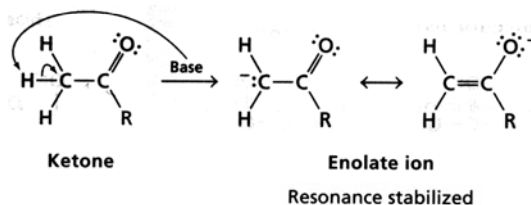


## CHIMICA ACIDO-BASE DI COMPOSTI CARBONILICI

Produzione di enolati: deprotonazione al carbonio in alfa a un gruppo carbonilico (aldeidi, chetoni, esteri)



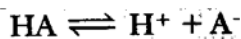
**Che altra reazione può avvenire al centro carbonilico in presenza di una base?**

L'acidità del protone legato al carbonio in alfa compete con la natura elettrofila del carbonio carbonilico, analogamente a quanto accade con gli acidi carbossilici e le ammidi primarie e secondarie

2010 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

1

## Acidità di acidi carbossilici, solfonici e fosforici

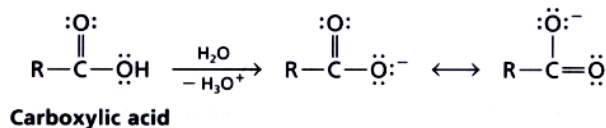


$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]} \quad pK_a = -\log K_a$$

Maggiore è la forza dell'acido più basso è il valore di pKa.

Gli acidi carbossilici tendono a fornire reazioni acido-base con i nucleofili.

Il pKa di un acido carbossilico è circa 5, cosa che li rende le molecole contenenti solamente C, H e O più acide .

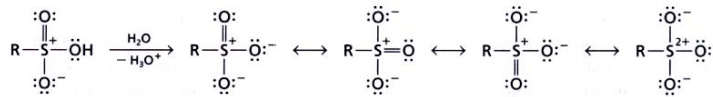


Questa acidità origina dalla stabilizzazione della base coniugata, lo ione carbossilato

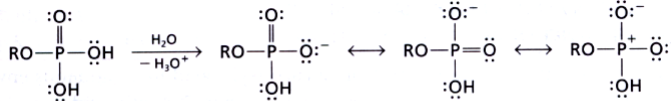
2010 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

2

## Acidità di acidi solfonici (pKa < 0) e fosforici (pKa≈2)



A sulfonic acid



A phosphoric acid

**Gli acidi solfonici e fosforici sono ancora più forti.**

**Gli acidi fosforici in basse concentrazioni possono anche perdere il secondo protone (cosa che accade ad esempio in condizioni fisiologiche)**

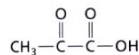
### Esercizio:

**Disegnare le formule di risonanza del dianione di un acido fosforico ottenuto per dissociazione di due protoni (RO-PO<sub>3</sub><sup>2-</sup>)**

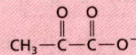
3

2010 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

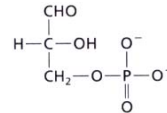
## Acidità di acidi carbossilici, solfonici e fosforici Reazione con H<sub>2</sub>O



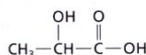
Pyruvic acid



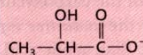
Pyruvate



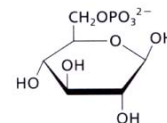
D-Glyceraldehyde-3-phosphate



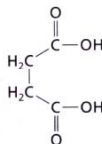
Lactic acid



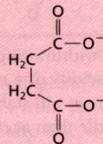
Lactate



D-Glucose-6-phosphate



Succinic acid



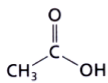
Succinate

**In acqua tutti questi acidi si dissociano**

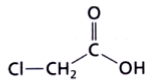
4

2010 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

## Variazione di acidità - Effetti Induttivi

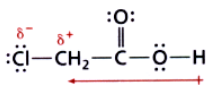


$pK_a = 4.75$

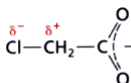


$pK_a = 2.86$

Perchè l'acido cloro acetico ha una  $pK_a$  più bassa?



Una razionalizzazione semplificata si basa sull'elettronegatività dei sostituenti: la maggior elettronegatività del cloro rende più positivo il carbonio ad esso legati che a sua volta sottrae densità elettronica al carbonio carbonilico e all'ossigeno, rendendo il legame O-H più debole e di conseguenza il protone più acido.



Un effetto analogo viene svolto sulla base coniugata che risulta quindi più stabile.

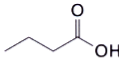
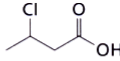
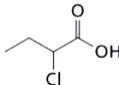
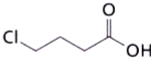
## Variazione di acidità - Effetti Induttivi

### Derivati acido acetico

Derivative	$pK_a$	Derivative	$pK_a$
$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OH}$	4.75	$\text{Cl}_2\text{CHC}(=\text{O})\text{OH}$	1.48
$\text{F}-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$	2.59	$\text{Cl}_3\text{CC}(=\text{O})\text{OH}$	0.70
$\text{Cl}-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$	2.85	$\text{CH}_3-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$	4.87
$\text{Br}-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$	2.90	$\text{HO}-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$	3.83
$\text{I}-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$	3.12	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$	4.35

## Variazione di acidità - Effetti Induttivi

### Derivati acido butanoico

Compound	$pK_a$	Compound	$pK_a$
	4.81		4.05
	2.86		4.52

Possiamo quindi dire che gli effetti induttivi influenzano l'acidità degli acidi carbossilici: gruppi elettron attrattori aumentano l'acidità; elettron donatori la diminuiscono

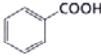
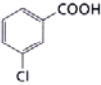
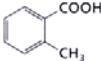
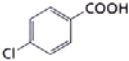
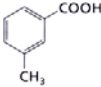
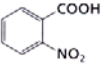
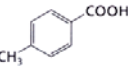
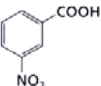
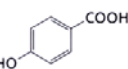
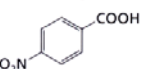
Inoltre l'effetto diminuisce all'aumentare del numero di atomi che separano il sostituito dalla funzione carbossilica

7

2010 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

## Variazione di acidità - Effetti Induttivi

### Derivati acido benzoico

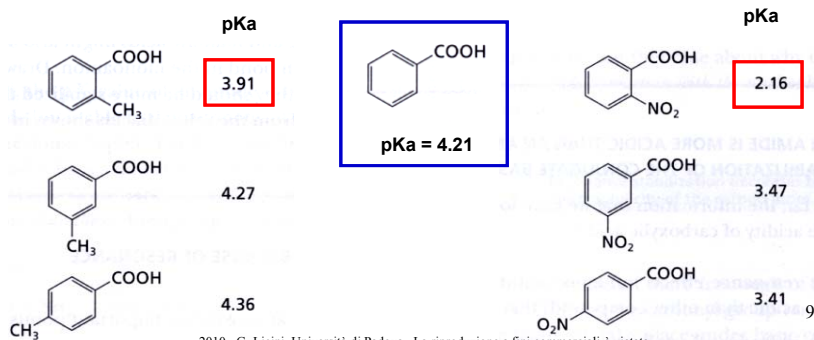
Compound	$pK_a$	Compound	$pK_a$
	4.21		3.82
	3.91		3.98
	4.27		2.16
	4.36		3.47
	4.48		3.41

2010 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

8

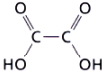
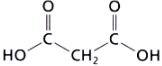
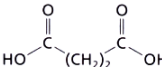
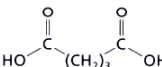
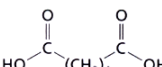
Anche nel caso dei derivati degli acidi benzoici possiamo individuare un effetto induttivo dei sostituenti in anello sull'acidità del sistema. Anche in questo caso i sostituenti elettronattrattori (EWG) aumentano l'acidità mentre quelli elettron donatori la diminuiscono (EDG).

E' interessante notare che la presenza di un sostituito in posizione orto porta ad una diminuzione sul valore della pKa, indipendentemente dalla natura del sostituito. Questo fenomeno, conosciuto come *effetto orto*, deriva da interazioni di carattere sterico tra il sostituito e la funzione carbossilica.



2010 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

## Acidi dicarbossilici

Compound	Name	pK <sub>1</sub>	pK <sub>2</sub>
	Oxalic acid	1.23	4.19
	Malonic acid	2.83	5.69
	Succinic acid	4.16	5.61
	Glutaric acid	4.34	5.41
	Adipic acid	4.43	5.41

Sulla base di quanto visto precedentemente, questi acidi sono più acidi dell'acido acetico, per lo meno per quel che riguarda la dissociazione della prima funzione carbossilica, e l'effetto del sostituito dipende fortemente dal numero di legami che lo separano dalla funzione acida.

Il valore più alto della seconda pKa dipende dalla presenza di un sostituito carbossilato (effetto elettron-donatore) e dalla solvatazione.

## Esercizio:

La prima dissociazione dell'acido ossalico e malonico può anche essere aumentata dalla formazione di un forte legame ad idrogeno nel mono-anione.

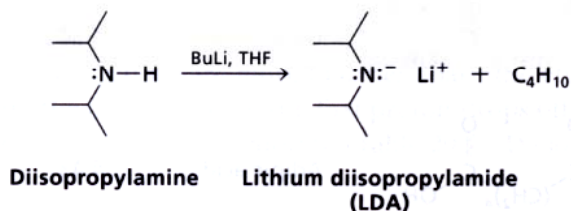
Disegnare queste strutture e spiegare perchè dovrebbero essere più stabilizzate rispetto a quelle generate dagli altri diacidi mostrati nella tabella precedente.

## Acidità di acidi carbossilici

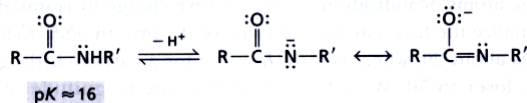
1. Gli effetti di risonanza sono molto importanti nel determinare l'acidità dei composti organici, rendendo gli acidi carbossilici i composti organici più acidi tra quelli che contengono gruppi O-H
2. Gli effetti induttivi di sostituenti presenti sulla molecola modulano la sua acidità rimuovendo o donando densità elettronica dal o al gruppo carbossilico

## Acidità di ammidi

Per le ammidi, confrontate con le corrispondenti ammine, valgono le stesse considerazioni. Un'ammina ( $pK_a \approx 40$ ) può essere deprotonata solo se si utilizza una base molto forte, quale un alchil litio.

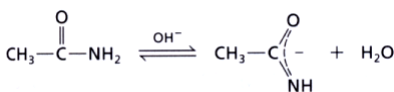


## Acidità di ammidi



Un'amide può essere deprotonata da basi molto meno forti di un alcol litio. In presenza di ioni  $\text{OH}^-$  esse essere deprotonate almeno in parte.

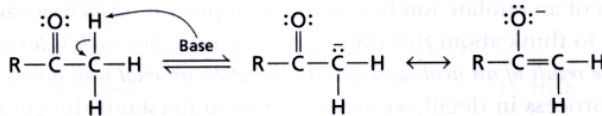
Ricorderete che tra tutti i derivati degli acidi le ammidi sono quelle che si idrolizzano più difficilmente in condizioni basiche. Infatti l'amide deprotonata stabilizzata per risonanza è meno prona a reagire con un  $\text{OH}^-$  del carbonile degli altri derivati degli acidi.



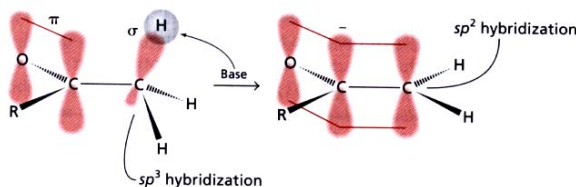
*L',N-dimetilbutanamide viene idrolizzata in NaOH acquoso più velocemente della butanamide stessa. Perché?*

## Acidità di un chetone

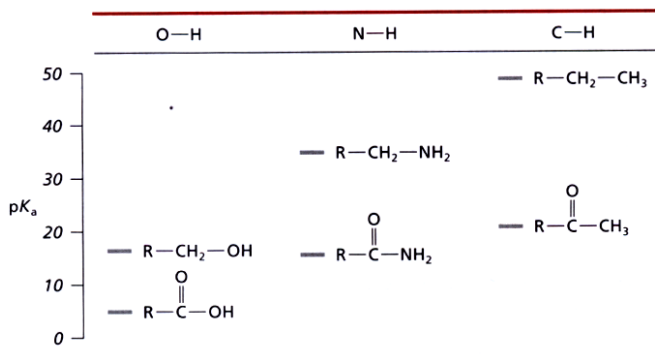
Per un composto come l'acetone noi potremmo pensare che il gruppo metile in  $\alpha$  al carbonile si comporti come un OH di un acido carbossilico o un NH di un'amide. Infatti in presenza di una base forte, il protone può essere rimosso generando un carbanione che viene chiamato **enolato**.



La stabilizzazione della carica negativa mediante risonanza consente di spiegare il perchè la  $\text{p}K_a$  di un protone legato ad un carbonio in  $\alpha$  a un carbonile ha un valore  $\approx 20$  rispetto a CH di un alcano ( $\text{p}K_a \approx 50$ ).



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



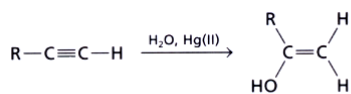
Per cui è importante ricordare che la presenza di un gruppo carbonile rende i protoni di un gruppo in a più acidi rispetto all'analogo idrocarburo

15

2010 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

## Come si forma un enolato?

L'enolato altro non è che il prodotto di una reazione acido base di un enolo. Un enolo può anche essere chiamato alcol vinilico. Si può ottenere per idratazione di un alchino:



L'enolo però non è un composto stabile e si trasforma velocemente in un composto carbonilico mediante un processo chiamato tautomeria (**tautomeria cheto-enolica**)

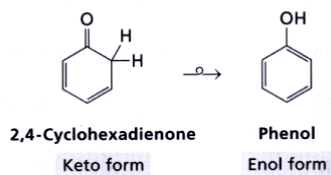


16

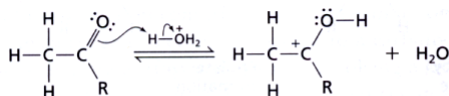
2010 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata



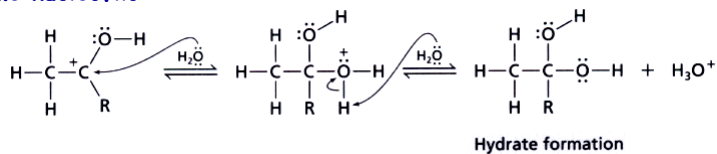
**Esercizio: nel seguente processo la forma enolica è favorita: perchè?**



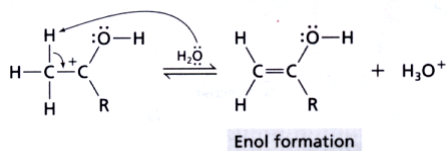
**Meccanismo della tautomeria cheto-enolica (ambiente acido):**



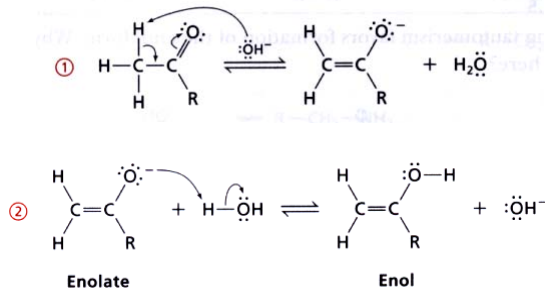
**H<sub>2</sub>O come nucleofilo**



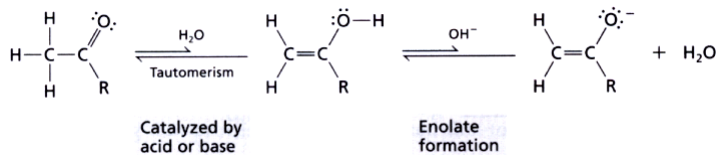
**H<sub>2</sub>O come base**



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



## Formazione di enolati a partire da composti carbonilici:



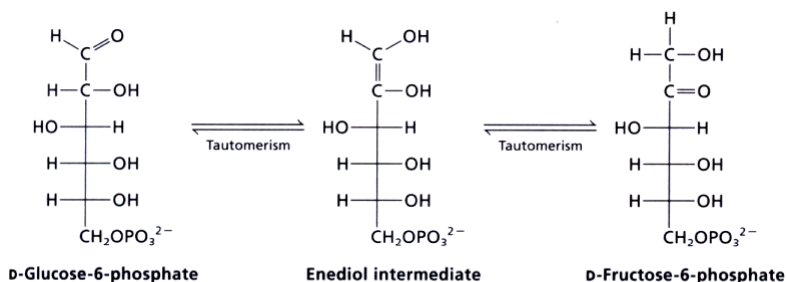
2010 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

19

## Reazioni di isomerizzazione di composti carbonilici

### Processo di glicolisi:

Isomerizzazioni di zuccheri mediante trasposizione della funzione carbonilica (D-glucosio fosfato a D-fruttosio fosfato)



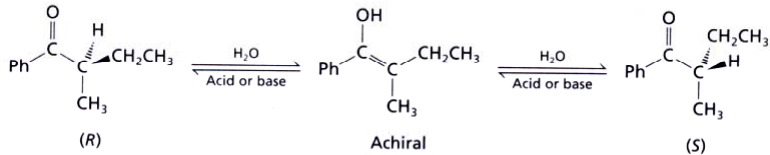
La reazione avviene via formazione di un endiolo acido catalizzata (l'enzima utilizza funzioni acide)

2010 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

20

## Reazioni di racemizzazione di composti carbonilici

Se un chetone enantiopuro viene trattato con un acido o una base racemizza attraverso la formazione di un intermedio achirale, l'enolo



La racemizzazione è un processo energeticamente favorito poiché la concentrazione dell'enantiomero di partenza si dimezza durante il processo

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T \Delta S^\circ$$

$$\Delta H^\circ = 0 \text{ minima interazione intermolecolari in soluzione,}$$

$$\Delta S^\circ = -R x_1 \ln x_1 - R x_2 \ln x_2$$

Per un racemo, all'equilibrio,  $x_1 = x_2 = 1/2$

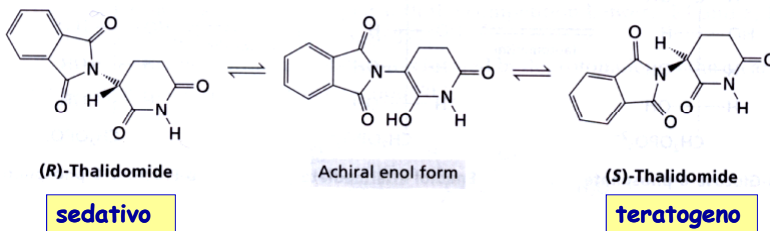
$$\Delta S^\circ = -1/2R \ln 1/2 - 1/2R \ln 1/2 = -R \ln 1/2 = R \ln 2$$

$$\Delta G^\circ = -T \Delta S = -RT \ln 2 = -0.41 \text{ Kcal/mol a } 25^\circ\text{C}$$

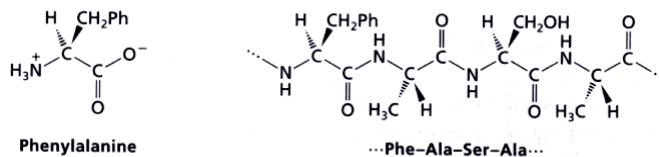
21

2010 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

## Reazioni di racemizzazione di composti carbonilici Racemizzazione dell'(R)-Thalidomide



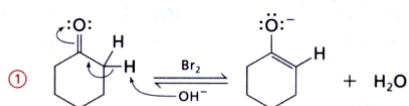
Anche gli ammino acidi possono racemizzare con questo tipo di meccanismo, anche se questo normalmente non avviene in condizioni fisiologiche



22

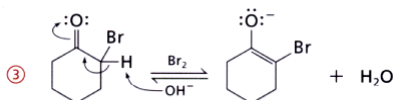
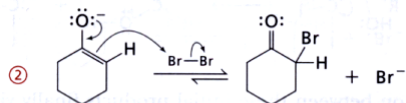
2010 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

## **$\alpha$ -Alogenazione di chetoni (via enolato, condizioni basiche)**



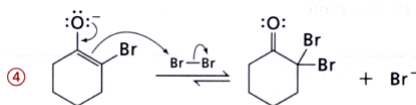
**Formazione dell'enolato**

**Addizione elettrofila**



**Formazione di un enolato (H più acido)**

**Addizione elettrofila  
(Dibromo derivato)**



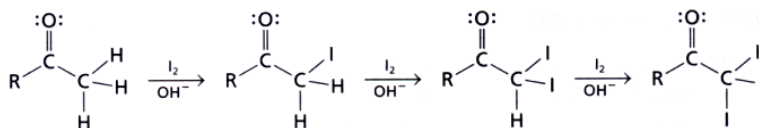
2010 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

23

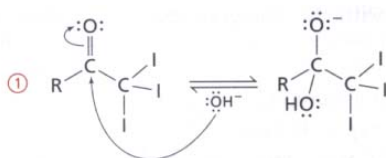
**Ne consegue che la reazione di mono alogenazione non può essere ottenuta in condizioni basiche.**

**La maggior reattività dei prodotti può essere sfruttata per la produzione di aloformio (iodoformio, bromoformio, cloroformio)**

## **Reazione di aloformio**



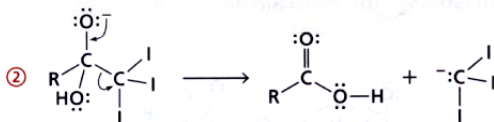
**L' $\alpha,\alpha,\alpha$ -triiodometilchetone reagisce con uno ione idrossido**



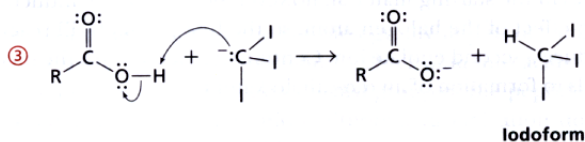
2010 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

24

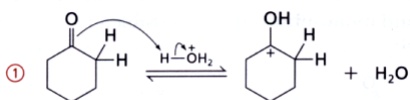
Si genera un intermedio tetraedrico. l' $\alpha,\alpha,\alpha$ -triiodometil carbanione è un gruppo uscente relativamente buono in queste condizioni di reazione.



La protonazione del carbanione genera lo iodoformio.

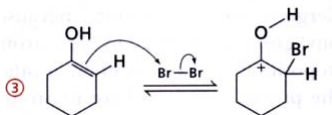
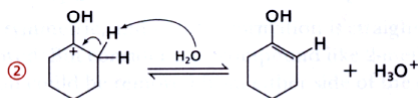


## $\alpha$ -Alogenazione di chetoni (condizioni acide)



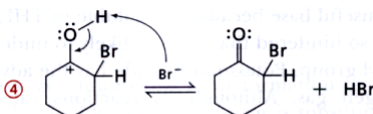
Protonazione del chetone

Formazione dell'enolo



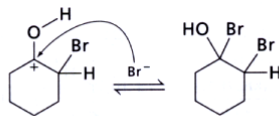
Addizione elettrofila

$\text{Br}^-$  agisce da base e rigenera la funzione carbonilica



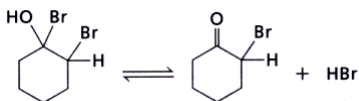
## $\alpha$ -Alogenazione di chetoni (condizioni acide)

Cosa accade se  $\text{Br}^-$  porta un attacco nucleofilo al carbonio carbonilico?



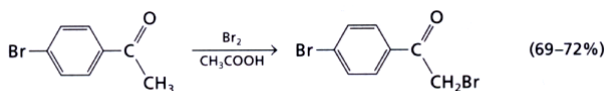
Geminal bromohydrin

Unstable



Si genera una bromidrina geminale che è instabile e rigenera la funzione carbonilica eliminando HBr

L' $\alpha$ -bromo-chetone enolizza più lentamente del chetone non sostituito e quindi si può ottenere il prodotto monoalogenato.

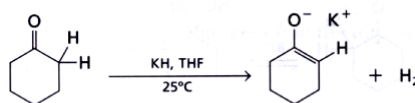
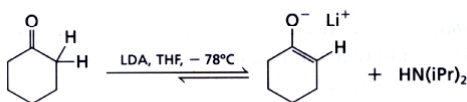


2010 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

27

## Sintesi di enolati con basi forti

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



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

2010 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

28

Un enolato generato in queste condizioni è generalmente stabile.

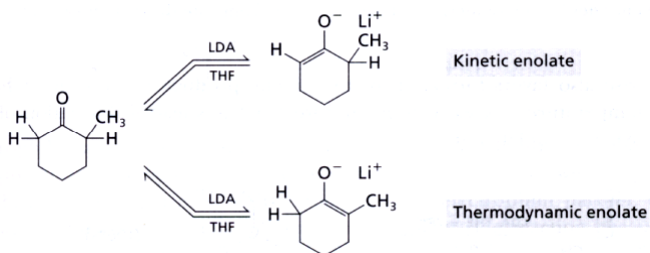


Solitamente si disegna un enolato con la carica localizzata sull'atomo di ossigeno:

- L'ossigeno è più elettronegativo e quindi queste sono le forme di risonanza più significative
- Cationi piccoli quali il  $\text{Li}^+$  e  $\text{K}^+$  hanno maggior affinità per l'ossigeno che per il carbonio.

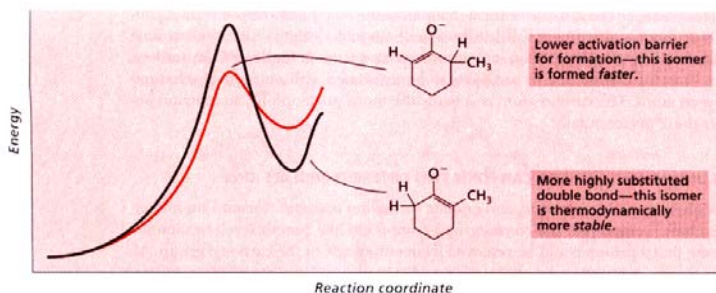
Comunque l'atomo di carbonio è più nucleofilo e quindi è in questa posizione che le reazioni avvengono preferenzialmente

Cosa avviene se abbiamo un chetone non simmetrico?



Si possono formare due enolati: il primo è quello che si forma più velocemente e viene chiamato **prodotto cinetico** (enolato cinetico). Il secondo è quello più stabile e viene chiamato **prodotto termodinamico** (alchene tetrasostituito). È quello che si forma principalmente se il sistema viene portato all'equilibrio.

## Prodotto cinetico vs prodotto termodinamico

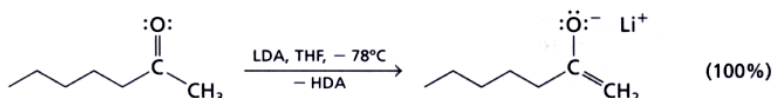


I protoni in posizione 6 sono meno ingombri da un punto di vista sterico, per cui possono essere rimossi più facilmente se si utilizza una base stericamente ingombra come l'LDA. Per cui scegliendo le condizioni di reazione possiamo favorire la formazione di un prodotto (**prodotto cinetico**) o dell'altro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

31

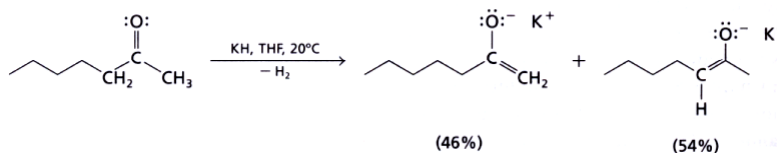
2010 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

### Controllo cinetico



Base forte e ingombra, bassa temperatura

### Controllo termodinamico



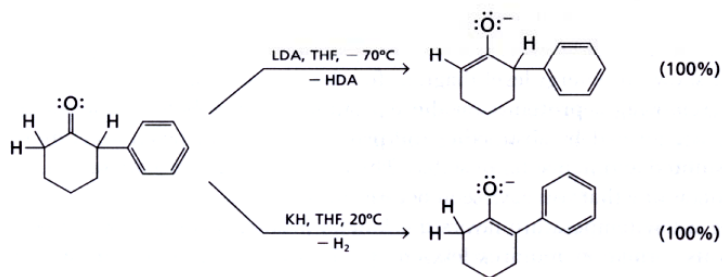
Base meno forte poco ingombra, alta temperatura

2010 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

32



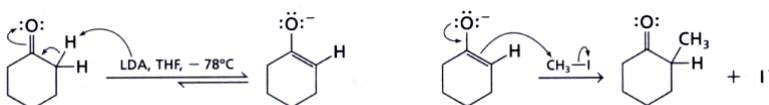
## Esercizio: Razionalizzare la selettività di queste due reazioni.



2010 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

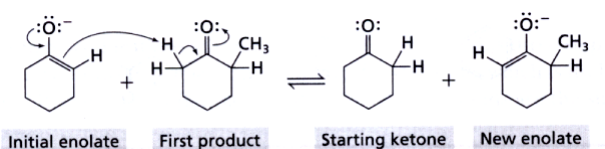
33

## Reazione di un enolato con un alogenuro alchilico



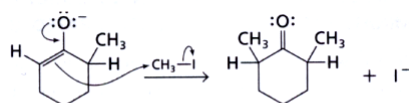
Se si tratta un enolato con un alogenuro alchilico si ottiene un prodotto di alchilazione. La reazione procede con un tipico meccanismo  $\text{S}_{\text{N}}2$  se l'alogenuro è primario. Con alogenuri secondari e terziari i prodotti di eliminazioni prevalgono poiché l'enolato è una base forte.

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



34

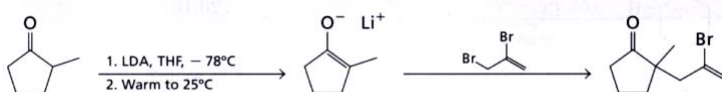
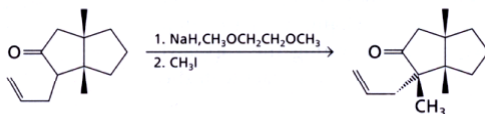
2010 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata



Second product

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

**In alcuni casi si possono ottenere selettivamente prodotti di mono-alchilazione**

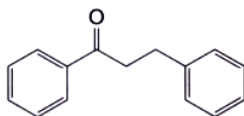


2010 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

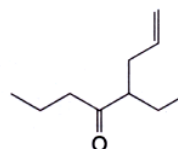
35

**Esercizio: Come preparereste questi composti utilizzando un'alchilazione? Potete utilizzare composti organici fino a 8 atomi di carbonio e qualsiasi reagente inorganico**

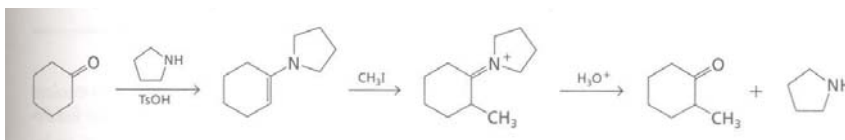
a.



b.



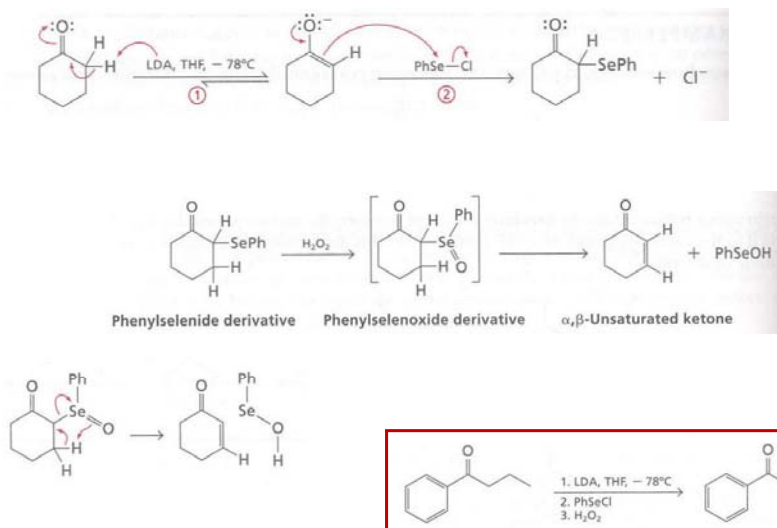
**Alchilazione via enammine**



2010 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

36

## Reazione con il fenil selenio cloruro



2010 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

37

**Table 20.5**

A summary of reactions between ketone enols or enolates and electrophiles.

Electrophile	Conditions	Summary (see text for details)
H <sup>+</sup> (HX)	Aqueous acid or base Preformed enolate <sup>a</sup>	Enolization; tautomerism; racemization of a chiral ketone Protonation of an enolate ion regenerates the starting ketone. Racemization occurs if formation of the enolate destroys a chiral center.
Cl <sup>+</sup> , Br <sup>+</sup> , I <sup>+</sup> (X <sub>2</sub> )	Aqueous acid Aqueous base	Monosubstitution at the <i>alpha</i> position is readily controlled. Polysubstitution at the <i>alpha</i> position occurs; methyl ketones are cleaved to produce the carboxylate salt and haloform (CHX <sub>3</sub> ).
R <sup>+</sup> (RX)	Preformed enolate <sup>a</sup>	Primary alkyl halides react by an S <sub>N</sub> 2 process; secondary and tertiary alkyl halides give elimination products. Polyalkylation of the ketone can be a complication. Equilibration between kinetic and thermodynamic enolates can also give a mixture of products.
PhSe <sup>+</sup> (PhSeCl)	Preformed enolate <sup>a</sup>	Monosubstitution at the <i>alpha</i> position is readily controlled. Equilibration between kinetic and thermodynamic enolates is usually not a problem.

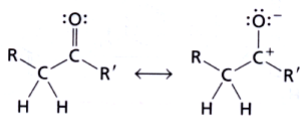
<sup>a</sup>Preformed enolate refers to the product of the ketone with a reagent like LDA in THF at -78 °C.

2010 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

38

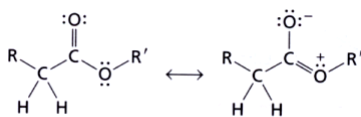
## Enolati di esteri o nitrili

La pKa di un protone in alfa di un estere (pKa=24-25) è 4-5 ordini di magnitudine maggiore di quella di un chetone e aldeide (pKa ca. 20). Questo deriva dalla minore stabilizzazione dell'anione poiché il sistema carbossilico è già parzialmente delocalizzato ancor prima della deprotonazione.



Ketone

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



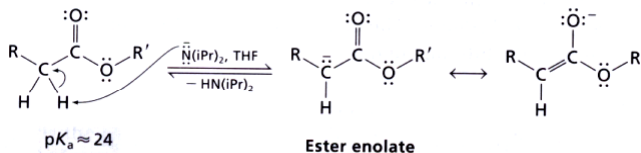
Ester

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

© 2010 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

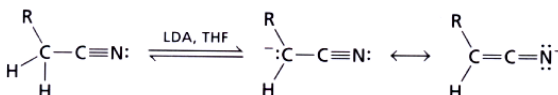
39

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



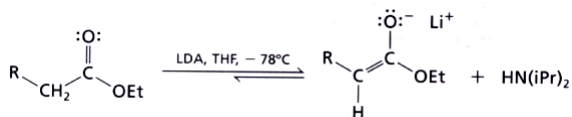
Ester enolate

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

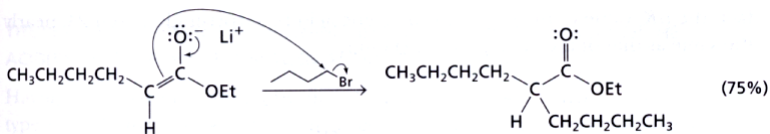


© 2010 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

40

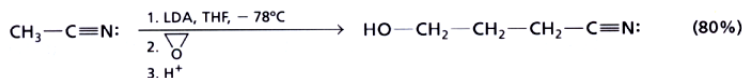
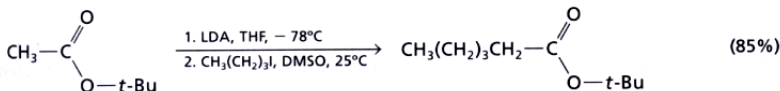
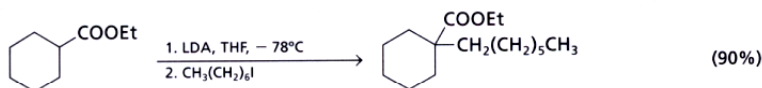


**Se si utilizzano basi forti come LDA reazioni tipo condensazione usualmente non competono**



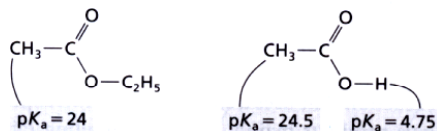
**Una volta formato, l'enolato può reagire con un alogenuro alchilico con un tipico meccanismo  $\text{S}_{\text{N}}2$  portando al prodotto alchilato. Se si utilizzano alogenuri secondari o terziari la reazione di eliminazione può competere poiché lavoriamo in presenza di una base forte.**

**Come elettrofili possono essere usati alogenuri alchilici o epossidi**

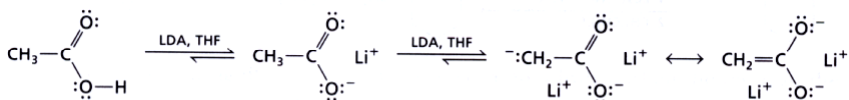


## Enolati di acidi

Può essere generato l'enolato di un acido?

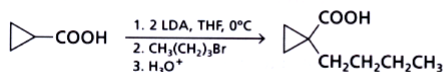
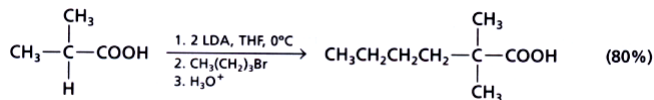


La pKa dei protoni di un carbonio in  $\alpha$  al carbonio di un acido ha un valore confrontabile con quella di un estere



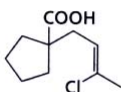
Per cui in presenza di 2 equiv. di base si ottiene l'enolato

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

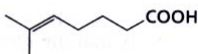


La reazione è analoga alla formazione di un enolato di un estere, alchilazione e idrolisi. E' quindi più semplice da un punto di vista operativo e la reazione di condensazione non compete.

a.

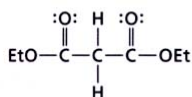


b.

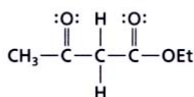


**Esercizio:** proporre delle vie sintetiche per i seguenti composti partendo sia da un acido che da un estere e da un organo alogenuro con 6 o meno atomi di carbonio

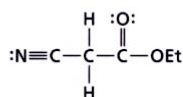
## Malonati, acetoacetati, cianoacetati



Diethyl malonate



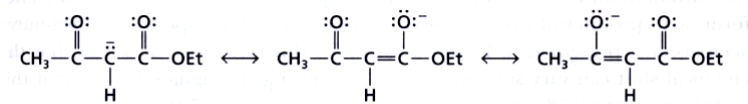
Ethyl acetoacetate



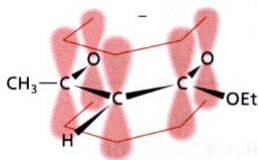
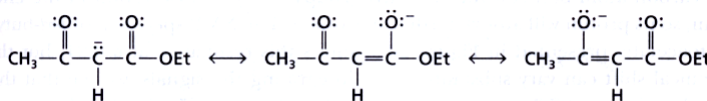
Ethyl cyanoacetate

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

Questi protoni hanno una pKa= 10-14.

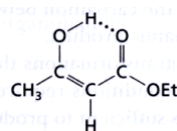


## Enolati fortemente stabilizzati per risonanza



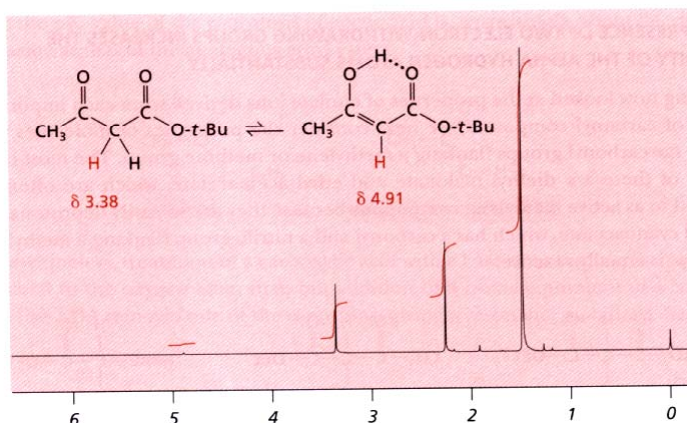
La carica viene delocalizzata su tutto il sistema: i due carbonili e il carbonio metinico.

D'altro canto già il derivato di partenza esiste parzialmente nella forma enolica, stabilizzato da legami idrogeno intramolecolari



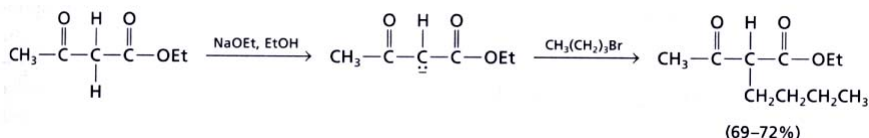
Ethyl acetoacetate

## Spettro $^1\text{H}$ NMR (300 MHz) del terz-butil acetato



In che rapporto sono? Potete determinarlo via  $^1\text{H}$  NMR?

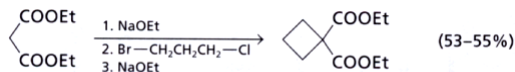
## Reazioni di alchilazione con reagenti contenenti metileni attivati



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

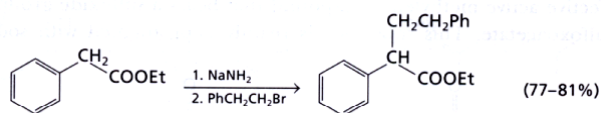
In presenza di un eccesso di base si ottiene la doppia sostituzione

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



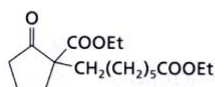


Anche la presenza di un gruppo fenile riesce ad attivare un metilene consentendo l'ottenimento di  $\alpha$ -chetoni e esteri

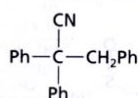


**Esercizio:** Come preparereste i seguenti composti utilizzando un alogenuro alchilico e un derivato con metilene attivati?

a.

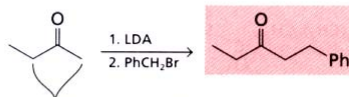


b.

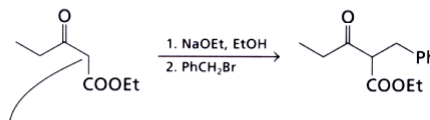


### Decarbossilazione di funzioni carbossiliche in $\beta$ a gruppi carbonilici

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

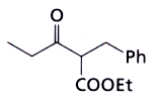
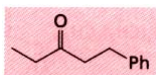


The formation of a specific enolate will be difficult with such a simple substrate; polyalkylation will probably be a major complication, too.

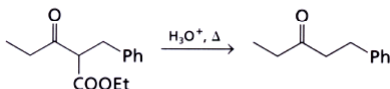


Specific formation of a carbanion at this position will be straightforward, but the product will have an ester group.

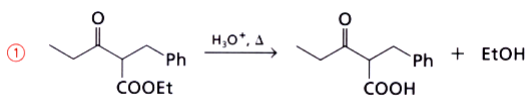
Cosa possiamo fare se in realtà vogliamo il prodotto mono funzionalizzato?



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

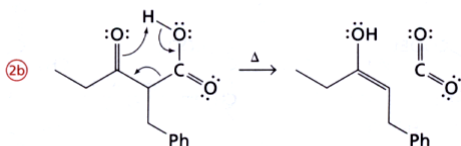


### Decarbossilazione di funzioni carbossiliche in $\beta$ a gruppi carbonilici



Idrolisi acida

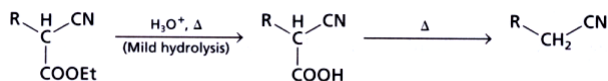
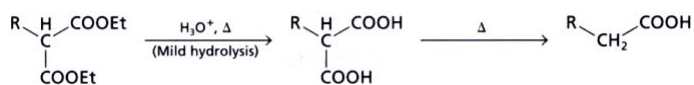
L'acido carbossilico che si forma ha una funzione  $C=O$  in posizione  $\beta$  che facilita la rimozione di  $CO_2$  in ambiente acido grazie alla formazione di un enolo.



### L'eno lo poi tautomerizza generando il chetone



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



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

2010 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

53

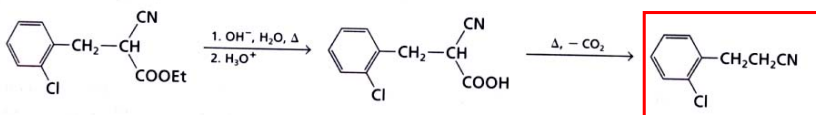
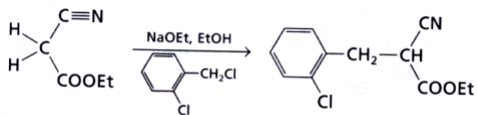
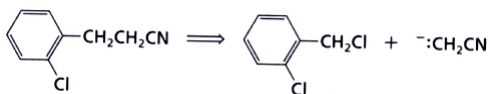
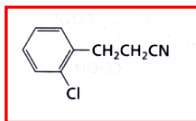
### Composti con metileni attivati che sono enolato equivalenti

Reagent	Carbanion	Enolate equivalent

2010 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

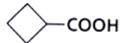
54

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

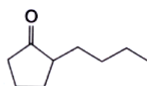


**Esercizio:** Come preparereste questi composti utilizzando un precursore dicarbonilico?

a.



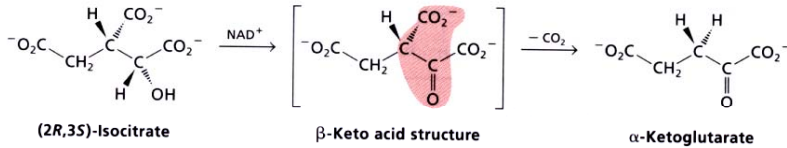
b.



## Decarbossilazione di $\beta$ -cheto acidi - importante trasformazione metabolica in processi biologici

Questo processo avviene a causa della intrinseca instabilità degli acidi  
carbossilici in  $\beta$  a una funzione carbonilica  
Ciclo dell'acido citrico - metabolismo aerobico

Ossidazione della funzione alcolica a CO da parte del  $\text{NAD}^+$  produce un  
intermedio  $\beta$ -chetoacido che decarbossila fornendo l' $\alpha$ -chetoglutarato.

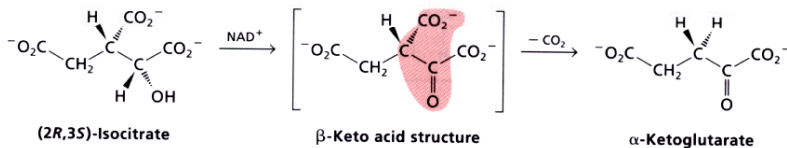


**Il meccanismo di decarbossilazione non è molto diverso da quello che  
abbiamo visto avvenire in soluzione.**

57

2010 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

Ossidazione della funzione alcolica a CO da parte del  $\text{NAD}^+$  produce un  
intermedio  $\beta$ -chetoacido che decarbossila fornendo l' $\alpha$ -chetoglutarato.

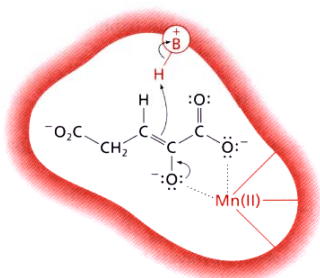
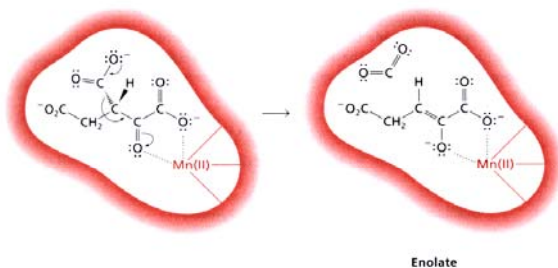


**Il meccanismo di decarbossilazione non è molto diverso da quello che  
abbiamo visto avvenire in soluzione.**

58

2010 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

La perdita di  $CO_2$  porta alla formazione di un enolato che è stabilizzato dalla presenza di un catione  $Mn(II)$  presente nel sito attivo dell'enzima.



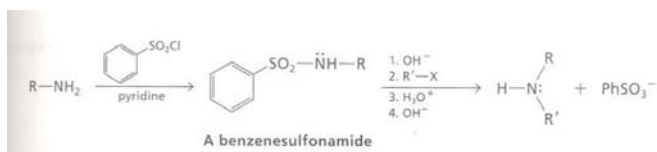
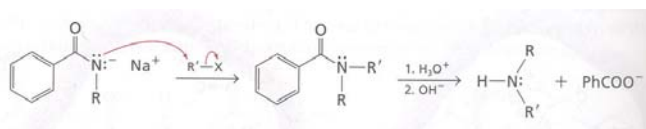
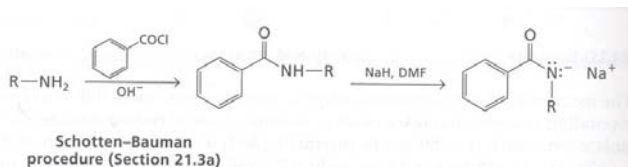
$\alpha$ -Ketoglutarate

Protonazione dell'enolato porta ad ottenere il derivato carbonilico corrispondente

2010 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

59

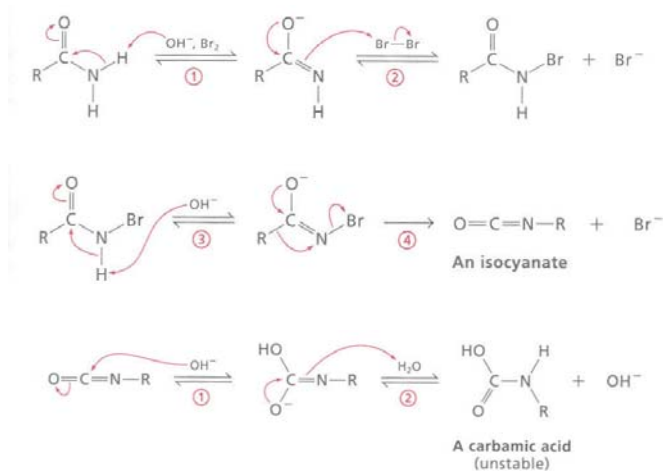
## Alchilazione di ammidi



2010 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

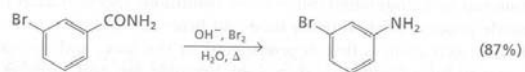
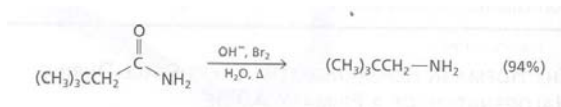
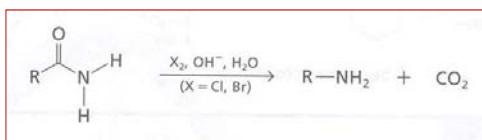
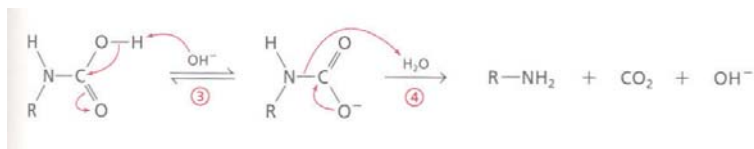
60

## Riarrangiamento di Hofmann (alogenazione di un'ammina primaria porta all'ammina corrispondente con perdita di CO<sub>2</sub>)



2010 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

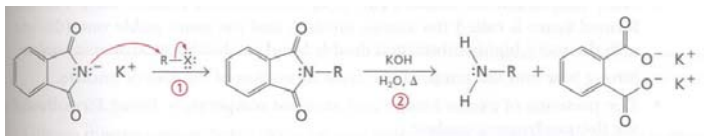
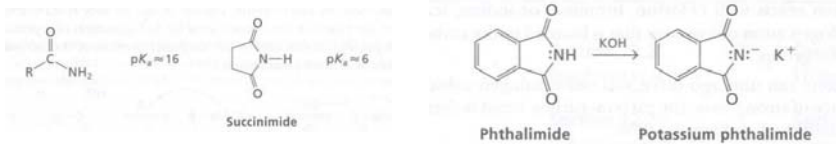
61



2010 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

62

## Sintesi di Gabriel Sintesi di ammine primarie



Hydrazine in ethanol is often used to liberate the amine from an *N*-alkyl-phthalimide derivative. Propose a reasonable mechanism for the following reaction.

