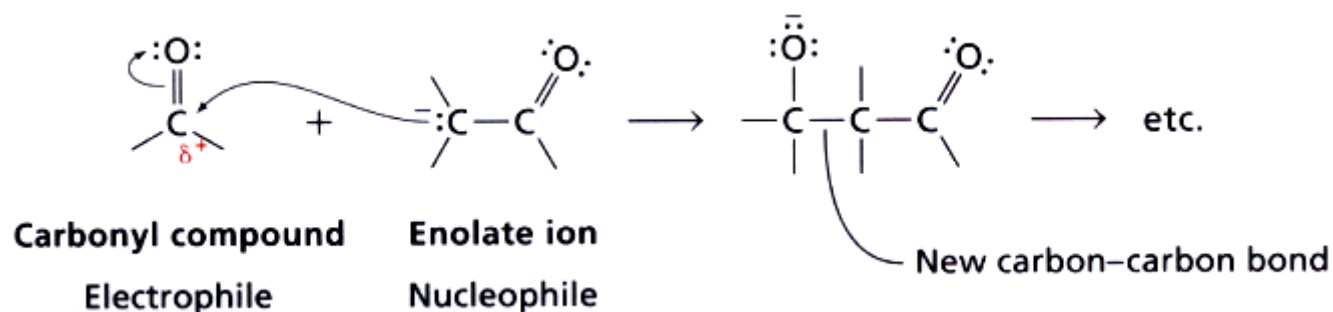


Addizioni Nucleofile di Enolati a Composti Carbonilici

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.



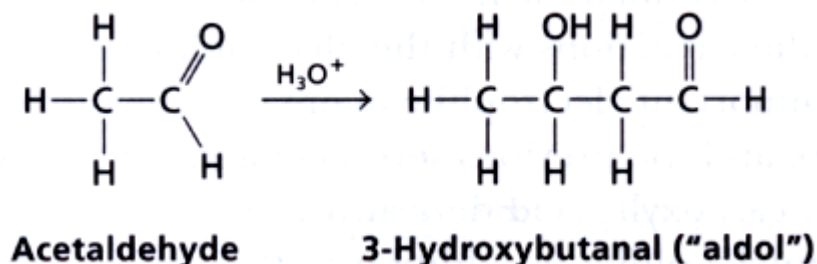
Questa classe di reazioni viene chiamata **Condensazione Aldolica** o **Condensazione di Claisen** a seconda che l'elettrofilo sia un **chetone/aldeide** o un **estere/tioestere**

A parte la diversità di prodotti che si ottengono rispetto all'addizione a un C=O di un alchil litio o reagente do 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 (t.a.).

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.

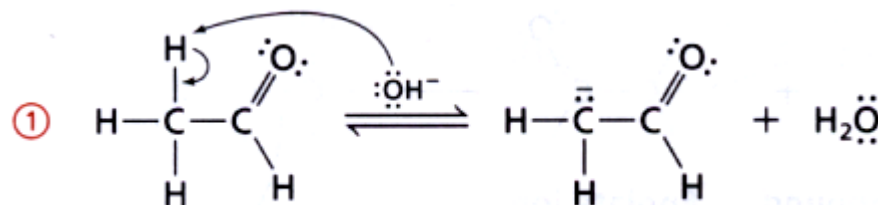
La Condensazione Aldolica è l'autocondensazione di un'aldeide



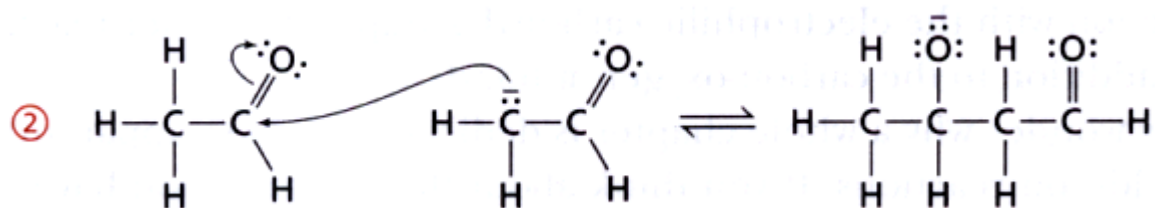
Fu denominata così da Charles Wurtz nel 1872, che preparò il 3-idrossibutanale (chiamata aldolo) trattando l'acetaldeide con HCl diluito.

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

Condensazione aldolica base catalizzata

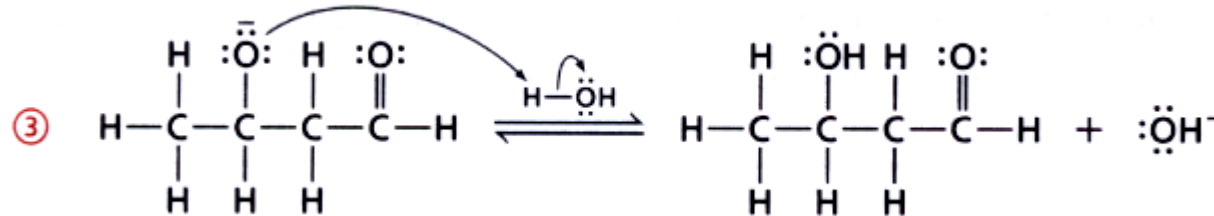


In ambiente basico si forma l'enolato. In ambiente acquoso la quantità di enolato presente è molto bassa poiché i protoni legati al carbonio in alfa al carbonile sono meno acidi di quelli dell'acqua di diversi ordini di grandezza.



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

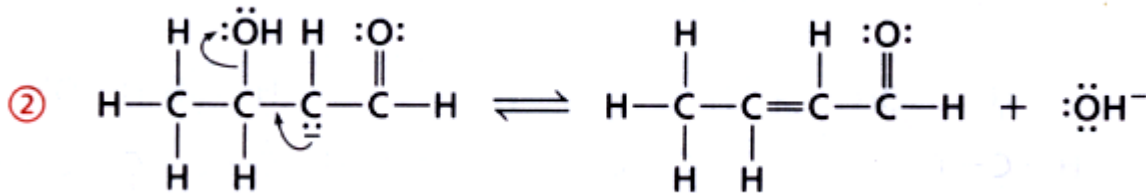
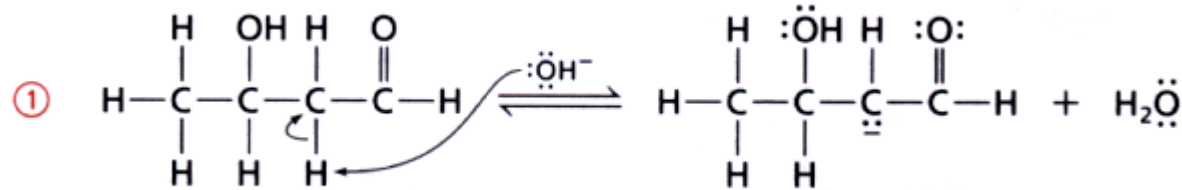
Infine l'alcolato risultante rimuove un protone dall'acqua producendo una **β -idrossi aldeide** e rigenerando il catalizzatore OH^-



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 deidratazione 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 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)**.

Eliminazione contro sostituzione

<i>Substrate</i>	<i>Weak nucleophile^a</i>	<i>Strong nucleophile^b</i>	<i>Strong base^c</i>
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

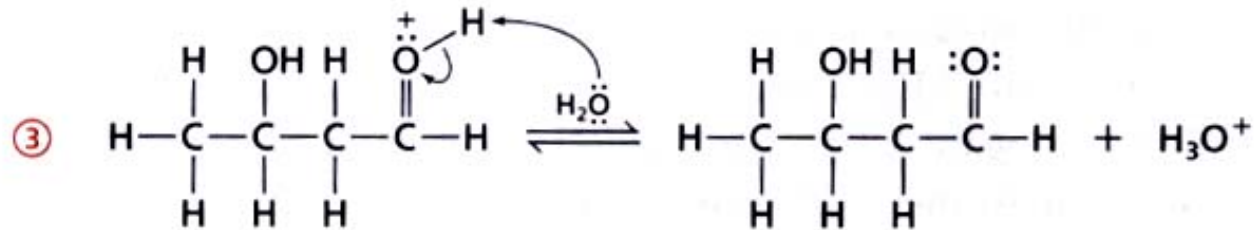
^aExamples include H₂O, ROH, and RCOOH. For HY, examples are H₂SO₄, H₃PO₄, CH₃SO₃H.

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

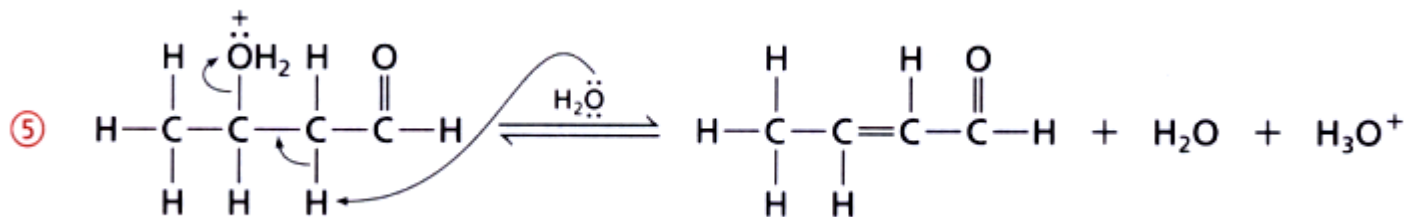
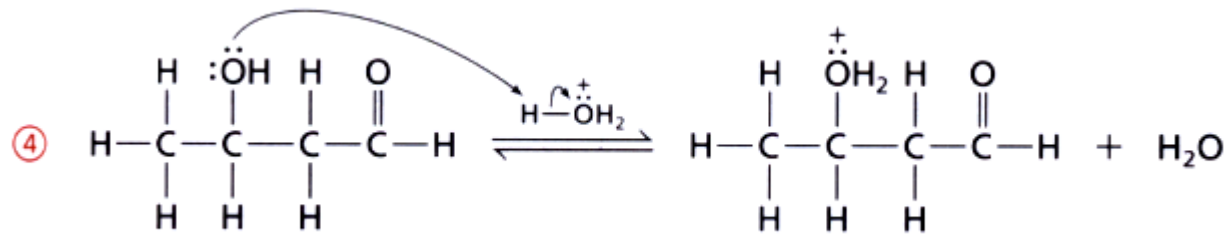
^cExamples include OH⁻, CH₃O⁻, and CH₃CH₂O⁻. Hindered bases are (CH₃)₃CO⁻, Ph₃CO⁻, LDA.

^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.

La deprotonazione porta alla β -idrossi aldeide

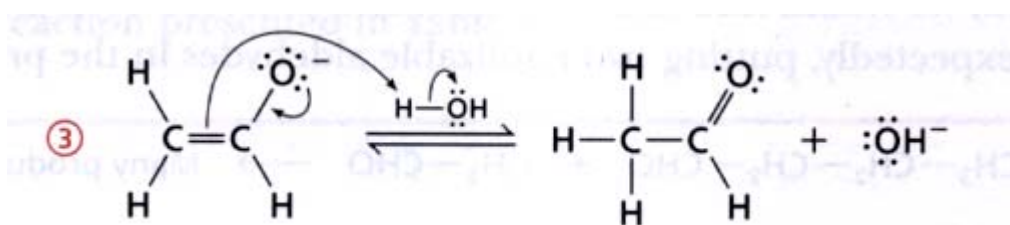
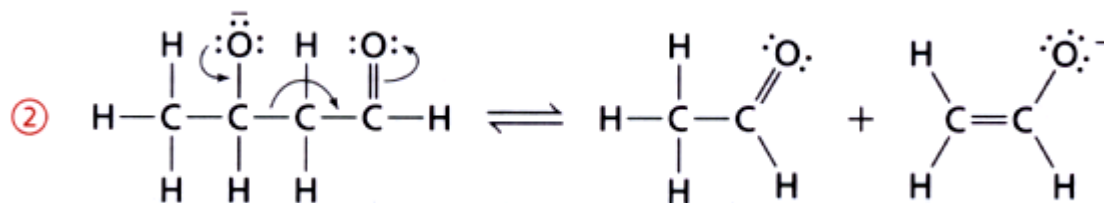
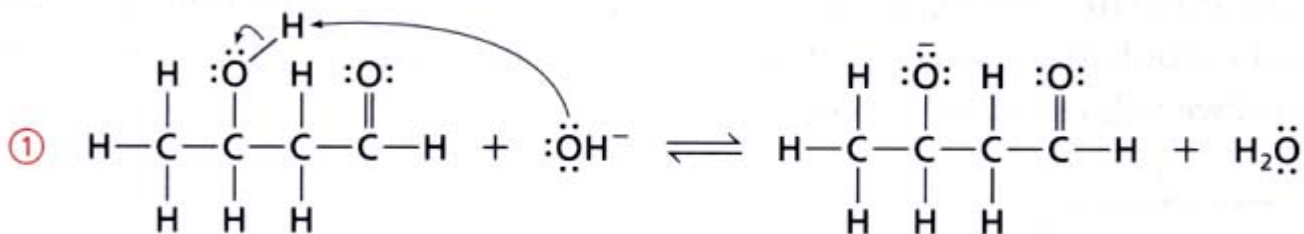


Il processo acido base è difficile da fermare a livello di β -idrossi aldeide. L'ambiente acido favorisce la reazione di eliminazione (E1 o E2)



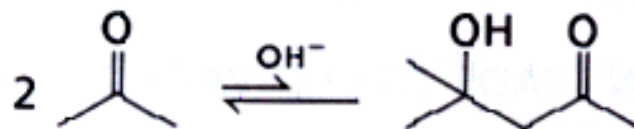
Reazione Retroaldolica

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

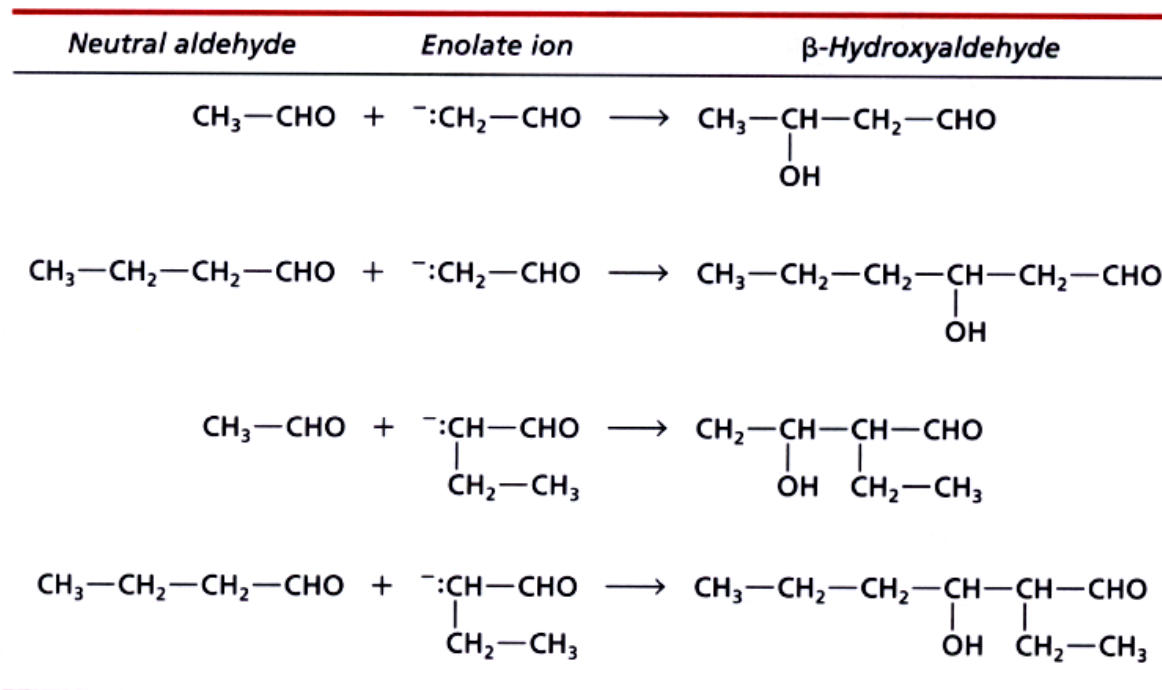
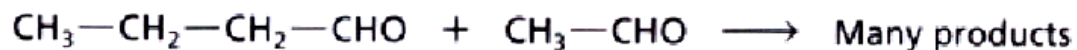


Chetoni enolizzabili e reattivi possono anch'essi fornire la condensazione aldolica anche se, molto spesso, i fattori sterici rendono la reazione inversa, la reazione retroaldolica, più favorevole.

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'**annellazione** intramolecolare di Robinson, che vedremo in seguito.

Condensazione aldolica mista

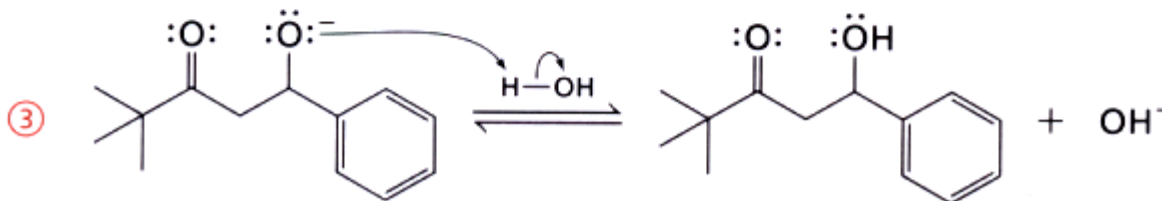
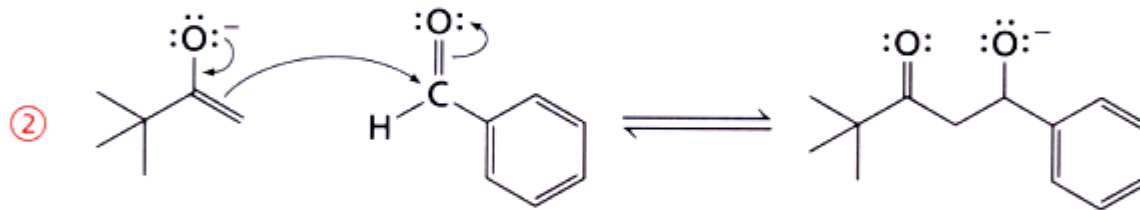
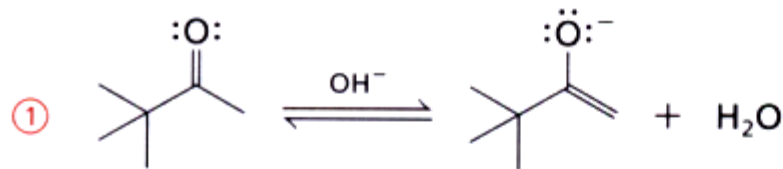


L'utilizzo di due aldeidi enolizzabili porta ad ottenere una complessa miscela di reazione; derivante dalla reazione di entrambi gli enolati con le due aldeidi (4 prodotti) e dai prodotti di eliminazione di acqua, i corrispondenti derivati α,β-insaturi (4 prodotti).

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

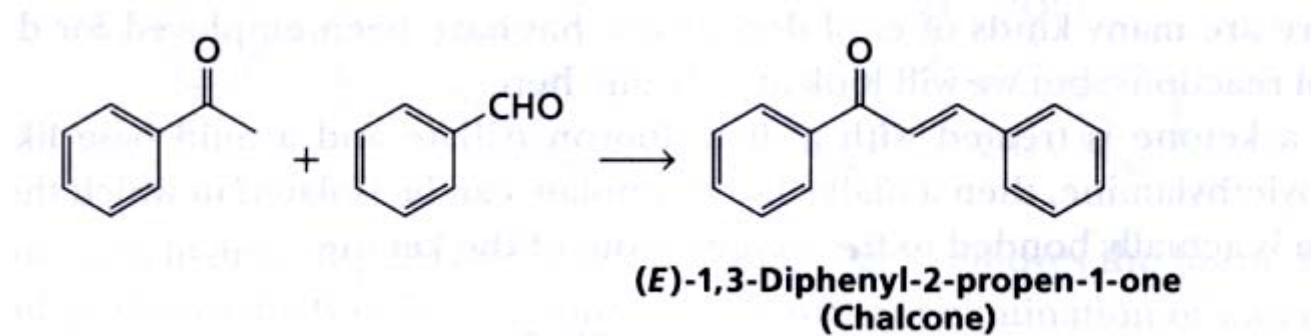
- Un'aldeide che non sia enolizzabile
- Uno specifico enolato
- Un metodo enzimatico

Aldeidi non enolizzabili: benzaldeide



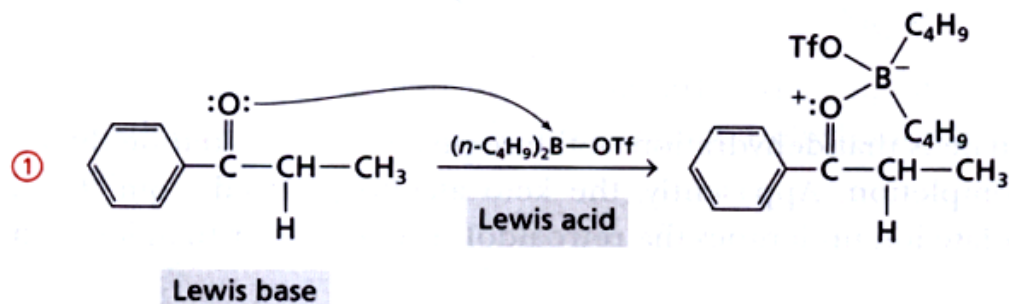
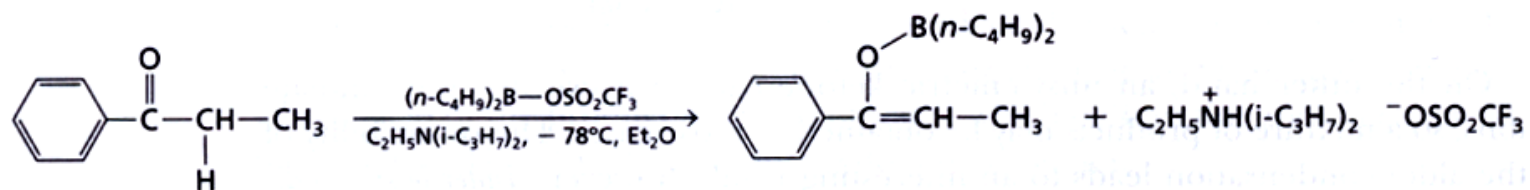
Come si forma il derivato α,β -insaturo?

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

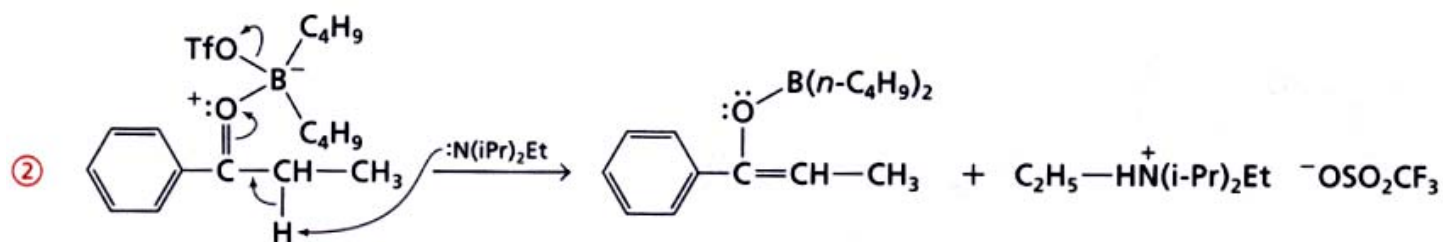


La condensazione aldolica può anche essere controllata utilizzando acidi di Lewis.

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.

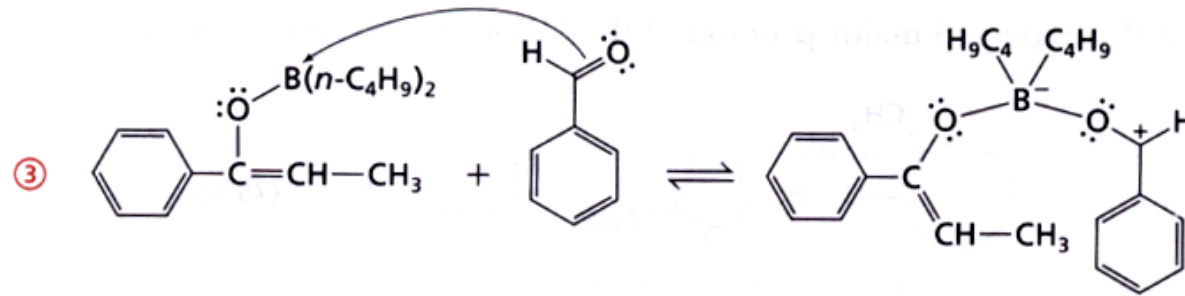


Il derivato di boro, acido di Lewis, si coordina con l'ossigeno carbonilico

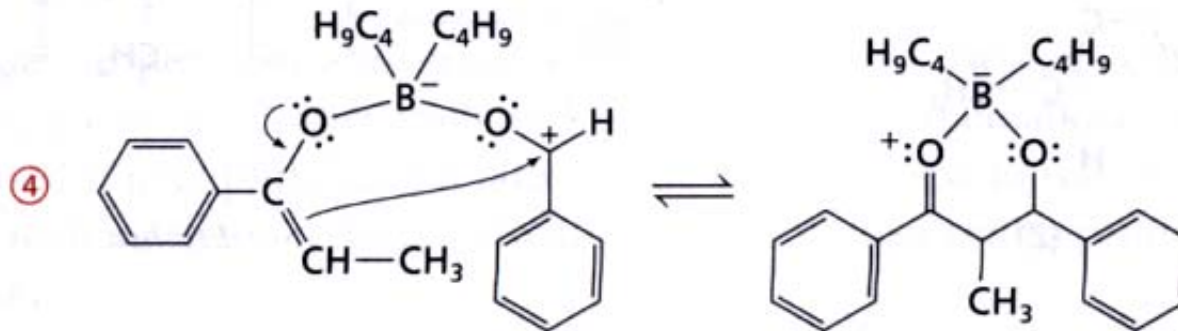


La base rimuove il protone acido generando il doppio legame con concomitante perdita dello ione triflato

Quindi l'enolato di boro viene aggiunto ad un'aldeide, coordinandola.

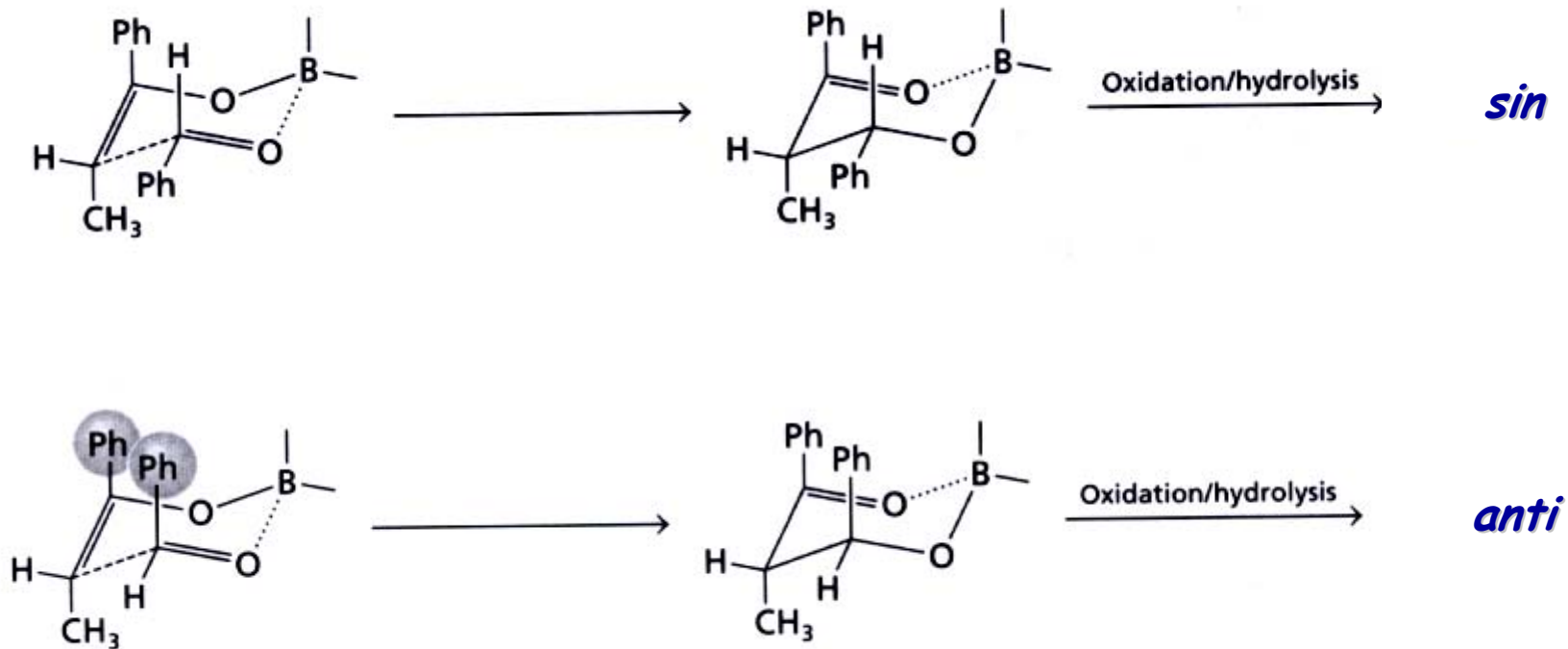


In questo modo il boro svolge il duplice ruolo di attivatore del carbonile (acido di Lewis) e di templante, portando i due reagenti vicini



A questo punto avviene l'attacco nucleofilo al carbonile da parte dell'enolato e si forma il nuovo legame C-C.

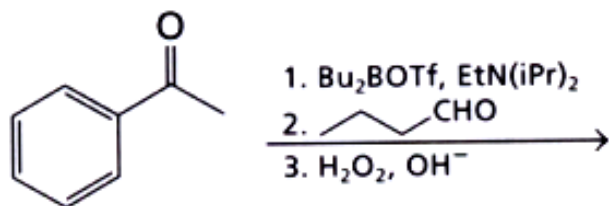
L'enolato Z si forma preferenzialmente. La reazione con benzaldeide porta ad un solo prodotto, l'addotto *sin* (si formano contemporaneamente due stereocentri).



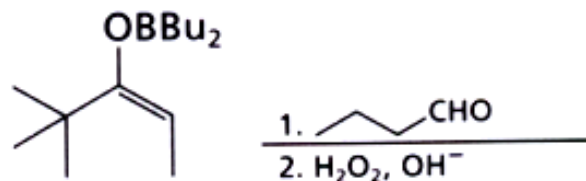
L'interazione 1,3-diassiale sfavorisce la formazione dell'addotto anti

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

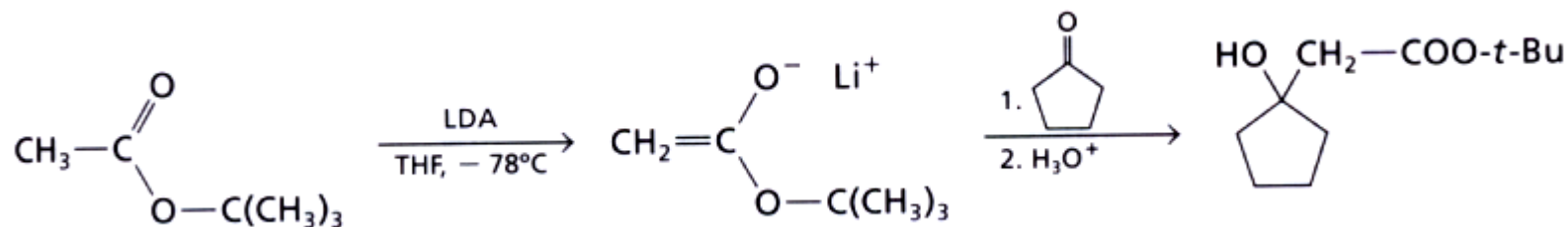
a.



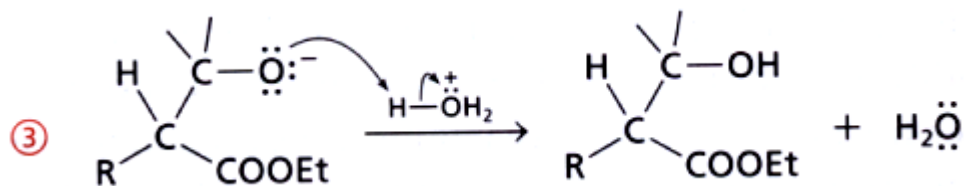
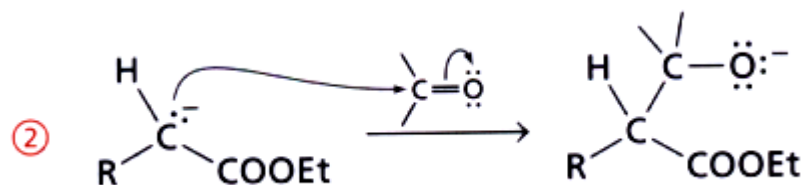
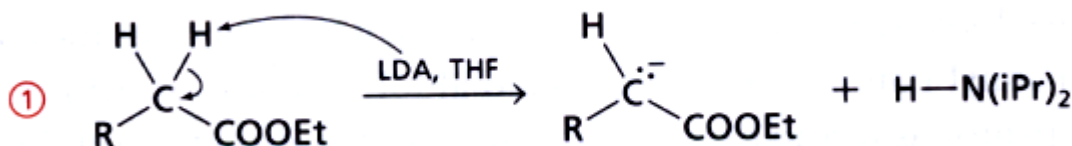
b.



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

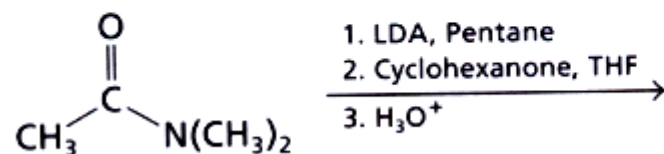


Si ha produzione dell'enolato, l'addizione nucleofila al carbonile e la protonazione per fornire l'alcol



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.

