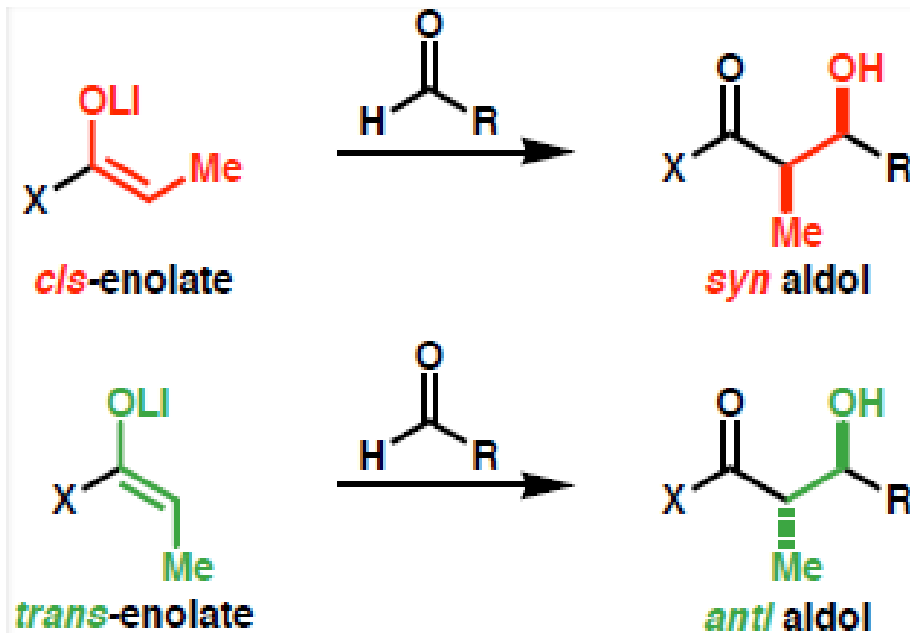

Metodologie sintetiche ed analitiche
in chimica farmaceutica

REAZIONI ALDOLICHE

REAZIONI ALDOLICHE

- CONTROLLO STEREOCHIMICA RELATIVA

Nel seguente caso si creano due nuovi centri stereogenici da substrato e reagenti achirali, quindi si formano prodotti diastereoisomerici:



- Dall'enolato *cis* si forma l'aldolo *syn*

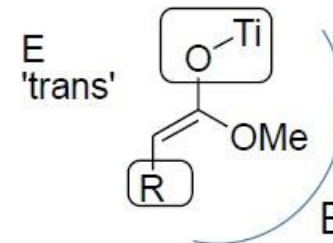
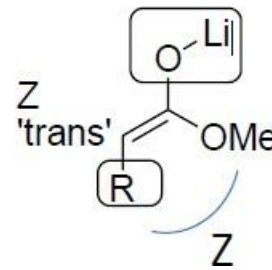
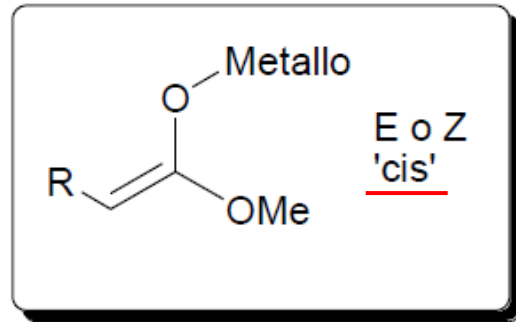
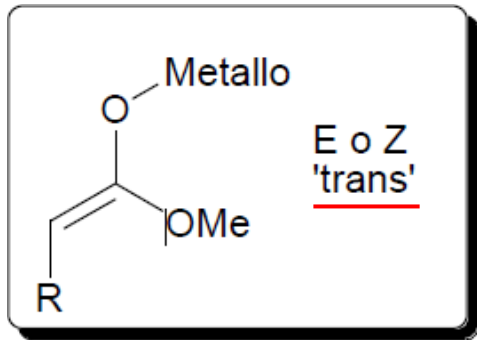
- Dall'enolato *trans* si forma l'aldolo *anti*

REAZIONI ALDOLICHE

- GEOMETRIA ENOLATI

Problema di nomenclatura:

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

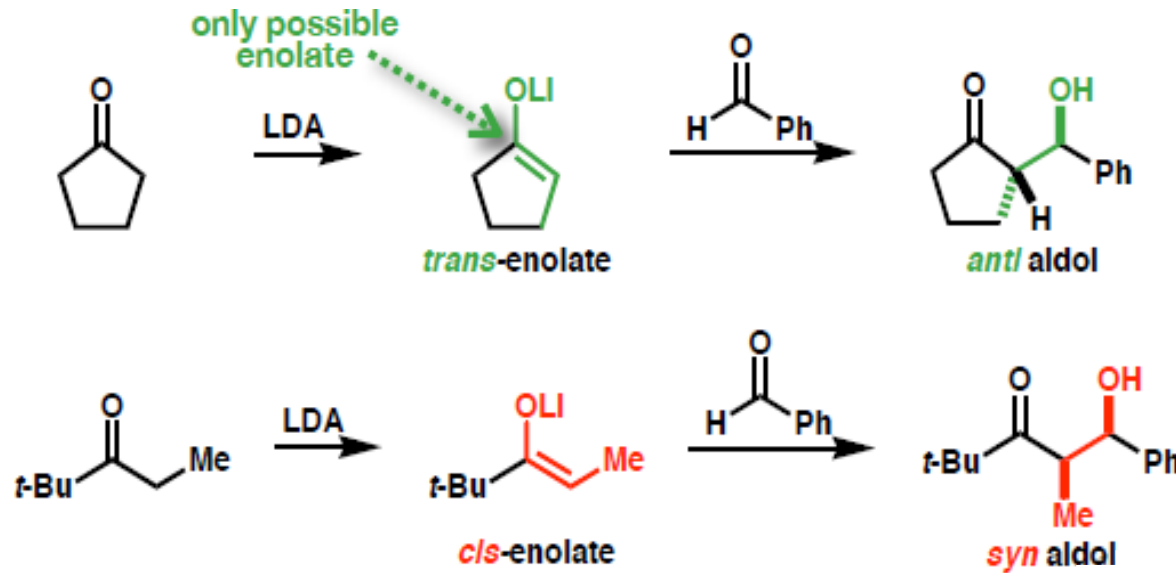


Problema!

REAZIONI ALDOLICHE

- CONTROLLO STEREOCHIMICA RELATIVA

Nel seguente caso si creano due nuovi centri stereogenici da substrato e reagenti achirali, quindi si formano prodotti diastereoisomerici:



- Dall'enolato *trans* si forma l'aldolo *anti*

- Dall'enolato *cis* si forma l'aldolo *syn*

*litio diisopropilammide (LDA)

REAZIONI ALDOLICHE

- CONTROLLO STEREOCHIMICA RELATIVA

Il controllo della stereochimica deriva dallo stato di transizione ciclico:

Stato di transizione di Zimmerman-Traxler



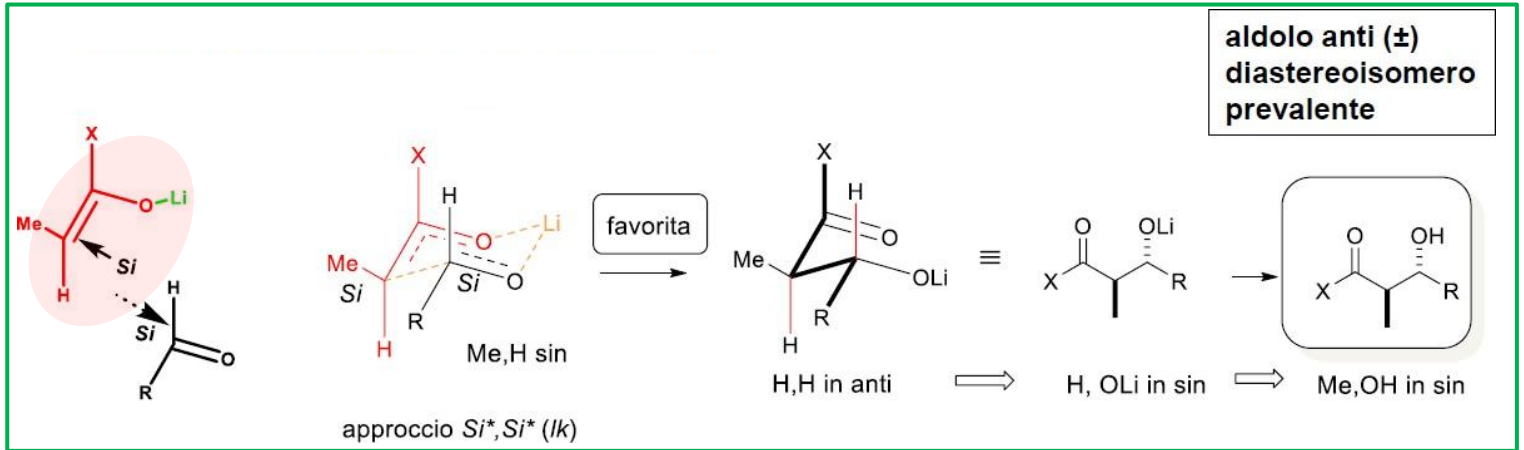
REAZIONI ALDOLICHE

- CONTROLLO STEREOCHIMICA RELATIVA

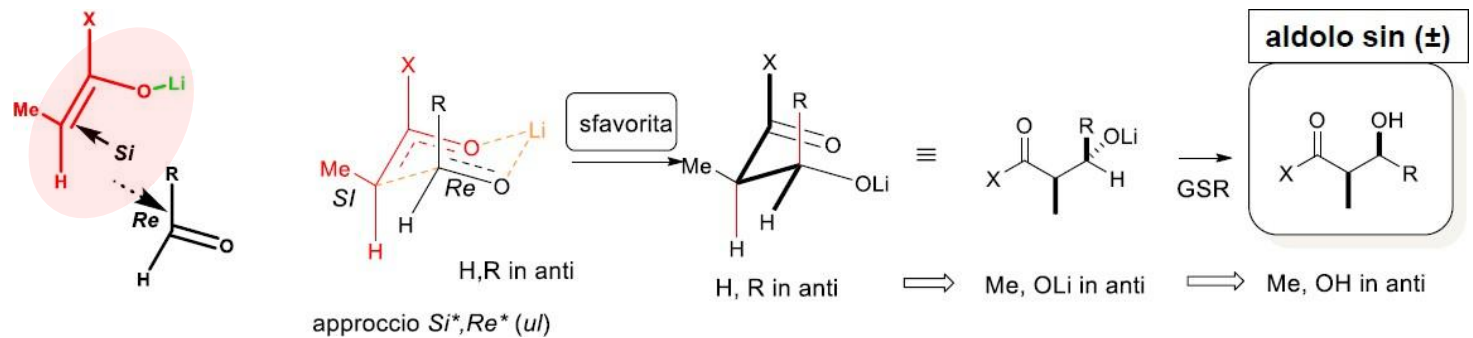
Il controllo della stereochimica deriva dallo stato di transizione ciclico:

Stato di transizione di Zimmermann-Traxler

ENOLATO **TRANS**: approccio **favorito**



ENOLATO **TRANS**: approccio **sfavorito**



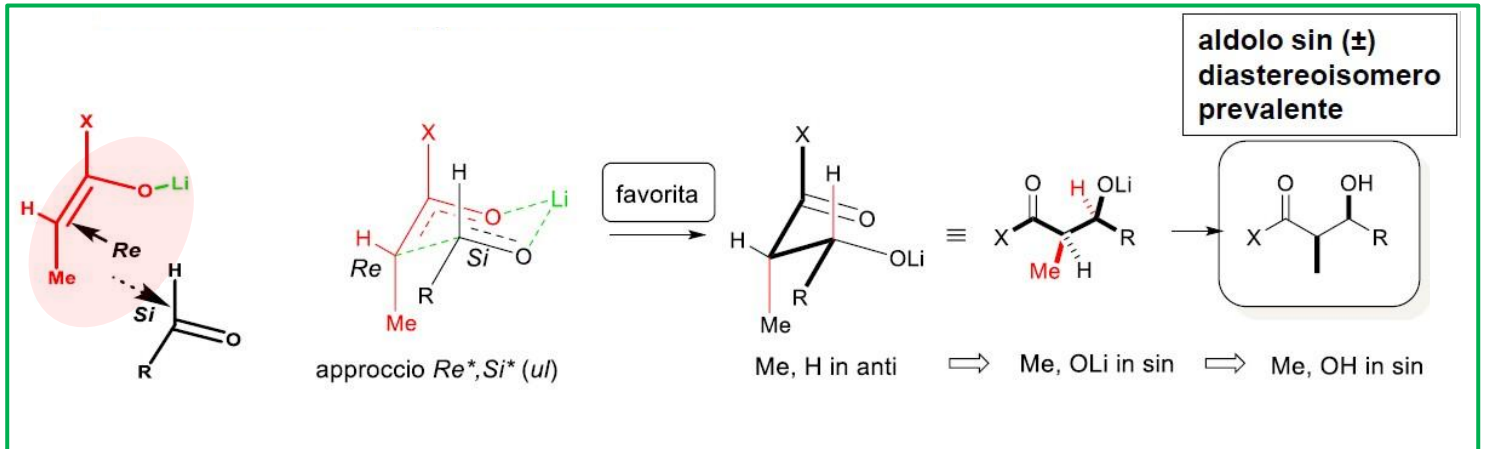
REAZIONI ALDOLICHE

- CONTROLLO STEREOCHIMICA RELATIVA

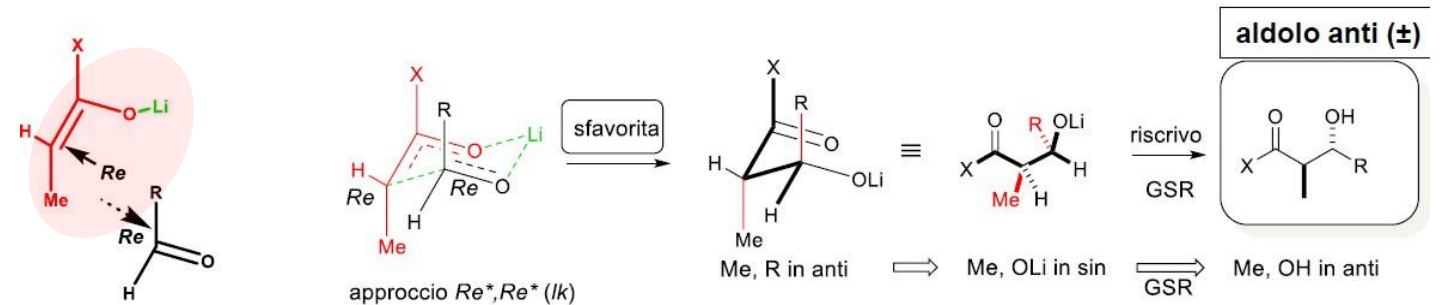
Il controllo della stereochimica deriva dallo stato di transizione ciclico:

Stato di transizione di Zimmermann-Traxler

ENOLATO **CIS**: approccio **favorito**



ENOLATO **CIS**: approccio **sfavorito**



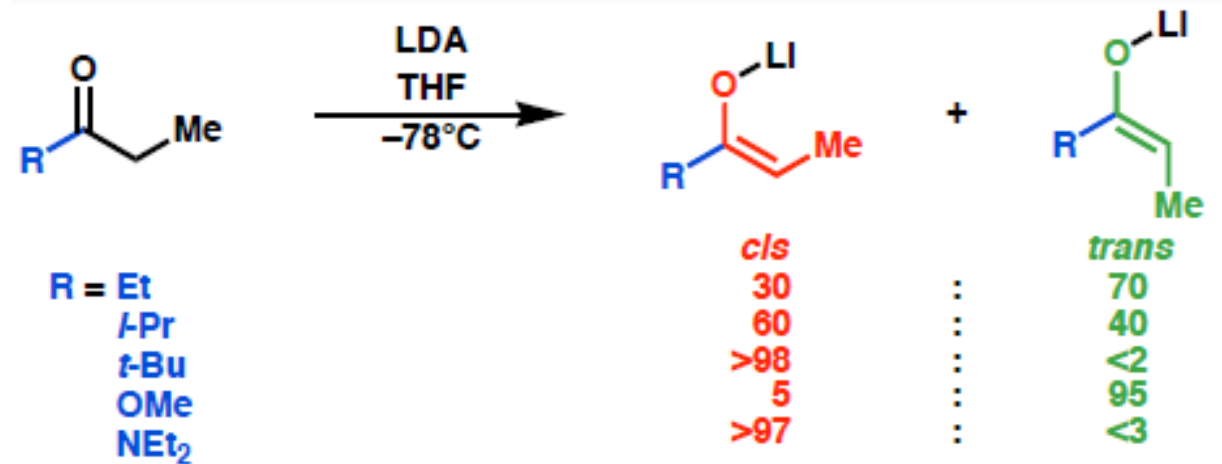
GSR: Group Swap by Rotation

REAZIONI ALDOLICHE

- STEREOCHIMICA ENOLATI

FORMAZIONE ENOLATI:

- R poco ingombrati: predomina l'enolato «trans»
- R ingombrati: predomina il «cis»



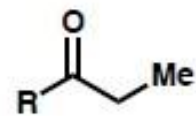
REAZIONI ALDOLICHE

• STEREOCHIMICA ENOLATI

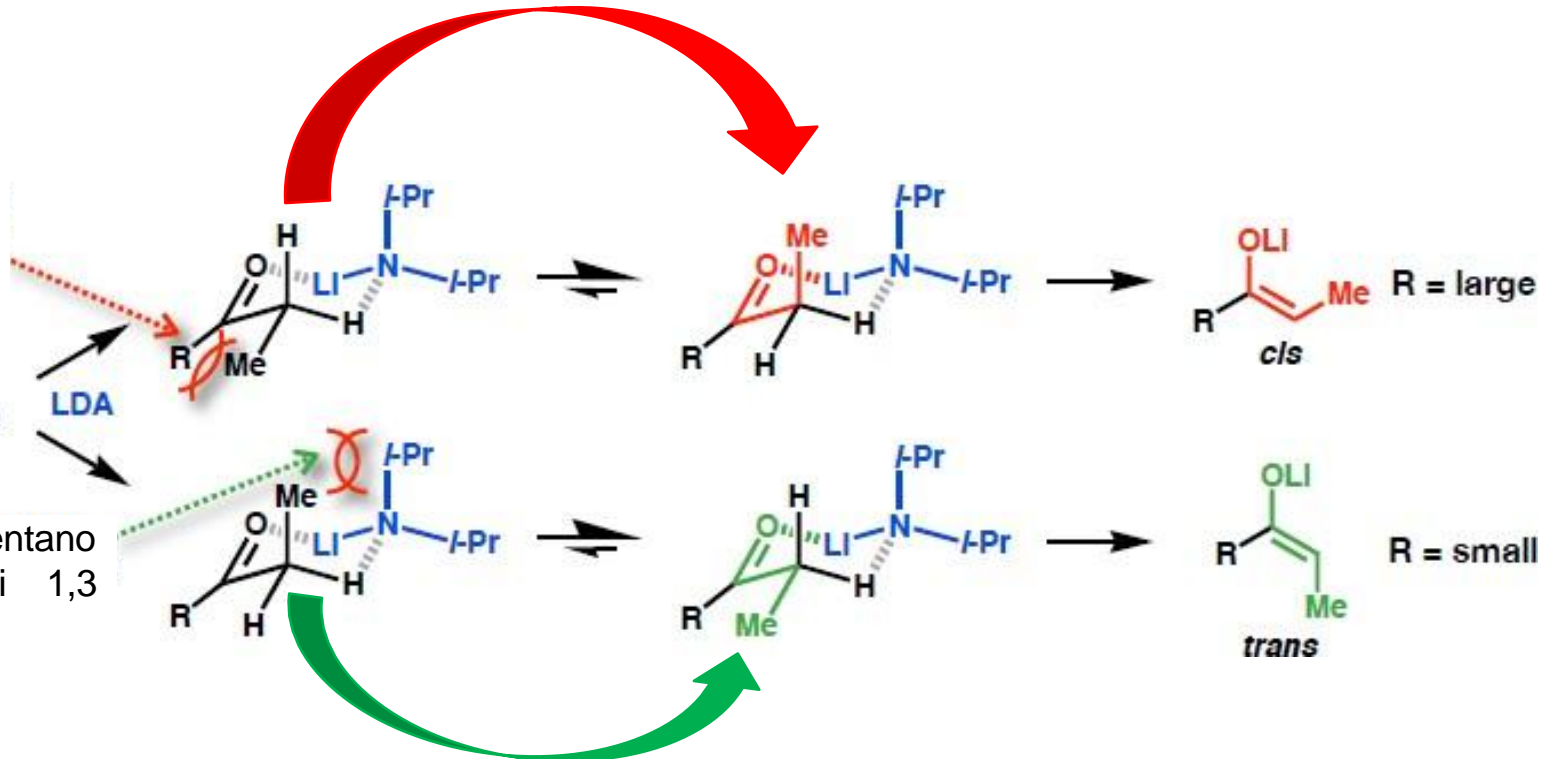
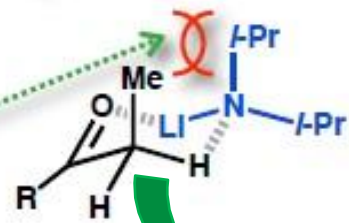
FORMAZIONE ENOLATI:

- R poco ingombrati: predomina l'enolato «trans»
- R ingombrati: predomina il «cis»

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**



REAZIONI ALDOLICHE

- STEREOCHIMICA **BOROENOLETERI**

FORMAZIONE BOROENOLETERI:

- Si può controllare la geometria dei boroenoleteri **scegliendo l'opportuno composto del boro**

- Nel caso dei cloruri di dialchilboro (A) la geometria del prodotto enolato è molto sensibile alle variazioni dell'ammina e dei gruppi alchilici del boro.
- I di-alchilboro triflati (B) tipicamente forniscono enolati cis, con poca sensibilità verso l'ammina e dei gruppi alchilici del boro

