

Lezione 17

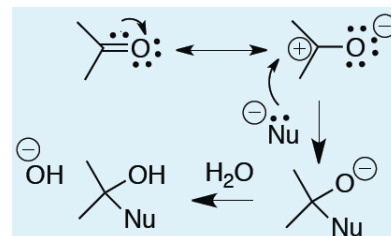
Reazioni di Aldeidi e Chetoni con nucleofili forti.

Le aldeidi e i chetoni sono in grado di reagire con nucleofili deboli in reazioni catalizzate da un acido, con un protone che attacca l'O del gruppo carbonilico rendendo il C un carbocatione (elettrofilo), che potrà subire l'attacco da parte di un nucleofilo, in un processo di addizione nucleofila.

Nel caso in cui il nucleofilo sia ad alto livello energetico, l'interazione tra il nucleofilo ed il C carbonilico riesce a spezzare il legame π tra C ed O, realizzando l'addizione nucleofila sul C. L'O avrà quindi una carica negativa, e potrà attaccare l'H₂O dando luogo ad un alcol e ad un OH⁻.

Il nucleofilo forte non è stabile, ed il suo legame con il C carbonilico sarà stabile. Questa situazione si ha nella reazione di Grignard, in cui il reattivo di Grignard reagisce con l'elettrofilo e non sarà più in grado di staccarsi, dando luogo ad un alcol.

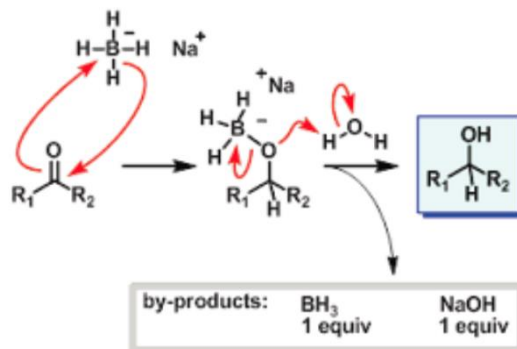
La stessa reazione può avvenire quando il nucleofilo è un idrogeno con carica negativa H⁻. L'H⁻ viene generato da specie riducenti quali il *sodio boroidruro* o il *litio alluminoidruro*. Un'altra reazione interessante è quella dello ione CN⁻, in cui il C del CN attaccherà il C carbonilico, dando luogo ad una molecola in cui l'elettrofilo lega il CN.



Riduzione

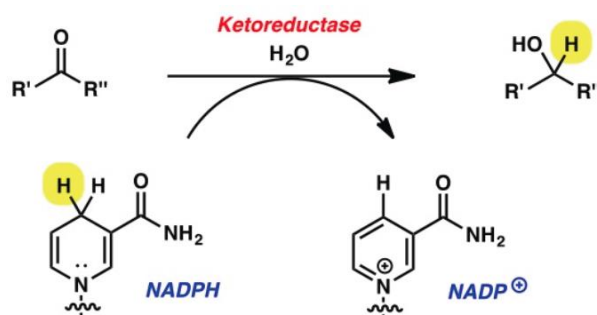
Il Boro B è trivalente, ed ha quindi 3 elettroni di valenza. Il B può legare 4 H, ottenendo una carica negativa, che è compensata dal controione *sodio* Na⁺.

Il boro che lega 4 H tende a staccare un H⁻, che potrà attaccare il C di un carbonile. Il B resterà con un orbitale vuoto e potrà attaccare l'O del carbonile, dando luogo ad un intermedio in cui il B lega 3 H ed 1 O, acquisendo nuovamente una carica negativa. Il B, che lega 3 H, può liberarsi come acido borico BH₃, mentre l'O che resta con una carica negativa attaccherà una molecola di H₂O dando luogo ad un alcol e ad un OH⁻.

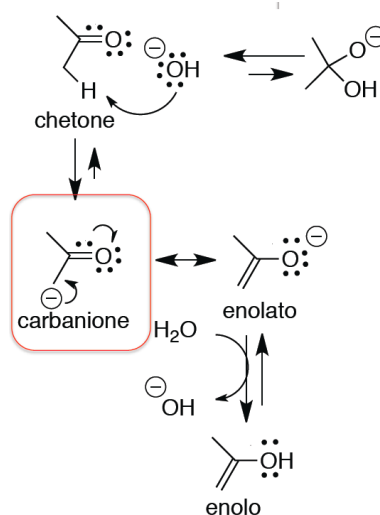


In questo processo una aldeide viene quindi ridotta ad un alcol, processo inverso a quello in cui l'alcol viene ossidato ad aldeide o chetone, in una reazione enzimatica in cui il cofattore è il NAD(P)H nel caso della riduzione ed il NAD(P)⁺ nel caso dell'ossidazione.

Il NAD(P)H tende a rilasciare un H⁻, perché lascia il C con un orbitale vuoto, che permette una delocalizzazione della nuvola elettronica della *nicotinammide* su tutto l'anello, dando luogo ad un composto aromatico.



Quando il nucleofilo forte è un OH⁻ o un OR⁻, può avvenire l'attacco nucleofilo sul C del gruppo carbonilico dando luogo ad un alcol. Questa reazione è reversibile, ed è favorita la molecola che ha il carbonile, quindi verso il composto di partenza.

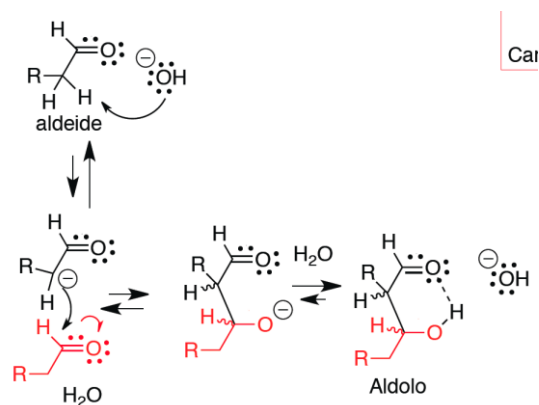


L'OH⁻ oltre ad essere un nucleofilo è anche una base. L'OH⁻ può strappare un protone al C in α al carbonile, dando luogo ad un carboanione instabile. Questa molecola ha una struttura di risonanza con l'enolato, che ha un doppio legame tra C carbonilico e Cα. Il carboanione può attaccare l'H₂O dando luogo ad un alcol (enolo) e ad un OH⁻. Nel momento in cui si strappa un protone ad un Cα al carbonile il composto avrà una pK_a di circa 20. Questa è la **tautomeria cheto-enolica**, che è catalizzata sia da acidi che da basi.

Condensazione aldolica

È una reazione tra due aldeidi, che porta alla formazione di un *aldolo*.

Un OH⁻ può strappare un protone al C in α dell'aldeide, formando un carbanione. Il carbanione è un nucleofilo forte e può attaccare il carbonio carbonilico di un'altra aldeide o chetone, formando un legame C-C e rompendo il legame π tra C ed O della seconda aldeide. Si avranno così anche 2 carboni stereogenici e si potranno formare gli stereoisomeri corrispondenti.



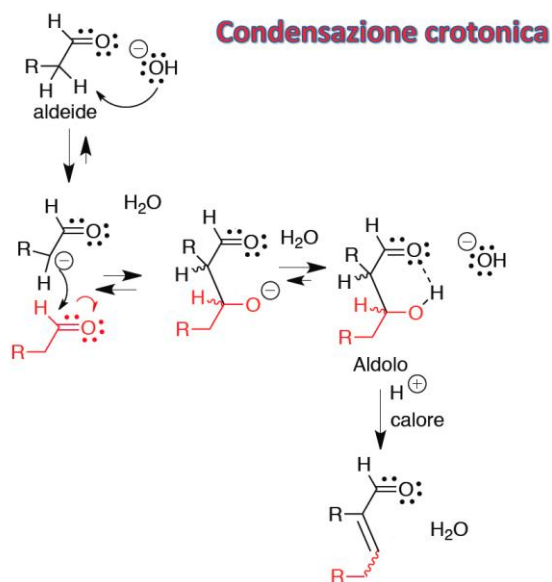
L'O⁻ formatosi può strappare un H⁺ dell'H₂O per formare infine un aldolo ed un OH⁻.

Condensazione crotonica

Dal punto di vista entropico la reazione di condensazione aldolica non è favorita, perché da due molecole di partenza se ne forma una. Si forma però nell'aldolo un efficace legame ad idrogeno in un ciclo a sei, che è termodinamicamente favorito, quindi la formazione del prodotto è infine favorita.

Nei chetoni questa reazione è meno favorita perché i gruppi R hanno un ingombro sterico maggiore che può destabilizzare la molecola.

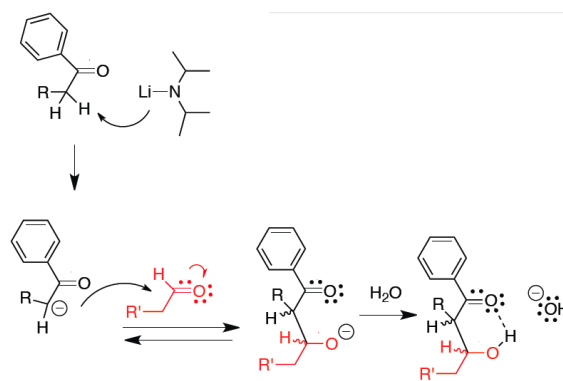
L'aldolo in presenza di calore ed H^+ si ha la protonazione dell'OH che forma il legame ad idrogeno, con rilascio di H_2O e formazione di un alchene particolarmente stabile, con nuvola elettronica delocalizzata sulla molecola.



Dato che la reazione di formazione del carbanione non è favorita ci sarà una condizione in cui poche molecole di carbanione tenderanno a reagire con molte molecole di aldeide.

Condensazione aldolica mista

Si può spostare l'equilibrio verso la formazione del carbanione, usando una base sufficientemente energica da strappare un protone al C in α . La base forte in questo caso è un N con carica negativa. La reazione dovrà avvenire in assenza di H_2O e l'equilibrio sarà del tutto spostato verso la produzione del carbanione.



A questo punto si potrà aggiungere un'aldeide, che reagirà col carbanione formando l'aldolo, in una reazione di condensazione aldolica mista.

Meccanismo dell'aldolasi

L'aldolasi è l'enzima che permette di formare un aldoso, ad esempio il *fruttosio 1,6-bisfosfato* a partire da due molecole con 3 atomi di C.

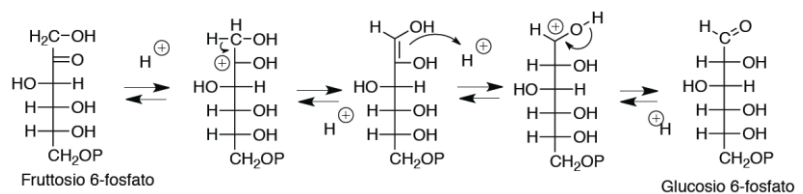
La reazione è catalizzata dall'aldolasi, che nel sito attivo ha un gruppo amminico della lisina, che serve a legare al sito attivo dell'enzima il C chetonico della molecola *diidrossi-acetone-fosfato*, formando una immina (intermedio sale di imminio). Ad opera di una base presente nel sito attivo dell'enzima si avrà il distacco di un H^+ dal substrato, formando l'enammina.

L'H⁺ che si è staccato dal substrato protonerà una aldeide, generando un carbocatione. Questo potrà attaccare il doppio legame dell'enammina generando un legame C-C e dando come prodotto una molecola con 6 atomi di C.

A questo punto il legame imminico del substrato col sito attivo è in equilibrio con la forma carbonilica del substrato e il gruppo amminico dell'enzima al sito attivo.

La molecola che si stacca dal sito attivo è il *fruttosio-1,6-difosfato*.

La trasformazione del fruttosio in glucosio avviene per mezzo dell'enzima *isomerasi*, in una reazione di tautomeria.



Ossidazione

Le aldeidi possono essere ossidate ad acidi carbossilici, per idratazione in presenza di agenti ossidanti.

L'alcol primario può quindi essere ossidato ad *aldeide*, che può essere a sua volta ossidata ad *acido carbossilico*.

L'alcol secondario viene ossidato a chetone.

L'alcol terziario non può subire alcun processo di ossidazione.

