

# Οργανική Σύνθεση II



Απαιτεί γόνιμο διάλογο και ανταλλαγή (τεκμηριωμένων!) επιστημονικών απόψεων.....

ή/και



.....όχι τόσο γόνιμο

# Μορφές που άλλαξαν το ρου της Οργανικής Σύνθεσης

---



*R. B. Woodward*

R. B. Woodward  
1917-1979

There is **excitement, adventure, and challenge**, and there can be great art, in organic synthesis. These alone should be enough, and organic chemistry will be sadder when none of its practitioners are responsive to these stimuli." -Woodward



T. Mukaiyama  
1927-2018



K. C. Nicolaou  
1946-



E. J. Corey 1928-



P. Baran  
1977-

The organic chemist is more than a logician and strategist; he is an *explorer* strongly influenced to **speculate**, to **imagine**, and even to **create**." -Corey

# Σχεδιάγραμμα Μαθήματος

---

- Προσθήκες στο διπλό δεσμό άνθρακα-άνθρακα
- Μεταθέσεις/Αντιδράσεις Ενίου/ [2+2] κυκλοπροσθήκες
- Οξειδώσεις
- Αναγωγές

# Βιβλιογραφία

---

- Classics in Stereoselective Synthesis, E. M. Careira and L. Kvaerno, Wiley VCH, 1st Ed., 2009.
- Asymmetric Synthesis-The Essentials, M. Christmann and S. Brässe, Wiley VCH, 1st Ed., 2008.
- Asymmetric Synthesis, G. Procter, Oxford Science Publications, 1996.
- Asymmetric Synthesis, R. E. Aitken and S. N. Kilényi, Blackie Academic & Professional, 1992.
- Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds, B. Giese, Pergamon Press.
- Stereocontrolled Organic Synthesis, B. M. Trost (Ed.), Blackwell, 1994.
- Quaternary Stereocenters, J. Christoffers, A. Baro (Eds.), VCH, 1st Ed., 2005.
- Principles of Asymmetric Synthesis, Robert Gawley, 2nd Edition, Elsevier, 2012.
- Catalytic Asymmetric Conjugate Reactions, A. Cordova, Wiley VCH, 1<sup>st</sup> Ed., 2012
- E. J. Corey, X.-M. Cheng, "The Logic of Chemical Synthesis" Wiley-Interscience, 1st Ed., 1989.
- K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, "Classics in Total Synthesis", VCH, 1st Ed., 1996.
- K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, "Classics in Total Synthesis II", Wiley VCH, 1st Ed., 2003.

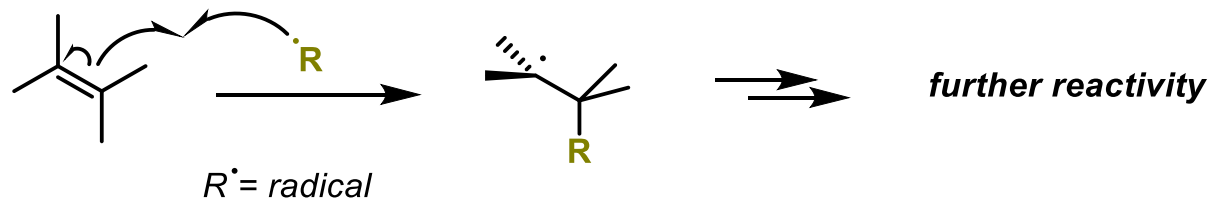
# Βιβλιογραφία

---

- Classics in Stereoselective Synthesis, E. M. Careira and L. Kvaerno, Wiley VCH, 1st Ed., 2009.
- Asymmetric Synthesis-The Essentials, M. Christmann and S. Brässe, Wiley VCH, 1st Ed., 2008.
- Asymmetric Synthesis, G. Procter, Oxford Science Publications, 1996.
- Asymmetric Synthesis, R. E. Aitken and S. N. Kilényi, Blackie Academic & Professional, 1992.
- Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds, B. Giese, Pergamon Press.
- Stereocontrolled Organic Synthesis, B. M. Trost (Ed.), Blackwell, 1994.
- Quaternary Stereocenters, J. Christoffers, A. Baro (Eds.), VCH, 1st Ed., 2005.
- Principles of Asymmetric Synthesis, Robert Gawley, 2nd Edition, Elsevier, 2012.
- Catalytic Asymmetric Conjugate Reactions, A. Cordova, Wiley VCH, 1<sup>st</sup> Ed., 2012
- E. J. Corey, X.-M. Cheng, "The Logic of Chemical Synthesis" Wiley-Interscience, 1st Ed., 1989.
- K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, "Classics in Total Synthesis", VCH, 1st Ed., 1996.
- K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, "Classics in Total Synthesis II", Wiley VCH, 1st Ed., 2003.

# Αντιδράσεις Προσθήκης στο Διπλό Δεσμό

- Προσθήκη στο Διπλό Δεσμό μέσω ριζών (Οργανική Σύνθεση I)

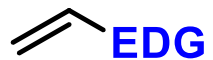


Η ελεύθερη ρίζα μπορεί να έχει τόσο πυρηνόφιλο όσο και ηλεκτρονιόφιλο χαρακτήρα

- Σύγχρονες αντιδράσεις προσθήκης στο Διπλό Δεσμό
  - Αντιδράσεις *Diels-Alder* (Οργανική Σύνθεση I)
  - Αντιδράσεις 1,3-Διπολικής Κυκλοπροσθήκης (Οργανική Σύνθεση I)
  - [2+2] κυκλοπροσθήκες
  - Κυκλοπροπανιώσεις (αντίδραση με «ψευδο-» καρβένια)

# Αντιδράσεις Προσθήκης στο Διπλό Δεσμό

Η συμπεριφορά του διπλού δεσμού σχετίζεται άμεσα με τους υποκαταστάτες που φέρει, και κατά κύριο λόγο, τους συζυγιακούς υποκαταστάτες:



electron donating group

$-O^-$ ,  $-OR$ ,  $-NR_2$ ,  $-SR$ , Aryl (*electron rich*)



**Πυρηνόφιλο:** όσο πιο πλούσιος είναι ο δότης τόσο πιο ισχυρός ο πυρηνόφιλος χαρακτήρας



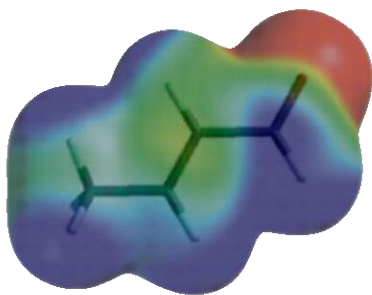
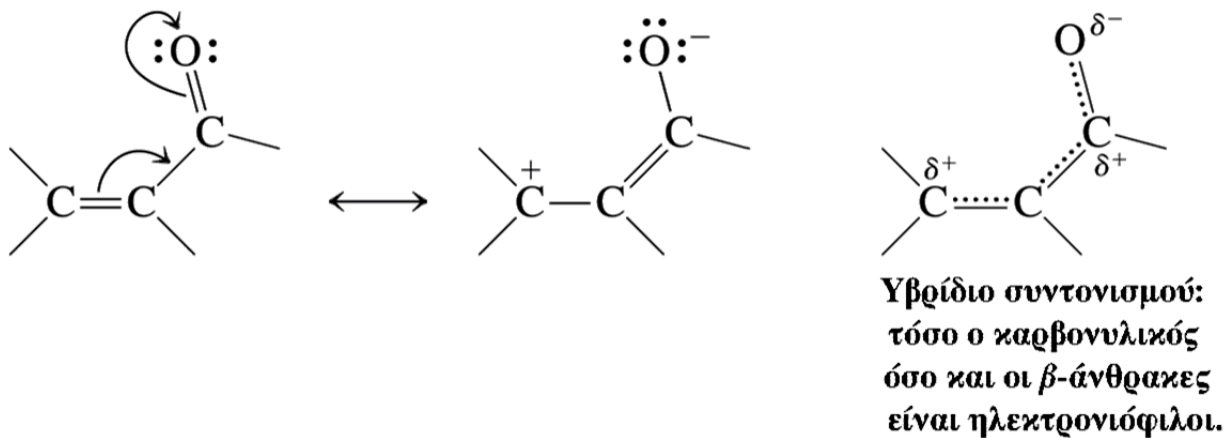
electron withdrawing group

$-C(O)H$ ,  $-COR$ ,  $-COOR$ ,  $-COOH$ ,  $-COX$ ,  $-CONR_2$ ,  
 $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-SO_2R$ ,  $-PO_3R$



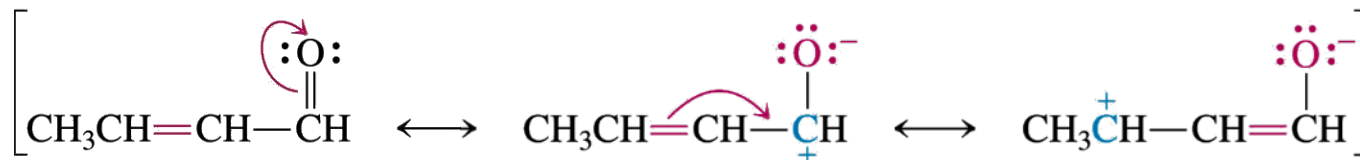
**Ηλεκτρονιόφιλο:** προσβάλλεται από πυρηνόφιλα, μια αντίδραση γνωστή ως **προσθήκη Michael ή συζυγής προσθήκη** (Michael Addition or Conjugated Addition).

# Δομές συντονισμού $\alpha,\beta$ -ακόρεστων καρβονυλικών ενώσεων



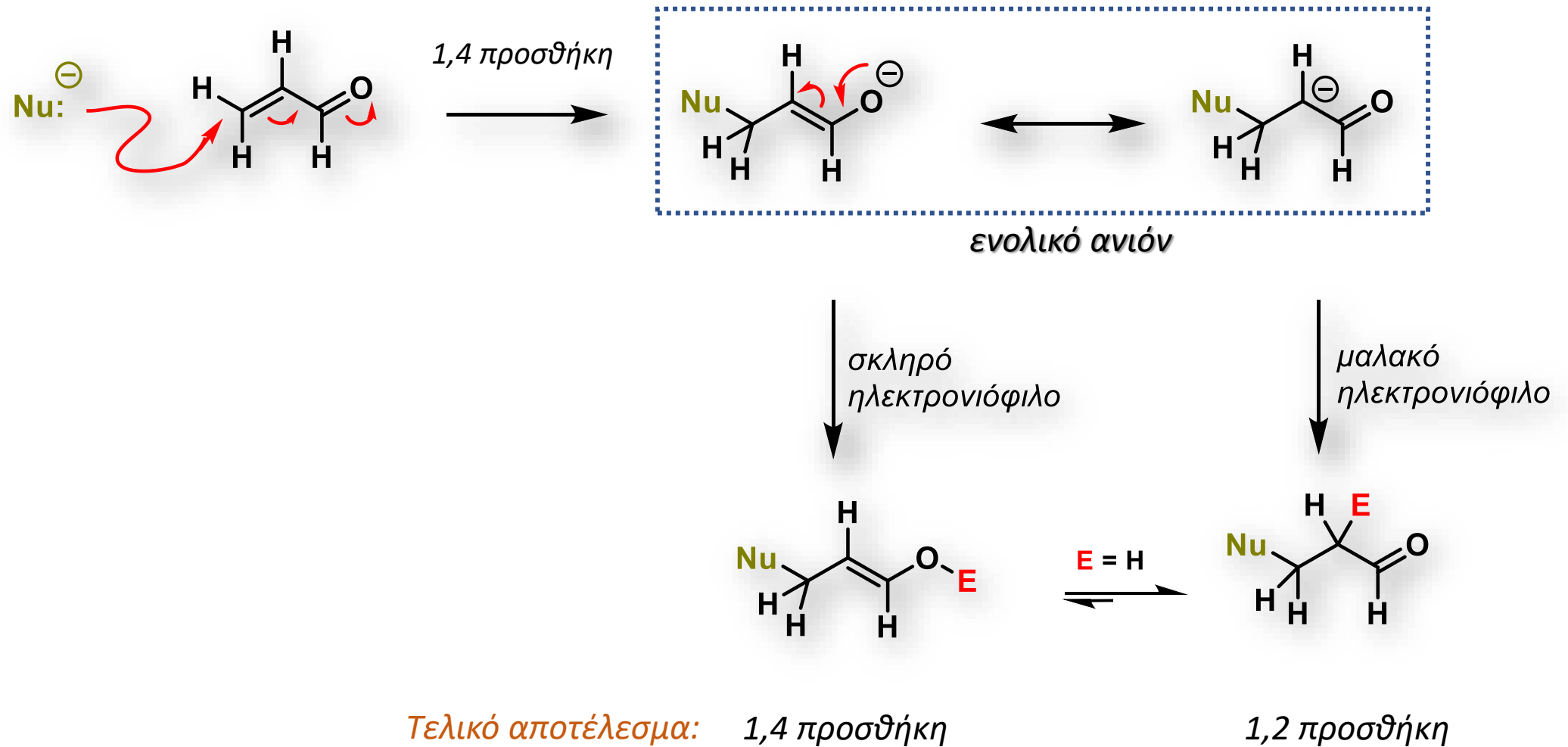
2-Βουτενάλη

## Δομές συντονισμού της 2-βουτενάλης



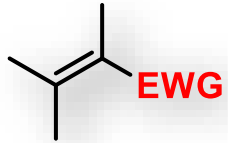


# Προσθήκη Michael ή Συζυγής Προσθήκη



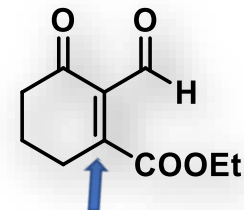
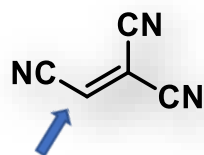
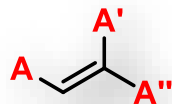
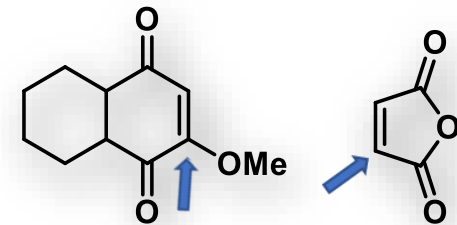
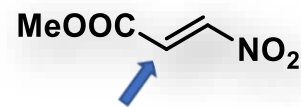
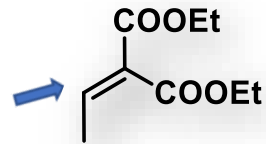
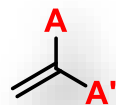
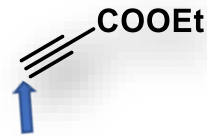
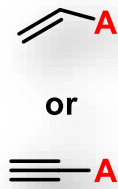
# Δέκτες Michael

- Ενώσεις που δρουν ως ηλεκτρονιόφιλα ή δέκτες κατά Michael (*Michael acceptors*):



EWG =  $-\text{NO}_2 > -\text{C}(\text{O})\text{H} > -\text{COR} > -\text{COOR} > -\text{SO}_2\text{R} > -\text{CN} \sim -\text{CONR}_2 \text{ etc.}$

## Κατηγορίες Michael acceptors:

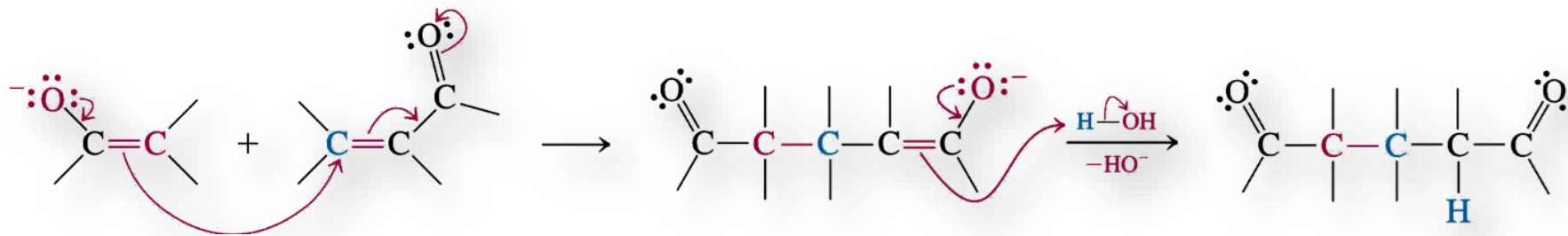


# Δότες Michael

- Ως πυρηνόφιλα ή δότες κατά Michael (**Michael donors**):

- Ενώσεις ετεροτόμων (O, N, S, P, κ.ά.)
- Σταθεροποιημένα καρβανιόντα (όπως τα ενολικά ανιόντα)
- Οργανομεταλλικές ενώσεις.

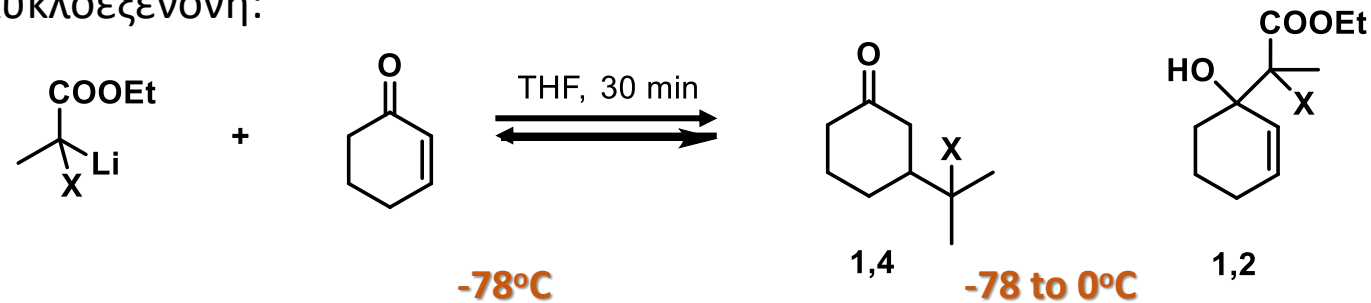
} Σχηματισμός δεσμού C-C



1,4-προσθήκη ενός ενολικού ανιόντος

# 1,2 vs 1,4 Προσθήκη-Σταθεροποιημένα καρβανιόντα

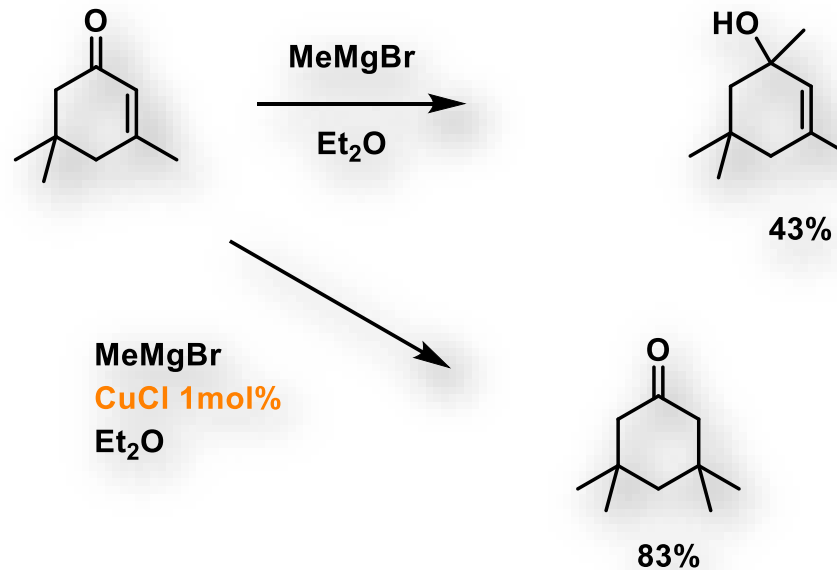
- Ήταν τα πυρηνόφιλα που χρησιμοποιήθηκαν στην πρώτη αναφορά της εν λόγω αντίδρασης (Komnenos 1983). Αργότερα αυτή μελετήθηκε σχολαστικά από τον Arthur Michael (1887), με το όνομα του οποίου συνδέθηκε τελικά η μετατροπή αυτή.
- Γενικά ισχύει ο γνωστός κανόνας ότι *μαλακά πυρηνόφιλα αντιδρούν με μαλακά ηλεκτρονιόφιλα (θέση 4) και σκληρά με τα σκληρά (θέση 2)*.
- Τα σταθεροποιημένα καρβανιόντα γενικά αντιδρούν στη 4 θέση ως πιο μαλακά. Σε πιο χαμηλές θερμοκρασίες όμως ευνοείται η 1,2 προσθήκη (**κινητικό προϊόν**). Με αύξηση της θερμοκρασίας το κινητικό προϊόν προσθήκης μετατρέπεται στο **θερμοδυναμικό ισομερές** (1,4 προσθήκη), λόγω της αντιστρεπτότητας της αντίδρασης. Παρακάτω φαίνεται η μελέτη της επίδρασης προσχηματισμένων ενολικών ιόντων προερχόμενα από εστέρα στην κυκλοεξενόνη:



X	-78°C		-78 to 0°C	
	1,4	1,2	1,4	1,2
OPh	8	88	84	0
OMe	12	75	62	5
SPh	75	0	86	0
SMe	7	63	85	0
Me	5	88	83	7

# 1,2 vs 1,4 Προσθήκη- Μη Σταθεροποιημένα καρβανιόντα

- Τα μη σταθεροποιημένα καρβανιόντα αντιδρούν στη 2 θέση όταν πρόκειται για ενώσεις του  $Mg^{++}$  και  $Li^+$ , ενώ για προσβολή στη θέση 4 πρέπει πρώτα να μετατραπούν στις πιο μαλακές ενώσεις του  $Cu^+$ .

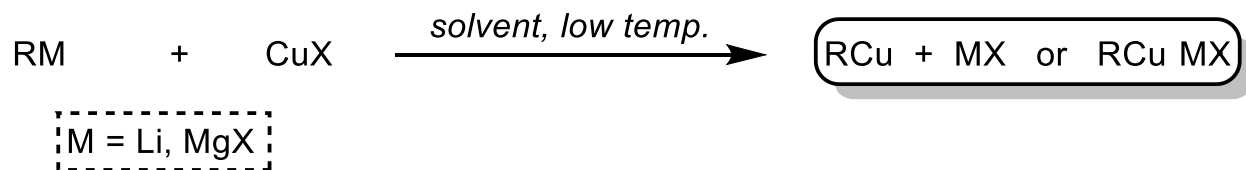


Kharasch, M. S.; Tawney, P. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 2308–2316

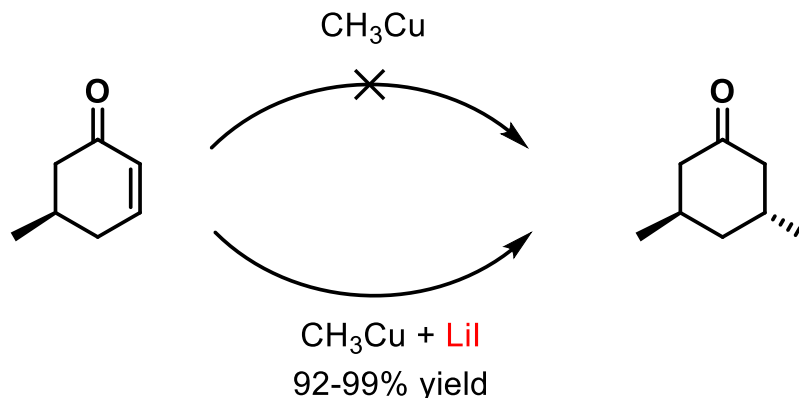
# Οργανοχαλκικές ενώσεις

## ➤ Μονο-οργανοχαλκικές ενώσεις

Παρασκευάζονται, *in situ*, από αιώρημα ή διάλυμα άλατος του Cu(I) σε αιθέρα ή THF με κατεργασία, συνήθως, με μια οργανολιθιακή ή οργανομαγνησιακή ένωση, σε χαμηλή θερμοκρασία.



Η παρουσία του πρόσθετου άλατος του Mg ή του Li είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της δραστηρότητας της οργανοχαλκικής ένωσης, καθώς έχει βρεθεί ότι ελεύθερα από άλατα μονοοργανικά αντιδραστήρια του χαλκού είναι θερμικά ασταθή, εκρηκτικά και γενικά λιγότερο ή καθόλου δραστικά σε αντιδράσεις συζυγούς προσθήκης.



For a nice review see: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 3750-3771

*Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*, P. Perlmutter, *Tetrahedron Organic Chemistry Series*, vol 9, Pergamon Press

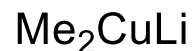
# Οργανοχαλκικές ενώσεις

## ➤ Κατώτερης τάξης οργανοχαλκικά αντιδραστήρια (Lower Order Organocuprates or "Gilman reagents")

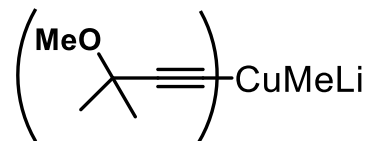
Έχουν το γενικό τύπο:  $R'(R)CuM$      $M = Li, MgX$

Γενικά διακρίνονται σε τρεις υποκατηγορίες:

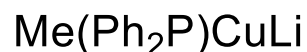
- i. Τα **απλά ομοχαλκικά αντιδραστήρια** (*homocuprates*):  $R = R' =$  αλκυλ-, αλκενυλ-, αλκυνυλ- ή αρυλ-



- ii. Τα **μικτά ομοχαλκικά αντιδραστήρια** (*mixed homocuprates*):  $R \neq R' =$  αλκυλ-, αλκενυλ-, αλκυνυλ- ή αρυλ-



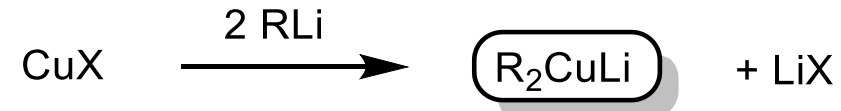
- iii. Τα **ετεροχαλκικά αντιδραστήρια**:  $R =$  αλκυλ-, αλκενυλ-, αλκυνυλ- ή αρυλ-  
 $R' =$  CN ή ανόργανο



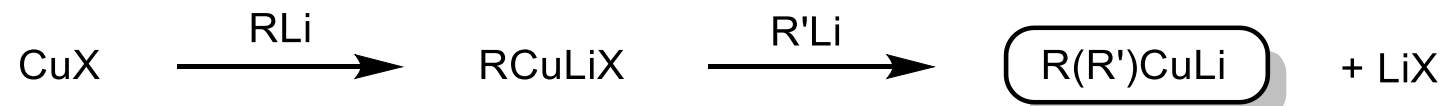
# Οργανοχαλκικές ενώσεις

## ➤ Κατώτερης τάξης οργανοχαλκικά αντιδραστήρια (συνέχεια): Παρασκευή

Τα ομοχαλκικά αντιδραστήρια παρασκευάζονται, *in situ*, με προσθήκη 2 ισοδυνάμων από μια οργανολιθιακή ή οργανομαγνησιακή ένωση σε ένα άλας του Cu (I), σε αιθερικό διαλύτη, σε χαμηλή θερμοκρασία.



Τα μικτά ομοχαλκικά συντίθενται αναλόγως, με διαδοχική χρήση ενός ισοδυνάμου από το κάθε οργανομεταλλικό αντιδραστήριο





# Οργανοχαλκικές ενώσεις

- Κατώτερης τάξης οργανοχαλκικά αντιδραστήρια (συνέχεια): Υπολειπόμενες ομάδες (*Non-Transferable Groups*)

Στα μικτά ομοχαλκικά αντιδραστήρια μόνο η μία από τις δύο ομάδες που φέρουν μετατίθεται στην ένωση με την οποία αντιδρούν. Η υπολειπόμενη ομάδα πρέπει να συνδέεται ισχυρά με το χαλκό, ώστε να μην μεταφέρεται (*non-transferable*), και να είναι φτηνή ή εύκολα προσβάσιμη.

Μετά από εκτενή μελέτη βρέθηκαν κατάλληλες ομάδες που να πληρούν τις πιο πάνω προδιαγραφές, ορισμένες από τις οποίες είναι:

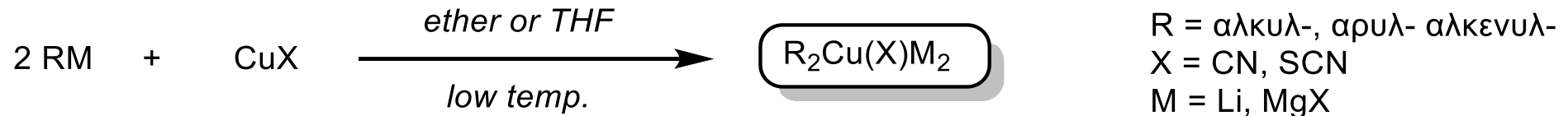


Τα αλκενυλο(κυανο)χαλκικά αντιδραστήρια παρασκευάζονται από τρανσμεταλλίωση τριαλκυλο(αλκενυλο)-κασσιτερικών ενώσεων με CuCN.

# Οργανοχαλκικές ενώσεις

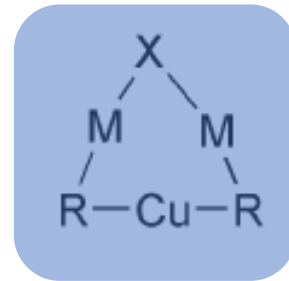
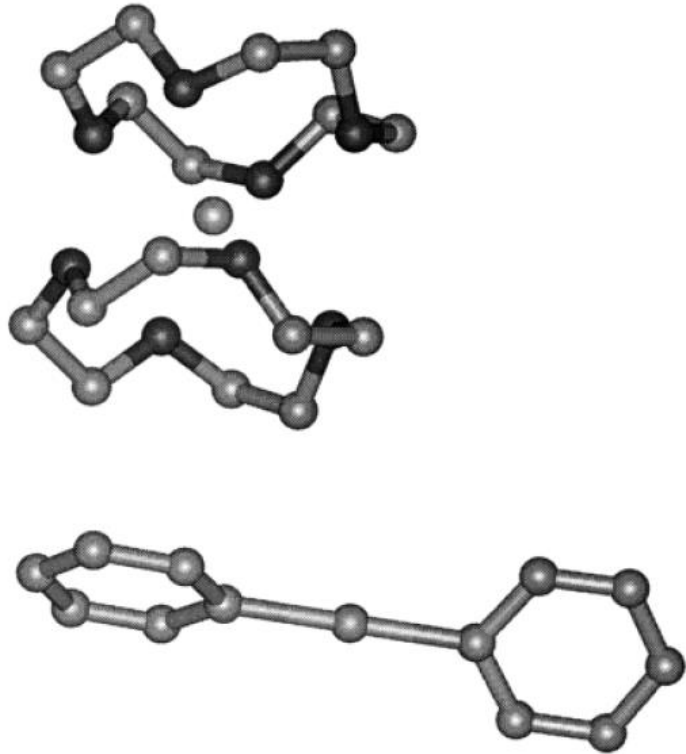
## ➤ Ανώτερης τάξης οργανοχαλκικά αντιδραστήρια:

Παρασκευάζονται με επίδραση 2 ισοδυνάμων από μια οργανολιθιακή ή οργανομαγνησιακή ένωση σε CuCN ή Cu(SCN) σε αιθερικό διαλύτη, σε χαμηλή θερμοκρασία.

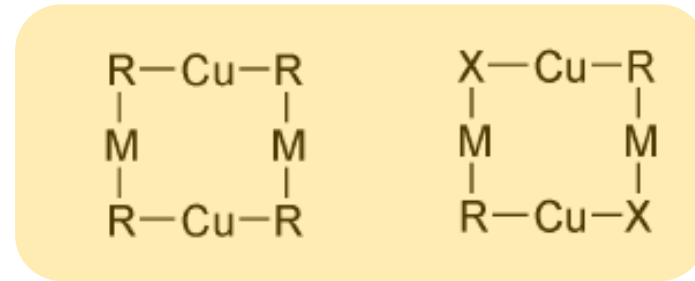


# Δομή Οργανοχαλκικών Ενώσεων

Οι οργανοχαλκικές ενώσεις γενικά είναι ασταθείς και δύσκολο να απομονωθούν. Ωστόσο, σε ειδικές περιπτώσεις και με εφαρμογή σύγχρονων τεχνικών (NMR και κρυσταλλογραφίας) κάτω από κατάλληλες συνθήκες έχει επιτευχθεί ο χαρακτηρισμός ορισμένων από αυτά.



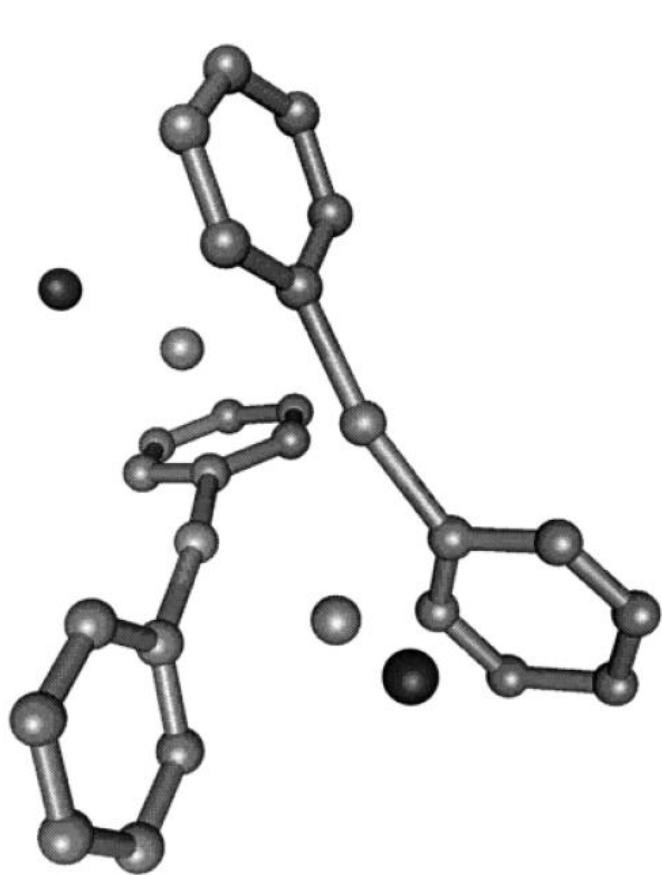
ground state solution structure of Gilman's reagent in the presence of LiX



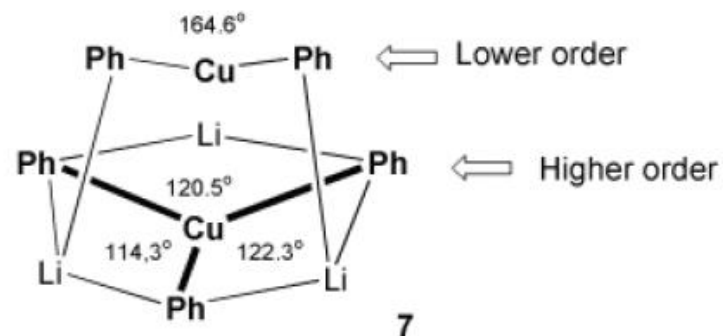
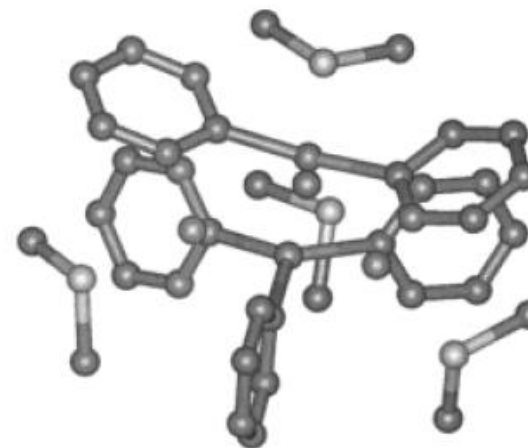
Dimeric structures after removal of LiX

**Fig. 1** Crystal structure of the lower order homocuprate [Li(12-crown-4)<sub>2</sub>][CuPh<sub>2</sub>]. Hydrogen atoms are omitted for clarity; Cu–C<sub>α</sub> 1.925(10) Å, C<sub>α</sub>–Cu–C<sub>α</sub> 178.5°.

# Δομή Οργανοχαλκικών Ενώσεων



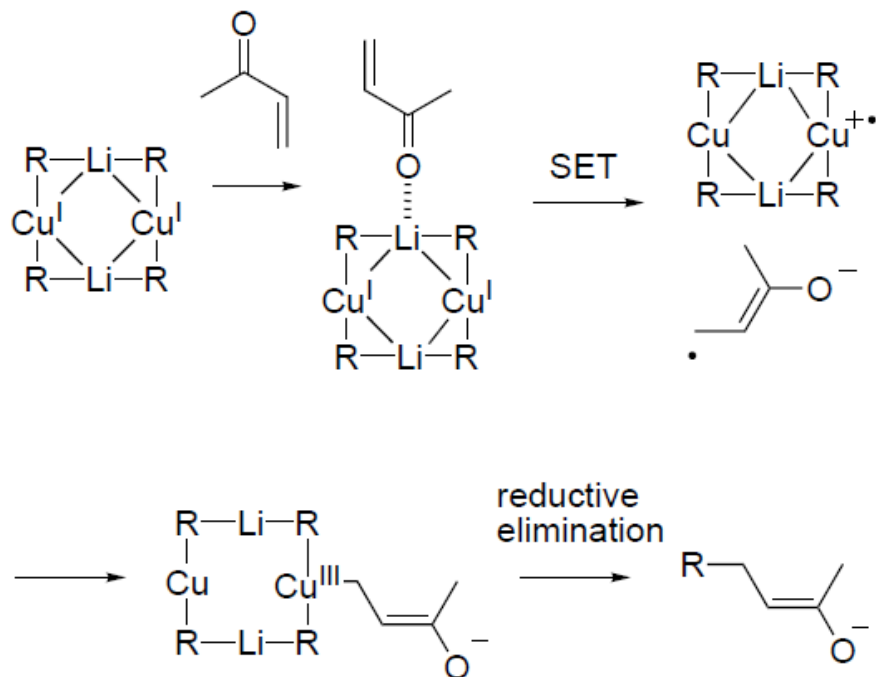
**Fig. 2** Crystal structure of the Gilman reagent  $[\text{LiCuPh}_2]_2$  as an etherate solvate. All hydrogens are omitted and only the O-atom of the lithium coordinated  $\text{OEt}_2$  group is shown for clarity.  $\text{Cu}-\text{C}_\alpha$  1.918(7) Å,  $\text{C}_\alpha-\text{Cu}-\text{C}_\alpha$  167.9(3)°.



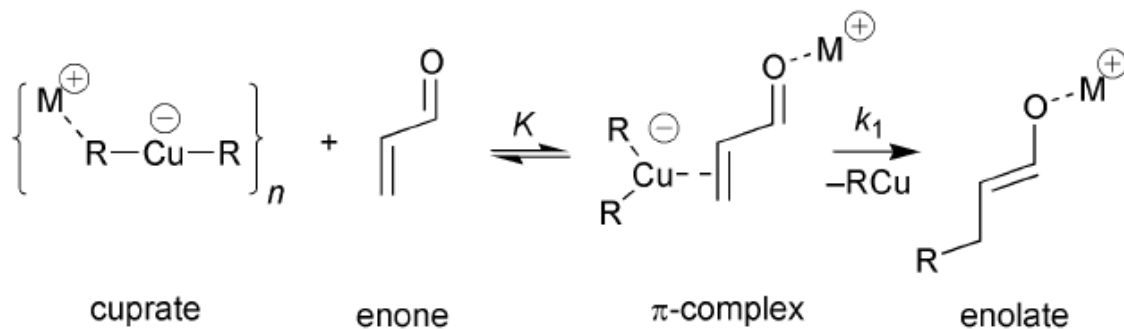
All Li atoms have one or two  $\text{SMe}_2$  units co-ordinated.

**Fig. 3** Structure of  $[\text{Li}_3(\text{CuPh}_3)(\text{CuPh}_2)(\text{SMe}_2)_4]$  **7** and its analysis as *higher order* (HO) and *lower order* (LO) cuprate fragments.  $\text{Cu}-\text{C}_\alpha(\text{HO})$  2.039(4), 2.000(4), 2.032(4) Å.  $\text{Cu}-\text{C}_\alpha(\text{LO})$  1.916(5), 1.942(4) Å.

# Οργανοχαλκικές ενώσεις: Μηχανισμός

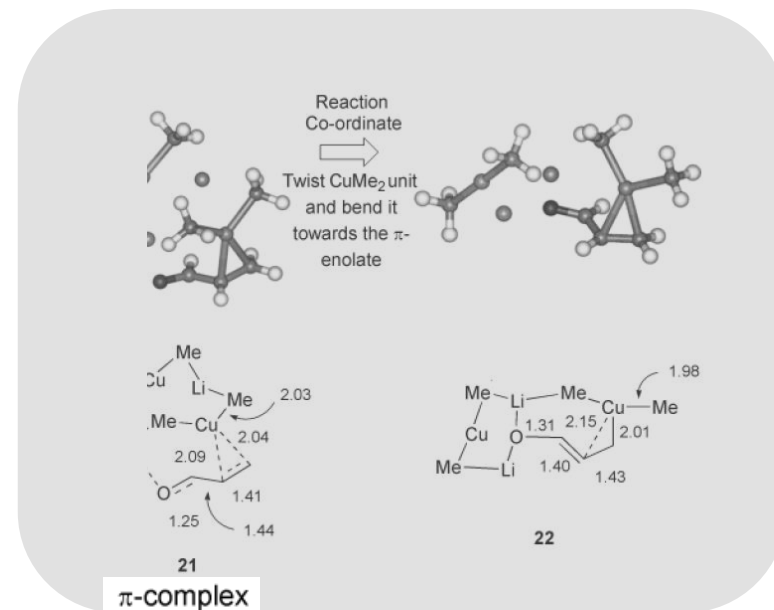
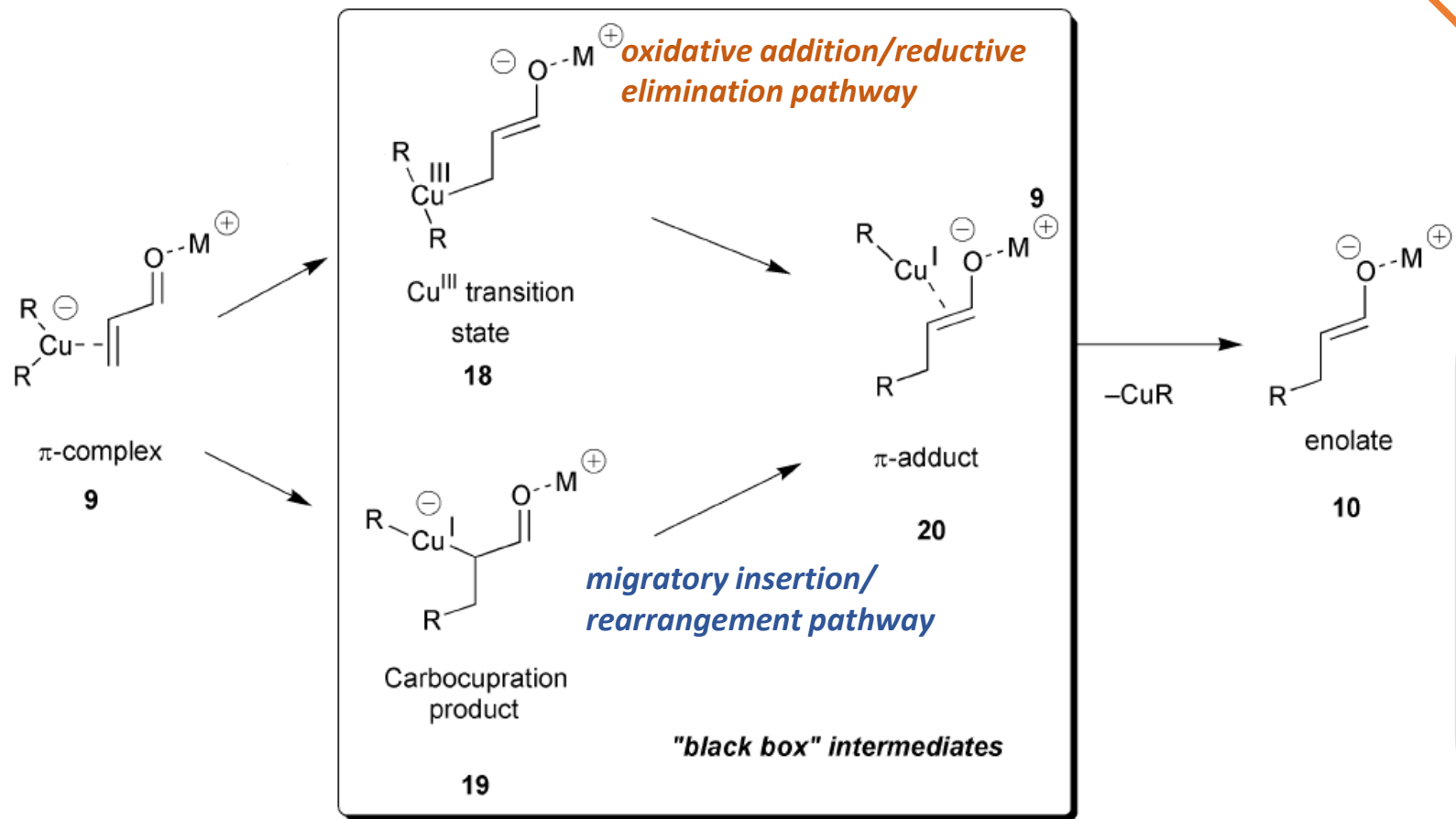


Όσον αφορά στο μηχανισμό, οι αρχικές γνώμες δίστανται ανάμεσα σε **SET** μηχανισμό ριζών και σε **πολικό μηχανισμό** με αρχικό σχηματισμό συμπλόκου μεταφοράς φορτίου, με το δεύτερο να είναι επικρατέστερος.



# Οργανοχαλκικές ενώσεις: Μηχανισμός

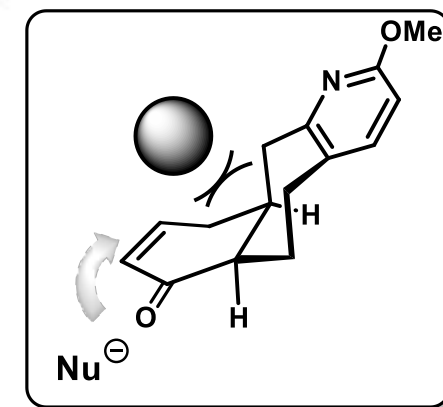
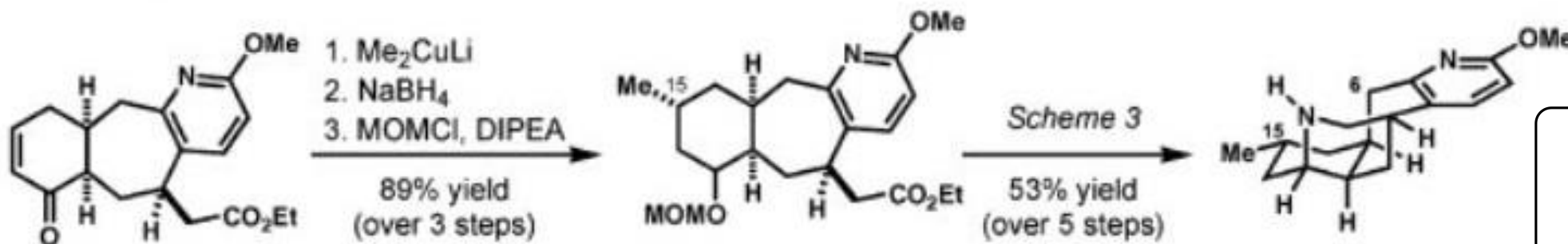
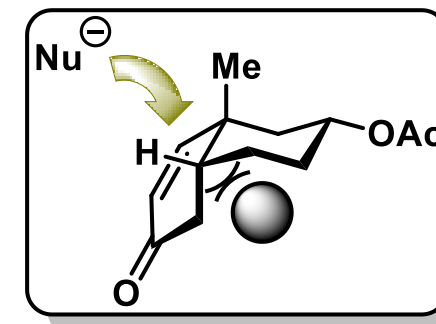
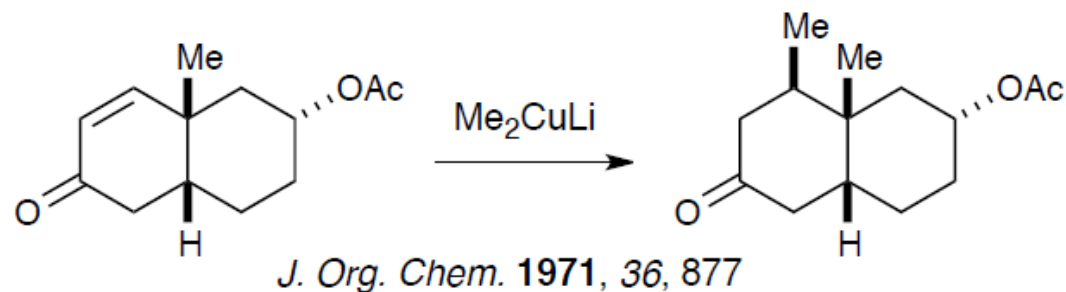
Τα ενδιάμεσα που παρεμβάλλονται μεταξύ του αρχικού  $\pi$ -συμπλόκου και του ενολικού ανιόντος δεν έχουν καταφέρει να χαρακτηριστούν (black box intermediates). Πιο σύγχρονες θεωρητικές μελέτες DFT προτείνουν δυο διαφορετικά μονοπάτια:



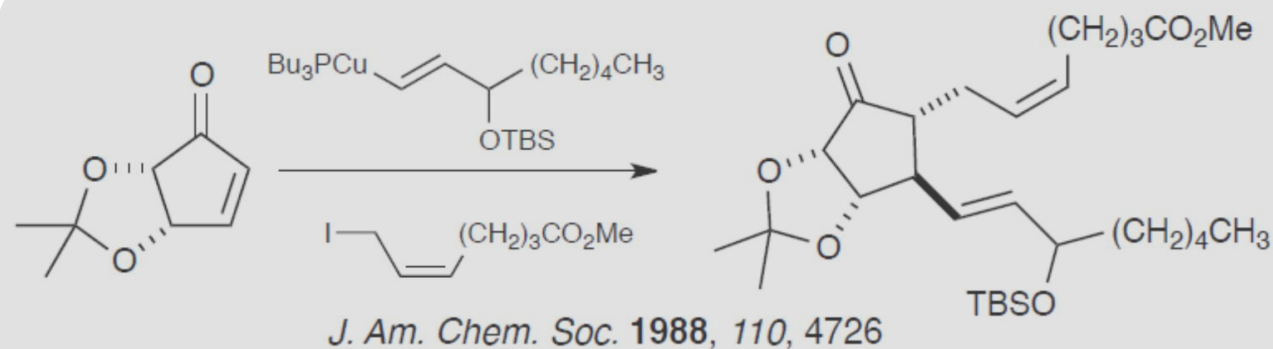
Oxidative addition vs. carbocupration possibilities for the C–C bond forming step in 1,4-cuprate addition to a generic acrolein.

# Εφαρμογές Προσθήκης Michael: μια γενική εικόνα

Προσθήκη μη χειρόμορφων  
πυρηνόφιλων σε χειρόμορφα  
υποστρώματα

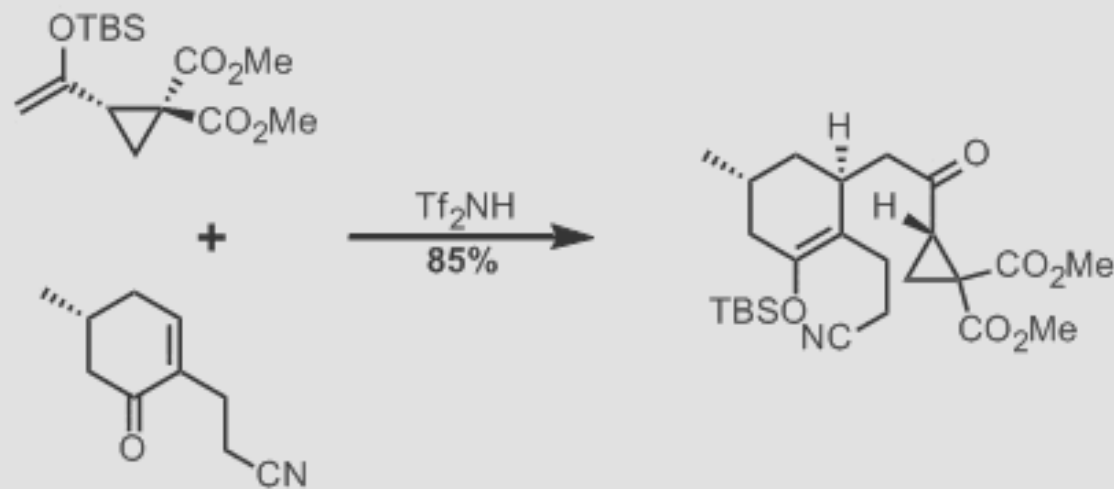


# Εφαρμογές Προσθήκης Michael: μια γενική εικόνα



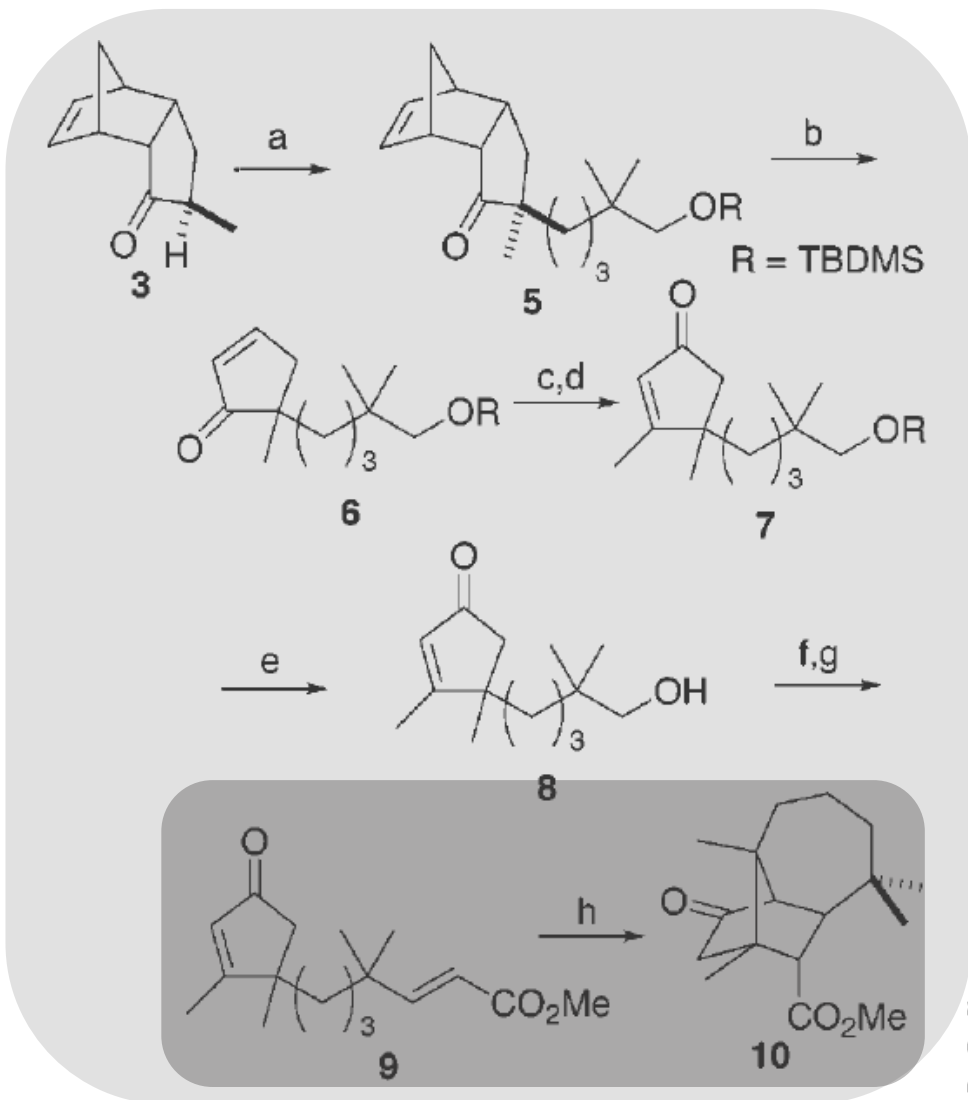
Διαδοχική συζυγής προσθήκη και αλκυλίωση του ενολικού ανιόντος στη σύνθεση προσταγλανδινών

Προσθήκη σίλυλο ενολαιθέρων υπό όξινες συνθήκες όταν υπάρχουν υποστρώματα ευαίσθητα σε βασικό περιβάλλον (τύπου Mikaiyama)





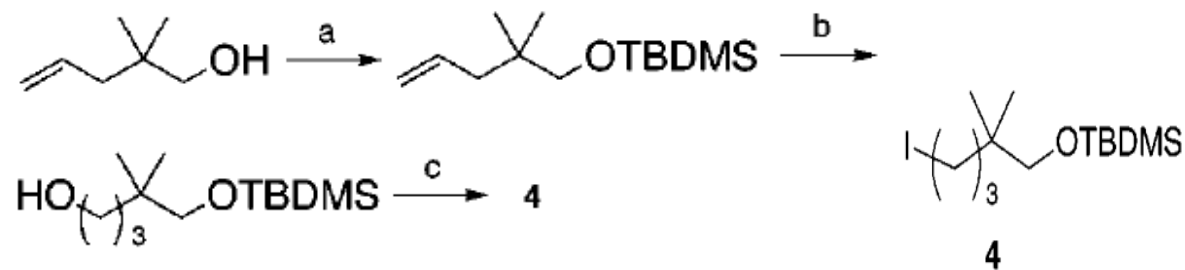
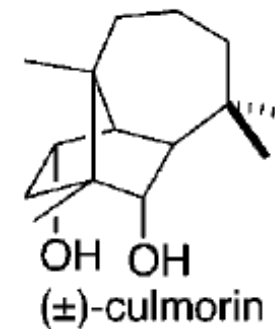
# Εφαρμογές Προσθήκης Michael: μια γενική εικόνα



*Mechanism????*

## Total Synthesis of (±)-Culmorin

Δύο διαδοχικές ενδομοριακές συζυγείς προσθήκες ενολικών ανιόντων για την κατασκευή πολύπλοκων πολυκυκλικών δομών



a) TBDMSCl, NEt<sub>3</sub>, DMAP (93%); b) BH<sub>3</sub>•THF; NaOH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (95%); c) PPh<sub>3</sub>, I<sub>2</sub>, imidazole (92%)

a) NaCH<sub>2</sub>S(O)CH<sub>3</sub>, **4** (94%); b) Ph<sub>2</sub>O, 250 °C (84%); c) MeLi; d) PCC, molecular sieves 4Å (87% for 2 steps); e) TBAF (98%); f) PCC, molecular sieves 4Å; g) (MeO)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, NaH (88% for 2 steps); h) LHMDS, -78 to 0 °C (94%)

---

## **Στοιχεία Στερεοεκλεκτικότητας σε Συζυγείς Προσθήκες**

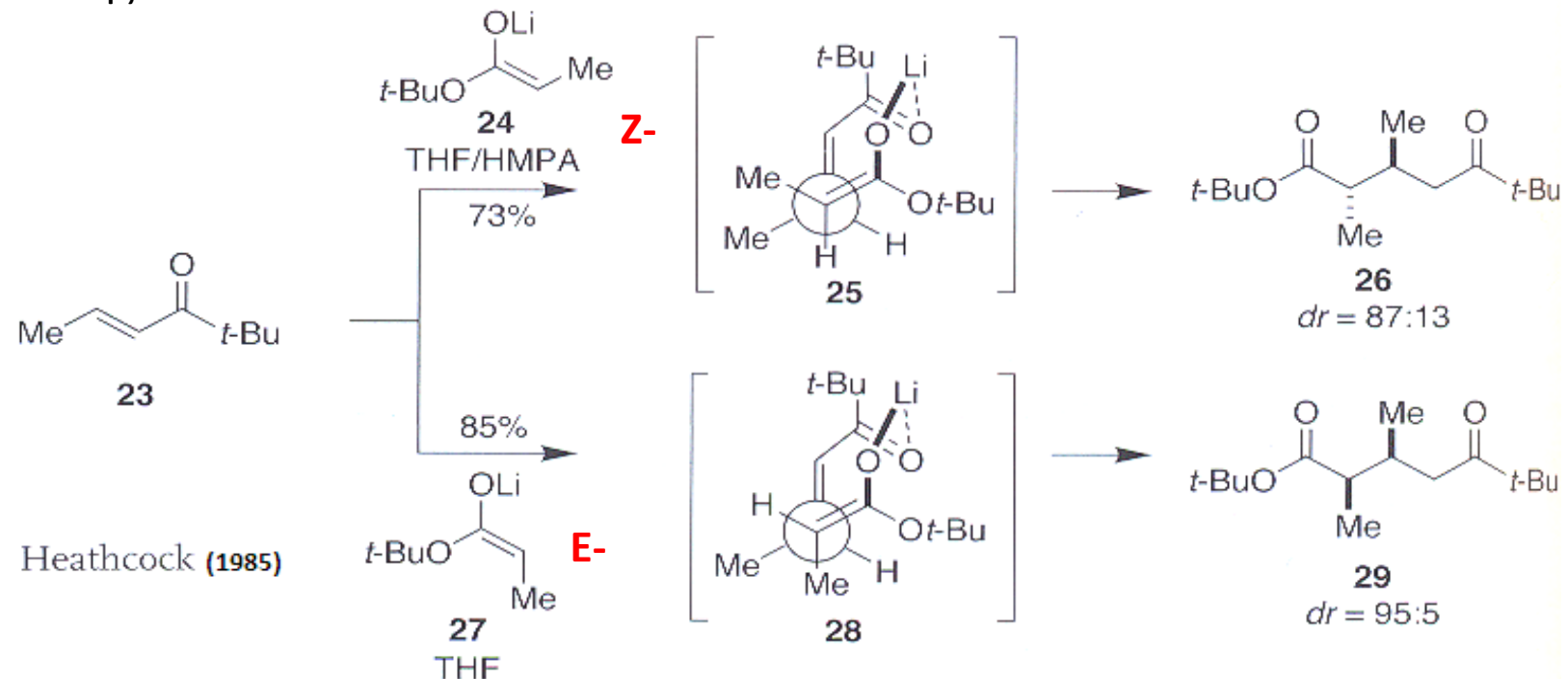
- Στερεοεκλεκτικότητα προερχόμενη από το πυρηνόφιλο
- Στερεοεκλεκτικότητα οφειλόμενη στον δέκτη κατά Michael
- Ασύμμετρη σύνθεση με χρήση χειρόμορφων καταλυτών

# Στερεοεκλεκτικότητα Προερχόμενη από το Πυρηνόφιλο

Αναφέρεται στις περιπτώσεις που το πυρηνόφιλο διαθέτει διαστερεοτοπικές θέσεις προσβολής, και άρα μετά την προσβολή προκύπτει ασύμμετρο κέντρο σε αυτό (περιλαμβάνει συζυγείς προσθήκες ενολικών ιόντων σε δέκτες Michael).

- Σε **άκυκλα** ενολικά ιόντα ένας βαθμός διαστερεοεκλεκτικότητας επιτυγχάνεται λόγω μιας κυκλικής μεταβατικής κατάστασης.

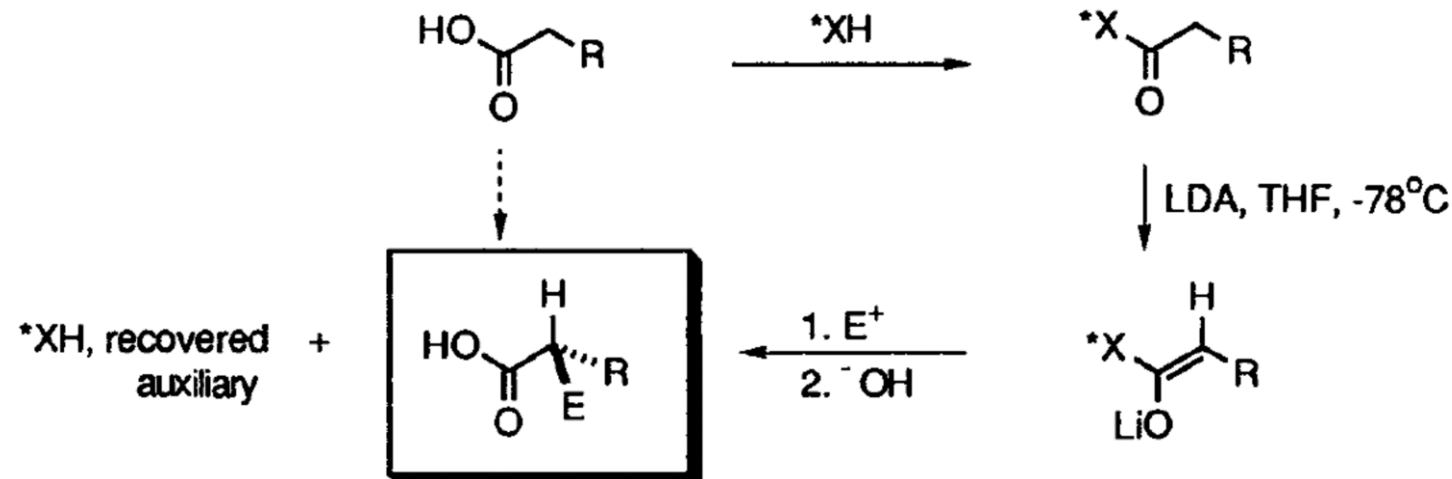
Θυμηθείτε την ανάλογη περίπτωση αλκυλίωσης ενολικών ανιόντων



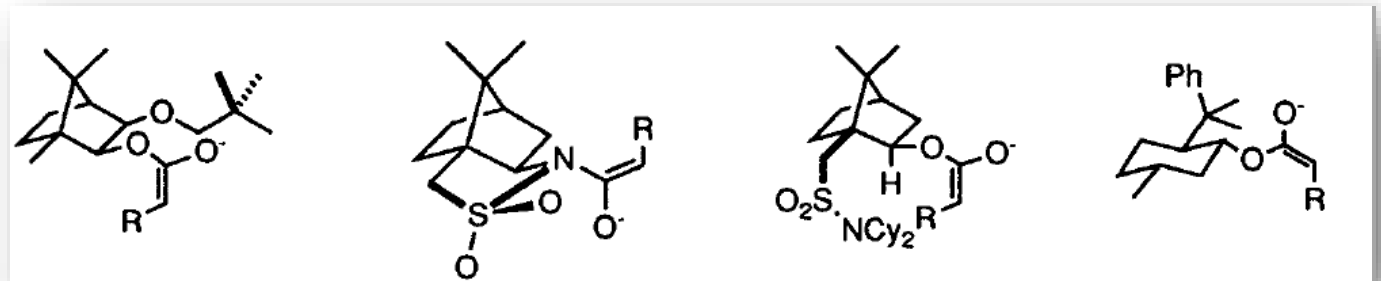
Η εκλεκτικότητα στο σχηματισμό του **ενολικού ιόντος (E/Z)** μεταφράζεται σε **διαστερεοεκλεκτικότητα** στο προϊόν προσθήκης.

# Στερεοεκλεκτικότητα Προερχόμενη από το Πυρηνόφιλο

- Στα άκυκλα ενολικά ιόντα η απόλυτη στερεοχημεία μπορεί να ελεγχθεί με χρήση *χειρόμορφων βοηθητικών ομάδων (chiral auxiliaries)*, που οδηγούν σε ασύμμετρα ενολικά ιόντα, τα οποία αντιδρούν με διαφορετικές ταχύτητες ως προς τις δύο πλευρές του διπλού δεσμού (*Re* και *Si*).

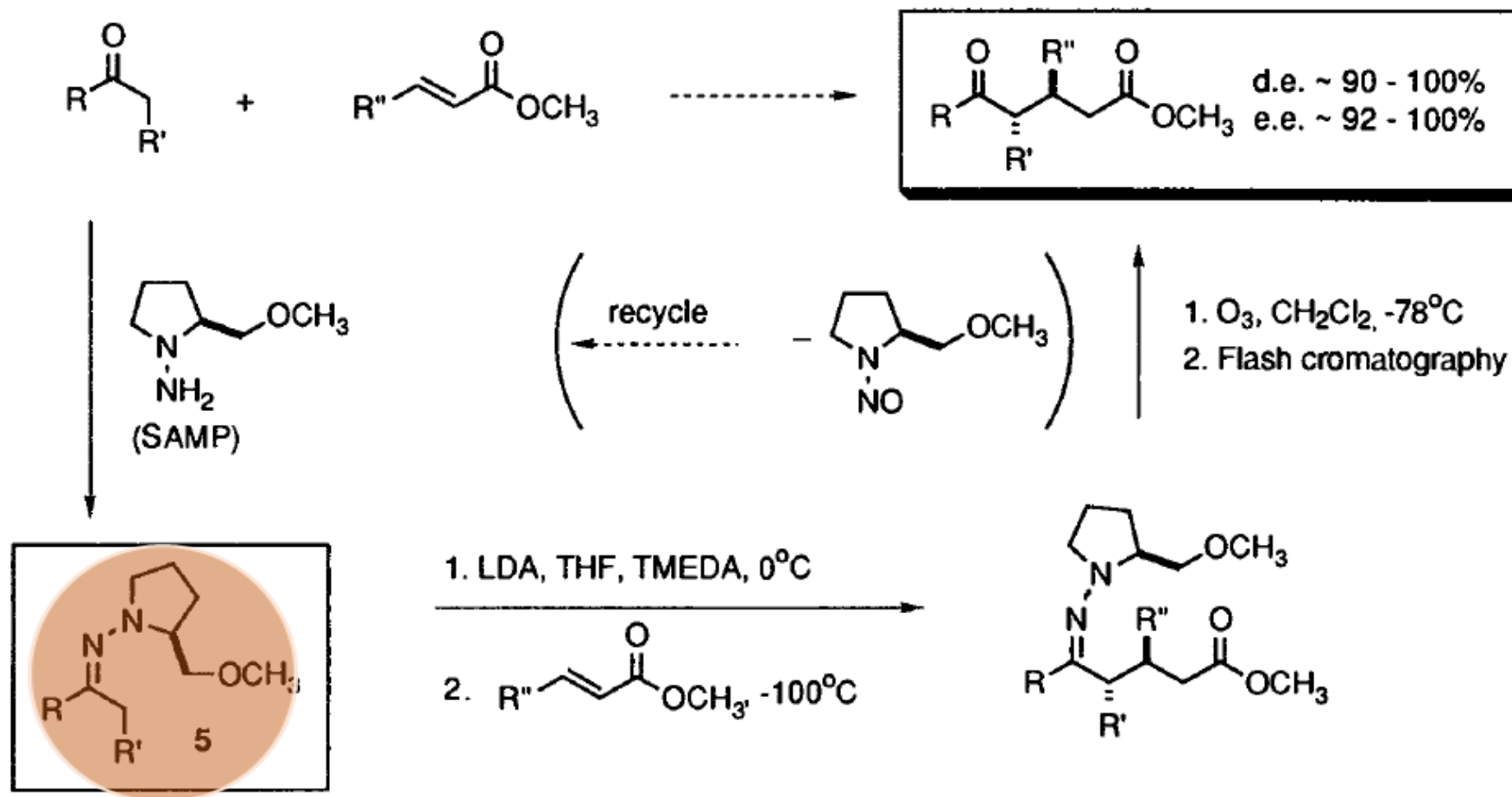


Πολλά χειρόμορφα βοηθητικά μέσα που χρησιμοποιούνται στην ασύμμετρη αλκυλίωση ενολικών ιόντων (Corey (p.210), Meyers, Oppolzer κτλ), βρίσκουν εφαρμογή επίσης και στις συζυγείς προσθήκες.



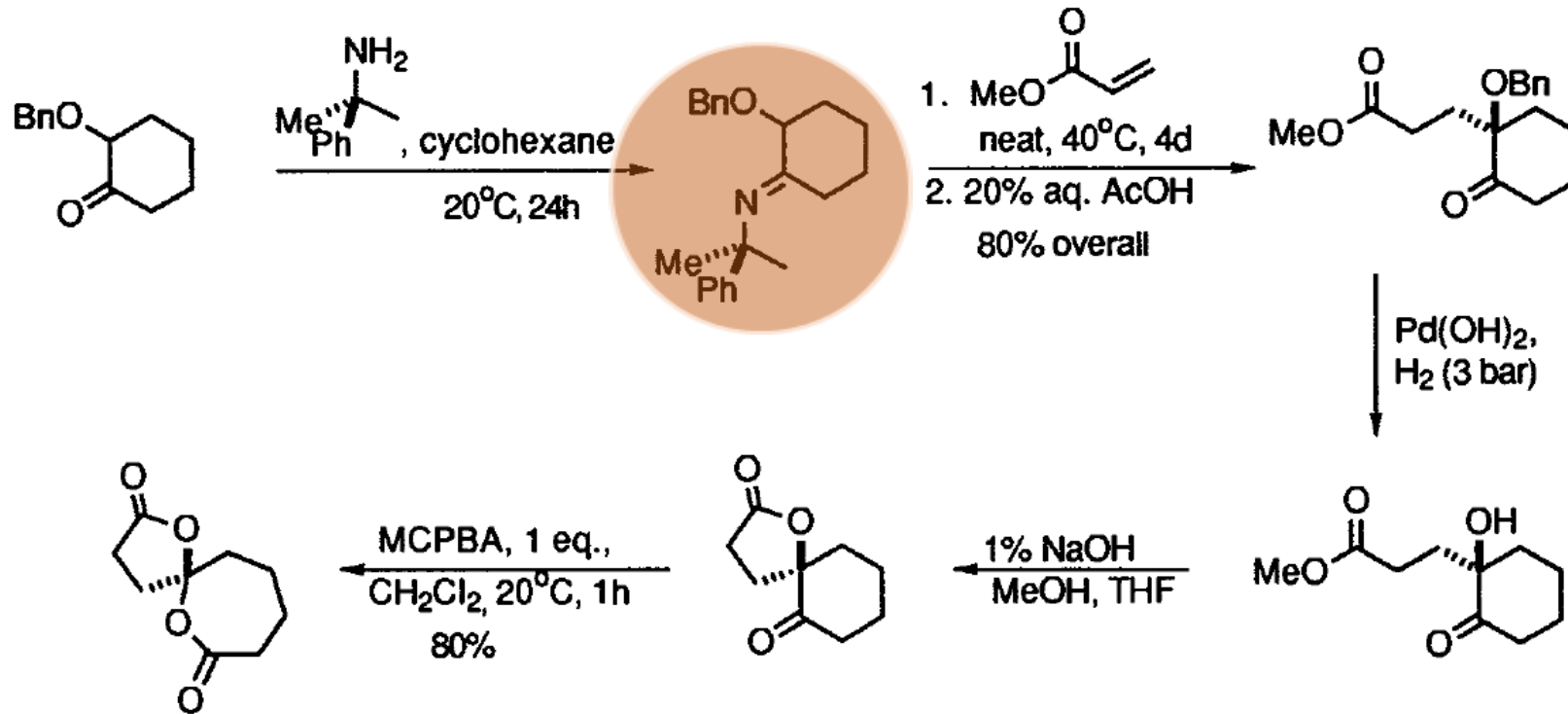
# Χειρόμορφες υδραζόνες πυρρολιδίνης SAMP/RAMP (Ender's Chiral auxiliary)

Οι υδραζόνες των (*S* or *R*)-1-amino-2-methoxymethylpyrrolidine (**SAMP** ή **RAMP**, αντίστοιχα), οι οποίες χρησιμοποιούνται με επιτυχία στην αλκυλίωση των αντίστοιχων  $\alpha$ -καρβανιόντων, βρίσκουν ευρεία εφαρμογή και σε αντιδράσεις συζυγούς προσθήκης σε δέκτες κατά Michael.



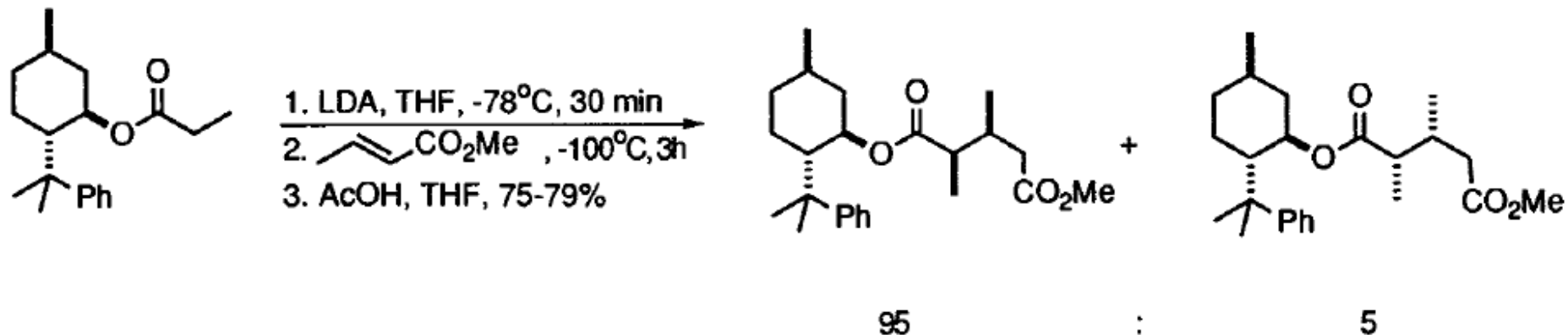
# Ιμίνες από χειρόμορφες δευτεροταγείς αμίνες

Ιμίνες που προέρχονται από κυκλικές κετόνες και χειρόμορφες αμίνες, προστίθενται σε συζυγιακούς δέκτες, με ικανοποιητική διαστερεοεκλεκτικότητα, μέσω της αντίστοιχης εναμίνης, η οποία βρίσκεται έστω και σε μικρή ποσότητα σε ισορροπία με την ιμίνη.

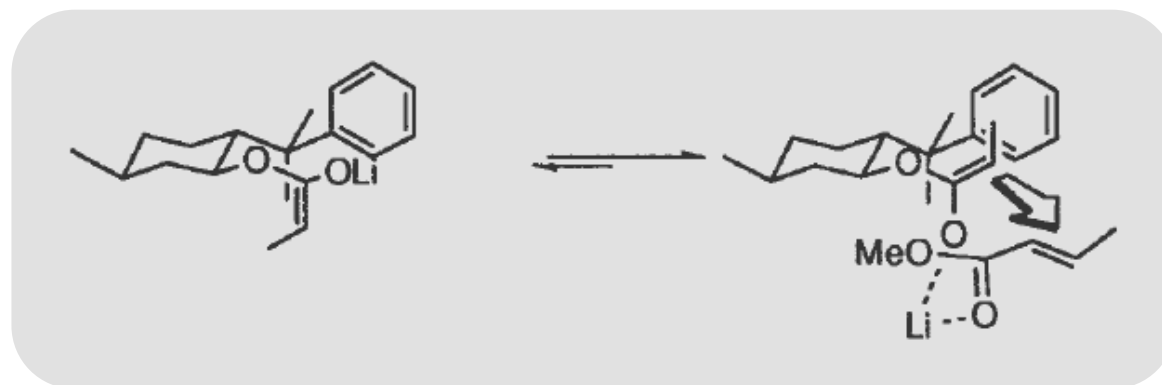


# Εστέρες 8-Φαινυλομενθόλης (Corey's chiral auxiliary)

Ενολικά ανιόντα που προέρχονται από εστέρες της 8-φαινυλομενθόλης προστίθενται διαστεreo- αλλά και εναντιο-εκλεκτικά σε συζυγιακούς δέκτες:

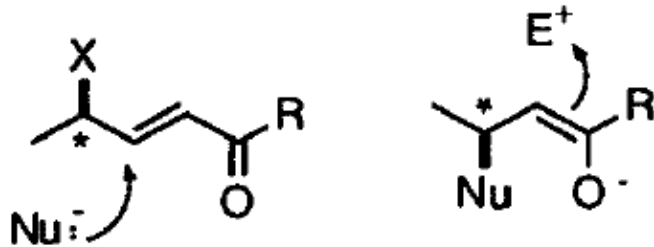


Η παρατηρούμενη εκλεκτικότητα προκύπτει από τον **αντι-** ως προς το φαινύλιο προσανατολισμό του Z-ενολικού ανιόντος του λιθίου. Το μέταλλο είναι αυτό που καθορίζει και τον τρόπο προσέγγισης του  $\alpha,\beta$ -ακόρεστου εστέρα, καθώς συναρμόζεται και με το καρβονύλιο του εστέρα.



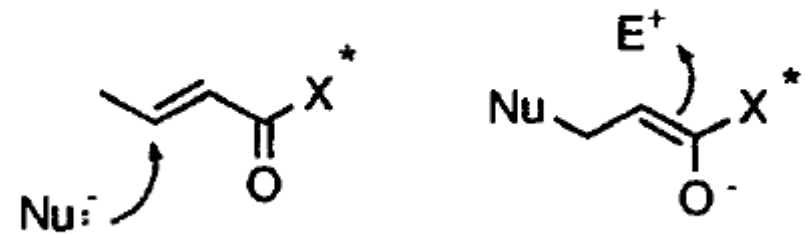
# Στερεοεκλεκτικότητα σε Άκυκλους Δέκτες κατά Michael

*1,2-asymmetric induction:*



Ασυμμετρία οφειλόμενη σε προϋπάρχον χειρόμορφο κέντρο στο συζυγιακό δέκτη. Διαστερεοεκλεκτικότητα κατά την ολοκλήρωση της αντίδρασης με το ηλεκτρονιόφιλο

*remote asymmetric induction:*



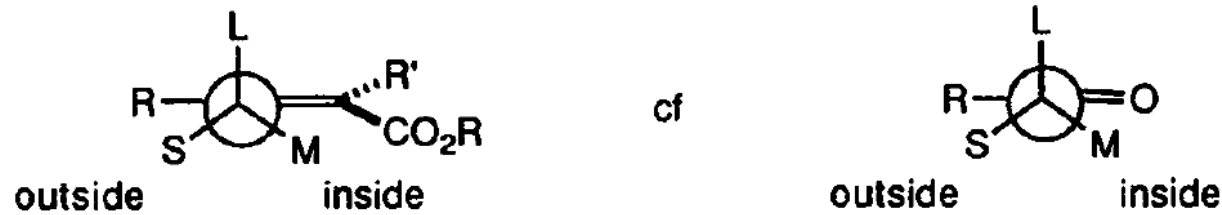
Χρήση ασύμμετρων βοηθημάτων στον συζυγιακό δέκτη, που επηρεάζουν είτε το στάδιο της πυρηνόφιλης προσβολής, είτε την ολοκλήρωση της αντίδρασης με το ηλεκτρονιόφιλο.



# Στερεοεκλεκτικότητα σε Άκυκλους Δέκτες κατά Michael

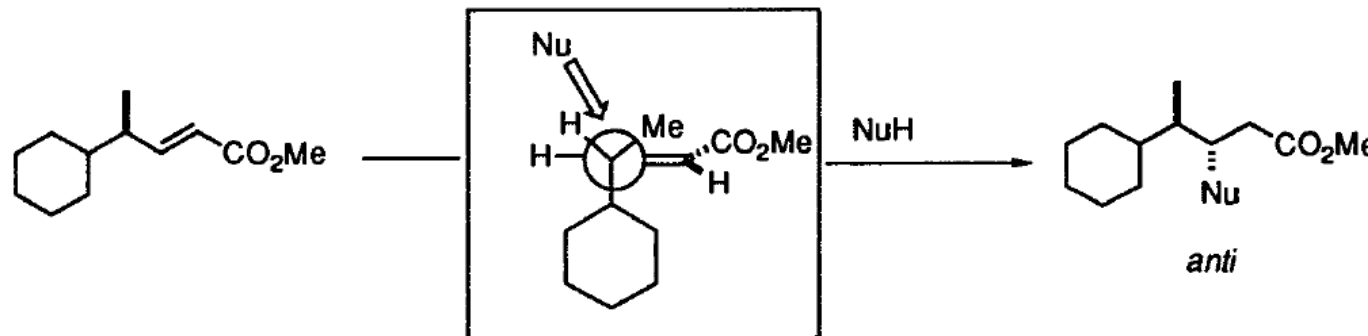
- γ-υποκατεστημένα ακυκλα α,β-ακόρεστα συστήματα

Εξαιρετικά επίπεδα διαστεροεκλεκτικότητας είναι δυνατόν να επιτευχθούν κατά την προσθήκη πυρηνόφιλων σε γ-υποκατεστημένες αλκενοϋλο ενώσεις, όπως α,β-ακόρεστες αλδεΐδες, κετόνες και εστέρες.



Το αποτέλεσμα μιας προσθήκης μπορεί να προβλεφθεί με βάση ένα **εκτεταμένο (vinylogous) μοντέλο Felkin-Anh**.

Στην περίπτωση ενός **trans**-α,β-ακόρεστου συστήματος, η πρόβλεψη φαίνεται να συμφωνεί με το μοντέλο *Felkin-Anh* (απουσία **πολικών** γ-υποκαταστατών), δηλαδή η διαμόρφωση χαμηλότερης ενέργειας είναι αυτή στην οποία ο μεγαλύτερος υποκαταστάτης είναι κάθετος στο π-σύστημα και ο μικρότερος υποκαταστάτης καταλαμβάνει την εξωτερική πλευρά 'outside':



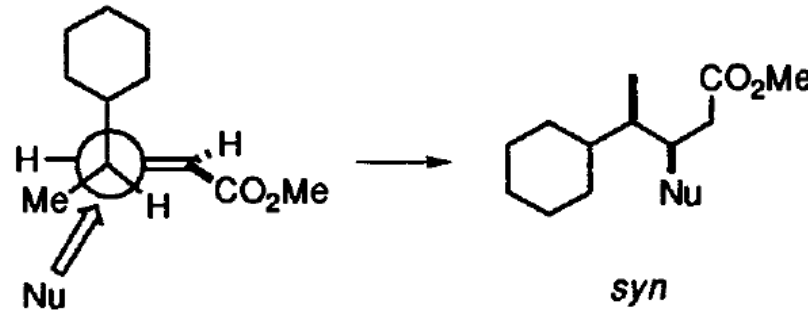
Η προσέγγιση του πυρηνόφιλου από την πλευρά του μικρότερου υποκαταστάτη οδηγεί στο **anti**-προϊόν.

# Στερεοεκλεκτικότητα σε Άκυκλους Δέκτες κατά Michael

- $\gamma$ -υποκατεστημένα ακυκλα  $\alpha,\beta$ -ακόρεστα συστήματα

Στα *cis*- $\alpha,\beta$ -ακόρεστα συστήματα, όμως, λόγω της αυξημένης στερεοχημικής συμφόρησης στην εσωτερική πλευρά του διπλού δεσμού, η διαμόρφωση με τη μικρότερη ενέργεια είναι αυτή στην οποία ο μικρότερος υποκαταστάτης τοποθετείται στη πλευρά αυτή:

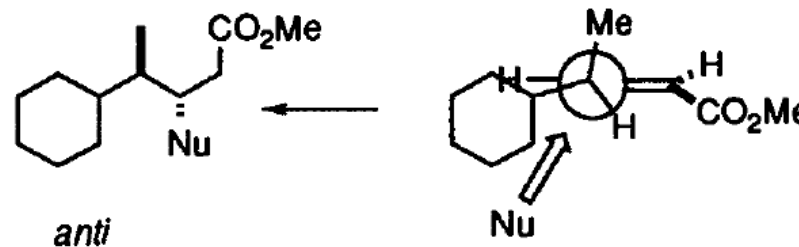
**Μεγαλύτερο πυρηνόφιλο**



Η προσέγγιση του πυρηνόφιλου στην περίπτωση αυτή οδηγεί στο *syn*-προϊόν. Η γεωμετρία του διπλού δεσμού φαίνεται δηλαδή να καθορίζει το στερεοχημικό αποτέλεσμα της προσθήκης

Η διαμόρφωση με τον μεγαλύτερο υποκαταστάτη σε *anti-periplanar* θέση ως προς το διπλό δεσμό είναι παρόμοιας ενέργειας και ανταγωνίζεται την παραπάνω, ιδιαίτερα όταν το πυρηνόφιλο είναι μικρό σε μέγεθος, με αποτέλεσμα να ελαττώνεται η παρατηρούμενη εκλεκτικότητα:

**Μικρό πυρηνόφιλο**



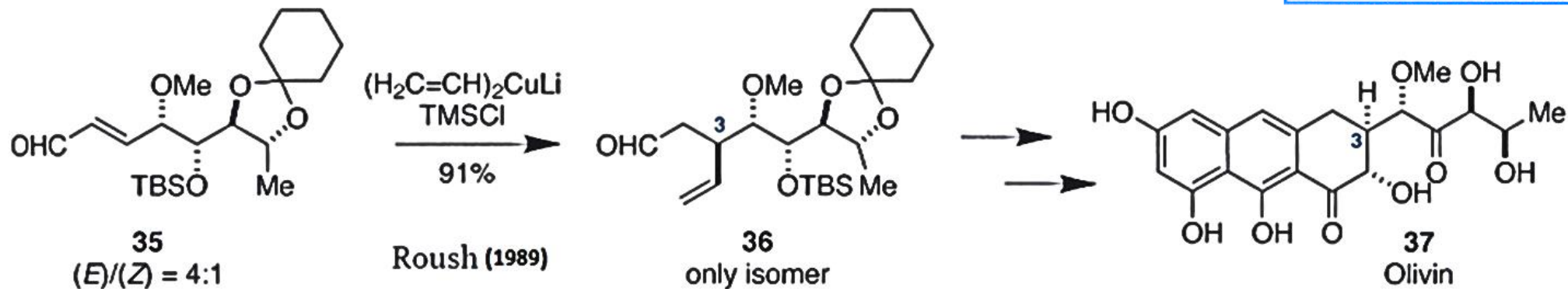
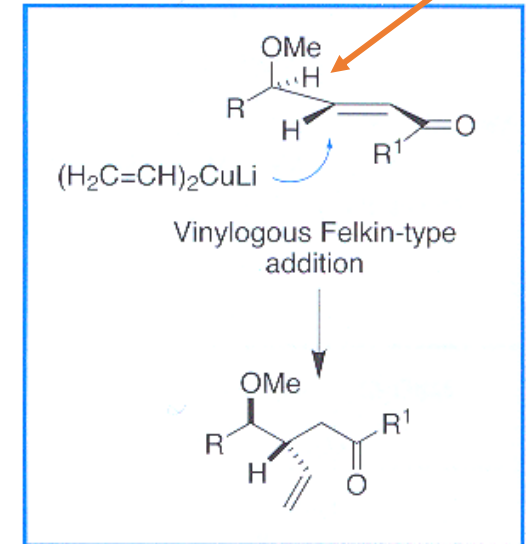
Στη περίπτωση αυτή σχηματίζεται το *anti*-προϊόν.

# Στερεοεκλεκτικότητα σε Άκυκλους Δέκτες κατά Michael

- Κατά αναλογία με το **πολικό μοντέλο Felkin-Anh**, παρουσία ενός **πολικού υποκαταστάτη σε γ-θέση**, ο υποκαταστάτης αυτός είναι που προσανατολίζεται κάθετα στο επίπεδο του ακόρεστου συστήματος.

**Το Η είναι στο επίπεδο του διπλού δεσμού**

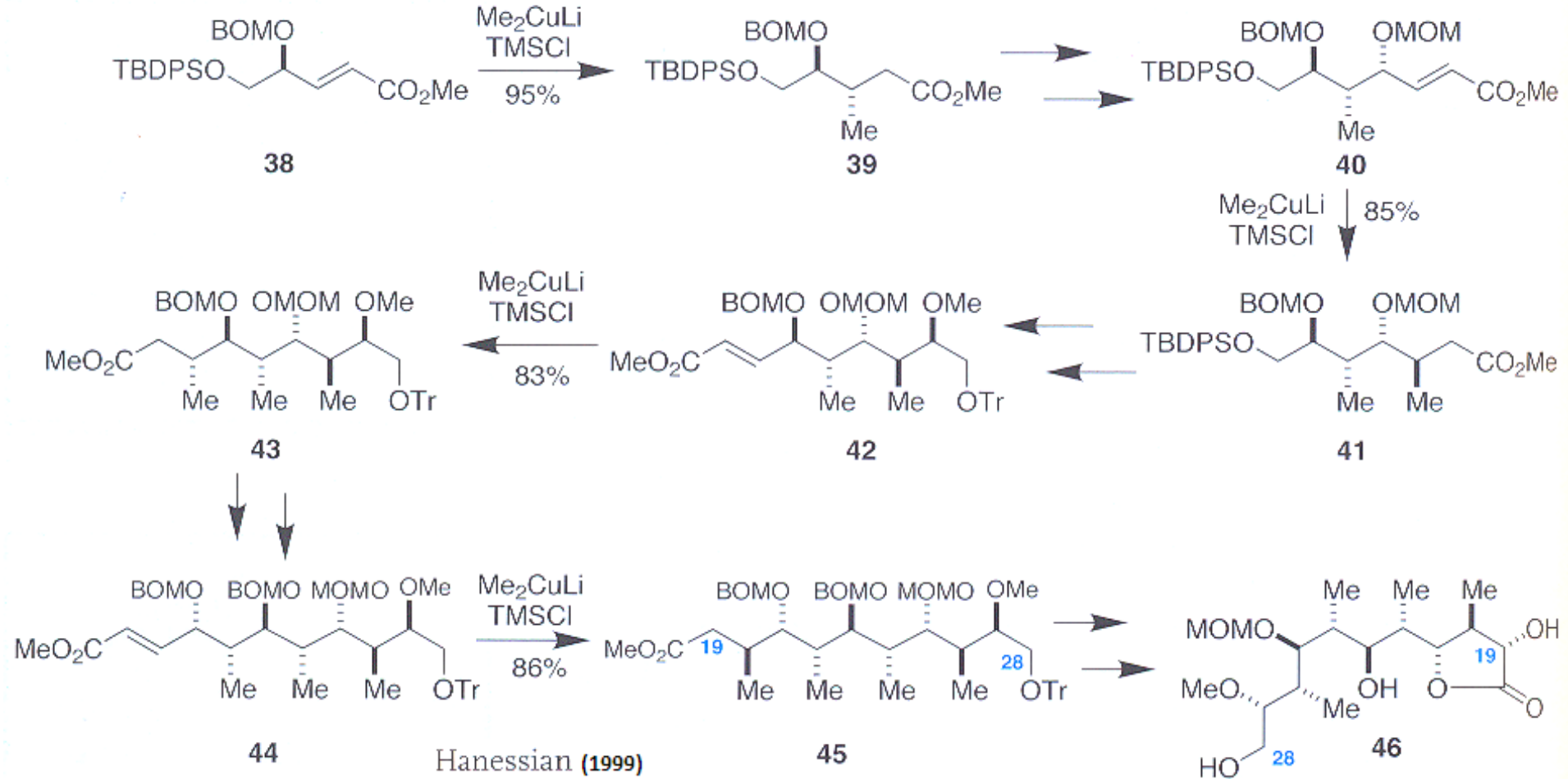
Όταν, όμως υπάρχει δυνατότητα επιπρόσθετης συναρμογής στους υπόλοιπους υποκαταστάτες του υποστρώματος, το τελικό αποτέλεσμα μπορεί να διαφέρει ανάλογα και με τη φύση του πυρηνόφιλου. Στο παρακάτω παράδειγμα, που το πυρηνόφιλο είναι ένα **οργανοχαλκικό** αντιδραστήριο και η ομάδα **R** φέρει άτομα οξυγόνου, η προσθήκη φαίνεται να πραγματοποιείται από την πιο παρεμποδισμένη πλευρά, ενώ και η διαστεreo-εκλεκτικότητα είναι ανεξάρτητη της γεωμετρίας του διπλού δεσμού:



# Στερεοεκλεκτικότητα σε Άκυκλους Δέκτες κατά Michael

- γ-υποκατεστημένα ακυκλα α,β-ακόρεστα συστήματα

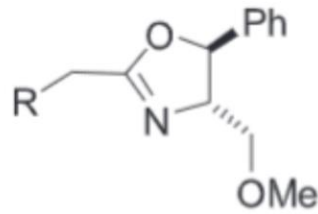
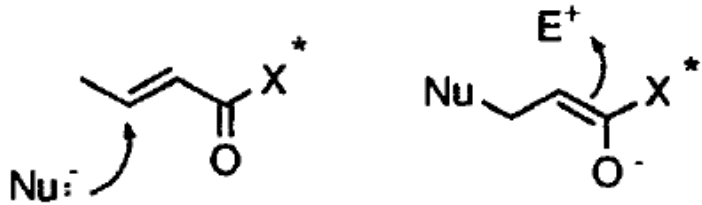
Η ίδια συμπεριφορά παρατηρήθηκε και κατά την ολική σύνθεση του αντιβιοτικού *rifamycin S* από τον Hanessian:



# Στερεοεκλεκτικότητα σε Άκυκλους Δέκτες κατά Michael

- άκυκλα  $\alpha,\beta$ -ακόρεστα συστήματα με χρήση χειρόμορφων βοηθητικών μέσων

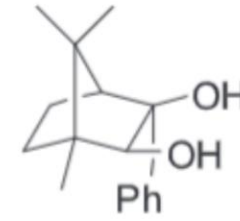
remote asymmetric induction:



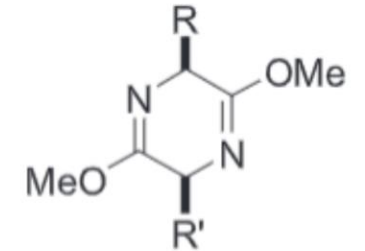
Meyers



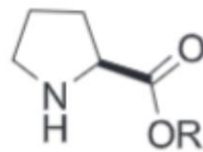
Corey



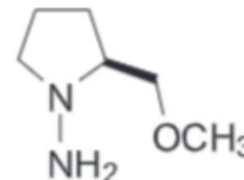
Hoffmann



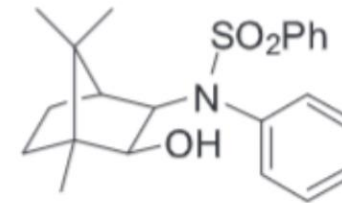
Schöllkopf



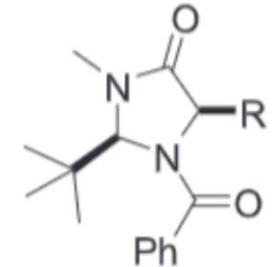
Yamada



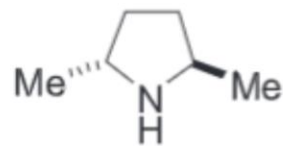
Enders



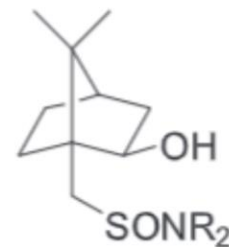
Helmchen



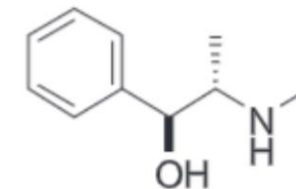
Seebach



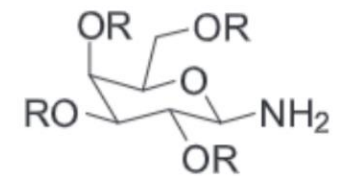
Whitesell



Oppolzer



Myers

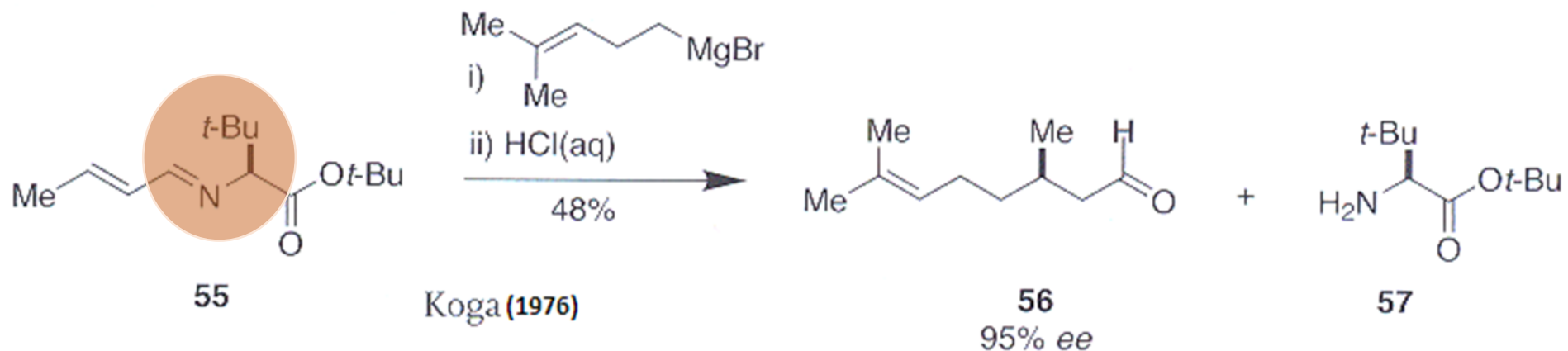


Kunz

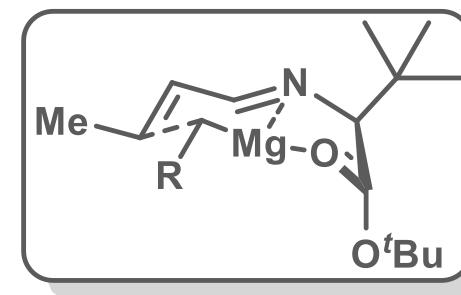
Figure 1 Selected chiral auxiliaries which have been successfully applied in asymmetric synthesis.

# ...με χρήση χειρόμορφων βοηθητικών μέσων

- άκυκλα  $\alpha,\beta$ -ακόρεστα συστήματα με χρήση χειρόμορφων βοηθητικών μέσων



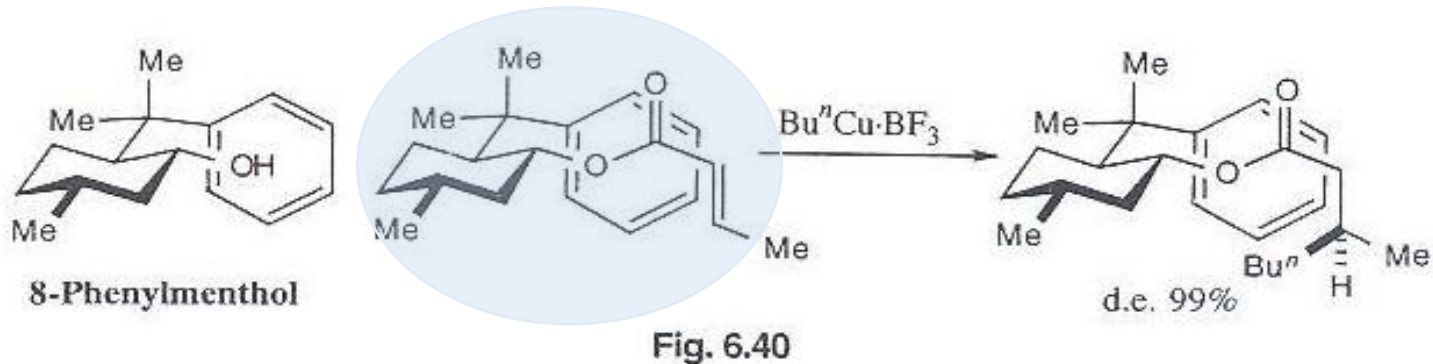
Η ογκώδης *t*Bu-ομάδα, εκτός από την επίδραση στη στερεοεκλεκτικότητα της αντίδρασης, περιορίζει και την ανεπιθύμητη 1,2 προσθήκη.



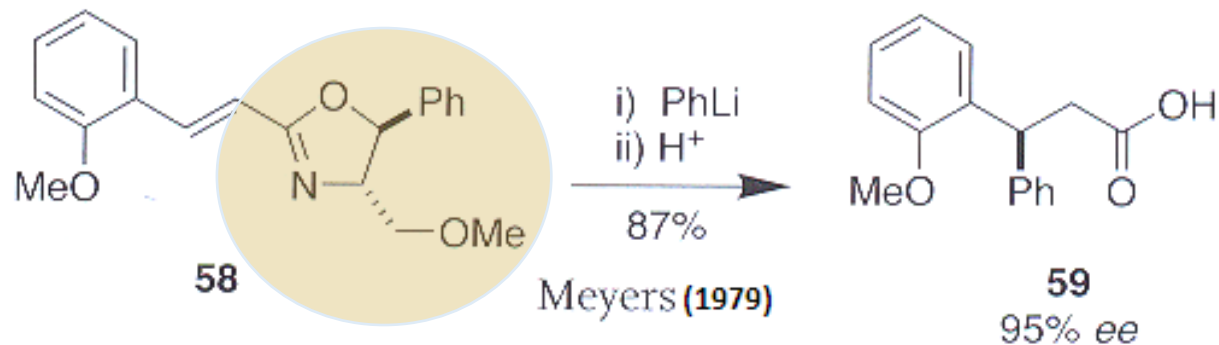
Προτεινόμενη μεταβατική κατάσταση στην οποία σχηματίζεται χηλικό σύμπλοκο με το μαγνήσιο, ώστε η ογκώδης *tert*-βουτυλο ομάδα να είναι σε ψευδο-ισημερινή θέση.

## ...με χρήση χειρόμορφων βοηθητικών μέσων

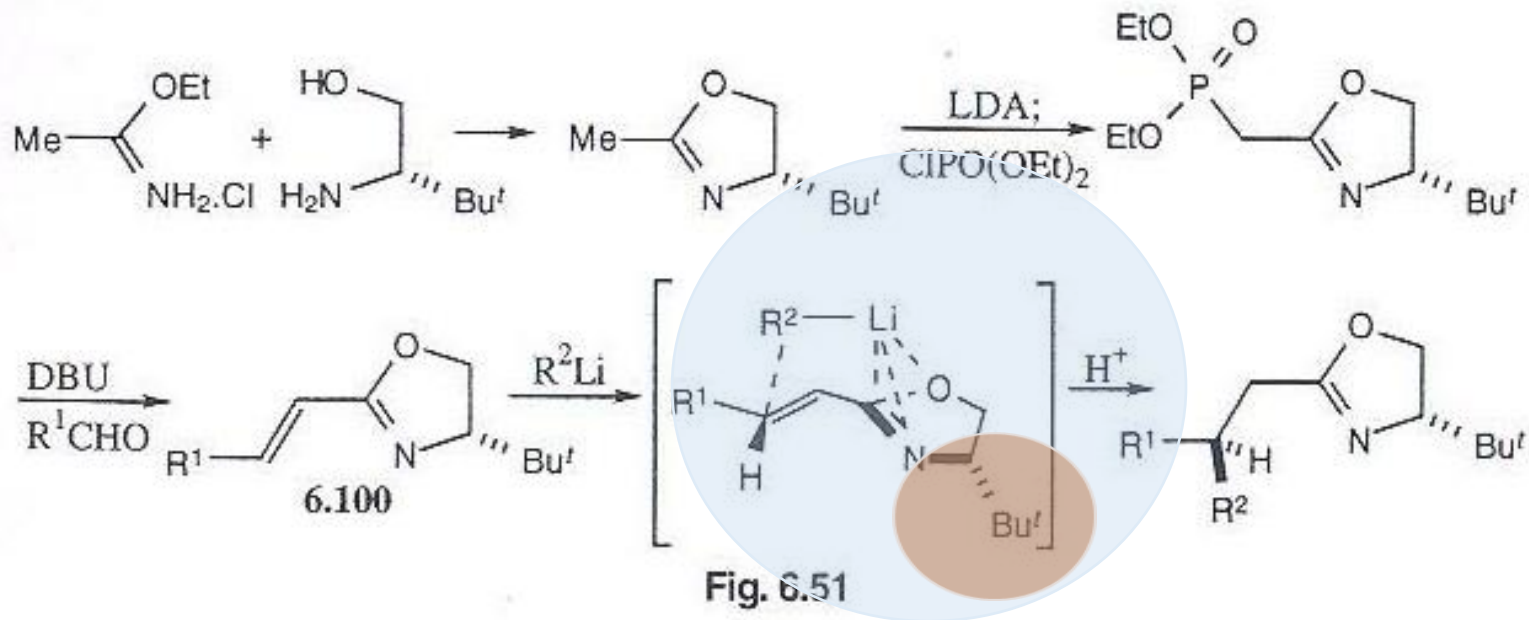
- **Corey's 8-φαινυλομενθόλη:** συνδέεται με καρβοξυλικά οξέα μέσω εστερικού δεσμού και αξιοποιεί αλληλεπιδράσεις π-τροχιακών του αρωματικού δακτυλίου και του συζυγιακού δέκτη (π-stacking).



- Meyer's χειρόμορφες οξαζολίνες: αντιδρούν με οργανολιθιακά αντιδραστήρια!



## ...με χρήση χειρόμορφων βοηθητικών μέσων

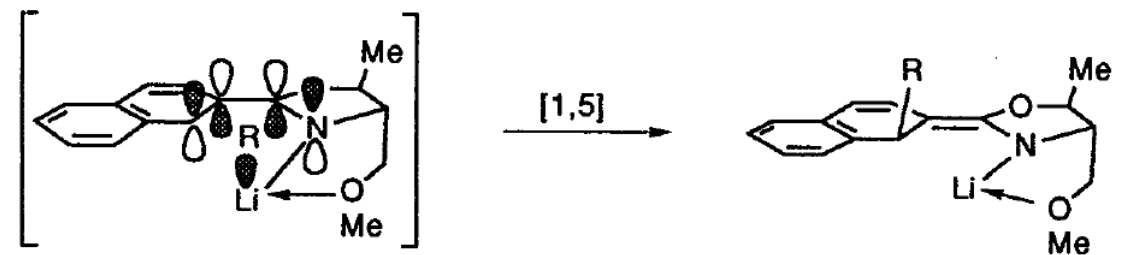


Με έμμεσο τρόπο, τα οργανολιθιακά αντιδραστήρια μπορούν να επιτελέσουν 1,4-προσθήκες.

Για να συμβεί αυτό πρέπει να μη υπάρχει καρβονύλιο στην ενεργοποιό ομάδα. Οι χειρόμορφες οξαζολίνες έχει βρεθεί ότι εξυπηρετούν αυτό το σκοπό.

**Table 6.9** Conjugate additions to **6.100**

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	d.e. (%)
Bu <sup>n</sup>	Ph	97
c-Hex	Ph	96
Ph	Bu <sup>n</sup>	96

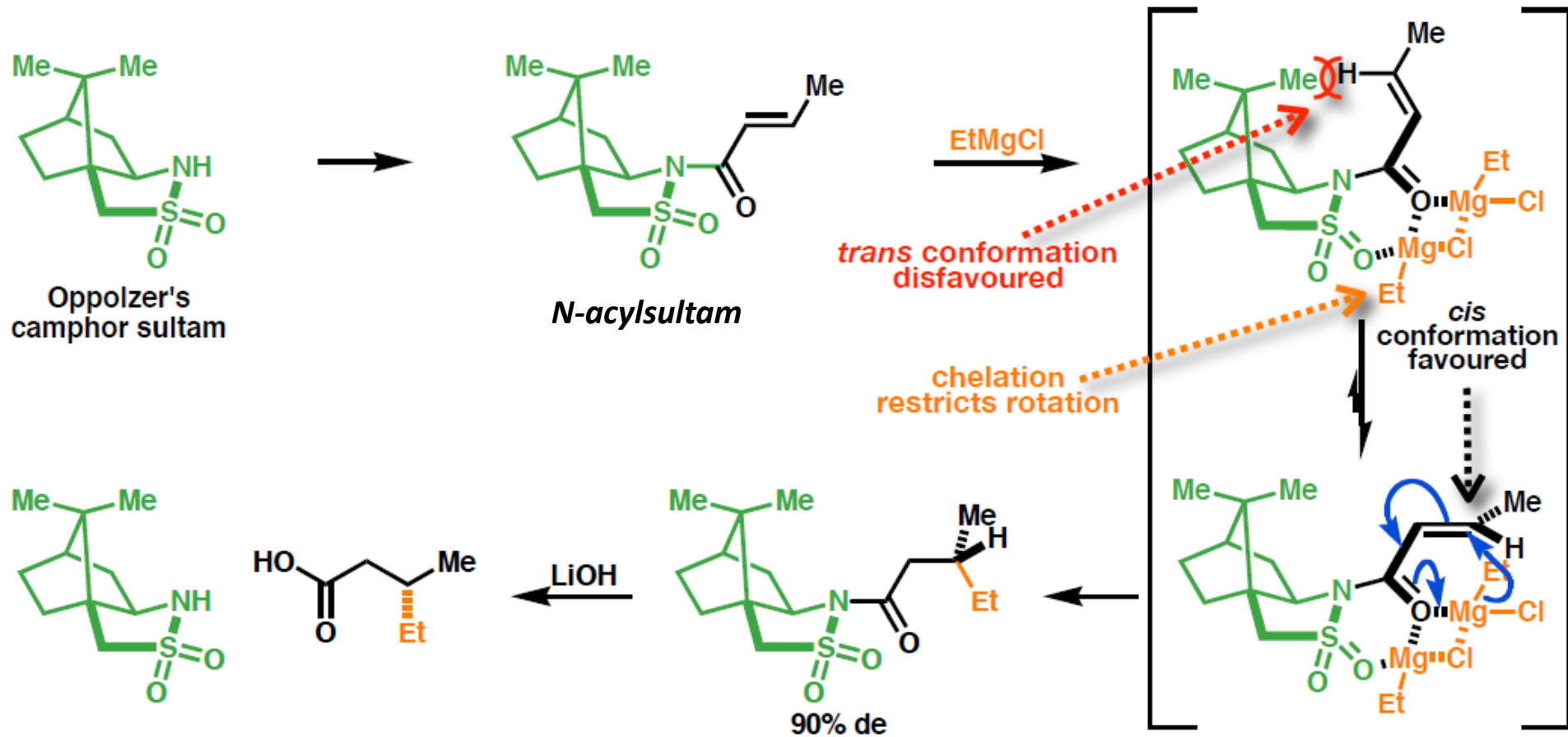


*Asymmetric Synthesis, G. Procter, Oxford, 1996.*



# ...με χρήση χειρόμορφων βοηθητικών μέσων

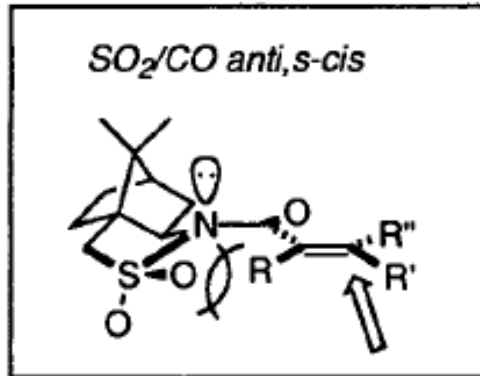
- **Oppolzer's σουλτάμη προερχόμενη από την καμφορά:** αναγκάζει το δέκτη να αντιδράσει από την *s-cis* διαμόρφωσή του.



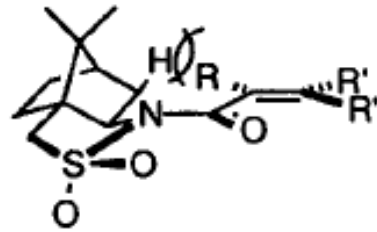
# ...με χρήση χειρόμορφων βοηθητικών μέσων

- **Oppolzer's σουλτάμη** προερχόμενη από την **καμφορά**: αναγκάζει το δέκτη να αντιδράσει από την *s-cis* διαμόρφωσή του.

*N*-acylsultam

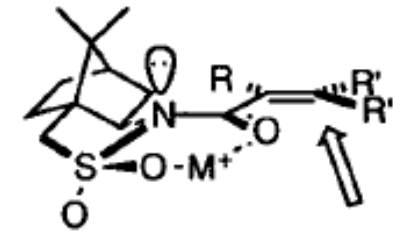


*SO<sub>2</sub>/CO syn,s-cis*

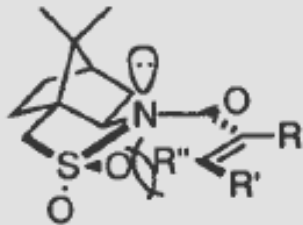


≡

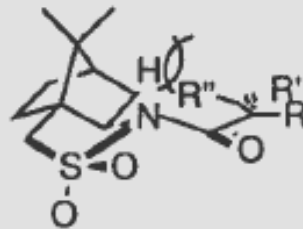
*Chelation enforced conformation*



*SO<sub>2</sub>/CO anti,s-trans*

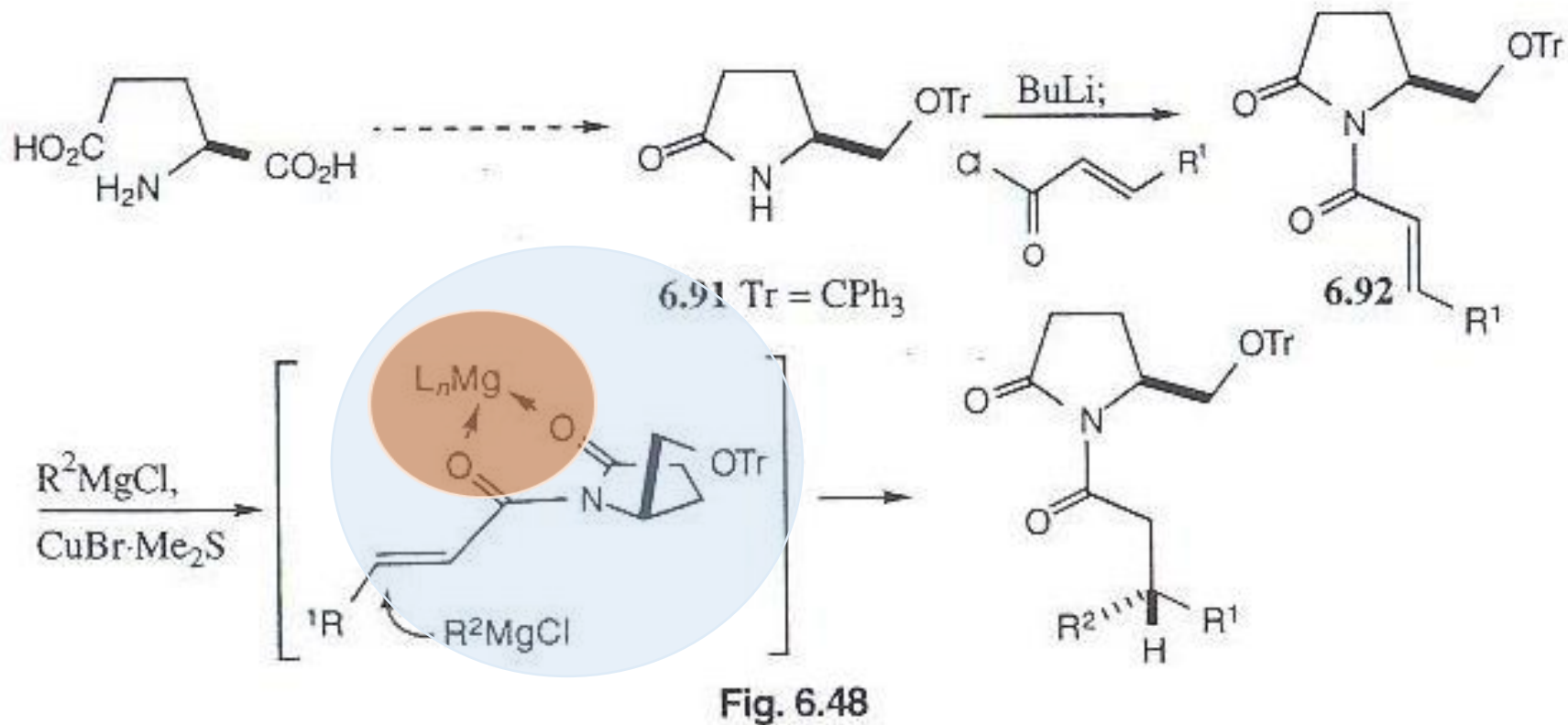


*SO<sub>2</sub>/CO syn,s-trans*



Οι δύο *s-trans* διαμορφώσεις εμφανίζουν με διαφορά την μεγαλύτερη στεreoχημική παρεμπόδιση

## ... με χρήση χειρόμορφων βοηθητικών μέσων



Ασύμμετρες **πυρολιδινόνες**, που προέρχονται από γλουταμινικό οξύ, λειτουργούν ως χειρόμορφα βοηθητικά μέσα σε συζυγείς προσθήκες. Για να συμβεί αυτό, απαραίτητη είναι η συναρμογή των δύο καρβονυλίων με ιόντα μαγνησίου.

*Asymmetric Synthesis, G. Procter, Oxford, 1996.*

# ... με χρήση χειρόμορφων βοηθητικών μέσων

