

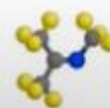
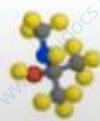
16 B: Addizione di nucleofili all'azoto, in particolare la reazione di addizione di ammine.

ADDIZIONE DI AMMINE:

L'ammoniaca, le ammine primarie e alcuni loro derivati hanno sull'atomo di azoto un doppietto elettronico non condiviso e si comportano da nucleofili



Il prodotto di addizione tetraedrico che si forma nel primo passaggio è simile all'emiacetale

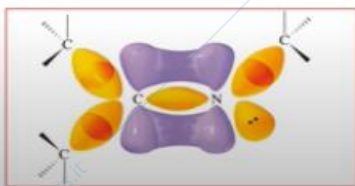
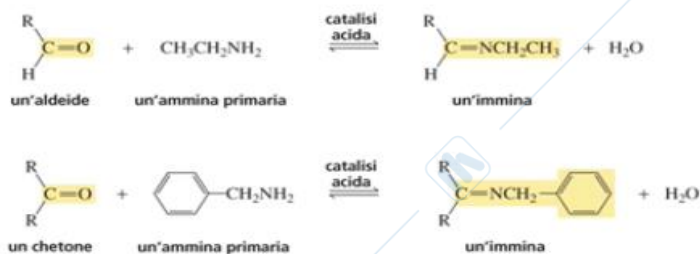


L'ammoniaca di ammine primarie e di alcuni derivati, hanno sull'atomo di azoto un doppietto elettronico non condiviso, e quindi si comportano da nucleofili.

Il prodotto di addizione tetraedrico che si forma nel primo passaggio, è molto simile all'emiacetale.

In realtà la reazione non si ferma a questo prodotto, che come si vede è un ammino alcool, perché questo non è stabile e va subito incontro all'eliminazione di una molecola di acqua.

Il prodotto che si forma è un prodotto in cui è presente un doppio legame $\text{C}=\text{N}$, che è chiamato immina o base di schiff.



▲ Figura 12.1

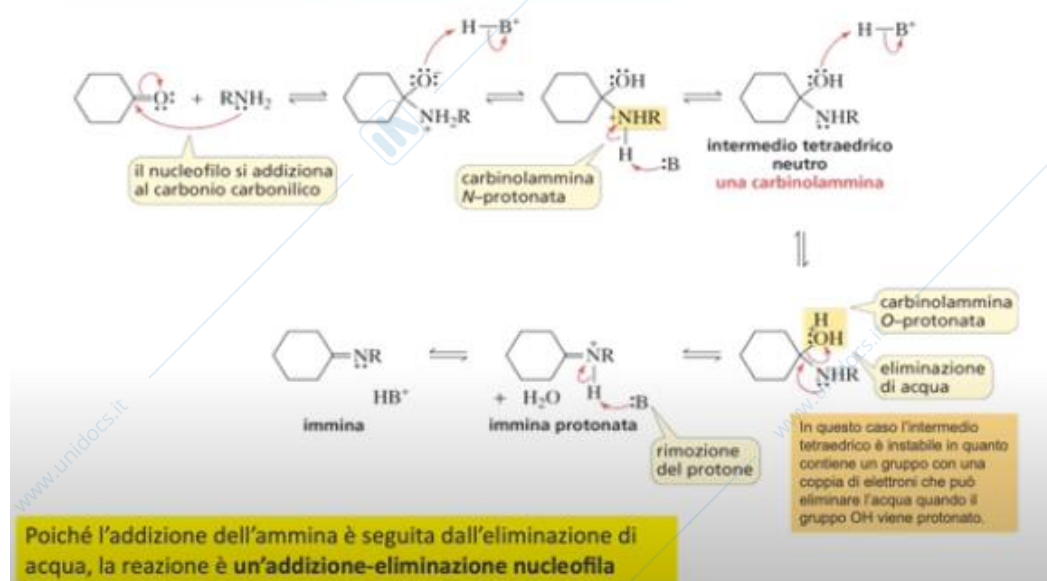
I legami in un'immina. Il legame π si forma dalla sovrapposizione di un orbitale p del carbonio con un orbitale p dell'azoto; esso è perpendicolare agli orbitali rappresentati in arancio.

Vediamo che ci sono due esempi di reazione di un composto carbonilico con un ammina primaria: c'è un aldeide in reazione con l'etan ammina.

La reazione richiede la catalisi acida, esattamente come abbiamo visto per la reazione di addizione degli alcoli e si forma una molecola in cui si è formato il doppio legame carbonio azoto, lo stesso vale per i chetoni.

Il doppio legame $C=N$ è formato in seguito alla formazione di un legame sigma tra il carbonio ibridato sp^2 e l'azoto ibridato sp^2 , e tra la sovrapposizione di un orbitale p del carbonio, con un orbitale p dell'azoto perpendicolari entrambi al piano individuato dagli orbitali sp^2 rappresentati con il colore arancio.

MECCANISMO DELLA FORMAZIONE DI UN'IMMINA



Il meccanismo di formazione dell'immina:

vediamo che l'ammina si addiziona subito al carbonio carbonilico, quindi l'azoto è il nucleofilo.

La protonazione dello ione alcossido che di è formato, porta alla formazione di una molecola intermedia instabile che prende anche il nome di carbinolammina per indicare che sullo stesso atomo di carbonio è presente sia il gruppo OH di un alcool, sia il gruppo NH di un'ammina.

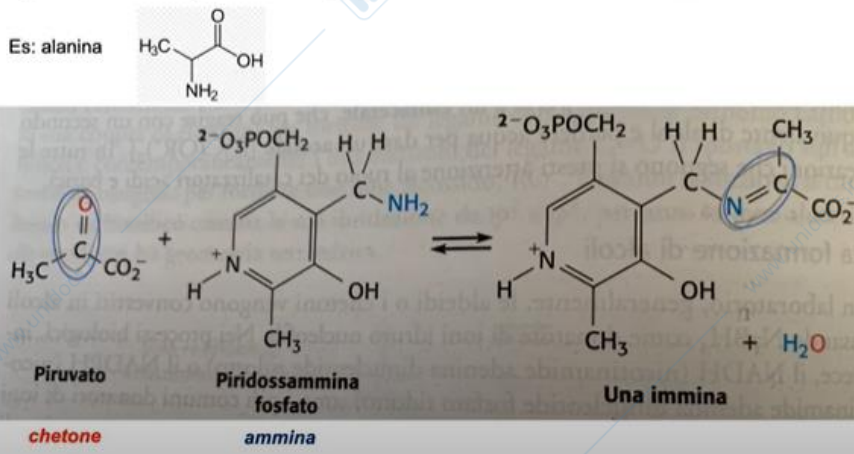
Quindi carbinolammmina vuol dire che il gruppo h e l'nh sono legati allo stesso atomo di carbonio.

La carbinolammmina viene deprotonata sull'azoto ad opera della base in modo da formare un intermedio tetraedrico neutro, che può successivamente essere protonata sull'ossigeno in modo da formare un gruppo uscente molto stabile che è l'h₂o.

Quindi si dice che la carbinolammmina è instabile proprio perché può eliminare facilmente l'acqua; vediamo che uscendo l'acqua come buon gruppo uscente, N condivide il suo doppietto elettronico in modo da formare il doppio legame C=N.

Si ottiene un immina protonata, la base può strappare un protone dall'immina e quindi si libera l'immina non protonata. Poiché l'addizione dell'immina è seguita dall'eliminazione dell'acqua, la reazione viene classificata come reazione di addizione eliminazione nucleofila.

La conversione di un chetone in una immina (o base di Schiff) è un passaggio importante in vari processi biologici, come la biosintesi di molti amminoacidi



La conversione di un chetone in un immina p base di shift, è un passaggio molto frequente nei processi biologici: qui vediamo uno step nella biosintesi di un amminoacido, l'amminoacido è la lanina, cioè un amminoacido molto semplice che può essere formato attraverso uno step in cui il piruvato che ha un gruppo carbonilico co di un chetone, reagisce con la piridossamina fosfato, che possiede un gruppo Nh, e

L'immina sarà il prodotto di addizione seguita dallo step di eliminazione nucleofila dell'immina. Questo poi andrà ulteriormente incontro ad ulteriori step di ossidazione fino a liberare l'ammina.

Amminazione riduttiva



Il doppio legame di un'immina è ridotto più velocemente rispetto al doppio legame, quindi la riduzione del gruppo carbonilico non compete con quella dell'immina in queste reazioni.

L'immina formata dalla reazione di un aldeide o di un chetone con l'ammoniaca, non è particolarmente stabile.

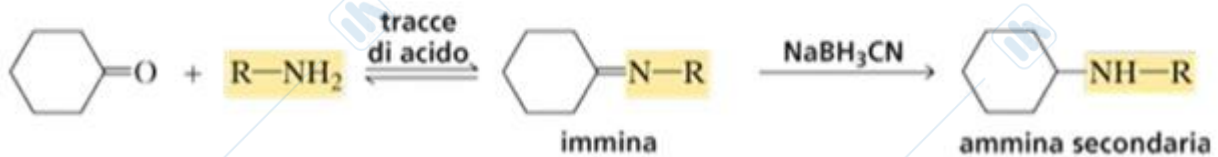
In realtà però anche questa reazione è importante perché può essere condotta in presenza di un agente riducente (aggiunta idrogeno su palladio, quindi una reazione di idrogenazione catalitica con catalizzatore metallico).

L'agente riducente va a ridurre il doppio legame $\text{C}=\text{N}$ producendo un'ammina primaria. Quindi questa reazione nel suo complesso può essere vista come una reazione in cui si forma a partire da un composto carbonilico, direttamente l'ammina.

Per questo si chiama amminazione riduttiva.

Il doppio legame dell'immina è molto + sensibile all'azione del riducente rispetto al doppio legame $\text{C}=\text{O}$, quindi la riduzione del gruppo carbonilico ad alcool non compete con quella dell'immina; quindi come unico prodotto abbiamo l'ammina primaria.

Il sodio cianoboroidruro (NaBH_3CN) è l'agente riducente più adatto alla riduzione delle immine durante la reazione di amminazione riduttiva perché è selettivo per il legame $\text{C}=\text{N}$.

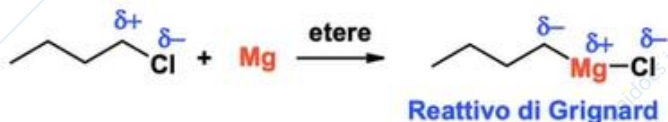


Un altro reagente che può essere utilizzato come riducente per la riduzione delle immine è il sodio ciano boro idruro NaBH_3CN . Questo perché è un reagente molto facile da usare in laboratorio, utilizzabile in soluzioni acide e quindi + maneggevole rispetto all'idrogenazione catalitica.

Il NaBH_3CN è una molecola in cui un idrogeno è stato sostituito da un CN.

Reattivi di Grignard

Una soluzione di un alogenuro alchilico o arilico in etere reagisce con magnesio per formare un reattivo in cui l'atomo di carbonio precedentemente legato all'alogeno porta una parziale carica positiva.



Questo in quanto il metallo fortemente elettropositivo si inserisce tra l'alogeno ed il carbonio e polarizza negativamente entrambi gli atomi

Vediamo dei reagenti particolari chiamati reattivi di Grignard: sono particolari perché sono dei reattivi in cui abbiamo un carbonio nucleofilo, cioè un carboanione.

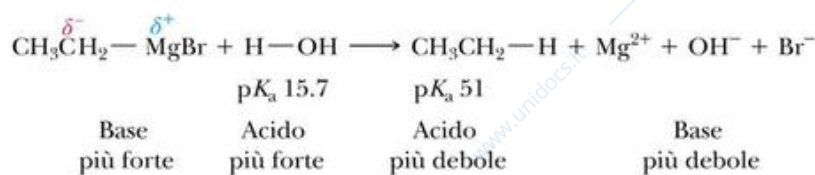
Come si preparano?

Si preparano partendo da un alogenuro alchilico o arilico (alchilico o aromatico) in presenza di magnesio metallico e utilizzando come solvente un etere.

La differenza di elettronegatività tra carbonio e magnesio è 1.3, quindi il legame è fortemente polarizzato e quindi questo carbonio è un nucleofilo → un carboanione può reagire con gli elettrofili.

La reazione di un carbonio nucleofilo con uno elettrofilo è molto interessante perché permette di formare nuovi legami C-C.

I reattivi di Grignard sono basi molto forti e reagiscono con molti acidi per formare gli alcani



| | | | | | | |
|-------|--------|--------|--------------------|------------------|-------|-------------------|
| HOH | ROH | ArOH | RCOOH | RNH ₂ | RSH | R-C≡C-H |
| Acqua | Alcoli | Fenoli | Acidi carbossilici | Ammine | Tioli | Alchini terminali |



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

Qualsiasi composto con un legame O-H, N-H e S-H o idrogeni acidi reagirà con un Grignard per trasferimento di un protone

Dobbiamo considerare che questi reattivi, avendo la carica negativa sul carbonio, sono in pratica le basi coniugate di un alcano, quindi sono delle basi molto forti.

Nella reazione in cui è evidenziata la reazione acido base tra un etil-magnesiobromuro (reattivo di Grignard) con l'acqua.

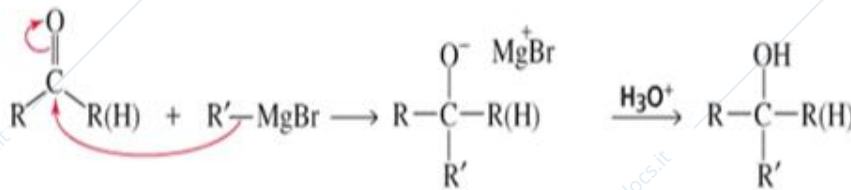
L'acqua si comporta da acido cedendo un protone all'etile, quindi si formerà l'etano + l'idrossido (ione idrossido OH⁻).

Questo perché in una reazione acido-base si forma sempre l'acido con la pKa + elevata, quindi l'acido + debole che in questo caso è l'alcano etano che ha pKa 51, mentre l'acqua è l'acido + forte avendo pKa 15.7

Questo vuol dire che qualunque composto avente un legame OH, NH o un legame SH o un idrogeno acido, reagirà con un Grignard per trasferimento del protone.

Questo tipo di reazione non fa altro che distruggere il reattivo di grignard; quindi quando vado ad utilizzare questo reagente come carbanione devo fare attenzione che nella reazione non ci siano tracce di acqua o non vi siano solventi protici, come alcoli, fenoli, acidi carbossilici, ammine, tioli, alchini terminali.

MECCANISMO DELLA REAZIONE DI UN'ALDEIDE O DI UN CHETONE CON UN REATTIVO DI GRIGNARD



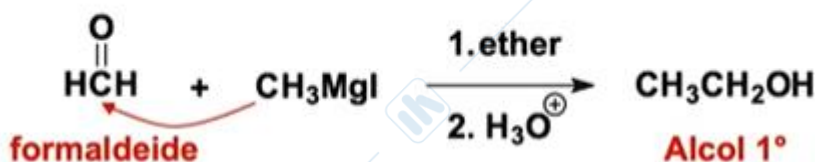
L'addizione nucleofila di un gruppo alchilico R^- all'aldeide od al chetone produce un intermedio alcossido tetraedrico...

... che subisce l'idrolisi, quando, in un secondo tempo, si aggiunge l'acqua. Il prodotto finale è un alcol neutro.

il reattivo di g. può reagire come nucleofilo al carbonio nei confronti di aldeidi e chetoni, l'intermedio viene convertito nel prodotto finale (cioè un alcool) per trattamento con acqua acida.

vediamo che l'addizione nucleofila del gruppo alchilico all'aldeide o al chetone porta alla produzione di un intermedio che è l'alcossido, che poi viene trattato con H_3O^+ per dare l'alcool.

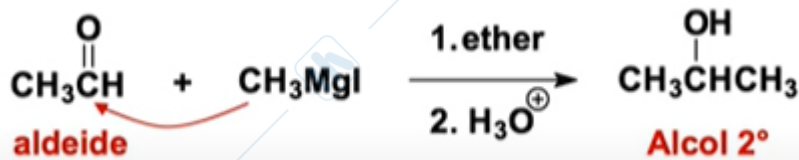
Prevedi i prodotti



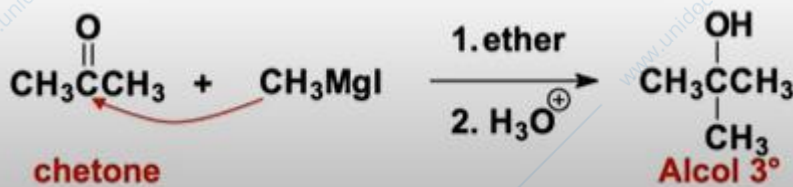
Dalla formaldeide H_2CO in reazione con un grignard (metil magnesioioduro) otterrò un alcool.

Il movimento degli elettroni viene indicato dalla freccia rossa, il carbonio si comporta come anione (nucleofilo) e scrivere poi il

carbonio tetredrico corrispondente (in questo caso un alcool primario che ha un atomo di carbonio in + che è quello del metilico aggiunto rispetto alla formaldeide).



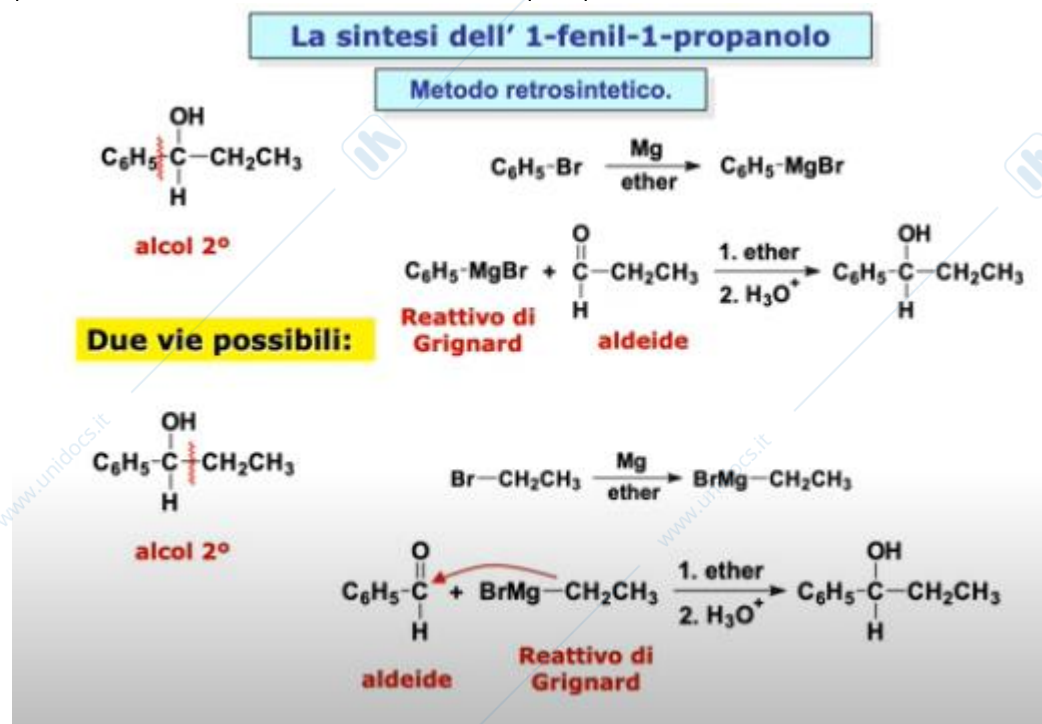
Se parto da qualsiasi altra aldeide, per esempio l'etanale o acetaldeide, con metil magnesio bromuro, avrò un alcool secondario.



Se parto da un chetone la reazione con il metil magnesio bromuro, sempre con un etere seguita da acqua acida, mi porterà alla produzione dell'alcool terziario.

Quindi i prodotti di reazione di un grignard con i composti carbonilici sono alcoli primari, secondari o terziari a seconda del substrato su cui conduco la reazione.

Esercizio: valutiamo quali sono i reagenti che posso utilizzare per la sintesi dell'1-fenil-1-propanolo.



L'1-fenil-1-propanolo è un alcool secondario, quindi posso formarlo utilizzando un composto carbonilico e un reagente di grignard:

posso scegliere il composto carbonilico che deriva dai tre atomi di carbonio del propano e quindi il propanale e invece il grignard può derivare dalla c6h5 quindi dal benzene e quindi quello si chiama fenil-magnesio bromuro e allora posso fare la reazione tra fenil magnesio bromuro e propanale in etere e poi in acqua acida e otterrò l'aggiunta del c6h5 al carbonile del propanale.

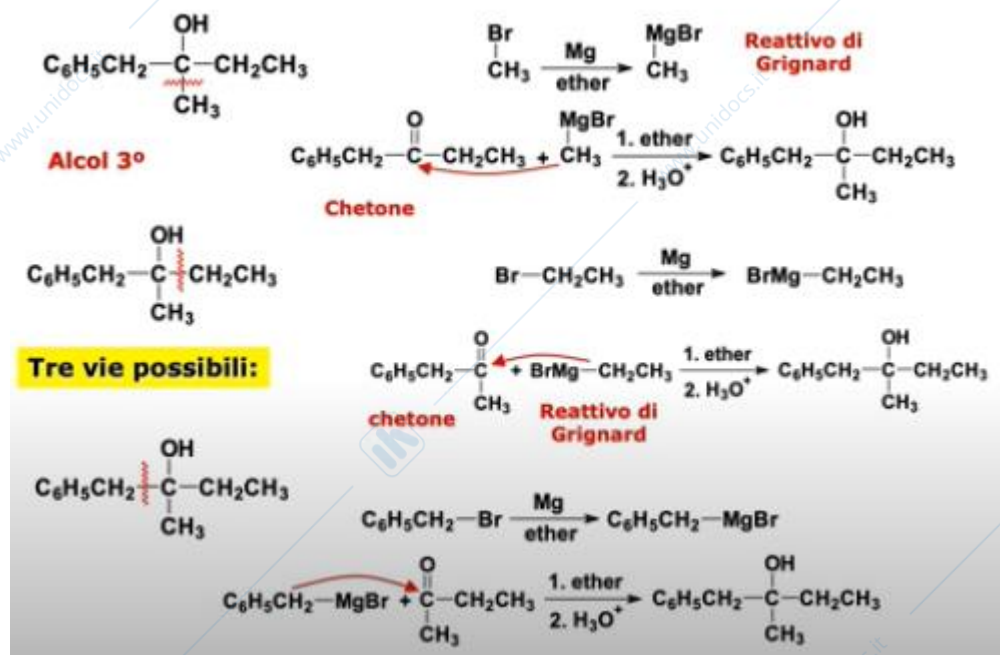
Il c6h5 e il MgBr (fenil magnesio bromuro) l'avrei dovuto preparare in anticipo dal bromo benzene con aggiunta di magnesio metallico in etere.

Posso anche introdurre l'etile con il reagenti di grignard, quindi posso formare l'etil magnesio bromuro partendo dal bromo metano trattando con magnesio metallico.

E poi questo reagente di grignard (etil magnesio bromuro) lo faccio reagire con la benzaldeide C_6H_5COH (benzaldehyde) e ottengo lo stesso prodotto.

Quindi entrambe le vie sono possibili, quando ho un alcool secondario ho due combinazioni possibili tra composto carbonilico con reagente di grignard.

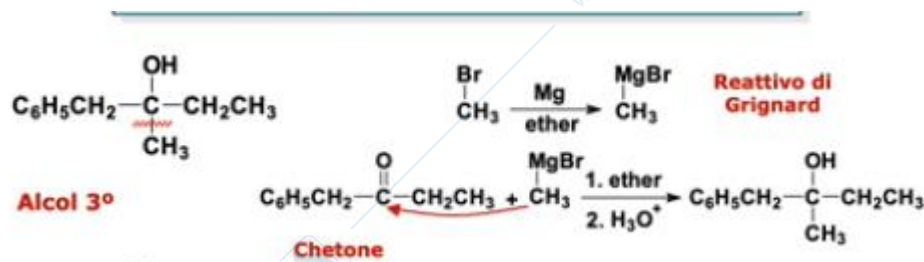
Sintesi del 2-metil-1-fenil-2-butanolo:



Sintesi di un alcool terziario, quindi possiamo considerare 3 possibili vie di sintesi che coinvolgono il reagente di grignard, il quale può essere utilizzato per introdurre ciascuno dei 3 gruppi legati al carbonio che porta il gruppo OH → etile, metile, oppure il benzile.

Cominciamo a vedere come introdurre l'etile con un reagente di grignard:

dobbiamo utilizzare del bromo etano che viene trattato con un magnesio di etere per formare il metil magnesio bromuro, che è il reagente di G, il reagente si è formato e viene poi utilizzato sul chetone che 1-fenil-2-butanone, in questo modo si ottiene l'alcool 2-metil-1-fenil-2-butanolo:



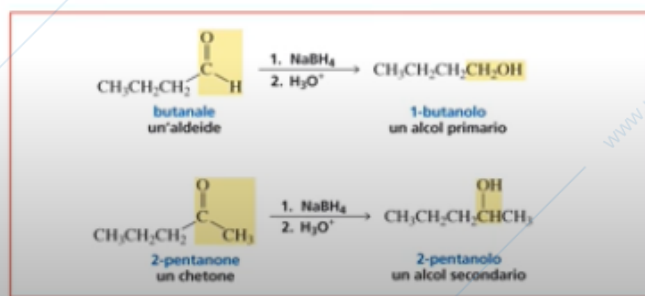
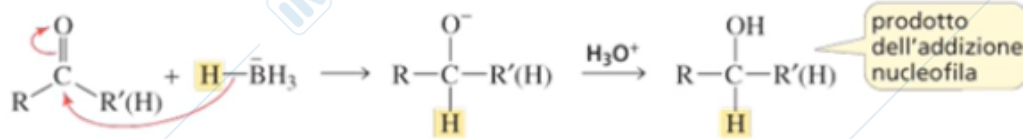
In alternativa posso introdurre l'etile col grignard, oppure il benzile con il grignard.

Per l'etile utilizzerò come reagente di grignard l'etil magnesio bromuro ottenuto dal bromo etano, facendolo reagire con il chetone; questo chetone è 1-fenil-2-propanone; oppure posso introdurre il benzile come grignard, quindi il benzil magnesio bromuro sul 2-butanone.

In tutti e tre i casi ottengo l'alcool voluto.

Riduzione aldeidi e chetoni

MECCANISMO DELLA REAZIONE DI UN ALDEIDE O DI UN CHETONE CON LO IONE IDRURIO generato da LiAlH_4 o NaBH_4 .



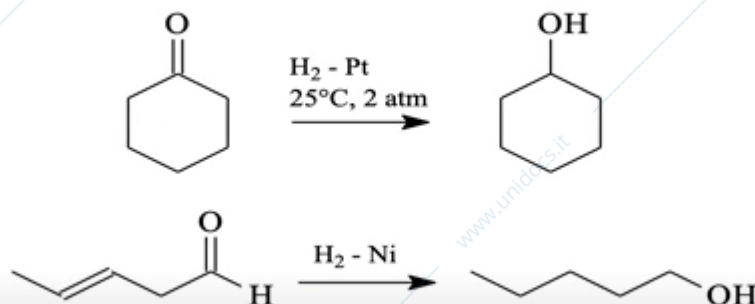
Possiamo ridurre un'aldeide o un chetone ad alcool. La reazione può essere fatta attraverso l'addizione di uno ione H^- o ione idruro, che viene generato dal litio alluminio idruro o dal sodio alluminio idruro; per esempio, un reagente specifico per la riduzione del carbonile di aldeidi e chetoni.

Funziona cedendo lo ione H^- che agisce da nucleofilo sul carbonile, si forma lo ione alcossido intermedio che poi, in

seguito al trattamento con acqua acida, mi dà l'alcool corrispondente.

Quindi dall'aldeide si ottiene un alcool primario, dal chetone un alcool secondario.

Riduzione aldeidi e chetoni



Anche con H₂ e un catalizzatore metallico come Pd, Pt o Ni. In queste condizioni vengono ridotti anche altri gruppi funzionali.

La riduzione di aldeidi e chetoni può anche essere fatta con l'idrogenazione catalitica: quindi idrogeno e un catalizzatore metallico come palladio, nichel.

Ricordiamo che l'idrogenazione catalitica non è selettiva per il doppio legame C=O, ma va a ridurre anche gli altri doppi legami presenti.

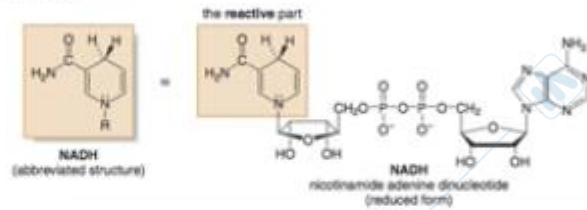
Ad esempio nella seconda reazione è presentata un'aldeide in cui c'è un doppio legame C=C.

Questa è un'aldeide con un'insaturazione con 5 atomi di carbonio, quindi è un pentanale. Il doppio legame in posizione 3 è un 3-pentanale, che in presenza di idrogeno con catalizzatore metallico viene completamente ridotto sia sul carbonile che sul doppio legame ad alcool primario; i chetoni vengono ridotti ad alcool secondario.

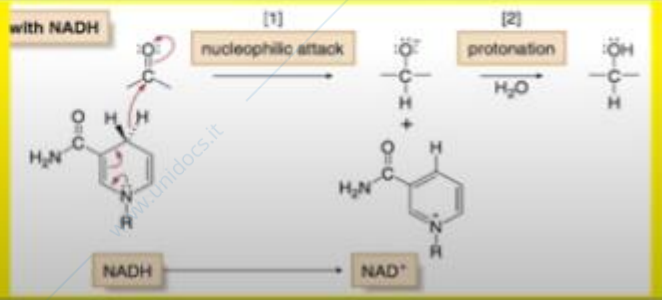
Riduzione biologica enantioselettiva

Le reazioni di riduzione di laboratorio spesso non procedono con il 100% di enantioselettività, le riduzioni biologiche che si verificano nelle cellule procedono sempre con completa selettività, formando un singolo enantiomero. Il NaBH_4 non è l'agente riducente per questi processi.

Nelle cellule, l'agente riducente è NADH. NADH è un coenzima, una molecola organica che può funzionare solo in presenza di un enzima



Il sito attivo dell'enzima lega sia il substrato carbonile che il NADH, mantenendoli in stretta vicinanza. NADH dona quindi H^- più o meno allo stesso modo di un reagente idruro metallico; cioè, la riduzione consiste in un attacco nucleofilo seguito dalla protonazione.



Anche in ambiente biologico è possibile fare una reazione di riduzione, che vengono condotte in presenza di NAD; l'agente riducente è il NADH; il sito attivo dell'enzima è quello che lega il substrato, quindi in questo caso il substrato che contiene il carbonile $\text{C}=\text{O}$ e il coenzima NADH e li tengono vicini.

Il NADH cede lo ione idruro attraverso un movimento di elettroni che coinvolge l'anello della nicotinammide.

Quindi il doppietto elettronico spaiato dell'azoto viene condiviso con l'anello, il doppietto pi greco ha uno shift verso l'altro e lo ione idruro viene ceduto al carbonile come fa il sodio bromo idruro.

Quindi il carbonile si riduce ad alcool e il NADH si ossida a NAD^+ con la carica positiva sull'azoto.