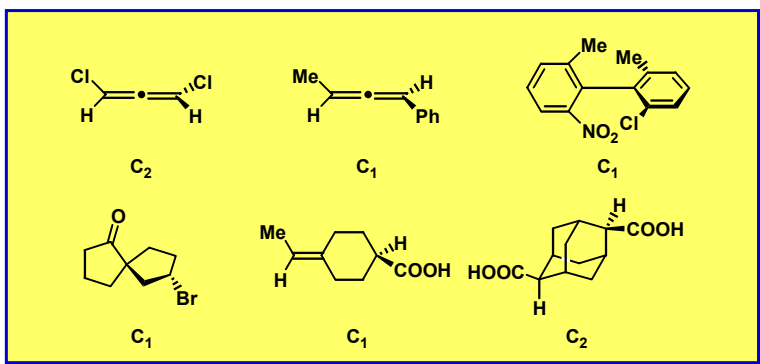
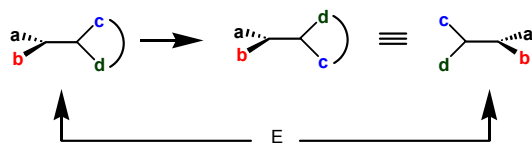
$2^{n-1} + 2^{(n-2)/2}$
n pari

ACIDO TARTARICO



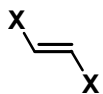
Due stereocentri - tre stereoisomeri

ALTRI ELEMENTI STEREOGENICI

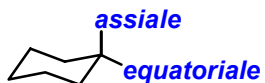


Descrittori di Configurazione di Unità Stereogeniche

Unità stereogeniche per le quali scambio di legante genera diastereoisomeri

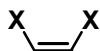


trans, E

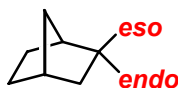


assiale

equatoriale



cis, Z

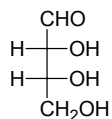


eso

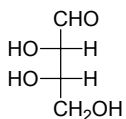
endo

DESCRITTORI DI CONFIGURAZIONE RELATIVA

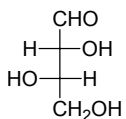
treo e eritro



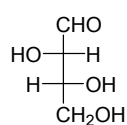
D-ERITROSIO



L-ERITROSIO



L-TREOSIO



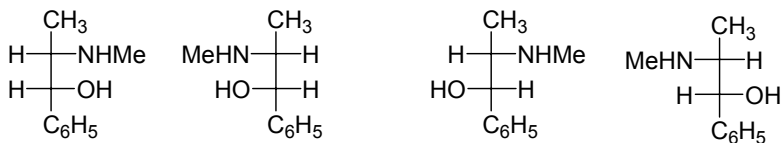
D-TREOSIO

eritro

treo

DESCRITTORI DI CONFIGURAZIONE RELATIVA

efedrina



Simile a

D-ERITROSIO

L-ERITROSIO

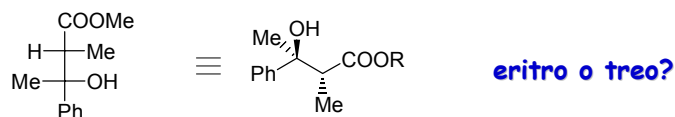
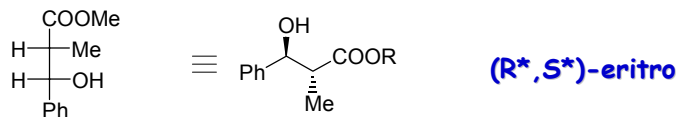
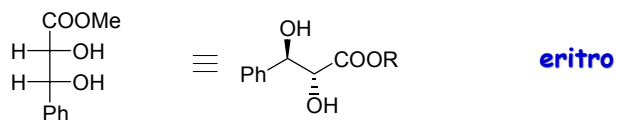
L-TROSIO

D-TROSIO

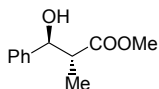
eritro

treo

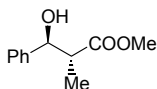
CONVENZIONE IUPAC - nomenclatura carboidrati



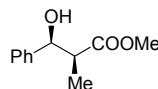
METODO di MASAMUNE (1980)



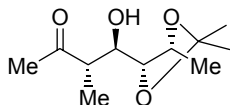
anti



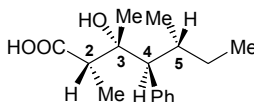
anti



sin



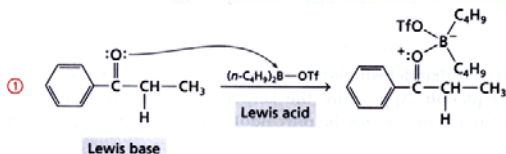
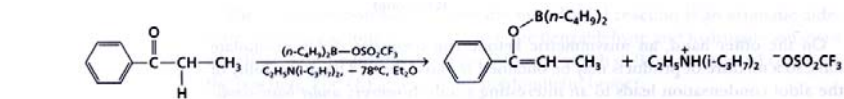
**2,3-anti-3,4-anti-4,5-syn
2,4-syn//3,5-anti**



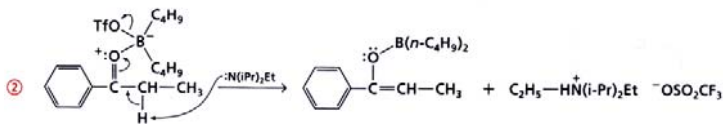
**2S 2,3-syn-3,4-anti-4,5-anti
2,4-anti//3,5-syn**

La condensazione aldolica può anche essere controllata utilizzando acidi di Lewis.

Per esempio se si utilizzano derivati del boro, quali dialchil boro triflati, in presenza di una base debole quale la DIEA si ottiene l'enolato di boro corrispondente.

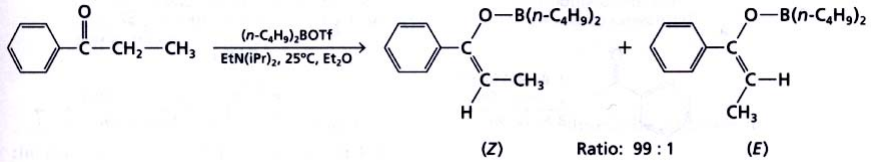


Il derivato di boro, acido di Lewis, si coordina con l'ossigeno carbonilico

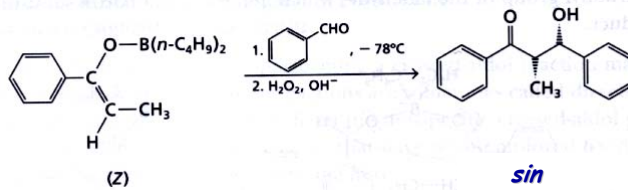


La base rimuove il protone acido generando il doppio legame con concomitante perdita dello ione triflato

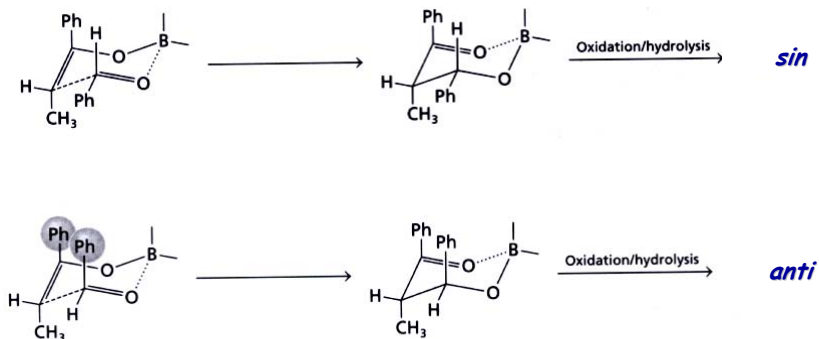
La reazione può anche decorrere con elevate stereoselezioni



L'enolato Z si forma preferenzialmente. La reazione con benzaldeide porta ad un solo prodotto, l'addotto *sin* (si formano contemporaneamente due stereocentri).

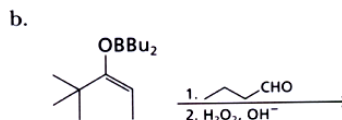
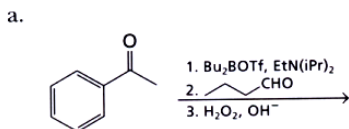


L'enolato Z si forma preferenzialmente. La reazione con benzaldeide porta ad un solo prodotto, l'addotto *sin* (si formano contemporaneamente due stereocentri).

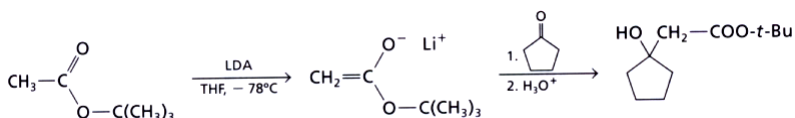


L'interazione 1,3-diaassiale sfavorisce la formazione dell'addotto anti

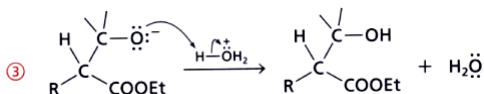
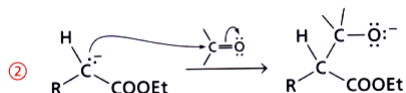
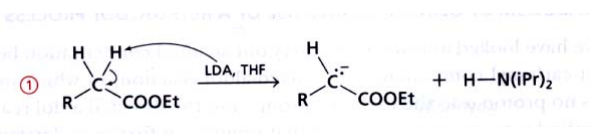
Esercizi: Quale è il prodotto maggioritario atteso per ciascuna delle seguenti reazioni:



L'addizione di un estere enolato ad un'aldeide o chetone è una variante della condensazione aldolica assistita da un acido di Lewis

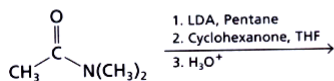


Si ha produzione dell'enolato, l'addizione nucleofila al carbonile e la protonazione per fornire l'alcol

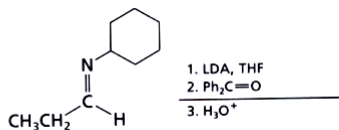


Esercizio. Un carbanione derivato da un'immina o da un'amide terziaria può anche reagire con un composto carbonilico. Quale è il prodotto maggioritario atteso dalle seguenti reazioni?

a.

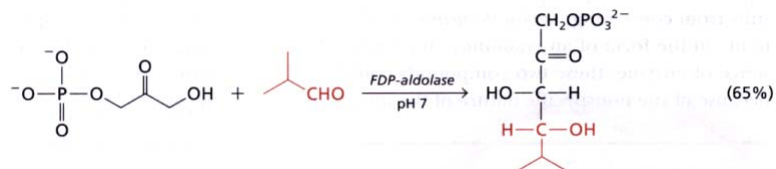
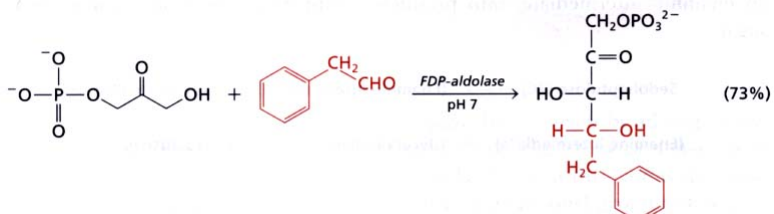


d.

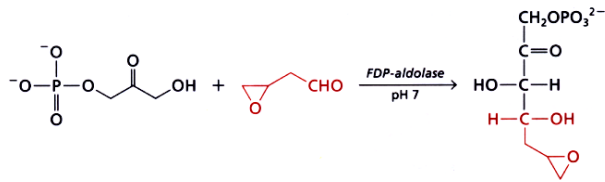


Un enzima, la fruttosio-1,6-difosfato aldolasi, FDP-aldolasi, può essere utilizzata come catalizzatore in sintesi organica.

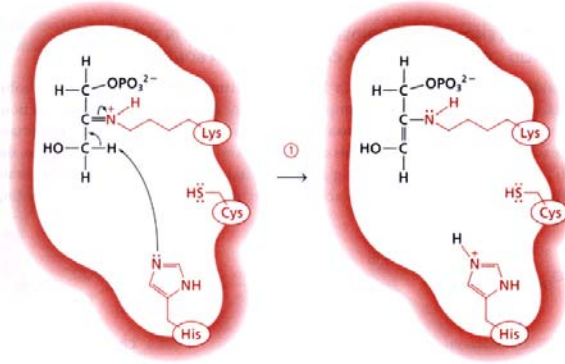
In particolare essa utilizza l'idrossiacetone fosfato come reagente nucleofilo, insieme ad altri reagenti elettrofili.



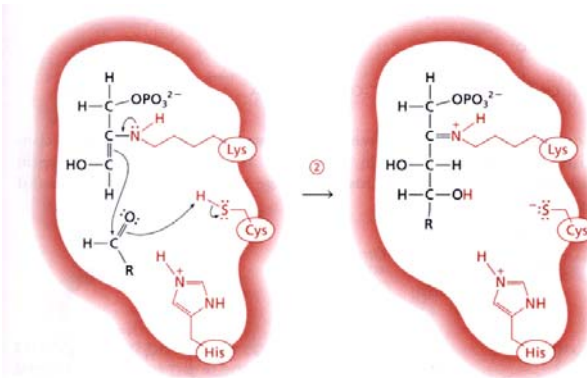
La reazione fornisce in maniera stereospecifica due stereocentri, con completo controllo della stereochimica del processo.



Il meccanismo della reazione prevede la coordinazione del diidrossi fosfato all'enzima attraverso un legame imminico, il quale attraverso una reazione acido base viene convertito in enammina



L'eno reagisce con l'elettrofilo generando due nuove funzioni alcoliche a geometria controllata.



Dopo aver reagito con il composto carbonilico il diidrossi acetone fosfato viene idrolizzato rilasciando il prodotto della condensazione aldolica.