

Stereochemie

Vorlesung SS 2003
FU-Berlin
Professor M. Kalesse

Einführung in die Stereochemie

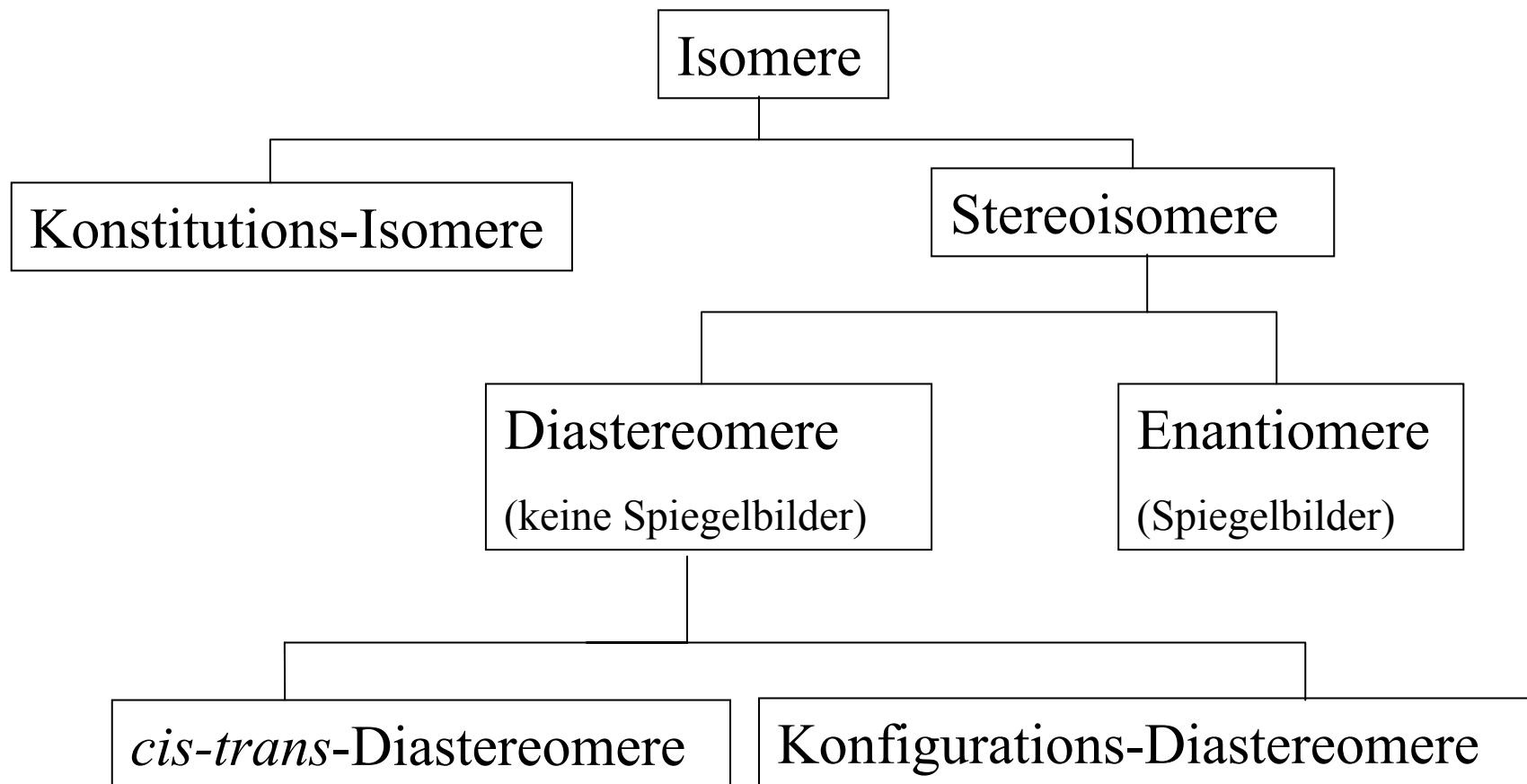
1) **Molekulare Konnektivität** beschreibt, in welcher Reihenfolge die Atome einer Substanz miteinander verbunden sind.

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

Z.B. für C_2H_6O : CH_3CH_2OH oder CH_3OCH_3

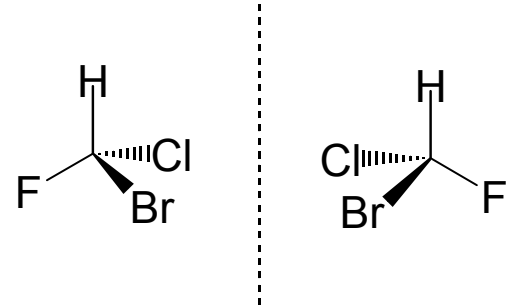
3) Verbindungen mit identischer Konnektivität aber unterschiedlicher Anordnung der Atome im Raum werden **Stereoisomere** genannt.

Verschiedene Isomere

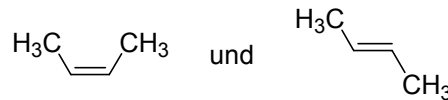


Einführung in die Stereochemie

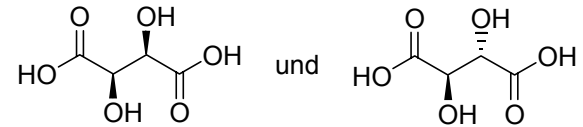
1) Zwei Strukturen werden **Enantiomere** genannt, wenn sie Spiegelbilder von einander darstellen, die nicht zur Deckung gebracht werden können.



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



Buten

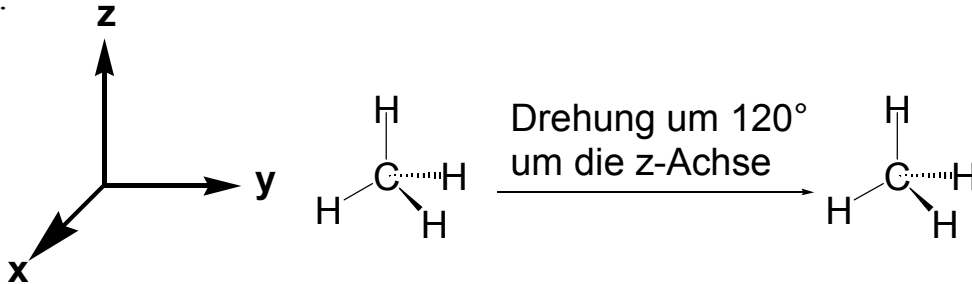


Weinsäure

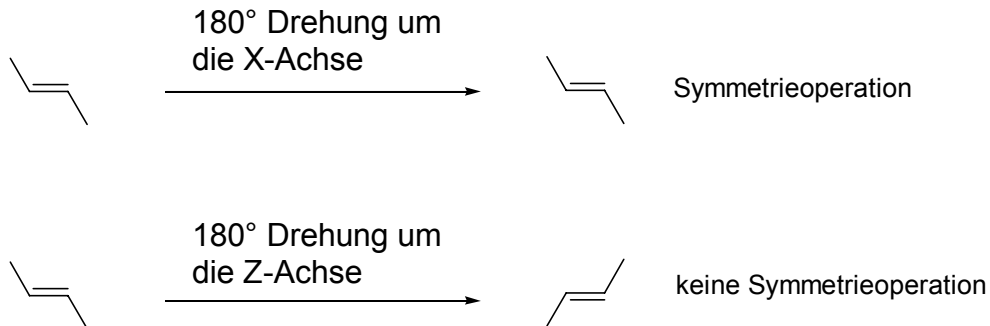
Symmetrieoperationen

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.

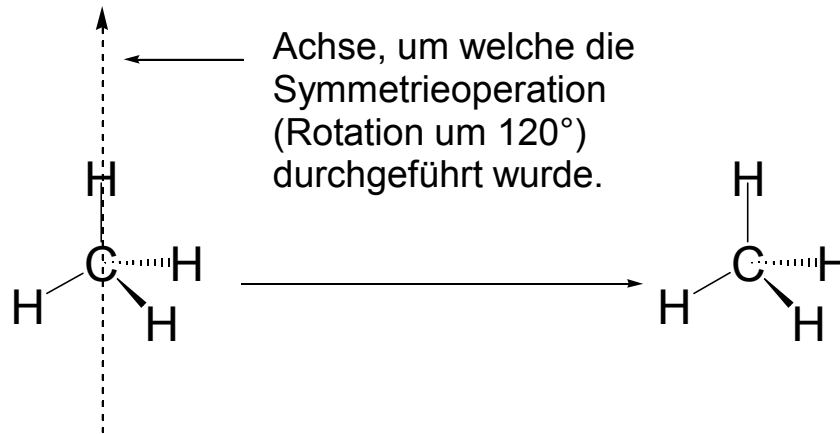


Symmetrioperationen

1. Rotation: ≥ 1 , Rotation um eine Achse (von 0 bis 360°)
2. Spiegelung: Spiegelung 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 Symmetrioperation durchgeführt wird.



Symmetrieoperationen und Symmetrieelemente

Symmetrieelement

1. Drehachse = C_n

2. Spiegelebene = σ

3. Inversionszentrum = i

4. Dreh-Spiegel-Achse = S_n

Symmetrieoperation

n Drehungen von $(360^\circ/n)$

Spiegelung an einer Ebene

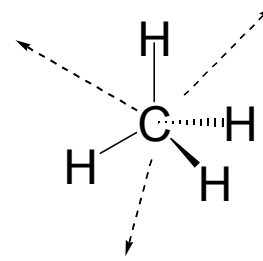
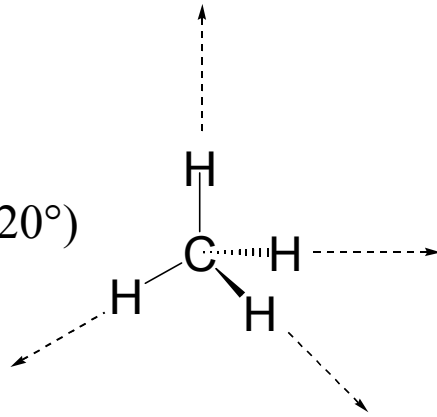
Inversion

n Wiederholungen von:
Drehungen um $(360^\circ/n)$ dann
Spiegelung an einer Ebene
senkrecht zur Achse

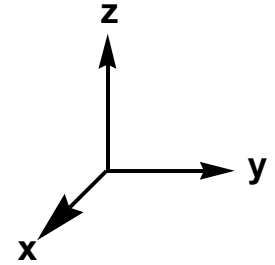
Beispiele der C_n -Symmetrie

1. CH_4

4 C_3 -Achsen
(Drehung um 120°)

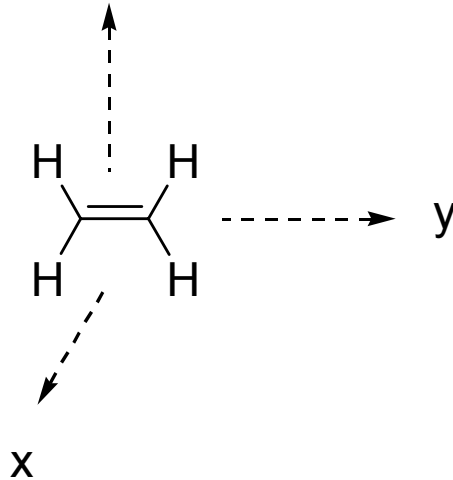


3 C_2 Achsen
(Drehung um 180°)

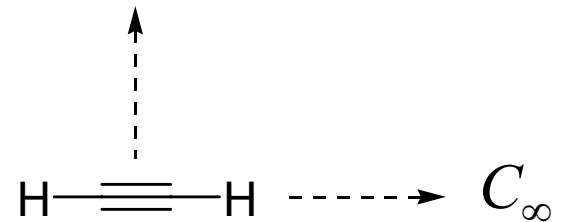


2. C_2H_4

3 C_2 Achsen

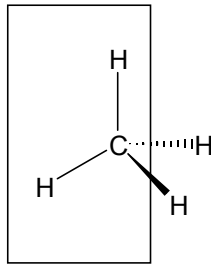


3. C_2H_2 unendliche Zahl C_2 Achsen



Beispiele für Spiegelebenen

1. CH_4



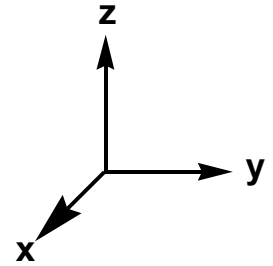
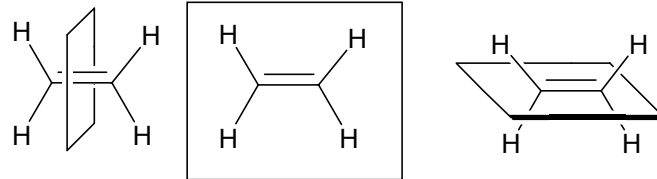
6 σ -Ebenen

(jede mit einem C und zwei H)

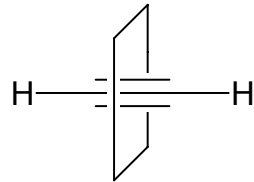
2. C_2H_4

3 σ -Ebenen

(jeweils senkrecht zueinander)

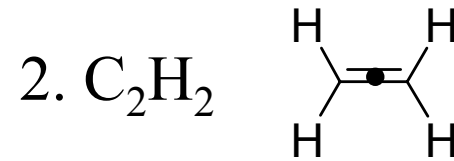
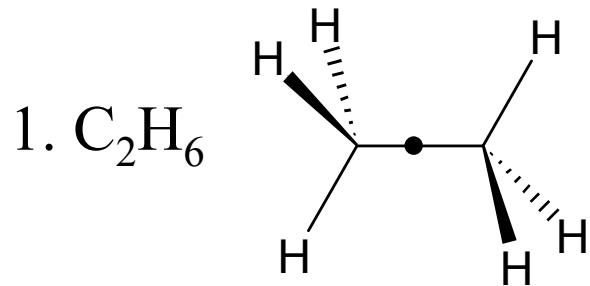


3. C_2H_2



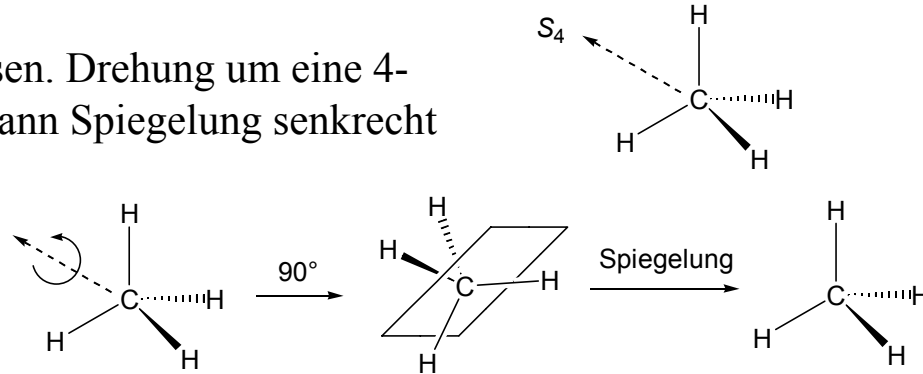
1 σ -Ebenen und zusätzlich eine unendliche Anzahl von Spiegelebenen (σ) durch alle 4 Atome des Moleküls

Beispiele für Inversionszentren

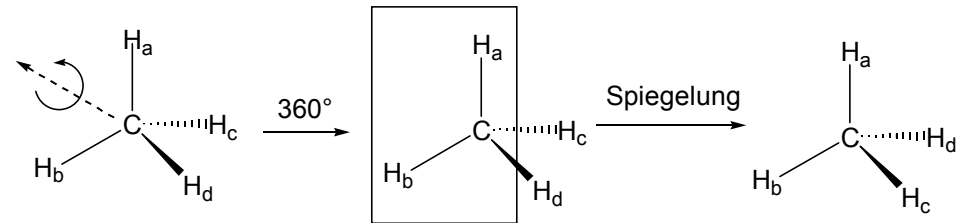


Beispiele für S -Symmetrie

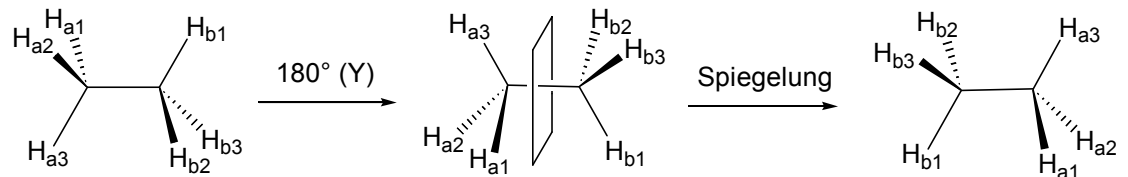
1) CH_4 hat 3 S_4 -Achsen. Drehung um eine 4-zählige Drehachse, dann Spiegelung senkrecht zur Achse.



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



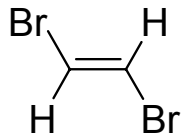
3) $S_2 = i$, Eine 2-zählige Drehspiegelachse entspricht einem Inversionszentrum.



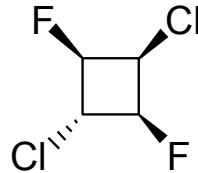
Wann sind Moleküle chiral ?

Generalisierung:

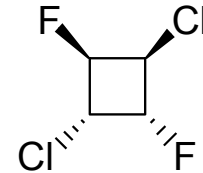
1. Moleküle mit einer Spiegelebene (σ) oder einem Inversionszentrum (i) sind **achiral!**
Merke: Das sind Sonderfälle der S_1 - und S_2 -Achsen.
2. Moleküle mit einer Drehspiegelachse (S_n) sind **achiral!**
3. Moleküle ohne S_n -Achse sind **chiral!**
4. **Chirale** Moleküle können **Drehachsen** (C_n)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



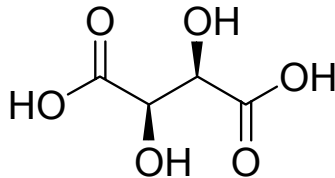
achiral
(σ - und C_2 -Symmetrie)



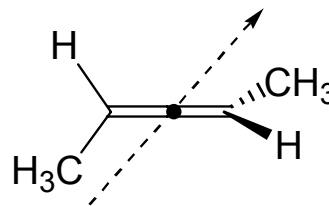
achiral
(σ -Symmetrie)



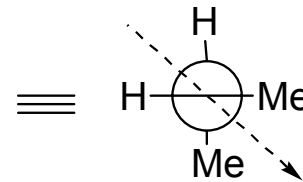
achiral
(i -Symmetrie)



Weinsäure
chiral
(C_2 -Symmetrie)



chiral
(C_2 -Symmetrie)



Was sind chirale Moleküle?

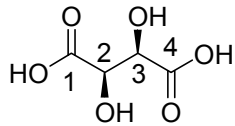
1) Moleküle mit einem chiralen Zentrum:

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.

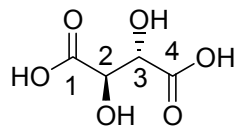
Beispiele:

Chirale Verbindung mit Chiralitätszentren (stereogenen Zentren)



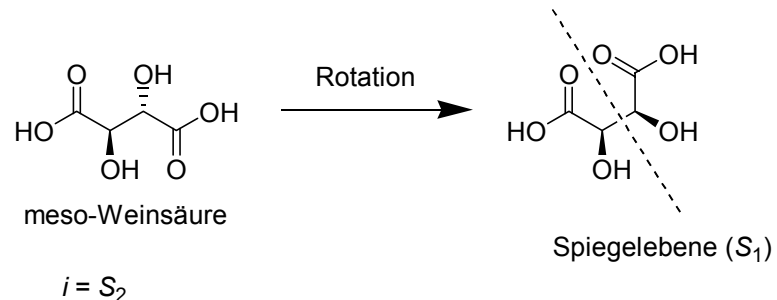
Weinsäure

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

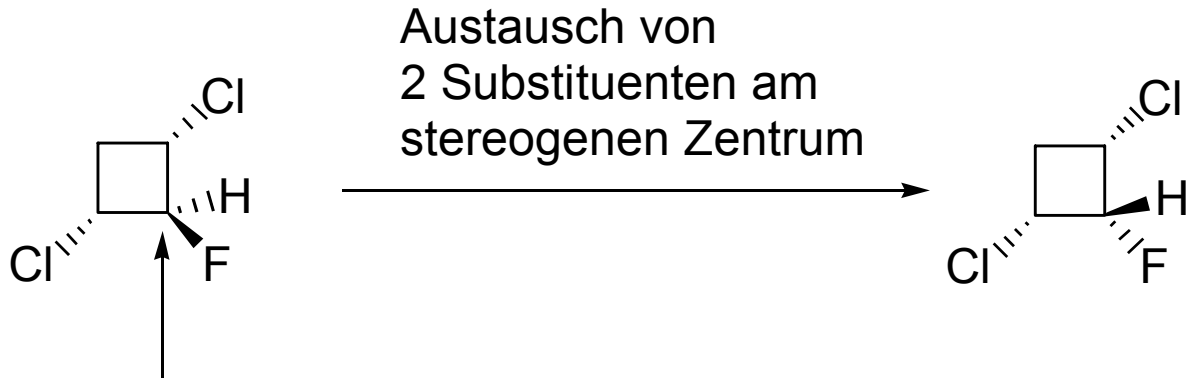


meso-Weinsäure

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

Ebenfalls keine chirale Verbindung

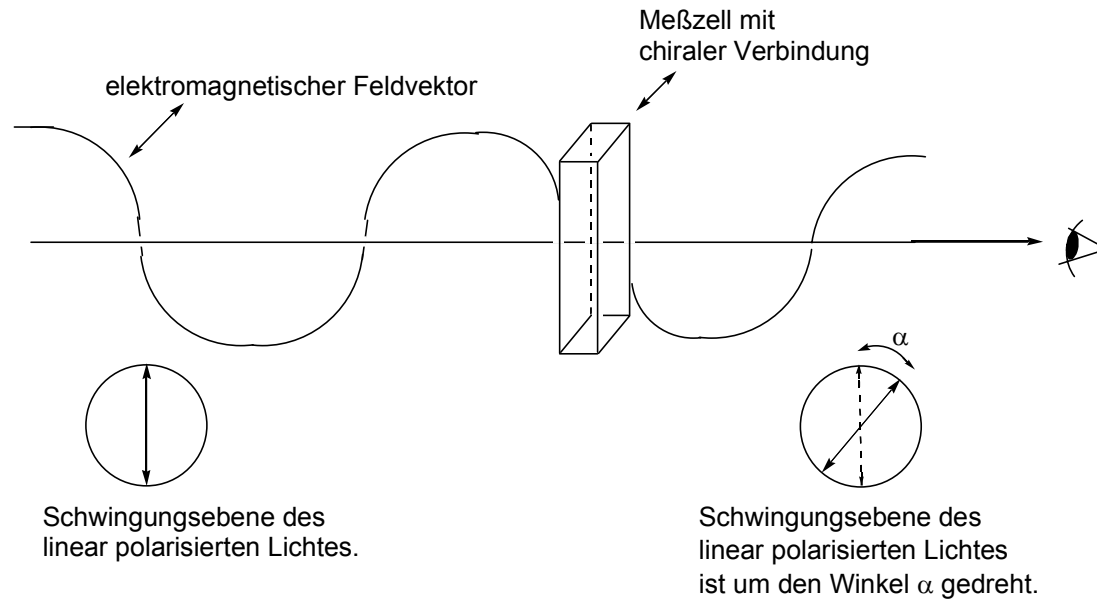
Achirale Verbindung (Spiegelebene);
das stereogene Zentrum ist kein
Chiralitätszentrum
(zwei Substituenten sind identisch).

Die achirale Verbindung ist ein
Diastereomer der ursprünglichen
achiralen Verbindung.

Die Nomenklatur in der Stereochemie

- Messung der optischen Aktivität
- R/S- Nomenklatur nach Cahn-Ingold-Prelog
- D/L-Nomenklatur, Fischer-Projektion
- Stereochemie der Kohlenhydrate
- Mutarotation
- Der anomere Effekt

Optische Aktivität



Die Ebene des linear-polarisierten Lichtes wird beim Durchstrahlen einer Lösung einer chiralen Verbindung um den Winkel α gedreht. Dieses Phänomen wird als optische Drehung bezeichnet; die betreffende Verbindung ist optisch aktiv. Ein Polarimeter benutzt meist eine monochromatische Natrium-D-Lampe ($\lambda = 589 \text{ nm}$).

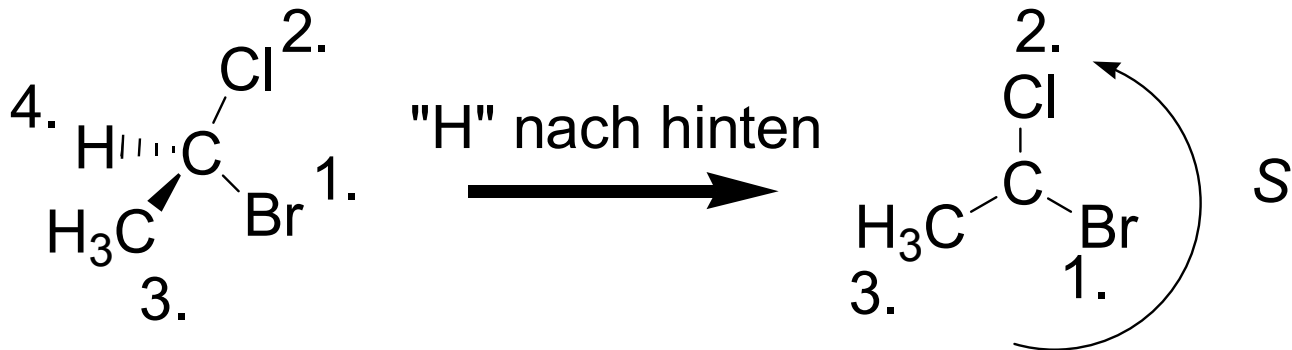
Die spezifische Drehung einer chiralen Verbindung ist eine physikalische Konstante und wird wie folgt berechnet: $[\alpha]^\lambda = \alpha / l \cdot c$.

$[\alpha]$ = spezifische Drehung; λ = Wellenlänge; α = beobachtete optische Drehung; Länge der Küvette in dm (meist 1 dm), Konzentration in g/mL.

R/S-Nomenklatur (für Moleküle mit Chiralitätszentrum)

Die absolute Konfiguration von Chiralitätszentren wird durch die R/S-Nomenklatur angegeben. Zur Bestimmung der Konfiguration werden im ersten Schritt alle vier Substituenten an einem Zentralatom (Meistens Kohlenstoff) nach abnehmender Priorität geordnet. Diese Priorität wird an Hand von Sequenzregeln bestimmt. Die Priorität von Atomen entspricht ihrer Stellung im Periodensystem. D.h., Atome mit höherer Ordnungszahl haben eine höhere Priorität.

Im zweiten Schritt wird der Substituent mit der niedrigsten Priorität, meistens ein „H“, vom Betrachter aus gesehen hinter dem Zentralatom (meistens ein „C“) zu liegen kommt. In der Papierebene befinden sich nun drei, das Zentralatom umgebende Substituenten. Bewegt man sich von der höchsten über die mittlere zur niedrigsten Priorität dieser drei Substituenten im Uhrzeigersinn, so besitzt das Chiralitätszentrum eine *R*-Konfiguration. Bewegt man sich entgegen dem Uhrzeigersinn, so besitzt das Zentrum eine *S*-Konfiguration.



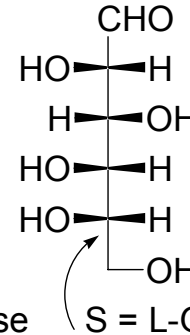
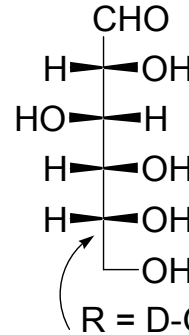
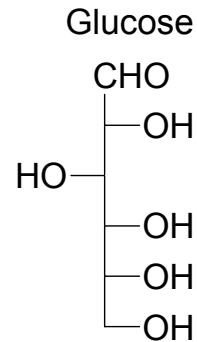
Achtung: Das Vorzeichen (+ oder -) bei der Drehung der Ebene des linear polarisierten Lichtes korreliert **NICHT** mit den Symbolen *R* oder *S*!

D/L-Nomenklatur nach Fischer

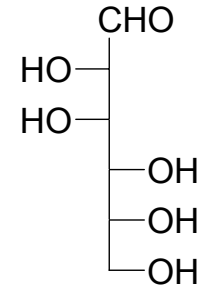
Einführung: I. Die Fischer-Projektion:

In der Fischer-Projektion sind die waagerechten Linien auf den Betrachter zu gerichtet.

Die senkrechten Linien weisen vom Betrachter weg.



2-epi-Glucose = Mannose



II. Stereoisomere:

4 chirale Zentren, kein Symmetrieelement.

→ $2^4 = 16$ Aldohexosen-Stereoisomere.

→ 8 diastereomere Paare von Enantiomeren.

III. D/L-Nomenklatur:

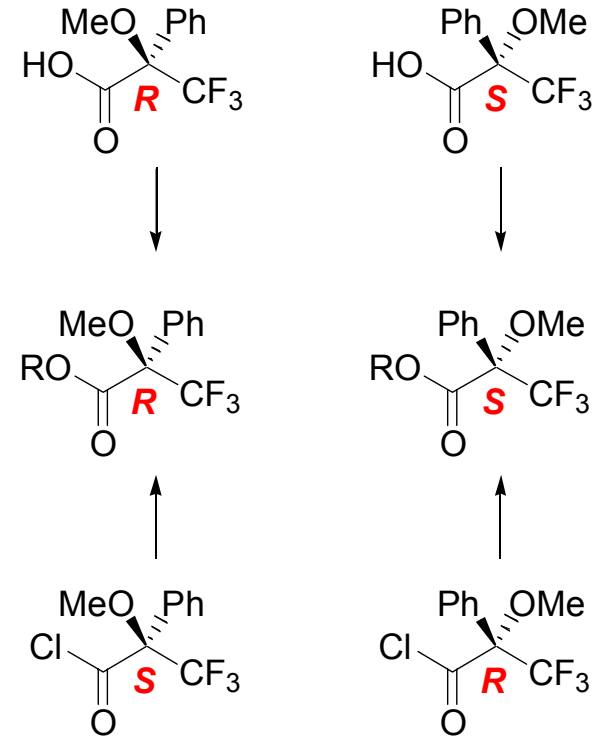
Die D/L-Nomenklatur für Monosaccharide definiert die absolute Konfiguration am höchst nummerierten chiralen Zentrum. Die Nomenklatur kann auch auf Aminosäuren angewandt werden.

R → D-Zucker (vom lat. Wort „*dexter*“ für rechts)

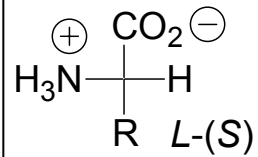
S → L-Zucker (vom lat. Wort „*laevus*“ für links)

R/S-Nomenklatur der Mosher-Ester und Mosher-Säurechloride

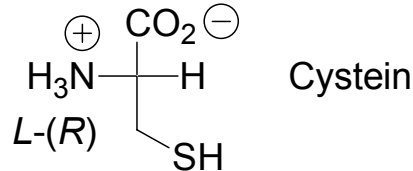
Durch Prioritätsumkehr entsteht aus dem (*R*)-Säurechlorid der (*S*)-Ester (und umgekehrt).



Vergleich der D/L- mit R/S-Nomenklatur bei Aminosäuren



aber



Cystein

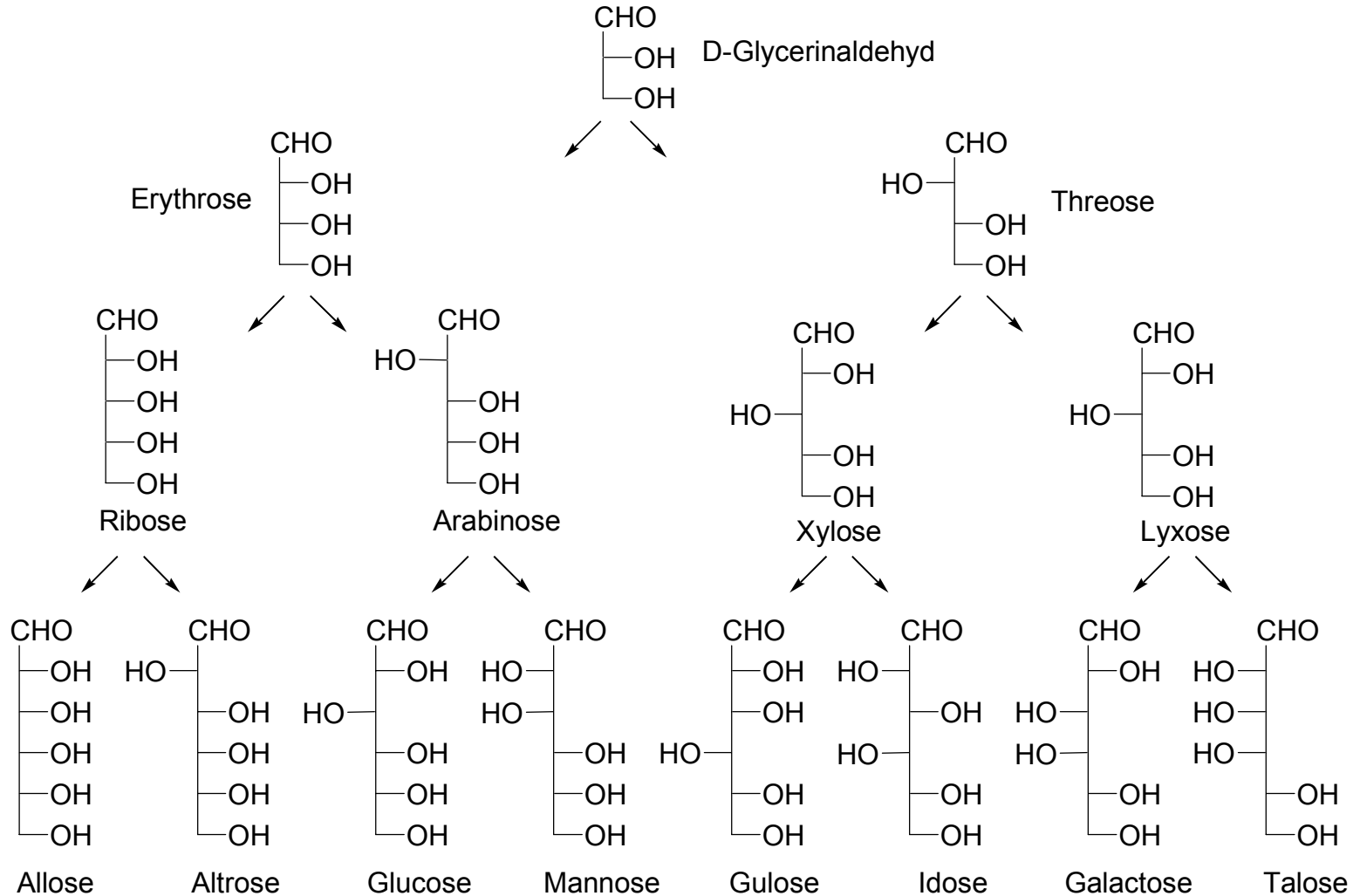
L-Aminosäure
in fast allen
Fällen auch (*S*)

Cystein ist eine
natürliche L-Aminosäure
aber (*R*) durch Prioritätsumkehr

Stereochemie - Kohlenhydrate

Monosaccharide – Aldosen

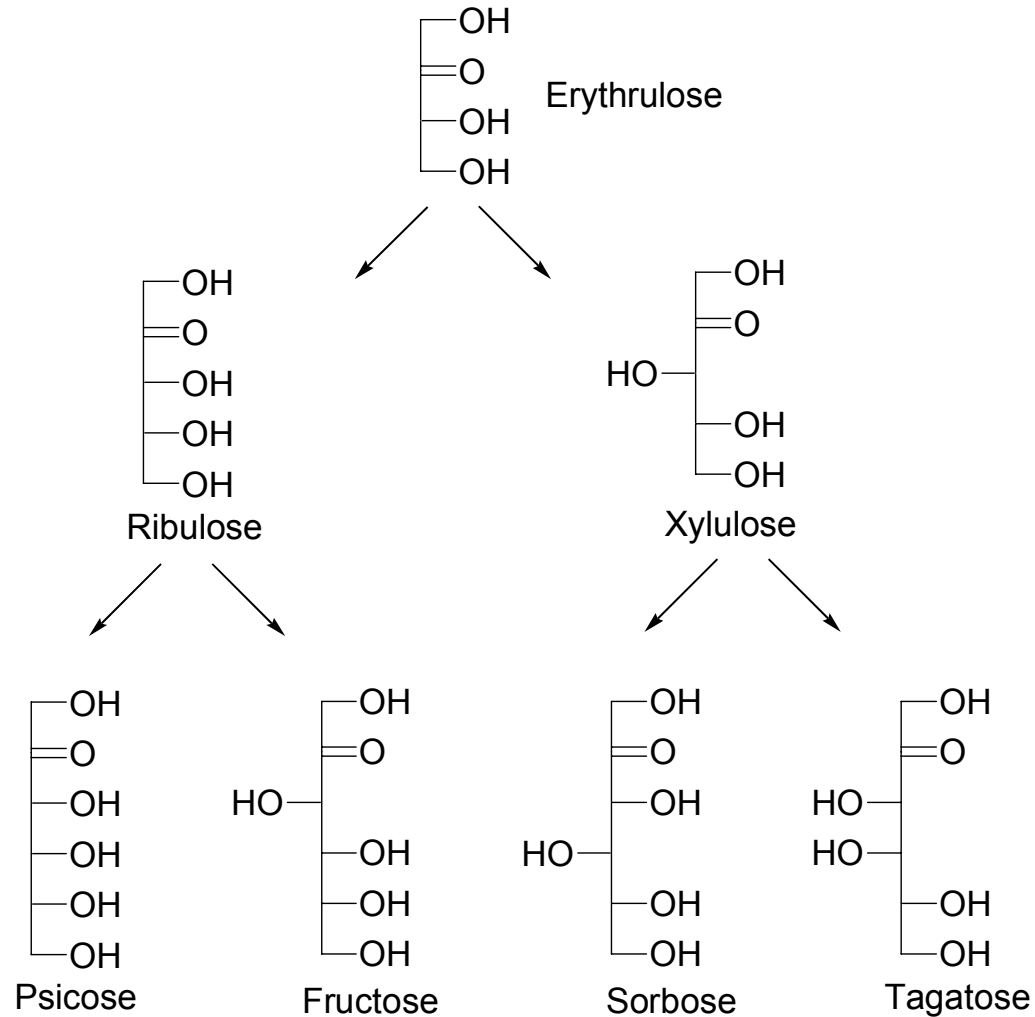
Fischer-Projektion in der D-Serie der Aldosen. E. Fischer: Bestimmung der relativen Konfiguration aller Hexosen.



Stereochemie - Kohlenhydrate

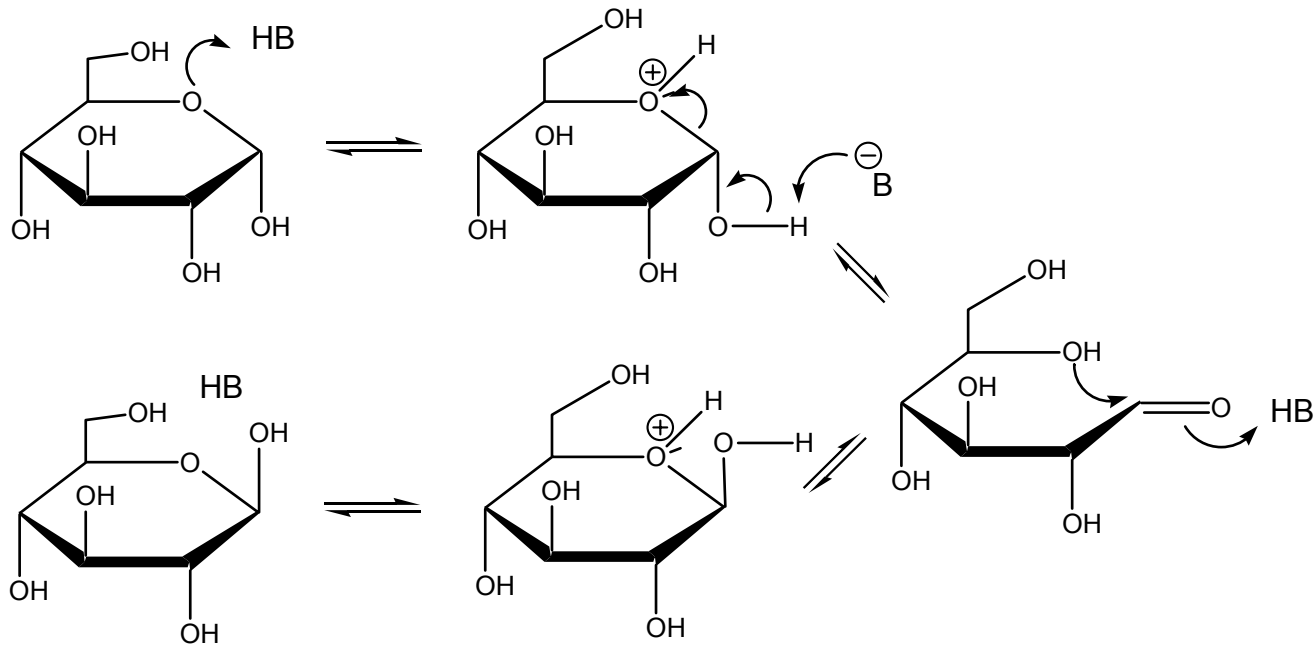
Monosaccharide – Ketosen

Fischer-Projektion in der D-Serie der Ketosen.



Stereochemie - Kohlenhydrate

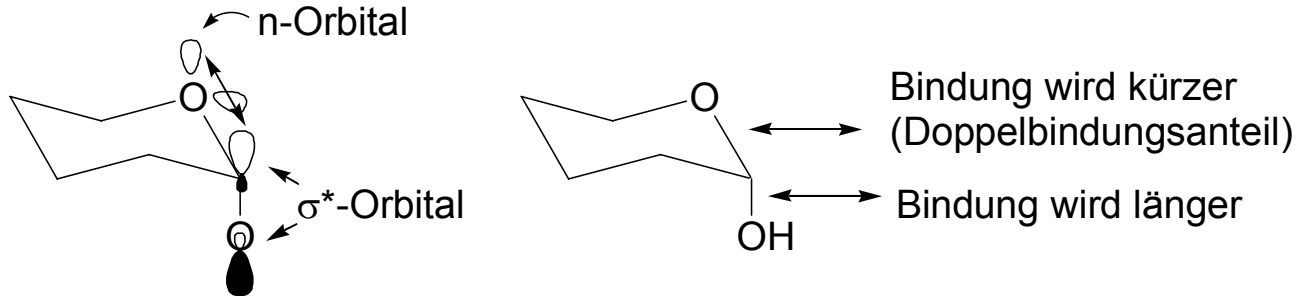
Mutarotation: Einstellung eines Gleichgewichtes der Anomeren über eine offenkettigen Zwischenstufe. Allgemeine Säuren-Basen-Katalyse.



Stereochemie - Kohlenhydrate

Der thermodynamische anomere Effekt

α -Glycosylbindungen sind auf Grund von $n\text{-}\sigma^*$ Wechselwirkungen stabilisiert.
Als stereochemische Konsequenz ergibt sich daraus ein höherer Anteil des α - Anomer.
Auf Grund der Delokalisierung der nicht-bindenden Elektronenpaare in das σ^* -Orbital wird eine C-O-Bdg. verkürzt und der Abstand der glycosidischen Bindung vergrößert.

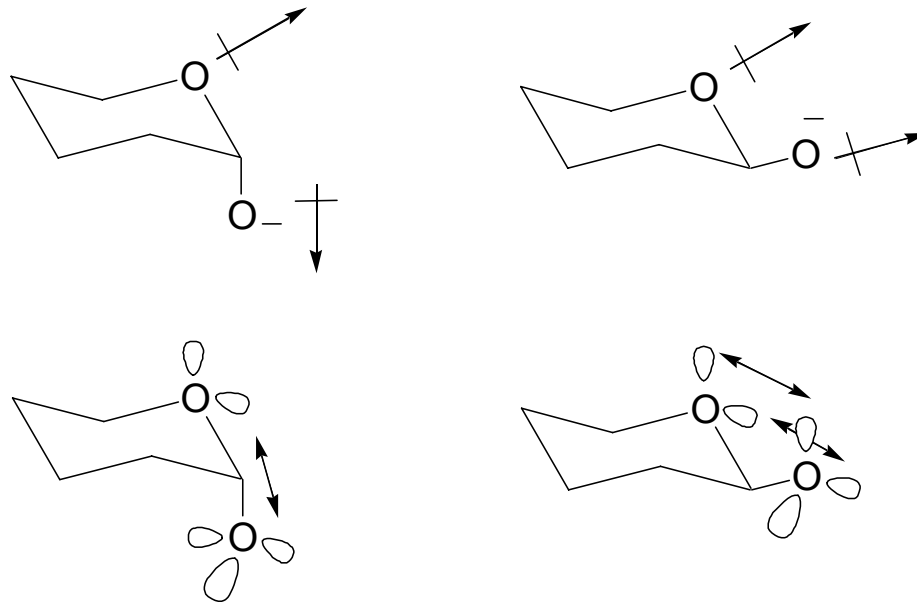


Stereochemie - Kohlenhydrate

Stereochemie der Trichloracetimidat-Bildung - Der **kinetische** anomere Effekt

β -Glycosyloxid-Anionen sind aufgrund des kinetischen anomeren Effektes stärker nucleophil als α -Glycosyloxid-Anionen.

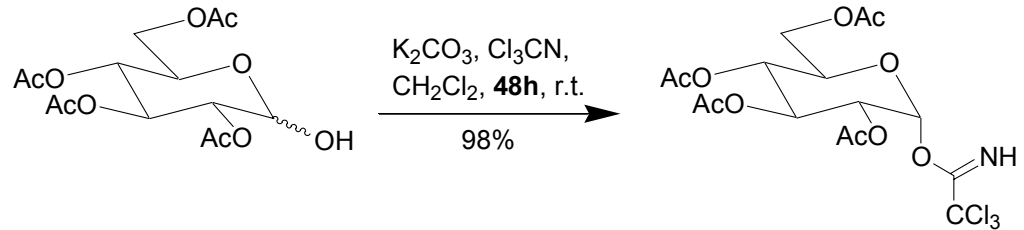
1. β -Glycoside sind sterisch leichter zugänglich (mehr „Platz“ in der äquatorialen Position).
2. Wechselwirkungen zwischen Dipolen und freien Ionenpaaren destabilisieren das β -Glycosyloxid-Anion.



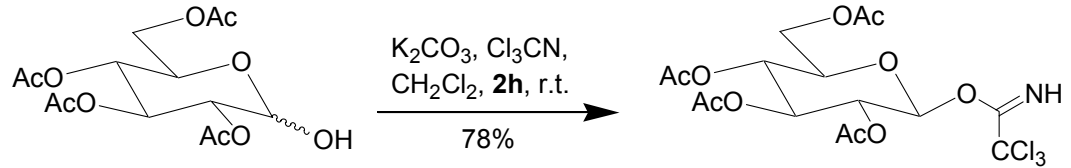
Stereochemie - Kohlenhydrate

1. Kinetische Bedingungen: β -Trichloracetimidat (kinetischer anomerer Effekt)
2. Thermodynamische Bedingungen: α -Trichloracetimidat (anomerer Effekt)

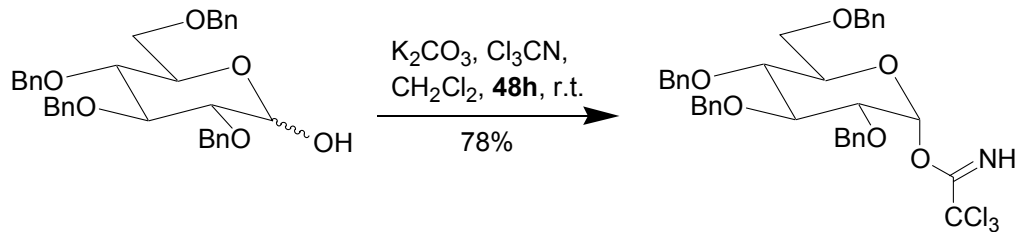
Thermodynamisch



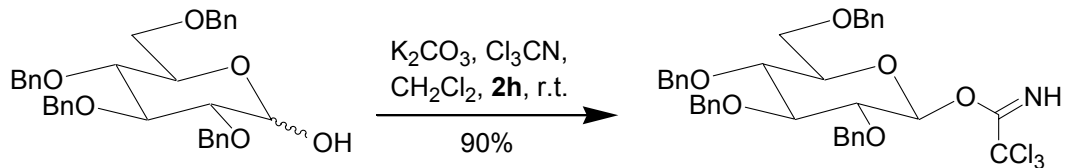
Kinetisch



Thermodynamisch

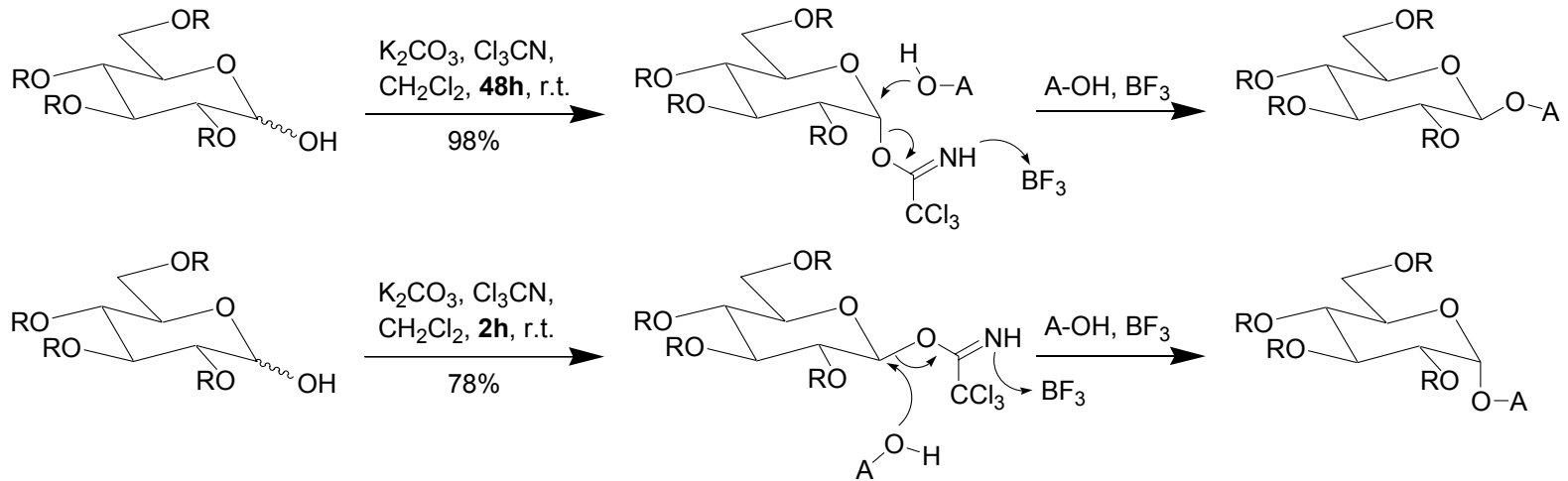


Kinetisch



Stereochemie - Kohlenhydrate

Die Trichloracetimidat-Methode

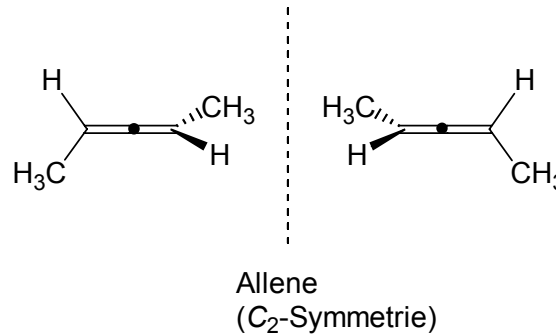
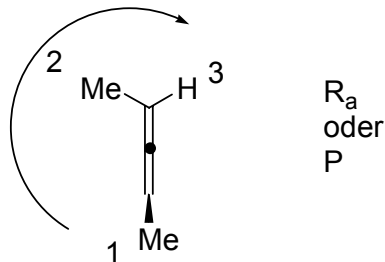
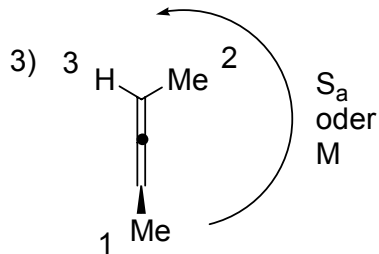
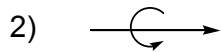
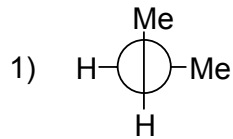


Kontrolle über das anomere Zentrum durch:

1. Nachbargruppen-Effekte (R = OAc, OBz, NHAc: 1,2-trans-Konfiguration).
2. Keine Nachbargruppen-Effekte (R = OBn)
 - a) Milde Lewis-Säure (BF_3) und tiefe Temperatur: Inversion an C1.
 - b) Starke Lewis-Säure (TMSOTf): Bildung der thermodynamischen Glycoside.
 - c) Lösungsmittel-Effekte: Et_2O begünstigt die α -Konfiguration; MeCN begünstigt die β -Konfiguration.

Moleküle ohne Chiralitätszentrum - axiale Chiralität

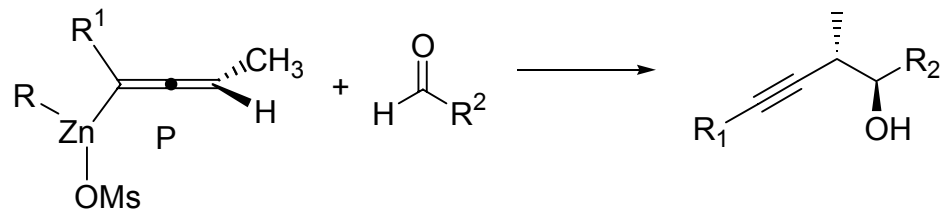
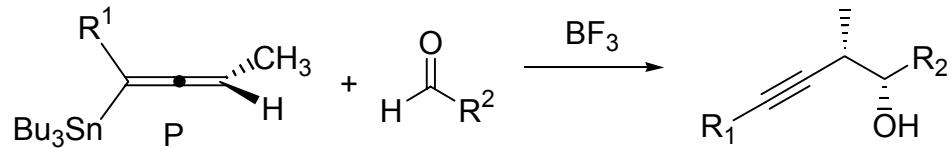
Axiale Chiralität



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

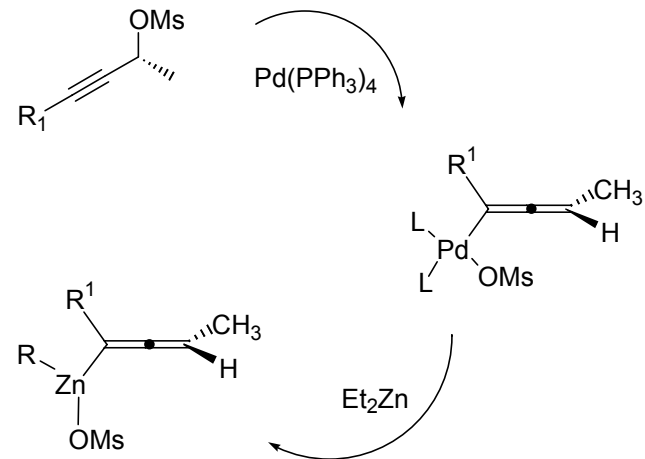


Ausgehend von chiralen Allenyl-Metall-Verbindungen können Lewis-Säure-katalysierte Additionen (Aldol-artig) an Aldehyde vorgenommen werden. Die Wahl des Metalls bestimmt den Übergangszustand (chelatisiert oder offenkettig) und damit die Diastereoselektivität der Reaktion (syn/anti).

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

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

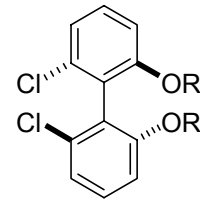
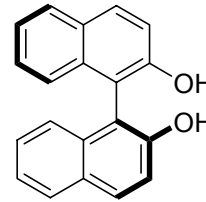
Synthese chiraler Allenyl-Metall-Verbindungen



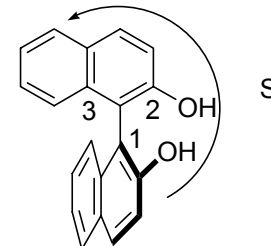
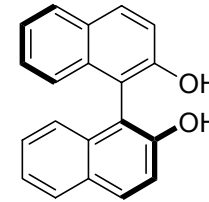
Moleküle ohne Chiralitätszentrum - axiale Chiralität

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 enantioselektive Katalyse.

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



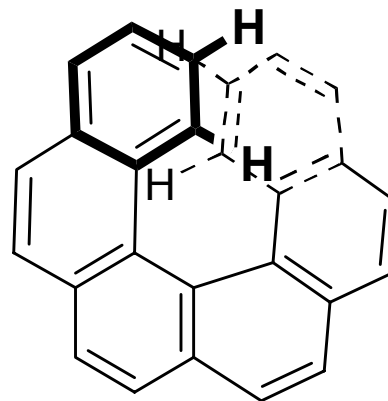
(S)-1',1'-Binaphthol (BINOL)



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

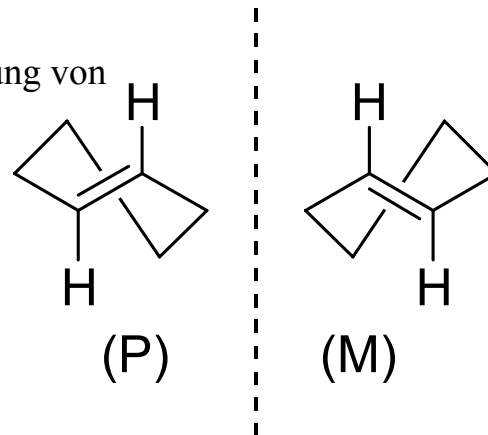
Helizität ist die Chiralität aufgrund einer Schrauben-artigen Form des Moleküls. Gezeigt ist (M)-Hexahelicen.
Zur Festlegung der Richtung können unsere Hände benutzt werden. Dabei zeigt der Daumen nach unten in die Richtung der Helix-Achse. Die übrigen Finger sollten dann die Drehung in der vom Daumen 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.

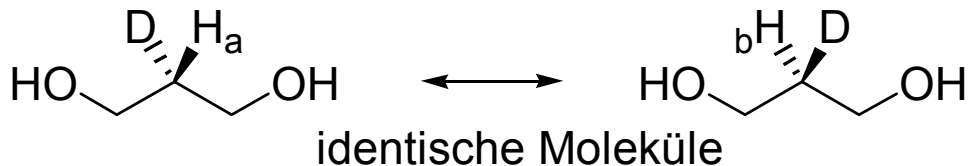
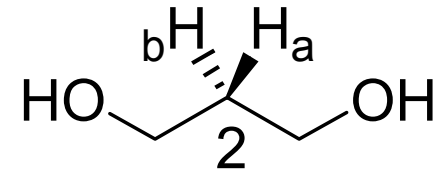
Moleküle ohne Chiralitätszentrum - planare Chiralität

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 Richtungsich die Reste wegdrehen. Im linken Fall im Uhrzeigersinn (P oder R_p), im rechten Fall entgegen des Uhrzeigersinns (M oder S_p).



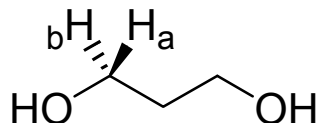
Homotope Gruppen

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

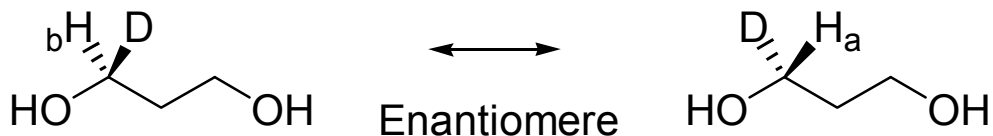


Die beiden H-Atome sind NICHT durch eine Rotation um eine C_n-Achse austauschbar.
D.h.: sie sind heterotopisch.

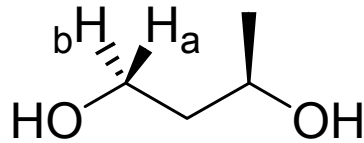
Falls die beiden H-Atome durch eine Spiegelebene, ein Inversionszentrum oder eine Drehspiegelung ineinander überführbar sind, werden sie enantiotopisch genannt.

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.

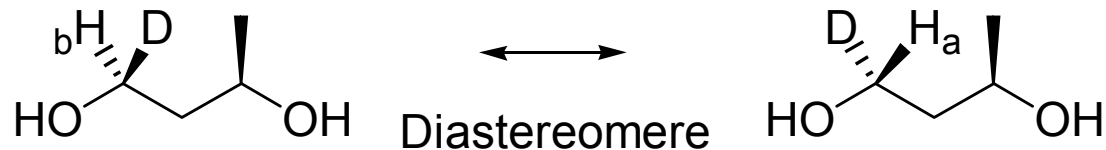


Diastereotope Gruppen

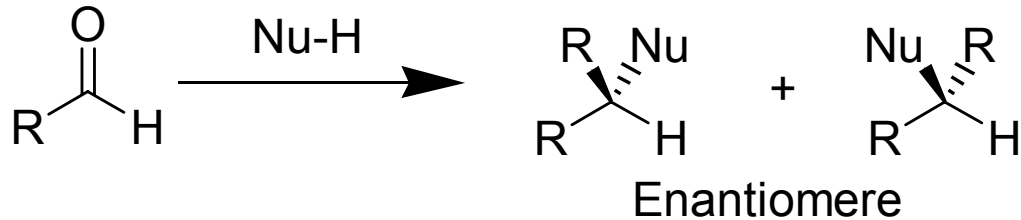


H_a und H_b sind heterotopisch und können NICHT durch eine Spiegelung, Inversion, Drehspiegelung oder Drehung ineinander überführt werden. Man nennt sie daher: **Diastereotop**

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

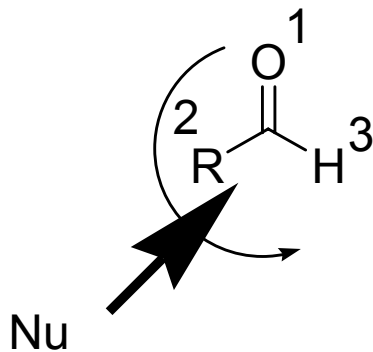


Prochirale Flächen

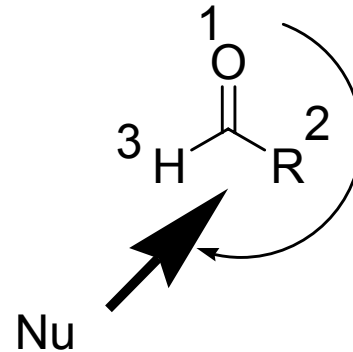


Ein trigonal planares Molekül hat zwei **prochirale** Flächen, wenn die Addition eines vierten Liganden ein chirales Molekül erzeugt.

Die beiden Flächen sind enantiotope Flächen.



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



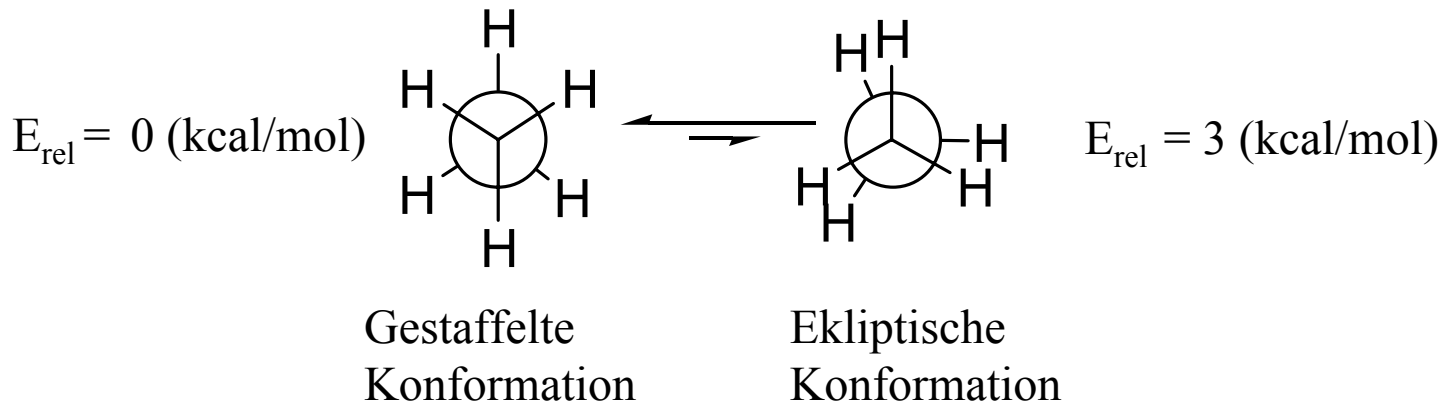
Im Uhrzeigersinn
= **re Fläche** (engl. **re face**)

Dynamische Stereochemie

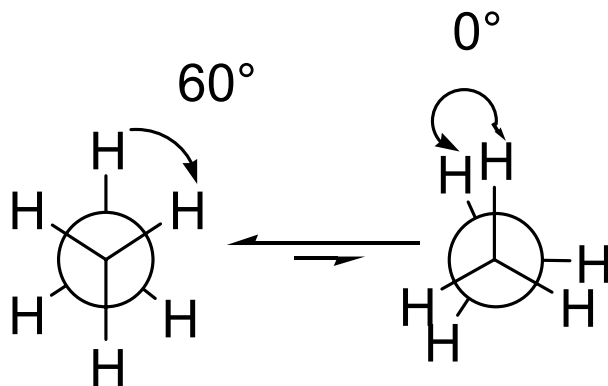
Moleküle sind NICHT statisch. Sie unterliegen Rotationen und Streckungen. Eine **Konformation** beschreibt die exakte Anordnung der Atome im Raum. Verschiedene Konformationen können durch Drehungen um Einfachbindungen ineinander überführt werden. Unter **Konformationsanalyse** versteht man die Abschätzung 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



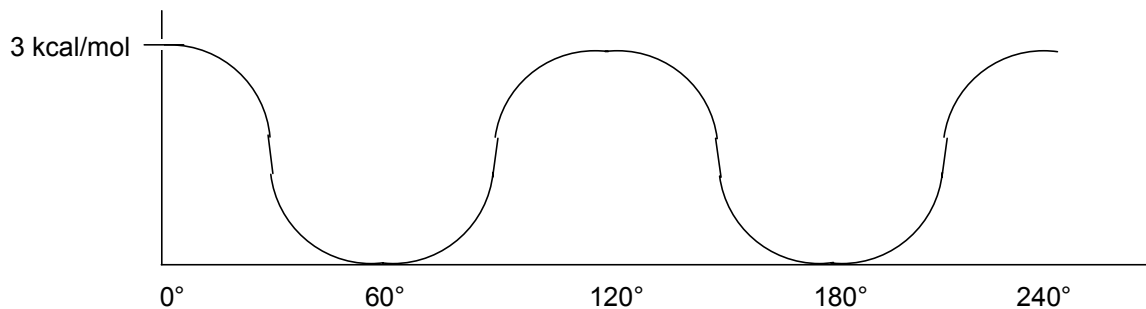
gestaffelt:

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

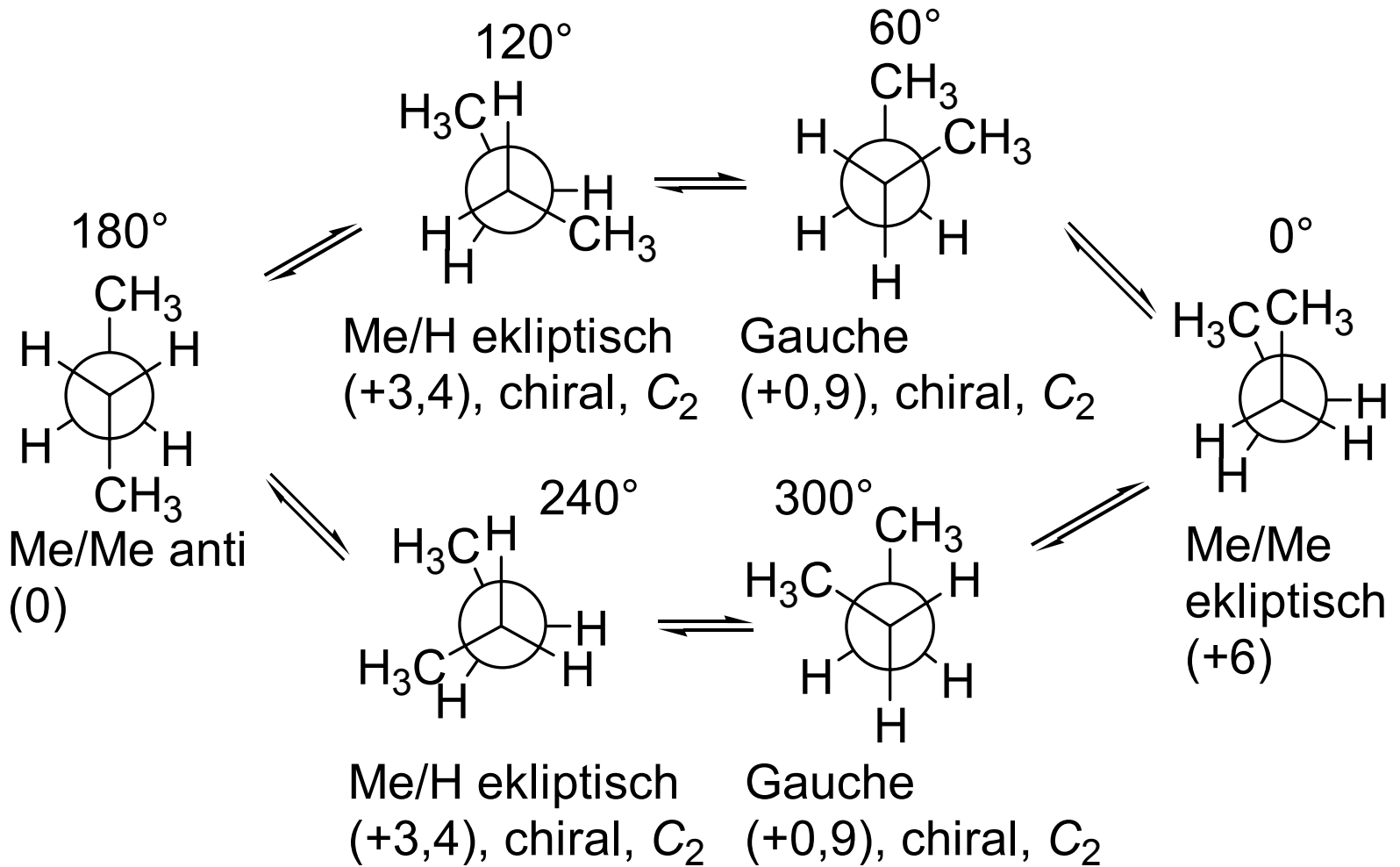
ekliptisch:

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

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

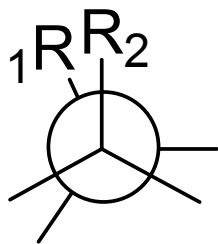


Butan Konformationen

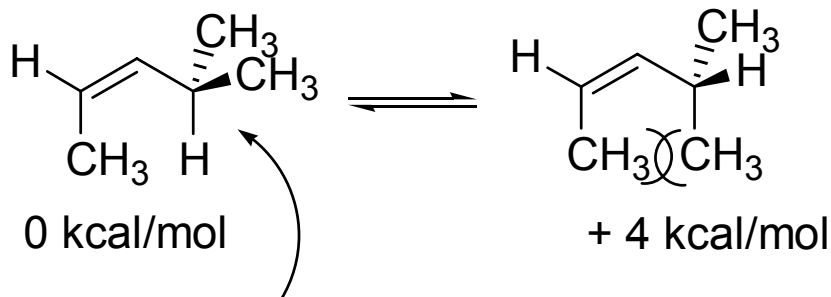
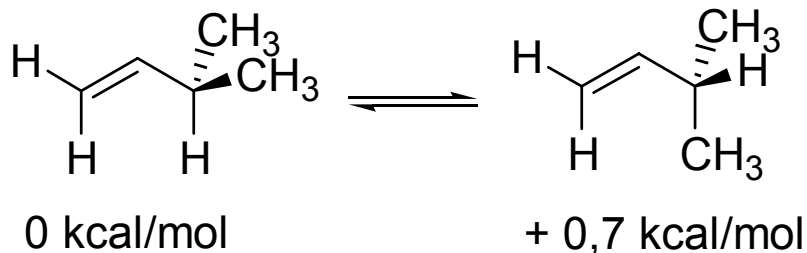


Die beiden gauche- und Me/H-eklptischen Konformationen sind Spiegelbilder voneinander.

Beiträge der sterischen Spannung



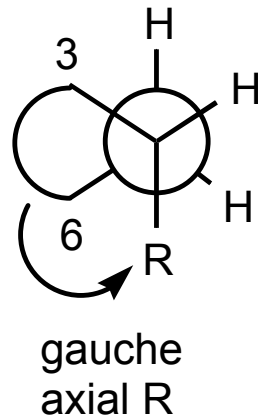
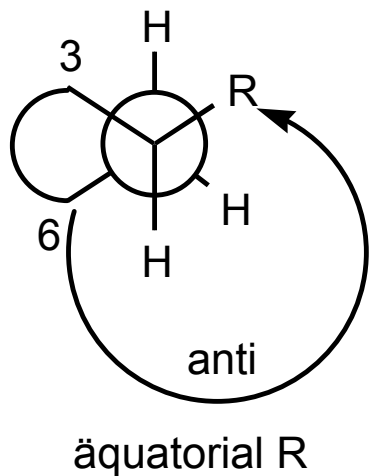
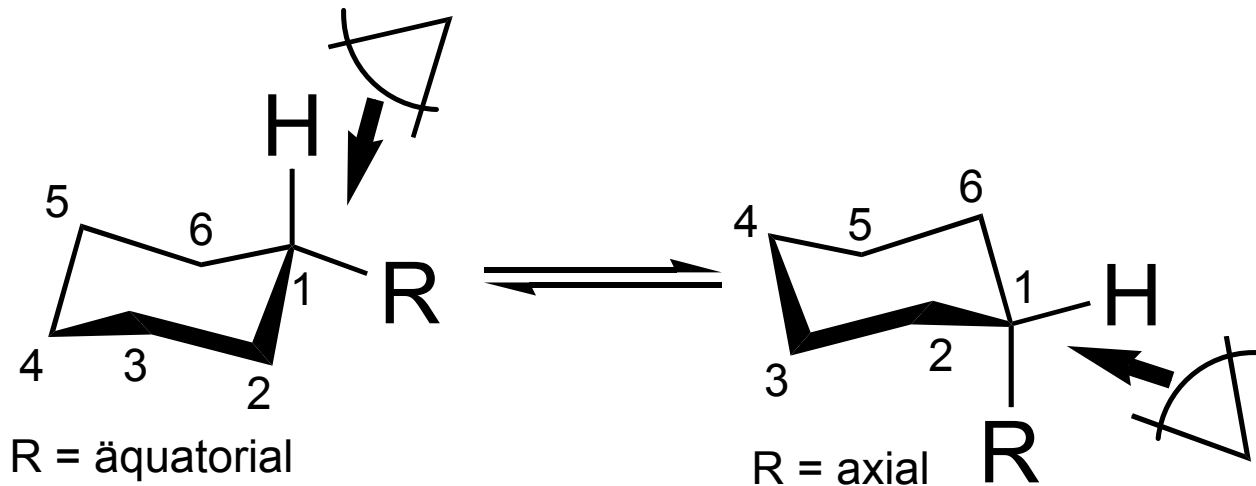
R1	R2	Beitrag zur Energie
H	H	1,0 kcal/mol
CH ₃	H	1,4 kcal/mol
CH ₃	CH ₃	3,0 kcal/mol



Konformation in Lösung

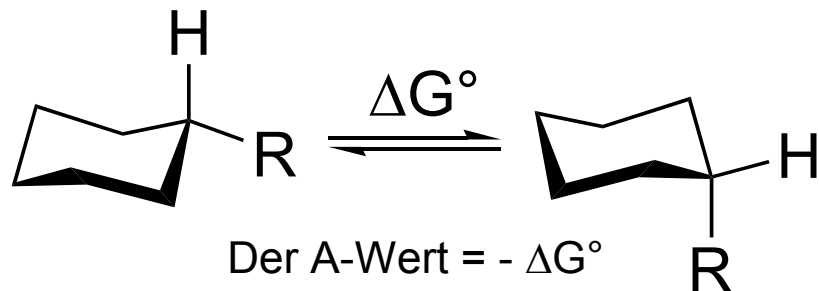
Hoffmann, R. W.; *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1147-1157; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 1124-1134; Hoffmann, R. W.; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2134-2150; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2054-2070.

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:

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

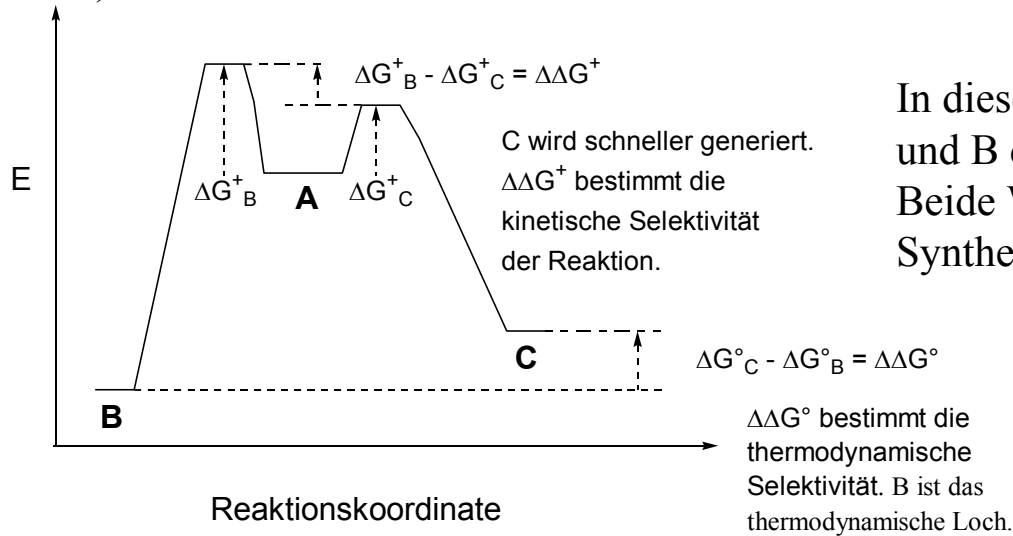
T = Temperatur in Kelvin (Raumtemp. = 25°C, 298 K)

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.

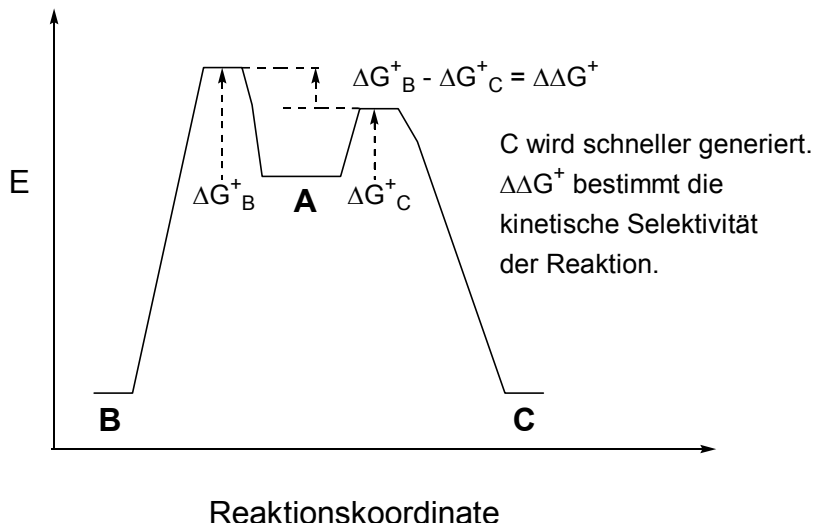
Thermodynamische oder kinetische Kontrolle

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.

Zusammenhang zwischen Temperatur und Selektivität

$\Delta\Delta G^\circ$ oder $\Delta\Delta G^\ddagger$	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 Temperaturniedrigung 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%

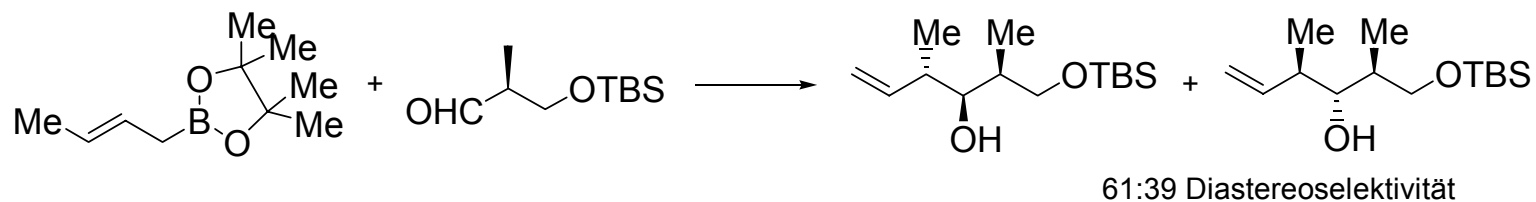
Für Enantiomere gelten die analogen Ausdrücke: Enantiomerenverhältnis, kurz er (engl.

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

Enantiomerenüberschuss oder %ee (engl. enantiomeric excess).

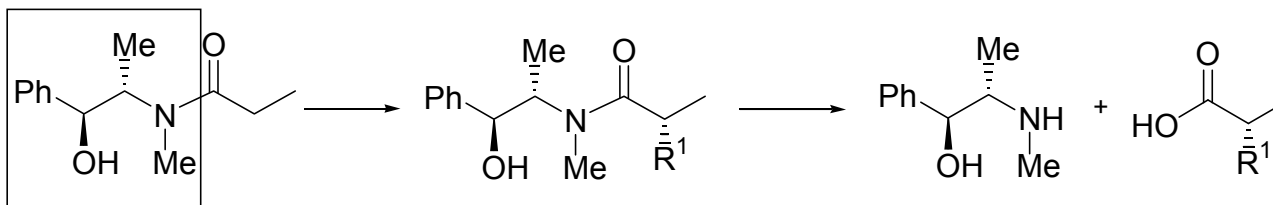
Stereochemische Kontrolle

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



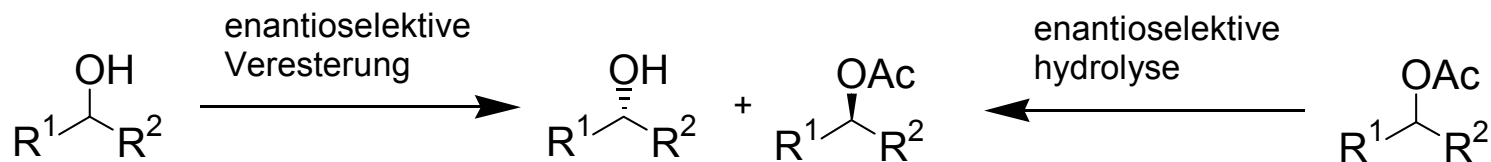
Roush et al. „Acyclic Diastereoselective Synthesis Using Tartrate Ester Modified Crotylboronates. Double Asymmetric Reactions with α -Methyl Chiral Aldehydes and Synthesis of the C(19)-C(29) Segment of Rifamycin S,“ *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6348-6359.

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



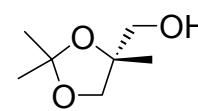
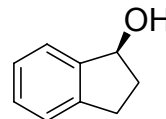
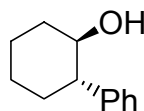
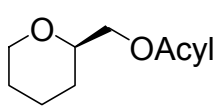
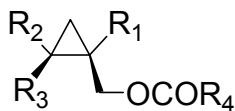
Meyers et al. „Pseudoephedrine as a Practical Chiral Auxiliary for the Synthesis of Highly Enantiomerically Enriched Carboxylic Acid, Alcohols, Aldehydes and Ketones.“
J. Am. Chem. Soc. **1997**, *119*, 6496-6511.

Enzymatische kinetische Racemattrennung



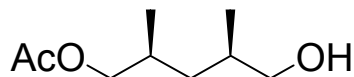
	R1	R2	Biokatalysator	ee%
a:	Alkyl	Me	ANL, CRL, MHL, PPL	70-95
b:	CH ₂ CH=CMe ₂	Me	PPL, PFL	90-100
c:	4-MeC ₆ H ₄	Me	PFL, SAMII	100
d:	PhCH=CH	Me	<i>Penicillin acylase</i>	85

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

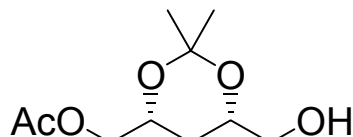


Enzymatische Racemattrennung: Desymmetrisierung

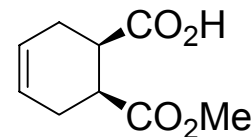
Enzymatische Veresterungen können symmetrische, achirale Verbindungen in eine einzige Enantiomeren-reine Verbindung überführen. Dabei beträgt die theoretische Ausbeute der Desymmetrisierung 100%. Meso-Verbindungen erzeugen dabei Produkte mit mehreren chiralen Zentren



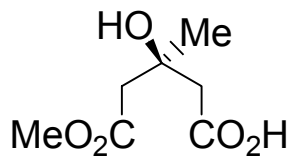
PLE or PPL
90-95% ee



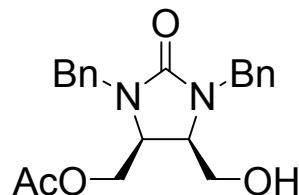
PFL (Hydrolyse)
95% ee, 79%



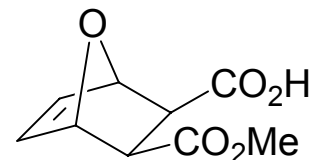
(Hydrolyse)
98% ee, 98%



(Hydrolyse)
99% ee, 82%



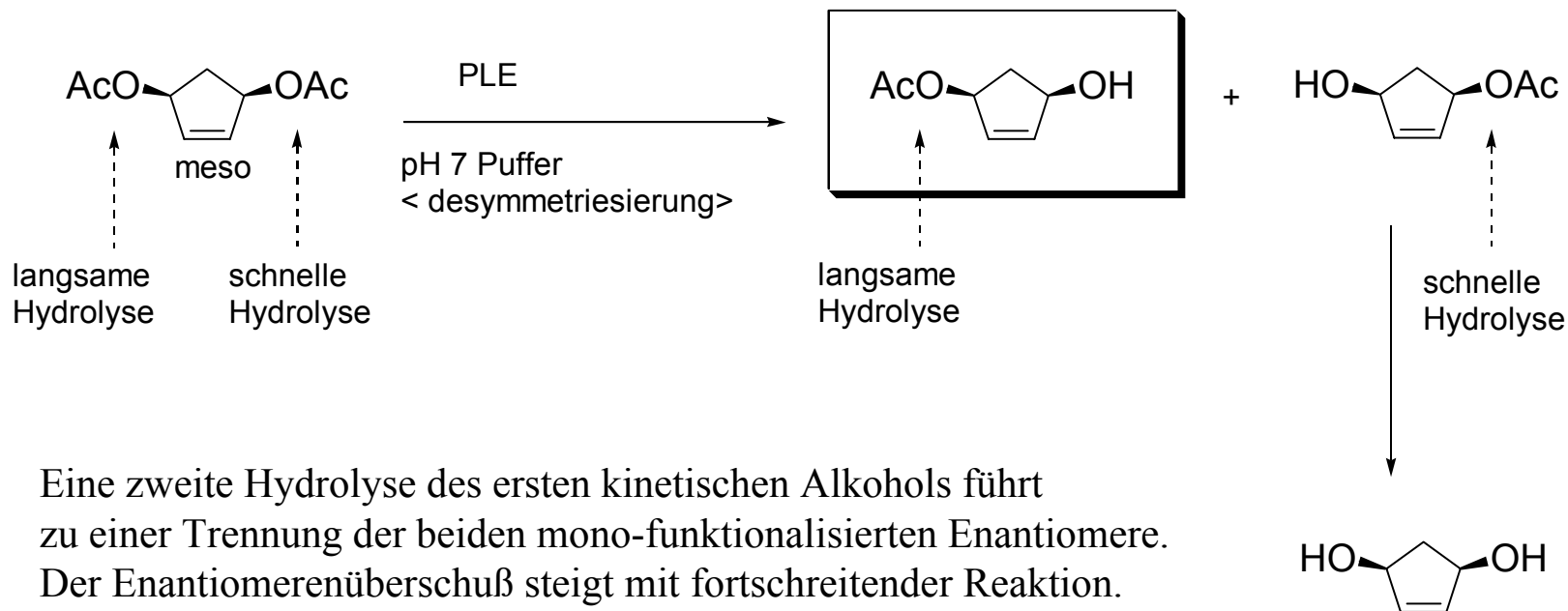
PLE (Hydrolyse)
92% ee, 76%



(Hydrolyse)
75% ee, 86%

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

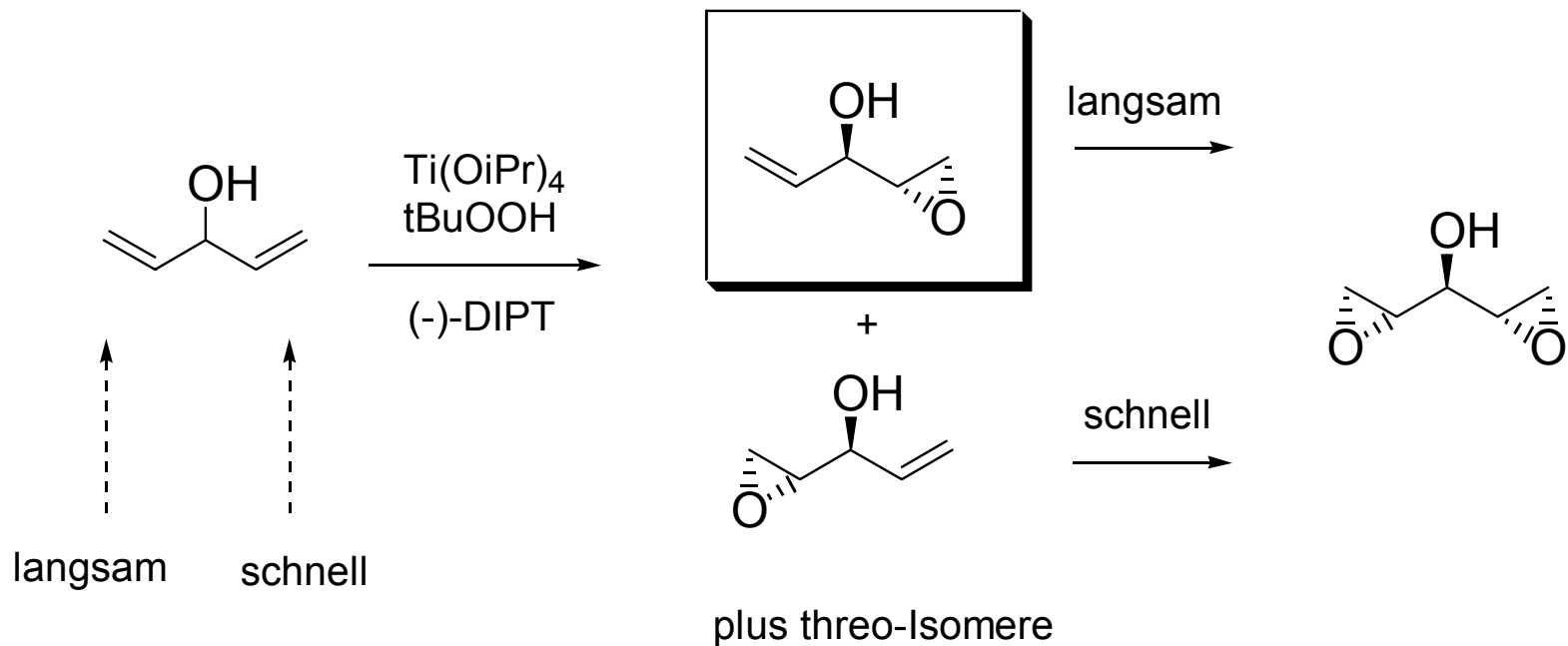
Desymmetrisierung und Trennung



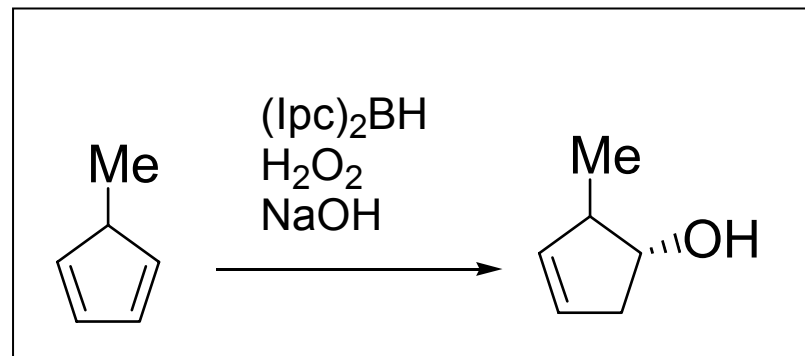
Eine zweite Hydrolyse des ersten kinetischen Alkohols führt zu einer Trennung der beiden mono-funktionalisierten Enantiomere. Der Enantiomerenüberschuß steigt mit fortschreitender Reaktion.

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 Racemattrennung: Chemische Methoden



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



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