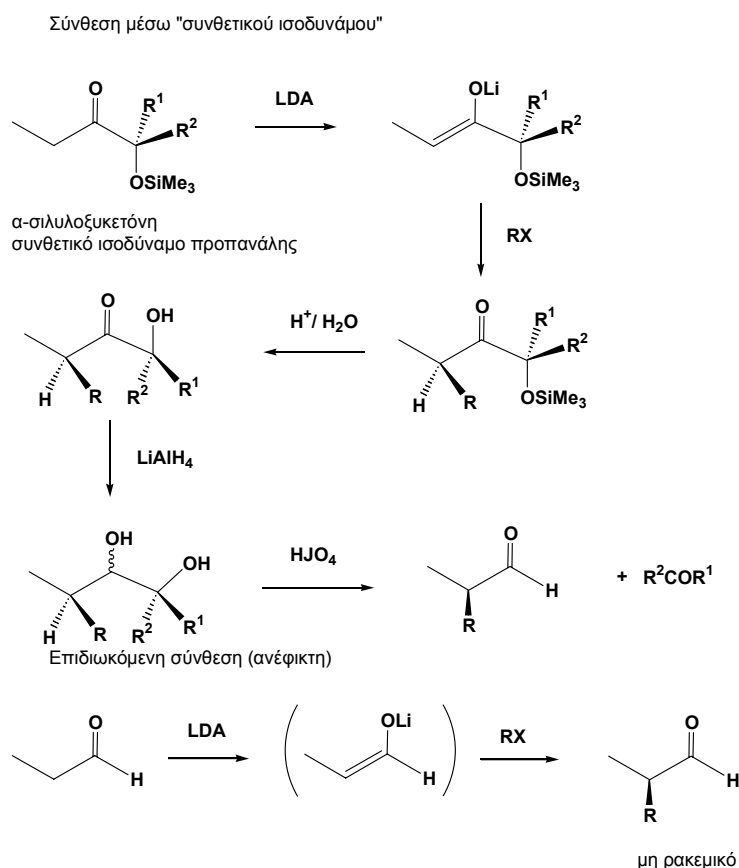


Εναντιοεκλεκτικότητα κατά την αντίδραση χειρικών ενολικών με χειρικά ηλεκτρονιόφιλα. Ενολικά ιόντα εστέρων και αμιδίων.

Ένα ενολικό με ένα τυπικό χειρικό κέντρο στο μόριο του εμφανίζει ασφαλώς διαστερεοτοπικότητα στις δυο πλευρές του ενολικού συστήματος και είναι (κατ' αρχήν) αναμενόμενη η δυνατότητα διαφοροποίησης των δυο πλευρών ως προς την ευκολία με την οποία θα προσεγγισθούν από το ηλεκτρονιόφιλο. Τέτοια παραδείγματα έχουν ήδη αναφερθεί (Σχήμα 10) και αφορούσαν χειρικά ενολικά που σχηματίστηκαν από χειρικές κετόνες, και τα χειρικά τους κέντρα παραμένουν αναλλοίωτα και στο προϊόν αλκυλίωσης. Είναι δηλαδή δεδομένα. Έτσι π.χ. το ενολικό της προπανάλης (έστω το Z ισομερές) το οποίο έχει εναντιοτοπικές όψεις (κανένα χειρικό κέντρο) δεν μπορεί παρά να δώσει ένα απλό ρακεμικό μίγμα ως προϊόν αλκυλίωσης στον προχειρικό α-άνθρακα εάν χρησιμοποιηθεί ένα απλό χειρικό αλκυλιωτικό RX (Σχήμα 14). Εάν όμως είναι επιθυμητή η σύνθεση ενός εκ των δυο εναντιομερών, πρέπει το ενολικό να μετατραπεί σε παράγωγο που θα περιέχει μεν χειρικότητα σε κάποια θέση του μορίου, αλλά ταυτόχρονα να διατηρεί και τις βασικές ιδιότητες ενός ενολικού (π.χ. εύκολη μετατροπή του στη σχετική κετόνη).



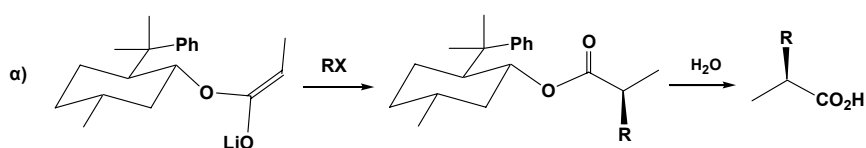
Σχήμα 14. Εναντιοεκλεκτική α-αλκυλίωση της προπανάλης με χρήση ενός συνθετικά ισοδυνάμου αντιδραστήριου.

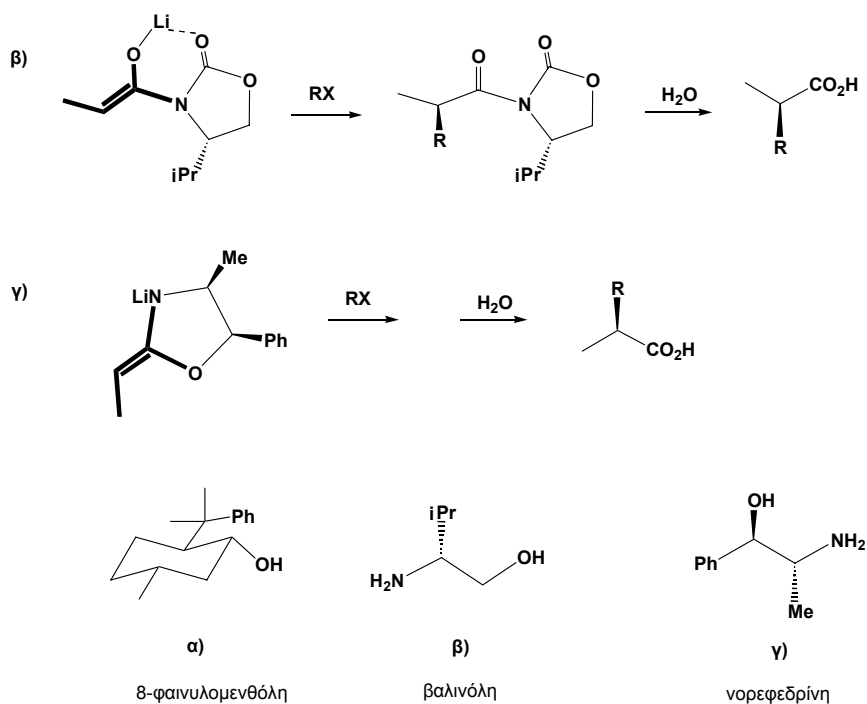
Αυτή η αντικατάσταση ενός ενολικού με άλλο μόριο που θα είναι διαφορετικό αλλά θα λειτουργεί στις αντιδράσεις του σαν να ήταν ενολικό (συνθετικό ισοδύναμο) είναι ένα δύσκολο πρόβλημα επειδή η όποια επέμβαση στο μόριο θα πρέπει να αφορά αναγκαστικά την κύρια αλυσίδα του μορίου αφού το οξυγόνο με αρνητικό φορτίο μπορεί να έχει ένα μόνο ομοιοπολικό δεσμό, και αυτός υπάρχει ήδη στη δομή του ενολικού. Η τροποποίηση του ανθρακικού σκελετού του ενολικού θα πρέπει να επιτρέπει μετά από κατάλληλες αντιδράσεις την ανάκτηση της αρχικής λειτουργικής ομάδας, της αλδεϋδομάδας δηλαδή στο συγκεκριμένο παράδειγμα της προπανάλης. Στο Σχήμα 14 εμφανίζεται μια τέτοια μεθοδολογία, όπου αντί της αλδεϋδης χρησιμοποιείται μια κετόνη, η οποία όμως φέρει στην πλευρική αλυσίδα σε θέση α- προς το καρβονύλιο μια υδροξυλομάδα (προστατευμένη ως σιλυλαιθέρα). Μετά την αντίδραση αλκυλίωσης, η προστατευτική ομάδα απομακρύνεται με όξινη υδρόλυση και το καρβονύλιο ανάγεται προς υδροξυλομάδα δημιουργώντας μια 1,2-διόλη. Οι γειτονικές διόλες είναι γνωστό ότι διασπώνται με επίδραση HIO_4 δημιουργώντας δυο καρβονυλικά θραύσματα και έτσι αναγεννάται η αλδεϋδη ενώ ταυτόχρονα απομακρύνεται η πλευρική ομάδα ως κετόνη. Πρέπει να σημειωθεί ότι αν $\text{R}^1=\text{R}^2$ ο α-άνθρακας της πλευρικής αλυσίδας παύει να είναι χειρικός, αλλά η μέθοδος εξακολουθεί να είναι χρήσιμη έστω και αν το προϊόν θα είναι ρακεμικό, και αυτό επειδή οι αλδεϋδες (αντίθετα από τις κετόνες) δε μετατρέπονται σε ενολικά όντα με καλή απόδοση (αυτοσυμπυκνώνονται).

Εάν το ενολικό προέρχεται από εστέρα τότε η εισαγωγή χειρικών κέντρων είναι πολύ ευκολότερη επειδή τα κέντρα μπορούν πολύ απλά να βρίσκονται στην αλκοόλη που χρησιμοποιείται για την εστεροποίηση. Με ανάλογο τρόπο ενολικά που προέρχονται από δισυποκατεστημένα αμιδία, μπορούν να είναι χειρικά λόγω χειρικότητας της αμίνης που χρησιμοποιήθηκε για την παρασκευή του αμιδίου. Αυτή η τελευταία μέθοδος, των χειρικών αμιδίων είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική και χρησιμοποιείται ευρέως για την επίτευξη εκλεκτικών α-αλκυλίσεων των καρβοξυλικών οξέων.

Οι λόγοι είναι δυο κυρίως. Πρώτον η μετατροπή οξέος σε αμίδιο και αντίστροφα η αναγκαία διάσπαση του αμιδίου προς ανάκτηση του οξέος είναι αντιδράσεις που πραγματοποιούνται εν γένει εύκολα και με καλές αποδόσεις. Δεύτερον υπάρχουν διαθέσιμες πολλές χειρικές αμίνες και παράγωγά τους, που προέρχονται από τη χειρική δεξαμενή της φύσης (αλκαλοειδή, αμινοξέα κ.λ.π.) σε σχετικά μεγάλες ποσότητες και με χαμηλό κόστος. Στο σχήμα 15 φαίνονται μερικά παραδείγματα α-αλκυλίσεων χειρικών ενολικών που παρασκευάζονται με αποπρωτονίωση χειρικών αμιδίων και εστέρων, του είδους που προαναφέρθηκε.

Οι αντιδράσεις αυτές χαρακτηρίζονται μεν ως εναντιοεκλεκτικές, εκ του αποτελέσματος, αλλά ασφαλώς πρόκειται για διαστεροεκλεκτικές αλκυλίσεις των χειρικών ενολικών ιόντων που παρασκευάζονται ενδιάμεσως.





χειρικές βοηθητικές ουσίες

Σχήμα 15. Εναντιοεκλεκτικές α-αλκυλίωσεις του προπιονικού οξέος με τη χρήση χειρικού βοηθήματος. Με έντονη γραφή εικονίζεται η αλυσίδα τριών ανθράκων με τον ακραίο στην οξειδωτική βαθμίδα του καρβοξυλίου, δηλαδή το προπιονικό οξύ.

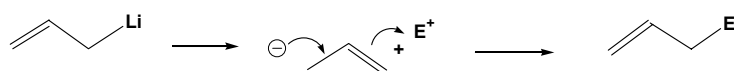
Οι χειρικές βοηθητικές ουσίες (χειρικά βοηθήματα) που έχουν βρει εκτεταμένη εφαρμογή στις εκλεκτικές συνθέσεις ανήκουν πολύ συχνά στην κατηγορία των γειτονικών αμινοαλκοολών όπως π.χ. η βαλινόλη και η νορεφεδρίνη που εικονίζονται στο Σχήμα 15. Τέτοιου τύπου βοηθήματα προσφέρονται για τη δημιουργία κυκλικών παραγώγων επειδή διαθέτουν δυο λειτουργικές ομάδες. Τα κυκλικά αυτά παράγωγα χαρακτηρίζονται από σχετική ακαμψία του μοριακού σκελετού (έχουν περιορισμένη διαμορφωτική ελευθερία) και συνεπώς διαθέτουν μια (σχετικά) καθορισμένη δομή στο χώρο και συνεπώς εμφανίζουν σαφή διαφοροποίηση των δυο όψεων του ενολικού στη δομή του οποίου συμμετέχουν. Η σαφής διαφοροποίηση των δυο ετεροτοπικών όψεων ενός επιπέδου συστήματος είναι η προϋπόθεση για την επίτευξη υψηλής κινητικής εκλεκτικότητας κατά τις αντιδράσεις προσθήκης στον διπλό δεσμό αυτού του συστήματος.

Συνθετικά ισοδύναμα των ενολικών ιόντων. Εναμίδια (μεταλοεναμίνες) ενολικοί εστέρες του βορίου, ενολικοί σιλυλαιθέρες.

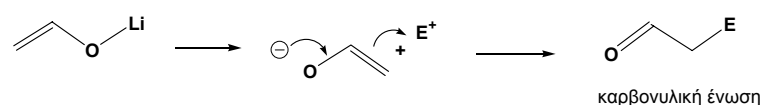
Σε προηγούμενο κεφάλαιο συζητήθηκε το πρόβλημα της ελεγχόμενης δημιουργίας χειρικών ενολικών ιόντων για χρήση σε εκλεκτικές συνθέσεις, με την εφαρμογή χειρικών βοηθημάτων, τα οποία είδαμε ότι μπορούν εύκολα να ενσωματωθούν στο ενολικό, όταν αυτό προέρχεται από αμίδιο. Μια παρόμοια μεθοδολογία χρησιμοποιεί, αντί των ενολικών ιόντων,

τα αζα ανάλογά τους που είναι τα εναμιδία ανιόντα (ή μεταλλοεναμίνες). Οι μεταλλοεναμίνες δείχνουν συμπεριφορά ανάλογη με τα ενολικά και επιπλέον η τριδεδσμικότητα του ατόμου του αζώτου επιτρέπει την ύπαρξη χειρικών κέντρων στον επιπλέον υποκαταστάτη του, και συνεπώς καθιστά δυνατή (κατ' αρχήν) τη διαστερεοεκλεκτικότητα στις αντιδράσεις προσθήκης στο διπλό δεσμό (Σχήμα 16).

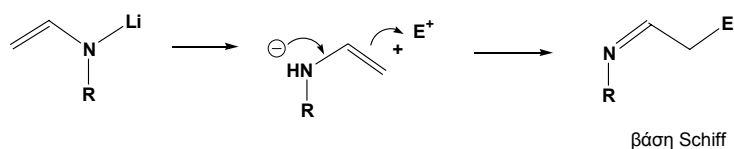
1. αλλυλικό ανιόν



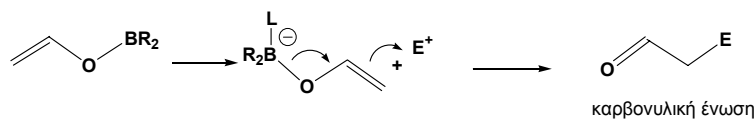
2. οξαλλυλικό ανιόν (ενολικό ανιόν)



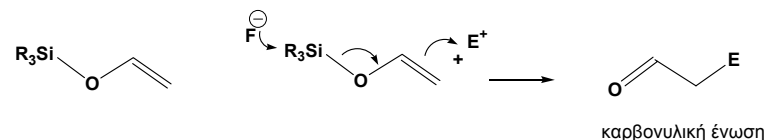
3. οξασαλλυλικό ανιόν (μεταλλοεναμίνη)



4. βορικός ενολεστέρας



5. ενολικός σιλυλαιθέρας



Σχήμα 16. Οι ομοιότητες στην πυρηνόφιλη δραστηριότητα των αλλυλικών, ενολικών και εναμιδικών ανιόντων αφ' ενός και των αφόρτιστων σιλυλαιθέρων και βορικών ενολεστέρων αφ' ετέρου. (σχηματική απόδοση)

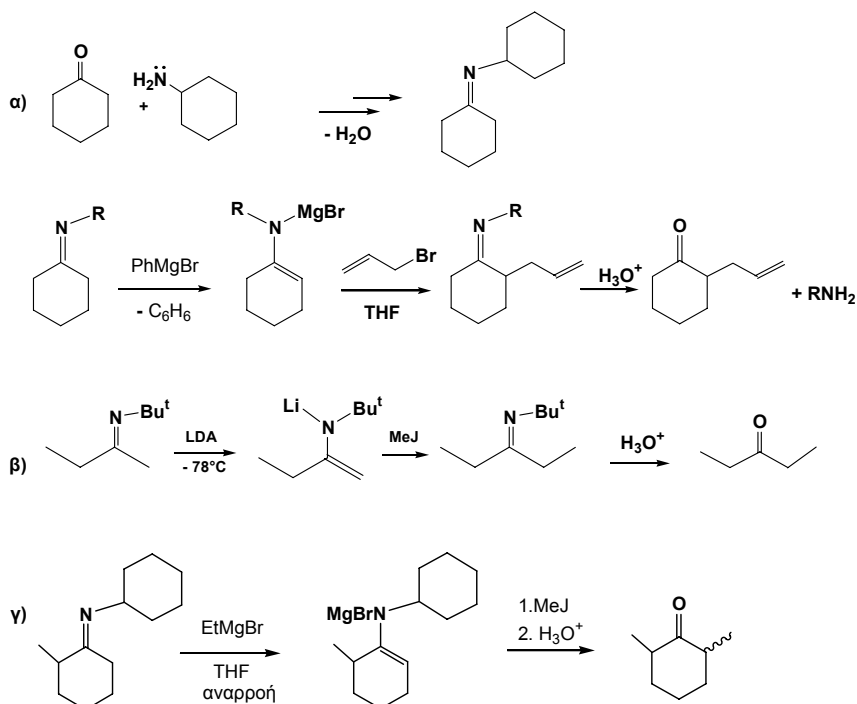
Η ομοιότητα στη συμπεριφορά των ενώσεων του σχήματος 16 είναι εμφανής. Πρέπει όμως να αναφερθεί ταυτόχρονα ότι η πυρηνοφιλία μειώνεται πηγαίνοντας από τις λιθιοεναμίνες προς τους βορικούς ενολεστέρες και προς τους σιλυλαιθέρες. Στους τελευταίους αυτούς η αντίδραση δεν προχωρεί εάν δεν υποβοηθηθεί από ένα εξωτερικό πυρηνόφιλο (π.χ. F^- ανιόν) το οποίο ενεργοποιεί το άτομο του πυριτίου ώστε να διασπασθεί ο ισχυρός ομοιοπολικός δεσμός $Si-O$.

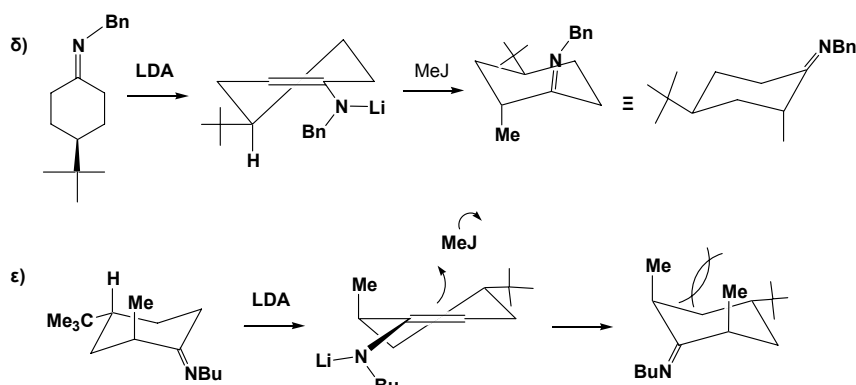
Υποβοήθηση της αντίδρασης μπορεί να επιτευχθεί και με την παρουσία ενός οξέος Lewis το οποίο συμπλέκεται με το οξυγόνο και ενεργοποιεί το καρβόνυλιο (αύξηση του ηλεκτρονιόφιλου χαρακτήρα του).

Επίσης ομοιοπολικός και σχετικά ισχυρός είναι και ο δεσμός B—O και η διάσπασή του βορικού εστέρα γίνεται με τη βοήθεια της σύμπλεξης του βορίου με έναν βασικό υποκαταστάτη ή ομάδα (L). Με την προκαταρκτική αυτή σύμπλεξη το άτομο βορίου μετατρέπεται σε τετραεδρικό με μερικό αρνητικό φορτίο (Σχήμα 16.4).

Αυτή ακριβώς η ιδιότητα των βοριοενολικών εστέρων τους καθιστά ιδιαίτερα κατάλληλους για αντίδραση με καρβονυλικές ενώσεις όπου το ρόλο της σύμπλεξης αναλαμβάνει το καρβονυλικό οξυγόνο. Γι' αυτό το λόγο θα συζητηθούν κυρίως στα πλαίσια της αλδολικής αντίδρασης, δηλαδή της περίπτωσης όπου το ηλεκτρονιόφιλο E^+ είναι μια αλδεϋδική καρβονυλομάδα.

Οι αντιδράσεις των αζαναλόγων (εναμίδια) με ηλεκτρονιόφιλα γίνονται σε γενικές γραμμές όπως και αυτές των ενολικών με τα ίδια ηλεκτρονιόφιλα. Στο Σχήμα 17 φαίνονται μερικά παραδείγματα αλκυλιώσεων καρβονυλικών ενώσεων όπου η κετόνη μετατρέπεται σε ιμίνη (βάση Schiff) αποπρωτονιώνεται με ισχυρή βάση και η μεταλλοεναμίνη που παράγεται χρησιμοποιείται για την αντίδραση με το ηλεκτρονιόφιλο. Η αλκυλιωμένη εναμίνη που προκύπτει ως προϊόν διασπάται στη συνέχεια (συχνά με όξινη υδρόλυση αλλά και με άλλους τρόπους) προκειμένου να παραληφθεί η επιθυμητή καρβονυλική ένωση αλλά και να ανακτηθεί η αμίνη που χρησιμοποιήθηκε αρχικά (ανάκτηση του χειρικού αντιδραστήριου-βοηθήματος).



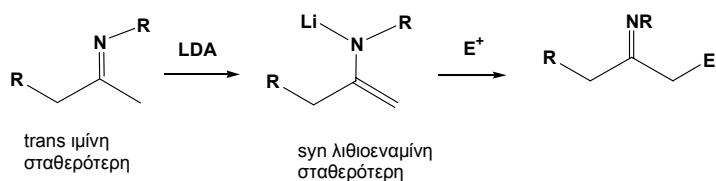


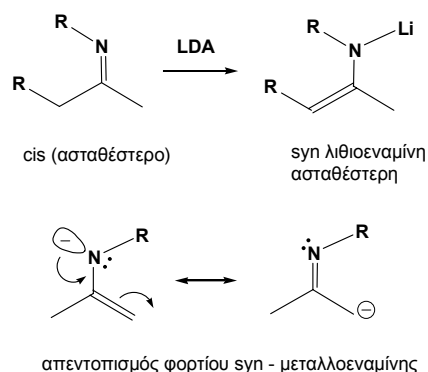
Σχήμα 17. Η αλκυλίωση των μεταλλοεναμινών είναι τοποεκλεκτική (β,γ) και στερεοεκλεκτική για τα κυκλοεξένικά παράγωγα (δ,ε)

Παρά την ομοιότητά τους με τα ενολικά ιόντα ο μεταλλοεναμίνες παρουσιάζουν και μερικές διαφορές οι οποίες οφείλονται κυρίως στην ύπαρξη υποκαταστάτη στο άτομο αζώτου και στη μειωμένη ηλεκτραρνητικότητα του ατόμου του αζώτου.

Η τοποεκλεκτικότητα που παρατηρείται στις αλκυλοκετιμίνες με δυο διαφορετικές ομάδες στο άτομο άνθρακα ευνοεί θερμοδυναμικά τη λιγότερο υποκατεστημένη εναμίνη, αντίθετα απ' ότι παρατηρείται στα ενολικά (Σχήμα 17γ).

Στο παράδειγμα αυτό η αυξημένη θερμοκρασία εξασφαλίζει θερμοδυναμική εξισορρόπηση των δυνατών τοποϊσομερών και υπ' αυτές τις συνθήκες η λιγότερο υποκατεστημένη μαγνησιοεναμίνη είναι το σταθερότερο ισομερές το οποίο και αλκυλιώνεται προς την 2,6-διαλκυλοκυκλοεξανόνη που είναι το κύριο τελικό προϊόν. Το φαινόμενο προκαλείται από την ίδια τη φύση τόσο της ιμίνης όσο και του αζααλυλικού ανιόντος. Στη μεν ιμίνη το άζωτο εμφανίζει cis-trans ισομέρεια περί το διπλό δεσμό C=N και θερμοδυναμικά σταθερότερη είναι η ιμίνη με την αλκυλομάδα του N τοποθετημένη trans στον ογκωδέστερο (πιο υποκατεστημένο) από τους δυο υποκαταστάτες του τριγωνικού C (τους δυο κλάδους του δακτυλίου στη συγκεκριμένη περίπτωση). Στη μεταλλοεναμίνη που παράγεται με α-αποπρωτονίωση, ο πολωμένος δεσμός N-μέταλλο σταθεροποιείται καλύτερα σε γεωμετρία απτί ως προς το διπλό δεσμό, γιατί έτσι το αρνητικό φορτίο απεντοπίζεται προς τον β-άνθρακα, ο οποίος έχει σημαντικό χαρακτήρα καρβανιόντος. Αυτήν ακριβώς τη γεωμετρική προϋπόθεση πληρεί το syn ισομερές της μεταλλοεναμίνης (Σχήμα 18).





Σχήμα 18. Οι λιγότερο υποκατεστημένες syn-μεταλλοεναμίνες είναι θερμοδυναμικά σταθερότερες.

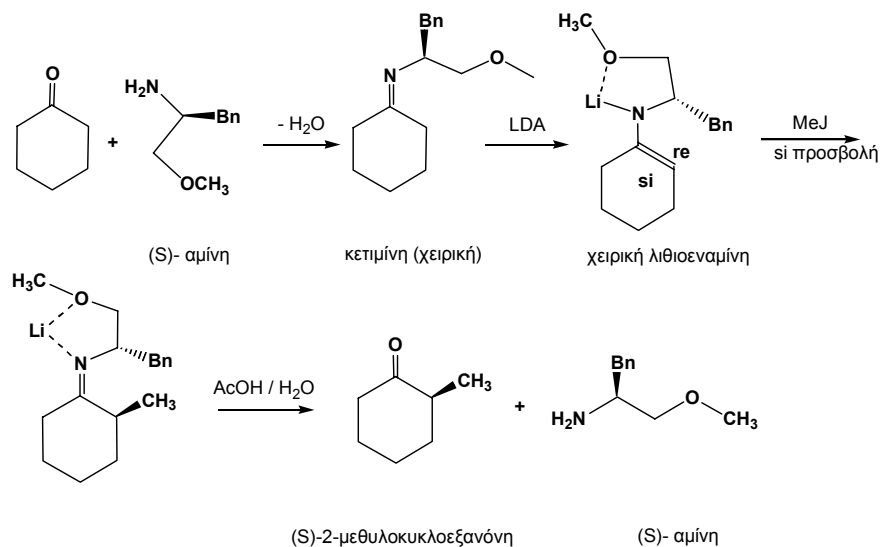
Για τις μεταλλοεναμίνες με διπλό δεσμό εντός εξαμελούς δακτυλίου (παράγωγα της κυκλοεξανόνης) η προσέγγιση του ηλεκτρονιόφιλου γίνεται από αξονική θέση και η στερεοηλεκτρονική αυτή προτίμηση είναι εντονότερη από αυτήν που παρατηρείται στα αντίστοιχα ενολικά της κυκλοεξανόνης. Εννοείται ότι για την εκδήλωση αυτού του τύπου στερεοεκλεκτικότητας είναι αναγκαία η διαμορφωτική ακινητοποίηση του δακτυλίου όπως π.χ. επιτυγχάνεται στο παράδειγμα 17δ με την ύπαρξη του ^tBu υποκαταστάτη σε θέση 4 του δακτυλίου. Το φαινόμενο της αξονικής υποκατάστασης στις κυκλοεξανυλομεταλλοεναμίνες είναι τόσο έντονο που λειτουργεί ακόμη και όταν δημιουργεί έντονη στερεοχημική τάση. Στο παράδειγμα 17ε η μεθυλομάδα εισέρχεται αξονικά μολονότι αυτό δημιουργεί ισχυρή 1,3-διαξονική αλληλεπίδραση των δυο μεθυλομάδων.

Χειρικές μεταλλοεναμίνες. Εφαρμογή στην ασύμμετρη α-αλκυλίωση αλδευδών και κετονών. Χειρικά βοηθήματα.

Όπως αναπτύχθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, οι μεταλλοεναμίνες είναι ενώσεις συνθετικά ισοδύναμες προς τα αντίστοιχα ενολικά ιόντα, και μπορούν εύκολα να παρασκευασθούν σε εναντιοκαθαρή μορφή αν η πρωτοταγής αμίνη που θα χρησιμοποιηθεί είναι χειρική και οπτικά ενεργή. Με αυτόν τον τρόπο μια προχειρική κετόνη (καρβονυλική ένωση) μετατρέπεται σε χειρική μεταλλοεναμίνη και το νέο χειρικό κέντρο δημιουργείται κατά την α-αλκυλίωση υπό την ασύμμετρη επαγωγή του ήδη υπάρχοντος κέντρου στη αλυσίδα της αμίνης (Σχήμα 19).

Η διαφοροποίηση των δυο όψεων του διπλού δεσμού εξασφαλίζεται από δυο παράγοντες. Πρώτον, το στερεοηλεκτρονικό φαινόμενο που τοποθετεί το μέταλλο (Li) αντί προς τον β-άνθρακα και συνεπώς η αλυσίδα του υποκαταστάτη του αζώτου θα είναι syn προς το διπλό δεσμό. Δεύτερον, το μέταλλο (Li) συμπλέκεται με το αιθερικό οξυγόνο σχηματίζοντας έναν πενταμελή δακτύλιο. Με τη δεδομένη στερεοχημεία του χειρικού κέντρου ((S)-εναντιομερές), η βενζυλομάδα του κατευθύνεται προς τα πίσω του επιπέδου σχεδίασης και συνεπώς αφήνει πρόσβαση του ηλεκτρονιόφιλου από την εμπρός πλευρά, την si δηλαδή.

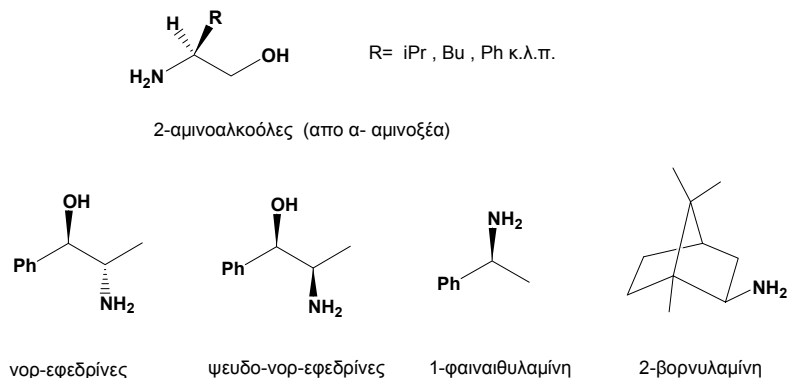
Η δημιουργία δεσμού από την *si* πλευρά του προχειρικού β-άνθρακα οδηγεί στην (S)-χειρικότητα του άνθρακα αυτού, στο αλκυλιωμένο προϊόν.



Σχήμα 19. Εναντιοεκλεκτική αλκυλίωση της κυκλοεξανόνης μέσω της ιμίνης της με οπτικά ενεργή αμίνη.

Η μείωση της διαμορφωτικής ελευθερίας των αλυσίδων με τη δημιουργία δακτυλίων είναι καθοριστικός παράγοντας για την επίτευξη σαφούς διαφοροποίησης του στερεοχημικού περιβάλλοντος του προχειρικού κέντρου.

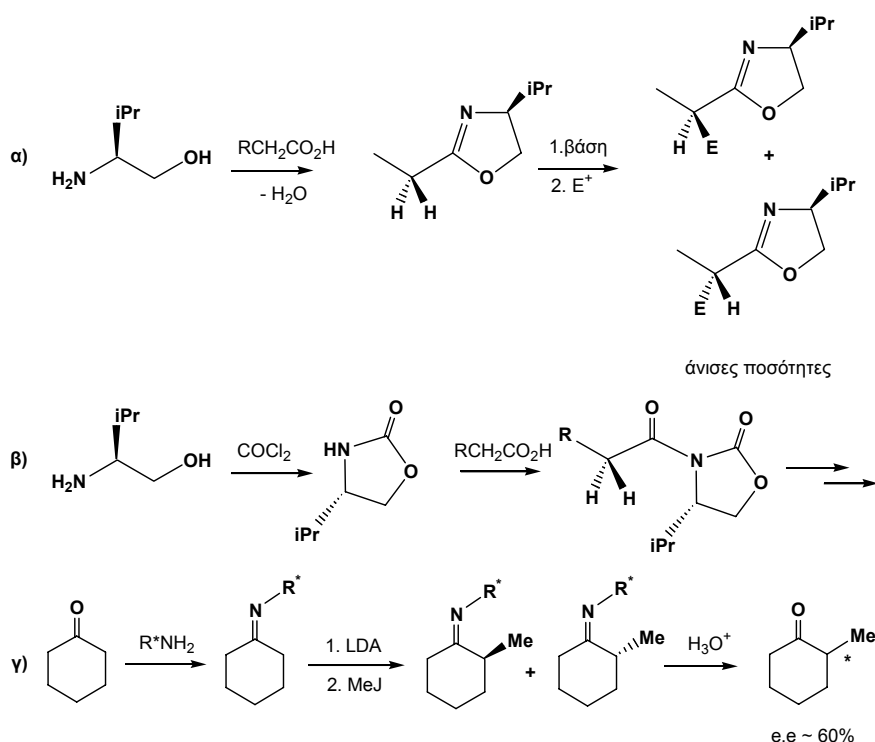
Χειρικές αμίνες σαν τη φαινυλανινόλη του σχήματος 18 είναι τυπικοί εκπρόσωποι της κατηγορίας των ενώσεων που χαρακτηρίζονται ως χειρικά βοηθήματα ή χειριές βοηθητικές ουσίες. Ο ρόλος τους είναι να προσαρτούνται στη δομή μιας αρχικής αχειρικής-προχειρικής ουσίας και να της προσδίδουν στερεοεκλεκτικότητα στη δράση της, μετά δε τη στερεοεκλεκτική αντίδραση, αφαιρούνται από το μόριο του προϊόντος, αφήνοντας πίσω τους μόνο το αποτέλεσμα της στερεοεπιλογής.



Σχήμα 20. Αμίνες που χρησιμοποιούνται συχνά ως βοηθητικές χειρικές ουσίες για την παρασκευή χειρικών εναμινών, με στόχο την εκλεκτική αλκυλίωση της μητρικής κετόνης.

Στο Σχήμα 20 περιέχονται μερικά μόνο παραδείγματα τέτοιων αμινών για να περιοριστούμε μόνο στις εφαρμογές τους μέσω σχηματισμού εναμίνης που είναι το αντικείμενο της παρούσας συζήτησης. Χειρικές 1,2-αμινοαλκοόλες μπορούν να ενσωματωθούν και σε άλλες λειτουργικές ομάδες, εκτός από το κετονικό καρβονύλιο.

Τα αχειρικά καρβοξυλικά οξέα π.χ. μπορούν να μετατραπούν σε οξαζολίνες (Σχήμα 21α) ή σε αμιδία οξαζολιδινόνης-2 (Σχήμα 21β) και να επιτευχθεί έτσι η διαφοροποίηση (διαστερεοτοπικότητα) των δυο ίδιων (ομομορφικών) α-υποκαταστατών του καρβοξυλίου.



Σχήμα 21. Δημιουργία διαστερεοτοπικότητας στην αλυσίδα καρβοξυλικού οξέος με τη δημιουργία δακτύλιου οξαζολιδίνης (χρήση χειρικής 1,2- αμινοαλκοόλης).

Η μεθοδολογία που παρουσιάζεται στο Σχήμα 21 έχει βρει ευρεία εφαρμογή, επειδή η επιτυγχανόμενη διαφοροποίηση είναι σαφής και προβλέψιμη. Αυτό πιστεύεται ότι οφείλεται στη σχετική ακινητοποίηση των χειρικών κέντρων επειδή συμμετέχουν στον πενταμελή ετεροκυκλικό δακτύλιο.

Στο παράδειγμα του σχήματος 19 ο δακτύλιος που σχηματίζεται είναι απλά χηλικός (σύμπλεξη με το μεταλλικό κατιόν) και είναι κατά πολύ ασταθέστερος. Εάν δεν υπάρχει καθόλου η δυνατότητα να μειωθεί ο βαθμός διαμορφωτικής ελευθερίας με το σχηματισμό δακτύλιου η αναμενόμενη διαφοροποίηση είναι γενικά μικρή (Σχήμα 21γ).