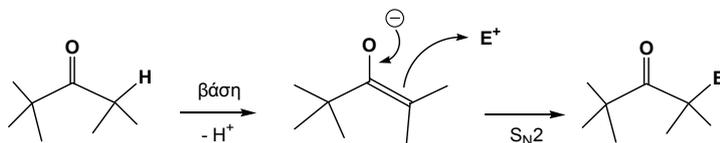


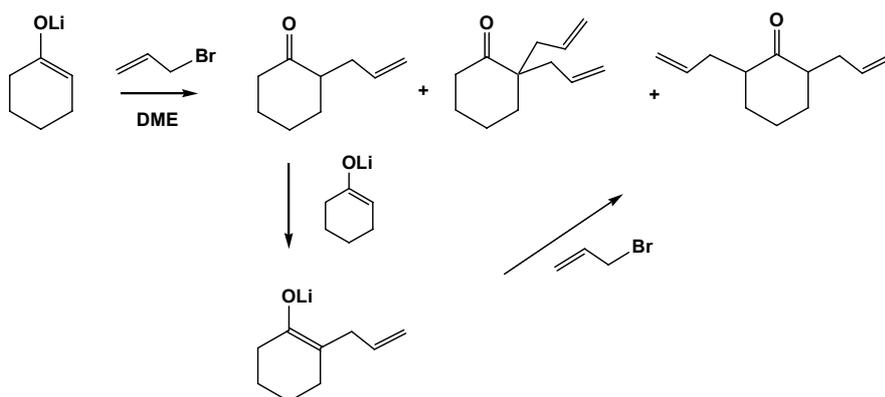
### α-αλκυλίωση των κετονών

Όπως έχει ήδη αναφερθεί τα α-υδρογόνα των καρβονυλικών ενώσεων παρουσιάζουν αυξημένη οξύτητα και είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί η απομάκρυνση ενός τέτοιου πρωτονίου σχετικά εύκολα με τη χρήση ισχυρών βάσεων. Το ανιόν που προκύπτει (ενολικό ανιόν) είναι ένα καλό πυρηνόφιλο που μπορεί να αντιδράσει με αλκυλιωτικά ηλεκτρονιόφιλα αντιδραστήρια σε μια αντίδραση που θεωρείται ανάλογη με τη γνωστή  $S_N2$  μετατροπή.



Σχήμα 1. Ηλεκτρονιόφιλη α-αλκυλίωση κετόνης παρουσία ισχυρής βάσης.

Η δημιουργία των ενολικών ιόντων στο χωριστό αρχικό βήμα μπορεί να γίνει τοπο- και στερεοεκλεκτικά, εφαρμόζοντας τις κατάλληλες κινητικές ή θερμοδυναμικές συνθήκες σύμφωνα με αυτά που αναφέρθηκαν στο κεφάλαιο περί ενολικών ιόντων ως αντιδραστηρίων αλδολικής προσθήκης.



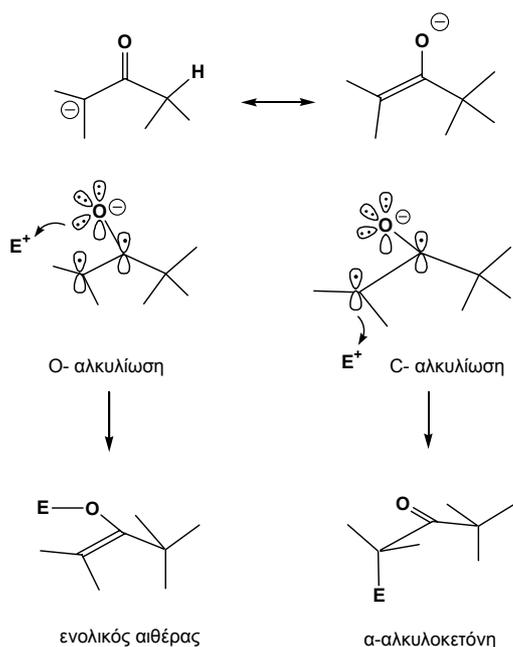
Σχήμα 2. Η πολυαλκυλίωση μιας κετόνης είναι αποτέλεσμα της ανταλλαγής πρωτονίου μεταξύ αρχικού ενολικού και αλκυλιωμένου προϊόντος

Παρά τη χρήση ενολικών του λιθίου τα οποία είναι ιδιαίτερα κατάλληλα για την επίτευξη και κατά το δυνατόν διατήρηση της εκλεκτικότητας οι αντιδράσεις αλκυλίωσης δύσκολα ελέγχονται πλήρως στο στάδιο της μονοαλκυλίωσης αλλά δίνουν και προϊόντα δι- και πολυαλκυλίωσης (Σχήμα 2). Οι πολικοί απρωτικοί διαλύτες οι οποίοι διασπούν τα ολιγομερή συσσωματώματα των ενολικών και αυξάνουν τη δραστικότητα τους, ταυτοχρόνως ευνοούν και την ανταλλαγή πρωτονίων επειδή καθιστούν τα ενολικά ανιόντα καλύτερες βάσεις. Έτσι το αρχικό ενολικό μπορεί να αποσπάζει α-πρωτόνιο από την ήδη αλκυλιωμένη κετόνη δημιουργώντας ένα νέο ενολικό ανιόν το οποίο συμμετέχει και αυτό στην προσβολή του αλκυλιωτικού.

Όσα αναφέρονται περί α-αλκυλίωσεων στο παρόν κεφάλαιο αφορούν κετόνες (και εστέρες) αλλά όχι αλδεΐδες. Η α-αλκυλίωση αλδεϋδών μέσω των ενολικών ανιόντων κατά κανόνα σχεδόν αποτυγχάνει ως αντίδραση επειδή το αλδεϋδικό καρβονύλιο είναι δραστικό ηλεκτρονιόφιλο (το ίδιο καλό όπως και τα αλκυλιωτικά ηλεκτρονιόφιλα) το οποίο αντιδρά με το ενολικό του καθώς αυτό σχηματίζεται (αυτοσυμπύκνωση). Έτσι η αλδολική αντίδραση συναγωνίζεται με επιτυχία την αλκυλίωση η οποία καταλήγει συχνά να είναι η δευτερεύουσα αντίδραση.

### Αμφιδραστικότητα των ενολικών ιόντων, γεωμετρία της αλκυλίωσης.

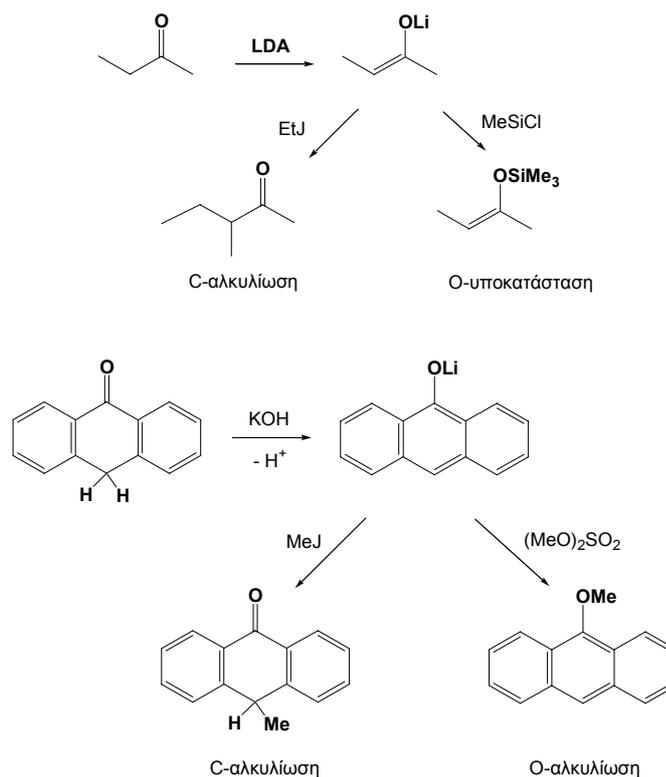
Το ενολικό ανιόν είναι ένα επίπεδο αρνητικά φορτισμένο σύστημα του οποίου η ηλεκτρονική κατάσταση περιγράφεται από τον συντονισμό του σχήματος 3. το ηλεκτραρνητικό οξυγόνο κατέχει το μεγαλύτερο μέρος (τουλάχιστον 80%) της ηλεκτρονικής πυκνότητας και είναι  $sp^2$  υβριδισμένο, όπως και οι δυο άνθρακες, ώστε να λειτουργεί το φαινόμενο του υβριδισμού. Η προσέγγιση του ηλεκτρονιόφιλου πρέπει να γίνει κατά τον άξονα του  $p$  λοβού του τριγωνικού άνθρακα, ώστε να επιτυγχάνεται βέλτιστη επικάλυψη του λοβού με το κενό αντιδεσμικό τροχιακό του ηλεκτρονιόφιλου. Ταυτοχρόνως δημιουργείται το καρβονύλιο με τα  $p$  τροχιακά του επίσης κάθετα στο επίπεδο και παράλληλα προς το δεσμό που δημιουργείται με το ηλεκτρονιόφιλο  $E^+$ .



Σχήμα 3. Η προσέγγιση του ηλεκτρονιόφιλου γίνεται κάθετα στο επίπεδο του τριγωνικού α-άνθρακα, ενώ μπορεί να γίνει ομοεπίπεδα, προς το άτομο του οξυγόνου, στην περίπτωση της σπανιότερης O-αλκυλίωσης.

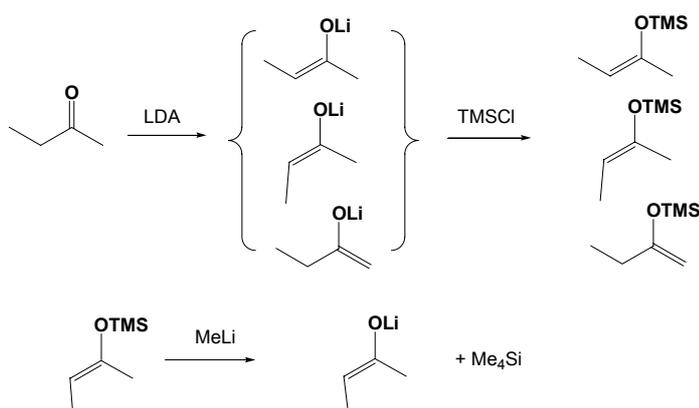
Η γεωμετρία που περιγράφηκε είναι η ίδια που ακολουθείται κατά την πρωτονίωση του ενολικού προς κετόνη όπως επίσης και κατά την αποπρωτονίωση της κετόνης για την δημιουργία του ενολικού.

Ασφαλώς το αρνητικό φορτίο του ενολικού είναι διαθέσιμο στα ηλεκτρονιόφιλα και μέσω του οξυγόνου και πράγματι σχηματίζονται σε μικρό συνήθως ποσοστό και προϊόντα Ο-αλκυλίωσης (ενολικοί αιθέρες) αλλά ο συνήθης τρόπος αντίδρασης είναι κυρίως μέσω του άνθρακα. Το οξυγόνο του ενολικού είναι, όπως λέγεται, ένα “σκληρό” πυρηνόφιλο κέντρο με εντοπισμένο φορτίο και μικρά σε όγκο τροχιακά. Ένα τέτοιο κέντρο συνδυάζεται ευνοϊκά με όμοιας φύσης κέντρα, δηλαδή σκληρά ηλεκτρονιόφιλα, όπως π.χ. τα αλκυλιωτικά που έχουν οξυγονούχες αποχωρούσες ομάδες όπως π.χ. οι τοσυλικοί εστέρες. Έτσι λοιπόν αλκυλίωση μέσω σουλφονικού εστέρα τείνει προς αλκυλίωση στο οξυγόνο κυρίως.



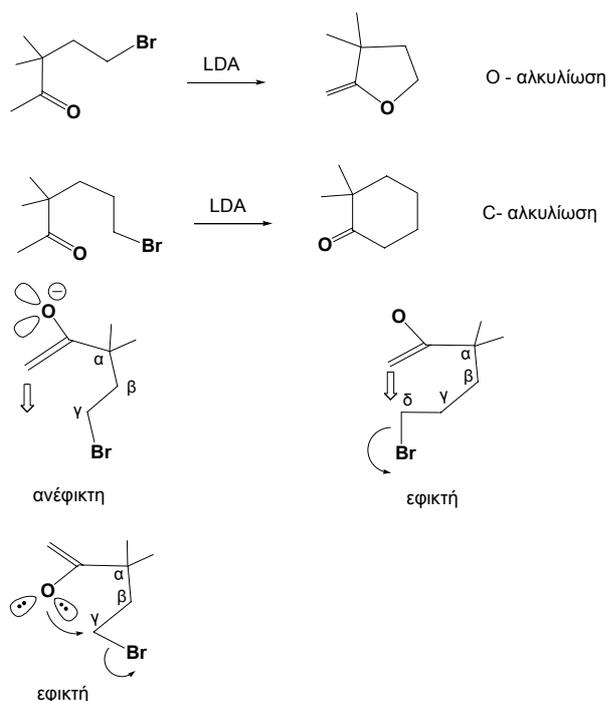
Σχήμα 4. Τα αλκυλοϊωδίδια αλκυλιώνουν κυρίως στον α-άνθρακα των ενολικών ενώ οι σουλφονικοί και θειικοί εστέρες παράγουν κυρίως ενολικούς αιθέρες με αλκυλίωση στο οξυγόνο.

Αντίθετα ο α-άνθρακας του ενολικού συνιστά ένα “μαλακό” πυρηνόφιλο κέντρο με μικρής έντασης φορτίο, τροχιακά ογκώδη (π σύστημα δ.δ) και συνδυάζεται ευνοϊκά με μαλακά ηλεκτρονιόφιλα όπως είναι τα ιωδίδια με αποχωρούσα ομάδα που έχει μεγάλα τροχιακά και διάχυτο ηλεκτρονικό νέφος (μεγάλη πολωσιμότητα). Έτσι, αλκυλίωση με αλκυλοϊωδίδιο ευνοεί τον άνθρακα. Τα πυριτιοχλωρίδια (π.χ. TMS-Cl) αντιδρούν αποκλειστικά στο Ο των ενολικών και είναι χρήσιμα γιατί οι σιλυλενολικοί αιθέρες που παράγονται είναι ενώσεις ουδέτερες και σταθερές και σχηματίζονται γρήγορα και ποσοτικά ώστε ένα μίγμα ενολικών μπορεί να μετατραπεί σε ένα αντίστοιχο σταθερό μίγμα σιλυλαιθέρων (παγίδευση των ενολικών) το οποίο μπορεί να μετρηθεί ή και να διαχωρισθεί στα συστατικά του με τις συνήθεις μεθόδους. Τα αρχικά ενολικά μπορούν να ανακτηθούν από τους σιλυλαιθέρες με αποσιλυλίωση υπό την επίδραση MeLi το οποίο προσβάλλει το άτομο πυριτίου (Σχήμα 5).



Σχήμα 5. Η σιλυλίωση των ενολικών γίνεται γρήγορα και μη αντιστρεπτά στο οξυγόνο (παγίδευση των ενολικών).

Η αμφιδραστικότητα των ενολικών και η γεωμετρία της αλκυλίωσης φαίνονται στα παραδείγματα κυκλοαλκυλίωσης του σχήματος 6. Όταν το ηλεκτρονιόφιλο κέντρο είναι σε γ-θέση ως προς το καρβονύλιο η αλυσίδα του μορίου είναι μικρή και δεν επιτρέπει την ευθυγράμμιση του  $\rho$  λοβού του C2 με το δεσμό της αποχωρούσας ομάδας Br<sup>-</sup>, όπως απαιτείται σε μια S<sub>N</sub>2 τύπου αντίδραση. Αντίθετα, στο ίδιο παράδειγμα, η ευθυγράμμιση του δεσμού C—Br με τα μονήρη ζεύγη του οξυγόνου είναι γεωμετρικά εφικτή και πράγματι σχηματίζεται ο πενταμελής φουρανικός δακτύλιος (O- αλκυλίωση). Όταν το ηλεκτρονιόφιλο κέντρο είναι σε δ-θέση, είναι γεωμετρικά εφικτή η ευθυγράμμιση  $\rho$  λοβού του C2 και  $\sigma^*$  τροχιακού του ηλεκτρονιόφιλου κέντρου χωρίς σημαντική παραμόρφωση των δεσμών και εκδηλώνεται ανεμπόδιστα η συνήθης προτίμηση για αλκυλίωση στον άνθρακα.

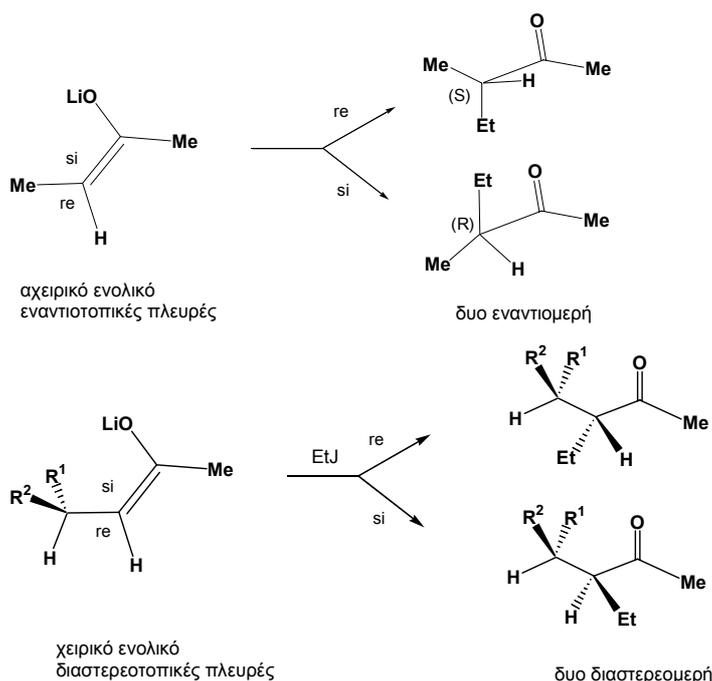


Σχήμα 6. Στερεοηλεκτρονικά κατευθυνόμενη O- είτε C- αλκυλίωση κατά τις κυκλοαλκυλίωσεις.

### Στεreoχημεία της αντίδρασης α-αλκυλίωσης ενός ενολικού. Εκλεκτικότητα.

Όταν ο άνθρακας ενός ενολικού φέρει δυο διαφορετικούς υποκαταστάτες (συνήθως μονοϋποκατεστημένος) τότε συνιστά ένα επίπεδο προστερογονικό κέντρο με δυο ετεροτοπικές πλευρές και η αντίδραση αλκυλίωσης θα παράγει δυο στερεοϊσομερή ανάλογα με την πλευρά από την οποία θα προσεγγίσει για να σχηματίσει δεσμό το ηλεκτρονιόφιλο.

Ένα αχειρικό ενολικό (δεν υπάρχουν χειρικά κέντρα στους υποκαταστάτες) θα παράγει ρακεμικό μίγμα προϊόντων αλκυλίωσης με οποιοδήποτε αχειρικό αλκυλιωτικό (Σχήμα 7). Ένα ενολικό με χειρικό υποκαταστάτη θα παράγει μίγμα διαστερομερών και μάλιστα σε διαφορετικές ποσότητες (κατ' αρχήν).



Σχήμα 7. Ένα αχειρικό αλκυλιωτικό (όπως το EtJ) παράγει από το κατάλληλο αχειρικό ενολικό ένα ρακεμικό μίγμα, ενώ από χειρικό ενολικό παράγει μίγμα διαστερομερών.

Ωστε το προϋπάρχον χειρικό κέντρο ασκεί επιρροή κατά τη δημιουργία του νέου χειρικού κέντρου στον α-άνθρακα ευνοώντας την μια ή την άλλη στεreoχημική δομή για το κέντρο αυτό.

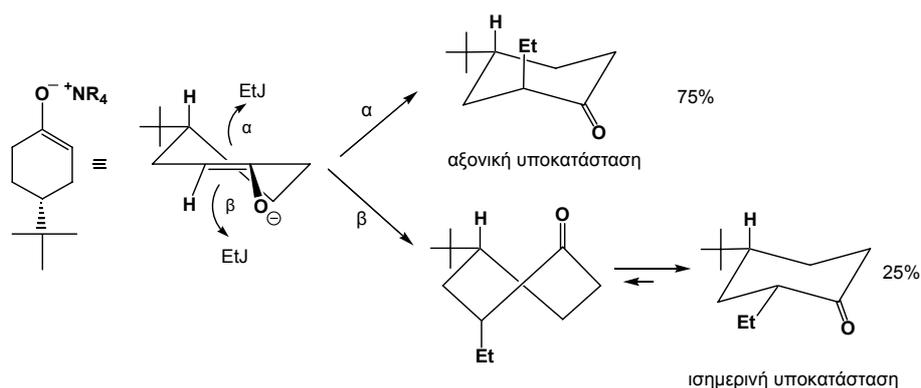
Εάν δεν υπάρχει η δυνατότητα αλλαγής της στεreoχημείας στο νέο κέντρο (μετά τη δημιουργία του) και εφόσον η αντίδραση δεν είναι αντιστρεπτή (οι αλκυλίωσεις δεν είναι αντιστρεπτές) τότε τα δυο διαστερομερή παράγονται στην κινητική τους αναλογία, όπως ρυθμίζεται αυτή από την σχετική σταθερότητα των δυο διαστερομερών MK που τα παράγουν. Η σταθερότητα αυτών των MK επηρεάζεται κυρίως από φαινόμενα στερεοχημικής παρεμπόδισης και φαινόμενα στερεοηλεκτρονικά. Επειδή οι αντιδράσεις ενολικών με ηλεκτρονιόφιλα είναι εξώθερμες, θεωρείται ότι οι μεταβατικές μοιάζουν κυρίως με τα αντιδρώντα ενολικά και όχι με τα προϊόντα. Ωστε τελικά η ερμηνεία και πρόβλεψη της

στερεοεκλεκτικότητας επιχειρείται συνήθως με βάση την ευκολία προσέγγισης του ηλεκτρονιόφιλου στις δυο πλευρές του ενολικού, λαμβάνοντας υπ' όψιν ταυτόχρονα και τους γεωμετρικούς περιορισμούς της ορθογωνικής προσέγγισης (στερεοηλεκτρονικό φαινόμενο). Συγκεκριμένα παραδείγματα εφαρμογής της ανάλυσης που προηγήθηκε παρουσιάζονται στα ακόλουθα σχήματα 8-11, στα επόμενα κεφάλαια.

### Ενδοκυκλικά ενολικά. Αξονική υποκατάσταση.

Τα ενδοκυκλικά ενολικά που λαμβάνονται από κυκλοεξανόνες έχουν αναγκαστικά δεδομένη *trans* ενολική δομή. Εάν επιπλέον ο δακτύλιος βρίσκεται σε μια μόνο από τις δυο δυνατές διαμορφώσεις του ανακλίντρου, τότε μπορεί να παρατηρηθεί η λειτουργία του στερεοηλεκτρονικού φαινομένου, επειδή ακριβώς οι δυο πλευρές του ενολικού (και του δακτυλίου) είναι διαστερεοτοπικές και τα δυο εναλλακτικά προϊόντα είναι διαστερεομερή και μπορούν να παρατηρηθούν.

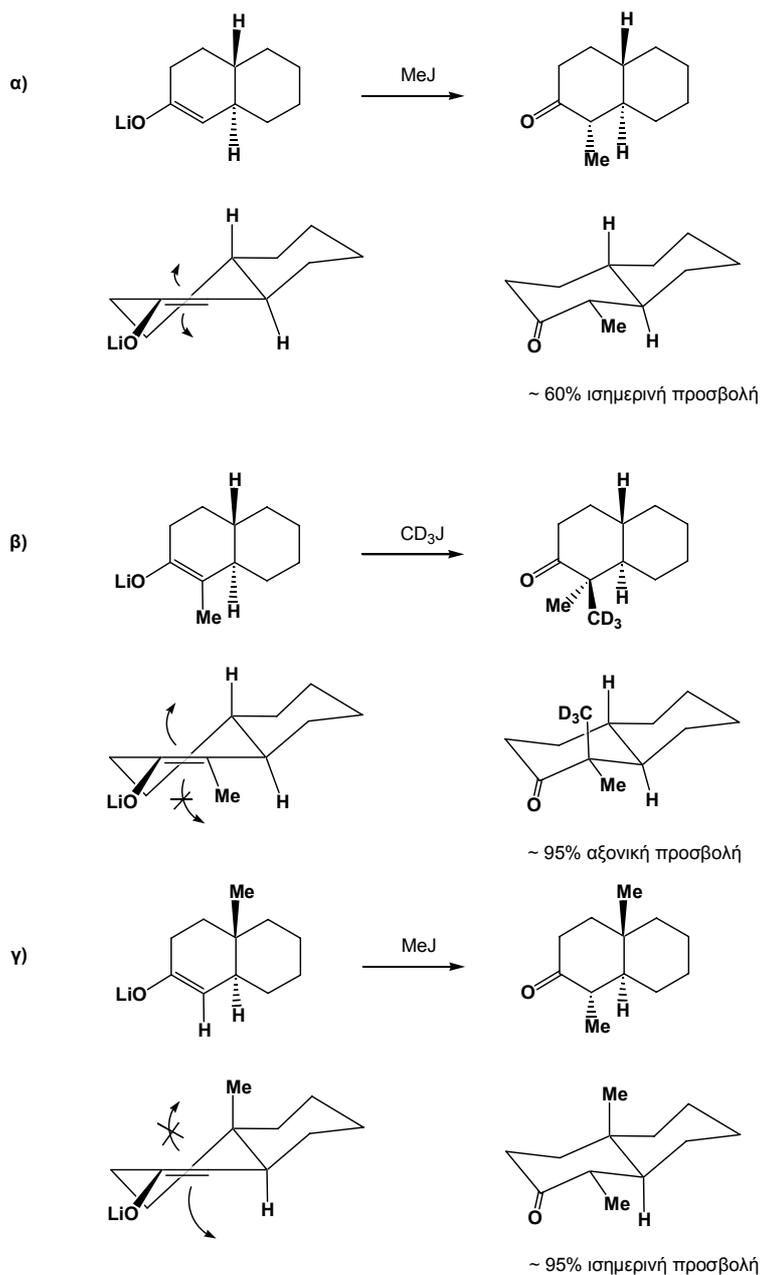
Όπως φαίνεται και στο σχήμα 8 αλκυλίωση της 4-*t*-Bu-κυκλοεξανόνης δίνει κατά προτίμηση το *trans* (ως προς το <sup>t</sup>Bu) προϊόν υποκατάστασης το οποίο είναι και αξονικό με δεδομένη την ισημερινή τοποθέτηση της ογκώδους τριτοταγούς βουτυλομάδας.



Σχήμα 8. Αξονική αλκυλίωση ενδοκυκλικών ενολικών της 4-<sup>t</sup>Bu-κυκλοεξανόνης

Η προτίμηση για την αξονική προσβολή προέρχεται από την αυξημένη σταθερότητα της MK με δομή ανακλίντρου έναντι της MK με δομή λουτήρα (ακριβέστερα στρεβλού λουτήρα). Η διαφορά στη δομή των δυο MK προκαλείται από την ανάγκη της ορθογωνικής προσέγγισης και της διατήρησης ταυτόχρονης αντιπαραλληλίας στους αναπτυσσόμενους δεσμούς καθ' όλη τη διάρκεια σχηματισμού τους. Το φαινόμενο είναι γενικό και εμφανίζεται κατά τις αντιδράσεις ημιανακλίντρων είτε λόγω ενδοκυκλικού διπλού δεσμού (παρούσα περίπτωση) είτε λόγω μικρού δακτυλίου (διάνοιξη ενδιαμέσου βρωμονίου, διάνοιξη εποξειδίου κ.λ.π.).

Παρόμοια προσέγγιση μπορεί να εφαρμοσθεί για τις αλκυλίωσεις ενολικών με δικυκλικό σκελετό δεκαλίνης. Όπως είναι γνωστό, το σύστημα της *trans* δεκαλίνης είναι διαμορφωτικά ακινητοποιημένο και το ίδιο ακινητοποιημένα είναι και τα ημιανάκλιντρα των ενολικών που προέρχονται από *trans* δεκαλόνες.

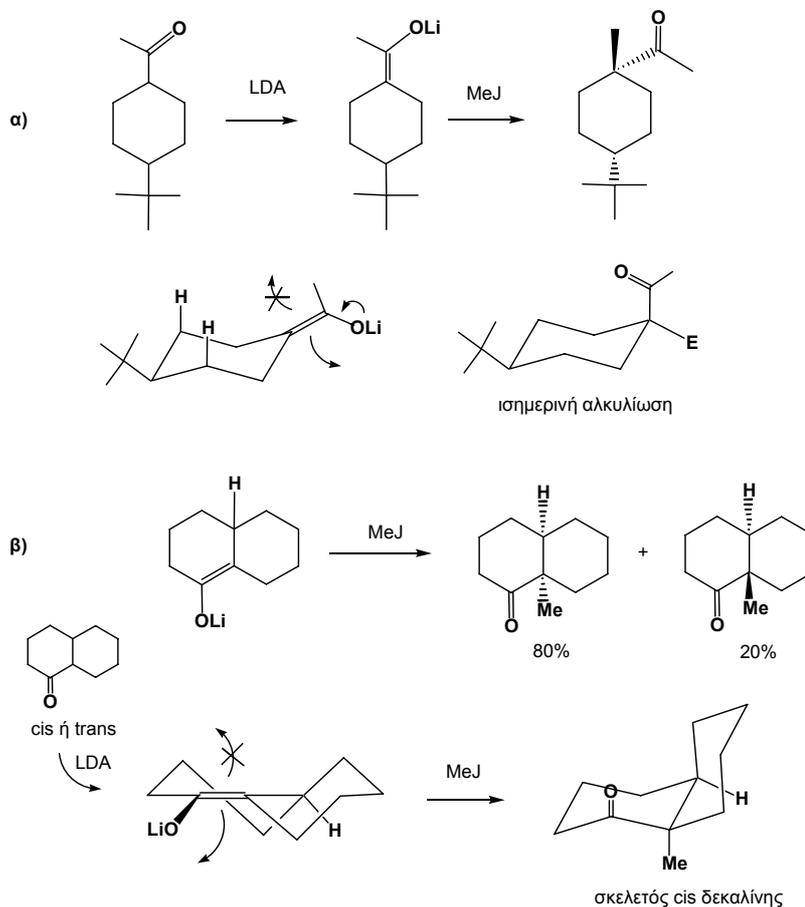


Σχήμα 9. Η εκλεκτικότητα της μεθυλίωσης ενολικών με σκελετό *trans*-δεκαλίνης.

Στο σύστημα *trans* δεκαλίνης το στερεοηλεκτρονικό φαινόμενο υπερκαλύπτεται από τις 1,3 διαξονικές παρεμπόδισεις. Έτσι, ενώ στο παράδειγμα 9α η αλκυλίωση γίνεται χωρίς αξιόλογη εκλεκτικότητα, στο 9β εμφανίζεται μεγάλη προτίμηση για το προϊόν αξονικής αλκυλίωσης. Στο παράδειγμα 9γ η αξονική προσέγγιση δημιουργεί μεγάλη 1,3 διαξονική παρεμπόδιση από την αξονική μεθυλομάδα της θέσης 10, και κατά συνέπεια είναι το ισημερινό προϊόν αυτό που κυρίως παράγεται.

### Εξωκυκλικά ενολικά, ισημερινή προσβολή.

Στα εξωκυκλικά ενολικά ο δακτύλιος διατηρεί την μορφή του κυκλοεξανικού δακτυλίου και ο καθοριστικός παράγοντας είναι η παρεμπόδιση που ασκούν στην προσέγγιση του ηλεκτρονιόφιλου οι αξονικοί υποκαταστάτες των θέσεων 3,5 του δακτυλίου.



Σχήμα 10. Στερεοεκλεκτική αλκυλίωση ενολικών με διαστερεοτοπικές πλευρές.  
Έξω και ενδο κυκλικά ενολικά.

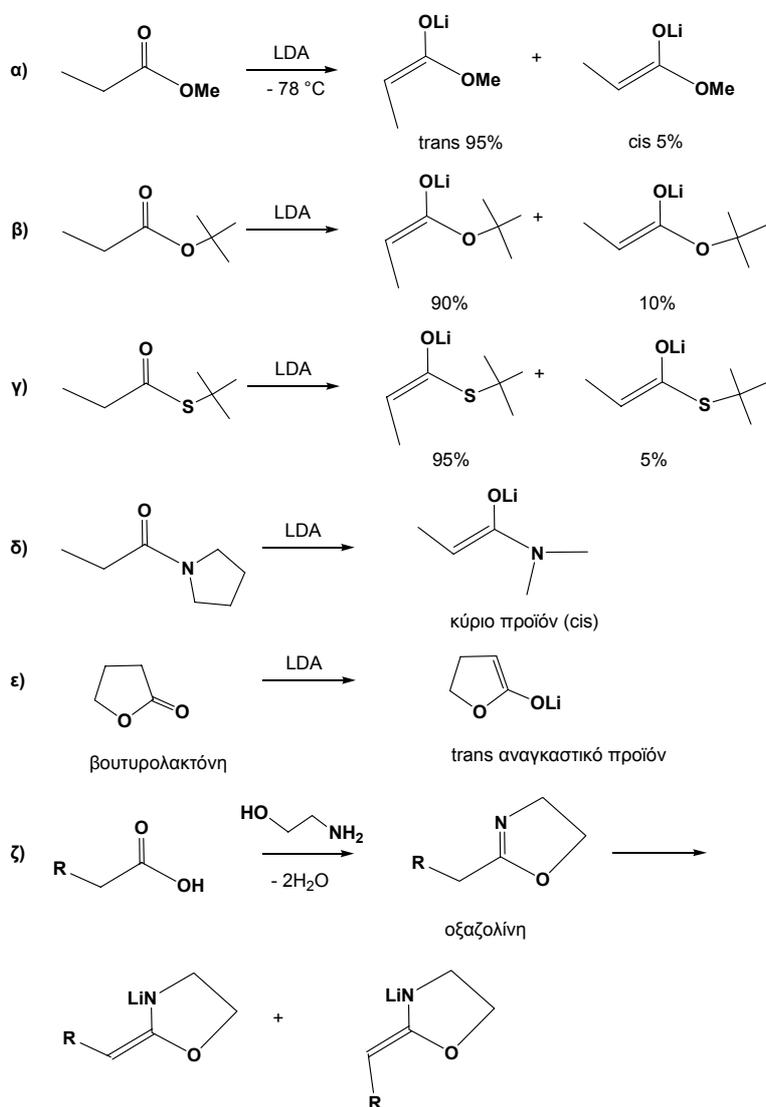
Βεβαίως για να γίνει ορατή αυτή η αλληλεπίδραση πρέπει και πάλι να υπάρχει διαστερεοτοπικότητα των πλευρών του δακτυλίου (και του ενολικού) και αυτό επιτυγχάνεται όπως και προηγουμένως είτε με την ύπαρξη ογκώδους υποκαταστάτη στη θέση C4 (π.χ. tBu) είτε με ακινητοποίηση του δακτυλίου με συμμετοχή του σε δικυκλικό trans σύστημα (π.χ. trans-δεκαλίνη).

Στο σχήμα 10α φαίνεται η αλκυλίωση του ενολικού του 4-t-Bu-ακετυλοκυκλοεξανίου η οποία πραγματοποιείται με ισημερινή προσέγγιση (trans προς την βουτυλομάδα). Στο παράδειγμα 10β, η αλκυλίωση του θερμοδυναμικού ενολικού της α-δεκαλίνης γίνεται με τον ίδιο τρόπο, από ισημερινή θέση ως προς το ημιανάκλιντρο. Η γεωμετρία της προτιμώμενης προσβολής οδηγεί στο cis δικυκλικό σύστημα της 9-μεθυλο-cis-δεκαλίνης-1.

### α-αλκυλίωση εστέρων, θειοεστέρων, λακτονών, N,N-διαλκυλαμιδίων κ.λ.π.

Τα α-υδρογόνα των καρβοξυλικών εστέρων υφίστανται ενεργοποίηση (αύξηση οξύτητας) ανάλογη με αυτή των α-υδρογόνων των κετονών και μπορούν να απομακρυνθούν ως πρωτόνια με τη χρήση των ίδιων βάσεων που χρησιμοποιούνται για τις κετόνες (π.χ. LDA).

Εάν ο α-άνθρακας είναι μονοϋποκατεστημένος ( $sp^3$  προχειρικότητα) το ενολικό σχηματίζεται με *trans* στερεοχημεία όταν η αντίδραση με την ογκώδη βάση γίνεται υπό κινητικές συνθήκες ενώ υπό συνθήκες θερμοδυναμικής εξισορρόπησης ευνοείται το *cis* ενολικό (Σχήμα 11α). Παρόμοια είναι η συμπεριφορά των θειοεστέρων (Σχήμα 11γ).



Σχήμα 11. Ενολικά ιόντα από α- αποπρωτονίωση ενώσεων του τύπου  $RCH_2COX$  ( $X=OR, SR, NR_2$ )

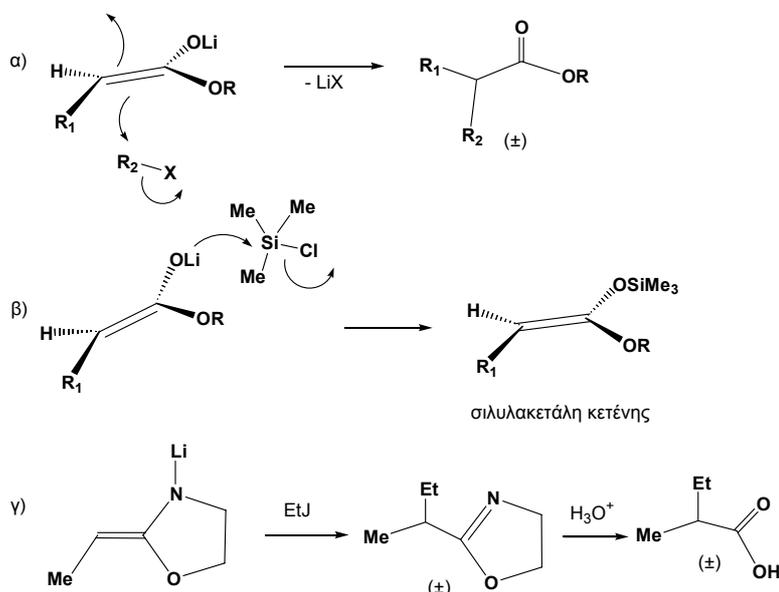
Τα διαλκυλαμίδια αντίθετα προτιμούν την *cis* γεωμετρία για το ενολικό ακόμα και υπό κινητικές συνθήκες, επειδή το δισυποκατεστημένο άζωτο παρεμποδίζει έντονα ένα *cis* υποκαταστάτη (Αλλυλική τάση  $A_{1,3}$ ) (Σχήμα 11δ).

Όσον αφορά την ονοματολογία, ακολουθείται και εδώ η σύμβαση ότι η ομάδα του α-άνθρακα προσδιορίζεται με αναφορά στο φορτισμένο οξυγόνο του ενολικού, ανεξαρτήτως του διδύμου υποκαταστάτη. Πρέπει να τονισθεί ακόμη ότι τα *trans* ισομερή ενολικών εστέρων με ογκώδεις αλκοόλες (π.χ. *t*BuOH) (Σχήμα 11β και γ) **δεν** εμφανίζουν μεγάλη στερεοχημική παρεμπόδιση (λόγω της *t*-Bu ομάδας) επειδή αυτή είναι σχετικά απομακρυσμένη από τον α-υποκαταστάτη του ενολικού λόγω της παρεμβολής του ατόμου οξυγόνου της εστερομάδας.

Για την πυρηνόφιλη δράση των προαναφερθέντων ενολικών ισχύουν σε γενικές γραμμές όσα αναπτύχθηκαν για τα άλλα ενολικά. Έτσι : η προσέγγιση του ηλεκτρονιόφιλου γίνεται σχεδόν κάθετα στο επίπεδο του τριγωνικού α-άνθρακα, όταν πρόκειται για C-αλκυλίωση (συνήθης τοποεκλεκτικότητα) αλλά και ομοεπίπεδα όταν πρόκειται για O-αλκυλίωση από σκληρά ηλεκτρονιόφιλα.

### Ασύμμετρη αλκυλίωση ενολικών. Χειρικές βοηθητικές ομάδες.

Προχειρικά ενολικά τα οποία αντιδρούν με κατάλληλα χειρικά αλκυλιωτικά παράγοντα ρακεμικά μίγματα α-χειρικών εστέρων ή παραγώγων τους (Σχήμα 12α και γ) επειδή οι δύο πλευρές του ενολικού είναι απλώς εναντιοτοπικές και το χειρικό ηλεκτρονιόφιλο προσεγγίζει με την ίδια ευκολία την μια ή την άλλη. Εάν το ενολικό περιέχει ένα στοιχείο ασυμμετρίας π.χ. χειρικό κέντρο οι δύο πλευρές προσεγγίζονται με τροχιές που δεν είναι ισοενεργειακές και

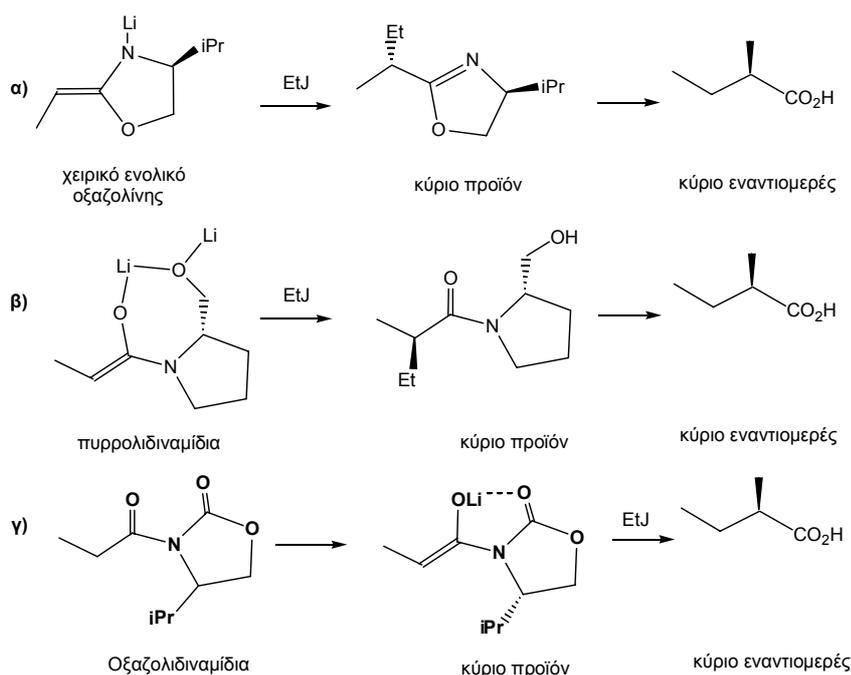


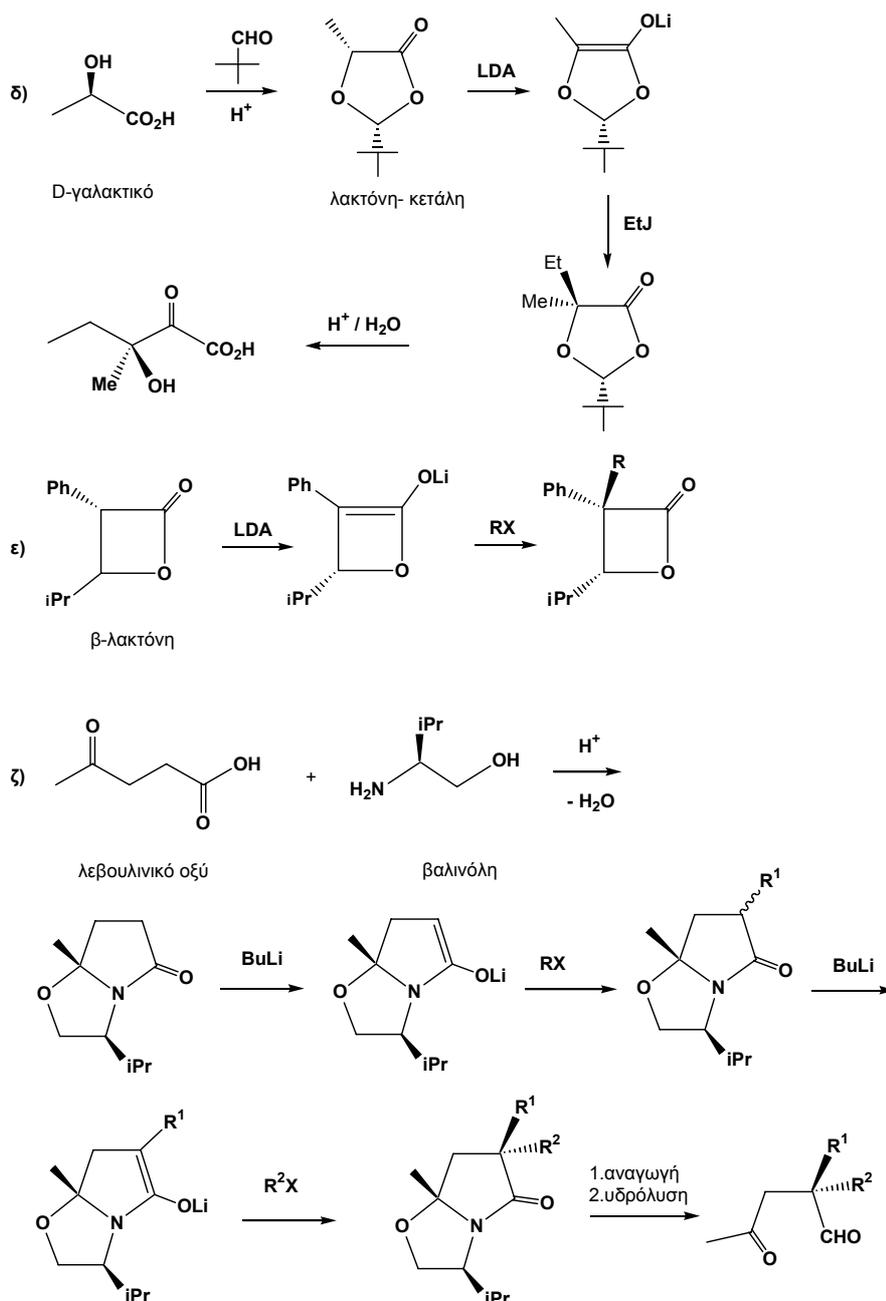
Σχήμα 12. Η αλκυλίωση προχειρικών ενολικών μπορεί να δημιουργήσει χειρικά προϊόντα ως ρακεμικά μίγματα.

συνεπώς εμφανίζεται το φαινόμενο της κινητικής στερεοεπιλογής. Η επιλογή πλευράς θεωρείται ότι ρυθμίζεται κυρίως από την παρεμπόδιση που ασκούν στο εισερχόμενο ηλεκτρονιόφιλο οι υποκαταστάτες του ενολικού. Ασύμμετρη αλκυλίωση αναφέρθηκε ήδη στα παραδείγματα περί ενδοκυκλικών, διαμορφωτικά άκαμπτων, ενολικών ιόντων (Σχήμα 9 και Σχήμα 10).

Τα μόρια αυτά όντως περιέχουν χειρικά κέντρα (άνθρακες του σκελετού) τα οποία επάγουν ασυμμετρία στο δημιουργούμενο α-κέντρο, και παρασκευάστηκαν από χειρικές κετόνες. Δηλαδή η εκλεκτικότητα είναι συνυφασμένη με το συγκεκριμένο ανθρακικό σκελετό και είναι δεδομένη.

Πολύ μεγαλύτερη συνθετική ευελιξία έχουν οι α-αλκυλίωσεις οξέων επειδή ακριβώς τα οξέα μπορούν εύκολα με απλές και γενικής εφαρμογής μεθοδολογίες να μετατρέπονται σε εστέρες, αμίδια κ.λ.π. με χειρικές αλκοόλες και αμίνες αντίστοιχα και έτσι να ενσωματώνεται στο μόριο στοιχείο ασυμμετρίας το οποίο και θα δημιουργήσει την εκλεκτικότητα κατά την αντίδραση με το ηλεκτρονιόφιλο. Μετά το τέλος της αντίδρασης η χειρική βοηθητική ομάδα μπορεί να απομακρυνθεί (π.χ. πολύ συχνά με υδρόλυση) ενώ στο τμήμα του αλκυλιωμένου καρβοξυλικού οξέος παραμένει το νέο χειρικό κέντρο όπως δημιουργήθηκε υπό την επίδραση της χειρικής βοηθητικής ομάδας (Σχήμα 13).





Σχήμα 13. Στερεοεκλεκτική αλκυλίωση χειρικών λακτονών και αμιδίων. (Εναντιοεκλεκτική α-αλκυλίωση οξέων με χρήση χειρικού βοηθήματος).

Για το ρόλο της βοηθητικής χειρικής ομάδας έχουν δοκιμασθεί ένας μεγάλος αριθμός χειρικών αμινών και αμινοαλκοολών. Μερικές από αυτές τις ουσίες έχουν αποδείξει τη γενική χρησιμότητά τους και έχουν καθιερωθεί στη συνθετική χημεία ως ευρείας χρήσης χειρικά βοηθήματα. Η χρησιμότητά τους δεν περιορίζεται μόνο στην εναντιοεκλεκτική α-αλκυλίωση οξέων μέσω των αντίστοιχων λιθιοενολικών, αλλά χρησιμοποιούνται και για την επίτευξη ασύμμετρων αλδολικών αντιδράσεων (α-αλκυλίωση ενολικού) και όχι μόνο των λιθιοενολικών αλλά και ενολικών με άλλα μέταλλα ή μεταλλοειδή όπως είναι τα ενολικά του βορίου (αλκοξυβοράνια). Θα αναφερθούν ξανά στα αντίστοιχα κεφάλαια της αλδολικής αντίδρασης.

Τέλος είναι χρήσιμος ένας σύντομος σχολιασμός των παραδειγμάτων Σχήμα 13δ και 13ζ.

Συνολικά για το παράδειγμα δ πρόκειται για α-αλκυλίωση οπτικά ενεργού γαλακτικού οξέος μέσω ενολικού ιόντος. Μια τέτοια διαδικασία τυπικά θα έπρεπε να παράγει ρακεμικά προϊόντα αφού το ενολικό είναι αχειρικό και δεν χρησιμοποιείται χειρικό βοήθημα (η πιβαλική αλδεΐδη είναι αχειρική). Εν τούτοις με το σχηματισμό του 1,3-διοξολανικού δακτυλίου της ακετάλης – εστέρα σε συνθήκες όξινης εξισορρόπησης, το χειρικό κέντρο της θέσης 2 δημιουργείται στερεοεκλεκτικά με την ογκώδη βουτυλομάδα σε θέση *cis*. Η δημιουργία ακολούθως του ενολικού καταστρέφει μεν το α-χειρικό κέντρο δεν επηρεάζεται όμως το ακεταλικό χειρικό κέντρο το οποίο είναι σταθερό σε βασικό περιβάλλον. Στο επόμενο βήμα, της καθ' αυτό αλκυλίωσης, το ακεταλικό χειρικό κέντρο επάγει ασυμμετρία κατά την αλκυλίωση της θέσης C5 και η εισαγωγή της αλκυλομάδας γίνεται κατά προτίμηση από την *trans* πλευρά του δακτυλίου. Στο τελευταίο βήμα της σύνθεσης με την υδρολυτική διάσπαση του δακτυλίου αφαιρείται από το μόριο το χειρικό κέντρο της <sup>1</sup>Bu ομάδας και παραλαμβάνεται το εναντιομερές του

αλκυλιωμένου γαλακτικού. Συνολικά λοιπόν η αρχική ασυμμετρία του L-γαλακτικού (στεreoχημική πληροφορία) “μεταφέρεται” σε άλλη θέση του μορίου, “χρησιμοποιείται” και κατόπιν καταστρέφεται.

Όσον αφορά το παράδειγμα ζ, πρόκειται επίσης για εναντιοεκλεκτική α,α- διαλκυλίωση του λεβουλινικού οξέος, με ενδιάμεσο σχηματισμό γ-λακτάμης (αμιδικός δεσμός).

Η ασυμμετρία σ' αυτό το παράδειγμα δεν προϋπάρχει στο υπόστρωμα αλλά εισάγεται στο αμίδιο με τη χρήση του αντιδραστηρίου δηλαδή της χειρικής αμινοαλκοόλης βαλινόλη. Επειδή στο μόριο του οξέος συνυπάρχει το γ-καρβονύλιο, σχηματίζεται το δικυκλικό σύστημα που εικονίζεται (αμινοκετάλη- αμίδιο) στο οποίο η μεθυλομάδα είναι στην ίδια πλευρά με την *iPr* ομάδα της βαλινόλης, γιατί έτσι κατέχουν και οι δυο ψευδοϊσημερινές θέσεις στο σύστημα των δακτυλίων. Η πρώτη αλκυλίωση ( $R^1$ ) δεν εμφανίζει παρά μικρή εκλεκτικότητα, ενώ η δεύτερη αλκυλίωση ( $R^2$ ) γίνεται σχεδόν αποκλειστικά *trans* προς την *iPr* ομάδα. Η στερεοχημεία της πρώτης αλκυλίωσης δεν επηρεάζει το τελικό αποτέλεσμα επειδή στην ακόλουθη αντίδραση, η δημιουργία ενολικού στη θέση αυτή θα την απάλειφε ούτως ή άλλως. Είναι η δεύτερη αλκυλίωση αυτή η οποία ρυθμίζει αποτελεσματικά το τελικό αποτέλεσμα. Συνολικά λοιπόν η χειρικότητα της διαλκυλιωμένης θέσης μπορεί να καθοριστεί από την σειρά εφαρμογής των αλκυλιωτικών αντιδραστηρίων  $R^1X$  και  $R^2X$ .