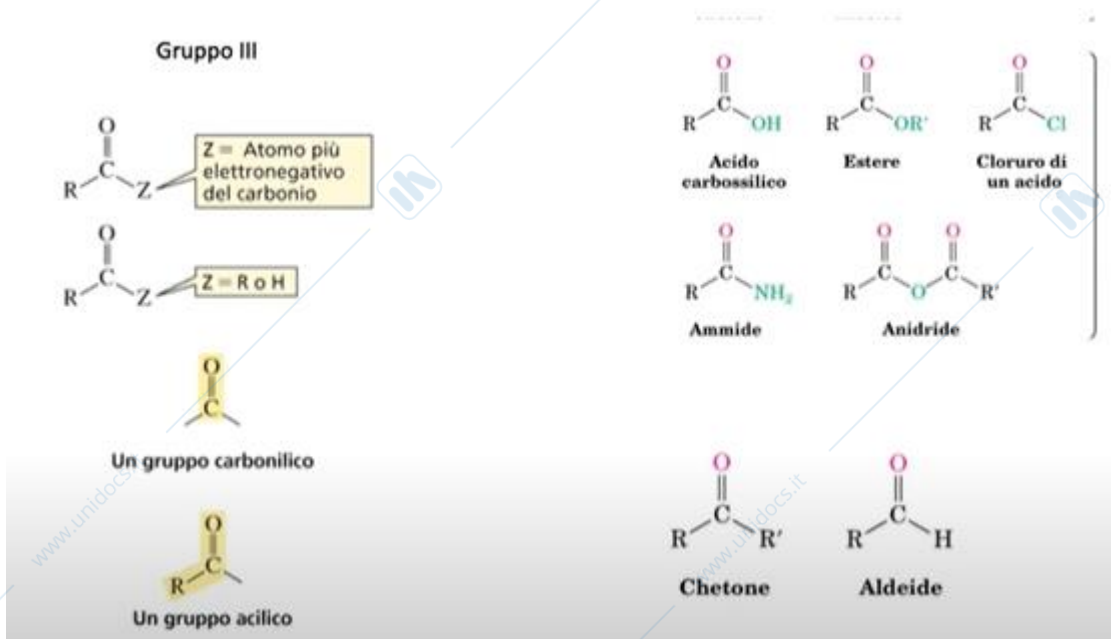


## 16 A: reazione delle famiglie appartenenti al gruppo 3:



Le famiglie appartenenti al gruppo 3 sono quelle caratterizzate dalla presenza di un gruppo carbonilico, cioè un carbonio legato con doppio legame all'ossigeno.

Questo è uno dei gruppi funzionali + importanti in chimica organica. Infatti, i composti che contengono il gruppo carbonilico, sono tra i + diffusi in natura.

Per questo sono chiamati composti carbonilici.

Un gruppo acilico è costituito da un gruppo carbonilico legato ad un gruppo R.

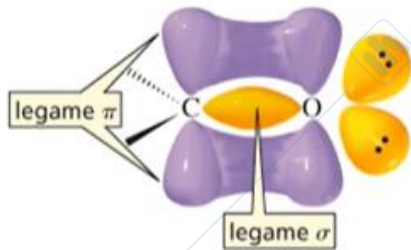
Il sostituyente caratteristico del gruppo acilico, cioè il gruppo Z, è quello che influenza la reattività del composto.

Distinguiamo quindi all'interno del gruppo 3 i composti in cui Z è un atomo + elettronegativo del carbonio e quello in cui Z è un idrogeno o un gruppo alchilico.

I primi sono gli acidi carbossilici e i loro derivati, quindi esterí, cloruri alchilici, le ammidi e le anidridi.

I secondari sono le aldeidi e i chetoni.

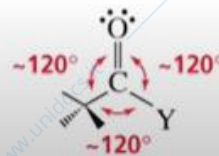
## Introduzione al gruppo carbonilico



Il carbonio carbonilico è ibridizzato  $sp^2$ ; i composti carbonilici sono planari intorno al doppio legame con angoli di legame di circa  $120^\circ$ .

▲ **Figura 11.1**

I legami del gruppo carbonilico. Il legame  $\pi$  si forma per sovrapposizione di un orbitale p del carbonio con un orbitale p dell'ossigeno.



L'attività dei composti carbonilici è dovuta alla polarità del gruppo carbonilico, conseguenza della maggiore elettronegatività dell'ossigeno rispetto al carbonio.

Il carbonio carbonilico è ibridato (come  $O=C$ )  $sp^2$ .

I composti carbonilici sono planari intorno al doppio legame con angoli di legami di circa  $120^\circ$ ; i legami del gruppo carbonilico sono evidenziati nella figura: vediamo che il legame pi greco si forma per sovrapposizione dell'orbitale p con quello dell'ossigeno.

## PROPRIETA' FISICHE DEI COMPOSTI CARBONILICI

La polarità rende le aldeidi ed i chetoni meno volatili rispetto agli alcani corrispondenti

**TABELLA 11.2** Punti di ebollizione di sei composti di peso molecolare paragonabile

Nome	Formula di struttura	Peso molecolare	Punto di ebollizione ( $^\circ\text{C}$ )
Etere dietilico	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	74	34
Pentano	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	72	36
Butanale	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$	72	76
2-Butanone	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCH}_3$	72	80
1-Butanolo	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	74	117
Acido propanoico	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$	72	141

Infatti aumentando la polarità aumentano le interazione dipolo-dipolo tra le varie molecole.

Per quanto riguarda le proprietà fisiche dei composti carbonilici, dobbiamo considerare che a causa della presenza del gruppo carbonilico questi sono composti polari, quindi allo stato liquido mostreranno interazioni dipolo-dipolo; quindi avranno anche punti di ebollizione + alti dei composti non polari di peso paragonabile.

Vediamo per esempio, i punti di ebollizione di sei composti di peso molecolare paragonabile.

Vediamo che tutti hanno peso molecolare di 72/74, i punti di ebollizione sono molto diversi:

L'etere di etilico e il pentano che sono composti poco polari o per niente polari, hanno punti di ebollizione molto + bassi rispetto al butanale o al butanone che invece sono aldeidi e chetoni e quindi composti polari, i quali a loro volta sono un pochino meno polari rispetto al butanolo e all'acido propanoico.

Questo perché il butanale e il butanone sono solo accettori di legame idrogeno, mentre il butanolo e l'acido propanoico sono anche donatori di legami idrogeno.

## Legami idrogeno

I composti carbonilici possono inoltre proprio a causa della loro polarizzazione, dare legami idrogeno con composti contenenti gruppi H-O- (ad esempio l'acqua o gli alcoli)

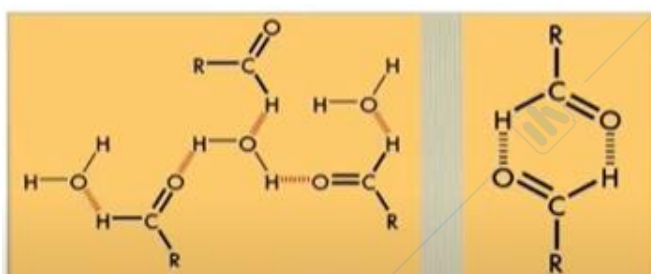


TABELLA 13.3 Proprietà fisiche di alcuni aldeidi e chetoni

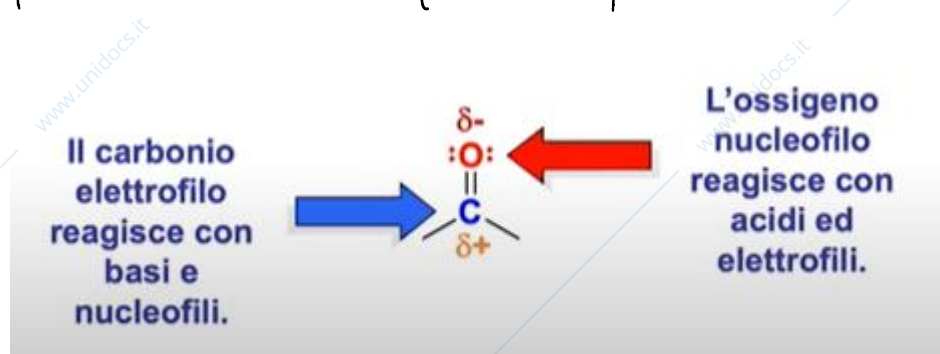
Nome IUPAC	Nome comune	Formula di struttura	Punto di ebollizione (°C)	Solubilità (g/100 g acqua)
Metanale	Formaldeide	HCHO	-21	infinita
Etanale	Acetaldeide	CH <sub>3</sub> CHO	20	infinita
Propanale	Propionaldeide	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CHO	49	16
Butanale	Butirraldeide	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CHO	76	7
Esanale	Caproaldeide	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CHO	129	modesta
Propanone	Acetone	CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	56	infinita
2-Butanone	Etilmetilchetone	CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	80	26
3-Pentanone	Diethylchetone	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	101	5

La possibilità di formare legami idrogeno li rende abbastanza solubili in acqua

I legami a idrogeno si possono formare tra aldeidi e chetoni e composti contenenti gruppo OH come l'acqua o gli alcoli, che possono essere utilizzati come solventi.

La possibilità di formare legami a idrogeno li rende abbastanza solubili in acqua; nella tabella alcuni aldeidi e alcuni chetoni solo totalmente solubili in acqua, come metanale, etanale e propanone.

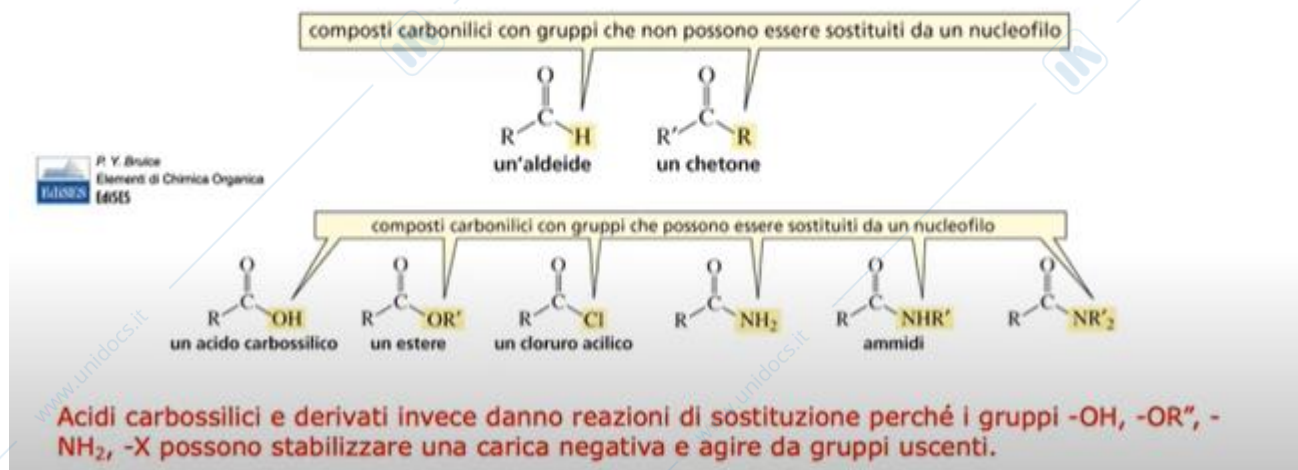
Il gruppo carbonilico è quello che caratterizza tutte le proprietà fisiche e chimiche di questi composti.



Questo è polarizzato quindi è un sito reattivo: il carbonio è elettron povero e l'ossigeno è elettron ricco, quindi il carbonio potrà reagire come elettrofilo e quindi reagirà con le basi e con i nucleofili, mentre l'ossigeno essendo nucleofilo potrà reagire con gli acidi e gli elettrofili.

## Introduzione al gruppo carbonilico

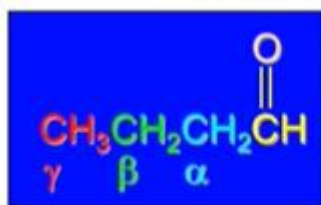
Aldeidi e chetoni danno reazioni di addizione e non di sostituzione perché -H o -R' non possono stabilizzare una carica negativa (non agiscono da gruppi uscenti).



La reattività dei composti carbonilici è leggermente differente: gli aldeidi e i chetoni danno reazioni di addizione e non di sostituzione, perché l'idrogeno o il gruppo OR non agiscono da gruppi uscenti, questo perché dovrebbero uscire con una carica negativa, come ioni OH<sup>-</sup> / OR<sup>-</sup>) QUINDI BASI FORTISSIME.

Invece gli acidi carbossilici e derivati danno reazioni di sostituzione perché i gruppi OH, OR, NH<sub>2</sub> o X, possono stabilizzare la carica negativa e quindi comportarsi da gruppi uscenti; di conseguenza potranno essere sostituiti da un nucleofilo.

TERMINOLOGIA:



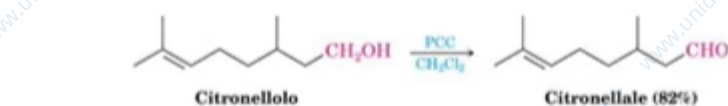
L'atomo di riferimento è il C carbonilico, cioè quello che porta il gruppo funzionale; questo perché quello carbonilico è il carbonio che porta il gruppo funzionale e quello adiacente al carbonio carbonilico

si può classificare come carbonio alpha, gli altri a seguire saranno indicati come beta, etc..

Negli alogenati alcani il carbonio legato all'alogeno viene indicato come carbonio alpha e quelli adiacenti come carbonio beta.

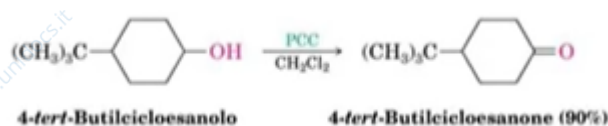
Gli idrogeni sono indicati con la stessa lettera greca del carbonio a cui sono legati, quindi idrogeni del  $\text{CH}_2$  sono indicati come idrogeni alpha.

Le reazioni di preparazione di aldeidi e chetoni sono:



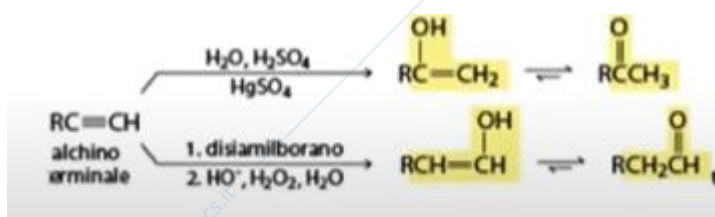
aldeidi e chetoni possono essere preparati attraverso la reazione di ossidazione degli alcoli. Per ossidazione di un alcool primario come il citronellolo, si può ottenere attraverso l'utilizzo di un reagente ossidante blando come il piridinio clorocromato, un'aldeide.

2)



Mentre da un alcool secondario, sempre con lo stesso ossidante, si può ottenere un chetone.

3)



Aldeidi e chetoni possono essere ottenuti anche a partire dagli alchini; un alchino terminale può essere fatto reagire con acqua, in presenza di un catalizzatore acido e quello che otterrò sarà un chetone, se invece lo facciamo reagire con una reazione di ossido idroborazione, quello che otterrò sarà un'aldeide.

Entrambe le reazioni sono le reazioni di addizione elettrofila; da un alchino interno invece otterrò sempre dei chetoni.



Un'ulteriore che permette di ottenere dei chetoni aromatici, questa reazione non l'abbiamo ancora vista, la vedremo in seguito proprio perché caratteristica dei substrati aromatici.

Qui si vede l'anello aromatico di un benzene in reazione con acetile di cloruro → quello che si forma è un chetone aromatico, in questo che si chiama in questo caso acetofenone.

Questa reazione prende il nome di acilazione di Friedel-Crafts

### Ibrido di risonanza



### Polarità del gruppo carbonilico

La reattività di aldeidi e chetoni dipende dal gruppo carbonilico, quindi dalla sua polarità.


La polarizzazione del gruppo carbonilico è messa ben in evidenza dal suo ibrido di risonanza, in cui vediamo che la struttura può essere scritta con un  $C=O$ , anche una struttura limite in cui gli elettroni  $\pi$  vengono spostati sull'atomo + elettronegativo (ossigeno) e quindi abbiamo una carica positiva sul carbonio e una carica negativa sull'ossigeno.

## Aldeidi e chetoni danno reazioni di addizione nucleofila



Quindi questo evidenzia l'elettrofilicità del carbonio carbonilico che può essere attaccato dal nucleofilo, la reazione è di addizione nucleofila.



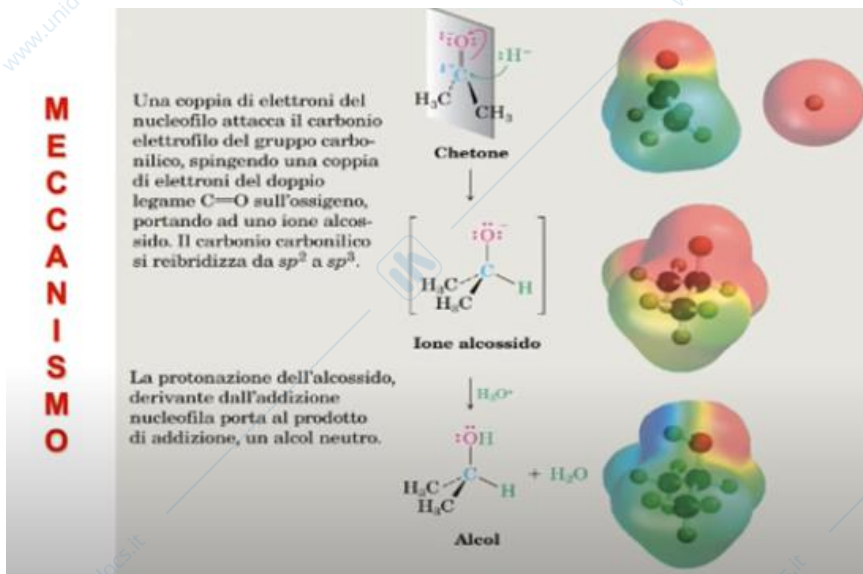

 P. Y. Bruice  
 Elementi di Chimica Organica  
 Edises

La reazione di addizione nucleofila può essere schematizzata:

il nucleofilo Z forma un legame con il carbonio carbonilico a spese del suo doppietto elettronico, di conseguenza gli elettroni  $\pi$  si spostano verso l'atomo di ossigeno, questo perché il carbonio non può formare 4 di quattro legami.

Quello che si ottiene è un anione all'ossigeno in cui il carbonio ha 4 legami, il gruppo R primo è un gruppo che dovrebbe uscire con gli elettroni del legame, quindi come R<sup>-</sup>, cioè come base troppo forte per poter agire da gruppo uscente e quindi la reazione si ferma a questo stadio; ovviamente si avrà la protonazione dell'ossigeno carbonilico ad opera di un solvente protico e di conseguenza la reazione completa sarà una reazione di addizione nucleofila.

Notiamo che l'atomo di carbonio carbonilico passa da un'ibridazione sp<sup>2</sup> del reagente ad una sp<sup>3</sup> nel prodotto.



Il meccanismo nel dettaglio:

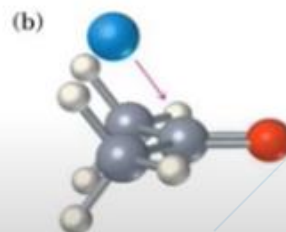
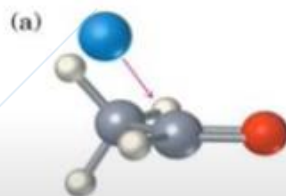
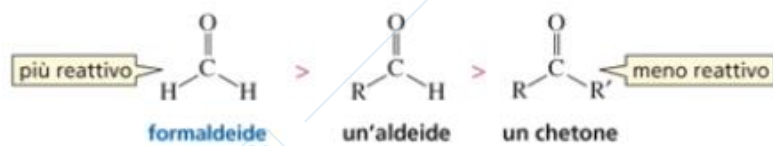
il nucleofilo utilizzato non è generico Z, ma uno ione  $H^-$ , cioè uno ione idruro.

L'idruro forma un legame con il carbonio carbonilico e la formazione di questo legame spinge la coppia degli elettroni del doppio legame  $C=O$  verso l'ossigeno; questo perché il carbonio non può avere + di 5 legami.

Il carbonio carbonilico quindi si è trasformato da carbonio  $sp^2$  a carbonio  $sp^3$ .

Lo ione negativo sull'ossigeno viene chiamato ione alcossido. La protonazione dell'alcossido da parte di un acido protico (in questo caso  $H_3O^+$ ) porta alla formazione del prodotto di addizione neutro che è l'alcol + ovviamente una molecola di acqua che deriva dal  $FAD$  che ha ceduto il protone all'ossigeno negativo.

## Reattività relativa di aldeidi e chetoni



(a) L'addizione nucleofila ad un'aldeide è stericamente meno impedita perché c'è solo un sostituito relativamente ingombrante legato al carbonio carbonilico.

(b) Un chetone, invece, ha due sostituenti voluminosi quindi è più ingombrato

La reattività degli aldeidi e dei chetoni nei confronti della reazione di addizione nucleofila:

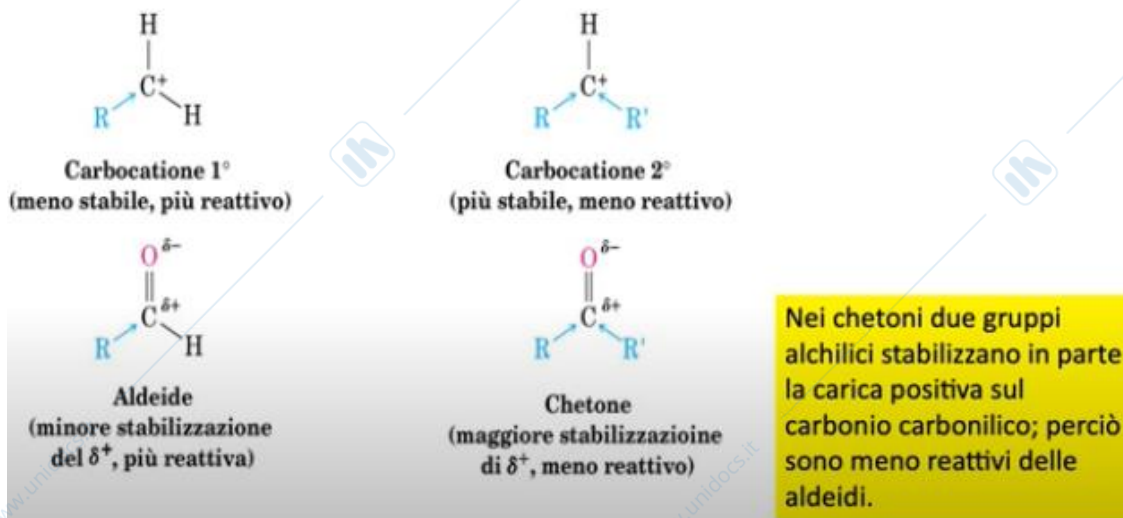
- Le aldeidi reagiscono meglio dei chetoni sia per effetto elettronico sia per motivi sterici. Qui vediamo che l'addizione nucleofila ad un'aldeide risulta stericamente meno impedita, perché sulle aldeidi c'è solo un sostituito ingombrante legato al carbonio carbonilico.

La formaldeide è l'aldeide + reattiva di tutti, perché al carbonio carbonilico collegato solo due atomi di idrogeno;

nelle aldeidi abbiamo un gruppo OR e un idrogeno e il gruppo R ha un suo volume, ma nel chetone ne abbiamo 2 di gruppi R, quindi due sostituenti voluminosi. Per cui i chetoni sono + ingombranti, meno accessibili e quindi meno reattivi.

Altro fattore importante è il fattore elettronico:

## Reattività relativa di aldeidi e chetoni



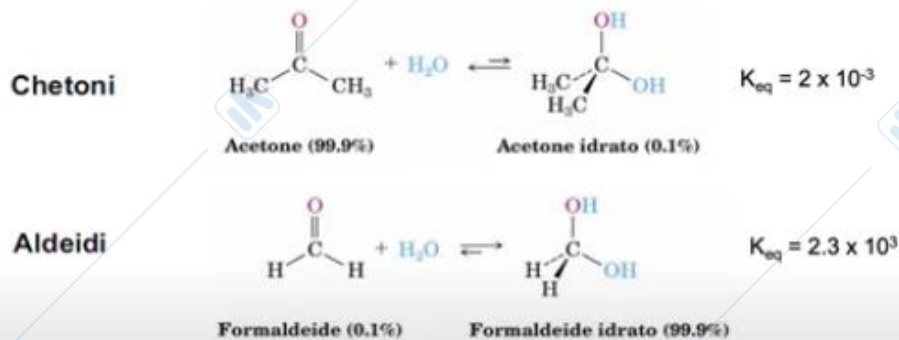
Abbiamo detto che nei carbonili di aldeidi e chetoni il carbonio carbonilico ha una carica parziale positiva; i gruppi R hanno un effetto di stabilizzazione sulla carica positiva del carbonio carbonilico.

Nelle aldeidi c'è un solo gruppo che stabilizza la carica positiva, nel chetone ne abbiamo due e quindi abbiamo una maggiore stabilizzazione della carica positiva.

Un chetone + stabilizzato è un chetone - reattivo.

L'aldeide che è meno stabilizzata è invece + reattiva verso l'attacco nucleofilo.

## Addizione di Acqua



La diversa reattività dipende dalle stabilità relative di aldeidi e chetoni e dei risultanti *gem-dioli (idrato)*. In un caso dipende dalla elettrone-donazione dei gruppi alchilici che stabilizza i chetoni vs aldeidi, dall'altra dalle interazioni steriche dei gruppi alchilici che destabilizzano gli idrati dei chetoni.

L'addizione di acqua è una reazione in cui si ottengono come prodotti sono dei dioli geminali (*gem-dioli*) detti anche idrati.

Vediamo che l'acetone reagisce con l'acqua per dare l'acetone idrato e la formaldeide reagisce con acqua, per dare la formaldeide idrato.

L'idrato è una molecola che contiene due gruppi Oh legati allo stesso carbonio.

La reazione è una reazione di equilibrio, + o meno spostata a destra a seconda dei reagenti e delle condizioni di reazione.

Vediamo che la reazione di formazione dell'idrato partita dall'acetone è spostata a sinistra, quindi si forma poco acetone idrato (0.1 %); il restante 99.9% la molecola si trova nella forma di acetone.

Viceversa, la formaldeide si trova al 99% nella forma idrata in  $\text{H}_2\text{O}$ , al 0.1% di formaldeide in acqua.

La diversa reattività dipende dalla stabilità relativa di aldeidi e chetoni e dei risultanti idrati, o gem dioli.

Ovviamente, dipenderà dall'effetto di elettrone donazione dei gruppi alchilici.

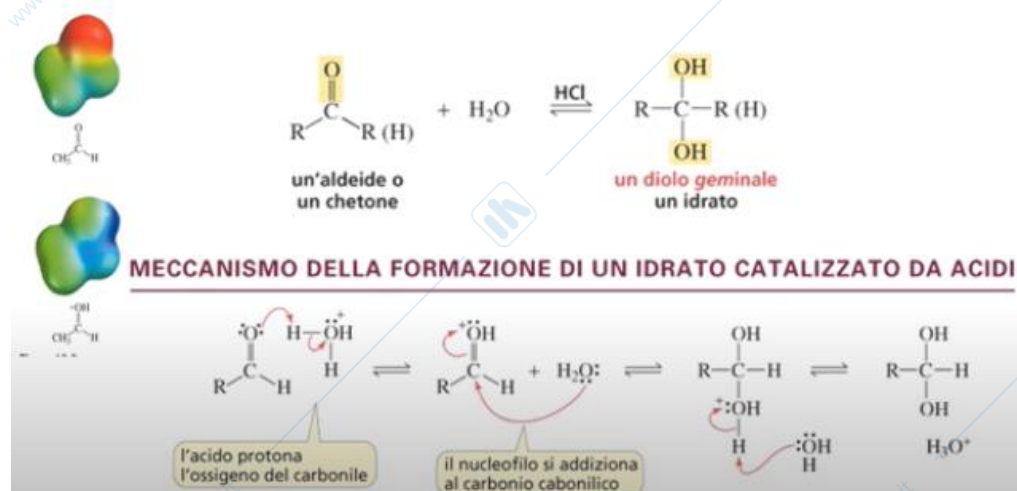
I due gruppi alchilici in questo caso sono i gruppi metilici dell'acetone che mancano totalmente nella formaldeide.

Allora quei due gruppi alchilici si stabilizzano fortemente il chetone e lo rendono particolarmente poco reattivo mentre invece la formaldeide, che non ha in questo caso gruppi alchilici, risulterà particolarmente reattiva.

Allo stesso modo i gruppi alchilici  $\text{CH}_3$ , andranno a destabilizzare l'idrato. Questo perché nell'idrato il carbonio ha cambiato stato di ibridazione, passando da  $\text{sp}^2$  a  $\text{sp}^3$ , quindi ad angoli di legame + stretti da  $120^\circ$  a  $109^\circ$ , quindi i due gruppi metilici si ritrovano a essere + vicini.

Nella formaldeide invece non abbiamo gruppi metilici, i due gruppi idrogeno nell'idrato non hanno alcun problema a passare dall'angolo di legame di  $120$  della formaldeide a quello di  $109$  nell'idrato.

Quindi la formaldeide si troverà completamente trasformata in idrato in acqua, mentre l'acetone rimarrà inalterato.



L'acqua è un nucleofilo debole e quindi si addiziona comunque lentamente al carbonio carbonilico.

La velocità della reazione può essere aumentata con un catalizzatore acido.

Qui vediamo l'effetto della protonazione ad opera di un catalizzatore acido HCl sul carbonile di un'aldeide.

Notiamo nella mappa di potenziale elettrostatico che il carbonio carbonilico dell'aldeide protonata è + elettrofilo rispetto al carbonio carbonilico dell'aldeide non protonata.

Il blu che indica la carica positiva è + intenso.

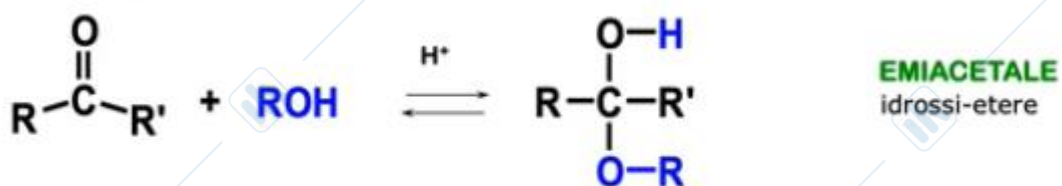
Il catalizzatore però influenzerà soltanto la velocità con cui l'aldeide o il chetone viene trasformato in idrato, ma non ha effetto sulla posizione di equilibrio, quindi sulla quantità di aldeide o di chetone trasformati.

Per quanto riguarda il meccanismo della formazione di un idrato catalizzato da acidi, questo avviene in modo da protonare innanzitutto l'ossigeno del carbonile quindi l'acido trasforma il carbonile dell'aldeide in un carbonio + elettrofilo, che può essere attaccato anche da un nucleofilo debole come l'acqua.

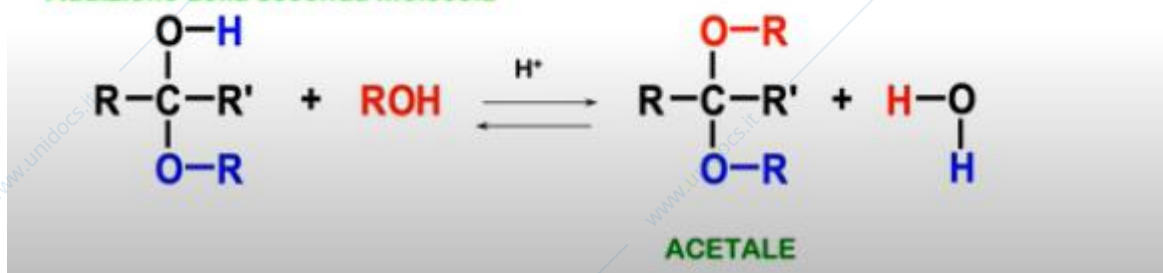
Il nucleofilo si addiziona al carbonio carbonilico, si forma l'idrato protonato, che poi viene deprotonato da una molecola di acqua e si forma l'idrato neutro.

## Addizione di Alcoli

### Addizione della prima molecola



### Addizione della seconda molecola



Se invece utilizzo come nucleofilo una molecola di alcool, otterrò un emi-acetale.

Il prodotto che si forma quando un secondo equivalente di alcool viene addizionato invece è chiamato acetale.

Come l'acqua, un alcool è un nucleofilo debole e quindi ha richiesto un catalizzatore acido perché la reazione avvenga con una velocità accettabile.

Abbiamo detto che il prodotto di addizione di una prima molecola viene detto emiacetale e questo è una molecola in cui è legato sullo stesso atomo di carbonio un ossidrile e un gruppo OR, quindi è come se fosse un idrossi-etero.

Mentre nell'acetale, sullo stesso atomo di carbonio sono legati due gruppi OR, quindi è un dietero, il quale mi accetta l'emiacetale che ha questo prefisso emi che in greco significa metà.

Quando un equivalente di alcool è addizionato ad un aldeide o un chetone, il composto si trova a metà strada dall'acetale finale

che contiene i gruppi che derivano dalla reazione con due equivalenti di alcool ed è per questo che si chiama emiacetale.



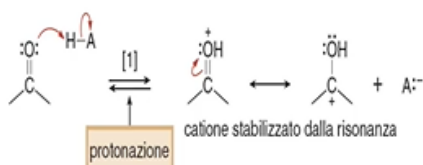
Per quanto riguarda il meccanismo per la riconversione acido catalizzata di un'aldeide o chetone in acetale, dobbiamo prevedere diversi stadi:

qui vediamo la reazione di un'aldeide o chetone con metanolo in presenza del catalizzatore HCl; non abbiamo un primo step in cui si forma l'emiacetale e quindi è stato introdotto il gruppo  $\text{CH}_3$  e un secondo step in cui si aggiunge una seconda molecola di metanolo sempre in presenza di HCl, quindi otteniamo l'acetale.

Andiamo a vedere il meccanismo dell'addizione dell'alcool al carbonile con formazione dell'emiacetale.

### Meccanismo dell'addizione di alcoli al carbonile -EMIACETALI

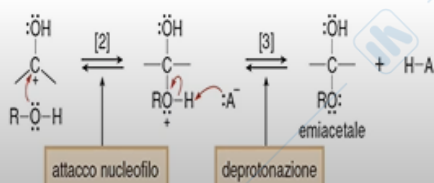
**Stadio [1].** Protonazione di un gruppo carbonilico.



- La protonazione dell'ossigeno carbonilico forma un catione stabilizzato dalla risonanza che porta una completa carica positiva.

Ogni passaggio è un equilibrio  $\rightarrow$  può essere spostato in base alle condizioni di reazione

**Stadi [2] e [3].** Attacco nucleofilo e deprotonazione.



- Nello Stadio [2], il nucleofilo (ROH) attacca; poi la deprotonazione forma il prodotto neutro di addizione nello Stadio [3].
- Il risultato generale è l'addizione di H e OR al gruppo carbonilico.

vediamo che nel primo stadio l'acido protona l'ossigeno carbonilico rendendo il carbonio carbonilico + propenso a subire l'attacco nucleofilo.

La carica positiva può essere rappresentata sull'ossigeno ma anche sul carbonio, cioè il catione che abbiamo formato è stabilizzato per risonanza.

In questo modo il carbonio ha un'intera carica positiva.

Nello stadio successivo il nucleofilo, l'alcool, si addiziona al carbonio positivo che è quello carbonilico.

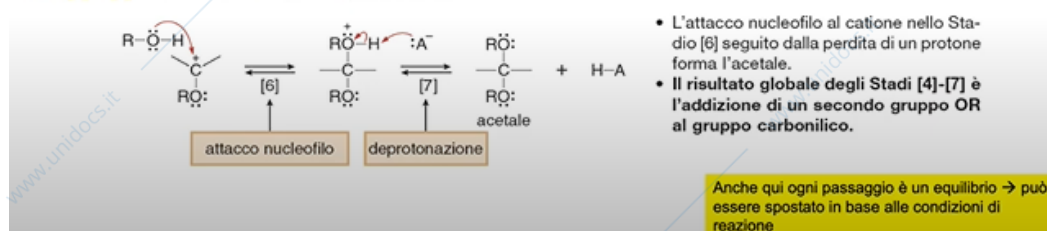
La perdita di un protone ad opera della base porta alla deprotonazione porta alla formazione dell'emiacetale e si rigenererà HA (LOACIDO CATALIZZATORE) il risultato finale di questi step è l'addizione di un idrogeno OR al gruppo carbonilico.

## Meccanismo dell'addizione di alcoli al carbonile - ACETALI

Stadi [4] e [5] Eliminazione di H<sub>2</sub>O.



Stadi [6] e [7] Attacco nucleofilo e deprotonazione.



Poiché la reazione è condotta in soluzione acida, l'emiacetale è in equilibrio con la sua forma rotonata.

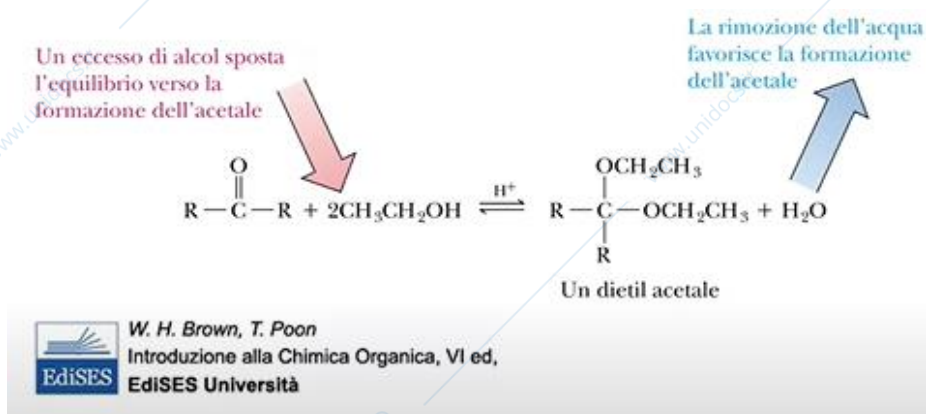
Cioè l'emiacetale viene protonato sul gruppo OH, la protonazione del gruppo OH lo converte in un ottimo gruppo uscente H<sub>2</sub>O) si forma un catione di nuovo stabilizzato per risonanza.

Questo catione stabilizzato per risonanza subirà 'attacco nucleofilo di una seconda molecola di alcool, cioè l'acetale

protonato, che verrà deprotonato dalla base, quindi si forma l'acetale neutro e si rigenera il catalizzatore HA.

Quindi il risultato globale degli stadi che abbiamo indicato da 4-7 è l'aggiunta di un secondo gruppo R al gruppo carbonilico.

Abbiamo notato che tutti i passaggi sono passaggi di equilibrio, quindi la reazione di formazione di un'acetale è una reazione reversibile.



Per spostare un equilibrio, si può agire in due modi: si può aumentare la quantità di uno dei reagenti e spostare l'equilibrio verso destra; sempre per spostare l'equilibrio verso destra si può sottrarre uno dei prodotti della reazione.

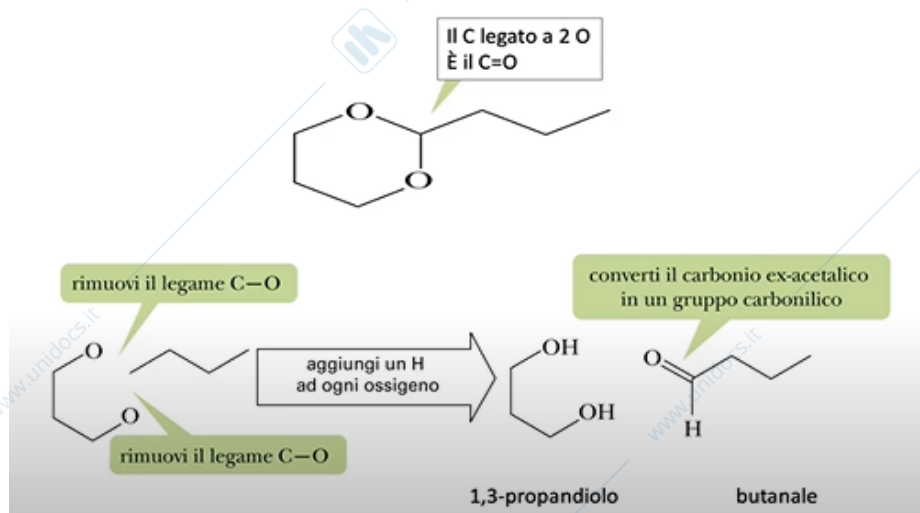
Allora se noi vogliamo spingere la reazione di formazione dell'acetale, dobbiamo utilizzare un eccesso di alcool; questo si può fare facilmente perché è sia il reattivo che il solvente, quindi è presente in eccesso.

Inoltre si può rimuovere l'acqua appena formata e questo aumenta di conseguenza la formazione dell'acetale.

La reazione inversa è la reazione di idrolisi dell'acetale, cioè dell'acetale con l'acqua in condizioni acide, mi riporterà ai reagenti iniziali, cioè al composto carbonilico e l'alcool.

Quindi la reazione di idrolisi dell'acetale avviene trattando un acetale con acqua in condizioni acide.

Come determinare il prodotto di idrolisi di un acetale (o i reagenti utilizzati nella sintesi)

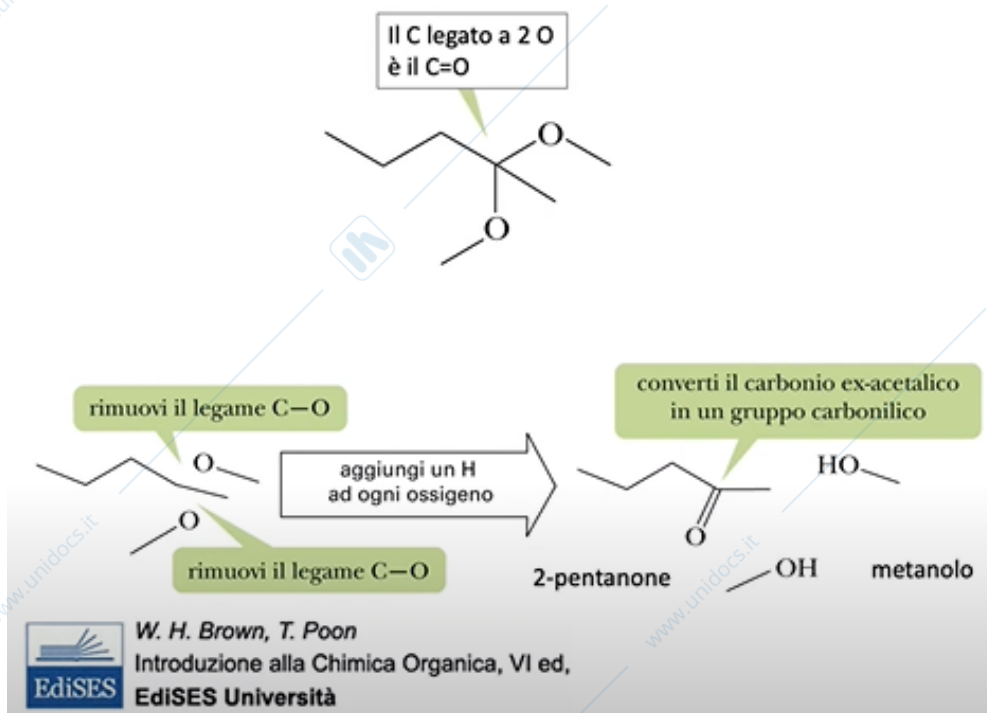


Qui vediamo un piccolo esercizio per riconoscere gli acetali e determinare il prodotto di idrolisi dell'acetale o i reagenti utilizzati nella sintesi.

Allora per prima cosa dobbiamo identificare l'atomo di carbonio che è legato ai due atomi di ossigeno, perché questo è l'atomo di carbonio carbonilico che è stato convertito nel gruppo emiacetalico o acetalico.

Allora, il carbonio legato ai due ossigeni è quello indicato dalla mia freccina verde, quindi vado a immaginare di rompere i legami acetalici, quindi rimuovo i legami C-O, li posso proprio cancellare dal foglio, e aggiungo a questo punto un idrogeno ad ogni atomo d'ossigeno. In questo modo otterrò l'alcool impiegato come reagente, che in questo esercizio è l'1,3-propan-diolo;

nell'altro pezzo andrò a convertire il carbonio ex-acetalico in gruppo carbonilico, cioè ci vado a mettere il doppio legame C=O, quindi otterrò in questo caso il butanale.



Un altro esempio. Quello che vediamo rappresentato è un acetale perché c'è un carbonio legato ai due ossigeni, e quello è il C-O.

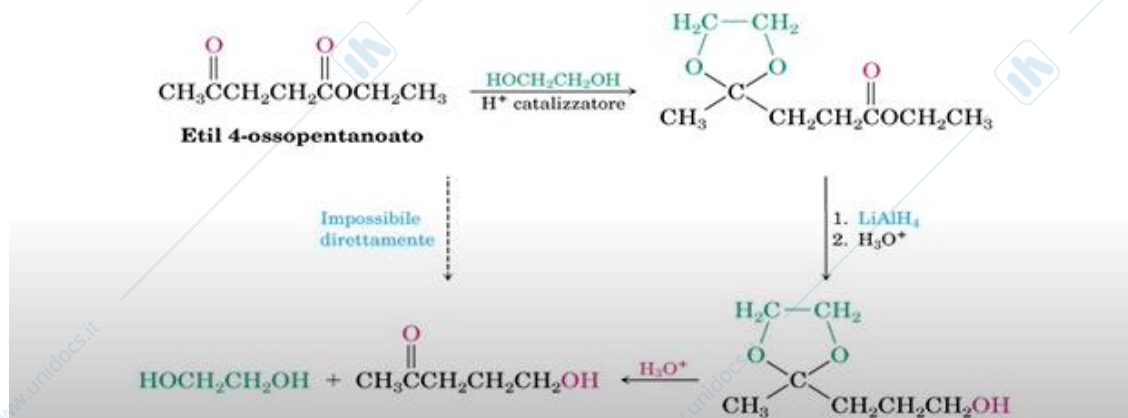
Per determinare quali sono i reagenti che hanno formato questo acetale, o per determinare i prodotti di idrolisi di questo acetale, devo andare a rimuovere i legami C-O, quindi andare ad immaginare di rompere quel legame che ho indicato con il tratteggio rosso, e aggiungerò a ogni ossigeno un idrogeno; quindi ad ogni pezzettino a cui era rimasto legato un ossigeno, aggiungo un H e ottengo un OH e la molecola che ho ottenuto è quella del metanolo.

Nella restante parte della molecola vado a convertire il carbonio ex-acetalico nel gruppo carbonilico e ottengo il 2-pentanone.

Il 2-pentanone e il metanolo sono i reagenti necessari per la formazione dell'acetale indicato, o al contrario sono i prodotti di idrolisi dell'acetale indicato.

## Addizione di alcoli al carbonile

Gli acetali possono essere usati come **gruppi protettori** per aldeidi e chetoni. Infatti gli acetali, come tutti gli eteri, sono inerti nei confronti della maggioranza di reattivi



Gli acetali hanno un utilizzo interessante in chimica organica come gruppi protettori per gli aldeidi e i chetoni; gli acetali sono degli eteri e come tutti gli eteri sono inerti nei confronti della maggior parte dei reattivi.

Abbiamo visto soltanto la reazione di idrolisi dell'acetale, quindi sfruttiamo queste caratteristiche in questo modo:

consideriamo la molecola rappresentata etil-4-ossopentanoato: questa è una molecola che è un estere, perché il gruppo a priorità + alta è quello estereo, però presenta due gruppi funzionali, cioè il carbossile dell'estere  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$  e il  $\text{C}=\text{O}$  del chetone in posizione 4.

Quello che dobbiamo fare su questa molecola è ridurre il carbonile dell'estere ad alcool lasciando inalterato il carbonile del chetone.

Per ridurre un estere io devo utilizzare un reagente riducente forte, che è il litio alluminio idruro, perché gliesteri si riducono allo stesso modo degli acidi carbossilici.

Ma il  $\text{LiAlH}_4$  idruro è un reagente che è in grado di ridurre anche il carbonile del chetone, quindi se io utilizzo direttamente il  $\text{LiAlH}_4$  idruro sull'etil-4-ossopentanoato, andrò a ridurre entrambi i carbonili.

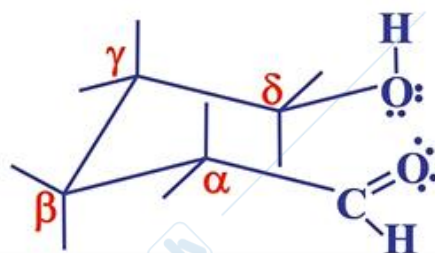
Allora proteggo il carbonile del chetone, trasformandolo in acetale. Quindi faccio la reazione con un alcool, questo è l'1-2-etandiólo e questo è un alcool che ha 2 gruppi OH, legati all'interno della stessa molecola (un diolo); quindi i due gruppi OH sono i gruppi che mi vanno a legare il carbonio carbonilico per formare un acetale ciclico, che è quello indicato in verde.

La molecola quindi a questo punto, ha un carbonile protetto e l'altro, invece dell'estere che è ancora disponibile per la riduzione. Questo perché sugli esterí non si possono formare gli acetali, cioè non danno reazione di addizione nucleofila ma danno reazione di sostituzione.

Quindi gli esterí non reagiscono con l'alcool ma possono essere fatti reagire con il Li Al idruro; quindi il carbonile dell'estere viene ridotto ad alcool, una volta che ho avuto lo step di riduzione, posso trattare la molecola con acqua in condizioni acide e quindi vado a idrolizzare l'acetale, quindi a rimuovere il gruppo protettore.

### $\gamma$ - e $\delta$ -ossialdeidi

L'ossidrile si trova in posizione favorevole per poter agire da nucleofilo sul carbonio carbonilico.



**5-idrossipentanale**

**$\delta$ -ossialdeide**

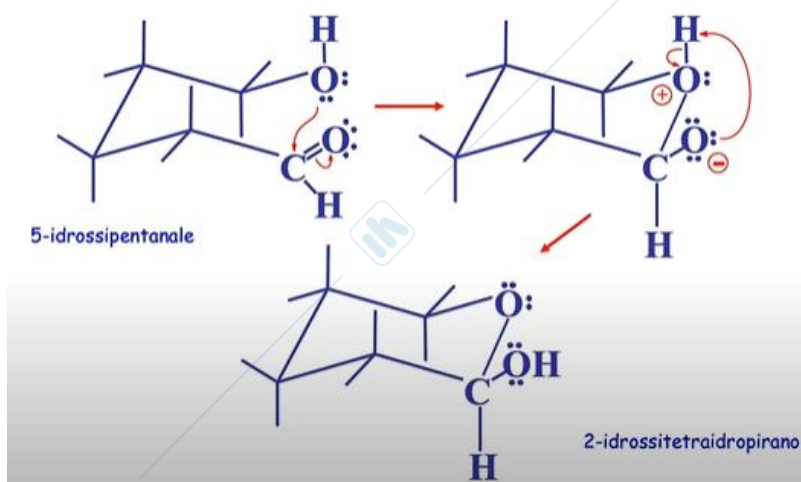
I composti con un gruppo aldeidico e un ossidrile a distanza appropriata all'interno della stessa molecola, possono formare degli emiacetaliciclici.

Qui abbiamo un'aldeide 5-idrossipentanale, che è una delta ossialdeide, cioè sul carbonio delta è legato un gruppo OH.

L'ossidrile in posizione delta si trova in una posizione favorevole per poter agire da nucleofilo sul carbonio carbonilico; la molecola è stata rappresentata già ripiegata in modo da evidenziare come il carbonile con dell'aldeide, e il gruppo OH legato in posizione delta, si trovino molto vicini tra loro, talmente vicini da poter dare la reazione nucleofila sul carbonio carbonilico.

Quindi si formerà un emiacetale ciclico.

Le  $\gamma$ - e le  $\delta$ -ossialdeidi possono

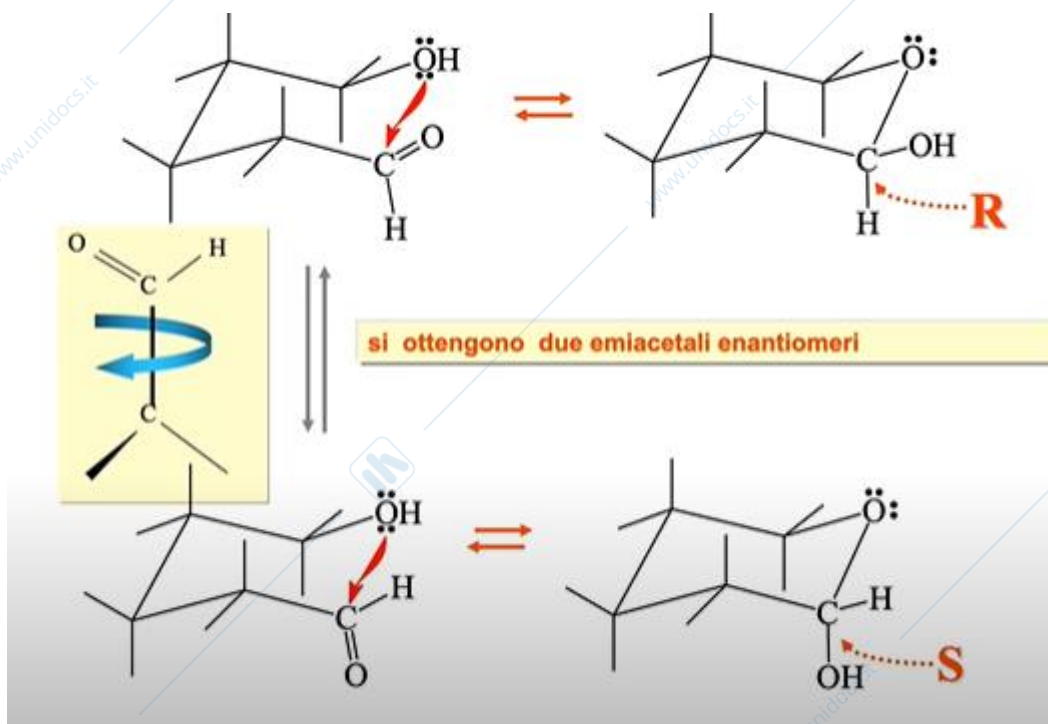


Le gamma e le delta ossi aldeidi, possono formare n-acetali ciclici stabili; questa è la 5-idrossipentanale, dove l'ossigeno del gruppo OH agisce da nucleofilo sul carbonile; la freccia curva indica come lo spostamento del doppietto elettronico del pi greco vada sull'ossigeno carbonilico; quindi si è formato un emiacetale ciclico che verrà protonato per semplice spostamento di un protone da un ossigeno all'altro.

Otteniamo la molecola che possiamo chiamare 2-idrossitetraidropirano.

Questo anello a sei termini in cui un atomo è un eteroatomo ossigeno, viene chiamato anello piranosico, ed è per esempio l'anello che si trova nel glucosio.

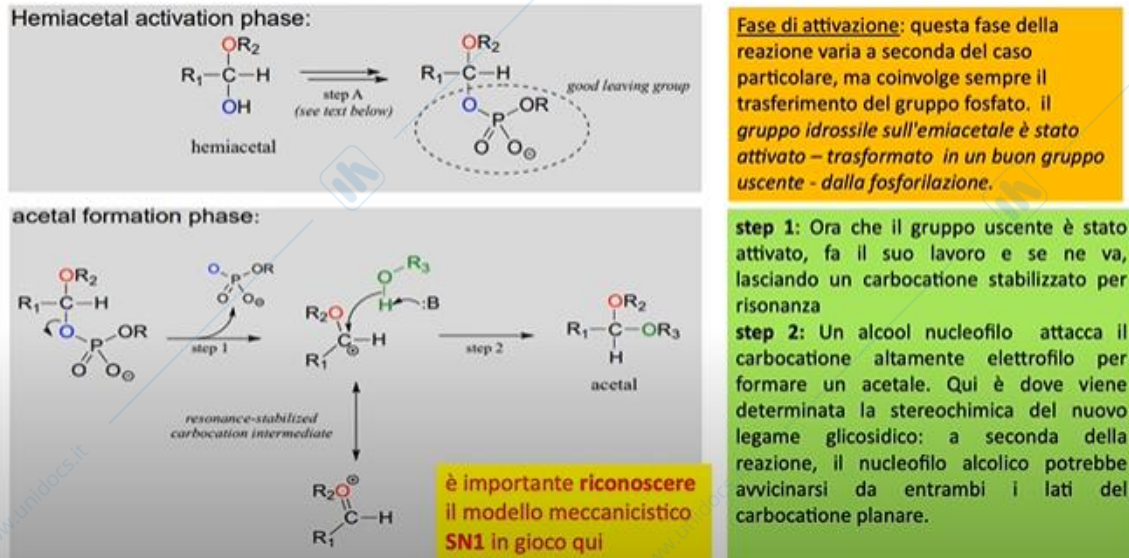
È un anello a 6 termini particolarmente stabile, si possono formare anche anelli a 5 termini a partire dalle gamma ossi aldeidi, anche quelli sono altrettanto stabili; questo perché gli anelli a 5/6 termini sono privi di tensione di anello.



Nel momento in cui si viene a formare l'emiacetale, si generano anche 2 stereocentri, questo perché il legame carbonio-carbonio tra il carbonile e il carbonio alpha, ha libera rotazione, quindi l'ossigeno può attaccare il carbonile da sopra o da sotto. Il carbonile può avere l'ossigeno rivolto verso l'alto e otteniamo uno stereo-centro a cui possiamo assegnare la configurazione R, oppure il carbonile può puntare verso il basso e allora otteniamo uno stereo-centro a cui possiamo assegnare una configurazione S.

Essendoci la libera rotazione si ottengono entrambi, cioè una miscela di due enantiomeri.

## Meccanismo per la formazione dell'acetale (biochimica):



Quello che succede in ambito biochimico, perché gli acetali si formano nelle nostre cellule. Guardiamo l'ultimo step, cioè la trasformazione da emiacetale ad acetale.

L'emiacetale è quello che di vede rappresentato con i due ossigeni OH in blu e OR in rosso, per passare da emiacetale ad acetale noi sappiamo che l'OH deve essere trasformato in un buon gruppo uscente.

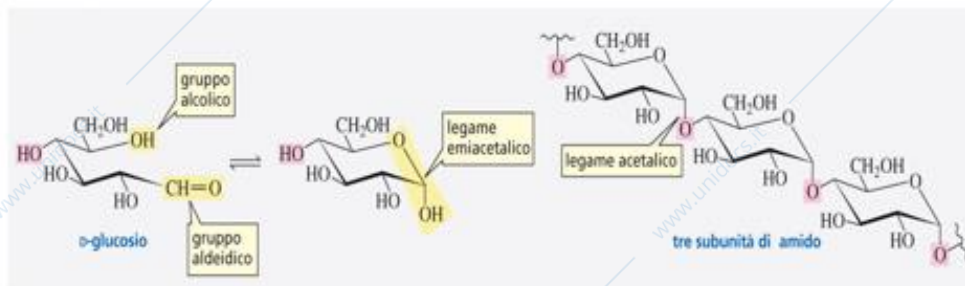
Nelle cellule la trasformazione non può avvenire in seguito alla protonazione con HCl perché non ci sono acidi forti nelle cellule, ma la trasformazione avviene attraverso un passaggio di fosforilazione; questa fase viene chiamata anche fase di attivazione dell'acetale e il gruppo idrossile sull'acetale viene attivato trasformandolo in un buon gruppo uscente, perché il gruppo fosfato è un buon gruppo uscente.

Quindi il gruppo uscente fa il suo lavoro e se ne va, lascia il carbocatione stabilizzato per risonanza che a questo punto può essere attaccato dall'ossidrile di un alcool, formando l'acetale.

Questo è quello che per esempio accade nella formazione dei legami glicosidici degli zuccheri.

Da notare è che lo step di formazione dell'acetale è di tipo  $S_N1$  (sostituzione nucleofila monomolecolare):

- OH sostituito con OR;
- Or è nucleofilo;
- $S_N1$  perché si passa attraverso la formazione del carbocatione.



Negli zuccheri: il diglucosio ha il gruppo aldeidico, l'oh sul carbonio delta; quel gruppo Oh è un gruppo alcolico che può formare il legame emiacetalico attraverso la reazione di addizione nucleofila al carbonile dell'aldeide, come visto prima, il carbonio può poi subire un ulteriore attacco nucleofilo da parte di un alcool.

Trattandosi di glucosio l'ossigeno del gruppo OH deve essere trasformato in un buon gruppo uscente non attraverso una protonazione acida, ma attraverso la fosforilazione.

Comunque rimarrà un carbocatione che viene poi attaccato da un ossigeno di un alcol del gruppo alcolico OH indicato in rosso. Quindi si formerà un legame acetalico evidenziato nell'amido.