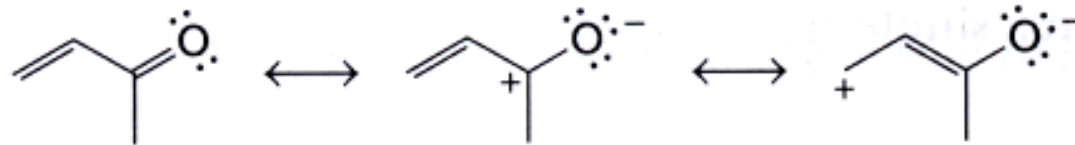
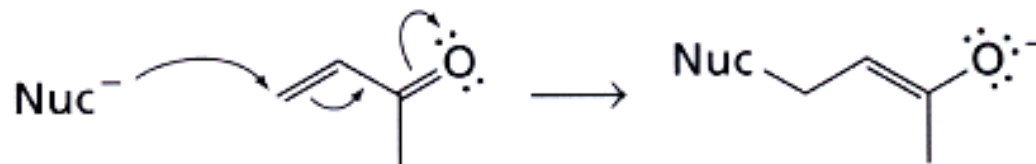


L'addizione coniugata

In un sistema carbonilico α,β -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.



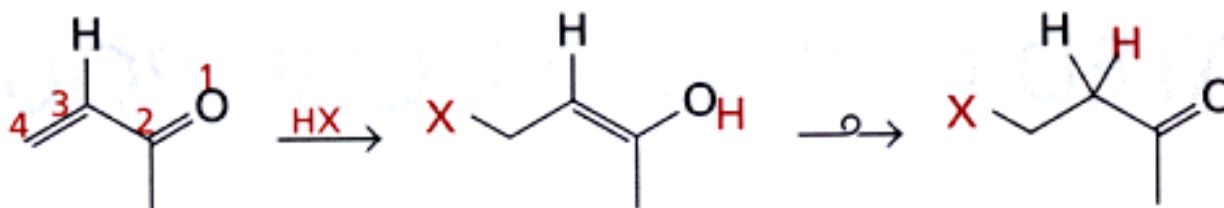
Se l'attacco avviene al carbonio insaturo si parla di **addizione coniugata**

Addizione-1,2 contro addizione-1,4

1,2-Addition



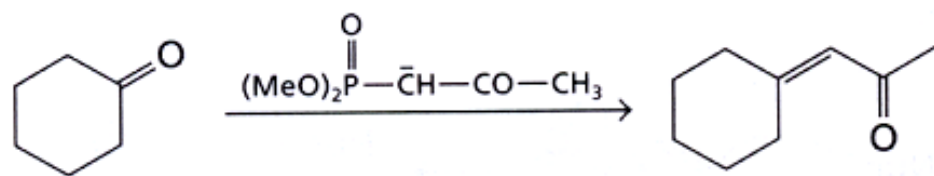
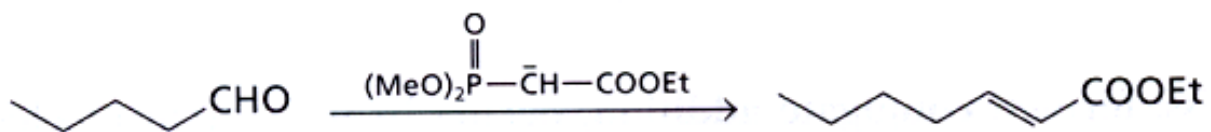
1,4-Addition



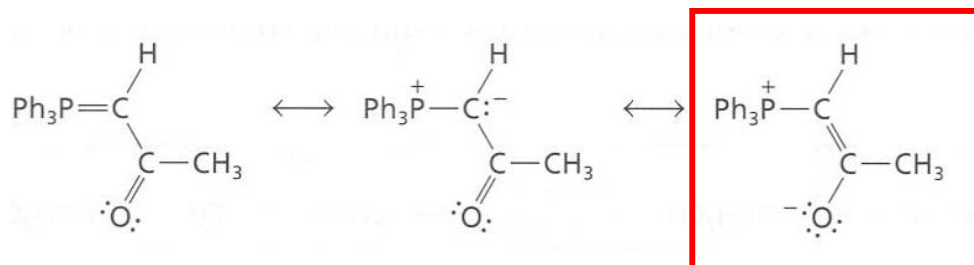
A causa della tautomerizzazione finale del prodotto (da enolo a composto carbonilico) il prodotto ultimo corrisponde alla formale addizione di HX al doppio legame

Sintesi di sistemi carbonilici α,β -insaturi

Reazione di Horner-Emmons (modificazione della reazione di Wittig)

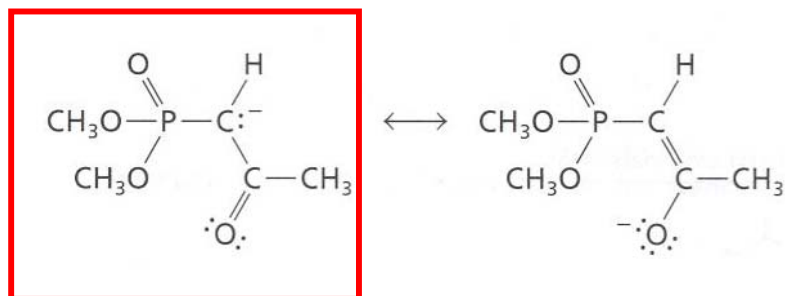


Ilidi di fosforo: trifenilfosforo ilidi con un carbonile in β



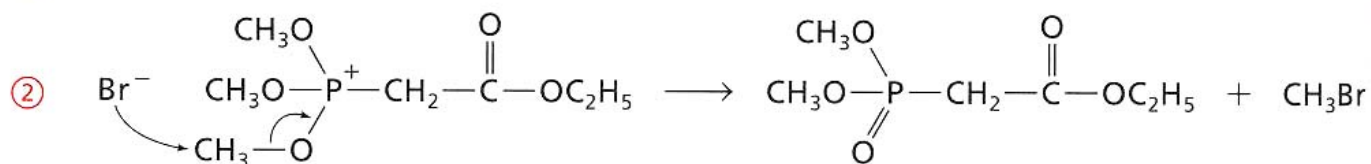
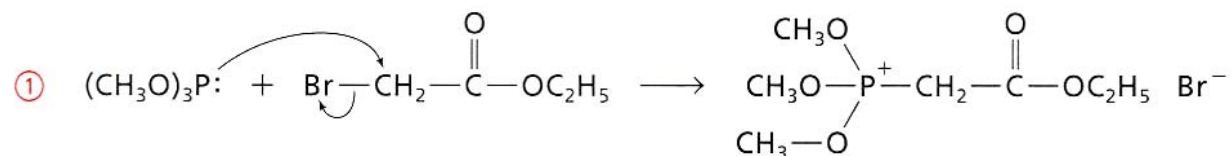
This important resonance form does not have a nucleophilic carbon atom.

A causa della presenza del gruppo carbonilico queste ilidi sono meno reattive nei confronti di gruppi carbonilici per dare l'alchene corrispondente

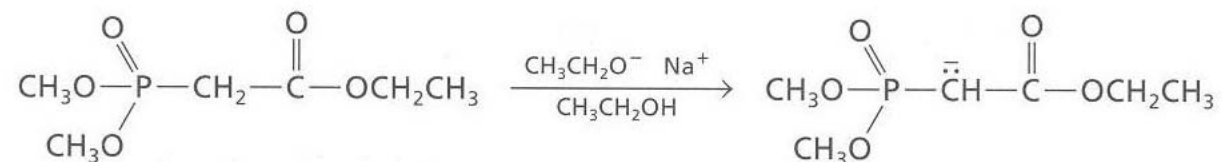


I corrispondenti reagenti che hanno un fosfonato anziché una fosfina forniscono un'ilide con una maggior carica negativa sul carbonio, anche se la presenza del carbonile continua a stabilizzare la specie

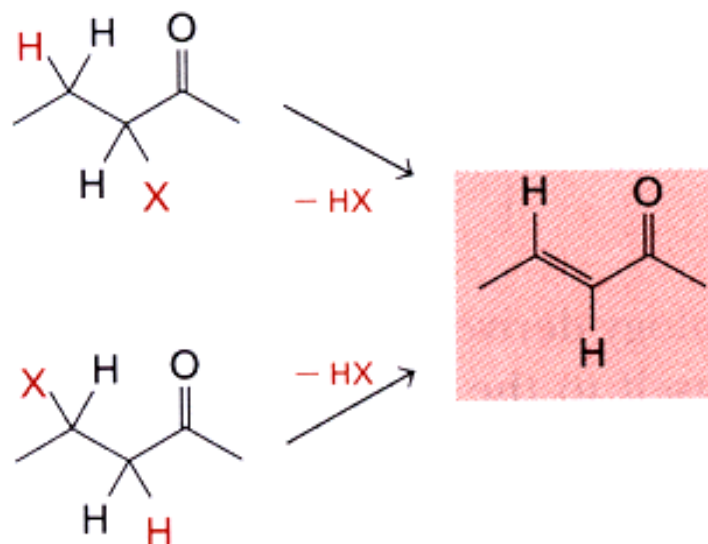
I fosfonato carbanioni si preparano per reazione di fosfiti con alchil alogenuri reattivi (**reazione di Arbuzov**)



Una base quale un alcolato riesce a deprotonare il fosfonato (i gruppi MeO rendono i protoni molto più acidi) generando l'ilide.

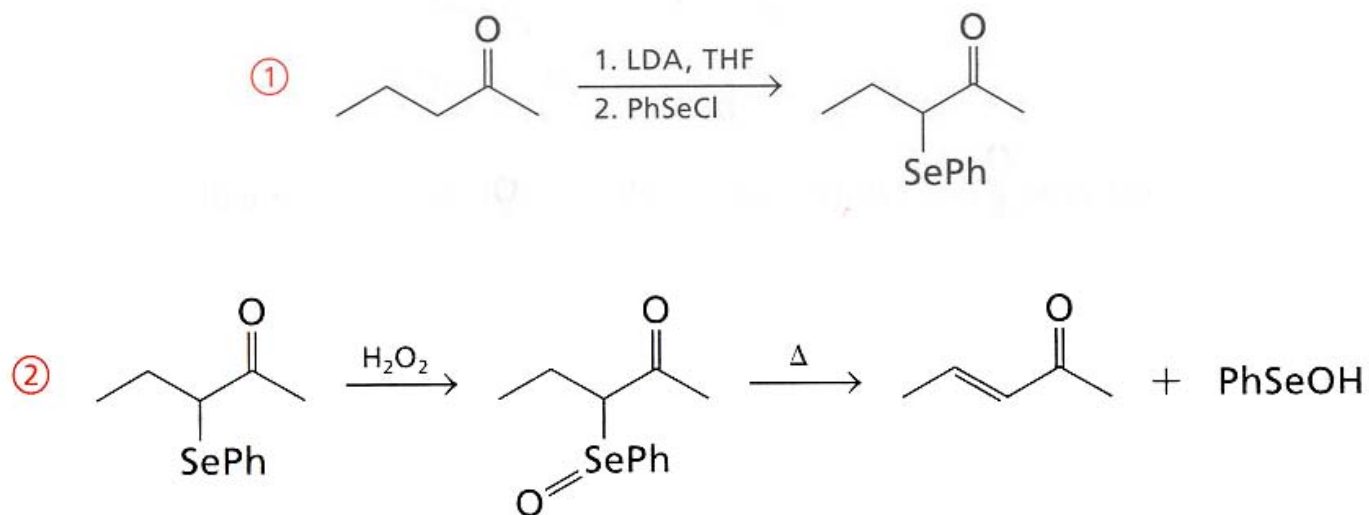


Reazioni di eliminazione:



La strategia da usare dipende dalla posizione relativa del gruppo uscente rispetto la carbonile

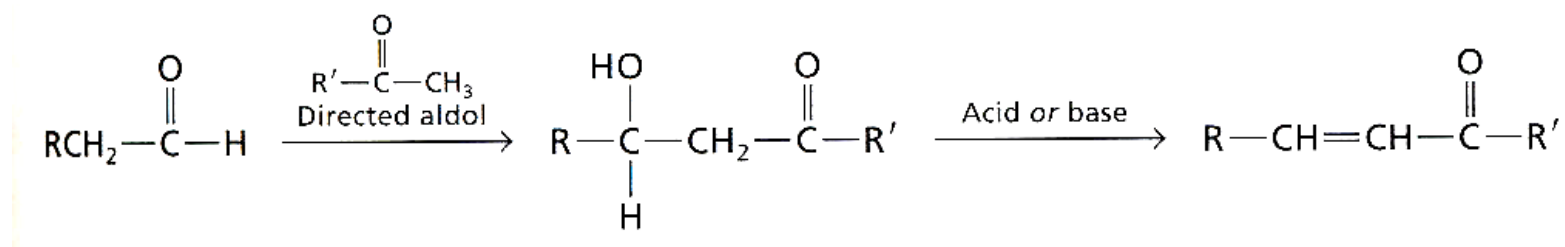
Eliminazione del gruppo in α al carbonile



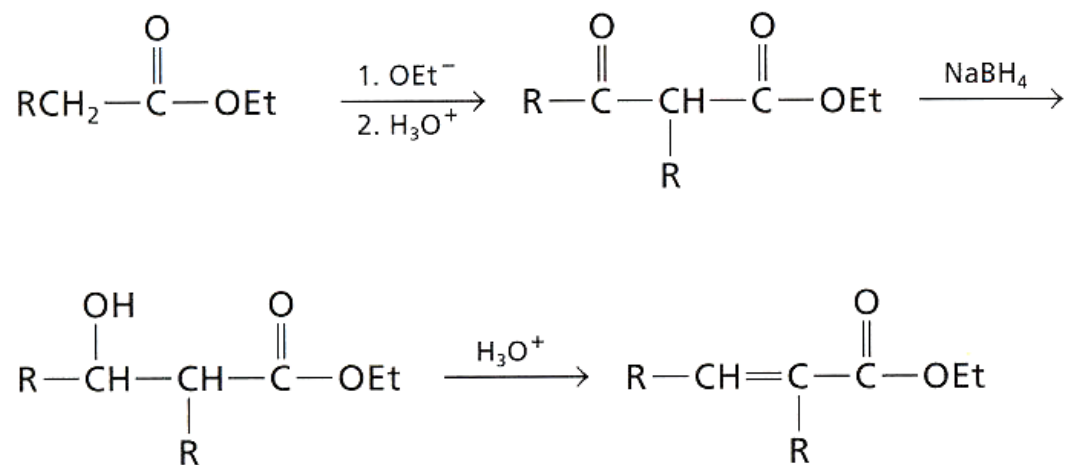
Si genera un carbanione in α al carbonile inserendo un gruppo fenil selenio o fenilsolfuro. Dopo ossidazione questi gruppi eliminano PhSeOH o PhSOH per semplice riscaldamento

Eliminazione del gruppo in β al carbonile

Condensazione aldolica



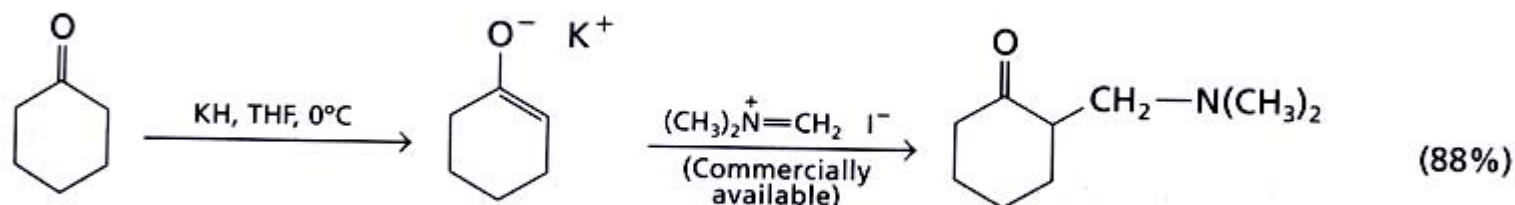
Riduzione di un β -cheto estere



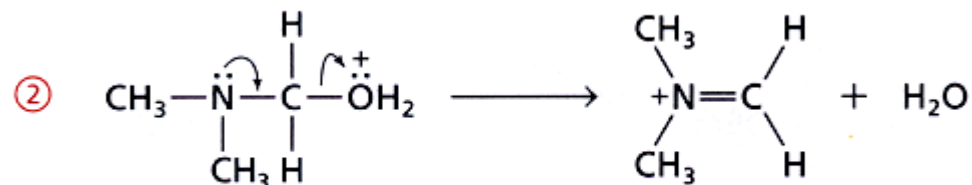
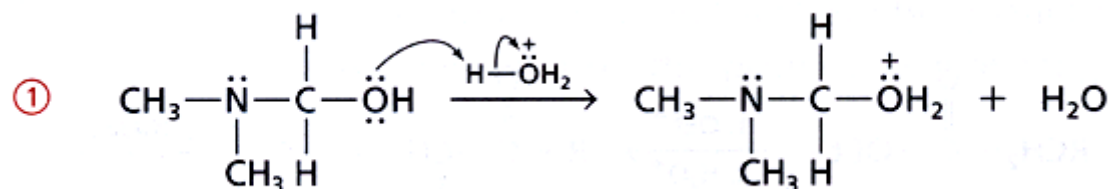
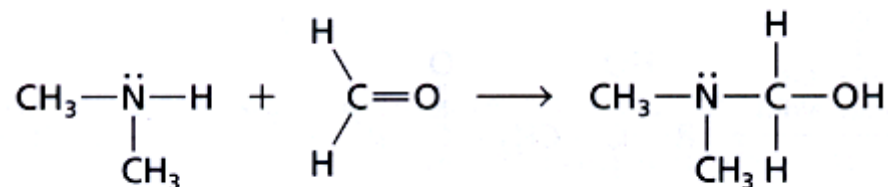
Reazione di Mannich

Mediante reazione di Mannich si ottiene un chetone che possiede un gruppo uscente in β al carbonile.

La reazione avviene per reazione di uno ione imminio (elettrofilo) e un composto carbonilico (nucleofilo)

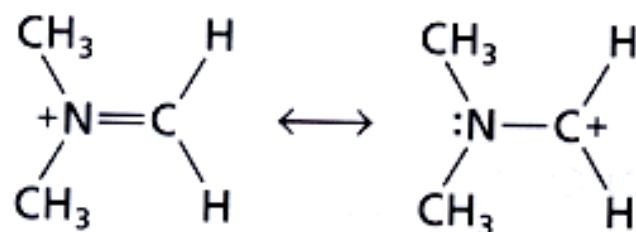


Gli ioni imminio vengono generalmente generati in sito mediante reazione di un'ammina secondaria (dimetilammina) e un composto carbonilico (formaldeide)

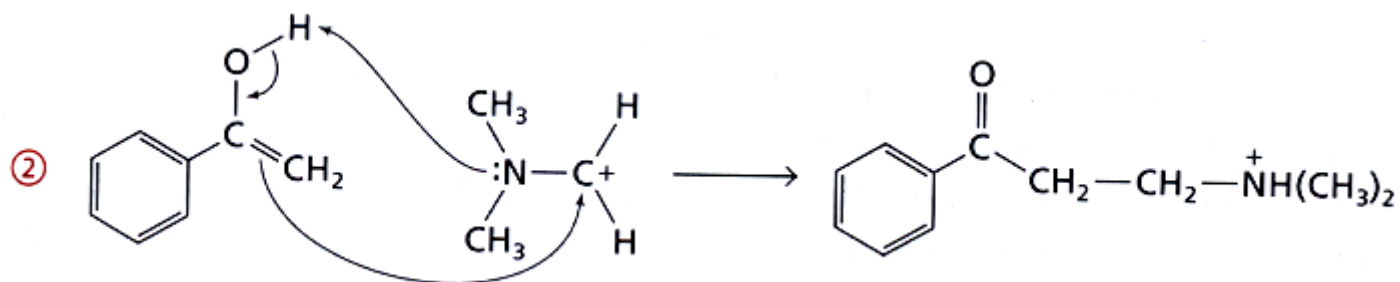
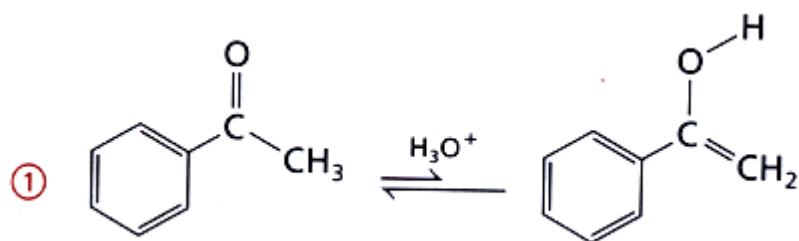


Poichè non vi sono protoni in β , in condizioni debolmente acide, si ha eliminazione di acqua e formazione del **sale di dialchilimminio**.

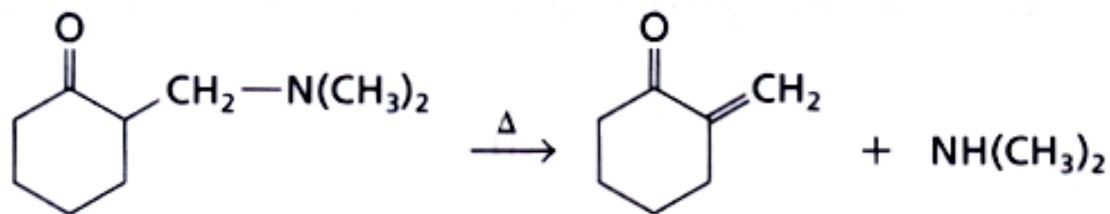
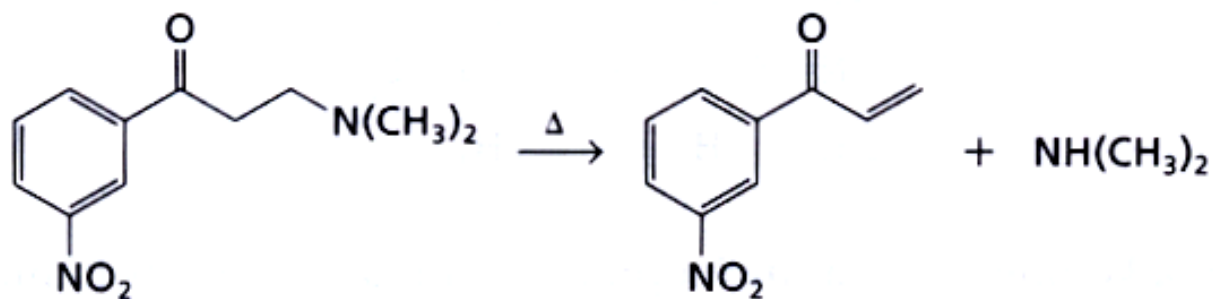
Eliminazione del gruppo in β al carbonile



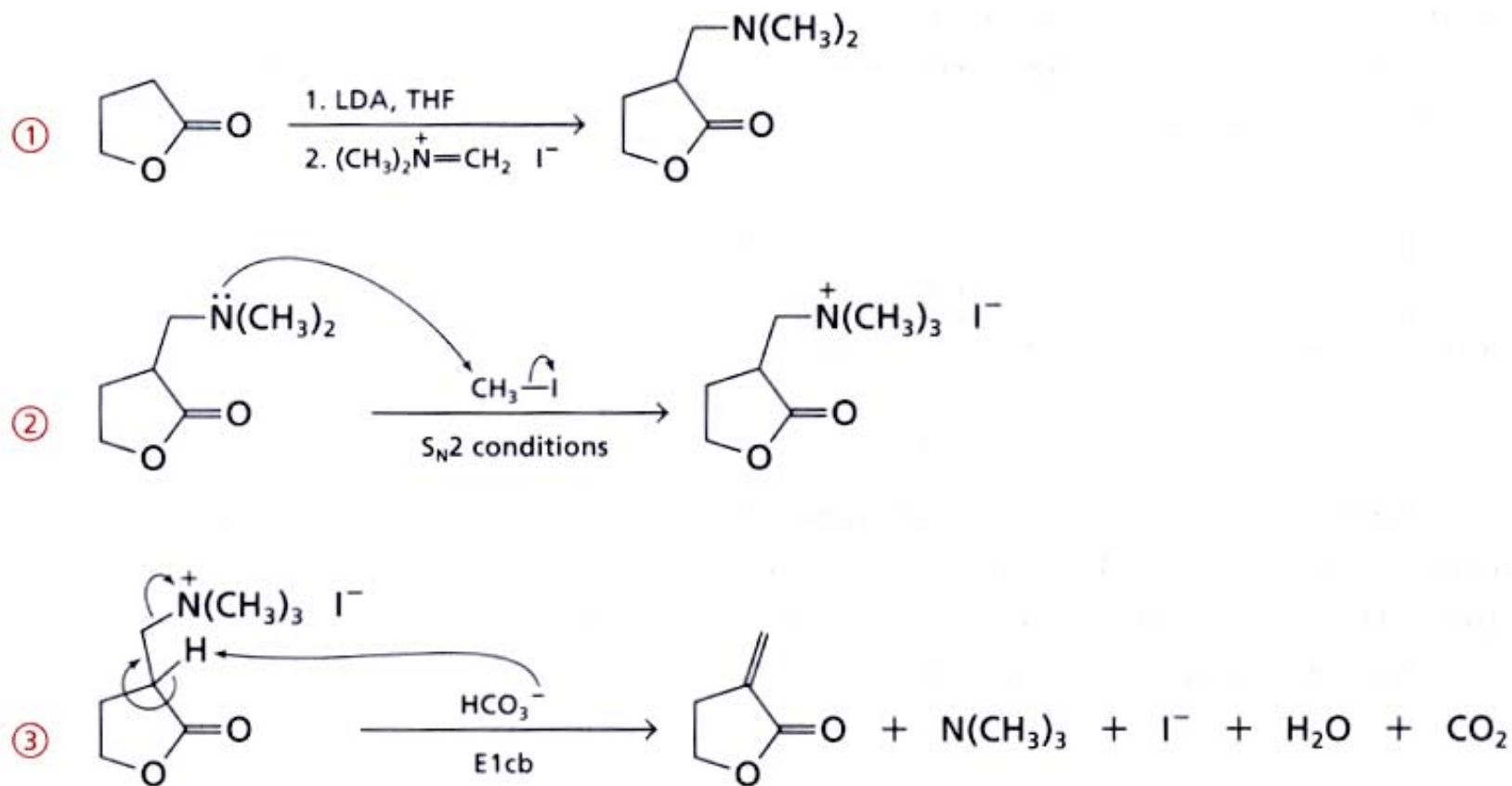
Lo ione immino ha un carbonio elettrofilo in grado di reagire con un nucleofilo, nel caso specifico un enolo. Si ottiene la forma protonata di un β -dimetilammino chetone (**base di Mannich**)



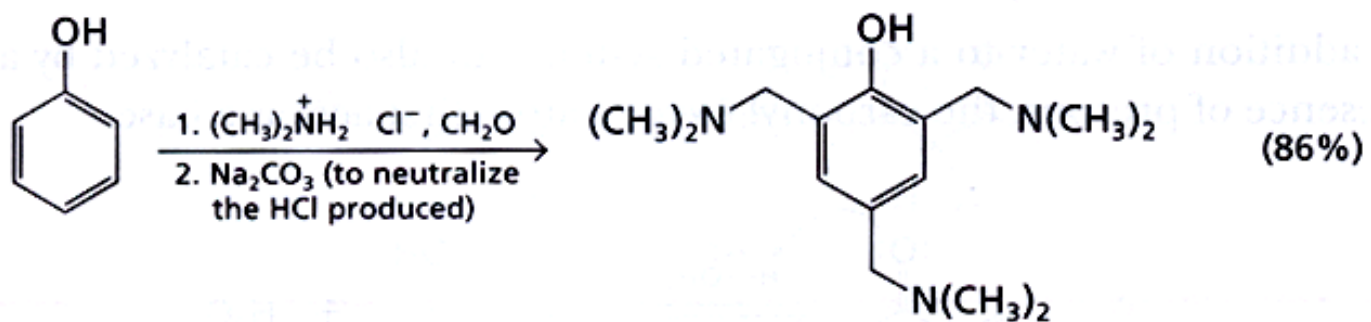
Una volta formata, una base di Mannich o il suo acido coniugato, è in grado di eliminare l'ammina per semplice riscaldamento, formando il sistema insaturo



Se sono necessarie condizioni di reazione più blande, la base di Mannich può essere trattata con metil ioduro. In questo caso si ottiene un miglior gruppo uscente (NMe_3) che elimina per trattamento basico (E1cb).

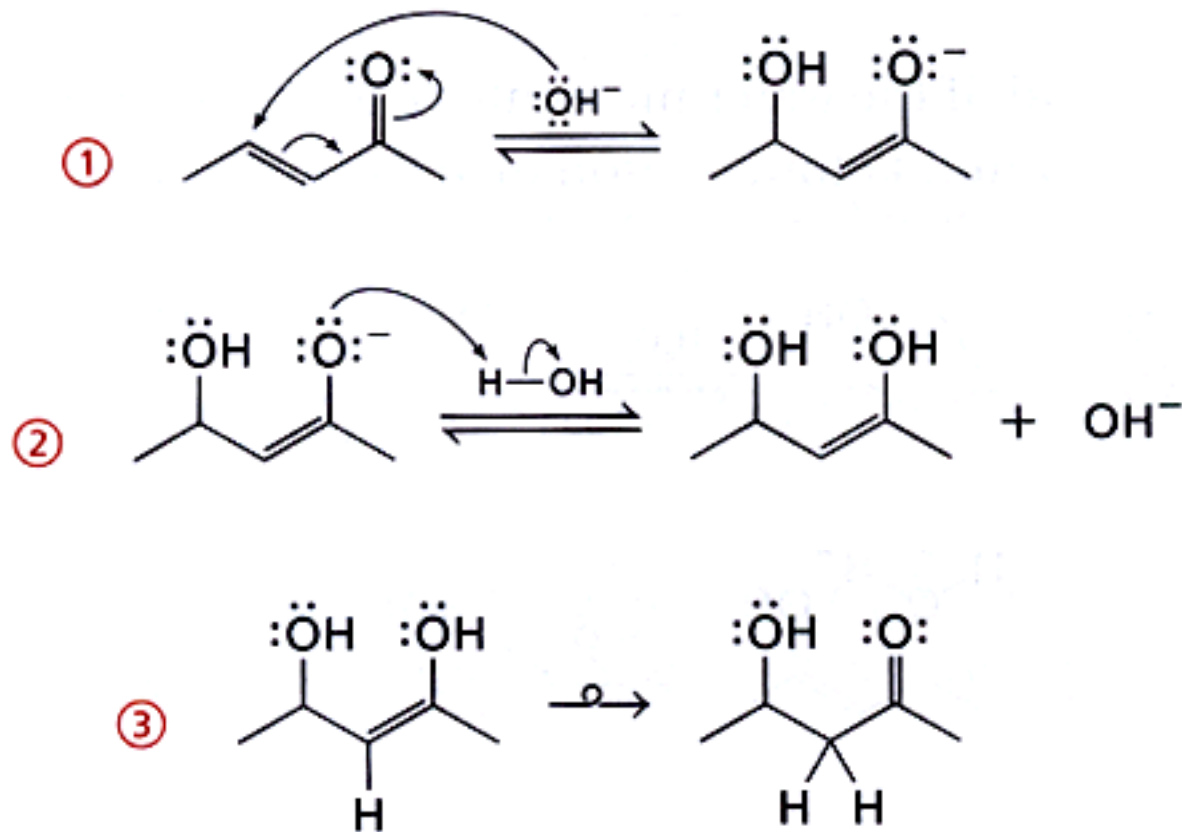


La reazione di Mannich avviene anche con i fenoli.

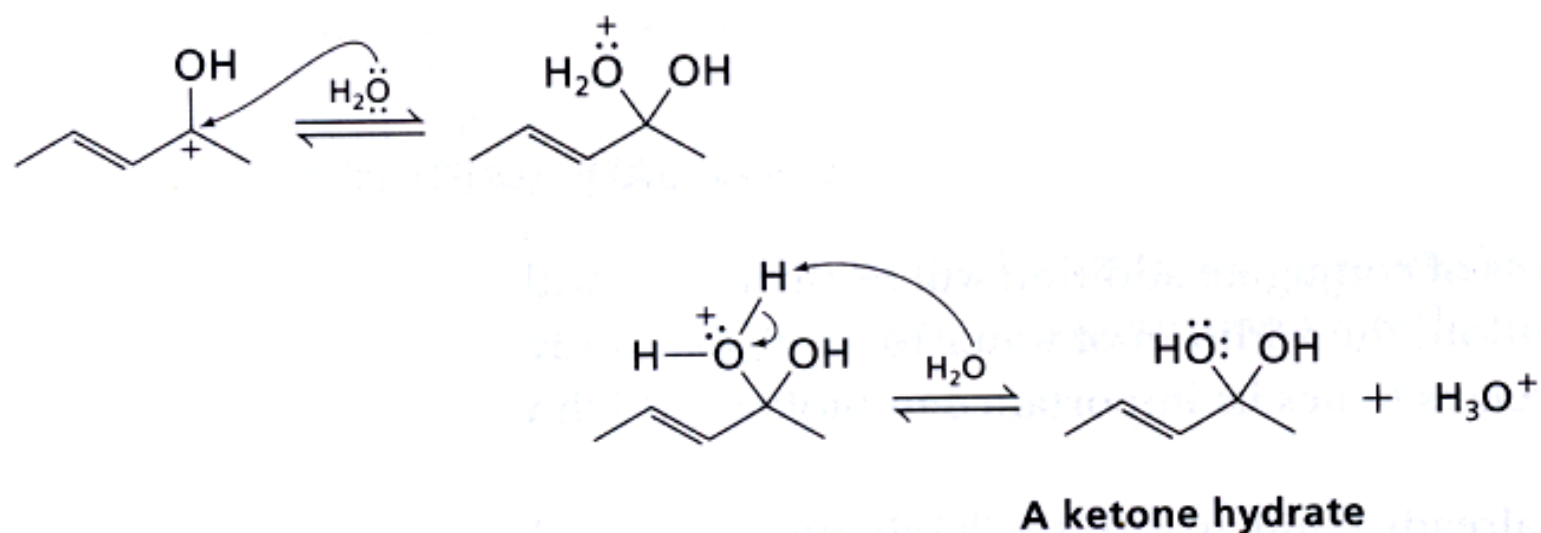


Addizione coniugata di acqua

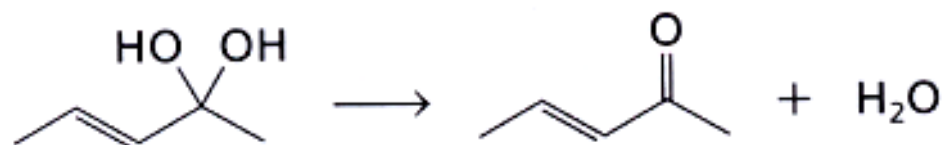
Quando questa reazione avviene in condizioni basiche.
Il meccanismo è esattamente quello inverso di una E1cb



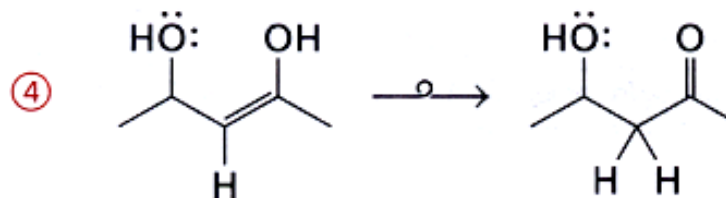
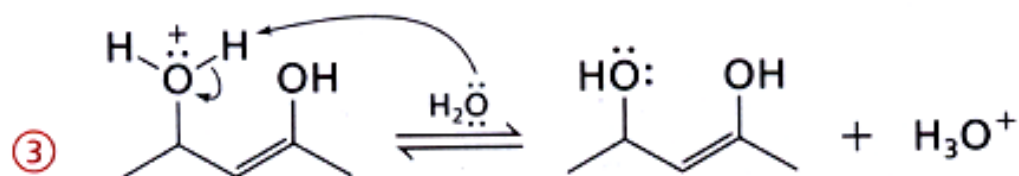
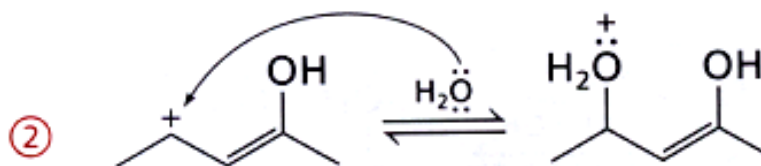
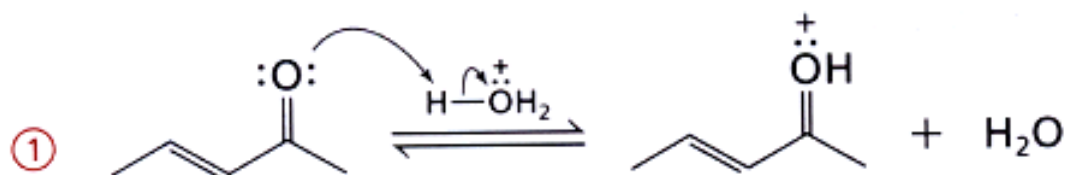
Se l'acqua reagisce con il C-2 si ottiene la forma idrata



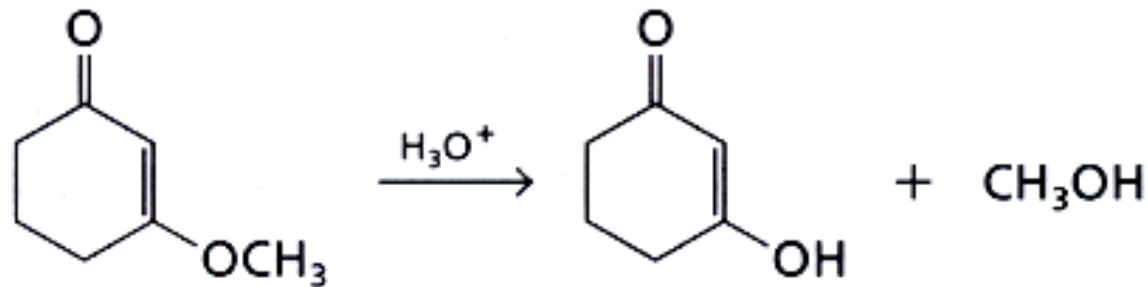
Poichè questi derivati sono instabili, eliminano acqua rigenerando il prodotto di partenza



Se l'acqua reagisce al C-4 si ottiene l'enolo che, dopo tautomeria, genera l'idrossi chetone



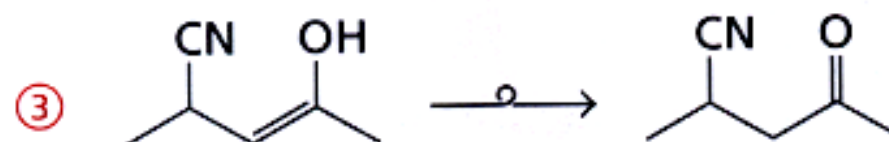
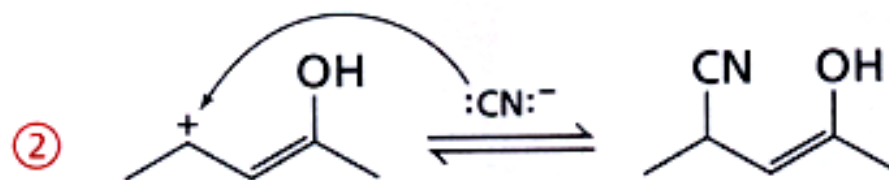
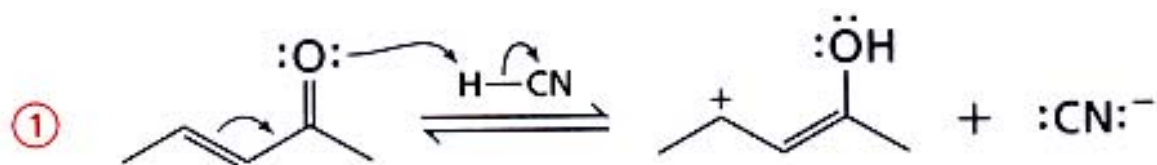
Esercizio: l'acqua può anche fornire un'addizione 1,4 a un enolo derivato da un dicetone. Questa reazione acido catalizzata fornisce l'idrolisi dell'enol etere. Proporne un meccanismo.



1,3-Cyclohexanedione

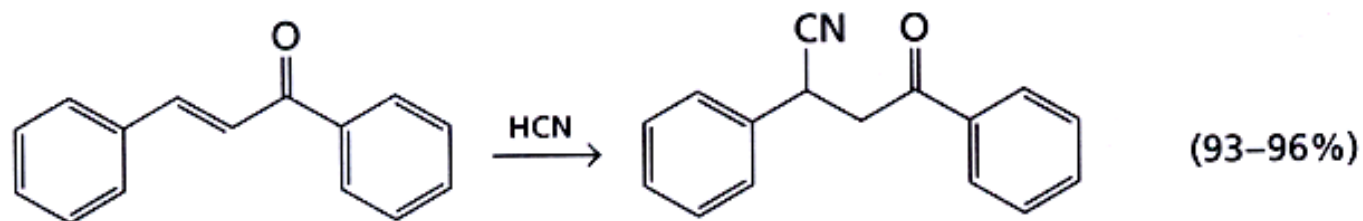
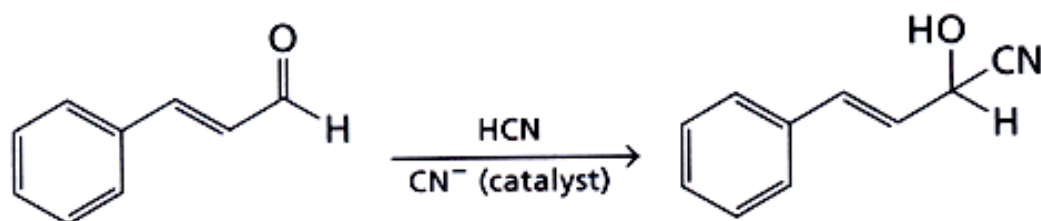
Enol form

Addizioni coniugate con altri nucleofili: addizione di HCN



Si ottiene, dopo tautomeria un β -cheto nitrile

Cosa avviene in ambiente basico? Aldeidi α,β -insature forniscono addizione 1,2 (analogamente ai derivati carbonilici) mentre per i chetoni prevale il meccanismo 1,4.

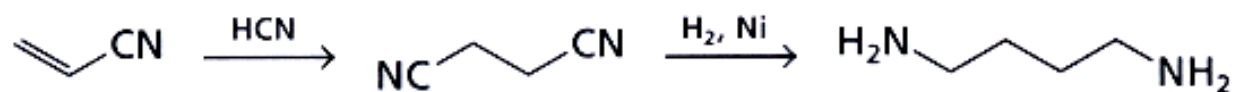


Il diverso meccanismo può essere imputato alla diverso ingombro sterico del carbonile.

L'aggiunta di HCN seguita da idrolisi o riduzione permette di ottenere acidi o ammine.

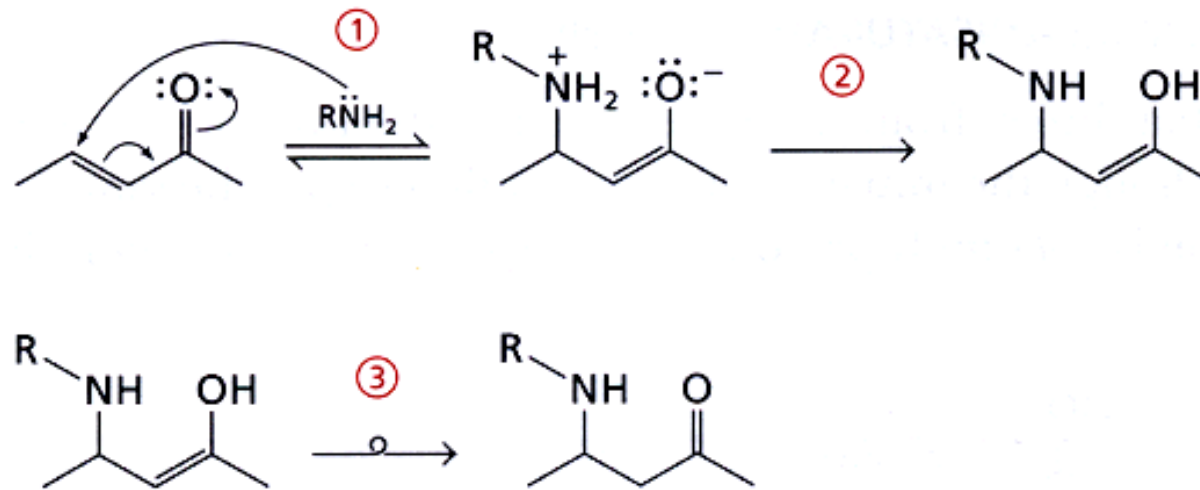


Ethyl acrylate



Acrylonitrile

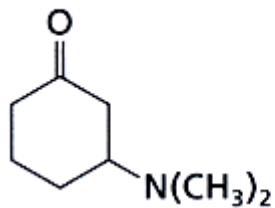
Addizioni coniugate con altri nucleofili: addizione di ammine



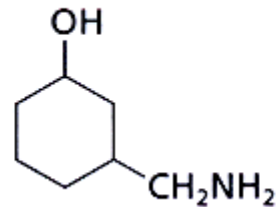
La reazione altro non è che la reazione di Mannich inversa

Esercizio: come preparereste i seguenti composti a partire dal cicloesanoone?

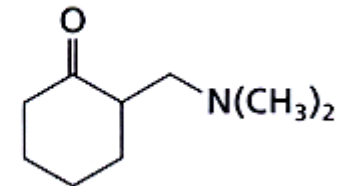
a.



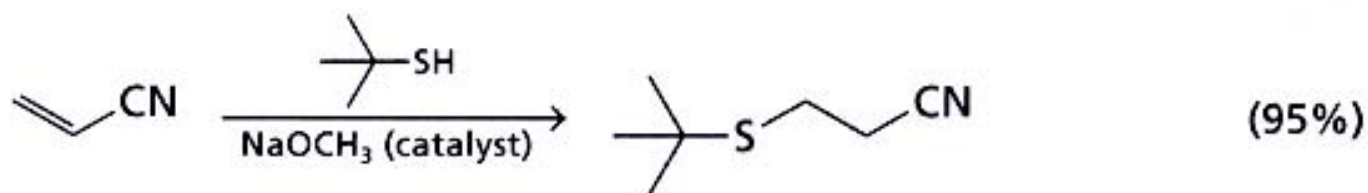
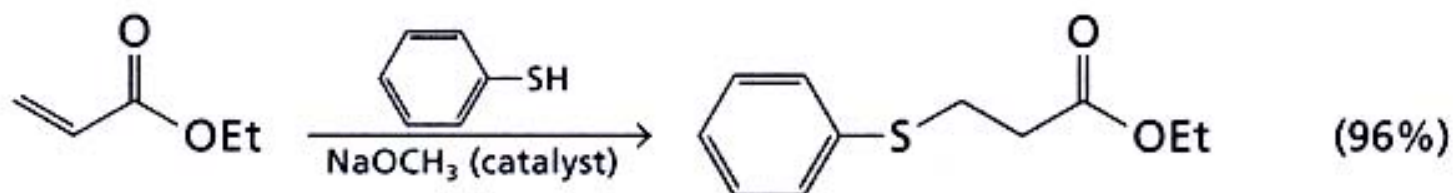
b.



c.

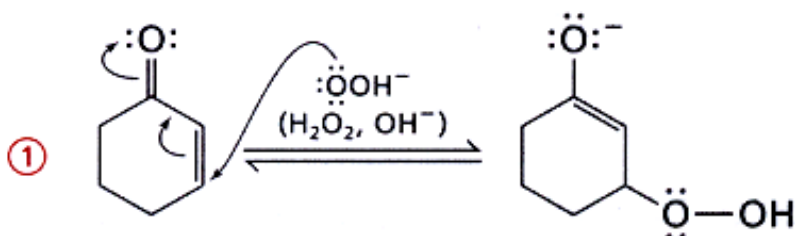


Addizioni coniugate con altri nucleofili: addizione di alcoli e tioli

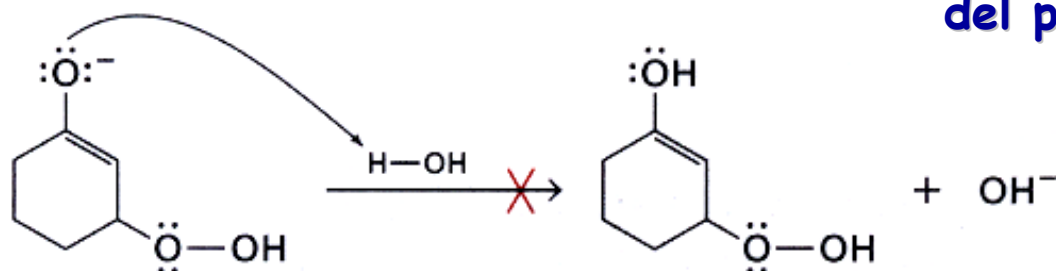


Queste reazioni possono avvenire sia con catalisi acida che basica. La catalisi basica generalmente fornisce rese più elevate.

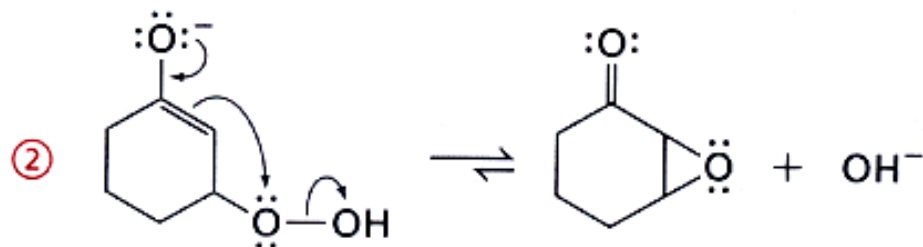
Addizioni coniugate con altri nucleofili: addizione di idroperossidi



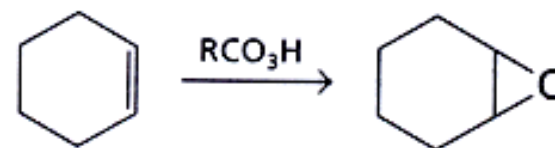
Nel caso dell'addizione dell'anione idroperossido, non si ha la protonazione dell'idrossido e formazione del prodotto di addizione.



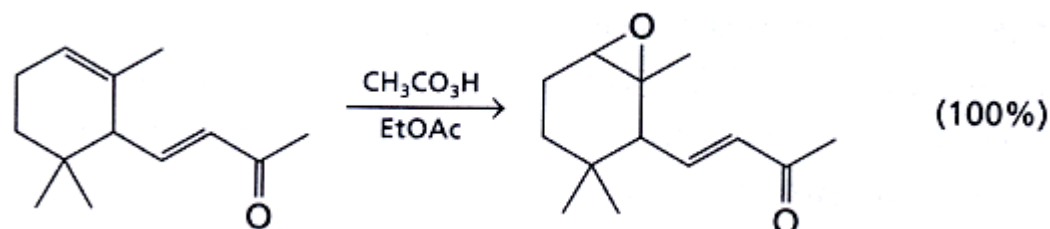
Al contrario, l'enolato reagisce come nucleofilo nei confronti dell'ossigeno perossidico eliminando un ione idrossido e formando un epossido



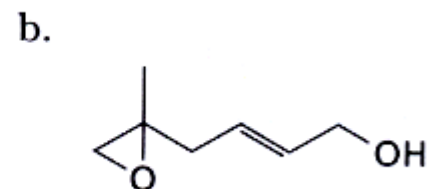
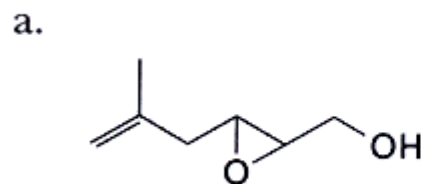
Questa reazione è molto diversa rispetto all'ossidazione di un alchene con un peracido



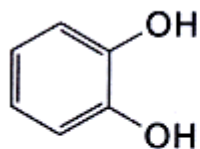
Un doppio legame isolato è abbastanza elettron ricco da reagire con un peracido, mentre un doppio legame coniugato è elettron povero e reagisce con un ossidante nucleofilo (HOO⁻)



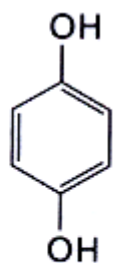
Esercizio: come preparereste i seguenti epossidi a partire da qualsiasi reagente contenete 7 atomi di carbonio?



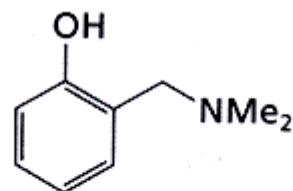
Gli areni forniscono addizioni coniugate via i corrispondenti derivati chinonici



Catechol

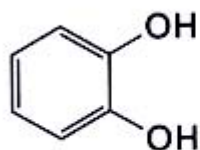


Hydroquinone

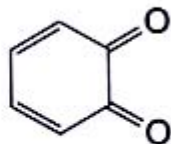
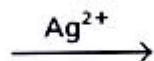


o-(Dimethylaminomethyl)phenol

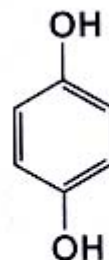
Gli idrossibenzene vengono facilmente ossidati ai corrispondenti chinoni, che sono cicloesadieni



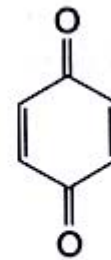
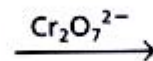
Catechol



o-Quinone

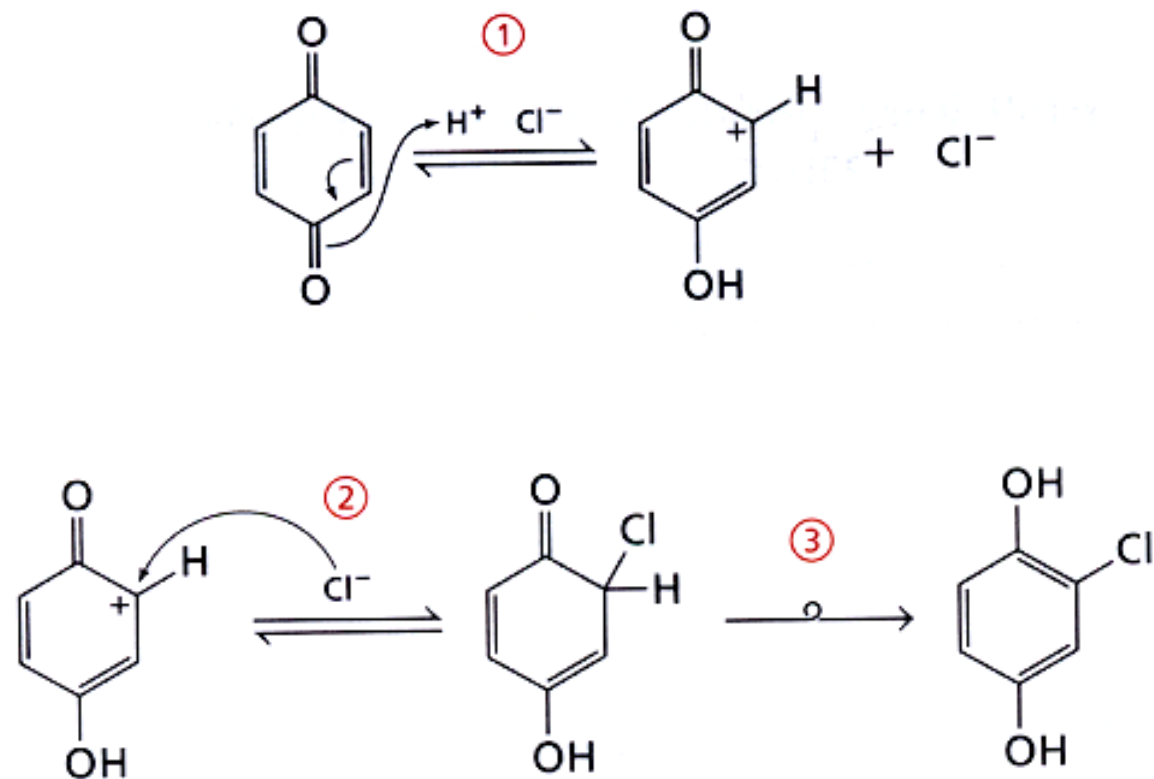


Hydroquinone



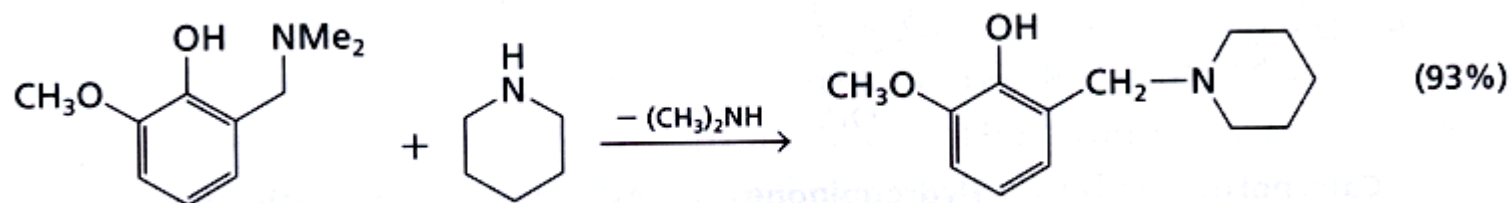
p-Benzoquinone

Un chinone possiede due sistemi α,β -insaturi, ciascuno dei quali può subire un'addizione coniugata con un nucleofilo

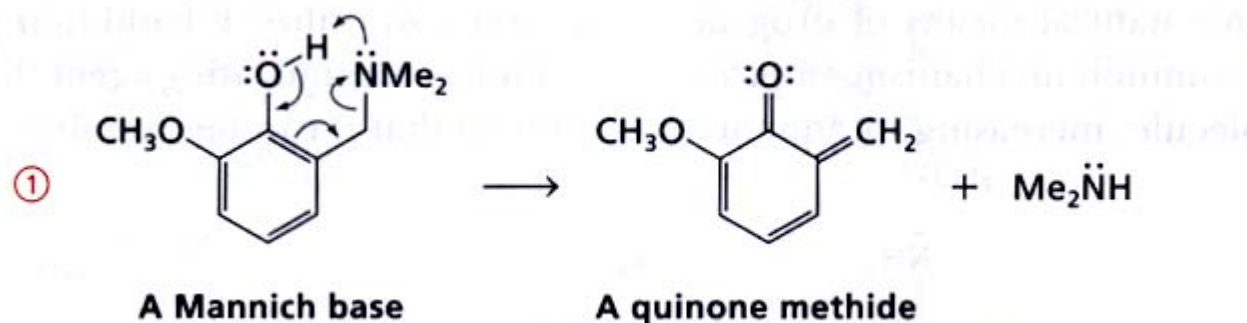


L'intermedio che si ottiene tautomerizza fornendo nuovamente il sistema aromatico a 6 elettroni π .

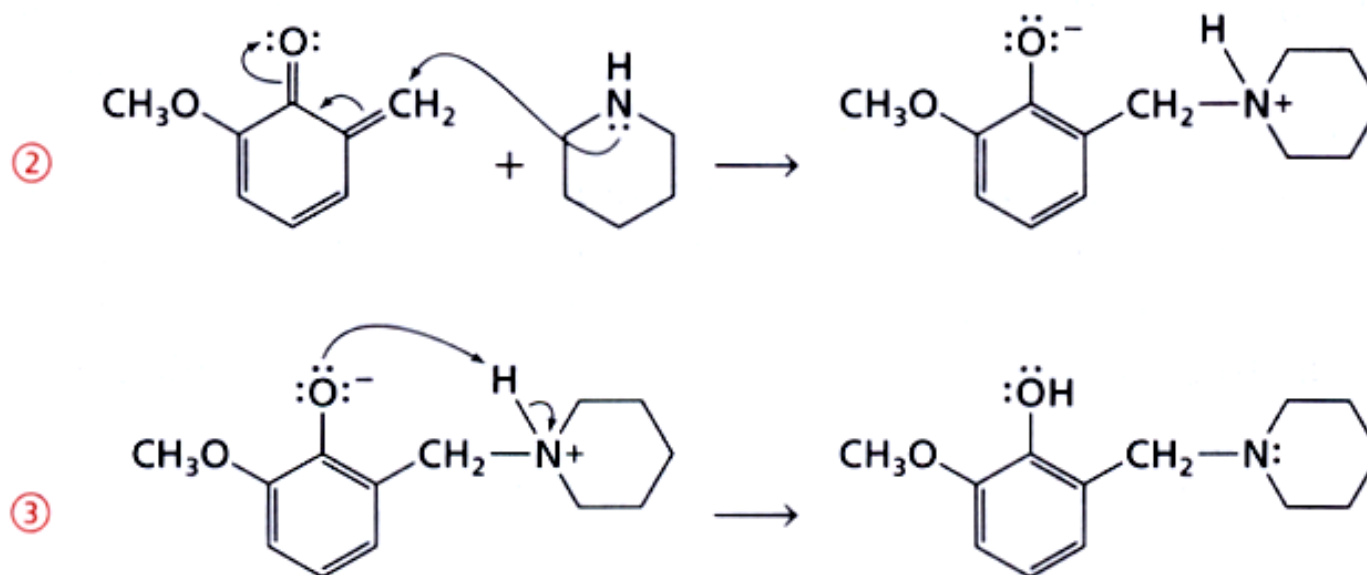
Anche le basi di Mannich sono una classe di derivati benzenici che possono subire addizioni coniugate



Questa reazione di transaminazione di una base di Mannich appare come una reazione di sostituzione. In realtà la base di Mannich perde dimetil ammina generando una specie chinoide, un **chinon metide**



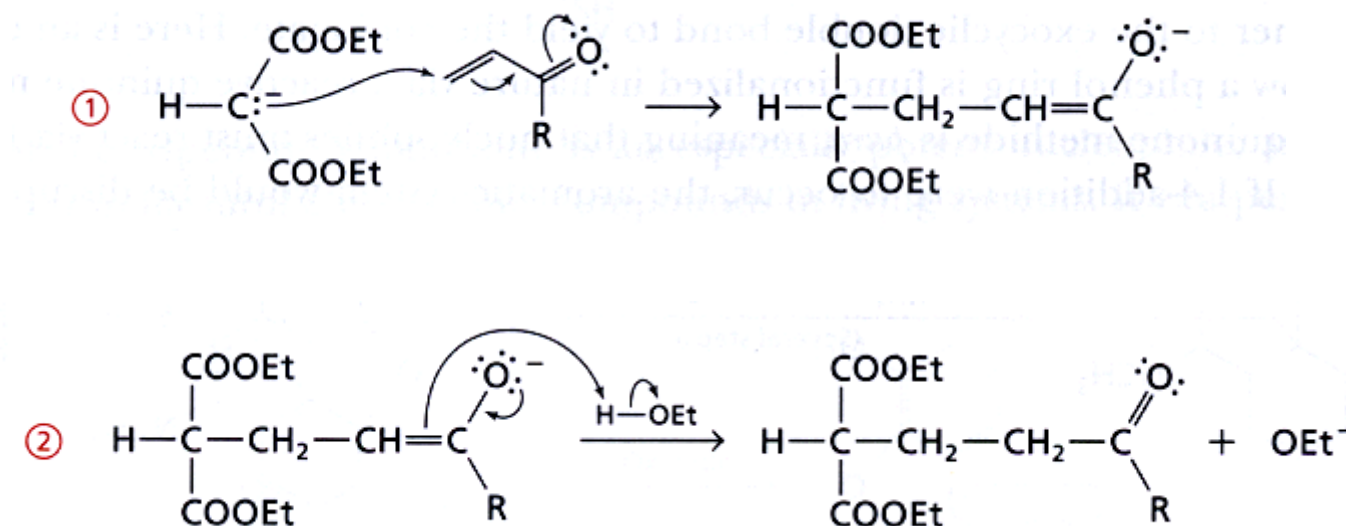
Il chinone metide subisce attacco coniugato da parte dell'ammina portando al fenolo sostituito



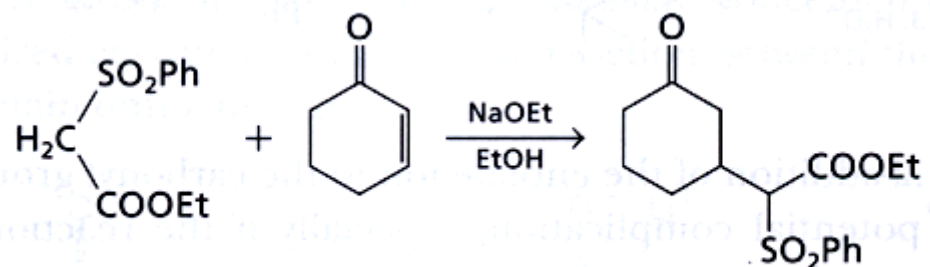
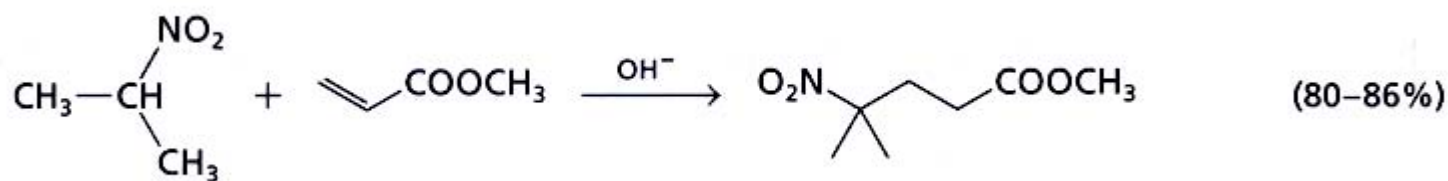
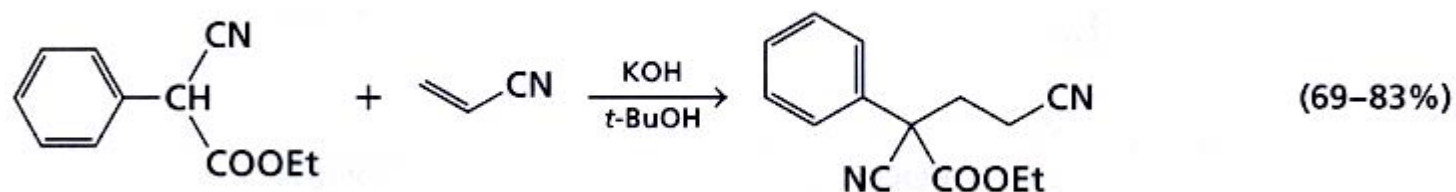
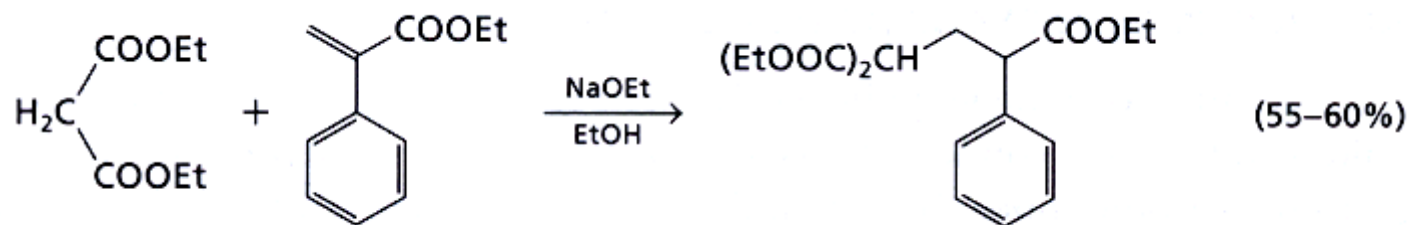
L'attacco nucleofilo avviene preferenzialmente al doppio legame esociclico perché questo ripristina l'aromaticità del sistema

La reazione di Michael

L'addizione di Michael consiste nell'addizione di un enolato di un derivato metilenico attivato con un sistema α,β coniugato (**accettore di Michael**). Tali trasformazioni possono avvenire in presenza di quantità catalitiche di OH^- o RO^- .

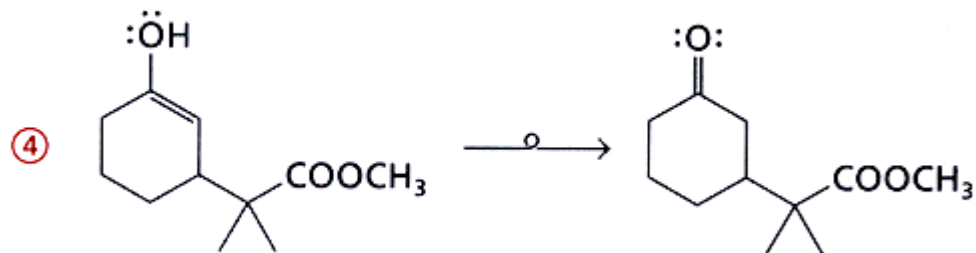
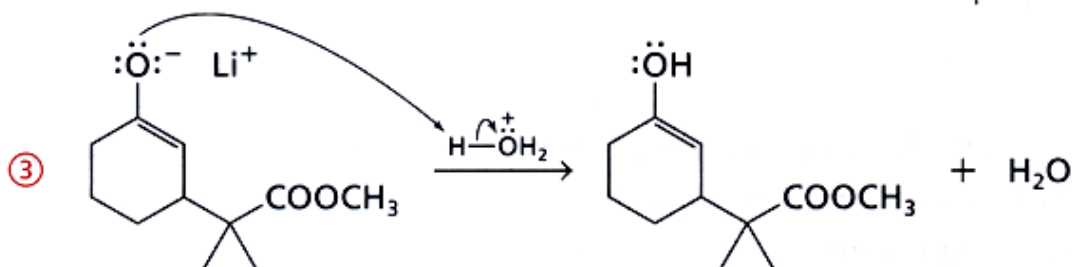
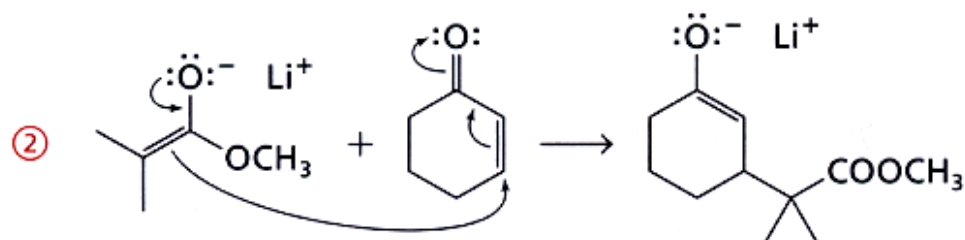
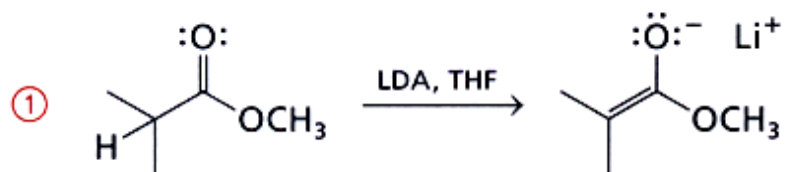


Esempi di reazioni di Michael

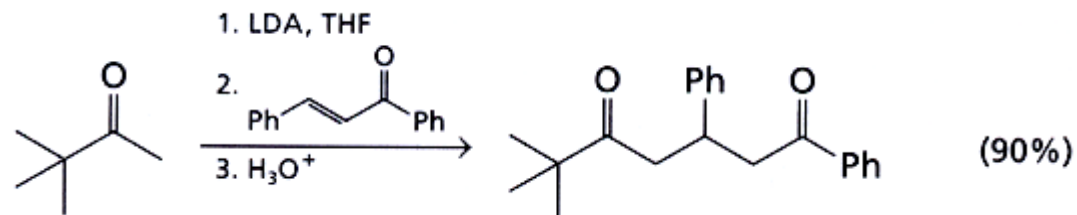


Se la reazione avviene sotto il controllo termodinamico (condizioni di equilibrio) avviene più facilmente se l'enolato deriva da composti con protoni piuttosto acidi ($pK_a < 14$).

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



Questa procedura viene spesso utilizzata fornendo i prodotti in rese elevate

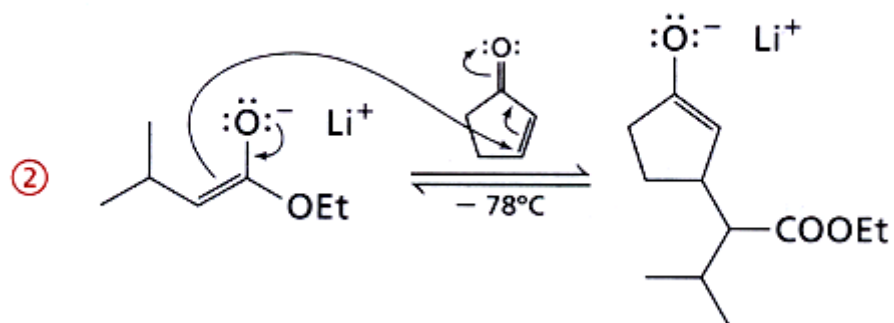


L'utilizzo di un enolato non stabilizzato può avere un vantaggio rispetto a quella normale. L'intermedio ionico può essere alchilato, anziché protonato, portando a un prodotto doppiamente sostituito.

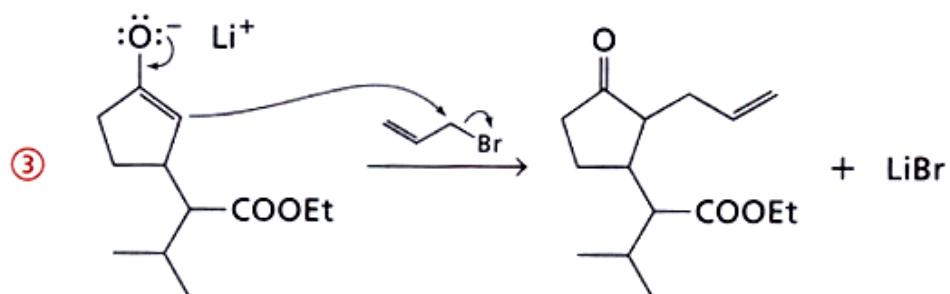
Enolate formation



Conjugate addition

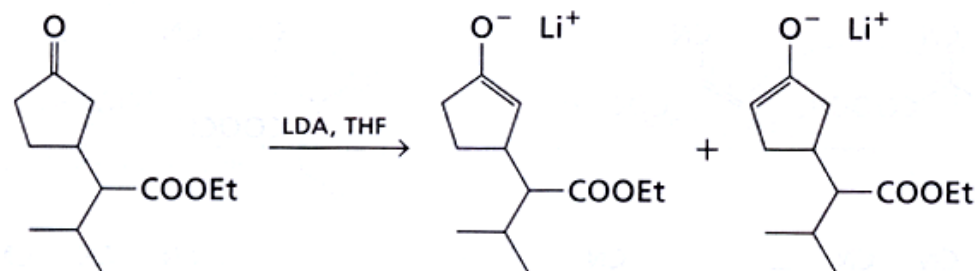


Alkylation



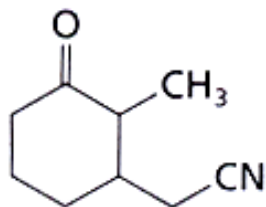
L'utilizzo di un enolato non stabilizzato può avere un vantaggio rispetto a quella normale. L'intermedio ionico può essere alchilato, anziché protonato, portando a un prodotto doppiamente sostituito.

Che differenza c'è tra fare il processo in sequenza o a due stadi?

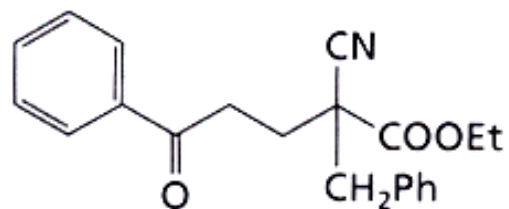


Come preparereste i seguenti prodotti a partire da composti con fino a 8 atomi di carbonio?

a.

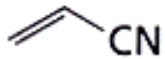


b.

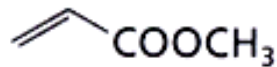


Polimerizzazioni anioniche: reazioni di Michael multiple e sequenziali

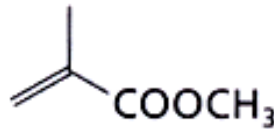
Poichè l'addizione di un carbanione a un sistema α,β -insaturo genera un altro carbanione, in condizioni adatte questo può provocare una polimerizzazione. Questo processo viene denominato polimerizzazione anionica e avviene con una serie di accettori di Michael



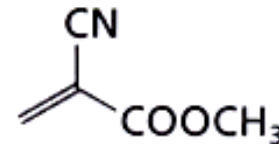
Acrylonitrile



Methyl acrylate



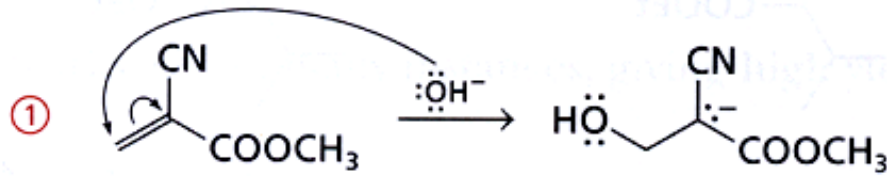
Methyl methacrylate



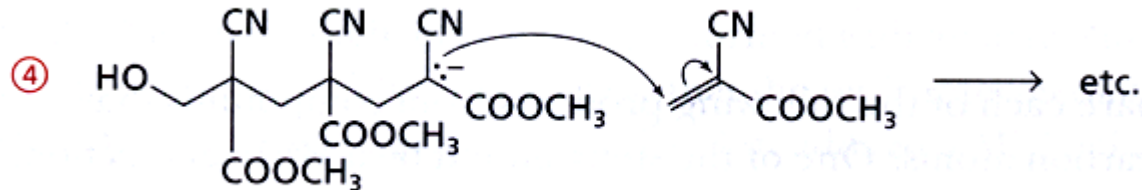
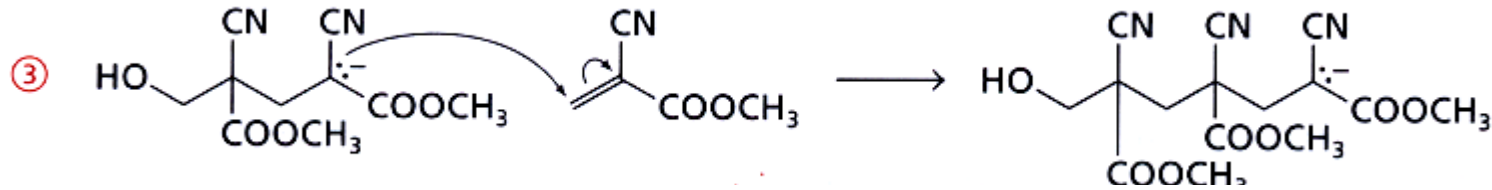
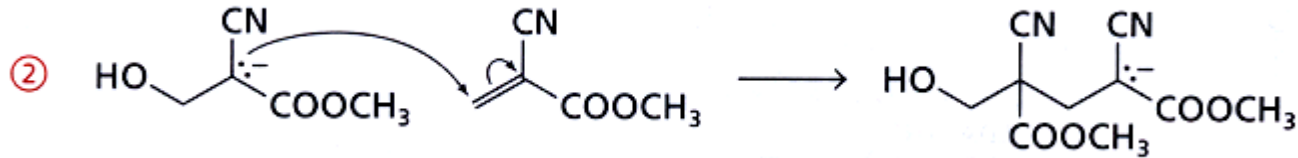
Methyl cyanoacrylate

L'iniziatore di una polimerizzazione anionica è un nucleofilo che è in grado di generare un enolato da un accettore di Michael

Per il metil cianoacrilato è sufficiente un ione idrossile

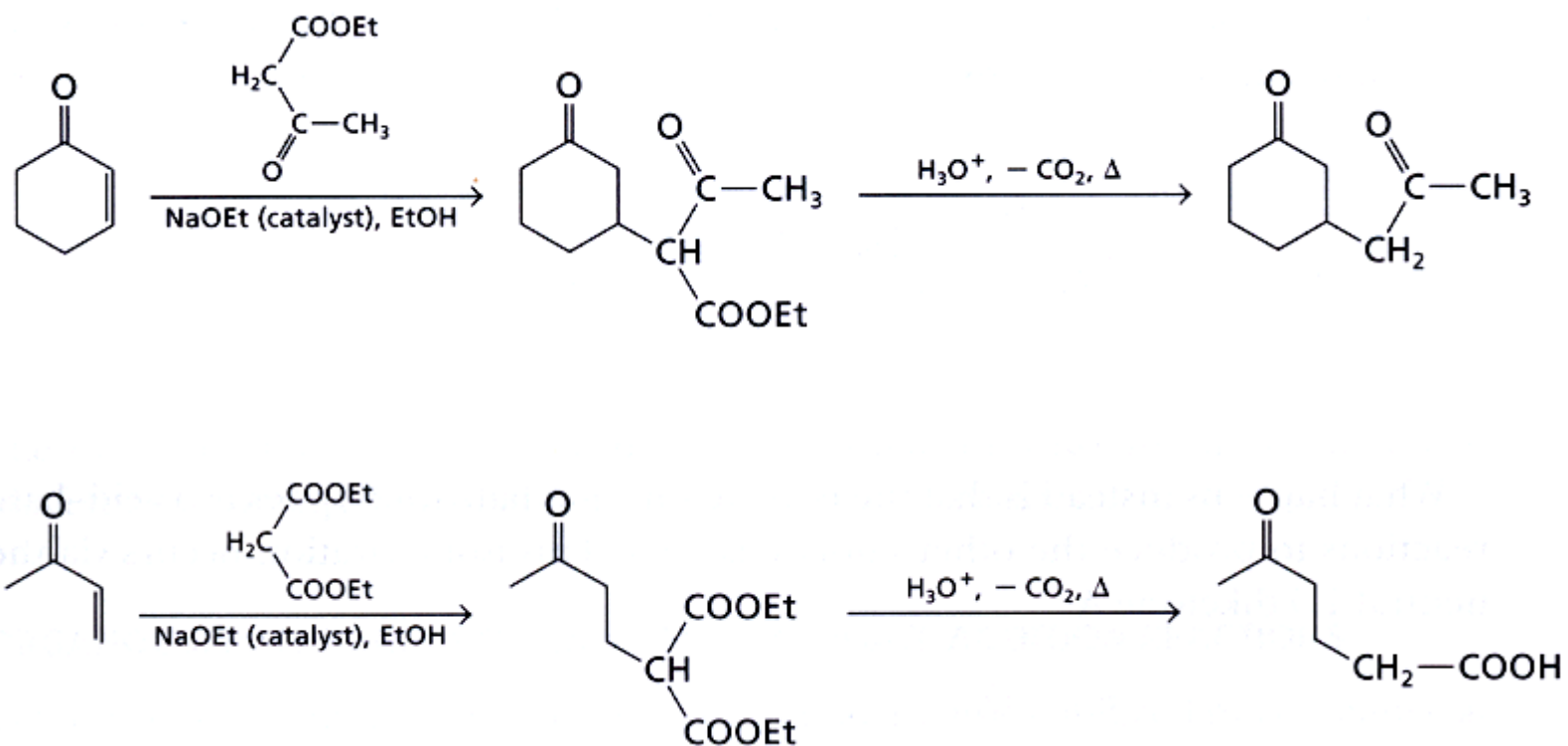


Se non sono presenti altri elettrofili, l'enolato reagisce con un'altra molecola di accettore di Michael



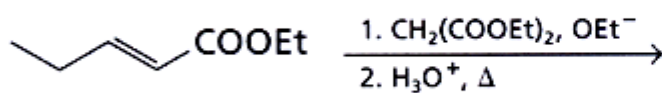
Questa polimerizzazione è alla base delle colle metil cianoacriliche.
Perchè la colla non deve toccare la pelle durante l'uso?

Un addotto di Michael può essere trasformato mediante rimozione di un gruppo attivante (decarbossilazione)

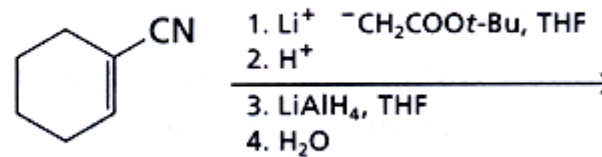


Quale è il prodotto atteso dalle seguenti sequenze di reazioni?

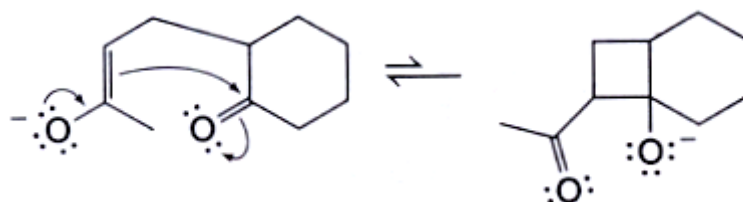
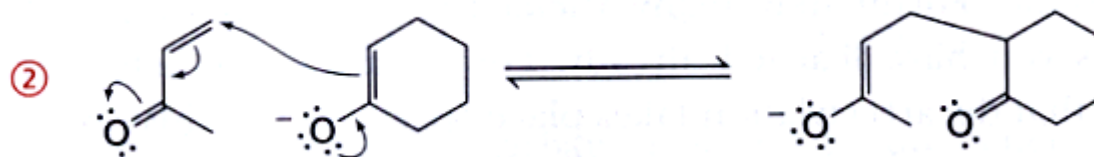
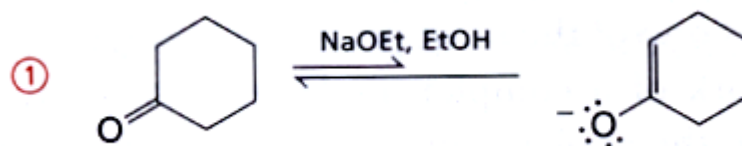
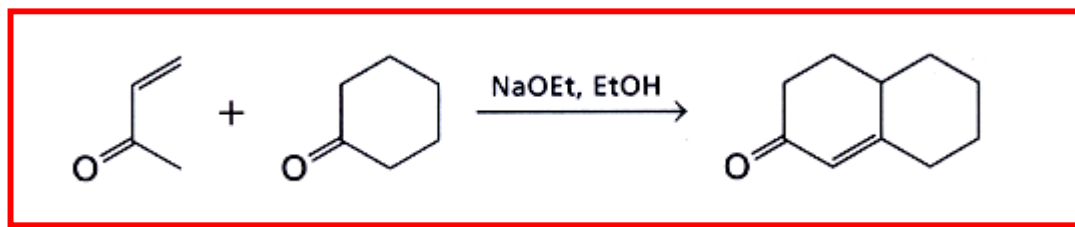
a.

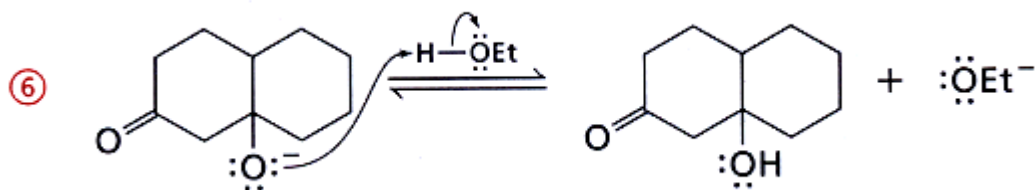
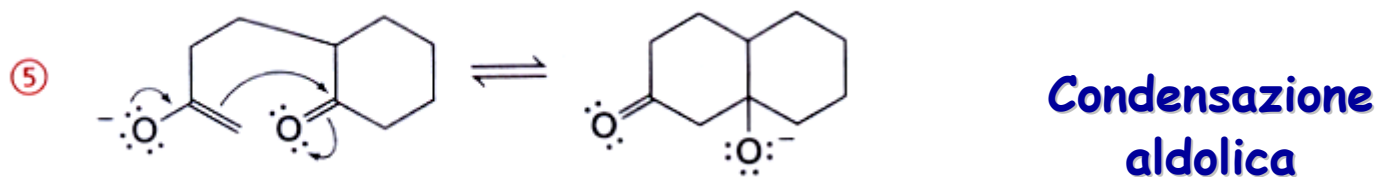
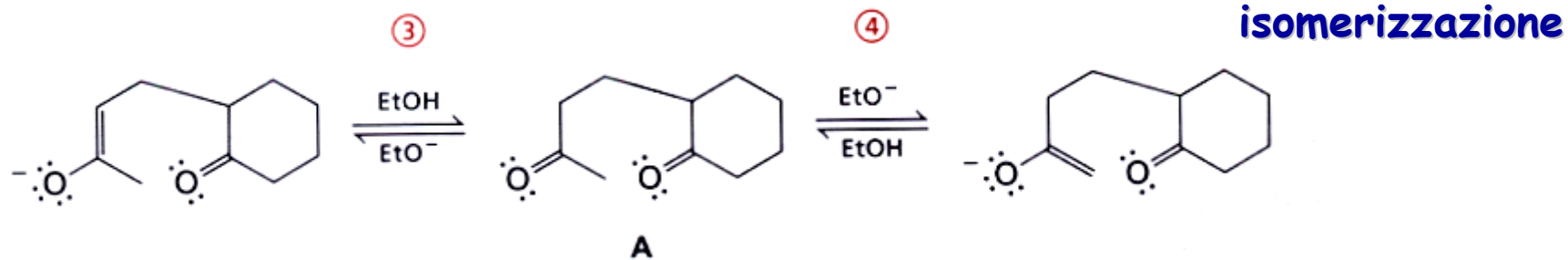


b.

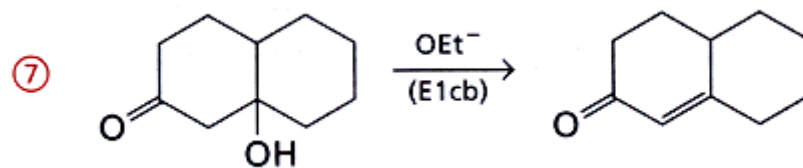


L'annullazione di Robinson: sintesi di cicloesanononi (reazione di Michael + condensazione aldolica)



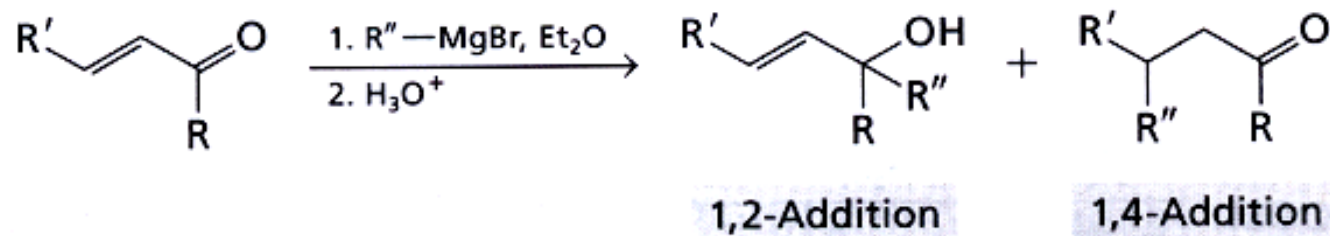
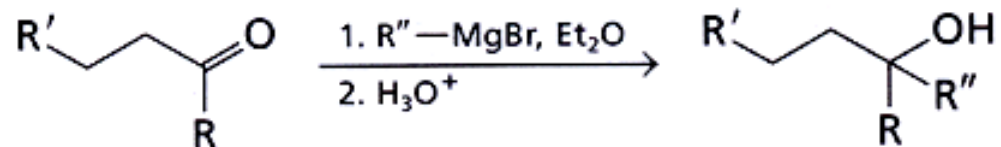


**Deidratazione
(E1cb)**



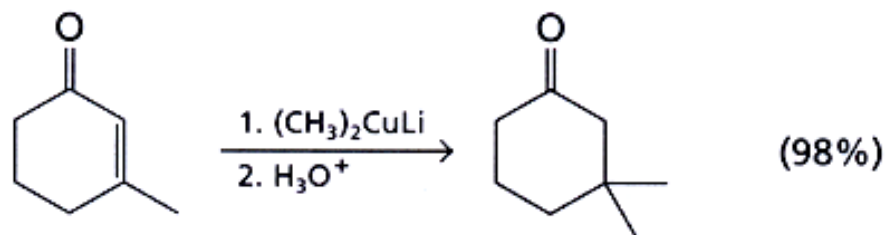
Carbanioni non stabilizzati per risonanza: organocuprati

Addizioni di reagenti di Grignard a composti carbonilici e accettori di Michael

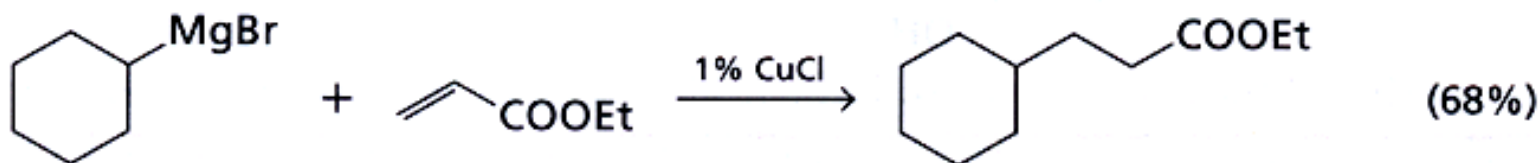


Con gli accettori di Michael la reazione procede con scarsa selettività

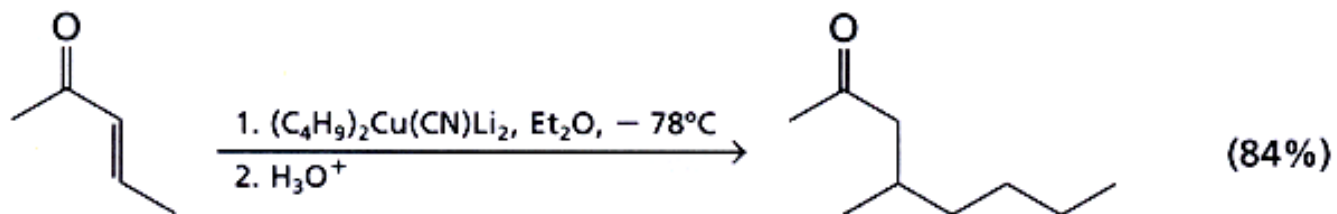
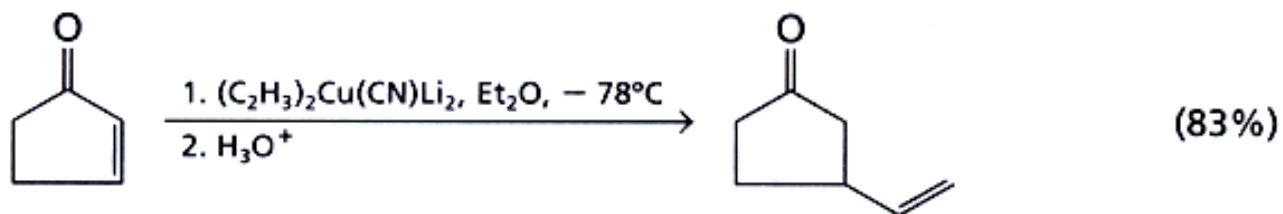
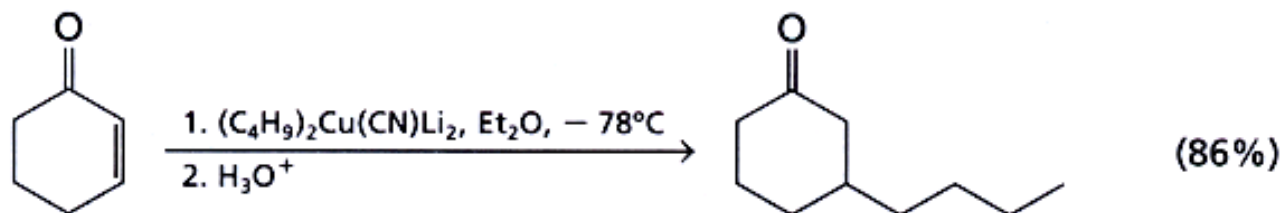
Con i litio cuprati si ottiene quasi esclusivamente l'addizione 1,4
mentre con gli alchil litio l'addizione 1,2.



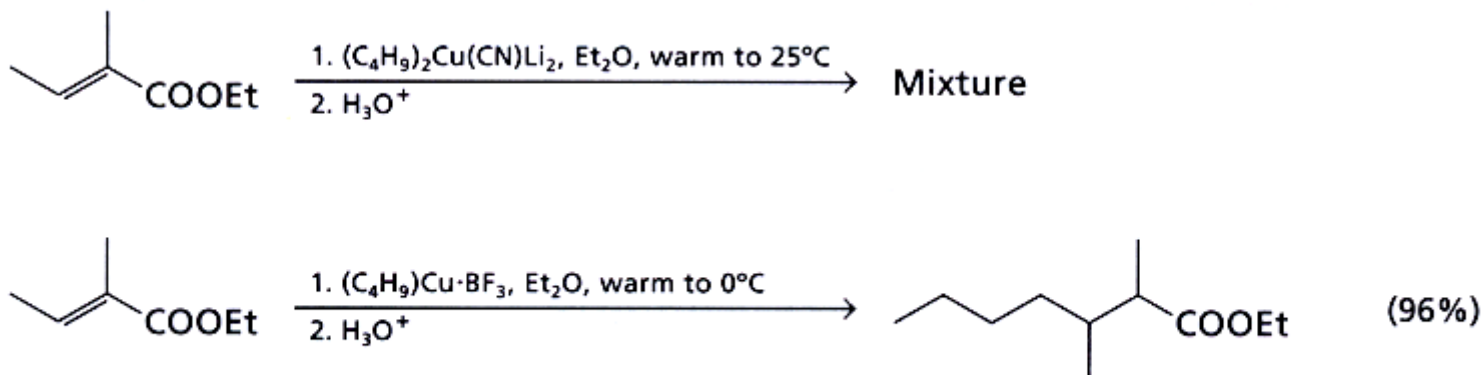
L'aggiunta di sali di rame porta a favorire l'addizione 1,4
anche con i reagenti di Grignard



Anche altri cuprati reagiscono bene con gli accettori di Michael portando al preferenziale addotto 1,4. Reagiscono bene alchil, vinil e aril ciano cuprati

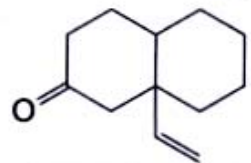


Gli esteri α,β -insaturi reagiscono con inferiori selettività tranne quando un alchil cuprato-boro trifluoruro viene utilizzato

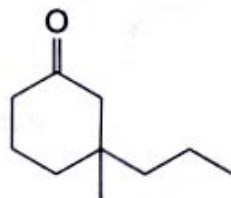


Esercizio: Come preparereste questi composti utilizzando un reagente organometallico e un derivato organico con fino a 7 atomi di carbonio?

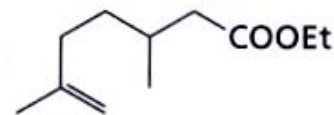
a.



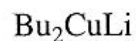
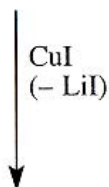
b.



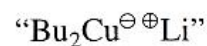
c.



Addizioni coniugate di organo cuprati

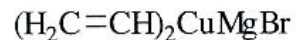
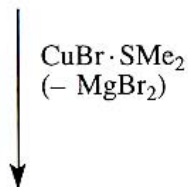
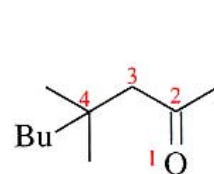
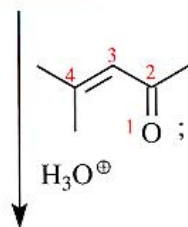


Structural model for it:

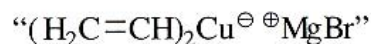


Name of reagent type:

Gilman
cuprate

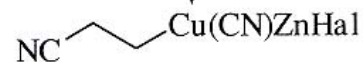
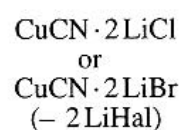
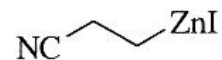
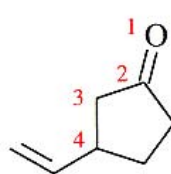
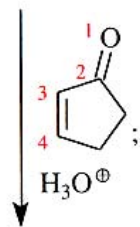


Structural model for it:

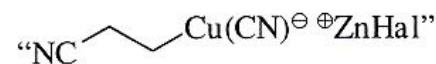


Name of reagent type:

Normant
cuprate

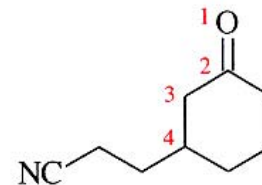
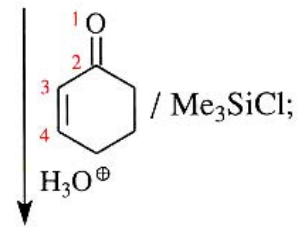


Structural model for it:

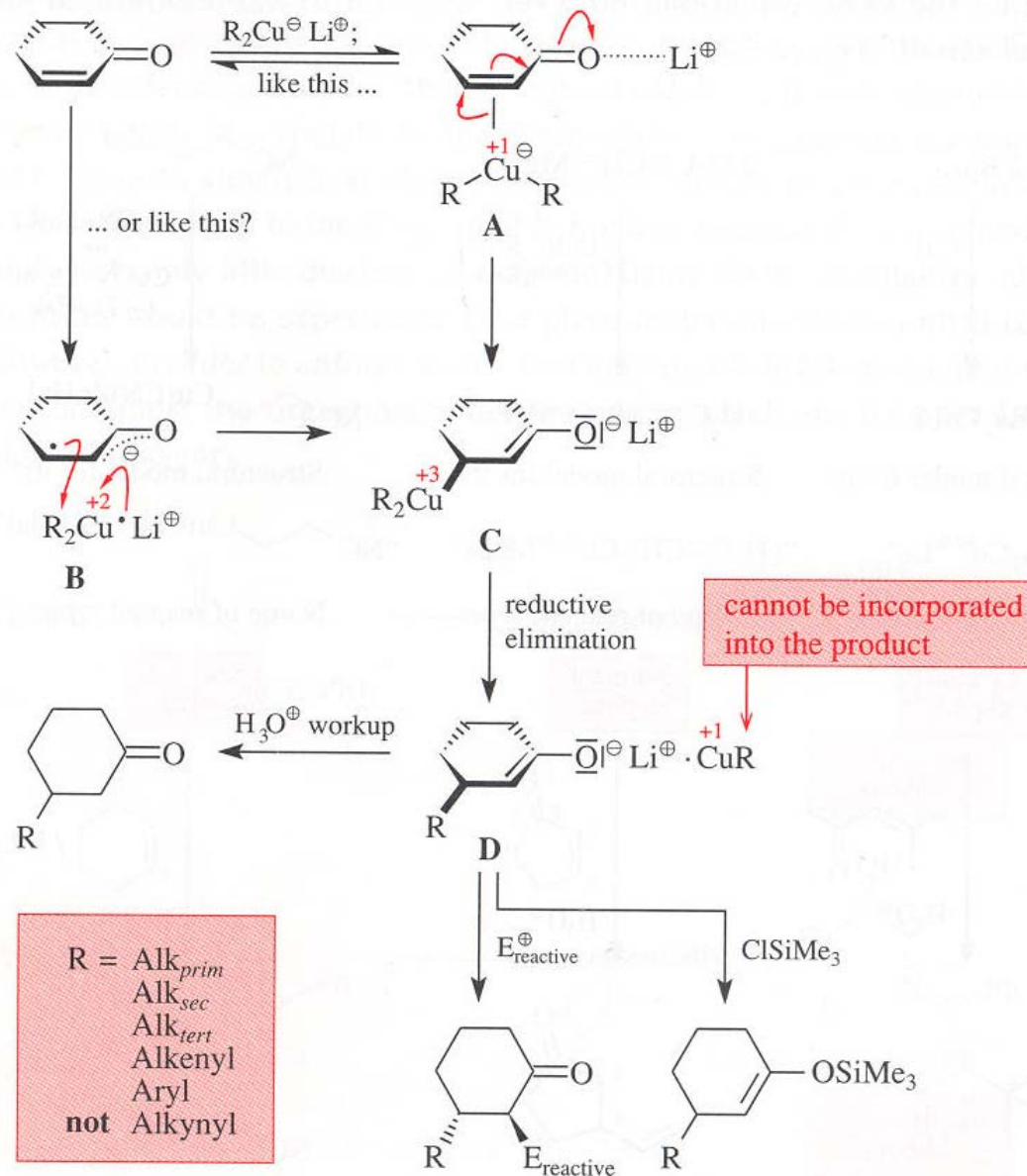


Name of reagent type:

Knochel
cuprate

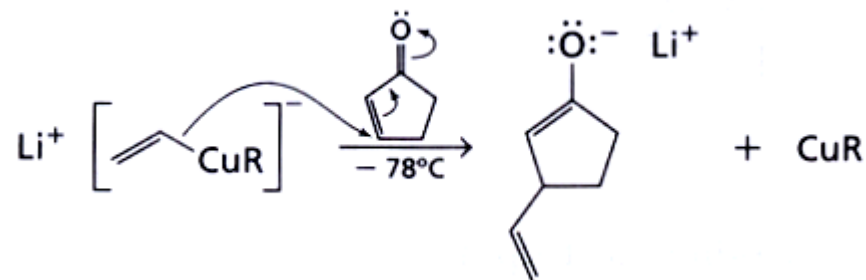


Possibili meccanismi di
addizione 1,4 dei
cuprati di Gilman a
chetoni coniugati

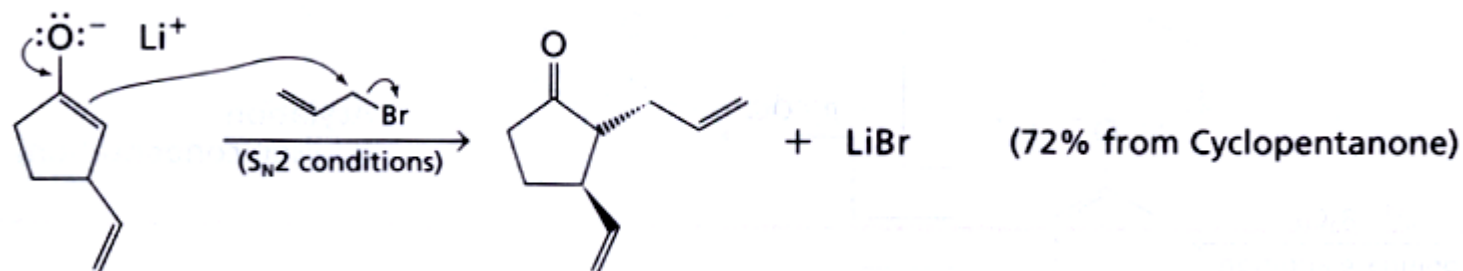


Tandem addizioni-alchilazioni: un'importante procedura sintetica

Se esaminiamo più in dettaglio il meccanismo di addizione di un cuprato a un accettore di Michael vediamo che si genera uno ione enolato.

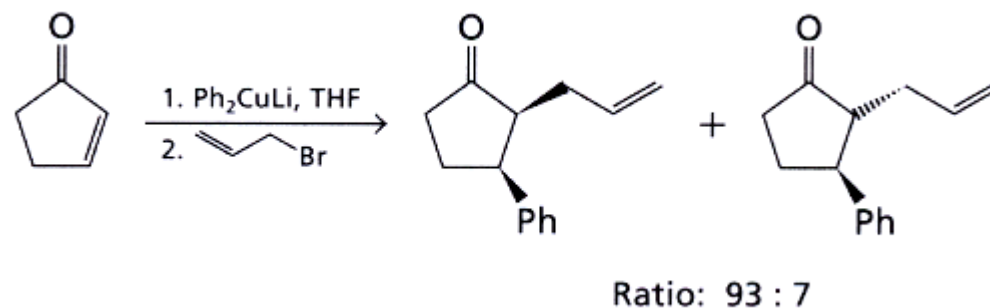


In presenza di un agente alchilante, l'enolato viene alchilato dalla stessa parte dove è avvenuta l'addizione coniugata

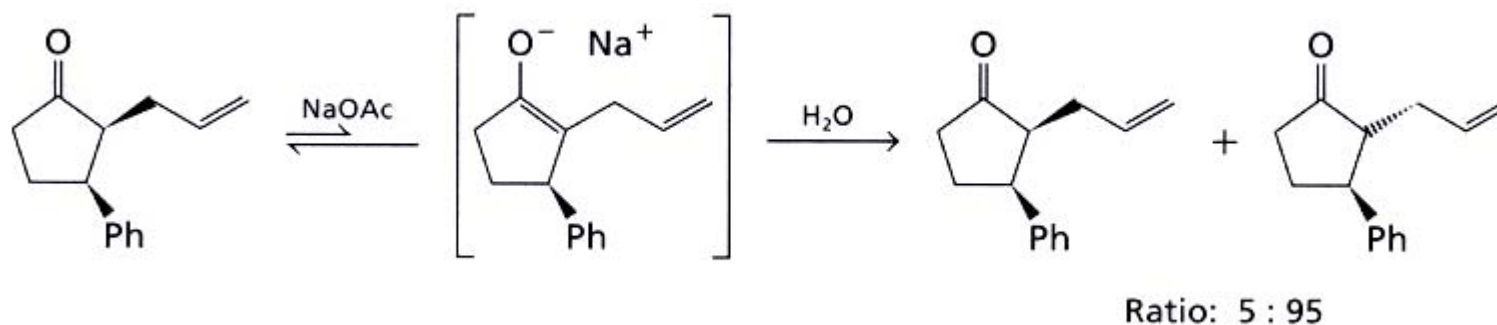


Formazione dell'addotto trans

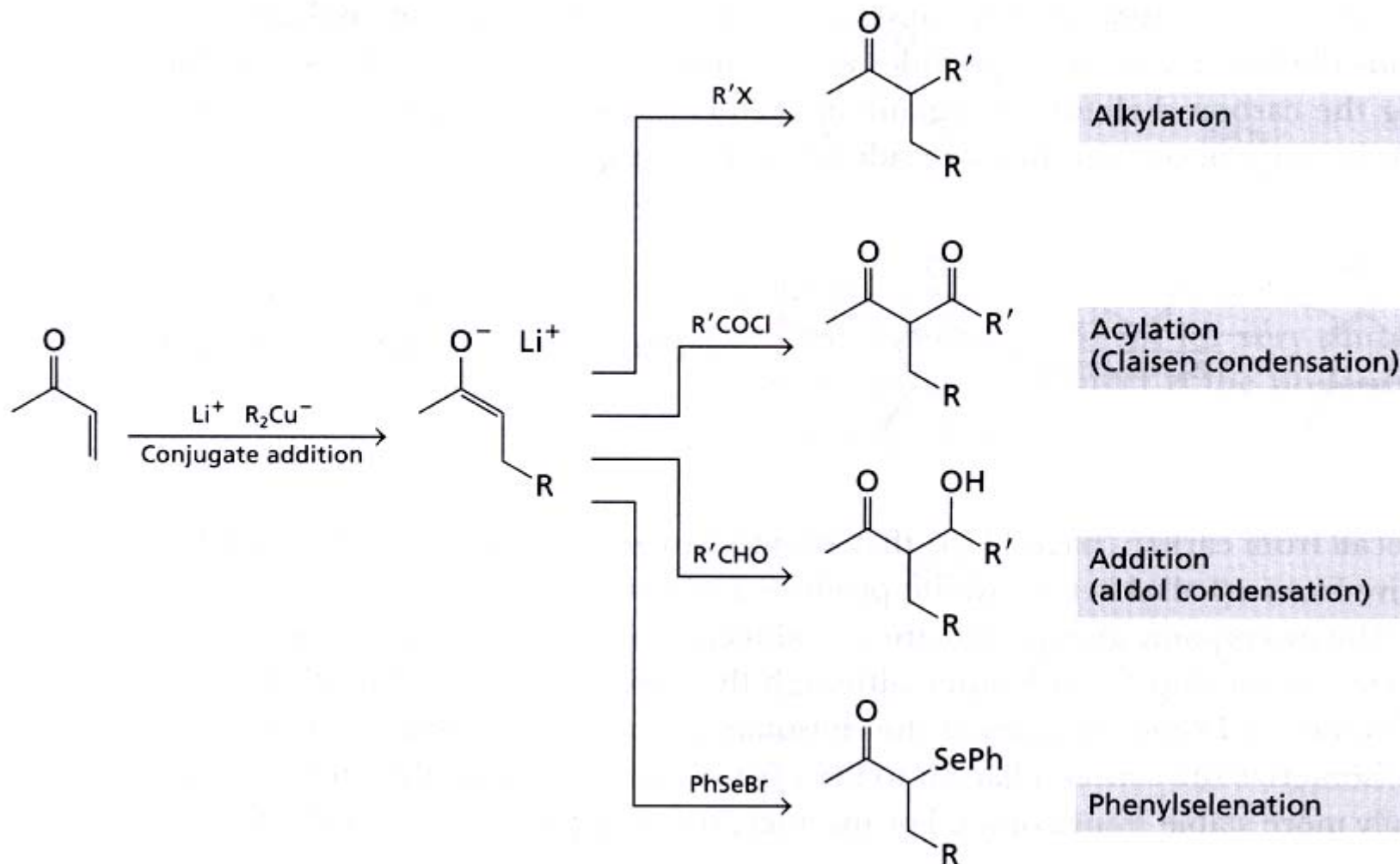
Le condizioni di reazione determinano la formazione preferenziale del diastereoisomero trans o cis



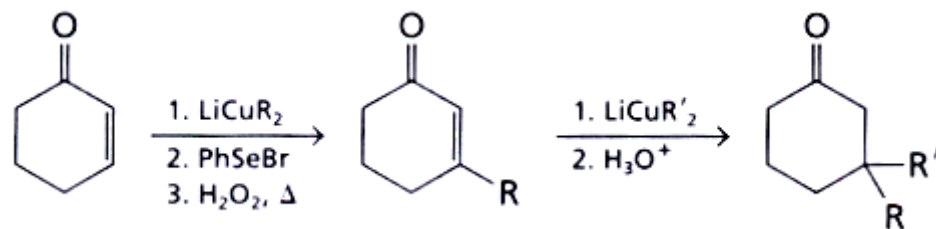
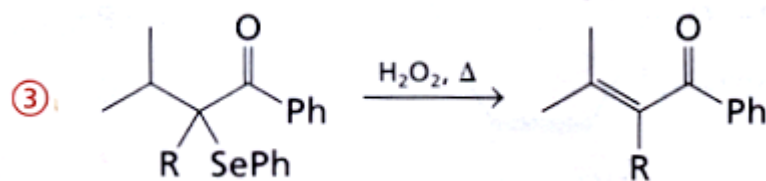
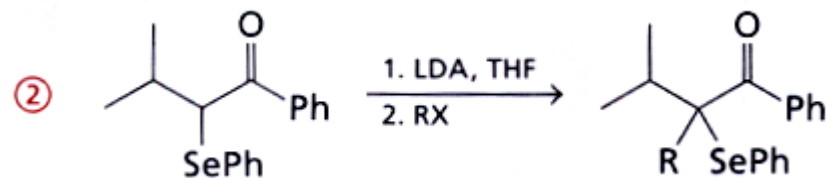
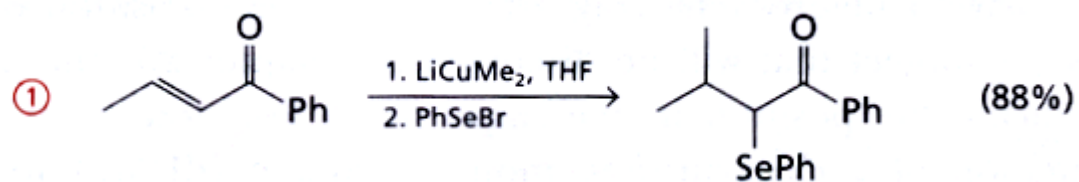
Ponendo i prodotti in ambiente basico si può favorire la formazione del derivato trans, più stabile, via formazione dell'enolato.



Tandem addizioni-alchilazioni: utilizzo di altri elettrofili

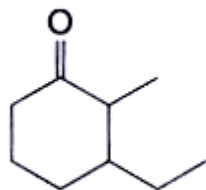


Tandem addizioni-alchilazioni: fenilselenazione

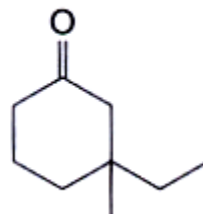


Come preparereste i seguenti prodotti dal cicloesenone e qualsiasi altro composto organico o organometallico con 6 fino a 6 atomi di carbonio

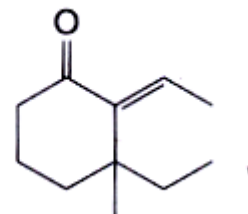
a.



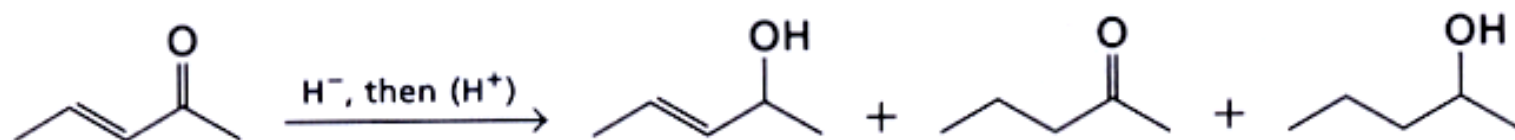
b.



c.

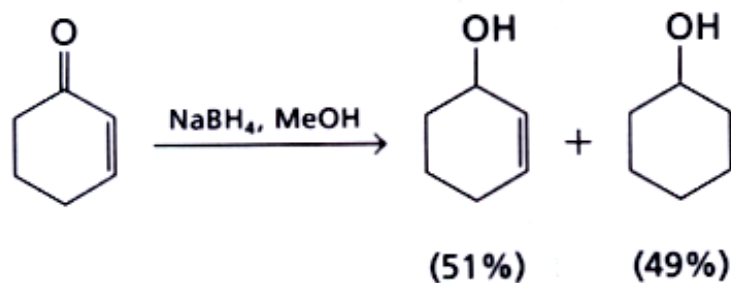


L'addizione di ioni idruro è simile all'addizione di un reagente organometallico. Anche in questo caso si ha competizione tra l'addizione 1,2 e 1,4.

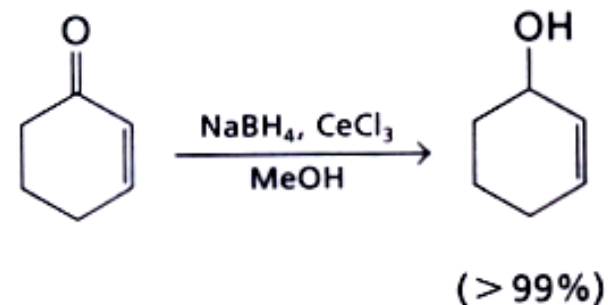


Se l'addizione 1,4 avviene prima spesso si ha anche la riduzione della funzione carbonilica ad alcol.

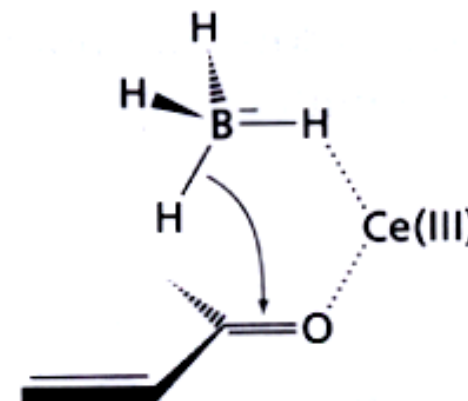
NaBH_4 e LiAlH_4 reagiscono preferibilmente con la funzione carbonilica. In presenza di CeCl_3 si ottiene esclusivamente l'alcol allilico.



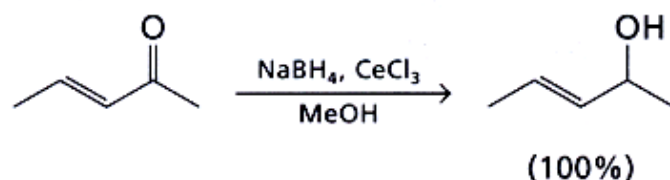
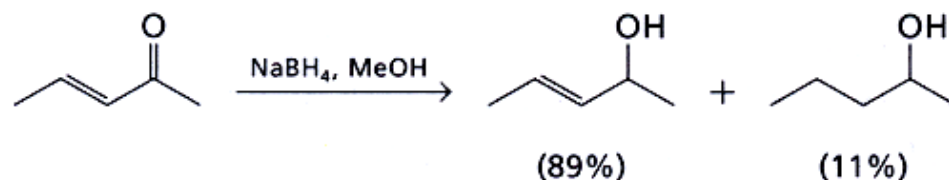
In presenza di CeCl_3



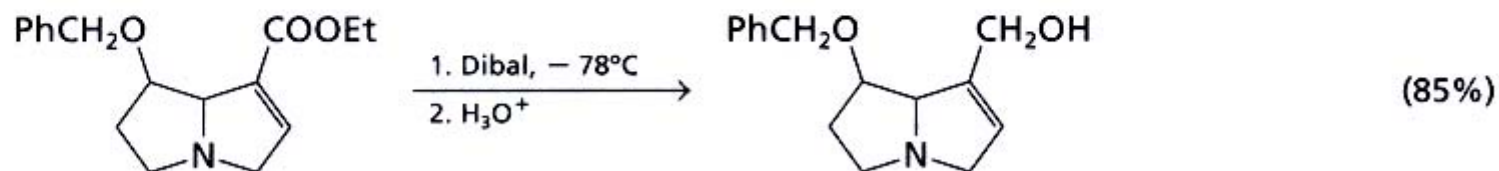
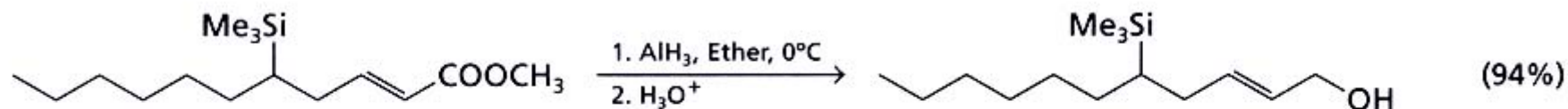
Questo è dovuto probabilmente alla coordinazione del cerio alla funzione carbonilica



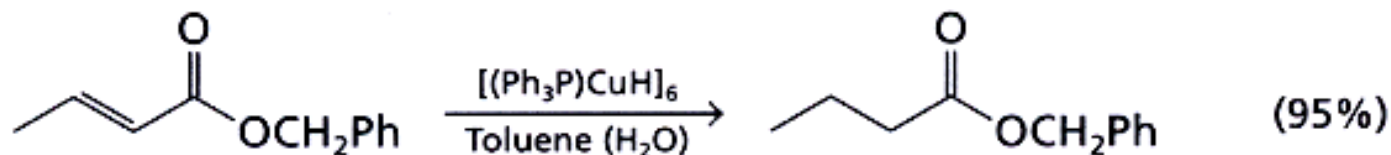
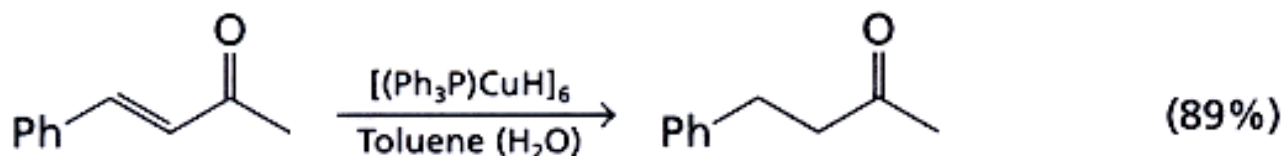
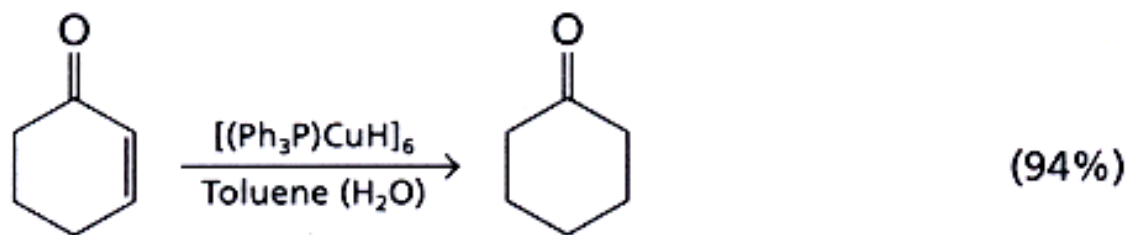
Chemoselezione nella riduzione con NaBH_4 e CeCl_3



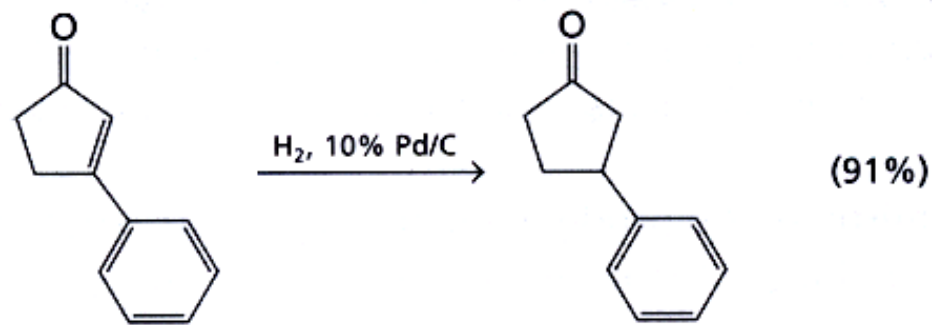
Per ridurre un estere insaturo si utilizza AlH_3 e DIBAL $(\text{iPrO})_2\text{AlH}$. Si ottiene anche in questo caso l'alcol allylico



Per promuovere l'addizione coniugata ad un enone spesso si aggiunge un sale di rame all'idruro. Un reagente particolarmente utile è un sale di rame esamerico $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{CuH}]_6$ che si utilizza in presenza di tracce d'acqua.

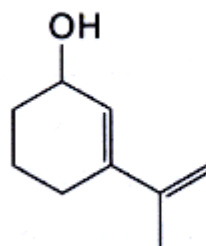


Per molti substrati si può ridurre il doppio legame semplicemente mediante riduzione catalitica. Questo metodo però non è compatibile con la presenza di altri doppi o tripli legami nella molecola.

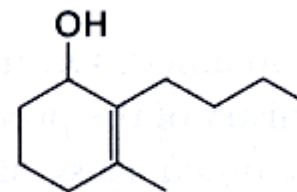


Esercizio: come prepareresti ciascuno dei seguenti composti partendo da cicloesanone?

a.

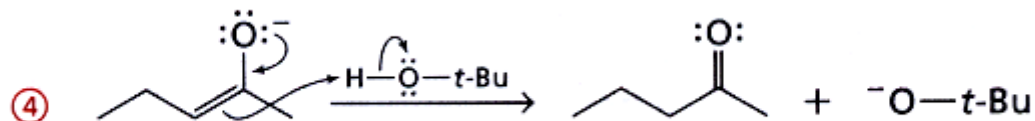
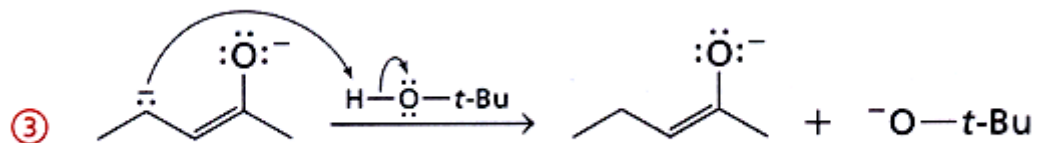
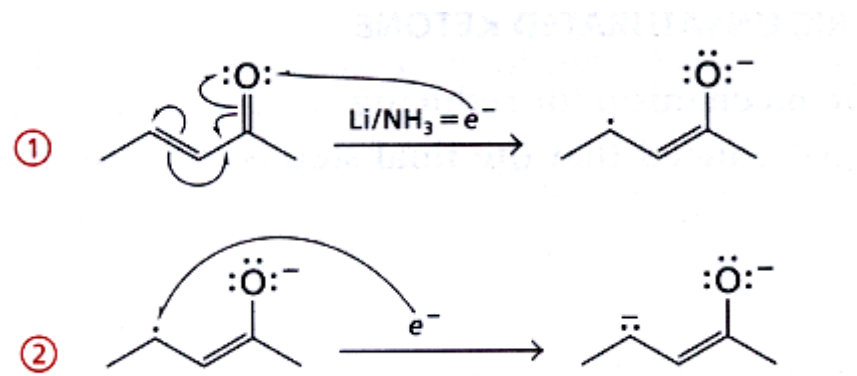


b.



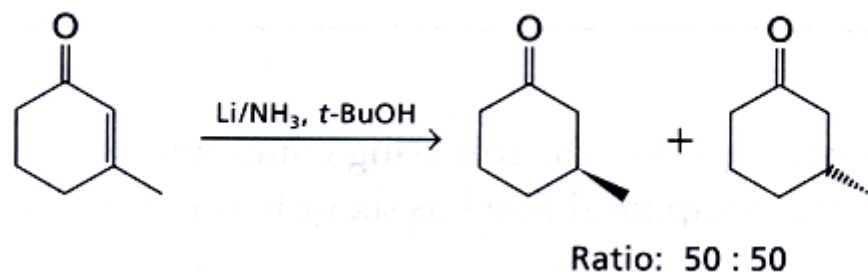
Un altro metodo per la riduzione coniugata di un enone è l'aggiunta di un elettrone derivante da un metallo disciolto in ammoniaca liquida. Un enolo aggiunge un elettrone producendo un intermedio radical anione.

Il trasferimento di un secondo elettrone, seguito da due protonazioni, fornisce il chetone

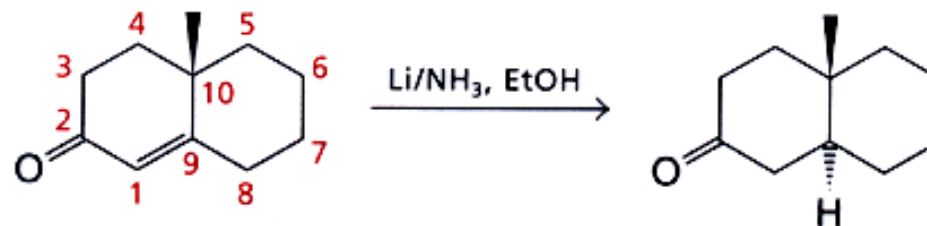


Come sorgente di protoni si utilizza un alcol (NH_3 è troppo poco acida)

La stereochimica del prodotto dipende dalla struttura dell'intermedio che si ottiene prima della protonazione



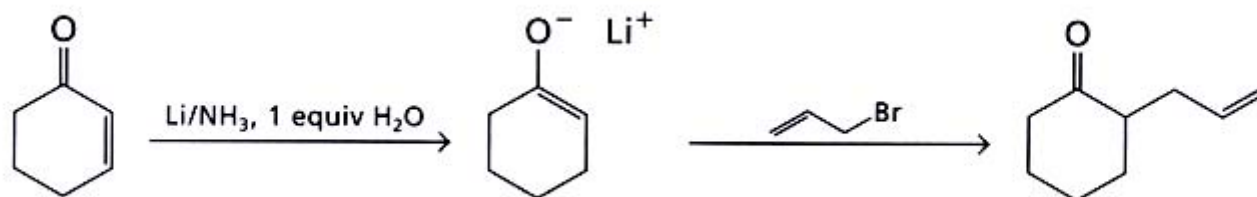
Se si genera un singolo stereocentro partendo da un derivato achirale si ottiene un racemo. Se il reagente è chirale la stereochimica dei prodotti dipende fortemente dalle condizioni di reazione utilizzate.



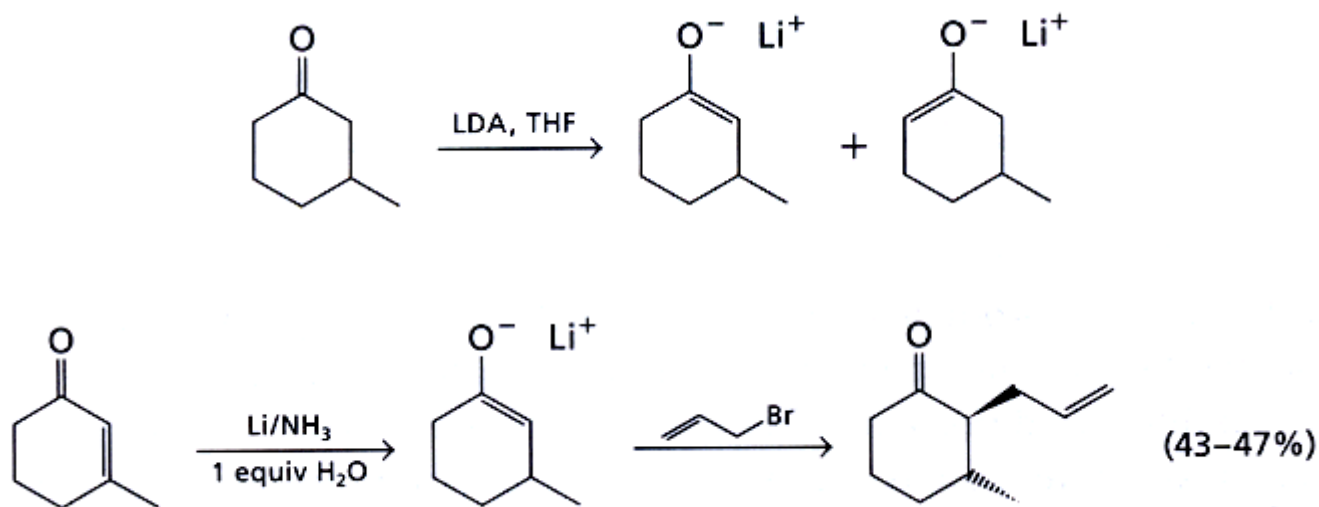
10-Methyl- $\Delta^{1,9}$ -2-octalone

Δ means a double bond is present.

Se nella riduzione si aggiunge un solo equivalente di H^+ si ottiene un enolato. In presenza di elettrofili si può ottenere alchilazione.

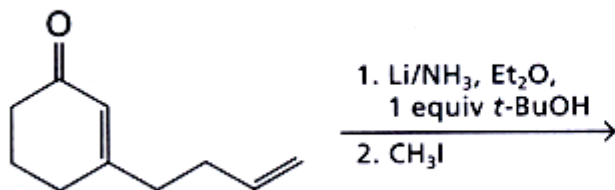


Questo è uno dei migliori metodi per generare un enolato con completo controllo della regiochimica, a differenza della deprotonazione di un chetone non simmetrico



Esercizio: quale è il prodotto principale atteso nelle seguenti reazioni?

a.



b.

