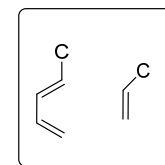
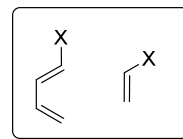
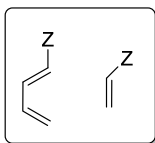
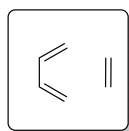
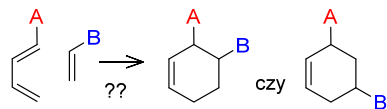
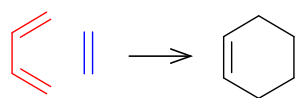
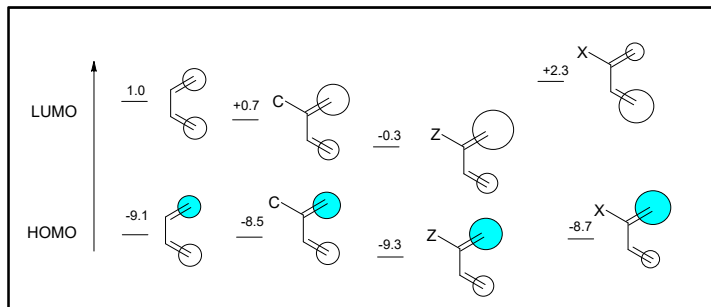
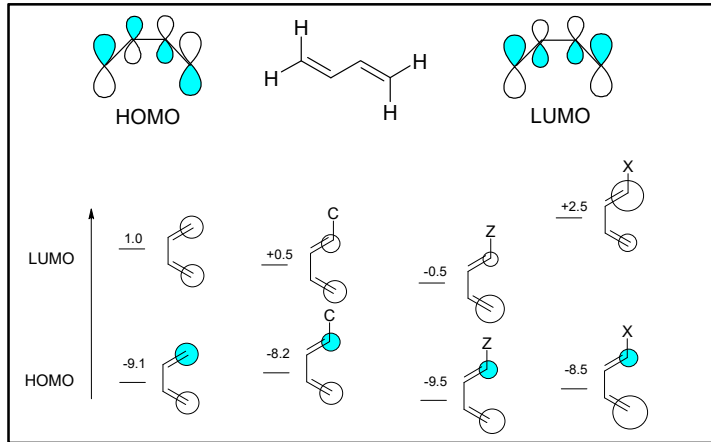
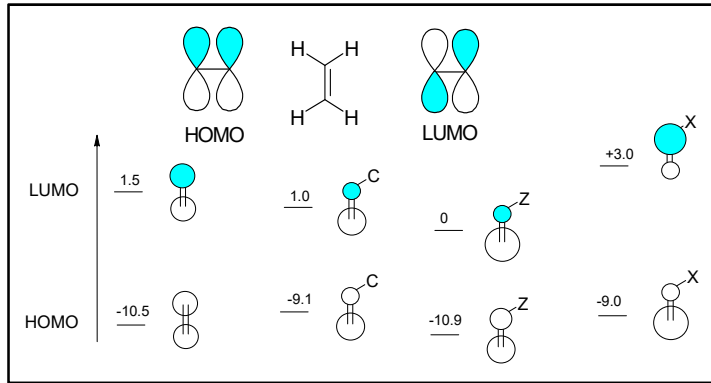


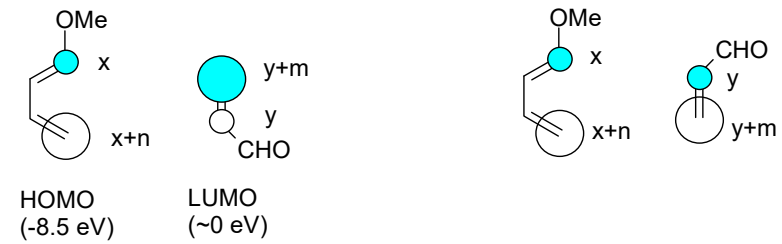
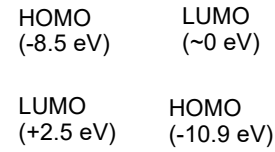
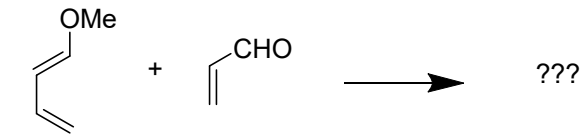
STEREOCHEMIA ORGANICZNA Wykład 6



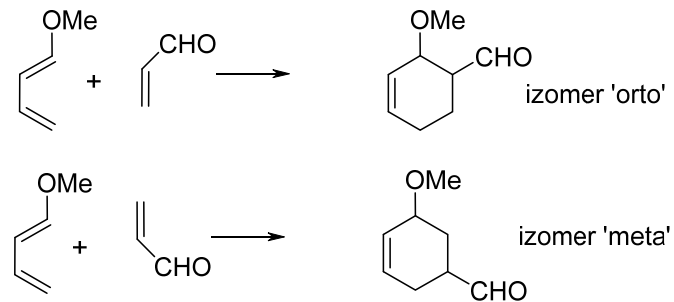
Typowe energie (eV) i współczynniki orbitalne

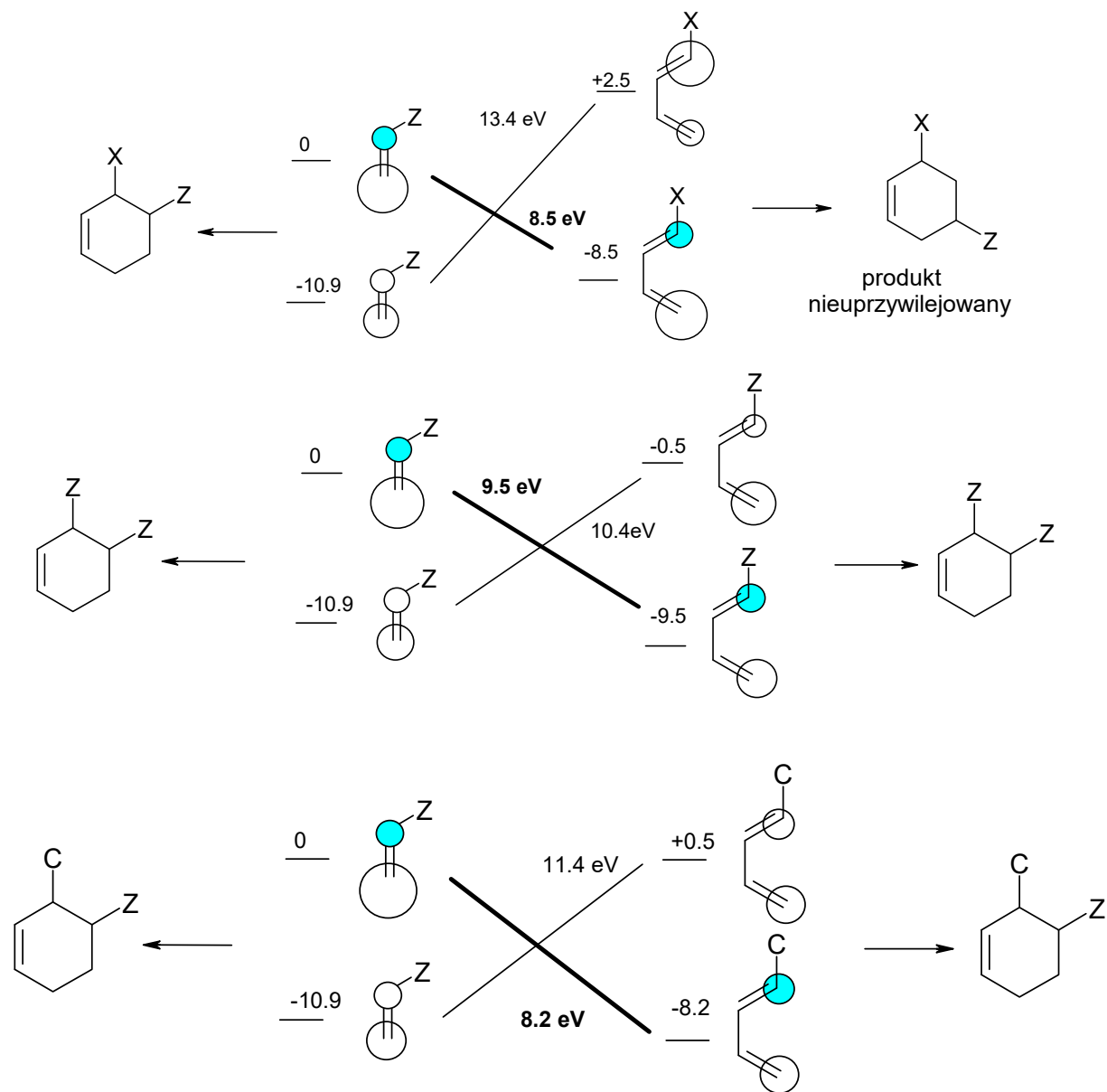


Reakcja Dielsa – Aldera - Regioselektywność w reakcjach DA

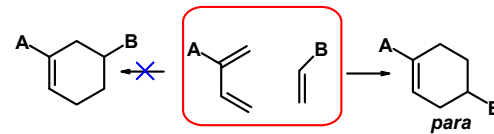
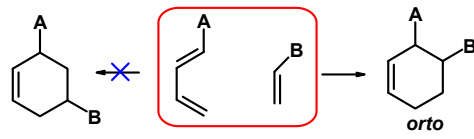
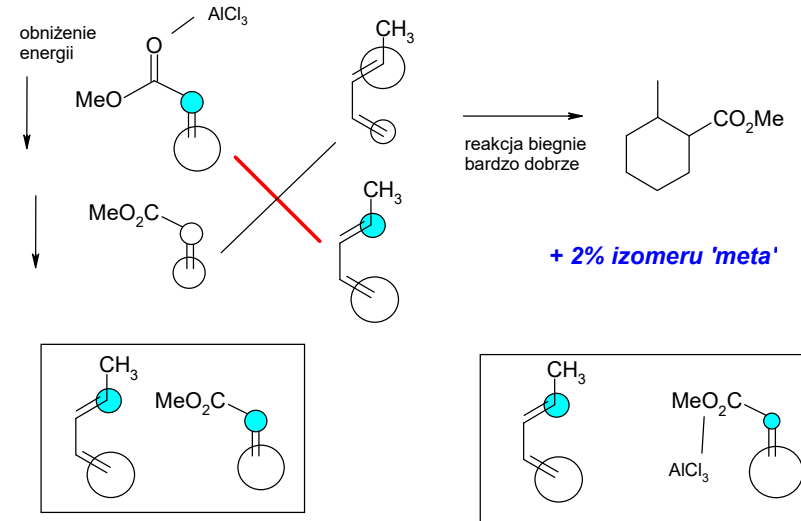
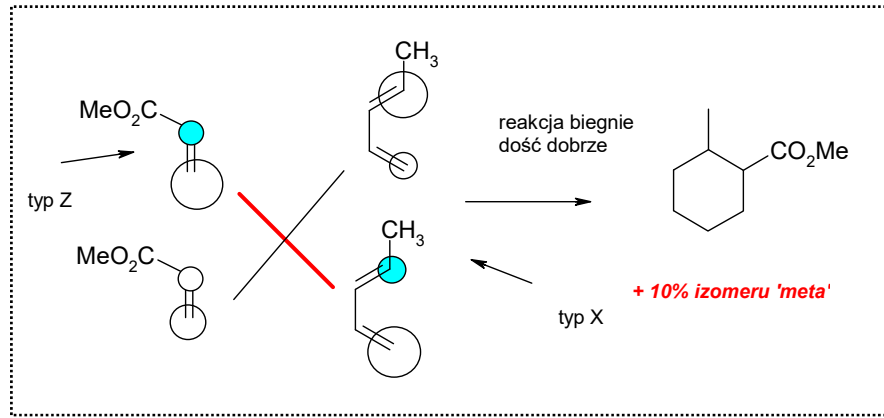


Regioselektywność w reakcjach Dielsa-Aldera

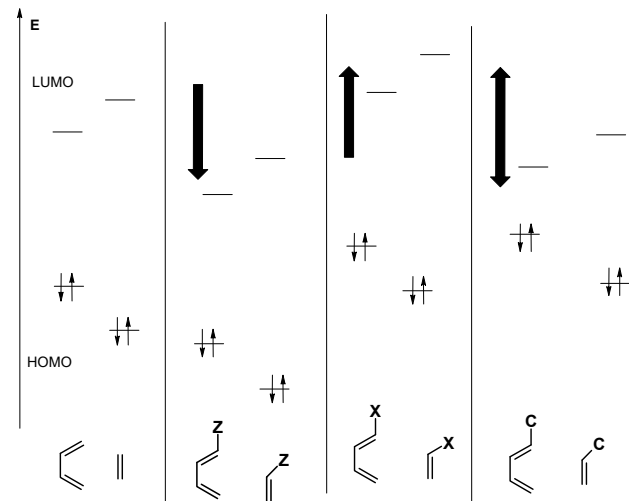
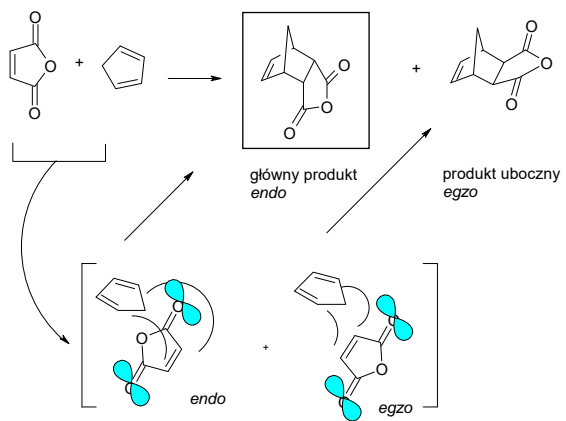




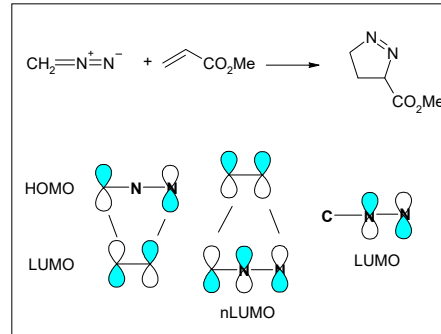
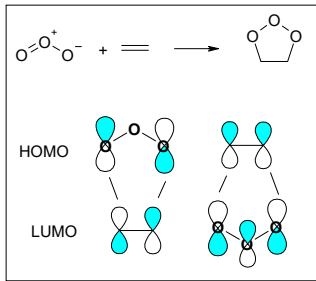
Kataliza reakcji Diels-Aldera kwasami Lewisa



Drugorzędowe efekty stereochemiczne reakcji pericyklicznych



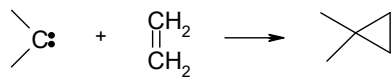
1,3-cykloaddycja dipolarna



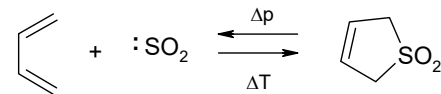
reakcje cheletropowe

Jest to sub-klasa reakcji cykloaddycji. Jedyna różnica polega na tym, że oba nowe wiązania są tworzone na jednym atomie jednego z reagentów

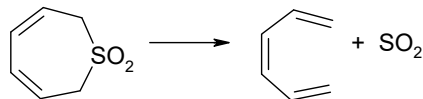
procesy, które przebiegają łatwo



liczba par elektronowych = 2 (parzysta)

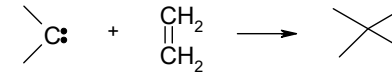


liczba par elektronowych = 3 nieparzysta

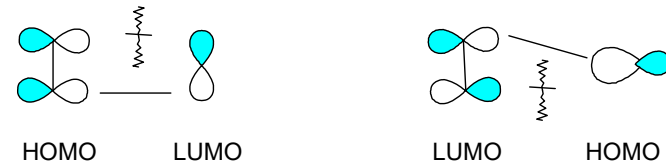


liczba par elektronowych = 4 parzysta

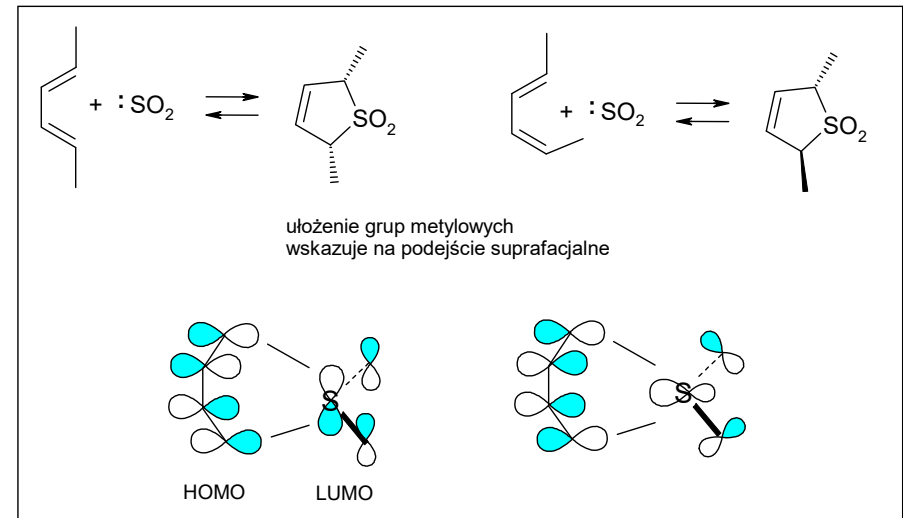
karben singletowy



podejście suprafacjalne

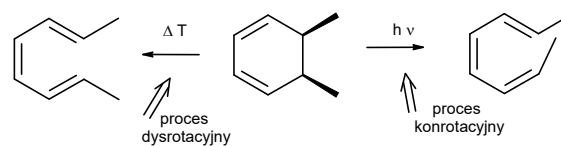
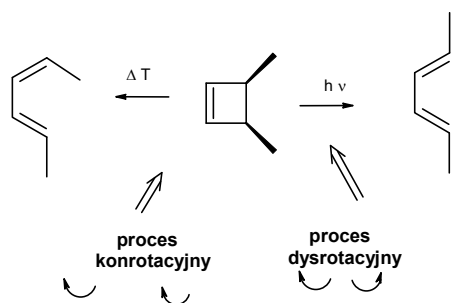


podejście antarafacjalne

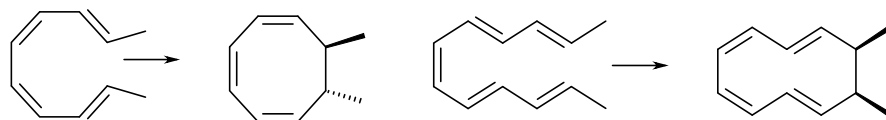


Reakcje pericykliczne w stanie podstawowym (termiczne) są dozwolone wtedy gdy ogólna liczba par uczestniczących jest nieparzysta ($2n+1$) - procesy suprafacjalne parzysta ($2n$) - procesy antarafacjalne

Reakcje elektrocykliczne

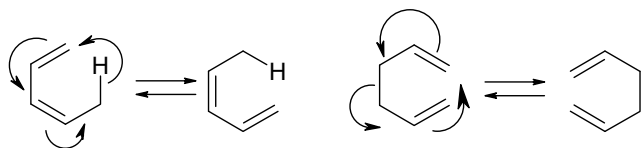


Review: Recent Advances on the Application of Electrocyclic Reactions in Complex Natural Product Synthesis
Synthesis, 2017, 49, 4383–4413; Ming Bian, Lekai Lib, Hanfeng Ding

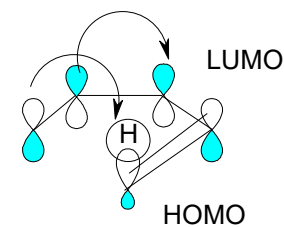
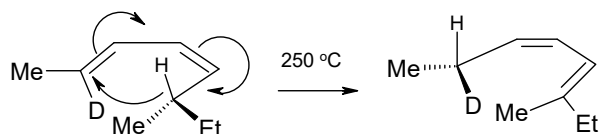


Przegrupowania sigmatopowe

Są to takie reakcje, w których wiązanie przesuwa się wzdłuż systemu sprzężonego w nowe położenie. Typowym przykładem jest przegrupowanie [1,5] oraz [3,3]

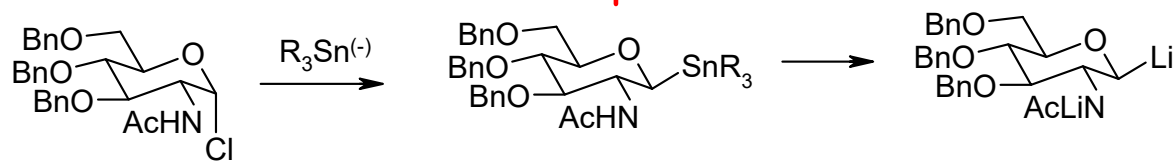
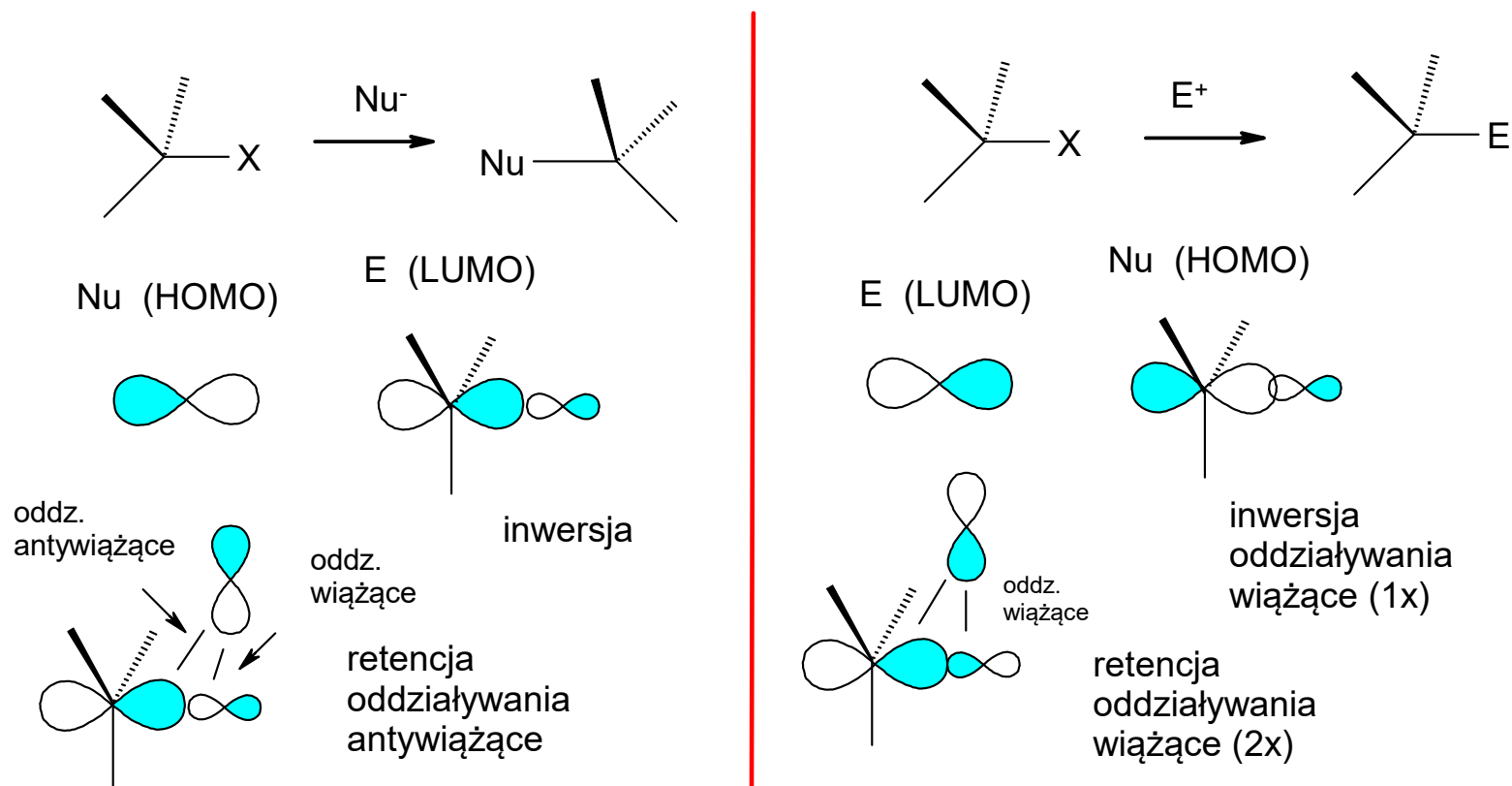


Jeśli proces jest uzgodniony ('concerted') to wiązania powinny tworzyć się (i rozrywać) w tym samym czasie. Ponieważ liczba par elektronowych jest nieparzysta ($n = 3$) to proces powinien być suprafacjalny.



Substytucja nukleofilowa (S_N2) i elektrofilowa (S_E2)

Podstawienie S_N2 biegnie z inwersją konfiguracji, zaś podstawienie S_E2 zwykle z retencją



Burkhart, Kessler Tet. Lett. 1998

Jak powstały związki optycznie czynne i optycznie czyste??

W roku 1957 Lee i Young zaproponowali ‘parity violation’ (różne prawdopodobieństwo występowania danego procesu i jego odbicia lustrzanego).

Biochemiczna homochiralność jest wynikiem spontanicznego łamania symetrii, a obecność L-aminokwasów i D-cukrów jest w zasadzie przypadkowa.

Obecnie jest powszechnie akceptowane, że homochiralność nie jest natury biogenicznej.

Są dowody eksperymentalne na przypadkowe generowanie czynności optycznej

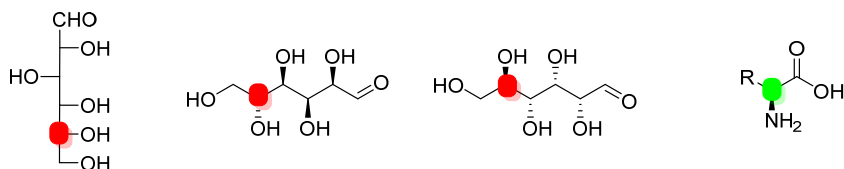
Spontaniczny rozdział przy preferowanej krystalizacji racematu

W słabych oddziaływaniach jądrowych (*weak forces*) zaobserwowano, że cząstki beta emitowane przez radioaktywne jądra mają zaburzoną symetrię: elektrony ‘left-handed’ występują częściej niż ich odbicia lustrzane.

Główną konsekwencją tego faktu było stwierdzenie, że **CHIRALNOŚĆ występuje już na poziomie cząstek elementarnych !!**

Obliczenia wykazały, że energia enancjomerów ma **RÓŻNĄ** wartość!!!

Dla D- oraz L-aminokwasów ta różnica energii wynosi od 10^{-13} do 10^{-16} J/mol



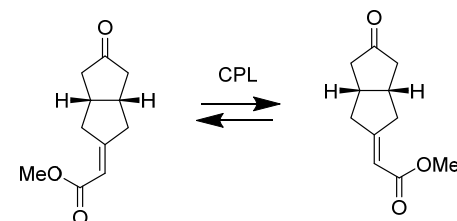
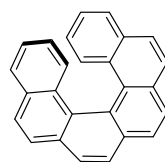
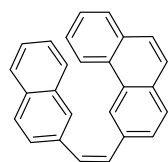
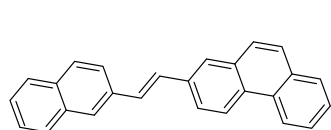
W reakcjach chemicznych związków nieczynnych optycznie pod nieobecność ‘zewnętrznych’ źródeł chiralności powstają zawsze związki nieczne optycznie

Mogą to być albo układy achiralne (np. kwas mezo-winowy)

albo też racemiczne (równomolowe mieszaniny) np. kwasu R,R-winowego oraz S,S-winowego)

Racematy mogą różnić się temperaturą topnienia od czystych enancjomerów!!!

Jeśli zatem mamy ‘wzbogacony’ racemat (tzn. mieszaninę enancjomerów np. w proporcji 85:15) to czysty enancjomer można otrzymać przez krystalizację.



Można wyróżnić kilka mechanizmów powstania związków optycznie czystych: np. światło kołowo spolaryzowane (bądź synteza asymetryczna, bądź kinetyczny rozkład racematu), Krystalizacja związku achiralnego w ‘formie’ chiralnej (kwarc)

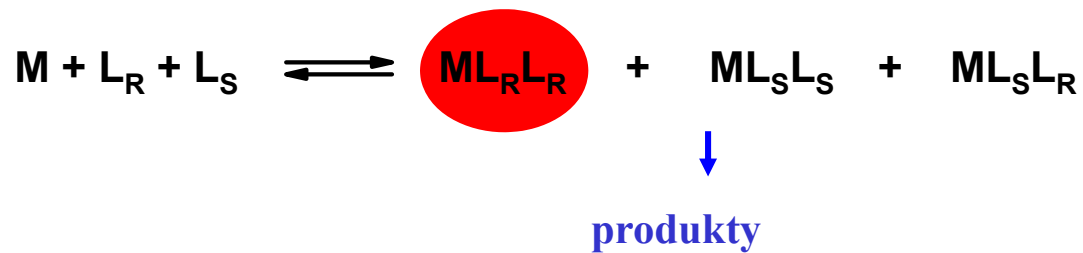
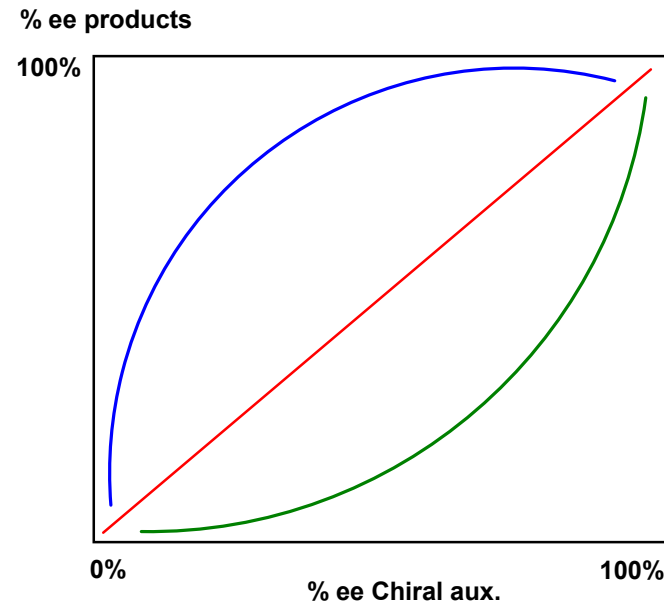
Niewątpliwie najbardziej interesującym zjawiskiem jest ‘CHIRAL AMPLIFICATION’

Jest to zjawisko, w którym nadmiar enancjomeryczny produktu jest dużo większy niż chiralnego pomocnika lub katalizatora

CHIRAL AMPLIFICATION

*enancjoselektywność
syntezy
asymetrycznej*

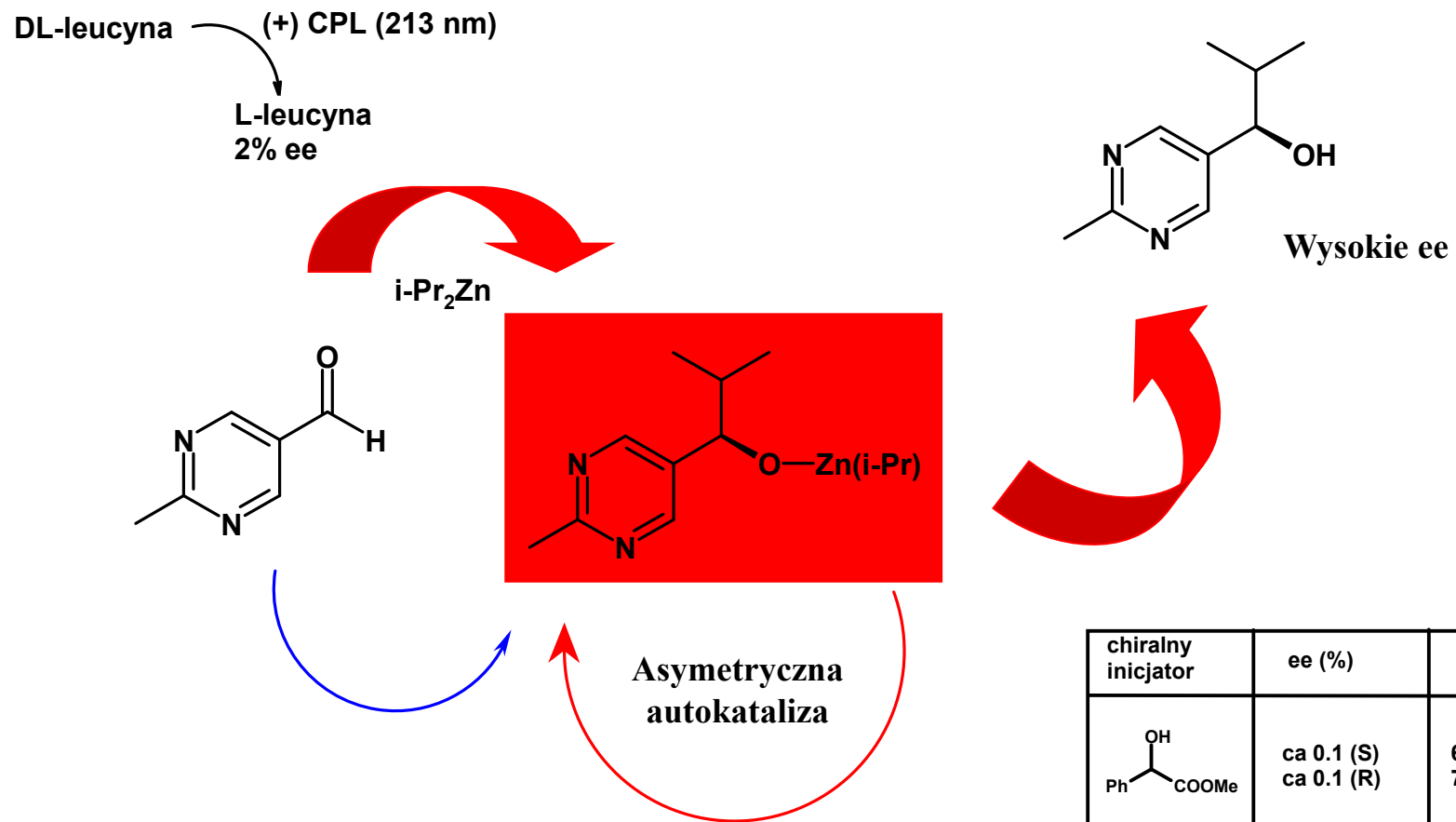
$$E E_{\text{prod}} = E E_0 ee_{\text{aux}}$$

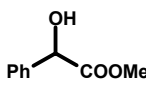
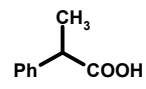


Produkt reakcji jest jednocześnie katalizatorem

Kagan H.B.* *JACS* 1994, 116, 9430-9439

CHIRAL AMPLIFICATION

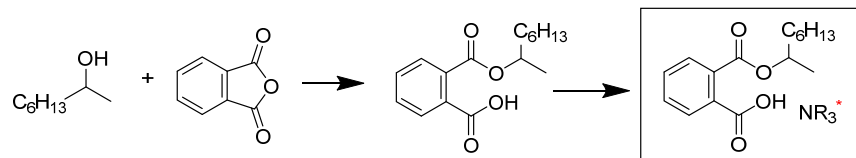


chiralny inicjator	ee (%)	produkt ee (%)
	ca 0.1 (S) ca 0.1 (R)	68 (R) 70 (S)
	ca 0.1 (S) ca 0.1 (R)	79 (R) 85 (S)

Jak otrzymać związki optycznie czynne ???

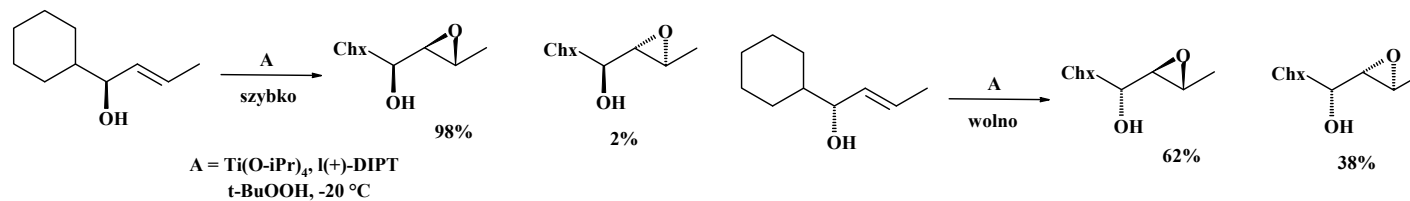
Ze związków chiralnych **1. Rozdział racematu**

a. 'Klasyczny': A (rac) \longrightarrow 50% A(R) + 50%A(S)



b. Rozdział mieszaniny racemicznej na CHIRALNEJ kolumnie (Y. Okamoto, T. Ikai, Chem. Soc. Rev., 2008, 37, 2593-2608)

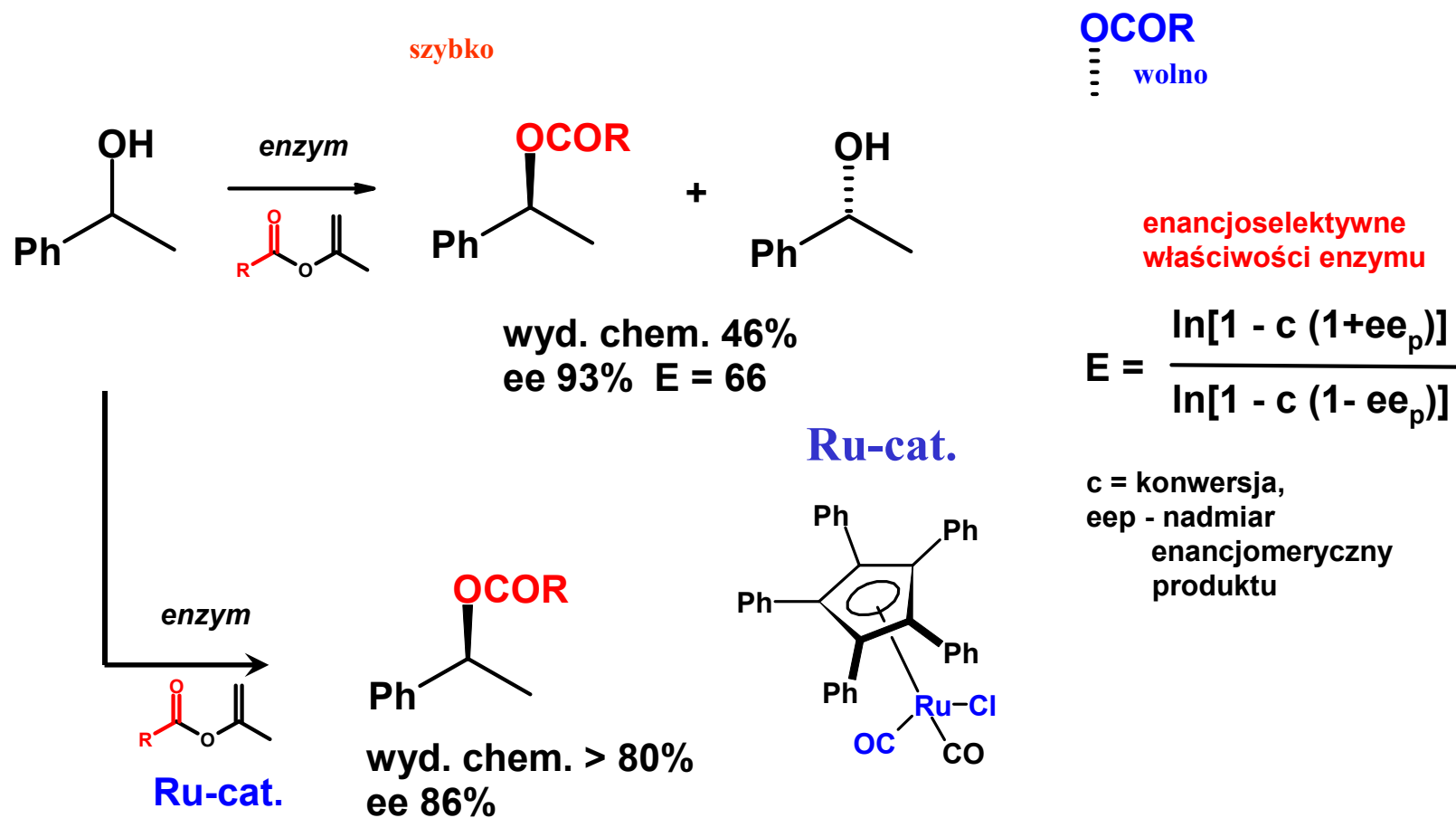
c. 'Kinetyczny': A (rac) \longrightarrow 50% A(R) + 50%B(S)



d. Dynamiczny: A (rac) \longrightarrow 100% A(R) lub 100%A(S)

A(S) (50%) + A(R)-X (50%)

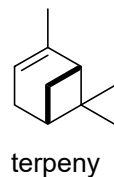
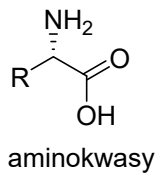
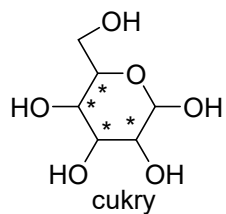
Dynamiczny rozdział racematu



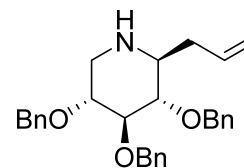
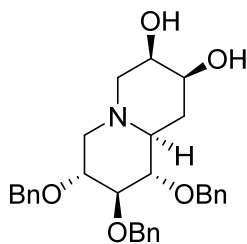
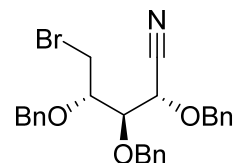
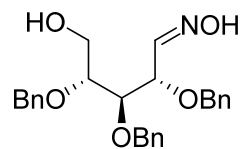
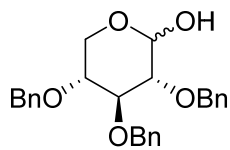
Enzymatyczny rozdział: Bäckvall and co-workers, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 225-232

Ogólnie o enzymach w biotransformacjach: K. Faber, .. *Angew.* **2008**, *47*, 8782-8793 (minireview)

Chiron approach: synteza związków optycznie czynnych (czystych) z nieracemicznych substratów



S. Hanessian, *Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach*;
B. Fraser-Reid, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29(2), 57-66

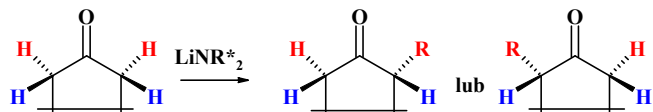


Otrzymywanie związków optycznie czynnych ze związków achiralnych:

Synteza asymetryczna, Kataliza (w tym organokataliza), Reakcje diastereoselektywne z użyciem pomocników

Desymetryzacja związków symetrycznych

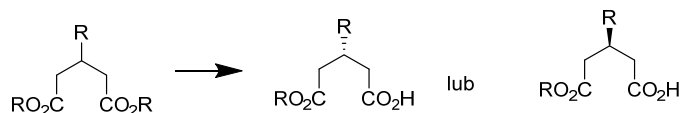
1. Chemiczna



M. Majewski, *Tetrahedron Letters*, **1999**, 40, 8755-8758;

Solid support: P.G. Williard, *Tet: Asymm.* **2006**, 17, 3021-29

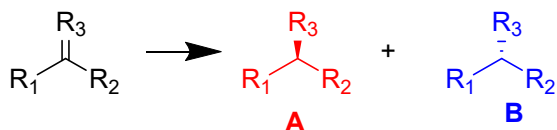
2. Enzymatyczna



Przykładowo, L.Y. Chen, *et. al.* *JOC*, **1996**, 51, 834;

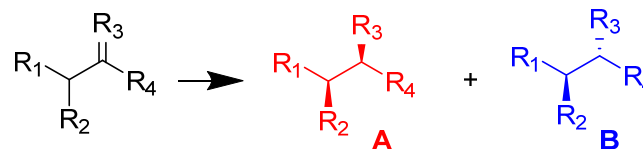
R. Ostaszewski i wsp. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 2475

Reakcje enancjoróżnicujące



$$ee = \frac{A - B}{A + B} \times 100\%$$

Reakcje diastereoróżnicujące



$$de = \frac{A - B}{A + B} \times 100\%$$

Racemat lub związek optycznie czynny