

I lezione di Laboratorio di PESF

(Preparazione Estrattiva e Sintetica dei Farmaci)



“I hear and I forget. I see and I remember. I do and I understand”.

Confucius

Esterificazione

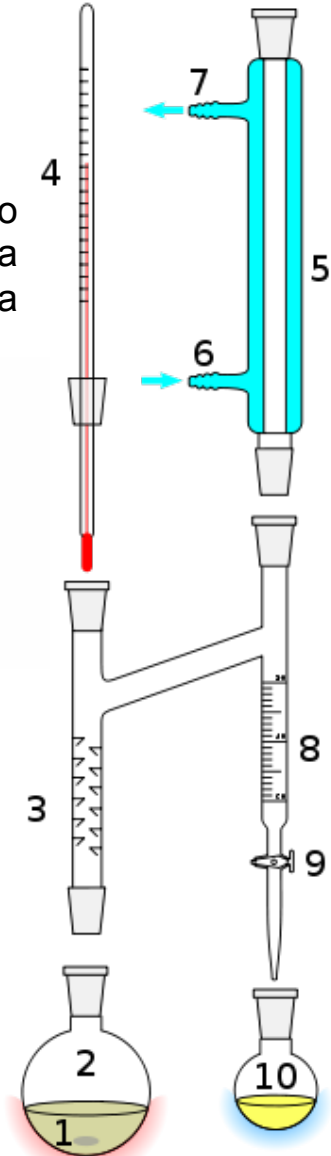
E' una delle più correnti reazioni che si effettuano in lab organico si realizza facendo reagire un acido ed un alcol ed è rappresentata dal noto equilibrio, in cui si ha la formazione di acqua; trattandosi di un equilibrio per spostarlo completamente verso la formazione dell'estere. l'acqua deve essere allontanata.



- metodo usuale l'eliminazione per distillazione semplice o in corrente di vapore (solvente) che si realizza se acido ma soprattutto alcol, insieme all'estere che si forma, hanno un p.e. superiore a quello dell'acqua! Apparecchio di Dean Starck, dove la quantità di acqua eliminata per trascinamento dal solvente (es. benzene) può essere valutata visivamente con l'uso di una buretta graduata

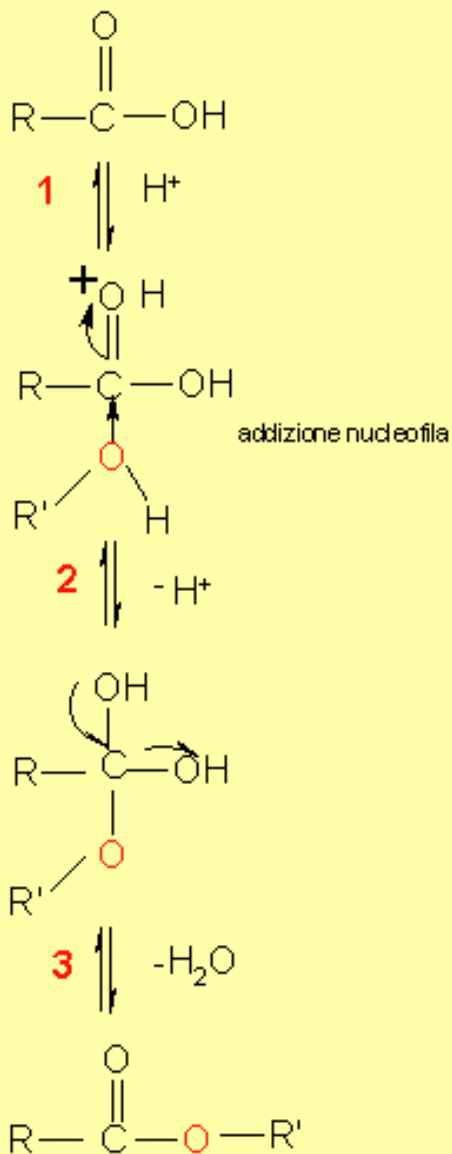
-ma gli esteri più comuni metilico ed etilico sono in genere più bassobollenti dell'acqua che così non è allontanabile, occorre perciò fare uso di altri metodi per evitare che la reazione torni indietro, es. trasformare l'H₂O in una specie protonata (H₃O⁺) oppure fare uso di reattivi disidratanti

- trasformare i reagenti in specie più reattive con una catalisi acida: H₂SO₄, BF₃, HCl gas, ac. p.toluensolfonico



Dean-Stark apparatus set up;
2: Still pot 3: Fractionating column 4: Thermometer/
Boiling point temperature 5: Condenser 6: Cooling water in
7: Cooling water out 8: Burette 9: Tap 10: Collection vessel

Esterificazione



Mecc di reazione: i reagenti acidi permettono la protonazione del gruppo $-COOH$, seguita dall'attacco nucleofilo dell'ossigeno alcolico

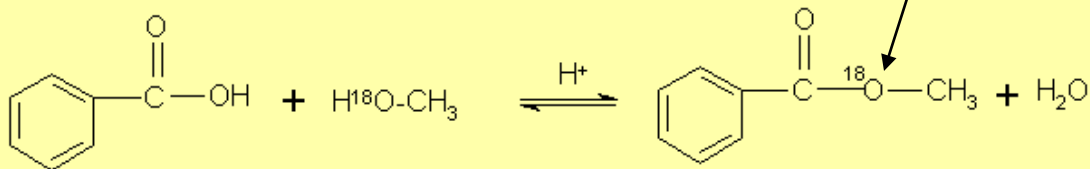
Domanda: : la molecola dell'acqua si forma dall'idrogeno dell'acido e dall'ossidrilico dell'alcol oppure dall'ossidrilico dell'acido e dall'idrogeno dell'alcol?

Risposta: problema risolto con l'uso dell' ^{18}O marcato (2 protoni in più rispetto ^{16}O)!

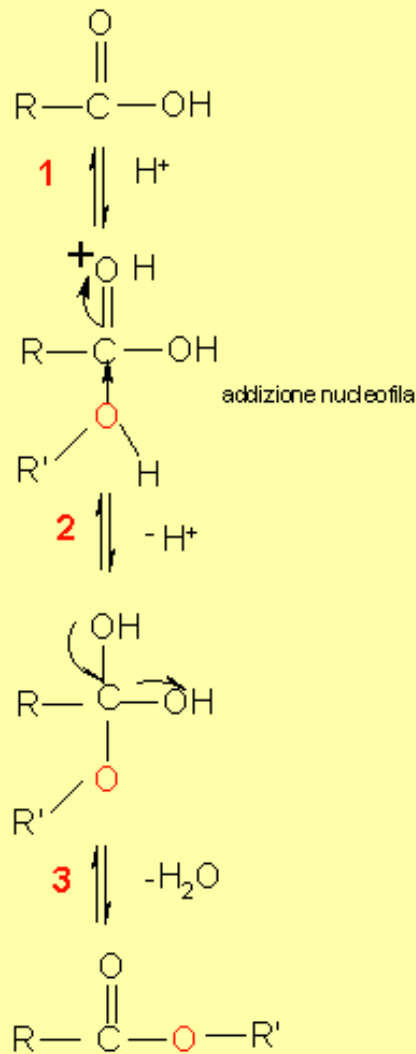
Passaggio 1) Il carbonile dell'acido viene protonato (si spiega così la funzione del catalizzatore acido). Il carbonio carbossilico diventa ancor più elettron-deficiente e più reattivo nei confronti dell'attacco degli elettrofili.

Passaggio 2) E' lo stadio cruciale della reazione. l'alcol (nucleofilo) attacca il C carbonilico dell'acido protonato. E' a questo punto che **si forma il legame estereo**. Il catalizzatore acido viene rigenerato

Passaggio 3)
L'acqua viene eliminata, ma come si può notare, la sua molecola non include l'ossigeno marcato e complessivamente si assiste alla sostituzione del gruppo $-OH$ dell'acido con l' $-OR$ dell'alcol. (Sostituzione nucleofila acilica--> addizione nucleofila + eliminazione)



Esterificazione



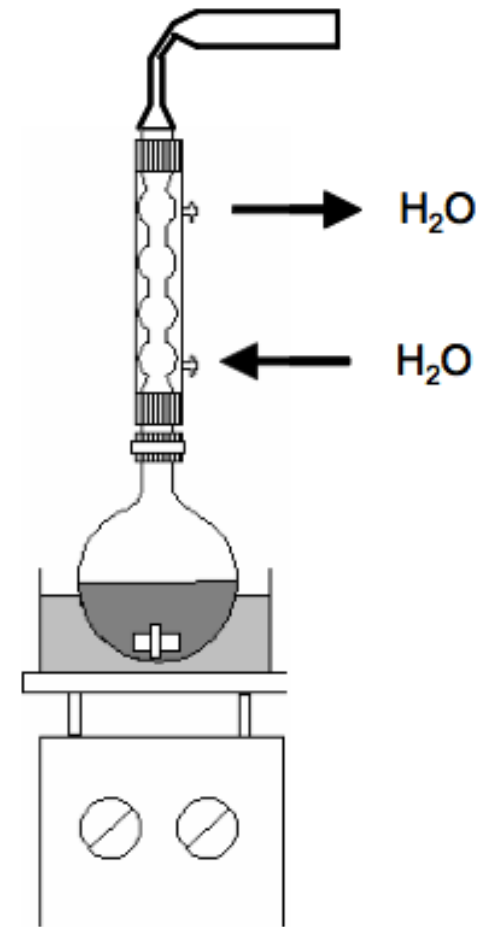
Vediamo come si fa in pratica:

si scioglie o si sospende l'acido nell'alcol di cui vogliamo fare l'estere aggiungendo lentamente una piccola quantità di H_2SO_4 conc oppure ac. p.toluensolfonico e si mette a riflusso la miscela. L'andamento della reazione è valutabile visivamente per cambiamento di colore e solubilizzazione dei componenti o del precipitato ma senz'altro con TLC.

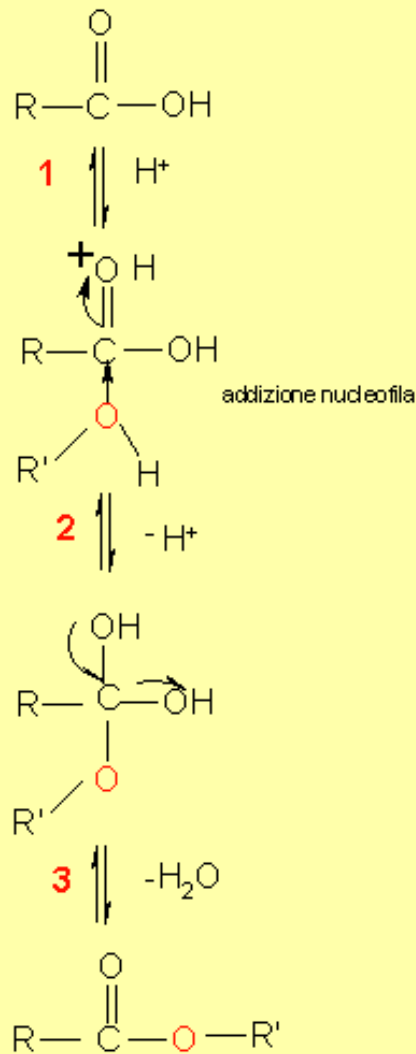
Stessa cosa si può fare con HCl gas, tenuto conto che la saturazione della miscela acido-alcol deve essere fatta a freddo, con opportuna bottiglia di Drechsel di sicurezza tra il lavaggio del gas con H_2SO_4 e la sua entrata nel recipiente di reazione.

Infatti a causa della elevatissima solubilità dell'HCl in alcol, il liquido di reazione ha una fortissima tendenza a venire risucchiato indietro, è perciò necessario controllare sempre il flusso di gas!

Quando la soluzione alcolica è satura e si vede per l'uscita dei fumi di HCl dal tappo al $CaCl_2$ posto in cima al refrigerante, si interrompe il flusso di gas e si comincia a riscaldare a riflusso, controllando la reazione per TLC.



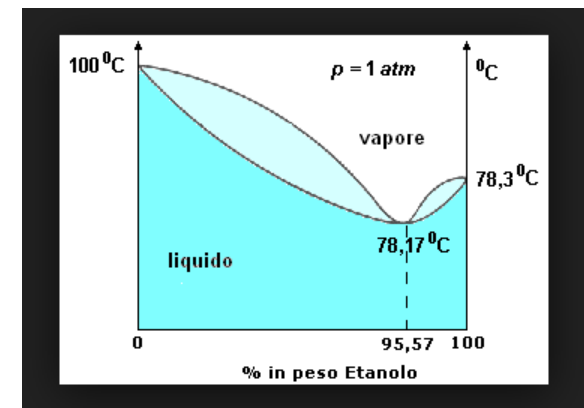
Esterificazione



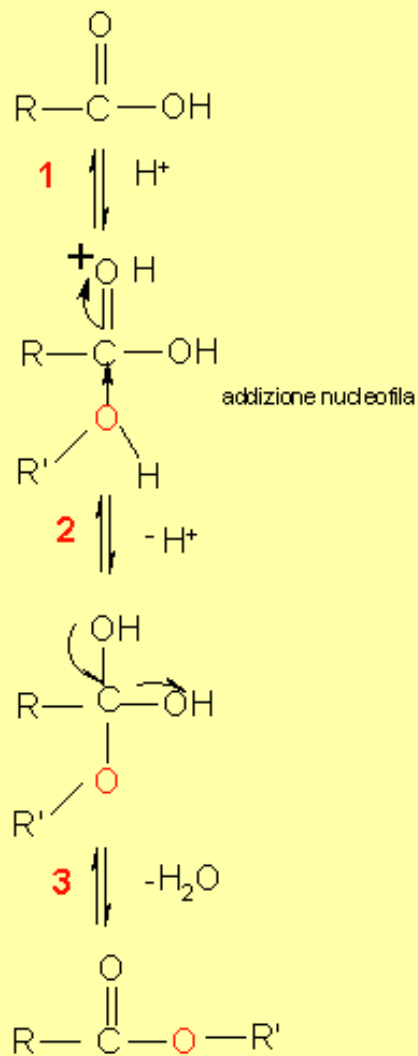
La maggioranza degli esteri che si preparano sono esteri metilici ed etilici, più diffusi sono gli etilici perché per tradizione l'alcol più puro è da sempre l'alcol etilico!

Dal punto di vista operativo preparare gli **esteri metilici** rispetto agli **etilici** rappresenta alcuni vantaggi minori ed uno maggiore:

- probabilità di ottenere un solido perciò di più agevole purificazione (cristallizzazione o sublimazione invece di distillazione)
- se l'estere è liquido possibilità di purificarlo per distillazione a T più bassa, data la maggiore volatilità degli esteri metilici rispetto agli etilici
- convenienza economica perché avendo un PM minore, a parità di peso, un estere metilico contiene più moli di prodotto rispetto all'estere etilico!
- il MeOH commerciale è anidro e tale rimane se ben conservato perché non è igroscopico, mentre l'EtOH assoluto (99,9%) e anidro è articolo commerciale diverso dall'EtOH al 96% di uso corrente e quindi più costoso e di difficile conservazione in forma anidra (setacci molecolari nella bottiglia, parafilm sul tappo dopo l'apertura)



Esterificazione



La catalisi acida abbiamo detto è possibile realizzarla con:

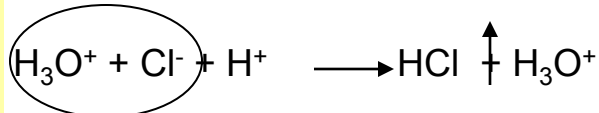
Ac solforico

Ac cloridrico

Ac p.toluensolfonico

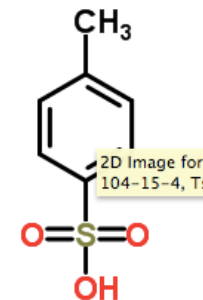
🍏 H_2SO_4 è un forte disidratante, la reazione di esterificazione prevede l'uso di circa il 5%, può portare alla formazione di prodotti llari non è sempre raccomandato; ad es non si usa con l'ac citrico!

🍏 HCl quando non è raccomandabile usare il solforico, si usa il cloridrico gassoso; in alternativa all'uso della bomboletta, è possibile generare in situ l'HCl:



In pratica si fa la protonazione di un cloruro con l'ac solforico in ambiente rigorosamente anidro, in un pallone si dissolve NaCl sotto agitazione, si sviluppa l'HCl gassoso, la reazione viene ad essere protratta nel tempo, può essere fatto fluire nell'ambiente di reazione facendosi aiutare dal flusso di trasporto di un gas inerte (N_2)

🍏 L'acido p.toluensolfonico viene usato perché molto conveniente per costo (sottoprodotto industriale anche della sintesi della saccarina!) si ottiene per solfonazione del toluene, è vantaggioso, non forte disidratante quanto il solforico è un ac forte ed è solido perciò facilmente utilizzabile!



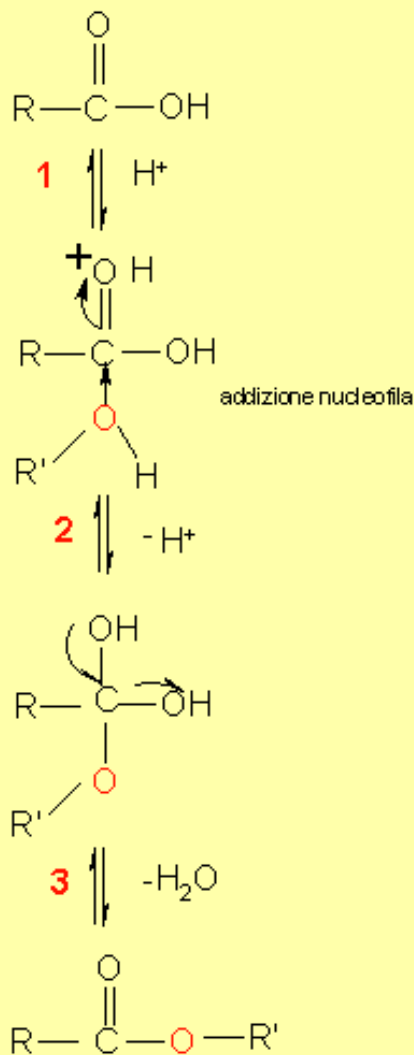
Esterificazione

La catalisi acida abbiamo detto è possibile realizzarla con:

Ac solforico

Ac cloridrico

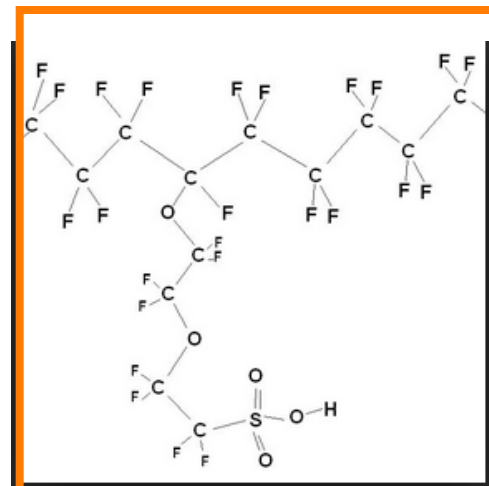
Ac p.toluensolfonico



Una buona e vantaggiosa variante all' uso dell' ac p.toluensolfonico è quello di sfruttare resine solfonate che hanno il grosso vantaggio di essere facilmente eliminabili dall' ambiente di reazione per semplice filtrazione: es **Nafion**.

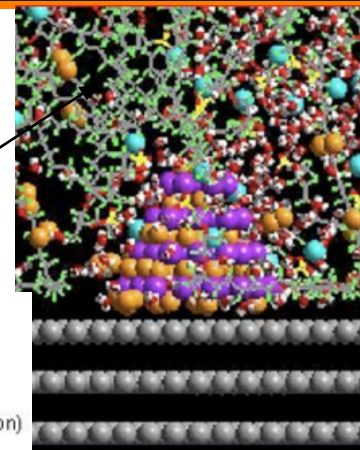
Il **Nafion** è un solfonato [tetrafluoroetilene](#) scoperto negli anni '60 da Walther Grot della [DuPont](#), il primo di una classe di polimeri sintetici con proprietà ioniche chiamati [ionomeri](#). Il Nafion può essere utilizzato come conduttore di protoni nelle [membrane a scambio protonico](#) e nelle [celle a combustibile](#) grazie alla sua stabilità termica e meccanica.

La massa equivalente è definita come il peso di Nafion per mole di [acido solfonico](#), le resine a scambio ionico sono descritte in termini di capacità di scambio ionico, tale grandezza è il reciproco della massa equivalente

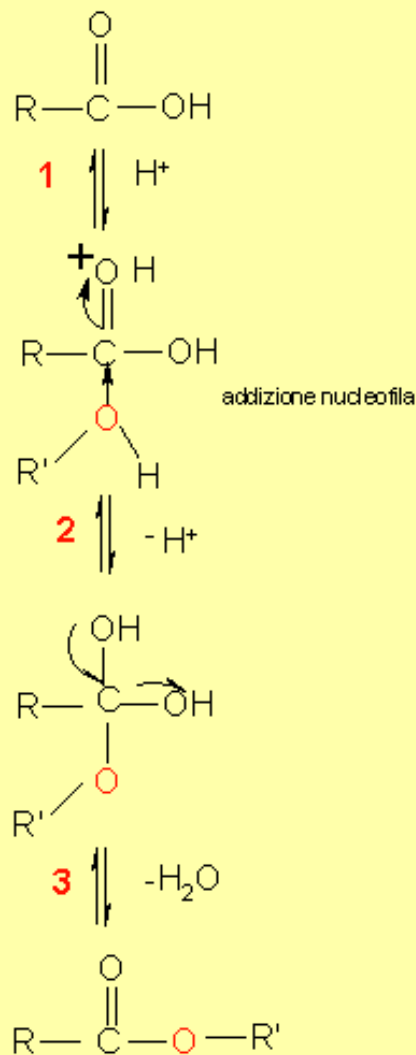


**Nafion
in verde**

Color code:
Purple: Pt
Gray: graphite
Green: Nafion polymer
Orange: O_2 (gas)
Sky blue: hydronium (proton)
Red: water



Esterificazione

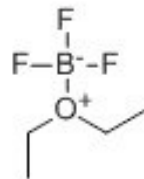
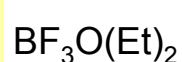


La formazione degli acidi richiede un tempo non trascurabile, a volte anche giorni, perciò si cerca di accelerare la formazione dell'estere

Un metodo per operare è quello di usare al posto di un ac protico un ac di Lewis

Il più forte acido di Lewis è il trifluoruro di Boro BF_3 che però è gassoso ha p.e. $-100^\circ C$!

Essendo ac molto forte si può però coordinare con una sostanza dotata di doppietto per es. con l'etere etilico, ottenendo il trifluoruro di Boro eterato che è liquido abbastanza altobollente p.e. $+120^\circ C$ da poter essere usato con alcoli bassobollenti (metilico ed etilico)



Nel meccanismo di reazione si fa andare via F^- e si ha la formazione dello ione acilio che poi è attaccato dall'alcol.

Perciò oltre alla catalisi acida nell'esterificazione si possono usare ac di Lewis.

Gli alcoli più utilizzati per farne esteri utili nella Chimica Farmaceutica sono :

Etilico

Metilico

t. Butilico

Benzilico

Esterificazione

Esistono vari metodi per la preparazione degli esteri:

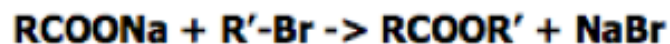
1. Alchilazione di sali di ac carbossilici
2. Uso di diazoalcani
3. Reazione di acido e alcol in presenza di una carbodiimide

Caso 1: Alchilazione di sali di ac carbossilici:

I sali di Na di ac carbossilici, anche stericamente impediti, trattati con bromuri o ioduri alchilici in solventi aprotici polari (DMSO, HMPT= Hexamethylphosphoric Triamide) danno con alte rese gli esteri

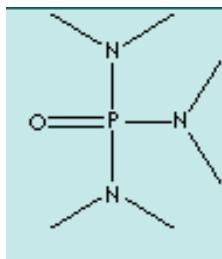
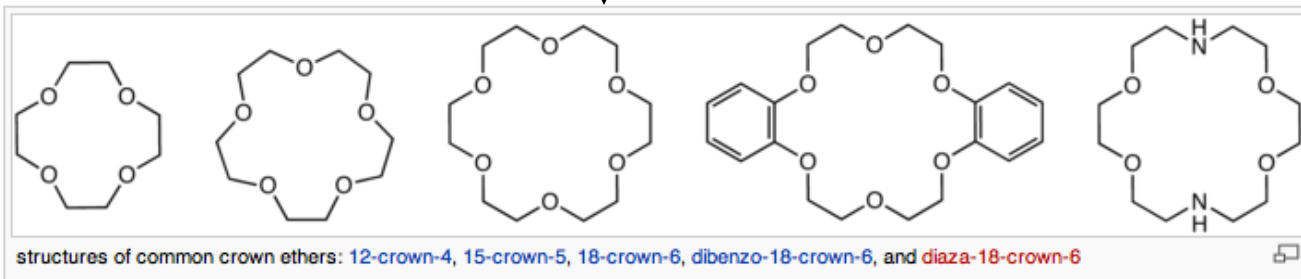
Si possono usare anche sali di K in MeCN o benzene, ma in presenza di eteri-corona come il 18-crown6 adatto ad alloggiare il K. Infatti in assenza di eteri-corona e in solventi polari protici, si ha la reazione solo con alogenuri molto reattivi, come gli allilici e i benzilici, non con alogenuri Illiari che darebbero reazione di eliminazione.

Con alogenuri Ilari e Illiari danno buone rese i sali di Cu degli ac carbossilici: basta preparare l' alogenuro con l' acido in presenza di Cu_2O e di un isonitrile



Gli alogenuri più comuni sono:

- $\text{R}' = -\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2$ bromuro di *p*-nitrobenzile
- $\text{R}' = -\text{CH}_2\text{-CO-C}_6\text{H}_5$ bromuro di fenacile
- $\text{R}' = -\text{CH}_2\text{-CO-C}_6\text{H}_4\text{-Br}$ bromuro di *p*-bromo-fenacile
- $\text{R}' = -\text{CH}_2\text{-CO-C}_6\text{H}_4\text{-Ph}$ bromuro di *p*-fenil-fenacile

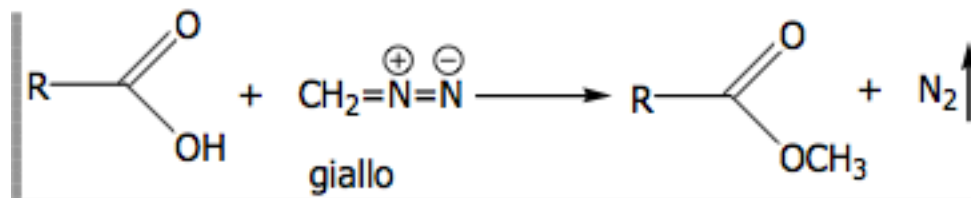


Hexamethylphosphoric Triamide is a (high boiling point) strong aprotic solvent which does not contain an O-H bond but contains a bond that has a large bond dipole. Most dipolar aprotic solvents contain multiple bond between carbon and either oxygen or nitrogen such as acetone $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{O}]$. It hydrolyzes slowly in acids. It is used as a processing solvent for polymers and as a selective solvent for gases. It is used as a polymerisation catalyst and as a thermal and UV stabilizer for polystyrenes and pvc.

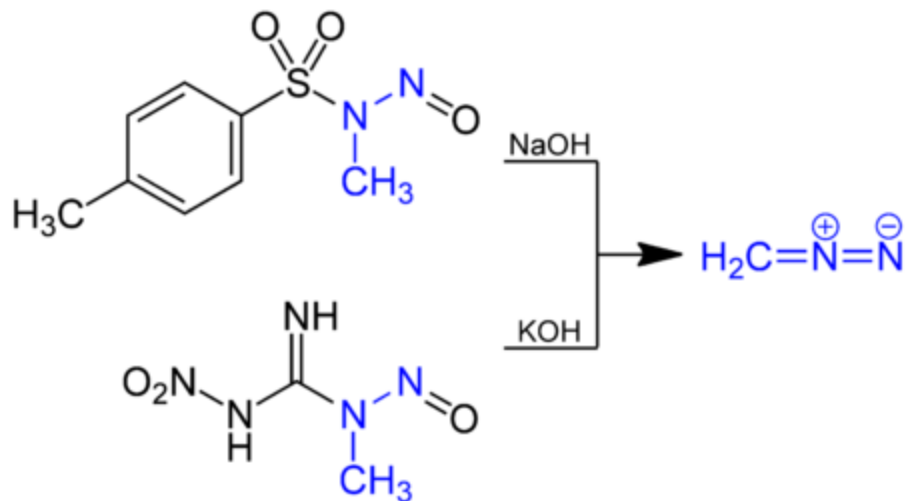
Esterificazione

Caso 2: Uso di diazoalcani per preparazione di metilesteri

questo metodo merita un cenno particolare per l'uso di alcuni importanti reattivi fra cui il diazometano! Questo è un gas di colore giallo infiammabile ed esplosivo che si forma per reazione di una N-nitroso-N-metilamide con alcali; per lungo tempo il diazometano è stato preparato dalla N-nitrosometilurea per trattamento in ambiente basico (KOH) : il diazometano è in grado di metilare piccole quantità di ac carbossilico e il risultato della reazione è la decolorazione del diazometano e sviluppo di N₂. Altro prodotto molto usato è la N-nitroso-N-metil-p.toluenosulfonamide (Diazald) o la N-nitrosoguanidina (MNNG):

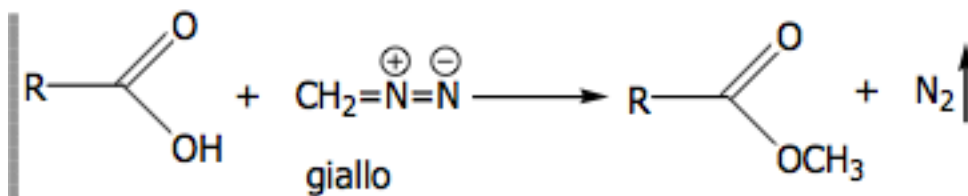


Preparazione del diazometano



Esterificazione

Caso 2: Uso di diazoalcani per preparazione di metilesteri



La solfonamide si scioglie in etere e si sgocciola lentamente in KOH alcolica a $T=35-40^{\circ}\text{C}$. Il diazometano che si forma, diluito in vapori di etere entra in un refrigerante di Liebig e raffreddandosi viene catturato dall'etere che vi si condensa, per impedire che fuoriesca si inserisce una trappola fatta dalla solita bottiglia di Drechsel con etere, ben ghiacciata con miscela frigorifera, all'uscita dell'apparecchio di distillazione. Si lavora sotto cappa, sia per la tossicità del diazometano, sia per la sua tendenza a decomporre in modo esplosivo!

Il diazometano ha una grande reattività con atomi che portano legati idrogeni acidi, per cui è capace di metilare ossidrili carbossilici, ossidrili fenolici, gruppi tiolici e azoti amidici.

La reazione di esterificazione è immediata e procede con rese elevate, semplicemente mescolando la soluzione eterea del gas con quella eterea e metanolica dell'acido.

Si sviluppa subito molto N_2 che trascina via anche un po' del diazometano su per la cappa. L'eccesso di reattivo si lascia allontanare per una notte tenendo il recipiente della reazione sotto cappa ion aspirazione.

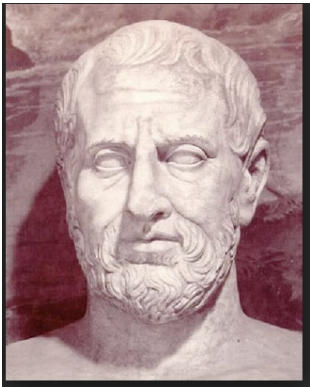
L'inconveniente di questa reazione, a parte la pericolosità e reattività del diazometano è che si abbia la metilazione di altre funzioni reattive presenti nella molecola. **Oggi si usa un altro reattivo il Trimetilsilidiazometano (liq)**



Il lezione di Laboratorio di PESF

(Preparazione Estrattiva e Sintetica dei Farmaci)

*La didattica non è
riempire un vaso, ma
accendere un fuoco.*



Theophrasto **Ereso**, 371 a.C. – Atene, 287 a.C. filosofo e botanico, direttore del Liceo di Atene.

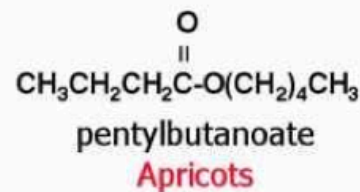
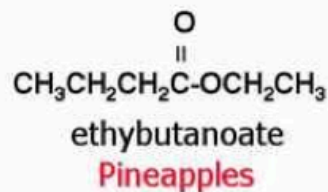
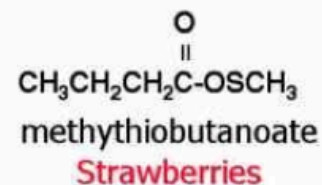
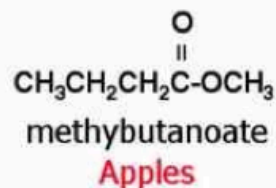


Sono caratterizzati da odori gradevoli

Sono responsabili del profumo di frutta, fiori

Utilizzati come aromatizzanti nell'industria profumiera e alimentare

Esteri



Nomenclatura:

Desinenza -OATO

e.g. $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ etil butanoate (or etil butirrato).

1

□

metanoato di etile	lampone
etanoato di 3-metilbutile	pera
2-metilbutanoato di etile	mela
etanoato di fenilmetile	gelsomino
etanoato di n-ottile	arancia
etanoato di benzile	pesca

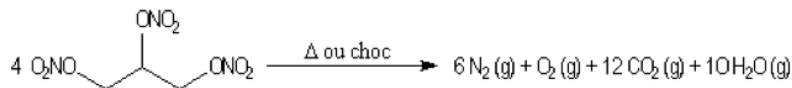
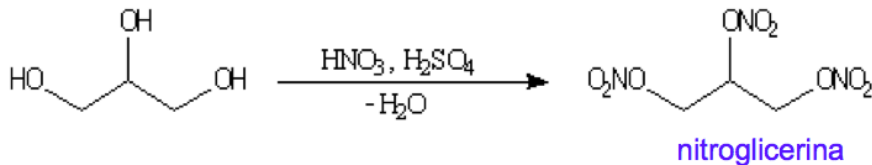
Esteri importanti:

Esterificazione con acidi minerali:

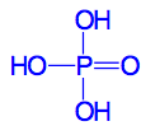
1) Esteri con acido nitrico



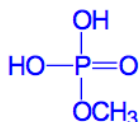
acido nitrico
formule limiti di risonanza



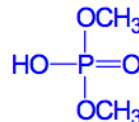
2) Esteri con acido fosforico



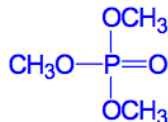
acido fosforico



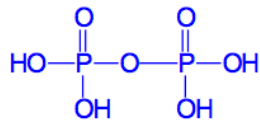
monoestere
fosfato



diestere
difosfato



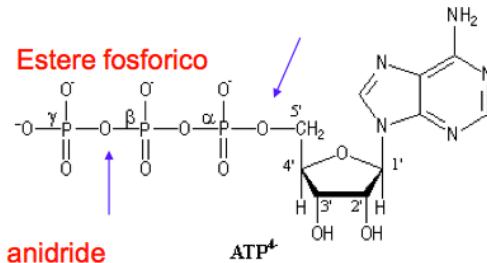
triestere
trifosfato



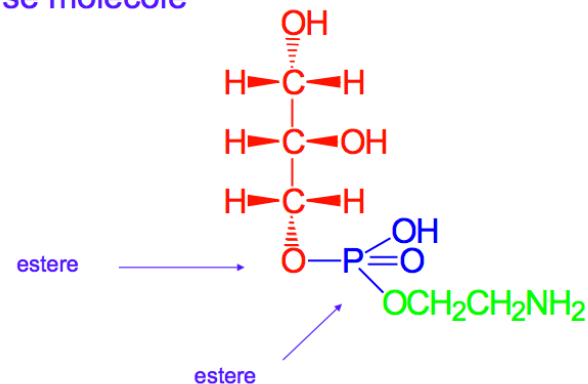
anidride fosforica

Esterificazione del glucosio

La prima reazione del metabolismo del glucosio prevede l'esterificazione a dare un estere fosforico che è il D-glucosio-6-fosfato che entra nella struttura dell'ATP (Adenosin trifosfato) principale fonte di energia delle cellule



La glicerofosfoetanolamina è un fosfodiesteri otticamente attivo. La stessa molecola di acido fosforico esterifica il gruppo alcolico di due diverse molecole



3) Esteri di acidi carbossilici ed alcoli entrambi a lunga catena

CERE= formano il rivestimento isolante ed idrofobico della pelle, del pelo, delle piume di animali, della buccia di frutti e delle foglie di diversi vegetali

Es. gli spermaceti e la cera d'api sono liquidi o solidi teneri a T ambiente e trovano impiego come lubrificanti

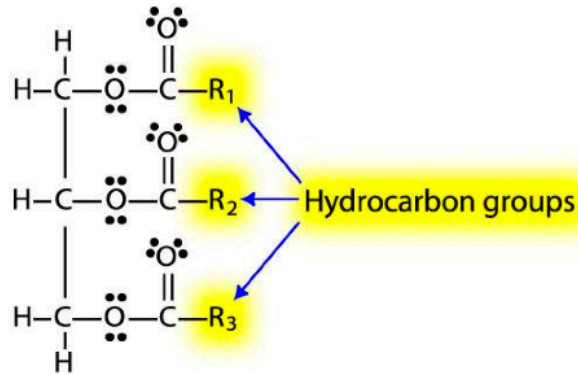
Dalla lana delle pecore si ottiene la lanolina diffusamente impiegata come cosmetico di base

Dalle foglie di palma brasiliana si ricava la cera di carnauba, una dura miscela resistente all'acqua, molto pregiata per le sue capacità di conferire e mantenere un'elevata lucentezza e trova uso nella lucidatura di automobili e pavimenti

4) Esteri con glicerolo

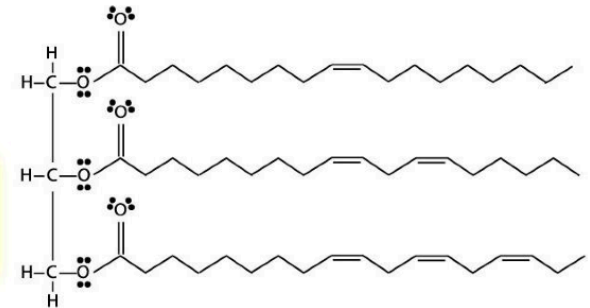
TRIGLICERIDI= triesteri degli acidi grassi con il glicerolo (1,2,3-triidrossipropano)

Costituiscono la classe dei lipidi noti come grassi e oli.



triglyceride (triacylglycerol)

Trigliceridi non solidi derivano dalla esterificazione con acidi grassi insaturi: le catene idrocarburiche non giacciono parallele a causa della presenza dei doppi legami e non si impaccano così strettamente o così compattamente. Le forze di dispersione intramolecolare sono molto più deboli



trigliceridi solidi o semisolidi (T amb.) = **grassi** (prevalentemente di origine animale)

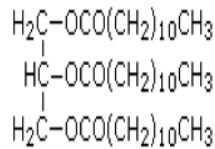
trigliceridi liquidi (T amb.) = **oli** (prevalentemente di origine vegetale)

TRISTEARINA

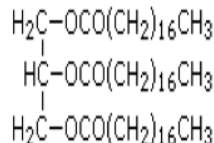
Trigliceridi solidi derivano dalla esterificazione con acidi grassi saturi

Le catene idrocarburiche giacciono parallele dando alla molecola una forma compatta ed ordinata.

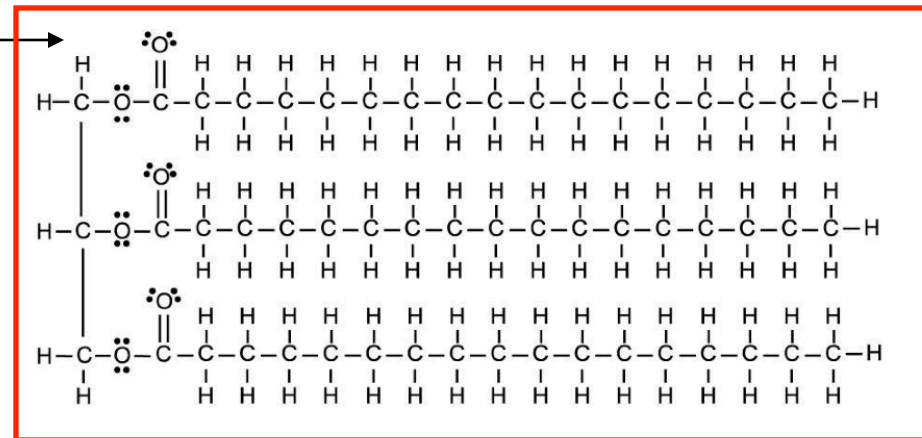
Notevoli forze di dispersione tra le catene idrocarburiche



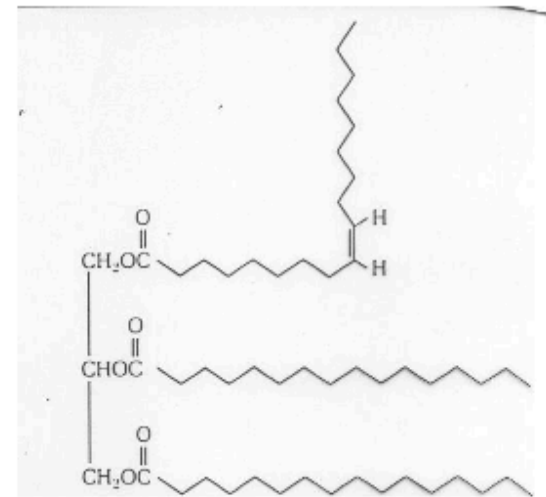
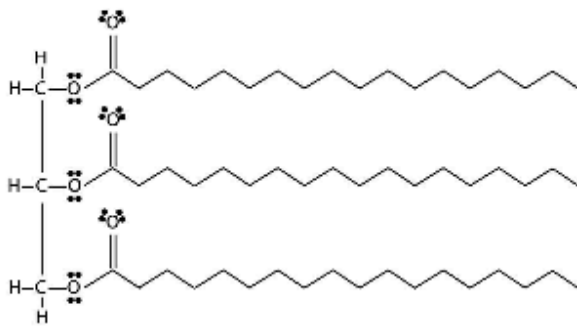
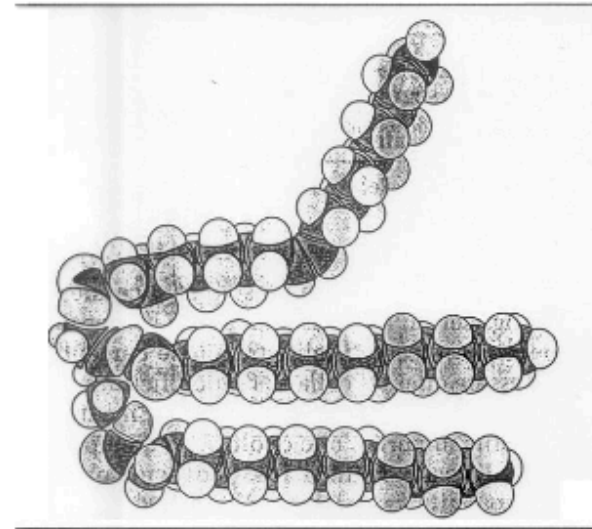
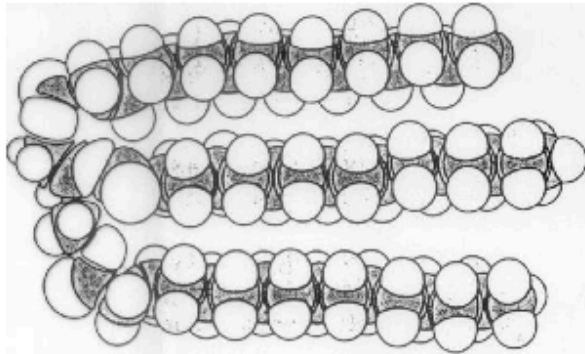
trilaurin
mp 45° C



tristearin
mp 71° C



Disposizione e impaccamento dei grassi



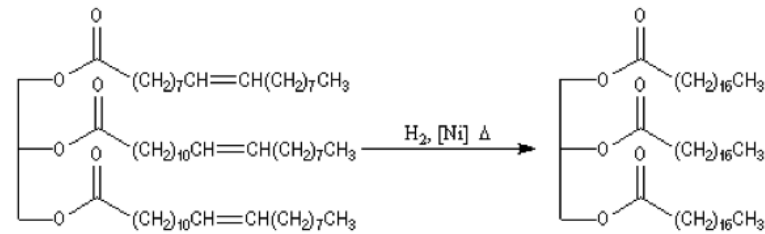
Ricorda

I trigliceridi solidi o semisolidi sono costituiti prevalentemente da acidi grassi saturi, i trigliceridi liquidi da acidi grassi insaturi.

In parte per convenienza, in parte per preferenze dietetiche, la conversione degli oli nei grassi è diventata un processo di importanza industriale: **indurimento degli oli**.

La margarina viene ottenuta per idrogenazione parziale degli oli di mais, cotone, arachidi e soia.

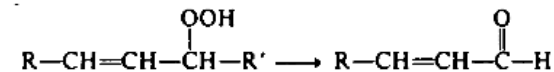
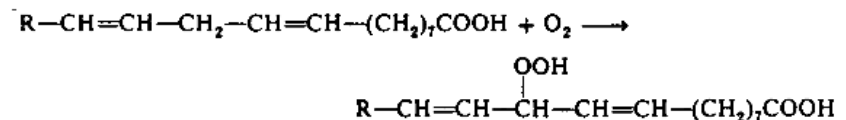
Un esempio di antiossidante naturale è la vitamina E



Per esposizione all'aria la maggior parte dei trigliceridi sviluppa un odore sgradevole : irrancidimento.

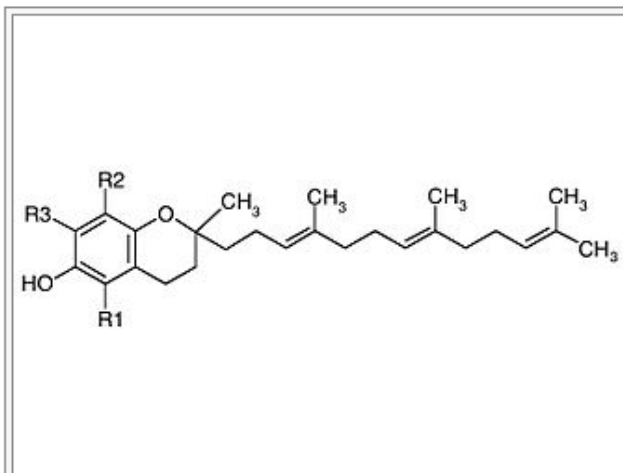
In parte, ciò è dovuto all'idrolisi del trigliceride con formazione di acidi grassi di odore sgradevole: per es. acido butirrico

In parte è dovuto alla ossidazione e rottura della catena per via per lo più radicalica



Acroleina: R = H

	R1	R2	R3
α-Tocoferolo (5,7,8-Trimetiltocolo)	CH ₃	CH ₃	CH ₃
β-Tocoferolo (5,8-Dimetiltocolo)	CH ₃	H	CH ₃
γ-Tocoferolo (7,8-Dimetiltocolo)	H	CH ₃	CH ₃
δ-Tocoferolo (8-Metiltocolo)	H	H	CH ₃



Struttura di base dei Tocotrienoli



Irrancidimento ossidativo dei lipidi

Questa trasformazione a carico dei lipidi è causata dall'**assorbimento di ossigeno** da parte degli acidi grassi insaturi, liberi o sottoforma di trigliceridi. La reazione è favorita dalla **luce**, dal **calore**, da tracce di **metalli** come ferro, rame, cobalto, nichel, da **perossidi** e dalla presenza di un enzima, la **lipossidasi**.

I grassi che hanno subito **rettifica**, con conseguente perdita di vitamina E, sono più soggetti a questo tipo di trasformazione.

L'irrancidimento ossidativo produce una varietà di composti, detti **prodotti secondari**: idrocarburi, esteri, aldeidi, chetoni, alcoli, acidi, polimeri, ecc., che sono responsabili dell'**odore di rancido** degli alimenti grassi ossidati.

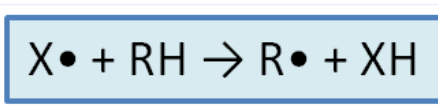
Gli antiossidanti naturalmente presenti negli alimenti grassi (soprattutto la vitamina E), prevengono la reazione a catena.

La presenza di attivatori, come la **clorofilla** (spesso presente nell'olio di oliva), accelera la velocità del processo.

Supposto che:

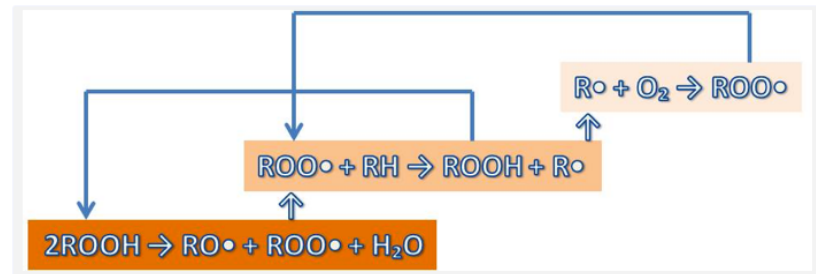
- **RH** = acido grasso idrogenato
- **X•** = radicale libero
- **O₂** = ossigeno

si ha che la reazione di iniziazione è verificata dall'equazione:



dove **R•** = grasso ossidato e **XH** = molecola stabile (non reattiva)

La reazione di iniziazione origina un numero limitato di molecole di acidi grassi dotate di un elettrone spaiato **R•** che sono molto reattive a loro volta nei confronti di altre molecole sensibili.



I **grassi saturi** sono molto più stabili degli insaturi, e infatti sono interessati da questo fenomeno solo oltre i 60 gradi.

I **monoinsaturi** vengono ossidati più facilmente, ma conservano comunque una discreta stabilità.

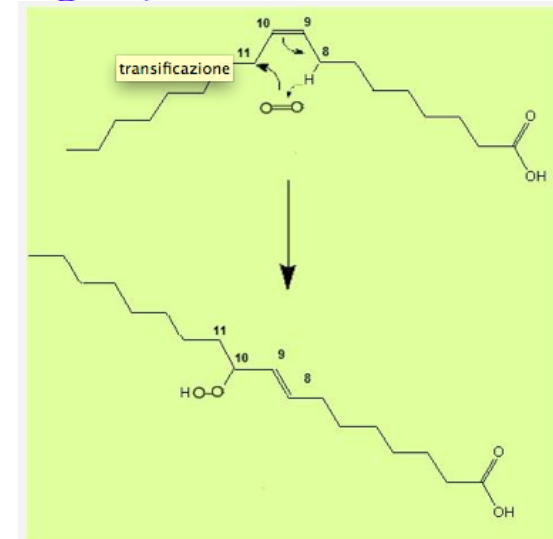
I **polinsaturi** sono i più soggetti a irrancidimento, che avviene anche a temperature inferiori a 0 gradi. I prodotti surgelati contenenti grassi polinsaturi, infatti, hanno una durata molto inferiore rispetto agli altri.

È quindi opportuno seguire alcuni accorgimenti nei confronti degli alimenti grassi ad alto tenore di polinsaturi, l'esempio classico riguarda gli **oli di semi** (girasole, lino, mais, ovviamente spremuti meccanicamente e non raffinati ecc.):

-evitare l'esposizione alla luce, conservando l'alimento in contenitori opachi;

-evitare l'esposizione al calore, conservando l'alimento in luogo fresco, possibilmente in frigorifero, e non superare la temperatura di 100 gradi durante la cottura, per il più breve tempo possibile;

-evitare l'esposizione all'aria, conservando l'alimento in contenitori piccoli e ben sigillati;

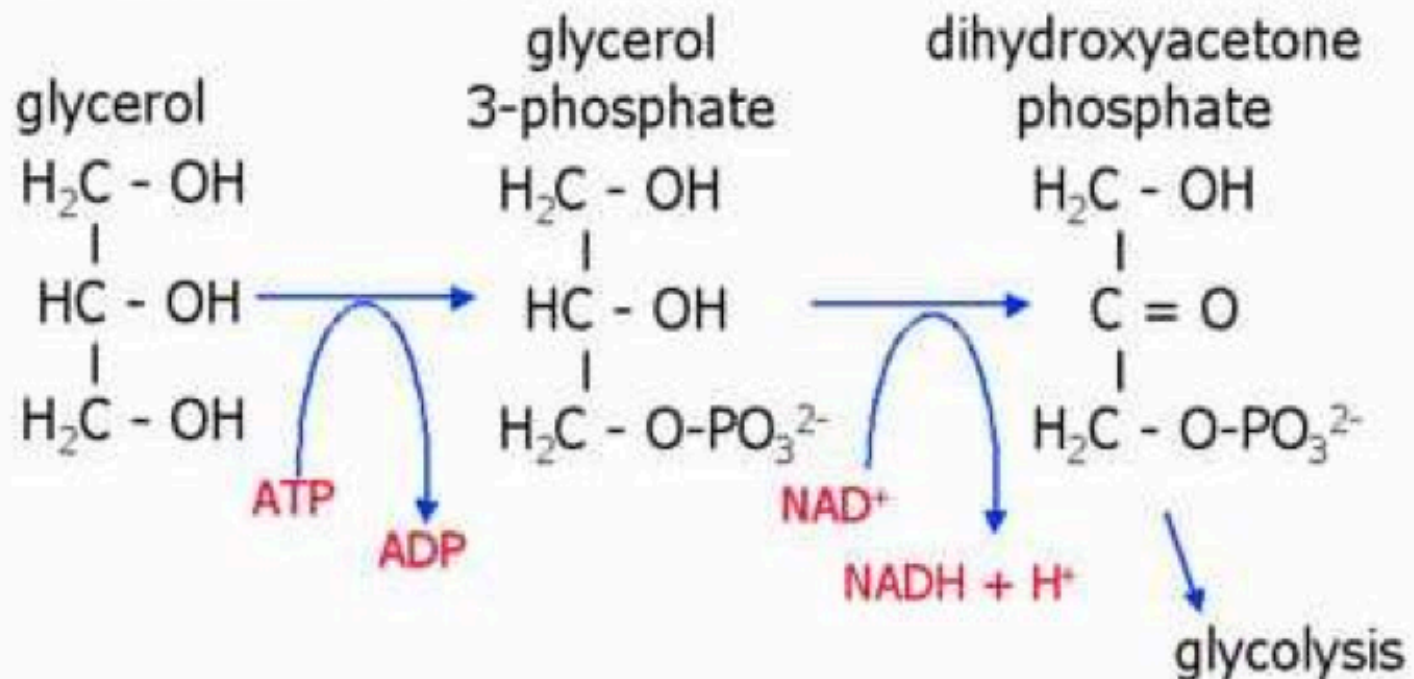


Formazione di un idroperossido dell'acido oleico

La reazione di idrolisi dei trigliceridi, con formazione dei costituenti originali cioè acido grasso e glicerolo, ha numerosi importanti conseguenze

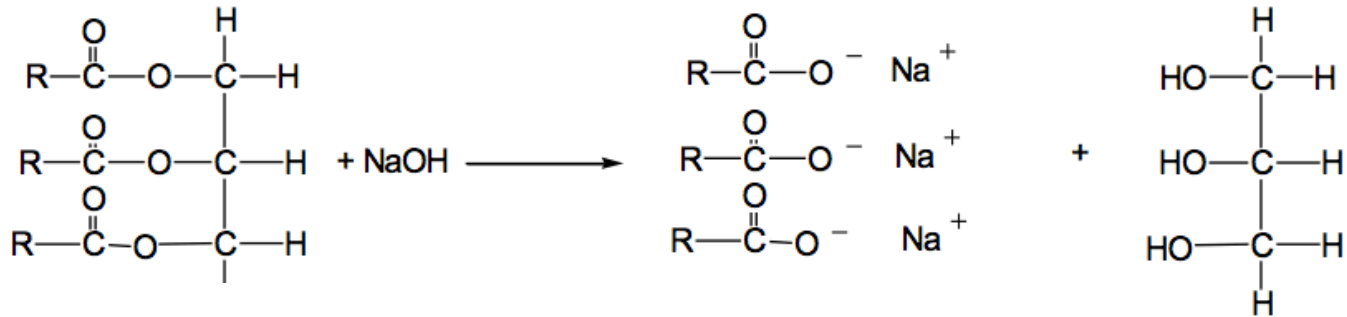
Metabolismo del glicerolo

Il glicerolo che proviene dall'idrolisi dei grassi può essere utilizzato come fonte di energia



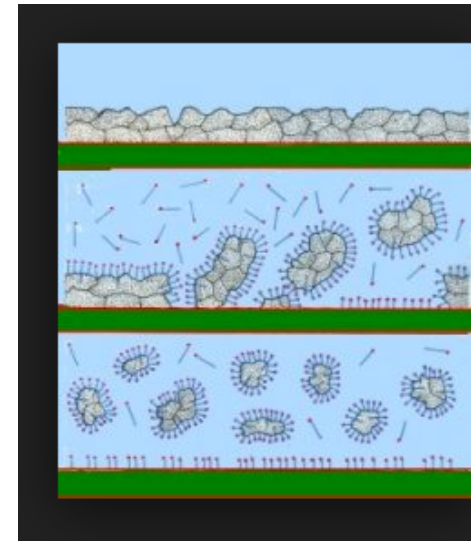
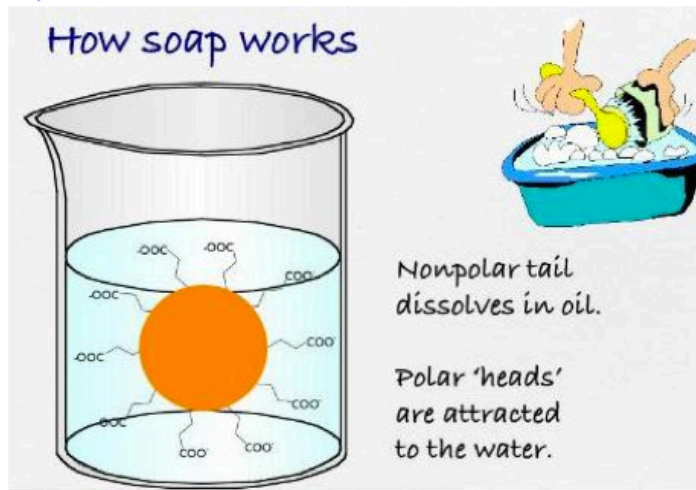
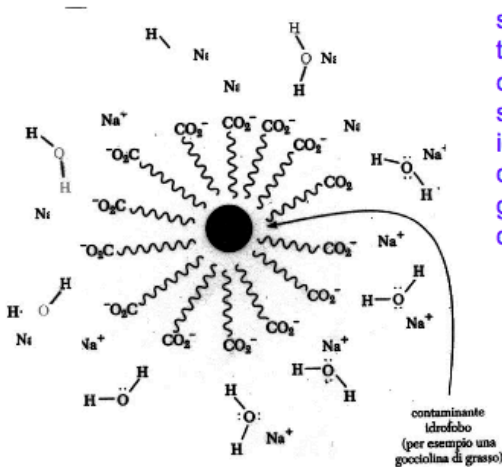
Saponificazione dei grassi

Riscaldamento di un grasso o un olio in presenza di basi



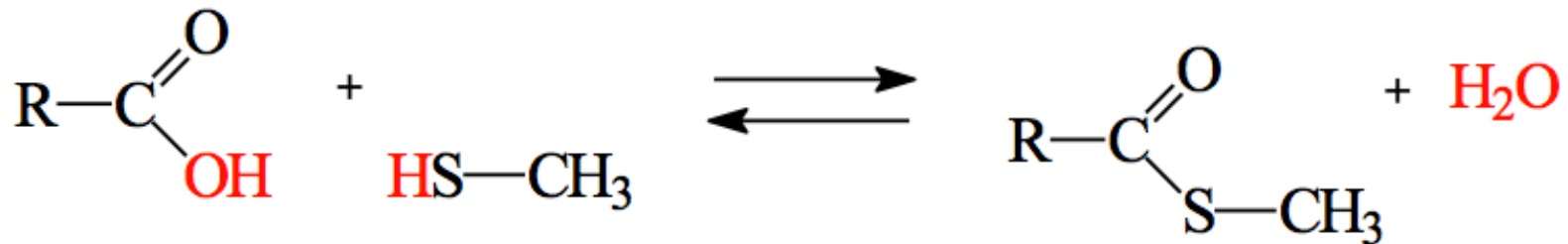
glicerolo

I Sali di sodio e di potassio degli acidi carbossilici a lunga catena si aggregano in soluzione acquosa sotto forma di cluster sferici detti micelle. Le catene idrocarburiche idrofobiche si avvicinano nello spazio per effetto delle forze di interazione di London e per la tendenza ad evitare l'esposizione all'acqua polare. I gruppi carbossilato polari si espongono tutti verso l'acqua e vengono solvatati formando una specie di guscio polare intorno al nucleo idrocarburico apolare. L'effetto del sapone è dovuto alla possibilità dei materiali solitamente insolubili che costituiscono lo sporco (oli, grassi..) di venire inglobati all'interno della micella e portati via dall'acqua.



Tioesteri

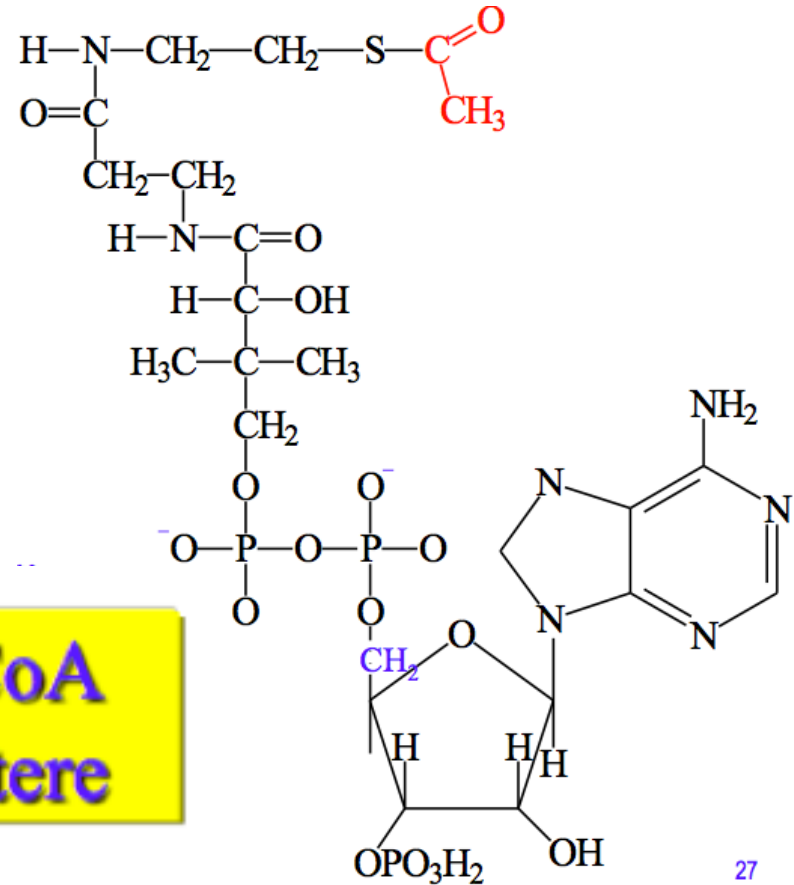
Per reazione di un acido carbossilico con un tiolo si forma un tioestere. La reazione decorre con lo stesso meccanismo della reazione di esterificazione di un acido carbossilico con un alcol.



Fra i tioesteri di grande importanza

**L'acetil-CoA
è un tioestere**

Un tioestere di grande importanza per la biologia è l' Acetilcoenzima-A che è la fonte comune di atomi di C per la biosintesi degli ac grassi, colesterolo, ormoni steroidei, terpeni



**L'acetyl-CoA
è un tioestere**

Composizione media di alcuni grassi e oli:

Saturated Acids (%)

Unsaturated Acids (%)

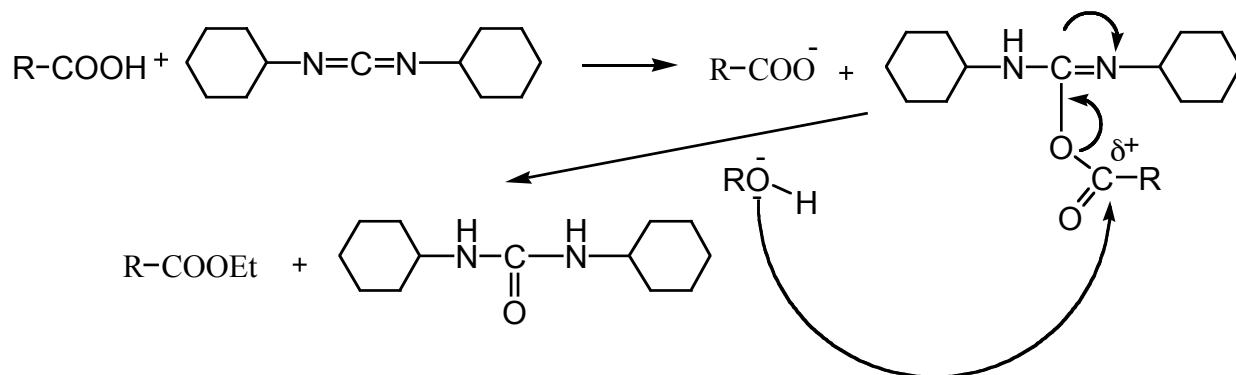
Source	C₁₀ & less	C₁₂ lauric	C₁₄ myristic	C₁₆ palmitic	C₁₈ stearic	C₁₈ oleic	C₁₈ linoleic	C₁₈ unsaturated
Animal Fats								
butter	15	2	11	30	9	27	4	1
lard	-	-	1	27	15	48	6	2
human fat	-	1	3	25	8	46	10	3
herring oil	-	-	7	12	1	2	20	52
Plant Oils								
coconut	-	50	18	8	2	6	1	-
corn	-	-	1	10	3	50	34	-
olive	-	-	-	7	2	85	5	-
palm	-	-	2	41	5	43	7	-
peanut	-	-	-	8	3	56	26	7
safflower	-	-	-	3	3	19	76	16

Esterificazione

Esistono vari metodi per la preparazione degli esteri:

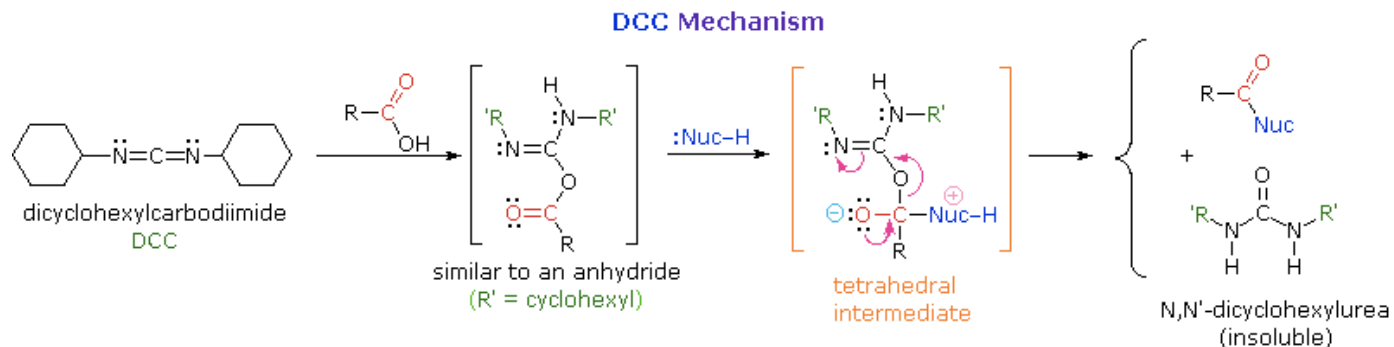
1. Alchilazione di sali di ac carbossilici
2. Uso di diazoalcani
3. Reazione di acido e alcol in presenza di una carbodiimide

Caso 3: Acido- Alcol- Carbodiimide

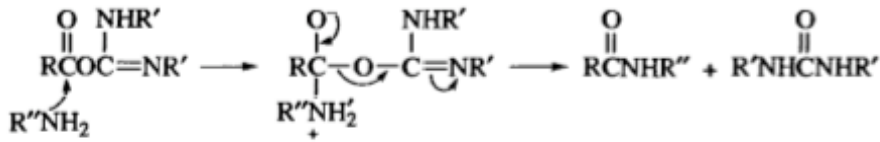
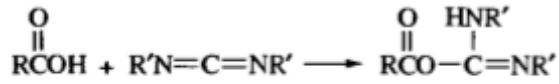


L'ossigeno dell'OH carbossilico attacca il carbonio in mezzo del DCC, l'intermedio che si forma rende il carbonile molto più elettrofilo attivandolo all'attacco nucleofilo. L'immina o l'alcool attacca molto facilmente. La dicicloesilurea è un ottimo gruppo uscente.

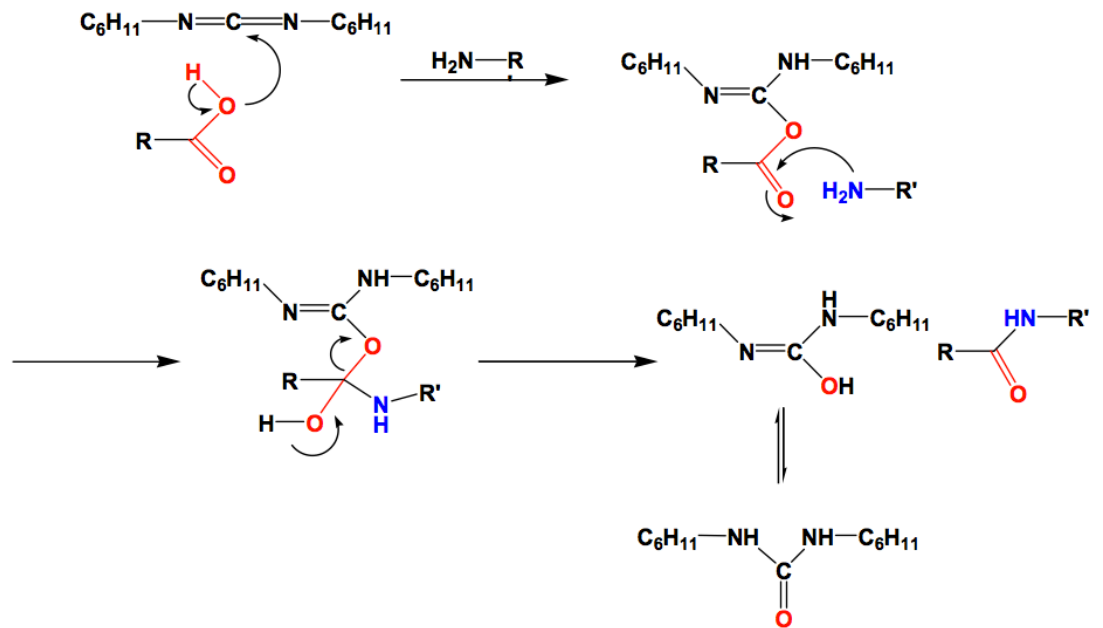
La DCC che contiene doppi legami di tipo allenico in cui la densità elettronica sul C è molto bassa perciò può facilmente reagire con l'OH del gruppo carbossilico, il risucchio elettronico è verso l'N con doppio legame e verso il CO, ne segue che il C ha appunto bassa densità e può subire un attacco nucleofilo da parte dell'alcool o da parte dell'immina



La reazione si può fare per la sintesi peptidica:



DCC: meccanismo



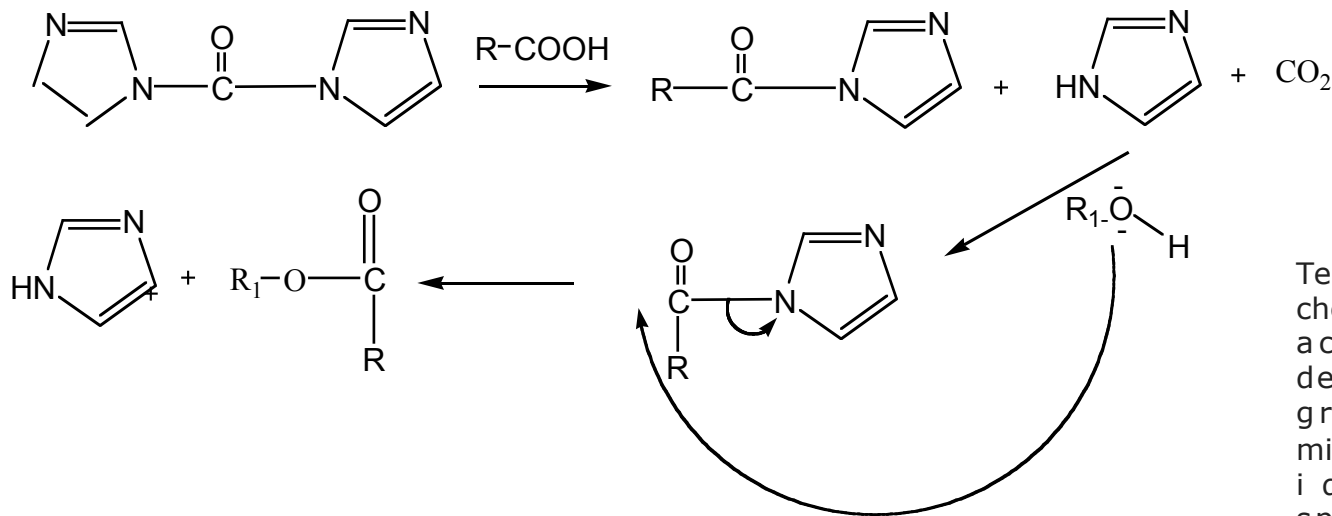
Esterificazione

Esistono vari metodi per la preparazione degli esteri:

1. Alchilazione di sali di ac carbossilici
2. Uso di diazoalcani
3. Reazione di acido e alcol in presenza di una carbodiimide

Caso 3a: variante alla Carbodiimide il Carbonildiimidazolo

Il metodo della DCC può essere usato nella sintesi peptidica dove però ci può essere un problema di idrolisi per cui si usano delle DCC modificate: un valido sostituto della DCC è un carbonildiimidazolo **CDI**, la reazione ha un andamento leggermente diverso, infatti si ha la protonazione dell'O con formazione con formazione di C + cui si può legare il gruppo carbossilico, si ha la formazione di un'anidride mista che può ricevere l'attacco dell'OH alcolico sul C



Tenete in mente che l'imidazolo è un acido più forte dell'acqua ed un gruppo uscente migliore dell'anione idrossido, specialmente se protonato.

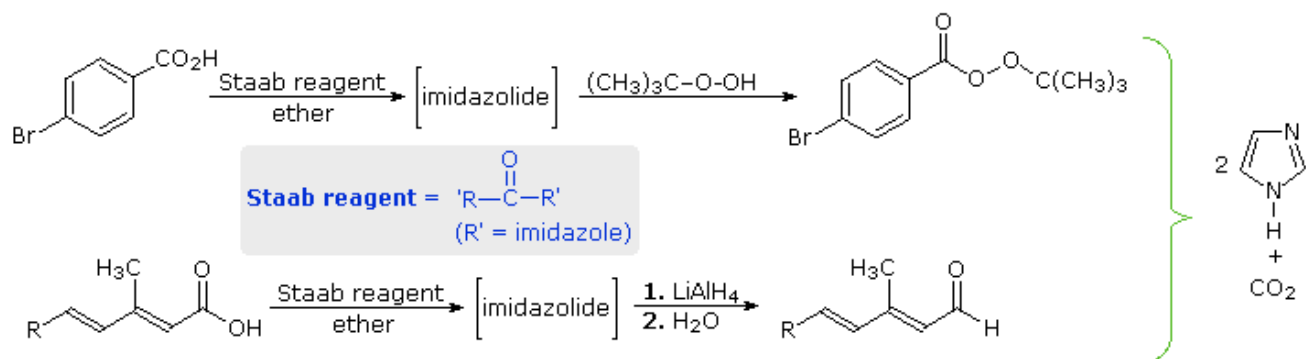
Esterificazione

Esistono vari metodi per la preparazione degli esteri:

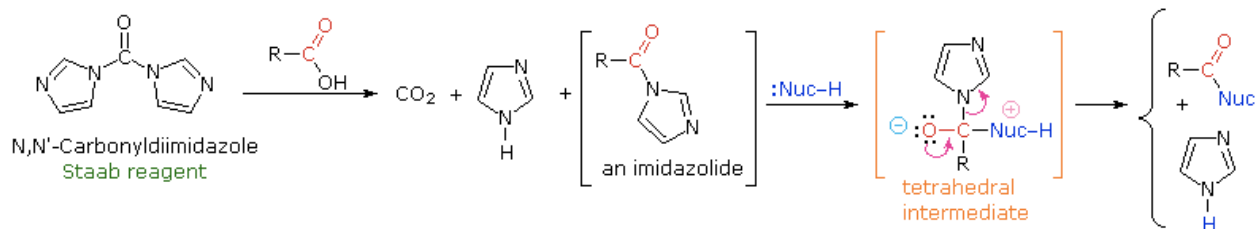
1. Alchilazione di sali di ac carbossilici
2. Uso di diazoalcani
3. Reazione di acido e alcol in presenza di una carbodiimide

Caso 3a: variante alla Carbodiimide il Carbonildiimidazolo

Un esempio del metodo descritto:

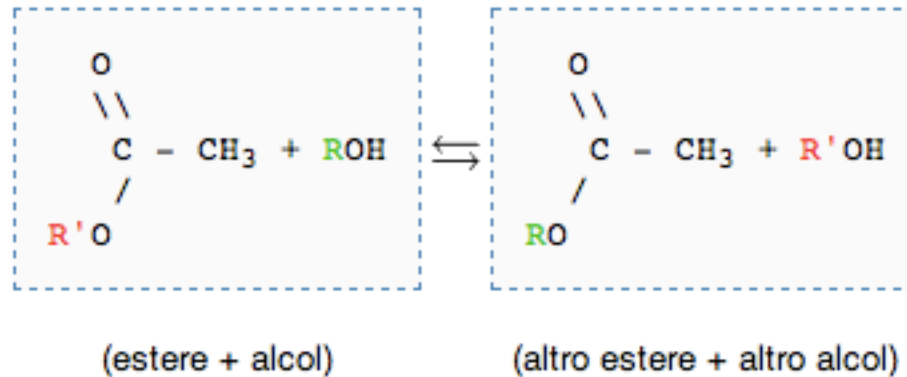


Staab Mechanism

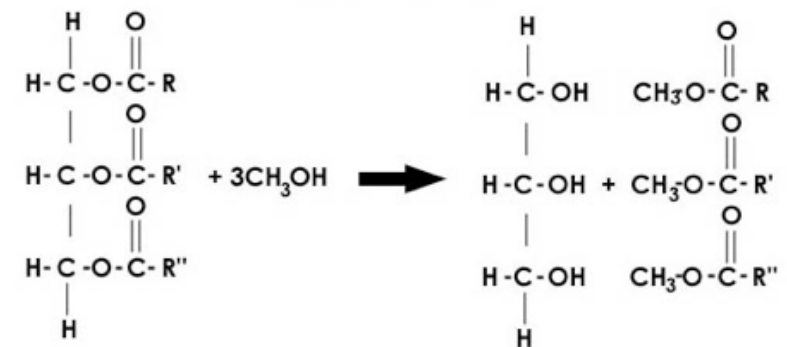


Transesterificazione

La **transesterificazione** è la trasformazione di un estere in un altro estere per reazione con un alcol. La reazione è simile a quella di una normale esterificazione e, come quest'ultima, è catalizzata da un ambiente acido o alcalino.



TRANSESTERIFICAZIONE

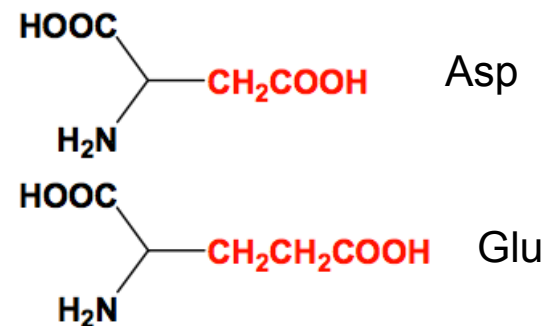
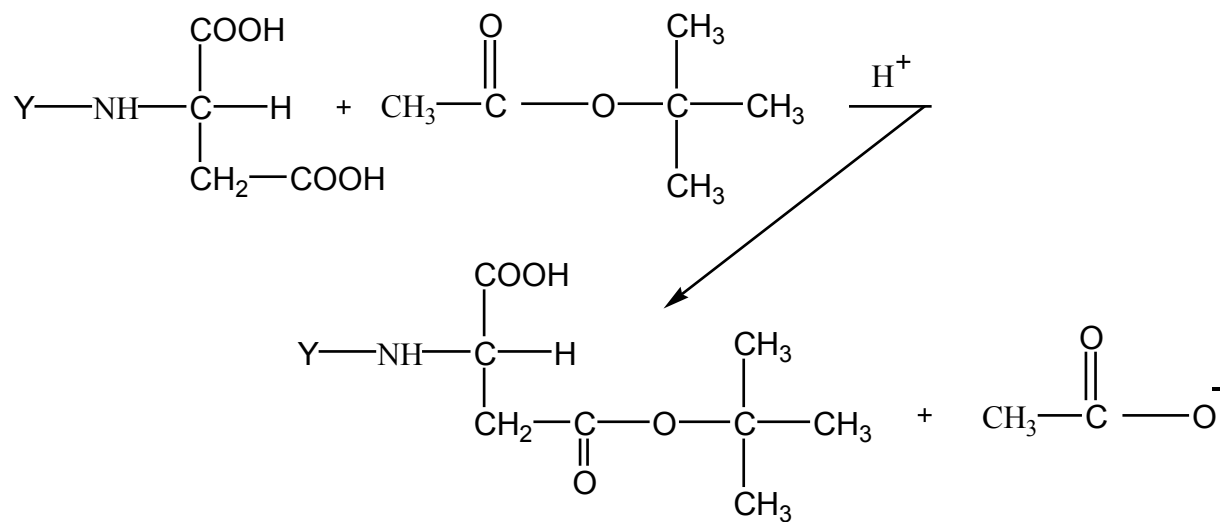


Acido Grasso + Alcol Metilico = Glicerolo + Esteri Metilici degli A. G.

- La trans-esterificazione, viene utilizzata per produrre "biocarburanti" a partire da diversi olii vegetali, come ad esempio l'olio di colza, oppure per la sintesi dei poliesteri.
- a volte può capitare che durante la cristallizzazione di un estere con un alcol non omologo, si realizza la transesterificazione!
- può essere sfruttato per la formazione di esteri t.butilici nell'ambito della sintesi peptidica in cui vi siano residui aspartici e glutammici (vengono protetti)

Transesterificazione

Nel caso di aminoacidi acidi (Asp e Glu) con gruppo amminico protetto è possibile procedere con la reazione sotto indicata:



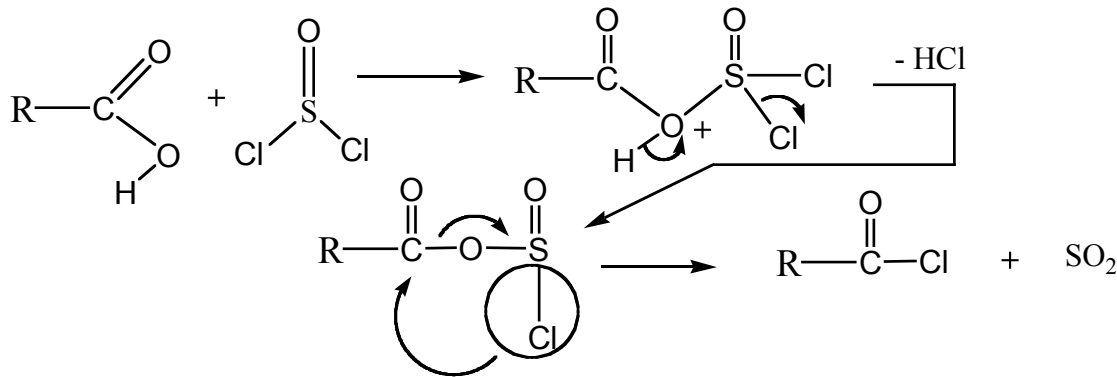
Esterificazione

Esistono vari metodi per la preparazione degli esteri:

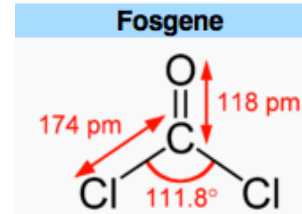
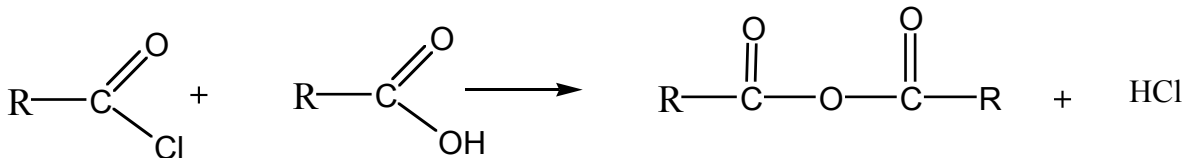
1. Alogenuri acilici con alcoli
2. Reazione di Claisen
3. Reazione dei β -chetoesteri

Una semplice ed energica attivazione degli ac carbossilici si ha trasformandoli nei rispettivi **cloruri acilici**. Gli ac alifatici ed aromatici possono essere trasformati nei loro cloruri per trattamento con agenti cloruranti come SOCl_2 , PCl_3 , POCl_3 . Raramente si rende necessario l'uso di PCl_5 , che ha un'azione clorurante piú energica. Meno diffuso è l'impiego del cloruro di ossalile $(\text{COCl})_2$ e, per la sua grande tossicit , del fosgene $\text{CO}(\text{Cl})_2$ usato nella I guerra Mondiale sul Carso.

Il meccanismo della reazione con SOCl_2   il seguente:



La reazione viene effettuata sempre con un eccesso di agente clorurante che talvolta serve anche come solvente, per impedire che durante la reazione si formino le anidridi secondo la seguente reazione:



Combinandosi con l'acqua contenuta nei tessuti del tratto respiratorio, il fosgene si decompone in **anidride carbonica** e **acido cloridrico**; quest'ultimo dissolve le **membrane** delle cellule esposte causando il riempimento delle **vie respiratorie** di liquido. La morte sopraggiunge per combinazione di emorragie interne, **shock** e **insufficienza respiratoria**. A differenza di altri gas, il fosgene non viene assorbito attraverso la pelle, il suo effetto si produce solo per inalazione.

La Chimica in guerra

Dalla relazione del colonnello medico Alessandro Lustig: l'azione austro-ungarica sul San Michele del 29 giugno 1916

Il 29 giugno 1916 gli Austriaci impiegarono i gas asfissianti per la prima volta durante la controffensiva per la riconquista dell'importante posizione costituita dal Monte San Michele. All'alba del giorno citato, vennero aperti i beccucci di rame delle bombole contenenti i gas cloro e fosgene che, aiutati sia dalla conformazione del terreno che dal vento di brezza che soffiava in direzione delle linee italiane oltre che dall'immediata vicinanza delle prime linee dei due schieramenti, colpirono di sorpresa le truppe italiane attestate sulla cima del San Michele.

Le posizioni austro-ungariche si estendevano da Cima 4 fino a San Martino del Carso; quelle italiane occupavano la restante parte del Monte e scendevano praticamente parallele a quelle austro-ungariche. La distanza tra gli ordini delle trincee italiane ed austro-ungariche non superava il centinaio di metri, forse meno e, in alcuni casi, queste si trovavano a pochissimi metri le une dalle altre, rendendo così particolarmente efficace l'azione dei gas asfissianti.

Le truppe italiane furono colte completamente di sorpresa; era la prima volta che vedevano i gas impiegati durante un'azione di controffensiva. Quasi tutti i soldati presenti nelle trincee di prima linea rimasero uccisi nel sonno o cercando di mettersi in salvo. La nube gassosa continuò la sua corsa investendo anche le truppe che si trovavano disposte nei ricoveri e nei profondi camminamenti di collegamento alle trincee della prima linea, con i soldati che non riuscirono quindi a portarsi a distanza utile per arginare il successivo attacco delle truppe austro-ungariche.

Queste avanzarono indossando le maschere antigas ed impugnando le mazze ferrate con le quali finirono i moribondi.

Lentamente i sopravvissuti riuscirono a respingere l'attacco austro-ungarico fino a ridurlo completamente nel primo pomeriggio, complice anche il cambiamento del vento che spostò la nube verso le posizioni austro-ungariche.

Furono catturati numerosi prigionieri tra ufficiali e soldati dell'Impero che portavano ancora la mazza ferrata al polso. Questa era un'arma non gradita all'Esercito italiano. Fu giustificata come mezzo per la lotta corpo a corpo e forse poteva anche essere così ma il fatto è che molti degli ufficiali dichiararono che il combattimento con la mazza ferrata era stato premeditato e facente parte dei piani. Soldati ed ufficiali austro-ungarici trovati in possesso di mazze ferrate o visti percuotere ripetutamente i soldati italiani inermi furono immediatamente fucilati sul posto.

Gli altri cercavano di sbarazzarsi della temuta arma prima della cattura per non incorrere nella fucilazione immediata.

Le perdite: più o meno 6500 uomini tra gasati e feriti. I reparti in linea il 29 giugno 1916 sul Monte San Michele erano quelli appartenenti al XI Corpo d'Armata.

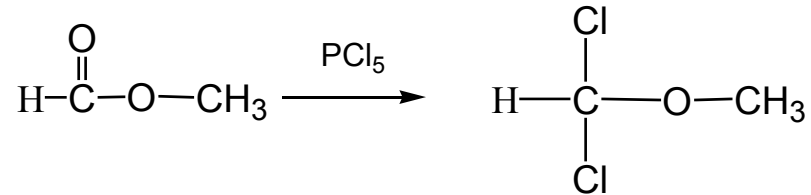
Bibliografia: La Guerra dei Gas - Mantoan N. - Bollettino III Armata USSME

Esterificazione

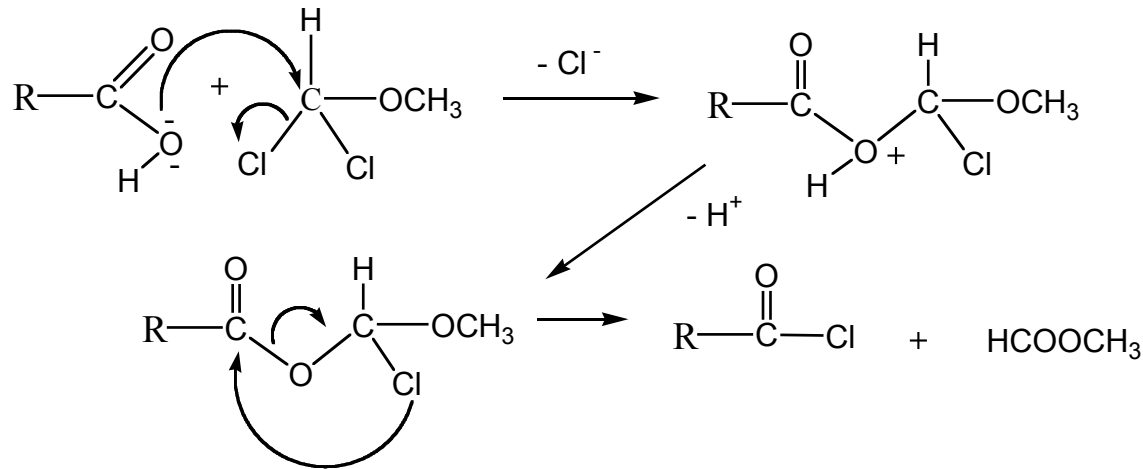
Esistono vari metodi per la preparazione degli esteri:

1. Alogenuri acilici con alcoli
2. Reazione di Claisen
3. Reazione dei β -chetoesteri

Un blando reagente atto a clorurare substrati particolarmente sensibili all'azione di agenti cloruranti energici è il diclorometil metilestere che si prepara per clorurazione dal formiato di metile.



Il diclorometilestere è usato nella clorurazione di α -chetoacidi, che non possono essere trasformati direttamente nei loro cloruri se non trasformandoli preventivamente nei loro enoleteri, altrimenti subiscono reazione di decarbossilazione!

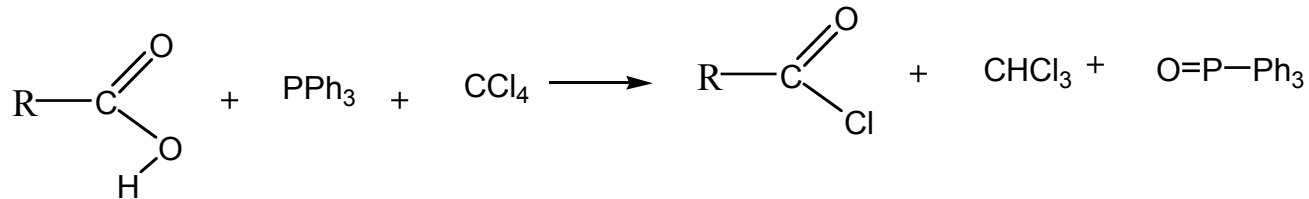


Esterificazione

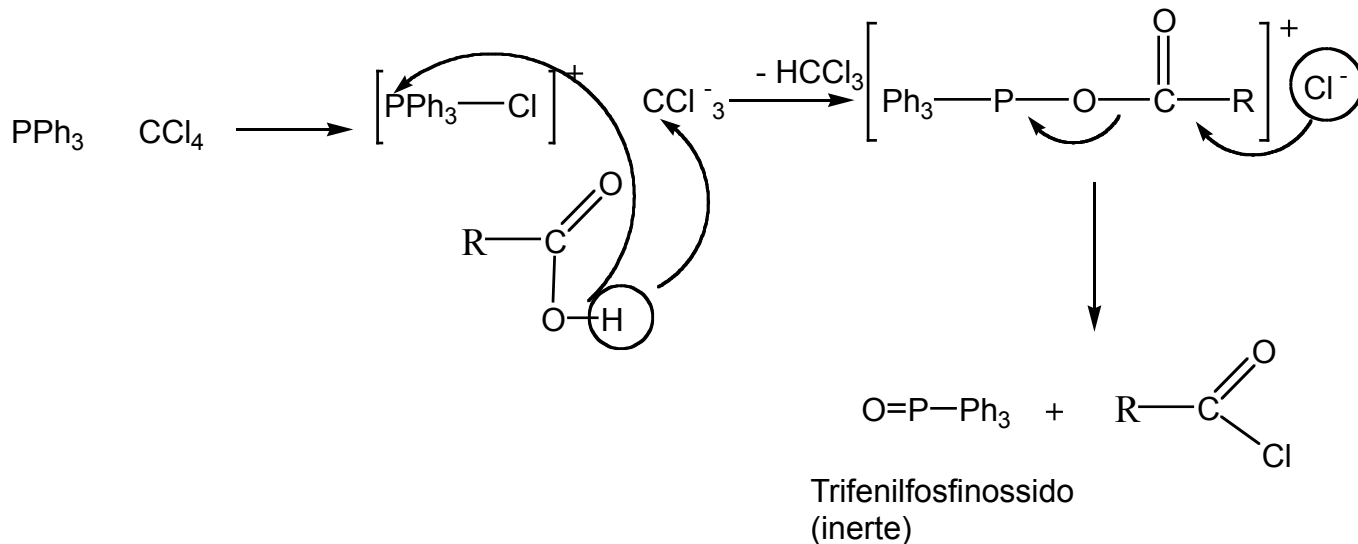
Esistono vari metodi per la preparazione degli esteri:

1. Alogenuri acilici con alcoli
2. Reazione di Claisen
3. Reazione dei β -chetoesteri

Per substrati ancora più sensibili, che non potrebbero essere trattati con acidi, nemmeno anidri come l' HCl che si sviluppa dall' ambiente di reazione un buon metodo di clorurazione consiste nel trattamento dell' acido con una miscela di trifenilfosfina e tetracloruro di carbonio:



Il meccanismo della reazione probabilmente è:



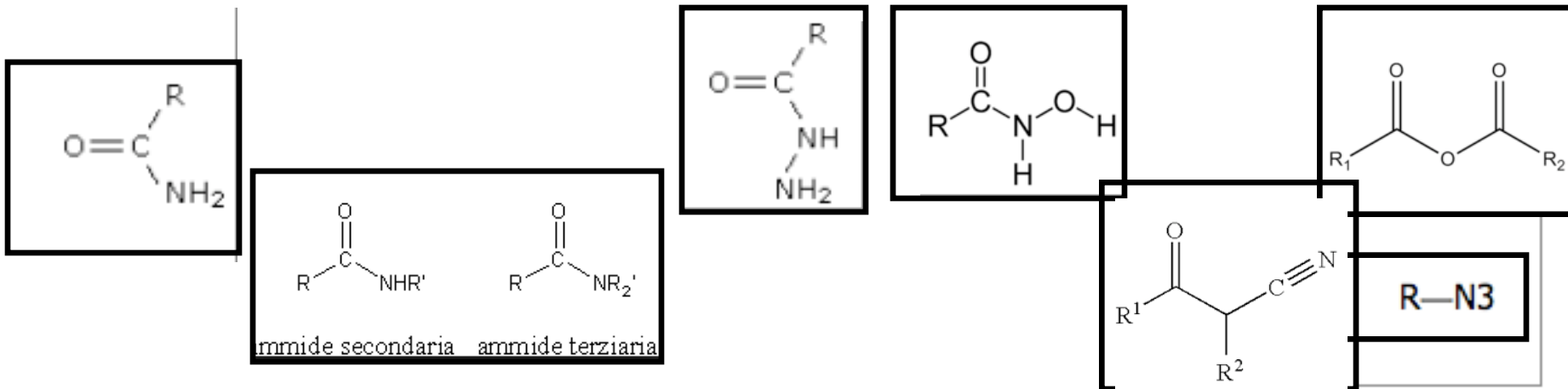
Esterificazione

Esistono vari metodi per la preparazione degli esteri:

1. Alogenuri acilici con alcoli
2. Reazione di Claisen
3. Reazione dei β -chetoesteri

Particolare attenzione deve essere prestata al caso in cui gli acidi abbiano nelle loro molecola degli N basici! In tal caso si ottengono infatti i cloridrati dei cloruri acidi e l'isolamento del cloruro acido libero è spesso impossibile per la rapidità con cui il cloruro acido e l'N basico reagiscono fra loro.

I cloruri acidi sono sostanze molto reattive e da essi è possibile ottenere una grande varietà più ampia che dagli esteri. Dai cloruri è possibile ottenere gli esteri stessi, ma raramente accade perché i cloruri in questione sono più preziosi degli esteri e servono per fare:

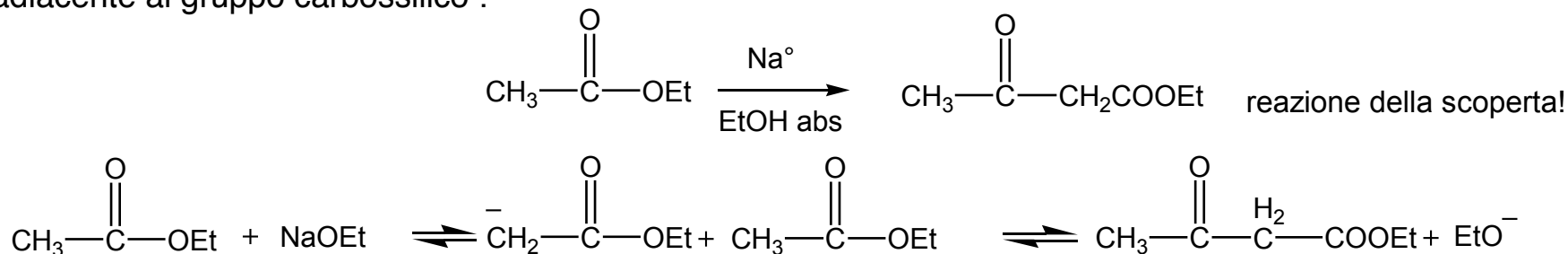


Esterificazione

Esistono vari metodi per la preparazione degli esteri:

1. Alogenuri acilici con alcoli
2. **Reazione di Claisen**
3. Reazione dei β -chetoesteri

Un altro tipo di reattività è quella che riguarda il C adiacente al gruppo carbossilico; la reattività di questo C la si può mettere in rilievo attraverso la reazione di **Claisen**, che risale alla fine dell'800 e che rimane ancora oggi una comoda reazione per la realizzazione di importanti intermedi! E' necessaria la presenza di un H sul C adiacente al gruppo carbossilico :



Claisen aveva a disposizione l'Acetato di Etile e lo fece reagire con Na° , all'epoca i reagenti non era straordinariamente puri, infatti nell'acetato di Et era presente una piccola quantità di EtOH (tale da reagire con il Na° per formare l'etilato di Na (NaOEt) ciò rendeva possibile evidenziare l'acidità del C adiacente al gruppo carbossilico, che poteva reagire con un'altra molecola di acetato di Et, ottenendosi l'acetoacetato di etile.

Il CH_2 nel mezzo è in realtà un metilene acido e in condizioni basiche, produce un sale di Na che si sottrae dall'equilibrio. E' una reazione che di per sé non potrebbe avvenire e sarebbe spostata verso sx, se non si formasse questo composto (sale sodico) insolubile che si sottrae dall'equilibrio!

Gli alcoli generalmente hanno una pKa da circa 15 per il MeOH a circa 19 per t.ButOH, quindi questa reazione avviene esclusivamente perché basta che si formi una piccolissima quantità deprotonata del reattivo per far proseguire la reazione e mandarla a compimento, a causa appunto della precipitazione del sale sodico.

E' possibile utilizzare alcolato commerciale oppure realizzarlo in situ, inserendo in un pallone a 3 colli EtOH assoluto e Na° a caldo, tenendo anidro l'ambiente di reazione con tappo al CaCl_2 .

Per aumentare l'efficienza della produzione dell'alcolato, generalmente si usa filare il Na° così da ottenere una maggiore superficie di contatto

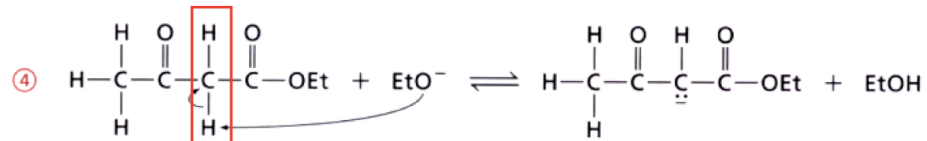
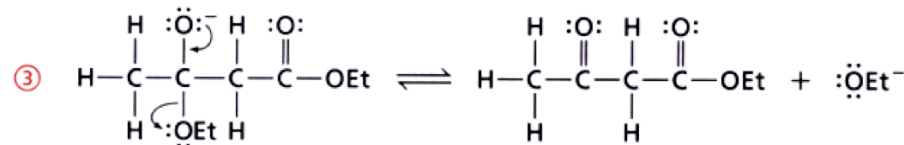
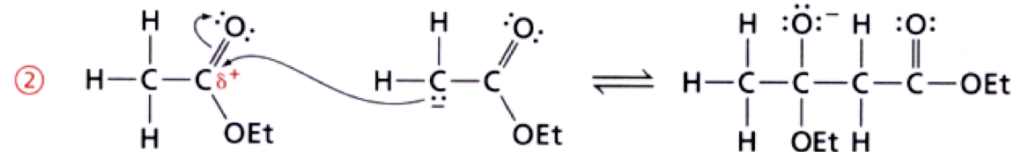
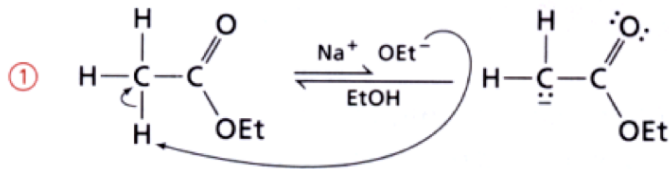
Esterificazione

La **condensazione di Claisen** intercorre tra due molecole di estere o tra una molecola di estere e un composto carbonilico in presenza di una base forte, dando origine a un β -chetoestere o a un β -dichetone



Ludwig Claisen
1851-1930

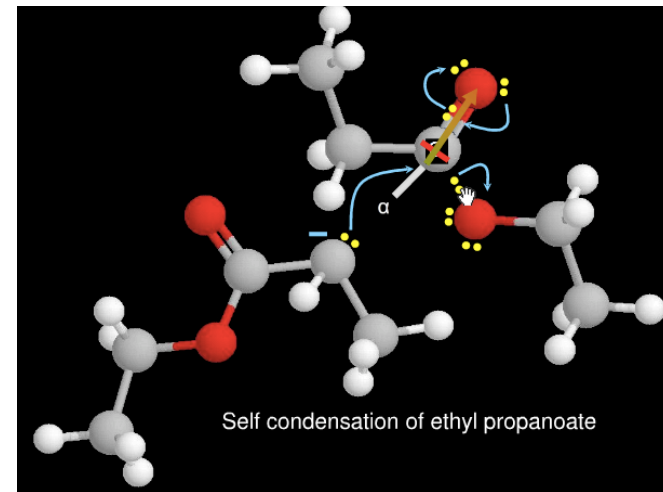
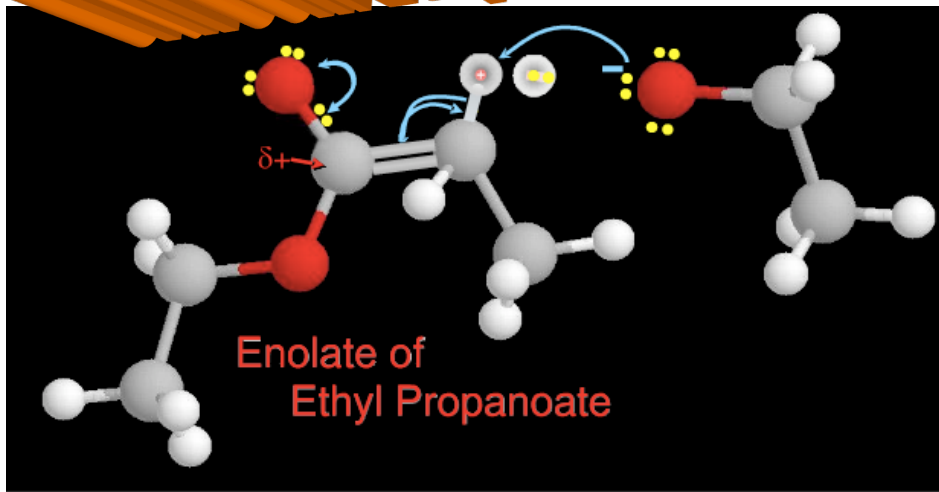
Il meccanismo della **reazione di Claisen**, prevede:
Per azione di una base forte l'estere si trasforma in un carboanione che attacca una seconda molecola di estere che si comporta da substrato



Esteri ordinari reagiscono bene, è sufficiente la presenza di un solo gruppo elettronattrattore in α perché in tal modo non è necessario che l'estere si trasformi tutto nel suo carboanione. Tutte la reazioni sono di equilibrio e sono spostate a sx, specialmente la I. La reazione va a compimento perché uno dei reagenti l'EtO⁻ si consuma. Infatti il β -chetoestere (in forma enolica) che si ottiene è un acido più forte dell'alcool e quindi solo l'ultimo degli equilibri è completamente spostato a dx. L'acidità del β -chetoestere è dovuta alla stabilità del suo anione che può delocalizzare la sua carica

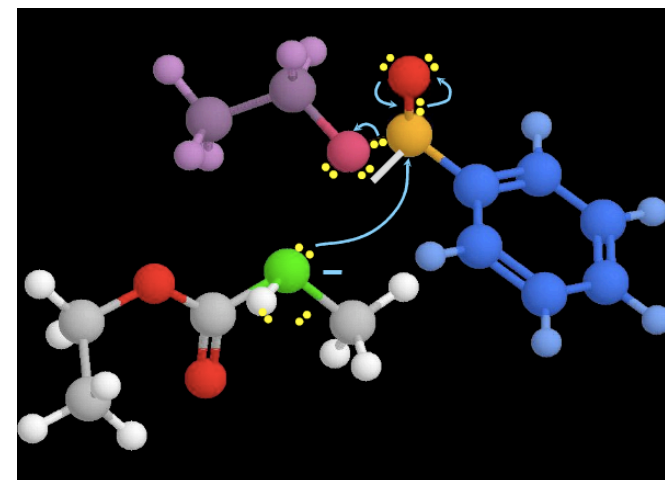
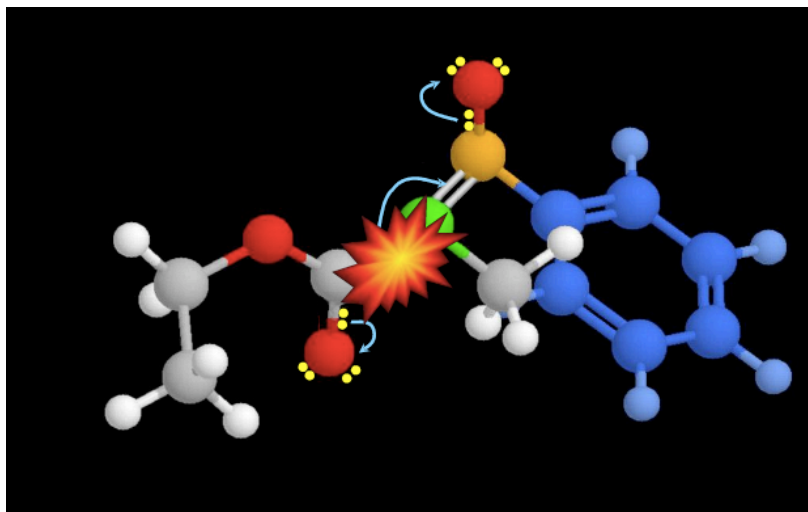
Questo spiega perché sono necessari almeno 2 atomi di H per avere la condensazione di Claisen con l'alcolato!

Claisen: Etilpropanoato ed Etilbenzoato



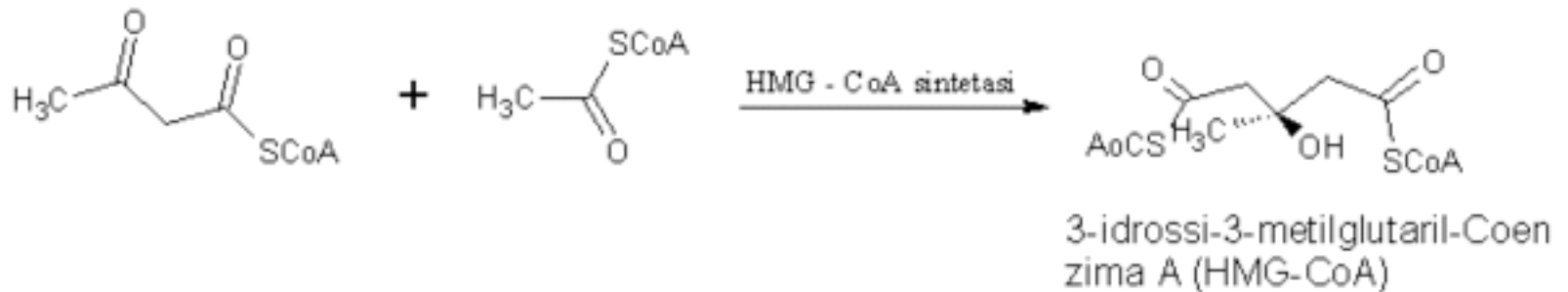
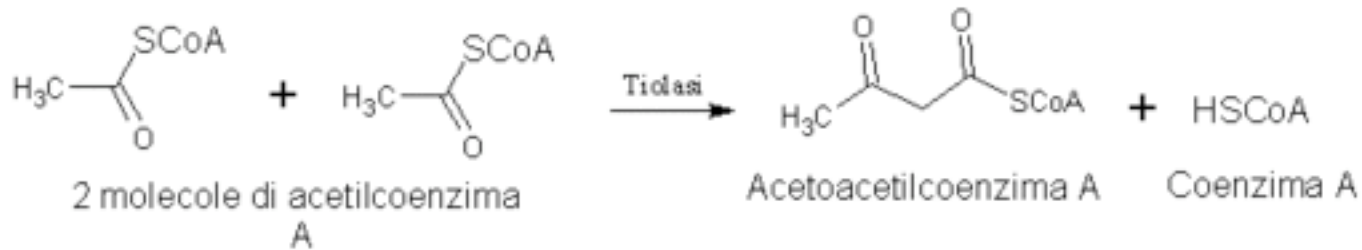
Formazione dell' etil propanoato: l' enolato è un nucleofilo forte in grado di attaccare il C del gruppo carbonilico parzialmente positivo

Eventuale condensazione fra 2 molecole di etilpropanoato



Condensazione del benzoato con il propanoato di Et

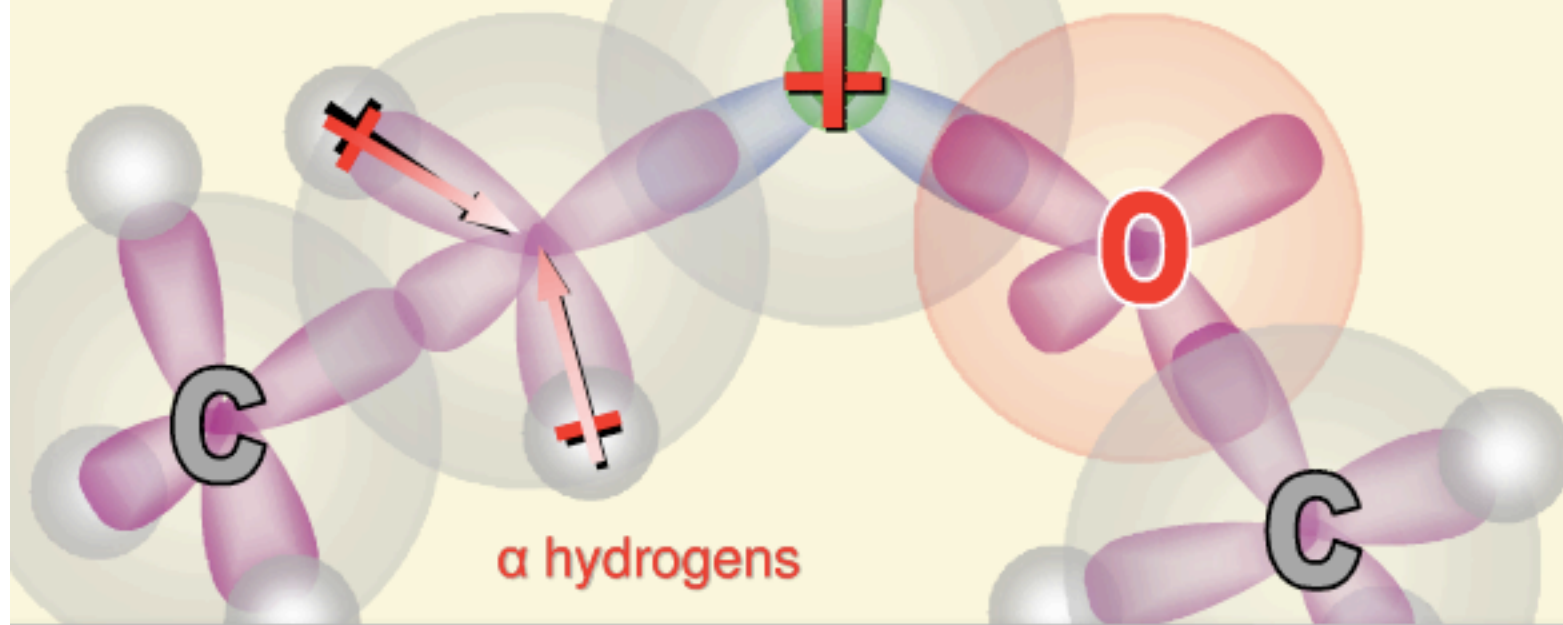
esempio di Claisen in sistemi biologici



Questione di forze,
disposizioni spaziali
ed energie!

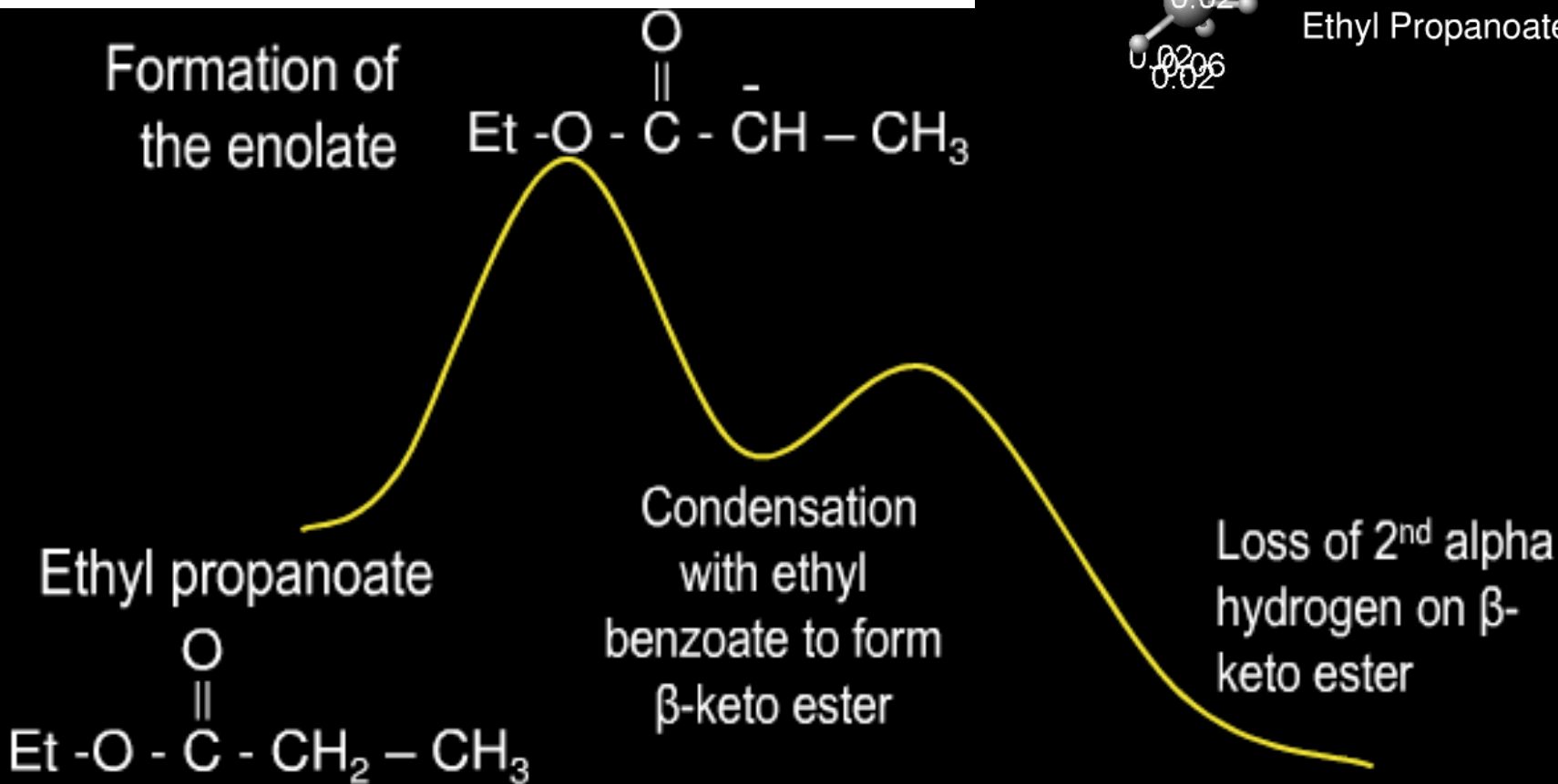
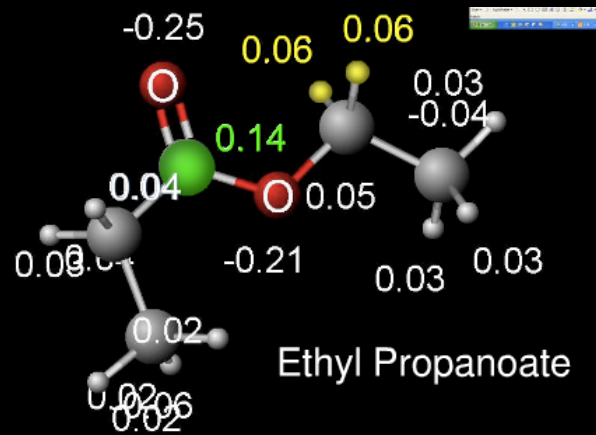
High Electronegativity
of Oxygen

Sites for
nucleophilic
attacks



pK_a of alpha hydrogens ≈ 24 or $K_a \approx 10^{-24}$

Questione di forze,
disposizioni spaziali ed energie!



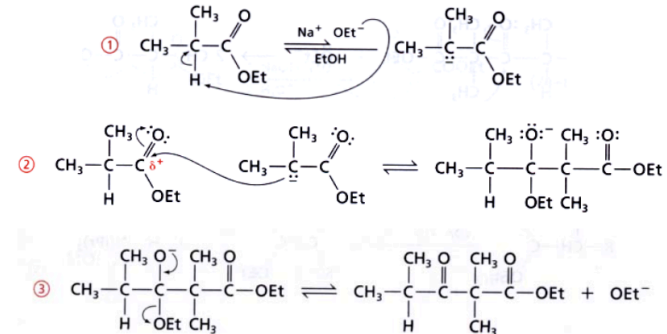
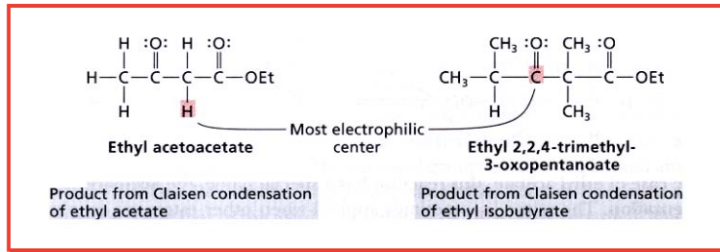
Esterificazione

Esistono vari metodi per la preparazione degli esteri:

1. Alogenuri acilici con alcoli
2. **Reazione di Claisen**
3. Reazione dei β -chetoesteri

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.

Nel caso di una condensazione fra due moli di isobutirrato di Et il composto che si forma sarebbe:



esso non ha la possibilità di spostare a dx l'equilibrio dell'ultima reazione perché non può trasformarsi nell'anione della forma enolica, non avendo H tra il gruppo chetonico e quello estereo. La reazione tuttavia avviene anche in questo caso se si usa una base molto più forte dell'alcolato, come ad es. il tritile cioè il trifenilmetile che si trasforma in trifenilmetano, che è un acido molto più debole dell'estere di partenza, facendo in tal modo procedere fino a compimento la condensazione.

Gli esteri possono essere parzialmente o totalmente sostituiti da nitrili (reazione di Thorpe), oppure uno dei 2 esteri può essere sostituito da un chetone:

Da evitare l'uso di un eccesso di base poiché in tal caso si potrebbe formare un doppio carboanione, la cui seconda posizione di acidità reagirebbe con l'estere più rapidamente della prima!

Esterificazione

Generazione di carbanioni per deprotonazione

La generazione di carboanioni per deprotonazione richiede una scelta di una appropriata base di Bronsted. L'equilibrio favorirà la formazione dei carboanioni solo quando l'acidità del carbone acido è maggiore di quella dell'acido coniugato della base usata per la deprotonazione.

Siccome molti composti carbonilici sono poco acidi ($pK_a > 15$) misure accurate della loro acidità sono impossibili in acqua, di conseguenza vengono determinate in solventi organici, e riferite al pK_a in modo approssimativo (consultare tabella 1-1).

I valori di pK in DMSO sono normalmente più grandi che in acqua perchè l'acqua stabilizza gli anioni tramite legami idrogeno più di quanto possa fare il DMSO.

L'ordine dei sostituenti che stabilizzano i carboanioni è:

$NO_2 > COR > CN > CO_2R > SO_2R > Ph > SR > H > R$

Per ottenere una completa conversione dei chetoni in enolati è necessario usare solventi aprotici, in modo che la deprotonazione del solvente non competa con la formazione dell'enolato.

Basi utilizzate:

$NaNH_2$; base coniugata di MSO; anione trifenilmetile; LDA (litiidiisopropilammide); sali di Li, Na e K di esametildisilazono.

Solventi aprotici utilizzati:

Tetraidrofurano e dimetossi etano(DME)

Altra caratteristica fisica importante è il grado di aggregazione del carbonio, che può essere influenzato sia dal solvente che dal controione.

Esterificazione



La reazione di Claisen che a tutti gli effetti può essere considerata una condensazione, se avviene fra 2 molecole dello stesso estere viene indicata come **reazione di condensazione di Dieckmann**.

L' **esecuzione** pratica della reazione di condensazione prevede come abbiamo detto di condurre la condensazione in condizioni di perfetta anidricità pertanto:

Claisen in pratica

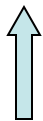
- vetreria anidra previamente asciugata in stufa,
- tappi al CaCl_2 sia in cima al refrigerante che nei colli e sul pallone sgocciolatore
- solventi d' uso anidri: se viene utilizzato l' etere è sufficiente che questo sia stato su setacci molecolari e poi su Na in fili e distillato direttamente nel pallone di reazione; se è THF dopo il trattamento con Na è necessaria una ulteriore anidrifcazione con LiAlH_4 seguita da distillazione diretta nel recipiente di reazione.
- Per quanto riguarda il **condensante**: se si tratta di **Na°**, è sufficiente trafilarlo nella quantità opportunamente calcolata passandolo attraverso la filiera, tenuto conto che una parte del metallo rimane adesa alla filiera stessa, pertanto va calcolato un piccolo eccesso. Il Na filato deve essere tenuto esposto all' aria il meno possibile anche se protetto dal tappo al CaCl_2 perciò, una volta filato direttamente dentro al pallone di reazione deve esservi inytrdotto il solvente anidro a ricopertura del metallo! Se il condensante è **NaH**, disponibile sia in polvere che che in pasta al 50% in olio di paraffina, il suo uso non presenta particolari problemi, tranne la solit reattività energetica all' umidità, per cui si impongono tutte le cautele prima esposte! Unico problema risiede nella pesata, infatti la % dichiarata è approssimativa, pertanto occorre considerare un piccolo eccesso rispetto al valore stechiometrico calcolato. L' uso del NaH, base fortissima è preferenziale per la deprotonazione di gruppi di acidità assai debole. Gli **alcolati dei metalli alcalini**, si ottengono molto semplicemente facendo sciogliere il metallo in piccoli pezzi nell' alcool di cui si desidera ottenere l' alcolato. La reazione è rapida, si usa un grande eccesso dell' alcool, si sviluppa calore che in genere fa bollire l' alcool che si ricondensa sul refrigerante, chiuso dal tappo al CaCl_2 ; quando tutto il metallo si è consumato, la soluzione raffreddata dell' alcolato è già pronta per l' uso!

Esterificazione

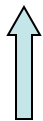
La scelta dell'alcool da trasformare in alcolato non deve essere casuale per 2 ragioni:

- 1) Prima di tutto perché si tratta della condensazione di due esteri, l'uso di alcoli diversi da quelli già presenti nell'estere può dare luogo ad una transesterificazione, con conseguente formazione di una miscela finale di prodotti di difficile separazione!
- 2) Secondo motivo la basicità degli alcolati non è uguale, per es. MeOH ha un'acidità di poco inferiore a quella dell' H_2O , quindi la sua base coniugata, lo ione metilato CH_3O^- è solo di poco più forte dell' OH^- . Pertanto il metilato sodico si userà nel caso in cui il substrato da deprotonare possieda una pKa per la dissociazione del legame C-H relativamente elevata.

La basicità aumenta nella sequenza:



MeOH pKa 16



tButOH pKa 19

Claisen in pratica

Esistono anche alcolati commerciali che è opportuno acquistare in confezioni di piccolo taglio, per la loro limitata conservabilità, è opportuna aprire e consumare l'intera confezione!

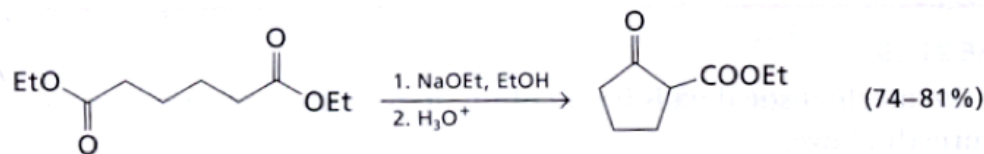
La perdita di attività dell'alcolato commerciale può non presentare alterazioni evidenti.

Ciclizzazione di Dieckmann: condensazione di Claisen intramolecolare



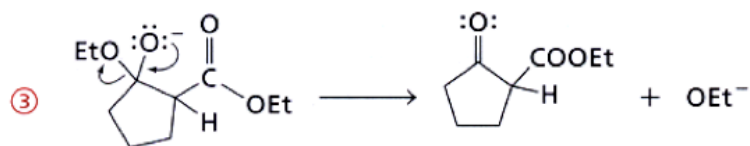
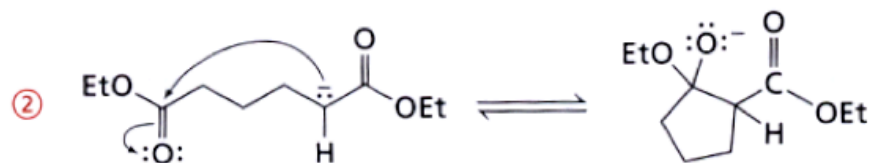
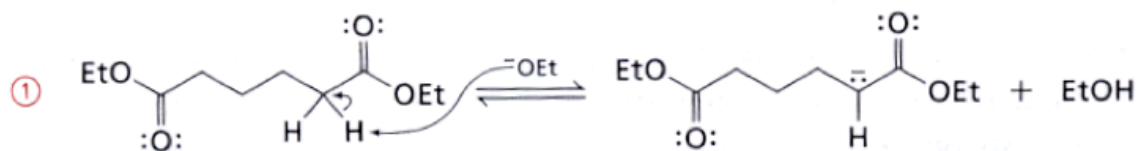
Walter Dieckmann
1869-1925

Academy of Science Munich

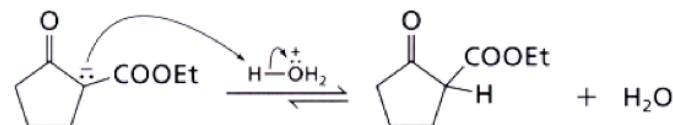
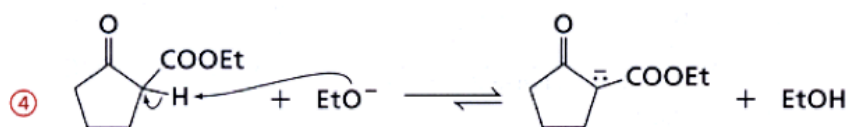


Il meccanismo è del tutto analogo a quello della condensazione di Claisen: generazione dell'enolato, formazione dell'intermedio tetraedrico, espulsione del gruppo uscente, formazione del carbanione stabilizzato per risonanza

La **condensazione di Dieckmann** è una reazione intramolecolare di **diesteri**, con una **base** forte, per dare β -chetoesteri ciclici; i cicli a cinque e sei atomi di **carbonio** risultano più stabili e si formano facilmente con buona resa.



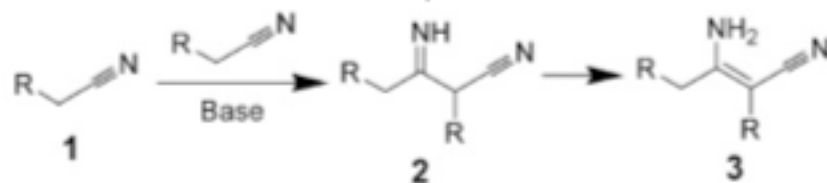
Un trattamento acquoso acido consente di ottenere il prodotto neutro nel quale la funzione carbonilica è all'interno dell'anello



REAZIONE DI THORPE-ZIEGLER

La reazione è una modificazione della condensazione di Dieckmann. L'unica differenza consiste nel fatto che il gruppo dell'estere è sostituito da un gruppo nitrilico.

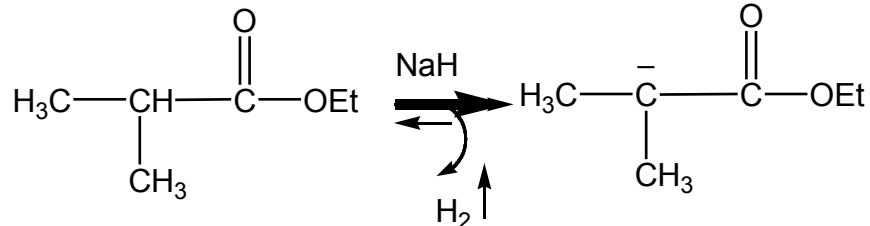
(Spesso si utilizzano 2 moli dello stesso nitrile).



Esterificazione

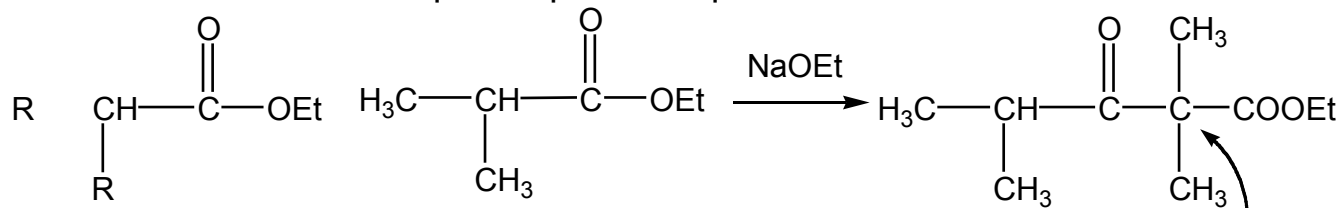
Ci sono delle valide alternative alla reazione con l'alcolato e possono essere:

- **NaH** (idruro di Na), una base molto forte, che tuttavia è una sostanza abbastanza pericolosa perché reagisce molto violentemente con l'acqua prendendo fuoco! Viene per questo motivo commercializzata in olio di vaselina, cosicché lo strato oleoso la rende meno sensibile all'umidità atmosferica e in questa forma un reattivo comodo, si pesa velocemente e si usa con toluene come solvente
- **NaNH₂** (sodio ammidato) un po' meno utilizzata è un'altra base forte venduta in forma macinata e in sospensione di toluene.



Queste basi forti che possono essere utilizzate in normali reazioni di Claisen, diventano indispensabili allorché il numero di atomi di H in posizione adiacente al gruppo carbossilico non siano sufficienti, o meglio quando di H ce ne è uno solo, come per il caso dell'acido isobutilico non è possibile usare l'alcolato perché non può formare il sale sodico che consente di spostare la reazione verso dx! Infatti la reazione non avviene perché non ci sono atomi di H da poter formare un sale con la forma enolica del β -chetoestere!

Se si usa invece NaH la reazione avviene perché il NaH è una base talmente forte che riesce a deprotonare il CH e quindi ci permette di avere la formazione quantitativa del C⁻ (l'alcolato non ce la fa perché non riesce a strappare un numero sufficiente di protoni per effettuare la condensazione) Il NaH riesce a strappare il protone perché è una base molto forte e quindi sposta l'equilibrio:

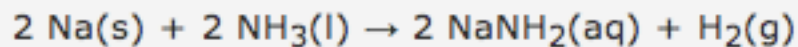


la condensazione di Claisen non viene perché in alfa c'è un solo H

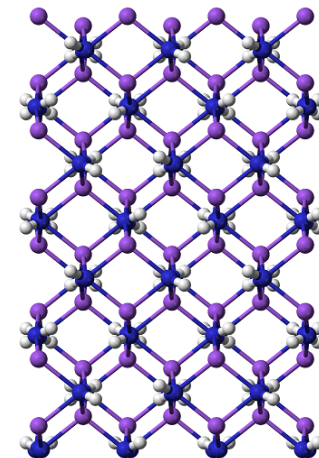
non ho l'equilibrio cheto-enolico

Esterificazione

Preparazione della NaNH_2 (sodio ammidide)



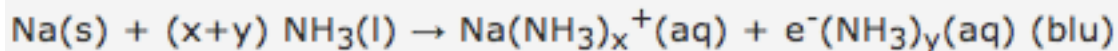
Struttura tipicamente salina dell' NaNH_2 allo stato solido cristallizza come un polimero infinito. La geometria attorno all'atomo di sodio è tetraedrica. E' molto reattiva, si combina con O_2 e reagisce in modo esplosivo con H_2O la sua conservazione non è raccomandabile infatti all'aria, rapidamente assorbe umidità e CO_2 formando prodotti che rendono la miscela esplosiva. La formazione di prodotti di ossidazione è accompagnata da una colorazione anomala, gialla o brunastra. Se si nota un tale cambiamento, la sostanza deve essere immediatamente distrutta, coprendola con toluene e aggiungendo lentamente etanolo sotto agitazione.



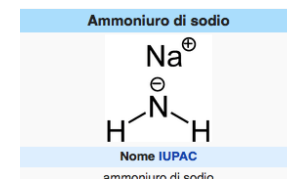
Questo reagente condensante che è una base molto forte (pK_a dell' NH_3) è 34 può essere preparato in laboratorio facendo reagire il Na° con l' NH_3 liquida

Talvolta se la sodioammide non è preparata di fresco alcune reazioni di condensazione non si verificano.

In pratica si usa un bagno refrigerante con ghiaccio secco e solventi come acetone (meno costoso e utilizzabile anche alcool etilico denaturato). Quando l' ambiente di reazione, opportunamente preparato secondo quanto già indicato per le Clasién, è pronto si inserisce in un collo un termometro che sia in grado di misurare T molto basse ($T = -30^\circ\text{C}$) e ci si dota di un refrigerante da cui possa uscire l' NH_3 che evapora; si introduce quindi l' NH_3 liquida facendola fluire nel pallone per semplice rovesciamento della bombola, attraverso un tubo plastico che peschi nel fondo del pallone. Dopo aver immesso l' NH_3 necessaria si disinserisce la bombola e il tubo di immissione che viene sostituito con tappo a smeriglio, si introduce quindi sotto agitazione e in piccoli pezzi il Na° . La soluzione diventa blu scura, colore tipico di una soluzione contenente elettroni solvatati, infatti il Na° dissolto diventa un catione perdendo un elettrone e viene solvatato dall' ammoniaca:



L' ultima reazione, cioè la riduzione dell' NH_3 ad ammidide è catalizzata dalla presenza di tracce di Fe^{3+} che viene in genere aggiunto sotto forma di nitrato o cloruro ferrico. Terminata la reazione si toglie il bagno refrigerante e si lascia evaporare l' NH_3 in eccesso, che si libera mano a mano che viene raggiunta la T ambiente. In fondo al pallone rimane la sodiamide solida in polvere di fresca preparazione con la quale è possibile condurre numerose reazioni che con la commerciale non vengono!



Esterificazione

Reazioni di Claisen incrociate:

Se fosse possibile soltanto condensare due molecole dello stesso estere l'applicabilità della reazione di Claisen sarebbe molto limitata!

E' possibile invece sfruttare tale reazione per ottenere la condensazione fra 2 esteri diversi A e B ottenendosi perciò A-B, B-B, A-A, B-A

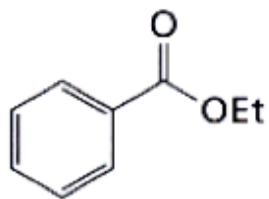
Esempi possono essere la condensazione fra propionato di Et con acetato di Et in presenza di alcolato ottengo:

- propionilacetato di Et
- acetilpropionato di Et
- propionilpropionato di Et
- acetilacetato di Et

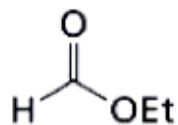
La reazione di Claisen incrociata si può fare con 2 esteri che hanno entrambe 2 atomi di H in posizione adiacente al gruppo carbossilico e si può fare anche quando uno dei 2 esteri ha un solo atomo di H in posizione α oppure non ne ha nessuno: questo estere che non può reagire con un'altra molecola di se stesso, perché non ha atomi di H reagisce con un'altra molecola dell'altro estere. Occorre avere l'accortezza di lavorare in eccesso dell'estere privo di H, es del caso del benzoato di Et e dell'acetato di Et per l'ottenimento del benzoinilacetato di Et (altrimenti reagiscono 2 molecole di acetato di Et):

Alcuni esempi di esteri che non hanno l'H in alfa: il formiato di Et dall'acido formico, l'ossalato di Et dall'acido ossalico, il carbonato di Et dall'acido carbonico. Facendo reagire questi esteri si ottengono composti con un gruppo carbonilico in beta al gruppo carbossilico, situazione che porta all'ottenimento di composti particolarmente reattivi!

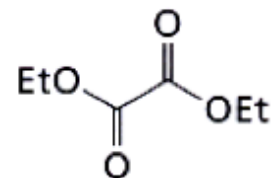
Condensazione di Claisen Mista



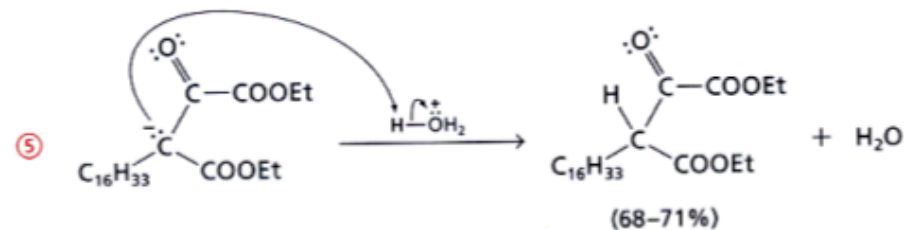
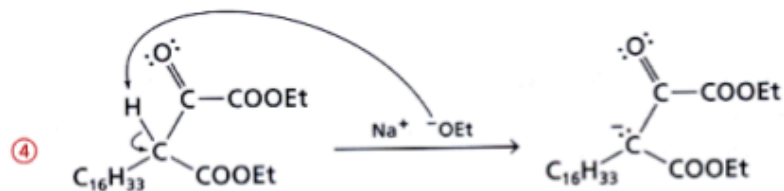
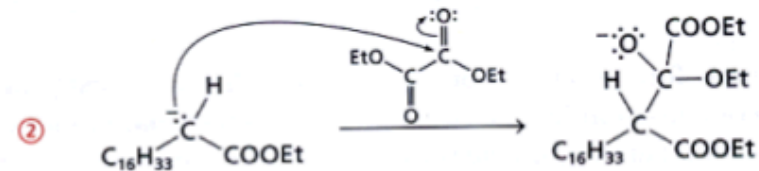
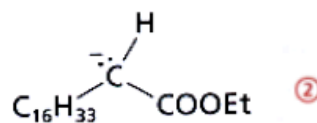
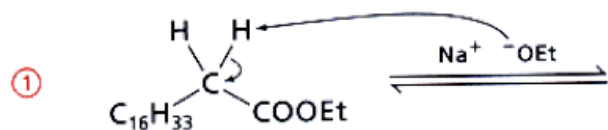
Ethyl benzoate



Ethyl formate



Ethyl oxalate



Esterificazione

Esempi di reazioni con β -chetoesteri derivanti dalla Claisen:

Vi sono tre punti di reattività 2 δ^+ un CH^- decisamente acido

Si possono avere una grande varietà di composti eterociclici a seconda del reagente scelto:

Esterificazione

Altro tipo di reattività importante sui derivati dalla condensazione di Claisen è la **C-ALCHILAZIONE**, ma questa è in genere in competizione con l'**O-ALCHILAZIONE** perciò devono essere scelte opportune condizioni di reazione :

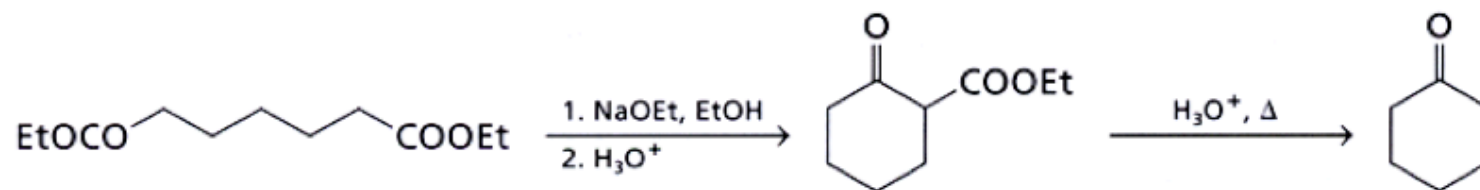
Le 2 reazioni caratteristiche dei β -chetoesteri sono:

- 1) Scissione chetonica a caldo
- 2) Scissione acida o retro-Claisen

Scissione chetonica

Retro-Claisen: l'alcolato fa retrocedere la reazione fino all'estere di partenza e si ha la formazione di un altro estere nuovo!

Sfruttare la decarbossilazione

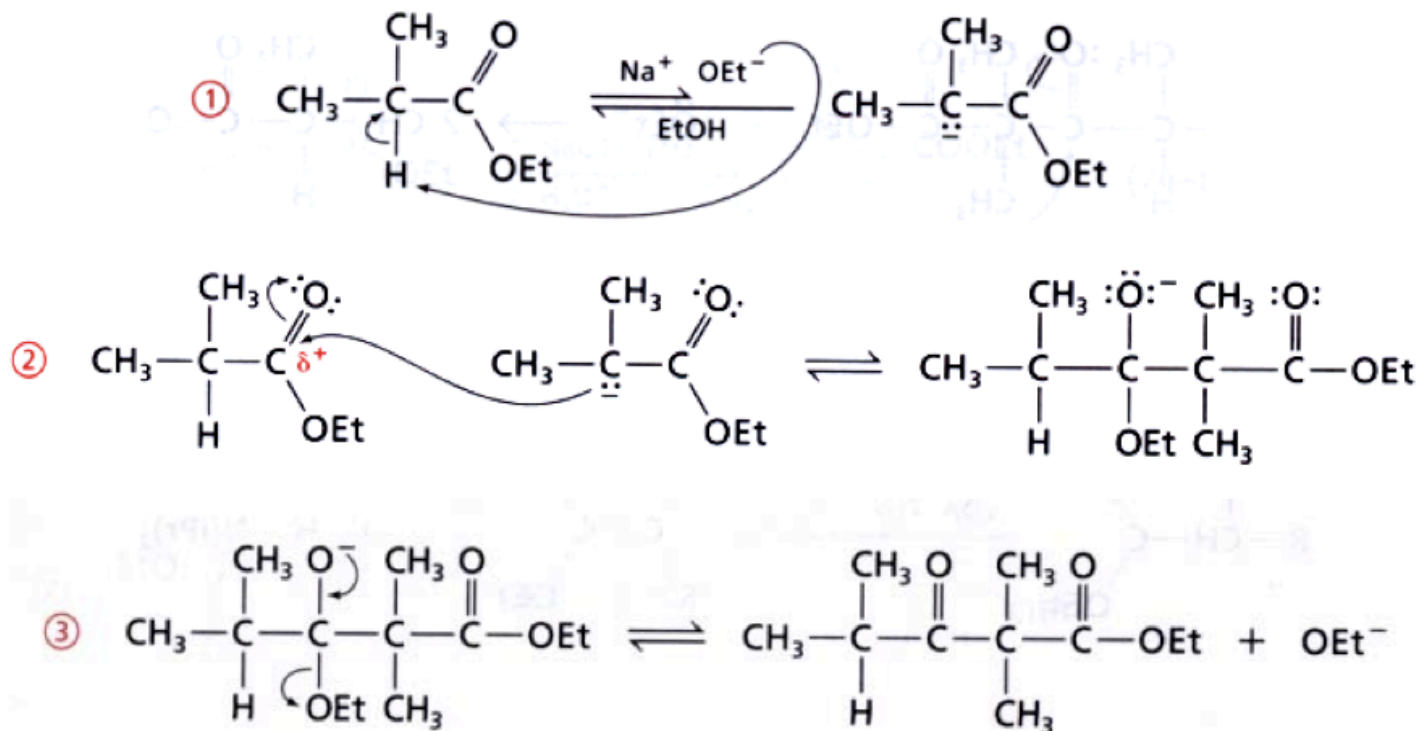


Poiché i β -chetoesteri possono essere facilmente decarbossilati, questa è una strategia sintetica per ottenere cicloalcanoni

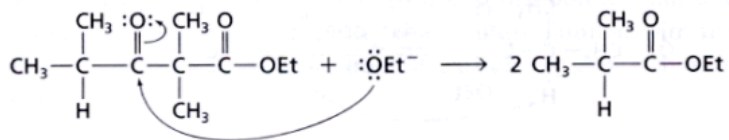
Condensazione di Claisen - Retro Claisen

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.

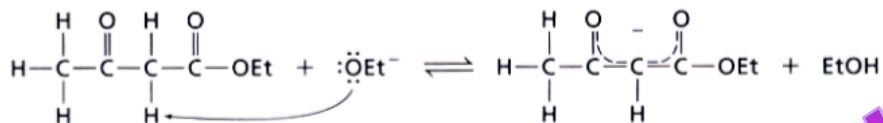
Etil isobutirrato vs etil acetato



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

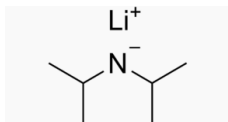


Ethyl acetoacetate

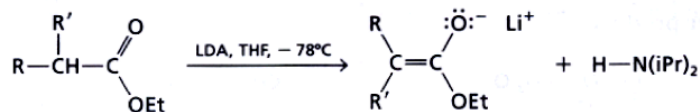
The stabilized enolate is not susceptible to addition of ethoxide ion.

Prevenire la retro-Claisen

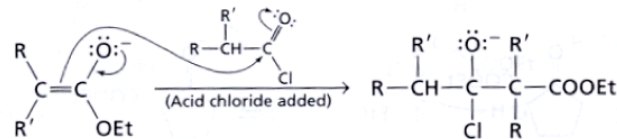
Un metodo per prevenire la retro Claisen è l'utilizzo di basi forti per la generazione dell'enolato



Litio diisopropilammide = LDA



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



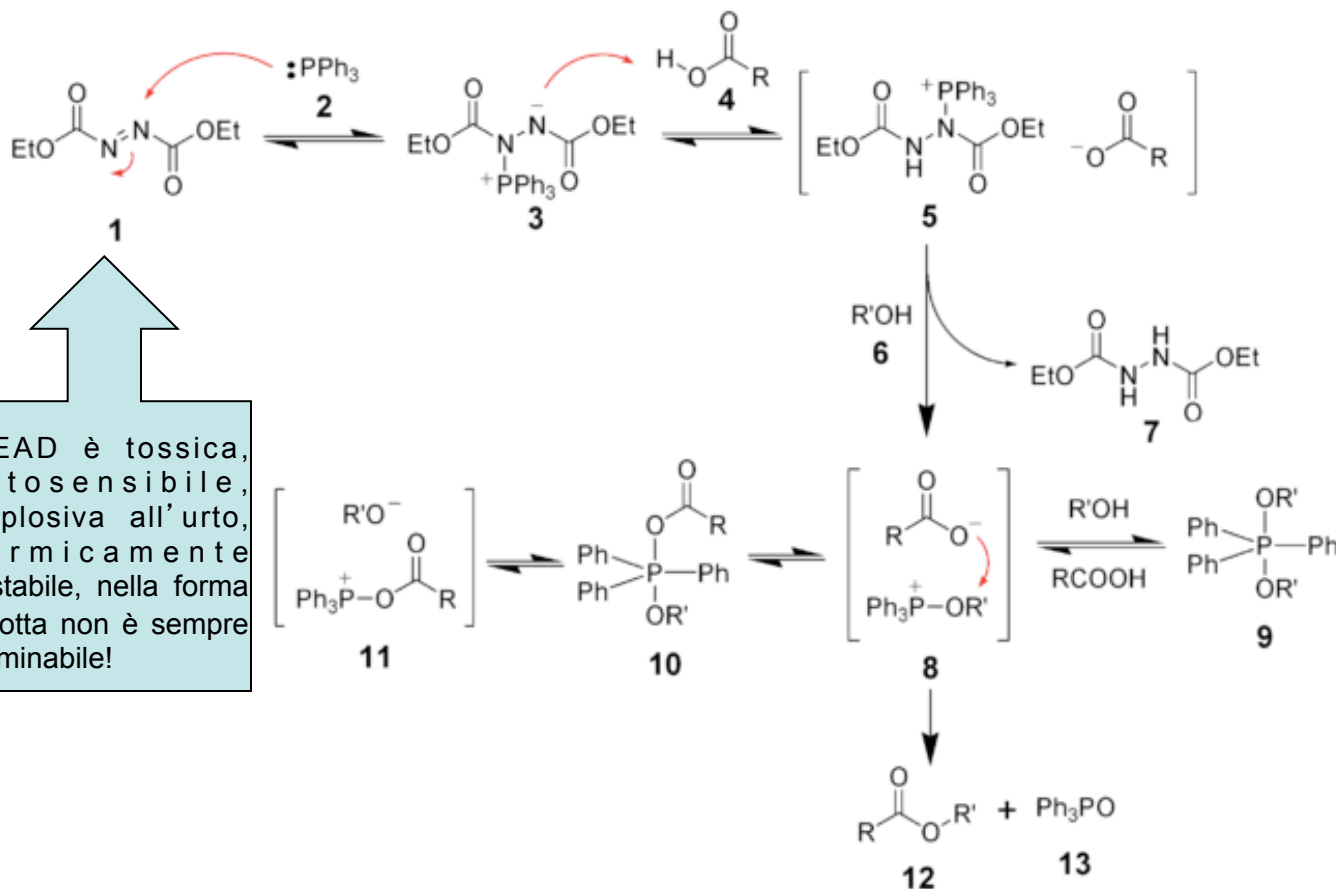
Esterificazione

Sintesi farmaceutiche realizzate via Claisen:

- Trimetoprima
- Fenobarbital
- 5-fluorouracile
- Drostanolone

Altri metodi di Esterificazione

La **reazione di Mitsunobu** (1967) permette la trasformazione di **gruppi ossidrilici** in una grande varietà di **gruppi funzionali**, come **esteri** o **tioli**, utilizzando la **trifenilfosfina** e azodicarbossilati come il Dietil-1,2-idrazina dicarbossilato (Dietil Azodicarbossilato= DEAD). L'**alcol** subisce un'inversione di configurazione durante la reaction.



DEAD è tossica, fotosensibile, esplosiva all'urto, termicamente instabile, nella forma ridotta non è sempre eliminabile!

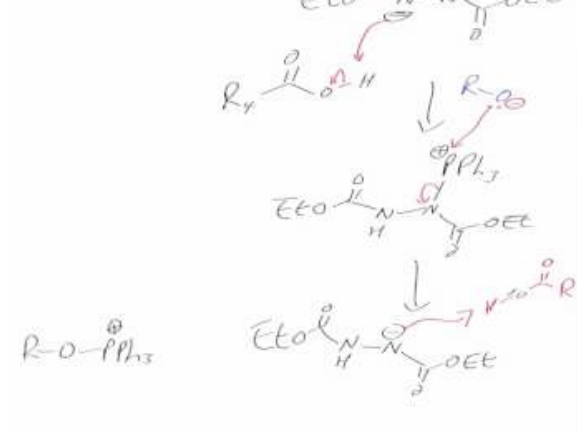
meccanismo di reazione prevede l'attacco della trifetilfosfina (2), che agisce da nucleofilo, sull'azodicarbossilato (1), producendo un intermedio (3) che agisce da base deprotonando l'entità (4, in questo caso un acido carbossilico), che andrà poi a sostituire il gruppo ossidrilico del substrato, e anche l'alcol stesso, andando a formare un ossifosfato (8). Questo intermedio può esistere in varie forme (9, 10 e 11) a seconda delle condizioni della reazione, e risulta attivato verso una sostituzione nucleofila dato che il gruppo ossidrilico è stato convertito in un ottimo gruppo uscente. L'ultima fase della reazione prevede un normale processo S_N2 in cui si forma il nuovo prodotto (12) insieme all'ossido di trifetilfosfina (13).

La reazione viene condotta tramite lenta addizione dell'azodicarbossilato ad una soluzione contenente l'alcol, il nuovo gruppo entrante e la trifetilfosfina dissolti in un solvente il THF a $T = 0^\circ C$.

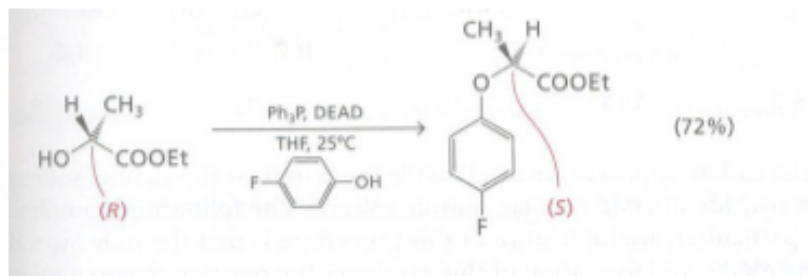
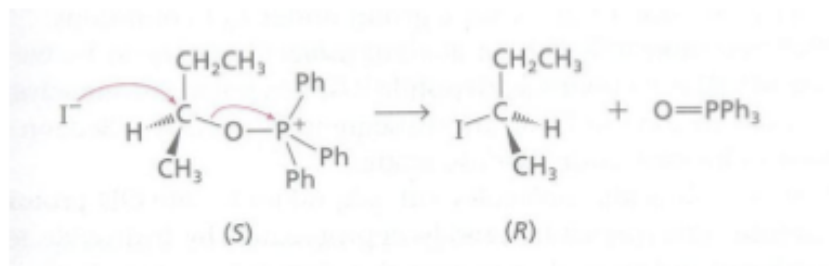
La soluzione viene poi portata a temperatura ambiente e mescolata energeticamente per alcune ore



Oyo Mitsunobu
(1934 - 2003)



Reazione di Mitsunobu - stereochimica (inversione)



Esempio di un alcol che come nel caso di SN2 subisce inversione di configurazione

