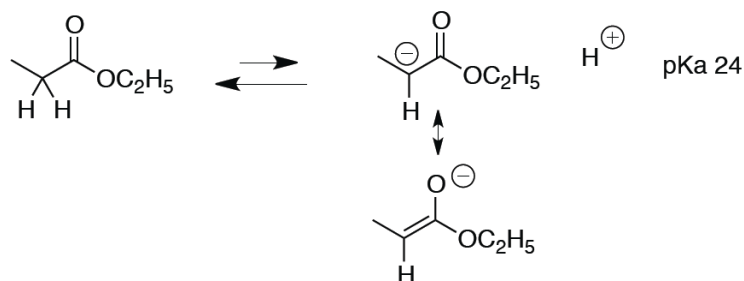


Lezione 19

Acidità idrogeni in α .

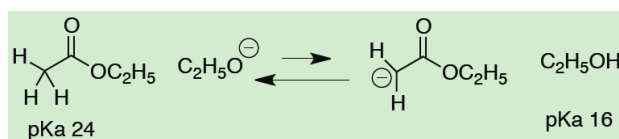
Questa lezione riguarda l'acidità degli idrogeni in α del carbonile degli esteri. L'acidità degli idrogeni in α e la formazione dopo il loro distacco di un carbanione, in risonanza con un enolato, consente effettivamente di realizzare delle reazioni che di fatto coinvolgono l'atomo di carbonio carbanionico, che è un nucleofilo.



La dissociazione acida degli H in α al carbonile degli esteri ha una pK_a di 24, quindi un po' meno acidi di aldeidi e chetoni.

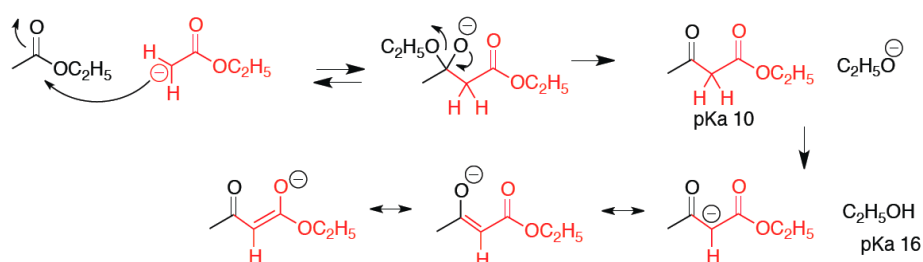
Condensazione di Claisen

La condensazione di Claisen usa come reagenti un estere ed una base come l'etilato. Non si usa un OH^- perché potrebbe attaccare il C carbonilico dell'estere e dar luogo ad una reazione di saponificazione. L'etilato che si comporta da nucleofilo non compromette la struttura dell'estere di partenza, perché comunque il prodotto dell'addizione sarà un estere (sia che l'etilato esca nuovamente come gruppo uscente, sia che il gruppo uscente sia l'altra catena carboniosa attaccata in origine al C carbonilico).



Quando l'etilato si comporta da base strappa un protone all'estere dando luogo all'etanolo e ad un carbanione. L'equilibrio di questa reazione è spostato verso i reagenti. La piccola quantità di carbanione prodotto potrà agire da nucleofilo sul carbonile dell'estere, formando un intermedio. La reazione prosegue con l'espulsione del gruppo uscente dell'estere (alcolato) e formazione del doppio legame $\text{C}=\text{O}$.

Questo prodotto è un β -chetoestere, in questo caso *acetoacetato di etile*, con 2 H particolarmente acidi. Il rilascio di uno di questi come H^+ darà un



carboanione, in cui la carica negativa sarà delocalizzata per risonanza sugli O, il che stabilizza la molecola. Questo rende il β -chetoestere particolarmente acido, con pKa 10, e quindi più acido dell'etanolo che ha pKa 16. La base coniugata dell'etanolo verrà così protonata, dando etanolo, e rendendo la reazione di formazione del β -chetoestere irreversibile.

Il fatto che i due H del β -chetoestere siano molto acidi è una proprietà utilizzata sia in natura che in laboratorio.

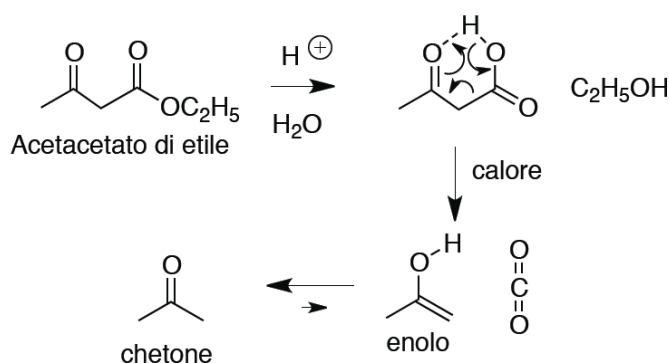
Decarbossilazione degli α -chetoacidi

L'idrolisi di un β -chetoestere al β -chetoacido corrispondente è una idrolisi acida dell'estere, che è il processo inverso alla *esterificazione di Fischer*, e permette di ottenere un acido carbossilico ed un alcol.

Tra gli O del carbonile del gruppo carbossilico del β -chetoacido si può formare un legame ad idrogeno intramolecolare. Il processo successivo della molecola di β -chetoacido è un processo di

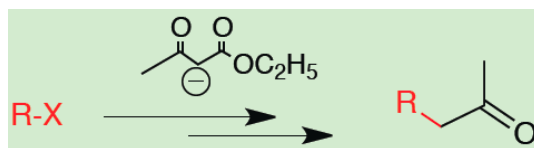
decarbossilazione, dove l'aumento di temperatura permette il legame dell'O al carbonile. Questo favorisce la rottura del legame π del carbonile, con gli elettroni che

permettono il legame dell'H all'O. Resta una carica positiva sul C, che viene neutralizzata dalla rottura del legame tra C carbossilico e il C in α , con trasferimento degli elettroni che formano un legame π tra C del carbonile e un C, dando luogo ad un enolo ed una molecola di CO₂. L'enolo formatosi può dare tautomeria chetoenolica, dando luogo ad un chetone, in una reazione di equilibrio spostata verso i prodotti. La fuoriuscita di CO₂ in fase gassosa dalla soluzione rende la reazione irreversibile.



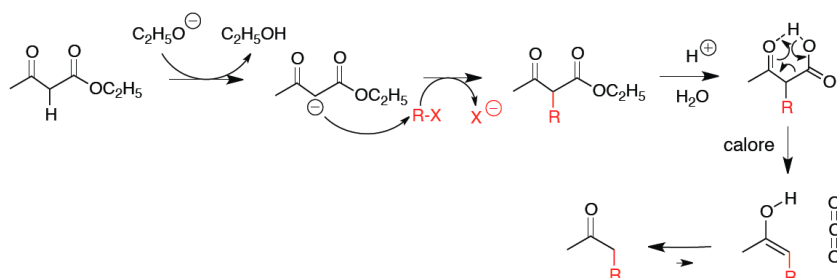
Sintesi acetoacetica

La precedente reazione viene sfruttata in laboratorio nel processo di sintesi acetoacetica. Un alogenuro R-X può reagire con un estere, dando un composto che è un chetone.



Il meccanismo vede coinvolti un *estere* ed un *enolato*, con l'enolato che deprotona l'estere dando luogo ad un carboanione e ad un alcol.

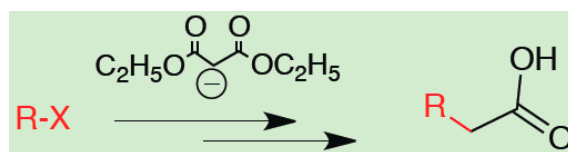
Il carbanione reagisce con l'alogenuro R-X legando la catena carboniosa -R e rilasciando X⁻. Anche il secondo protone acido dell'estere può essere staccato con lo stesso processo per ottenere una sostituzione dell'H con un secondo gruppo R.



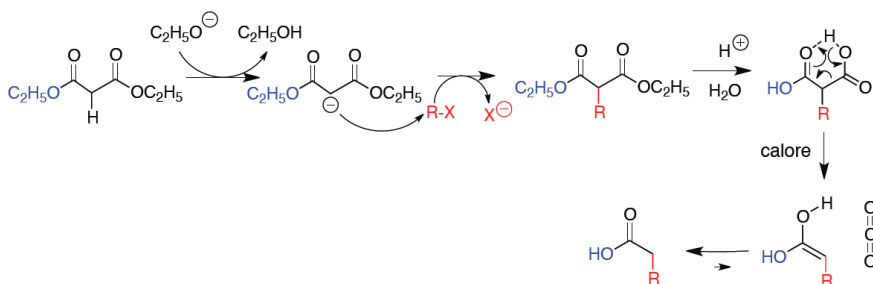
L'estere può essere idrolizzato da H₂O dando luogo ad un *β-chetoacido*, che con un aumento di temperatura decarbossila formando un enolo e CO₂. L'enolo tautomerizza in chetone. Questo processo è molto utilizzato nella formazione di metil chetoni (chetoni che legano un gruppo R metile).

Sintesi malonica

Più interessante nel processo precedente è la possibilità di avere al posto di un CH₃ come sostituito del C carbonilico, un gruppo OH, che permetterebbe la sintesi di acidi carbossilici a partire da un alogenuro.



Questo tipo di reazione è stata eseguita, e basta partire da una specie in cui l'estere lega al posto del CH₃ un gruppo alcolato con un maggior numero di atomi di carbonio.



Il meccanismo di reazione è uguale al precedente, cambia solo la presenza di un gruppo enolato al posto di un gruppo metilico.

Si parte quindi dal malonato di etile e un etilato. L'etilato può staccare un protone al malonato, dando luogo ad un etanolo ed un carbanione. Il carbanione reagisce con un alogenuro che rilascia l'alogeno X⁻, ed un composto intermedio in cui il C in β ha legato un -R, cioè un malonato sostituito.

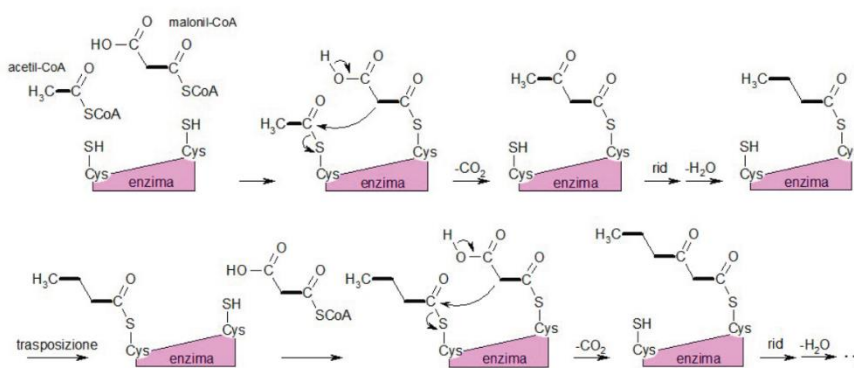
Gli esteri del malonato vengono idrolizzati in H₂O. Il prodotto dell'idrolisi viene decarbossilato con la somministrazione di calore, ottenendo l'acido carbossilico e il rilascio di CO₂.

La sintesi malonica viene utilizzata anche in natura.

Biosintesi degli acidi grassi

In natura il *malonil coenzima A* (che equivale al malonato della reazione precedente), viene legato da un enzima da un gruppo tiolico che aggancerà il malonato dando un *tioamalonato*. Sempre nel sito attivo si lega con un legame tiolico l'*acetil coenzima A*, dando un *tioacetato*.

Nel malonato si ha il distacco di un H^+ dall'O con formazione di un doppio legame $C=O$, su un C che già aveva un doppio legame $C=O$ con un altro O, dando quindi luogo a CO_2 e ad un carboanione. La CO_2 esce dalla miscela di reazione ed il carboanione attacca il C

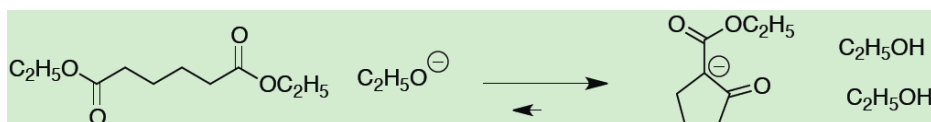


carbonilico dell'acetilcoenzima A. Questa è una reazione di un tioestere con un nucleofilo, in cui il tiolo dell'enzima funge da gruppo uscente, mentre la restante parte si attacca a quello che resta del tioamalonato decarbossilato.

Questa molecola viene ridotta sul carbonile che si è appena attaccato, si avrà poi una eliminazione di H_2O ed una successiva riduzione, per cui si forma una catena a quattro atomi di C, butirrato o butirato. Questa molecola può essere attaccata da una seconda molecola di malonato, secondo la logica della reazione precedente, formando una catena da 6 atomi di C. Gli acidi grassi che si formano nella biosintesi degli acidi grassi hanno un numero pari di atomi di C per la progressiva addizione di 2 atomi di C.

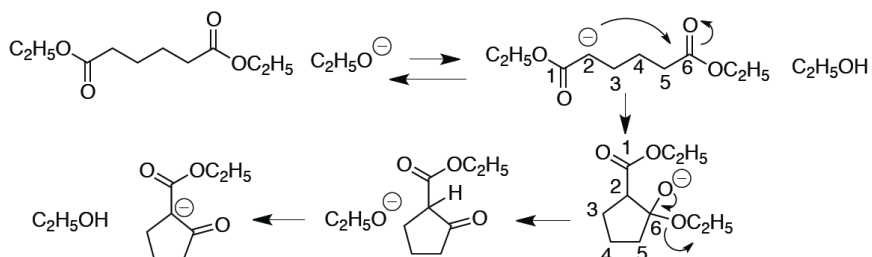
Condensazione di Dieckmann

Un diestere che viene attaccato da un enolato (una base) dà luogo ad un carbanione.



Se il diestere ha una struttura tale per cui il carbanione che si è formato è nella posizione giusta (secondo il numero di atomi di C) può attaccare il carbonile all'altra estremità, si avrà una reazione

intramolecolare di ciclizzazione. Si forma un intermedio ciclico in cui esce il miglior gruppo uscente e si forma un doppio legame $C=O$. Questa molecola ha un

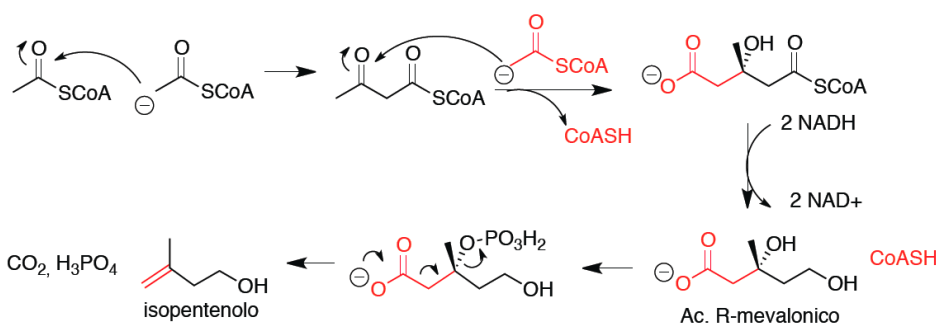


H più acido rispetto all'etanolo, che verrà rilasciato per protonare l'enolato, formando un enolo e lasciando una carica negativa sulla molecola ciclica appena formata.

Questo processo non ha costo dal punto di vista entropico (in realtà credo sia favorito, ma è un mio pensiero). Il processo è irreversibile per via della reazione acido-base alla fine.

Biosintesi dell'isopentenolo

Un carbanione come la base coniugata dell'acetilcoenzima A può attaccare in α un tioestere come l'acetilcoenzima A, dando luogo ad un tioestere quale l'acetoacetilcoenzima A. Un altro carbocatione può attaccare la molecola appena formata sul C carbonilico del chetone, che dà una specie intermedia carica negativamente. Questo prodotto può essere ridotto (da NADH in un processo enzimatico) ad acido R-mevalonico. L'acido mevalonico viene fosforilato su un ossidrile, che diventa un buon gruppo uscente. Il fosfato esce dalla molecola, lasciando un carbocatione, che acquisisce elettroni dalla decarbossilazione della molecola, dando luogo ad un doppio legame e formando isopentenolo, con rilascio di CO_2 .



L'isopentenolo è poi il punto di partenza, come pirofosfato, della biosintesi dei terpeni e degli steroidi.

Addizione coniugata o di Michael

Questa reazione riguarda gli esteri, aldeidi e chetoni ed i nitrili.

Quando il carbonile è coniugato con un doppio legame (carbonile α - β -insaturo) e si spezza il legame π tra C ed O del carbonile, si rende il C carbonilico particolarmente elettrofilo (carbocatione). Spostando il legame π coniugato al carbonile si ottiene una forma di risonanza in cui il C^+ non è quello carbonilico, ma quello in posizione β .

Entrambe le forme del carbocatione potranno subire un attacco di un nucleofilo. Tra queste due forme c'è una differenza di reattività.

Nei reagenti in cui la nucleofilia è concentrata in una posizione definita (ad esempio un C del reattivo di Grignard), si dice che il nucleofilo è *hard* e reagisce con elettrofili *hard*, quale ad esempio il C^+ del carbonile. Si ottiene un prodotto di sostituzione, con uscita di un alcolato RO^- .

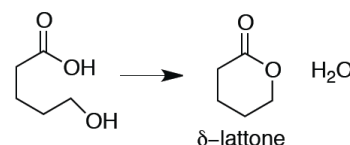
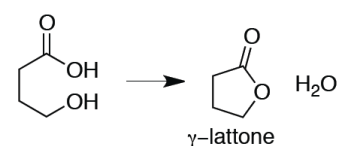
Se il nucleofilo è *soft*, con carica negativa delocalizzata (ad esempio il malonato), questo reagirà con un elettrofilo *soft*, ad esempio il C^+ in posizione β , dando un prodotto di addizione (*addizione coniugata* o *addizione di Michael*) che è un enolato, in risonanza con una struttura carbanionica che viene protonata dall' H_2O .

Il concetto generale di queste reazioni è che un composto carbonilico α - β -insaturo questo può essere attaccato sia sul C carbonilico che sul C in β .

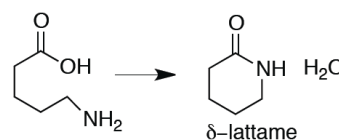
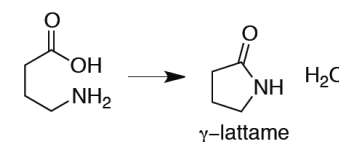
Reazioni intramolecolari: Lattoni, Lattami, Anidridi cicliche

Si possono avere molecole in cui il gruppo carbossilico ed il gruppo alcolico siano nella stessa molecola. Questa è una reazione diffusa in natura, specialmente quando permette di ottenere un ciclo a 5 o a 6 atomi.

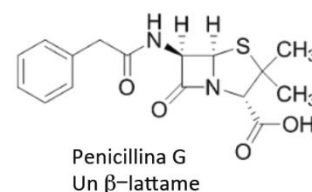
Il composto *estere ciclico* in cui il gruppo alcolico ha realizzato la funzione esterea col gruppo carbossilico si chiama lattone, ed a seconda della posizione in cui si trova l'OH rispetto al gruppo carbossilico, avremo γ -lattoni oppure δ -lattoni.



Lo stesso processo riguarda la possibilità di realizzare ammidi, nel momento in cui il gruppo che reagisce col gruppo carbossilico è una ammina e non un ossidrilico.



Una curiosità è costituita dai β -lattami, che formano il gruppo funzionale delle penicilline. Il ciclo a 4 atomi è tensionato e quindi instabile, per questo le penicilline vanno conservate in condizioni adeguate.



Composti derivati dagli acidi dicarbossilici

Anche gli acidi dicarbossilici possono formare composti ciclici, dando luogo ad una anidride, con rilascio di H_2O .

Le ammidi cicliche sono dette *immidi*. La loro caratteristica è che l'H legato all'N si stacca facilmente perché particolarmente acido, ottenendo la specie con carica negativa sull'N, che potrà essere utilizzata come nucleofilo, in quanto la carica negativa sarà ben delocalizzata sugli O.

