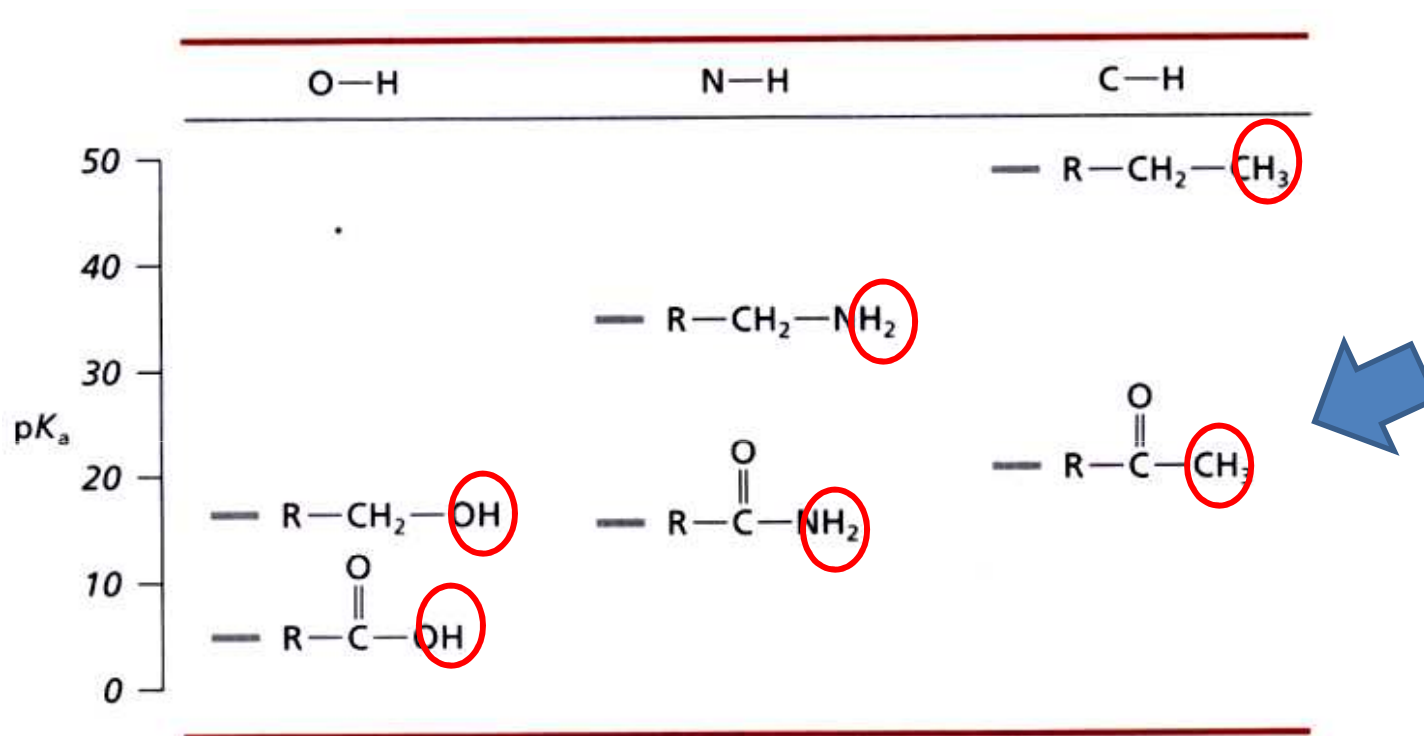


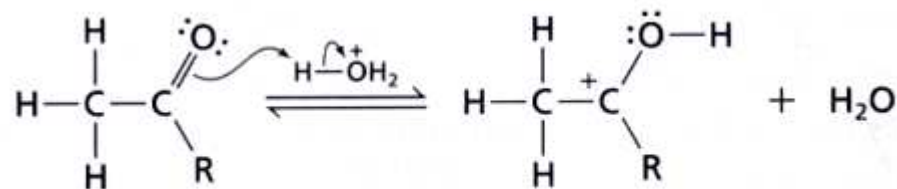
## ENOLATI

Confronto dei valori di pKa di derivati carbonilici e dei loro analoghi metilenici

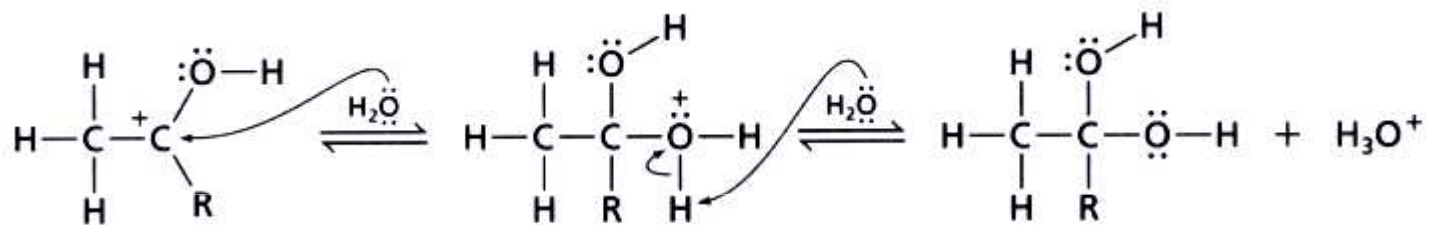


Per quali di questi “acidi” si possono generare i corrispondenti anioni in H<sub>2</sub>O?

## Meccanismo della tautomeria cheto-enolica (ambiente acido):

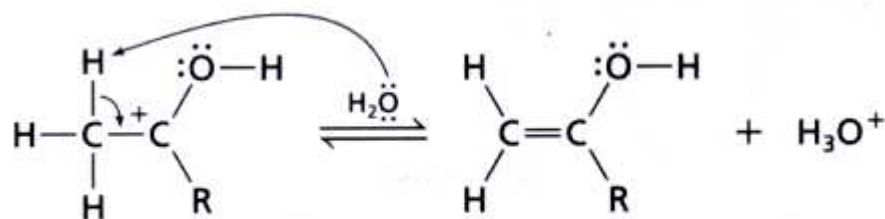


$\text{H}_2\text{O}$  come nucleofilo



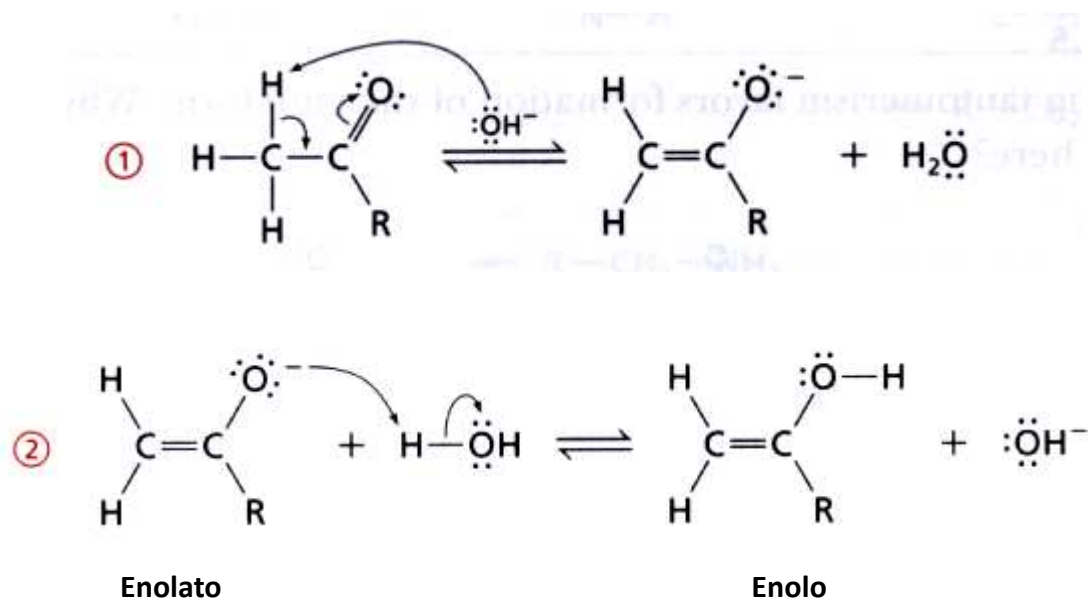
Formazione dell'idrato

$\text{H}_2\text{O}$  come base

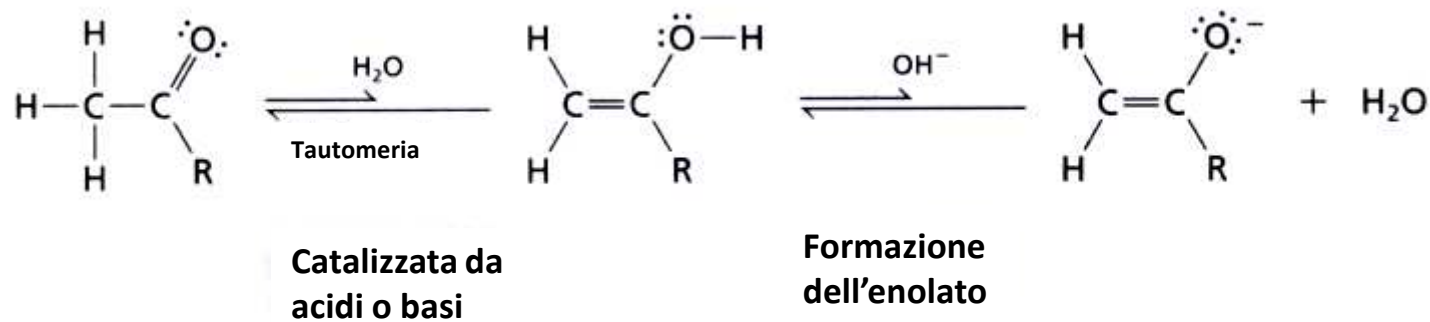


Formazione dell'enolo

## Meccanismo della tautomeria cheto-enolica (ambiente basico):

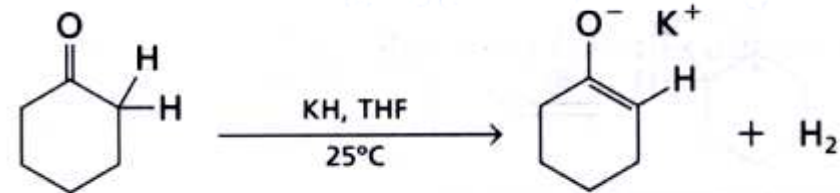
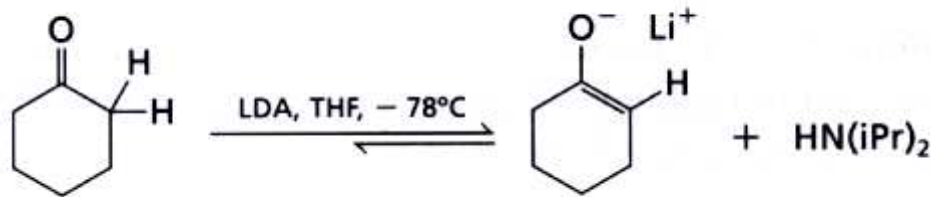


## Formazione di enolati a partire da composti carbonilici:



## Sintesi di enolati con basi forti

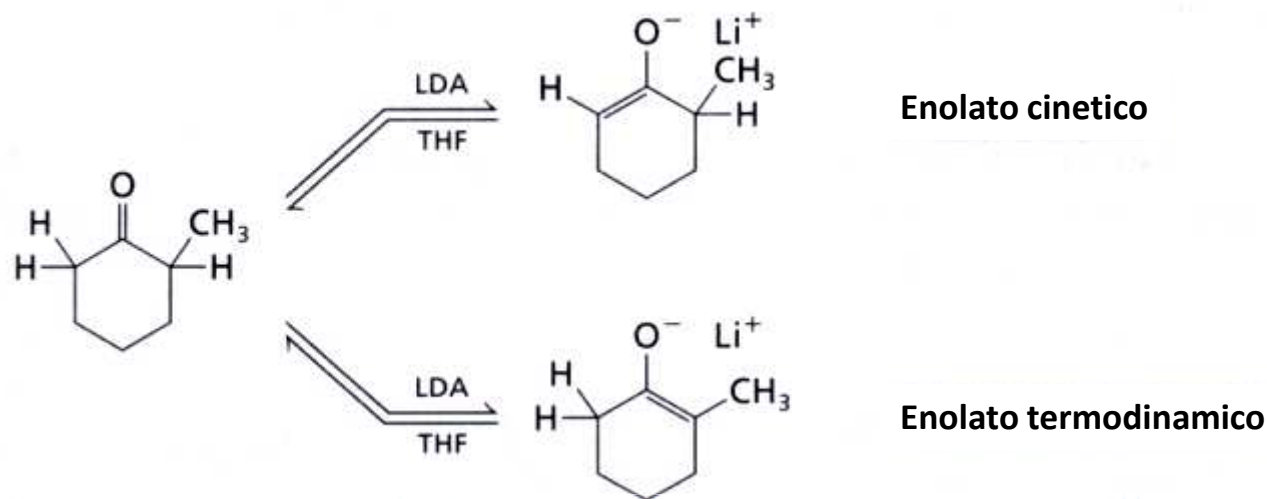
Se si vogliono utilizzare nucleofili diversi da un alogenuro si deve generare l'enolato in presenza di una base forte ( $pK_a \approx 20-25$ ).



Generalmente si utilizzano solventi aprotici quali il THF (nel quale LDA è solubile). Con la LDA e la HDA si utilizza una base non nucleofila, con NaH si ottiene  $\text{H}_2$  come prodotto secondario

La posizione di alchilazione al C è quella termodinamicamente favorita!

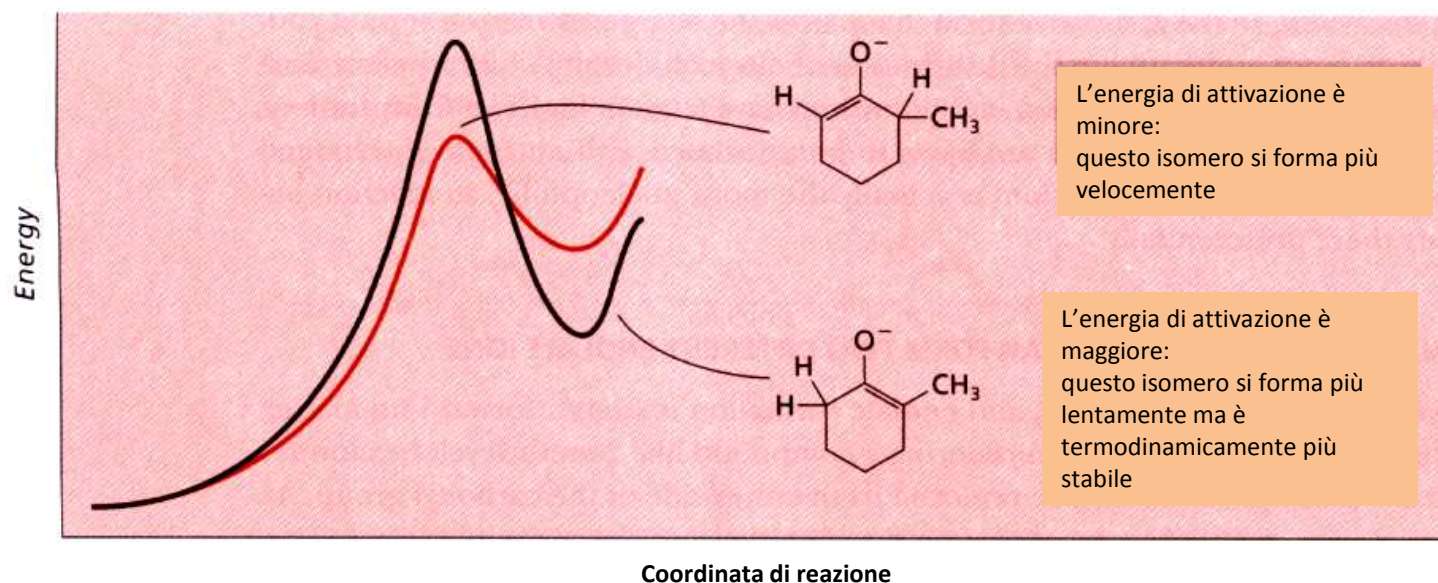
## Cosa avviene se abbiamo un chetone non simmetrico?



Si possono formare due enolati: il primo è quello che si forma più velocemente e viene chiamato **prodotto cinetico** (enolato cinetico)

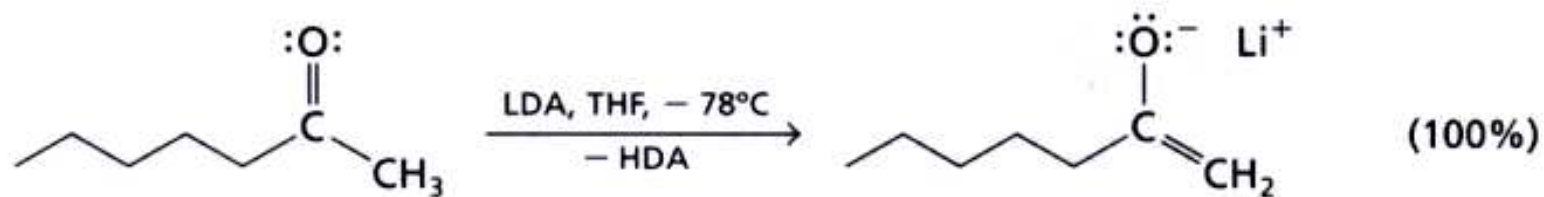
Il secondo è quello più stabile e viene chiamato **prodotto termodinamico** (alchene tetrasostituito). E' quello che si forma principalmente se il sistema viene portato all'equilibrio.

## Prodotto cinetico e prodotto termodinamico



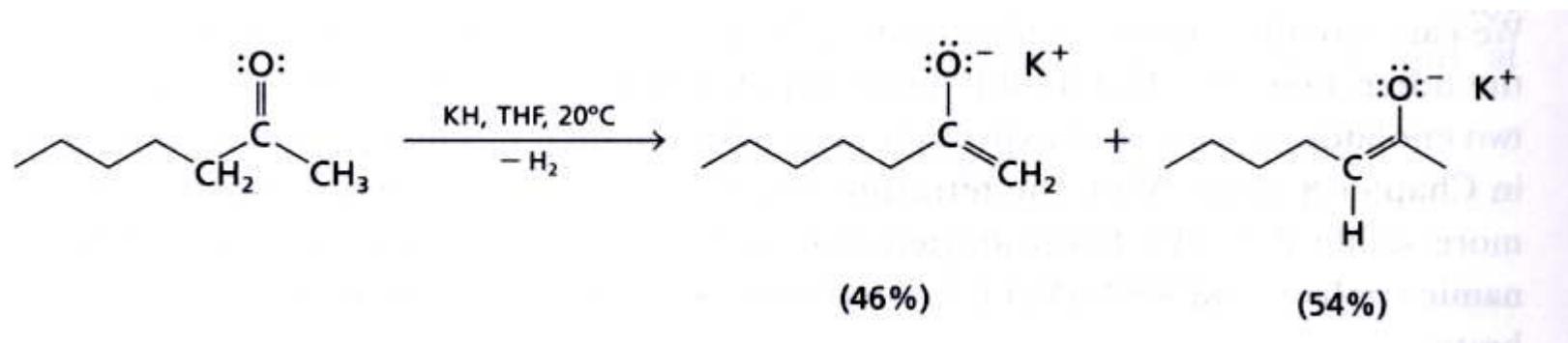
I protoni in posizione 6 sono meno ingombri da un punto di vista sterico, per cui possono essere rimossi più facilmente se si utilizza una base stericamente ingombrata come la LDA. Per cui scegliendo le condizioni di reazione possiamo favorire la formazione di un prodotto (**prodotto cinetico**) o dell'altro (**prodotto termodinamico**). Se lavoriamo a bassa temperatura e con una base forte favoriamo il prodotto cinetico (diminuiamo l'energia dello stato di transizione) se lavoriamo a temperature più elevate, eccesso di chetone e con basi deboli favoriamo il prodotto termodinamico.

### Controllo cinetico



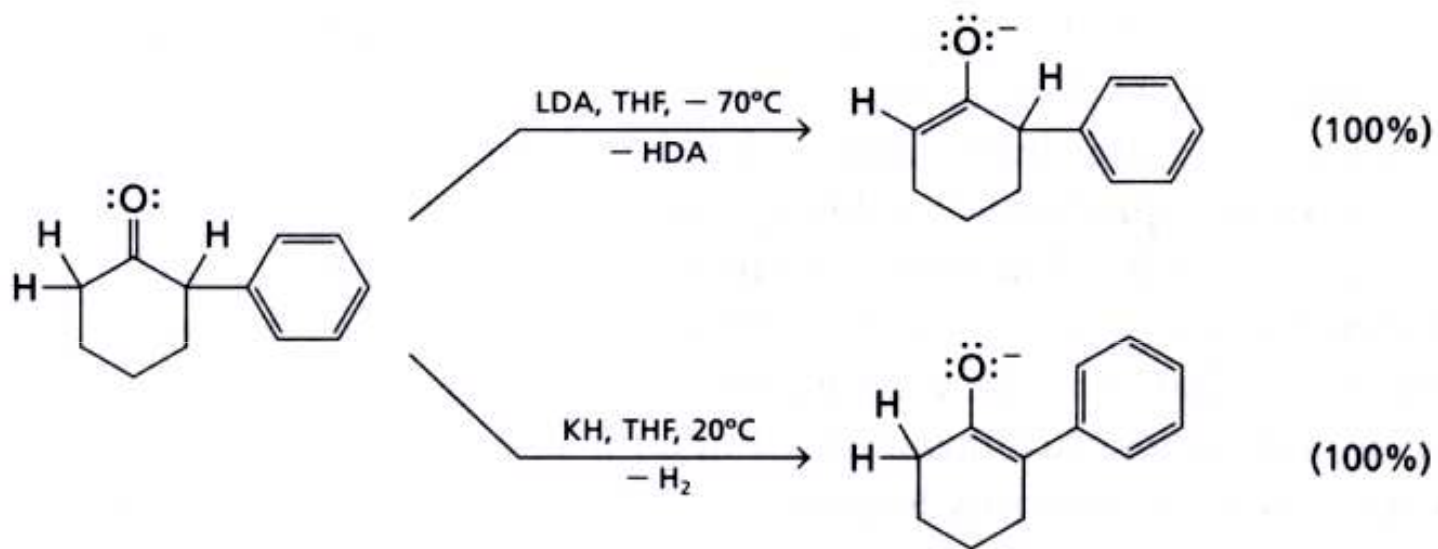
Base forte e ingombrata, bassa temperatura

### Controllo termodinamico



Base meno forte poco ingombrata, alta temperatura

Esercizio: Razionalizzare la selettività di queste due reazioni.

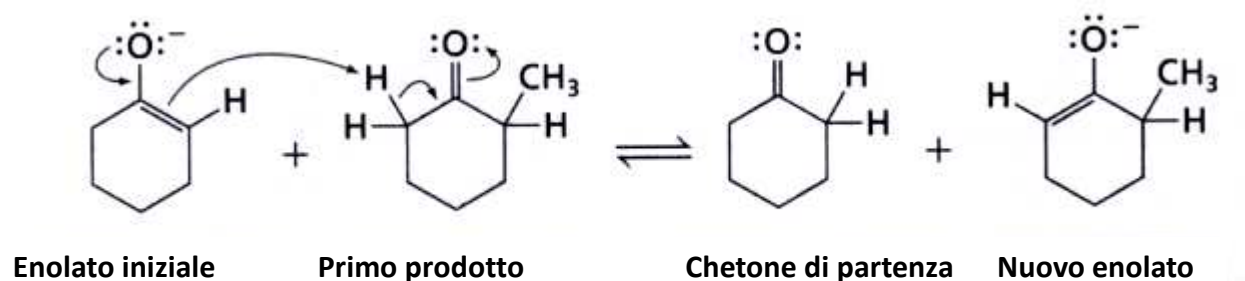


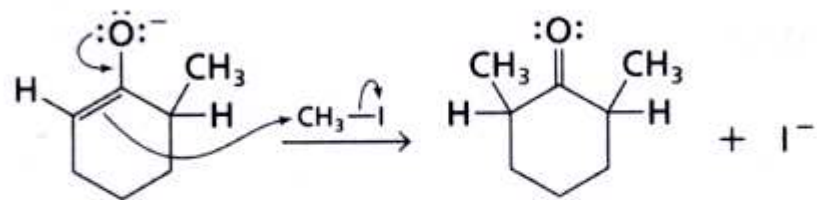
## Reazione di un enolato con un alogenuro alchilico



Se si tratta un enolato con un alogenuro alchilico si ottiene un prodotto di alchilazione. La reazione procede con un tipico meccanismo S<sub>N</sub>2 se l'alogenuro è primario. Con alogenuri secondari e terziari i prodotti di eliminazioni prevalgono poichè l'enolato è una base forte.

In realtà la reazione non si ferma a livello di mono alchilazione. Infatti l'enolato di partenza può agire da base e deprotonare nuovamente il prodotto mono-alchilato

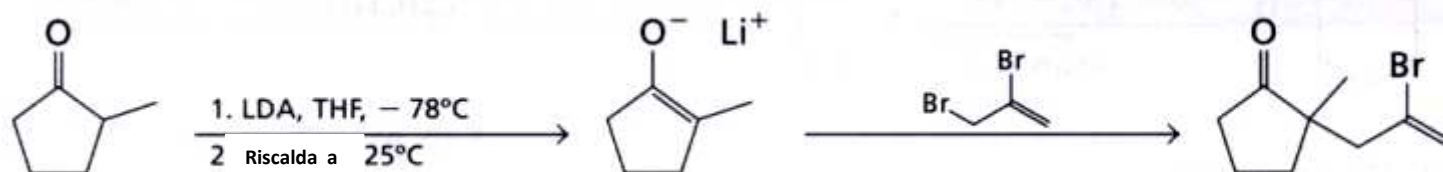
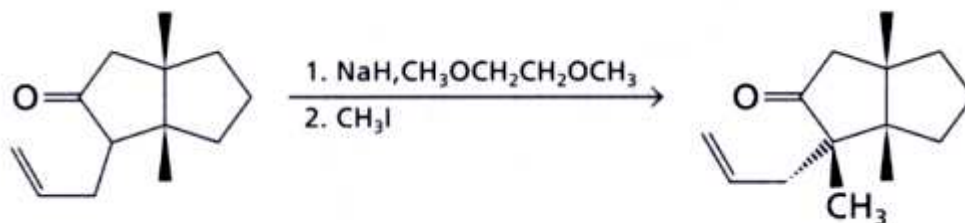




Secondo prodotto

Il nuovo enolato può nuovamente essere alchilato portando al derivato dialchilato. Per cui si ottengono miscele di prodotti polialchilati.

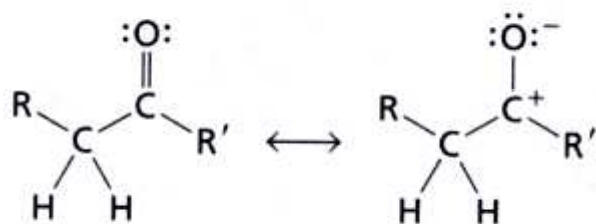
In alcuni casi si possono ottenere selettivamente prodotti di monoalchilazione



## Enolati di esteri o nitrili

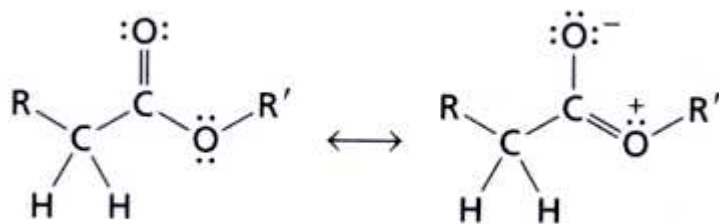
La pKa di un di un protone in  $\alpha$  di un estere è 4-5 ordini di grandezza maggiore di quella di un chetone e di una aldeide (pKa=24-25).

Questo deriva dalla minore stabilizzazione che si ottiene poichè il sistema carbossilico è già parzialmente delocalizzato ancor prima della deprotonazione



Chetone

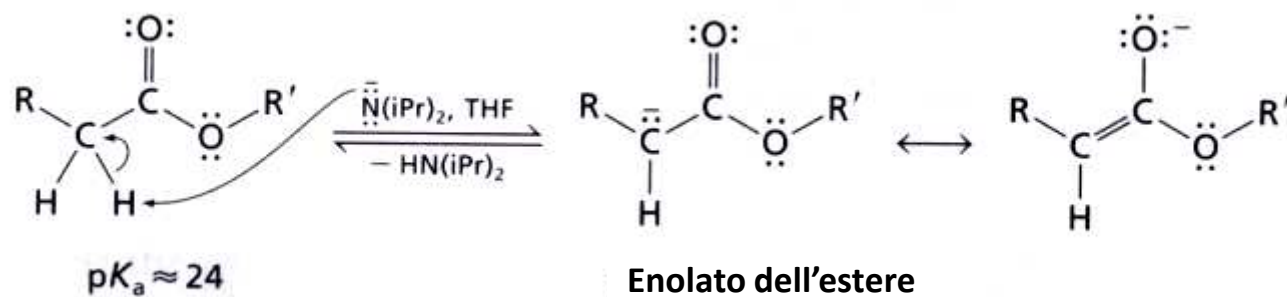
Una delle formule di risonanza pone una carica positiva sul carbonio carbonilico, aumentando per effetti induttivi l'acidità dei protoni in  $\alpha$



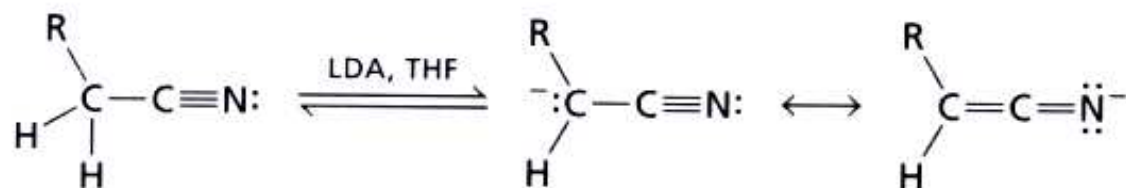
Estere

Una delle formule di risonanza pone la carica positiva sull'atomo di ossigeno piuttosto che su quello carbonilico

Vi è comunque un elevato grado di stabilizzazione della carica negativa rispetto ad un alcano

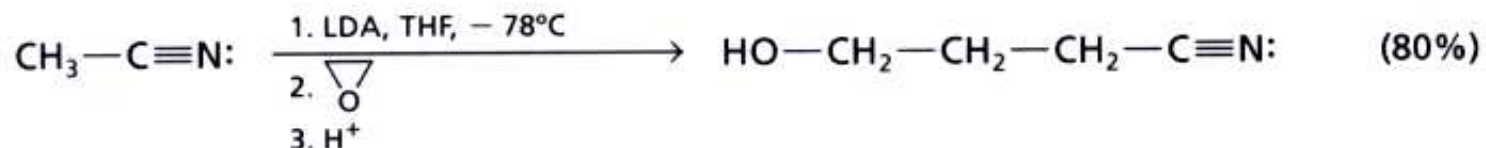
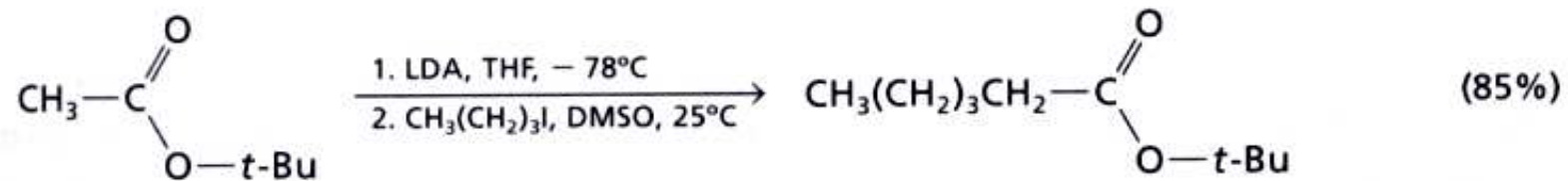
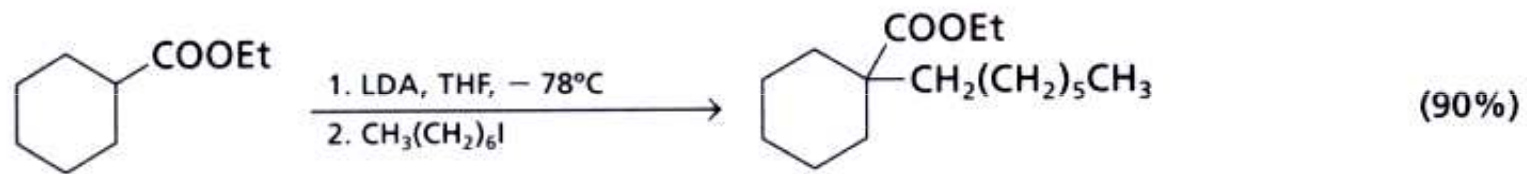


Per i protoni legati al carbonio in  $\alpha$  ad un nitrile, anch'esso stabilizzato per risonanza, si hanno valori di  $pK_a = 25-30$ .



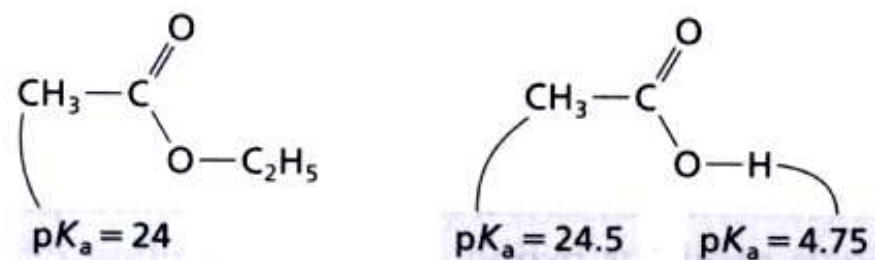
Una volta formato, l'enolato può reagire con un alogenuro alchilico con un tipico meccanismo  $S_N2$  portando al prodotto alchilato. Se si utilizzano alogenuri secondari o terziari la reazione di eliminazione può competere poiché lavoriamo in presenza di una base forte.

Come elettrofili possono essere usati alogenuri alchilici o epossidi

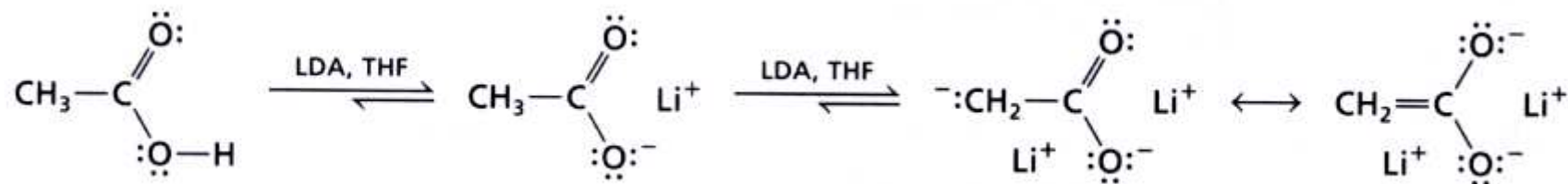


## Enolati di acidi

Può essere generato l'enolato di un acido?

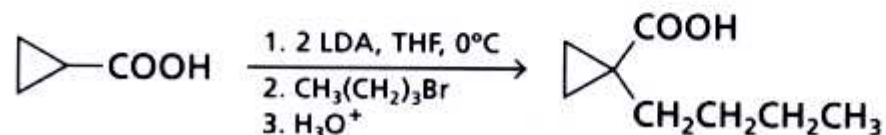
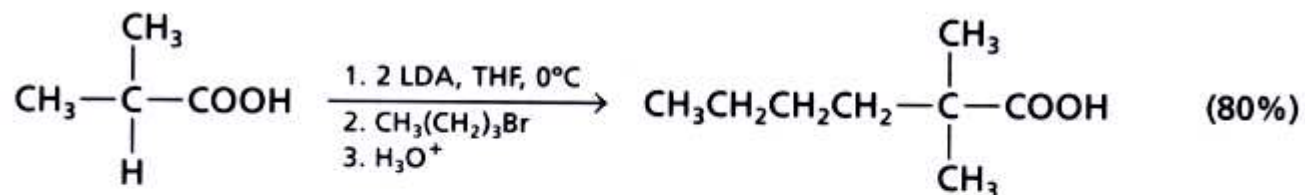


La pKa dei protoni di un carbonio in  $\alpha$  al carbonio di un acido ha un valore confrontabile con quella di un estere



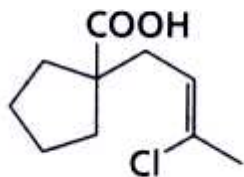
Per cui in presenza di 2 equiv. di base si ottiene l'enolato

La reazione con un alogenuro alchilico seguita da trattamento acido porta all'acido sostituito.

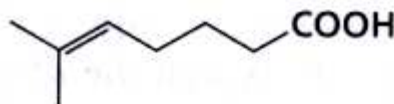


La reazione è analoga alla formazione di un enolato di un estere, alchilazione e idrolisi. E' quindi più semplice da un punto di vista operativo e la reazione di condensazione non compete.

a.

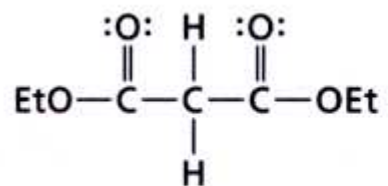


b.

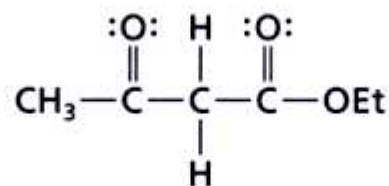


Esercizio: proporre delle vie sintetiche per i seguenti composti partendo sia da un acido che da un estere e da un organoalogenuro con 5 o meno atomi di carbonio

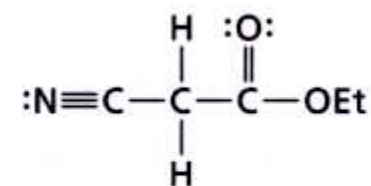
## Malonati, acetoacetati, cianoacetati



**Dietilmalonato**



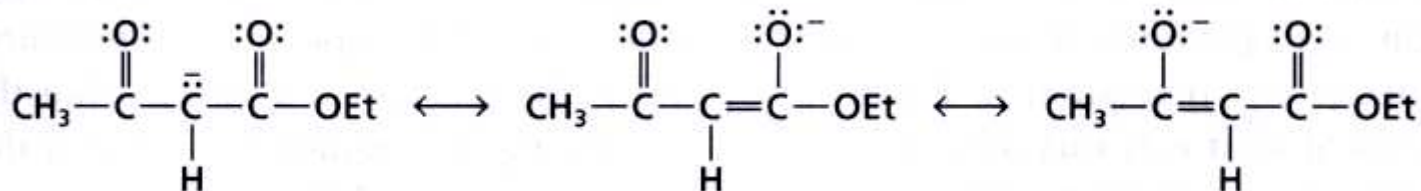
**Etilacetoacetato**



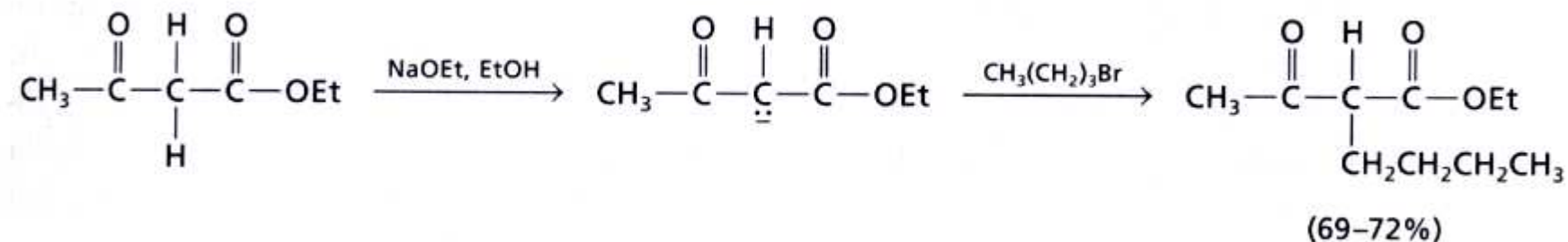
**Etilcianoacetato**

In questi derivati la presenza di due gruppi elettron attrattori rende i protoni del carbonio metinico o metilenico particolarmente acidi e reattivi nella formazione di enolati.

Questi protoni hanno una pKa= 10-14.



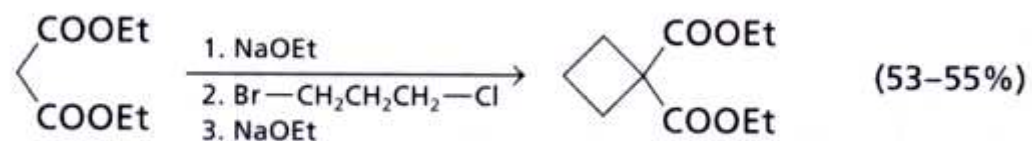
## Reazioni di alchilazione con reagenti contenenti metileni attivati



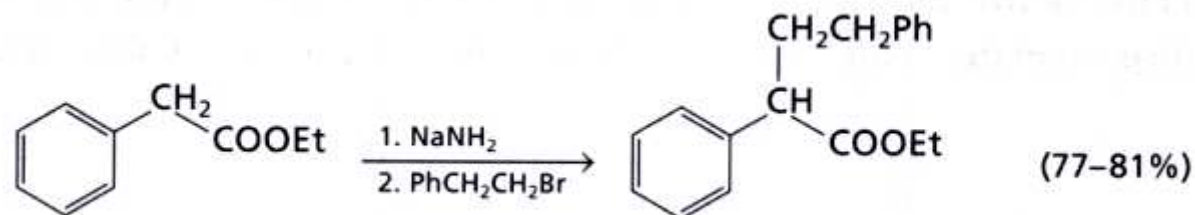
In questo caso l'enolato che si forma è il prodotto cineticamente e termodinamicamente favorito. Inoltre la reazione richiede condizioni molto meno estreme, si usa una base molto meno forte (NaOEt).

In presenza di un eccesso di base si ottiene la doppia sostituzione

Se si utilizzano  $\alpha$ - $\omega$ -dialcoali in presenza di un eccesso di base si possono ottenere cicloacani (anelli da 3 a 6 atomi).

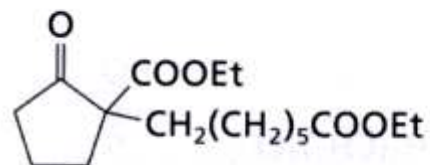


Anche la presenza di un gruppo fenile riesce ad attivare un metilene consentendo l'ottenimento di  $\alpha$ -chetoni e esteri

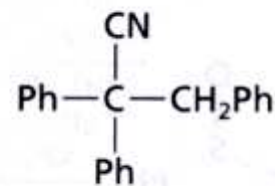


Esercizio: Come preparereste i seguenti composti utilizzando un alogenuro alchilico e un derivato con metilene attivati?

a.

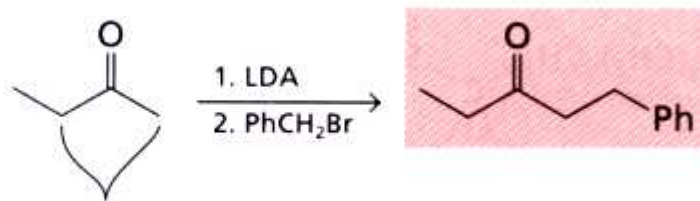


b.

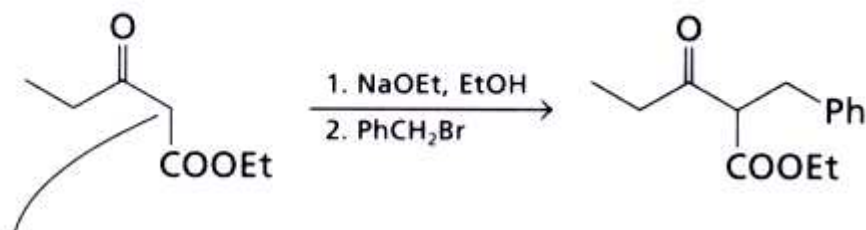


## Decarbossilazione di funzioni carbossiliche in $\beta$ a gruppi carbonilici

La presenza di due gruppi attivanti rende i protoni metilenici più acidi e quindi reattivi e elimina problemi di regiochimica o reazioni collaterali

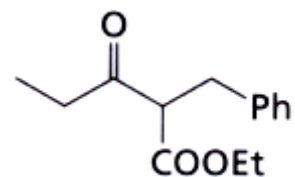
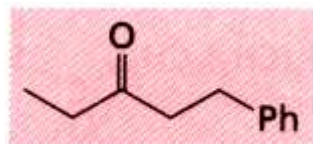


La formazione di uno dei due enolati in modo selettivo sarà difficile come pure sarà difficile evitare la polialchilazione

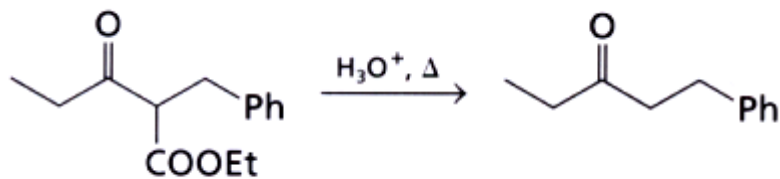


La formazione di uno dei due enolati in modo selettivo è ovvia ma rimane la funzione esterea nel prodotto

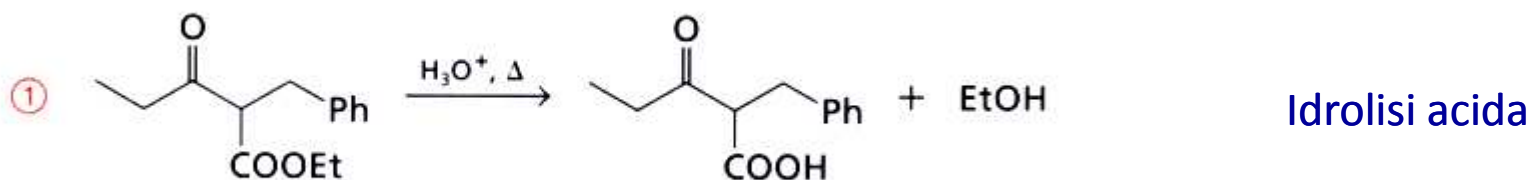
Cosa possiamo fare se in realtà vogliamo il prodotto mono funzionalizzato?



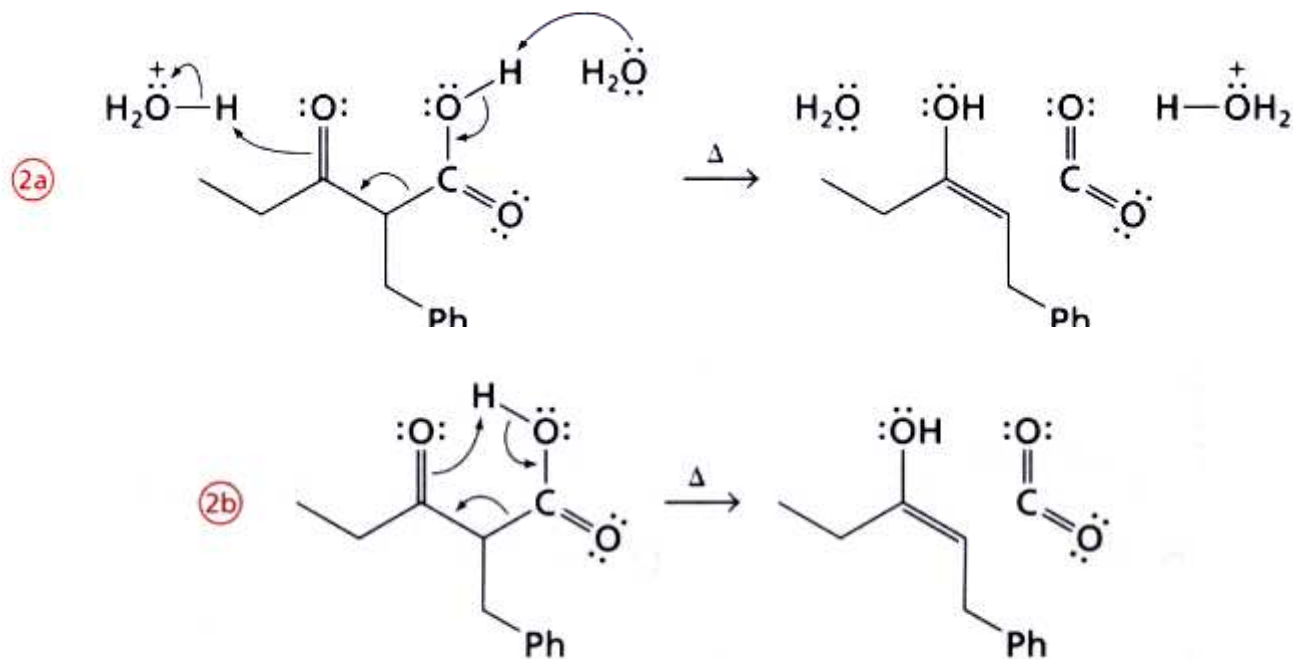
Fortunatamente la funzione esterea decarbossila facilmente per semplice riscaldamento in acido diluito



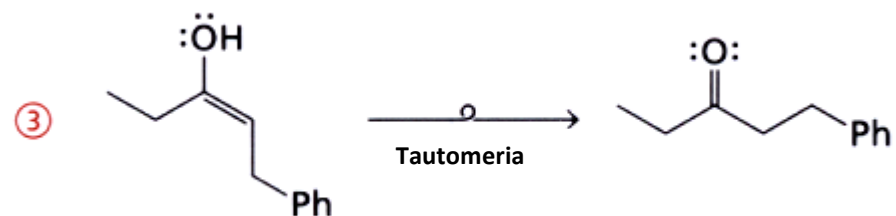
## Decarbossilazione di funzioni carbossiliche in $\beta$ a gruppi carbonilici



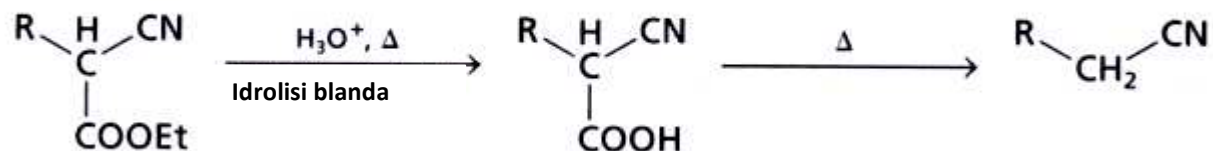
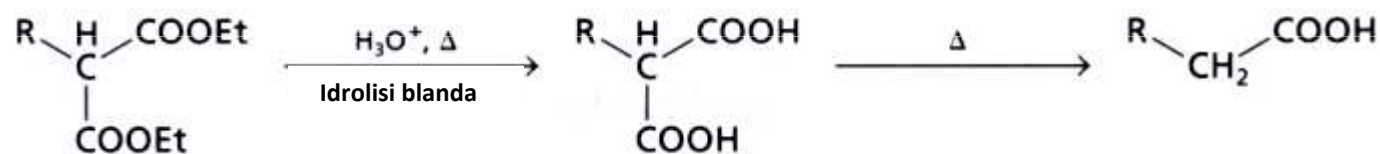
L'acido carbossilico che si forma ha una funzione C=O in posizione  $\beta$  che facilita la rimozione di  $\text{CO}_2$  in ambiente acido grazie alla formazione di un enolo. Il processo può avvenire sia con l'intervento dell' $\text{H}_2\text{O}$  (2a) che per via intramolecolare (2b)



L'enolo poi tautomerizza generando il chetone



La stessa reazione può essere fatta con il dietilmalonato e l'etil cianoacetato portando all'ottenimento di un estere o un nitrile

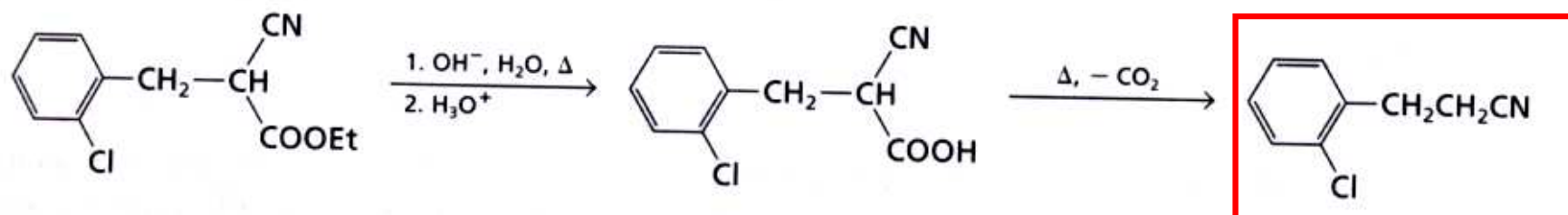
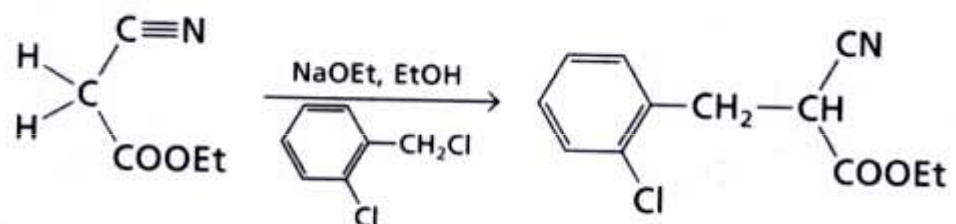
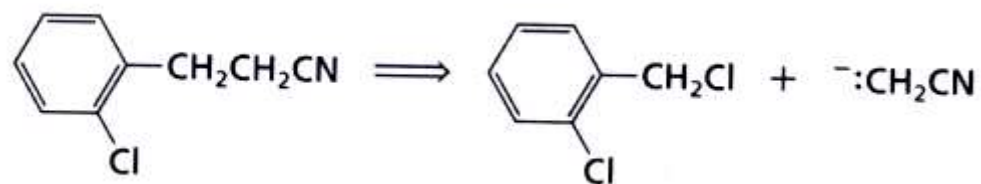
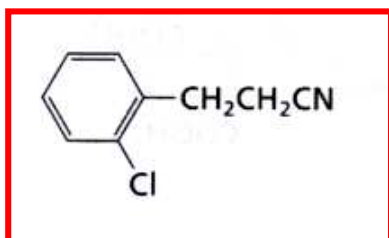


In questo caso si parla di **ENOLATO EQUIVALENTE**

## Composti con metileni attivati che sono enolato equivalenti

Reagente	Carbanione	Enolato equivalente
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{C}-\text{COOEt} \\ \quad \quad \quad   \quad   \\ \quad \quad \quad \text{H} \quad \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{C}-\ddot{\text{C}}-\text{COOEt} \\ \quad \quad \quad   \\ \quad \quad \quad \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{C}-\ddot{\text{C}}\text{H}_2 \end{array}$
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{C}-\text{COOEt} \\ \quad \quad \quad   \quad   \\ \quad \quad \quad \text{H} \quad \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{C}-\ddot{\text{C}}-\text{COOEt} \\ \quad \quad \quad   \\ \quad \quad \quad \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{C}-\ddot{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_3 \end{array}$
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{EtO}-\text{C}-\text{C}-\text{COOEt} \\ \quad \quad \quad   \quad   \\ \quad \quad \quad \text{H} \quad \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{EtO}-\text{C}-\ddot{\text{C}}-\text{COOEt} \\ \quad \quad \quad   \\ \quad \quad \quad \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{EtO}-\text{C}-\ddot{\text{C}}\text{H}_2 \end{array}$
$\begin{array}{c} \text{N}\equiv\text{C}-\text{C}-\text{COOEt} \\ \quad \quad \quad   \quad   \\ \quad \quad \quad \text{H} \quad \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{N}\equiv\text{C}-\ddot{\text{C}}-\text{COOEt} \\ \quad \quad \quad   \\ \quad \quad \quad \text{H} \end{array}$	$\text{N}\equiv\text{C}-\ddot{\text{C}}\text{H}_2$

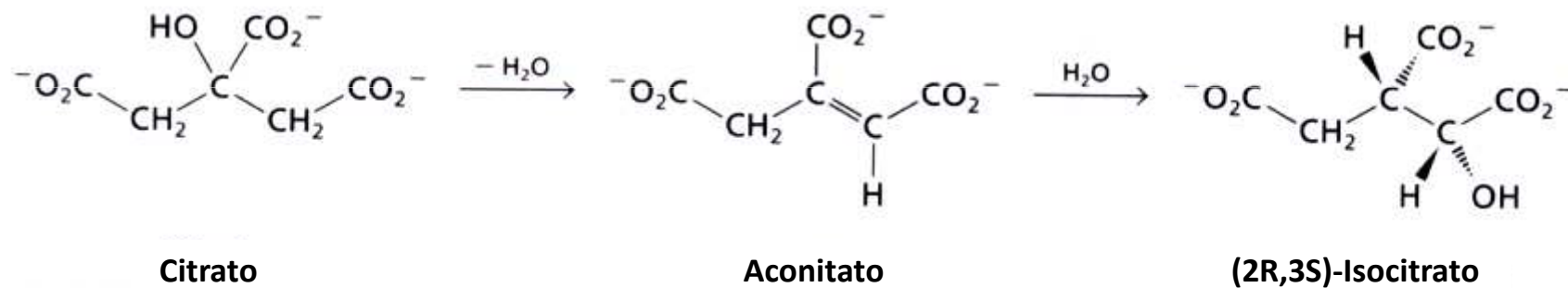
Esempio: proporre una sintesi per il seguente composto utilizzando reagenti che abbiano fino a 7 atomi di carbonio



Decarbossilazione di beta-cheto acidi –  
importante trasformazione metabolica in processi biologici

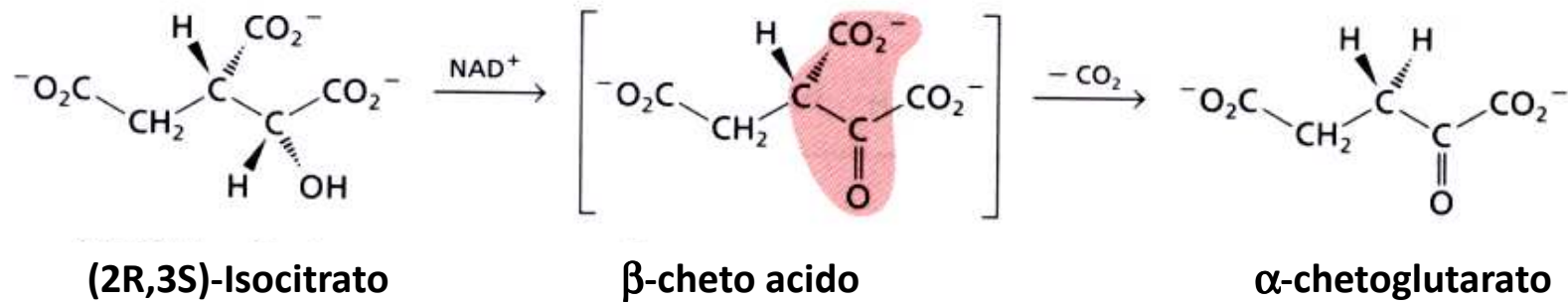
Questo processo avviene a causa della intrinseca instabilità degli acidi carbossilici in  $\beta$   
a una funzione carbonilica

Ciclo dell'acido citrico – metabolismo aerobico



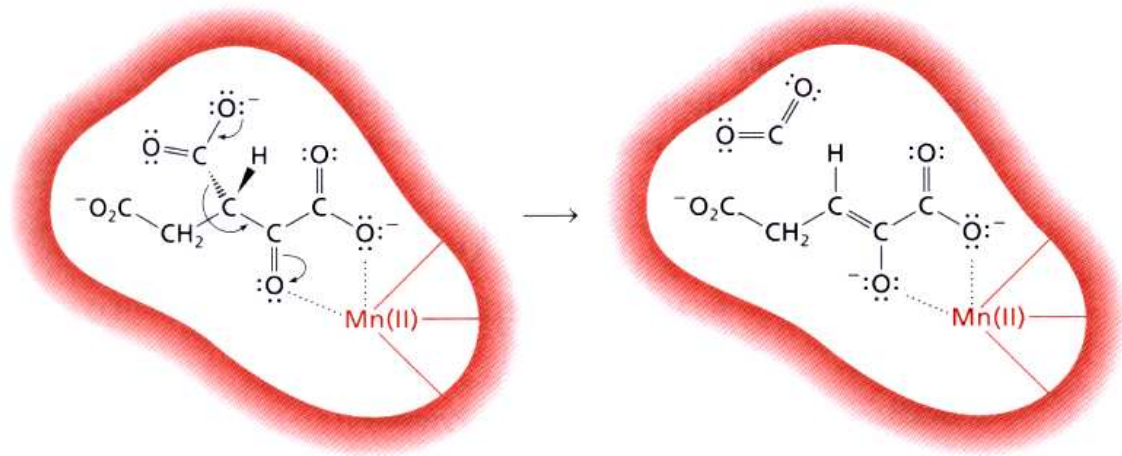
Il citrato viene isomerizzato a isocitrato via formale eliminazione e addizione di acqua

Ossidazione della funzione alcolica a CO da parte del NAD<sup>+</sup> produce un intermedio  $\beta$ -chetoacido che decarbossila fornendo l' $\alpha$ -chetoglutarato.

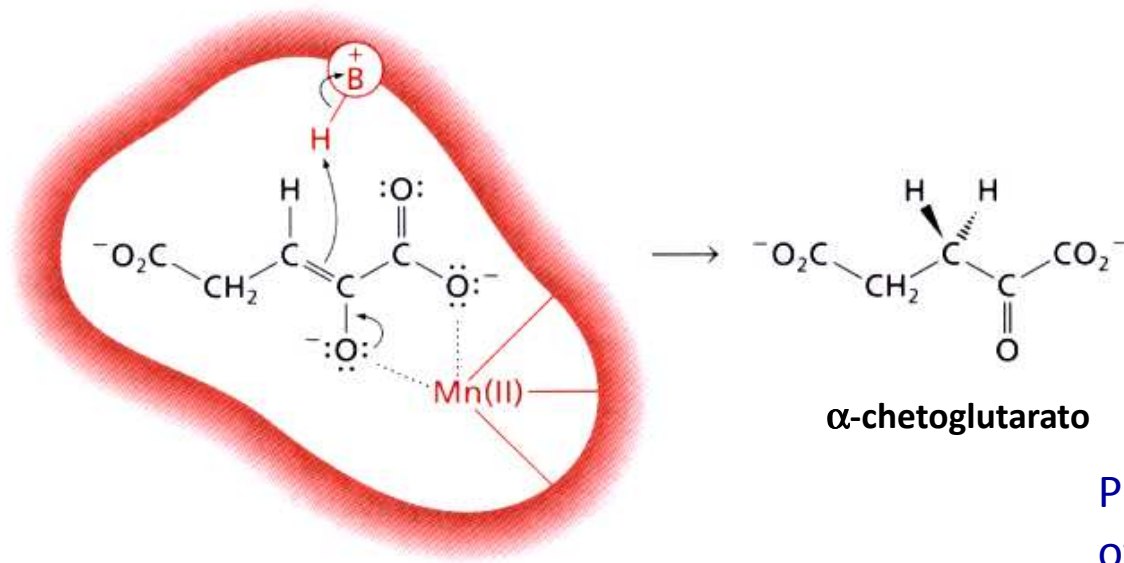


Il meccanismo di decarbossilazione non è molto diverso da quello che abbiamo visto avvenire in soluzione.

La perdita di  $\text{CO}_2$  porta alla formazione di un enolato che è stabilizzato dalla presenza di un catione  $\text{Mn(II)}$  presente nel sito attivo dell'enzima.



**Enolato**

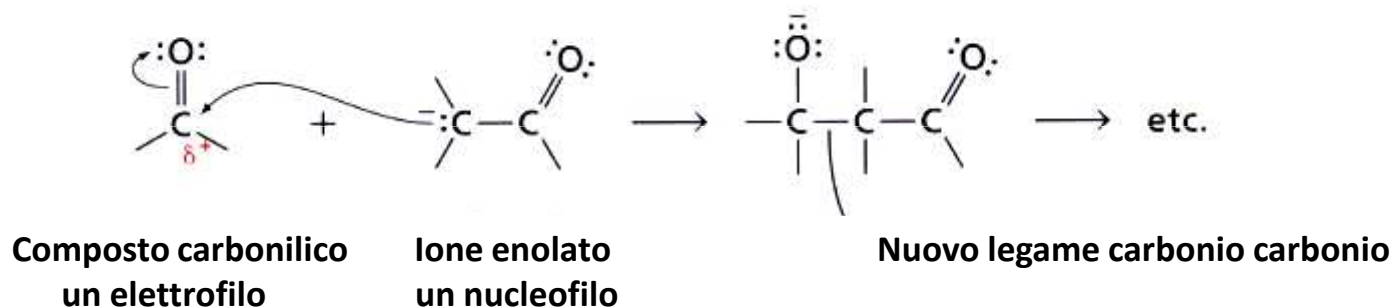


**$\alpha$ -chetoglutarato**

Protonazione dell'enolato porta ad ottenere il derivato carbonilico corrispondente

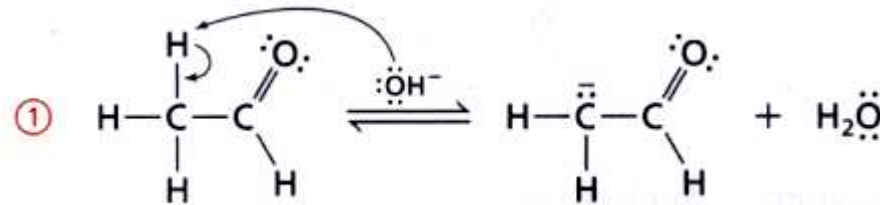
## Addizioni Nucleofile di Enolati a Composti Carbonilici

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.

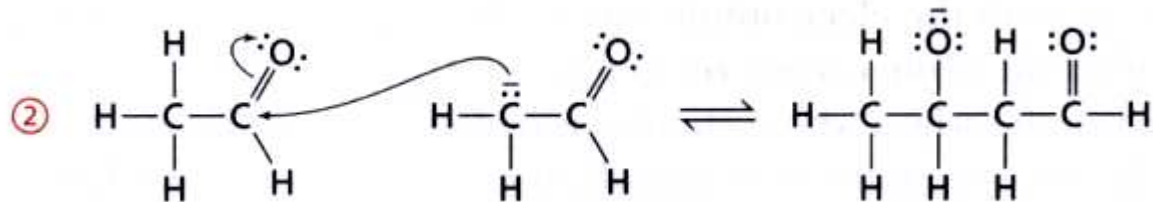


Questa classe di reazioni viene chiamata **Condensazione Aldolica** o **Condensazione di Claisen** a seconda che l'elettrofilo sia un **chetone/aldeide** o un **estere/tioestere**

## Condensazione aldolica base catalizzata

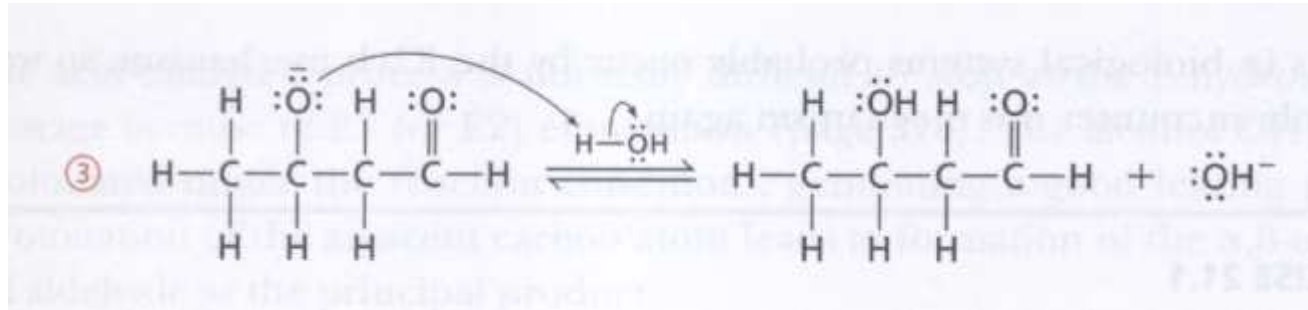


In ambiente basico si forma l'enolato. In ambiente acquoso la quantità di enolato presente è molto bassa poichè i protoni legati al carbonio in  $\alpha$  al carbonile sono meno acidi di quelli dell'acqua di diversi ordini di grandezza.



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

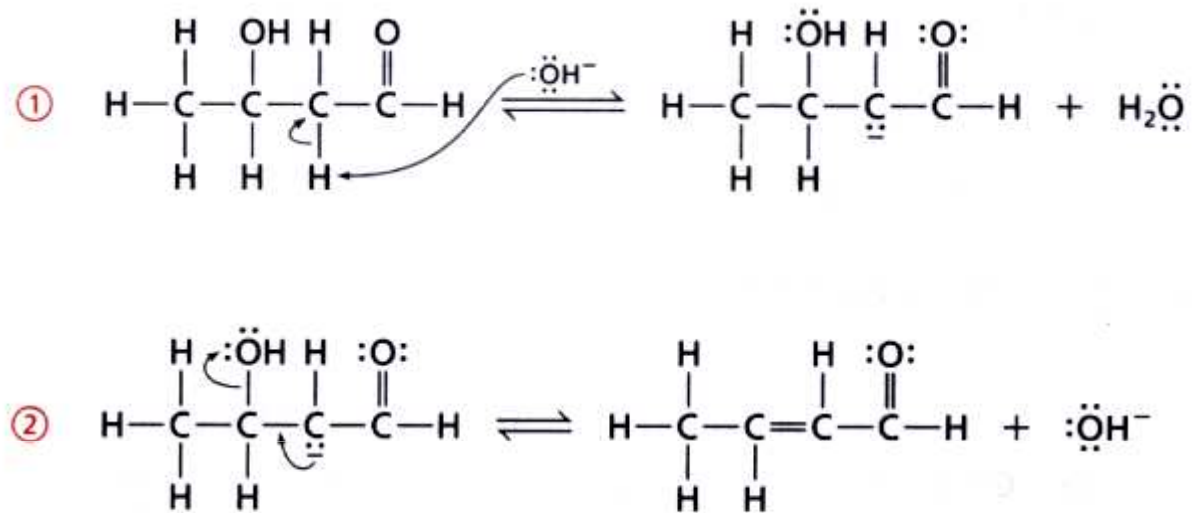
Infine l'alcolato risultante rimuove un protone dall'acqua producendo una  **$\beta$ -idrossi aldeide** e rigenerando il catalizzatore  $\text{OH}^-$



$\beta$ -idrossi aldeide prodotta ha ancora protoni acidi in  $\alpha$  ad un carbonile: se l' $\text{OH}^-$  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  $\text{H}_2\text{O}$  producendo un'aldeide  $\alpha,\beta$ -insatura

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



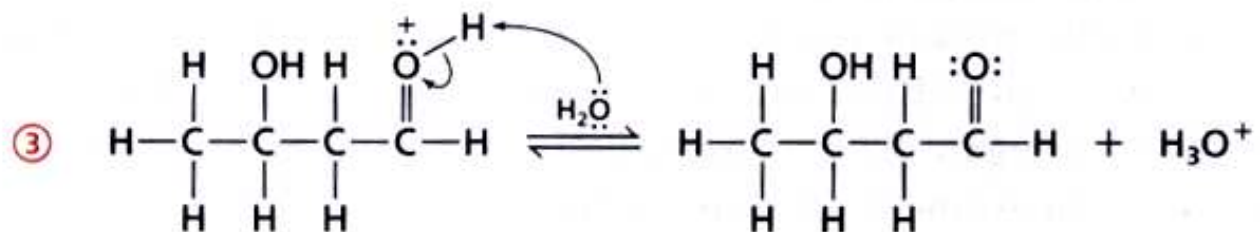
Si forma un doppio legame coniugato con il gruppo carbonilico.

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<sup>-</sup>, un gruppo uscente non particolarmente buono.

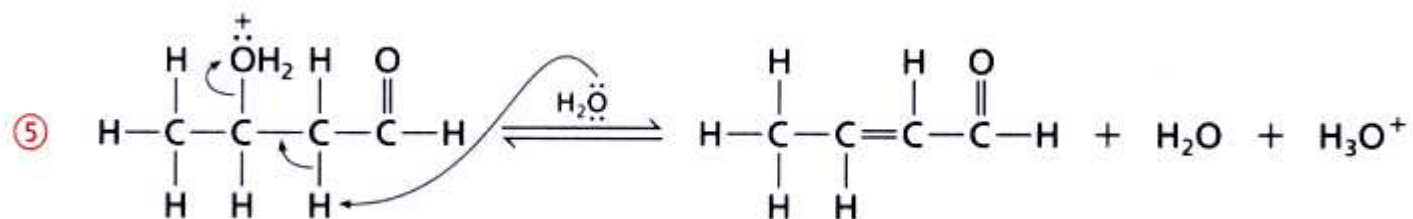
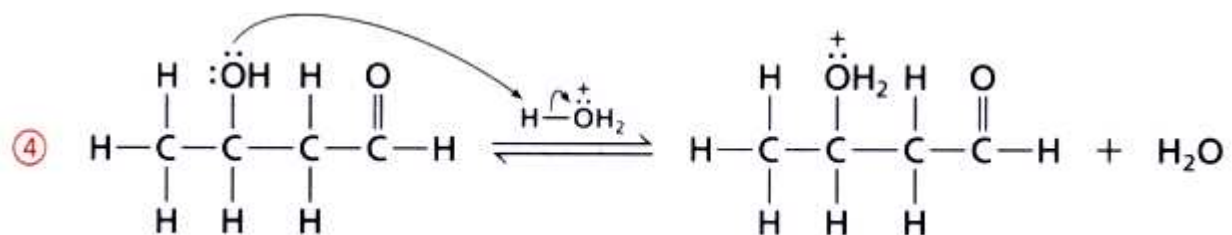
Questo meccanismo viene chiamato **eliminazione unimolecolare, base coniugata (E1cb)**.



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

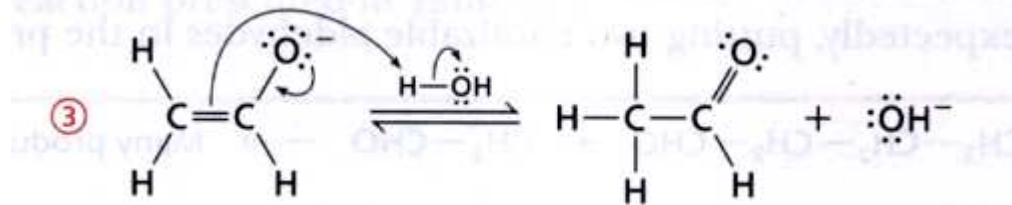
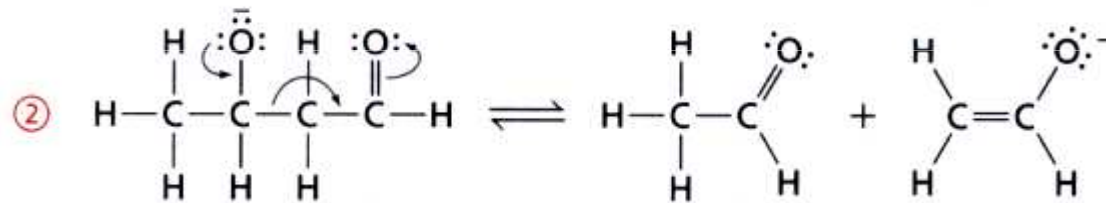
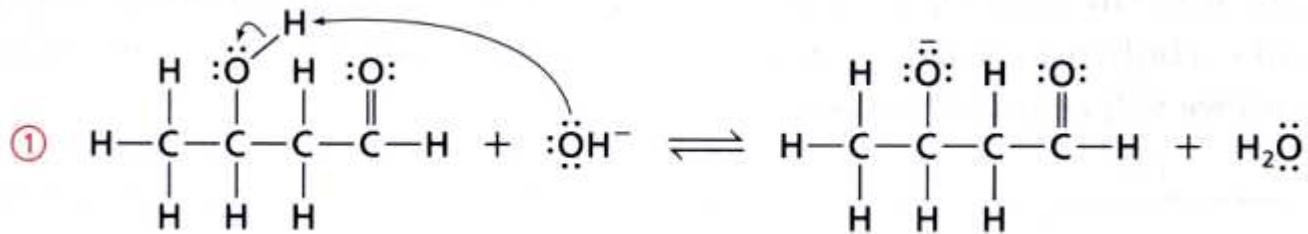


Il processo acido base è difficile da fermare a livello di  $\beta$ -idrossi aldeide. L'ambiente acido favorisce la reazione di eliminazione (E1 o E2)



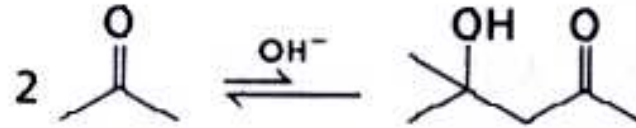
## Reazione Retroaldolica

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.

## Condensazione aldolica di chetoni

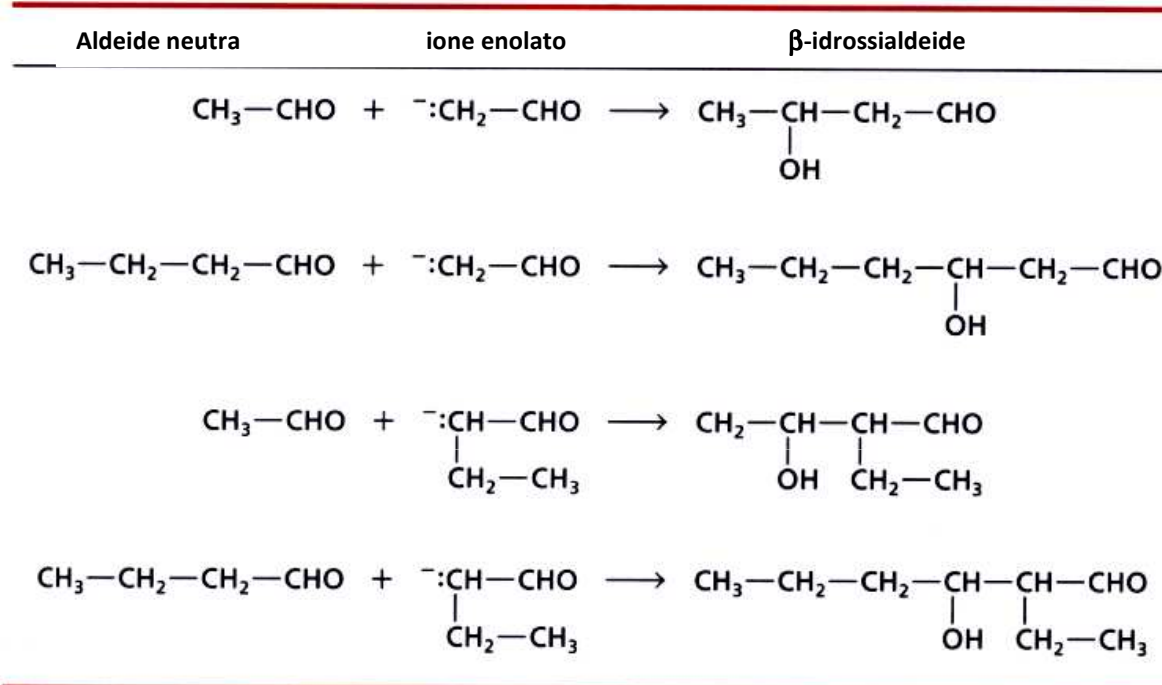
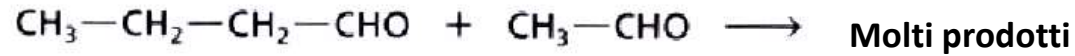


Chetoni enolizzabili e reattivi possono anch'essi fornire la condensazione aldolica anche se, molto spesso, i fattori sterici rendono la reazione inversa, la reazione retroaldolica, più favorevole.

La reazione può essere spostata a destra se si elimina acqua e si forma il derivato  $\alpha,\beta$ -insaturo (condizioni acide).

L'applicazione più importante della condensazione aldolica di chetoni è l'**anellazione** intramolecolare di Robinson.

## Condensazione aldolica mista

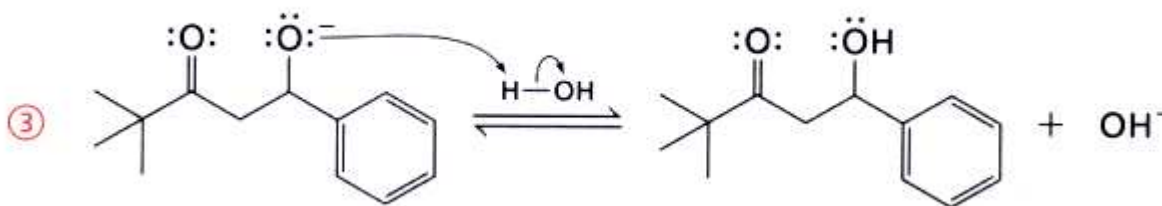
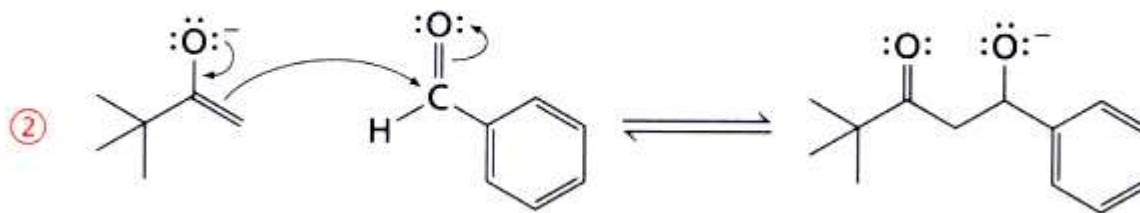
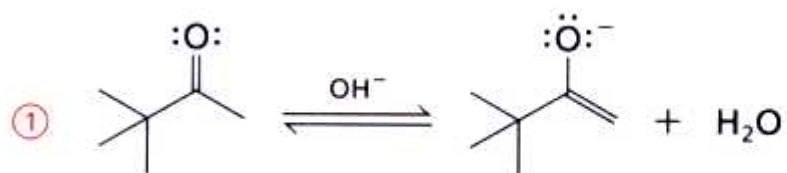


L'utilizzo di due aldeidi enolizzabili porta ad ottenere una complessa miscela di reazione; derivante dalla reazione di entrambi gli enolati con le due aldeidi (4 prodotti) e dai prodotti di eliminazione di acqua, i corrispondenti derivati α,β-insaturi (4 prodotti).

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

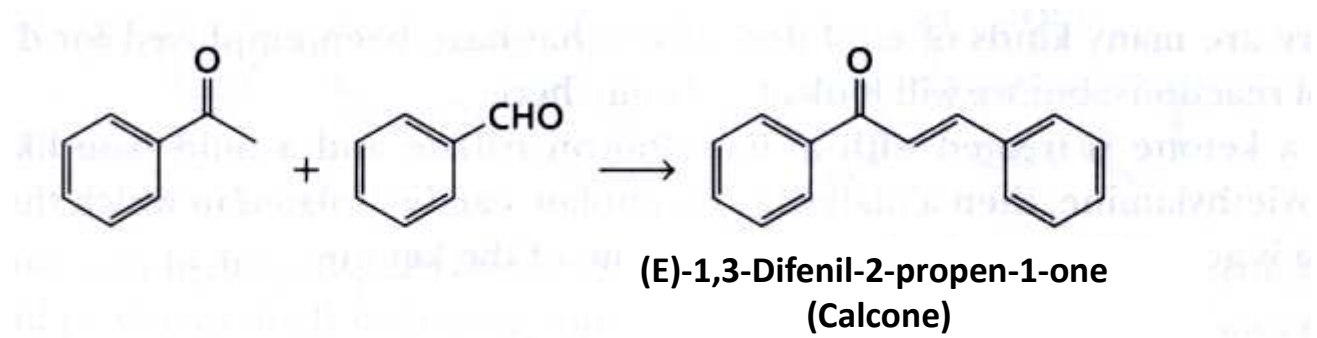
- Un'aldeide che non sia enolizzabile
- Uno specifico enolato
- Un metodo enzimatico

Aldeidi non enolizzabili: benzaldeide

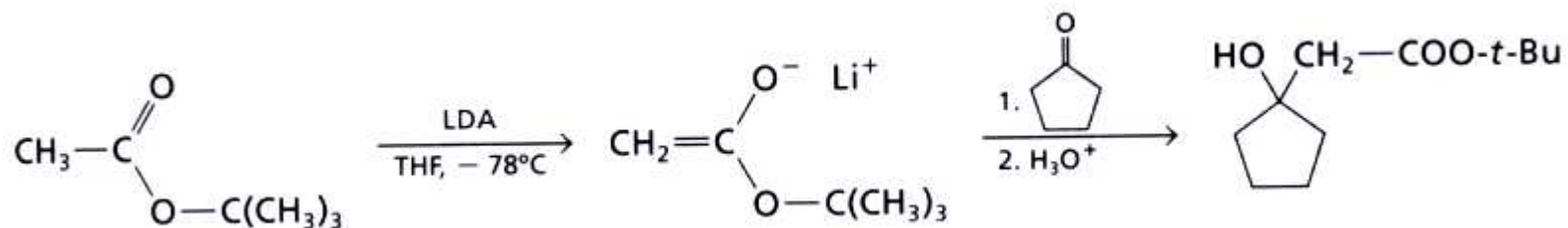


Come si forma il derivato  $\alpha,\beta$ -insaturo?

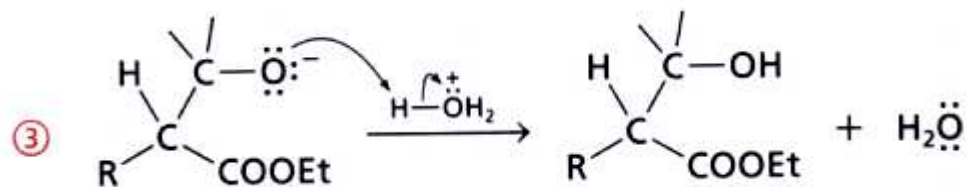
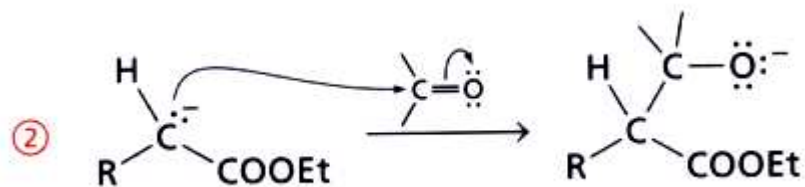
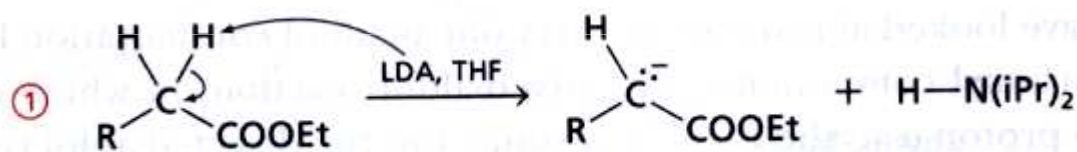
Se il chetone può formare solamente un enolato, la reazione procede agevolmente e si ottengono elevate rese di un singolo prodotto.



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

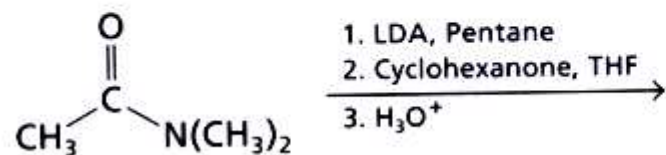


Si ha produzione dell'enolato, l'addizione nucleofila al carbonile e la protonazione per fornire l'alcol

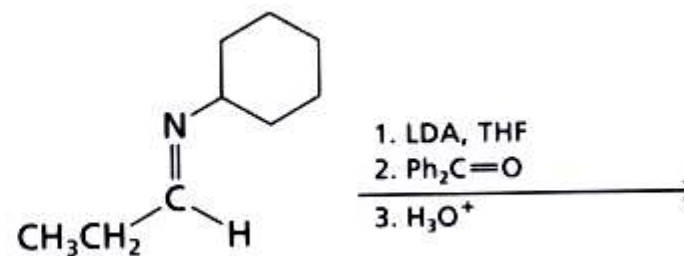


Esercizio. Un carbanione derivato da un'immina o da un'ammide terziaria può anche reagire con un composto carbonilico. Quale è il prodotto maggioritario atteso dalle seguenti reazioni?

a.

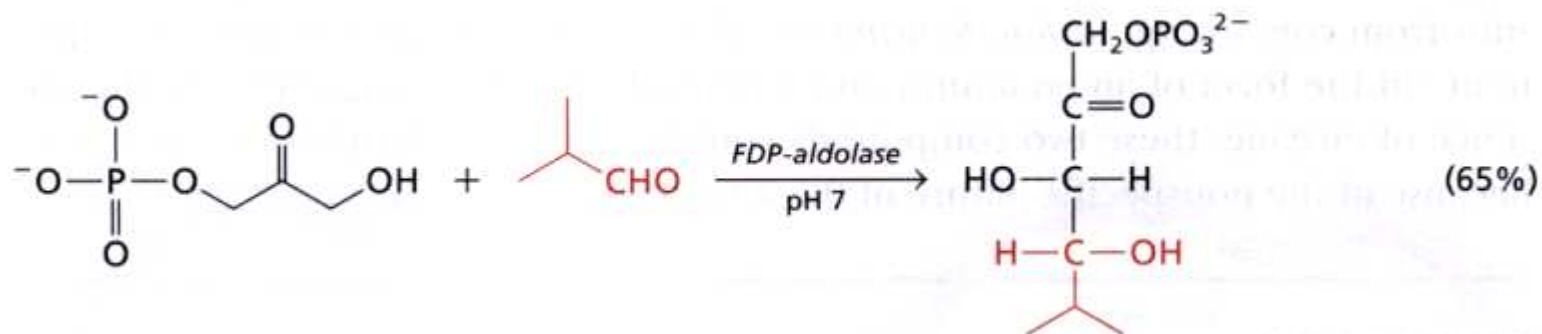
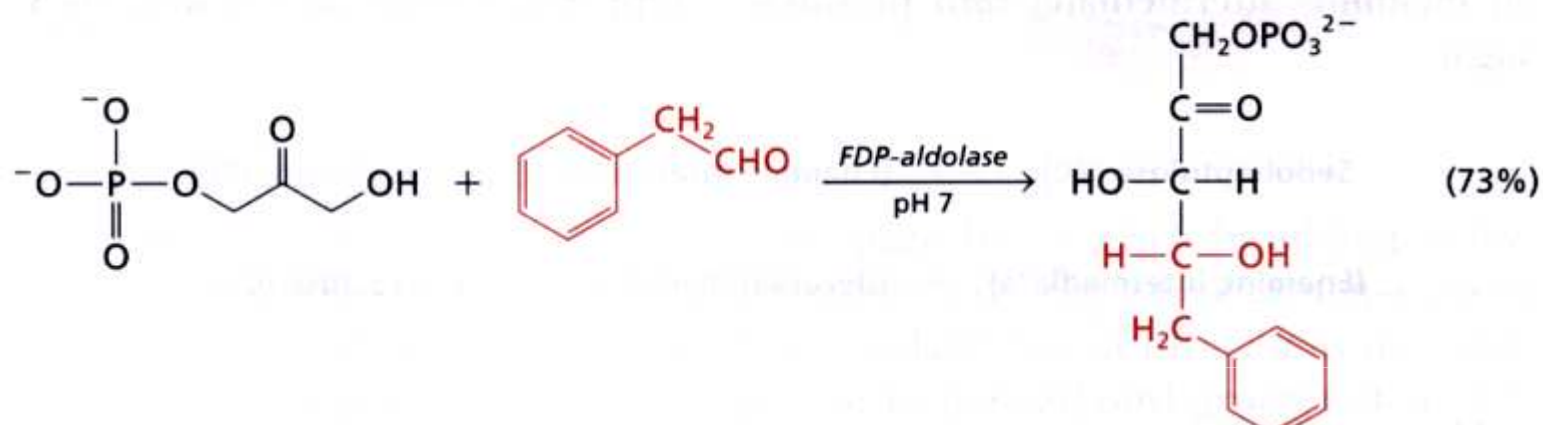


d.

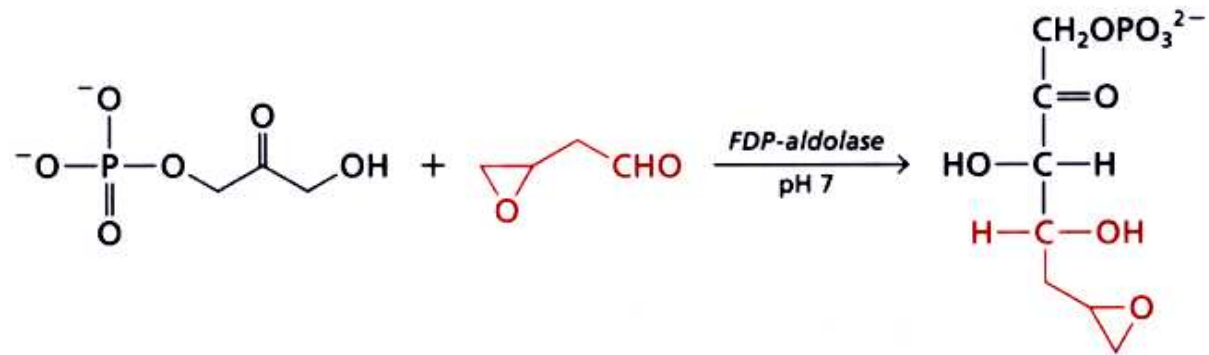


Un enzima, la fruttosio-1,6-difosfato aldolasi , FDP-aldolasi, può essere utilizzata come catalizzatore in sintesi organica.

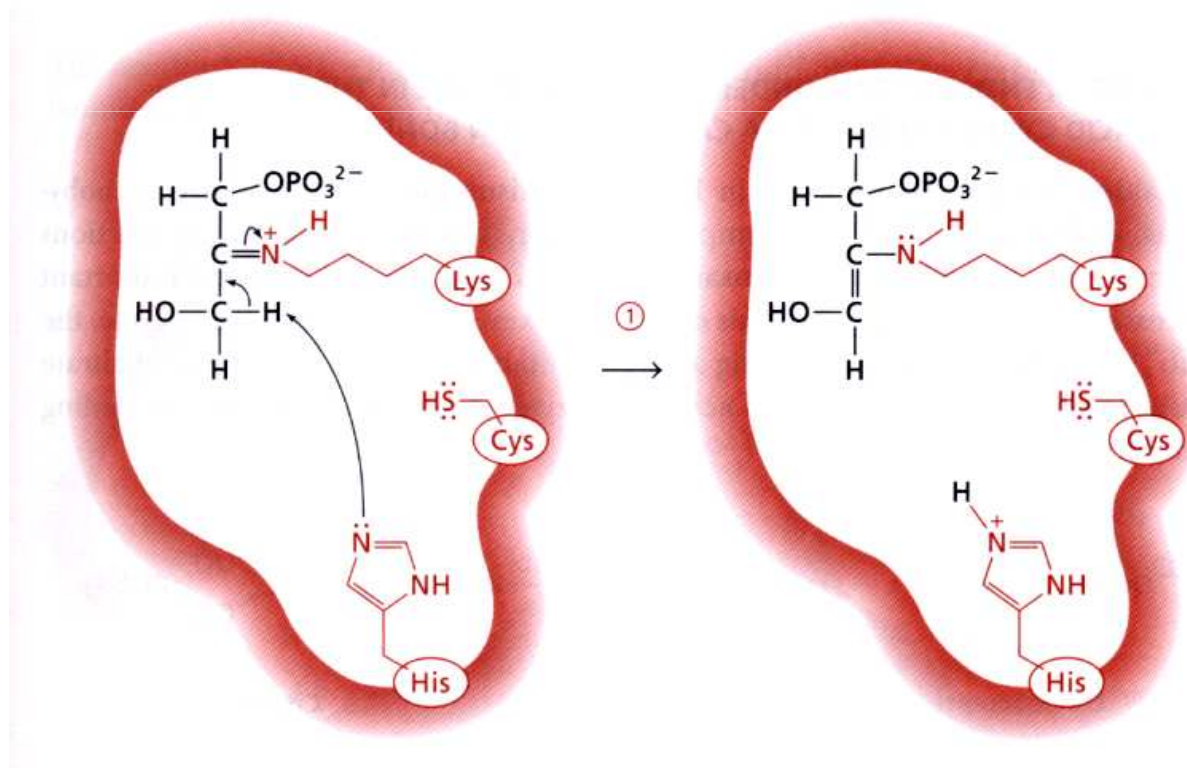
In particolare essa utilizza l'idrossiacetone fosfato come reagente nucleofilo, insieme ad altri reagenti elettrofili.



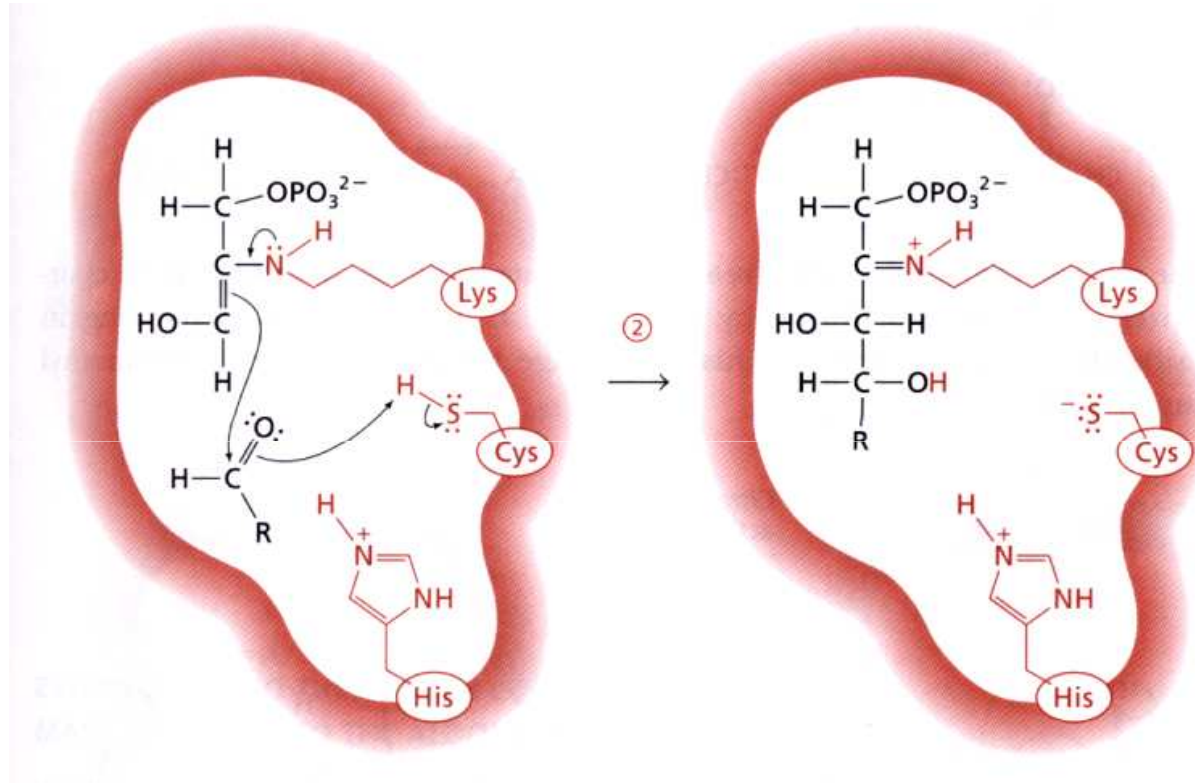
La reazione fornisce in maniera stereospecifica due stereocentri, con completo controllo della stereochimica del processo.



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

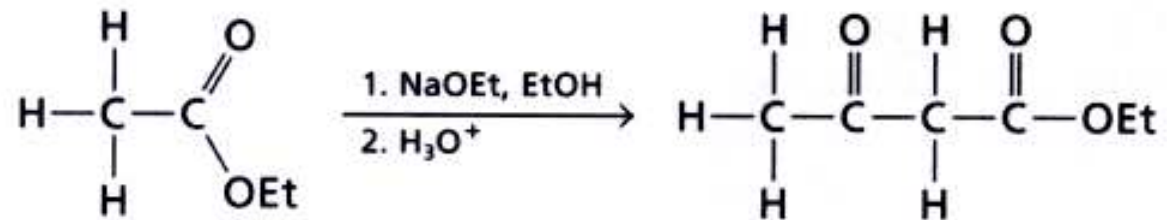


Dopo aver reagito con il composto carbonilico il diidrossi acetone fosfato viene idrolizzato rilasciando il prodotto della condensazione aldolica.

## La condensazione di Claisen

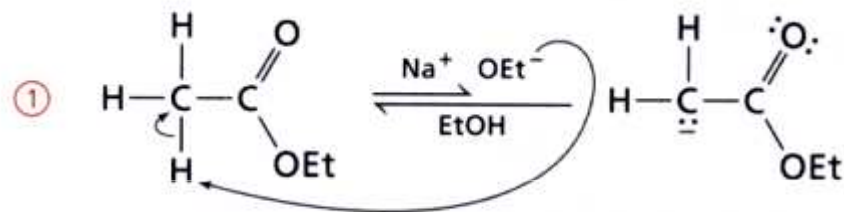
Oltre alle aldeidi e chetoni anche gli esteri possono generare enolati e funzionare da elettrofili. Quando un estere viene trattato con una base avviene una trasformazione che è simile alla condensazione aldolica, la **Condensazione di Claisen**.

La condensazione di Claisen porta alla formazione di  $\beta$ -chetoesteri dopo trattamento acido.

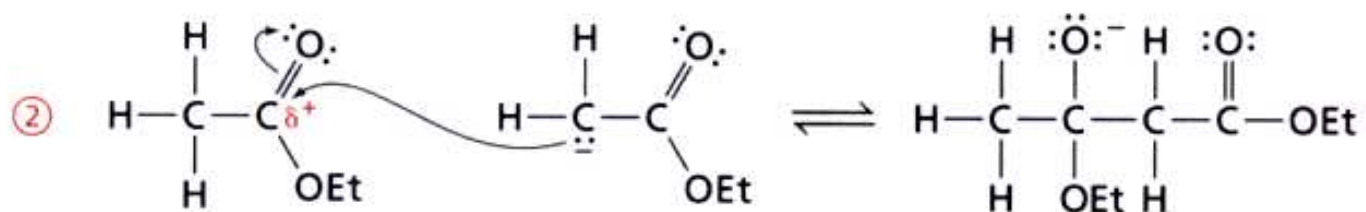


Il meccanismo è simile a quello delle condensazioni aldoliche, ma vi sono alcune differenze:

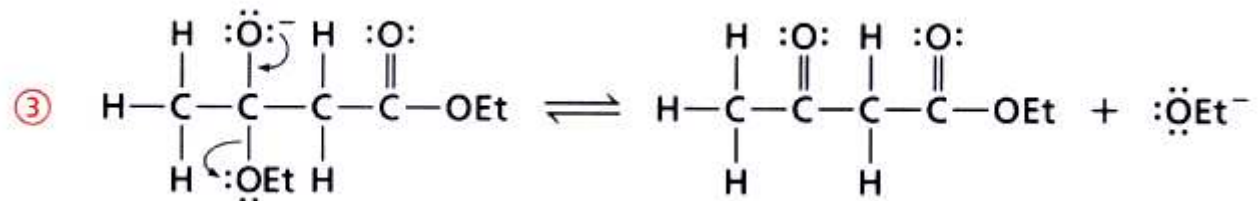
a. Bassa concentrazione dell'enolato ( $pK_a \approx 24$ )



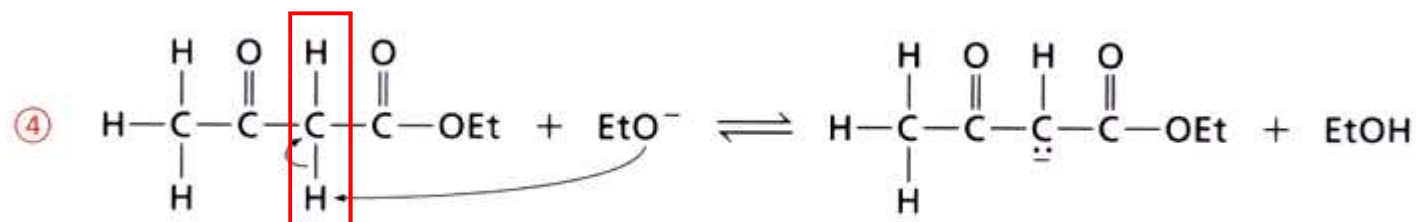
L'enolato reagisce con un'altra molecola di estere portando ad un intermedio tetraedrico



A questo punto la funzione carbonilica viene rigenerata con l'uscita di un gruppo etilato

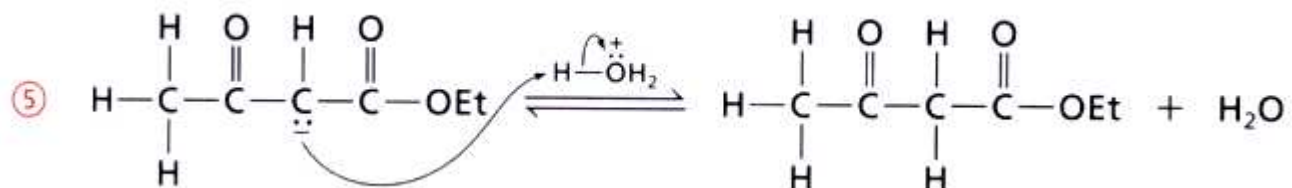


La reazione sembrerebbe fermarsi qui. Invece poiché il composto che si è formato ha un metilene attivato, nelle condizioni di reazione la base è in grado di deprotonarlo nuovamente generando un nuovo enolato, altamente stabilizzato.



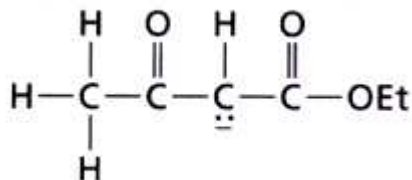
Perché questa reazione avvenga deve essere presente almeno un equivalente di base. Questa è un'altra differenza rispetto alla condensazione alcolica dove vengono richieste solamente quantità catalitiche di base.

Dopo trattamento acido si ottiene il  $\beta$ -chetoestere.

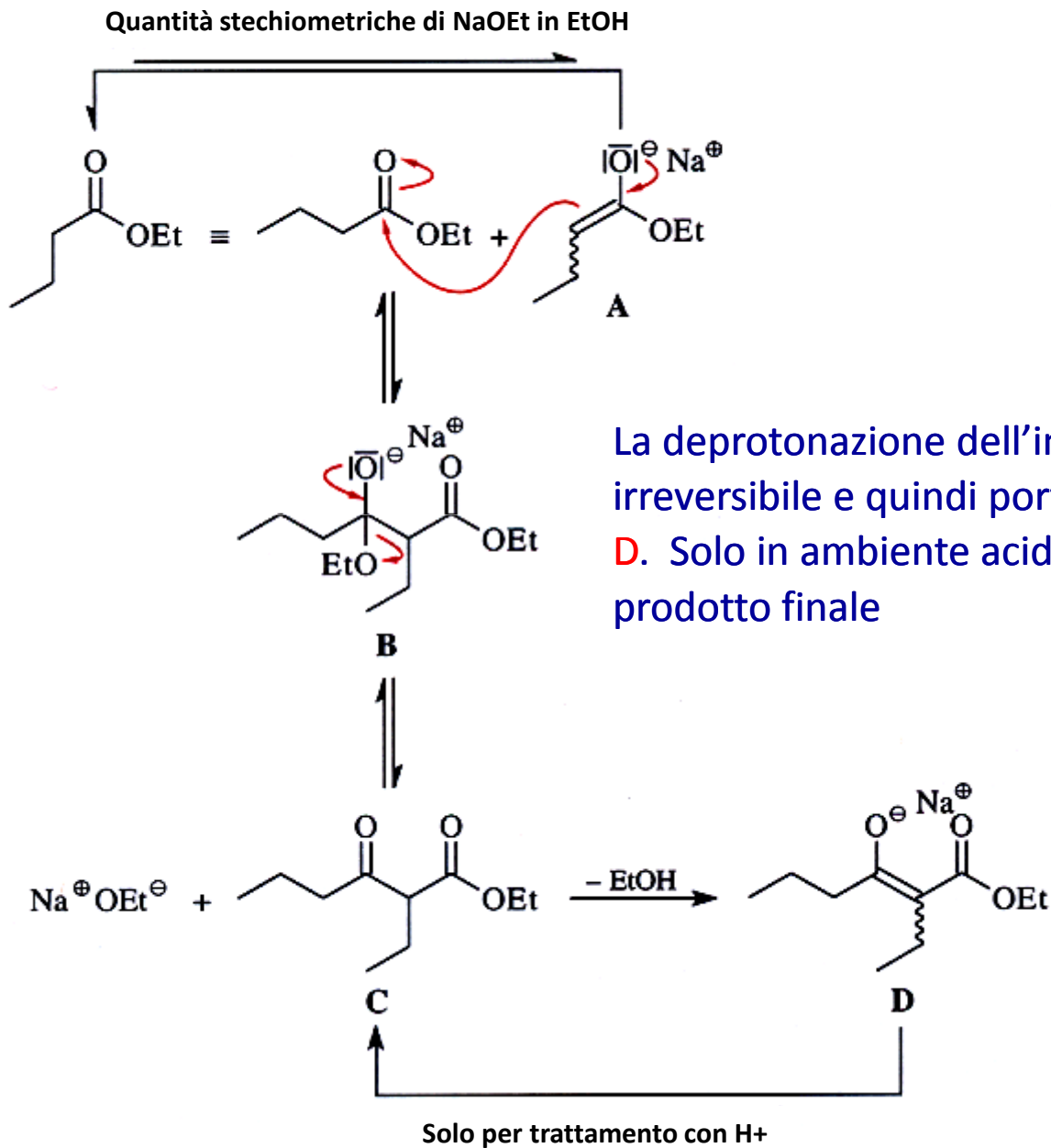


Se il reagente è l'acetato di etile questa reazione viene chiamata **condensazione acetoacetica** o **sintesi acetoacetica**

Nella Condensazione di Claisen la formazione dell'enolato stabilizzato per risonanza permette di spostare l'equilibrio della reazione a destra



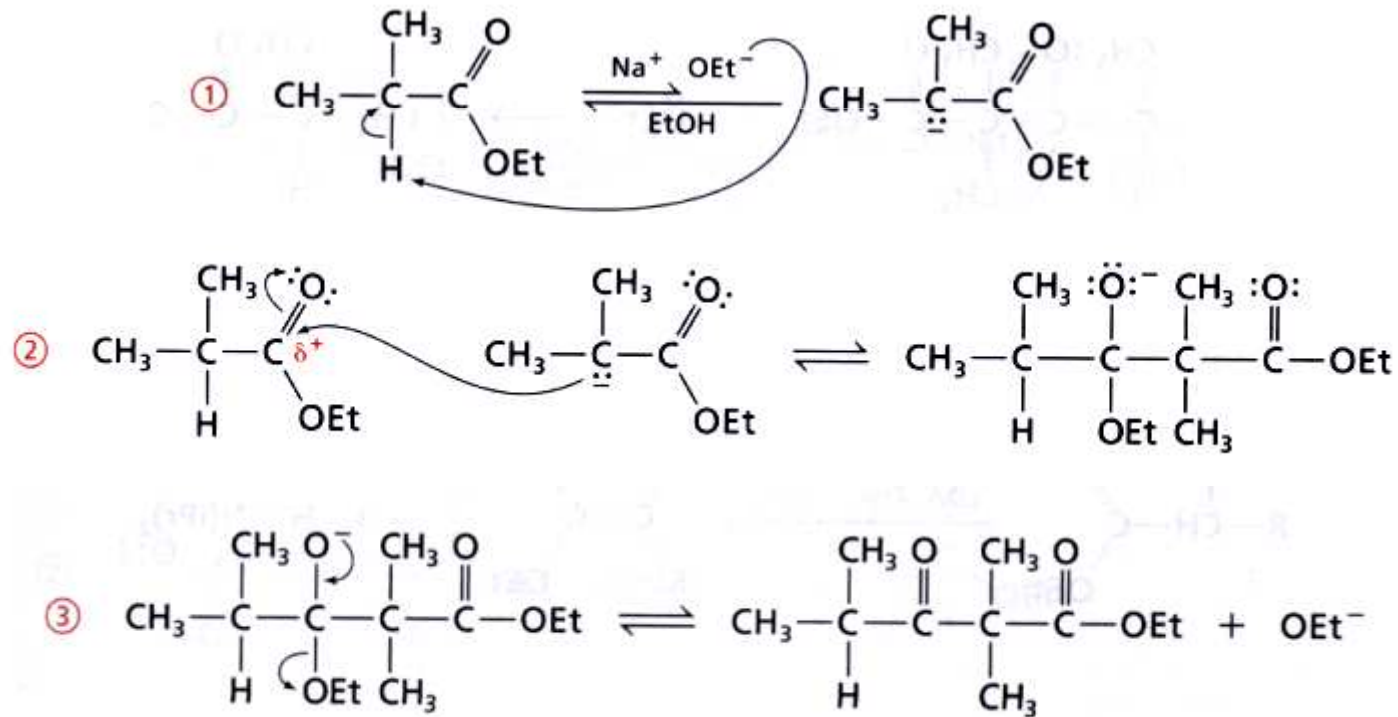
## Meccanismo della condensazione di Claisen

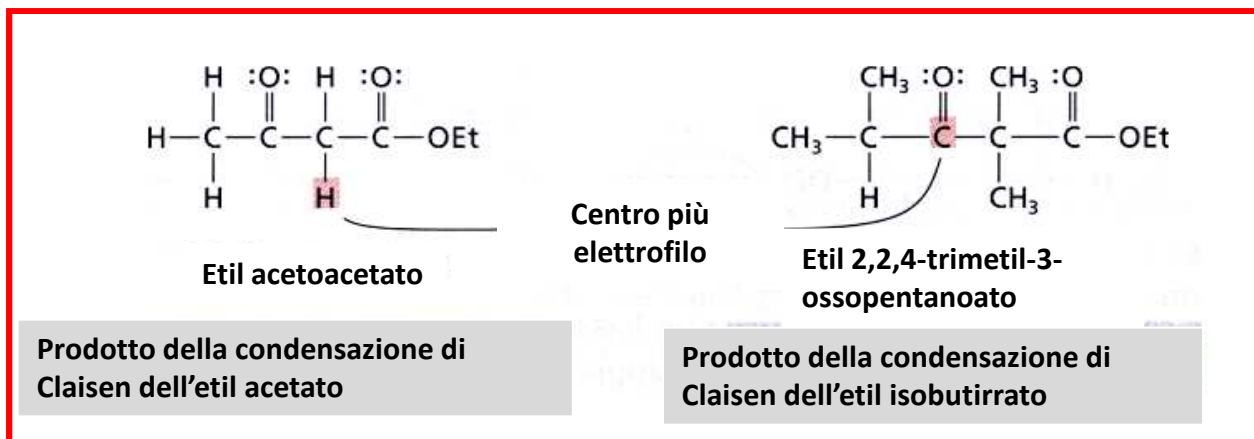


## Condensazione di Claisen – Retro Claisen

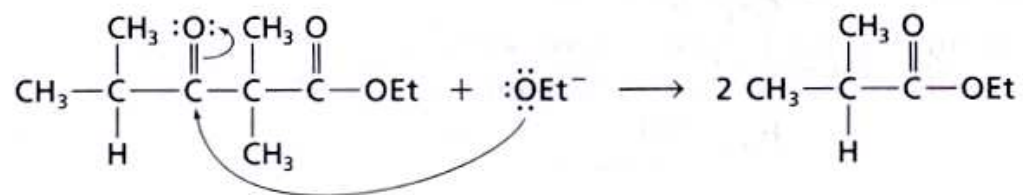
Tutti i passaggi della condensazione di Claisen sono processi di equilibrio. La formazione di un dicarbonil enolato porta la reazione a completamento. Se questo processo non può avvenire allora l'equilibrio favorisce i reagenti.

### Etil isobutirrato contro etil acetato

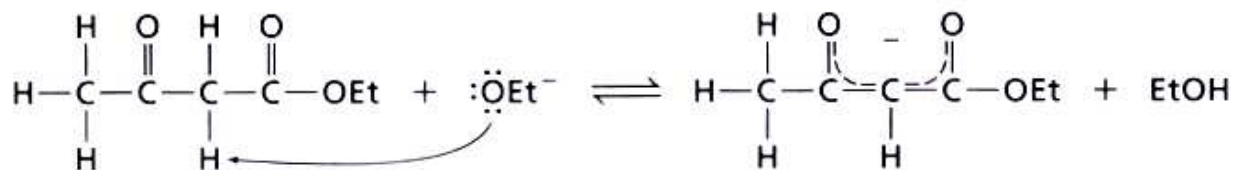




In presenza di ioni  $\text{EtO}^-$  vi è un ulteriore attacco nucleofilo al centro carbonilico anzichè deprotonazione e la reazione torna indietro oppure vi è la formazione di un enolato e la reazione procede verso i prodotti



Etil 2,2,4-trimetil-3-ossopentanoato

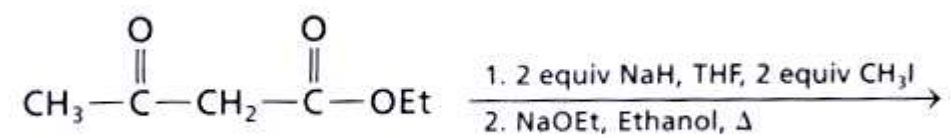


Etil acetoacetato

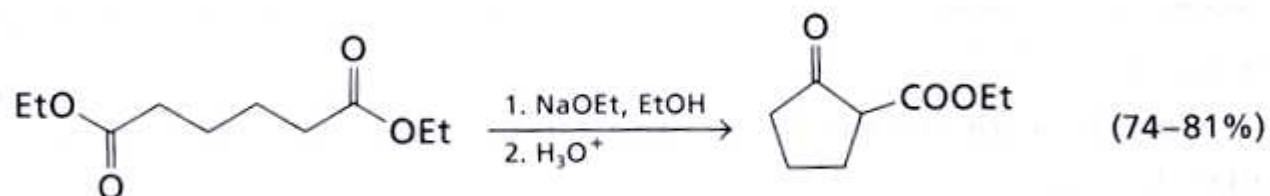
L'enolato stabilizzato non è suscettibile all'addizione da parte dello ione etossilato



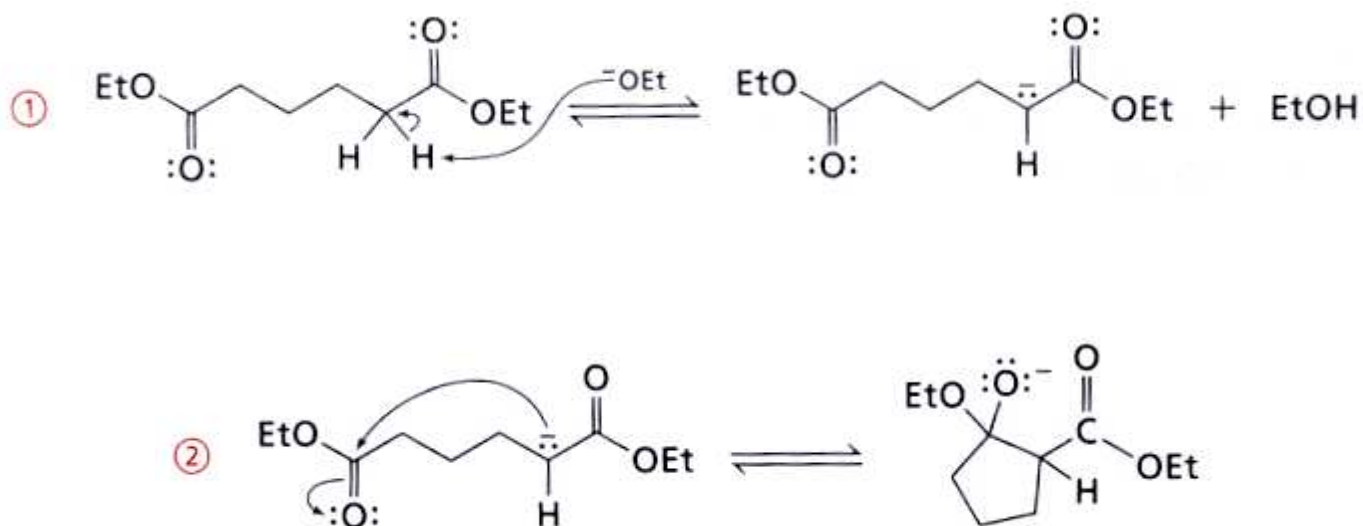
Esercizio. Quale sarà il prodotto principale delle seguenti reazioni?

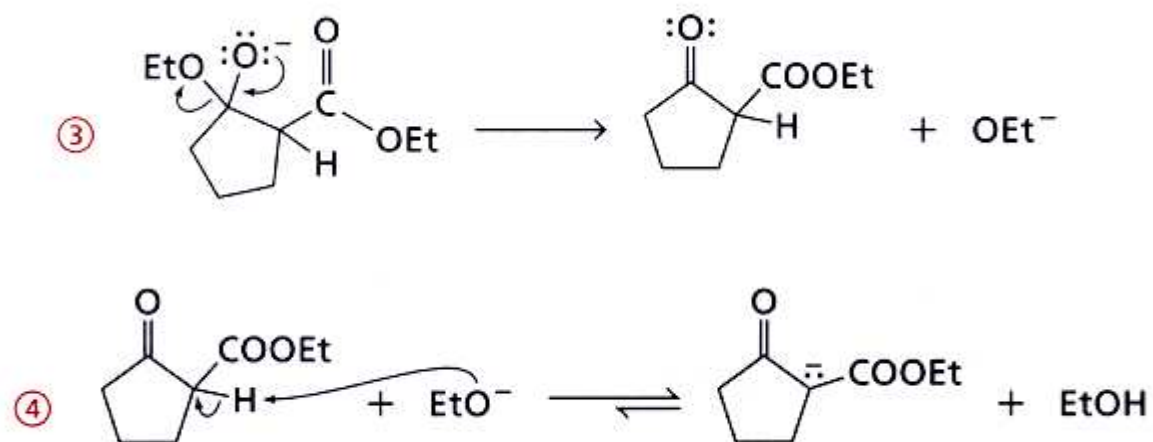


## Ciclizzazione di Dieckmann: condensazione di Claisen intramolecolare

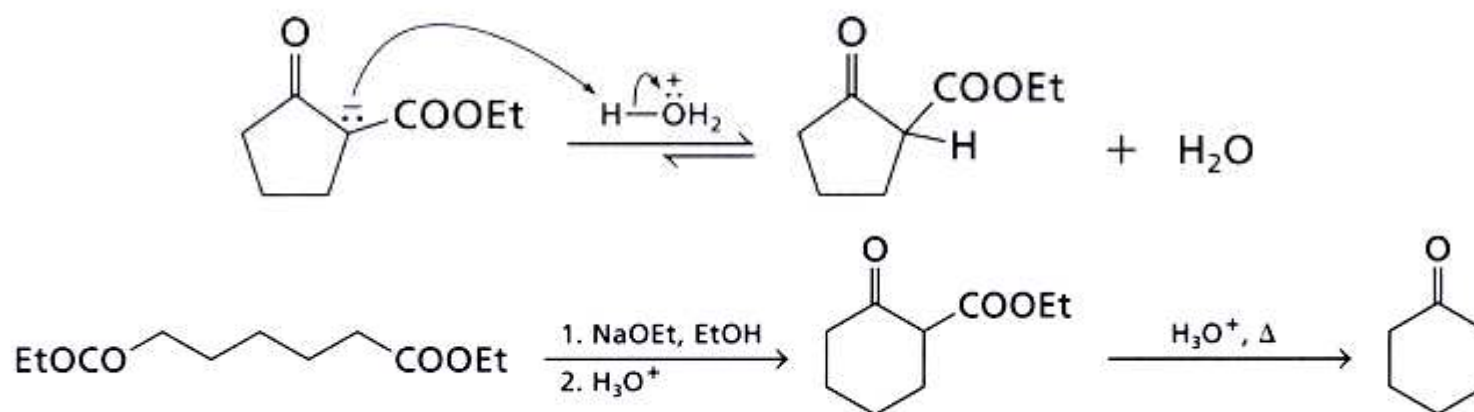


Il meccanismo è del tutto analogo a quello della condensazione di Claisen: generazione dell'enolato, formazione dell'intermedio tetraedrico, espulsione del gruppo uscente, formazione del carbanione stabilizzato per risonanza





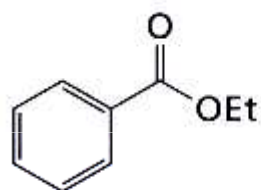
Un trattamento acquoso acido consente di ottenere il prodotto neutro nel quale la funzione carbonilica è all'interno dell'anello



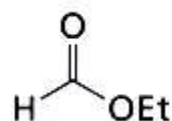
Poiché i  $\beta$ -chetoesteri possono essere facilmente decarbossilati, questa è una strategia sintetica per ottenere cicloalcanoni

## Condensazione di Claisen mista

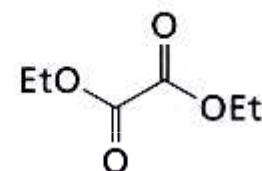
Analogamente a quanto avviene nella condensazione aldolica anche nella condensazione di Claisen possono essere usati due diversi esteri. La reazione ha esiti migliori se uno degli esteri non ha idrogeni in  $\alpha$  al carbonile



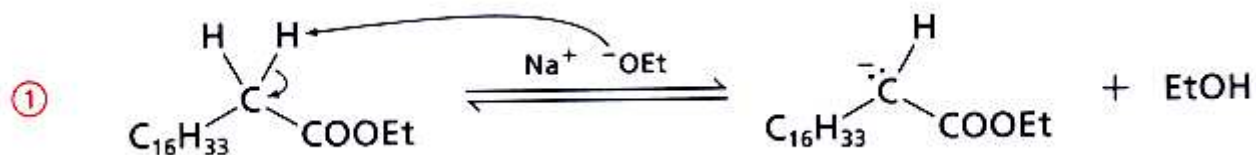
Etil benzoato

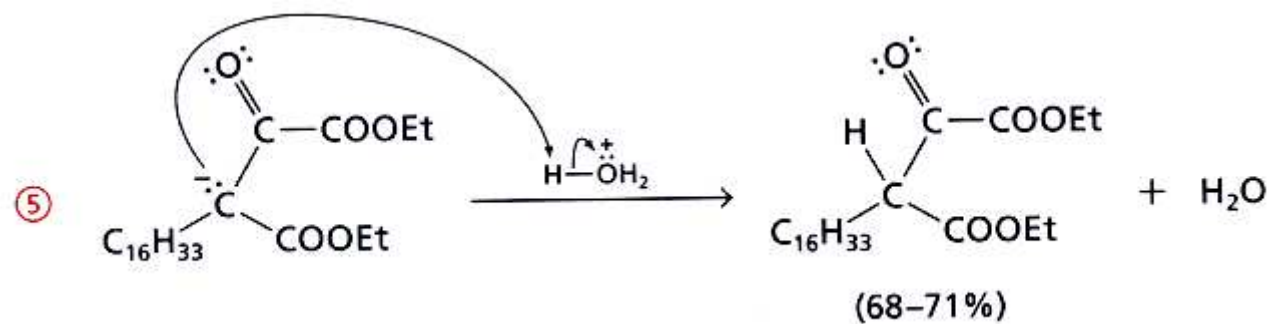
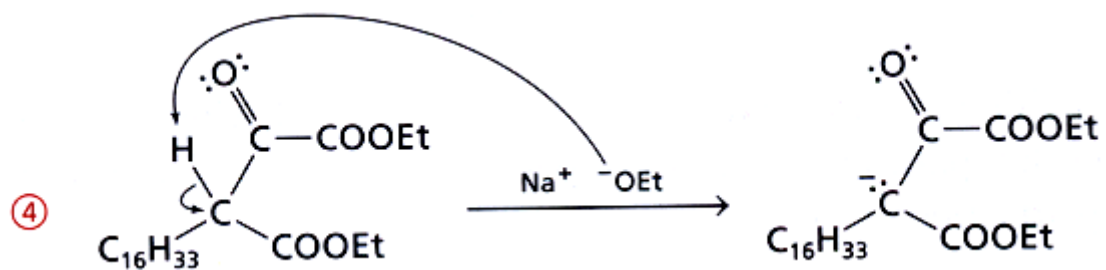
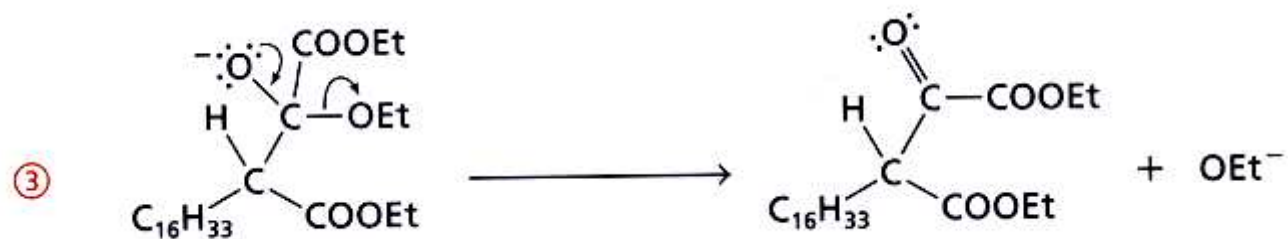
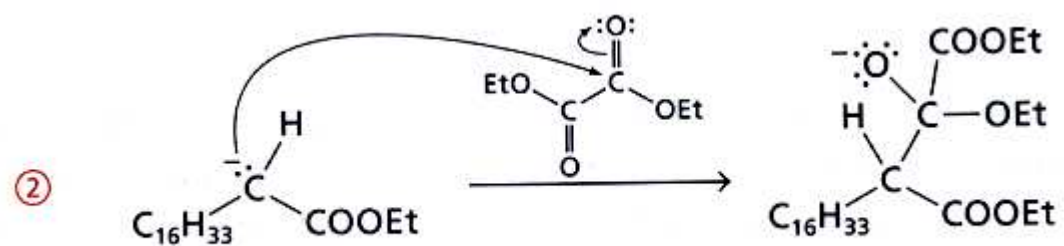


Etil formiato

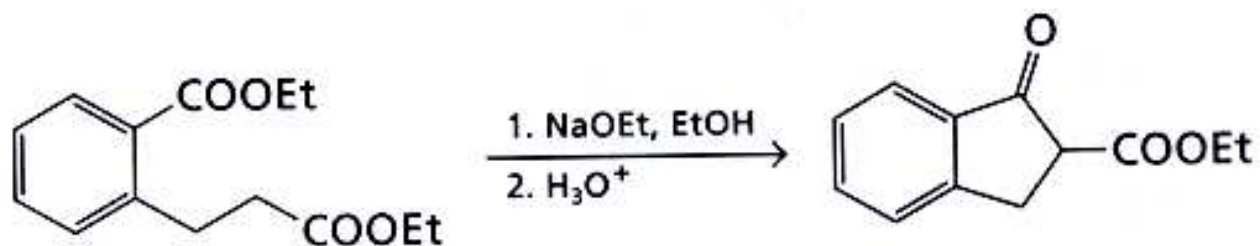


Etil ossalato

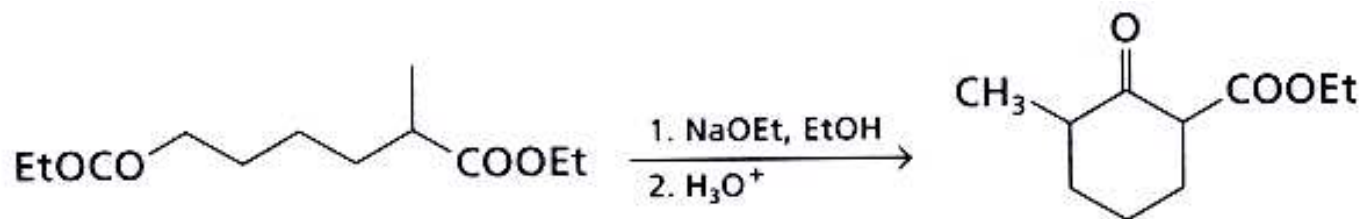




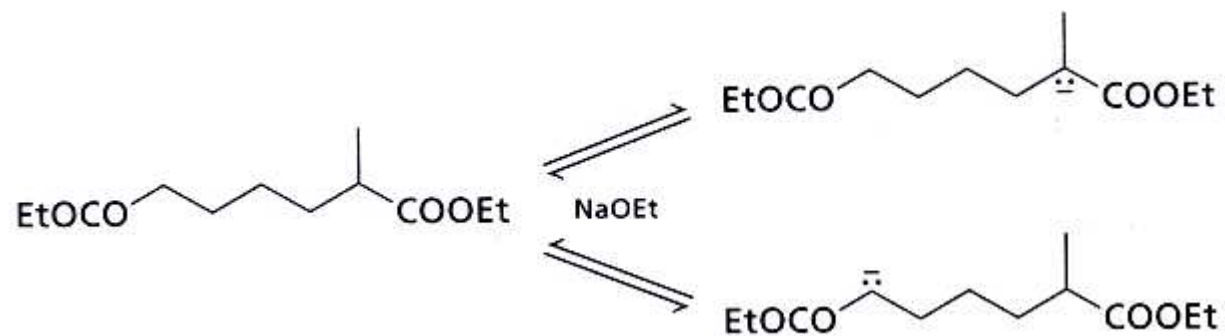
Esempi di condensazione di Claisen mista appaiono anche nella ciclizzazione di Dieckmann quando una delle funzioni esteree non ha protoni in posizione  $\alpha$ . Questo consente la formazione di un unico prodotto.



Si può ottenere un singolo prodotto anche in presenza di due funzioni esteree enolizzabili se la reazione è reversibile



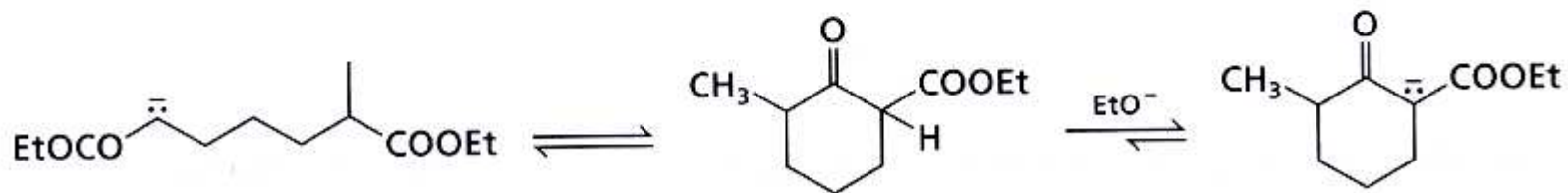
Unico prodotto



Uno dei due prodotti non ha protoni enolizzabili, per cui la retro-Claisen è favorita. Per cui l'equilibrio si sposta verso la formazione del regioisomero 2,6-disostituito.



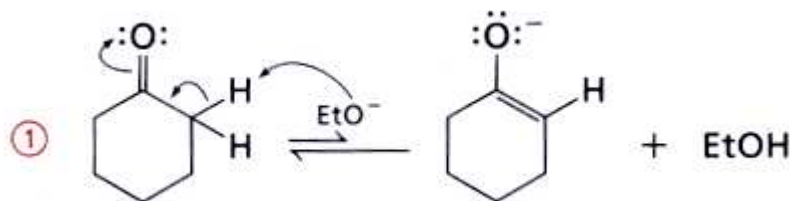
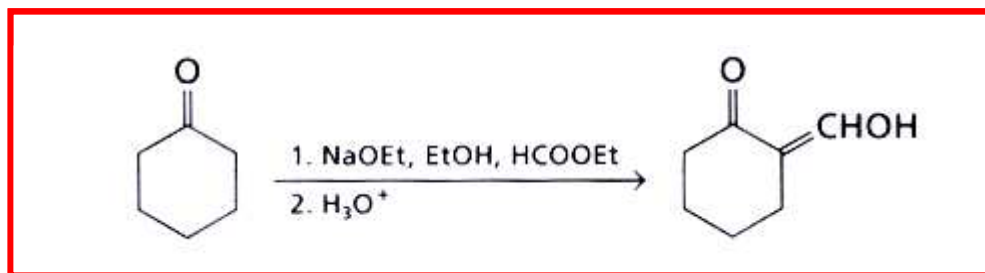
Poichè non può formare un enolato stabilizzato l'equilibrio è spostato verso sinistra

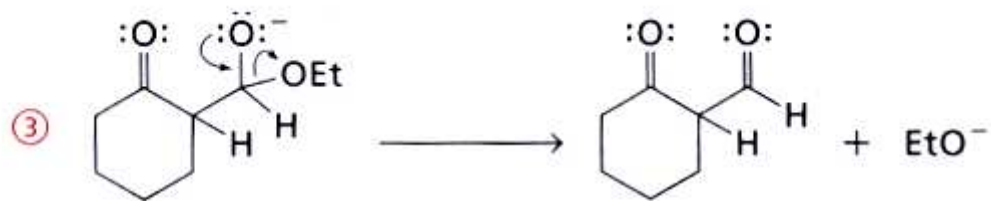
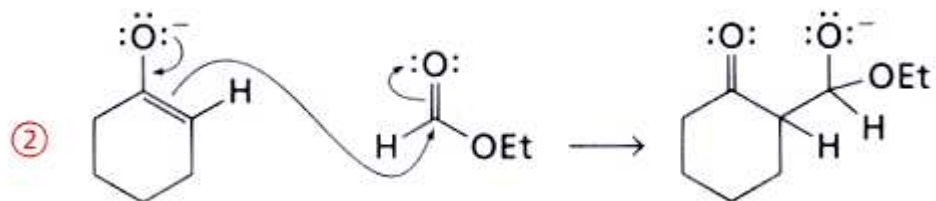


Nella condensazione di Claisen mista possiamo anche utilizzare un chetone come partner enolizzabile. I chetoni sono circa 4 ordini di grandezza più acidi degli esteri, per cui formano l'enolato in modo preferenziale.

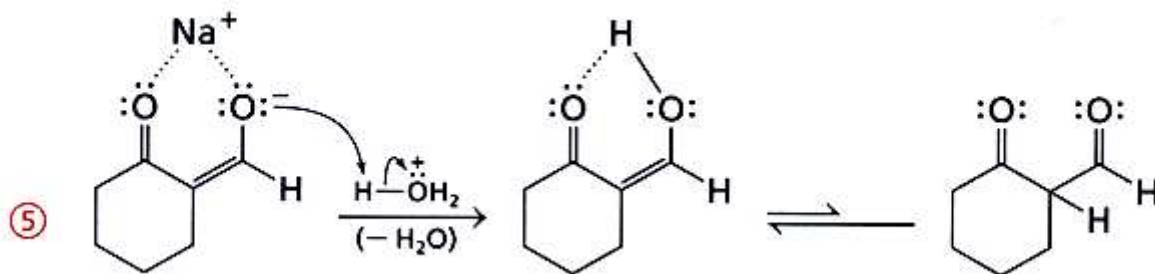
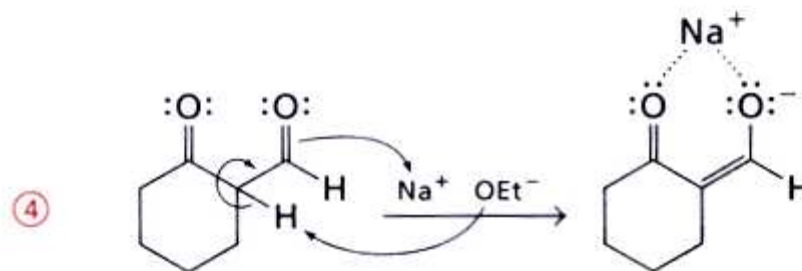
Si preferisce utilizzare un estere non-enolizzabile, anche se i chetoni forniscono la reazione di autocondensazione lentamente.

Un'applicazione comune di questa reazione è l'idrossimetilazione dei chetoni

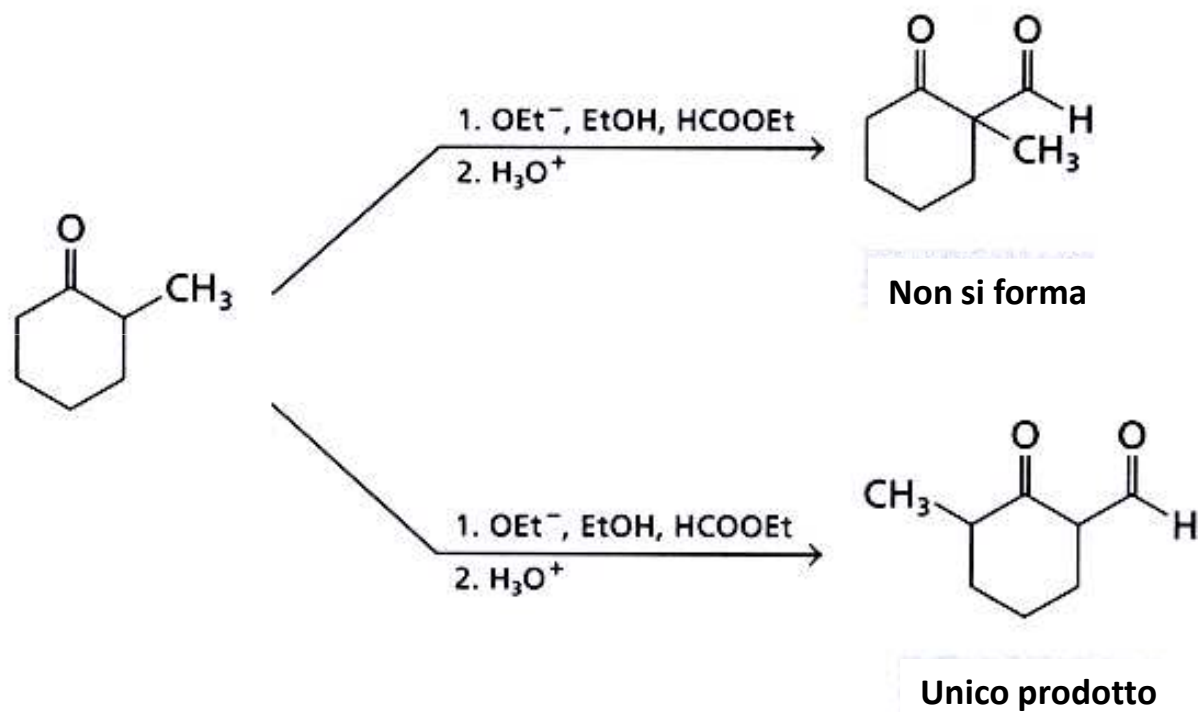




Un trattamento acido  
fornisce prodotto che esiste  
principalmente in forma  
enolica

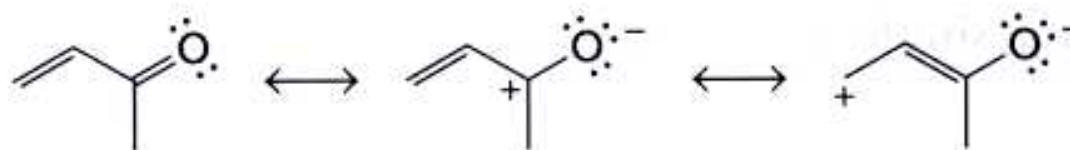


Esercizio: spiegare i seguenti processi

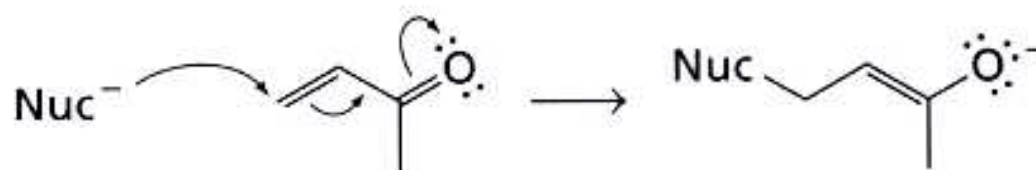


## L' addizione coniugata

In un sistema carbonilico  $\alpha,\beta$ -insaturo dove avverrà l'attacco di un nucleofilo? Al carbonio carbonilico o al doppio legame?



Il sistema ha due centri elettrofili: il carbonio carbonilico e il carbonio terminale del sistema insaturo.



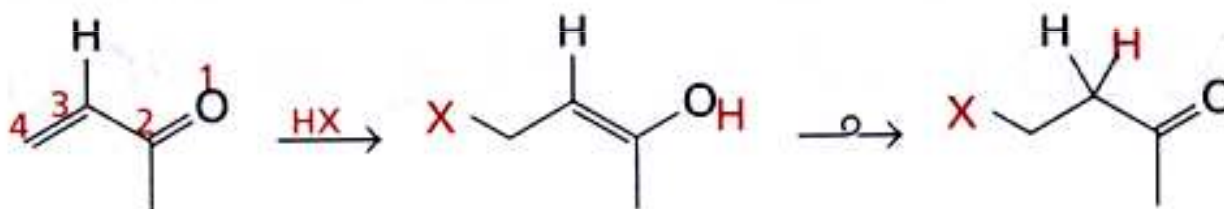
Se l'attacco avviene al carbonio insaturo si parla di **addizione coniugata**

## Addizione-1,2 verso addizione-1,4

1,2-Addition



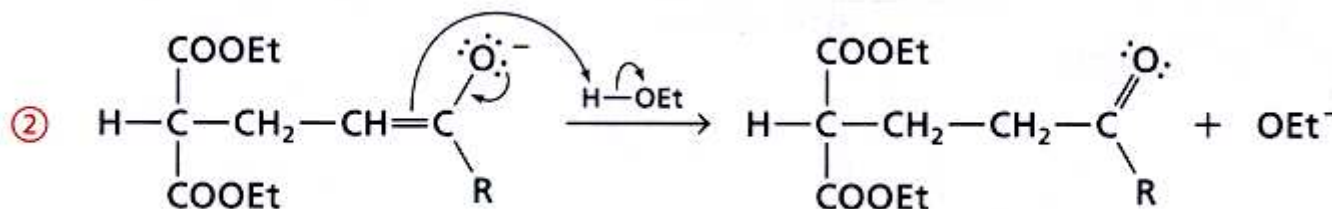
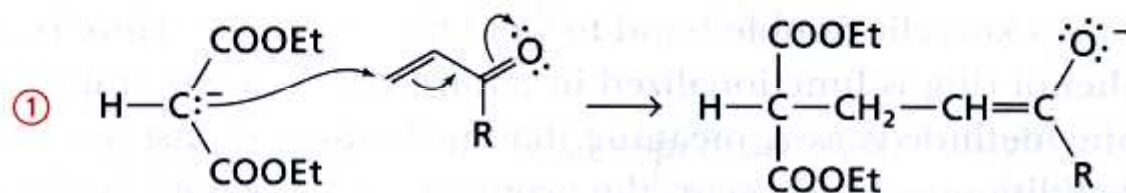
1,4-Addition



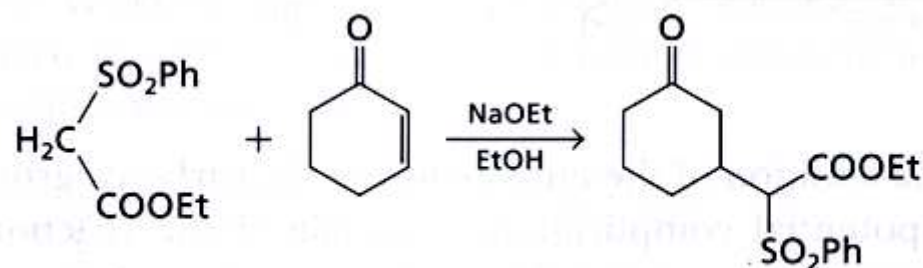
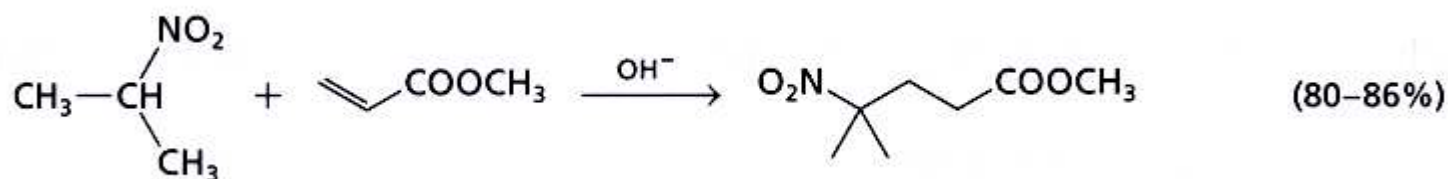
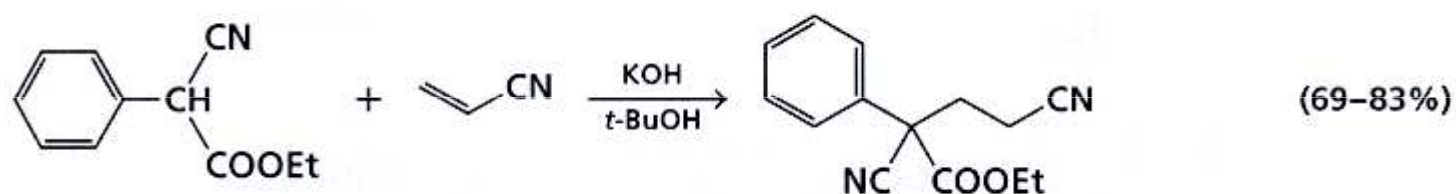
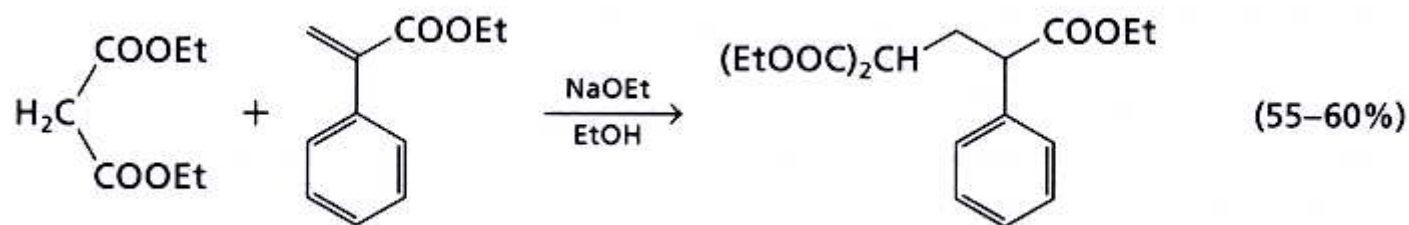
A causa della tautomerizzazione finale del prodotto (da enolo a composto carbonilico) il prodotto ultimo corrisponde alla formale addizione di HX al doppio legame

## La reazione di Michael

L'addizione di Michael consiste nell'addizione di un enolato di un derivato metilenico attivato con un sistema  $\alpha,\beta$  coniugato (**accettore di Michael**). Tali trasformazioni possono avvenire in presenza di quantità catalitiche di  $\text{OH}^-$  o  $\text{RO}^-$ .



## Esempi di reazioni di Michael



Se la reazione avviene sotto il controllo termodinamico (condizioni di equilibrio) avviene più facilmente se l'enolato deriva da composti con protoni piuttosto acidi ( $pK_a < 14$ ).

Se la reazione avviene invece sotto il controllo cinetico molti tipi di ioni enolato possono reagire con gli accettori di Michael.

