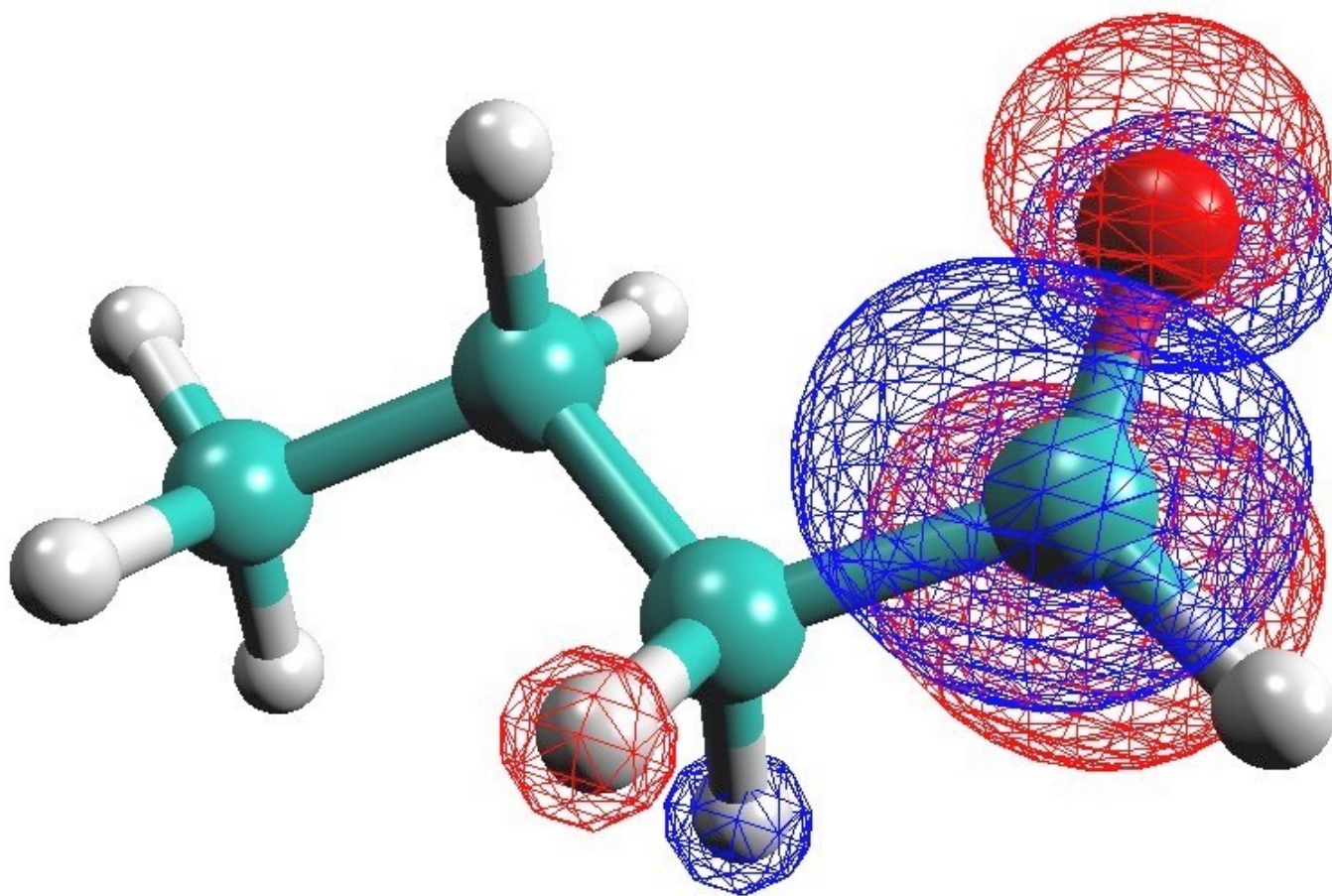


Mauro Tonellato

# Aldeidi e chetoni

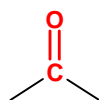


## Indice:

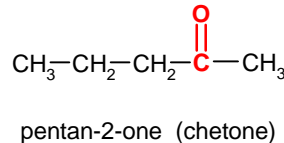
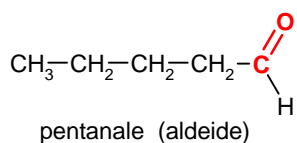
Struttura e reattività	2
Addizione di acqua	3
Addizione di alcoli, sintesi di acetali	5
Addizione di acido cianidrico	7
Addizione di ammoniaca e derivati	8
Addizione di composti organometallici	10
Addizione di ilidi del fosforo (reazione di Wittig)	11
Riduzione ad alcoli	12
Riduzione ad idrocarburi	14
Ossidazione	15
Alfa alogenazione	17
Addizione e condensazione aldolica	19
Alchilazione in alfa dei chetoni via LDA	22

## Struttura e reattività

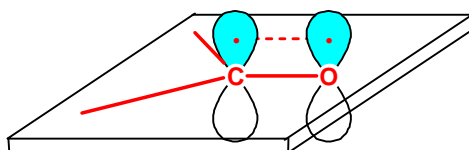
Il gruppo funzionale di aldeidi e chetoni è il carbonile:



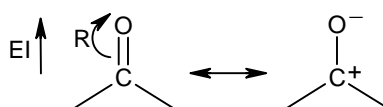
Nelle aldeidi il carbonile si trova in posizione terminale, nei chetoni si trova all'interno della catena.



La **struttura** del carbonile è planare trigonale con angoli di  $120^\circ$  perchè il carbonio ha ibridazione  $sp^2$ .



Il carbonio del carbonile è parzialmente positivo sia per **effetto induttivo**, a causa dell'elettronegatività dell'ossigeno, sia per **risonanza** come è illustrato nella seguente figura.



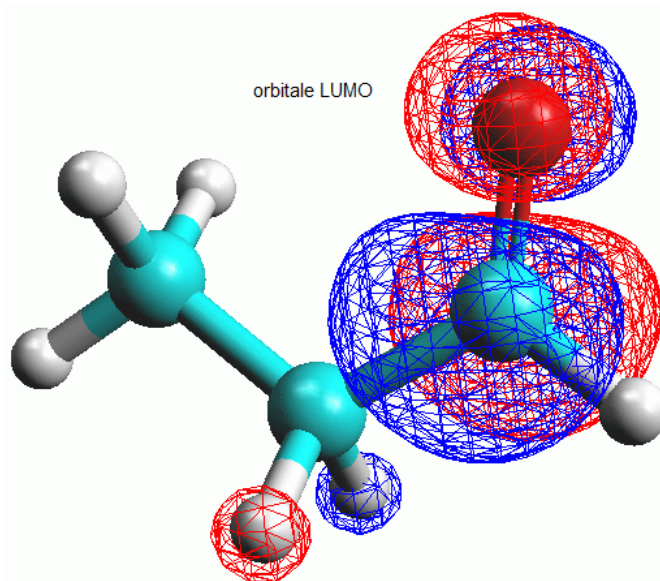
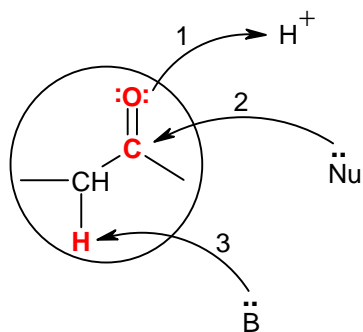
Misure del momento dipolare della formaldeide indicano che il carbonio del carbonile possiede circa mezza carica positiva quindi le due forme limite di risonanza, disegnate qui sopra, hanno circa la stessa importanza.

Il carbonile, in genere, viene disegnato usando solo la prima delle due strutture limite di risonanza, nella quale tutti gli atomi hanno l'ottetto elettronico, non dimenticando però la sua natura più complessa.

La **reattività chimica** delle aldeidi e dei chetoni si manifesta in tre punti caratteristici della molecola:

sull'ossigeno del carbonile, sul carbonio del carbonile e sull'idrogeno vicino al carbonile chiamato idrogeno alfa.

- 1) l'**ossigeno** del carbonile è leggermente basico e quindi può protonarsi in ambiente acido
- 2) il **carbonio** del carbonile è elettrofilo e può subire addizione nucleofila sull'orbitale vuoto LUMO.
- 3) l'**idrogeno in posizione alfa** è parzialmente acido ( $pK_a$  15 nelle aldeidi,  $pK_a$  20 nei chetoni) e può essere strappato nelle reazioni che hanno l'enolo come intermedio che si forma per tautomeria cheto-enolica.



## Addizione di acqua

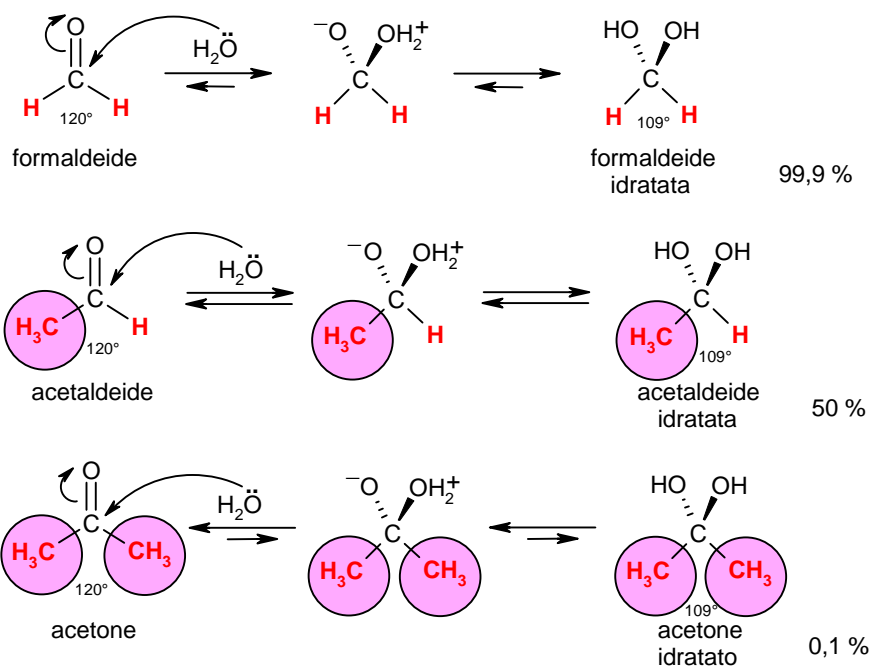
La reazione tipica di aldeidi e chetoni è l'**addizione nucleofila al carbonile**. Questa può essere meglio compresa esaminando il caso più elementare, l'addizione di acqua.

L'addizione nucleofila al carbonile è influenzata sia da fattori elettronici che sterici.

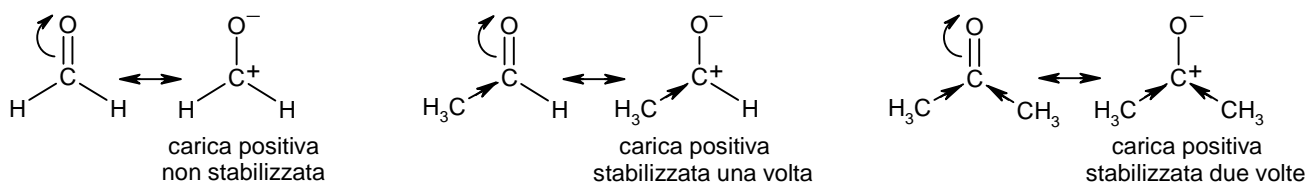
I **fattori elettronici** (donazioni di elettroni) influenzano la stabilità del composto carbonilico iniziale perchè determinano la quantità di carica positiva che si trova sul carbonio del carbonile prima della reazione.

I **fattori sterici** (ingombro sterico) condizionano la stabilità del prodotto finale nel quale i sostituenti si vengono a trovare più vicini tra loro visto che il carbonio del carbonile, durante la reazione, passa da  $sp^2$  ( $120^\circ$ ) a  $sp^3$  ( $109^\circ$ ).

Per comprendere come agiscono questi due fattori consideriamo le seguenti tre molecole:



Consideriamo dapprima i **fattori elettronici**. Confrontiamo l'effetto dei sostituenti sul carbonile. I **gruppi metilici**  $\text{CH}_3$  sono leggermente **elettron donatori** rispetto ai semplici atomi di idrogeno e stabilizzano il doppio legame  $\text{C}=\text{O}$  in modo simile a quanto già visto per gli alcheni, e soprattutto stabilizzano la carica positiva sul carbonio del carbonile. Quindi **il carbonile è più stabile se è più sostituito**.



L'ordine di stabilità delle molecole di partenza è allora:



Consideriamo ora i **fattori sterici**. Come si vede nella figura in alto, nelle molecole idratate i sostituenti sono più vicini tra loro rispetto alle molecole di partenza, infatti, durante la reazione, l'angolo di legame passa da  $120^\circ$  ( $sp^2$ ) a  $109^\circ$  ( $sp^3$ ).

La presenza di gruppi metilici  $\text{CH}_3$ , che sono **più ingombranti** degli atomi di idrogeno, destabilizza le **molecole idratate** ( $sp^3$ ) che diventano **meno stabili** quanto **più sono sostituite** sul carbonile.

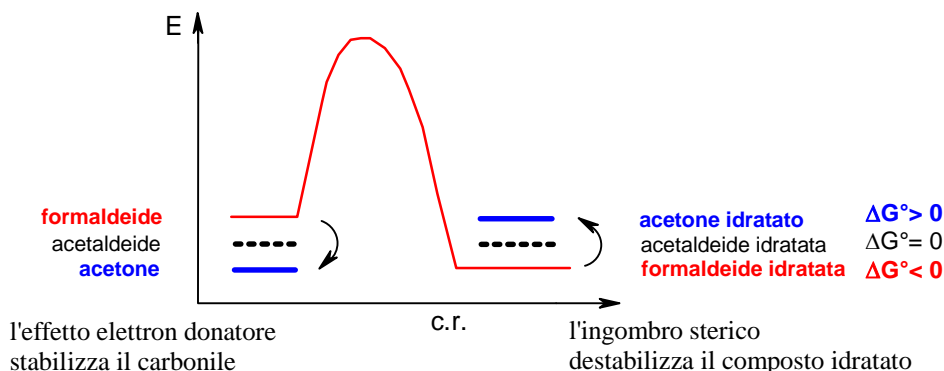
L'ordine di stabilità delle molecole finali è allora:



Nel grafico seguente, sulla sinistra, sono riportate le energie dei reagenti.

La donazione di elettroni verso il carbonile stabilizza i reagenti, quindi l'acetone è il reagente più stabile, quello che reagisce con minor facilità, mentre la formaldeide è il più instabile, il più reattivo.

Nello stesso grafico, sulla destra, sono riportate le energie dei prodotti finali idratati. Dato che l'ingombro sterico li destabilizza, l'acetone idratato è il prodotto più instabile, quello che si forma più difficilmente, mentre la formaldeide idratata è il prodotto più stabile, e si forma più facilmente.

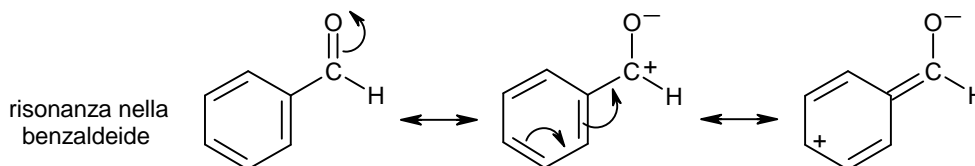


Il  $\Delta G^\circ$  per la reazione di idratazione della formaldeide, quindi, è negativo e la  $K$  di equilibrio è molto favorevole. Vale infatti la relazione:  $\Delta G^\circ = -RT \ln K$ .

Nella stessa reazione, per l'acetaldeide si ha circa  $\Delta G^\circ = 0$ , infatti l'acetaldeide è idratata al 50% in acqua.

Il  $\Delta G^\circ$  per la reazione di idratazione dell'acetone, invece, è positivo e la  $K$  di equilibrio è molto piccola, infatti, l'acetone si idrata circa allo 0,1%.

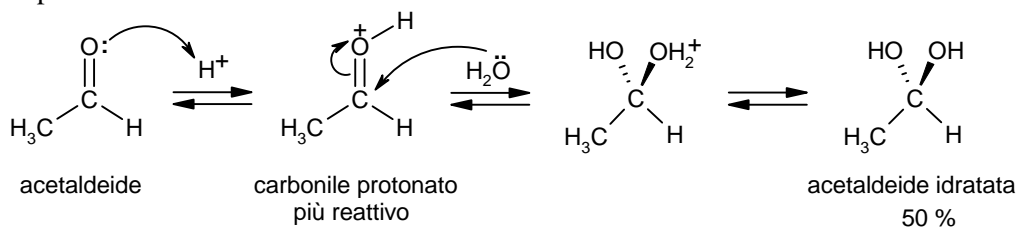
Con considerazioni simili si può capire perchè le **aldeidi aromatiche**, come la benzaldeide, sono **meno reattive** delle aldeidi alifatiche. L'anello aromatico stabilizza il carbonile donando elettroni per risonanza.



Per questo motivo la benzaldeide, come l'acetone, è idratata solo per lo 0,1 % in acqua.

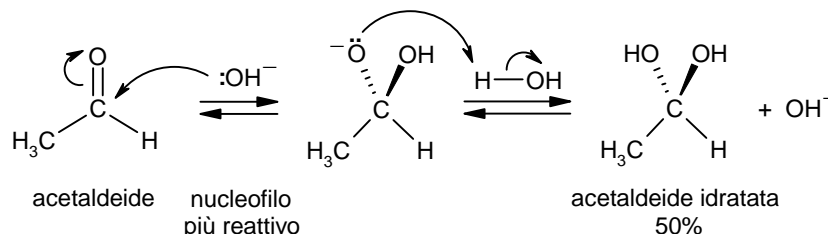
La reazione di idratazione avviene molto **più velocemente** se è condotta in ambiente leggermente acido o basico cioè con catalisi acida o basica. Cerchiamo di capirne il motivo studiando il meccanismo di reazione.

Esaminiamo per prima la **catalisi acida**.



Nel primo passaggio, il **carbonile** si protona sull'ossigeno e questo lo rende molto **più reattivo** verso l'acqua, un nucleofilo debole. Durante i vari passaggi della reazione in catalisi acida, la molecola può essere solo neutra o positiva, non compaiono mai cariche negative.

Nella reazione in **catalisi basica**, invece, il carbonile non viene modificato, la reazione accelera perchè, in ambiente basico, il **nucleofilo diventa più reattivo**, infatti al posto dell'acqua reagisce  $\text{OH}^-$ .

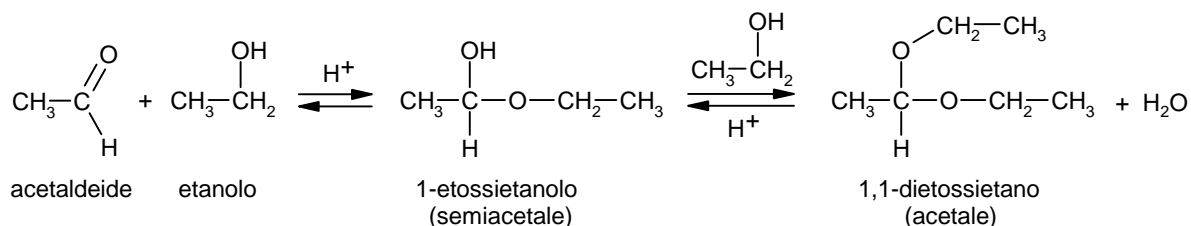


Durante i vari passaggi della reazione in catalisi basica, la molecola può essere solo neutra o negativa, non compaiono mai cariche positive.

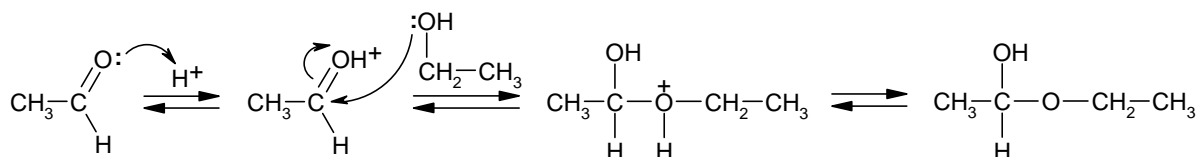
Notate che in tutti e due i casi si ottiene la stessa percentuale di acetaldeide idratata, 50%, cioè la  $K$  di equilibrio non viene modificata. La **catalisi**, infatti, influenza solo la **velocità di reazione** perchè offre un diverso meccanismo alla reazione con una diversa energia di attivazione, ma l'**equilibrio** non viene modificato.

## Addizione di alcoli, sintesi di acetali

Le aldeidi e i chetoni possono reagire con due molecole di alcol, in catalisi acida, per dare gli acetali. L'addizione della prima molecola di alcol forma un semiacetale, una specie instabile che in genere non è isolabile. Questa può reagire con una seconda molecola di alcol per formare un acetale, che può essere considerato un dietero geminale.

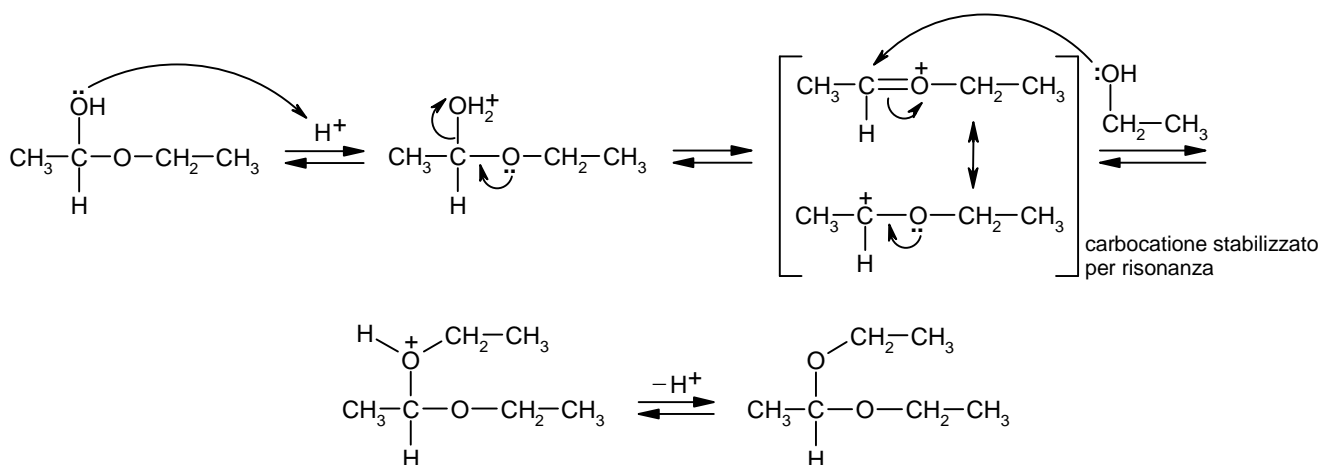


In questa reazione le aldeidi reagiscono più facilmente dei chetoni come nell'addizione di acqua. Il meccanismo della formazione del semiacetale è identico a quello di idratazione delle aldeidi con catalisi acida.



La reazione non si ferma qui: in ambiente acido il semiacetale si disidrata attraverso la formazione di un carbocatione stabilizzato per risonanza. La reazione avviene **a freddo in ambiente leggermente acido**.

Ci si può chiedere perché la disidratazione dei semiacetali sia così facile, mentre i normali alcoli si disidratano per formare alcheni solo a 140 °C e in H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrato. La differenza è dovuta al fatto che nei semiacetali ci sono due ossigeni legati allo stesso carbonio. L'ossigeno etero aiuta l'espulsione dell'altro ossigeno, quello dell'acqua, formando un carbocatione stabilizzato per risonanza. A questo punto l'attacco del secondo alcol può avvenire con facilità:

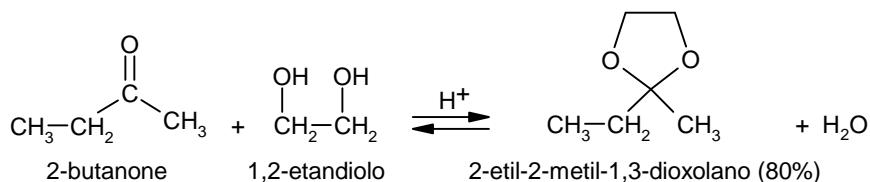


La reazione, in ambiente acido, è **reversibile** e quindi l'aldeide si trasforma nell'acetale se c'è un eccesso di **alcol**, mentre l'acetale viene idrolizzato liberando l'aldeide se c'è un eccesso di **acqua**.

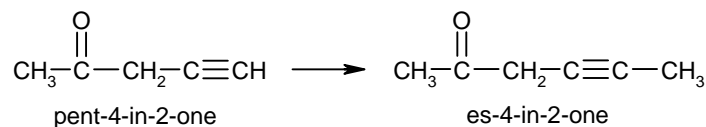
I chetoni sono meno reattivi delle aldeidi e producono acetali con più difficoltà. La reazione però può essere condotta con successo allontanando l'acqua per distillazione azeotropica con benzene.

In alternativa, la reazione può essere favorita riducendo lo svantaggio entropico, cioè la diminuzione del disordine molecolare che si ha quando molecole diverse si sommano. Questo accade negli zuccheri che formano semiacetali ciclici per reazione tra un alcol e un'aldeide (o un chetone) che appartengono alla stessa molecola.

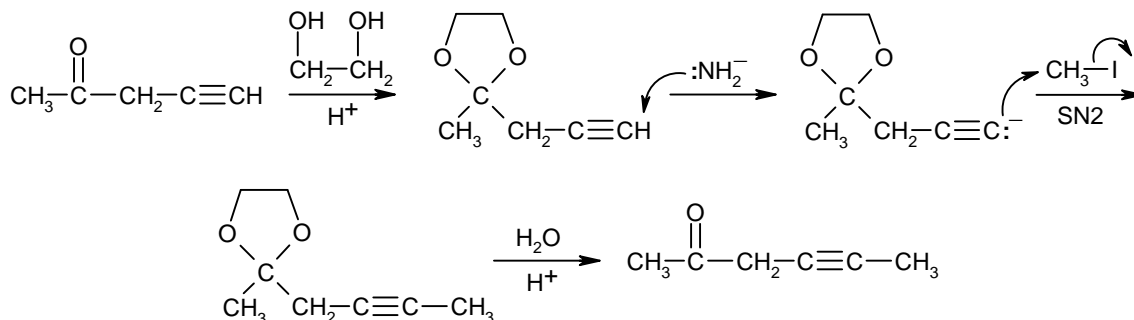
Questo accade anche quando si prepara un acetale facendo reagire un'aldeide (o un chetone) con un diolo invece che con due molecole di alcol. Usando 1,2-etandiolo o 1,3-propanediolo si ottiene un acetale ciclico come quello illustrato qui sotto con buone rese.



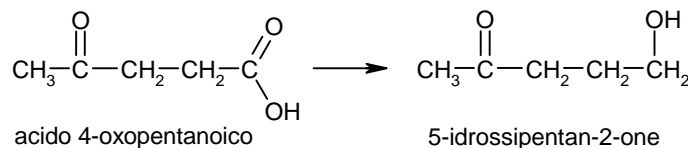
**Gli acetali sono stabili alle basi**, in questo assomigliano agli eteri. Il gruppo alcossido, infatti, è un pessimo gruppo uscente. Questo consente di usare l'acetaldeide come **gruppo protettore** di un'aldeide (o di un chetone) per eseguire reazioni in ambiente basico, nel quale le aldeidi sono instabili (perchè possono reagire con i nucleofili o dare condensazione aldolica). Consideriamo, per esempio, la seguente reazione di allungamento di catena.



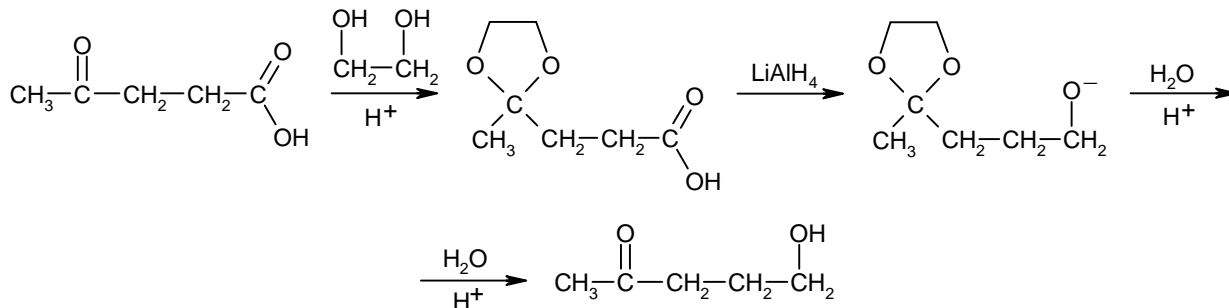
Per allungare la catena è necessario trattare l'alchino terminale con sodioamide per ottenere l'acetiluro che poi, per reazione SN2 con ioduro di metile, si allunga di un carbonio. Questi passaggi in ambiente basico non sono possibili se nella molecola è presente il chetone, perchè l'anione acetiluro condenserebbe con il chetone formando un alcol superiore. Se però si protegge il chetone trasformandolo in acetaldeide, la reazione diventa realizzabile.



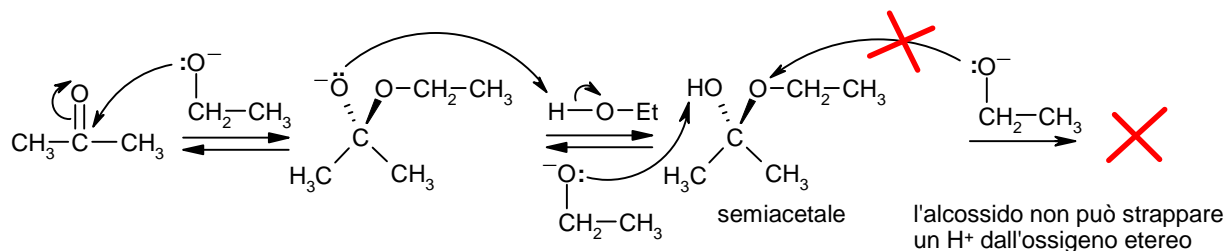
Un altro esempio è la reazione di riduzione di un acido carbossilico in presenza di un chetone:



LiAlH<sub>4</sub> riduce sia i chetoni che gli acidi carbossilici, quindi per ridurre solo il carbossile senza ridurre il chetone è indispensabile proteggere il gruppo chetonico trasformandolo in acetaldeide.

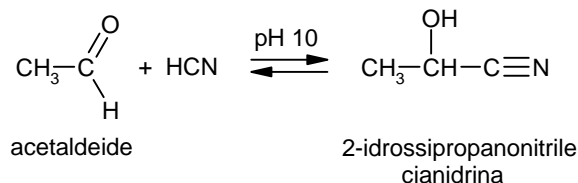


Gli acetali non possono essere preparati in ambiente basico. A pH basico la reazione procede fino alla formazione del semiacetale, ma a questo punto l'ossigeno etero non può trasformarsi in un nucleofilo migliore perchè non ha un H<sup>+</sup> da perdere, e quindi la catalisi basica non lo può aiutare a spingere OH<sup>-</sup> fuori dalla molecola. L'alcossido può strappare un H<sup>+</sup> solo dal gruppo OH, ma questo spinge la reazione indietro.

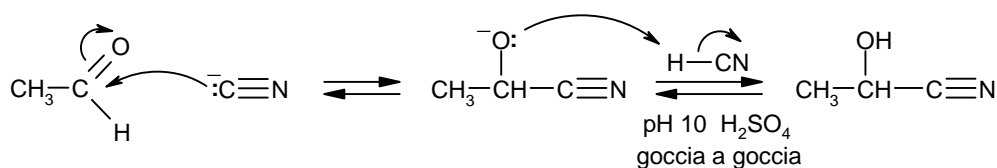


## Addizione di acido cianidrico

Aldeidi e chetoni possono reagire con acido cianidrico per formare cianidrine.

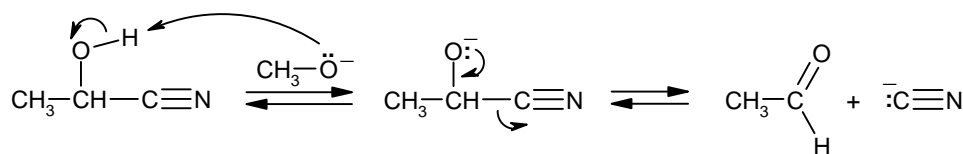


La reazione viene condotta con **catalisi moderatamente basica, a pH 10**. Il pH deve essere abbastanza basico da trasformare una quantità sufficiente di HCN (pKa 10) in CN<sup>-</sup>, il nucleofilo che attacca il carbonile, ma non deve diventare troppo basico altrimenti impedirebbe all'alcolossido, che si forma durante la reazione, di protonarsi (pKa 16). La reazione si conduce quindi con NaCN a pH 10 in modo da avere il 50% di CN<sup>-</sup> e il 50% di HCN. Dato che l'alcolossido tende ad alzare il pH, si mantiene pH 10 aggiungendo H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> goccia a goccia.



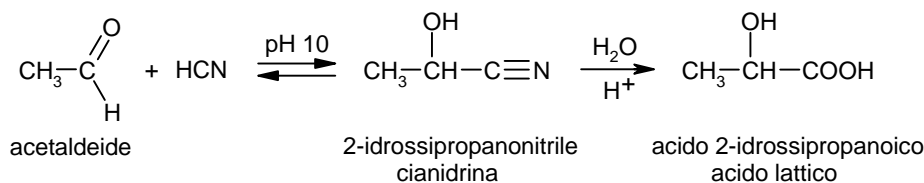
**La reazione di sintesi delle cianidrine è facilmente reversibile.**

Trattando la cianidrina con metossido di sodio CH<sub>3</sub>ONa, quindi in ambiente **decisamente basico**, si può spingere a sinistra la reazione mostrata sopra.

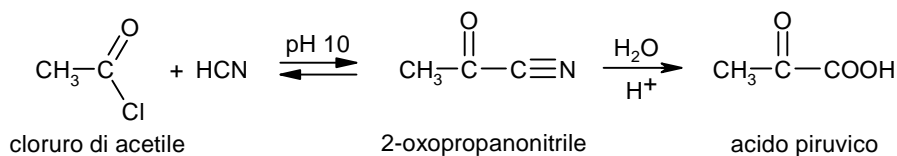


Dato che la reazione delle cianidrine è facilmente reversibile, può essere usata sia **per allungare sia per accorciare** la catena di atomi di carbonio di uno zucchero (reazione trattata nella chimica dei carboidrati).

Questa reazione viene anche utilizzata per la sintesi degli  $\alpha$ -idrossiacidi, qui vediamo la sintesi di acido lattico a partire da acetaldeide.



Una variante di questa reazione che parte da un cloruro acilico produce invece un  $\alpha$ -ossiacido, qui vediamo la sintesi di acido piruvico.

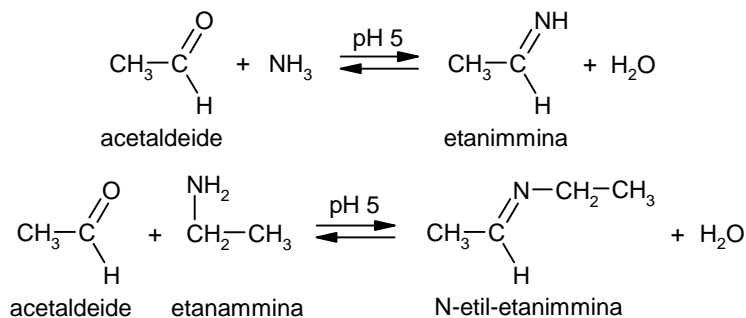




## Addizione di ammoniaca e derivati

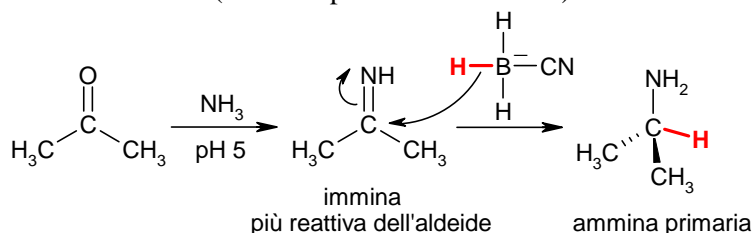
L'ammoniaca e i suoi derivati (ammine primarie e secondarie, idrossilammina, fenilidrazina, ecc.) sono molecole nucleofile e quindi reagiscono regolarmente con aldeidi e chetoni con una reazione di sostituzione nucleofila nella quale l'azoto si lega con doppio legame al carbonio e viene espulsa acqua. Si formano le immine, gli analoghi azotati di aldeidi e chetoni.

Reagendo **con ammoniaca e ammine primarie**, aldeidi e chetoni formano le **immine**. Il pH della reazione deve essere intorno a 5, cioè abbastanza acido da permettere di ottenere una sufficiente quantità di aldeide o chetone con il carbonile protonato, ma non troppo acido perché l'ammina verrebbe trasformata in ione ammonio e non sarebbe più nucleofila.

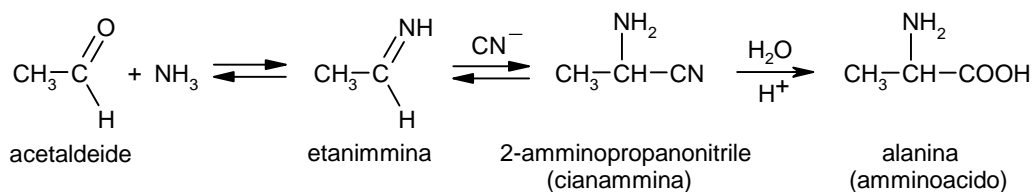


Le immine ottenute dall'ammoniaca sono molto reattive e possono **polimerizzare** per attacco dell'azoto (che resta parzialmente nucleofilo) sul carbonile. Queste immine, quindi, vengono fatte reagire immediatamente nello stesso ambiente di reazione.

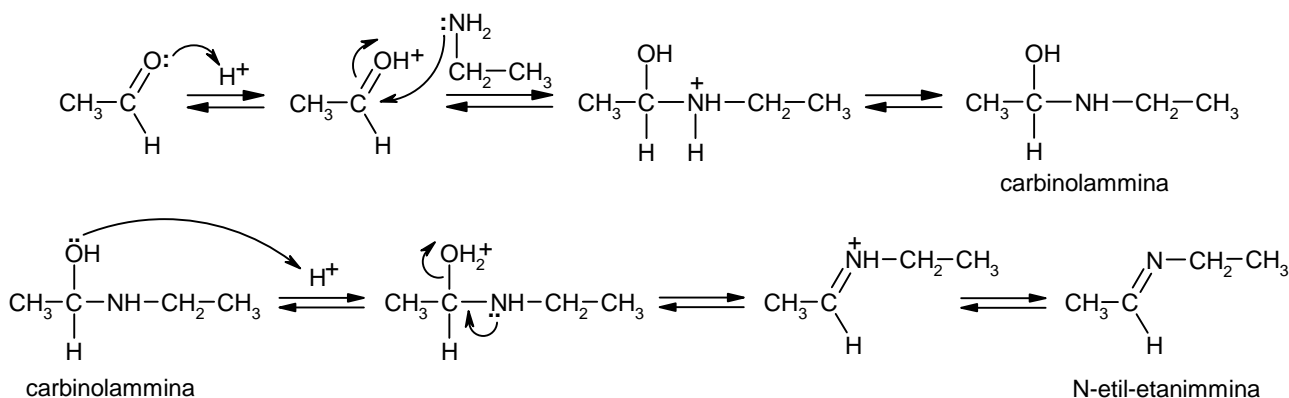
Per reazione con Na(CN)BH<sub>3</sub> sodio cianoboroidruro, le immine si riducono ad ammine mentre le aldeidi e i chetoni non si riducono. Questo consente di trasformare aldeidi e chetoni in immine e poi in ammine con una sola reazione nota come amminazione riduttiva (vedi il capitolo sulle ammine).



Per reazione con lo ione cianuro, le immine formano le corrispondenti cianammine che possono essere idrolizzate ad amminoacidi. Anche questa reazione, nota come sintesi di Strecker degli amminoacidi, avviene in un solo reattore e sfrutta il fatto che le immine, più reattive delle aldeidi, reagiscono per prime con lo ione cianuro.

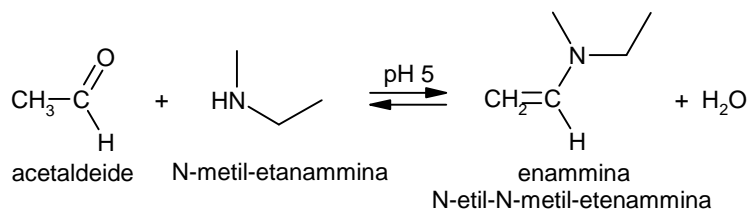


Il meccanismo della sintesi delle immine avviene in due tempi. Prima si ha l'addizione nucleofila dell'ammina all'aldeide (o al chetone) con formazione di una molecola simile ai semiacetali chiamata **carbinolammina**, poi questa perde una molecola d'acqua per formare l'immina finale.

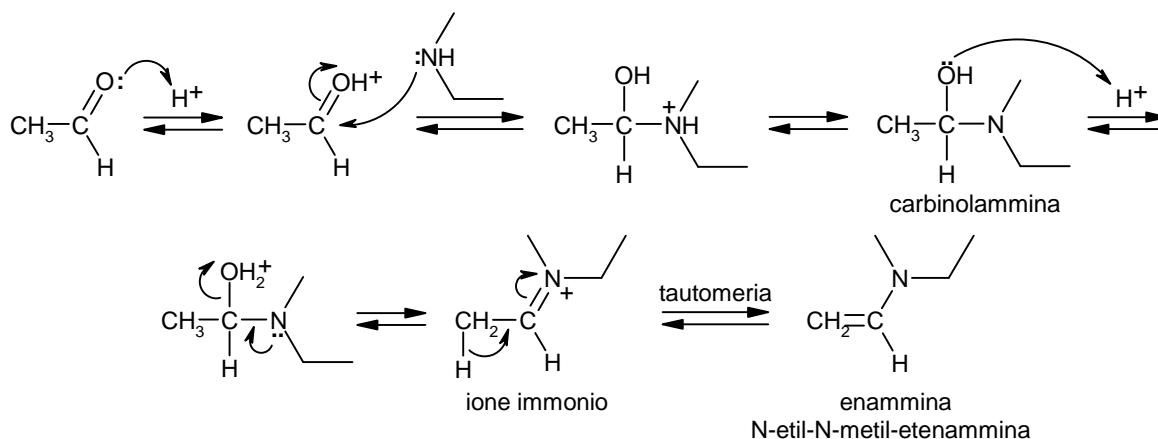




Reagendo **con le ammine secondarie**, aldeidi e chetoni formano le **enammine** che sono relativamente stabili, anche se hanno una struttura simile agli enoli.



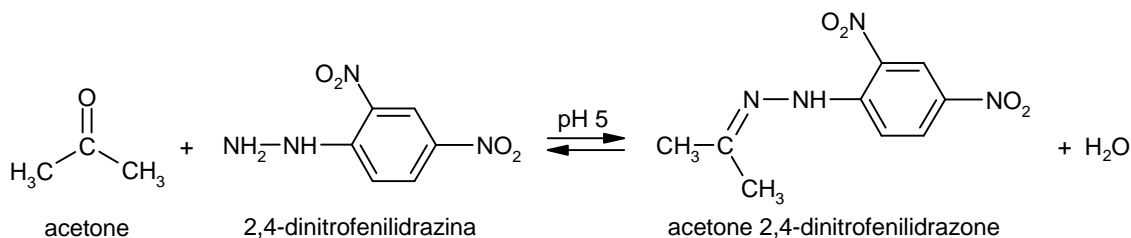
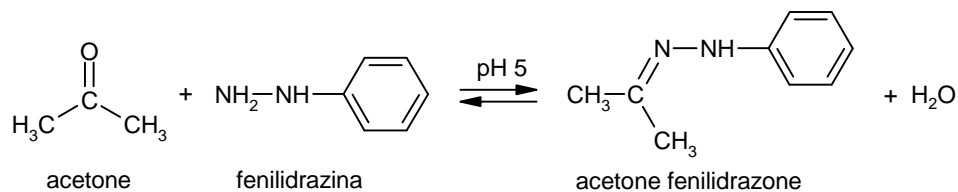
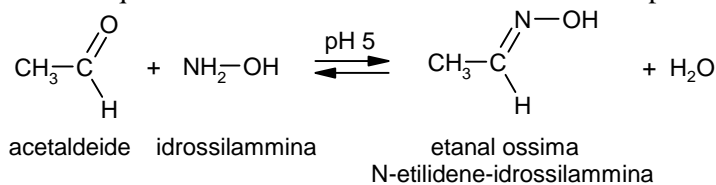
L'azoto dell'ammina secondaria non ha due idrogeni da perdere per formare i due nuovi legami con il carbonio, quindi non si può formare un'immina neutra. Quando la carbinolammina, che si forma inizialmente, perde una molecola d'acqua, si forma uno **ione immonio**, questo può perdere la carica positiva solo attraverso una tautomeria che produce l'enammina.



Reagendo **con idrossilammina**, aldeidi e chetoni formano le **ossime**.

Mentre, reagendo **con fenilidrazina**, formano i **fenilidrazoni**.

Queste reazioni sono molto simili a quelle che formano le immine con le ammine primarie.



I derivati 2,4-dinitrofenilidrazoni sono poco solubili e formano un precipitato cristallino che presenta un punto di fusione caratteristico e diverso per ogni aldeide e chetone.

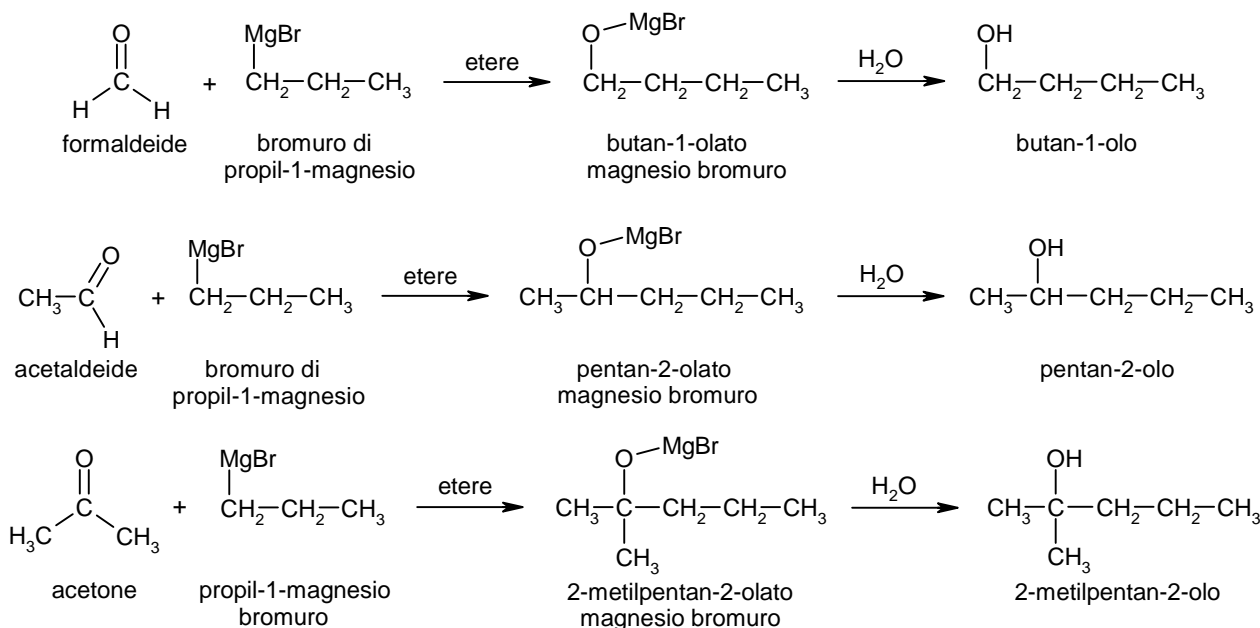
Per questo motivo un tempo questa sintesi veniva utilizzata per identificare aldeidi e chetoni in base al punto di fusione del loro derivato 2,4-dinitrofenilidrazone.

Oggi si preferiscono identificare le molecole organiche per via strumentale con la spettroscopia IR, NMR o di massa.

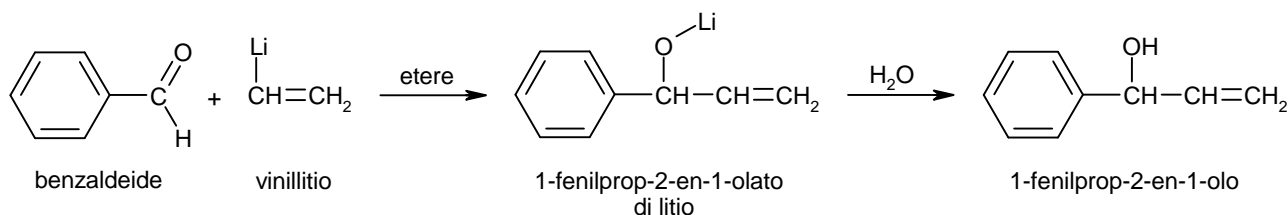
## Addizione di composti organometallici

I composti organometallici come i reattivi di Grignard (magnesio organici), i litio organici e gli acetiluri di sodio reagiscono con aldeidi e chetoni con un'addizione nucleofila che forma alcoli superiori. Queste sono quindi reazioni importanti dal punto di vista sintetico.

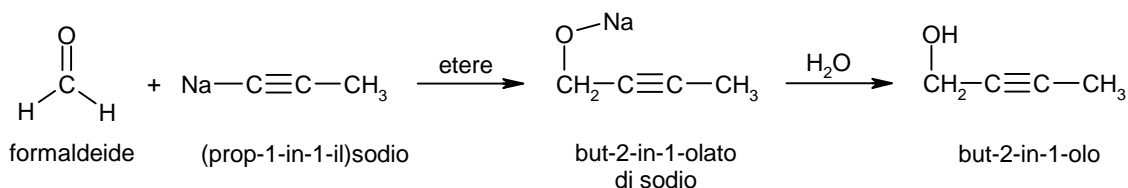
Con la formaldeide si ottengono alcoli primari, con le aldeidi si ottengono alcoli secondari, con i chetoni si formano alcoli terziari.



I composti litio-organici si sommano ai carbonili di aldeidi e chetoni in modo analogo ai magnesio-organici. Qui vediamo la sintesi di un alcol  $\beta$ - $\gamma$ -insaturo.

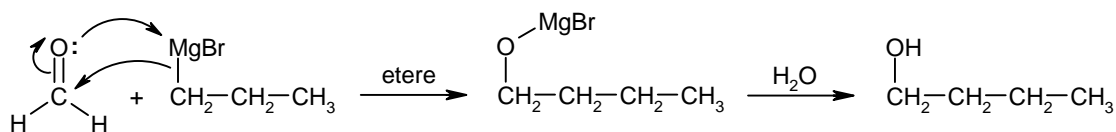


Gli acetiluri si sommano ad aldeidi e chetoni producendo alcoli acetilenici. La reazione è del tutto analoga a quella dei reattivi di Grignard e litio-organici.



Il **meccanismo di reazione** consiste in un **attacco concertato** del carbonio del composto organometallico (che ha carattere carbanionico) sul carbonio del carbonile e dell'ossigeno del carbonile sul magnesio positivo.

Si forma un sale alcossido nel quale il legame ossigeno-magnesio è in buona parte ionico. Il trattamento finale con acqua trasforma l'alcossido in alcol con una reazione acido base.

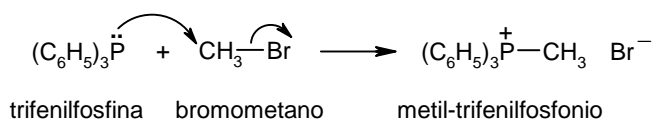


## Addizione di ilidi del fosforo (reazione di Wittig)

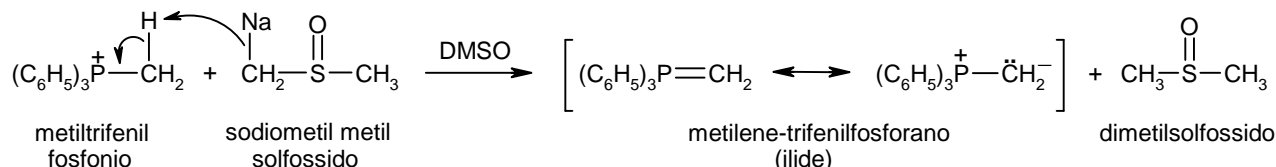
Le ilidi del fosforo sono composti nei quali il fosforo è legato ad un carbonio con **carattere carbanionico** e condensano facilmente con aldeidi e chetoni per produrre **alcheni** nei quali la posizione del doppio legame è determinata senza incertezze.

La sintesi comincia con la preparazione della ilide che si ottiene in due passaggi.

Nel primo si tratta un alogenuro alchilico con trifenilfosfina per ottenere un sale di alchil-trifenilfosfonio.

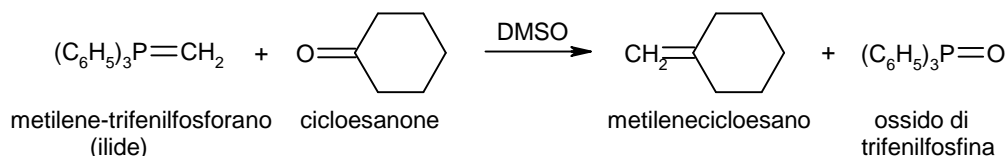


Nel secondo passaggio, si tratta il sale di alchil-trifenilfosfonio con una base forte, come sodiometil metil solfossido (in dimetilsolfossido DMSO), per ottenere la ilide, un alchilidene-trifenilfosforano.



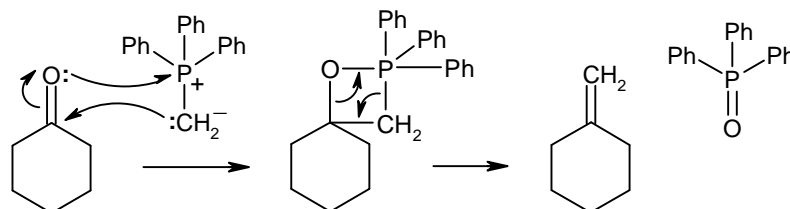
Come base, in alternativa, si può anche usare butil-litio (in tetraidrofurano).

L'ilide non viene isolata, ma viene fatta reagire subito aggiungendo l'aldeide o il chetone nel pallone di reazione.

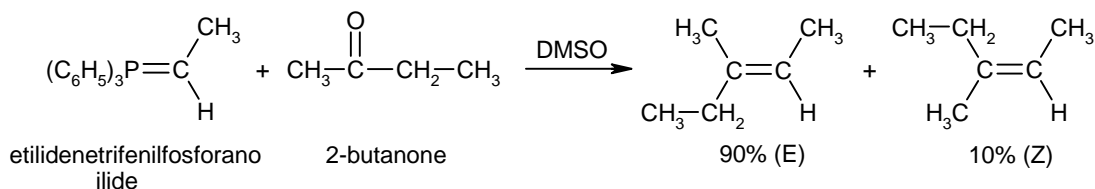


Il **meccanismo** di reazione prevede un **attacco concertato**: il carbonio con carattere carbanionico della ilide attacca il carbonile del chetone e, contemporaneamente, l'ossigeno del carbonile attacca il fosforo positivo.

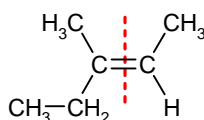
L'intermedio di reazione è un anello a quattro termini (instabile) che si rompe per formare da una parte l'alchene finale e dall'altra l'ossido di trifenilfosfina. Questa rottura è spinta in avanti dalla tendenza del fosforo a formare il **doppio legame fosforo-ossigeno** che è particolarmente stabile (130 kcal/mol).



Se sono asimmetrici sia il gruppo alchilico della ilide, sia il composto carbonilico, l'alchene che si forma può avere **configurazione cis o trans (Z o E)**. Il prodotto che si forma in maggior quantità è **l'alchene più stabile, E**.



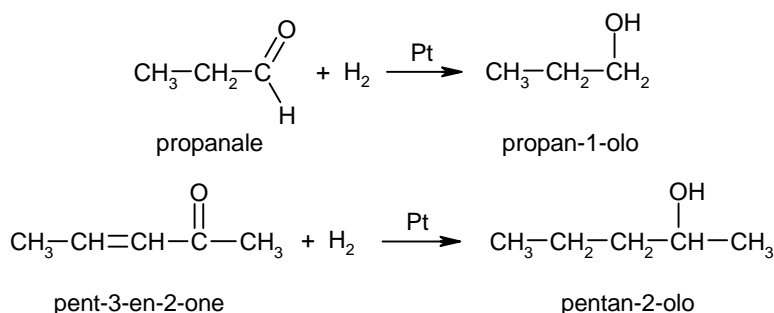
Per identificare il gruppo carbonilico e la ilide che servono per preparare un certo alchene, bisogna immaginare di tagliare l'alchene in corrispondenza del doppio legame. I due frammenti ottenuti vanno preparati uno come composto carbonilico e l'altro come ilide o viceversa.



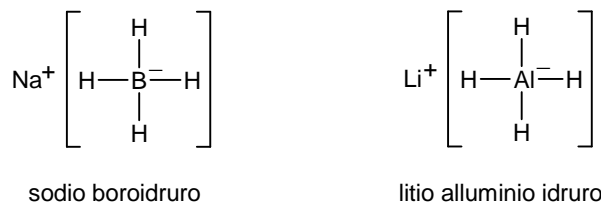
Spesso le sintesi Wittig possono essere progettate in due modi diversi, la scelta del frammento da preparare come composto carbonilico oppure come ilide è legata anche alla loro disponibilità.

## Riduzione ad alcoli

La riduzione **su larga scala** di aldeidi e chetoni per ottenere alcoli viene fatta con idrogeno  $H_2$  e catalizzatore (Ni, Pt, Pd o Ru). In queste condizioni, però, il doppio legame degli alcheni (apolare) si riduce molto più velocemente del carbonile, quindi con questa tecnica non è possibile ridurre aldeidi e chetoni ad alcoli senza ridurre anche un eventuale doppio legame carbonio-carbonio presente nella molecola.

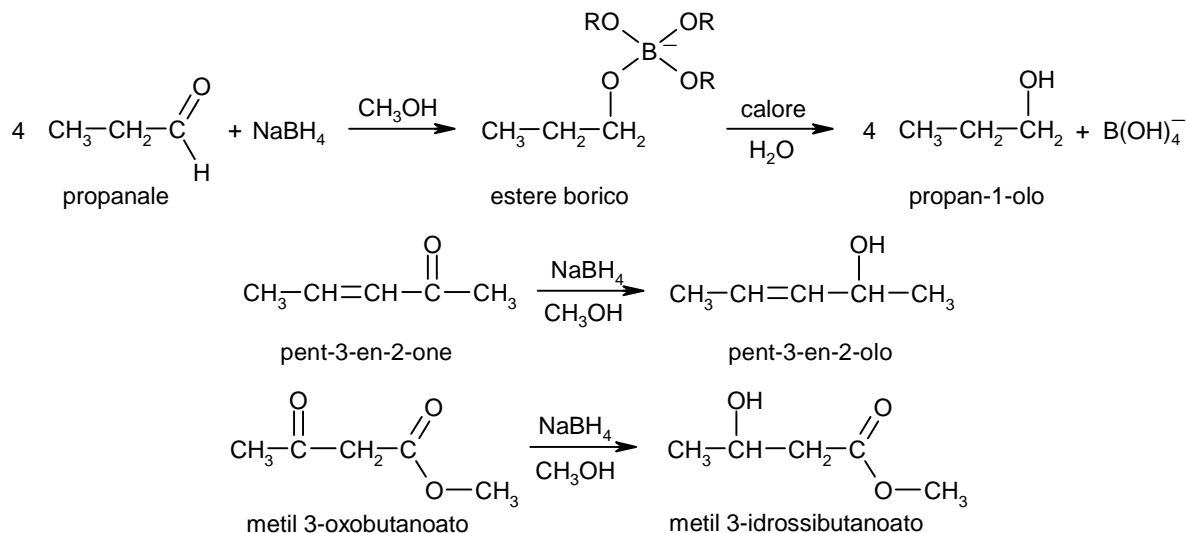


**In laboratorio**, aldeidi e chetoni vengono di solito ridotti ad alcoli utilizzando  $\text{NaBH}_4$  sodio boroidruro o  $\text{LiAlH}_4$  litio alluminio idruro. Questi idruri metallici complessi sono inerti nei confronti dei doppi legami carbonio-carbonio e quindi permettono una riduzione più selettiva rispetto all'idrogenazione catalitica.



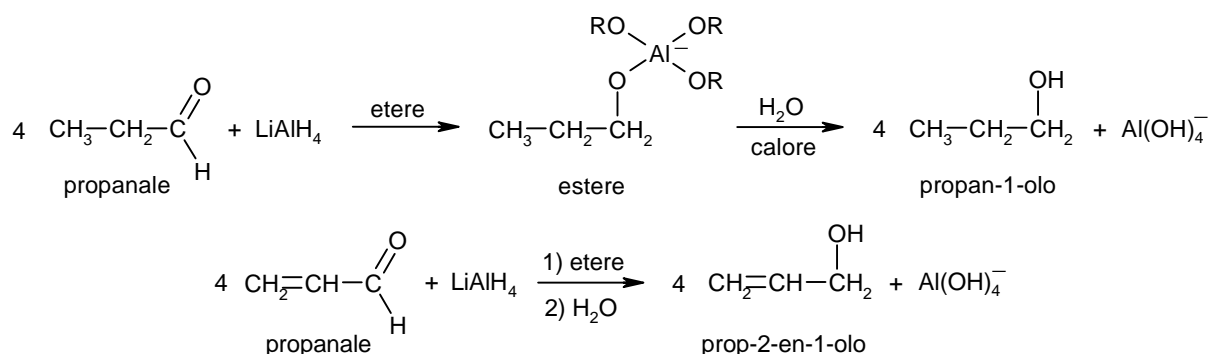
$\text{NaBH}_4$  è un **riducente** piuttosto **blando** che viene usato in solvente alcolico o acquoso. Può ridurre solo aldeidi, chetoni e cloruri acilici (i derivati più reattivi degli acidi), mentre non riduce gli acidi carbossilici e gli altri derivati né i doppi legami di alcheni e alchini.  $\text{NaBH}_4$  permette quindi di ridurre in modo selettivo il gruppo carbonilico di aldeidi e chetoni in molecole che possiedono anche altri gruppi funzionali.

In teoria tutti e quattro gli ioni idruro di  $\text{NaBH}_4$  sono reattivi. Dalla riduzione si ottiene un alcol legato al boro come estere borico, l'alcol viene liberato per leggero riscaldamento in presenza di acqua.



**LiAlH<sub>4</sub> è un riducente molto più reattivo** di NaBH<sub>4</sub> al punto che viene distrutto anche da tracce di acqua liberando H<sub>2</sub>, per questo viene utilizzato in etere in atmosfera di azoto e va trattato con le stesse precauzioni dei reattivi di Grignard. Oltre ad aldeidi e chetoni, LiAlH<sub>4</sub> può ridurre anche altre molecole più difficili da ridurre come gli acidi carbossilici e i loro derivati, esteri, ammidi, nitrili, ecc. ma è inattivo verso alcheni e alchini.

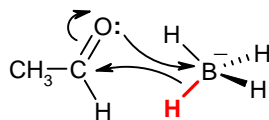
Anche qui, dalla riduzione si ottiene un alcol legato all'alluminio come estere che viene liberato per leggero riscaldamento con acqua.



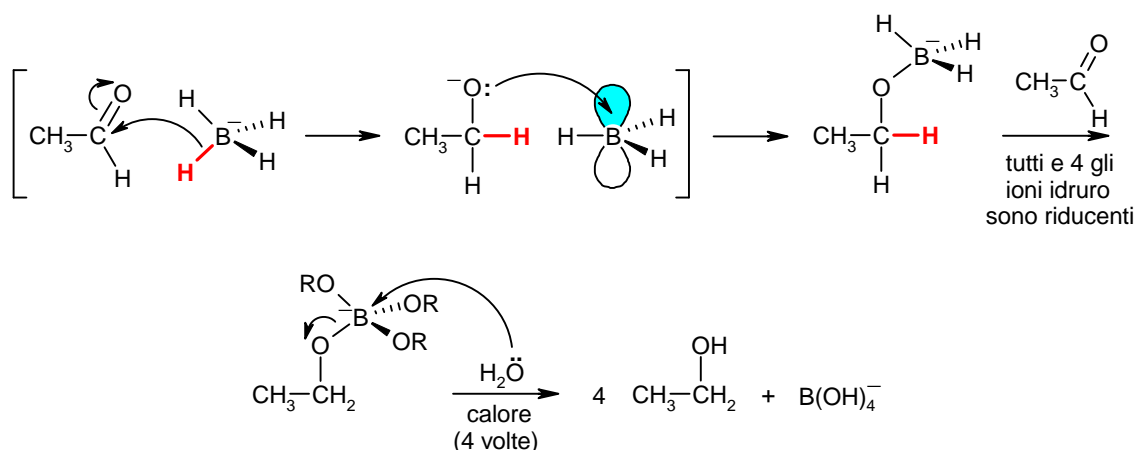
### Meccanismo di reazione:

Gli idruri complessi come NaBH<sub>4</sub> (o LiAlH<sub>4</sub>) riducono il carbonile per **trasferimento di uno ione idruro** dal boro (o dall'alluminio) al carbonio del carbonile. Questa riduzione non può essere fatta con un normale idruro metallico, come NaH, perché questo libera lo ione idruro H<sup>-</sup>, che è molto basico, ma è poco nucleofilo perché i suoi elettroni si trovano in un orbitale (1s) troppo piccolo per dare una buona sovrapposizione con l'orbitale LUMO del carbonile che è formato dall'orbitale 2p del carbonio. Il boro e l'alluminio degli idruri complessi, invece, hanno orbitali di dimensioni maggiori che possono sovrapporsi meglio all'orbitale LUMO del carbonile per trasferire H<sup>-</sup>.

L'attacco del sodio boroidruro all'aldeide è un attacco concertato, cioè mentre lo ione idruro viene trasferito dal boro al carbonio del carbonile, contemporaneamente l'ossigeno del carbonile si lega all'orbitale che si è vuotato nel boro.



L'attacco concertato, forse, può essere capito meglio immaginando che avvenga in due tempi:



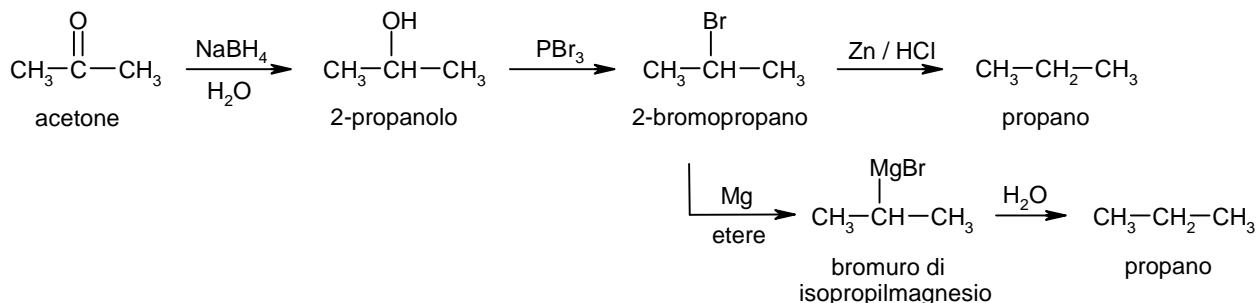
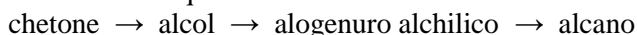
Il meccanismo di reazione con LiAlH<sub>4</sub> è del tutto identico a questo.

In realtà quelli appena descritti sono meccanismi semplificati, queste reazioni sono innescate da una catalisi fatta dal catione metallico (Li<sup>+</sup> o Na<sup>+</sup>) che si lega inizialmente all'ossigeno del carbonile in modo simile alla catalisi acida fatta da H<sup>+</sup>. Anche se usiamo il meccanismo semplificato, questa conoscenza ci aiuta a capire perché il LiAlH<sub>4</sub> è più reattivo del NaBH<sub>4</sub>. La maggiore reattività deriva sia dalla presenza del Li<sup>+</sup> (più simile ad H<sup>+</sup> rispetto al Na<sup>+</sup>) sia dal fatto che il legame Al-H è più debole del legame B-H.

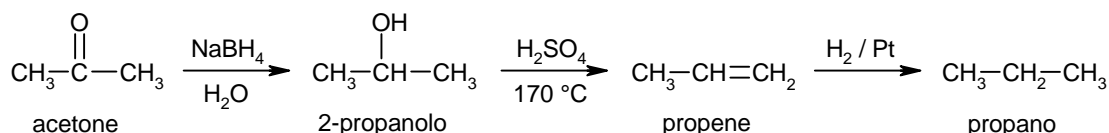
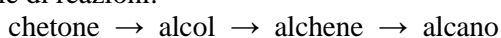
## Riduzione ad idrocarburi

Le aldeidi e i chetoni possono essere ridotti direttamente ad idrocarburi con tre diverse reazioni: la riduzione di Clemmensen, la riduzione di Wolff-Kishner, la desolforazione dei tioacetali.

Senza queste reazioni dirette, per ridurre aldeidi e chetoni ad idrocarburi si dovrebbero usare più reazioni in sequenza: per esempio si potrebbe usare la sequenza:

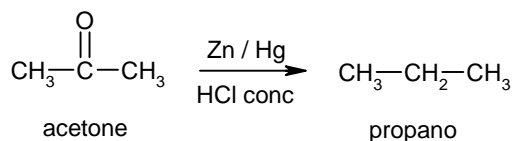


Oppure si potrebbe usare questa serie di reazioni:



Le tre reazioni dirette che descriviamo di seguito sono preferibili perchè operano la riduzione in modo più veloce e conveniente in un solo passaggio.

La **riduzione di Clemmensen** riduce aldeidi e chetoni ad idrocarburi usando zinco in amalgama di mercurio in HCl concentrato.



Il meccanismo di questa reazione è più complesso di quello che sembra perchè **non segue** lo schema più ovvio [chetone  $\rightarrow$  alcol  $\rightarrow$  cloruro alchilico  $\rightarrow$  alcano], infatti un alcol, trattato con Zn/Hg HCl, non si riduce.

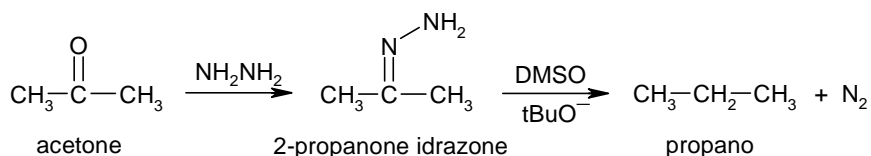
Il chetone reagisce sulla superficie del metallo dove viene completamente ridotto attraverso una serie di intermedi zinco-organici che non vengono rilasciati in soluzione.

Le molecole sensibili agli acidi non possono essere ridotte con la reazione di Clemmensen dato che è condotta in HCl concentrato.

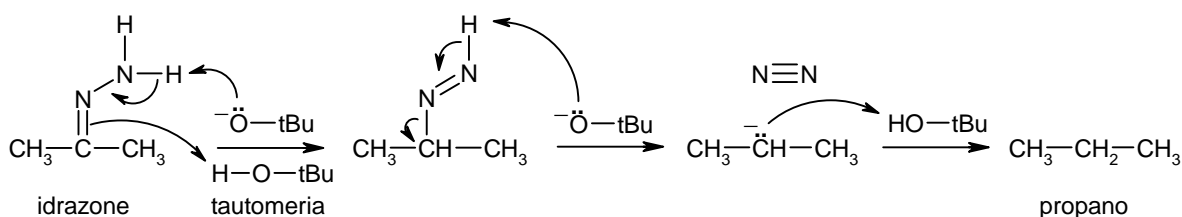
La **riduzione di Wolff-Kishner** riduce ad idrocarburi i **chetoni** che sopportano l'ambiente basico.

Dato che le aldeidi non sopportano l'ambiente basico, non possono essere ridotte con questa reazione.

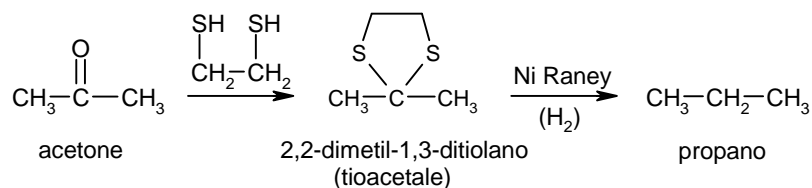
I chetoni vengono trattati con idrazina, trietilenglicole e KOH a 175 °C, oppure, in una variante più moderna, vengono trattati con idrazina (per formare l'idrazone) e poi con dimetilsolfossido e terzbutossido a 30 °C.



Nella prima parte della reazione si prepara l'idrazone, questo viene isolato e poi viene fatto reagire in un solvente polare aprotico, dimetilsolfossido DMSO, nel quale una base come terzbutossido è molto più reattiva perchè non deve fare legami idrogeno col solvente. Questo permette di eseguire la reazione a temperatura ambiente, 30°C.



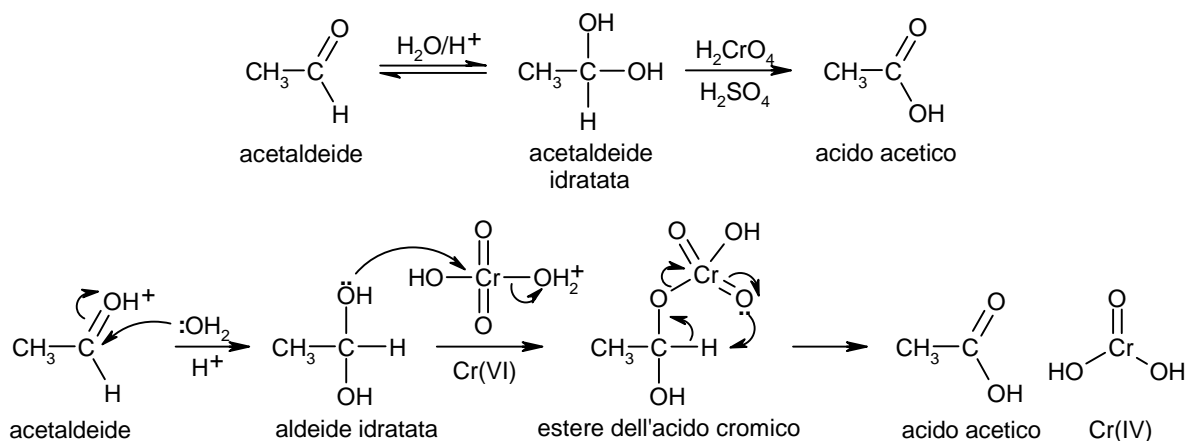
La **desolfurazione dei tioacetali** è una reazione più blanda che permette di ridurre ad idrocarburi anche le aldeidi e i chetoni che non sopportano né l'ambiente acido né quello basico. La reazione si svolge in due passaggi: prima si trasforma il carbonile in tioacetale e poi si esegue un'idrogenazione catalitica con nichel Raney, polvere di nichel satura di idrogeno. Lo zolfo viene estratto dalla molecola e incorporato nel catalizzatore che così viene "avvelenato". Due atomi di idrogeno si legano al carbonio al posto dello zolfo.



## Ossidazione

Le aldeidi vengono ossidate facilmente ad acidi carbossilici da una varietà di reattivi. Il più utilizzato è forse Cr(VI) sotto forma di bicromato in ambiente acquoso acido nel quale si trasforma in **acido cromico** H<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub>.

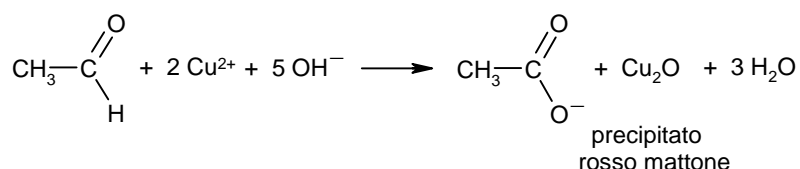
Le aldeidi possono reagire con acido cromico solo se si trovano nella forma idratata come abbiamo visto nel capitolo sugli alcoli. Solo se possiedono dei gruppi OH, infatti, le aldeidi possono formare esteri dell'acido cromico che sono l'intermedio chiave della reazione di ossidazione.



L'estere dell'acido cromico che si forma durante la reazione subisce una eliminazione con meccanismo ciclico per produrre il doppio legame C=O dell'acido carbossilico.

Le aldeidi si possono ossidare anche con i reattivi di Fehling, Benedict e Tollens che operano in ambiente basico. Questi reattivi vengono usati solo a scopo analitico, soprattutto coi carboidrati. La reazione di ossidazione in ambiente basico non può essere usata a scopo preparativo perchè le aldeidi, in ambiente basico, non sono stabili e tendono a dare addizione aldolica e inoltre i carboidrati tendono a isomerizzare.

Nei **saggi di Fehling e Benedict** l'ossidante è il Cu<sup>2+</sup> che, in ambiente basico, ossida le aldeidi ad acidi carbossilici. Il Cu<sup>2+</sup>, riducendosi, forma un **precipitato rosso mattone** di ossido rameoso Cu<sub>2</sub>O che permette di confermare la presenza di aldeidi nel campione analizzato.

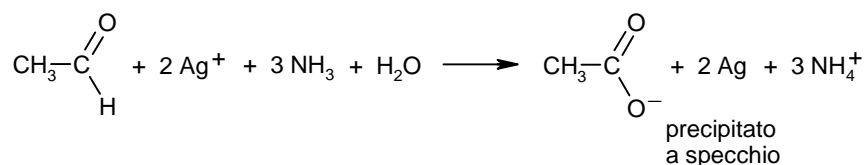


Il reattivo di Fehling è composto da due soluzioni (A e B) da mescolare al momento dell'uso. La soluzione A contiene NaOH e tartrato di sodio (un complessante del Cu<sup>2+</sup>); la soluzione B contiene CuSO<sub>4</sub>. Il tartrato impedisce per qualche tempo al rame di precipitare come idrossido e questo consente di eseguire la reazione.

Il reattivo di Benedict, invece, consiste in un'unica soluzione di NaOH, citrato di sodio e CuSO<sub>4</sub>. Questo reattivo si può conservare senza che il rame precipiti come idrossido perchè il citrato è il sale di un acido tricarbossilico e, quindi, è un complessante più forte del tartrato che possiede solo due carbossili.

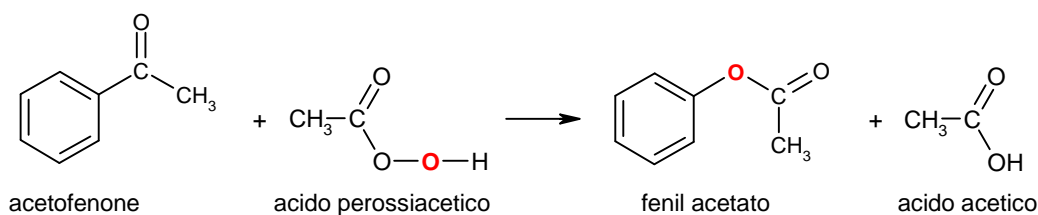


Nel **saggio di Tollens** il reattivo è costituito da una soluzione ammoniacale di  $\text{AgNO}_3$ . Il reagente ossidante è  $\text{Ag}^+$  che ossida le aldeidi ad acidi carbossilici riducendosi ad argento metallico. L'argento metallico che si genera in caso di saggio positivo, forma uno specchio sulle pareti di vetro della provetta.



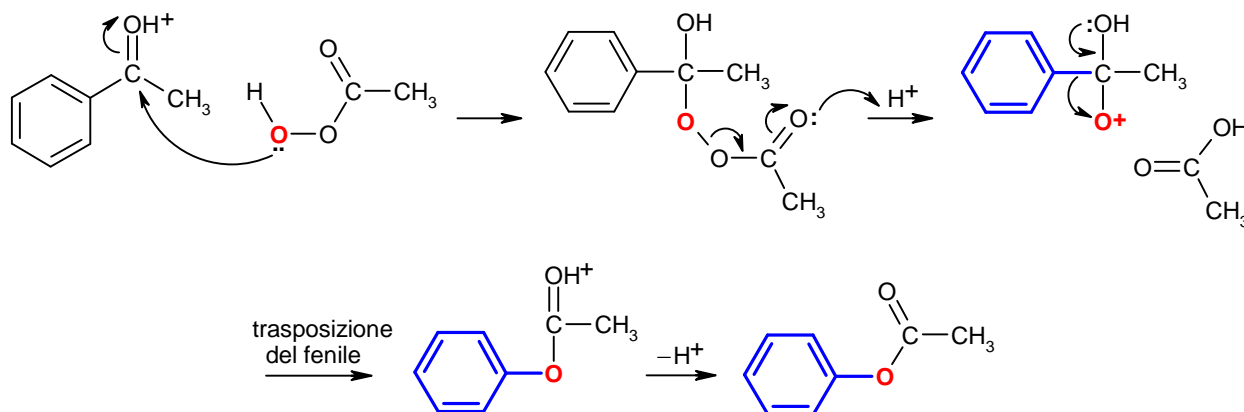
**I chetoni si ossidano** solo se viene rotto uno dei legami C—C ai lati del carbonile, ma per questo servono condizioni forti di ossidazione. Per esempio il permanganato a caldo attacca il doppio legame degli enoli che si trovano in equilibrio con i chetoni per tautomeria cheto-enolica. Dato che il chetone può formare l'enolo a sinistra o a destra del carbonile, si ottengono miscele di prodotti e la reazione è di scarso interesse.

Più interessante è la **reazione di Baeyer Villiger**, cioè l'ossidazione dei chetoni con perossiacidi che produce esteri. Qui vediamo l'ossidazione con acido perossiacetico dell'acetofenone che produce fenil acetato.

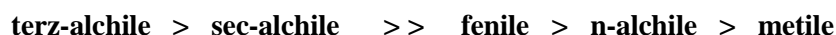


In questa reazione l'ossigeno perossidico del perossiacido (rosso) si inserisce tra il carbonile e l'anello benzenico formando un estere.

La reazione avviene con catalisi acida. La specie che attacca il carbonile del chetone è il secondo ossigeno del perossido che è un buon nucleofilo perché i suoi elettroni di non legame non sono impegnati nella risonanza col carbonile. A questo punto la molecola subisce una grande trasformazione con una serie di eventi che avvengono contemporaneamente, ma che, per chiarezza, mostriamo in due fasi. Il legame perossido si rompe con espulsione di acido acetico, un buon gruppo uscente, questo lascia sulla molecola un ossigeno positivo, senza otetto elettronico. Immediatamente il fenile traspone legandosi all'ossigeno positivo mentre gli elettroni dall'ossigeno in alto scendono per stabilizzare il carbocatione lasciato dall'anello che si è spostato e ricreano il carbonile.



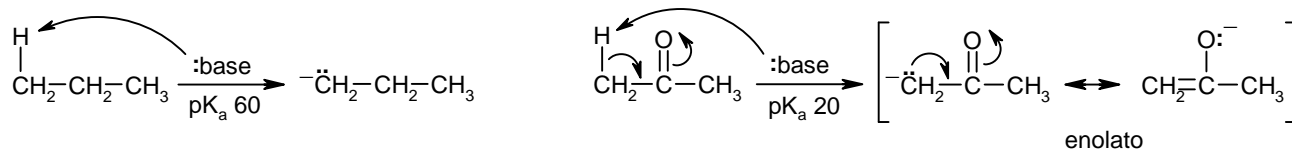
Dopo la trasposizione, il fenile si trova legato all'ossigeno del perossido che si è insinuato nella molecola. Il gruppo che traspone, se è chirale, mantiene la configurazione. Se nel chetone ci sono due gruppi diversi, come metile e fenile nell'esempio qui sopra, traspone quello con maggiore attitudine secondo questa scala:



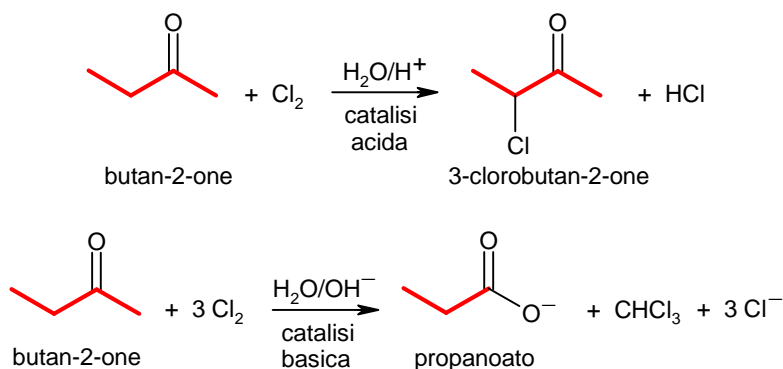
Nell'esempio qui sopra, quindi, migra il gruppo fenile piuttosto del metile.

## Alfa alogenazione

Mentre le aldeidi, trattate con  $\text{Cl}_2$  o  $\text{Br}_2$ , si ossidano formando acidi carbossilici, i chetoni enolizzabili, trattati con  $\text{Cl}_2$  o  $\text{Br}_2$  vengono alogenati in posizione alfa. La reazione dipende dalla particolare acidità degli idrogeni in alfa al carbonile che hanno  $\text{pK}_a$  20. Se vengono strappati, infatti, la carica negativa non resta bloccata sul carbonio come accade con gli alcani ( $\text{pK}_a$  60), ma è stabilizzata per risonanza e arriva fino all'ossigeno elettronegativo formando una molecola chiamata enolato. La reazione che dal chetone produce l'enolo è chiamata tautomeria cheto-enolica (tautomeria = rapida isomerizzazione).



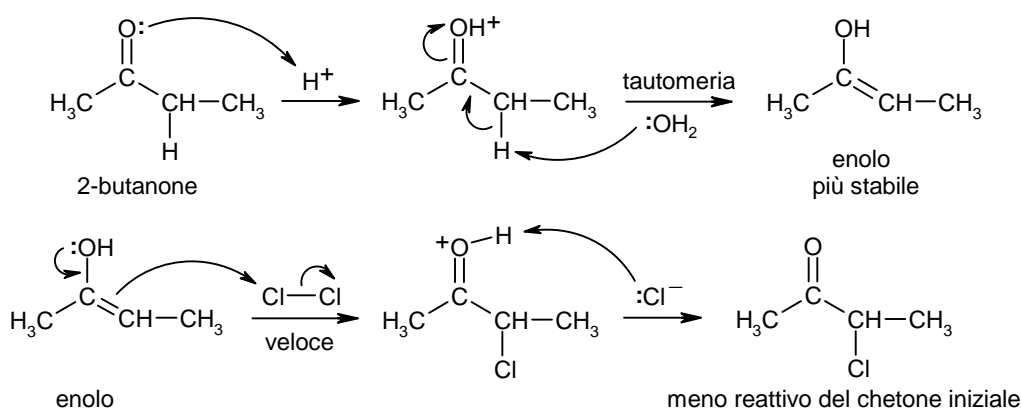
La reazione di alogenazione in alfa dei chetoni procede in modo molto diverso a seconda che sia condotta in catalisi acida o basica.



La velocità di questa reazione è:  $v = k [\text{chetone}]$  non dipende dalla concentrazione dell'alogeno, ma dipende solo dalla concentrazione del chetone. Da questo si deduce che il chetone è il solo protagonista dello stadio lento della reazione, nel quale forma l'intermedio enolo che poi reagisce velocemente con l'alogeno.

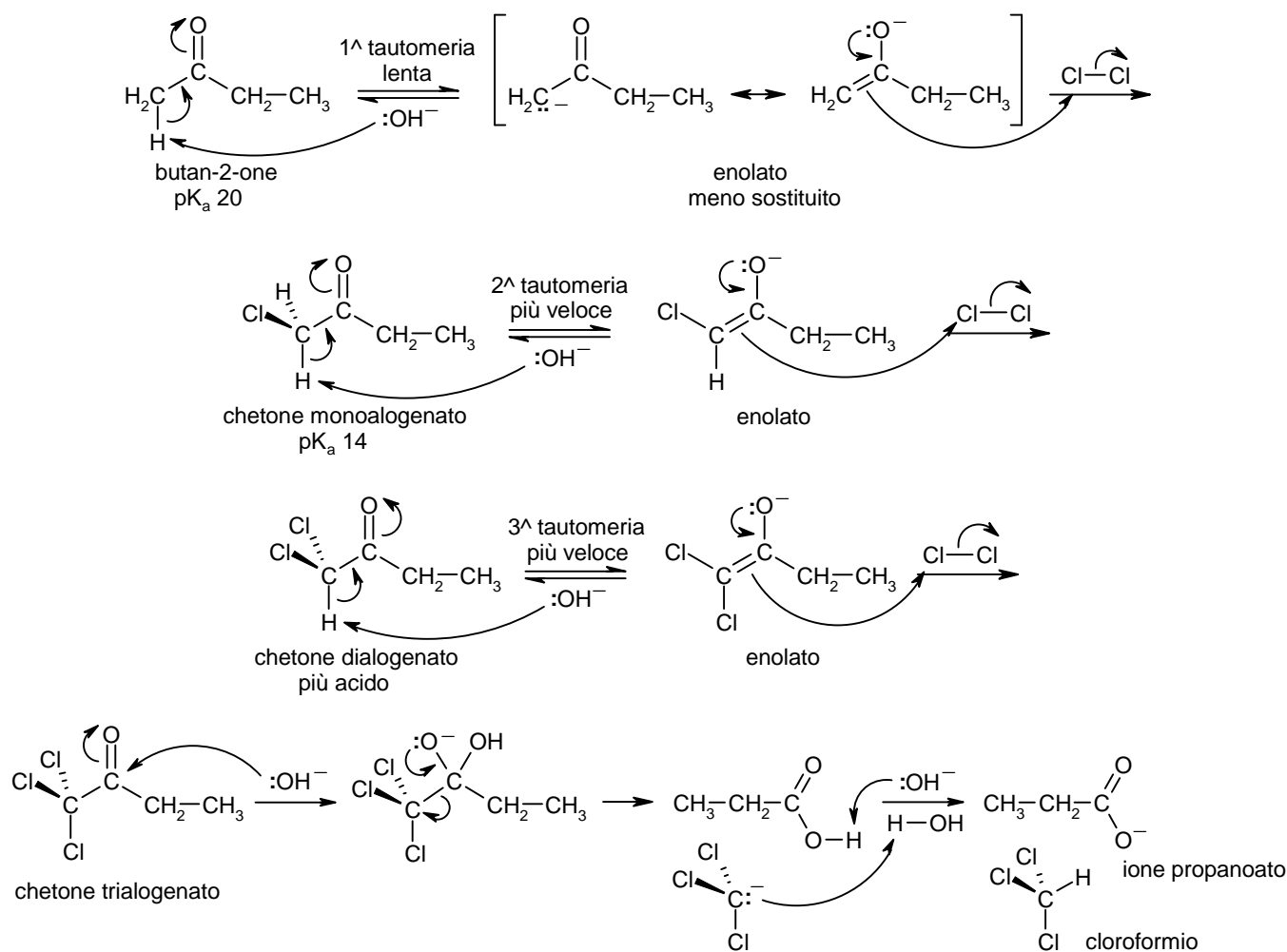
**Con la catalisi acida** l'alogenazione avviene **dalla parte più sostituita**. Nella prima reazione qui sopra si forma 3-clorobutan-2-one e non 1-clorobutan-2-one. Questo dipende dal fatto che lo **stato di transizione** è **simile all'enolo**, e quindi la reazione inizia formando l'enolo più stabile, quello col doppio legame più sostituito.

Inoltre, in catalisi acida, il cloderivato che si forma è meno reattivo del chetone di partenza (il cloro elettronegativo rende più difficile formare il doppio legame dell'enolo) e quindi, se si usa una sola mole di  $\text{Cl}_2$ , la reazione si può fermare alla **monoalogenazione**.



**Con la catalisi basica** l'alogenazione avviene **dalla parte meno sostituita**. Questo accade perchè lo stato di transizione verso l'enolato, somiglia ad un **anione** e quindi, dato che gli anioni più stabili sono quelli meno sostituiti, lo strappo dell' $\text{H}^+$  avviene dal lato meno sostituito.

Inoltre, in catalisi basica, si ha sempre la **polialogenazione** del chetone. Questo perchè il chetone alogenato è più reattivo del chetone di partenza dato che è più acido ( $pK_a$  14) del chetone iniziale ( $pK_a$  20) e inoltre, lo stato di transizione è simile ad un anione e risulta più stabile se è alogenato (il cloro elettronegativo stabilizza la carica negativa). Questo significa che la seconda alogenazione è più veloce della prima e la terza alogenazione (nel caso di metilchetoni come il butan-2-one) è ancora più veloce.



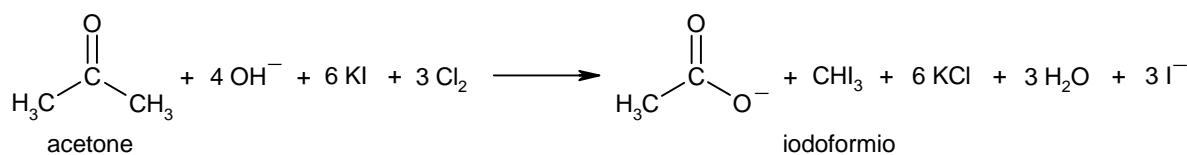
Il chetone trialogenato che si forma può perdere un carbonio per idrolisi basica. Infatti il metile trialogenato  $CCl_3$  è diventato un **buon gruppo uscente** dato che la carica negativa sul carbonio è stabilizzata per effetto induttivo dai tre atomi di cloro. Si formano quindi acido propanoico e  $CCl_3^-$ .

Il  $CCl_3^-$  si protona e diventa cloroformio  $CHCl_3$  mentre l'acido, in ambiente basico, forma lo ione carbossilato. Dal metilchetone originale (2-butanone) abbiamo ottenuto il sale dell'acido propanoico, un acido carbossilico con un carbonio in meno rispetto al chetone di partenza.

Questa reazione è tipica dei **metilchetoni** ed è nota come **reazione aloformio**, il gruppo metilico del chetone viene perso come cloroformio e il metilchetone diventa un acido carbossilico con un carbonio in meno.

Un tempo la reazione **iodoformio** veniva usata per il riconoscimento qualitativo dei metilchetoni.

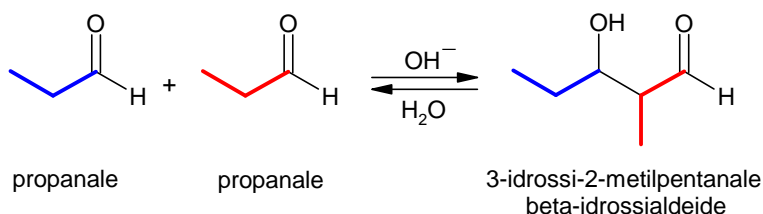
Se, trattando la sostanza incognita con  $KI$ ,  $Cl_2$  e  $NaOH$ , si osserva la formazione di un **precipitato giallo** (iodoformio), allora la sostanza incognita è un metilchetone. Ecco la reazione nel caso dell'acetone.



Il  $Cl_2$  ossida  $KI$  formando  $I_2$ , questo reagisce più rapidamente di  $Cl_2$  con l'intermedio enolato. Dopo tre alogenazioni con  $I_2$ , si libera iodoformio  $CHI_3$  che forma un precipitato giallo.

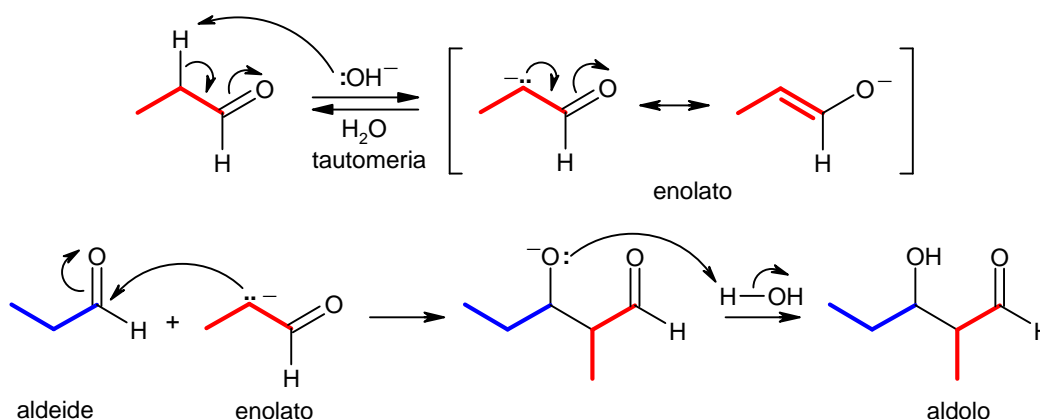
## Addizione e condensazione aldolica

Le aldeidi, trattate in ambiente acquoso moderatamente basico, danno **addizione aldolica**, cioè due aldeidi si sommano tra loro per formare una **beta idrossi aldeide** chiamata aldolo.



Il carbonio in alfa di un'aldeide si lega al carbonile di una seconda aldeide per formare una molecola con una catena di carboni più lunga chiamata aldolo (aldeide e alcol). Anche in questa reazione, come nell'alfa alogenazione, il primo passaggio è la **tautomeria cheto-enolica**.

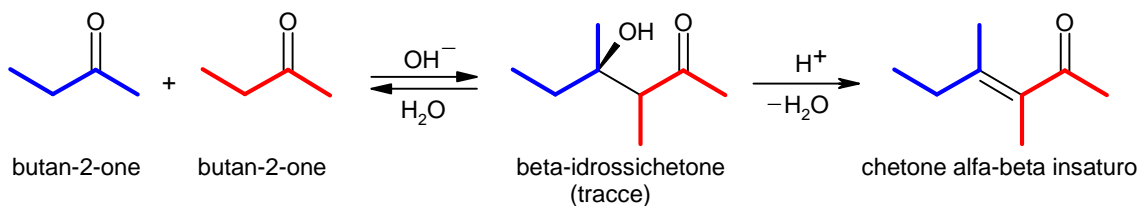
Se la reazione è condotta in catalisi basica si forma un enolato che dà una reazione di **addizione nucleofila** al carbonile di un'altra aldeide con formazione di un alcossido che si protona formando l'aldolo.



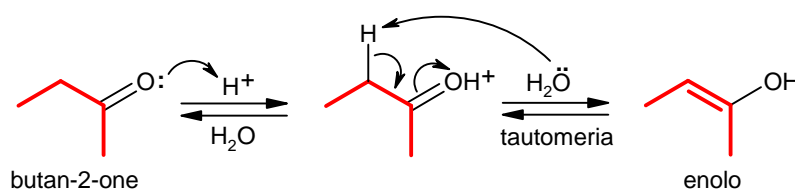
Mentre le aldeidi danno l'addizione aldolica in ambiente basico con buone rese, i **chetoni formano solo tracce di aldolo** (a freddo) perchè il carbonile dei chetoni è meno reattivo sia per l'effetto induttivo dei sostituenti che stabilizza il carbonile, che per l'ingombro sterico che destabilizza i prodotti.

Se la reazione, però, viene condotta **in ambiente acido, anche i chetoni reagiscono e danno condensazione aldolica** (cioè addizione ed eliminazione). Infatti, il beta-idrossichetone che si forma in minima quantità espelle una molecola d'acqua producendo un chetone alfa-beta insaturo, che si sottrae all'equilibrio e trascina a destra la reazione.

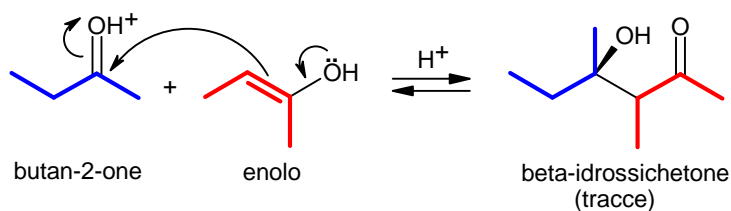
La condensazione in ambiente acido di aldeidi e chetoni produce composti carbonilici alfa-beta insaturi e viene chiamata **condensazione aldolica**. La condensazione può avvenire anche in ambiente basico se si conduce la reazione ad una temperatura più elevata, 80 - 100 °C, che favorisce le eliminazioni



Anche in ambiente acido, il meccanismo di reazione inizia con una tautomeria cheto enolica che forma l'enolo:

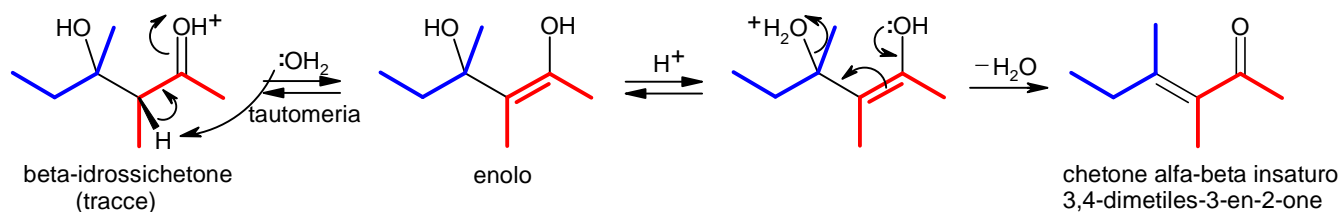


L'enolo attacca il chetone protonato con un'addizione nucleofila:

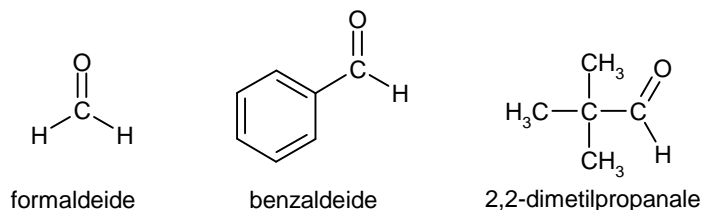


Il beta-idrossi chetone può disidratarsi molto facilmente perdendo il gruppo alcolico OH. Per spiegare questo comportamento bisogna invocare un meccanismo diverso da quello della normale disidratazione degli alcoli che, invece, avviene con difficoltà e richiede una temperatura di 150 °C e H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrato.

L'aldolo non è un semplice alcol e può perdere facilmente l'H<sup>+</sup> in posizione alfa rispetto all'OH grazie alla **tautomeria cheto enolica del carbonile**. Questa genera un beta-idrossi enolo che può espellere acqua invece di formare ancora il chetone. La reazione è favorita anche dal fatto che la molecola finale, il chetone alfa-beta insaturo, ha il doppio legame coniugato col carbonile, quindi è stabilizzato per risonanza.

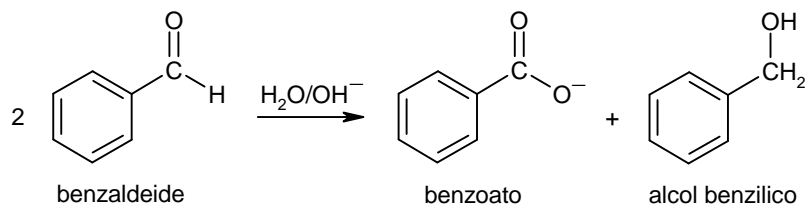


Le aldeidi che **non possiedono alfa idrogeni non sono enolizzabili** e quindi non possono dare addizione aldolica. Qui sono mostrati tre esempi di aldeidi non enolizzabili.



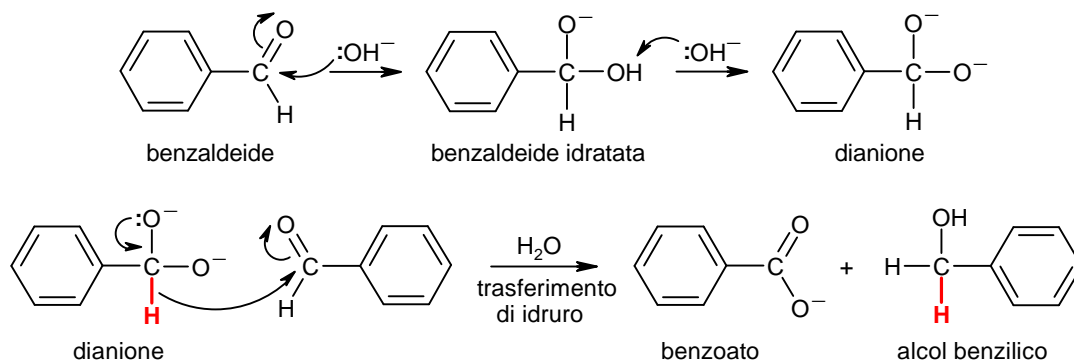
Anche se non possono dare addizione aldolica, le aldeidi non enolizzabili sono comunque instabili in ambiente molto basico e danno la **reazione di Cannizzaro**, una ossidoriduzione interna o dismutazione.

Qui sotto vediamo la reazione della benzaldeide trattata in ambiente molto basico acquoso.



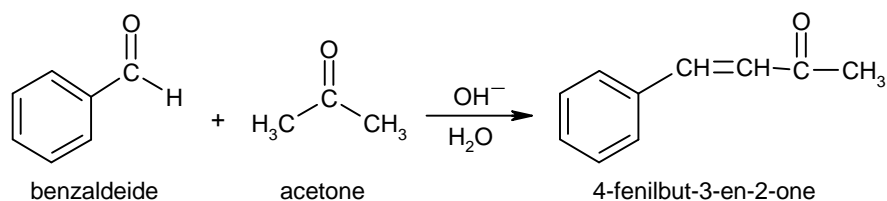
La reazione procede per trasferimento di uno **ione idruro** dal dianione di un'aldeide idratata ad un'altra aldeide.

La benzaldeide iniziale, quindi, da un parte si ossida, formando l'anione dell'acido benzoico, dall'altra si riduce formando alcol benzilico.



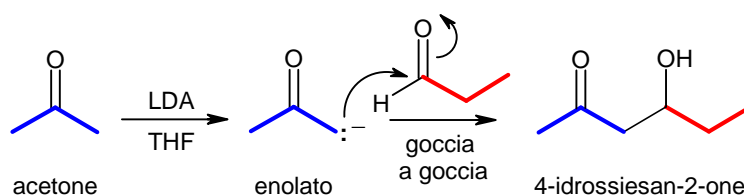
L'addizione aldolica tra aldeidi diverse è chiamata **addizione aldolica incrociata**, questa reazione porta in generale a miscele di prodotti a causa del fatto che ciascuna delle due aldeidi può addizionarsi sia con se stessa che con l'altra aldeide. Quindi, due aldeidi diverse A e B possono generare quattro prodotti: AA, BB, AB, BA.

Se tuttavia la reazione avviene tra **un'aldeide che può solo essere attaccata** ma non è capace di attaccare (un'aldeide non enolizzabile) e **un chetone che può solo attaccare**, ma non può essere attaccato (i chetoni non si addizionano in ambiente basico perchè il loro carbonile è poco reattivo), allora la reazione procede con successo.



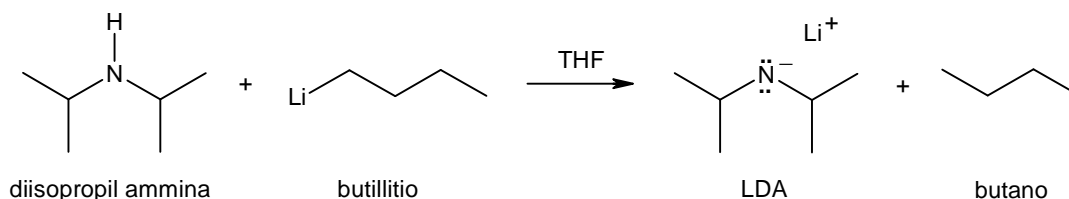
In questa reazione, anche operando in ambiente basico e a temperatura ambiente, si è ottenuto un chetone alfa beta insaturo. Questo è dovuto al fatto che il doppio legame è stabilizzato non solo dalla risonanza col carbonile, ma anche da quella con l'anello benzenico. In questo caso è molto difficile impedire la disidratazione dell'aldolo.

Si può avere addizione aldolica incrociata anche tra un **chetone** ed un'**aldeide qualsiasi**, a patto di far reagire l'aldeide con un grande eccesso dell'enolato del chetone. Questo si realizza trattando il chetone con una base molto forte come LDA (litio diisopropil amide,  $pK_a$  36) che lo trasforma completamente nel suo enolato e poi aggiungendo goccia a goccia l'aldeide. Questa, così, può reagire solo con l'eccesso di enolato del chetone.



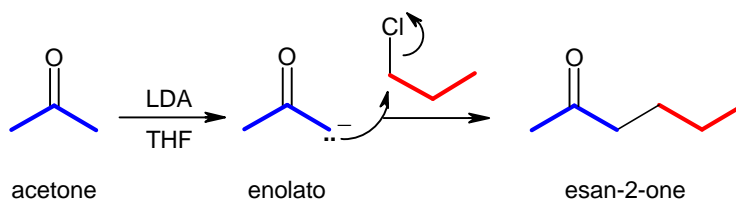
## Alchilazione in alfa dei chetoni via LDA

La litio diisopropil ammido, LDA, è una base molto forte ( $pK_a$  36) ma è ingombrata a causa dei due sostituenti isopropilici che le impediscono di agire da nucleofilo, per questo nelle reazioni si comporta solo da base molto forte, senza attaccare il carbonile. Si prepara per trattamento della diisopropil ammina con butillitio o con litio metallico:

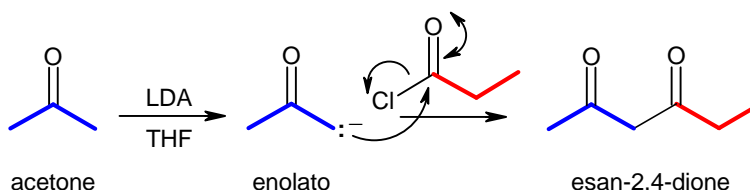


Il trattamento di un chetone ( $pK_a$  20) con una base molto forte ( $pK_a$  36) ma ingombrata, come LDA, lo trasforma al 100% nel suo enolato. Questo è nucleofilo e può reagire con una varietà di molecole. Nella pagina precedente abbiamo visto che può reagire con un'aldeide, qui vediamo che può reagire anche con gli alogenuri alchilici (metilici o primari) e con i cloruri acilici.

Se l'enolato di un chetone viene fatto reagire **con un cloruro alchilico** si ottiene un **chetone alchilato in posizione alfa**, cioè con una nuova catena di atomi di carbonio legata al carbonio in alfa. Se il chetone è asimmetrico, la carica negativa si forma dalla parte meno sostituita se la reazione viene condotta a bassa temperatura,  $-70\text{ }^\circ\text{C}$ , cioè sotto controllo cinetico.



Se l'enolato di un chetone viene fatto reagire **con un cloruro acilico** si ottiene un  **$\beta$ -dichetone**:



Le aldeidi non possono essere alchilate in posizione alfa per trattamento con LDA perchè, essendo molto elettrofile, il loro enolato può condensare con l'aldeide stessa. Vedremo più avanti, nel capitolo sui composti azotati, che questo problema può essere aggirato trasformando prima le aldeidi in immine dato che queste sono meno elettrofile e non condensano rapidamente con il loro enolato.

