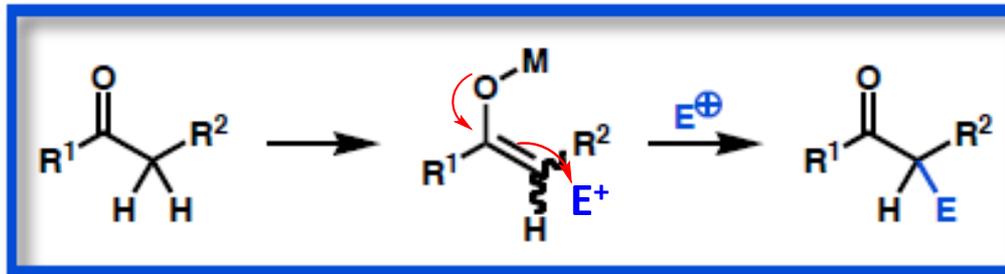


REAZIONI ALDOLICHE

(Reazioni in α al carbonile)

Reazioni di enolati



pKa circa 20

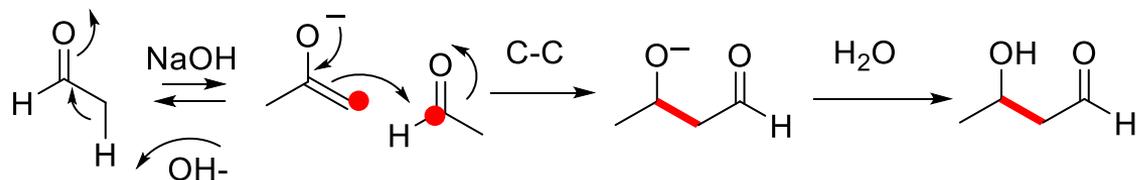
Enolato
metallico

L'elettrofilo E^+ può essere un alogeno alcano R-X (α -alchilazione) o un composto carbonilico (reazione aldolica). In questi casi si costruisce un legame C-C

Reazioni Aldoliche - generalità

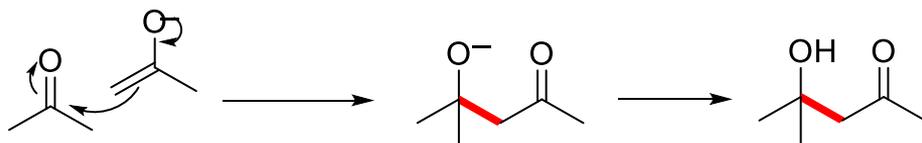
Metodo di formazione di legami C-C

Aldeidi

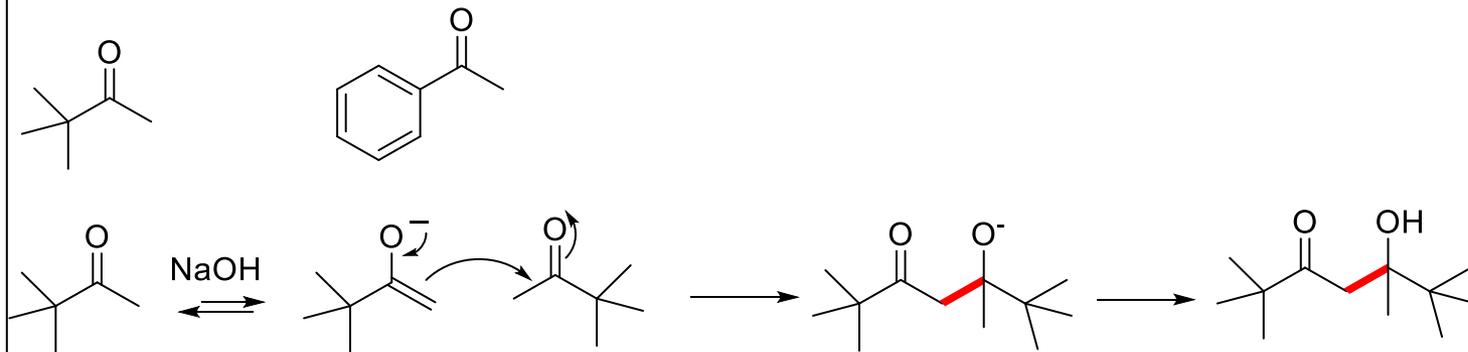


pKa circa 20
dell'H in α al CO

Chetoni simmetrici

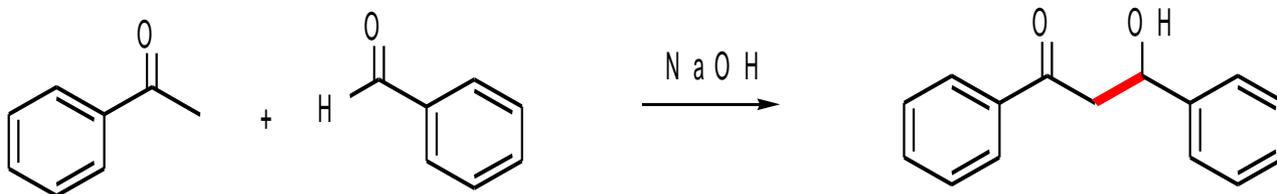


Chetoni non simmetrici



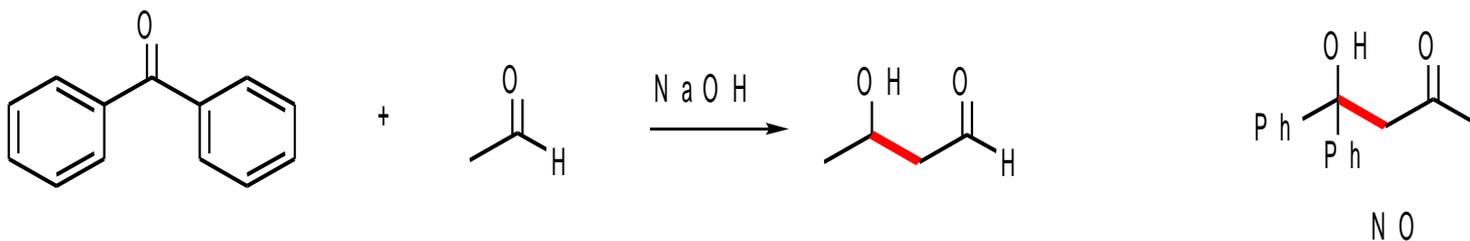
Reazioni Aldoliche - generalità

Aldolica incrociata



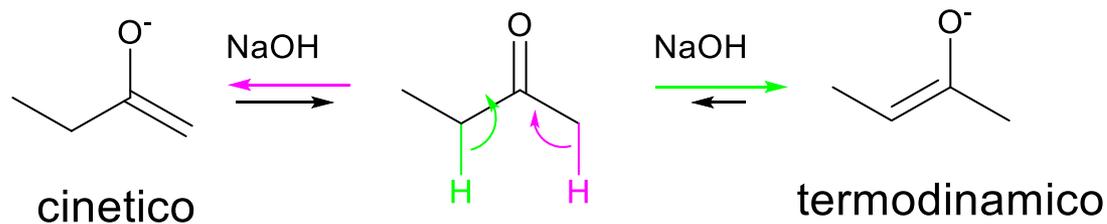
Un solo partner capace di enolizzare

L'altro partner deve essere non enolizzabile e deve essere più elettrofilo di quello enolizzabile



L'enolato dell'aldeide reagisce con l'aldeide stessa e non con il chetone.

Enolati di chetoni non simmetrici



enolati cinetici

- stabili
- sostituiti

favoriti da una base forte e ingombrata,
bassa temperatura, tempi brevi di reazione

enolati termodinamici

- + stabili
- + sostituiti

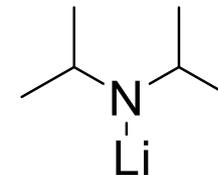
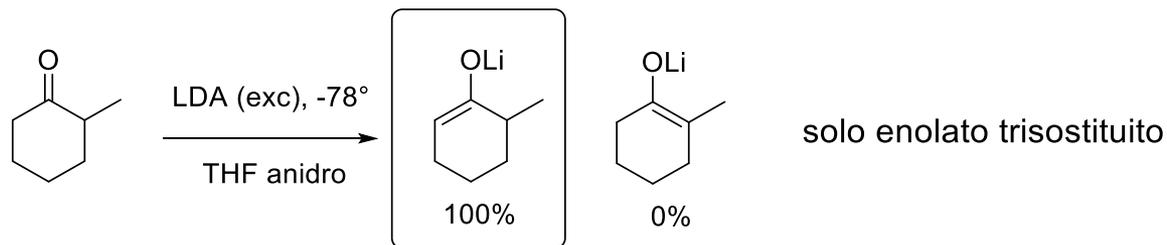
favoriti da un eccesso di chetone
alta temperatura, tempi lunghi di
reazione

In NaOH l'enolizzazione non è completa

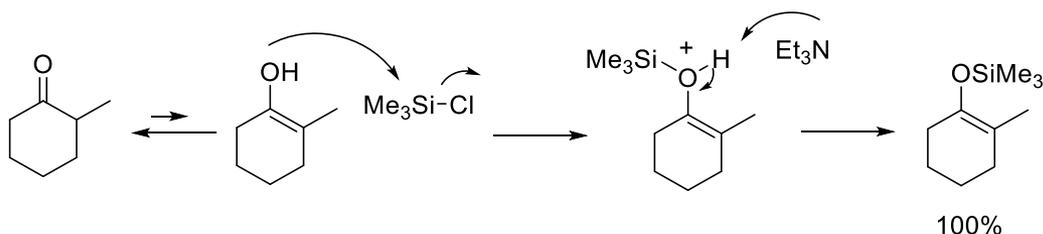
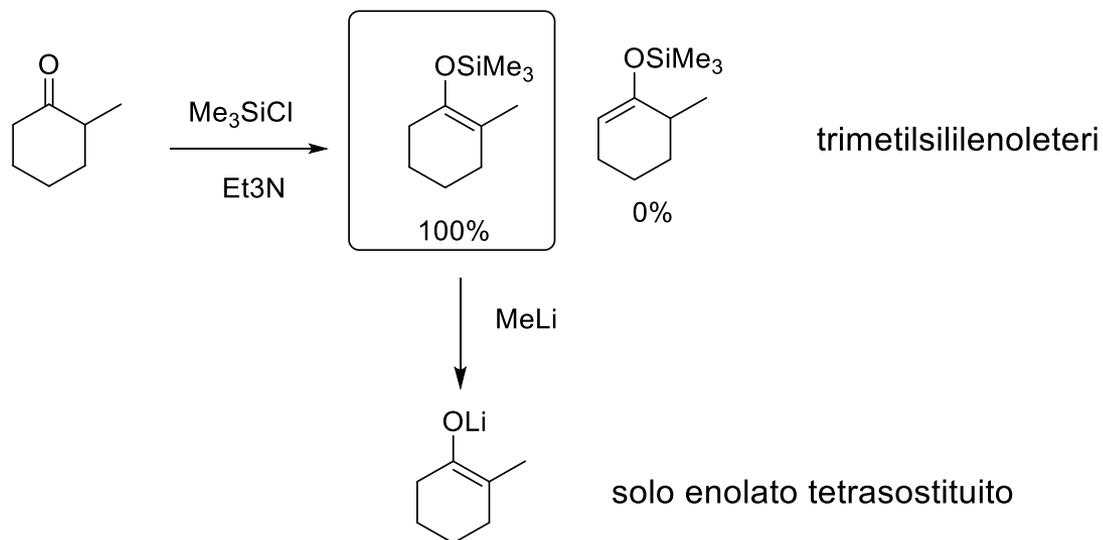
REAZIONI ALDOLICHE SOTTO CONTROLLO TERMODINAMICO

Il composto carbonilico viene trattato con una base o con un acido in H_2O o in alcol (es: 2% NaOH in $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$), troppo debole per permettere la conversione completa nell'enolo o nell'enolato. In questo modo è possibile la formazione di un solo prodotto solo per motivi di simmetria o perché una delle posizioni α è bloccata, oppure per motivi termodinamici (coniugazione, etc)

Enolati di chetoni non simmetrici



LDA base forte ingombrata

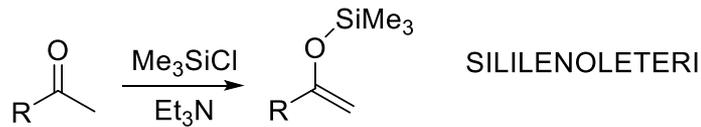


I sililenoleteri si formano attraverso l'enolo del chetone

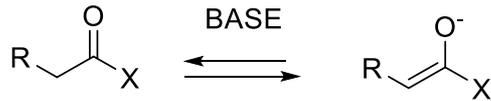
REAZIONI ALDOLICHE SOTTO CONTROLLO CINETICO

Uno dei due componenti è convertito completamente in un enolato (o in un sililenoletere) mediante l'utilizzo di una base forte in eccesso, (o del Me_3SiCl) e combinato solo successivamente con il partner elettrofilo.

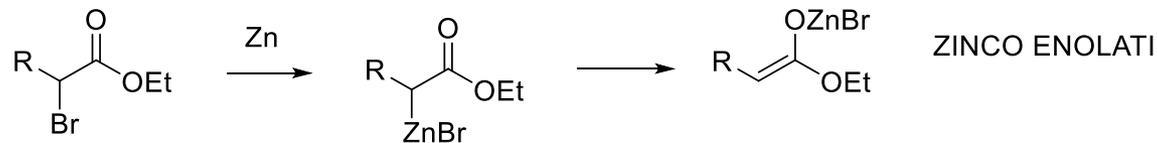
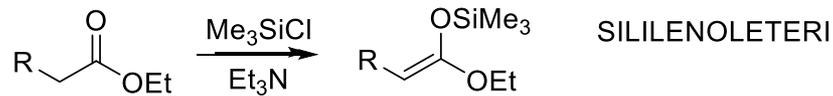
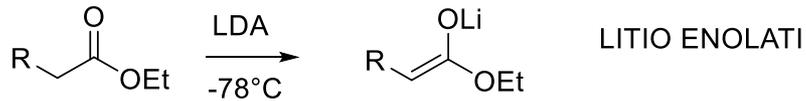
Equivalenti sintetici degli enolati



Enolati di derivati di acidi carbossilici



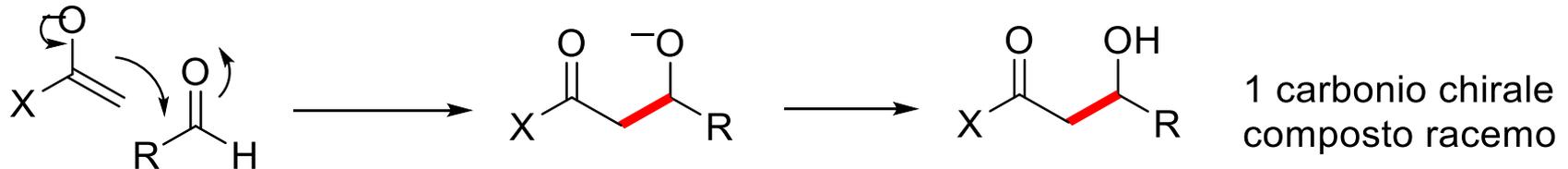
Equivalenti specifici di enolati di esteri



Controllo della stereochimica

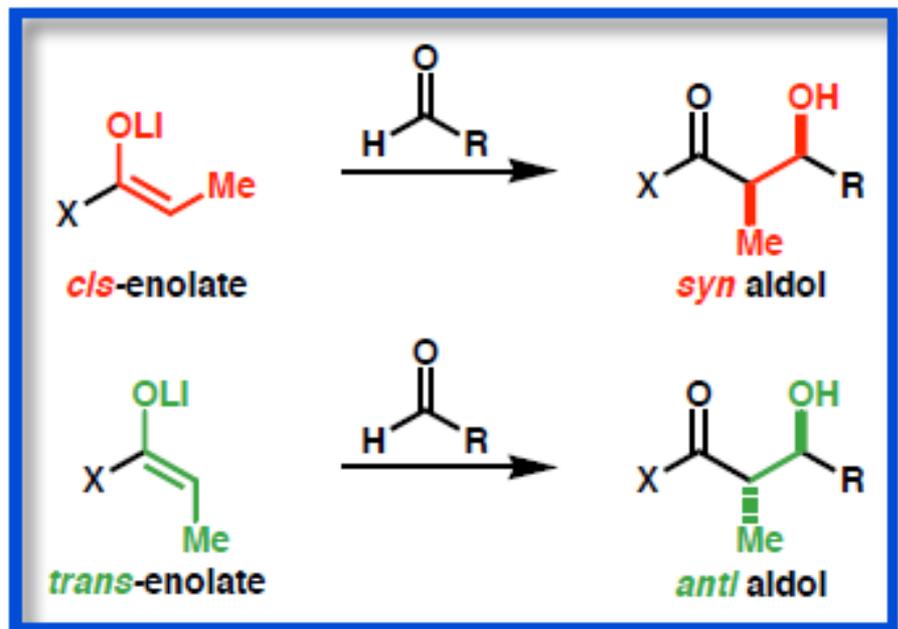
Nella reazione aldolica si forma un nuovo legame Csp³-Csp³ da due centri trigonali (Csp²).

Se l'enolato non ha sostituenti al C-β si genera un solo centro stereogenico, quindi in assenza di induzione di chiralità il prodotto che si forma è racemo.



Controllo della stereochimica relativa

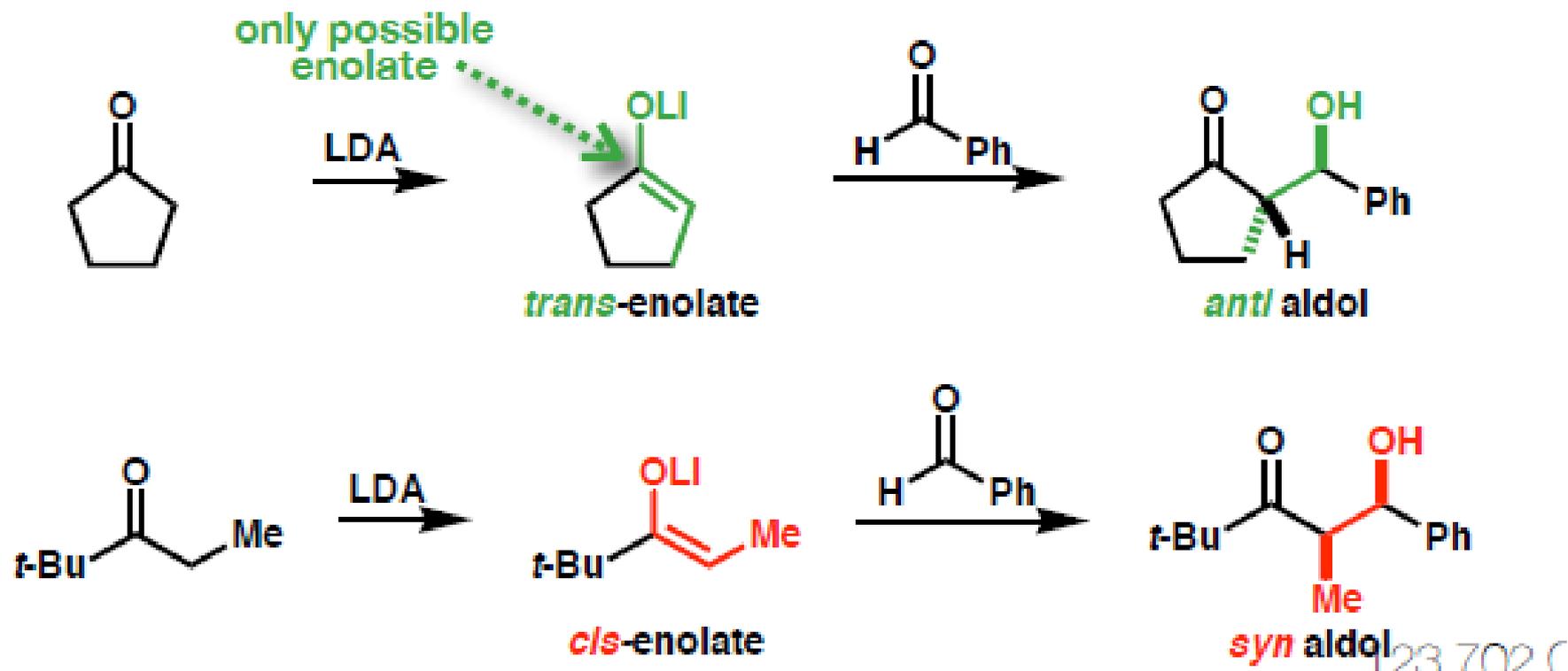
Nel seguente caso (enolato sostituito al C- β)
si creano due nuovi centri stereogenici da substrato e reagenti achirali,
Quindi si formano prodotti diastereoisomerici



2 carboni stereogenici
2 diastereoisomeri

Dall'enolato *cis* si forma l'aldolo *sin*
Dall'enolato *trans* si forma l'aldolo *anti*

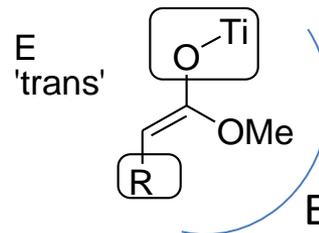
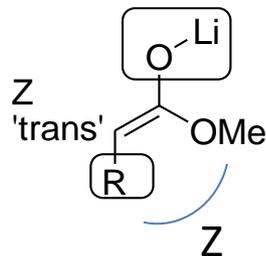
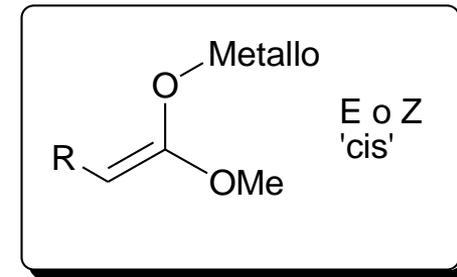
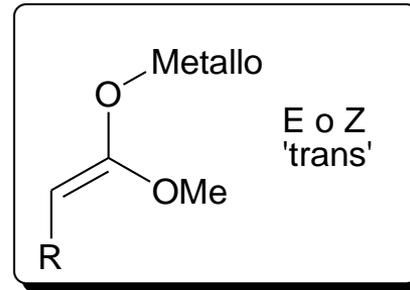
Controllo della stereochimica relativa



Geometria degli enolati

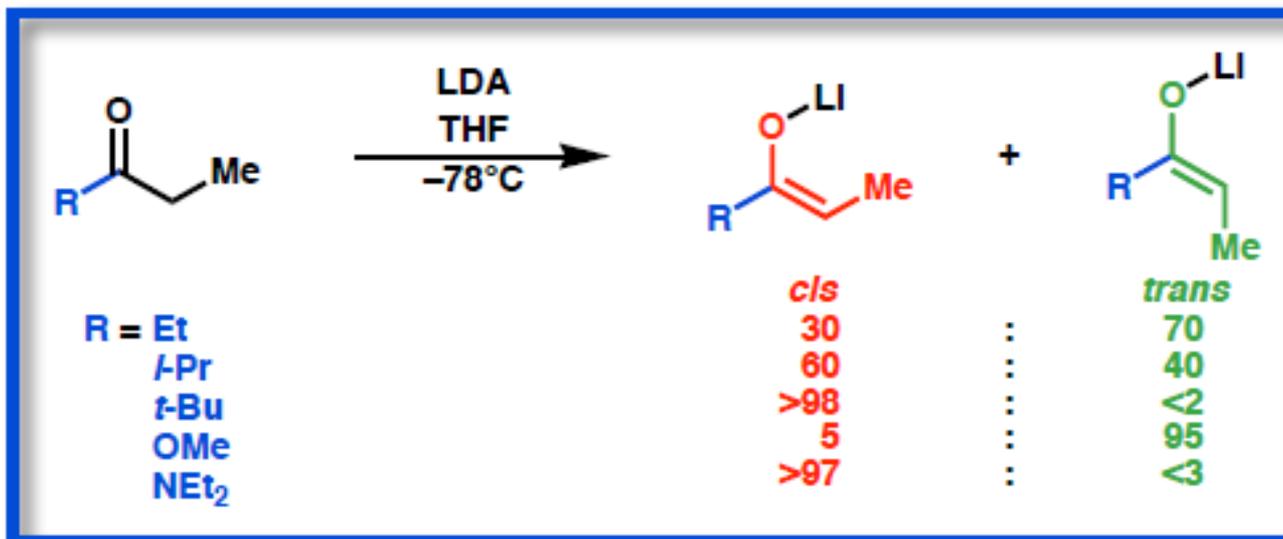
Problema di nomenclatura negli enolati di esteri

Enolato cis: OM e R dalla stessa parte
Enolato trans: OM e R da parti opposte
Indipendentemente dal n. atomico di M



Problema!

Stereochimica degli enolati

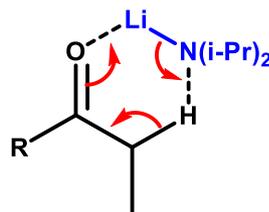
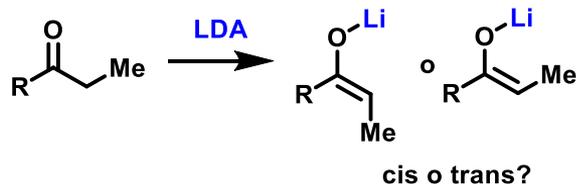


R poco ingombrati: predomina l'enolato trans

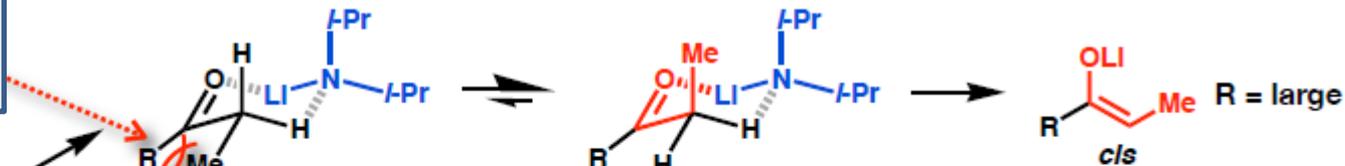
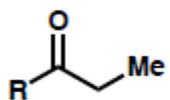
R ingombrati: predomina il cis

Deprotonazione con LDA

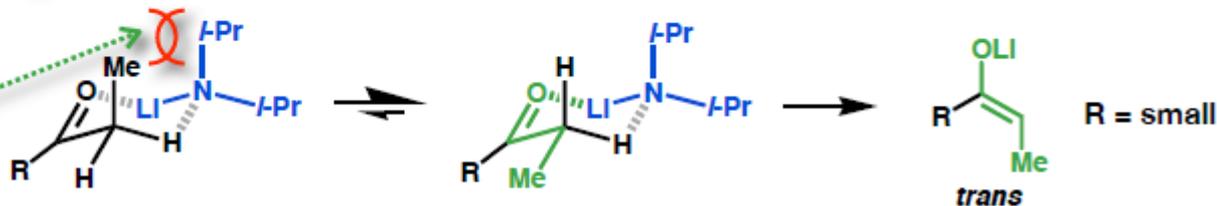
Stereochimica degli enolati



Se R è grande, questo SdT è destabilizzato dall'interazione sterica R-Me e prevale il **cis**



Se R è piccolo, diventano importanti le interazioni 1,3 diassiali e prevale il **trans**



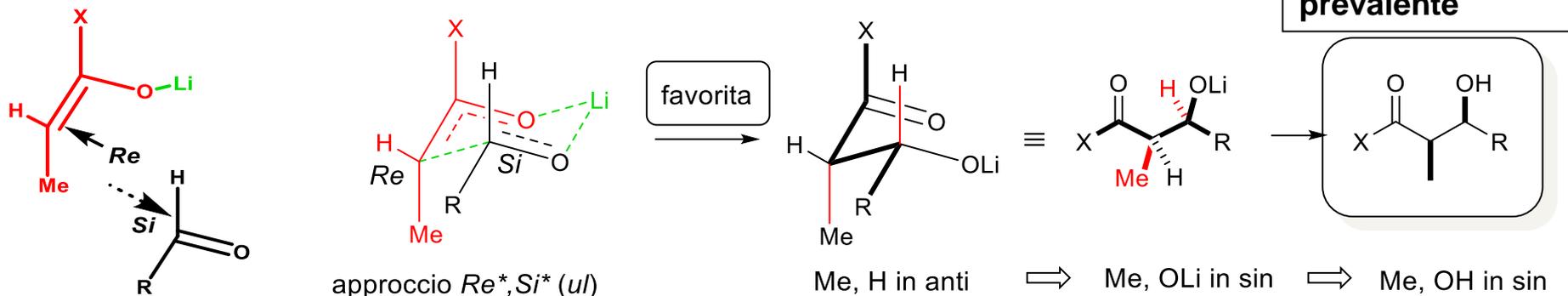
Meccanismo della reazione aldolica



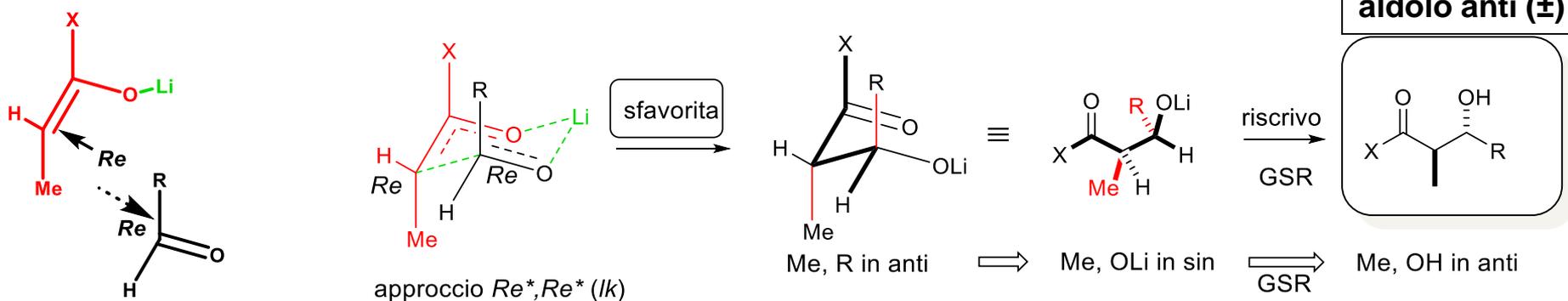
Il controllo della stereochimica deriva dallo stato di transizione ciclico
Stato di transizione di Zimmerman-Traxler

Stati di transizione di Zimmerman-Traxler

ENOLATO CIS approccio favorito



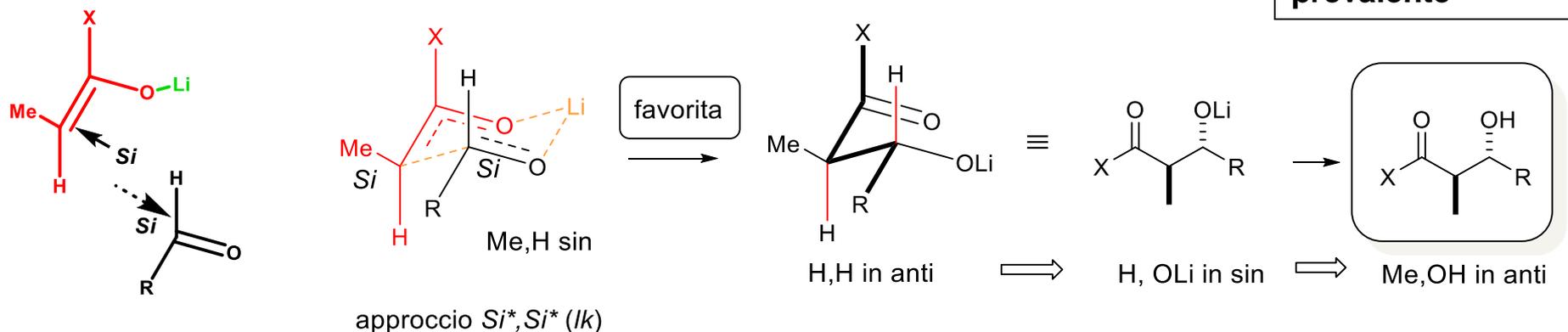
ENOLATO CIS approccio sfavorito



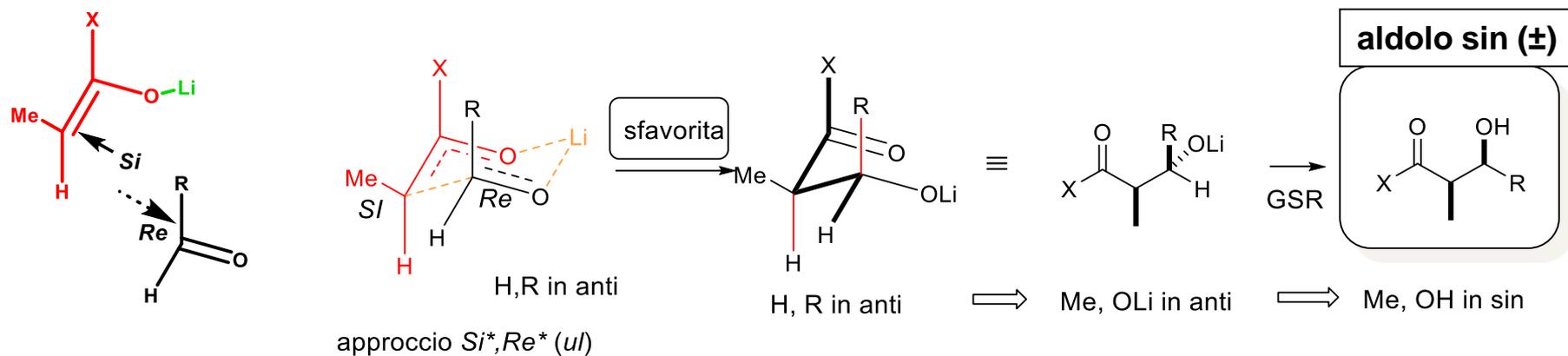
GSR: Group Swap by Rotation

Stati di transizione di Zimmermann-Traxler

ENOLATO TRANS Approccio favorito

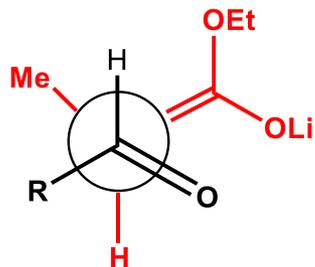


ENOLATO TRANS Approccio sfavorito



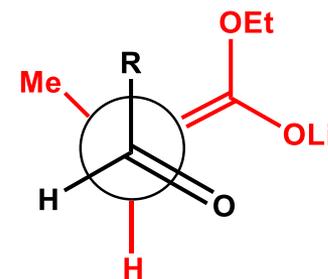
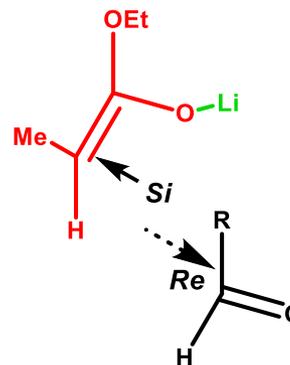
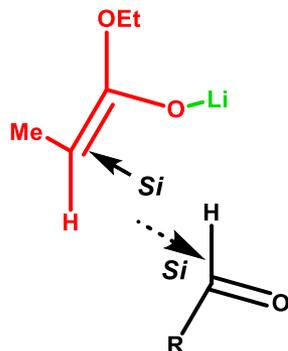
Proiezioni di Newman – Stereochimica relativa

X = OEt

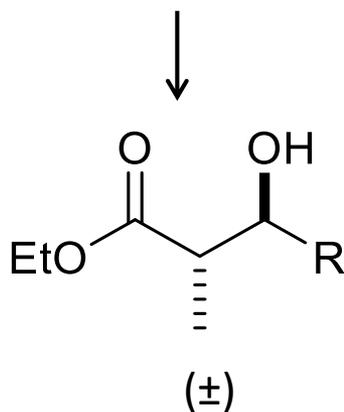


Enolato trans
 approccio lk
 Si (enolato), Si aldeide

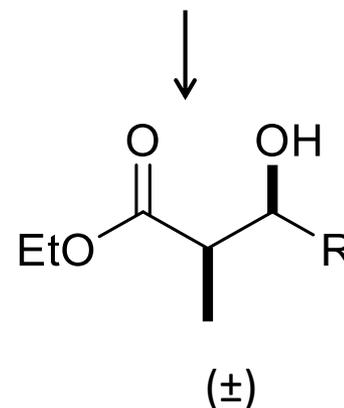
ENOLATO TRANS



Enolato trans
 approccio Si (enolato)
 Re (aldeide)



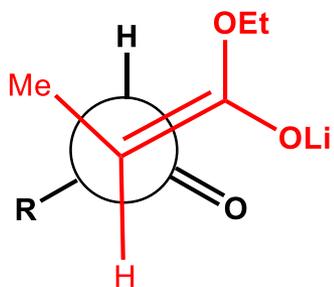
FAVORITO



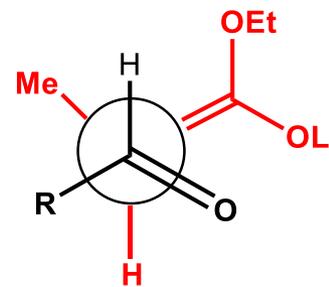
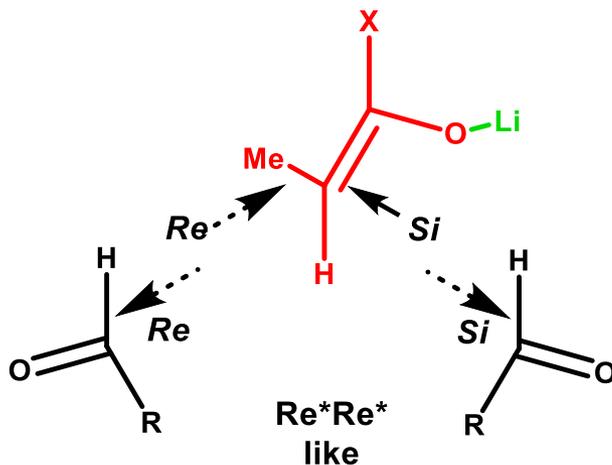
SFAVORITO

Proiezioni di Newman – Stereochimica relativa

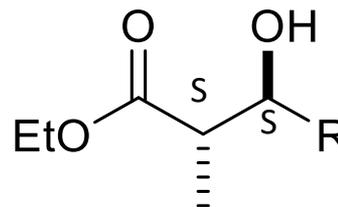
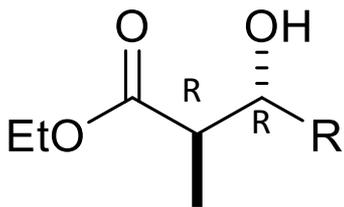
ENOLATO TRANS APPROCCIO FAVORITO



Enolato trans
 approccio Re (enolato)
 Re (aldeide)



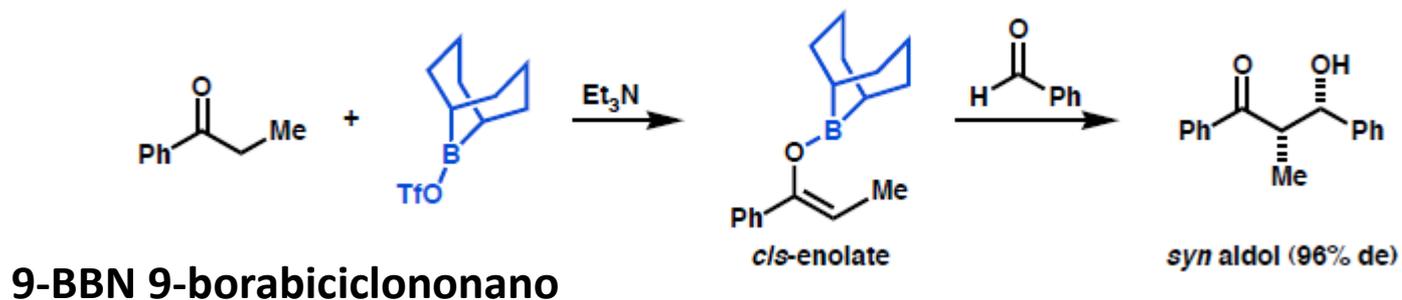
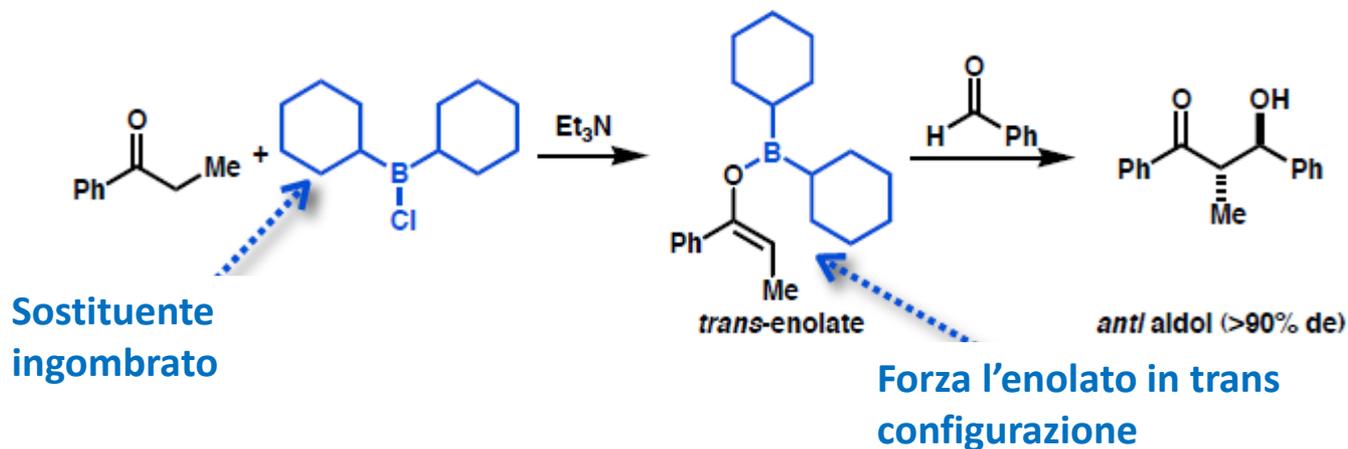
Enolato trans
 approccio Si (enolato)
 Si (aldeide)



(±)

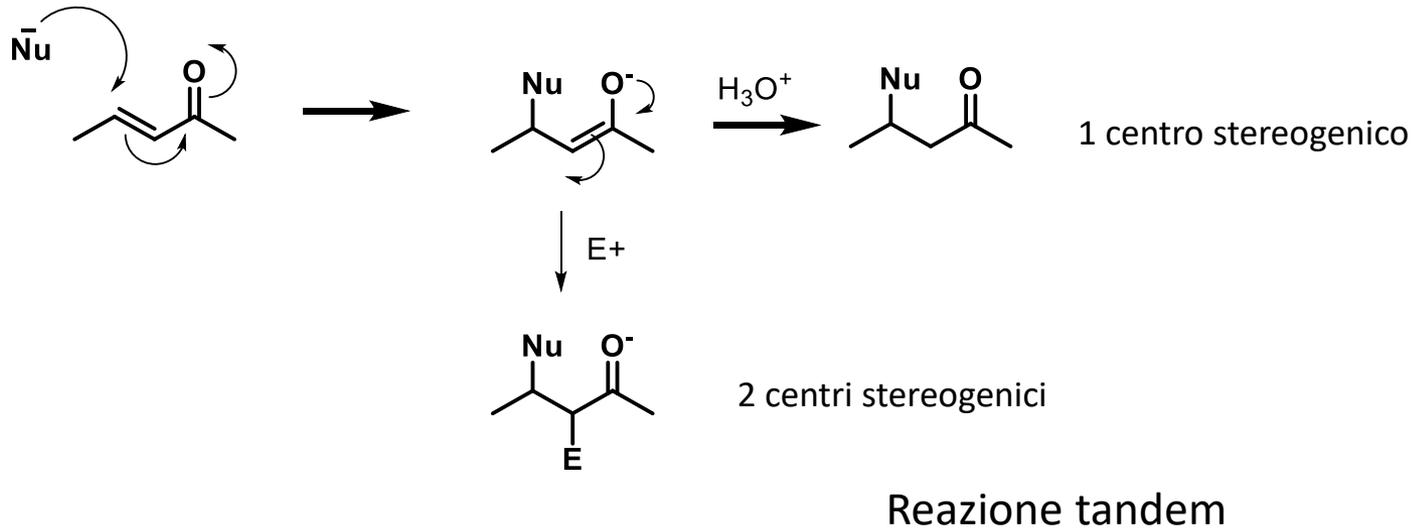
Stereochimica dei boroenoletteri

BORO ENOLETERI



Si può controllare la geometria dei boroenoletteri scegliendo l'opportuno composto del boro

Addizioni coniugate

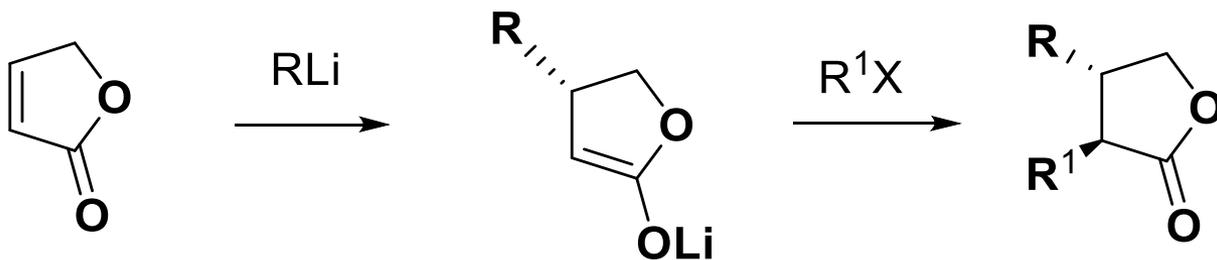


1. Primo centro stereogenico C-Nu
2. Secondo centro stereogenico C-E intrappolando l'enolato intermedio con un elettrofilo diverso da H⁺

La configurazione relativa dei due centri stereogenici può essere controllata

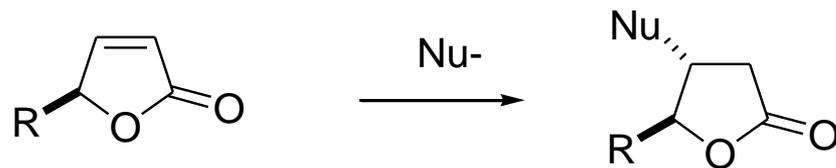
Addizioni coniugate – controllo della stereochimica relativa

Sistemi coniugati ciclici

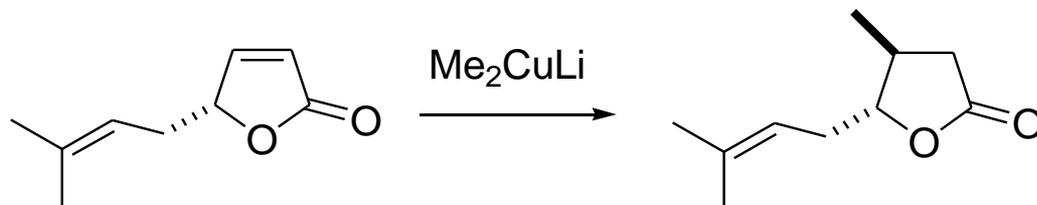


Configurazione trans
racemo

Addizioni coniugate – controllo della stereochimica relativa



Centro stereogenico sul substrato



Alchilazione sulla faccia meno ingombra: controllo della stereochimica
Da parte del centro stereogenico sul substrato

