

ογκώδεις υποκαταστάτες του αζώτου αλλά δημιουργώντας έτσι αλλυλική τάση $A_{1,2}$ με το μεθύλιο της θέσης 1 (τοποθέτηση *cis* των μεθυλομάδων στο *trans* ενολικό).

Η ΜΚ του *cis*-ενολικού με αξονική μεθυλομάδα αποφεύγει την αλλυλική τάση $A_{1,2}$ αλλά δημιουργεί 1,3-διαξονική τάση με τον συναξονικό υποκαταστάτη του αζώτου.

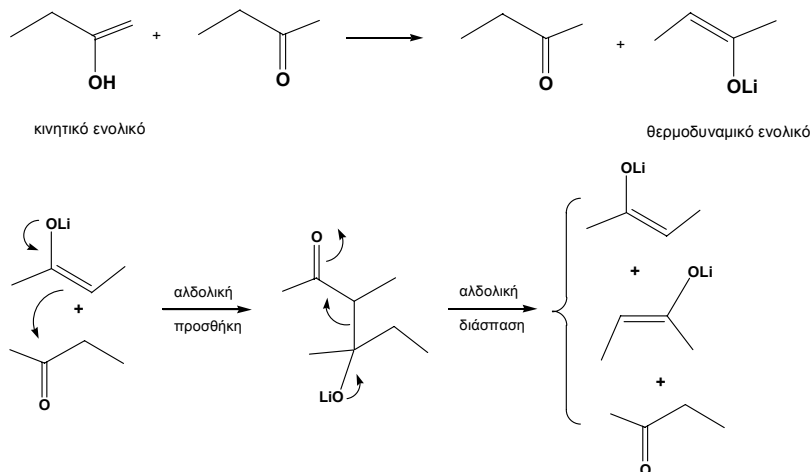
Τέλος για το ακραίο ενολικό η ΜΚ δεν εμφανίζει καμία από τις δυο δυσμενείς αλληλεπιδράσεις, είναι η σταθερότερη και παράγει γρήγορα το κινητικά επικρατέστερο προϊόν.

Η κινητική εκλεκτικότητα όπως περιγράφηκε είναι το συνδυασμένο αποτέλεσμα των παρεμποδίσεων που ασκούν οι ογκώδεις υποκαταστάτες του αζώτου της βάσης.

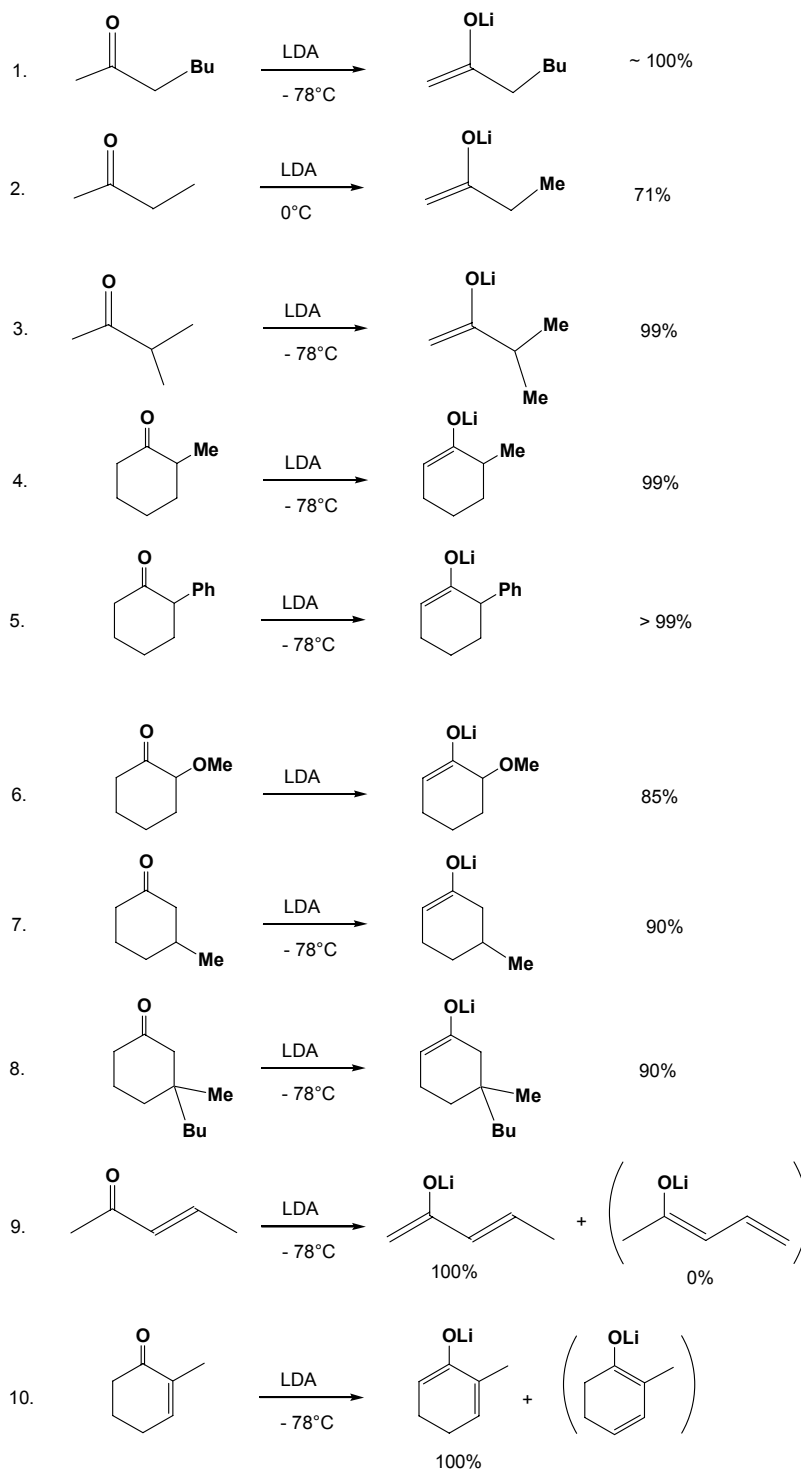
Για μικρού όγκου υποκαταστάτες στην κετόνη (Me στο παράδειγμα του σχήματος 14) υπερισχύει η παρεμπόδιση από την πλευρά του αζώτου (1,3-διαξονική). Για εξαιρετικά ογκώδεις υποκαταστάτες κετόνης (όπως π.χ. *t*Bu), η αλλυλική τάση $A_{1,2}$ είναι πολύ μεγάλη και το κινητικό προϊόν είναι το *cis*-ενολικό, στο οποίο η ογκώδης Bu^t είναι σε *trans* θέση προς τον υποκαταστάτη της θέσης α.

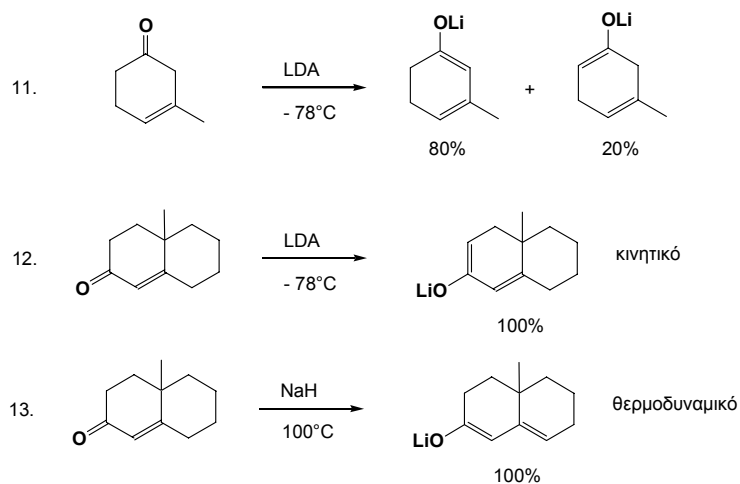
Η αποπρωτονίωση γίνεται σε χαμηλή θερμοκρασία (συνήθως -78°C) με προσθήκη της κετόνης στο διάλυμα της βάσης και όχι το αντίστροφο και τα διαλύματα των ενολικών που προκύπτουν χρησιμοποιούνται αμέσως, στην ίδια θερμοκρασία, με προσθήκη της αλδεΐδης, ή γενικότερα του ηλεκτρονιόφιλου. Πρέπει να αναφερθεί εδώ ότι προκειμένου να διατηρηθεί η στερεοχημεία του ενολικού πρέπει να αποφευχθεί η παρουσία περισσειας κετόνης στο περιβάλλον της αντίδρασης επειδή αυτή μπορεί να λειτουργήσει ως πηγή πρωτονίων, εγκαθιστώντας έτσι ένα μηχανισμό θερμοδυναμικής εξισορρόπησης (Σχήμα 15).

Επίσης εξισορρόπηση μπορεί να προέλθει και μέσω μιας αντιστρεπτής αλδολικής προσθήκης στην ίδια την καρβονυλική ένωση.



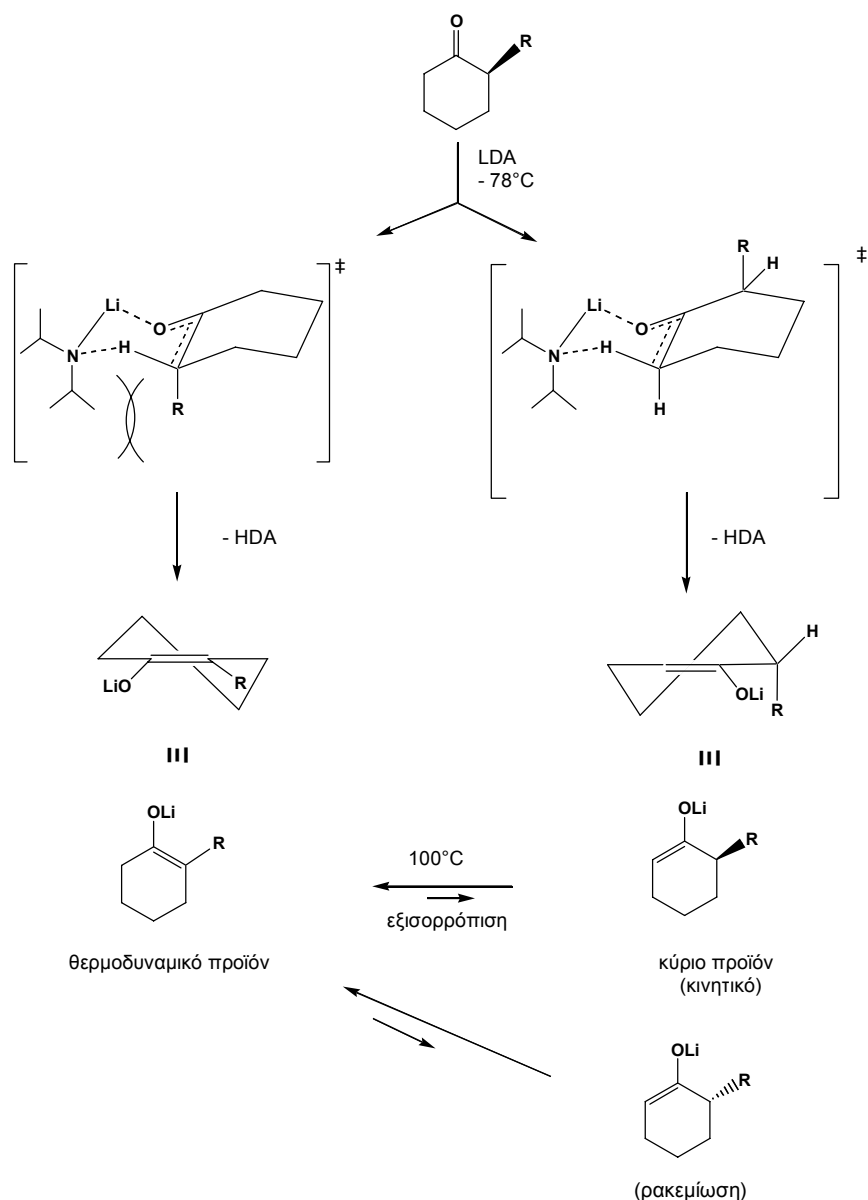
Σχήμα 15. Παρουσία κετόνης (πηγή πρωτονίων) προκαλείται σταδιακή μετατροπή του κινητικού μίγματος ενολικών σε θερμοδυναμικό.





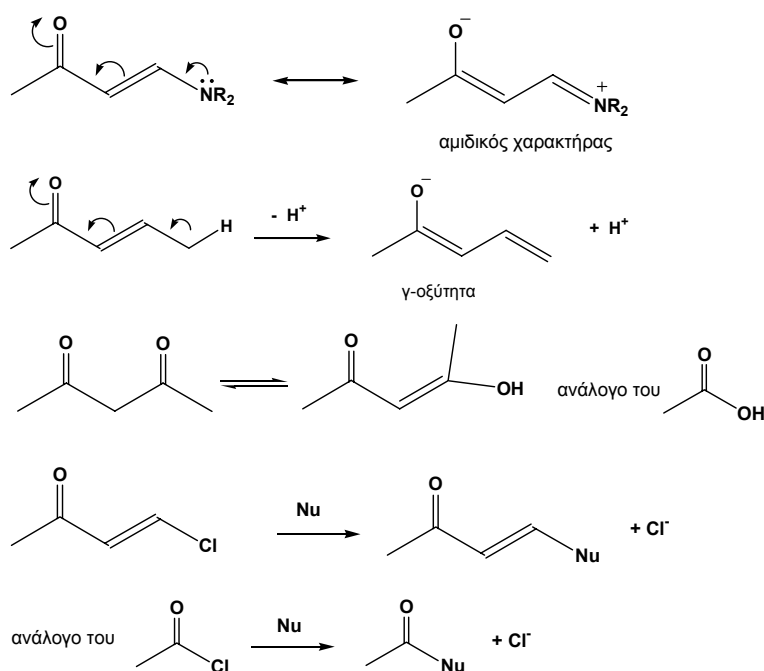
Πίνακας 1. Παραδείγματα τοποεκλεκτικού σχηματισμού λιθιοενολικών από διάφορες άκυκλες ή κυκλικές κετόνες με κινητική ή θερμοδυναμική επίδραση ισχυρής βάσης.

Σύγκριση των παραδειγμάτων 1-3 του πίνακα 1 δείχνει τη βελτίωση της κινητικής προτίμησης προς το λιγότερο υποκατεστημένο ισομερές ενολικό, με την αύξηση της στερεοχημικής παρεμπόδισης. Στα παραδείγματα 4-8 εμφανίζεται το ίδιο φαινόμενο για τις κυκλοεξανόνες και μπορεί να εξηγηθεί με βάση το μοντέλο Ireland όπως φαίνεται στο σχήμα 16.



Σχήμα 16. Εξειδίκευση του κινητικού μοντέλου Ireland στις υποκατεστημένες κυκλοεξανόνες. Κινητικά ευνοείται το λιγότερο υποκατεστημένο στο διπλό δεσμό τοποϊσομερές.

Τα παραδείγματα 9, 10, 12 αφορούν α-ενόνες και η τοποεκλεκτικότητα αφορά την αποπρωτονίωση από α- είτε γ- θέση ως προς το καρβονύλιο. Η αυξημένη οξύτητα των γ-πρωτονίων στις α-ενόνες οφείλεται στην αλληλική τοποθέτηση του γ-υδρογόνου που δίνει τη δυνατότητα σταθεροποίησης του καρβανιόντος με μεταφορά φορτίου προς τον διπλό δεσμό και μέσω αυτού τελικά στο καρβονυλικό οξυγόνο. Το φαινόμενο είναι γενικό και ισοδυναμεί με επέκταση της επιρροής της καρβονυλομάδας και σε πιο απομακρυσμένες θέσεις εφόσον παρεμβάλλονται διπλοί δεσμοί σε συζυγία (ουσιαστικά ένθετες βινυλομάδες). (Σχήμα 17) .

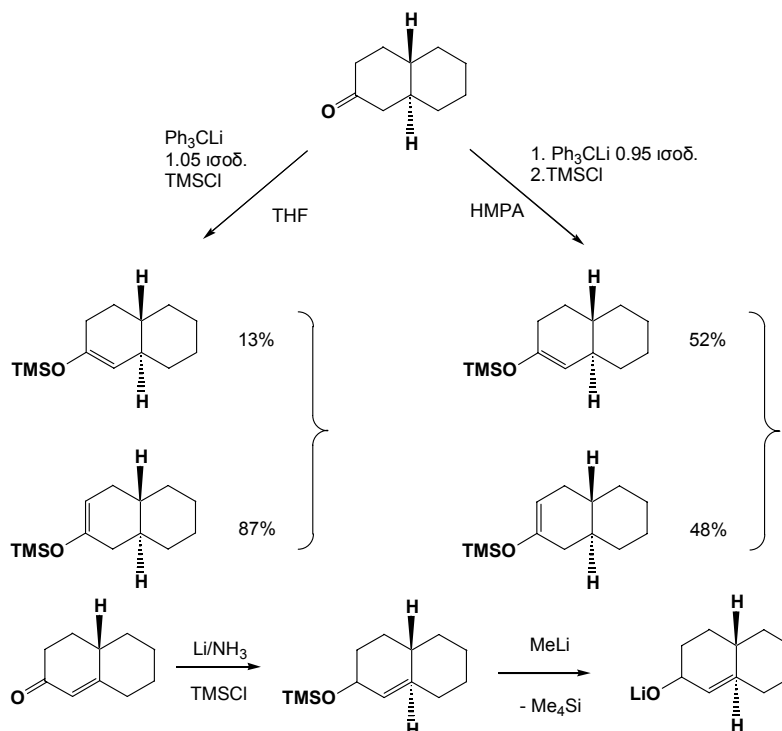


Σχήμα 17. Το φαινόμενο της βινυλικής ομολογίας και η γ-οξύτητα των α-ενονών.

Παρά την αυξημένη οξύτητα των γ-θέσεων κινητικά ευνοείται η εκδήλωση της α-οξύτητας και μόνο σε συνθήκες εξισορρόπησης σχηματίζεται το γ-ενολικό (παράδειγμα 13).

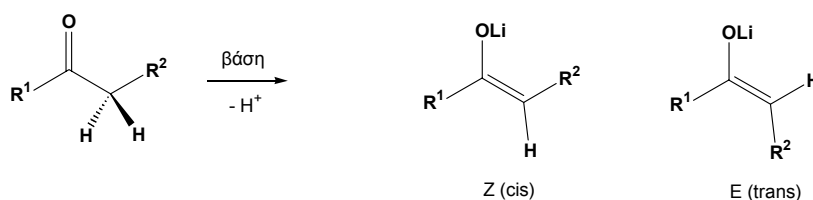
Στο παράδειγμα 11 η κατάσταση είναι διαφορετική και η αλλυλική θέση ενεργοποιείται από την παρουσία του διπλού δεσμού και την συνεπακόλουθη δημιουργία συζυγιακού συστήματος ενώ στην εναλλακτική α-θέση οι διπλοί δεσμοί θα ήταν απομονωμένοι.

Η τοποεκλεκτική αποπρωτονίωση που προαναφέρθηκε δεν είναι πάντοτε υψηλού βαθμού όπως φαίνεται στα παραδείγματα του πίνακα 1 είναι επίσης δυνατό ένα ισομερές να μη μπορεί να παραχθεί επαρκώς καθαρό ούτε με κινητικές ούτε με θερμοδυναμικές συνθήκες. Για τέτοιες περιπτώσεις έχουν αναπτυχθεί μεθοδολογίες όπως αυτή που φαίνεται στο σχήμα 18. Στο συγκεκριμένο παράδειγμα χρησιμοποιείται κυκλική κετόνη επειδή η στερεοχημεία του ενολικού είναι δεδομένη (trans) και απομονώνεται έτσι η τοποεπιλογή του παραδείγματος. Ο ρόλος του TMSCl είναι να λειτουργήσει ως παγίδα των ενολικών μετατρέποντας τα σε αδρανείς σιλυλαιθέρες που δεν συμμετέχουν στις ενολικές ισορροπίες σε αλκαλικό περιβάλλον. Όσον αφορά το αναγωγικό στάδιο με το μεταλλικό λίθιο η δημιουργούμενη trans στερεοχημεία στην ένωση των δακτυλίων αντανακλά τη μεγαλύτερη σταθερότητα του trans έναντι του cis συστήματος δεκαλίνης και δεν αφορά την τοποεπιλογή του ενολικού.

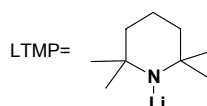
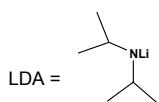


Σχήμα 18. Ενολικά ιόντα μπορούν να προκύψουν και από α-ενόνες σε δυο στάδια με αναγωγή τύπου Birch παρουσία TMSCl και διάσπαση του αλλυλαιθέρα με οργανομεταλλικό αντιδραστήριο.

Τέλος, η διάσπαση του σιλυλαιθέρα γίνεται με πυρηνόφιλη προσβολή του οργανομεταλλικού στο πυρίτιο και θραύση του δεσμού Si—O ώστε γενικώς διατηρείται η στερεοχημεία περί το διπλό δεσμό (στη προκειμένη περίπτωση η στερεοχημεία είναι δεδομένη trans).



| | R ¹ | R ² | βάση | Z | E |
|----|-----------------|----------------|------|----|----|
| 1. | Et | Me | LDA | 23 | 77 |
| 2. | Et | Me | LTMP | 14 | 86 |
| 3. | iPr | Me | LDA | 37 | 63 |
| 4. | Me | Ph | LDA | 7 | 93 |
| 5. | Me | Ph | LTMP | 3 | 97 |
| 6. | ^t Bu | Me | LDA | 98 | 2 |
| 7. | ^t Bu | Me | LTMP | 95 | 5 |



Πίνακας 2. Παραδείγματα cis- trans στερεοεκλεκτικότητας κατά το σχηματισμό ενολικών ιόντων με αποπρωτονίωση α-υποκατεστημένων κετονών από λιθιοαμιδικές βάσεις.

Cis-trans στερεοεκλεκτική σύνθεση ενολικών με α-αποπρωτονίωση κετονών.

Όπως ήδη αναφέρθηκε οι α-μεθυλενοκετόνες μπορούν να δώσουν cis είτε trans ενολικά. Υπό θερμοδυναμικές συνθήκες (εξισορρόπηση) το σταθερότερο ενολικό είναι το cis-ενολικό στο οποίο ο υποκαταστάτης είναι cis στο μικρό οξυγόνο και trans στον ογκώδη υποκαταστάτη του καρβονυλίου. Η θερμοδυναμική εκλεκτικότητα προς cis (z) ενολικό ποικίλει ανάλογα με τις ομάδες και πάντως δεν είναι υψηλή συνήθως.

Καλύτερες εκλεκτικότητες μπορούν να επιτευχθούν κατά την κινητική αποπρωτονίωση (όσο το δυνατό μακρύτερα από την ισορροπία) όπου όμως το λαμβανόμενο προϊόν είναι το ασταθέστερο trans ενολικό στο οποίο οι δυο υποκαταστάτες (R^1 , R^2 πίνακας 2) κατέχουν θέσεις cis περί το διπλό δεσμό του ενολικού.

Η κινητική προτίμηση (χαμηλή θερμοκρασία, ογκώδης βάση, αποπρωτικό περιβάλλον) ερμηνεύεται με το μοντέλο Ireland όπως προαναφέρθηκε και προβλέπει ότι το κινητικό ενολικό θα είναι το trans στις περισσότερες περιπτώσεις εκτός από τις κετόνες που φέρουν στο καρβονύλιο έναν εξαιρετικά ογκώδη υποκαταστάτη. Κατά την περίπτωση αυτή (παραδείγματα 6,7 πίνακας 2) το κινητικό προϊόν είναι το cis, το ίδιο με το θερμοδυναμικό δηλαδή.

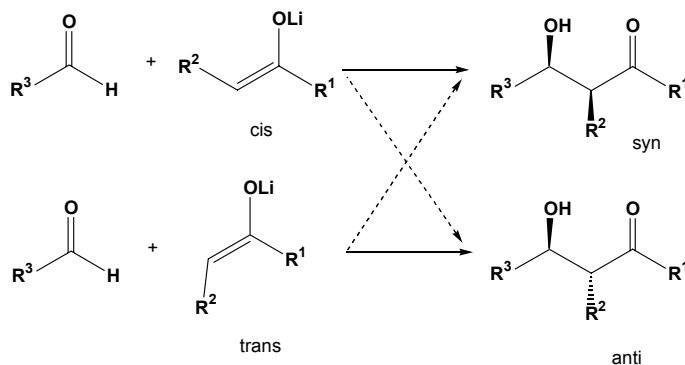
Αυτό συμβαίνει επειδή η $A_{1,2}$ αλληλική παρεμπόδιση (R^1 , R^2 cis στο διπλό δεσμό) είναι πολύ μεγάλη και αποκτά κυρίαρχο ρόλο στη MK, έναντι της 1,3-διαξονικής αλληλεπίδρασης που κατευθύνει προς το cis –ενολικό (Σχήμα 14).

Για την ^tBu ομάδα (και άλλες παρόμοιες) η $A_{1,2}$ τάση είναι τόσο μεγάλη ώστε δεν αντισταθμίζεται με αύξηση της αντίρροπης 1,3-διαξονικής τάσης με χρήση της ογκωδέστερης, πιο εκλεκτικής βάσης LTMP (παραδείγμα 7, πίνακας 2). Για μικρότερες από την ^tBu ομάδες η βελτίωση της κινητικής επιλογής του trans ενολικού, αντικαθιστώντας τη βάση LDA με την LTMP είναι εμφανής στα παραδείγματα 1,2 και 4,5 του πίνακα 2.

Στερεοεκλεκτικότητα syn / anti κατά τις κατευθυνόμενες αλδολικές αντιδράσεις. Μεταβατικές καταστάσεις Traxler- Zimmerman.

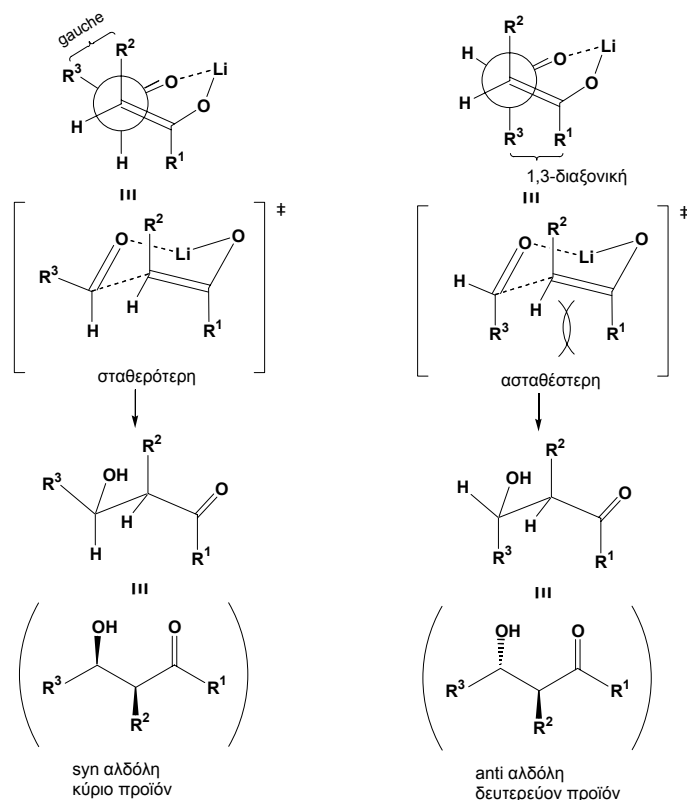
Οι δυο διαστερομερείς αλδόλες syn / anti που προκύπτουν εν γένει από την πυρηνόφιλη προσβολή προσχηματισμένου ενολικού επί μιας αλδεΐδης έχει βρεθεί ότι σχηματίζονται σε αναλογίες που επηρεάζονται από τη στερεοχημεία του ενολικού πυρηνόφιλου. Συγκεκριμένα, τα cis ενολικά έχει παρατηρηθεί ότι δίνουν κυρίως syn αλδόλες και επειδή τα cis ενολικά είναι και τα θερμοδυναμικά ενολικά που παρασκευάζονται και διατηρούνται ευκολότερα, απλουστευτικά συμπεραίνεται ότι τα συνήθη αλδολικά προϊόντα

είναι syn (ή θρεο-) στερεοχημείας. Συμπληρωματικά έχει βρεθεί ότι τα trans-ενολικά που συνήθως είναι τα κινητικά ενολικά σχηματίζουν κυρίως αντί αλδολικά προϊόντα (Σχήμα 19). Επειδή ο σχηματισμός αλδόλης είναι γενικά μια πολύ ταχεία αντίδραση οι προαναφερθέντες συσχετισμοί (Σχήμα 19) πρέπει να ερμηνευθούν ως κινητικές διαστεροεπιλογές και με επιχειρήματα που αναφέρονται στις δυο εναλλακτικές MK.



Σχήμα 19. Οι συσχετίσεις cis ενολικό / syn αλδόλη και trans ενολικό/ anti αλδόλη (κατευθυνόμενη αλδολική αντίδραση).

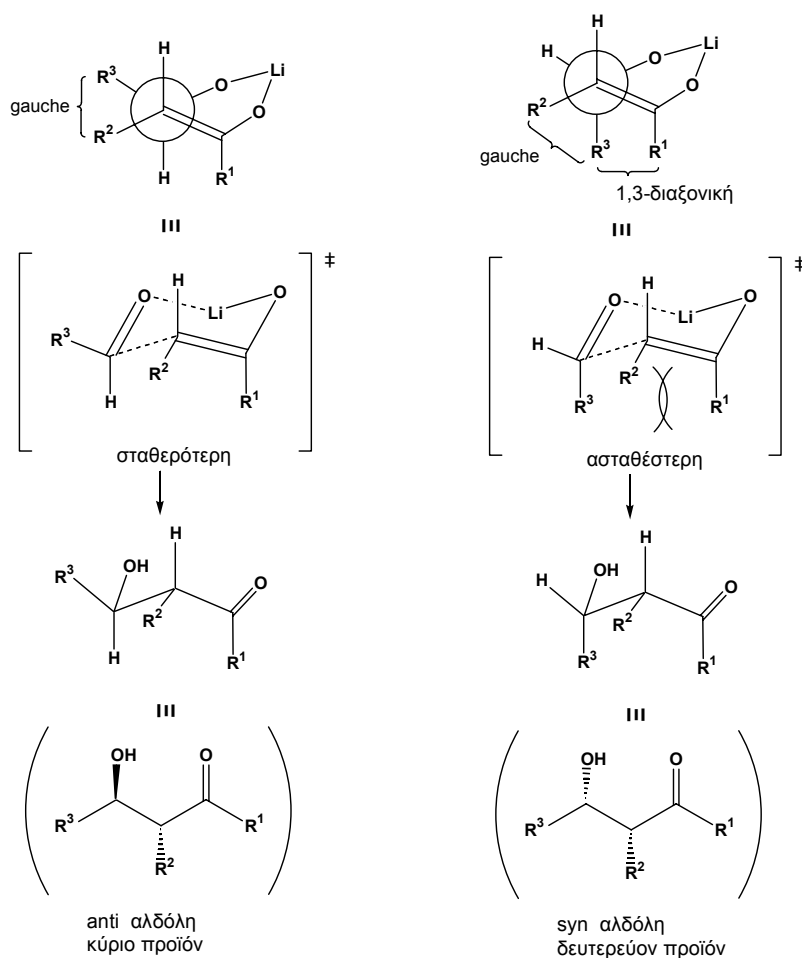
Για τις περισσότερες προσθήκες ικανοποιητική εξήγηση / πρόβλεψη παρέχεται από το μοντέλο Traxler- Zimmerman του εξαμελούς δακτυλίου (Σχήμα 20, 21) με πτύχωση παρόμοια με αυτή του κυκλοεξανίου. Η βασική ιδέα είναι ότι το μεταλλικό κατιόν (π.χ. Li) είναι συμπλεγμένο με τα δυο οξυγόνα και συγκρατεί τα δυο μόρια σε απόσταση σχηματισμού δεσμού, ενώ τα δυο επίπεδα π-συστήματα (του ενολικού και του αλδεϋδικού καρβονυλίου) προσεγγίζουν παράλληλα και οι υποκαταστάτες λαμβάνουν θέσεις παρόμοιες με τις αξονικές και ισημερινές θέσεις του κυκλοεξανικού ανακλίντρου. Η αλδεϋδη μπορεί να προσεγγίσει με την μια ή την άλλη πλευρά της και να σχηματίσει δυο εναλλακτικές MK οι οποίες είναι διαστερομερείς και διαφορετικής ενέργειας. Η διαφορετική σταθερότητα των δυο MK προκαλείται από την αμοιβαία παρεμπόδιση των ομάδων R¹, R², R³.



Σχήμα 20. Στα cis ενολικά η MK που οδηγεί στην syn αλδόλη είναι σταθερότερη και η syn αλδόλη είναι το κύριο προϊόν.

Η MK που οδηγεί στην αντί αλδόλη αποσταθεροποιείται από την έντονη 1,3-διαξονική αλληλεπίδραση των R¹,R³ ενώ η MK που οδηγεί στη syn αλδόλη αντί της 1,3-διαξονικής εμφανίζει την ασθενέστερη gauche (συγκλινή) αλληλεπίδραση μεταξύ των ομάδων R²,R³ και είναι συνεπώς σταθερότερη.

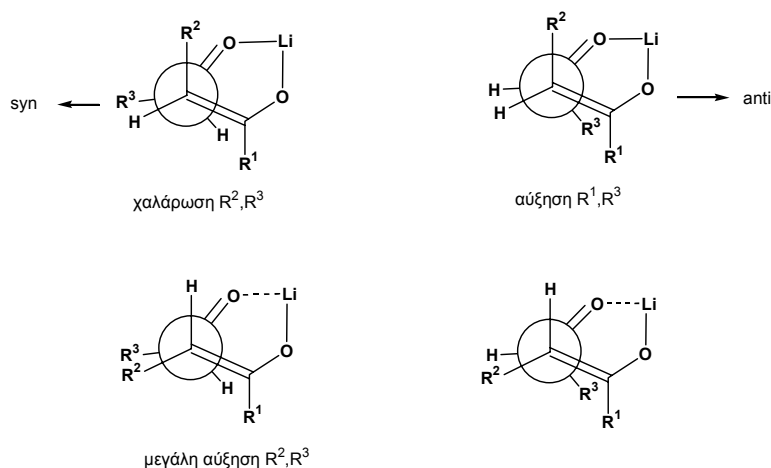
Τα trans ενολικά (κινητικά ενολικά) αντιθέτως προστιθέμενα σε αλδεΐδες παράγουν κυρίως anti-αλδόλες. Οι σχετικές MK είναι ανάλογες με αυτές των cis-ενολικών και η καθοριστική αλληλεπίδραση είναι πάλι η 1,3-διαξονική των υποκαταστατών R¹,R³ και όταν εμφανίζεται αποσταθεροποιεί την MK και καθιστά το προϊόν της δευτερεύον. Για τα trans ενολικά η αποσταθεροποίηση εμφανίζεται στην MK η οποία παράγει το syn- προϊόν, ώστε το κύριο προϊόν είναι η anti αλδόλη (Σχήμα 21).



Σχήμα 21. Στα trans ενολικά η MK που οδηγεί στην αντι αλδόλη είναι η σταθερότερη και η αντι αλδόλη είναι το κύριο προϊόν.

Η συσχέτιση cis-ενολικό / syn-αλδόλη και trans-ενολικό / αντι- αλδόλη ισχύει γενικά για όλα τα R¹, R³ και η διαστεροεκλεκτικότητα αυξάνεται όσο ογκωδέστερες είναι οι ομάδες R¹, R³ και ανεξάρτητα από τη R² υπό την προϋπόθεση ότι δεν είναι πολύ ογκώδης. Εάν η ομάδα R² είναι πολύ μεγάλη τότε οι gauche αλληλεπιδράσεις που προκαλεί η ομάδα αυτή, μπορεί να γίνουν πολύ μεγάλες και συγκρίσιμες με τις 1,3-διαξονικές ώστε η εκλεκτικότητα μειώνεται (ή μπορεί ακόμη και να αναστραφεί).

Μια δεύτερη γενική διαπίστωση είναι ότι οι syn αλδόλες σχηματίζονται με μεγαλύτερη εκλεκτικότητα απ' ότι οι αντι. Τα μοντέλα Traxler- Zimmerman που προαναφέρθηκαν δεν προσφέρουν εξήγηση για το γεγονός. Προφανώς χρειάζεται ένα μοντέλο που να δικαιολογεί εντονότερες R¹, R³ παρεμποδίσεις και χαλαρότερες R², R³ παρεμποδίσεις, όπως π.χ. ένα παραμορφωμένο κυκλοεξάνιο ή ένας λουτήρας όπως το μοντέλο Evans. (Σχήμα 22)

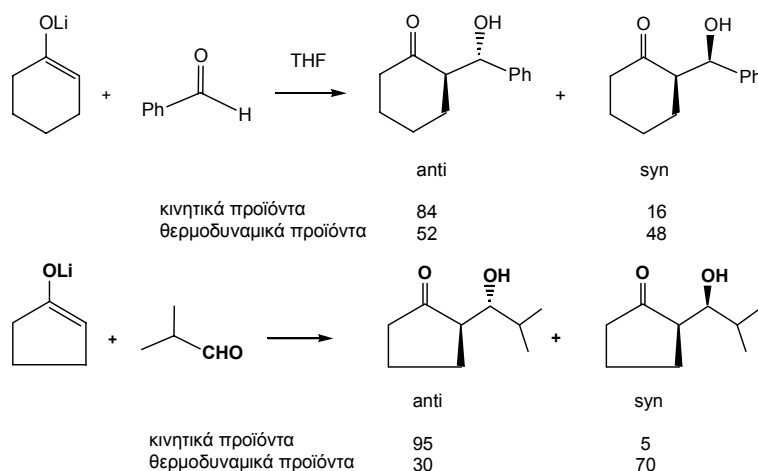


Σχήμα 22. Εναλλακτικό μοντέλο (στρέβλωση του δακτυλίου) για την εξήγηση της γενικά καλύτερης *syn* εκλεκτικότητας των *cis* ενολικών έναντι της *anti*-εκλεκτικότητας των *trans*-ενολικών. Μοντέλο Evans.

Κυκλικές κετόνες, θερμοδυναμικό αλδολικό μίγμα.

Στις κυκλικές κετόνες με πενταμελείς και εξαμελείς δακτυλίους η μοναδική εφικτή γεωμετρία για το ενολικό είναι η *trans* και τα αναμενόμενα προϊόντα θα ήταν κυρίως *anti*-αλδόλη σύμφωνα με όσα αναφέρθηκαν για τις άκυκλες κετόνες. Αυτό παρατηρείται πράγματι αλλά συχνά η *anti* εκλεκτικότητα είναι χαμηλή ή ακόμη η *anti* αλδόλη δεν είναι το κύριο προϊόν. Αυτό οφείλεται στην ευκολία με την οποία λειτουργεί η αλδολική διάσπαση σε τέτοια συστήματα, και οδηγεί σε αλλοίωση της αρχικής κινητικής *anti*-εκλεκτικότητας μέσω της θερμοδυναμικής εξισορρόπησης (Σχήμα 23).

Για τα ενολικά της κυκλοεξανόνης η στερεοεπιλογή ασκείται μέσω του στερεοηλεκτρονικού φαινομένου της αξονικής προσβολής του ενολικού (γεωμετρία ημιανακλίντρου) από το ηλεκτρονιόφιλο καρβονύλιο της αλδεΐδης.



Σχήμα 23. Η αντίστροφη αλδολική (αλδολική διάσπαση) γίνεται ιδιαίτερα εύκολα στην περίπτωση των κυκλικών κετονών και συχνά οι αλδόλες προκύπτουν ως θερμοδυναμικής αναλογίας μίγμα,