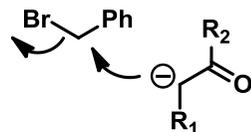


enolati: reazioni di C-alcilazione

S_N2

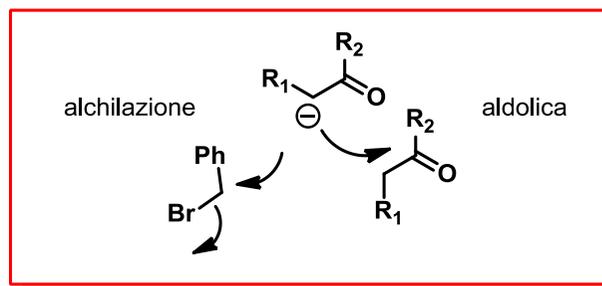
solventi polari

alogenuri reattivi e primari

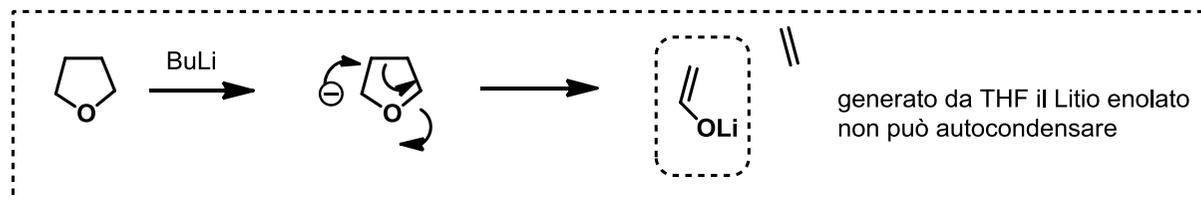


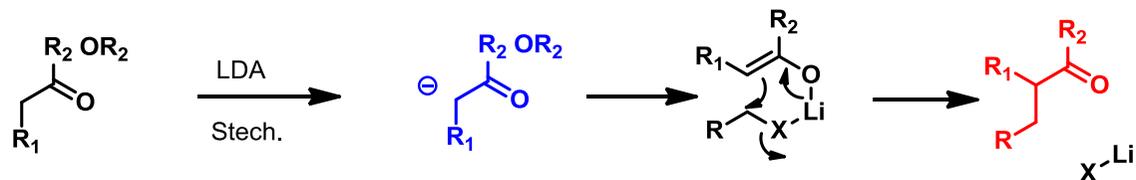
occorre tener presente che
nello step di α -deprotonazione
coesistono composto carbonilico (E)
e il corrispondente enolato (Nu)

se il composto carbonilico che si vuole α -alchilare è un'aldeide vi può essere in competizione la reazione "aldolica"

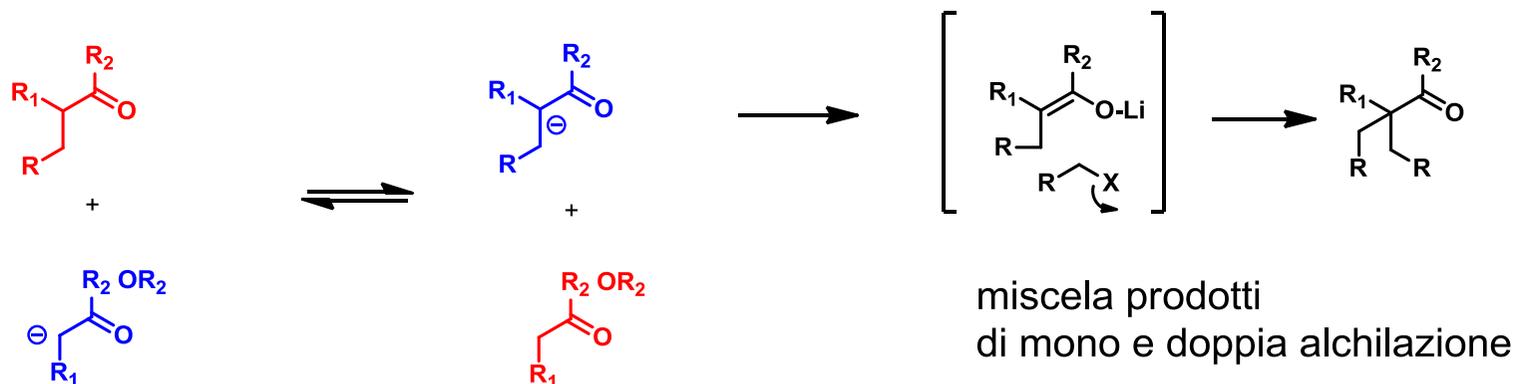


vi è decisamente minor competizione nel caso partecipino all' α -alchilazione un composto carbonilico **chetonico** o **estereo** oppure un **nitrile** o un **nitroderivato** (tutti questi hanno minor carattere elettrofilo rispetto ad un alogenuro alchilico primario).





L'intervento di uno stechiometrico di base forte LDA garantisce la completa trasformazione del reagente nel nucleofilo enolato ma.....



in alternativa ai Li-enolati si usano:

enammine
silil enol eteri
aza-enolati di immine

indicati per α -alchilare aldeidi o chetoni poichè diversamente da questi mancano di carattere elettrofilico

Gilbert Stork

31 December 1921 -

Belgian-American, b. Brussels, Belgium

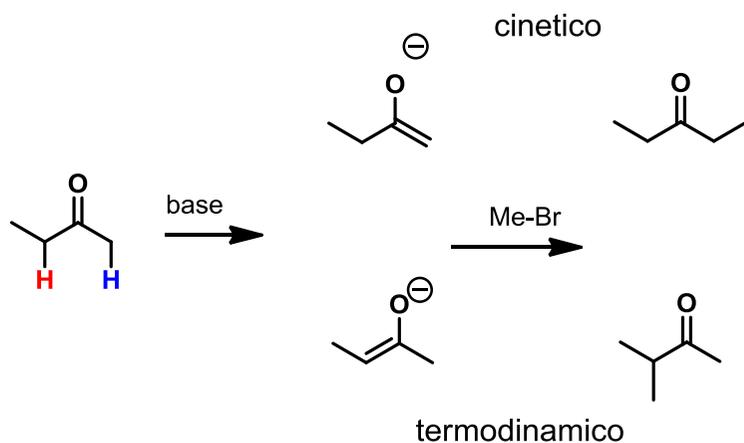
Stork enamine synthesis

Stork, G.; Terrell, R.; Szmuszkovicz, J., J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 2029

le enammine sono nucleofili più deboli dei corrispondenti enolati, pertanto il partner di reazione dev'essere un ottimo elettrofilo (alta temp. ed E forti).

alchilazione regioselettiva di chetoni

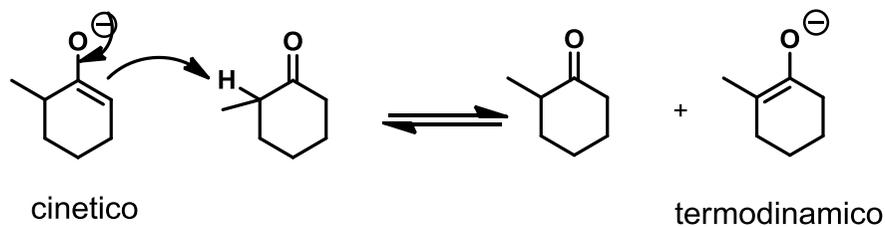
E' possibile ottenere ***direttamente e selettivamente*** enolati cinetici o termodinamici?



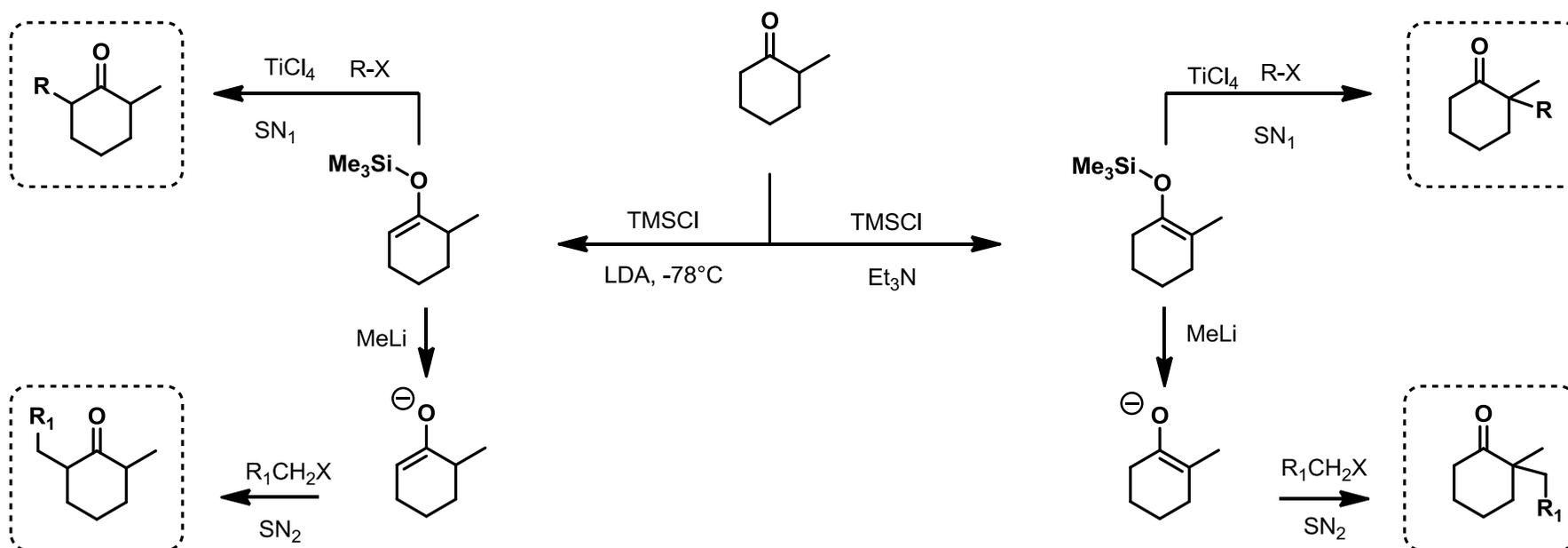
basi forti e ingombrate (LDA)
 chetone in difetto
 basse temp.
 brevi tempi di reazione

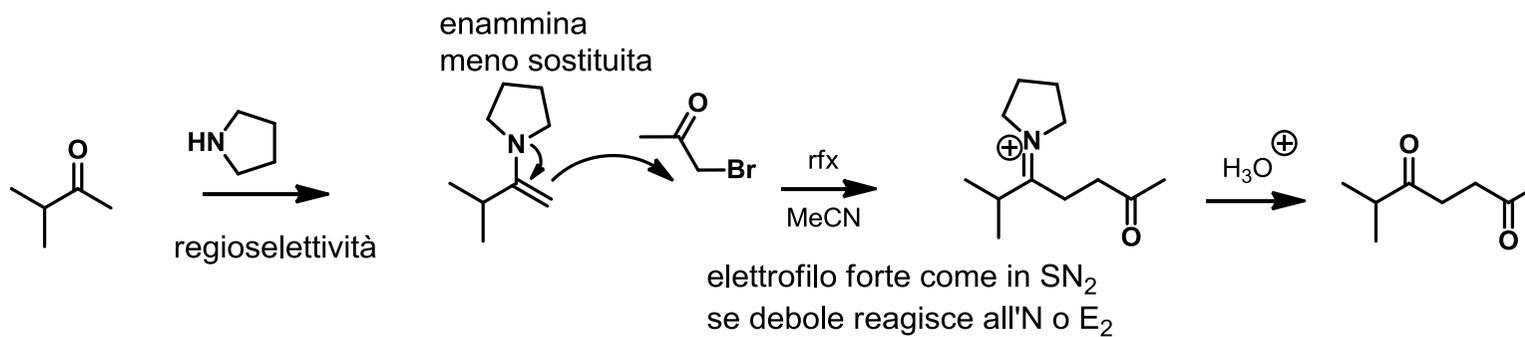
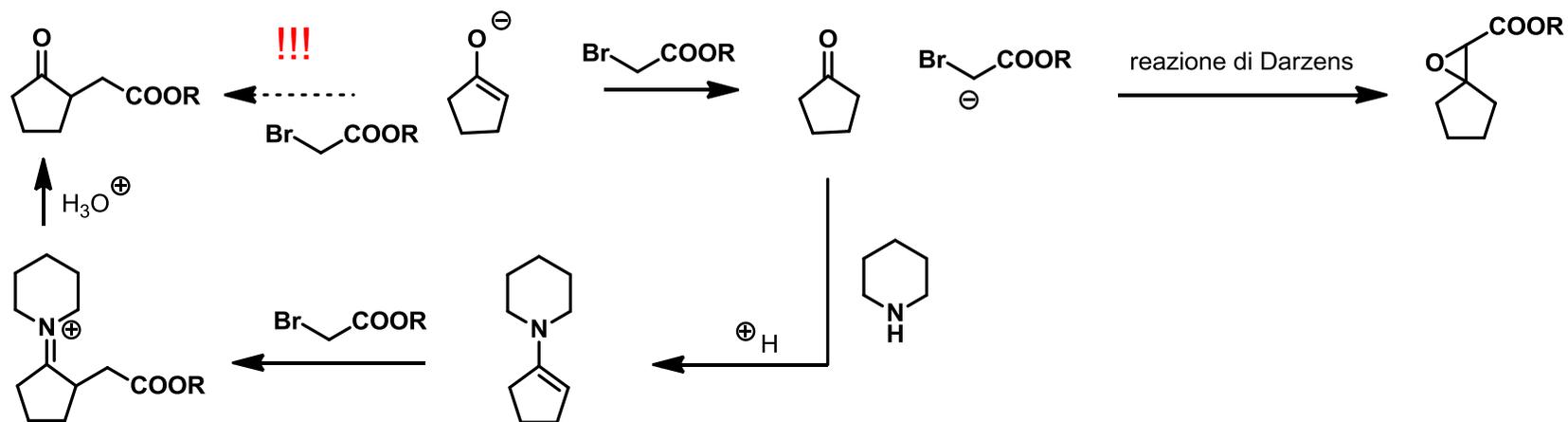
*chetone in eccesso
 alte temp.
 lunghi tempi di reazione

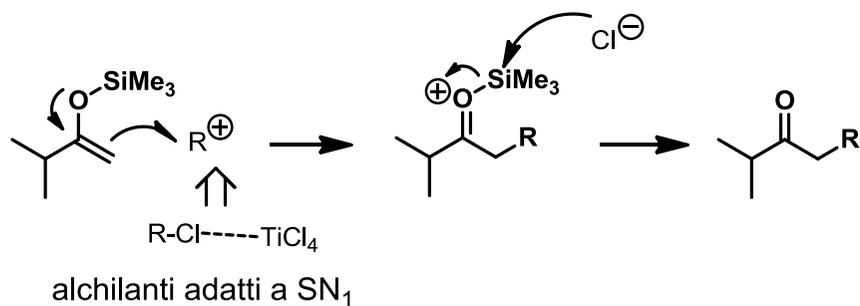
*equilibratura
 enolato cinetico e termodinamico



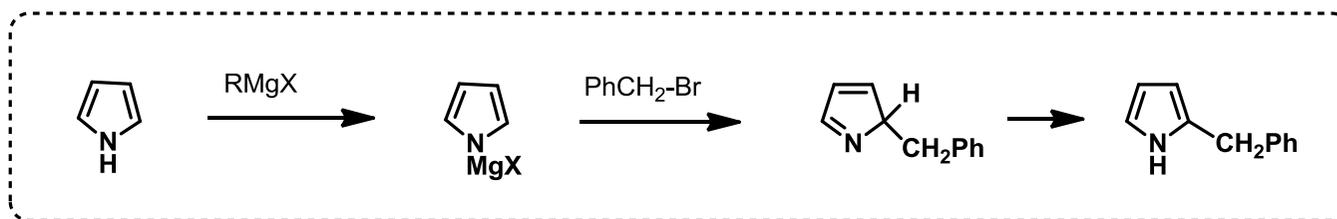
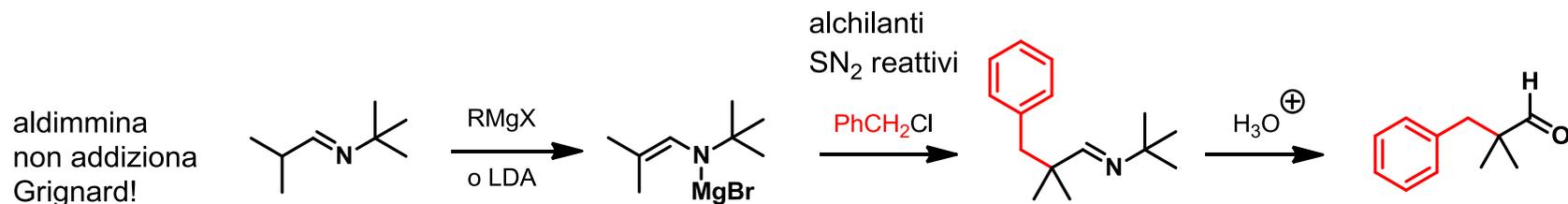
E' possibile ottenere in **modo indiretto** Li-enolati cinetici o termodinamici per trattamento dei corrispondenti silil enoleteri con MeLi







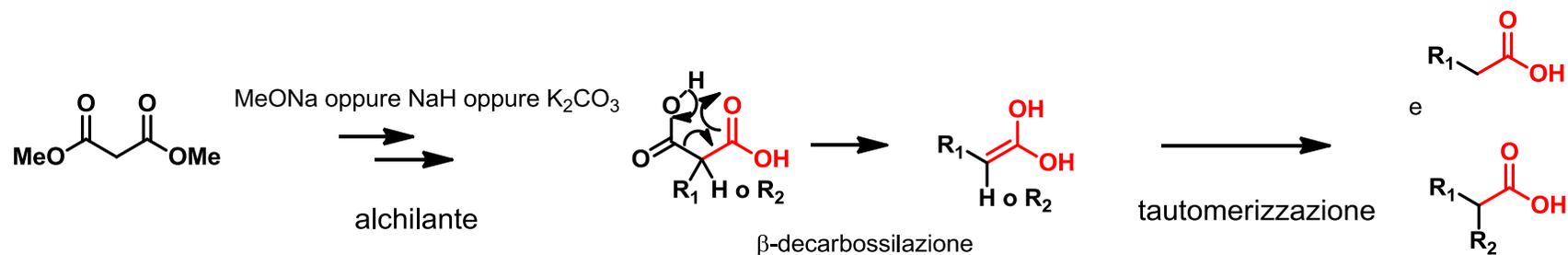
poichè generalmente è possibile accedere a silil enoleteri regioisomerici, la successiva reazione di alchilazione è pure regioselettiva



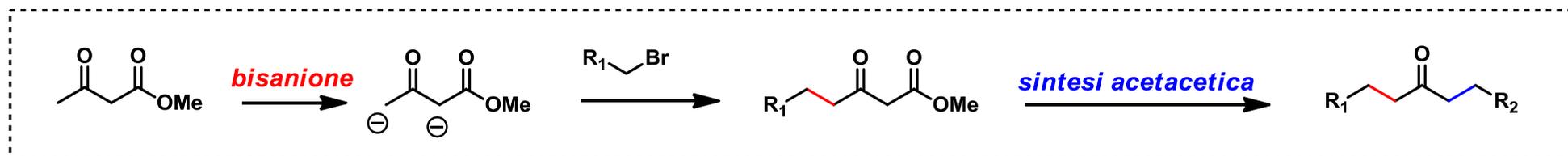
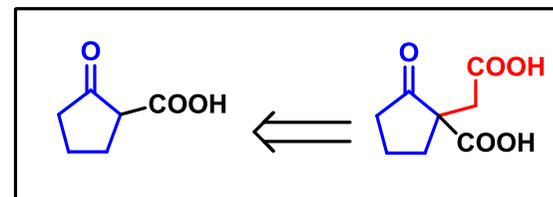
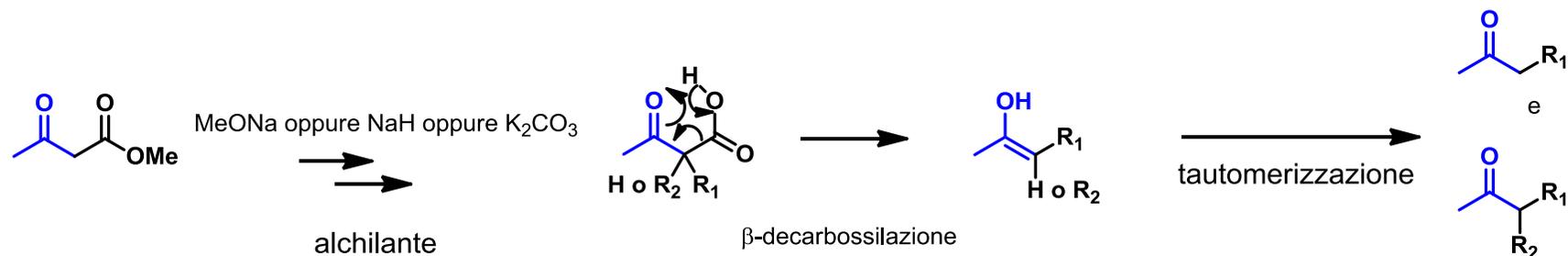
alchilazione di β -dicarbonili.

Nei β -dicarbonili la deprotonazione è facile e regioselettiva

sintesi malonica

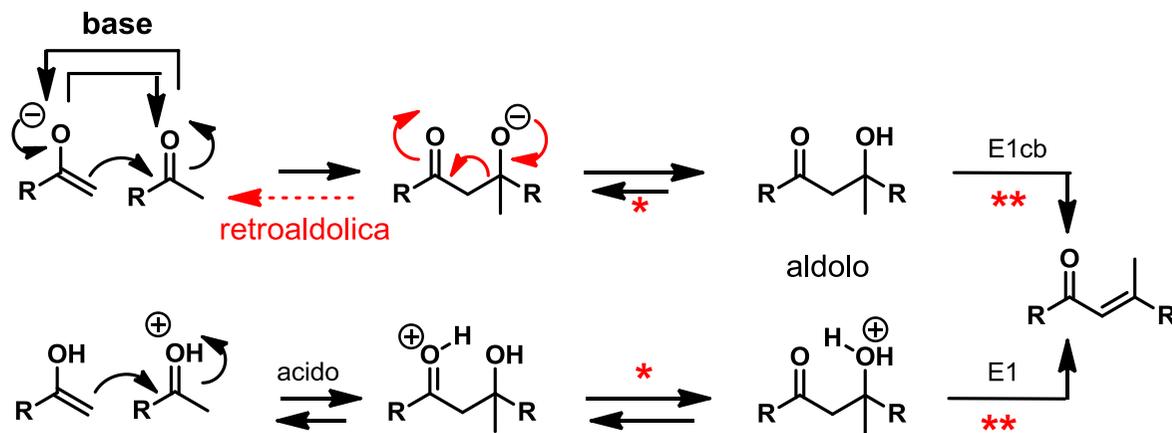


sintesi acetacetica



reazione aldolica (quando il gruppo elettrofilo è un carbonile di aldeide o chetone)

Autocondensazione equilibrating conditions



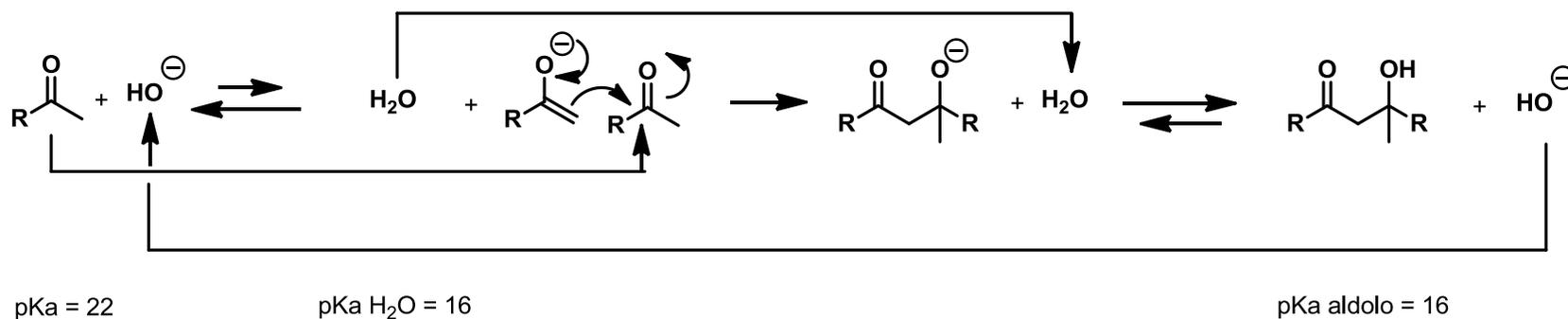
*

l'energia dei legami che si formano eguaglia quella dei legami che si rompono: la formazione di aldolo è reversibile.

**

La forza termodinamicamente trainante è la formazione di un enone (carbonile α,β -insaturo) via E1 o E1cb.

generalmente si fa uso della catalisi basica HO^- o RO^-



la produzione di aldolo si accompagna alla rigenerazione della specie basica pronta per un secondo ciclo

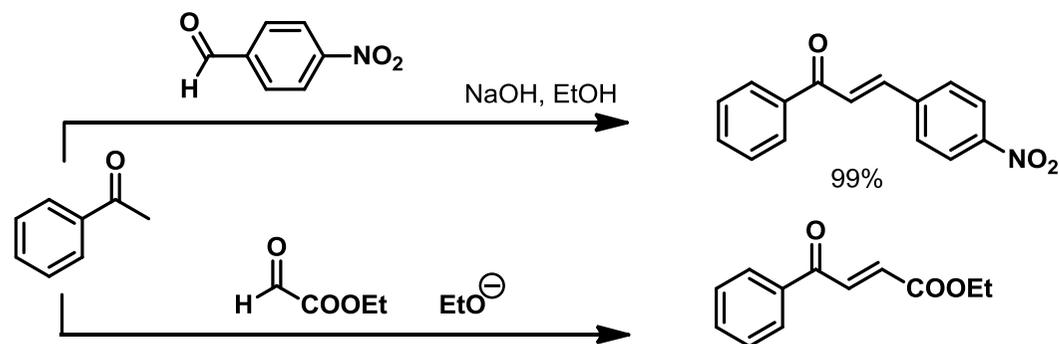
Rainer Ludwig Claisen
 14 January 1851 - 5 January 1930
 German, b. Cologne, Germany

Claisen-Schmidt reaction

Claisen, L.; Claparède, A., Chem. Ber. 1881, 14, 2460
 Schmidt, J.G., Chem. Ber. 1881, 14, 1459

J. Gustav Schmidt
 German, b. ?

aldolica incrociata

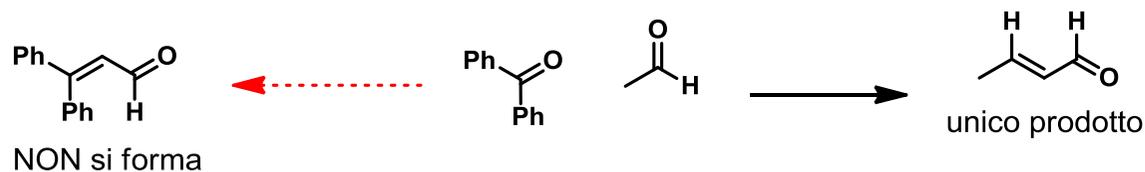


***Come direzionare
 la reazione aldolica***

operando in condizioni equilibranti

- 1) solo un partner carbonilico può enolizzare
- 2) il partner non enolizzabile dev'essere il miglior elettrofilo

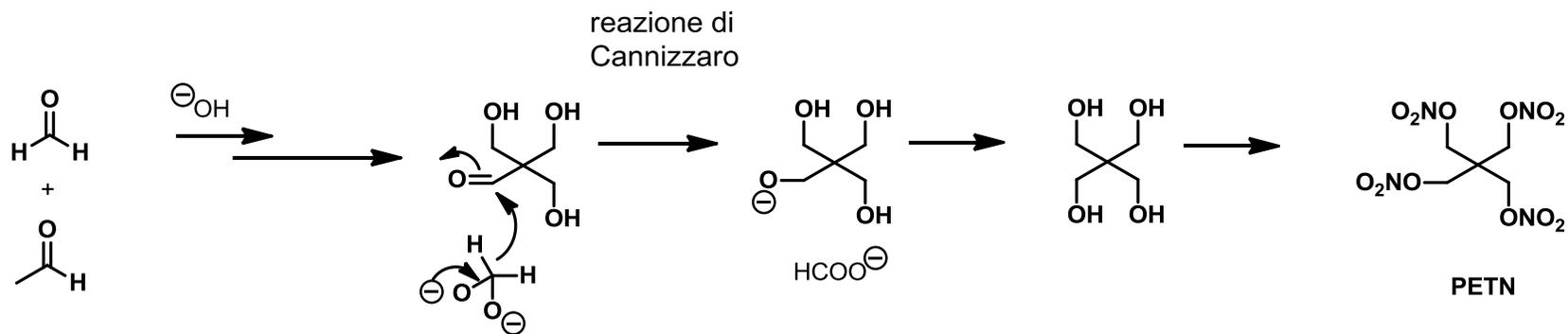
reazione aldolica incrociata che rispetta unicamente il punto **1)**



reazione aldolica incrociata che rispetta i punti **1)** e **2)**, ma...

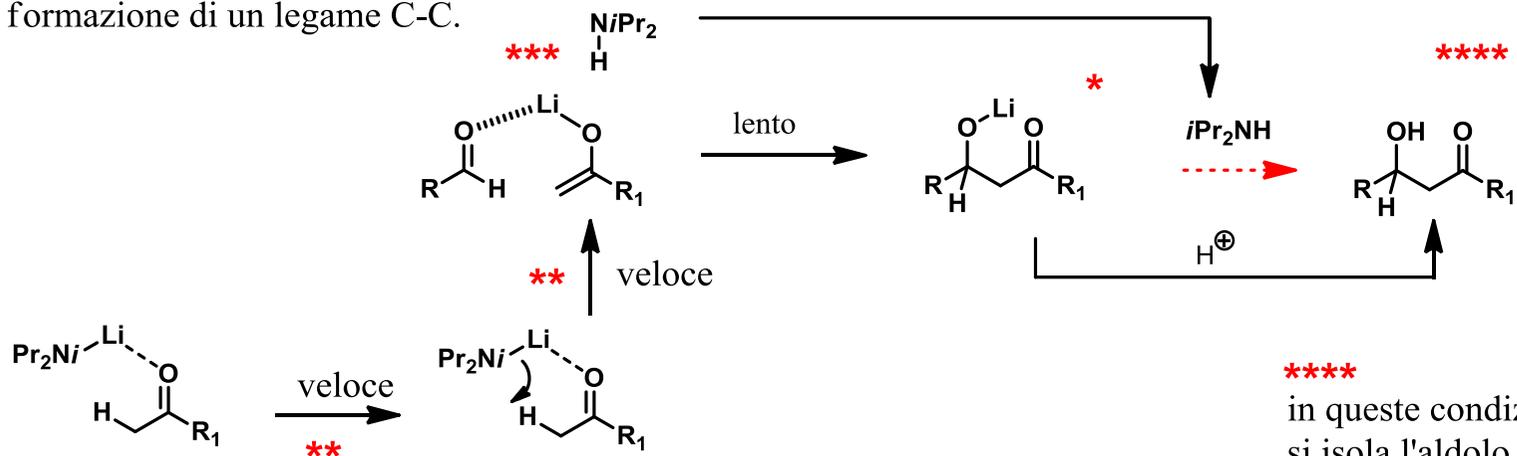
la formaldeide non può enolizzare ed è un buon elettrofilo, ma lo è fin troppo!!

Stanislao Cannizzaro
 13 July 1826 - 10 May 1910
 Italian, b. Palermo, Sicily, Italy
Cannizzaro reaction
 Cannizzaro, S., Ann. Chem. 1853, 88, 129



si può direzionare l'aldolica incrociata operando in **condizioni NON equilibranti** impiego di LDA stechiometrica a -78 °C

il Li coordinando l'ossigeno sistema vicini elettrofilo e nucleofilo che organizzati in uno stato di transizione ciclico a sei atomi reagiscono con formazione di un legame C-C.



*

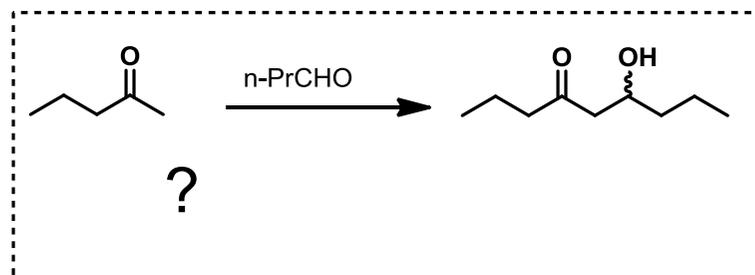
l'alcolato prodotto non riesce a rigenerare la base (LDA) dalla deprotonazione della *iPr*₂NH (DIPA pK_a 35) per questo si usa LDA stech.

**

il Litio si coordina fortemente all'ossigeno segue lo stadio veloce di α -deprotonazione a dare il Li-enolato cinetico stabile che solo lentamente dà autocondensazione.

in queste condizioni si isola l'aldolo (non c'è tempo per la disidratazione)

reazione aldolica incrociata
che non rispetta il punto **1)**



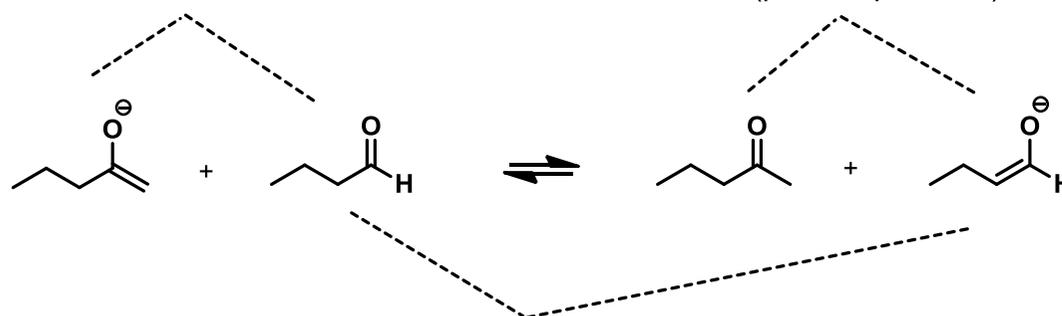
per la sua realizzazione si opera in due tempi:

- 1) addizione di uno stechiometrico di LDA a -78°C per ottenere il Li-enolato cinetico del pentan-2-one
- 2) sempre a freddo si aggiunge il partner elettrofilico butanale.

...possibili complicazioni!!

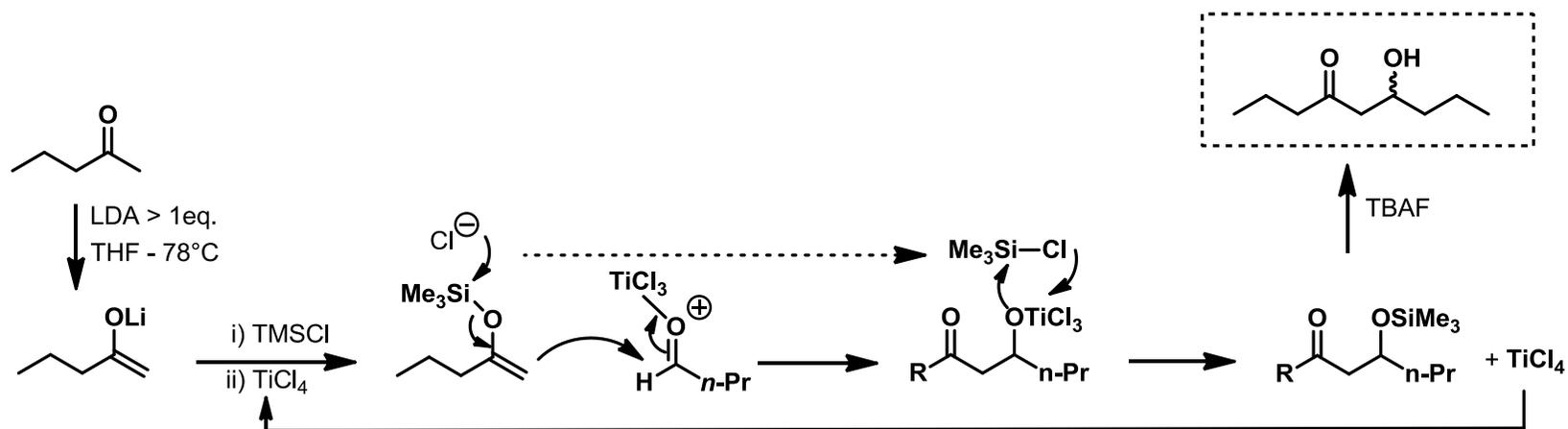
condensazione incrociata desiderata
(prevalente)

condensazione incrociata indesiderata
(poco importante)



prodotto indesiderato di autocondensazione

si può direzionare l'aldolica incrociata impiegando come partner Nucleofilo un silil enoleteri preformato

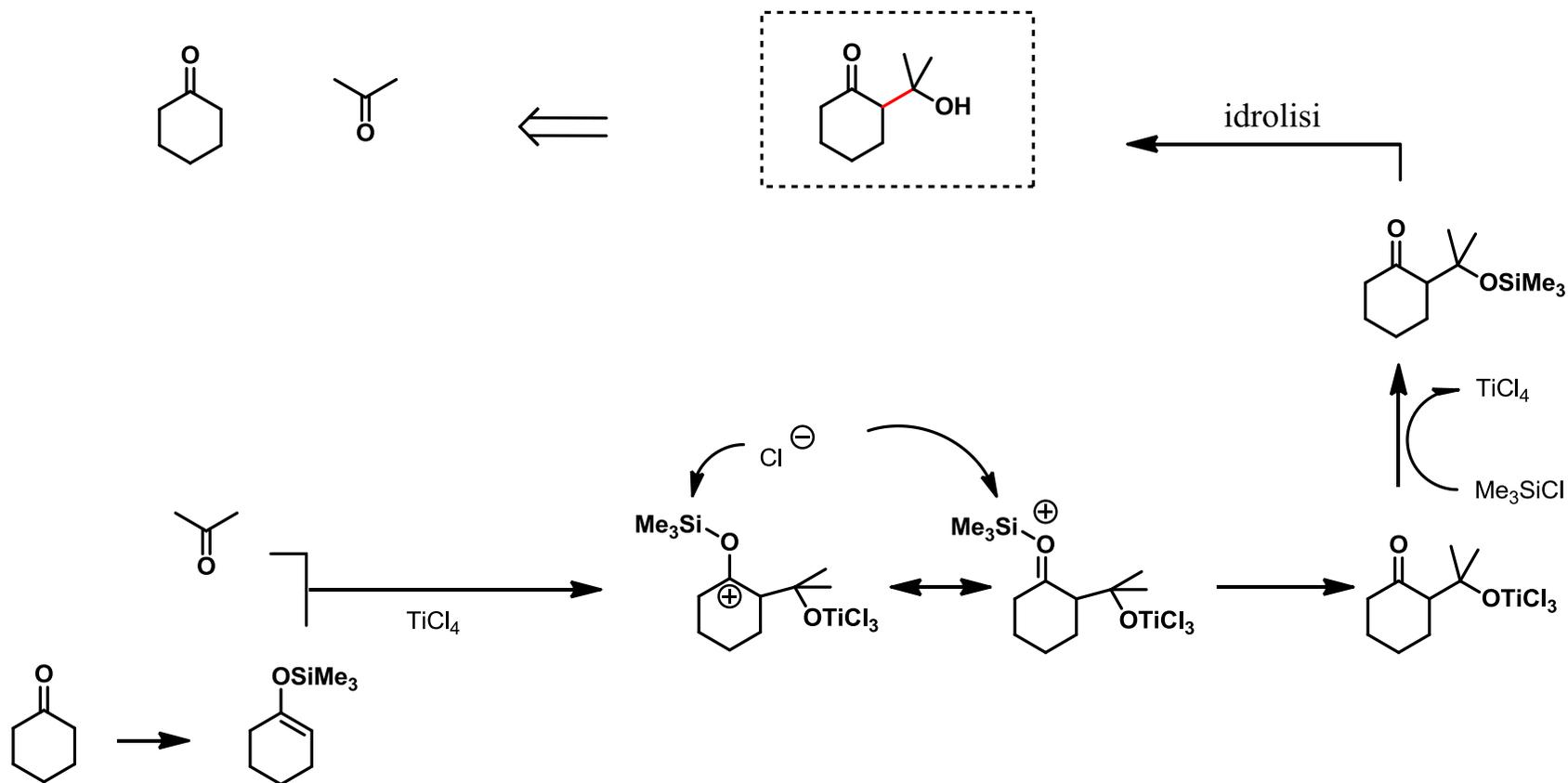


Mukaiyama aldol reaction

Teruaki Mukaiyama
5 January 1927 –
Japanese, b. Japan

Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K.
J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 7503

reazione aldolica incrociata che non rispetta i punti **1)** e **2)** ma...



si può direzionare l'aldolica incrociata
impiegando come partner Nucleofilo un aza-enolato

