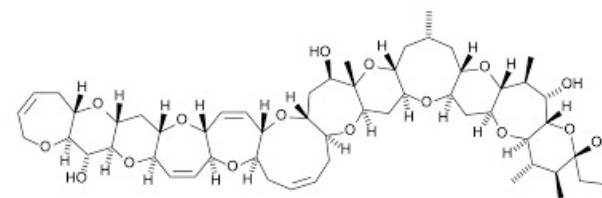


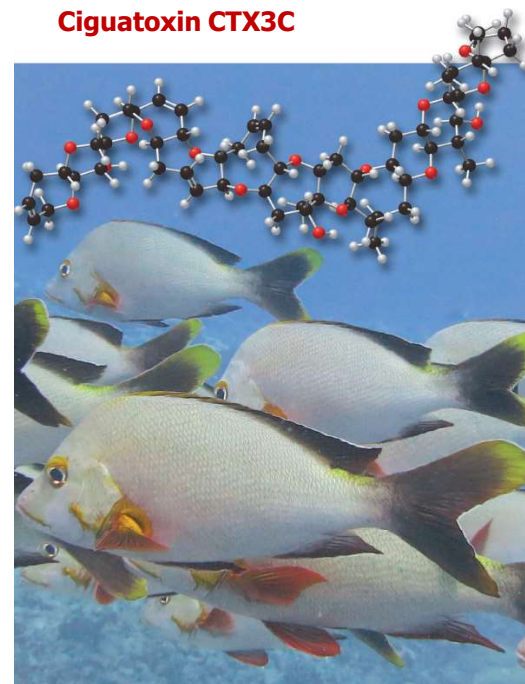
I composti carbonilici e loro reattività

- I composti carbonilici e loro reattività
- Riduzione di aldeidi e chetoni, stereochimica, reazioni stereoselettive
- Riduzione degli acidi carbossilici e loro derivati
- Ossidazione delle aldeidi
- Ossidazione di Baeyer-Villiger
- Reagenti organometallici
- Reazione di reagenti organometallici con aldeidi e chetoni,
- Gruppi protettori
- Reazione di reagenti organometallici con derivati degli acidi carbossilici
- Reazione di reagenti organometallici con altri composti
- Composti carbonilici α , β -insaturi
- Applicazioni in sintesi organica

La **Ciguatoxin CTX3C** è una potente neurotossina presente in più di 400 specie di pesci d'acqua calda. Ogni anno migliaia di persone subiscono avvelenamenti da frutti di mare per l'ingestione di pesci tropicali di barriera contenenti questa neurotossina. L'interesse nel fornire una fornitura sufficiente di ciguatossina CTX3C per i test biologici ha portato alla sua sintesi in laboratorio nel 2001 (Science 2001)



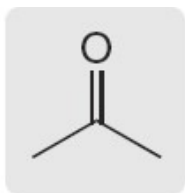
Ciguatoxin CTX3C



<https://science.sciencemag.org/content/294/5548/1904/tab-pdf>

Immagini slides da J.G. Smith, Organic Chemistry, V Ed, McGrawHill Education

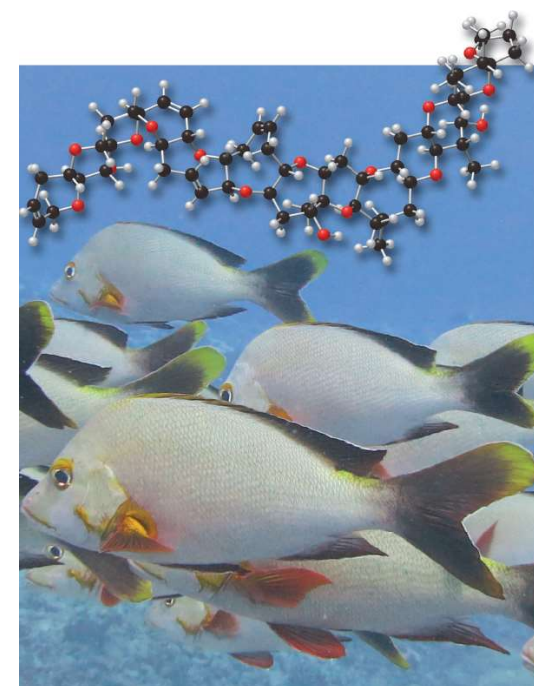
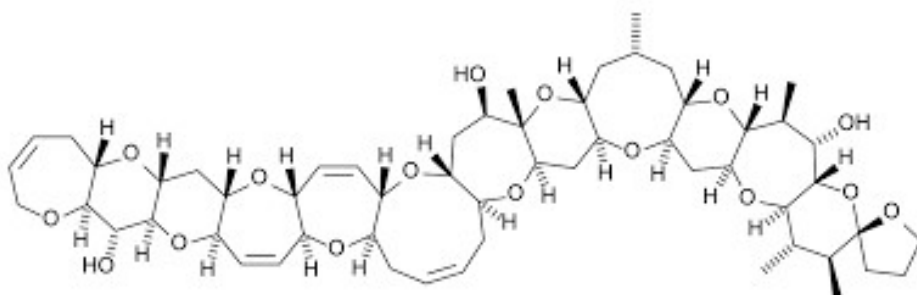
La funzione carbonilica



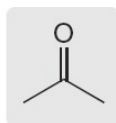
carbonyl group

Cosa sappiamo della funzione carbonile?

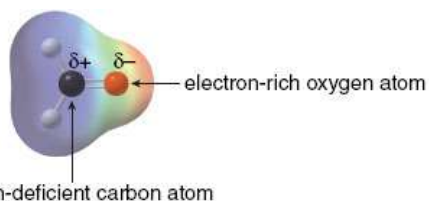
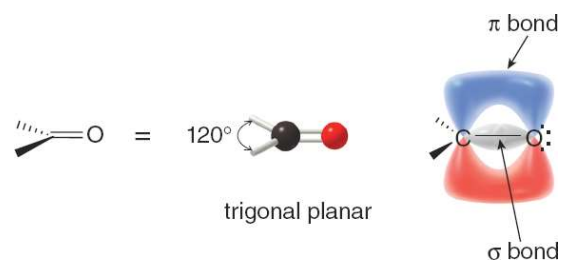
Ciguatoxin CTX3C



La funzione carbonilica

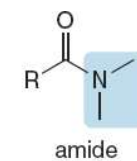
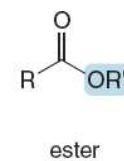
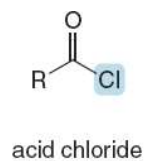
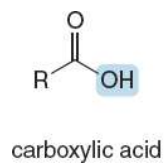
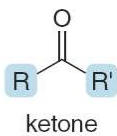
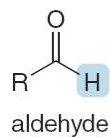


carbonyl group



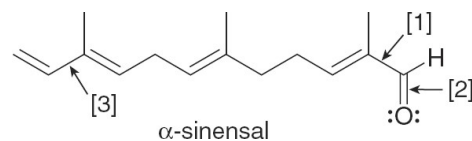
C: elettron-povero (elettrofilo)
O: elettron-ricco (nucleofilo)

- An electrostatic potential map shows the electron-deficient carbon atom and the electron-rich oxygen atom of the carbonyl group.



La presenza o assenza di sostituenti che sono potenziali gruppi uscenti determina la reattività e la tipologia di reazioni di questi gruppi funzionali

La funzione carbonilica



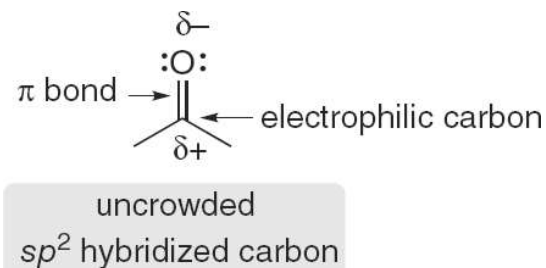
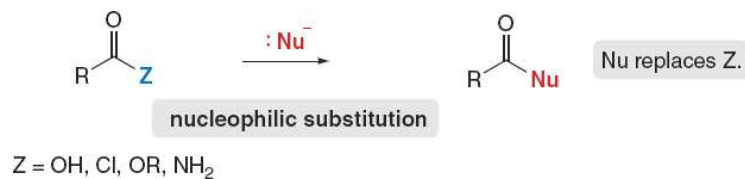
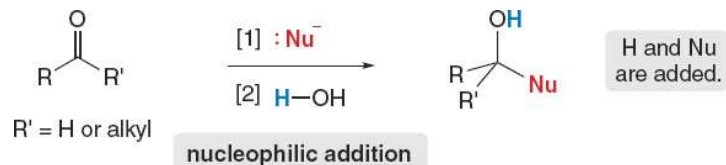
L'aldeide α -sinensale è il principale composto responsabile dell'odore simile all'arancia dell'olio di mandarino, ottenuto dall'albero di mandarino nel sud della Cina.

- Quali orbitali vengono utilizzati per formare i legami indicati nell' α -sinensale?
- In che tipo di orbitali risiedono i doppietti non condivisi dell'atomo di ossigeno?

wooclap

La funzione carbonilica - reattività

La presenza o assenza di sostituenti che sono potenziali gruppi uscenti determina la reattività e la tipologia di reazioni di questi gruppi funzionali



Addizione nucleofila al legame C=O

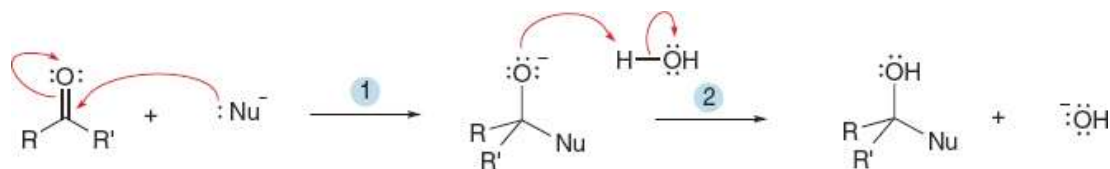
C: sp² → sp³

Sostituzione nucleofila al legame C=O: Reazioni di Addizione/Eliminazione

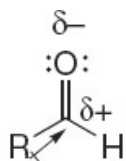
C: sp² → sp²

Addizione nucleofila al carbonile

Processo a due stadi

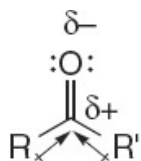


- 1 Il nucleofilo attacca il carbonio elettrofilico del carbonile, con rottura del legame π , migrazione del doppietto di elettroni sul ossigeno e formazione di un carbonio a ibridizzazione sp^3
- 2 Protonazione dell'alcolato da parte di H_2O con formazione del prodotto di addizione



aldehyde

- less crowded
- less stable
- more reactive



ketone

- more crowded
- more stable
- less reactive

Fattori sterici ed elettronici rendono, le aldeidi più reattive, a parità di gruppo R

Sostituzione nucleofila al carbonile

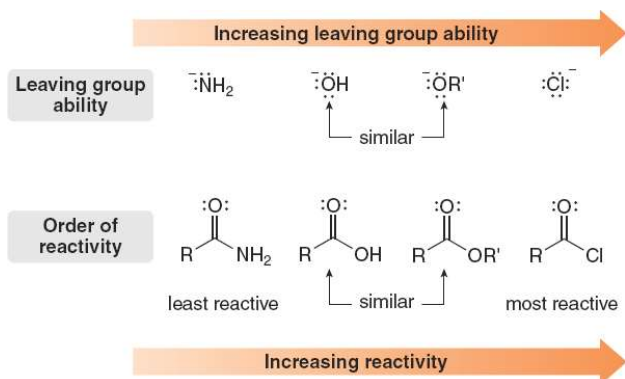
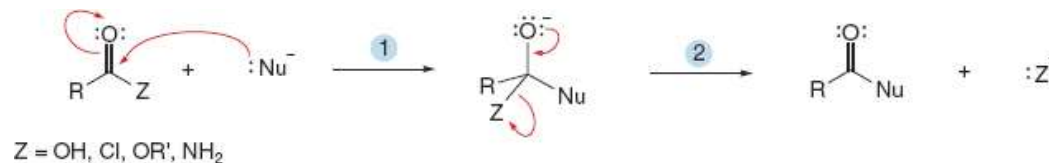
Processo a due stadi (addizione/eliminazione)



- 1 Il nucleofilo attacca il carbonio elettrofilico del carbonile, con rottura del legame π , migrazione del doppietto di elettroni sull'ossigeno e formazione di un carbonio a ibridizzazione sp^3
- 2 Un doppietto non condiviso reforma il legame π con la contemporanea eliminazione di Z (gruppo uscente)

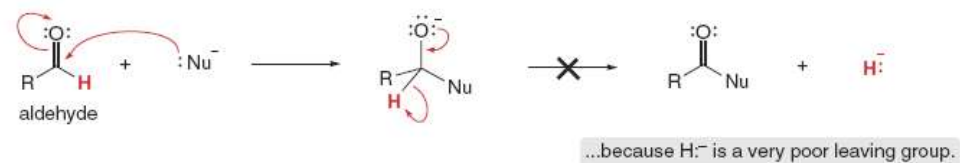
Sostituzione nucleofila al carbonile

Processo a due stadi (addizione/eliminazione)



Perché un aldeide non fornisce una sostituzione nucleofila?

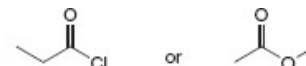
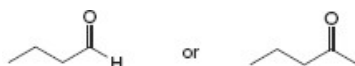
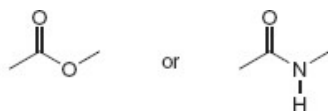
An aldehyde does not undergo nucleophilic substitution...



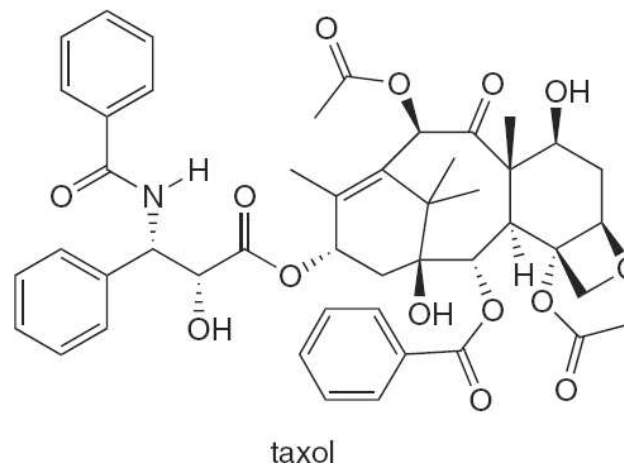
Maggiore è la bontà del gruppo uscente maggiore sarà la reattività di RCOZ

Esercizi:

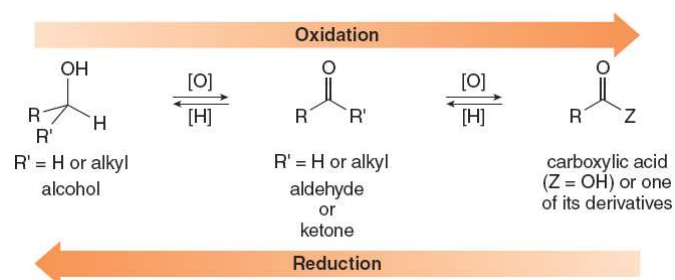
Quale dei seguenti composti sarò più reattivo nei confronti di un nucleofilo?



Quale gruppo carbonilico del tassolo subirà reazioni di addizione nucleofila e quale di sostituzione nucleofila?



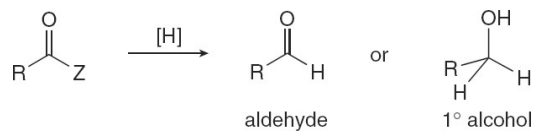
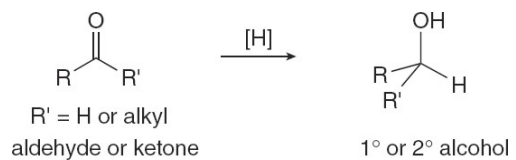
Ossidazioni/Riduzioni di derivati carbonilici



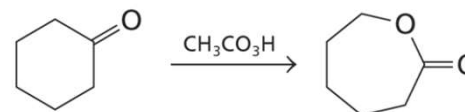
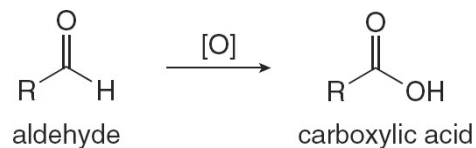
L'ossidazione provoca un aumento del numero di legami C-Z (solitamente legami C-O) o una diminuzione del numero di legami C-H

La riduzione si traduce in una diminuzione del numero di legami C-Z (solitamente legami C-O) o in un aumento del numero di legami C-H

Riduzione

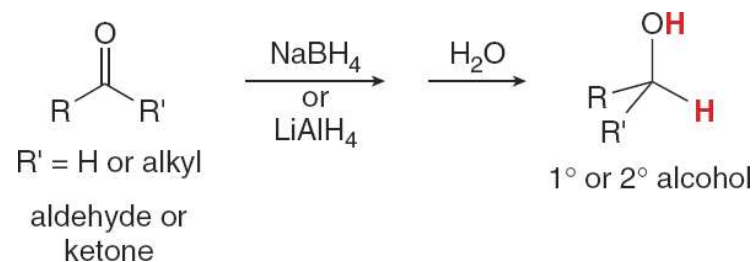
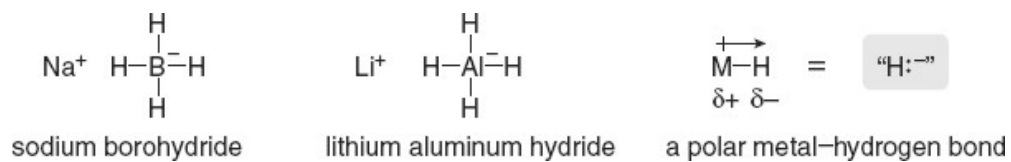


Ossidazione



Riduzione di aldeidi e chetoni

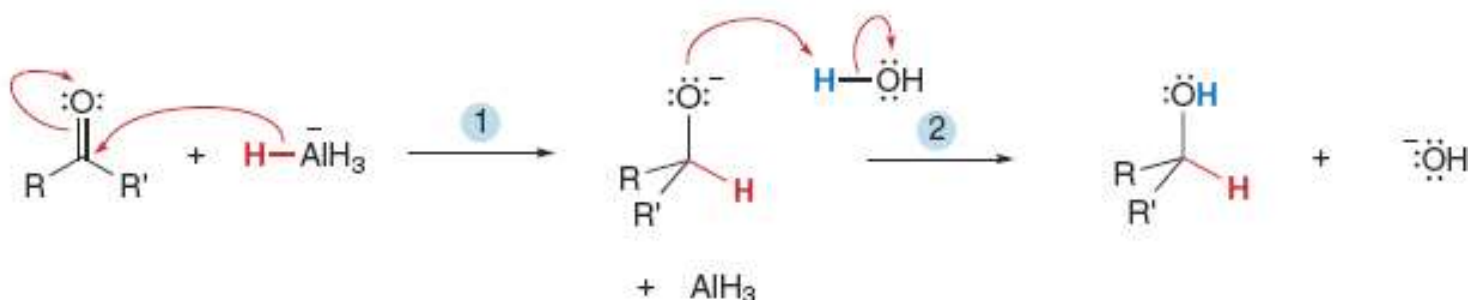
Agenti riducenti: metallo idruri



NaBH₄: selettivo per aldeidi e chetoni;
LiAlH₄: più reattivo, riduce anche altri gruppi funzionali

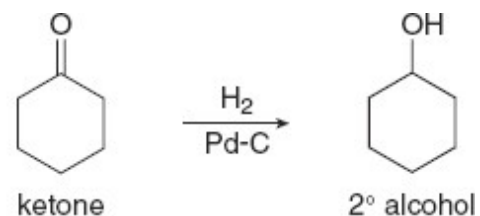
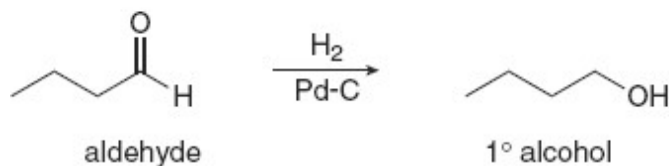


Riduzione di aldeidi e chetoni con idruri - meccanismo

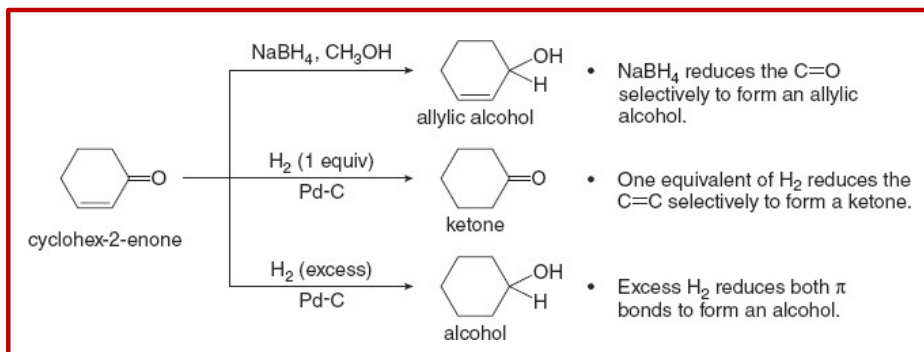


- 1 Il nucleofilo (AlH_4^-) dona H^- al gruppo carbonile, rompendo il legame pi-greco e spostando una coppia di elettroni sull'ossigeno formando un nuovo legame C- H.
- 2 La protonazione dell'alcolato con H_2O (o CH_3OH) forma il prodotto di riduzione con un nuovo legame OH.

Riduzione di aldeidi e chetoni catalitiche con H₂



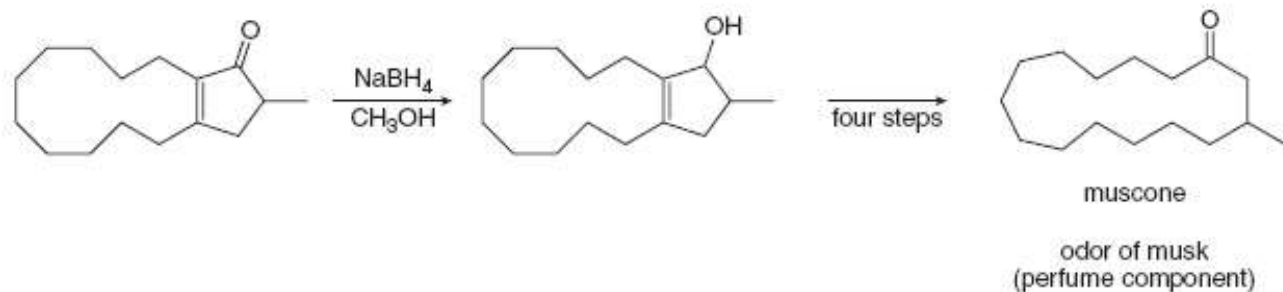
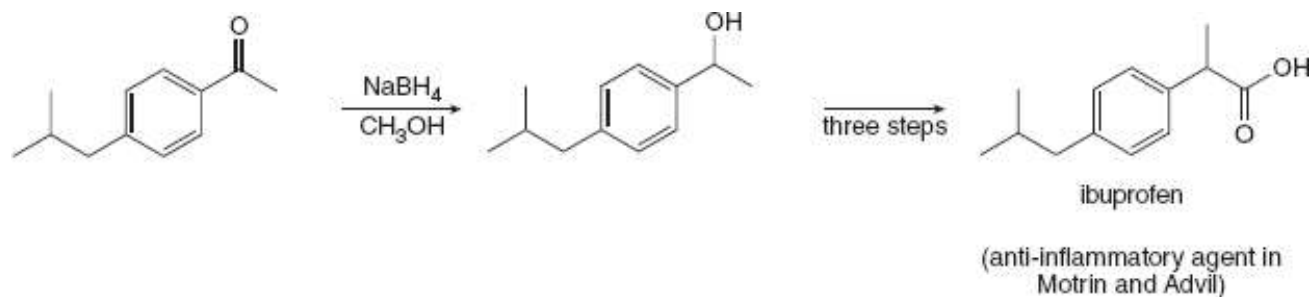
aldeidi e chetoni α,β-insaturi



Riduzioni chemoselettive:
Un alchene si riduce più velocemente di un C=O con H₂ (Pd/C)

Un carbonile si riduce facilmente con NaBH₄ e LiAlH₄ mentre il C=C è inerte

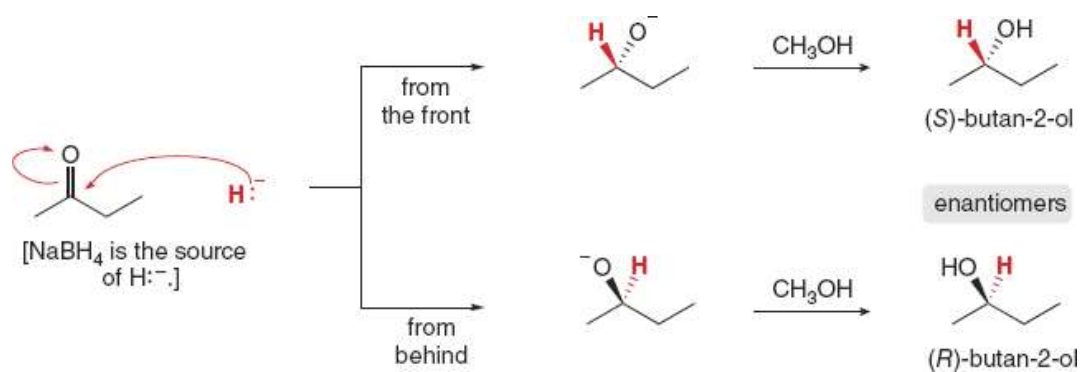
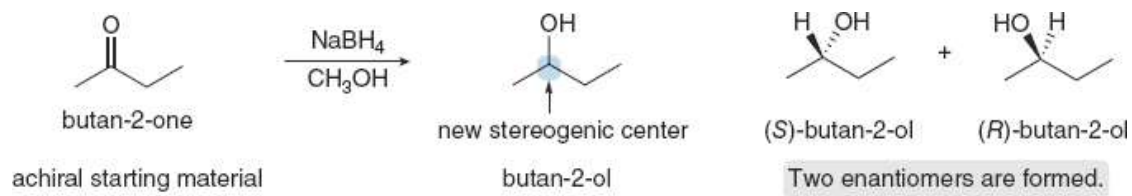
Riduzione di chetoni in sintesi organica



- **Muscone** is the major compound in musk, one of the oldest known ingredients in perfumes. Musk was originally isolated from the male musk deer, but it can now be prepared synthetically in the laboratory in a variety of ways.



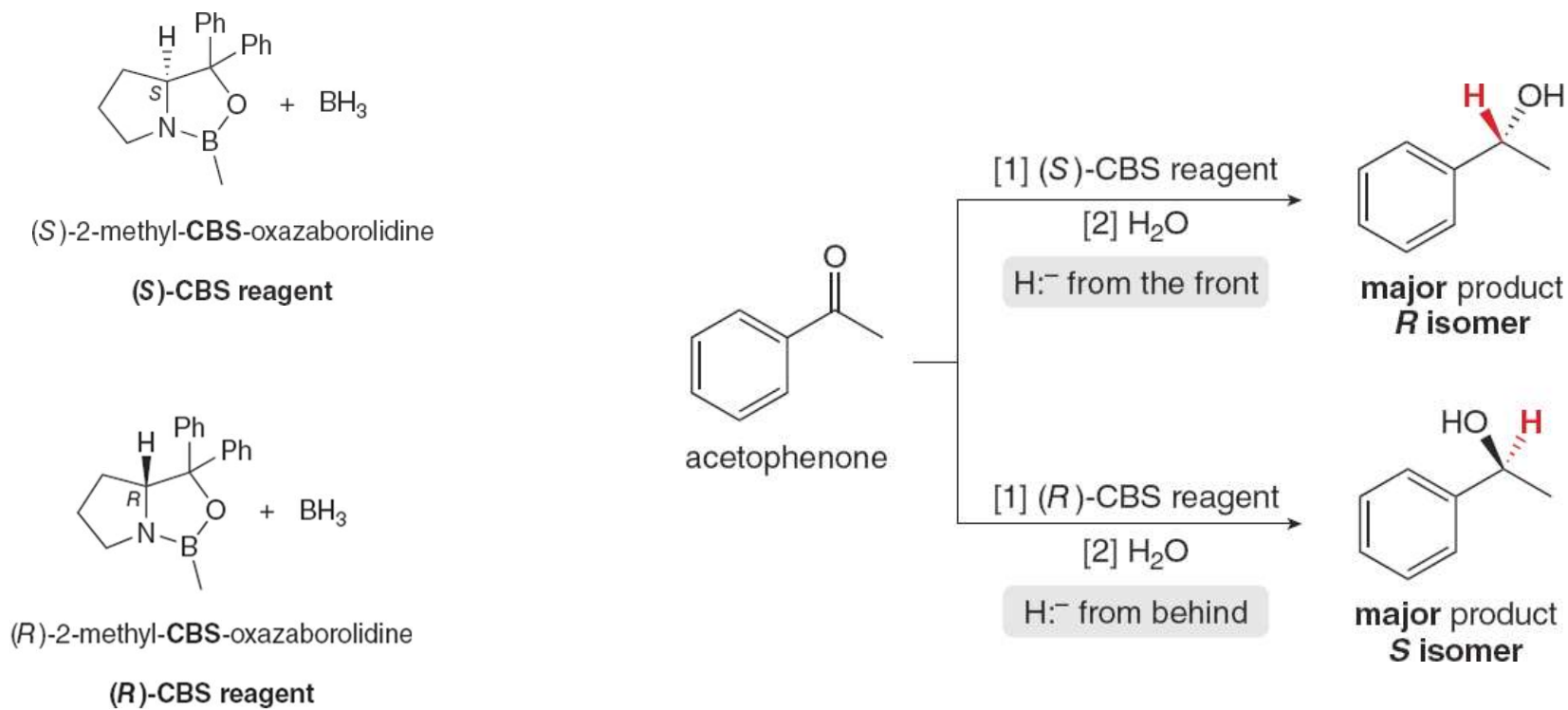
Stereochimica della riduzione di carbonili



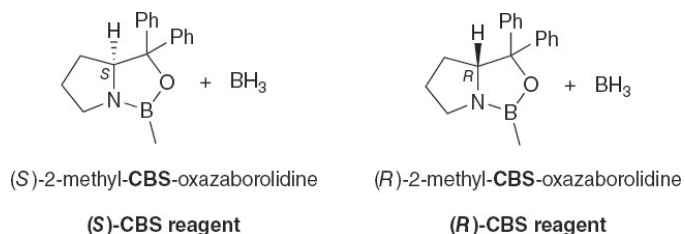
Reazione non stereoselettiva (formazione di un racemo)

Riduzioni di carbonili stereoselettive

Reagente di **Corey, Bakshi, and Shibata (CBS)** – Agente riducente chirale, enantiopuro

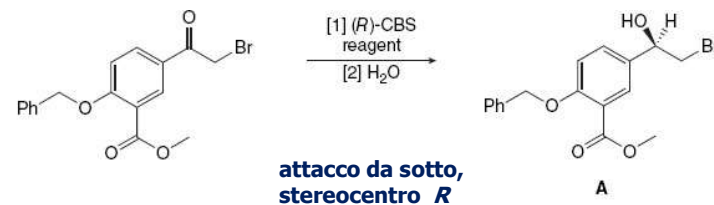
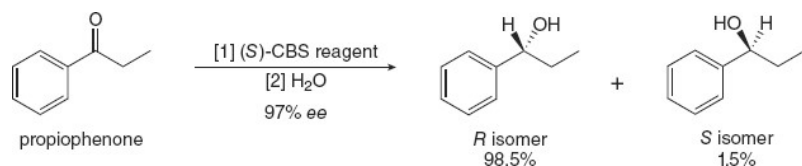


Riduzioni di carbonili stereoselettive

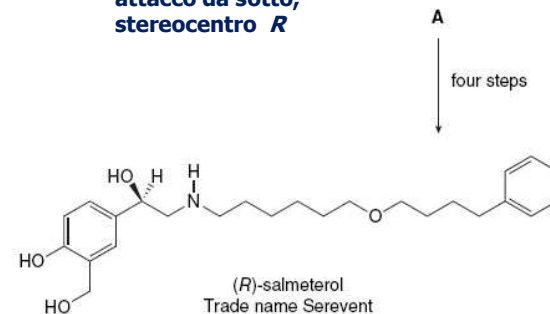
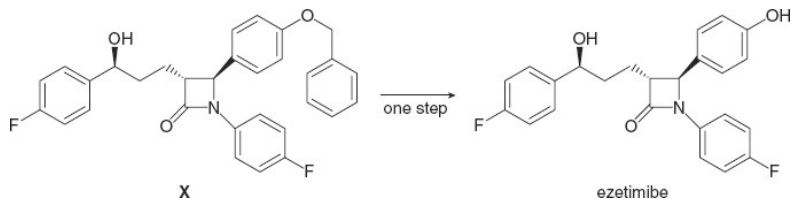


Reagente di **Corey, Bakshi, and Shibata (CBS)** –
 Agente riducente chirale, enantiopuro

Processo stereoselettivo

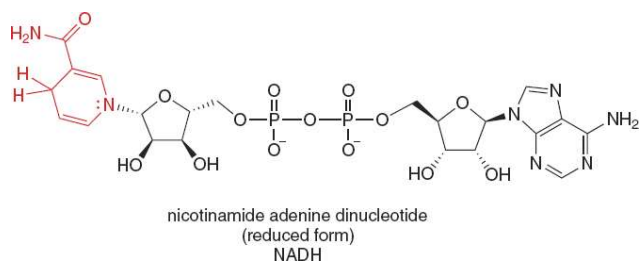


Esercizio: Quale composto carbonilico e reagente CBS sono necessari per preparare X, un intermedio nella sintesi di ezetimibe (nome commerciale Zetia), un farmaco che abbassa i livelli di colesterolo inibendone l'assorbimento a livello intestinale.



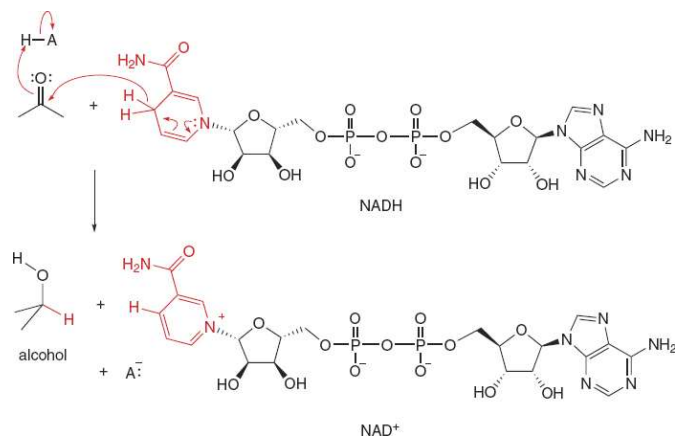
- (R)-Salmeterol is a long-acting bronchodilator used for the treatment of asthma.
- In this example, the (R)-CBS reagent adds the new H atom from behind, the same result observed with acetophenone and propiophenone. In this case, however, alcohol **A** has the R configuration using the rules for assigning priority in Chapter 5.

Riduzioni di carbonili in biologia (NADH)

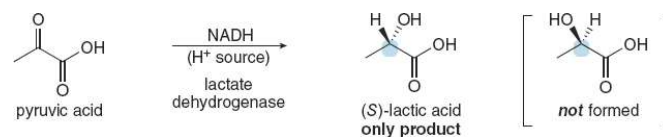


Donatore di H⁻, analogamente ad un idruro metallico

Processo completamente stereoselettivo - meccanismo

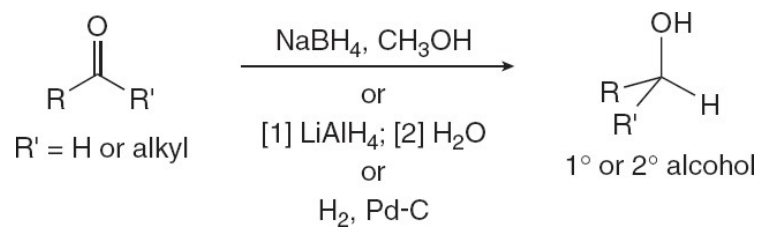


Riduzione enzimatica – sintesi acido L-lattico *lactato deidrogenasi*

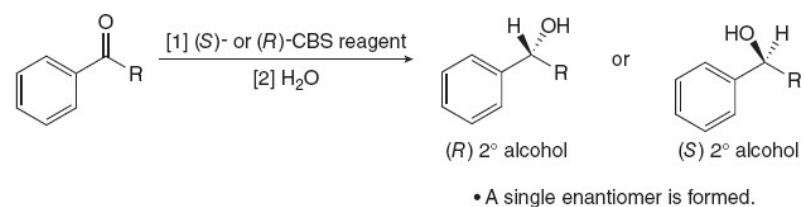


I composti carbonilici e loro reattività: Riduzione

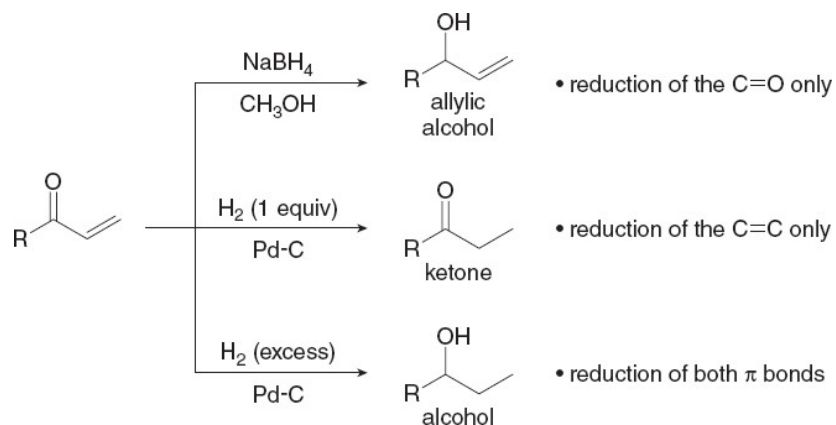
Aldeidi e chetoni



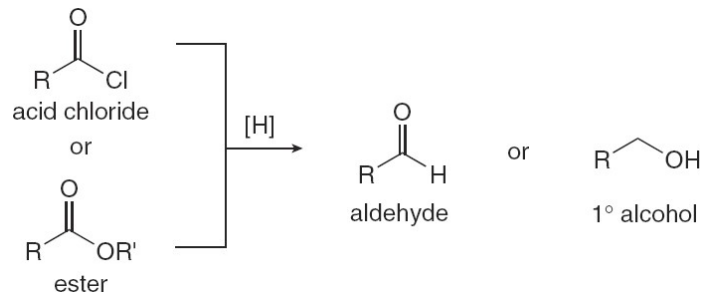
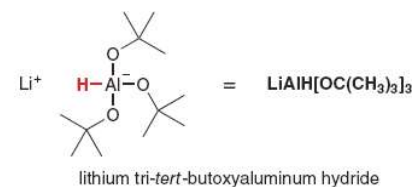
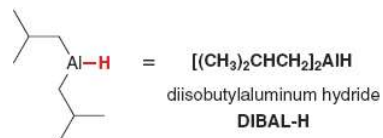
Chetoni Stereoselettive



Aldeidi e chetoni α,β -insaturi



Riduzioni di acidi carbossilici e loro derivati

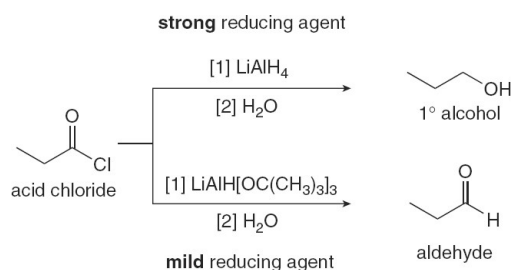


Riduzione ad aldeide o alcol a seconda del reagente utilizzato

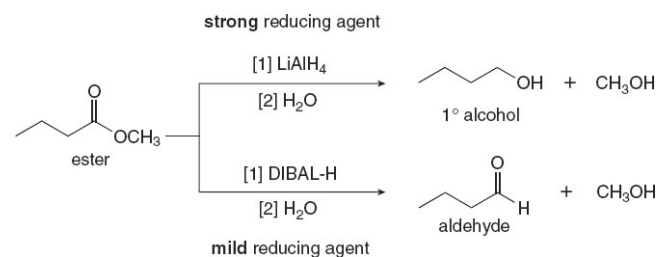
- **LiAlH₄ converte RCOCl e RCOOR' ad alcoli**
- **Agenti riducenti meno forti (DIBAL-H LiAlH[OC(CH₃)₃]₃) convertono RCOCl o RCOOR' a RCHO a basse temperature**

Riduzioni di acidi carbossilici e loro derivati

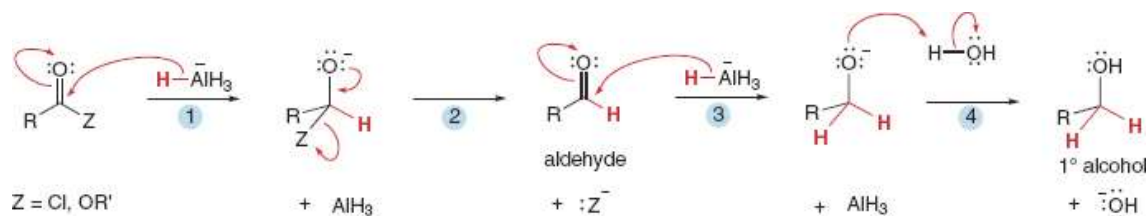
Cloruri di acidi



Esteri



Meccanismo



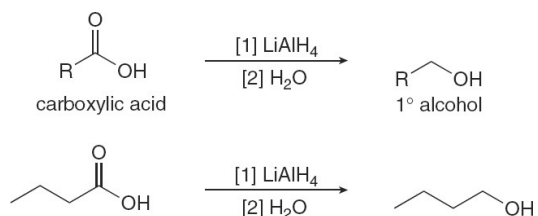
- 1 Attacco nucleofilo di H: - si forma un intermedio tetraedrico con un gruppo uscente Z.
- 2 Il legame π si riforma e il gruppo uscente Z si allontana. Addizione/eliminazione

- 3 Attacco nucleofilo di H: forma un alcossido
- 4 Protonazione dell'alcossido

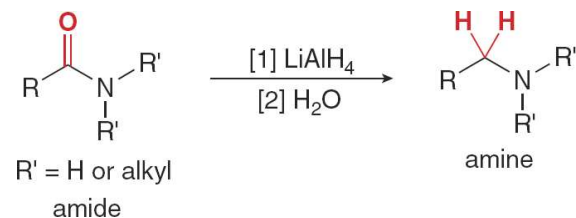
Il risultato complessivo dei passaggi [3] e [4] è l'aggiunta di H₂. Un nucleofilo più debole non riesce a ridurre il chetone ad alcol

Riduzioni di acidi carbossilici e loro derivati

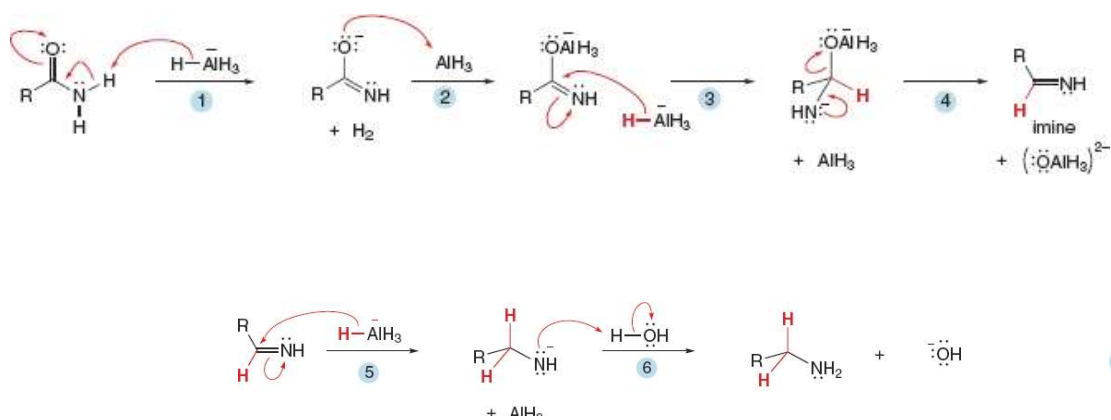
Acidi carbossilici



Ammine



Meccanismo riduzione di ammidi ad ammine



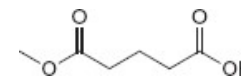
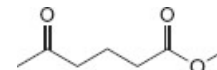
- AlH_4^- rimuove un protone dall'amide per formare una base di Lewis che si lega a AlH_3 nel passaggio [2].
- Attacco nucleofilo di H^- e perdita di un gruppo uscente, $(\text{OAlH}_2)^-$, si forma un'immina.
- Attacco nucleofilo di AlH_3 con perdita di $(\text{OAlH}_2)^-$ forma un'immina.

- Attacco nucleofilo di H^- e protonazione portano all'ammina.

Riduzioni con idruri metallici – Tabella Riassuntiva

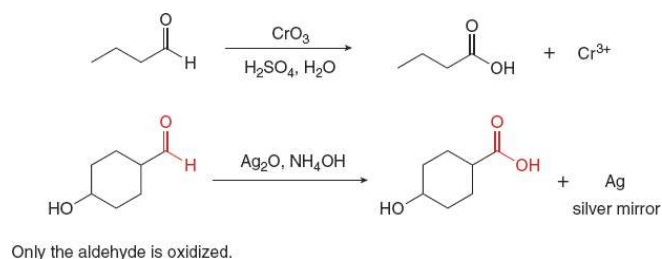
	Reagente	Substrato	→	Prodotto
Reagenti forti	LiAlH_4	RCHO	→	RCH_2OH
		R_2CO	→	R_2CHOH
		RCOOH	→	RCH_2OH
		RCOOR'	→	RCH_2OH
		RCOCl	→	RCH_2OH
		RCONH_2	→	RCH_2NH_2
Reagenti blandi	NaBH_4	RCHO	→	RCH_2OH
		R_2CO	→	R_2CHOH
	$\text{LiAlH}[\text{OC}(\text{CH}_3)_3]_3$	RCOCl	→	RCHO
	DIBAL-H	RCOOR'	→	RCHO

Quale prodotto si forma quando ciascuno dei seguenti composti viene trattato con LiAlH_4 (seguito da H_2O) o NaBH_4 in CH_3OH ?



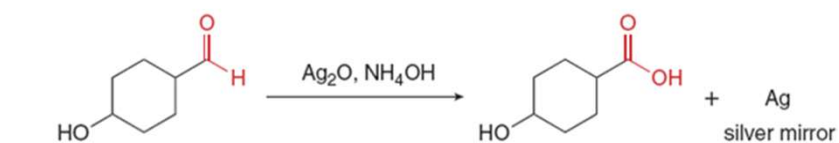
Ossidazioni di Aldeidi

Le aldeidi vengono ossidate selettivamente in presenza di altri gruppi funzionali utilizzando ossido di argento (I) in idrossido di ammonio acquoso (Ag_2O in NH_4OH). Questo è chiamato il **reagente di Tollens**. L'ossidazione con il reagente Tollens fornisce un netto cambiamento di colore, perché il reagente Ag^+ è ridotto a metallo argento (Ag), che precipita dalla soluzione.

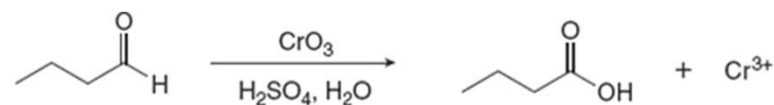


Ossidazione di Baeyer-Villiger: sintesi di esteri

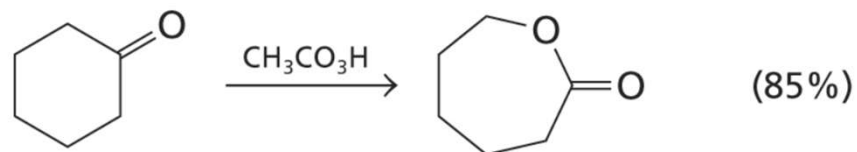
Aldeidi possono essere ossidate a acidi carbossilici



Only the aldehyde is oxidized.

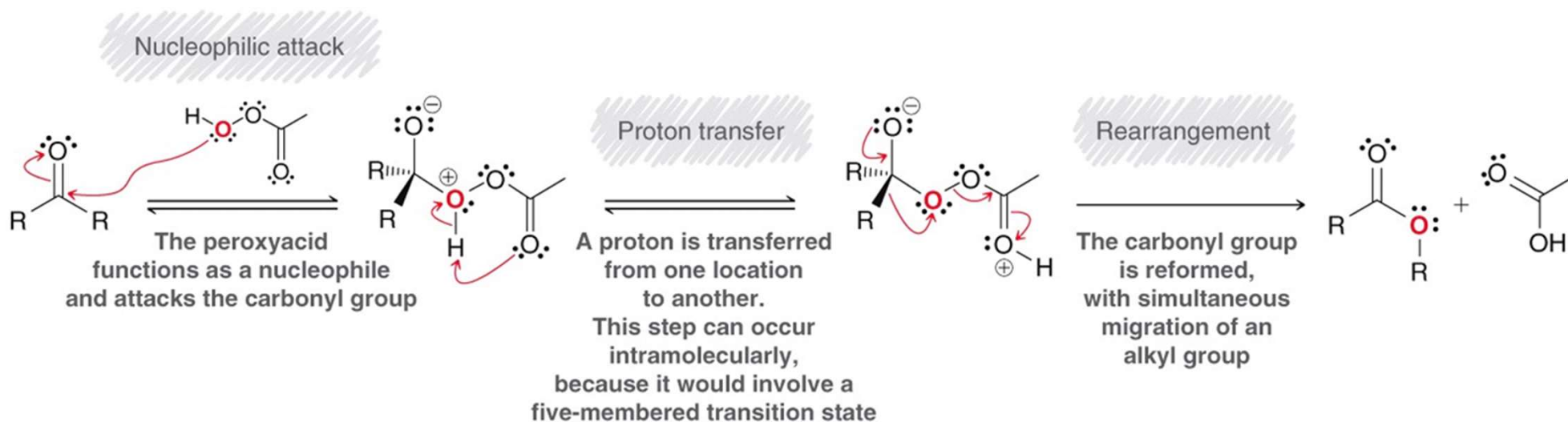


In opportune condizioni chetoni possono essere ossidati a esteri (reazione di Baeyer-Villiger)



Ossidazione di Baeyer-Villiger: meccanismo

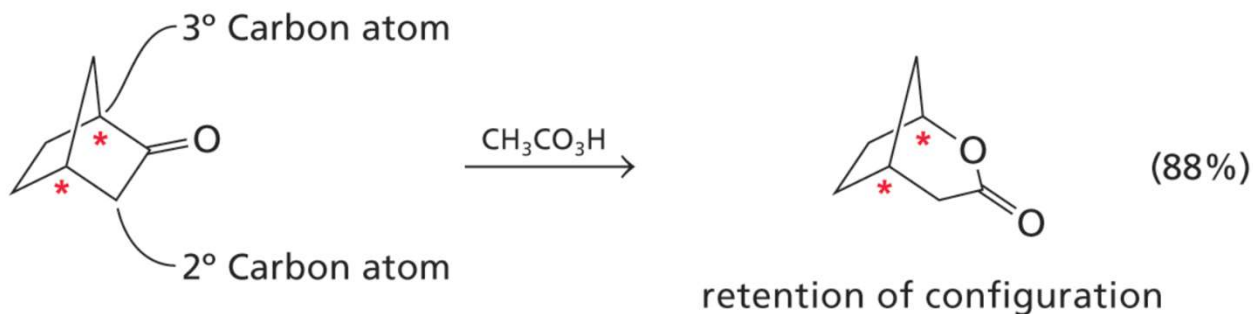
Un ossigeno viene inserito tra un carbonio carbonilico e un gruppo vicino



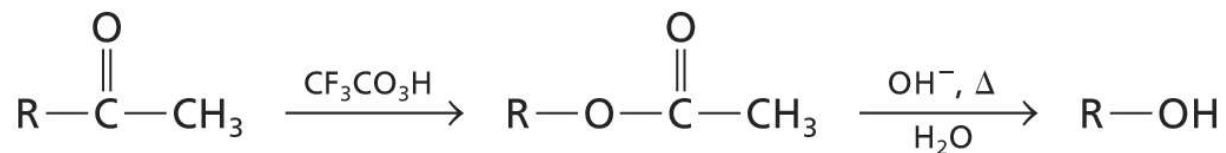
Ossidazione di Baeyer-Villiger: attitudine migratoria

Se il carbonile è sostituito in modo non simmetrico, la migrazione avviene con la seguente priorità:

H > 3° > 2° e aril > 1° > metile



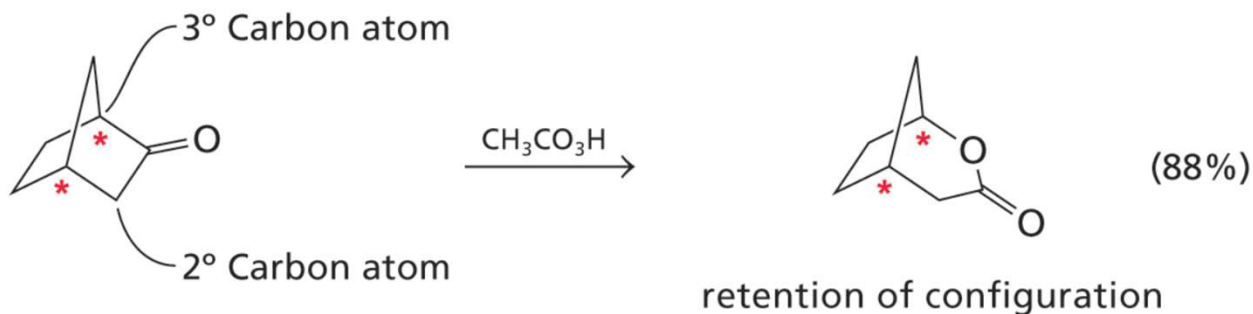
Sintesi di acetati



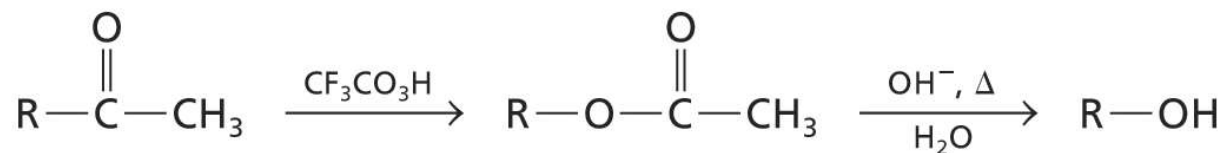
Ossidazione di Baeyer-Villiger: attitudine migratoria

Se il carbonile è sostituito in modo non simmetrico, la migrazione avviene con la seguente priorità:

H > 3° > 2° e aril > 1° > metile

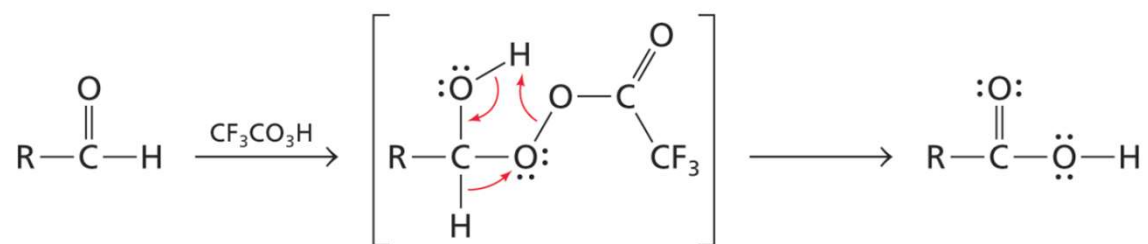


Sintesi di acetati



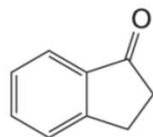
Ossidazione di Baeyer-Villiger: Aldeidi

Se si utilizzano aldeidi si ottengono i corrispondenti acidi carbossilici (migrazione R=H)

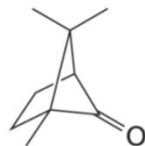


Quale è il prodotto della reazione di Baeyer-Villiger dei seguenti chetoni?

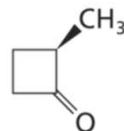
a.



b.

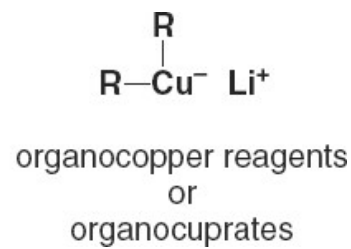
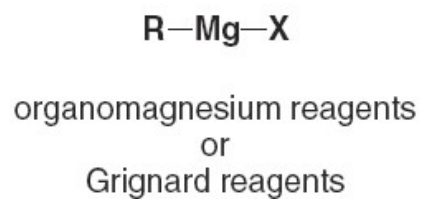
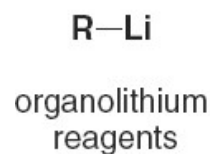
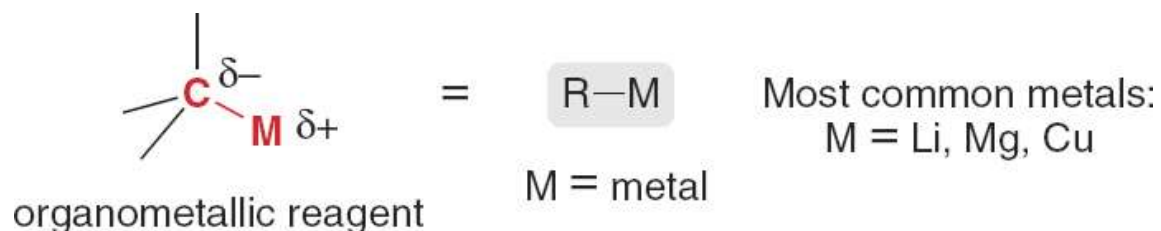


c.



Reagenti organometallici

Contengono un legame carbonio - metallo



R = alchile, arile, allile, benzile, può essere ibridizzato sp^3 o sp^2 ; con M = Li o Mg, anche sp

**Metalli più elettropositivo (meno elettronegativo) del carbonio: il carbonio ha una parziale carica negativa
Più polare è il legame più reattivo sarà il reagente organometallico**

Reagente organometallici

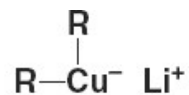
Contengono un legame carbonio - metallo



organolithium
reagents



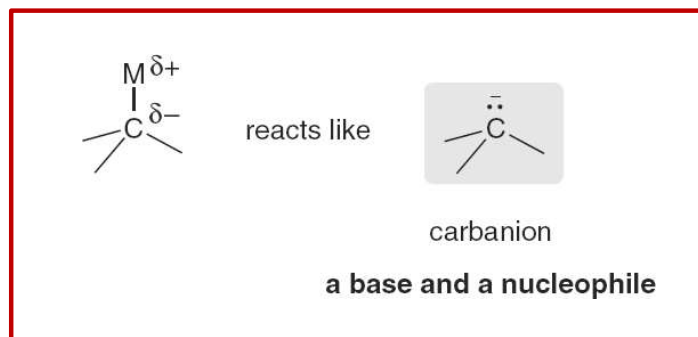
organomagnesium reagents
or
Grignard reagents



organocopper reagents
or
organocuprates

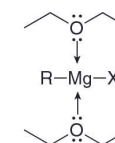
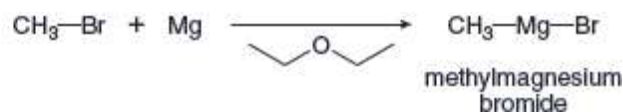
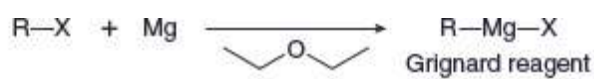
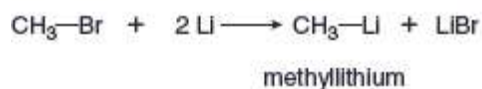
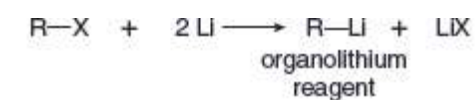
Valori di elettronegatività:
C(2.5), Li(1.0), Mg(1.3), and Cu(1.8)

Organolitio (RLi) e organo magnesio (RMgX) sono molto reattivi, più degli organocuprati (R₂CuLi)



Preparazione di reagenti Organometallici

RLi e **RMgX** (reagenti di Grignard) si preparano a partire dai corrispondenti alogenuri e il Li o Mg metallico

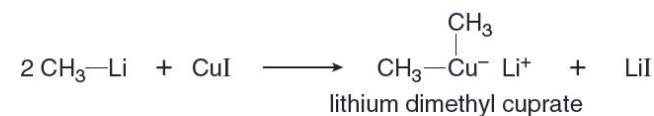
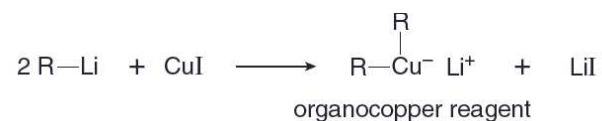


Two molecules of diethyl ether complex with the Mg atom of the Grignard reagent.

Si utilizzano solitamente solventi eteri (etere etilico o THF, solventi polari aprotici)

Organocuprati (R_2CuLi): si ottengono dall'alchil litio e Sali di Cu(I).

Solo uno dei gruppi R reagisce come nucleofilo



Victor Grignard (Nobel per la Chimica 1912)

Creating bond connections (C-C bonds)

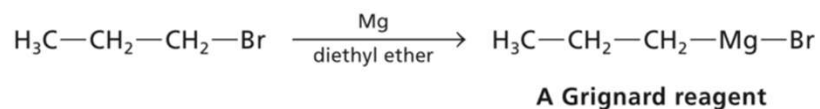
Victor Grignard – Nobel Lecture. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2020. Mon. 28 Sep 2020.
<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1912/grignard/lecture/>



As I have just said, the preparation of organic magnesium compounds is very simple. There is only one essential precaution to take; the operation must be carried out in a medium free from moisture and atmospheric oxygen. The apparatus consists of a spherical flask surmounted by a good reflux condenser and a bulb with a tap. Let us assume that we are preparing the first member of these compounds. One gram-atom of magnesium (24 g), for instance, is placed in the flask, and one mole of methyl iodide is dissolved in an equal volume of anhydrous ether. By means of the tap 25-30 cubic centimetres of this solution are allowed to drop from the bulb on to the magnesium.

Almost immediately there is a very intense reaction, which is moderated by adding, all at once, 200-250 cubic centimetres of anhydrous ether to the flask; it is then maintained by allowing the rest of the reaction mixture to drip on to the magnesium. The operation is completed by heating for a few moments, if necessary. Under these conditions all the magnesium **disappears** and we finally get a perfectly fluid and colourless liquid, although at first it shows a slate-coloured cloudiness due to extremely minute particles of iron from a slight impurity in the magnesium used.

Il meccanismo di formazione è complesso e coinvolge una serie di trasferimenti mono-elettronici. Alla fine si ossida il Mg a Mg²⁺ generando un reagente di Grignard. Una formale inserzione del magnesio nel legame R-X (carbonio alogeno)



Nobel Prize 2010: for palladium-catalyzed cross couplings in organic synthesis

Formazione metallo-catalizzata di legami C-C

http://static.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/Sciback_2010.pdf



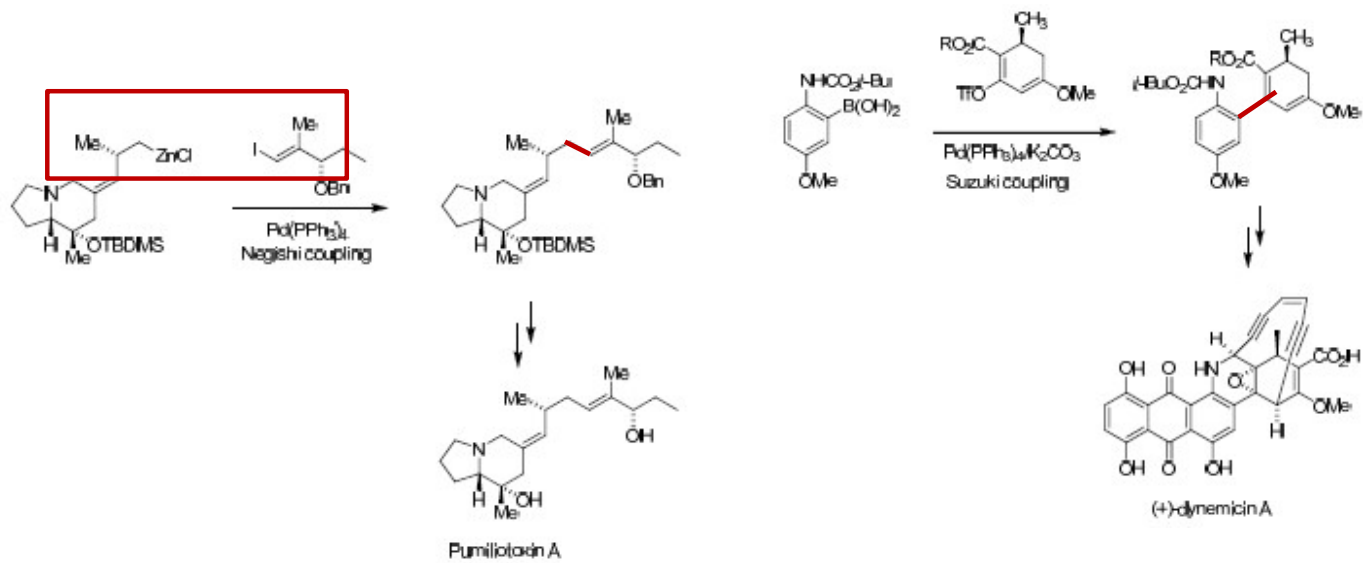
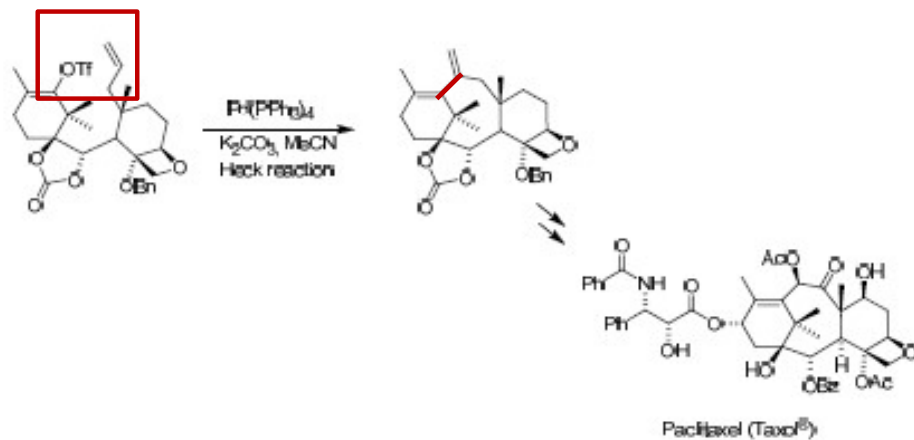
Richard F. Heck
Born: 1931, Springfield,
MA, USA
**Affiliation at the time
of the award:**
University of Delaware,
USA



Ei-ichi Negishi
Born: 1935, Changchun,
China
**Affiliation at the time of
the award:** Purdue
University, West Lafayette,
IN, USA



Akira Suzuki
Born: 12 September 1930,
Mukawa, Japan
**Affiliation at the time of
the award:** Hokkaido
University, Sapporo, Japan



Nobel Prize 2005: for the development of the metathesis method in organic synthesis

Formazione metallo-catalizzata di legami C-C

http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2005/chemadv05.pdf



Yves Chauvin

Born: 10 October 1930,
Menin, France

**Affiliation at the time of
the award:** Institut
Français du Pétrole, Rueil-
Malmaison, France



Robert H. Grubbs

Born: 27 February 1942,
Possum Trot, KY, USA

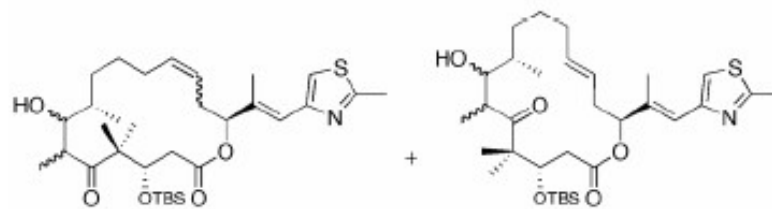
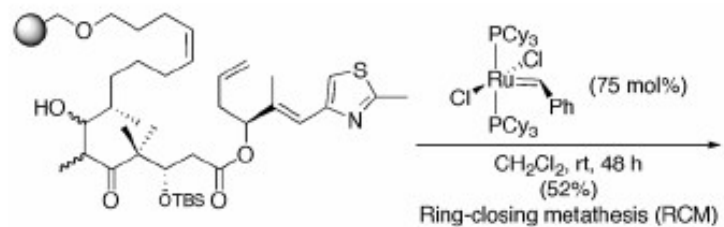
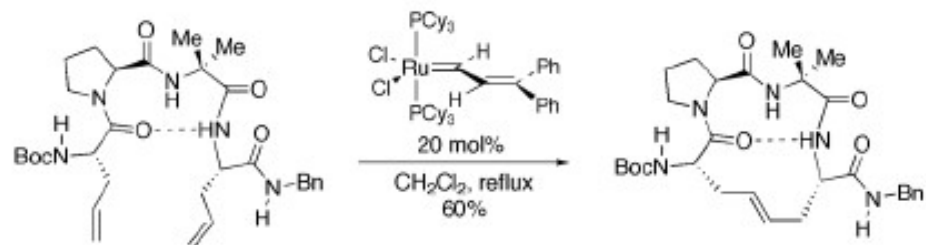
**Affiliation at the time of
the award:** California
Institute of Technology
(Caltech), Pasadena, CA, USA



Richard R. Schrock

Born: 4 January 1945,
Berne, IN, USA

**Affiliation at the time of
the award:** Massachusetts
Institute of Technology
(MIT), Cambridge, MA, USA



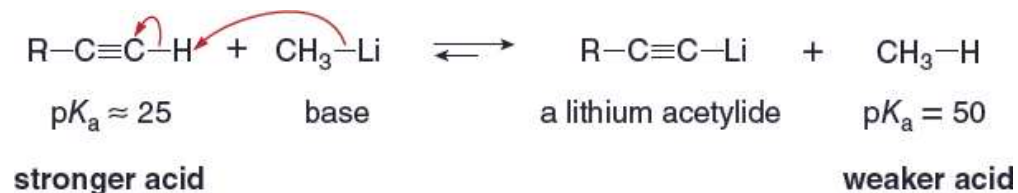
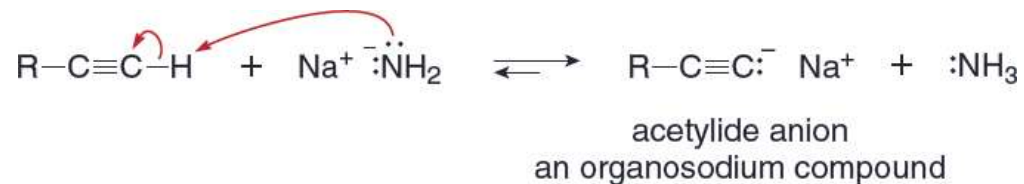
A: 6*R*,7*S*
B: 6*S*,7*R*

(**A.B.C.D**=3.3:1.3)

C: 6*R*,7*S*
D: 6*S*,7*R*

Preparazione di reagenti Organometallici

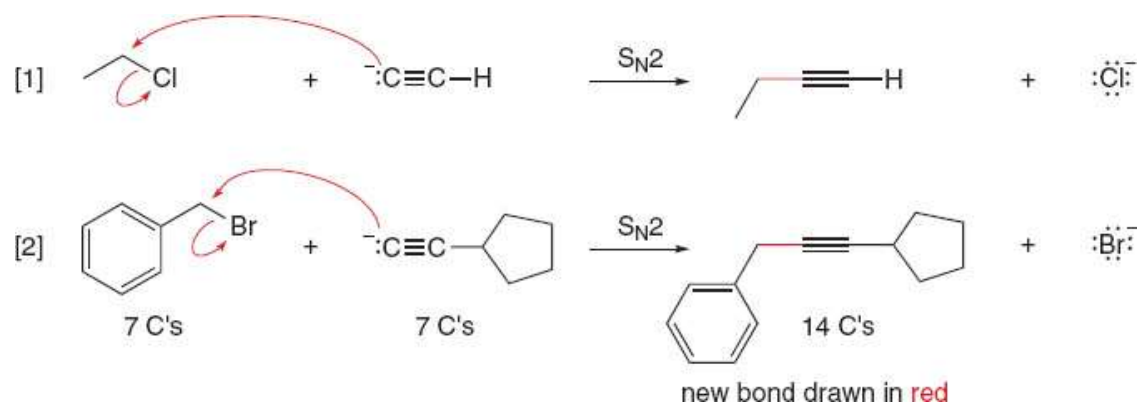
Acetiluri: reazione acido base tra un alchino terminale e NaNH₂ o NaH.
Possiamo anche usare MeLi e ottenere un litio acetiluro



Na è meno elettronegativo del Li: il legame Na-C è meglio descritto come legame polare, R-C≡C:⁻ Na⁺

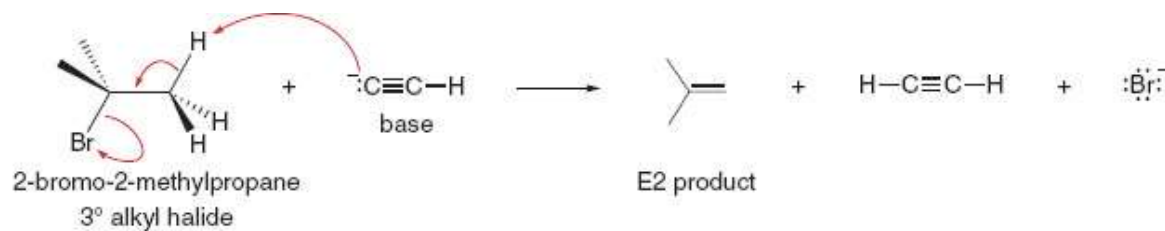
Reazioni con alogenuri alchilici (S_N2)

formazione legami C-C con CH_3X e alogenuri primari

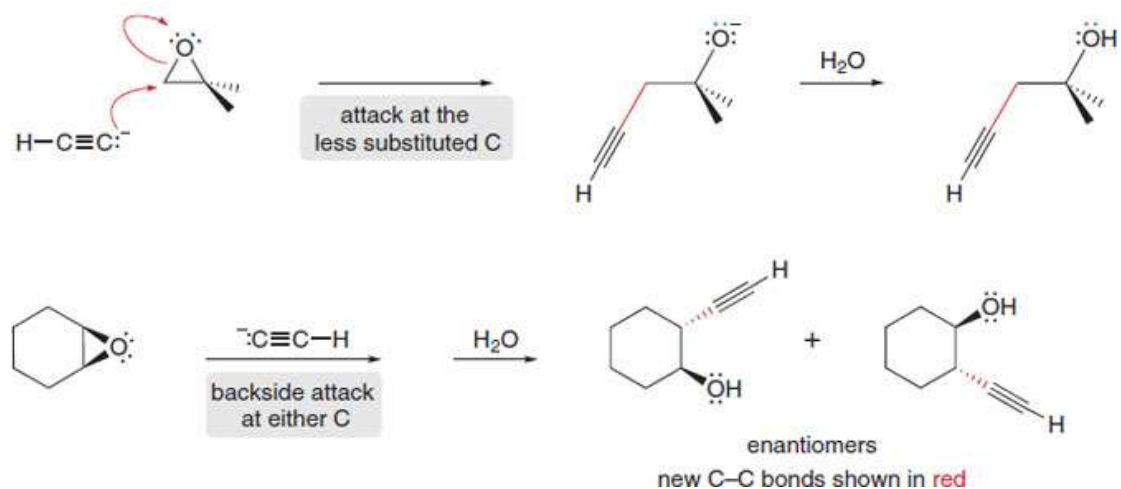


Reazioni con alogenuri terziari ingombri: E2

Steric hindrance prevents an S_N2 reaction.

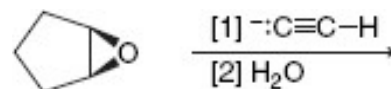
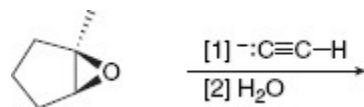


Reazioni di anioni acetiluro con epossidi

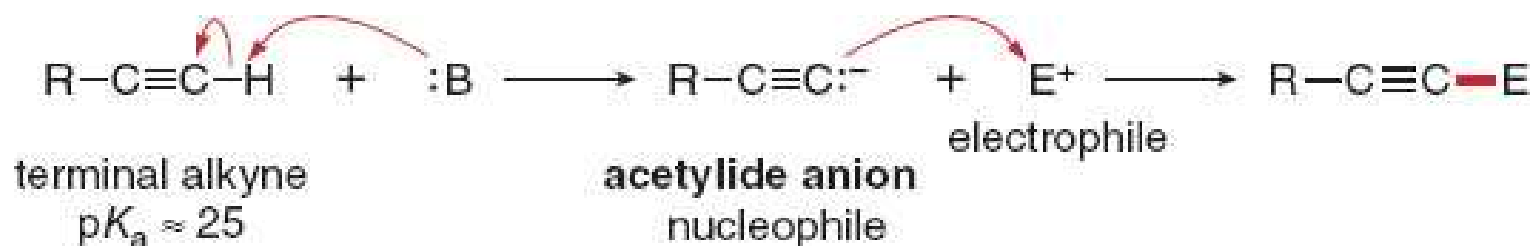


Reazione stereospecifica e regioselettiva

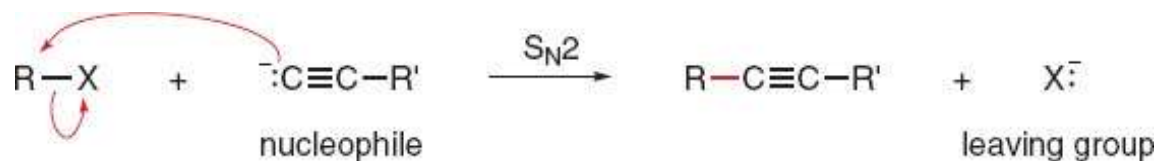
Quali sono i prodotti delle seguenti reazioni?



Reazioni di anioni acetiluro

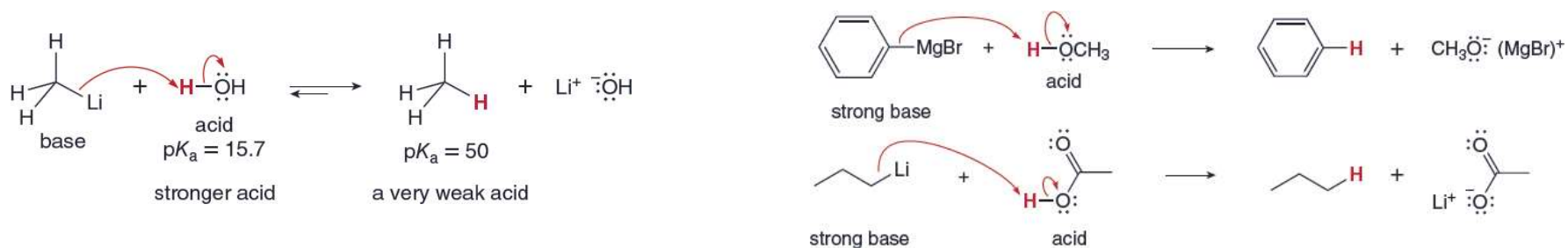


Reazioni con alogenuri alchilici (S_N2) formazione legami C-C con CH_3X e alogenuri primari

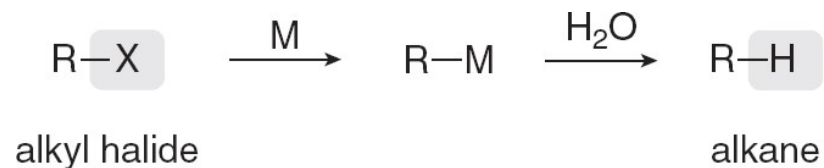


Reagenti Organometallici: basi forti

I reagenti organometallici reagiscono come basi in presenza di protoni acidi (H_2O , ROH , RCOOH , etc.)



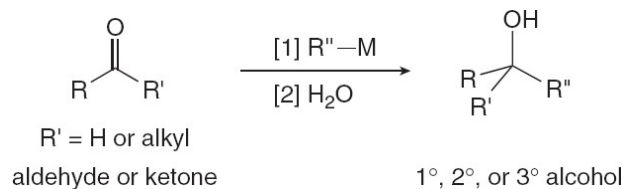
Possiamo convertire un alogenuro alchilico in alcano



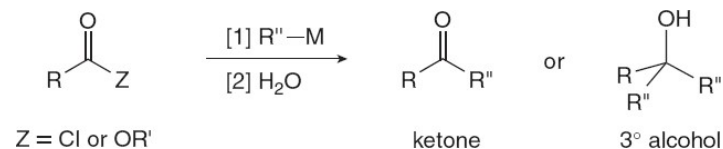
Reagenti Organometallici: nucleofili forti

I reagenti organometallici reagiscono come nucleofili rispetto a funzioni carboniliche

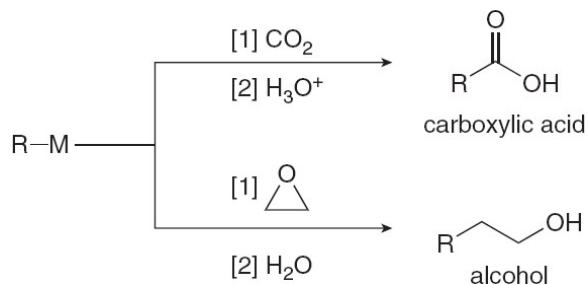
Chetoni e aldeidi (alcoli)



Cloruri di acidi e esteri (chetoni o alcoli)

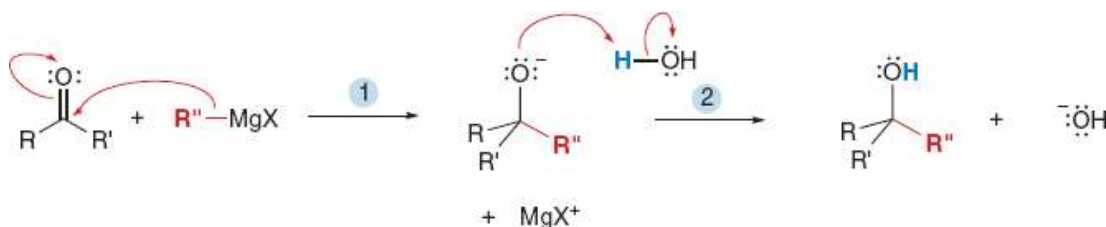
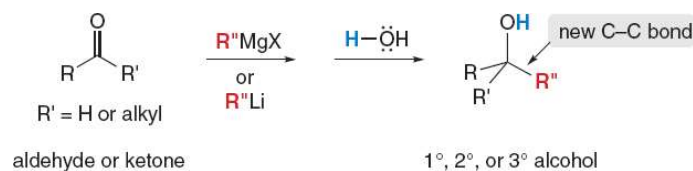


CO₂ o epossidi (Acidi carbossilici o alcoli)



Reagenti Organometallici: reazione con aldeidi e chetoni

I reagenti organometallici reagiscono come nucleofili rispetto a funzioni carboniliche

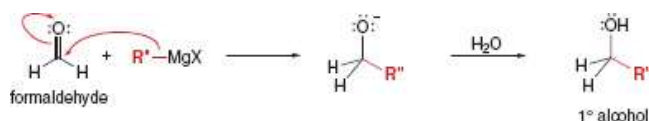


- 1 Il nucleofilo (R'')⁻ attacca il gruppo carbonile, rompendo il legame π e producendo un alcossido, che forma un nuovo legame carbonio-carbonio.
- 2 La protonazione dell'alcossido da parte di H₂O forma il prodotto di addizione con un nuovo legame OH.

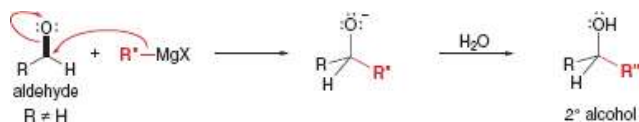
Il risultato complessivo è l'aggiunta di R'' e H al gruppo carbonile (addizione al doppio legame)

Reagenti Organometallici: reazione con aldeidi e chetoni

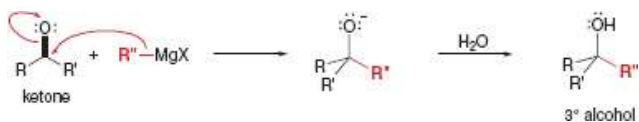
Sintesi di alcoli 1°, 2° e 3°



L'aggiunta di $R''MgX$ alla formaldeide (CH_2O) forma un alcol 1°

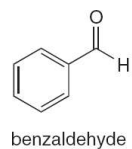
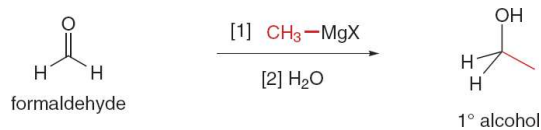


L'aggiunta di $R''MgX$ a tutte le altre aldeidi forma un alcol 2°

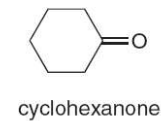
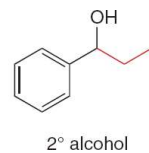


L'aggiunta di $R''MgX$ ai chetoni forma un alcol 3°

Reagente di Grignard



Alchil litio



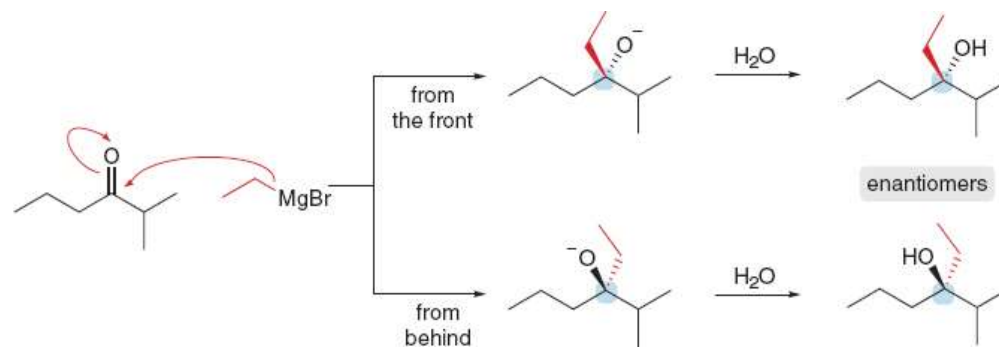
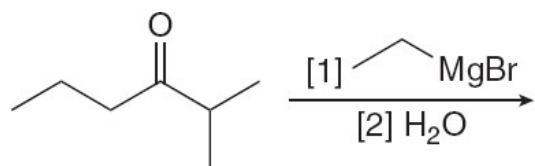
Acetiluri



Reagenti Organometallici: reazione con aldeidi e chetoni

Stereochimica

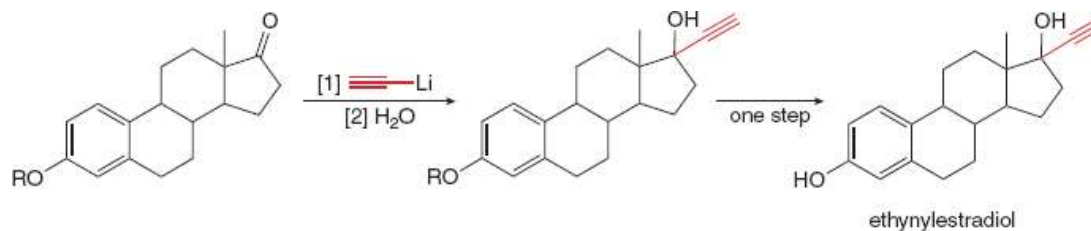
Disegnare i prodotto della seguente reazione:



Substrato achirale

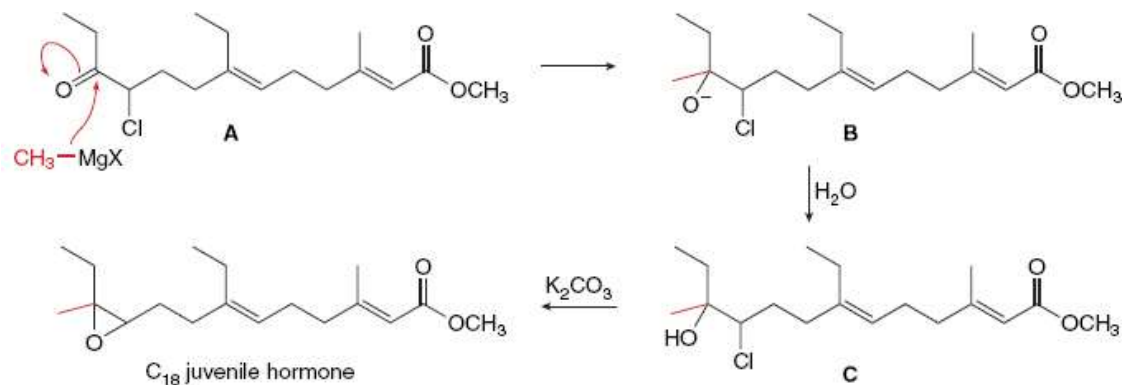
Prodotto chirale: si ottiene un racemo, reazione non stereoselettiva

Applicazioni in sintesi:



Contraccettivo orale

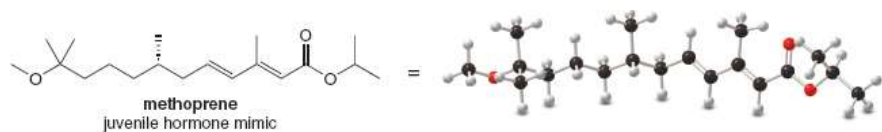
Ormoni giovanili: sintesi a più passaggi



- Addition of CH_3MgX to ketone **A** gives an alkoxide, **B**, which is protonated with H_2O to form 3° alcohol **C**. Although the ester group ($-\text{COOCH}_3$) can also react with the Grignard reagent (Section 20.13), it is less reactive than the ketone carbonyl. Thus, with control of reaction conditions, nucleophilic addition occurs selectively at the ketone.
- Treatment of halohydrin **C** with K_2CO_3 forms the C₁₈ juvenile hormone in one step. Conversion of a halohydrin to an epoxide was discussed in Section 9.6.

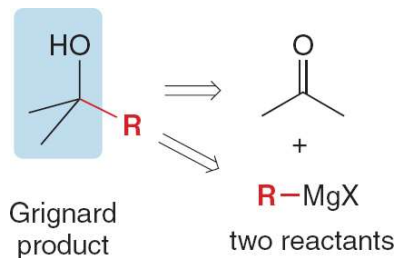


Ormoni giovanili che regolano la vita della falena cecropia



Il **methoprene**, ormone sintetico, viene utilizzato nei blocchi di sale dei bovini per controllare le mosche, nel tabacco immagazzinato per controllare i parassiti e su cani e gatti per controllare le pulci per prevenire la maturazione delle larve

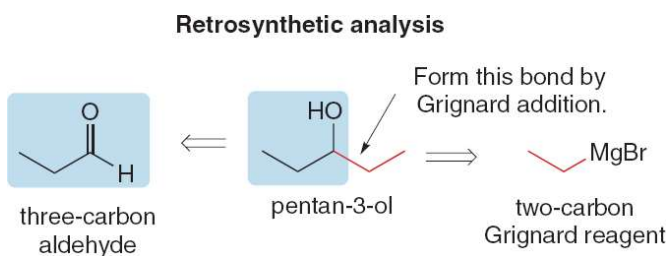
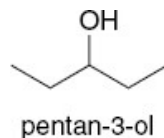
Prodotti delle reazioni di Grignard: analisi retrosintetica



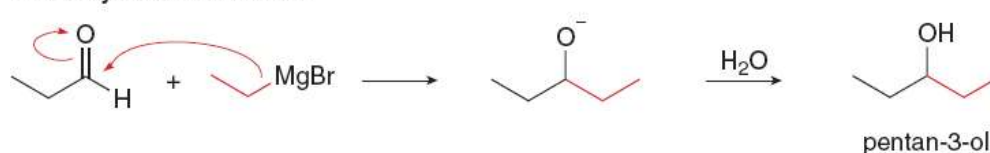
[step 1] Trova il carbonio legato al gruppo OH nel prodotto.

[step 2] Rompere la molecola in due componenti: un gruppo alchilico legato al carbonio con il gruppo OH proviene dal reagente organometallico. Il resto della molecola proviene dalla componente carbonilica.

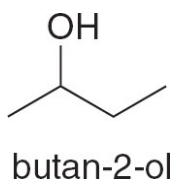
Proporre una sintesi per il pentan-3-olo



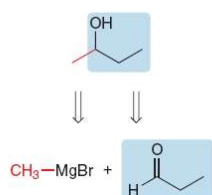
In the synthetic direction:



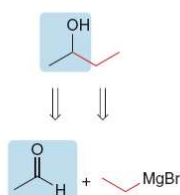
Prodotti delle reazioni di Grignard: analisi retrosintetica



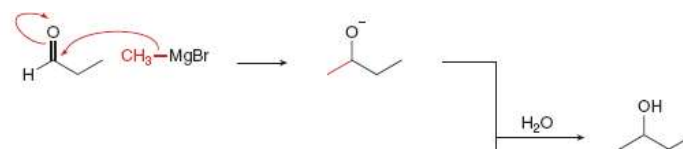
Possibility [1] Use CH_3MgX and a three-carbon aldehyde.



Possibility [2] Use $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{MgX}$ and a two-carbon aldehyde.



Possibility [1]

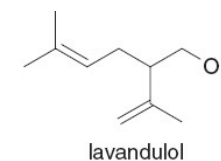
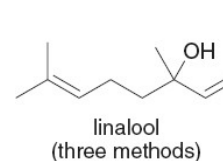


Possibility [2]

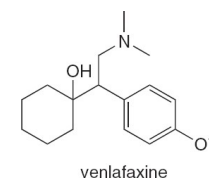


Il linalolo e il lavandulolo sono due dei componenti principali dell'olio di lavanda.

- Quale reagente di organolitio e composto carbonilico possono essere usati per produrre ciascun alcol?
- Come si potrebbe formare il lavandulolo mediante la riduzione di un composto carbonilico?
- Perché il linalolo non può essere preparato via un percorso simile?

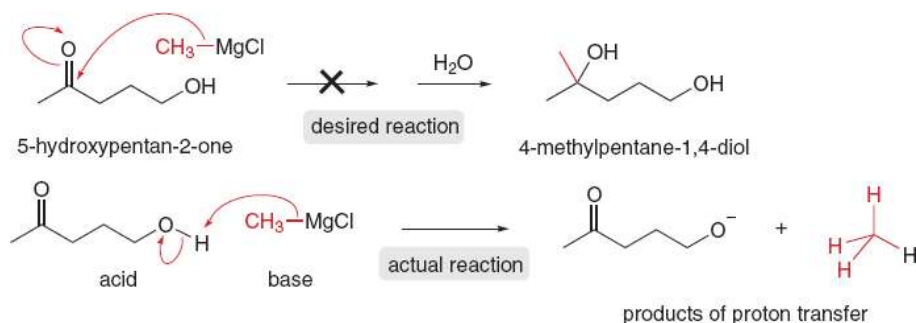


Quale reagente di Grignard e composto carbonilico possono essere utilizzati per preparare l'antidepressivo venlafaxina (nome commerciale Effexor)?



Gruppi protettori

I reagenti organometallici non possono essere utilizzati in presenza di protoni acidi (N-H, O-H) o più di una funzione carbonilica (reazioni acido/base; addizioni multiple a carbonili)

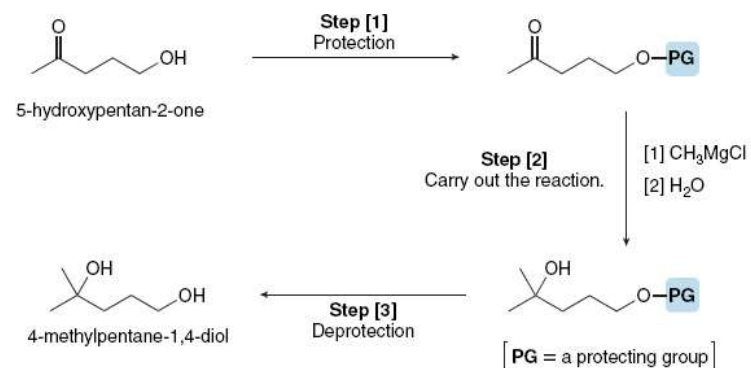


[Step 1] Conversione del gruppo OH in un altro gruppo funzionale che non interferisca con la reazione desiderata: gruppo protettore, reazione di protezione

[Step 2] Esecuzione della reazione desiderata.

[Step 3] Rimozione del gruppo protettore. Deprotezione.

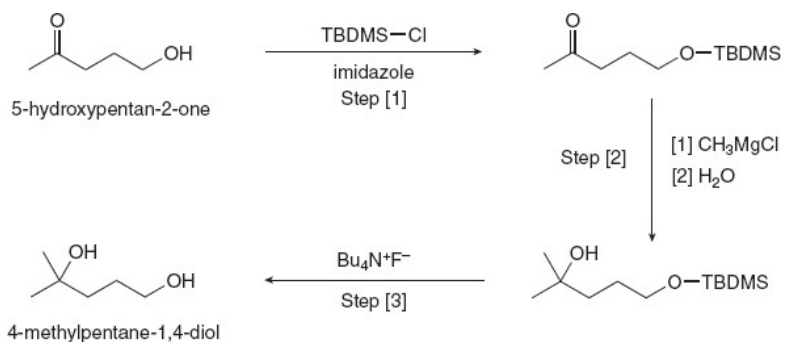
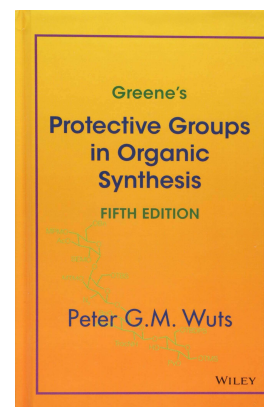
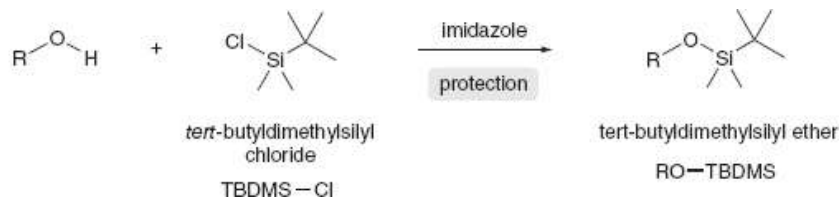
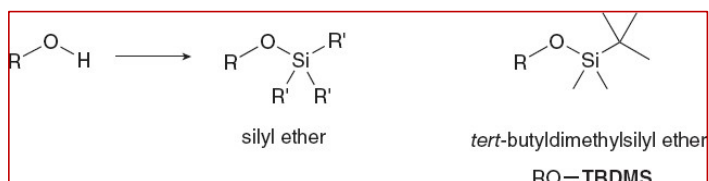
Per ovviare al problema si devono usare dei gruppi protettori



- In Step [1], the OH proton in 5-hydroxypentan-2-one is replaced with a protecting group, written as **PG**. Because the product of Step [1] no longer has an OH proton, it can now undergo nucleophilic addition.
- In Step [2], CH_3MgCl adds to the carbonyl group to yield a 3° alcohol after protonation with water.
- Removal of the protecting group in Step [3] forms the desired product, 4-methylpentane-1,4-diol.

Gruppi protettori per alcoli - silileteri

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781118905074>

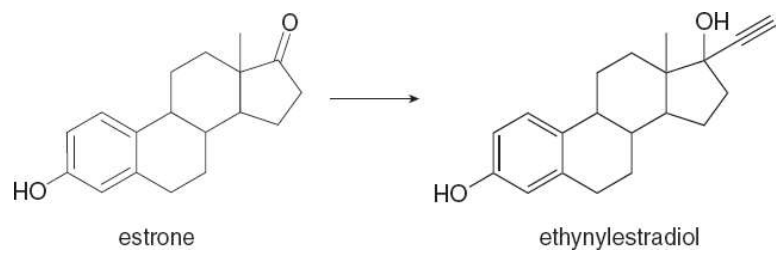


[1] Proteggere il gruppo OH come *tert*-butildimetilsilil etere mediante reazione con *tert*-butildimetilsilil cloruro e imidazolo.

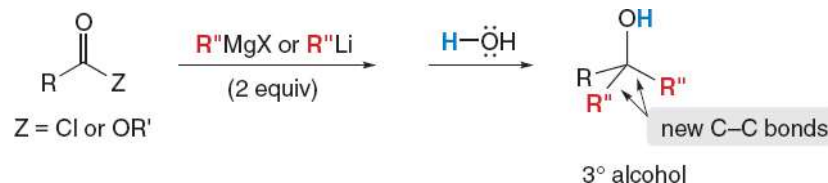
[2] Eseguire l'aggiunta nucleofila utilizzando CH_3MgCl , seguita dalla protonazione.

[3] Rimuovere il gruppo protettore con fluoruro di tetrabutilammonio per formare il prodotto di addizione desiderato.

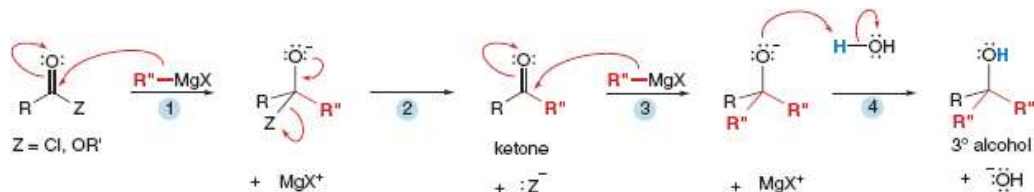
Esercizio: Mediate l'uso dei gruppi protettori, mostra come l'estrone può essere convertito in etinilestradiolo, un contraccettivo orale



Reazione reagenti organometallici con derivati di acidi carbossilici (cloruri di acidi e esteri)



Meccanismo

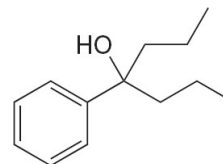


- 1 Attacco nucleofilo di $(\text{R}'')^-$ forma un intermedio tetraedrico con un gruppo uscente Z.
- 2 Il legame π viene riformato e il gruppo uscente Z si allontana per formare un chetone. Il risultato complessivo dell'aggiunta di $(\text{R}'')^-$ e dell'eliminazione di Z^- è la sostituzione di R'' per Z.
- 3 L'attacco nucleofilo di $(\text{R}'')^-$ forma un alcossido.
- 4 La protonazione dell'alcossido da parte di H_2O forma un alcol 3°.

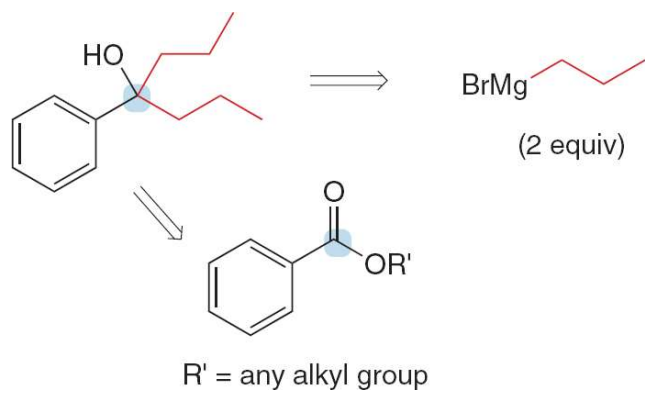
I reagenti organolitio e di Grignard forniscono alcoli 3° quando reagiscono con esteri e cloruri acidi. Con un equivalente di RLi o RMgX si genera un chetone che poi, per reazione con il secondo equivalente di RLi o RMgX porta all'alcol 3°

Esercizio

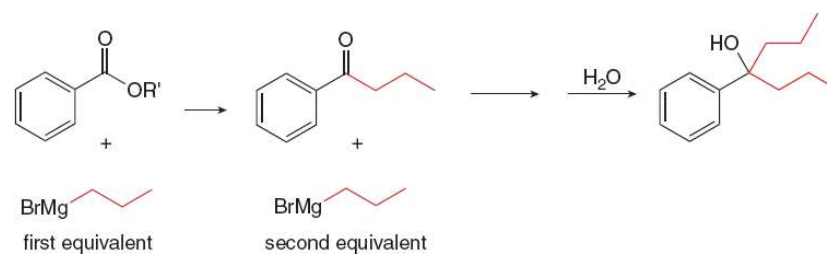
Che estere e reagente di Grignard sono necessari per formare il seguente alcol?



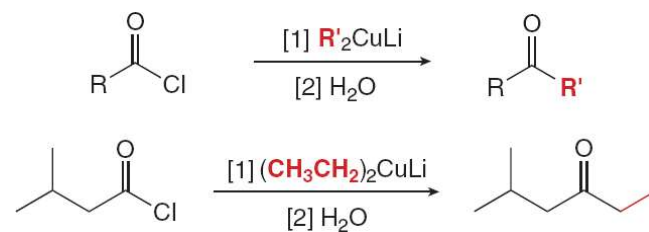
Retrosintesi



Sintesi



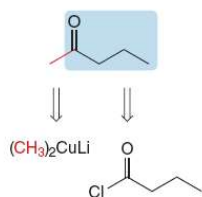
Reazione di R_2CuLi con cloruri di acidi



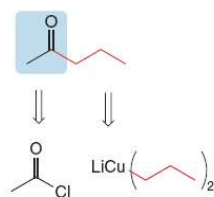
La reazione si ferma a livello di chetone. Serve un acilcloruro (più reattivo dell'estere) e l' R_2CuLi , meno reattivo degli alchil litio e reagenti di Grignard.

Esercizio: Mostra 2 possibili sintesi per la preparazione del 2-pentanone

Possibility [1] Use $(\text{CH}_3)_2\text{CuLi}$ and a four-carbon acid chloride.

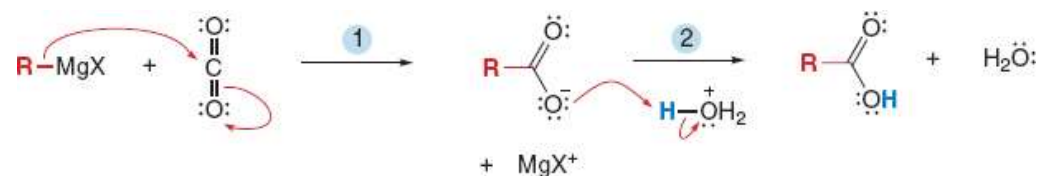
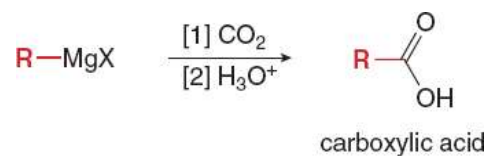


Possibility [2] Use $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CuLi}$ and a two-carbon acid chloride.

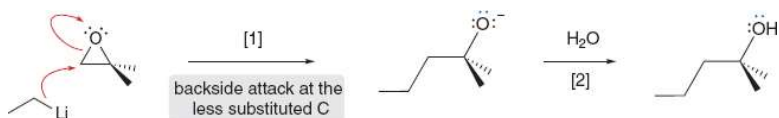


Reazione di Reagenti di Grignard con CO₂ e epossidi

Reagenti di Grignard con CO₂

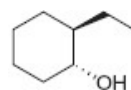


Reagenti di Grignard con epossidi



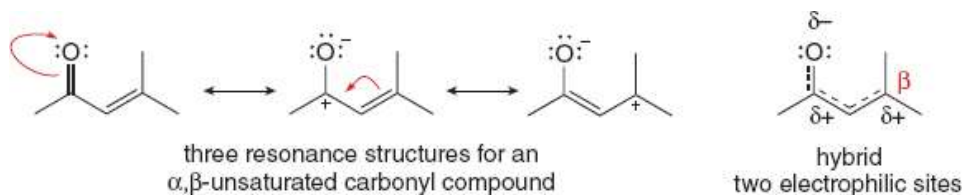
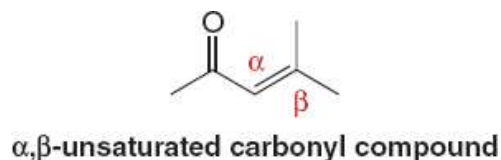
- 1 L'organometallico (nucleofilo) attacca il carbonio elettrofilo dell'eossido formando un nuovo legame carbonio-carbonio.
- 2 La protonazione dell'alcolato in beta con acqua forma l'alcol

Che eossido serve per convertire EtMgBr nel seguente alcol?



(+ enantiomer)

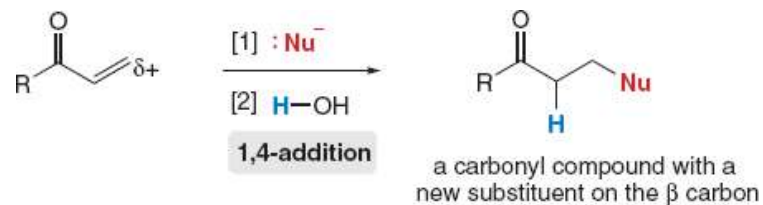
Composti carbonilici α - β insaturi



Addizione 1,2

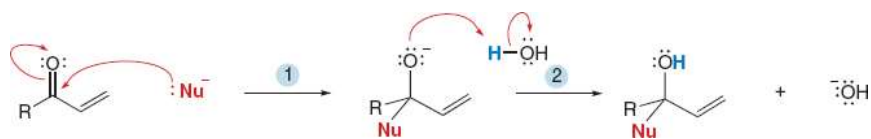


Addizione 1,4



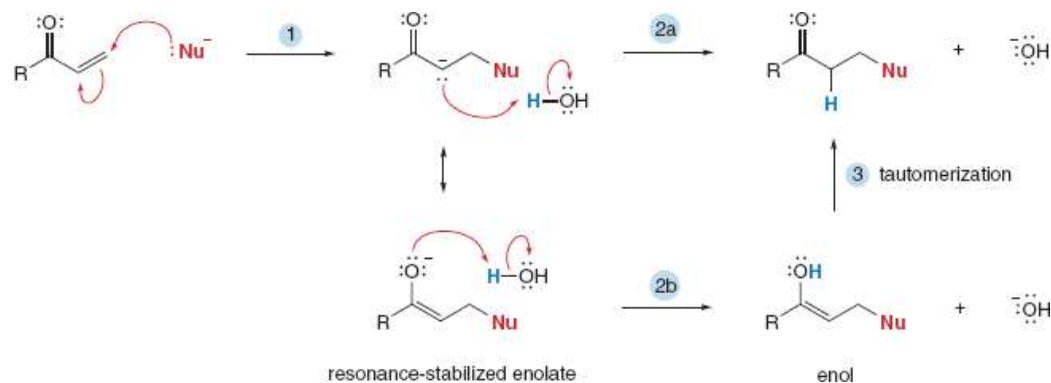
Composti carbonilici α - β insaturi

Addizione 1,2 Meccanismo



- 1 Il nucleofilo attacca il carbonile elettrofilo. Il legame π si rompe, spostando una coppia di elettroni sull'ossigeno.
- 2 La protonazione dell'ossigeno caricato negativamente da H_2O forma il prodotto di addizione. H e Nu vengono aggiunti al gruppo carbonile.

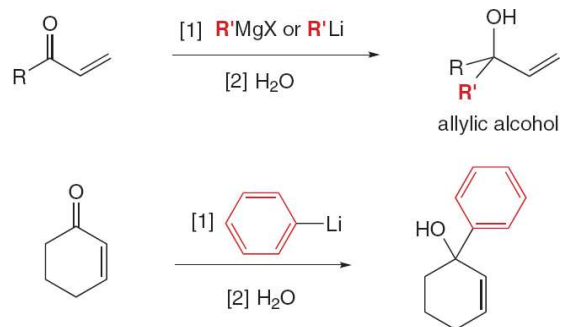
Addizione 1,4 Meccanismo



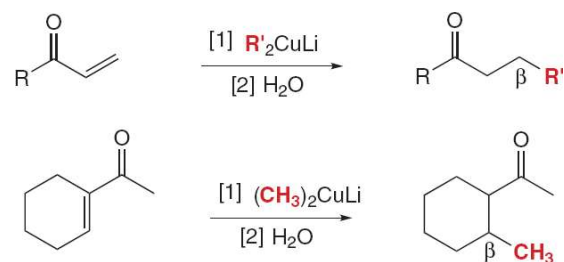
- 1 L'attacco nucleofilo al carbonio β elettrofilo forma un anione enolato stabilizzato per risonanza, che può reagire sul carbonio o sull'ossigeno nella seconda fase.
- 2a La protonazione dell'estremità di carbonio dell'enolato forma direttamente il prodotto di addizione 1,4.
- 2b-3 La protonazione dell'estremità dell'ossigeno dell'enolato forma un enolo, che subisce la tautomerizzazione mediante il processo in due fasi descritto nella Sezione 11.9. Questo forma lo stesso prodotto di addizione 1,4 che risulta dalla protonazione su carbonio.

Composti carbonilici α - β insaturi – reazioni con reagenti organometallici

RLi, RMgX: Addizione 1,2



Organocuprati: Addizione 1,4

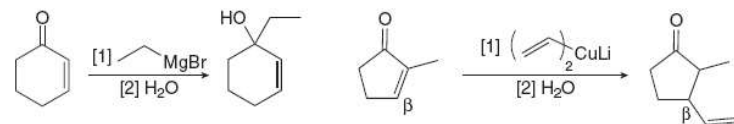


Esercizio: scrivere i prodotti delle seguenti reazioni:

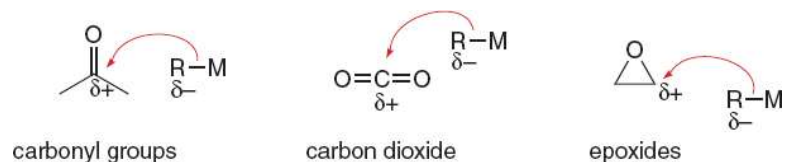


Soluzione:

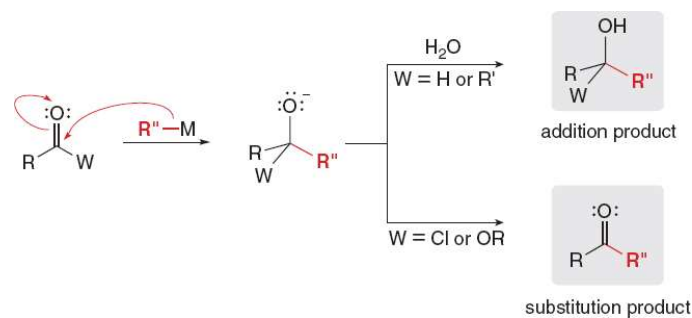
- a. Grignard reagents undergo 1,2-addition. $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{MgBr}$ adds a new CH_3CH_2 group at the carbonyl carbon.
- b. Organocuprate reagents undergo 1,4-addition. The cuprate reagent adds a new vinyl group ($\text{CH}_2=\text{CH}$) at the β carbon.



Le reazioni dei reagenti organometallici:



I reagenti organometallici (R-M) attaccano gli atomi di carbonio elettrofili, in particolare il carbonio dei carbonili



Dopo l'addizione al gruppo carbonile, il destino dell'intermedio dipende dalla presenza o dall'assenza di un gruppo uscente.

RLi e RMgX sono reagenti molto reattivi

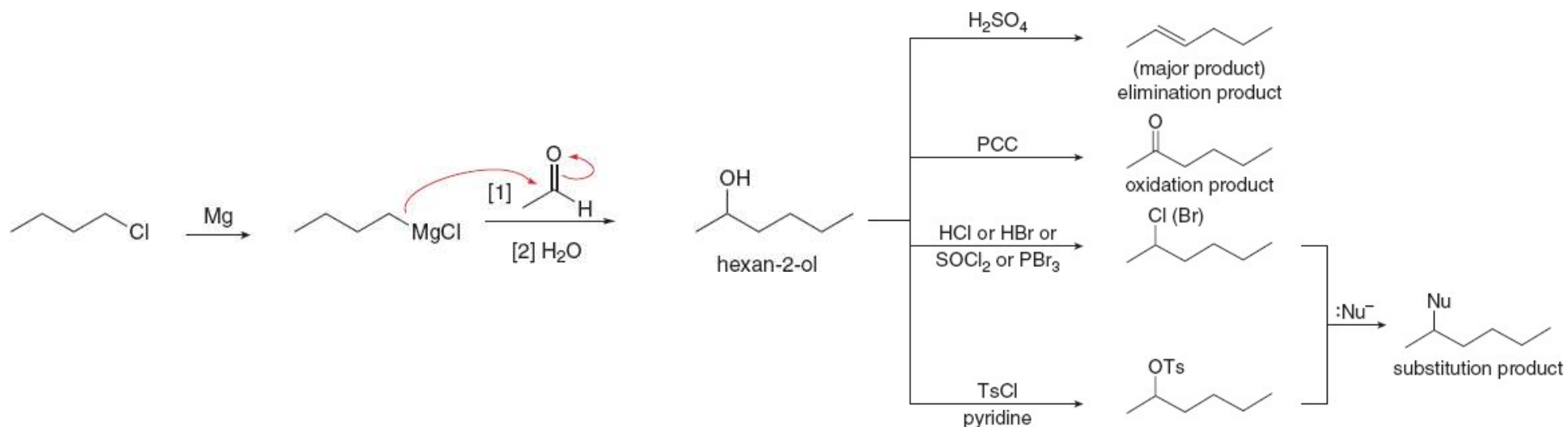
La polarità del legame R-M determina la reattività dei reagenti.

R₂CuLi sono molto meno reattivi

Reagenti organometallici in sintesi organica

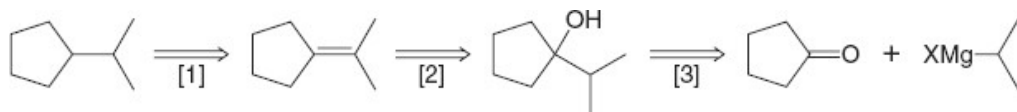
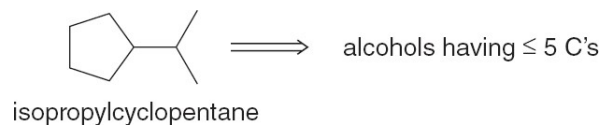
La sintesi è forse l'aspetto più difficile della chimica organica. Ti richiede di ricordare sia le nuove reazioni che hai appena appreso, sia quelle che hai incontrato nei capitoli precedenti. In una sintesi riuscita, devi anche mettere queste reazioni in un ordine logico. Non scoraggiarti. Impara le reazioni di base e poi fa pratica più e più volte con problemi di sintesi.

Proporre una sintesi per il 2-esanolo e sue possibili trasformazioni:



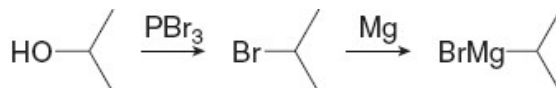
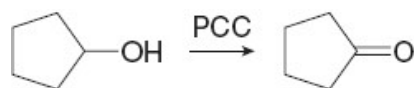
Reagenti organometallici in sintesi organica

Sintetizzare l'isopropilciclopentano da alcoli aventi ≤ 5 C.

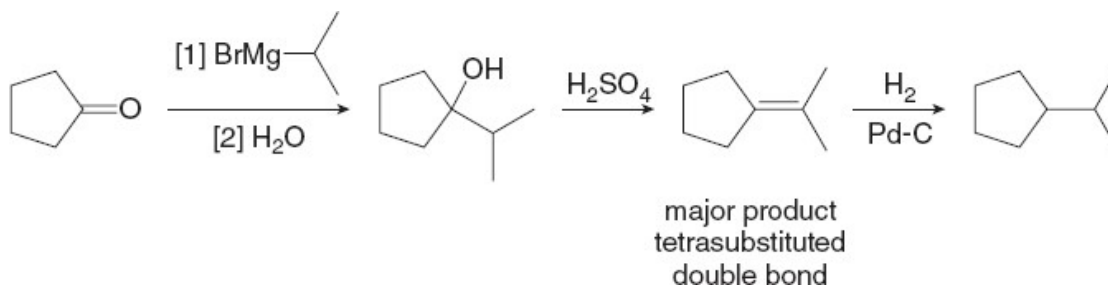


[1] Forma l'alcane mediante idrogenazione di un alchene.

[2] Introdurre il doppio legame mediante la disidratazione di un alcol.

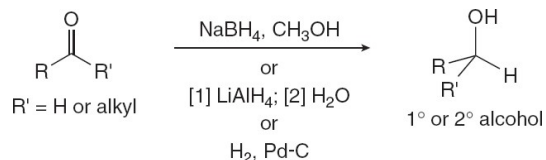


[3] Forma il 3° di alcol aggiungendo Grignard a un chetone. Entrambi i componenti della reazione di Grignard devono quindi essere sintetizzati.

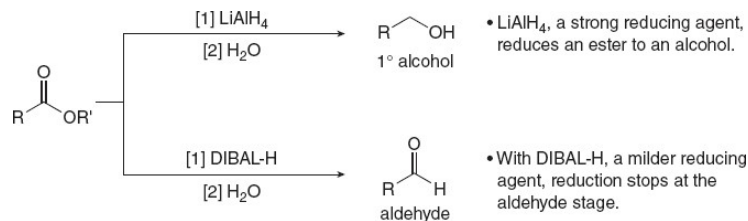


I composti carbonilici e loro reattività: Riduzione e Ossidazione

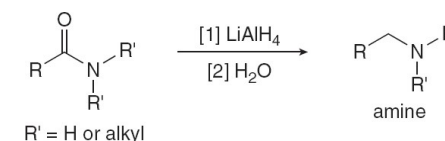
Aldeidi e chetoni



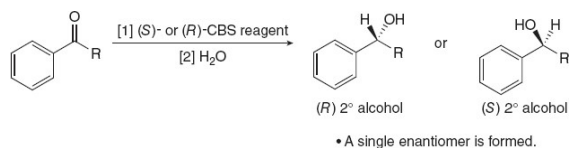
Esteri



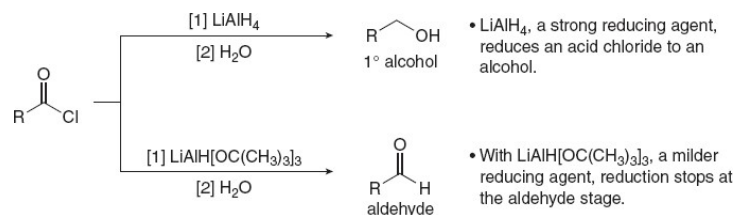
Ammidi



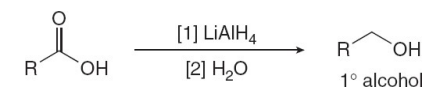
Chetoni Stereoselettive



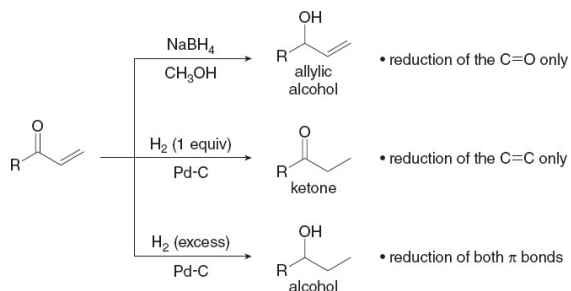
Cloruri di acidi



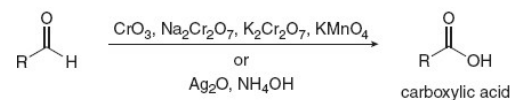
Acidi carbossilici



Aldeidi e chetoni α,β-insaturi



Aldeidi



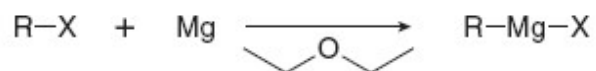
- All Cr⁶⁺ reagents except PCC oxidize RCHO to RCOOH.
- Tollens reagent (Ag₂O + NH₄OH) oxidizes RCHO only. Primary (1°) and 2° alcohols do not react with Tollens reagent.

Preparazione reagente organometallici

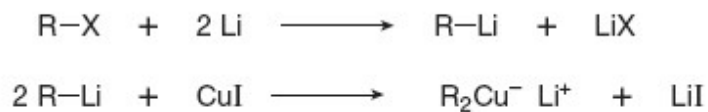
[1] Organolithium reagents:



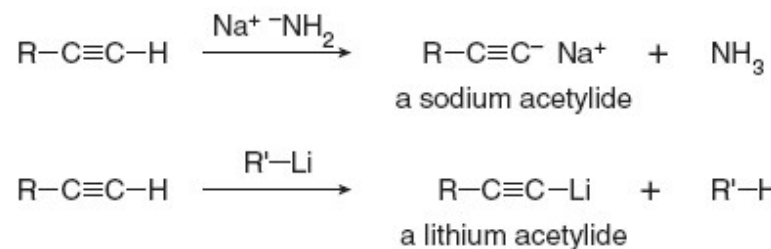
[2] Grignard reagents:



[3] Organocuprate reagents:



[4] Lithium and sodium acetylides:



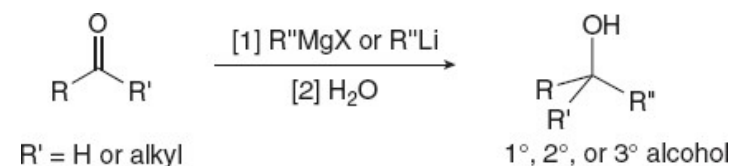
Reazioni dei reagenti organometallici

Acido/Base

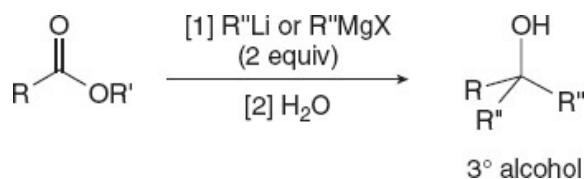


- RM = RLi, RMgX, R₂CuLi
- This acid-base reaction occurs with H₂O, ROH, RNH₂, R₂NH, RSH, RCOOH, RCONH₂, and RCONHR.

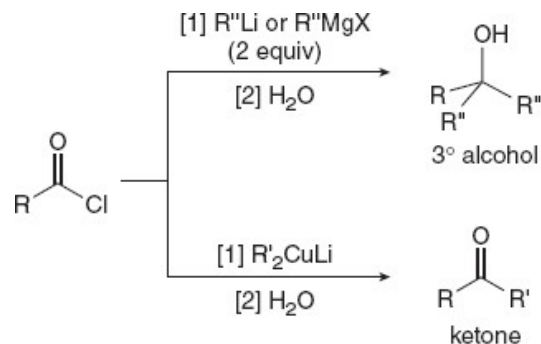
Aldeidi/chetoni



Esteri



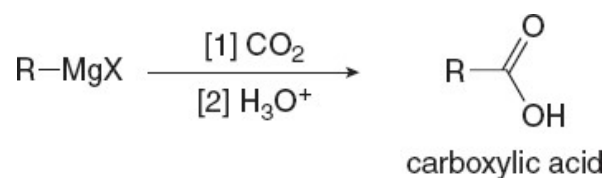
Cloruri di acidi



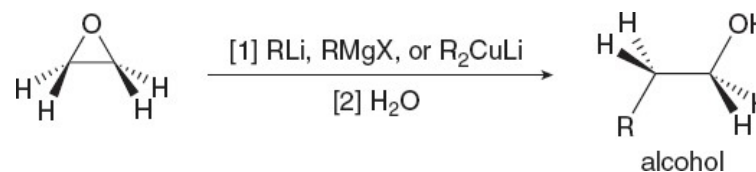
- More reactive organometallic reagents—R''Li and R''MgX—add two equivalents of R'' to an acid chloride to form a 3° alcohol with two identical R'' groups.
- Less reactive organometallic reagents—R'₂CuLi—add only one equivalent of R' to an acid chloride to form a ketone.

Reazioni dei reagenti organometallici

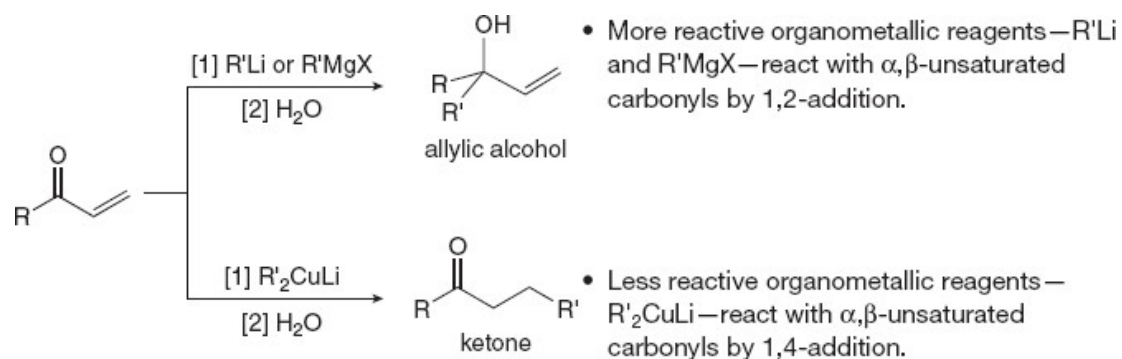
CO₂



Epossidi

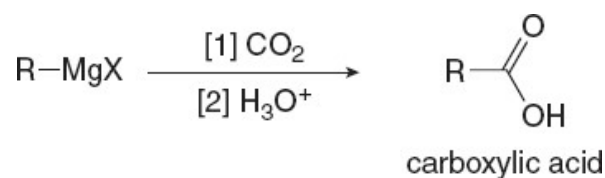


Chetoni e aldeidi α,β -insaturi

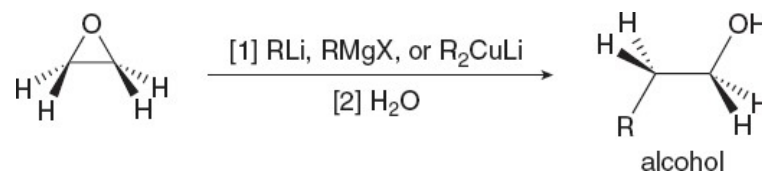


Reazioni dei reagenti organometallici

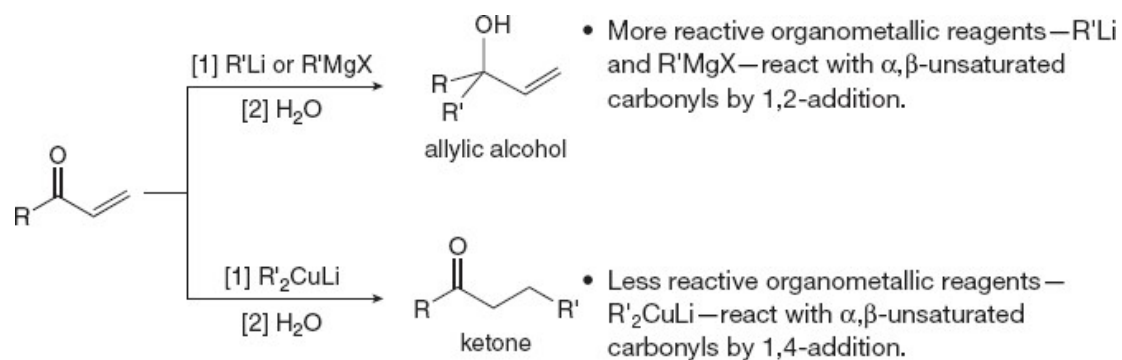
CO₂



Epossidi

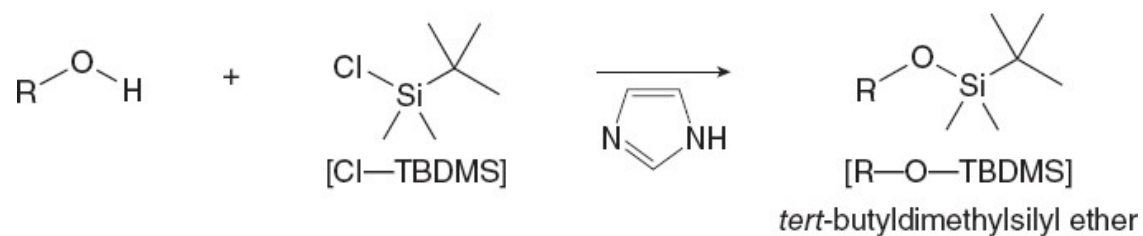


Chetoni e aldeidi α,β -insaturi

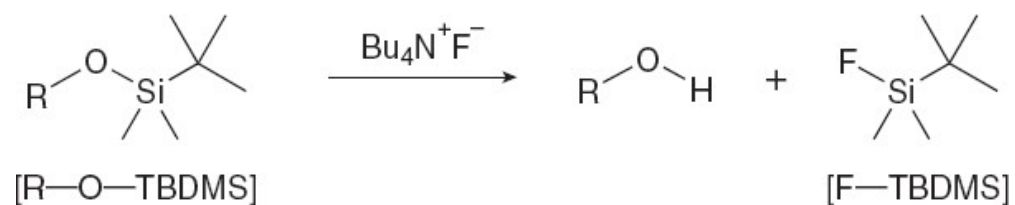


Gruppi protettori - Alcoli – silil eteri

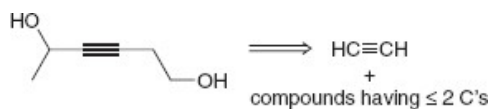
protezione



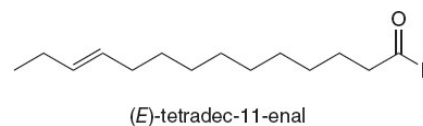
de-protezione



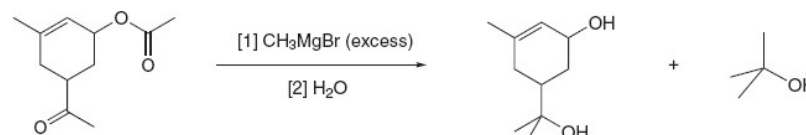
Synthesize each compound from the given starting material. You may use any other required inorganic reagents.



Devise a synthesis of (*E*)-tetradec-11-enal, a sex pheromone of the spruce budworm, a pest that destroys fir and spruce forests, from acetylene, $\text{Br}(\text{CH}_2)_{10}\text{OH}$, and any needed organic compounds or inorganic reagents.



Draw a stepwise mechanism for the following reaction. Your mechanism must show how both organic products are formed.



Explain why metal hydride reduction gives an endo alcohol as the major product in one reaction and an exo alcohol as the major product in the other reaction.



Identify the lettered compounds in the following reaction scheme. Compounds F, G, and K are isomers of molecular formula $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}$.

