

Stereochemie

Vorlesung SS 2002
FU-Berlin
Professor M. Kalesse

Einführung in die Stereochemie

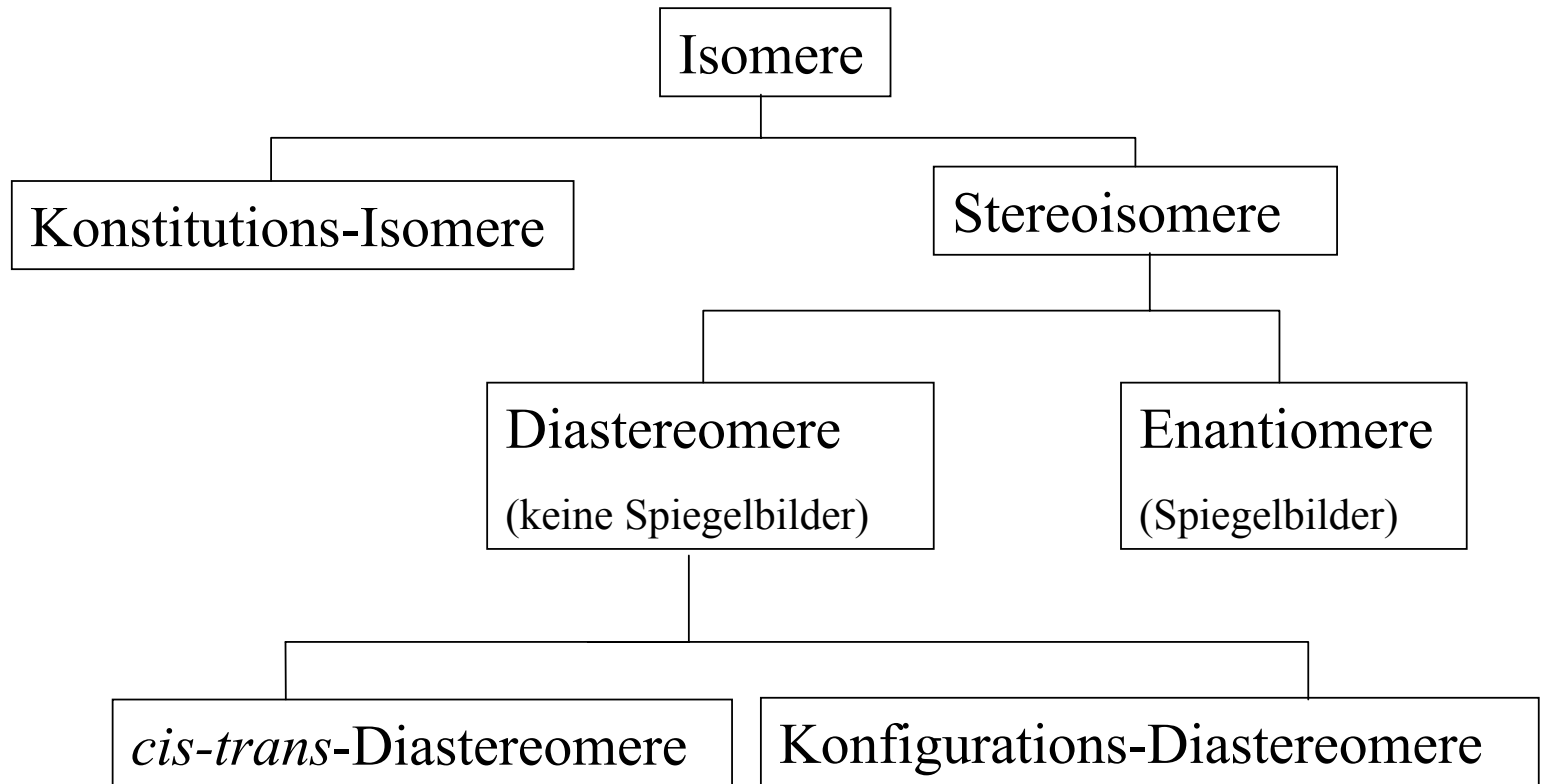
1) **Molekulare Konnektivität** beschreibt, in welcher Reihenfolge die Atome einer Substanz miteinander verbunden sind.

2) Verbindungen mit identischer Summenformel aber unterschiedlicher Konnektivität nennt man **Isomere**.

Z.B. für C_2H_6O : CH_3CH_2OH oder CH_3OCH_3

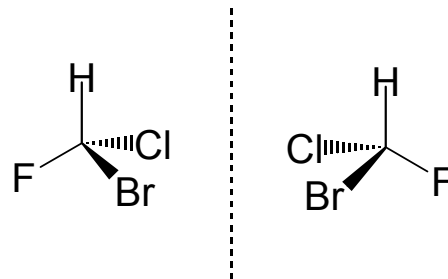
3) Verbindungen mit identischer Konnektivität aber unterschiedlicher Anordnung der Atome im Raum werden **Stereoisomere** genannt.

Verschiedene Isomere

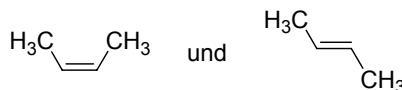


Einführung in die Stereochemie

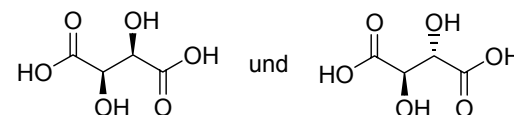
1) Zwei Strukturen werden **Enantiomere** genannt, wenn sie Spiegelbilder von einander darstellen, die nicht zur Deckung gebracht werden können.



2) Zwei Strukturen werden **Diastereomere** genannt, wenn es Stereoisomere sind und sie **keine** nicht-zur-Deckung-gebrachte-Spiegelbilder (Enantiomere) voneinander darstellen.



Buten

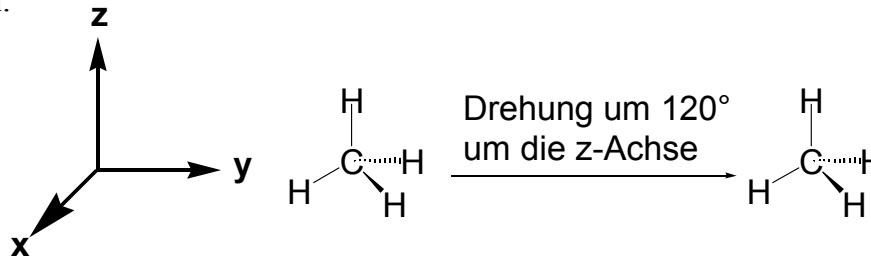


Weinsäure

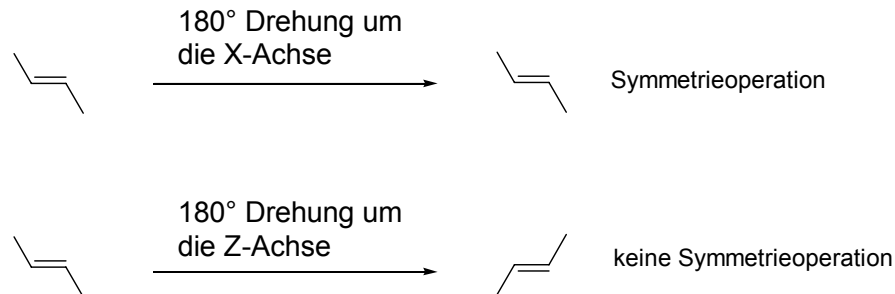
Symmetrieoperationen

Was sind Symmetrieoperationen?

Eine **Symmetrieoperation** ist eine Manipulation einer Struktur, bei der äquivalente Bereiche ausgetauscht werden. Nach einer Symmetrieoperation ist die Verbindung identisch mit der Verbindung vor der **Symmetrieoperation**.



Wenn man die Augen während einer Symmetrieoperation schließt, lässt sich nicht feststellen, ob überhaupt eine Symmetrieoperation stattgefunden hat.

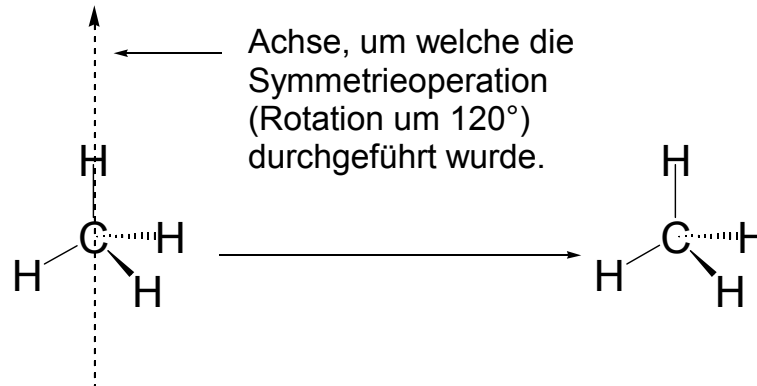


Symmetrieoperationen

1. Rotation: ≥ 1 , Rotation um eine Achse (von 0 bis 360°)
2. Reflektion: Reflektion in einer Ebene, die durch die Struktur verläuft
3. Inversion aller Atome durch einen zentralen Punkt:
Die Operation verändert alle Punkte (x, y, z) zu $(-x, -y, -z)$
4. Rotation-Reflektion: ≥ 1 Wiederholungen der folgenden Operationen:
Rotation um eine Achse, dann Reflektion in einer Ebene senkrecht zur Rotationsachse

Anwendung dieser Operationen auf molekulare Strukturen

Ein Symmetrieelement ist eine geometrische Einheit (Punkt, Linie, Ebene), an welcher die Symmetrieoperation durchgeführt wird.



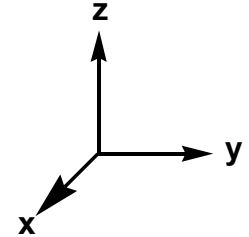
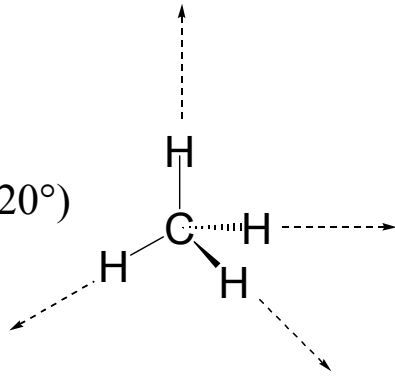
Symmetrieeoperationen und Symmetrieelemente

<u>Symmetrieelement</u>	<u>Symmetrieeoperation</u>
1. Drehachse = C_n	n Drehungen von $(360^\circ/n)$
2. Spiegelebene = σ	Spiegelung an einer Ebene
3. Inversionszentrum = i	Inversion
4. Dreh-Spiegel-Achse = S_n	n Wiederholungen von: Drehungen um $(360^\circ/n)$ dann Spiegelung an einer Ebene senkrecht zur Achse

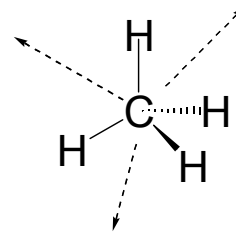
Beispiele der C_n -Symmetrie

1. CH_4

4 C_3 -Achsen
(Drehung um 120°)

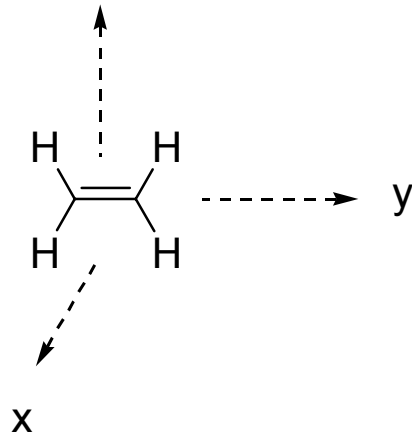


3 C_2 Achsen
(Drehung um 180°)



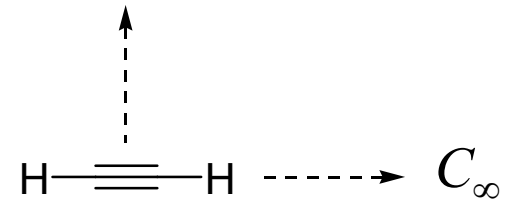
2. C_2H_4

3 C_2 Achsen



3. C_2H_2

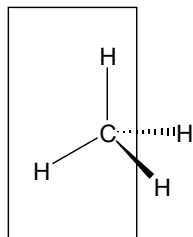
unendliche Zahl C_2 Achsen



C_∞

Beispiele für Spiegelebenen

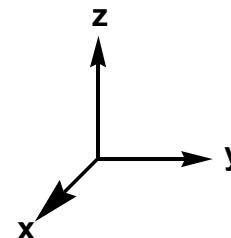
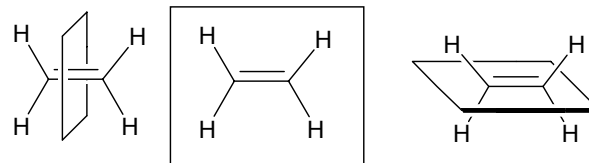
1. CH₄



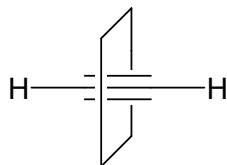
6 σ -Ebenen
(jede mit einem C und zwei H)

2. C₂H₄

3 σ -Ebenen
(jeweils senkrecht zueinander)

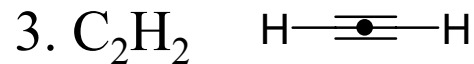
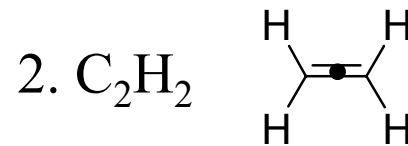
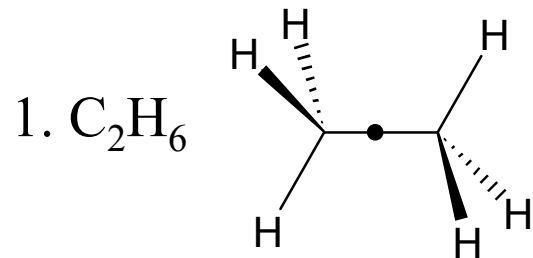


3. C₂H₂



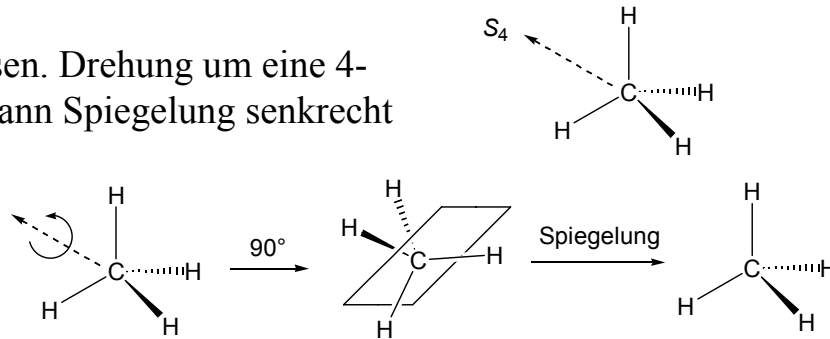
1 σ -Ebenen und zusätzlich eine unendliche Anzahl von Spiegelebenen (σ) durch alle 4 Atome des Moleküls

Beispiele für Inversionszentren

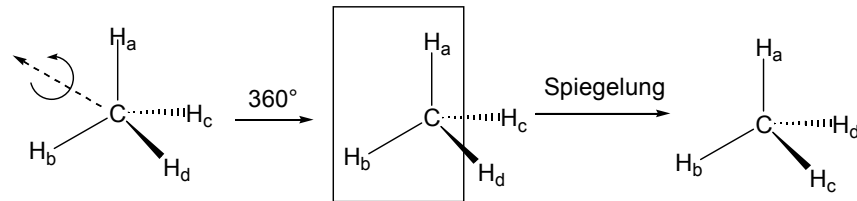


Beispiele für S -Symmetrie

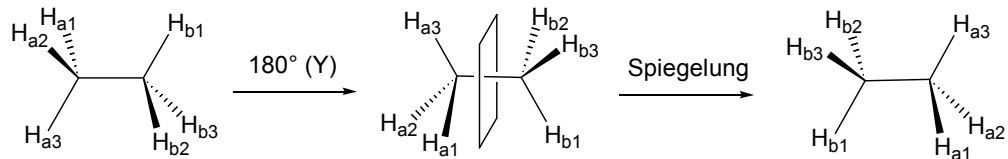
1) CH_4 hat 3 S_4 -Achsen. Drehung um eine 4-zählige Drehachse, dann Spiegelung senkrecht zur Achse.



2) $S_1 = \sigma$, die erste Rotation ergibt wieder das Ausgangsmolekül.



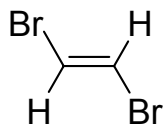
3) $S_2 = i$, Eine 2-zählige Drehspiegelachse entspricht einem Inversionszentrum.



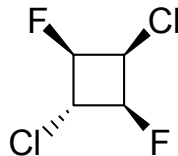
Wann sind Moleküle chiral ?

Generalisierung:

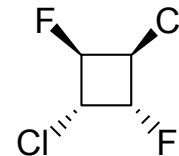
1. Moleküle mit einer Spiegelebene (σ) oder einem Inversionszentrum (i) sind **achiral!**
Merke: Das sind Sonderfälle der S_1 - und S_2 -Achsen.
2. Moleküle mit einer Drehspiegelachse (S_n) sind **achiral!**
3. Moleküle ohne S_n -Achse sind **chiral!**
4. **Chirale** Moleküle können **Drehachsen** (C_n) besitzen!!!!
5. Moleküle **ohne Symmetrieelement** werden **asymmetrisch** oder **chiral** genannt.



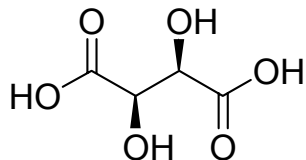
achiral
(σ - und C_2 -Symmetrie)



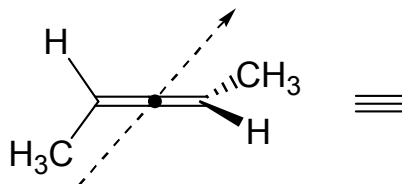
achiral
(σ -Symmetrie)



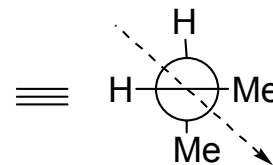
achiral
(i -Symmetrie)



Weinsäure
chiral
(C_2 -Symmetrie)



chiral
(C_2 -Symmetrie)



Was sind chirale Moleküle?

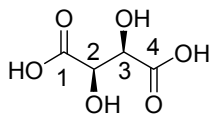
1) Moleküle mit einem chiralen Zentrum:

Ein Chiralitätszentrum ist ein Atom (meistens ein C-Atom) mit vier verschiedenen Substituenten; auch oft stereogenes Zentrum genannt.

Achtung: Jedes Chiralitätszentrum ist auch immer ein stereogenes Zentrum. Aber ein stereogenes Zentrum muss nicht unbedingt ein Chiralitätszentrum sein. Ein stereogenes Zentrum ist dadurch definiert, dass der Positionstausch von zwei Substituenten ein Enantiomer oder Diastereomer erzeugt.

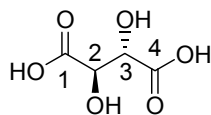
Beispiele:

Chirale Verbindung mit Chiralitätszentren (stereogenen Zentren)



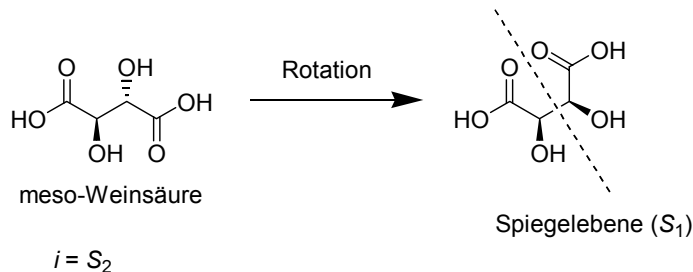
Weinsäure

C2 und C3 sind Chiralitätszentren oder auch stereogene Zentren. Das Molekül ist **chiral**.

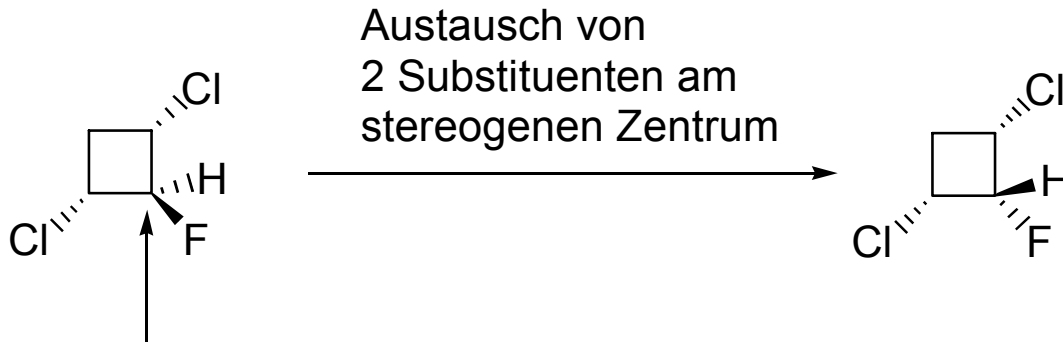


meso-Weinsäure

C2 und C3 sind Chiralitätszentren oder auch stereogene Zentren. **Aber:** Das Molekül ist **achiral**. Meso-Verbindungen sind achirale-Verbindungen mit mehr als einem Chiralitätszentrum aufgrund der internen Symmetrie. Hier: Ein Beispiel für ein Inversionszentrum (i , bzw. S_2) oder eine Spiegelebene nach Rotation.



Stereogene Zentren



Stereogenes Zentrum

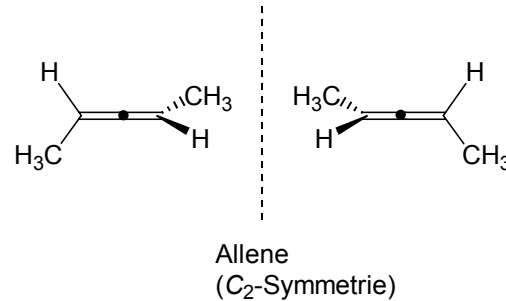
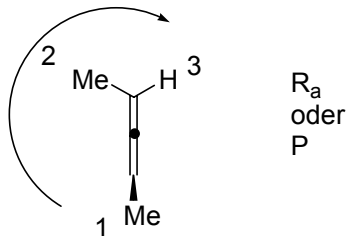
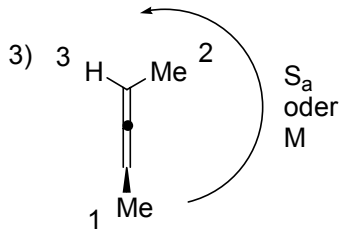
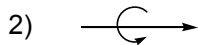
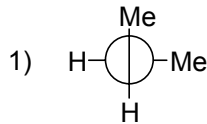
Achirale Verbindung (Spiegelebene);
das stereogene Zentrum ist kein
Chiralitätszentrum
(zwei Substituenten sind identisch).

Ebenfalls keine chirale Verbindung

Die achirale Verbindung ist ein
Diastereomer der ursprünglichen
achiralen Verbindung.

Moleküle ohne Chiralitätszentrum - axiale Chiralität

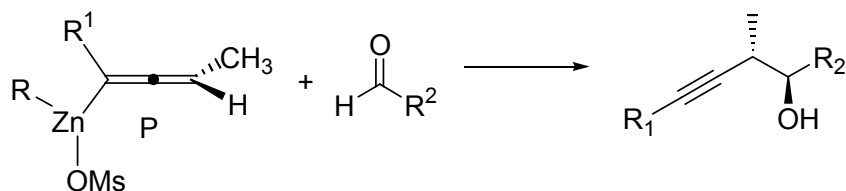
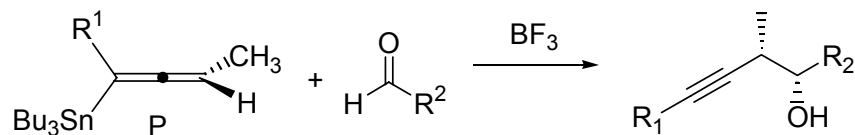
Axiale Chiralität



Bestimmung der R/S-Nomenklatur für Allene:

Die Methylgruppe hat eine höhere Priorität als das H-Atom (wie bei der CIP-Nomenklatur). Man schaut entlang der C-C-Achse (Newman-Projektion) und dreht das Molekül derart, dass die Gruppe mit der niedrigsten Priorität nach unten und nach hinten zeigt. Man beginnt mit der vorderen Gruppe (unten) und geht dann zur Gruppe mit der höchsten Priorität am hinteren (oben) C-Atom. Dann zur niedrigeren Priorität. Entsprechen den CIP-Regeln wird mit R_a oder S_a (a für axiale Chiralität) oder M für minus und P für positiv (im Uhrzeigersinn) bezeichnet.

Beispiele für axial-chirale Verbindungen in der Synthese

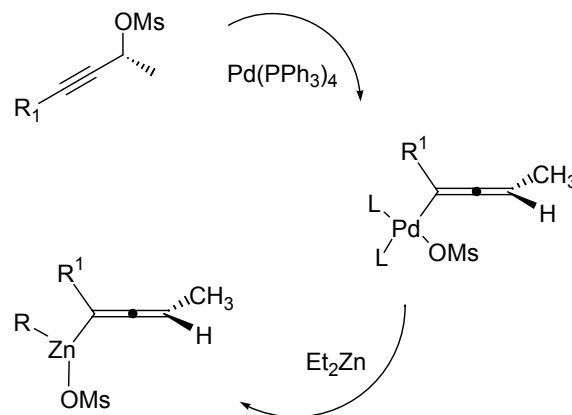


Ausgehend von chiralen Allenyl-Metall-Verbindungen können Lewis-Säure-katalysierte Additionen (Aldol-artig) an Aldehyde vorgenommen werden. Die Wahl des Metalls bestimmt den Übergangszustand (chelatisiert oder offenkettig) und damit die Diastereoselektivität der Reaktion (syn/anti).

J.A. Marshall et al. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3812.

J.A. Marshall et al. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7885.

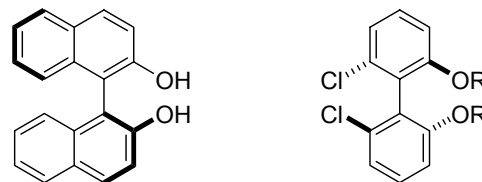
Synthese chiraler Allenyl-Metall-Verbindungen



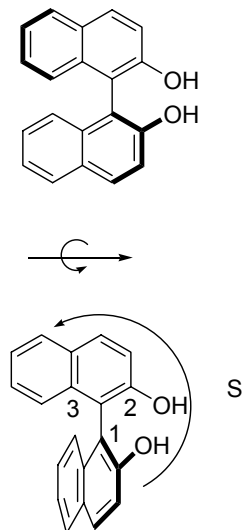
Moleküle ohne Chiralitätszentrum - axiale Chiralität

Die in diesen Beispielen vorliegende Art der **axialen Chiralität**, bei der es sich um eine gehinderte Drehbarkeit um eine Einfachbindung handelt, wird auch **Atropisomerie** (engl. Atropisomerism) genannt. Ein wichtiges Beispiel ist das BINOL, ein Ligand für die enantioselective Katalyse.

1',1'-Binaphthol (BINOL) 2,6,2',6'-substituierte Biphenyle



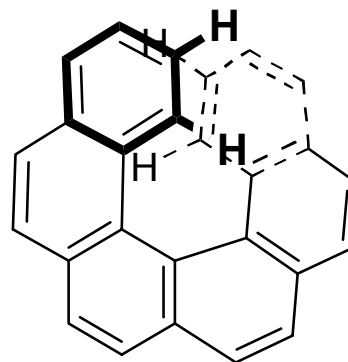
(S)-1',1'-Binaphthol (BINOL)



Bestimmung der CIP-Nomenklatur: Wie im Fall der Allene wird das Molekül derart gedreht, dass die Achse von oben nach unten verläuft. Dann wird am unteren Zentrum mit der Zählung begonnen. Dann dreht man zur höheren Priorität am oberen Zentrum und schließlich zur niedrigeren Priorität. Ra oder P bzw. Sa oder M

Moleküle ohne Chiralitätszentrum - helikale Chiralität

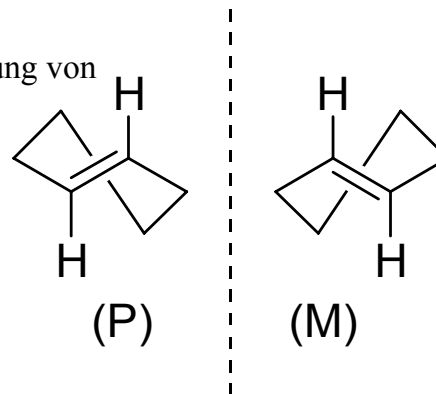
Helizität ist die Chiralität aufgrund einer Schrauben-artigen Form des Moleküls. Gezeigt ist (M)-Hexahelicen.
Zur Festlegung der Richtung können unsere Hände benutzt werden. Dabei zeigt der Daumen nach unten in die Richtung der Helix-Achse. Die übrigen Finger sollten dann die Drehung in der vom Daumen angegebene Richtung der Helix beschreiben.
In dem hier vorliegenden Fall beschreibt nur die linke Hand korrekt die vorliegende Helix.
Daher ist es eine M-(minus) Helix; oder auch linkshändige Helix genannt. Rechtshändige Helix = P (plus).



CIP, *Angew. Chem.* **1966**, 78, 413-447; *Angew. Chem. Internat. Ed. Eng.* **1966**, 5, 385-415.

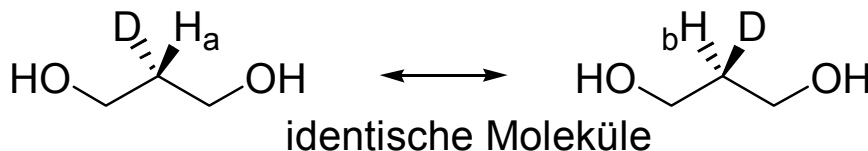
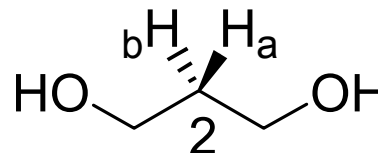
Moleküle ohne Chiralitätszentrum - planare Chiralität

Planare Chiralität ist die Chiralität aufgrund eingeschränkter konformativer Flexibilität in gespannten Ringsystemen und der Anordnung von Substituenten außerhalb einer Ebene. Als Beispiel ist (E)-Cycloocten angeführt. In einem Achtring ist die E-Doppelbindung stabil, die Konformation jedoch bei Raumtemperatur fixiert. Daher können zwei verschiedene Enantiomere isoliert werden.
Bestimmung der Chiralität: Die Doppelbindungsebene wird nach oben gelegt und dann bestimmt, in welche Richtung sich die Reste weg drehen. Im linken Fall im Uhrzeigersinn (P oder R_p), im rechten Fall entgegen des Uhrzeigersinns (M oder S_p).



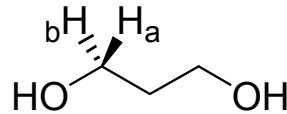
Homotope Gruppen

Im 1,3-Propanediol betrachten wir die beiden H-Atome an C2. Werden beide H-Atome jeweils durch ein Deuterium ersetzt, entstehen zwei neue Moleküle, die jedoch beide achiral sind und die ihre gegenseitigen Spiegelbilder darstellen. Man sagt, diese Atome sind homotopisch (engl. homotopic).



Zwei Gruppen (hier H-Atome) sind homotopisch, wenn sie durch eine C_n -Drehachse ineinander überführbar sind. Hier überführt eine C_2 -Achse die beiden H-Atome ineinander.

Heterotope Gruppen

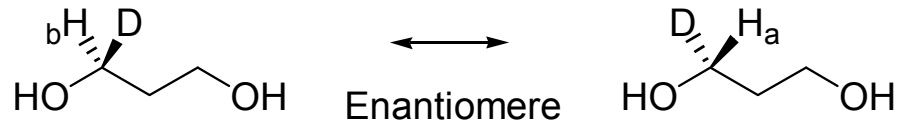


Die beiden H-Atome sind NICHT durch eine Rotation um eine C_n -Achse austauschbar.
D.h.: sie sind heterotopisch.

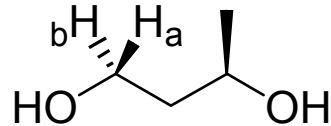
Falls die beiden H-Atome durch eine Spiegelebene, ein Inversionszentrum oder eine Drehspiegelung ineinander überführbar sind, werden sie enantiotopisch genannt.

Anders: Wird jeweils ein H-Atom gegen ein Deuterium ausgetauscht, handelt es sich um Enantiomere.

Prochiralität: Wenn der Austausch einer Gruppe an einem C-Atom in einer achiralen Verbindung zu einer chiralen Verbindung führt, wird das betreffende C-Atom als prochirales C-Atom bezeichnet.

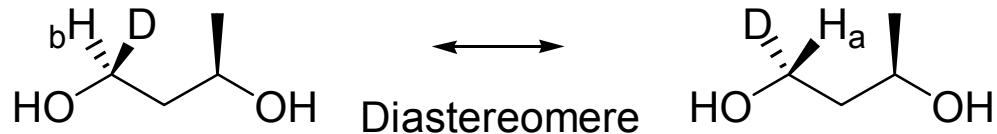


Diastereotope Gruppen

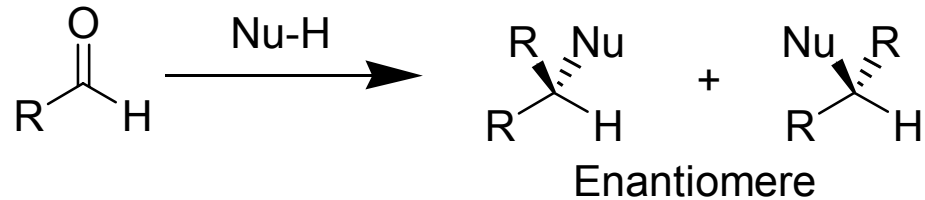


H_a und H_b sind heterotopisch und können NICHT durch eine Spiegelung, Inversion, Drehspiegelung oder Drehung ineinander überführt werden. Man nennt sie daher: **Diastereotop**

Oder anders: Der Austausch eines H-Atoms führt zu Diastereomeren.

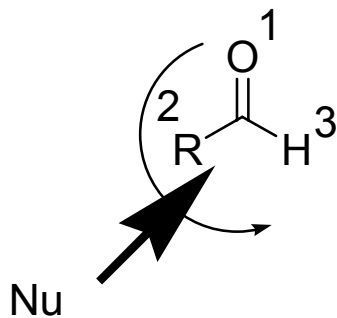


Prochirale Flächen

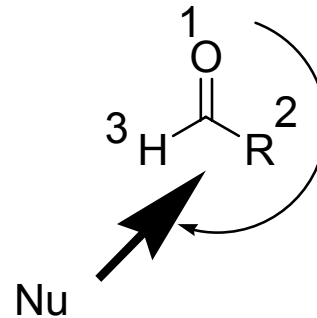


Ein trigonal planares Molekül hat zwei **prochirale** Flächen, wenn die Addition eines vierten Liganden ein chirales Molekül erzeugt.

Die beiden Flächen sind enantiotope Flächen.



Gegen den Uhrzeigersinn
= **si Fläche** (engl. **si face**)



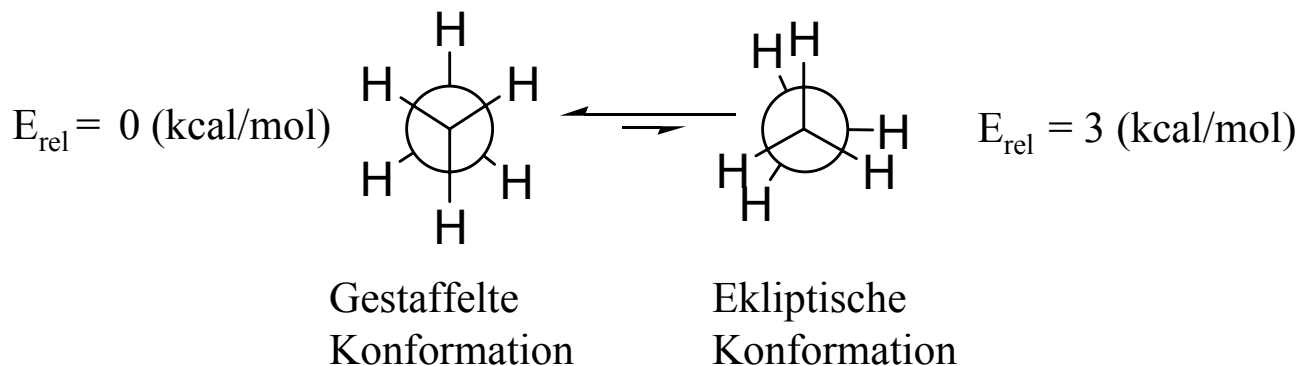
Im Uhrzeigersinn
= **re Fläche** (engl. **re face**)

Dynamische Stereochemie

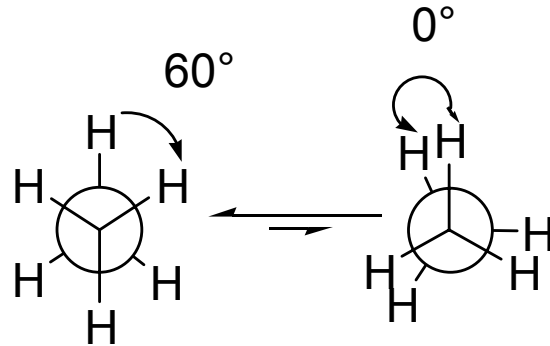
Moleküle sind NICHT statisch. Sie unterliegen Rotationen und Streckungen. Eine **Konformation** beschreibt die exakte Anordnung der Atome im Raum. Verschiedene Konformationen können durch Drehungen um Einfachbindungen ineinander überführt werden. Unter **Konformationsanalyse** versteht man die Abschätzung der relativen Energie-Werte verschiedener Konformationen eines Moleküls und deren Einfluss auf die chemischen Eigenschaften.

Konformationsanalyse von Ethan:

Jede ekliptische-Anordnung (engl. eclipsed) zweier benachbarter H-Atome führt zu einem Anstieg der relativen Energie um 1 kcal/mol. Daher hat die ekliptische-Konformation eine um 3 kcal/mol höher Energie als die gestaffelte Konformation (engl. staggered).



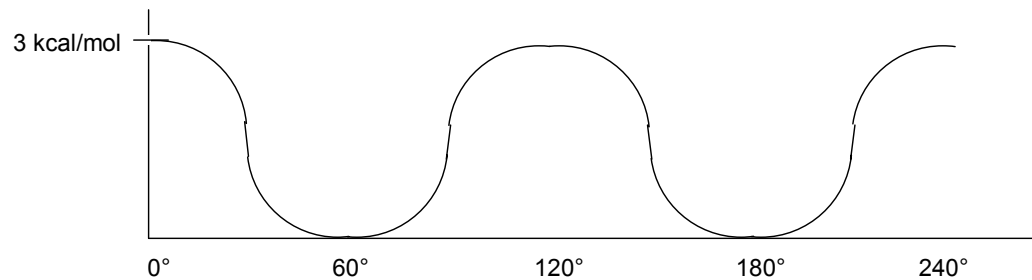
Ethan Konformation



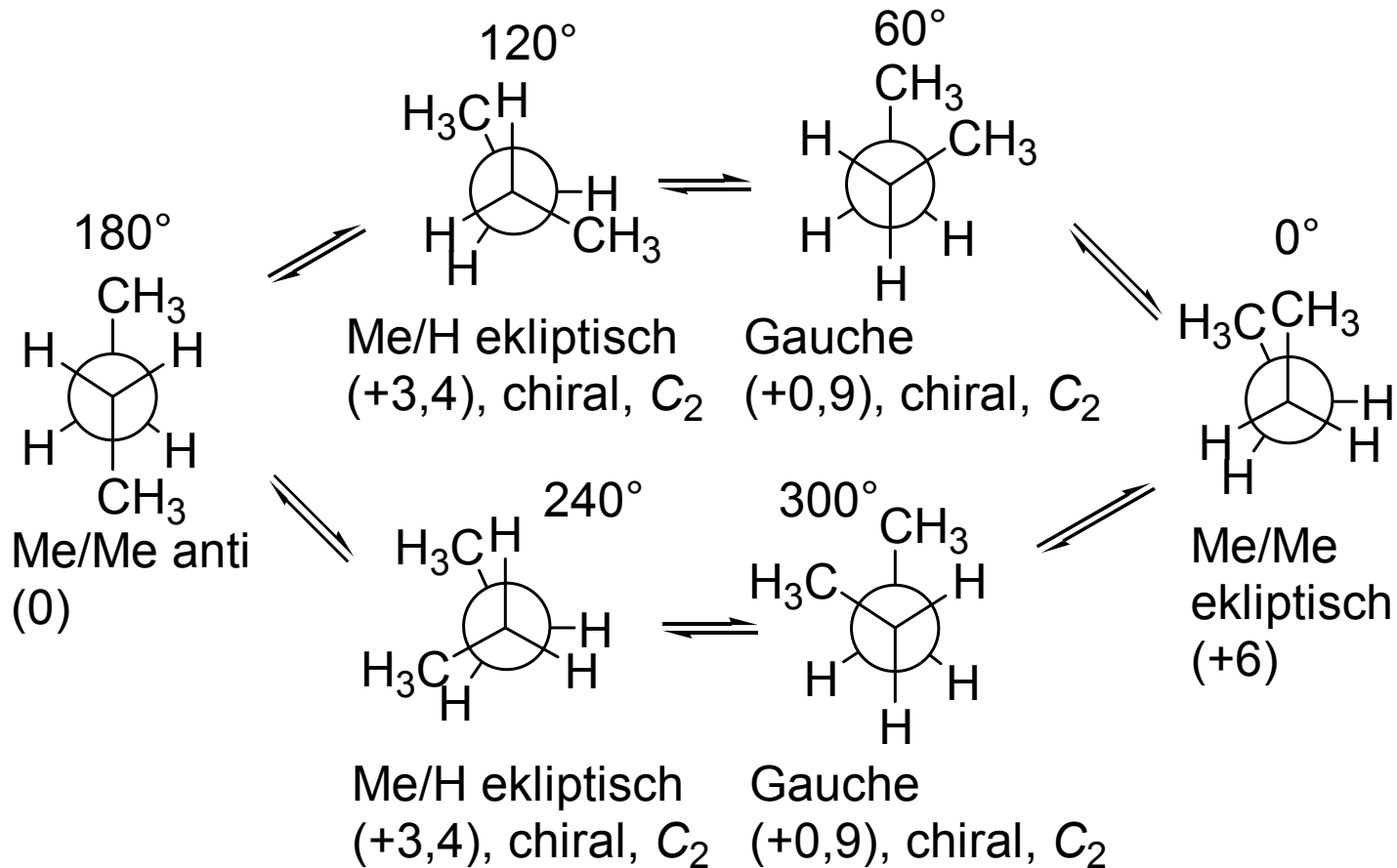
gestaffelt:
 $E_{\text{rel}} = 0$ (kcal/mol)

eekliptisch:
 $E_{\text{rel}} = 3$ (kcal/mol)

Jede der drei eekliptischen H-H-Interaktionen trägt 1 kcal/mol zur Gesamtenergie bei.

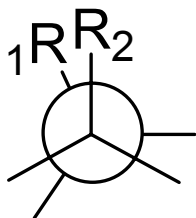


Butan Konformationen

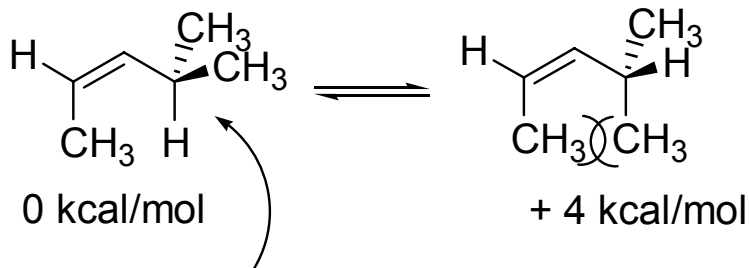
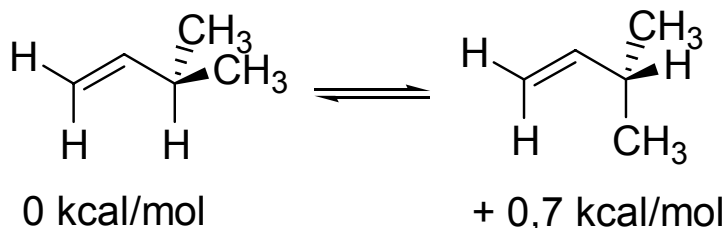


Die beiden gauche- und Me/H-eklptischen Konformationen sind Spiegelbilder voneinander.

Beiträge der sterischen Spannung



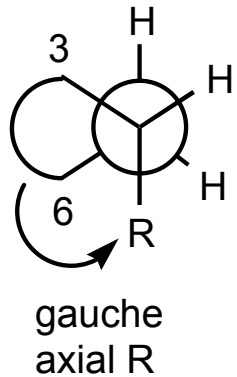
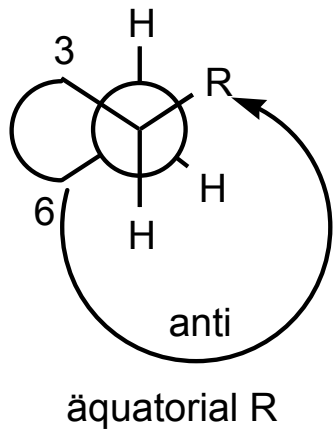
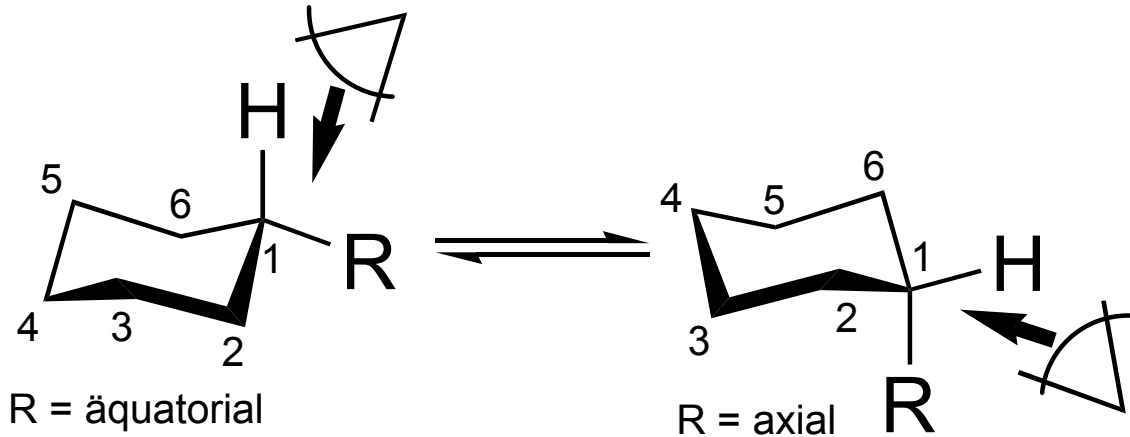
<u>R1</u>	<u>R2</u>	<u>Beitrag zur Energie</u>
H	H	1,0 kcal/mol
CH ₃	H	1,4 kcal/mol
CH ₃	CH ₃	3,0 kcal/mol



Konformation in Lösung

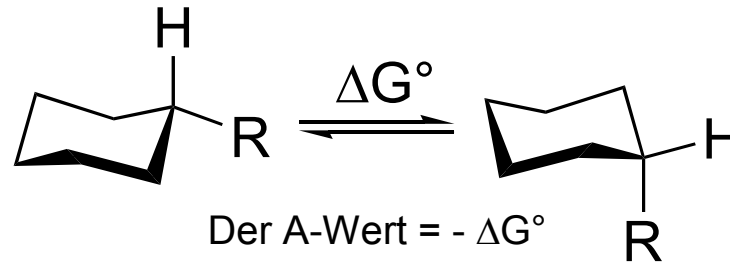
Hoffmann, R. W.; *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1147-1157; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 1124-1134; Hoffmann, R. W.; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2134-2150; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2054-2070.

Konformationsanalyse beim Cyclohexan



Man schaut in Richtung der C1-C2-Bindung. Die gleiche Sichtweise ist ebenfalls in der Newman-Projektion dargestellt. Im äquatorialen Fall steht die R-Gruppe zu beiden Hälften des Ringes anti. Im axialen Fall kommt es zu zwei gauche-Interaktionen und damit zu einer Erhöhung der Energie um zweimal 0,9 kcal/mol. Daher ist die axiale Position gegenüber der äquatorialen Position destabilisiert. Für R = Me wären das 1,8 kcal/mol.

Die A-Werte für Cyclohexane



Für den Fall, dass R vorzugsweise äquatorial liegt, ist A positiv und somit ΔG° negativ. Je größer der Rest ist, um so größer ist der A-Wert.

<u>R</u>	<u>A-Werte (kcal/mol)</u>
-CCH	0,45
-CH ₃	1,7
-CH ₂ CH ₃	1,8
-CH(CH ₃) ₂	2,2
-Si(CH ₃) ₃	2,5
-C ₆ H ₅	2,8
-C(CH ₃) ₃	4,8

Der Zusammenhang zwischen Energie und Selektivität

Betrachtet wird die Transformation von A zu B oder C.



Thermodynamische Kontrolle:

$$\text{Selektivität} = B/C = e^{(-\Delta\Delta G^\circ/RT)} \quad R = \text{Gaskonstante (1,99 cal/mol K)}$$

T = Temperatur in Kelvin (Raumtemp. = 25°C, 298 K)

Ein $\Delta\Delta G^\circ$ von 1,4 kcal/mol ergibt ein Verhältnis von 10:1 für B/C.

Ein $\Delta\Delta G^\circ$ von 2,8 kcal/mol ergibt ein Verhältnis von 100:1 für B/C.

Kinetische Kontrolle:

$$\text{Selektivität} = B/C = e^{(-\Delta\Delta G^+/RT)} \quad R = \text{Gaskonstante (1,99 cal/mol K)}$$

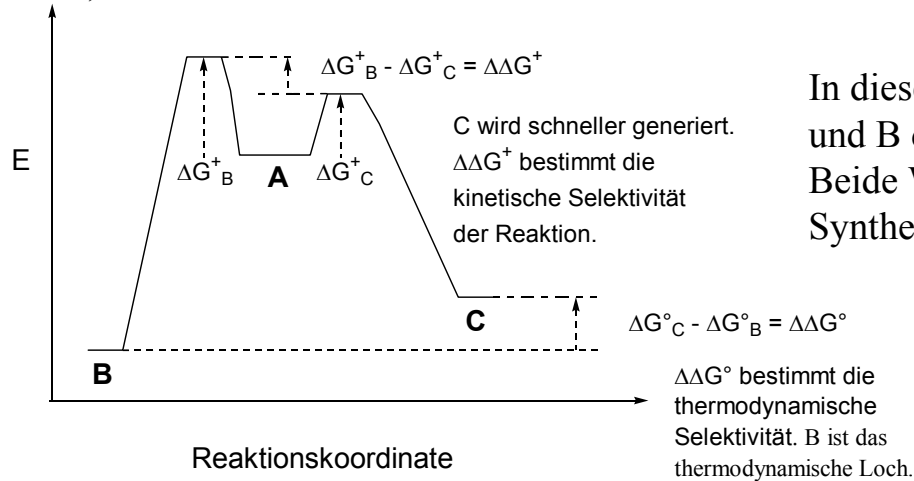
T = Temperatur in Kelvin (Raumtemp. = 25°C, 298 K)

Ein $\Delta\Delta G^+$ von 1,4 kcal/mol ergibt ein Verhältnis von 10:1 für B/C.

Ein $\Delta\Delta G^+$ von 2,8 kcal/mol ergibt ein Verhältnis von 100:1 für B/C.

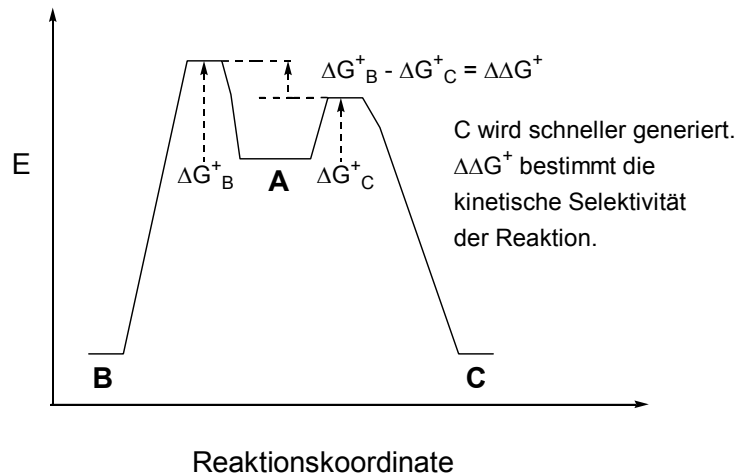
Thermodynamische oder kinetische Kontrolle

1) B und C sind Diastereomere



In diesem Beispiel ist C das kinetische Produkt und B das Produkt thermodynamischer Kontrolle. Beide Wege können für die stereoselektive Synthese benutzt werden.

2) B und C sind Enantiomere



Lediglich die kinetische Kontrolle gibt Produktselektivität.

Thermodynamische Kontrolle oder kinetische Kontrolle

Betrachtet wird die Transformation von A zu B oder C.



Die Produktverteilung wird von einem der folgenden zwei Faktoren beeinflusst:

1. Thermodynamische Kontrolle: Die Reaktionszusammensetzung und Produktverteilung wird durch die relative Energie der Produkte bestimmt.

Um eine Reaktion unter thermodynamischer Kontrolle durchzuführen, müssen entweder

a) die Produkte B und C reversibel A wiederherstellen können, oder

b) B und C müssen in einem direkten Gleichgewicht stehen, welches nicht notwendiger Weise über A gehen muss.

2. Kinetische Kontrolle: Die Reaktions- und Produktverteilung wird von der Geschwindigkeit bestimmt, mit der B und C gebildet werden. Das Produkt, welches schneller gebildet wird, entsteht im Überschuß.

Merke:

1) Diastereomere haben unterschiedliche Bildungsenthalpien. Wenn B und C Diastereomere sind, dann kann sowohl die kinetische Kontrolle als auch die thermodynamische Kontrolle zu Stereoselektivitäten führen.

2) Enantiomere haben identische Bildungsenthalpien: Wenn B und C Enantiomere sind, dann kann lediglich die kinetische Kontrolle zur stereoselektiven Bildung eines Enantiomeren führen. 31

Zusammenhang zwischen Temperatur und Selektivität

$\Delta\Delta G^\circ$ oder $\Delta\Delta G^+$	Temperatur	Selektivität
1,4 kcal/mol	25 °C	10:1
1,4 kcal/mol	-25 °C	17:1
1,4 kcal/mol	-78 °C	37:1
<hr/>		
1,4 kcal/mol	25 °C	10:1
1,1 kcal/mol	-25 °C	10:1
0,9 kcal/mol	-78 °C	10:1

Eine Temperaturerniedrigung erhöht die Selektivität einer Reaktion.

Es gibt verschiedene Formen, eine Reaktion zu beschreiben

Betrachtet wird die Transformation von A zu B oder C.



Wir nehmen an, dass B und C Diastereomere sind und in einem Verhältnis von 3: 1 für B:C entstehen.

Die Selektivität kann dann wie folgt wiedergegeben werden.

a) Diastereomeren Verhältnis oder kurz er (engl. diastereomer ratio).

Selektivität = B/C = 3:1 oder auch 75 : 25

b) Diastereoselektivität oder kurz ds (engl. diastereoselectivity)

Hier würde man von 75% Diastereoselektivität sprechen.

c) % Diastereomerenüberschuss oder kurz %de (engl. diastereomeric excess)

Hier wären es 50%de

%de = %Hauptprodukt - %Unterschussisomer = 75% - 25% = 50%

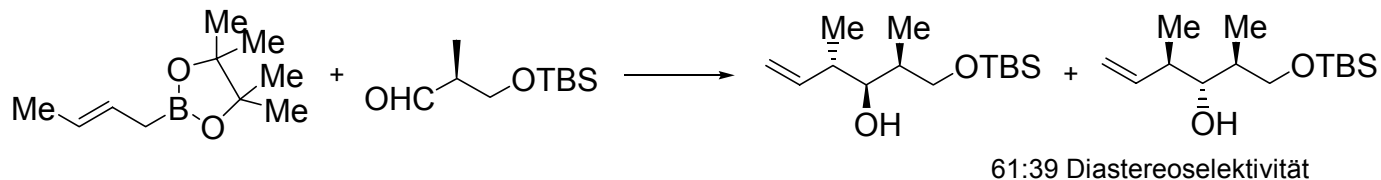
Für Enantiomere gelten die analogen Ausdrücke: Enantiomerenverhältnis, kurz er (engl.

Enantiomeric ratio; Enantioselektivität, kurz es (engl. Enantioselectivity);

Enantiomerenüberschuss oder %ee (engl. enantiomeric excess).

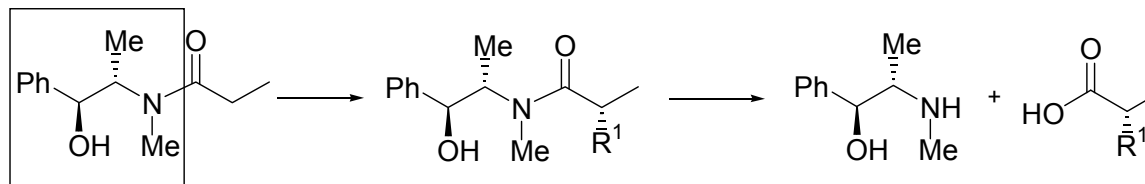
Stereochemische Kontrolle

1) Substrat-Kontrolle oder auch chirale Induktion: Die in einem Substrat vorhandenen chiralen Zentren können zum selektiven Aufbau neuer chiraler Zentren genutzt werden.



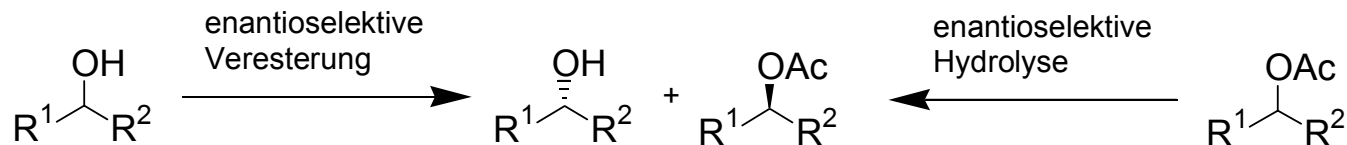
Roush et al. „Acyclic Diastereoselective Synthesis Using Tartrate Ester Modified Crotylboronates. Double Asymmetric Reactions with α -Methyl Chiral Aldehydes and Synthesis of the C(19)-C(29) Segment of Rifamycin S,“ *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6348-6359.

2) Reagenz-Kontrolle: Hier wird eine chirale Hilfsgruppe eingeführt, und das so erzeugte chirale Enolat kann selektiv alkyliert werden.



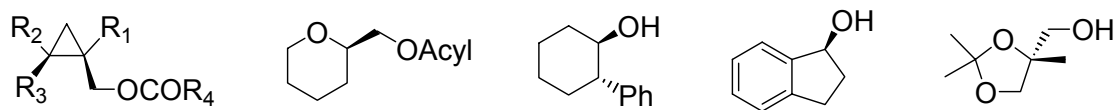
Meyers et al. „Pseudoephedrine as a Practical Chiral Auxiliary for the Synthesis of Highly Enantiomerically Enriched Carboxylic Acid, Alcohols, Aldehydes and Ketones.“
J. Am. Chem. Soc. **1997**, *119*, 6496-6511.

Enzymatische kinetische Racematspaltung



	R1	R2	Biokatalysator	ee%
a:	Alkyl	Me	ANL, CRL, MHL, PPL	70-95
b:	CH ₂ CH=CMe ₂	Me	PPL, PFL	90-100
c:	4-MeC ₆ H ₄	Me	PFL, SAMII	100
d:	PhCH=CH	Me	<i>Penicillin acylase</i>	85

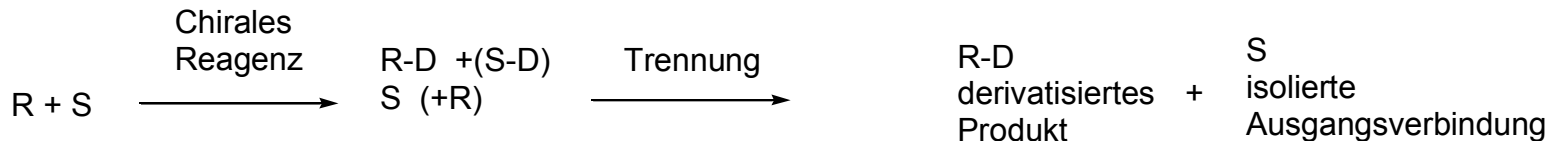
Andere Substrate, die über eine enzymatische Racematspaltung erhalten werden können.



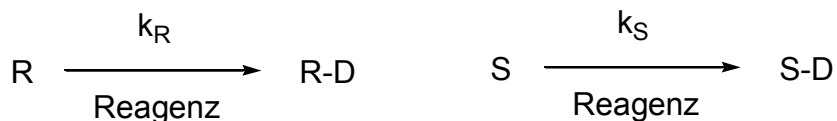
Boland et al. Esterolytic and Lipolytic Enzymes in Organic Synthesis. *Synthesis*, **1991**, 1049-1072

Kinetische Racematspaltung: Chemische Methoden

- Zwei Enantiomere, hier R+S genannt, werden mit einem chiralen Reagenz umgesetzt.



Dabei werden die beiden Enantiomere mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten umgesetzt.



Das Verhältnis der beiden Geschwindigkeitskonstanten wird S genannt: $S = k_{\text{R}}/k_{\text{S}}$

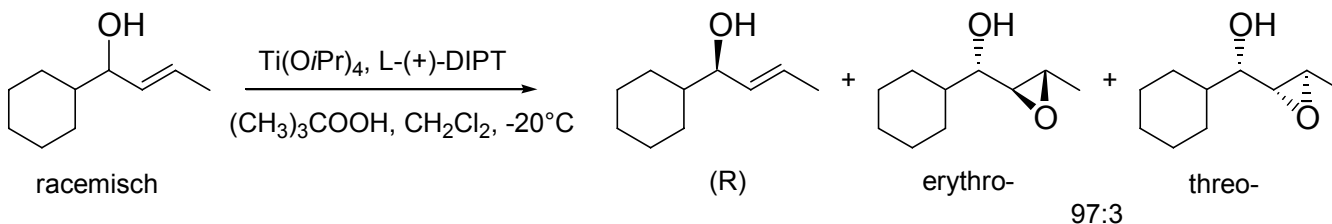
$$S = \frac{\ln[(1-C)(1-ee)]}{\ln[(1-C)(1-ee)]}$$

C = Konversion
 ee = Enantiomeren-Überschuß
 des reisolierten Eduktes

Verhältnis zwischen S und C (%) für eine kinetische
 Razemattrennung mit 99% ee.

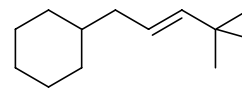
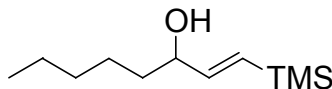
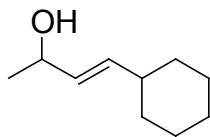
S	C	S	C
1.5	99.999	5.0	86.6
1.9	99.86	7.0	79.2
2.4	98.9	10.0	72.1
3.0	96.4		
4.0	91.3		

Kinetische Racematspaltung durch Sharpless Epoxidierung

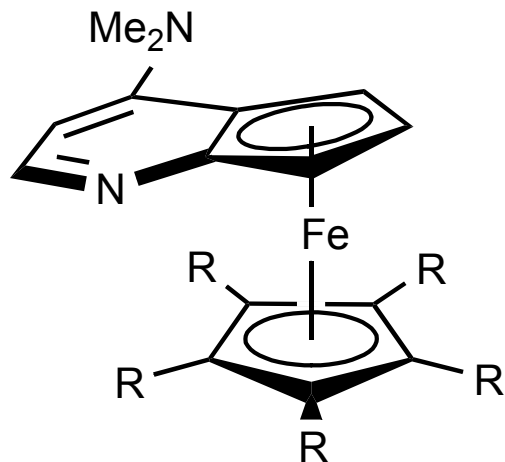


$C = 0.55$, $S = 104$, (R) wurde in $> 96\%$ ee isoliert. Die Epoxide wurden in einem 97:3 erythro/threo Verhältnis erhalten.

Die Sharpless Epoxidierung war eine der ersten generell einsetzbaren Reaktionen für die kinetische Racematspaltung. Die Reaktion kann unter katalytischen Bedingungen durchgeführt werden. Beste Ergebnisse ergeben Verbindungen mit großen Substituenten in der β -Position.



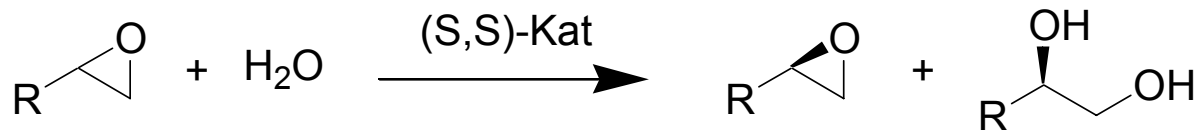
Kinetische Racematspaltung: Katalytische Acylierung „Chirales DMAP“



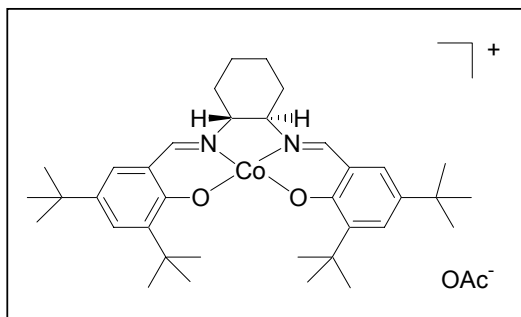
Fu et al. *JACS* **1997**, *119*, 1492-1493;
JOC **1998**, *63*, 2794-2795;
 Somfai et al. *ACIEE* **1998**, *36*, 2731-2733.

nicht umgesetzter Alkohol	t-Amylalkohol 1% Kat. 0°C
	99% ee bei 55 % Umsatz
	95% ee bei 51 % Umsatz
	99% ee bei 54 % Umsatz
	98% ee bei 56 % Umsatz
	99% ee bei 53 % Umsatz
	95% ee bei 52 % Umsatz

Kinetische Racematspaltung durch Epoxid-Öffnung

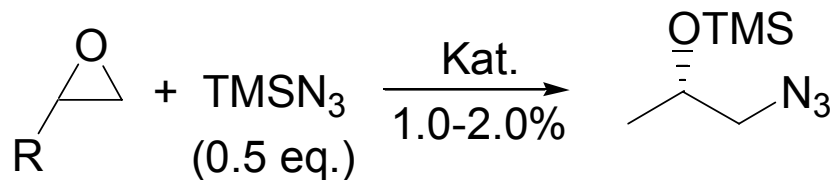
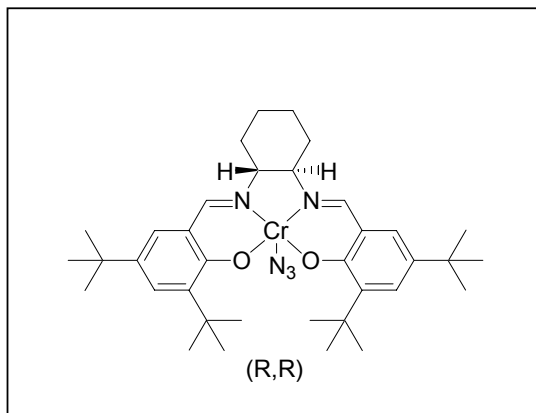


R	Konz. Kat. (mol%)	Konz. H ₂ O	Zeit (h)	Epoxid ee (%), Ausbeute	Diol ee (%), Ausbeute
CH ₃	0.2	0.55	12	>98, 44	98, 50
CH ₂ Cl	0.3	0.55	8	98, 44	86, 38
(CH ₂) ₃ CH ₃	0.42	0.55	5	98, 46	98, 48
(CH ₂) ₅ CH ₃	0.42	0.55	6	99, 45	97, 47
Ph	0.8	0.70	44	98, 38	98, 39
CH=CH ₂	0.64	0.50	20	84, 44	94, 49
CH=CH ₂	0.85	0.70	68	99, 29	88, 64



Jacobsen et al. *Science* **1997**, 277, 936-938.

Kinetische Racematspaltung durch Epoxid-Öffnung

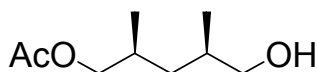


R	Ausbeute (%)	ee (%)
CH ₃	98	97
CH ₃ (CH ₂) ₃	89	97
Ph	94	93
C ₆ H ₁₁	84	97

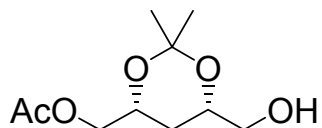
Jacobsen et al. *JACS* **1996**, *118*, 7420.

Enzymatische Racematspaltung: Desymmetrierung

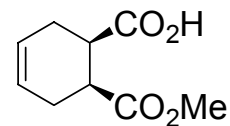
Enzymatische Veresterungen können symmetrische, achirale Verbindungen in eine einzige Enantiomeren-reine Verbindung überführen. Dabei beträgt die theoretische Ausbeute der Desymmetrierung 100%. Meso-Verbindungen erzeugen dabei Produkte mit mehreren chiralen Zentren.



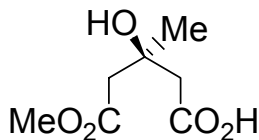
PLE or PPL
90-95% ee



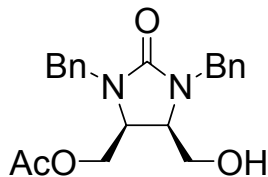
PFL (Hydrolyse)
95% ee, 79%



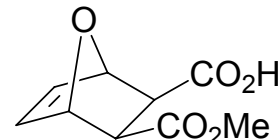
(Hydrolyse)
98% ee, 98%



(Hydrolyse)
99% ee, 82%



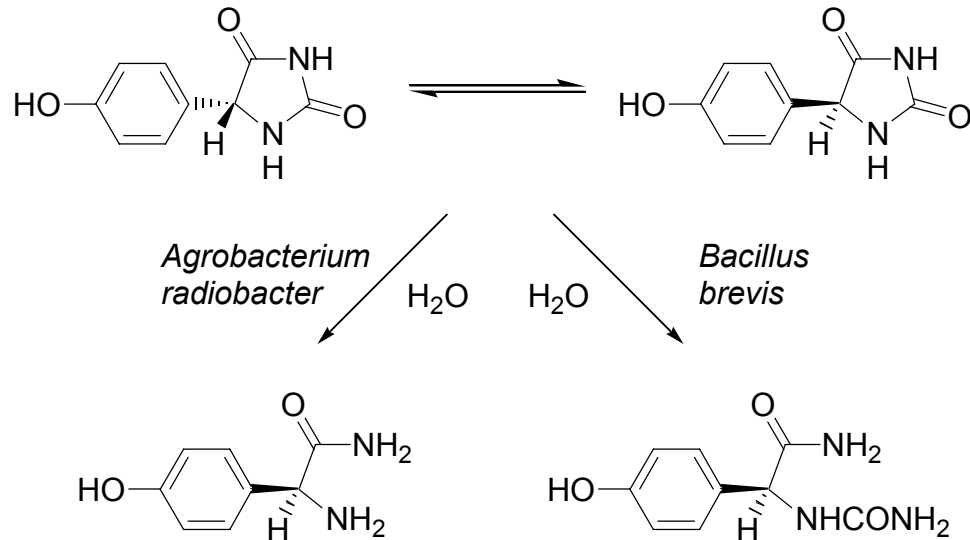
PLE (Hydrolyse)
92% ee, 76%



(Hydrolyse)
75% ee, 86%

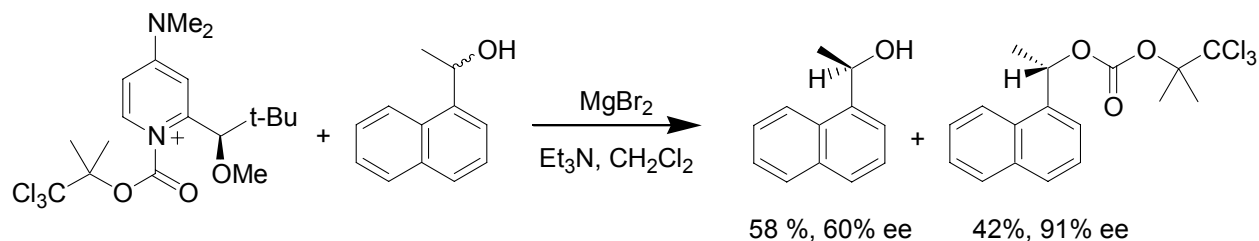
Johnson et al. Biotransformations in Synthesis of Enantiopure Bioactive Molecules,
Acc. Chem. Res. **1998**, *31*, 333-341.

Enzymatische Racematspaltung mit vorgeschaltetem Gleichgewicht

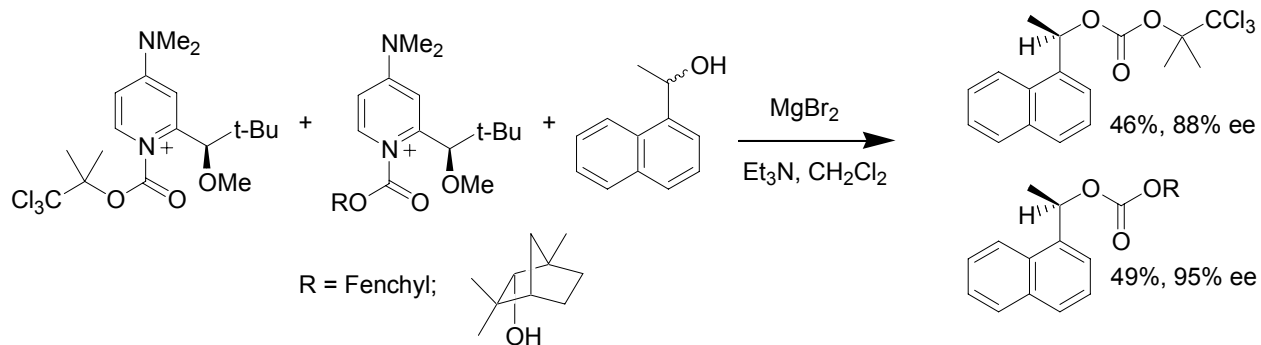


Die Kupplung einer Racematspaltung an eine Epimerisierung (Gleichgewicht) kann nahezu Enantiomeren-reine Verbindungen in Ausbeuten deutlich $\gg 50\%$ liefern.

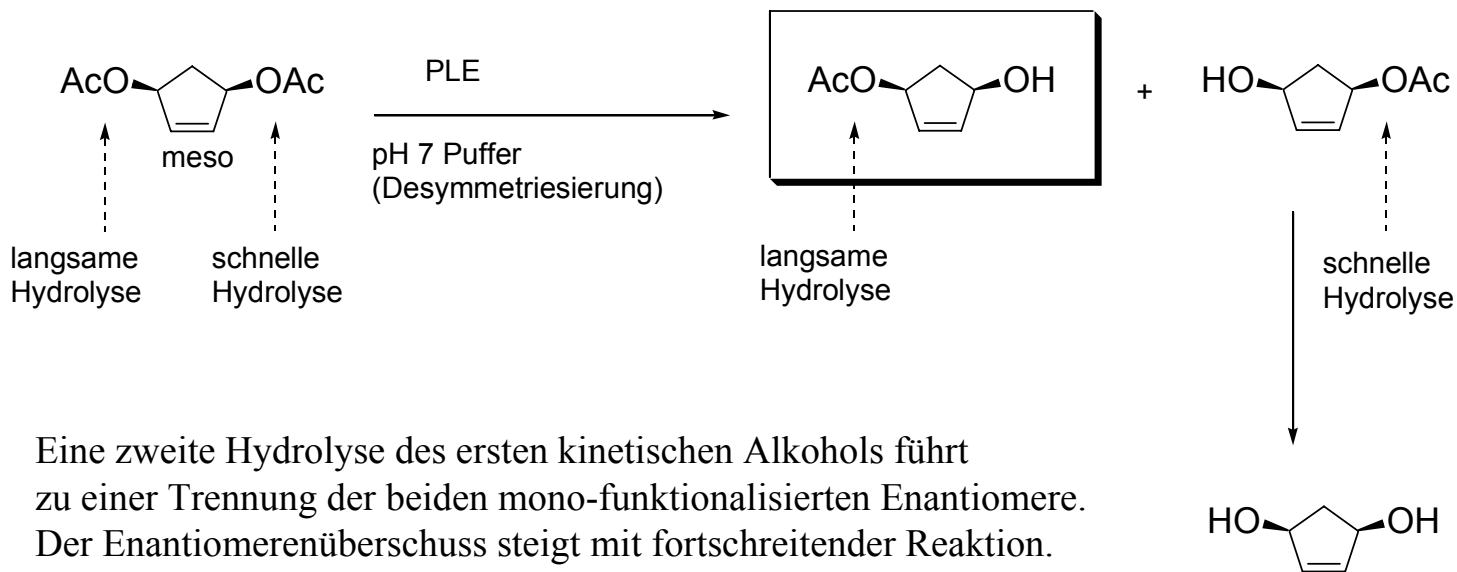
Kinetische Racematspaltung: Parallele Kinetische Racematspaltung



Einfache kinetische Racematspaltungen benötigen eine Selektivität (S) mit > 150 für hohe ee-Werte. Mit fortschreitender Reaktion nimmt die Konzentration des unreaktiveren Enantiomeren zu. Daher verändern sich die ee-Werte im Laufe der Reaktion. Eine ideale kinetische Racematspaltung erzeugt beide Produkte enantiomerenrein in einem 1:1-Verhältnis. Dieses kann annähernd durch ein vorgeschaltetes Gleichgewicht oder durch eine „parallele“ Kinetische Racematspaltung erreicht werden. In dem unten gezeigten Beispiel von Vedejs werden beide Enantiomere mit unterschiedlichen Reagenzien derivatisiert.

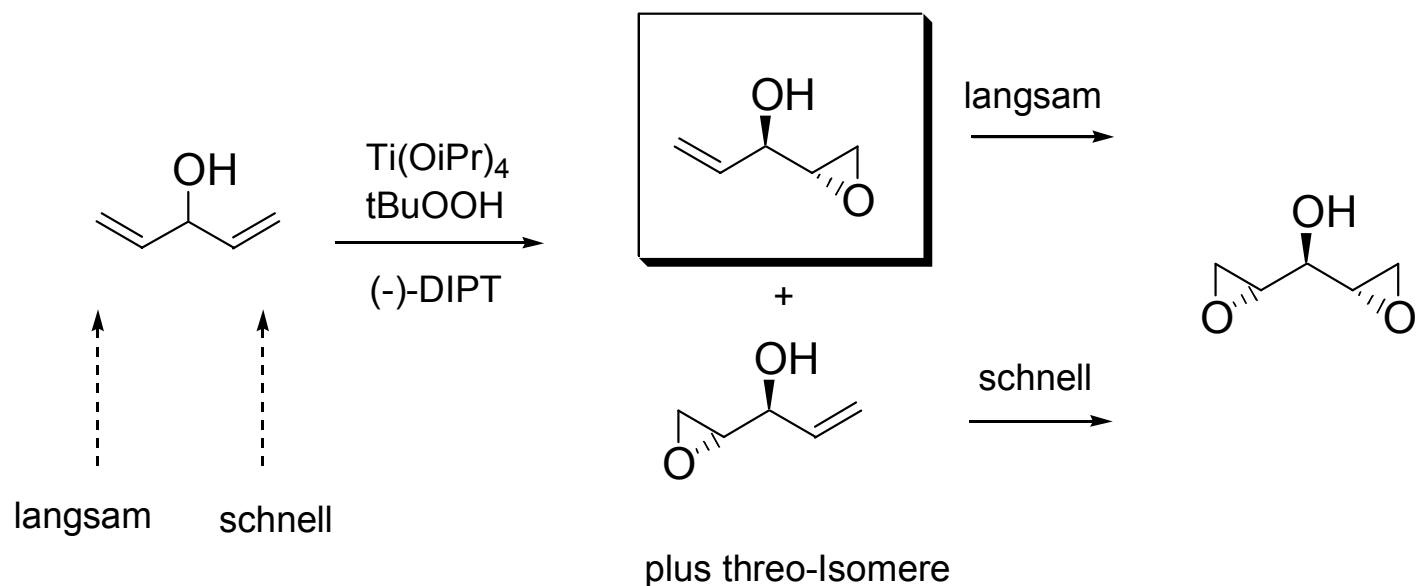


Desymmetrisierung und Trennung

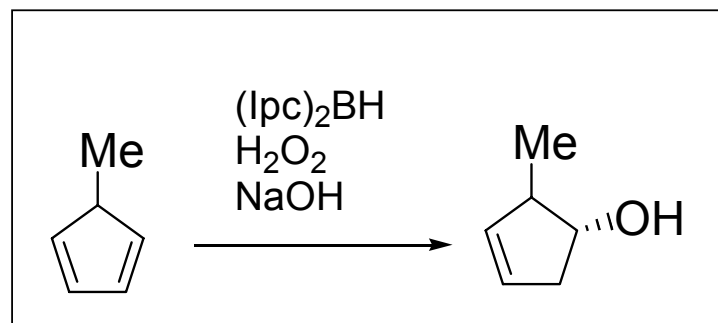


Sih et al. Bifunctional Chiral Synthons via Biochemical Methods, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3695;
Deardorff et al. Enantioselective Hydrolysis of cis-3,5-Diacetoxycyclopentene ...
Org. Synth. **1995**, *73*, 25-35.

Desymmetrisierung und Racematspaltung: Chemische Methoden

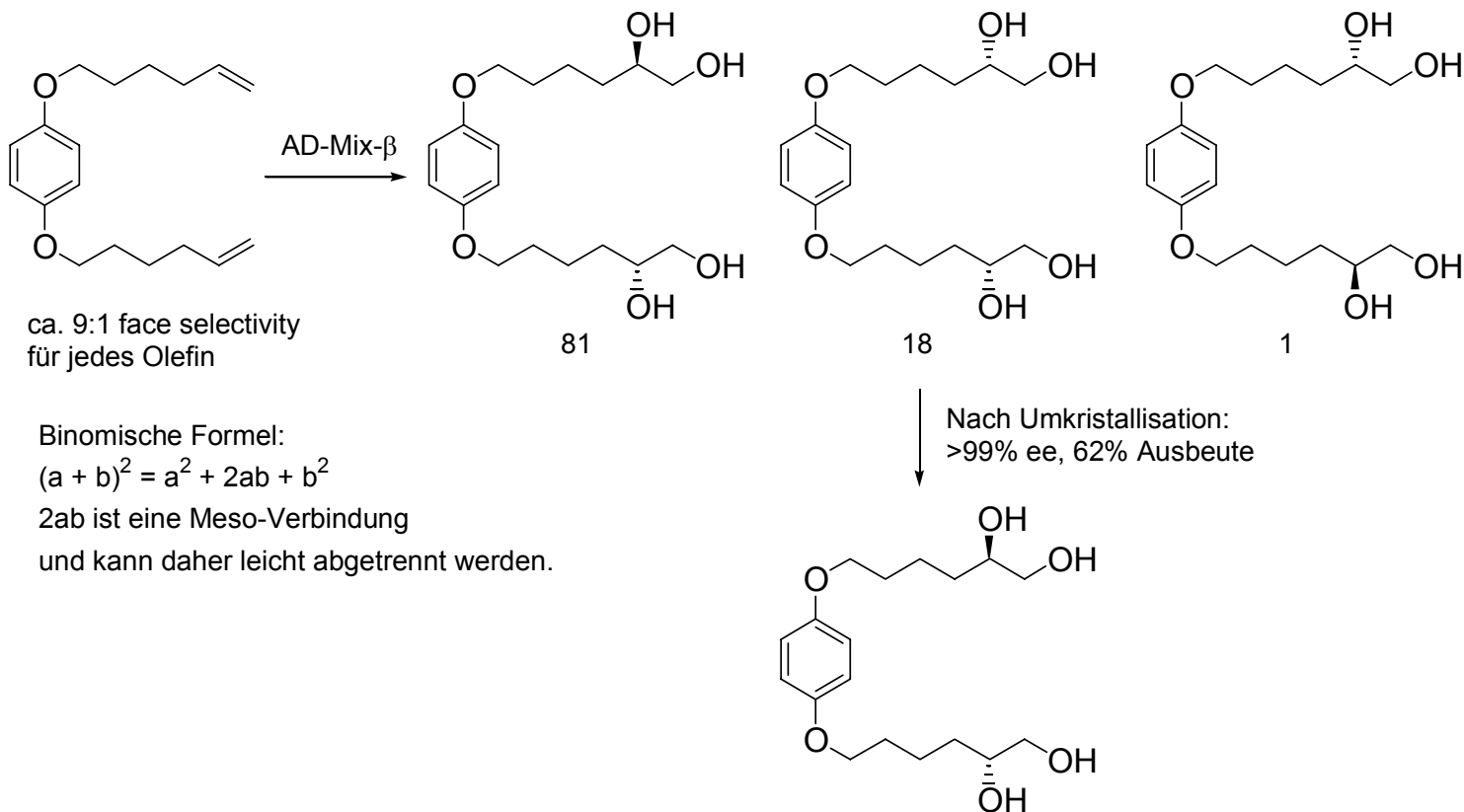


top faces: enantiotopic
 bottom faces: enantiotopic
 left faces: diastereotopic
 right faces: diastereotopic

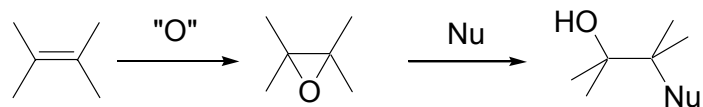


Schreiber et al. *JACS* **1987**, *109*, 1525.

Desymmetrisierung und Racematspaltung: Racematspaltung multifunktionaler Substrate



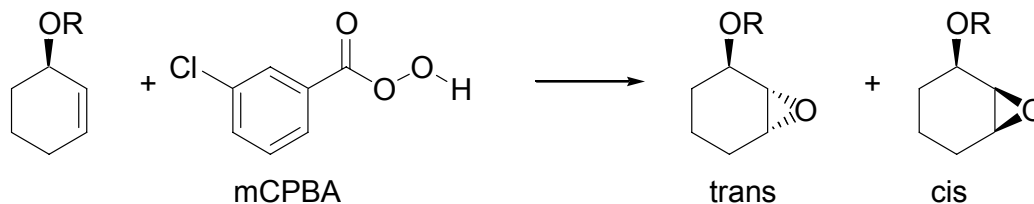
Epoxidierungen von Alkenen



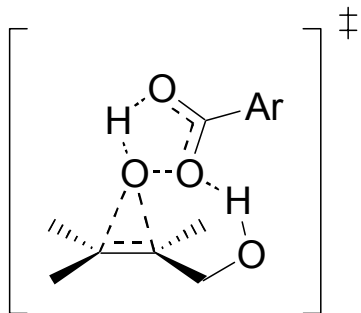
Epoxide
(Oxirane)

- 1,2-funktionalisierte Verbindungen
- vorhersagbare Stereochemie

Epoxy-Alkohole durch diastereoselektive Induktion



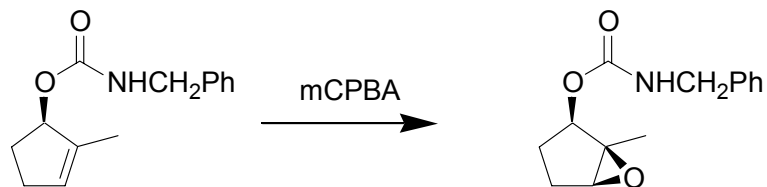
R	trans	cis
CH ₃ CO	4	1
H	1	10



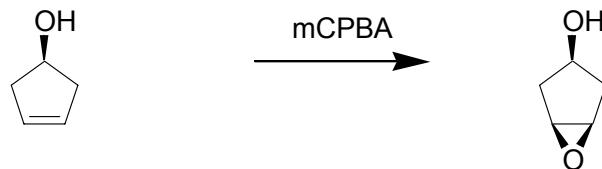
Wasserstoffbrückenbindungen zwischen der Persäure und dem Alkohol stabilisieren den Übergangszustand.

Henbest et al. *J. Chem. Rev.* **1957**, 1958-1965;
Hoveyda, Evans, Fu, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1307-1370.

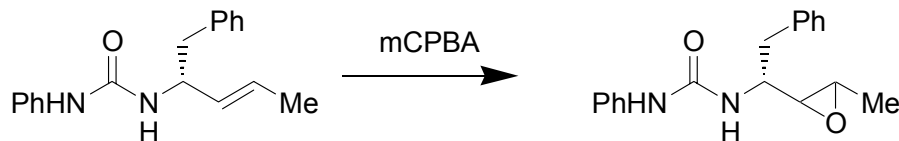
Gelenkte Epoxidierungen



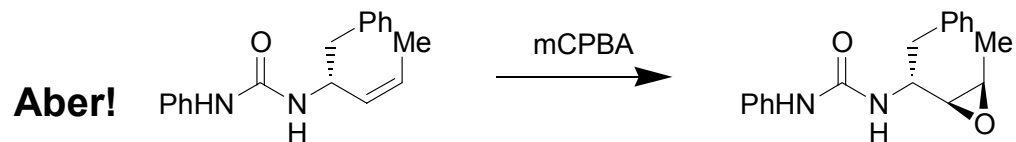
cis:trans > 95:5



cis:trans = 90:10



Selektivität = 50:50

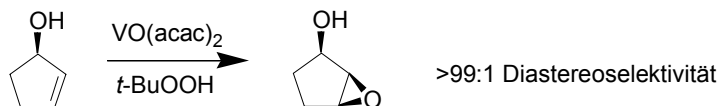
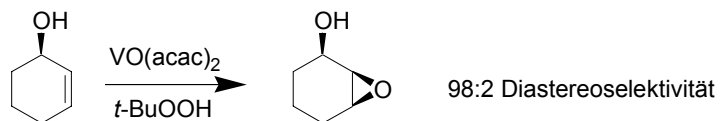


Selektivität > 95:5

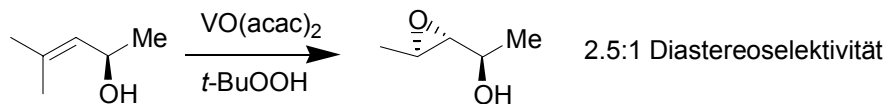
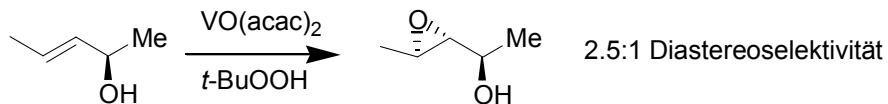
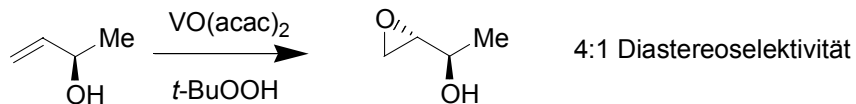
Warum? Allylspannung!

Gelenkte Epoxidierungen mit VO(acac)₂

VO(acac)₂ katalysiert die Epoxidierung von Alkenen mit *t*-BuOOH.

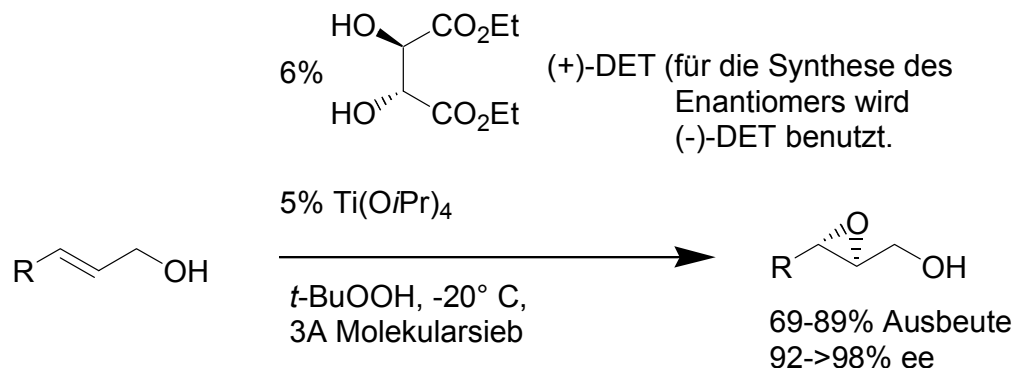


Acyclische Stereokontrolle ist sehr oft wenig selektiv



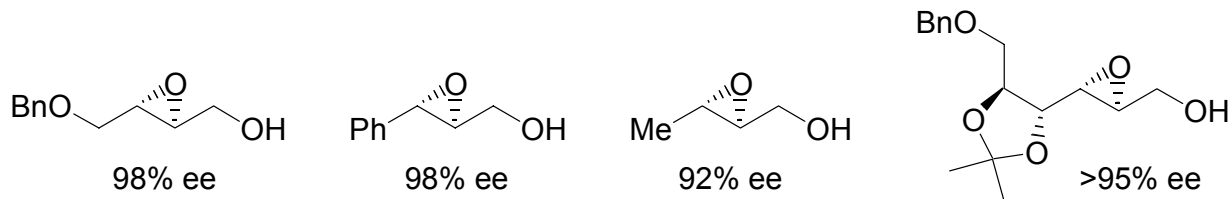
Hoveyda, Evans, Fu,
Chem. Rev. **1993**, *93*,
1307-1370. 49

Die Sharpless-Asymmetrische-Epoxidierung (SAE) (Reagenz-kontrollierte Epoxidierung)



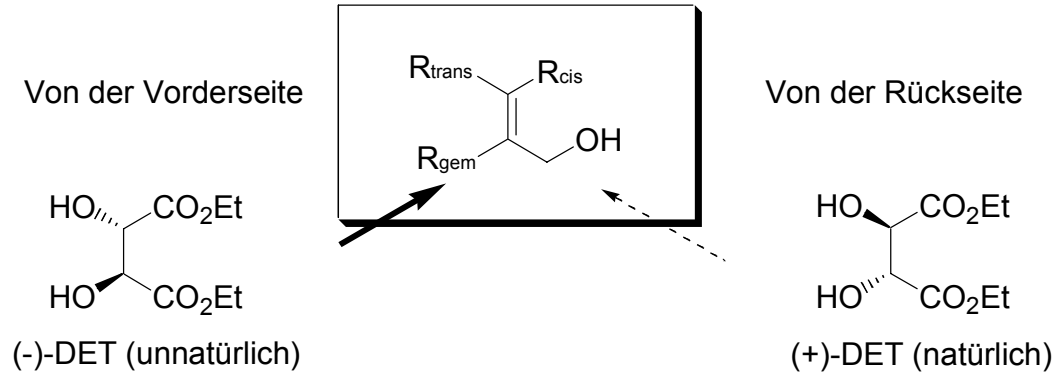
Die SAE ist eine einfach durchzuführende und verlässliche Reaktion. Alle Reagenzien können käuflich erworben werden. Es ist wahrscheinlich die nützlichste Reagenz-kontrollierte enantioselektive Reaktion.

Beispiele sind:

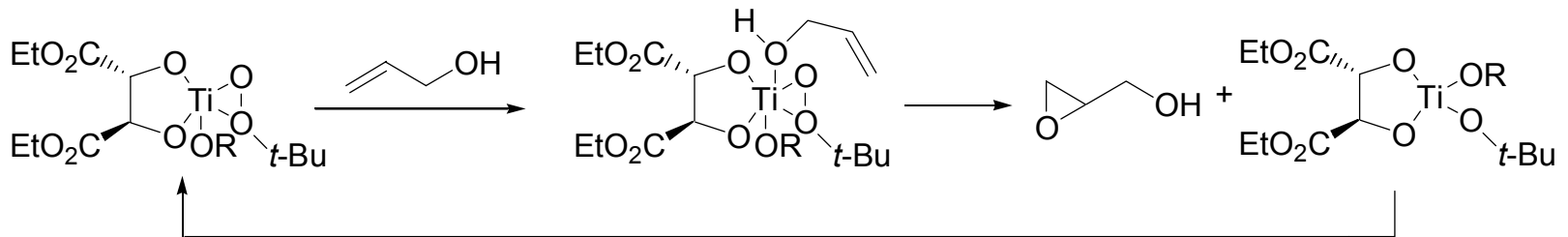


Wichtiges paper: Sharpless et al. *JACS* **1987**, *109*, 5765-5780.

Die Sharpless-Asymmetrische-Epoxidierung (SAE) (Reagenz-kontrollierte Epoxidierung)



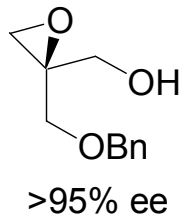
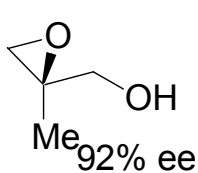
Vereinfachter Mechanismus der SAE



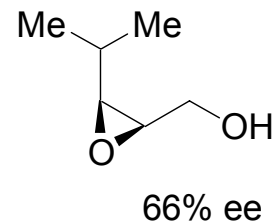
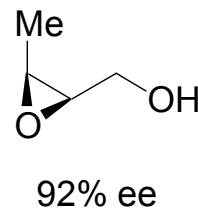
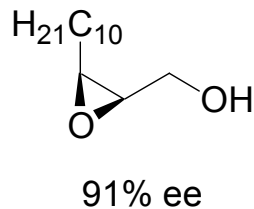
Corey et al. *JOC* **1990**, *55*, 1693-1694; Sharpless et al. *JACS* **1991**, *113*, 113-126;
Sharpless et al. *JACS* **1991**, *113*, 106-113.

SAE-Beispiele für substituierte Alkohole

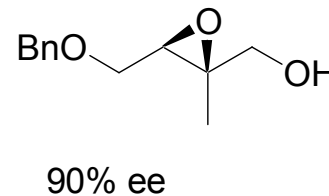
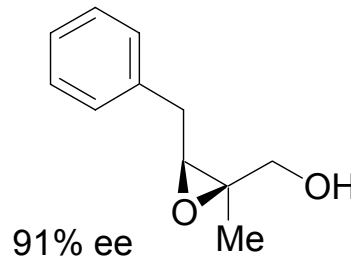
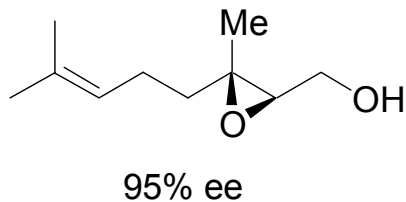
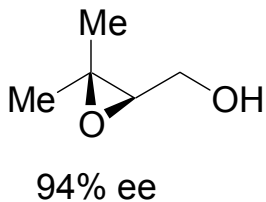
2-substituierte Alkohole
86-→96% ee



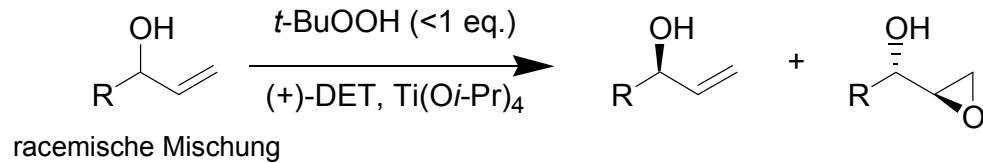
cis-3-substituierte Alkohole
66-95% ee



trisubstituierte Allylalkohole
86-98% ee



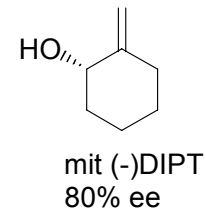
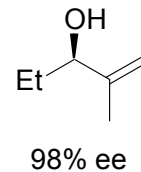
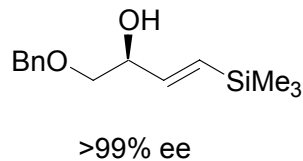
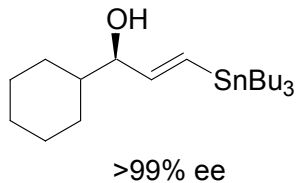
Kinetische Resolution durch die SAE



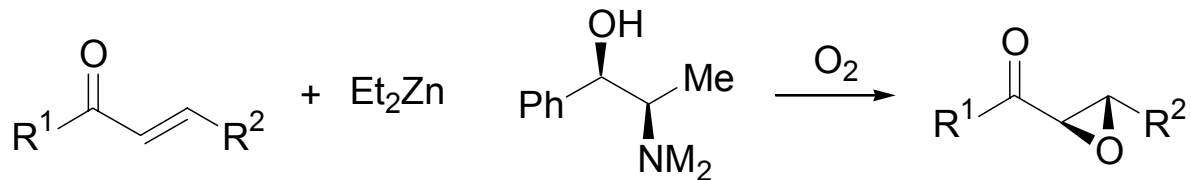
Wenn der Allylkohol benötigt wird, lässt man die SEA zu 60% abreagieren.
Es werden 0.6 eq. *t*-BuOOH eingesetzt oder bei 60% Umsatz abgebrochen.

Wird der Epoxyalkohol benötigt, wird nach 45% Umsatz abgebrochen.

Beispiele für eine Racematspaltung sind:

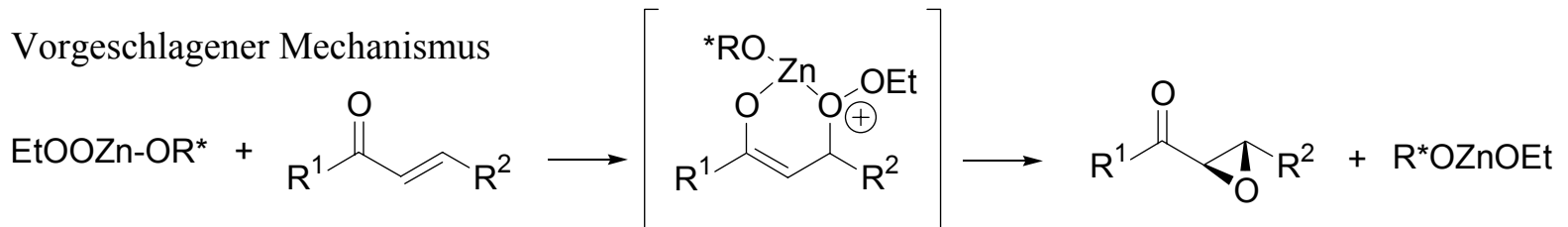


Enantioselective Epoxidierung von Enonen

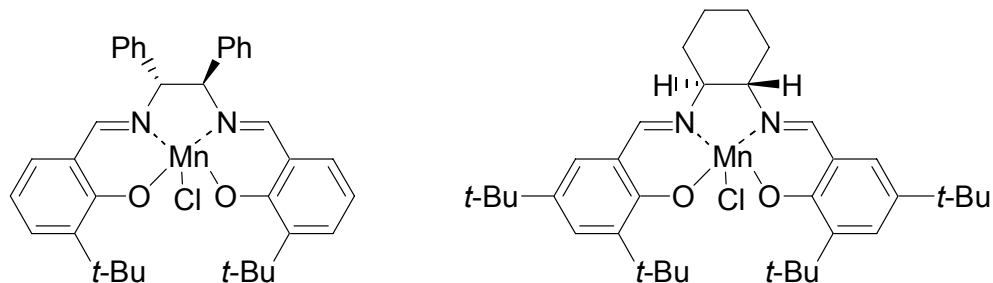


R ¹	R ²	% (Ausbeute)	% ee
Ph	Me	96	85
Ph	<i>n</i> -Pr	99	87
Ph	<i>i</i> -Pr	97	82
Ph	Ph	94	51
<i>t</i> -Bu	PhCH ₂ CH ₂	99	90

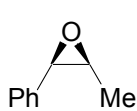
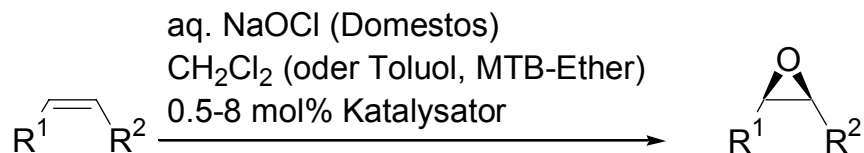
Vorgeschlagener Mechanismus



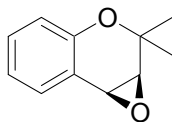
Enantioselective Epoxidierung von unfunktionalisierten Alkenen



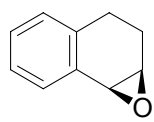
cis Olefine geben die höchsten Enantioselektivitäten.



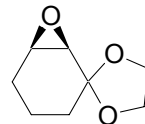
84%, 92% ee



67%, 86% ee



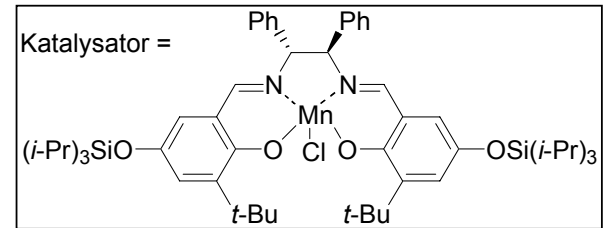
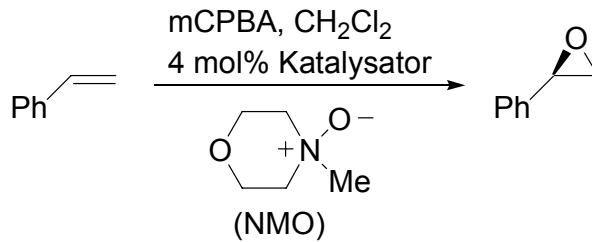
87%, 98% ee



63%, 94% ee

Weitere Substrate für Jacobsen-Epoxidierung

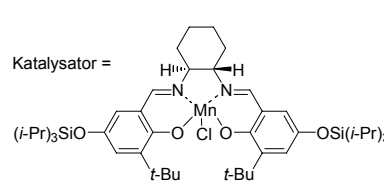
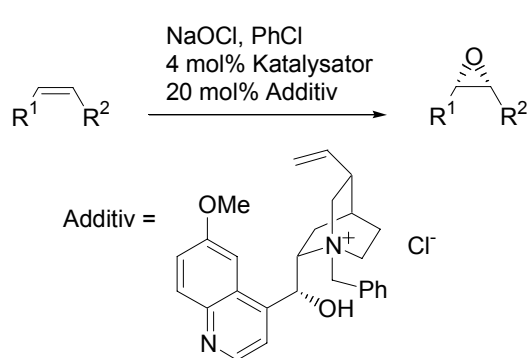
1. Styrol



NMO unterdrückt die Hintergrundreaktion von mCPBA mit Styrol.
 Jacobsen et al. *JACS* **1994**, *116*, 9333-9334.

2. Trans-Alkene

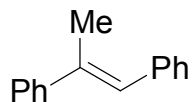
Trans-Alkene werden unter den Jacobsen-Bedingungen ohne Selektivität epoxidiert. Allerdings können cis-Alkene stereoselektiv epoxidiert werden, jedoch mit geringer Stereospezifität.



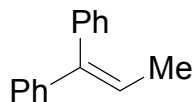
R ¹	R ²	trans:cis	%ee trans
Ph	Me	95:5	81
<i>t</i> -Bu	Et	69:31	84
Ph	Ph	>96:4	90
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	CO ₂ <i>i</i> -Pr	89:11	86

Enantioselective Epoxidierung nicht-funktionalisierter Alkene

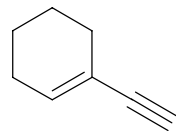
3. Trisubstituierte Alkene mit ungesättigten Substituenten.



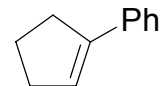
69%, 93% ee



87%, 88% ee



91%, 95% ee

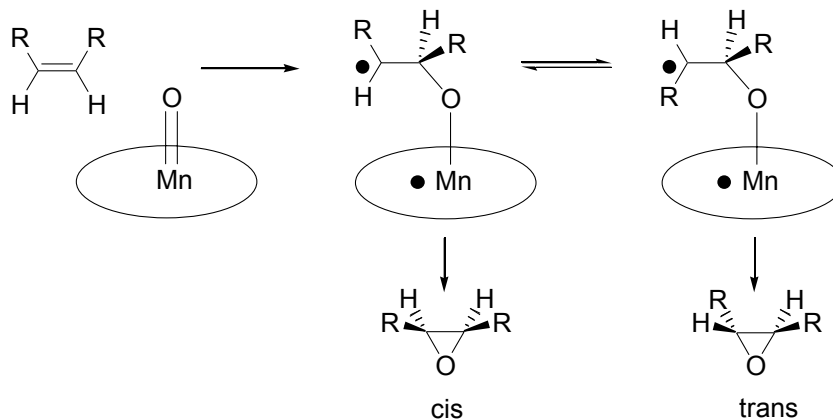


61%, 86% ee

Jacobsen et al. *JOC* **1994**, *59*, 4378-4380.

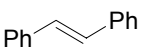
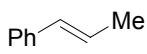
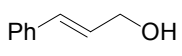
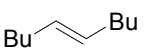
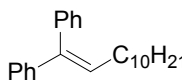
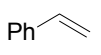
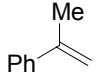
4. Tetrasubstituierte Alkene mit ungesättigten Substituenten werden mit ee-Werten Zwischen 35-97% ee epoxidiert. Jacobsen et al. *THL* **1995**, *36*, 5123-5126.

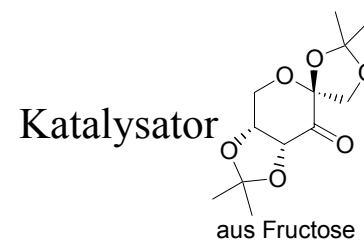
Mechanismus der
Jacobsen Epoxidierung.
T. Linker, *ACIEE* **1997**, *36*.



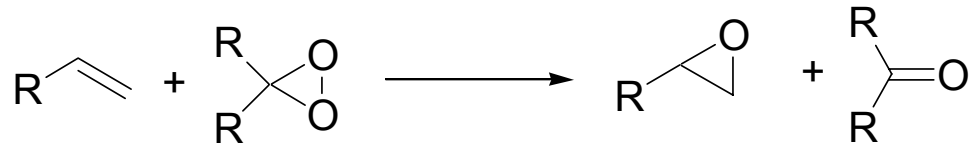
Chirale Dioxirane für die enantioselektive Epoxidierung

Katalysator (20-30 mol%), Oxon, K_2CO_3 , $+Na_2B_4O_7 \cdot xH_2O$ + EDTA

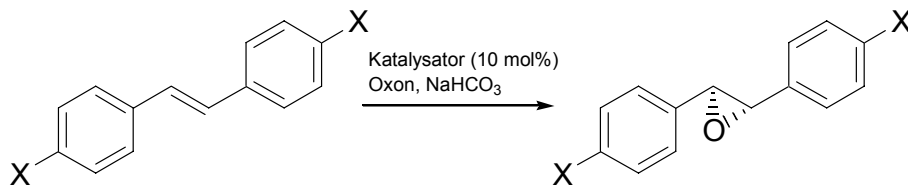
Alken	Ausbeute (%)	ee(%)
	75	97
	93	92
	70	90
	70	91
	66	94
	90	24
	81	28



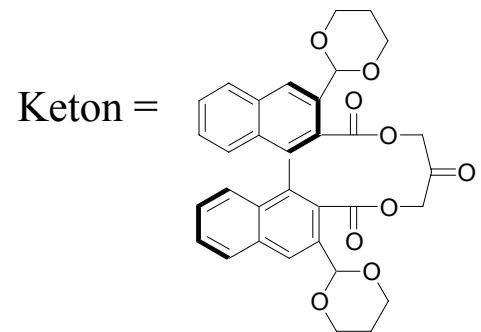
Epoxidierungen mit chiralen Dioxiranen



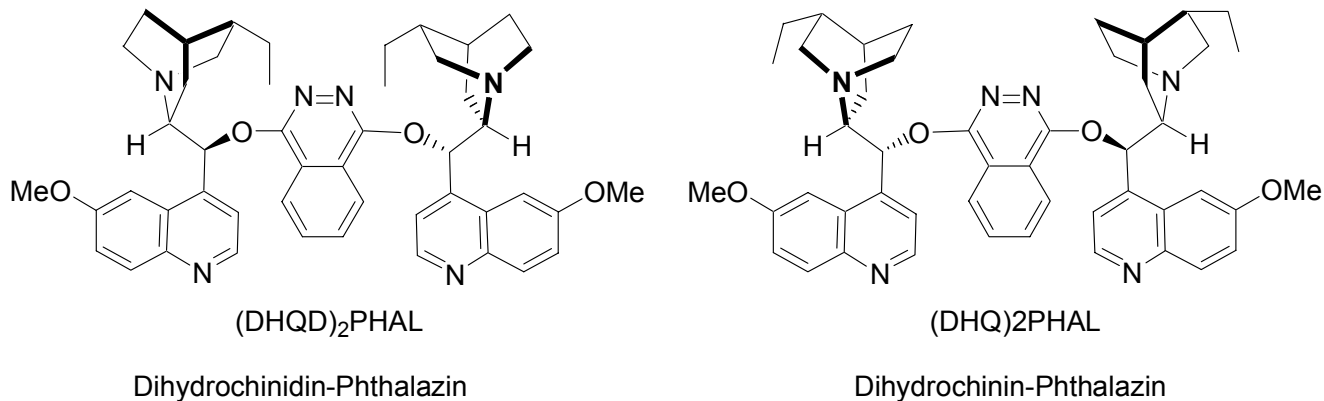
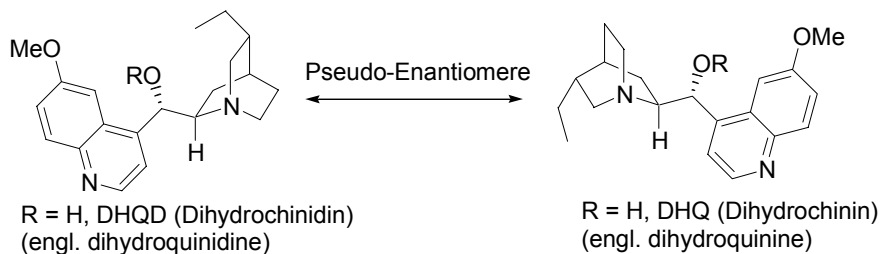
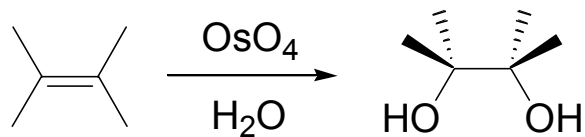
Verwendung eines chiralen Ketons und eines Oxidationsmittels (Oxon).
 (Oxon = 2 KHSO₅ x KHSO₄ x K₂SO₄)



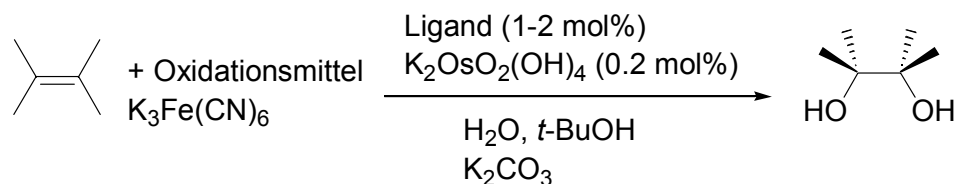
X	%ee
H	84
Me	88
Et	91
<i>i</i> -Pr	91
<i>t</i> -Bu	95



Enantioselektive Dihydroxylierung von Alkenen mit OsO_4 – die Liganden

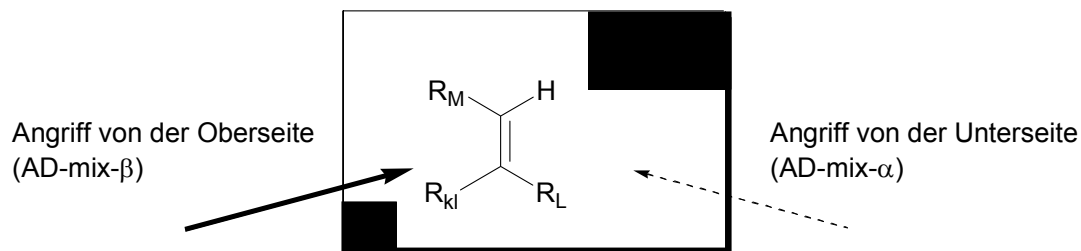


Katalytische, enantioselektive Dihydroxylierung von Alkenen



Einfache Durchführung:

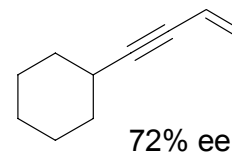
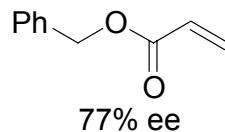
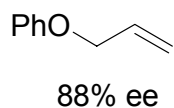
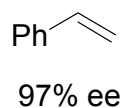
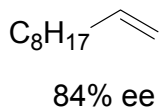
1. Reaktion kann ohne die Verwendung von Schutzgas durchgeführt werden (an der Luft).
2. Der Reagenzienmix kann als solcher käuflich erworben werden und besteht aus: $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$, K_2CO_3 , $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ und einem Liganden.
 AD-mix- α beinhaltet den (DHQD)₂-PAHL-Liganden ;
 AD-mix- β beinhaltet den (DHQD)₂-PHAL Liganden.



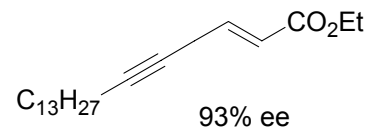
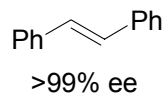
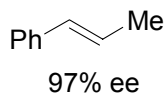
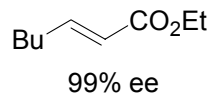
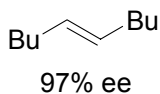
Der kleinste Substituent an der Doppelbindung bestimmt die Lage in der „Tasche“ des Liganden. Die schwarzen Felder entsprechen dem Raumanpruch des Liganden.

Die AD in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster der Doppelbindungen

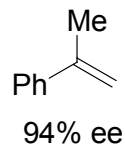
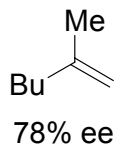
1. Monosubstituierte Alkene = gewöhnlich hohe Selektivitäten



2. *trans*-disubstituierte Alkene = ausgezeichnete Selektivitäten

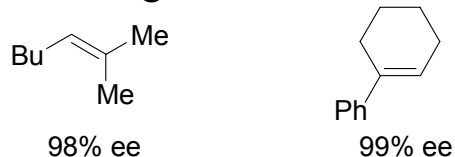


3. 1,1-Disubstituierte Alkene

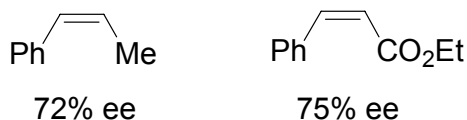


Die AD in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster der Doppelbindungen

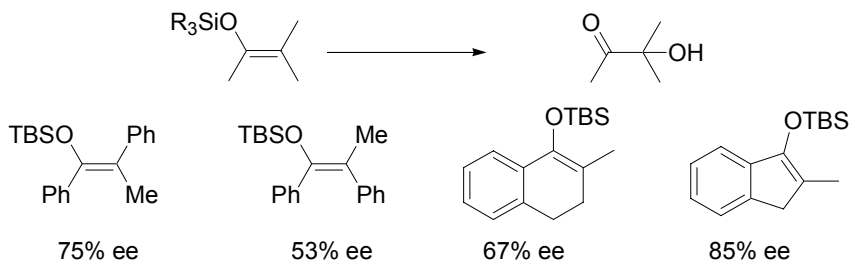
4. Trisubstituierte Alkene: gewöhnlich gute Selektivitäten



5. cis-substituierte Alkene: geringe Selektivitäten

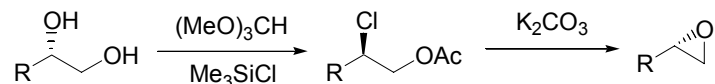


6. Tetrasubstituierte Alkene: lediglich Silyl-Enolether haben eine praktische Bedeutung

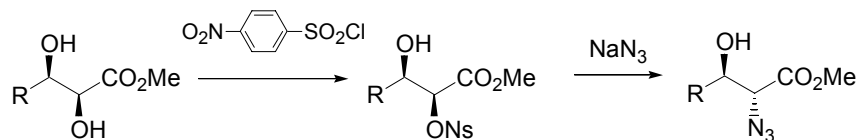


Was kann man mit den dihydroxylierten Produkten anfangen? Folgereaktionen

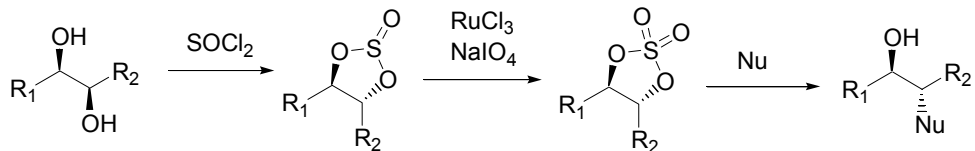
1. Konversion in Epoxide



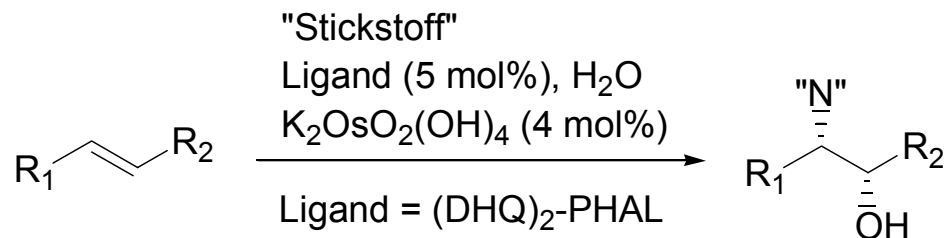
2. Konversion einer OH-Gruppe in eine Fluchtgruppe und anschließende S_N-Reaktion



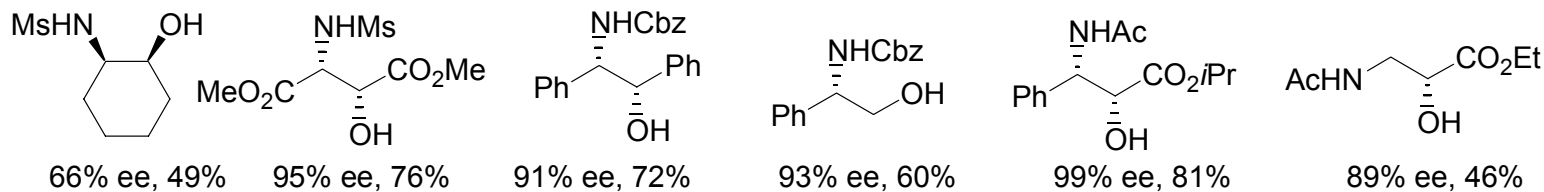
3. Konversion beider OH-Gruppen in gute Fluchtgruppen



Die asymmetrische Aminohydroxylierung von Alkenen - eine modifizierte AD-Vorschrift -

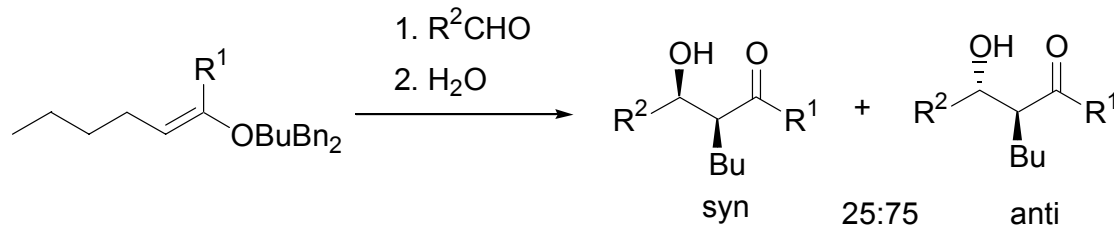


<u>Stickstoffquelle</u>	<u>"N"</u>
Na ⁺ CH ₃ SO ₂ N-Cl	NHMs
Na ⁺ BnO ₂ CN-Cl	NHCbz
CH ₃ CONHBr/LiOH	NHAc

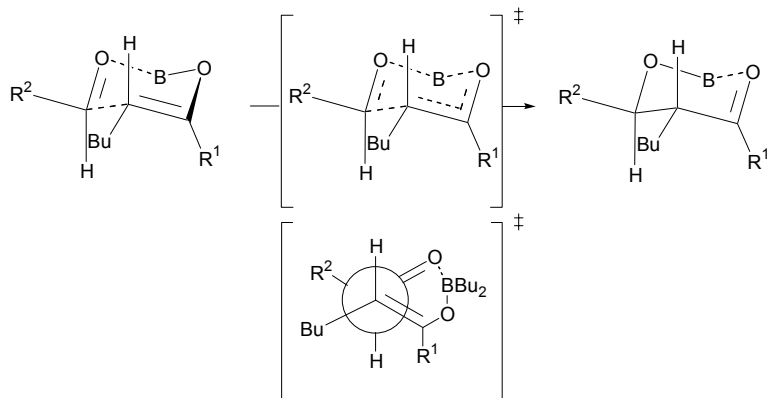


Rudolph et al., *ACIEE* **1996**, 35, 2810-2813; Li et al., *ACIEE* **1996**, 35, 2813-2817;
Bruncko et al., *ACIEE*, **1997**, 36, 1483-1486.

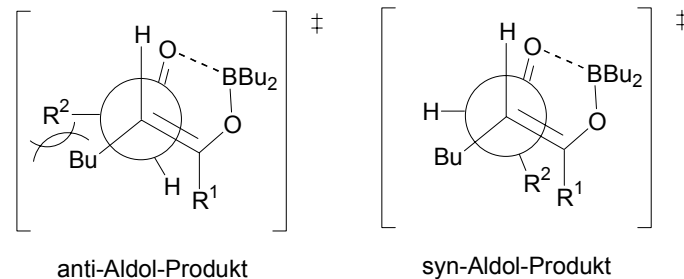
Aldol-Chemie: (*E*)-Borenolate geben *anti*-Aldol Produkte



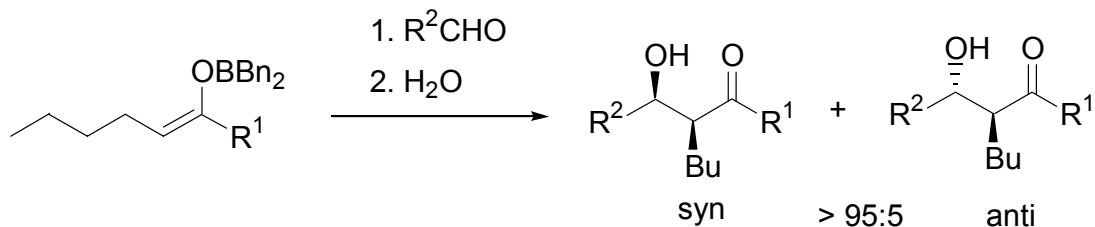
Der Zimmerman-Traxler Übergangszustand (Sessel-Anordnung) erklärt die *anti*-Selektivität Von (*E*)-Enolaten.



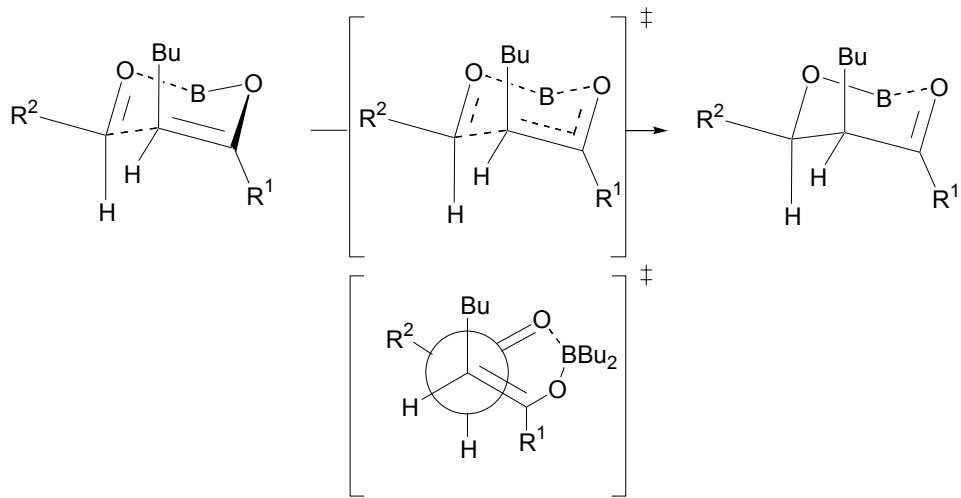
Bei Abweichungen von der idealen Sesselform kann ein nicht-planarer oder verdrehter Übergangszustand eingenommen werden (siehe unten). Dabei kommt der sterischen Abstoßung zwischen den Resten Bu und R² eine größere Bedeutung zu. Das System weicht aus, indem es einen *syn*-Aldol-ÜZ einnimmt. Das erklärt das *syn*/*anti* Verhältnis von lediglich 1:3. Bei kleinen Resten R¹ und R² erlangt der *syn*-ÜZ an Bedeutung.



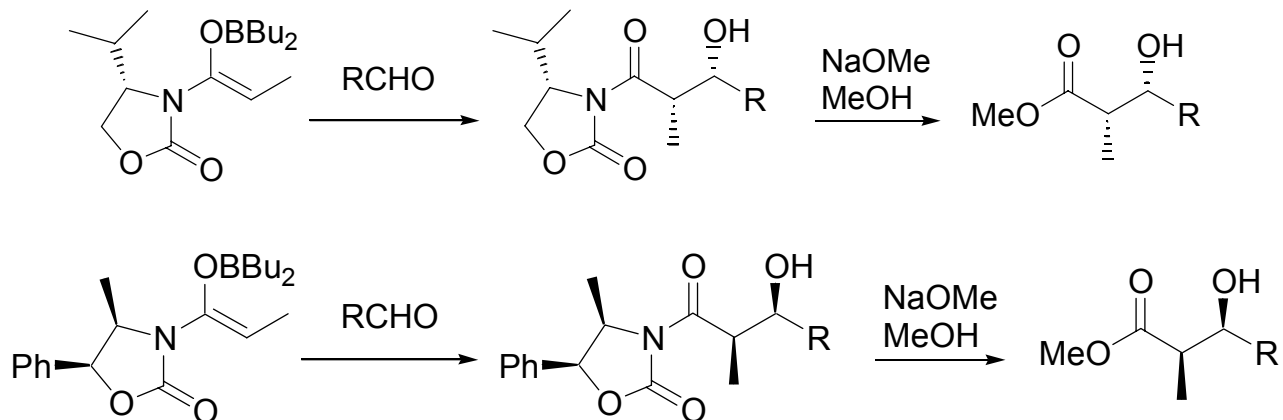
Aldol-Chemie: (*Z*)-Borenolate geben *syn*-Aldol Produkte



Der Zimmerman-Traxler Übergangszustand (Sessel-Anordnung) erklärt die *syn*-Selektivität von (*Z*)-Enolaten.



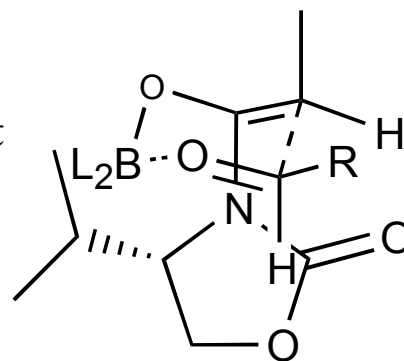
Evans' *syn*-selektive Aldol-Reaktion mit Oxazolidinonen



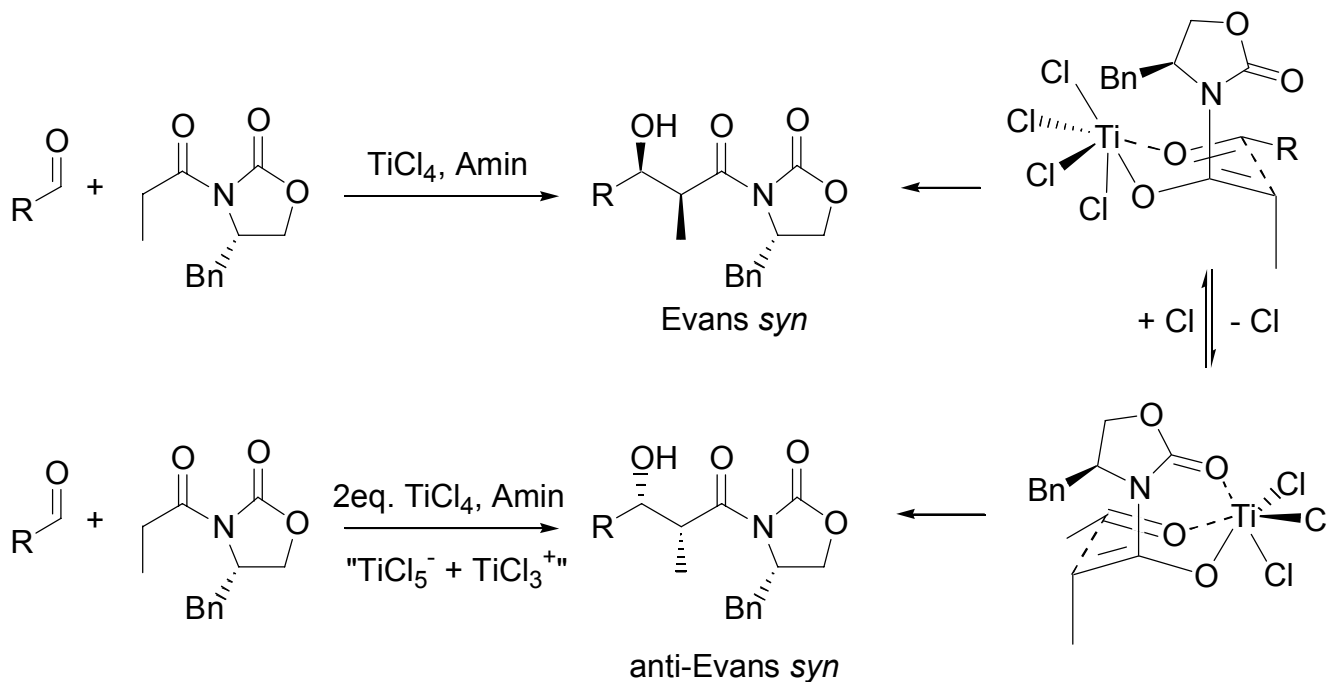
R = *i*-Bu, *n*-Bu, Ph, *syn:anti* > 99:1; > 99% de; in den meisten Fällen ca. 99.6% de.

Zimmerman-Traxler-Übergangszustand.

Merke: Der Oxazolidinon-Carbonylsauerstoff ist **nicht** an das Boratom koordiniert. Es herrscht Dipol-Abstoßung zwischen dem Enolatsauerstoff und dem Oxazolidinonsauerstoff.



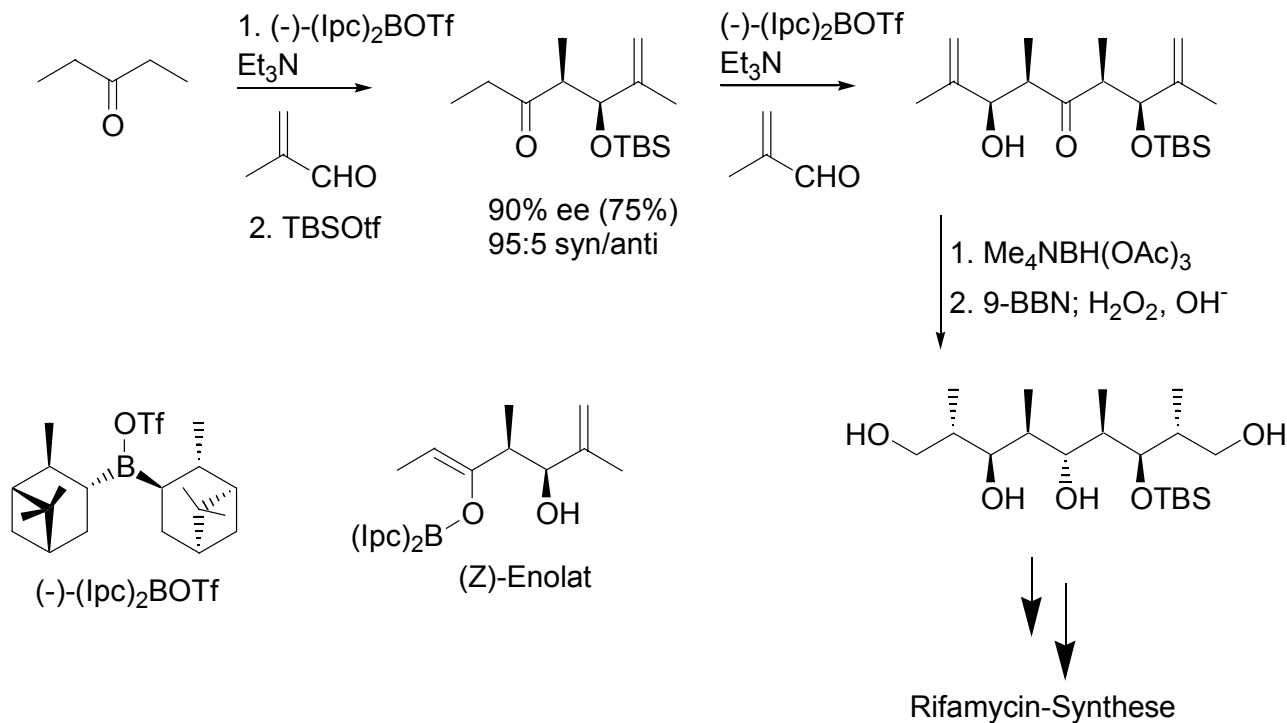
Anti-Evans Aldol-Reaktion mit zwei Äquivalenten TiCl_4



Durch das zweite Äquivalent TiCl_4 wird im Übergangszustand eine weitere Valenz in der Lewis-Säure „frei“. Ein TiCl_4 abstrahiert ein Chlorid aus dem komplexierenden TiCl_4 . Dadurch kann die Lewis-Säure den Enolat-O, den Aldehyd-Sauerstoff UND den Carbonylsauerstoff des Auxiliars komplexieren.

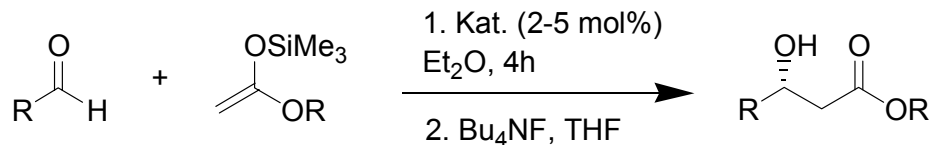
Crimmins et al. *JACS* **1997**, *119*, 7883-7884; *JOC* **2001**, *66*, 894-902.

Enantioselective Aldol-Reaktion mit chiralen Borenolaten

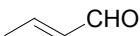
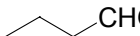
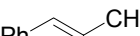



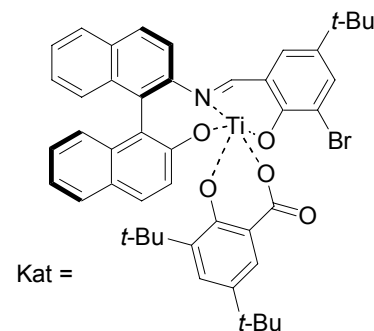
Paterson et al. *THL* **1989**, *30*, 1293-1296.

Enantioselective Aldol-Reaktion mit Hilfe eines chiralen Titan-Katalysators



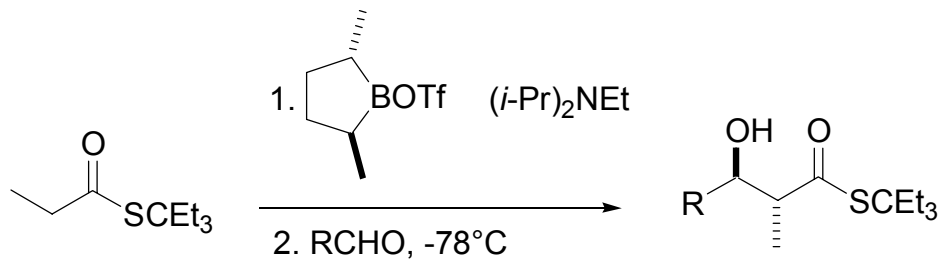
Aldehyd ee: R = Et ee: R = Me

 CHO	92%	97%
 CHO	88%	95%
Ph-  CHO	93%	97%
Ph-  CHO	89%	94%
C ₆ H ₁₁ CHO	94%	95%
PhCHO	93%	96%

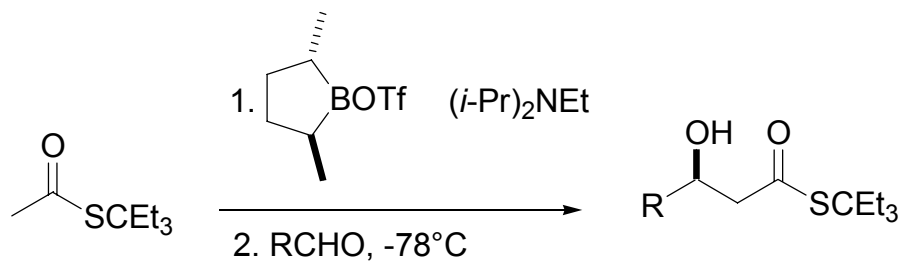


Carreira et al. *JACS* **1994**, *116*, 8837-8838; *JACS* **1995**, *117*, 3649-3650.

Masamune's chiral Borolane für Acetat und anti-Aldol-Reaktionen

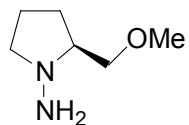


Typisch:
30:1 anti:syn
>97% ee (anti)
80-95% Ausbeute

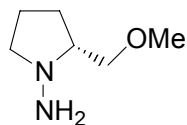


Typisch:
90% ee
75-95% Ausbeute

Enders' SAMP/RAMP-Hydrazone-Methode



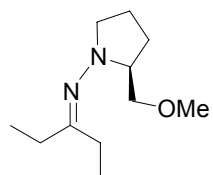
SAMP



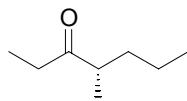
RAMP

Übersichtsartikel:

Enders et al. *Synthesis* **1995**, *1*, 178-182.

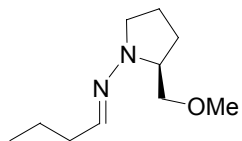


1. LiN(*i*-Pr)₂
2. *n*-PrI
3. MeI, 3N HCl

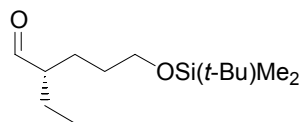


60%, > 99% ee

Enders et al. *ACIEE* **1979**, *18*, 397-399.

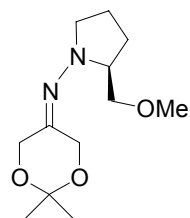


1. LiN(*i*-Pr)₂
2. *t*-BuMe₂SiO(CH₂)₃I
3. O₃



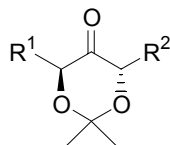
85%, > 95% ee

Nicolaou et al. *JACS* **1981**, *103*, 6961.



1. *t*-BuLi
2. R¹-X
3. *t*-BuLi

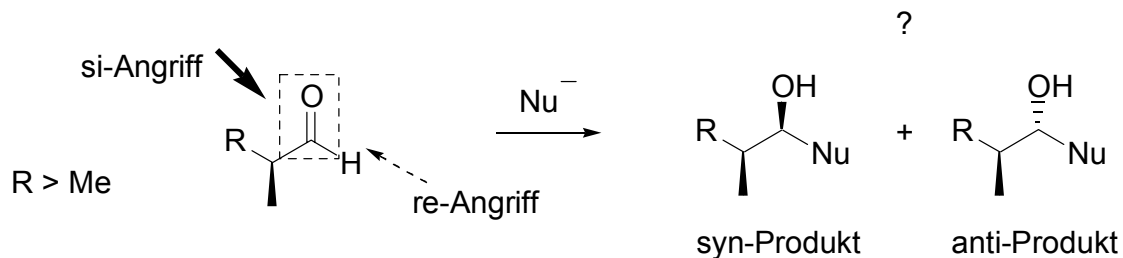
4. R²-X
 5. O₃
- 29-78%



85%, > 95% ee

Enders et al. *Synthesis* **1991**, 1137-1141.

Acyclische Stereokontrolle: Das Felkin-Anh-Modell



Der Felkin-Anh Übergangszustand:

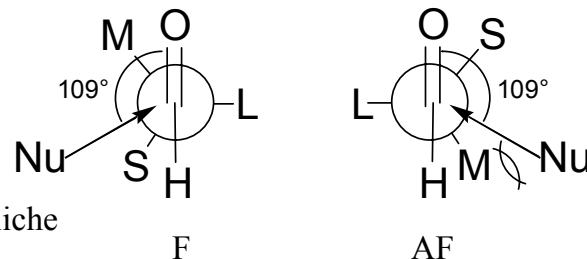
Der Angriff des Nucleophils erfolgt aus einem 109° Winkel

(Dunitz-Bürgi-Einflugschneise). Der größte Rest orientiert sich Senkrecht zur C=O Doppelbindung. Dabei ergeben sich zwei mögliche Konformationen (F und AF). Die Konformation F wird bevorzugt,

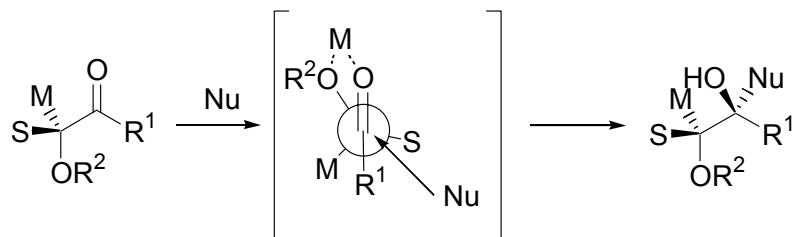
da sich hierbei nur eine geringe sterische Abstoßung zwischen dem

Nucleophil und dem Rest S ergibt. Im Fall des Übergangszustandes AF würde eine

größere Abstoßung zwischen dem Nucleophil und dem Rest M zum Tragen kommen. Es entsteht das Felkin-Produkt (syn-Produkt).

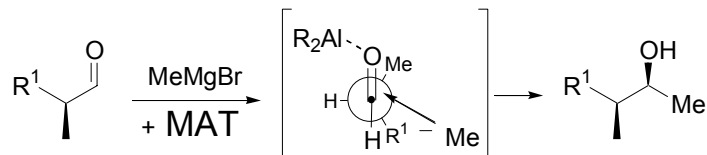
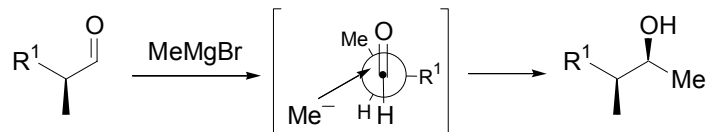
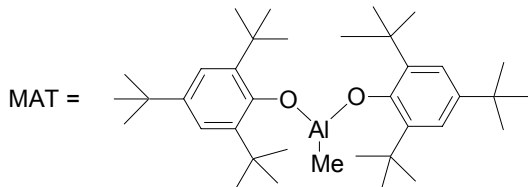


Acyclische Stereokontrolle: Das Cram-Chelat-Modell

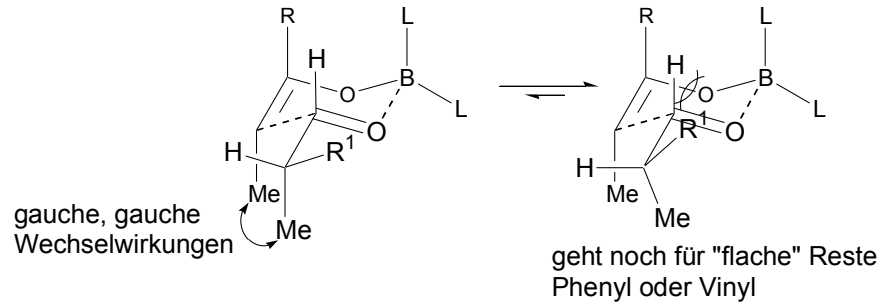
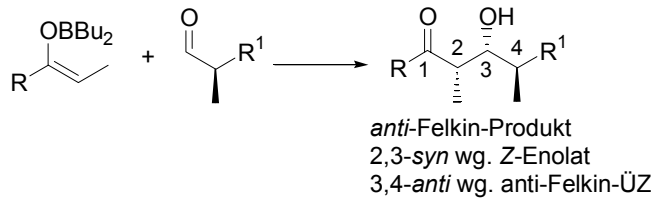
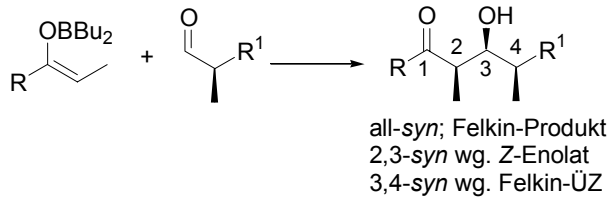


Sind am benachbarten chiralen Zentrum Substituenten mit Heteroatomen vorhanden, so besteht die Möglichkeit zur Chelatbildung mit Metallionen des Nucleophils. Werden Lithium-Organische Verbindungen oder Grignard-Verbindungen eingesetzt, so wird das Metallion zwischen dem Heteroatom und dem Carbonylsauerstoffatom chelatisiert. Dies führt zu einer Fixierung der Konformation bei der nun wiederum der Angriff des Nucleophils von der am wenigsten gehinderten Seite erfolgt.

Bei Verwendung von einzähnigen, sterisch anspruchsvollen Lewis-Säuren kann ein völlig verändertes Bild entstehen. Zur Vermeidung von sterischen Wechselwirkungen befindet sich der kleinste Substituent, hier ein Proton, in der Nähe der Lewis-Säure. Die Lewis-Säure liegt auf der von den übrigen Substituenten abgewandten Seite. Daher erfolgt der Angriff des Nucleophils nun von der entgegengesetzten Seite.

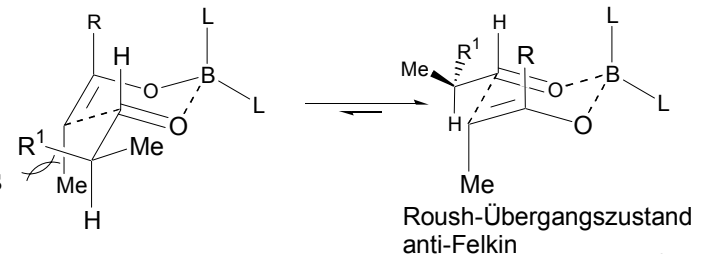


Acyclische Stereokontrolle: Felkin-Anh-Kontrolle und Zimmerman-Traxler-Übergangszustand

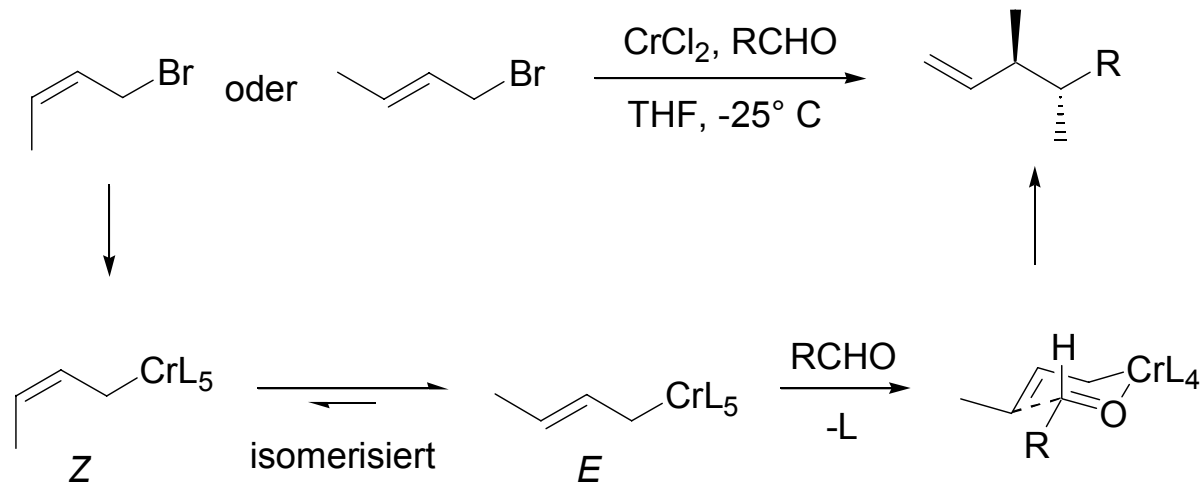


Im Zimmerman-Traxler-Übergangszustand werden Enol und Aldehyd in einer Sesselkonformation angeordnet. Bei Verwendung des Felkin-Anh-Modells ergeben sich gauche, gauche Wechselwirkungen von ca. 5 kcal/mol. Zur Vermeidung dieser ungünstigen Wechselwirkungen „dreht“ sich der Rest des Aldehydes und der Rest R¹ wird nun gegen das Aldehyd-H-Atom gedrückt. Diese geht nur mit relativ schmalen Substituenten.

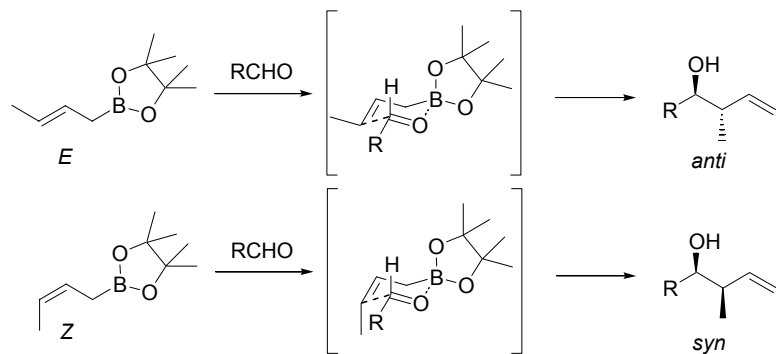
Ist der Rest R¹ recht groß (Verzweigung o.Ä.) dreht sich der Rest derart, dass das Proton in die axiale Position gerät und die Methylgruppe nach außen zeigt. Das ist ebenfalls sehr ungünstig und daher wechseln Aldehyd und Enolat ihre Positionen und können nun eine Position einnehmen, bei der das H-Atom die axiale Position einnimmt und zusätzlich die relativ kleine Methylgruppe zum Sessel zeigt.



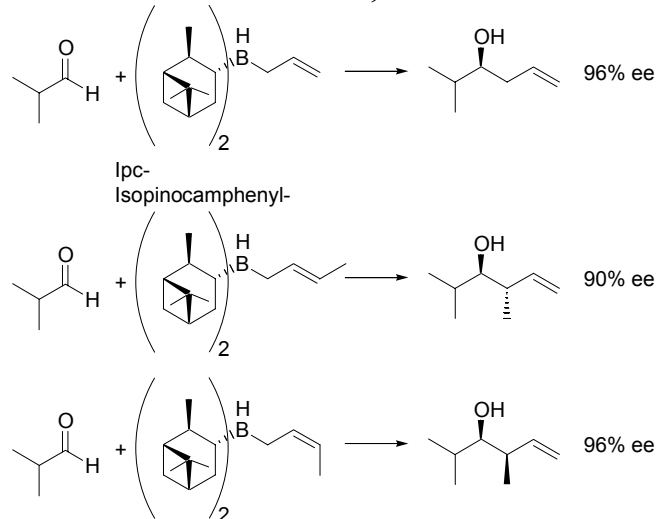
Acyclische Stereokontrolle: Addition von Crotylmetall-Verbindungen an Aldehyde



Acyclische Stereokontrolle: Crotylborierungen

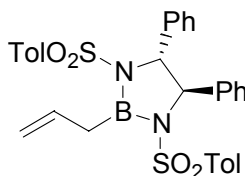
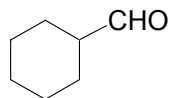


H.C. Brown, JOC 1991, 56, 401-404

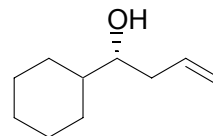


Corey

JACS 1989, 111, 5495-5496

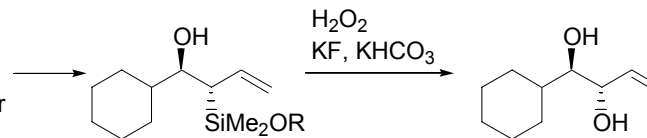
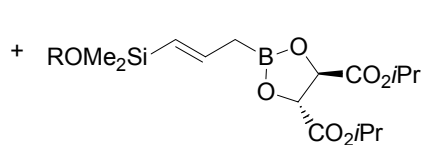
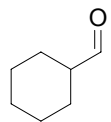


Toluol, -78° C



97% ee, >90% Ausbeute

Roush

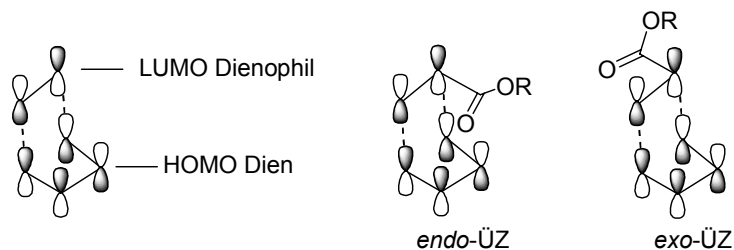


88% Ausbeute
> 95:5 anti:syn
72% ee

78

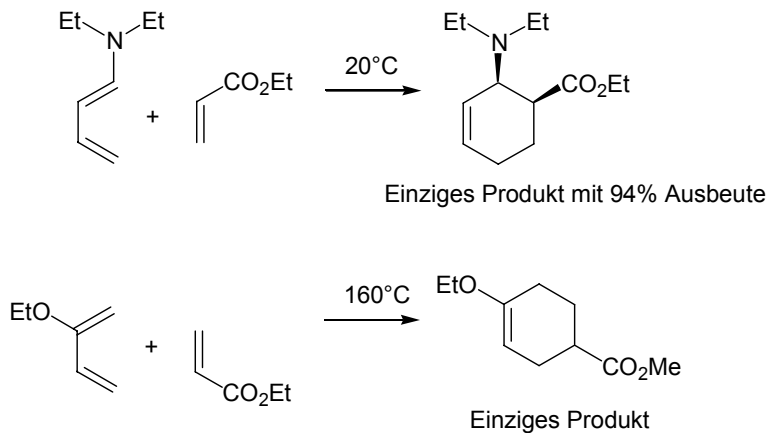
THL 1990, 31, 7563-7566.

Diels-Alder-Reaktionen

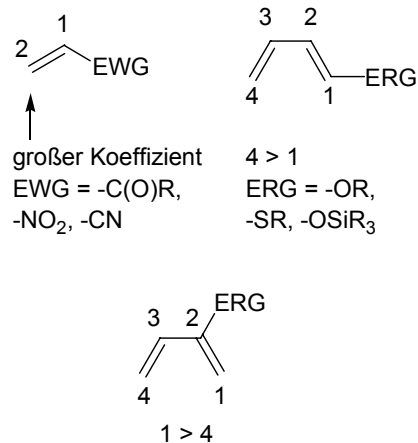


Das *endo*-Produkt ist oft sterisch überfrachtet.
Das *exo*-Produkt ist gegenüber dem *endo*-Produkt durch sekundäre Orbitalwechselwirkungen begünstigt.

Regiochemie:

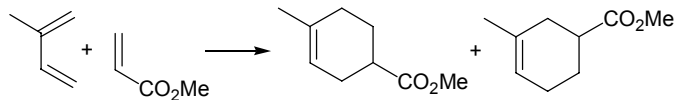
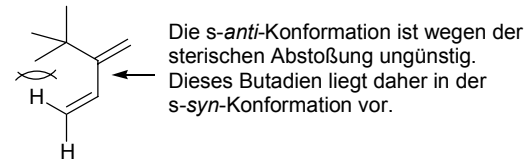
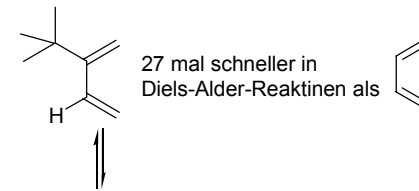
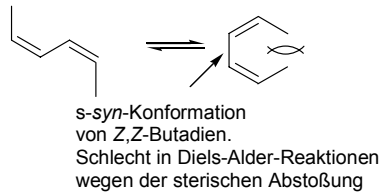
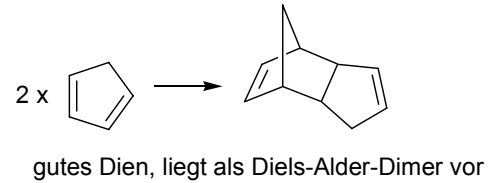
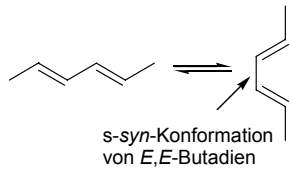


Die Atome mit den größten Koeffizienten der Grenz-Orbitale beginnen den Prozess der Bindungsbildung.



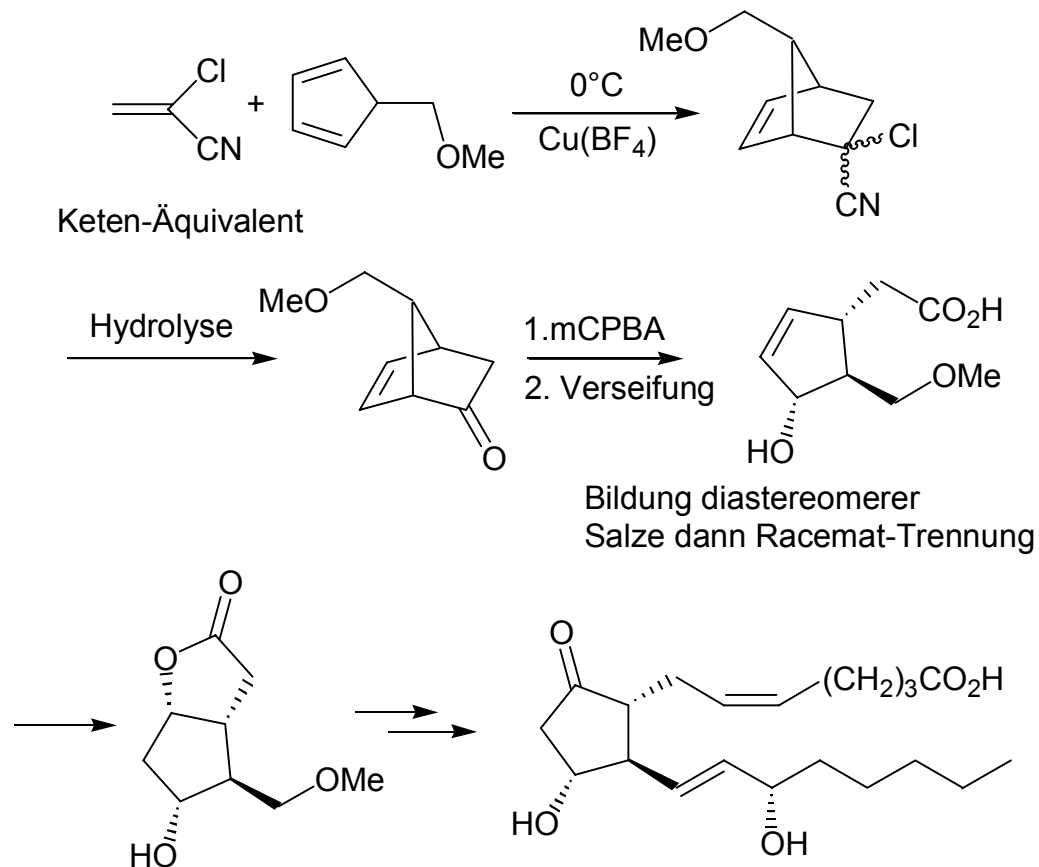
Diels-Alder-Reaktionen

Die *s-syn*-Konformation muss für die Diels-Alder-Reaktion eingenommen werden. Daher reagieren *E,E*-Olefine schneller als *E,Z*-Olefine. *Z,Z*-Olefine reagieren praktisch nicht. Ausnahmen sind cyclische Verbindungen wie etwa Cyclopentadien.

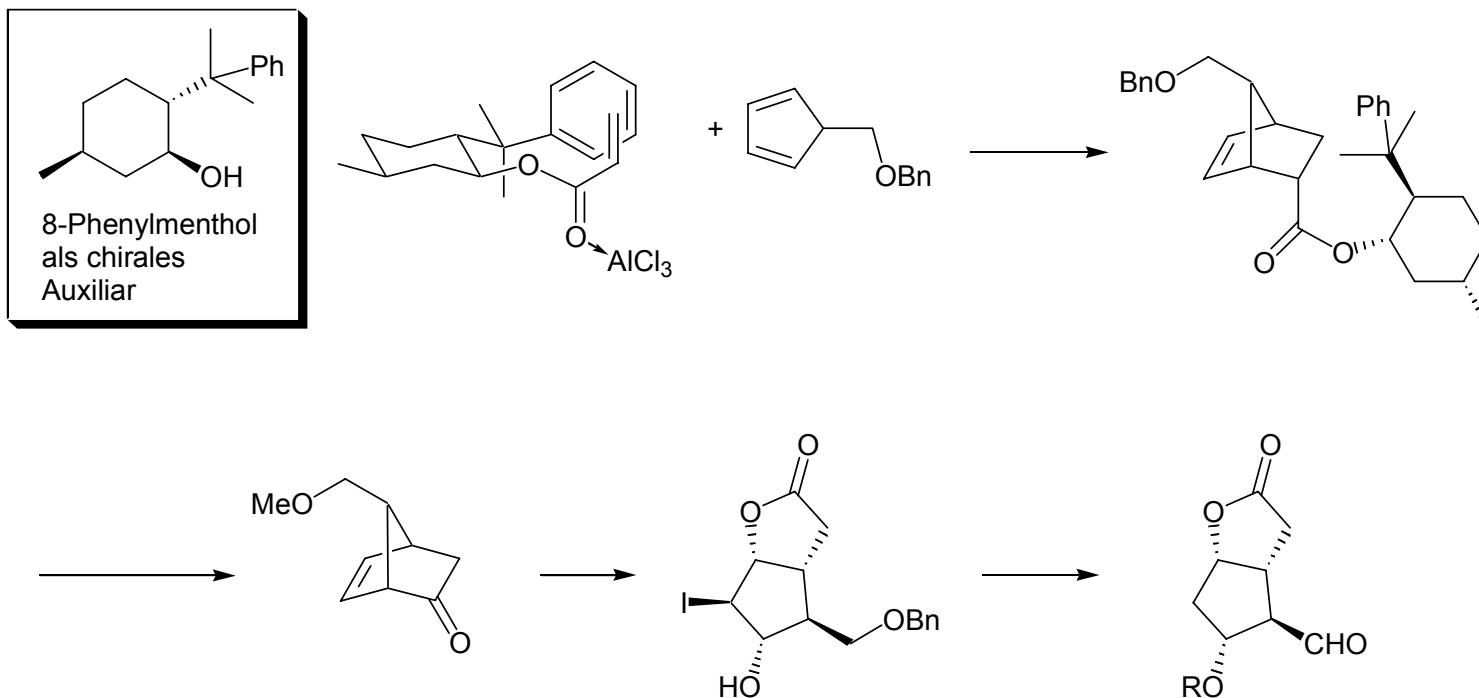


Unkatalysiert: 120°C, 6h	70%	30%
AlCl ₃ -katalysiert: 20°C, 3h,	95%	5%

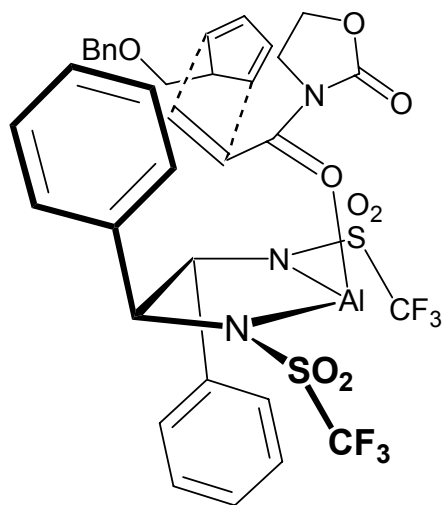
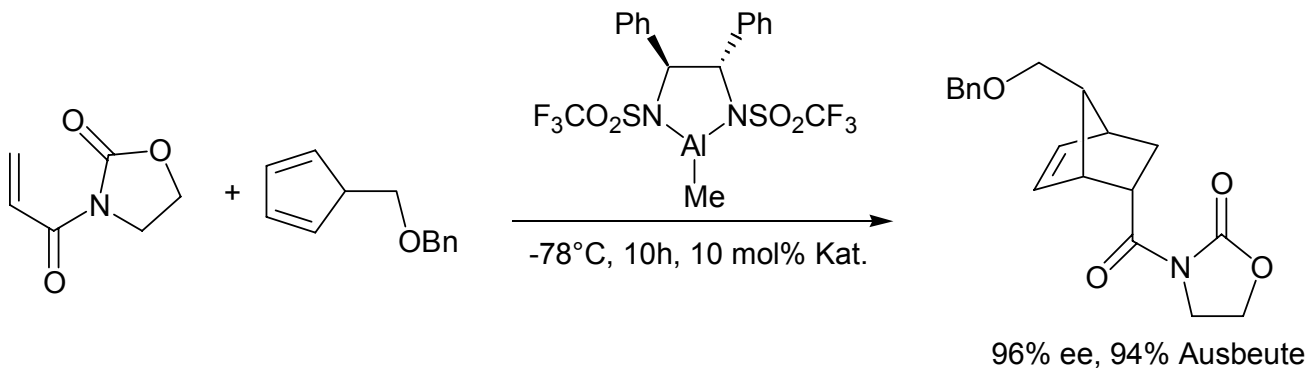
Synthese der Cyclopentanoneinheit von Prostaglandinen durch Diels-Alder-Reaktionen (I. racemisch)



Synthese der Cyclopentanoneinheit von Prostaglandinen durch Diels-Alder-Reaktionen (II. chirales Auxiliär)

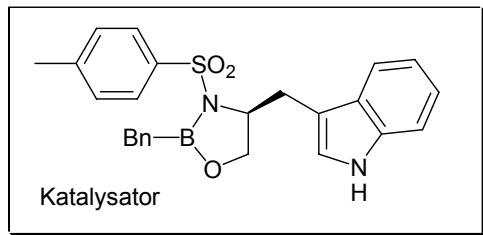
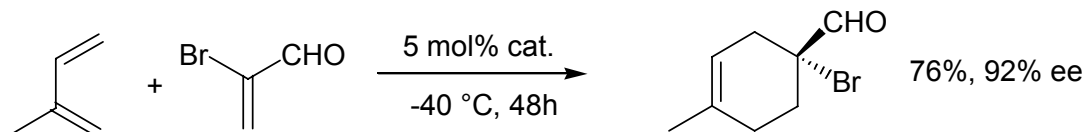
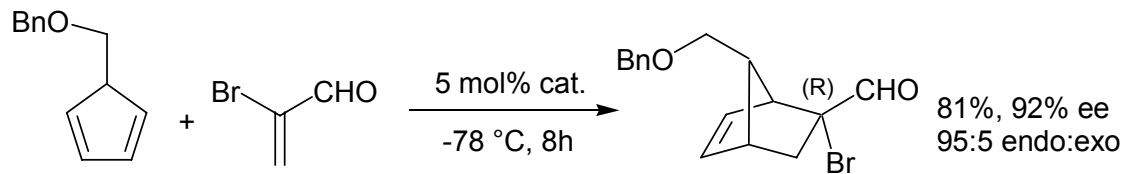
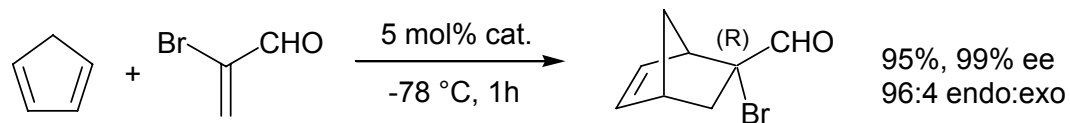


Synthese der Cyclopentanoneinheit von Prostaglandinen durch Diels-Alder-Reaktionen (III. enantioselective Katalyse)

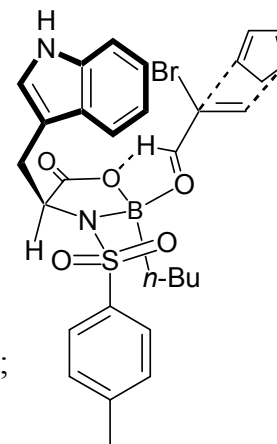


Diazaaluminium-Katalysator

Katalysatoren für die enantioselective Diels-Alder-Reaktion



Vorgeschlagener Übergangszustand

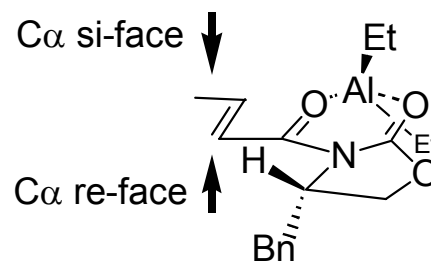
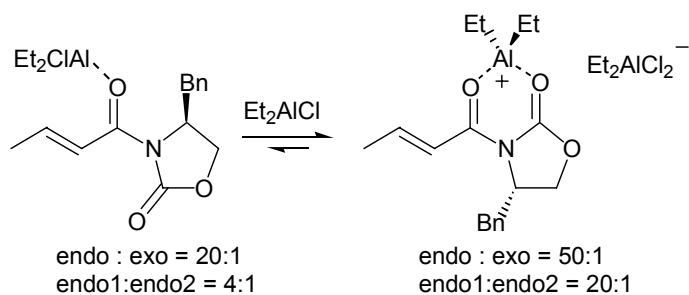
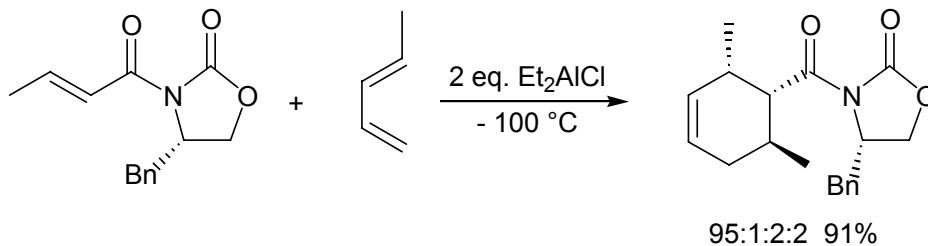
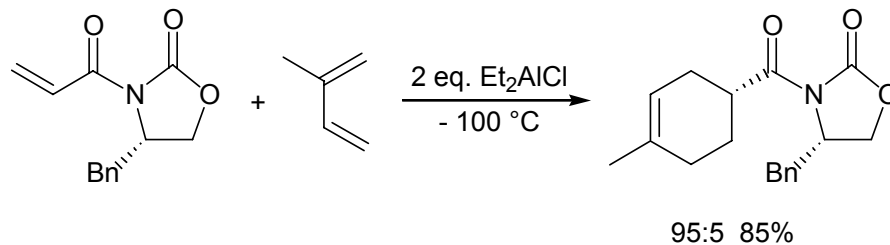


Corey et al. *JACS* **1991**, *113*, 8966-8967;
THL **1997**, *38*, 37-40.

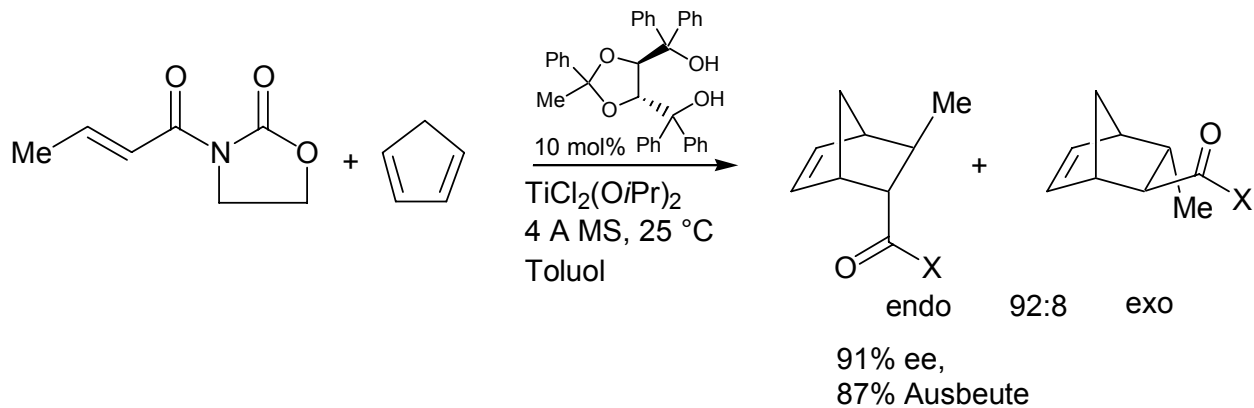
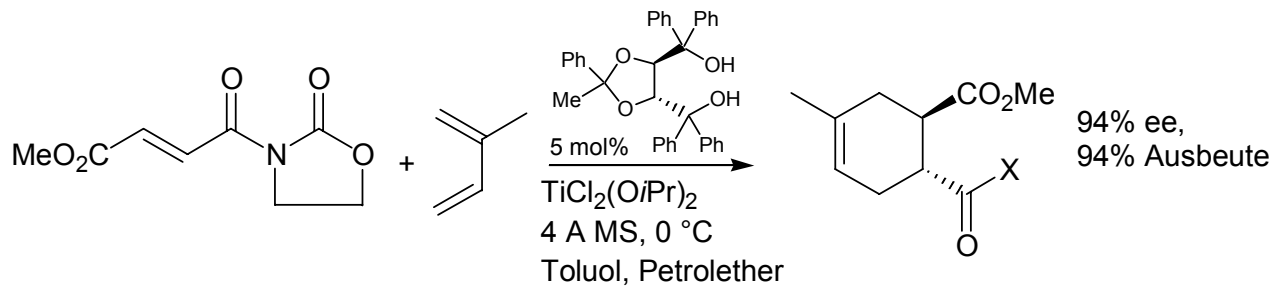
Wichtige paper: E. J. Corey; *Angewandte Chemie* **2002**, *114*, 1724-1741;
 K. C. Nicolaou et al. *Angewandte Chemie* **2002**, *114*, 1742-1773.

Stereoselective Diels-Alder-Reaktion

Evans Oxazolidinone

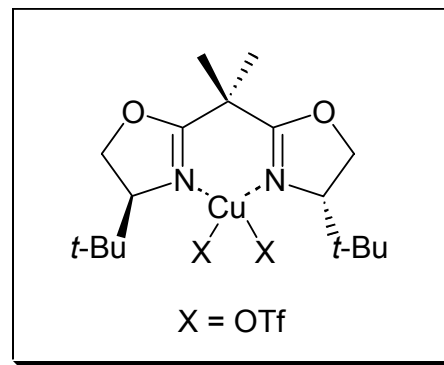
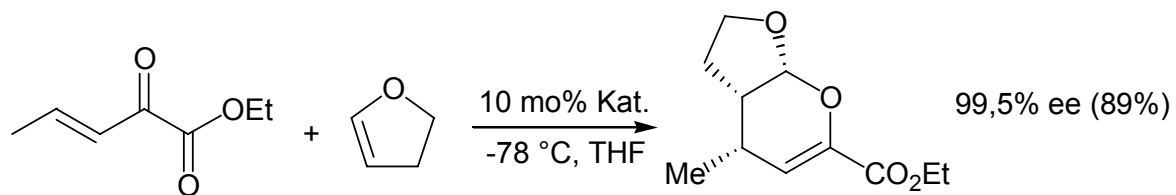
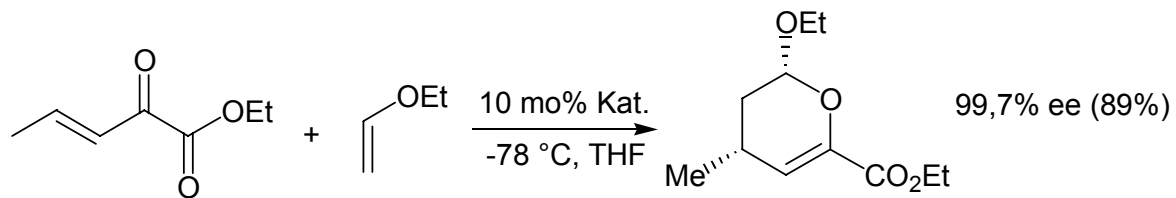


Katalysatoren für die enantioselektive Diels-Alder-Reaktion



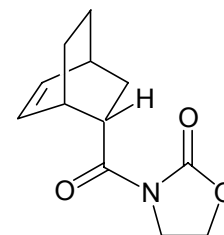
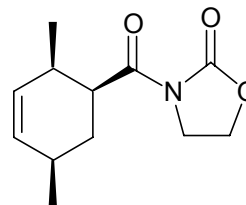
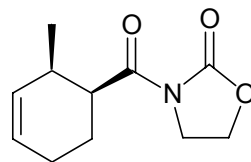
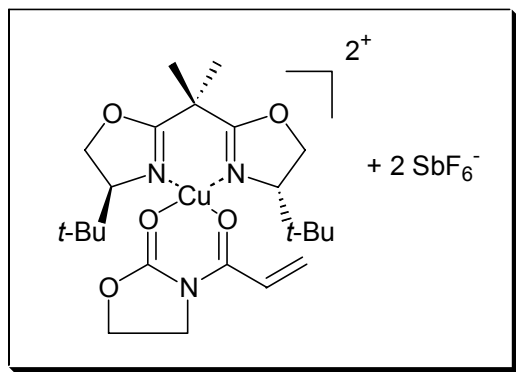
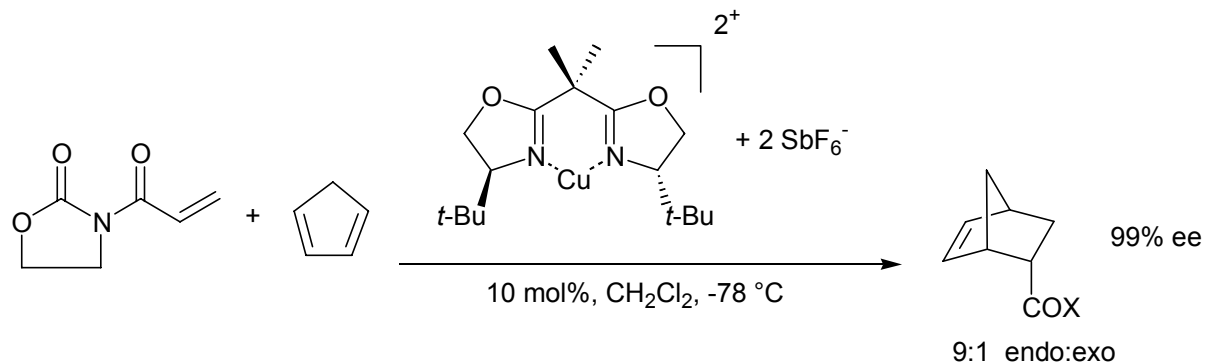
Narasaka et al. *JACS*, **1989**, *111*, 5340-5345.

Kupfer-katalysierte Hetero-Diels-Alder-Reaktionen



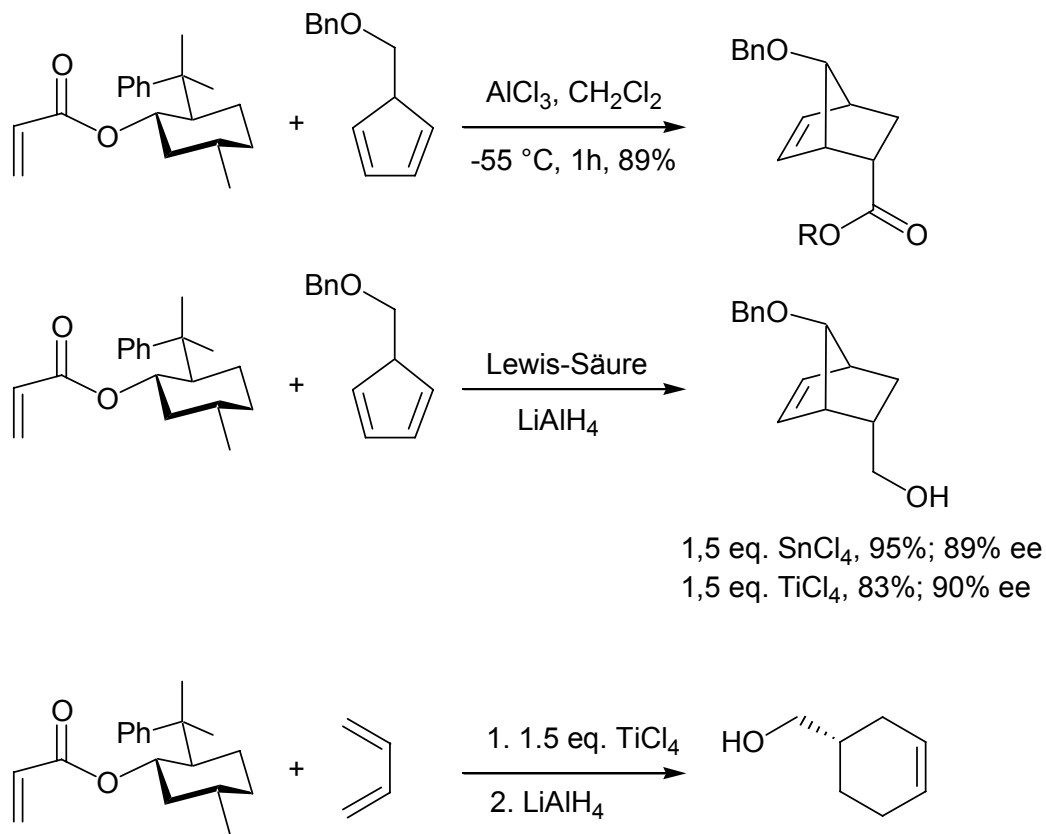
Thorhauge, Jorgensen et al. *ACIEE* **1998**, 37, 2404-2406.

Katalysatoren für die enantioselective Diels-Alder-Reaktion



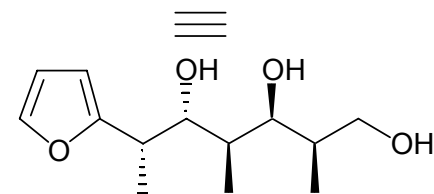
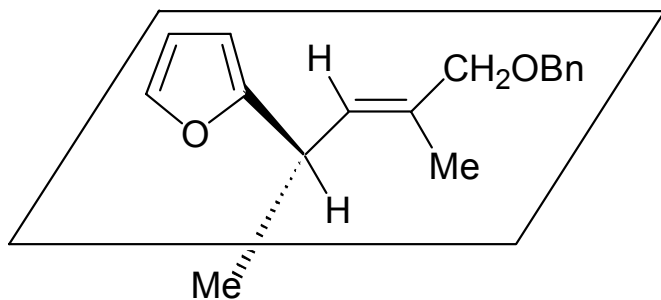
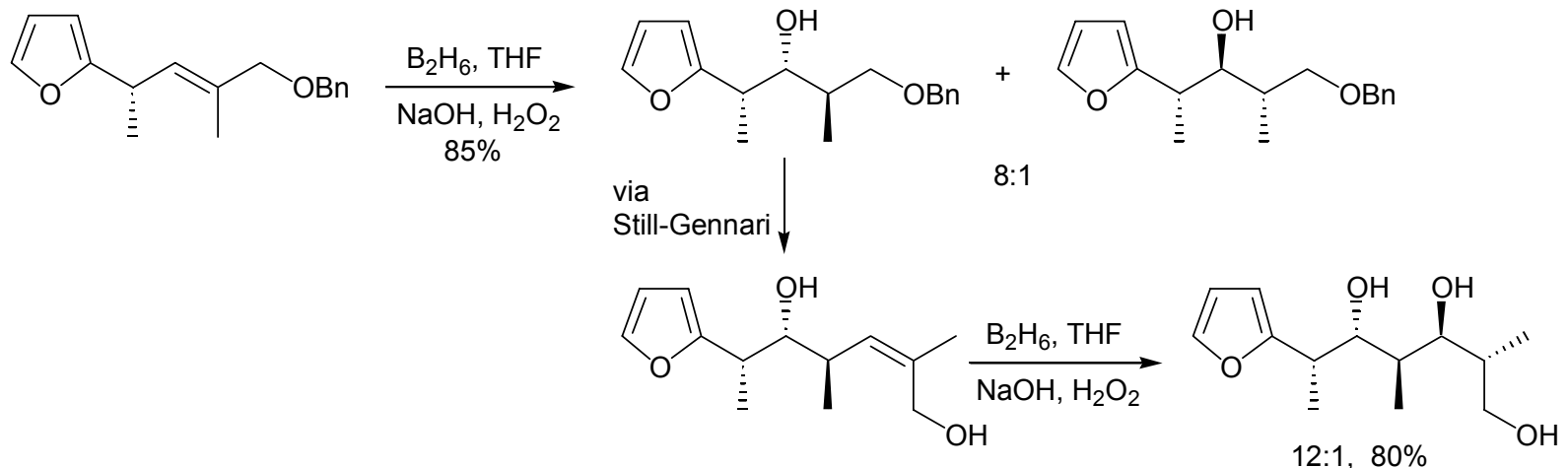
Evans et al. *ACIEE* **1995**, 34, 198-800; *JACS* **1993**, 115,6460-6461.

8-Phenylmenthol als chirales Auxiliar



Corey et al. *JACS* **1975**, *97*, 6908-6909.

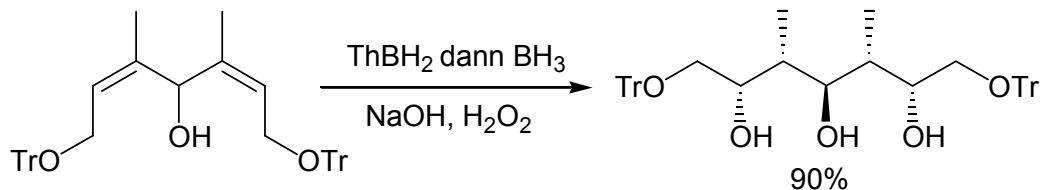
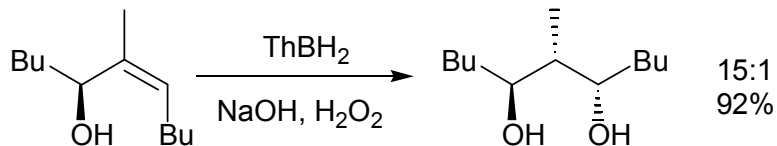
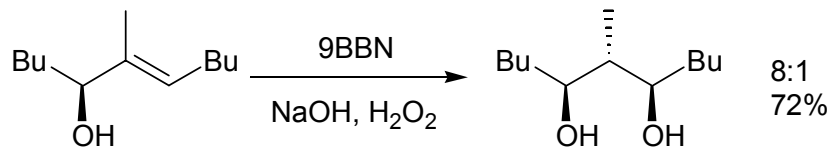
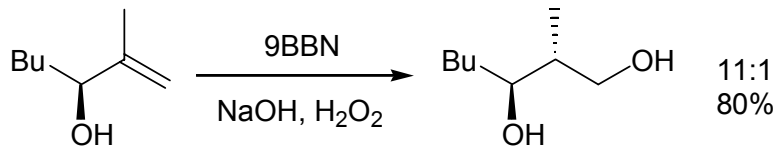
Diastereoselektive Hydroborierungen: 1,3-Allylspannung



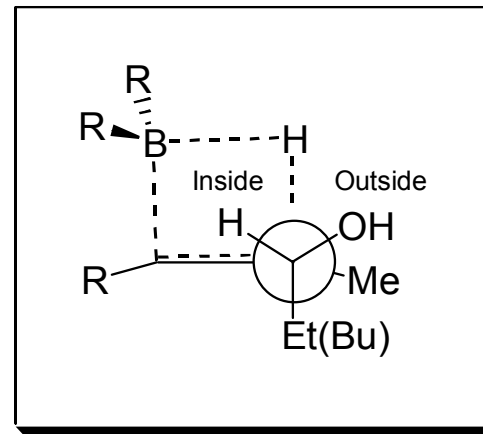
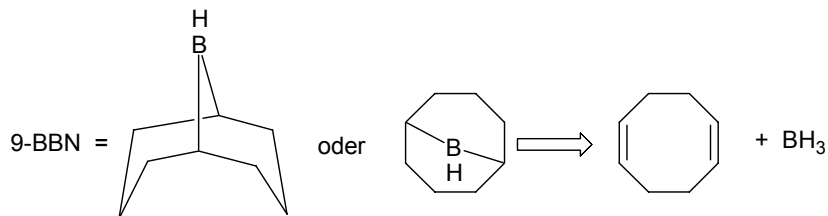
Der kleinste Substituent, hier das Proton, liegt in der Ebene der Doppelbindung. Der Furanring schirmt die Oberseite stärker ab als die relativ kleine Methylgruppe.

Schmid, Kishi et al. *JACS* **1979**, *101*, 259;
 Houk et al. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2257.

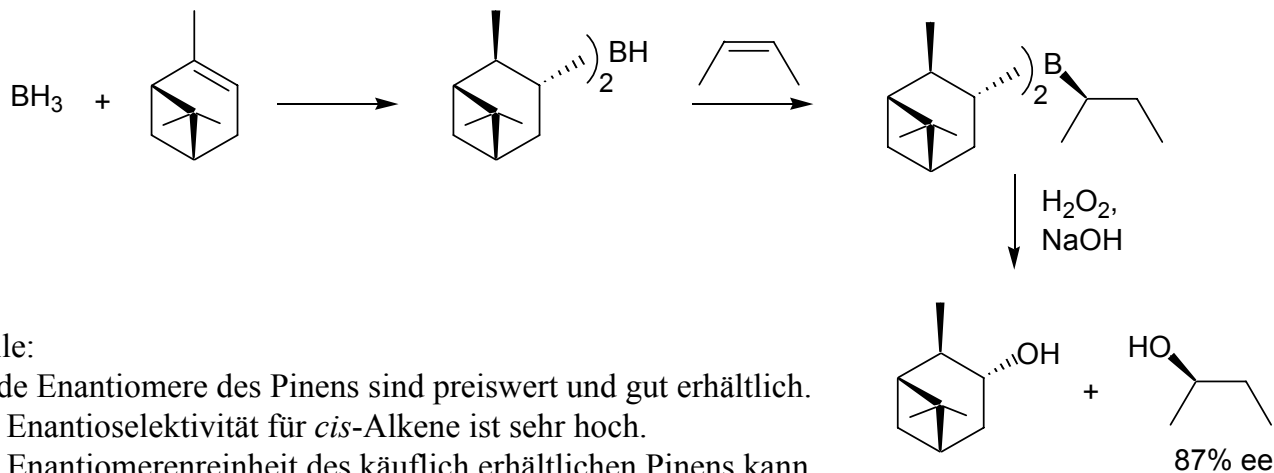
Diastereoselektive Hydroborierungen: Allylalkohole



Fragment von Rifamicin



Enantioselektive Hydroborierungen: Ipc_2BH



Vorteile:

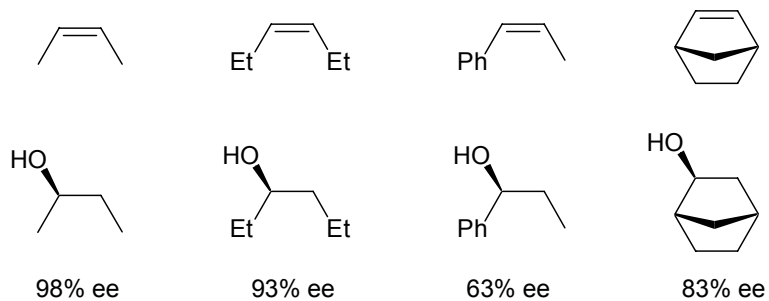
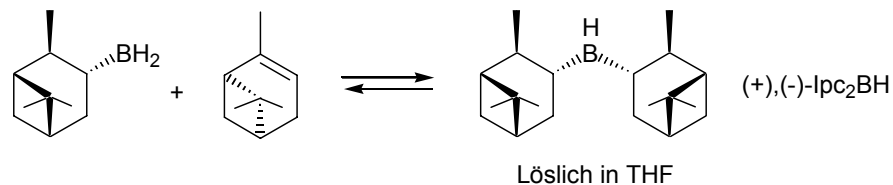
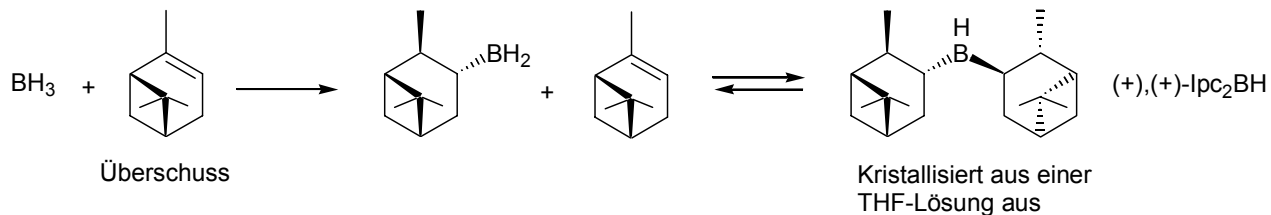
1. Beide Enantiomere des Pinens sind preiswert und gut erhältlich.
2. Die Enantioselektivität für *cis*-Alkene ist sehr hoch.
3. Die Enantiomerenreinheit des käuflich erhältlichen Pinens kann leicht erhöht werden.

Nachteile:

- Geringe Selektivität mit 1,1-disubstituierten Olefinen.
Trans- und tri-substituierte Olefine sind unreaktiv.

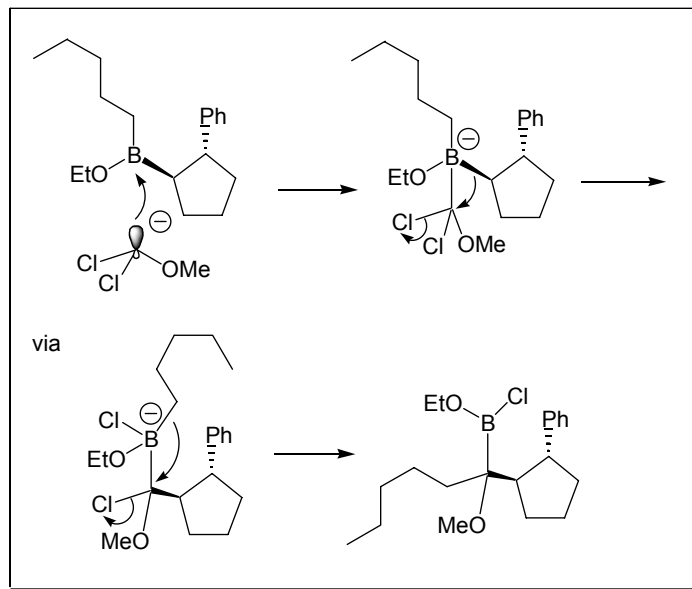
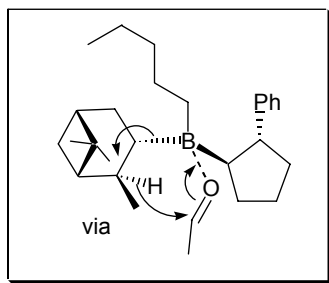
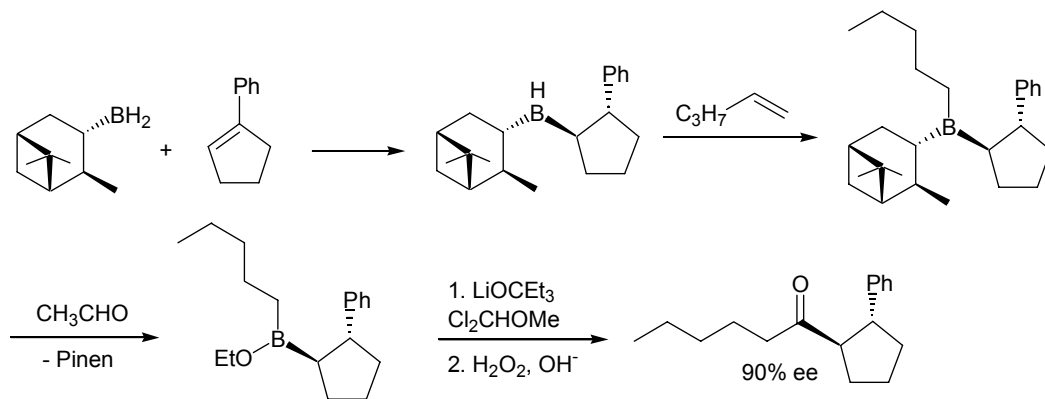
Zweifel et al. *JACS* **1961**, 83, 486-487; *JACS* **1964**, 86, 1076-1079.

Enantioselective Hydroborierungen: Ipc₂BH



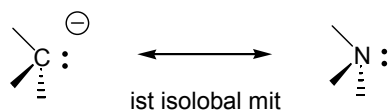
Brown et al. *Israel J. Chem* **1976/1977**, *15*, 12-16; Eliel et al. *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons: New York, 1994, pp 386-387.

Hydroborierung und C-C-Verknüpfung

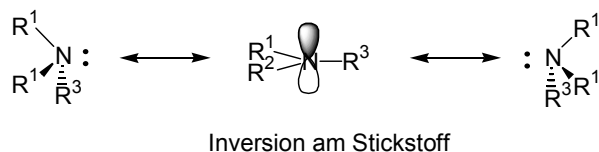


Brown et al. *JACS* **1982**, *104*, 6844-6846

Stereochemie von Kohlenstoff-Lithium-Bindungen



Zwei Strukturen sind islobal, wenn ihre höchsten besetzten und tiefsten nicht-besetzten Molekül-Orbitale die gleiche Symmetrie besitzen. Trisubstituierte Amine sind nicht konfigurationsstabil, da sie über sp^2 -Hybridisierung (Durchschwingen) invertieren.



Dieses Durchschwingen findet nicht bei Phosphor statt! Für diese Beobachtung gab es 2001 den Nobel-Preis für Knowless.

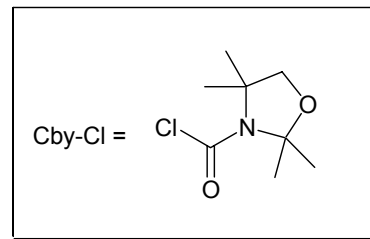
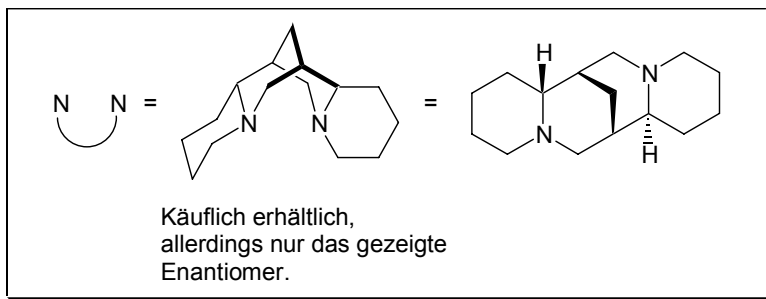
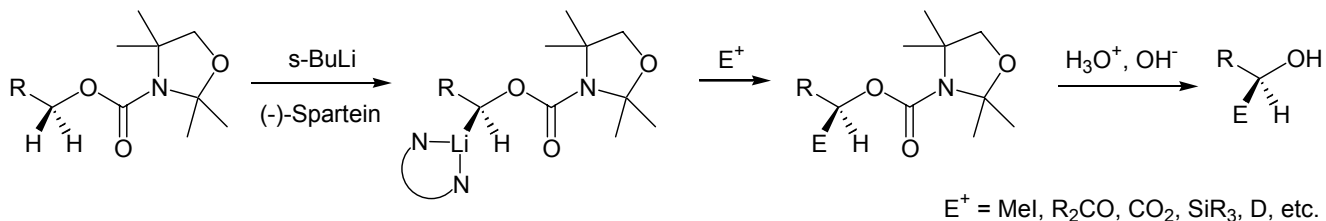


Die Inversionsbarriere für Carbanionen beträgt ebenso wie bei Aminen 3 kcal/mol.

Allerdings erhöht sich die Inversionsbarriere für Alkyllithium-Verbindungen auf 15 kcal/mol. Alkyllithium-Verbindungen sind keine Carbanionen.

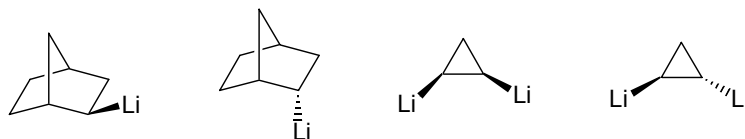
Enantioselective Synthese mit chiralen Carbanionen

α -Alkoxy-Carbanionen sind stabil und können durch enantioselective Deprotonierung hergestellt werden.

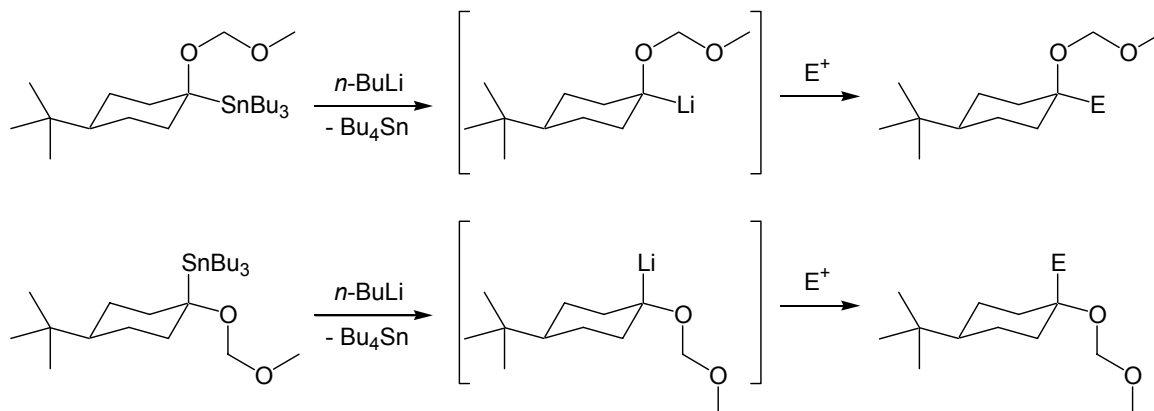


Hoppe et al. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1479-1486; *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 613-618.

Stereochemie der Kohlenstoff-Lithium -Bindung



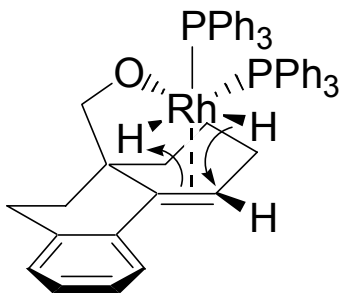
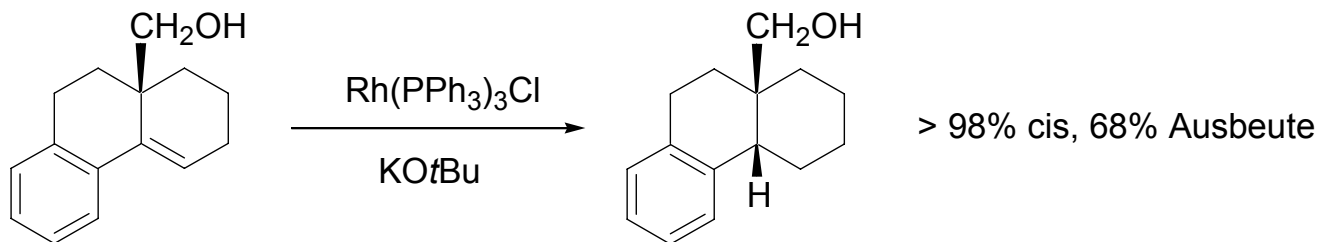
α -Alkoxyolithium-Verbindungen sind konfigurations-stabil und reagieren schneller als sie invertieren.



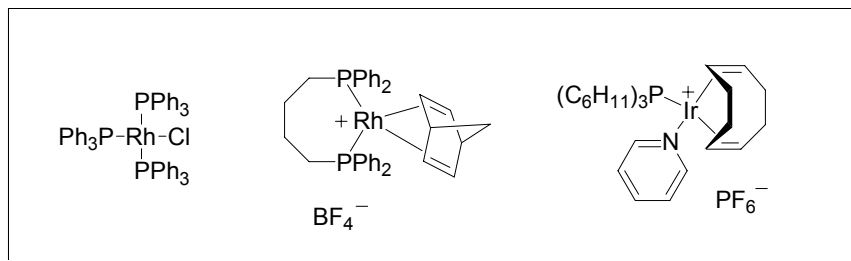
Die obigen Experimente zeigen, dass Alkylolithium-Verbindungen ohne Racemisierung mit Elektrophilen reagieren.

JACS **1988**, *110*, 842-853.

Diastereoselektive Reduktionen: Gelenkte Hydrierungen

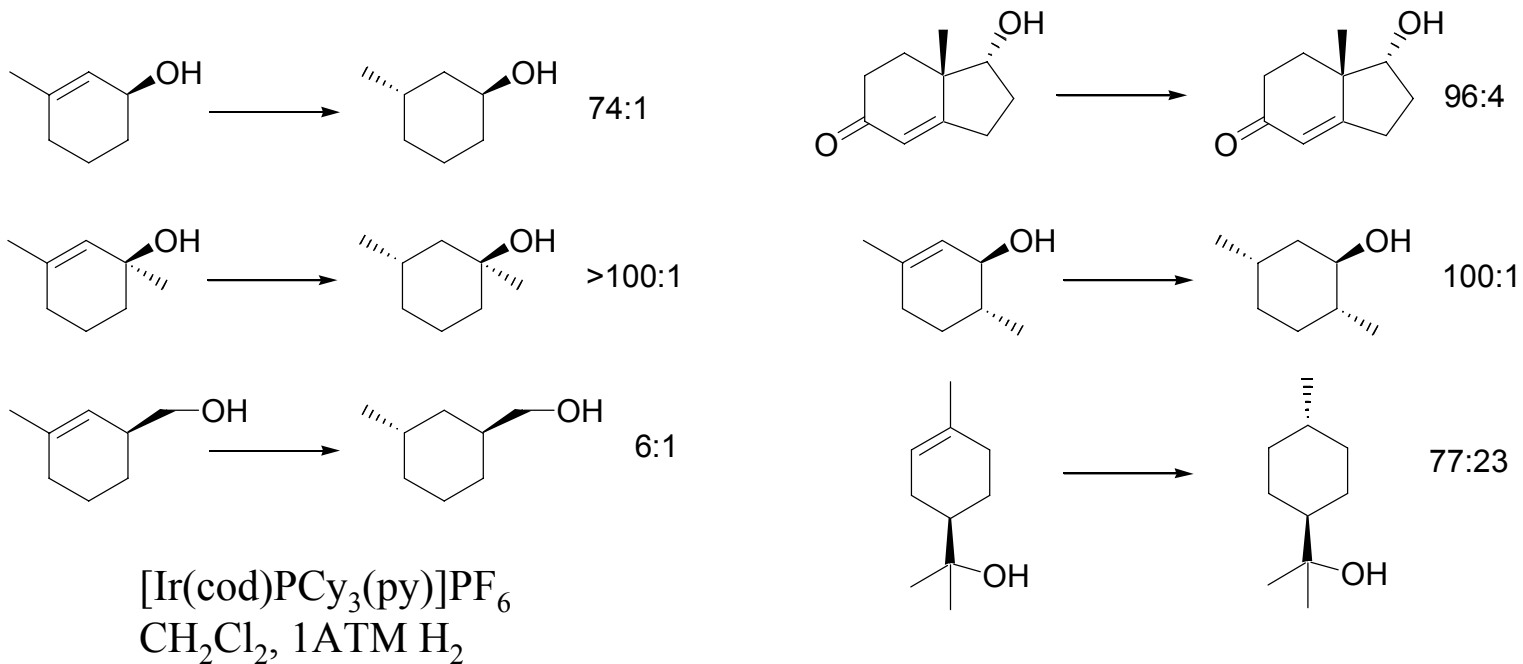


Häufig verwendete Katalysatoren



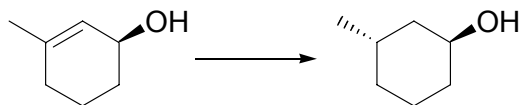
Thompson et al., *JACS* **1974**, *96*, 6232-6233; Brown, *ACIEE* **1987**, *26*, 190-203;
Hoveyda, Evans, Fu, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307-1370.

Diastereoselektive Reduktionen: Gelenkte Hydrierungen



Stork, *JACS* **1983**, *105*, 1072-1073; Crabtree et al., *JOC* **1986**, *51*, 2655-2661; Brown, *ACIEE* **1987**, *26*, 190-203.

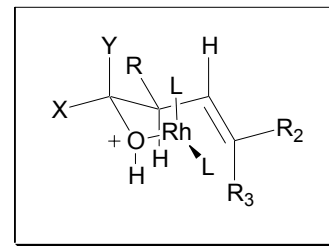
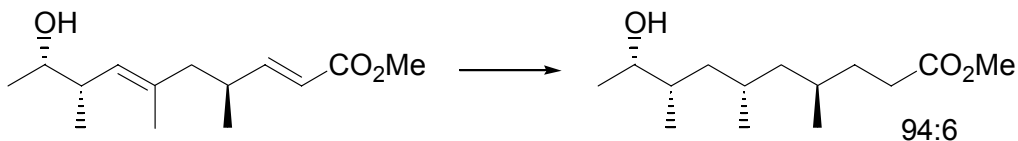
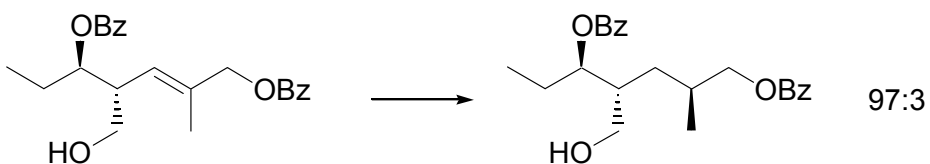
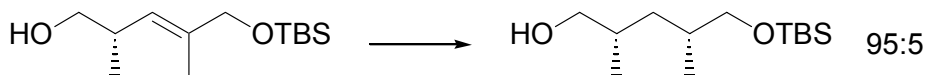
Gelenkte Hydrierungen: Acyclische Alkohole



Ir-Katalysator: 74:1

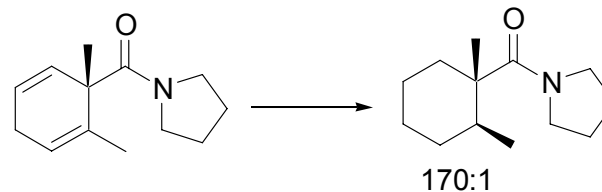
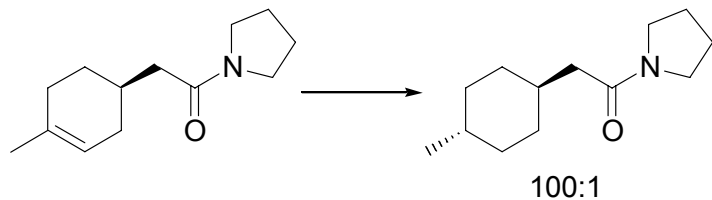
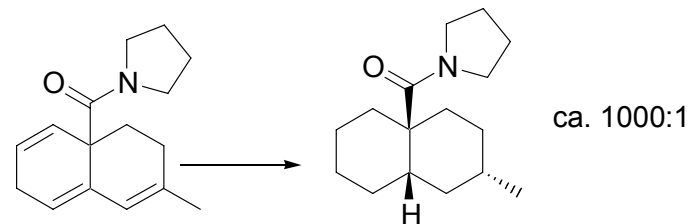
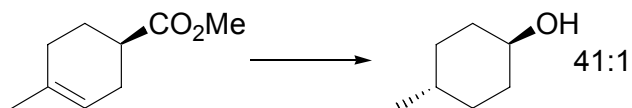
Rh-Katalysator: 290:1; Rh(DIPHOS-4)⁺X⁻

650 psi H₂, CH₂Cl₂



Evans et al. *JACS* **1984**, *106*, 3866-3868; *THL* **1985**, *26*, 6005-6008; Brown *ACIEE* **1987**, *26*, 190-203.

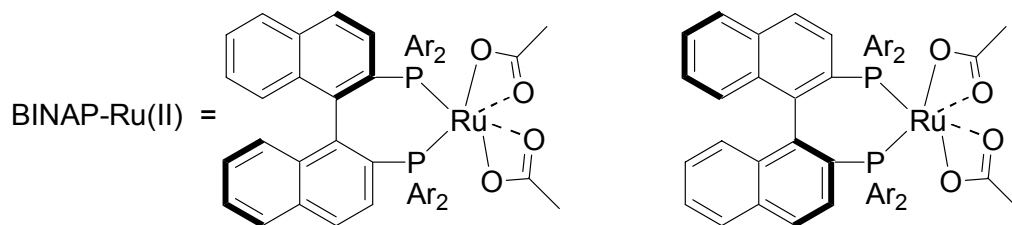
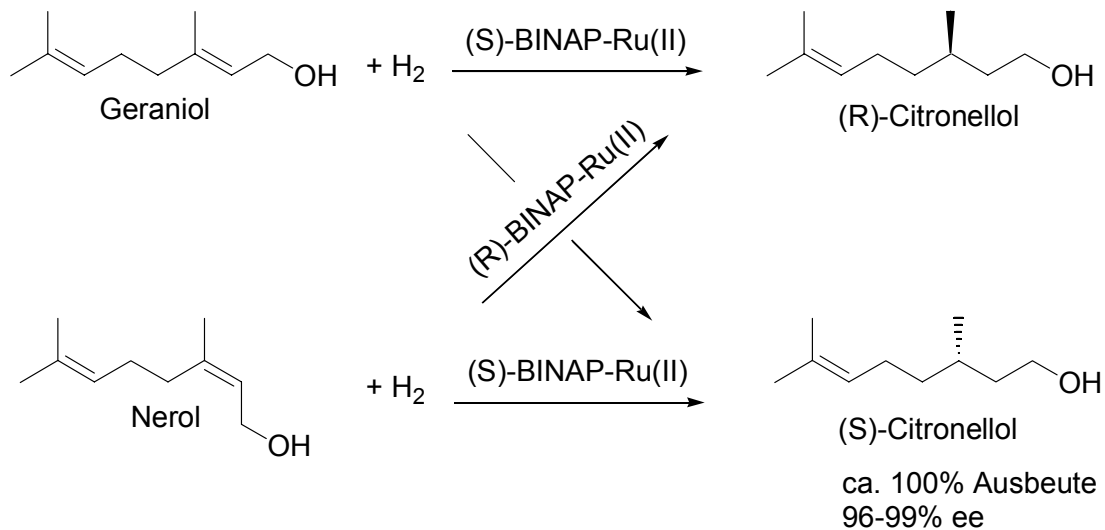
Gelenkte Hydrierungen: Ester und Amide



$[\text{Ir}(\text{cod})\text{PCy}_3(\text{py})]\text{PF}_6$
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2, 1 \text{ ATM H}_2$

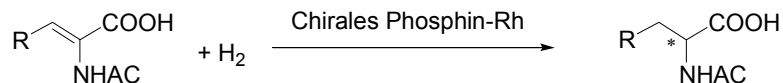
Schultz et al. *JOC* **1985**, *50*, 5905-5907; Brown *ACIEE* **1987**, *26*, 190-203.

Enantioselective Hydrierungen: Allylalkohole



Noyori et al. *JACS* **1987**, *109*, 1596-1597.

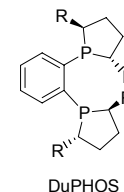
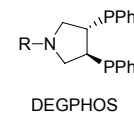
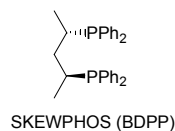
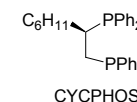
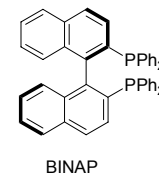
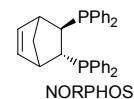
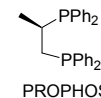
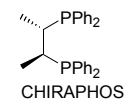
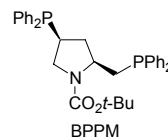
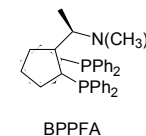
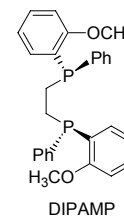
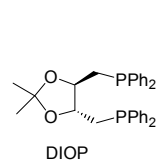
Enantioselective Hydrierungen: Aminosäuren



Phosphin-Ligand

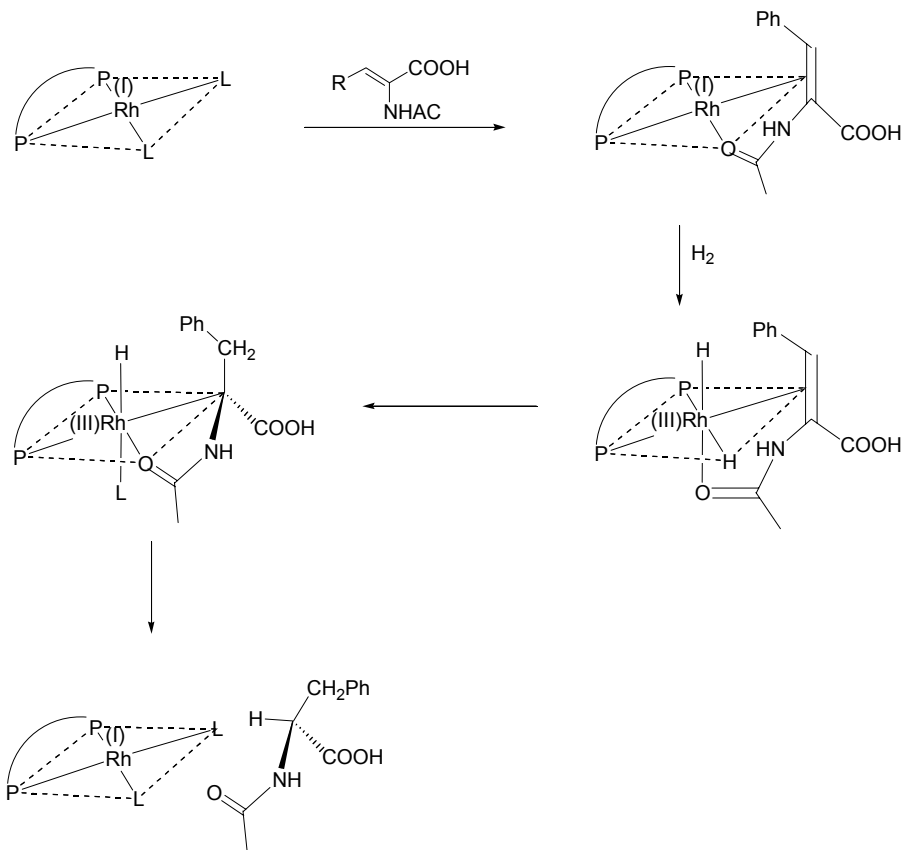
ee% der Produkte

Phosphin-Ligand	R = C ₆ H ₅	R = H
(<i>R,R</i>)-DIPAMP	96 (<i>S</i>)	94 (<i>S</i>)
(<i>S,S</i>)-CHIRAPHOS	99 (<i>R</i>)	91 (<i>R</i>)
(<i>S,S</i>)-NORPHOS	95 (<i>S</i>)	90 (<i>S</i>)
(<i>R,R</i>)-DIOP	85 (<i>R</i>)	73 (<i>R</i>)
(<i>S,S</i>)-BPPM	91 (<i>R</i>)	98.5 (<i>R</i>)
(<i>S</i>)-BINAP	100 (<i>R</i>)	98 (<i>R</i>)
(<i>S</i>)-(<i>R</i>)-BPPFA	93 (<i>S</i>)	
(<i>S,S</i>)-SKEWPHOS	92 (<i>R</i>)	
(<i>S,S</i>)-CYCPHOS	88 (<i>R</i>)	
(<i>S,S</i>)-Et-Du-PHOS	99 (<i>S</i>)	99.4 (<i>S</i>)

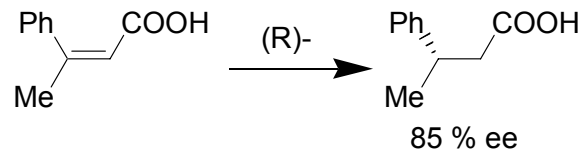
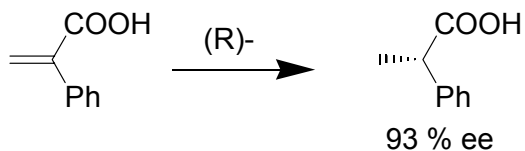
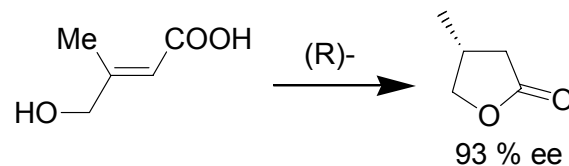
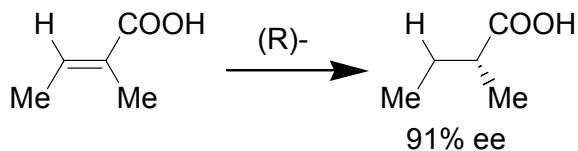
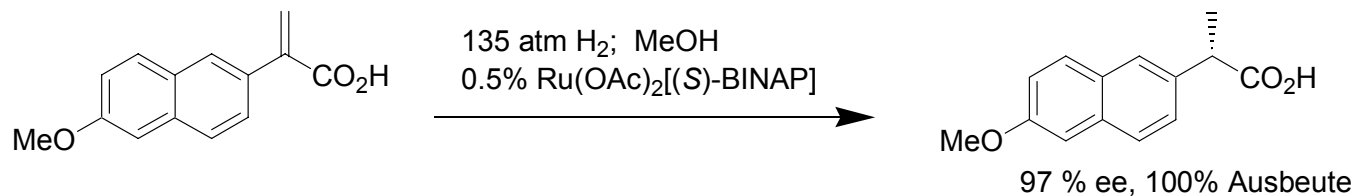


Noyori et al. *JACS* **1987**, *109*, 1596-1597.

Mechanismus der enantioselektiven Hydrierungen von Aminosäuren

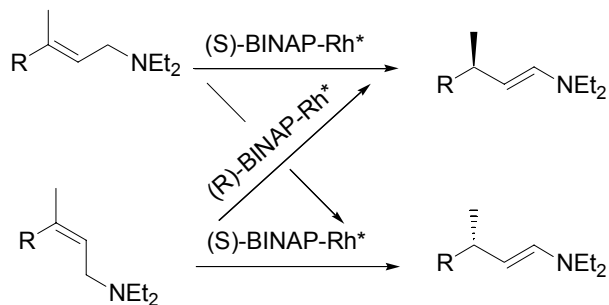


Enantioselective Hydrierungen ungesättigter Carbonsäuren

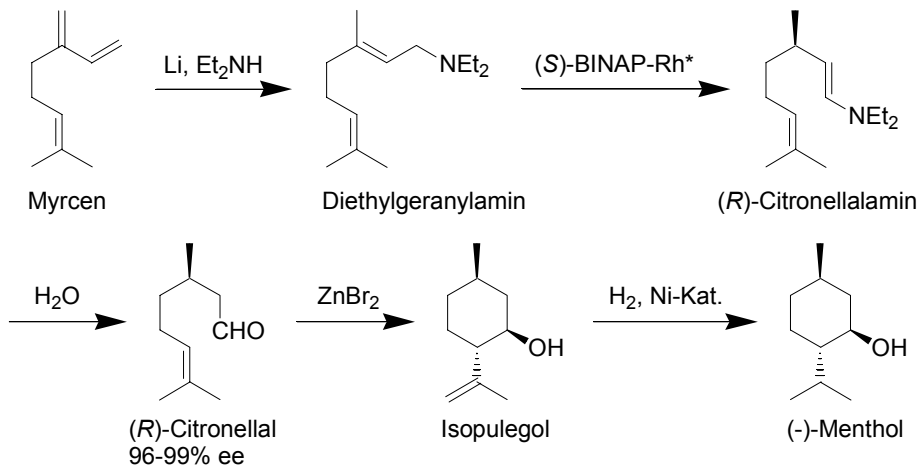
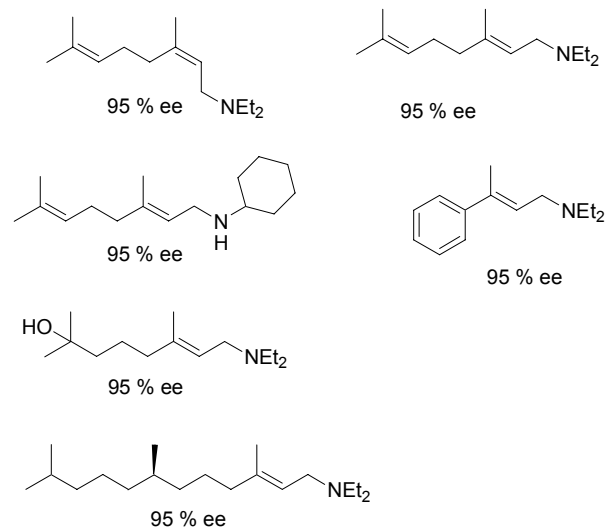


Ohta, Noyori et al., *JOC* **1987**, 52, 3174-3176.

Enantioselective Isomerisierungen von Allylaminen

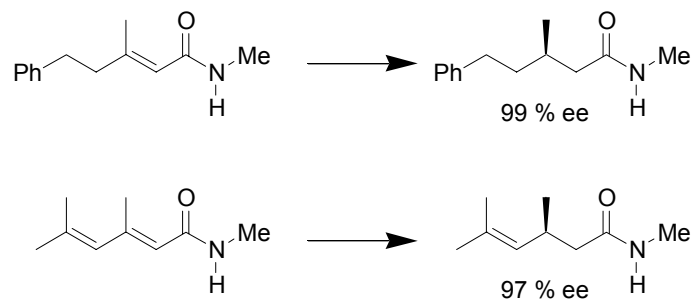
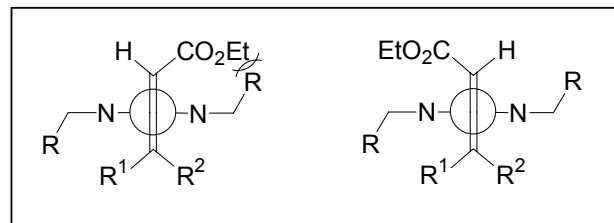
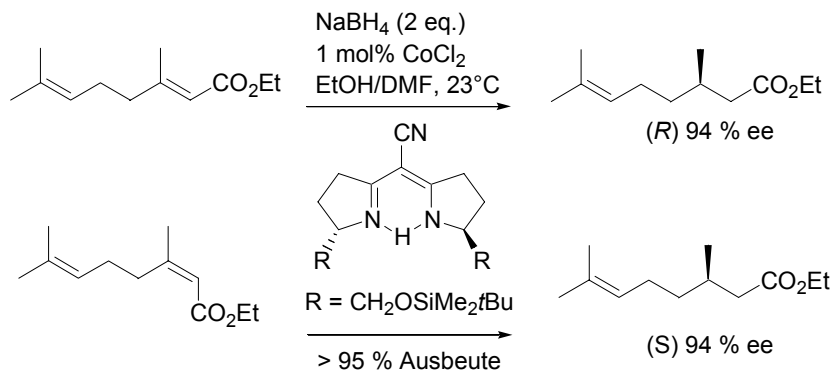


Otsuka et al. *Synthesis* **1991**, 665-680.



Die jährliche Produktion von Menthol nach dem Takasago-Verfahren beträgt ca. 1500 Tonnen.

Enantioselective Reduction of Unsaturated Carboxylic Acids



Pfaltz et al. *ACIEE* **1989**, 28, 60-61;
Acc. Chem. Res. **1993**, 26, 339-345;
Helv. Chim. Acta **1996**, 79, 961-972.

Enantioselective Hydrierung von trisubstituierten Alkenen

