

A. Chiralität, stereogene Elemente und Deskriptoren

B. Enantiomerentrennung und Strukturaufklärung

"Statische Stereochemie"

C. Interkonversion von Stereoisomeren

D. Stereoselektive Reaktionen

"Dynamische Stereochemie"

Literatur:

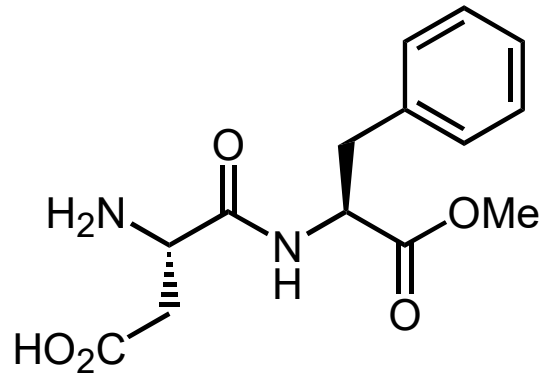
Lehrbücher der Organischen Chemie

L. Poppe, M. Nógrádi, *Stereochemistry and Stereoselective Synthesis, An Introduction*, 1. Aufl., Wiley-VCH 2016; ISBN: 978-3-527-33901-3

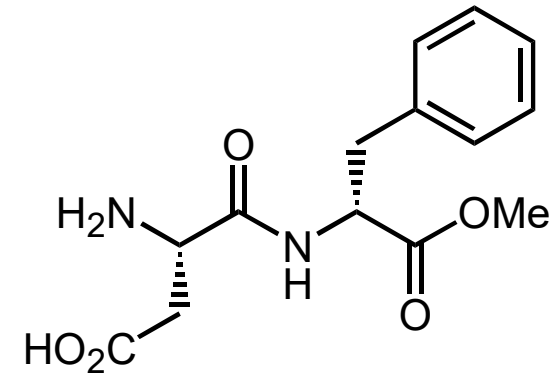
L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, 1. Aufl., Elsevier 2005; ISBN: 978-0-12-369483-6: [Stereoselektive Namensreaktionen](#)

C. Wolf, *Dynamic Stereochemistry of Chiral Compounds - Principles and Applications*, RSC Publishing, Cambridge 2008; ISBN 978-0-85404-246-3

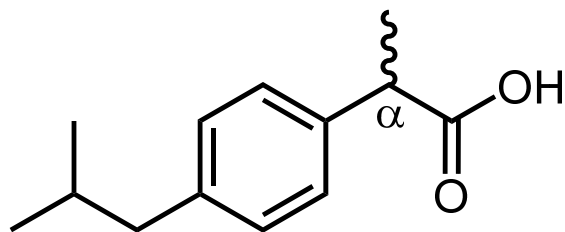
A. Chiralität - A.1 Einführung



H₂N-D-F-OMe: Aspartam
150-fach süßer als Rohrzucker (1965)



H₂N-D-f-OMe: bitter



Ibuprofen, meist als racemisches Gemisch verkauft;

nur das (S)-(+)-Enantiomer (Dexibuprofen) ist als Schmerzmittel wirksam;

langsame enzym-katalysierte Epimerisierung von (R) nach (S)

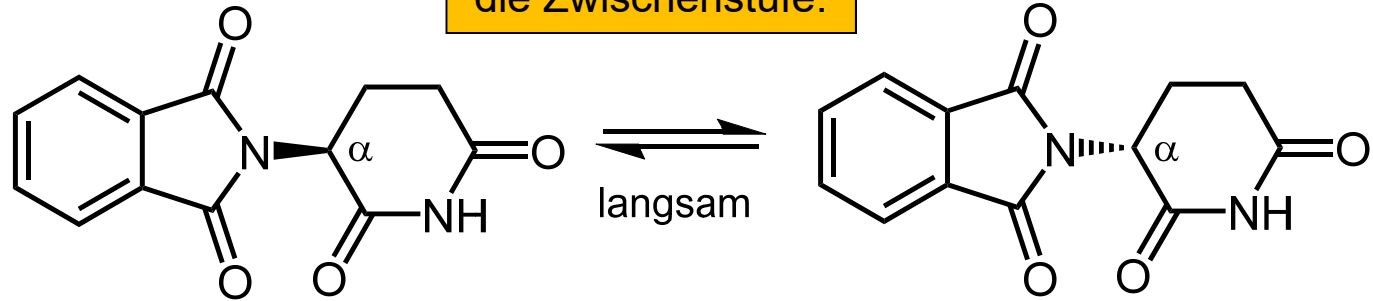


A. Chiralität - A.1 Einführung

Biologische Aktivität

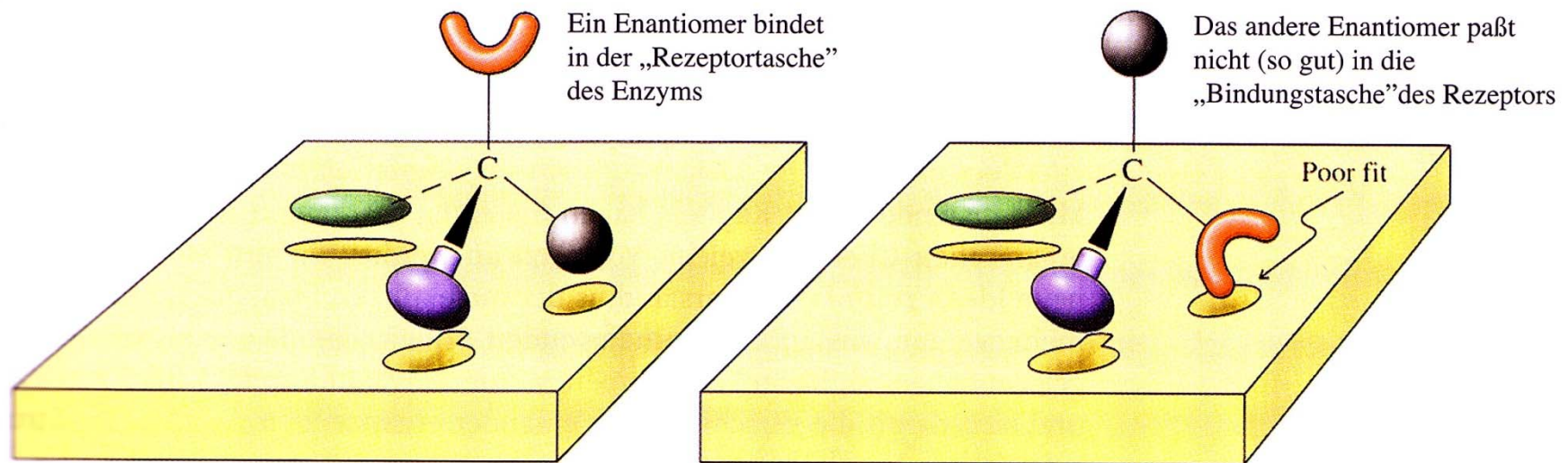
Man formuliere die Zwischenstufe.

"Contergan":



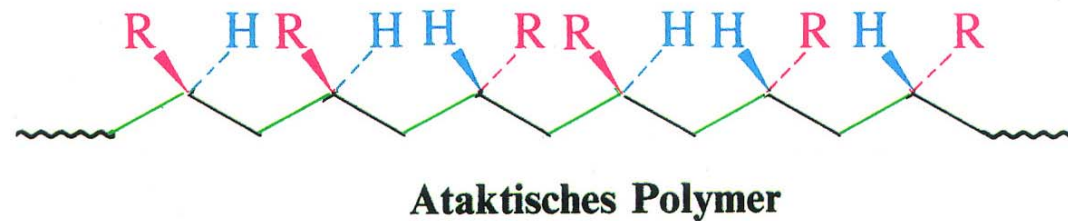
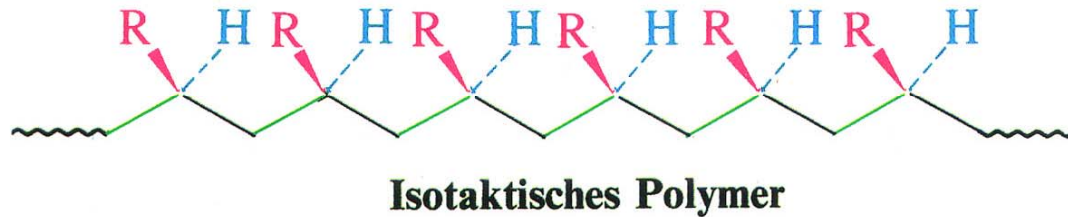
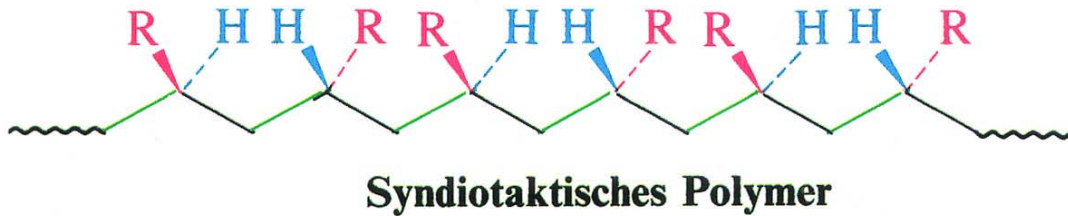
(S)-(-)-Thalidomid
(teratogen, antitumoral)

(R)-(+)-Thalidomid (sedativ)



A. Chiralität - A.1 Einführung

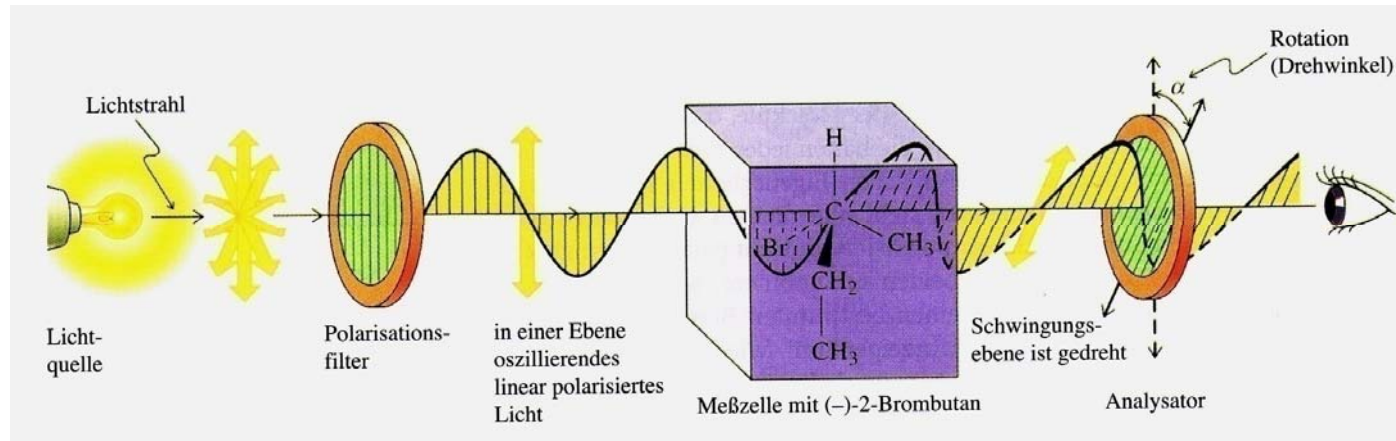
Taktizität von Polymeren: je gleichmäßiger, desto kristalliner



Steuerung durch metallorganische Mischkatalysatoren (TiCl₄/AlMe₃, Ziegler-Natta-Verfahren, hier nicht behandelt)

A. Chiralität - A.1 Einführung

1848: Louis *Pasteur* trennt enantiomorphe Kristalle von Traubensäure, deren Lösungen optisch aktiv sind.

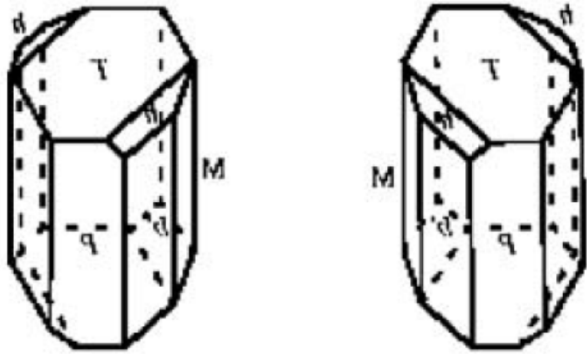


1874: Jacobus Henricus *van't Hoff* (1852-1911, erster Nobelpreisträger für Chemie 1901) und Joseph Achille *Le Bel* (1847-1930) postulieren unabhängig voneinander ein "asymmetrisch" tetraedrisch koordiniertes Kohlenstoffatom als Ursache der optischen Aktivität organischer Verbindungen, insbesondere von Milchsäure (Struktur?).

1888: Viktor *Meyer* (1848-1897) prägt den Begriff "Stereochemie".

Gegenstände der Stereochemie bilden die räumliche Struktur von Molekülen ("statische St.") und der räumliche Ablauf chemischer Reaktionen ("dynamische St.").

A. Chiralität - A.1 Einführung



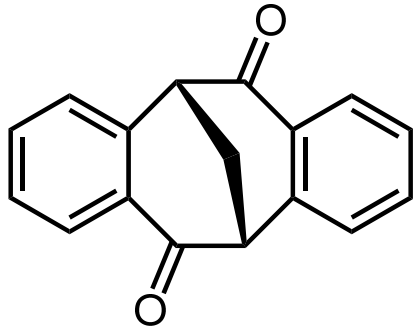
Louis Pasteur (1822-1895):

Trennung spiegelbildlicher (enantiomorpher) Kristalle der D- und L-Weinsäure (**racemisches Konglomerat**) mit entgegengesetzter optischer Rotationskraft, erhalten aus durch Kristallisation von Traubensäure (**l'acide racémique**, acidum racemicum 1848); Enantiomerentrennung diastereomerer Tartrate chiraler Basen; Enantiomerentrennung durch Verstoffwechslung (von D-Tartrat durch *Penicillium glaucum*);

alles ohne Kenntnis der Molekülstruktur!



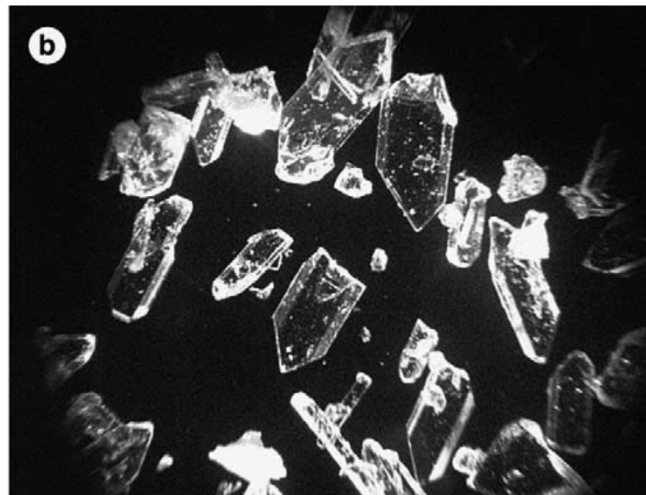
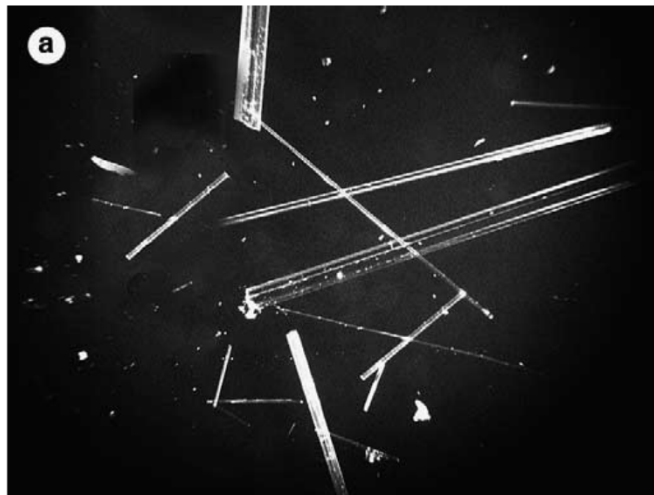
A. Chiralität - A.1 Einführung



Racemat: 1:1-Gemisch enantiomerer Verbindungen

(5*R*,11*R*)-5,11-Methanodibenzo[*a,e*][8]annulen-6,12(5*H*,11*H*)-dion

kristallisiert als (a) **racemische Verbindung** (Schmp. 147 °C; d. Kristallisation unterhalb von 100 °C; beide Enantiomere geordnet 1:1 im selben Kristallgitter; **Schmp.-Maximum bei 1:1**) oder (b) **racemisches Konglomerat** (Schmp. 193 °C; d. Kristallisation oberhalb von 100 °C; jedes Enantiomer kristallisiert allein; **Schmp.-Minimum bei 1:1**).

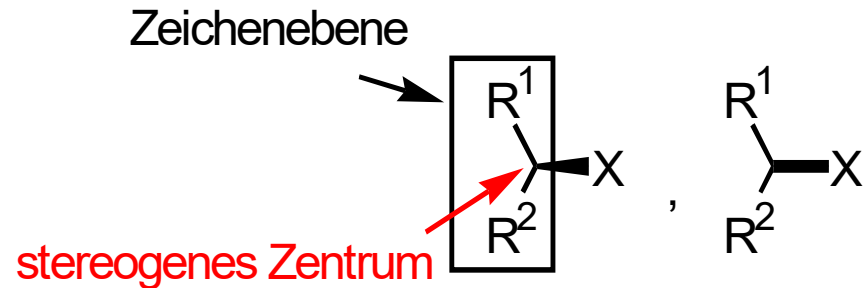


außerdem
Pseudoracemat:
statistische
Verteilung (auch
ungleicher Mengen)
der Enantiomere im
Kristallgitter

aus: P. A. Levkin et al., *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 1445

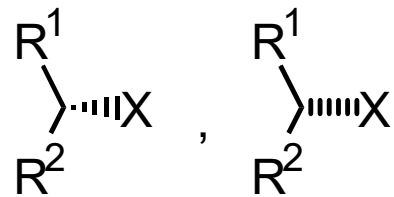
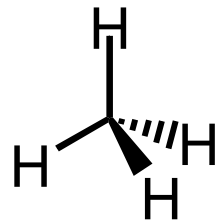
A. Chiralität - A.1 Einführung

Kennzeichnung stereogener Zentren



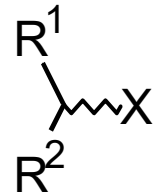
Man vermeide Zeichnung aufeinanderfolgender Keile.

X liegt vor der Zeichenebene



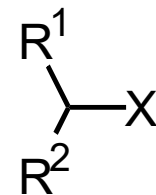
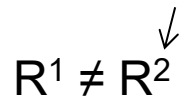
X liegt hinter der Zeichenebene

Orientierung des gestrichelten Keils widerspricht der Fluchtpunktperspektive.



Gemisch zweier **Epimerer**

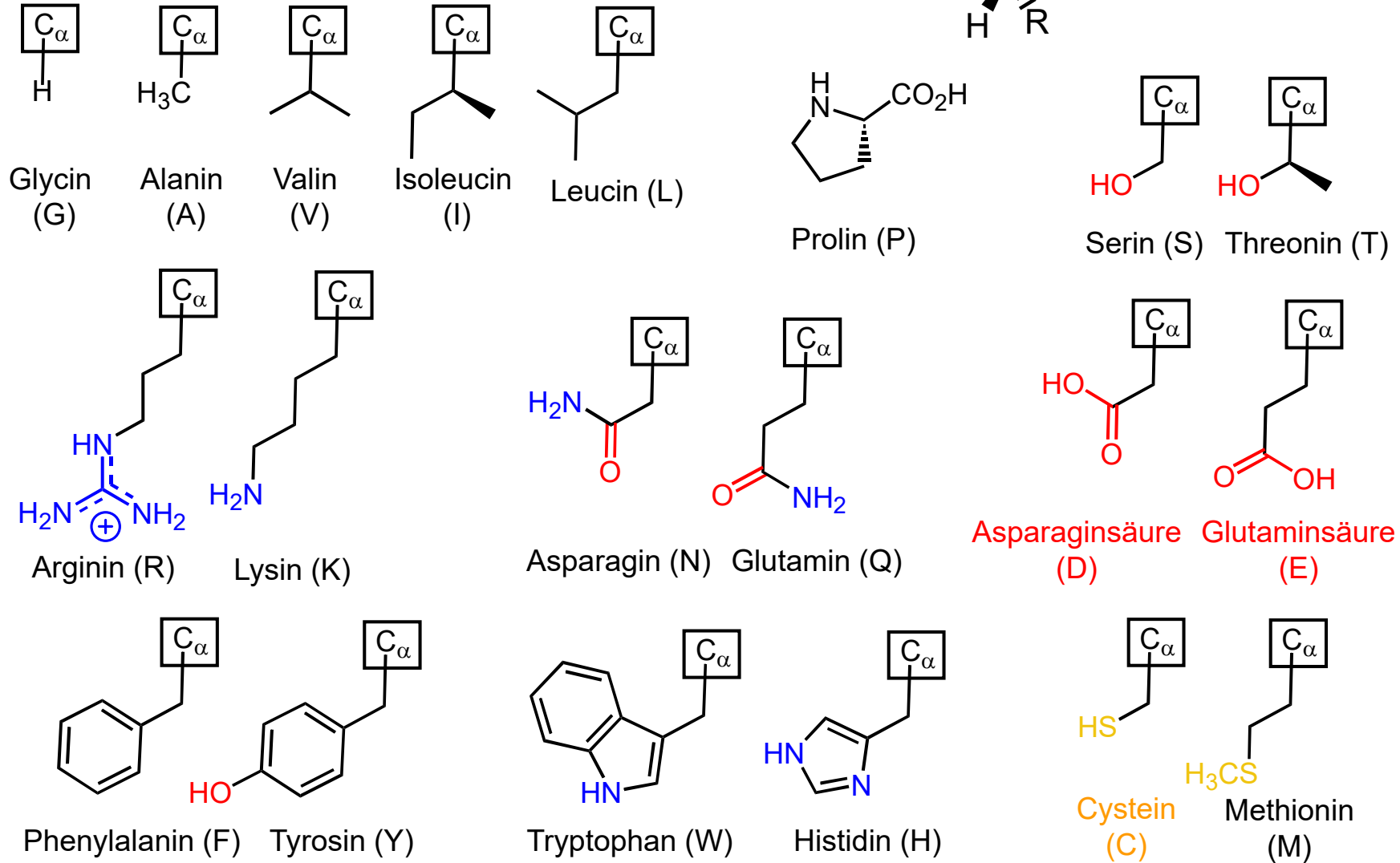
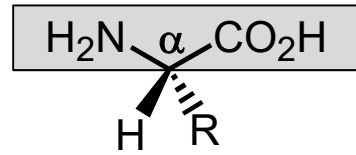
rechts oben



Stereochemie unbekannt

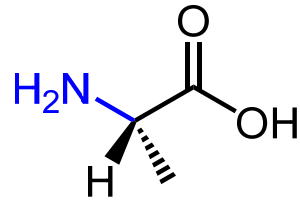
A. Chiralität - A.1 Einführung

20 *proteinogene* L- α -Aminosäuren:

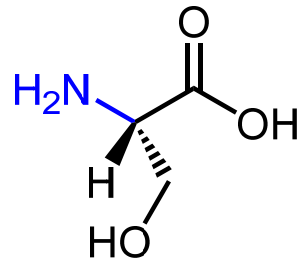


A. Chiralität - A.1 Einführung

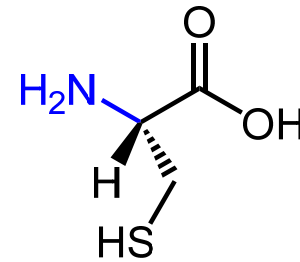
Fischer-Projektion



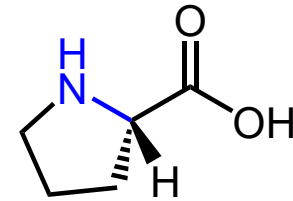
S-Alanin



S-Serin

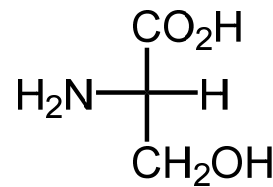


R-Cystein

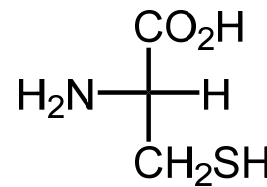


S-Prolin

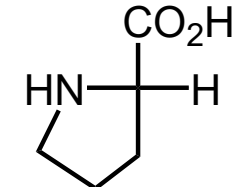
Gewinnung durch
Hydrolyse von
Proteinen



= L-Serin



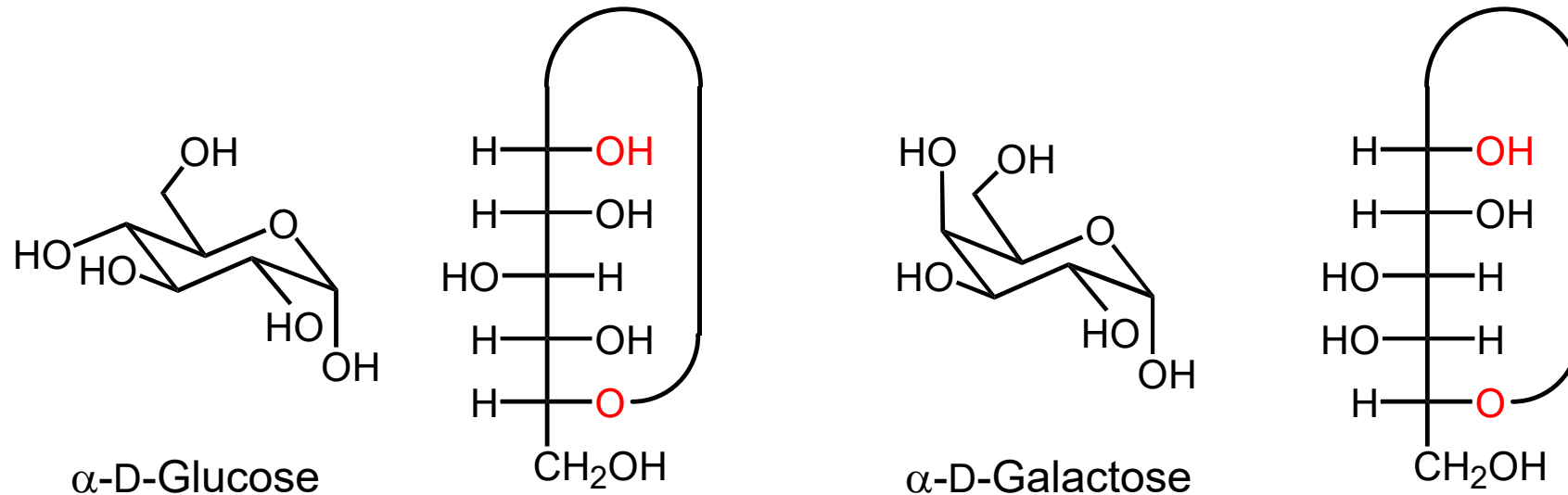
= L-Cystein



= L-Prolin

(Emil) Fischer (Nobelpreis 1902)-Projektionen:
 längste C-Kette senkrecht, höchst oxidiertes C-Atom nach oben, querstehende Substituenten vor der Zeichenebene.
 L: priorisierter Substituent am untersten stereogenen C-Atom zeigt nach links

A. Chiralität - A.1 Einführung

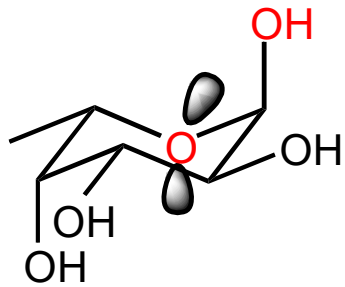


Anomere Konfiguration:

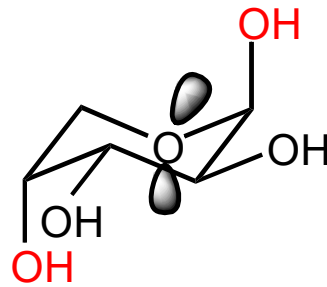
α : Substituenten des anomeren Zentrums u. d. entferntesten Stereozentrums zeigen in der *Fischer*-Projektion in dieselbe Richtung; β : sonst.

Wie sieht α -L-Glucose aus?

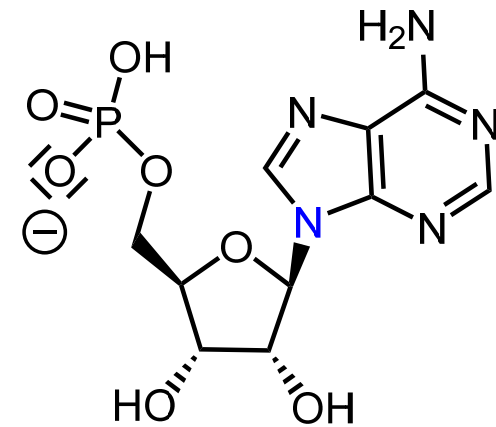
A. Chiralität - A.1 Einführung



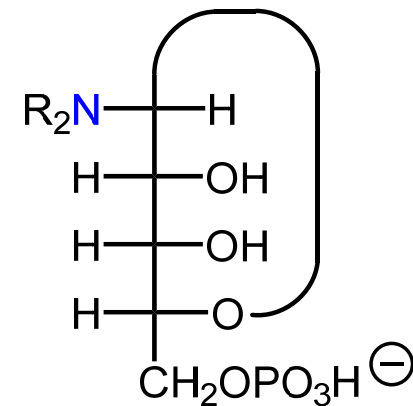
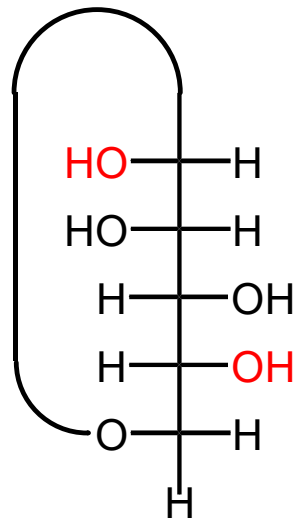
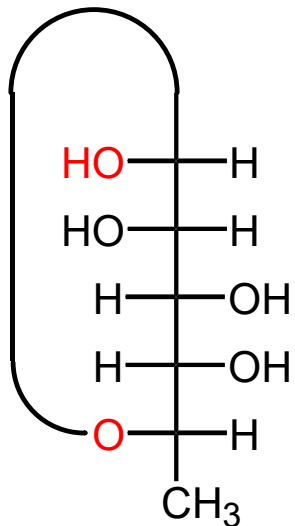
α -L-Fucose



β -D-Arabinose



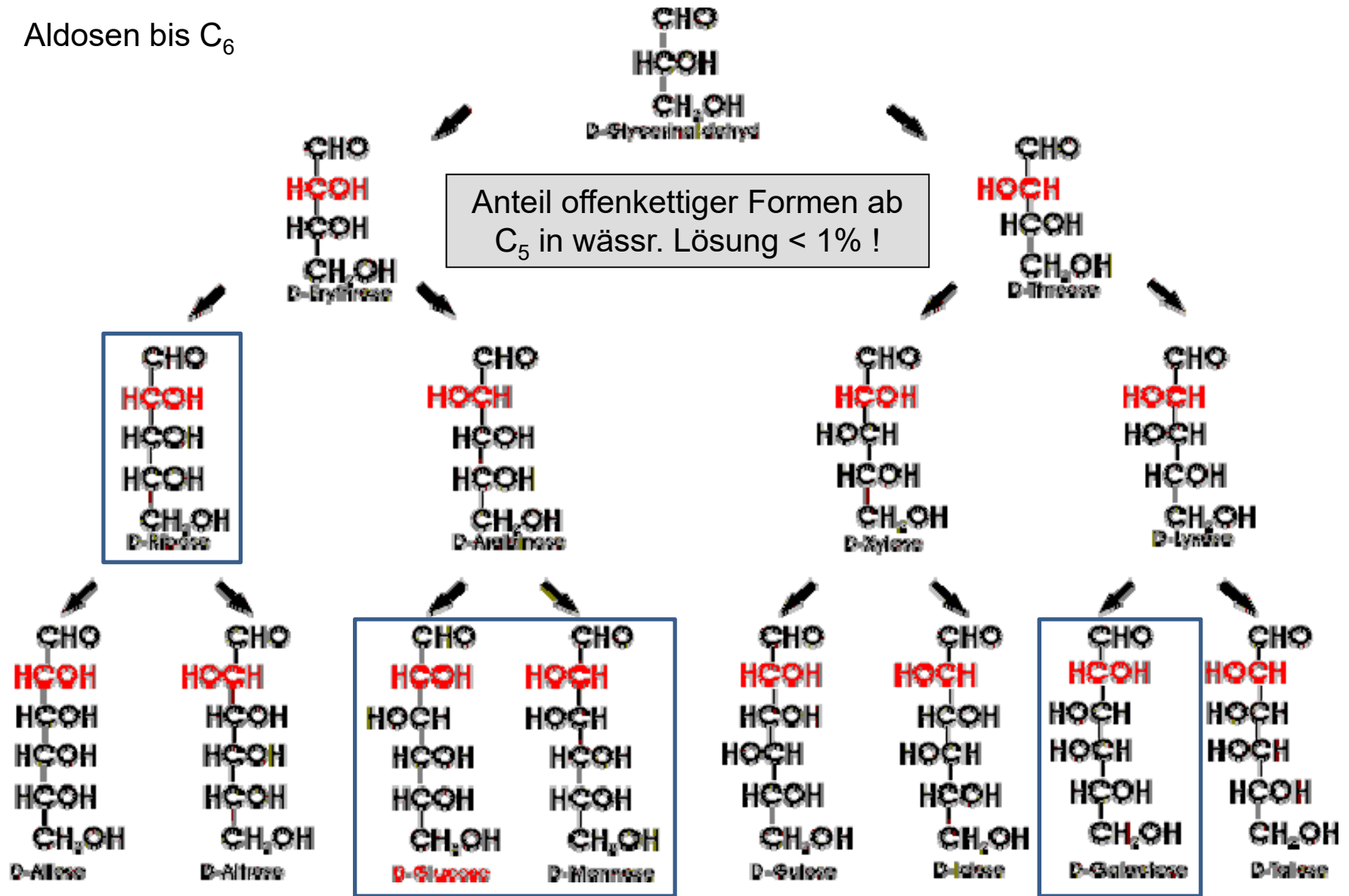
Adenosinmonophosphat



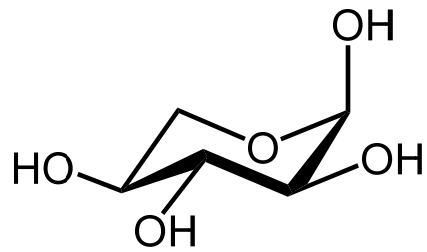
α : Substituenten des anomeren Zentrums u. d. entferntesten Stereozentrums zeigen in der *Fischer*-Projektion in dieselbe Richtung; β : sonst.

A. Chiralität - A.1 Einführung

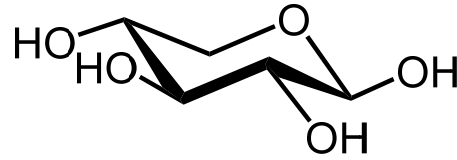
Aldosen bis C₆



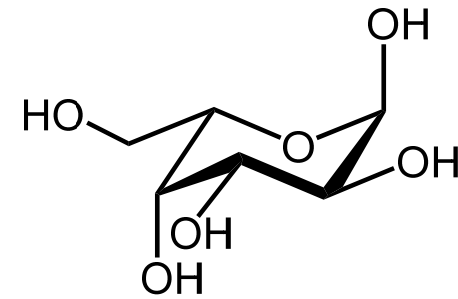
A. Chiralität - A.1 Einführung



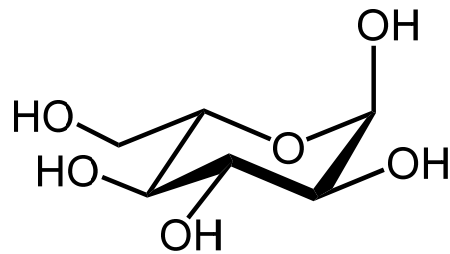
α -L-Xylose



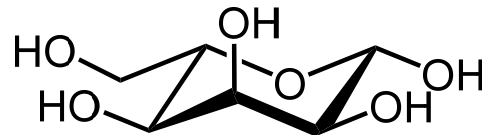
β -D-Xylose



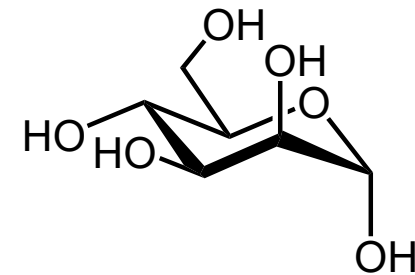
α -L-Galactose



α -L-Glucose



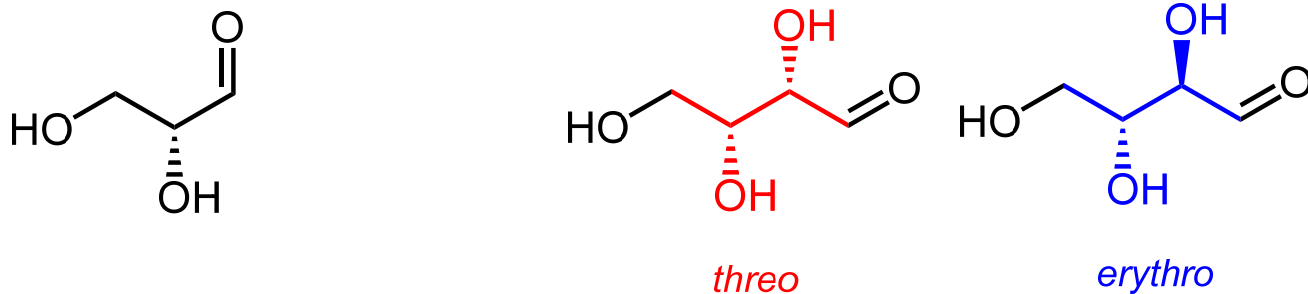
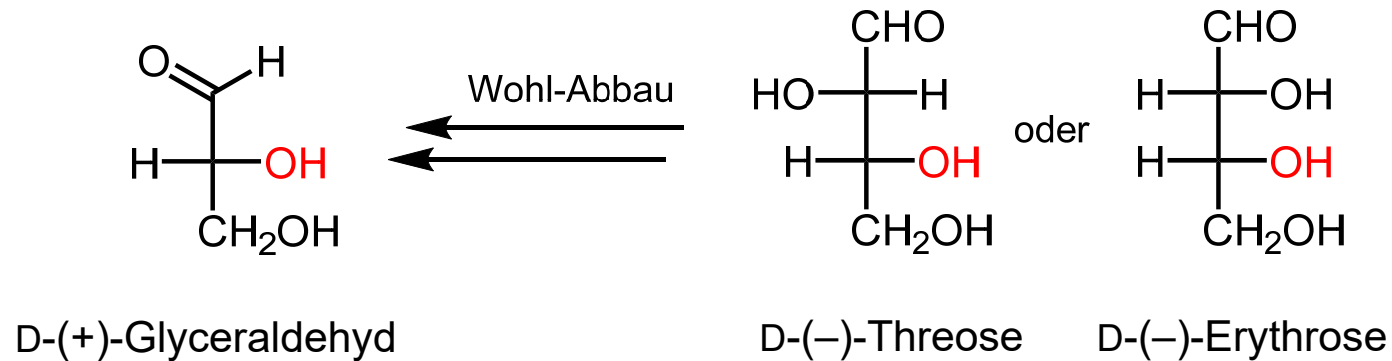
β -L-Allose



α -D-Mannose

A. Chiralität - A.1 Einführung

Zufälligerweise dreht D-Glyceraldehyd die Ebene linear polarisierten Lichts nach rechts. Es gibt keine Beziehung zwischen stereochemischen Deskriptoren (hier "D") und dem optischen Drehvermögen (hier "(+)").

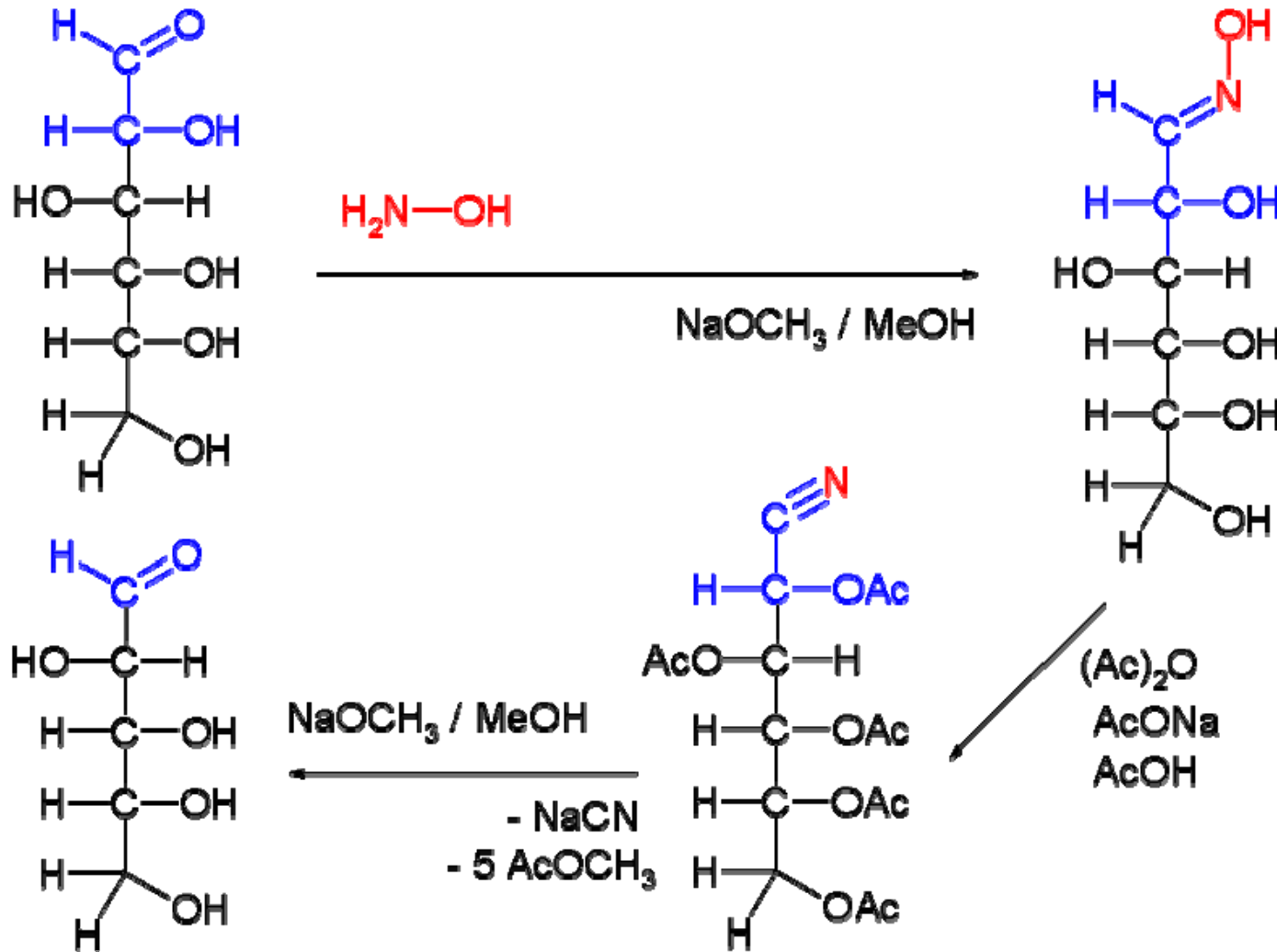


ältere Deskriptoren für Diastereomere 1,2-disubstituierter Ketten

A. Chiralität - A.1 Einführung

historisch: Wohl-Abbau (genutzt von Emil Fischer)

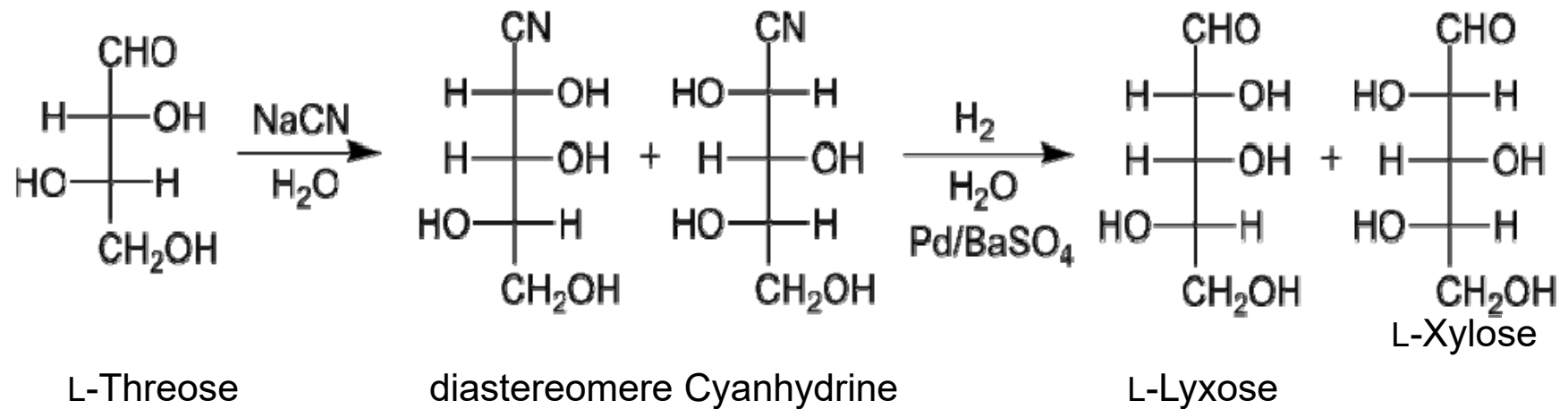
Es gibt (E)- und (Z)-Oxime.



A. Chiralität - A.1 Einführung

historisch: Kiliani-Fischer-Synthese

Umkehrung des Wohl-Abbaus, nicht diastereoselektiv



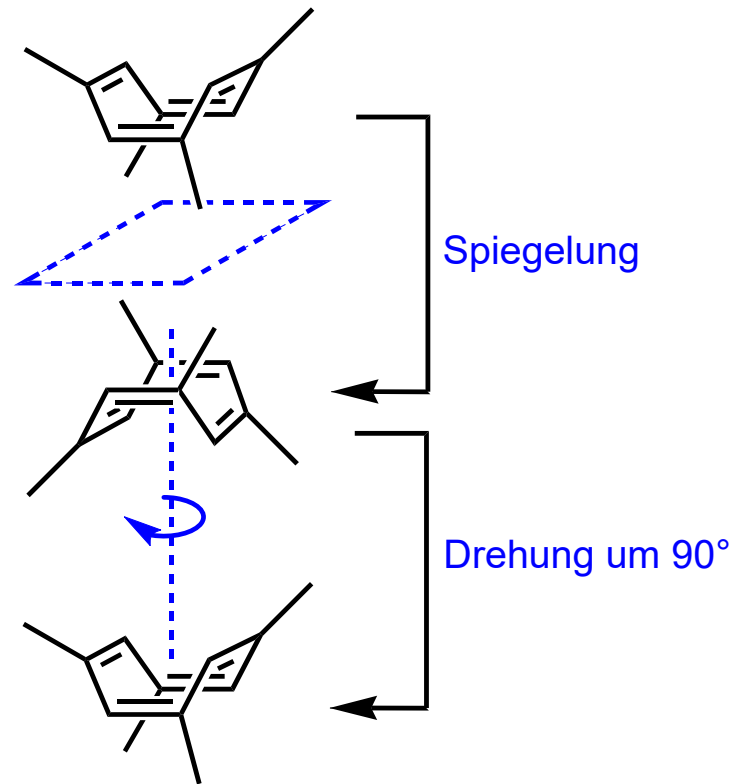
Aus D-Erythrose entstehen D-Ribose und D-Arabinose.

A. Chiralität - A.2 Punktgruppen

Notwendiges und hinreichendes Kriterium für die **Chiralität** (griech. $\eta \chi \epsilon \iota \rho$, die Hand) eines Moleküls ist die **Abwesenheit einer Drehspiegelachse**. Die Abwesenheit eines Inversionszentrums und einer Spiegelebene ist nicht hinreichend für das Vorliegen von Chiralität!

Die Vorzugskonformation von 1,3,5,7-Tetramethylcyclooctatetraen weist weder ein Inversionzentrum und noch eine Spiegelebene auf, ist jedoch achiral.

S_4 -Drehspiegelachse (engl. "improper axis"), einziges Symmetrieelement der **achiralen Punktgruppe S_4**



A. Chiralität - A.2 Punktgruppen

PG C_n : einziges Symmetrieelement C_n (vertikal orientiert per Konvention)

PG C_{nv} : Symmetrieelemente C_n , $n \cdot \sigma_v$ ($n \geq 2$) vertikal; $C_{2v} \equiv D_{1h}$

PG C_{nh} : Symmetrieelemente C_n , $n \cdot \sigma_h$ ($n \geq 2$) horizontal; $C_{2h} \equiv D_{1d} \equiv S_{2v}$; $C_{3h} \equiv S_3$

PG $C_s \equiv S_1$: einziges Symmetrieelement σ

PG $C_i \equiv S_2$: einziges Symmetrieelement i

PG S_4 : einziges Symmetrieelement S_4

PG $S_6 \equiv C_{3i}$: einziges Symmetrieelement S_6

PG D_n : Symmetrieelemente C_n , $n \cdot C_2$ ($n \geq 2$); $D_2 \equiv S_{1v}$

PG D_{nh} : Symmetrieelemente S_2 , C_n , $n \cdot C_2$, $n \cdot \sigma_v$, σ_h , i (wenn n gerade)

PG $D_{nd} \equiv S_{2nv}$: Symmetrieelemente S_{2n} , C_n , $n \cdot C_2$, $n \cdot \sigma_d$, i (wenn n ungerade)

PG T : $4 \cdot C_3$, $3 \cdot C_2$

PG T_h : $4 \cdot S_6$, $4 \cdot C_3$, $3 \cdot C_2$, $3\sigma_h$, i

PG T_d : $3 \cdot S_4$, $4 \cdot C_3$, $3 \cdot C_2$, $6\sigma_d$

PG O : $3 \cdot C_4$, $4 \cdot C_3$, $6 \cdot C_2$

PG O_h : $4 \cdot S_6$, $3 \cdot S_4$, $3 \cdot C_4$, $4 \cdot C_3$, $6 \cdot C_2$, $3 \cdot \sigma_h$, $6 \cdot \sigma_d$, i

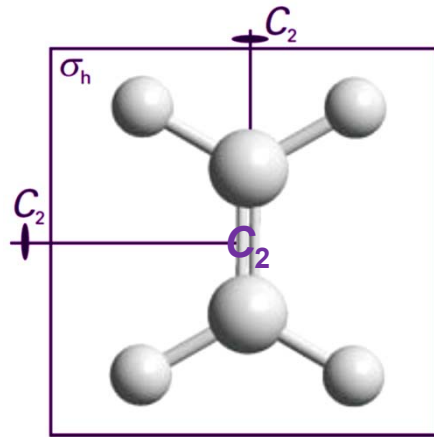
PG I

PG I_h

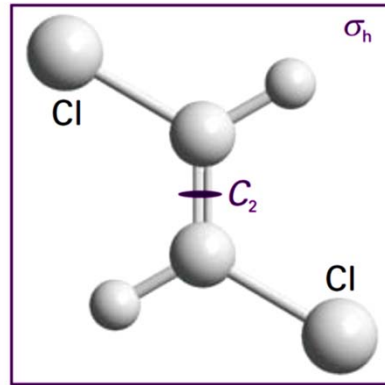
Schönflies-System

fett: chiral

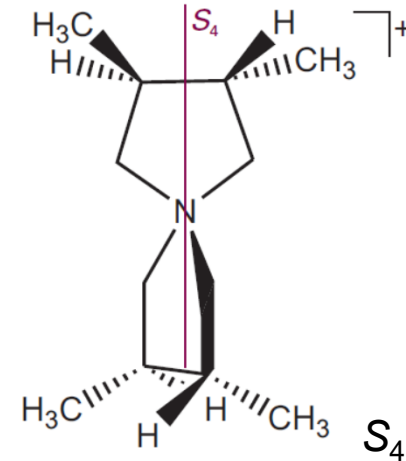
A. Chiralität - A.2 Punktgruppen



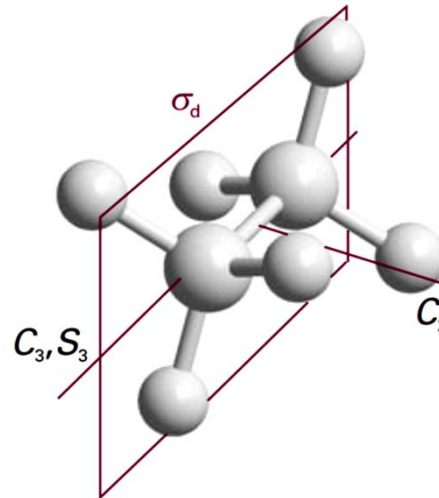
Ethen: D_{2h}



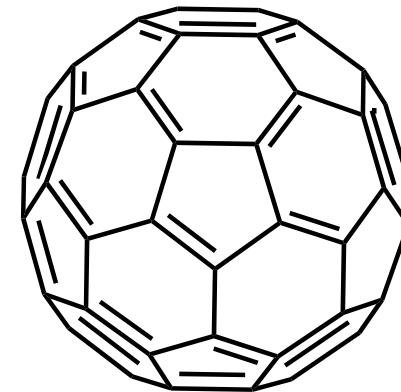
(E)-1,2-Dichlorethen: C_{2h}



Die Punktgruppen beziehen sich immer auf die angegebene Konformation des Moleküls!

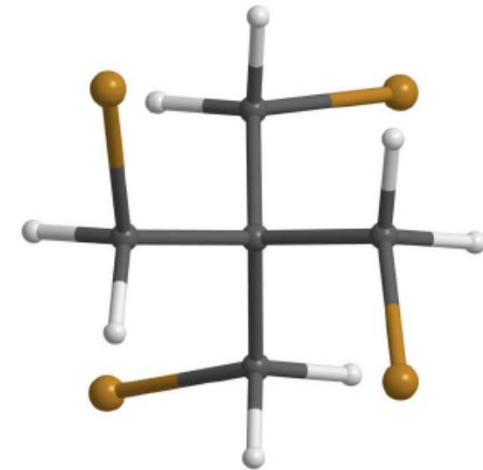
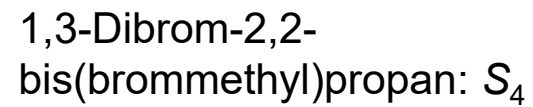
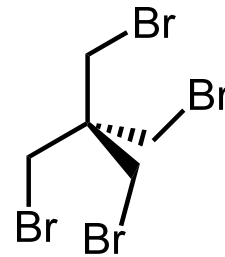
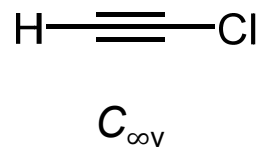
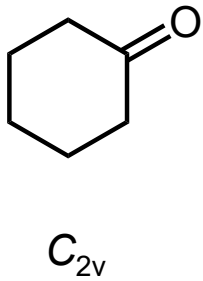
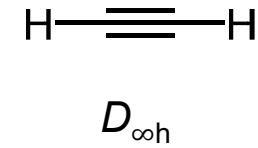
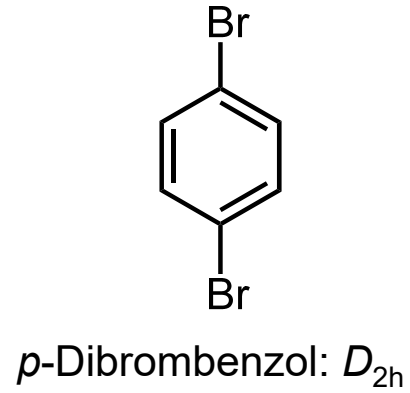
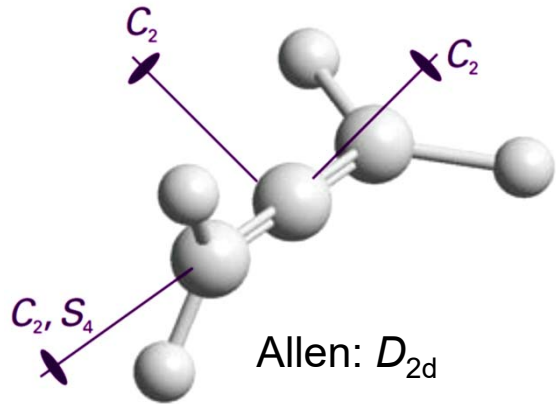


Ethan (gestaffelt): D_{3d}
vergl. Ethan (ekliptisch): D_{3h}

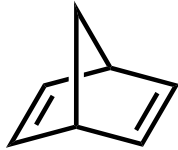


Buckminsterfulleren: I_h
(icosahedral, 12 Fünfringe)

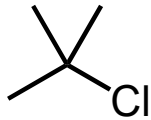
A. Chiralität - A.2 Punktgruppen



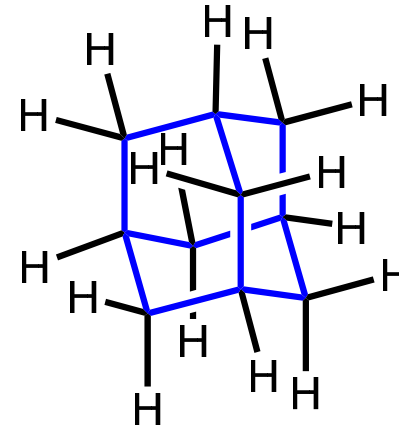
A. Chiralität - A.2 Punktgruppen



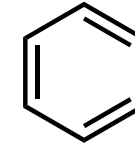
Norbornadien: C_{2v}



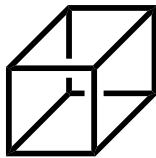
C_{3v}



Adamantan: T_d



Benzol: D_{6h}



Cuban: O_h



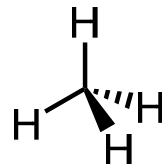
Cyclooctatetraen: D_{2d}



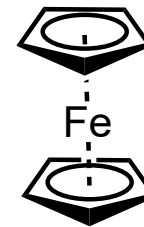
Cyclopropan: D_{3h}



Dodecahedran: I_h



Methan: T_d
ebenso Neopentan: T_d



Ferrocen: D_{5h}

A. Chiralität - A.2 Punktgruppen

Die einem Molekül zugeordnete **Punktgruppe** umfasst *alle* **Symmetrieelemente**, die sich in mindestens einem Punkt schneiden.

Punktgruppen chiraler Moleküle:

Schönflies-System

C_n : einziges Symmetrieelement C_n
($n \geq 1$, also einschließlich Identität)

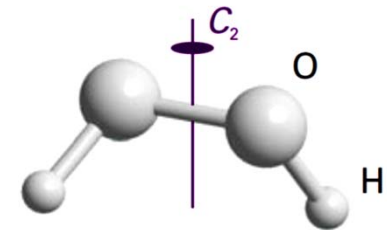
D_n : C_n , $n \cdot C_2$ senkrecht zur Hauptachse ($n \geq 2$); Diederklasse

T : $4 \cdot C_3$, $3 \cdot C_2$

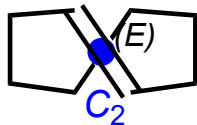
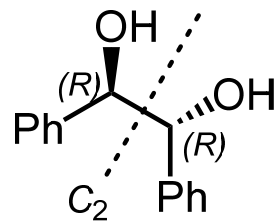
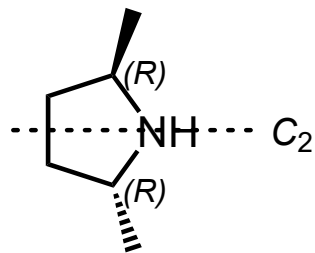
O : $3 \cdot C_4$, $4 \cdot C_3$, $6 \cdot C_2$

I : $12 \cdot C_5$, $20 \cdot C_3$, $15 \cdot C_2$

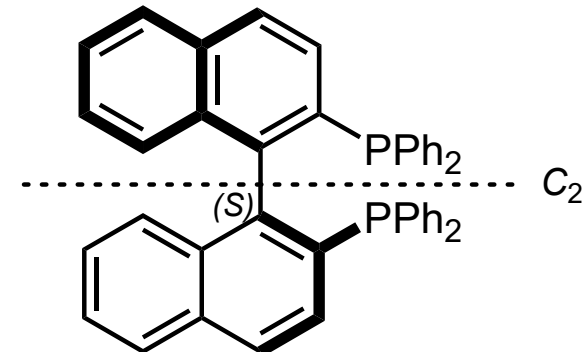
H_2O_2 : C_2



Konformer nicht isolierbar, da schnelle Rotation um O-O-Bindung (Barriere 30 kJ/mol)

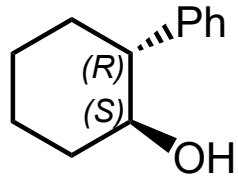


Punktgruppe C_2

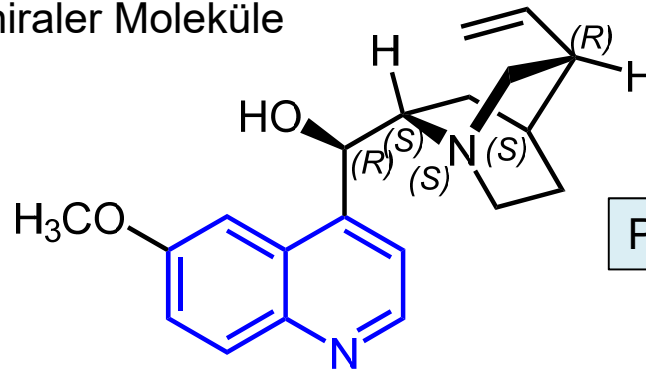


A. Chiralität - A.2 Punktgruppen

Punktgruppen chiraler Moleküle

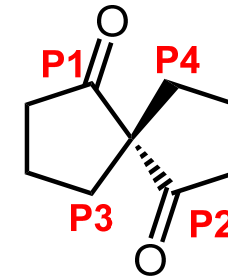


(1*S*,2*R*)-2-Phenylcyclohexan-1-ol

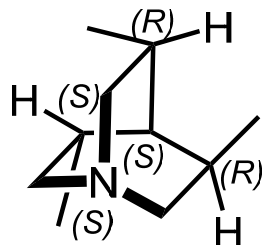


Chinin

Punktgruppe C_1

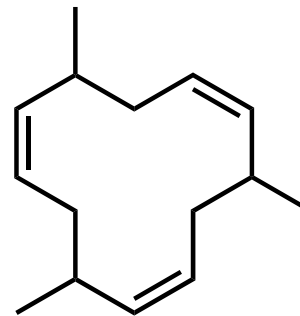


(*S*)-Spiro[4.4]nonan-1,6-dion

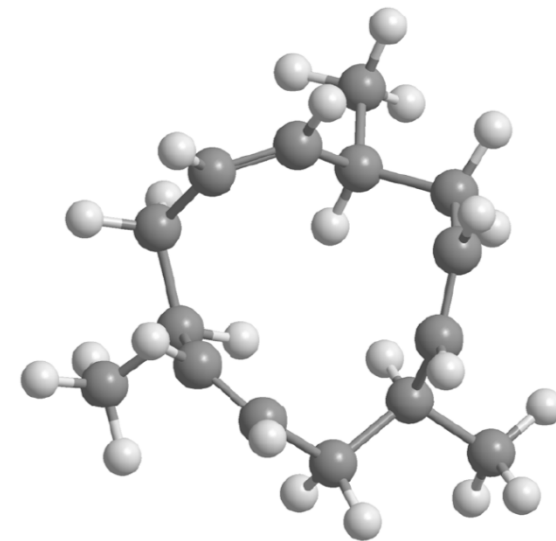


3,5,8-Trimethylchinuclidin
(vergl. Chinuclidin: C_{3v})

Punktgruppe C_3

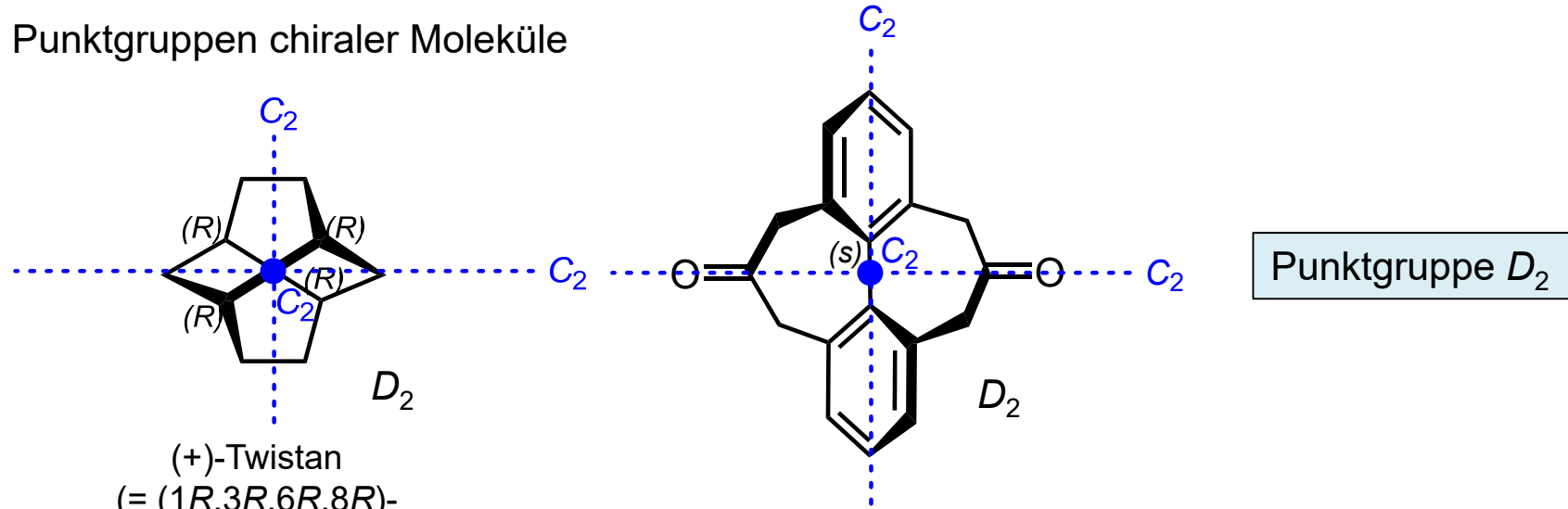


3,7,11-Trimethylcyclododeca-1,5,9-trien



A. Chiralität - A.2 Punktgruppen

Punktgruppen chiraler Moleküle



(+)-Twistan
 (= (1*R*,3*R*,6*R*,8*R*)-
 tricyclo[4.4.0.0^{3,8}]decane)
 (Synth., Konfig.: Nakazaki et
 al., *JOC* **1978**, 4745)

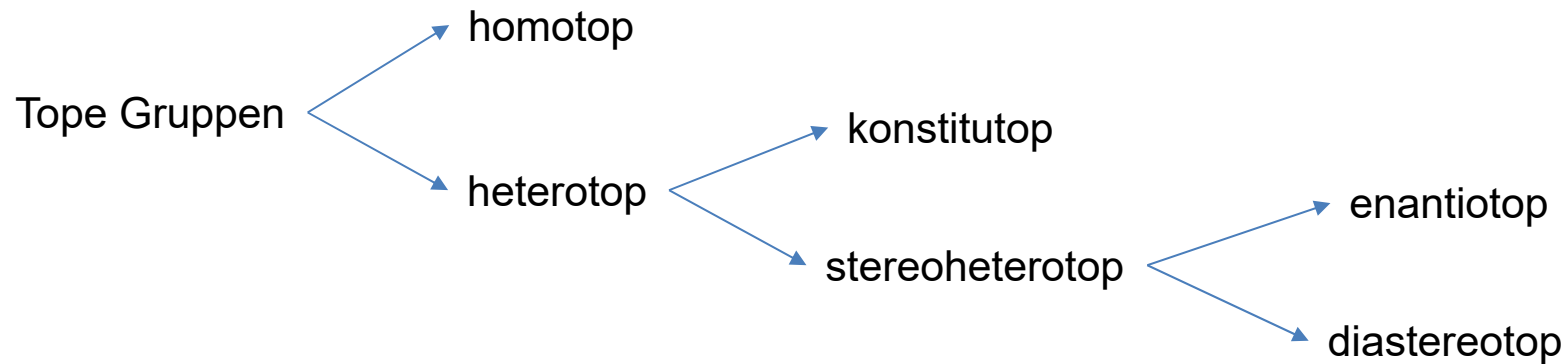
im Kristall: chirale
 Punktgruppe T, da *t*-Bu-
 Substituenten 26° "verdreht"
 (Iringartinger et al., *Angew.
 Chem.* **1984**, 967; **1987**, 356)



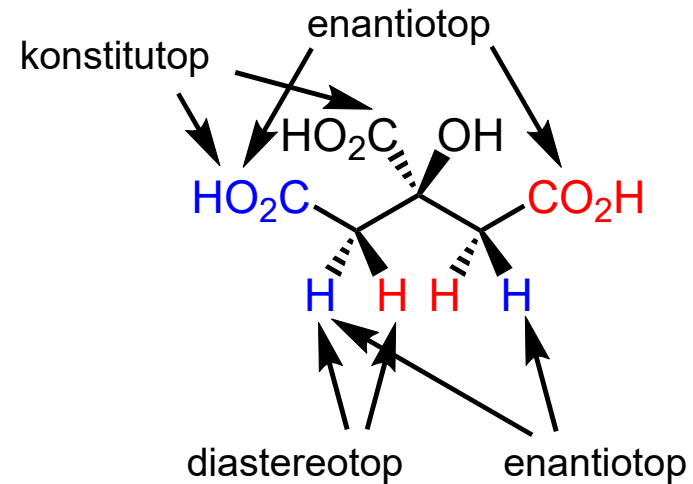
Vor Zuordnung der
 Punktgruppe immer die
 dreidimensionale Struktur
 erstellen, z. B. durch
 ChemDraw->Chem3D
 (Minimierung ausführen!
 "Die kleinste Energie
 gewinnt.")!

A. Chiralität - A.2 Punktgruppen

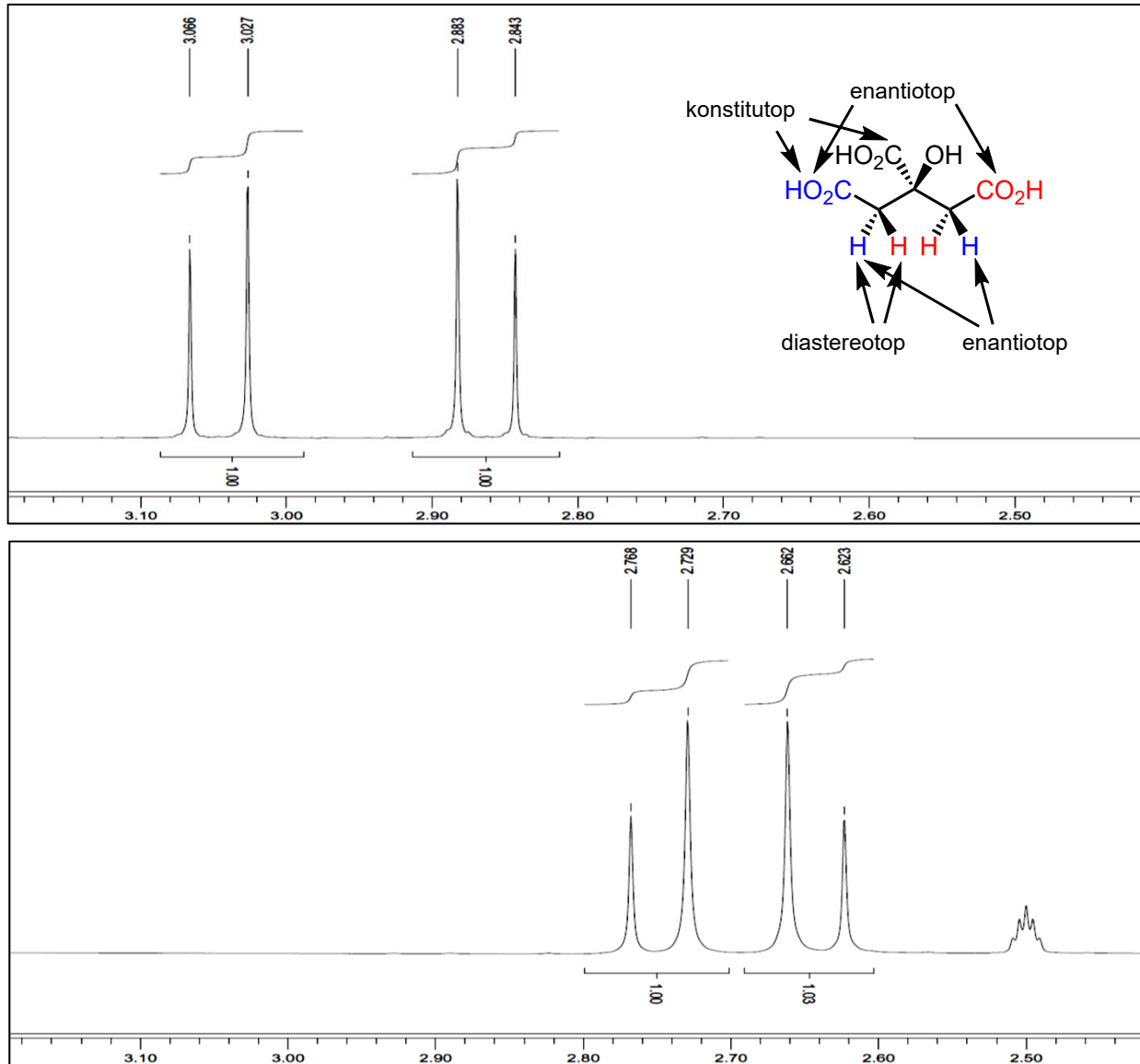
Topizität: Topographische Beziehung zwischen konstitutionell oder konfiguratив identischen Gruppen eines Moleküls.



Homotope Gruppen lassen sich durch Drehoperationen ineinander überführen, **enantiotope** durch Drehspiegelung, **diastereotope** durch keine Symmetrieoperation.



A. Chiralität - A.2 Punktgruppen

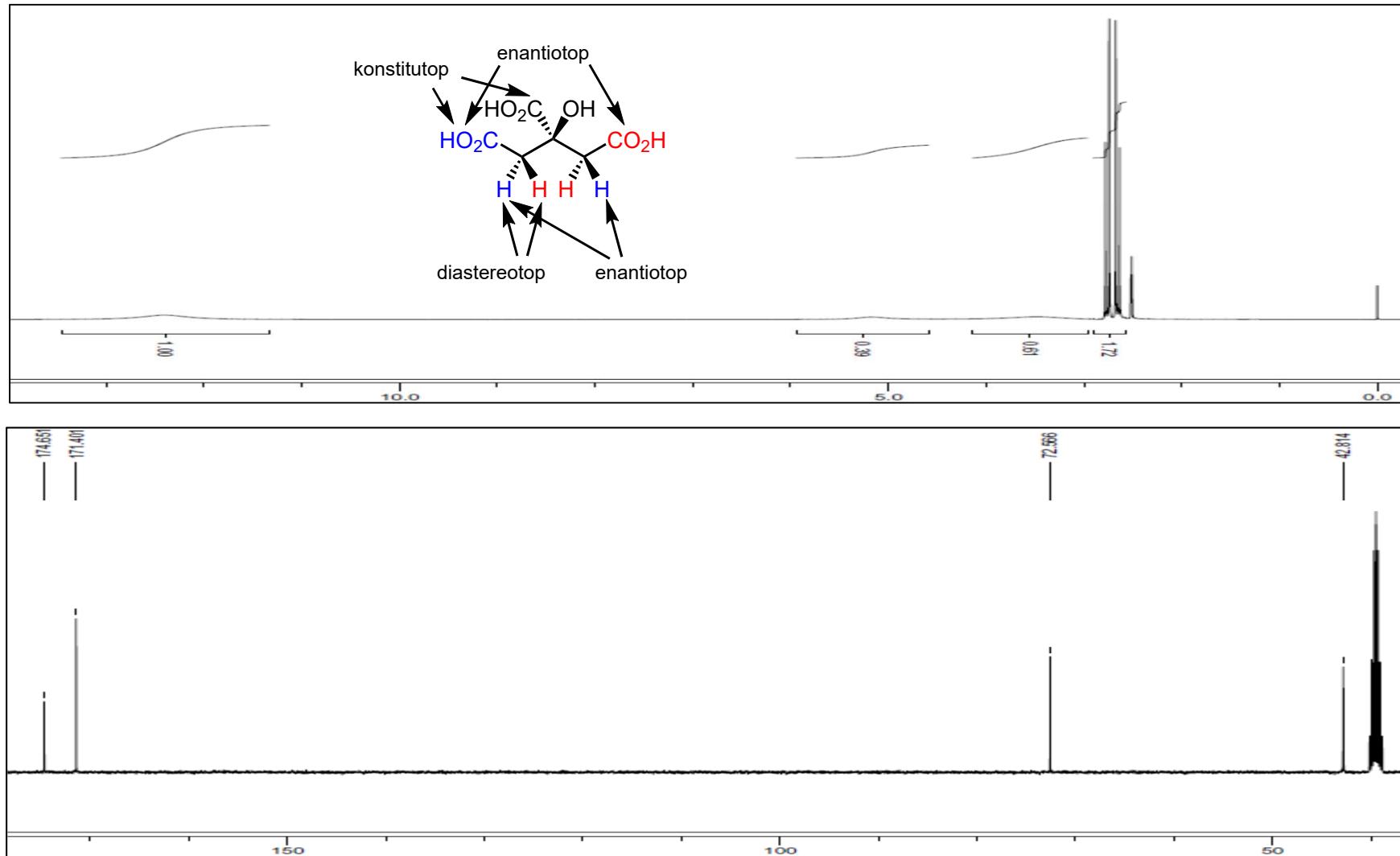


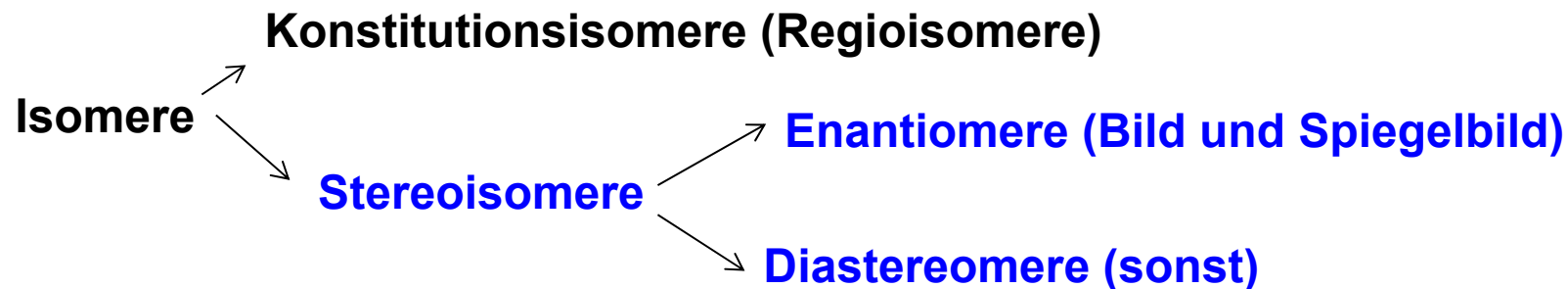
¹H-NMR-Spektren (Ausschnitt, 400 MHz) von Zitronensäure in D₂O (oben) und DMSO-*d*₆ (unten).

Es erscheinen zwei Dubletts ($J = -15.2$ Hz) für die diastereotopen Paare enantiotoper Methylen-Wasserstoffatome.

A. Chiralität - A.2 Punktgruppen

^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren (400 MHz) von Zitronensäure in $\text{DMSO-}d_6$.



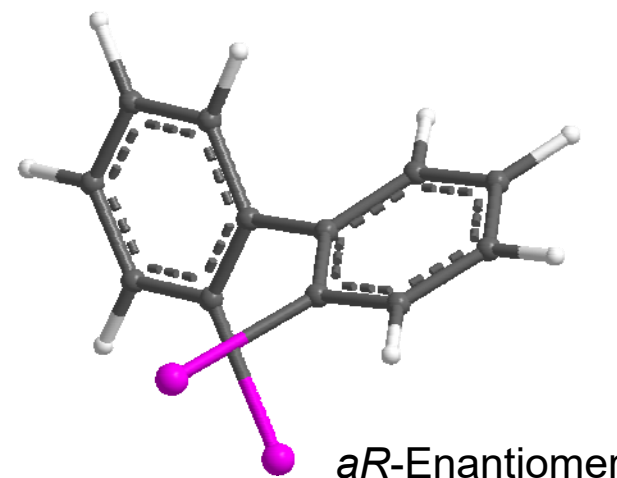


Stereoisomere werden außerdem entweder als **Konformere** (ineinander umwandelbar durch Drehung um Einfachbindungen bei Raumtemp., HWZ < 1000 s) oder **Konfigurationsisomere** (sonst) klassifiziert.

Enantiomere "an der Grenze" zwischen Konformeren und Konfigurationsisomeren:

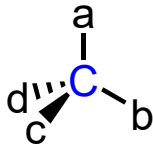
z. B. bei 2,2'-Diodbiphenyl: $\Delta G^\ddagger = 97 \text{ kJ/mol}$ bei $34 \text{ }^\circ\text{C}$; trennbar; langsame Epimerisierung in Lösung

Atropisomere ($\alpha\tau\rho\rho\sigma\varsigma$, "nicht zu wenden")

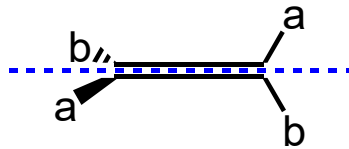


A. Chiralität - A.3 Stereogene Elemente und Deskriptoren

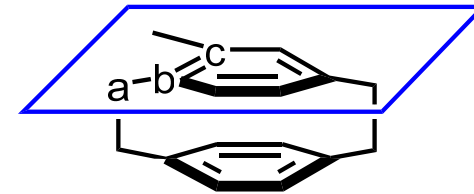
Stereogene Elemente (nicht notwendig, nicht hinreichend für Chiralität eines Moleküls)



stereogenes Zentrum



stereogene Achse

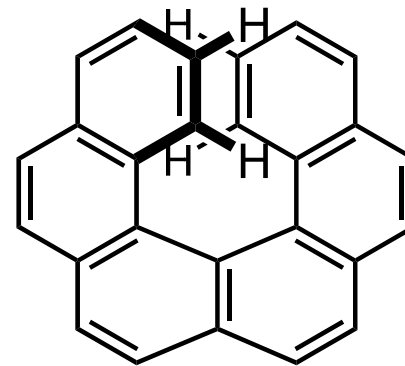


stereogene Ebene

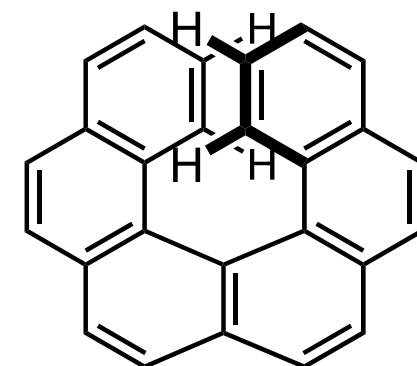
Stereogene Helix:

Deskriptor (*M*), wenn linksgängige Helix,
(*P*), wenn rechtsgängige Helix

Vereinzelt werden die Deskriptoren (*M*) und (*P*) auch zur Bezeichnung stereogener Achsen verwendet, wobei (*M*) (*R*) und (*P*) (*S*) entspricht. Man verdeutliche sich dies.



(*M*)-Hexahelicen



(*P*)-Hexahelicen

A. Chiralität - A.3 Stereogene Elemente und Deskriptoren

Cahn-Ingold-Prelog-Nomenklatur stereogener Zentren

Priorisierung der an das stereogene Element gebundenen Substituenten

a) nach größerer Ordnungszahl

verschiedene Konstitutionen d. Subst.

b) nach größerer Massenzahl

c) nach der durch Analyse des **hierarchischen Digraphen** bestimmten Hierarchie

d) Wenn sich zwei Liganden (die nach a-c nicht unterscheidbar sind) dadurch unterscheiden, dass einer davon das Atom oder die Atomgruppe höheren Ranges in *cis*- und der andere in *trans*-Stellung zum Kern der stereogenen Einheit aufweist, so hat derjenige mit *cis*-Stellung ("*seqcis*") Vorrang vor demjenigen mit *trans*-Stellung ("*seqtrans*"); "(*Z*)>(E)".

verschiedene Konfigurationen d. Subst.

e) Vorrang haben: *R,R* oder *S,S* vor *R,S* oder *S,R*; *M,M* oder *P,P* vor *M,P* oder *P,M*; *R,M* oder *S,P* vor *R,P* oder *S,M*; *M,R* oder *P,S* vor *M,S* oder *P,R*; *P*: rechtsgängige Helix

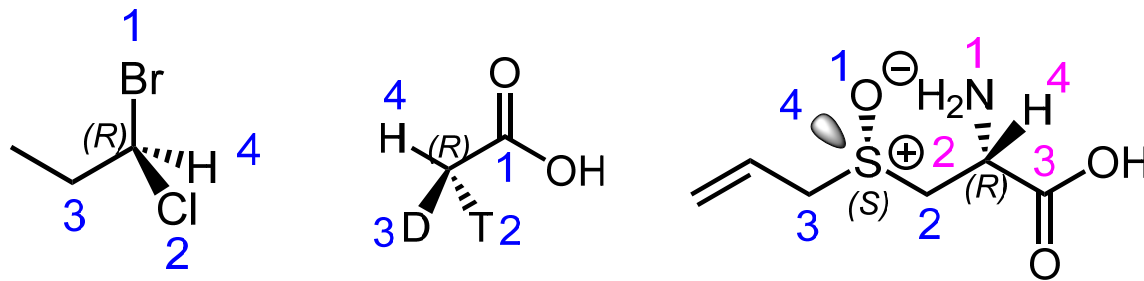
f) *R* hat vor *S* und *M* hat vor *P* den Vorrang; danach: *r* vor *s*.

A. Chiralität - A.3 Stereogene Elemente und Deskriptoren

Cahn-Ingold-Prelog-Nomenklatur stereogener Zentren:

Zuordnung der Deskriptoren *R* ("rectus") bzw. *S* ("laevis") stereogener Zentren

Der Tetraeder wird so gedreht, dass der niedrigst priorisierte hinter dem durch die anderen 3 Substituenten aufgespannten Dreieck steht, die daraufhin im (*R*) oder gegen (*S*) den Uhrzeigersinn abgezählt werden.



Elektronenpaare haben die niedrigste Priorität.

Positionen gleicher Ordnungs- und Massenzahl werden nach Priorität der nach Ordnungs- und Massenzahl absteigend geordneten Tupel ihrer weiteren Bindungspartner priorisiert (bei Alliin (S, H, H) > (O, O, O)); positionsweise Analyse.

A. Chiralität - A.3 Stereogene Elemente und Deskriptoren

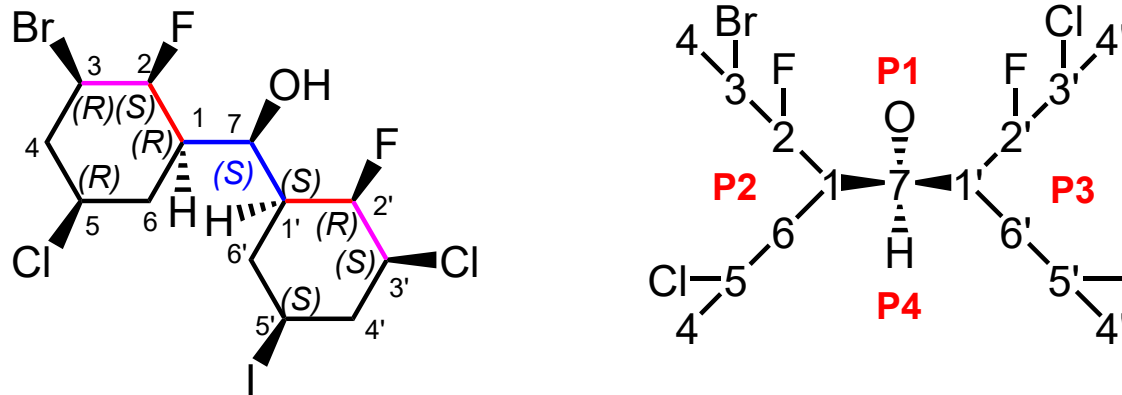
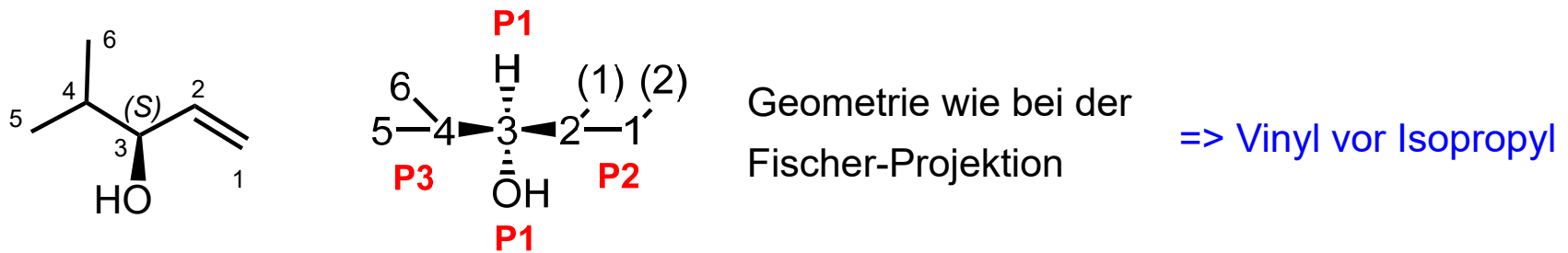


Illustration der Vorschrift, dass der einmal bestimmte Rang eines Zweiges seine Priorität behält: Der Rang der beiden Cyclohexylgruppen ist bestimmt durch die Sequenz 3-Br > 3'-Cl und nicht durch die Sequenz 5'-I > 5-Cl, weil das erstgenannte Atompaar sich in einer Verzweigung befindet, der ein höherer Rang wegen 2-F und 2'-F zukommt (aus: Prelog, Helmchen, AC **1982**).

A. Chiralität - A.3 Stereogene Elemente und Deskriptoren

Bestimmung der Hierarchie von Substituenten gleicher Ordnungs- und Massenzahl

Der **hierarchische Digraph** (HD) einer stereogenen Einheit ist ein [...] "Baumgraph", der die Verbundenheit der Atome (ihre Topologie) und ihre Art wiedergibt und in dem die Kanten, ausgehend vom Kern der stereogenen Einheit als Wurzel des Baumgraphs, nach den Astenden ausgerichtet sind (V. Prelog, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 614).



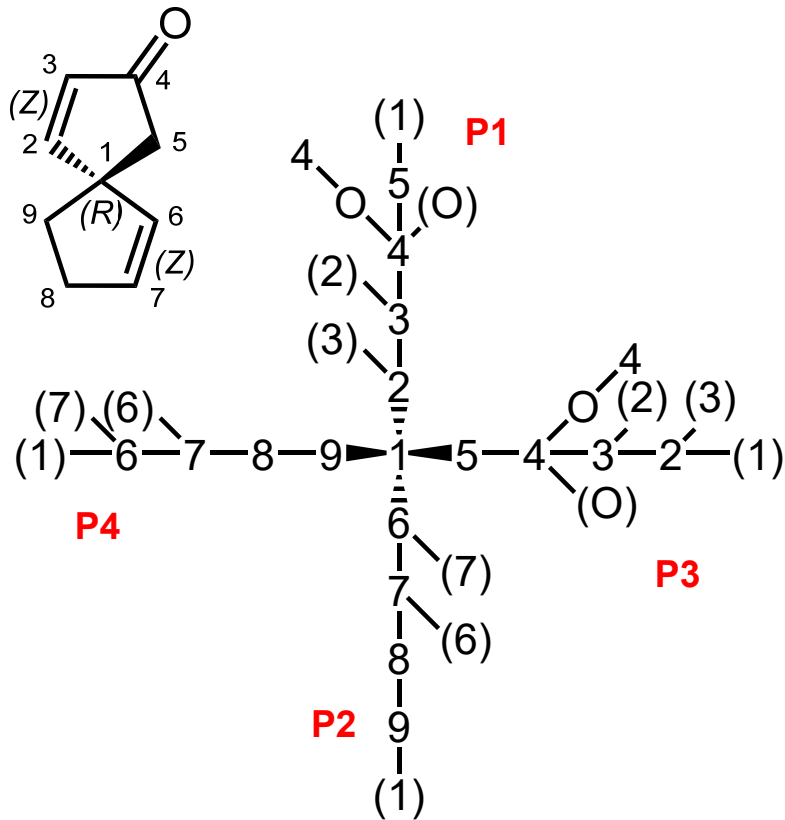
In Klammern: virtuelle "Duplikatatome", die die Mehrfachbindungen wiedergeben und bei der Priorisierung berücksichtigt werden.

A. Chiralität - A.3 Stereogene Elemente und Deskriptoren

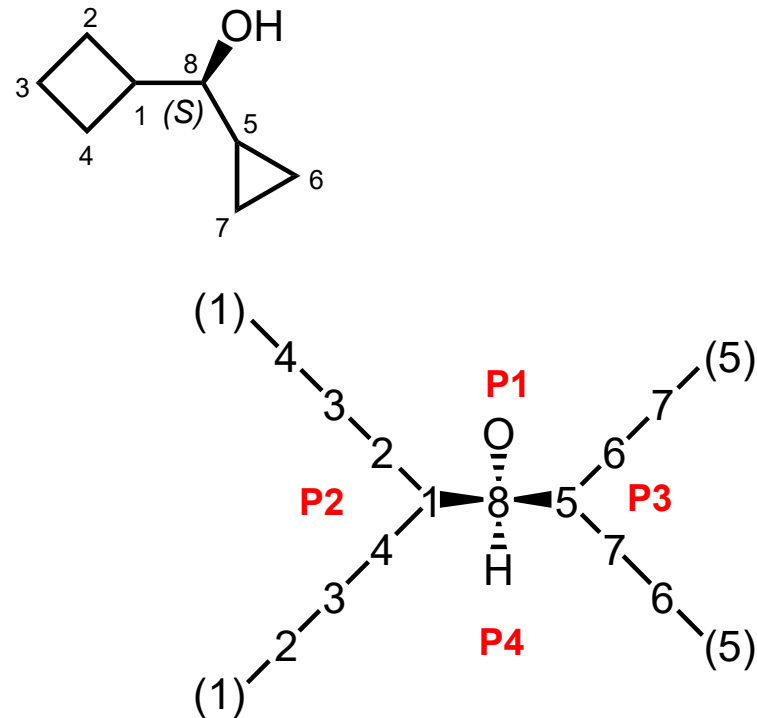
HD zyklischer Moleküle:

a) stereogenes Zentrum Ringatom:

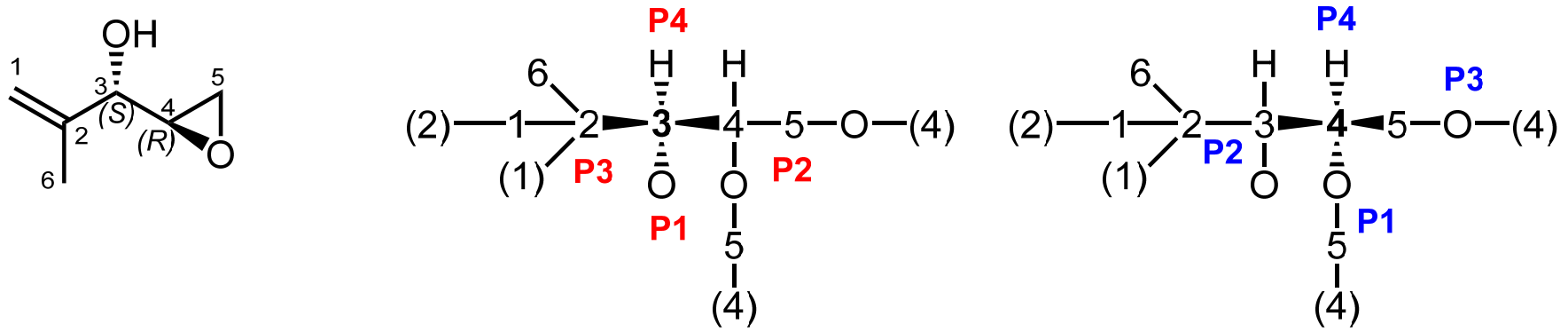
Am Ende der Äste werden Duplikatatome des Ringatoms hinzugefügt.



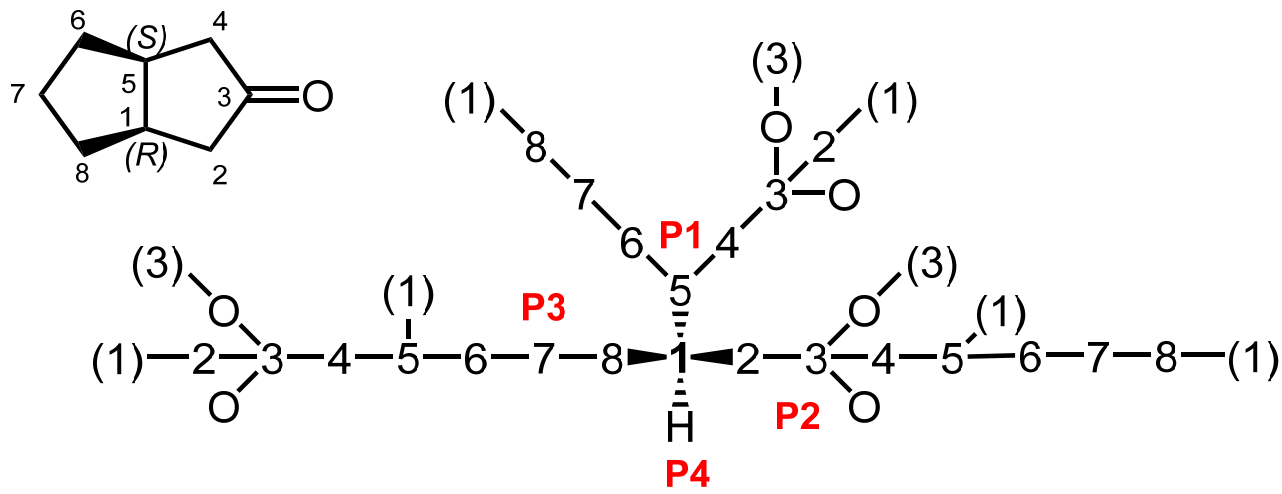
b) Substituenten der stereogenen Einheit enthalten Ringe: 2-maliges Schneiden an Verzweigungsposition (-> 2 Äste)



A. Chiralität - A.3 Stereogene Elemente und Deskriptoren



c) stereogenes Zentrum Brückenkopf:
je eine der 3 Bindungen bleibt intakt



A. Chiralität - A.3 Stereogene Elemente und Deskriptoren

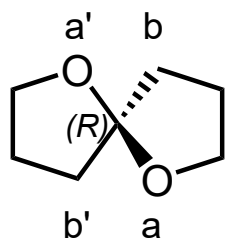
IUPAC recommendations 2004, chapter 9:

"P-93.2.3.2 Chiral spiro atoms of the type Cab, where 'a' > 'b'

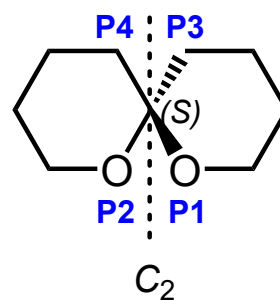
When a choice has to be made between two pairs of atoms or groups, as in the spiro compound below, an atom or group attached to the stereogenic center is chosen as reference, for example the oxygen atom in position 1 (see section 2.5, ref. 31). In the order of precedence 'a' > 'a'' > 'b' > 'b'', equivalent to 'a' > 'b' > 'c' > 'd', it is specified as 'a'. The oxygen atom in position 6 is chosen as 'a''. Among the remaining atoms or groups, two -CH₂- groups, precedence is given to the atom or group that is in the same ring as atom or group 'a'; thus, the -CH₂- group in position 4 is 'b' and the other -CH₂- group is 'b''. Chirality is thus denoted by (*R*)."



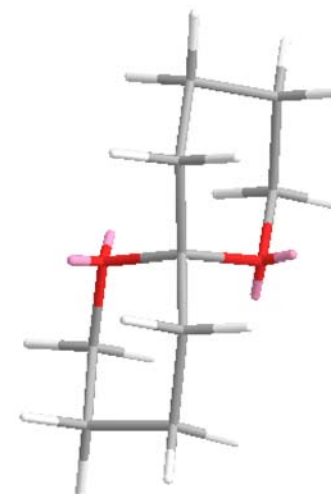
C₂



(*R*)-1,6-dioxaspiro[4.4]nonane



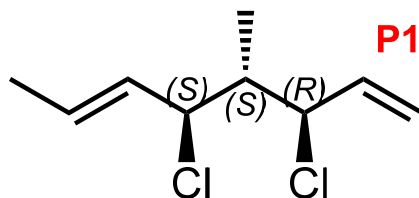
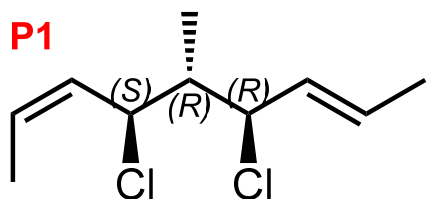
(*S*)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecane



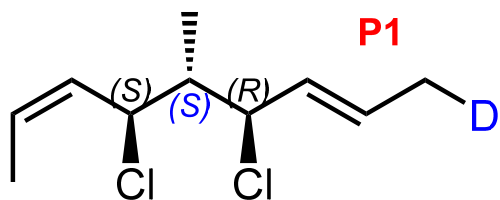
C₂

A. Chiralität - A.3 Stereogene Elemente und Deskriptoren

verschiedene Konfigurationen d. Subst.

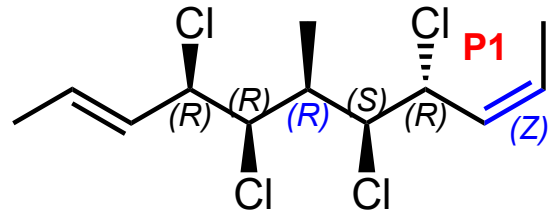
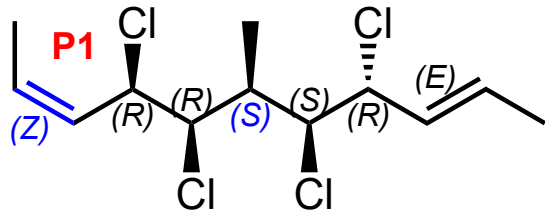


(Z)>(E)- hat Vorrang vor
(R)>(S)-Zuordnung.

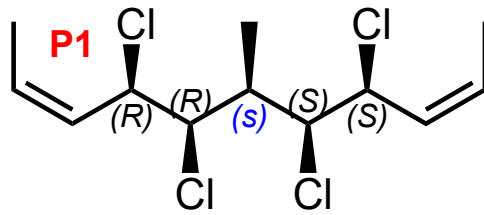
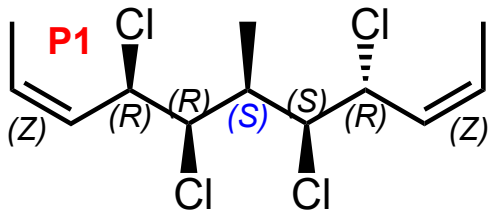


Man beachte: ein zusätzliches Deuteriumatom reicht zur Konfigurationsumkehr, da nun Priorisierung nach hierarchischem Digraphen möglich.

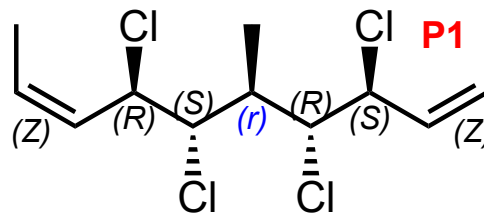
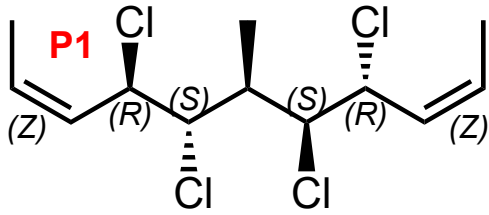
A. Chiralität - A.3 Stereogene Elemente und Deskriptoren



(Z) > (E)- hat Vorrang vor (RR) > (SR)-Zuordnung.

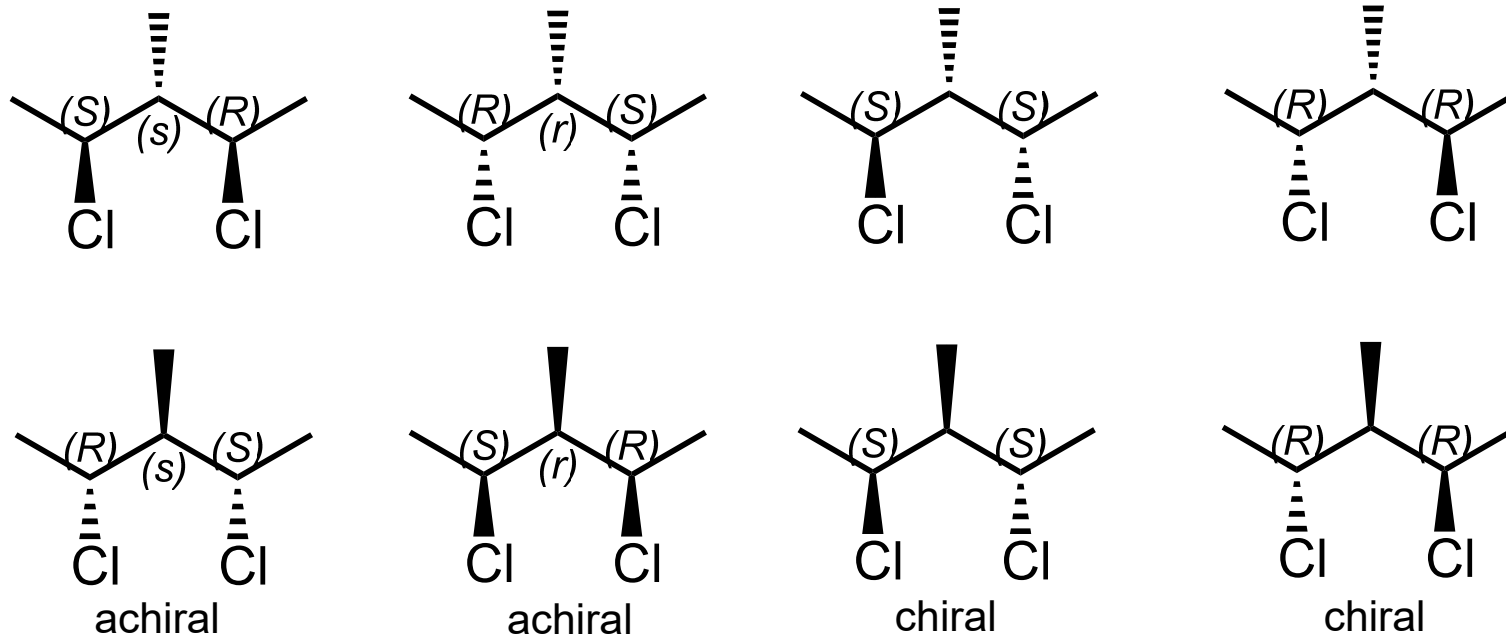


RR > SS > RS > SR, gezählt ausgehend vom betrachteten Zentrum



A. Chiralität - A.3 Stereogene Elemente und Deskriptoren

Pseudoasymmetrische Zentren (kleines (r) , (s)) liegen in einer Spiegelebene und weisen **enantiomorphe Substituenten** auf.



Untereinanderstehende Moleküle sind jeweils identisch.

CIP-Regel "f)":
 $R > S$

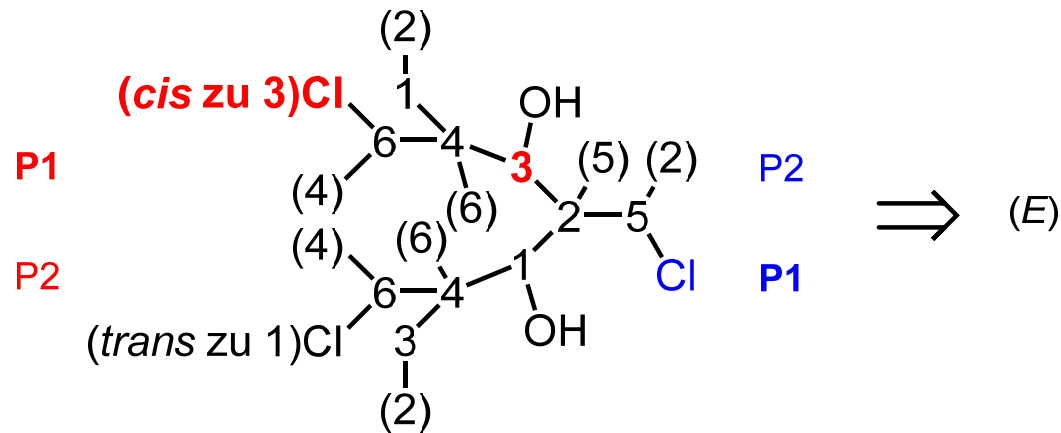
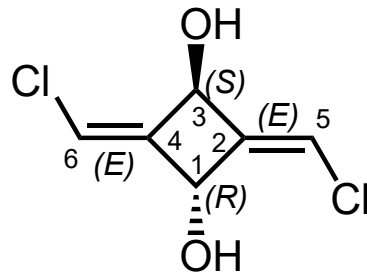
Deskriptoren von **Pseudoasymmetrie-Zentren** sind reflexionsinvariant.

Man formuliere Beispiele mit pseudoasymmetrischer Achse oder Ebene.

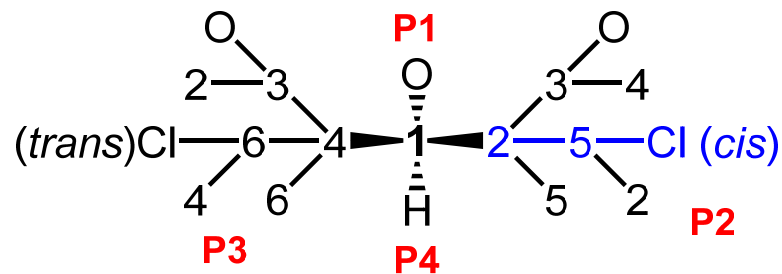
A. Chiralität - A.3 Stereogene Elemente und Deskriptoren

Wenn sich zwei Liganden nur dadurch unterscheiden, dass einer davon das Atom oder die Atomgruppe höheren Ranges in *cis*- und der andere in *trans*-Stellung zum Kern der stereogenen Einheit aufweist, so hat derjenige mit *cis*- Stellung Vorrang vor demjenigen mit *trans*-Stellung.

Bestimmung (E)/(Z)



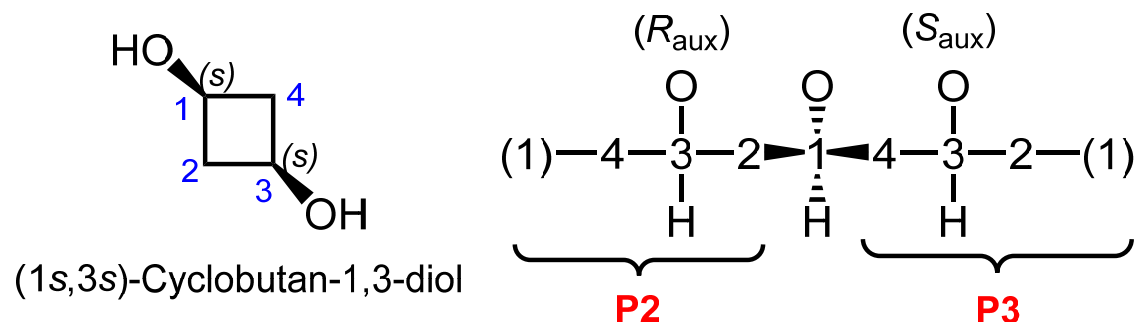
Bestimmung (R)/(S)



(E)/(Z)-Nomenklatur bei Doppelbindungen: Stehen die jeweils höchst priorisierten Substituenten auf derselben Seite, dann (Z, "zusammen"), sonst (E, "entgegen").

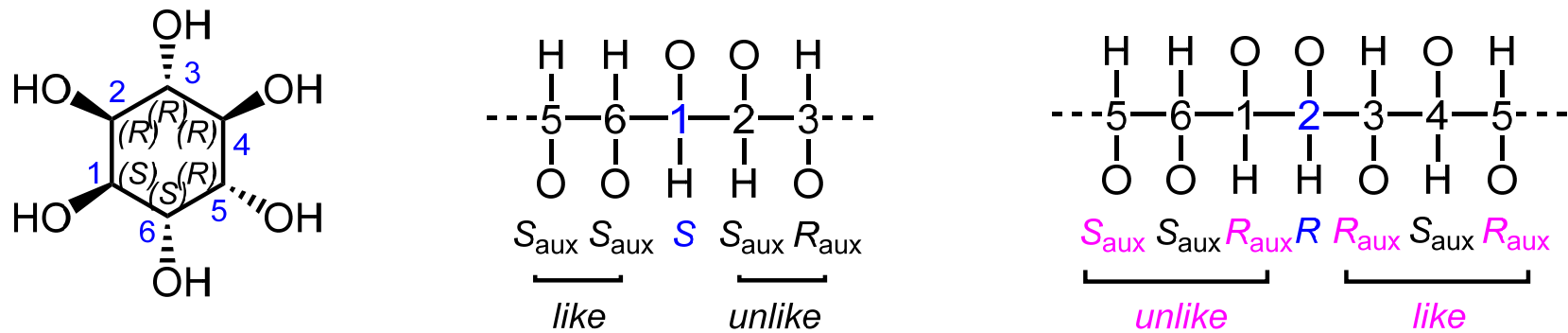
A. Chiralität - A.3 Stereogene Elemente und Deskriptoren

" R_{aux} vor S_{aux} "



Im hierarchischen Digraphen von *cis*-Cyclobutan-1,3-diol wird zur Bestimmung der Konfiguration des pseudoasymmetrischen Zentrums C1 dem Atom C3 im "linken Ast" die temporäre Konfiguration (R_{aux}) zugeordnet (die nicht mit der finalen übereinstimmen muss), im "rechten Ast" (S_{aux}), da das Duplikatatom C(1) niedriger priorisiert sei als das "Original" C1. Für C1 ergibt sich die Konfiguration (s), da unter den Substituenten der (R_{aux})-konfigurierte gegenüber dem (S_{aux})-konfigurierten priorisiert ist. Analoges gilt für die Bestimmung von C3.

A. Chiralität - A.3 Stereogene Elemente und Deskriptoren

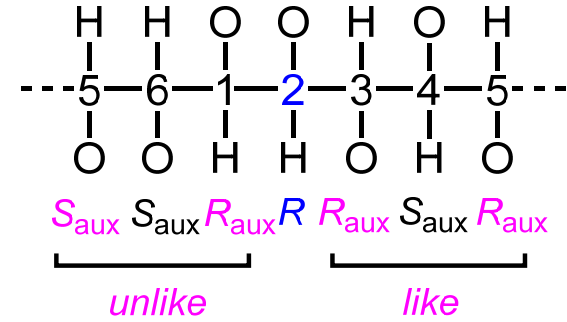
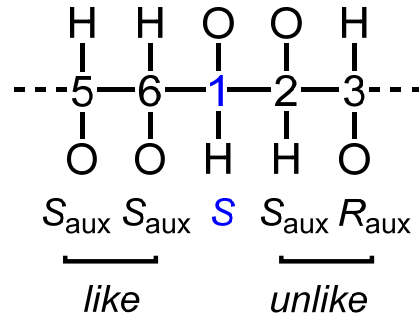
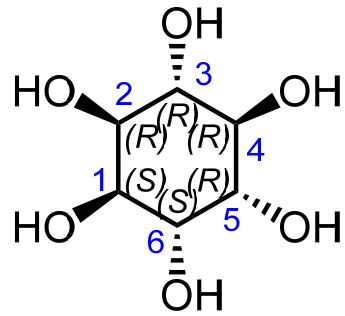


S_{aux} , R_{aux} sind temporäre Hilfsdeskriptoren, die nicht den finalen Deskriptoren entsprechen müssen. **Die temporäre Zuordnung erfolgt in der Annahme, dass die Seite, auf der das zu analysierende Zentrum steht, höher priorisiert sei als die gegenüber liegende.**

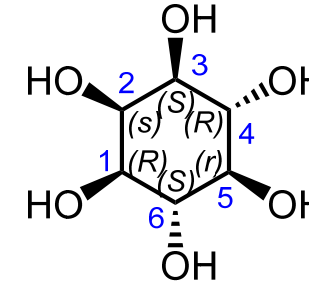
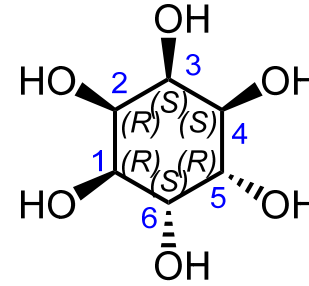
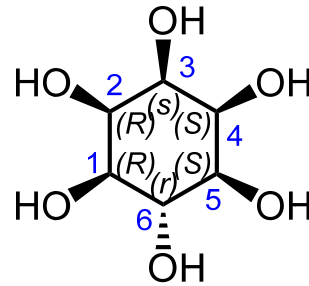
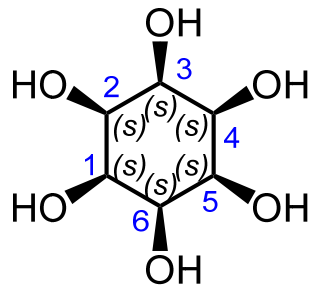
C1: Nach Sequenzregel e) hat das Deskriptorpaar (S,S ; "like") Vorrang vor (S,R ; "unlike"), hier übertragen auf die Hilfsdeskriptoren (Prelog, Helmchen, *Angew. Chem.* **1982**, 614).

C2: Bestimmung von "like" und "unlike" erst durch Deskriptorpaar-Bildung mit dem übernächsten Hilfsdeskriptor ("einer wird übersprungen")

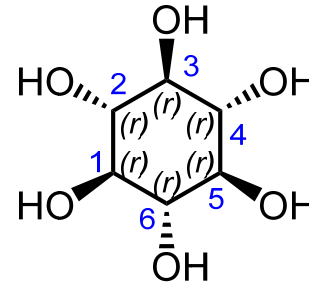
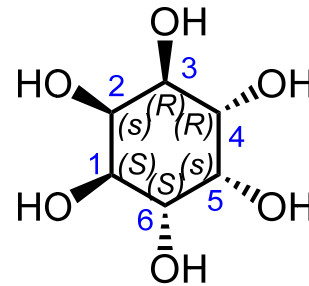
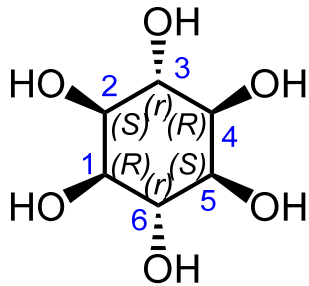
A. Chiralität - A.3 Stereogene Elemente und Deskriptoren



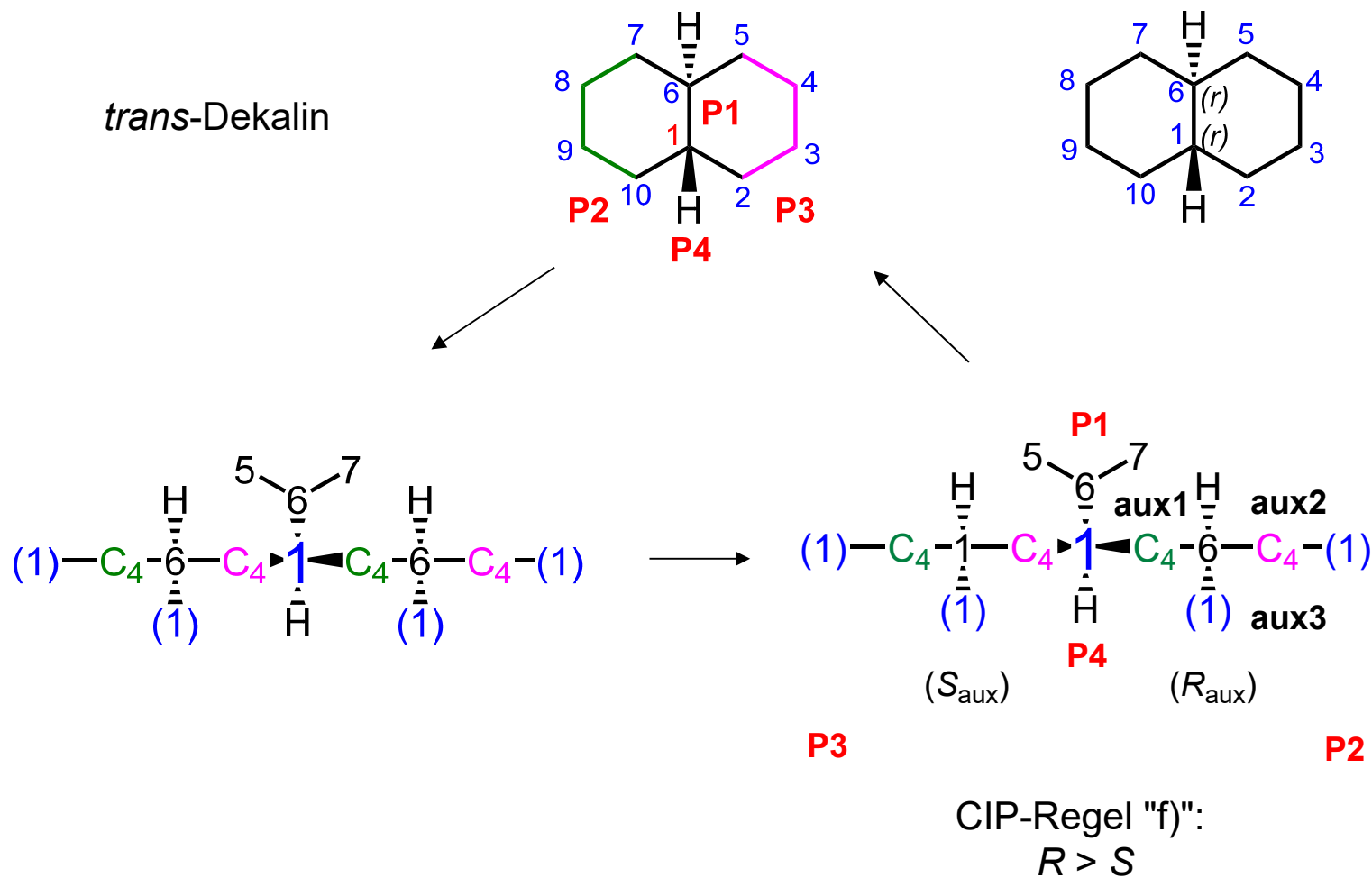
einzigster chiraler Inosit



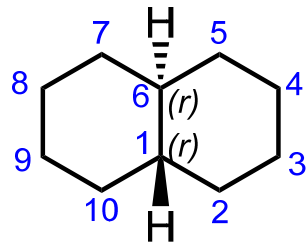
myo-Inosit



A. Chiralität - A.3 Stereogene Elemente und Deskriptoren

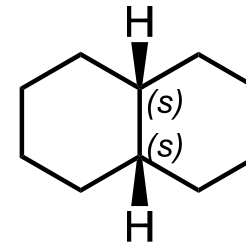
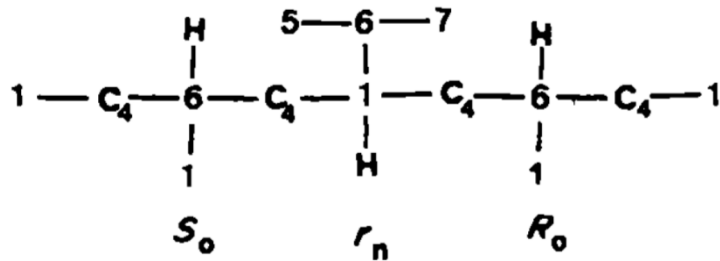


A. Chiralität - A.3 Stereogene Elemente und Deskriptoren



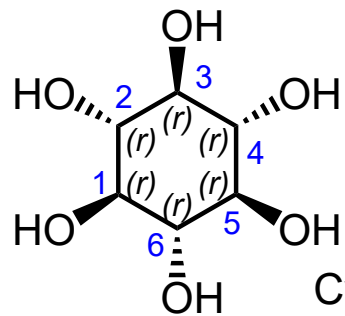
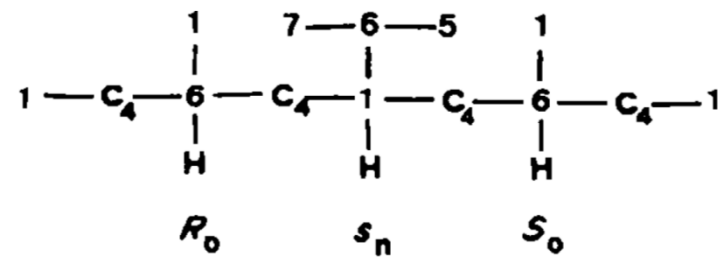
trans-Dekalin

= (4*r*,8*r*)-Decahydronaphthalin



cis-Dekalin

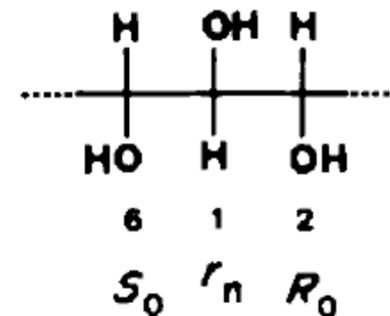
= (4*s*,8*s*)-Decahydronaphthalin



all-*trans*-Inosit

= (1*r*,2*r*,3*r*,4*r*,5*r*,6*r*)-

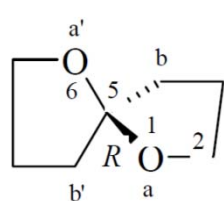
Cyclohexan-1,2,3,4,5,6-hexaol



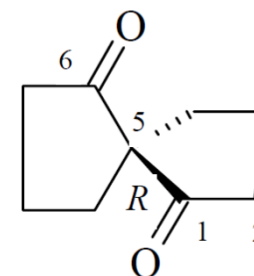
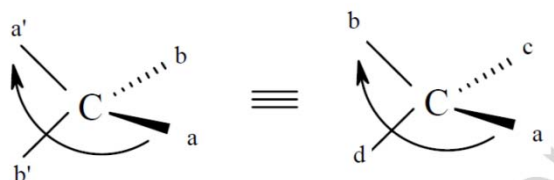
A. Chiralität - A.3 Stereogene Elemente und Deskriptoren

P-93.2.3.2 Chiral spiro atoms of the type Cab, where 'a' > 'b'

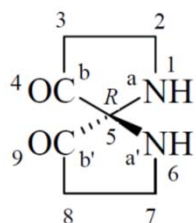
When a choice has to be made between two pairs of atoms or groups, as in the spiro compound below, an atom or group attached to the stereogenic center is chosen as reference, for example the oxygen atom in position 1 (see section 2.5, ref. 31). In the order of precedence 'a' > 'a'' > 'b' > 'b'', equivalent to 'a' > 'b' > 'c' > 'd', it is specified as 'a'. The oxygen atom in position 6 is chosen as 'a''. Among the remaining atoms or groups, two -CH₂- groups, precedence is given to the atom or group that is in the same ring as atom or group 'a'; thus, the -CH₂- group in position 4 is 'b' and the other -CH₂- group is 'b''. Chirality is thus denoted by 'R'.



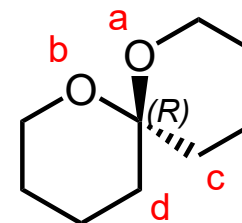
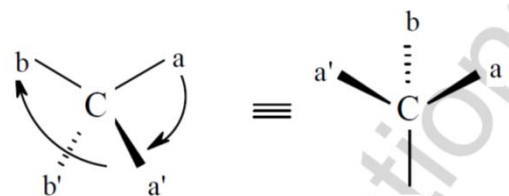
(5R)-1,6-dioxaspiro[4.4]nonane (PIN)



rel-(5R)-spiro[4.4]nonane-1,6-dione



(5R)-1,6-diazaspiro[4.4]nonane-4,9-tetrone.(PIN)

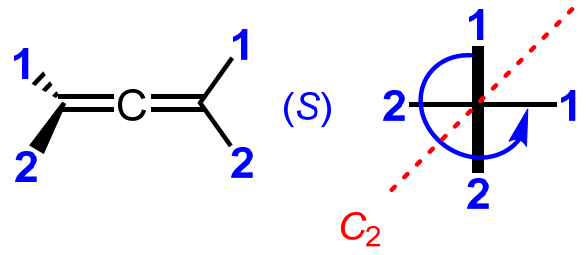


A. Chiralität - A.3 Stereogene Elemente und Deskriptoren

Axialchiralität

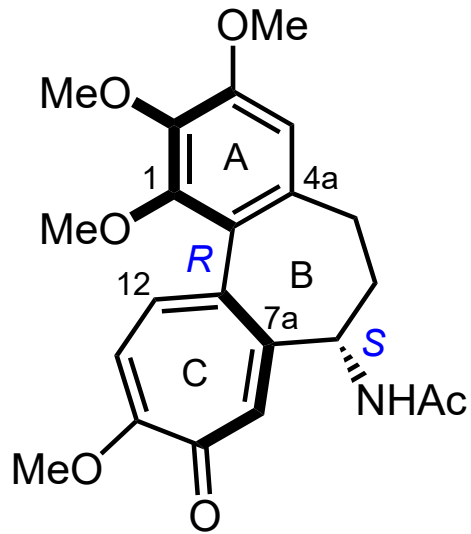


achiral

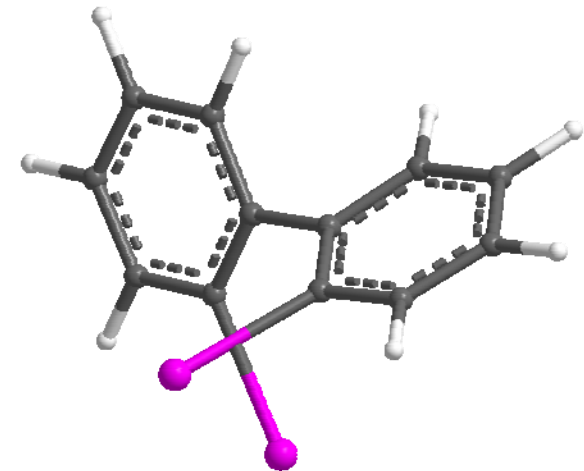
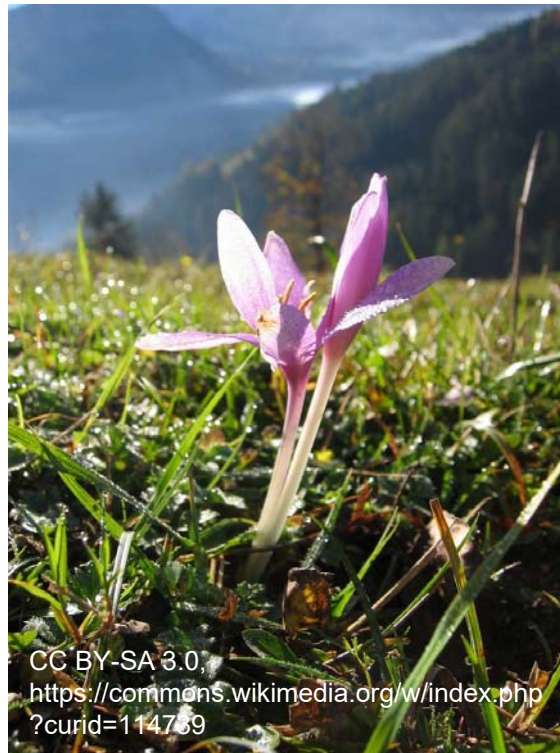


chiral

"von der vorderen 1 über die vordere 2 zur hinteren 1"

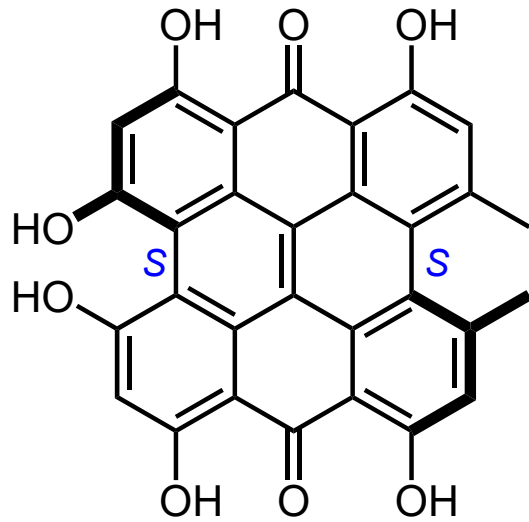


Colchicin: toxisches Alkaloid aus der Herbstzeitlose (*Colchicum autumnale*, Blüte enthält 1.8%)

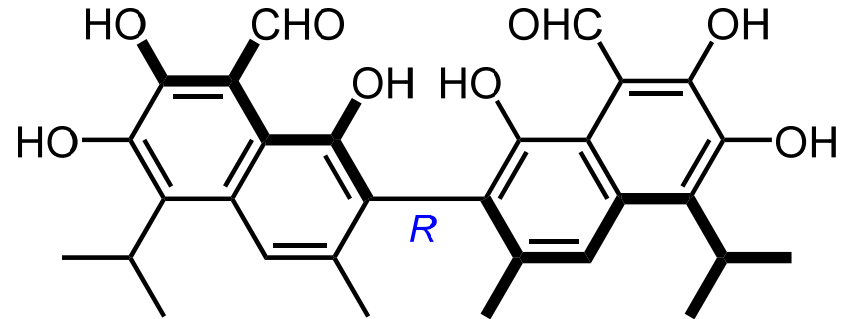


R-Enantiomer von 2,2'-Diiodbiphenyl

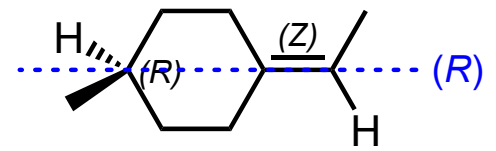
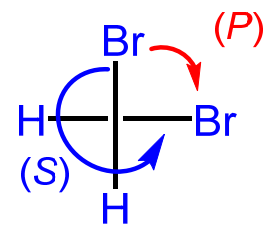
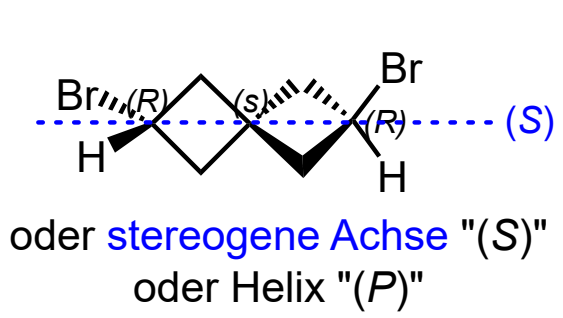
A. Chiralität - A.3 Stereogene Elemente und Deskriptoren



Hypericin aus *Hypericum* (Echtes Johanniskraut), $\Delta G^\ddagger = 98 \text{ kJ/mol}$



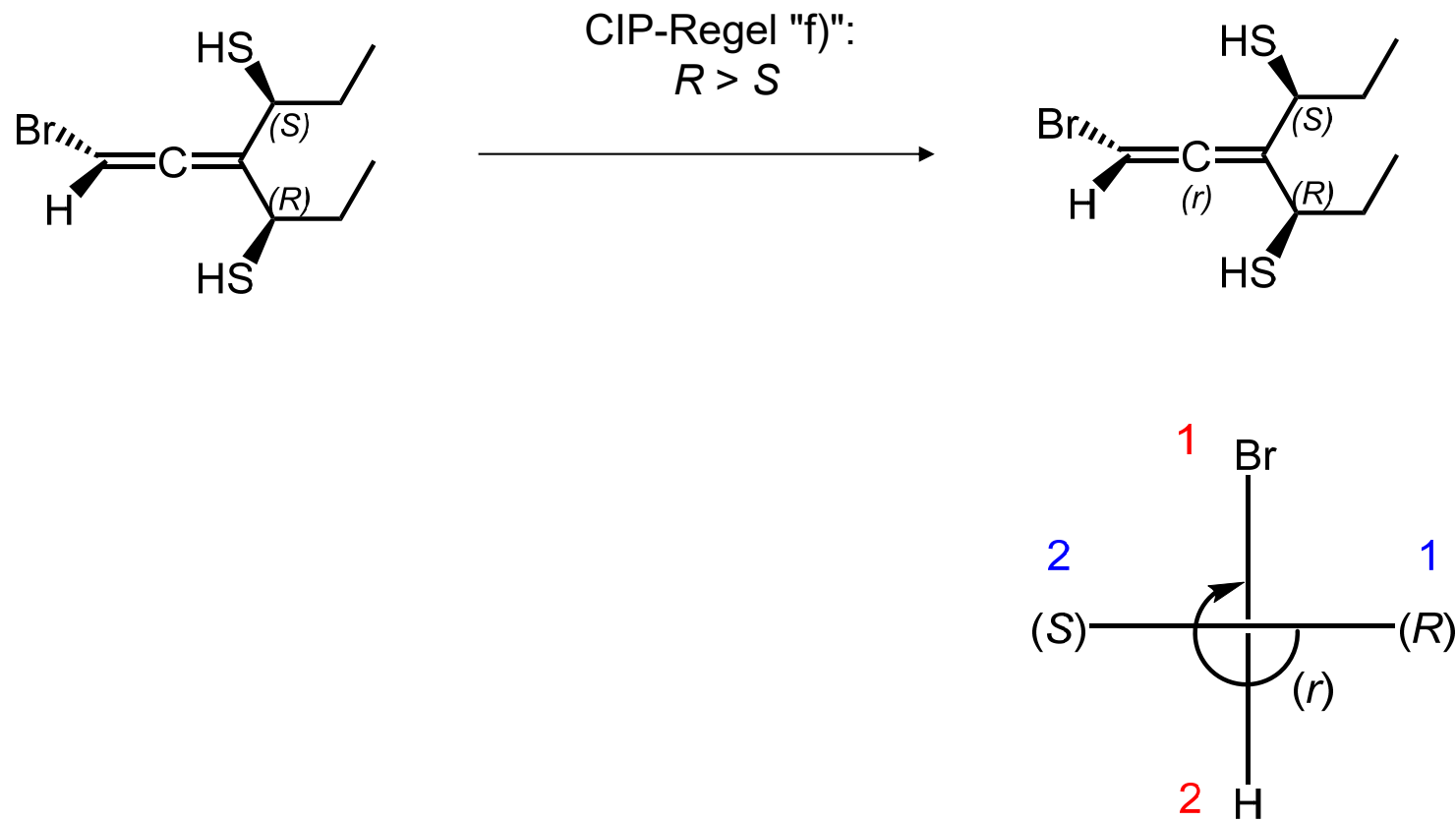
Gossypol A aus der Baumwollpflanze *Gossypium*, $\Delta G^\ddagger \text{ ca. } 200 \text{ kJ/mol}$



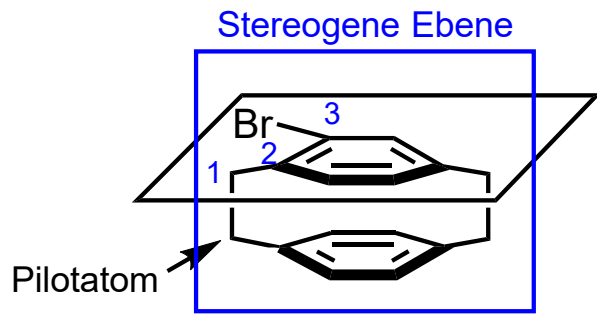
ein Spiran

A. Chiralität - A.3 Stereogene Elemente und Deskriptoren

Pseudoasymmetrische Achse:



A. Chiralität - A.3 Stereogene Elemente und Deskriptoren

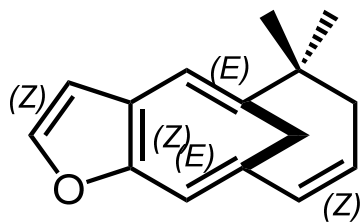


(*R*)-1²-Brom-1,4(1,4)-dibenzencyclohexaphan

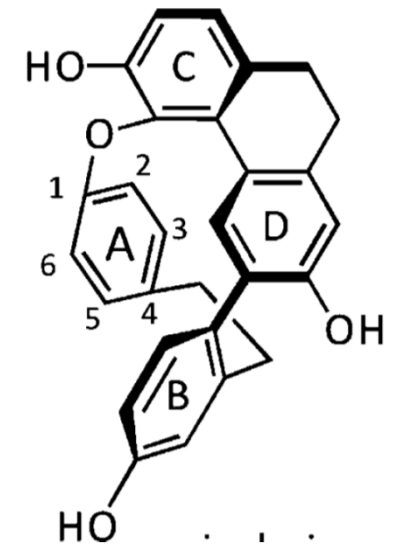
Planarchiralität

Aus Sicht des Pilotatoms wird von 1 nach 3 in einem Rechtsbogen abgezählt => Deskriptor (*R_p*)

Man zeichne das analoge Bild für (*S_p*)-(*E*)-Cycloocten.



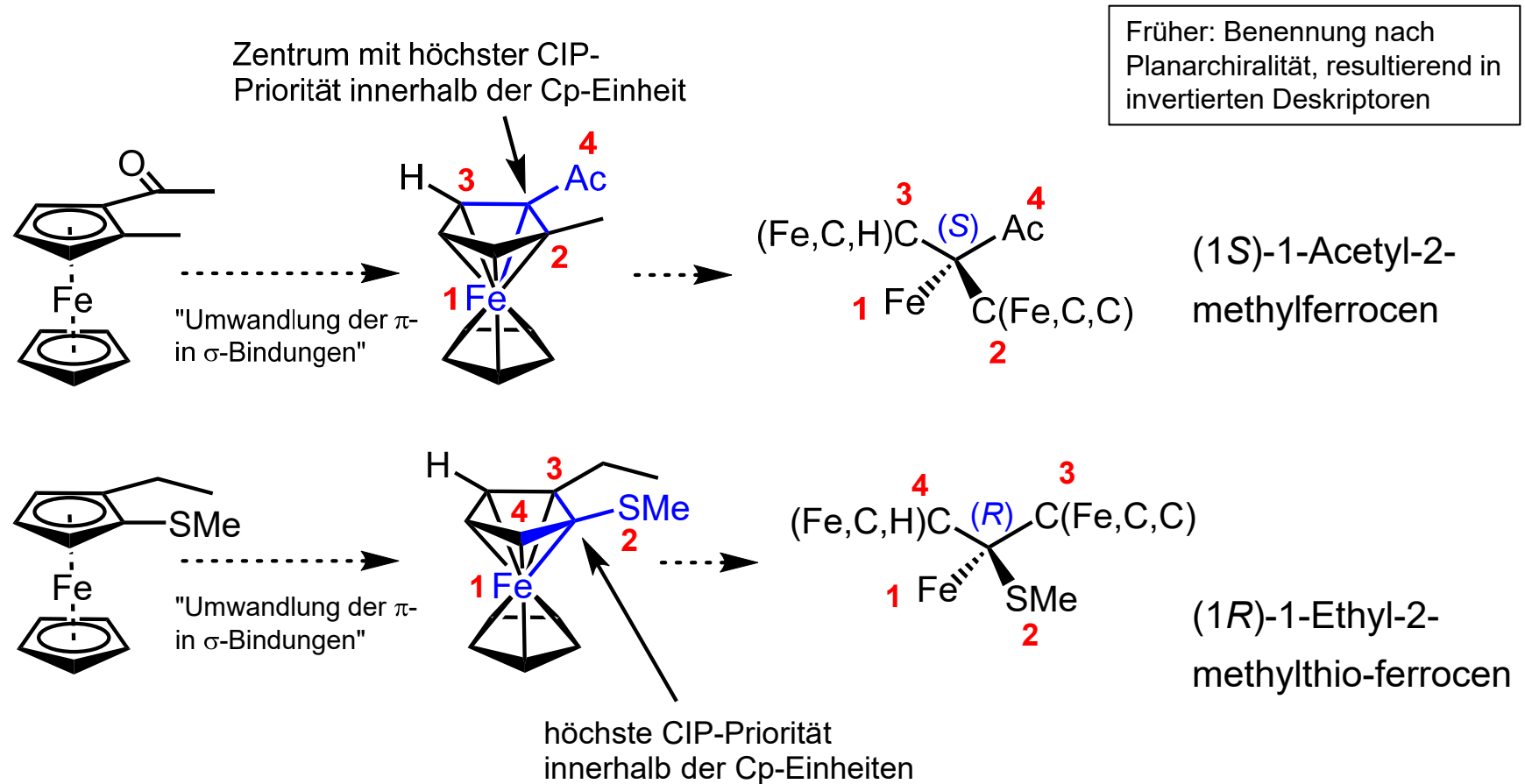
(*S_p*)-(+)-Spiniferin-1 aus dem Meeresschwamm *Pleraplysilla spinifera*



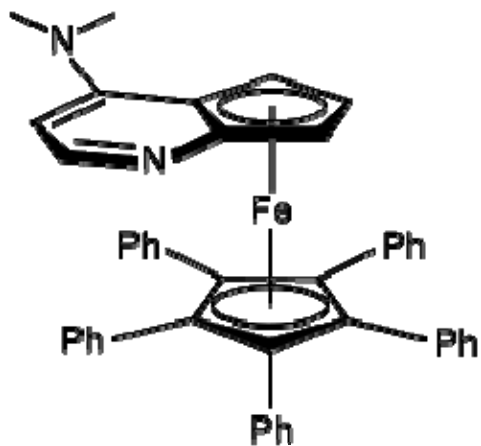
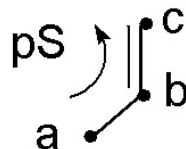
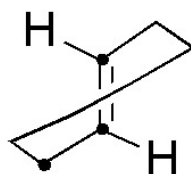
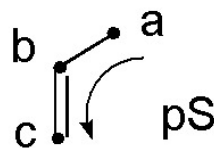
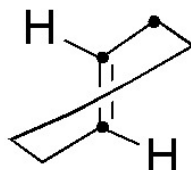
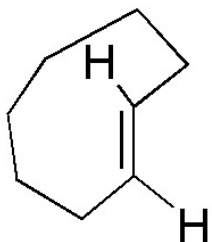
Cavicularin aus dem Lebermoos *Cavicularia densa*

A. Chiralität - A.3 Stereogene Elemente und Deskriptoren

Planarchirale Cp-Komplexe werden neuerdings als solche mit stereogenen Zentren behandelt, indem man hierfür Einfachbindungen zum Metallatom formuliert. Es wird die Konfiguration des Zentrums mit der höchsten CIP-Priorität unter den Cp-Kohlenstoffatomen bestimmt:

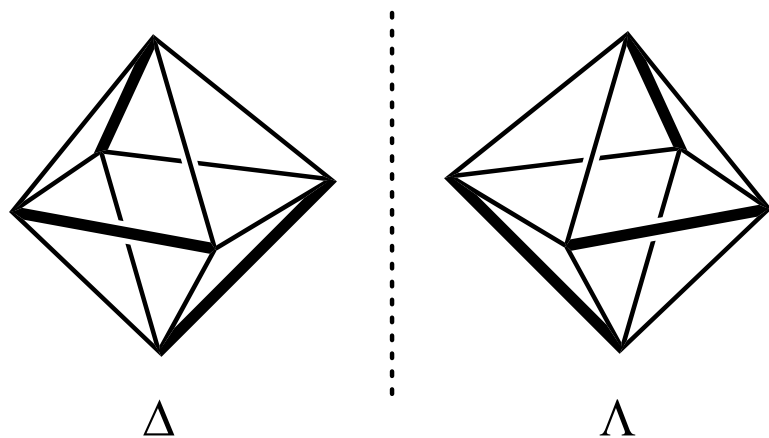


A. Chiralität - A.3 Stereogene Elemente und Deskriptoren



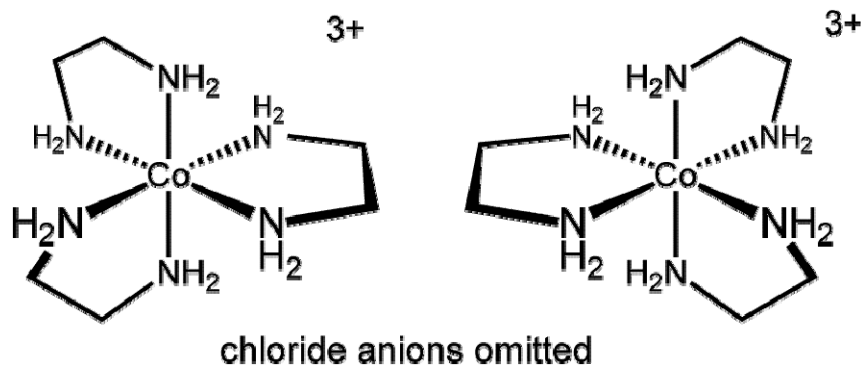
Fu-Katalysator:
planar-chirales
DMAP

A. Chiralität - A.3 Stereogene Elemente und Deskriptoren



(Λ)- and (Δ)- $[\text{Co}(\text{en})_3]^{3+}$: Enantiomere Kationen, durch Salzbildung mit Tartrat trennbar.

Weitere Stereochemie von Metallkomplexen: s. Veranstaltungen der Anorganischen Chemie.



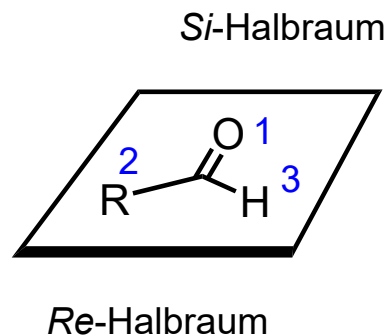
A. Chiralität - A.3 Stereogene Elemente und Deskriptoren

Prochirale (prostereogene) Teilstrukturen werden durch Addition (z. B. an Carbonylgruppen) oder Substitution (z. B. an tetraedrisch koordinierten Kohlenstoffatomen) in stereogene übergeführt.

a) Planar koordinierte Kohlenstoffatome mit drei verschiedenen Substituenten erzeugen enantiotope *Re*- und *Si*-Halbräume. Aus dem *Re*-Halbraum betrachtet werden die nach CIP priorisierten Substituenten im Uhrzeigersinn abgezählt; analog *Si*.

Ein Angriff von der *Re*-Seite führt nicht immer zum (*R*)-Produkt!

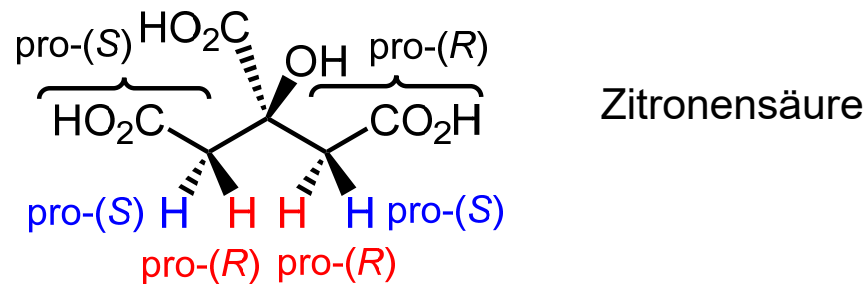
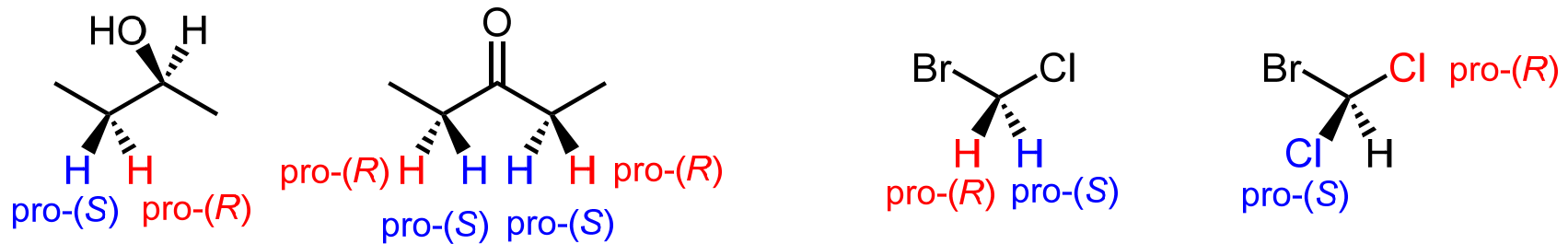
Beispiel: Reduktion von Brenztrauben- zu (*R*)-Milchsäure von der *Si*-Seite.



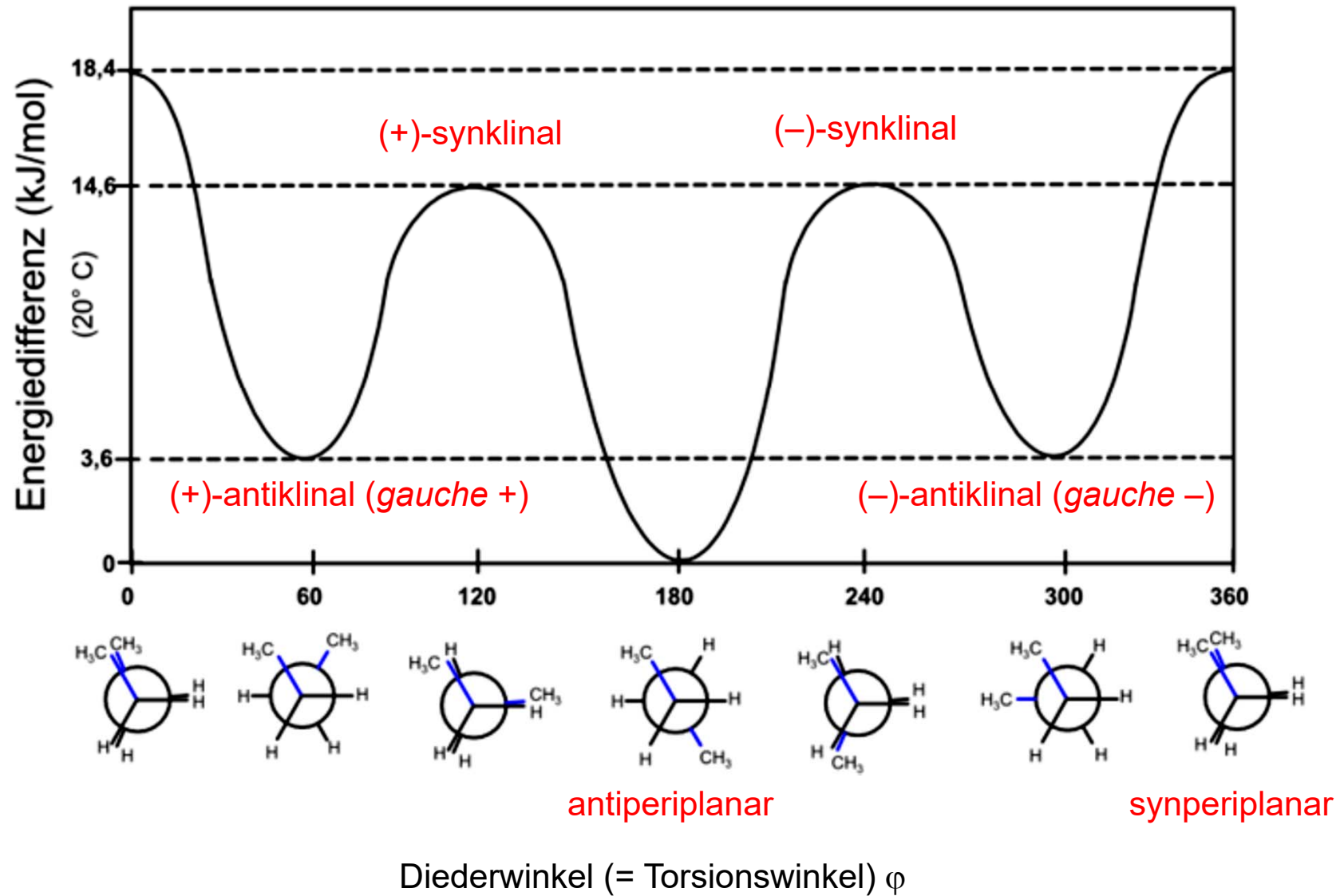
A. Chiralität - A.3 Stereogene Elemente und Deskriptoren

b) Deskriptoren **pro-(R)** und **pro-(S)** für stereoheterotope Gruppen:

Die zu betrachtende Gruppe wird höher priorisiert als ihr stereoheterotopes Gegenstück, bei unveränderter Reihenfolge der übrigen Substituenten. Entsteht die Konfiguration (R), so wird pro-(R) zugeordnet; analog pro-(S).

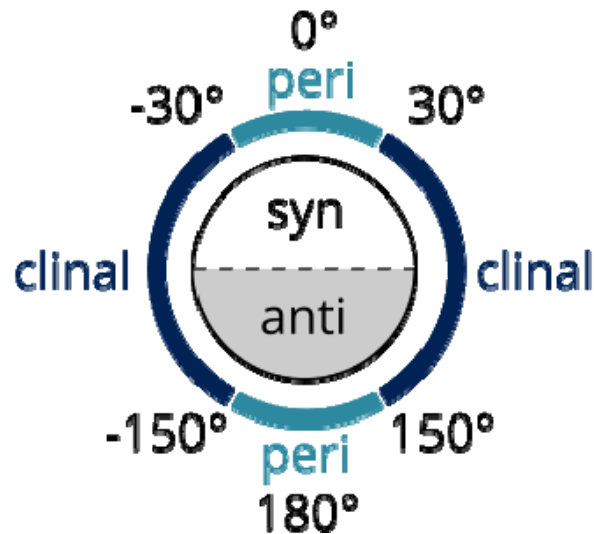


A. Chiralität - A.4 Konformationen



A. Chiralität - A.4 Konformationen

Konformationen: durch Drehung um Einfachbindungen interkonvertierbar



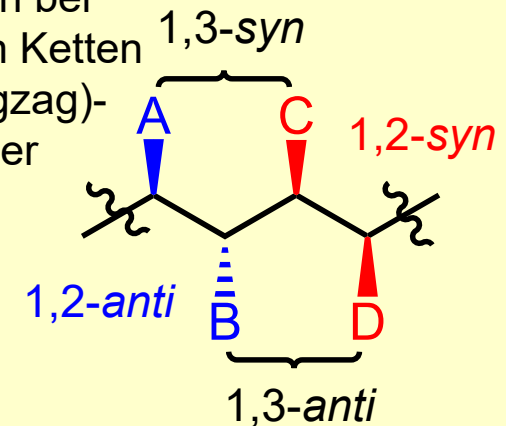
Betrag des **Torsionswinkels** ($|\phi|$) und Bezeichnung der Konformation

<math><90^\circ</math>	<i>syn</i>
90° bis 180°	<i>anti</i>
<math><30^\circ</math>	synperiplanar, <i>cis(oid)</i>
30° bis 90°	synklinal, <i>gauche</i>
90° bis 150°	antiklinal
>150°	antiperiplanar, <i>trans(oid)</i>

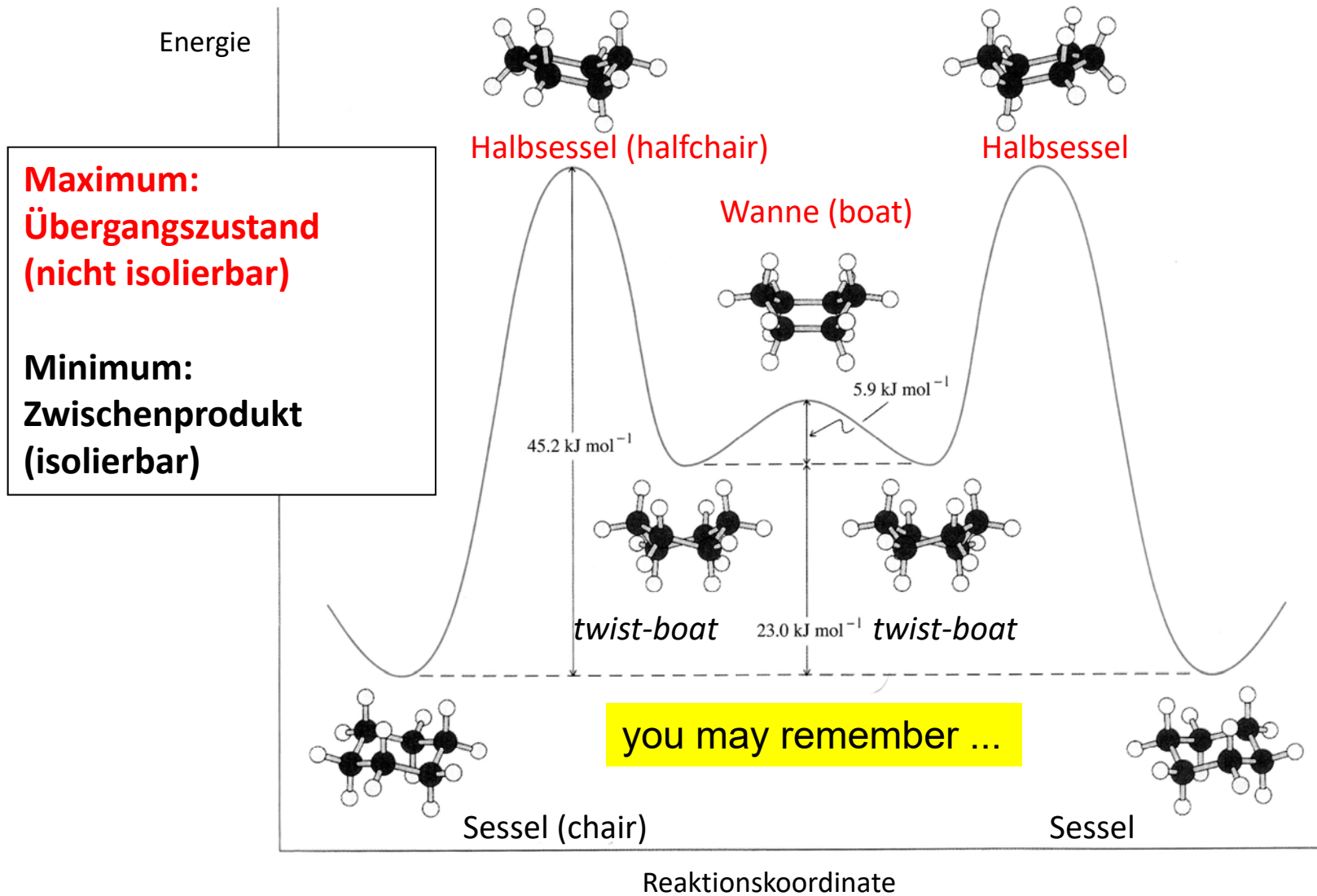
Ein "gauche-Effekt" liegt vor,

wenn eine *gauche*- Konformation stabiler als die *anti*- Konformation ist, z. B. bei 1,2-Difluorethan (3 kJ/mol), 1,2-Dimethoxyethan; stark lösungsmittelabhängig.

syn und *anti* auch bei Substituenten an Ketten in "Zickzack" (zigzag)-Schreibweise (hier Konfiguration!):

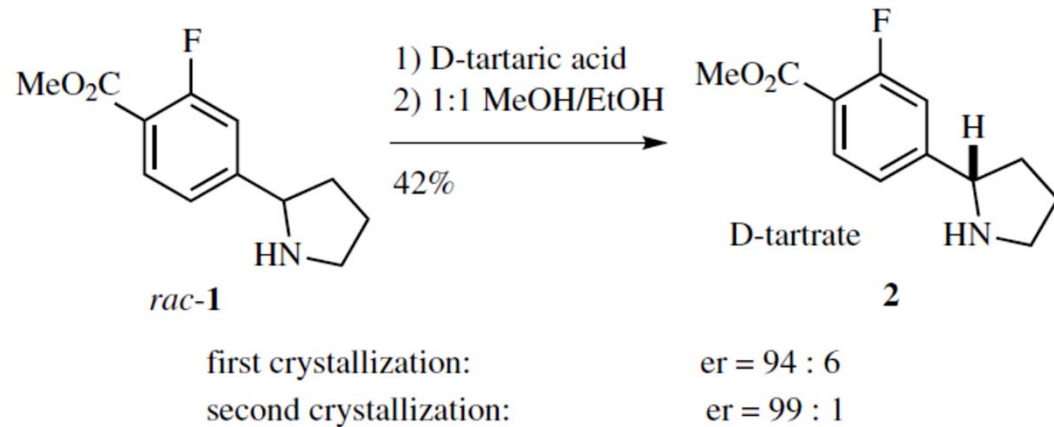


A. Chiralität - A.4 Konformationen



B. Enantiomertrennung und Strukturaufklärung - B.1 Trennung

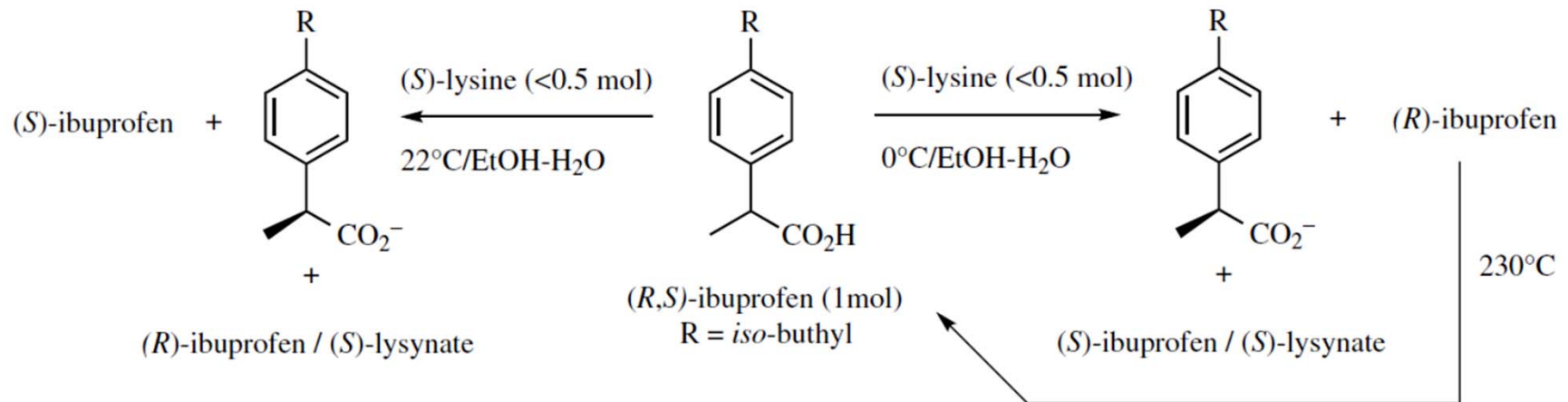
Enantiomertrennung über diastereomere Salze



"Carbonsäuren mit Aminen,
Amine mit Carbonsäuren"

Org. Process Res. Dev. **2009**, 225

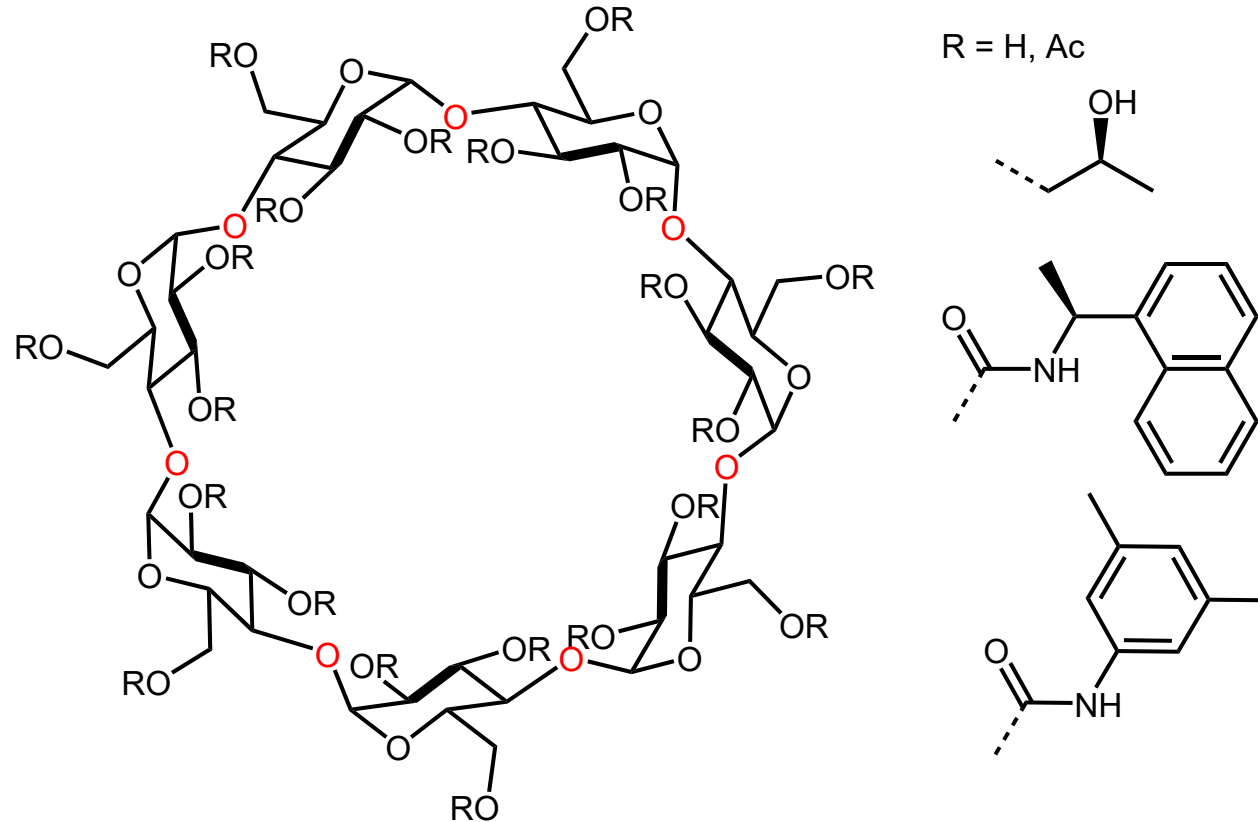
Ibuprofen-Enantiomere durch Temperaturwahl:



Org. Process Res. Dev. **2003**, 717

B. Enantiomertrennung und Strukturaufklärung - B.1 Trennung

Chromatographische Enantiomertrennung an chiraler stationärer Phase, häufig Saccharid-basiert:

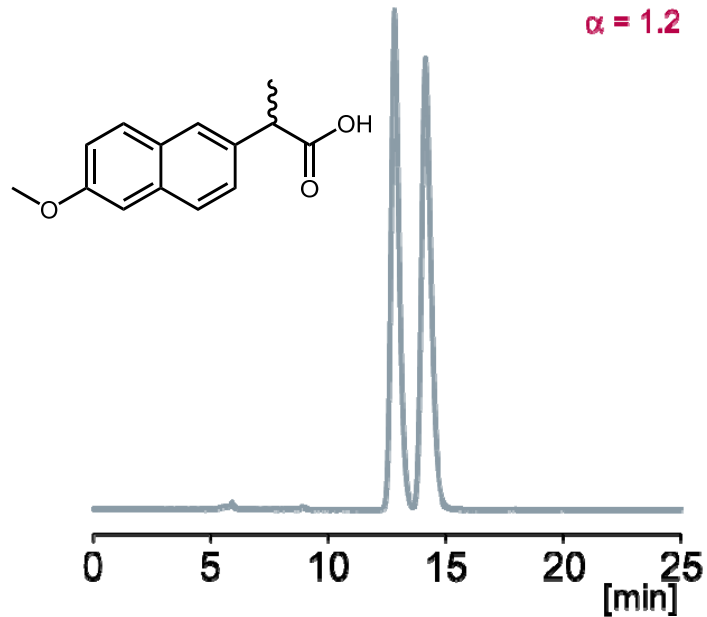


R=H: β -Cyclodextrin, 7 Einheiten α -D-Glucose, 1,4-glycosidisch verknüpft, Hohlraumdurchmesser 780 pm;
aufgezogen auf feines (5 μ m) HPLC-Kieselgel

Mobile Phase:
Alkan/Alkohol-
Gemische

B. Enantiomertrennung und Strukturaufklärung - B.1 Trennung

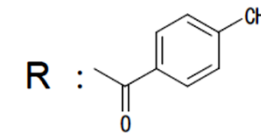
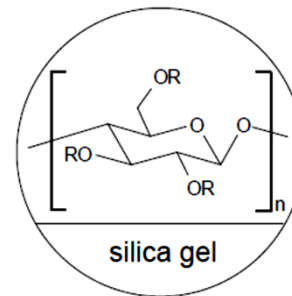
Chromatographische Enantiomertrennung an chiraler stationärer Phase



HPLC-Elutionsprofil: Chiralcel OD (10 μm), 4.6x250 mm; Heptan/2-Propanol/TFA (90:10:0.1)

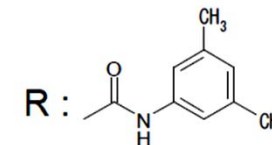
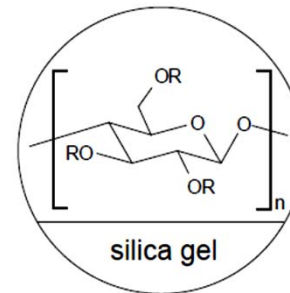
"Chiralcel OD-J" (Daicel.com)

Cellulose tris-(4-methylbenzoate)
coated on 5 μm silica-gel.



"Chiralcel OD-H" (Daicel.com)

Cellulose tris-(3,5-dimethylphenylcarbamate)
coated on 5 μm silica-gel.



B. Enantiomertrennung und Strukturaufklärung - B.2 Spektroskopie

Spezifische optische Rotation

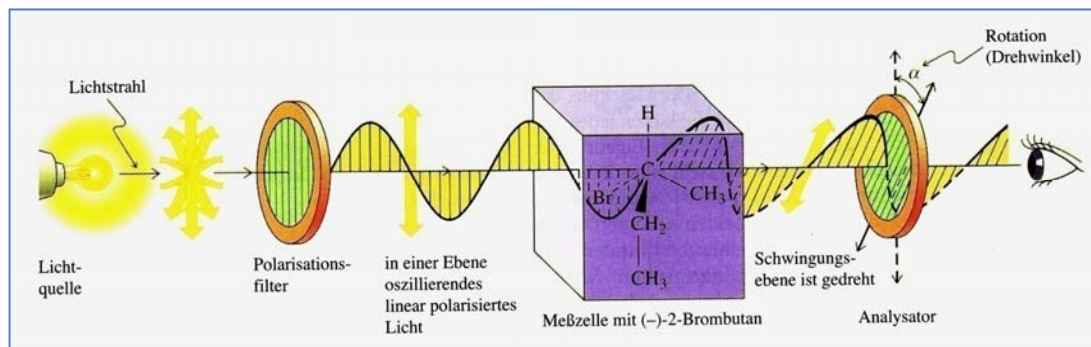
$$[\alpha]_{\lambda}^T = \frac{\alpha}{c \cdot d}$$

T in °C

optische Rotation (linear polarisierten Lichts) α in deg (°)

λ in nm (häufig "D" für die Na-D-Linie, 589 nm)

c in g/mL, Schichtdicke d in dm



"(+)" : im Uhrzeigersinn

Optische Rotationsdispersion (ORD)

Änderung der optischen Rotationskraft mit der Wellenlänge (Biot 1815)

$$\alpha = \frac{180 \cdot (n_L - n_R) \cdot d}{\lambda}$$

Brechungsindizes n_L und n_R von links- bzw. rechts zirkularpolarisiertem Licht

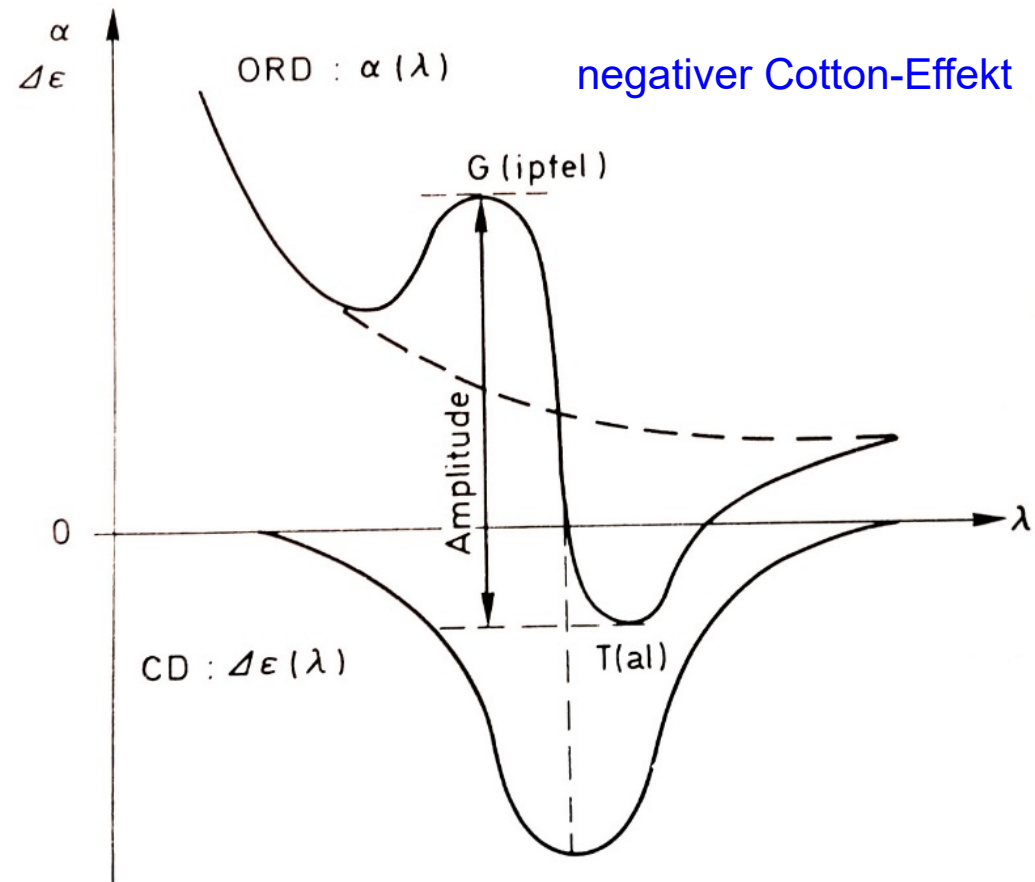
"normale ORD":
eine Hyperbel

ORD and Circular Dichroismus (CD)

Im Bereich der UV-Absorption:
anomale ORD-Kurve

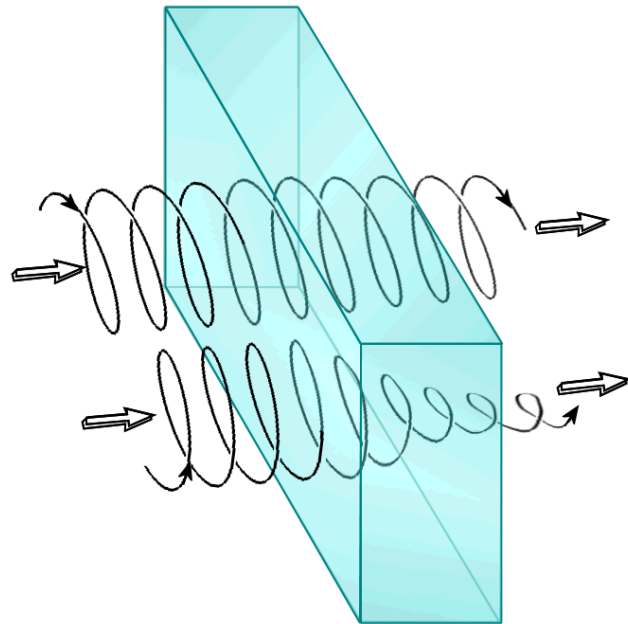
Negativer **Cotton-Effekt** (frz. Physiker Aimé Cotton, 1895), wenn der Gipfel bei kleinerer Wellenlänge liegt als das Tal, positiver Cotton-Effekt sonst;

Maximum d. CD-Kurve:
Wendepunkt ORD-Kurve

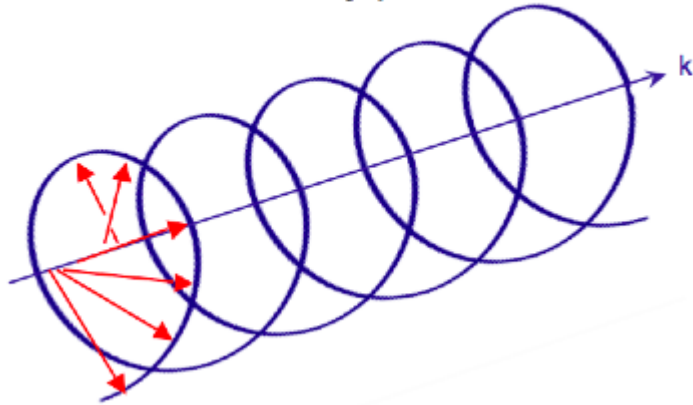


aus: Hesse, Meier, Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*

B. Enantiomertrennung und Strukturaufklärung - B.2 Spektroskopie



Circularly polarized



CD-Spektroskopie: Messung der Wellenlängen-Abhängigkeit des Circulardichroismus (ECD: electronic CD im UV/Vis-Bereich; VCD: vibrational CD im IR-Bereich)

Lösungen chiraler Substanzen absorbieren links- und rechts-zirkular polarisiertes Licht in unterschiedlichem Maße. Angegeben wird die Differenz der Extinktionskoeffizienten für links- bzw. rechts-zirkular polarisiertes Licht ($\Delta\varepsilon = \varepsilon_L - \varepsilon_R$).

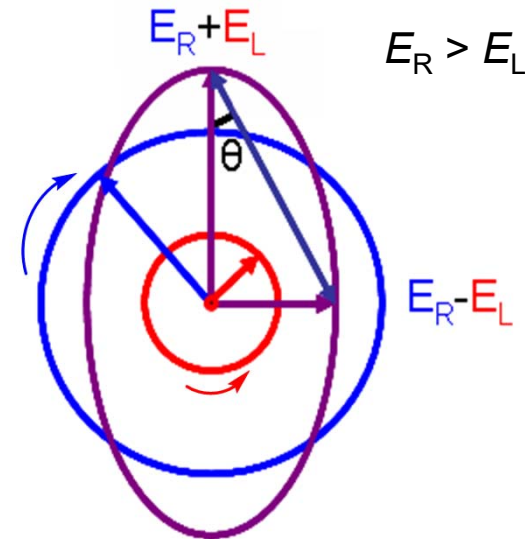
B. Enantiomertrennung und Strukturaufklärung - B.2 Spektroskopie

$$\tan \theta = \frac{E_R - E_L}{E_R + E_L}$$

E_R, E_L : Beträge der Vektoren der Elektrischen Felder

Wenn $E_R = E_L$ (gleiche Amplitude, linear pol. Licht): $\theta = 0$;

wenn $E_L = 0$ (rechtszirkular polarisiertes Licht): $\theta = 45^\circ$



Molare Elliptizität $[\theta] = 100\theta / c \cdot d = 3298.2 \Delta\varepsilon$ mit $\Delta\varepsilon = \frac{A_L - A_R}{c \cdot d}$

Einheiten:

$[\theta]$ in $\text{deg} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{dmol}^{-1}$

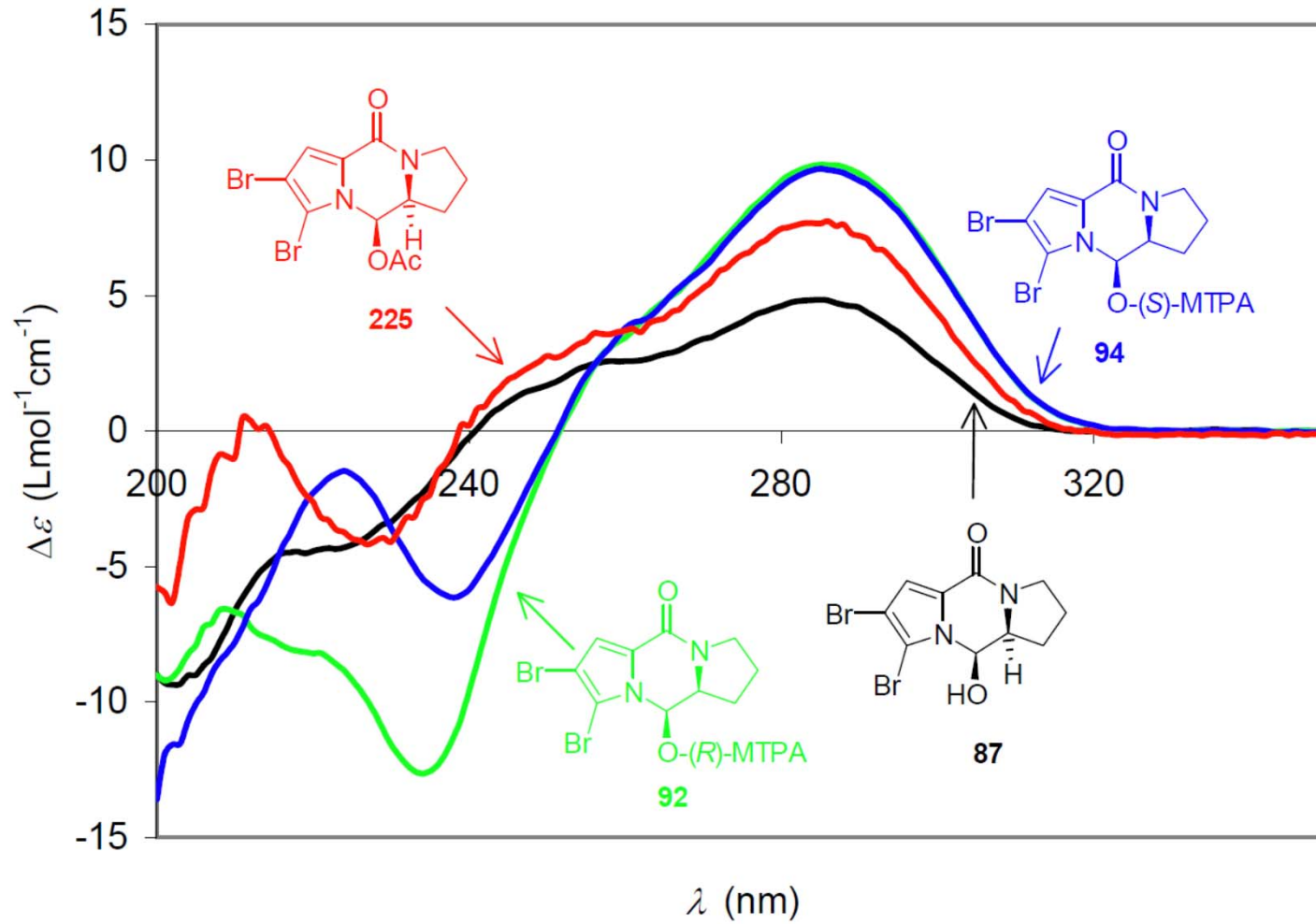
c in $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$

d in cm

Die Überlagerung links- und rechts-zirkular polarisierten Lichts verschiedener Amplitude liefert elliptisch polarisiertes Licht. Das CD-Spektrometer misst die **Elliptizität θ** .

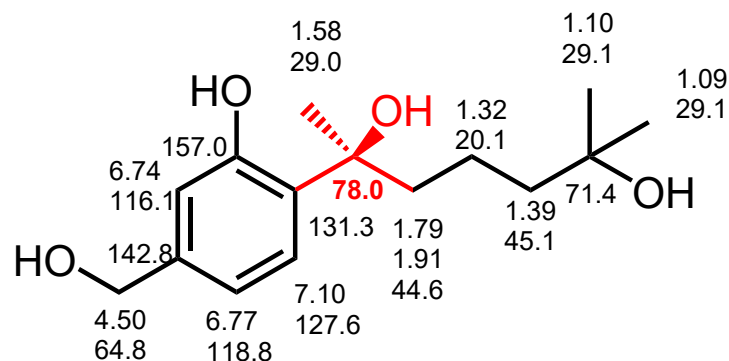
B. Enantiomertrennung und Strukturaufklärung - B.2 Spektroskopie

ECD-Spektren von Dipyrrolopyrazinon-Derivaten (als Beispiel)

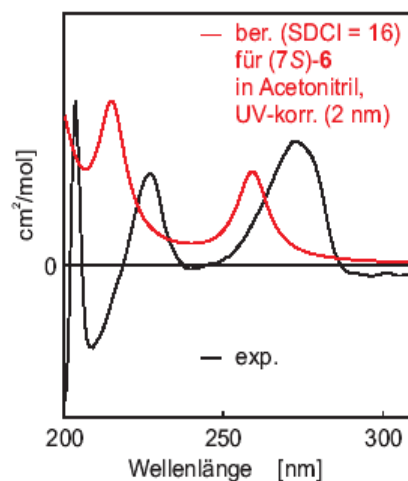
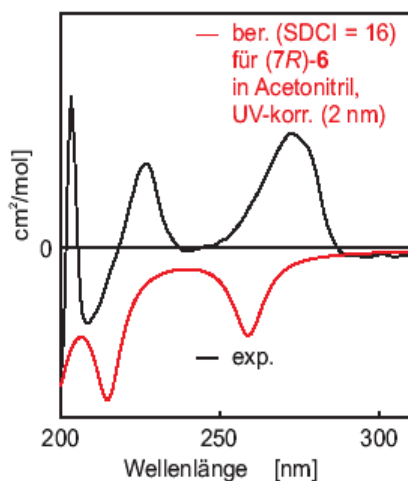


B. Enantiomertrennung und Strukturaufklärung - B.2 Spektroskopie

Der aus einer Co-Kultur eines marinen Bakteriums und eines marinen Pilzes isolierte Naturstoff Curcutetraol zeigte eine spezifische optische Rotation von $[\alpha]_D^{20} = + 5.24$ ($c = 0.0074$, Methanol). Zu bestimmen war die absolute Konfiguration.



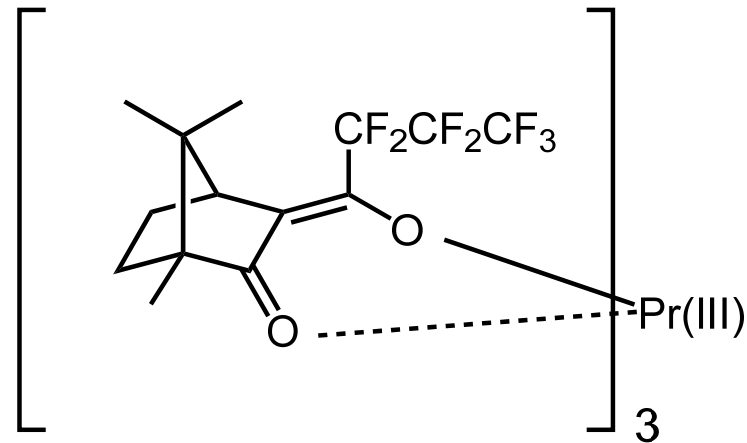
CD-Spektren sind erheblich aussagekräftiger als Drehwerte, die nur für eine Wellenlänge bestimmt werden.



Vergleich der **berechneten Gesamt-CD-Spektren** für die (7R)- (links) und (7S)-Enantiomere (rechts) mit dem experimentellen CD-Spektrum (schwarz) in MeCN.
=> (7S)-Konfiguration

B. Enantiomertrennung und Strukturaufklärung - B.2 Spektroskopie

Verwendung chiraler NMR-Shift-Reagenzien: nicht mehr modern, aber möglich



Praseodym(III) tris[3-(heptafluorpropylhydroxymethylen)-D-camphoat], $(\text{Pr}(\text{hfc})_3)$, bewirkt eine Hochfeldverschiebung der ^1H -NMR-Signale, im Unterschied zu $\text{Eu}(\text{III})$ -Komplexen, die eine Tieffeldverschiebung induzieren.

Da die Linienbreite der Signale paramagnetischen Probe proportional zum Quadrat der Feldstärke ist, die Auflösung jedoch nur linear zur Feldstärke steigt, sollte ein Gerät möglichst kleiner Feldstärke gewählt werden (anders als bei allen anderen NMR-Experimenten).

B. Enantiomertrennung und Strukturaufklärung - B.2 Spektroskopie

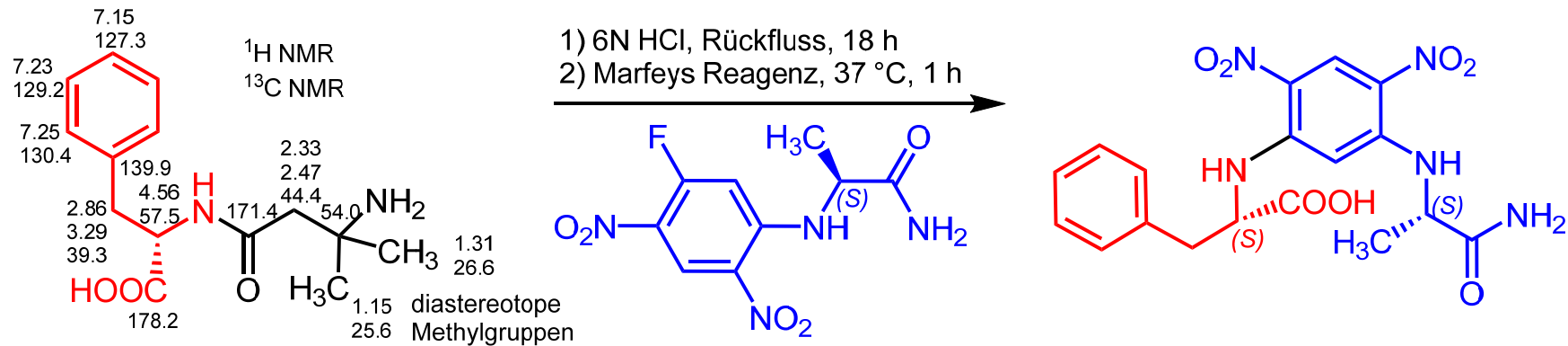
$^1\text{H-NMR}$ -Spektren von Curcutetraol (10 mg) in CDCl_3 (200 MHz, **a**), nach Zugabe von 6.25 mol% $\text{Pr}(\text{hfc})_3$ (**b**), 13 mol% (**c**) und 19.25 mol% (**d**).



aus: Tanja Mülhaupt, Dissertation, 2003

B. Enantiomertrennung und Strukturaufklärung - B.3 Derivatisierung

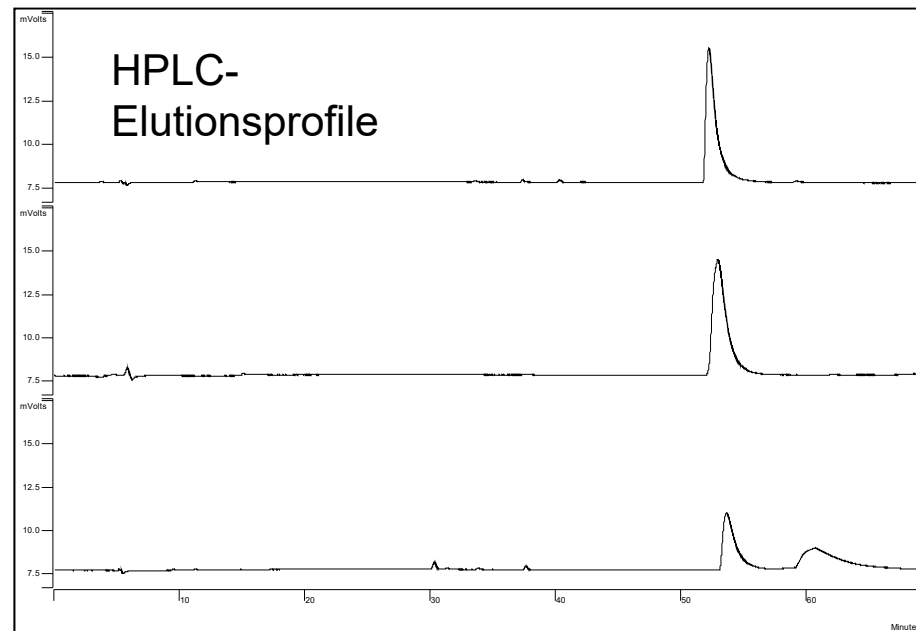
1-Fluor-2,4-dinitrophenyl-5-L-alaninamid, FDAA ("Marfeys Reagenz", eine chirale Variante von "Sangers Reagenz") zur Analyse chiraler Carbonsäuren



Naturstoff Phenamid

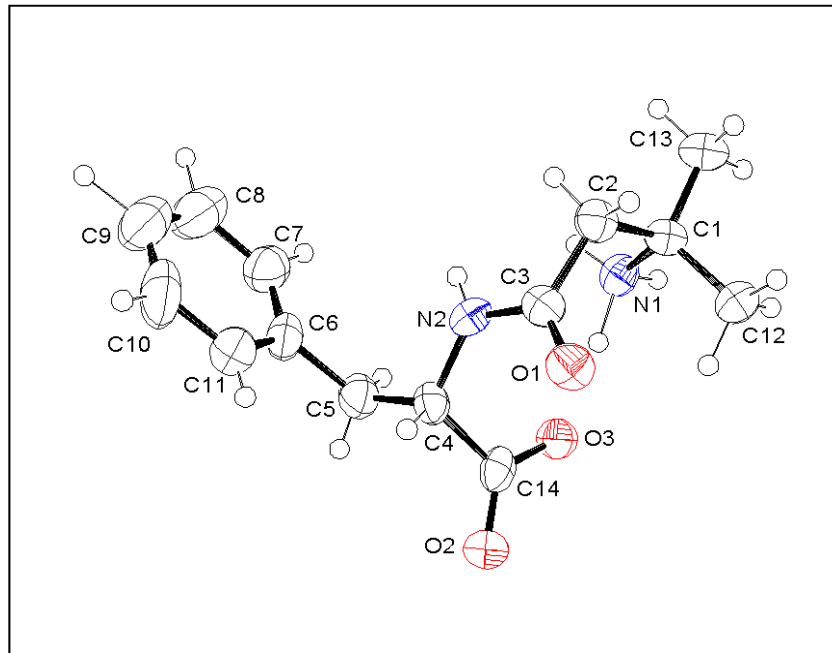
- 1) Hydrolyse Phe und β -Valin
- 2) S_NAr -Reaktion von Phe mit FDAA
- 3) HPLC im Vergleich mit den ausgehend von L-Phe und *rac*-Phenylalanin erhaltenen Produkten

=> Phenamid enthält L-Phe



B. Enantiomertrennung und Strukturaufklärung - B.3 Derivatisierung

Werden Einkristalle einer Substanz erhalten, deren schwerstes Atom mindestens Sauerstoff ist, dann ist die Bestimmung der absoluten Konfiguration möglich.

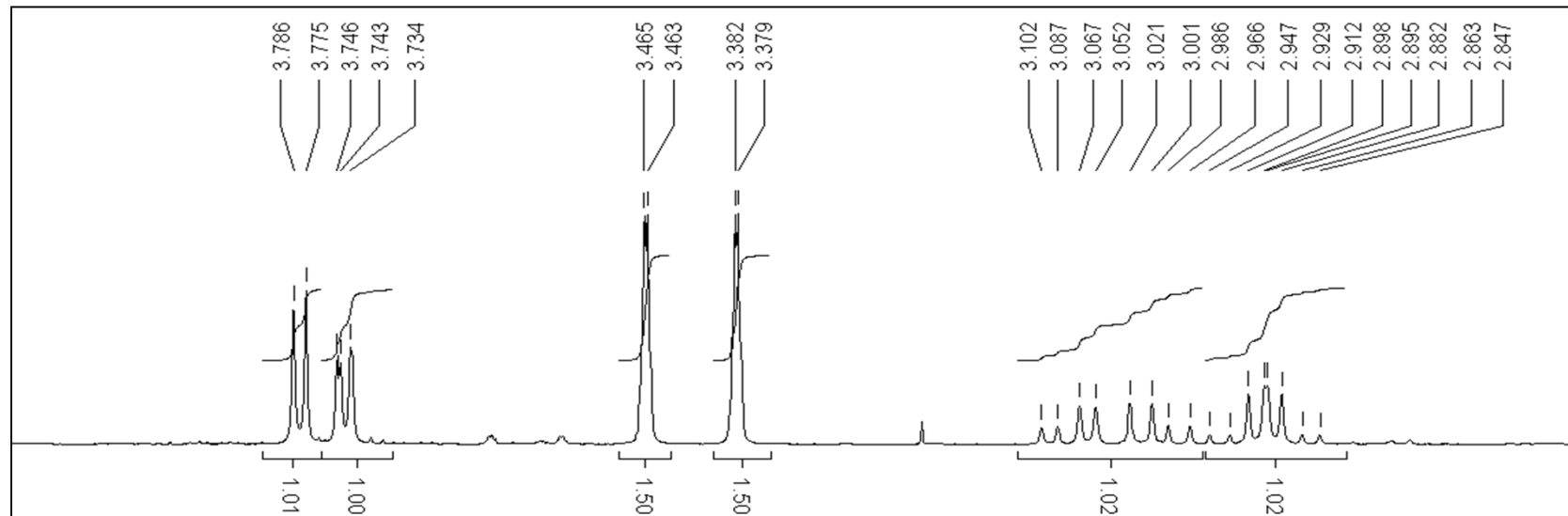
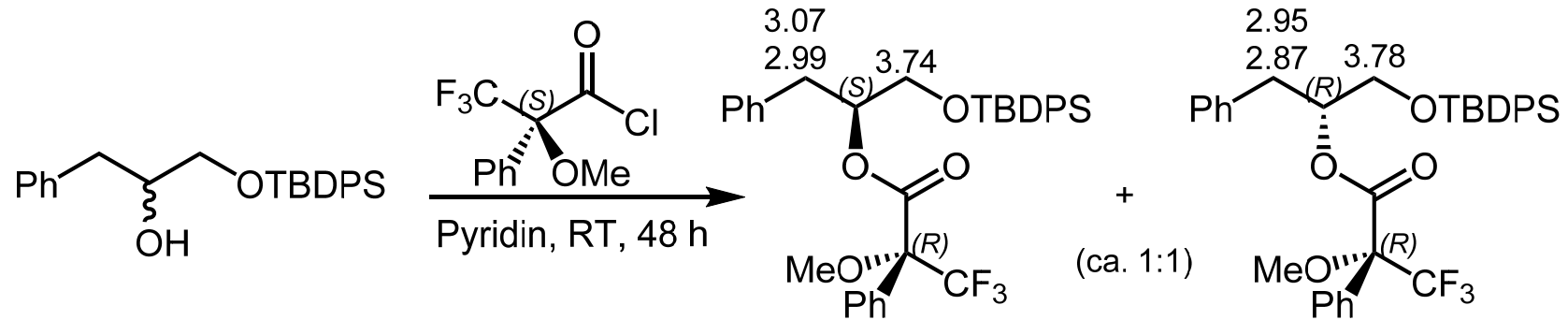


Aufklärung der absoluten Konfiguration des Naturstoffs Phenamid durch **anomale Röntgenbeugung** (Details zur Methode s. Vorlesungen der Anorganischen Chemie)

aus: Tanja Mülhaupt, Dissertation, 2003

B. Enantiomertrennung und Strukturaufklärung - B.3 Derivatisierung

MTPA ("Mosher")-Ester zur Aufklärung der absoluten Konfiguration sekundärer Alkohole



$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Ausschnitt, 400 MHz, CDCl_3)

B. Enantiomertrennung und Strukturaufklärung - B.3 Derivatisierung

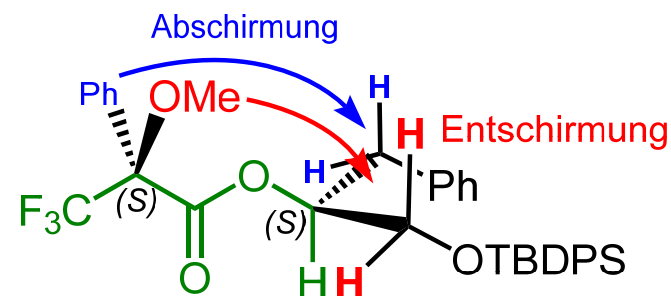
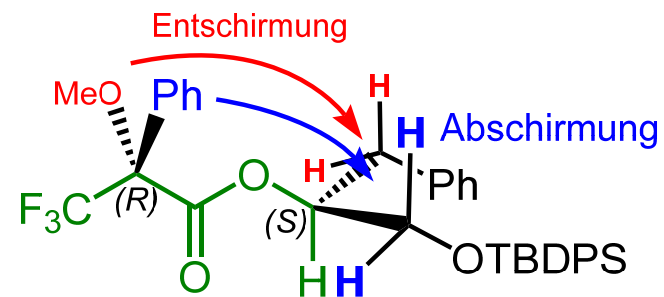
MTPA ("Mosher")-Ester zur Aufklärung der absoluten Konfiguration sekundärer Alkohole (Mosher 1969, Kakisawa 1991)

In der Vorzugskonformation beider diastereomeren Ester in Lösung befinden sich die grün gezeichneten Atome nahezu in einer Ebene.

Das π -System der Phenylgruppe schirmt die auf derselben Seite stehenden Methylenprotonen ab, fñhrend zu einer kleineren chemischen Verschiebung im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum.

Umgekehrt fñhrt die Methoxygruppe zur Entschirmung der jeweils anderen Methylenprotonen, also zu grñößerer chemischer Verschiebung.

Durch *Vergleich* der chemischen Verschiebungen der Protonen *beider Ester* wird die absolute Konfiguration des Carbinol-Zentrums bestimmt (hier: (S)).

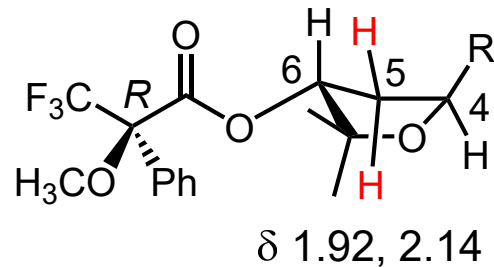


Effekte im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum

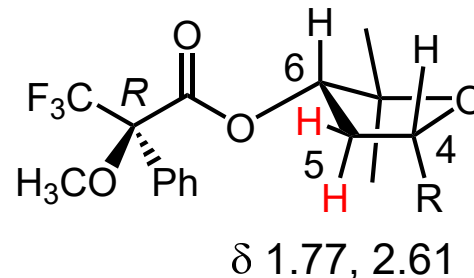
B. Enantiomertrennung und Strukturaufklärung - B.3 Derivatisierung

Jeweils beide diastereomeren Mosher-Ester der Naturstoffe Sachalinol B und C aus dem Rosenwurz *Rhodiola sachalinensis*, mit NMR-chemischen Verschiebungen der relevanten Wasserstoffatome.

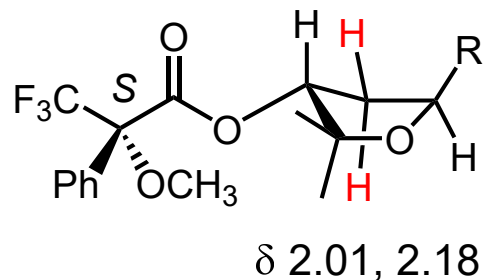
aus Sachalinol B



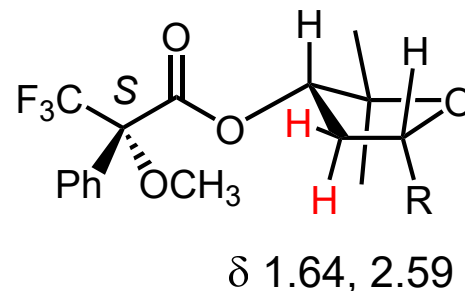
aus Sachalinol C



(*R*)-Mosher-Ester

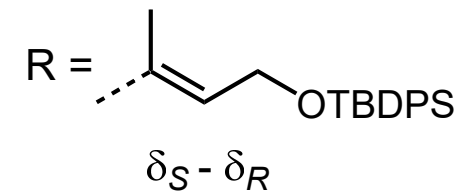


+0.09, +0.04



(*S*)-Mosher-Ester

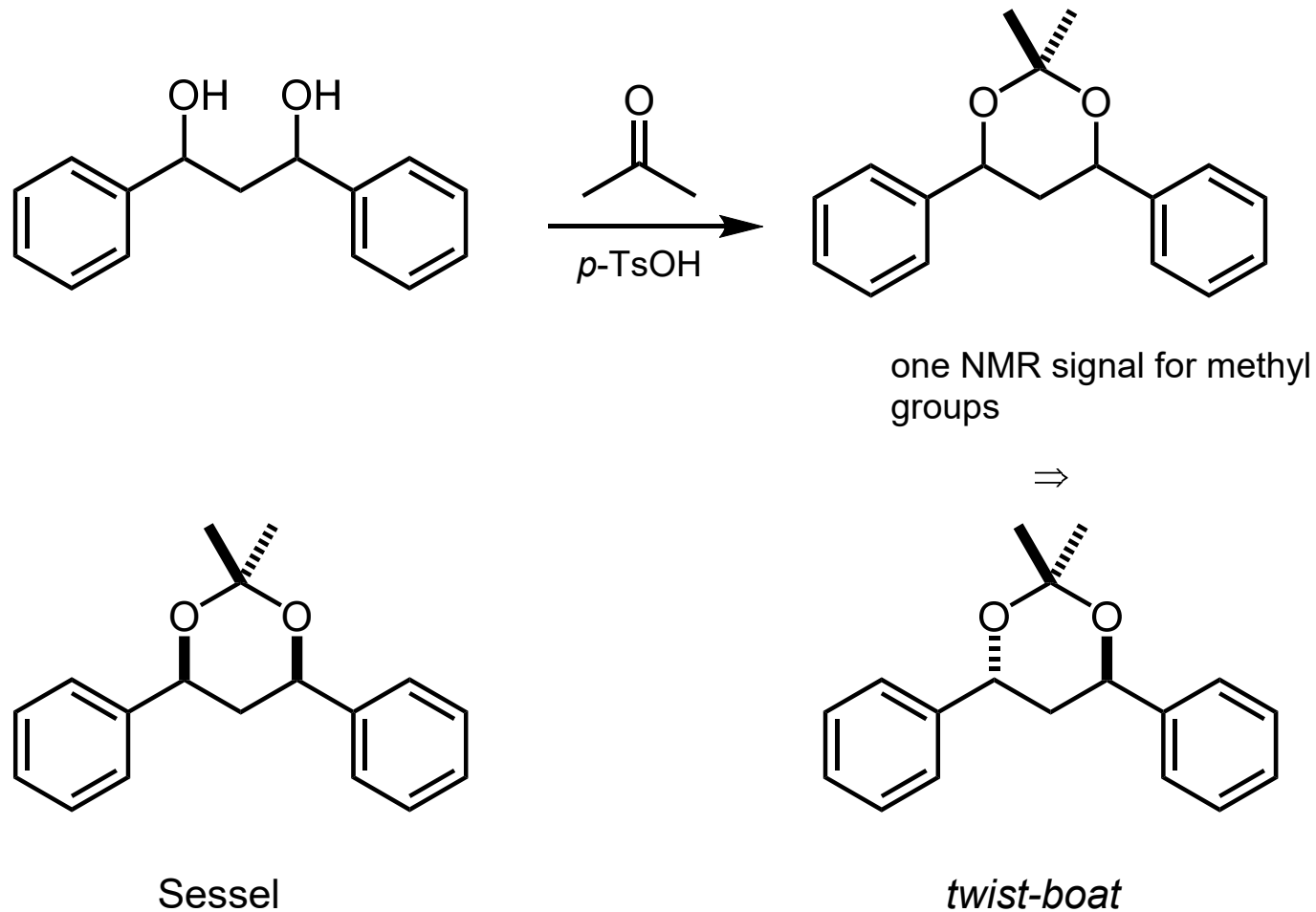
-0.13, -0.02



Simon, Jones, Lindel, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1493

B. Enantiomertrennung und Strukturaufklärung - B.3 Derivatisierung

Aufklärung der relativen Konfiguration von 1,3-Diolen



B. Enantiomertrennung und Strukturaufklärung - B.3 Derivatisierung

Aufklärung der relativen Konfiguration von 1,3-Diolen

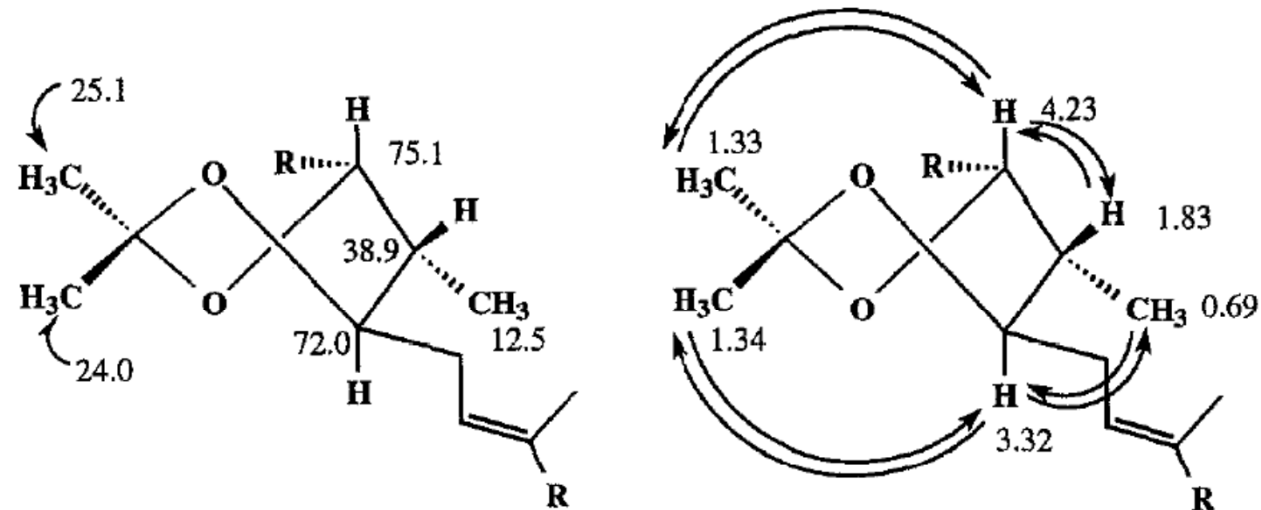
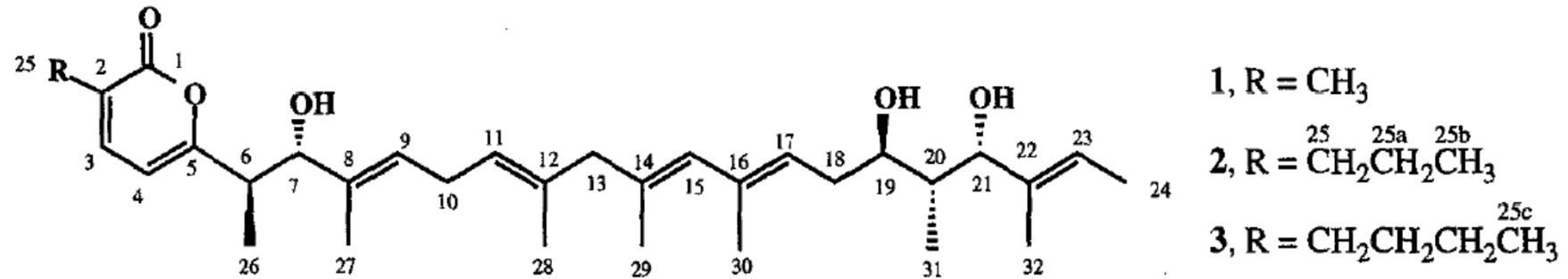
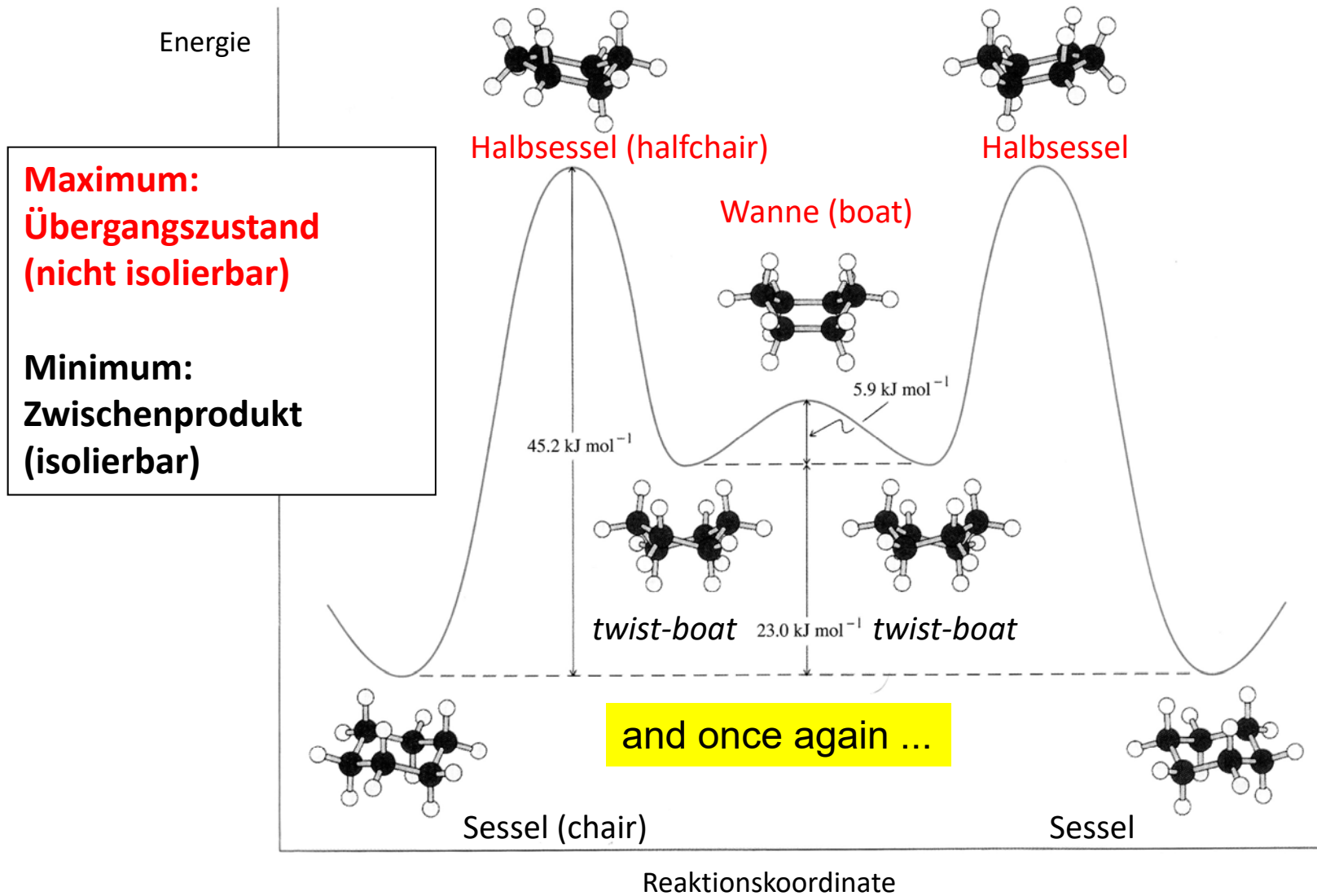


Figure. ^{13}C and ^1H NMR shifts, with selected ^1H NMR nuclear Overhauser enhancements for the C-19, C-21 acetonide derivative of lagunapyrone B.

Fenical et al., *TETL* **1996**, 1327

C. Interkonversion von Stereoisomeren - C.1 ohne Bindungsbruch



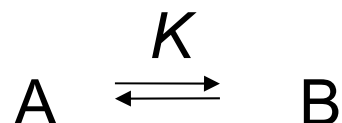
C. Interkonversion von Stereoisomeren - C.1 ohne Bindungsbruch

Thermodynamik

Programmieren Sie Ihre eigene Excel-Tabelle und spielen Sie mit den Parametern!

Standard-Freie Reaktionsenthalpie

$\Delta_{\text{R}}G^0(T)$ und Gleichgewichtskonstante K



$$\Delta_{\text{R}}G^0(T) = -RT \ln K(T) \quad \text{mit } R = 8.314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$$

$$\Delta_{\text{R}}G^0 (298 \text{ K}) = -5.7 \log K [\text{kJ/mol}]$$

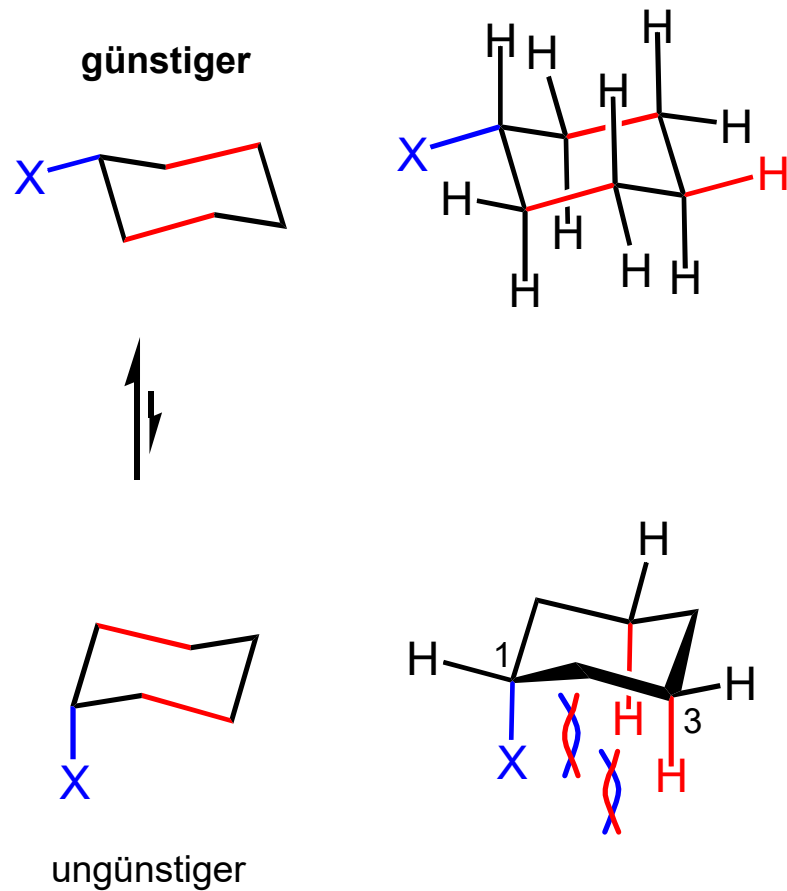
$$K = 1 \quad \Delta_{\text{R}}G^0 = 0 \text{ kJ/mol}$$

$$K = 10 \quad \Delta_{\text{R}}G^0 \approx -5.7 \text{ kJ/mol}$$

$$K = 10000 \quad \Delta_{\text{R}}G^0 \approx -23 \text{ kJ/mol ("Sessel - twist boat")}$$

C. Interkonversion von Stereoisomeren - C.1 ohne Bindungsbruch

Sesselkonformationen monosubstituierter Cyclohexane



Differenzen der Standard-Freien
Enthalpien: ($G^0_{ax} - G^0_{\ddot{a}q}$):

X= H: 0 kJ/mol

X= Br: 2.3

X= OMe: 3.1

X= CH₃: 7.1

X= *i*Pr: 9.2

X= *t*Bu: 21

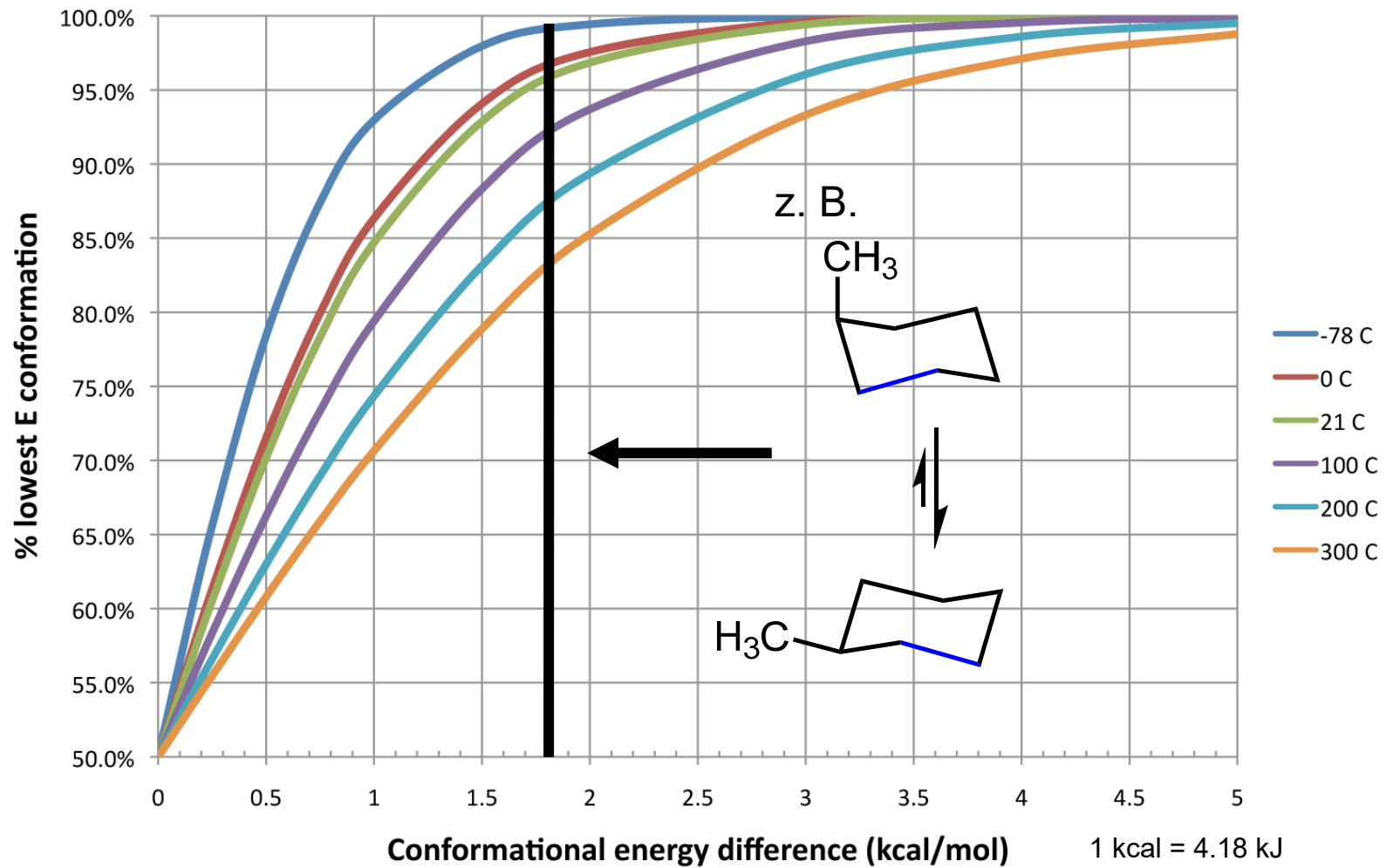
Enthalpie-erhöhende 1,3-diaxiale
Wechselwirkungen, wenn X axial steht
=> ungünstiger

Thermodynamik

C. Interkonversion von Stereoisomeren - C.1 ohne Bindungsbruch

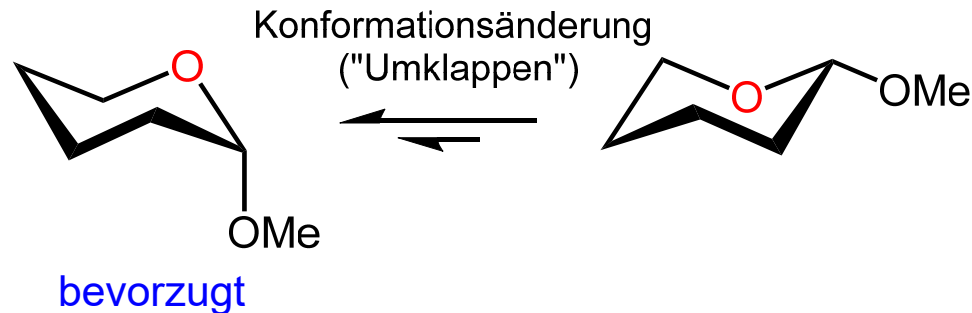
Thermodynamik

2 Conformation Equilibrium Boltzmann Distribution



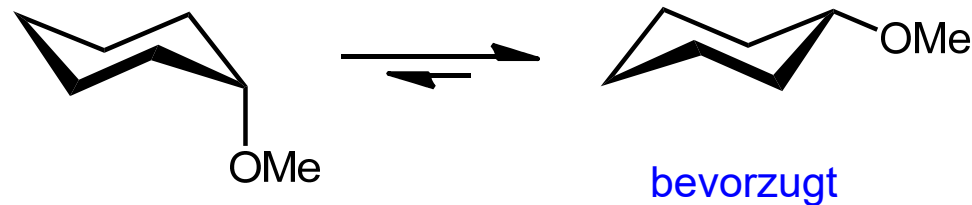
C. Interkonversion von Stereoisomeren - C.1 ohne Bindungsbruch

Anomerer Effekt: nicht nur bei Sacchariden



Anomerer Effekt steigt mit sinkender Polarität des Lösungsmittels.

Bei Cyclohexan äquatoriale Position der Methoxygruppe bevorzugt (ΔG ca. -2.5 kJ/mol bei Raumtemp.):



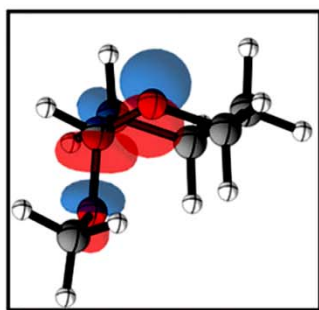
LM	ϵ_{LM}	% axial
CCl_4	2.2	83
PhH	2.3	82
$CHCl_3$	4.7	71
Aceton	20.7	72
MeOH	32.6	69
MeCN	37.5	68
H_2O	78.5	52

Thermodynamik

C. Interkonversion von Stereoisomeren - C.1 ohne Bindungsbruch

Anomerer Effekt: *endo* und *exo*

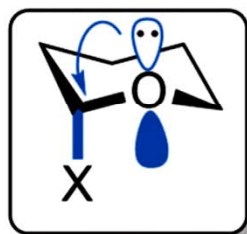
Hyperconjugative interactions



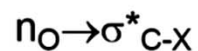
Axial conformer



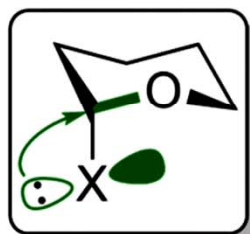
Equatorial conformer



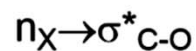
Endo-AE



"ON"

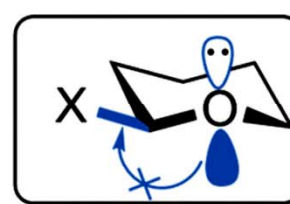


Exo-AE

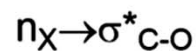


"ON"

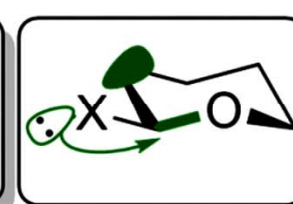
Two mutually balancing interactions:
greater delocalization,
lower charge separation



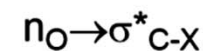
Endo-AE



"OFF"



Exo-AE



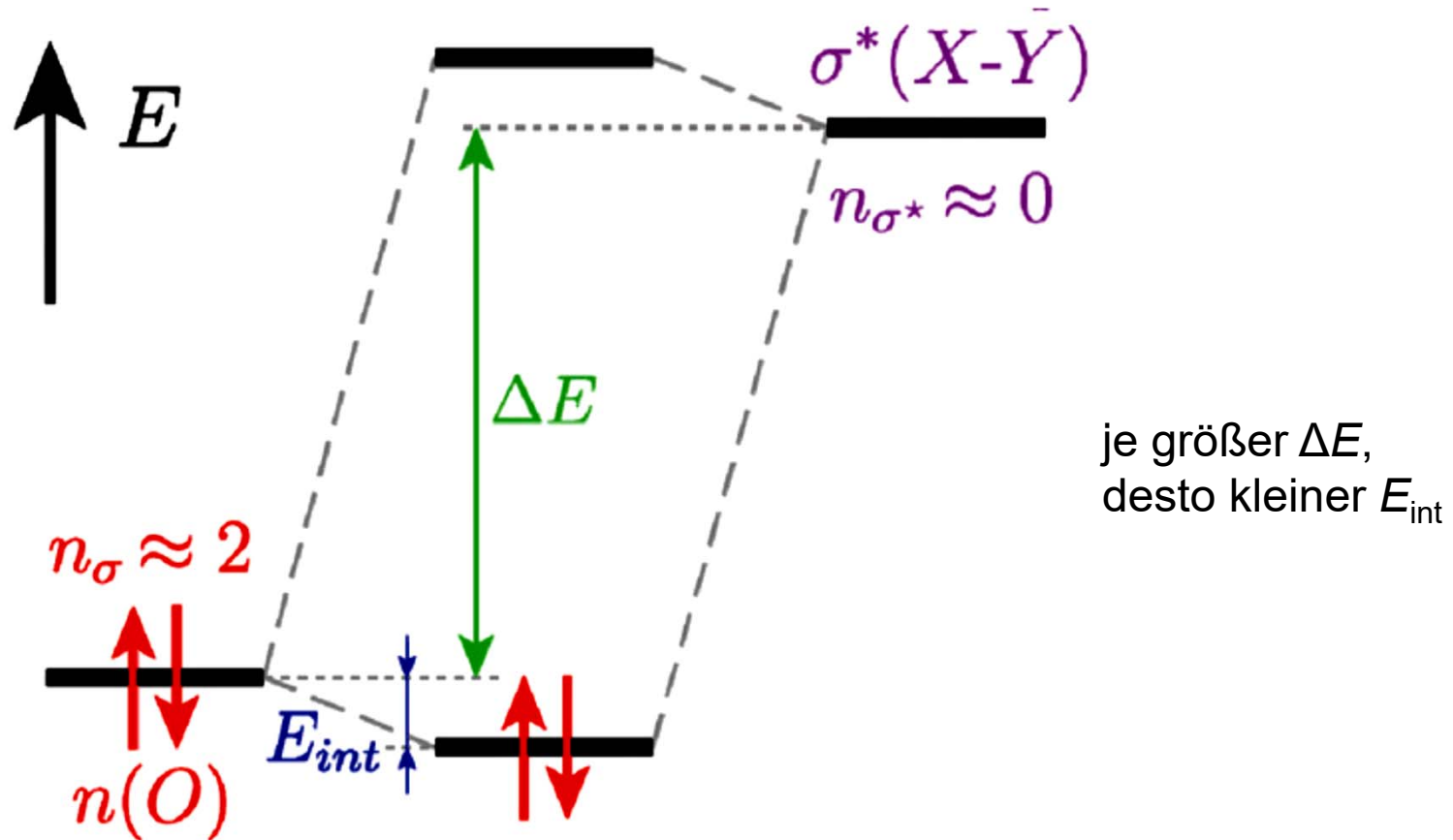
"ON"

One strong interaction:
imbalance in delocalization
enforces charge separation

aus: Alabugin et al., *Chem. Soc. Rev.* **2021**, 50, 10253; 93 pages of fun

C. Interkonversion von Stereoisomeren - C.1 ohne Bindungsbruch

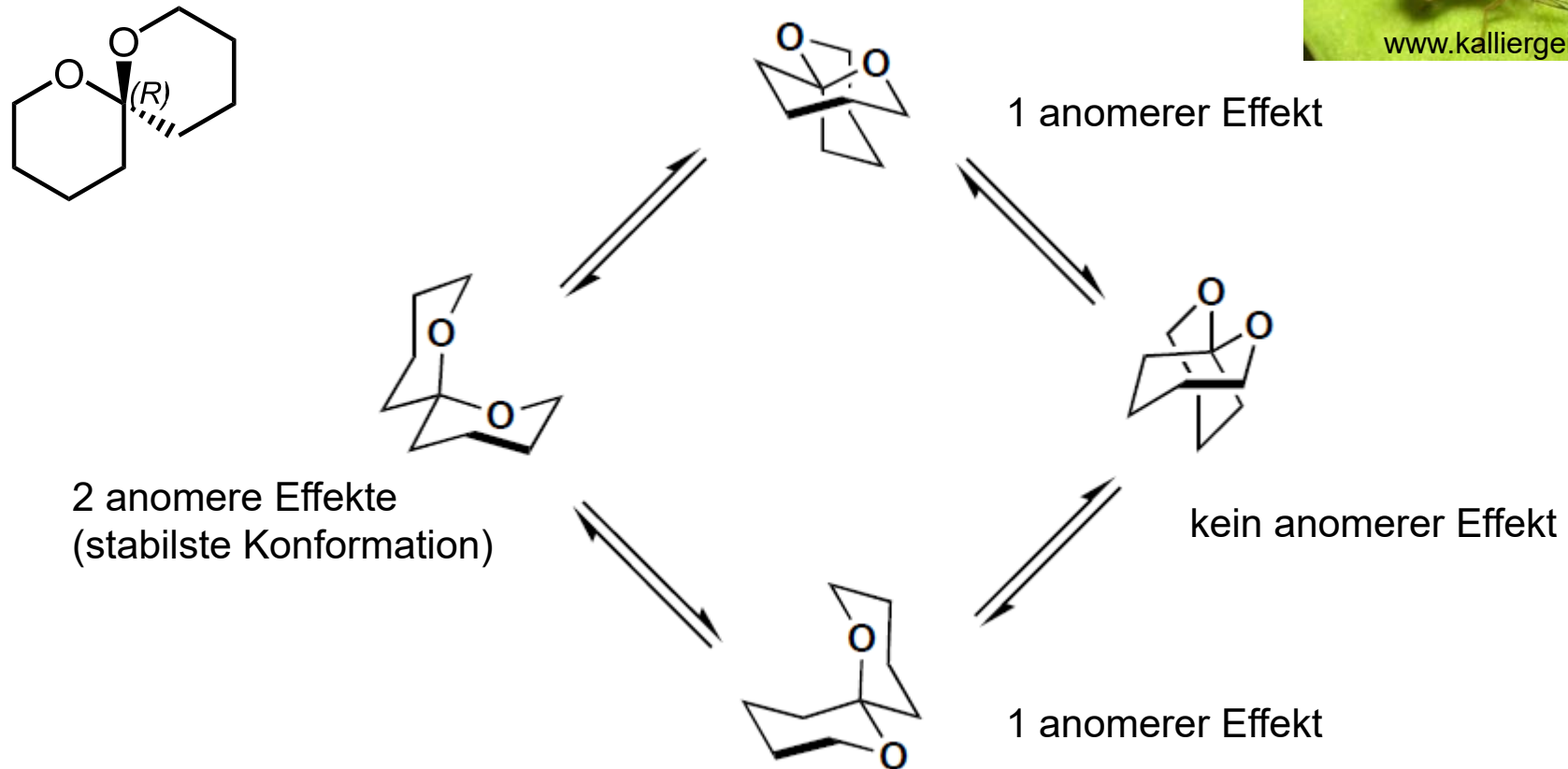
Anomerer Effekt:



aus: Alabugin et al., *Chem. Soc. Rev.* **2021**, 50, 10253; 93 pages of fun

C. Interkonversion von Stereoisomeren - C.1 ohne Bindungsbruch

Anomerer Effekt bestimmt auch Konformationen von Spiroketalen:



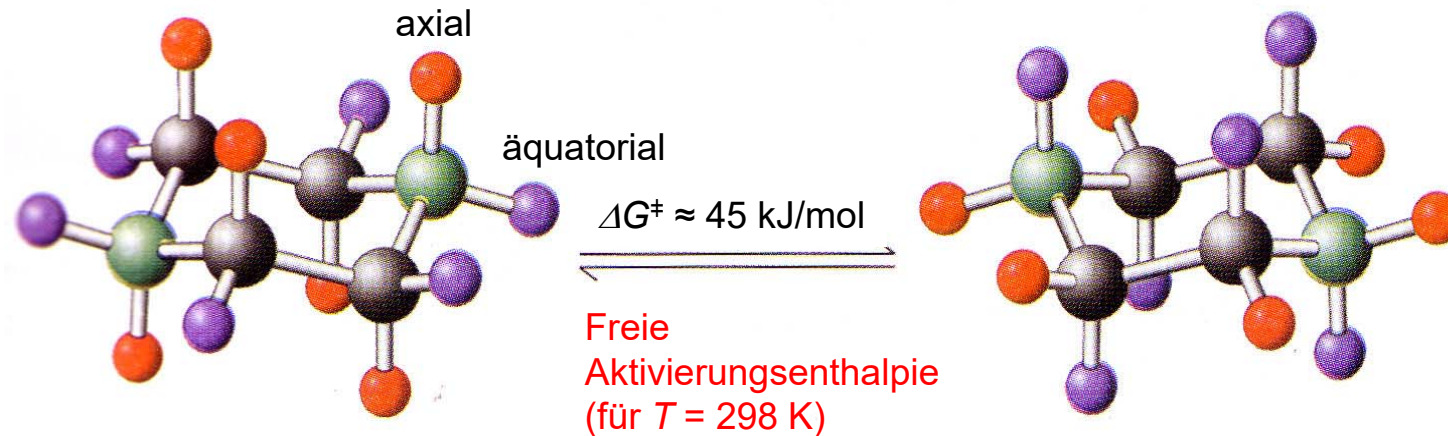
Thermodynamik

Pheromon der weiblichen Olivenfruchtfliege *Bactrocera oleae*
(Baker, Francke et al., *JCSCC* **1980**, 52)

C. Interkonversion von Stereoisomeren - C.1 ohne Bindungsbruch

Sesselkonformationen des Cyclohexans

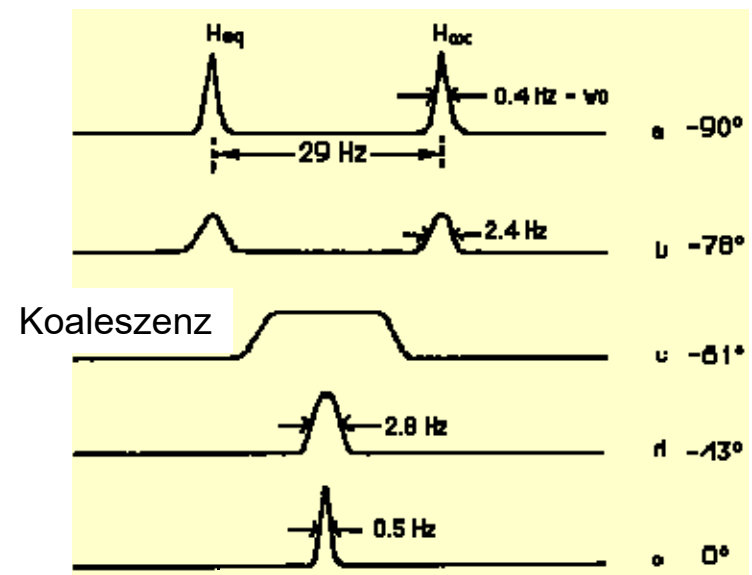
Kinetik



Beim "Umklappen" wird aus axial äquatorial, bei Raumtemp. ca. 100000-mal/s.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Cyclohexan- d_{11} zeigt bei 273 K ein Signal, bei -90°C jedoch zwei getrennte Signale.

Vgl.: Barriere bei DMF ca. 85 kJ/mol, bei Raumtemp. getrennte Signale



C. Interkonversion von Stereoisomeren - C.1 ohne Bindungsbruch

Kinetik: Höhe der Barriere (ÜZ)

Programmieren Sie Ihre eigene Excel-Tabelle und spielen Sie mit den Parametern!

Eyringsche Gleichung:

$$k(T) = \kappa \frac{k_B T}{h} e^{-\Delta G^\ddagger(T)/RT}$$

Kinetik

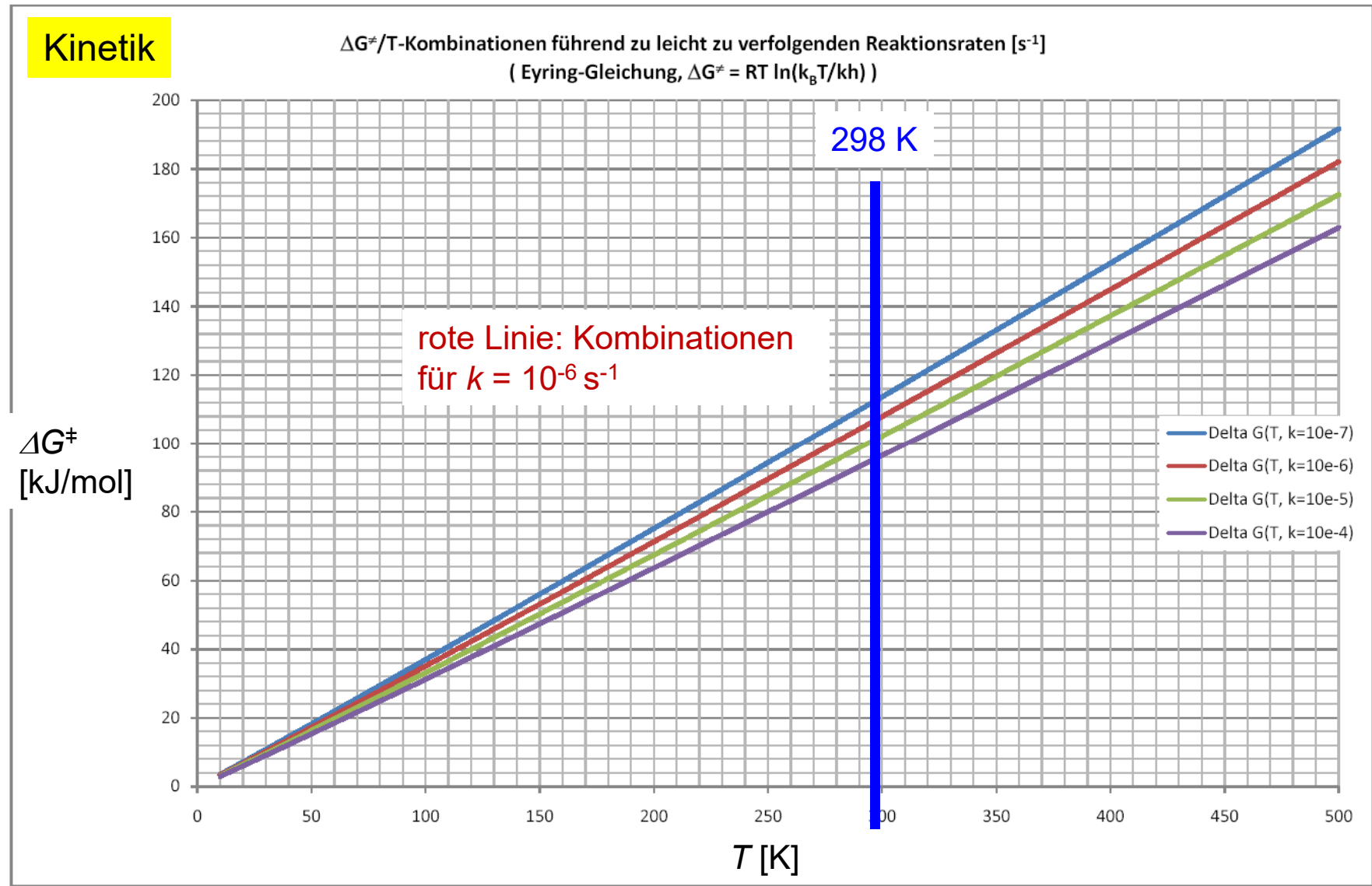
Reaktionsrate $k(T)$ [s^{-1}], Freie Aktivierungsenthalpie $\Delta G^\ddagger(T)$ [$J \text{ mol}^{-1}$]

Temperatur T in K; $h = 6.626 \cdot 10^{-34} \text{ J}\cdot\text{s}$ (Planck-Konstante), $k_B = 1.381 \cdot 10^{-23} \text{ J}\cdot\text{K}^{-1}$ (Boltzmann-Konstante), $R = 8.314 \text{ J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$ (Universelle Gaskonstante), κ : Transmissionskoeffizient (normalerweise = 1).

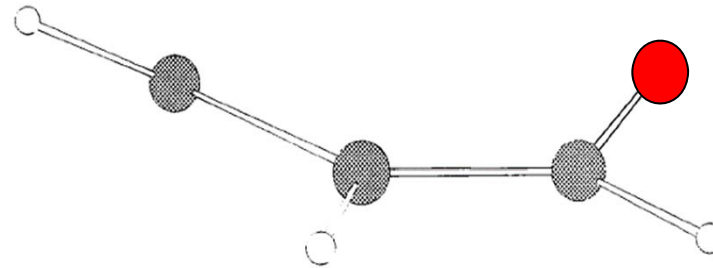
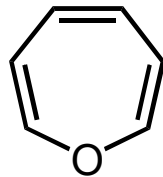
Reaktionsgeschwindigkeit "merklich": $k > 10^{-6} \text{ s}^{-1}$

In grober Näherung findet dann eine im NMR-Röhrchen leicht verfolgbare Reaktion statt, wenn ΔG^\ddagger [J/mol] $\approx 340 T$ [K]; bei 25 °C also, wenn $\Delta G^\ddagger < 100 \text{ kJ/mol}$.

C. Interkonversion von Stereoisomeren - C.1 ohne Bindungsbruch



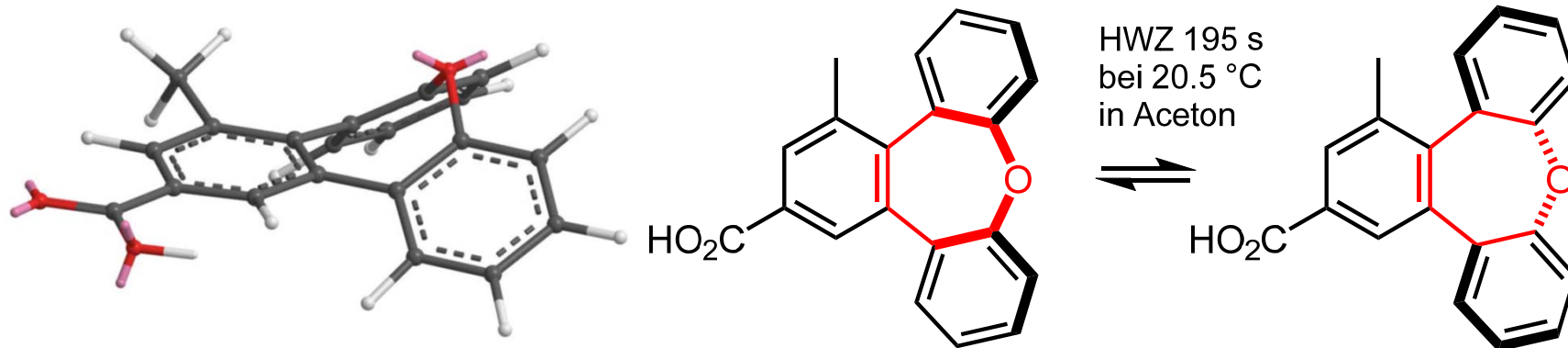
C. Interkonversion von Stereoisomeren - C.1 ohne Bindungsbruch



Oxepin: 8π , lokalisierte C=C-Bindungen (Bindungslängenalternanz), gewinkelt (Boot- C_s -Geometrie) => Nicht-Aromat

Kinetik

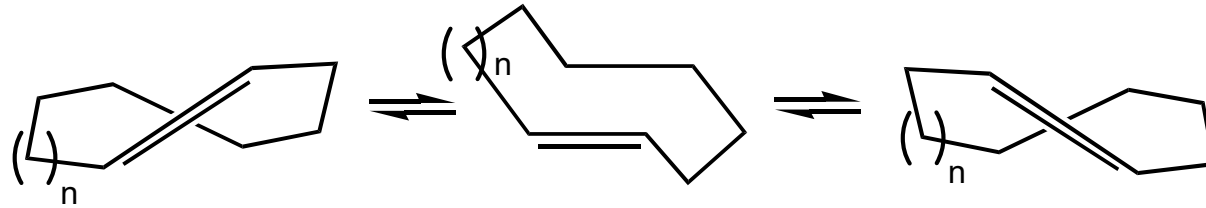
$$\Delta G^\ddagger = 87 \text{ kJ/mol}$$



Toyota et al., *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 2749.

C. Interkonversion von Stereoisomeren - C.1 ohne Bindungsbruch

Ohne Isomerisierung der Doppelbindung:

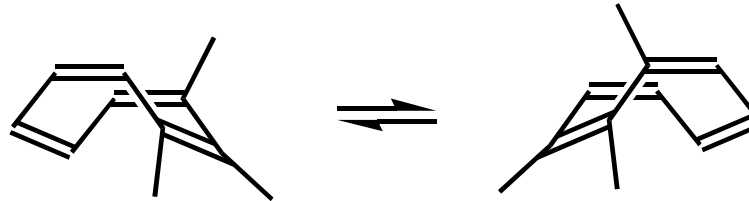


Kinetik

$n=1$: $\Delta G^\ddagger = 146 \text{ kJ/mol}$ ($155 \text{ }^\circ\text{C}$) \Rightarrow isolierbar bei RT.

$n=2$: $\Delta G^\ddagger = 84 \text{ kJ/mol}$; $n=3$: $\Delta G^\ddagger = 45 \text{ kJ/mol}$ bei RT \Rightarrow nicht isolierbar bei RT.

$\Delta G^\ddagger = 103 \text{ kJ/mol}$ ($25 \text{ }^\circ\text{C}$):

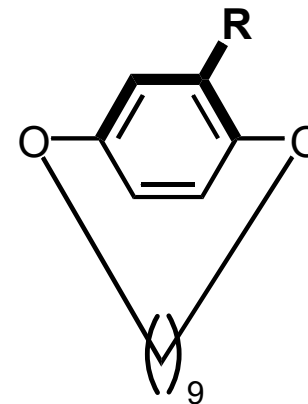


Interkonversionsbarriere bei [11]Paracyclophanen:

$R=\text{CO}_2\text{Me}$: $\Delta G^\ddagger = 129 \text{ kJ/mol}$ bei $146 \text{ }^\circ\text{C}$

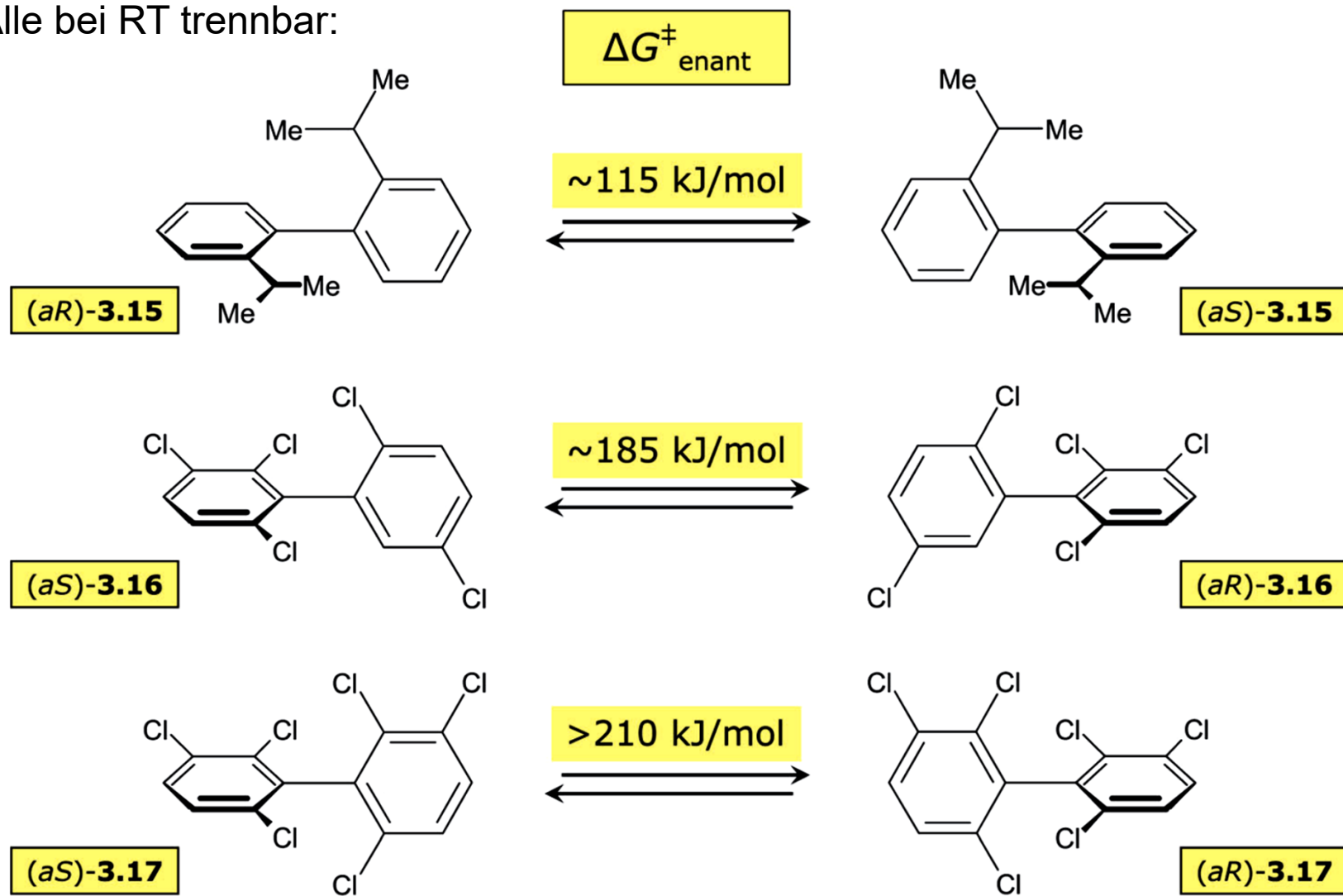
$R=\text{Br}$: $\Delta G^\ddagger = 133 \text{ kJ/mol}$ bei $145 \text{ }^\circ\text{C}$

$R=\text{iPr}$: $\Delta G^\ddagger = 131 \text{ kJ/mol}$ bei $133 \text{ }^\circ\text{C}$



C. Interkonversion von Stereoisomeren - C.1 ohne Bindungsbruch

Alle bei RT trennbar:

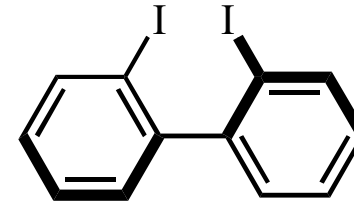


aus: B. Testa, *Helv. Chim. Acta* **2013**, 96, 351

C. Interkonversion von Stereoisomeren - C.1 ohne Bindungsbruch

Stereogene Einfachbindungen:

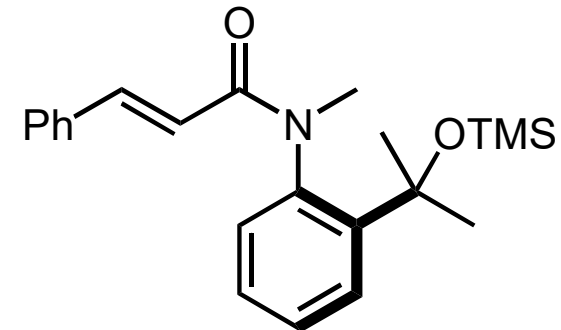
2,2'-Diiodbiphenyl: $\Delta G^\ddagger = 97 \text{ kJ/mol}$ bei $34 \text{ }^\circ\text{C}$;
trennbar; langsame Epimerisierung in Lösung.



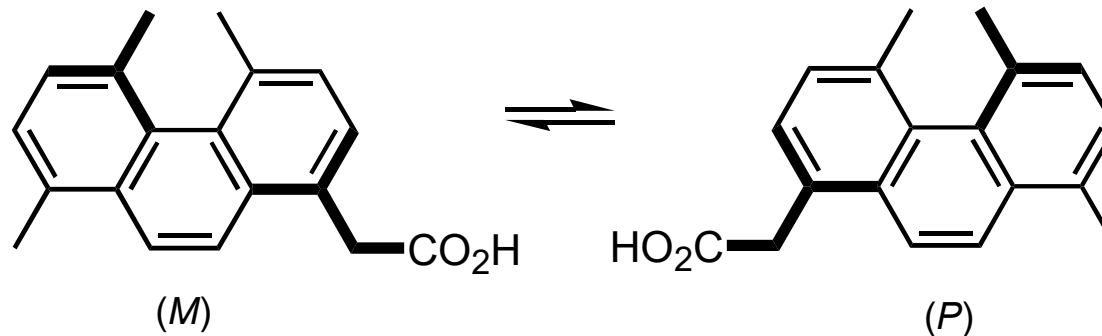
Bei *o,o'*-Biphenylen ΔG^\ddagger zwischen 90 und 115 kJ/mol.

o-subst., tert. Benzanilide: ΔG^\ddagger zwischen 100 und 130 kJ/mol.

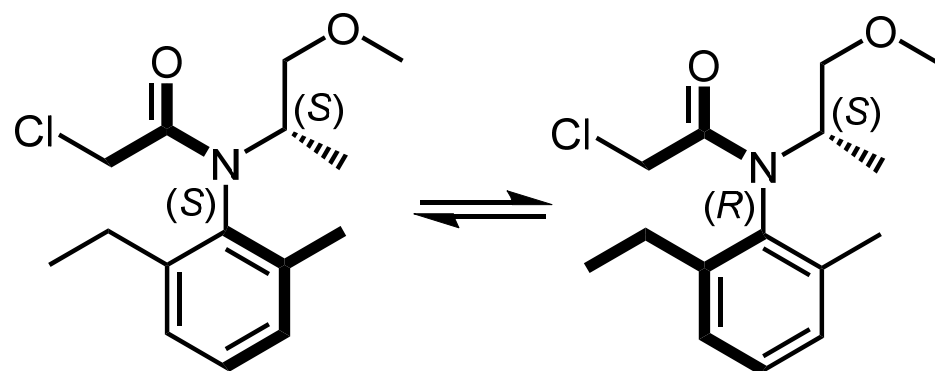
$\Delta G^\ddagger = 107 \text{ kJ/mol}$ bei $23 \text{ }^\circ\text{C}$



$\Delta G^\ddagger = 78 \text{ kJ/mol}$ ($-11 \text{ }^\circ\text{C}$):



C. Interkonversion von Stereoisomeren - C.1 ohne Bindungsbruch



Herbizid Metolachlor

$\Delta G^\ddagger = (154.3 \pm 13) \text{ kJ/mol}$ bei 23 °C

HWZ 50.6 h bei 128 °C, 3.0 h bei 154 °C

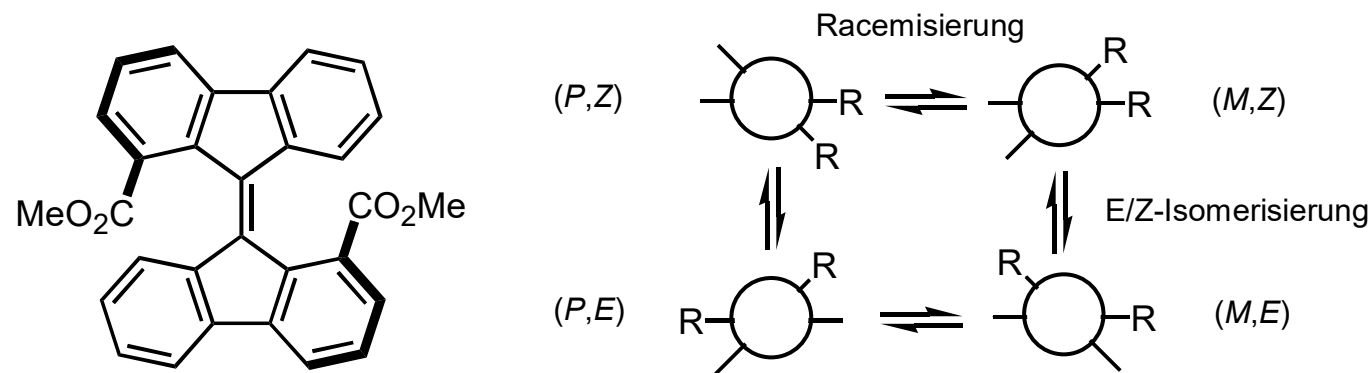
Beide Diastereomere biologisch aktiv, stereogenes Zentrum muss (S) sein.

Sauter et al., *Z. Naturforsch.* **1982**, 37b, 451; Blaser, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 17

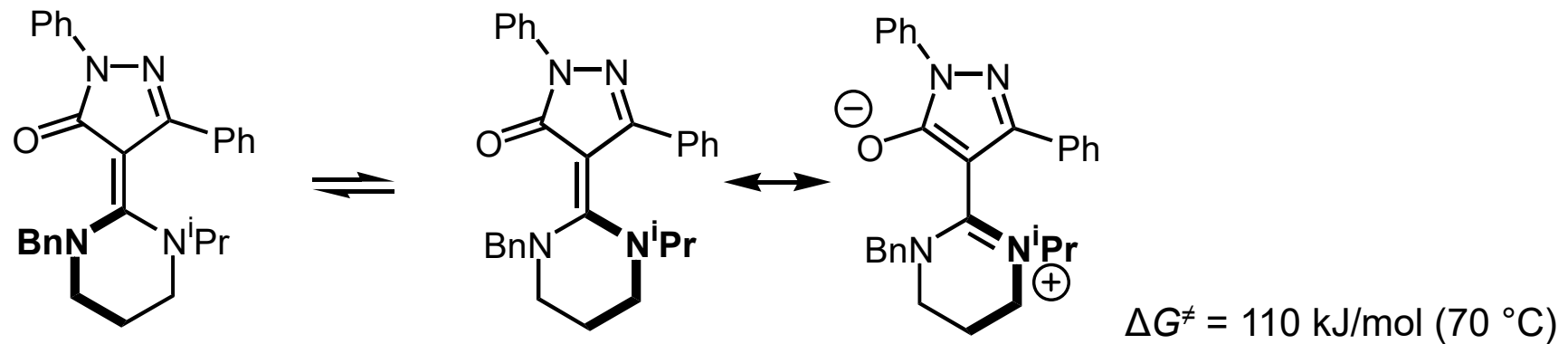
C. Interkonversion von Stereoisomeren - C.1 ohne Bindungsbruch

Alkene: E/Z-Isomerisierung bei 2-Buten: $\Delta G^\ddagger > 250 \text{ kJ/mol}$.

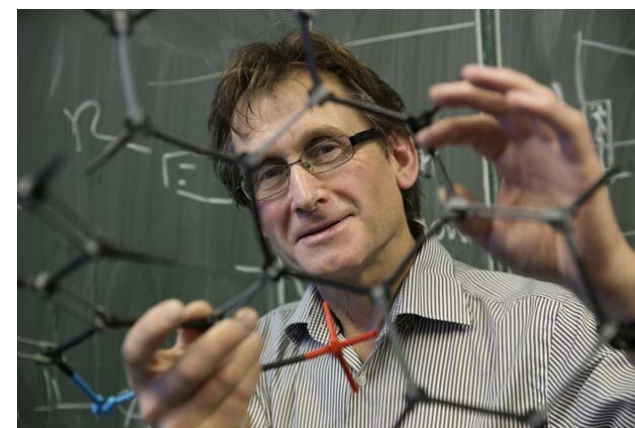
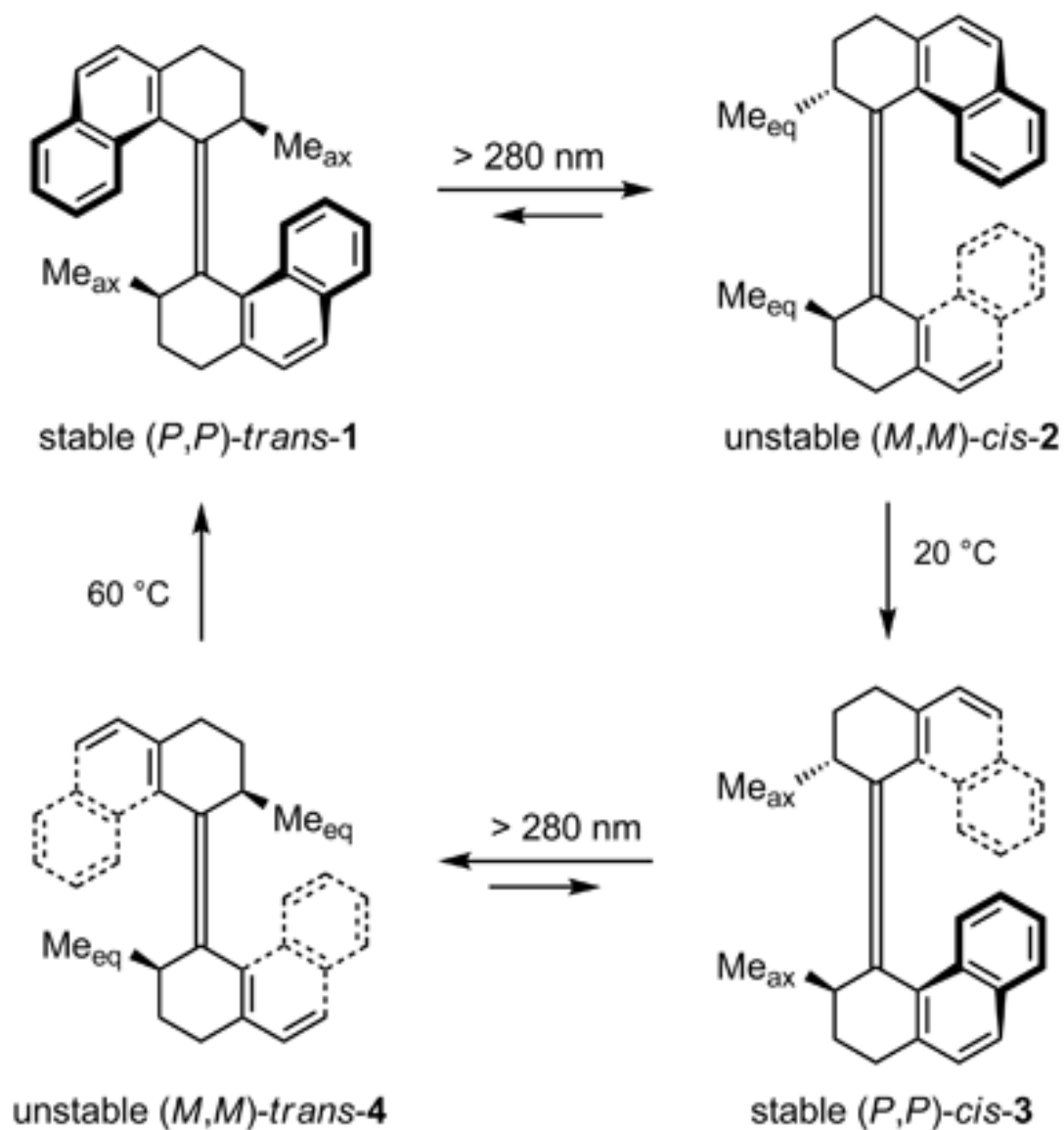
1,1'-disubstituierte Bifluorenylidene: $\Delta G^\ddagger_{\text{rac}}$ ca. $\Delta G^\ddagger_{\text{E/Z}} = 84 \text{ kJ/mol}$; Torsionswinkel ca. 45° (noch genügend π -Überlappung).



ΔG^\ddagger niedriger, wenn zwitterionisches Mesomer (push/pull-System):



C. Interkonversion von Stereoisomeren - C.1 ohne Bindungsbruch



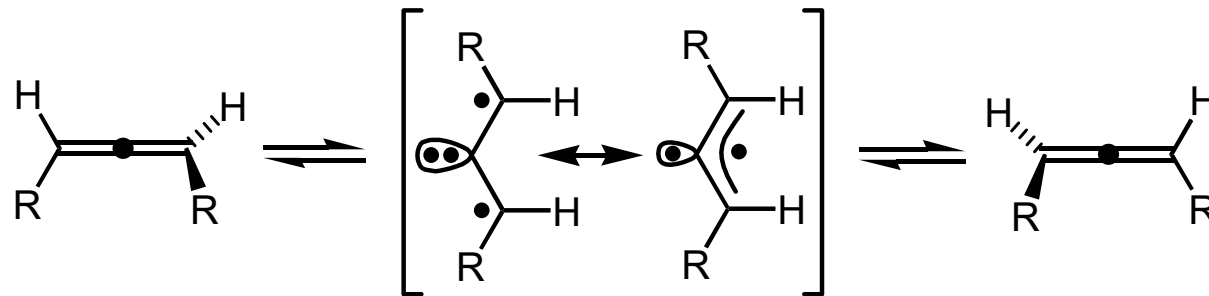
Ben L. Feringa (*1951)

Nobelpreis 2016 (zus. m. Jean-Pierre Sauvage, Sir James Fraser Stoddart) "for the design and synthesis of molecular machines"

Nature **1999**, 401, 152

C. Interkonversion von Stereoisomeren - C.1 ohne Bindungsbruch

Allene: über nicht-lineare Allyl-Diradikale



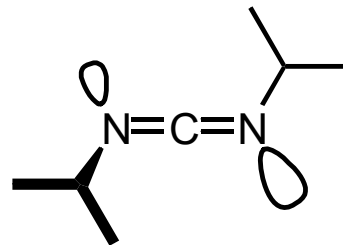
R=^tBu: $\Delta G^\ddagger = 193$ kJ/mol (308 °C)

R=Me: $\Delta G^\ddagger = 188$ kJ/mol (280 °C)

R=CO₂Me: $\Delta G^\ddagger = 128$ kJ/mol (120 °C) wg. Resonanz-stab. dipolarer Struktur.

Kumulene: chiral nur bei gerader Zahl von Doppelbindungen;
Inversionsbarriere sinkt mit steigender Zahl von Doppelbindungen.

ⁱPr₂-Carbodiimid ebenfalls axial chiral, Barriere jedoch nur bei ca. 28 kJ/mol (-140 °C).



C. Interkonversion von Stereoisomeren - C.1 ohne Bindungsbruch

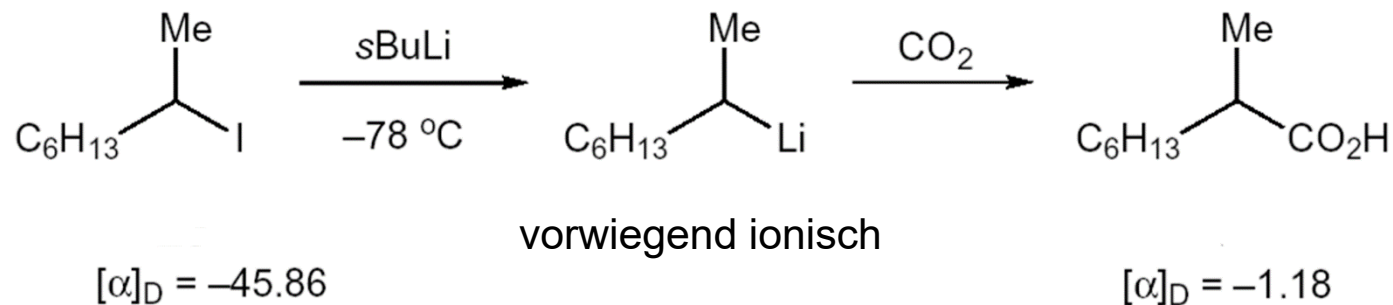
Tetraedrales Carbanion CH_3^- isoelektronisch zu NH_3 .

Kleinere **Inversionsbarriere 9 kJ/mol**, vergl. mit 25 kJ/mol

Alkyl lithiumverb.: größter kovalenter Charakter.

LiCp : größter ionischer Charakter (Li^+ befindet sich über Cp^-).

Große **stereochemische Labilität** von Organolithiumverbindungen.



Letsinger et al., 1950: 80% der optischen Aktivität des Alkyljodids verloren.

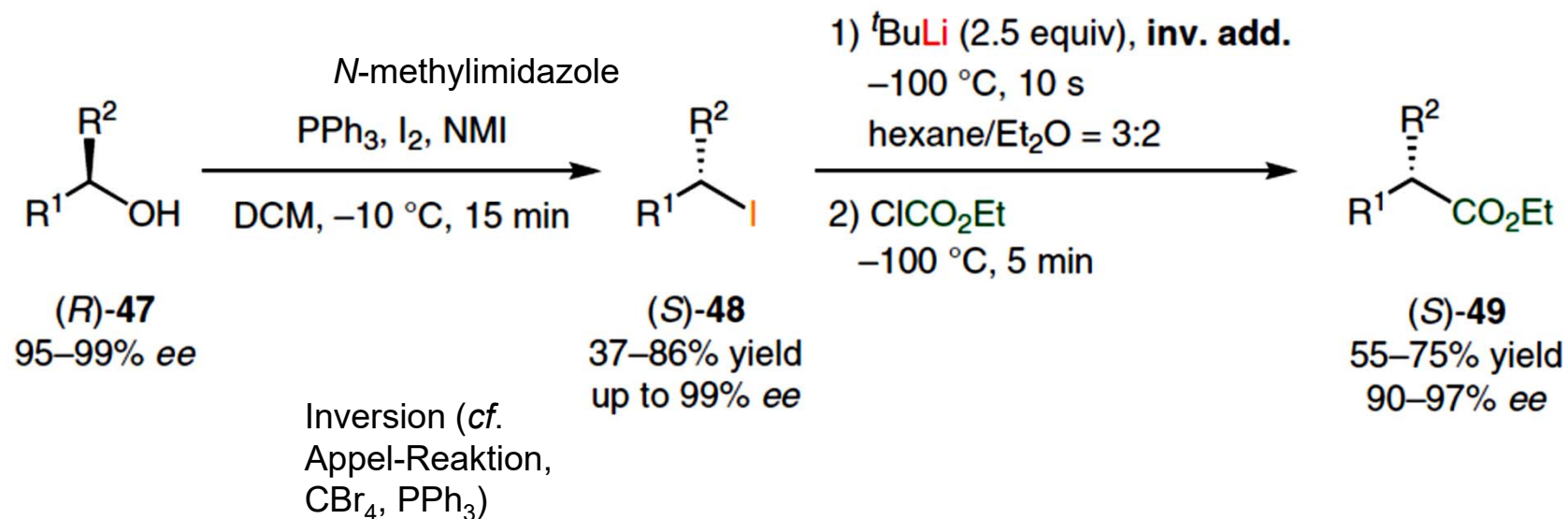
C. Interkonversion von Stereoisomeren - C.1 ohne Bindungsbruch

It has to be **cold enough (-100 °C)**!

t-BuLi has to be used in the inverse addition mode.

Lithiated products are almost as reactive as *t*-BuLi itself.

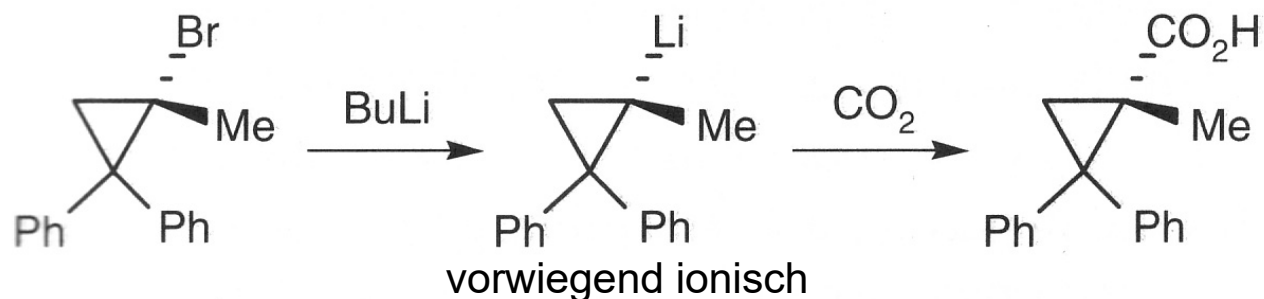
Starting material chiral iodoalkanes: retention of configuration



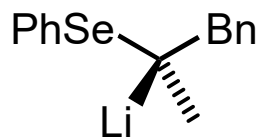
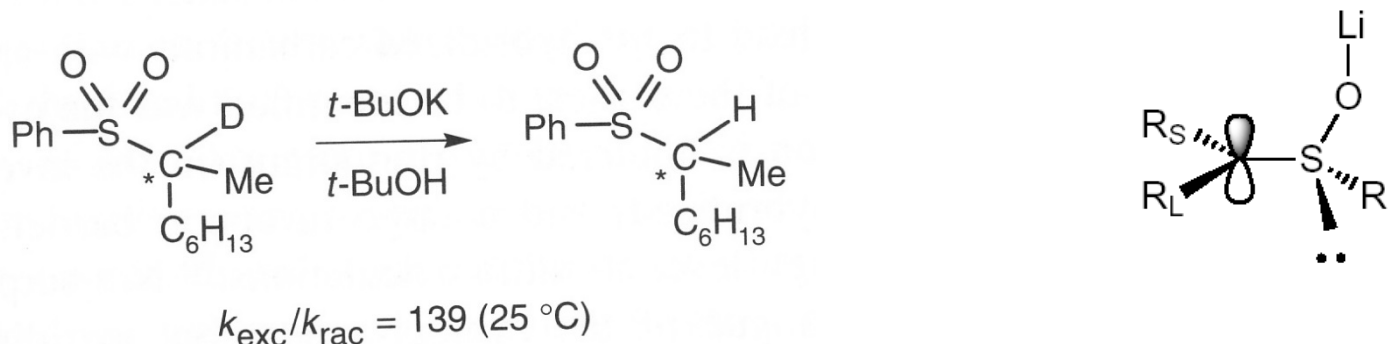
from: Knochel et al., *Synthesis* **2020**, 52, 189

C. Interkonversion von Stereoisomeren - C.1 ohne Bindungsbruch

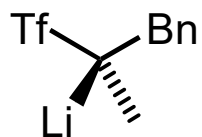
Größere Inversionsbarrieren, wenn das Carbanion Teil gespannter Ringe ist (Cyclopropylcarbanion: 68 kJ/mol):



Größere Inversionsbarrieren bei gehinderter Rotation (58 kJ/mol for DMSO⁻):



$$\Delta G_{akt} = 52 \text{ kJ/mol (2 °C)}$$



$$\Delta G_{akt} = 73 \text{ kJ/mol (-34 °C)}$$

planare α -Lithiosulfoxide erlauben stereoselektive elektrophile Substitution.

C. Interkonversion von Stereoisomeren - C.1 ohne Bindungsbruch

Nicht-fixierte Amine epimerisieren leicht ("Schirm-Umkehr"):



$\Delta G^\ddagger = 32 \text{ kJ/mol}$ ($-113 \text{ }^\circ\text{C}$).

Fixierung stabilisiert die Epimere, z. B. in Aziridinen: $\Delta G^\ddagger = 102 \text{ kJ/mol}$ ($60 \text{ }^\circ\text{C}$).

Generell: Epimerisierung (über sp^2) desto leichter, je größer die Substituenten und der sp^2 -Charakter von N.

N-Halogenierung stabilisiert.

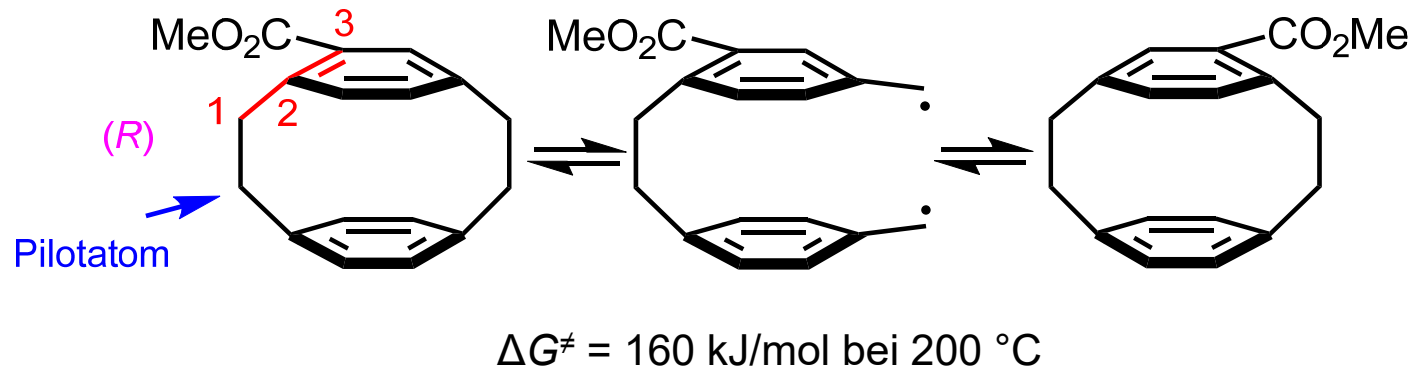


Diastereomere, nicht trennbar

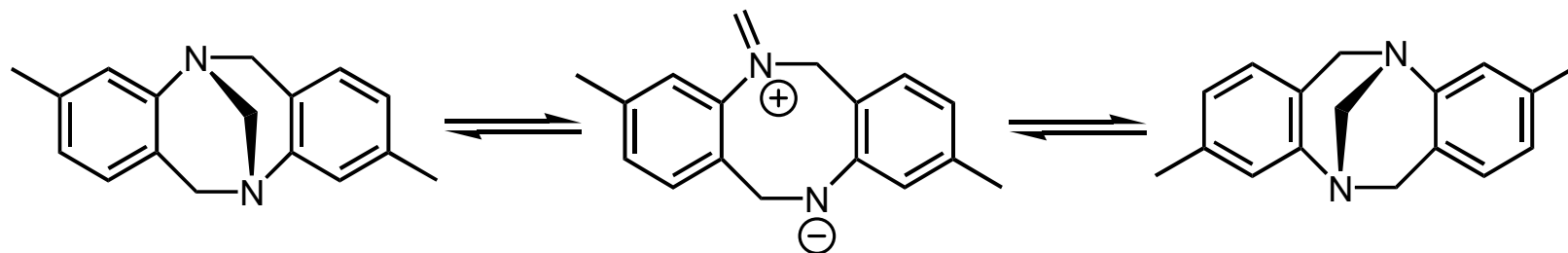
Diastereomere, trennbar

C. Interkonversion von Stereoisomeren - C.2 mit Bindungsbruch

In allylischer/benzyllischer Position unter Bindungsbruch:



Ionische Spaltung eines Formaldehyd-*N,N*-diacetals bei der Epimerisierung von Trögerscher Base: $\Delta G^\ddagger = 133 \text{ kJ/mol}$ ($144 \text{ }^\circ\text{C}$)



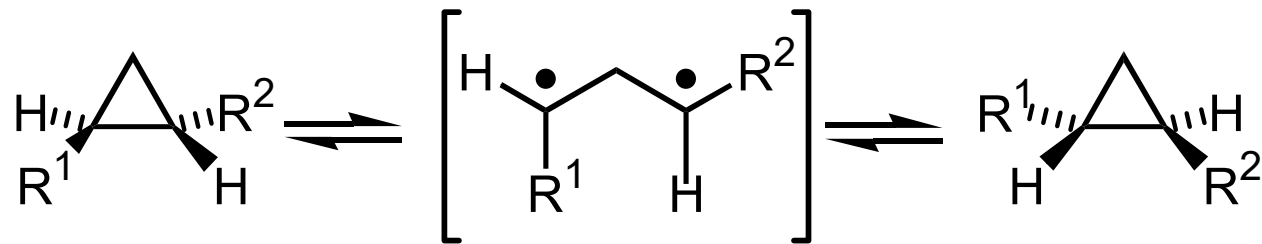
C. Interkonversion von Stereoisomeren - C.2 mit Bindungsbruch

Alkane

Homolyse bei Cyclopropanen

R ¹	R ²	ΔG^\ddagger [kJ/mol] (T [°C])
D	D	239 (423)
Me	Et	230 (408)
Me	CN	211 (335)
Vinyl	Vinyl	146 (160)

=> je stabilisierter die Radikale (Allyl, Benzyl), desto leichter die Homolyse.

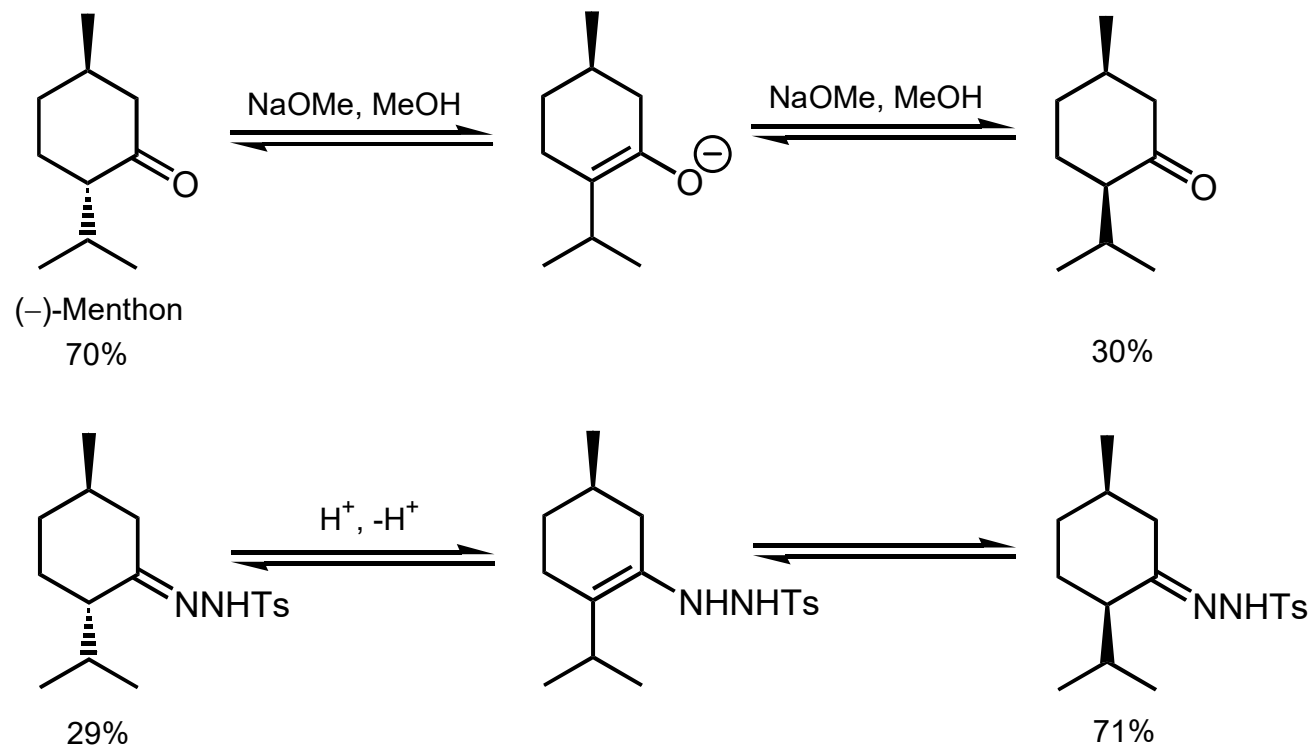


C. Interkonversion von Stereoisomeren - C.2 mit Bindungsbruch

α -Position von C=X-Bindungen

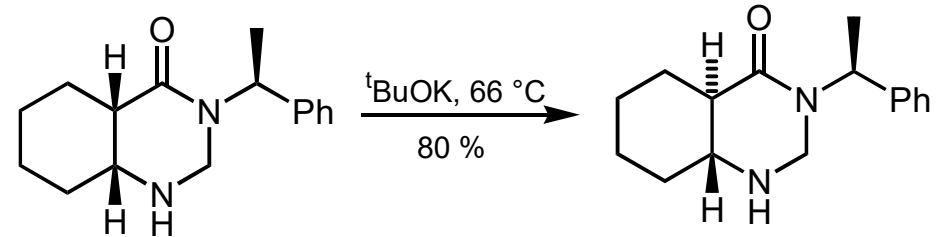
pK_a -Werte von Ketonen, Estern, Amiden: ca. 20, 25, 28.

Basenkatal. Epimerisierung nach S_E1 -Mechanismus, da nur durch Enolatbildung bestimmt.

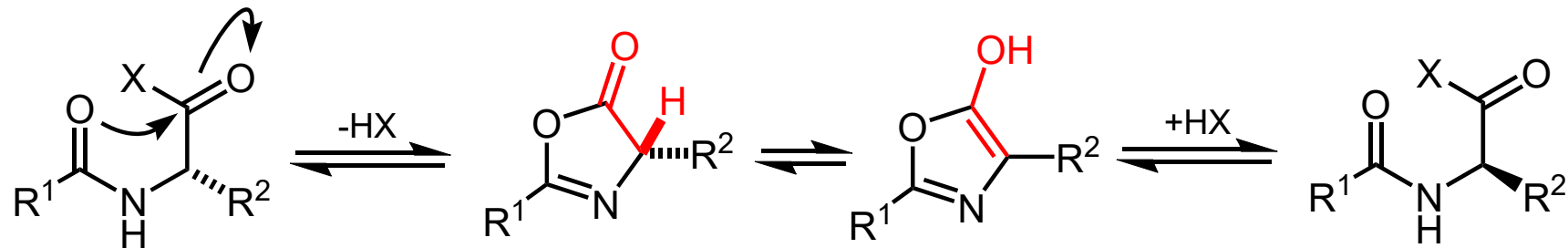


C. Interkonversion von Stereoisomeren - C.2 mit Bindungsbruch

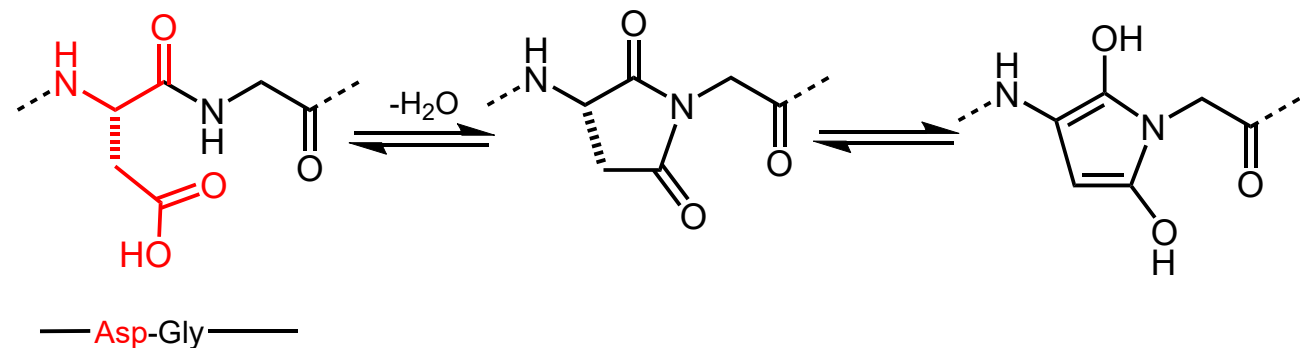
α -Position von C=X-Bindungen



Aromatische Intermediate bei Peptiden:



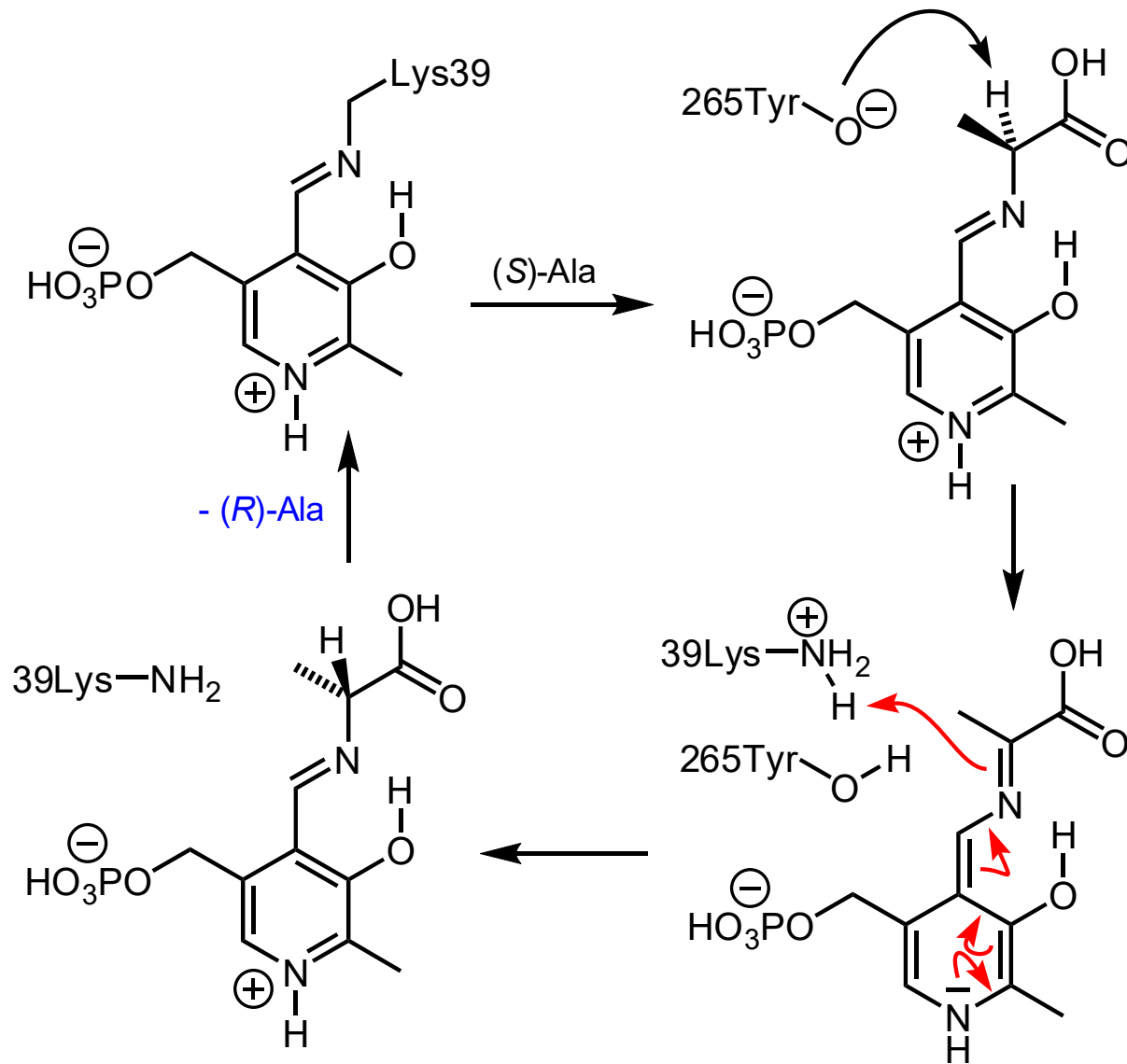
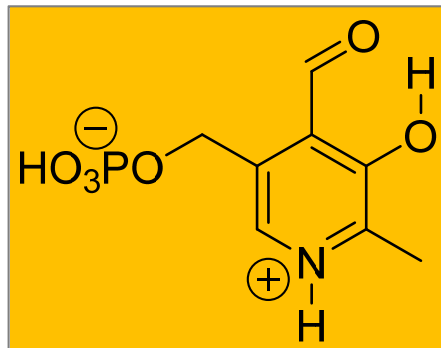
Forensik: Alters- und Gewebe-abhängige Epimerisierung von Aspartat in Leichen



C. Interkonversion von Stereoisomeren - C.2 mit Bindungsbruch

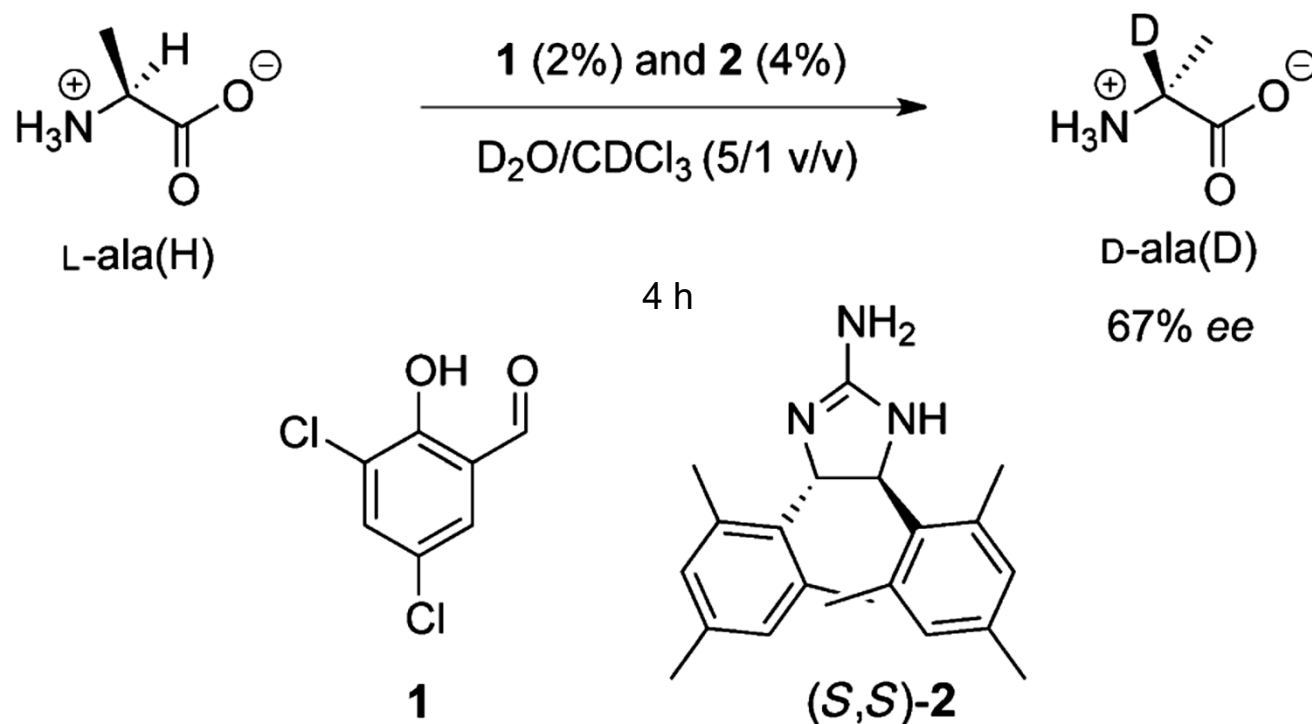
Racemisierung über Schiff-Base: Imin/Enamin-Tautomerie, z. B. bei Vit-B₆-kat. Epimerisierung in Alanin-Racemase.

Pyridoxalphosphat



C. Interkonversion von Stereoisomeren - C.2 mit Bindungsbruch

(Teilweise) enantiokonvergente Epimerisierung von D-/L-Alanin über Schiff-Base: Enzym-frei

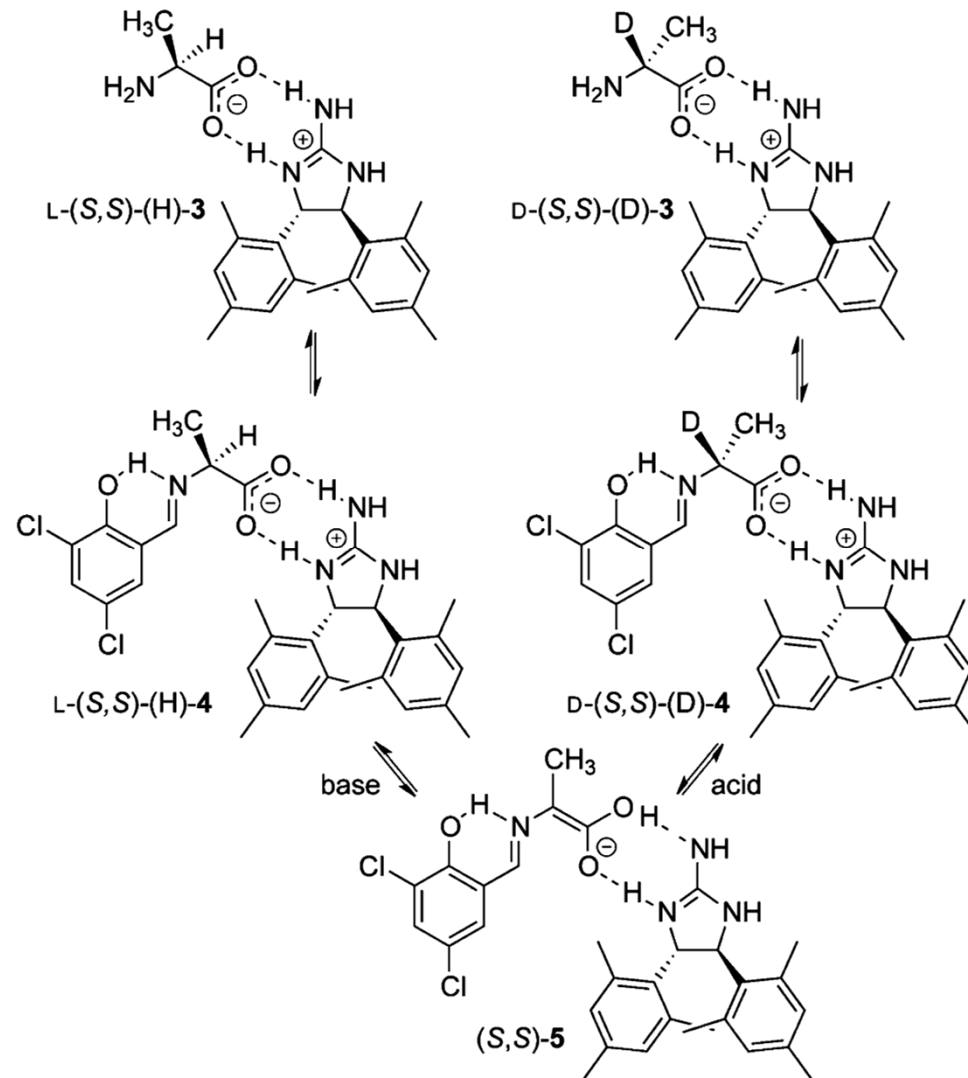


L-Alanin wird langsamer unter Inversion deuteriert, als D-Alanin unter Retention.

Chin et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 9381

C. Interkonversion von Stereoisomeren - C.2 mit Bindungsbruch

(Teilweise) enantiokongergente Epimerisierung von D-/L-Alanin über Schiff-Base: Enzym-frei

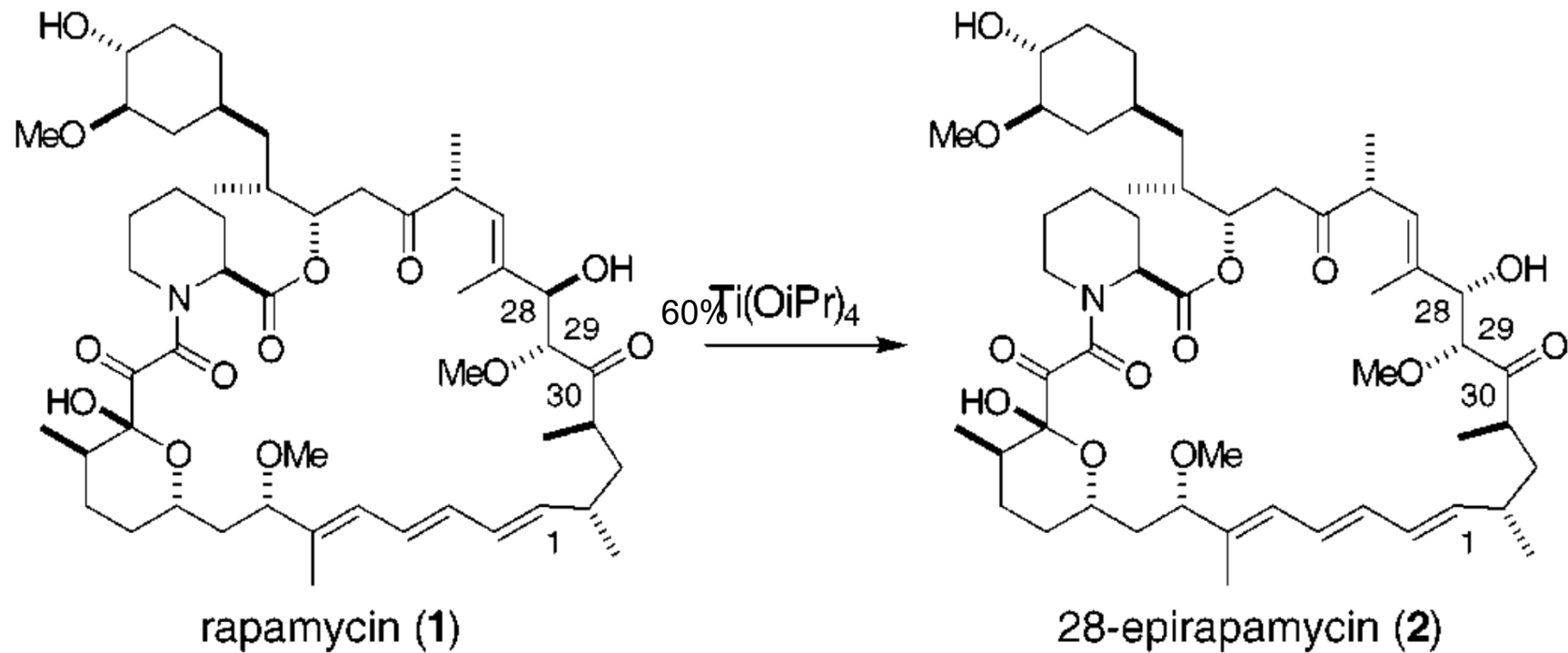


L-Alanin wird langsamer unter Inversion deuteriert, als D-Alanin unter Retention.

Chin et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 9381

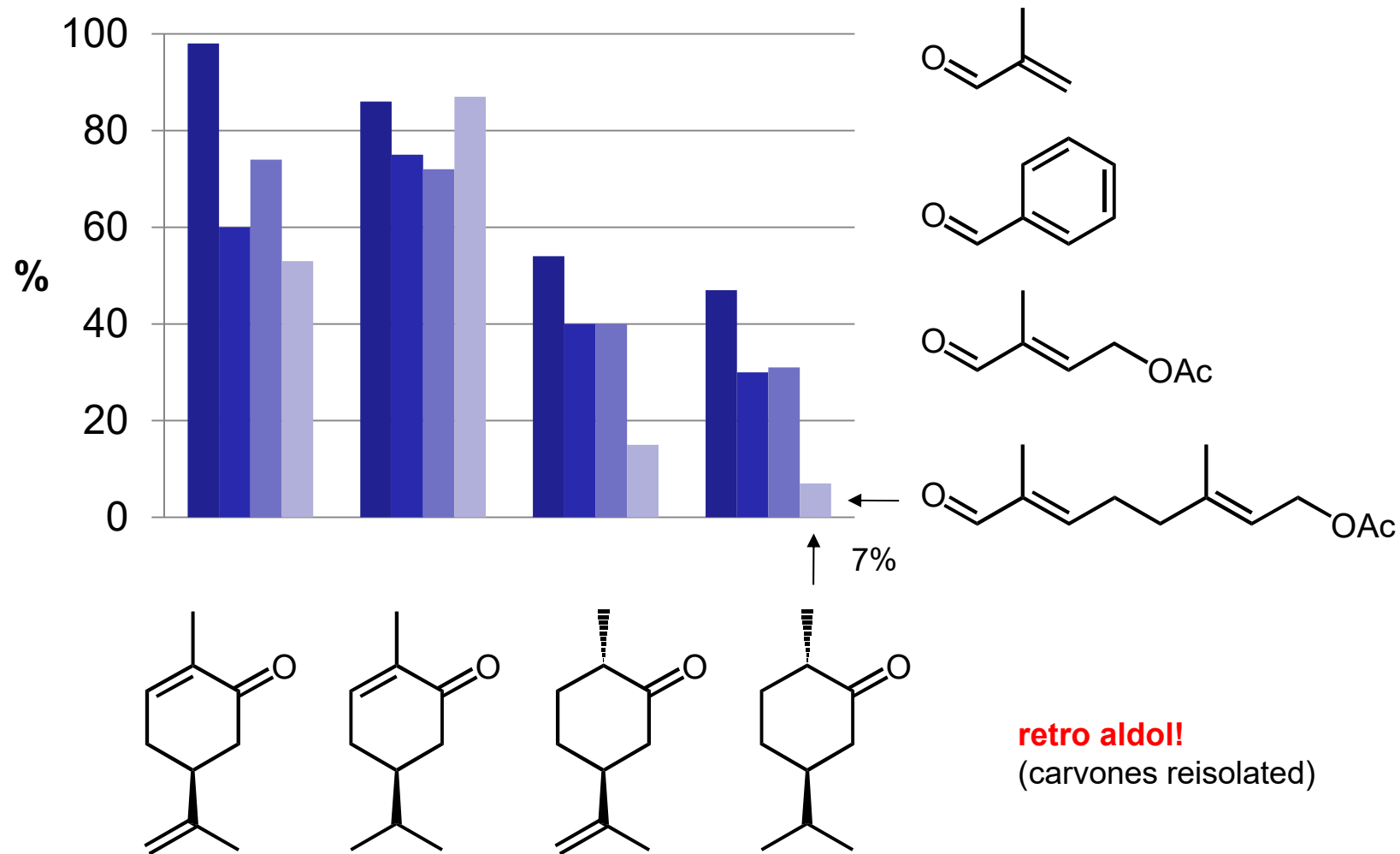
C. Interkonversion von Stereoisomeren - C.2 mit Bindungsbruch

Epimerisierung durch retro-Aldoladdition:



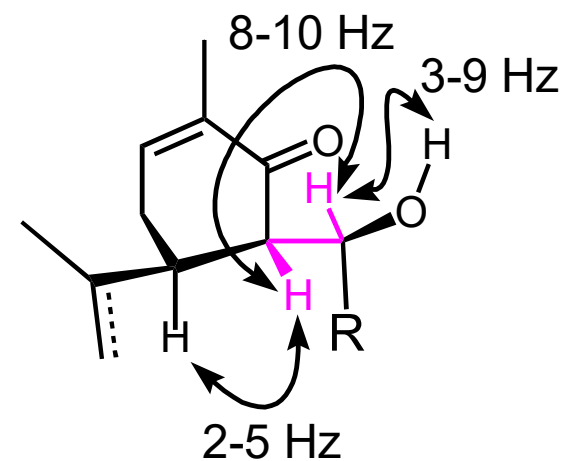
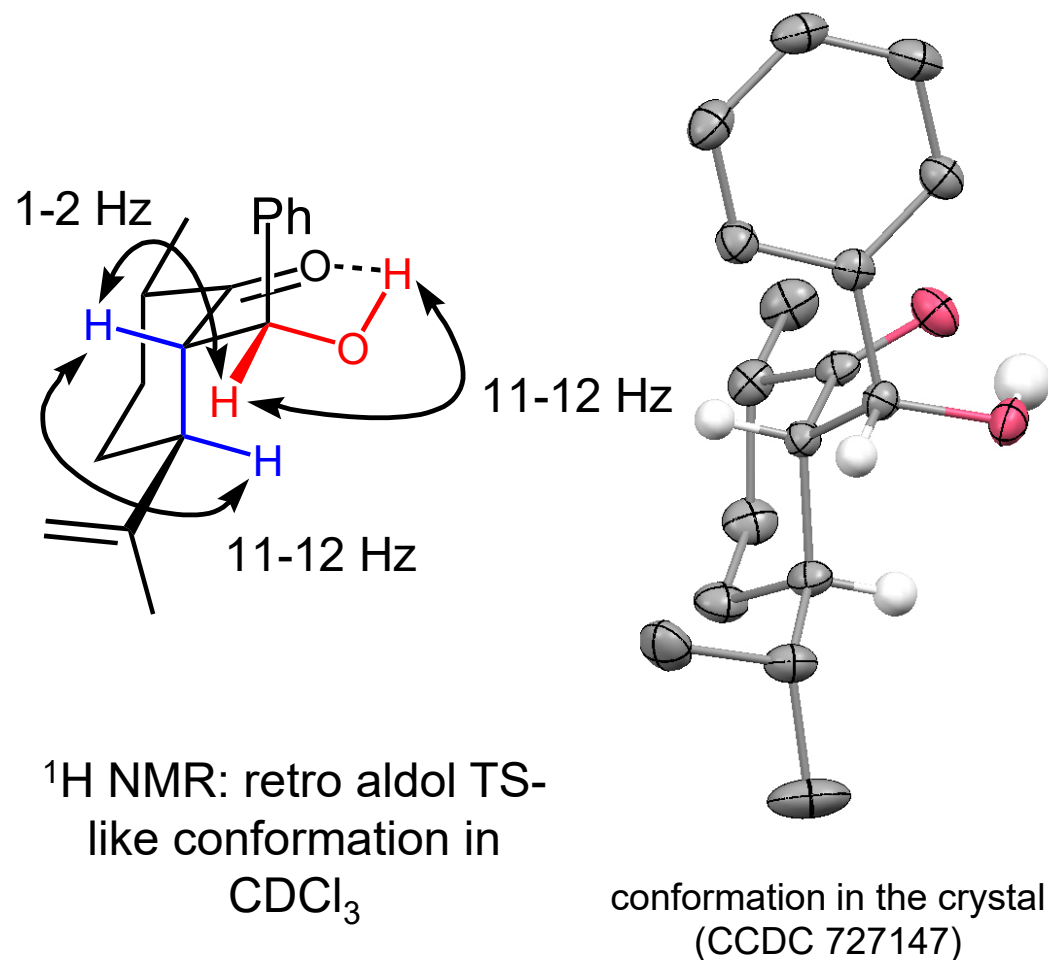
Rapamycin (= "Sirolimus"): Immunsuppressivum aus *Streptomyces hygroscopicus*, Einsatz bei Nierentransplantationen (i. G. zu Cyclosporin A nicht nierentoxisch)

C. Interkonversion von Stereoisomeren - C.2 mit Bindungsbruch



Elisabeth Schöttner et al., *Synthesis* **2009**, 3941

C. Interkonversion von Stereoisomeren - C.2 mit Bindungsbruch



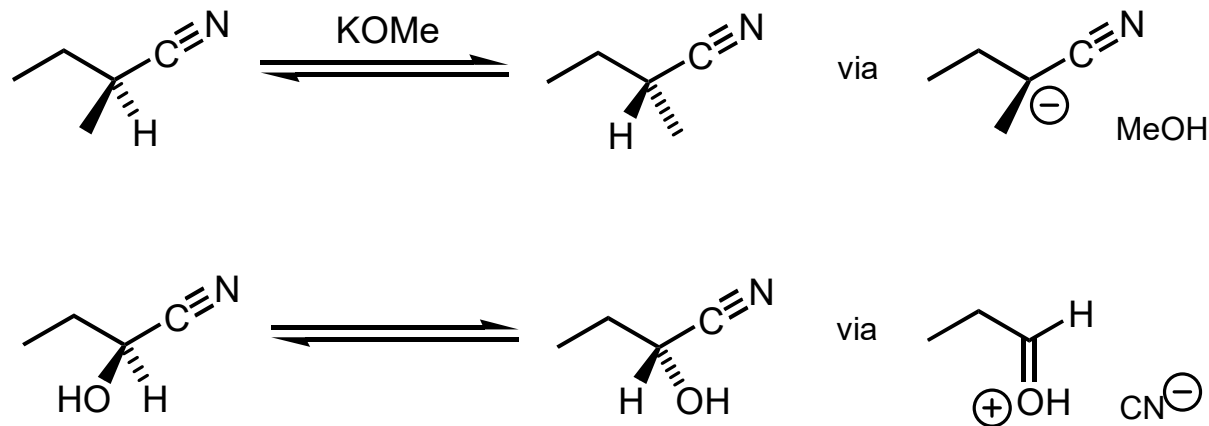
in CDCl_3 : retro aldol TS-like conformation is not dominant for cyclohexenone-type adducts

Elisabeth Schöttner et al., *Synthesis* **2009**, 3941

C. Interkonversion von Stereoisomeren - C.2 mit Bindungsbruch

Nitrile

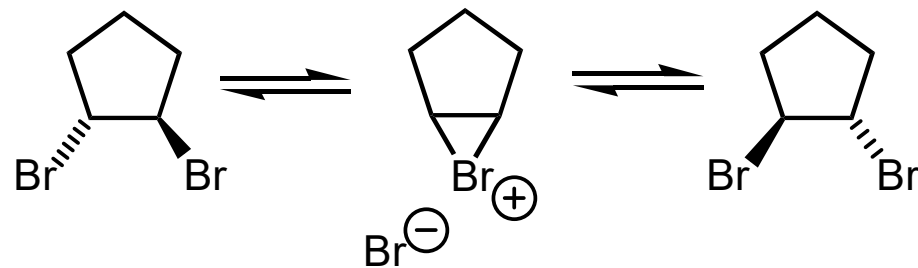
Reaktionsrate in DMSO 10^9 -mal schneller als in MeOH, da in DMSO der dann größere pK_a -Wert von MeOH näher an dem des Nitrils liegt:



α -Cyanhydrine racemisieren über protonierte Aldehyd-Zwischenstufe.

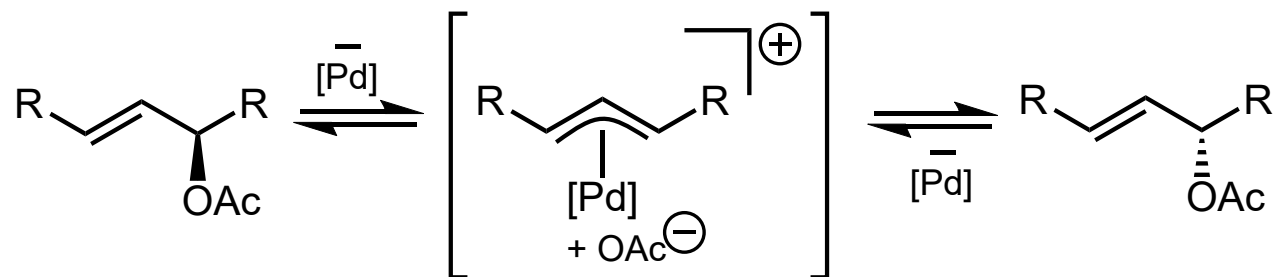
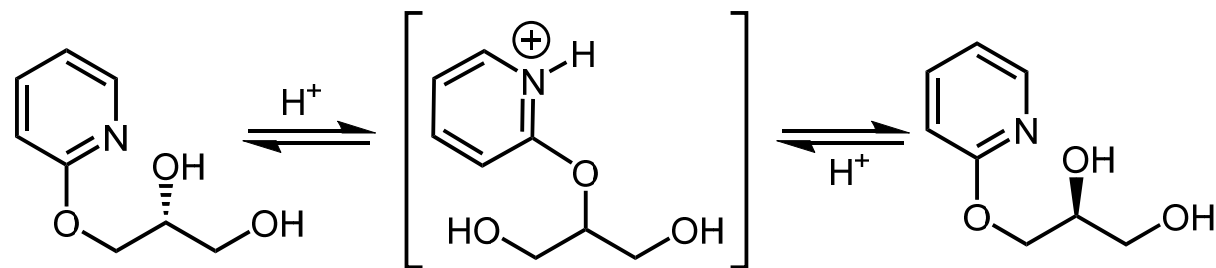
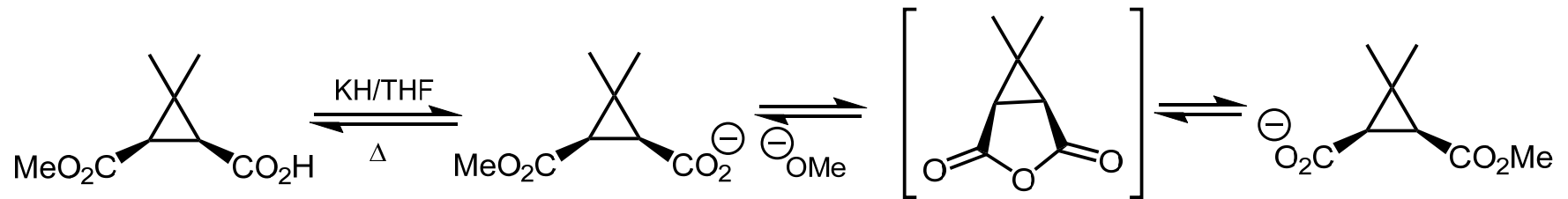
Nitroalkane α -azide: pK_a ca. 9. Ebenfalls leichte Epimerisierung.

C. Interkonversion von Stereoisomeren - C.2 mit Bindungsbruch



$$\Delta G^\ddagger = 128 \text{ kJ/mol (120 } ^\circ\text{C)}$$

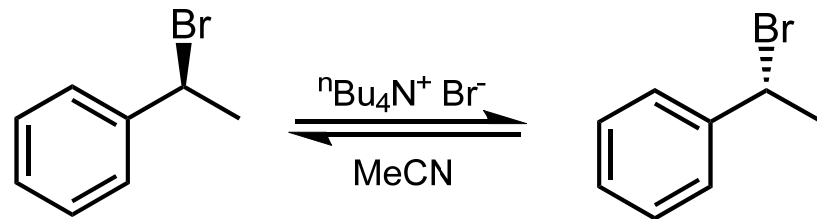
Diachiale Dihalide
racemisieren leichter (7- >
5- > 8- > 6-Ring).



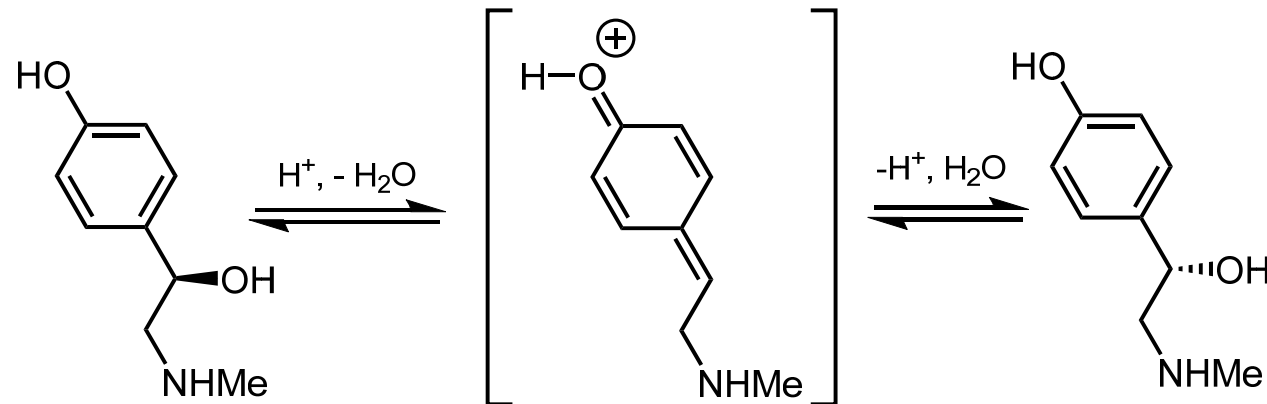
C. Interkonversion von Stereoisomeren - C.2 mit Bindungsbruch

In Benzylstellung:

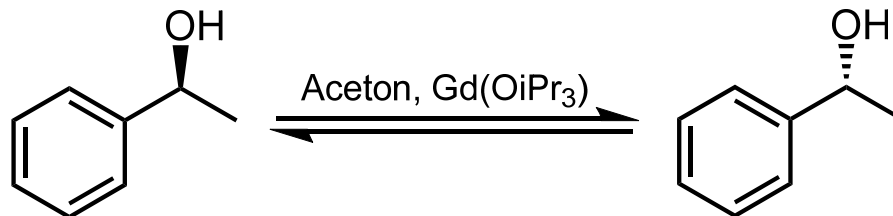
intermediäres sp^2 -Carbeniumion (S_N1)/trigonale Bipyramide (S_N2) stabilisiert



S_N2 : $\Delta G^\ddagger = 89 \text{ kJ/mol}$ (25 °C);
 S_N1 : $\Delta G^\ddagger = 114 \text{ kJ/mol}$ (25 °C).



Konfigurationsstabil
 unter basischen
 Bedingungen, nicht
 jedoch in Anwesenheit
 von *Lewis*-Säuren.

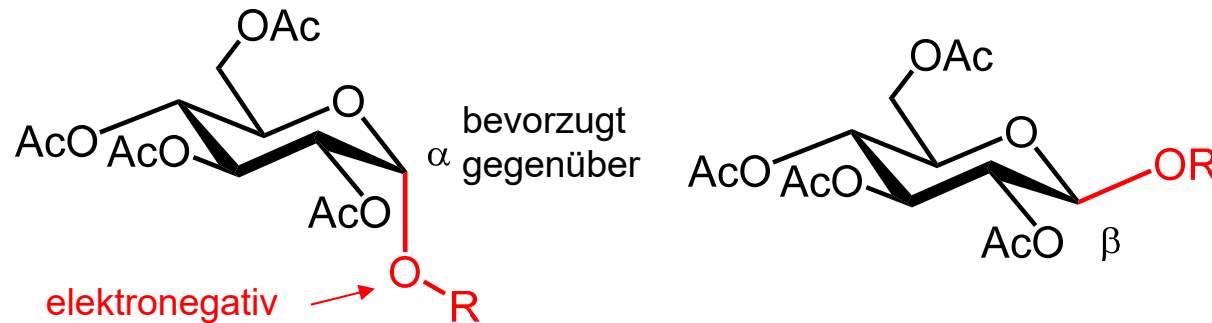


Meerwein-Ponndorf-Red.
 Oppenauer-Ox.

C. Interkonversion von Stereoisomeren - C.2 mit Bindungsbruch

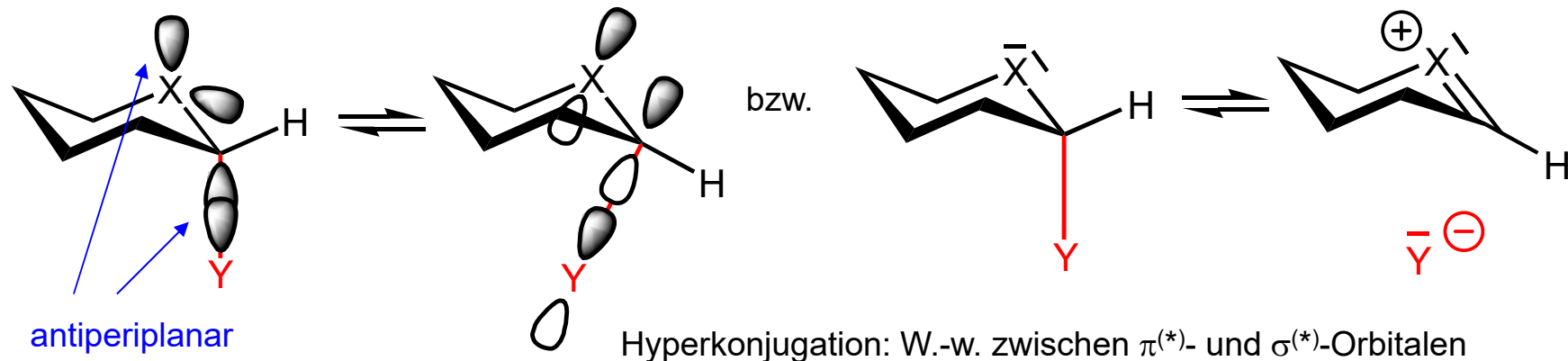
Anomerer Effekt (Edward 1955, Lemieux 1958)

8-13 kJ/mol
Stabilisierungsbeitrag



trotz sterisch günstigerer, äquatorialer Anordnung von OR

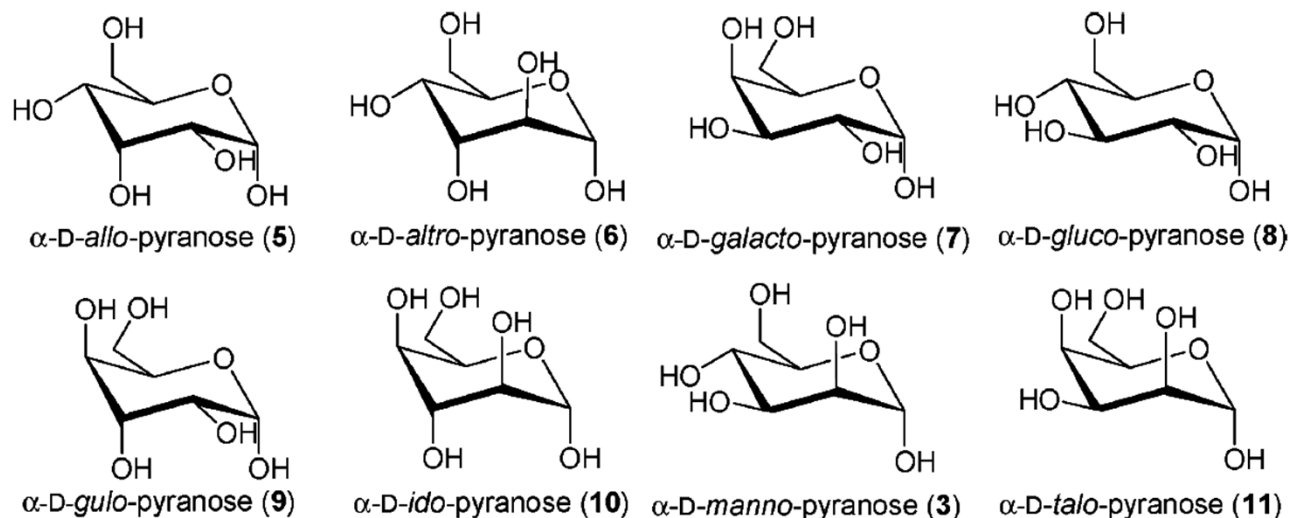
allg.: Stabilisierung durch $(n_X - \sigma_{C-Y}^*)$ - Delokalisierung, günstig bei elektroneg. Y in axialer Pos..



analog erklärbar: pseudoaxiale Orientierung allylständiger, elektroneg. Subst in Cyclohexenen (π - σ^* ; σ^* liegt desto niedriger, je elektronegativer die Bindungspartner).

C. Interkonversion von Stereoisomeren - C.2 mit Bindungsbruch

Table 2 Percentage of cyclic and acyclic forms of D-aldopyranoses in water at 30 °C



aus: Vogel,
Carbohydr. Chem.
 2009, 35, 13–32

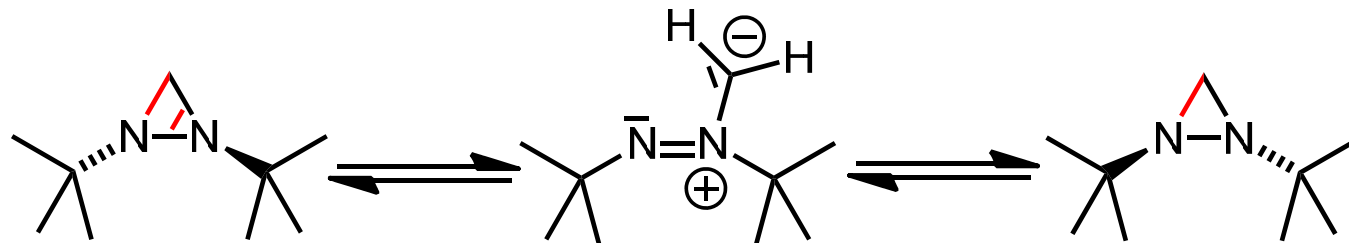
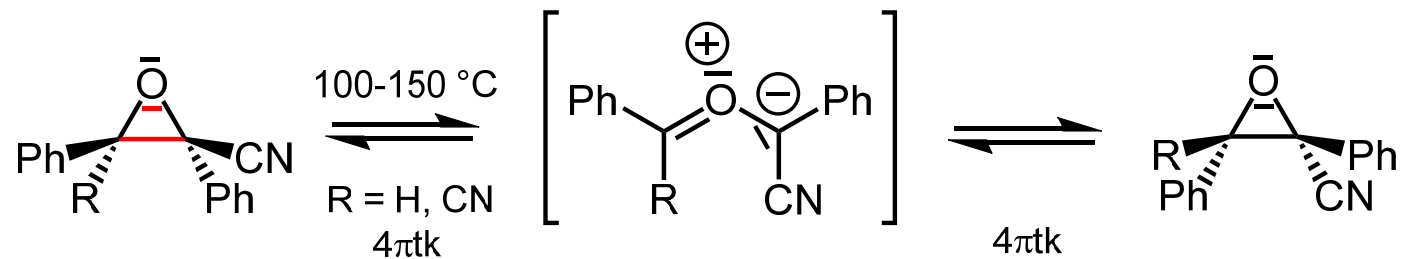
Monosaccharide	α -p	β -p	α -f	β -f	Hydrate	Aldehyde
D-allo (5)	14.6	77.1	3.0	5.3	0.0063	0.0032
D-altro (6)	26.8	41.0	8.6	13.4	0.079	0.014
D-galacto (7)	31.2	62.7	2.3	3.7	0.046	0.006
D-gluco (8)	37.6	62	0.1	0.28	0.0059	0.004
D-gulo (9)	12.2	83.7	0.94	3.04	0.077	0.005
D-ido (10)	33.7	37.3	12.14	16.12	0.7	0.094
D-manno (3)	66.23	32.85	0.64	0.24	0.022	0.0044
D-talo (11)	42.1	28.7	17.9	11.1	0.052	0.029

α -p: α -pyranose, β -p: β -pyranose, α -f: α -furanose, β -f: β -furanose.

C. Interkonversion von Stereoisomeren - C.2 mit Bindungsbruch

4 π : Epimerisierung durch elektrozyklische Reaktion

Cyanostilben-Epoxid oder andere 1,2-Diaryloxirane epimerisieren thermisch oder photochemisch über Carbonyl-Ylide oder Diradikale:



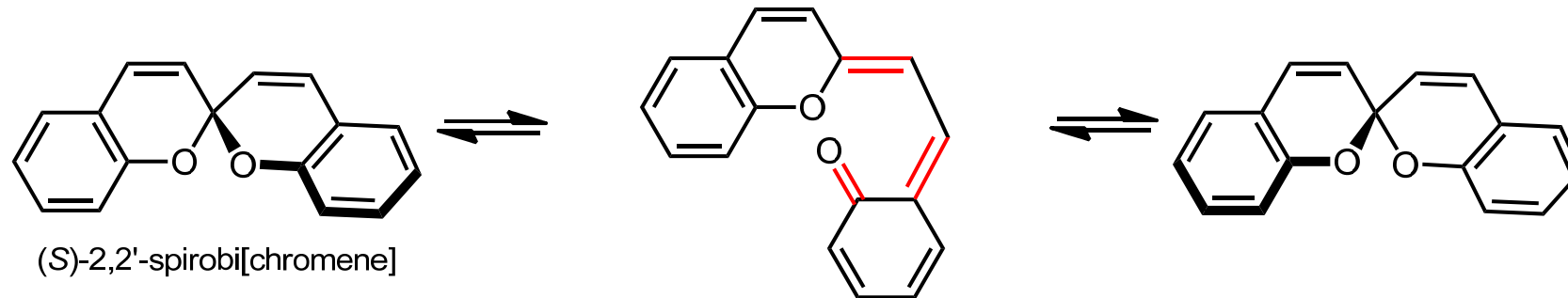
$\Delta G^\ddagger = 136 \text{ kJ/mol}$ (151 °C); 4 π -therm. konrotat. Ringöffnung

Woodward-Hoffmann-Regeln?

C. Interkonversion von Stereoisomeren - C.2 mit Bindungsbruch

6 π : Epimerisierung durch elektrozyklische Reaktion

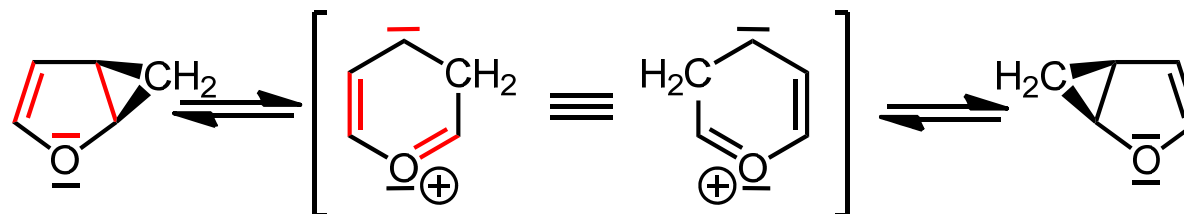
Thermische Epimerisierung von 2,2'-Spirobichromen in optischen Schaltern:



$\Delta G^\ddagger = 100 \text{ kJ/mol}$ (45 °C); 6 π -therm. disrotat. Ringöffnung

Enantiokonversion von Homofuran über ein Carbonyl-Ylid: 6 π therm. disrotatorisch.

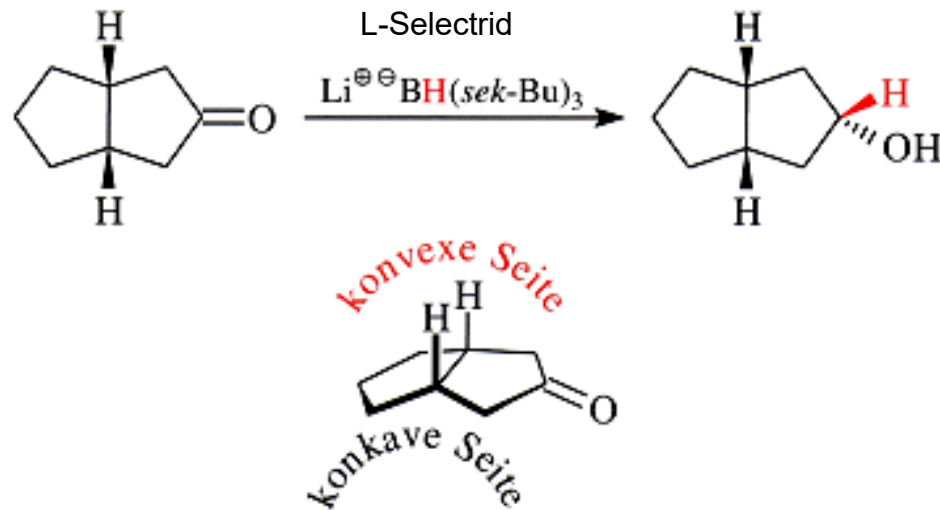
$\Delta G^\ddagger = 114 \text{ kJ/mol}$ (90 °C); *N*-Methoxycarbonylpyrrol: 100 kJ/mol (60 °C), Homothiophen: 78 kJ/mol (80 °C).



D. Stereoselektive Reaktionen - D.1 Begriffe

Eine Reaktion ist **stereoselektiv**, wenn mindestens eines der möglichen Produkt-Stereoisomere bevorzugt gebildet wird.

z. B. **diastereoselektive** Ketonreduktion: konvex gegenüber konkav bevorzugt



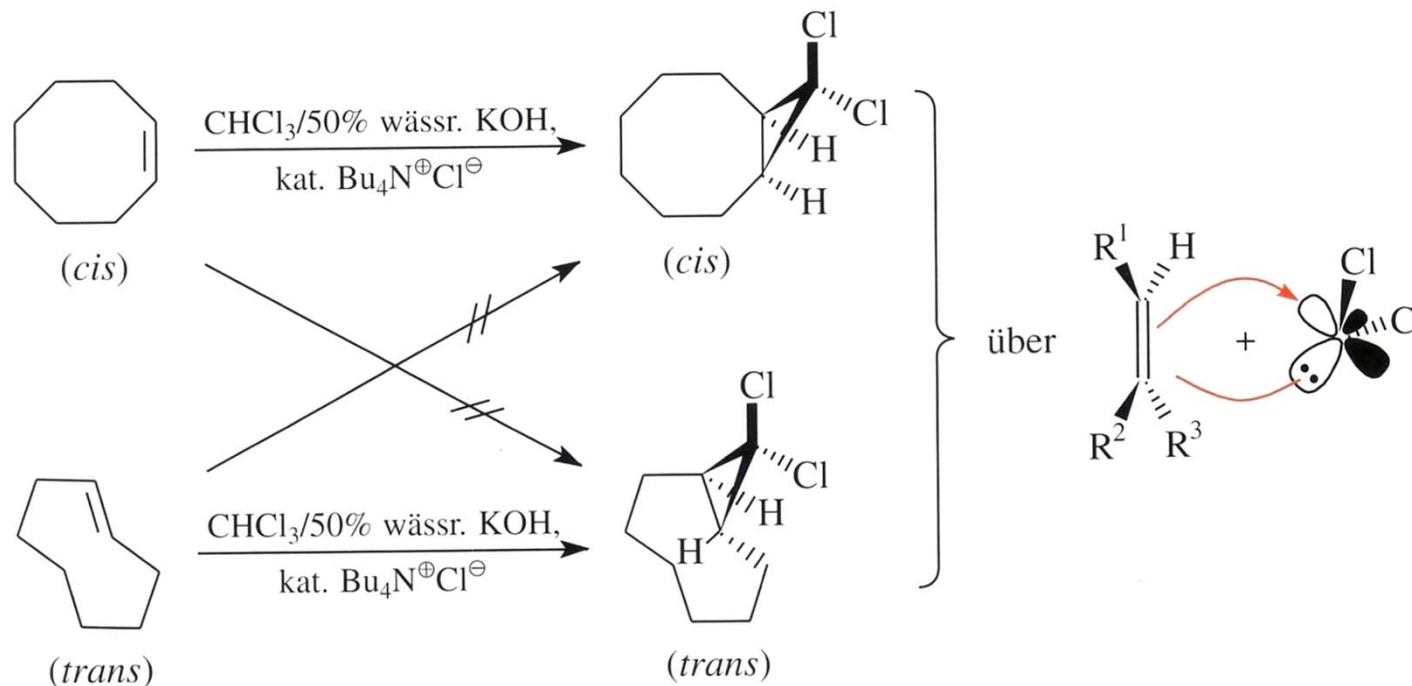
Asymmetrische Synthese: Spezialfall stereoselektive Synthese chiraler Verbindungen (z. B. keine Berücksichtigung von *E/Z*-Isomerie).

aus: Brückner, *Reaktionsmechanismen*

D. Stereoselektive Reaktionen - D.1 Begriffe

Eine Reaktion ist **stereospezifisch**, wenn ein Paar von Edukt-Stereoisomeren in ein korrespondierendes Verhältnis von Produkt-Stereoisomeren übergeführt wird.

z. B. **diastereospezifische** Cycloaddition von Dichlorcarben (Cyclopropanierung):

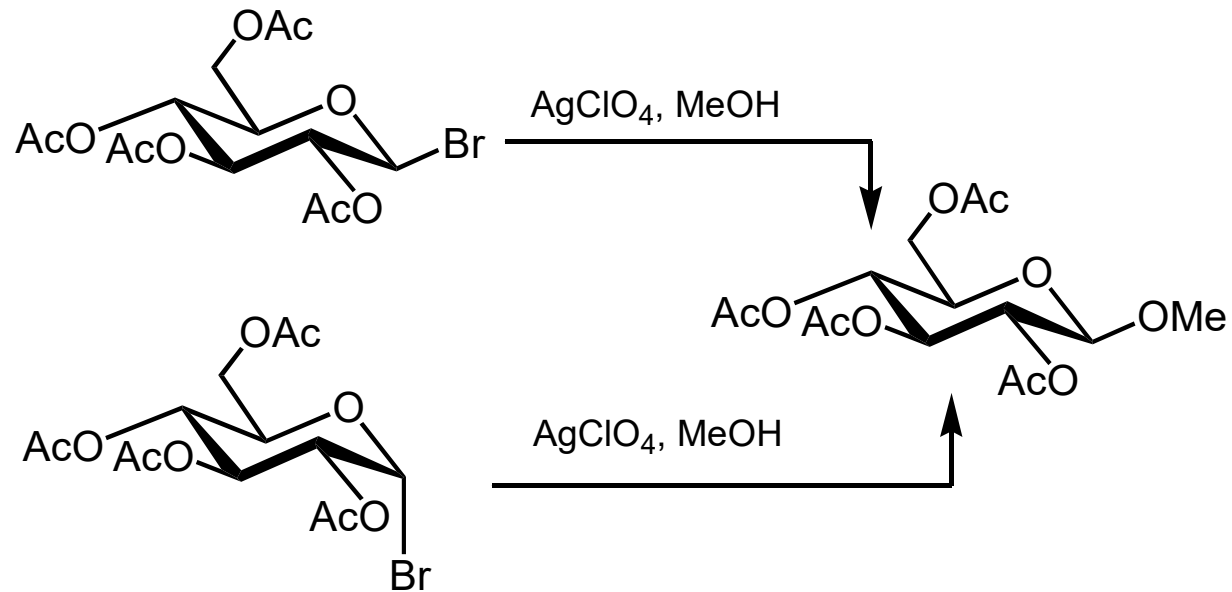


Jede stereospezifische Reaktion ist stereoselektiv, jedoch nicht jede stereoselektive stereospezifisch (da das Edukt kein stereogenes Element enthalten muss).

D. Stereoselektive Reaktionen - D.1 Begriffe

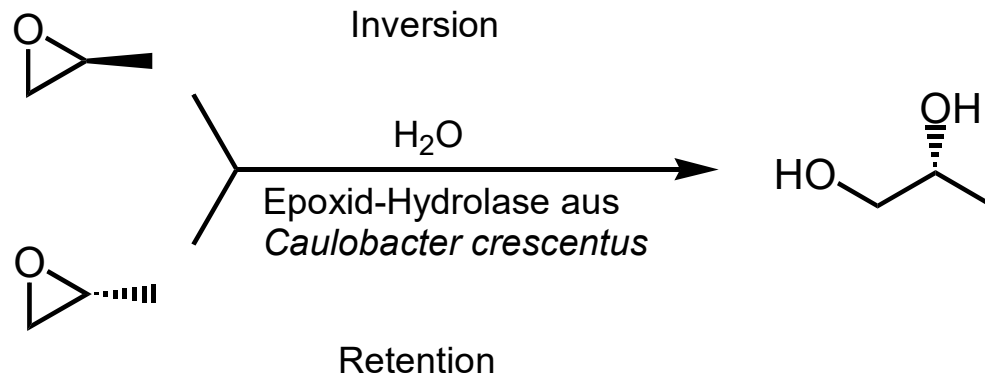
Eine Reaktion ist **stereokonvergent**, wenn stereoisomere Edukte ein gemeinsames Produkt-Stereoisomer liefern.

Diastereokonvergente Glucosylierung von Methanol mit einem Gemisch anomerer Glucosylbromide:



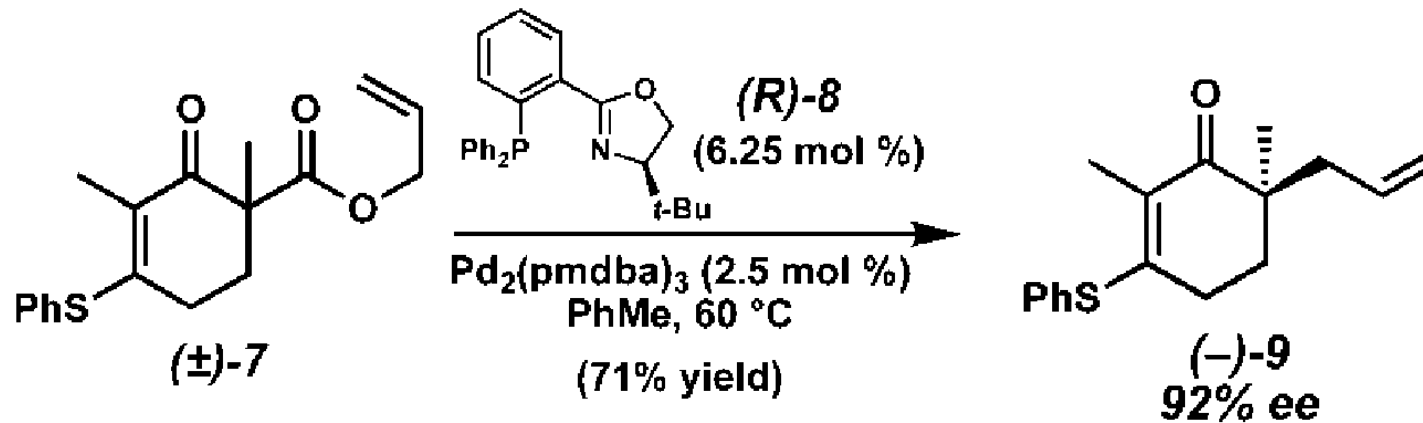
D. Stereoselektive Reaktionen - D.1 Begriffe

Enantiokonvergente Reaktionen:



Lee et al., *Biotechn. Lett.* **2008**, 30, 1219.

For freaks (dig out the mechanism!):



Stoltz et al., *Org. Lett.* **2009**, 293.

D. Stereoselektive Reaktionen - D.1 Begriffe

Kinetische und thermodynamische Kontrolle

kinetische Kontrolle: Reaktion verläuft über den stabileren ÜZ.

Entscheidend ist $\Delta\Delta G^\ddagger = \Delta G^\ddagger_A - \Delta G^\ddagger_B$

$$\frac{[A]}{[B]} = e^{-\Delta\Delta G_{akt}(T)/RT}$$

Bei 0 °C und $\Delta\Delta G^\ddagger = 5.0$ kJ/mol: 80 % *de*

Bei 0 °C und $\Delta\Delta G^\ddagger = 6.7$ kJ/mol: 90 % *de*

Es gibt eine Temperatur, ab der fast nur noch der günstigere ÜZ durchlaufen wird.

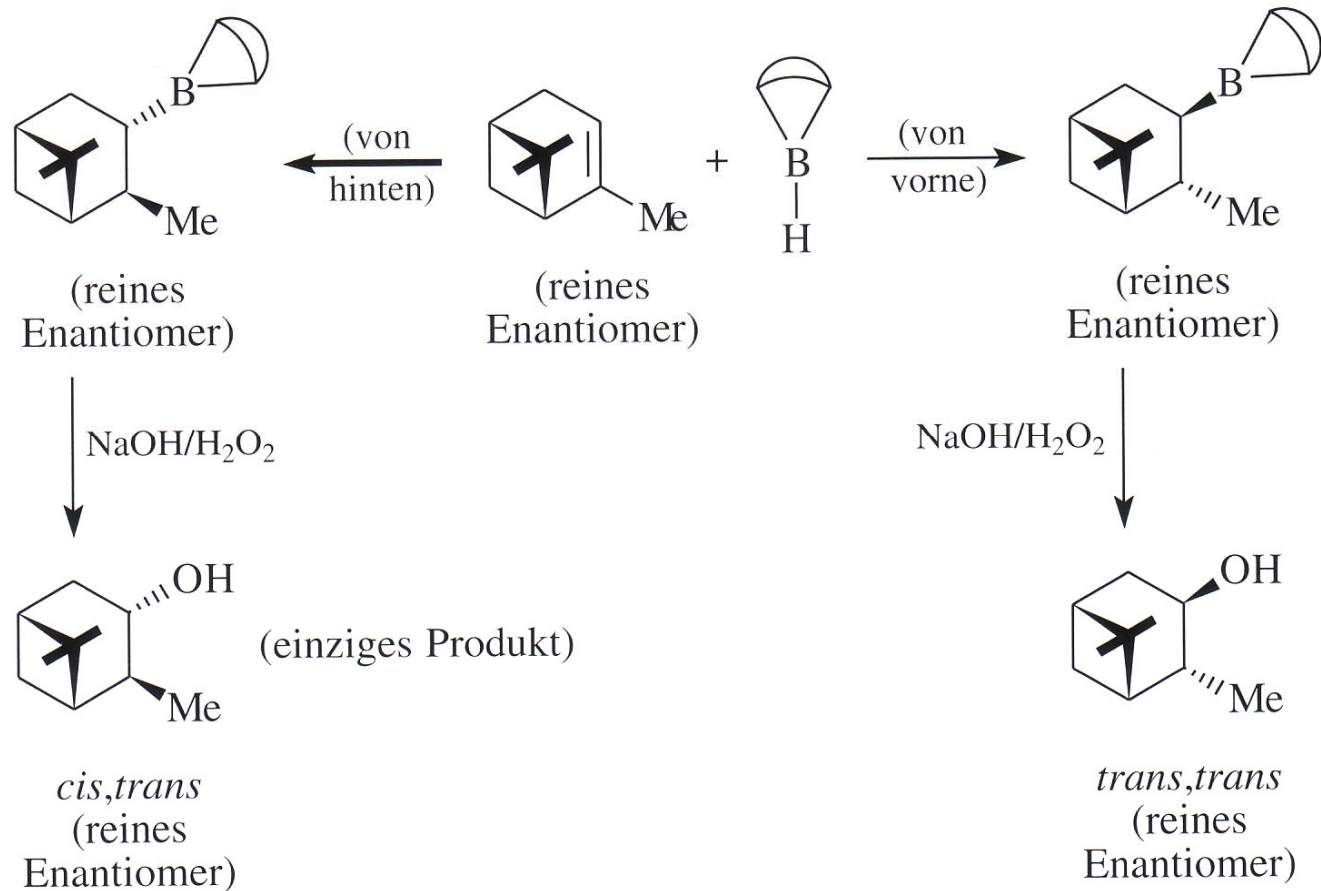
thermodynamische Kontrolle: Reaktion führt zum stabileren Produkt, welches reversibel in das weniger stabilere umwandelbar ist.

Entscheidend ist $\Delta G = G_A - G_B$

$$\frac{[A]}{[B]} = e^{-\Delta G(T)/RT}$$

D. Stereoselektive Reaktionen - D.1 Begriffe

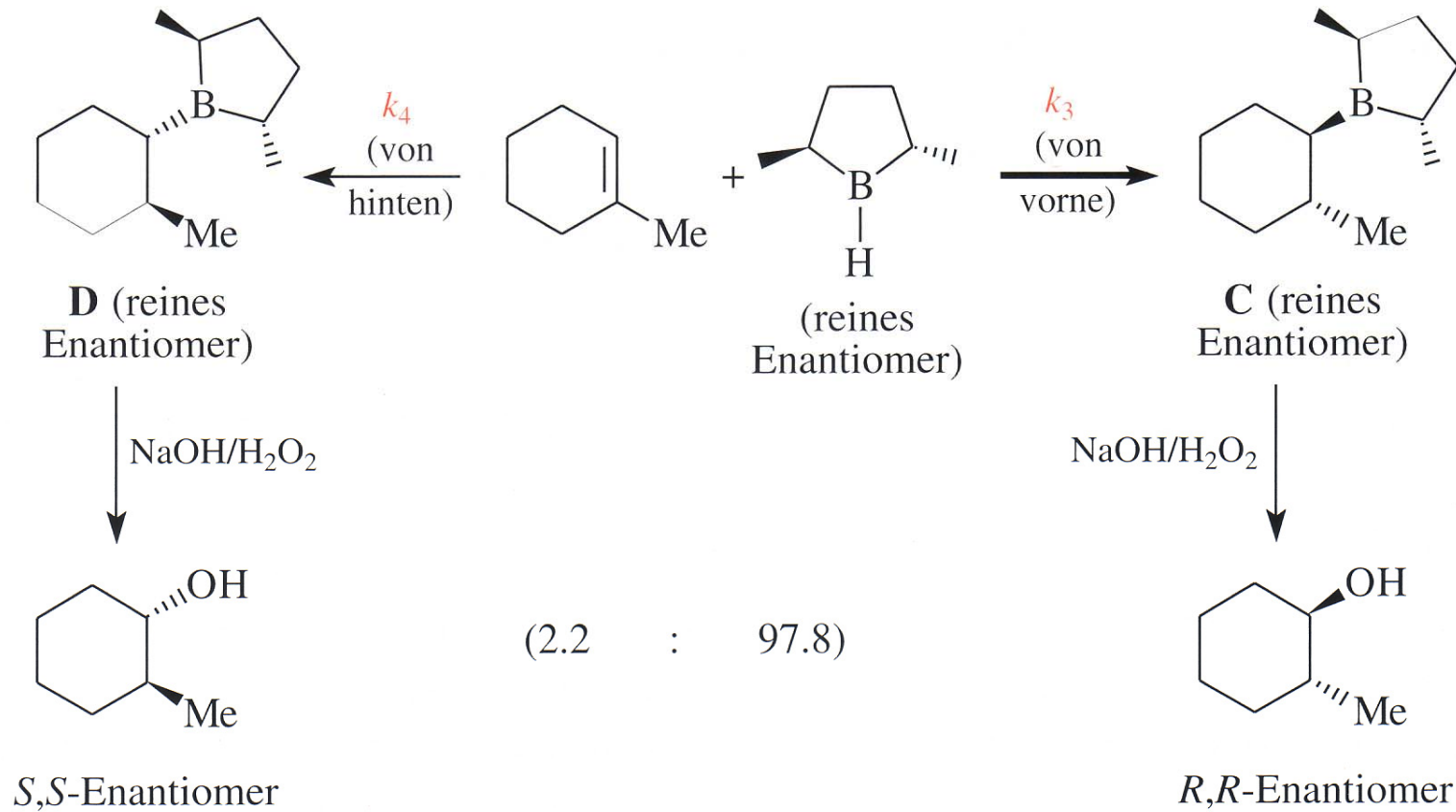
Substratkontrolle der Diastereoselektivität



aus: Brückner, *Reaktionsmechanismen*

D. Stereoselektive Reaktionen - D.1 Begriffe

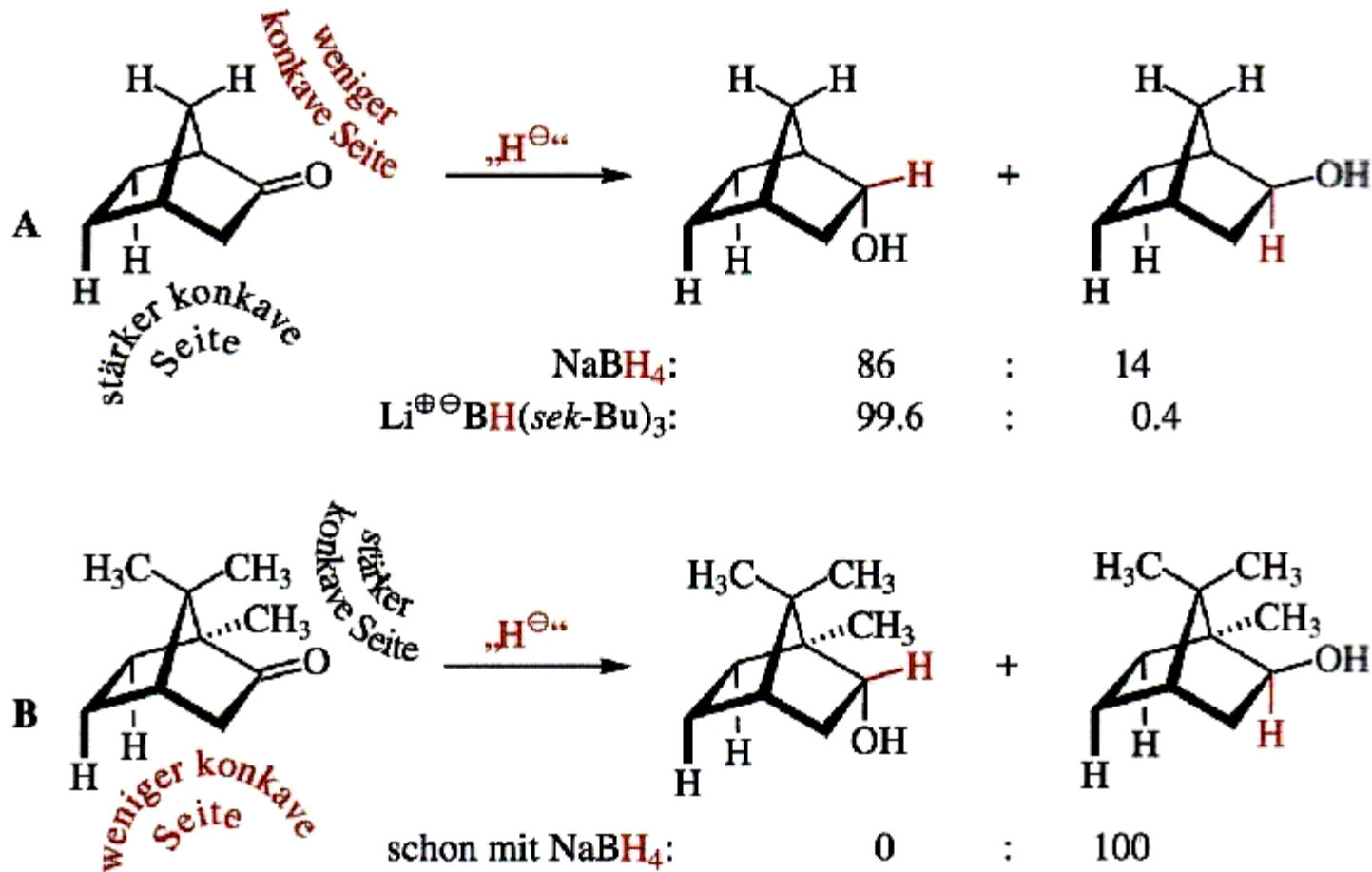
Reagenzkontrolle der Enantioselektivität



aus: Brückner, *Reaktionsmechanismen*

D. Stereoselektive Reaktionen - D.2 Nukleophile Addition an Ketone und Aldehyde

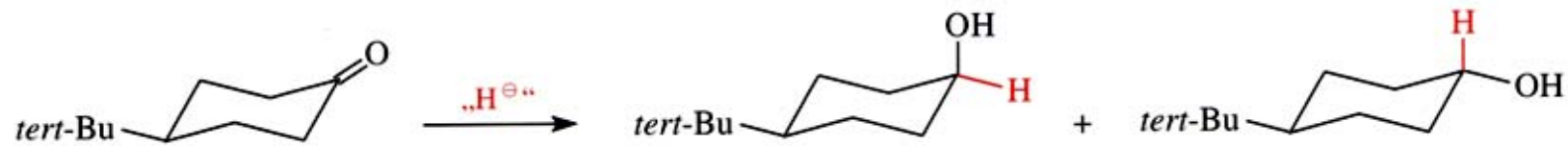
Reduktion von Ketonen zu sek. Alkoholen: "**weniger konkave**" Seite bevorzugt



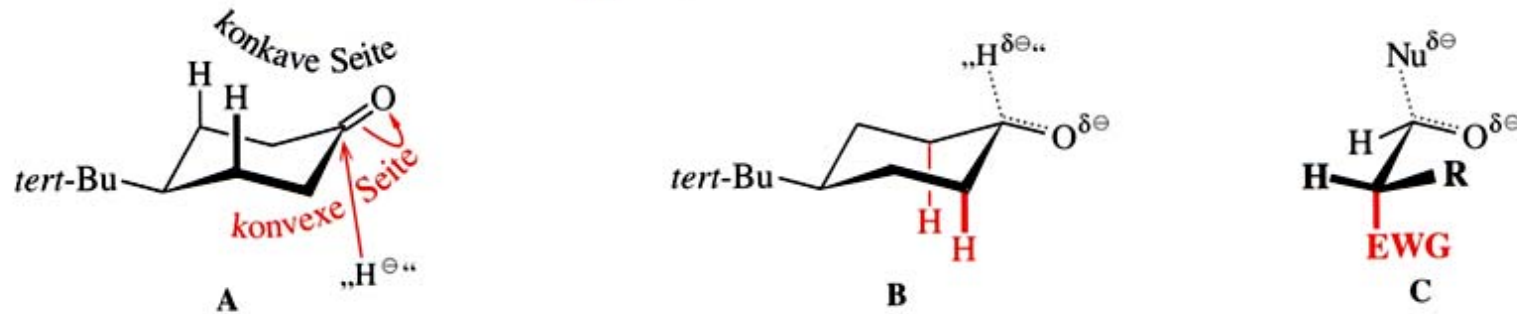
aus: Brückner, *Reaktionsmechanismen*

D. Stereoselektive Reaktionen - D.2 Nukleophile Addition an Ketone und Aldehyde

Reduktion zyklischer Ketone normalerweise aus axialer Richtung



$\text{Li}^{\oplus} \ominus \text{BH}(\text{sek-Bu})_3$:	93	:	7
NaBH_4 :	20	:	80
LiAlH_4 :	8	:	92
$\text{Li}^{\oplus} \ominus \text{BH}_3(\text{NPr}_2)$:	1	:	99



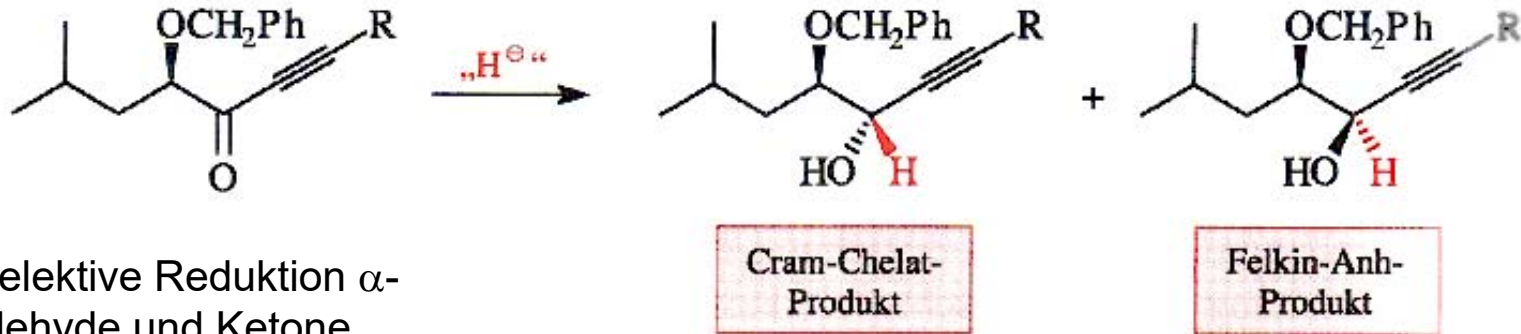
Bei sterisch anspruchslosen Reagenzien (nicht L-Selectrid !) Angriff von Hydrid aus axialer (konkaver) Richtung: Überlappung des entstehenden σ -MOs der C-H-Bindung mit dem σ^* -MO der *trans*-ständigen C-H-Bindung(en) in α -Stellung.

S. auch *Felkin-Anh*-Modell.

aus: Brückner, *Reaktionsmechanismen*

D. Stereoselektive Reaktionen - D.2 Nukleophile Addition an Ketone und Aldehyde

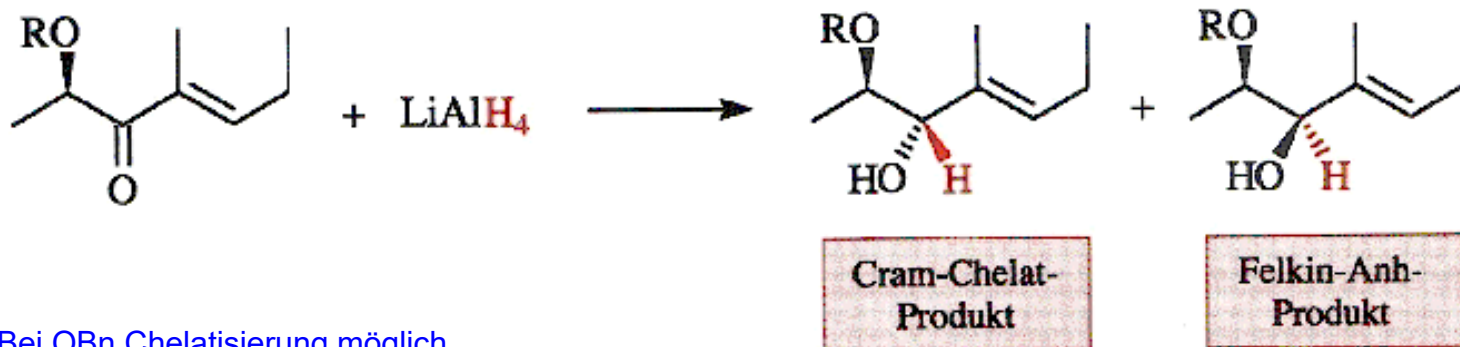
Wahl des Kations:



Diastereoselektive Reduktion α -chiraler Aldehyde und Ketone

$\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$:	95	:	5
$\text{K}^{\oplus} \text{BH}(\text{sek-Bu})_3$:	10	:	90

Größe der EWG:



Bei OBn Chelatisierung möglich

Größe von OTBDMS

verhindert Chelatisierung

$\text{R} = \text{PhCH}_2$:	98	:	2
$\text{R} = \text{Me}_2\text{tert-BuSi}$:	5	:	95

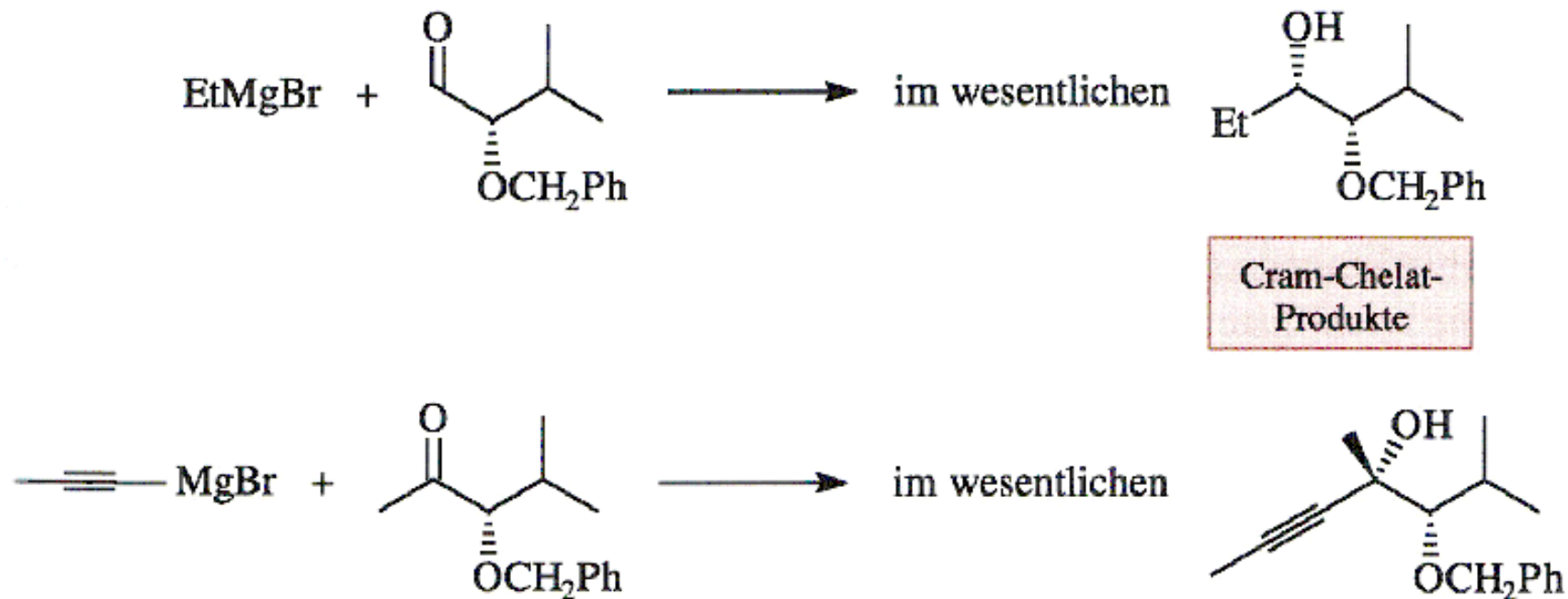
aus: Brückner, *Reaktionsmechanismen*

D. Stereoselektive Reaktionen - D.2 Nukleophile Addition an Ketone und Aldehyde

Addition an α -chirale Carbonylverbindungen

Fall 1: Heterosubstituent in α -Stellung

Felkin-Anh-ÜZ und *Cram-Chelatbildung* zu diskutieren

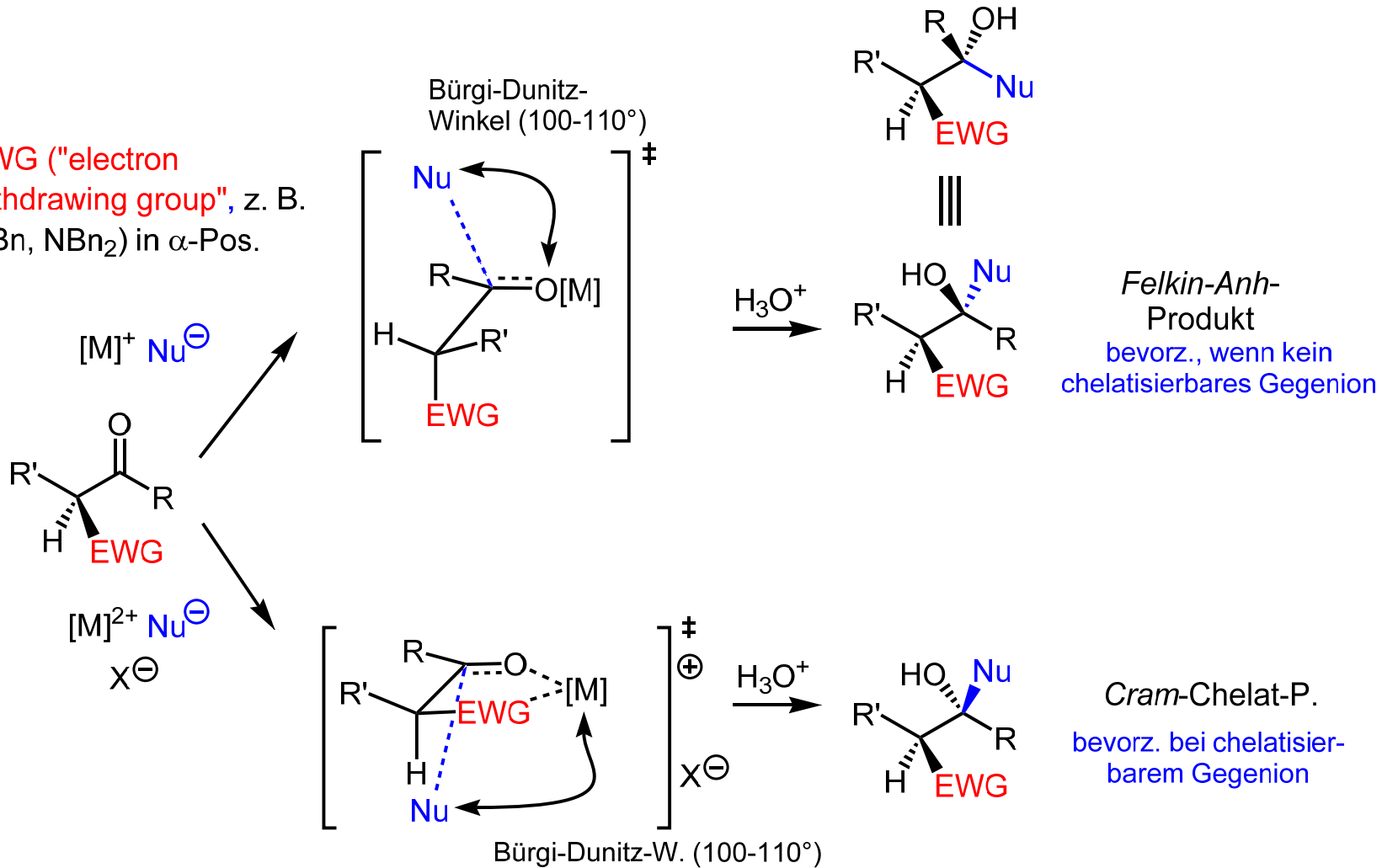


aus: Brückner, *Reaktionsmechanismen*

D. Stereoselektive Reaktionen - D.2 Nukleophile Addition an Ketone und Aldehyde

Addition an α -EWG-substituierte chirale Carbonylverbindungen

EWG ("electron withdrawing group", z. B. OBn, NBn₂) in α -Pos.



D. Stereoselektive Reaktionen - D.2 Nukleophile Addition an Ketone und Aldehyde

Diastereoselektive Reduktion α -chiraler Aldehyde und Ketone

Felkin-Anh-ÜZ:

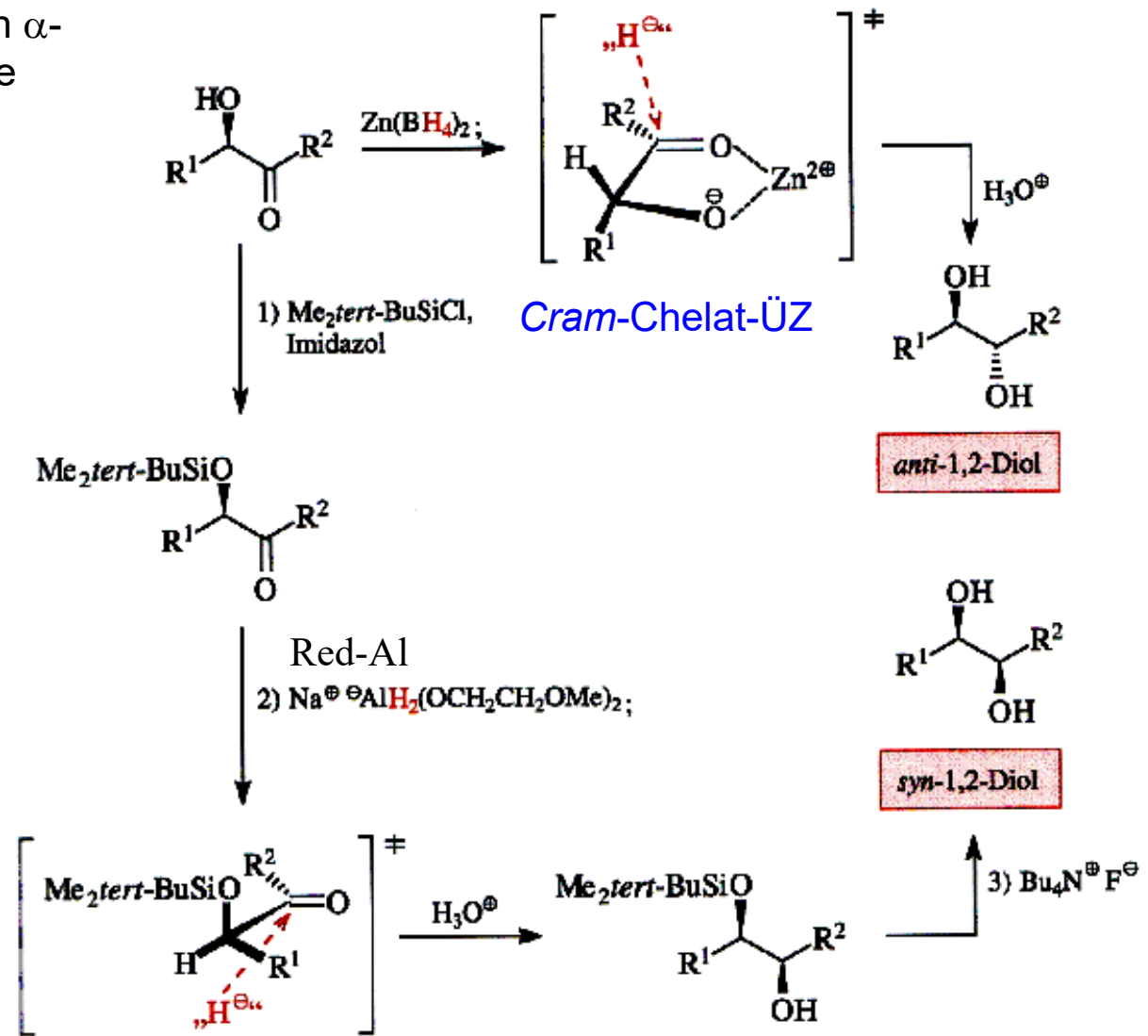
Überlappung

$\sigma_{C-Nu}-MO$

mit

σ_{C-EWG}^*-MO

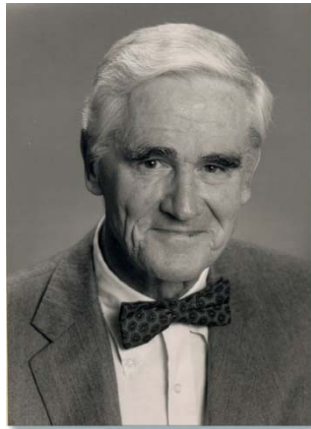
Von den übrigen α -Substituenten steht der größere auf seiten des Carbonyl-Sauerstoffs.



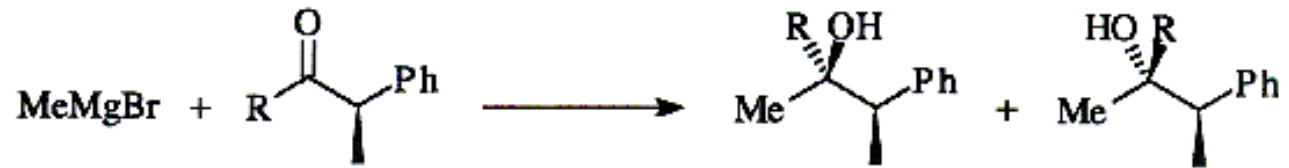
aus: Brückner, *Reaktionsmechanismen*

D. Stereoselektive Reaktionen - D.2 Nukleophile Addition an Ketone und Aldehyde

Fall 2: kein Heterosubstituent in α -Stellung



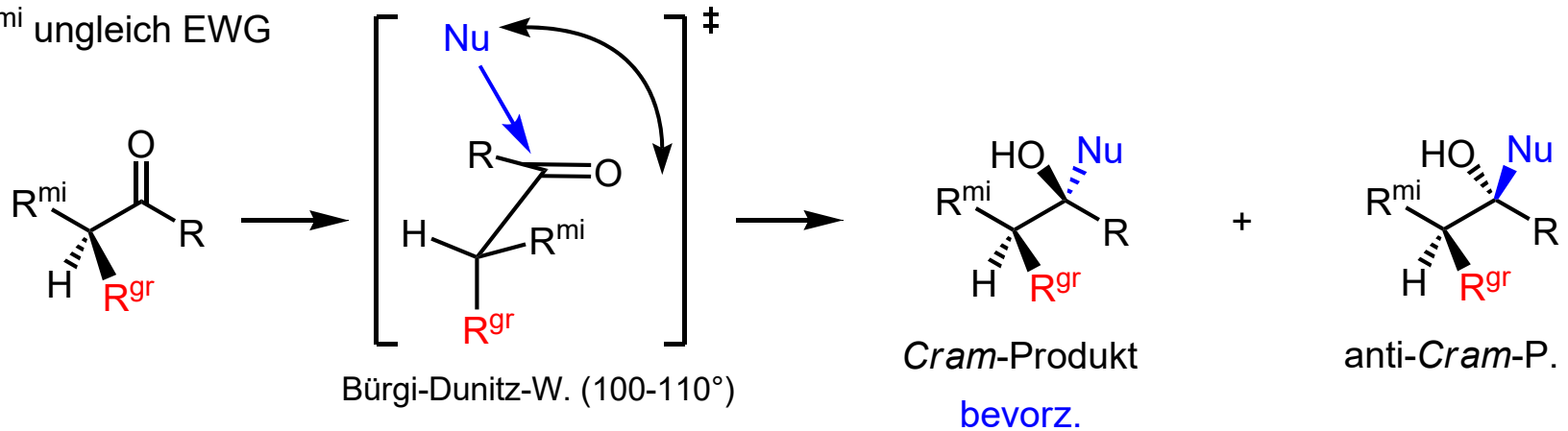
Donald Cram
(Nobelpreis 1987, für Wirt-Gast-Chemie)



aus: Brückner, *Reaktionsmechanismen*

R	Cram-Produkt	anti-Cram-Produkt
H	71	29
Et	86	14
<i>i</i> Pr	90	10
<i>tert</i> -Bu	96	4

R^{gr} , R^{mi} ungleich EWG



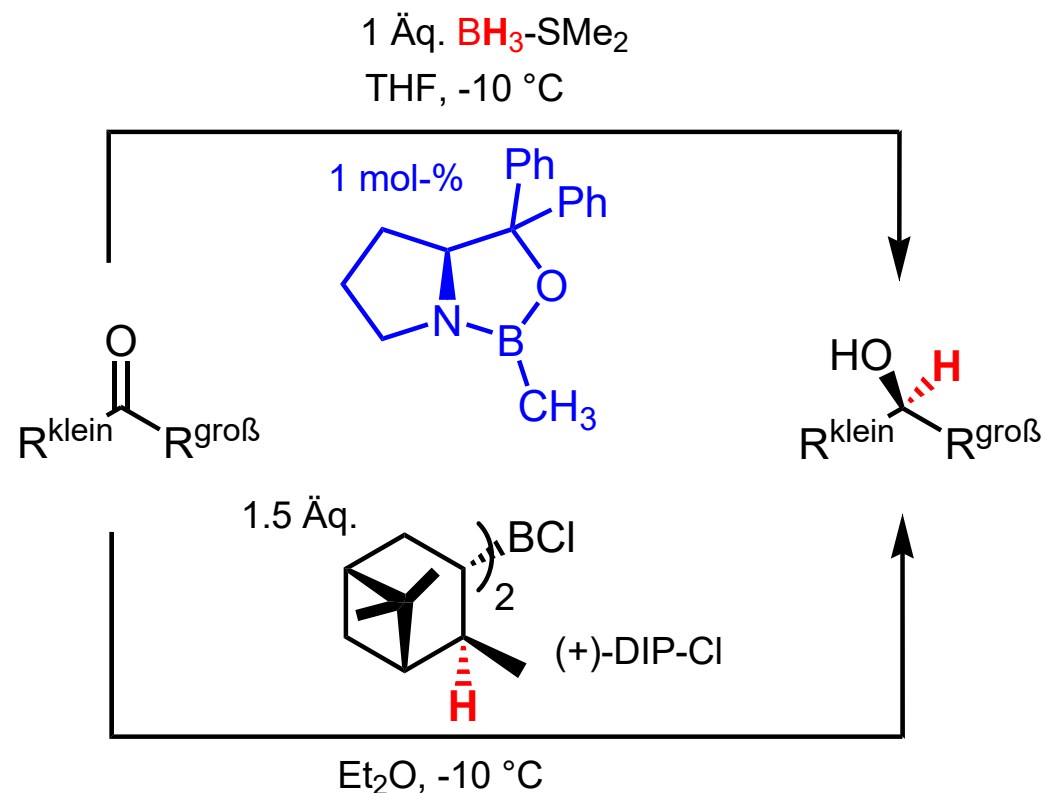
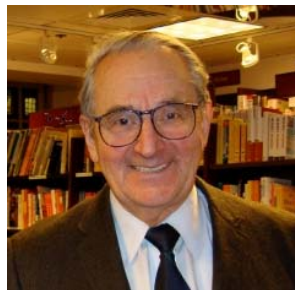
D. Stereoselektive Reaktionen - D.2 Nukleophile Addition an Ketone und Aldehyde

Enantioselective Reduktion mit Boranen

easy-to-handle, > 90% Ausb., > 90% ee

Corey-Bakshi-Shibata-Reduktion: katalytisch

E. J. Corey
(Nobelpreis 1990)



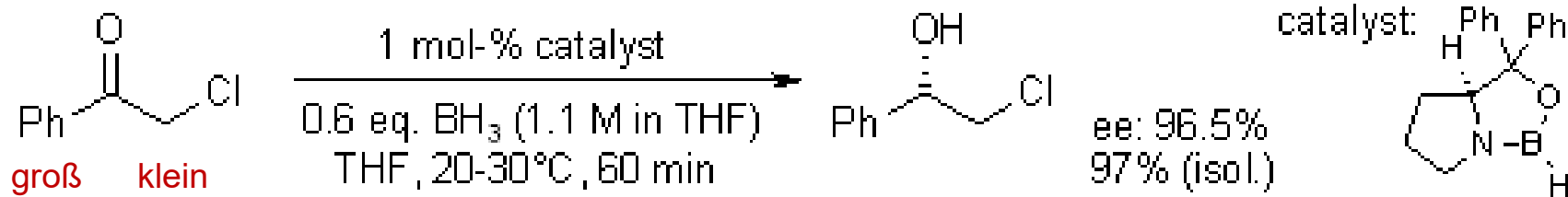
Herbert C. Brown
(Nobelpreis 1979)



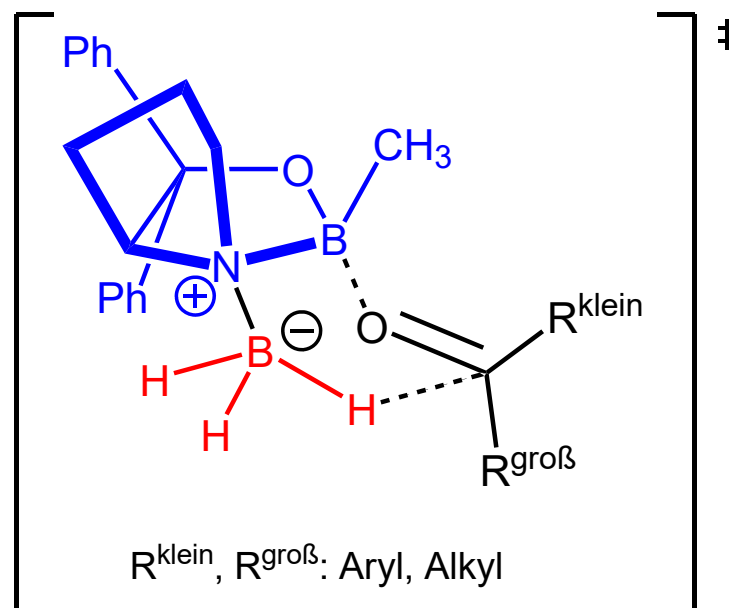
DIP-Cl-Reduktion: "stöchiometrisch"
(*B*-Chlordiisopinocampheylboran)

D. Stereoselektive Reaktionen - D.2 Nukleophile Addition an Ketone und Aldehyde

Enantioselective Reduktion mit Boranen/CBS-Kat.

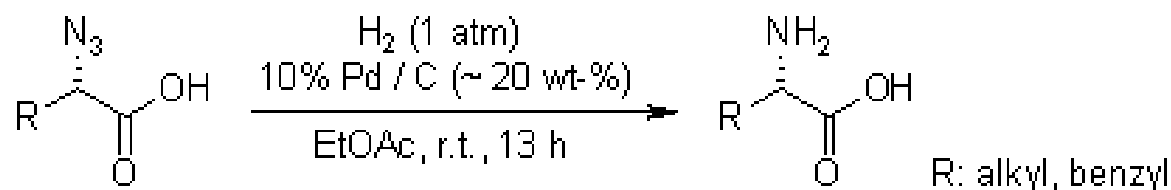
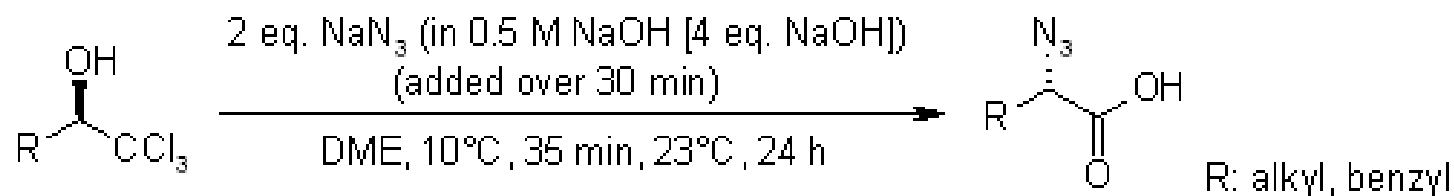
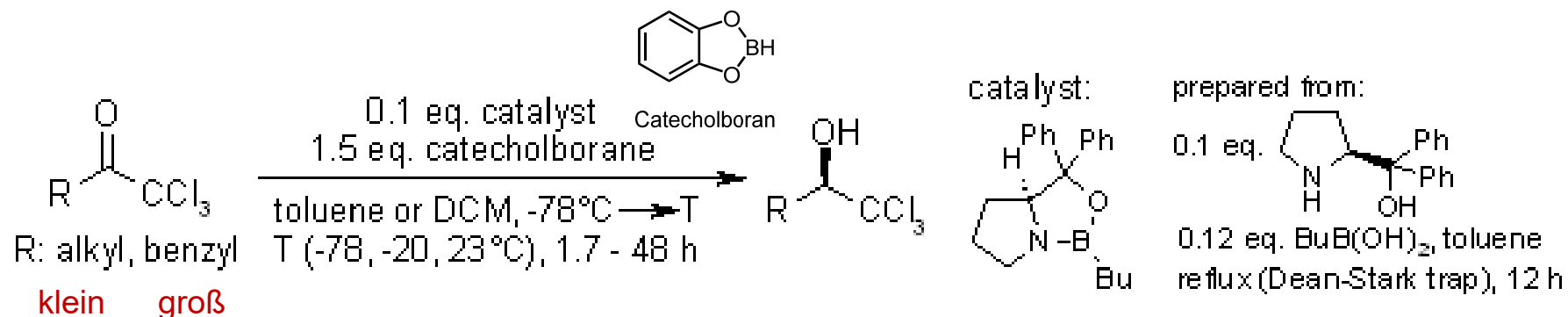


ein Oxazaborolidin
(Synthese ausg. v. Prolin)



D. Stereoselektive Reaktionen - D.2 Nukleophile Addition an Ketone und Aldehyde

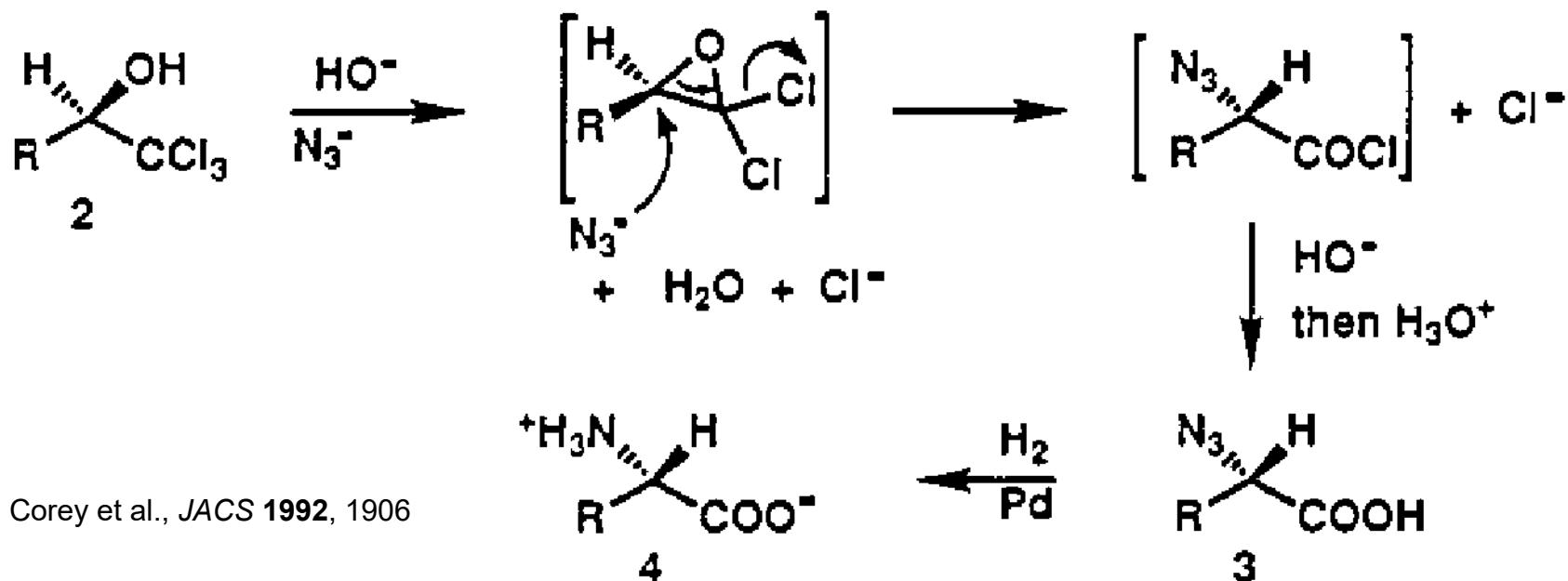
Enantioselective Reduktion mit Boranen/CBS-Kat.: z. B. Aminosäure-Synthese



Corey et al., *JACS* **1992**, 1906

D. Stereoselektive Reaktionen - D.2 Nukleophile Addition an Ketone und Aldehyde

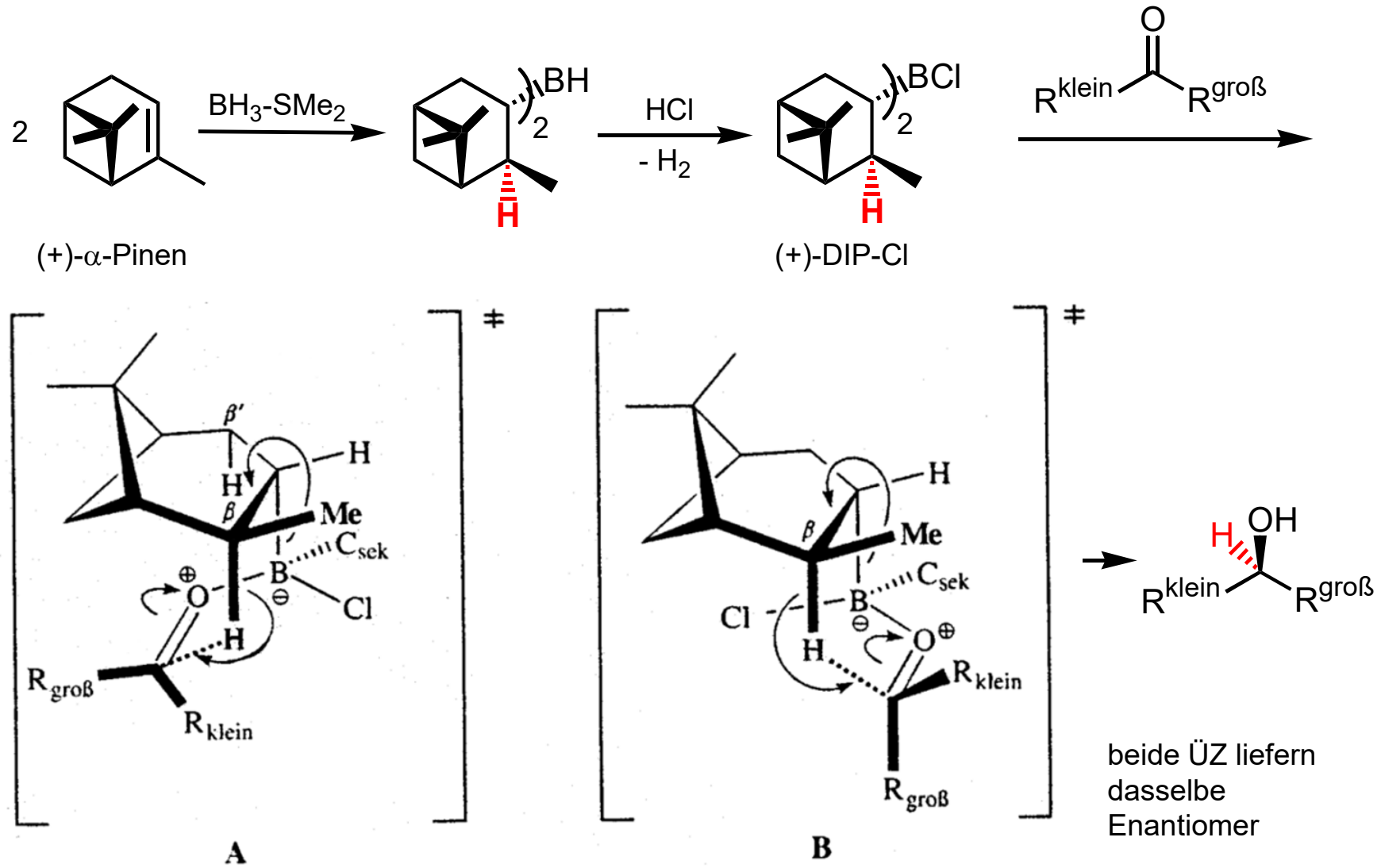
Mechanismus des 2. Schritts (just for fun):



Corey et al., *JACS* 1992, 1906

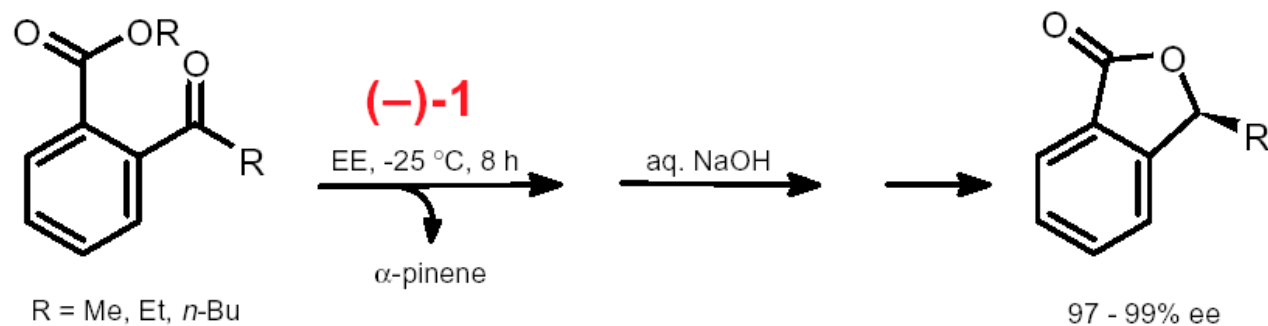
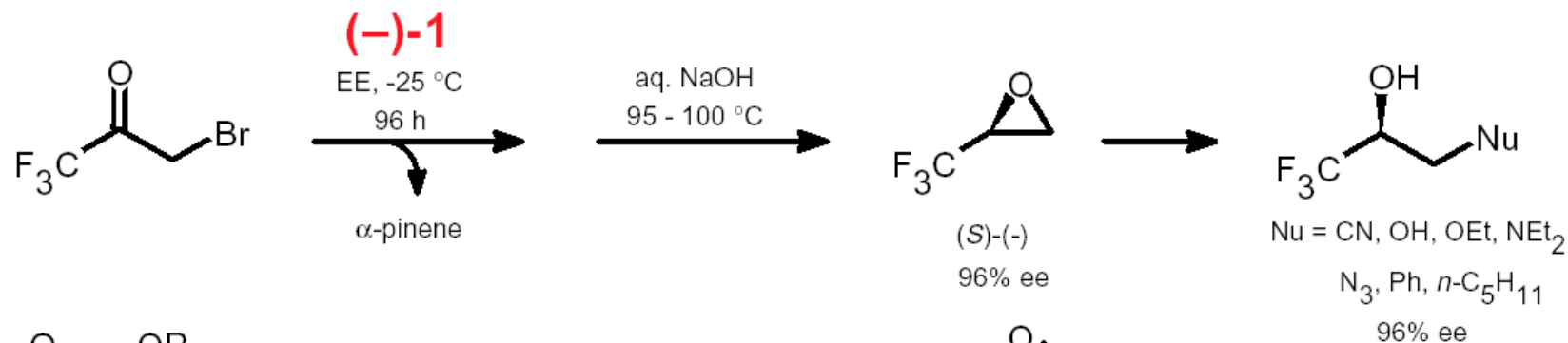
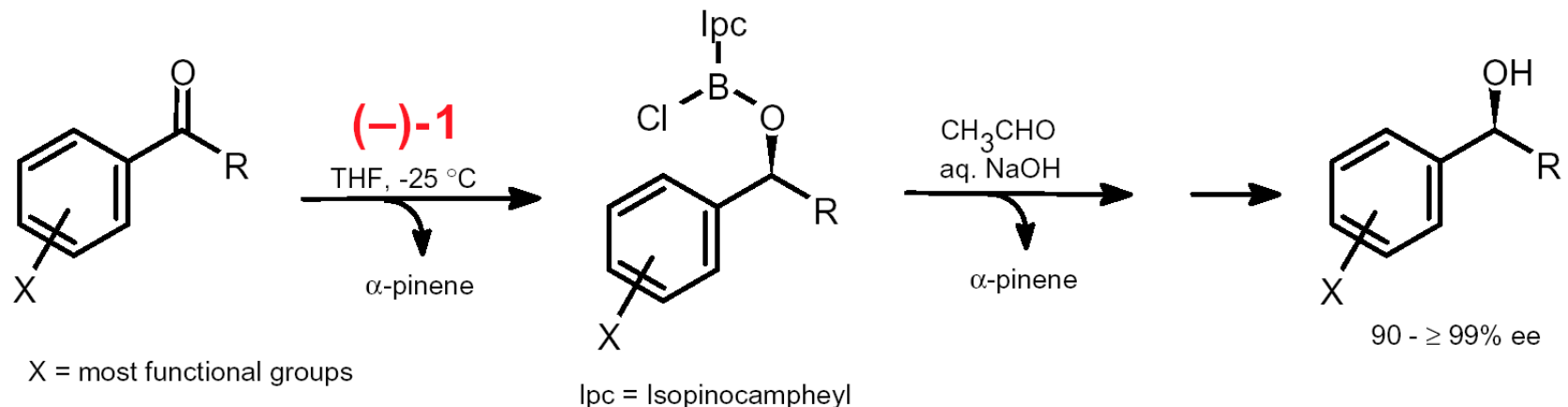
D. Stereoselektive Reaktionen - D.2 Nukleophile Addition an Ketone und Aldehyde

Enantioselective Reduktion von Ketonen mit DIP-Cl



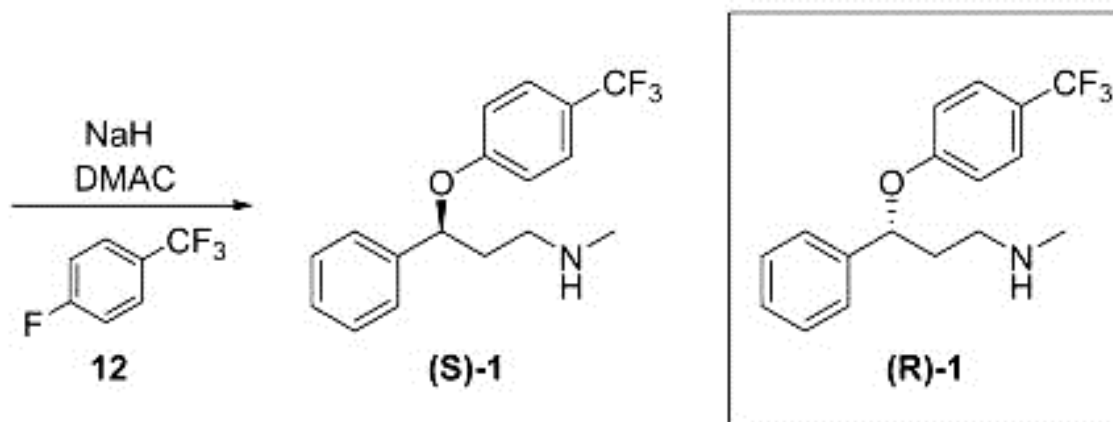
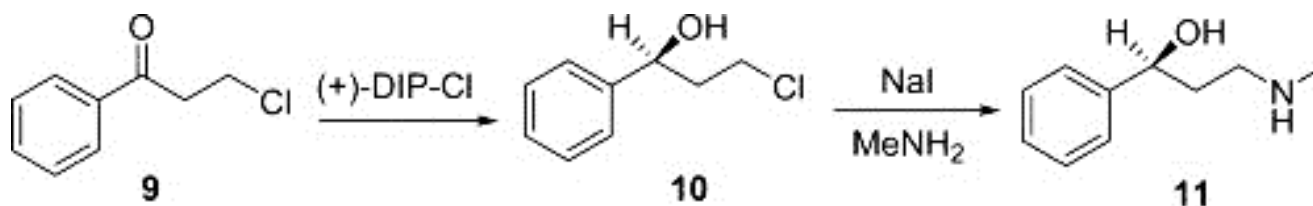
D. Stereoselektive Reaktionen - D.2 Nukleophile Addition an Ketone und Aldehyde

Enantioselective Reduction of Ketones with (-)-DIP-Cl ((-)-1)



D. Stereoselektive Reaktionen - D.2 Nukleophile Addition an Ketone und Aldehyde

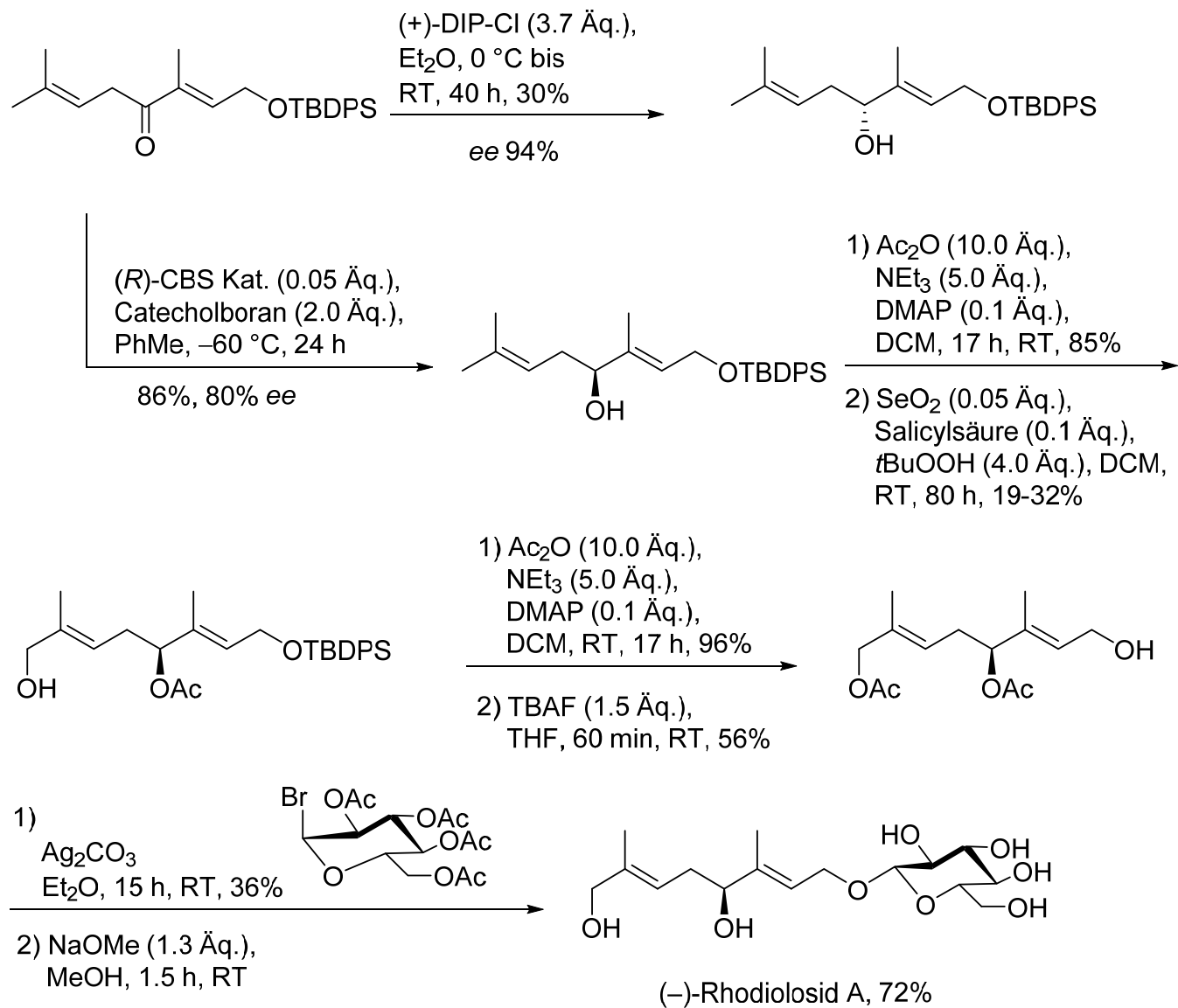
Enantioselektive Reduktion von Ketonen mit (-)-DIP-Cl:
Antidepressivum Fluoxetin ("Prozac")



biologisch aktiv

D. Stereoselektive Reaktionen - D.2 Nukleophile Addition an Ketone und Aldehyde

Vergleich DIP-Cl
/ CBS,
Catecholboran

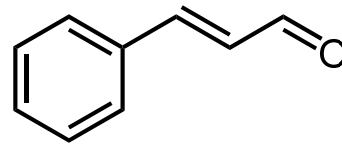


Einschub

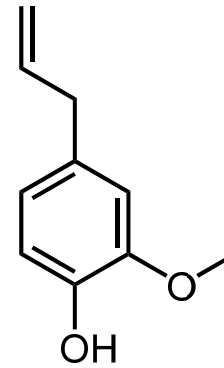
Chemie der Adventszeit



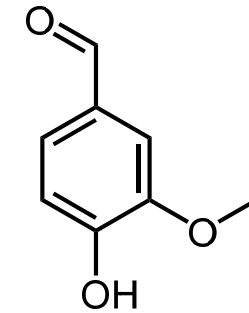
7 Düfte: welche?



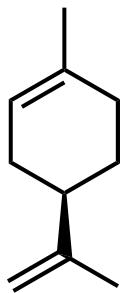
Zimtaldehyd



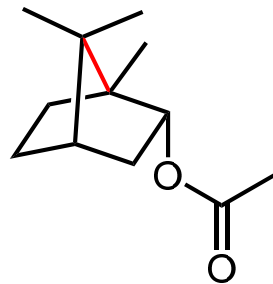
Eugenol



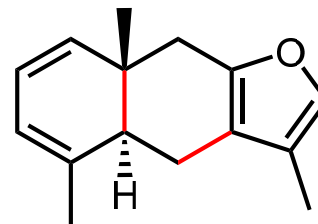
Vanillin



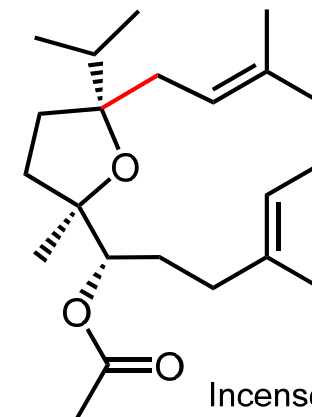
(*R*)-Limonen



Bornylacetat
(im Tannenharz)



Furanoeudesma-1,3-dien
(im Harz der Myrrhe)

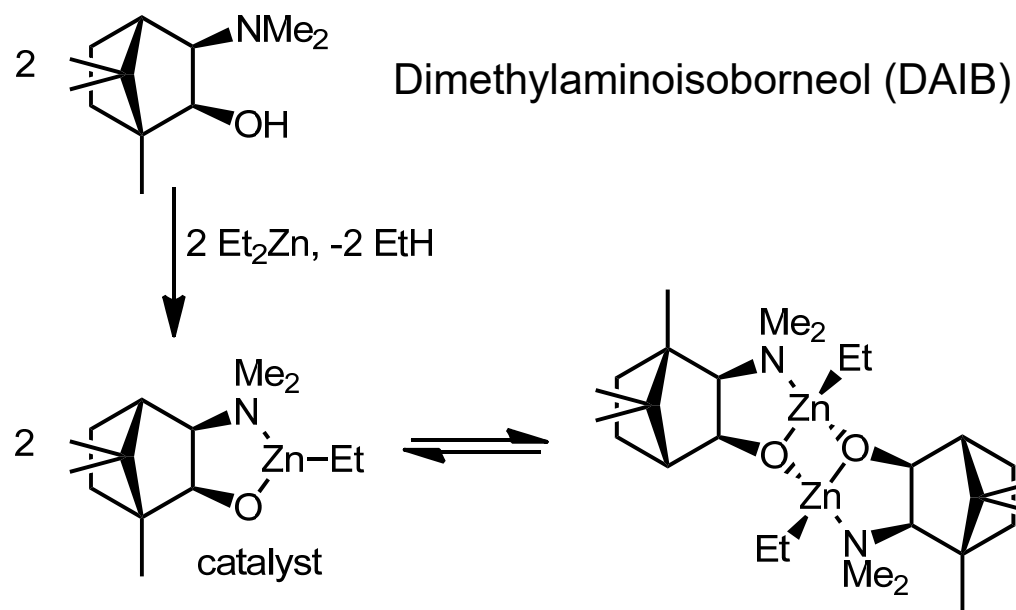
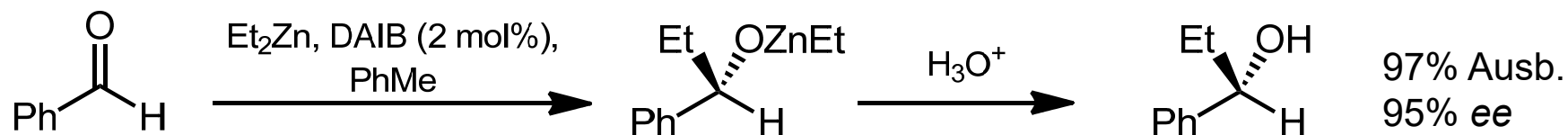


Incensolacetat
(in Weihrauchharz)

D. Stereoselektive Reaktionen - D.2 Nukleophile Addition an Ketone und Aldehyde

"Chiralitätsverstärkung":

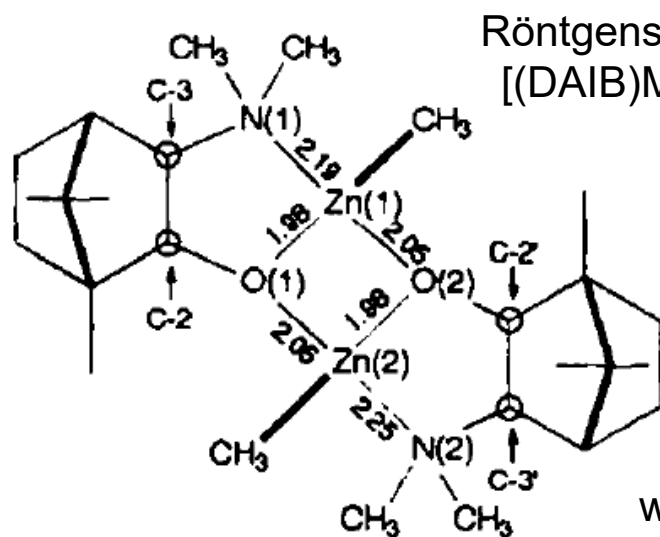
Oguni et al., *JACS* **1988**, 7877



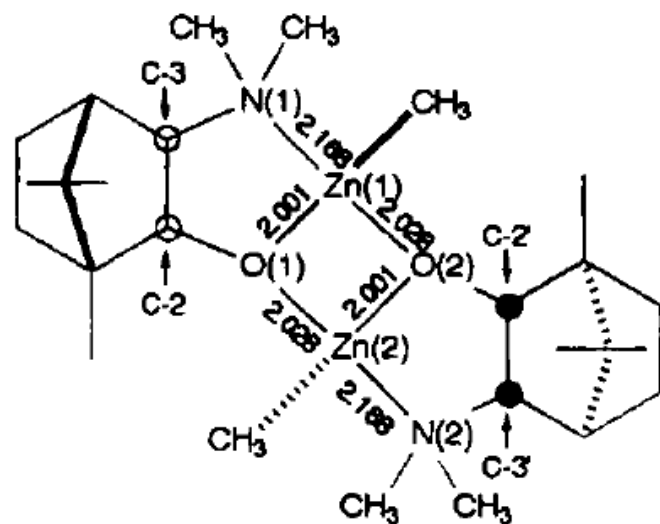
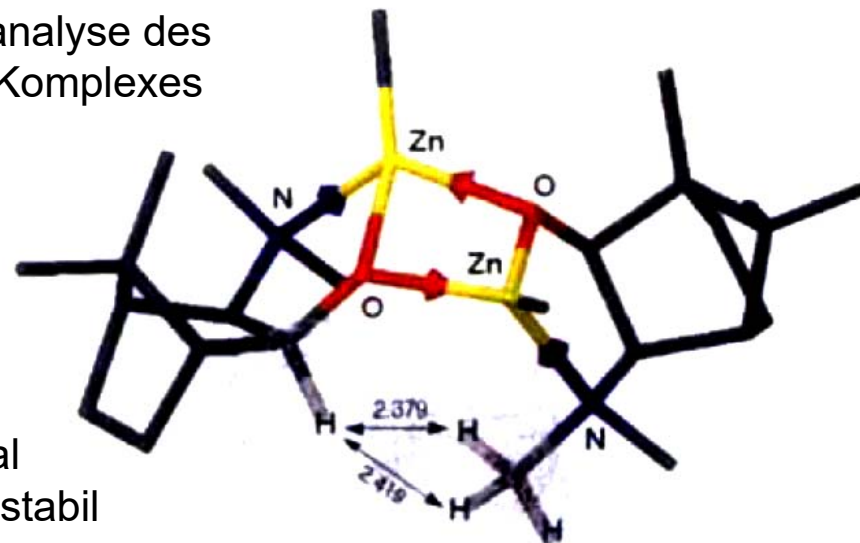
% ee (DAIB)	% ee (Produkt)
>99	98
50	97
22	96
15	95
10	90
0	0

Chirales Dimer ist weniger stabil als das *meso*-Dimer => katalytisch aktives Monomer enantiomerenangereichert in Lösung => ee des Produkts größer als das des Liganden

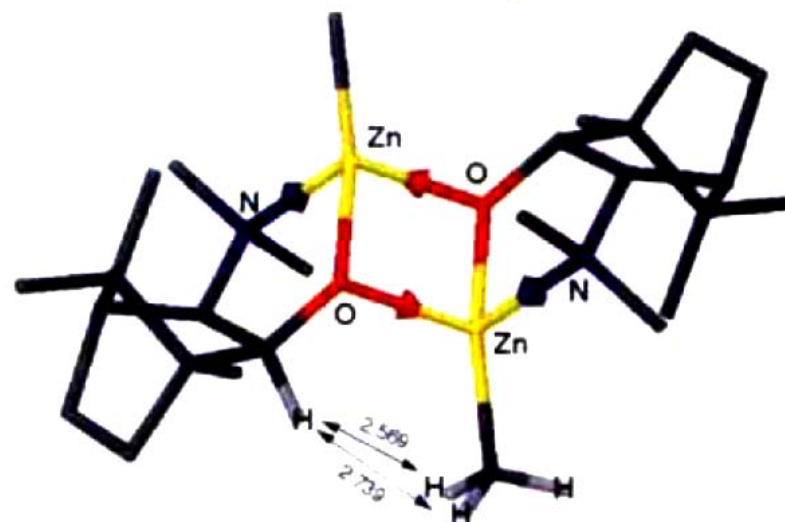
D. Stereoselektive Reaktionen - D.2 Nukleophile Addition an Ketone und Aldehyde



chiral
weniger stabil



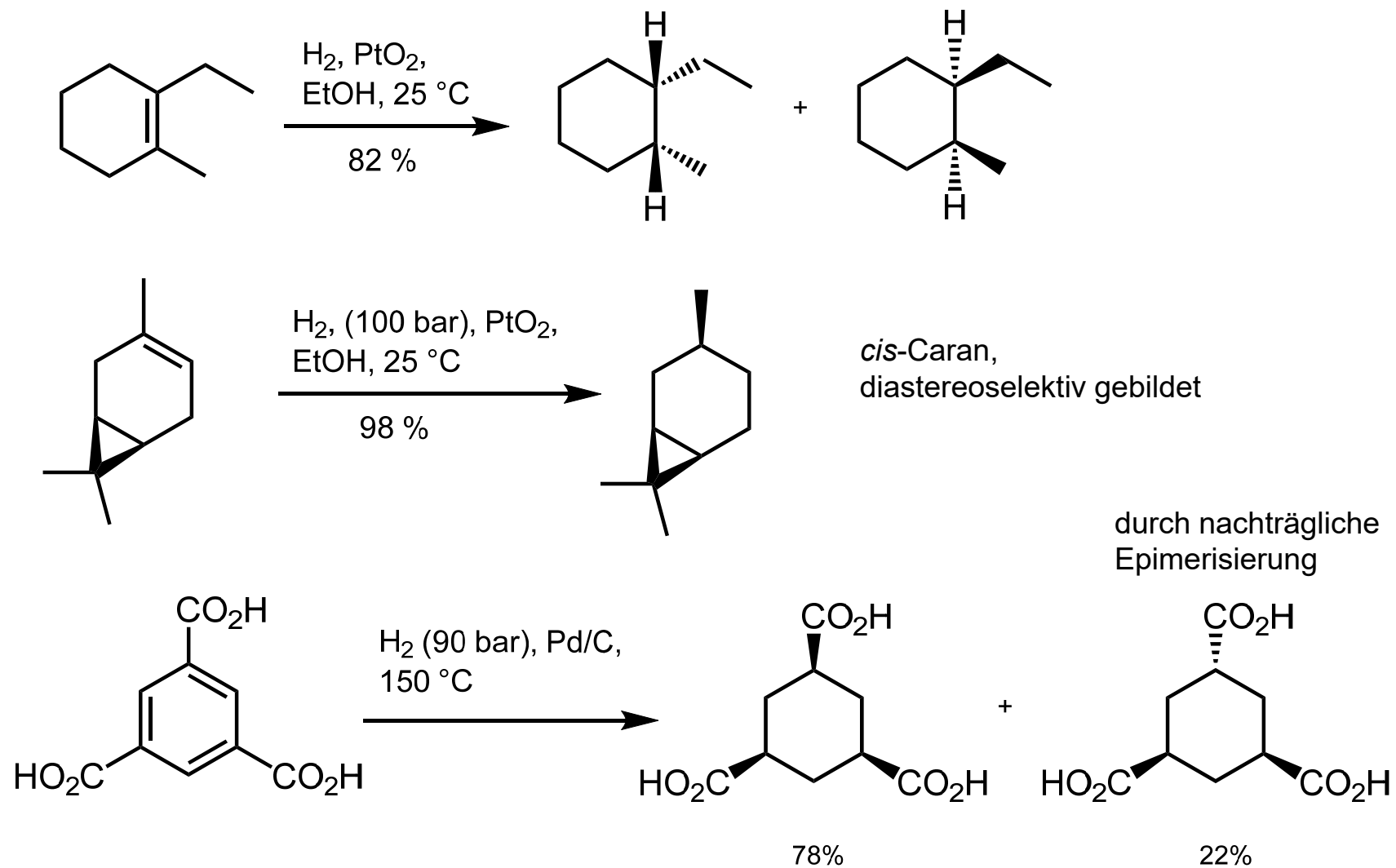
meso
stabiler



Noyori et al., *Chem. Eur. J.* 1996, 1173

D. Stereoselektive Reaktionen - D.3 Elektrophile Addition an Alkene

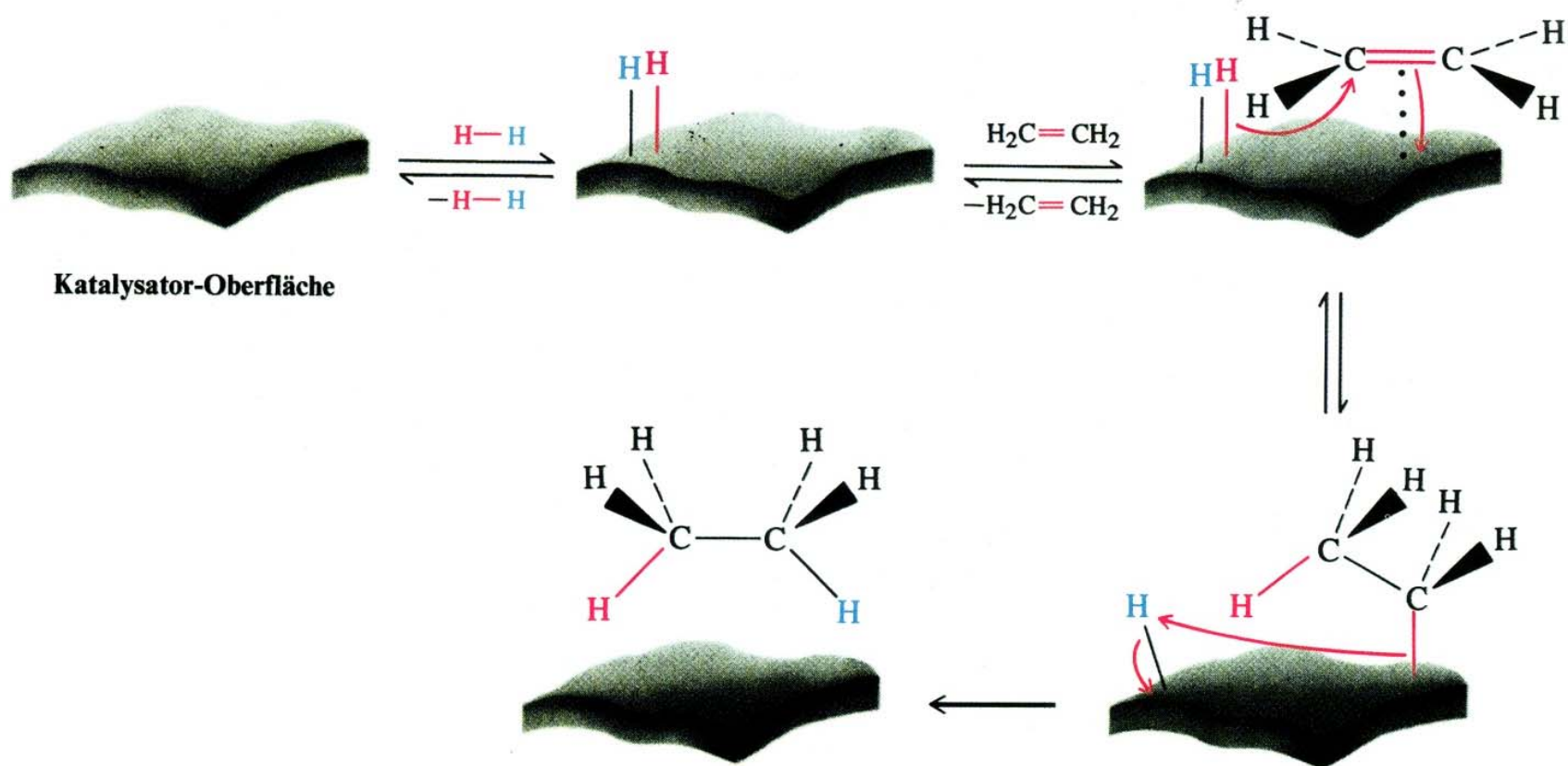
Heterogene Hydrierung: stereoselektiv (*cis*)



D. Stereoselektive Reaktionen - D.3 Elektrophile Addition an Alkene

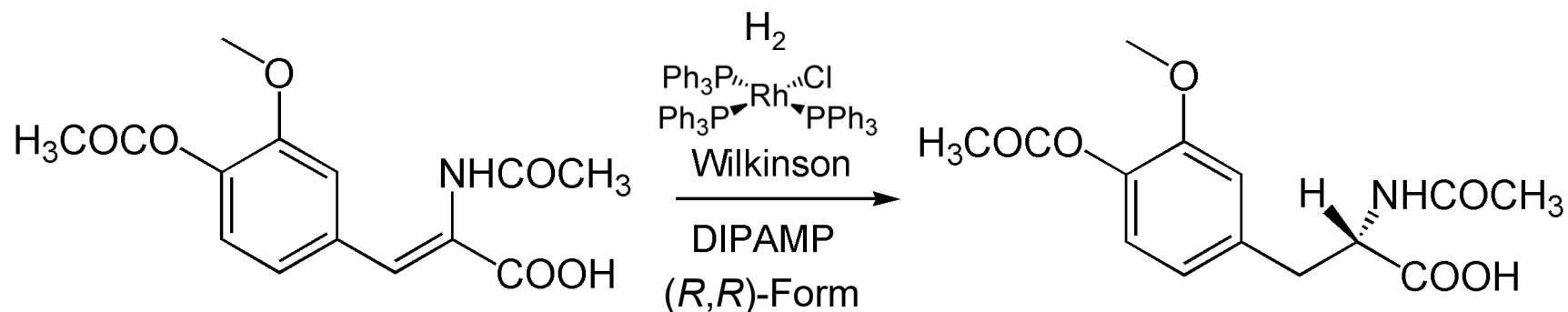
Heterogene Hydrierung: *cis*

Dissoziation von H_2 an der Katalysatoroberfläche, gefolgt von schrittweiser Übertragung auf das ebenfalls gebundene Alken und Abdissoziation des Alkans

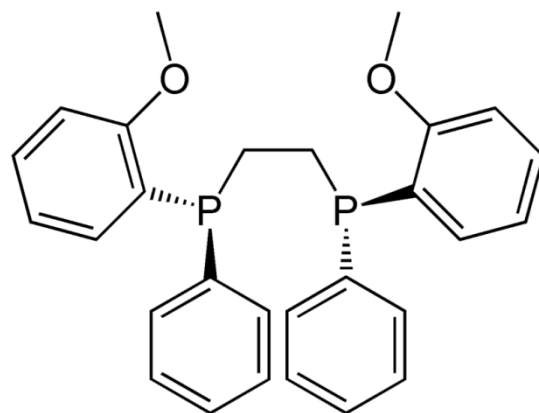


D. Stereoselektive Reaktionen - D.3 Elektrophile Addition an Alkene

Wilkinson-Hydrierung: enantioselektive Variante

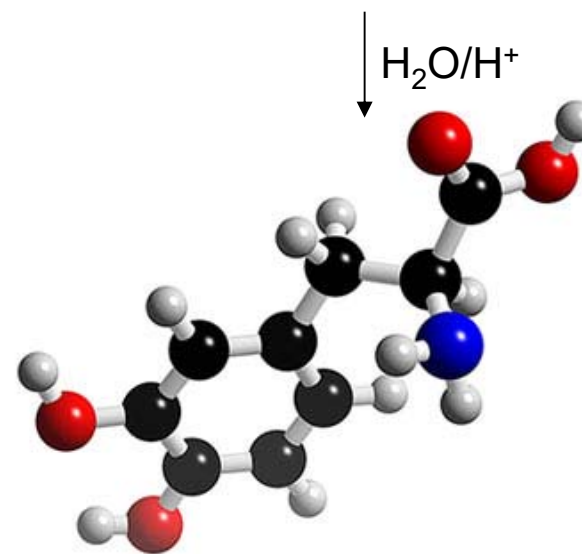


William S. Knowles
(Nobelpreis 2001)



(*S,S*)-DIPAMP

Inversionsbarriere >150 kJ/mol

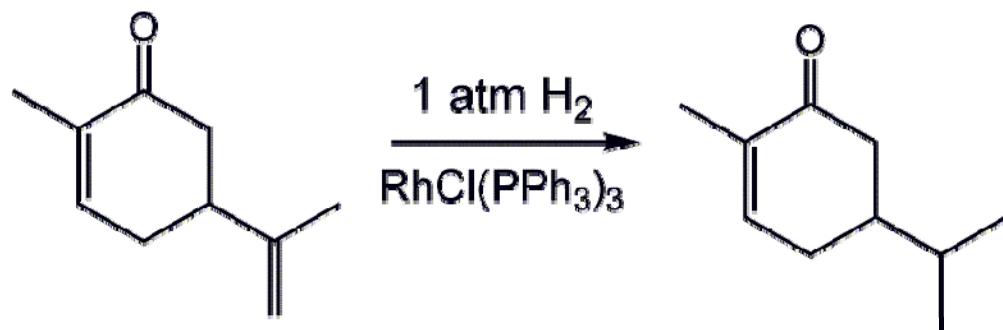
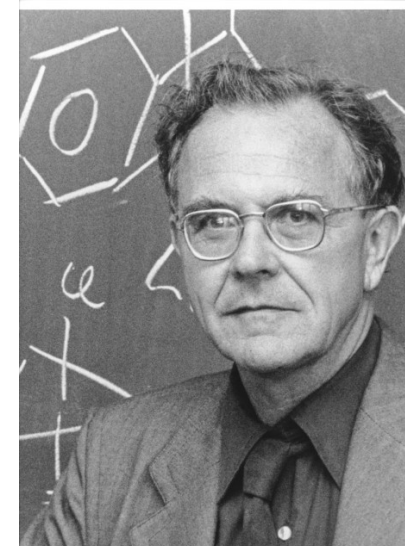


L-Dopa gegen *Parkinsons*che Krankheit
Biosynthese-Vorstufe des Neurotransmitters Dopamin, kann die
Blut-Hirnschranke passieren.

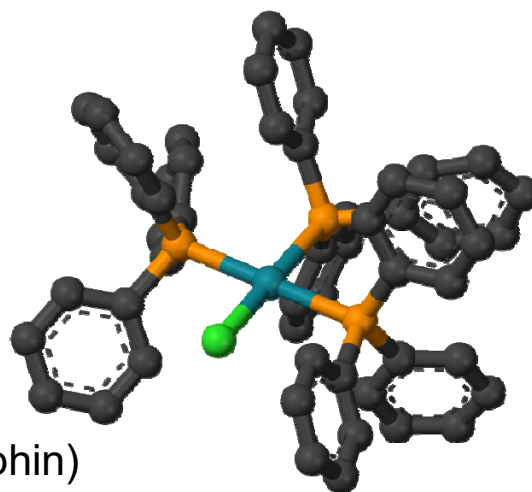
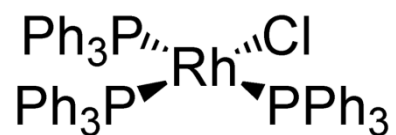
D. Stereoselektive Reaktionen - D.3 Elektrophile Addition an Alkene

Wilkinson-Hydrierung: Homogene Katalyse

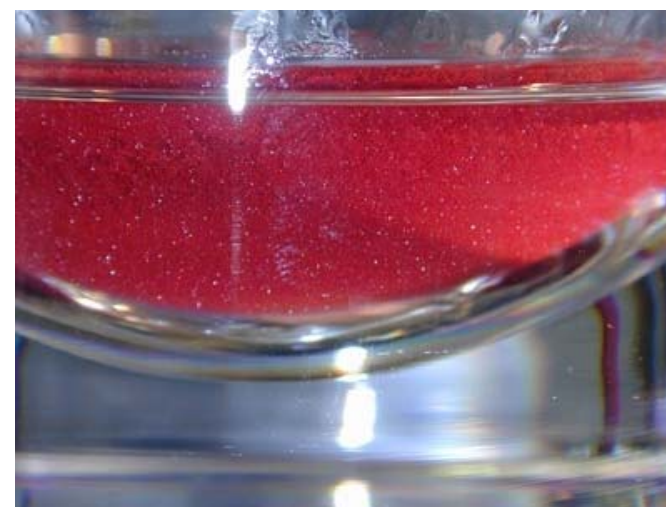
Sir Geoffrey Wilkinson
(Nobelpreis 1973)



Elektronenreichere Doppelbindung reagiert schneller.

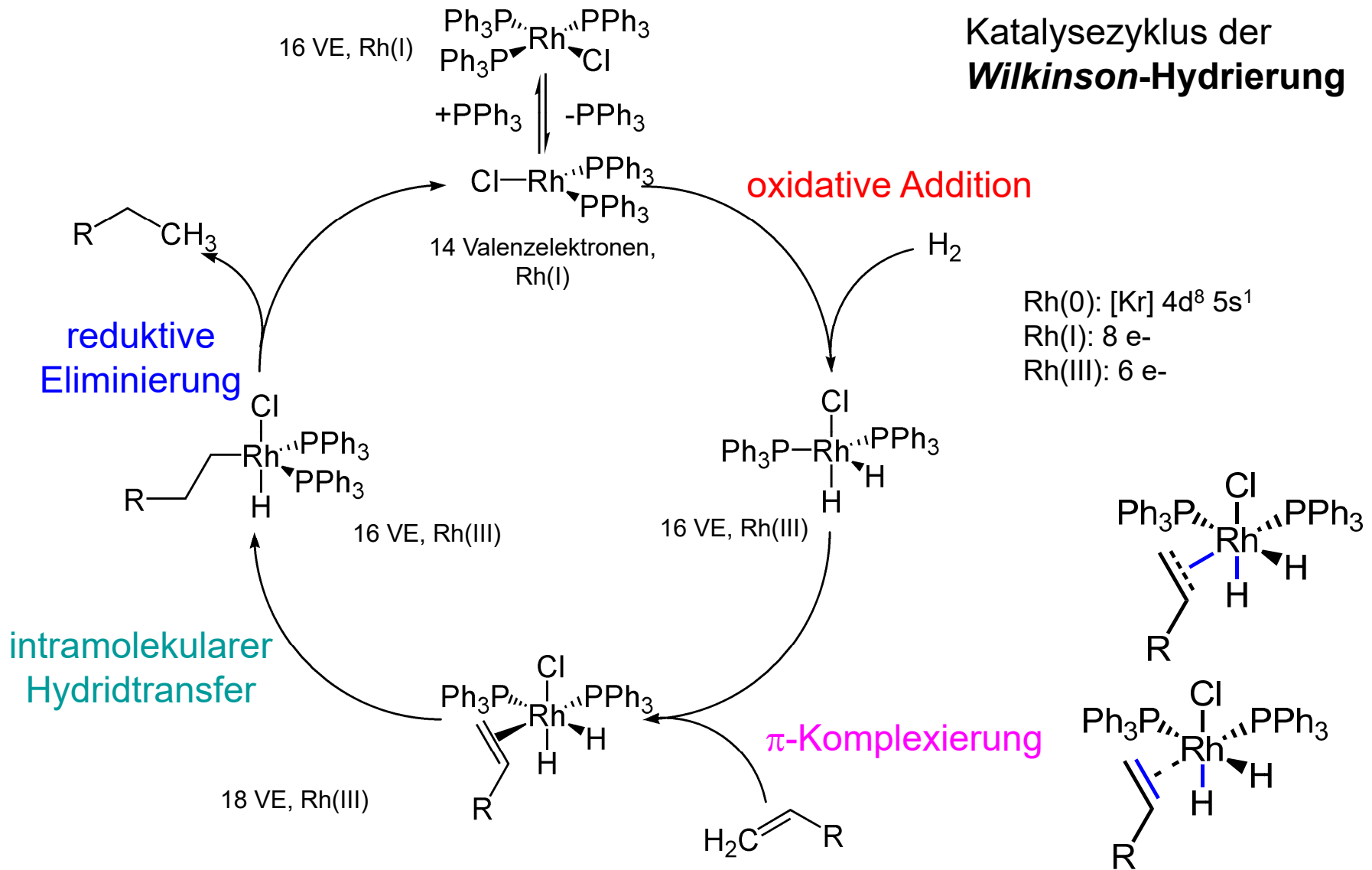


Chlorotris(triphenylphosphin)
rhodium(I)



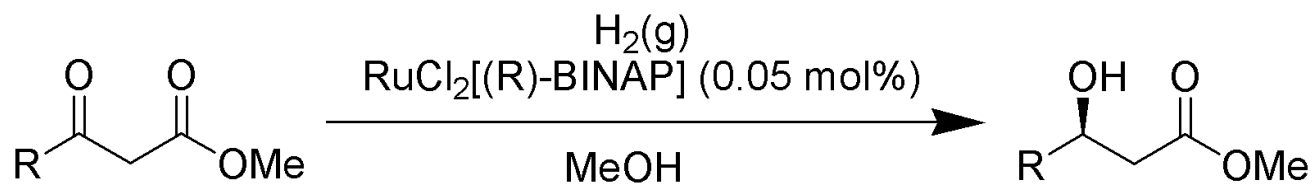
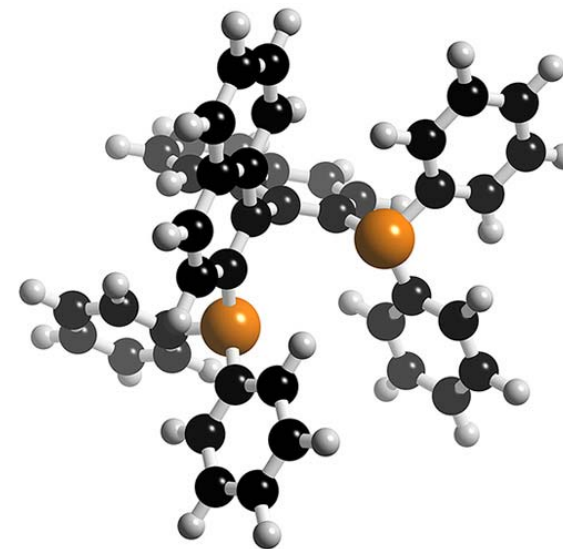
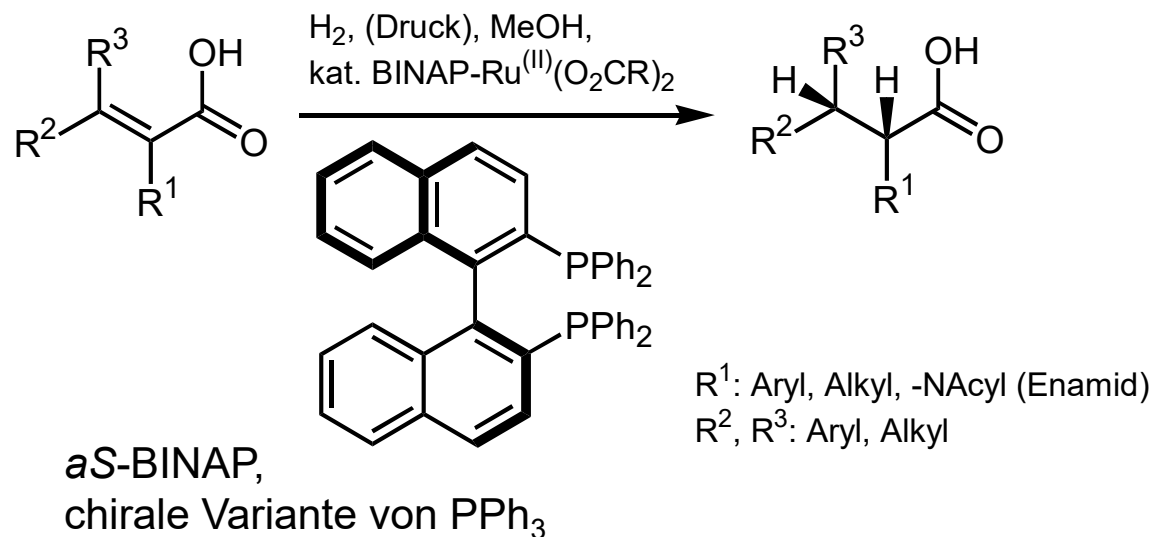
D. Stereoselektive Reaktionen - D.3 Elektrophile Addition an Alkene

Katalysezyklus der **Wilkinson-Hydrierung**



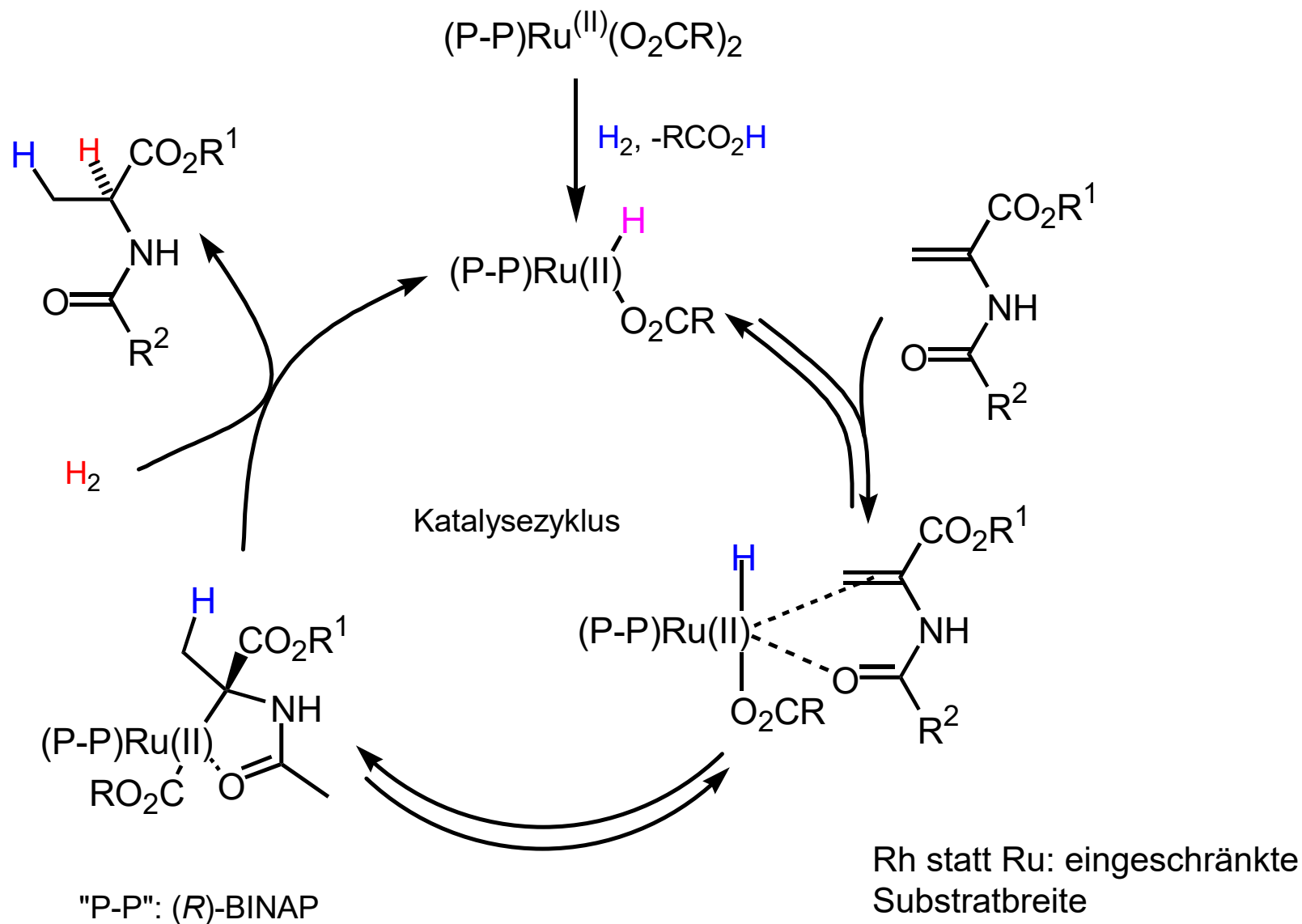
D. Stereoselektive Reaktionen - D.3 Elektrophile Addition an Alkene

Noyori-Hydrierung: Ruthenium, BINAP



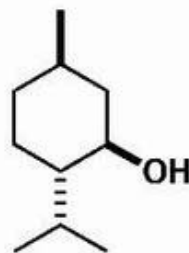
Ryoji Noyori
(Nobelpreis 2001)

D. Stereoselektive Reaktionen - D.3 Elektrophile Addition an Alkene



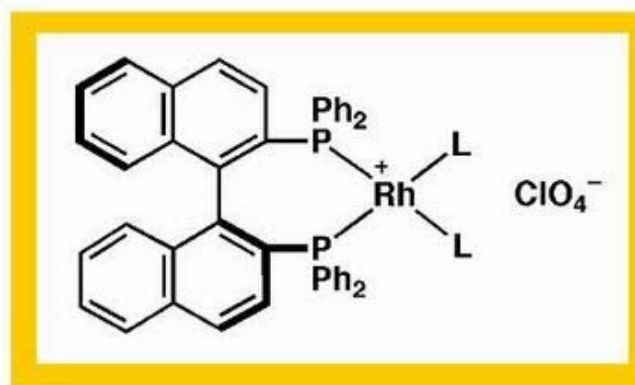
D. Stereoselektive Reaktionen - D.3 Elektrophile Addition an Alkene

Noyori-Hydrierung: Homogene Katalyse, asymmetrisch, industriell eingesetzt (z. B. *Takasago*-Prozess)



zweitwichtigster
Aromastoff

(-)-menthol

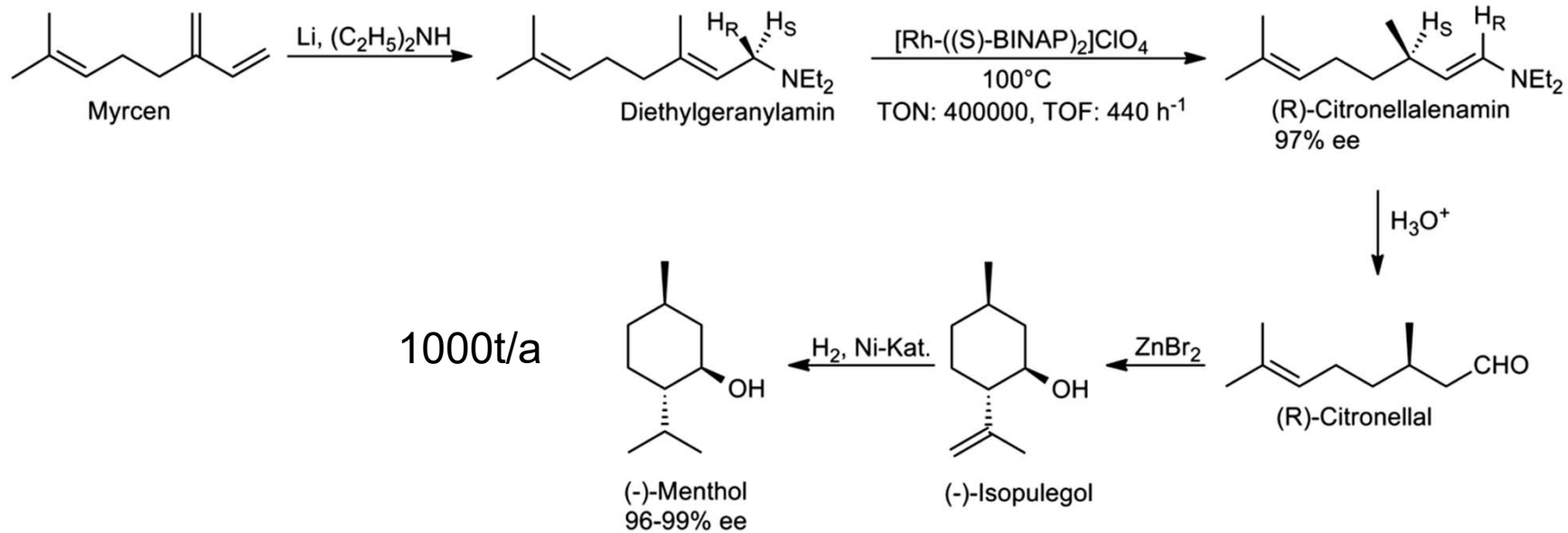


(S)-BINAP-Rh catalyst

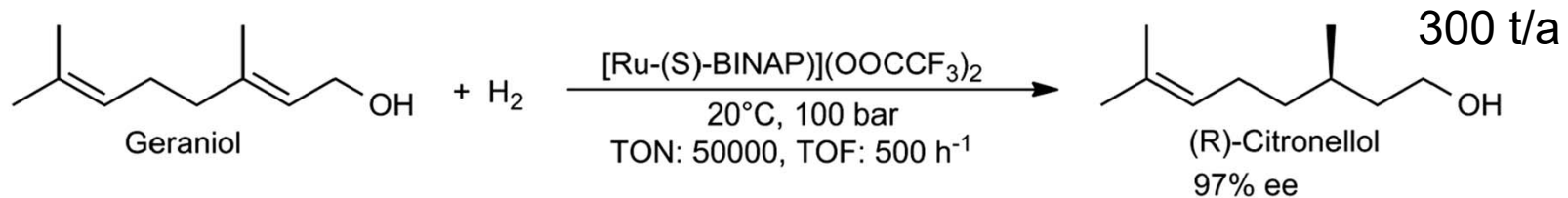
D. Stereoselektive Reaktionen - D.3 Elektrophile Addition an Alkene

Wilkinson-Hydrierung: Homogene Katalyse, asymmetrisch, industriell (*Takasago*-Prozesse)

Rh-Katalysator:

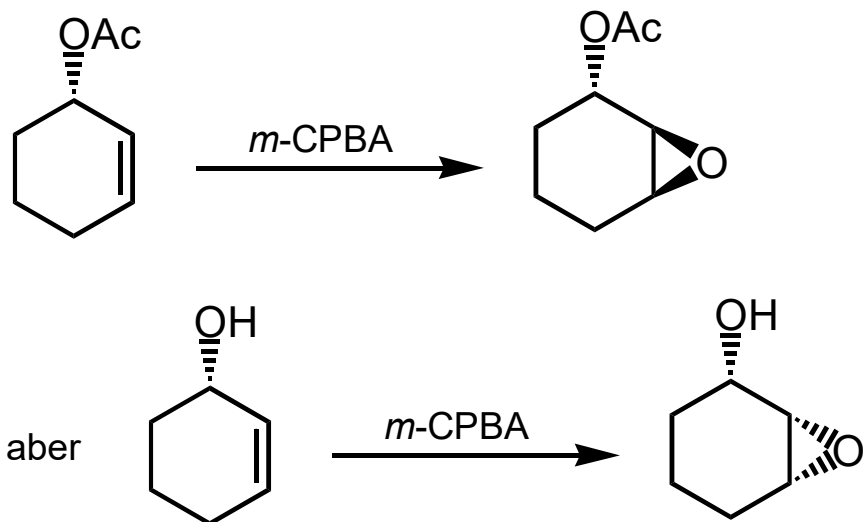


Ru-Katalysator:



D. Stereoselektive Reaktionen - D.3 Elektrophile Addition an Alkene

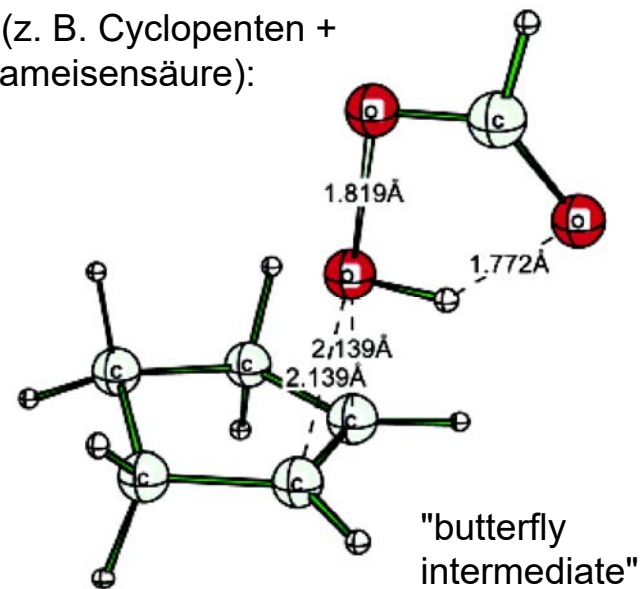
Diastereoselektive Epoxidierung:



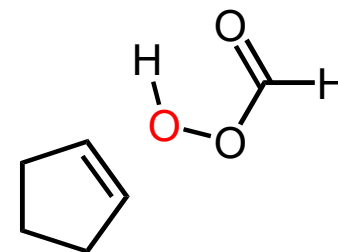
Hydrolyse zu *trans*-Diolen.

Elektronenreiche Alkene reagieren schneller.

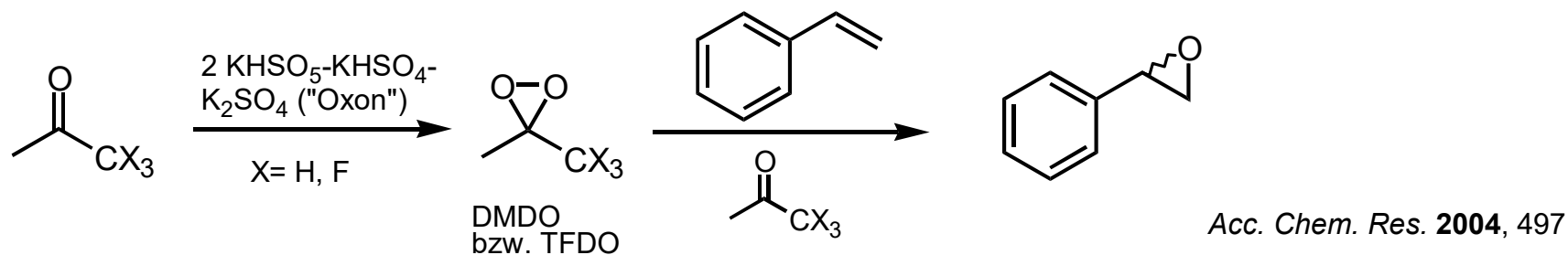
ÜZ (z. B. Cyclopenten + Perameisensäure):



JACS 2003, 924.



D. Stereoselektive Reaktionen - D.3 Elektrophile Addition an Alkene



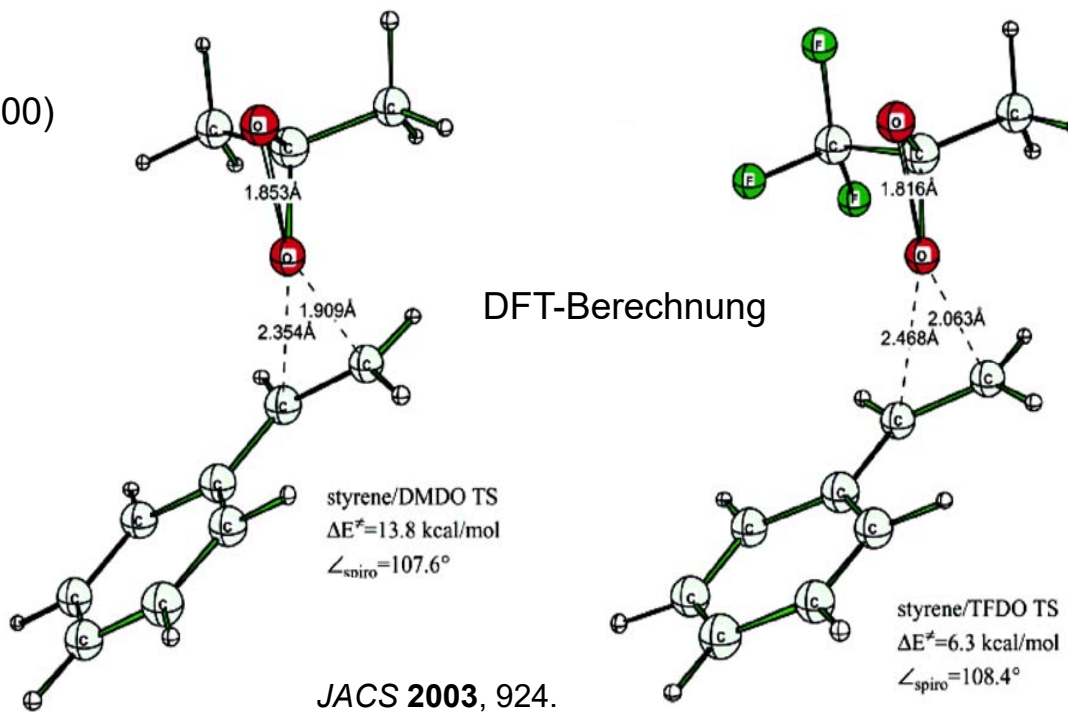
Reaktivität gegenüber Alkenen:

TFDO (100000, -I-Effekt) > DMDO (100)
> Peroxybenzoesäure (1).

Spannungsenthalpien:

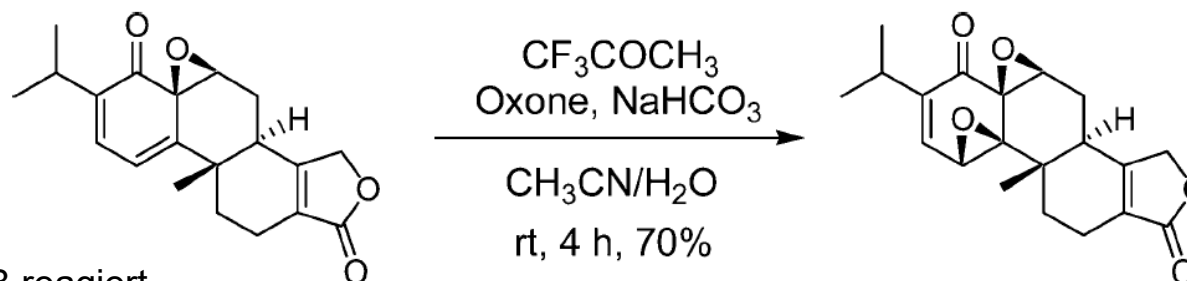
DMDO: ca. 75 kJ/mol
Dioxiran: ca. 105 kJ/mol
TFDO: ca. 110 kJ/mol
Oxiran: ca. 115 kJ/mol

- **Triebkraft: Bruch der O-O-Bindung.**
- O-Elektrophilie entscheidend für Reaktionsgeschwindigkeit.
- Ringspannung spielt keine Rolle.



D. Stereoselektive Reaktionen - D.3 Elektrophile Addition an Alkene

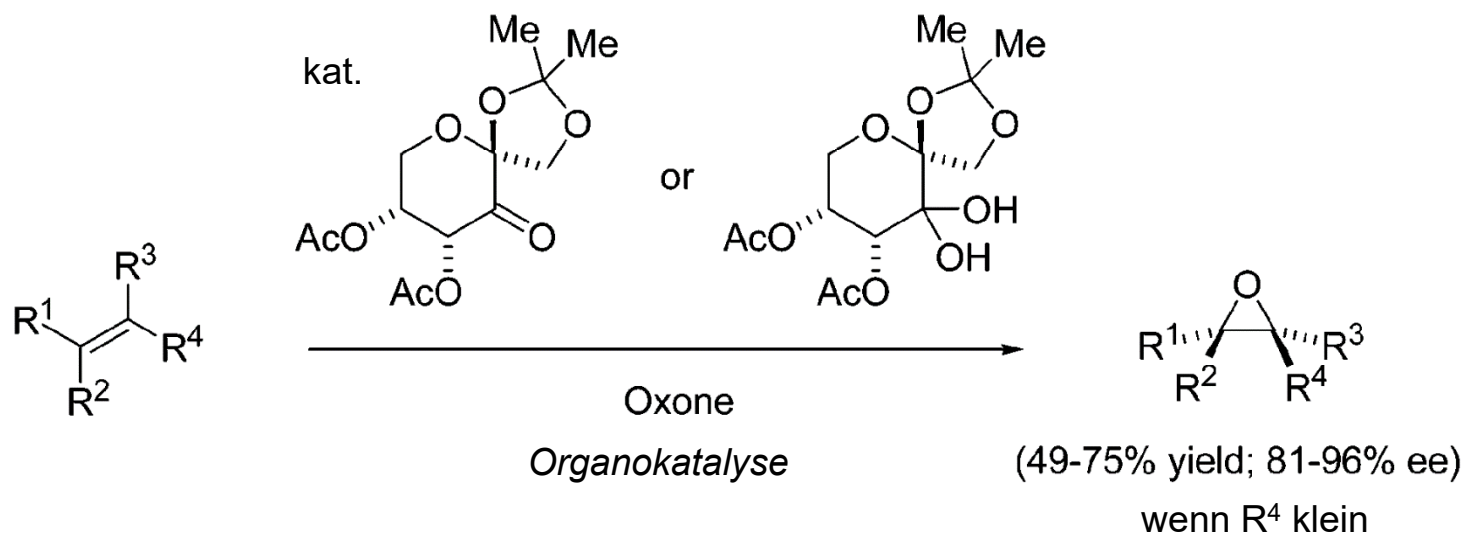
Synthese
empfindlicher
Epoxide möglich:



- elektronenreichste DB reagiert
- Diepoxid isolierbar
- diastereoselektiv

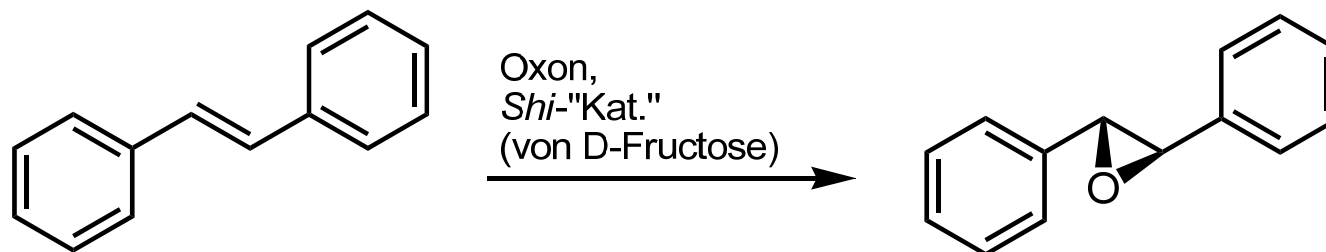
Acc. Chem. Res. **2004**, 497.

Asymmetrische Variante:
Shi-Epoxidierung (1996)

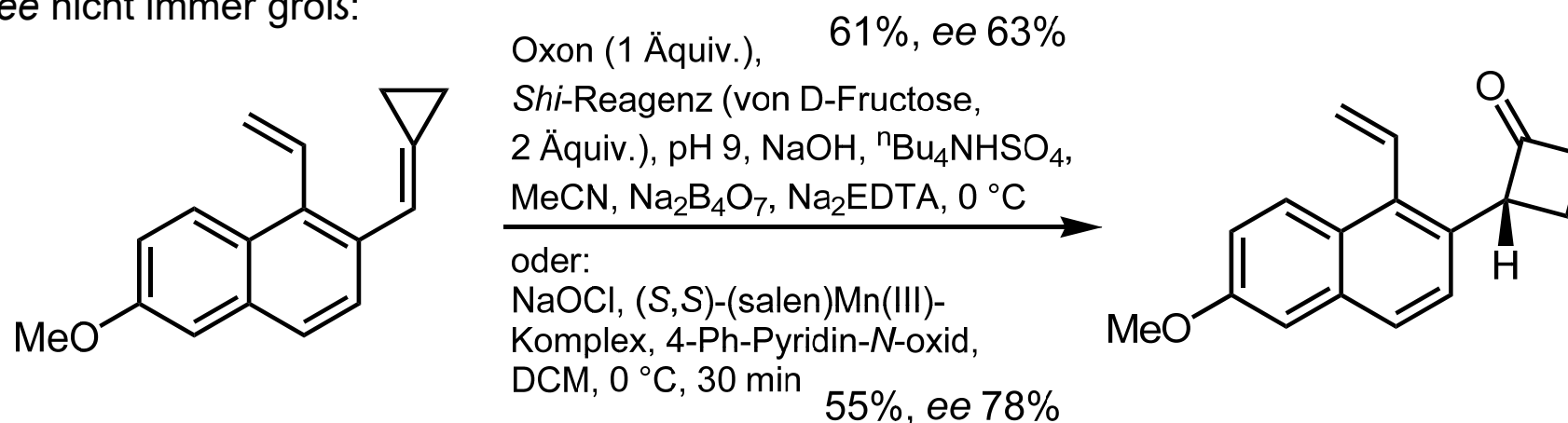


D. Stereoselektive Reaktionen - D.3 Elektrophile Addition an Alkene

z. B. Umwandlung von Stilben zum *R,R*-Epoxid:



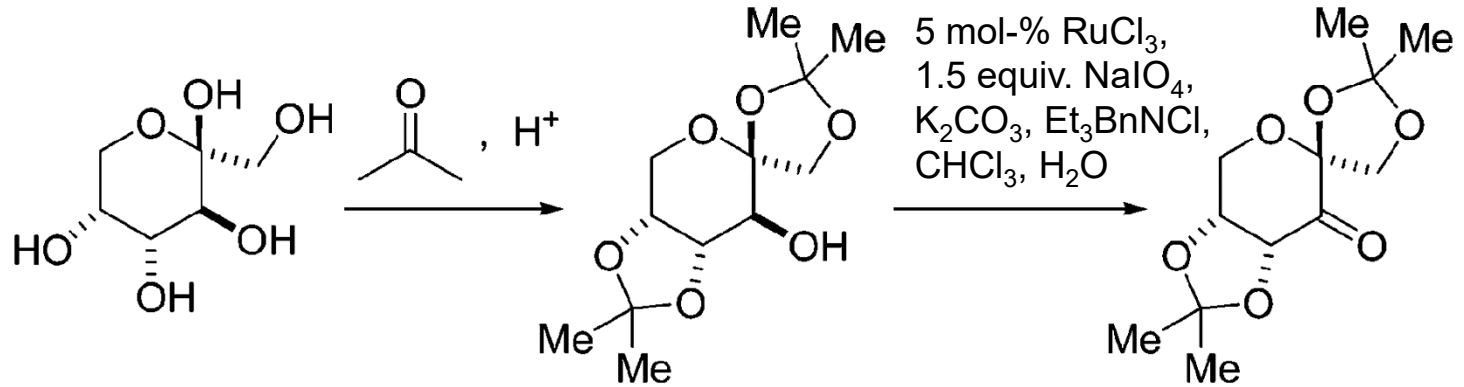
ee nicht immer groß:



Ihara et al., *JCSP1* 2000, 2629

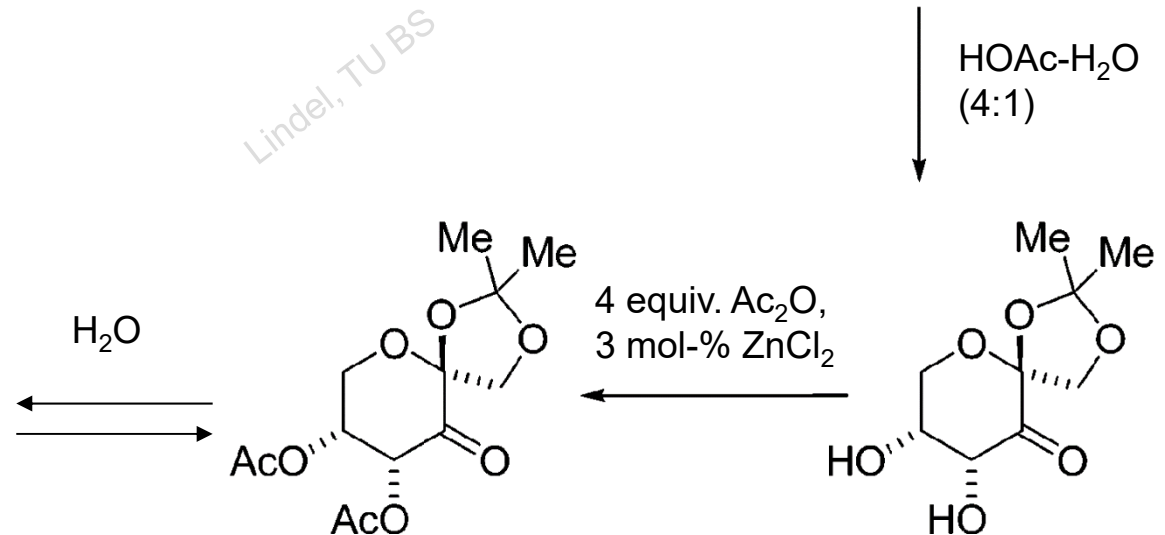
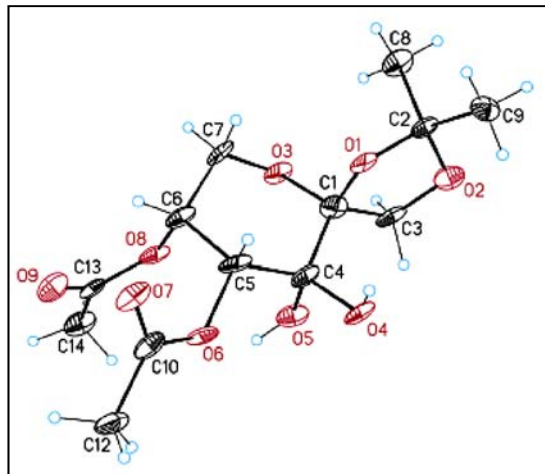
D. Stereoselektive Reaktionen - D.3 Elektrophile Addition an Alkene

Synthese des
Shi-
Reagenzes:



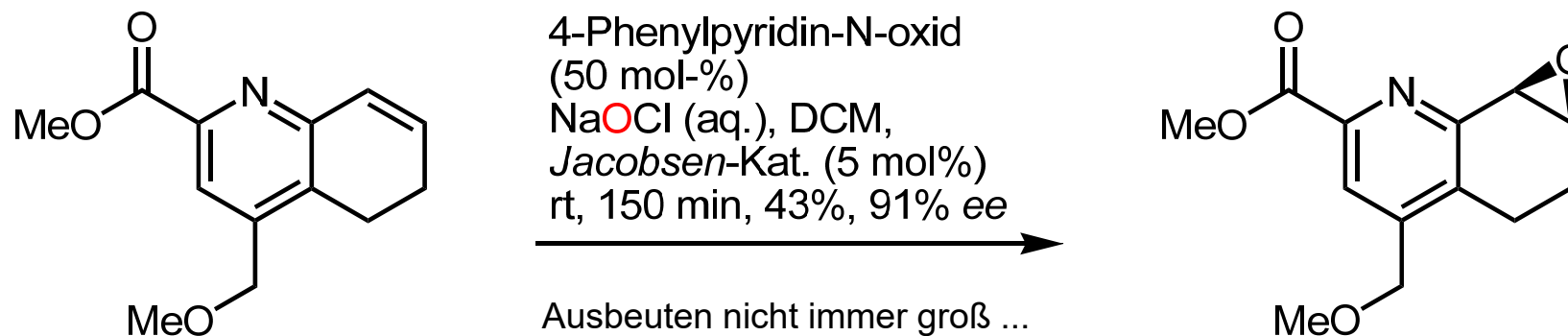
D-Fructose

Carbonylhydrat:

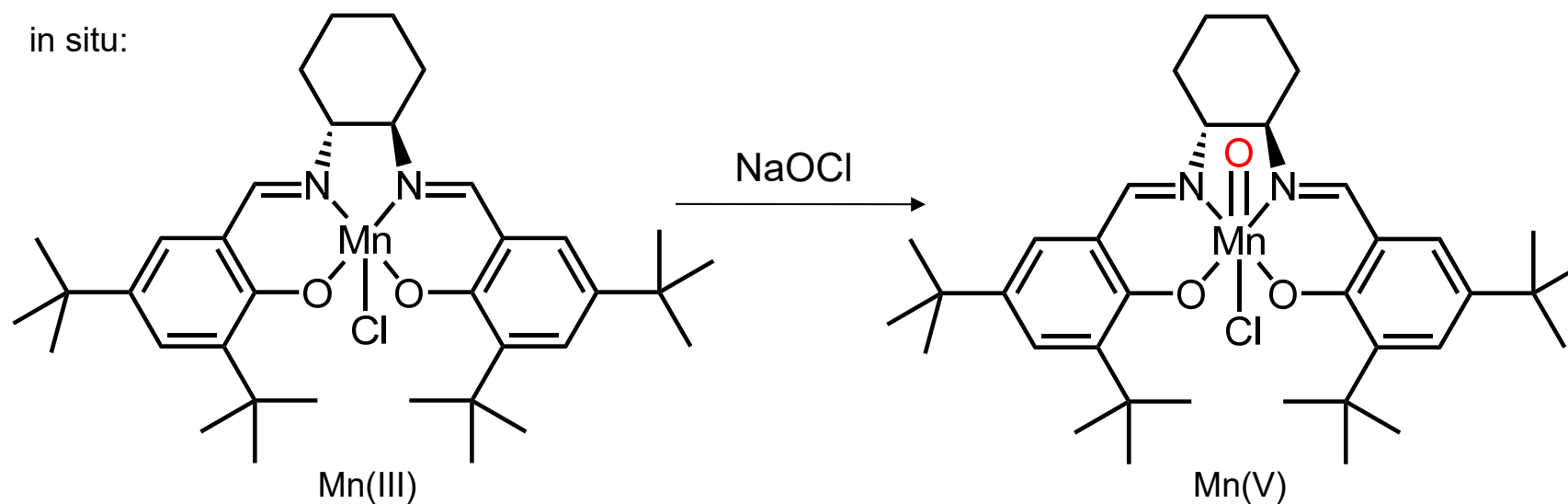


D. Stereoselektive Reaktionen - D.3 Elektrophile Addition an Alkene

Jacobsen-Katsuki-Epoxidierung

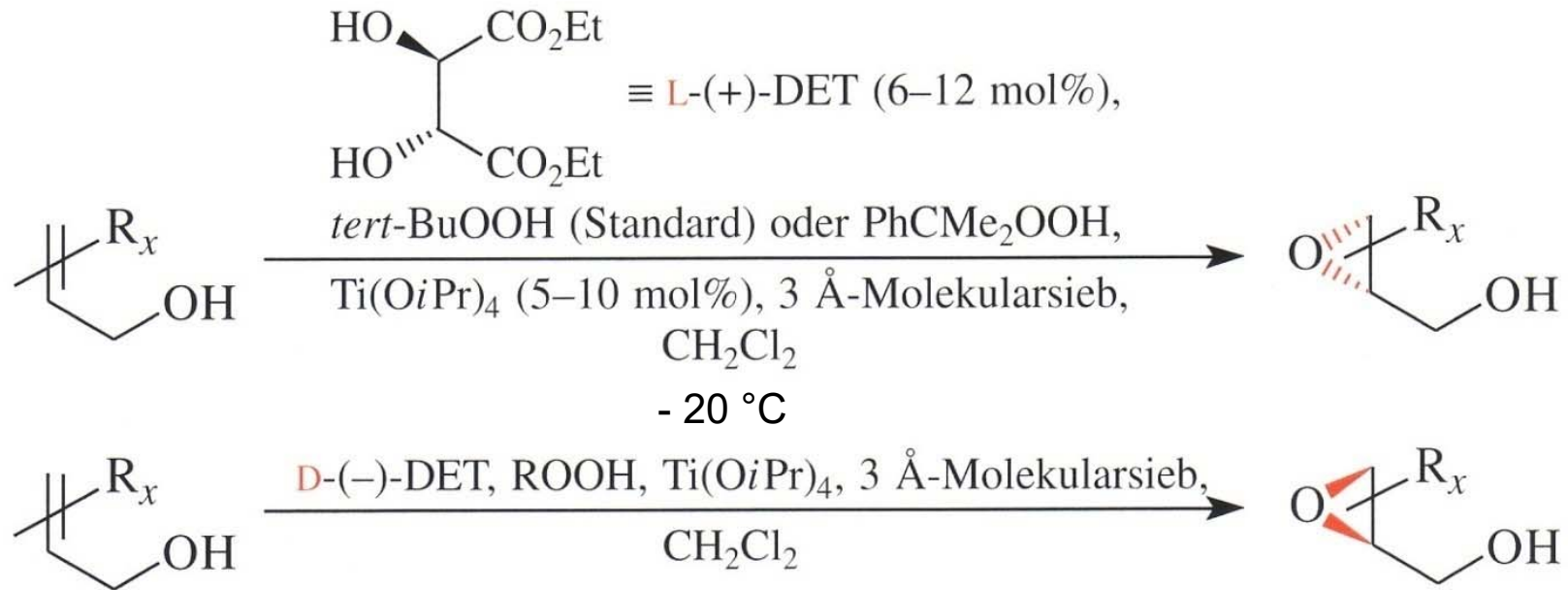


in situ:



D. Stereoselektive Reaktionen - D.3 Elektrophile Addition an Alkene

Sharpless-Epoxidierung: **enantioselektiv**



prochiraler
Allylalkohol

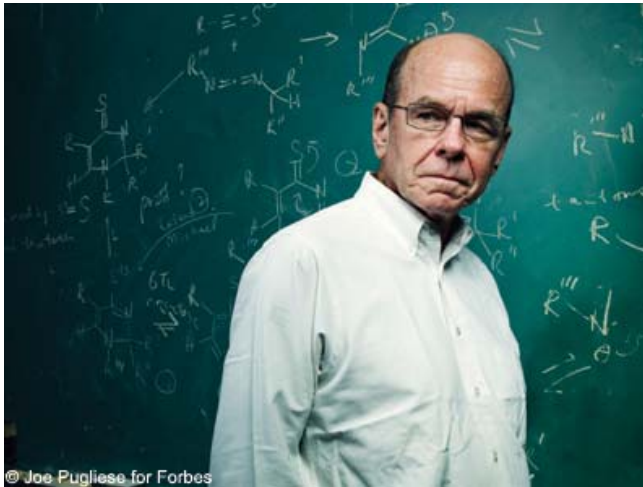
L(+)-DET => S an C2 (meist)

Ein prochirales Molekül ist in einem einzigen Schritt zu einem chiralen Molekül
desymmetrisierbar. Deskriptoren der Seiten eines trigonalen Systems: *Re* und *Si*.

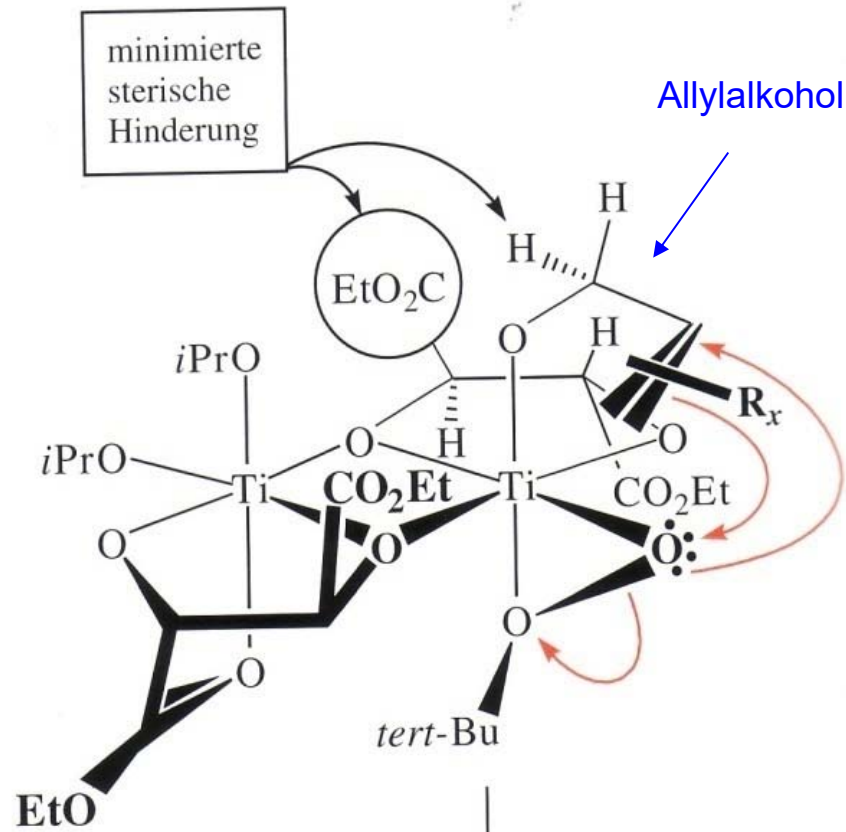
aus: Brückner, *Reaktionsmechanismen*

D. Stereoselektive Reaktionen - D.3 Elektrophile Addition an Alkene

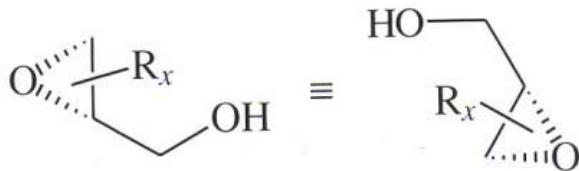
Sharpless-Epoxidierung verläuft über zweikernigen Komplex:



K. Barry Sharpless (Nobelpreis 2001)



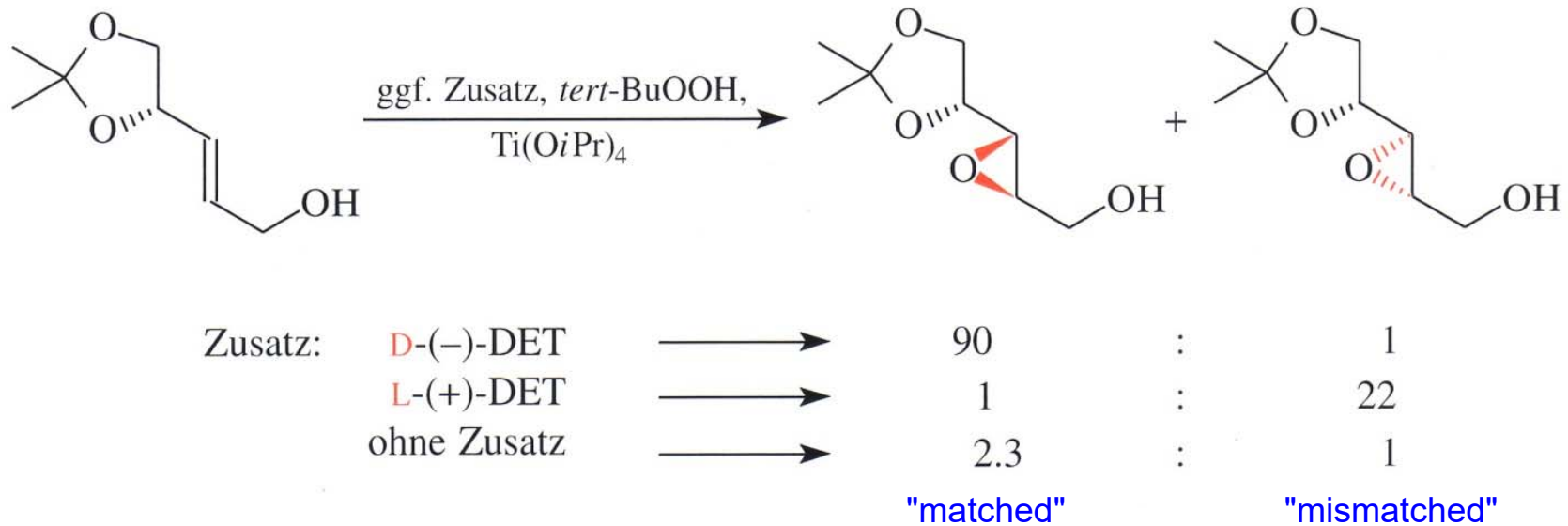
L(+)-DET => S an C2 (meist)



aus: Brückner, *Reaktionsmechanismen*

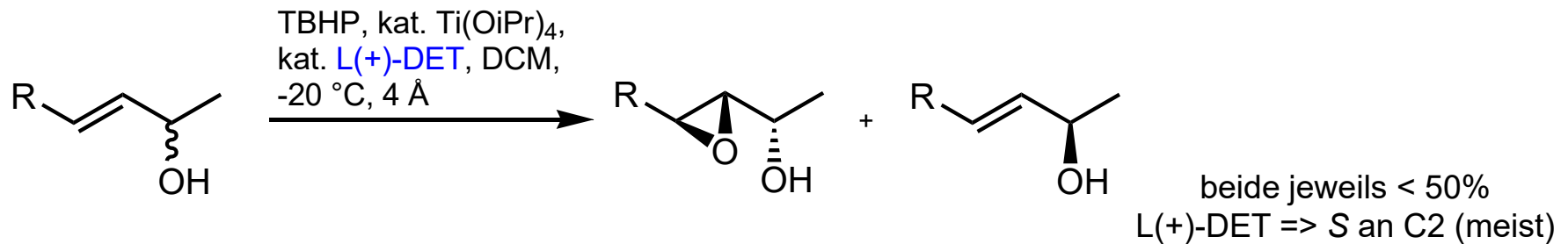
D. Stereoselektive Reaktionen - D.3 Elektrophile Addition an Alkene

Sharpless-Epoxidierung sekundärer Allylalkohole: "matched" und "mismatched"



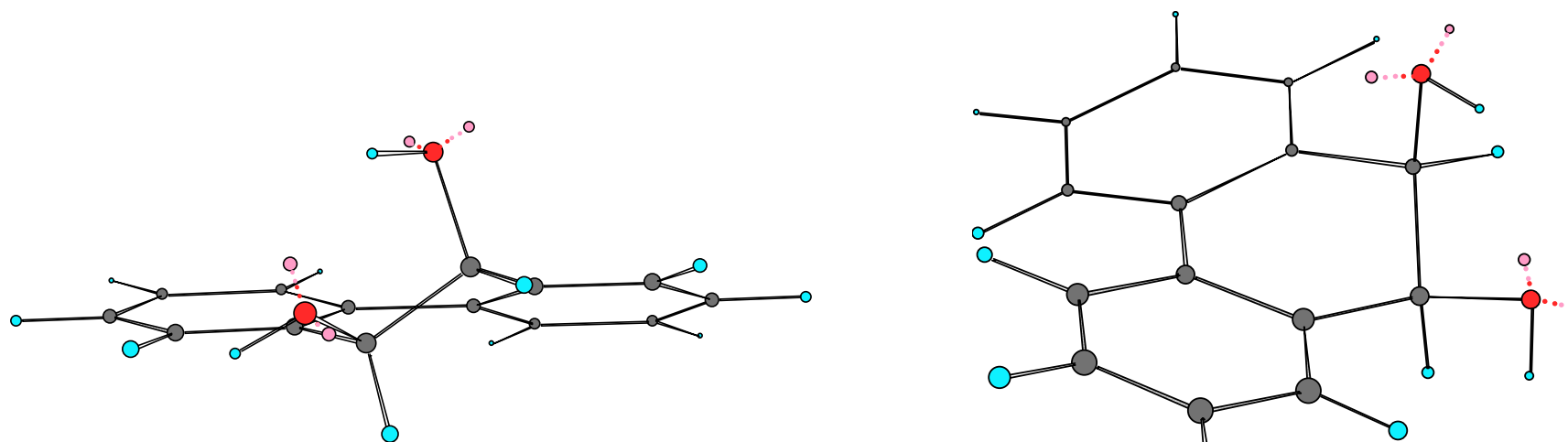
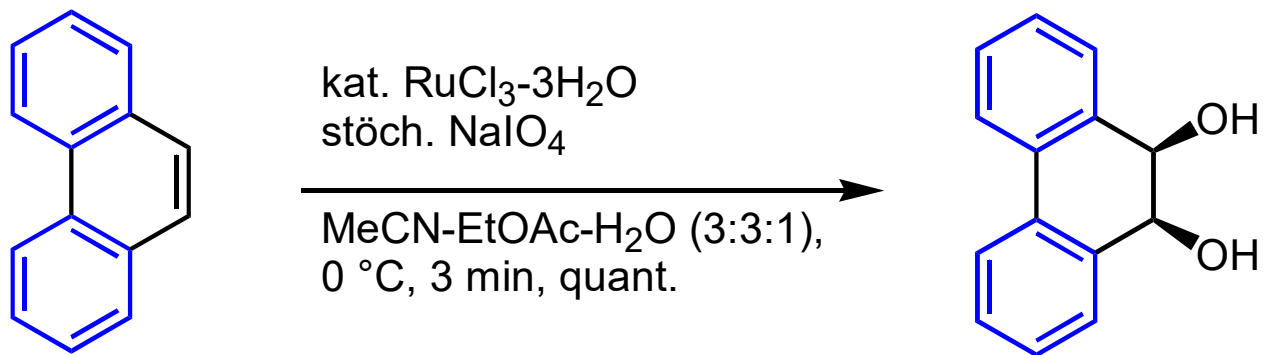
Reagenz-kontrolliert: stereochemische Information des Substrats wird nahezu "überschrieben".

Kinetische Trennung enantiomerer sekundärer Allylalkohole ("Sharpless kinetic resolution")



D. Stereoselektive Reaktionen - D.3 Elektrophile Addition an Alkene

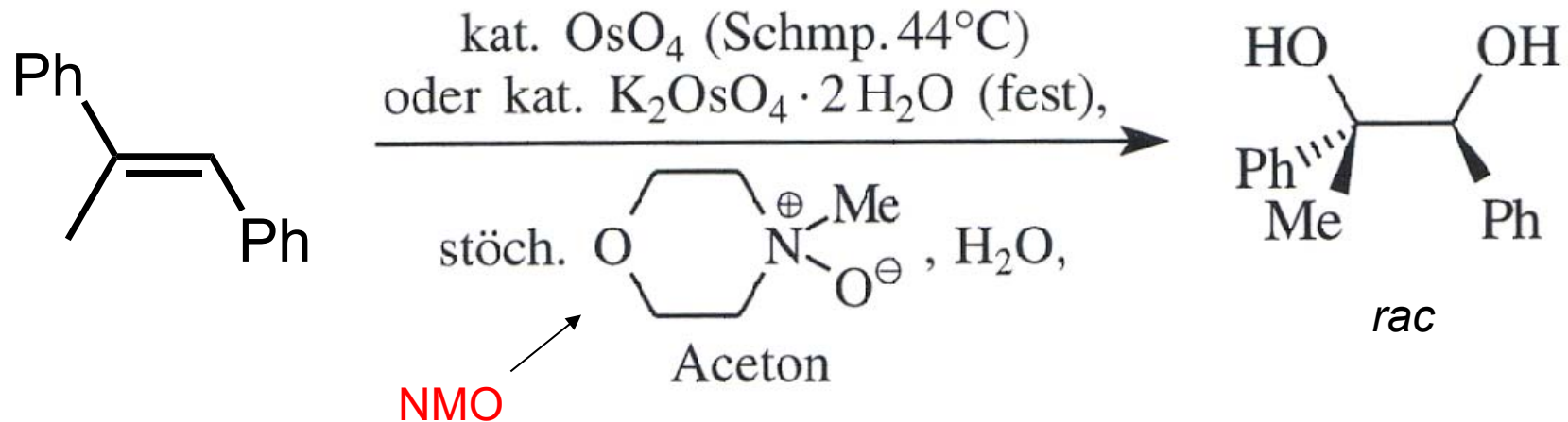
cis-Dihydroxylierung: Hydroxygruppen werden auf derselben Seite einer Doppelbindung eingeführt.



Räumliche Struktur des Produkts (Vorzugskonformation, aus 2 Perspektiven).

D. Stereoselektive Reaktionen - D.3 Elektrophile Addition an Alkene

cis-Dihydroxylierung: Hydroxygruppen werden auf derselben Seite einer Doppelbindung eingeführt.

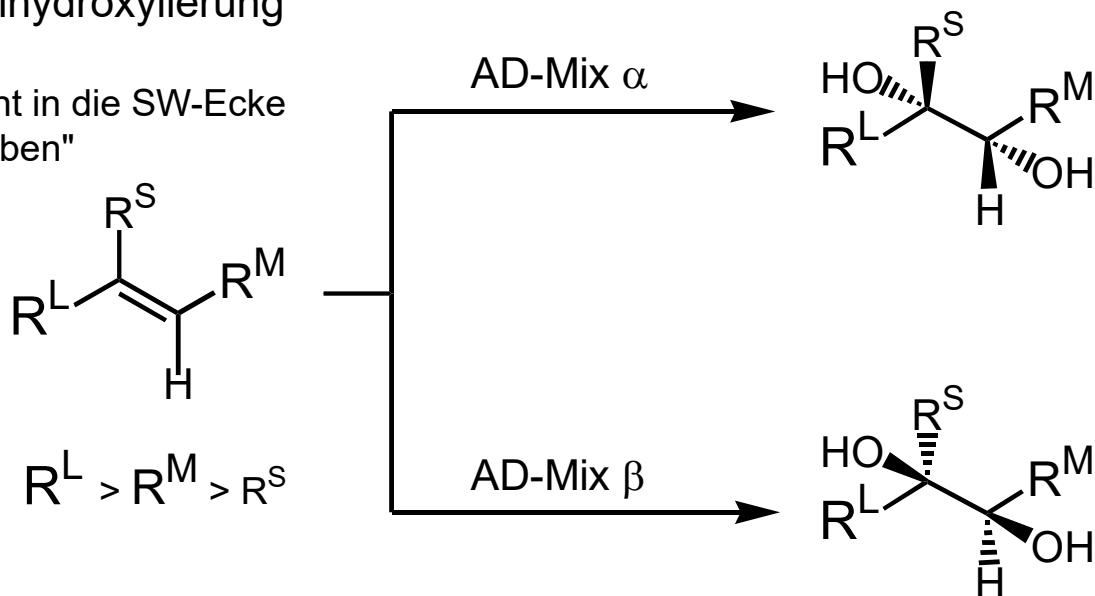


Osmiumtetroxid [giftig, flüchtig (Schmp. 42°C), teuer] muss nur in katalytischen Mengen eingesetzt werden, da $\text{Os}^{\text{VI}}\text{O}_4^{2-}$ durch ***N*-Methylmorpholinooxid** reoxidiert wird!

D. Stereoselektive Reaktionen - D.3 Elektrophile Addition an Alkene

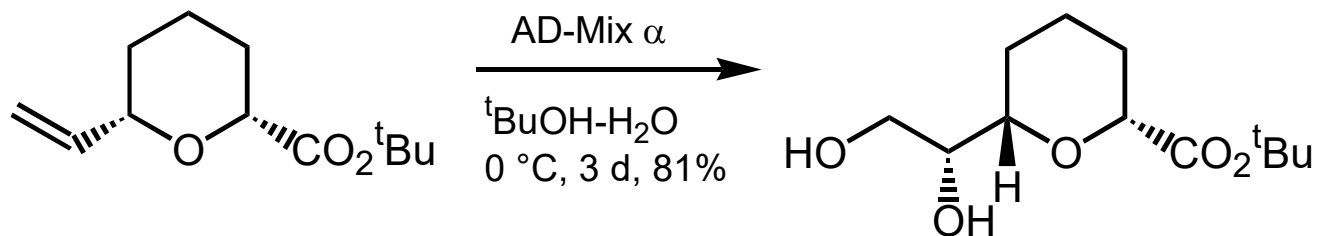
Sharpless-cis-Dihydroxylierung

"größter Substituent in die SW-Ecke
=> AD-Mix β von oben"



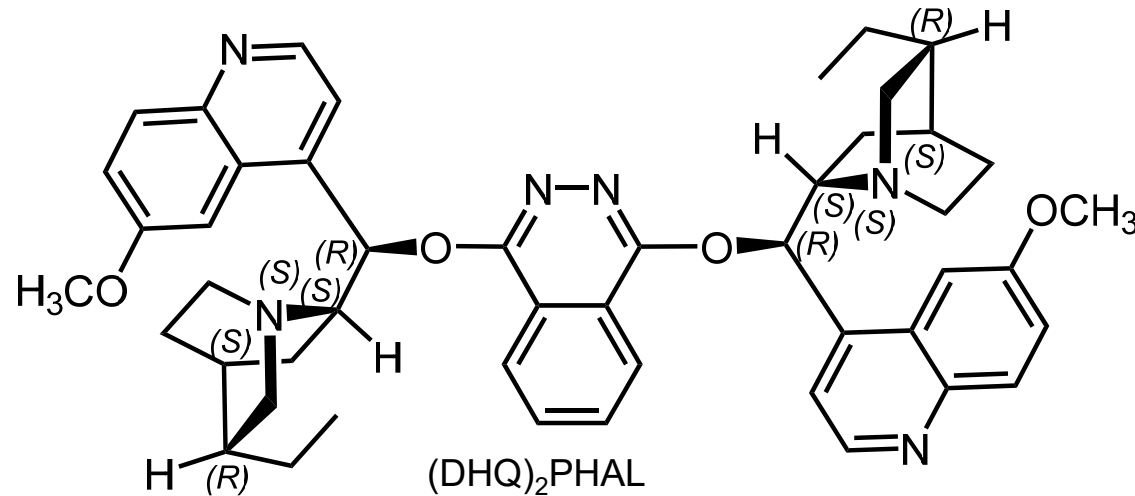
AD-Mix α : 1 mol-% $K_2OsO_2(OH)_4$, 2 Äquiv. $K_3Fe(CN)_6$, 5 mol-% $(DHQ)_2PHAL$

AD-Mix β : 1 mol-% $K_2OsO_2(OH)_4$, 2 Äquiv. $K_3Fe(CN)_6$, 5 mol-% $(DHQD)_2PHAL$

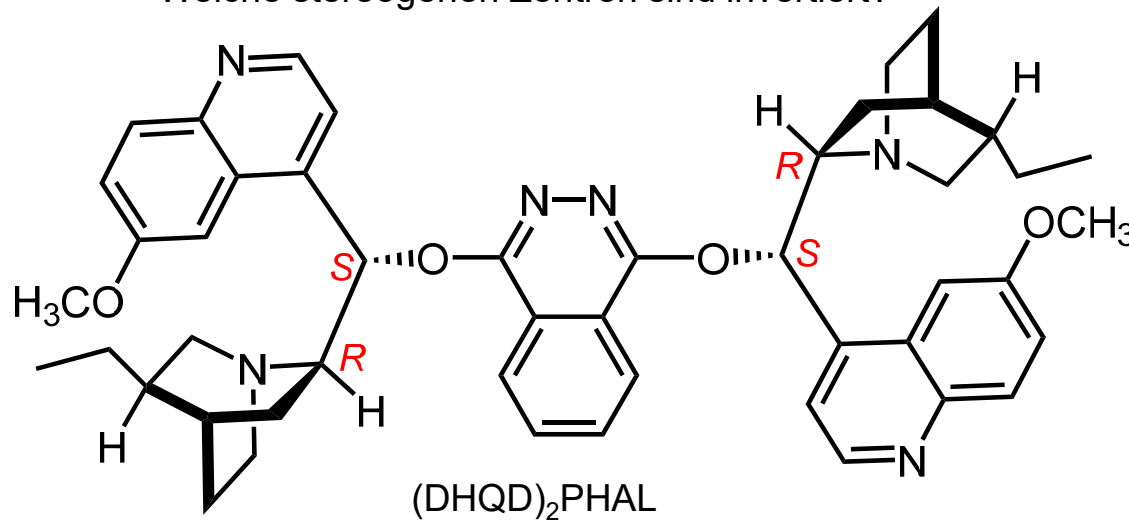


D. Stereoselektive Reaktionen - D.3 Elektrophile Addition an Alkene

Sharpless-*cis*-Dihydroxylierung: chirale Liganden für OsO₄



Welche stereogenen Zentren sind invertiert?



Formulieren Sie den Mechanismus der nicht enantioselektiven *cis*-Hydroxylierung mit OsO₄!

DHQ: dihydroquinine

IUPAC says:
1,4-bis((*R*)-((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-ethylquinuclidin-2-yl)(6-methoxyquinolin-4-yl)methoxy)phthalazine

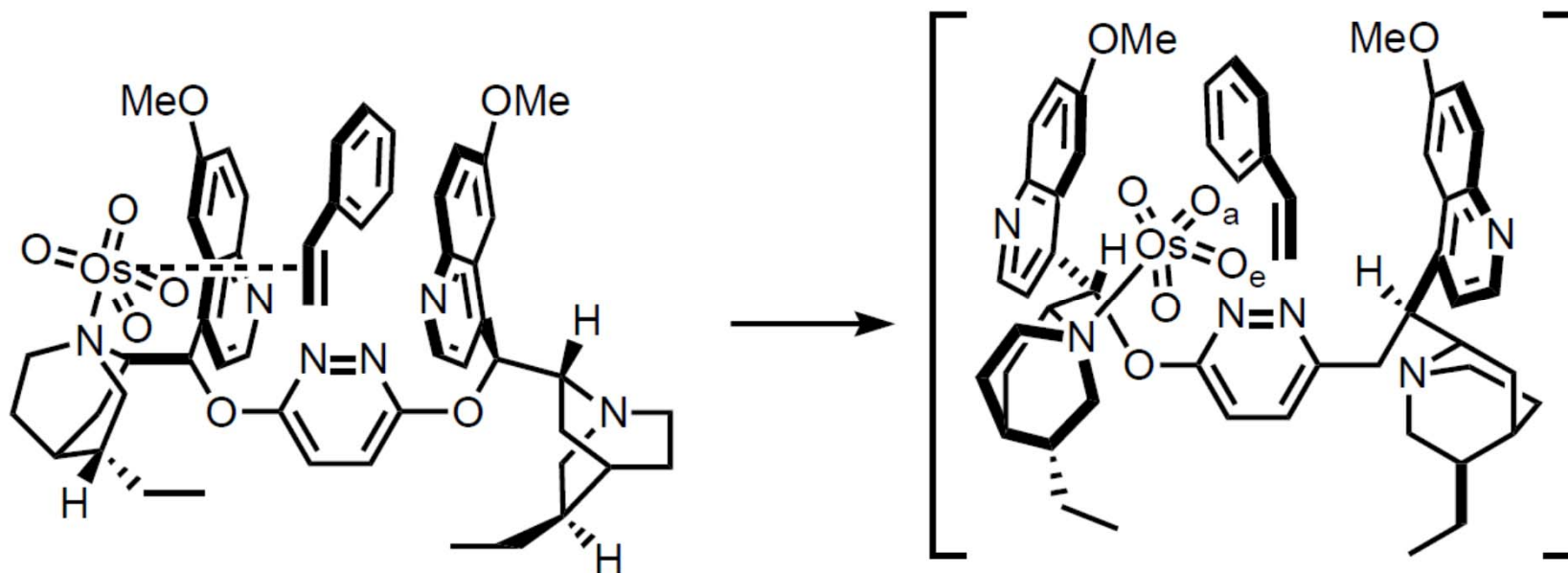
ChemBioDraw says:
nothing

DHQD: dihydroquinidine

D. Stereoselektive Reaktionen - D.3 Elektrophile Addition an Alkene

Sharpless-cis-Dihydroxylierung: chirale Liganden für OsO_4

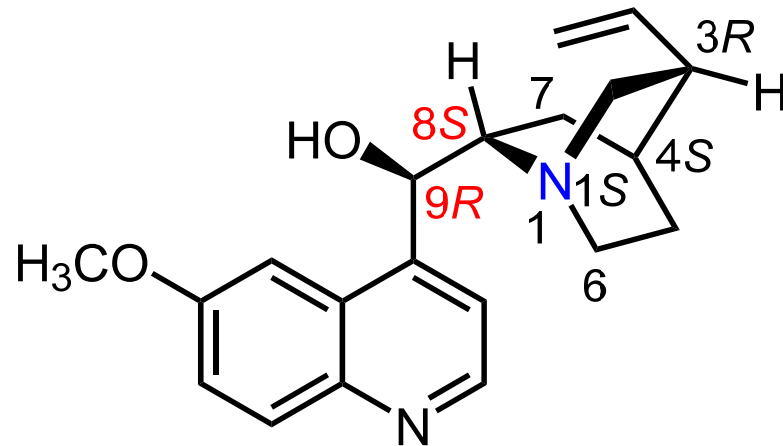
z. B. ein Pyrazin-basierter Bisdihydrochinidin-Katalysator
(Corey et al., *Org. Lett.* **2003**, 3455):



U-förmige Bindungstasche, Angriff von der *Re*-Seite

D. Stereoselektive Reaktionen - D.3 Elektrophile Addition an Alkene

Sharpless-cis-Dihydroxylierung: chirale Liganden für OsO₄



(-)-Chinin (engl. quinine; Analogon ohne Methoxygruppe:
(-)-Cinchonidin)

aus der Rinde subtropischer Bäume der Gattungen *Cinchona* und *Remija*, isoliert 1820 von Pelletier und Caventou, Konstitutionsbeweis durch Totalsynthese (Woodward, Doering 1944).

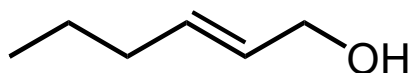
Hemmung des Wachstums der ungeschlechtlichen Formen des Malaria-Erregers *Plasmodium falciparum*.

(+)-Chinidin: **8R,9S-Diastereomer von Chinin** (Analogon ohne Methoxygruppe: (+)-Cinchonin).

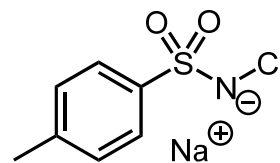


D. Stereoselektive Reaktionen - D.3 Elektrophile Addition an Alkene

Aziridinerung,
nicht stereoselektiv



Chloramin T

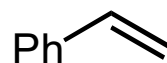
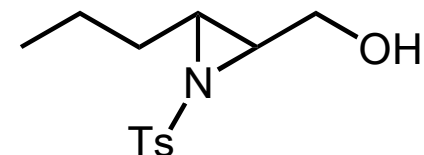


TsNCINa, MeCN, 25 °C

10 mol-% PhN(CH₃)₃Br₃

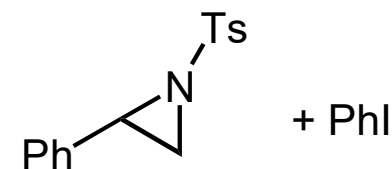
97 %

via Bromonium-Ion

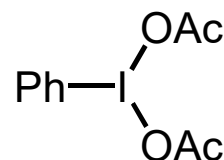
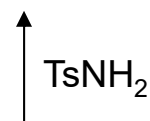


PhI=NTs, MeCN, 25 °C

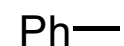
5 mol-% Cu(OTf)₂



(N-Tosylimino)phenyliodinan

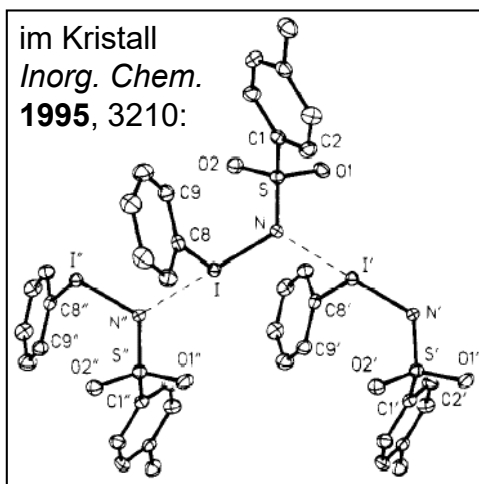


H₂O₂, Ac₂O



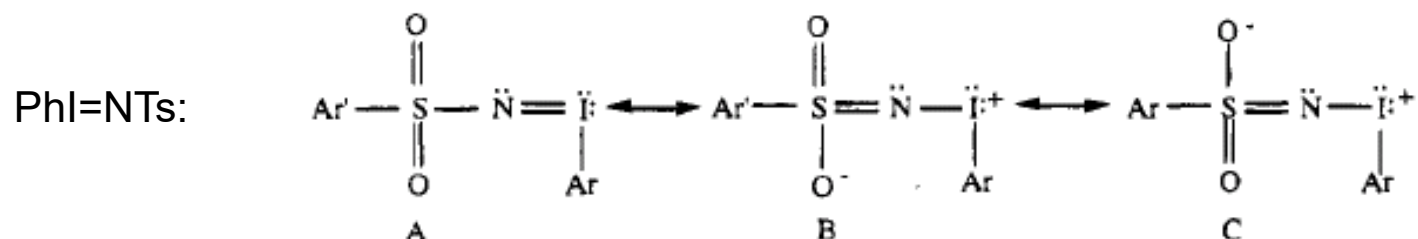
Evans et al., *JOC* **1991**, 6744;
JACS **1994**, 2742;
Dodd et al., *Synlett* **2003**, 1571.

Fe(III)-, Mn(III)-katalysiert:
Mansuy et al. *JCSCC* **1984**, 1161.

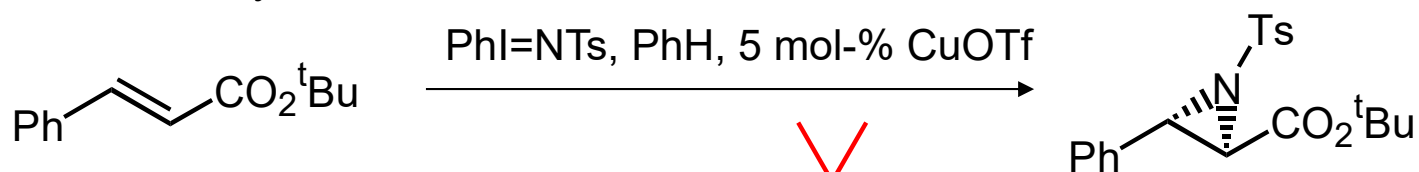


D. Stereoselektive Reaktionen - D.3 Elektrophile Addition an Alkene

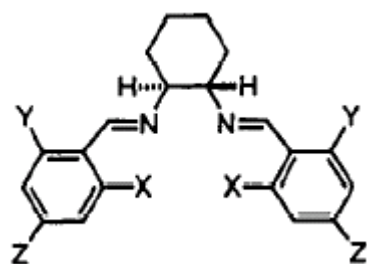
Aziridinierung, stereoselektiv



enantioselektiv katalysiert:

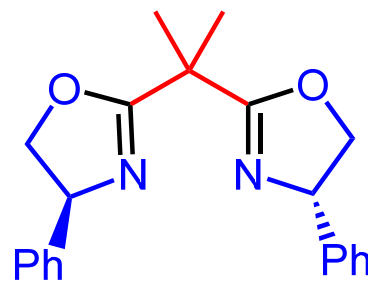


oder:



- 3: X = Y = Z = H
- 4: X = F, Y = Z = H
- 5: X = Cl, Y = Z = H
- 6: X = Br, Y = Z = H
- 7: X = Y = H, Z = Br
- 8: X = Y = Cl, Z = H
- 9: X = Y = Z = CH₃

6 mol-%

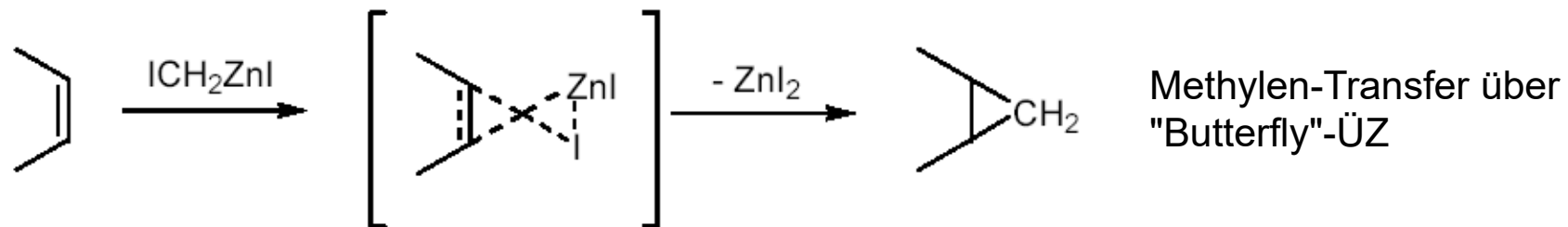


Bisoxazolin-Cu-Komplexe:
Evans et al., *JACS* **1993**, 5328.

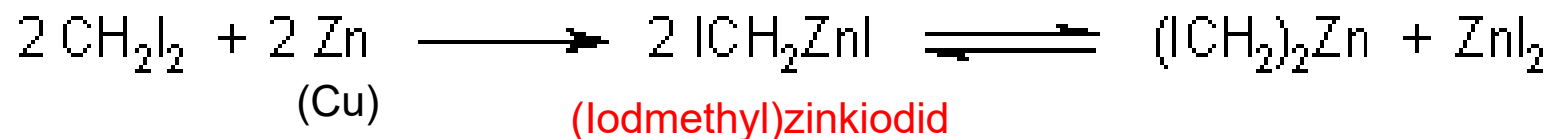
Salen-Cu-Komplexe:
Jacobsen et al., *JACS* **1993**, 5326.

D. Stereoselektive Reaktionen - D.3 Elektrophile Addition an Alkene

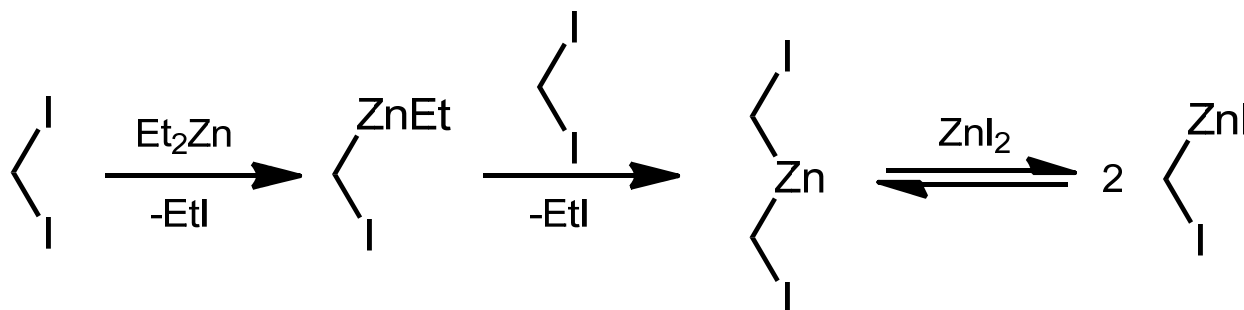
Stereospezifische *Simmons-Smith*-Cyclopropanierung über ein **Zink-Carbenoid** (1958):



in situ-Bildung des Reagenzes aus Zn-Cu-Paar und Diiodmethan:

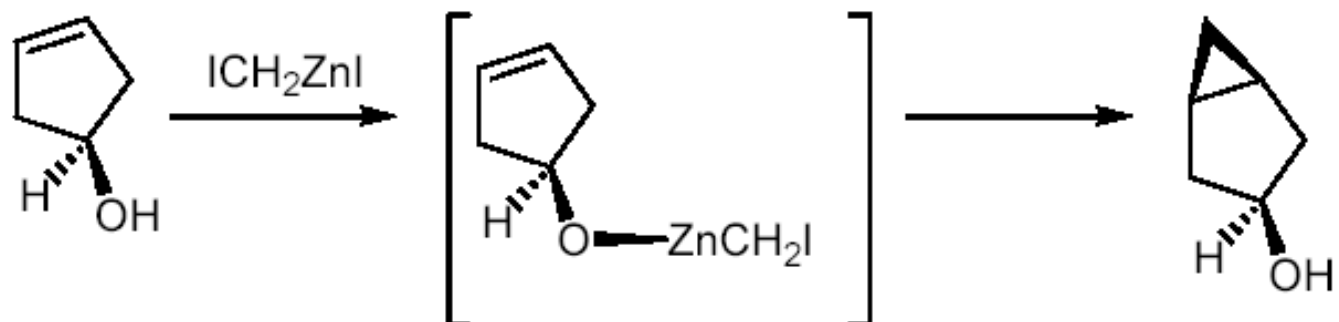


aus Et_2Zn und Diiodmethan (Furukawa, größere Solvensbreite):

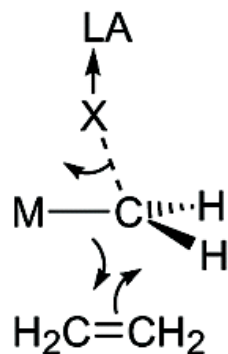


D. Stereoselektive Reaktionen - D.3 Elektrophile Addition an Alkene

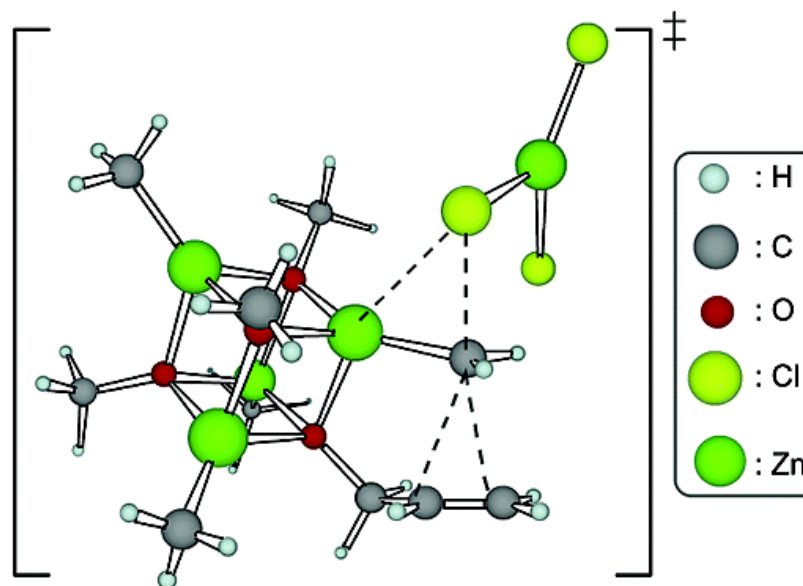
Diastereoselektive *Simmons-Smith*-Cyclopropanierung:



•leaving group activation
by Lewis Acid



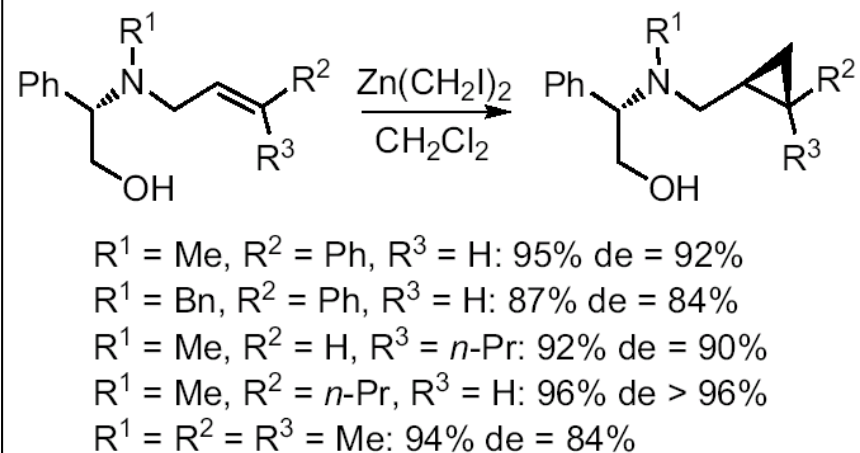
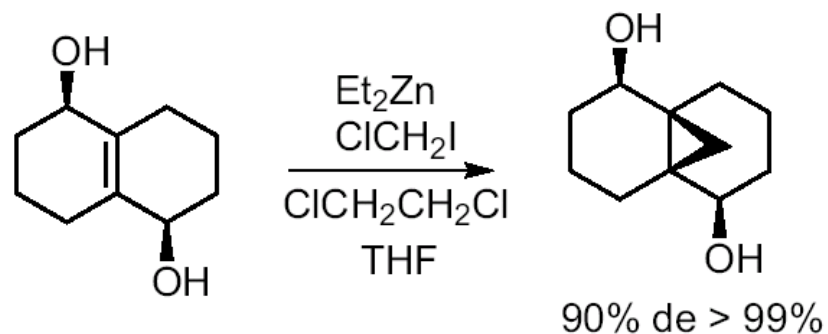
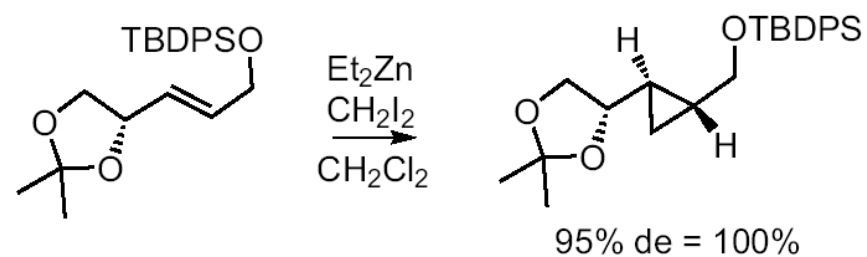
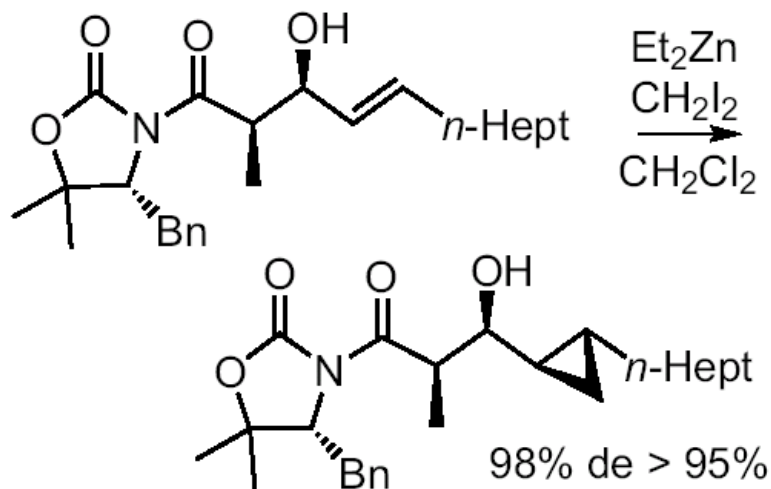
•nucleophilic attack
on carbenoid carbon



berechnet für Chlor
anstelle von Iod

Quantumchemische Berechnungen: Nakamura et al., *JACS* **2003**, 2341

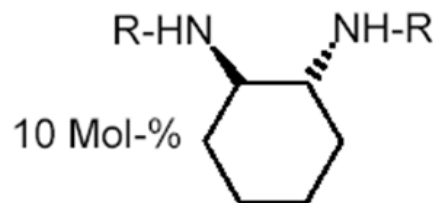
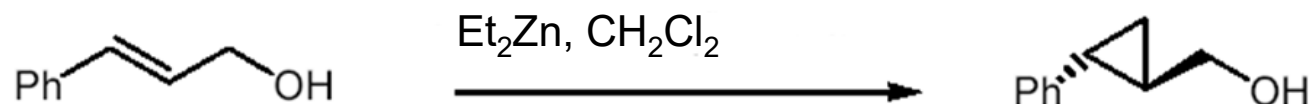
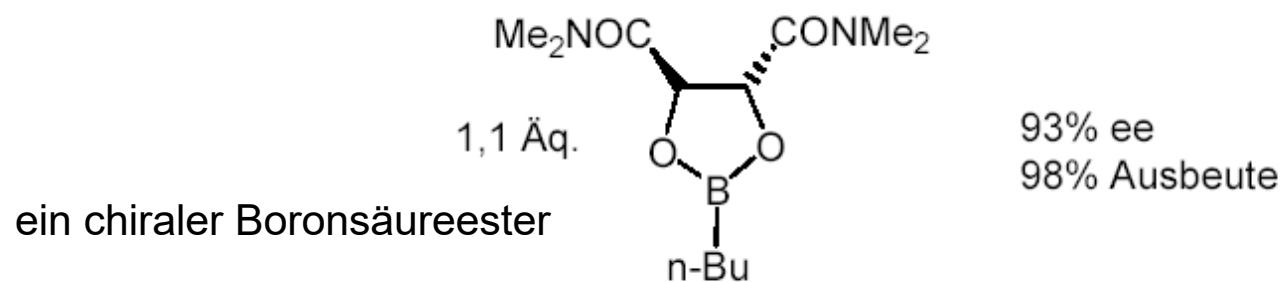
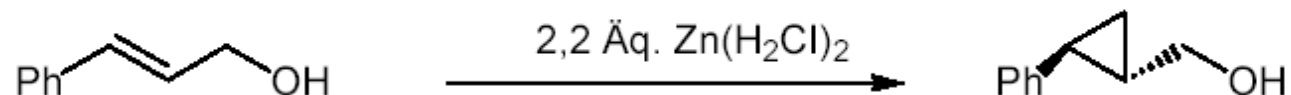
D. Stereoselektive Reaktionen - D.3 Elektrophile Addition an Alkene



Review: H. Pellissier, *Tetrahedron* **2008**, 64, 7041.

D. Stereoselektive Reaktionen - D.3 Elektrophile Addition an Alkene

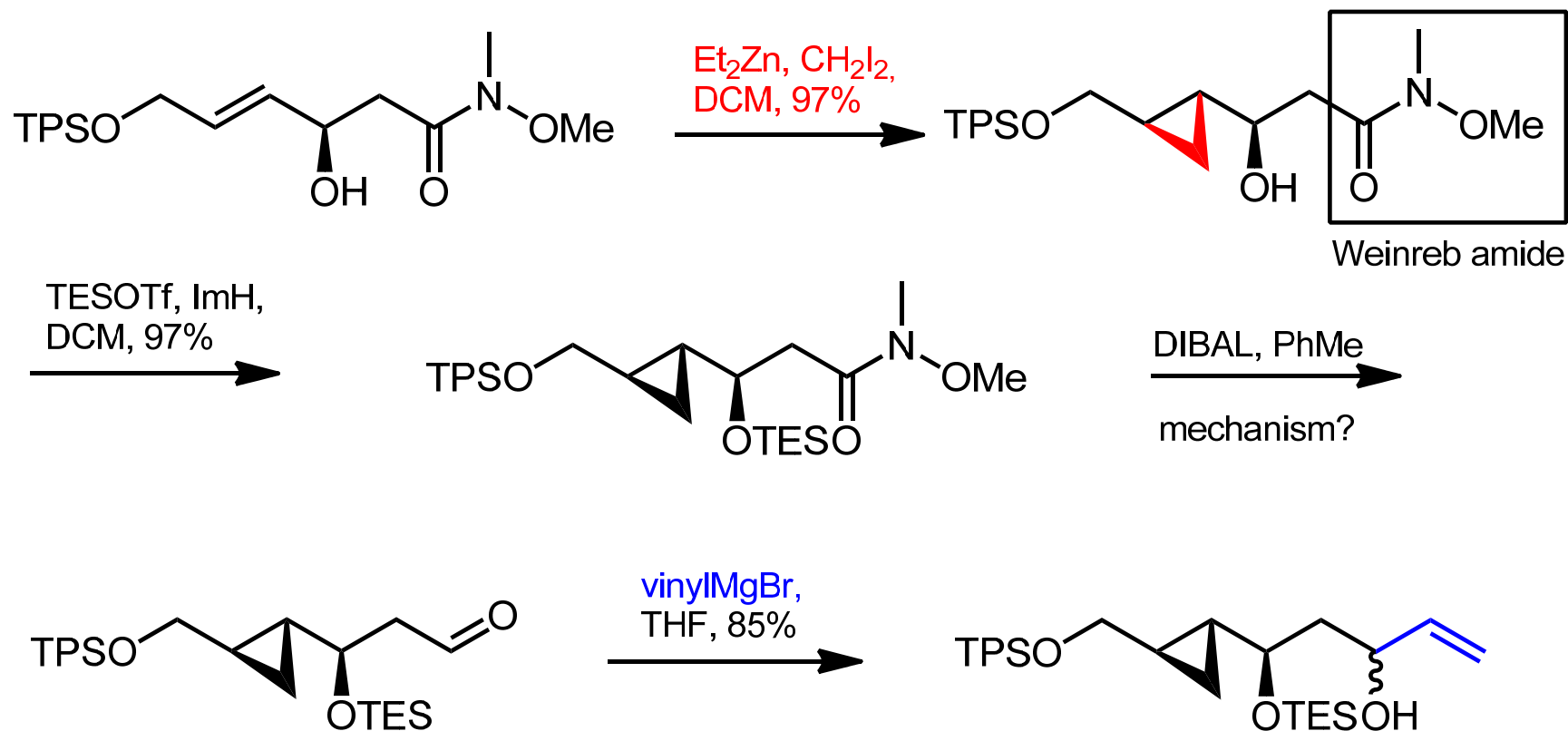
Enantioselective *Simmons-Smith*-Cyclopropanierung von Allylalkoholen mit chiralen Lewis-Säuren



82% ee, 76% Ausb. (R=Ns)

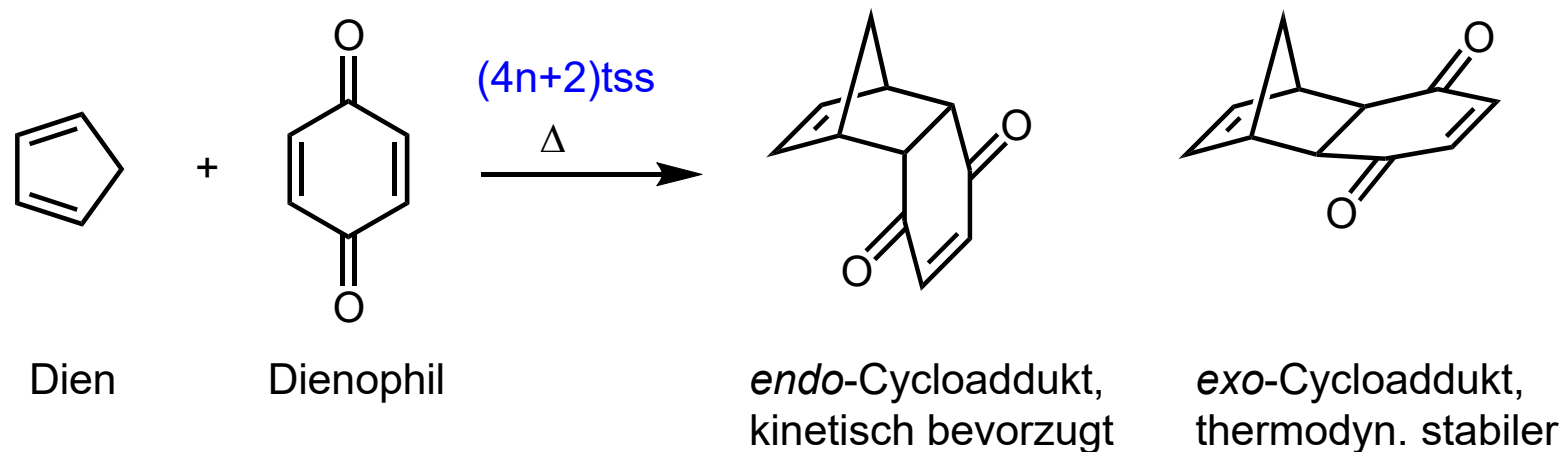
D. Stereoselektive Reaktionen - D.3 Elektrophile Addition an Alkene

Diastereoselektive *Simmons-Smith*-Reaktion und nicht-diastereoselektive *Grignard*-Reaktion (J. D. White, *JOC* 2008):



D. Stereoselektive Reaktionen - D.4 Perizyklische Reaktionen

[4+2]-Cycloaddition (*Diels-Alder-Reaktion*)



Als Folge der Stabilisierung d. *endo*-ÜZ durch Orbital-WW entsteht bevorzugt das *endo*-Produkt (*Alder-Regel*).



Otto *Diels* (1876-1954)

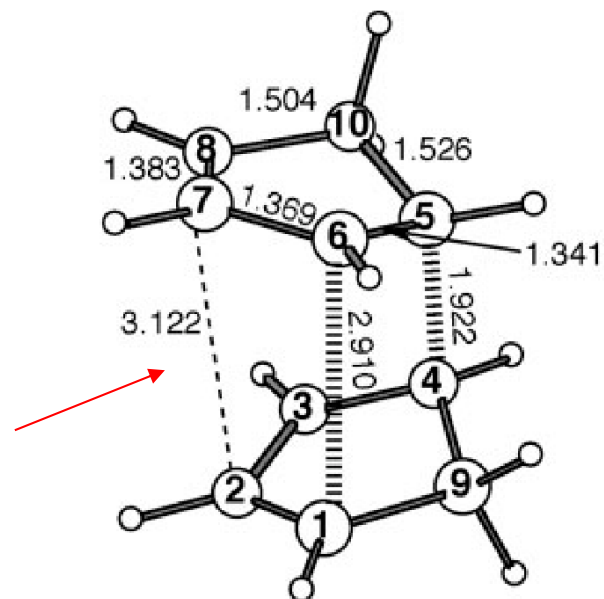
Kurt *Alder* (1902-1958)

Nobelpreis für Chemie 1950



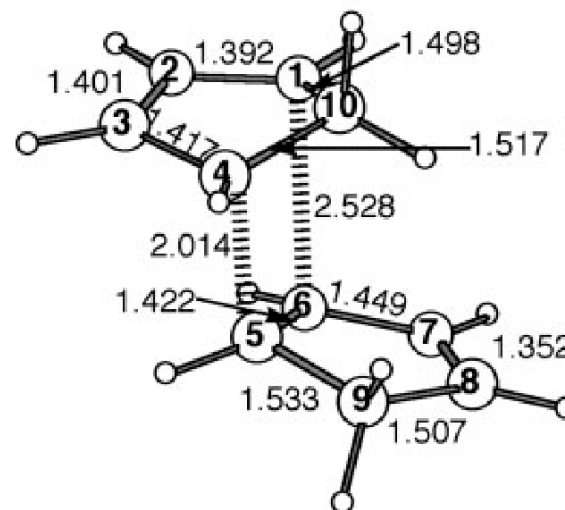
D. Stereoselektive Reaktionen - D.4 Perizyklische Reaktionen

endo- und *exo*-ÜZ bei der Dimerisierung von Cyclopentadien:



TS(CPD₂)_{endo} (C₂)

um 14.2 kJ/mol
stabiler als:



TS(CPD₂)_{exo} (C₁)

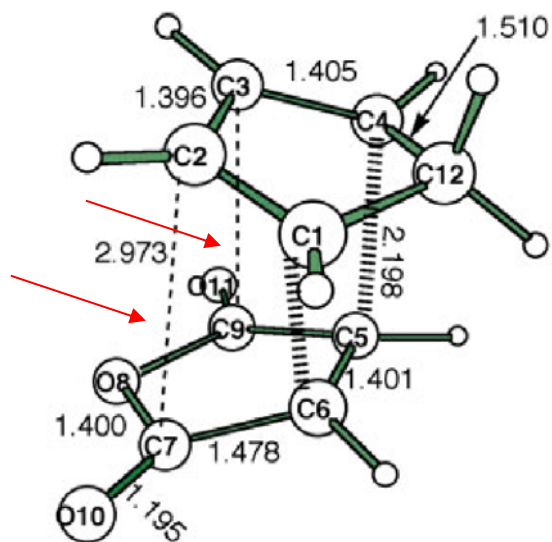
Als Folge der Stabilisierung d. *endo*-ÜZ durch **sekundäre Orbital-WW** entsteht bevorzugt das *endo*-Produkt.

Dimerisierung von Cyclopentadien in der Flasche. Rückreaktion oberhalb von 100 °C!

Schleyer, Houk, Herges, et al., *J. Comput. Chem.* **2007**, 28, 344-361.

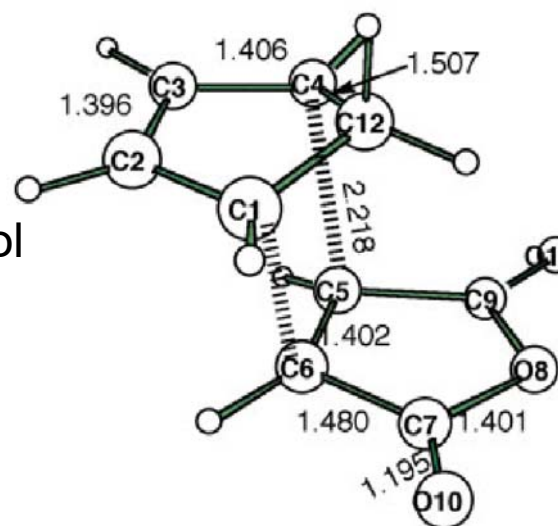
D. Stereoselektive Reaktionen - D.4 Perizyklische Reaktionen

endo- und *exo*-ÜZ bei der Reaktion von Cyclopentadien mit Maleinsäureanhydrid:



TS(CPD malanhyd)_{endo} (C_s)

um 5.4 kJ/mol
stabiler als:



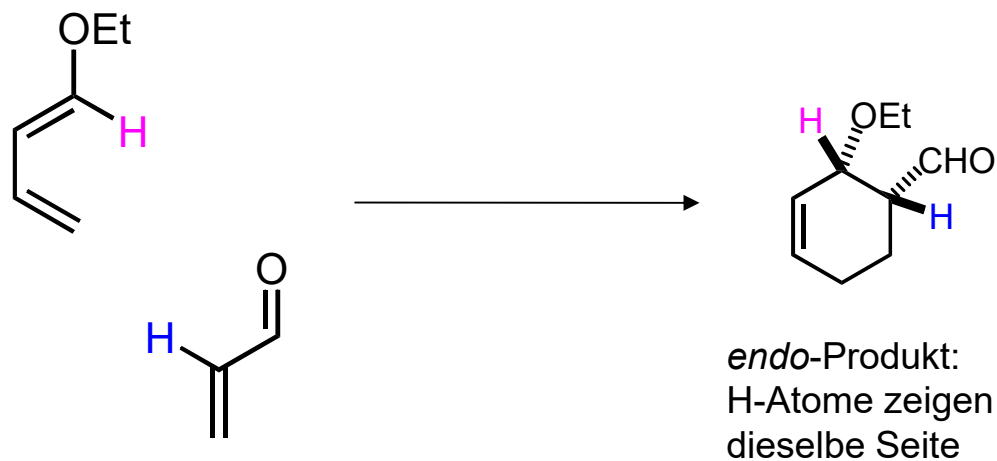
TS(CPD malanhyd)_{exo} (C_s)

Als Folge der Stabilisierung d. *endo*-ÜZ durch **sekundäre Orbital-WW** entsteht bevorzugt das *endo*-Produkt.

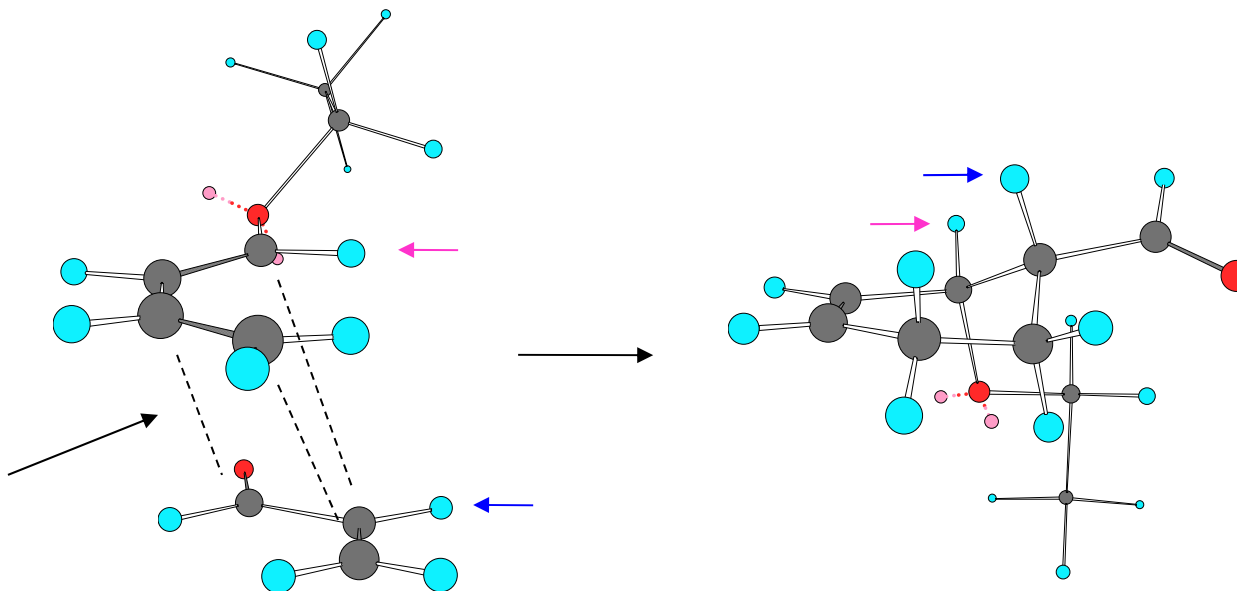
Schleyer, Houk, Herges, et al., *J. Comput. Chem.* **2007**, 28, 344-361.

D. Stereoselektive Reaktionen - D.4 Perizyklische Reaktionen

Diels-Alder-Reaktionen:
endo-selektiv

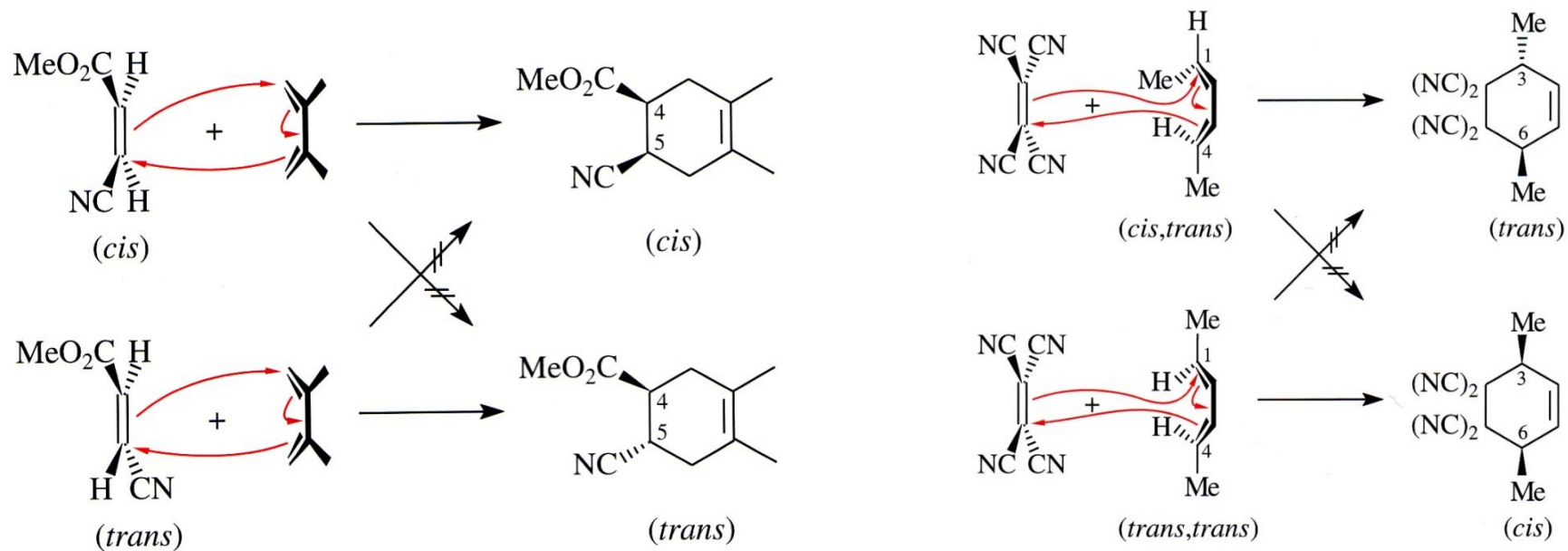


Ursache:
"sekundäre MO-WW"



D. Stereoselektive Reaktionen - D.4 Perizyklische Reaktionen

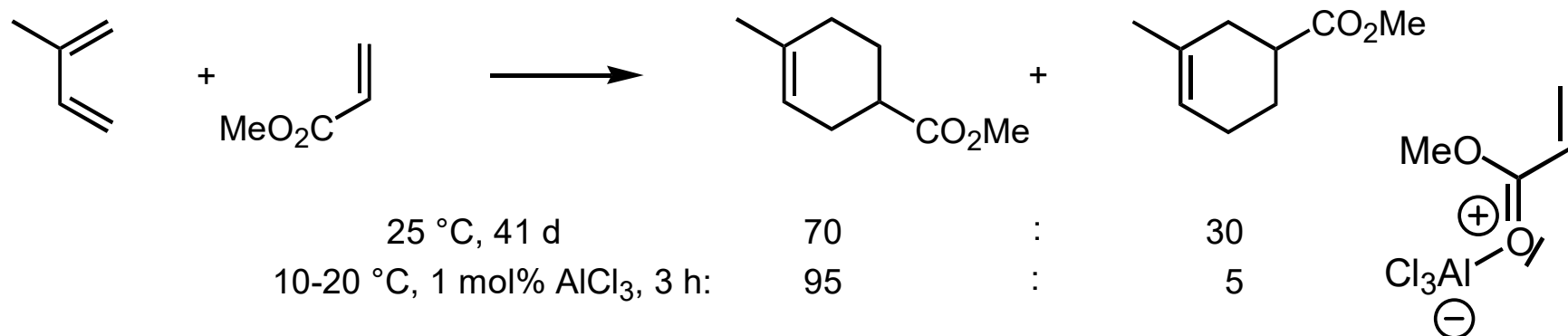
Diels-Alder-Reaktionen: stereospezifisch



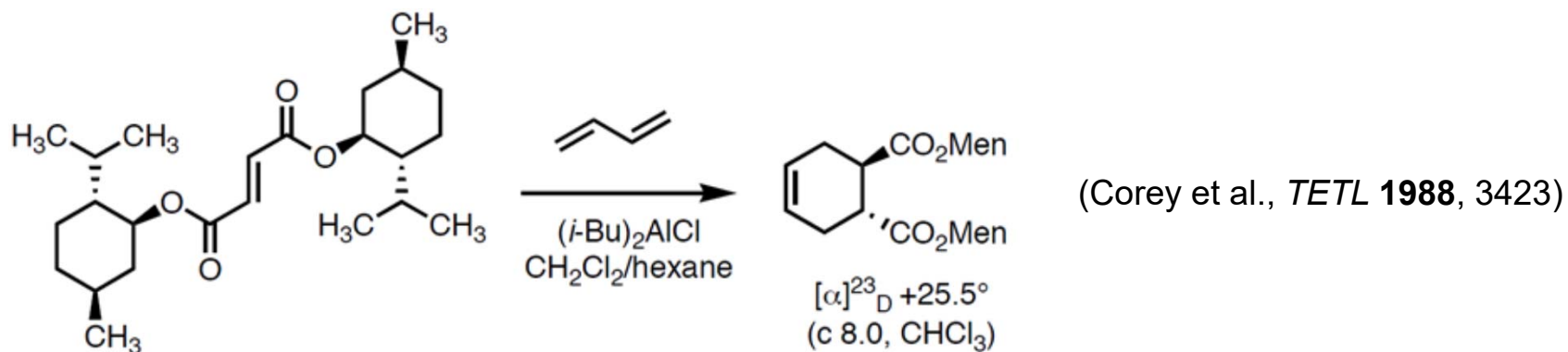
aus: Brückner, *Reaktionsmechanismen*

D. Stereoselektive Reaktionen - D.4 Perizyklische Reaktionen

Lewis-Säuren katalysieren die DAR durch **Absenkung des LUMOs des Dienophils**:

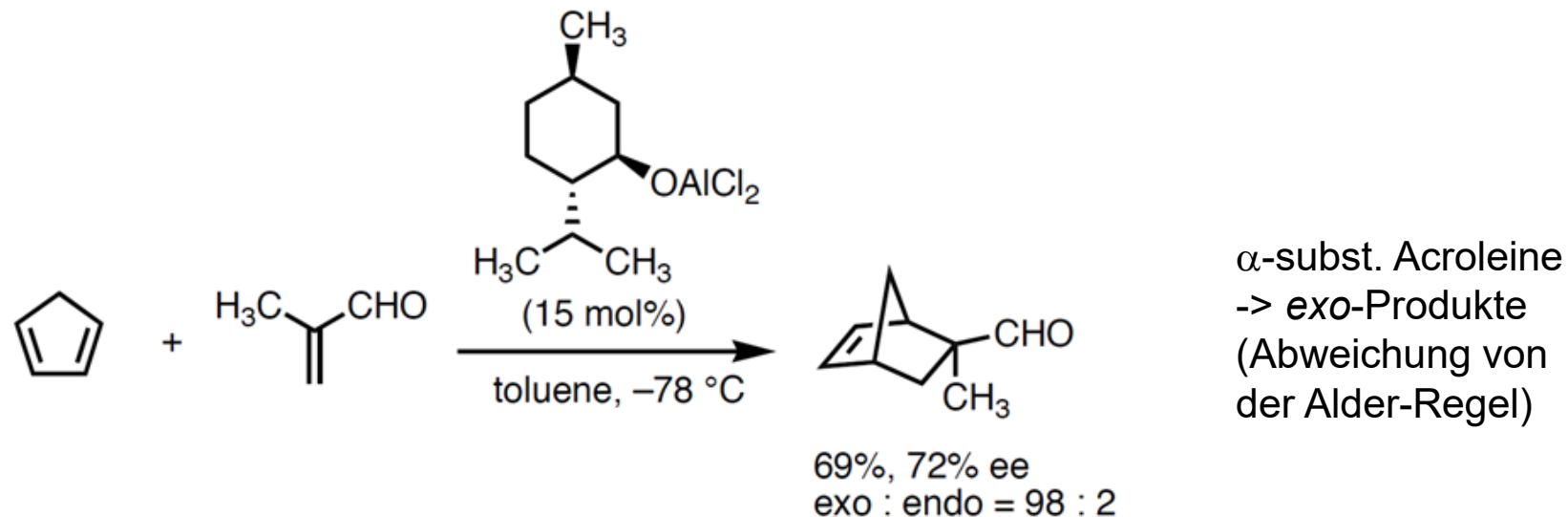


Kombination chiraler Auxiliare und Lewis-Säuren in katalysierten DAR, z. B. Menthylester:

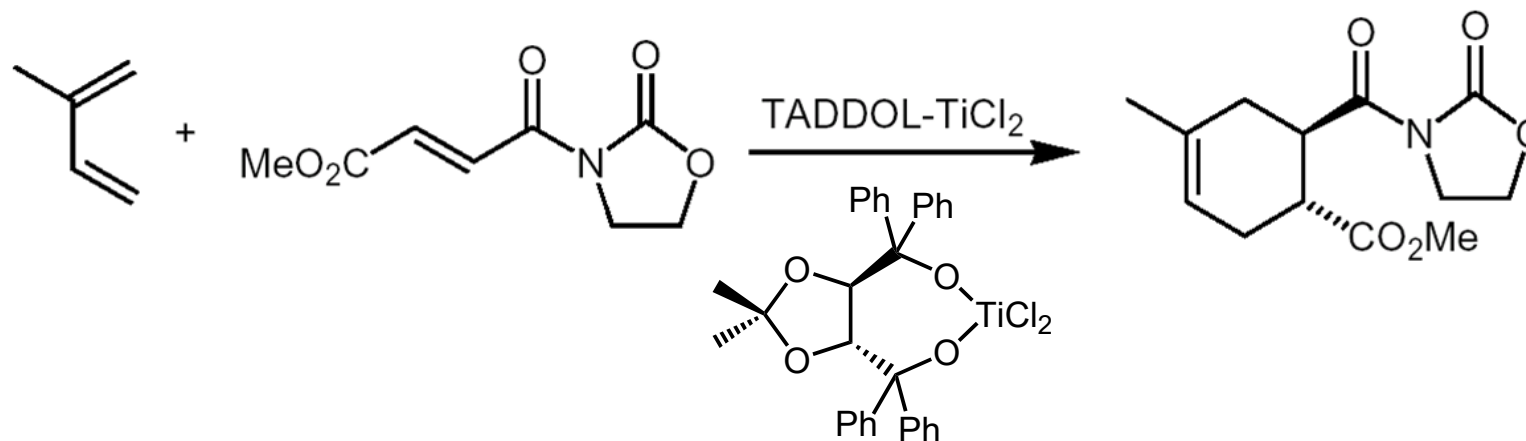


D. Stereoselektive Reaktionen - D.4 Perizyklische Reaktionen

Erste asymmetrisch katalysierte DAR (Hasimoto et al., *Chem. Commun.* **1979**, 437):

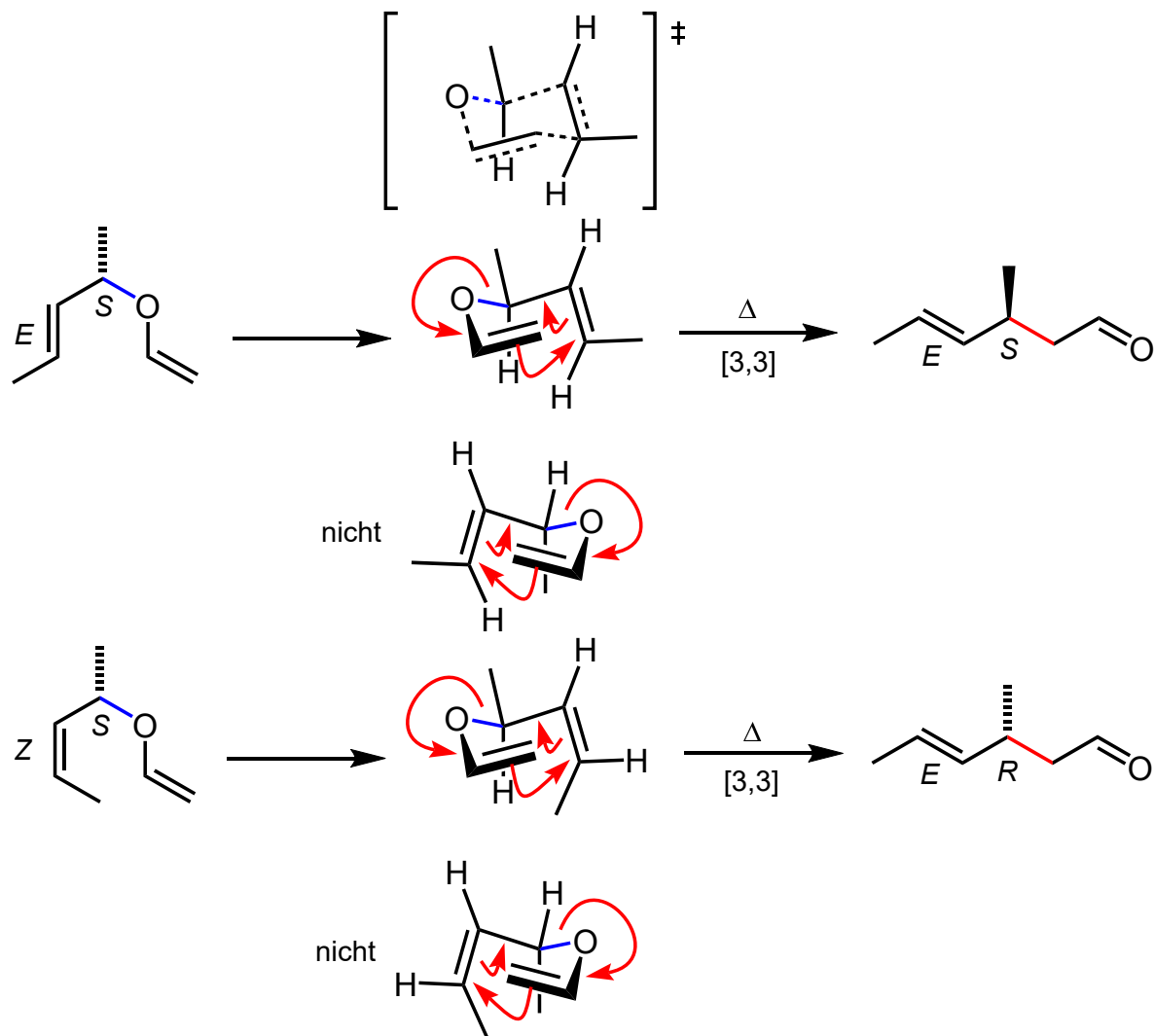


Katalysator TADDOL (Tetraaryl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol, Seebach):



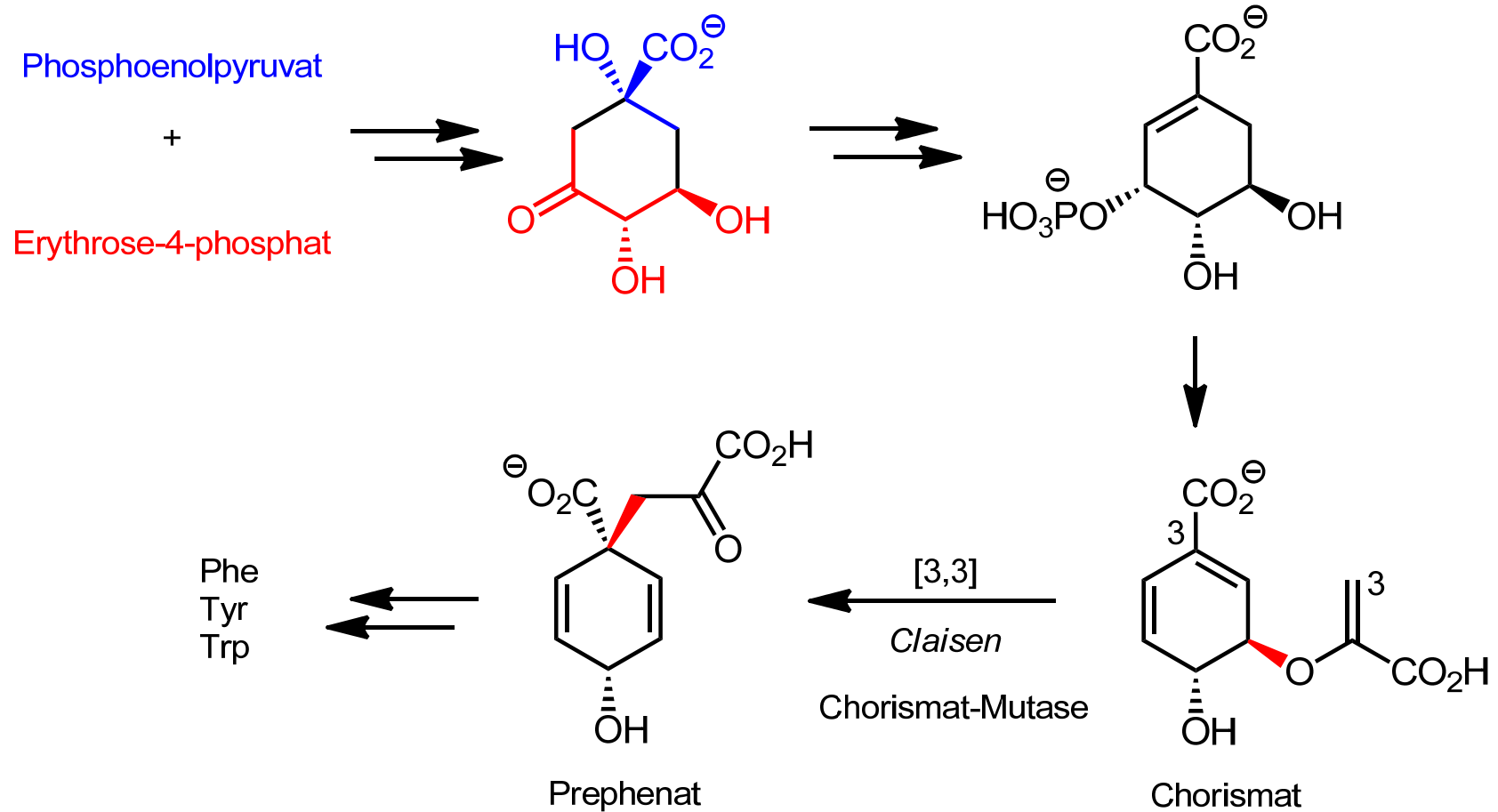
D. Stereoselektive Reaktionen - D.4 Perizyklische Reaktionen

Claisen-Umlagerungen: hoch stereospezifisch, z. B.



D. Stereoselektive Reaktionen - D.4 Perizyklische Reaktionen

Biosynthese aromatischer Aminosäuren: [3,3] sigmatrope Umlagerung

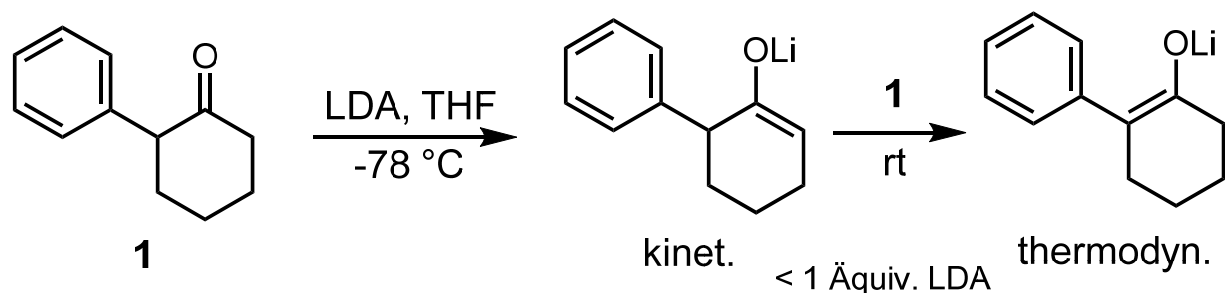


D. Stereoselektive Reaktionen - D.5 Enolate

Regioselektivität der Bildung:
Kinetische und thermodynamische Kontrolle

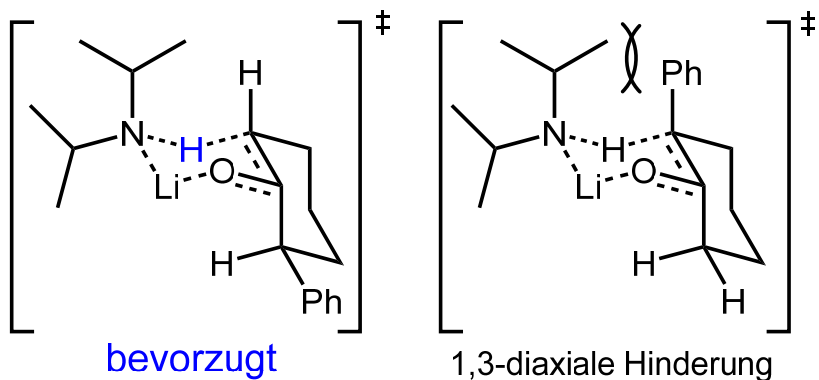
Abfangen von Li-Enolaten
mit Elektrophilen, meist
Alkylhalogeniden oder
Aldehyden

Regioselektivität der Deprotonierung mit LDA:



höher subst. DB im
"thermodyn. Enolat";
hier auch: konjugiert

Zimmerman-Traxler-ÜZ (Sessel):



diastereoselektive
Deprotonierung

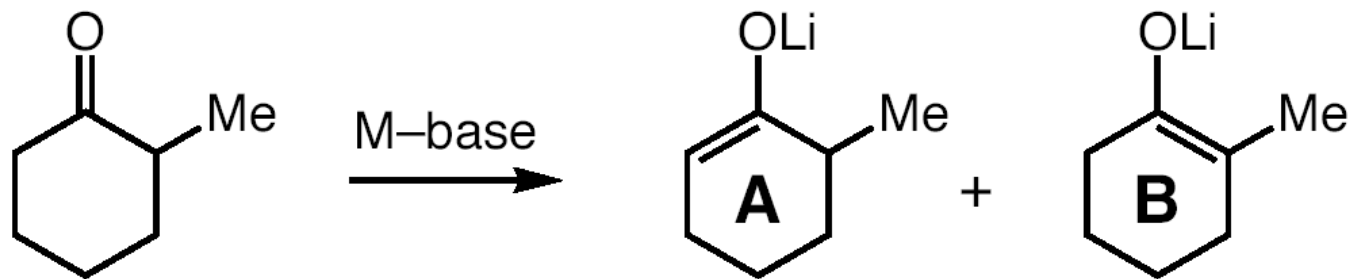
energieärmerer ÜZ zum
"kinetischen Enolat"

Deprotonierung "trans" zur
Phenylgruppe wg.
günstigerer $\sigma\text{C-H}/\pi^*\text{C=O}$ -
Überlappung

D. Stereoselektive Reaktionen - D.5 Enolate

Regioselektivität der Bildung:

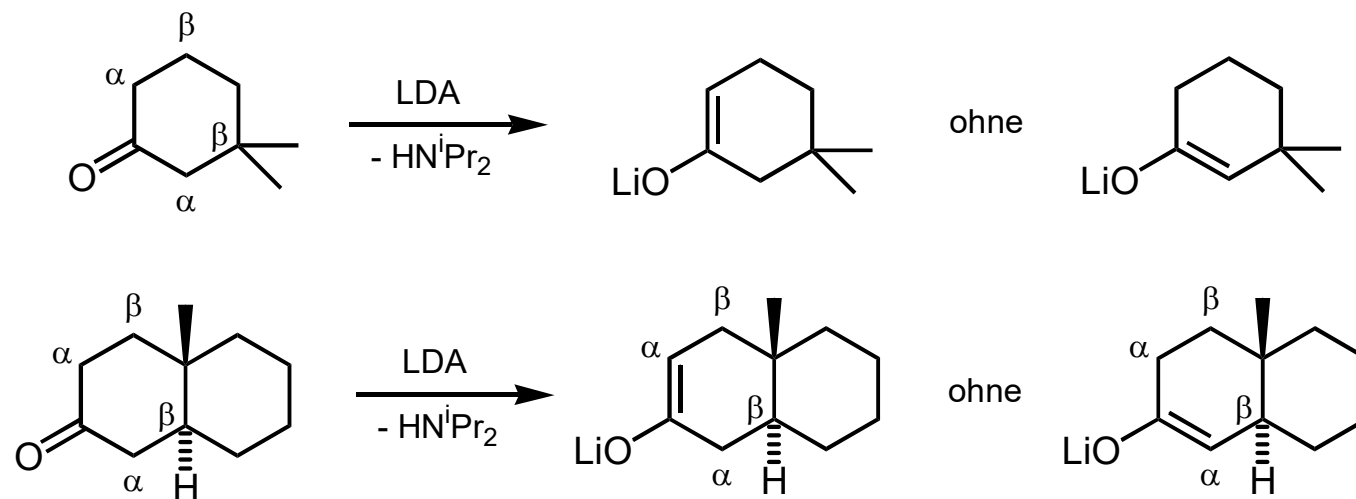
Kinetische und thermodynamische Kontrolle: [Temperatur](#)



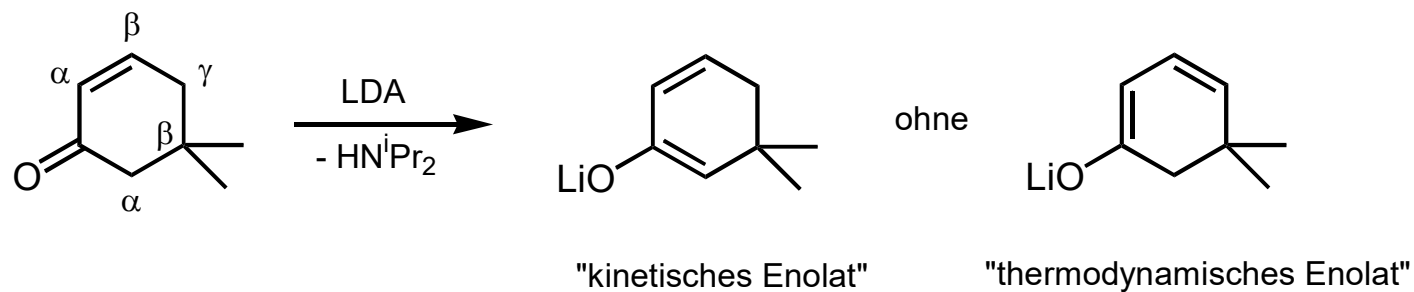
Base	temp	control	Ratio (A:B)
LiN(i-Pr) ₂	-78 °	kinetic	99:1
LiN(SiMe ₃) ₂	-78 °	kinetic	95:5
Ph ₃ C-Li	-78 °	kinetic	90:10
Ph ₃ C-Li	heat	thermo	10:90
Na-H	heat	thermo	26:74
K-H	heat	thermo	38:62

D. Stereoselektive Reaktionen - D.5 Enolate

Regioselektivität der Bildung: Kinetische Kontrolle auch durch β -ständige Substituenten



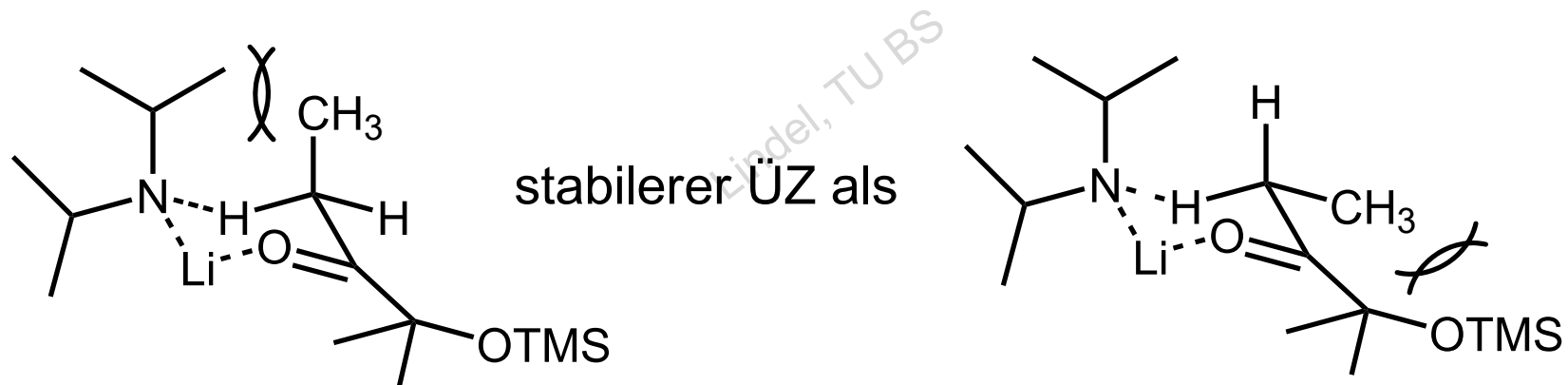
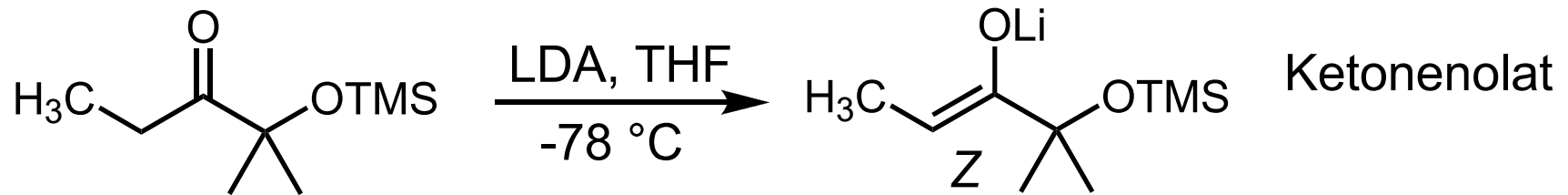
Kinetische Kontrolle auch bei α,β -unges. Ketonen



D. Stereoselektive Reaktionen - D.5 Enolate

Diastereoselektivität der Bildung:

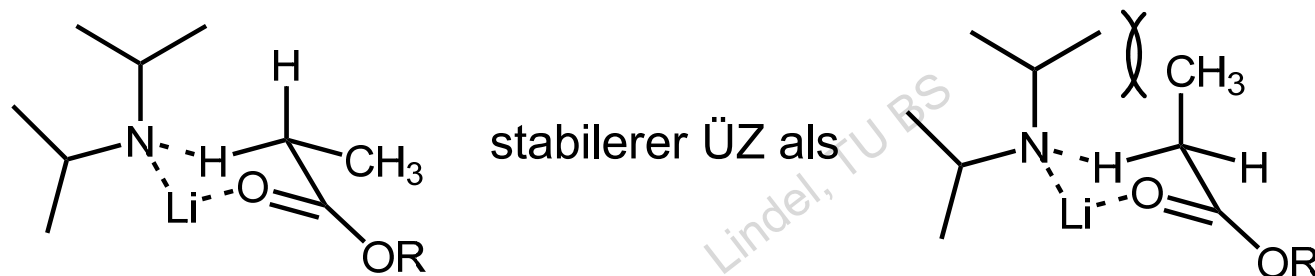
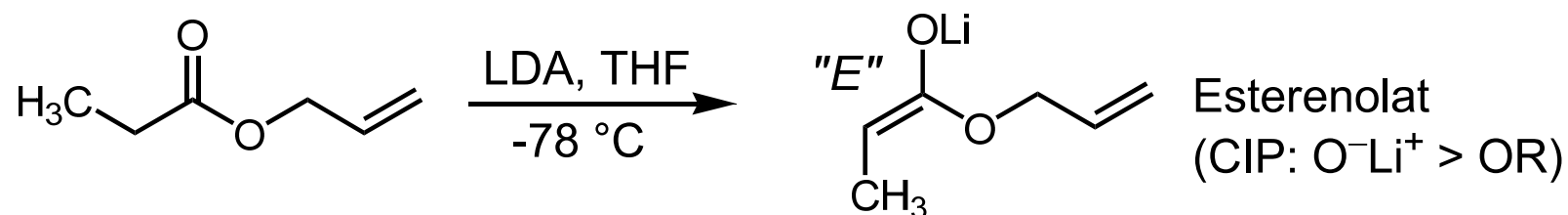
Deprotonierung **offenkettiger Ketone** mit LDA zu *E*-Enolaten, außer bei sterischer Hinderung:



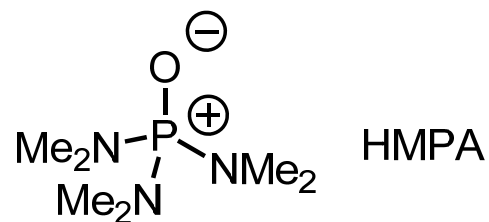
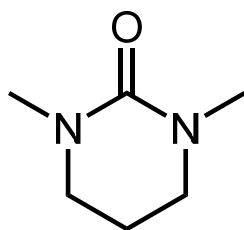
D. Stereoselektive Reaktionen - D.5 Enolate

Diastereoselektivität der Bildung:

Deprotonierung **offenkettiger Ester** mit LDA zu *E*-Enolaten,
außer bei Zusatz koordinierender LM:

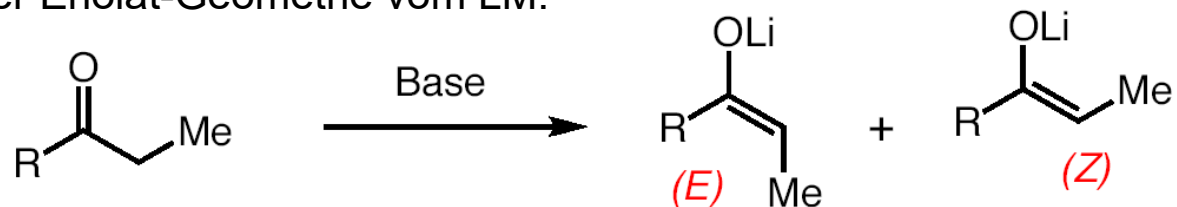


- Zugabe von DMPU or HMPA: "*Z*"-Esterenolate (kein zykl. ÜZ)



D. Stereoselektive Reaktionen - D.5 Enolate

Abhängigkeit der Enolat-Geometrie vom LM:



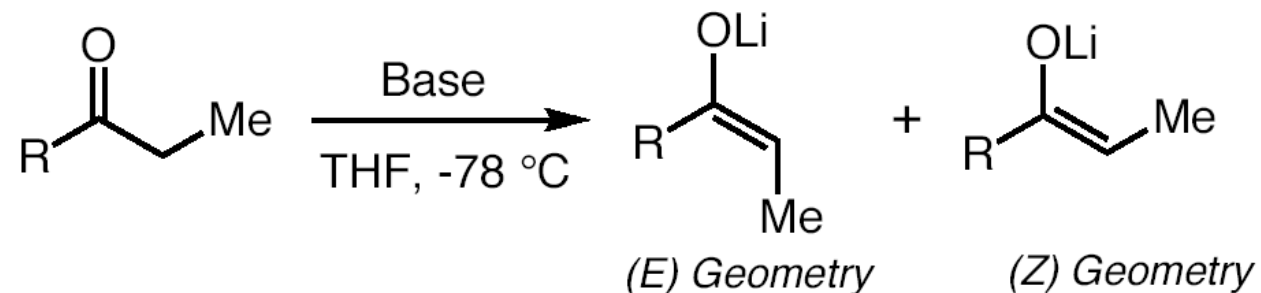
Base (solvent)	R-Substituent	Ratio, (E):(Z)
LDA (THF)	-OMe, O-t-Bu	95 : 5
LDA (THF)	-S-t-Bu	95 : 5
LDA (THF)	-Et	77 : 23
LDA (THF)	-CHMe ₂	40 : 60
LDA (THF)	-CMe ₃	0 : 100
LDA (THF)	-C ₆ H ₅	0 : 100
LDA (THF)	-NEt ₂	0 : 100
s-BuLi (THF)	-NEt ₂	25 : 75
LDA (THF)	-OMe	95 : 5
LDA (THF, HMPA)	-OMe	16 : 84

} Ketone

Solvent

D. Stereoselektive Reaktionen - D.5 Enolate

Abhängigkeit der Enolat-Geometrie von der Base:



Base	R = Et, (E):(Z)	R = Cy, (E):(Z)	
Li-N(i-Pr) ₂	70 : 30	39 : 61	LDA
Li-N(SiMe ₃) ₂	30 : 70	15 : 85	LHMDS
Li-N(SiEt ₃) ₂	1 : 99	4 : 96	
Li-N(SiMe ₂ Ph) ₂	0 : 100	0 : 100	
at equilibrium	16 : 84	—	

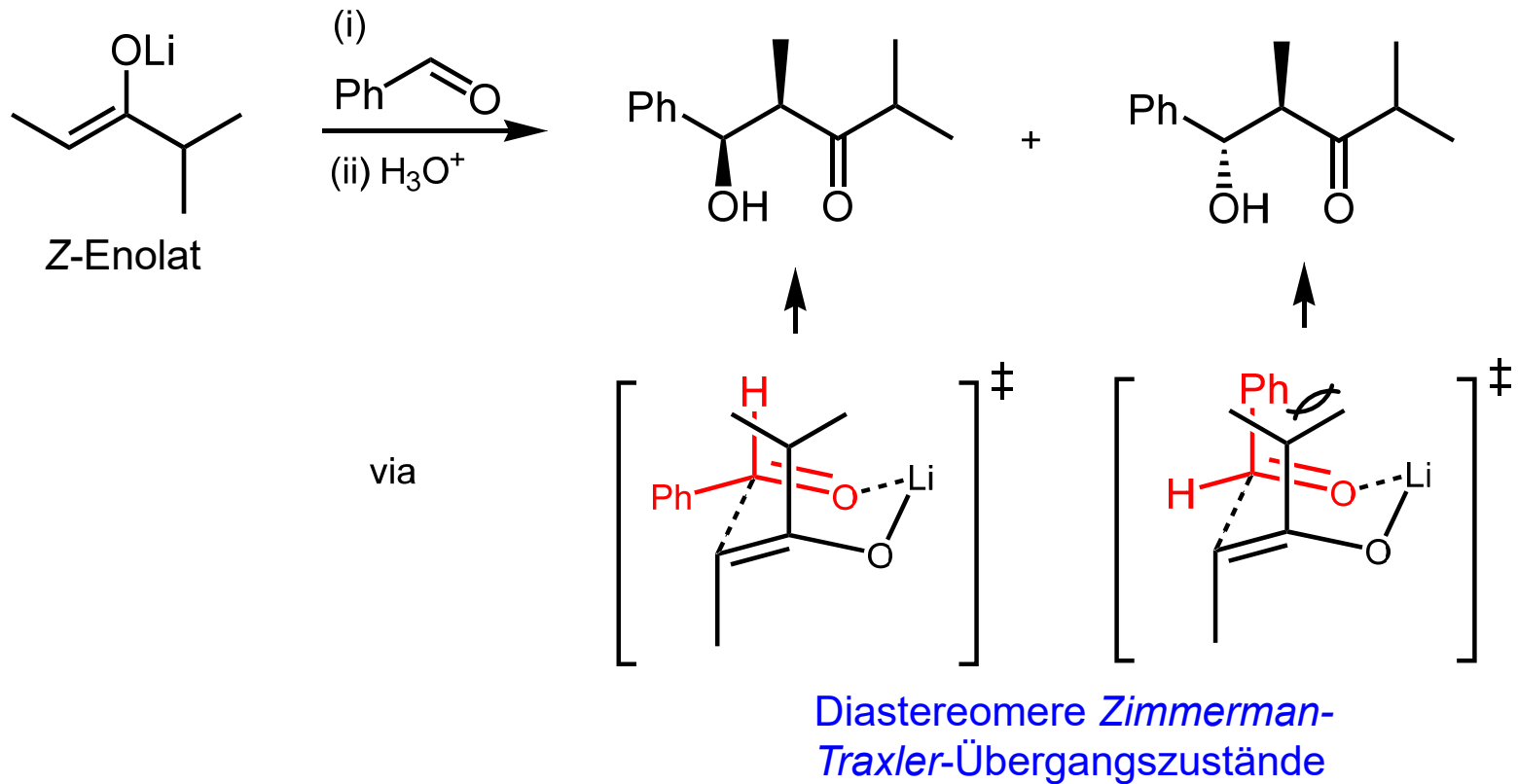
Masamune et al., *JACS* **1982**, *104*, 5526

D. Stereoselektive Reaktionen - D.5 Enolate

Aldoladdition mit Enolaten

Hauptprodukt ("syn")

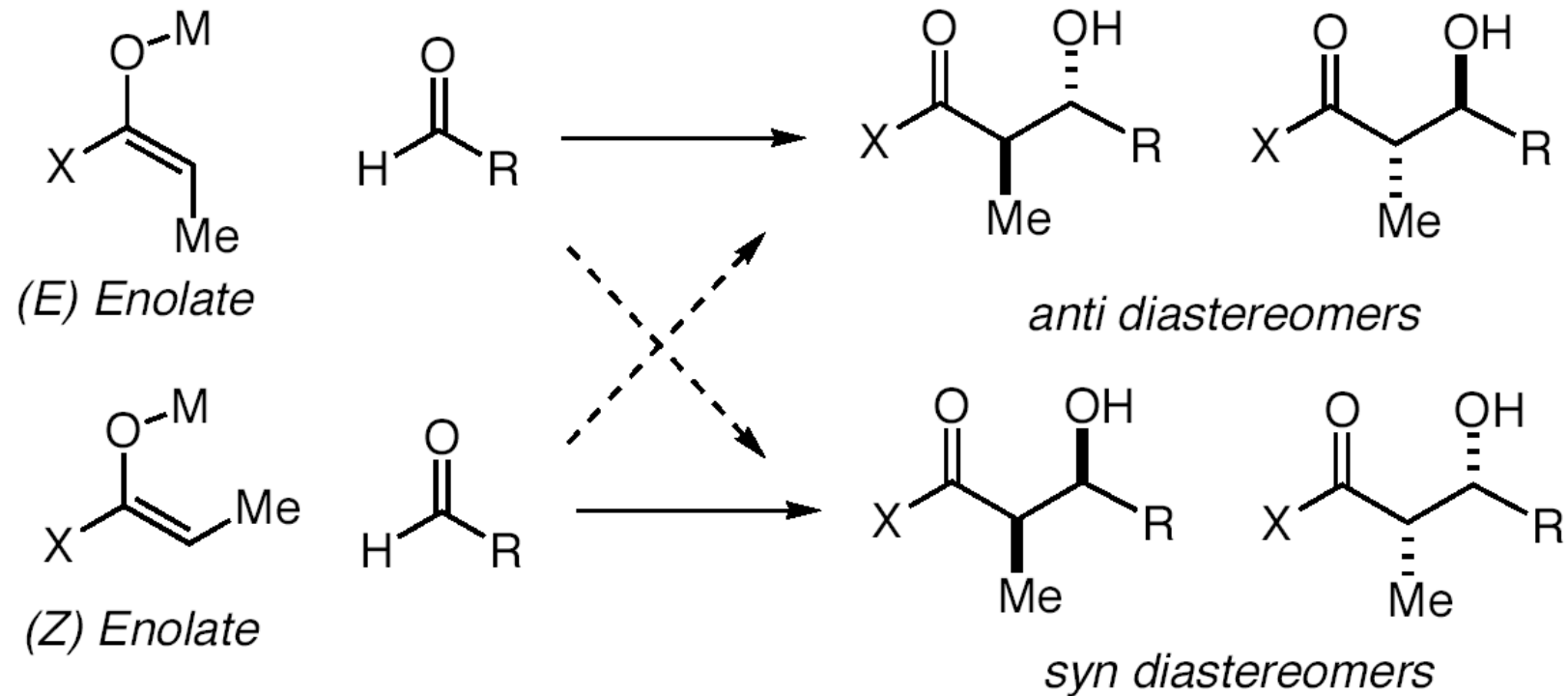
Nebenprodukt ("anti")



syn: Subst. auf derselben Seite einer "Zick-zack-Kette". *anti*: sonst.

D. Stereoselektive Reaktionen - D.5 Enolate

Aldoladdition ausgehend von Gemischen aus *E*- und *Z*-Enolaten:

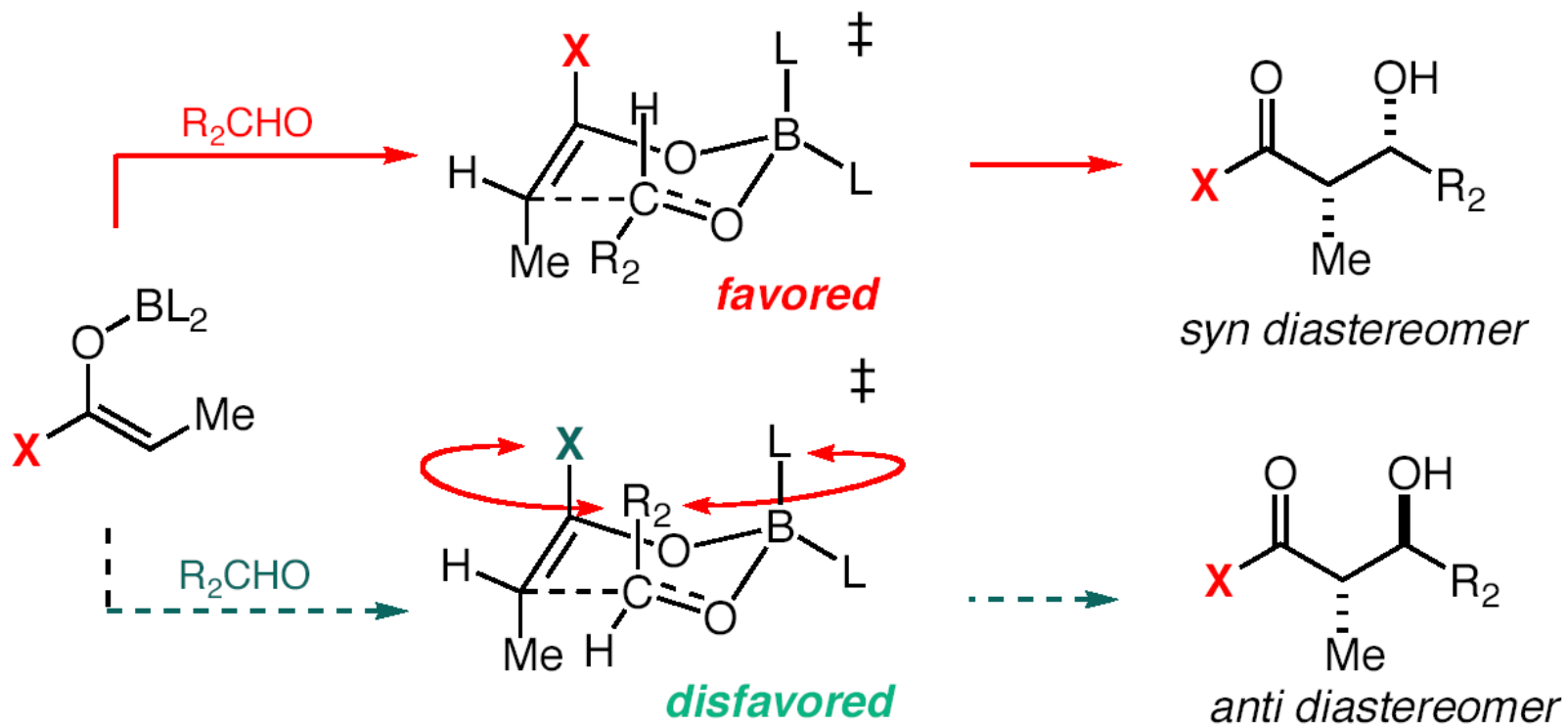
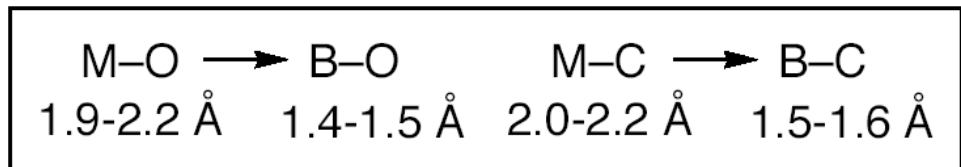


=> Kontrolle der Enolat-Geometrie wichtig

D. Stereoselektive Reaktionen - D.5 Enolate

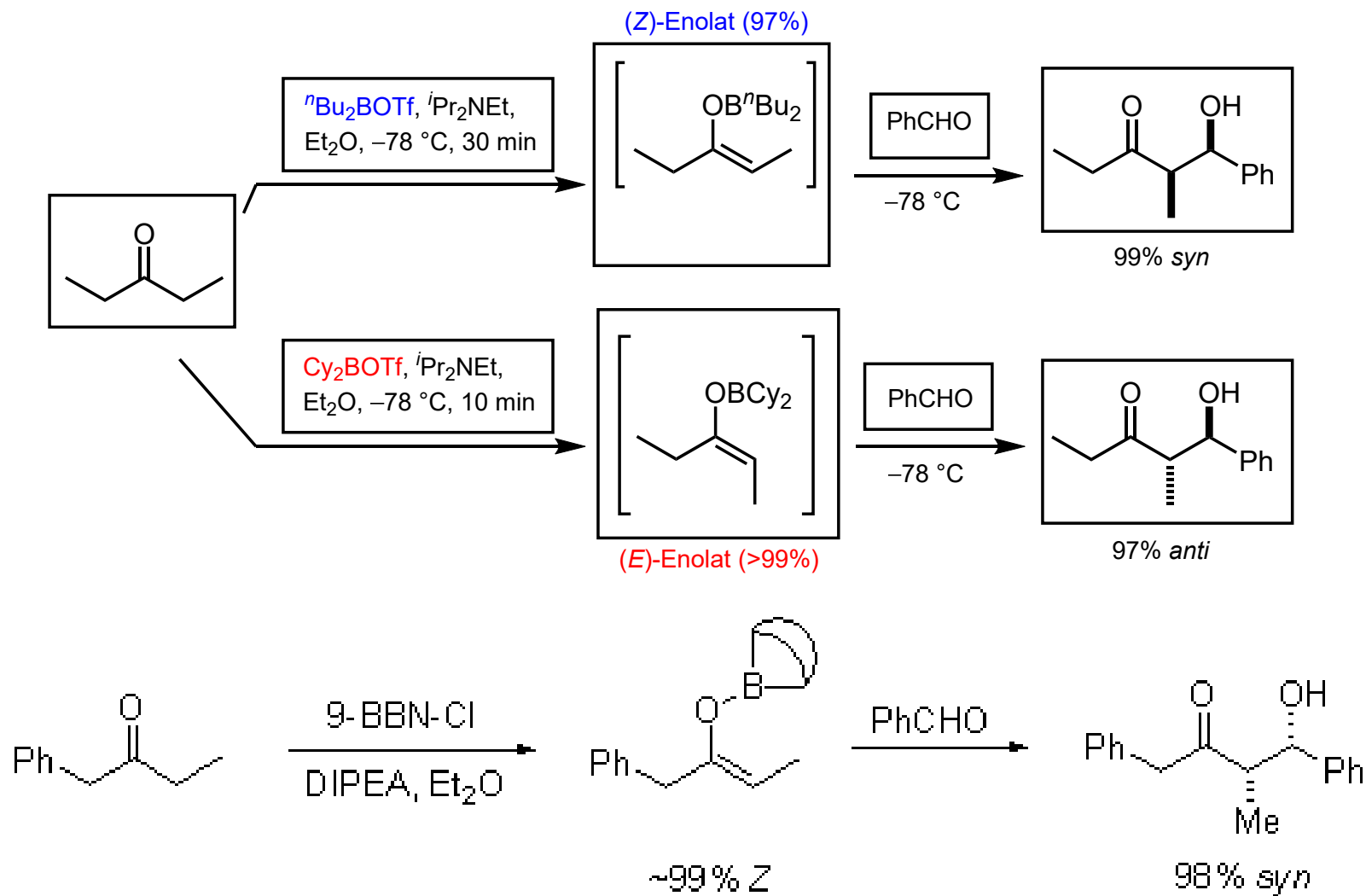
Bor-Enolate "verdichten" den ÜZ aufgrund kürzerer B-O- und B-C-Bindungen

=> größere Diastereoselektivität



D. Stereoselektive Reaktionen - D.5 Enolate

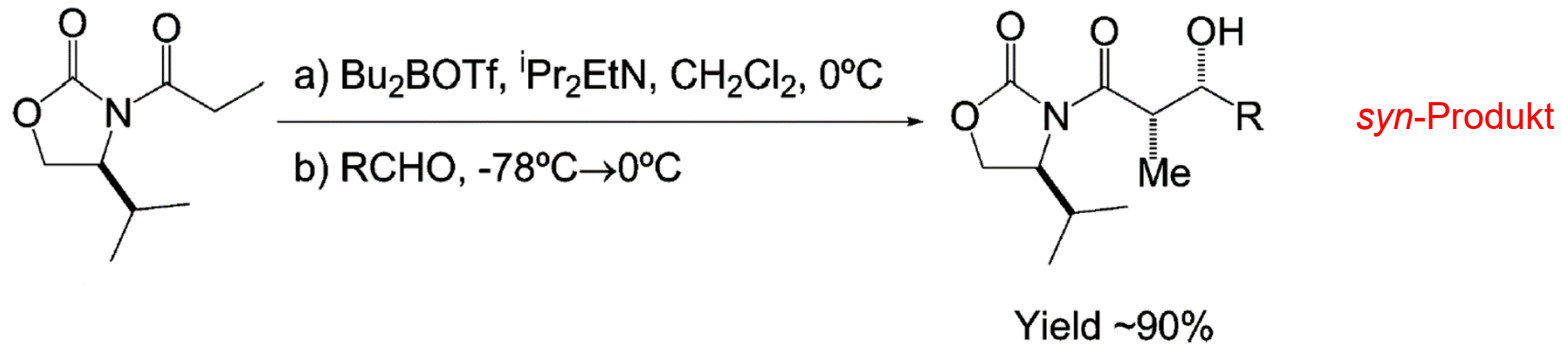
Bildung von *Z*- und *E*-Borenolaten durch Wahl der Alkylreste am Boran steuerbar



D. Stereoselektive Reaktionen - D.5 Enolate

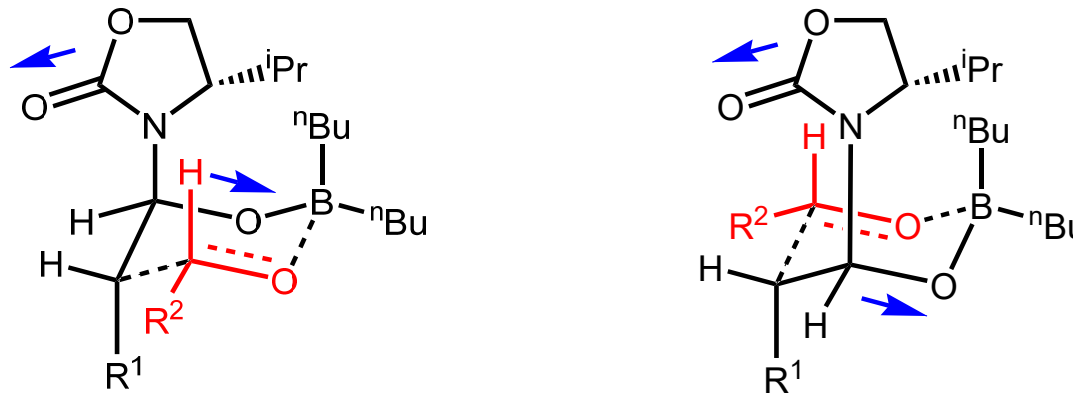
Evans-Aldoladdition über Z-Borenolate

aus: Palomo,
Chem. Soc. Rev. **2004**, 65.



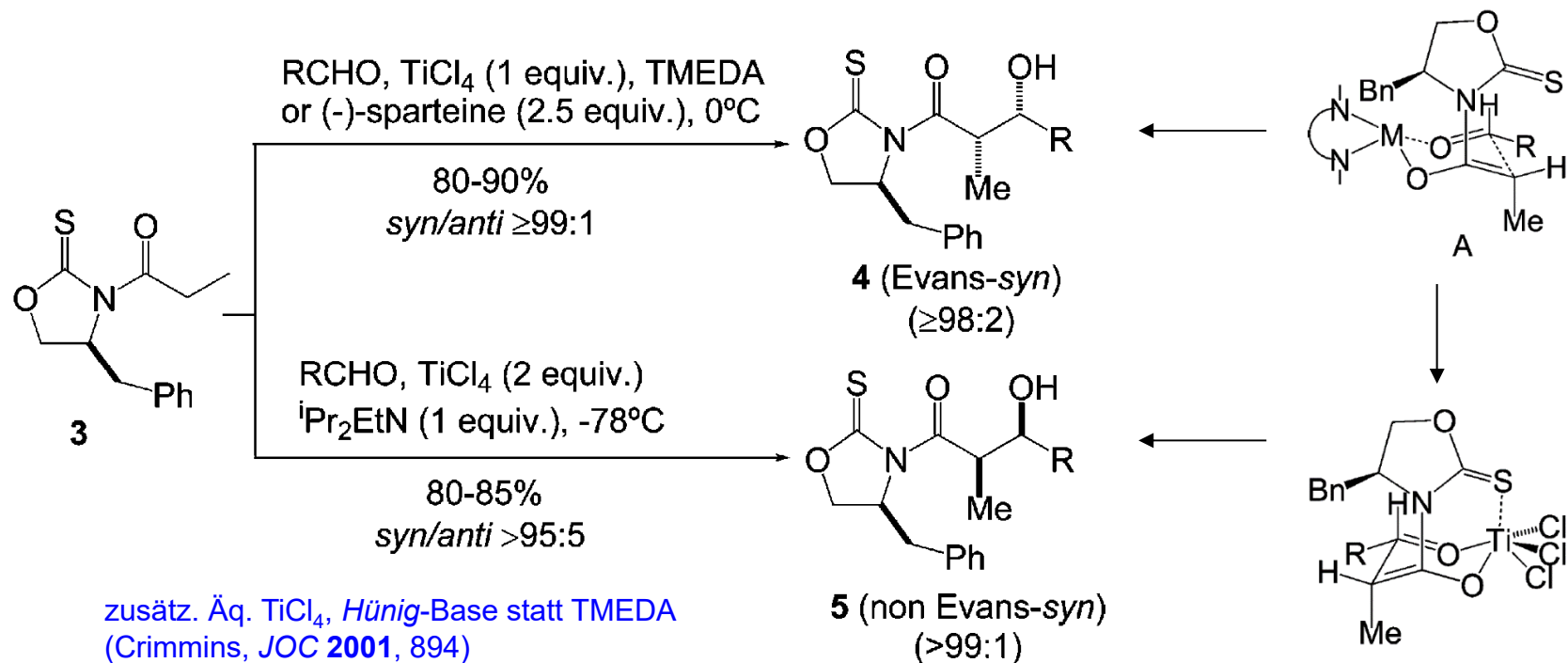
Wie stellt man das Auxiliar her? Wie spaltet man das Auxiliar ab?

2 ÜZ mit gegenläufigen Dipolen zu diskutieren: welcher ist sterisch günstiger?

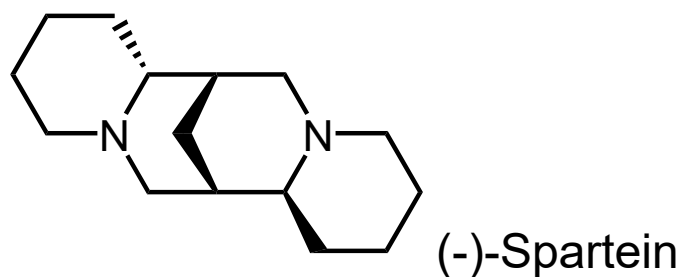


D. Stereoselektive Reaktionen - D.5 Enolate

Steuerung der Diastereoselektivität über Z-Titanenolate: Spartein oder kein Spartein

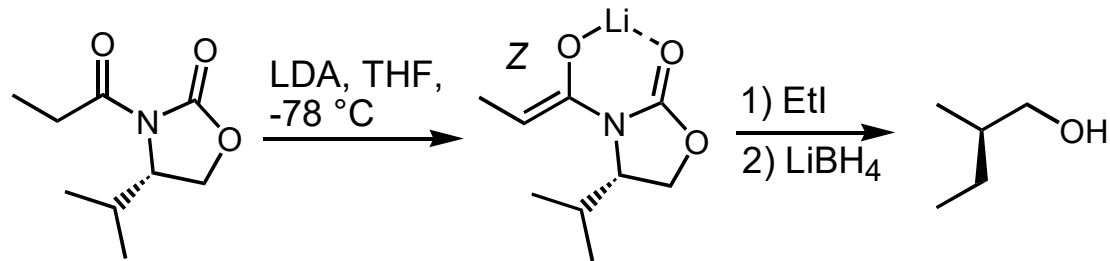


syn-Produkte



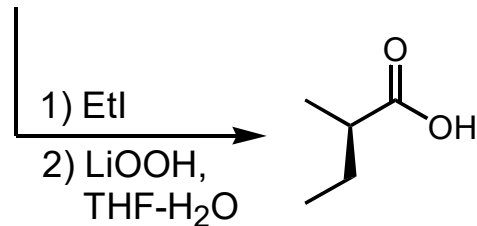
D. Stereoselektive Reaktionen - D.5 Enolate

Evans-Alkylierung



ein Oxazolidinon

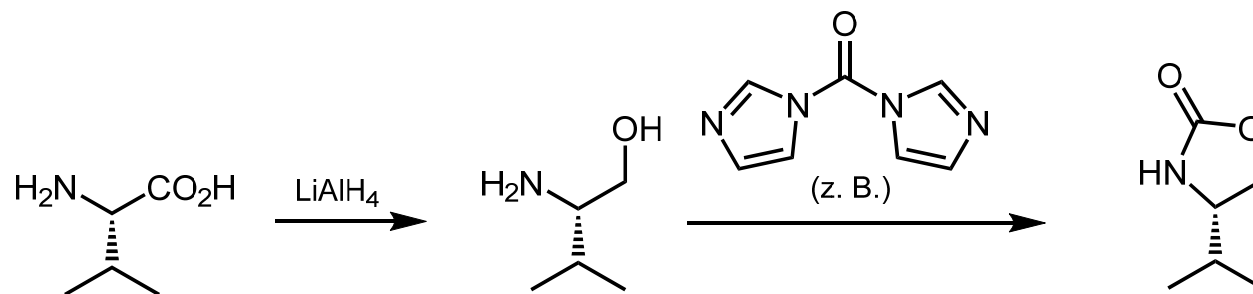
Synth.: Val-Red., COCl_2
(u. ä.), Acylierung



David A. Evans

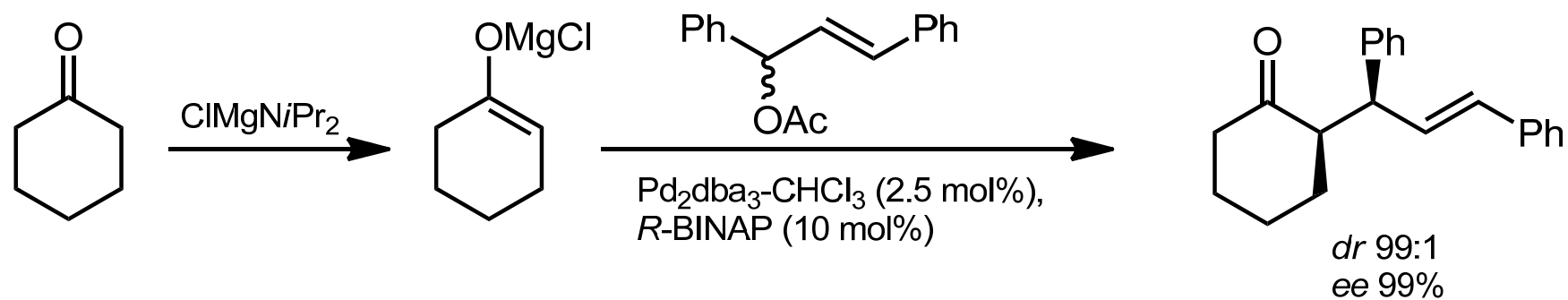
$de > 88\%$, meist $> 92\%$

Schlüssel zur Diastereoselektivität: Amid-Enolate werden Z-selektiv gebildet.



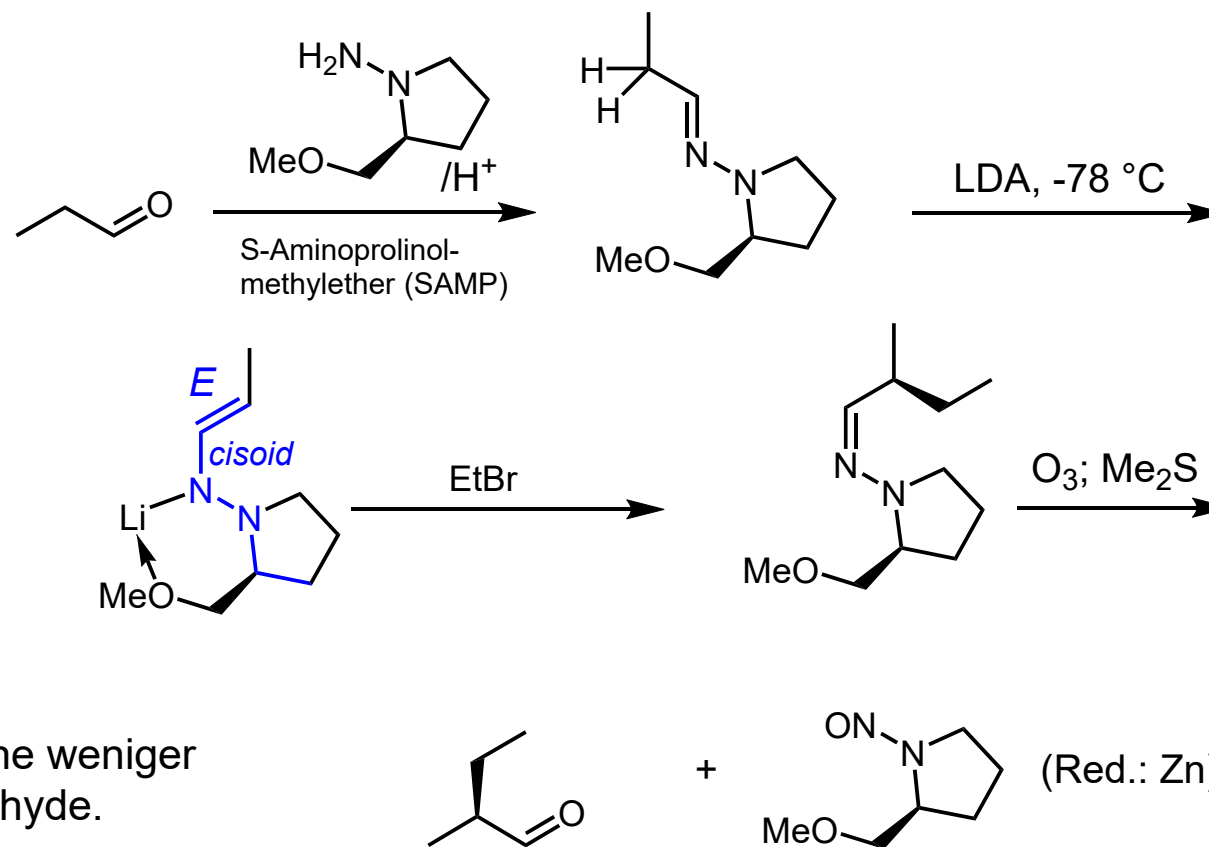
D. Stereoselektive Reaktionen - D.5 Enolate

Diastereo- und enantioselective Allylierung eines Cyclohexanon-Mg-Enolats:



D. Stereoselektive Reaktionen - D.5 Enolate

Diastereoselektive Alkylierung chiraler Hydrazone über Azaenolate (*D. Enders*)

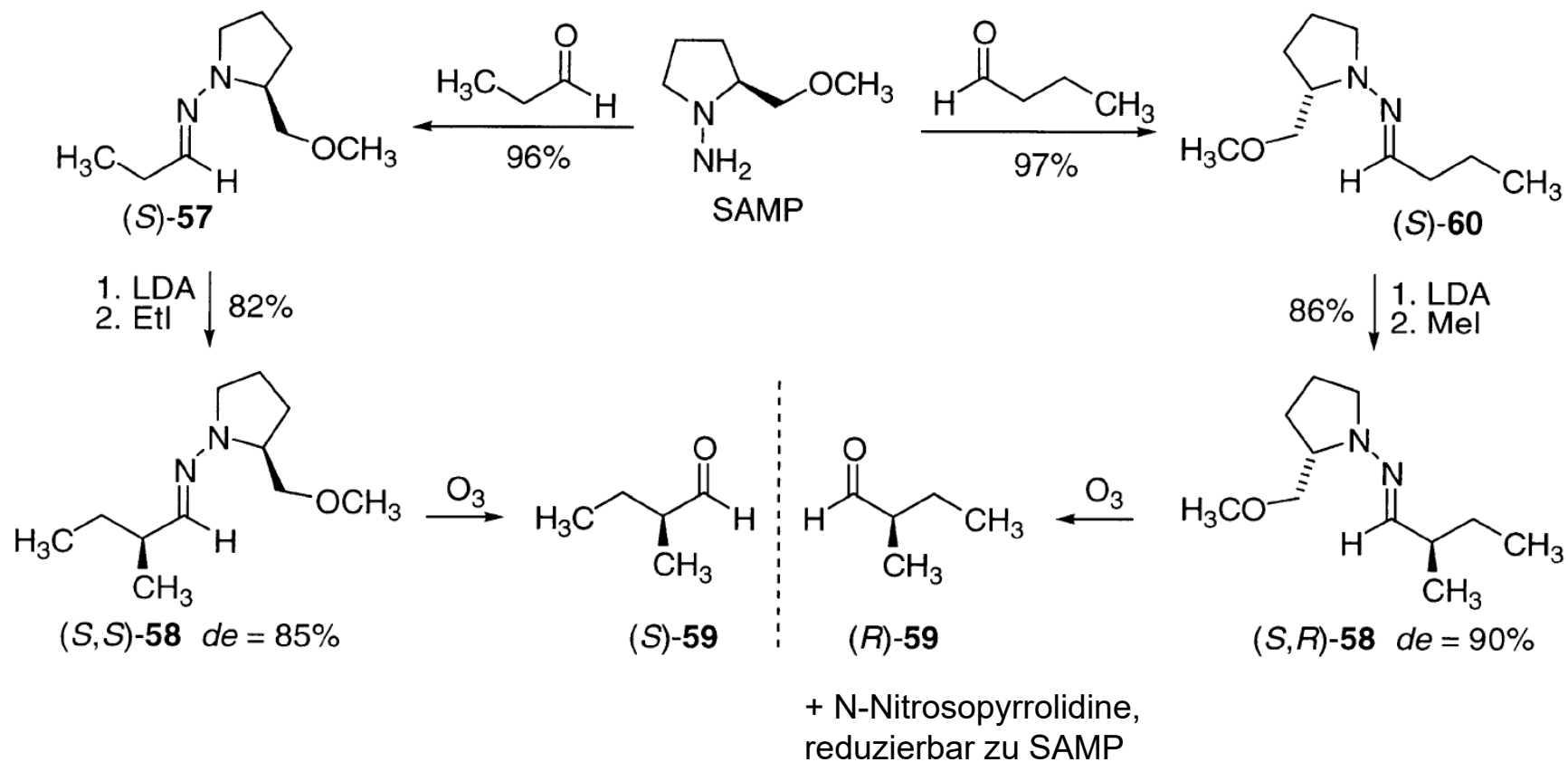


Möglich, da Aldimine weniger elektrophil als Aldehyde.

SAMP \Rightarrow α -S-Konfig. (wenn Prior. "2" eingeführt wird)

D. Stereoselektive Reaktionen - D.5 Enolate

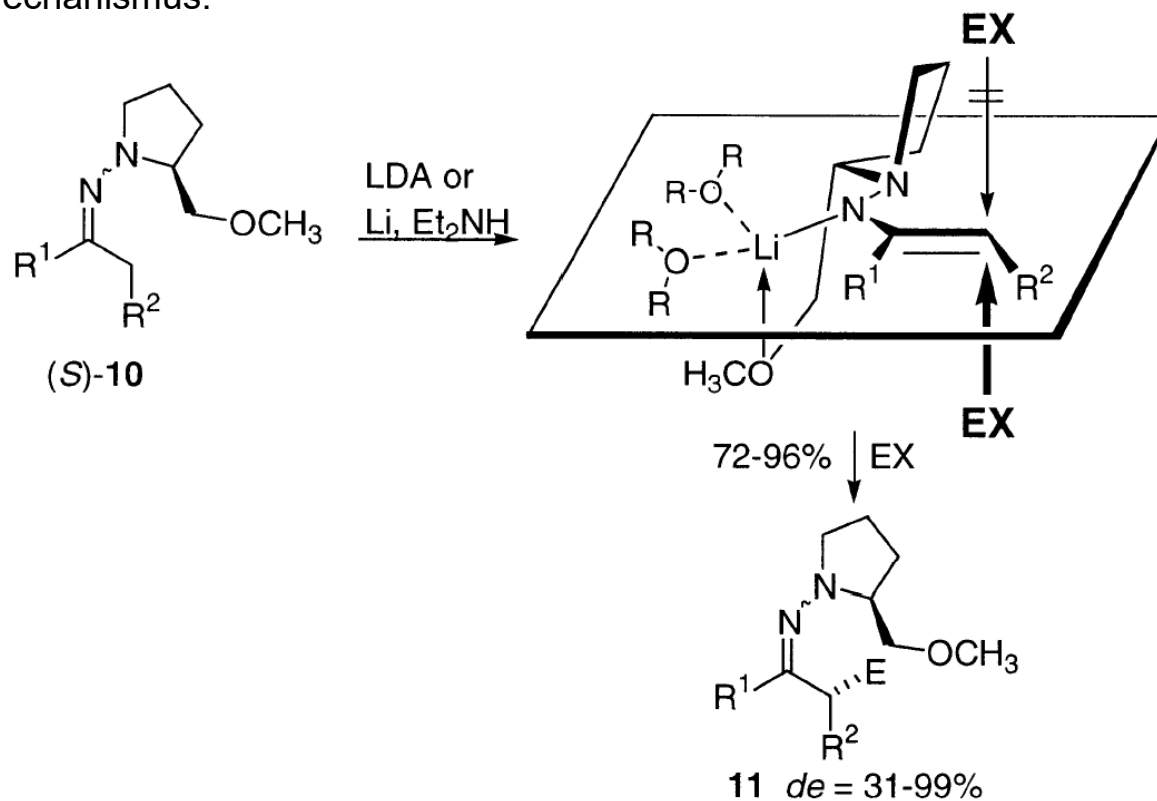
Diastereoselektive Alkylierung chiraler Hydrazone über Azaenolate (*Dieter Enders*)



Übersicht: D. Enders et al.,
Tetrahedron **2002**, 2253.

D. Stereoselektive Reaktionen - D.5 Enolate

Mechanismus:



Dieter Enders (1946-2019)

$R^1 = \text{H, Me, Et, Pr}; R^2 = \text{Me, Et, Pr, } i\text{Pr, Hex, Ph}$

and $R^1, R^2 = \text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-, -(CH}_2\text{)}_4\text{-, -(CH}_2\text{)}_5\text{-, -(CH}_2\text{)}_6\text{-, -CH=CH(CH}_2\text{)}_2\text{-}$

$R = \text{Et, -(CH}_2\text{)}_4\text{-}$

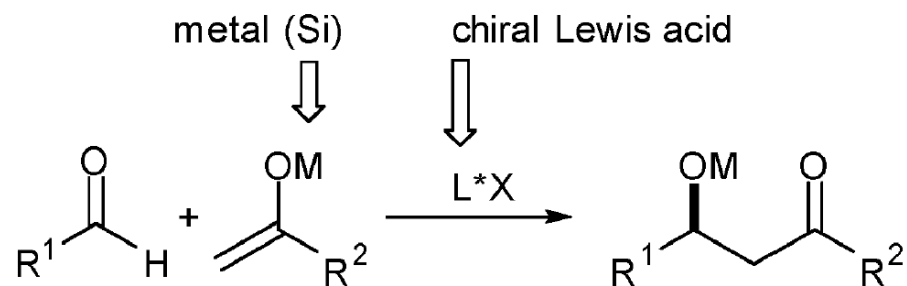
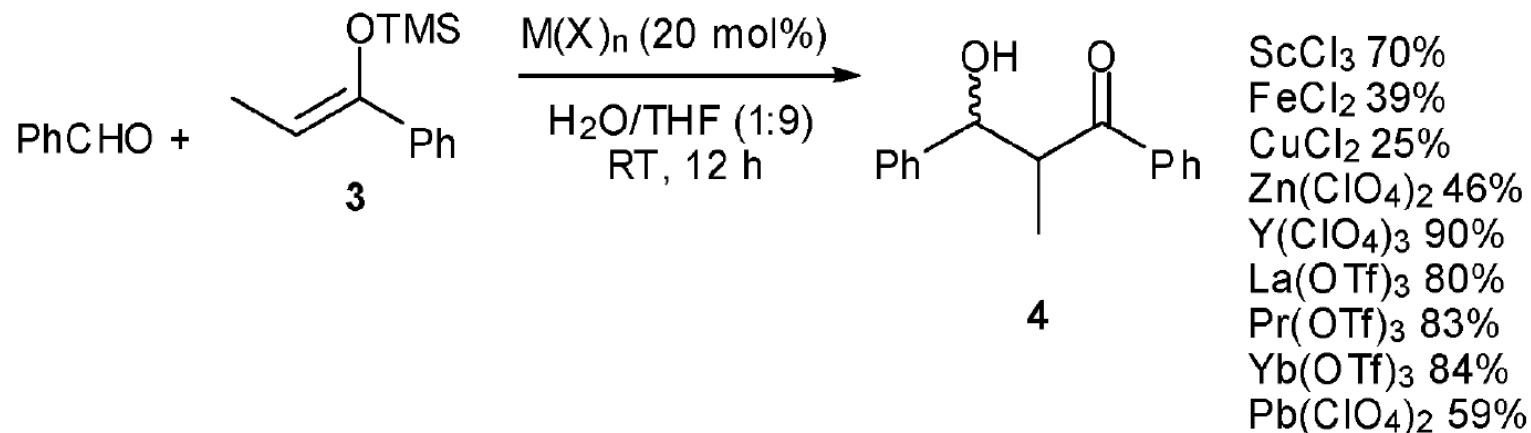
$E = \text{Me, Et, Pr, Bn, allyl}$

$X = \text{Br, I}$

Übersicht: D. Enders et al.,
Tetrahedron **2002**, 2253.

D. Stereoselektive Reaktionen - D.5 Enolate

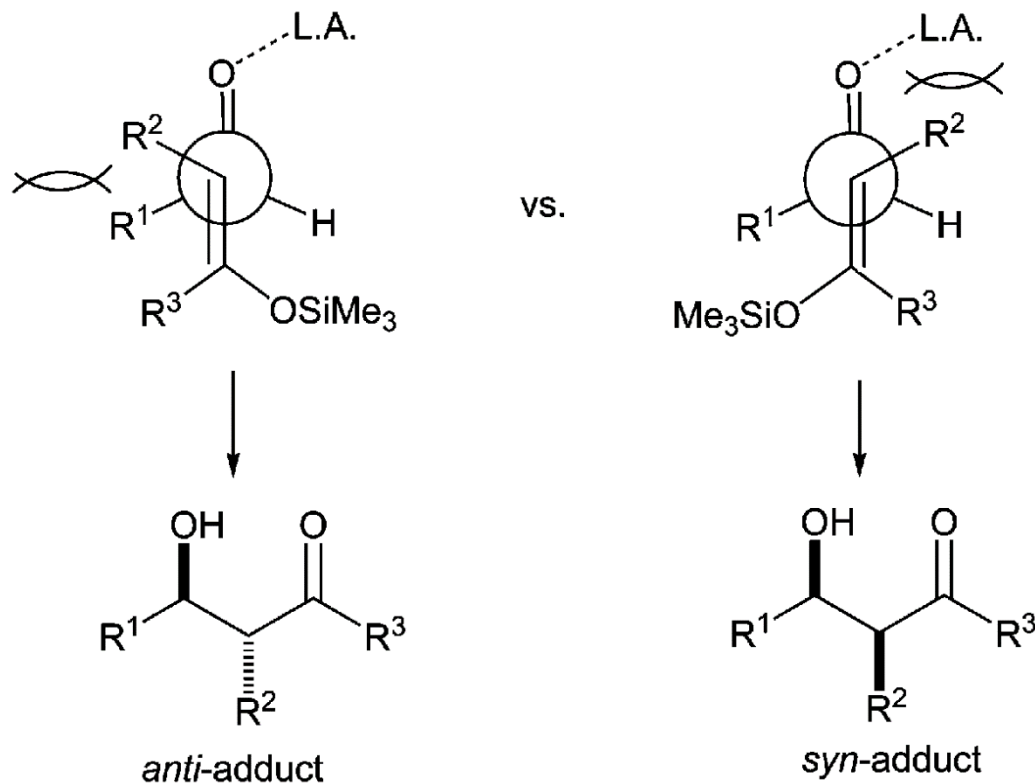
Mukaiyama-Aldoladdition auch in wässr. Lösung,
mit nicht hydrolysierbaren *Lewis*-Säuren:



Chem. Soc. Rev. **2008**, 1502.

D. Stereoselektive Reaktionen - D.5 Enolate

Mukaiyama-Aldoladdition: urspr. Lewis-Säure TiCl_4 , stöchiometrisch



Diastereoselektivität:

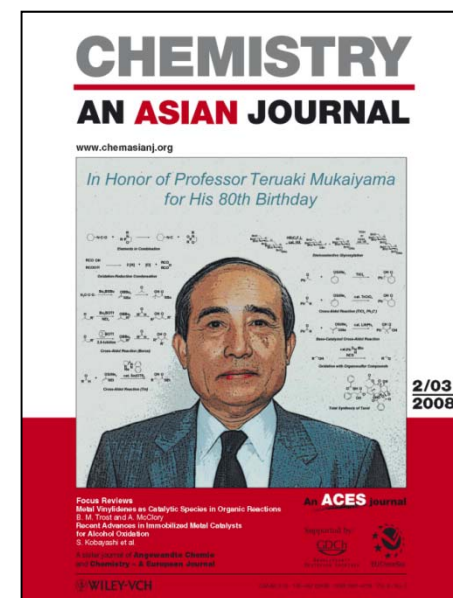
R^2 klein, R^3 groß \Rightarrow *anti*-Addukt, unabh. v. Doppelbindungsgeom.

R^2 groß \Rightarrow *syn*-Addukt, unabh. v. Doppelbindungsgeom.

Lewis-Säure groß \Rightarrow *anti*-Addukt

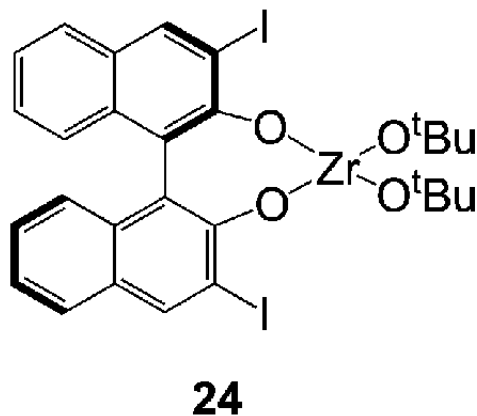
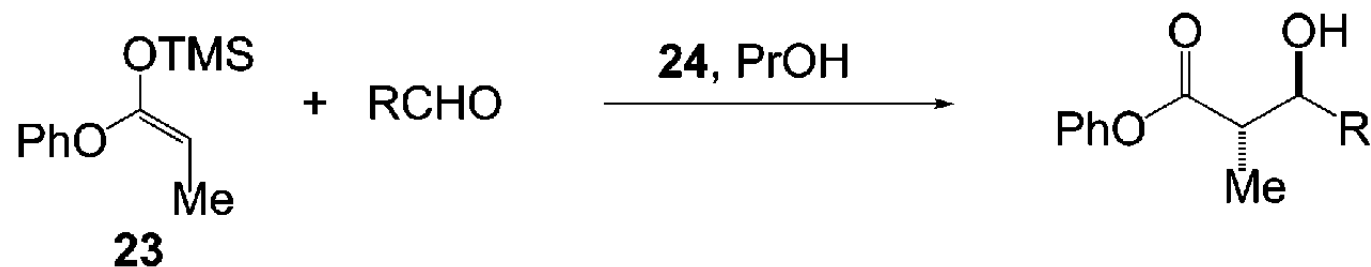
kein *Zimmerman-Traxler*-ÜZ

Silylenolether-Teilstruktur +
Aldehyd oder Keton +
Lewis-Säure



D. Stereoselektive Reaktionen - D.5 Enolate

Mukaiyama-Aldoladdition, enantioselektiv, diastereoselektiv mit großer chiraler Lewis-Säure:

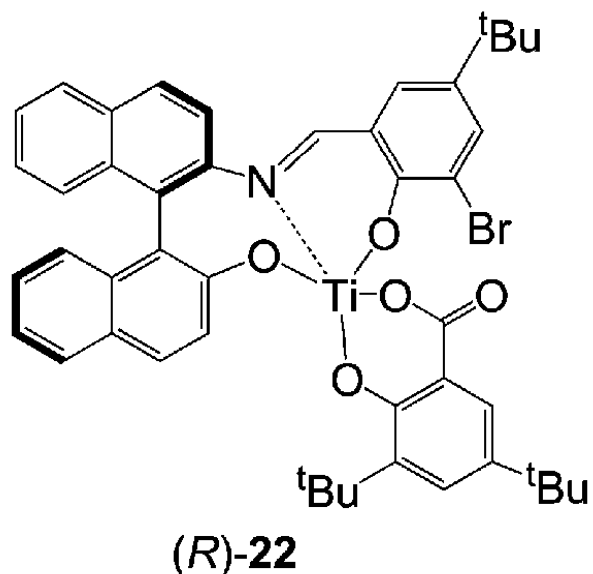
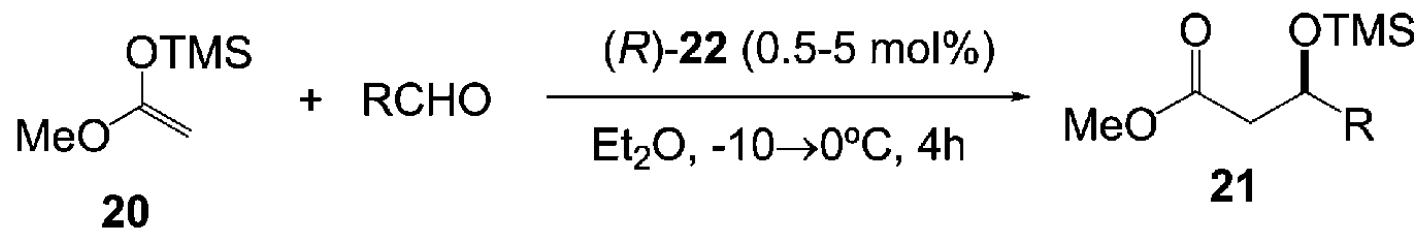


aldehyde	Yield, %	<i>syn/anti</i>	ee, %
PhCHO	94	5 : 95	99
4-MeOC ₆ H ₄ CHO	89	7 : 93	98
4-ClC ₆ H ₄ CHO	96	9 : 91	96
CH ₃ CH=CHCHO	65	11 : 89	92
PhCH=CHCHO	92	15 : 85	98
PhCH ₂ CH ₂ CHO	61	14 : 86	89

aus: Palomo, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 65.

D. Stereoselektive Reaktionen - D.5 Enolate

Mukaiyama-Aldoladdition, katalytisch, enantioselektiv mit großer chiraler Lewis-Säure:



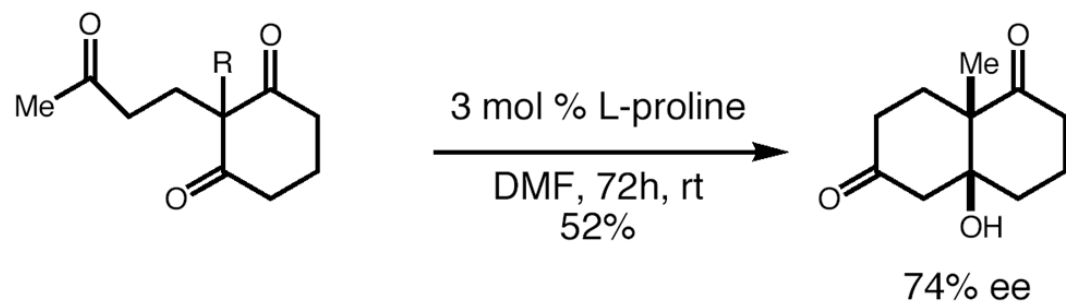
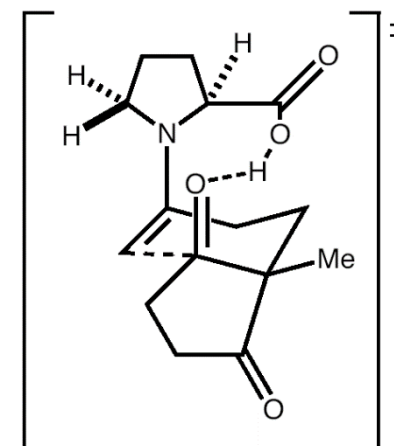
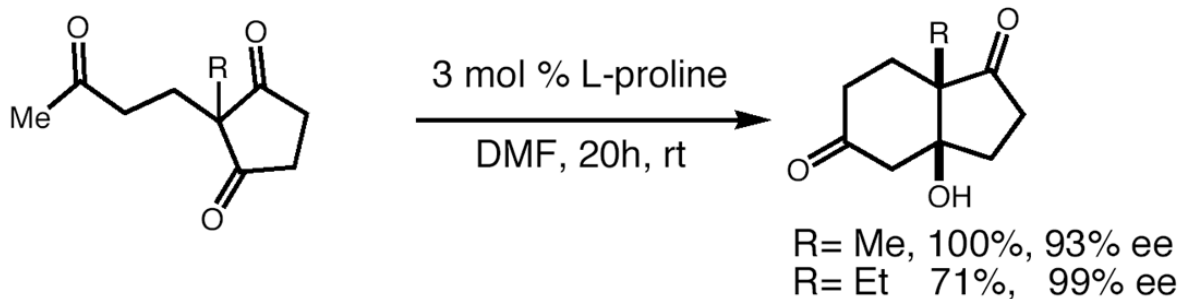
aldehyde	Yield, %	ee, %
Ph(CH ₂) ₃ -C≡C-CHO	84	96
TBSOCH ₂ C≡C-CHO	91	96
PhC≡C-CHO	96	94
CH ₃ CH=CHCHO	82	98
CH ₃ (CH ₂) ₂ CHO	76	95
PhCH=CHCHO	99	98
PhCH ₂ CH ₂ CHO	98	94
C ₆ H ₁₁ CHO	81	95

aus: Palomo, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 65.

hier kein *syn/anti*-Problem ...

D. Stereoselektive Reaktionen - D.6 Organokatalyse

Organokatalyse mit Prolin



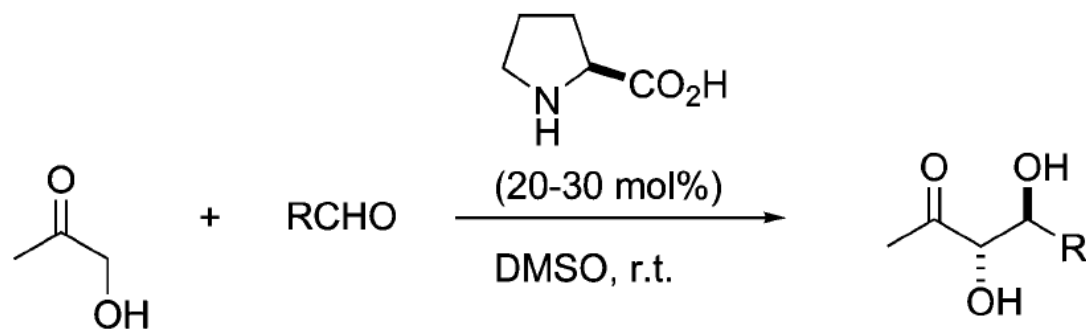
Protische Lösungsmittel liefern kleinere Enantioselektivitäten.

Eder, Sauer, Wiechert, *ACIE* **1971**, 496

Hajos, Parrish, *JOC* **1974**, 1605

D. Stereoselektive Reaktionen - D.6 Organokatalyse

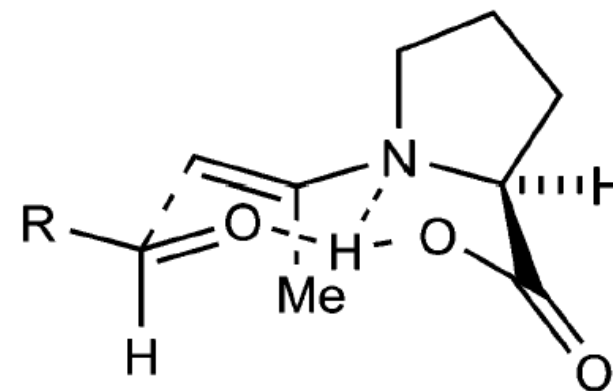
Organokatalyse mit Prolin



aldehyde	yield, % ^a	d.r.	ee, %
$cC_6H_{11}CHO$	60	>20:1	>99
$(CH_3)_2CHCHO$	62	>20:1	>99
$Ph(Me)CHCHO$	51	>20:1	>95
2-Cl-PhCHO	95	1.5:1	67
$(CH_3)_3CCH_2CHO$	38	1.7:1	>97

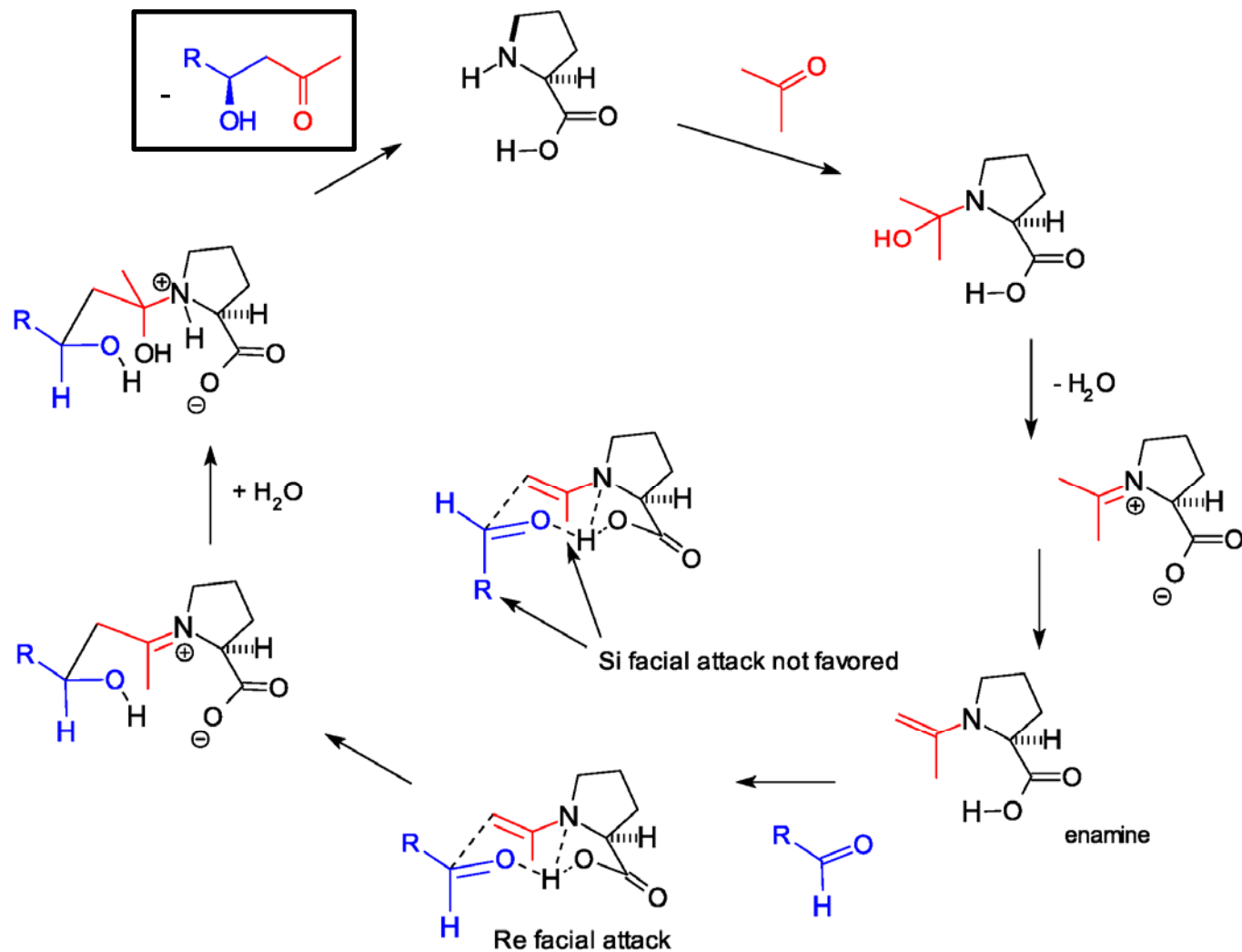
^aIsolated yield after column chromatography.

ÜZ:



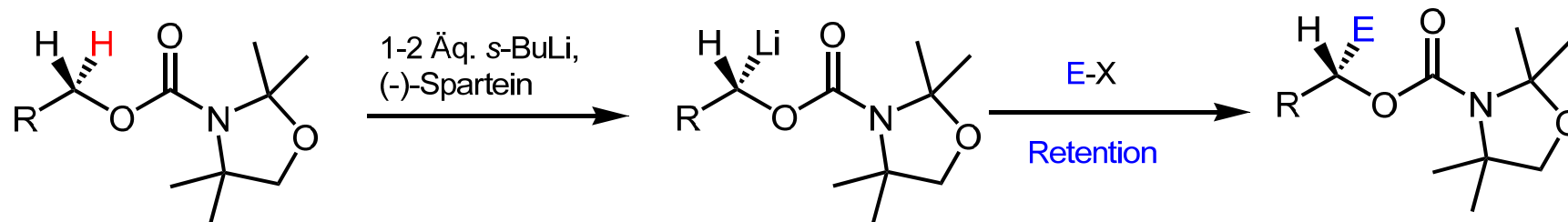
D. Stereoselektive Reaktionen - D.6 Organokatalyse

Prolin-katalysierte enantioselektive Aldoladdition: Mechanismus (nach B. List)



D. Stereoselektive Reaktionen - D.7 Enantioselektive Deprotonierung

Enantioselektive Deprotonierung achiraler Alkylcarbamate (*D. Hoppe*)



D. Hoppe,
Angew. Chem. Int. Ed. **1997**, *36*, 2282.

meist:
R = Alkyl

E = Alkyl, Allyl, Benzyl,
RC=O, R₃Si, R₃Sn,

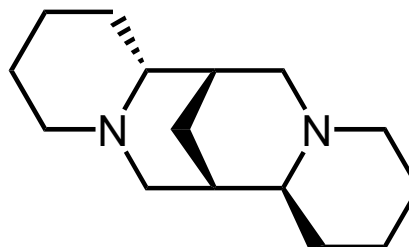
X: Cl, Br, I

Ausbeuten 50-80%

Wie synthetisiert man
das Carbamat?

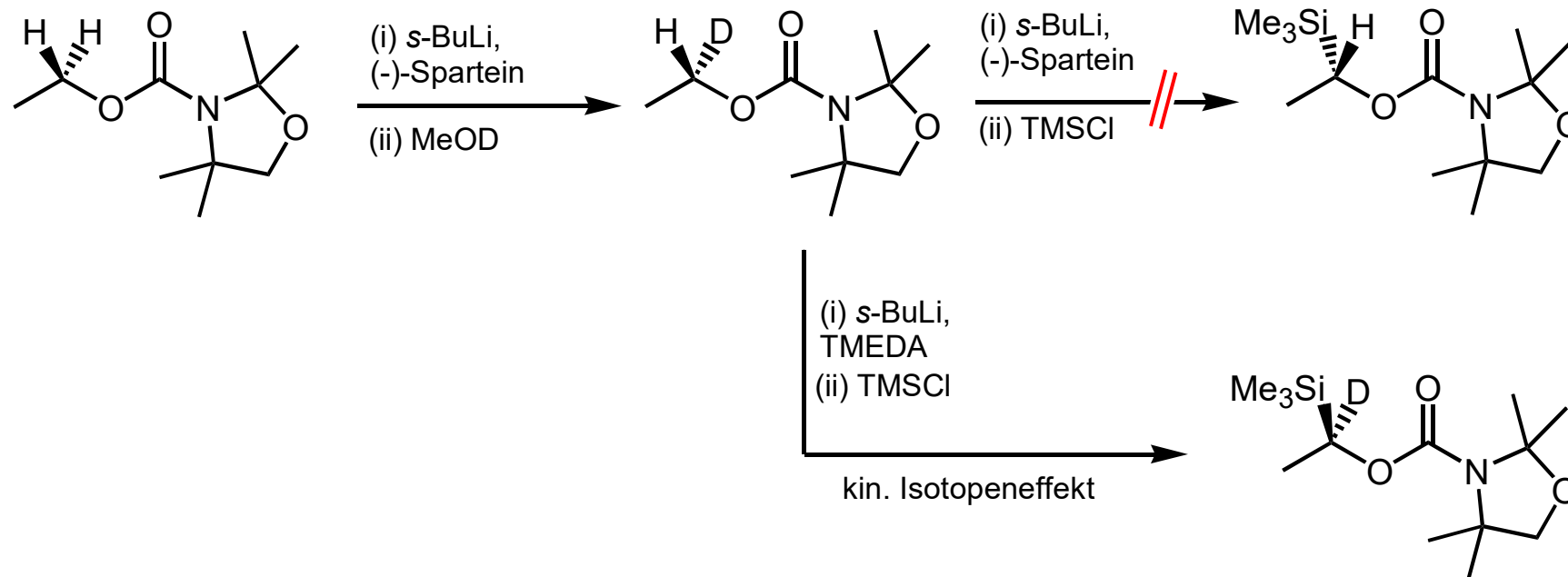
Naturstoff (-)-Sparteine:

bricht wie TMEDA die Alkyl-Lithium-
Cluster auf (z. B. [RLi]₄); schafft
chirale Umgebung für Li.



Cytisus scoparius
(Scotch broom, Besenginster)

D. Stereoselektive Reaktionen - D.7 Enantioselective Deprotonierung

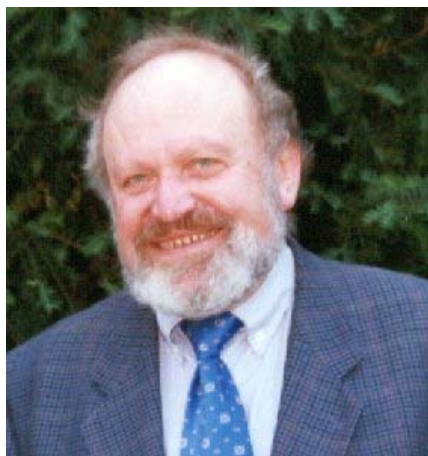


- 1) Lithierte Alkylcarbamate sind konfigurationsstabil als TMEDA oder $(-)\text{-Sparteine}$ -Komplexe unter den Reaktionsbedingungen.
- 2) Deprotonierung ist kinetisch kontrolliert und bestimmt den stereochemischen Verlauf.
- 3) Das *pro-S*-Proton wird unter dem Einfluss von $(-)\text{-Sparteine}$ enantioselectiv deprotoniert, und das eintretende Elektrophil nimmt dessen topochemische Position ein.

D. Hoppe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2282.

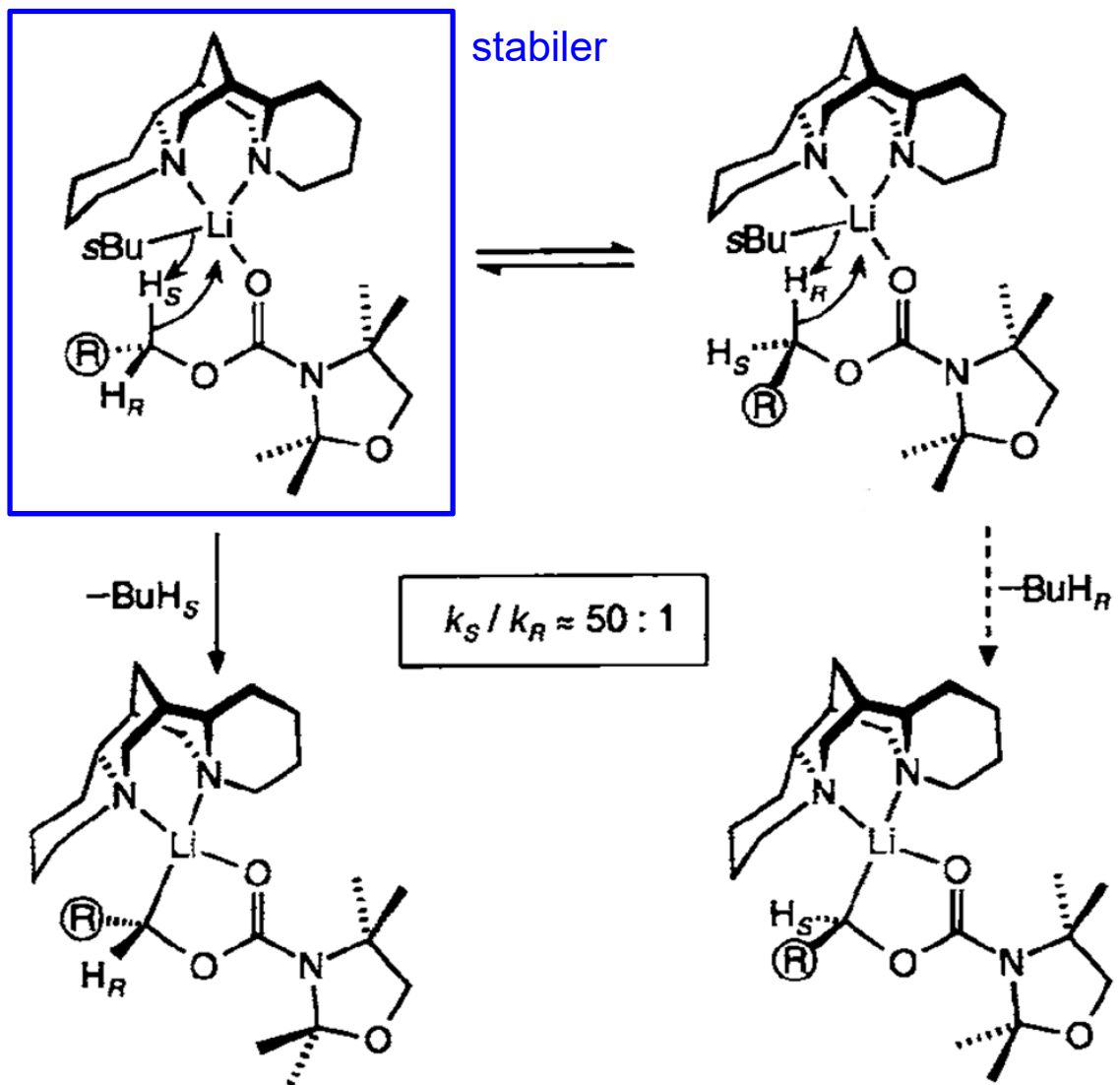
D. Stereoselektive Reaktionen - D.7 Enantioselective Deprotonierung

Diastereomere ÜZ



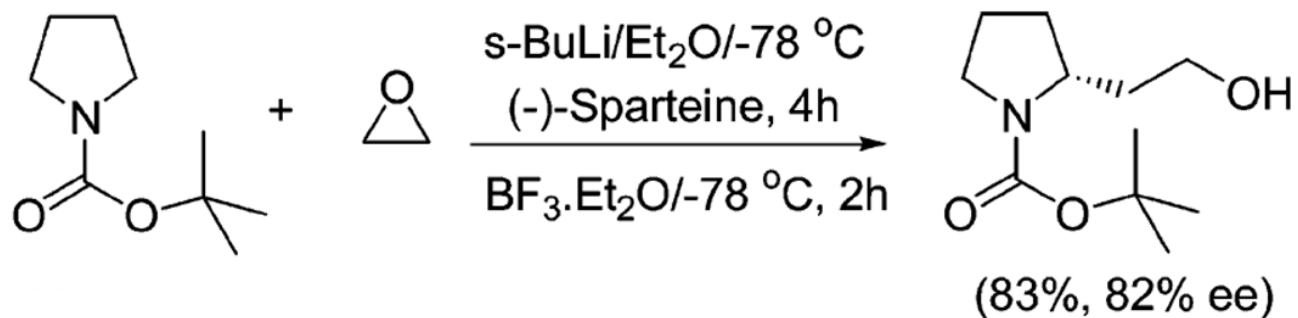
Dieter Hoppe

Angew. Chem. Int. Ed. 1997, 36, 2282.

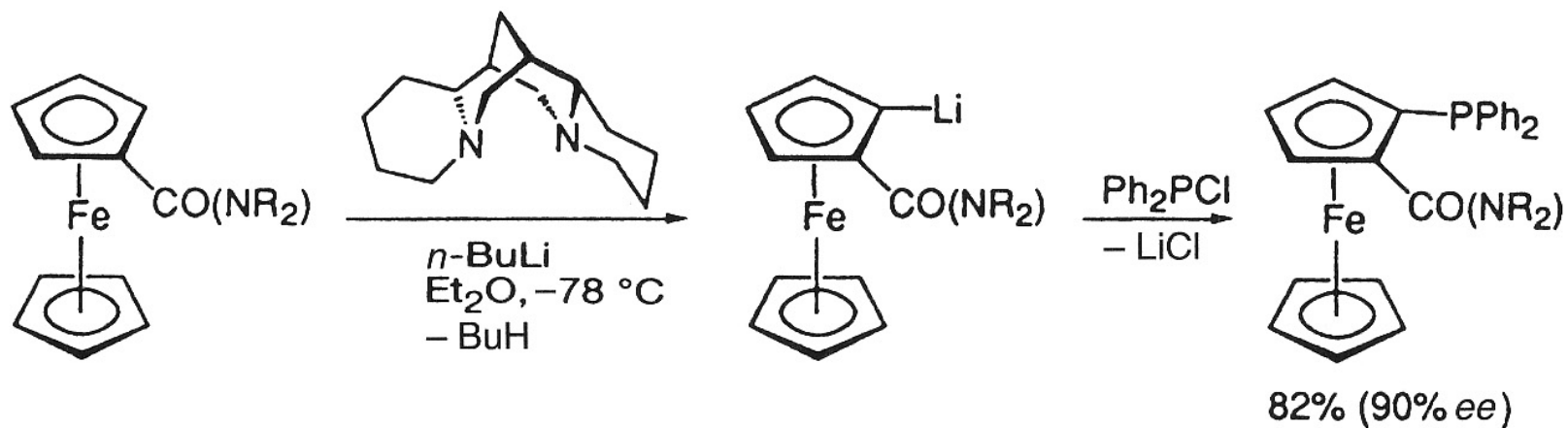


D. Stereoselektive Reaktionen - D.7 Enantioselektive Deprotonierung

Enantioselektive Deprotonierung von *N*-Boc-Pyrrolidin

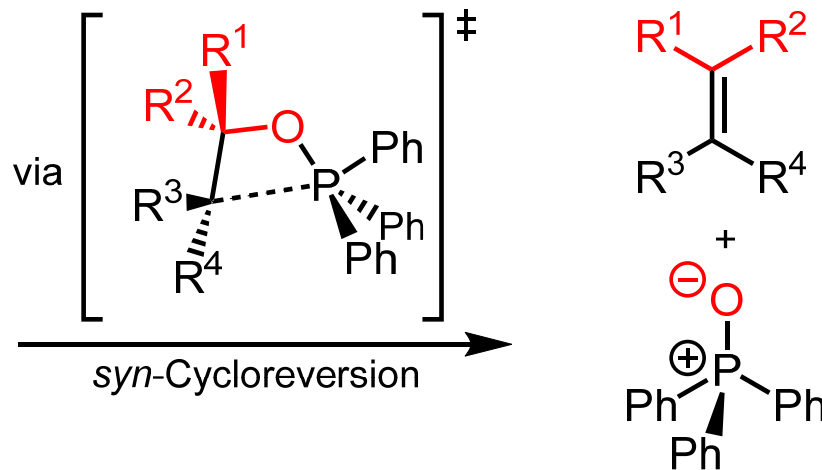
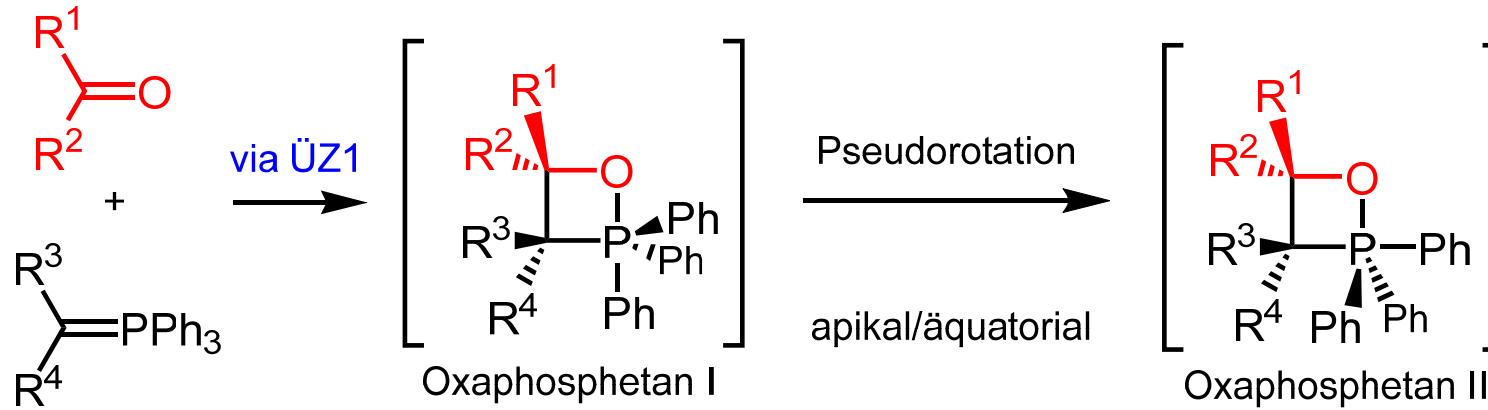


Planarchiralität



D. Stereoselektive Reaktionen - D.8 E/Z-Selektivität

Allgemeiner Mechanismus der Li-Salz-freien Wittig-Reaktion



Georg Wittig (Nobelpreis 1979)

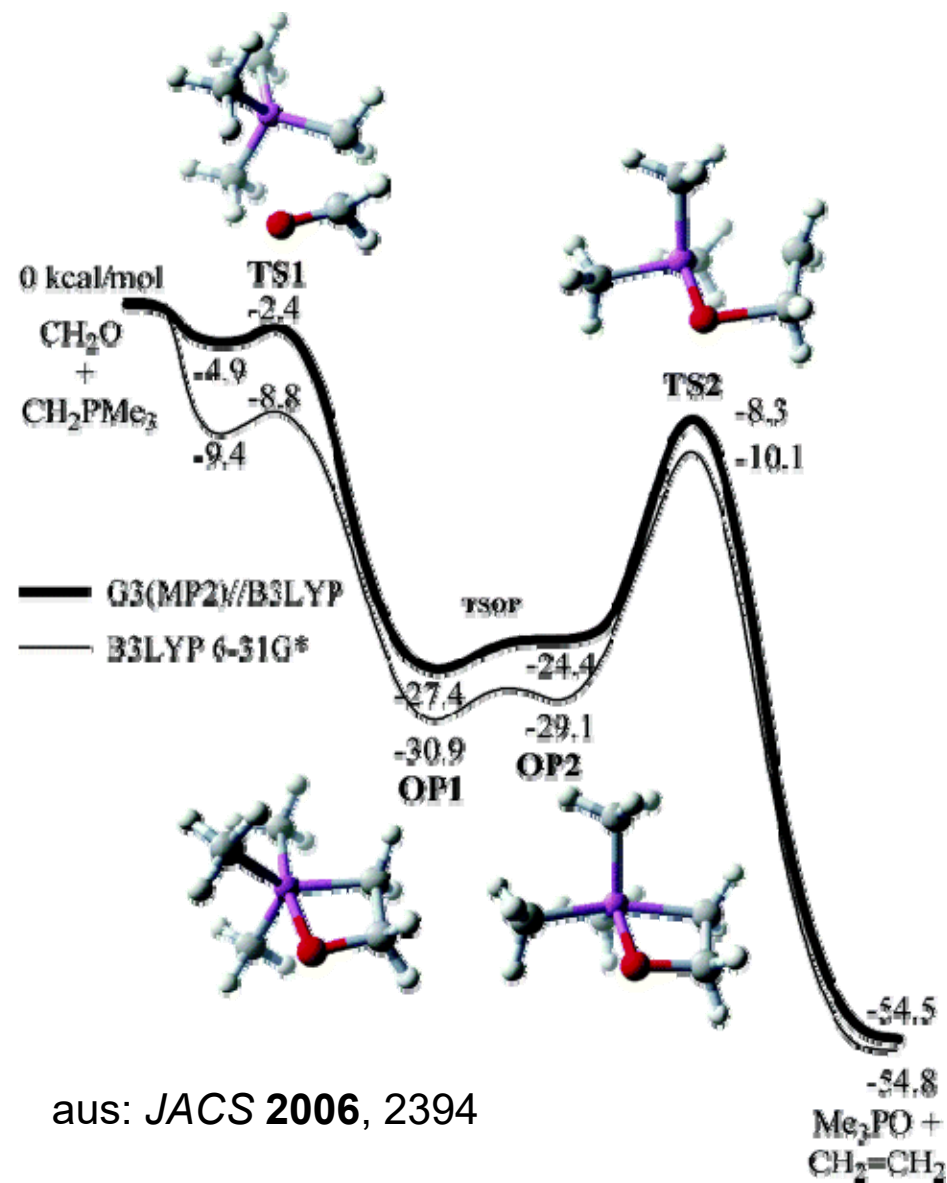
ÜZ1: entscheidend für die Stereoselektivität

D. Stereoselektive Reaktionen - D.8 E/Z-Selektivität

Mechanismus der **salzfreien Wittig-Reaktion**

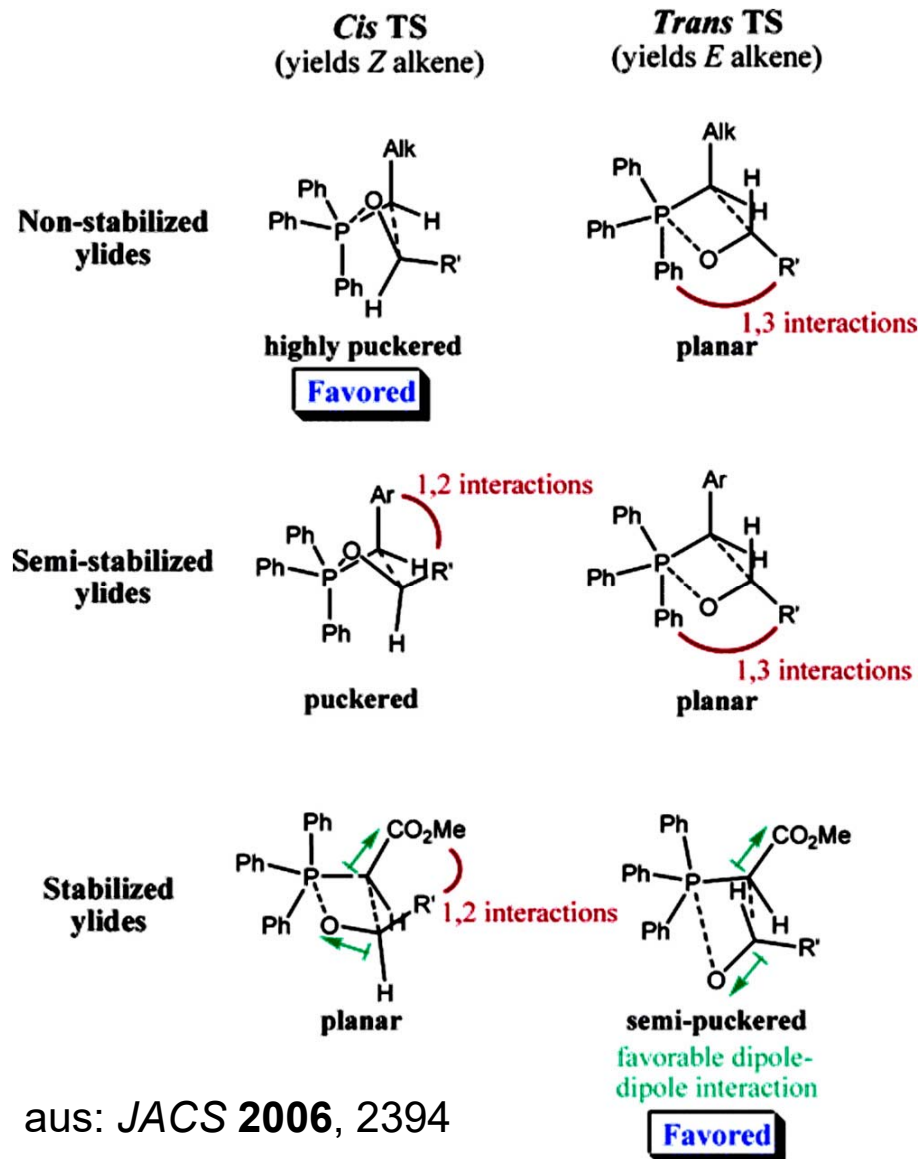
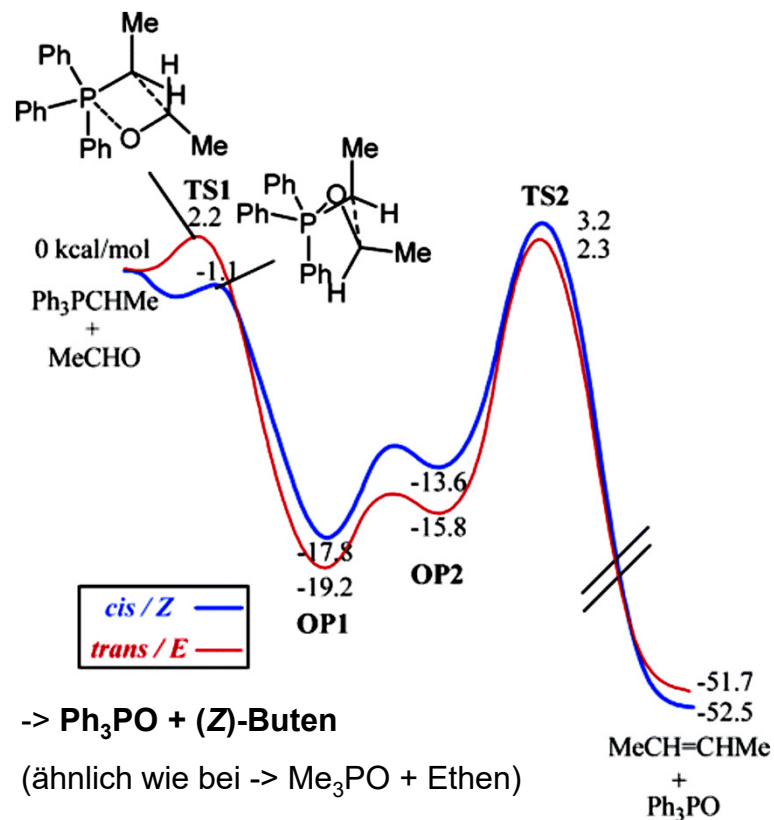
Quantenchemische Berechnung der Reaktion des Ylids **Me₃PCH₂** mit **Formaldehyd**.

Über den Kontaktkomplex **TS1** bildet sich in einer konzertierten Reaktion das intermediäre **Oxaphosphetan OP1** mit **trigonal-bipyramidal koordiniertem Phosphor**, dem Sauerstoff in der apikalen und dem Ylid-Kohlenstoff in äquatorialer Position. Es folgt Pseudorotation zum intermediären **Oxaphosphetan OP2** mit dem Sauerstoff nun in äquatorialer und dem Ylid-Kohlenstoff in apikaler Position. Oxaphosphetan OP2 fragmentiert zunächst an der C-P-Bindung (TS2) zu **Me₃PO** und **Ethen**.



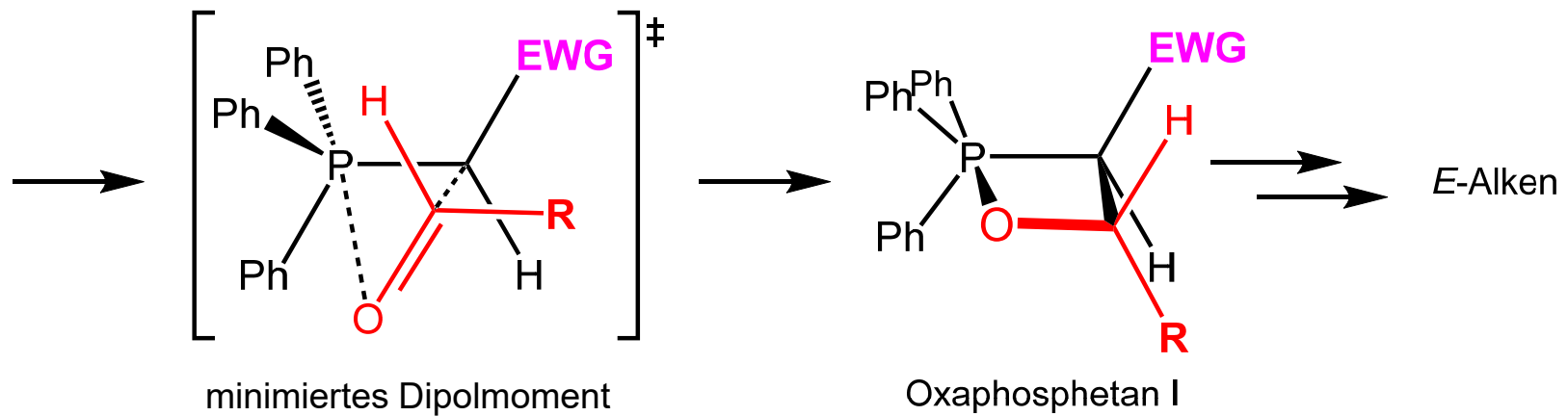
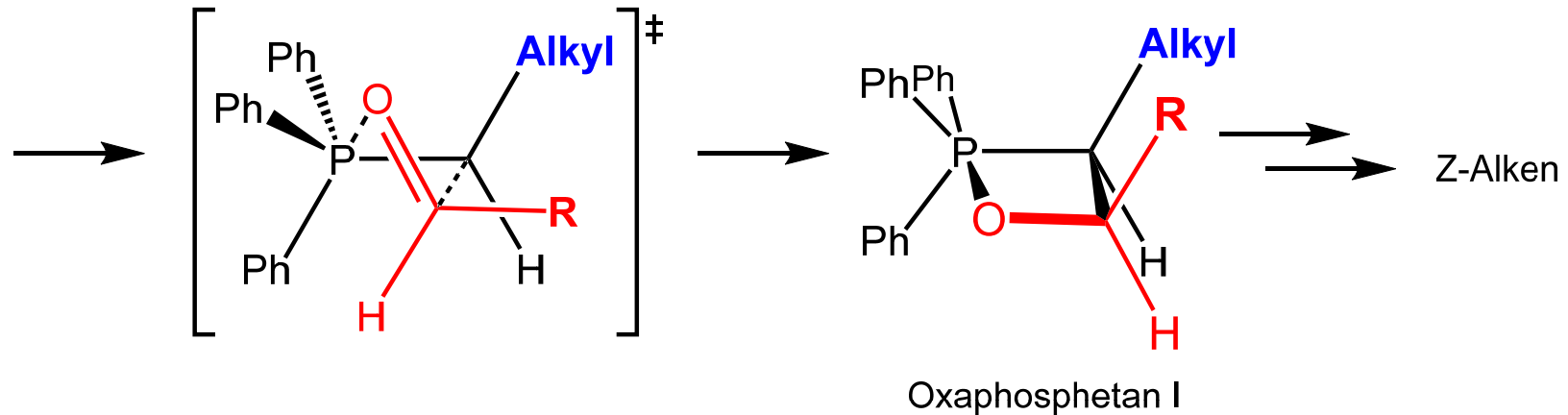
D. Stereoselektive Reaktionen - D.8 E/Z-Selektivität

Diastereomere ÜZ der Oxaphosphetan-Bildung ausgehend von Triphenylphosphonium-Yliden, führend zu *Z*- bzw. *E*-Alkenen. Betaine spielen keine Rolle.



D. Stereoselektive Reaktionen - D.8 E/Z-Selektivität

Günstigste **Übergangszustände** der Oxaphosphetan-Bildung für nicht stabilisierte Ylide (oben) und stabilisierte (unten)

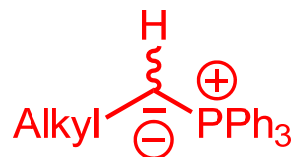


D. Stereoselektive Reaktionen - D.8 E/Z-Selektivität

Stereoselektive Bildung disubstituierter Alkene:

zur Darst. nötige Base (z. B.)

Z-Konfiguration (>90%),
wenn nicht stabilisiertes Ylid



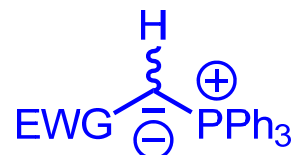
KHMDS, NaHMDS

E/Z-Gemisch,
wenn semistabilisiertes Ylid



KOtBu

E-Konfiguration (>90%),
wenn stabilisiertes Ylid



NaOH

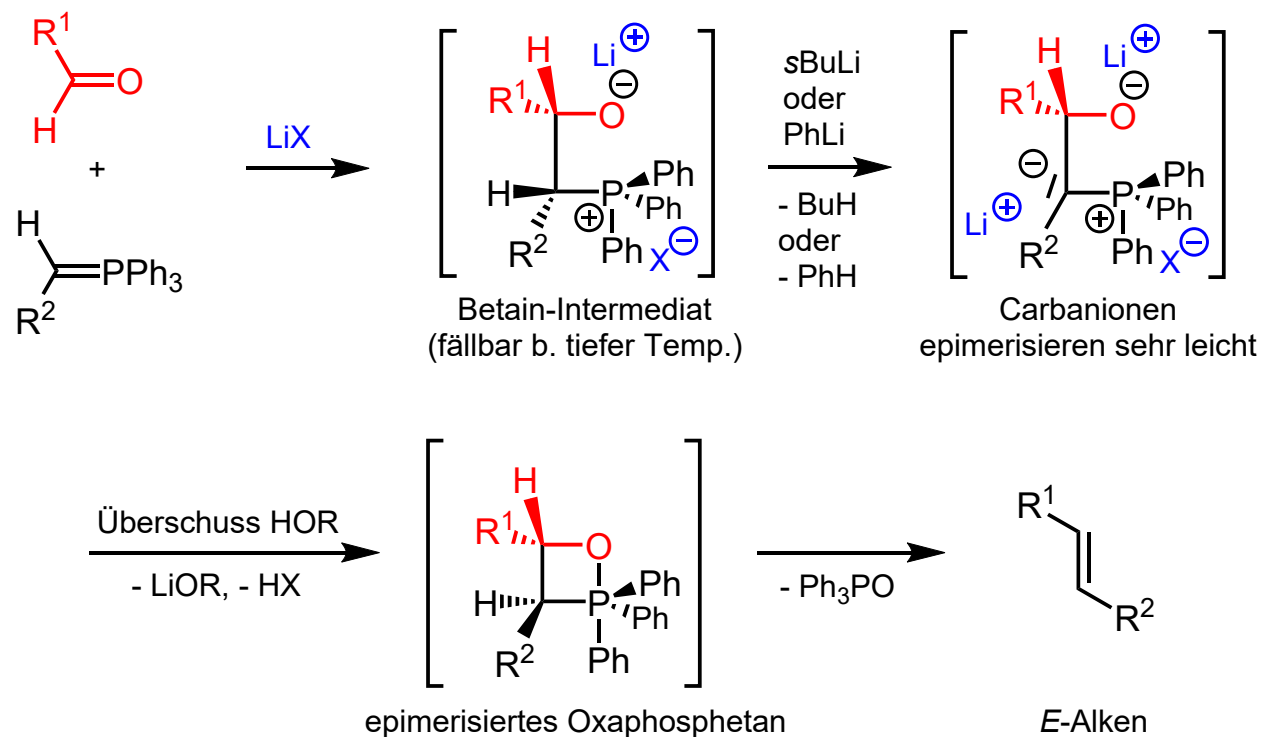
Bei Einbezug der Horner-Varianten (s.u., Einsatz deprotonierter Alkylphosphonate) alle Kombinationen möglich:

	zum E-Alken	zum Z-Alken
stabilisiertes Ylid	<i>Horner-Wadsworth-Emmons, Wittig</i>	<i>Still-Gennari, Ando</i>
n. stabilisiertes Ylid	<i>Schlosser-Wittig</i>	<i>Wittig</i>

D. Stereoselektive Reaktionen - D.8 E/Z-Selektivität

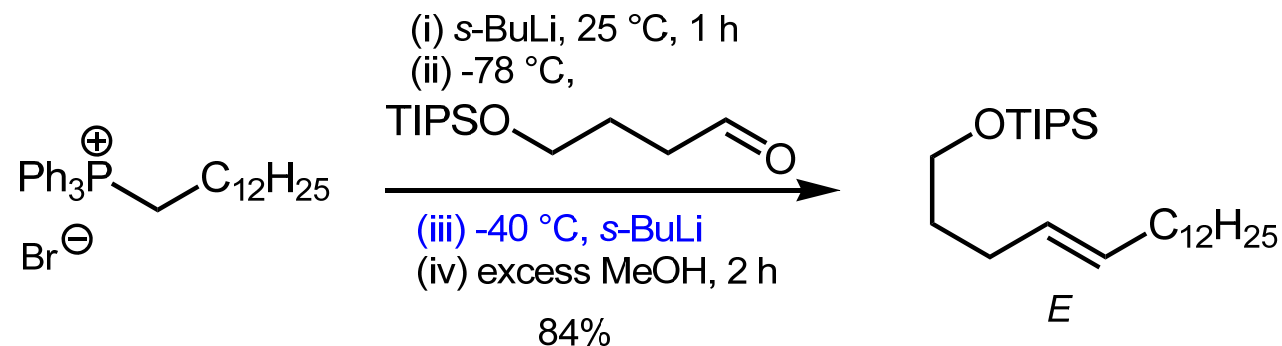
Schlosser-Variante zur Synthese von (*E*)-Alkenen ausgehend von nicht stabilisierten Yliden

Verwendung von BuLi zur Darstellung des Ylids oder Zusatz von LiX führen nicht zum Oxaphosphetan, sondern zum Oxidophosphoniumsalz (ein Betain). Neu zugesetztes sBuLi oder PhLi deprotonieren weiter zum Oxidoylid mit konfigurationslabilem Carbanion, welches durch einen danach zugegebenen Überschuss Alkohol von der Gegenseite zum thermodynamisch günstigeren Betain protoniert wird. Der Überschuss ROH führt zum Abfangen von Li⁺ als LiOR und zur Bildung des Oxaphosphetans, aus dem sich das (*E*)-Alken bildet.

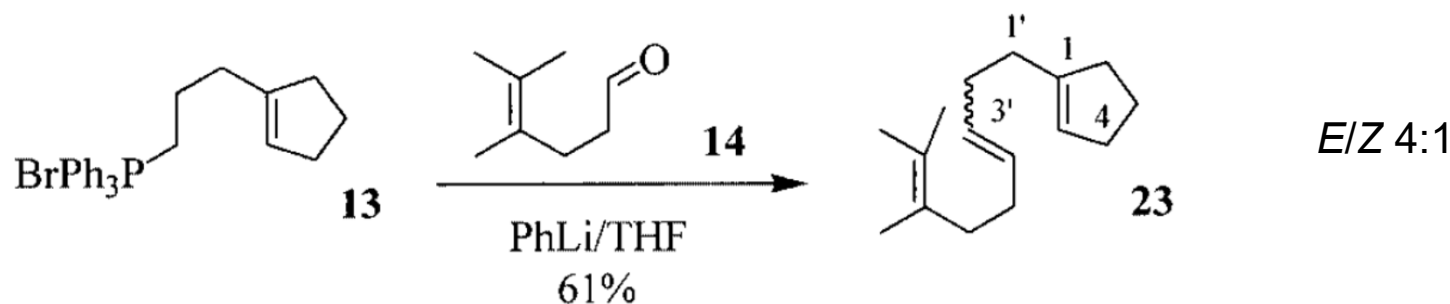


D. Stereoselektive Reaktionen - D.8 E/Z-Selektivität

Schlosser-Variante zur Synthese von (*E*)-Alkenen ausgehend von nicht stabilisierten Yliden

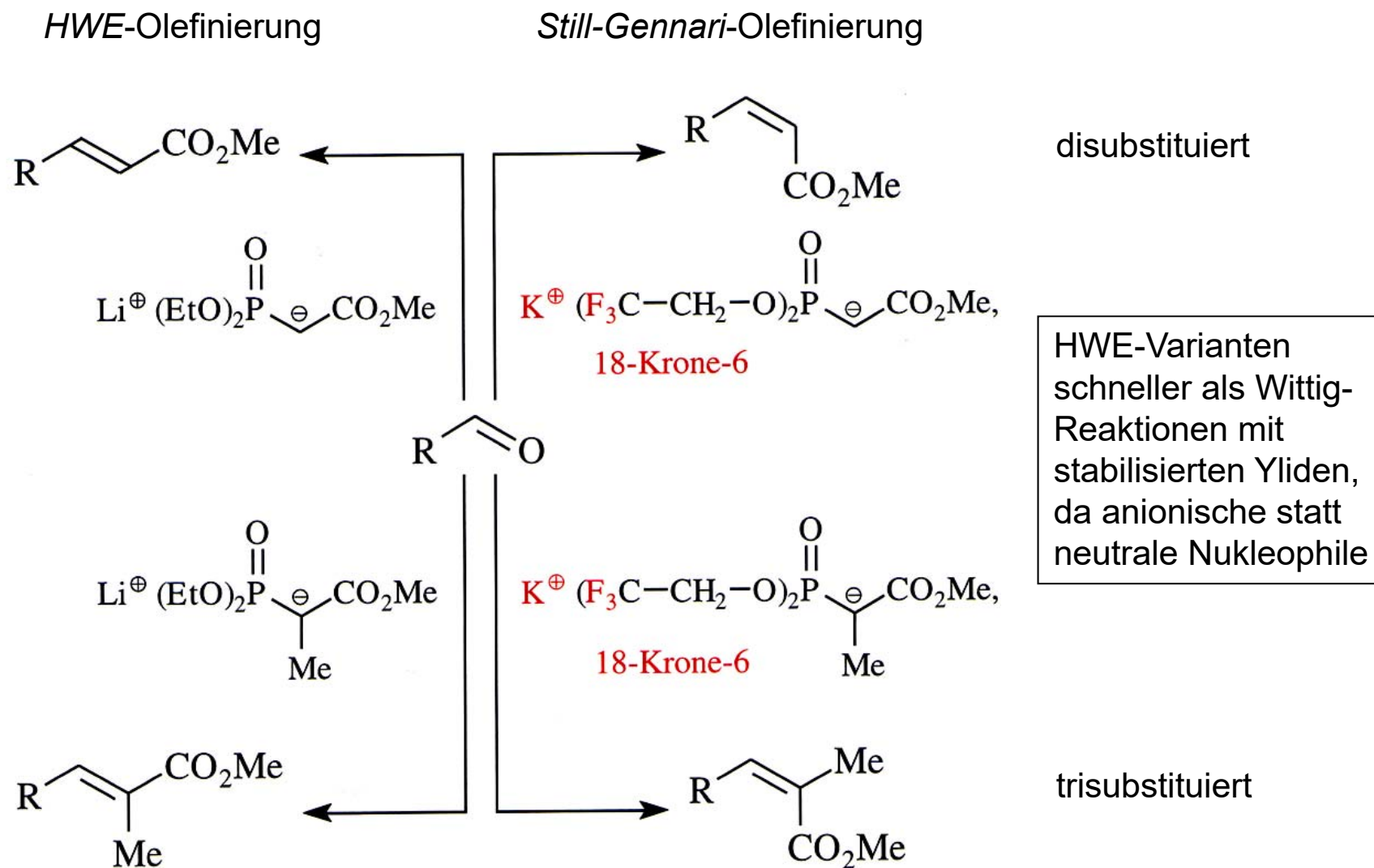


aus Kraft et al., *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4995:



"A phenyllithium solution in cyclohexane (2 M, 73.5 mL, 147 mmol) was added dropwise over 20 min to a suspension of **13** (63.2 g, 140 mmol) in dry THF (600 mL). The resulting deep red solution was cooled to 80 °C, and a solution of **14** (17.7 g, 140 mmol) in dry Et₂O (200 mL) was added over a period of 20 min. After 15 min of stirring at 80 °C, the reaction mixture was warmed up to 30 °C and treated dropwise with additional phenyllithium solution (2 M, 73.5 mL, 147 mol). After 10 min of stirring at 30 °C, MeOH (21 mL) was added carefully, upon which a precipitate of triphenylphosphane oxide was formed."

D. Stereoselektive Reaktionen - D.8 E/Z-Selektivität



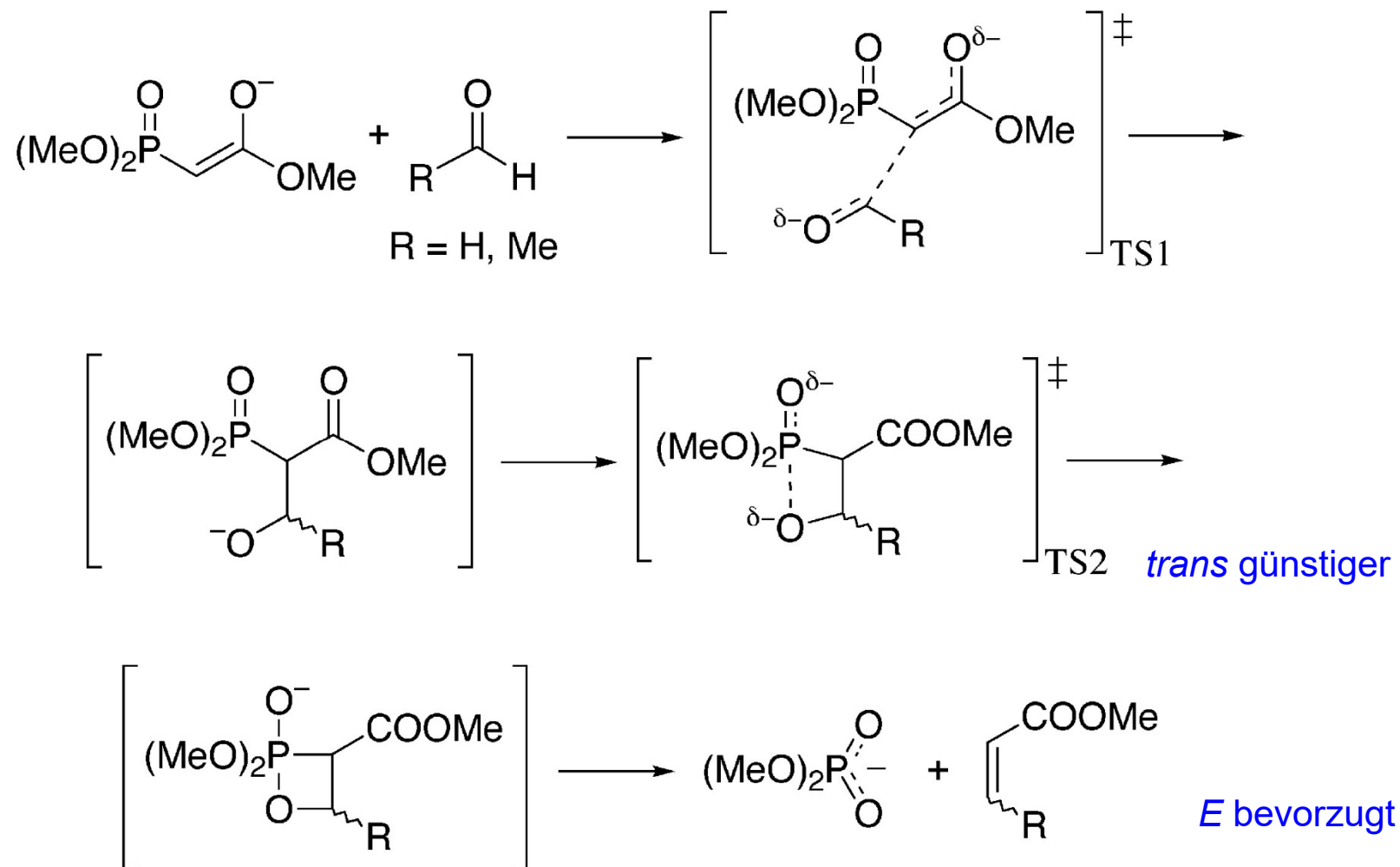
HWE-Varianten schneller als Wittig-Reaktionen mit stabilisierten Yliden, da anionische statt neutrale Nukleophile

aus: Brückner,
Reaktionsmechanismen

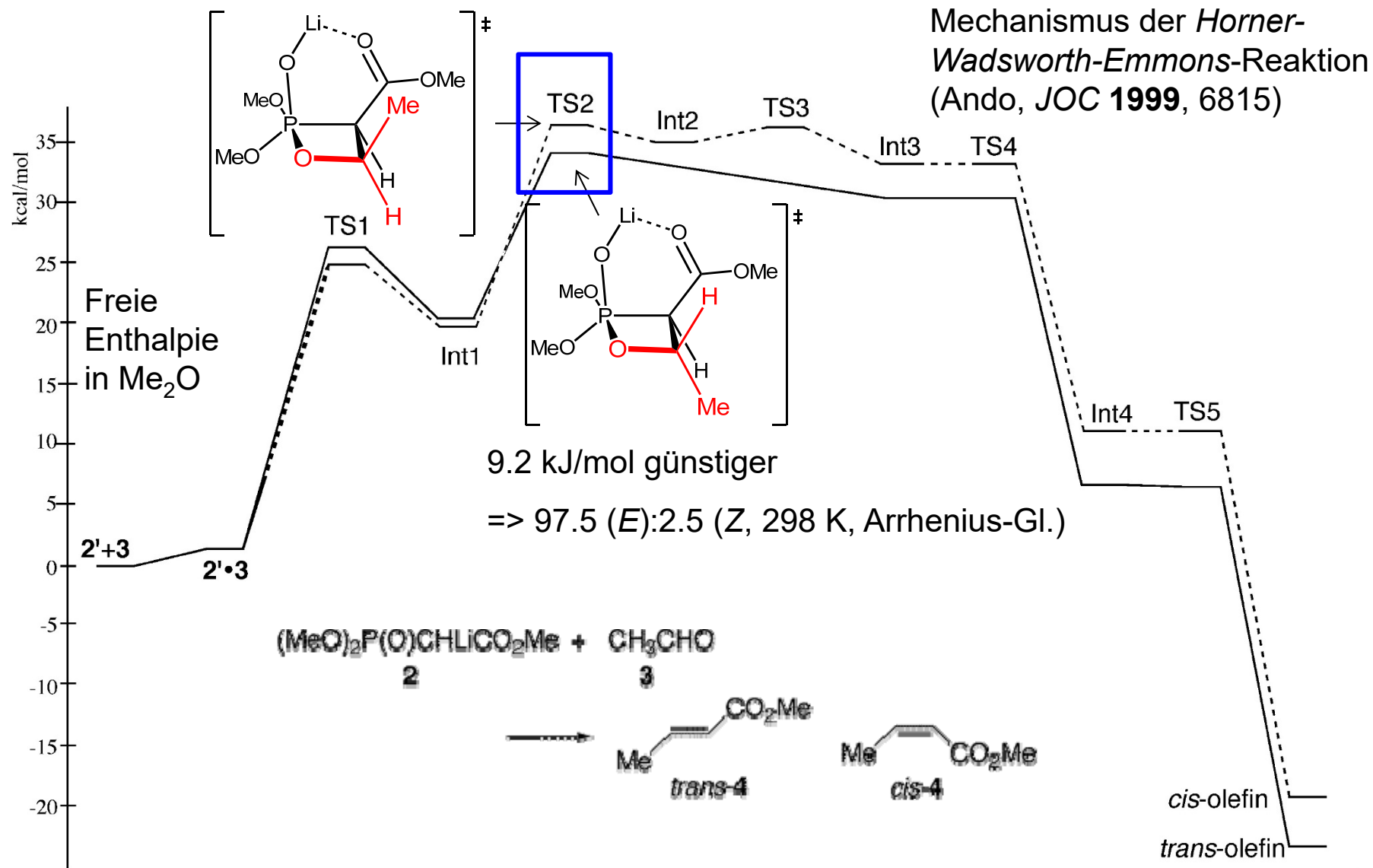
D. Stereoselektive Reaktionen - D.8 E/Z-Selektivität

Allgemeiner Mechanismus der *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion

(aus: *J. Org. Chem.* **1999**, 5845)

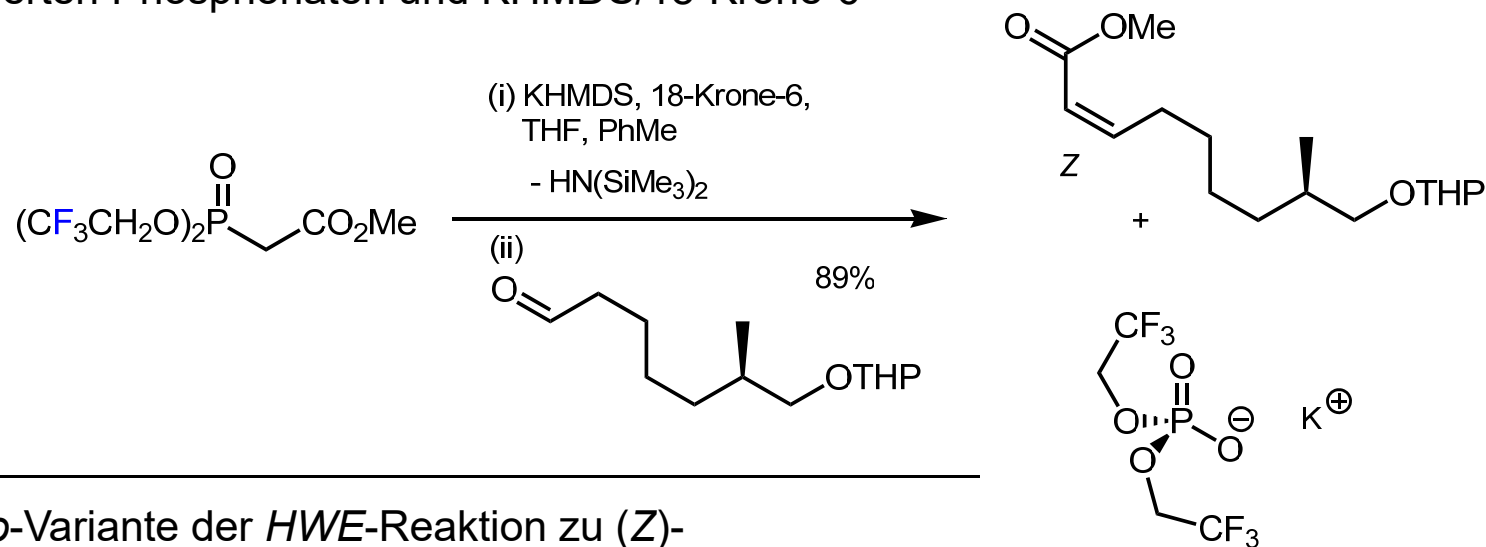


D. Stereoselektive Reaktionen - D.8 E/Z-Selektivität

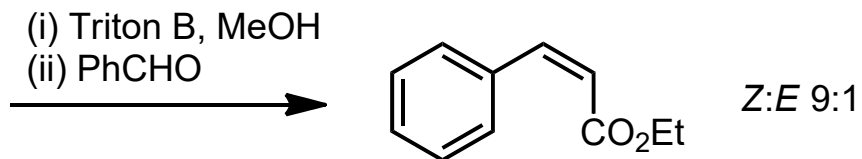
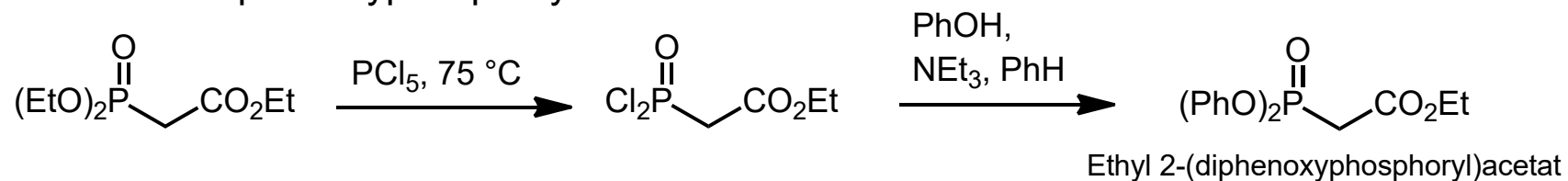


D. Stereoselektive Reaktionen - D.8 E/Z-Selektivität

Still-Gennari-Variante (1983) der *HWE*-Reaktion zu (*Z*)-Alkenen ausgehend von partiell fluorierten Phosphonaten und KHMDS/18-Krone-6



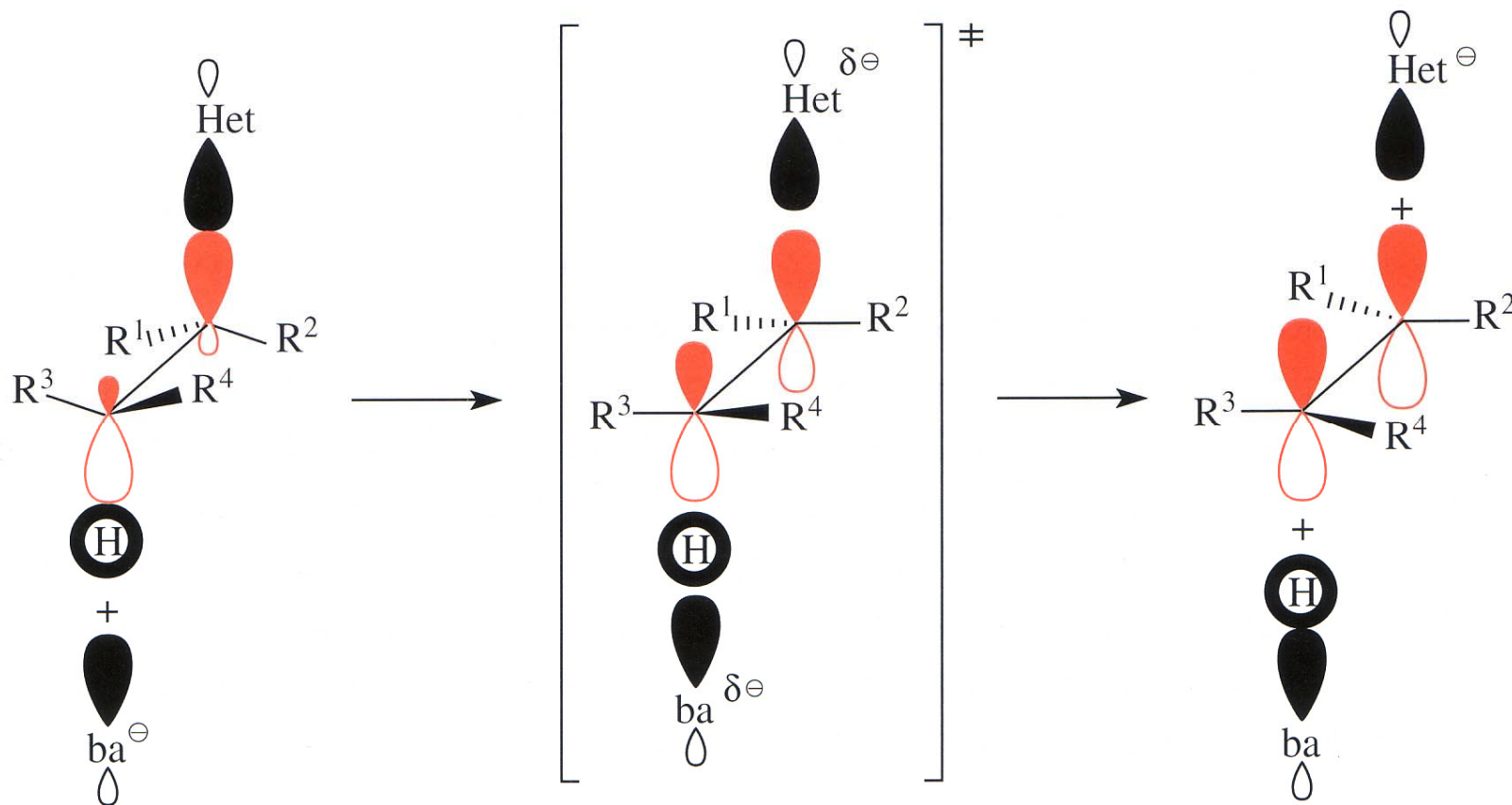
Ando-Variante der *HWE*-Reaktion zu (*Z*)-Alkenen: α -Diphenoxyphosphoryl-Substitution



Triton B = BnNMe₃⁺ OH⁻
NaH auch möglich

D. Stereoselektive Reaktionen - D.8 E/Z-Selektivität

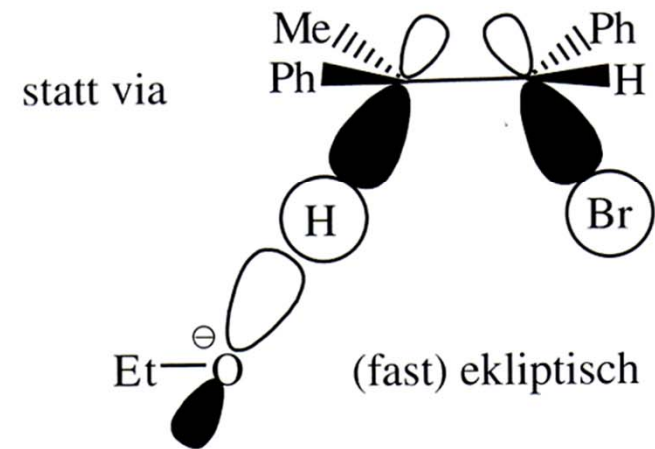
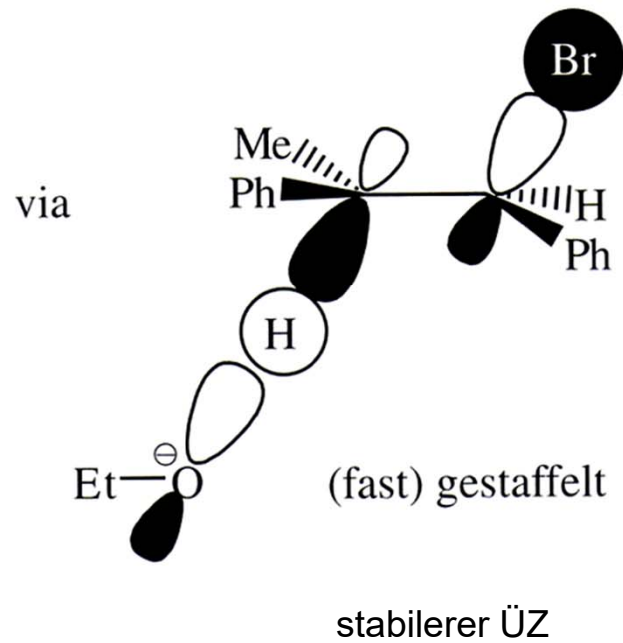
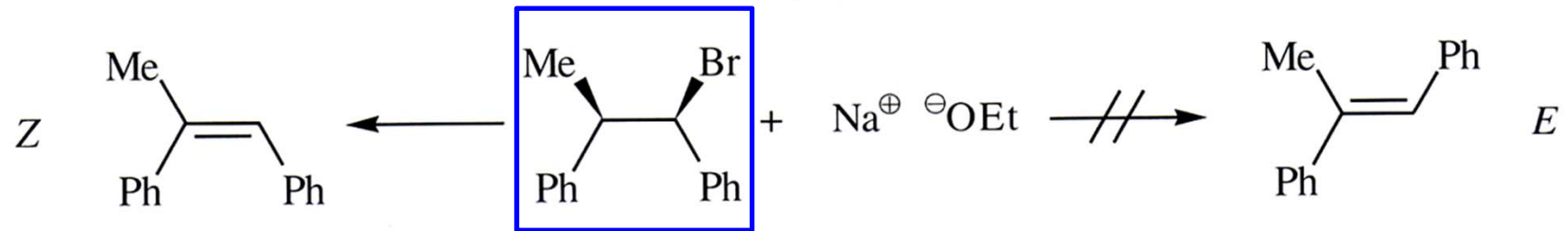
E2 bevorzugt aus *anti*-Stellung



aus: Brückner, *Reaktionsmechanismen*

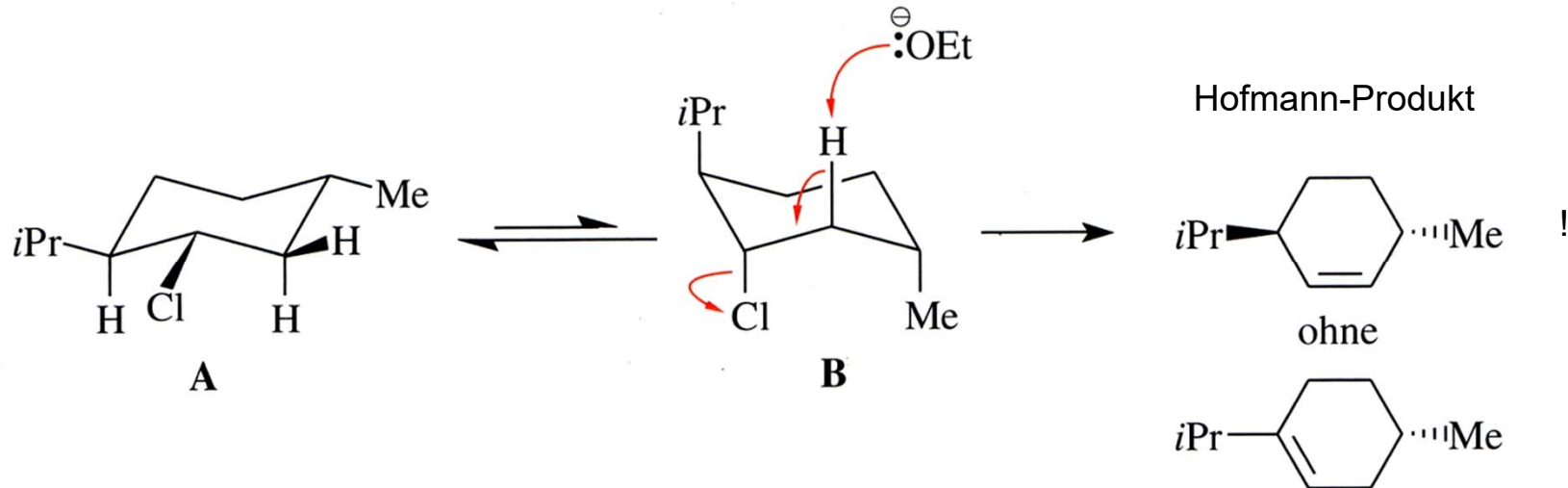
D. Stereoselektive Reaktionen - D.8 E/Z-Selektivität

Stereoselektivität: entsteht das *E*- oder das *Z*-Olefin?



D. Stereoselektive Reaktionen - D.8 E/Z-Selektivität

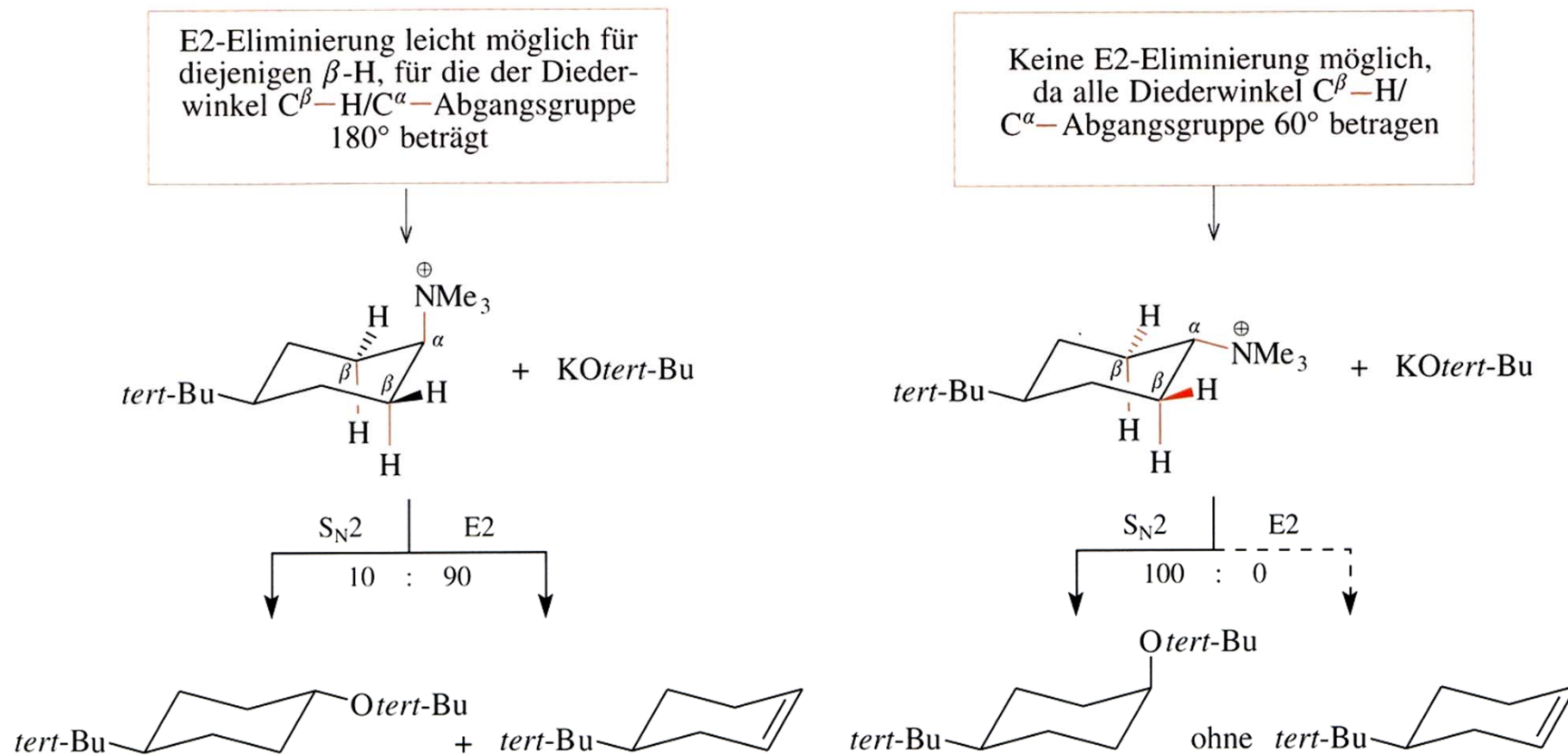
Regioselektivität durch bevorzugte *anti*-Eliminierung: in welcher Richtung entsteht die Doppelbindung?



aus: Brückner, *Reaktionsmechanismen*

D. Stereoselektive Reaktionen - D.8 E/Z-Selektivität

Anti-Präferenz kann die Konkurrenz zwischen S_N2 und E2 steuern:

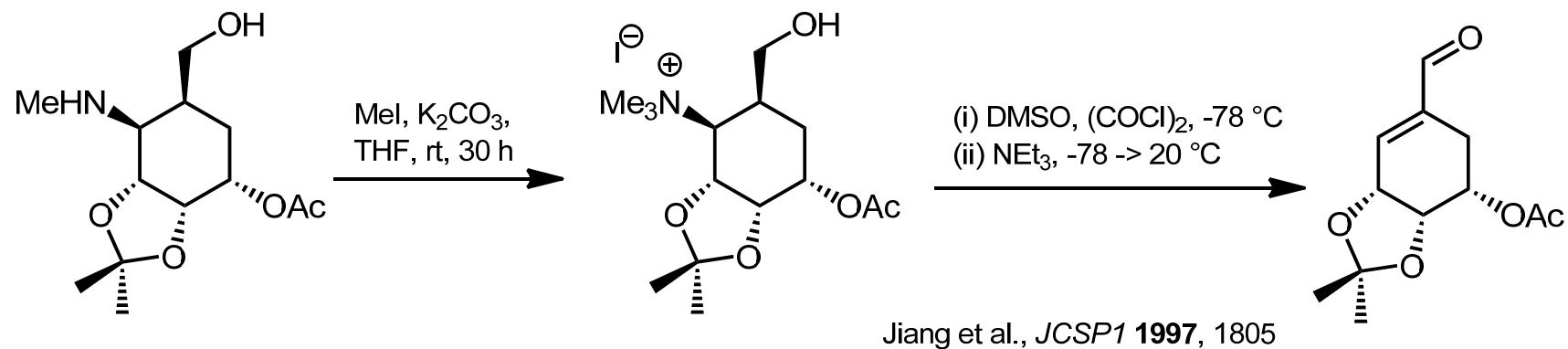
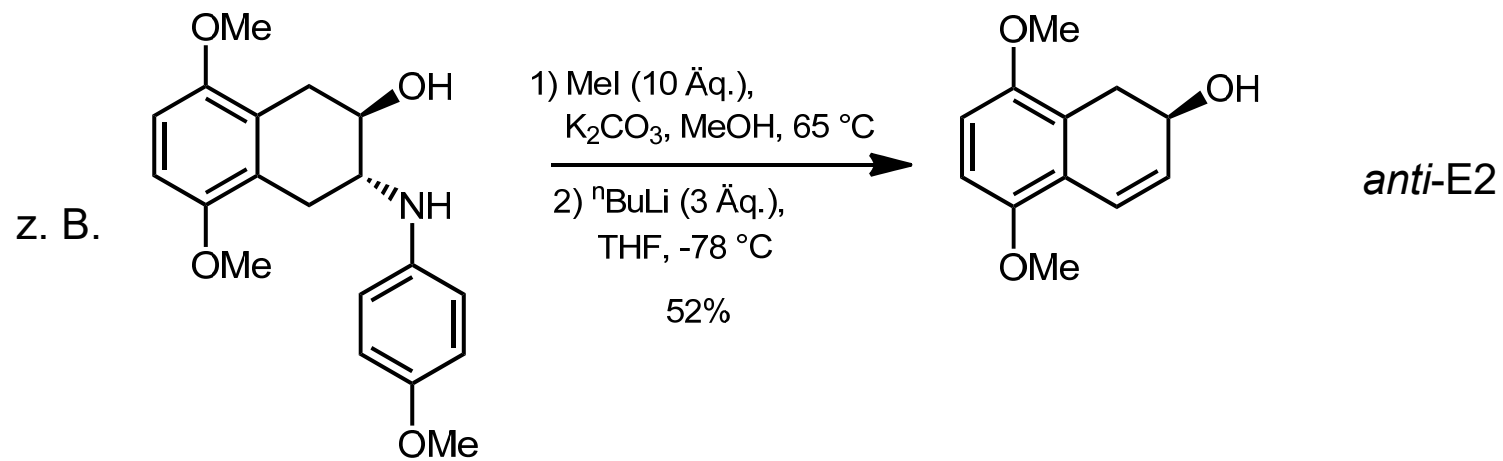


Hofmann-Eliminierung (1851)

aus: Brückner, *Reaktionsmechanismen*

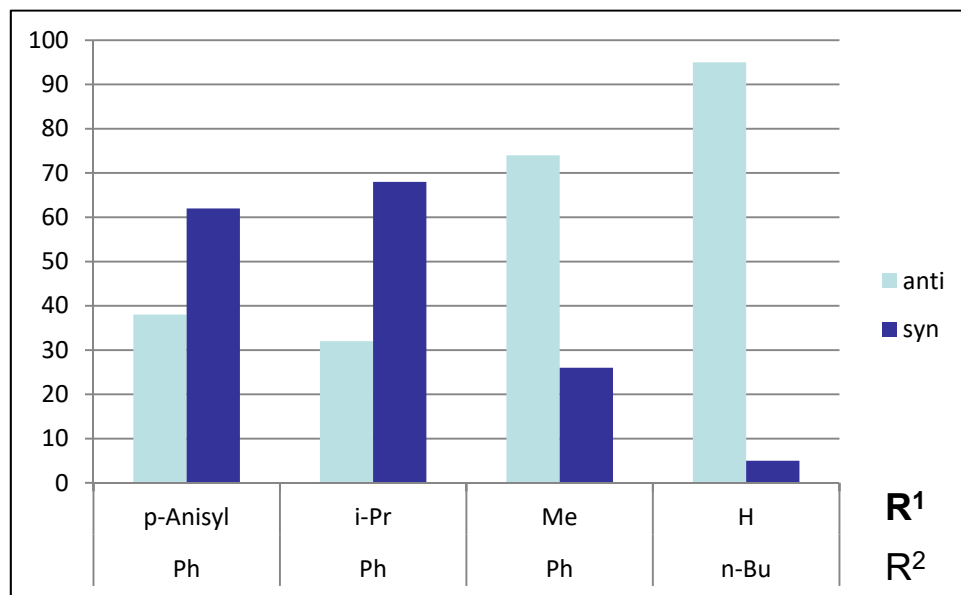
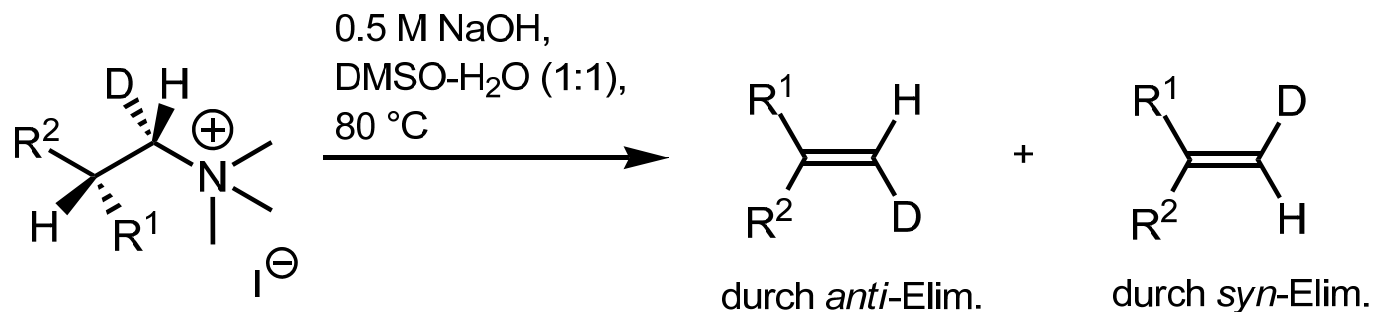
D. Stereoselektive Reaktionen - D.8 E/Z-Selektivität

Hofmann-Eliminierung

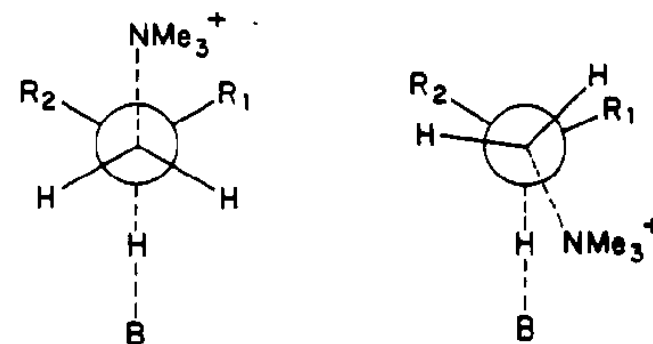


D. Stereoselektive Reaktionen - D.8 E/Z-Selektivität

Konkurrierende *syn*- und *anti*-E2-β-Eliminierung (Hofmann)



%-Verhältnisse

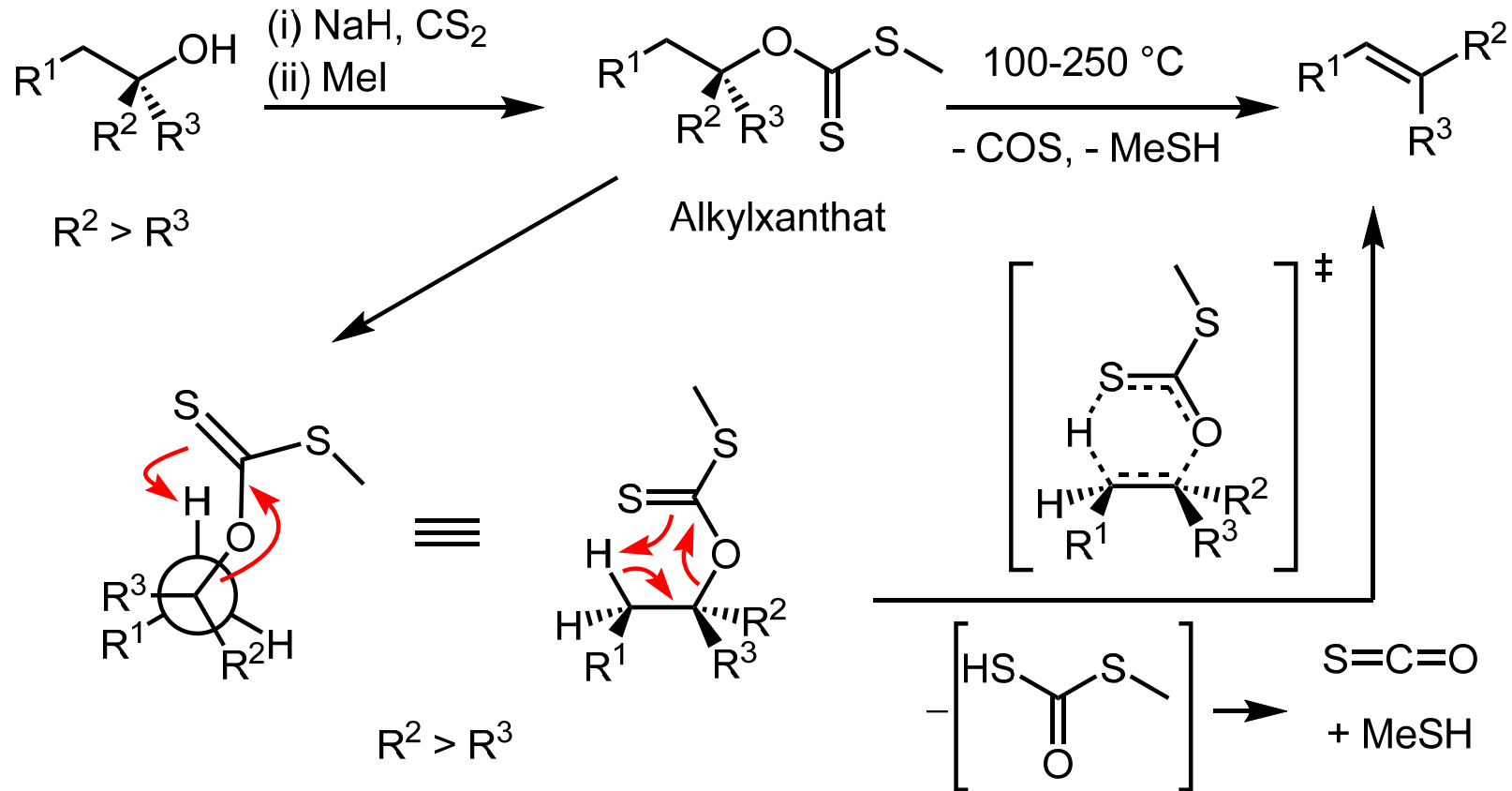


Syn-El. nur bei sterisch anspruchsvollen R¹, R² bevorzugt, wenn auch die Austrittsgruppe sterisch anspruchsvoll ist (NMe₃⁺).

Lit.: Saunders et al., *JACS* **1983**, 3183.

D. Stereoselektive Reaktionen - D.8 E/Z-Selektivität

Tschugajew-Eliminierung (1899, engl. Chugaev elimination, Лев Александрович Чугаев)

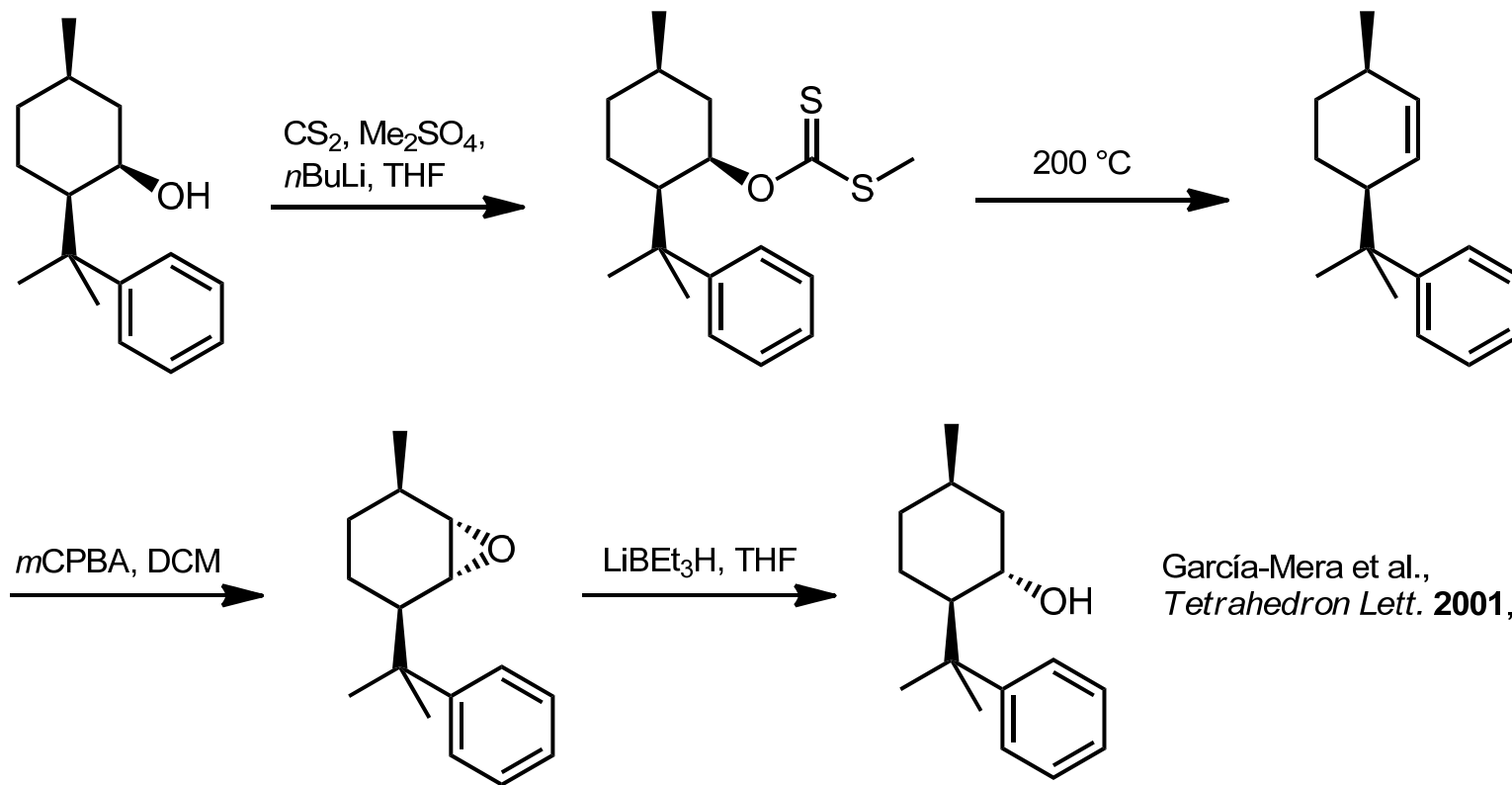


syn-Eliminierung günstiger
wg. 6-gliedrigem ÜZ

Fall $\text{R}^3 > \text{R}^2$?

D. Stereoselektive Reaktionen - D.8 E/Z-Selektivität

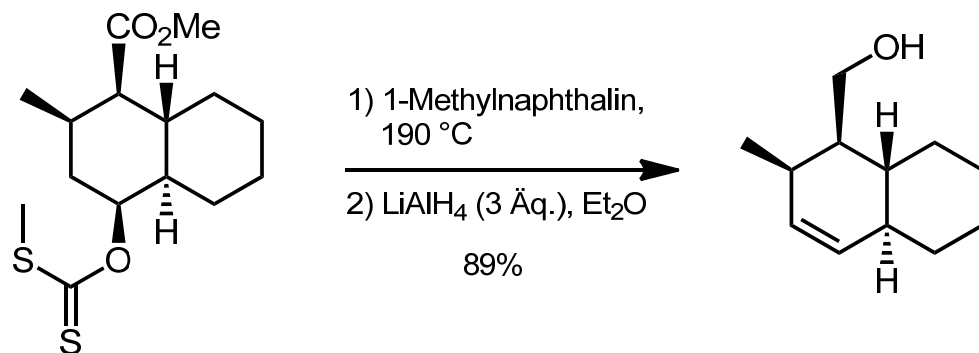
Tschugajew-Eliminierung



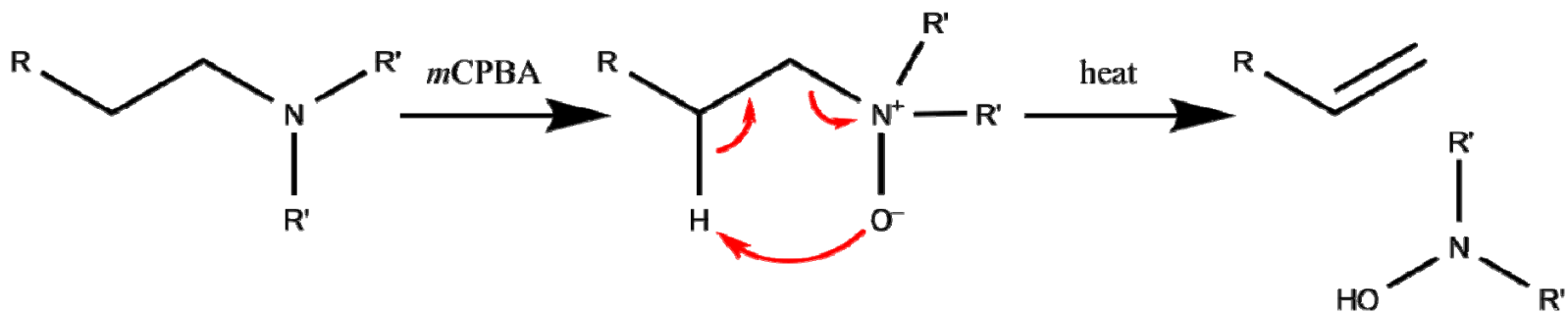
García-Mera et al.,
Tetrahedron Lett. **2001**, 5239

D. Stereoselektive Reaktionen - D.8 E/Z-Selektivität

Tschugajew-Eliminierung

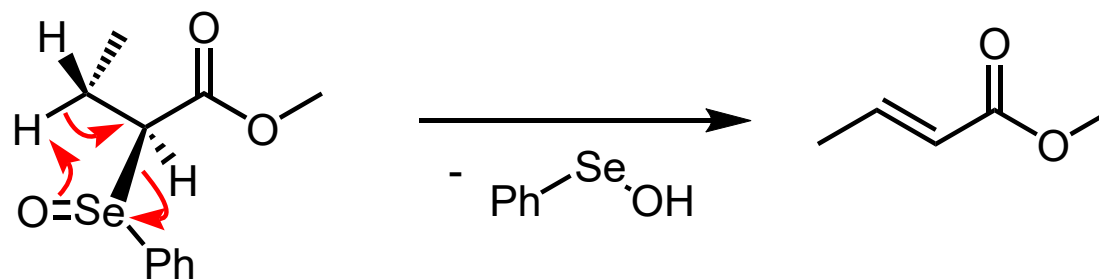
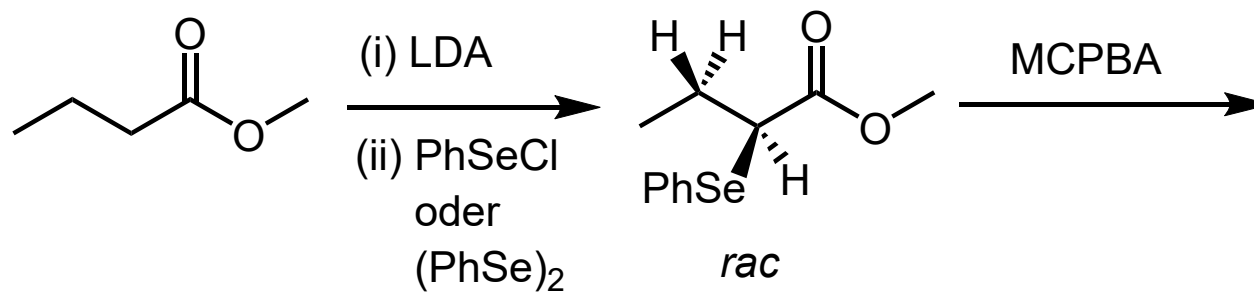


Cope-Eliminierung von Hydroxylaminen aus N-Oxiden: auch *syn* über 5-gliedrigen ÜZ



D. Stereoselektive Reaktionen - D.8 E/Z-Selektivität

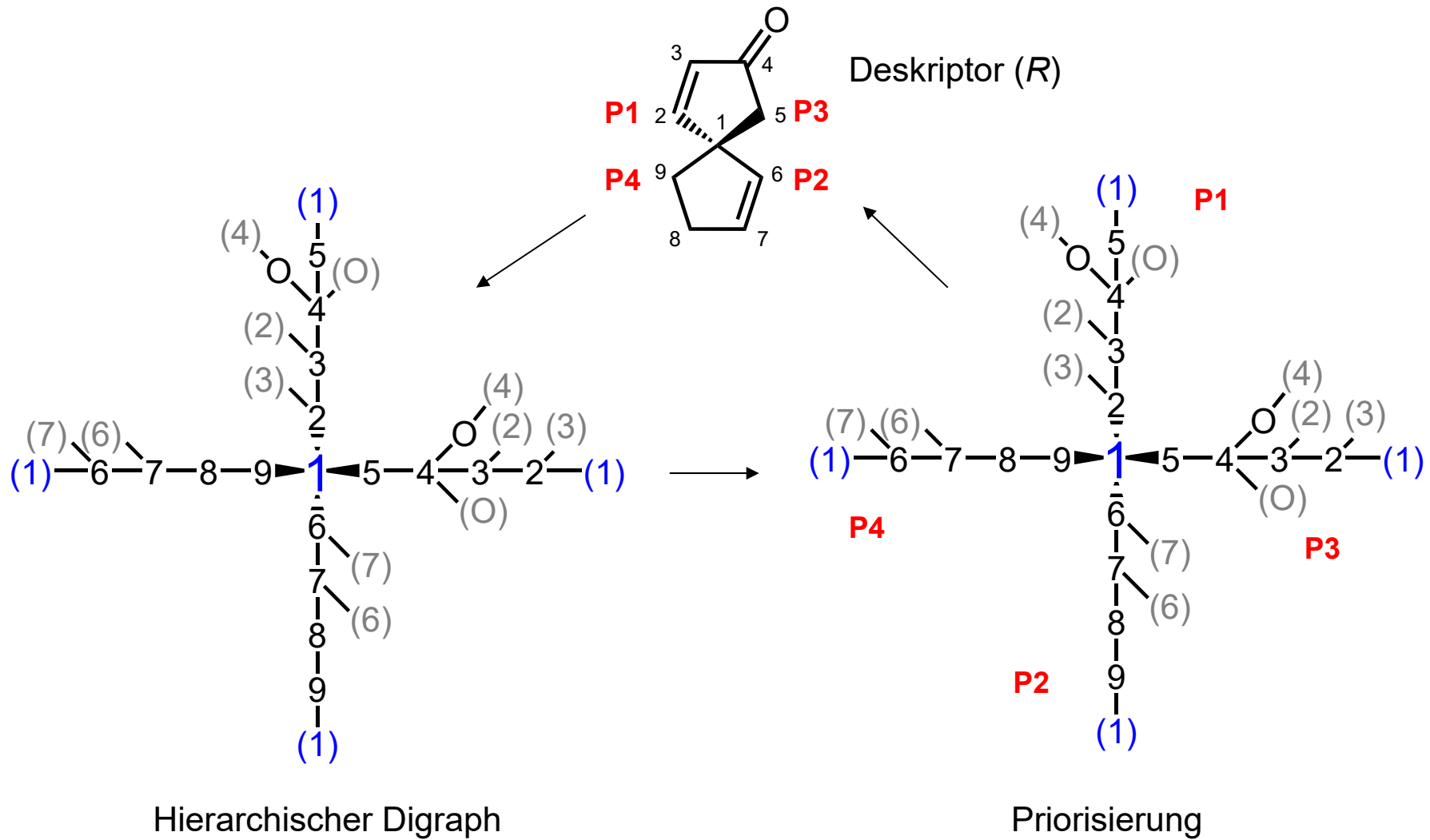
Einführung einer α,β -Doppelbindung in Carbonsäurederivate durch *syn*-Eliminierung



Flashback

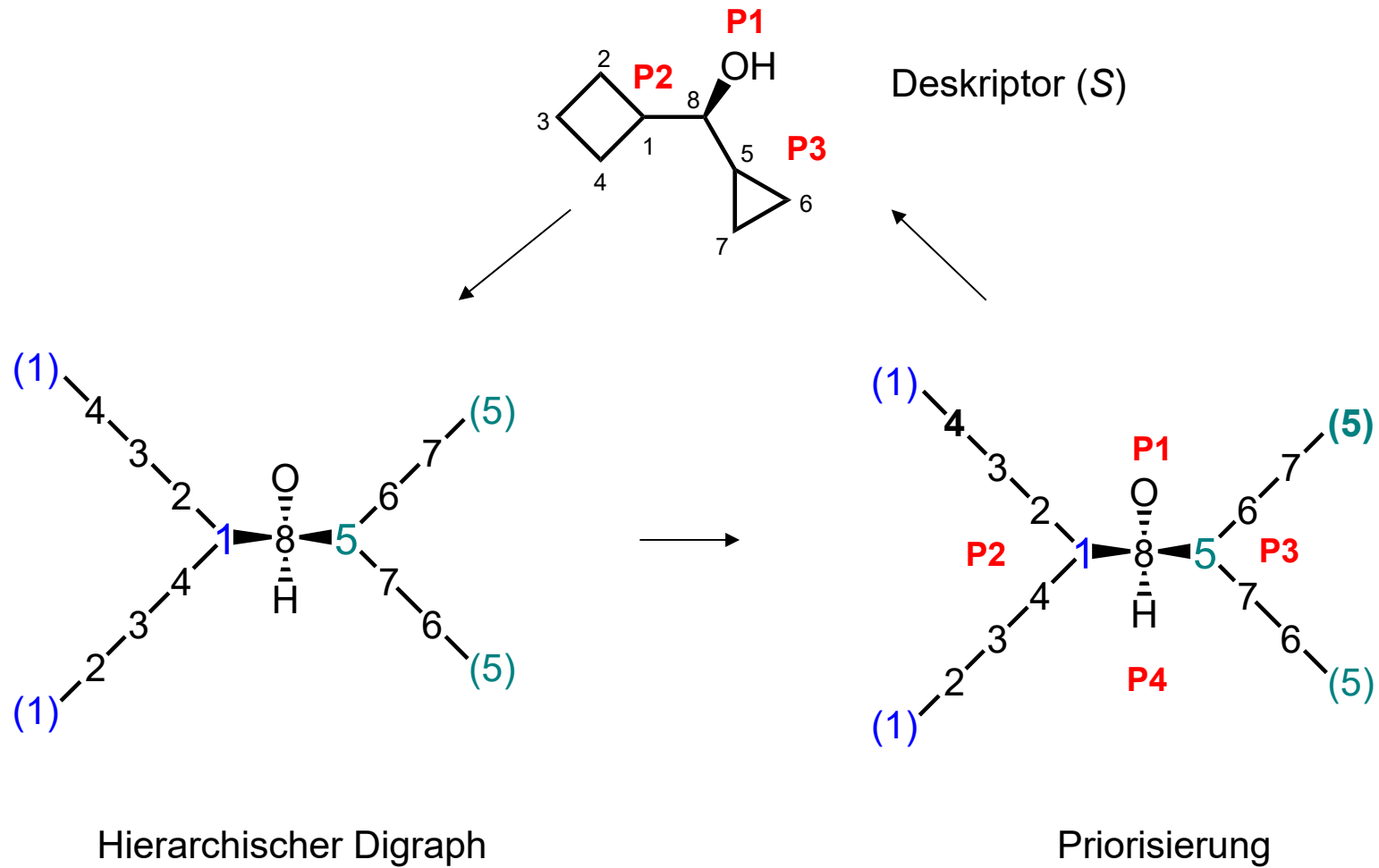
Flashback

HD zyklischer Moleküle: am Ende der Äste Duplikatatome des Ringatoms



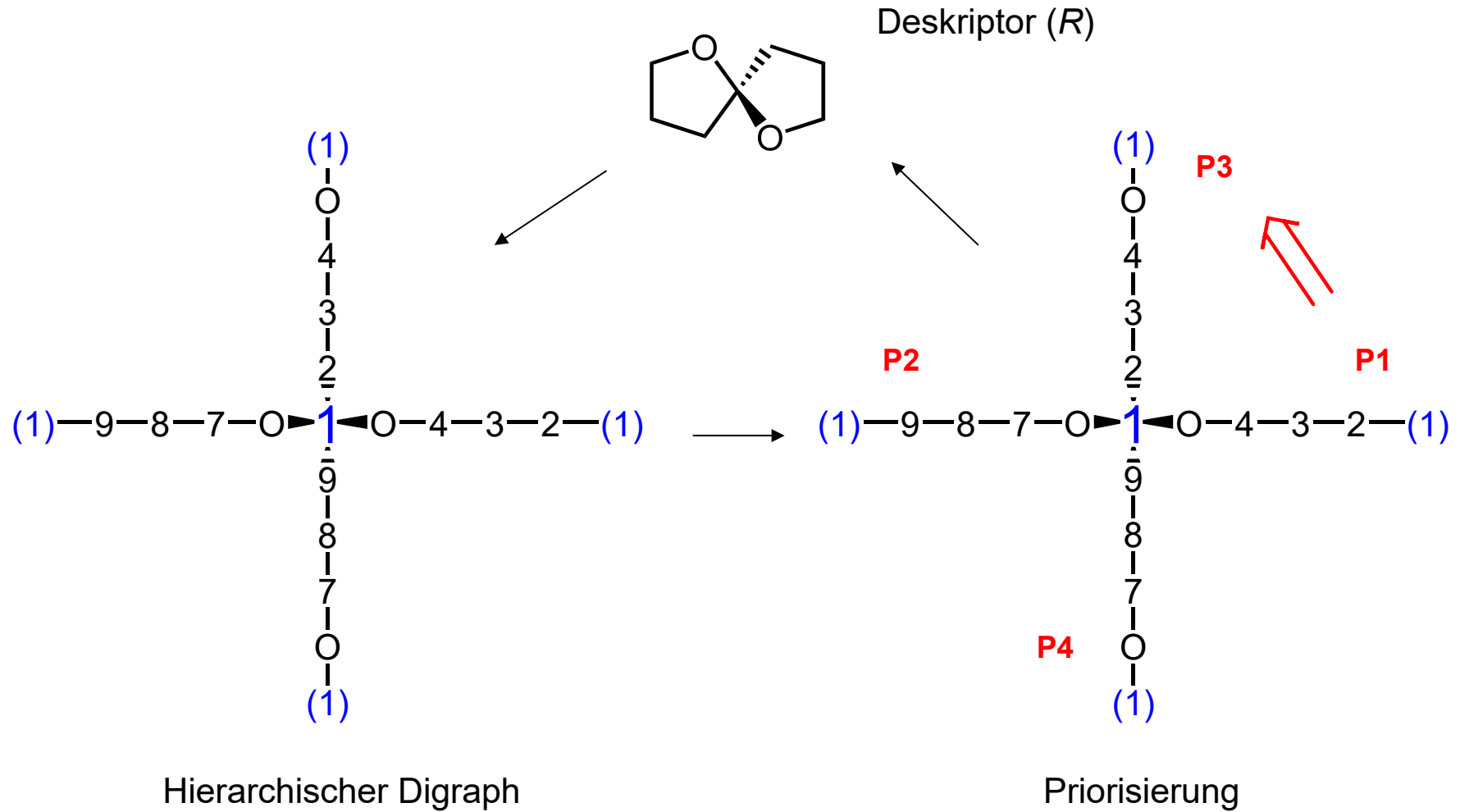
Flashback

Substituenten der stereogenen Einheit enthalten Ringe:
2-maliges Schneiden an Verzweigungsposition (-> 2 Äste)



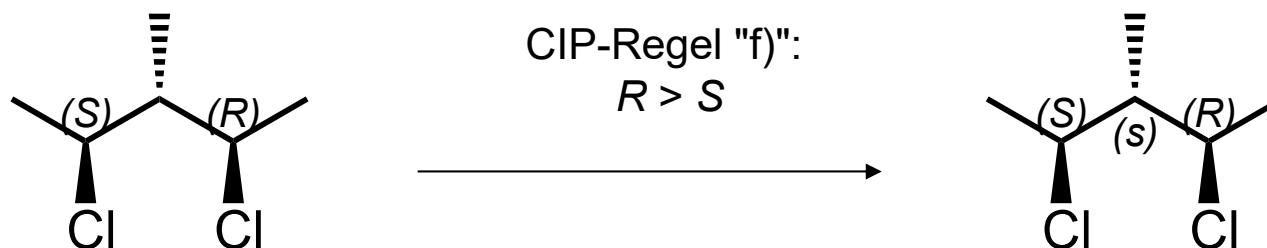
Flashback

2 Paare gleicher Gruppen (a, a' und b, b') am Spirozentrum: a im selben Ast wie b



Flashback

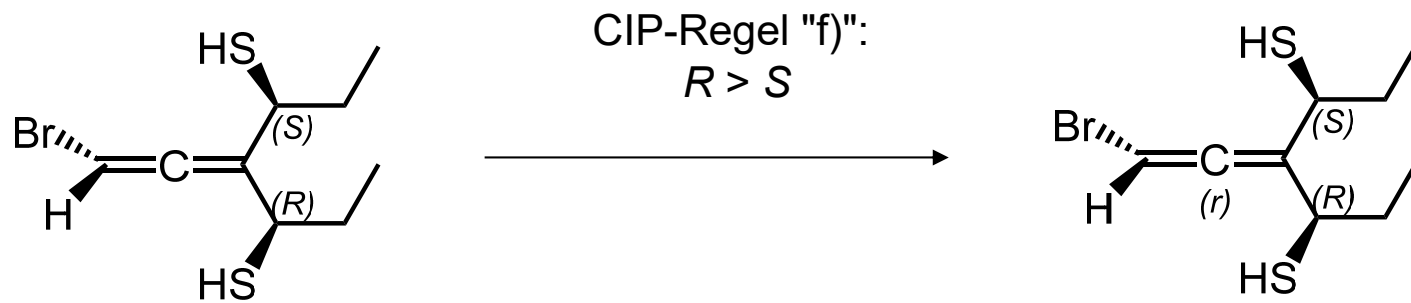
Pseudoasymmetrische Zentren (kleines (r) , (s)) liegen in einer Spiegelebene und weisen **enantiomorphe Substituenten** auf.



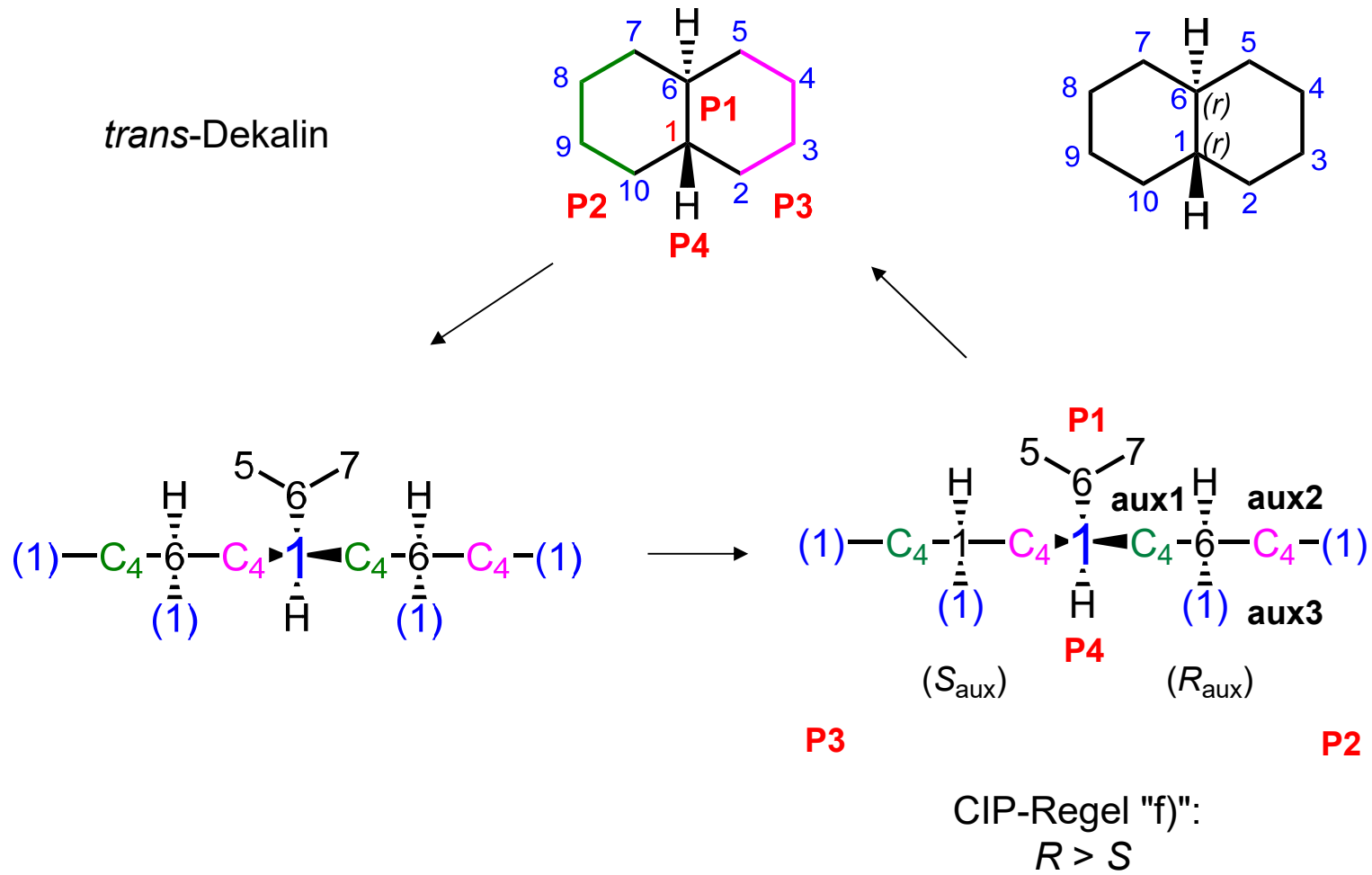
Deskriptoren von **Pseudoasymmetrie-Zentren** sind reflexionsinvariant.

Flashback

Pseudoasymmetrische Achse:



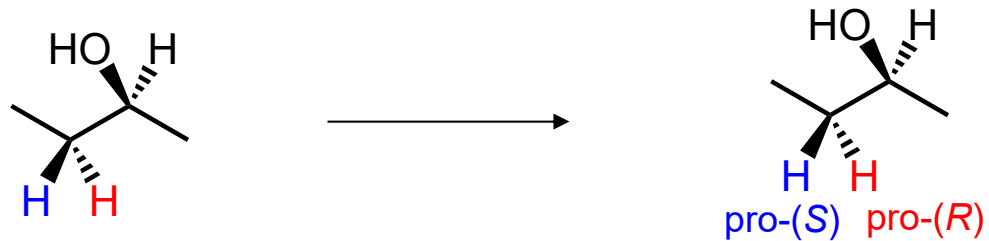
Flashback



Flashback

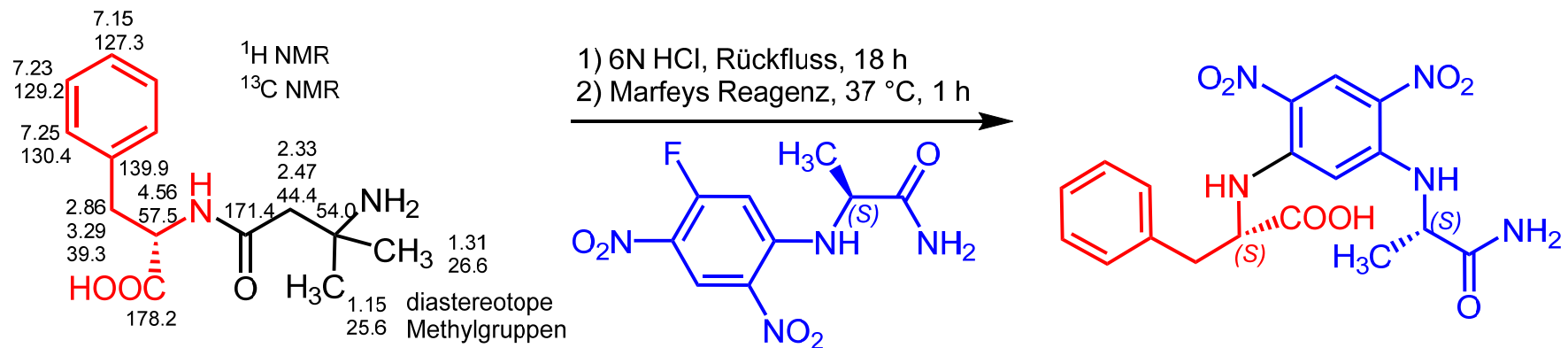
Deskriptoren **pro-(R)** und **pro-(S)** für stereoheterotope Gruppen:

Die zu betrachtende Gruppe wird höher priorisiert als ihr stereoheterotopes Gegenstück, bei unveränderter Reihenfolge der übrigen Substituenten. Entsteht die Konfiguration (*R*), so wird pro-(*R*) zugeordnet; analog pro-(*S*).



Flashback

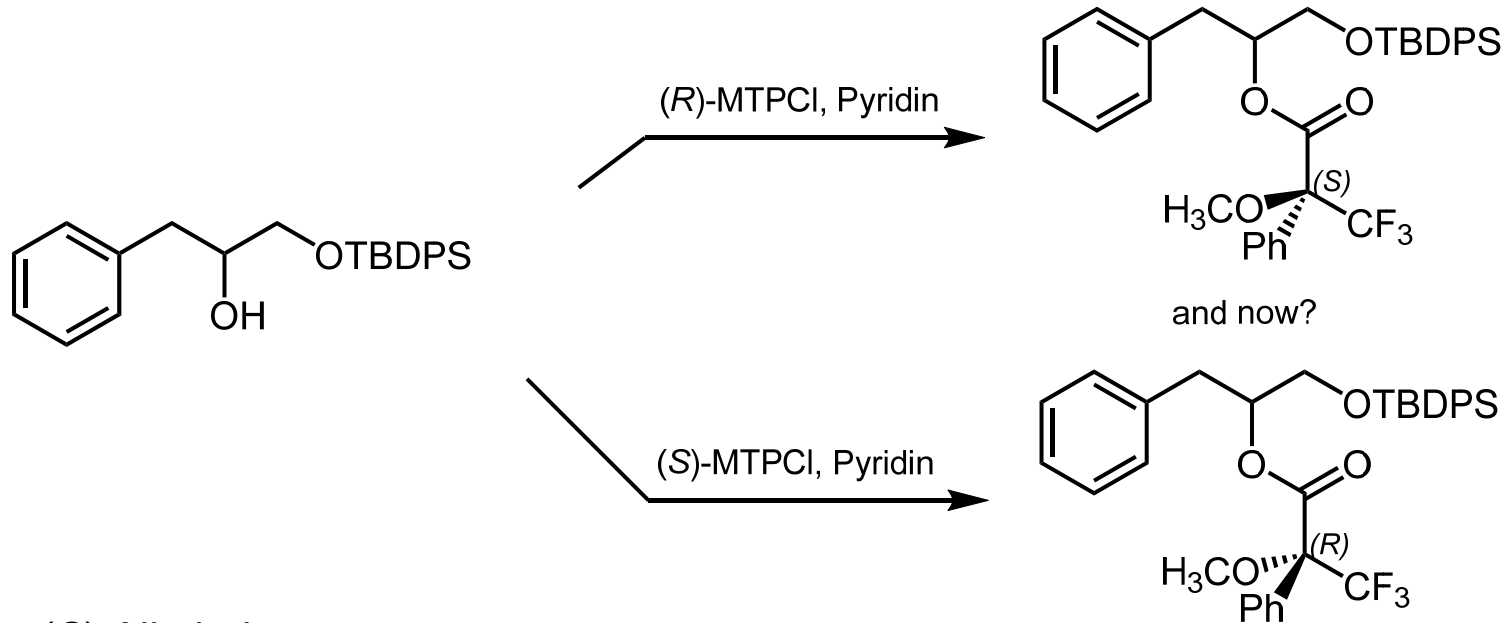
Bestimmung der Konfiguration bekannter Aminosäuren in Peptiden



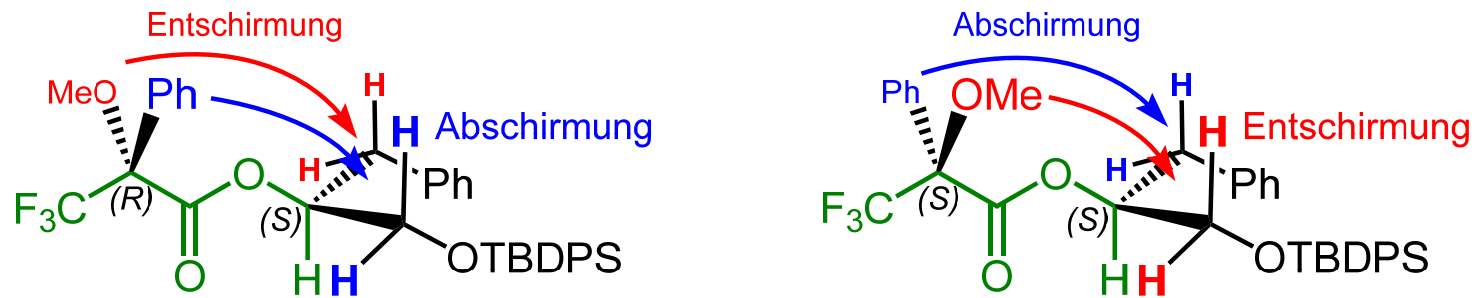
1-Fluor-2,4-dinitrophenyl-5-L-alaninamid, FDAA ("Marfey's Reagenz", eine chirale Variante von "Sangers Reagenz") zur Analyse chiraler Carbonsäuren

Flashback

MTPA ("Mosher")-Ester zur Aufklärung der absoluten Konfiguration sekundärer Alkohole (Mosher 1969, Kakisawa 1991)

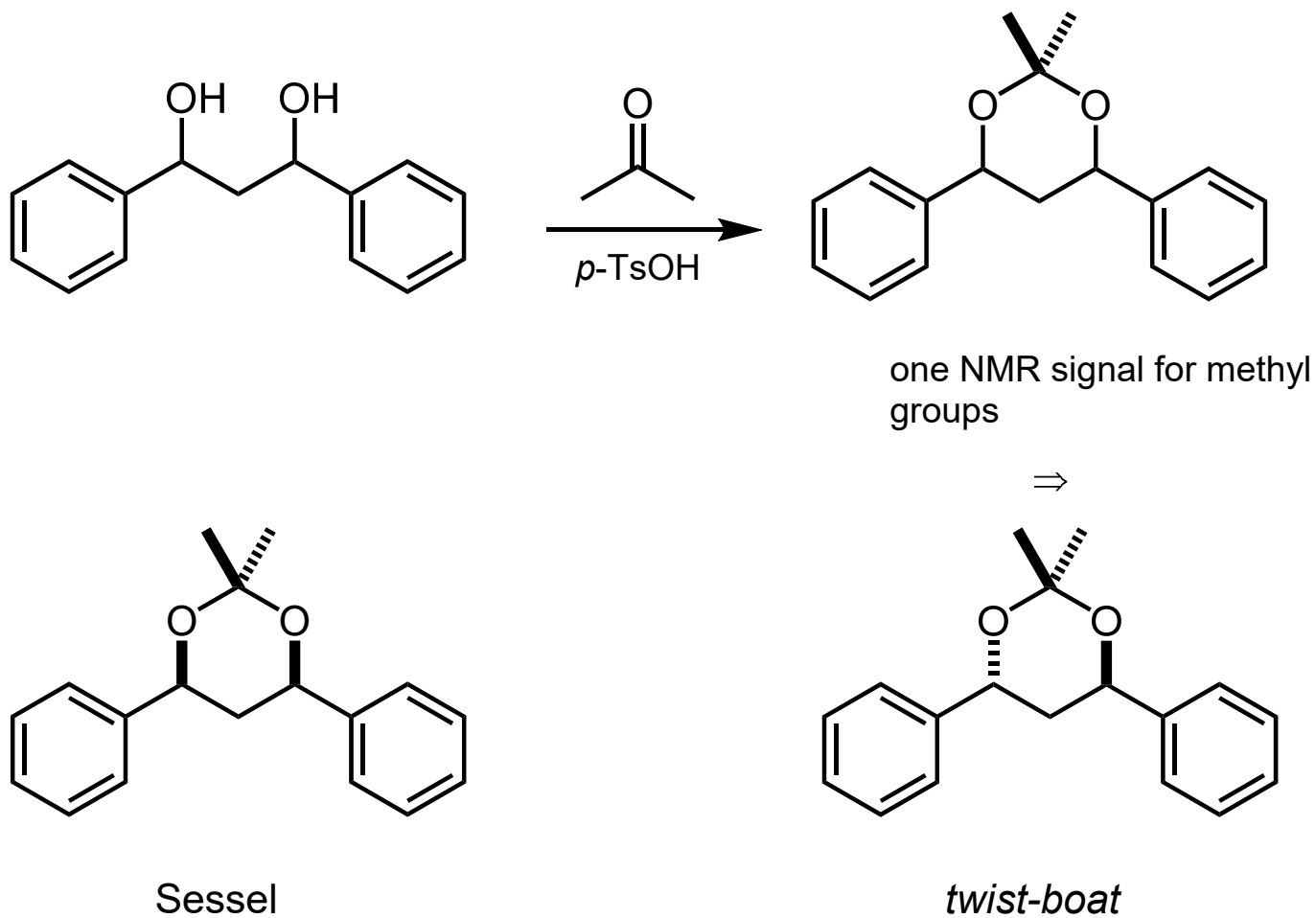


Wenn (S)-Alkohol:



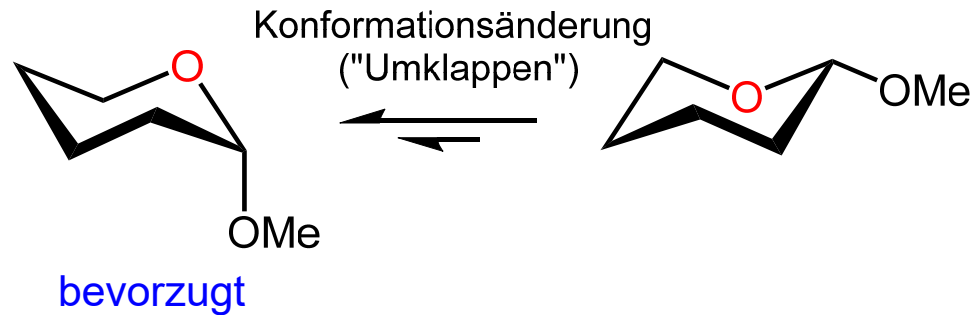
Flashback

Aufklärung der relativen Konfiguration von 1,3-Diolen

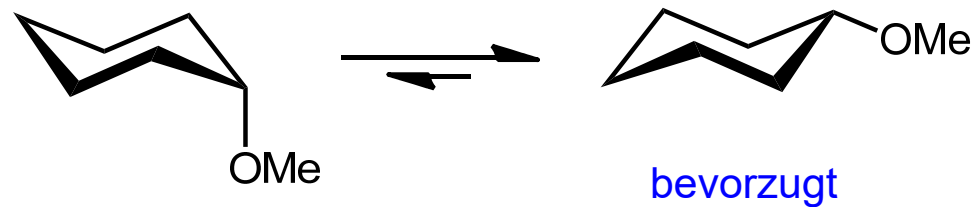


Flashback

Anomerer Effekt: nicht nur bei Sacchariden

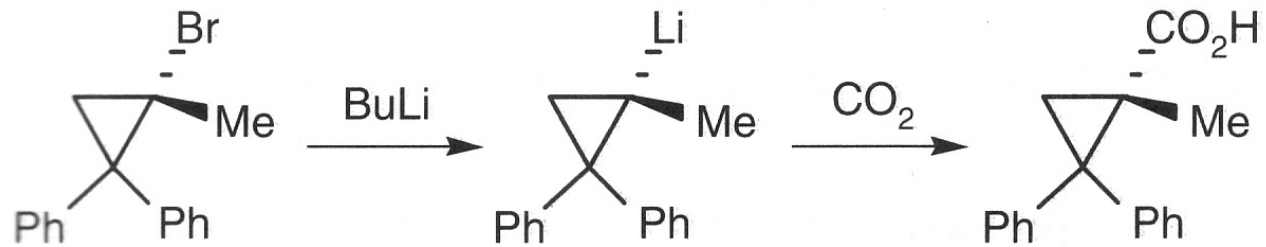


Anomerer Effekt steigt mit sinkender Polarität des Lösungsmittels.



Flashback

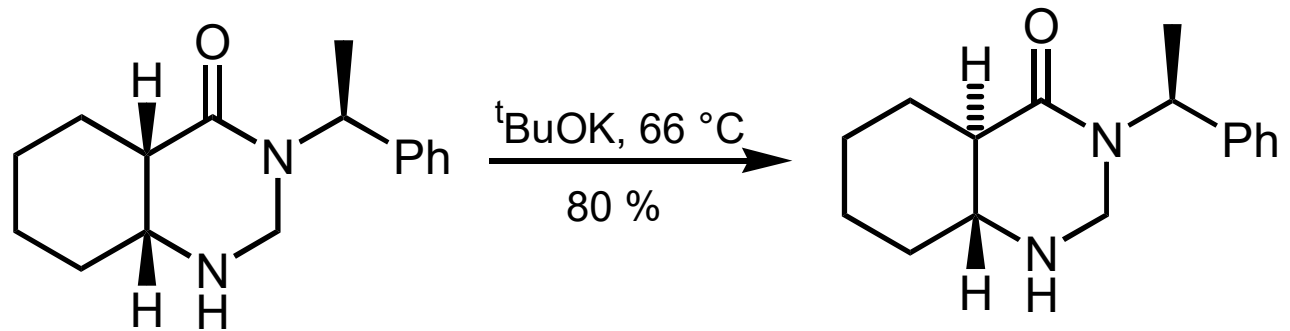
Größere Inversionsbarrieren, wenn das Carbanion Teil gespannter Ringe ist (Cyclopropylcarbanion: 68 kJ/mol):



vorwiegend ionisch

Flashback

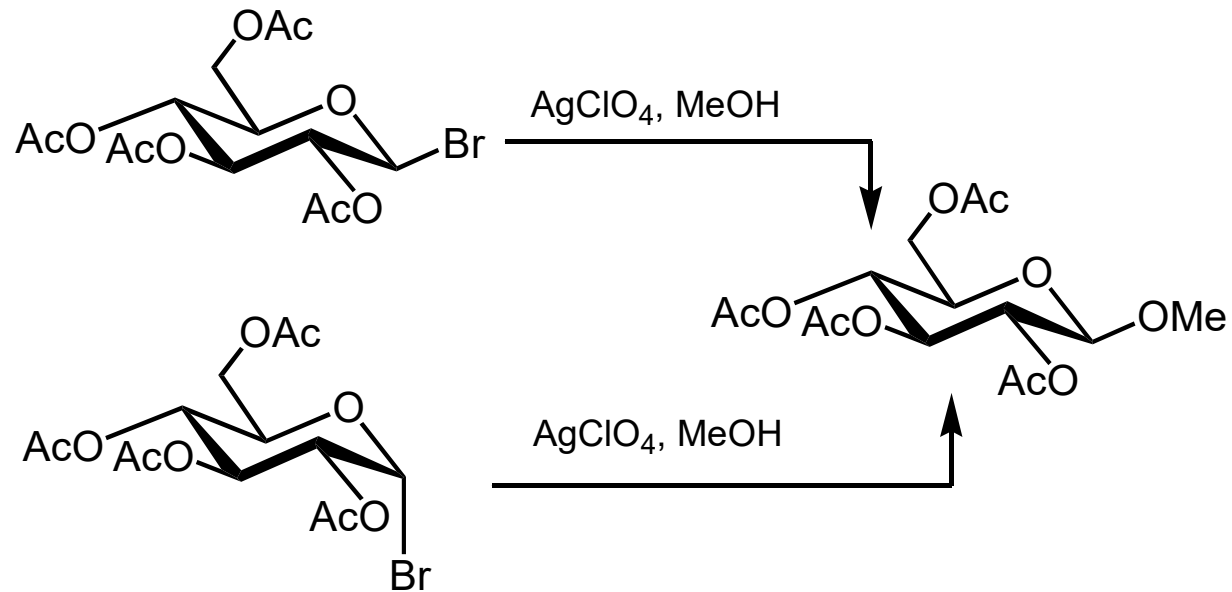
α -Position von C=X-Bindungen



Flashback

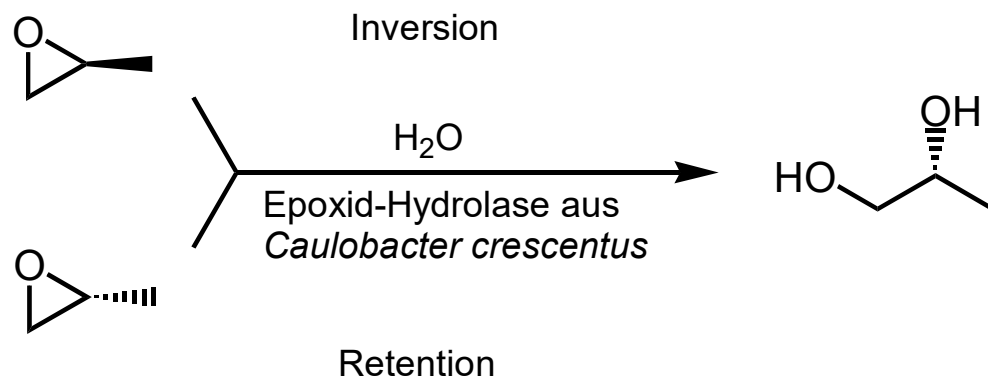
Eine Reaktion ist **stereokonvergent**, wenn stereoisomere Edukte ein gemeinsames Produkt-Stereoisomer liefern.

Diastereokonvergente Glucosylierung von Methanol mit einem Gemisch anomerer Glucosylbromide:



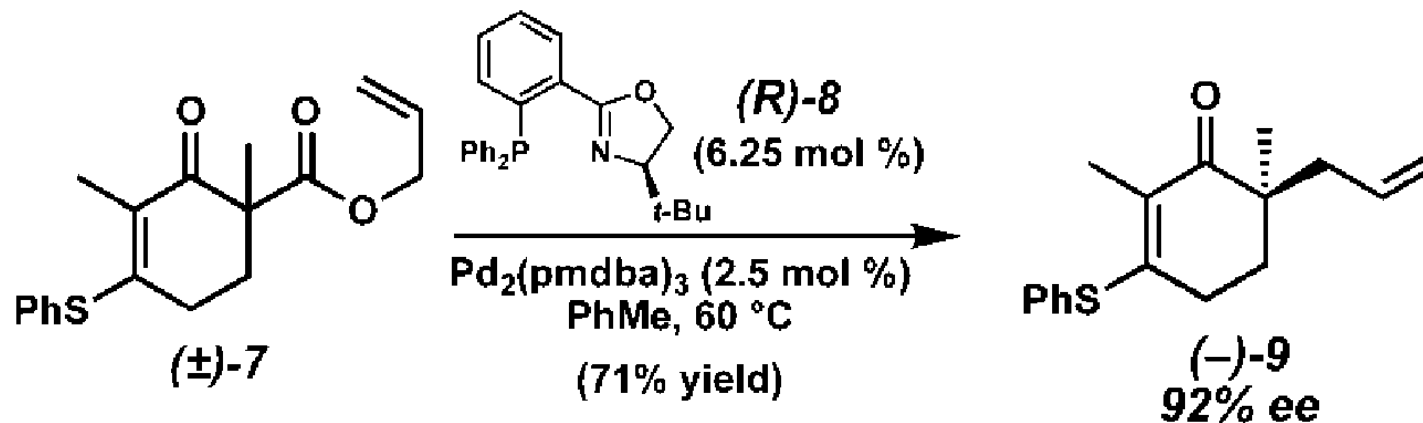
Flashback

Enantiokonvergente Reaktionen:



Lee et al., *Biotechn. Lett.* **2008**, 30, 1219.

For freaks (dig out the mechanism!):

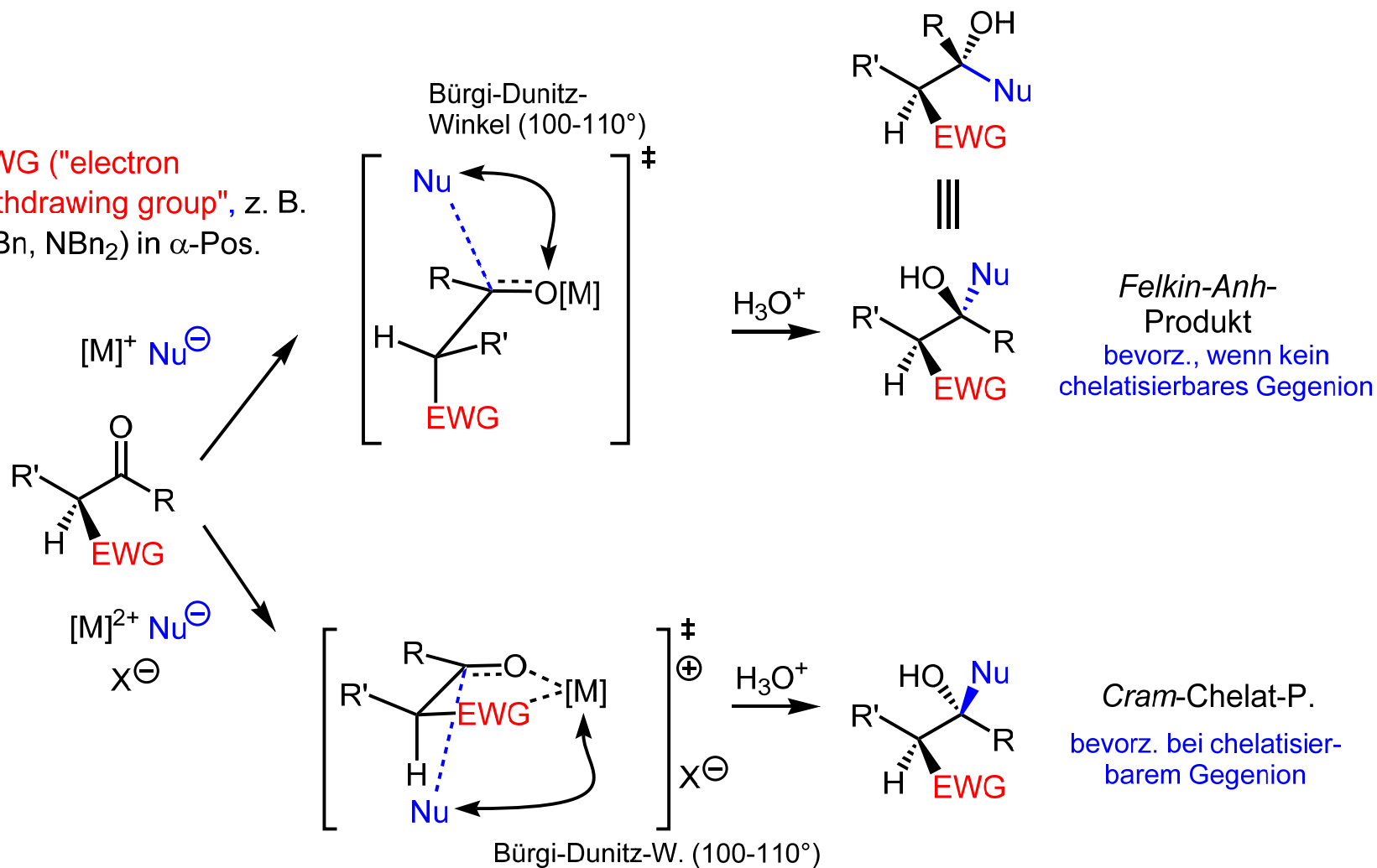


Stoltz et al., *Org. Lett.* **2009**, 293.

Flashback

Addition an α -EWG-substituierte chirale Carbonylverbindungen

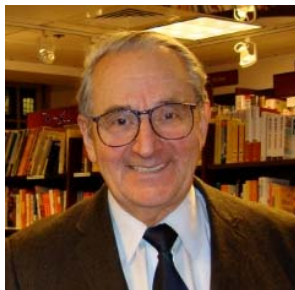
EWG ("electron withdrawing group", z. B. OBn, NBn₂) in α -Pos.



Flashback

Enantioselektive Reduktion mit Boranen

E. J. Corey
(Nobelpreis 1990)

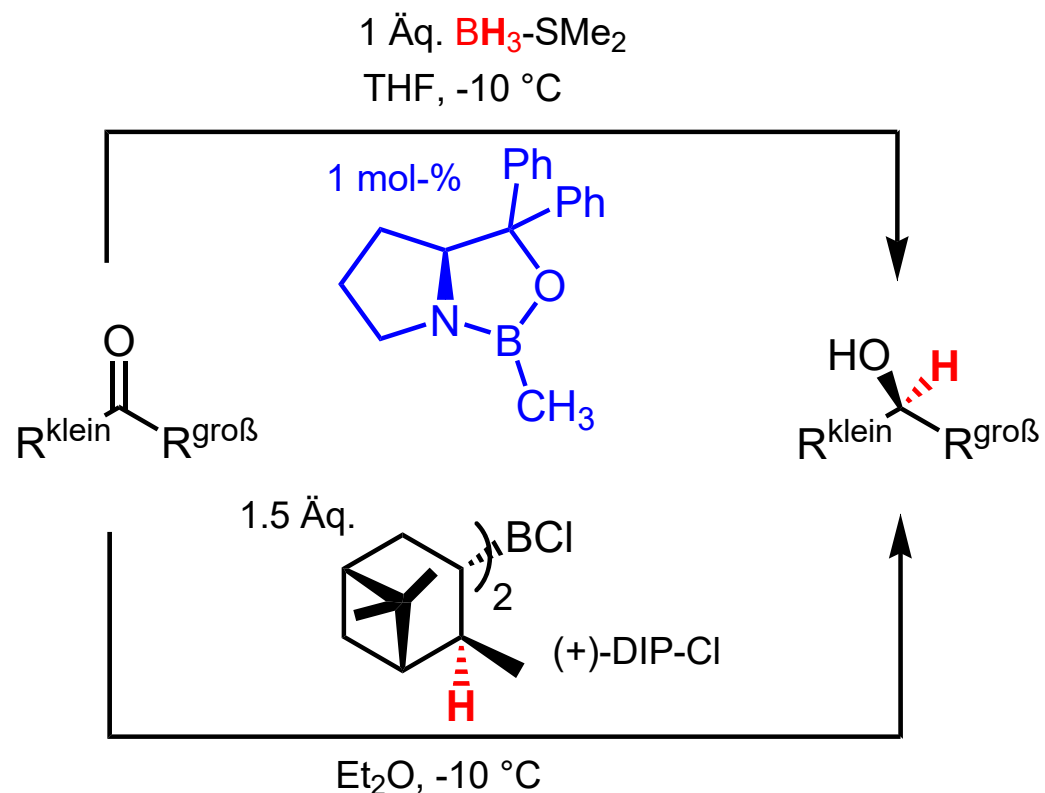


Herbert C. Brown
(Nobelpreis 1979)



easy-to-handle, > 90% Ausb., > 90% ee

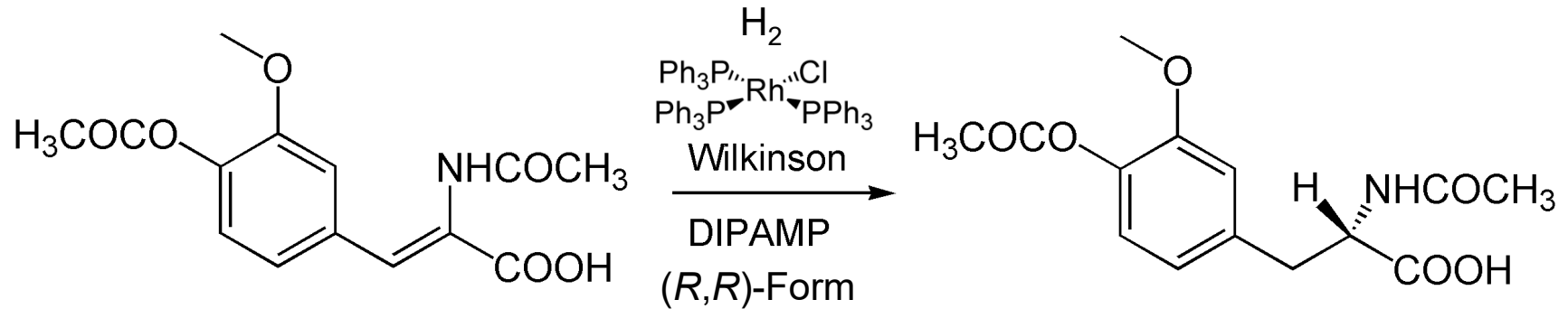
Corey-Bakshi-Shibata-Reduktion: katalytisch



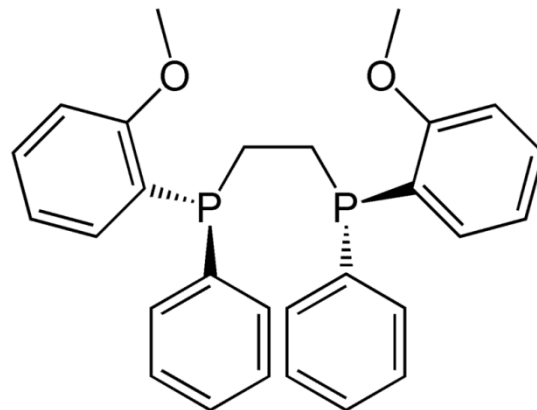
DIP-Cl-Reduktion: "stöchiometrisch"
(*B*-Chlordiisopinocampheylboran)

Flashback

Wilkinson-Hydrierung: enantioselektive Variante

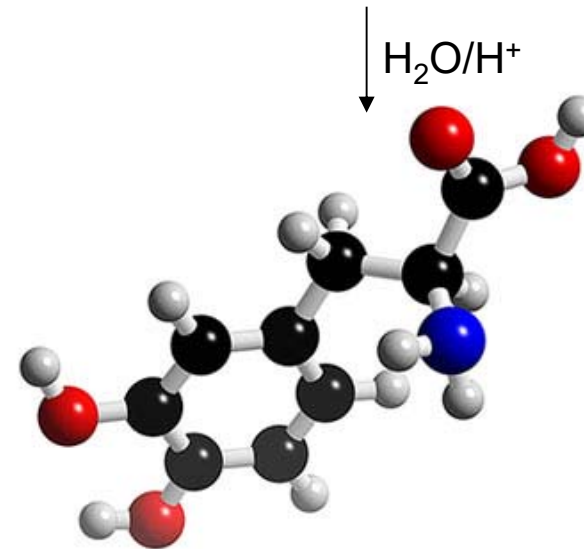


William S. Knowles
(Nobelpreis 2001)



(*S,S*)-DIPAMP

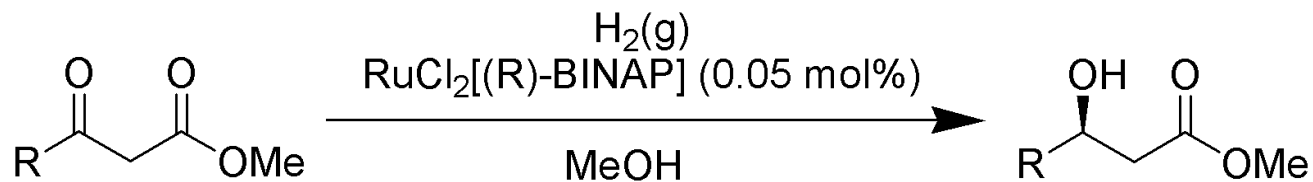
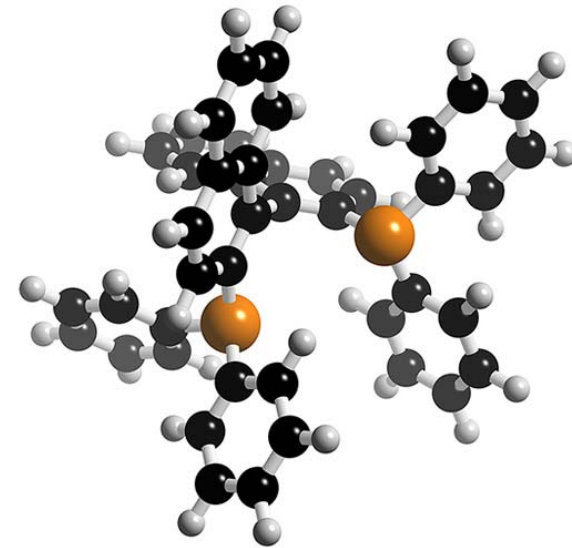
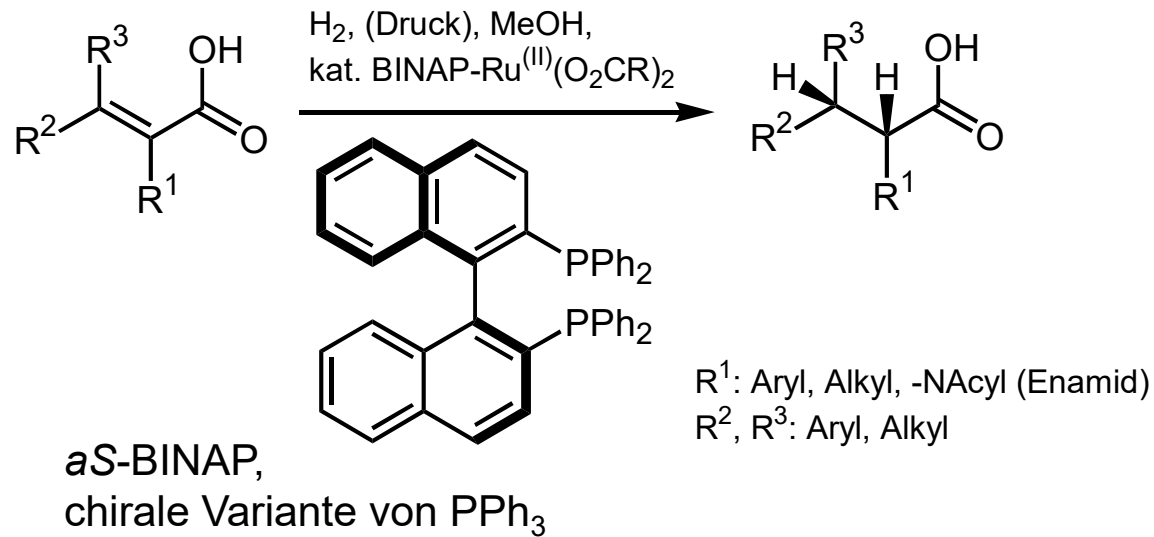
Inversionsbarriere >150 kJ/mol



L-Dopa gegen *Parkinsons*che Krankheit
Biosynthese-Vorstufe des Neurotransmitters Dopamin, kann die
Blut-Hirnschranke passieren.

Flashback

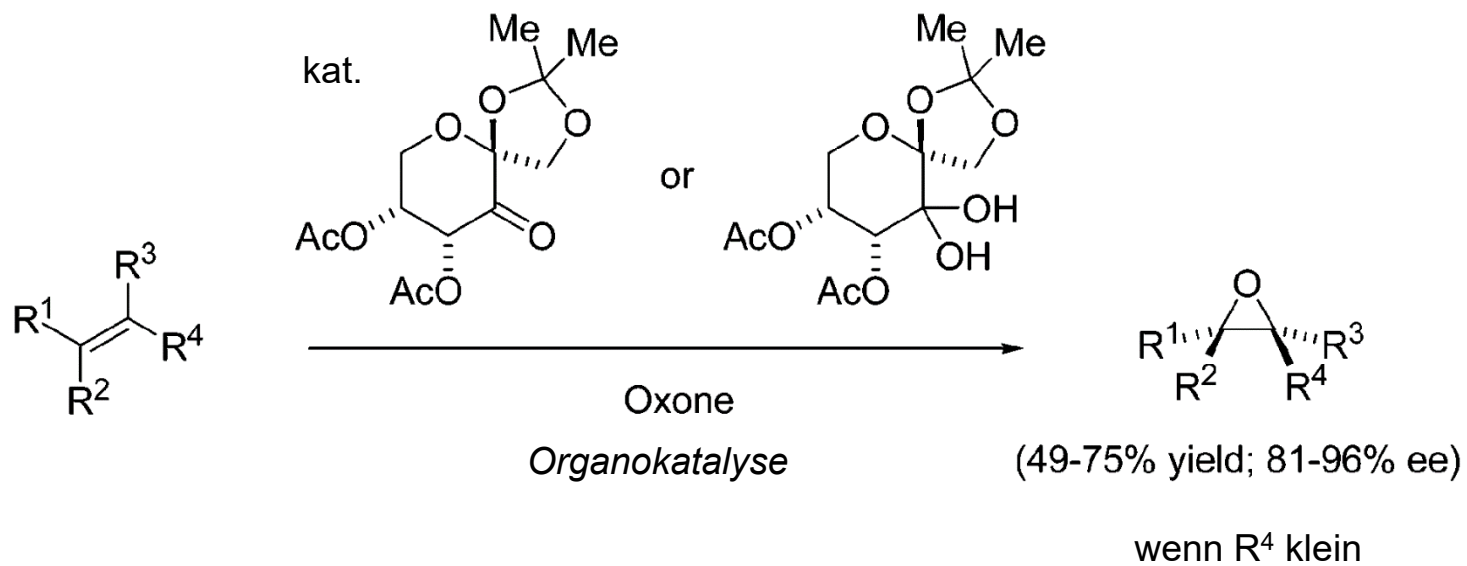
Noyori-Hydrierung: Ruthenium, BINAP



Ryoji Noyori
(Nobelpreis 2001)

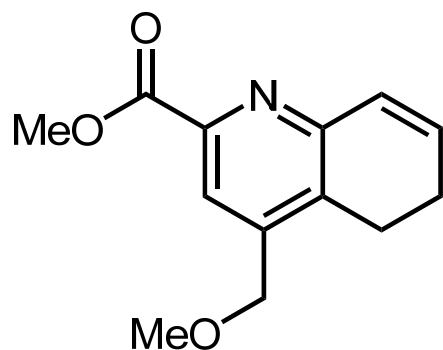
Flashback

Shi-Epoxidierung (1996)



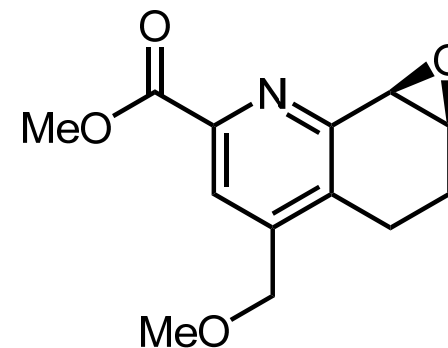
Flashback

Jacobsen-Katsuki-Epoxidierung

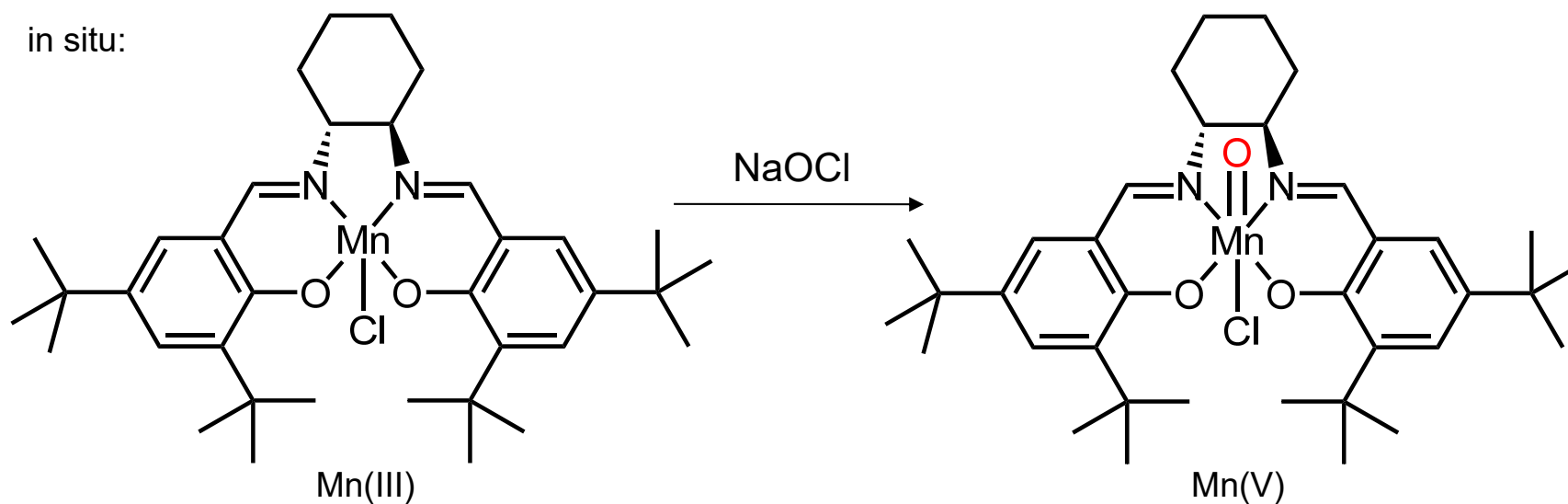


4-Phenylpyridin-N-oxid
(50 mol-%)
NaOCl (aq.), DCM,
Jacobsen-Kat. (5 mol%)
rt, 150 min, 43%, 91% ee

Ausbeuten nicht immer groß ...

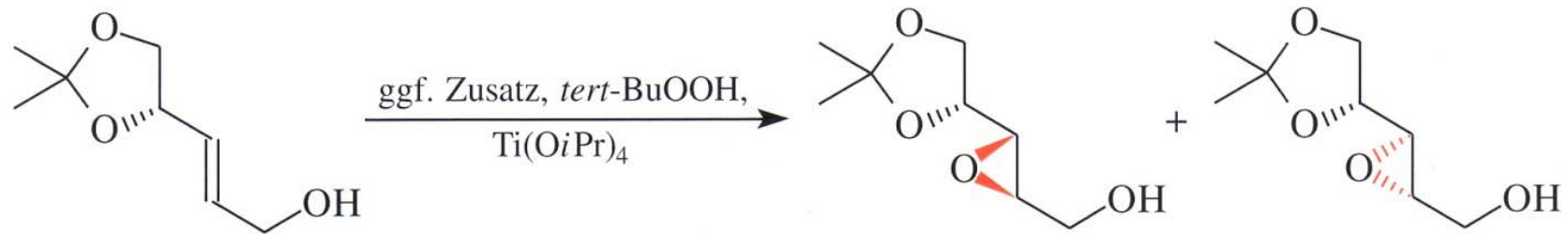


in situ:



Flashback

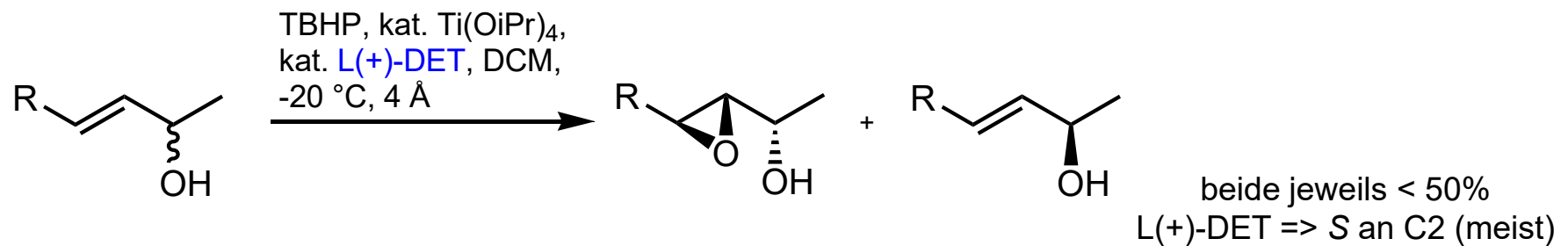
Sharpless-Epoxidierung sekundärer Allylalkohole: "matched" und "mismatched"



Zusatz:	D-(-)-DET	→	90	:	1
	L-(+)-DET	→	1	:	22
	ohne Zusatz	→	2.3	:	1
			"matched"		"mismatched"

Reagenz-kontrolliert: stereochemische Information des Substrats wird nahezu "überschrieben".

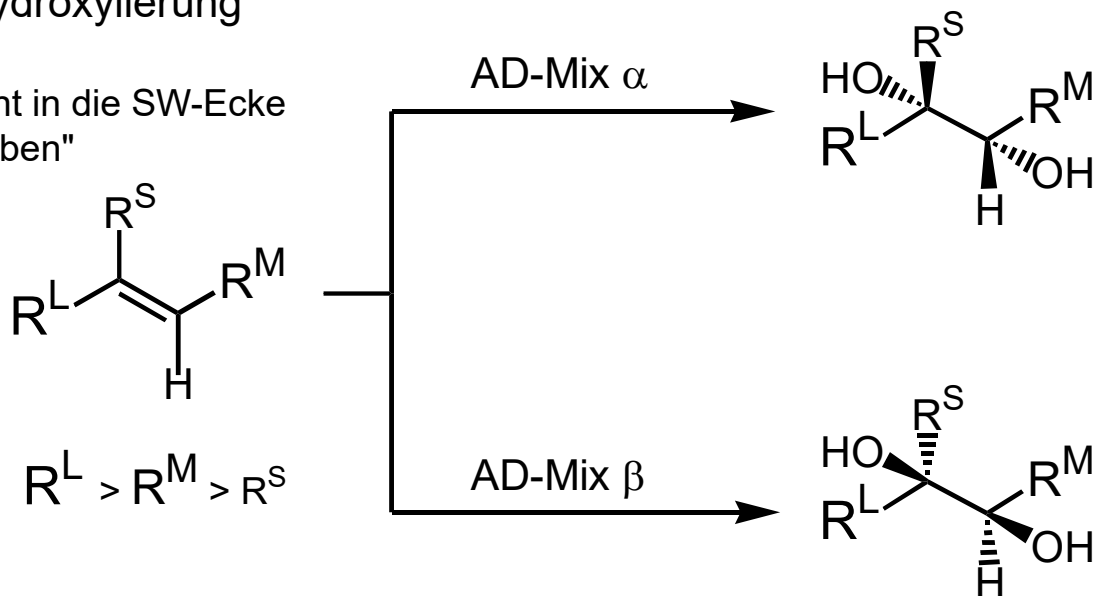
Kinetische Trennung enantiomerer sekundärer Allylalkohole ("Sharpless kinetic resolution")



Flashback

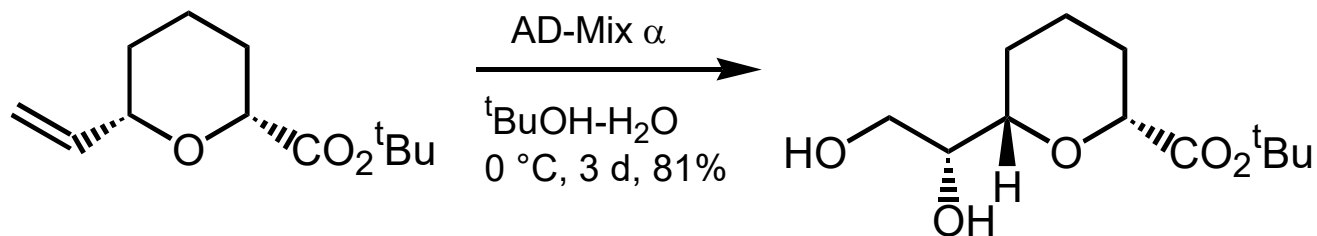
Sharpless-cis-Dihydroxylierung

"größter Substituent in die SW-Ecke
=> AD-Mix β von oben"



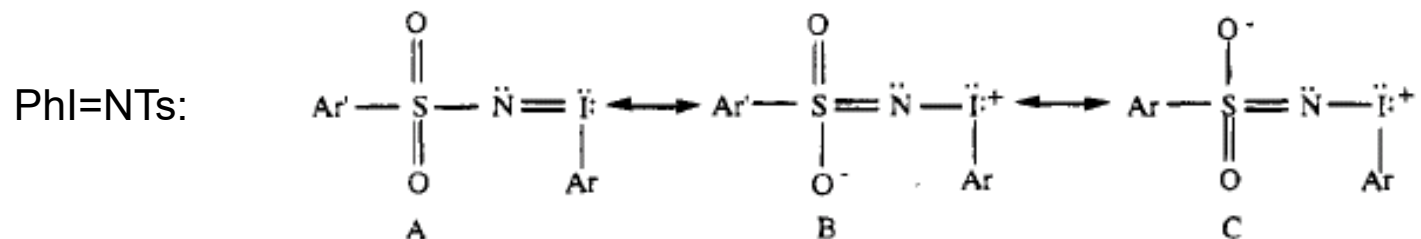
AD-Mix α : 1 mol-% $K_2OsO_2(OH)_4$, 2 Äquiv. $K_3Fe(CN)_6$, 5 mol-% $(DHQ)_2PHAL$

AD-Mix β : 1 mol-% $K_2OsO_2(OH)_4$, 2 Äquiv. $K_3Fe(CN)_6$, 5 mol-% $(DHQD)_2PHAL$

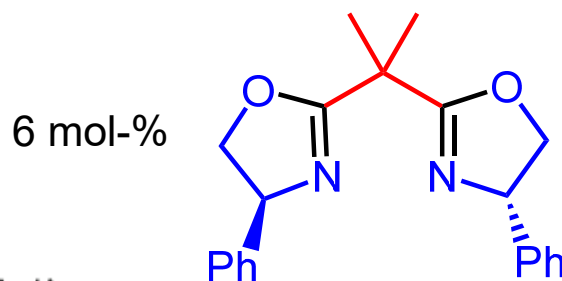
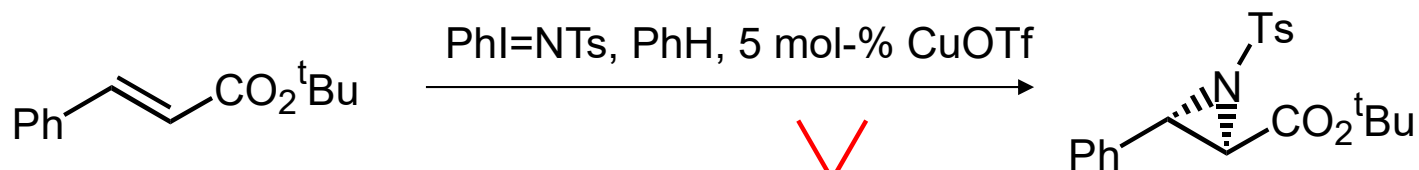


Flashback

Aziridinierung, stereoselektiv

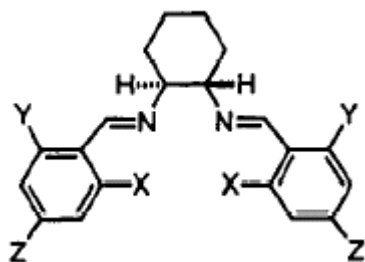


enantioselektiv katalysiert:



Bisoxazolin-Cu-Komplexe:
Evans et al., *JACS* **1993**, 5328.

oder:

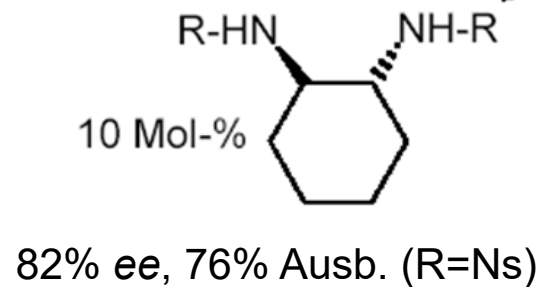
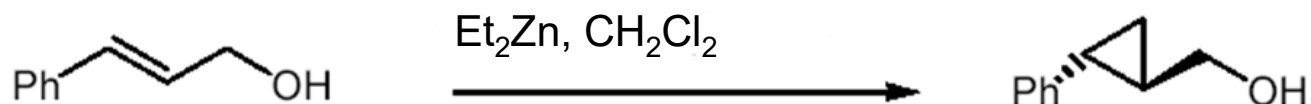
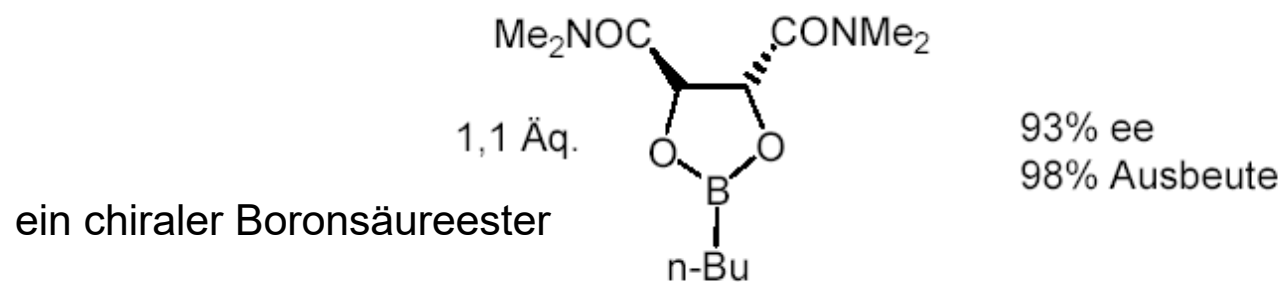
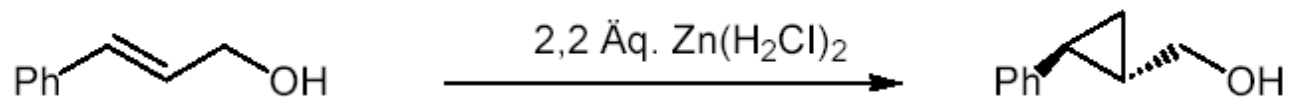


- 3: X = Y = Z = H
- 4: X = F, Y = Z = H
- 5: X = Cl, Y = Z = H
- 6: X = Br, Y = Z = H
- 7: X = Y = H, Z = Br
- 8: X = Y = Cl, Z = H
- 9: X = Y = Z = CH₃

Salen-Cu-Komplexe:
Jacobsen et al., *JACS* **1993**, 5326.

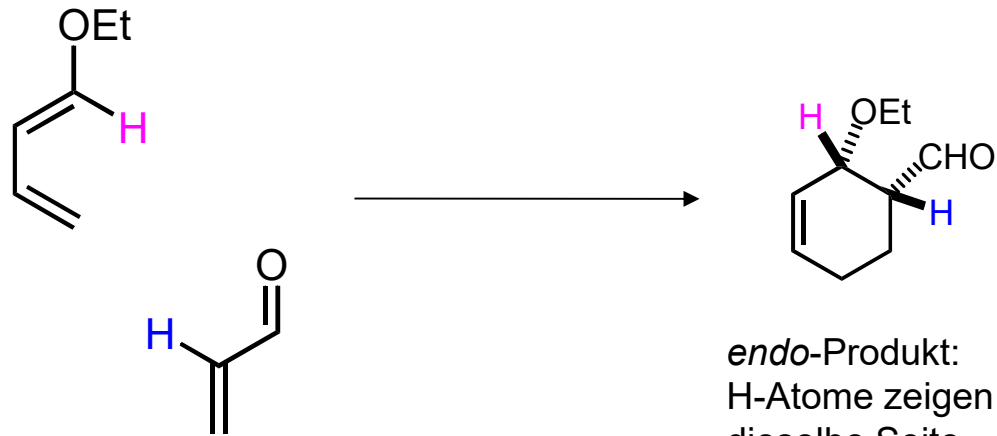
Flashback

Enantioselective *Simmons-Smith*-Cyclopropanierung von Allylalkoholen



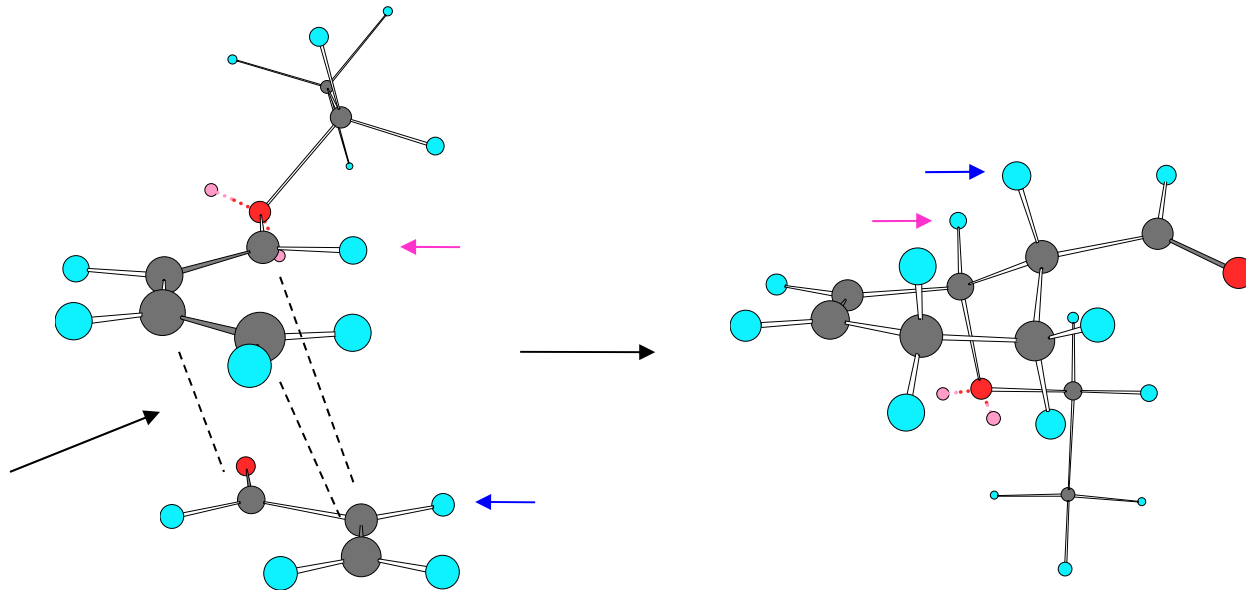
Flashback

Diels-Alder-Reaktionen:
endo-selektiv



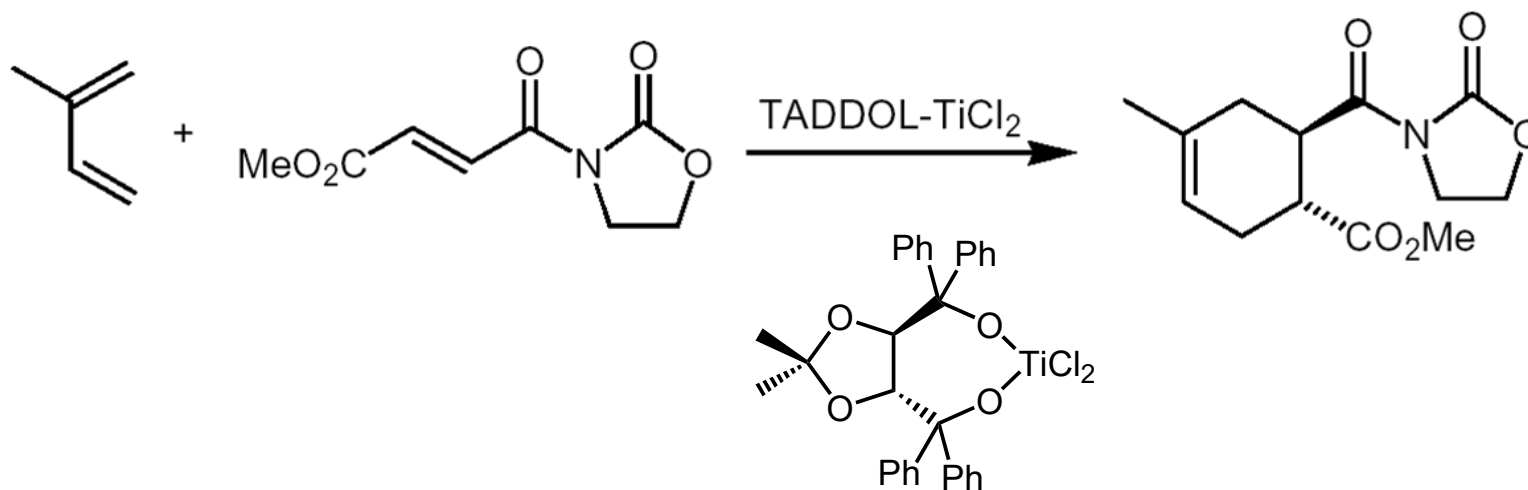
endo-Produkt:
H-Atome zeigen auf
dieselbe Seite

Ursache:
"sekundäre MO-WW"



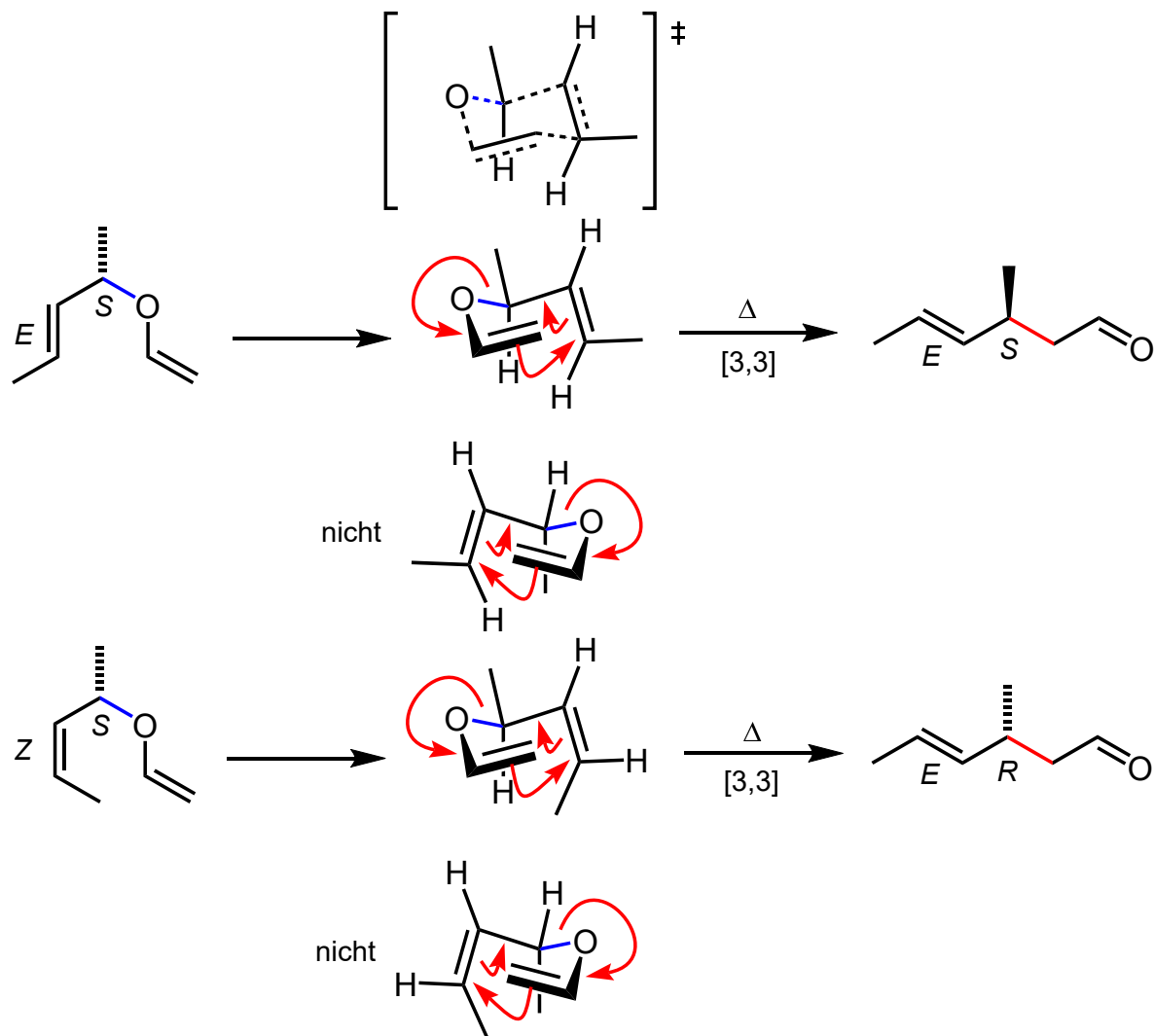
Flashback

Asymmetrisch katalysierte DAR

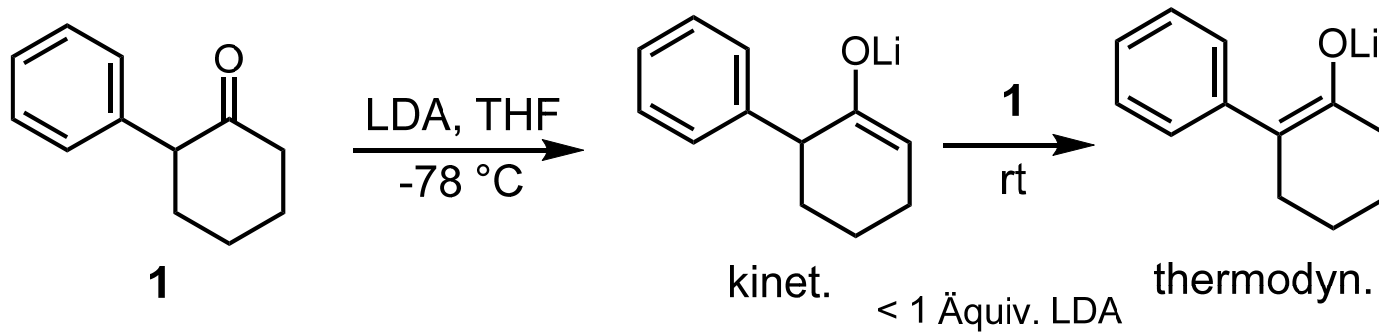


Flashback

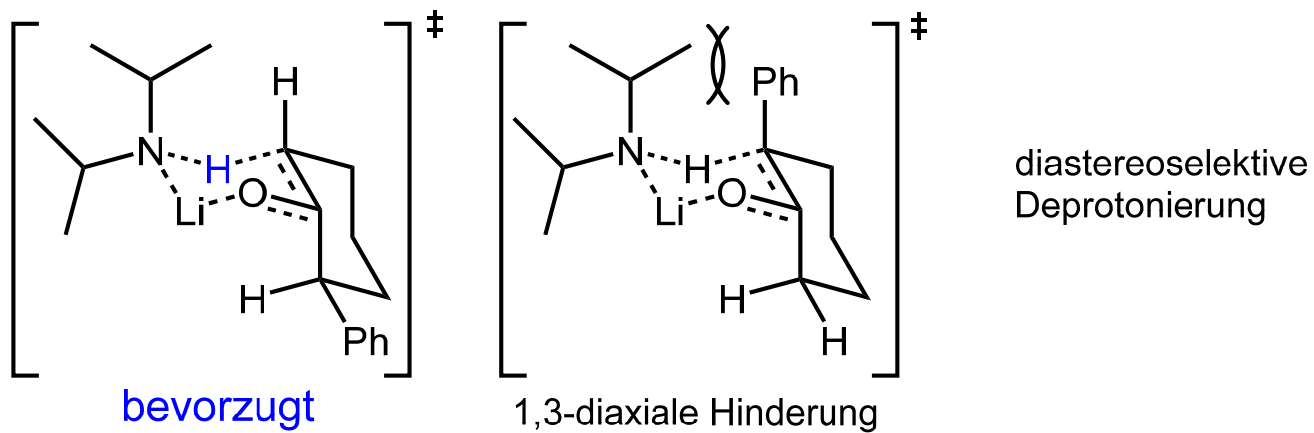
Claisen-Umlagerungen: hoch stereospezifisch



Regioselektivität der Deprotonierung mit LDA:

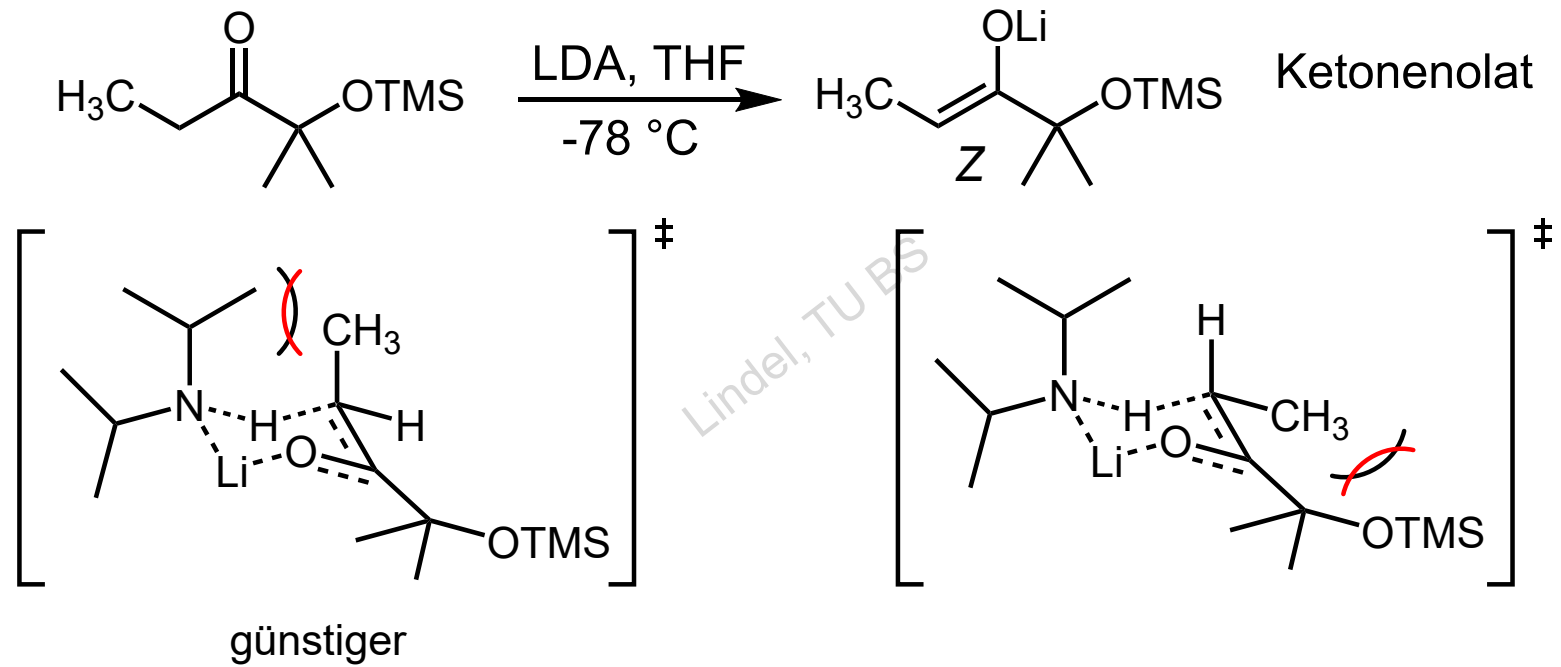


Zimmerman-Traxler-ÜZ (Sessel):



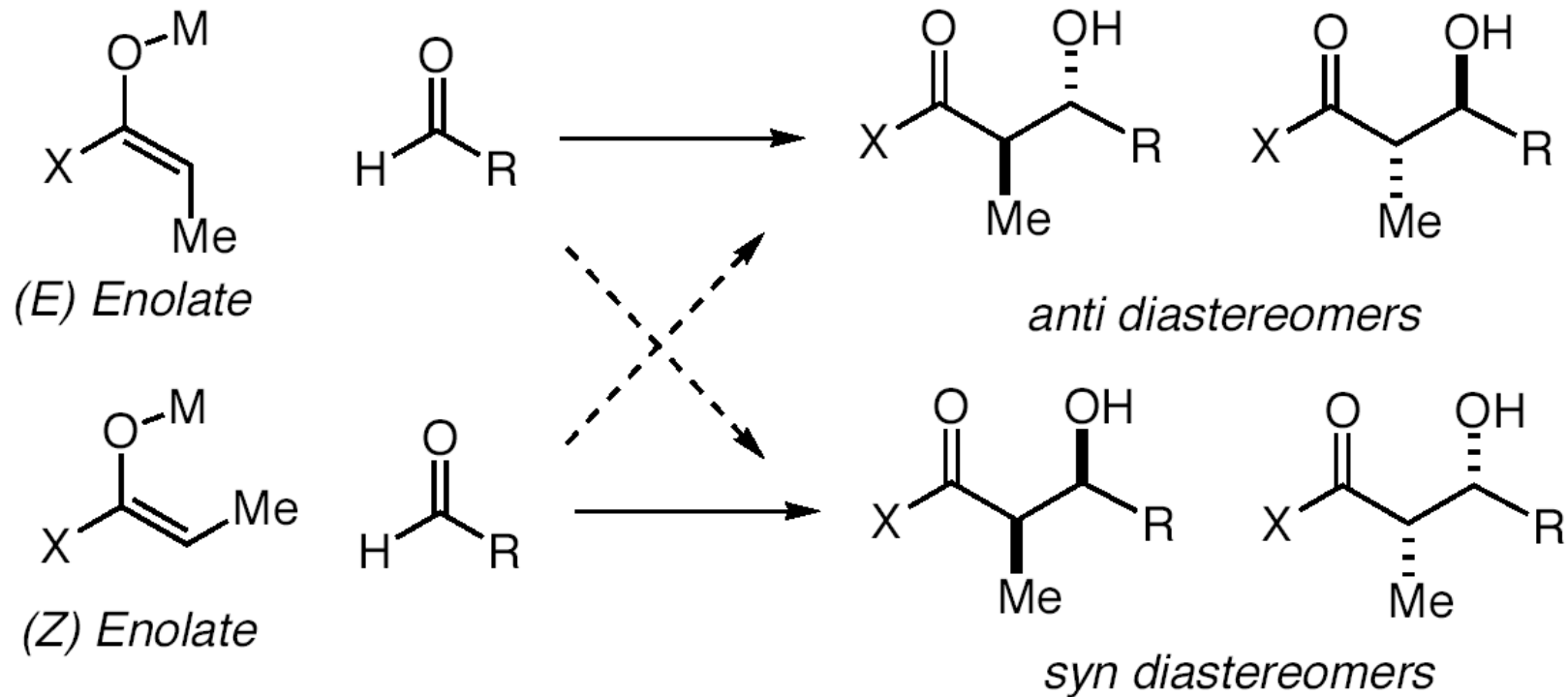
Flashback

Deprotonierung **offenkettiger Ketone** mit LDA zu *E*-Enolaten, außer bei sterischer Hinderung:



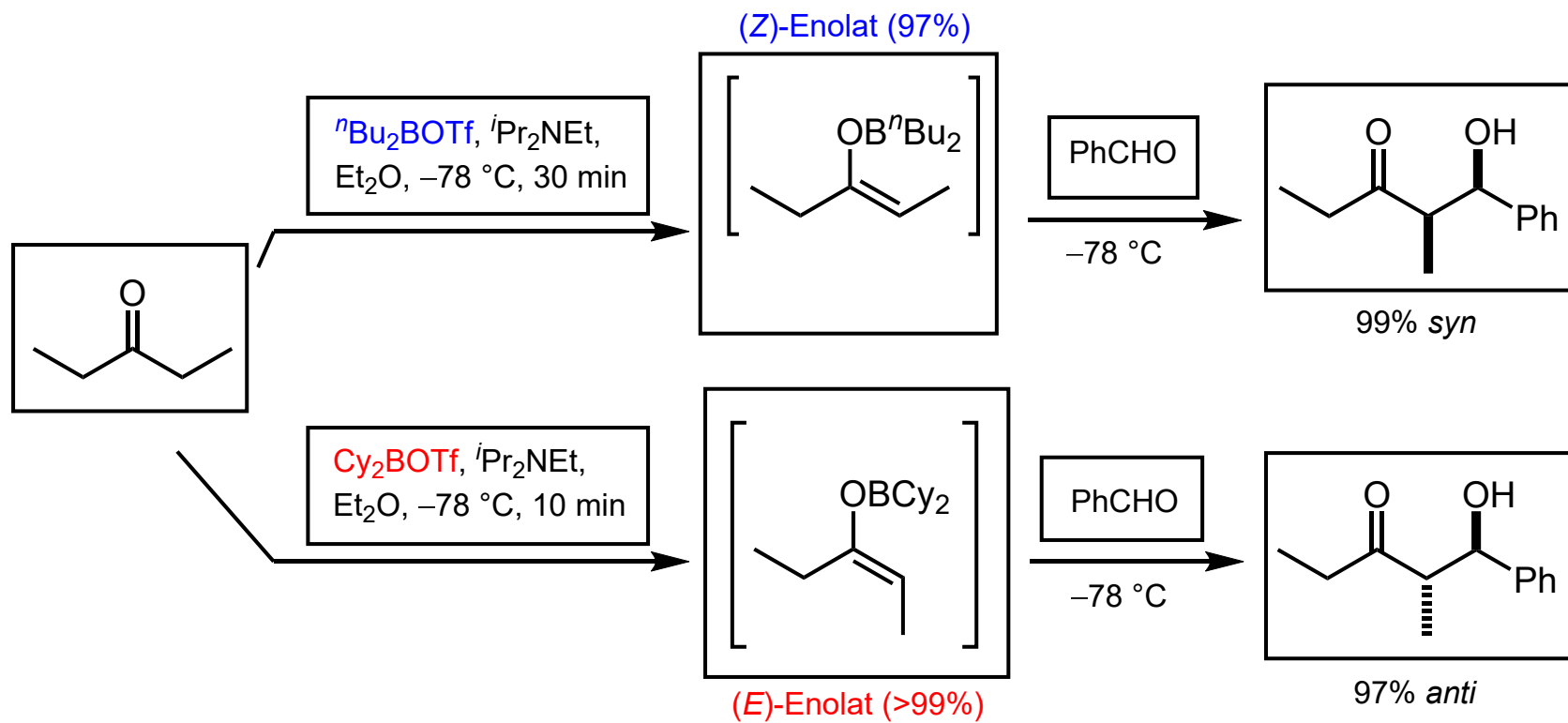
Flashback

Aldoladdition ausgehend von Gemischen aus *E*- und *Z*-Enolaten:



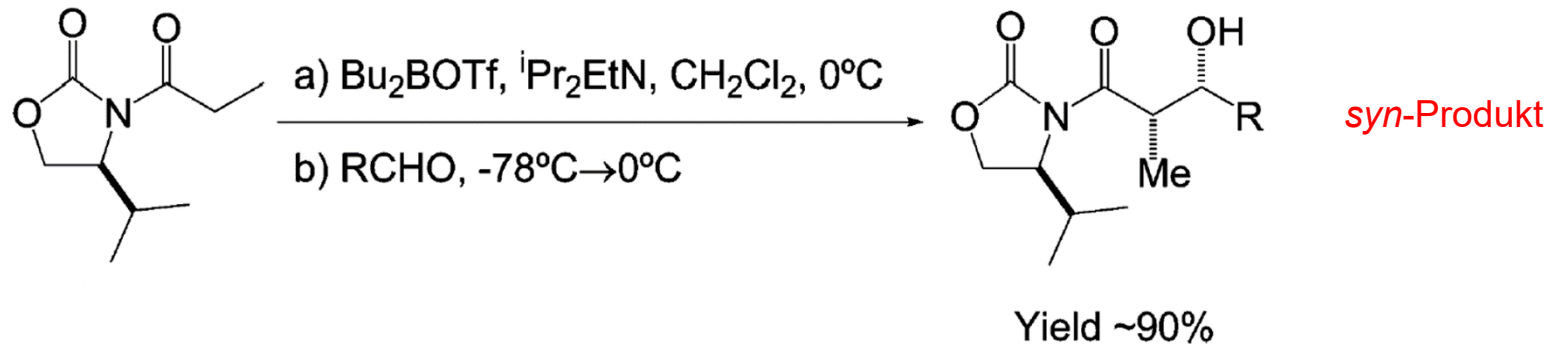
Flashback

Bildung von *Z*- und *E*-Borenolaten durch Wahl der Alkylreste am Boran steuerbar

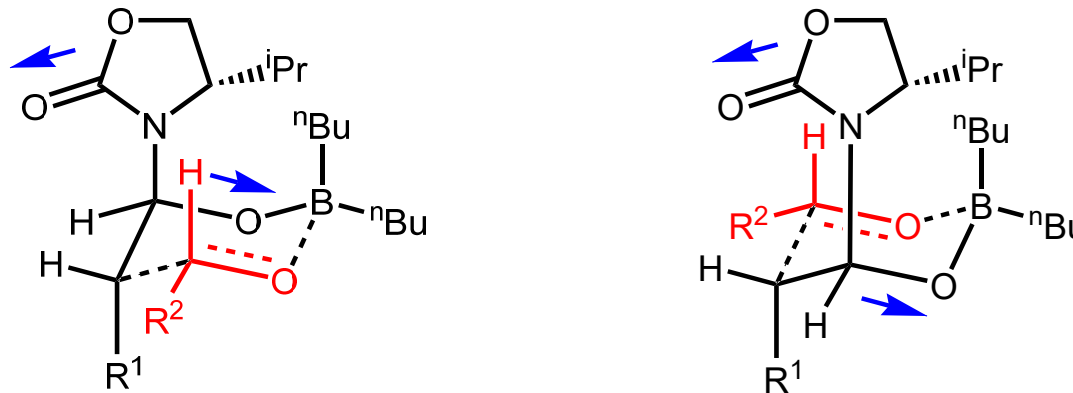


Flashback

Evans-Aldoladdition über Z-Borenolate



2 ÜZ mit gegenläufigen Dipolen zu diskutieren: welcher ist sterisch günstiger?

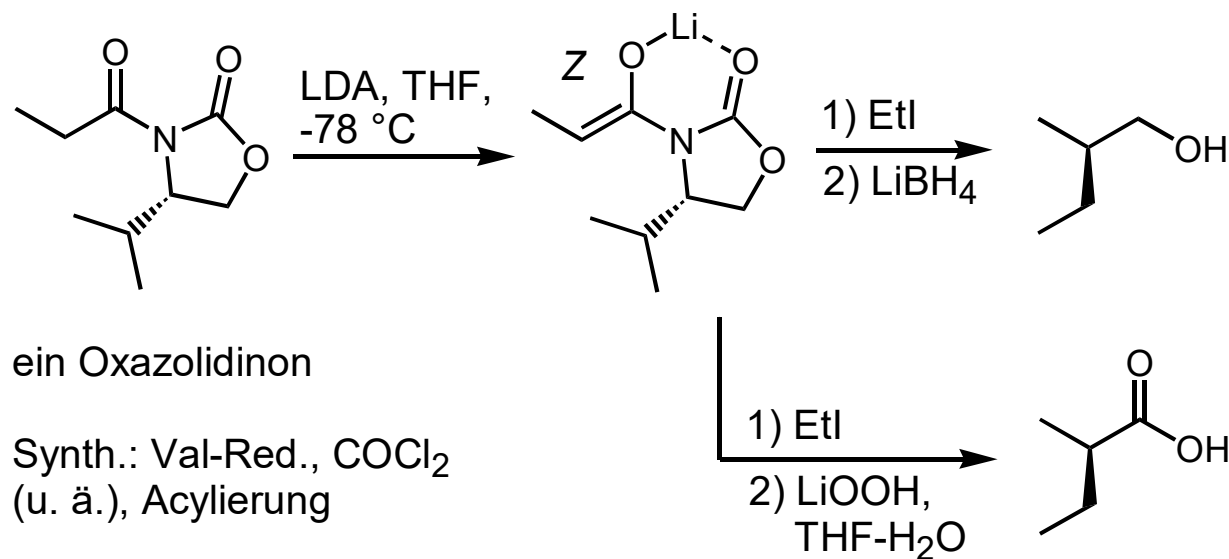


Flashback

Evans-Alkylierung

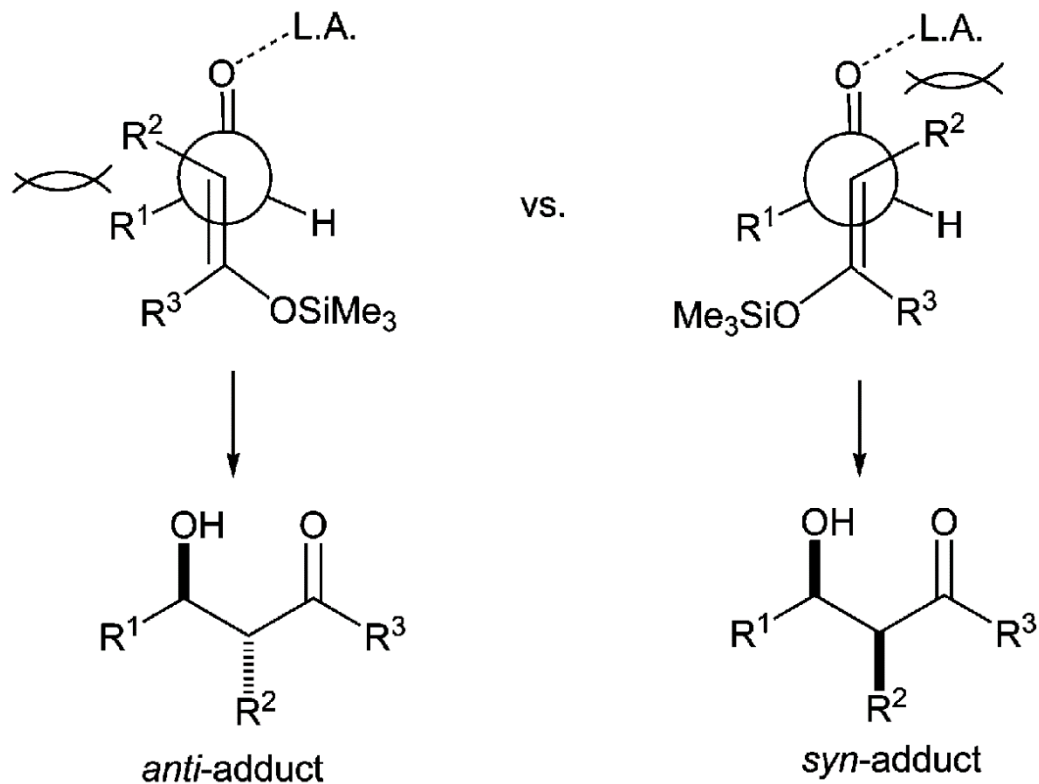


David A. Evans



Flashback

Mukaiyama-Aldoladdition: urspr. Lewis-Säure TiCl_4 , stöchiometrisch



Diastereoselektivität:

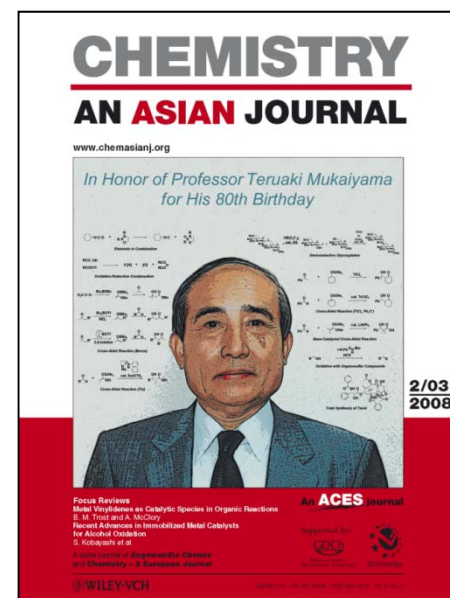
R^2 klein, R^3 groß \Rightarrow *anti*-Addukt, unabh. v. Doppelbindungsgeom.

R^2 groß \Rightarrow *syn*-Addukt, unabh. v. Doppelbindungsgeom.

Lewis-Säure groß \Rightarrow *anti*-Addukt

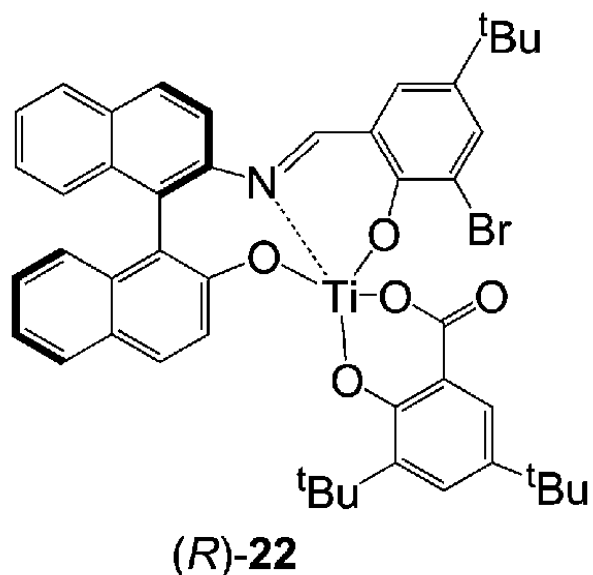
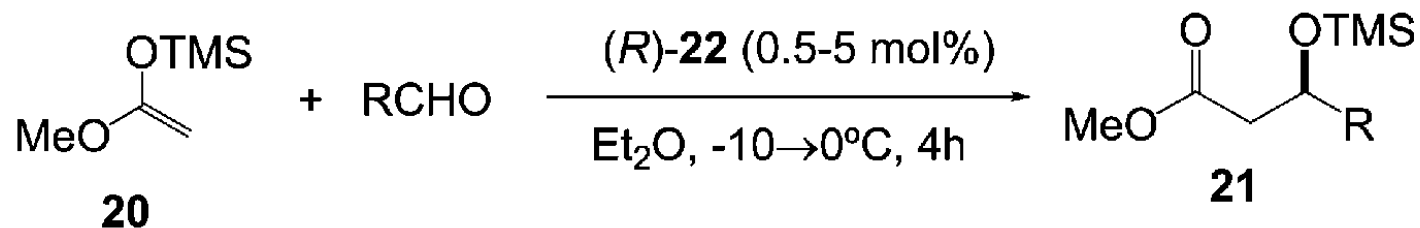
kein Zimmerman-Traxler-ÜZ

Silylenolether-Teilstruktur +
Aldehyd oder Keton +
Lewis-Säure



Flashback

Mukaiyama-Aldoladdition, katalytisch, enantioselektiv mit großer chiraler Lewis-Säure:



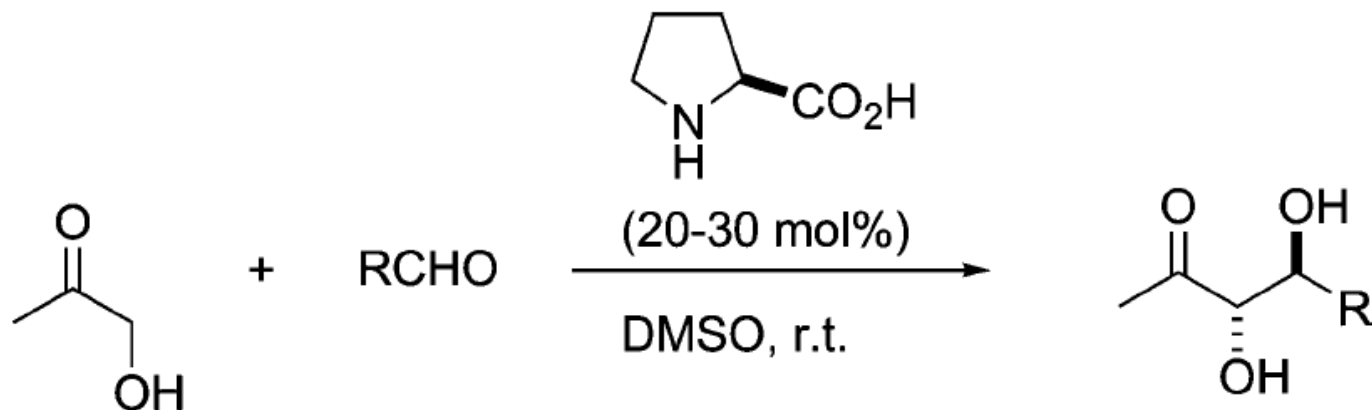
aldehyde	Yield, %	ee, %
$\text{Ph}(\text{CH}_2)_3-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CHO}$	84	96
$\text{TBSOCH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{CHO}$	91	96
$\text{PhC}\equiv\text{C}-\text{CHO}$	96	94
$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCHO}$	82	98
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CHO}$	76	95
$\text{PhCH}=\text{CHCHO}$	99	98
$\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$	98	94
$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{CHO}$	81	95

aus: Palomo, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 65.

hier kein *syn/anti*-Problem ...

Flashback

Organokatalyse mit Prolin

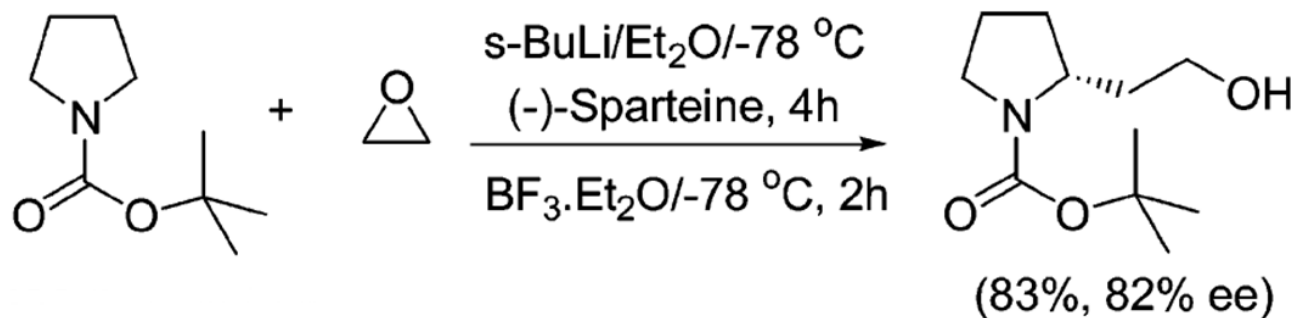


aldehyde	yield, % ^a	d.r.	ee, %
cC ₆ H ₁₁ CHO	60	>20:1	>99
(CH ₃) ₂ CHCHO	62	>20:1	>99
Ph(Me)CHCHO	51	>20:1	>95
2-Cl-PhCHO	95	1.5:1	67
(CH ₃) ₃ CCH ₂ CHO	38	1.7:1	>97

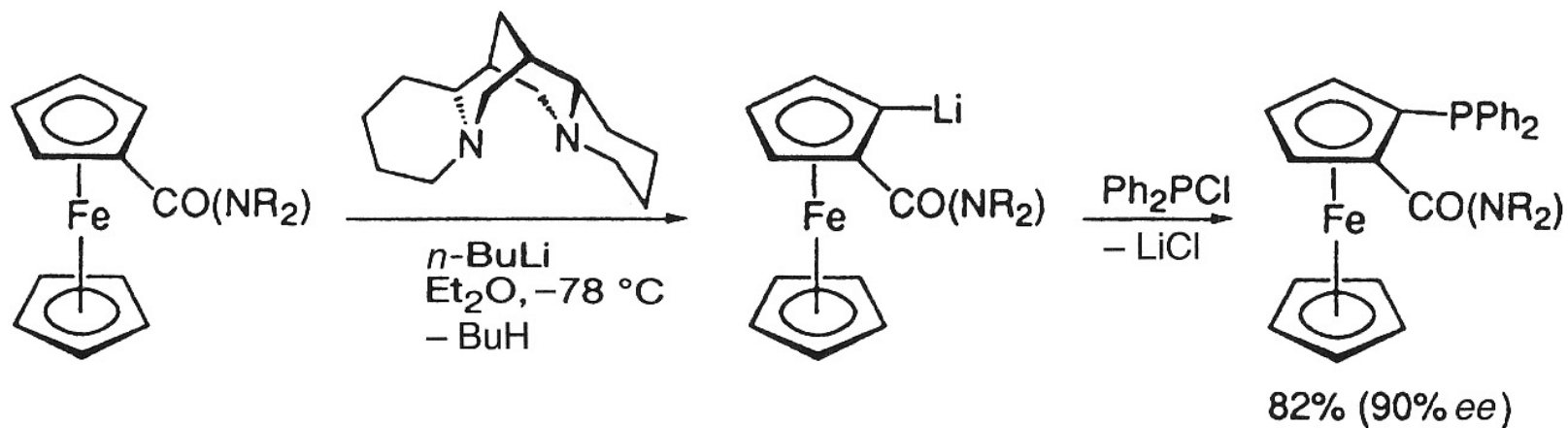
^aIsolated yield after column chromatography.

Flashback

Enantioselective Deprotonation of *N*-Boc-Pyrrolidine

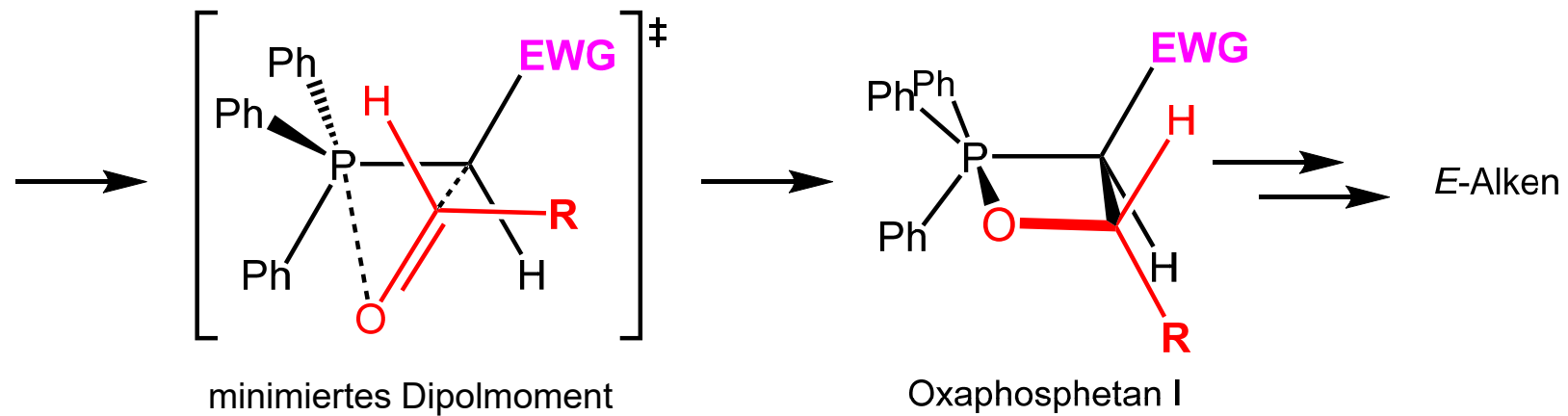
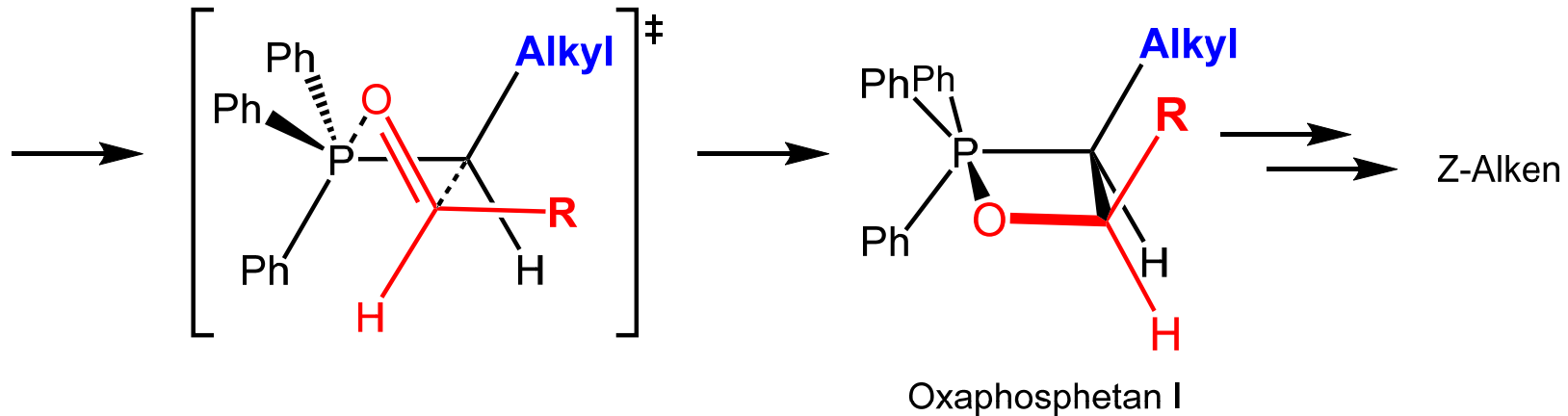


Planarchirality



Flashback

Günstigste **Übergangszustände** der Oxaphosphetan-Bildung für nicht stabilisierte Ylide (oben) und stabilisierte (unten)

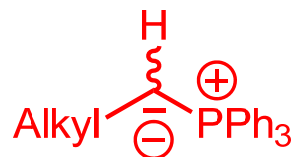


Flashback

Stereoselektive Bildung disubstituierter Alkene:

zur Darst. nötige Base (z. B.)

Z-Konfiguration (>90%),
wenn nicht stabilisiertes Ylid



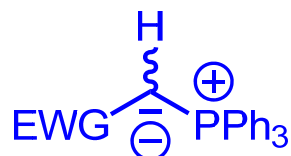
KHMDS, NaHMDS

E/Z-Gemisch,
wenn semistabilisiertes Ylid



KOtBu

E-Konfiguration (>90%),
wenn stabilisiertes Ylid



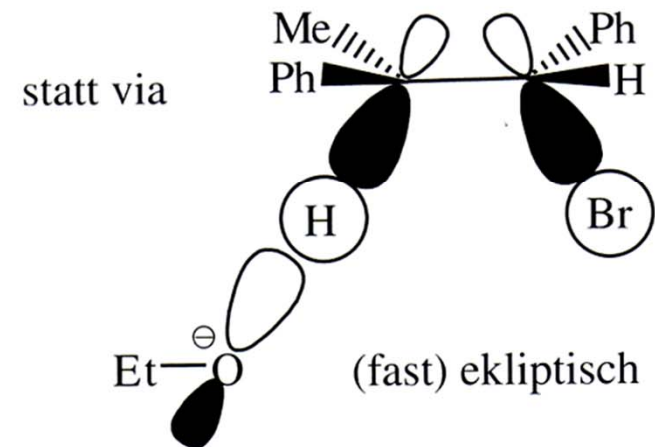
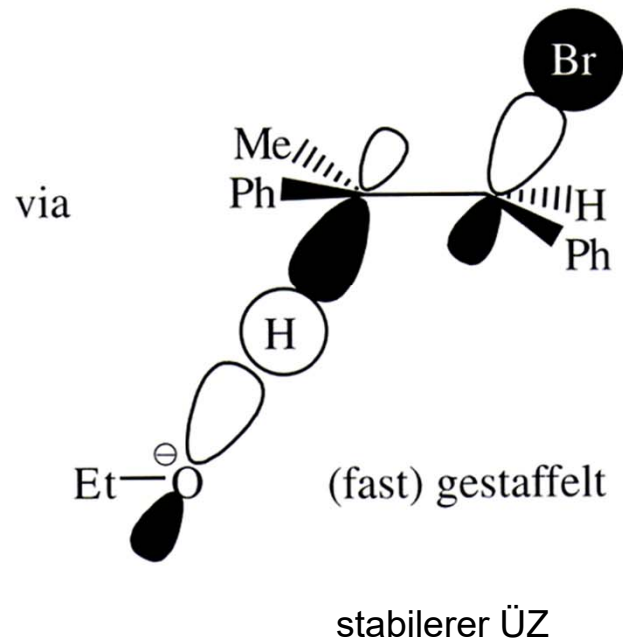
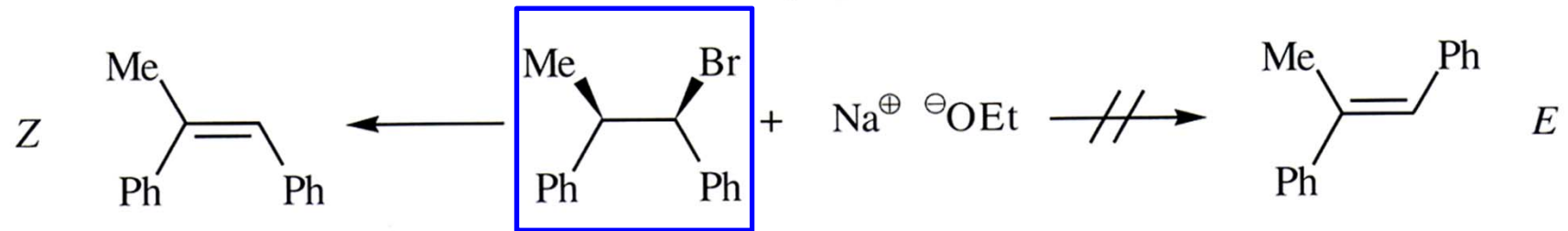
NaOH

Bei Einbezug der Horner-Varianten (s.u., Einsatz deprotonierter Alkylphosphonate) alle Kombinationen möglich:

	zum E-Alken	zum Z-Alken
stabilisiertes Ylid	<i>Horner-Wadsworth-Emmons, Wittig</i>	<i>Still-Gennari, Ando</i>
n. stabilisiertes Ylid	<i>Schlosser-Wittig</i>	<i>Wittig</i>

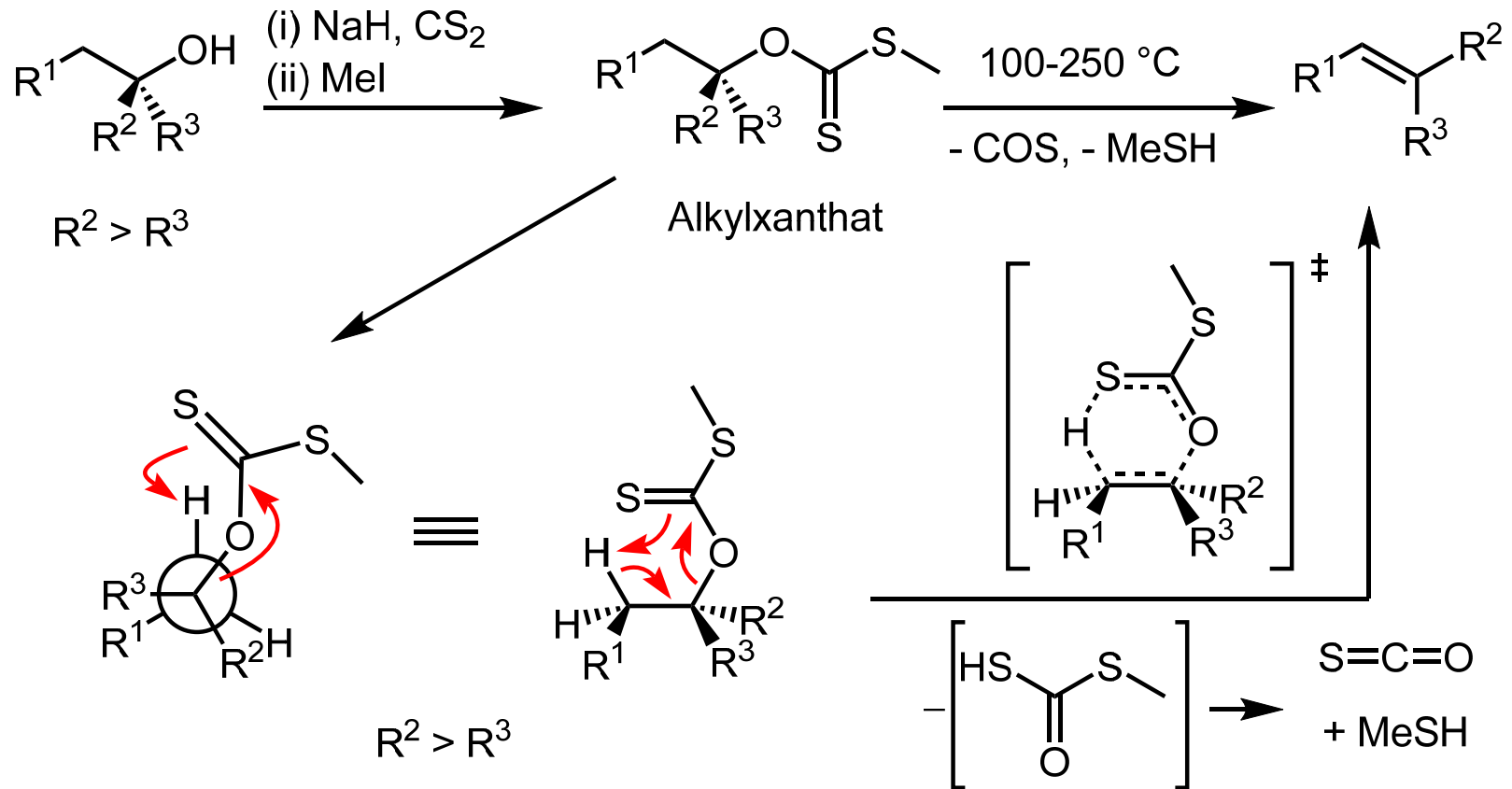
Flashback

Stereoselektivität: entsteht das *E*- oder das *Z*-Olefin?



Flashback

Tschugajew-Eliminierung (1899, engl. Chugaev elimination, Лев Александрович Чугаев)



syn-Eliminierung günstiger
wg. 6-gliedrigem ÜZ

Fall $\text{R}^3 > \text{R}^2$?