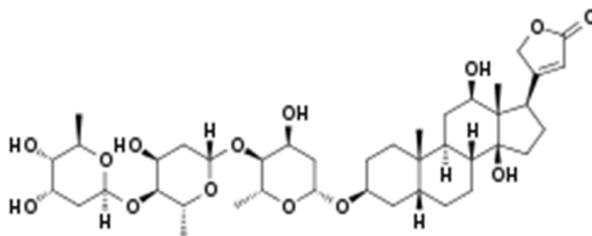


Aldeidi e Chetoni

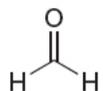
- Preparazione di aldeidi e chetoni
- Reazioni di aldeidi e chetoni: considerazioni generali
- Addizione nucleofila di H⁻ e R – Una revisione
- Addizione nucleofila di –CN
- La reazione di Wittig e ilidi dello zolfo
- Reazione con ammine
- Reazione di Baeyer-Villiger
- Reazione con H₂O — Idratazione
- Acetali come gruppi protettori
- Emiacetali ciclici



Il prodotto naturale **digossina** è stato prescritto dagli anni '60 per i pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, una condizione che si verifica quando il fluido si accumula nel corpo perché l'azione di pompaggio del cuore è debole. A differenza di molti farmaci commerciali che sono sintetizzati da semplici precursori, la digossina è ancora ottenuta per estrazione delle foglie della pianta della digitale lanosa, coltivata nei Paesi Bassi e spedita negli Stati Uniti per la lavorazione. Mille chilogrammi di foglie essiccate producono un chilogrammo di digossina, venduta con il nome commerciale di Lanoxin. La digossina contiene tre unità acetaliche, che sono formate da reazioni di addizione a gruppi carbonilici.

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

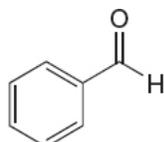
Aldeidi e Chetoni



formaldehyde
(methanal)



acetaldehyde
(ethanal)



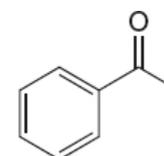
benzaldehyde
(benzenecarbaldehyde)

(IUPAC names are in parentheses.)

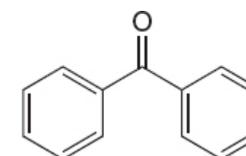
Nomi comuni



acetone

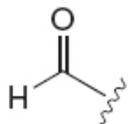


acetophenone

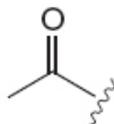


benzophenone

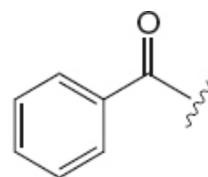
Sostituenti:



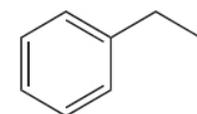
formyl group



acetyl group



benzoyl group

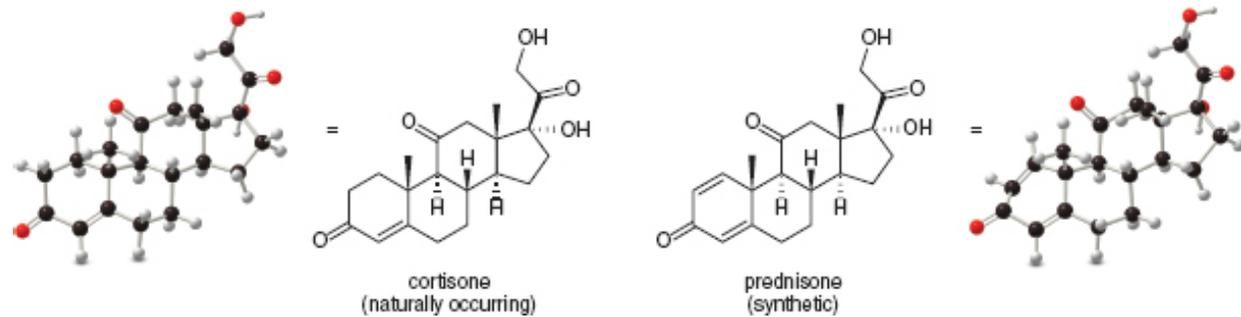


benzyl group



Aldeidi e Chetoni naturali

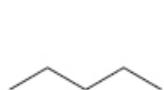
Steroidi



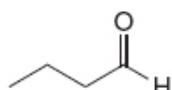
Proprietà chimico-fisiche delle aldeidi e chetoni

Punto ebollizione e punto di fusione

Per i composti di peso molecolare comparabile, il punto di ebollizione e di fusione seguono la tendenza usuale: più forti sono le forze intermolecolari, maggiore è la temperatura del punto di fusione e di ebollizione .



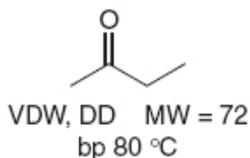
VDW
MW = 72
bp 36 °C



VDW, DD MW = 72
bp 76 °C



VDW, DD, HB
MW = 74
bp 118 °C



VDW, DD MW = 72
bp 80 °C



Increasing strength of intermolecular forces
Increasing boiling point

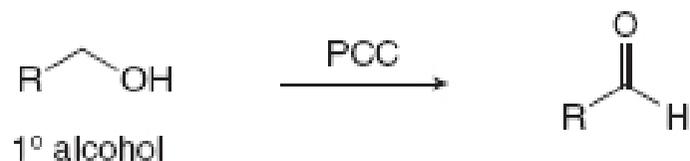
Solubilità

RCHO e RCOR sono solubili in solventi organici indipendentemente dalle dimensioni.

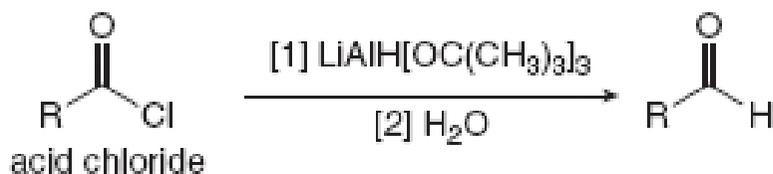
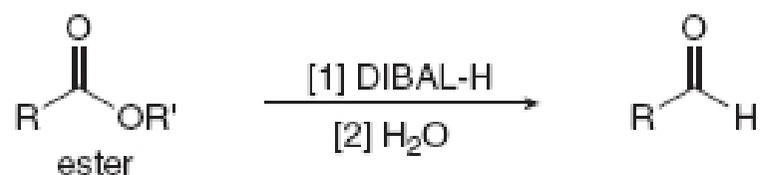
RCHO e RCOR con ≤ 5 atomi di C sono solubili in H₂O perché possono formare dei legami ad idrogeno

Sintesi di Aldeidi

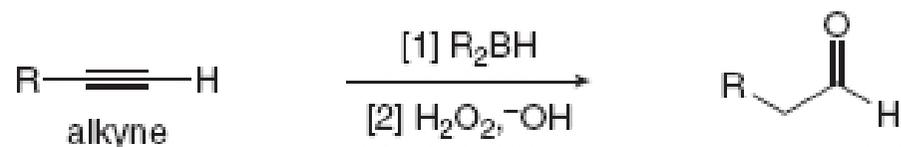
- By oxidation of 1° alcohols with PCC



- By reduction of esters and acid chlorides

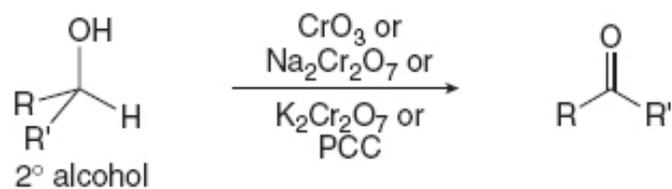


- By hydroboration-oxidation of an alkyne

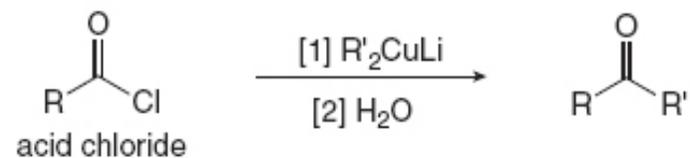


Sintesi di Chetoni

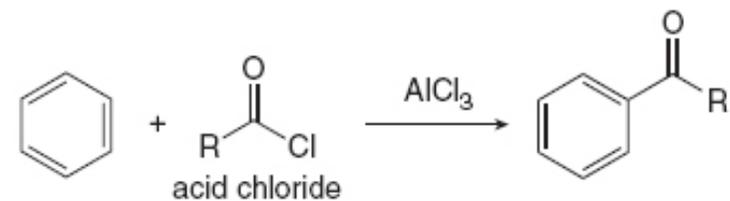
- By oxidation of 2° alcohols with Cr⁶⁺ reagents



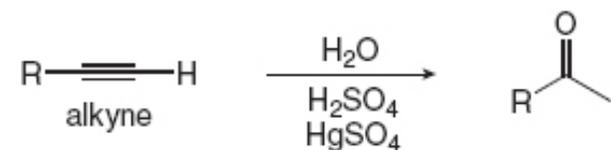
- By reaction of acid chlorides with organocuprates



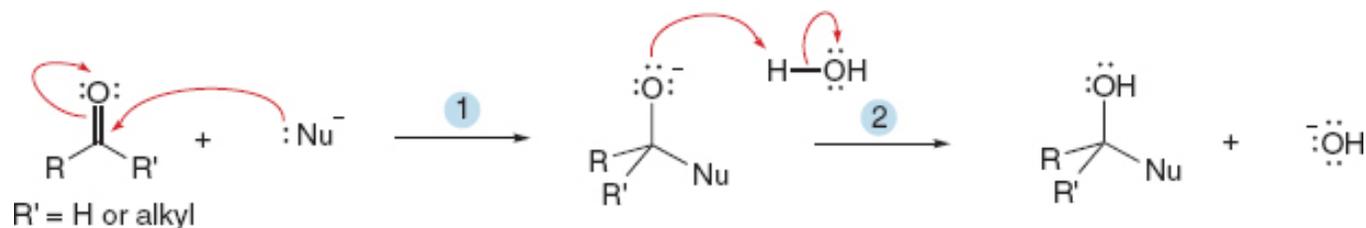
- By Friedel-Crafts acylation



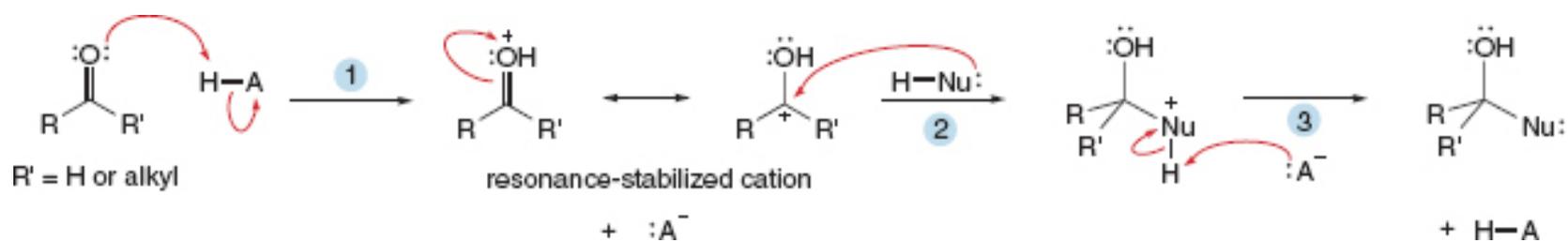
- By hydration of an alkyne



Reattività composti carbonilici – addizione nucleofila

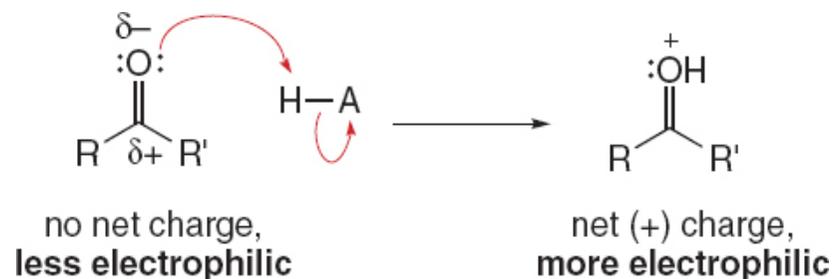


- 1 Attacco del nucleofilo al carbonio elettrofilo
- 2 Protonazione dell'alcolato per formare il prodotto di addizione



- 1 La protonazione dell'ossigeno carbonilico forma un catione stabilizzato per risonanza.
- 2-3 L'attacco nucleofilo e la deprotonazione formano il prodotto di addizione neutro. Il risultato complessivo è l'aggiunta di H e Nu al gruppo carbonile.

Reattività composti carbonilici – addizione nucleofila

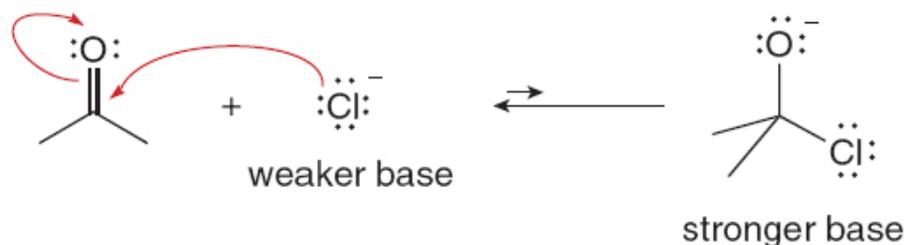


La protonazione rende il carbonile più elettrofilico

Qualsiasi reazione che coinvolga un gruppo carbonile e un acido forte inizia con la stessa prima fase: la protonazione dell'ossigeno carbonilico

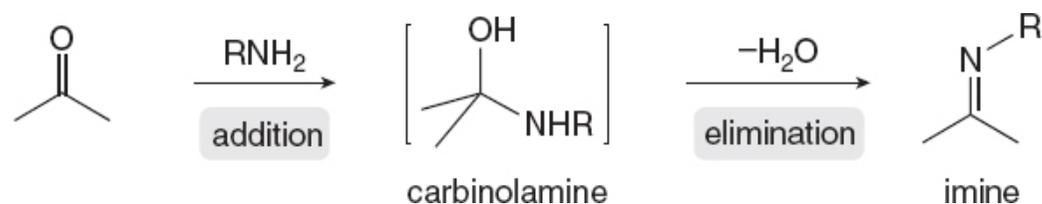
Il nucleofilo: influisce sul decorso della reazione

Alogenuri: Cl^- , Br^- , I^-

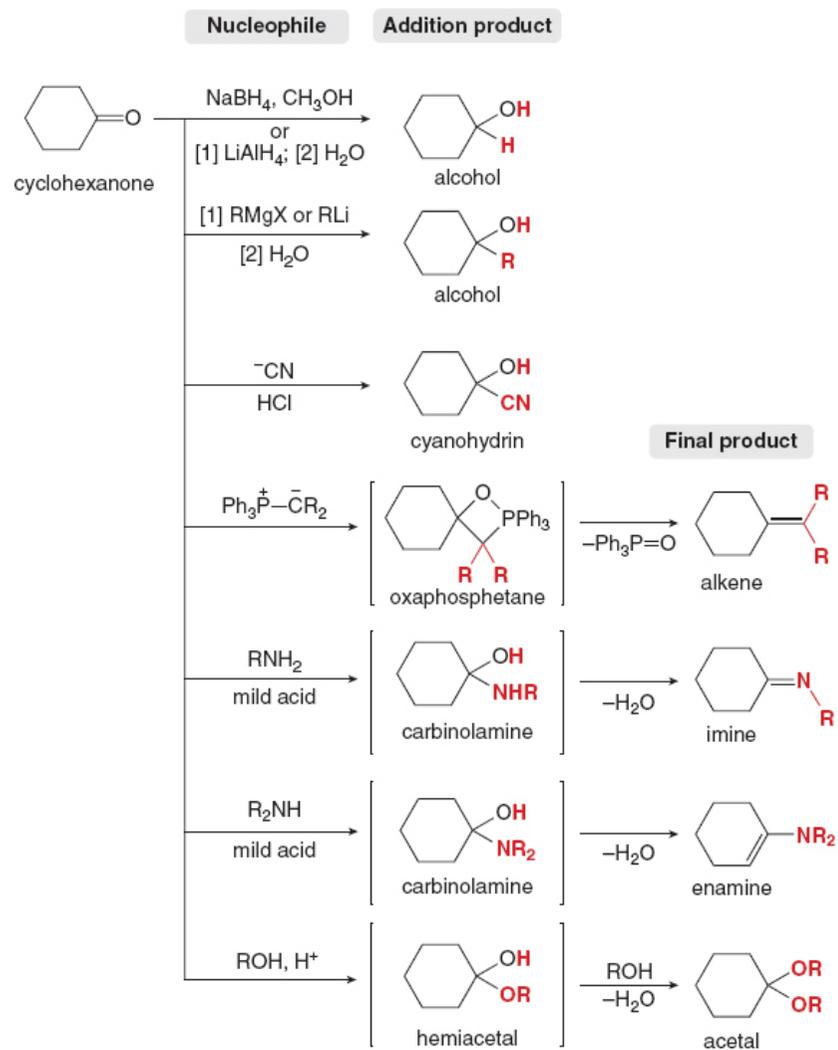


Equilibrio spostato a destra

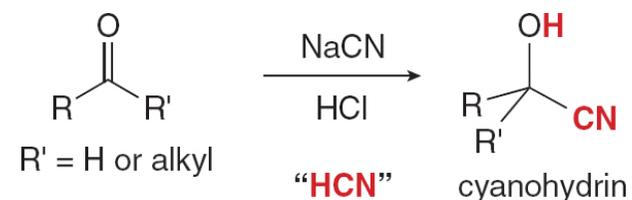
Ammine primarie: addizione-eliminazione



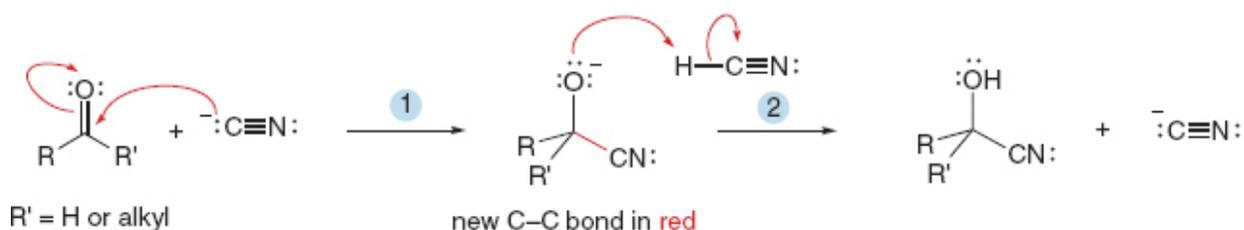
Addizione nucleofila a composti carbonilici: Reattività con diversi nucleofili



Addizione nitrili: sintesi di cianoidrine

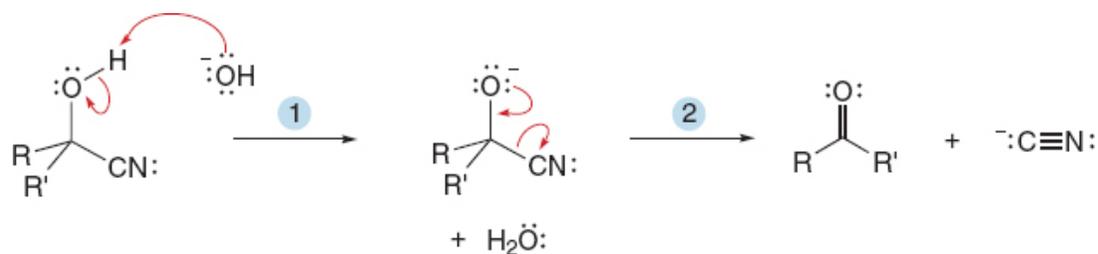


Meccanismo

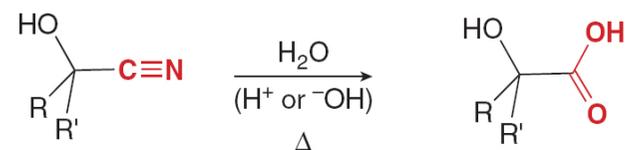


- 1 Attacco nucleofilo di -CN .
- 2 Protonazione dell'ossigeno da HCN.
HCN si forma dalla reazione acido-base di -CN con HCl

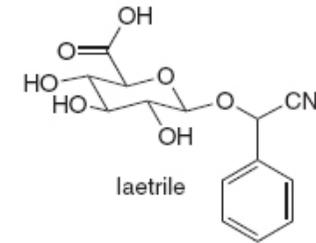
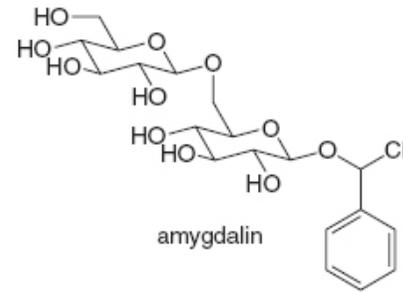
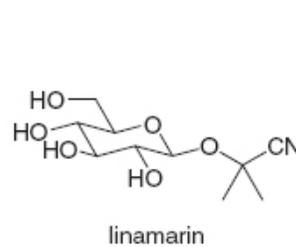
Reazione reversibile in ambiente basico



Idrolisi di nitrili ad acidi



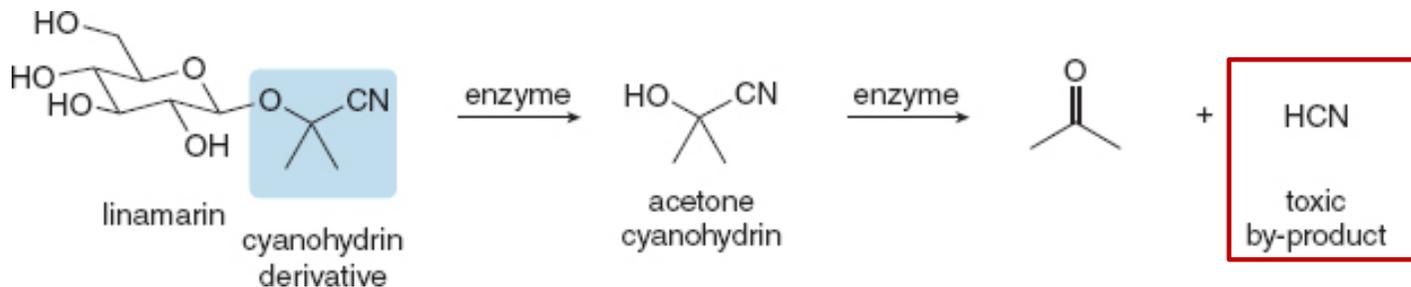
Cianoidrine in natura



La manioca viene ampiamente coltivata ed è stata introdotta in Africa dal Brasile da commercianti portoghesi nel XVI secolo.

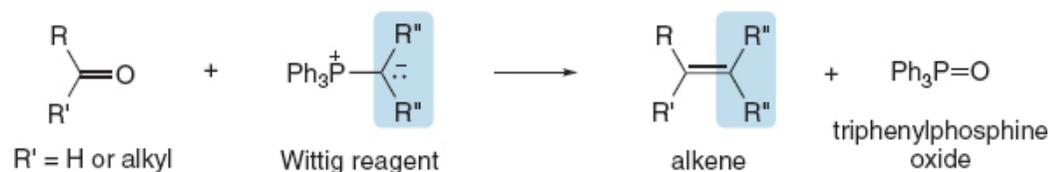
La radice sbucciata viene mangiata dopo ebollizione o tostatura.

Se la radice, che contiene **linamarina**, viene mangiata senza essere processata, può portare a malattia e morte a causa degli alti livelli di HCN prodotti

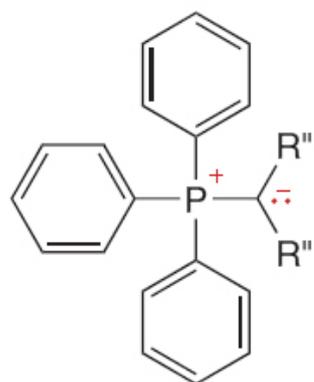


I noccioli di pesca e albicocca sono una fonte naturale dell'**amigdalina**

La reazione di Wittig

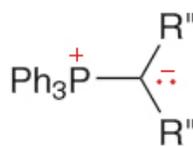


Reagente di Wittig: un organofosforo, anche chiamato fosforano



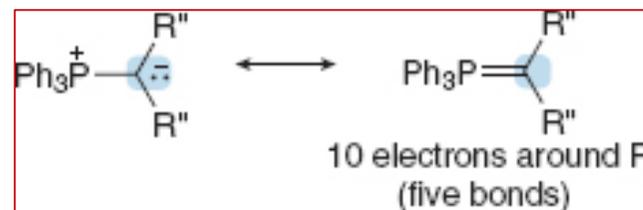
Wittig reagent

abbreviated as



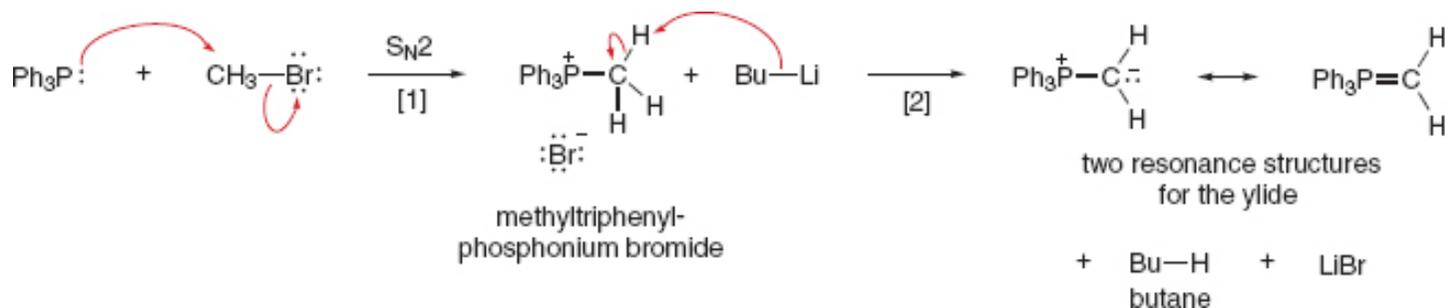
an ylide

(+) and (-) charges on adjacent atoms

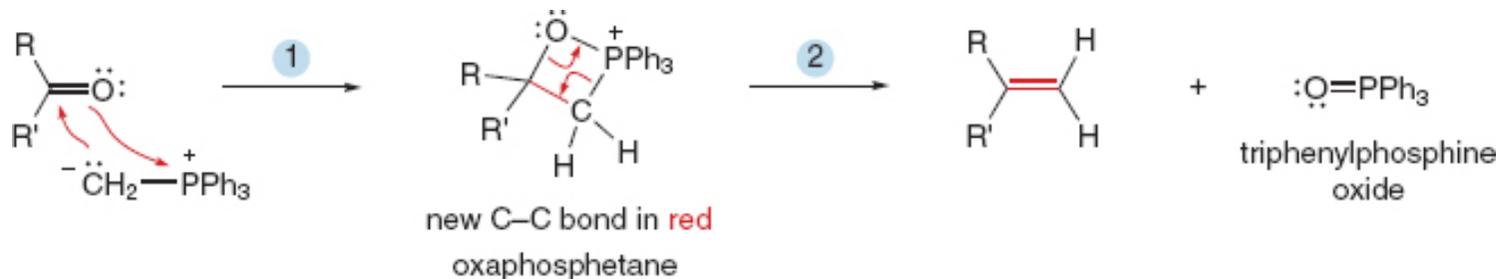


=

Reagente di Wittig: Sintesi



meccanismo



- 1 Il CH_2^- della ilide attacca il carbonio del carbonile mentre l'ossigeno carbonilico attacca l'atomo di P positivo. Questo passaggio genera un anello a quattro membri chiamato ossafosfetano o betaina
- 2 L'eliminazione dell'ossido di trifenilfosfina forma due nuovi legami π . $\text{P}=\text{O}$ è un legame molto forte, *driving force* per la reazione di Wittig

Nomenclatura degli eterocicli saturi

Per definire la nomenclatura di eterocicli saturi si divide il nome in tre parti:

Eteroatomo **dimensioni dell'anello** **grado di insaturazione**

az (N)

oss (O)

ti (S)

fosf (P)

ir = 3

et = 4

ol = 5

= 6

ep = 7

oc = 8

ene o ine se insaturi

idine o ane se saturi

Az-ir-idina

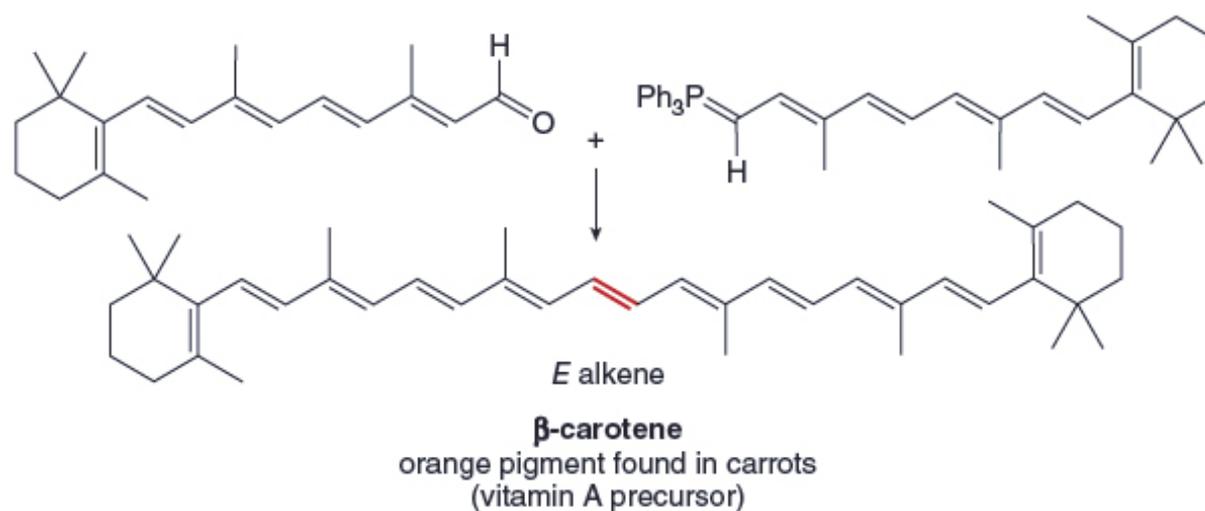
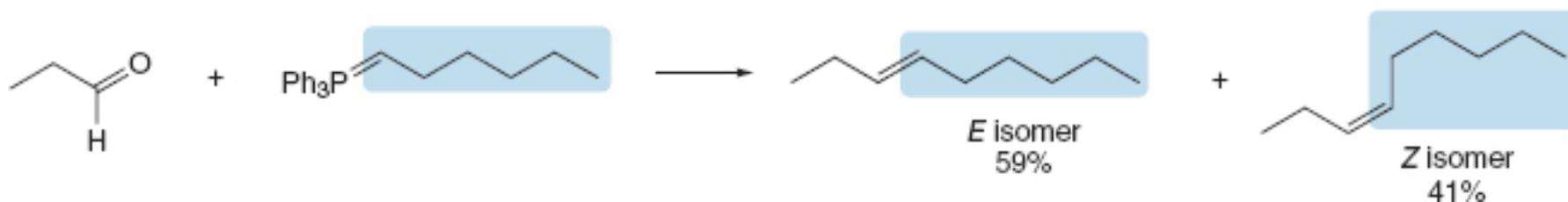
ossafosf-et-ano

ossati-et-ano

oss-ir-ano

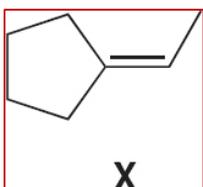
di-oss-ol-ano

Reazione di Wittig: stereoselezione

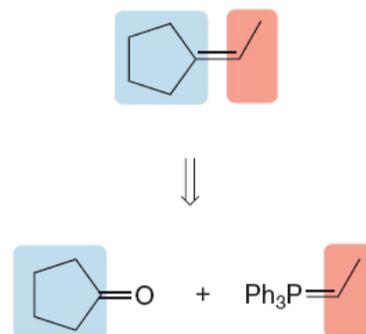


- The more stable *E* alkene is the major product in this Wittig reaction.

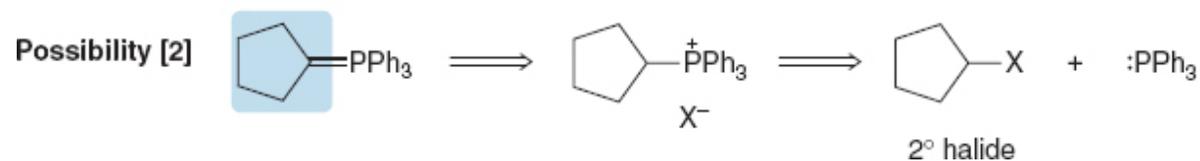
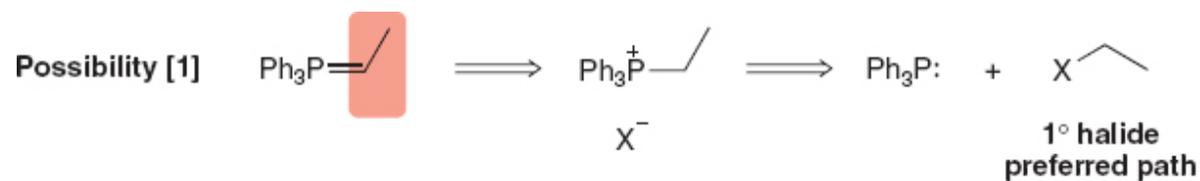
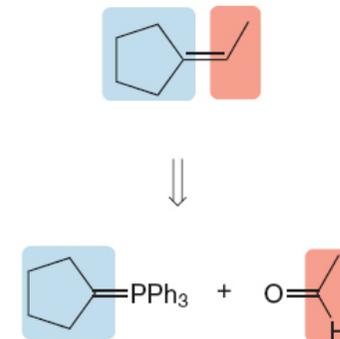
Reazione di Wittig: approccio retrosintetico



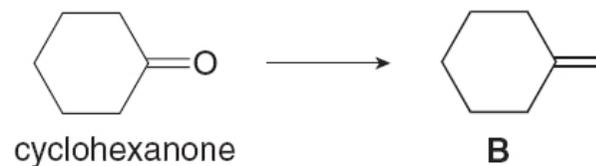
Possibility [1]



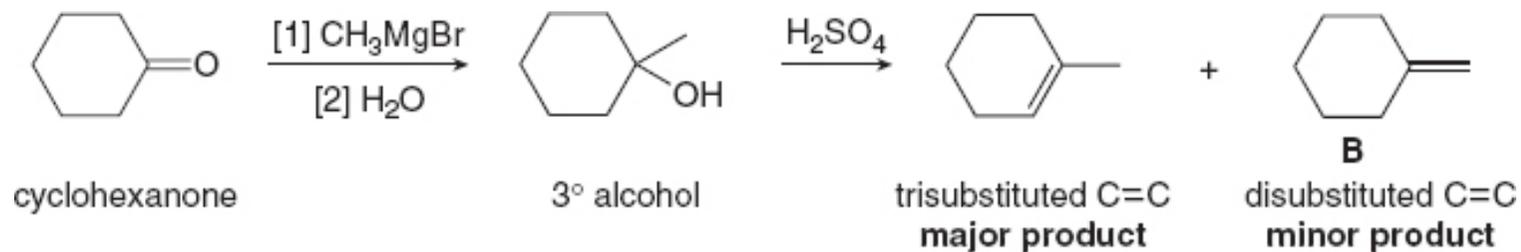
Possibility [2]



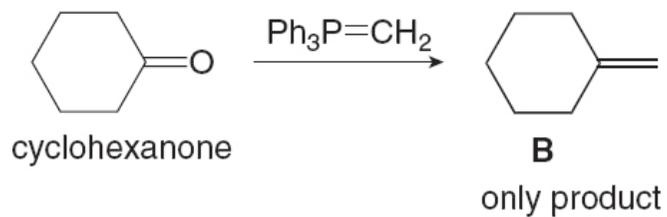
Sintesi del metilencicloesano a partire dal cicloesanoone:



Via a

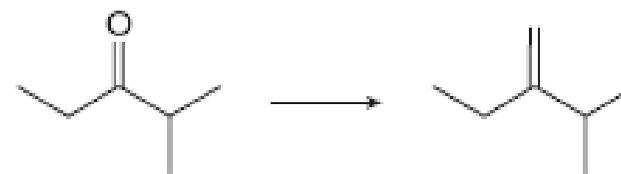
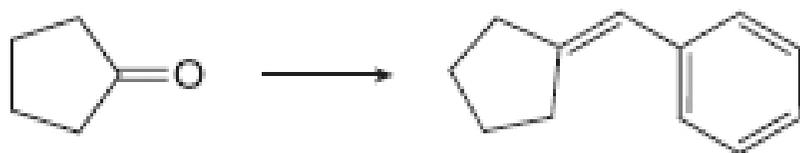


Via b



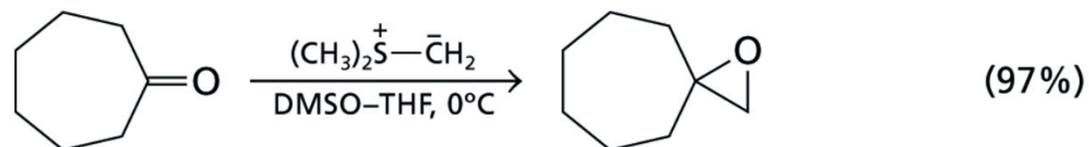
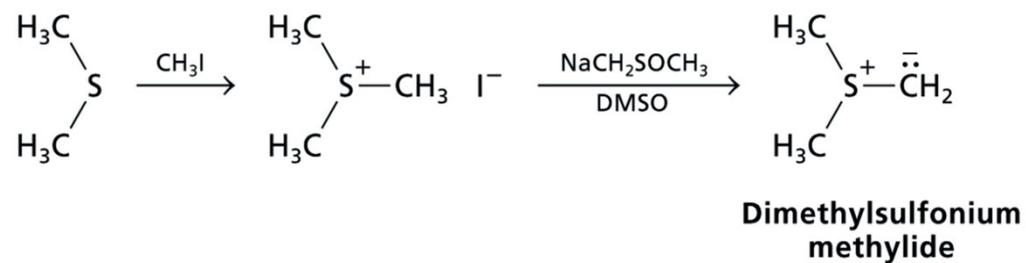
Esercizi:

Proporre due vie di sintesi per i seguenti alcheni:

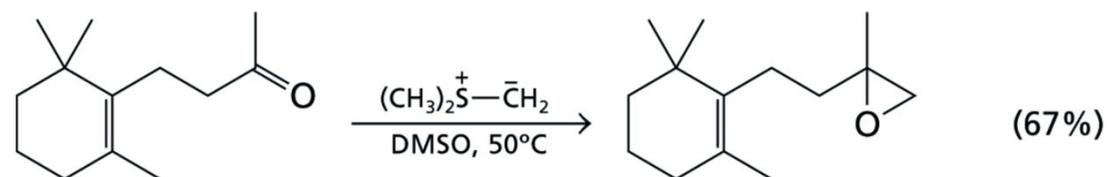


Ilidi dello zolfo: sintesi di epossidi

Sintesi:

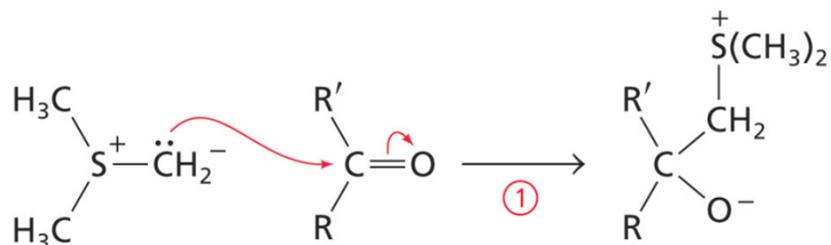


Reattività con chetoni

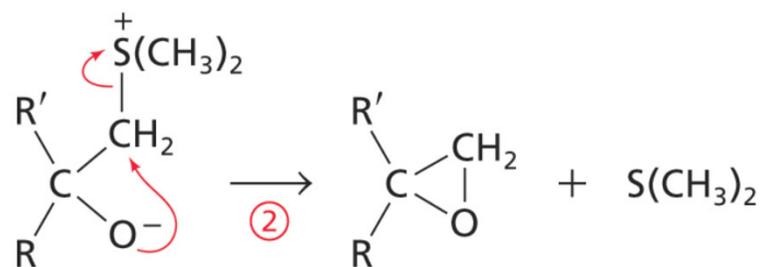


© Copyright 2006,
University Science Books

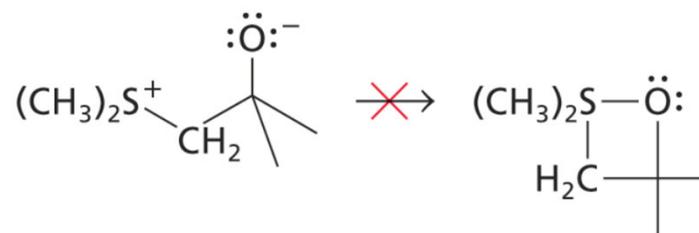
sintesi di epossidi da chetoni: meccanismo



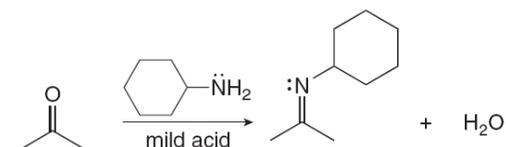
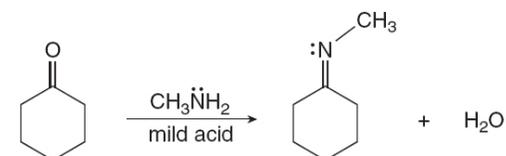
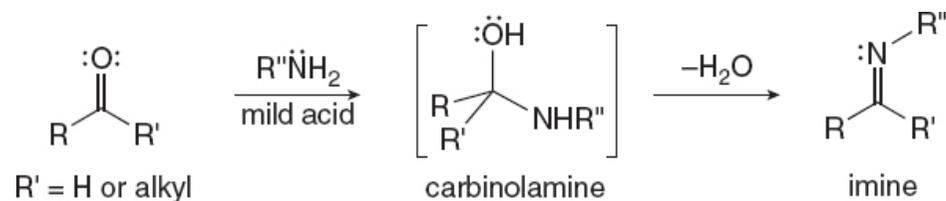
2. Attacco nucleofilo dell'alcolato al carbonio elettrofilo con uscita di Me_2S , $\text{S}_{\text{N}}2$ intramolecolare



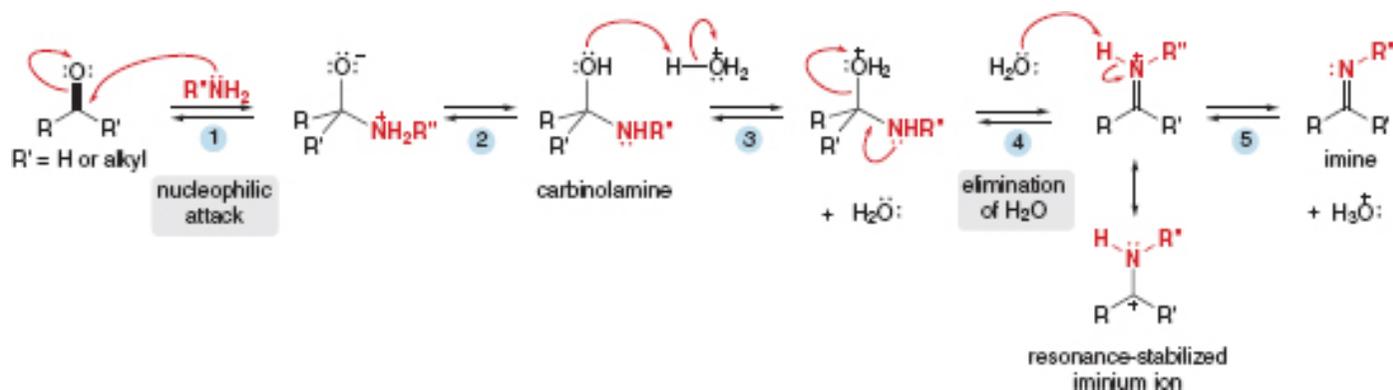
In questo caso non si forma l'intermedio ossatietano



Reazione con ammine primarie: sintesi di immine

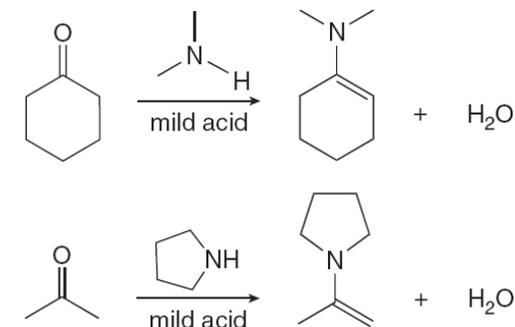
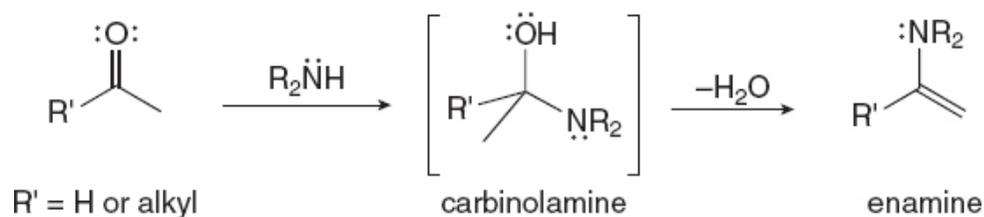


Meccanismo

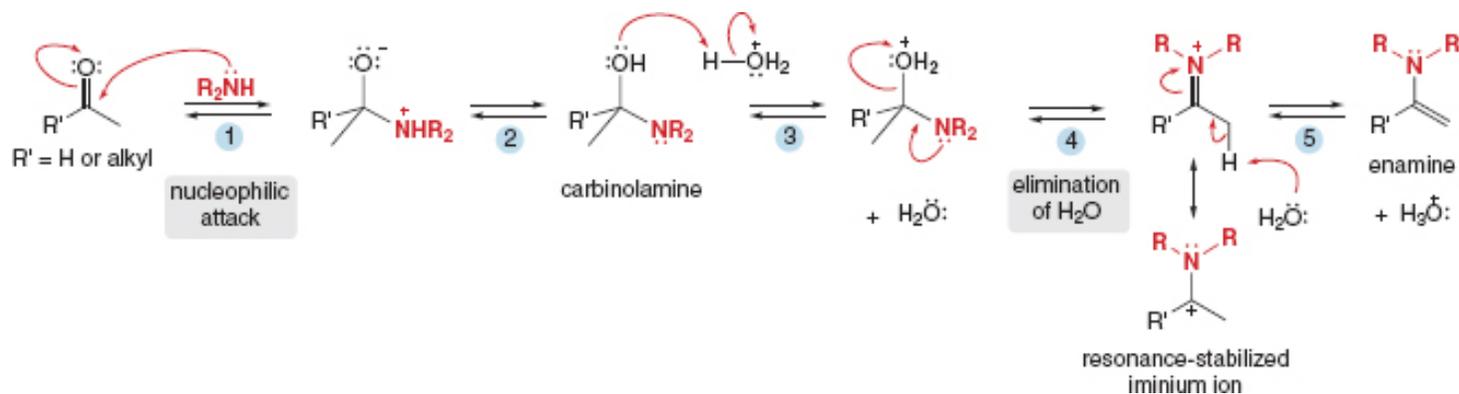


- 1-2 • L'attacco nucleofilo dell'ammina per portare alla carbinolamina.
- 3 • La protonazione del gruppo OH
- 4 • La perdita di H₂O e formazione di uno ione imminio stabilizzato per risonanza.
- 5 • La deprotonazione forma l'immina.

Reazione con ammine secondarie: sintesi di enammine

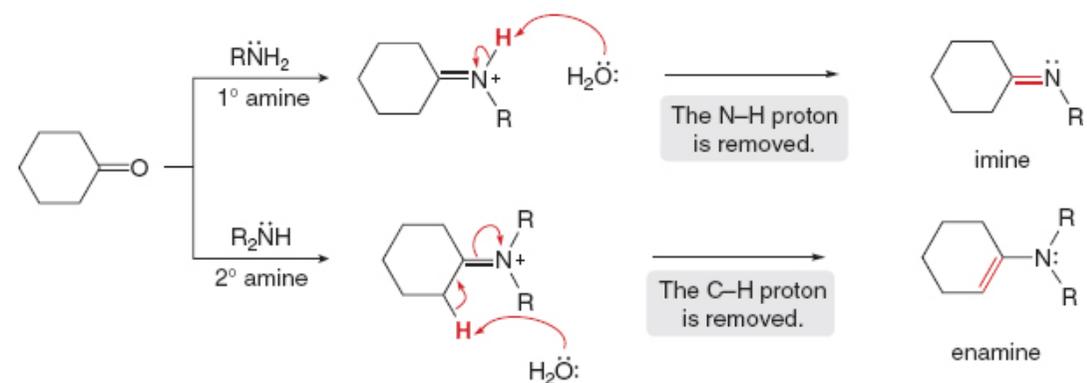


Meccanismo



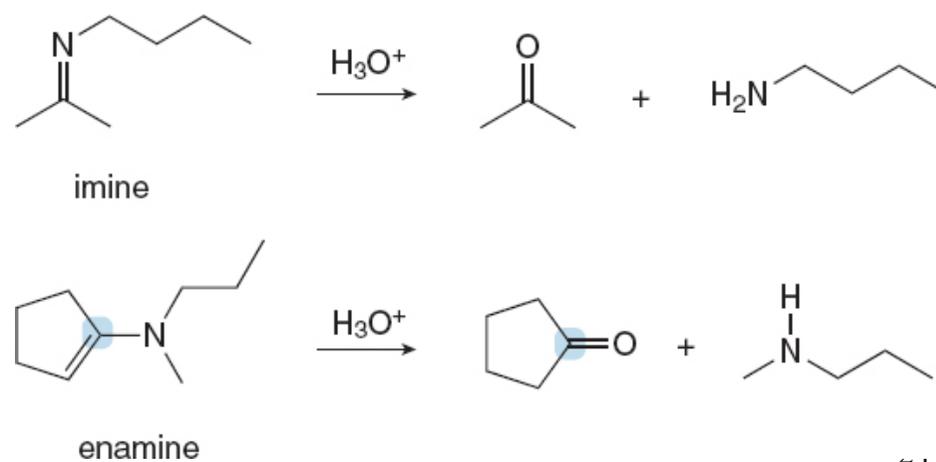
- 1-2 • L'attacco nucleofilo dell'ammina per portare alla carbinolamina.
- 3 • La protonazione del gruppo OH
- 4 • La perdita di H_2O e formazione di uno ione imminio stabilizzato per risonanza.
- 5 • Deprotonazione al carbonio in alfa e formazione dell'enamina

Sintesi di immine e enammine: confronto



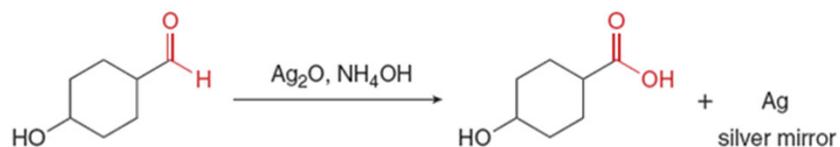
- With a **1° amine**, the intermediate iminium ion still has a proton on the N atom that may be removed to form a C=N.
- With a **2° amine**, the intermediate iminium ion has no proton on the N atom. A proton must be removed from an adjacent C-H bond, and this forms a C=C.

Immine e enammine: idrolisi

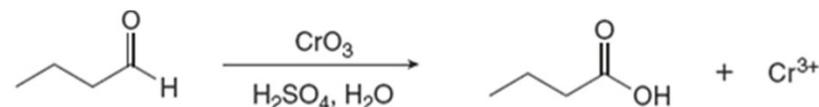


Ossidazione di Baeyer-Villiger: sintesi di esteri

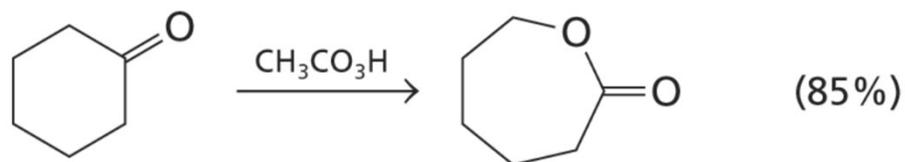
Aldeidi possono essere ossidate a acidi carbossilici



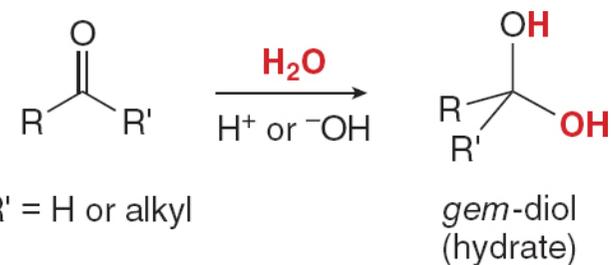
Only the aldehyde is oxidized.



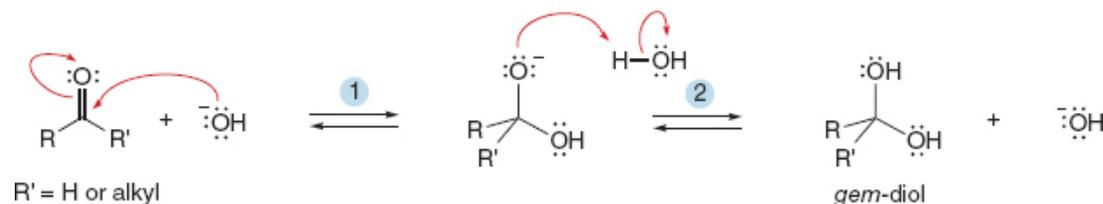
In opportune condizioni chetoni possono essere ossidati a esteri (reazione di Baeyer-Villiger)



Reazione con acqua: idratazione

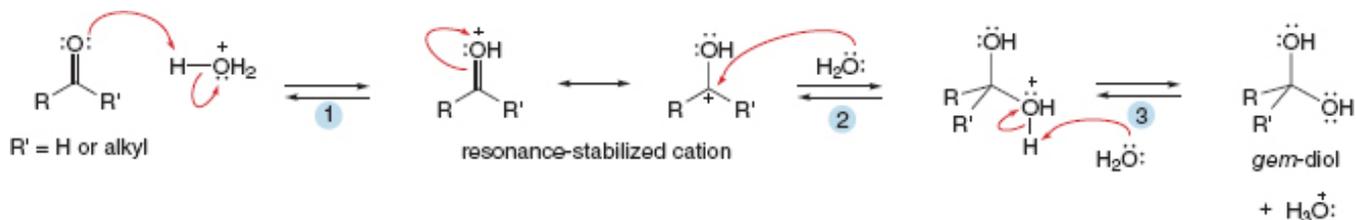


Meccanismo (catalisi basica)



- 1 • L'attacco nucleofilo dello ione ossidrilico, rottura del doppio legame con formazione dell'alcolato
- 2 • Protonazione

Meccanismo (catalisi acida)

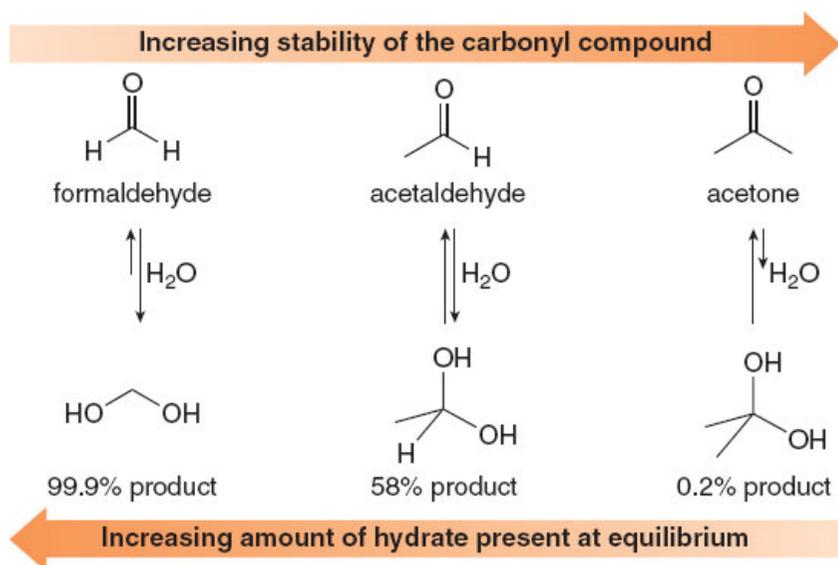


- 1 • Protonazione ossigeno del carbonile
- 2-3 • L'attacco nucleofilo dell'acqua e deprotonazione

La base converte H_2O in ^-OH , un nucleofilo più forte

L'acido protona il gruppo carbonile, rendendolo più elettrofilo nei confronti dell'attacco nucleofilo

Termodinamica formazione forma idrata



I gruppi donatori di elettroni vicino al carbonio carbonile stabilizzano il carbonile, diminuendo la quantità di idrato all'equilibrio.

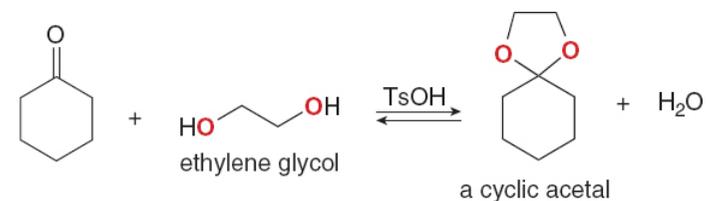
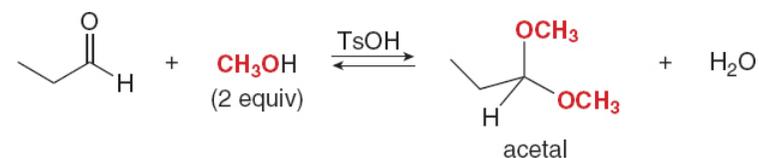
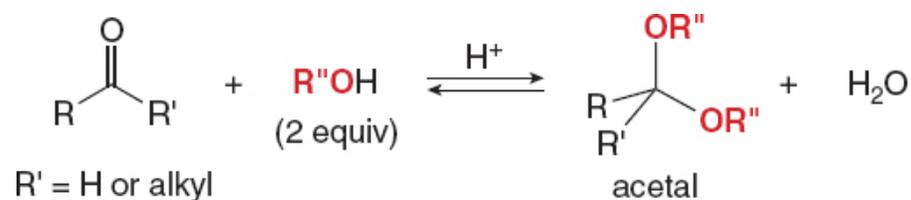
I gruppi che elettrone-attrattori vicino al carbonile destabilizzano il carbonile, aumentando la quantità di idrato all'equilibrio

Carbonyl compound	<chem>CC(=O)C</chem>	<chem>CC=O</chem>	<chem>C=O</chem>	<chem>Cl3C=O</chem>	<chem>F3C=O</chem>
% Hydrate at equilibrium	$\ll 0.1$	58	100 ¹⁾	100 ²⁾	100 ²⁾

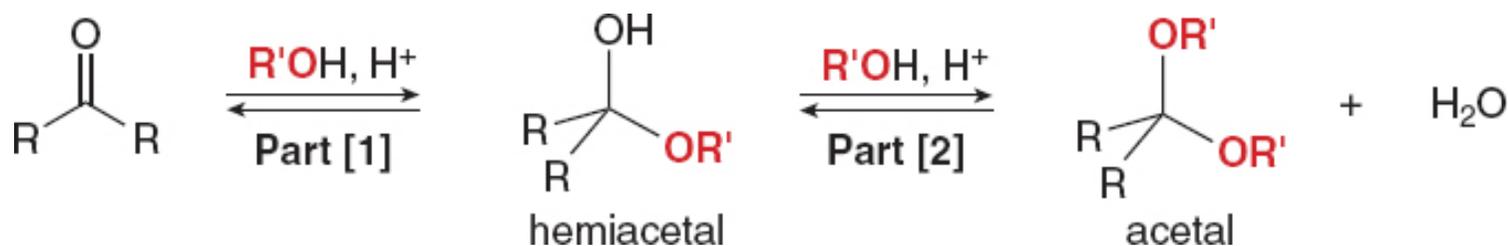
¹⁾ Not isolable. ²⁾ Isolable.

Il ciclopropanone forma idrati stabili. Perché la forma idrata è più stabile del chetone?

Reazione con alcoli: sintesi di acetali



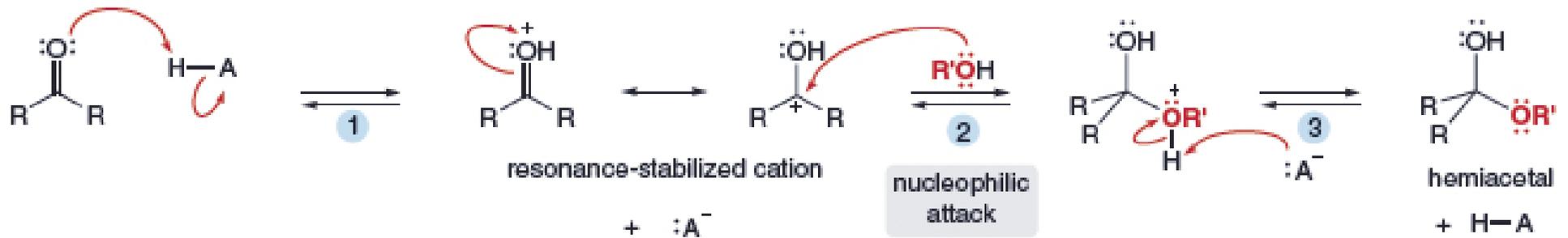
Meccanismo (acido catalizzato)



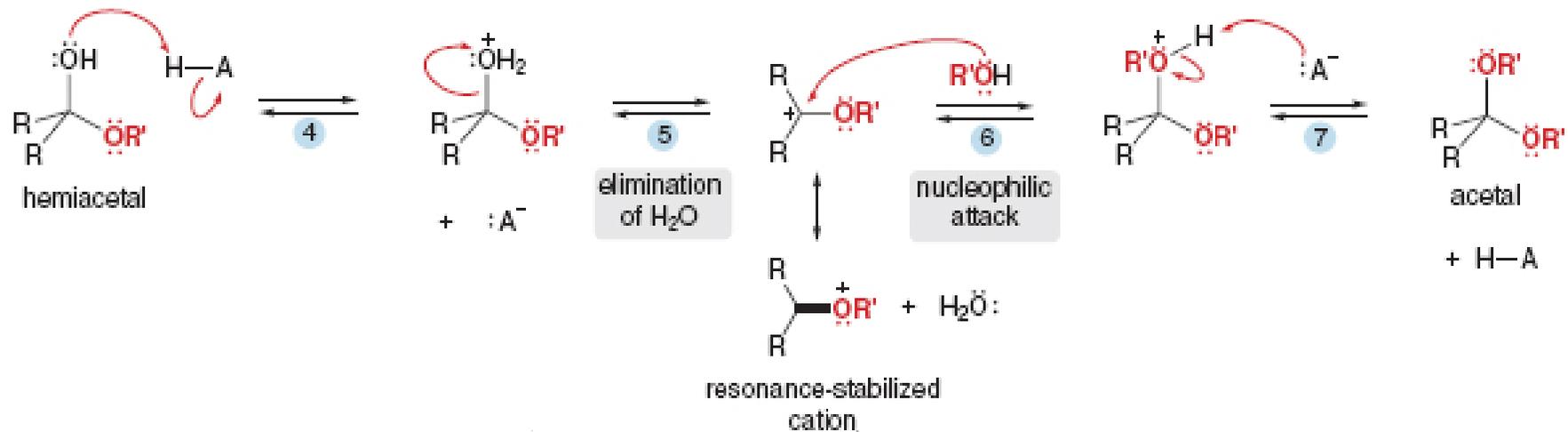
Reazione di equilibrio

Sintesi acetal: meccanismo

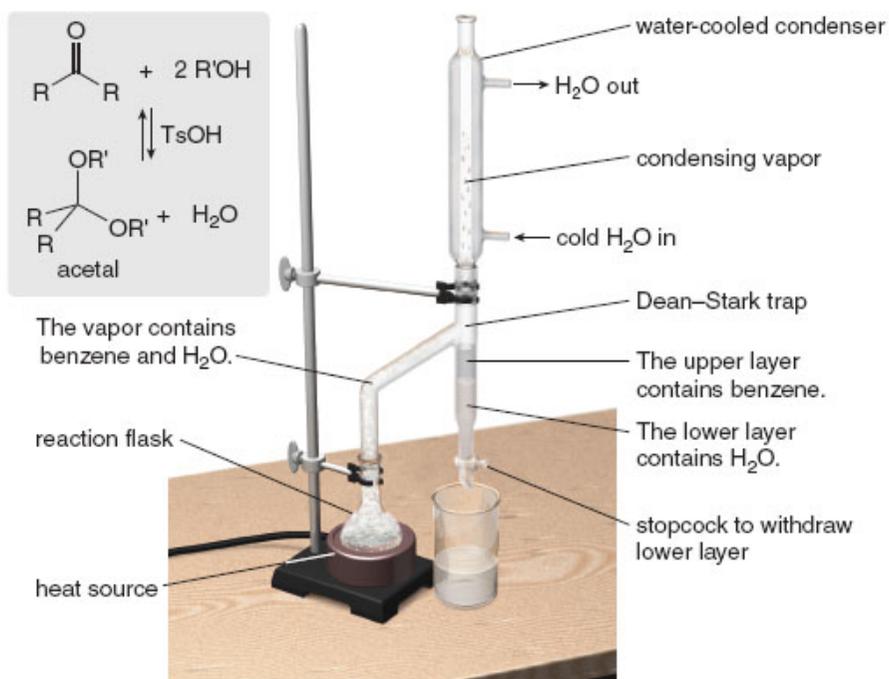
Formazione dell'emiacetale



Formazione dell'acetale



Sintesi di acetali (trappola di Dean-Stark)

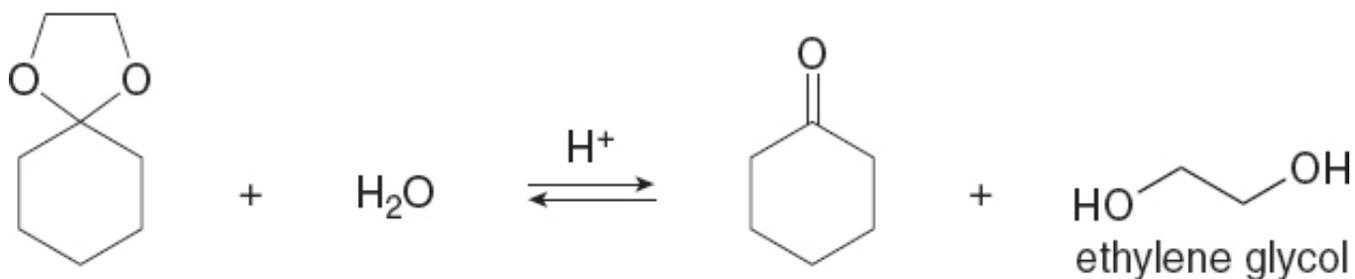
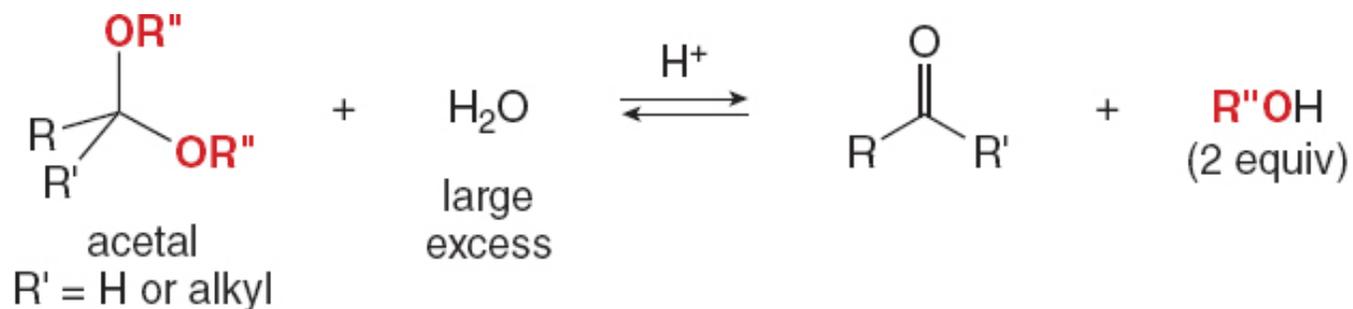


Si può anche utilizzare toluene

- **A Dean-Stark trap is an apparatus used for removing water from a reaction mixture.** To use a Dean-Stark trap to convert a carbonyl compound to an acetal:

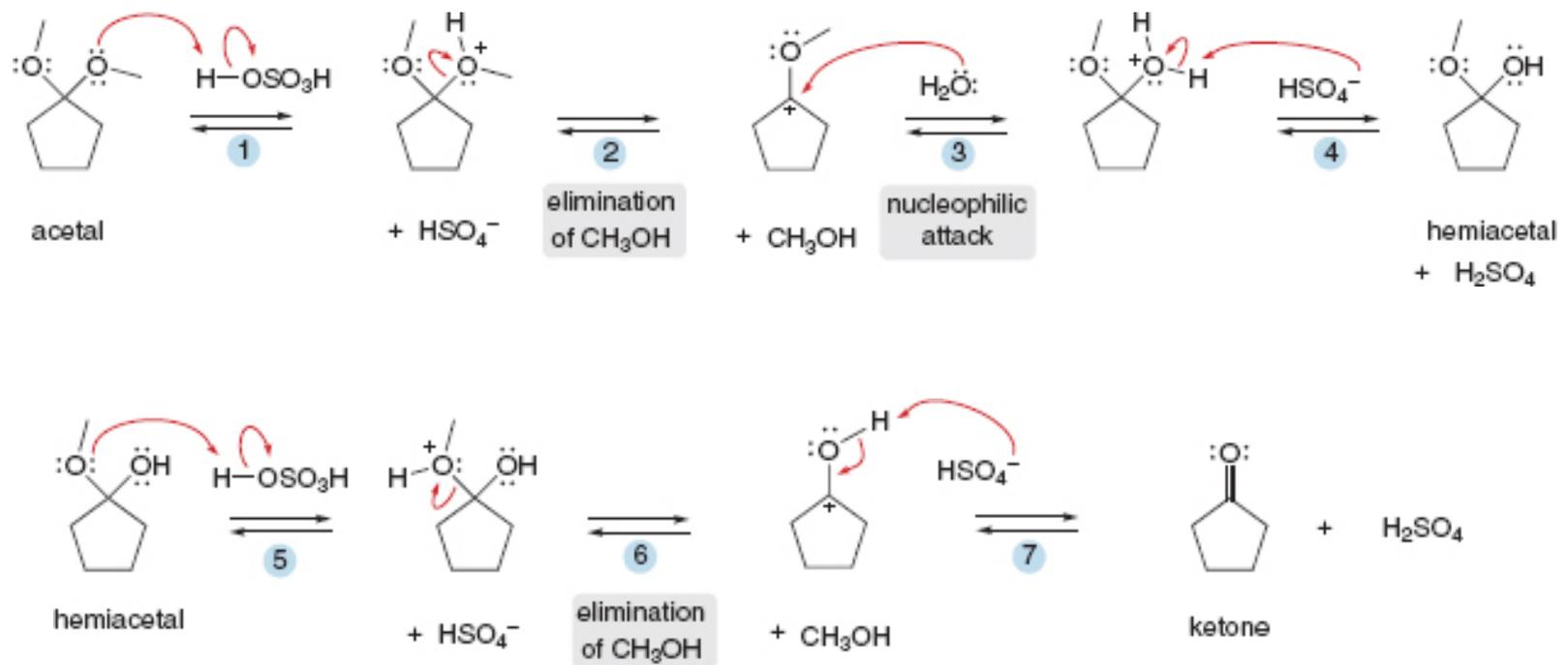
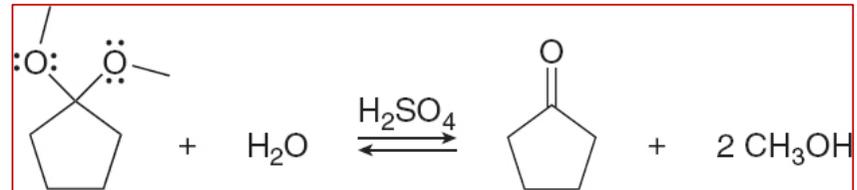
The carbonyl compound, an alcohol, and an acid are dissolved in benzene. As the mixture is heated, the carbonyl compound is converted to the acetal with water as a by-product. Benzene and water co-distill from the reaction mixture. When the hot vapors reach the cold condenser, they condense, forming a liquid that then collects in the glass tube below. Water, the more dense liquid, forms the lower layer, so that as it collects, it can be drained through the stopcock into a flask. In this way, water can be removed from a reaction mixture, driving the equilibrium.

Idrolisi degli acetal



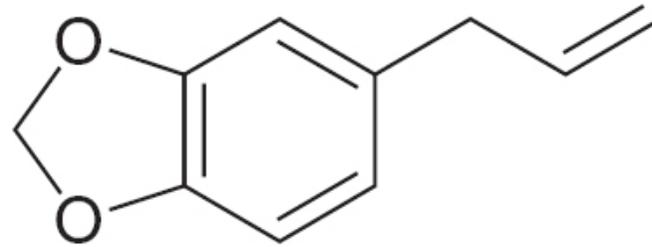
Meccanismo inverso della reazione di formazione degli acetal

Idrolisi degli acetal



Meccanismo inverso della reazione di formazione degli acetal

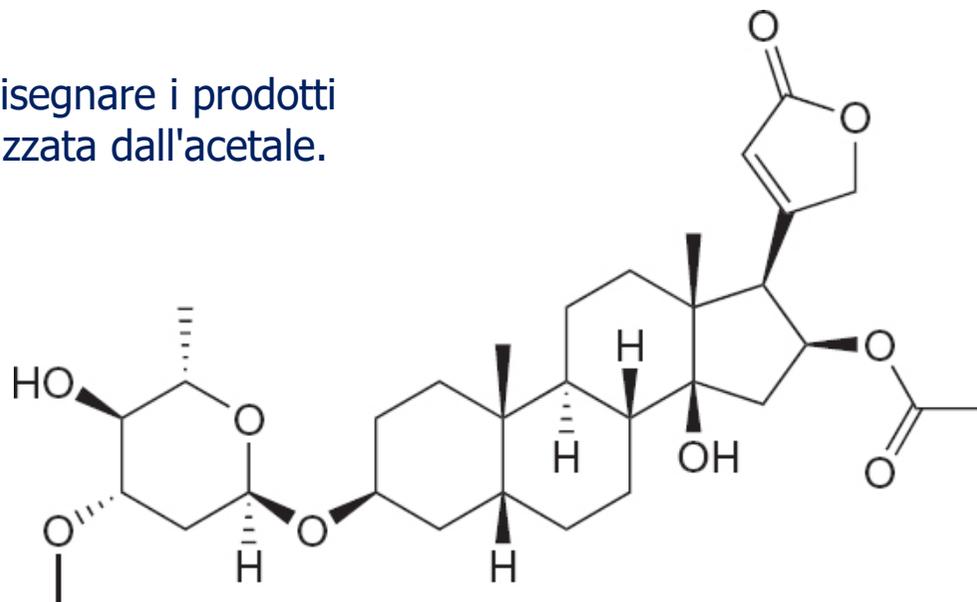
Il safrolo è un acetale naturale isolato dalle piante di sassofrasso. Un tempo utilizzato come un comune additivo alimentare nella root beer e in altre bevande, ora è vietato perché cancerogeno. Quali composti si formano quando il safrolo viene idrolizzato con acido acquoso?



safrolo



Identificare l'acetale in oleandrina e disegnare i prodotti che si formano dall'idrolisi acido catalizzata dall'acetale.



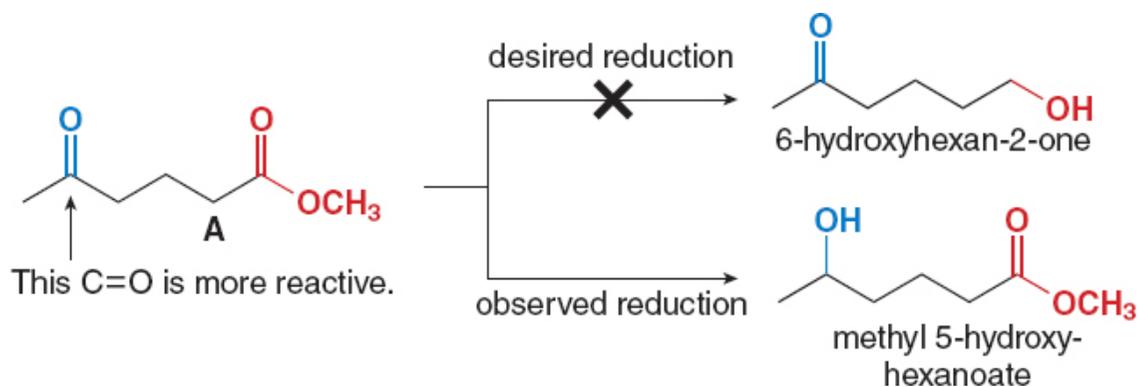
oleandrin

L'oleandrina, un glicoside cardiaco tossico utilizzato in alcuni paesi per il trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia, è ottenuto dalla linfa della pianta di oleandro (*Nerium oleander*), una pianta ornamentale comune nelle regioni tropicali e subtropicali.

<https://app.wooclap.com/events/GML07/0>



Acetali come gruppi protettori di funzioni C=O

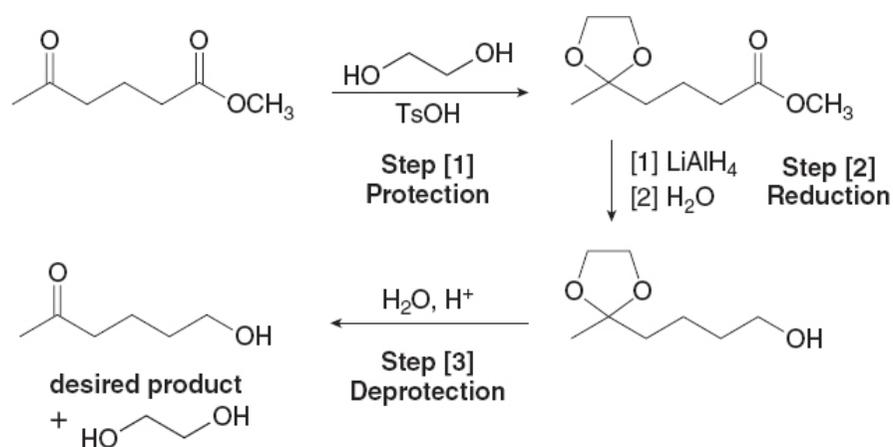


Come posso ridurre solamente l'estere?

Utilizzo di un gruppo protettore

- [1] Proteggo il gruppo funzionale interferente: il chetone carbonile.
- [2] Eseguo la reazione desiderata: la riduzione.
- [3] Rimuovo il gruppo di protezione.

Acetali come gruppi protettori di funzioni C=O

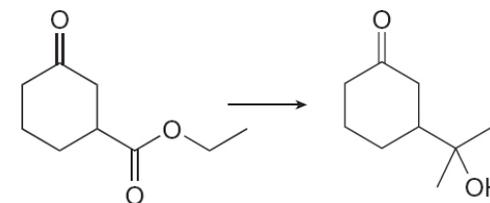


[1] Il chetone è protetto come acetale ciclico ($\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ e TsOH)

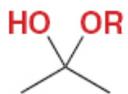
[2] Riduzione dell'estere con LiAlH_4 , seguita dal trattamento con H_2O .

[3] L'acetale viene quindi riconvertito in un gruppo carbonile con acido acquoso.

Come usereste un gruppo protettore per realizzare la seguente trasformazione?



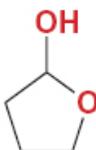
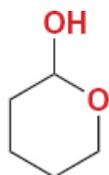
Emiacetali ciclici



hemiacetal

One C is bonded to:

- an **OH** group
- an **OR** group



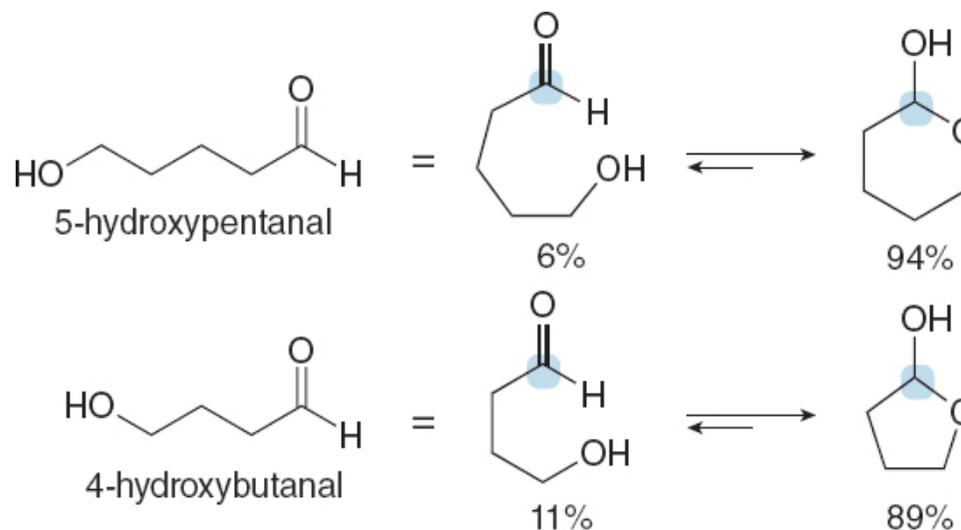
cyclic hemiacetals

Each C is bonded to:

- an **OH** group
- an **OR** group that is part of a ring

Gli emiacetali ciclici (anelli a 5 o 6 membri) sono composti stabili ed isolabili

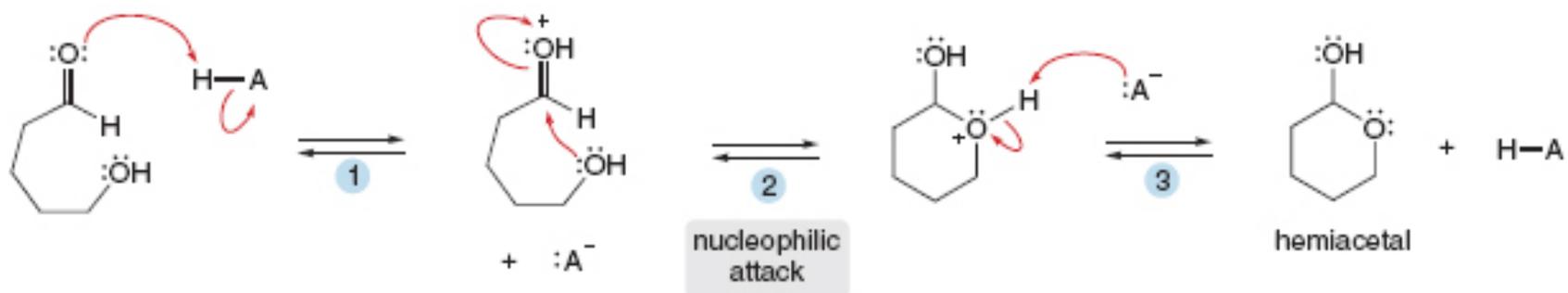
Sintesi



[Equilibrium proportions of each compound are given.]

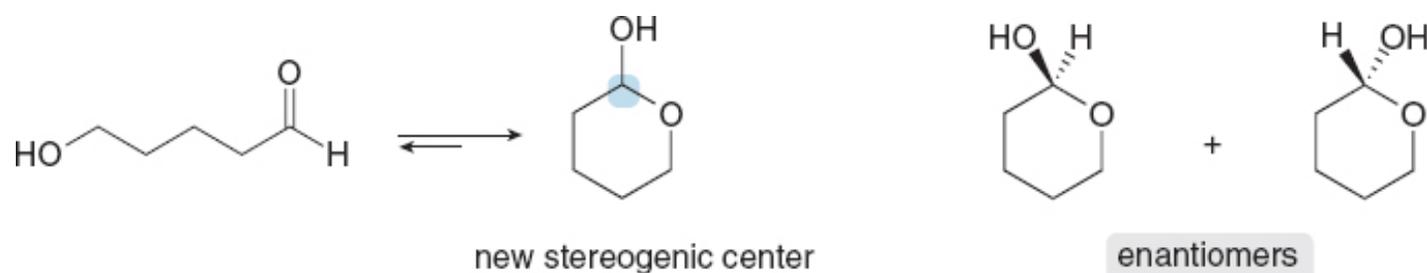
Formazione emiacetali ciclici acido catalizzata

Meccanismo e stereochimica

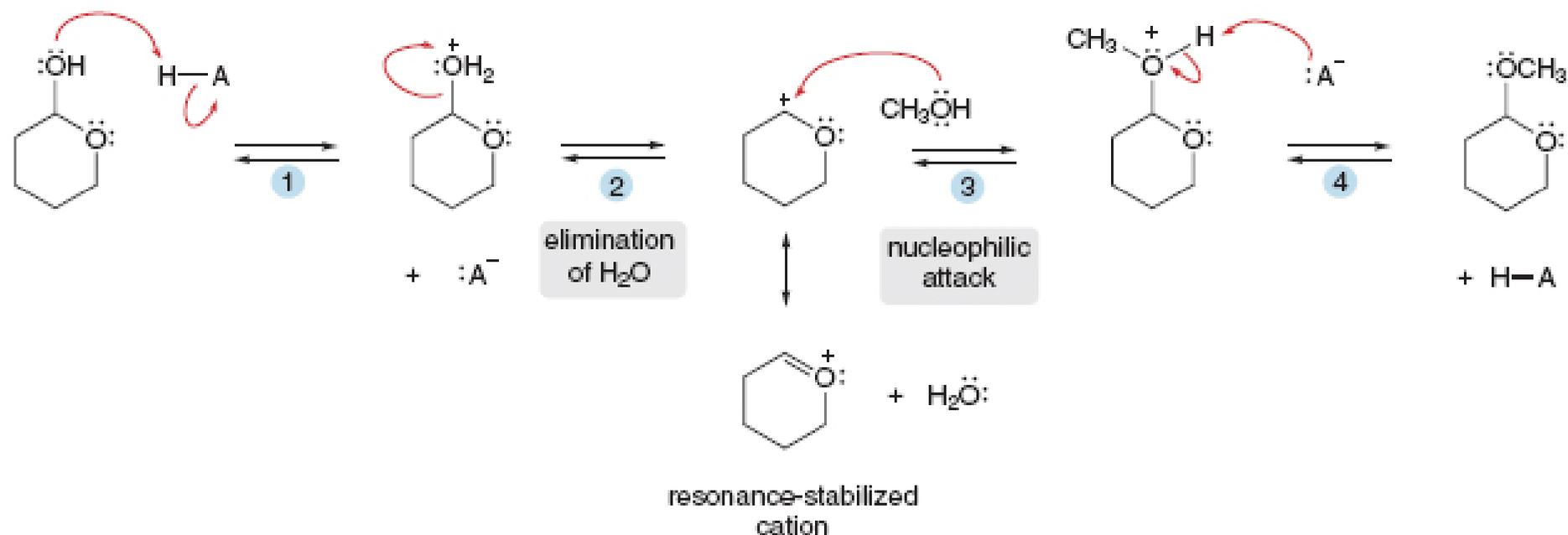


1-2 Protonazione del carbonile e attacco nucleofilo intramolecolare dell'-OH

3 Deprotonazione

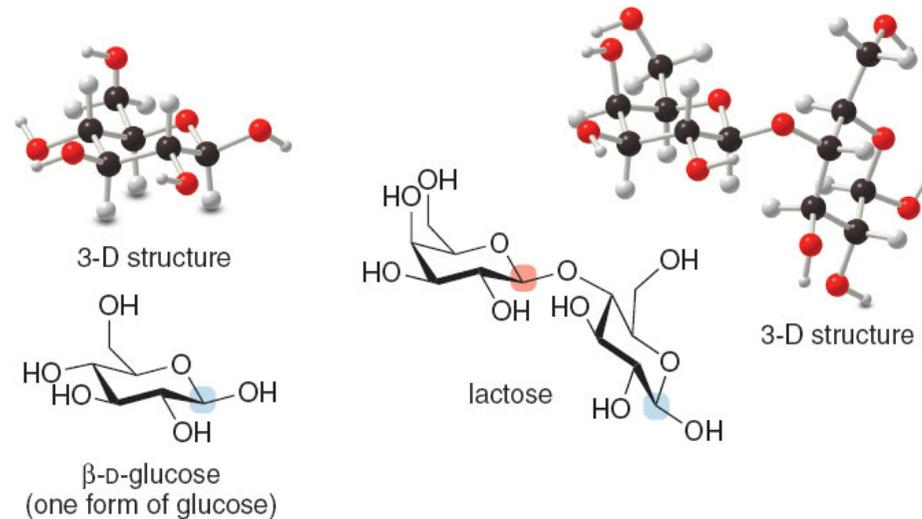


Formazione acetali da emiacetali ciclici



- 1 Protonazione del gruppo OH dell'emiacetale
- 2 Formazione di un carbocatione stabilizzato per perdita di H₂O
- 3 - 4 Attacco nucleofilo di MeOH seguito dalla perdita di un protone

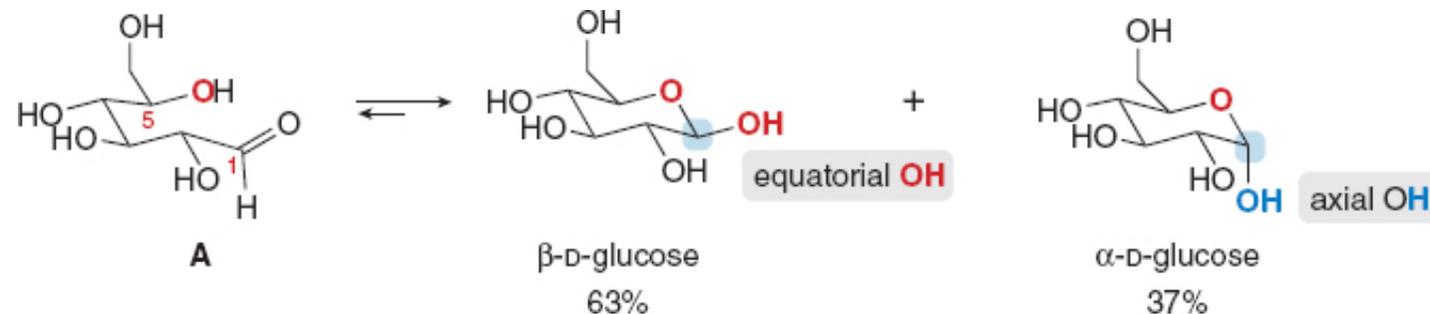
I Carboidrati



I carboidrati, comunemente indicati come zuccheri e amidi, sono poli-idrossi aldeidi e chetoni

Con le **proteine**, **acidi grassi** e **nucleotidi**, formano uno dei quattro gruppi principali di biomolecole responsabili della struttura e della funzione di tutte le cellule viventi

I Carboidrati – molecole chirali

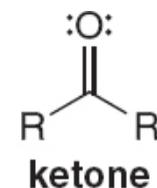
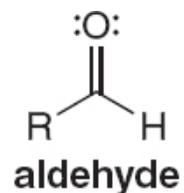
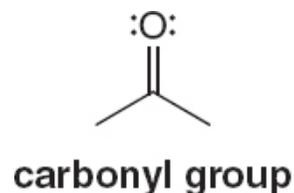


Quando il gruppo OH su C5 è il nucleofilo, si forma un anello a sei membri (dimensione di anello preferita)

Si forma un nuovo stereocentro

Il nuovo gruppo OH dell'emiacetale può occupare la posizione equatoriale o assiale. I due diastereoisomeri vengono chiamati anomeri β (OH equatoriale) o α (OH assiale)

Aldeidi e chetoni

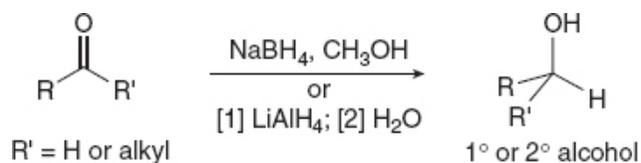


- Aldeidi e chetoni contengono un gruppo carbonile legato solo ad atomi H o gruppi R. Il carbonio carbonile è ibridizzato sp^2 e planare trigonale
- Le aldeidi sono identificate dal suffisso -al, mentre i chetoni sono identificati dal suffisso -one
- Aldeidi e chetoni sono composti polari che mostrano interazioni dipolo-dipolo

La reattività principale riguarda l'addizione di nucleofili al carbonile, che può essere seguita da una reazione di eliminazione a seconda del nucleofilo utilizzato

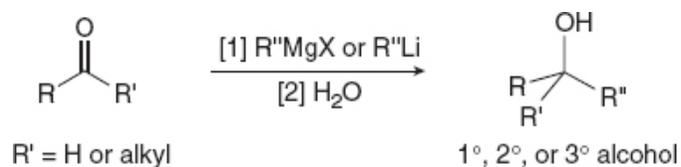
Aldeidi e chetoni

Addizione di idruri (H^-)



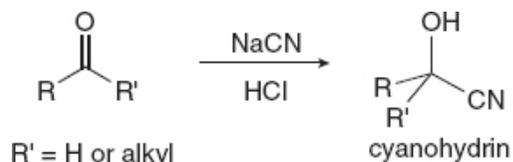
- The mechanism has two steps.
- H^- adds to the planar $\text{C}=\text{O}$ from both sides.

Addizione di Organometallici (R^-)



- The mechanism has two steps.
- $(\text{R}'')^-$ adds to the planar $\text{C}=\text{O}$ from both sides.

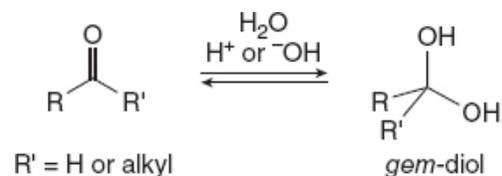
Addizione di cianuro (^-CN)



- The mechanism has two steps.
- ^-CN adds to the planar $\text{C}=\text{O}$ from both sides.

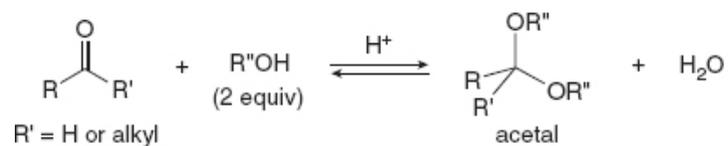
Aldeidi e chetoni

Addizione di acqua - idratazione



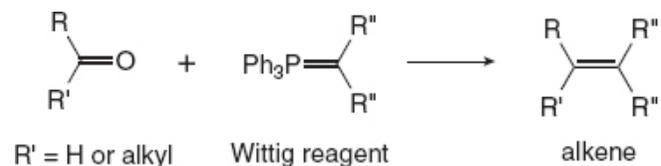
- The reaction is reversible. Equilibrium favors the product only with less stable carbonyl compounds (e.g., H₂CO and Cl₃CCHO).
- The reaction is catalyzed by either H⁺ or ⁻OH.

Addizione di alcoli (ROH)



- The reaction is reversible.
- The reaction is catalyzed by acid.
- Removal of H₂O drives the equilibrium to favor the products.

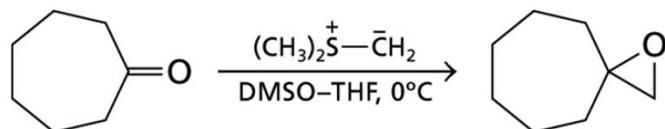
Reazione di Wittig



- The reaction forms a new C–C σ bond and a new C–C π bond.
- Ph₃P=O is formed as by-product.

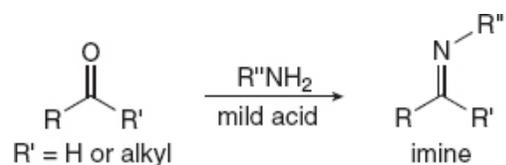
Aldeidi e chetoni

Reazione con ilidi dello zolfo



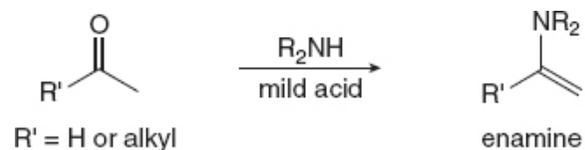
- Si forma un epossido, un nuovo legame C-C e C-O
- Si forma DMS come sottoprodotto

Addizione di ammine primarie – sintesi di immine



- The reaction is fastest at pH 4–5.
- The intermediate carbinolamine is unstable, and loses H_2O to form the $\text{C}=\text{N}$.

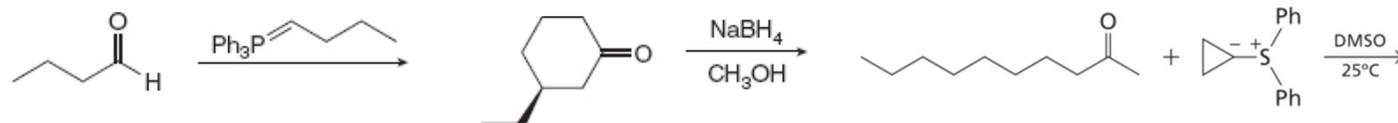
Addizione di ammine secondarie – sintesi di enammine



- The reaction is fastest at pH 4–5.
- The intermediate carbinolamine is unstable, and loses H_2O to form the $\text{C}=\text{C}$.

Esercizi

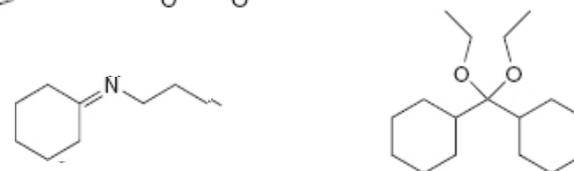
Disegna tutti gli stereoisomeri che si formano dalle seguenti reazioni



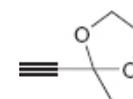
Quali prodotti si formano per idrolisi con acido acquoso?



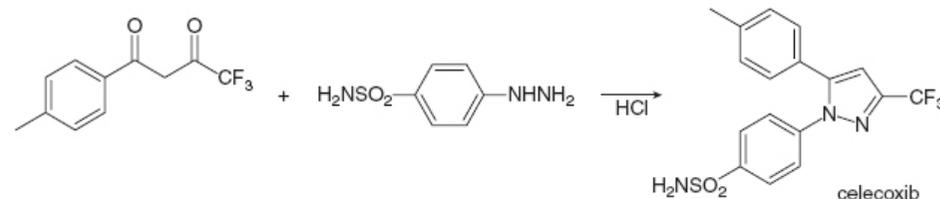
Elaborare una sintesi dal cicloesene e alcoli organici. È possibile utilizzare qualsiasi altro reagente organico o inorganico.



Elaborare una sintesi per il seguente composto dall'etanolo come unica fonte di atomi di carbonio. Puoi usare qualsiasi altro reagente organico o inorganico a scelta



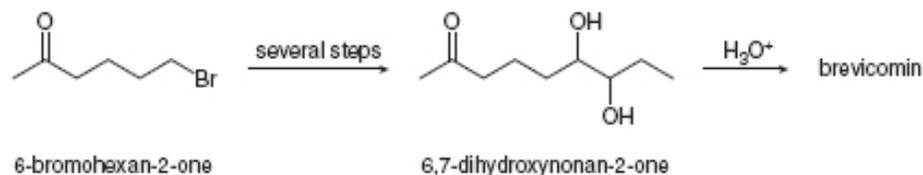
Proponi il meccanismo a step un meccanismo graduale per la seguente reazione, un passaggio chiave nella sintesi del farmaco antinfiammatorio celecoxib (nome commerciale Celebrex).



Brevicomina, il feromone di aggregazione di uno scarabeo, contiene un sistema ad anello biciclico a ponte ed si prepara via ciclizzazione catalizzata da acido di 6,7-diidrossinonan-2-one.

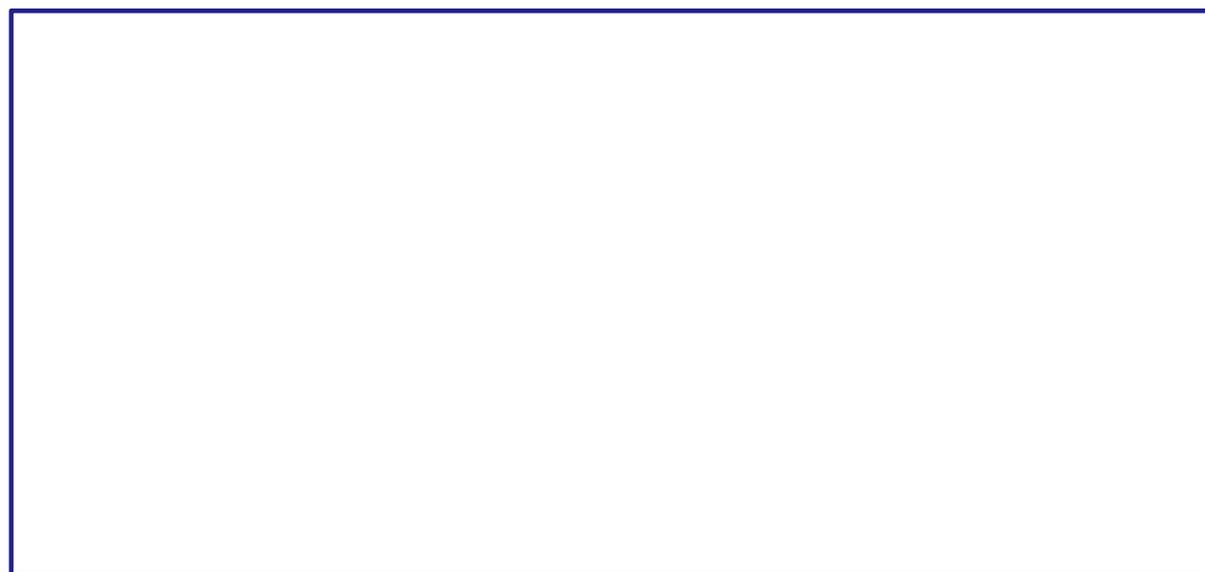
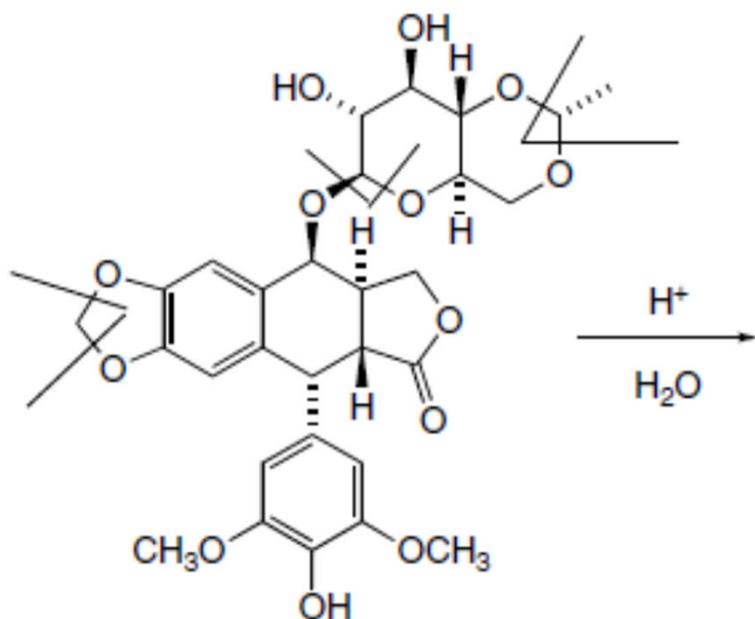
1. Suggestisci una struttura per brevicomina.

2. Elabora una sintesi di 6,7-diidrossinonan-2-one da 6-bromoesan-2-one. È inoltre possibile utilizzare alcoli a tre atomi di carbonio e qualsiasi reagente organico o inorganico a scelta



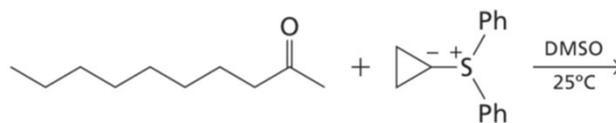
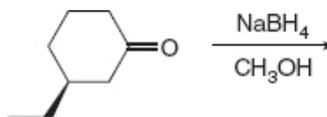
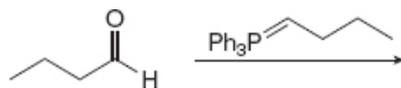
Esercizi

Etoposide, sold as a phosphate derivative with the trade name of Etopophos, is used for the treatment of lung cancer, testicular cancer, and lymphomas. (a) Locate the acetals in etoposide. (b) What products are formed when all of the acetals are hydrolyzed with aqueous acid?

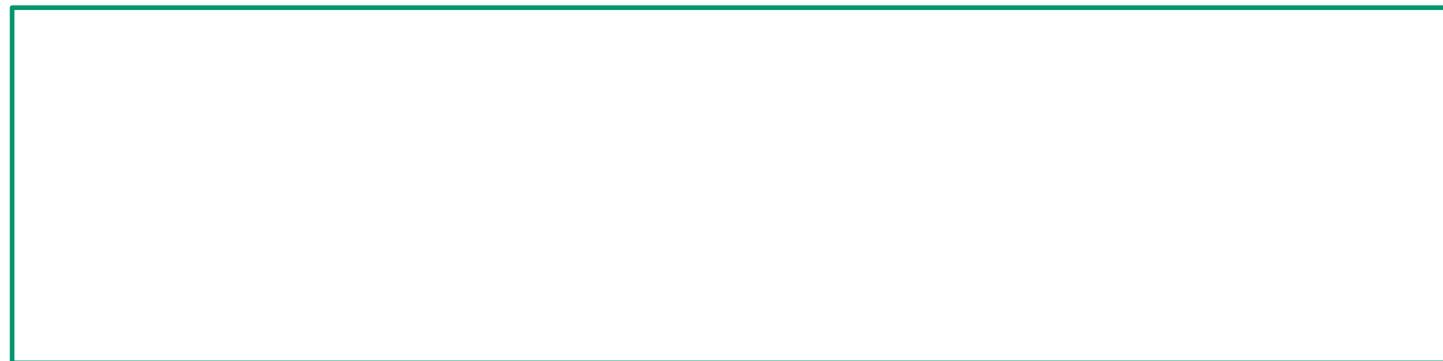
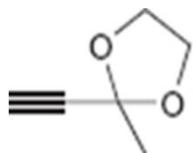


<https://app.wooclap.com/events/GML07/0>

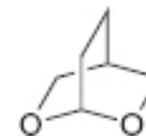
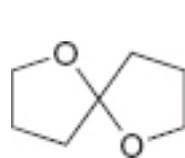
Disegna tutti gli stereoisomeri che si formano dalle seguenti reazioni



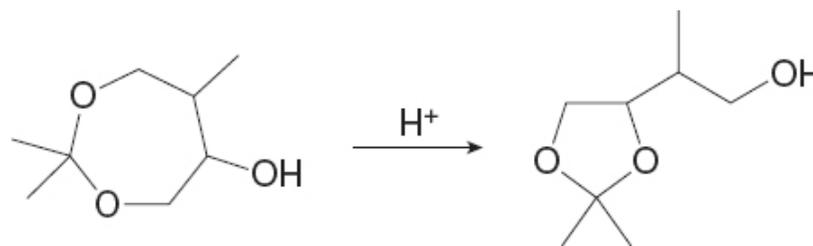
Elaborare una sintesi per il seguente composto dall'etanolo come unica fonte di atomi di carbonio. Puoi usare qualsiasi altro reagente organico o inorganico a scelta



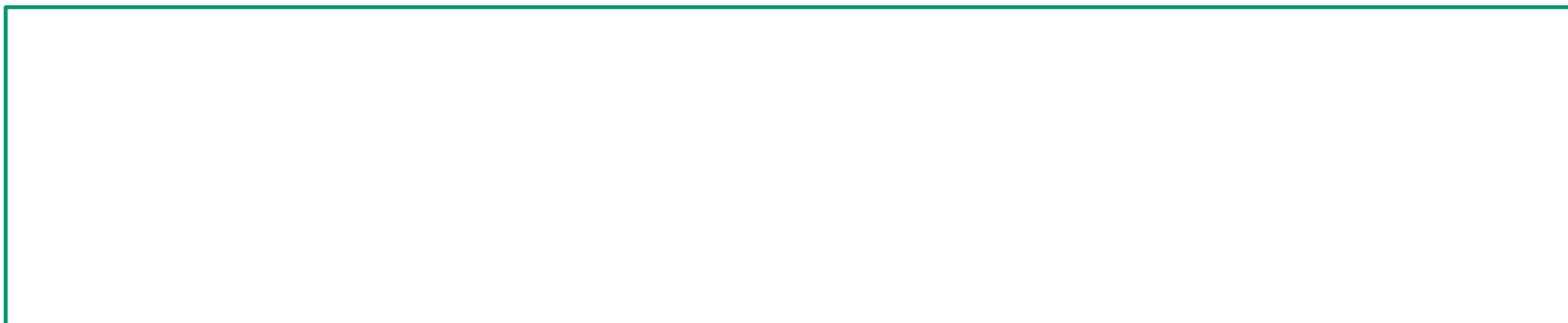
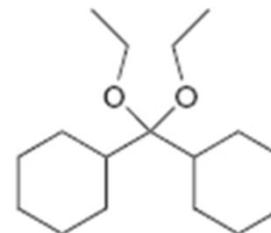
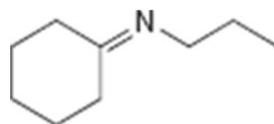
Quali prodotti si formano per idrolisi con acido acquoso?



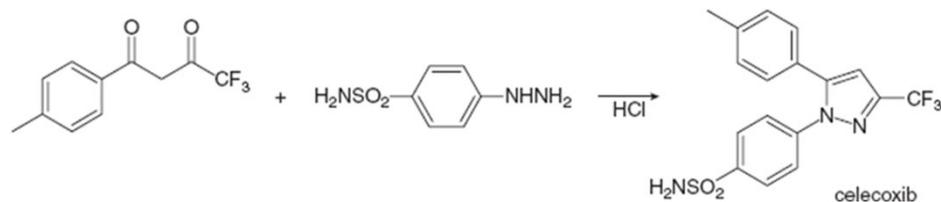
Proporre un meccanismo per la seguente reazione



Elaborare una sintesi dal cicloesene e alcoli organici.
È possibile utilizzare qualsiasi altro reagente organico o inorganico.



Proponi il meccanismo a step per la seguente reazione, un passaggio chiave nella sintesi del farmaco antinfiammatorio celecoxib (nome commerciale Celebrex).

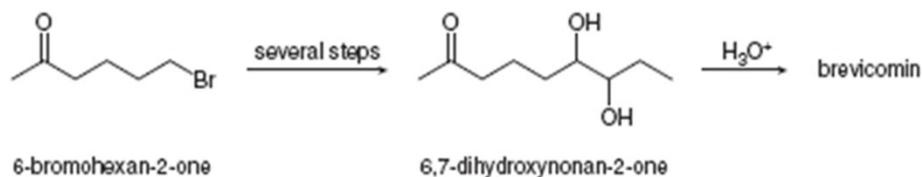


Brevicomín, il feromone di aggregazione di uno scarabeo, contiene un sistema ad anello biciclico a ponte ed si prepara via ciclizzazione catalizzata da acido di 6,7-diidrossinonan-2-one.

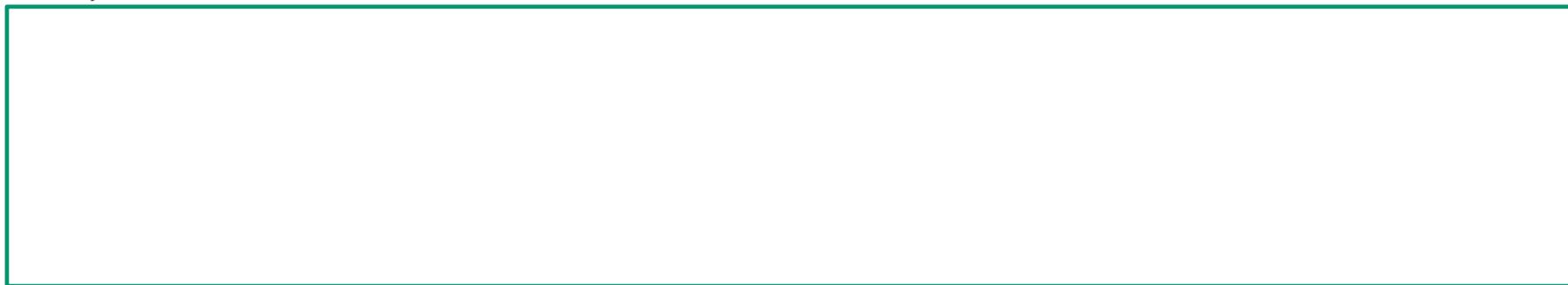
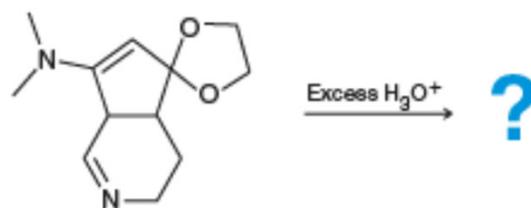
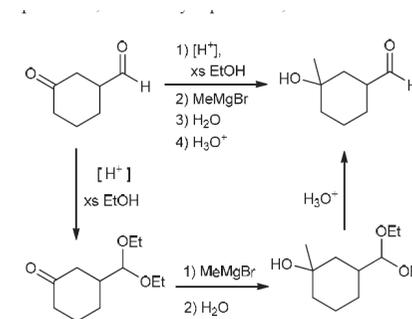
1. Suggestisci una struttura per brevicomin.

2. Elabora una sintesi di 6,7-diidrossinonan-2-one da 6-bromoesan-2-one.

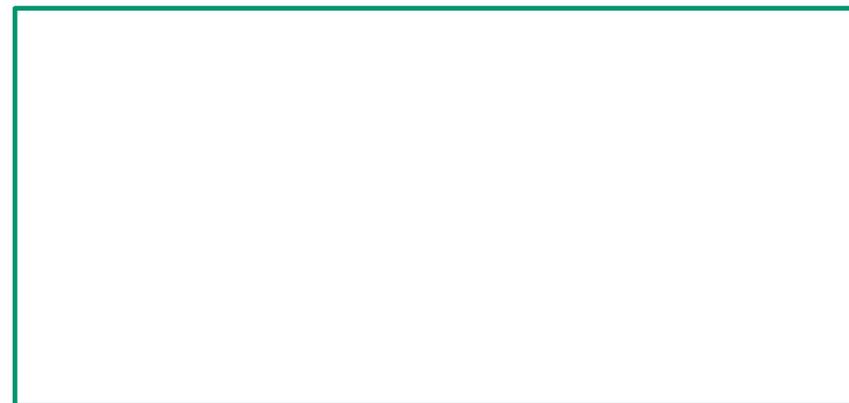
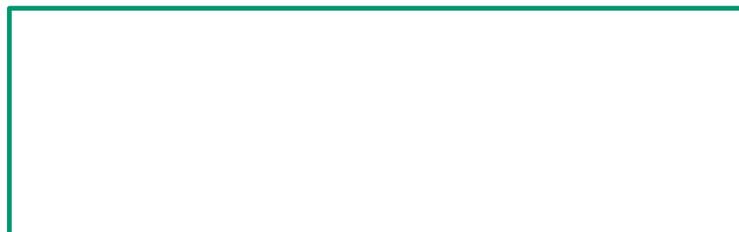
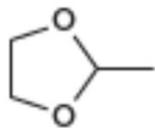
È inoltre possibile utilizzare alcoli a tre atomi di carbonio e qualsiasi reagente organico o inorganico a scelta



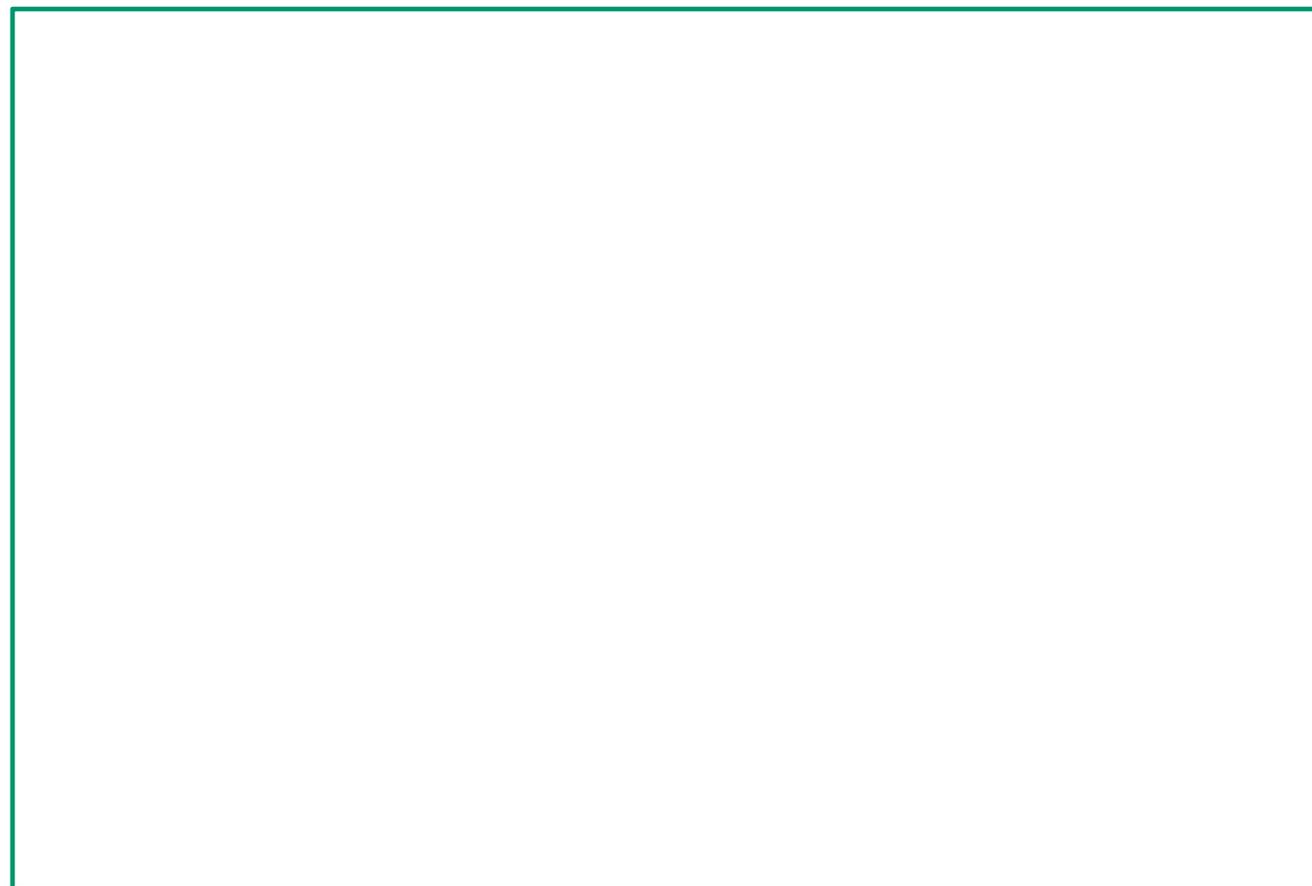
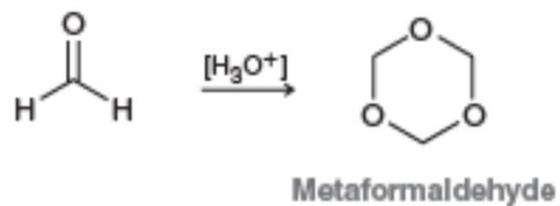
Proporre una sintesi per la seguente trasformazione (ricorda che le aldeidi sono più reattive dei chetoni)



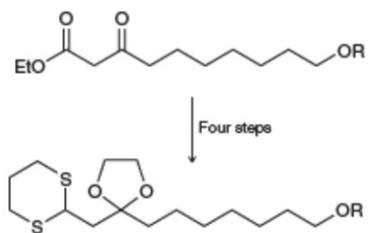
Usando etanolo come solo composto di partenza proporre una sintesi per il seguente composto



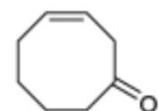
Under acid-catalyzed conditions, formaldehyde polymerizes to produce a number of compounds, including metaformaldehyde. Draw a plausible mechanism for this transformation:



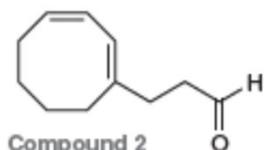
The following transformation was employed during synthetic studies toward the total synthesis of cyclodidemniserinol trisulfate, found to inhibit HIV-1 integrase (*Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 4587–4591). Propose a four-step synthesis to accomplish this transformation.



Which of the following is the correct sequence of reactions needed to transform ketone **1** into aldehyde **2**, or will all three routes produce the desired product? (*J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6455–6458). Explain your choice(s).



Compound 1



Compound 2

Sequence A

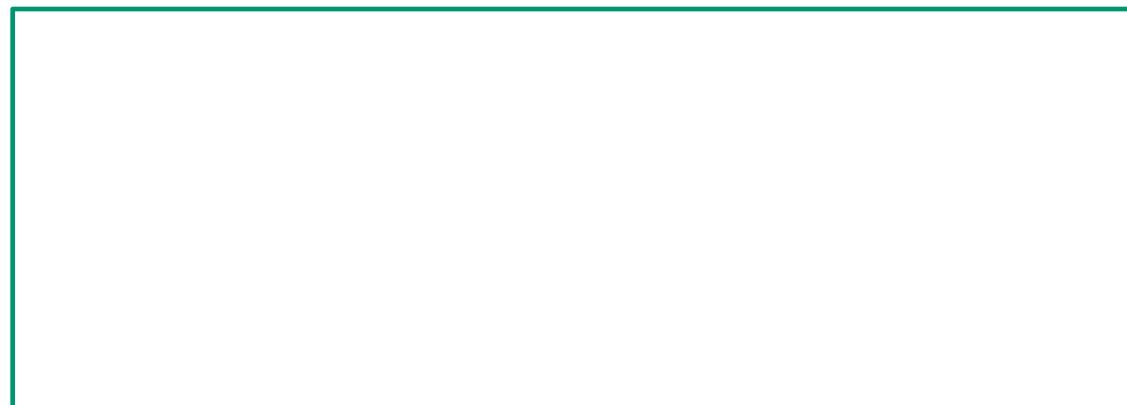
- 1)
- 2) H₂SO₄, heat
- 3) AcOH, H₂O

Sequence B

- 1)
- 2) H₂SO₄, heat
- 3) O₃, DMS

Sequence C

- 1)
- 2) H₂SO₄, heat
- 3) BH₃•THF
H₂O₂, NaOH
- 4) PCC



20.88 The reaction of cyclohexanone with the given optically pure aminoester resulted in the formation of two enamines that were conformational isomers of each other (*Tetrahedron Lett.*, 1969, 10, 4233–4236). Draw the structures of the two isomers using wedges and dashes to indicate stereochemistry. Explain why the two enamines interconvert very slowly at room temperature.

