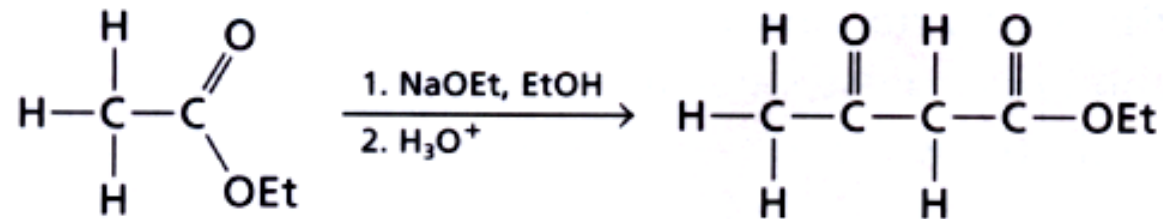


La condensazione di Claisen

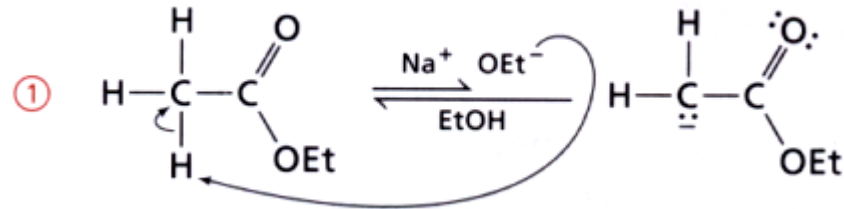
Oltre alle aldeidi e chetoni anche gli esteri possono generare enolati e funzionare da elettrofili. Quando un estere viene trattato con una base avviene una trasformazione che è simile alla condensazione aldolica, la **Condensazione di Claisen**.

La condensazione di Claisen porta alla formazione di β -chetoesteri dopo trattamento acido.

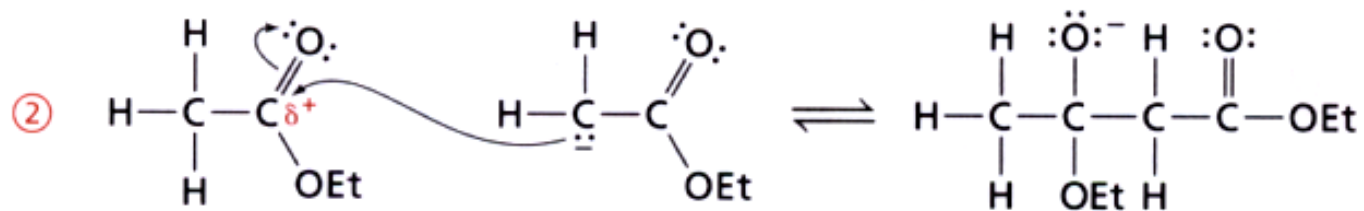


Il meccanismo è simile a quello delle condensazioni aldoliche, ma vi sono alcune differenze:

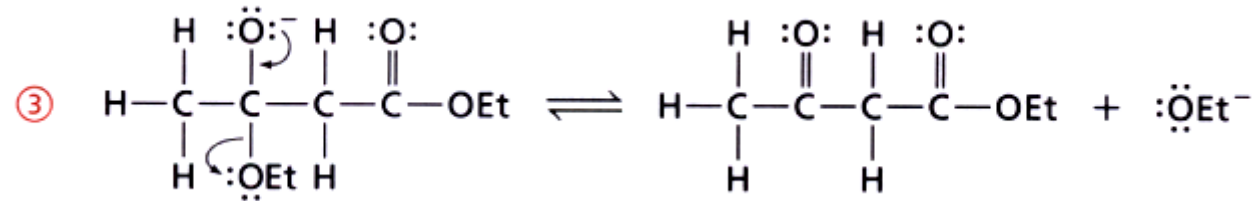
a. Bassa concentrazione dell'enolato ($pK_a \approx 24$)



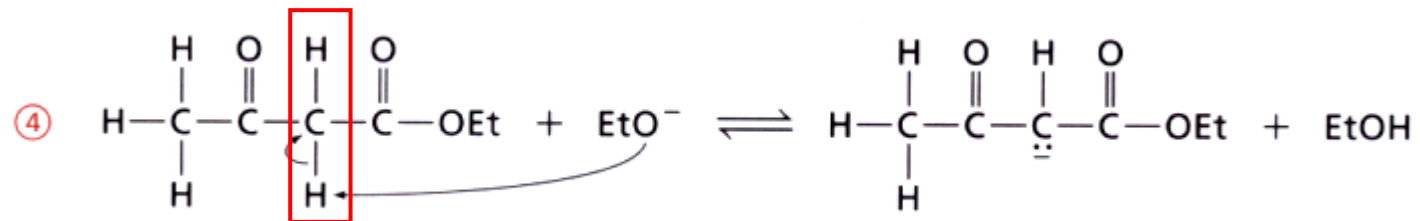
L'enolato reagisce con un'altra molecola di estere portando ad un intermedio tetraedrico



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

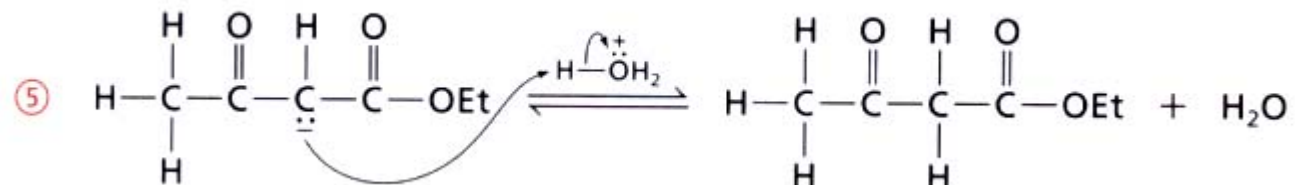


La reazione sembrerebbe fermarsi qui. Invece poiché il composto che si è formato ha un metilene attivato, nelle condizioni di reazione la base è in grado di deprotonarlo nuovamente generando un nuovo enolato, altamente stabilizzato.



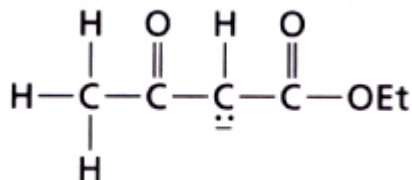
Perché questa reazione avvenga deve essere presente almeno un equivalente di base. Questa è un'altra differenza rispetto alla condensazione alcolica dove vengono richieste solamente quantità catalitiche di base.

Dopo trattamento acido si ottiene il β -chetoestere.

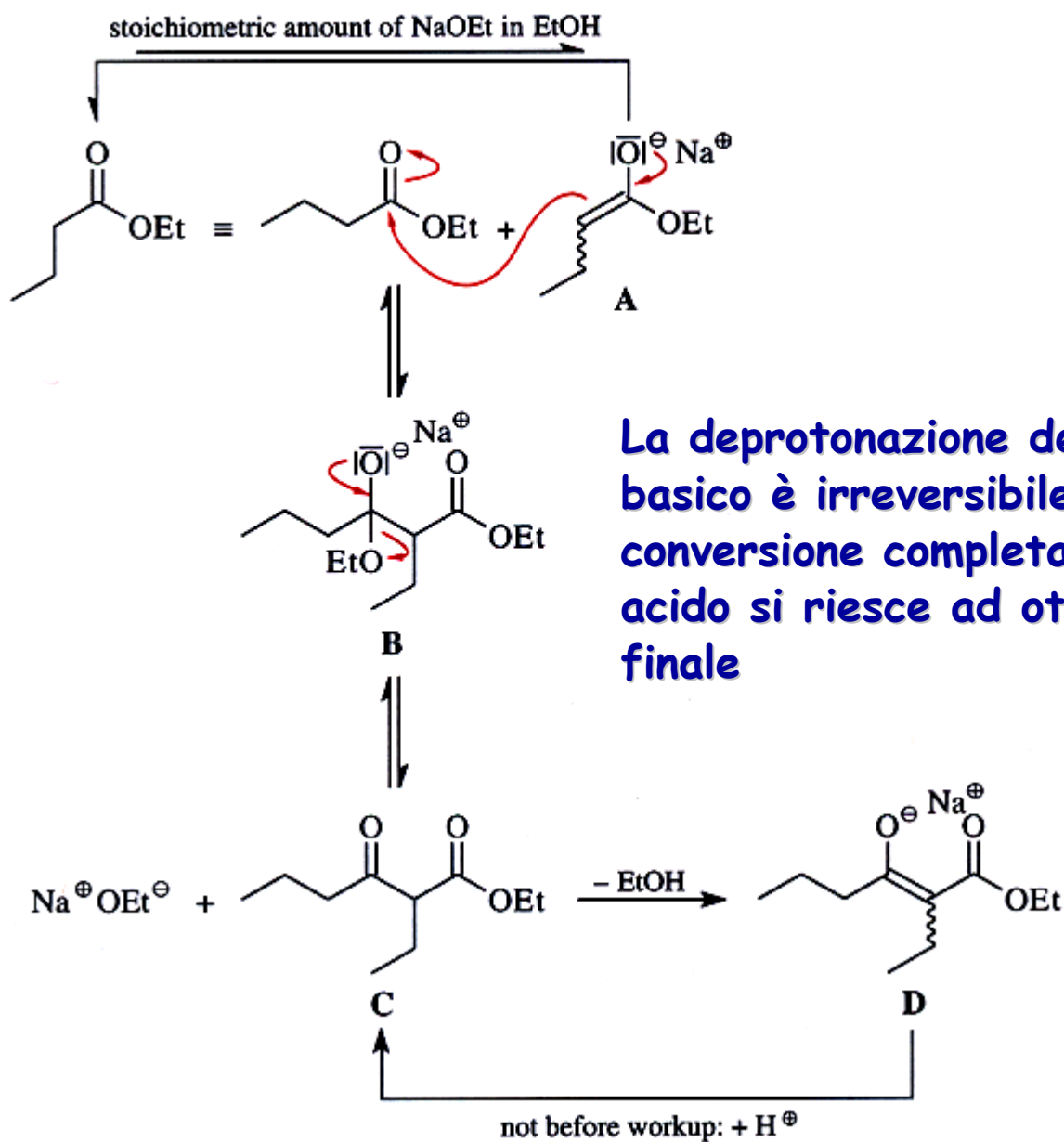


Se il reagente è l'acetato di etile questa reazione viene chiamata **condensazione acetoacetica** o **sintesi acetoacetica**

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



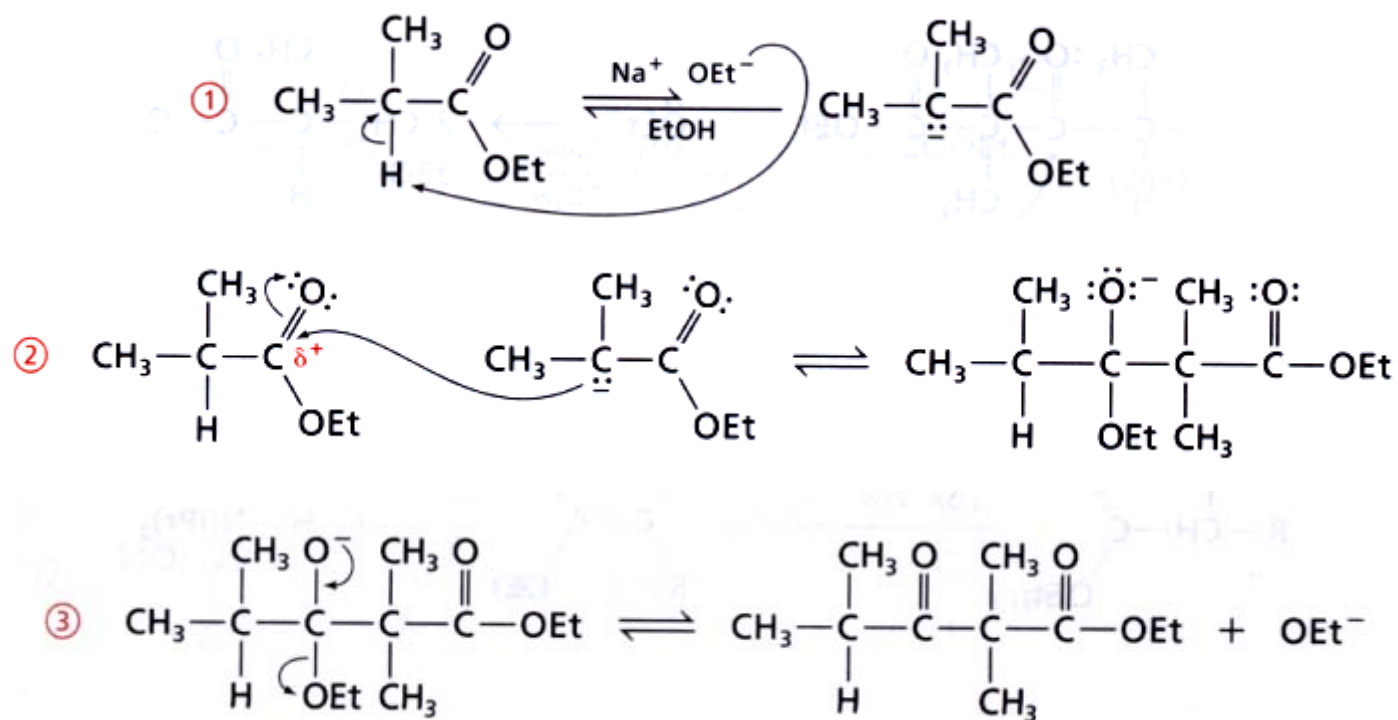
Meccanismo della condensazione di Claisen

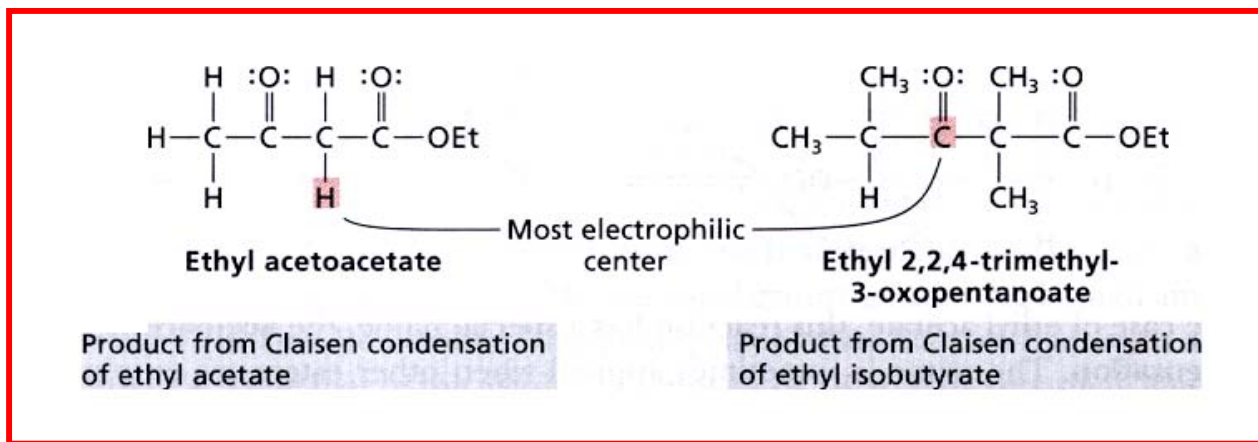


Condensazione di Claisen - Retro Claisen

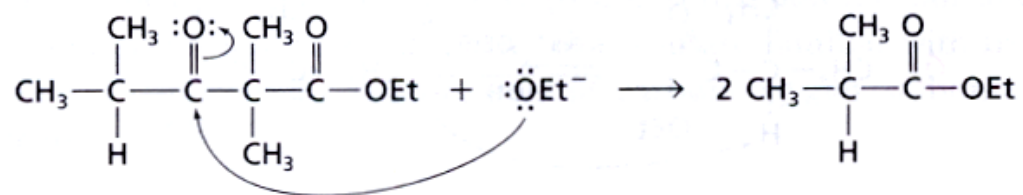
Tutti i passaggi della condensazione di Claisen sono processi di equilibrio. La formazione di un dicarbonil enolato porta la reazione a completamento. Se questo processo non può avvenire allora l'equilibrio favorisce i reagenti.

Etil isobutirrato vs etil acetato

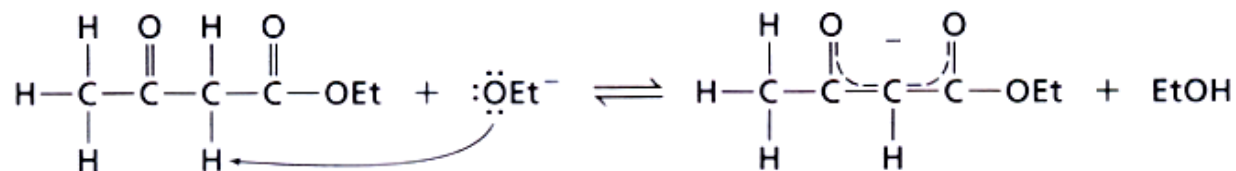




In presenza di ioni EtO^- vi è un ulteriore attacco nucleofilo al centro carbonilico anzichè deprotonazione e la reazione torna indietro oppure vi è la formazione di un enolato e la reazione procede verso i prodotti



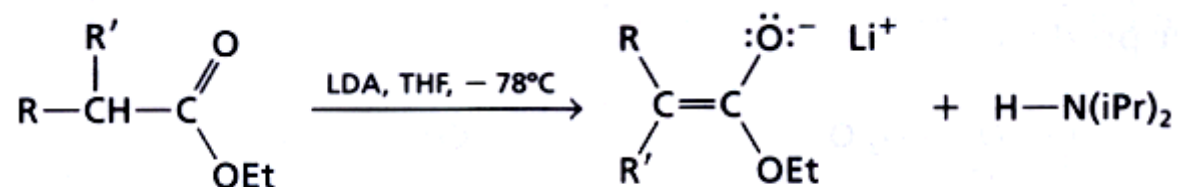
Ethyl 2,2,4-trimethyl-3-oxopentanoate



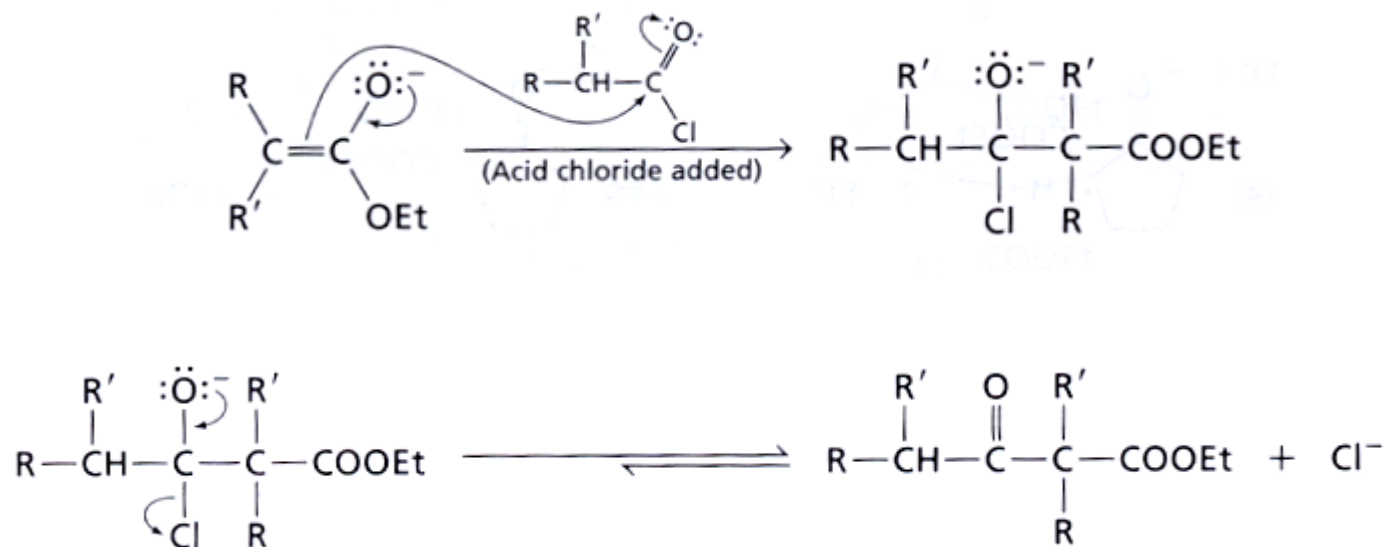
Ethyl acetoacetate

The stabilized enolate is not susceptible to addition of ethoxide ion.

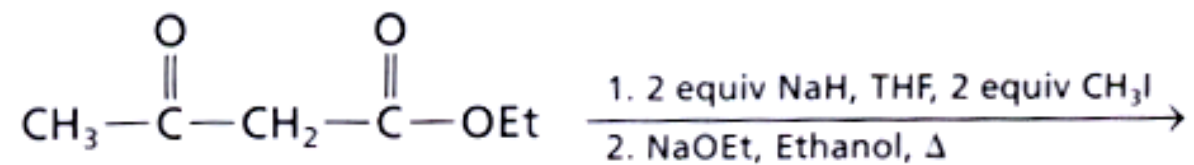
Un metodo per prevenire la retro Claisen è l'utilizzo di basi forti per la generazione dell'enolato



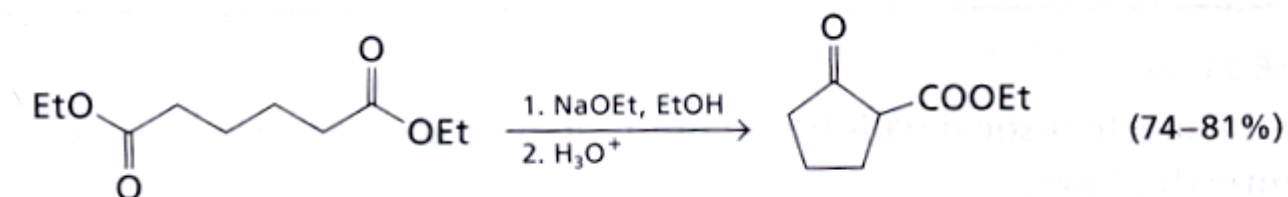
L'enolato viene quindi trattato con un equivalente di estere o, ancor meglio, l'acil cloruro corrispondente.



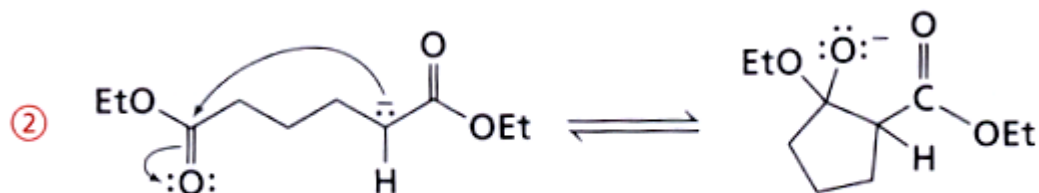
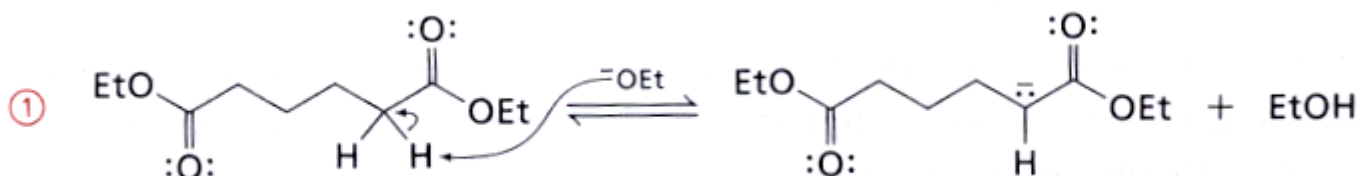
Esercizio. Quale sarà il prodotto principale della seguente reazione?

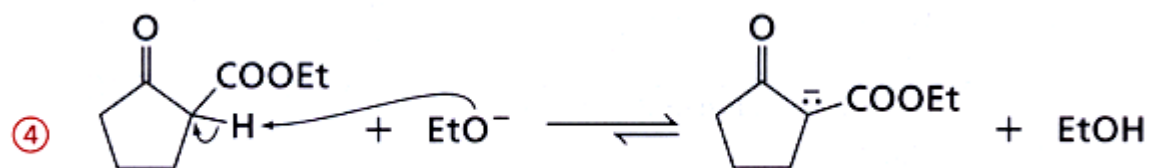
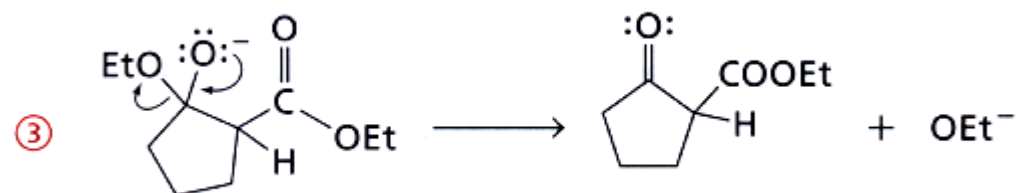


Ciclizzazione di Dieckmann: condensazione di Claisen intramolecolare

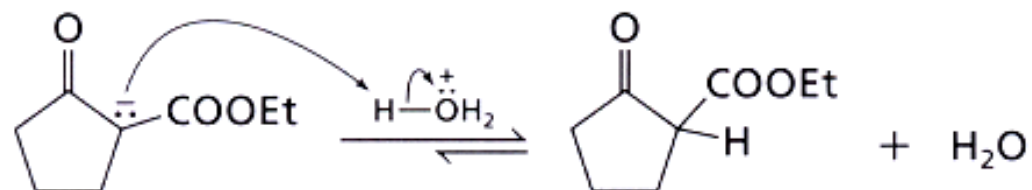


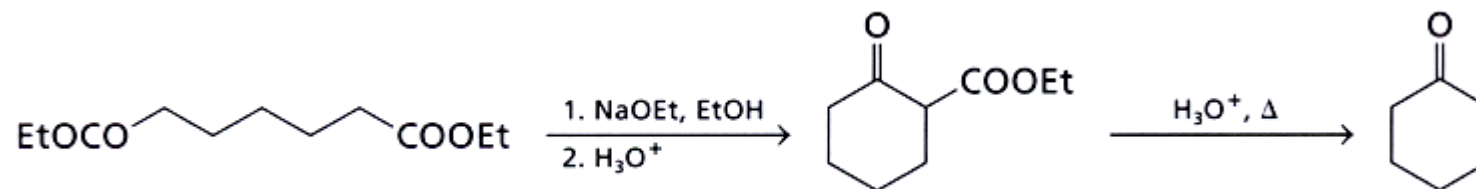
Il meccanismo è del tutto analogo a quello della condensazione di Claisen: generazione dell'enolato, formazione dell'intermedio tetraedrico, espulsione del gruppo uscente, formazione del carbanione stabilizzato per risonanza





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



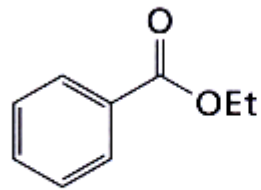


Poiché i β -chetoesteri possono essere facilmente decarbossilati, questa è una strategia sintetica per ottenere cicloalcanoni

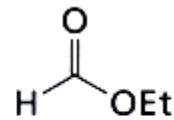
Esercizio: scrivere il meccanismo delle reazioni coinvolte nel processo sopra indicato

Condensazione di Claisen Mista

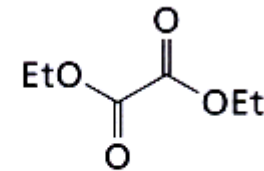
Analogamente a quanto avviene nella condensazione aldolica anche nella condensazione di Claisen possono essere usati due diversi esteri. La reazione ha esiti migliori se uno degli esteri non ha idrogeni in alfa al carbonile



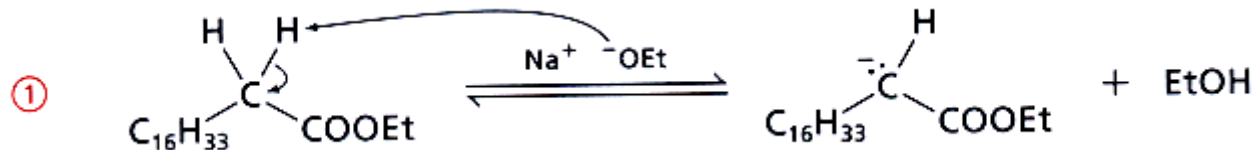
Ethyl benzoate

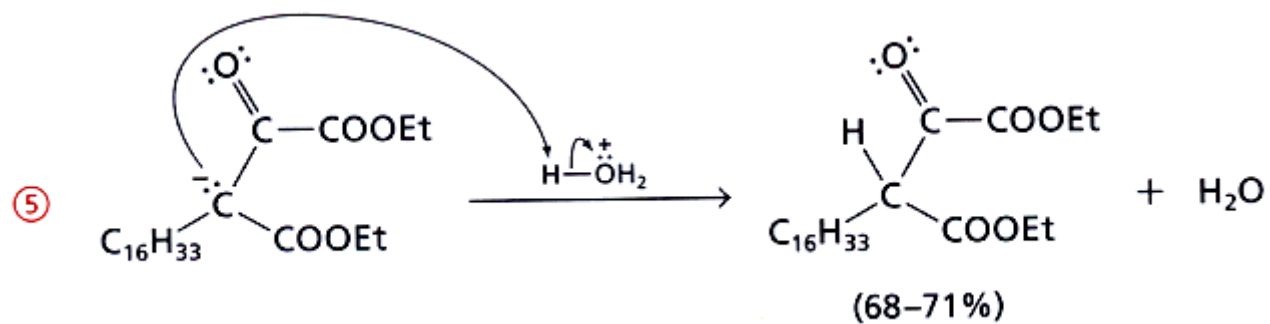
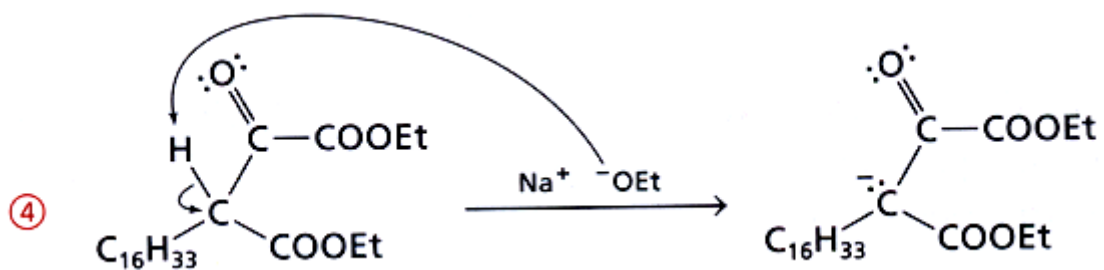
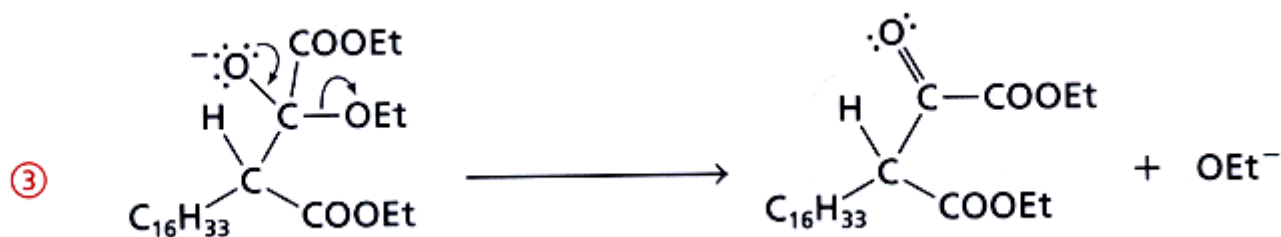
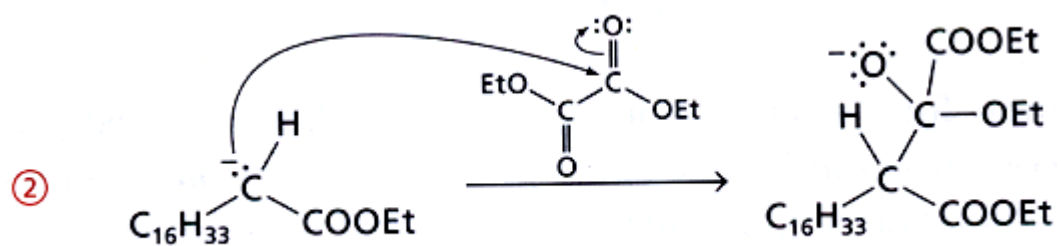


Ethyl formate

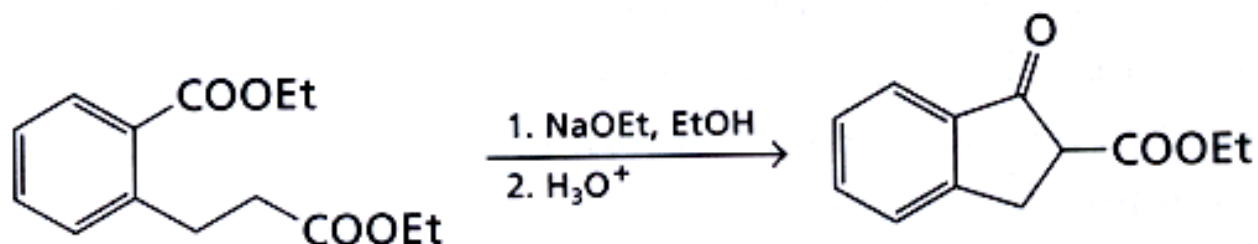


Ethyl oxalate

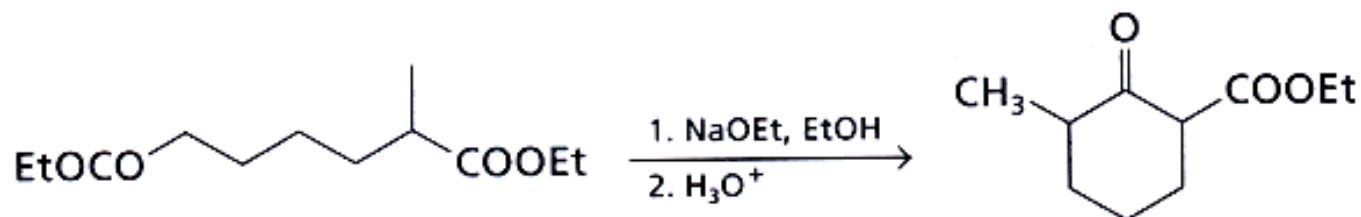




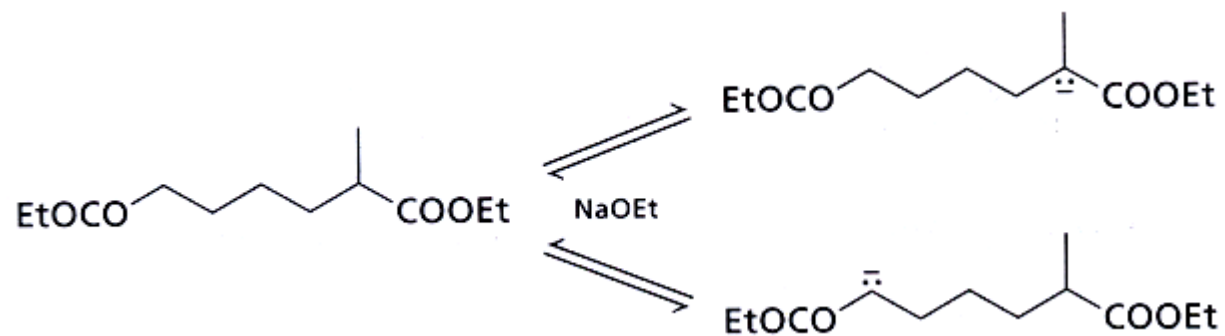
Esempi di condensazione di Claisen mista appaiono anche nella ciclizzazione di Dieckmann quando una delle funzioni esteree non ha protoni in posizione α . Questo consente la formazione di un unico prodotto.



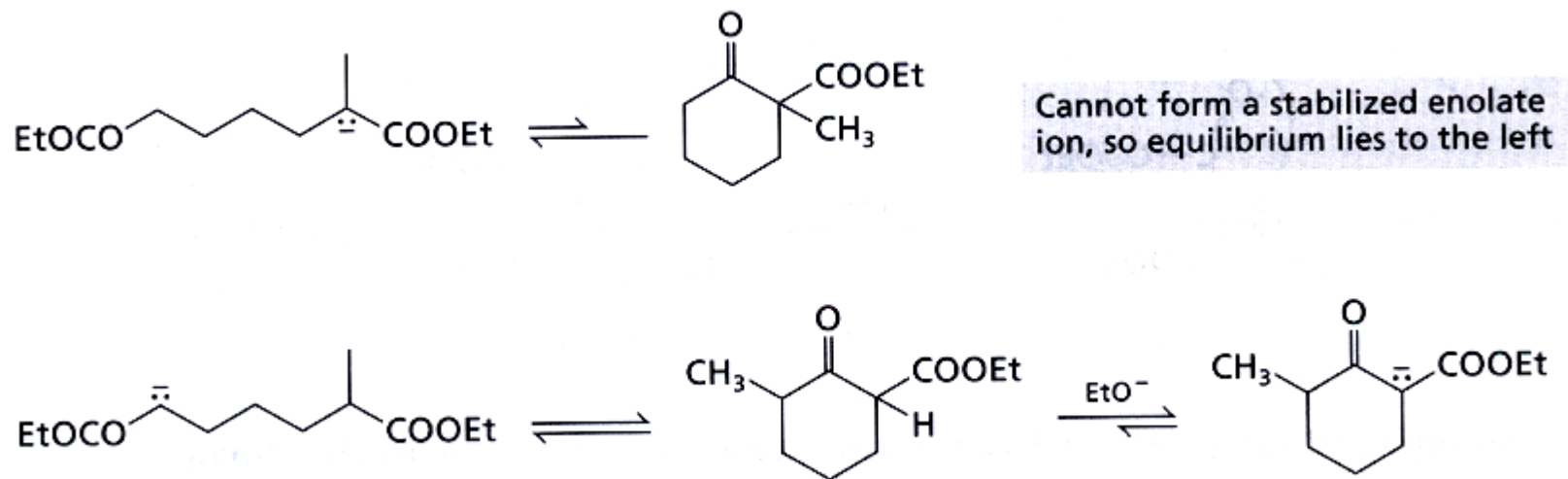
Si può ottenere un singolo prodotto anche in presenza di due funzioni esteree enolizzabili se la reazione è reversibile



Unico prodotto

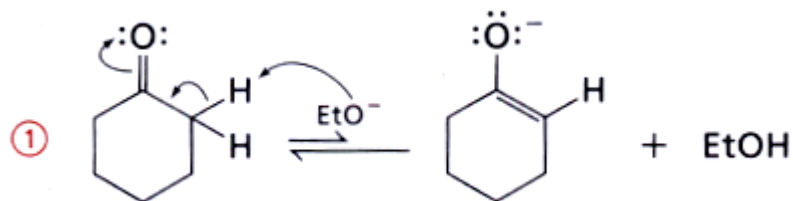
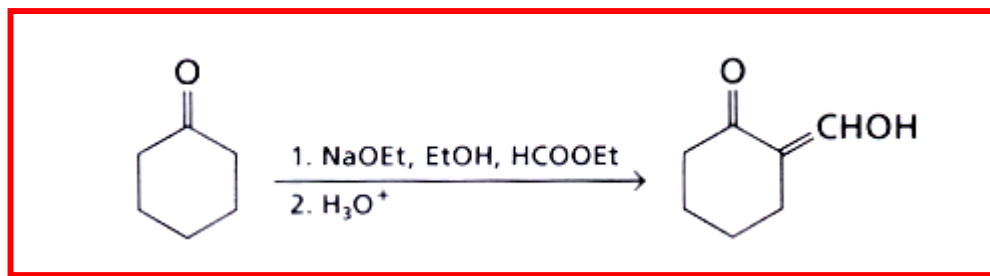


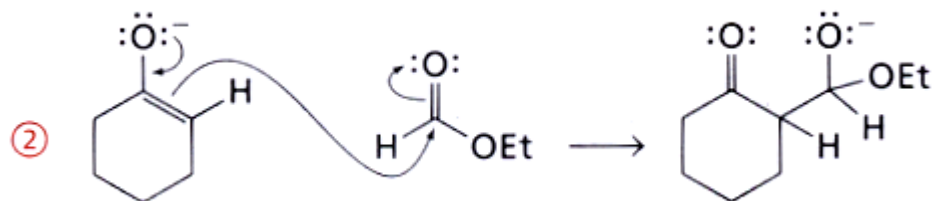
Uno dei due prodotti non ha protoni enolizzabili, per cui la retro-Claisen è favorita. Per cui l'equilibrio si sposta verso la formazione del regioisomero 2,6-disostituito.



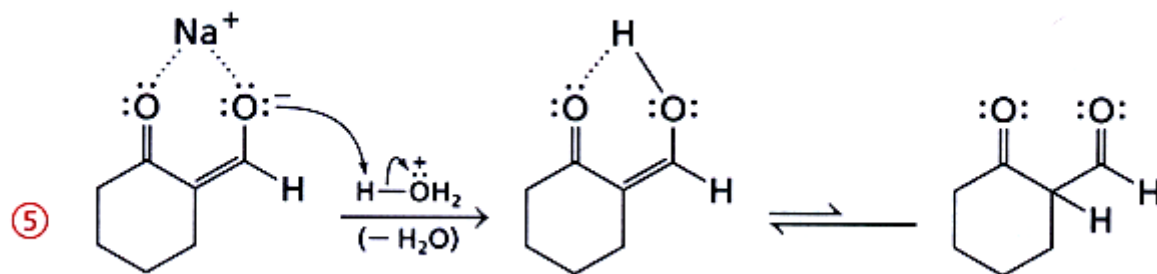
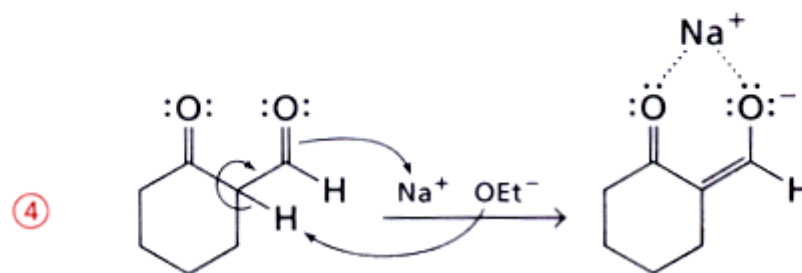
Nella condensazione di Claisen mista possiamo anche utilizzare un chetone come partner enolizzabile. I chetoni sono circa 4 ordini di grandezza più acidi degli esteri, per cui formano l'enolato in modo preferenziale. Si preferisce utilizzare un estere non-enolizzabile, anche se i chetoni forniscono la reazione di autocondensazione lentamente.

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

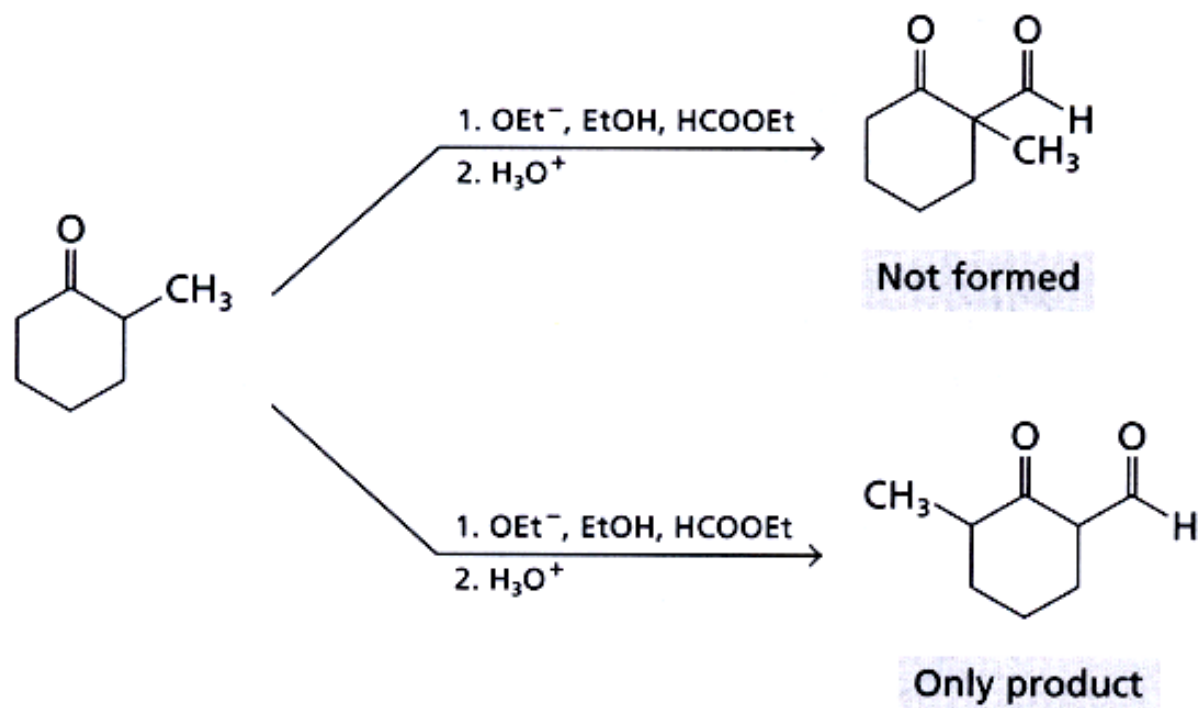




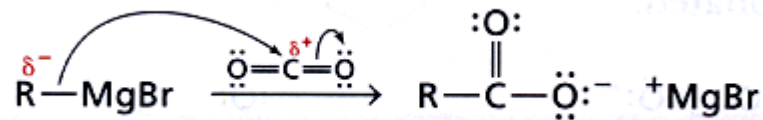
Un trattamento acido
fornisce prodotto che
esiste principalmente in
forma enolica



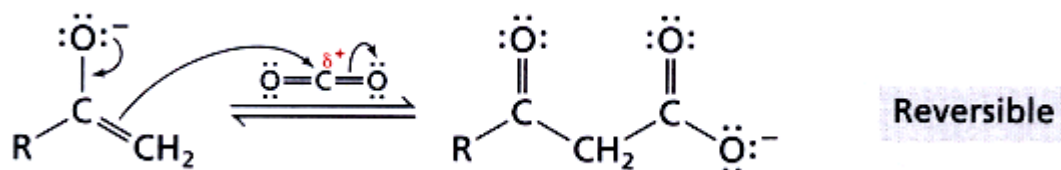
Esercizio: spiegare i seguenti processi



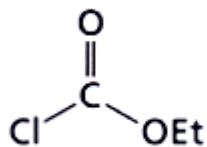
Condensazione di Claisen Mista: Carbonilazione



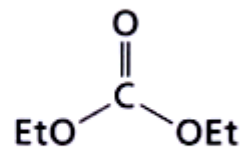
Gli enolati, essendo nucleofili, sono in grado di reagire con la CO_2 . Però, poiché i composti β -carbossi carbonilici decarbossilano, la reazione è completamente reversibile



Ci sono diversi modi per superare il problema. Il più semplice è quello di preparare un estere piuttosto che l'acido stesso, utilizzando l'etil cloroformiato o il dietilcarbonato invece che la CO_2 .



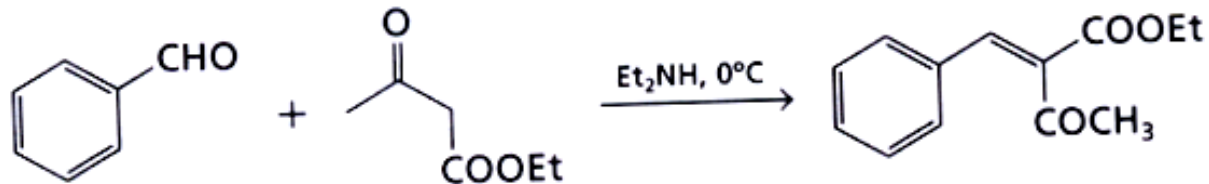
Ethyl chloroformate



Diethyl carbonate

Reazione di Knoevenagel

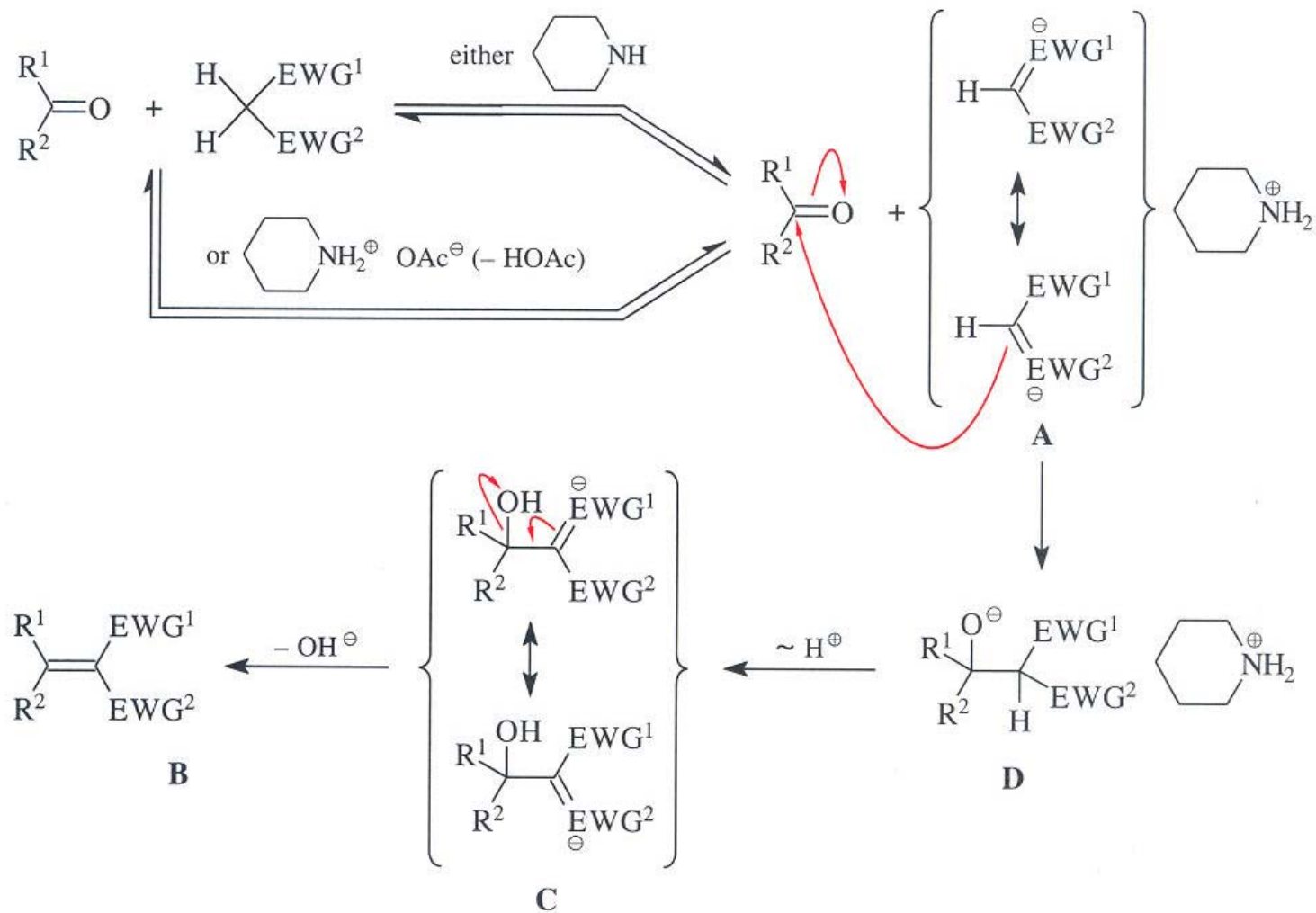
La reazione di Knoevenagel è una variante della condensazione aldolica nella quale la base coniugata di un composto con metileni attivi è il nucleofilo



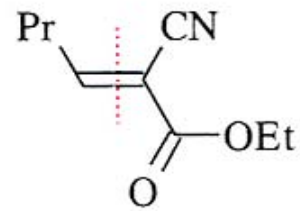
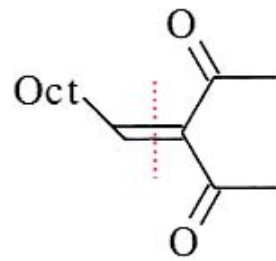
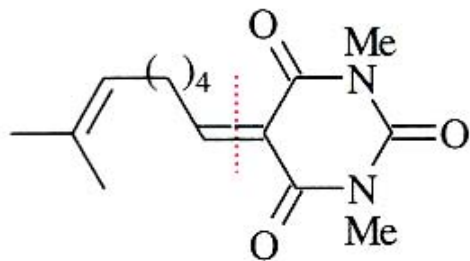
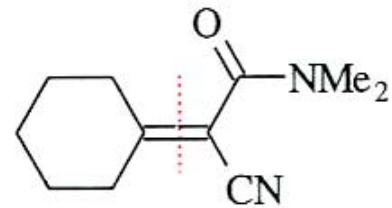
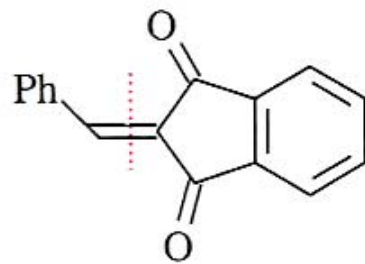
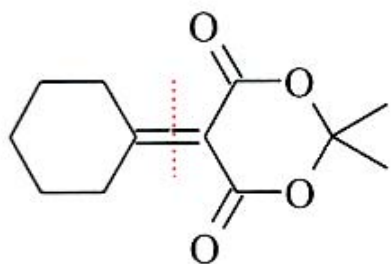
Il prodotto che si ottiene è un alchene che contiene due gruppi accettori geminali.

La reazione avviene in condizioni debolmente basiche (basi organiche quali la piperidina) o neutre (acetato di piperidinio)

Reazione di Knoevenagel: meccanismo

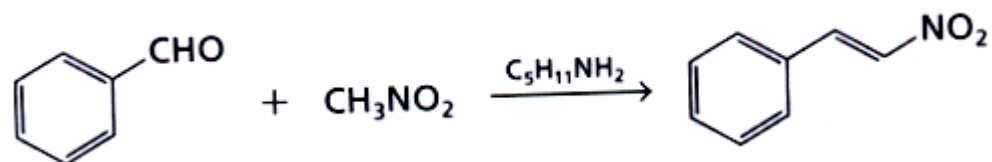


Reazione di Knoevenagel: prodotti di reazione

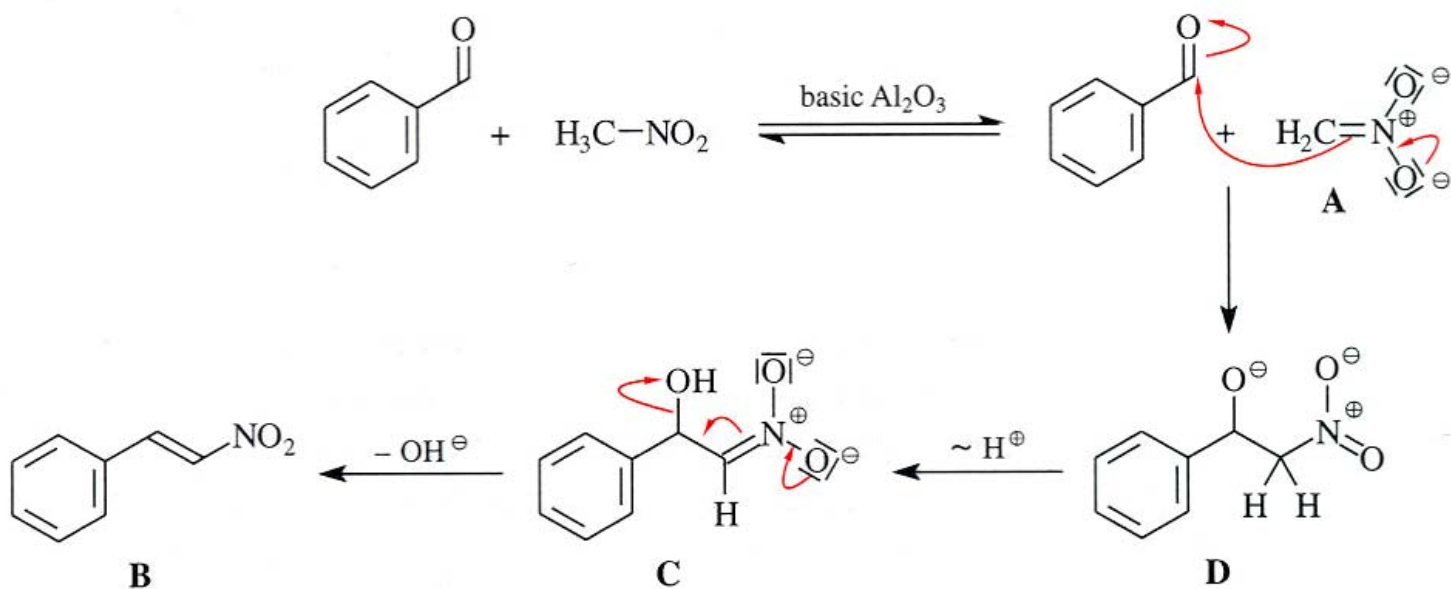


Reazione di Henry

La reazione di Henry è una variante della condensazione aldolica nella quale il nucleofilo è la base coniugata di un nitroalcano ($pK_a < 10$)

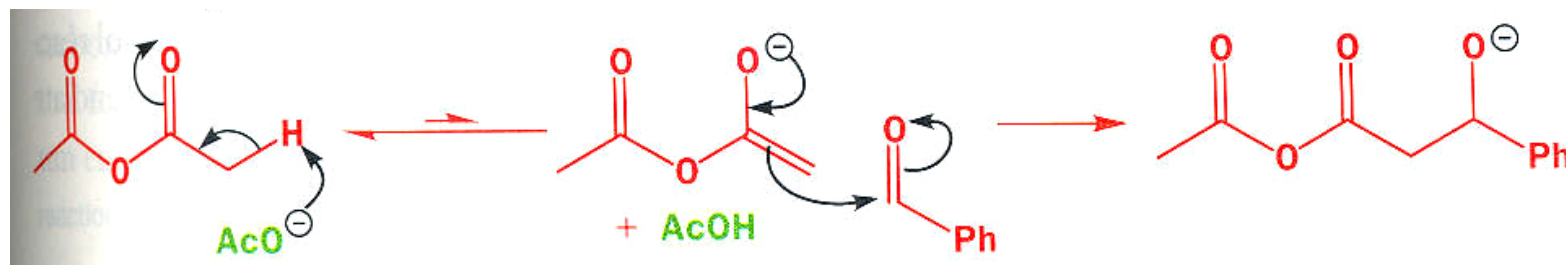
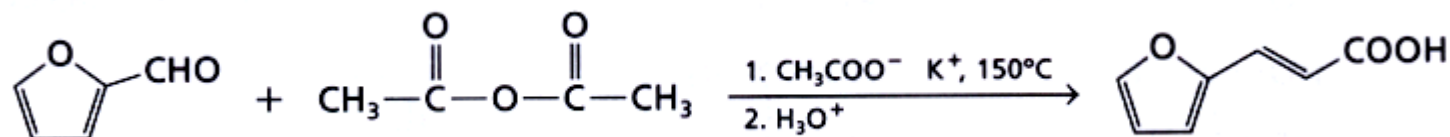


Meccanismo



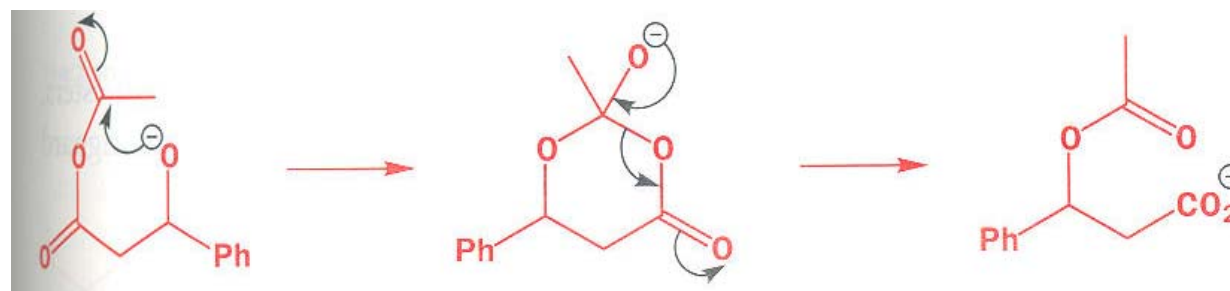
Reazione di Perkin

La reazione di Perkin è una condensazione aldolica mista tra un aldeide e l'anidride di un acido carbossilico in presenza di una base debole, per esempio la base coniugata dell'acido carbossilico corrispondente.

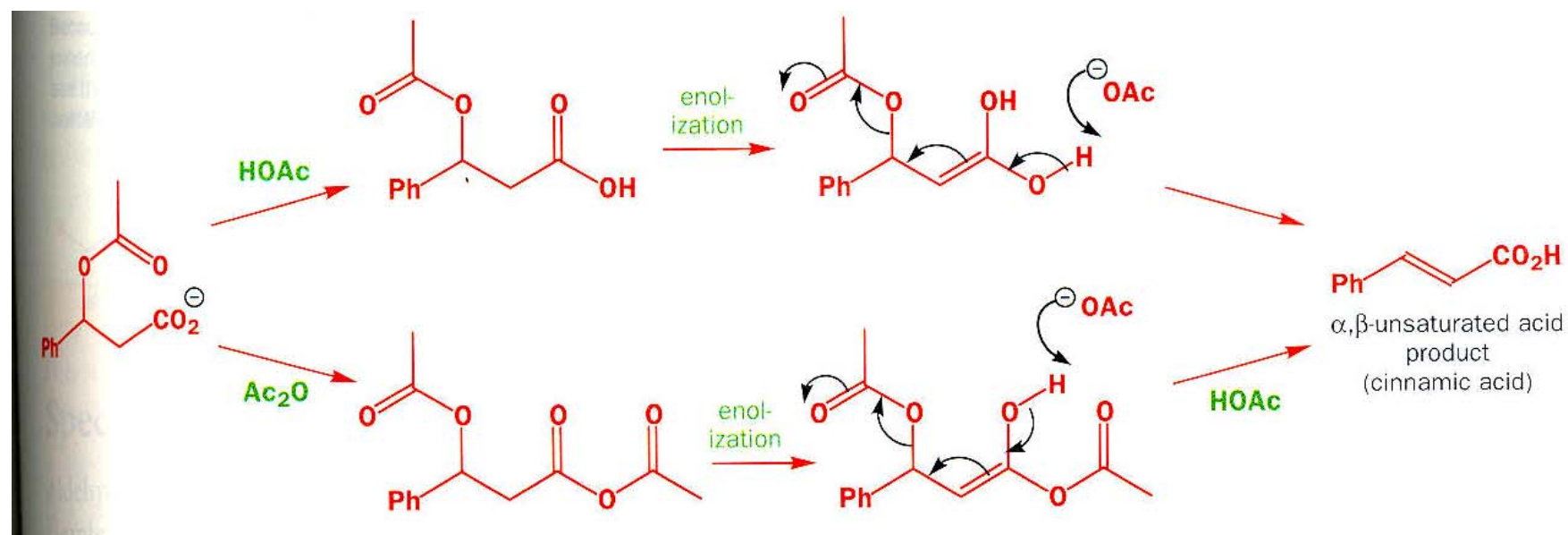


L'enolato dell'anidride reagisce con l'aldeide. La presenza del gruppo carbonilico dell'anidride a 6 atomi di distanza dall'alcolato porta a una reazione di acilazione intramolecolare

Acilazione intramolecolare



Il carbossilato è il miglior gruppo uscente



La perdita di acido acetico porta alla formazione del derivato α,β -insaturo

Reazione di Darzens

La reazione di Darzens è una condensazione aldolica mista tra un aldeide e l'enolato di un estere di un acido α -alocarbossilico, seguita da una reazione S_N2 intramolecolare. Porta alla formazione di epossidi.

Proporre un meccanismo

