

Nukleofilna adicija na kiralne karbonilne spojeve

Žarkić, Andrej

Undergraduate thesis / Završni rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:519630>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-06**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Andrej Žarkić

Student 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

NUKLEOFILNA ADICIJA NA KIRALNE KARBONILNE SPOJEVE

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za Organsku kemiju

Mentor rada: prof. dr. sc. Ines Primožič

Neposredni voditelj rada: mag. chem. Zlatan Spahić

Zagreb, 2020. godina.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

10. srpnja 2020.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

30. rujna 2020.

Mentor rada: prof. dr. sc. Ines Primožič

Potpis:

Sadržaj

| | |
|---|-----|
| § SAŽETAK..... | VII |
| § 1. UVOD..... | 1 |
| § 2. NUKLEOFILNA ADICIJA NA KIRALNE KARBONILNE SPOJEVE | 2 |
| 2.1. Karbonilna funkcijska grupa..... | 2 |
| 2.2. Nukleofilna adicija na karbonilnu grupu | 3 |
| 2.2.1. Molekularne orbitale kao objašnjenje reaktivnosti karbonilne grupe | 3 |
| 2.2.2. Tri moguća mehanizma nukleofilne adicije | 4 |
| 2.2.3. Bürgi – Dunitzov kut | 6 |
| 2.2.4. Utjecaj raznih faktora na nukleofilnu adiciju na karbonilnu grupu | 8 |
| 2.3. Nukleofilna adicija na kiralne karbonilne spojeve..... | 9 |
| 2.3.1. Cramovo pravilo | 10 |
| 2.3.2. Felkin – Anhov model | 11 |
| 2.3.3. Utjecaj elektronegativnih atoma | 12 |
| 2.3.4. Kelacijski model..... | 13 |
| 2.3.5. Upotreba nukleofilne adicije u sintezi..... | 14 |
| § 3. LITERATURNI IZVORI..... | 16 |

§ Sažetak

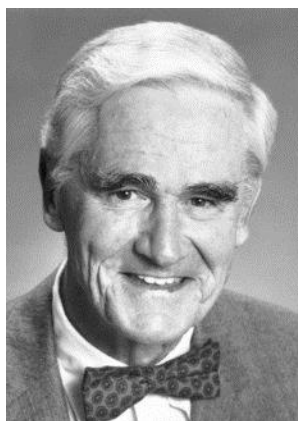
Reakcija adicije nukleofila na karbonilnu funkcijska grupu jedna je od najistraživanijih u organskoj kemiji. U reakciji sudjeluje polarna karbonilna grupa koju napada nukleofil bogat elektronima te nastaje spoj predvidive stereokemije.

Podvrsta ove reakcije je nukleofilna adicija na kiralne karbonilne spojeve. Od njezina otkrića 20-ih godina prošloga stoljeća, ova reakcija predstavlja snažan alat u sintezi uz veoma pouzdanu kontrolu i predviđanje stereokemijskih svojstava dobivenoga spoja.

§ 1. UVOD

Nukleofilna adicija na kiralne karbonilne spojeve vrsta su organskih reakcija koje se obično odvijaju u dva koraka. Karbonilna grupa koju najčešće nalazimo u aldehidima i ketonima jedna je od najvažnijih funkcijskih grupa u organskoj kemiji.¹

Prve koncepte predviđanja stereokemije acikličkih sustava razvio je Donald J. Cram (na slici 1.) 1952. godine, te je Hugh Felkin 1968. godine proširio teoriju predviđanja stereokemije. Dodatna grupa ovih pravila je kelacijski model koji uključuje metalni ion koji koordinira više heteroatoma odjednom. Upotrebom Cramovog pravila, te tkz. Felkin-Anhovog modela, Cieplakovog modela ili kelacijskog modela dolazi do uspješnog predviđanja stereokemije produkta¹.



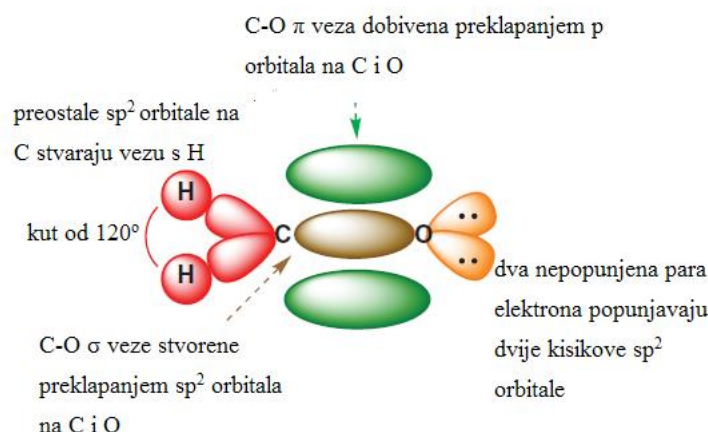
Slika 1. Donald J. Cram²

Nukleofilna adicija na karbonilne spojeve izuzetno je korisna metoda u farmaceutskoj industriji, preparativnoj industriji te mnogim drugima. Ovom reakcijom omogućena je sinteza novih kompleksnih organskih spojeva uz dobru kontrolu stereokemije.³

§ 2. NUKLEOFILNA ADICIJA NA KIRALNE KARBONILNE SPOJEVE

2.1. Karbonilna funkcijska grupa

Bez ikakve sumnje, karbonilna grupa jedna je od važnijih u organskoj kemiji. Osim u sintetske svrhe, ova grupa je veoma zastupljena i u biološkim procesima.⁴ Dvostruka veza u karbonilima, ona između ugljika i kisika, sastoji se od jedne σ veze, između dva sp^2 hibridizirana atoma kisika i ugljika, te jedne π veze koja je rezultat preklapanja p orbitala. Druge dvije sp^2 orbitale na ugljiku čine dvije σ veze sa supstuentima dok su one na kisiku popunjene slobodnim parovima elektrona (slika 2.).



Slika 2. Vrste veza u molekuli formaldehida (CH_2O) (preuzeto i prilagođeno prema literaturnom izvoru¹)

Na slici 2. može se vidjeti najjednostavniji primjer karbonila, formaldehid. Upravo zbog sp^2 hibridizacije karbonilna grupa je planarna, a kut koji zatvaraju supstuenti iznosi oko 120° .¹

Nadalje, zbog razlike u elektronegativnosti između atoma ugljika i kisika (kisik je elektronegativniji od ugljika⁵) dolazi do pojave polarizacije. Upravo u polarizaciji leži tajna reaktivnosti karbonilne grupe. Naime, polarizacijom C=O grupe, ugljikov atom postaje više pozitivno nabijen od alifatskih ugljika te kao takav postaje podložan napadu slobodnog

elektronskog para nukleofila ili negativno nabijenog nukleofila. Ova reakcija može se dobro objasniti pomoću HOMO – LUMO interakcija.¹

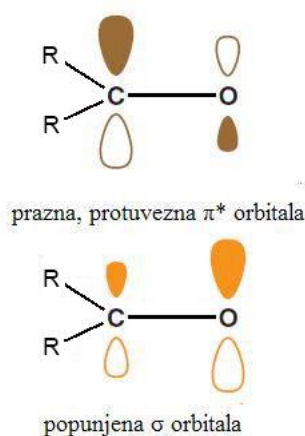
2.2. Nukleofilna adicija na karbonilnu grupu

Veoma jednostavna, ali i jednako važna reakcija na karbonilnoj grupi jest nukleofilna adicija. Za objašnjenje ove reakcije potrebno je uzeti u obzir njihove granične orbitale.

2.2.1. Molekularne orbitale kao objašnjenje reaktivnosti karbonilne grupe

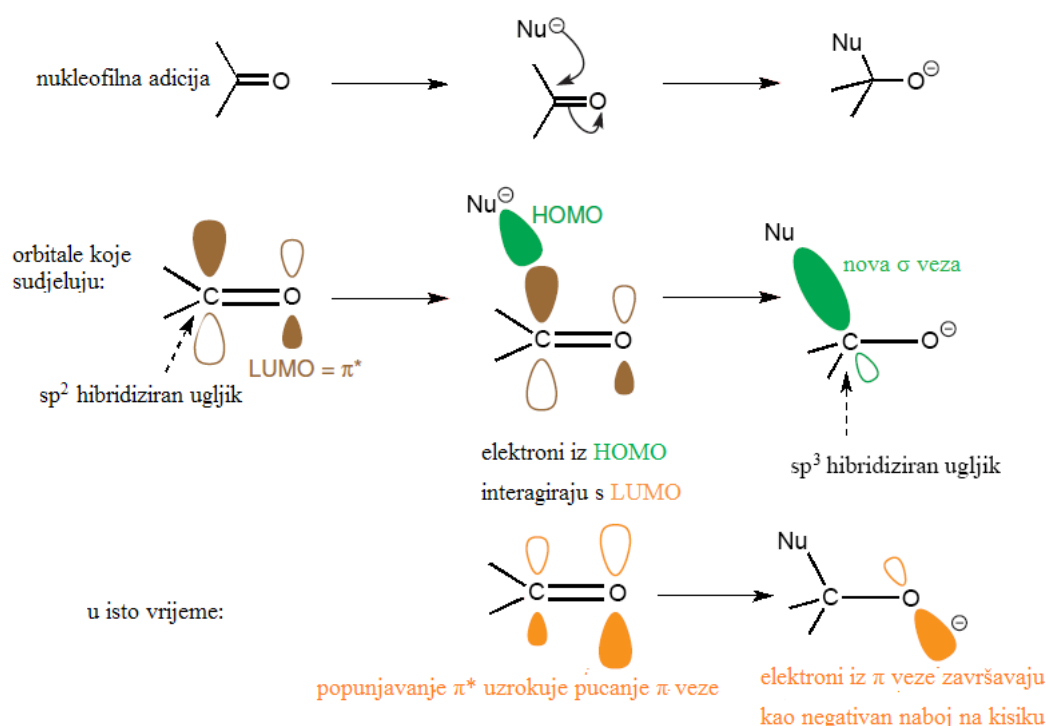
U reakcijama adicije nukleofila na karbonil promatraju se njihove granične orbitale. HOMO (engl. highest occupied molecular orbital) je elektronima popunjena najviša orbitala prema MO dijagramu (dijagram molekularskih orbitala), dok LUMO je (engl. lowest occupied molecular orbital) najniža elektronima nepopunjena orbitala.⁶

Kao što je ranije rečeno, C=O veza je polarizirana pa je zbog toga ugljikov atom djelomično pozitivno nabijen, te kao takav privlači negativno nabijeni nukleofil. Reakcijom karbonilne grupe s nukleofilom, elektroni iz HOMO orbitale nukleofila prelaze u LUMO orbitalu elektrofila, odnosno u π^* protuveznu orbitalu C=O veze. Budući da je koeficijent π^* orbitale na ugljiku veći nego na kisiku karbonilne grupe (slika 3.), to znači da je na ugljiku HOMO – LUMO interakcija bolja, tj. govori nam o mjestu napada nukleofila.¹



Slika 3. Prikaz orbitala u C=O vezi; ugljik u karbonilnoj grupi je siromašniji elektronima

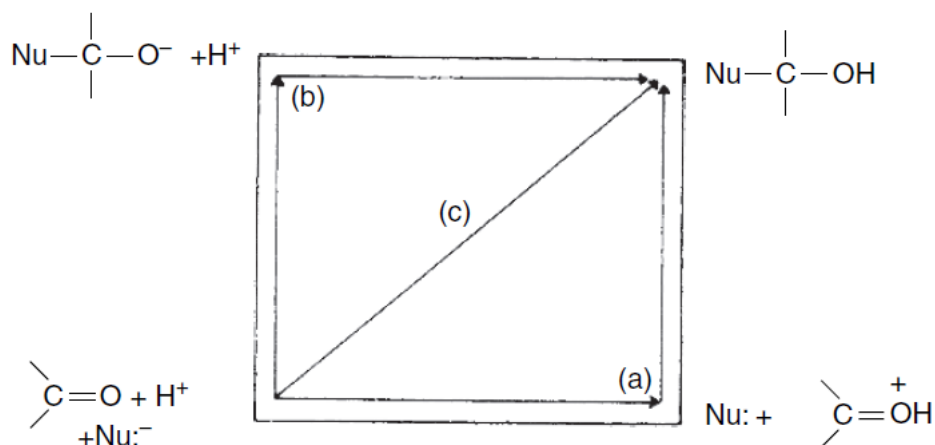
Na početku reakcije, prilaskom nukleofila ugljiku, elektroni iz HOMO orbitale nukleofila stvaraju interakciju sa LUMO orbitalom ugljika te dolazi do nastajanja nove σ veze.⁶ U isto vrijeme budući da elektroni nukleofila popunjavaju π^* antiveznu orbitalu (LUMO) karbonilne grupe, π veza puca dok C-O σ veza ostaje netaknuta. Na kraju, elektroni se iz π veze premiještaju na elektronegativni kisik koji postaje negativno nabijen. Ovom reakcijom sp^2 hibridizirani ugljik u karbonilu gubi svoju planarnost te prelazi iz trigonskog u sp^3 hibridizirano tetraedarsko stanje. (slika 4.)¹



Slika 4. Prikaz promjena na orbitalama pri reakciji nukleofilne adicije na karbonil (preuzeto i prilagođeno prema literaturnom izvoru¹)

2.2.2. Tri moguća mehanizma nukleofilne adicije

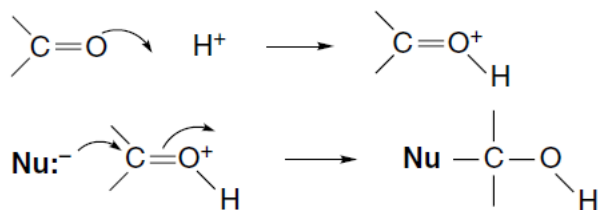
Generalno postoje tri mehanizma nukleofilne adicije ovisno o reakcijskim uvjetima i vrsti nukleofila. U idućim primjerima nukleofil je prikazan kao anion, ali treba naglasiti da nukleofil može biti i neutralna vrsta. Sva tri mehanizma mogu se prikazati na dvodimenzionalnom dijagramu potencijalne energije (slika 5.).⁴



Slika 5. Dvodimenzionalni dijagram potencijalne energije adicije nukleofila karbonil i protoniranja karbonila. a) protoniranje završeno prije početka nukleofilnog napada; b) nukleofilni napad završen prije početka protoniranja; c) koordinirani transfer protona i nukleofilni napad (preuzeto i prilagođeno prema literaturnom izvoru⁴)

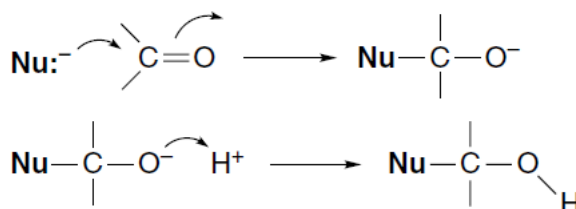
Na slici 5. opisana su tri moguća mehanizma nukleofilne adicije:

- a) Protoniranje kisika nakon kojeg slijedi nukleofilni napad na protoniranu karbonilnu grupu (slika 6.) (protoniranje završeno prije početka nukleofilnog napada) – mehanizam nastupa u kiselim uvjetima kada je nukleofil slabo bazičan/neutralan⁴



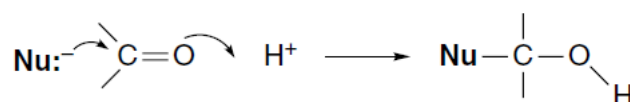
Slika 6. Protoniranje kisika nastupa prije nukleofilne adicije (preuzeto i prilagođeno prema literaturnom izvoru⁴)

- b) Nukleofilna adicija na karbonilnu grupu nakon koje slijedi protoniranje (slika 7.) (nukleofilni napad završen prije početka protoniranja) – mehanizam nastupa kada postoji dobar nukleofil koji je također i izrazito bazičan⁴



Slika 7. Nukleofilna adicija praćena protoniranjem (preuzeto i prilagođeno prema literaturnom izvoru⁴)

- c) Koordinirani transfer protona i nukleofilni napad (slika 8.) – mehanizam nastupa kada je nukleofil manje bazičan od slučaja pod b)⁴

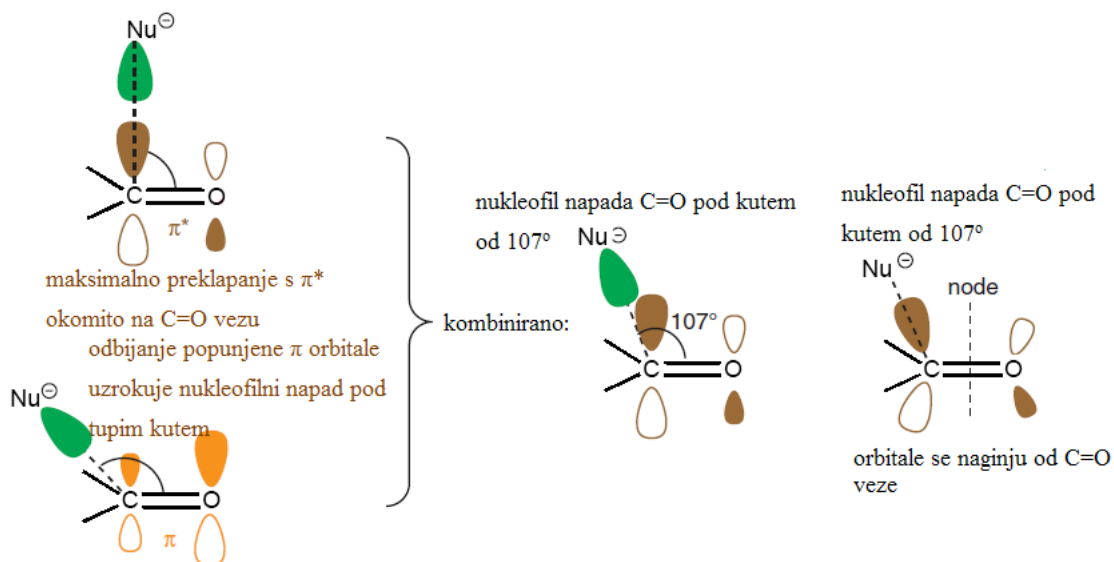


Slika 8. Koordinirani transfer protona i nukleofilni napad (preuzeto i prilagođeno prema literaturnom izvoru⁴)

2.2.3. Bürgi – Dunitzov kut

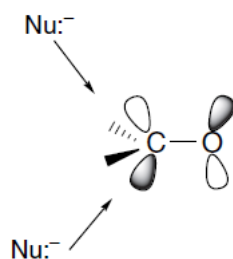
Osim specifičnih HOMO – LUMO interakcija orbital u reakciji nukleofilne adicije postoji i smjer iz kojega nukleofil napada karbonilnu grupu na ugljiku. Kut nukleofilnoga napada iznosi približno 107° od C=O veze te se naziva *Bürgi – Dunitzov kut*.⁷

Putanja, tj. kut nukleofilnoga napada dolazi iz odbijanja π orbitale karbonilne grupe s HOMO orbitalom nukleofila. Bez odbijanja zbog elektronske gustoće u karbonilnoj π vezi nukleofilu najbolji kut napada iznosi 90° (slika 9.).



Slika 9. Odbijanje popunjene π orbitale uzrokuje nukleofilni napad pod kutem od 107° (preuzeto i prilagođeno prema literaturnom izvoru¹)

Interakcija popunjene π karbonilne orbitale uzrokuje pomak kuta nukleofilnog napada prema oko 107° (slika 10.).⁷



Slika 10. Preferirani kut nukleofilnog napada na karbonilnu grupu

2.2.4. Utjecaj raznih faktora na nukleofilnu adiciju na karbonilnu grupu

Razni su faktori koji utječu na tijek kao i uspješnost reakcije nukleofilne adicije na karbonilnu grupu. Među najbitnijim faktorima su: struktura spoja, reaktivnost nukleofila, stabilnost tetraedarskog međuprodukta te uloga Lewisove kiseline u aktiviranju karbonilne grupe.⁴

Gledajući strukturu spoja, generalno se može zaključiti da kada se govori o nukleofilnoj adiciji, aldehidi su reaktivniji od ketona.³ Ova izjava može se objasniti pomoću elektronskog i steričkog efekta. Gledajući izgled funkcijske grupe, aldehyd sadrži samo jednu alkilnu grupu, što u usporedbi s ketonom koji ima dvije znači da je aldehyd izloženiji nukleofilnom napadu (ne postoji toliko steričkih smetnji) te budući da aldehyd u svom okruženju ima manje grupa koje mu mogu donirati elektrone, također je i siromašniji elektronima pa ga to čini elektrofilnijim (elektronski efekt). Iz toga se može zaključiti da su aldehidi reaktivniji od ketona.³

Ako se u blizini karbonilne grupe nađe elektron-odvlačeća grupa, poput trifluormetilne, povećava se elektrofilnost same karbonilne grupe. (tablica 1.) Ipak, ako u blizini karbonila postoji aromati ili neka druga grupa koja rezonancijom može delokalizirati elektrone, karbonilna grupa biva stabilizirana te njena reaktivnost opada.⁴

Tablica 1. Logaritam ravnotežne konstante (ravnotežna konstanta K je kvocijent aktiviteta produkata i reaktanata za danu reakciju) za formaciju cijanhidrina za različite spojeve (nukleofilna adicija na karbonile)⁸

| $R_2C=O$ | $\log K$ |
|---------------|--------------------|
| $CH_2=O$ | 7,48 |
| $CH_3CH=O$ | 2,29 |
| $(CH_3)_2C=O$ | -1,84 |
| $PhCH=O$ | 0,74 ¹⁰ |
| $PhCOCF_3$ | 3,98 ²² |

Većina reakcija nukleofilne adicije na karbonil odvija se u kiselim uvjetima ili u prisustvu Lewisove kiseline.⁴ Kompleksiranje s Lewisovom kiselinom ili protonacija karbonilnog kisika povećava reaktivnost grupe. Reaktivnost se povećava zbog efektivnog produljenja $C=O$

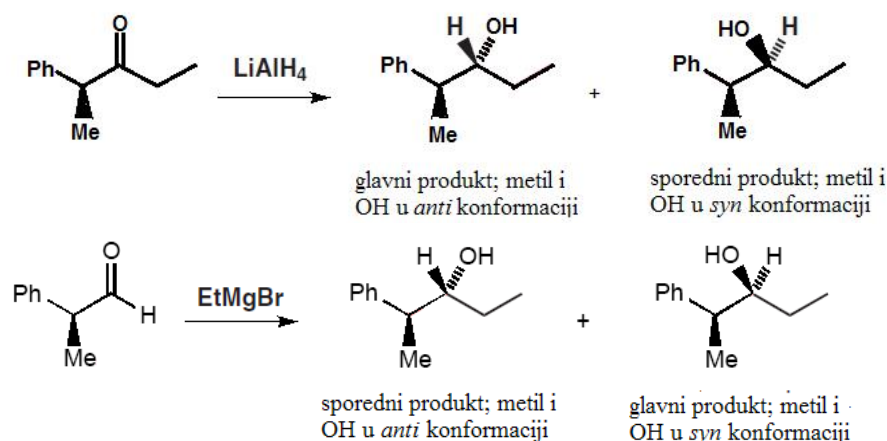
veze što rezultira stvaranjem većeg dipolnog momenta (tablica 2.), tj. polarizacijom C=O veze.¹⁰

Tablica 2. Utjecaj protonacije karbonilnog kisika na duljinu (r) C=O veze u različitim spojevima i njihov afinitet prema protonu ¹⁰

| | CH₂=O | CH₃CH=O | (CH₃)₂C=O | H₂NCH=O | FCH=O |
|---|--------------------------------------|--|---|--|---------------------------|
| $r_{(C=O)}$ | 1,209 | 1,214 | 1,219 | 1,219 | 1,186 |
| | CH₂=O⁺H | CH₃CH=O⁺H | (CH₃)₂C=O⁺H | H₂NCH=O⁺H | FCH=O⁺H |
| $r_{(C=OH^+)}$ | 1,252 | 1,270 | 1,282 | 1,294 | 1,252 |
| proton afinitet/ kcal mol⁻¹ | 168,9 | 184,4 | 195,7 | 198,0 | 156,2 |

2.3. Nukleofilna adicija na kiralne karbonilne spojeve

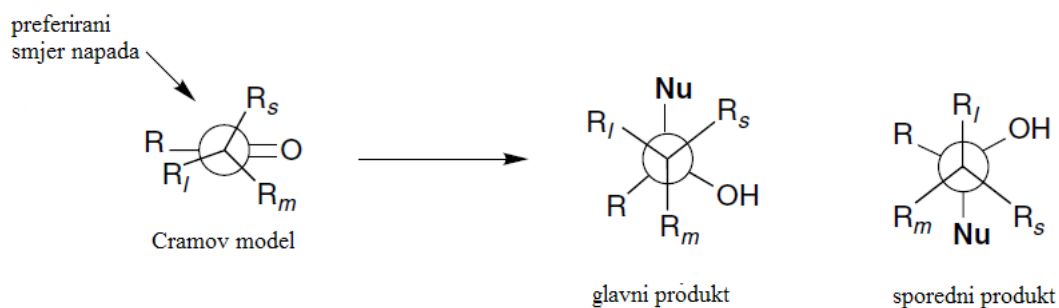
Kemija nukleofilne adicije je veoma proučavan pojam. Često je razmatran utjecaj raznih supstituenata u okolini karbonilne grupe. Ova reakcija pogotovo je zanimljiva kada proučavani aldehid ili keton u sebi sadrži stereogeni centar koji se nalazi u blizini karbonilne grupe. Rezultat ove reakcije može biti stvaranje dva diastereoizomera, ovisno iz kojeg smjera se dogodio nukleofilni napad u odnosu na C=O vezu. Stereoselektivnost ove reakcije dobro se može predvidjeti uporabom raznih metoda ili modela. Neki od njih su Cramovo pravilo, Felkin – Ahnov model, Cieplakov model te kelacija. (slike 11.)⁴



Slika 11. Reakcijom različitih nukleofila mogu se dobiti diastereoizomeri u različitim omjerima (preuzeto i prilagođeno prema literaturnom izvoru⁴)

2.3.1. Cramovo pravilo

Konformeri mogu znatno utjecati na reaktivnost molekule. Nukleofil koji napada karbonilnu grupu doći će iz *Bürgi – Dunitzovog kuta* – približno 107° od C=O veze. Neki od konformera imaju zasjenjen taj kut, odnosno okolne grupe mogu utjecati na vjerojatnost nukleofilnog napada na karbonil. Ovaj efekt promatrali su D. J. Cram i suradnici¹¹ te zaključili da je glavni produkt promatrane reakcije dobiven kada je najveći supstituent na stereogenom centru zasjenjen nekim drugim supstituentom na karbonilu. (slika 12.)

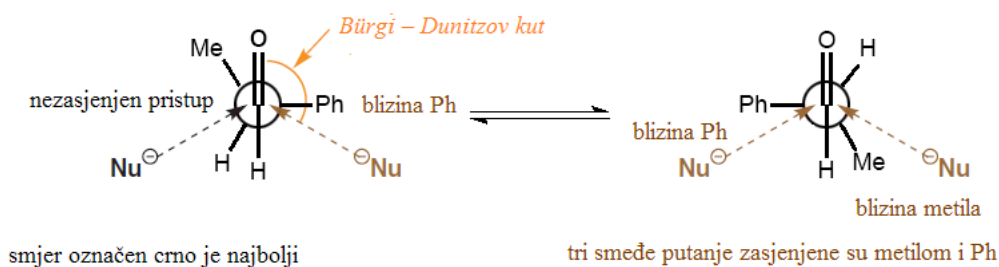


Slika 12. Povezanost smjera nukleofilnog napada Cramovim modelom i omjera produkata⁴

Premda je D. J. Cram prvi otkrio da postoji povezanost konformera i tijeka reakcije nukleofilne adicije na kiralne karbonile te ju definirao Cramovim pravilom, njegov model se rijetko koristi u današnjoj kemiji. Iako Cramov model dobro predviđa rezultat nukleofilne adicije, ne objašnjava potpuno ispravno zašto je adicija rezultirala upravo tim produktom.

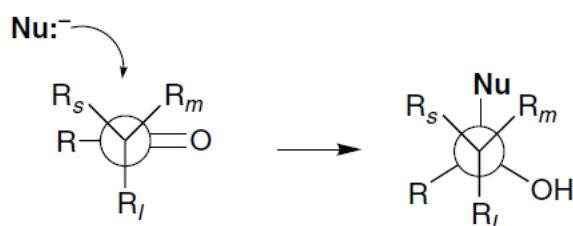
2.3.2. Felkin – Anhov model

Pri predviđanju stereokemije produkta, moramo uzeti u obzir konformere reaktanta, tj. polaznog aldehida ili ketona. Budući da neki spoj rotacijom oko svoje središnje veze može mijenjati svoju konformaciju, potrebno je odabrati one koje su ključne za razmatranje. Najbitniji konformeri su oni kojima je najveća grupa koja čini stereogeni centar koji se nalazi u blizini karbonilne grupe okomita na samu karbonilnu grupu. (slika 13.) Dakle, *Felkin – Anhov model* smješta najveći supstituent pod kutem od 90 stupnjeva u odnosu na karbonilnu grupu.¹² Nukleofilnim napadom sa suprotne strane od najvećeg supstituenta dobije se glavni produkt.



Slika 13. Različiti mogući smjerovi nukleofilnog napada na karbonilnu grupu (preuzeto i prilagođeno prema literaturnom izvoru¹)

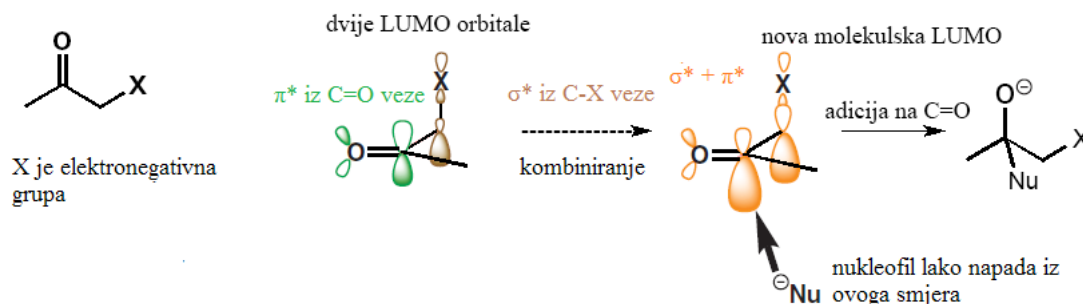
Felkin – Anhov model koristi kombinaciju steričkih i stereoelektronskih efekata kako bi objasnio promatranu stereoselektivnost. Nukleofilni napad iz smjera najmanjeg supstituenta (R_s) minimizira steričke interakcije sa najvećom (R_l) te srednjom grupom (R_m)¹³ (slika 14.).

Slika 14. Smjer nukleofilnog napada prema *Felkin – Anhovom modelu*³

Još jedno objašnjenje može se izvesti iz analize smjera nukleofilnoga napada – nukleofil pristupa iznad ili ispod ravnine u kojoj leži karbonilna grupa pod kutem od približno 107° u odnosu na smjer veze C=O. Ovaj smjer napada govori nam da u interakciji sudjeluje već ranije spomenuta LUMO antivezna orbitala na ugljiku. Ova orbitala, u koju se sele elektroni nadolazećeg nukleofila i nastaje nova molekulska orbitala, najbolje je stabilizirana kada je R_l grupa okomita na C=O vezu.¹⁴ Takav konformer stvara stabilizirajuće interakcije između LUMO orbitale i antivezne σ^* orbitale koja se povezuje sa C- R_l vezom.¹³

2.3.3. Utjecaj elektronegativnih atoma

Felkin – Anhov model u većini slučajeva dobro objašnjava i predviđa stereokemiju produkta. Ipak, postoje neke iznimke. Najčešći slučaj je kada stereogeni centar sadrži izuzetno elektronegativan atom, poput halogena. Tada za objašnjenje strukture postaje koristan *Cieplakov model*. Model naglašava važnost stereoelektronske interakcije između σ orbitale C – X veze (X je halogen) i antivezne orbitale nukleofila koja stabilizira prijelazno stanje reakcije nukleofilne adicije na karbonil.¹⁵ Ova interakcija je maksimizirana kada se molekula koja sadrži karbonil nalazi u *anti* – periplanarnom obliku. Tada dolazi do efekta *hiperkonjugacije*¹⁶ koji se vidi u prijelaznom stanju.¹⁷ Kada govorimo o stereoselektivnosti, smiještanje elektronegativnog supstituenta okomito na C=O vezu uzrokovat će najveću reaktivnost bez obzira na veličinu ostalih supstituenata. (slika 15.)



Slika 15. Utjecaj elektronegativnog atoma na smjer nukleofilnog napada (preuzeto i prilagođeno prema literaturnom izvoru¹)

2.3.4. Kelacijski model

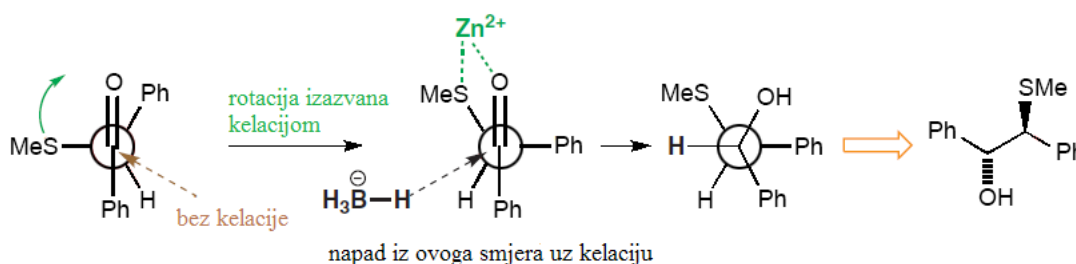
Stereokemija adicije organometalnih spojeva na kiralne karbonilne spojeve uglavnom prati Cramovo pravilo.¹¹ Ipak, postoje iznimke, a utjecaj kelacije na stereokemiju produkta je snažan alat u organskoj sintezi. Kelacija je koordinacijska veza između iona i molekula s metalnim ionom.¹⁹

Budući da postoje jake interakcije između karbonilnog kisika i metalnih iona poput Li^+ , Ca^{2+} i Zn^{2+} (tablica 3.), dolazi do promjene konformera koji je favoriziran. Kako bi se kelacija uspješno odvila potrebna su dva uvjeta – prvi je da postoji heteroatom s nepodijeljenim parom elektrona za koordinaciju s metalom, a drugi da postoji metal koji preferira koordinaciju više heteroatoma odjednom.

Tablica 3. Metalni ioni koji se koriste i ne koriste pri kelaciji¹

| Metali koji se često koriste u kelaciji | Metali koji se ne koriste pri kelaciji |
|---|--|
| Li^+ često | Na^+ |
| Mg^{2+} | K^+ |
| Zn^{2+} | |
| Cu^{2+} | |
| Ti^{4+} | |
| Ce^{3+} | |
| Mn^{2+} | |

Kada u stereogenom centru postoji elektronegativan atom, on više neće biti smješten okomito na smjer C=O veze, već će biti smješten što je bliže moguće karbonilnom kisiku, kako bi zajedno s karbonilnim kisikom stvorio koordinacijsku vezu s metalnim ionom. (slika 16.)



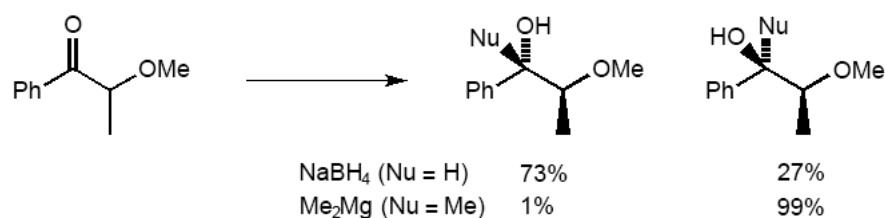
Slika 16. Smjer nukleofilnog napada mijenja se kada se prije reakcije dogodi kelacija (preuzeto i prilagođeno prema literaturnom izvoru¹)

Metalni ion djeluje kao Lewisova kiselina i smanjuje reakcijsku barijeru te na taj način karbonilna grupa postaje reaktivnija.¹³

Nukleofilni napad će se i dalje imati smjer u kojem je nukleofil najmanje zasjenjen, ali produkt nukleofilnog napada će imati drugačiju stereokemiju.¹

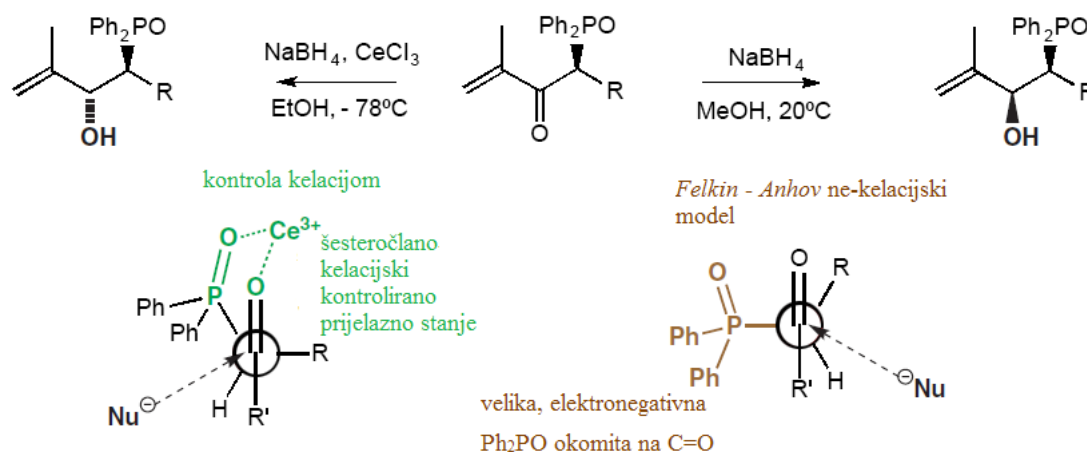
2.3.5. Upotreba nukleofilne adicije u sintezi

Ovisno o tome što je glavni cilj sinteze, tako može varirati i metoda koja se koristi. Prednost kelacije je veći stupanj kontrole stereoselektivnosti (>95:5) (slika 17.)¹⁹



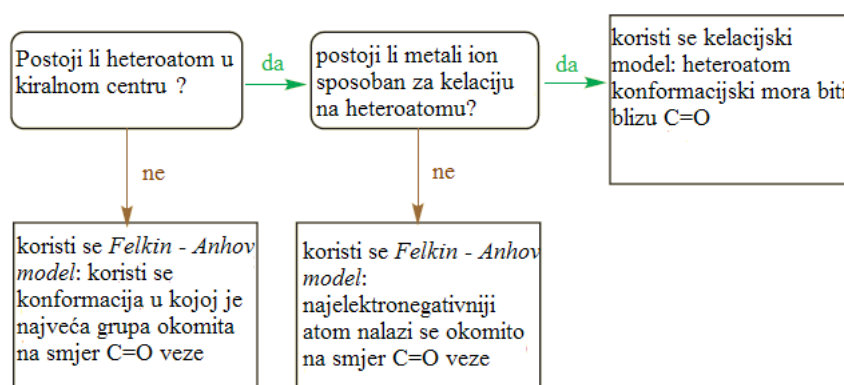
Slika 17. Stereoselektivnost je bolja kontrolirana upotrebom *kelacijskog modela*¹

Također, mijenjanjem reakcijskih uvjeta i metoda moguće je dobiti različite izomere¹ Jedan od primjera različite stereokemije produkta korištenjem različitih metoda nukleofilne adicije na kiralne karbonilne spojeve može se vidjeti u tzv. *Lucheovoj redukciji*²⁰ (slika 18.).



Slika 18. Kelacijska stereoselektivna kontrola i stereoselektivna kontrola bez kelacije u *Lucheovoj redukciji* (preuzeto i prilagođeno prema literaturnom izvoru¹)

Općenito, pri predviđanju i objašnjenju stereokemijskog produkta nukleofilne adicije na kiralni karbonilni spoj, može se koristiti jednostavna shema¹ (slika 19.).



Slika 19. Jednostavna shema za određivanje stereokemije nukleofilne adicije na kiralni karbonilni spoj

§ 3. LITERATURNI IZVORI

1. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, 2012, 125-140, 852-876
2. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1987/cram/biographical/> (datum pristupa 14. rujna 2020.)
3. L. Wade, *Organic Chemistry*, Prentice Hall, USA, 2012, 805-869.
4. F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms*, Springer, USA, 2007, 178–182., 234–239., 629–711.
5. L. Pauling, *J. Am. Chem. Soc.*, **53** (1931) 1367–1400.
6. J. S. Griffith & L. E. Orgel, *Ligand-field theory*, *Q.Rev. Chem. Soc.* **11** (1957) 381-393.
7. H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, J. D., Lehn, J. M. & G. Wipff, *Tetrahedron* **30** (1974) 1563-1572.
8. V. Prelog & M. Kobelt, *Helv. Chim. Acta*, **32** (1949) 1187-1192.
9. W. M. Ching, & R. G. Kallen, *J. Am. Chem. Soc.* **100** (1978) 6119–6124.
10. A. K. Chandra, M. T. Nguyen & T. Zeegers-Huyskens, *Chem. Phys.* **255** (2000) 149-163.
11. J. D. Cram & F. A. A Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.* **74** (1952) 5828–5835.
12. M. Chérest, H. Felkin & N. Prudent, *Tetrahedron Lett.* **9** (1968) 2199-2204.
13. F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry Part A: Reactions and Synthesis*, Springer, USA, 2007, 637-650.
14. T. A. Nguyen, *Chem. Informationsd.* **88** (1980) 145-162.
15. A. S. Cieplakt, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 4540–4552.
16. M. J. S. Dewar & H. N. Schmeising, *Tetrahedron* **5** (1959) 166-178.
17. H. Li & W. J. Le Noble, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **111** (1992) 199-210.
18. G. Schwarzenbach, *Helv. Chim. Acta* **35** (1952) 2344-2359.
19. P. K. Mohanta, T. A. Davis, J.R. Gooch & R. A. Flowers, *J. Am. Chem. Soc.* **127** (2005) 11896–11897.
20. J. L. Luche, L. Rodriguez-Hahn & P. Crabbé, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1978) 601-602.
21. C. D. Ritchie, *J. Am. Chem. Soc.*, **106** (1984).