

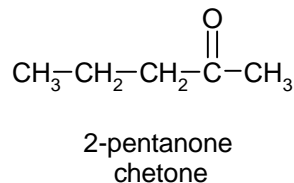
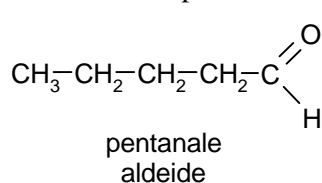
ALDEIDI E CHETONI

Introduzione

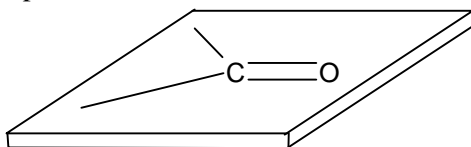
Il gruppo funzionale di aldeidi e chetoni è il carbonile:



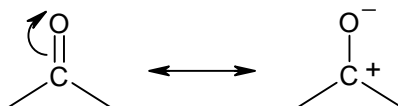
Nelle aldeidi il carbonile si trova in posizione terminale, nei chetoni si trova all'interno della catena.



Il carbonile ha una struttura planare perchè ha al centro un carbonio con ibridazione sp^2 .



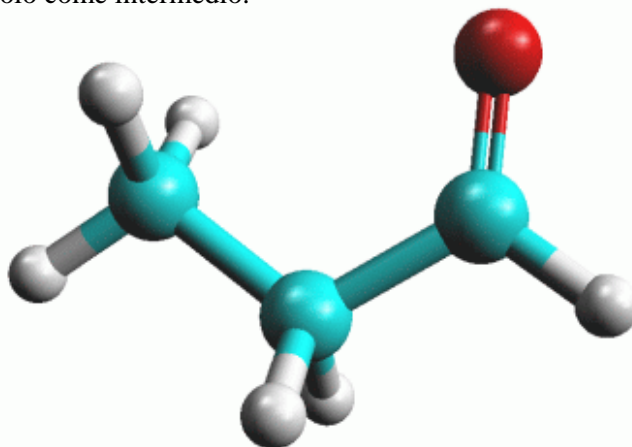
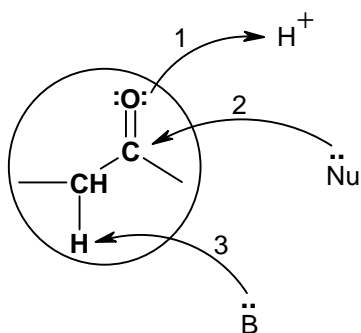
Nel carbonile il carbonio è parzialmente positivo sia per **effetto induttivo**, a causa dell'elettronegatività dell'ossigeno, sia per **risonanza** come è illustrato nella seguente figura.



Misure del momento dipolare della formaldeide hanno permesso di concludere che sul carbonio del carbonile è presente circa mezza carica positiva quindi le due forme limite hanno circa la stessa importanza. Disegneremo il carbonile utilizzando la prima delle due strutture dove non c'è separazione di carica e tutti gli atomi hanno l'ottetto.

I punti più reattivi nelle molecole di aldeidi e chetoni sono tre:

- 1) l'**ossigeno** del carbonile che può protonarsi in caso di catalisi acida
- 2) il **carbonio** del carbonile che può essere attaccato dai nucleofili.
- 3) l'**idrogeno in posizione alfa** che risulta parzialmente acido (pK_a 20) e viene strappato nelle reazioni che, attraverso la tautomeria cheto-enolica, hanno l'enolo come intermedio.



Indice delle reazioni:

- 1) Addizione di acqua
- 2) Addizione di alcoli
- 3) Addizione di acido cianidrico
- 4) Addizione di ammoniaca e derivati
- 5) Addizione di reattivi organometallici
- 6) Addizione di ilidi del fosforo
- 7) Riduzione ad alcoli
- 8) Riduzione ad idrocarburi
- 9) Ossidazione
- 10) Alfa alogenazione
- 11) Addizione e condensazione aldolica
- 12) Reazione con LDA

Addizione di acqua

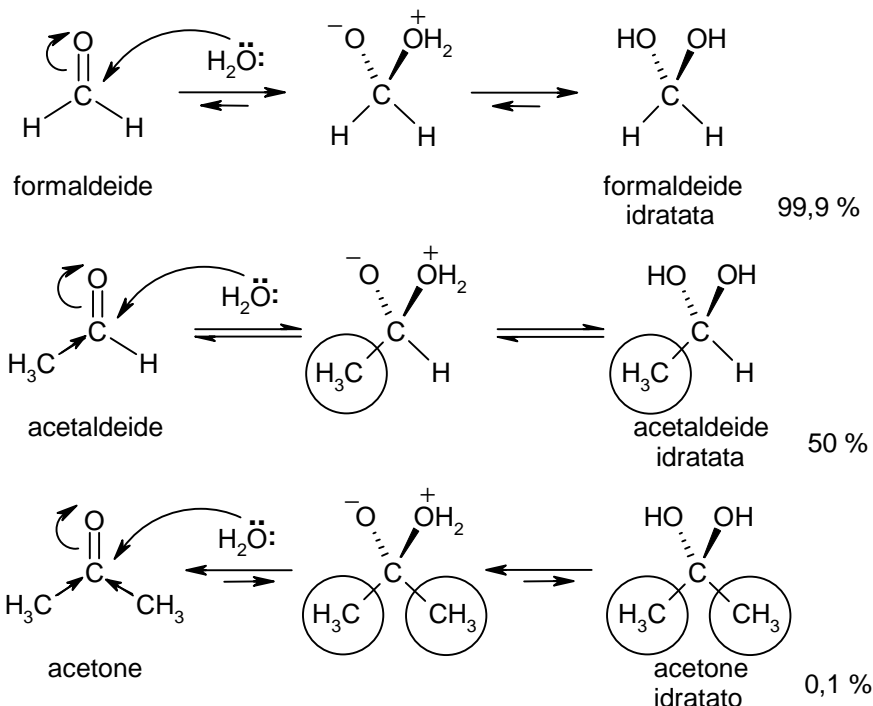
La reazione tipica di aldeidi e chetoni è l'**addizione nucleofila al carbonile**. Questa può essere meglio compresa esaminando con attenzione il caso più elementare, l'addizione di acqua.

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

I **fattori elettronici** (donazioni di elettroni) influenzano la stabilità del doppio legame carbonio-ossigeno e la quantità di carica positiva presente sul carbonio del carbonile.

I **fattori sterici** (ingombro sterico) condizionano soprattutto la stabilità del prodotto finale nel quale i sostituenti sono più vicini tra loro visto che il carbonio del carbonile da sp^2 (120°) diventa sp^3 (109°).

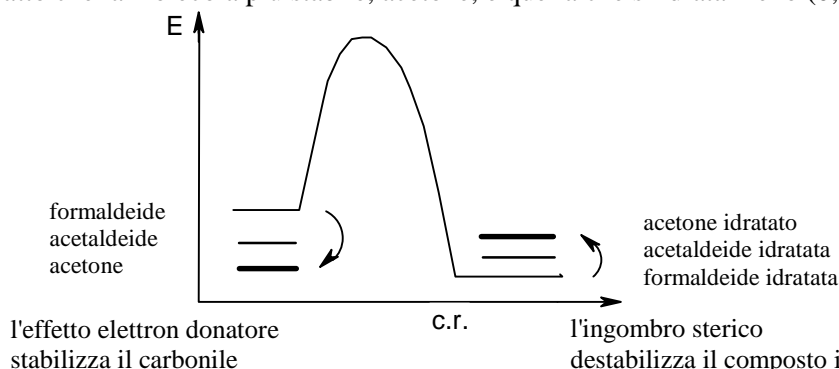
Per comprendere come agiscono questi fattori consideriamo le seguenti tre molecole:



Consideriamo dapprima i **fattori elettronici**. Confrontiamo l'effetto dei sostituenti sul carbonile. I **gruppi metilici** CH_3 sono leggermente **elettron donatori** rispetto ai semplici atomi di idrogeno e stabilizzano il doppio legame $C=O$ in modo simile a quanto già visto per gli alcheni. Quindi **il carbonile è più stabile se è più sostituito**. L'ordine di stabilità è allora:



Come si può vedere nel grafico qui sotto a sinistra, i fattori che stabilizzano i reagenti rendono meno favorevole il ΔG° (come è indicato dalla freccia a sinistra) e quindi abbassano la K di equilibrio. Questo è in accordo con il fatto che la molecola più stabile, acetone, è quella che si idrata meno (0,1 %).



Consideriamo ora i **fattori sterici**. Nelle molecole idratate i sostituenti sono più vicini tra loro rispetto alla molecola di partenza, infatti, durante la reazione, l'angolo di legame passa da 120° (sp^2) a 109° (sp^3).

La presenza di **gruppi metilici** CH_3 , **più ingombranti** degli atomi di idrogeno, destabilizza le **molecole idratate** che quindi sono **meno stabili se sono più sostituite**.

L'ordine di stabilità è allora:



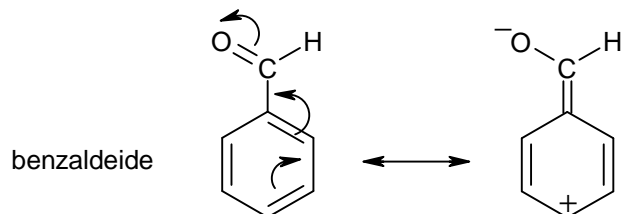
Nel grafico precedente, sulla destra, si vede che l'ingombro sterico destabilizza i prodotti idratati e rende meno favorevole il ΔG° (come è indicato dalla freccia a destra) e quindi abbassa la K di equilibrio. Questo è in accordo con il fatto che la molecola meno stabile, l'acetone idratato, si forma meno (0,1 %).

Concludendo, la reazione di idratazione della formaldeide è la più favorevole e procede con $\Delta G^\circ < 0$.

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

Per l'acetone, invece, la reazione è svantaggiosa e ha $\Delta G^\circ > 0$, infatti l'acetone è idratato allo 0,1 % in acqua.

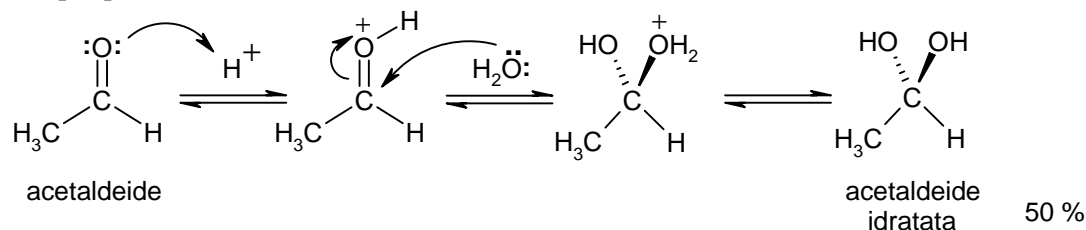
Con ragionamenti simili si può capire perchè le **aldeidi aromatiche**, come la benzaldeide, sono **meno reattive** delle aldeidi alifatiche. L'anello aromatico stabilizza il carbonile donando elettroni per risonanza.



La benzaldeide, come l'acetone, è idratata solo allo 0,1 % in acqua.

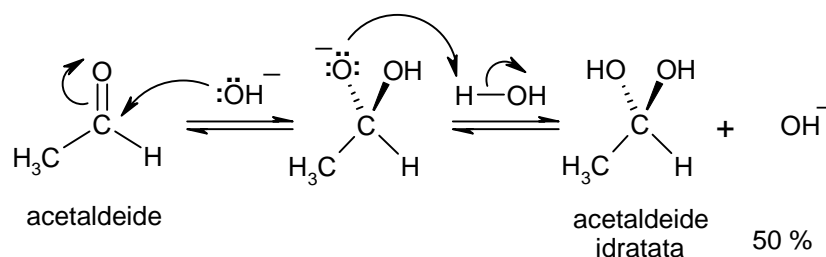
La reazione di idratazione avviene molto **più velocemente** se viene condotta in ambiente leggermente acido o basico cioè con catalisi acida o basica, cerchiamo di capirne il motivo studiando il meccanismo di reazione.

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. La molecola, durante la reazione, è neutra o positiva, non compaiono mai cariche negative.

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

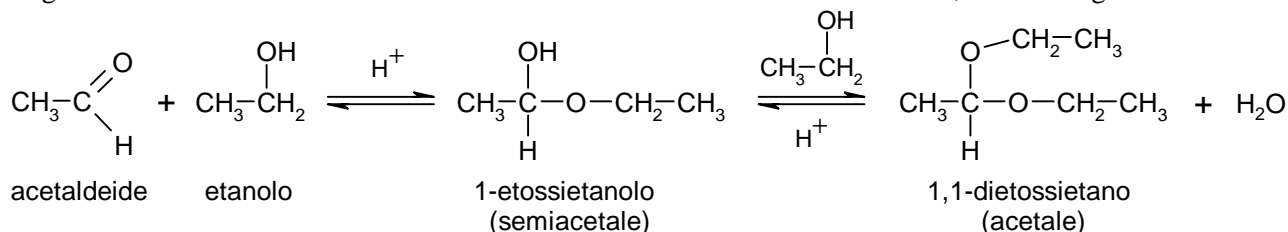


La molecola, durante la reazione, è neutra o negativa, non compaiono mai cariche positive.

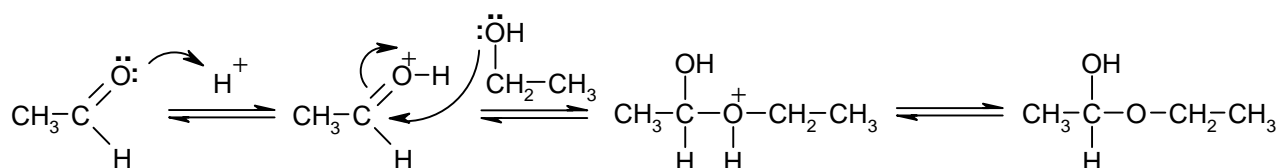
Notate che in tutti e due i casi si ottiene la stessa percentuale di acetaldeide idratata, 50 %, cioè non viene modificata la K di equilibrio. La **catalisi**, infatti, influenza solo la **velocità di reazione** perchè offre un diverso meccanismo alla reazione con una diversa energia di attivazione,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

Addizione di alcoli, sintesi di acetali

Le aldeidi e i chetoni reagiscono con due molecole di alcol in catalisi acida per dare gli acetali. Il semiacetale che si forma inizialmente per addizione di una molecola di alcol è instabile e in genere non è isolabile, ma reagisce con una seconda molecola di alcol e si trasforma velocemente in acetale, un dietero geminale.

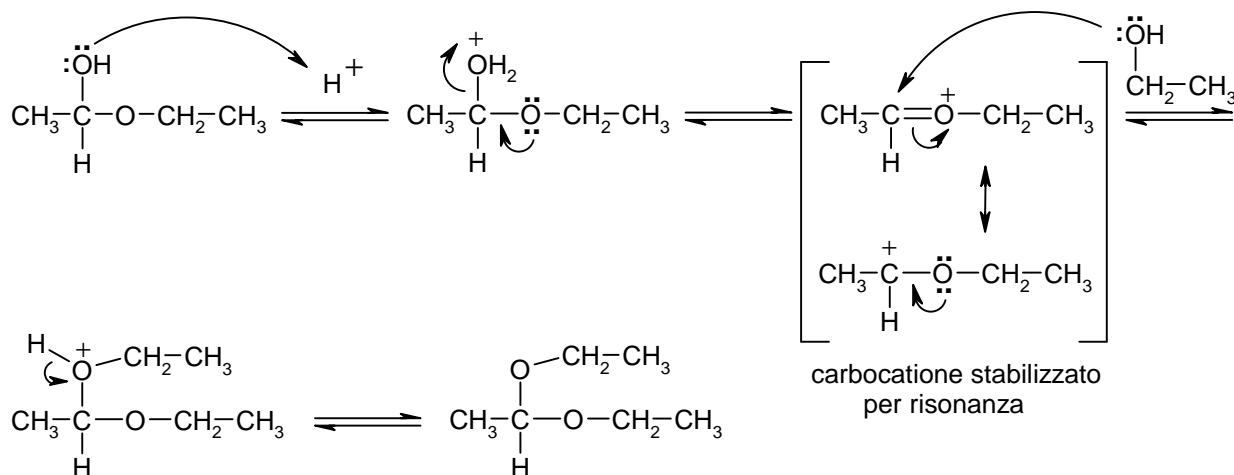


In questa reazione le aldeidi reagiscono più facilmente dei chetoni come avviene nell'idratazione di acqua. Il meccanismo della formazione del semiacetale è identico a quello di idratazione delle aldeidi con catalisi acida.



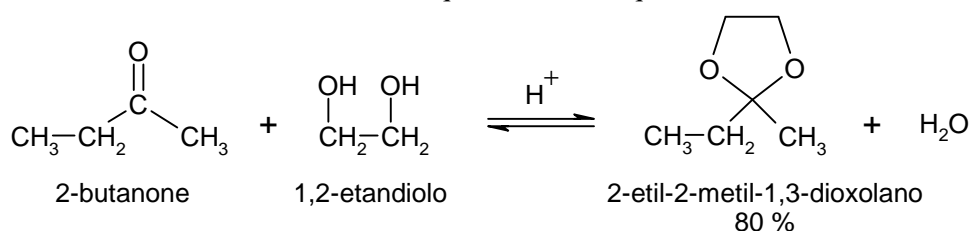
La reazione però non si ferma qui: in ambiente acido il semiacetale si disidrata attraverso la formazione di un carbocatione stabilizzato per risonanza. La reazione avviene **a freddo in ambiente leggermente acido**.

Ci si può chiedere perché questa disidratazione sia così facile, mentre quella dei normali alcoli, che si disidratano per formare alcheni, richiede 140 °C e H₂SO₄ concentrato. La differenza è dovuta al fatto che nei semiacetali è presente un secondo ossigeno che aiuta l'espulsione di acqua formando un carbocatione stabilizzato per risonanza, come è illustrato qui sotto:



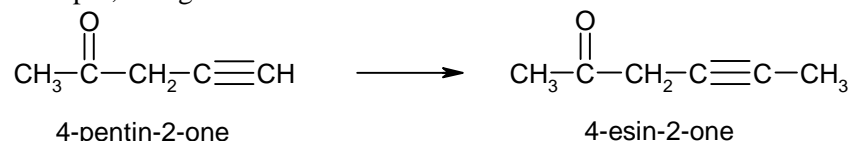
La reazione, in ambiente acido, è **reversibile** e quindi l'aldeide viene trasformata nell'acetale se c'è un eccesso di **alcol**, mentre l'acetale viene idrolizzato liberando l'aldeide se c'è un eccesso di **acqua**.

I chetoni sono meno reattivi delle aldeidi e producono acetali con difficoltà. La reazione però può essere condotta con successo allontanando l'acqua per distillazione azeotropica con benzene (7% acqua, 74% benzene, 19% etanolo). La reazione può anche essere favorita riducendo lo svantaggio entropico dovuto alla diminuzione del disordine molecolare (tre molecole ne producono due). Questo accade negli zuccheri quando l'alcol e l'aldeide (o il chetone) appartengono alla stessa molecola e si ottiene un semiacetale ciclico. Questo accade anche utilizzando un diolo al posto delle due molecole di alcol. Usando 1,2-etandiolo o 1,3-propandiolo si ottiene un acetale ciclico come quello illustrato qui sotto.

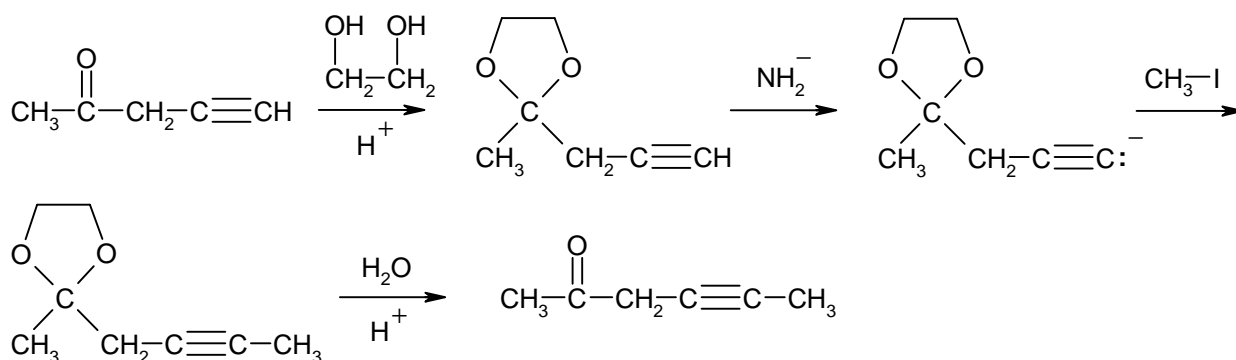


Gli acetali sono stabili alle basi, in questo assomigliano agli eteri. Il gruppo alcossido, infatti, è un pessimo gruppo uscente. Questo consente di usare l'acetaldeide come gruppo protettore di una aldeide per eseguire reazioni in ambiente basico, nel quale le aldeidi sono instabili (perchè possono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

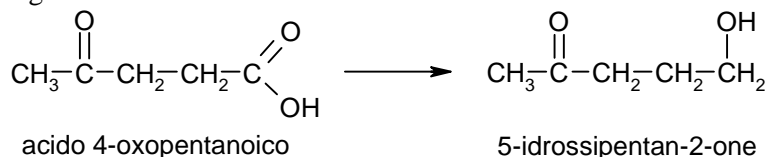
Consideriamo, per esempio, la seguente reazione.



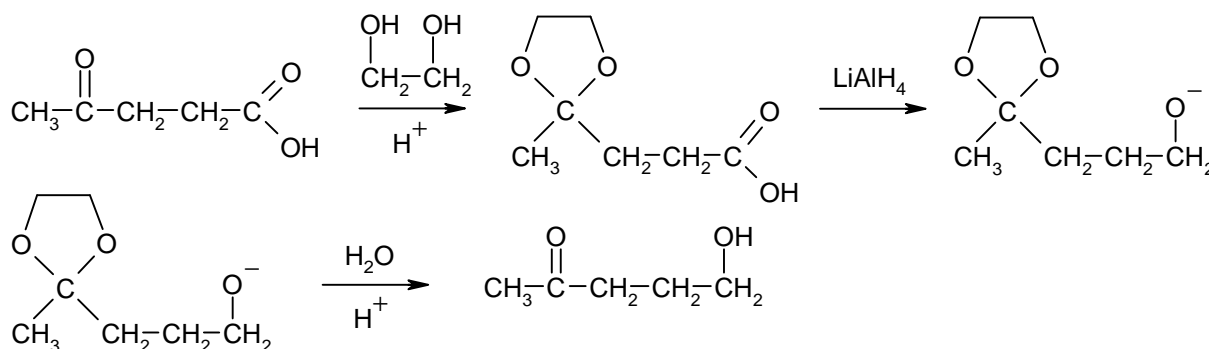
Per allungare la catena è necessario trattare l'alchino con sodioamide per ottenere l'acetiluro che poi, per reazione con ioduro di metile, permette di allungare la catena. Questi passaggi in ambiente basico non sono possibili se è presente il chetone, in particolare l'anione acetiluro darebbe condensazione con il chetone formando un alcol superiore. Se però si protegge il chetone trasformandolo in acetaldeide, allora la reazione diventa realizzabile.



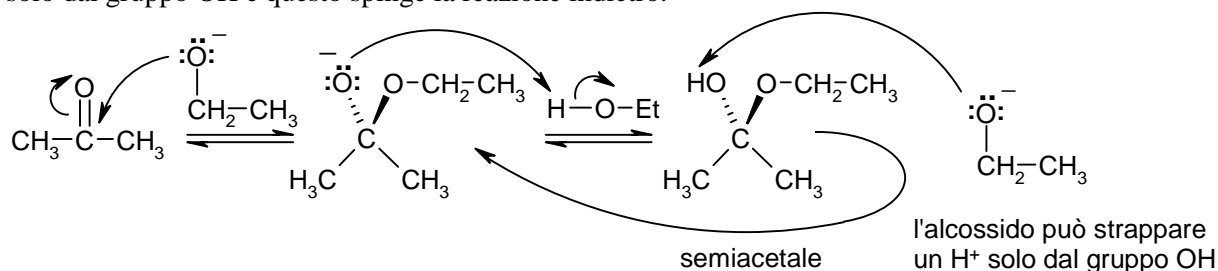
Un altro esempio è la seguente reazione di riduzione:



Con LiAlH_4 , i chetoni si riducono più facilmente degli acidi carbossilici, quindi per ridurre ad alcol solo il carbossile è indispensabile proteggere il gruppo chetonico trasformandolo in acetaldeide.

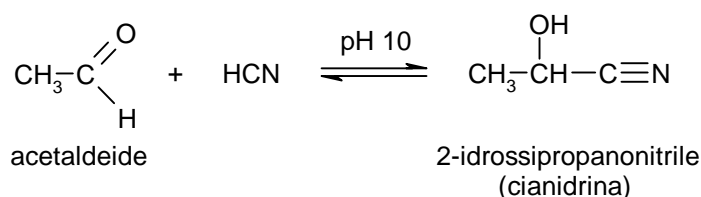


Gli acetali non possono essere preparati in ambiente basico. La reazione procede fino alla formazione del semiacetale, ma a questo punto l'ossigeno eterico non può trasformarsi in un nucleofilo migliore (non ha un H^+ da perdere) e quindi non è in grado di spingere OH^- fuori dalla molecola. L'alcossido può strappare un H^+ solo dal gruppo OH e questo spinge la reazione indietro.

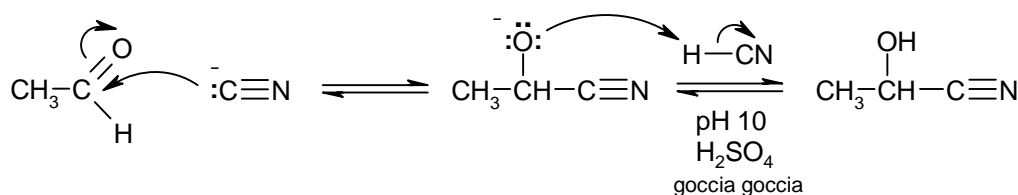


Addizione di acido cianidrico

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

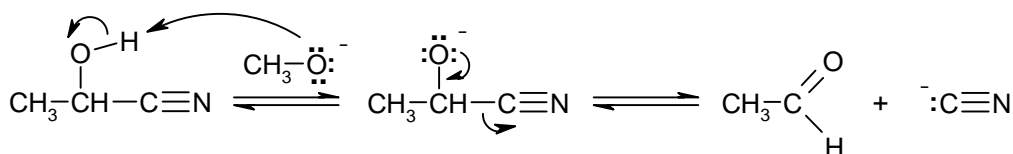


La reazione viene condotta con **catalisi moderatamente basica, a pH 10**. Il pH deve essere abbastanza alto da generare una quantità sufficiente di ione CN^- , la specie che fa l'attacco nucleofilo al carbonile, (HCN ha pKa 10) ma non deve diventare troppo basico per consentire all'alcolossido, che si forma durante la reazione, di protonarsi. La reazione si conduce quindi con NaCN a pH 10, al quale si ha 50% di CN^- e 50% di HCN, e si mantiene a pH 10 aggiungendo H_2SO_4 goccia a goccia.



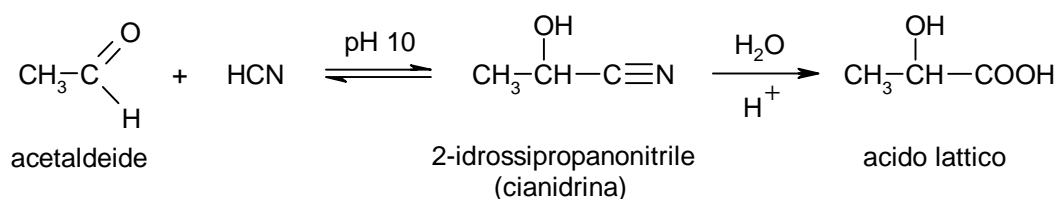
La reazione di sintesi delle cianidrine è facilmente reversibile.

Trattando la cianidrina con metossido di sodio CH_3ONa , in ambiente quindi **decisamente basico**, si può spingere a sinistra la reazione mostrata sopra.

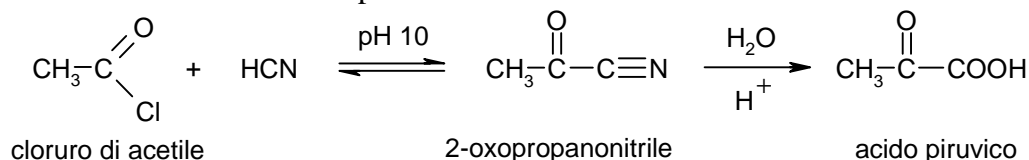


Dato che la reazione delle cianidrine è così facilmente reversibile, può essere usata sia **per allungare sia per accorciare** la catena di atomi di carbonio di uno zucchero.

Viene anche utilizzata per la sintesi degli α idrossiacidi, qui vediamo la sintesi di acido lattico a partire da acetaldeide.



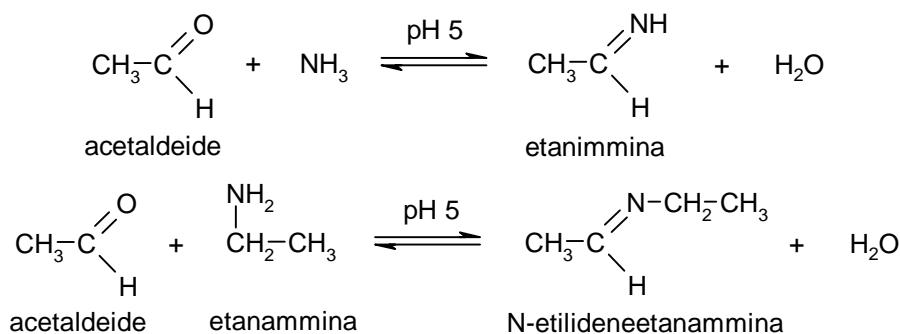
Una variante di questa reazione che parte da un cloruro acilico produce invece un α ossiacido, qui vediamo la sintesi di acido piruvico.



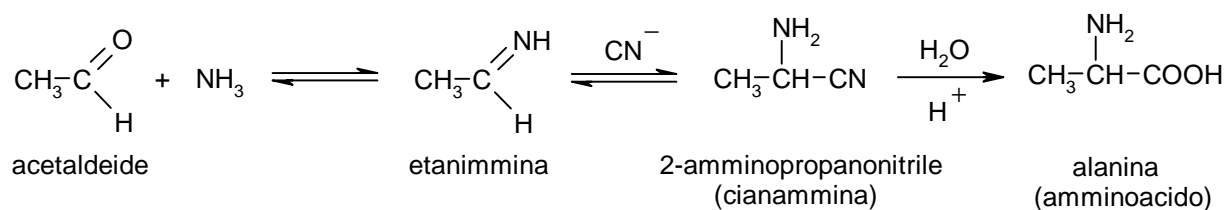
Addizione di ammoniaca e derivati

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 gli analoghi azotati di aldeidi e chetoni.

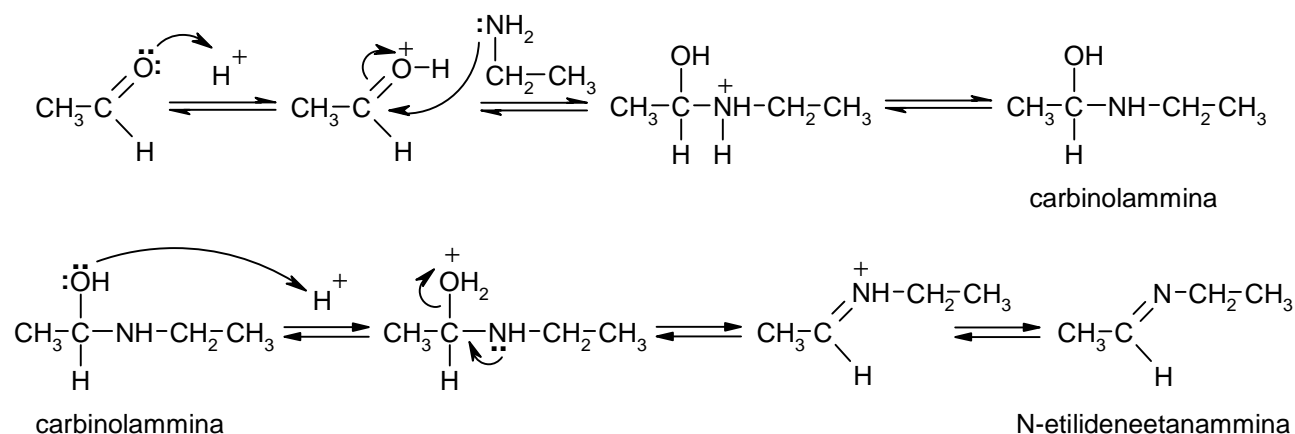
Aldeidi e chetoni, reagendo **con ammoniaca e ammine primarie**, formano **immine**. Il pH della reazione deve essere intorno a 5, cioè abbastanza acido da permettere di ottenere una sufficiente quantità di aldeide o chetone con il carbonile protonato, ma non troppo acido perché l'ammina verrebbe trasformata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



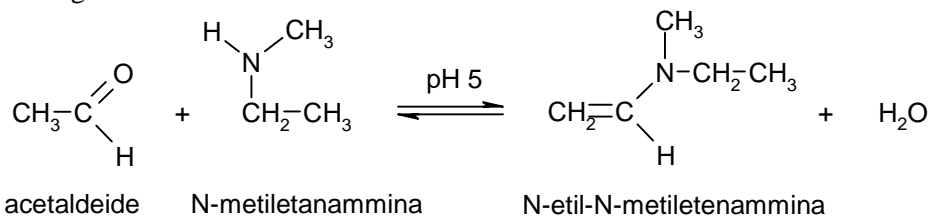
Le immine ottenute dall'ammoniaca sono reattive e possono **polimerizzare** per attacco dell'azoto (che resta parzialmente nucleofilo) sul carbonile. Queste immine, quindi, vengono fatte reagire immediatamente nello stesso ambiente di reazione. Con NaBH_4 , per esempio, le immine si riducono ad ammine, oppure per reazione con lo ione cianuro le immine formano le corrispondenti cianammine che possono essere idrolizzate ad amminoacidi.



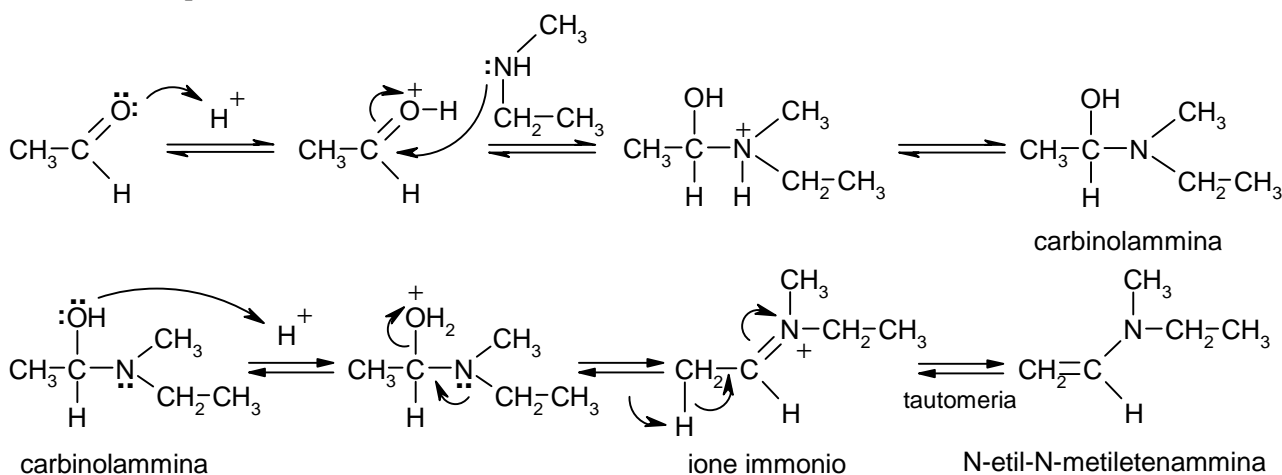
La sintesi delle immine avviene in due tempi. Prima si ha l'addizione nucleofila dell'ammina all'aldeide (o al chetone) con formazione di una molecola simile ai semiacetali chiamata **carbinolammina**, poi questa perde una molecola d'acqua per formare l'immina finale.



Aldeidi e chetoni reagendo **con ammine secondarie** formano le **enammine**.



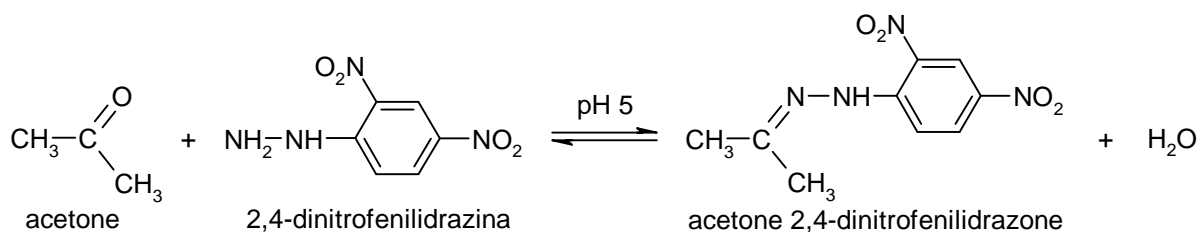
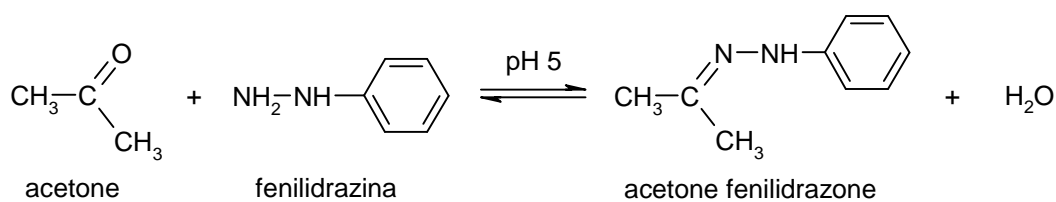
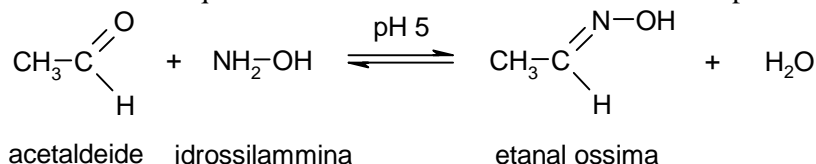
L'azoto dell'ammina secondaria non ha due idrogeni da perdere per formare i due nuovi legami con il carbonio, quindi non si può formare un'immina neutra. Quando la carbinolammina, che si forma inizialmente, perde una molecola d'acqua, si forma uno **ione immonio**, questo perde la carica positiva attraverso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



Aldeidi e chetoni reagendo **con idrossilammina** formano le **ossime**.

Mentre **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.

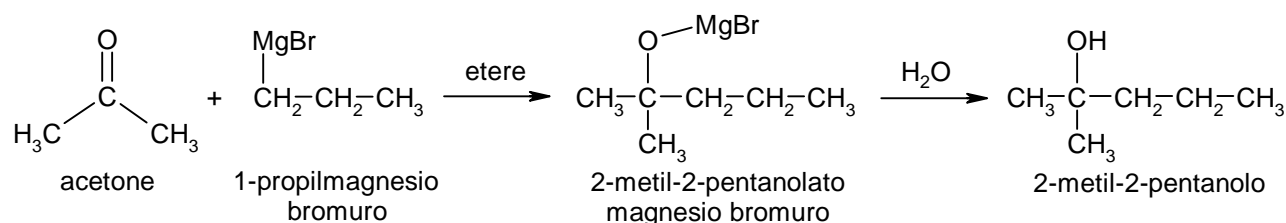
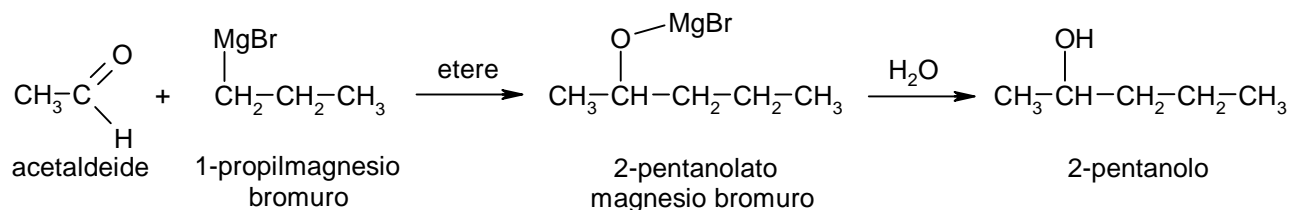
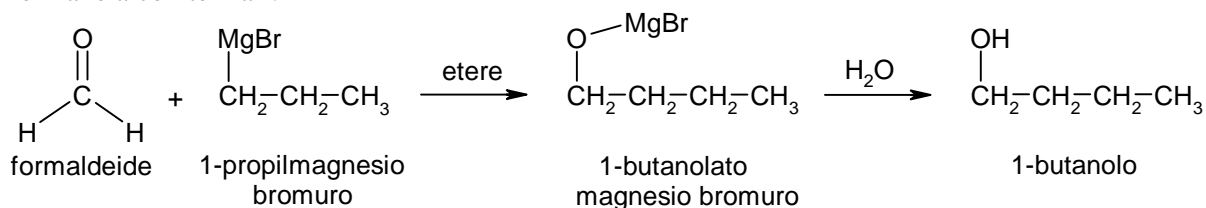
Per questo motivo un tempo questa sintesi veniva utilizzata per identificare un'aldeide o un chetone in base al punto di fusione del suo derivato 2,4-dinitrofenilidrazone.

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

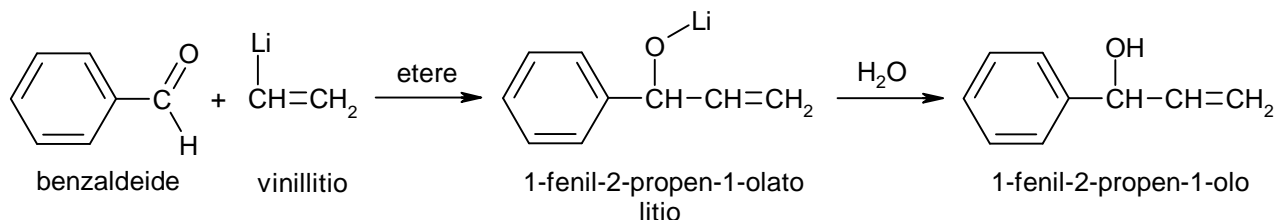
Addizione di reattivi organometallici

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

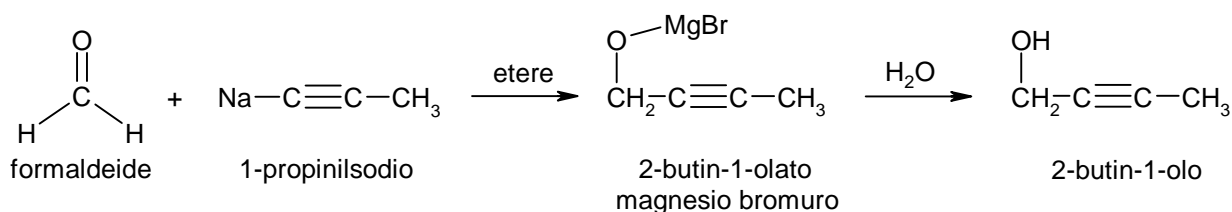
Con la formaldeide si ottengono alcoli primari, con le aldeidi si ottengono alcoli secondari, con i chetoni si formano alcoli terziari.



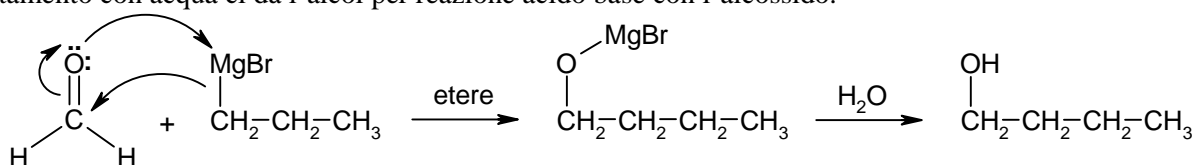
I reattivi litio organici si comportano in modo analogo ai magnesio organici. Qui vediamo la sintesi di un alcol β - γ insaturo.



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.



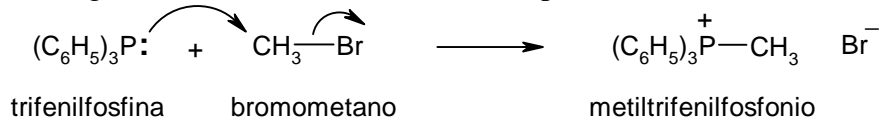
Il **meccanismo di reazione** consiste in un **attacco concertato** dell'ossigeno del carbonile sul magnesio positivo e del carbonio del reattivo organometallico (che ha carattere carbanionico) sul carbonio del carbonile. Si forma quindi un sale alcossido nel quale il legame ossigeno-magnesio è in buona parte ionico. Il trattamento con acqua ci dà l'alcol per reazione acido base con l'alcossido.



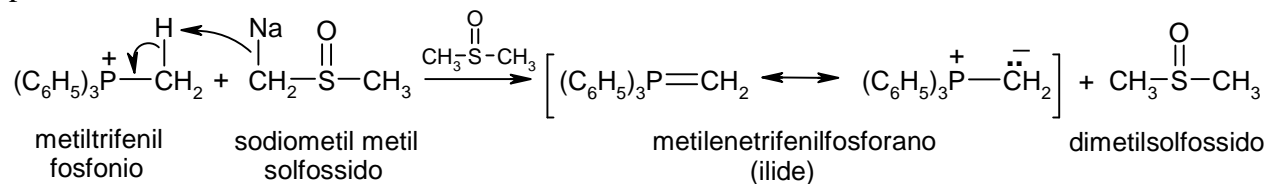
Addizione di ilidi del fosforo (reazione di Wittig)

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 trifetilfosfina per ottenere un sale di alchil-trifenilfosfonio.

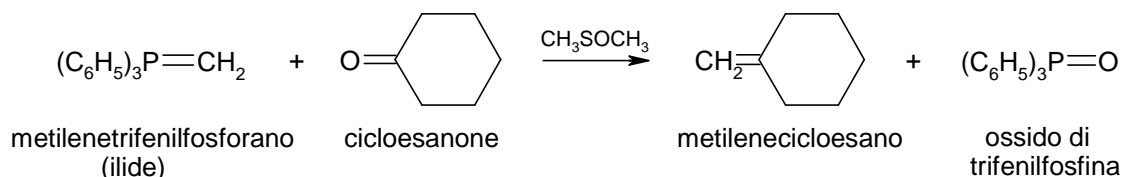


Questo, per trattamento con una base forte, come sodiometil metil solfoossido (in dimetilsolfoossido), produce la ilide, un alchilidene-trifenilfosforano.

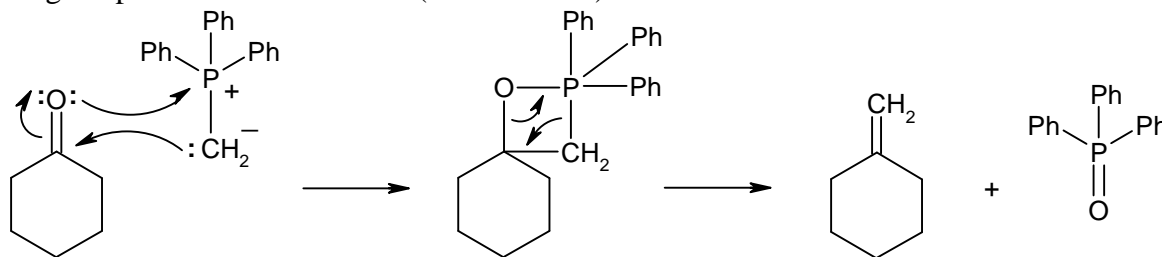


Come base, in alternativa, si può anche usare butillitio (in tetraidrofurano).

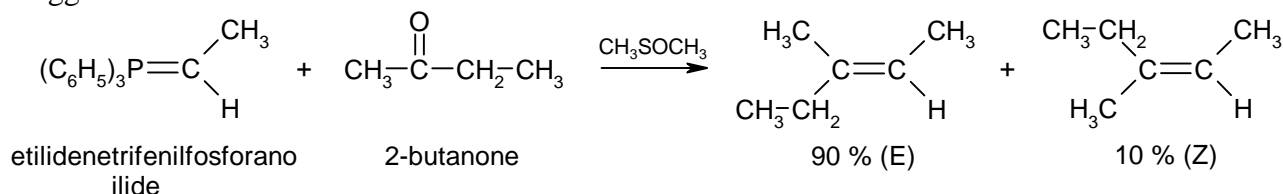
La ilide non viene isolata e viene subito fatta reagire aggiungendo l'aldeide o il chetone nel pallone di reazione.



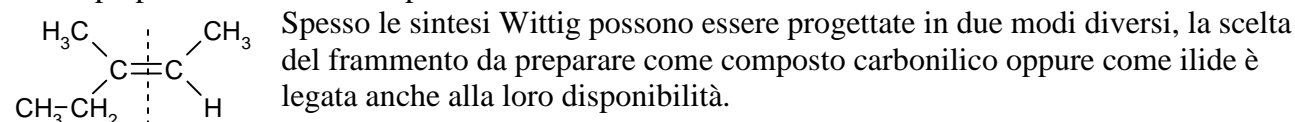
Il **meccanismo** di reazione prevede un **attacco concertato** dell'ossigeno del carbonile sul fosforo positivo e del carbonio con parziale carattere carbanionico della ilide al carbonile del chetone. L'intermedio di reazione è un anello a quattro atomi che si rompe per formare da una parte l'alchene finale e dall'altra l'ossido di trifenilfosfina che possiede un doppio legame fosforo-ossigeno particolarmente stabile (130 kcal/mol).



Se il gruppo alchilico della ilide è asimmetrico, e anche il composto carbonilico è asimmetrico, allora si possono formare **miscele di alcheni cis e trans**. L'**alchene più stabile** si forma in quantità maggiore.

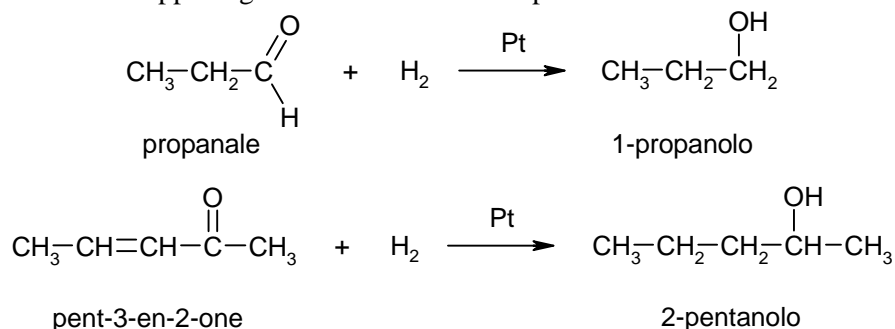


Per identificare il gruppo carbonilico e la ilide che servono per preparare un certo alchene, bisogna immaginare di tagliare l'alchene in corrispondenza del doppio legame. I due frammenti ottenuti vanno preparati uno come composto carbonilico e l'altro come ilide o viceversa.

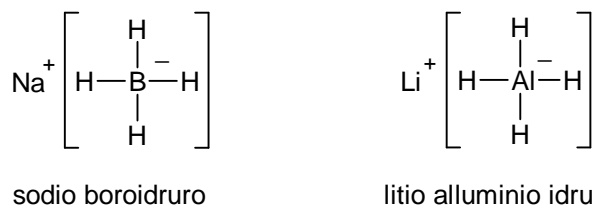


Riduzione ad alcoli

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

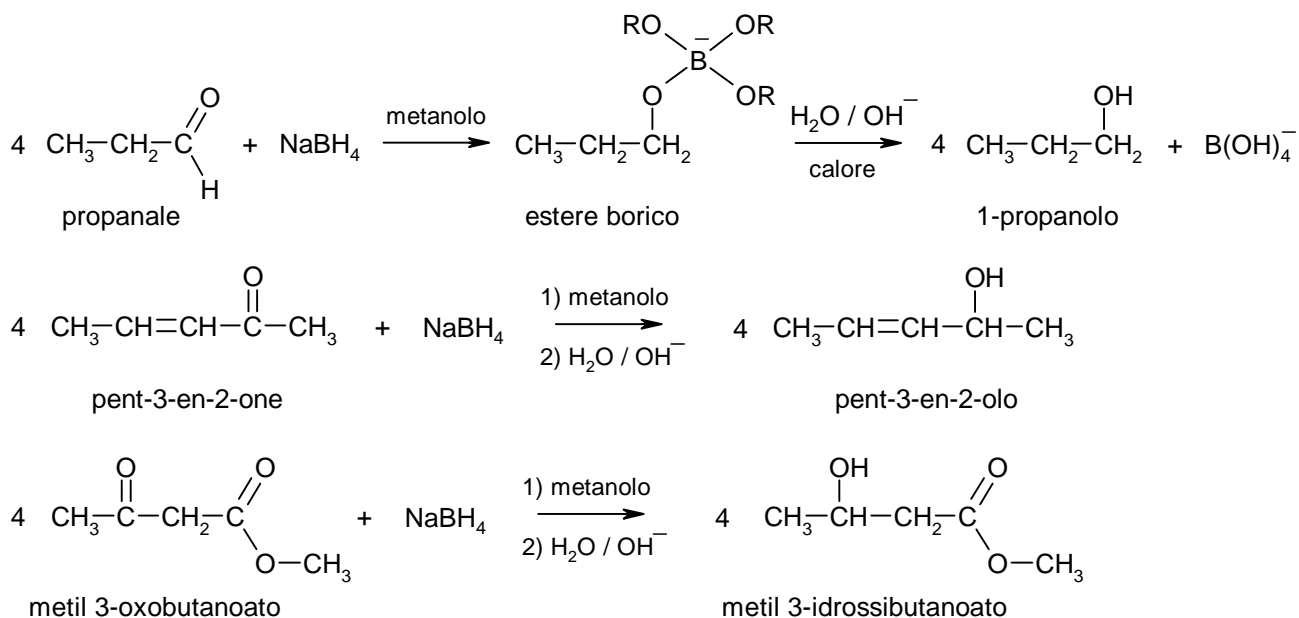


In laboratorio, aldeidi e chetoni vengono di solito ridotti ad alcoli utilizzando sodio boroidruro NaBH_4 o litio alluminio idruro LiAlH_4 . Questi idruri metallici complessi sono inerti nei confronti dei doppi legami carbonio-carbonio e quindi permettono una riduzione più selettiva rispetto all'idrogenazione catalitica.



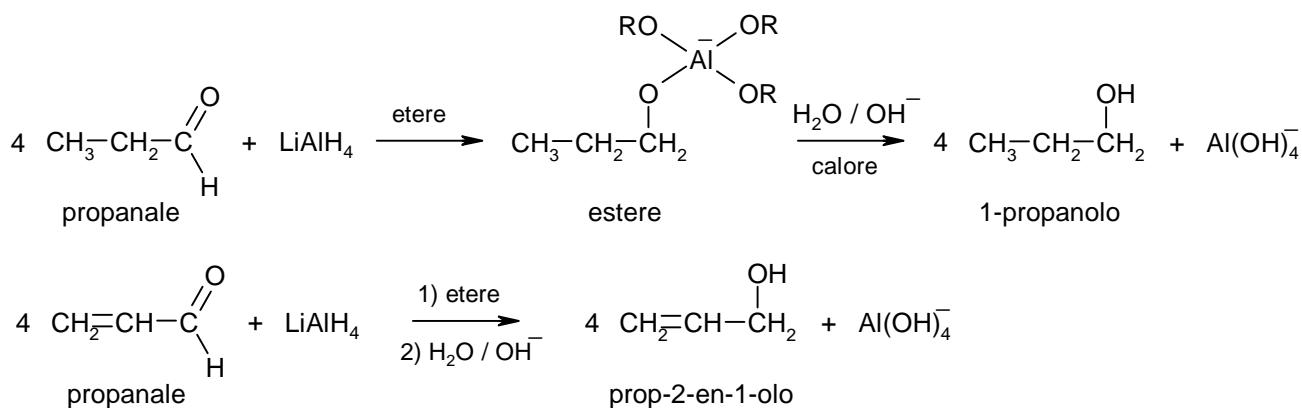
NaBH_4 è un **riducente** piuttosto **blando** che viene usato in solvente alcolico o acquoso. Può ridurre solo aldeidi, chetoni e cloruri acilici (i derivati più reattivi degli acidi), mentre non riduce gli acidi carbossilici e gli altri derivati né i doppi legami di alcheni e alchini. Permette quindi di ridurre in modo selettivo il gruppo carbonilico di aldeidi e chetoni in molecole che possiedono anche altri gruppi funzionali.

Tutti e quattro gli ioni idruro di NaBH_4 sono reattivi. L'estere borico, che si ottiene dopo la riduzione, viene idrolizzato per leggero riscaldamento per liberare l'alcol finale.



LiAlH₄ è un riducente molto più reattivo e viene distrutto anche da tracce di acqua, per questo viene utilizzato in etere e va trattato con le stesse precauzioni necessarie per i reattivi di Grignard.

Oltre ad aldeidi e chetoni, LiAlH₄ 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 estere che viene idrolizzato per riscaldamento con acqua in ambiente basico per liberare l'alcol finale.

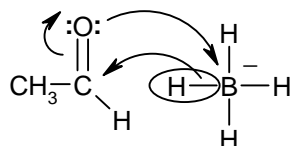


Meccanismo di reazione:

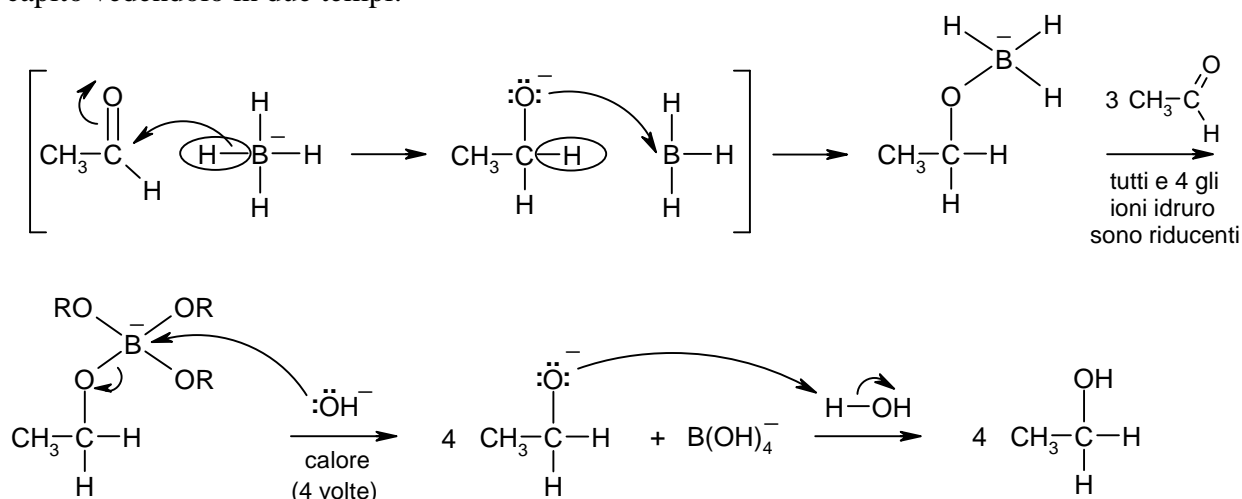
Gli idruri complessi riducono il carbonile per **trasferimento di uno ione idruro** dal boro (o dall'alluminio) al carbonio del carbonile e il contemporaneo attacco dell'ossigeno del carbonile al boro o all'alluminio.

Questa riduzione non può essere realizzata usando un normale idruro metallico, come NaH, perché questo libera H⁻, lo ione idruro, che da solo non è abbastanza 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 ha le dimensioni di un orbitale 2p del carbonio). Gli idruri complessi, invece, hanno orbitali di dimensioni adatte e la reazione avviene con un trasferimento di idruro, non con un attacco dello ione idruro libero.

Vediamo il meccanismo nella reazione dell'acetaldeide con sodio boroidruro che produce etanolo.



L'attacco iniziale del sodio boroidruro all'aldeide è un attacco concertato che può essere meglio capito vedendolo in due tempi:



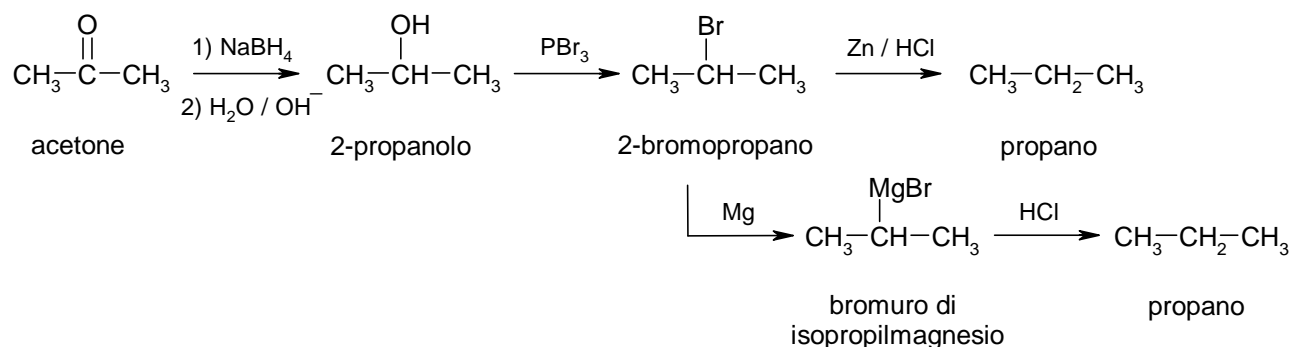
La meccanismo di reazione del LiAlH₄ è del tutto identico a questo.

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.

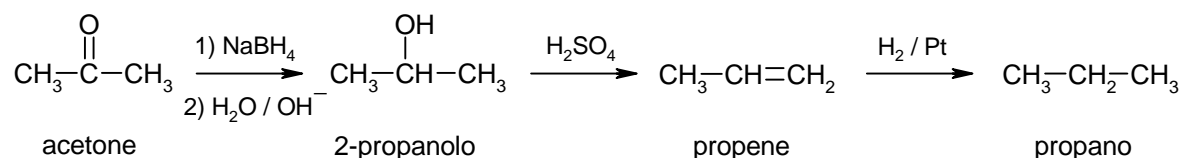
Esistono comunque altre vie di riduzione "creative" che possono essere realizzate in più passaggi, ad esempio si possono fare le seguenti trasformazioni:

1) chetone => alcol => bromuro alchilico => alcano



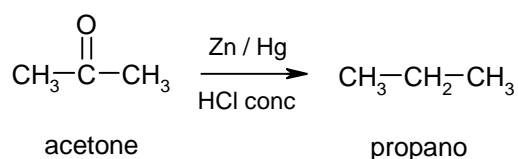
Oppure:

2) chetone => alcol => alchene => alcano



Le tre reazioni classiche operano la riduzione in modo più veloce e conveniente.

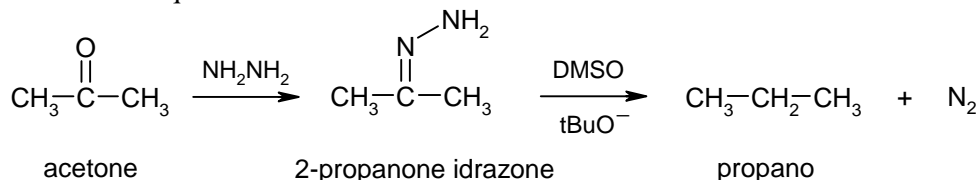
La **riduzione di Clemmensen** riduce aldeidi e chetoni con zinco in amalgama di mercurio in HCl concentrato.



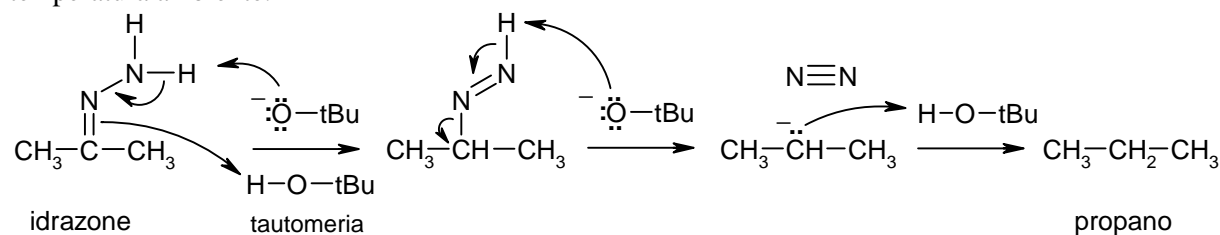
Questa reazione **non segue** lo schema [chetone => alcol => cloruro alchilico => alcano], infatti un alcol non si riduce in queste condizioni. Piuttosto, durante la reazione il chetone si lega sulla superficie del metallo formando intermedi zinco organici.

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

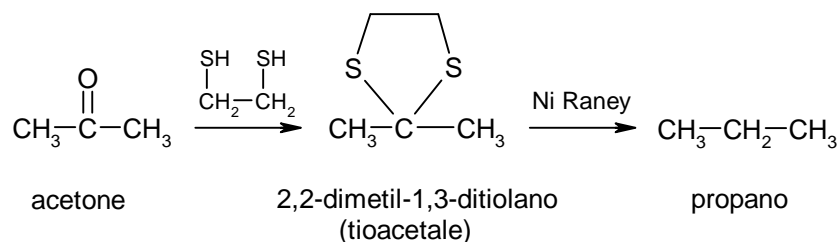
I chetoni che sopportano l'ambiente basico possono essere ridotti ad idrocarburi con la **riduzione di Wolff-Kishner**, con idrazina, trietilenglicole, KOH a 175 °C, oppure, in una variante più moderna, con idrazina e poi con dimetilsolfossido e terzbutossido a 30 °C. Le aldeidi, invece, non sopportano l'ambiente basico e non possono essere ridotte con questa reazione.



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 perché non deve fare legami idrogeno col solvente. Questo permette di eseguire la reazione a temperatura ambiente.

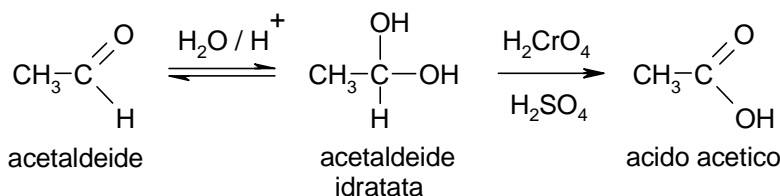


Se l'aldeide o il chetone non sopportano né l'ambiente acido né quello basico, si può eseguire la riduzione operando in assenza di acidi e basi. Si trasforma il carbonile in un tioacetale e si esegue una idrogenazione catalitica con nichel Raney, polvere di nichel saturata con idrogeno. Lo zolfo viene estratto dalla molecola e incorporato nel catalizzatore che viene così "avvelenato". Per questo si usa nichel e non platino!

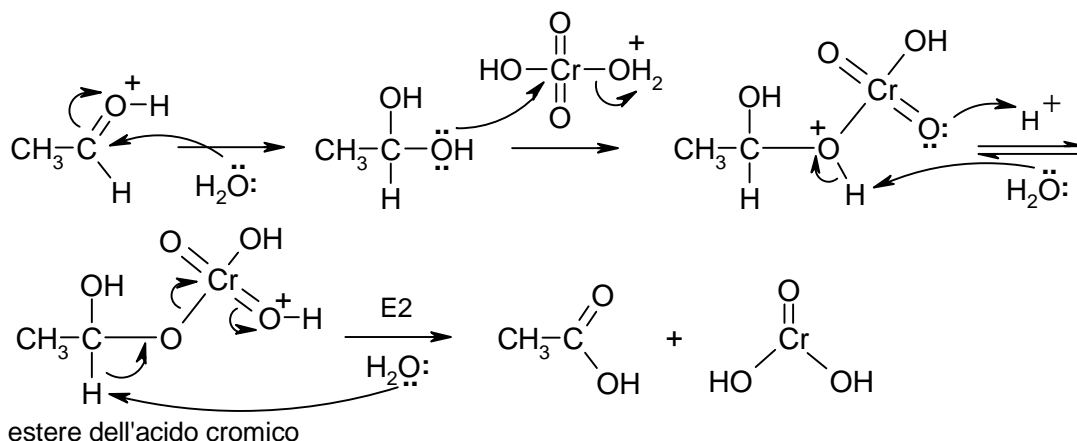


Ossidazione

Le aldeidi vengono ossidate facilmente ad acidi carbossilici da una varietà di reattivi. Il più utilizzato è forse il Cr(VI) sotto forma di bicromato in ambiente acquoso acido nel quale si forma **acido cromico** H_2CrO_4 . Le aldeidi reagiscono nella forma idratata come si è 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.



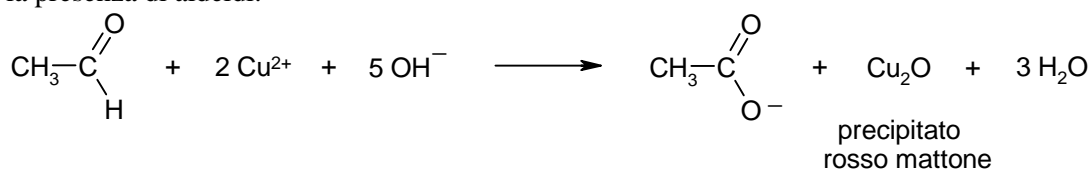
Ricordiamo brevemente il meccanismo:



L'intermedio è un estere dell'acido cromico che subisce una reazione di eliminazione E2 per produrre il doppio legame C=O dell'acido carbossilico.

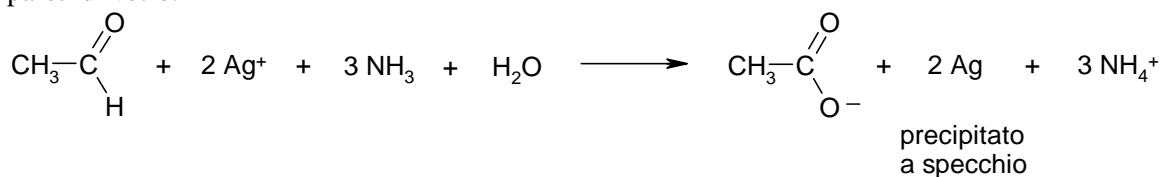
I reattivi di Fehling, Benedict e Tollens ossidano le aldeidi ad acidi carbossilici, vengono usati solo a scopo analitico e non preparativo soprattutto coi carboidrati.

Nei **saggi di Fehling e Benedict** il reattivo ossidante è il Cu^{2+} che in ambiente basico ossida le aldeidi ad acidi carbossilici. Si forma un precipitato rosso mattone di ossido rameoso Cu_2O che permette di confermare la presenza di aldeidi.



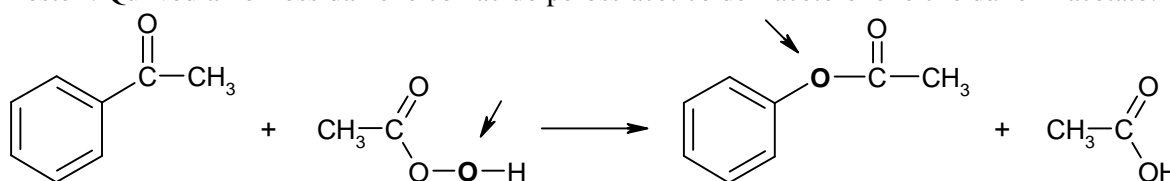
Il reattivo di Fehling è composto di due soluzioni da mescolare al momento dell'uso: soluzione A: NaOH e tartrato di sodio (un complessante del Cu^{2+}); soluzione B: CuSO_4 . Il tartrato impedisce per qualche tempo al rame di precipitare come idrossido e questo consente di eseguire la reazione.

Il reattivo di Benedict, invece, consiste in un'unica soluzione: NaOH, citrato di sodio e CuSO₄. Si può conservare senza che il rame precipiti come idrossido perchè il citrato è un complessante più forte del tartrato. Nel **saggio di Tollens** il reattivo è costituito da una soluzione ammoniacale di AgNO₃. Il reagente ossidante è Ag⁺ che ossida le aldeidi ad acidi carbossilici. Precipita argento metallico che forma uno specchio sulle pareti di vetro.



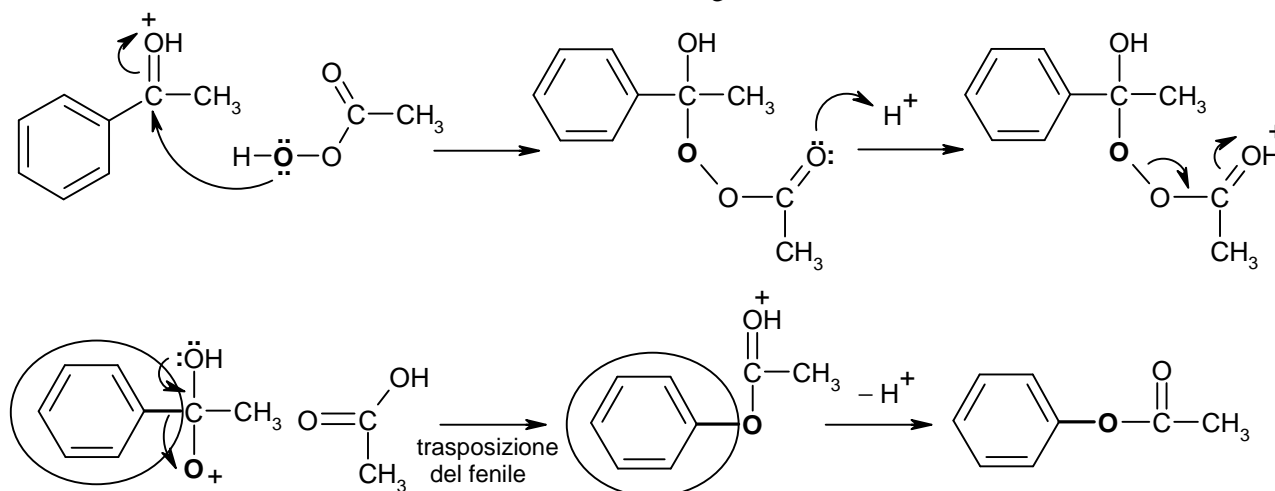
I chetoni si ossidano solo se viene rotto uno dei legami C-C a ridosso del carbonile, ma per questo servono condizioni forti di ossidazione. Per esempio il permanganato a caldo attacca il doppio legame degli enoli che si trovano in equilibrio con i chetoni per tautomeria cheto-enolica. Dato che il chetone 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 con perossiacidi che trasforma i chetoni in esteri. Qui vediamo l'ossidazione con acido perossiacetico dell'acetofenone che dà fenil acetato.



In questa reazione l'ossigeno perossidico del perossiacido (in grassetto e indicato da una freccia) si inserisce nel legame C-C a fianco del carbonile che così diventa un estere.

La reazione avviene con catalisi acida. Il meccanismo è il seguente:



Per chiarezza i due passaggi centrali del meccanismo sono stati mostrati distinti anche se in realtà l'espulsione dell'acido e la trasposizione avvengono contemporaneamente. Il gruppo che traspone mantiene la configurazione. Se nel chetone ci sono due gruppi diversi (come nell'esempio) quello che traspone è prevedibile in base alla seguente gerarchia:

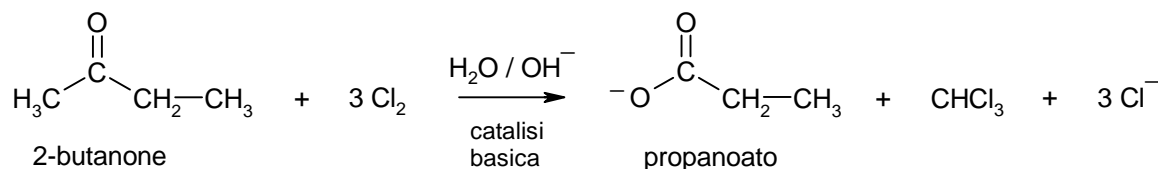
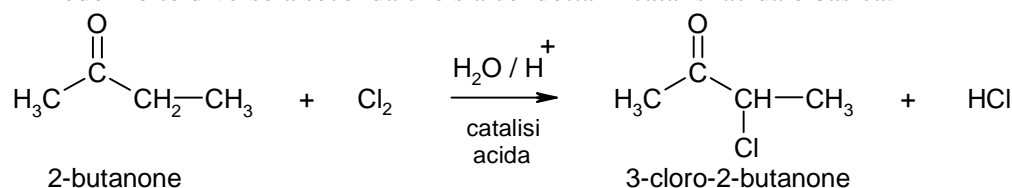
terz-alchile > sec-alchile >> fenile > n-alchile > metile

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

Alfa alogenazione

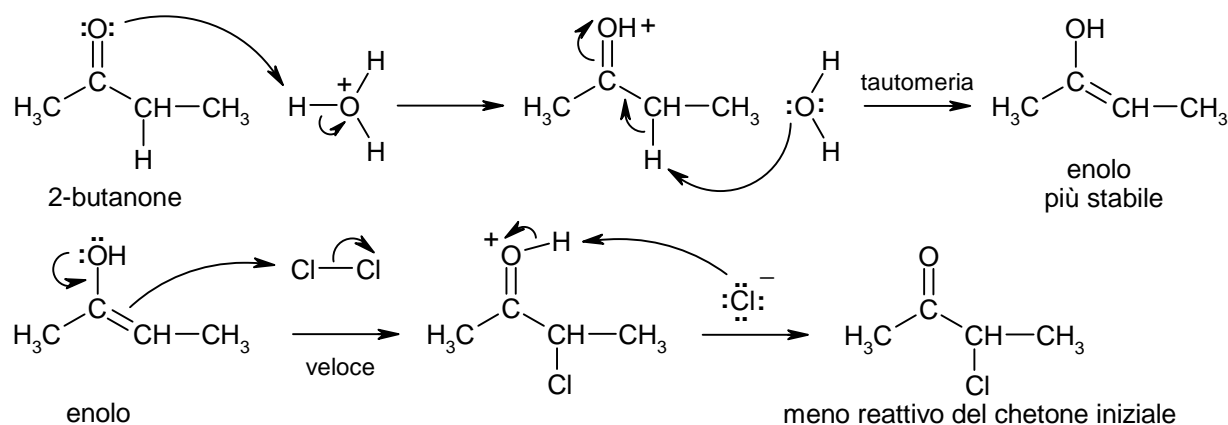
Le aldeidi, trattate con Cl_2 o Br_2 , si ossidano formando acidi carbossilici.

I chetoni enolizzabili, invece, trattati con Cl_2 o Br_2 vengono alogenati in posizione alfa. La reazione procede in modo molto diverso a seconda che sia condotta in catalisi acida o basica.

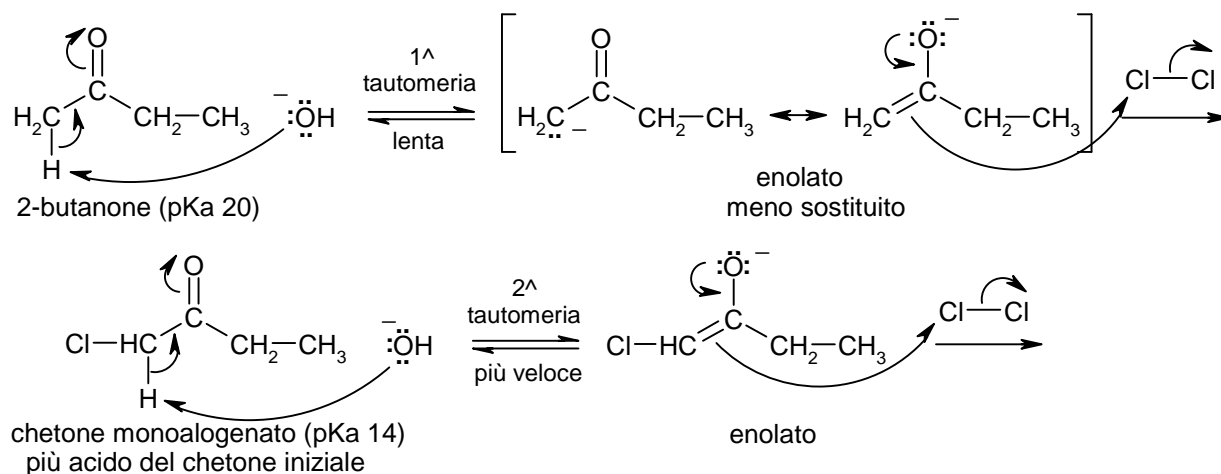


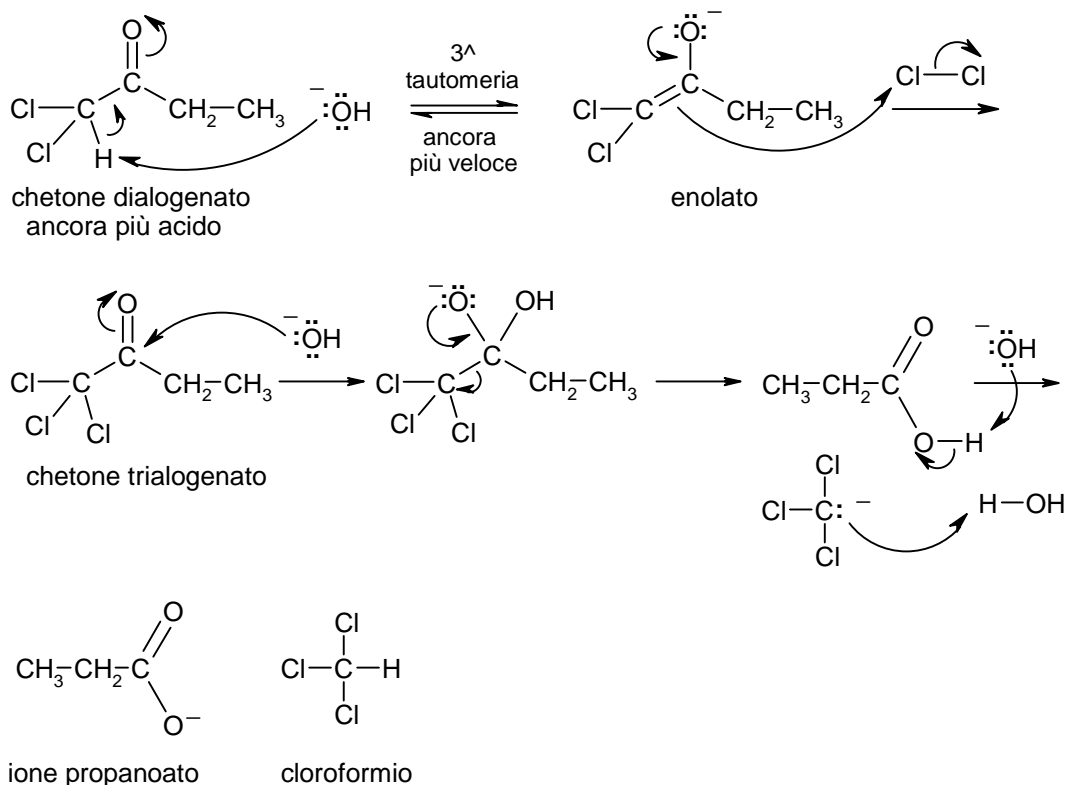
La velocità di questa reazione è $v = k [\text{chetone}]$ cioè dipende solo dalla concentrazione del chetone, e non dipende da quella dell'alogeno, questo suggerisce che nello stadio lento si formi l'intermedio enolo e che questo poi reagisca velocemente con l'alogeno.

Con la catalisi acida si ha la **monoalogenazione** del chetone **dalla parte più sostituita**, quindi nella prima reazione qui sopra si forma 3-cloro-2-butanone e non 1-cloro-2-butanone. Il cloroderivato, inoltre, è meno reattivo del chetone di partenza (il doppio legame dell'enolo è destabilizzato dal cloro elettronegativo) e quindi, se si usa una sola mole di Cl_2 , si ha la monoalogenazione. Inoltre, poiché lo **stato di transizione è simile all'enolo**, la reazione procede attraverso l'enolo più stabile, cioè quello col doppio legame più sostituito.



Con la catalisi basica si ha la **polialogenazione** del chetone **dalla parte meno sostituita**. Lo stato di transizione non assomiglia ad un enolo, ma ad un **anione** e dato che gli anioni meno sostituiti sono più stabili, lo strappo dell' H^+ avviene dal lato meno sostituito. L'intermedio simile ad un anione ha poi un'altra conseguenza, risulta più stabile se è alogenato (il cloro elettronegativo stabilizza la carica negativa). Quindi il chetone monoalogenato è più acido (pK_a 14) del chetone iniziale e la seconda alogenazione è più veloce della prima e l'eventuale terza alogenazione (nel caso di metilchetoni) è ancora più veloce.



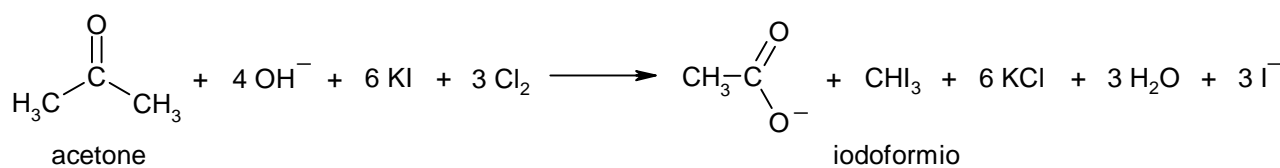


Il chetone trialogenato che si forma può perdere un carbonio per idrolisi basica. Infatti il metile trialogenato è diventato CCl_3 e si è trasformato in un **buon gruppo uscente** dato che la carica negativa sul carbonio è stabilizzata per effetto induttivo dai tre atomi di cloro. Si ottiene quindi CCl_3^-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

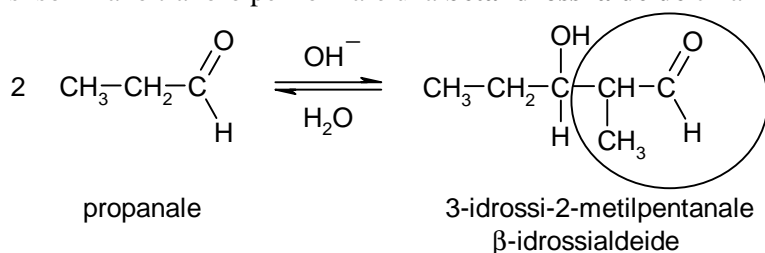
Se, trattando la sostanza incognita con KI , Cl_2 , NaOH , si osservava la formazione di un **precipitato giallo**, iodoformio appunto, allora la sostanza incognita era un metilchetone. Ecco la reazione nel caso dell'acetone.



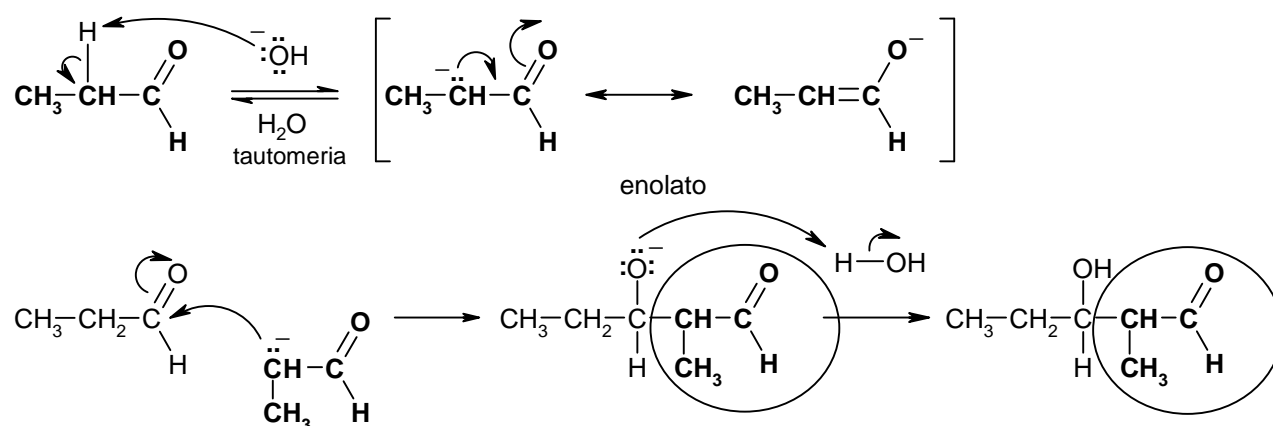
Il Cl_2 ossida KI formando I_2 , questo viene attaccato dall'intermedio enolato che dopo tre alogenazioni con I_2 perde iodoformio CHI_3 che forma un precipitato giallo.

Addizione e condensazione aldolica

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



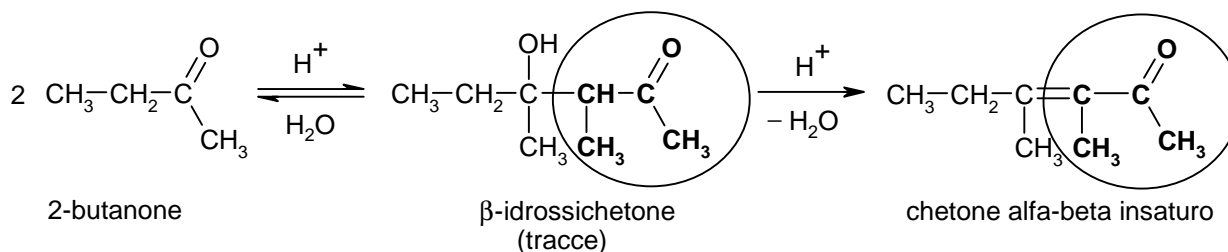
Il carbonio in alfa di un'aldeide si lega al carbonile di una seconda aldeide per formare una molecola con una catena di carboni più lunga che è chiamata aldolo (aldeide e alcol). Anche questa reazione, come l'alogenazione, procede attraverso la formazione di enoli. Il primo passaggio della reazione è dunque la **tautomeria cheto enolica** catalizzata dalle basi che produce enolati. L'intermedio enolato dà poi una reazione di **addizione nucleofila** al carbonile di un'altra aldeide con formazione di un alcossido che nell'ultimo passaggio si protona formando l'aldolo. La pKa dell'idrogeno in alfa dei chetoni e delle aldeidi è circa 20, cioè si tratta di un idrogeno 10²⁵ volte più acido di un normale idrogeno di un alcano che ha pKa circa 45.



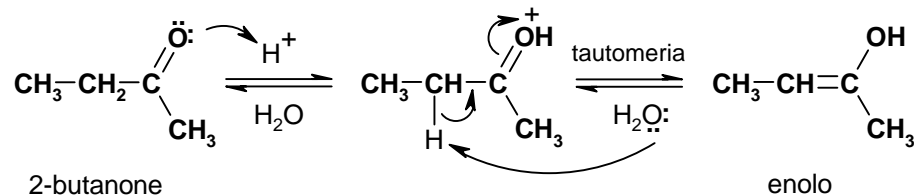
Mentre con le aldeidi l'addizione aldolica in ambiente basico è spostata a destra, con i chetoni è spostata a sinistra e quindi i **chetoni formano solo tracce di aldolo** (a freddo) perchè il carbonile dei chetoni è meno reattivo sia per l'effetto induttivo dei sostituenti che per l'ingombro sterico 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 idrossi chetone 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.

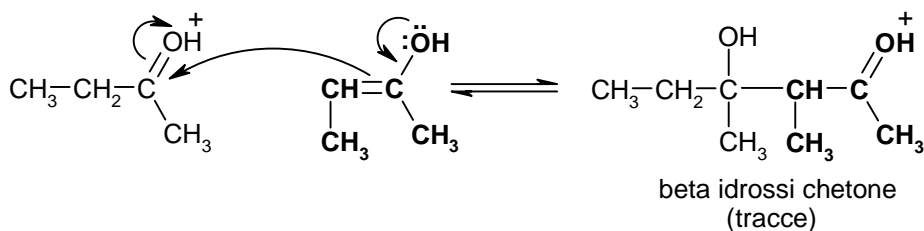
La condensazione in ambiente acido di aldeidi e chetoni produce composti carbonilici alfa beta insaturi e viene chiamata **condensazione aldolica**. La condensazione può avvenire anche in ambiente basico se si conduce la reazione a temperatura elevata, a 80 - 100 °C.



Il meccanismo di reazione inizia con la tautomeria cheto enolica catalizzata dagli acidi:

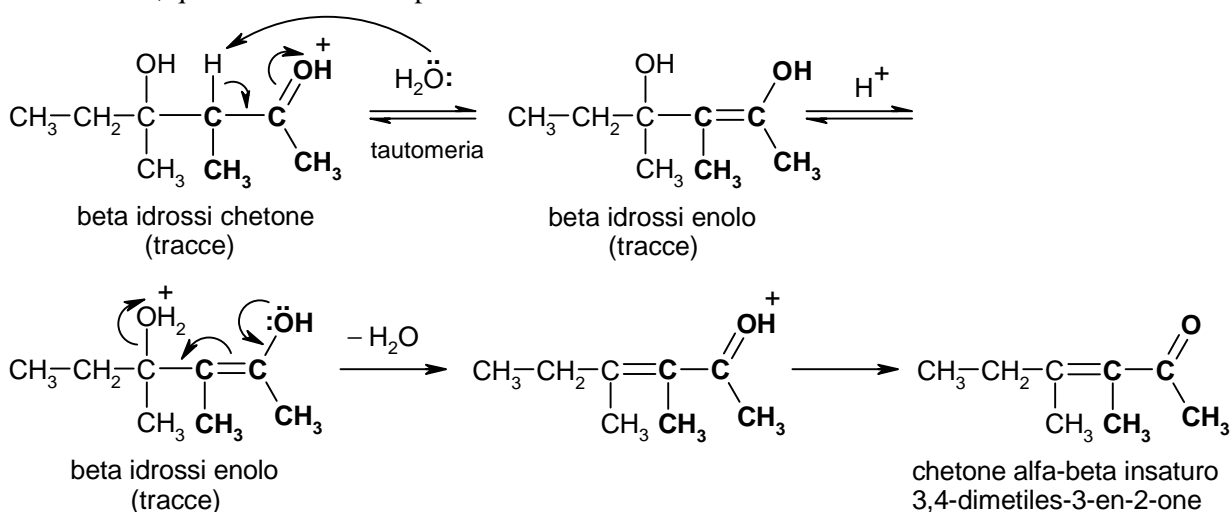


L'eno lo attacca il chetone protonato con una addizione nucleofila:

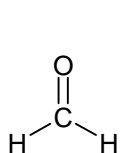


Il beta idrossi chetone perde il gruppo OH in modo estremamente facile. Bisogna quindi invocare un meccanismo diverso da quello della normale disidratazione degli alcoli che invece avviene con difficoltà e richiede 150 °C e H₂SO₄ concentrato.

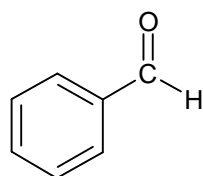
L'H⁺ in posizione alfa in questa molecola può essere strappato facilmente grazie alla **tautomeria cheto enolica**. Il beta idrossi enolo che si forma può espellere acqua invece di ricreare il chetone. La reazione è favorita anche dal fatto che la molecola finale, il chetone alfa beta insaturo, ha il doppio legame coniugato col carbonile, quindi è stabilizzato per risonanza.



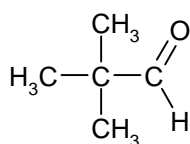
Le aldeidi che **non possiedono alfa idrogeni non sono enolizzabili** e quindi non possono dare addizione aldolica. Questi sono tre esempi:



formaldeide

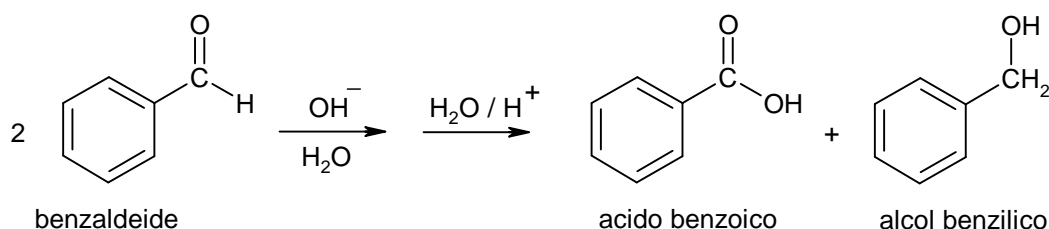


benzaldeide



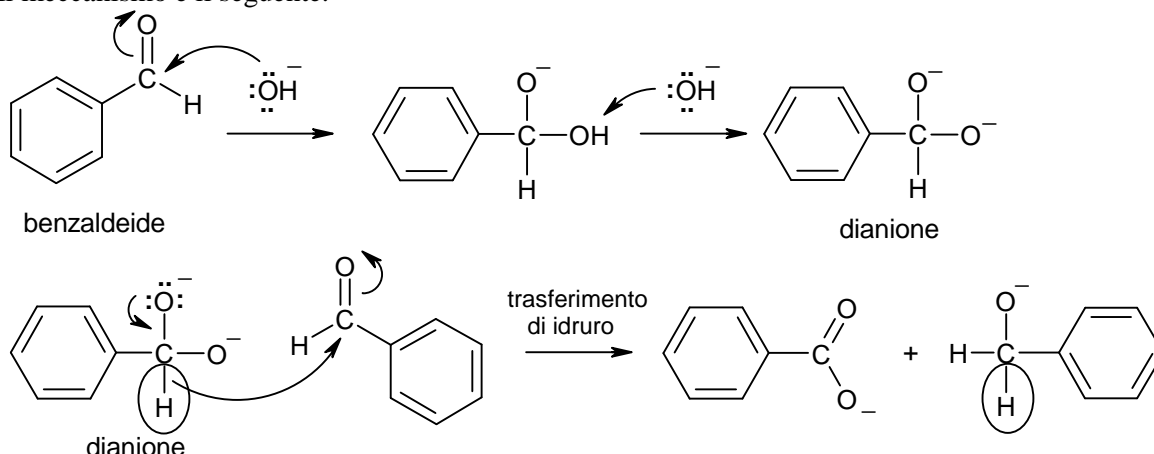
2,2-dimetilpropanale

Tuttavia se queste aldeidi vengono trattate in ambiente molto basico si rivelano instabili e vanno incontro ad una reazione di ossidoriduzione interna, una dismutazione conosciuta come **reazione di Cannizzaro**.



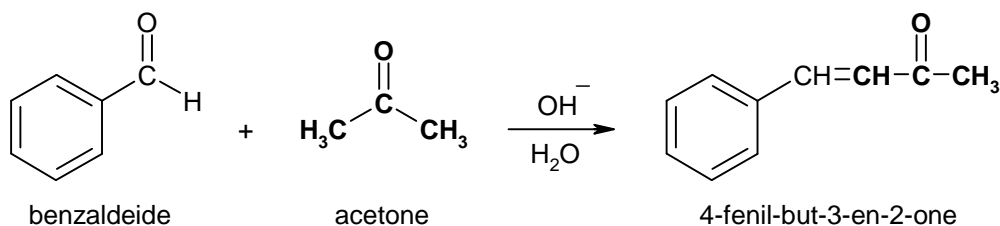
La reazione procede per trasferimento di uno ione idruro dal dianione di un'aldeide idratata ad un'altra aldeide. Dopo neutralizzazione si ottiene un acido carbossilico ed un alcol.

Il meccanismo è il seguente:



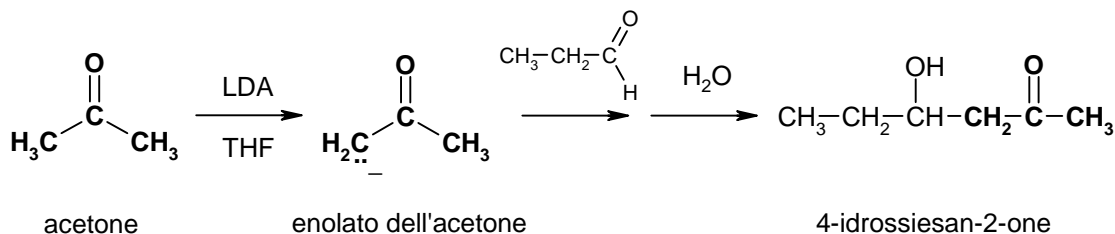
L'addizione aldolica tra aldeidi diverse è chiamata **addizione aldolica incrociata**, questa reazione porta in generale a miscele di prodotti a causa del fatto che un'aldeide può addizionarsi sia con se stessa che con l'altra aldeide. Quindi, da due aldeidi A e B, si possono ottenere i prodotti AA, 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.



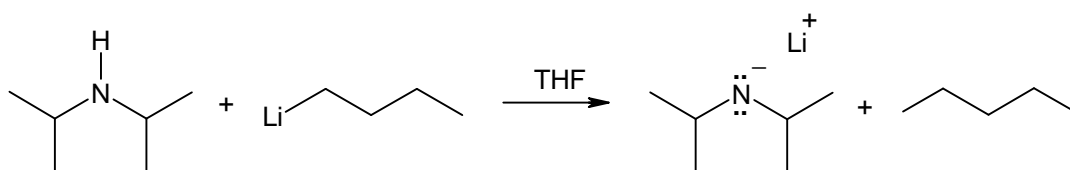
Notate che in questa reazione, nonostante l'ambiente basico, si è ottenuto un chetone alfa beta insaturo. Questo è dovuto al fatto che il doppio legame è particolarmente stabilizzato non solo dal carbonile, ma anche dalla coniugazione con l'anello benzenico. In questo caso è molto difficile impedire la disidratazione dell'aldolo.

Si può avere addizione aldolica incrociata anche tra un **chetone** ed una **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 diisopropilammide, pKa 36) che lo trasforma tutto nel suo enolato e poi aggiungendo goccia a goccia l'aldeide. Questa non ha il tempo di trasformarsi in enolato, ma reagisce con l'eccesso di enolato del chetone che trova in soluzione.



Reazione con LDA, litio diisopropil ammido

LDA, litio diisopropil ammido, si prepara per trattamento di diisopropil ammina con butillitio o con litio metallico:



diisopropil ammina

butillitio

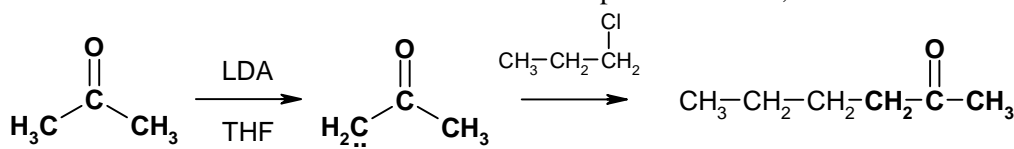
LDA

butano

E' una base molto forte (pKa 36) ma ingombrata a causa dei due sostituenti isopropilici che le impediscono di agire da nucleofilo, per questo nelle reazioni si comporta solo da base senza attaccare il carbonile.

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

Nella reazione di un chetone con LDA e poi **con un cloruro alchilico** si ottiene un **chetone con una catena di atomi di carbonio più lunga**. Se il chetone è asimmetrico, la carica negativa si forma dalla parte meno sostituita se la reazione viene condotta a bassa temperatura -70°C , cioè sotto controllo cinetico.

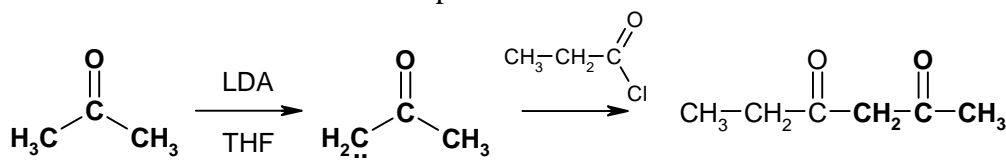


acetone

enolato dell'acetone

esan-2-one

Trattando un chetone con LDA e poi **con un cloruro acilico** si ottiene un **b dichetone**:



acetone

enolato dell'acetone

esan-2,4-dione