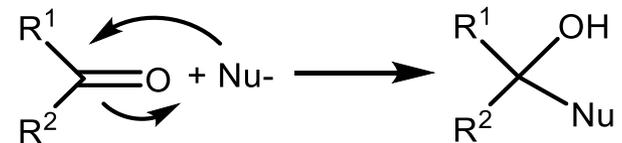


REAZIONI DI COMPOSTI CARBONILICI: ADDIZIONI NUCLEOFILE AL CARBONILE

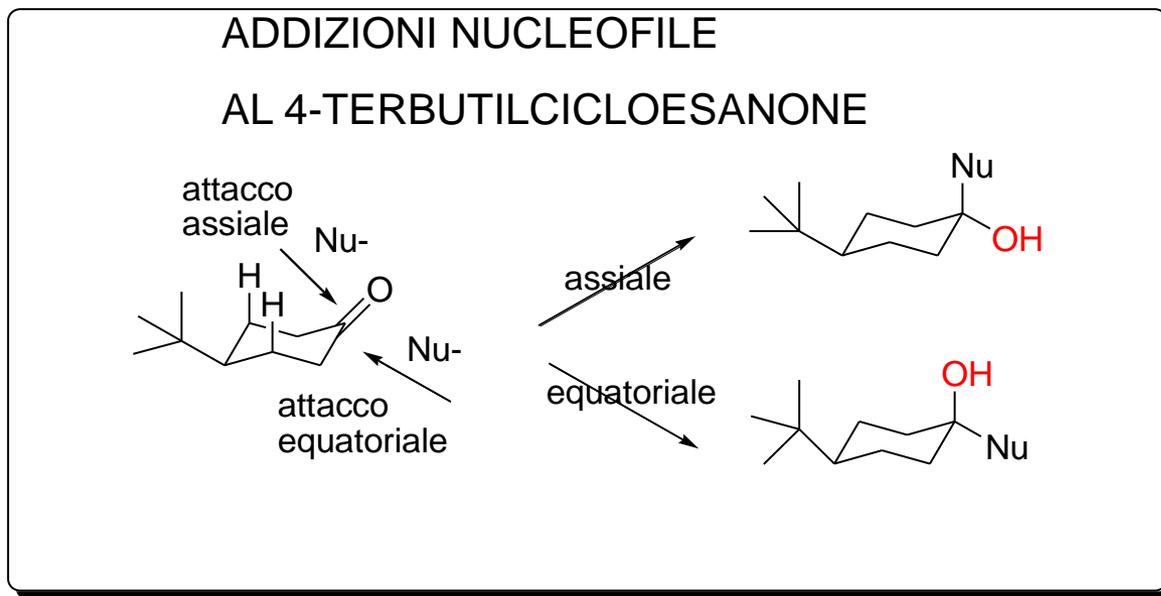


ADDIZIONI DIASTEREOSELETTIVE AL C=O CONTROLLO DELLA STEREOCHIMICA RELATIVA

- COMPOSTI CARBONILICI CICLICI: **CONTROLLO CONFORMAZIONALE** DELLA STEREOCHIMICA RELATIVA.
- COMPOSTI CARBONILICI ACICLICI: CONTROLLO DELLA STEREOCHIMICA RELATIVA DA SUBSTRATO α -CHIRALE. MODELLO DI FELKIN AHN

REAZIONI AL C sp^2 DI COMPOSTI CICLICI – CONTROLLO CONFORMAZIONALE

NO CHIRALITA' NEL COMPOSTO DI PARTENZA
CONTROLLO CONFORMAZIONALE =
IL CICLO CREA DUE FACCE NON EQUIVALENTI

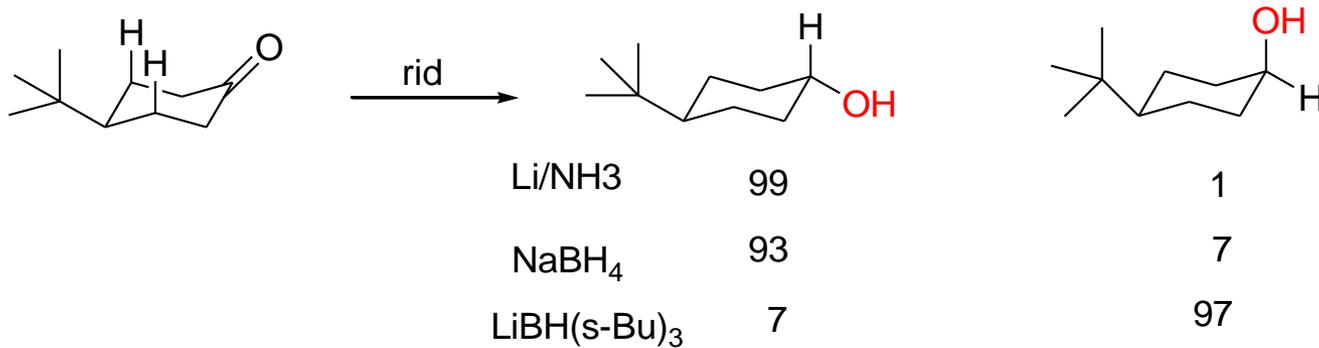


Nucleofili poco ingombrati: NaBH_4 , LiAlH_4 ($\text{Nu} = \text{H}^-$) PREFERITO L'ATTACCO ASSIALE, CHE PORTA AL PRODOTTO PIU' STABILE

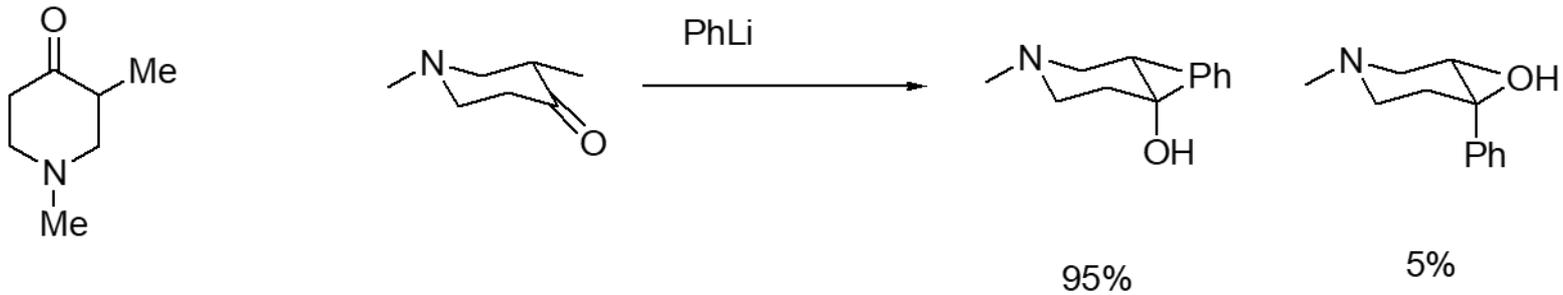
Nucleofili ingombrati: $\text{LiB}(\text{s-Bu})_3\text{H}$, RMgX PREFERITO L'ATTACCO EQUATORIALE, MENO IMPEDITO STERICAMENTE

REAZIONI AL C sp^2 DI COMPOSTI CICLICI – CONTROLLO CONFORMAZIONALE

NO CHIRALITA' NEL COMPOSTO DI PARTENZA



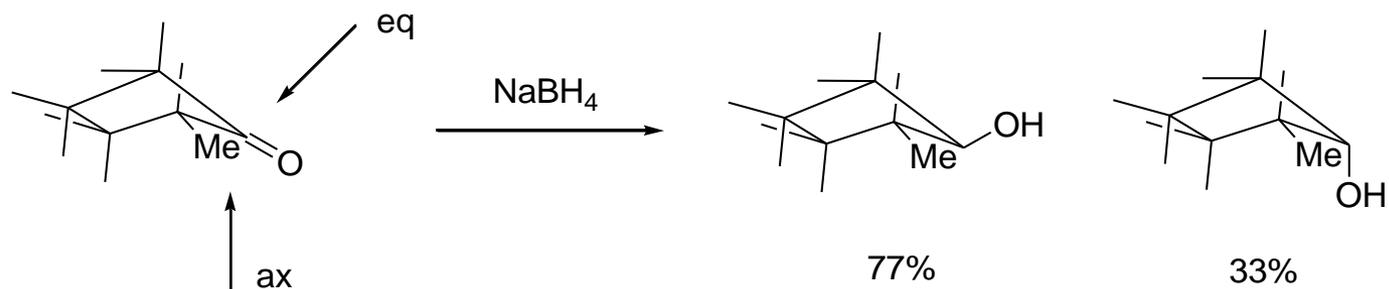
CHIRALITA' NEL COMPOSTO DI PARTENZA



IL CONTROLLO E' SEMPRE CONFORMAZIONALE, NON DEL CENTRO CHIRALE

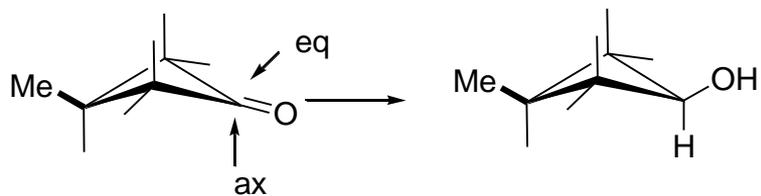
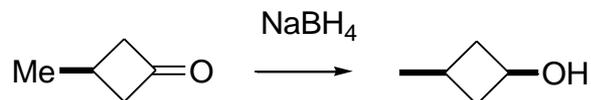
REAZIONI AL C sp^2 DI COMPOSTI CICLICI – CONTROLLO CONFORMAZIONALE

CICLOPENTANONI



maggior flessibilità conformazionale \implies Prodotto più stabile
minore controllo della stereoselettività

CICLOBUTANONI



Prodotto più stabile

REAZIONI DI COMPOSTI CARBONILICI

2. COMPOSTI CARBONILICI ACICLICI

CONTROLLO DELLA STEREOCHIMICA RELATIVA
da substrato chirale diastereotopico

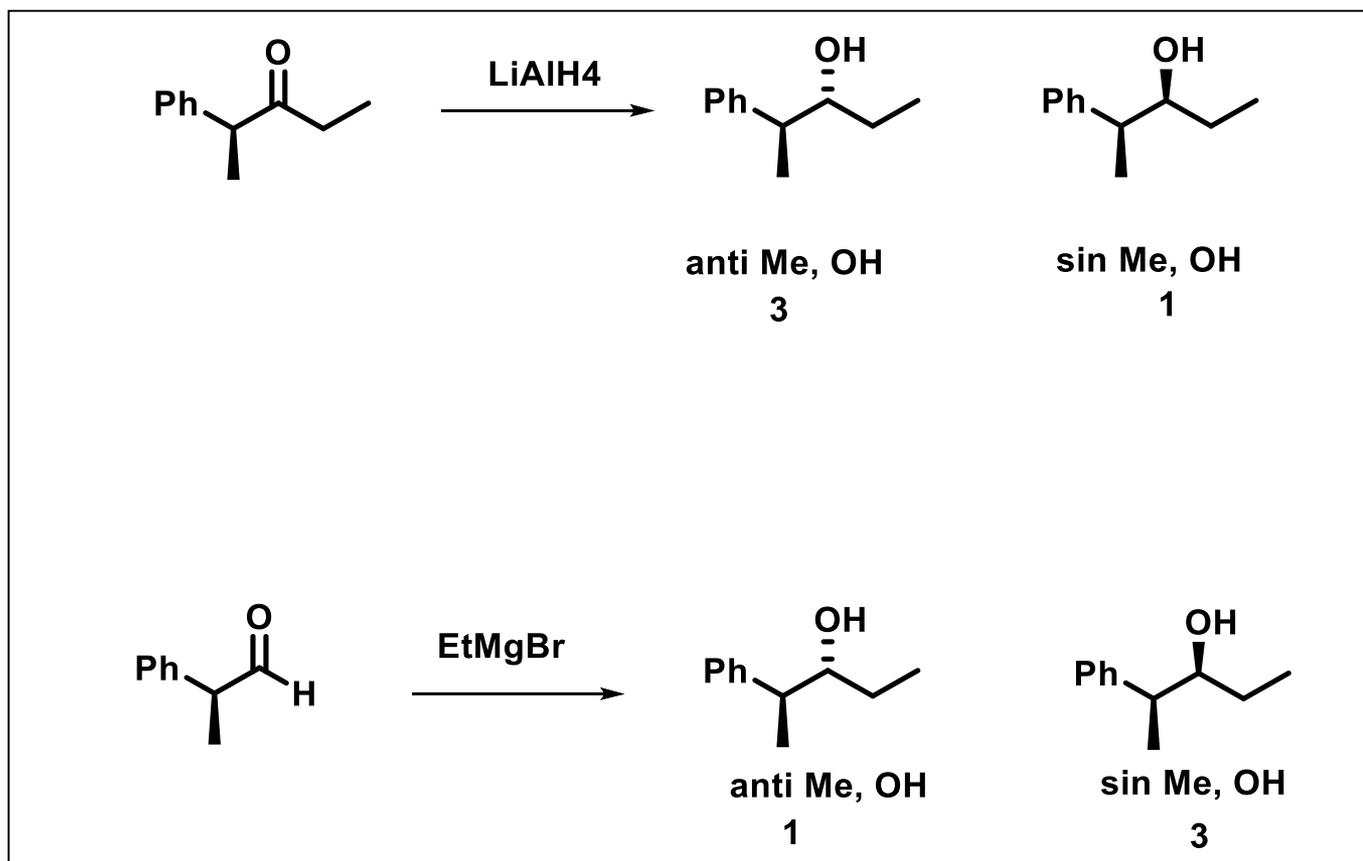
**CONTROLLO DEL SUBSTRATO (centro chirale in
alfa al C=O)**

REAZIONI DI COMPOSTI ACICLICI

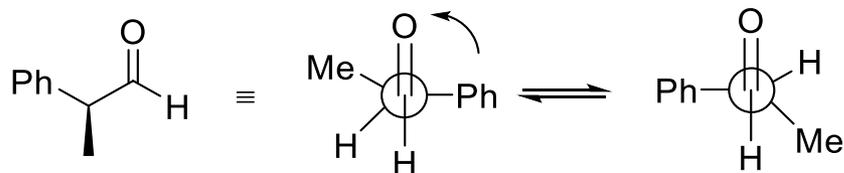
CONTROLLO DEL SUBSTRATO

ADDIZIONI NUCLEOFILICHE A COMPOSTI CARBONILICI α -CHIRALI.

INDUZIONE ASIMMETRICA 1,2

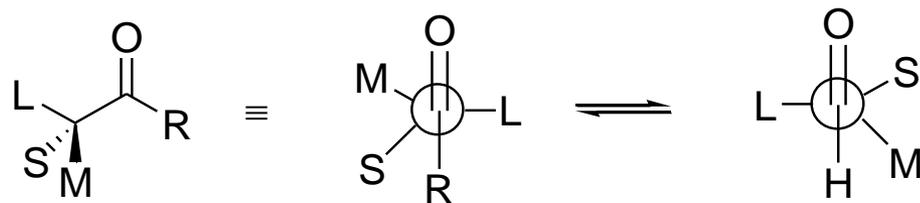


CONFORMAZIONE DI UN'ALDEIDE CHIRALE



Proiezione di Newman delle conformazioni più significative

Conformazioni a più bassa energia di un composto carbonilico

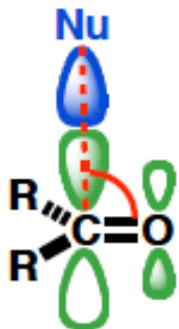


L: Large (es Ph, tBu)

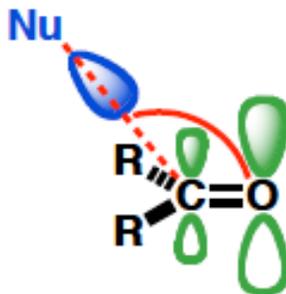
M: Medium (es Me)

S: Small (es H)

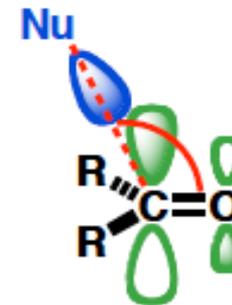
Traiettoria di Bürgi - Dunitz



90°: Massima sovrapposizione orbitale e massima repulsione fra Nu (HOMO) e π^* del carbonile (LUMO)

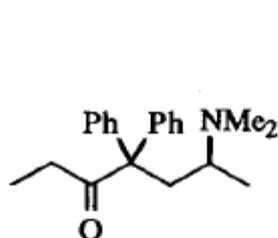


Angolo $>120^\circ$: minima repulsione ma minima sovrapposizione orbitale

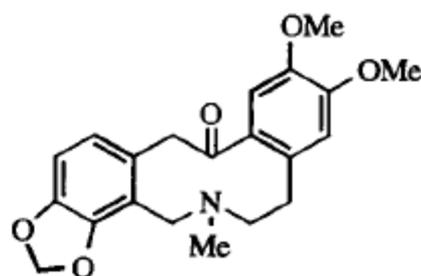


Compromesso:
Angolo di Bürgi Dunitz
107°

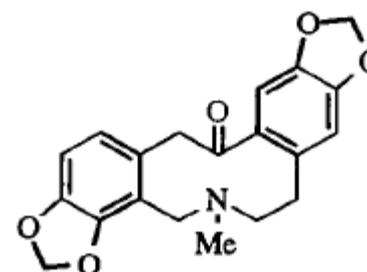
Traiettorie di Bürgi - Dunitz



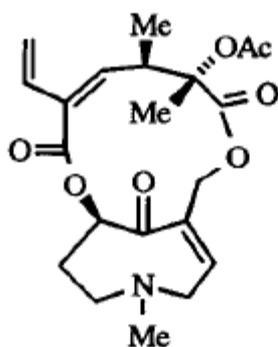
A: methadone



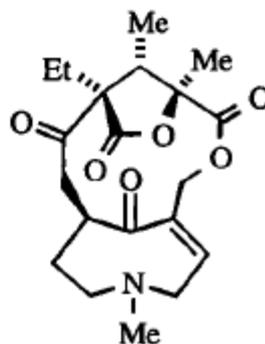
B: cryptopine



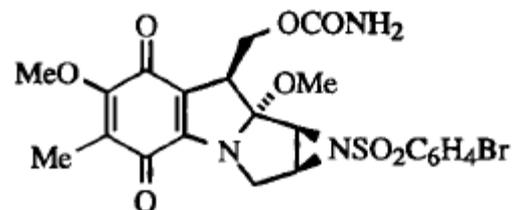
C: protopine



D: clivorine



E: retusamine



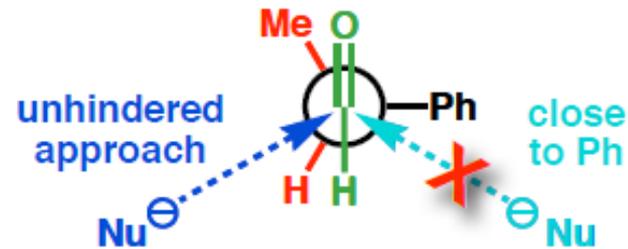
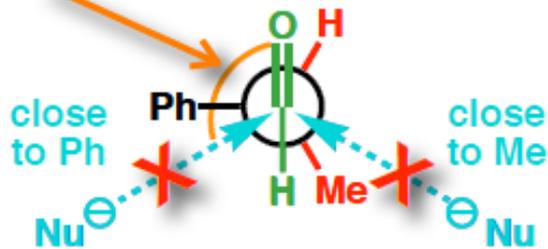
F: *N*-brosylmitomycin A

Figure 4.5. Compounds whose X-ray structures provided the basis for the “Bürgi-Dunitz” trajectory.

Modello di Felkin Ahn

- Ci sono 4 possibili traiettorie di attacco del nucleofilo alle conformazioni più favorite che seguono l'angolo di Bürgi-Dunitz
- Tre di queste sono sfavorite da interazioni steriche fra il Nu e il Ph o il Me
- Perciò un solo distereoisomero è favorito, che è quello che si origina dall'attacco del Nu dalla parte di H, il gruppo più piccolo.

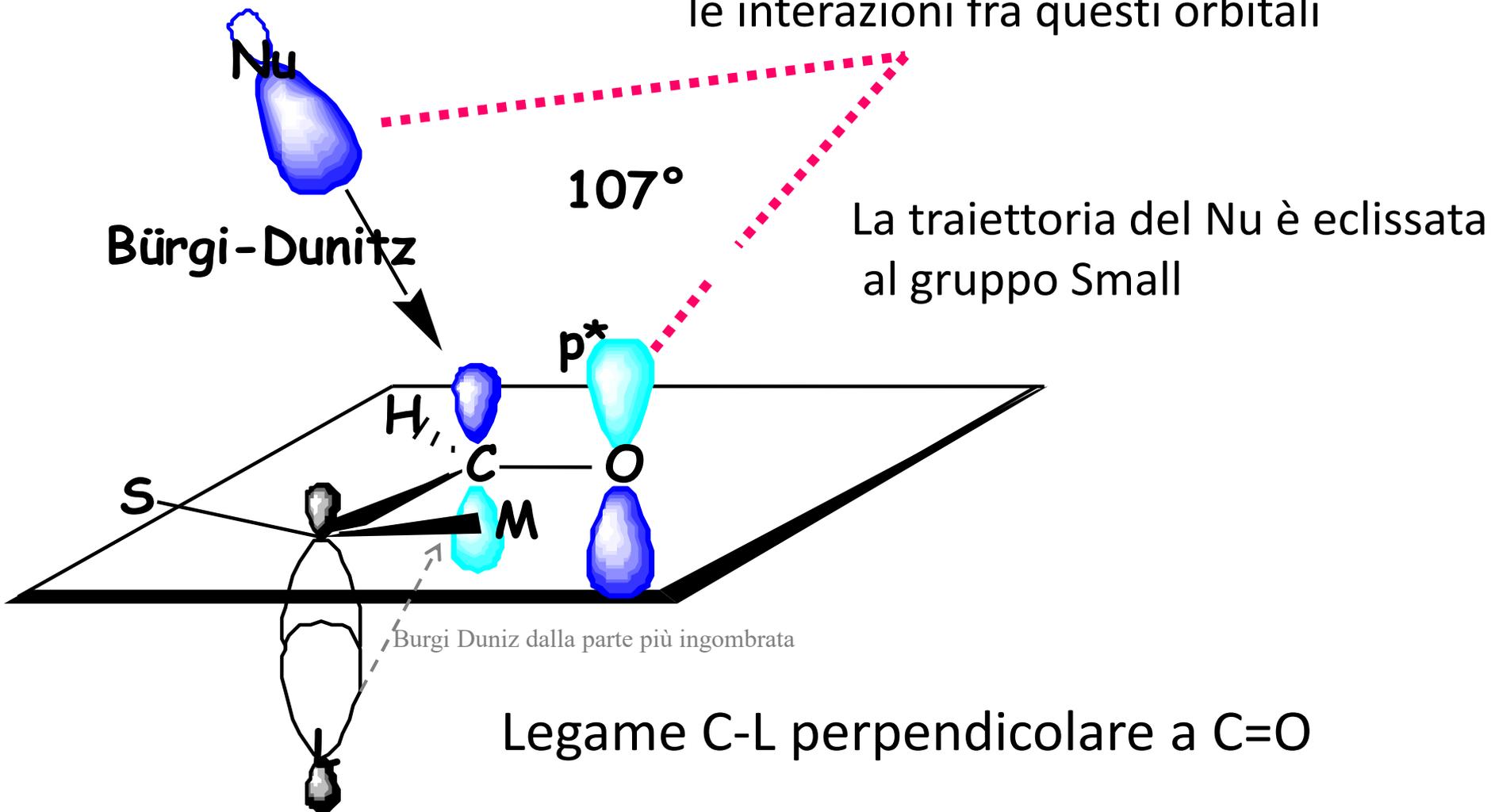
Bürgi-Dunitz
angle: 107°



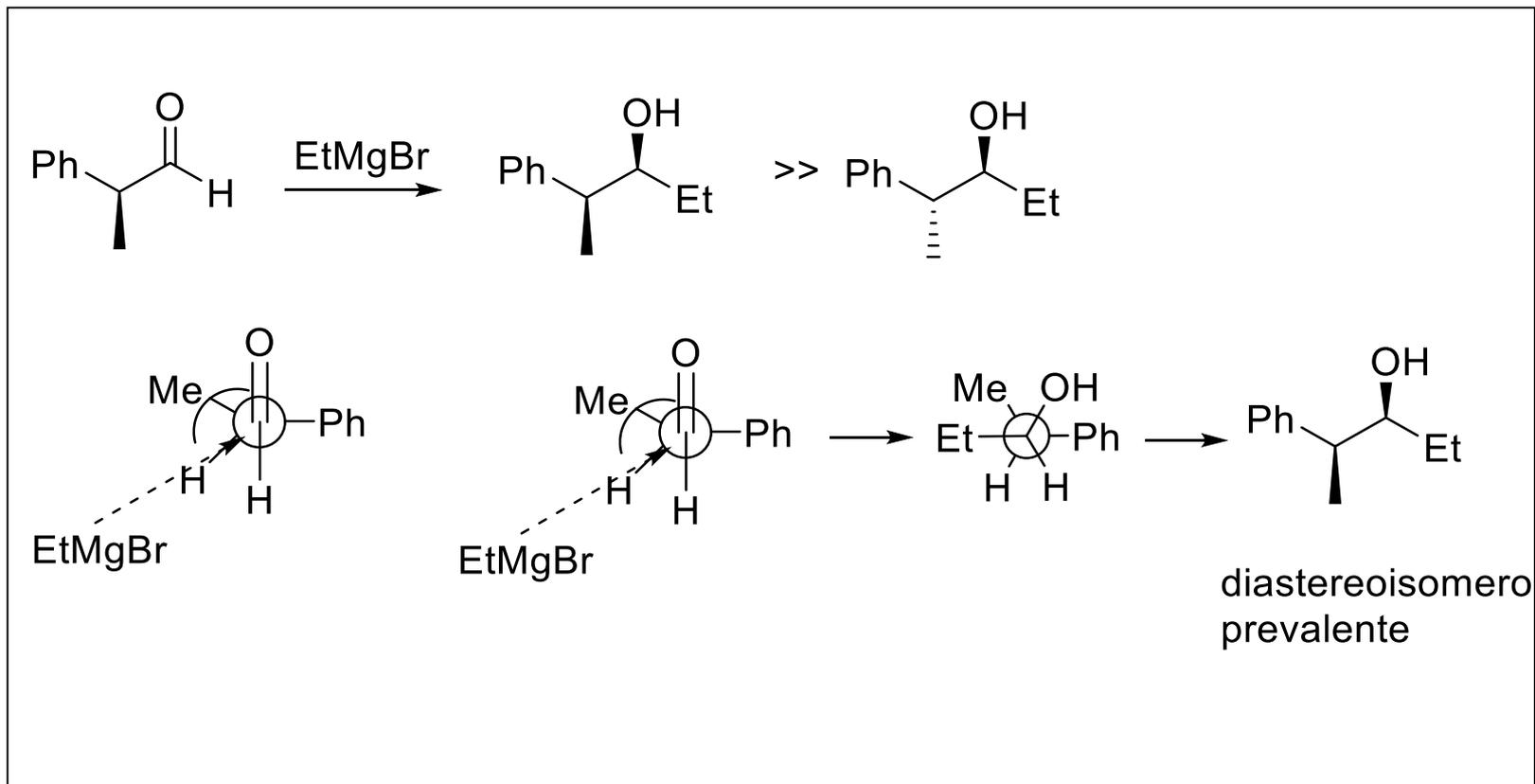
Modello di Felkin Ahn

Da lavoro computazionale (Houk)

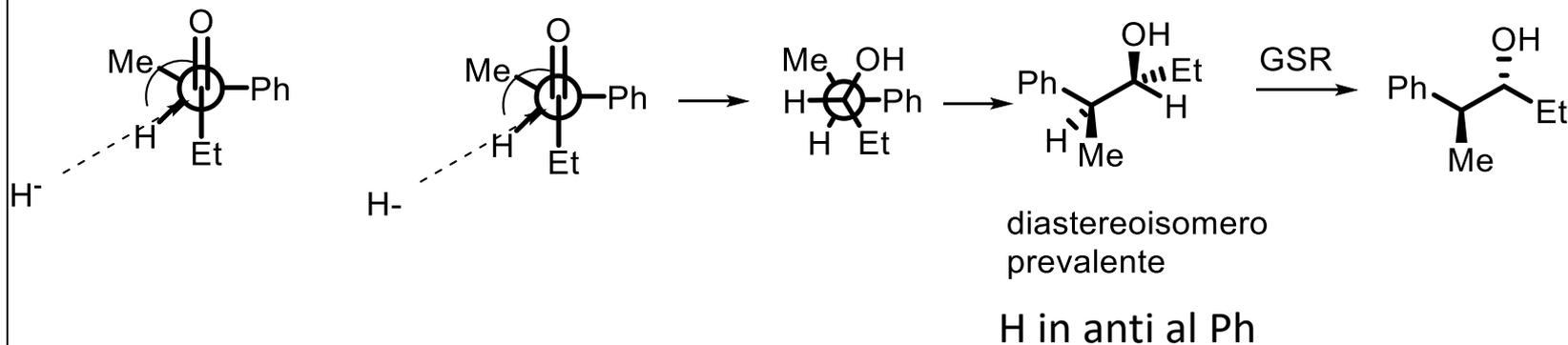
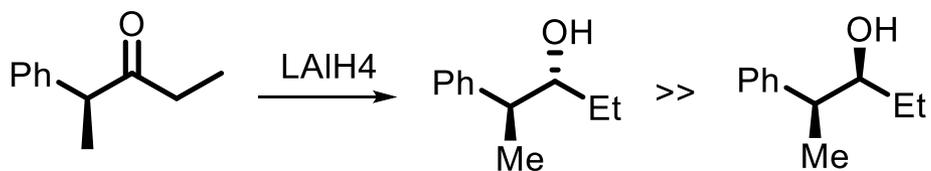
L'angolo di 107° minimizza
le interazioni fra questi orbitali



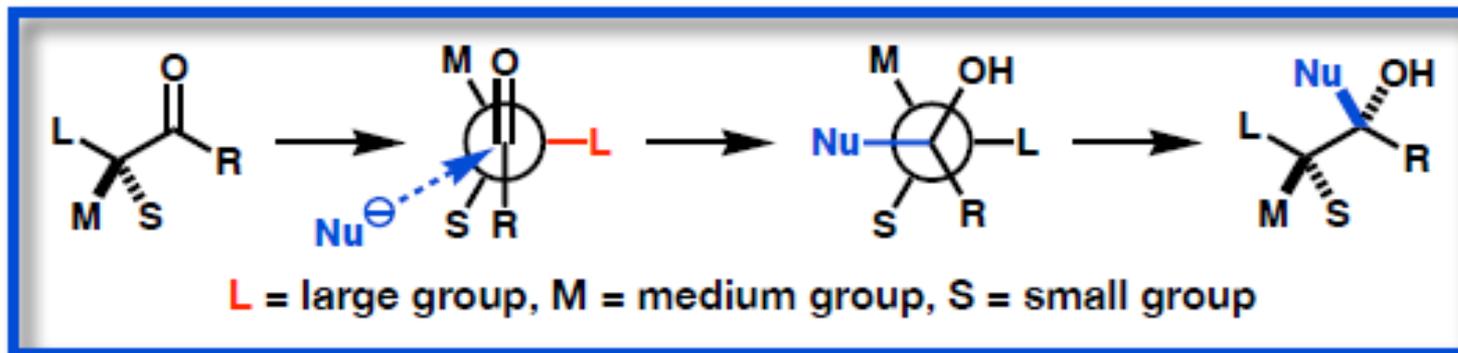
Modello di Felkin Ahn



Modello di Felkin Ahn



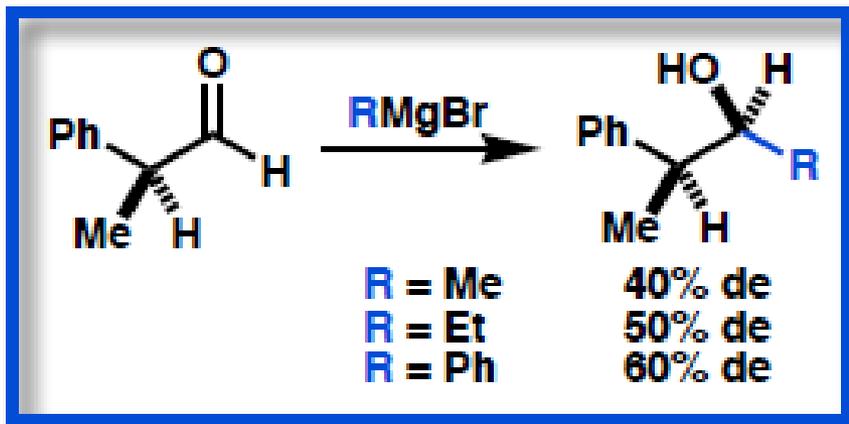
Modello di Felkin Ahn



1. Disegnare la proiezione di Newman con il sostituito Large **L** perpendicolare al C=O
2. Il Nucleofilo **Nu** attacca lungo la traiettoria di Bürgi Dunitz eclissando il sostituito Small **S**
3. Disegnare la proiezione di Newman del prodotto
4. Riscrivere la molecola in rappresentazione normale

Modello di Felkin Ahn

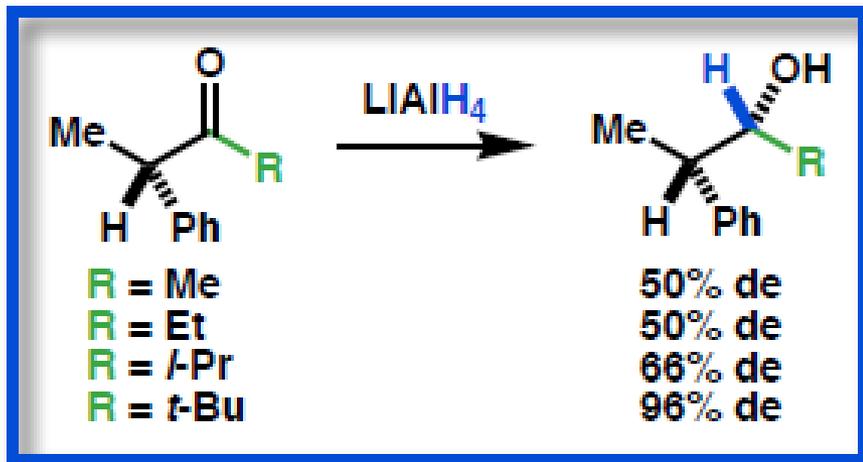
LIMITI DEL MODELLO: PREDICE L'ORIENTAZIONE DELL'ATTACCO MA NON IL GRADO DI SELETTIVITA' CHE DIPENDE DA MOLTI FATTORI:



1. Dimensioni del nucleofilo

Diastereoselettività aumenta con le dimensioni del nucleofilo

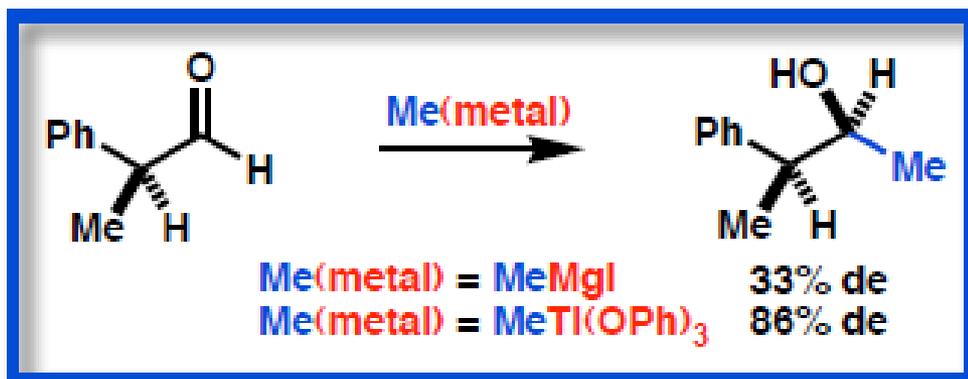
Modello di Felkin Ahn



2. Dimensioni del sostituito R al C=O

Diastereoselettività aumenta con le dimensioni del sostituito al C=O

Modello di Felkin Ahn

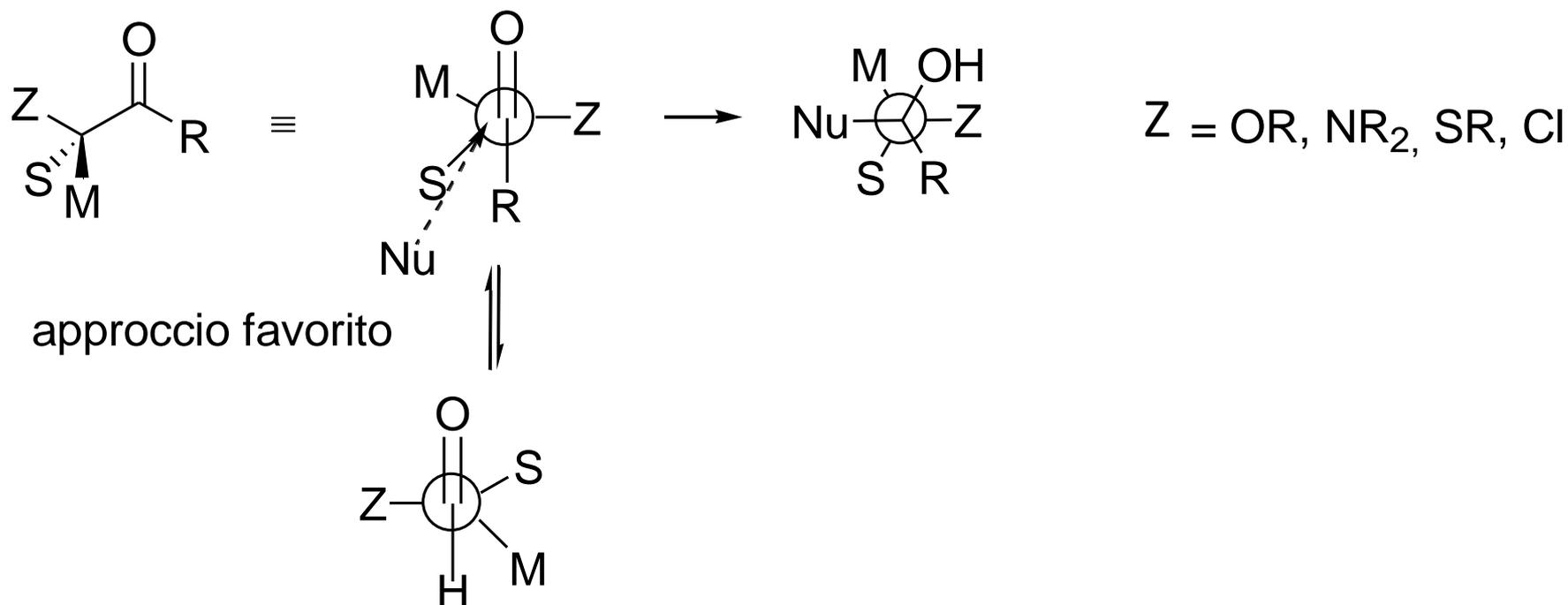


3. Natura del metallo
(o effetto sterico?)

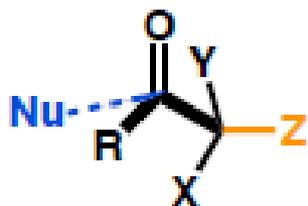
Effetto del sostituito Z elettronegativo in α

Ci sono effetti elettronici che variano la stereopreferenza e la velocità della reazione

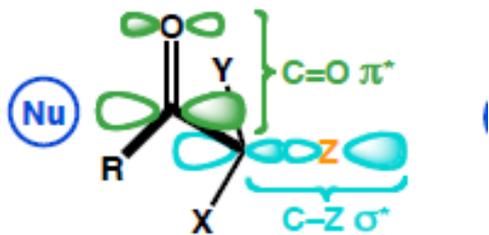
conformazione favorita indipendentemente dalle dimensioni di Z



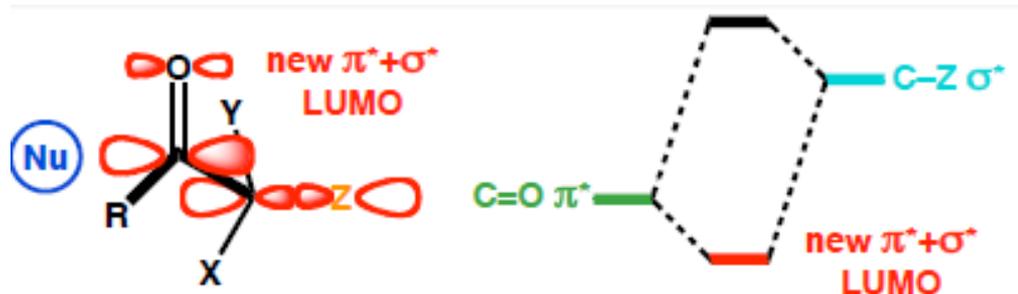
Effetto del sostituito Z elettronegativo in α



Z perpendicolare
a C=O



Il nucleofilo interagisce con
gli orbitali π^* del C=O (LUMO)



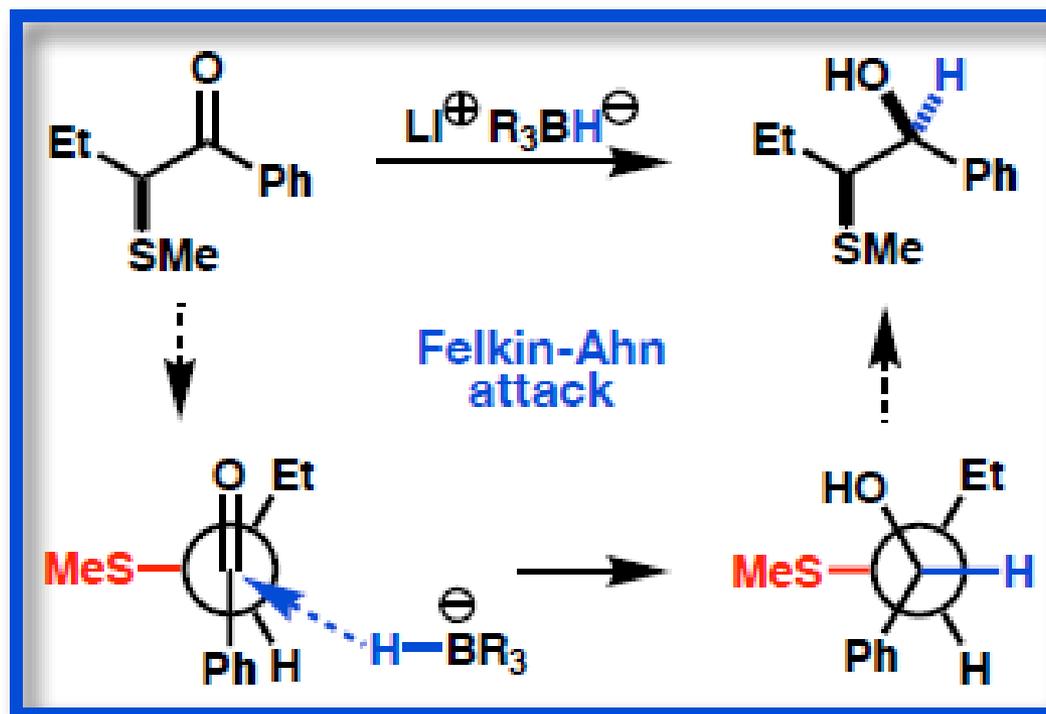
se Z è perpendicolare al C=O:
Sovrapposizione del π^* del C=O con
il σ^* del C-Z
Nuovi orbitali a più bassa energia
stabilizzazione del LUMO del C=O

Il C=O, a più bassa energia, risulta più reattivo: aumenta la velocità della reazione

Effetto del sostituito Z elettronegativo in α

ESEMPIO

Sin OH, SMe

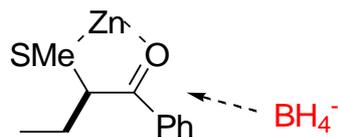
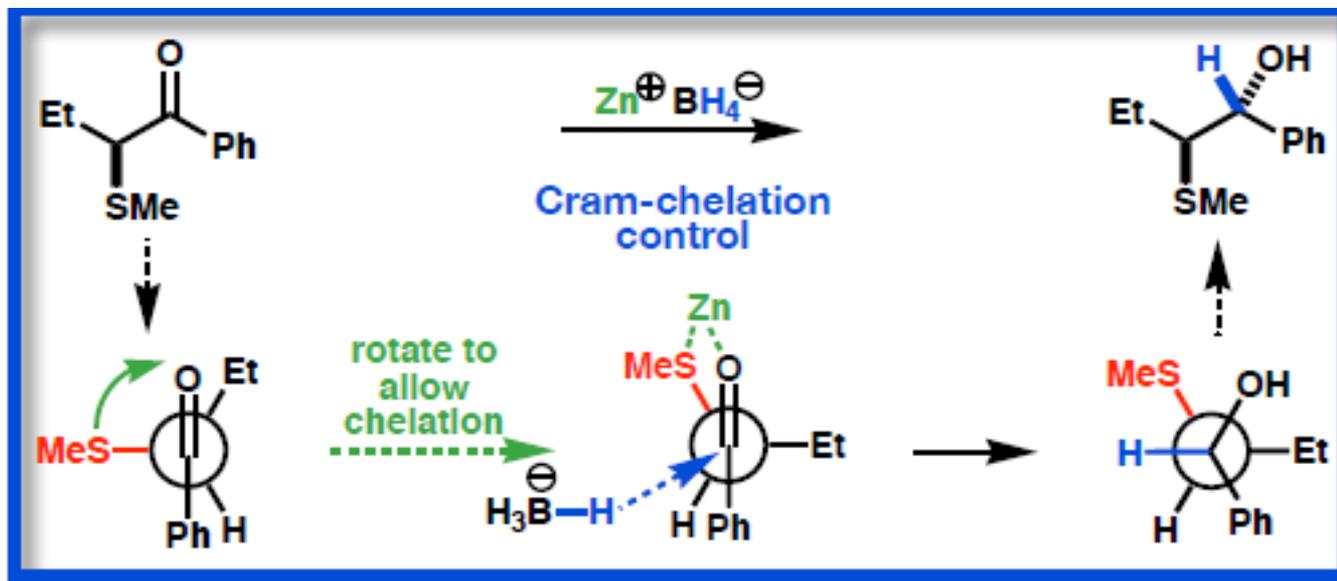


Diastereoisomero prevalente sin. Diastereopreferenza invertita rispetto al caso precedente (L = Ph)

Modello di Felkin Ahn – chelazione (Cram)

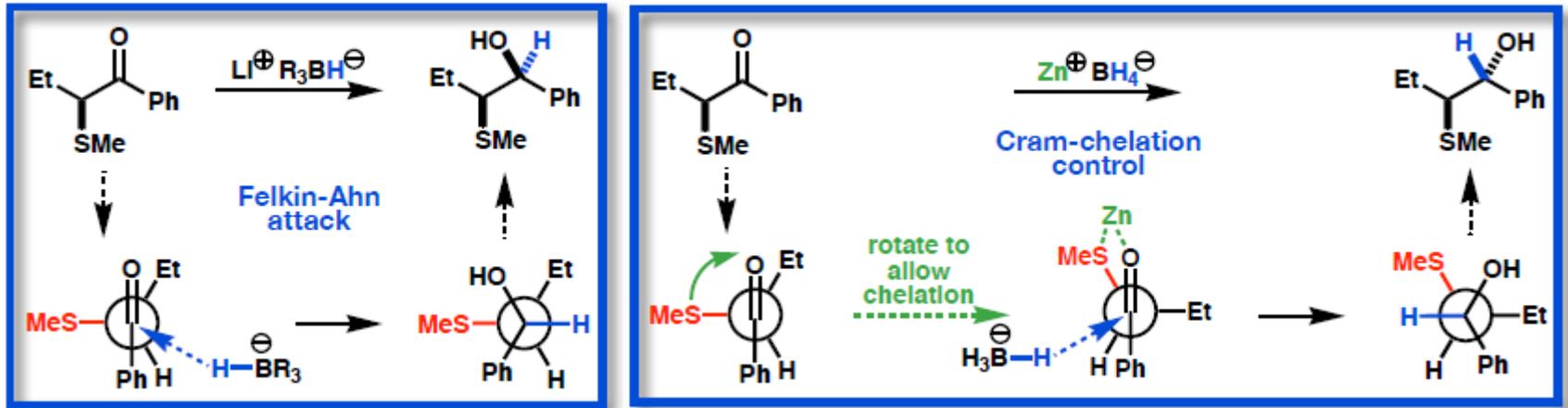
- Sostituente elettronegativo in α
- Presenza di ioni chelanti: Mg^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Ti^{4+} , Ce^{3+} , Mn^{2+}

Risultato: Chelazione



eclissamento fra $C=O$ e $C-SMe$

Modello di Felkin Ahn – chelazione (= Cram)



Non chelato

Chelato

La chelazione fissa una conformazione

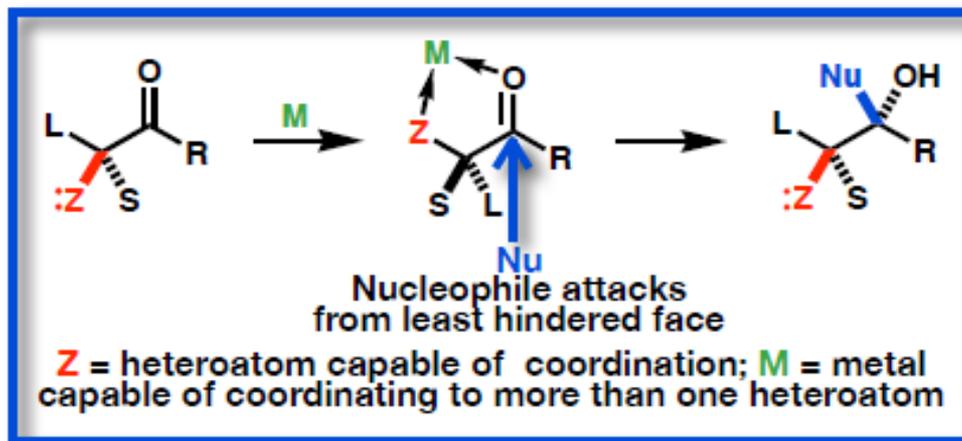
Selettività molto più elevata

Velocità maggiore

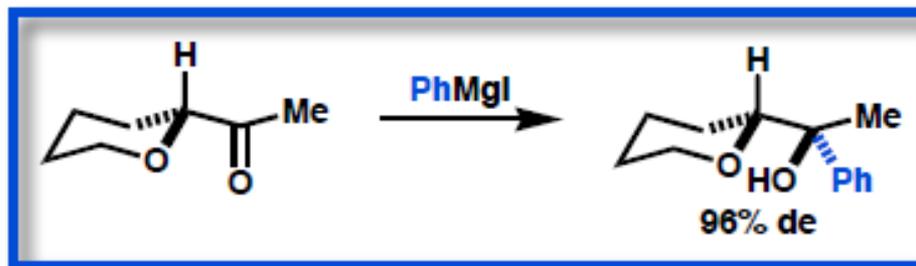
Il metallo agisce come acido di Lewis attivando il carbonile

La chelazione può invertire la stereopreferenza

Modello di Felkin Ahn – chelazione (= Cram)

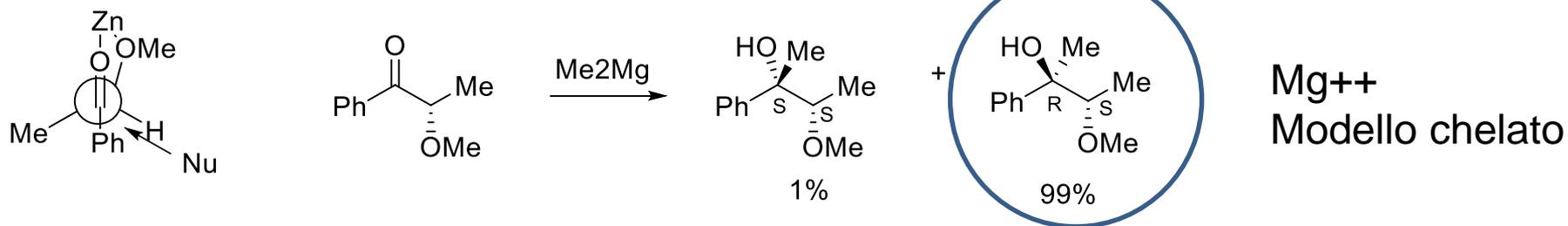
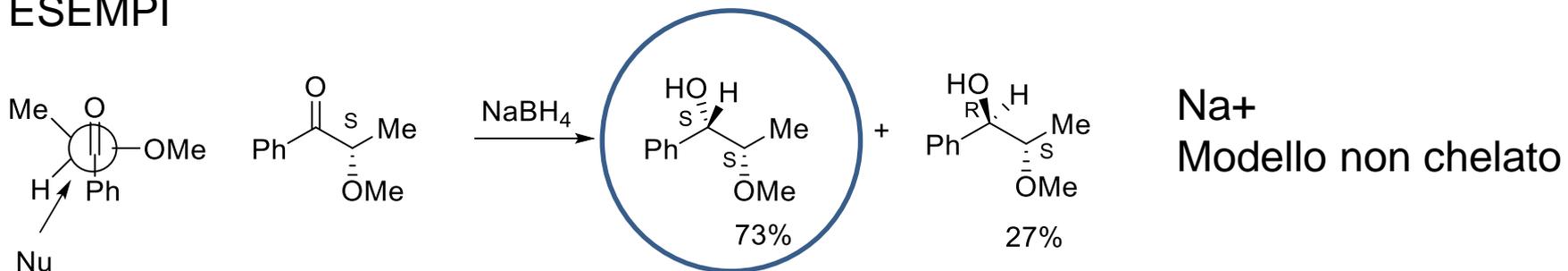


Addizioni controllate dalla chelazione sono più facili da predire



Modello di Felkin Ahn con Z elettronegativo

ESEMPI

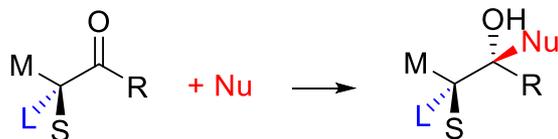
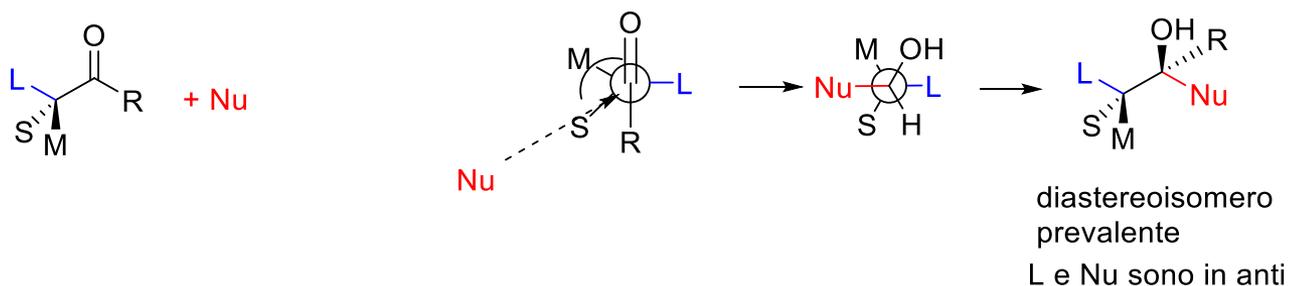


L'effetto di chelazione risulta in:

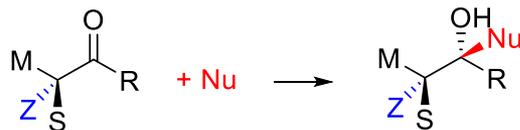
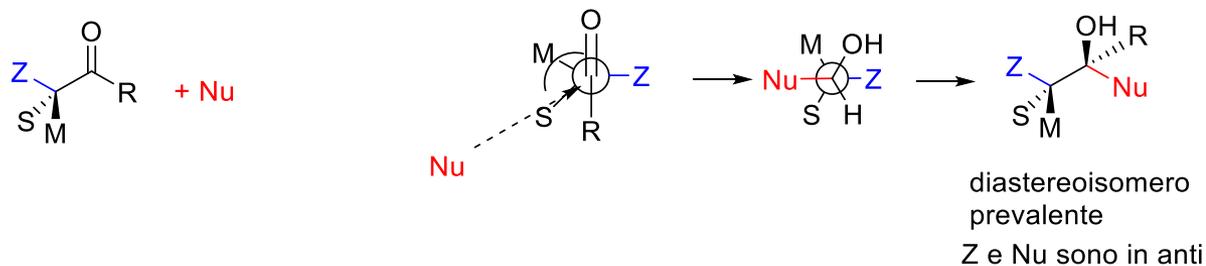
- inversione della stereopreferenza
- Aumento della stereoselettività

Modello di Felkin Ahn – RIASSUNTO

1) Modello di Felkin Ahn: Il Nu attacca prevalentemente in **anti** al gruppo Large

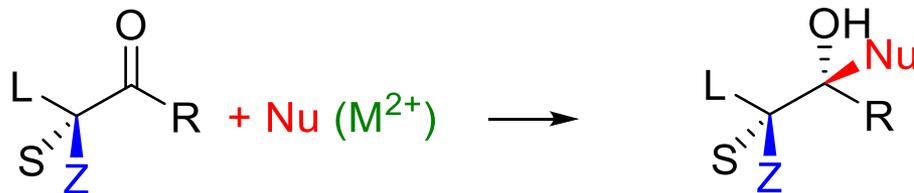


2) Modello di Felkin Ahn con gruppi Z elettronegativi: Il Nu attacca prevalentemente in **anti** al gruppo Z

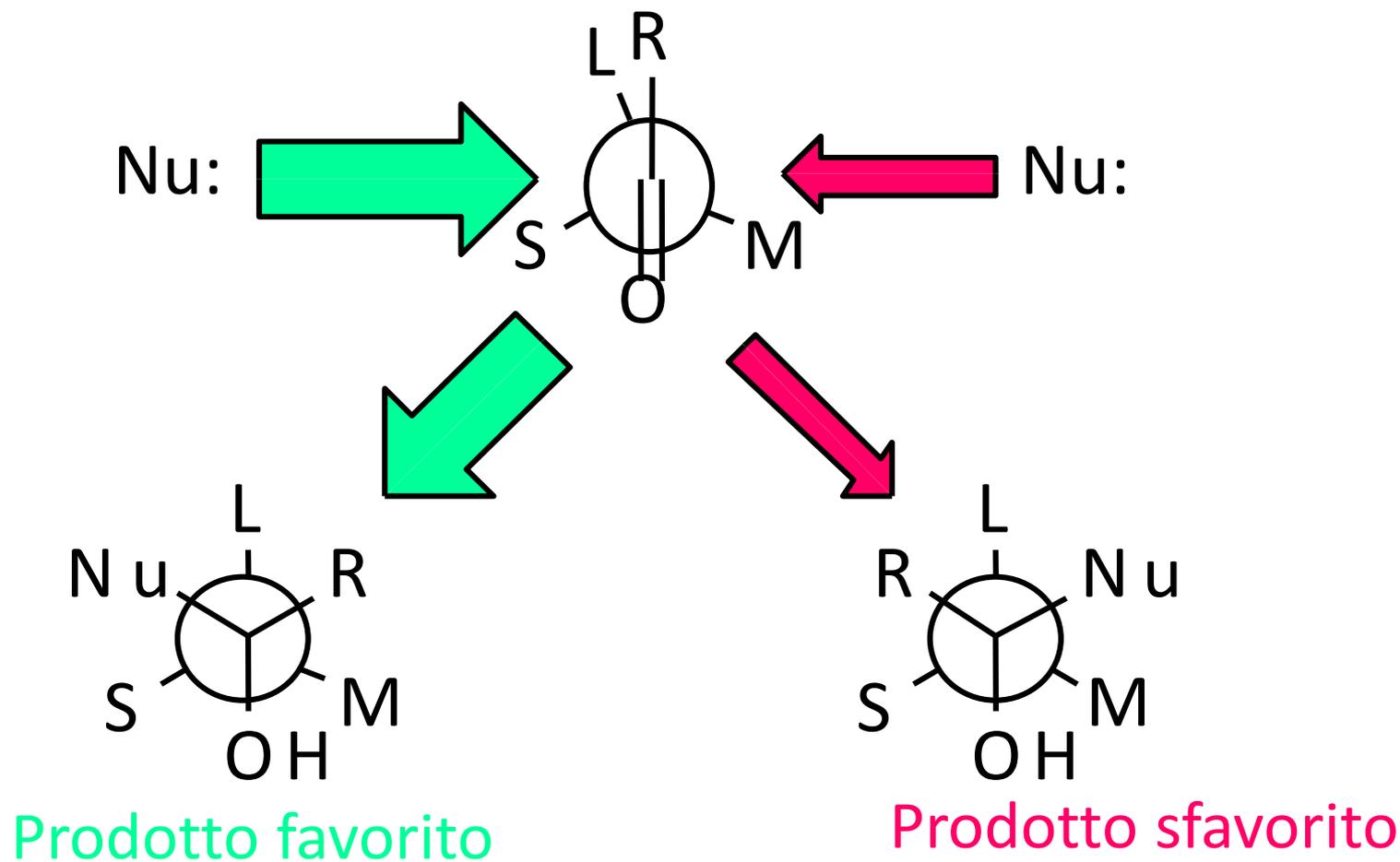


Modello di Felkin Ahn – RIASSUNTO

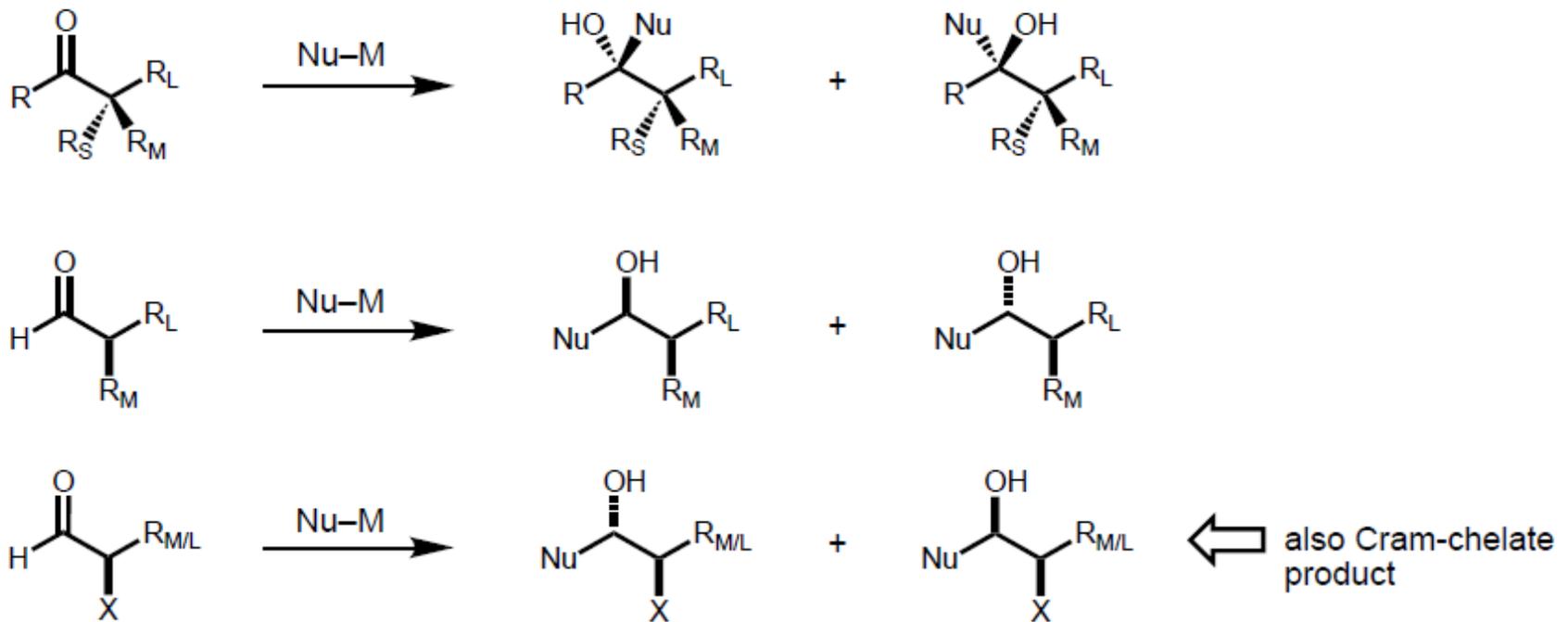
- 3) Modello di Felkin Ahn con gruppi Z elettronegativi e ioni chelanti:
Il Nu attacca prevalentemente in **sin** al gruppo Z



MODELLO DI CRAM



Modello di Felkin Ahn – RIASSUNTO



Felkin products

anti-Felkin products