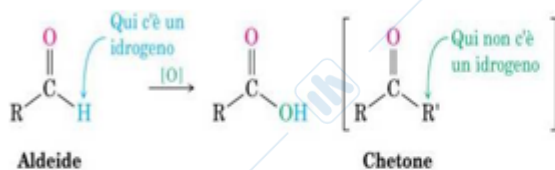


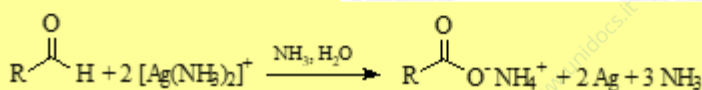
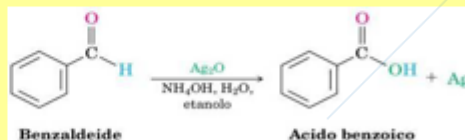
17 A: Ossidazione aldeidi:

Ossidazione aldeidi



Le aldeidi vengono facilmente ossidate ad acidi carbossilici, mentre i chetoni sono generalmente inerti. Il legame C-H nelle aldeidi si può rompere durante l'ossidazione.

L'ossidazione con CrO_3 viene effettuata in ambiente acido. Se sono presenti gruppi sensibili agli acidi si usa il **reattivo di Tollens**, cioè Ag_2O in NH_3 acquosa.



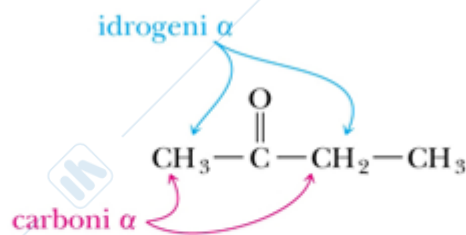
Le aldeidi sono ossidate ad acidi carbossilici da una gran varietà di agenti ossidanti comuni, infatti le aldeidi hanno uno dei gruppi + facilmente ossidabili.

I chetoni sono generalmente inerti, questo perché il legame C-H nelle aldeidi si può rompere durante l'ossidazione, mentre i chetoni non hanno il legame c-h.

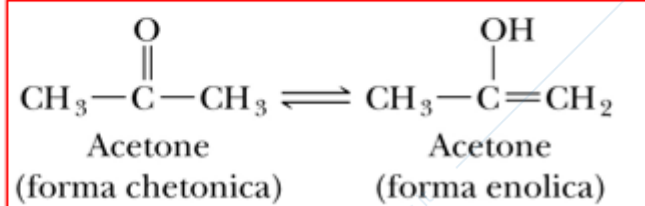
Le aldeidi possono anche essere ossidate da ossidanti blandi come per esempio gli ioni argento, in laboratorio può essere utilizzato un reattivo che si chiama reattivo di Tollens, che consiste in ioni argento sottoforma di complesso ioni - ammoniacale.

Quando si aggiunge un tollens all'aldeide questo viene ossidato a ione carbossilato e lo ione argento è ridotto a ione metallico che precipita formando un composto liscio sulle pareti chiamato specchio di argento.

Tautomeria cheto-enolica



TAUTOMERI Isomeri costituzionali che differiscono per la localizzazione di un H e di un doppio legame rispetto a O, N o S.

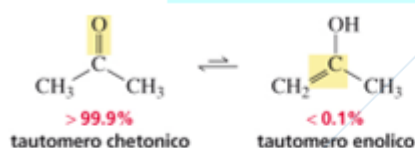


Un'altra caratteristica dei composti carbonilici è la tautomeria chetoenolica: un atomo di carbonio adiacente ad un gruppo carbonilico si chiama carbonio alpha, tutti gli atomi di idrogeno legati ai carboni alpha sono chiamati idrogeni alpha. Un aldeide o un chetone che abbiano almeno un idrogeno alpha è in equilibrio con il suo isomero costituzionale chiamato enolo. Il nome enolo deriva dalla presenza di un doppio legame di un alchene e di un gruppo OH di un alcool.

La forma chetonica e enolica sono esempi dei tautomeri, cioè isomeri costituzionali in equilibrio tra loro che differiscono nella localizzazione di un atomo di idrogeno e di un doppio legame rispetto ad un eteroatomo che in questo caso è l'ossigeno ma può anche essere un atomo di zolfo o di azoto.

Questo tipo di isomeria l'abbiamo chiamata tautomeria.

Tautomeria cheto-enolica



I **tautomeri** sono isomeri costituzionali che interconvertono rapidamente.

NON sono forme di risonanza

TABELLA 11.4 La posizione dell'equilibrio cheto-enolico di

Forma chetonica		Forma enolica	% di enolo all'equilibrio
	\rightleftharpoons		6×10^{-5}
	\rightleftharpoons		6×10^{-7}
	\rightleftharpoons		1×10^{-6}
	\rightleftharpoons		4×10^{-6}

Anche se presenti in minima percentuale gli enoli sono molto importanti nella chimica dei composti carbonilici perché molto reattivi

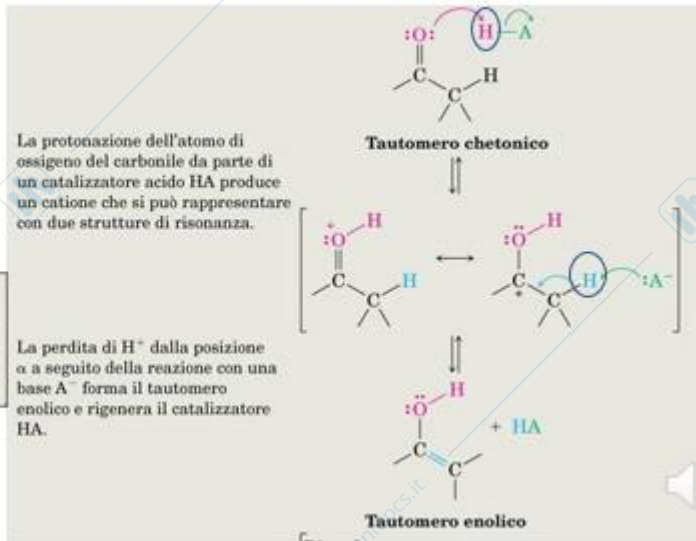
Per le aldeidi e i chetoni più semplici, la posizione di equilibrio nella tautomeria cheto enolica, è formata verso la forma chetonica, perché il doppio legame $\text{C}=\text{O}$ è più forte di un $\text{C}=\text{C}$. Per esempio, una soluzione acquosa di acetone esiste come miscela di equilibrio formata da più del 99.9% dal tautomero chetonico e meno del 0.01% dal tautomero enolico.

È importante ricordare che i tautomeri sono isomeri costituzionali che interconvertono rapidamente l'uno nell'altro, gli isomeri no; non sono forme di risonanza perché sono strutture diverse e forme diverse, mentre gli isomeri di risonanza sono modi diversi di rappresentare la stessa struttura.

Gli atomi dei tautomeri hanno una forma diversa, mentre negli isomeri di risonanza si ha una diversa disposizione di elettroni.

La tautomeria è catalizzata da tracce di acidi o basi

Catalisi acida



La tautomeria può essere catalizzata sia da basi che da acidi; la catalisi acida \rightarrow si ha un acido HA che protona l'ossigeno carbonilico del tautomero chetonico.

La protonazione dell'ossigeno produce un catione che può essere rappresentato con due strutture di risonanza.

La perdita di un protone dalla posizione alpha, ad opera di una base A^- (che è la base coniugata dell'acido) forma il tautomero enolico e rigenera il catalizzatore HA.

Notiamo che lo step di deprotonazione in alpha del catione è esattamente lo step della deprotonazione ad opera di una base che abbiamo visto nella reazione E1, in cui una base andava a strappare l'idrogeno sul carbonio beta adiacente a quello sul carbonio positivo, cioè del carbonio alpha che ha perso il gruppo uscente, il gruppo uscente acqua di un alcool o un alogenuro in un alogenuro alchilico.

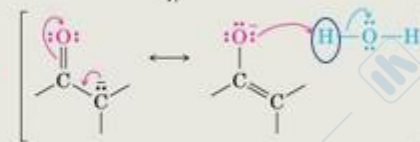
Catalisi basica

Lo **ione enolato** intermedio, ibrido di risonanza di due forme, può essere protonato sia al carbonio, così da rigenerare il tautomero chetonico, sia all'ossigeno, dando il tautomero enolico.

La base strappa un idrogeno acido dalla posizione α del composto carbonilico e forma un anione enolato che ha due strutture di risonanza.

La protonazione dell'anione enolato all'atomo di ossigeno forma un enolo e rigenera il catalizzatore basico.

Tautomero chetonico



Tautomero enolico

Per quanto riguarda la catalisi basica, si utilizza come base l' OH^- , quindi lo ione ossidrile, che va a rimuovere un protone del carbonio α del chetone (quindi del tautomero chetonico) formando un anione chiamato ione enolato.

Lo ione enolato può essere rappresentato come ibrido di risonanza di due forme, quindi può essere protonato sia al carbonio (rigenerando il tautomero chetonico) sia l'ossigeno dando il tautomero enolico.

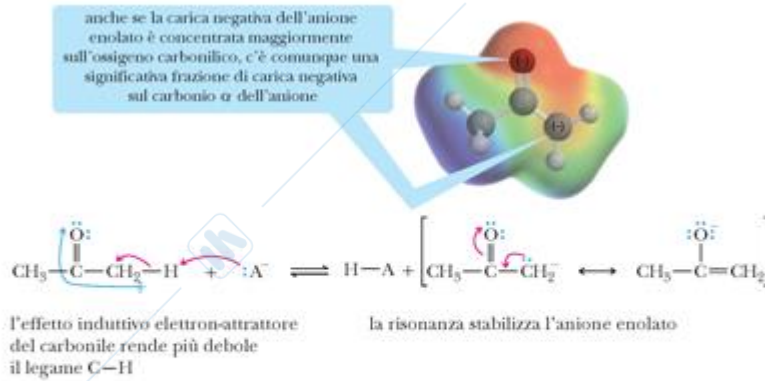
La protonazione all'ossigeno forma il tautomero enolico.

Notiamo che gli stadi delle reazioni catalizzate da acidi e basi sono invertiti.

Nella reazione catalizzata da basi, la base rimuove un protone dal carbonio in posizione α nel primo stadio e l'ossigeno viene protonato nel secondo stadio.

Nella reazione catalizzata da acidi abbiamo visto che l'ossigeno viene catalizzato nel primo stadio e che il protone del carbonio α viene rimosso nel secondo stadio.

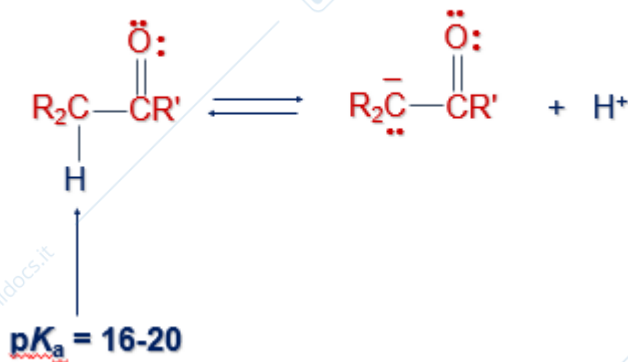
Notiamo però che il catalizzatore, sia acido che basico, viene rigenerato in entrambi i meccanismi.



I composti carbonilici possono comportarsi da *acidi deboli* in presenza di atomi di idrogeno in posizione α . La base coniugata è lo **ione enolato stabilizzato per risonanza**; la carica negativa è condivisa dall'ossigeno e dal carbonio in α .

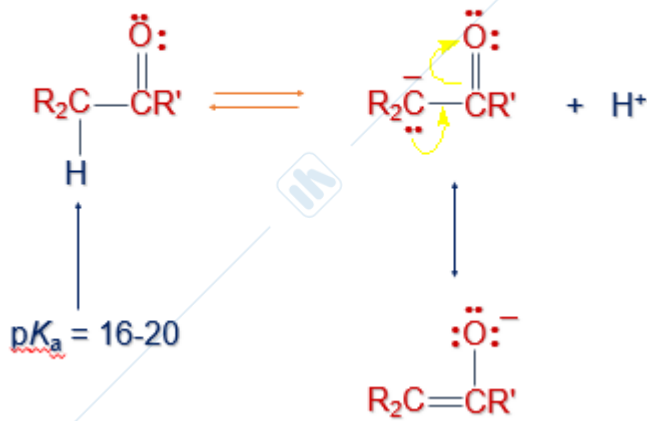
I composti carbonilici possono comportarsi da *acidi deboli* in presenza di atomi di idrogeno in posizione α , questo perché la base coniugata è uno ione enolato stabilizzato per risonanza. La carica negativa è condivisa dall'ossigeno e dal carbonio α .

Acidità degli idrogeni in α

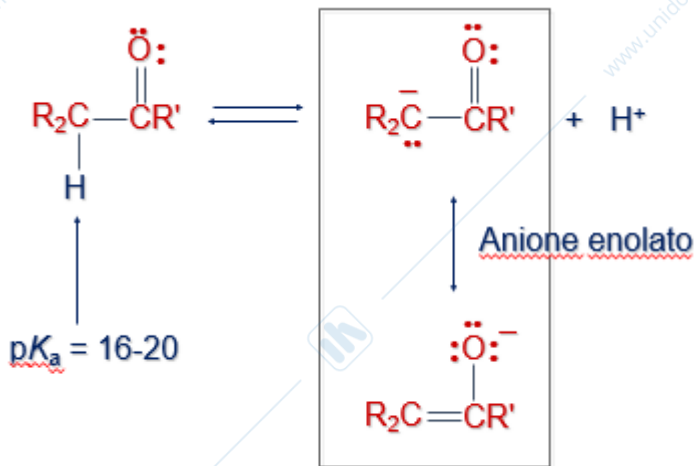


La $\text{p}K_a$ dell'h α è compresa in aldeidi e chetoni tra 16 e 20, ed è decisamente + acido di un legame ch di un alcano.

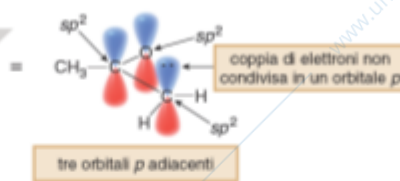
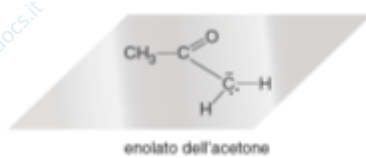
La deprotonazione dell'idrogeno in α porta alla formazione dell'anione stabilizzato per risonanza



Che abbiamo detto si chiama ione enolato

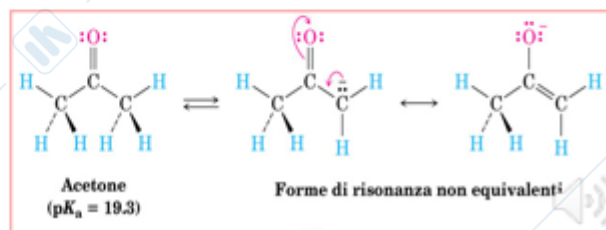


Acidità degli atomi di idrogeno in posizione α



Ibridazione e geometria dell'enolato dell'acetone ($\text{CH}_3\text{COCH}_2^-$). L'atomo di O ed entrambi gli atomi di C sono ibridati sp^2 e giacciono sullo stesso piano. Ogni atomo ha un orbitale p che si estende nella zona dello spazio al di sopra e al di sotto del piano dell'enolato; questi orbitali si sovrappongono per delocalizzare la densità elettronica.

Più la carica è delocalizzata su diversi atomi elettronegativi più lo ione è stabilizzato e l'acido è forte. Le forme di risonanza dell'anione dell'acetone **non sono equivalenti**: l'energia della forma che porta la carica negativa sull'ossigeno è inferiore a quella della forma che porta la carica sull'atomo di carbonio.



Lo ione enolato è stabilizzato attraverso due fattori:

in primo luogo gli elettroni che rimangono quando il protone è rimosso sono delocalizzati e questa aumenta la stabilità del composto.

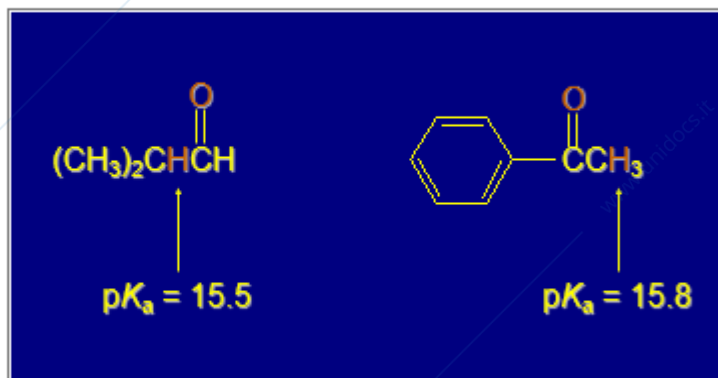
Lo ione enolato dell'acetone, l'atomo di ossigeno ed entrambi gli atomi di carbonio sono ibridati sp^2 e giacciono sullo stesso piano.

Ogni atomo ha un orbitale p che si estende che si estende nella zona al di sopra e al di sotto dell'enolato, questi orbitali si sovrappongono e permettono la delocalizzazione della densità elettronica.

In secondo luogo, ancora + importante, gli elettroni sono delocalizzati su un ossigeno che è un atomo + idoneo ad ospitarli perché è un atomo + elettronegativo del carbonio.

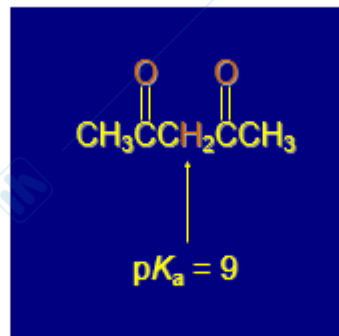
Le forme di risonanza dello ione acetone non sono equivalenti, l'energia della forma che porta la carica negativa sull'ossigeno è inferiore a quella che porta la carica sull'atomo di carbonio.

Acidità degli H in α



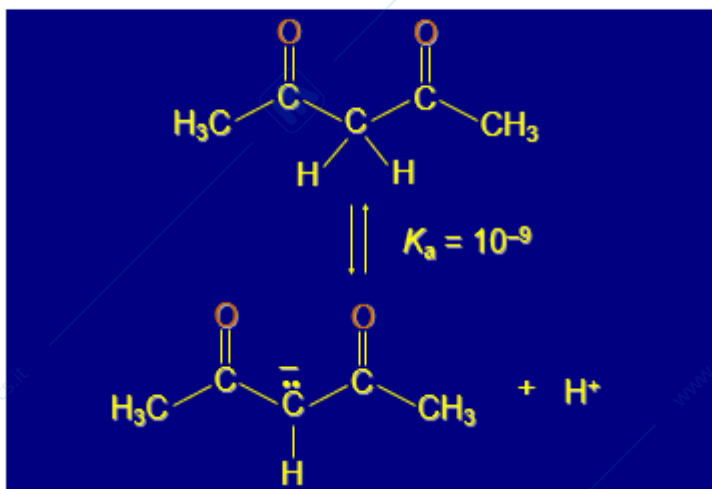
Solo i protoni in posizione alfa al carbonile sono acidi in quanto stabilizzati per risonanza

Qui vediamo i valori di pka degli idrogeni in alpha di due chetoni, intorno ai 15/16.

I β -Dichetoni sono molto piú acidi

Gli atomi di idrogeno in α al carbonile di aldeidi e chetoni sono acidi ($\text{p}K_a$ fra 16 e 20)
 Nel caso di β -dichetoni, β -chetoesteri o β -diesteri l'acidit  e ancora maggiore ($\text{p}K_a$ fra 9 e 13)

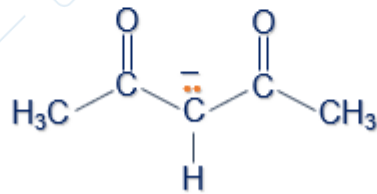
Ci sono dei composti carbonilici che presentano degli idrogeni in alpha ancora + acidi: cio  i beta-dichetoni, o beta diesteri; in cui i valori di $\text{p}K_a$ sono compresi tra 9-13.

I β -Dichetoni sono molto piú acidi

Questa   la K_a della deprotonazione dell'idrogeno in alpha per generare l'anione.

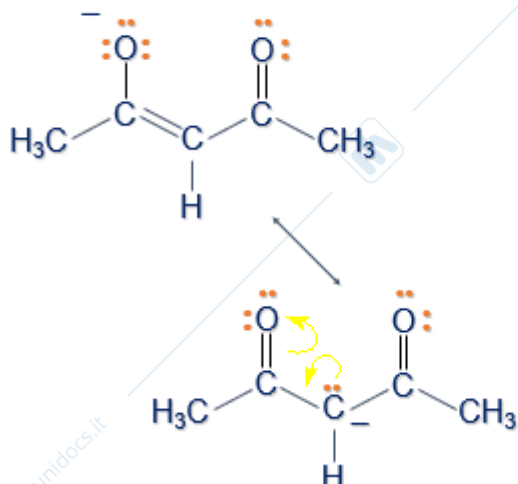
I β -Dichetoni sono molto piú acidi

L'anione enolato di un β -dichetone è stabilizzato; la carica negativa è delocalizzata su ambedue gli atomi di ossigeno.



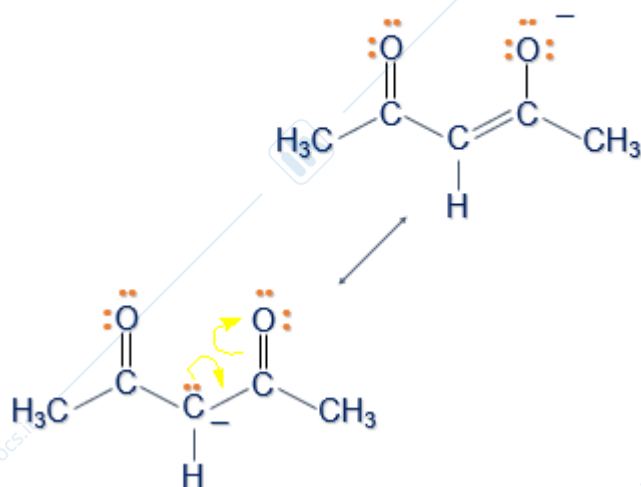
Lo ione enolato di un beta-dichetone è stabilizzato, la carica negativa può essere delocalizzata su entrambi gli atomi di ossigeno.

I β -Dichetoni sono molto piú acidi



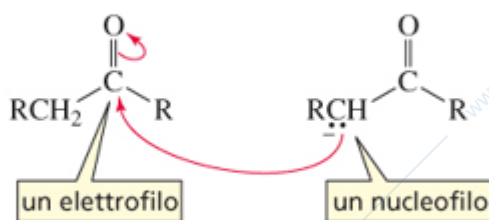
Sí vede che posso scrivere una struttura límite in cui vado a condividere il doppietto elettronico presente sul carbonio alpha in modo da formare un doppio legame c=c e la carica negativa andrà a localizzarsi sull'ossigeno.

I β -Dichetoni sono molto piú acidi



Oppure posso scrivere un'altra struttura limite in cui vado a formare il doppio legame dall'altra parte e di conseguenza la carica negativa andrà a delocalizzarsi sull'altro ossigeno. Quindi ci sono + strutture limite che mi permettono di visualizzare come la carica negativa sia delocalizzata, quindi l'anione è + stabile.

Addizione aldolica



P. Y. Bruice
Elementi di Chimica Organica
Edises

la reazione forma un nuovo legame C—C tra il carbonio α di una molecola (nucleofilo) e il carbonio che era originariamente il carbonio carbonilico dell'altra molecola (elettrofilo).

Abbiamo visto che il carbonio carbonilico delle aldeidi e dei chetoni è un carbonio elettrofilo, e che un protone può essere rimosso da un carbonio α di un aldeide o un chetone convertendolo in un centro nucleofilo.

Un addizione aldolica è una reazione in cui si osservano entrambe queste reattività: una molecola di un composto

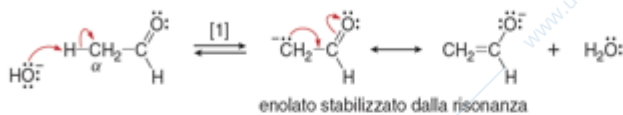
carbonilico, dopo che un protone è stato rimosso da un carbonio alpha, reagisce come un nucleofilo e attacca il carbonio carbonilico elettrofilo di una seconda molecola del composto carbonilico.

La reazione prende il nome di addizione aldolica ed è importante perché permette la formazione di un nuovo legame c-c, tra il carbonio alpha di una molecola che ha reagito come nucleofilo e il carbonio carbonilico dell'altra molecola che ha reagito come elettrofilo.



Meccanismo 19.6 Reazione aldolica

Stadio [1] Formazione di un enolato nucleofilo.



- Nello Stadio [1], la base rimuove un protone dal carbonio in posizione α per formare un enolato stabilizzato dalla risonanza.

Stadi [2] e [3] Addizione nucleofila e protonazione.



- Nello Stadio [2], l'enolato nucleofilo attacca il carbonio carbonilico elettrofilo di un'altra molecola di aldeide, formando in questo modo un nuovo legame carbonio-carbonio. Questo passaggio porta alla formazione di un legame tra il carbonio in α di un'aldeide con il carbonio carbonilico di un'altra aldeide.
- La protonazione dello ione alcossido, nello Stadio [3], forma una β -idrossi aldeide.

Le reazioni di condensazione carbonilica sono coinvolte in quasi tutti i processi biochimici e rappresentano il principale metodo biologico di formazione e rottura di legami C-C

Vediamo il meccanismo della reazione aldolica:

il primo stadio consiste nella formazione di uno ione enolato ad opera di una base, quindi la base rimuove un protone dal carbonio alpha per formare un enolato stabilizzato per risonanza;

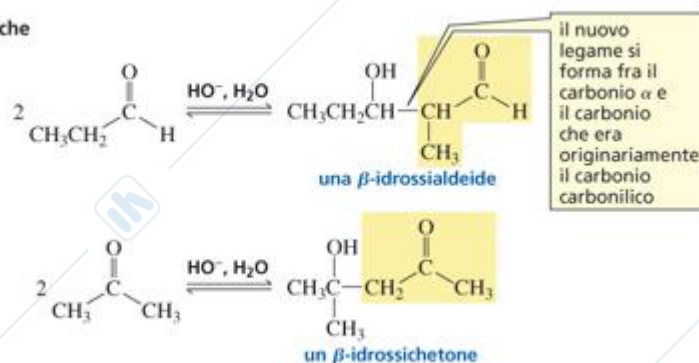
nel secondo stadio l'enolato nucleofilo attacca il carbonio carbonilico elettrofilo di un'altra molecola di aldeide e si forma in questo modo un nuovo legame c-c.

La protonazione infine dello ione alcossido nell'ultimo stadio forma una beta idrossi aldeide.

Le reazioni aldoliche sono coinvolte in quasi tutti i processi biochimici e rappresentano il principale metodo biologico di formazione e rottura dei legami c-c.

esempi

addizioni aldoliche



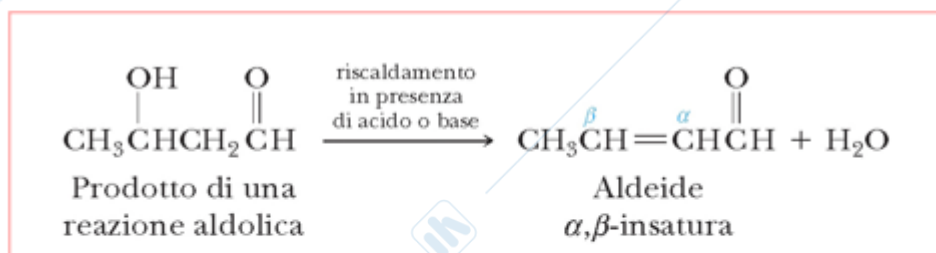
Qui vediamo due esempi di addizioni aldoliche: una su un aldeide e l'altra su un chetone.

Si tratta di una reazione in cui vengono utilizzati due equivalenti di aldeidi o chetoni per equivalente di base OH^- . In questo modo un equivalente funge da elettrofilo e l'altro equivalente fungerà da nucleofilo.

È indicato anche un nuovo legame che si forma tra il carbonio α e il carbonio che era originariamente il carbonio carbonilico, quindi si forma una beta-idrossialdeide e una beta-idrossichetone.

disidratazione

Le β -idrossialdeidi o i β -idrossichetoni possono essere facilmente disidratati e spesso le condizioni necessarie per far avvenire la condensazione aldolica sono sufficienti a causare anche la disidratazione. La disidratazione può essere ottenuta anche riscaldando l'aldolo in acido diluito



W. H. Brown, T. Poon
Introduzione alla Chimica Organica, VI ed,
Edises Università

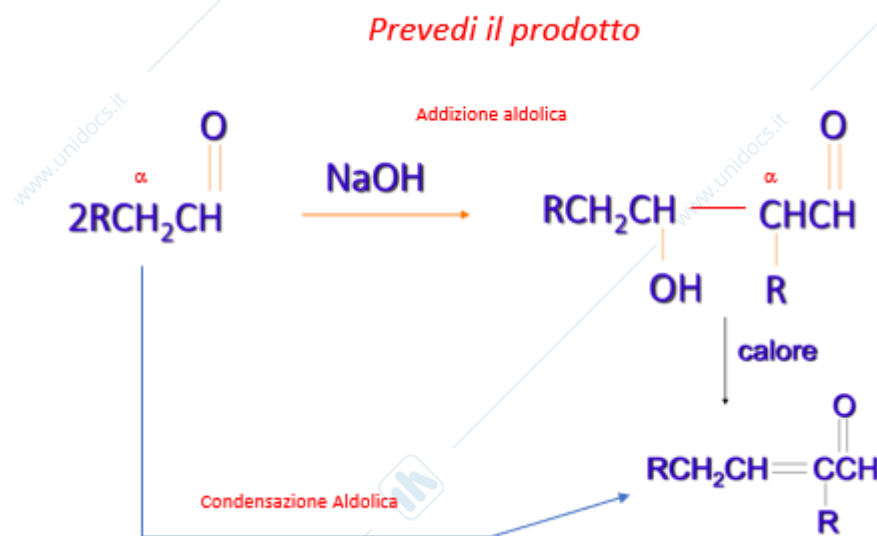
LA DISIDRATAZIONE DI UN PRODOTTO DI ADDIZIONE ALDOLICA FORMA ALDEIDI E CHETONI α,β -INSATURATI

La reazione di formazione della beta idrossialdeide/idrossichetoni può evolvere poi verso una disidratazione, cioè possono essere facilmente disidratati per

riscaldamento in presenza di quantità catalitiche di acido/base.

Spesso la condizione necessarie per far avvenire la reazione di addizione alcolica è sufficiente a causare anche la disidratazione.

Quello che si forma sarà un aldeide/chetone alpha-beta insaturo.



Sono indicati i due equivalenti di aldeide in reazione con una base NaOH, quindi possiamo prevedere una reazione di addizione alcolica.

Per prevederne i prodotti:

conviene scrivere prima a sinistra la porzione della molecola che deriva dall'addizione al carbonile; il carbonile si sarà trasformato, dopo l'addizione, in un legame cooh, quindi scriviamo RCH_2COH che rappresenta la parte su cui si è addizionato il nucleofilo.

Il nucleofilo è il carbonio alpha della seconda molecola di aldeide che è stato deprotonato ad opera della base → il carbonio alpha ha un protone in meno.

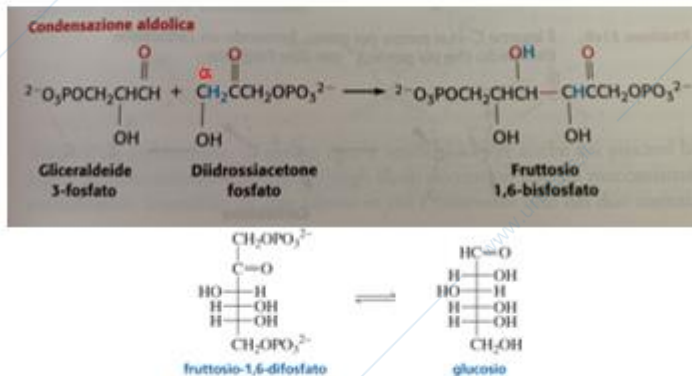
Ora vado a formare il legame c-c, dovuto all'addizione del nucleofilo del carbonio alpha sull'elettrofilo del carbonio ex-carbonilico ed ho ottenuto la mia beta-idrossialdeide, per

riscaldamento può andare incontro a disidratazione e di forma l'aldeide alpha-beta insatura.

Il processo che mi porta dall'aldeide a quella alpha-beta insatura viene indicata come condensazione aldolica, cioè l'addizione seguita da disidratazione.

gluconeogenesi

La reazione di condensazione aldolica della gliceraldeide 3-fosfato con il diidrossiacetone fosfato è un passaggio della biosintesi del glucosio dal piruvato



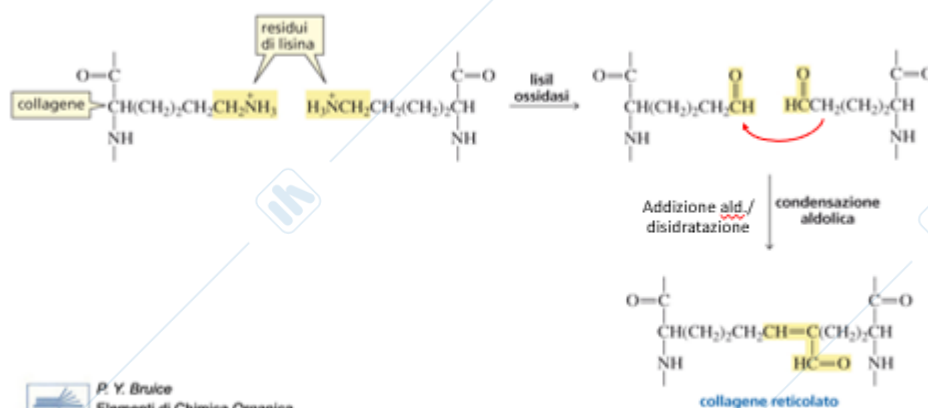
Poiché il glucosio ha il doppio degli atomi di carbonio del piruvato, non dovrebbe sorprendere che uno degli stadi nella biosintesi del glucosio sia un'addizione aldolica. Un enzima chiamato aldolasi catalizza un'addizione aldolica incrociata tra il diidrossiacetone fosfato e la gliceraldeide-3-fosfato. Il prodotto è il fruttosio-1,6-bisfosfato, che viene successivamente trasformato in glucosio.

È una reazione di condensazione aldolica biologica la reazione di condensazione della gliceraldeide 3-fosfato e il diidrossiacetone fosfato, che mi porta alla sintesi del glucosio. Il glucosio D è lo zucchero + abbondante in natura e si ritrova sintetizzato dalle cellule a partire da due molecole di piruvato. La serie di reazioni che trasformano le due molecole di piruvato in glucosio è chiamata gluconeogenesi, il processo inverso è la glicolisi.

Poiché il glucosio ha il doppio degli atomi di carbonio del piruvato, non deve sorprendere che uno dei due stadi di biosintesi del glucosio sia una reazione di addizione aldolica. Un enzima chiamato aldolasi catalizza una reazione aldolica incrociata tra il diidrossiacetone fosfato e la gliceraldeide 3-fosfato.

Il prodotto è il fruttosio 1.6 bisfosfato che viene successivamente trasformato in glucosio.

Invecchiamento del collagene



Prima di poter formare la reticolazione, i gruppi amminici primari dei residui dell'amminoacido lisina devono essere convertiti in gruppi aldeidici. L'enzima che catalizza questa reazione è chiamato lisina ossidasi. La successiva condensazione aldolica tra due gruppi aldeidici provoca il cross-linking nella proteina.

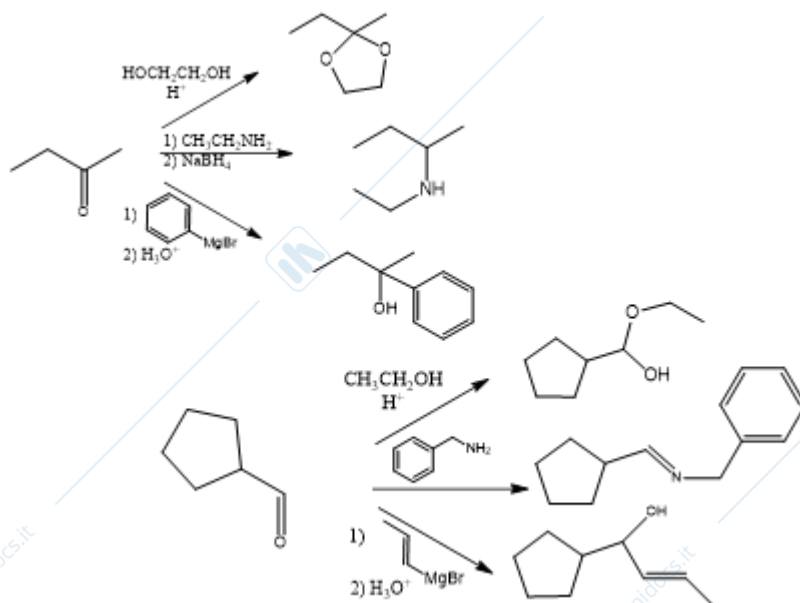
Un'altra reazione di condensazione aldolica avviene nella reticolazione del collagene, una proteina molto abbondante nei mammiferi che rappresenta circa $\frac{1}{4}$ del contenuto proteico ed è il maggior componente fibroso di ossa, pelle, cartilagine e tendini.

Le singole molecole di collagene possono essere isolate solo da tessuti di animali giovani, man mano che questi invecchiano le singole molecole si uniscono formando delle reticolazioni o cross linking e questa reticolazione è un esempio di reticolazione aldeidica.

I gruppi amminici primari dei residui dell'aa lisina, vengono convertiti in gruppi aldeidici attraverso un enzima chiamata lisina ossidasi e la successiva condensazione aldolica tra i due gruppi aldeidici provoca il cross linking nella proteina.

Un carbonio alpha agisce come nucleofilo sul carbonile dell'altra molecola, segue poi lo step di disidratazione e si forma l'aldeide alpha-beta insatura.

Insieme ad aldeidi anche gli esteri e i tioesteri possono agire come nucleofili nelle reazioni aldoliche: ad esempio, nella prima fase del ciclo dell'acido citrico, l'acetil coenzima A che è un tioestere, agisce come nucleofilo addizionandosi all'ossalacetato che è un chetone che agisce come elettrofilo.



Abbiamo un chetone 2-butanone e ci sono diverse reazioni con diversi reagenti e dobbiamo scrivere il prodotto che si forma: nel primo caso abbiamo come reagente un etandiolo in presenza di catalizzatore acido, la reazione con gli alcoli porta alla formazione di acetali e emiacetali.

Il diolo ha due gruppi OH e quindi mi permette la formazione di un acetale ciclico, quindi scrivo un acetale ciclico in cui si sono formati due nuovi legami C-O sullo stesso atomo di carbonio.

2: il chetone viene fatto reagire con un ammina primaria seguita da un trattamento con un agente riducente. La reazione con l'ammina porta alla immina, quindi il C=N, l'immina con sodio, boro idruro va incontro a riduzione con formazione di un ammina.

3 → reazione con fenil mg br con acqua acida. La reazione con fenil è la reazione con un reagente di grignard che permette di formare una reazione con il carbonio del fenile. Quello che si forma è un alcool terziario.

Nel secondo esempio si ha un aldeide, che viene fatta reagire con etanolo e si formerà l'emiacetale corrispondente e quindi si ha C-O dell'OR dell'alcol e rimane un emiacetale.

Nell'altro step reagisce con la benzilettilammina e si formerà l'immina con doppio legame $C=N$.

Nell'ultima si ha di nuovo un grignard, quindi si forma un legame con il carbonio carbonilico e il carbonio del grignard e nel caso dell'aldeidi il prodotto è un alcool secondario.