

Stereoselektive Synthese

OC 09

Inhalt

1. Grundlagen der Stereoselektiven Synthese
 - 1.1. Selektivität
 - 1.1.1. Chemoselektivität
 - 1.1.2. Regioselektivität
 - 1.1.3. Stereoselektivität – Enantioselektivität
Prochiralität
Heterotopiekonzept
Enantioselektivität
 - 1.1.4. Stereoselektivität – Diastereoselektivität
 - 1.1.5. Stereospezifität
 - 1.1.6. Klassifikation stereoselektiver Reaktionen nach Izumi und Tai
Enantio-differenzierende Reaktionen
Diastereo-differenzierende Reaktionen
 - 1.2. Ursachen der Selektivität
 - 1.2.1. Kinetische und thermodynamische Kontrolle
 - 1.2.2. Kinetische und thermodynamische Kontrolle bei stereoselektiven Reaktionen
Diastereoselektive Reaktionen
Einfache Diastereoselektivität
Induzierte Diastereoselektivität
Doppelte Diastereodifferenzierung
Enantioselektive Reaktionen

- 1.2.3. Asymmetrische Induktion
 - 1,2-asymmetrische Induktion
 - 1,3-asymmetrische Induktion
 - 1,4-asymmetrische Induktion
 - Stereokontrolle bei cyclischen Verbindungen
- 1.3. Möglichkeiten der EPC-Synthese
 - 1.3.1. Chiral-Pool-Synthese
 - Terpenoide
 - Kohlenhydrate
 - Aminosäuren
 - Hydroxysäuren
 - 1.3.2. Chirale Auxilliare
 - Chirale Auxilliare aus Aminosäuren (Evans, Crimmins, Enders, Coltart)
 - Chirale Auxilliare aus Terpenoiden (Menthol, Phenylmenthol)
 - Chirale Auxilliare aus Hydroxysäuren (Milch-, Mandel-, Äpfel-, Weinsäure)
 - Chirale Auxilliare aus Kohlenhydraten
 - 1.3.3. Chirale Reagenzien
 - 1.3.4. Chirale Katalysatoren
 - Lewis-Säure-Katalysatoren
 - Brönstedt-Säure-Katalysatoren
 - Brönstedt-Base-Katalysatoren
 - Organo-Katalysatoren
 - Übergangsmetall-Katalysatoren (privilegierte Liganden)

- 1.4. Nicht-lineare Effekte
- 1.5. Kinetische Racematspaltung
 - 1.5.1. Einfache Kinetische Racematspaltung
 - 1.5.2. Parallele Kinetische Racematspaltung
 - 1.5.3. Dynamische Kinetische Racematspaltung
- 1.6. Desymmetrisierung
- 1.7. Selbstregeneration von Stereogenen Zentren
- 2. Enantioselektive Synthese von Alkoholen
 - 2.1. Addition von Organometallverbindungen an Aldehyde und Ketone
 - 2.1.1. Alkylmetallverbindungen
 - 2.1.2. Allylmetallverbindungen
 - 2.1.3. Alkynyl- und Alkenylmetallverbindungen
 - 2.2. Enantioselektive Oxidationen (Davis, Oppolzer usw.)
 - 2.3. Enantioselektive Hydroborierung-Oxidation von Doppelbindungen
 - 2.4. Enantioselektive Reduktion von Carbonylverbindungen
 - 2.5. Regioselektive Öffnung von enantiomerenreinen Epoxiden
- 3. Enantioselektive Synthese von Epoxiden
 - 3.1. Epoxidierung von Elektronenreichen Doppelbindungen (Shi, Jacobsen, Sharpless)
 - 3.2. Epoxidierung von Elektronenarmen Doppelbindungen (Julia-Colonna)
- 4. Enantioselektive Aldol-Reaktionen
 - 4.1. Aldol-Reaktionen mit chiralen Auxilliaren
 - 4.2. Aldol-Reaktionen mit chiralen Katalysatoren

5. Enantioselektive Michael-Additionen
6. Enantioselektive Synthese von Aminen

Literatur

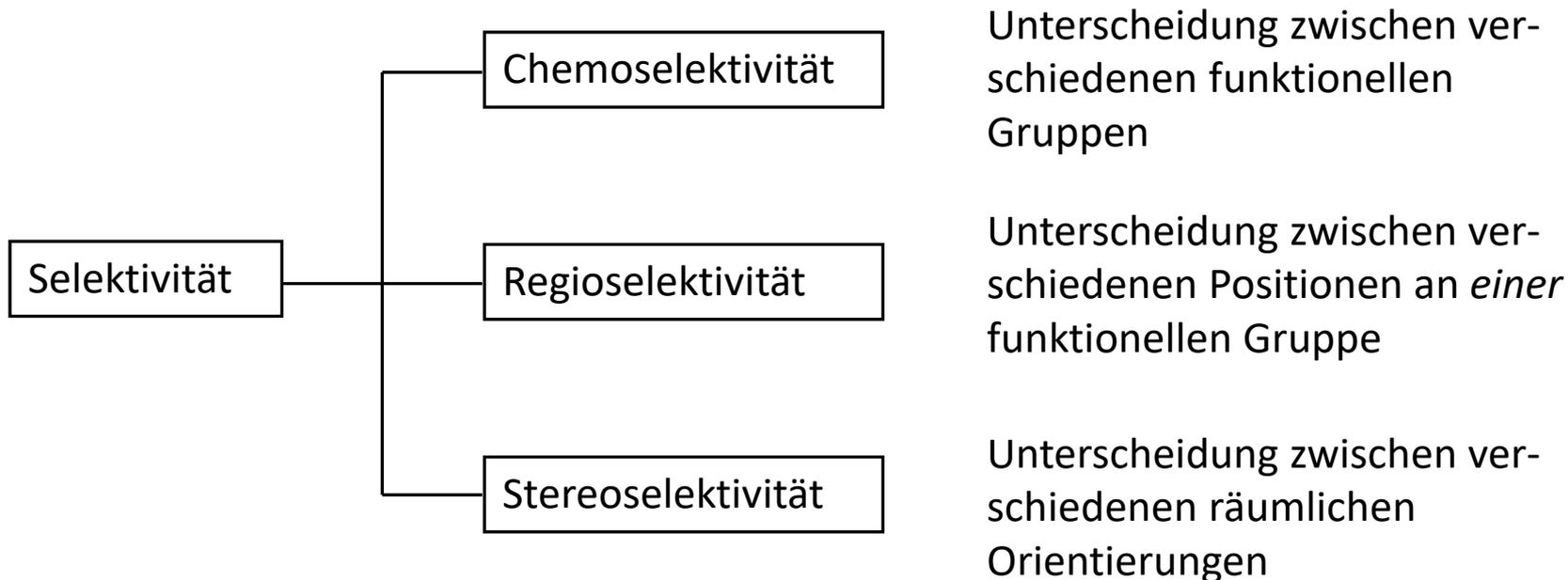
- 1) E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley-VCH, 1994; DIE Bibel der Stereochemie, gibt's auch auf deutsch als abgespeckte Version, Wiley-VCH 2002
- 2) M. Nogradi et al., *Stereochemistry and Stereoselectiv Synthesis*, Wiley-VCH, 2016
- 3) R. E. Gawley, J. Aube, *Principles of Asymmetric Synthesis*, Elsevier, 2012
- 4) Lin/Li/Chan, *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*, Wiley, 2001
- 5) M. Christmann, S. Bräse, *Asymmetric Synthesis – The Essentials*, Wiley-VCH 2008
- 6) H. D. Scharf, H. Buschmann, *Stereochemie in der Organischen Synthese*
Books on Demand, 2000
- 7) E. M. Carreira, L. Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley VCH, 1. Aufl. 2009
- 8) C. Wolf, *Dynamic Stereochemistry of Chiral Compounds*, RSC Publishing 2008
- 9) P. J. Walsh, M. C. Kozlowski, *Fundamentals of Asymmetric Catalysis*, University Science Books 2009
- 10) V. Andrushko, N. Andrushko, *Stereoselective Synthesis of Drugs and Natural Products*
Wiley-VCH 2013

1. Grundlagen der Stereoselektiven Synthese

- Zentraler Begriff: Selektivität. Selektivität bedeutet: *wie gut* wird bei einer Reaktion zwischen Molekülen, funktionellen Gruppen und unterschiedlich räumlich orientierten, aber sonst gleichen Substituenten differenziert.

1.1. Selektivität

- Selektivität kann prinzipiell unterteilt werden in *Substratselektivität* (= *Eduktselektivität*) und *Produktselektivität*. Zur Klassifizierung einer Reaktion ist der Begriff *Substratselektivität* jedoch nicht notwendig, da jede substratselektive Reaktion auch produktselektiv ist, aber nicht jede produktselektive Reaktion ist substratselektiv. Deshalb versteht man in der Organischen Chemie unter *Selektivität* allgemein *Produktselektivität*. Die Begriffe *Substratselektivität* und *Substratspezifität* werden meist in der Biochemie zur Klassifizierung von Enzymen verwendet.
- Produktselektivität wird weiter unterteilt in *Chemoselektivität*, *Regioselektivität* und *Stereoselektivität*.
- Stereoselektivität wird weiter unterteilt in *Enantioselektivität* und *Diastereoselektivität*.

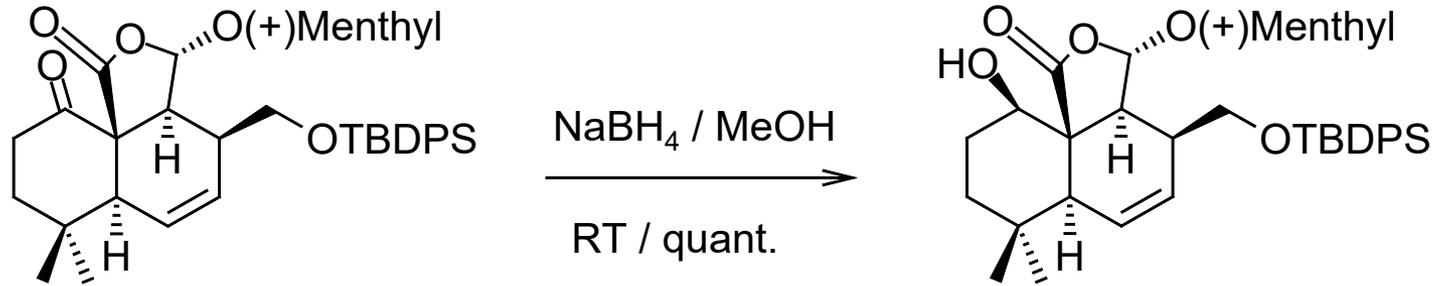


B. M. Trost, *JACS* **1973**, 95, 6840-6842; *Science* **1983**, 219, 245-250.

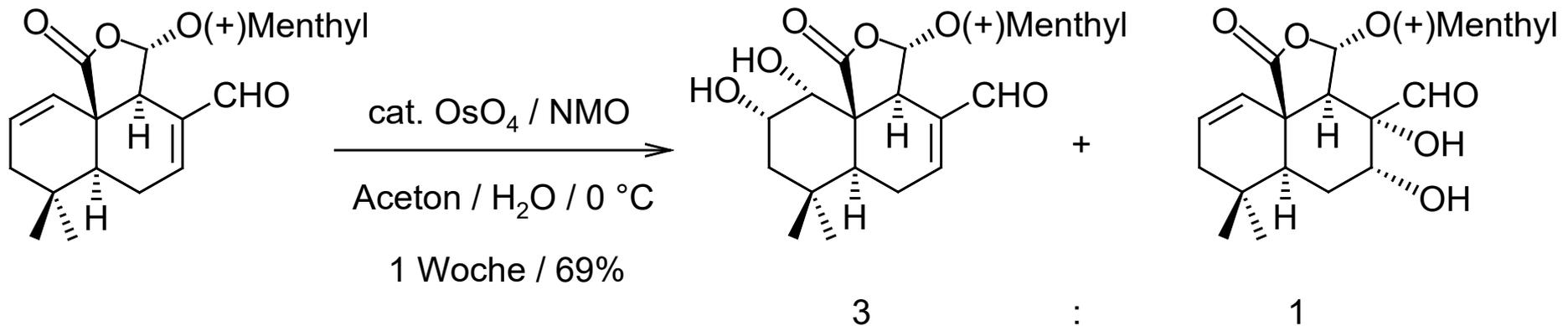
1.1.1. Chemoselektivität

- Enthält eine Substanz mehrere funktionelle Gruppen, die prinzipiell reagieren können, dann ist eine Reaktion *chemoselektiv*, wenn eine dieser Gruppen bevorzugt vor den anderen umgesetzt wird.
- Ein Reagenz, das bei einer solchen Reaktion eingesetzt wird, wird ebenfalls als *chemoselektiv* bezeichnet.

- Beispiel: chemoselektive Reduktion eines Ketons in Gegenwart eines Esters mit NaBH_4



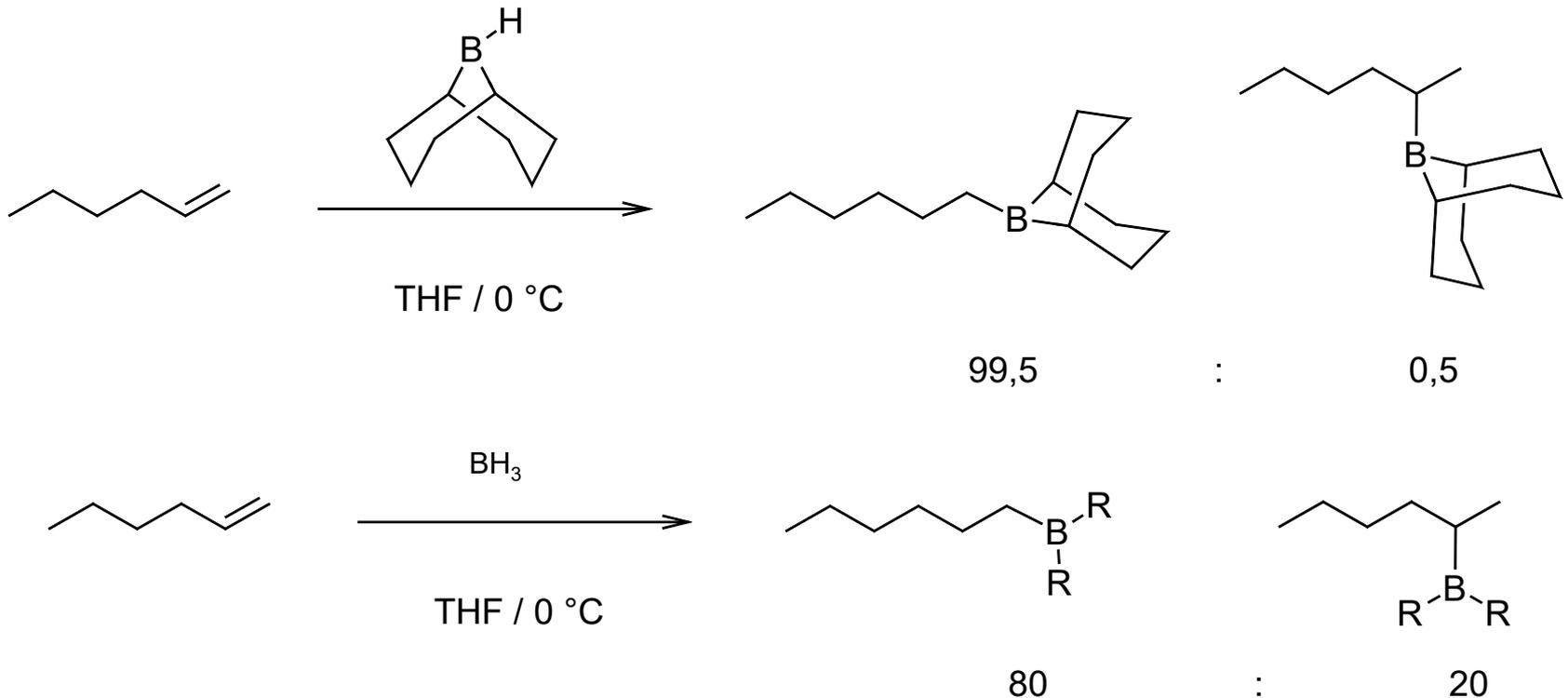
- Beispiel: chemoselektive cis-Hydroxylierung einer elektronenreichen Doppelbindung in Gegenwart einer elektronenarmen Doppelbindung



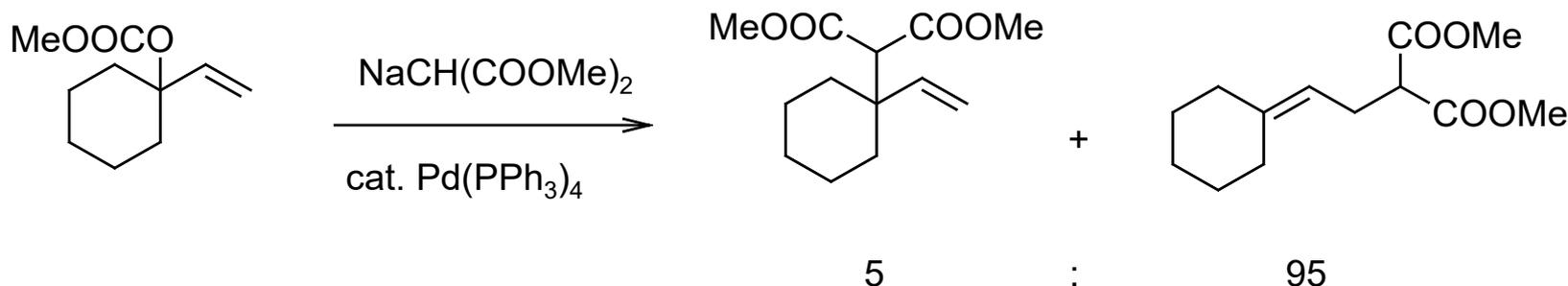
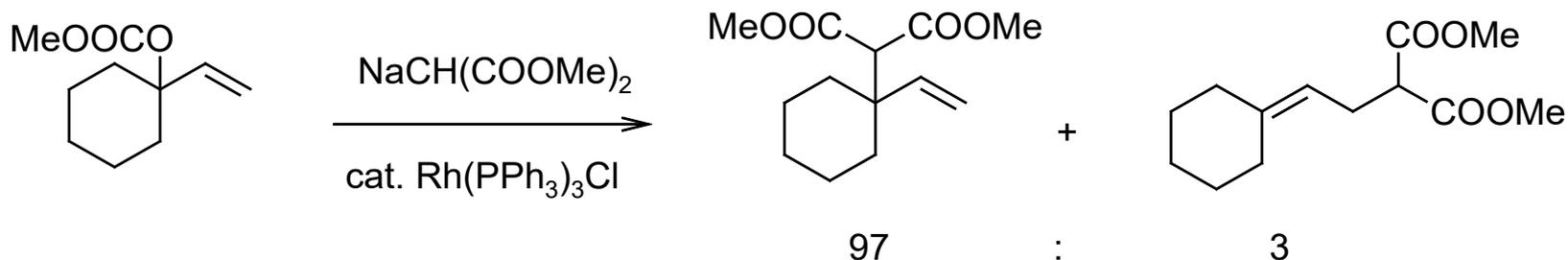
Weitere Beispiele: Luche-Reduktion, Hydroborierung von En-Inen, ...

1.1.2. Regioselektivität

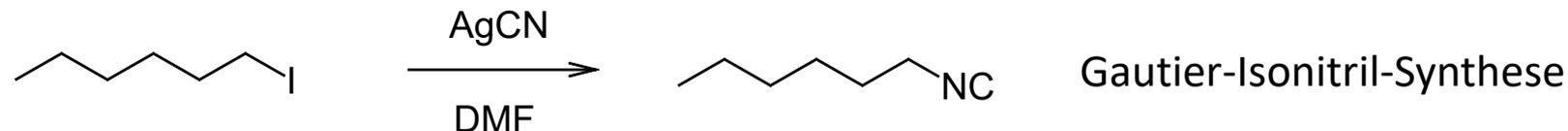
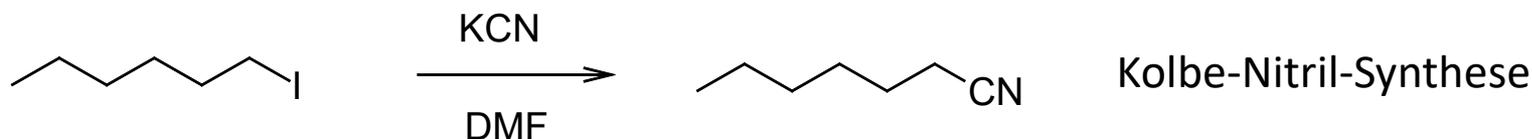
- Enthält eine Substanz eine funktionelle Gruppe, die mit einem Reaktionspartner oder mit einem Reagenz zwei verschiedene Konstitutionsisomere (speziell Regioisomere) ergeben kann, dann ist die Reaktion bzw. das Reagenz *regioselektiv*, wenn sich eines der Regioisomeren bevorzugt bildet.
- Beispiel: Hydroborierung von endständigen Doppelbindungen



- Beispiel 1) Übergangsmetallkatalysierte allylische Alkylierung



- Beispiel 2) Synthese von Nitrilen und Isonitrilen



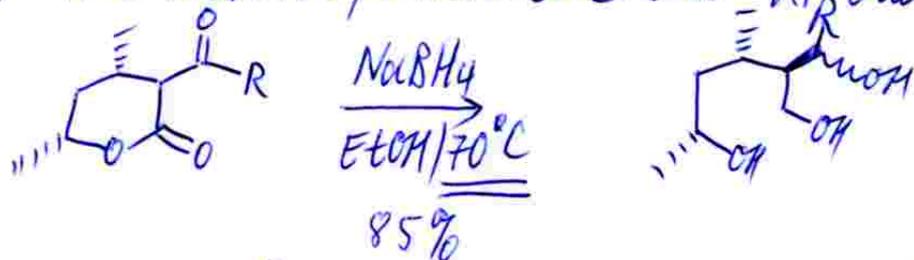
Wie erklären Sie den unterschiedlichen Reaktionsverlauf bei der Kolbe-Nitril-Synthese und der Gautier-Isonitril-Synthese?

Tafelaufschrieb Teil 2

Ursache der Chemoselektivität?

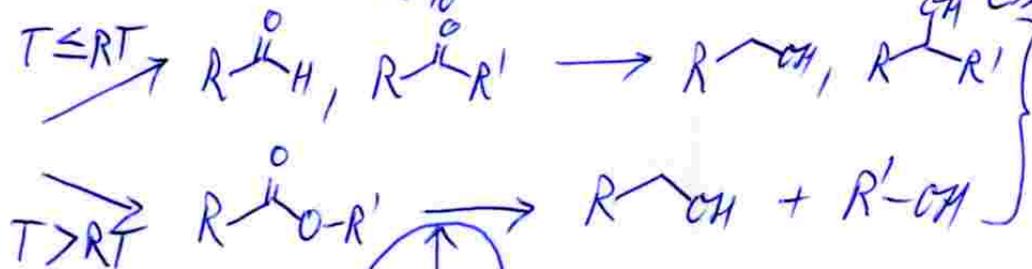
üblicherweise reduziert NaBH_4 Aldehyde und Ketone in Gegenwart von Estern/Lactonen bei RT oder darunter

ABER:

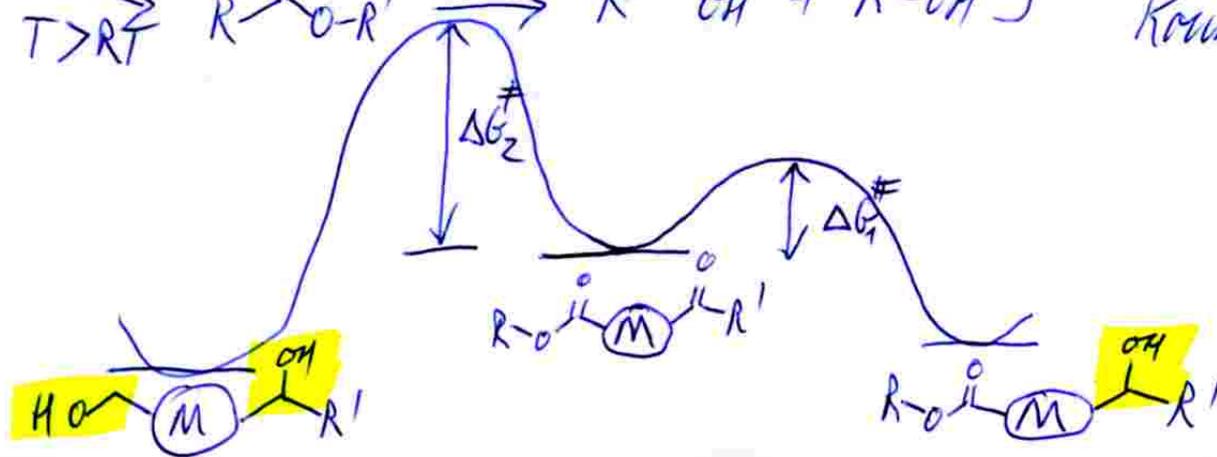


NaBH_4 reduziert bei erhöhter Temp. auch Ester und Lactone!

NaBH_4



kinetische u. thermodynam. Kontrolle.



Erklärung für ambidente Nucleophile / Elektrophile

- HSAB, bei Kolbe-Nitril-Synthese liegt S_N2 -Mech. vor, weiches C^\ominus von CN^\ominus greift weiches $-CH_2-I$ an.

bei Gabriel-Isomitril-Synthese liegt S_N1 -Mech. vor (Hg^\oplus entfernt erst das $I^\ominus \rightarrow$ prim. Carbeniumion), hartes Carbeniumion reagiert mit hartem N zum Isomitril.

Vergessen Sie HSAB !!!

Nach H. Mayr et al. (LMU München) hat HSAB eine „Treffer-sicherheit von 50%“. Vgl. H. Mayr et al., *Angew. Chem.* 2005, **117**, 145-148.

Und H. Mayr et al., *Angew. Chem.* 2011, **123**, 6598-6634.

Zusätzlich noch H. Mayr et al., *Angew. Chem.* 2006, **118**, 1876-1886.

kurz zusammengefasst:

Regioselektivität

thermodynamische
Kontrolle bei reversiblen
Reaktionen

kinetische Kontrolle
bei irreversiblen Reaktionen

Diffusions-
kontrolle
(extrem schnelle
Reaktionen ohne
Aktivierungsenergie)
d.h. $\Delta G^\ddagger = 0$

Aktivierungs-
kontrolle
(Reaktionen mit
 $\Delta G^\ddagger > 0$)
Erklärung mit
Marcus-Theorie, Hoer-
Regel, Principle of least nuclear motion

1.1.3. Stereoselektivität – Enantioselektivität

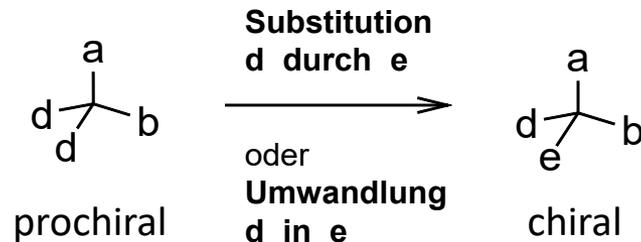
- Enthält eine Substanz eine funktionelle Gruppe, die mit einem Reaktionspartner oder mit einem Reagenz zwei verschiedene Stereoisomere bilden kann, dann ist die Reaktion bzw. das Reagenz *stereoselektiv*, wenn sich eines der Stereoisomeren *bevorzugt* bildet.
- Handelt es sich bei dem bevorzugt gebildeten Stereoisomer um *eines von zwei Enantiomeren*, dann ist die Reaktion *enantioselektiv*.
Handelt es sich bei dem bevorzugt gebildeten Stereoisomer um *eines von mehreren Diastereomeren*, dann ist die Reaktion *diastereoselektiv*.

Prochiralität

- Notwendige und hinreichende Voraussetzung für das Auftreten von Enantioselektivität: Es muss eine *prochirale Substanz* vorliegen. Prochirale Substanzen sind Substanzen, die in *einem einzigen* Schritt in chirale Substanzen umgewandelt werden können.
- Chirale Substanzen besitzen *stereogene Elemente* (vgl. OC15). Analog dazu besitzen prochirale Substanzen *prostereogene Elemente*.

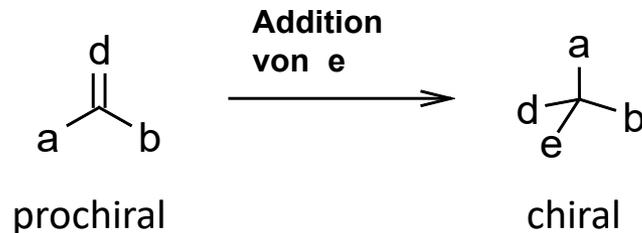
- **a) prochirale sp^3 -hybridisierte C-Atome**

Prochirale sp^3 -hybridisierte C-Atome besitzen *nur drei verschiedene Substituenten* (also sind zwei identisch!). Man spricht von einem *Prochiralitätszentrum* (neuer: *prostereogenes Zentrum*).



- **b) prochirales sp^2 -hybridisierte C-Atome**

Prochirale sp^2 -hybridisierte C-Atome besitzen *genau drei verschiedene Substituenten*.



- Prochirale sp^2 -hybridisierte C-Atome treten bei Aldehyden, Ketonen, Carbonsäurederivaten und Alkenen auf.

Heterotopiekonzept

- Mit Hilfe des *Heterotopiekonzepts* beschreibt man das *Verhalten von Substituenten innerhalb eines prochiralen Moleküls zueinander*.
- *Zwei chirale Moleküle* verhalten sich zueinander wie Enantiomere oder Diastereomere. Analog können sich auch Substituenten oder Seiten *innerhalb eines prochiralen Moleküls* verhalten.
- **a) enantiotope und diastereotope Gruppen**
Enantiotope und diastereotope Gruppen treten in prochiralen Molekülen mit sp^3 -hybridisiertem Prochiralitätszentrum auf.
- Um zu bestimmen, ob zwei gleiche Substituenten an einem Prochiralitätszentrum enantiotop oder diastereotop sind, kann man das *Testverfahren* oder das *Symmetrieverfahren* anwenden.

Symmetrieverfahren: kann man die beiden gleichen Substituenten sowohl durch Symmetrieoperationen 1. Art als auch durch Symmetrieoperationen 2. Art ineinander überführen, dann sind die beiden Substituenten *homotop*.

Kann man die beiden Substituenten *nur* durch Symmetrieoperationen 2. Art ineinander überführen, dann sind die beiden Substituenten *enantiotop*.

Gibt es *keine* Symmetrieoperation, mit der die beiden Substituenten ineinander überführt werden können, dann sind die beiden Substituenten *diastereotop*.

Testverfahren: man ersetzt erst den einen der beiden gleichen Substituenten durch eine Testgruppe T, dann den anderen der beiden gleichen Substituenten durch dieselbe Testgruppe T und vergleicht beide neu erhaltenen Moleküle miteinander. Sind die beiden Moleküle identisch, dann sind die ersetzten Substituenten *homotop*.

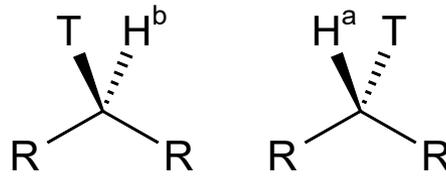
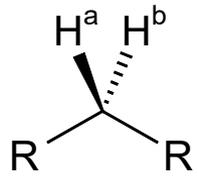
Verhalten sich die beiden neuen Moleküle wie Enantiomere, dann sind die Substituenten *enantiotop*

Verhalten sich die beiden neuen Moleküle wie Diastereomere, dann sind die Substituenten *diastereotop*.

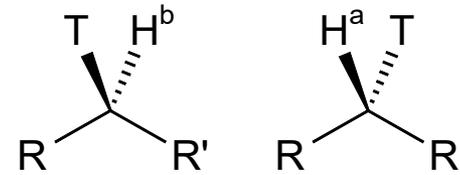
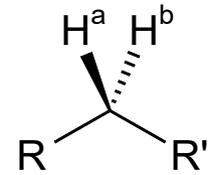
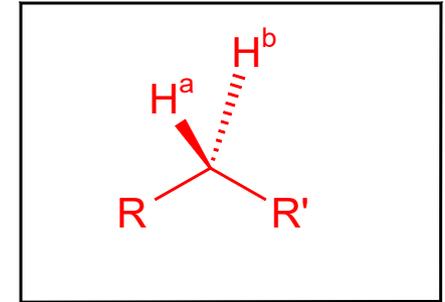
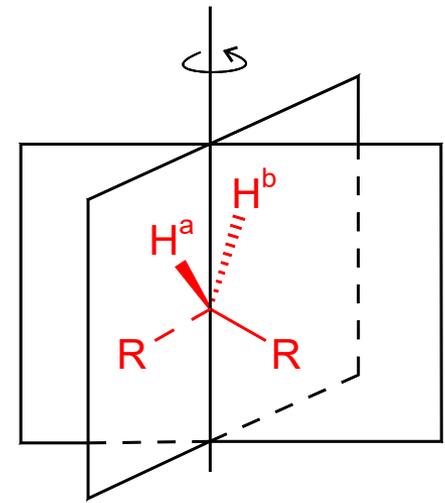
Wichtig: die Testgruppe T hat *immer* eine höhere Priorität als das andere der beiden gleichen Substituenten.

Man kann auch die Konfiguration der stereogenen C-Atome bestimmen, nachdem man einen der beiden gleichen Substituenten durch T ersetzt hat. Erhält man R-Konfiguration, dann handelt es sich bei dem ersetzten Substituenten um den *pro-R-Substituenten*. Der andere Substituent ist dann der *pro-S-Substituent* (nur sinnvoll für enantiotop oder distereotope Substituenten).

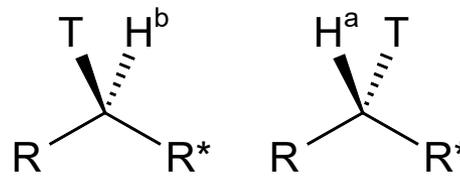
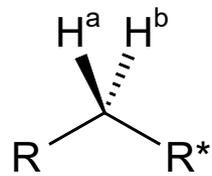
- Beispiel: Methylengruppe mit zwei Substituenten



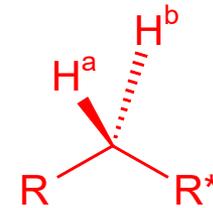
Identische Moleküle ⇒
 H^a und H^b *homotop*



Enantiomere ⇒
 H^a und H^b *enantiotop*



Diastereomere ⇒
 H^a und H^b *diastereotop*



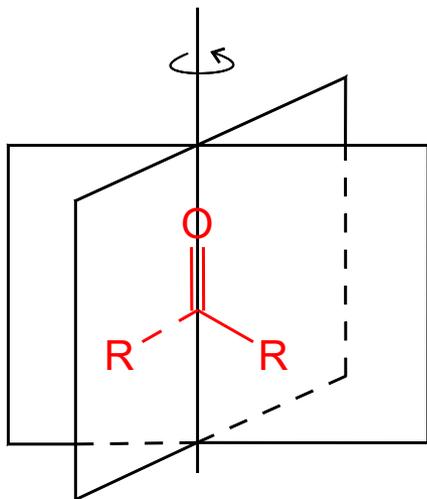
Kein Symmetrieelement

R, R' sind achiral, R* ist chiral.

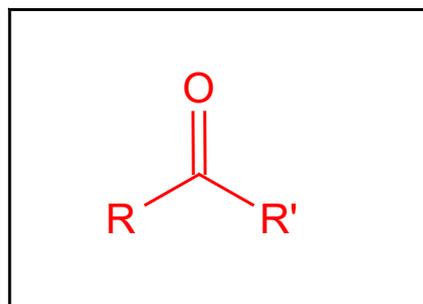
b) enantiotope und diastereotope Seiten

- Enantiotope und diastereotope Seiten treten in prochiralen Molekülen mit sp^2 -hybridisiertem Prochiralitätszentrum auf.
- Um zu bestimmen, ob die beiden Seiten des sp^2 -hybridisierten Prochiralitätszentrums enantiotop oder diastereotop sind, kann man nur das *Symmetrieverfahren* anwenden.
- **Symmetrieverfahren:** kann man die beiden Seiten eines ebenen Moleküls sowohl durch Symmetrieoperationen 1. Art als auch durch Symmetrieoperationen 2. Art ineinander überführen, dann sind die beiden Seiten *homotop*.
Kann man die beiden Seiten *nur* durch Symmetrieoperationen 2. Art ineinander überführen, dann sind die beiden Seiten *enantiotop*.
Gibt es *keine* Symmetrieoperation, mit der die beiden Seiten ineinander überführt werden können, dann sind die beiden Seiten *diastereotop*.
- Ordnet man den drei Substituenten eine Rangfolge zu, dann kann man auch die beiden Seiten des prochiralen Moleküls klassifizieren. Als Symbole verwendet man *si* und *re*.

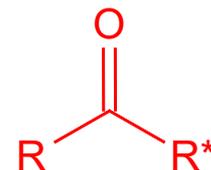
- Beispiel: Keton R–CO–R



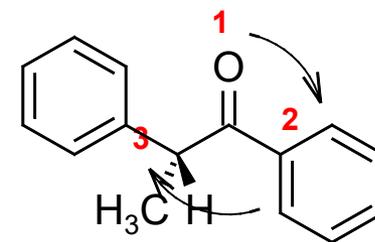
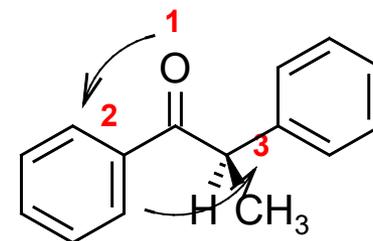
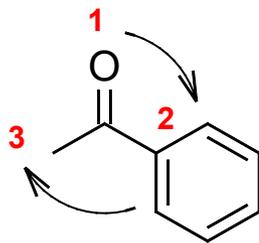
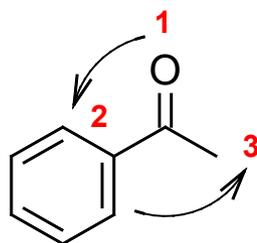
homotope Seiten



enantiotope Seiten



diastereotope Seiten

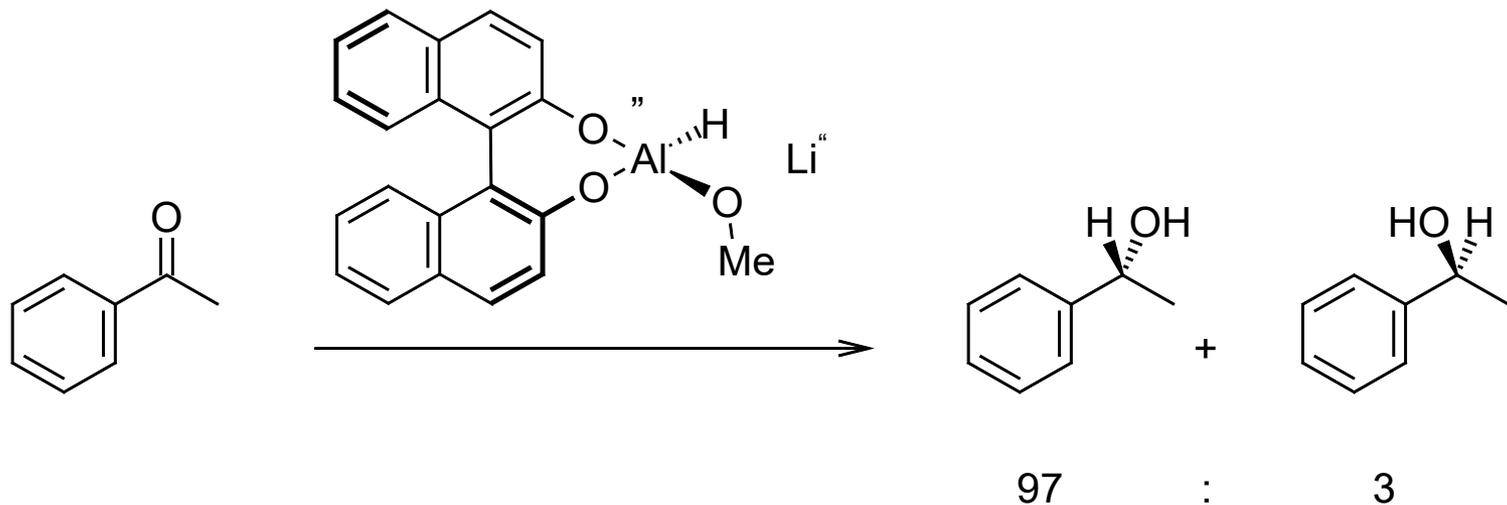


c) Eigenschaften von homotopen, enantiotopen und diastereotopen Gruppen und Seiten

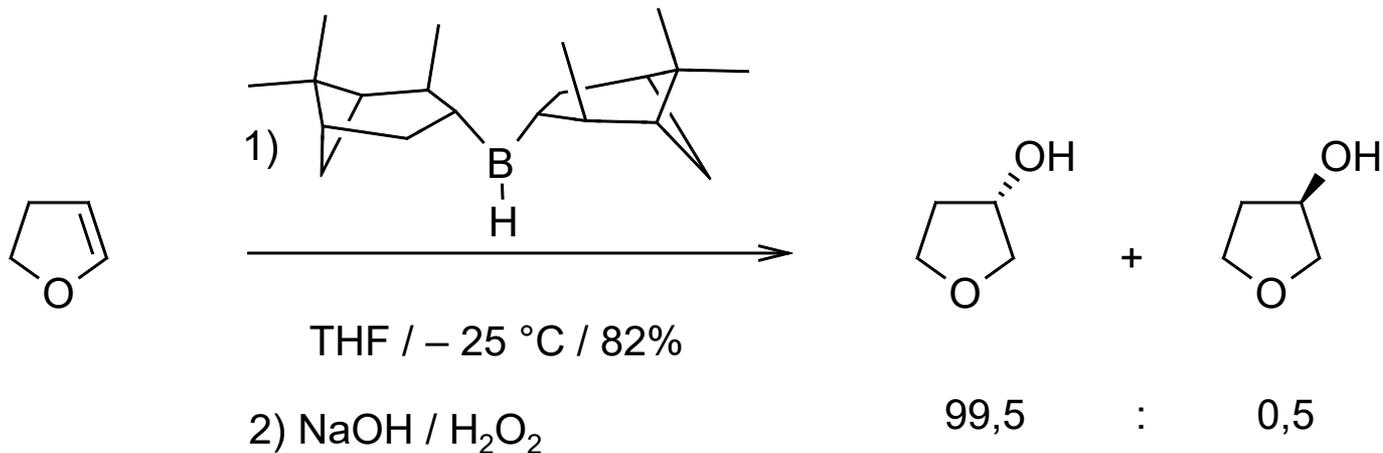
- **Homotope Gruppen** kann man chemisch und auch NMR-spektroskopisch *nicht unterscheiden*.
- **Enantiotope Gruppen** kann man chemisch und auch NMR-spektroskopisch *in achiraler Umgebung nicht unterscheiden*. Aber man kann solche Gruppen chemisch und NMR-spektroskopisch *in chiraler Umgebung unterscheiden*.
- **Diastereotope Gruppen** kann man chemisch und NMR-spektroskopisch prinzipiell *immer unterscheiden*.
- **Homotope Seiten** eines Moleküls kann man *nicht unterscheiden*.
- **Enantiotope Seiten** eines Moleküls kann man chemisch *in achiraler Umgebung nicht unterscheiden*. In *chiraler Umgebung kann man enantiotope Seiten unterscheiden*.
- **Diastereotope Seiten** eines Moleküls kann man *immer unterscheiden*.
- Wie gut die Unterscheidung von Gruppen oder Seiten bei einer Reaktion gelingt, hängt von der *Selektivität* der Reaktion ab.

Enantioselektivität

- Bei enantioselektiven Reaktionen wird eine prochirale Substanz in unterschiedlichen Mengen in die beiden Enantiomere überführt. Die prochirale Substanz kann enantiotopische Gruppen oder enantiotopische Seiten enthalten.
- Ein „Maß“ für die Enantioselektivität einer Reaktion sind die ee-Werte ($\% \text{Enantiomer 1} - \% \text{Enantiomer 2}$) oder er-Werte ($\% \text{Enantiomer 1} : \% \text{Enantiomer 2}$) der Produkte. Nach IUPAC sollte die Enantioselektivität nur noch durch den er-Wert beschrieben werden.
- Beispiel: Enantioselektive Reduktion von Ketonen mit enantiomerenreinen Reduktionsmitteln



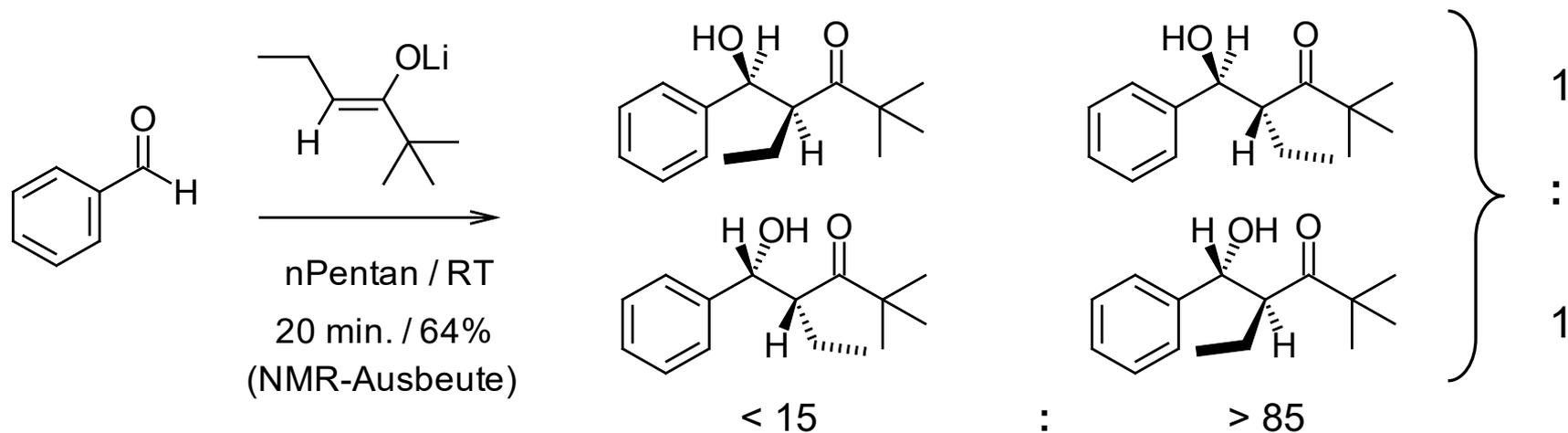
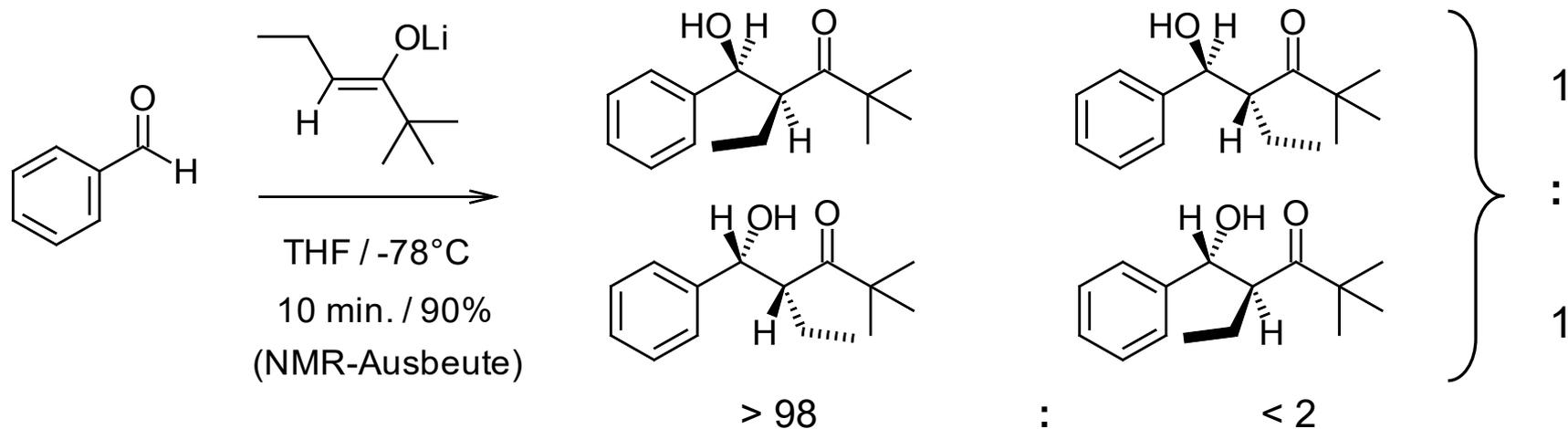
- Beispiel: Enantioselektive Hydroborierung/Oxidation mit enantiomerenreinen Hydroborierungsreagenzien



1.1.4. Stereoselektivität – Diastereoselektivität

- Bei diastereoselektiven Reaktionen entsteht eines von mehreren Diastereomeren bevorzugt. Die entstehenden Diastereomere können enantiomerenrein, enantiomerenangereichert (= nicht racemisch = scalemisch, dieser Begriff sollte jedoch nach IUPAC nicht mehr verwendet werden!) oder racemisch entstehen (je nach Ausgangsmaterialien).
- Ein „Maß“ für die Diastereoselektivität einer Reaktion ist der dr-Wert der Produkte (%Diastereomer1 : %Diastereomer2 : %Diastereomer3 : ...). Zusätzlich gibt es noch die sogenannte Diastereoselektivität ds, die nur den prozentualen Anteil des Hauptprodukts angibt. Nach UPAC sollte die Diastereoselektivität nur noch durch den dr-Wert beschrieben werden.
- Generell können folgende Edukt-Reagenzien-Kombinationen diastereoselektiv miteinander reagieren:
 - a) 2 prochirale Moleküle ohne stereogenes Element
 - b) 1 prochirales Molekül ohne stereogenes Element und 1 prochirales Molekül mit stereogenem Element
 - c) 2 prochirale Moleküle, jeweils mit (unterschiedlichem) stereogenem Element

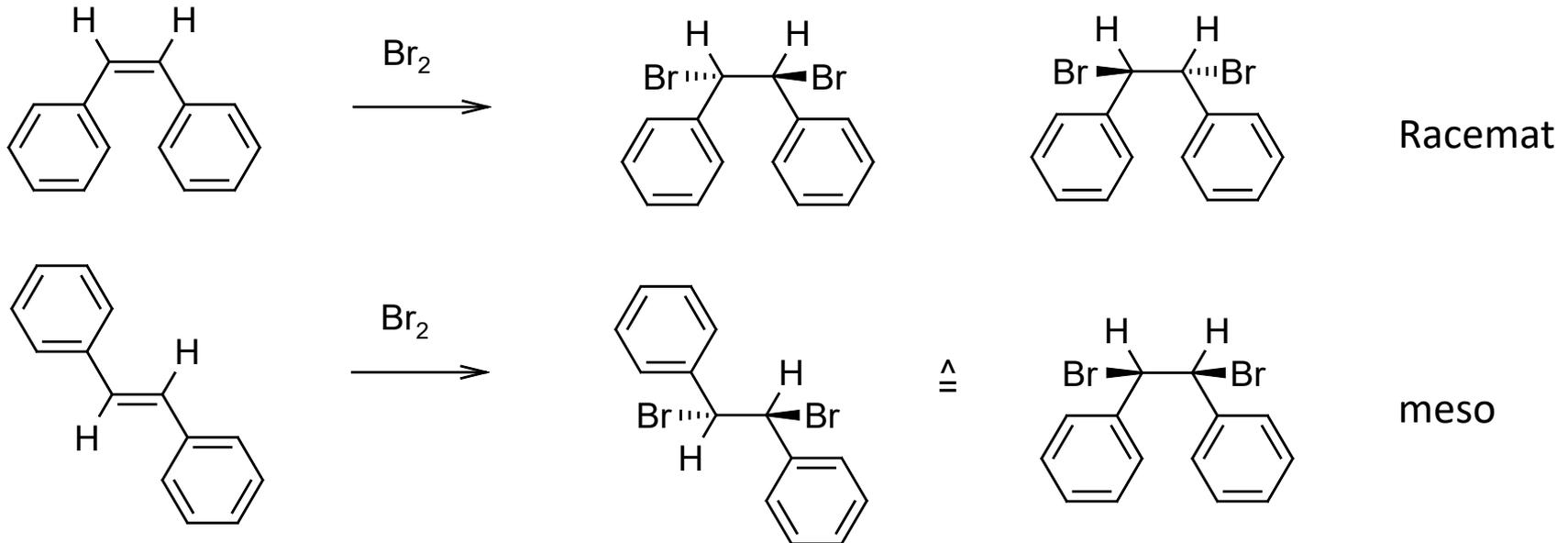
• Beispiel: Diastereoselektive Aldol-Reaktion



C. Heathcock et al. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4330-4337.

1.1.5. Stereospezifität

- Eine Reaktion ist *stereospezifisch*, wenn aus einem Stereoisomer des Edukts auf Grund mechanistischer Gegebenheiten nur ein einziges Stereoisomer des Produkts werden kann und wenn aus einem anderen Stereoisomer des Edukts nur ein anderes Stereoisomer des Produkts werden kann.
- M. a. W.: Bei *stereoselektiven* Reaktionen gibt es für die Produkte eine Auswahlmöglichkeit, bei *stereospezifischen* Reaktionen nicht!!!
- Beispiel: Brom-Addition an cis- und trans-Stilben



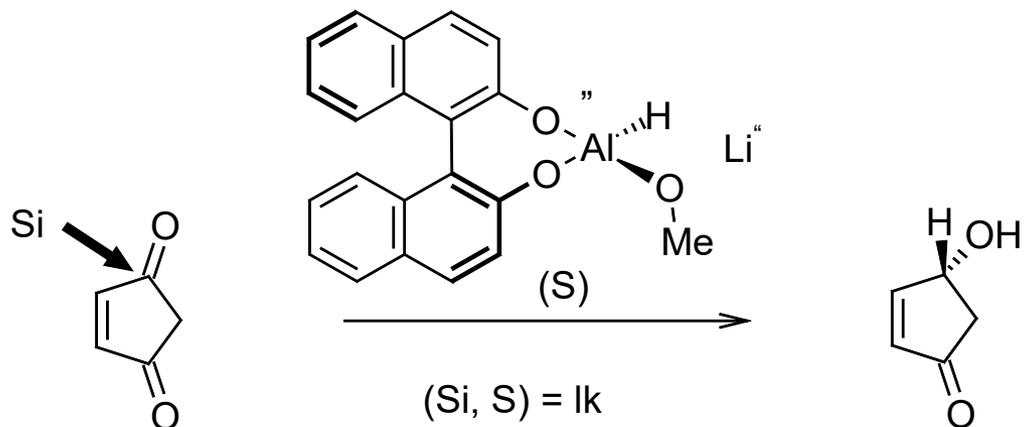
- Weitere Beispiele: S_N2 -Reaktionen und alle Reaktionen, die streng nach einem S_N2 -Mechanismus ablaufen wie z.B. die Appel-Reaktion, ausserdem pericyclische Reaktionen wie z.B. die Prileschaev-Reaktion, Carben-Additionen an Doppelbindungen, Hydroborierungen, usw.
- Ihr Bruder und Sie (= die beiden „Stereoisomere“) kaufen sich bei einem fahrenden Eisverkäufer jeweils ein Eis. Ihr Bruder kauft 3 Kugeln Schoko und eine Kugel Vanille. Sie kaufen 4 Kugeln Vanille und eine Kugel Schoko. Beide haben die freie Auswahl und kaufen unterschiedliche Mengen derselben Sorten (= „stereoselektiv“).
Am nächsten Tag dasselbe Spiel, nun kaufen beide bei unterschiedlichen Eisverkäufern, die fast ausverkauft sind. Derjenige, bei dem Sie kaufen, hat nur noch Schoko und Sie kaufen dann eben drei Kugeln Schoko. Derjenige Eisverkäufer, bei dem Ihr Bruder kauft, hat nur noch Vanille im Angebot und Ihr Bruder kauft dann drei Kugeln Vanille. Beide Käufer haben keine Auswahl (= stereospezifisch).

1.1.6. Klassifikation stereoselektiver Reaktionen nach Izumi und Tai

- Nach Izumi und Tai können stereoselektive Reaktionen auch entsprechend den Gruppen oder Seiten, die bei der Reaktion unterschieden werden, eingeteilt werden. Es gibt zwei verschiedene Klassen von stereoselektiven Reaktionen, die je drei Untergruppen enthalten:

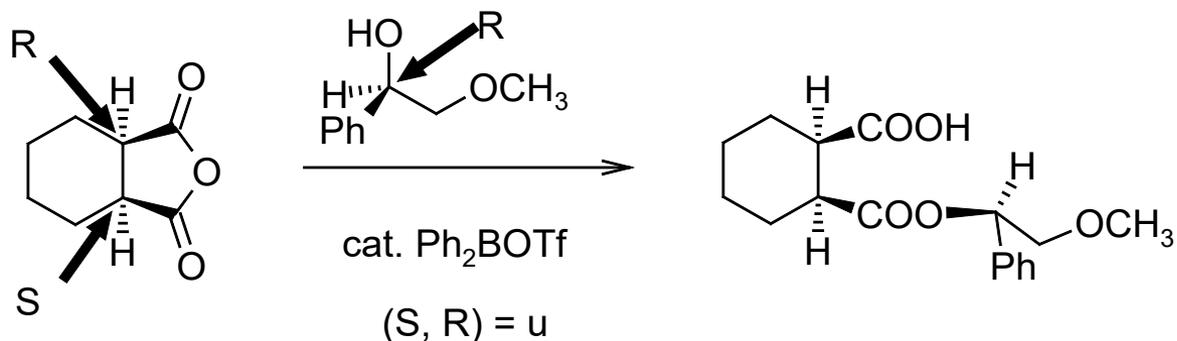
Enantio-differenzierende Reaktionen

Enantiotope Seiten-differenzierende Reaktionen

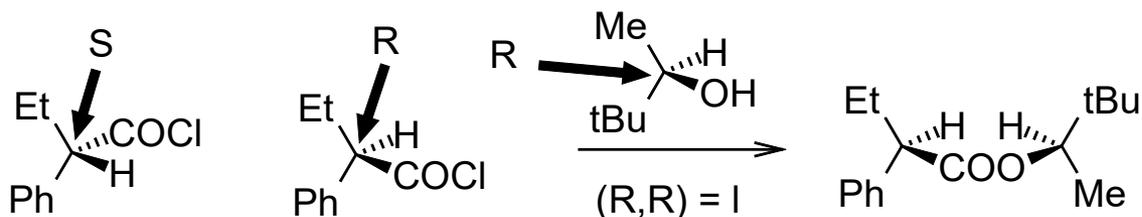


Je nach dem, wie (mit welchen Topizitäten) die Reaktionspartner miteinander reagieren, wird die Reaktion mit *like* (lk) oder *unlike* (ul) bezeichnet.

Enantiotope Gruppen-differenzierende Reaktionen



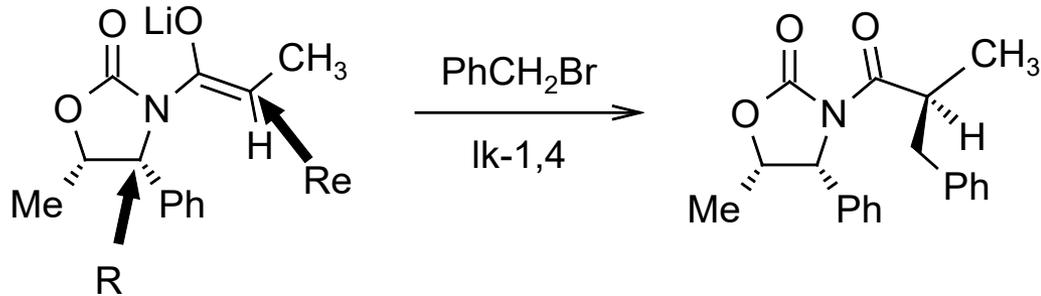
Enantiomer-differenzierende Reaktionen (= kinetische Racematspaltung)



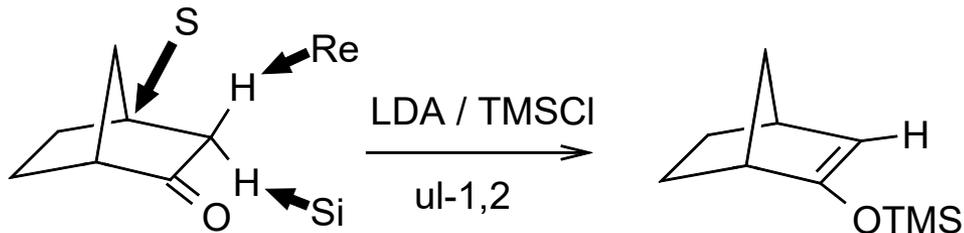
Werden enantiotope Gruppen bei der Reaktion unterschieden, dann verwendet man für *like* nur ein kleines *l* und für *unlike* nur ein kleines *u*.

Diastereo-differenzierende Reaktionen

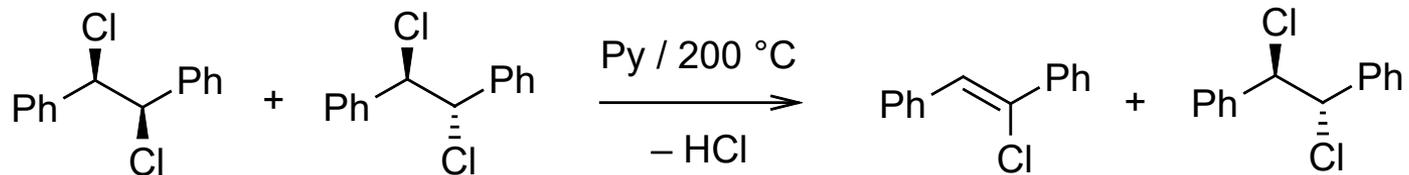
Diastereotope Seiten-differenzierende Reaktionen



Diastereotope Gruppen differenzierende Reaktionen



Diastereomer-differenzierende Reaktionen



1.2. Ursachen der Selektivität

- Reaktionsthermodynamik und Reaktionskinetik liefern die Gründe für selektiv verlaufende Reaktionen.
- Bei reversibel verlaufenden Reaktionen sind die Bildungsenthalpien der verschiedenen Produkte für das Produktverhältnis verantwortlich.
- Bei irreversibel verlaufenden Reaktionen spielen die Aktivierungsenergien eine entscheidende Rolle.

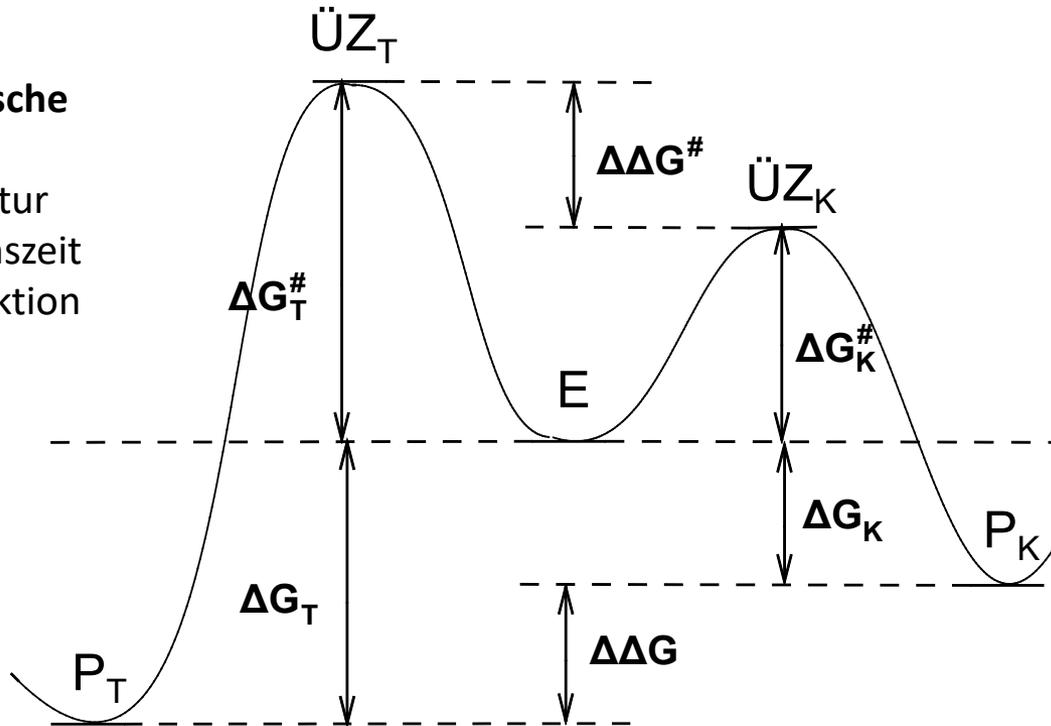
1.2.1. Kinetische und thermodynamische Kontrolle

- Eine Reaktion ist *kinetisch kontrolliert*, wenn sie so durchgeführt wird, dass das Produkt als Hauptprodukt isoliert wird, das sich am *schnellsten* bildet.
- Eine Reaktion ist *thermodynamisch kontrolliert*, wenn sie so durchgeführt wird, dass sich das *stabilste* Produkt als Hauptprodukt bildet.
- Kinetisch und thermodynamisch kontrollierte Reaktionen lassen sich in einem Reaktionsprofil veranschaulichen.

- Reaktionsprofil für kinetische und thermodynamische Kontrolle:

Thermodynamische Kontrolle

- hohe Temperatur
- lange Reaktionszeit
- reversible Reaktion



Kinetische Kontrolle

- tiefe Temperatur
- kurze Reaktionszeit
- irreversible Reaktion

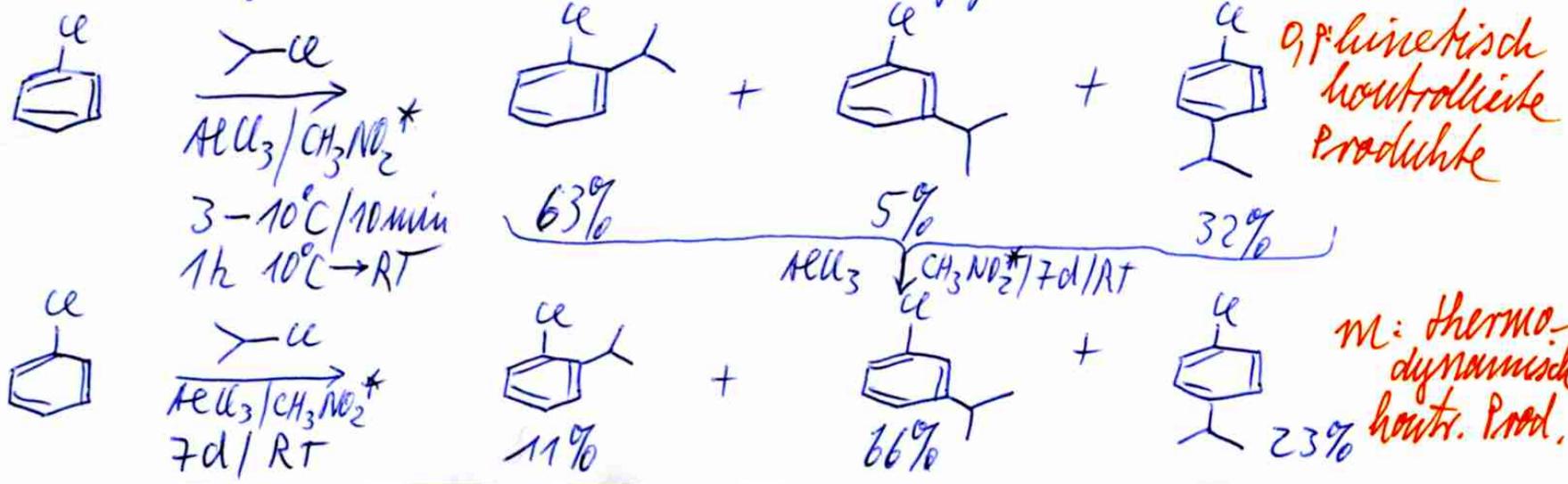
- Unter thermodynamischer Kontrolle (reversible Reaktion) ist die Produktverteilung *nur* abhängig von $\Delta\Delta G$ der Reaktion und damit von der Gleichgewichtskonstante K .
- Unter kinetischer Kontrolle (irreversible Reaktion) ist die Produktverteilung *nur* abhängig von $\Delta\Delta G^\#$.

Tafelausschnitt Teil 6

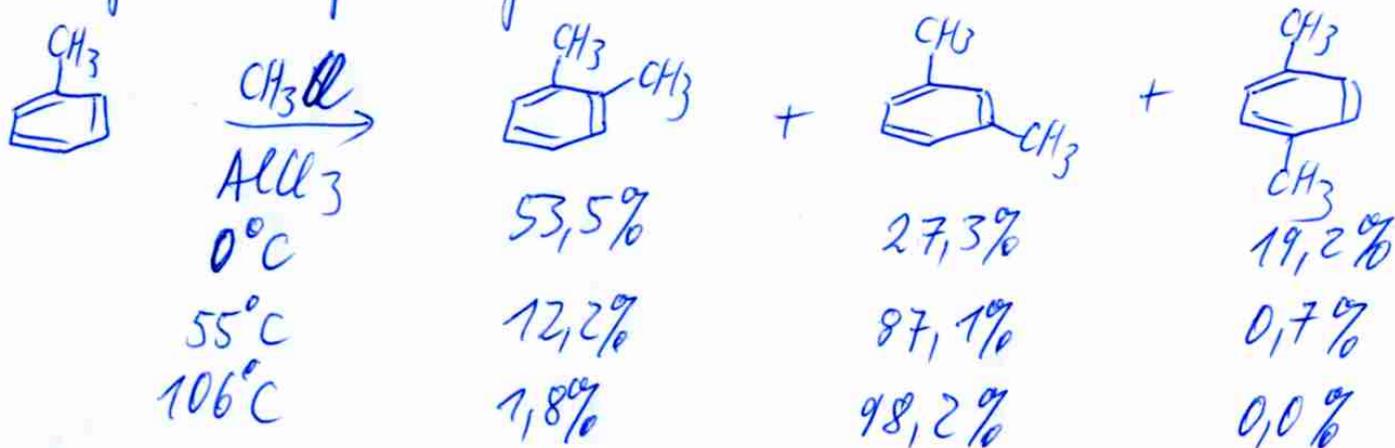
Welche Reaktionen fallen Ihnen spontan ein, die entweder kinetisch oder thermodynamisch kontrolliert durchgeführt werden können?

① Friedel-Crafts-Alkylierung (Regioselektivität)

Friedel-Crafts-Alkylierungen sind prinzipiell reversibel und können deshalb entweder unter kinetischer Kontrolle oder thermodynamischer Kontrolle durchgeführt werden.



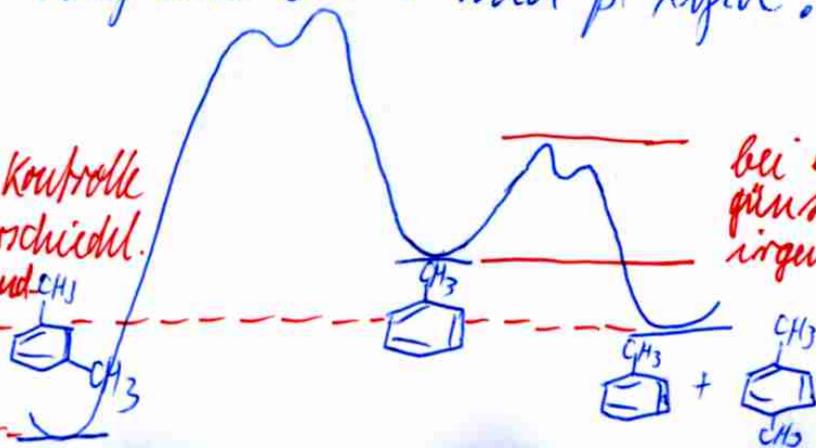
Analog: Methylierung von Toluol



Warum ist das m-Xylol offensichtlich das thermodynamische Produkt und o- u. p-Xylol sind die kinetischen Produkte?

M.a.W.: wie erklärt man die thermodynamische Stabilität von m-Xylol im Vergleich zu o- und p-Xylol?

Bei thermodyn. Kontrolle müssen die unterschiedl. Produktstab. irgendwie strukturell erklärt werden.

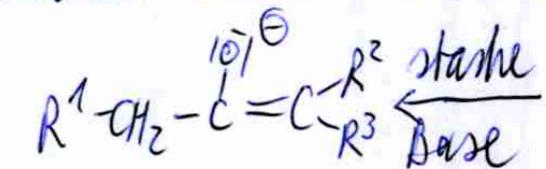


Bei kin. Kontrolle müssen die günstigeren Aktivierungsenergien irgendwie über die Struktur oder Übergangszustände erklärt werden.

Literatur dazu: D. Rubinstein et al. JACS 1939, 61, 1163-1170
 D. A. McCamly et al. JACS 1952, 74, 6246-6250
 G. A. Olah et al. JACS 1988, 110, 2560-2565
 D. W. Scott et al. JACS 1943, 65, 803-829

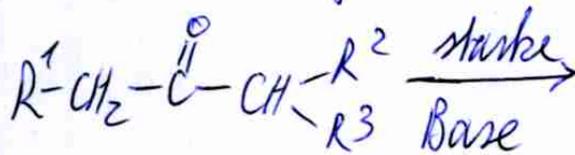
② Enolatbildung bei Ketonen

Bei unsymmetrisch substituierten Ketonen mit α -CH₂ und α -CH kann man regioselektiv das weniger substituierte Enolat oder das höher substituierte Enolat erzeugen



thermodyn. Enolat
üblicherweise

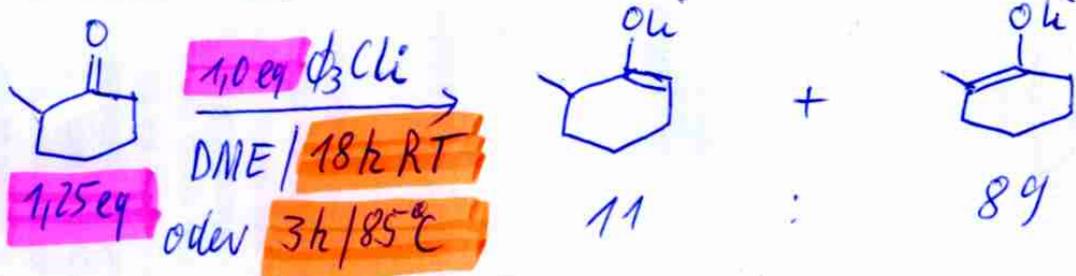
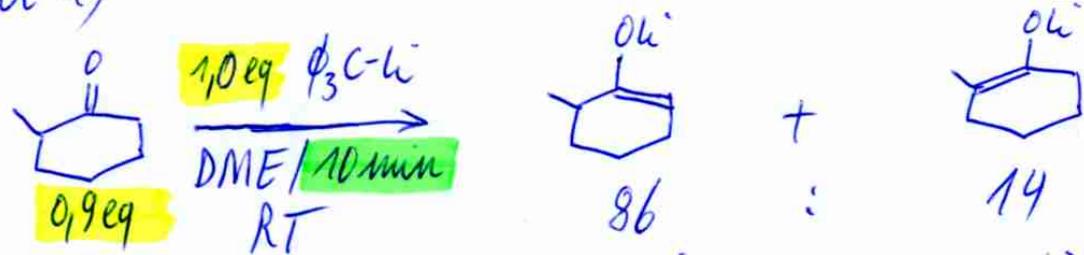
hohe Temperatur
 lange Reaktionszeit
 reversible Reaktions-
 führung



$R-CH=C(O^{\ominus})-CH(R^2)(R^3)$
 kinetisches Enolat
üblicherweise

tiefe Temperatur
 kurze Reaktionszeit
 irreversible Reaktions-
 führung

Beispiel 1)



kin. kontroll. Enolat
 überschuss Base

kurze Reaktionszeit

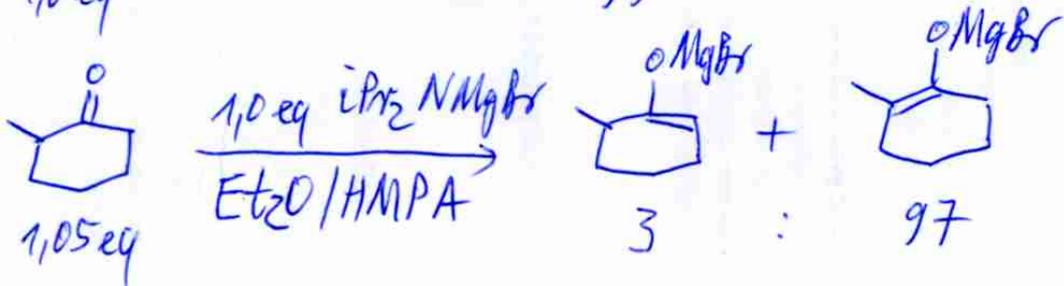
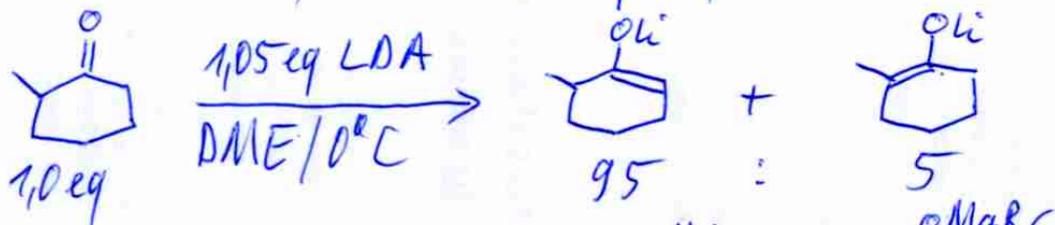
thermodyn. kontroll. Enolat

überschuss Keton

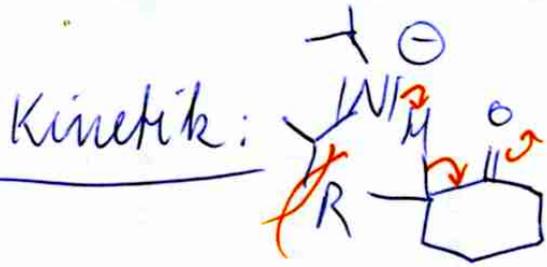
lange Reaktionszeit

hohe Temperatur

D. Caine et al., JOC 1969, 34, 3070 - 3075



J.K. Stille et al., JACS 1984, 106, 7500 - 7506



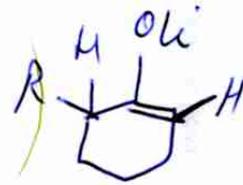
langsam
 \Rightarrow hohe ΔG^\ddagger



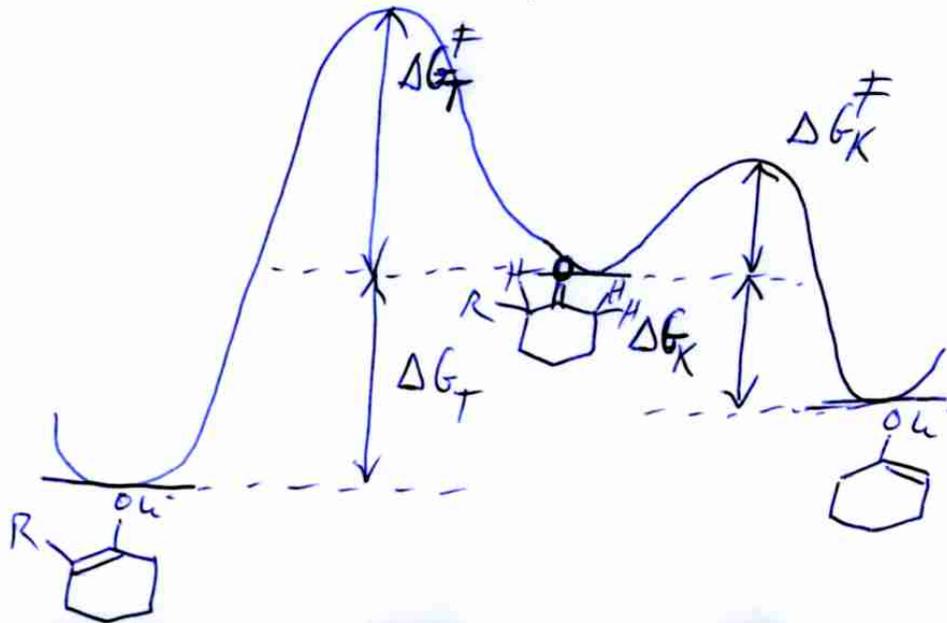
schnell
 \Rightarrow kleine ΔG^\ddagger



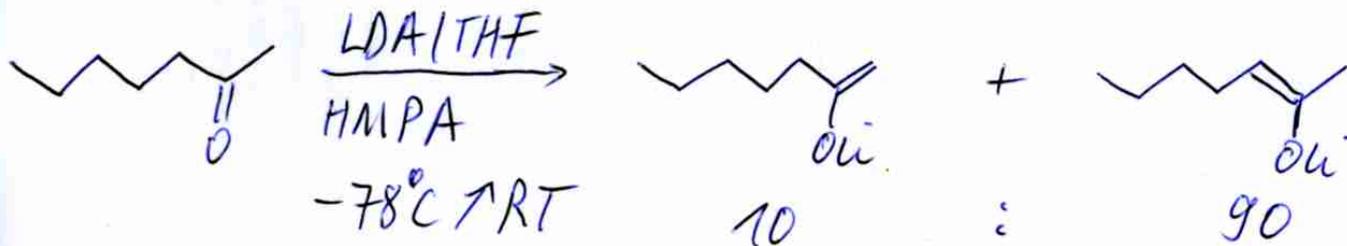
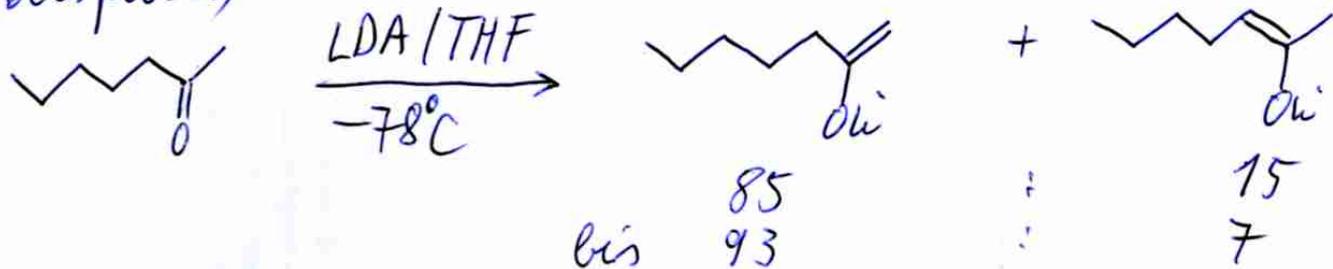
4-fach subst.
 Doppelbindung
 \Rightarrow stabil
 \Rightarrow große $-\Delta G_T$



3-fach subst.
 Doppelbindung
 \Rightarrow weniger stabil
 \Rightarrow kleinere $-\Delta G_K$



Beispiel 2)

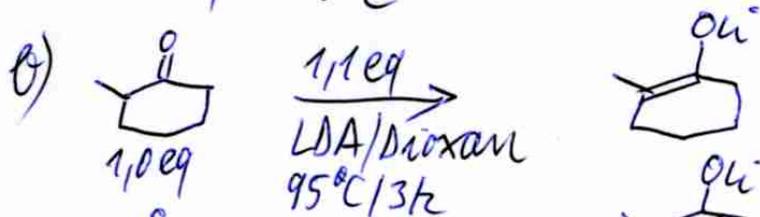


J. d'Angelo, TH 1976, 32, 2979-2990

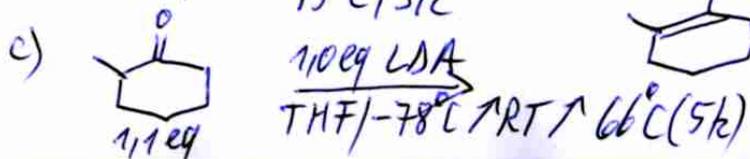
Beispiel 3)



H. O. House et al., JOC
1971, 36, 2361-2371



E. Wenkert et al., Helv.
Chim. Acta 2005, 88, 330-338



L. Barriault et al., Chem.
Eur. J. 2015, 21, 9662-9665

Literatur zu Endolabildung

- D. Seebach, *Angew. Chem.* 1988, 100, 1685-1715
- M. Braun, *Helv. Chimica Acta* 2015, 98, 1-31
- R. E. Ireland et al., *JACS* 1976, 98, 2868-2877
- R. E. Ireland et al., *JOC* 1991, 56, 650-657
- M. Braun, *Modern Endolite Chemistry*, Wiley-VCH 2016
- D. B. Collum et al., *Angew. Chem.* 2007, 119, 3060-3077

Anmerkungen zu Thermodynamischer und kinetischer Kontrolle allgemein:

- Alternative Bezeichnung: kinetische Kontrolle = Geschwindigkeitskontrolle = rate control (engl.)

Thermodynamische Kontrolle = Gleichgewichtskontrolle = equilibrium control (engl.)

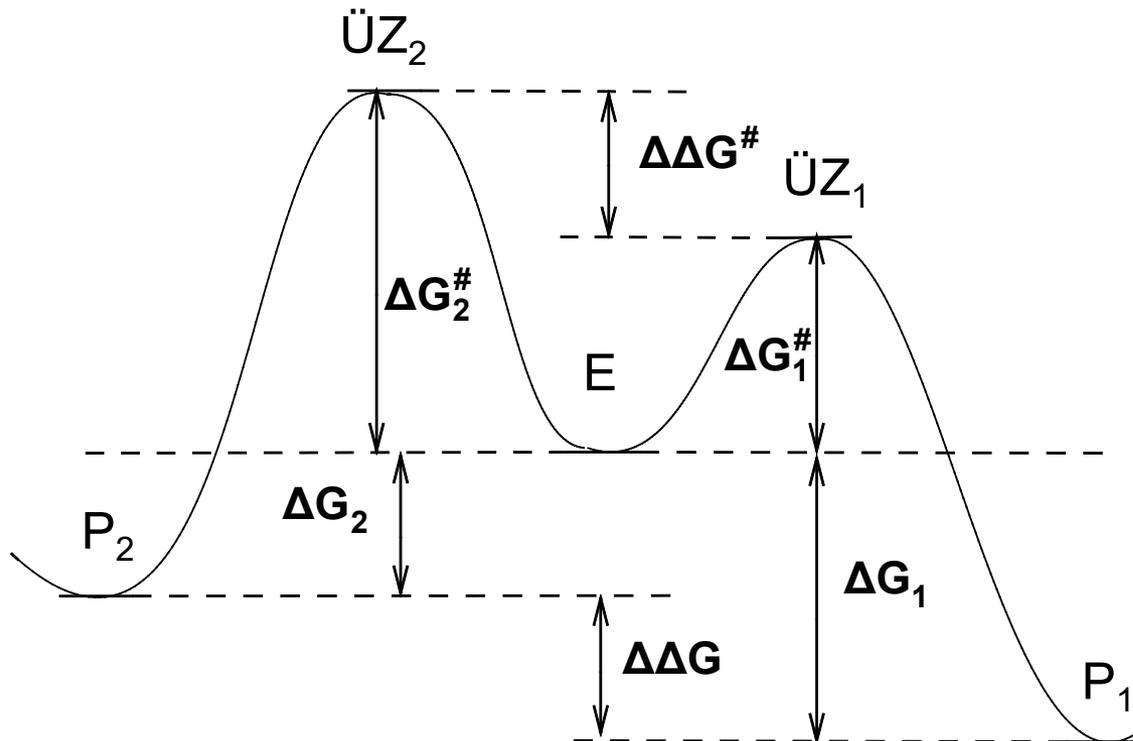
- Literatur allgemein:

R. B. Smadden, J. Chem. Educ. 1985, 62, 653-655

M. E. Brown et al., J. Chem. Educ. 1985, 62, 575-578

J. A. Berson, Angew. Chem. 2006, 118, 4842-4847

- Reaktionen, bei denen das schneller gebildete Produkt weniger stabil als das langsamer gebildete Produkt ist, *sind nicht der Regelfall*.
- Oft wird das thermodynamisch stabilere Produkt über den energieärmeren Übergangszustand gebildet. D.h., „kinetisch kontrolliertes“ Produkt und „thermodynamisch kontrolliertes“ Produkt sind *identisch*. Man spricht in solchen Fällen von „product development control“



Zu „product development control“

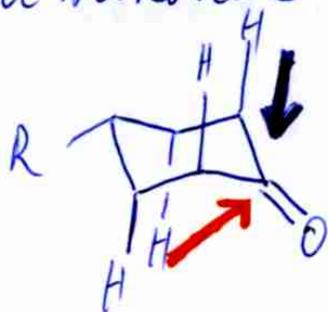
E.V. Anslyn, D.A. Dougherty „Modern physical organic chemistry“
University Science Books, Sausalito, CA, 2006

„This is actually the most common scenario: the kinetic and thermodynamic products are the same“

① Reduktion von Cyclohexanon-Derivaten mit $[ML_nH]^-$

W.G. Dauben et al., JACS 1956, 78, 2579-2582 haben den Begriff
„erfunden“

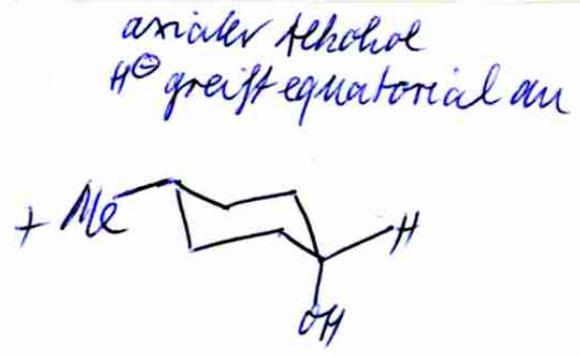
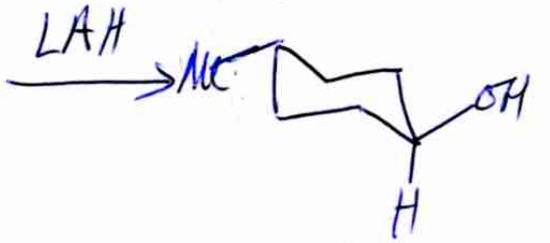
kleine Hydridübertragende Reagenzien greifen C=O aus
axialer Richtung an und ergeben den stabileren equatoria-
len Alkohol



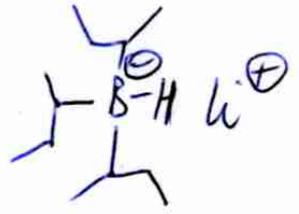
Angriff aus
equatorialer Richtung \Rightarrow axialer Alkohol („steric approach
control“)

Angriff aus axialer
Richtung \Rightarrow equatorialer Alkohol („product development control“)

Beispiele



	81	:	19
NaBH ₄ →	75	:	25
LiAl(OiPr) ₃ H →	31	:	69
L-selektive →	2	:	98

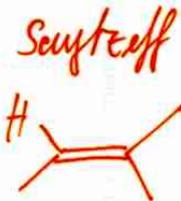
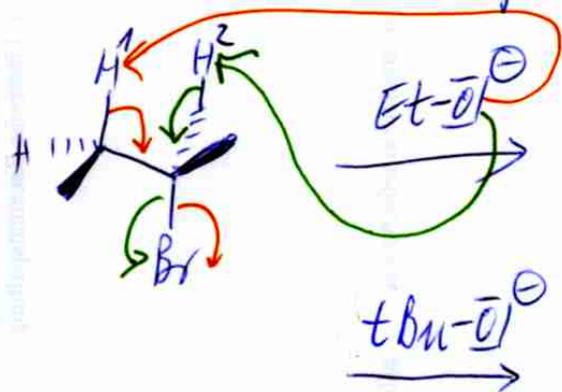


später \ddot{z}
product development
control

früher \ddot{z}
steric approach
control

Moderne Erklärung mit Hilfe von Stereoelektronischen Effekten.
(vgl. Kap. 1.2.3., Folie 50f. im Skript)

② HBr-Eliminierung



71

:



29

product development contr!

28

:

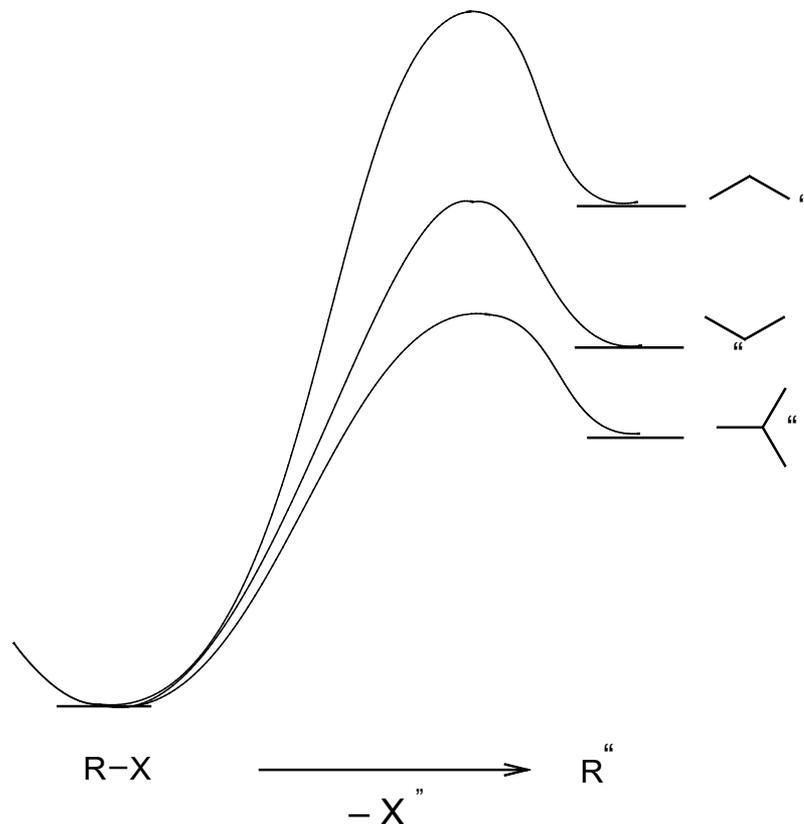
72

kin./thermodyn. Kontrolle

Et-O^- kommt an H^1 und H^2 gleich gut ran \Rightarrow praktisch kein Unterschied in den Aktivierungsenergien \Rightarrow also bevorzugte Bildung d. stabileren Alkens (Saytzeff)

tBu-O^- kommt an H^2 besser ran als an H^1 \Rightarrow ÜZ für Angr. von H^2 günstiger \Rightarrow es bildet sich das kin. kontr. Produkt (Hoffmann-Produkt)

- Nach dem *Bell-Evans-Polanyi-Prinzip* gilt für eine Reihe ähnlicher Reaktionen, dass die Aktivierungsenthalpie der Reaktionsenthalpie proportional ist. Dies ist bei den meisten Reaktionen der Normalfall. *Aber auch hier* wird das Produktverhältnis bei irreversiblen Reaktionen durch $\Delta\Delta G^\ddagger$ bestimmt, während bei reversibler Reaktion $\Delta\Delta G$ maßgeblich ist.

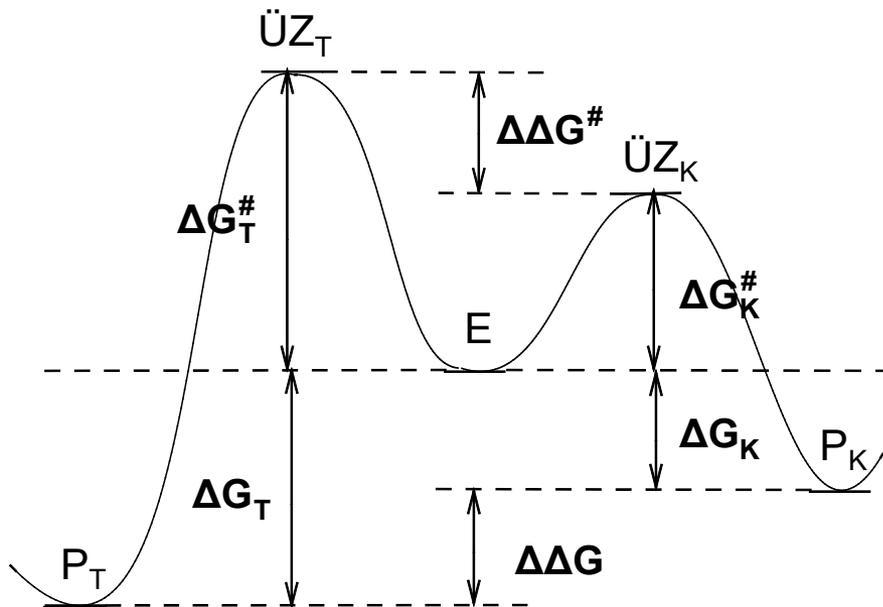


Das ist auch in Einklang mit dem Hammond-Postulat, nachdem ein später ÜZ eher Produkt-ähnlich ist, während ein früher ÜZ eher Edukt-ähnlich ist.

1.2.2. Kinetische und thermodynamische Kontrolle bei stereoselektiven Reaktionen

Diastereoselektive Reaktionen

- Diastereoselektive Reaktionen können sowohl unter thermodynamischer Kontrolle als auch unter kinetischer Kontrolle durchgeführt werden. Bei irreversiblen Reaktionen entscheidet die Differenz der Aktivierungsenergien über die Produktverteilung (kinetische Kontrolle)



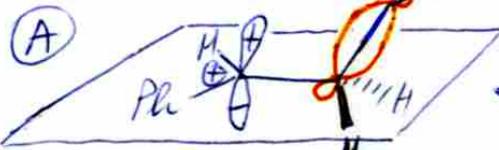
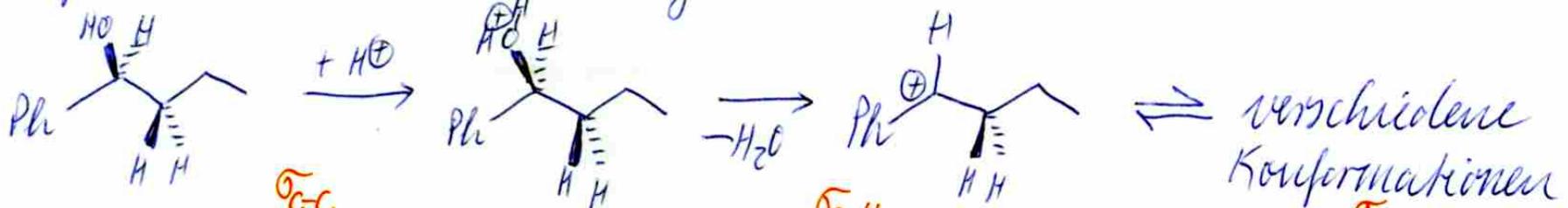
Reaktionsprofil bei diastereoselektiven Reaktionen. Das Produktverhältnis wird entweder durch $\Delta\Delta G$ oder durch $\Delta\Delta G^\ddagger$ bestimmt.

Wichtig: Die „Kunst“ besteht darin, durch geeignete Modelle für die Übergangszustände zu erklären, warum der eine $\ddot{U}Z$ günstiger als der Andere ist.

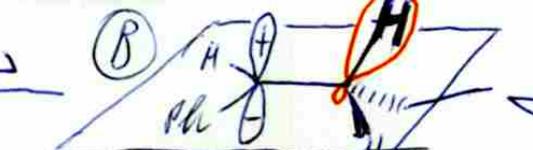
Z/E-Diastereoselektive Reaktionen

Synthesen von Doppelbindungen verlaufen oft mit großer E/Z-Diastereoselektivität, d.h. es bildet sich bevorzugt E vor Z (wobei dies möglich ist, vgl. Z/E in Glykolaldehyd-Derivaten).

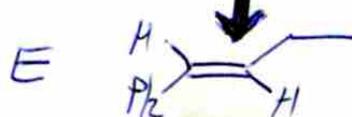
Beispiel: 1) E1-Eliminierung



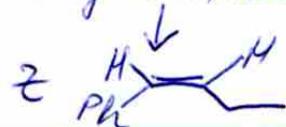
stabilste Konformation
 σ_{C-C} guter Donor, Hyperkonjugation mit leerem p-Orbital; ABER: keine Eliminierung möglich!



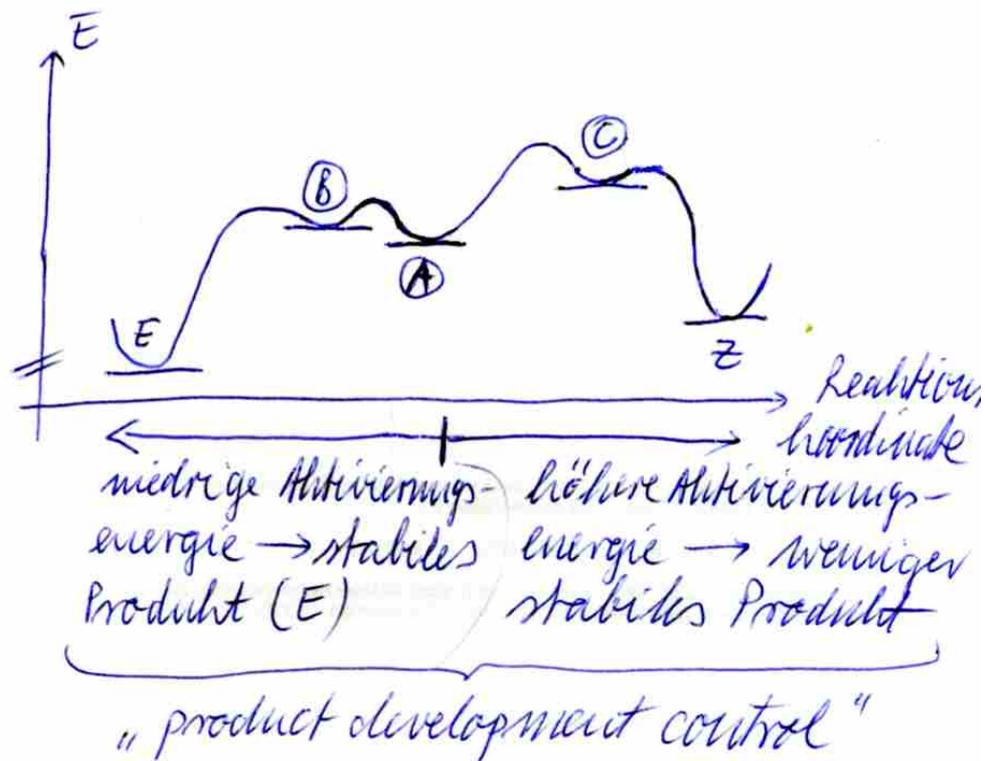
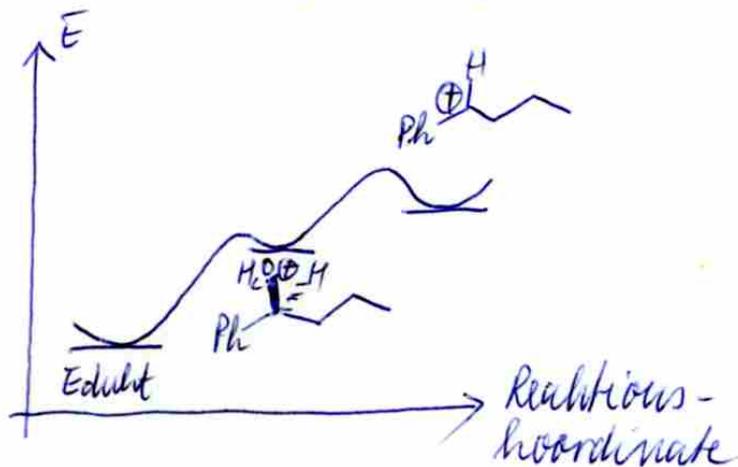
σ_{C-H} wird durch Hyperkonjugation mit leerem p-Orbital geschwächt, H kann also leicht abgespalten werden



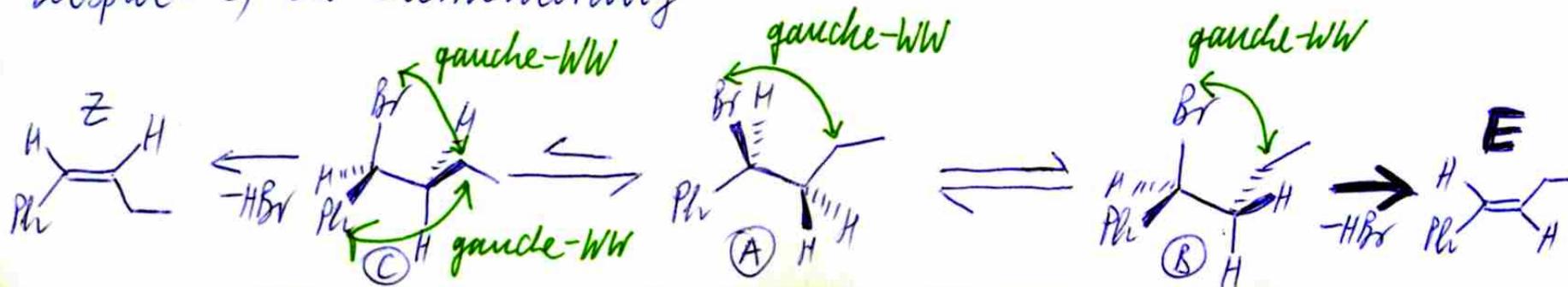
σ_{C-H} wird geschwächt, aber wegen gauche-WW weniger im Komp.-GG; Eliminierung möglich, aber seltener



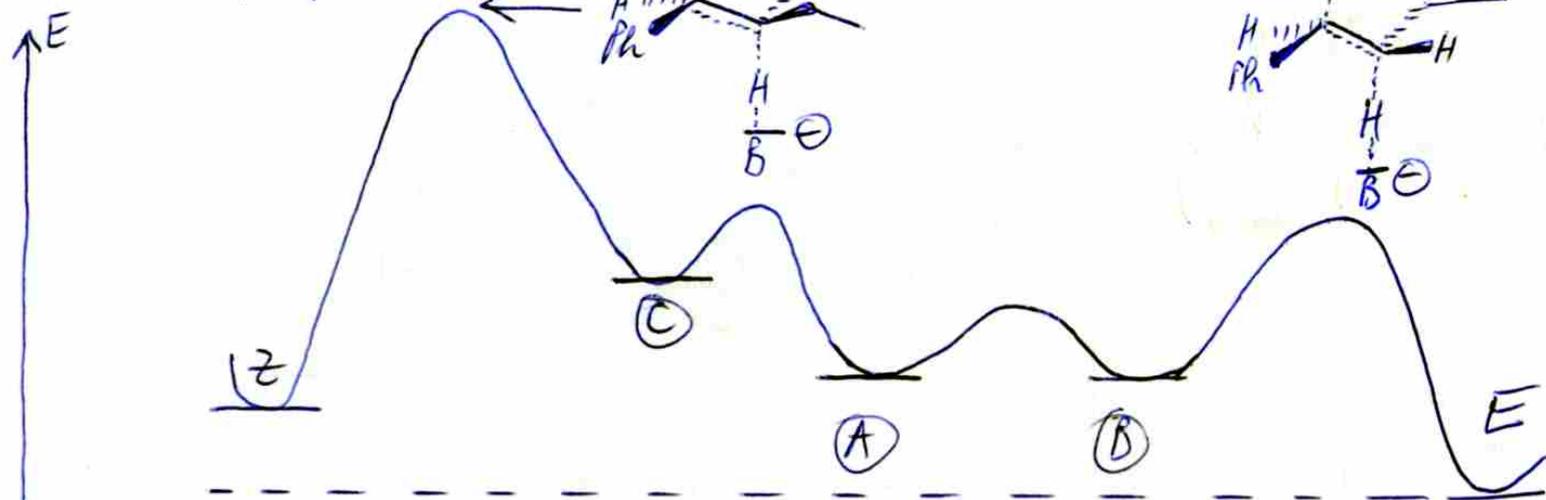
Reaktionsprofil (getrennt für einzelne Reaktionsabschnitte)



Beispiel: 2) E2-Eliminierung



Reaktionsprofil dazu



höhere Aktivierungsenergie → weniger stabiles Produkt | niedrigere Aktivierungsenergie, stabileres Produkt

Reaktions-
koordinate

product development control

Bei anderen Reaktionen zur Herstellung von Alkenen liegen oft kompliziertere Verhältnisse vor. Je nach Reaktion spielt auch kinetische und thermodynamische Kontrolle eine wichtige Rolle für die Diastereoselektivität.

wichtige Reaktionen zur Erzeugung von Doppelbindungen

- 1) Lindlar-Hydrolierung (Z)
 - 2) Whiting-Reaktion (E)
 - 3) Wittig-Reaktion (E oder Z)
 - 4) Peterson-Olefinierung (E oder Z)
 - 5) Horner-Wadsworth-Emmons-Reakt (E)
 - 6) Still-Gennari-Reakt., Ando-Reakt. (Z)
 - 7) Julia-Lythgoe, Julia-Kocienski (E)
 - 8) Bamford-Stevens-Reakt., Shapiro-Reakt. (E)
 - 9) Burgess-El., Martin-El. (E)
 - 10) Corey-Winter-Reakt., Eastwood-El.
 - 11) HX-Eliminierung (E1, E2, E1cB)
 - 12) Hofmann-Eliminierung, Cope-El.
 - 13) Esterpyrolyse, Sulfoxidpyroly., Selenoxidp.
 - 14) Chugaev-Reaktion
 - 15) Dieckmann-Reakt., Alder-Er-Reakt.
 - 16) Claisen-Umlagerung, Cope-UL
 - 17) Birch-Hirdel-Reduktion
 - 18) Tebbe-Reakt., Petasis-Reaktion, Kauffmann-R.
 - 19) Takai-Olefinierung (Vinylhalogenide)
 - 20) Takai-Utimoto-Reakt., Nozaki-Variante, Lombardo-Variante
 - 21) Takeda-Olefinierung
 - 22) Ramberg-Bäcklund-Reaktion
 - 23) Barton-Killog-Reaktion
 - 24) Grieco-Eliminierung
 - 25) McMurry-Reaktion
 - 26) Suzuki-Miyaura-Reakt., Stille-Kuppl., Negishi-Kuppl., Kumada-Kuppl., Hiyama-K.
 - 27) Zweifel-Olefinierung
 - 28) Heck-Reaktion
 - 29) Elektrocyclischer Ringschluss/Ringöffn.
 - 30) Boord-Olefinierung
- + Zusätzliche Reaktionen zur Herstellung α,β -ungesätt. Carbonylverb., Nitroalkene, ...

Beispiel 3) Diastereoselektivität bei der Enolatbildung

Ob sich bei der Deprotonierung von Ketonen, Estern u. Thioestern, Amiden z- oder E-Enolate bilden, ist wichtig für Folge-Reaktionen (Aldol-Reaktion, Claisen-Umlagerung, Alkylierungen in α -Position*, Oxidationen in α -Position*... (* zur Carbonylgruppe)

Die Diastereoselektivität hängt ab von

- der Art der Carbonylverbindung
- dem individuellen Substitutionsmuster
- der Base und dem Verhältnis Base:Carbonylverbindung
- dem Lösungsmittel (THF, Et₂O, DME, Toluol, Hexan...), Co-Solventien (HMPT, DMF, DMSO, ...) und verschiedenen Zusätzen (LiCl, LiBr, NEt₃, ...)
- der Temperatur
- der Konzentration der Reaktionspartner (Carbonylverbindung, Base, ...)
- dem Deprotonierungsfortschritt (!)

Laut Literatur kann man Enolate diastereoselektiv entweder

mehr kinetischer Kontrolle oder

Bedingungen, die keine
GG-Einstellungen erlauben

tiefe Temperaturen (-78°C)
mehr Base als Carbonylverb.
starke, nicht nucleophile Base
keine komplexierenden Zusätze
kurze Reaktionszeiten

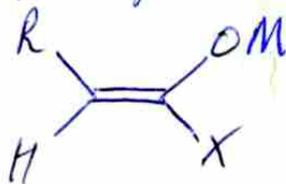
liefert E- oder Z-Enolate,
abhängig vom hochsten
Substitutionsmuster der
Carbonylverbindung

thermodynamischer
Kontrolle durchgeführte

Bedingungen, die
GG-Einstellungen erlauben

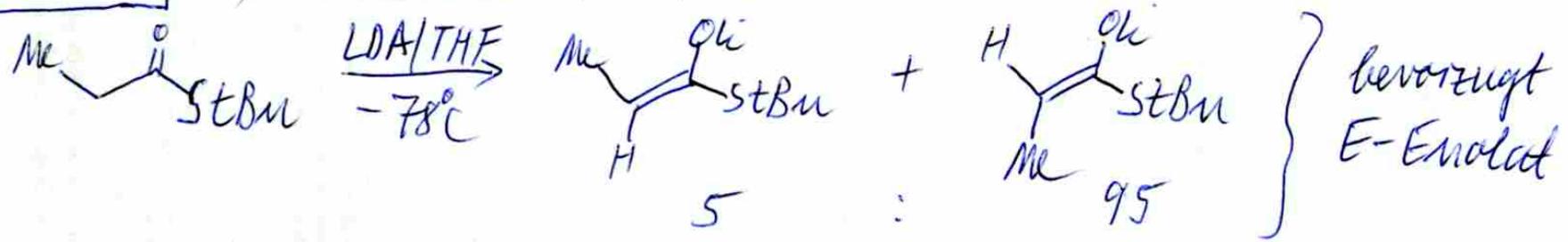
hohe Temperaturen (0°C -RT)
weniger Base als Carbonylverb.
starke oder schwächere, nicht
nucleophile Base
Komplexierende Zusätze (HMPT,
DMF, TMEDA, ...)
längere Reaktionszeiten

liefert quasi Z-Enolate

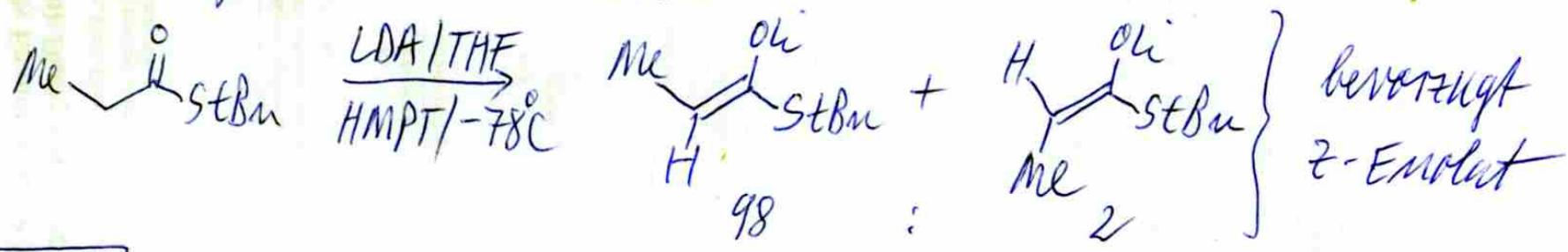


$\text{M} = \text{Li}, \text{B}, \text{Al}, \text{Mg},$
 $\text{Zn}, \text{Ti}, \text{Zr}, \dots$
 $\text{X} = \text{R}', \text{OR}', \text{NR}'\text{R}'', \text{SR}'$

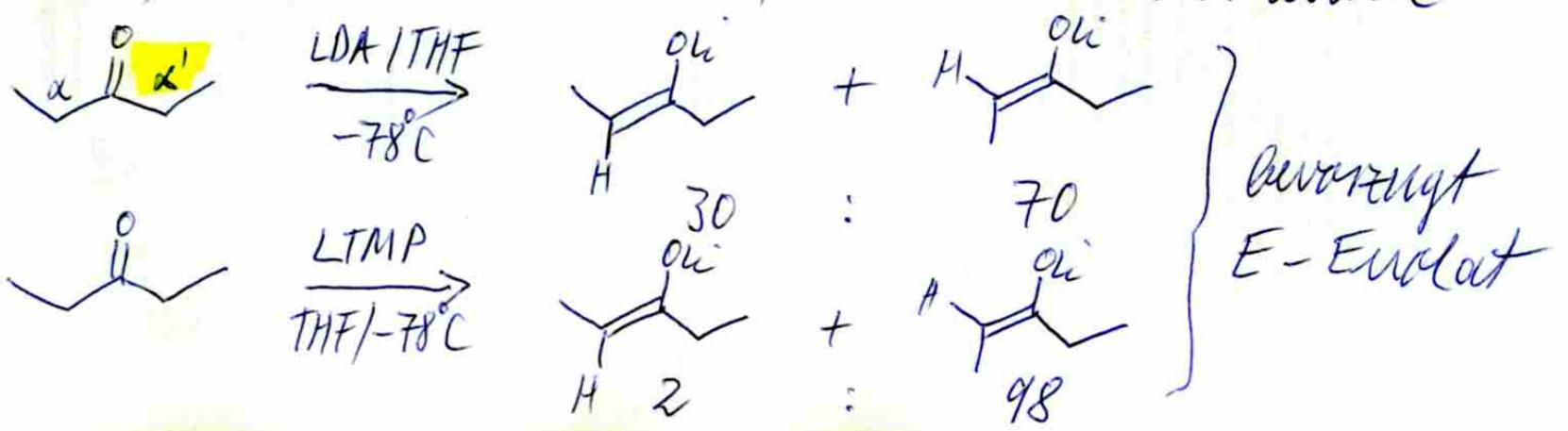
Thioester a) kinetische Kontrolle

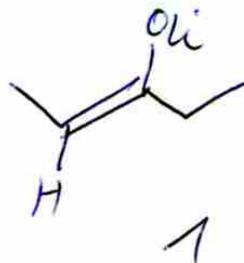
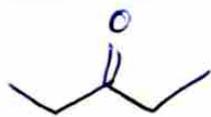


b) thermodynamische Kontrolle

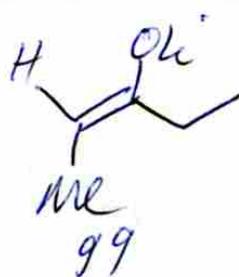


Ketone a) kinetische Kontrolle, kleine α -Substituenten



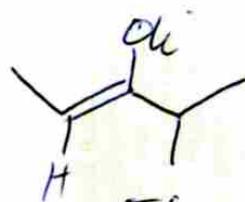
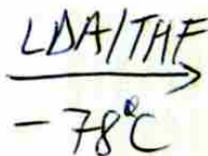
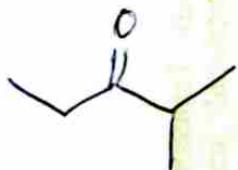


+

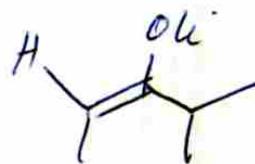


} bevorzugt
E-Enolat

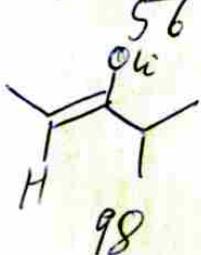
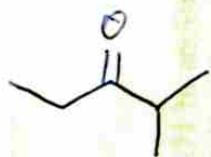
b) kinetische Kontrolle, große α' -Substituenten



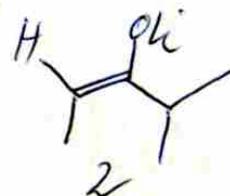
+



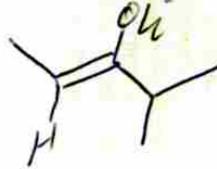
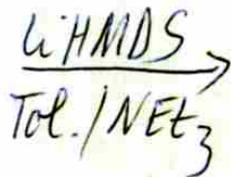
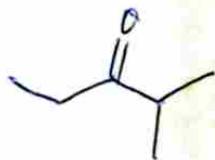
:



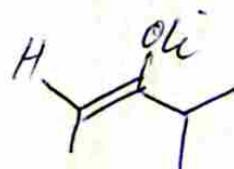
+



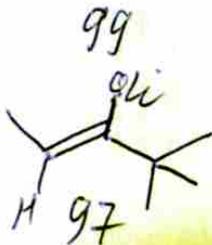
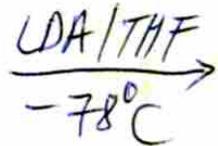
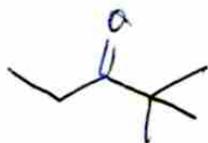
:



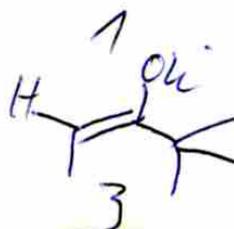
+



:

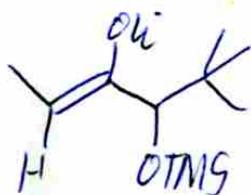
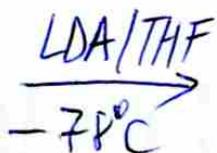
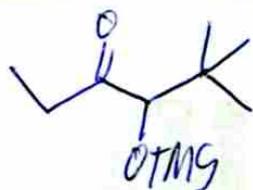


+

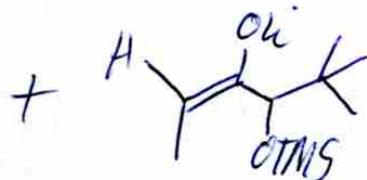


:

} bevorzugt
Z-Enolat

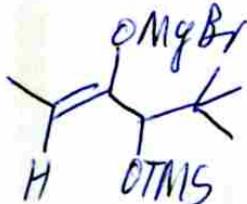
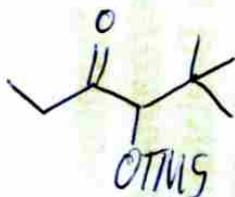


96

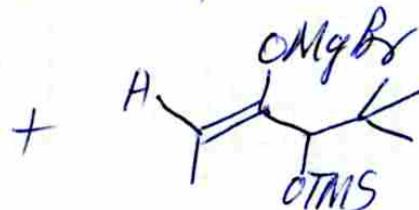


4

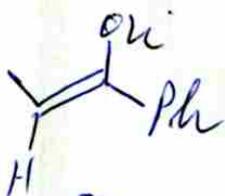
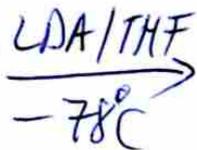
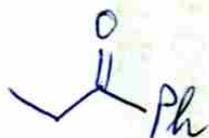
ABER:



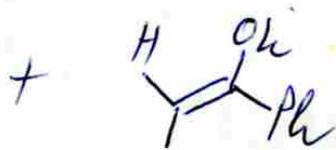
1



99

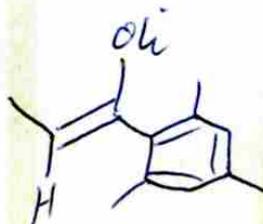
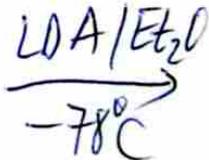
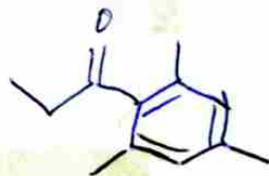


97

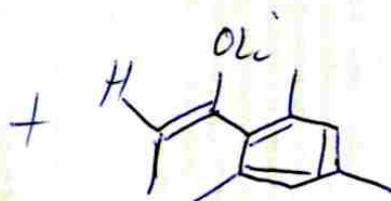


3

ABER:



8

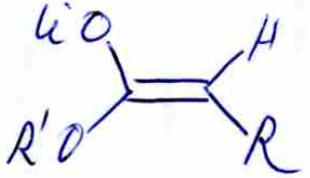
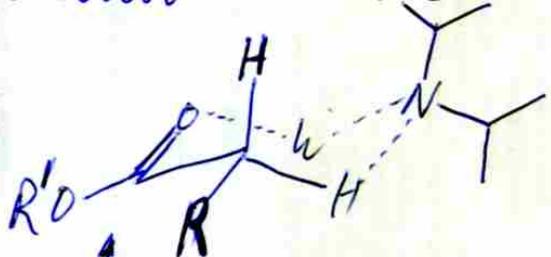


92

Mechanistische Erklärung

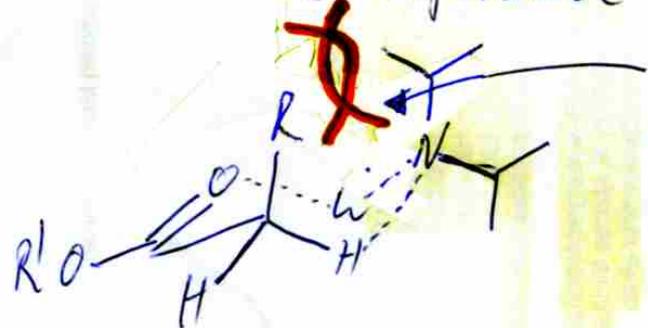
a) Ireland-Modell (1976)

Esther

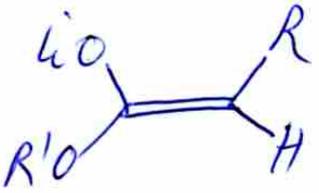


E

keine sterische
Hinderung; R' kann
sich wegdrehen

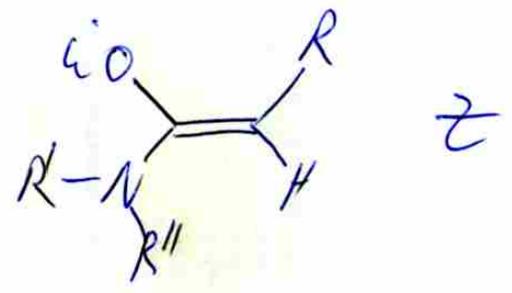
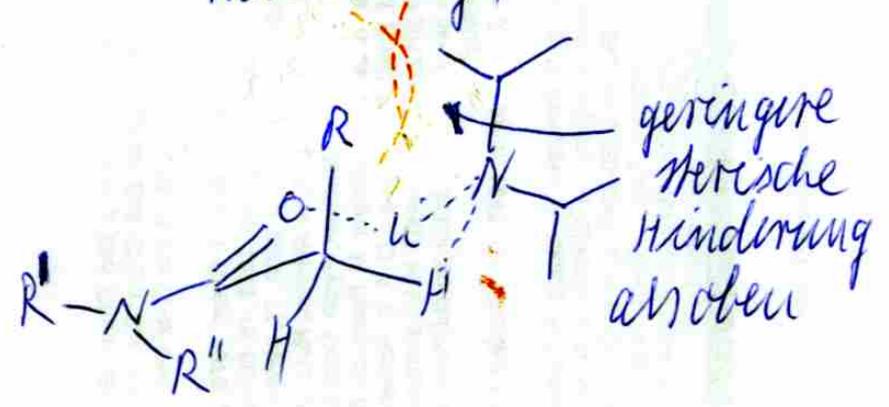
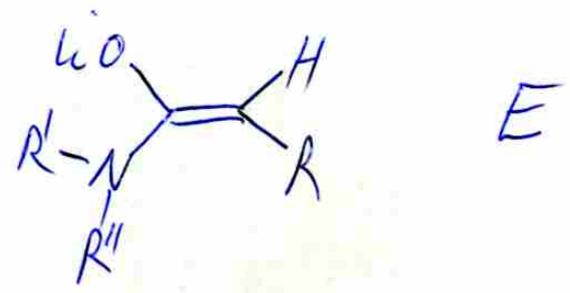
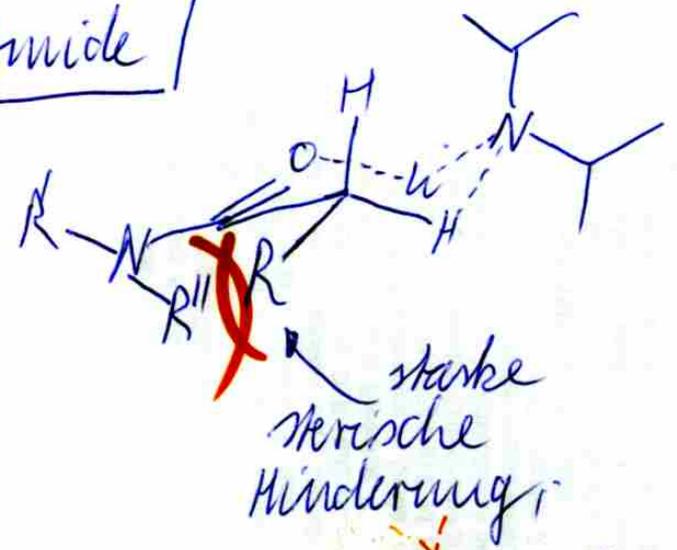


1,3-diaxiale
WW

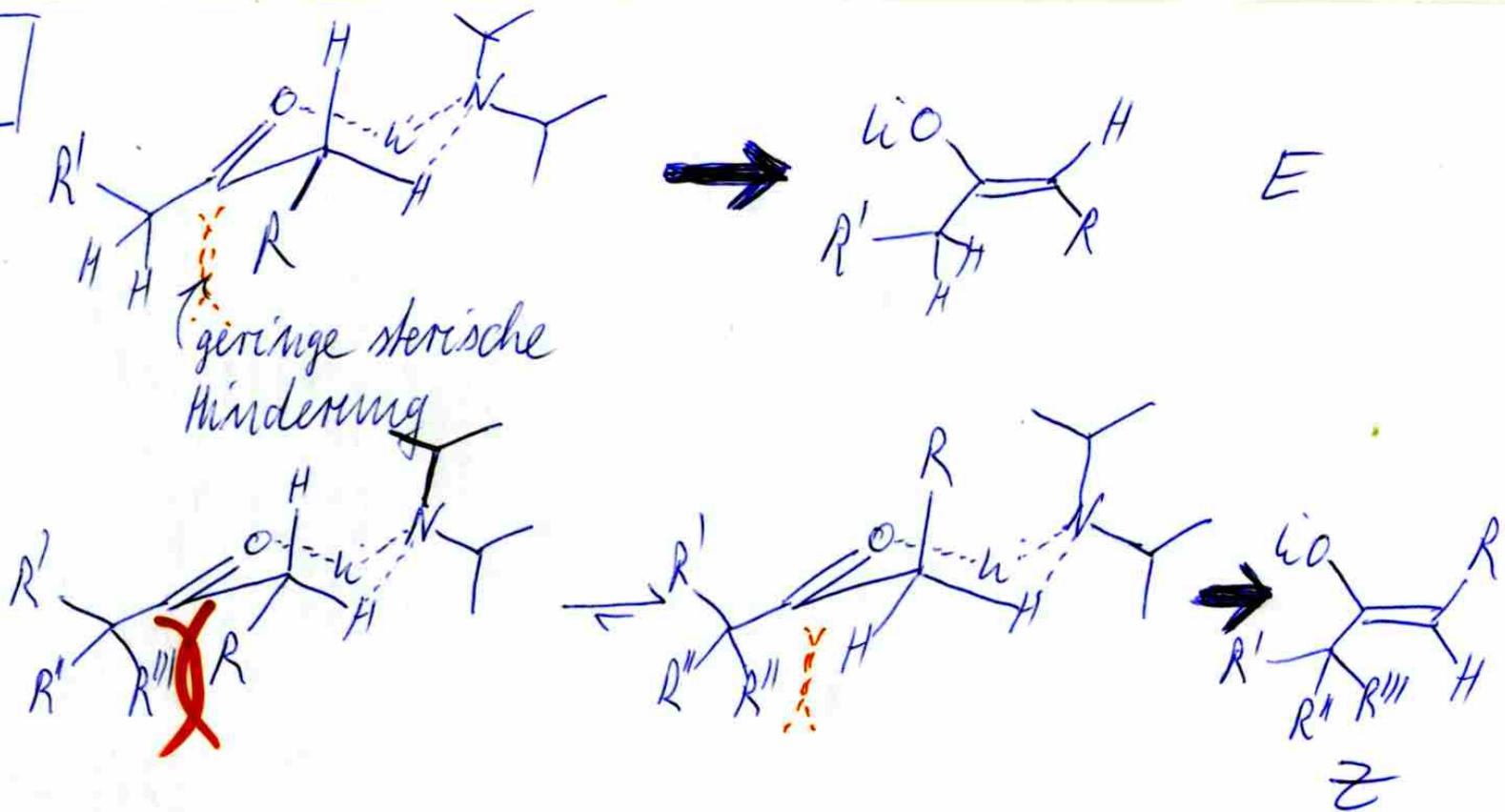


Z

Amide



Ketone

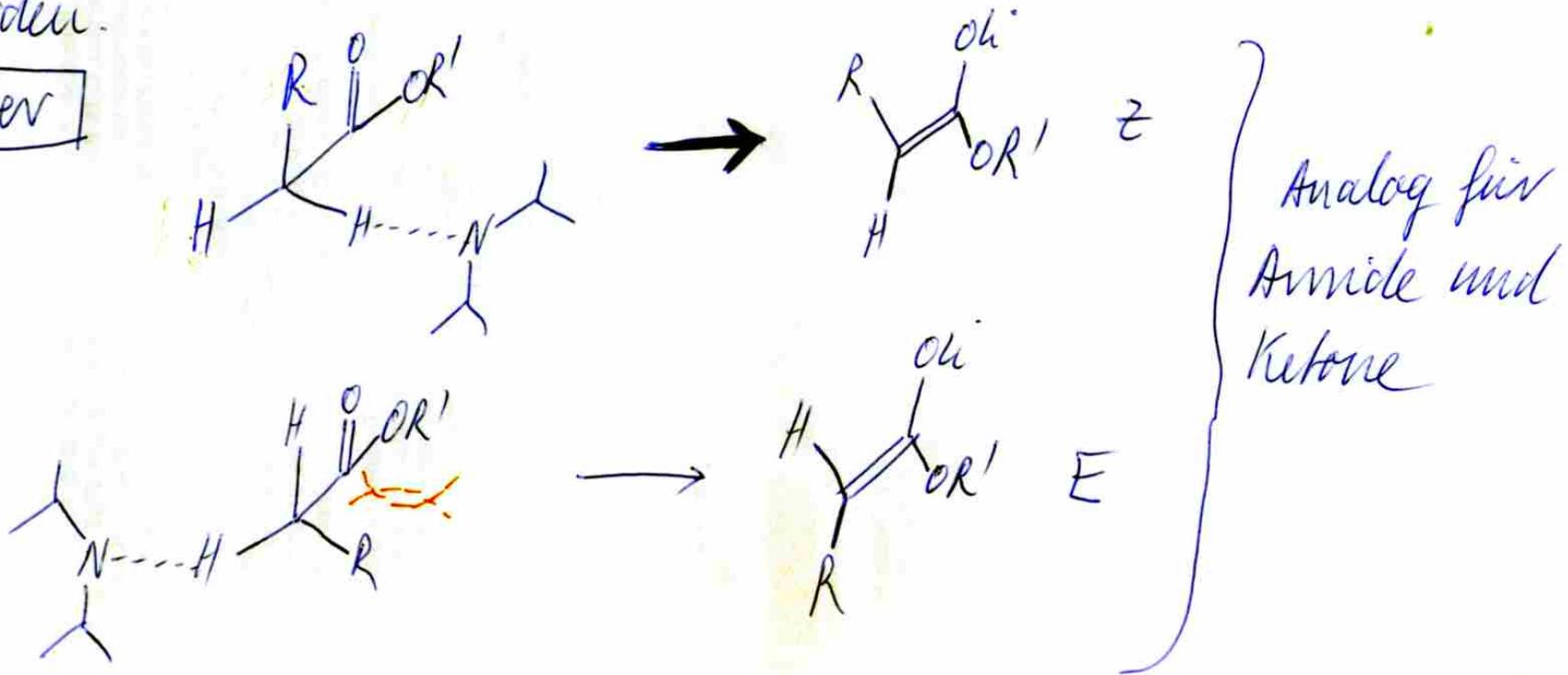


- Kritik:
- keine Fakten über die wahre Struktur der Base (LDA...)
 - keine Fakten über die wahre Struktur d. Enolats
 - Erklärung d. thermodyn. Kontrolle ziemlich schwammig

b) Heathcote-Modell (1980)

im Vgl. zu Ireland offenkettiges Modell; zur Erklärung der thermodyn. Kontrolle. Mit HMPT, DMPU, TMEDA ... soll cyclischer \ddot{N} von Ireland durch Komplexbildung aufgebrochen werden.

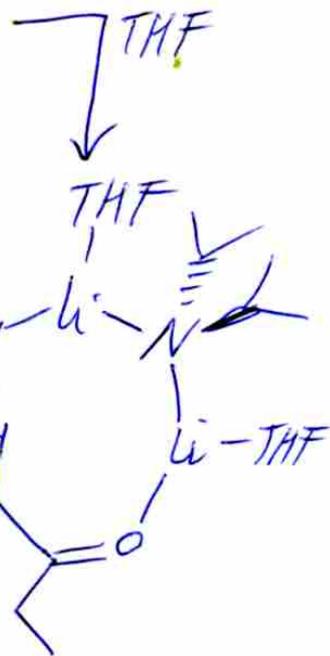
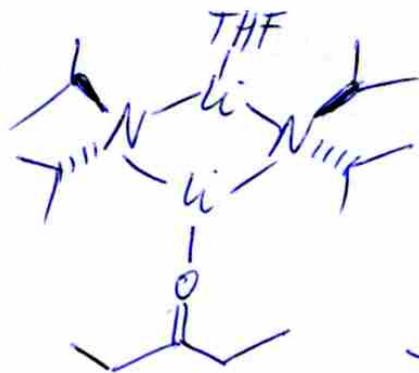
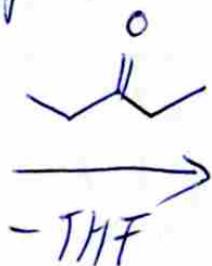
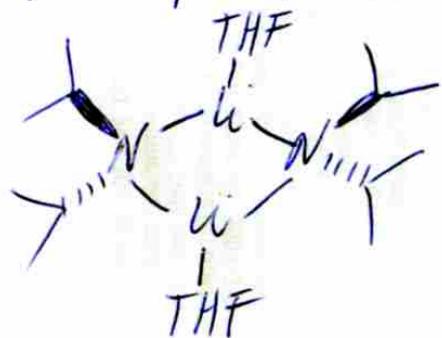
Ester



Kritik: — keine Fakten über wahre Struktur d. Base u. d. Enolate-Lestides.
— HMPT, DMPU, TMEDA brechen cyclische \ddot{N} nicht auf

c) Collum (seit ca. 1985)

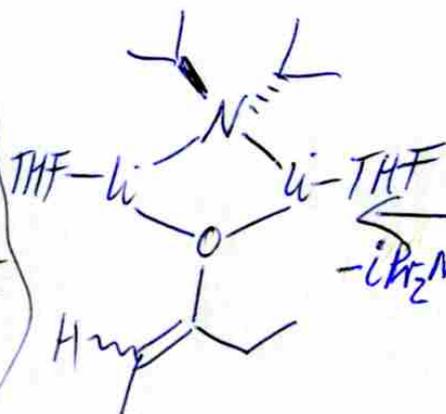
Modell abgeleitet aus NMR-Untersuchungen, IR-Untersuchungen, Kryooskopie, Rechnungen von $\ddot{L}Z$



LDA im Kristall

und in Lösung (THF)

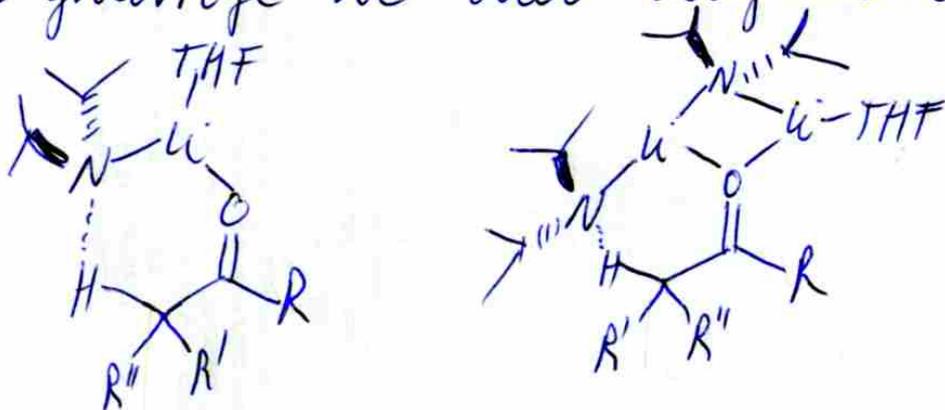
Statt THF auch Et_2O , HMPT, DMPU, NEt_3



ziemlich flacher 8-Ring
- iPr_2NH

Collum läßt sich nicht über $\ddot{L}Z$ bzgl. Z/E -Selektivität aus

für einzelne Ketone ergeben sich auch fast ebene 6-gliedrige \ddot{z} oder bicyclische \ddot{z} .



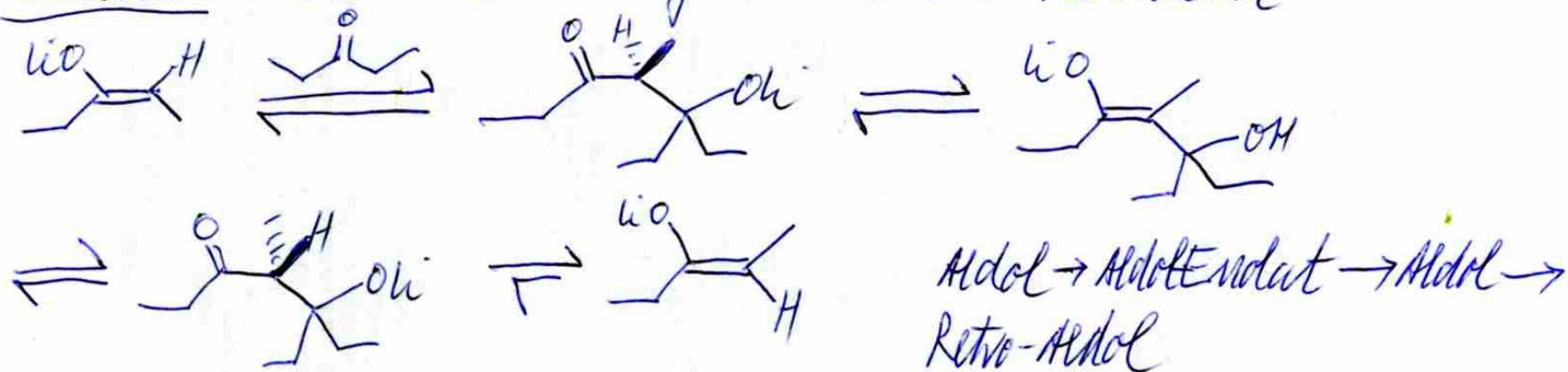
Collum geht davon aus, daß man für jede Enolat-Bildung einen individuellen \ddot{z} erhält.

Enolat-Isomerisierung

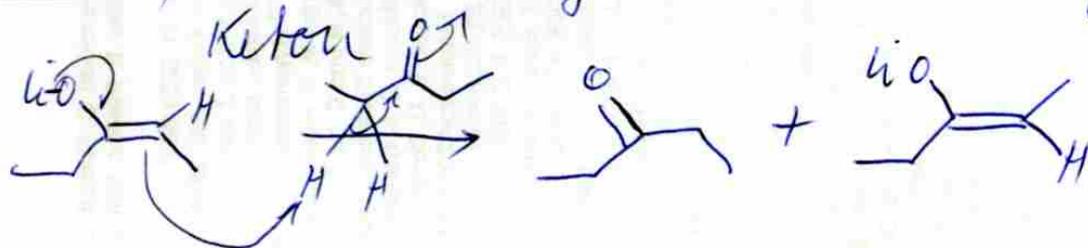
wenn wirklich kinetische u. thermodyn. Kontrolle vorliegt, dann muß das kinetisch gebildete Enolat irgendwie isomerisieren oder zum Keton zurück reagieren.

Verschiedene Mechanismus-Vorschläge

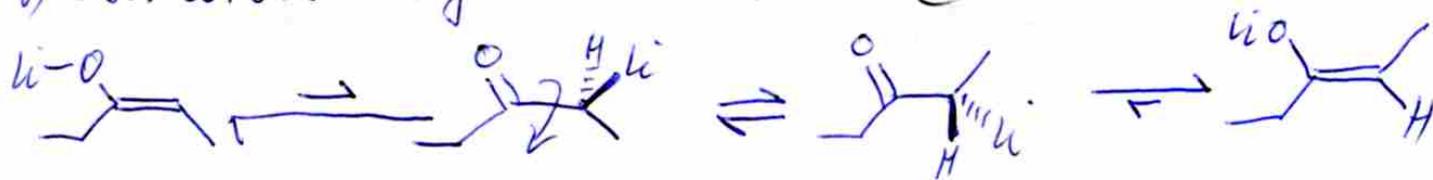
Rathke: Isomerisierung über Aldol-Reaktion



House: a) Isomerisierung über Protonierung mit überschüssigem



b) Isomerisierung über Tautomerie



Es gilt auch ganz andere Vorstellungen:

Saunders et al.: Enolat-Bildung ist immer kinetisch kontrolliert. Das, was bisher als „thermodyn. Kontrolle“ angesehen wurde, ist ebenfalls kinetische Kontrolle, ABER nach ANDEREM Mechanismus.

Literatur

- Zu LDA:
- Collum, Angew. Chem. 2007, 119, 3060-3077
 - Collum, Acc. Chem. Res. 1999, 32, 1035-1042
 - Collum, JOC 2017, 82, 4513-4532

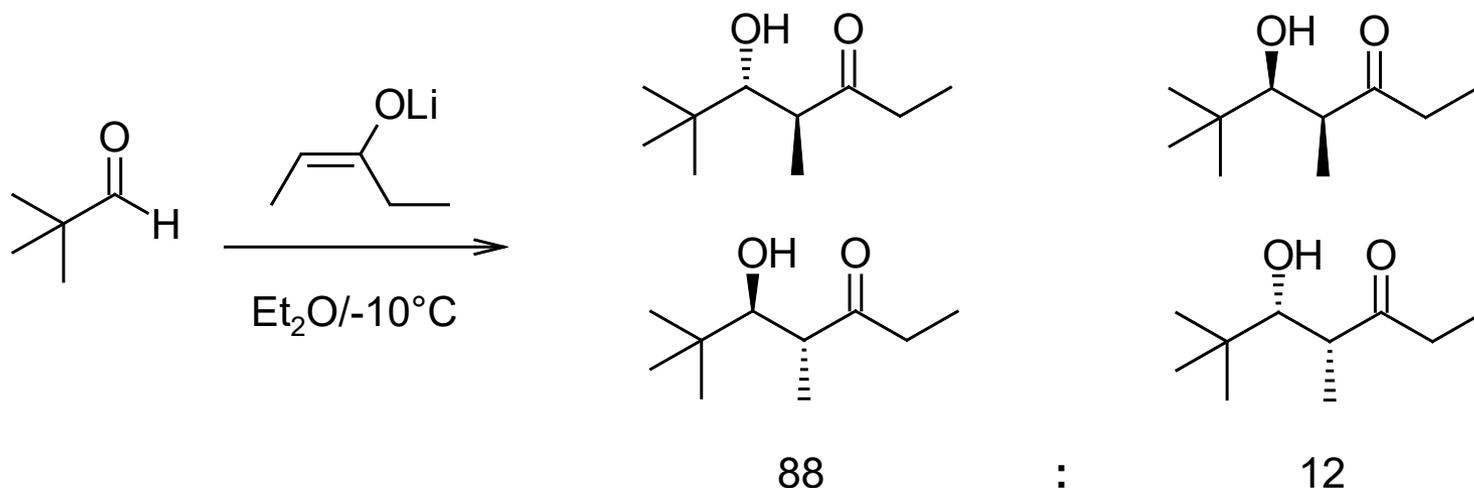
- Zu Enolaten:
- Seebach, Angew. Chem. 1988, 100, 1685-1715
 - Braun, Helv. Chim. Acta 2015, 98, 1-31
 - Braun, Modern Enolate Chemistry, Wiley-VCH, 2016
 - Ireland, JACS 1976, 98, 2868-2877
 - Ireland, JOC 1991, 56, 650-657

- Xie, JOC 1997, 62, 7516-7519
- Collum, JACS 1991, 113, 9575-9585
- Collum, JACS 1991, 113, 9571-9574
- Collum, Acc. Chem. Res. 1993, 26, 227-234
- Collum, JACS 1995, 117, 2166-2178
- Collum, JACS 2003, 125, 14411-14424
- Collum, JACS 2000, 122, 2452-2458
- Collum, JACS 2006, 128, 10326-10336
- Collum, JACS 2008, 130, ~~8726~~ 8726-8732
- Collum, JACS 2017, 139, 12182-12189
- Heathcock, JOC 1980, 45, 1066-1081
- Heathcock, JOC 1990, 55, 157-172
- Heathcock, JOC 1983, 48, 4330-4337
- Dauben, JACS 1985, 107, 2264-2273

- Rathbe, JACS 1980, 102, 3959-3960
- Rathbe, JOC 1981, 46, 3771-3773
- Henderson, JACS 2006, 128, 13599-13610
- Henderson, JACS 2009, 131, 6056-6057
- Narula, THL 1981, 22, 4119-4122
- Saunders, JACS 1991, 113, 3123-3130
- Saunders, JOC 1989, 54, 1703-1709
- Saunders, Z. Naturforsch. 1989, 44a, 413-417

R/S-diastereoselektive Reaktionen

- Prinzipiell gibt es drei verschiedene Typen von diastereoselektiven Reaktionen:
 - Bei *Reaktionen mit einfacher Diastereoselektivität* (engl.: *simple diastereoselectivity*) reagieren zwei *prochirale* Reaktionspartner miteinander, wobei (mindestens) zwei Stereozentren gebildet werden, die zu zwei Diastereomeren in unterschiedlicher Menge führen. Jedes Diastereomer entsteht als Racemat.
- Beispiel: Aldol-Reaktion mit *einfacher Diastereoselektivität*

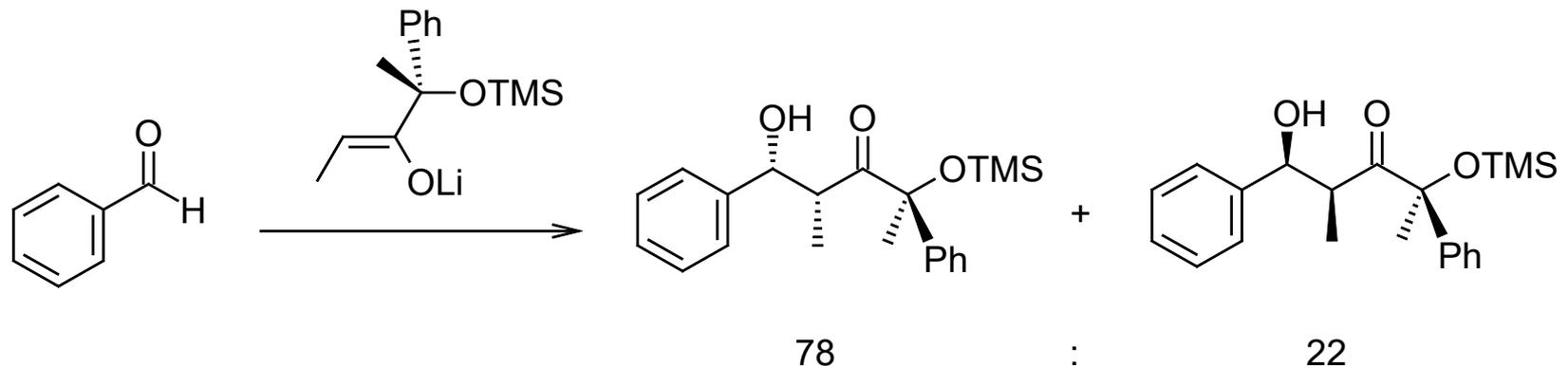


J. E. Dubois et al., *Tetrahedron Lett.* **1975**, 14, 1225-1228.

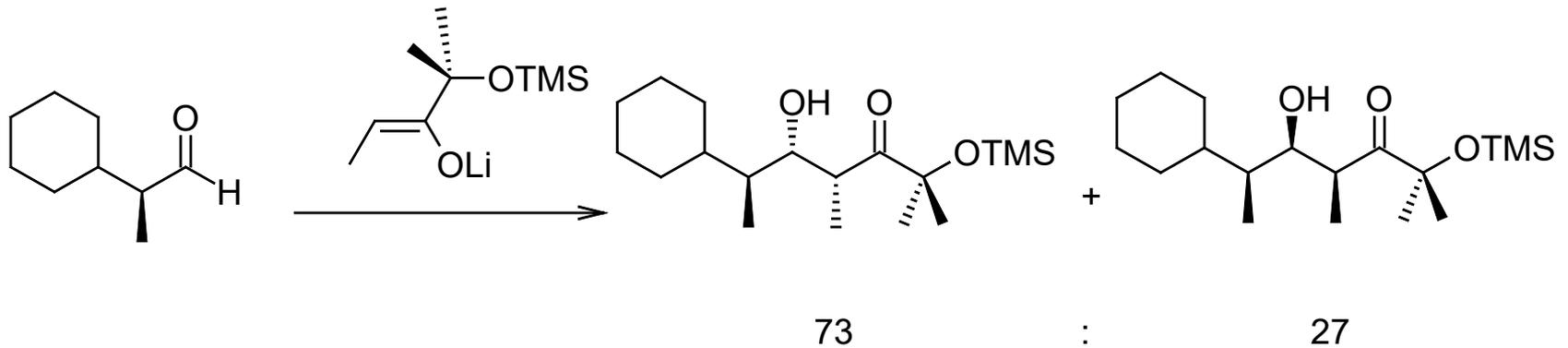
b) Bei *Reaktionen mit induzierter Diastereoselektivität* (engl.: *single asymmetric induction*) reagiert ein *prochiraler* Reaktionspartner mit einem *chiralen* Reaktionspartner, wobei (mindestens) zwei Stereozentren gebildet werden, die zu zwei Diastereomeren in unterschiedlicher Menge führen. Jedes Diastereomer kann als Racemat entstehen, wenn der chirale Reaktionspartner als Racemat eingesetzt wird. Wird der chirale Reaktionspartner enantiomerenrein eingesetzt, dann entstehen die Produkte auch enantiomerenrein, sofern keine Racemisierung unter den Reaktionsbedingungen abläuft.

- Beispiel: Aldol-Reaktion mit *induzierter Diastereoselektivität*

Reagenz-kontrolliert



Substrat-kontrolliert



c) Bei *Reaktionen mit doppelter Stereodifferenzierung* (engl.: *double asymmetric induction*) reagieren zwei chirale Reaktionspartner miteinander, wobei (mindestens) zwei Stereozentren gebildet werden, die zu zwei Diastereomeren in unterschiedlicher Menge führen.

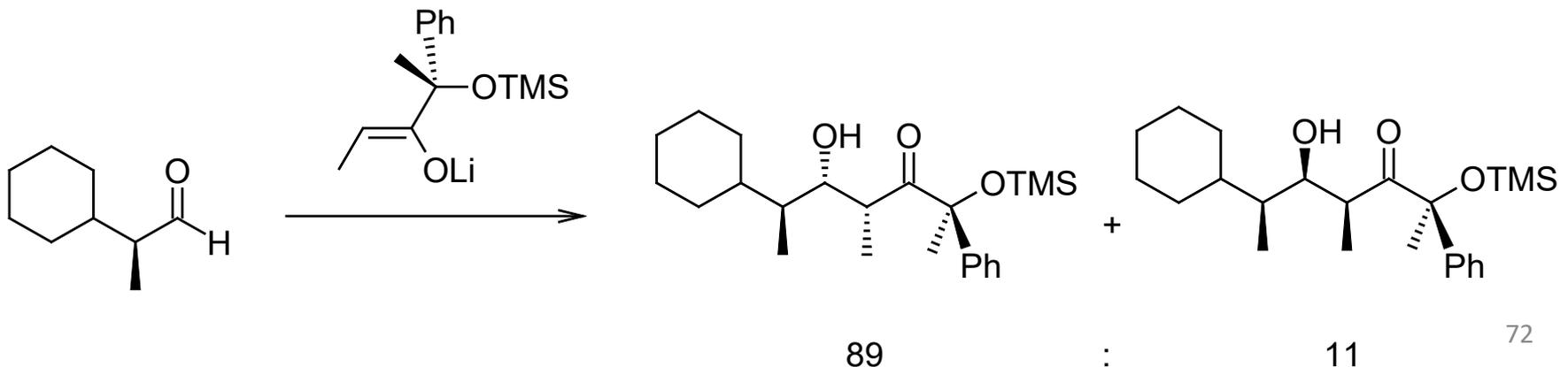
Werden die chiralen Reaktionspartner enantiomerenrein eingesetzt, dann entstehen die Produkte auch enantiomerenrein, sofern keine Racemisierung unter den Reaktionsbedingungen abläuft.

Die „Chiralitäten“ der beiden Reaktionspartner können „zueinander passen“, d.h. die Diastereoselektivität wird durch die doppelte asymmetrische Induktion im Vergleich zur einfachen asymmetrischen Induktion verbessert. Dann spricht man vom *matched-Fall*.

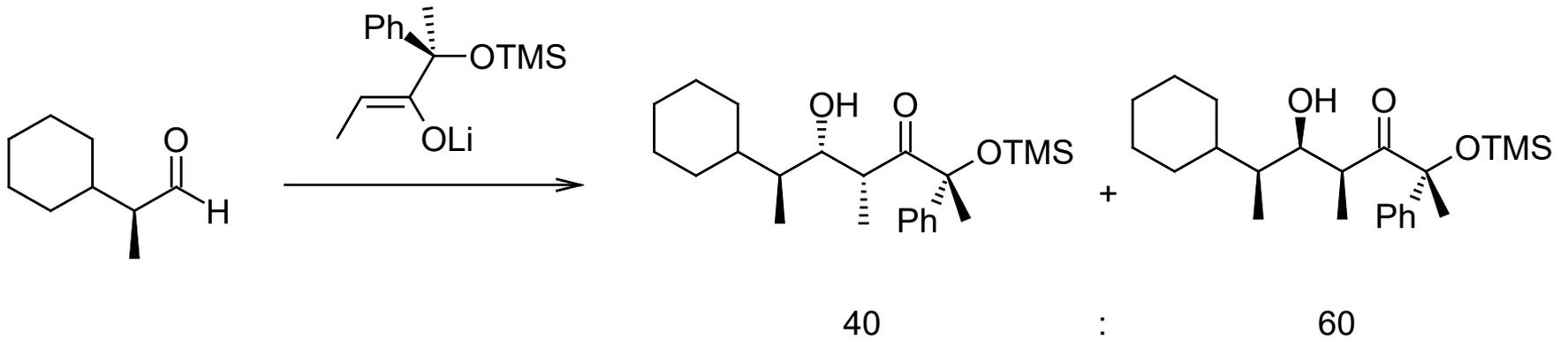
Die „Chiralitäten“ der beiden Reaktionspartner können aber auch „nicht zueinander passen“, d.h. die Diastereoselektivität wird durch die doppelte asymmetrische Induktion im Vergleich zur einfachen asymmetrischen Induktion verschlechtert. Dann spricht man vom *mismatched-Fall*.

Wird neben zwei enantiomerenreinen Reaktionspartnern zusätzlich noch ein enantiomerenreiner Katalysator verwendet, dann spricht man von *dreifacher Stereodifferenzierung* oder *triple asymmetric induction*.

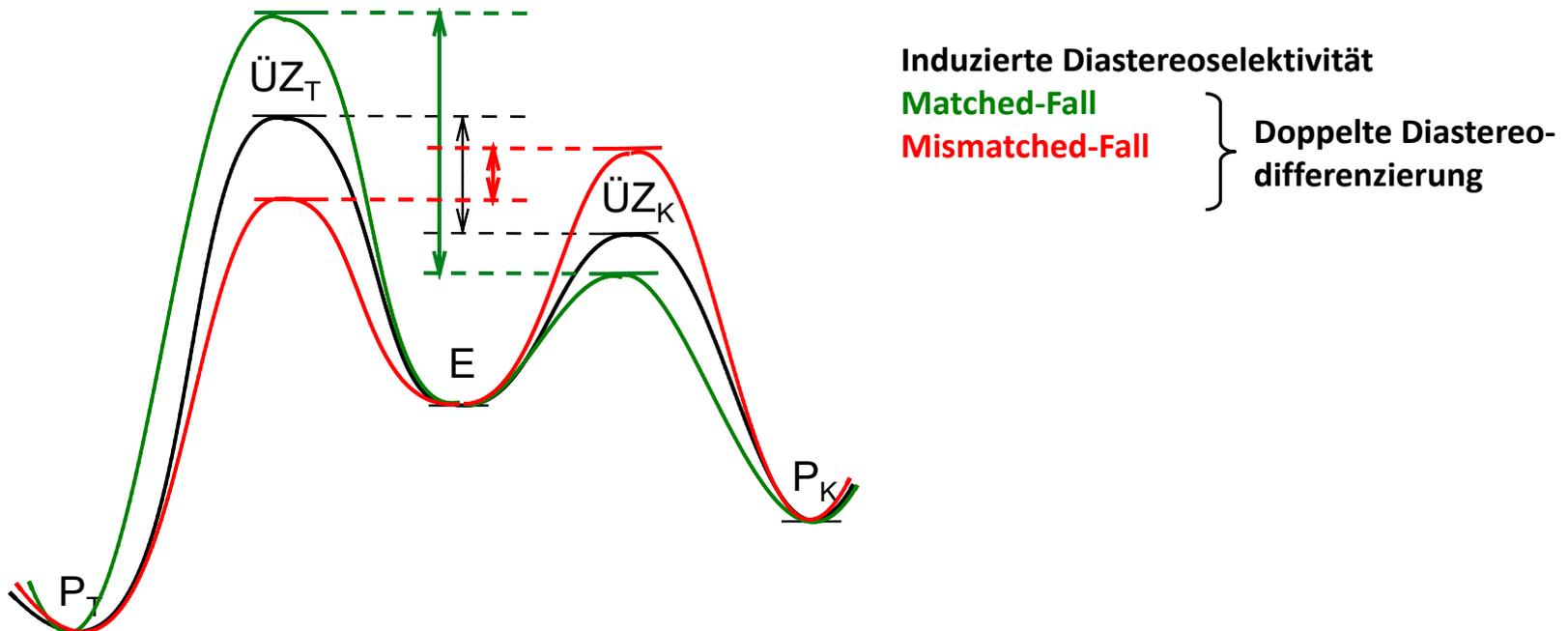
- Beispiel: Aldol-Reaktion mit *doppelter Stereodifferenzierung*:
matched-Fall



mismatched-Fall



Reaktionsprofile:



- Man kann die Produktverteilung bei Reaktionen mit doppelter asymmetrischer Induktion aus den Produktverteilungen mit einfacher asymmetrischer Induktion *näherungsweise* berechnen.
 Produktverteilung bei substratkontrollierter einfacher asymmetrischer Induktion: a : b (a : b wird immer als Zahl > 1 angegeben)
 Produktverteilung bei reagenzkontrollierter einfacher asymmetrischer Induktion: c : d (c : d wird immer als Zahl > 1 angegeben)

Für den **matched-Fall** gilt dann:
$$\frac{\text{Hauptprodukt}}{\text{Nebenprodukt}} = \frac{a}{b} \cdot \frac{c}{d}$$

Für den **mismatched-Fall** gilt dann:
$$\frac{\text{Hauptprodukt}}{\text{Nebenprodukt}} = \frac{a}{b} \div \frac{c}{d} = \frac{a}{b} \cdot \frac{d}{c}$$

- Für das vorhergehende Beispiel ergeben sich folgende Werte:
 matched: (78:22)·(73:27) = 90:10 (experimentell: 89:11)
 mismatched: (78:22):(73:27) = 57:43 (experimentell: 40:60)
- Die Übereinstimmung mit den experimentellen Werten ist akzeptabel.

S. Masamune et al., *Angew. Chem.* **1980**, 92, 573-575.

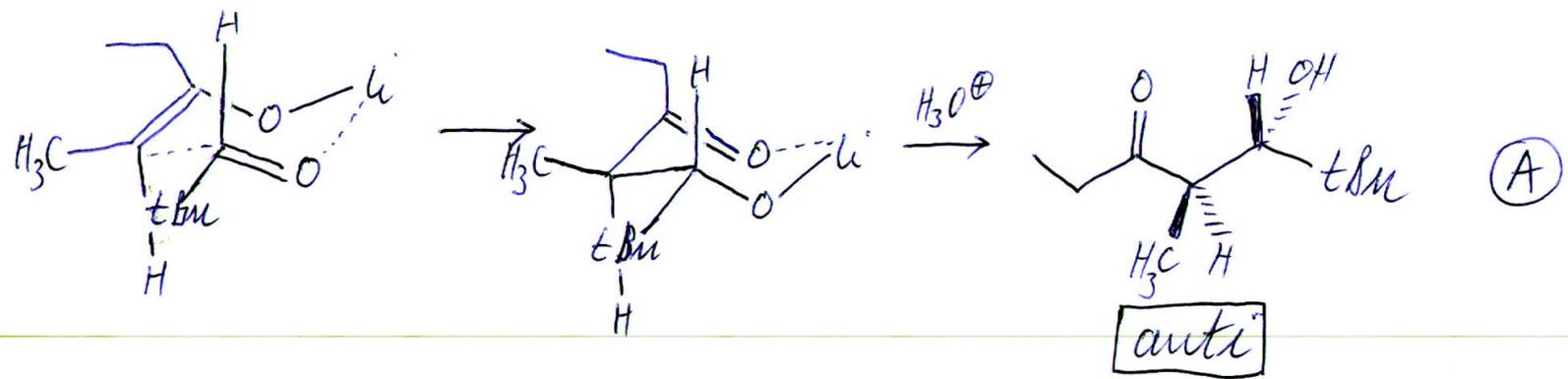
S. Masamune et al., *Angew. Chem.* **1985**, 97, 1-31 (Review)

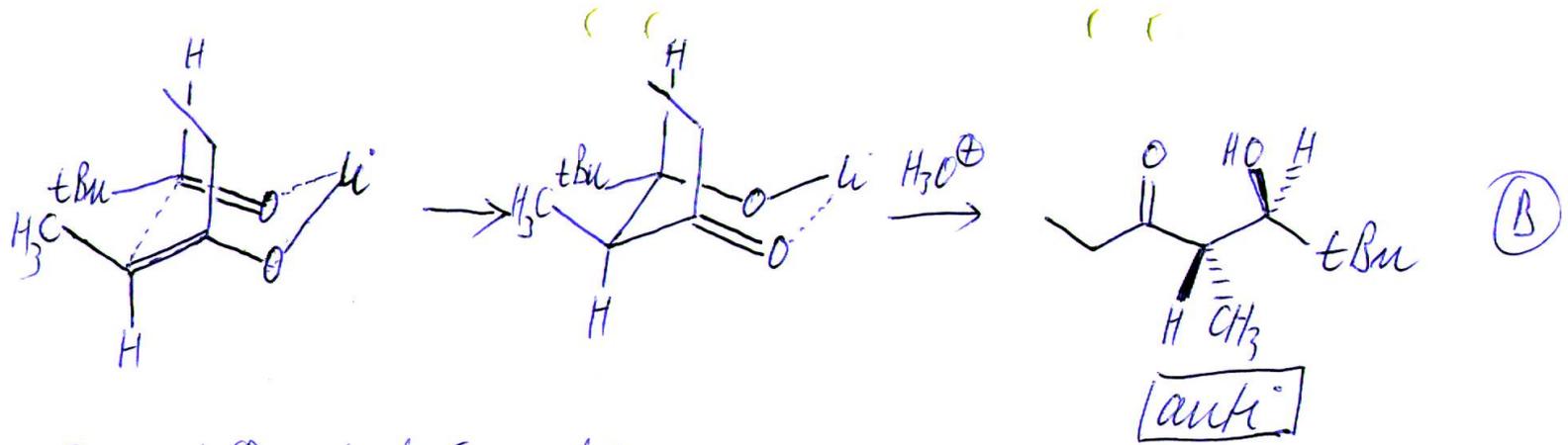
zu R/S-diastereoselektive Reaktionen
am Beispiel der Aldol-Reaktion

a) einfache Diastereoselektivität

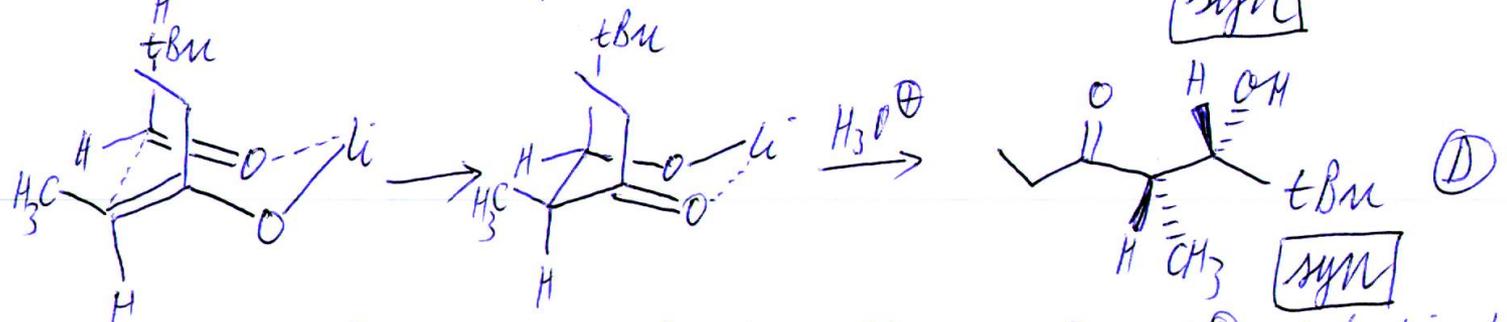
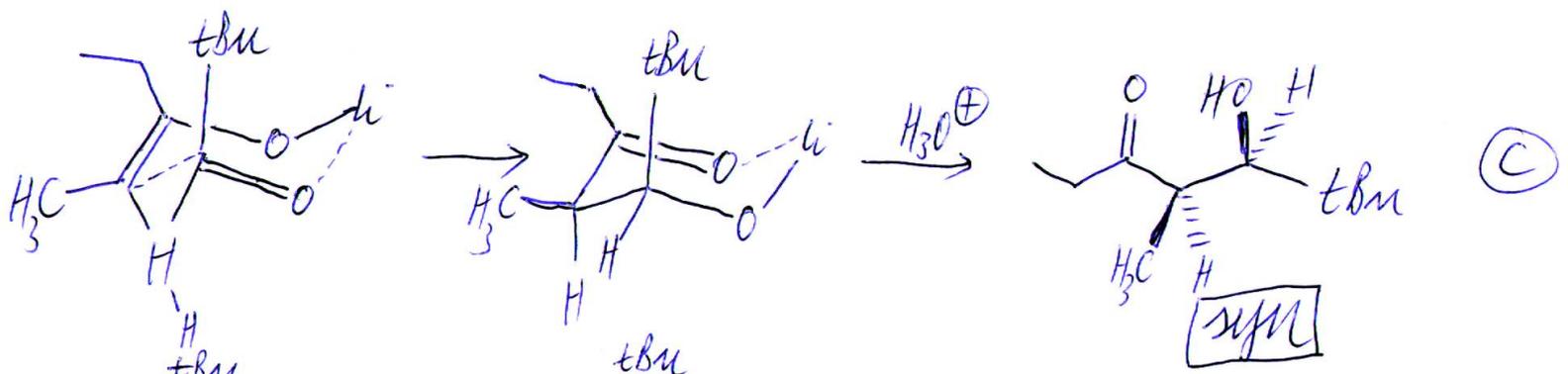
- weder Aldehyd noch Enolat besitzen ein stereogenes Zentrum \Rightarrow Produkte entstehen diastereoselektiv, aber racemisch

Erklärung: Zimmerman-Traxler-ÜZ



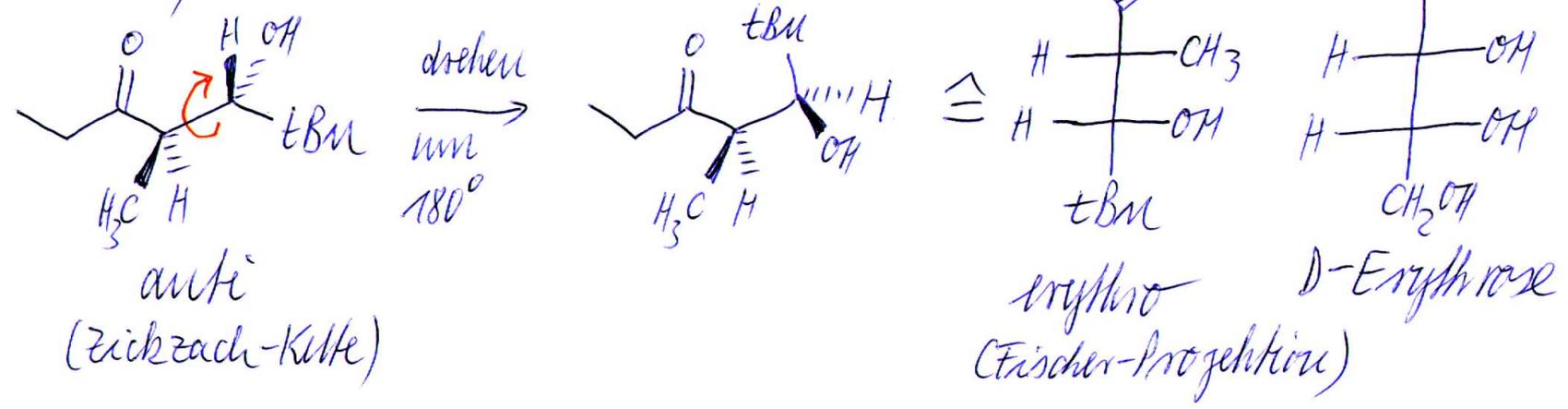


Ⓐ und Ⓑ sind Enantiomere



Ⓒ und Ⓓ sind auch Enantiomere; Ⓐ und Ⓑ sind diastereomer zu Ⓒ und Ⓓ

Bis ca. 1980/1985, die Aldol-Diastereomere wurden als erythro und threo bezeichnet (abgeleitet von Erythrose und Threose)



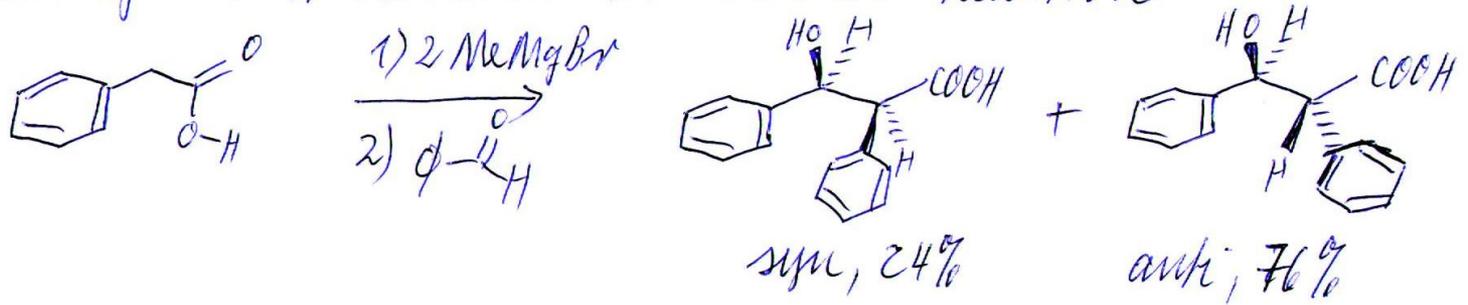
Heathcock hat vorgeschlagen, das Diastereomer mit zwei gleichen Substituenten auf der gleichen Seite der zickzack-Kette als erythro-Diastereomer zu bezeichnen. Dies führte aber zur Verwirrung und hat sich nicht durchgesetzt.

Masamune hat dann die syn/anti-Bezeichnung eingeführt.

Exkurs zum Zimmerman-Traxler-Utz

Howard E. Zimmerman, Marjorie D. Traxler, JACS 1957, 79, 1920-1923.

Untersuchung der Stereochemie der Ivanov-Reaktion



Zimmerman et al. schlagen einen sesselförmigen Utz vor, mit dem sie den stereochemischen Verlauf d. Reaktion erklären können.

Wie sind sie zu diesem Utz gekommen?

Sie haben mit Fisher-Hirshfelders-Molekülbaukasten „gespielt“!

Cat. No. 12-821

U. S. Pat. No. 2,398,402

Fisher • Hirschfelder • Taylor ATOM MODEL KIT

The models in this kit are sufficient for "reconstructing" thousands of different organic molecules. For assembling compounds of unusual size or structure, additional Atom Models and Atom Model Connectors are obtainable separately.

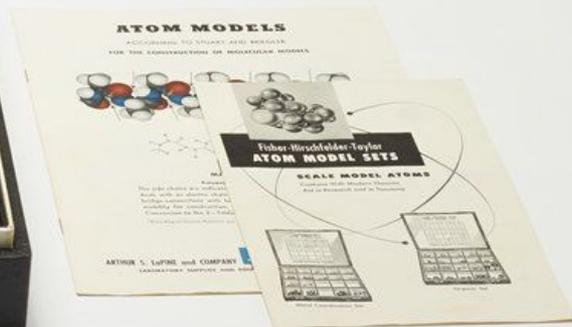
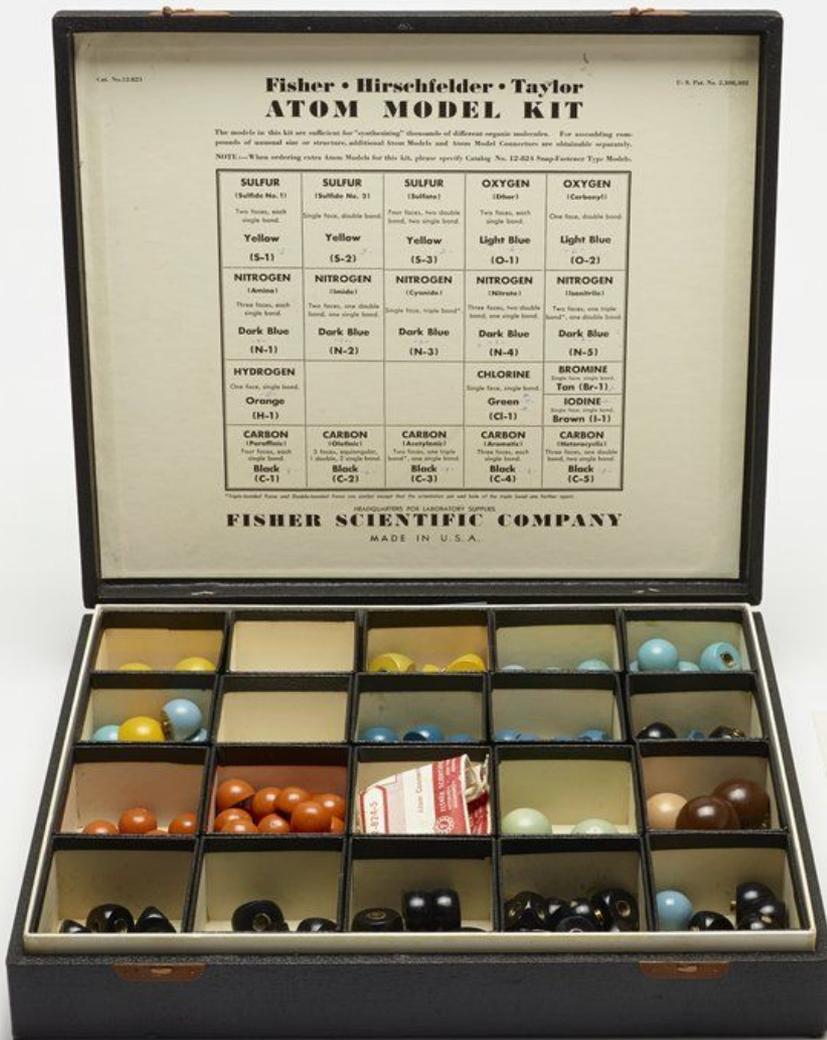
NOTE:—When ordering extra Atom Models for this kit, please specify Catalog No. 12-823 Snap-Fastener Type Models.

SULFUR (Sulfide No. 1) Two faces, each single bond.	SULFUR (Sulfide No. 2) Single face, double bond.	SULFUR (Sulfone) Four faces, two double bond, two single bond.	OXYGEN (Ether) Two faces, each single bond.	OXYGEN (Carbonyl) One face, double bond.
Yellow (S-1)	Yellow (S-2)	Yellow (S-3)	Light Blue (O-1)	Light Blue (O-2)
NITROGEN (Amine) Three faces, each single bond.	NITROGEN (Imide) Two faces, one double bond, one single bond.	NITROGEN (Cyanide) Single face, triple bond.	NITROGEN (Nitrate) Three faces, two double bond, one single bond.	NITROGEN (Nitrile) Two faces, one triple bond, one double bond.
Dark Blue (N-1)	Dark Blue (N-2)	Dark Blue (N-3)	Dark Blue (N-4)	Dark Blue (N-5)
HYDROGEN (H-1) One face, single bond.			CHLORINE (Cl-1) Single face, single bond.	BROMINE (Bromide) One face, single bond.
Orange (H-1)			Green (Cl-1)	Brown (Br-1)
CARBON (Paraffin) Four faces, each single bond.	CARBON (Olefin) 2 faces, quadrilateral, 1 double, 2 single bond.	CARBON (Acetylene) Two faces, one triple bond, one single bond.	CARBON (Aromatic) Three faces, each single bond.	CARBON (Heterocyclic) Three faces, one double bond, two single bond.
Black (C-1)	Black (C-2)	Black (C-3)	Black (C-4)	Black (C-5)

*High finished face and double-bonded faces are similar except that the vertices are not back of the ring bond as further shown.

RECOMMENDED FOR LABORATORY SUPPLIES

FISHER SCIENTIFIC COMPANY
MADE IN U. S. A.



Stichwort Information aus dem Internet

- Schauen Sie sich mal den Wikipedia-Eintrag zu Jovanov-Reaktion an. Fällt Ihnen etwas auf?

- Reaktion von Carbonsäuren mit $R-Li$ = Gilman-van Ess-Reaktion.

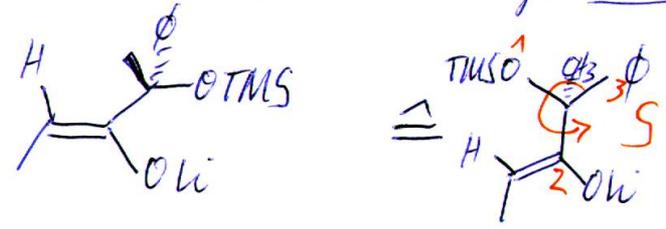
Schauen Sie sich mal den Wikipediaeintrag an. Fällt Ihnen auch da was auf?

b) induzierte Diastereoselektivität

Reagenz-kontrolliert \Rightarrow Reagenz enthält Chiralitätszentrum;

Annahme: Chiralitätszentrum liegt enantionmerenrein vor

hier Enolat



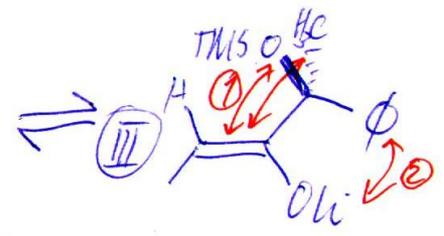
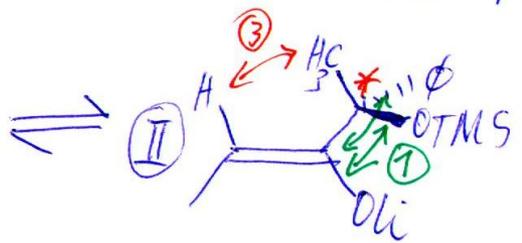
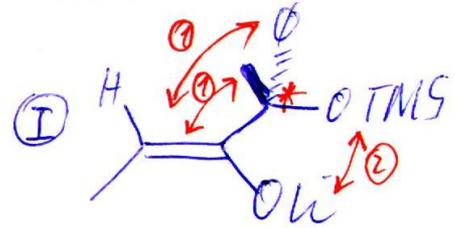
Frage: wie induziert S-Konfiguration im Reagenz Chiralität im Produkt?

Antwort: zwei mögliche ÜZ $\left\{ \begin{array}{l} \text{Aldehyd vorn, Enolat hinten} \\ \text{Aldehyd hinten, Enolat vorn} \end{array} \right.$

Um diese Frage beantworten zu können, muß man zunächst Konformationen vom Enolat anschauen.

Aus OC 15: Bei Alkenen mit Chiralitätszentrum in Allyl-Stellung spielt Allylspannung eine wichtige Rolle

Also: welches ist die stabilste Konformation des Enolats?



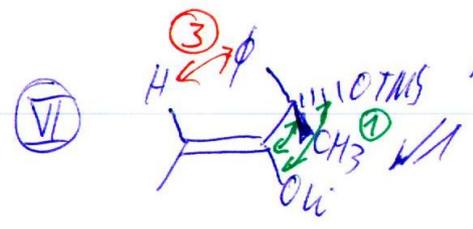
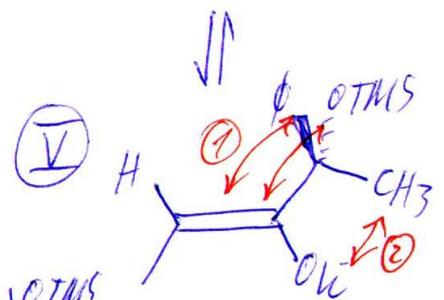
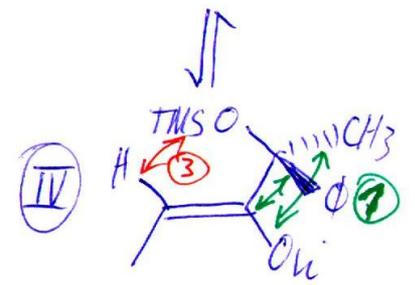
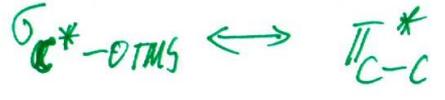
① destabilisierende Elektronische Effekte



② destabilisierende 1,2-Allylspannung

③ destabilisierende 1,3-Allylspannung

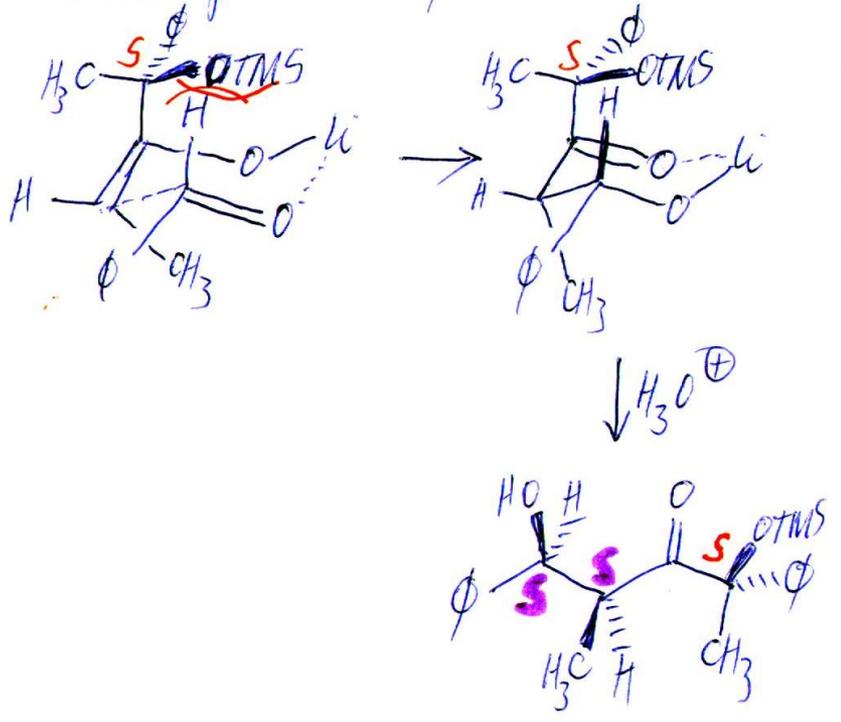
① stabilisierende WW zwischen σ und π^*



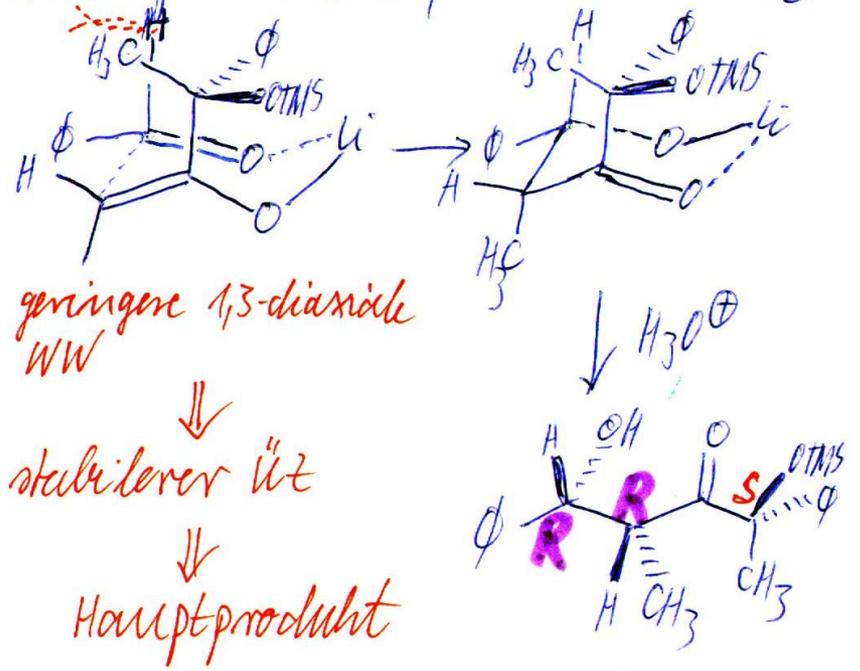
Konformation II ist die stabilste, weil ①, ② nicht auftreten, ③ minimal ist und ① stabilisierend wirkt.

Jetzt können wir üz zeichnen

Aldehyd vorn, Enolat hinten



Aldehyd hinten, Endoat vorn



geringere 1,3-diaxiale WW

stabiilerer üz

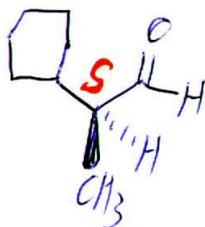
Hauptprodukt

stimmt mit experimentellen Daten überein! 😊

Substrat-kontrolliert \Rightarrow Substrat enthält Chiralitätszentrum

Annahme: Chiralitätszentrum liegt enantionmerrein vor.

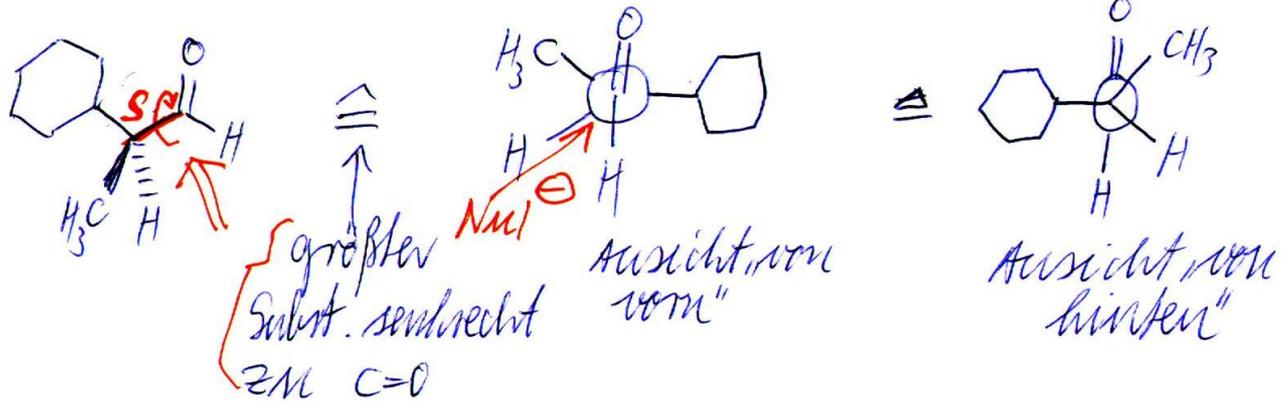
hier Aldehyd



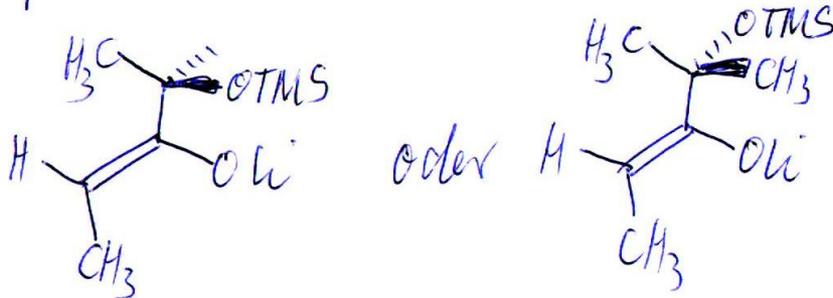
bei Additionen an Aldehyde mit stereogenem Zentrum in α -Position muß man Felkin-Ach berücksichtigen (mehr im nächsten Kapitel).

Also ergibt sich der Reaktionsverlauf aus der Kombination von Felkin-Ach (Aldehyd), Konformation vom Endolat (Allylspannung) und Zimmerman-Traxler-üü.

Falken-Anh :



Konformation von Enolat (auch hier auf Allylspannung achten!)

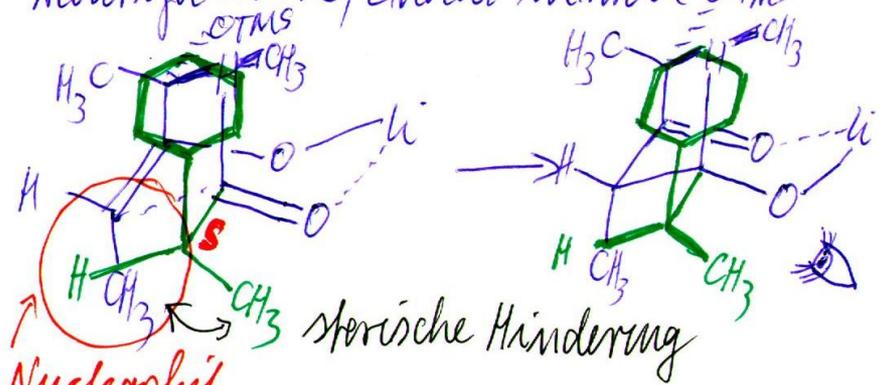


Konf. A

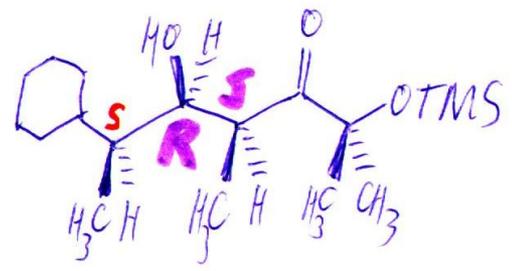
Konf. B

Zimmerman-Traxler-Üz

Aldehyd vorn, Enolat hinten OTMS

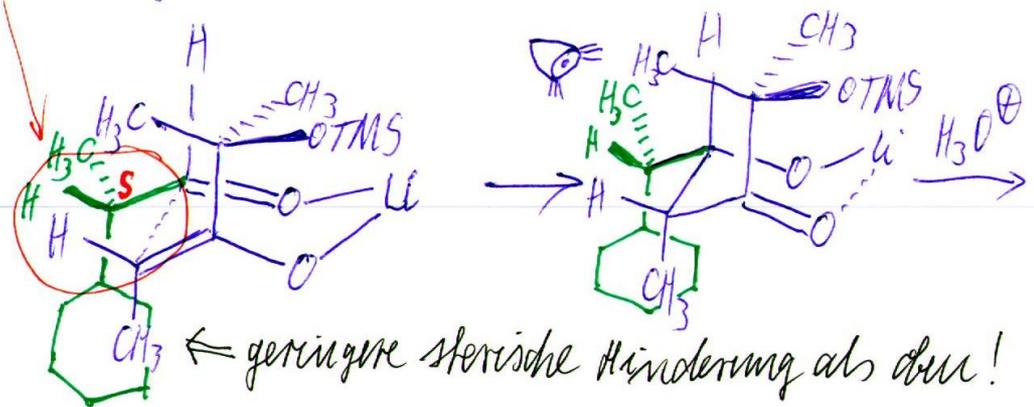


Nucleophil greift aus Richtung des hinteren Subst. an

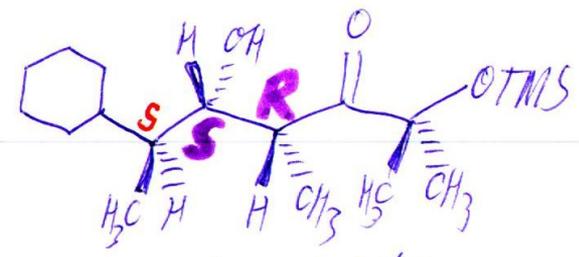
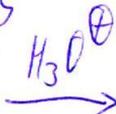


Nebenprodukt

Aldehyd hinten, Enolat vorn



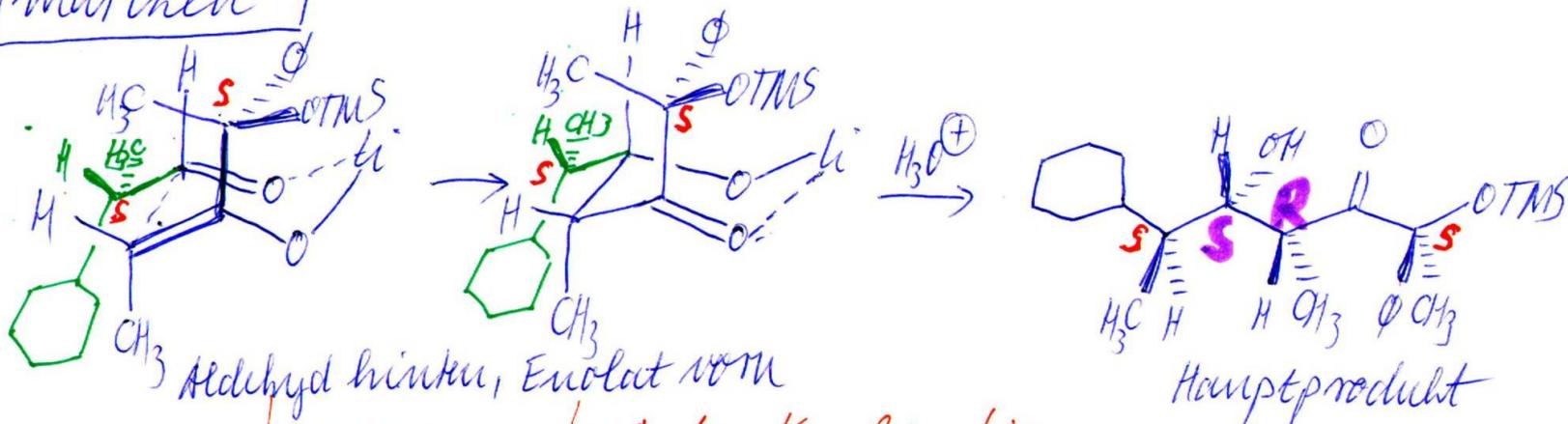
geringere sterische Hinderung als oben!



Hauptprodukt

c) doppelte Diastereodifferenzierung

matched



→ Andere Kombination ergibt Nebenprodukt. Ausprobieren!

mis-matched

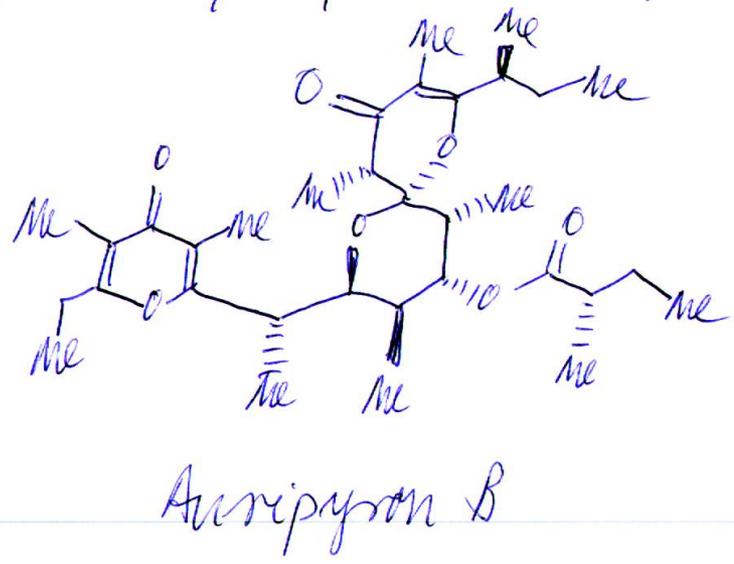
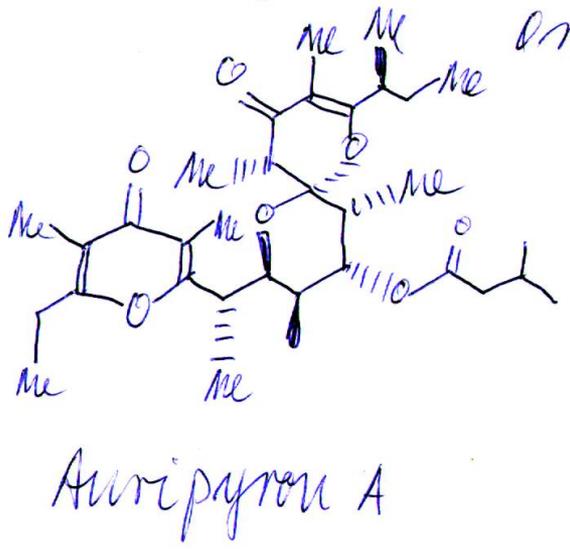


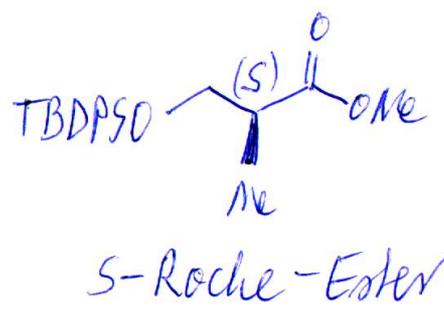
Aldehyd hinten, Enolat vorn → Andere Kombination ergibt 60%-Diastereomer
Ausprobieren.

Beispiel für induzierte Diastereoselektivität und doppelte Diastereodifferenzierung

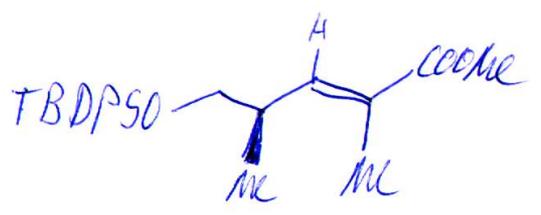
Totalsynthese von Auripyron A und B

M.E. Jung et al., *Angew. Chem.* 2009, *121*, 8922-8925 und
Org. Lett. 2010, *12*, 2872-2875.

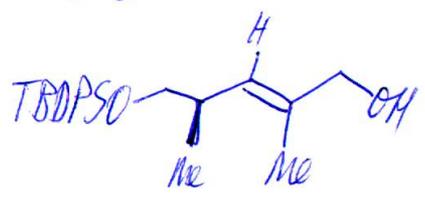




1) DIBALH/Hexan
 CH₂Cl₂ / -78°C / 94%



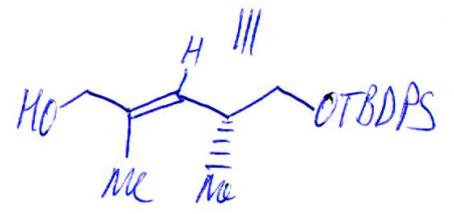
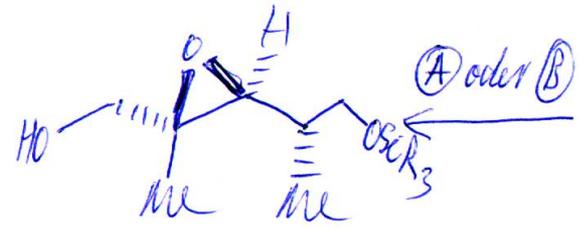
DIBALH
 THF
 0°C
 90%



S-Roche-Ester

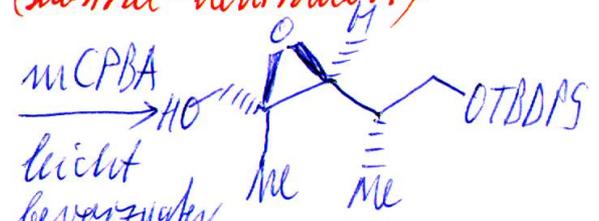
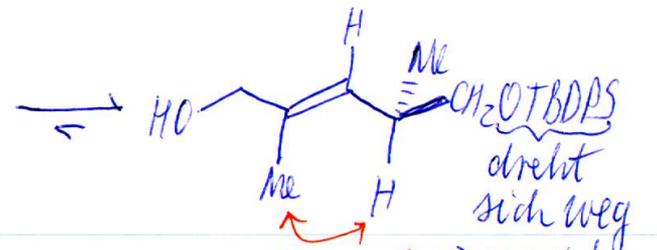
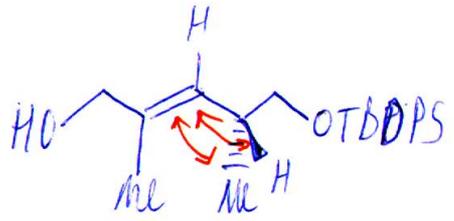
2) $\text{C}_6\text{H}_5\text{P}^+\text{O}^-$
 3
 Tolmol / 80°C
 16h / 87%

Wie kann man das Epoxid machen?



(A) Epoxidierung mit mCPBA (Prüfshalber)

= Induzierte Diastereoselektivität (Substrat-kontrolliert)

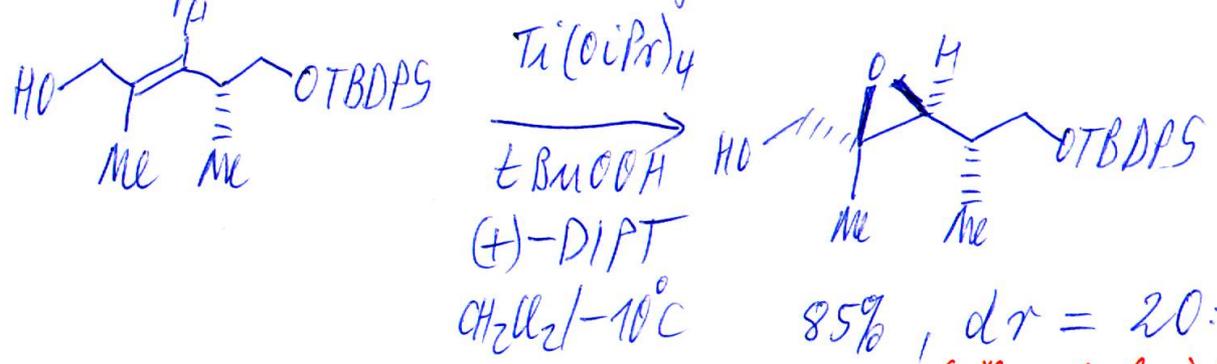


Elektronische Destabilisierung der Konformation

minimale 1,3-Allylspannung
 dreht sich weg
 ⇒ macht keine ster. Hinderung

90%, dr = 16:1
 größer als erwartet

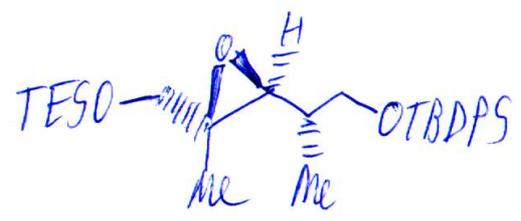
ⓑ Sharpless - Epoxidierung



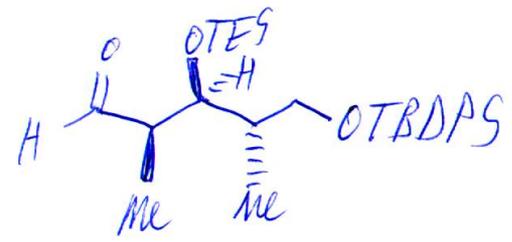
⇒ chirales,
 enantiomeren-
 reines Reagenz
 + enantiomeren-
 reines Substrat

85%, dr = 20:1
 (größer als bei
 induziertes Diastereoselektivität ⇒ matched)

TESCl
 ImH
 CH₂Cl₂/RT
 98%

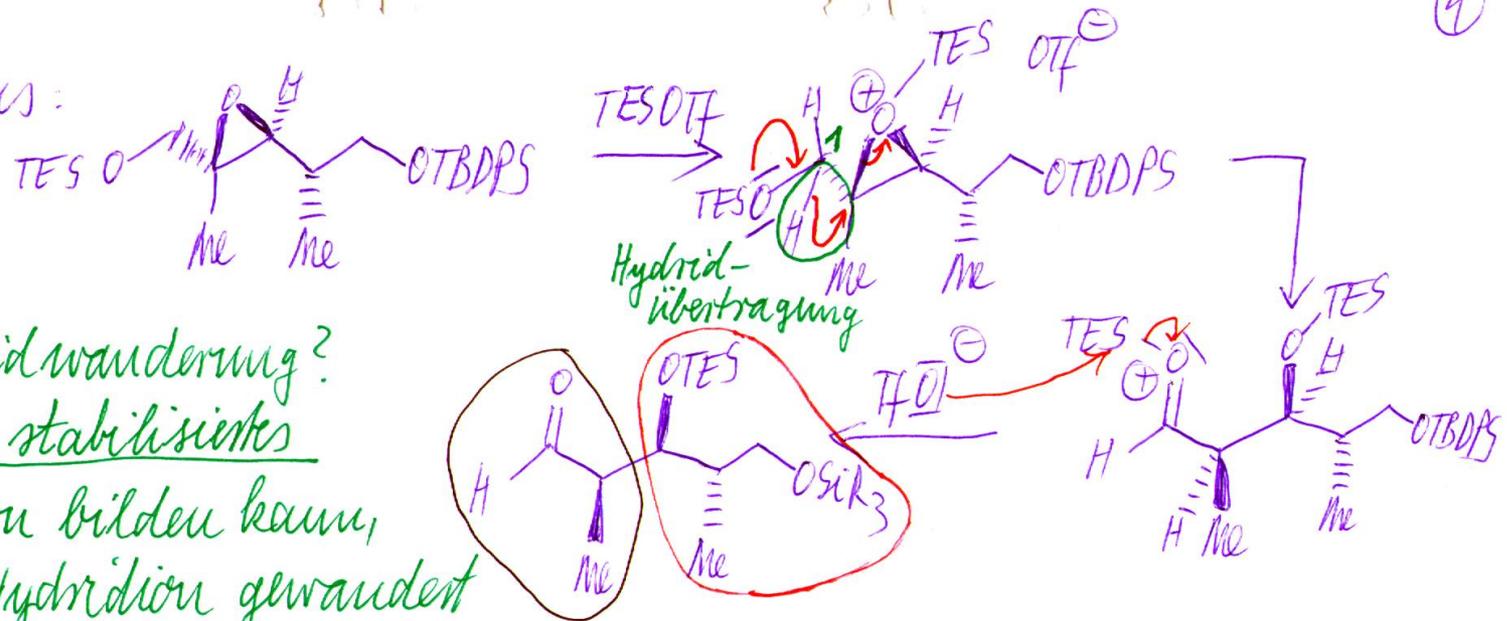


1,3eq TESOTf
 1,3eq DIPEA
 CH₂Cl₂/-45°C
 86%



M.E. Jung et al., JACS 1993, 115, 12208-12209
 „Non-Aldol-Aldol-Reaktion“

Mechanismus:

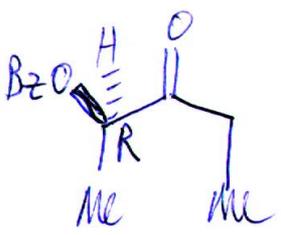


Warum Hydridwanderung?
 Weil C1 ein stabilisiertes
 Carbeniumion bilden kann,
 wenn das Hydridion gewandert
 ist! Passiert Häufig, wenn
 Nebenbran ein elektrophiles
 Zentrum ist.

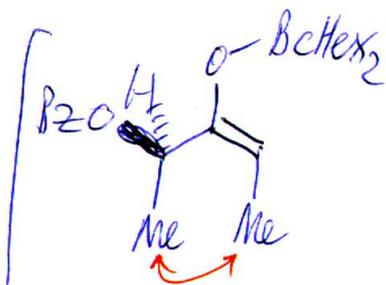
entspricht dem syn-
 Aldolprodukt aus dem
Enolat vom Propionaldehyd
und dem „Roche-Aldehyd“

aber ohne
 Aldol-Reaktion,
 deshalb „Non-
 Aldol-Aldol“

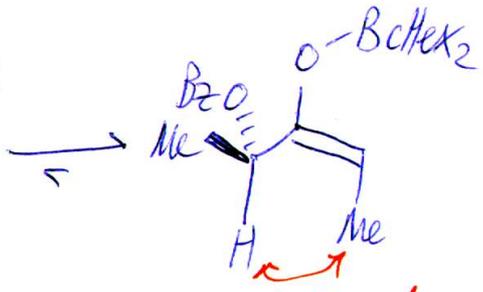
Im nächsten Schritt folgt eine Paterson-Aldol-Reaktion (I. Paterson et al., Synthesis 1998, 639-652) mit einem chiralen, enantioselectivem Borenenolat.



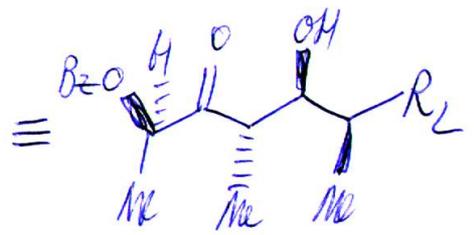
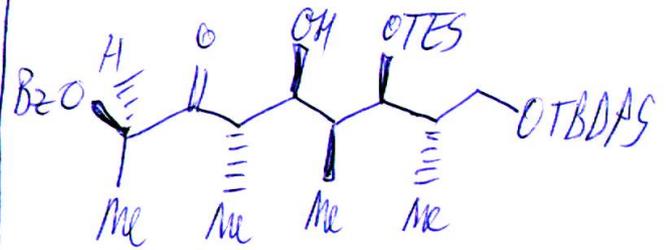
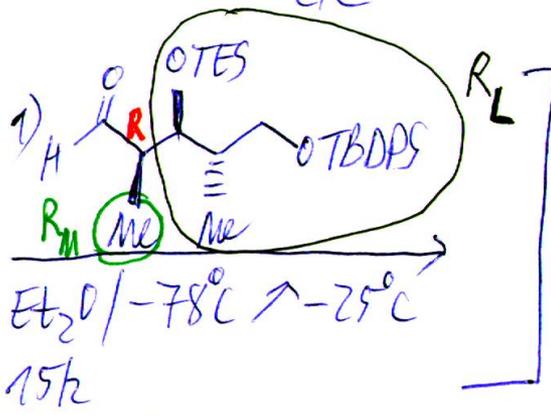
$\xrightarrow[\text{Et}_2\text{O} / -78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}]{\text{CHex}_2\text{BrLi}, \text{Me}_2\text{NEt}, 2\text{h}}$



1,3-Allylspannung



minimale 1,3-Allylspannung



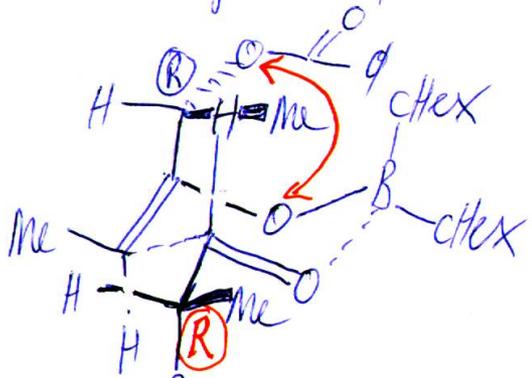
2) $\text{H}_2\text{O}_2 / \text{MeOH} / \text{pH} 7\text{-Puffer}$
 $0^\circ\text{C} / 1\text{h} / 86\%$

Wie sieht 's aus? — Aldehyd vorne, Enolat hinten?
 — Aldehyd hinten, Enolat vorne

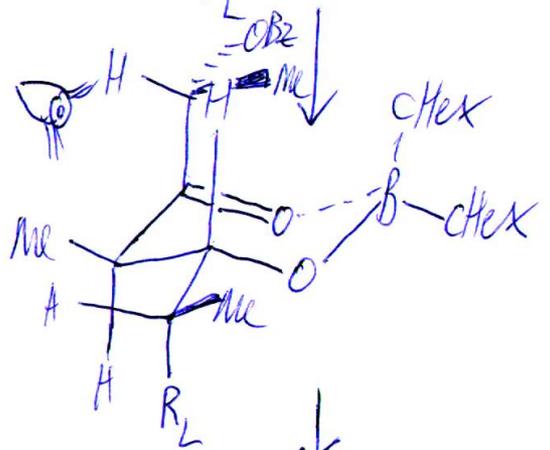
zusätzlich: Berücksichtigung der Allylspannung im Enolat.

6

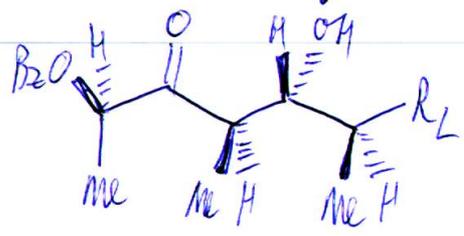
Aldehyd vorn, Enolat hinten



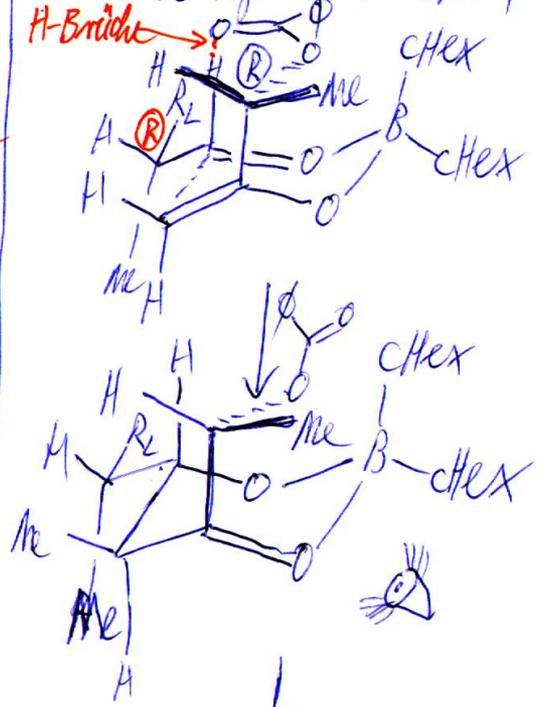
Abstoßung der Sauerstoffe
↓
ungünstig



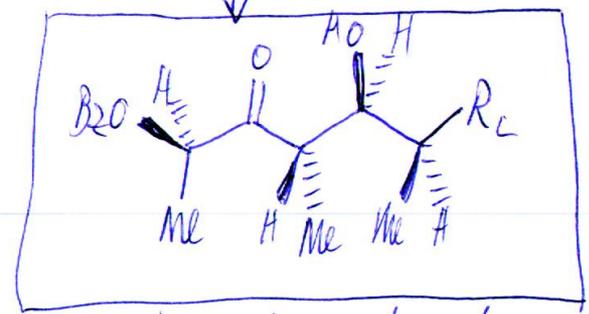
Nebenprodukt



Aldehyd hinten, Enolat vorn



bevorzugt wegen H-Brücke zw. Carbonyl-O und Aldehyd-H



Hauptprodukt

→ Anri-pyran
A u. B

Literatur zu „doppelter Stereodifferenzierung“ bei

Sharpless-AD
Aldol-Reaktion

R. Bloch et al., *Tetrahedron Asymmetry* 2000, 11, 1585-92
 P. Kumar et al., *Synthesis* 2003, 129-135
 D. A. Evans et al., *JACS* 1995, 117, 9073-74
 D. A. Evans et al., *JOC* 1997, 62, 788-789
 D. A. Evans et al., *JACS* 1995, 117, 9598-9599
 D. W. Young et al., *Perkin Transact. 1*, 2002, 725-732
 C. H. Heathcock et al., *JACS* 1979, 101, 7076-7077
 C. H. Heathcock et al., *JOC* 1981, 46, 1296-1309
 F. Urpi et al., *Synlett* 2004, 2127-2130
 S. V. Ley et al., *Perkin Trans. 1*, 1998, 3349-3354

Knoevenagel-Reakt.

B. M. Trost et al., *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 8025-8028

Matteson-Homologisierung

D. S. Matteson et al., *Synthesis* 1990, 200-206

8:8

1:1

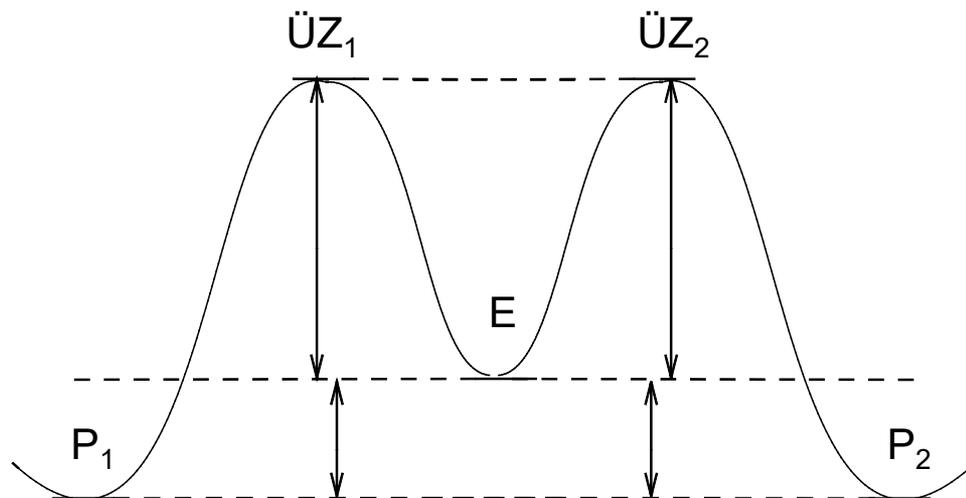
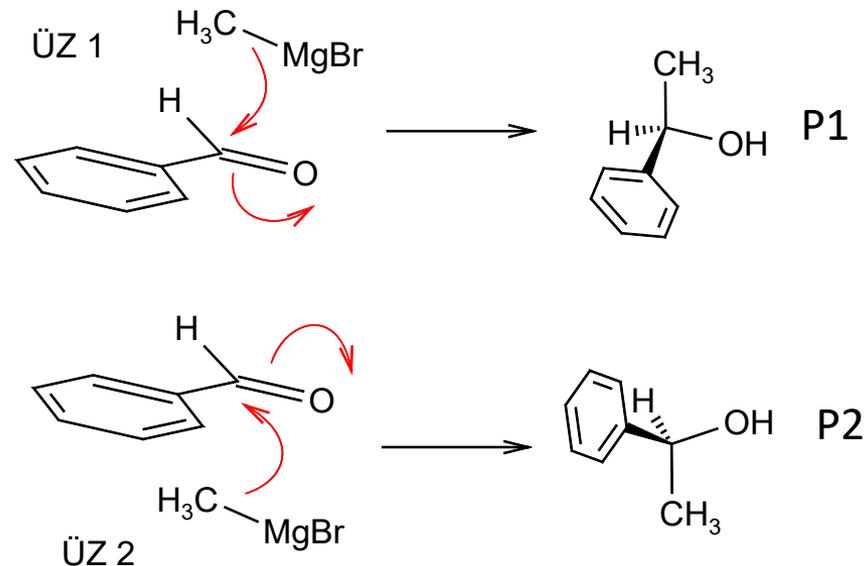
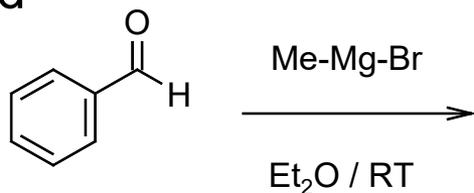
Crotylierung
 (Sakurai-Reaktion) J. Pauek et al., JOC 1993, 58, 809-811
 J. Pauek et al., JACS 1996, 118, 12475-12476
 R. W. Hoffmann et al., Chem. Ber. 1982, 115, 2357-2370
 J. Pauek et al., JACS 2000, 122, 11090-11097

Cycloadditionen C. Palomo et al. JOC 1996, 61, 9186-9195

Review S. Masamune et al. Angew. Chem. 1985, 97, 1-78

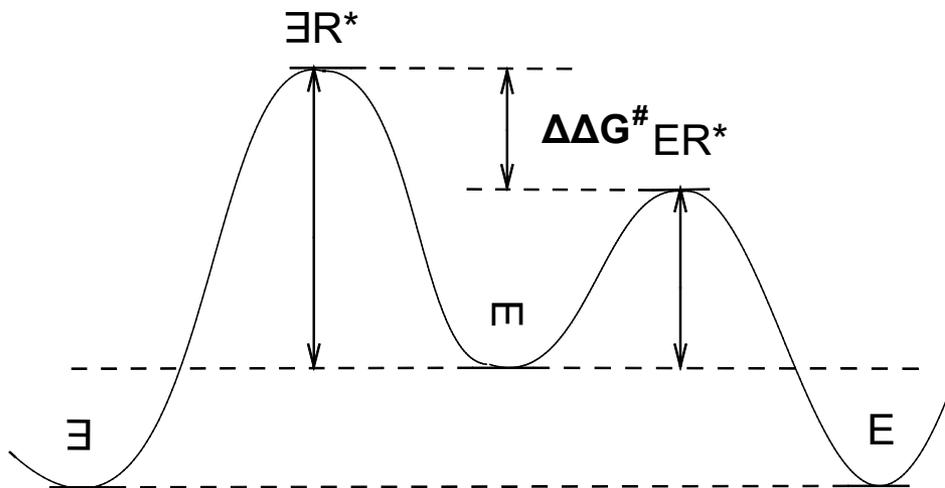
Enantioselektive Reaktionen

- Beispiel:
Grignard-Addition
an Benzaldehyd



Warum entsteht hier ein Racemat?
Weil die Übergangszustände enantiomer zueinander sind und dieselbe Energie haben und $\Delta\Delta G = \Delta\Delta G^\ddagger = 0$ sind.

- Für enantioselektive Reaktionen braucht man deshalb ein enantiomerenreines Reagenz, eine enantiomerenreine Hilfsgruppe (Auxilliar) oder einen enantiomerenreinen (hier gibt es Ausnahmen!) Katalysator, damit die Übergangszustände, die zu den verschiedenen Enantiomeren führen, *diastereomer* werden. *Ohne die chriale Zusatzinformation wären die Übergangszustände enantiomer, hätten also dieselbe Energie und es würde ein Racemat entstehen.*
- Enantioselektive Reaktionen sind im entscheidenden Schritt *immer diastereoselektiv!*



$$\frac{E}{E} = e^{-\Delta\Delta G^\# / RT}$$

$$\frac{E}{E} \Delta G = 0$$

R* ist ein enantiomerenreines Reagenz, ein enantiomerenreiner Katalysator o.ä.

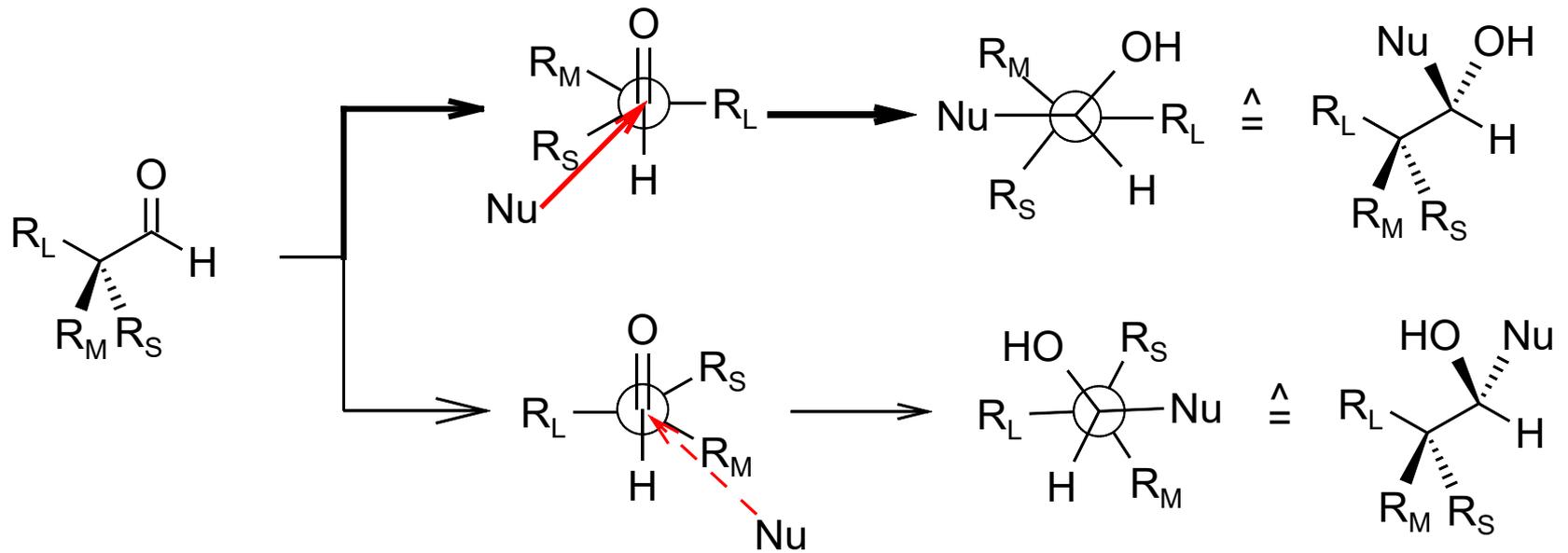
- Abhängigkeit von ee oder de von der Temperatur und ΔG^\ddagger

		Reaction temperature (°C)							
		60	40	25	0	-20	-50	-78	-100
ΔG (kcal/mol) between reaction pathways to two compounds	0.1	54:46 er 8% ee	54:46 8	54:46 8	54:46 9	55:45 10	56:44 11	56:44 12	57:43 14
	0.2	57:43 15	58:42 16	58:42 17	59:41 18	60:40 20	61:39 22	63:37 25	64:36 28
	0.5	68:32 36	69:31 38	70:30 40	72:28 43	73:27 46	76:24 51	78:22 57	81:19 62
	1.0	82:18 64	83:17 67	84:16 69	86:14 73	88:12 76	91:9 81	93:7 86	95:5 90
	1.4	89:11 78	90:10 81	91:9 83	93:7 86	94:6 88	96:4 92	97:3 95	98:2 97
	1.8	94:6 88	95:5 90	95:5 91	97:3 93	97:3 95	98:2 97	99:1 98	99.5:0.5 99
	2.2	97:3 93	97:3 94	98:2 95	98:2 97	99:1 98	99.3:0.7 98.6	99.7:0.3 99.4	99.8:0.2 99.6
	2.6	98:2 96	99:1 97	99:1 98	99:1 98	99.4:0.6 98.8	99.7:0.3 99.4	99.9:0.1 99.8	99.9:0.1 99.8
	3.0	99:1 98	99:1 98	99.4:0.6 98.8	99.6:0.4 99.2	99.7:0.3 99.4	99.9:0.1 99.8	> 99.9:0.1 99.9	> 99.9:0.1 > 99.9
3.4	99.4:0.6 98.8	99.6:0.4 99.2	99.7:0.3 99.4	99.8:0.2 99.6	99.9:0.1 99.8	>99.9:0.1 99.9	> 99.9:0.1 > 99.9	> 99.9:0.1 > 99.9	

1.2.3. Asymmetrische Induktion

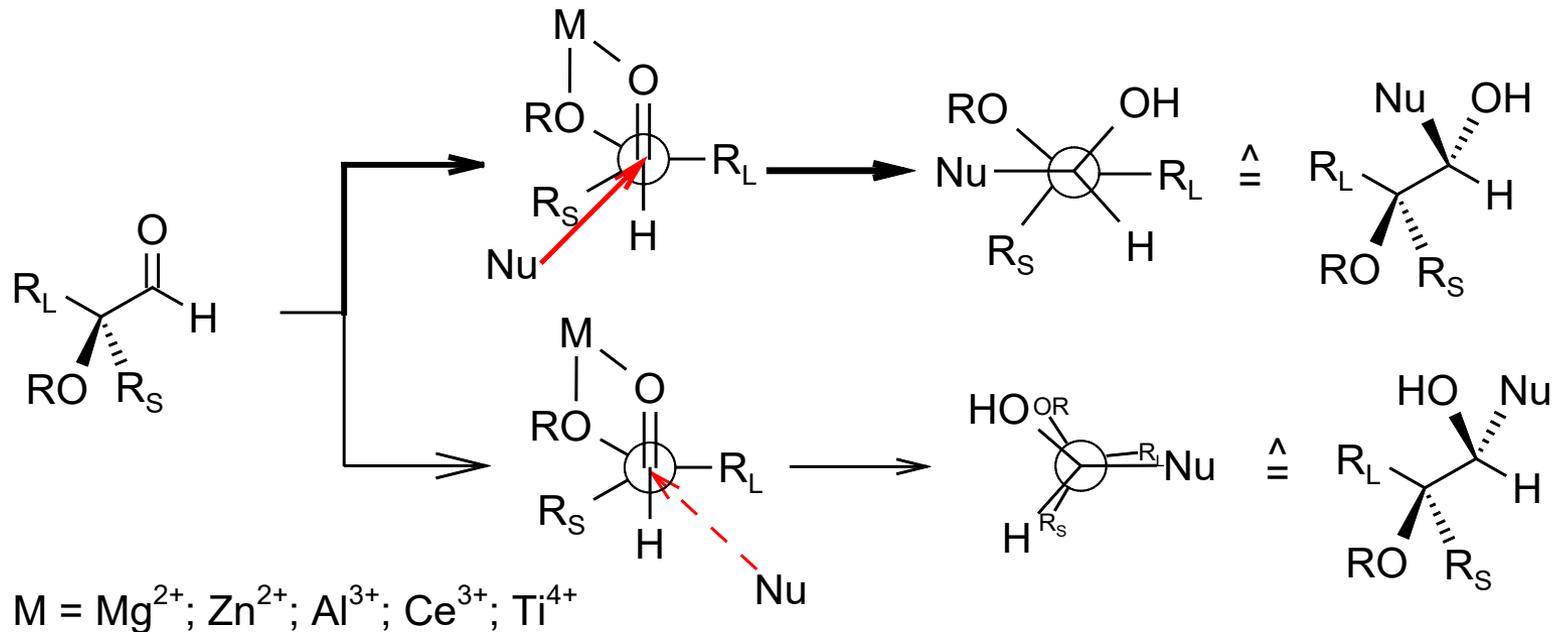
- Das Prinzip, dass man durch bereits vorhandene „chirale Information“ Enantiomere und/oder Diastereomere erzeugen kann, nennt man *asymmetrische Induktion*.
- Ist die „chirale Information“ im Substrat enthalten, dann spricht man von *substratkontrollierter asymmetrischer Induktion* oder von *interner asymmetrischer Induktion*. Diese Art der asymmetrischen Induktion kann auch durch eine vorübergehend eingeführte chirale Gruppe (chirales Auxilliar) erreicht werden. Dann spricht man gelegentlich auch von *auxilliarkontrollierter asymmetrischer Induktion*. Je nach dem, wie viele Atome zwischen dem induzierenden Zentrum und dem reaktiven Zentrum liegen, spricht man von 1,2- oder 1,3-oder allgemein 1,n-asymmetrischer Induktion.
- Wird die „chirale Information“ von einem Reagenz oder einem Katalysator auf das Substrat übertragen, so dass man ein chirales Produkt erhält, dann spricht man von *reagenzkontrollierter bzw. katalytischer asymmetrischer Induktion* oder *externer asymmetrischer Induktion*.

1,2-asymmetrische Induktion bei nucleophilen Additionen an Aldehyde mit α -Stereozentren (Felkin-Anh)



- Das bereits vorhandene Stereozentrum an C2 induziert bevorzugt eine Konfiguration am neuen Stereozentrum an C1.
- Man spricht auch von *acyclischer Stereokontrolle*.
- Ist einer der Substituenten an C2 ein stark elektronenziehender Substituent mit niedrig liegendem σ^* -Orbital, so übernimmt dieser die Rolle von R_L . (polares Felkin-Anh-Modell).

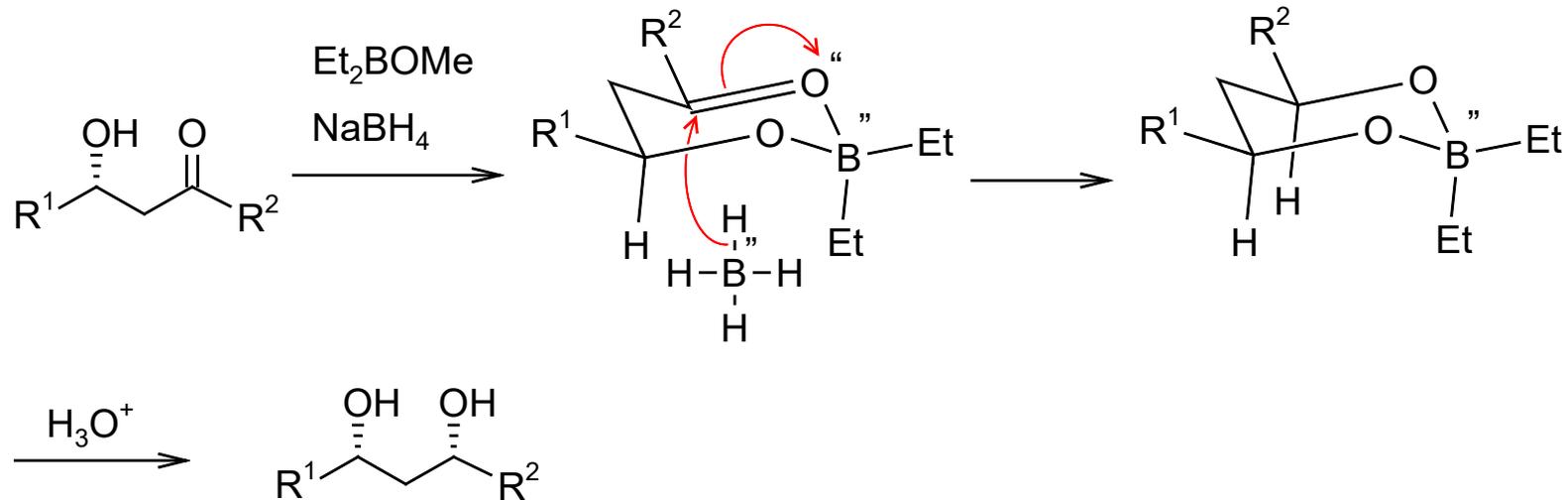
1,2-asymmetrische Induktion bei nucleophilen Additionen an Aldehyde mit α -Stereozentren (Cram-Chelat)



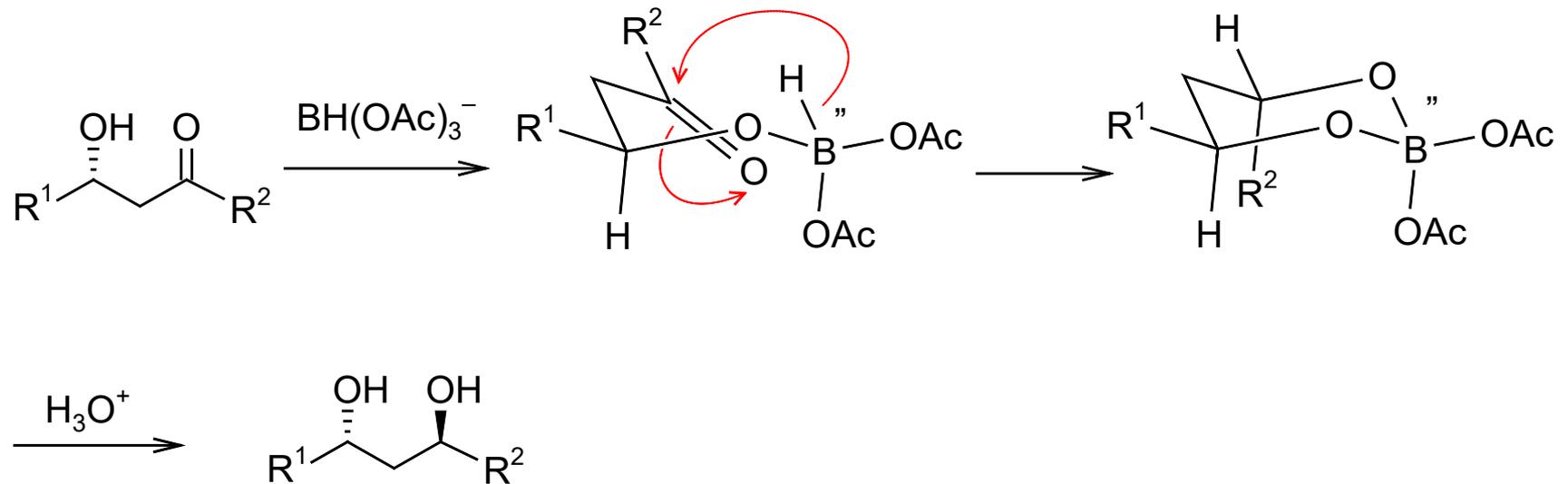
- Das bereits vorhandene Stereozentrum an C2 induziert bevorzugt eine Konfiguration am neuen Stereozentrum an C1.
- Die *acyclische Stereokontrolle* erfolgt hier im Chelatkomplex. Deshalb muss ein Substituent an C2 zur Ausbildung eines Chelatkomplexes mit dem Carbonyl-O fähig sein.

1,3-asymmetrische Induktion bei der Prasad-Narasaka-Reduktion

- Bei β -Hydroxyketonen induziert das Stereozentrum an C3 bei der Reduktion mit NaBH_4 und Et_2BOME ein neues Stereozentrum, so dass ein syn-1,3-Diol entsteht.



- Reduziert man β -Hydroxyketone mit $\text{Me}_4\text{N}^+ [\text{BH}(\text{OAc})_3]^-$ kann kein Chelat auftreten und man erhalt anti-1,3-Diole.

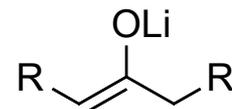
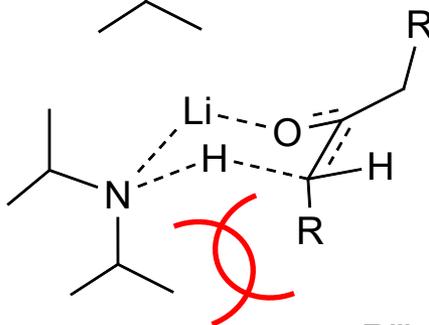
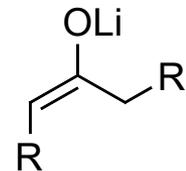
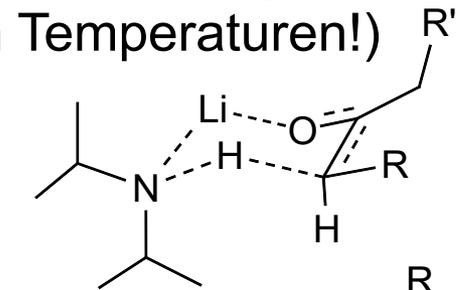
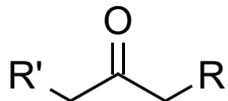


- Weiteres Beispiel: Addition von Nucleophilen an die Aldehydgruppe von β -Hydroxyaldehyden.

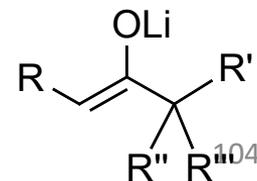
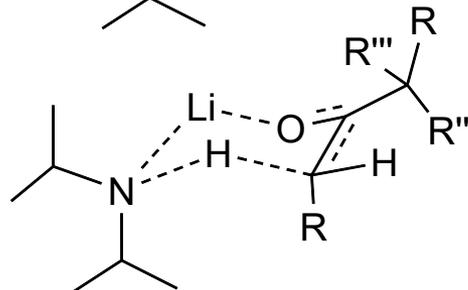
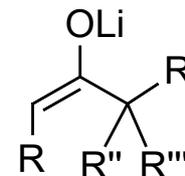
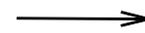
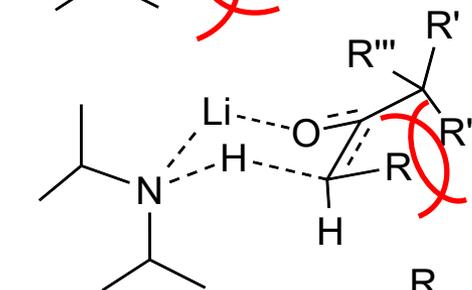
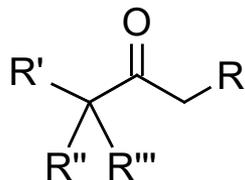
1,4-asymmetrische Induktion bei Evans-Alkylierung von Enolaten

- Generell kann man die Deprotonierung von Ketonen, Estern und Amiden über einen 6-gliedrigen ÜZ beschreiben (Ireland-Modell). Es bildet sich bevorzugt das Enolat, das über den energieärmeren ÜZ gebildet wird (kinetische Kontrolle bei tiefen Temperaturen!)

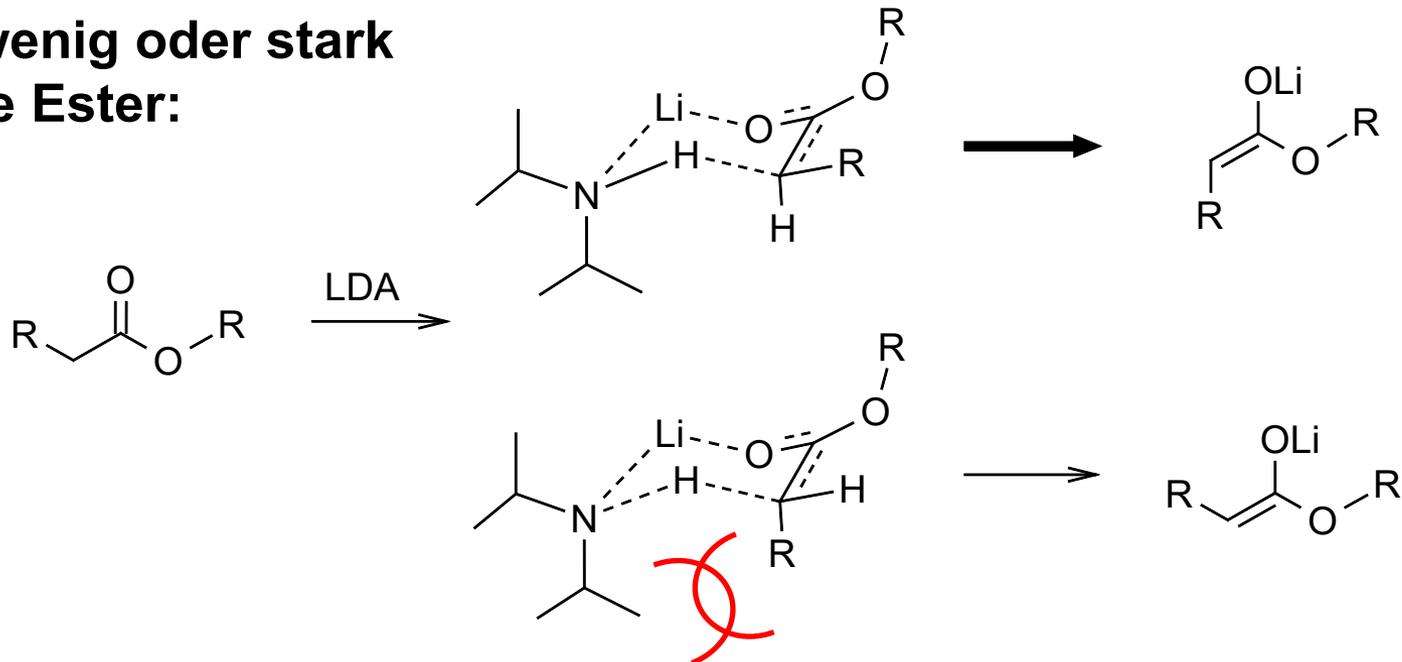
**Sterisch wenig
gehinderte Ketone:
E-Enolat**



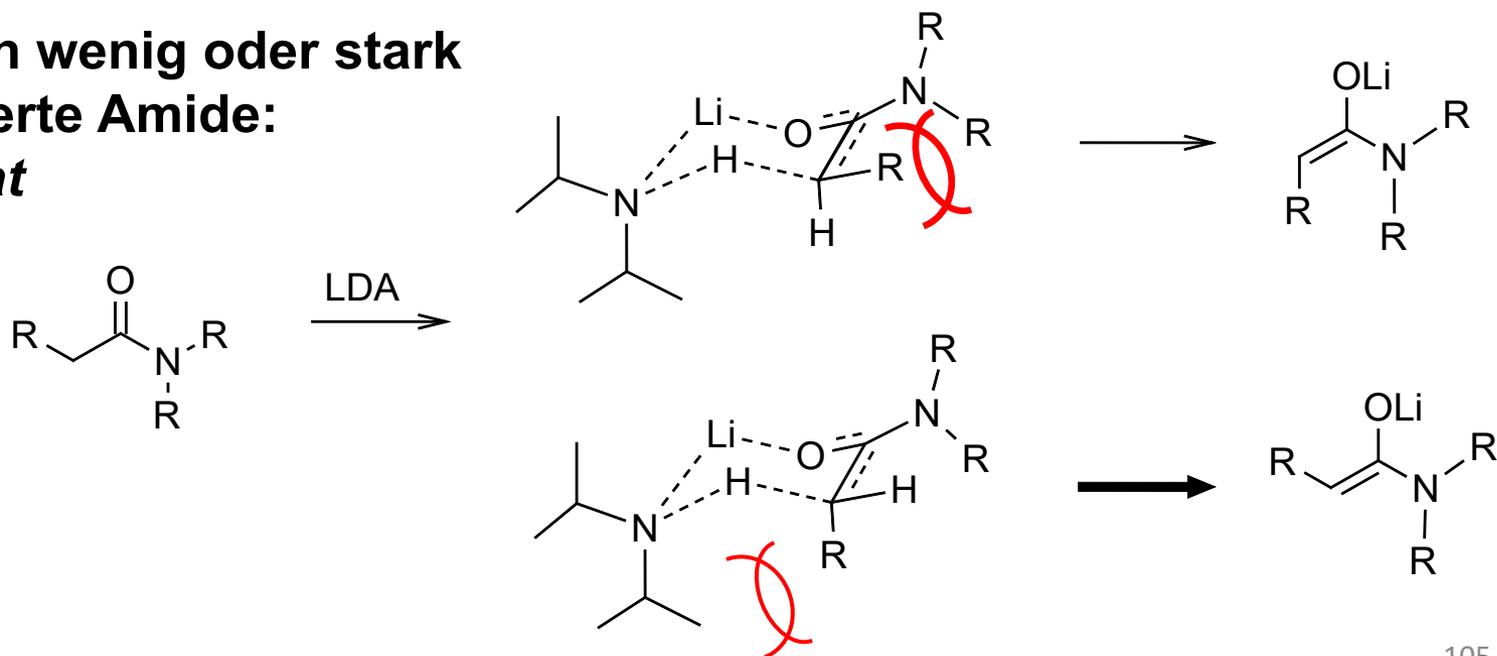
**Sterisch stark
gehinderte Ketone:
Z-Enolat**



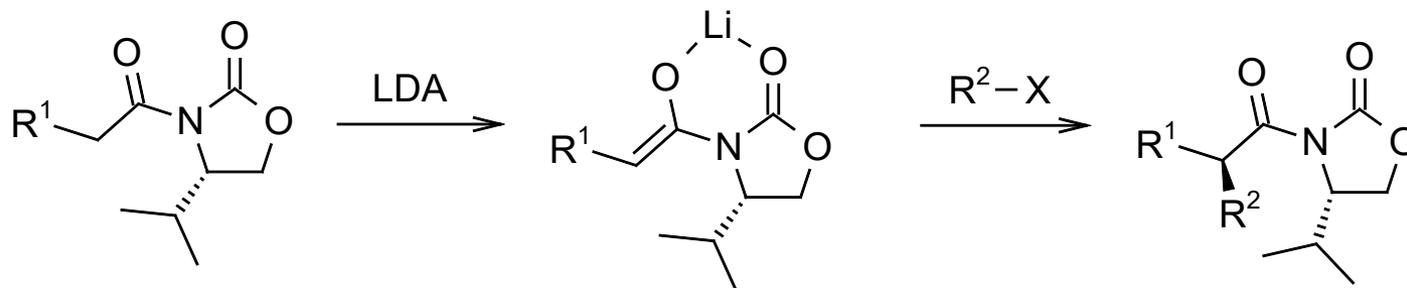
**Sterisch wenig oder stark
gehinderte Ester:
E-Enolat**



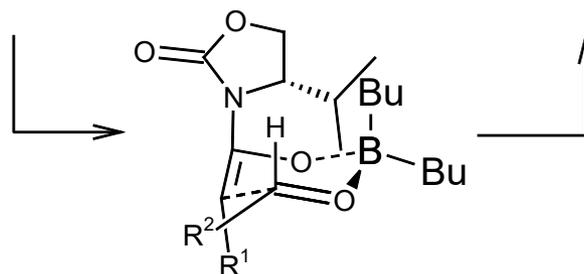
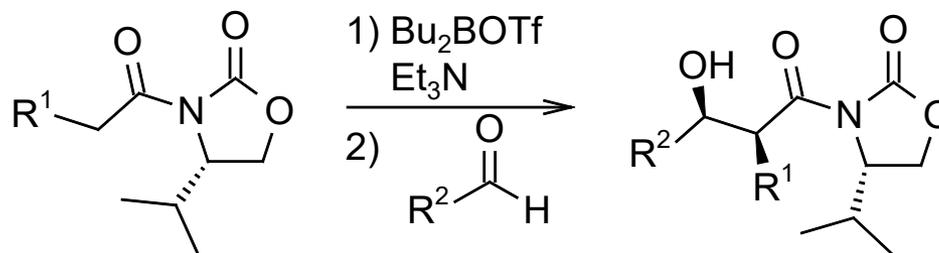
**Sterisch wenig oder stark
gehinderte Amide:
Z-Enolat**



- Das stereogene Zentrum im Evans-Auxiliar induziert das neue Stereozentrum am α -C zu Carbonylgruppe.

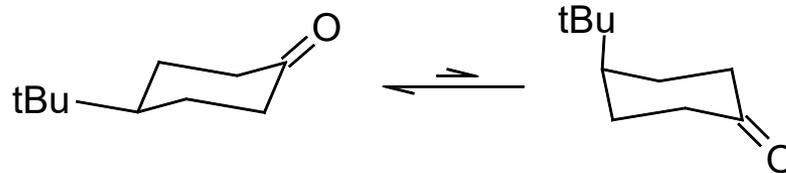


- Eine gemischte 1,4- und 1,5-Induktion tritt bei Evans-Aldolreaktionen auf.



Stereokontrolle bei cyclischen Verbindungen - Cyclohexanone

- Um stereoselektive Reaktionen bei Cyclohexanderivaten zu untersuchen, braucht man im Cyclohexanderivat eine „Ankergruppe“, die bewirkt, dass nur eine von zwei stabilen Konformationen eingenommen wird. Als Ankergruppe wird meist tBu verwendet.



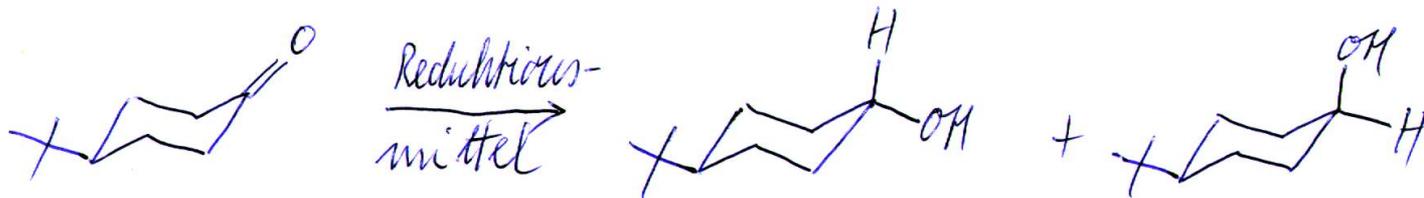
- Bei Reaktionen an der Carbonylgruppe von Cyclohexanonen laufen *reagenzkontrollierte* Reaktionen ab. Große Nucleophile greifen aus equatorialer Position an und bilden den axialen Alkohol (thermodynamisch weniger stabil!), kleine Nucleophile greifen die C=O-Gruppe aus axialer Richtung an und bilden den equatorialen Alkohol (thermodynamisch stabiler).
- Wichtig! Es handelt sich hier *nicht* um thermodynamische und kinetische Kontrolle, weil die Additionen an Carbonylgruppen nicht reversibel sind.

(1)

Stereokontrolle bei cyclischen Verbindungen

Experimentelle Ergebnisse mit konformation fixierten 4-tBu-Cyclohexanonen (tBu = Ackergruppe, stabilisiert diejenige Sessel-Konformation, bei der tBu equatorial steht).

1) Reduktion



NaBH₄
iPrOH/0°C

87%

13%

D.C. Wagfield
et al. JACS 1974,
96, 543-549

LiAlH₄
THF/RT

92%

8%

J.C. Richert
et al., JOC 1965,

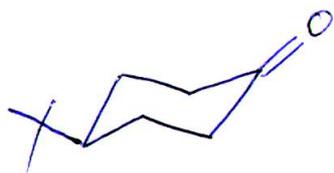
LiAl(OtBu)₃H
THF/RT

90%

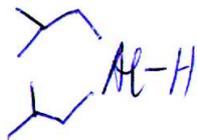
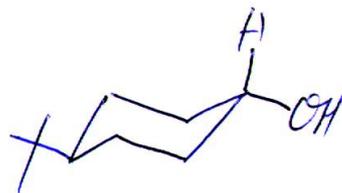
10%

30, 324-325

(2)



Reduktions-
mittel



DIBALH
Tol. 10°C

61%

39%

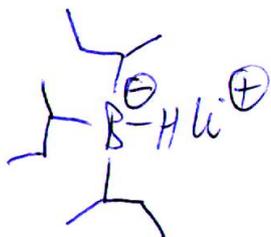
N.M. Yoon et al
JOC 1985, 50,
2443-2450

BH₃ / THF / 0°C

83%

17%

J.S. Cha et al.,
JOC 2001, 66, 7514-1

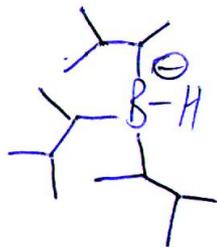


L-selectrid
THF / -78°C

7%

93%

H.C. Brown et al.,
JACS 1972, 94, 715,
7161



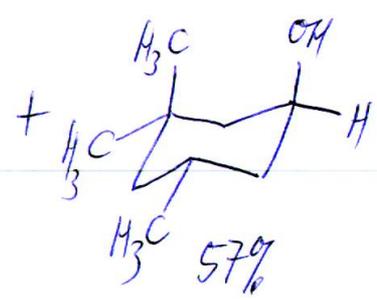
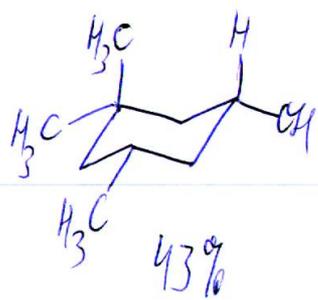
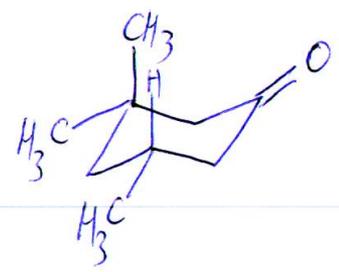
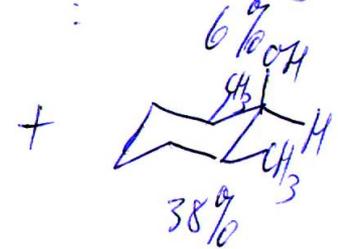
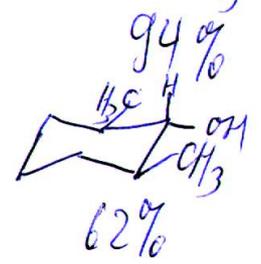
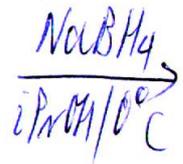
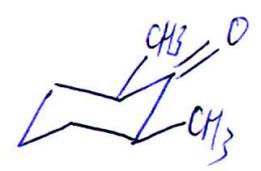
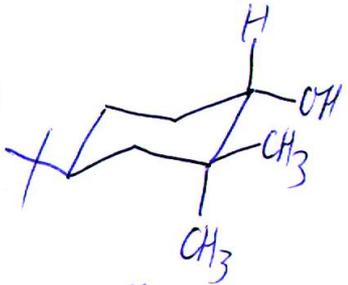
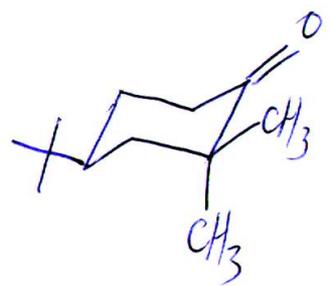
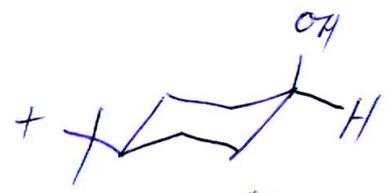
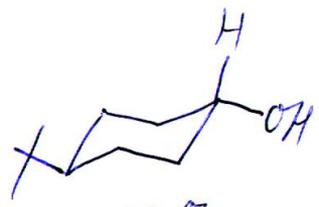
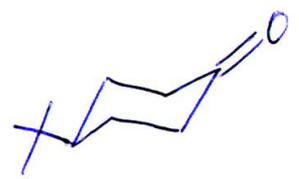
Li Si₃BH
THF / -78°C

0,5%

99,5%

H.C. Brown et al.,
JACS 1976, 98, 3383
3384.

2a

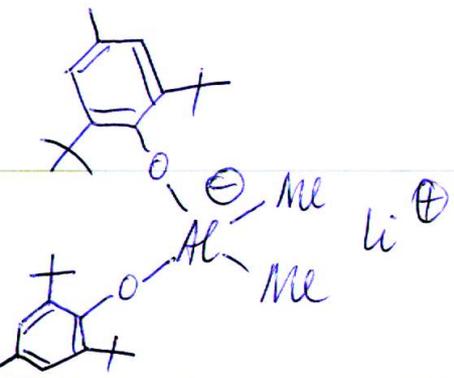


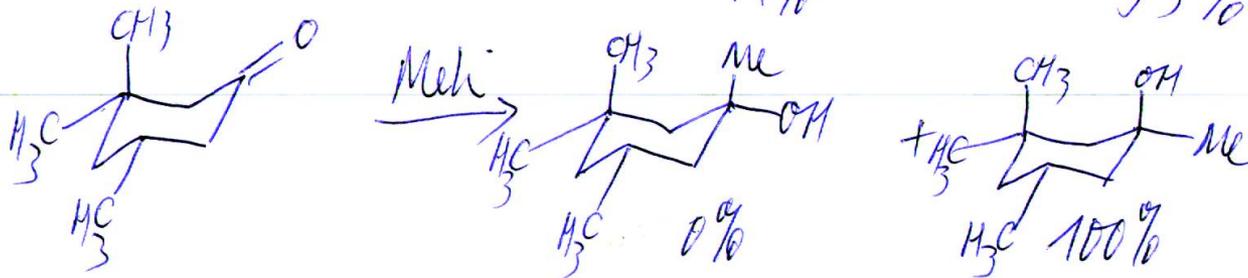
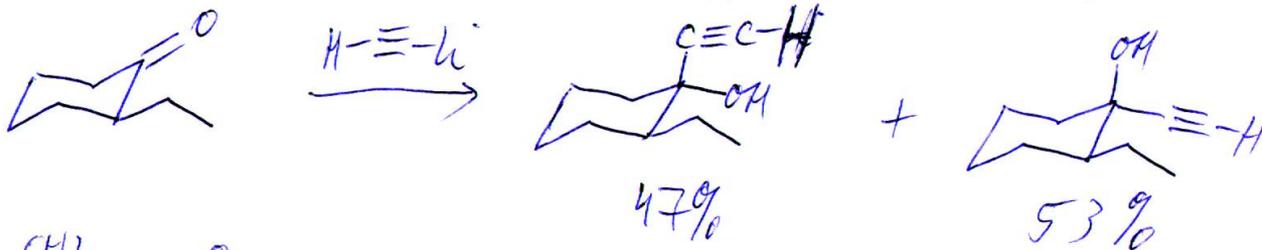
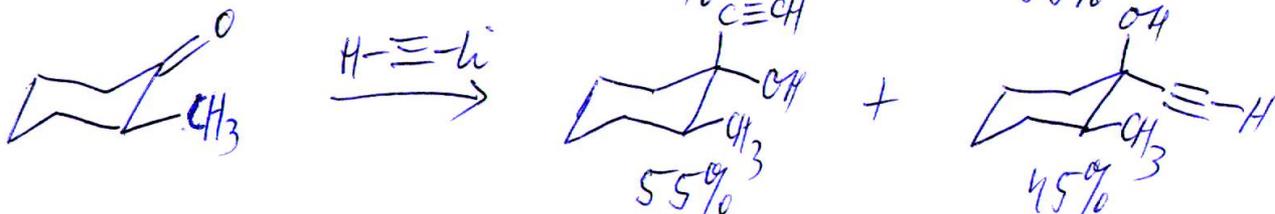
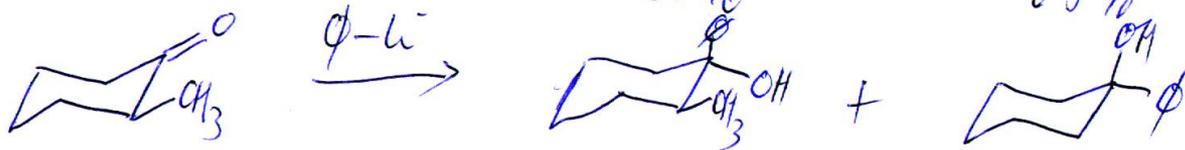
D.C. Wigfield
et al.
JACS 1974, 96,
543-549

2) Nucleophile Additionen



HCN	87%	13% F. Effenberg, Can. J. Chem. <u>2062</u> , 90, 671-5
MeLi	35%	65% W. J. Houlihan JOC <u>1962</u> , 27, 3860-6
MeMgBr	38%	62% H. D. House et al. JOC <u>1965</u> , 30, 301-3
EtMgBr	52%	48% H. Yamamoto et al. <u>S.U.</u>
nPrMgBr	26%	74% } M. Cherest, TH <u>1980</u> , 36, 1593-98
sBuMgBr	9%	
MeLi + MAD	1%	99% H. Yamamoto et al., JACS <u>1985</u> 107, 4573-4576



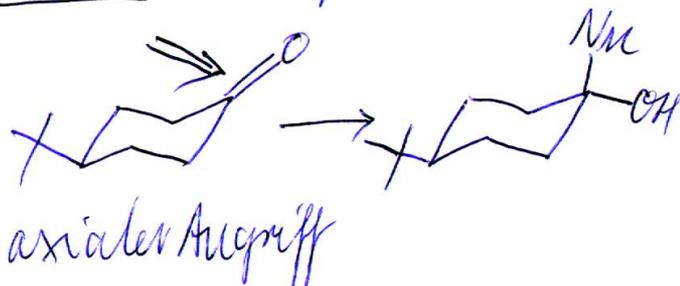


D.C. Wrigfield
et al.
Chem. Rev. 1975,
75, 521-546

3) Regel

Aus den experimentellen Ergebnissen kann man folgende (grobe) Regel ableiten:

kleine Nucleophile



große Nucleophile



4) Erklärung

A. Mengel, D. Reiser, Chem. Rev. 1999, 99, 1191-1224

→ F.-J. Bunnenberg, Chem. Rev. 1999, 99, 1225-1242 ←

S. Tomoda, Chem. Rev. 1999, 99, 1243-1264

A.S. Cieplak, Chem. Rev. 1999, 99, 1265-1336

T. Ohwada, Chem. Rev. 1999, 99, 1337 - 1376

→ B. W. Gung, Chem. Rev. 1999, 99, 1377 - 1386 ←

W. J. Le Noble et al., Chem. Rev. 1999, 99, 1387 - 1414

W. Adcock et al., Chem. Rev. 1999, 99, 1415 - 1436

G. Mehta et al., Chem. Rev. 1999, 99, 1437 - 1468

E. C. Ashby et al., Chem. Rev. 1975, 75, 521 - 546

G. Freyberg et al., Angew. Chem. 1991, 103, 1167 - 1170

→ R. E. Rosenberg et al., JOC 2001, 66, 1694 - 1700 ←

→ T. Lunde, JOC 1999, 64, 8177 - 8182 ←

→ K. A. Woerpel et al., JOC 2006, 71, 6851 - 6858 ←

S. Tomoda et al., J. Phys. Chem. A 2009, 113, 2578 - 2583

D. C. Wigfield et al., JOC 1976, 41, 2396 - 2401

K. N. Houk et al., JOC 1998, 63, 1761-1766

→ R. T. Unibrand et al., JOC 2001, 66, 7254-7262 ←

→ K. N. Houk et al., JOC 2014, 79, 11609-11618 ←

+ Literatur zitiert in den angegebenen Literaturstellen

Fazit aus ⇒ 500 Seiten zu diastereofacialer Selektivität bei Cyclohexanonen: Es gibt sehr viele verschiedene Modelle (Klein, Felkin-Ahn-Eisenstein, Houk, Cieplak...), die alle ihre Schwachstellen haben.

Stereokontrolle bei cyclischen Verbindungen - Epoxide ①

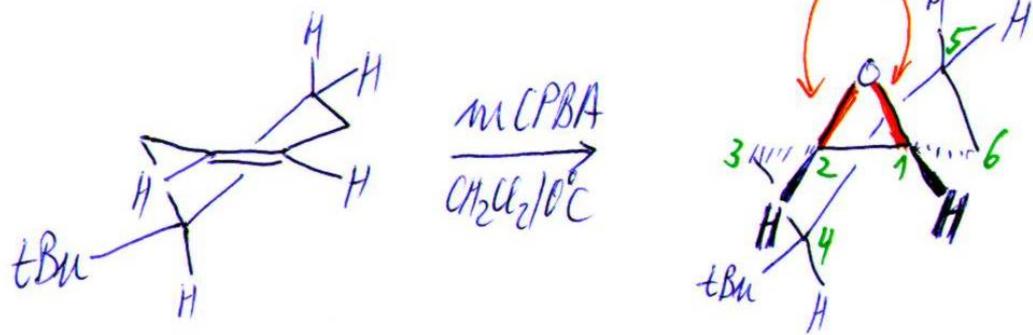
Fürst-Plattner-Regel: konformativ starre Cycloalkan- und Heterocyclische Epoxide werden unter sauren und basischen Bedingungen streng 1,2-diaxial geöffnet, wenn die Epoxidöffnung nach einem S_N2 -Mechanismus abläuft.

- Lit.: A. Fürst et al., Helvetica Chimica Acta 1945, 28, 173-177
A. Fürst et al., Helv. Chim. Acta 1949, 32, 275-283
R. E. Parker et al., Chem. Rev. 1959, 59, 737-799
B. Schmiedt, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1999, 2627-2637

Die Fürst-Plattner-Regel hat Auswirkungen auf die Regio-selektivität der Epoxidöffnung in konformativ starren Ringen und auch auf andere Reaktionen, in denen cyclische Intermediate nucleophil geöffnet werden, z.B. Br_2 -Add. an Cyclohexene.

Mechanistische Erklärung axiale Bindungen

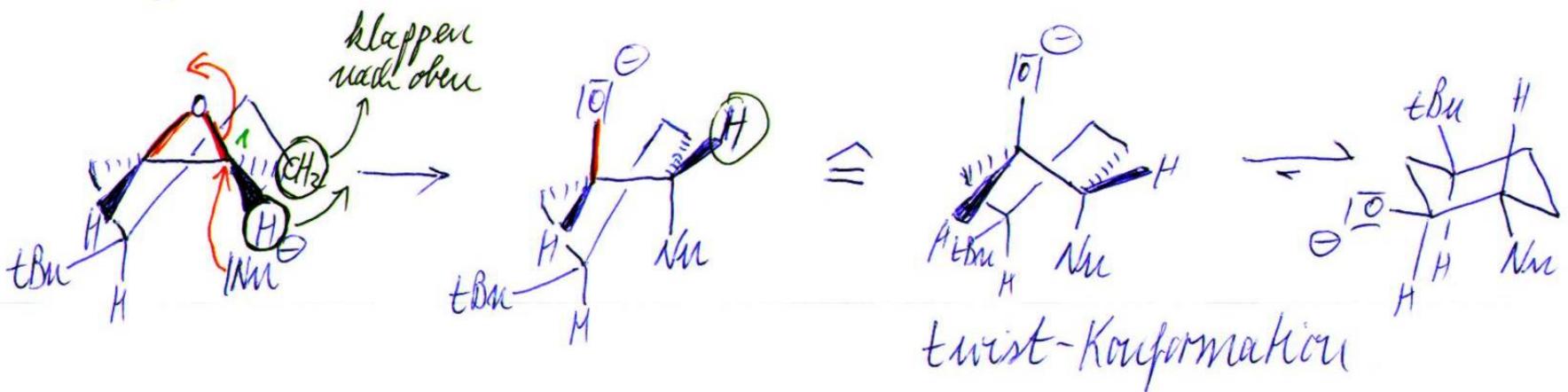
(2)



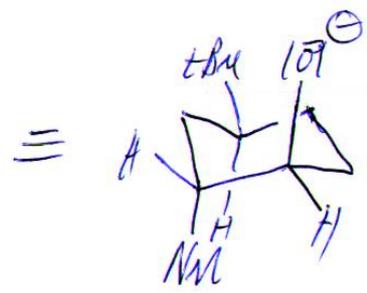
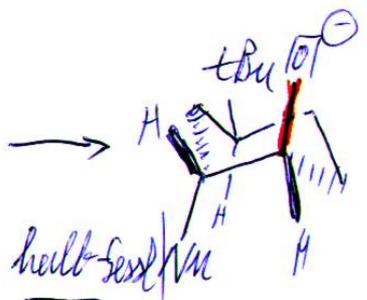
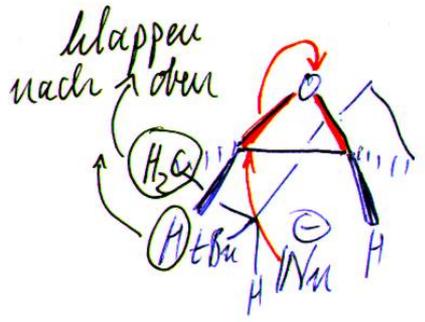
tBu steht equatorial (Anker-Gruppe)

Frage: greift Nu^- das Epoxid an C1 oder an C2 an?
 Wichtig: Nu^- muss axial angreifen, um axiale Bindung zu spalten.

Angriff an C1

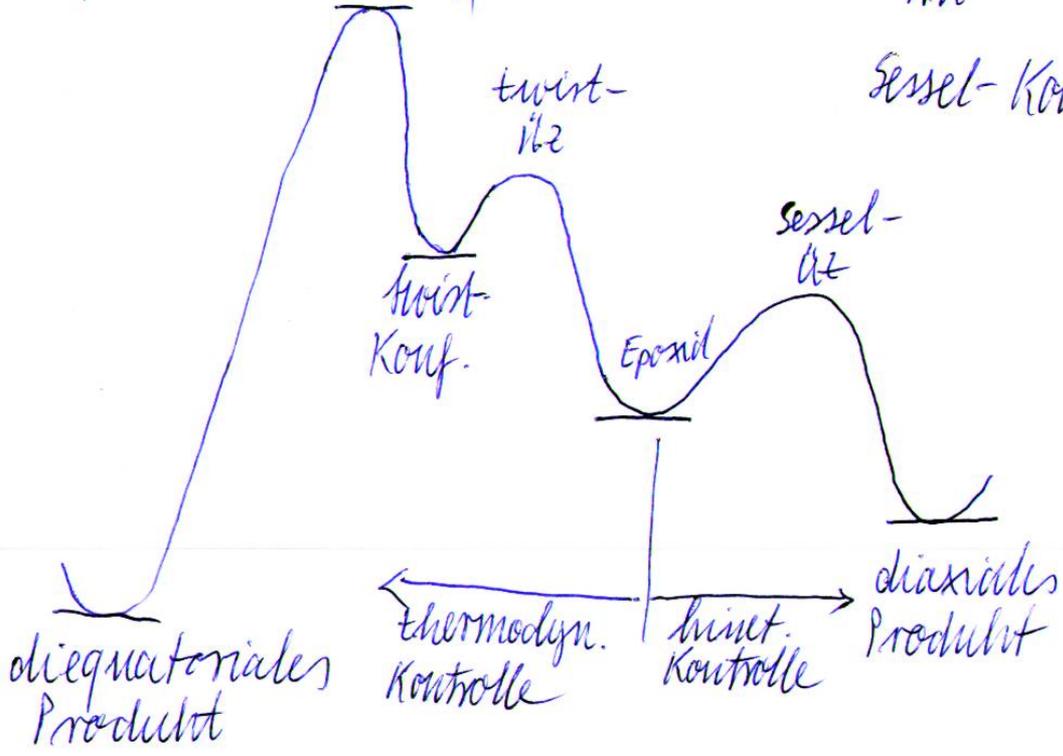


Angriff an C2



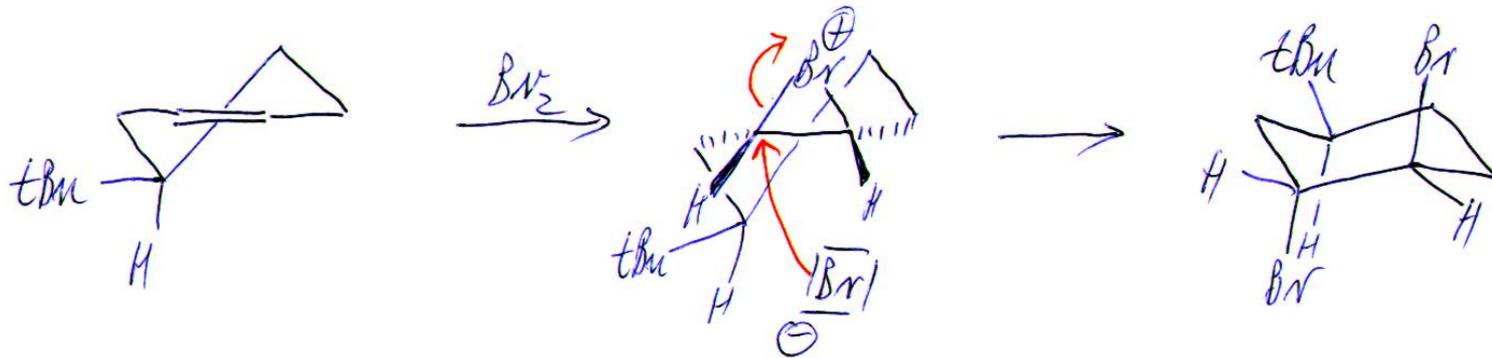
Reaktion verläuft über einen Sessel-förmigen $tsz \Rightarrow$ günstig

Sessel-Konformation

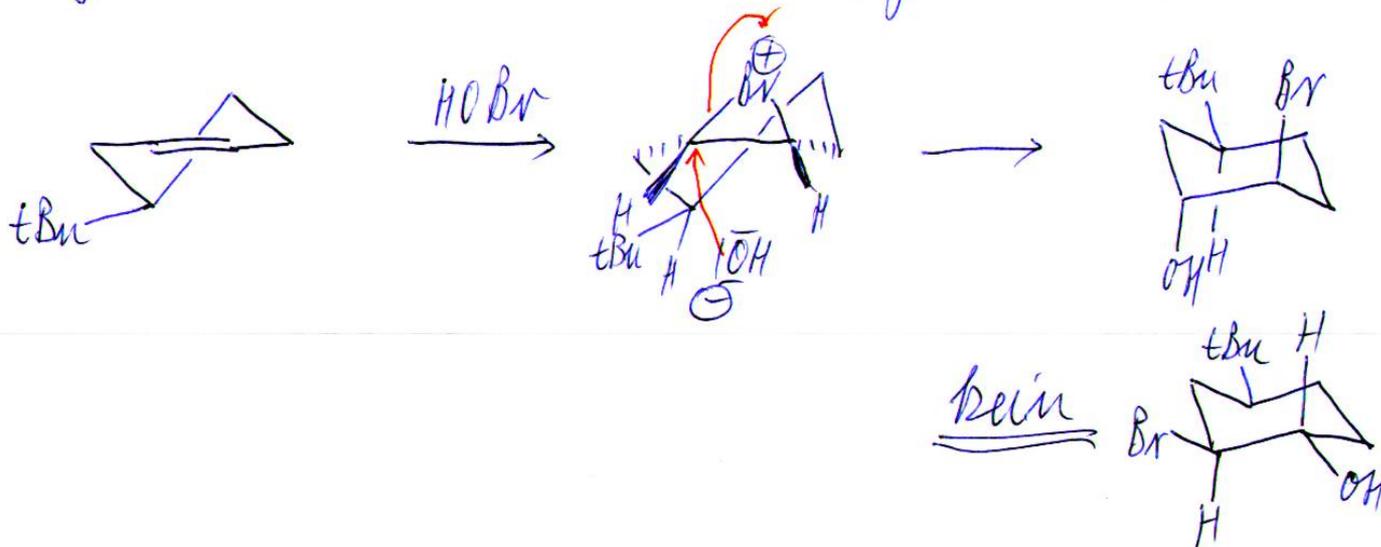


(4)

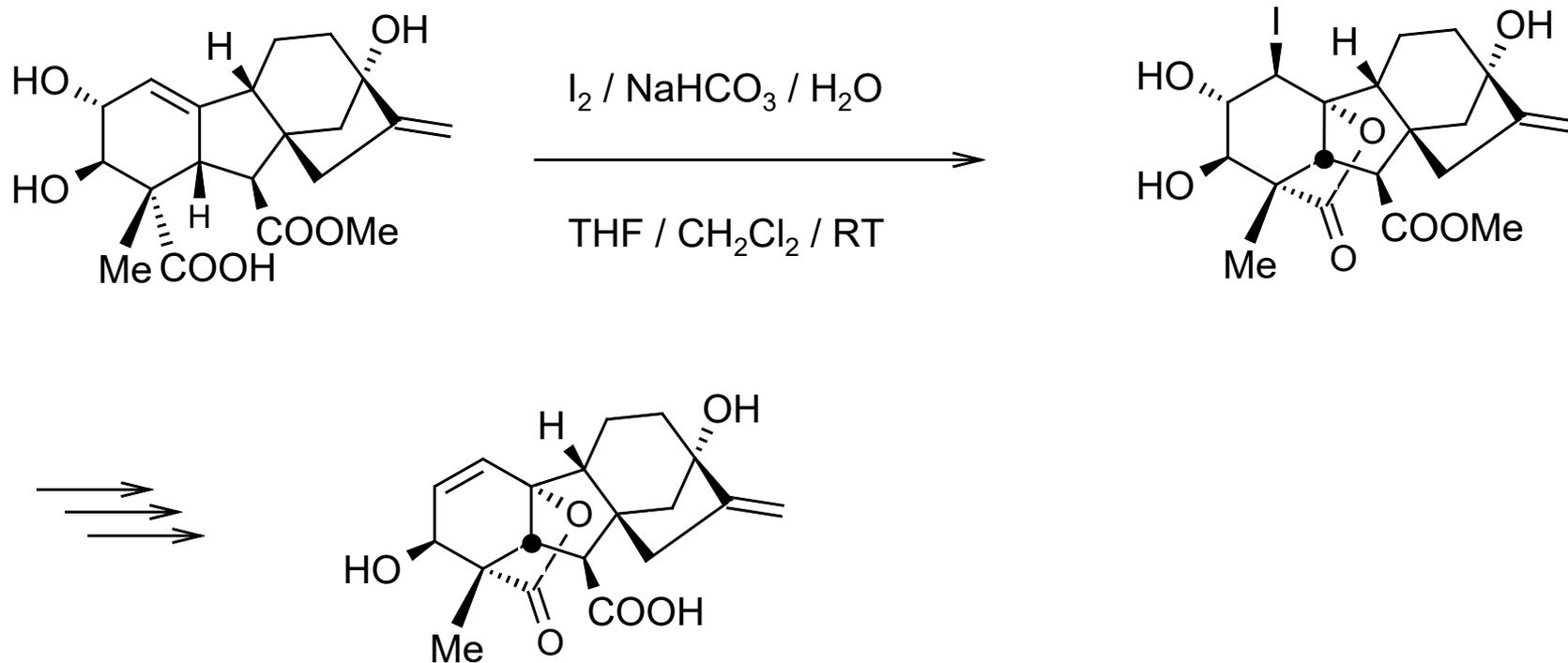
weiteres Beispiel: Addition von Br_2 an Cyclohexen



Analog: Addition von HOBr an Cyclohexen



Beispiel Halolactonisierung: Teilschritt einer Synthese von Giberellin A₃



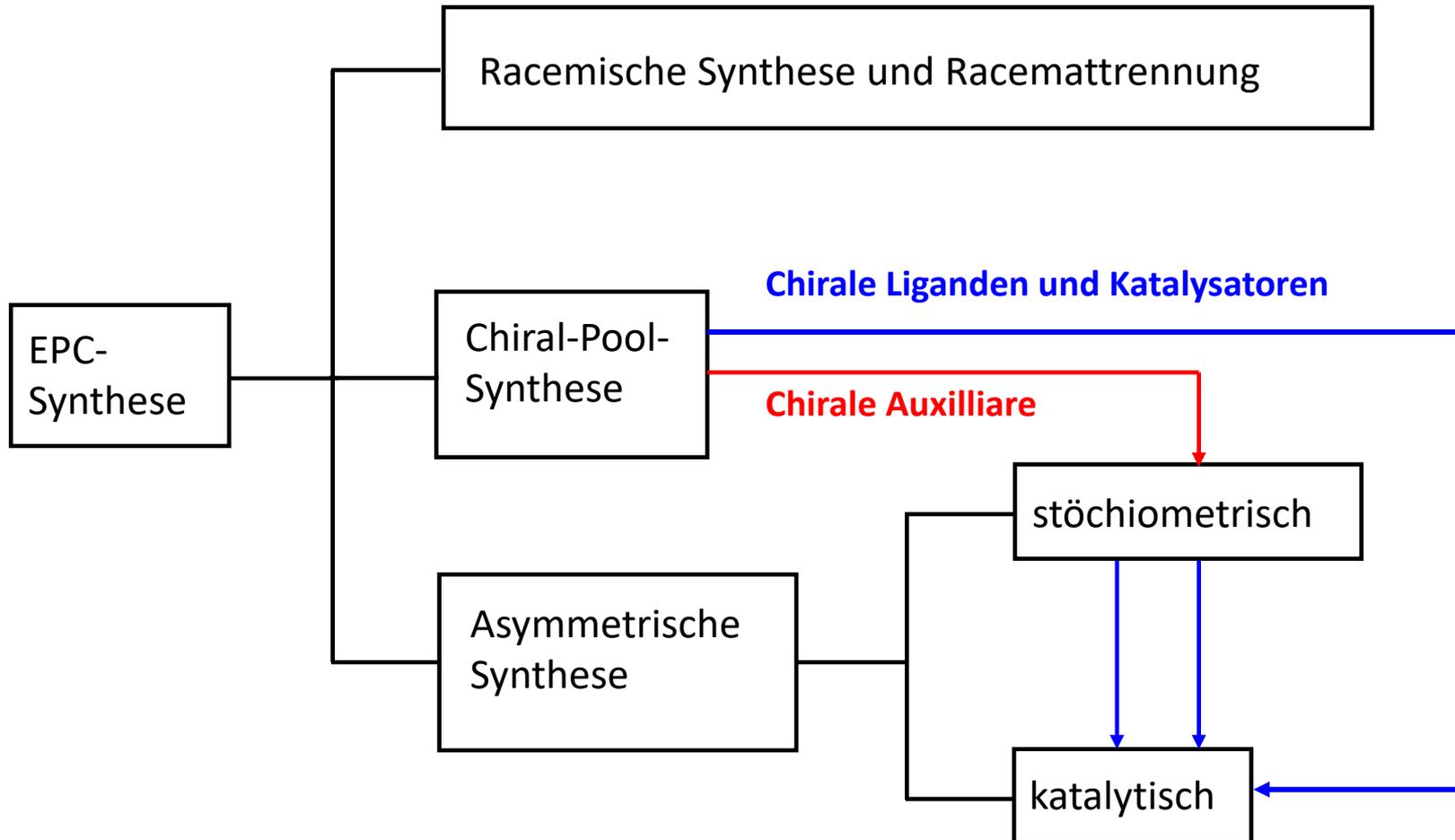
E. J. Corey et al., *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 8031-8034 und 8034-8037 (1978)

(S. 86 aus der alten OC04 vor 2020)

1.3. Möglichkeiten zur EPC-Synthese

- EPC-Synthese = Synthese von **E**nantiomerically **P**ure **C**ompounds
- Um enantioselektive Reaktionen mit einem prochiralen Molekül durchführen zu können, benötigt man „chirale Information“ in Form enantiomerenreiner Hilfsgruppen (Chirale Auxilliare) oder enantiomerenreiner Katalysatoren (Achtung! Es gibt Ausnahmen!!!).
- Um diastereoselektive Reaktionen mit prochiralen Molekülen durchführen zu können, benötigt man keine enantiomerenreinen Hilfsgruppen oder Katalysatoren. Diastereoselektive Reaktionen funktionieren auch racemisch! Will man aber diastereoselektive Reaktionen durchführen, die zu enantiomerenreinen Produkten führen, dann muss man entweder von einem bereits enantiomerenreinen Edukt ausgehen oder enantiomerenreine Hilfsgruppen oder enantiomerenreine Katalysatoren verwenden.
- Um enantiomerenreine Verbindungen zu erhalten, kann man auch ein Racemat in Enantiomere auftrennen. Dies kann entweder durch klassische Trennverfahren erreicht werden oder durch kinetische Racematspaltung.

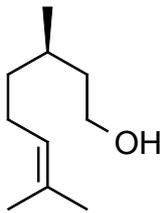
- Übersicht über die Möglichkeiten, enantiomerenreine Verbindungen herzustellen



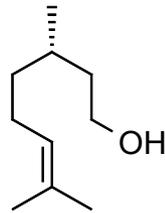
1.3.1. Chiral Pool-Synthese

- Zur Synthese von enantiomerenreinen Substanzen greift man auf Naturstoffe (Chiral Pool oder Chirality Pool) zurück, die Ähnlichkeit mit einer Teilstruktur der zu synthetisierenden Substanz aufweisen und *dieselbe Konfiguration besitzen!*
- Durch diastereoselektive Reaktionen wandelt man dieses Ausgangsmaterial in das Zielmolekül um.
- Gelegentlich sind die Chiral-Pool-Chemikalien nicht ganz enantiomerenrein. Deshalb muss man in der Praxis die Enantiomerenreinheit der verwendeten Substanz überprüfen, *bevor man sie für eine Totalsynthese einsetzt!*

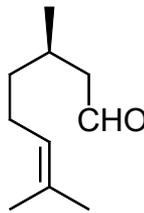
Terpenoide



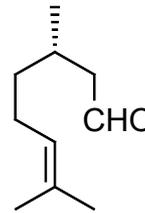
R-Citronellol
Zitronenöl



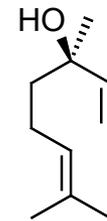
S-Citronellol
Rosenöl



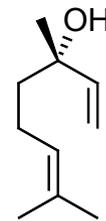
R-Citronellal
Zitronenöl



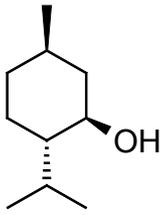
S-Citronellal
Rosenöl



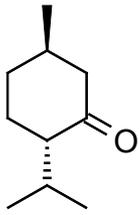
R-Linalool
Lavendel



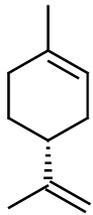
S-Linalool
Koriander



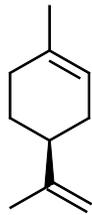
(-)-Menthol
Pfefferminze



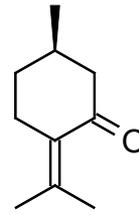
(-)-Menthon
Pfefferminze



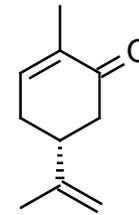
R-Limonen
Orangen



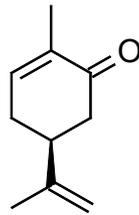
S-Limonen
Mandarinen



R-Pulegon
Pfefferminze



R-Carvon
Pfefferminze



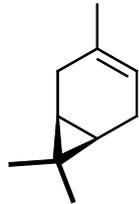
S-Carvon
Kümmel



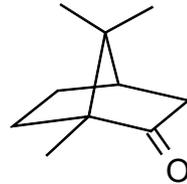
α -Pinen
Kümmel



(+)-Verbenon
Fichtennadeln



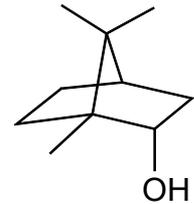
3-Caren
Pfeffer



Campher
Campherbaum



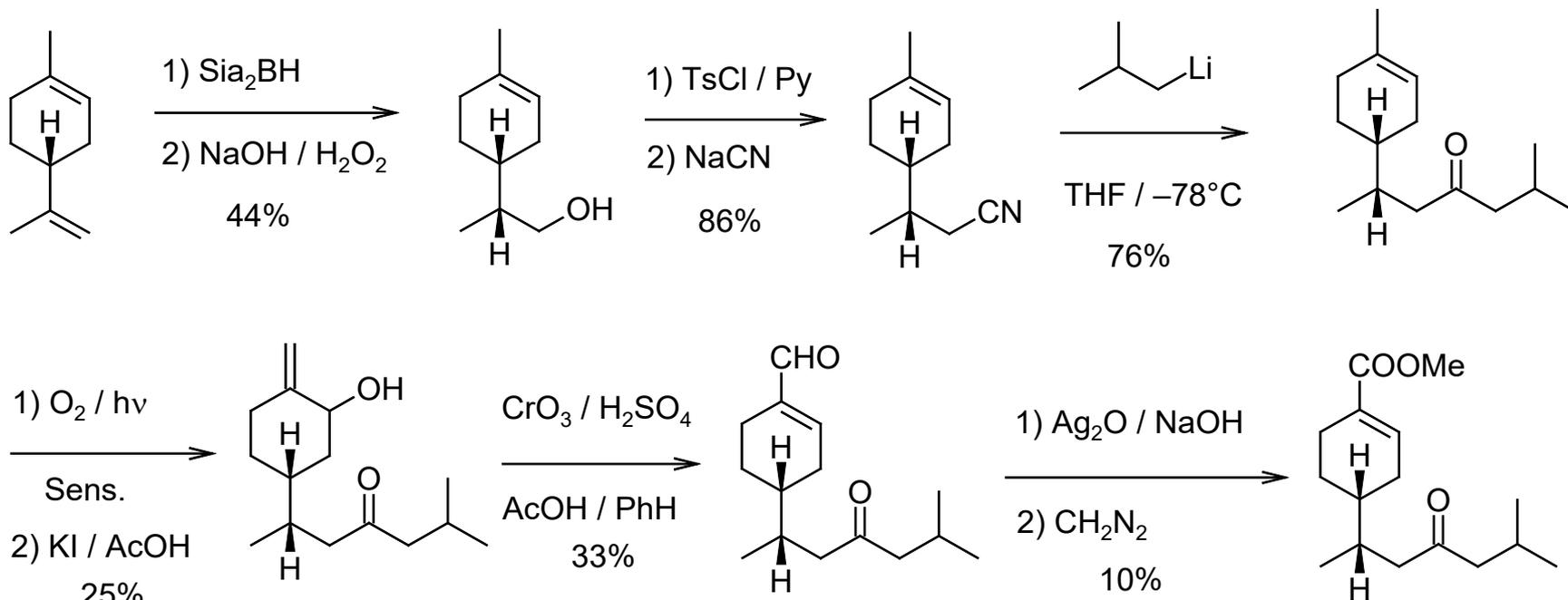
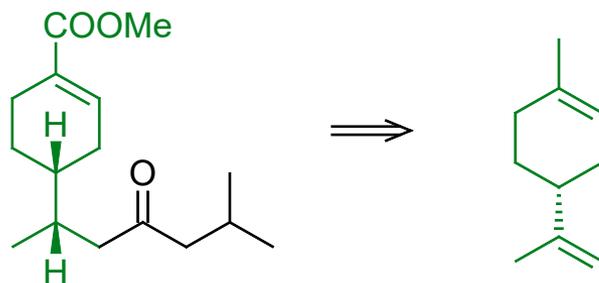
exo-Borneol
Lavendel



endo-Borneol
Lavendel

- Für einige Terpene existiert nur ein natürliches Enantiomer, so dass man nicht immer alle benötigten Ausgangssubstanzen aus Terpenen gewinnen kann.
- Gelegentlich sind Terpene „zu groß“, d.h. man muss sie durch gezielte Abbaureaktionen anpassen.

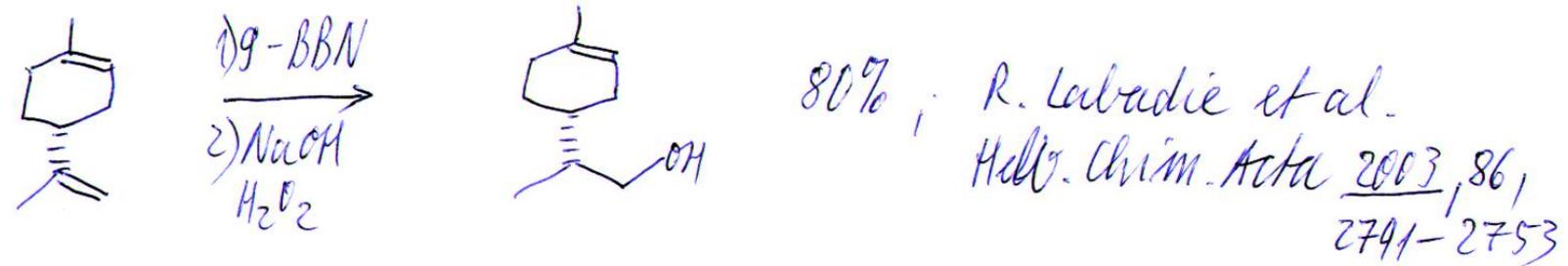
- Beispiel 1 für Chiral-Pool-Synthese: Totalsynthese von (+)-Juvabion



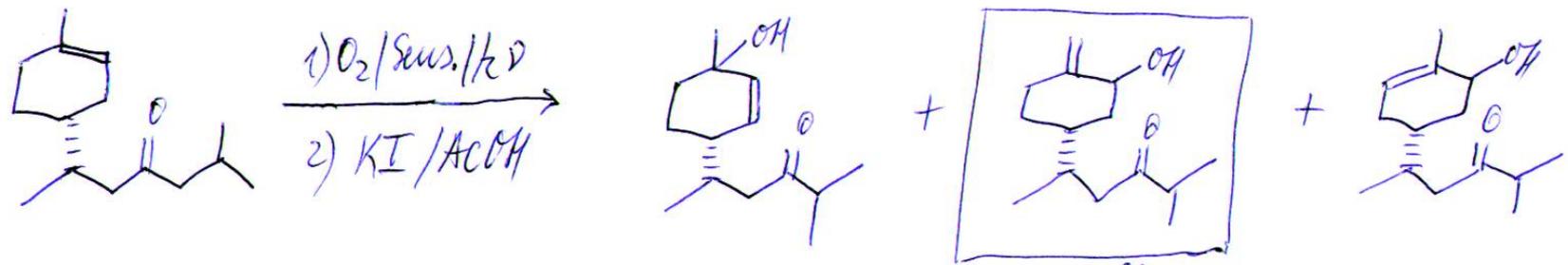
B. A. Pawson et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 336-313.

Anmerkungen zur Synthese von (+)-Juvabion von Pawson et al.

① Statt Sia₂BH würde man heute 9-BBN verwenden, das deutlich bessere Ergebnisse bzw. Chemo- und Regioselektivitäten erzielt.



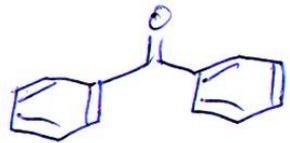
②



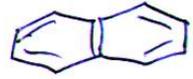
Sens. = Sensibilisator = Photosensibilisator = ^{25%} Photokatalysator

Substanz, die Licht von einer Strahlungsquelle aufnimmt und an ein Substrat oder Reagenz einer Photochemie überträgt und dadurch eine photochemische Reaktion startet.

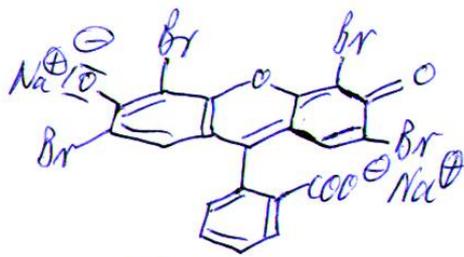
Verschiedene Sensibilisoren:



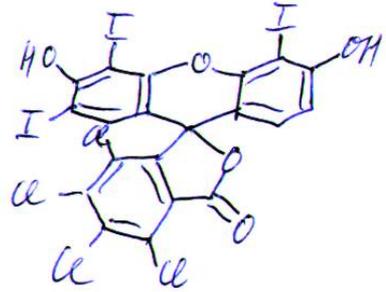
Benzophenon



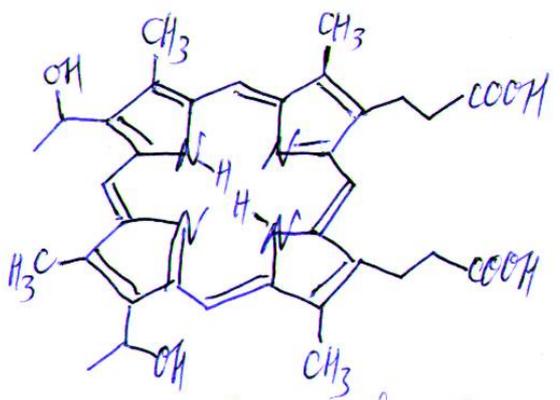
Naphthalin



Eosin

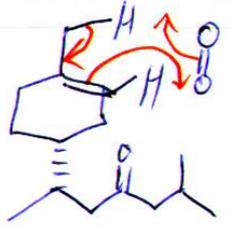
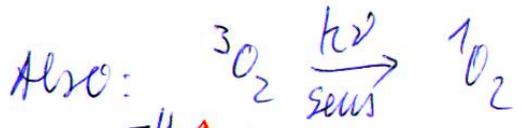
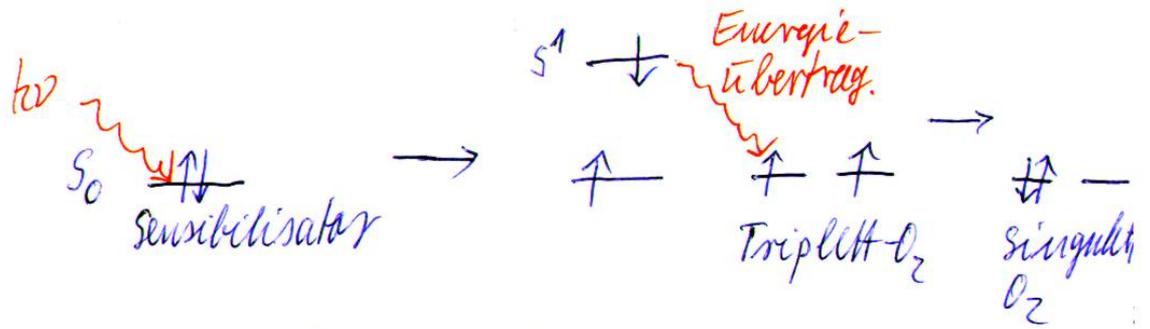


Bengalrosa

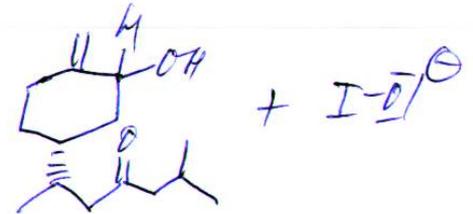
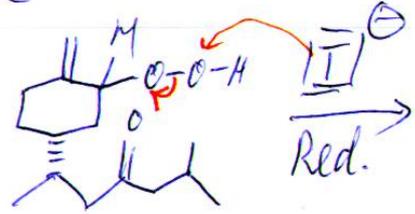


Hämatoporphyrin

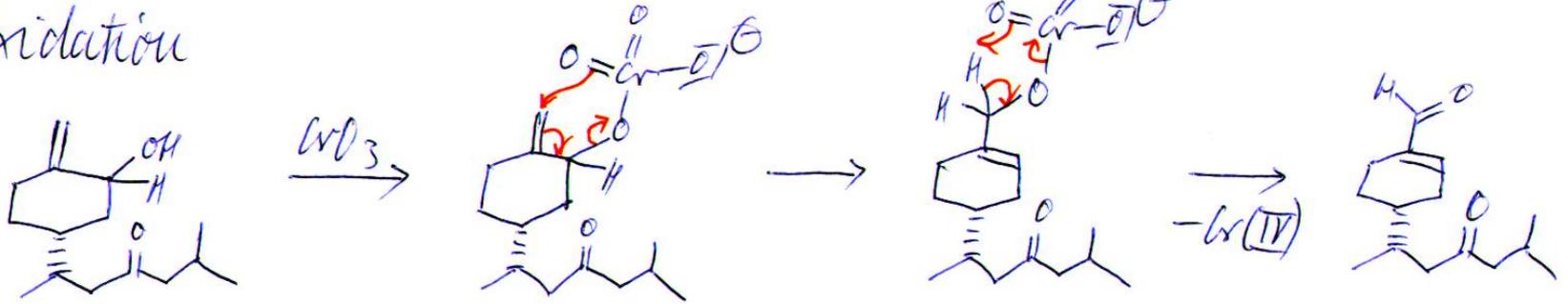
Wie funktionieren Sensibilisatoren?



Em-Reakt.

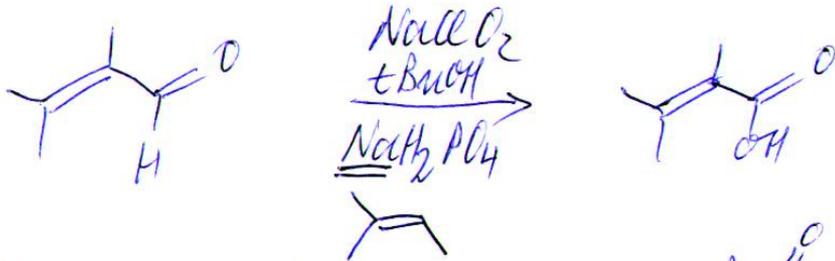


③ Oxidation

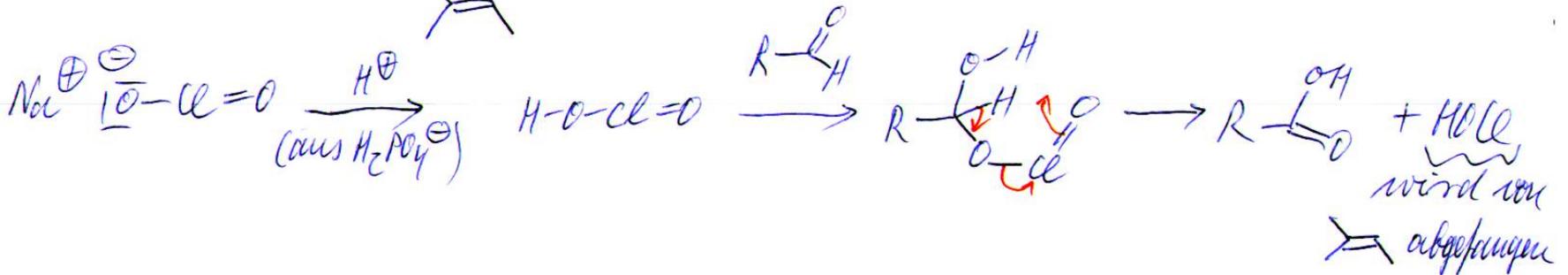


Variante der Baeyer-Villiger-Oxidation (besser mit PCC/ CH_2Cl_2 /Rf.)

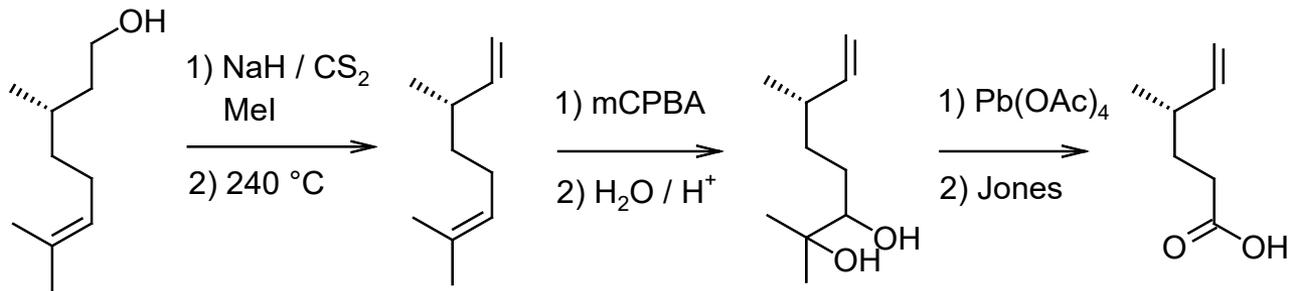
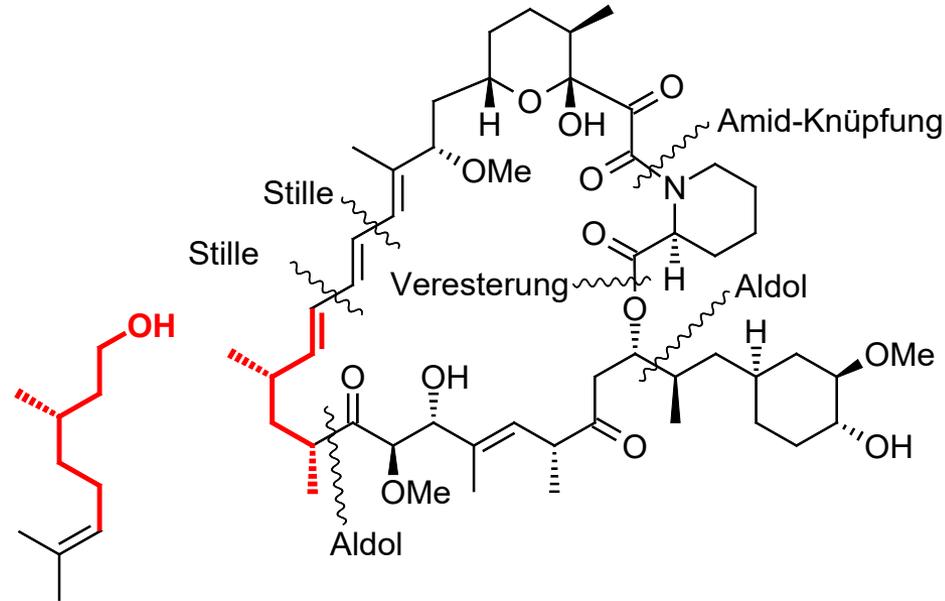
④ Oxidation vom Aldehyd zur Säure würde man heute mit der Pinnick-Oxidation machen.



kein $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ verwenden!



- Beispiel 2 für Chiral-Pool-Synthese: Totalsynthese von Rapamycin

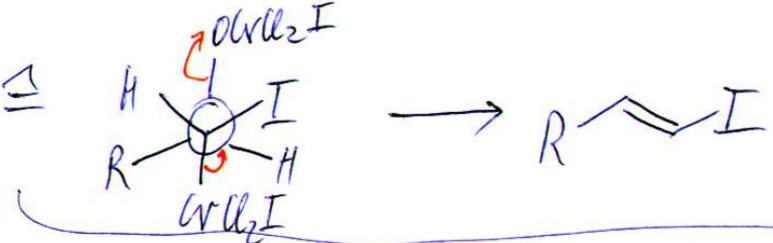
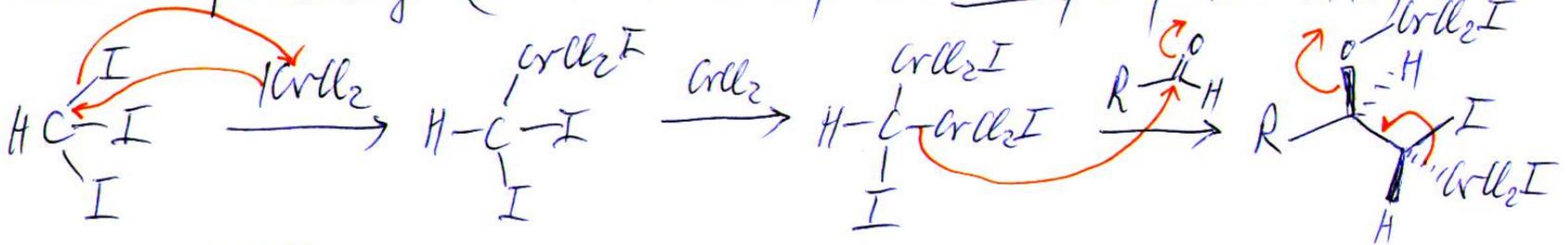


S-Citronellol Tschugaev-Reaktion

Criegee-Spaltung + Jones-Oxidation

K. C. Nicolaou et al. *Chem. Eur. J.* **1995**, 1, 318-333.

Takai-Olefinierung (K. Takai et al., JACS 1986, 108, 7408-7410)



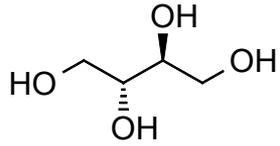
Mechanismvorschlag von Takai et al.

manchmal auch Takai-Ukimoto-Olefinierung Aldehyde
Ketone

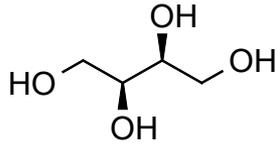
Nicht verwechseln mit der Takai-Lombardo-Olefinierung (manchmal auch Lombardo-Methylierung bzw. Lombardo-Olefinierung)

Interessante Anekdote zur Reinheit von Reagenzien vgl. K. Takai et al. JOC 1994, 59, 2668-2670.

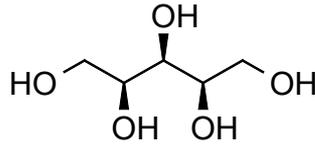
Kohlenhydrate



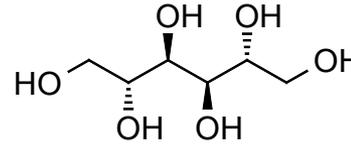
D-Erythrol



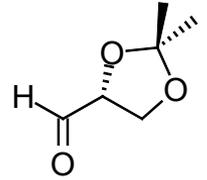
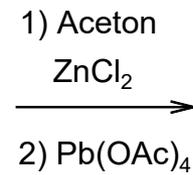
D-Threitol



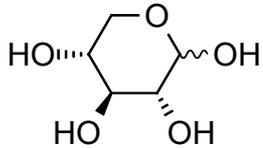
D-Xylitol



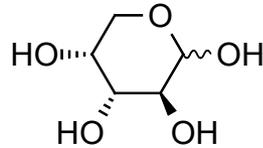
D-Mannitol



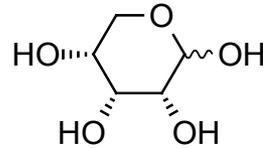
D-Glycerin-
aldehyd-
acetonid



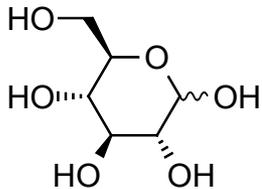
D-Xylose



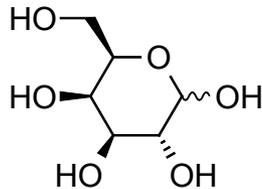
D-Arabinose



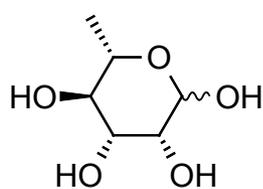
D-Ribose



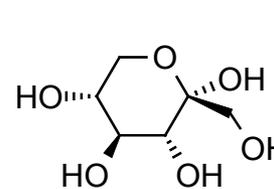
D-Glucose



D-Galactose



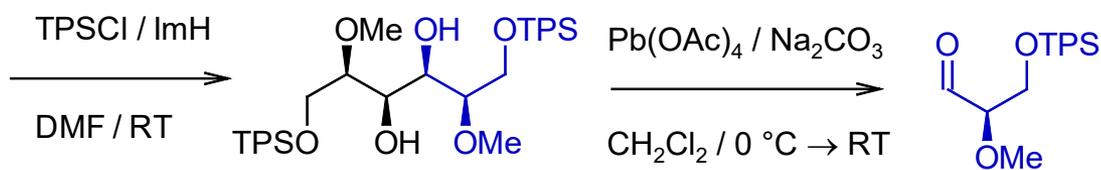
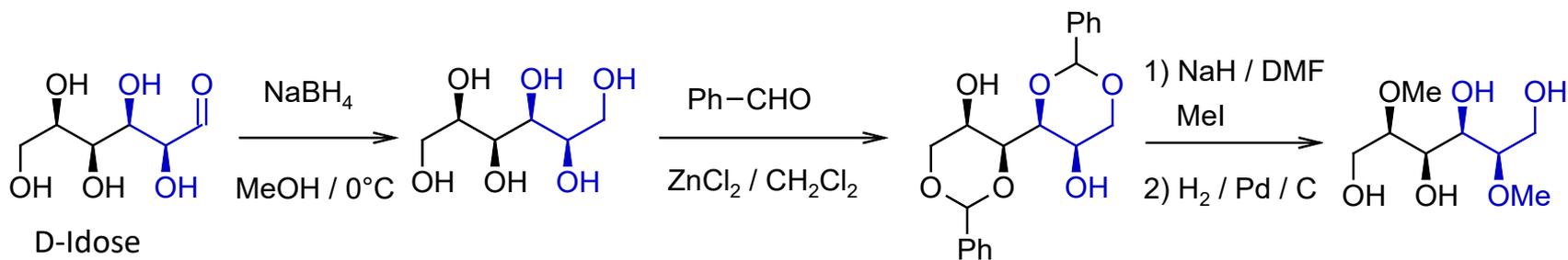
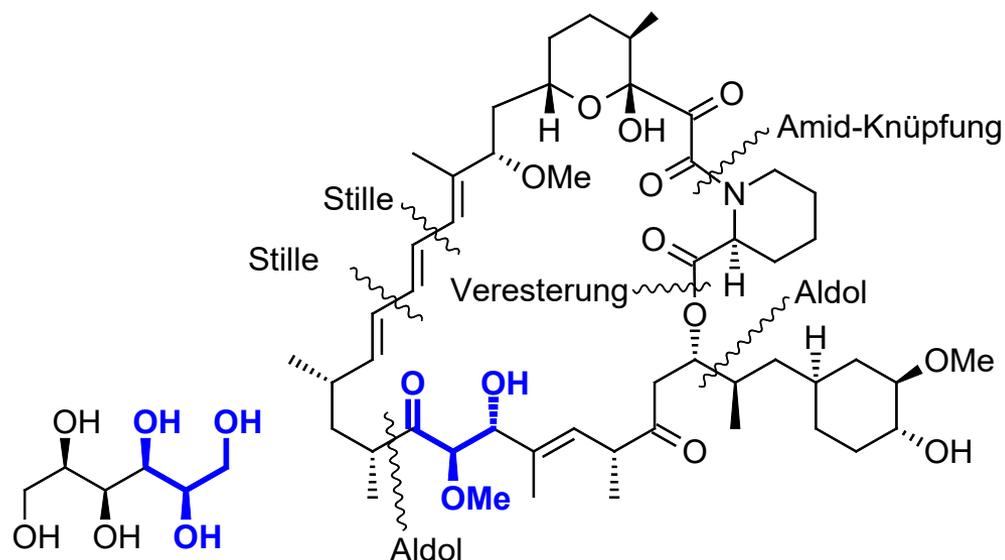
L-Rhamnose



D-Fructose

- Nachteil bei Zuckern: oft „überfunktionalisiert“, so dass man im Laufe der Synthese funktionelle Gruppen entfernen muss.

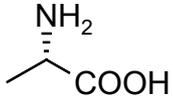
- Beispiel 3 für Chiral-Pool-Synthese: Totalsynthese von Rapamycin



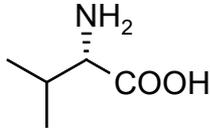
TPS ist eine neuere Abkürzung für TBDPS. TBDMS wird heutzutage auch als TBS abgekürzt.

Aminosäuren

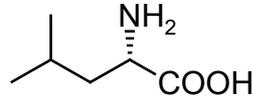
- Bei Aminosäuren tritt gelegentlich auch „Überfunktionalisierung“ auf.



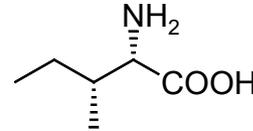
L-Alanin



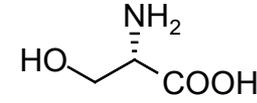
L-Valin



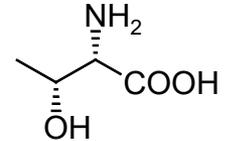
L-Leucin



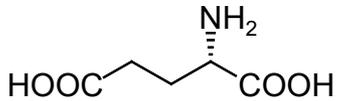
L-Isoleucin



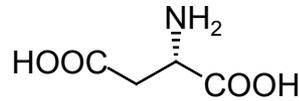
L-Serin



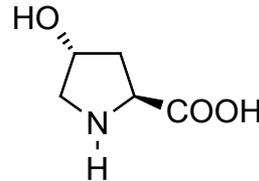
L-Threonin



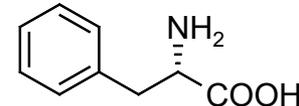
L-Glutaminsäure



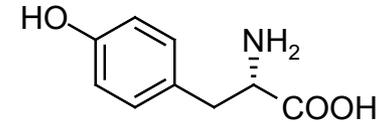
L-Asparaginsäure



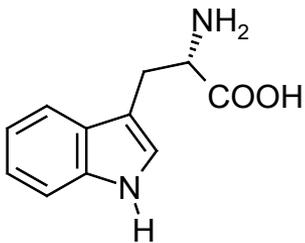
L-Hydroxyprolin



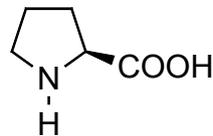
L-Phenylalanin



L-Thyrosin



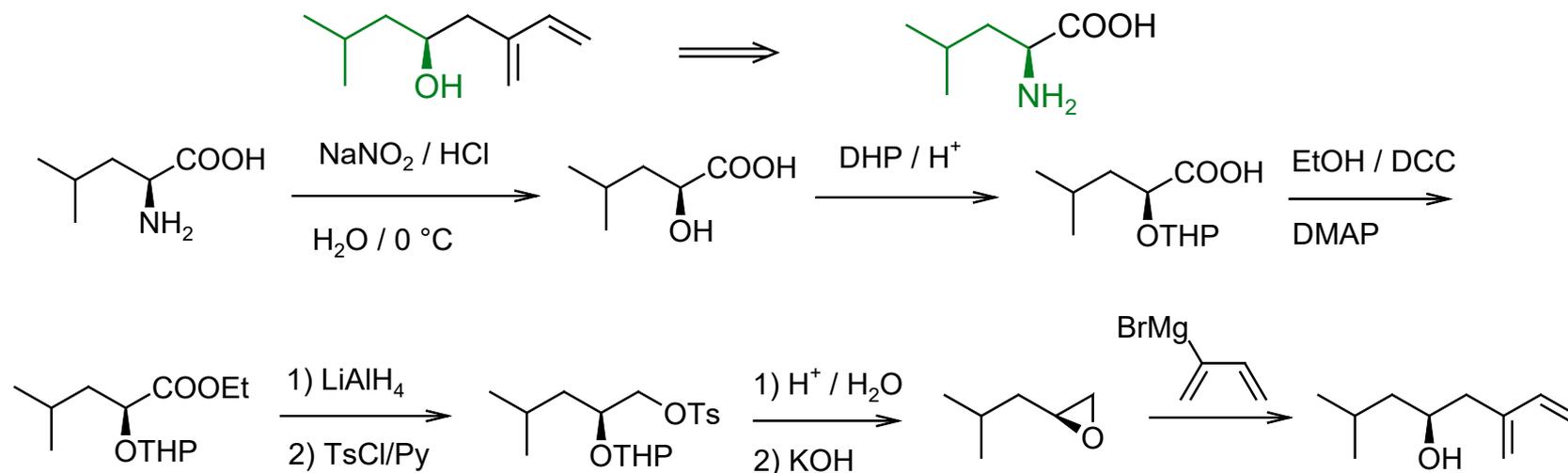
L-Tryptophan



L-Prolin

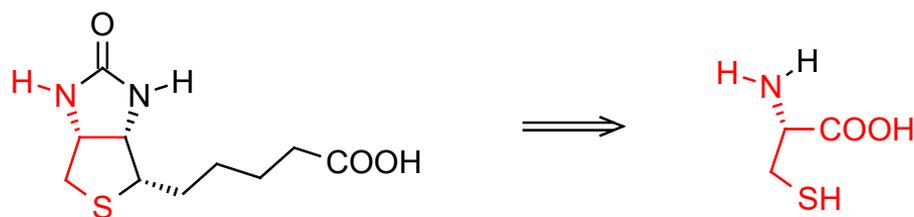
- Problem: die entsprechenden D-Aminosäuren sind meist nicht erhältlich.

- Beispiel 1 für Chiral-Pool-Synthese: Totalsynthese von (S)-Ipsenol



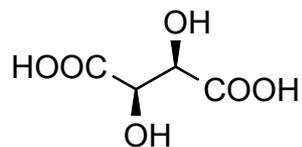
K. Mori et al. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 32, 933-910

- Beispiel 2 für Chiral-Pool-Synthese: Totalsynthese von Biotin (Vitamin H)

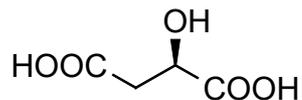


E. G. Baggiolini et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 101, 6160-6166

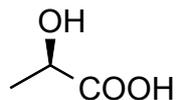
Hydroxysäuren



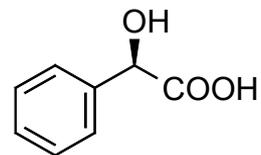
Weinsäure



Äpfelsäure

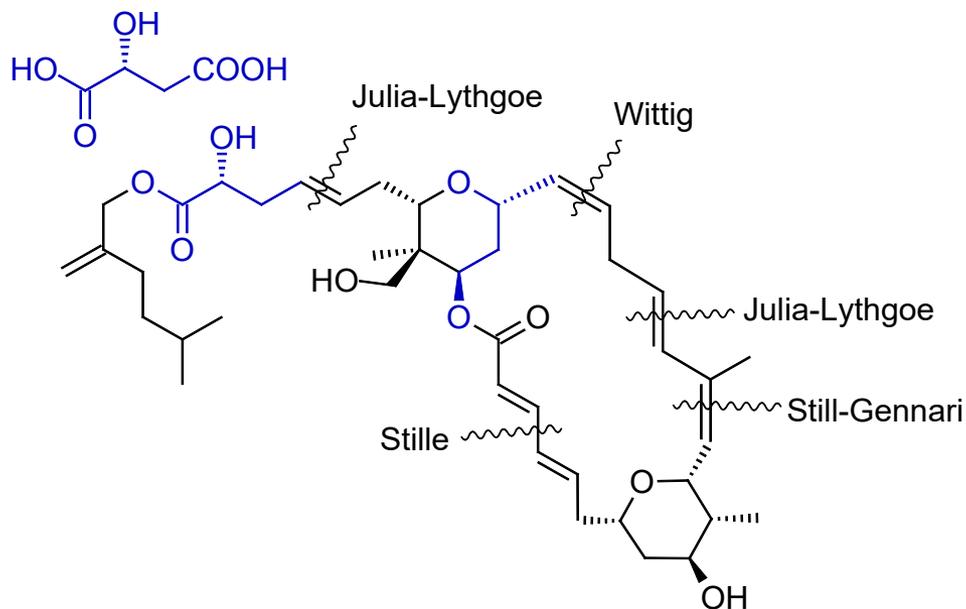


Milchsäure

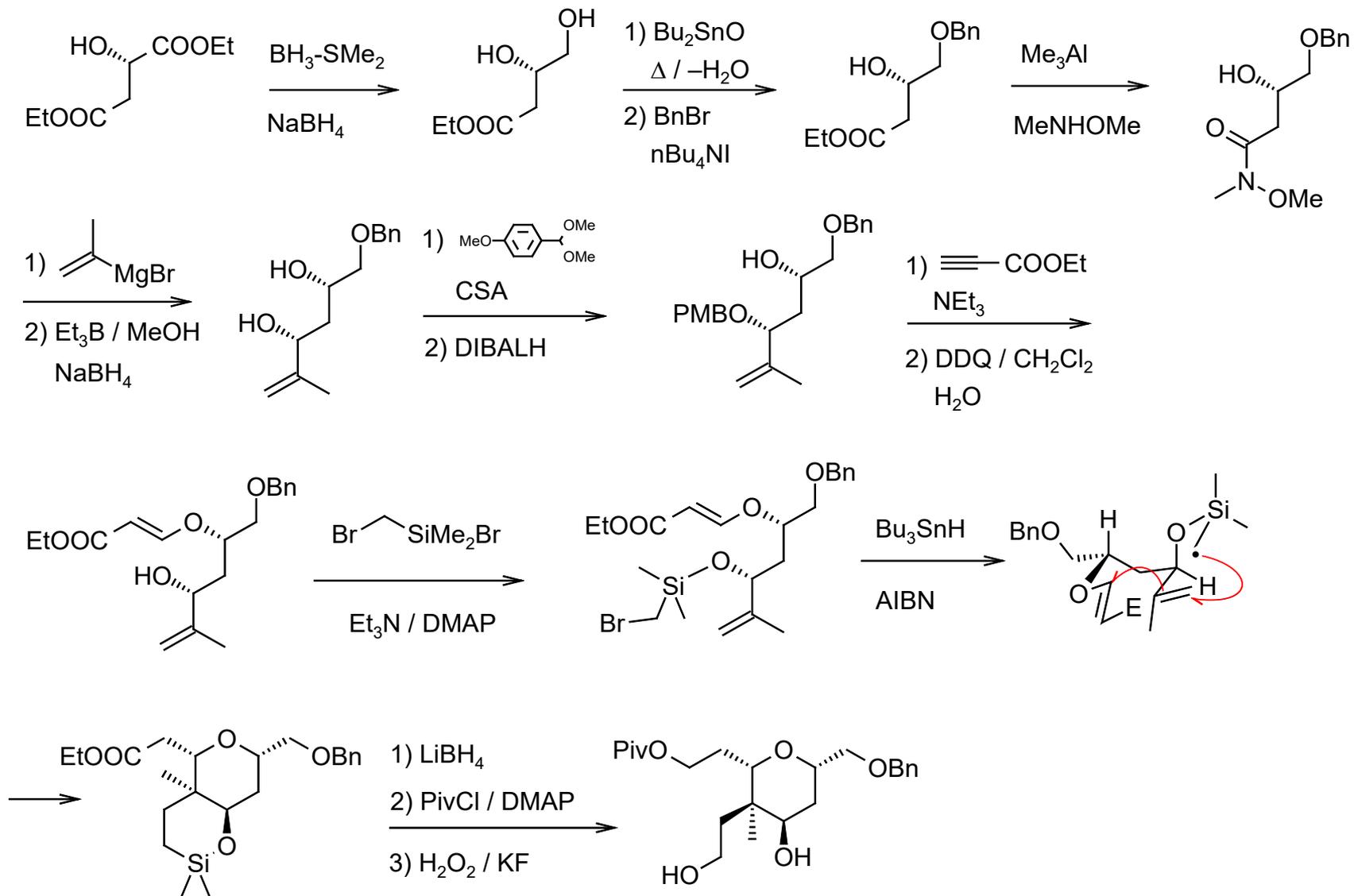


Mandelsäure

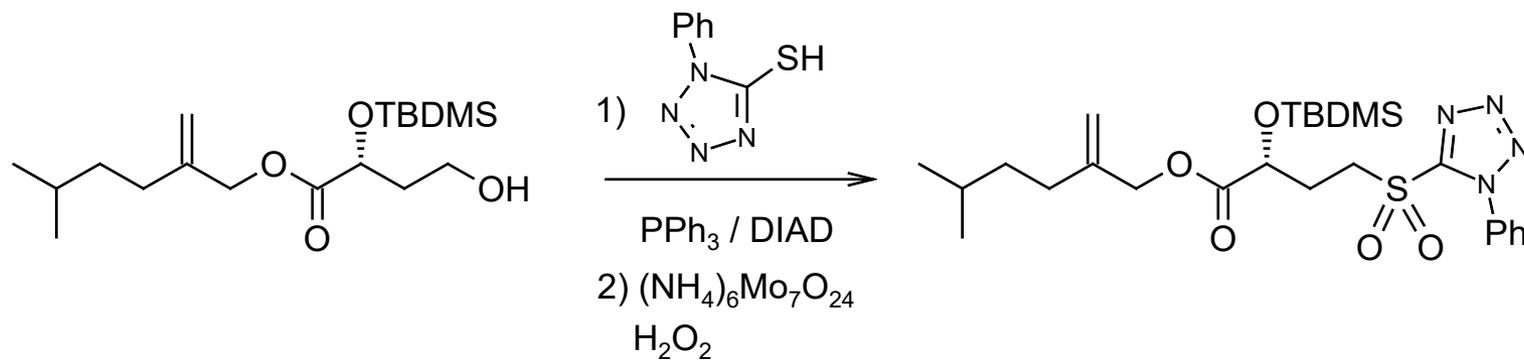
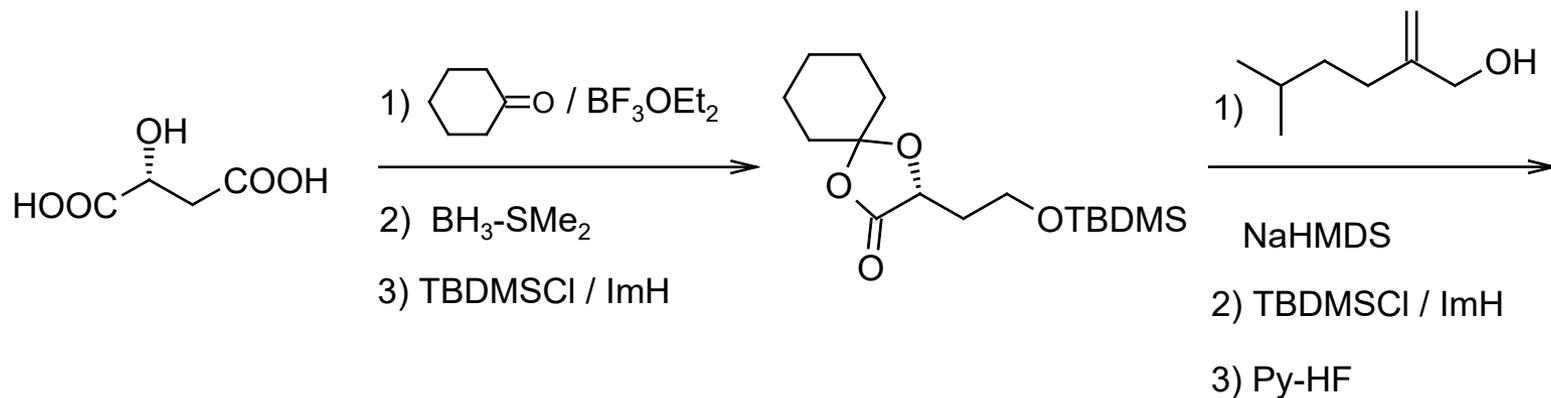
- Beispiel 6 für Chiral-Pool-Synthese: Totalsynthese von (-)-Lasonolid A



E. Lee et al. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8080-8087



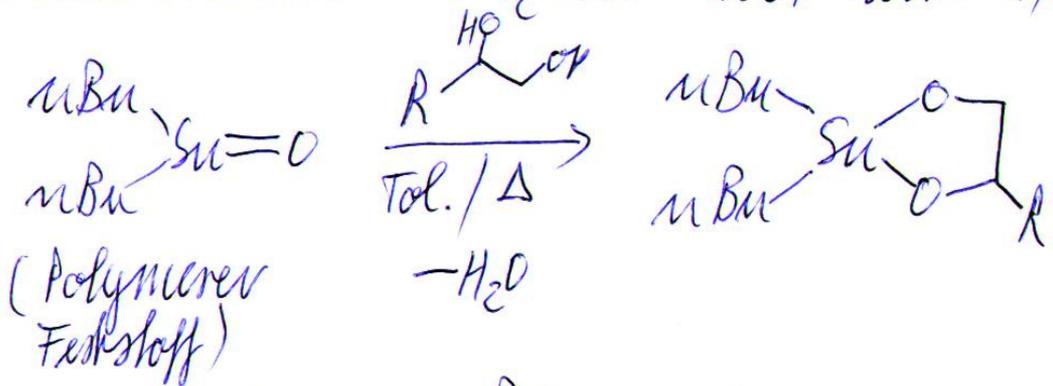
- E. Lee et al. *J. Org. Chem.* **68**, 8080-8087 (2003).



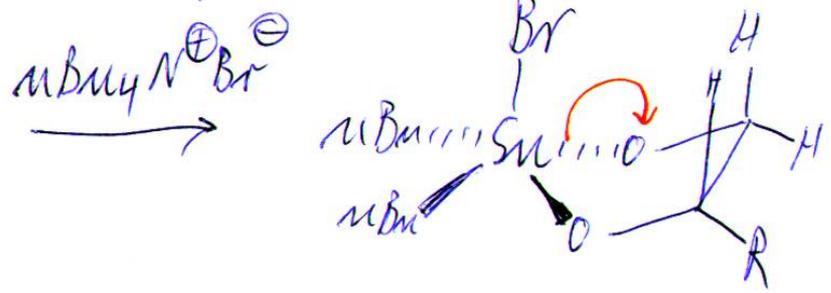
E. Lee et al. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8080-8087

Anmerkungen zur Synthese von (-)-Lasonolid A von Lee et al. (7)

1) Was macht nBu_2SnO mit dem 1,2-Diol

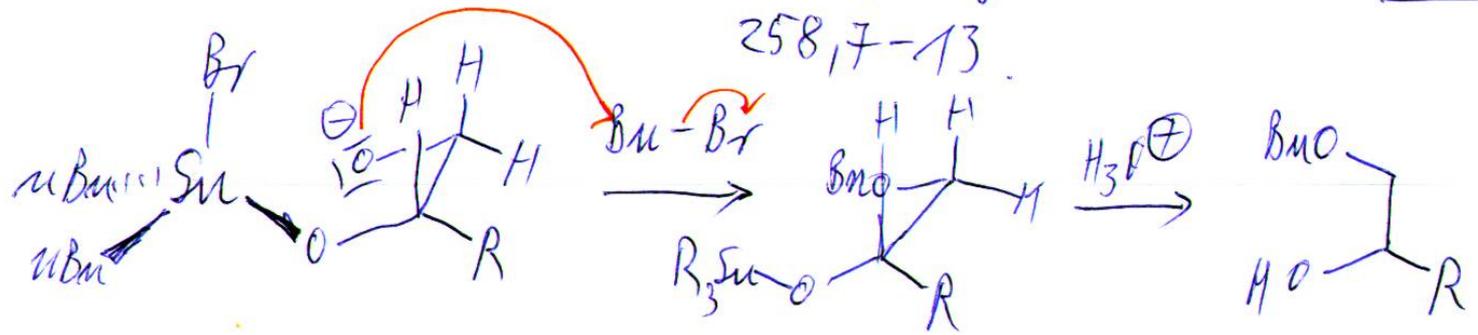


Zinnacetal, experim. gesichert, z.B. L. Plasseraud et al., Z. Naturforsch. 2009, 64b, 831-834.



Pentakoordiniertes Sn, experim. gesichert, z.B. A.G. Davies et al., J. Organomet. Chem. 1983, 258, 7-13.

Warum???



②

zu Erklärungen, warum der 5-Ring selektiv zum primären O gebrochen werden soll, vgl.

O. Ramström et al. J. Org. Chem. 2012, 77, 1457-1467

H. Dong et al., Tetrahedron 2013, 69, 2693-2700

H. Dong et al., Adv. Synth. Catal. 2014, 356, 1735-1740

Reviews zur Anwendung von $n\text{Bu}_2\text{SnO}$ in OC

Q. Wan, Synlett 2004, 1847-1848

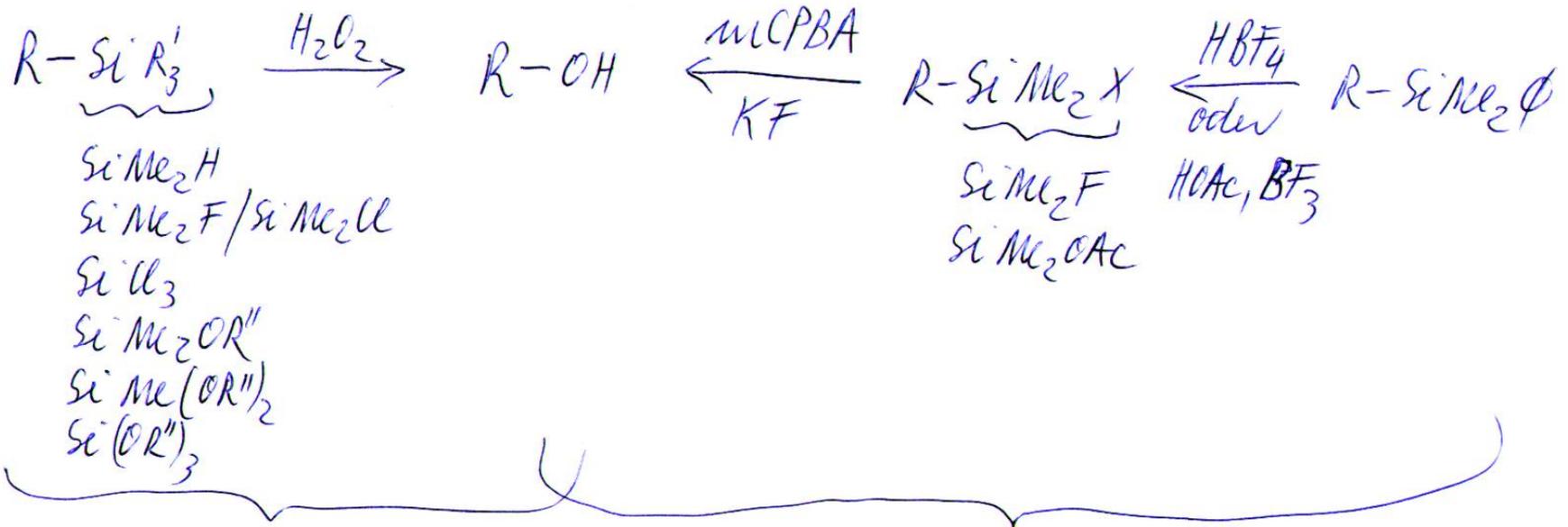
S. Hanessian et al., Tetrahedron 1985, 41, 643-663

Y. Tsuda et al., Chem. Pharm. Bull. 1991, 39, 2883-2887

S. Hanessian et al., J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 7578-7579

T.V. RajanBabu, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis 2005

2) Tamao-Fleming-Oxidation



K. Tamao et al. Organometallics
1983, 2, 1694-1698
 Tetrahedron 1983, 39,
 983-990

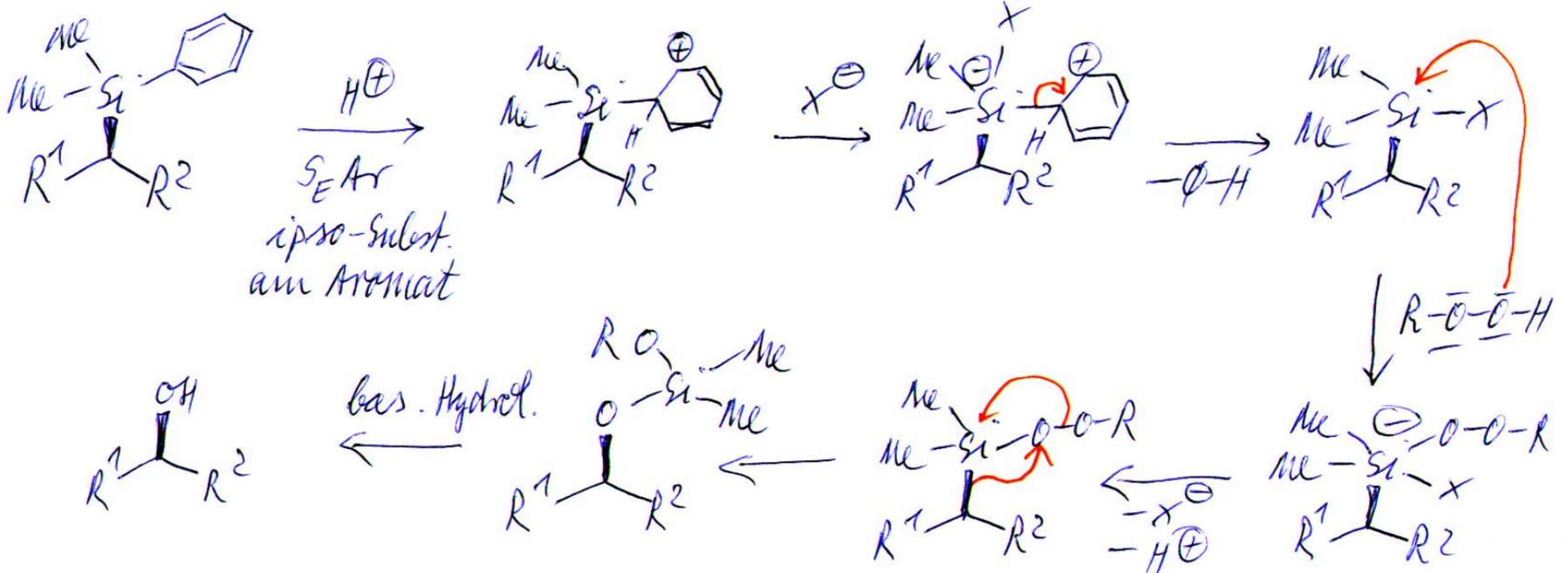
I. Fleming et al., J. Chem. Soc.
 Chem. Commun 1984, 29-31
 J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1995,
 317-337

Reviews: M. Oestreich et al., Angew. Chem. 2021, 133, 4456-4458

G. R. Jones et al., Tetrahedron 1996, 52, 7599-7662.

(4)

Mechanismus:



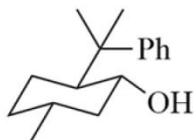
Reaktion verläuft stereospezifisch \Rightarrow (R)-Silan \rightarrow (R)-Alkohol } Retention
 (S)-Silan \rightarrow (S)-Alkohol }

$\text{R-O-O-H} = \text{AcOH}$ oder $m\text{CPBA}$ oder H_2O_2

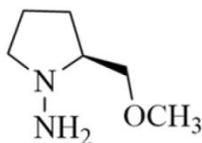
1.3.2. Chirale Auxilliare

- Will man aus prochiralen Verbindungen enantiomerenreine Verbindungen synthetisieren, dann kann man durch die geeignete Einführung eines *enantiomerenreinen* chiralen Auxilliars (eine chirale Hilfsgruppe) die prochiralen Edukte *vorübergehend* chiral machen, so dass man mittels distereoselektiver Reaktionen ein neues stereogenes C-Atom (allgemein eine neues stereogenes Element) aufbauen kann. Danach kann man das chirale Auxilliar wieder abspalten.
- Chirale Auxiliare leiten sich oft von Substanzen aus dem Chiral Pool ab, (Aminosäuren, Terpene, Zucker, Hydroxysäuren), es gibt aber auch chirale Auxilliare, die sich *nicht* von natürlichen Verbindungen ableiten.
- Wichtig: Chirale Auxilliare sollten *in beiden Konfigurationen* erhältlich sein, so dass man je nach Wunsch die Reaktion in die eine oder andere Richtung lenken kann.
- Chirale Auxiliare werden oft auch als Liganden für chirale Metallkatalysatoren eingesetzt. Für metallkatalysierte asymmetrische Synthesen werden jedoch zunehmend nicht-natürliche Liganden „maßgeschneidert“.

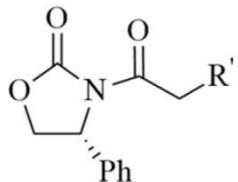
- Wichtige chirale Auxiliare



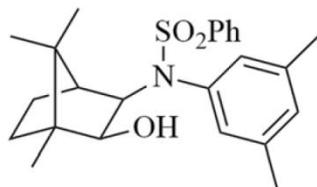
Corey
(1975)



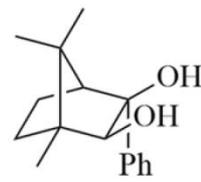
Enders
(1976)



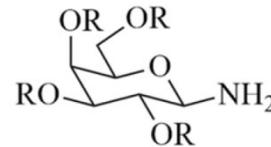
Evans
(1981)



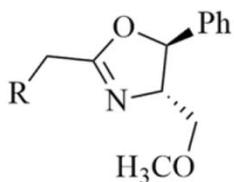
Helmchen
(1984)



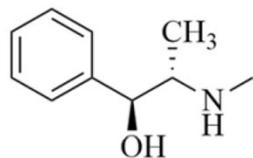
Hoffmann
(1978)



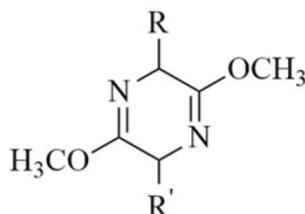
Kunz
(1992)



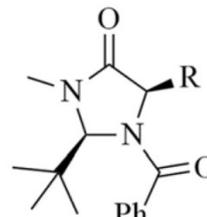
Meyers
(1974)



Myers
(1994)



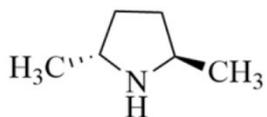
Schöllkopf
(1979)



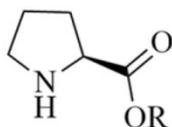
Seebach
(1987)



Oppolzer
(1983)



Whitesell
(1988)



Yamada
(1969)

- G. Diaz-Munoz et al., *Chirality* **2019**, 31, 778-812

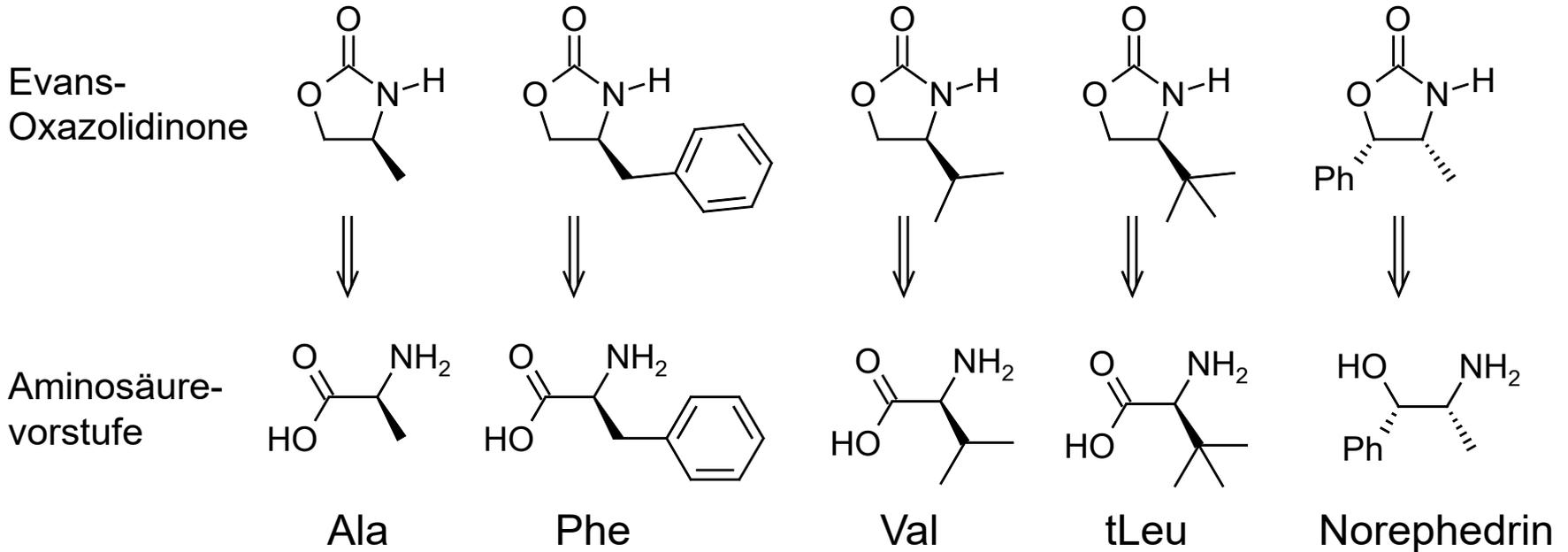
- F. Glorius et al. *Synlett* **2006**, 12, 1899-1930

- D. W. Armstrong et al., *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, 10, 37-60

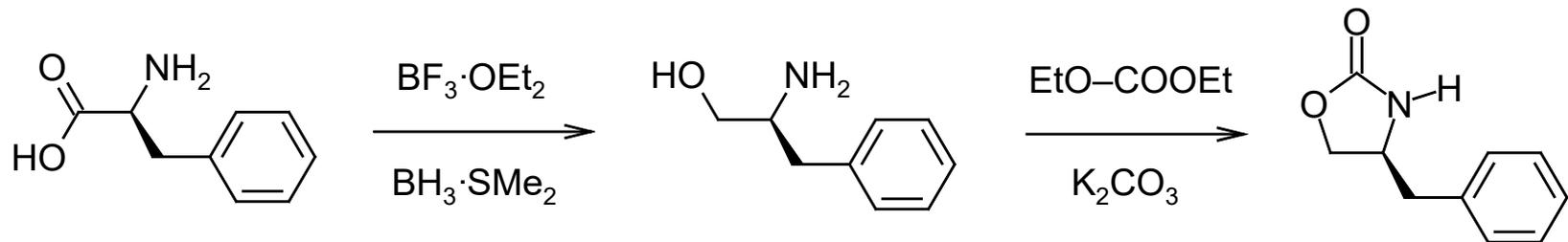
(beschreibt Enantiomerenreinheiten von $\gg 100$ chiralen Reagenzien, Auxiliaren, Katalysatoren)

Evans-Auxilliare

- Evans-Auxiliare leiten sich von Aminosäuren ab.

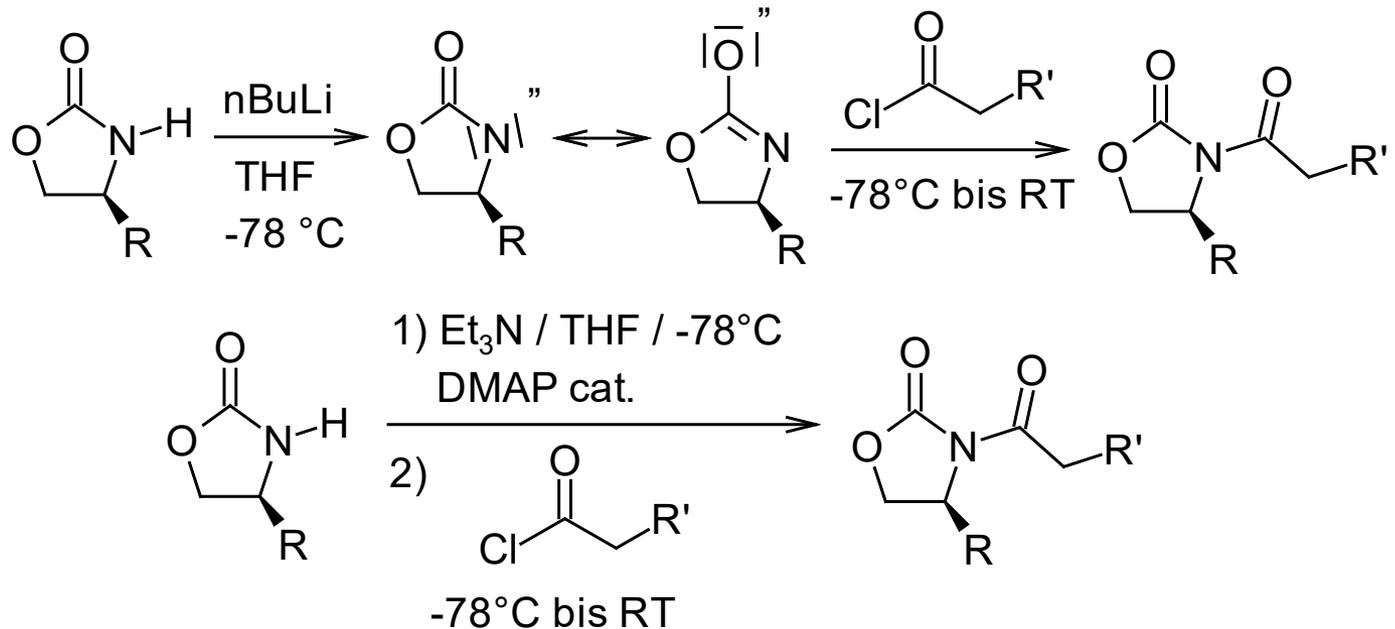


- Synthese von Evans-Auxiliaren



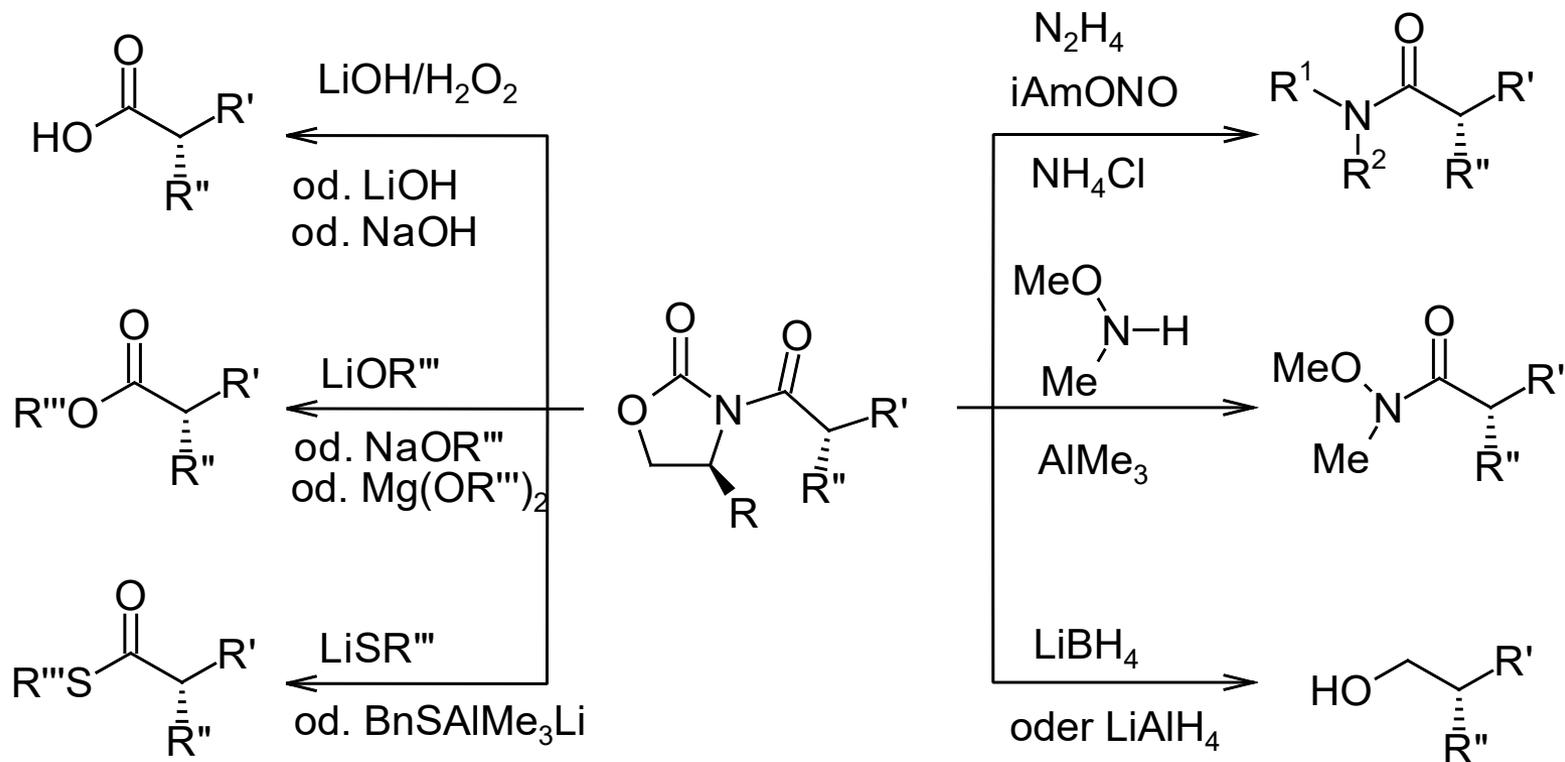
Analog funktionieren die Synthesen der anderen Evans-Auxiliare.

- Evans-Auxiliare werden bevorzugt für Enolat-Alkylierungen und Aldol-Reaktionen eingesetzt, aber auch α -Hydroxylierungen von Enolaten (Davis-Reaktion oder Hassner-Stumer-Reaktion) oder α -Halogenierungen werden durchgeführt.
- Evans-Auxiliare funktionieren gut mit Propionyl- oder größeren Resten, jedoch schlecht mit Acetyl-Resten.
- Einführung von Evans-Auxiliaren



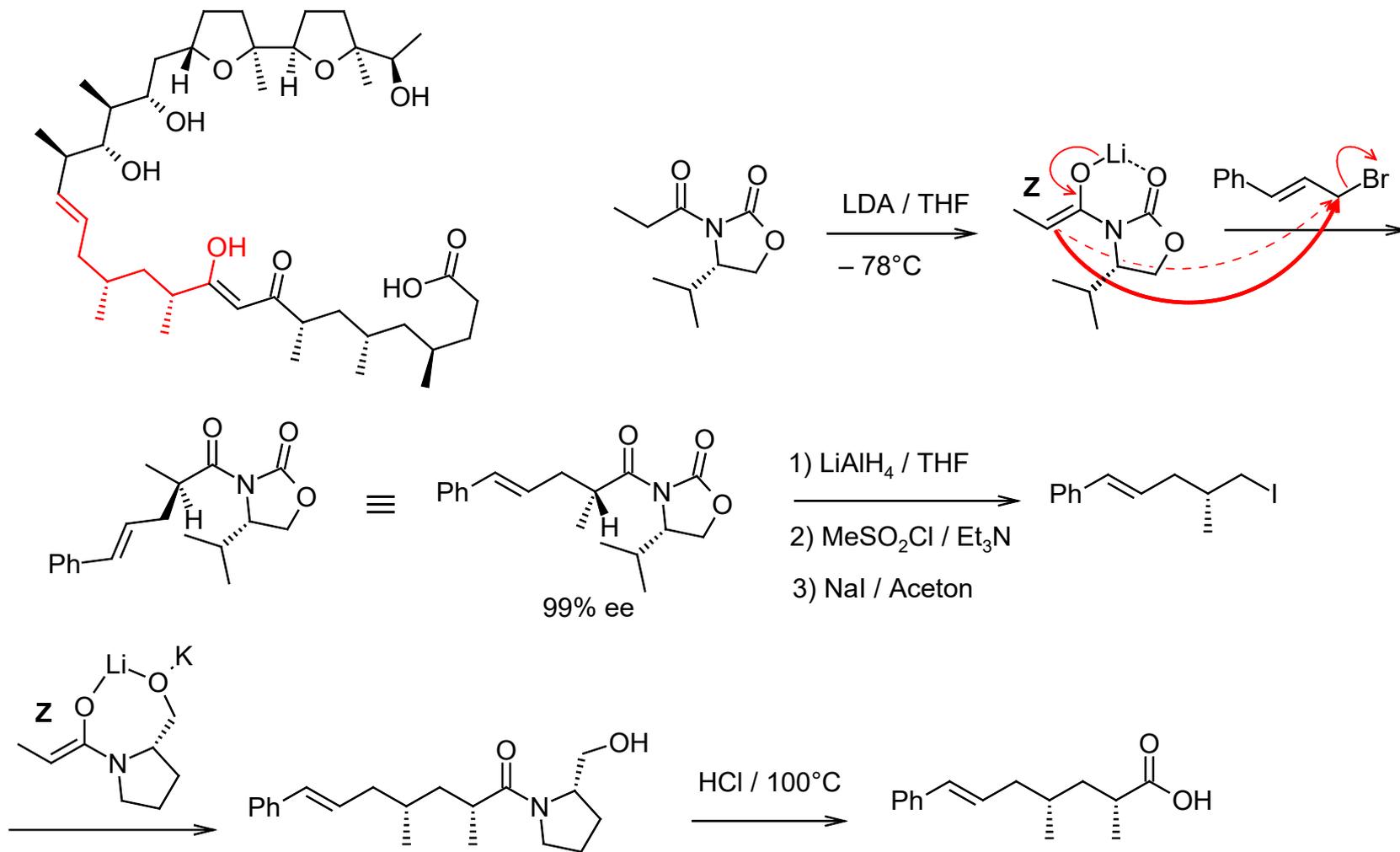
- Statt Säurechlorid geht auch gemischtes Anhydrid mit Pivalinsäure. Statt DMAP geht auch CuCl oder LiCl .

- Abspaltung von Evans-Auxiliaren



- D. A. Evans et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127-2129
- D. A. Evans et al., *Org. Synth.* **1990**, 68, 77-82
- D. A. Evans et al., *Org. Synth.* **1990**, 68, 83-91
- D. B. Collum et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 13087-13095
- D. J. Ager et al., *Aldrich Chimica Acta* **1997**, 30, 3-12
- M. M. Heravi et al., *RSC Adv.* **2016**, 6, 30498-30551

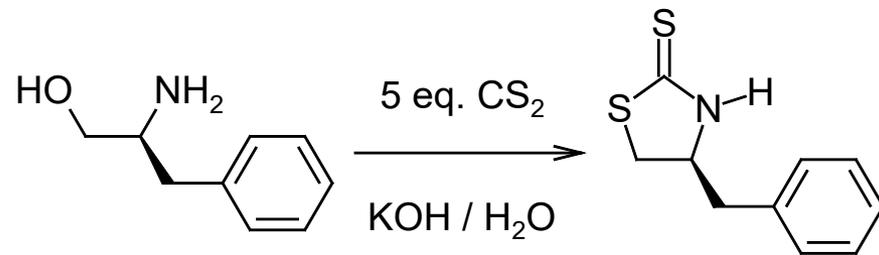
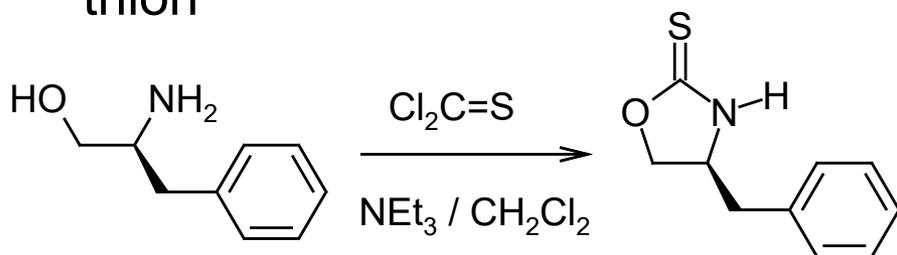
- Beispiel Evans-Auxilliare: Totalsynthese von Ionomycin



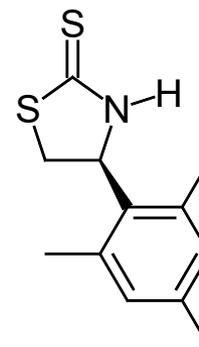
- D. A. Evans et al. *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 2290-2313 (1990).

Crimmins-Auxilliare

- Crimmins-Auxiliare leiten sich von denselben Aminosäuren ab wie die Evans-Auxiliare, nur werden die O-Atome im Oxazolidinon durch ein oder 2 S-Atome ersetzt.
- Beispiel für die Synthese von Benzyloxzolidinthion und Benzylthiazolidinthion

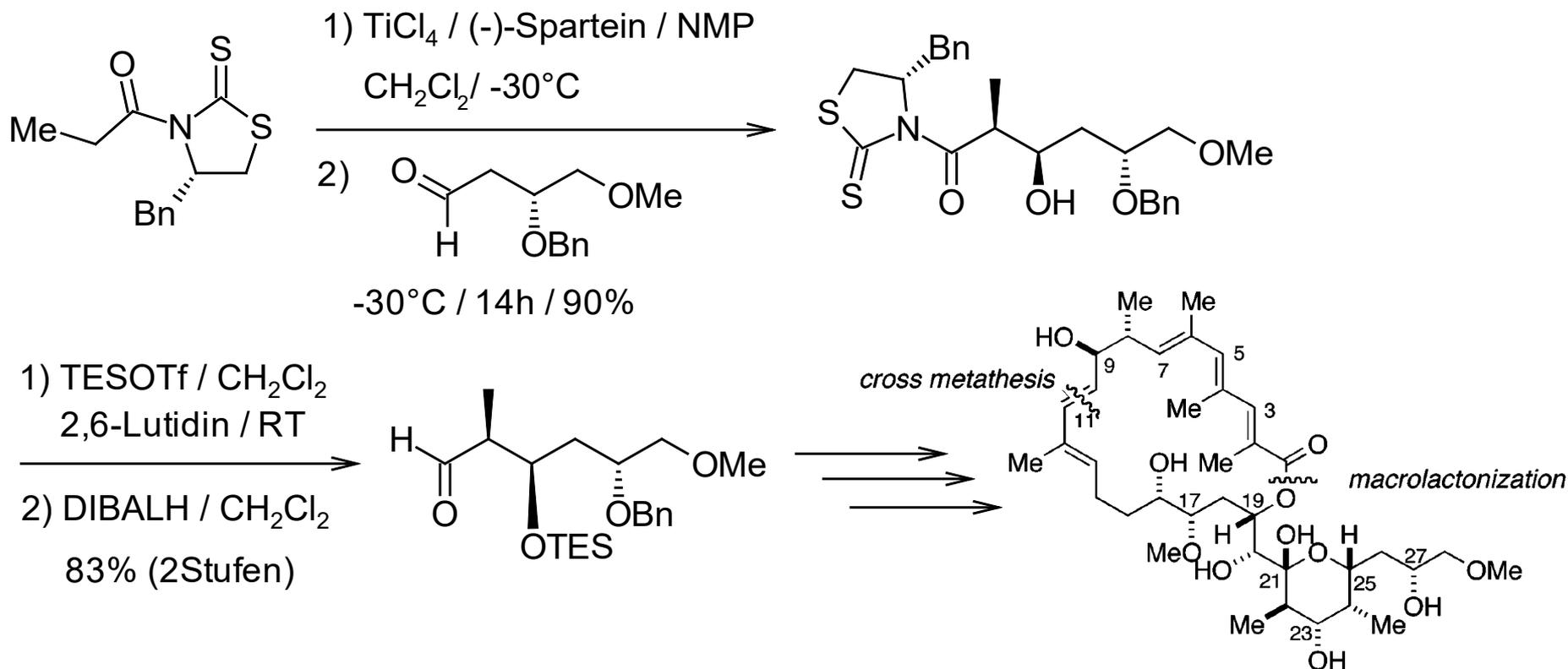


- Ein Crimmins-Auxiliar mit einem sterisch anspruchsvollen Mesityl-Rest ergibt gute Selektivitäten bei Acetyl-Substituenten (in Gegenwart von TiCl_4 als Lewis-Säure).



- Vorteile von Crimmins-Auxiliaren:
 - 1) teures Bu_2BOTf kann durch billigeres TiCl_4 ersetzt werden, 2) das Auxiliar kann leichter und vielseitiger abgespalten werden und 3) das Auxiliar kann nach der Abspaltung zurückgewonnen werden.

- Beispiel Crimmins-Auxiliare: Totalsynthese von Apoptolidinon



- M. T. Crimmins et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13810-13812

- M. T. Crimmins et al., *Org. Lett.* **2000**, 2, 775-777

- M. T. Crimmins et al. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 894-902

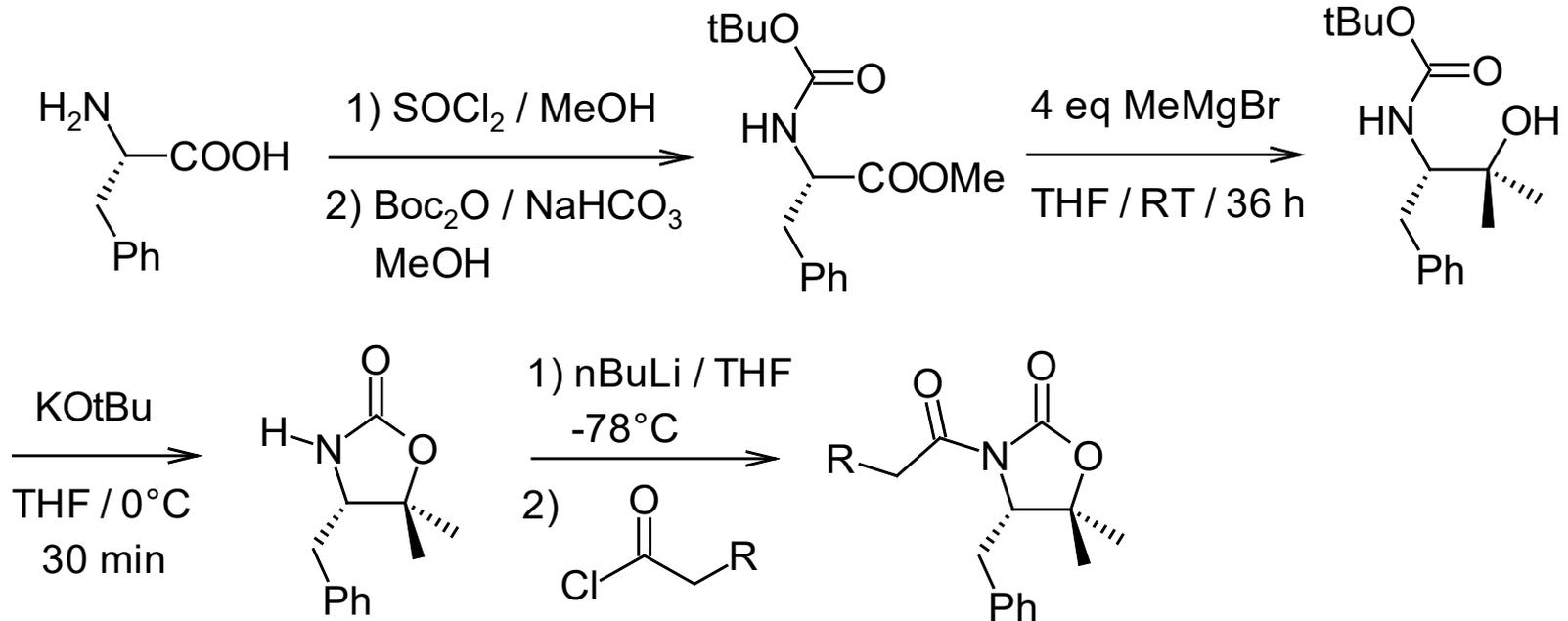
- M. T. Crimmins et al., *Org. Synth.* **2011**, 88, 364-388

- M. T. Crimmins et al. *Org. Lett* **2007**, 9, 149-152

- H. C. Olivio et al. *Curr. Org. Chem.* **2002**, 6, 303-340

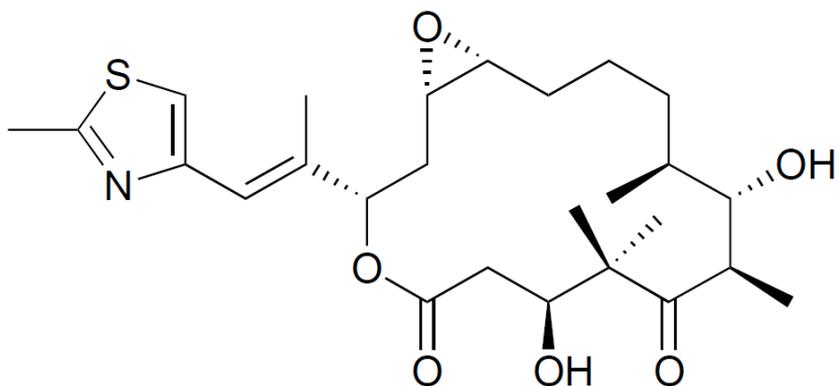
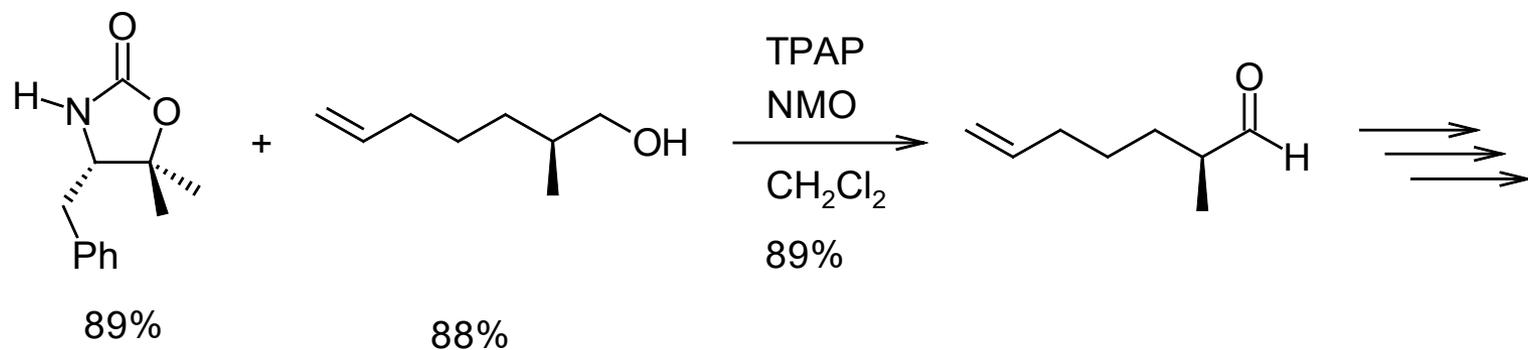
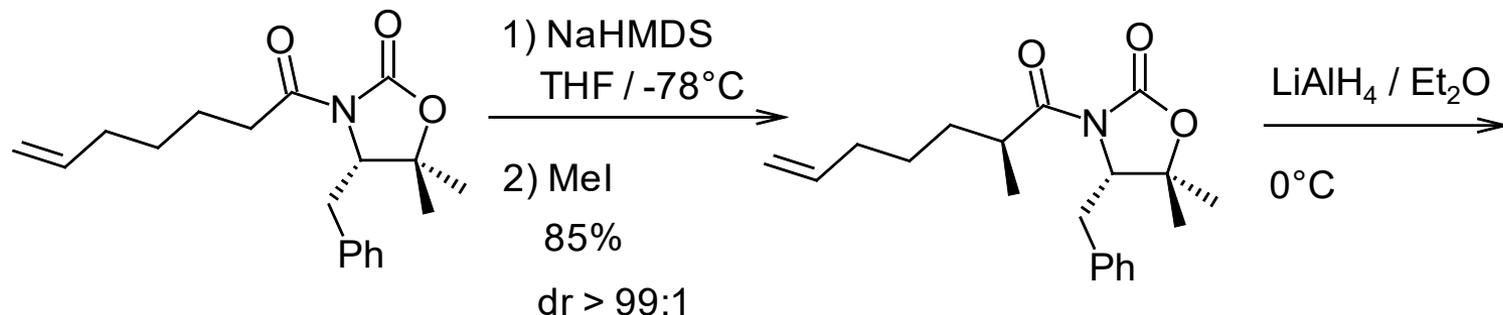
Davies-Auxilliare (SuperQuats)

- Davies-Auxilliare leiten sich von Aminosäureestern ab und enthalten ein quartäres Zentrum (deshalb *Superquats*), das durch Grignard-Reaktion aus der Estergruppe erzeugt wird.



- Die Synthese funktioniert mit jeder Aminosäure. Auf Grund der geminalen Dimethylgruppierung bekommt man oft bessere Selektivitäten als mit Evans-Auxiliaren. Man kann das Auxiliar auf verschiedene Arten abspalten (analog zu Crimmins-Auxiliaren) und zurückgewinnen.

- Beispiel Davies-Auxilliare: Totalsynthese von Epothilon A

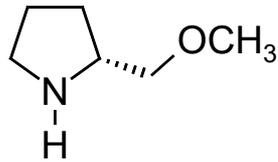


- D. Schinzer et al. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 2483-2491

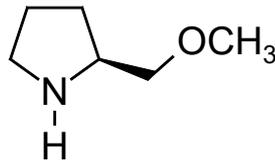
- S. G. Davies et al., *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2369-2372
S. G. Davies et al., *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, 6, 671-674
S. G. Davies et al., *Synlett* **1998**, 519—521
S. G. Davies et al., *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 1322-1335
D. Seebach et al., *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 2093-2126

Enders-Auxilliare

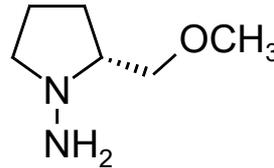
- Enders-Auxilliare leiten sich von Prolin (S) bzw. von Glutaminsäure (R) ab.



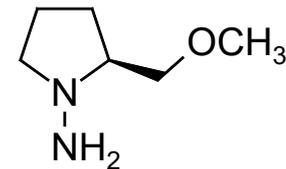
RMP



SMP

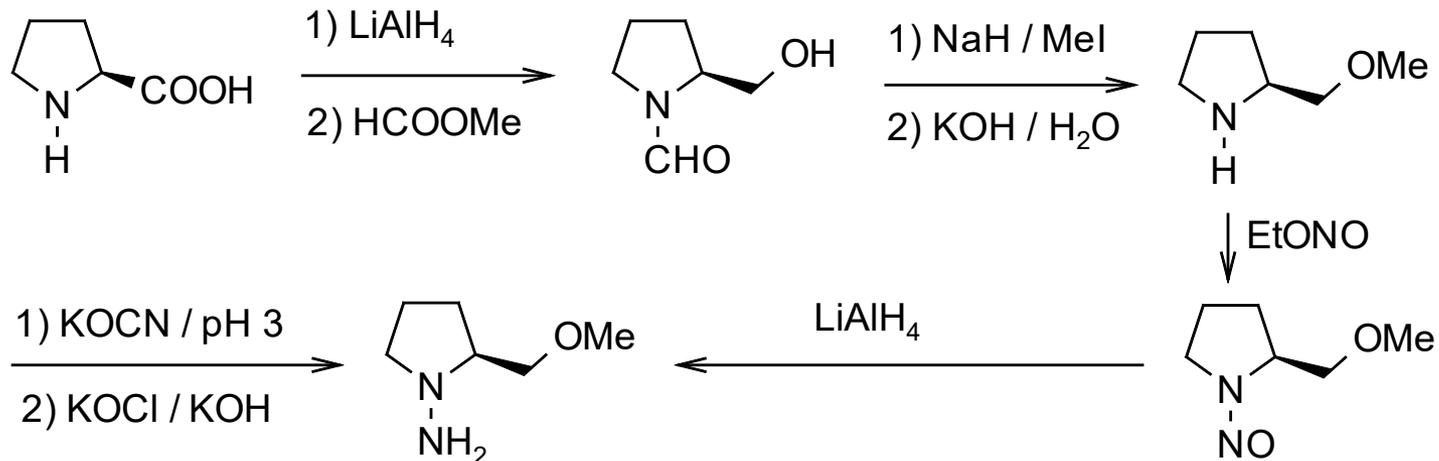


RAMP



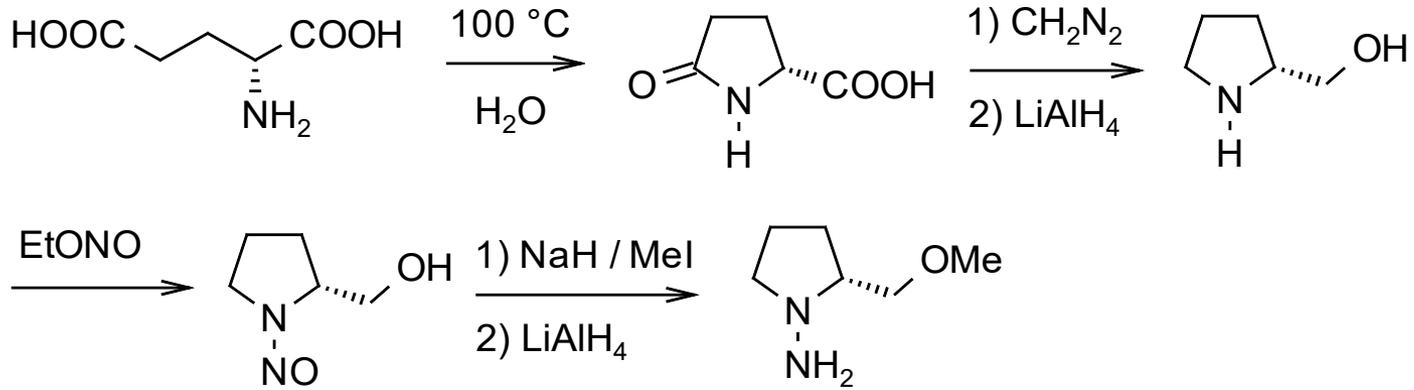
SAMP

- Synthese von SAMP aus S-Prolin

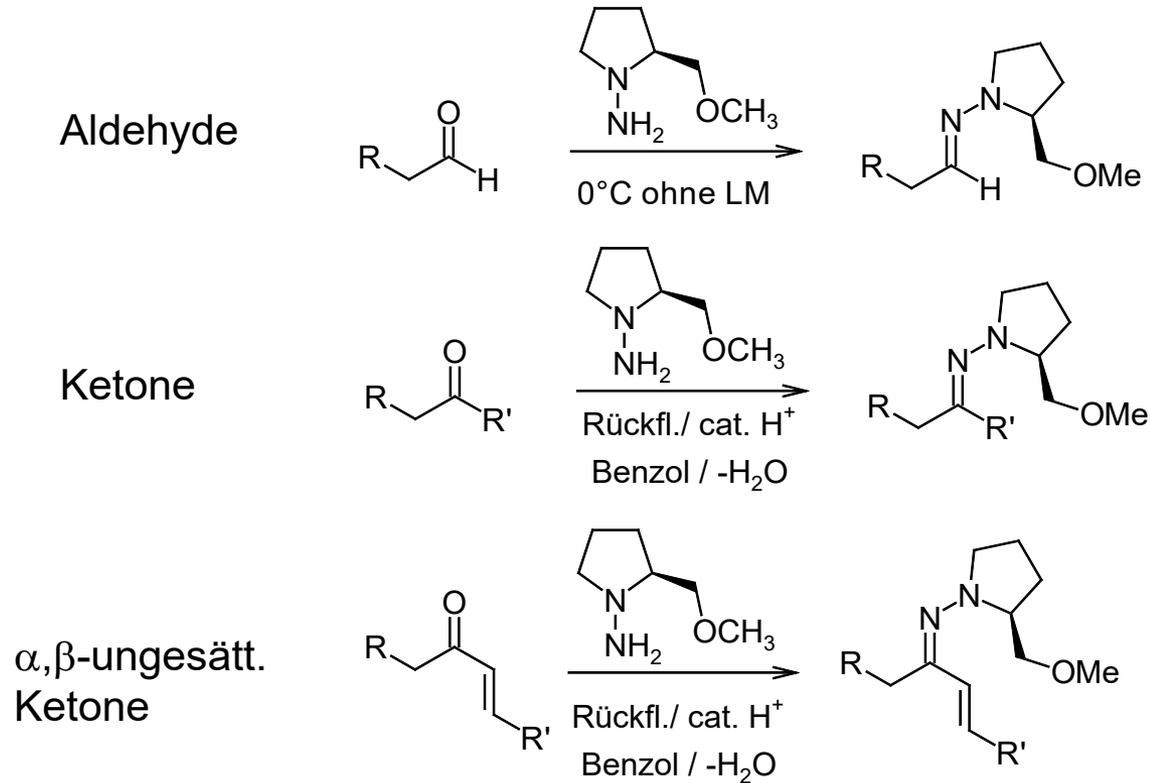


KOCN/pH3 → Harnstoff; KOCl/KOH macht Hofmann-Amid-Abbau zum Hydrazin. Analog kann man RAMP aus R-Prolin erhalten.

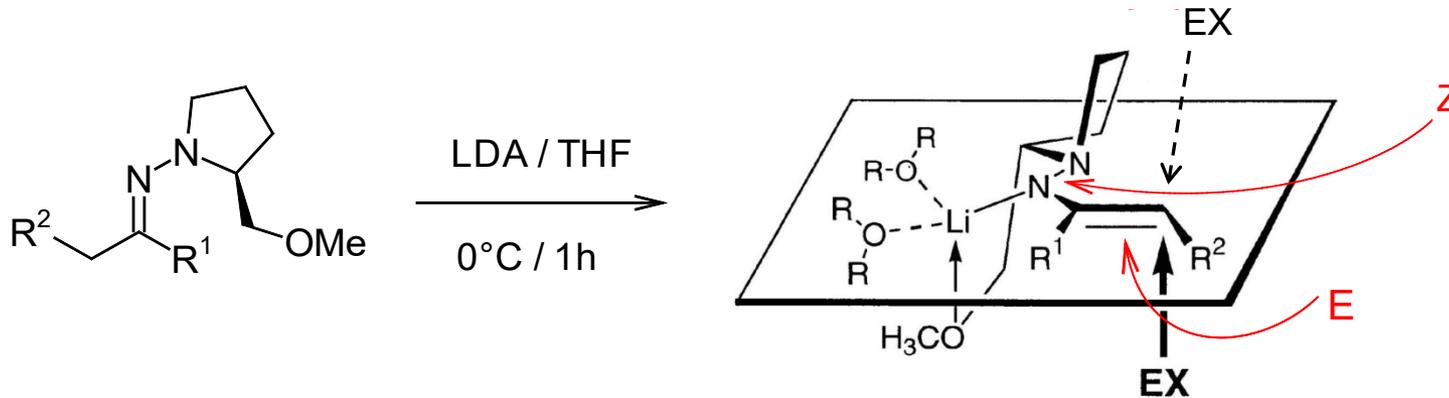
- Alternative Synthese von RAMP aus R-Glutaminsäure



- Umsetzung zu RAMP/SAMP-Hydrazone



- Deprotonierung von RAMP/SAMP-Hydrazonen mit LDA, LTMP, LHMDs u.a. nicht-nucleophile Li-Basen



Die CH₂-CH₂-Kette des entstehende Aza-Enolats steht bei SAMP oberhalb der Doppelbindungsebene und schirmt den Angriff des Elektrophils von oben ab (1,5-Induktion). Bei RAMP ist es umgekehrt.

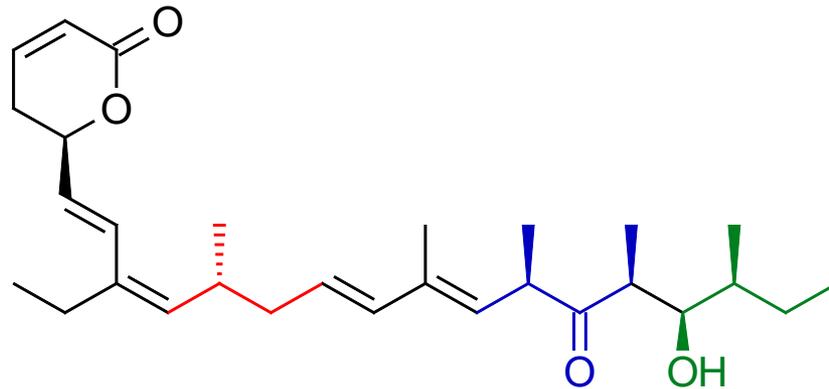
- Geeignete Elektrophile: Alkylhalogenide, Halogenester, Aldehyde, Ketone, Epoxide, Aziridine, Disulfide (→ Thioether), Azodicarboxylate (→ Hydrazinderivate), Disiloxane (→ Silane)
- Spaltung von substituierten RAMP/SAMP-Hydrazonen

Oxidativ: O₃; ¹O₂; NaIO₄; H₅IO₆; NaBrO₃; PhI(OOCCF₃)₂; MMPP (Aldehyd-Hydrazone → Nitril; Keton-Hydrazone → Keton); H₂O₂/SeO₂; DMDO

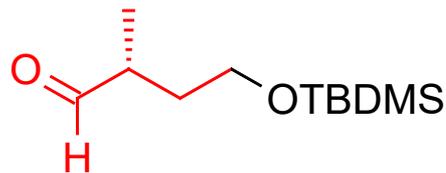
Hydrolytisch: $\text{CuCl}_2/\text{H}_2\text{O}$; $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{H}_2\text{O}$; $\text{HOOC-COOH}/\text{H}_2\text{O}$; MeI/HCl

Reduktiv: TiCl_3 (\rightarrow Aldehyd oder Keton); $\text{Cr}(\text{OAc})_2$ (\rightarrow Aldehyd oder Keton); $\text{LiAlH}_4/\text{Raney-Ni}$ (\rightarrow Amin).

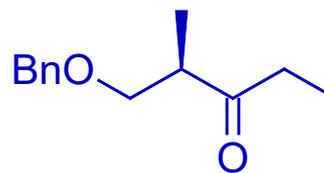
- Beispiel Enders Auxilliare: Totalsynthese von Callystatin A



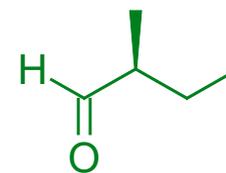
aus **SAMP**



A



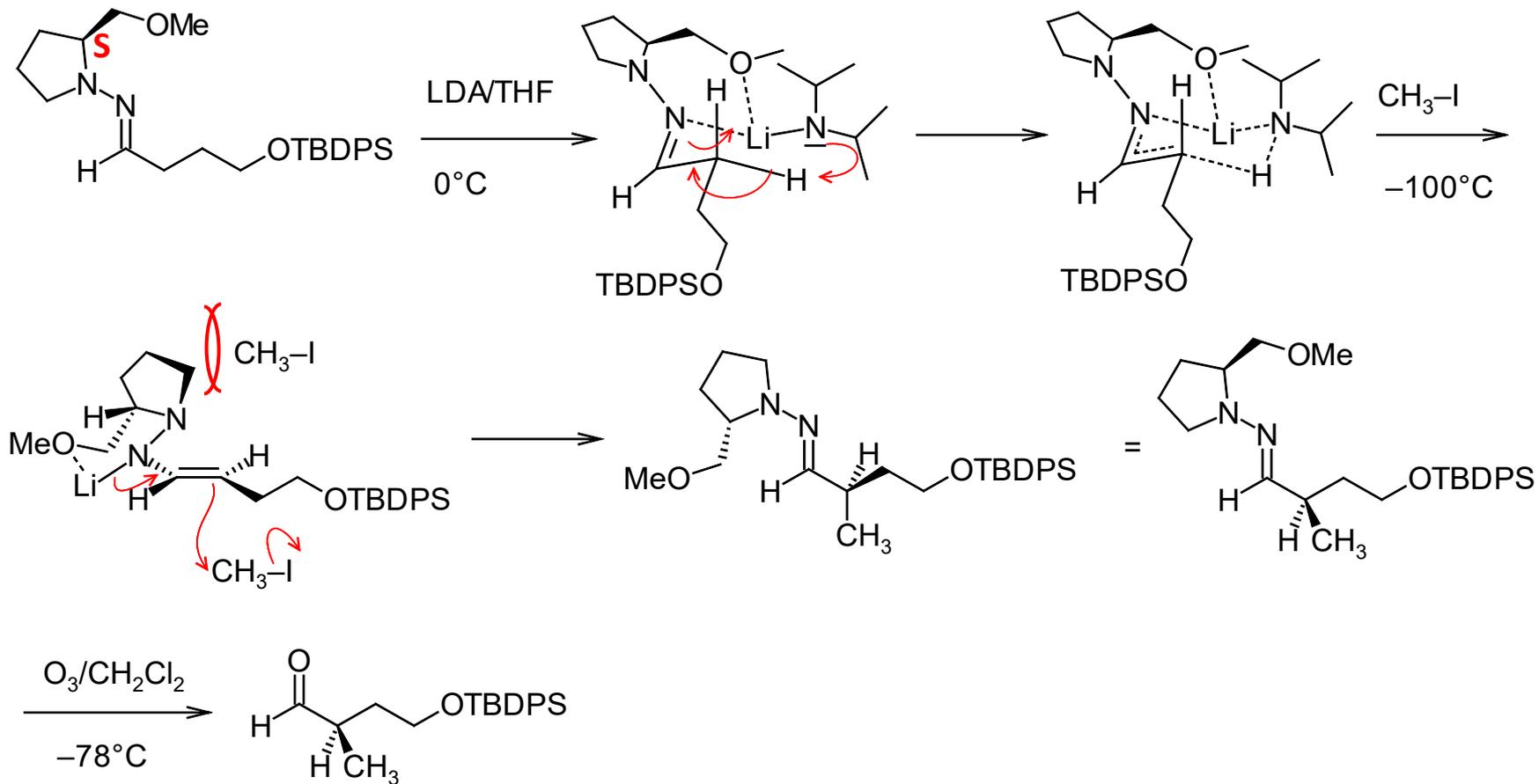
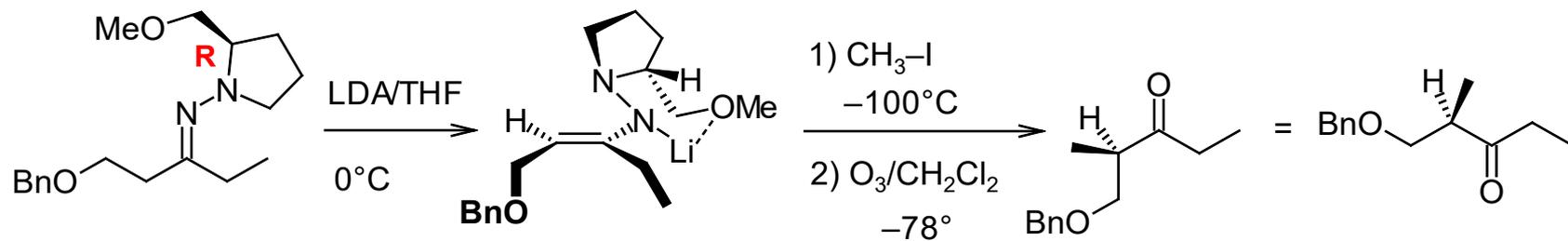
B

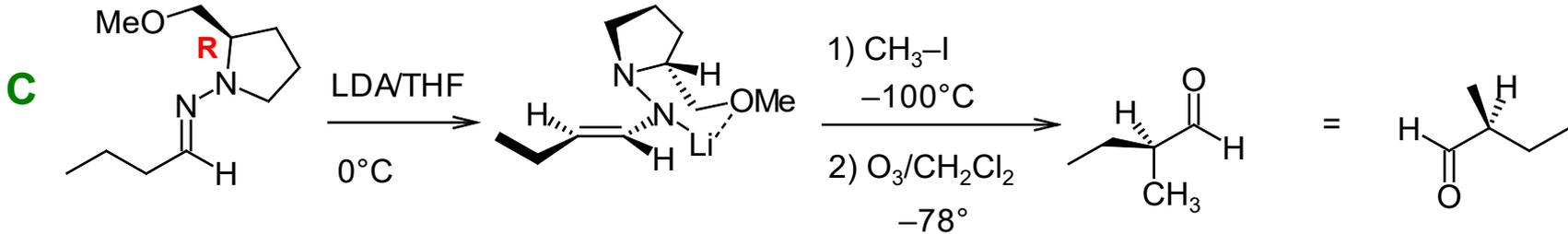


C

aus **RAMP**

D. Enders et al. *Chem. Eur. J.* **8**, 1272-1281 (2002).

A**B**



- Literatur zu RAMP und SAMP

D. Enders et al., *Chem. Ber.* **1979**, 112, 2933-2960

D. Enders et al., *Tetrahedron* **1984**, 40, 1345-1359

D. Enders et al., *Org. Synth.* **1987**, 65, 173-182

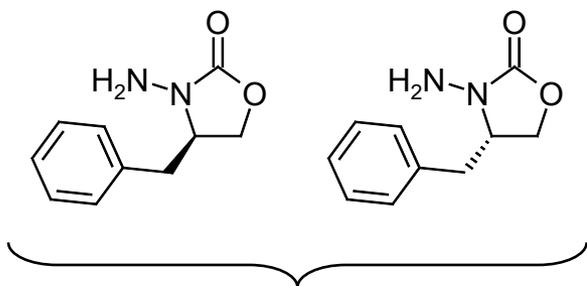
D. Enders et al., *Org. Synth.* **1987**, 65, 183-202

D. Enders et al., *Tetrahedron* **2002**, 58, 2253-2329

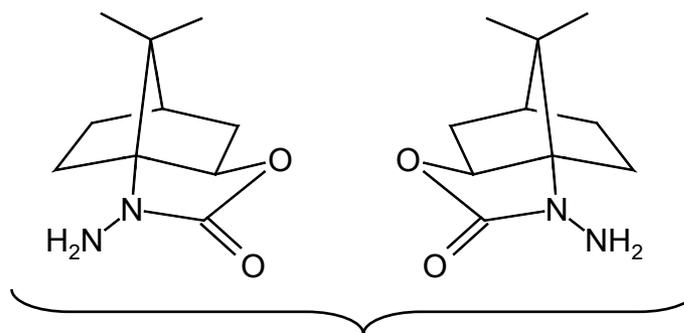
D. Enders et al., *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 157-169 (Nur Spaltungsmethoden)

Coltart-Auxilliare (ACC-Auxilliare)

- ACC-Auxilliare sind cyclische Carbamate (vgl. Evans-Auxilliare) und leiten sich von Aminosäuren oder Terpenen ab. ACC steht für „**N-Amino-Cyclic Carbamate**“.
- ACC-Auxilliare werden u.a. verwendet zur enantioselektiven α -Alkylierung von Ketonen. Man kann die ACC-Auxilliare leicht einführen und auch wieder leicht abspalten. Enders-Auxilliare machen dabei gelegentlich massive Probleme.



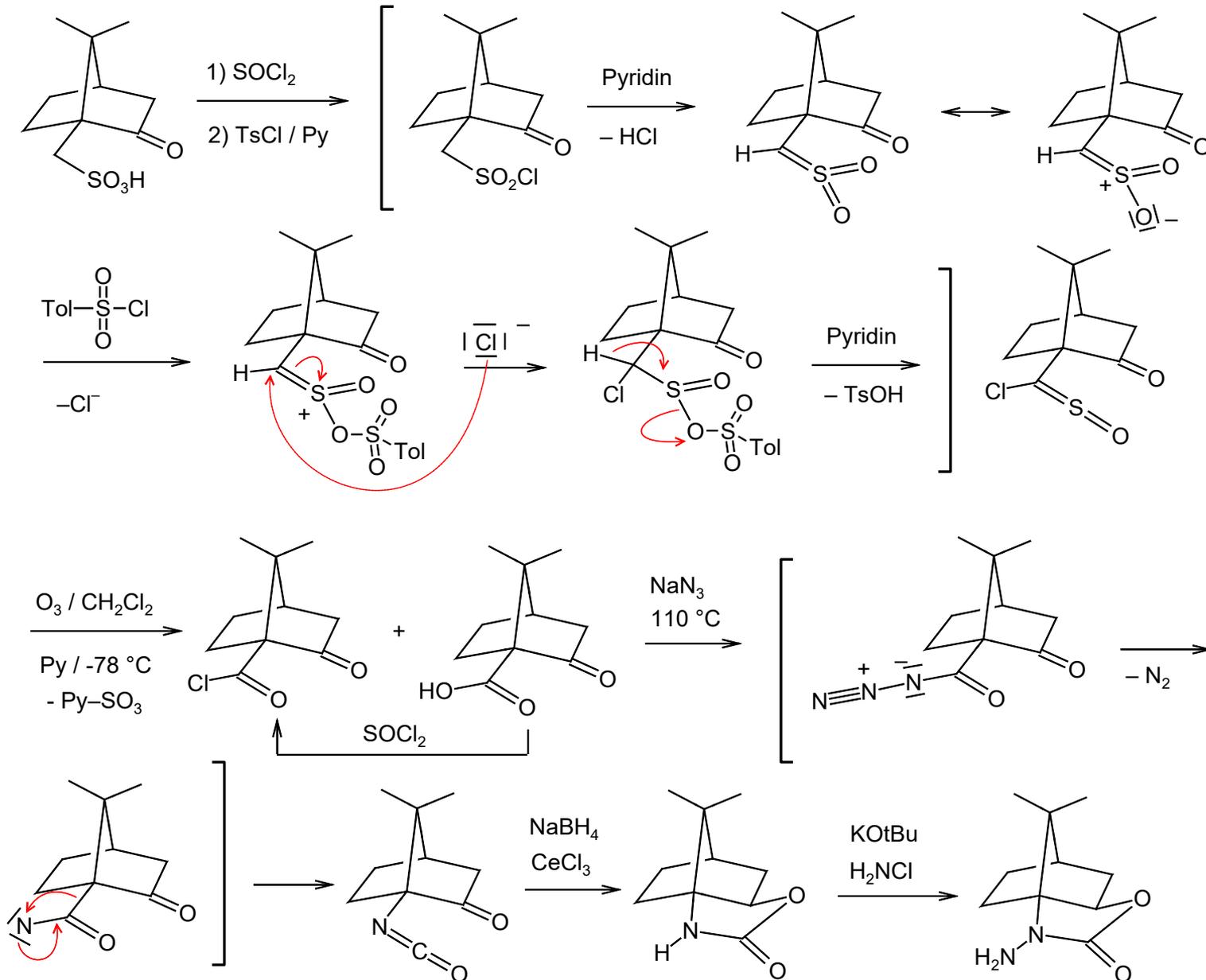
abgeleitet von Phenylalanin



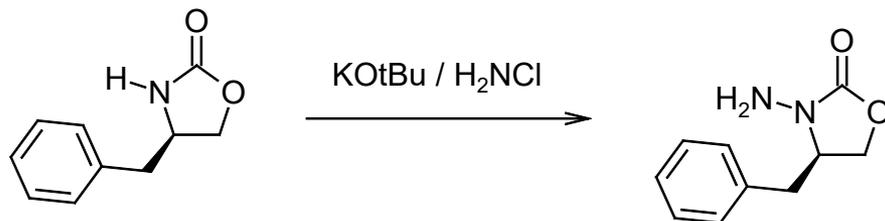
abgeleitet von Campher

- Vorteil der ACC-Auxilliare gegenüber Evans-Auxilliaren und Enders-Auxilliaren: Regiokontrolle der Deprotonierung von Hydrazoneen kann zum Aufbau quartärer Zentren genutzt werden.

• Synthese der Campher-ACC-Auxilliare



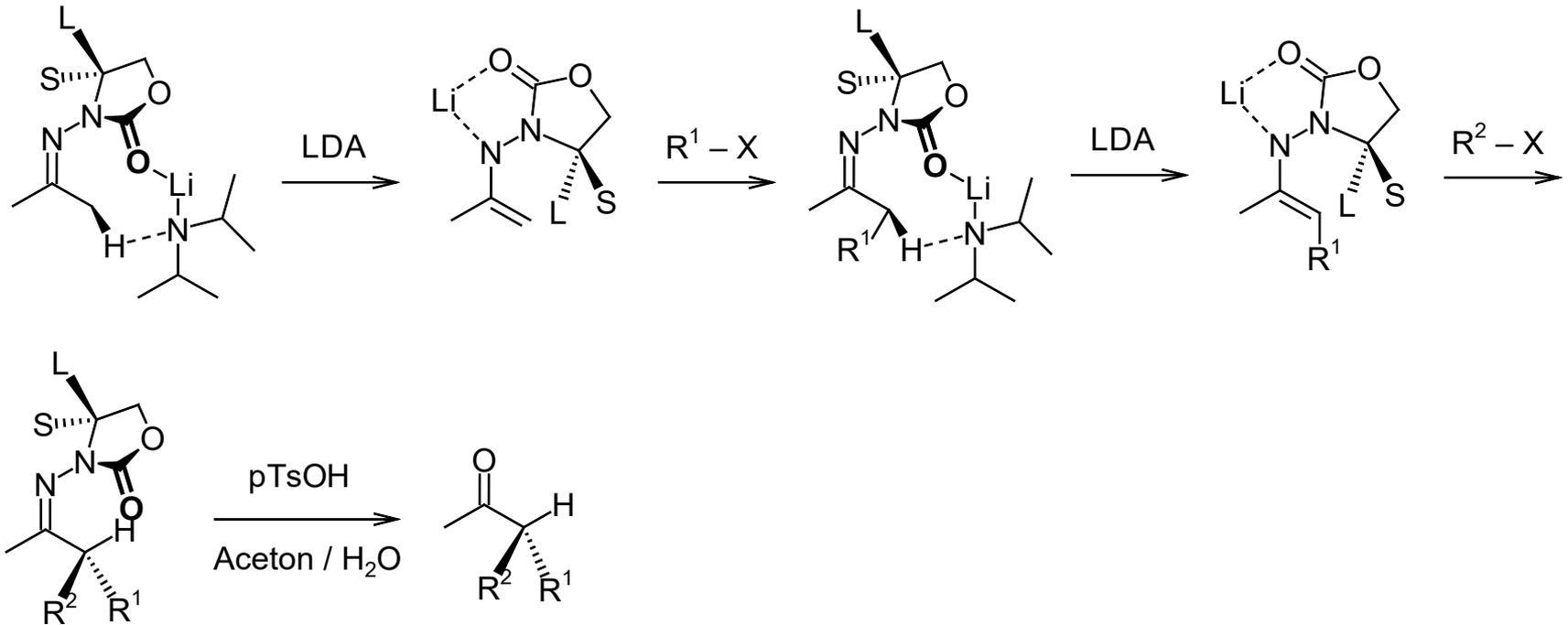
- Jedes Evans-Auxilliar kann durch KOtBu / NH₂Cl in ein ACC-Auxilliar überführt werden.



- Sowohl von Camphersulfonsäure als auch Phenylalanin sind beide Enantiomere erhältlich.
- Exkurs: Die Umwandlung des Campher-Sulfonylazids in das Campher-Isocyanat ist ein Beispiel für die *Curtius-Reaktion*, bei der Carbonsäureazide aus Carbonsäurechloriden und NaN₃ erhalten werden, die dann in einem inerten Lösungsmittel erhitzt werden. Dabei spaltet N₂ ab und das intermediär entstehende Nitren lagert zum isolierbaren Isocyanat um. Diese Reaktion ist eine Weiterentwicklung der *Schmidt-Reaktion*, bei der Carbonsäuren mit HN₃ (explosiv!) ebenfalls zu Isocyanaten umgesetzt werden. Diese Reaktionen sind mechanistisch verwandt mit dem *Hofmann'schen Amidabbau* und dem *Lossen-Hydroxamsäure-Abbau*.

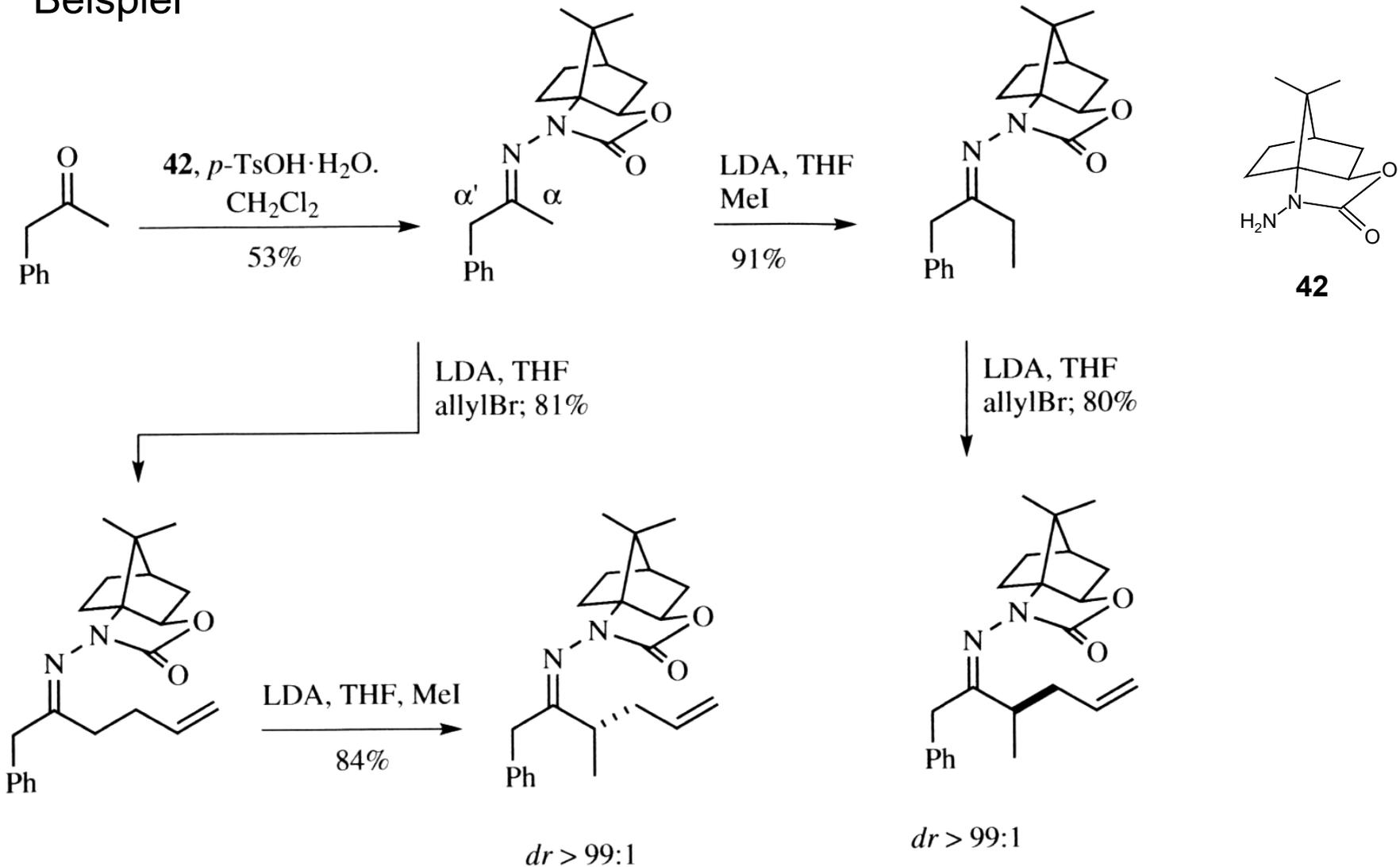
- Mechanismus der α -Alkylierung

Alkylierung verläuft über Aza-Enolat, das durch Chelatisierung mit Li^+ konformativ stabilisiert ist.



- Die doppelte α -Alkylierung gelingt mit der ACC-Auxiliaren mit guter Regioselektivität und Diastereo- bzw. Enantioselektivität (nach Abspaltung des Auxilliars)
- Mit Enders-Auxiliaren erhält man hier immer Produktmischungen.

- Beispiel



- Wichtig: man kann beide Konfigurationen mit dem gleichen Auxiliar erzeugen, man muss nur die Reihenfolge der Schritte vertauschen!

- Literatur zu Coltart-Auxiliaren

D. M. Coltart et al., *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 16037-16047

D. M. Coltart et al., *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3723-3727

D. M. Coltart et al., *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 12951-12964

D. M. Coltart et al., *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7495-7497

D. M. Coltart et al., *Tetrahedron*, **2013**, *54*, 5470-5472

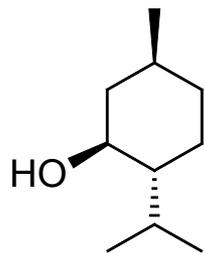
D. M. Coltart et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8714-8720

D. M. Coltart et al., *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8578-8584

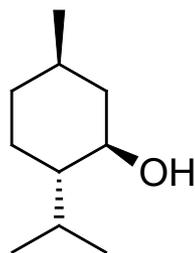
D. M. Coltart et al., *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5285-5288

Chirale Auxilliare aus Terpenoiden

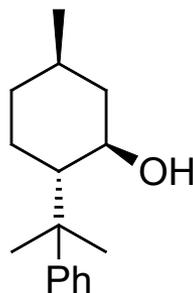
- Die wichtigsten chiralen Auxilliare in der Terpen-Reihe sind Menthol und Phenylmenthol. Phenylmenthol leitet sich von Pulegon ab. Menthol und Phenylmenthol sind brauchbare chirale Auxilliare für viele Diels-Alder-Reaktionen.



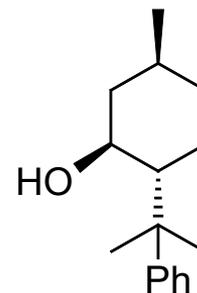
(+)-Menthol



(-)-Menthol

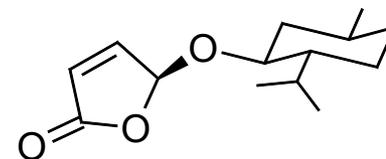
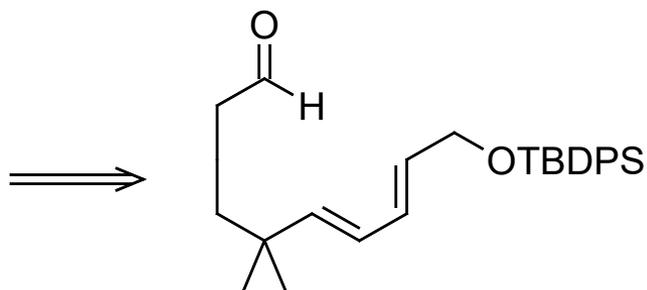
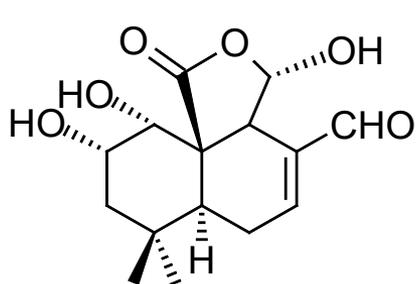


(-)-Phenylmenthol



(+)-Phenylmenthol

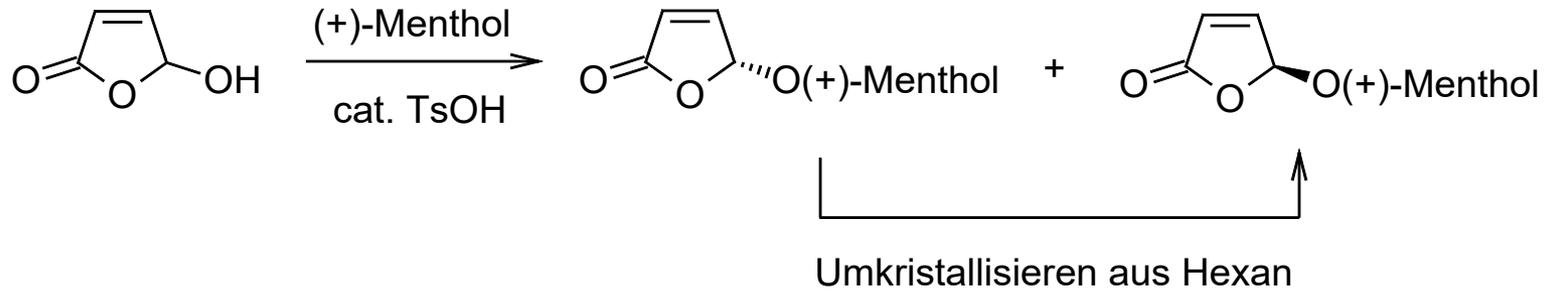
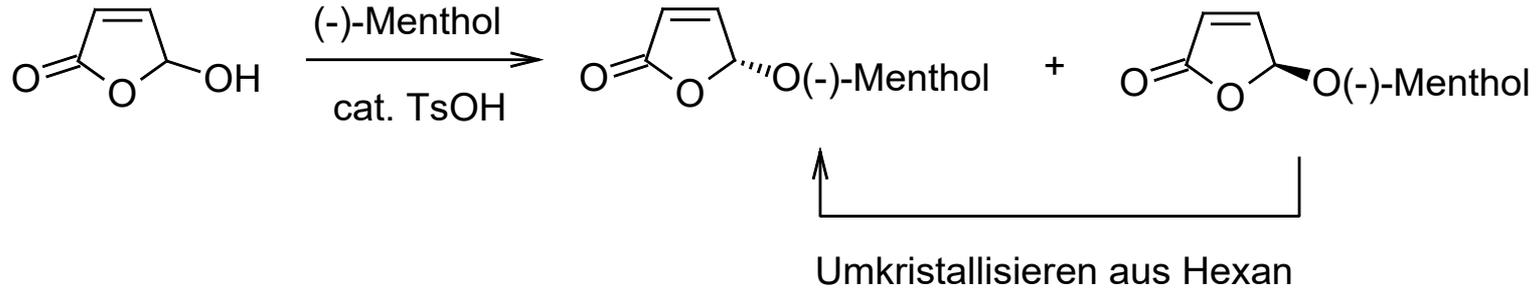
- Beispiel 1 Terpen-Auxilliare: Totalsynthese von Mniopetal E



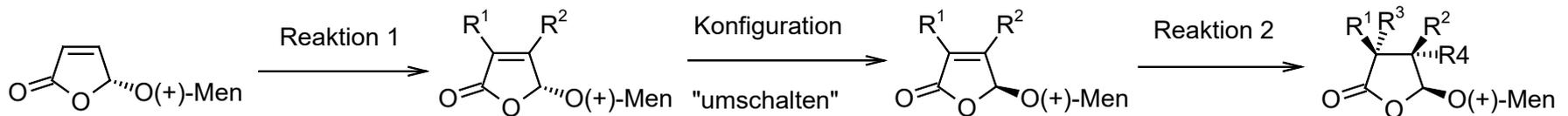
Feringa-Butenolid

J. Jauch et al. *Synlett* 87-89 (2001).

- Beispiel 2 Terpen-Auxilliare: Feringa-Butenolide



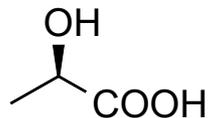
- Die jeweils weniger stabilen Feringa-Butenolide sind unter bestimmten Bedingungen „schaltbar“.



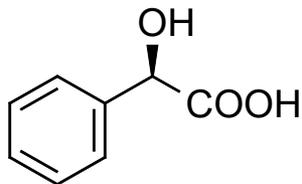
- Literatur zu chiralen Auxiliaren aus Terpenen
R. K. Boeckman et al., *Comprehensive Chirality*, Band 3, S. 42-105
H. E. Hensley et al., *Comprehensive Chirality*, Band 3, S. 106-175
- Literatur zu Feringa-Butenolid
B. L. Feringa et al., *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 10502-10566
L. A. Paquette et al., *Org. Synth.* **2003**, *80*, 66-74
B. Feringa et al., *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1125-1127
B. Feringa et al., *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2471-2475
B. Feringa et al., *Tetrahedron Asymmetry* **1991**, *2*, 1247-1262
H. D. Scharf et al., *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2637-2638
- Literatur zu Phenylmenthol
O. Ort, *Org. Synth.* **1987**, *65*, 203-210

Chirale Auxilliare aus Hydroxysäuren

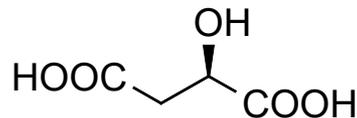
- Als chirale Auxilliare werden häufig Milchsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure oder Weinsäure und davon abgeleitete Verbindungen eingesetzt.



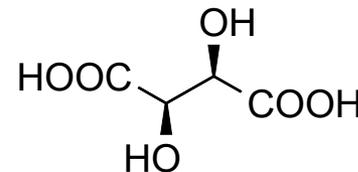
Milchsäure



Mandelsäure

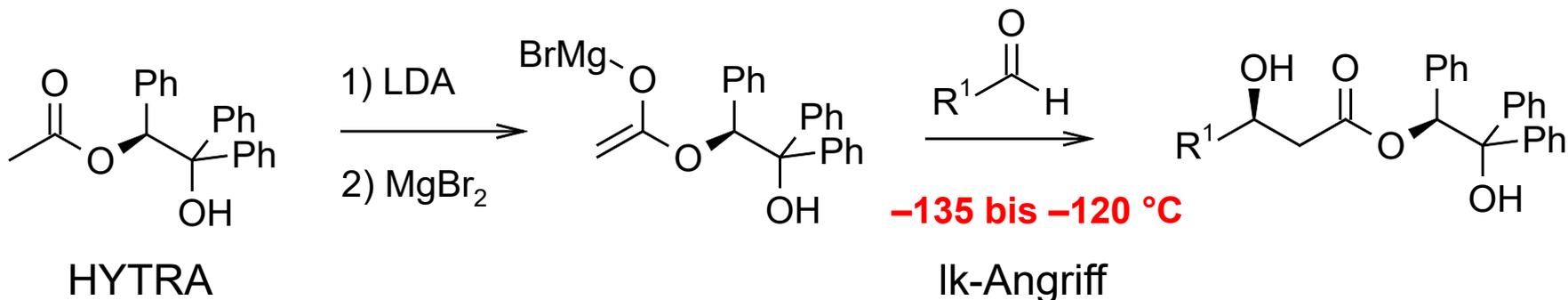


Äpfelsäure



Weinsäure

- Beispiel: chirale Essigsäureester mit HYTRA (HYdroxy-TRiphenyl-Acetat) für enantioselektive Aldoladditionen.



- (+)- und (-)-Diethyltartrat für Sharpless-Epoxidierung! (vgl. OC 07).

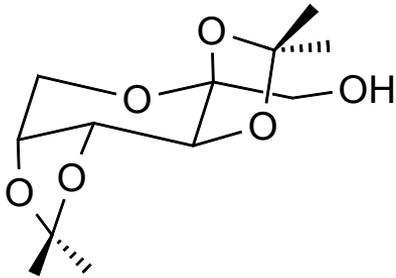
- Literatur zu chiralen Auxiliaren aus Hydroxysäuren

Y. Ukaji et al., *Comprehensive Chirality*, Band 3, S. 176-201

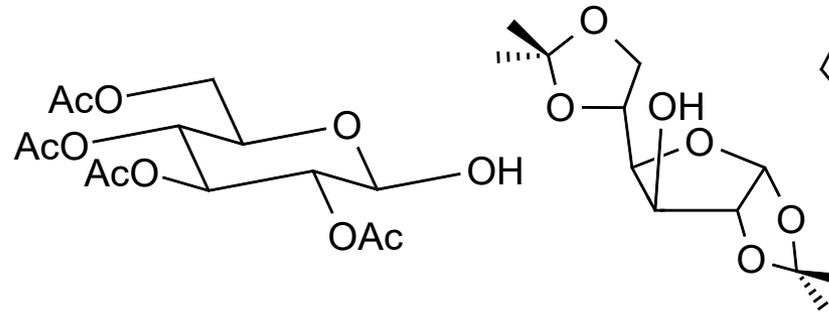
O. Piva, *Comprehensive Chirality*, Band 3, S. 202-222

Chirale Auxilliare aus Kohlenhydraten

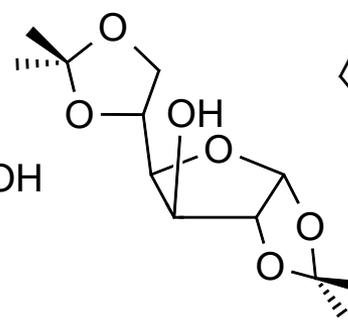
- Prinzipiell werden ähnliche Kohlenhydrate eingesetzt, wie sie auch für Chiral-Pool-Synthesen eingesetzt werden.
- Bei chiralen Auxiliaren auf Kohlenhydratbasis spielt die Überfunktionalisierung keine Rolle, weil das chirale Auxiliar ja nicht im Molekül verbleibt.



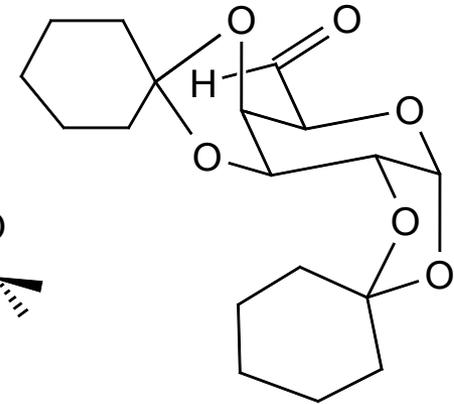
abgeleitet von:
D-Fructose



D-Glucose

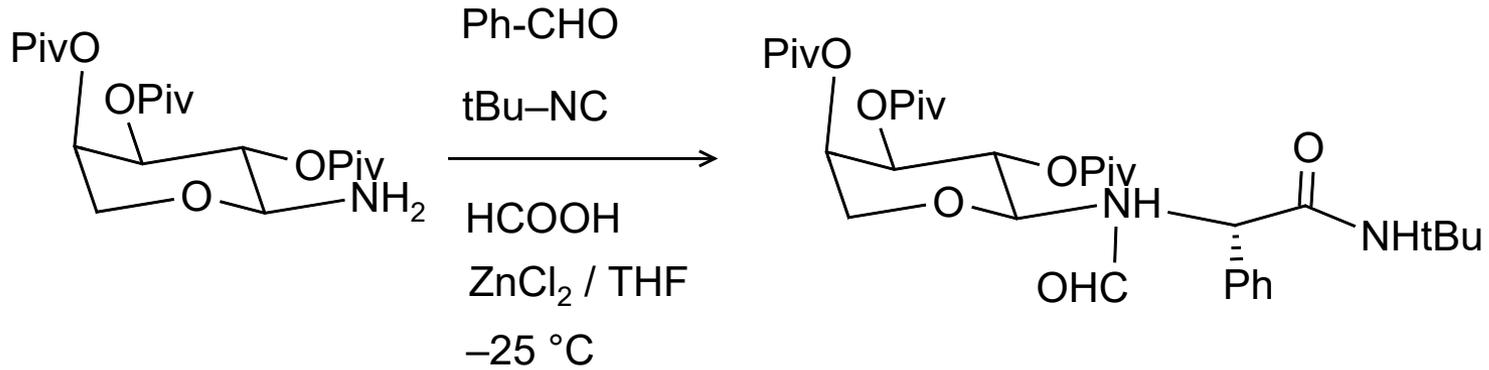


D-Glucose



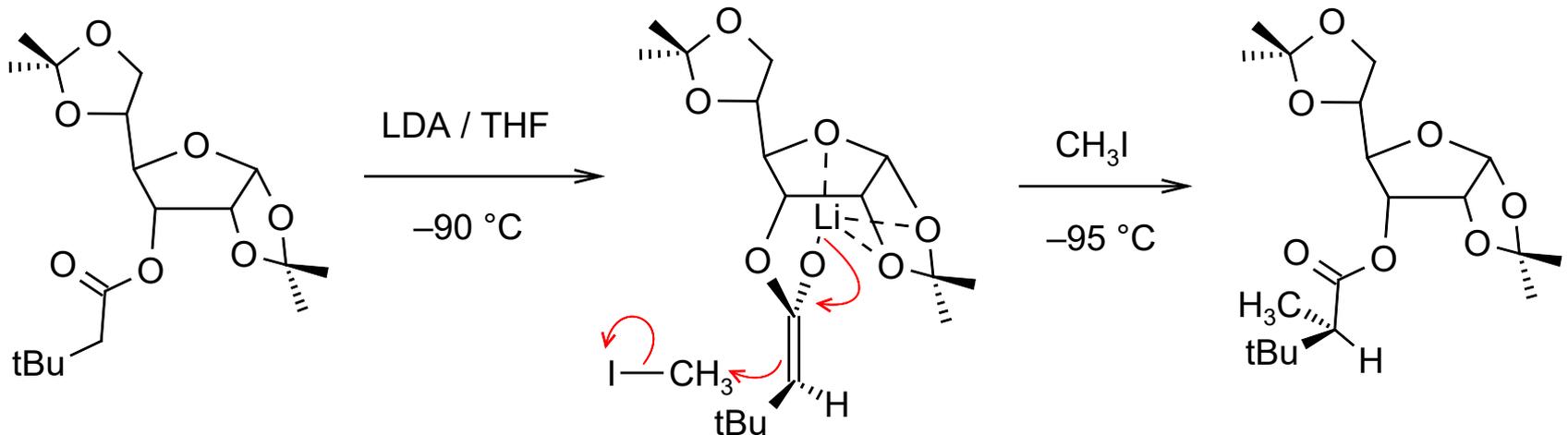
D-Galactose

- Beispiel 1. Zucker-Auxilliare: asymmetrische Ugi-Reaktion



dr = 93 : 7

- Beispiel 2. Zucker-Auxilliare: asymmetrische Enolalkylierung



- Literatur zu chiralen Auxiliaren aus Kohlenhydraten
B. Furman et al., *Comprehensive Chirality*, Band 3, S. 297-358
H. Kunz et al., *Comprehensive Chirality*, Band 3, S. 359-376
M. M. K. Boysen et al., *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 8648-8659
M. M. K. Boysen et al. *Synthesis* **2011**, 2685-2708

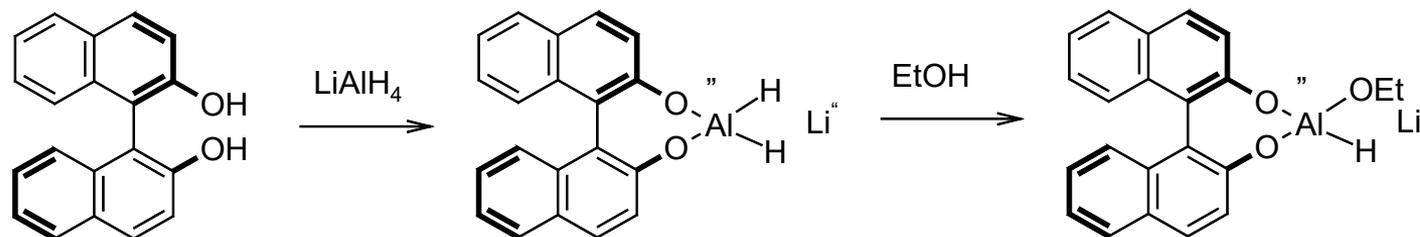
1.3.3. Chirale Reagenzien

- Chirale Ausgangsverbindungen aus dem „Chiral Pool“ und Chirale Auxilliare ermöglichen *substratkontrollierte stereoselektive Reaktionen*, bei denen *intramolekular* neue stereogene Zentren induziert werden (*interne* asymmetrische Induktion).
- Chirale Reagenzien übertragen Chiralität von außen auf das Substrat. Sie ermöglichen *reagenzkontrollierte stereoselektive Reaktionen*, bei denen *intermolekular* neue stereogene Zentren induziert werden (*externe* asymmetrische Induktion).

Chirale Reduktionsmittel

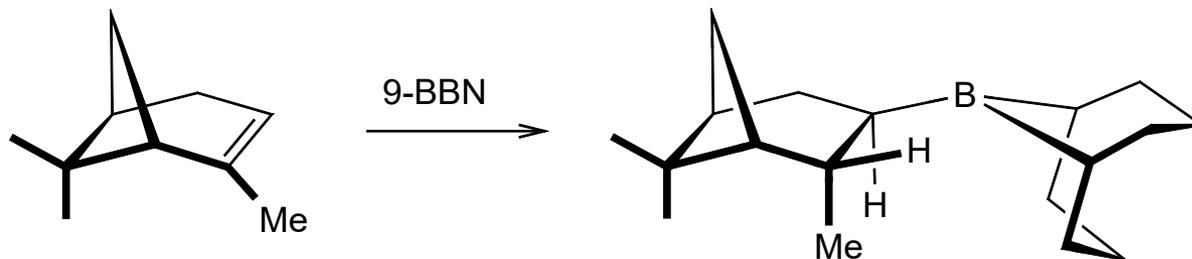
- Es gibt zahlreiche Reagenzien, die als chirale, enantiomerenreine Reduktionsmittel in *stöchiometrischer* Menge eingesetzt werden. Vorteilhaft dabei ist, dass sich einige dieser Reagenzien recyceln lassen.

BINAL-H (Noyori)



Alpin-Boran (Midland-Reduktion)

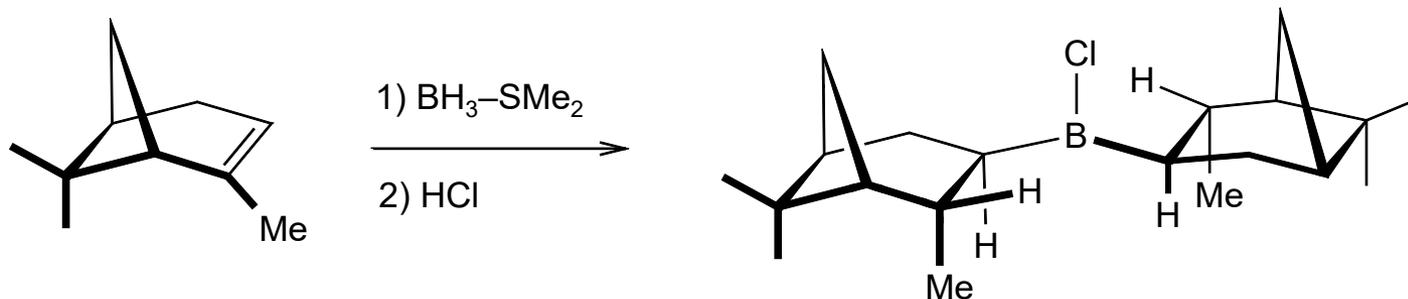
- Alpine-Boran (engl. **Alpha-Pinene** = Alpine) ist sehr gut geeignet für die Reduktion von Propargylketonen.



Man kann damit auch chemoselektiv Aldehyde neben anderen reduzierbaren Gruppen (Ketone, Ester, Säurechloride, Alkylhalogenide, Alkene und Alkine) reduzieren.

DIP-Cl (Diisopinocampheylchlorboran Ipc_2BCl)

- Diisopinocampheylchlorboran ist gut für die Reduktion aller Ketone geeignet.



- Literatur zu chiralen Reduktionsmitteln

B. T. Cho, *Aldrichchimica Acta* **2002**, 35, 3-16

H. C. Brown et al., *Acc. Chem. Res.* **1991**, 25, 16-24

M. Zanda et al., *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, 12, 2225-2259

M. P. Meyer et al., *Lewis base catalysis in org. Synthesis*, **2016**, 387-455

A. V. Malkiv et al., *Top. Organomet. Chem.* **2015**, 58, 207-220

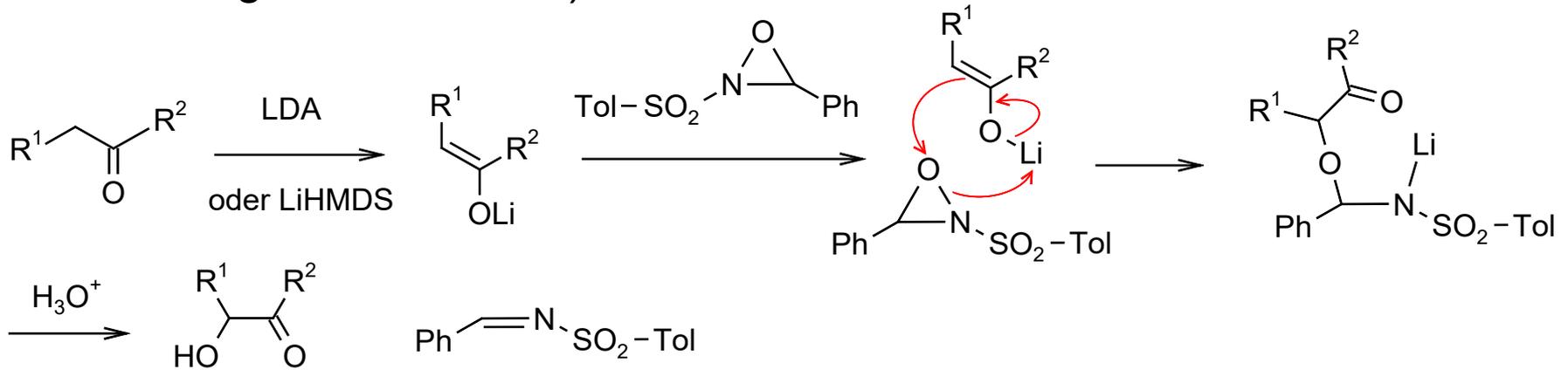
R. Noyori et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 3129-3131

E. J. Corey et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5551-5553

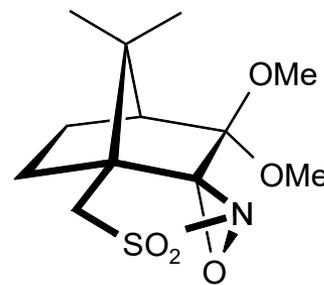
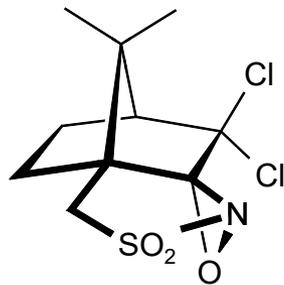
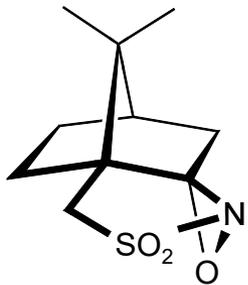
Chirale Oxidationsmittel

Davis-Oxidation

- Bei der Davis-Oxidation werden Enolate in α -Hydroxy-Carbonylverbindungen überführt. a) Achirale Variante:



- Chirale Varianten (Oppolzer):



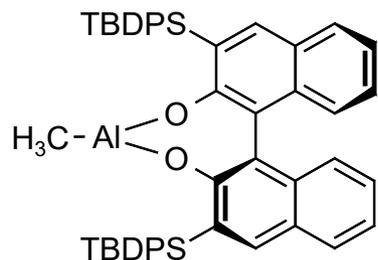
- Weitere enantioselektive Oxidationen (bei den entsprechenden Kapiteln)
 - Sharpless-Epoxidierung
 - Sharpless-asymmetrische Dihydroxylierung
 - Sharpless-Aminohydroxylierung
 - Shi-Epoxidierung
 - Julia-Colonna-Roberts-Epoxidierung
 - Jacobsen-Epoxidierung
- Literatur zu chiralen Oxidationsmitteln
 - F. A. Davis, *Tetrahedron* **2018**, 74, 3198-3214

1.3.4. Chirale Katalysatoren

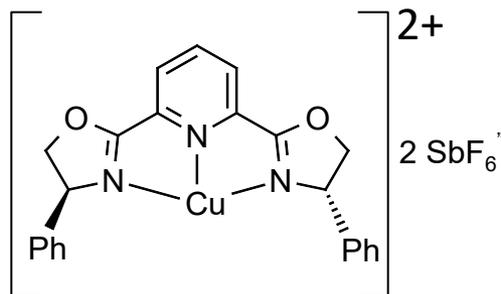
- Chirale Reagenzien werden zunehmend durch chirale Katalysatoren ersetzt.
- Chirale Katalysatoren übertragen ihre Chiralität in diastereomeren Übergangszuständen bei enantioselektiven Reaktionen auf prochirale Ausgangsmaterialien (*externe* asymmetrische Induktion).

Lewis-Säure-Katalysatoren

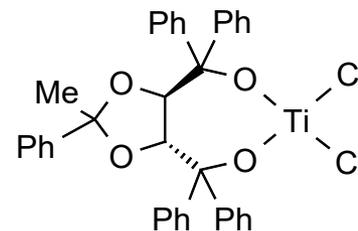
- Chirale, enantiomerenreine Lewis-Säure-Katalysatoren werden häufig für Diels-Alder-Reaktionen, En-Reaktionen, Mukaiyama-Aldol-Reaktionen, Michael-Additionen usw. eingesetzt. Allgemein häufig bei Reaktionen, an denen Carbonylverbindungen (als Lewis-Base zur Koordination mit der Lewis-Säure) beteiligt sind.



BINOL-Komplex



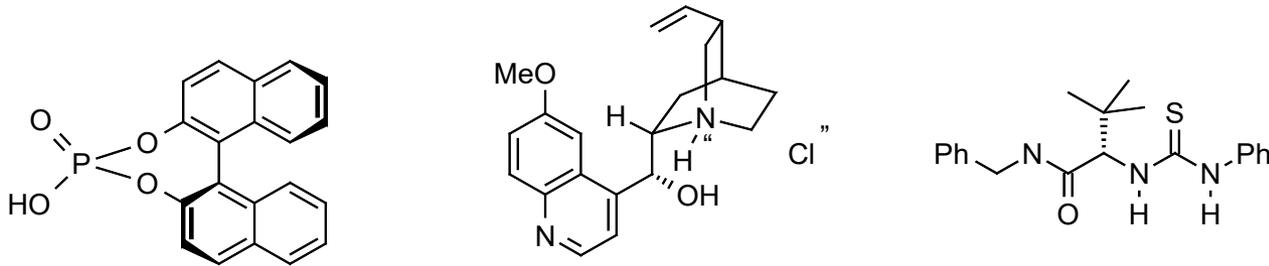
PyBOX-Komplex



TADDOL-Ti-Komplex

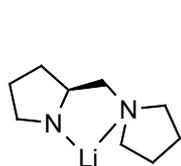
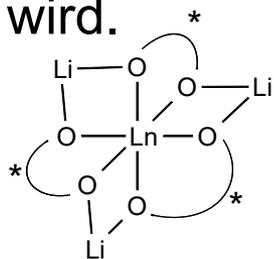
Brönstedt-Säure-Katalysatoren

- Chirale, enantiomerenreine Brönstedt-Säure-Katalysatoren werden häufig für Diels-Alder-Reaktionen, Aldol-Reaktionen, Michael-Additionen usw. eingesetzt. Allgemein häufig bei Reaktionen, an denen Carbonylverbindungen (als Brönstedt-Base zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen mit der Brönstedt-Säure) beteiligt sind.

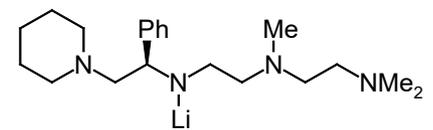


Brönstedt-Base-Katalysatoren

- Chirale, enantiomerenreine Brönstedt-Base-Katalysatoren werden häufig für Aldol-Reaktionen, Michael-Additionen, Epoxid-Öffnungen, enantioselektive Deprotonierungen usw. eingesetzt. Allgemein häufig bei Reaktionen, an denen ein Substrat in deprotonierter Form eingesetzt wird.



Sparteine

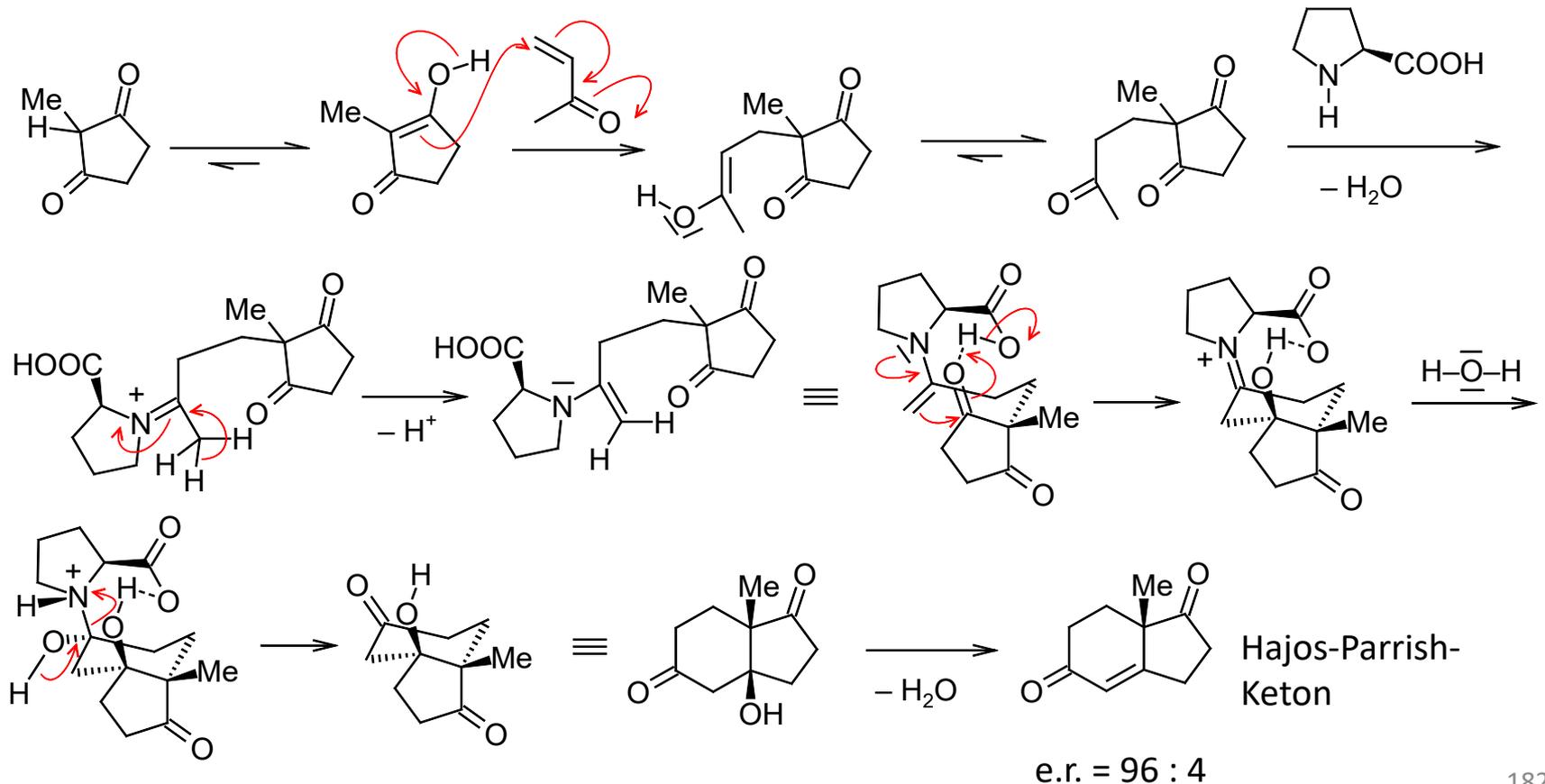


Koga-Li-Amidbase

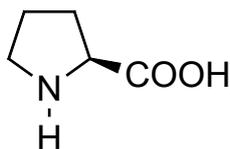
- Literatur zu Lewis-Säure/Base- und Brönstedt-Säure/Base-Katalysatoren
K. Narasaka, *Synthesis* **1991**, 1-11
M. P. Sibi et al., *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 28-35
S. Kanemasa et al., *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4741-4753
H. Du et al., *Chin. J. Chem.* **2020**, 38, 625-634
E. Meggers et al., *Acc. Chem. Res.* **2017**, 50, 320-330
B. List et al., *Top. Curr. Chem.* **2010**, 291, 395-456
M. Rüping et al., *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4539-4549
D. Seidel et al., *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46, 5889-5902
S. E. Wheeler et al., *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 1142-1158
M. Rüping et al., *Chem. Rev.* **2014**, 114, 9047-9153
S. E. Denmark, *Chimia* **2008**, 62, 37-40

Organo-Katalysatoren

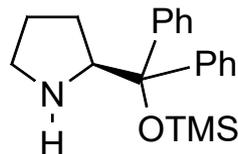
- Prototyp eines Organo-Katalysators: L-Prolin. Hajos und Parrish einerseits und Eder, Wiechert und Sauer andererseits, entdeckten gleichzeitig eine asymmetrische Robinson-Anellierung (engl. Robinson Annulation).
- Hajos-Parrish-Eder-Wiechert-Sauer-Reaktion



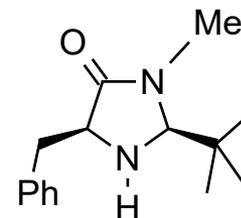
- Zu den am häufigsten eingesetzten Organo-Katalysatoren zählen Prolin-Derivate (Jørgensen), Imidazolinone (McMillan), aber auch die chiralen Brønstedt-Säuren, Brønstedt-Basen und einige synthetische Peptide.



Prolin

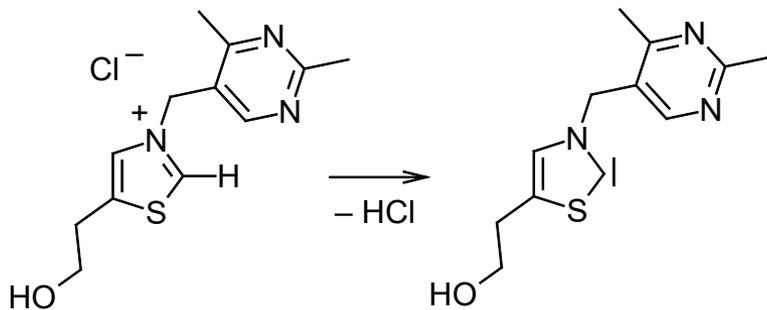


Jørgensen

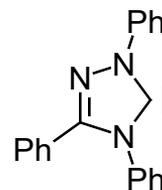


McMillan

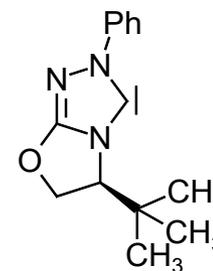
- Viele Organokatalysatoren wurden nach dem Vorbild von Thiamin (Vitamin B₁) entwickelt: **N-Heterocyclische Carbene NHC**.



Thiamin



Enders-Carbene



- Enders-Carbene sind nucleophile Carbene und erlauben z.B. asymmetrische Benzoinkondensationen.

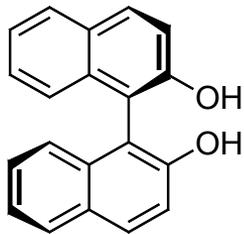
- Literatur zu Organokatalyse

K. N. Houk et al., *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5042-5137

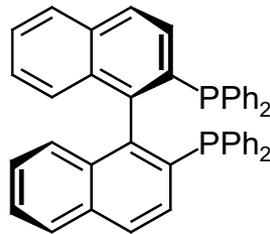
Alle Artikel in *Chem. Rev.* **2007**, *107*, Heft 12

Übergangsmetall-Katalysatoren und privilegierte Liganden

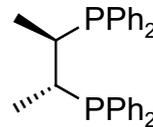
- Chirale, enantiomerenreine Übergangsmetall-Katalysatoren werden häufig für asymmetrische Hydrierungen, asymmetrische Kreuzkupplungen, asymmetrische Olefinmetathese, asymmetrische Hydroformylierungen, asymmetrische Oxidationen usw. eingesetzt.
- Die Übergangsmetall-Komplexe werden durch enantiomerenreine Liganden chiral! (Das Metall ist nicht asymmetrisch substituiert!)
- Die besten und wichtigsten Liganden zeichnen sich durch C_2 -Symmetrie aus. Solche Moleküle nennt man *privilegierte Liganden*.



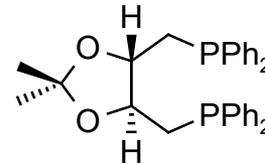
BINOL



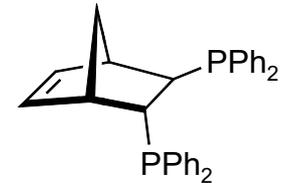
BINAP



Chiraphos



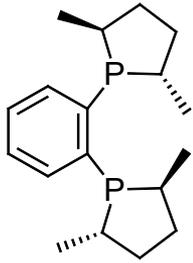
DIOP



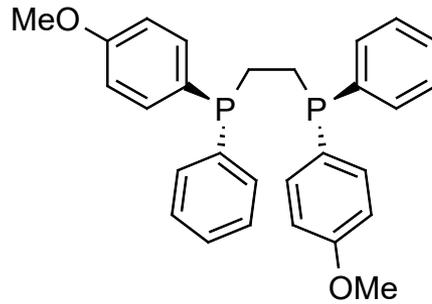
Norphos

Bisphosphin-Liganden werden häufig als Liganden für homogene enantioselektive Hydrierkatalysatoren verwendet.

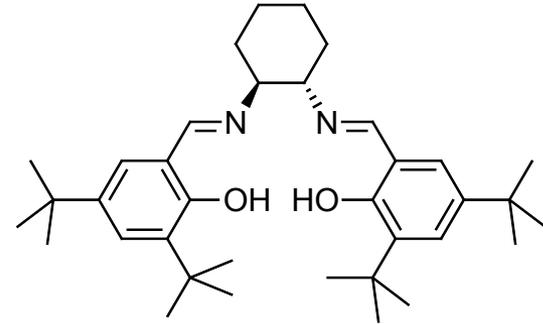
weitere privilegierte Liganden



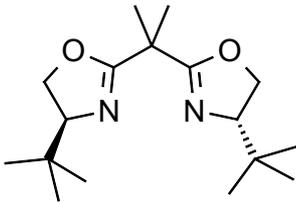
Duphos



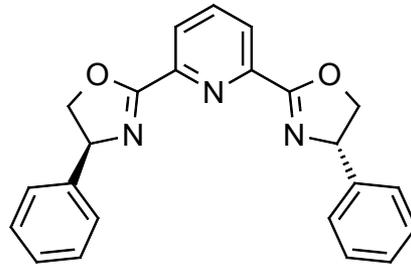
DIPAMP



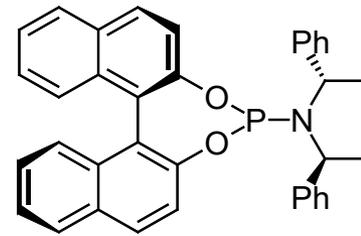
Salen



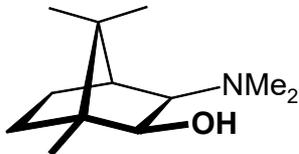
BOX



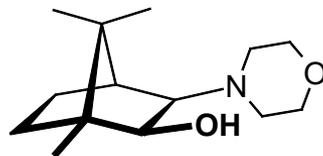
Py-BOX



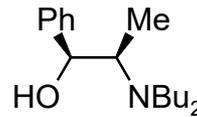
Feringa-Phosphoramidit



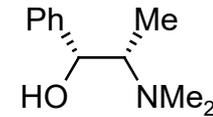
DAIB



MIB



DBNE



NME

- Literatur zu privilegierten Liganden
 - A. Umani-Ronchi et al., *Pure Appl. Chem* **2001**, 73, 325-329
 - E. N. Jacobsen et al., *Science* **2003**, 299, 1691-1693
 - P. G. Cozzi, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 410-421
 - A. Pfaltz et al., *PNAS* **2004**, 101, 5723-5726
 - J. M. Brunel, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 857-897
 - K. A. Jørgensen et al., *Chem. Rev.* **2006**, 106, 3561-3651
 - F. Ruffo et al., *Coord. Chem. Rev.* **2010**, 254, 390-401
 - B. L. Feringa et al., *Angew. Chem.* **2010**, 122, 2538-2582
 - J. N. H. Reek et al., *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 1704-1713

1.4. Nicht-lineare Effekte NLE

1.4.1. Horeuau-Effekt

- Vor der Entwicklung der Enantiomeranalytik mit chiralen Stationärphasen (GC, HPLC, CE usw.) wurde die Enantiomerenreinheit nur über Polari-
metrie bestimmt.
- Optische Reinheit (engl. *optical purity*)

$$o.p. = \frac{[\alpha]_D^{20}(R, S)}{[\alpha]_D^{20}(R)}$$

- Wenn man annimmt, dass $[\alpha]_D^{20}(R, S) = x_R[\alpha]_D^{20}(R) + x_S[\alpha]_D^{20}(S)$ (x_R und x_S sind die prozentualen Anteile von R und S in der Probe) und $[\alpha]_D^{20}(S) = -[\alpha]_D^{20}(R)$, dann ist

$$o.p. = \frac{[\alpha]_D^{20}(R, S)}{[\alpha]_D^{20}(R)} = \frac{x_R[\alpha]_D^{20}(R) - x_S[\alpha]_D^{20}(R)}{[\alpha]_D^{20}(R)} = x_R - x_S = ee$$

- Also: optische Reinheit = enantiomeric excess.

- Horeau hat die optische Reinheit von definierten Mischungen von (S)-2-Ethyl-2-methyl-bersteinsäure untersucht (der ee war bekannt!). Nach der Ableitung auf der vorhergehenden Folie sollte man erwarten, dass man für die optische Reinheit und den Enantiomerenüberschuss identische Werte erhält.
- Ergebnis (A. Horeau, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10, 3121-3124)

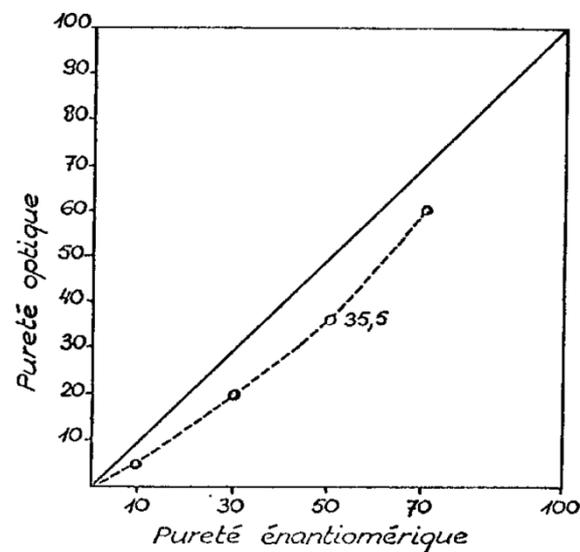
Composition des solutions	Rotation lue ρ $l=1 \quad \lambda = 589$	$[\alpha]_{589}^{22}$ *)	Pureté énantiomérique %	Pureté optique % **)
Solution A pure	0,660°	4,4°	100	100
70 A + 30 B	0,401°	2,7°	70	61
50 A + 50 B	0,236°	1,6°	50	35,5
30 A + 70 B	0,139°	0,93°	30	21
10 A + 90 B	0,052°	0,35°	10	8

On dispose de deux solutions à 15% dans le chloroforme; l'une A contient l'acide α -méthyl α -éthylsuccinique optiquement pur (4), l'autre contient le même acide sous forme racémique B. On prépare, par mélange, des solutions de compositions énantiomériques connues et variables, la concentration totale étant toujours 15%

$$*) [\alpha] = \rho \times \frac{100}{15}$$

$$**) \frac{[\alpha]}{4,4^\circ} \times 100$$

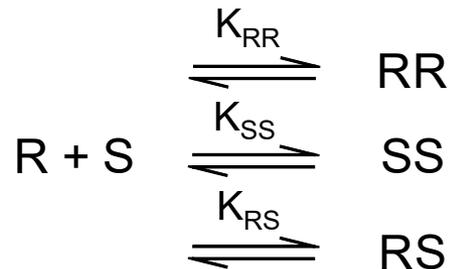
705



- Ganz Wichtig! Optische Reinheit und Enantiomerenüberschuss müssen nicht identisch sein.

- Diese *Nicht-Linearität* der spezifischen optischen Rotation in Abhängigkeit der Enantiomerenzusammensetzung einer chirale Probe nennt man *Horeau-Effekt*.
- Der Horeau-Effekt ist Abhängig vom Lösungsmittel. Bei (S)-2-Ethyl-2-methyl-bernsteinsäure in Methanol, Ethanol, Pyridin, Diglyme und Acetonitril tritt er nicht auf.
- Erklärung

Es bilden sich auch in Lösung (mindestens) dimere *homochirale* und *heterochirale Aggregate* mit jeweils unterschiedlichen spezifischen optischen Rotationen.

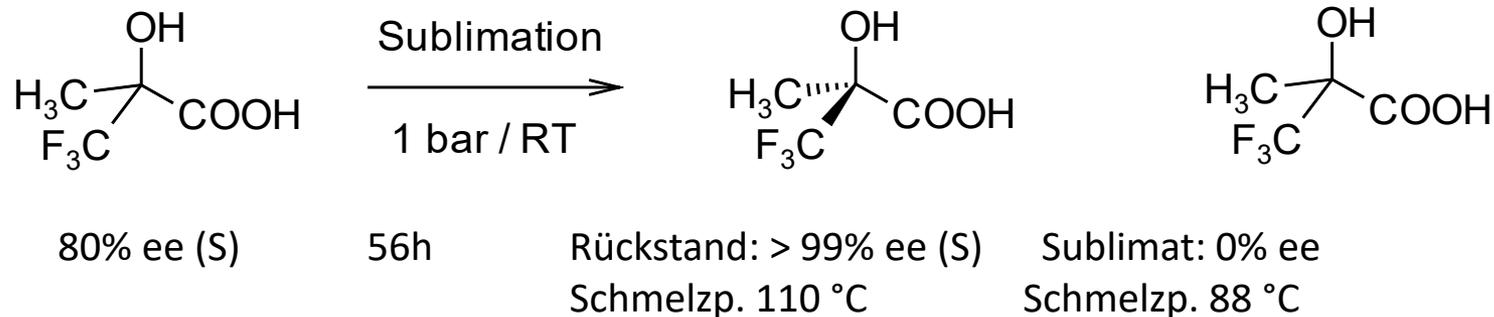


Je nach Gleichgewichtskonstanten und relativen Mengen von R und S (Enantiomerenverhältnis oder Enantiomerenüberschuss) erhält man dann mehr oder weniger große Abweichungen vom linearen Zusammenhang zwischen $[\alpha]_D^{20}$ und er bzw. ee.

- Experimentelle Bestätigung der Bildung von Dimeren zw. R und S einer nicht-enantiomerenreinen Probe über NMR-Spektroskopie. Ausserdem: wenn man Lösungen von reinem R mit Lösungen von reinem S mischt (beide Lösungen haben gleiche Konzentration im gleichen Lösungsmittel), treten *Mischungswärmen* auf. ⇒ Die Enantiomere müssen irgendwie miteinander wechselwirken.
- Literatur zu Horeau-Effekt
 - A. Horeau, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10, 3121-3124
 - A. Horeau et al., *Tetrahedron* **1974**, 30, 1923-1931
 - P. L. Polavarapu et al., *Chirality* **2016**, 28, 181-185
 - P. L. Polavarapu, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 6801-6806
 - A. M. Harned, *Tetrahedron* **2018**, 74, 3797-3841

1.4.2. Diastereomere Wechselwirkungen zwischen Enantiomeren

- Wechselwirkungen zwischen Enantiomeren einer Substanz, die zur Bildung von Dimeren (oder höheren Aggregaten) führen, nennt man *Diastereomere Wechselwirkungen*.
- Dies führt dazu, dass Racemate und enantiomerenreine Verbindungen oft (nicht immer) *unterschiedliche skalare physikalische Eigenschaften* haben (z.B. Schmelzpunkt, Siedepunkt, Löslichkeit, Dampfdruck usw.). Racemate haben oft auch andere Kristallstrukturen als enantiomerenreine Verbindungen.
- Beispiel: Sublimation von α -Trifluormethyl-Milchsäure



- Erklärung: RS-Dimere (Wasserstoffbrückenbindungen!, heterochiral) sind leichter flüchtig als SS-Dimere (homochiral). RS und SS sind Diastereomere, die unterschiedliche Eigenschaften haben und sich trennen lassen.

- Literatur

H. Wynberg et al., *Tetrahedron* **1976**, 32, 2831-2834

D. P. Craig et al., *Top. Curr. Chem.* **1976**, 63, 1-48

B. Koppenhöfer et al., *Anal. Bioanal. Chem.* **1989**, 333, 750

V. A. Soloshonov et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12112-12113

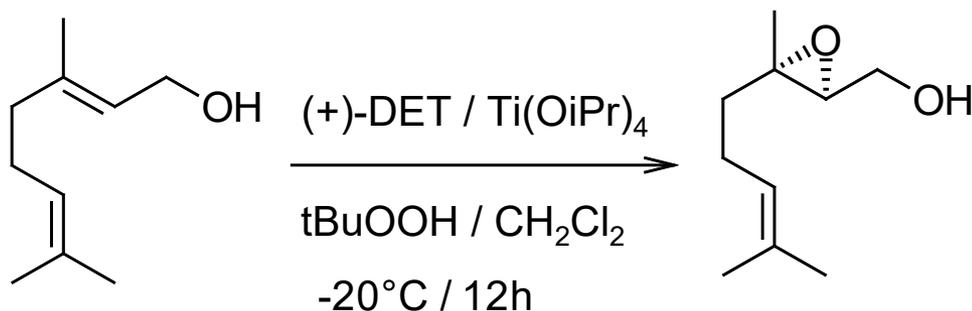
M. A. Suhm, *J. Fluorine Chem.* **2010**, 131, 495-504

K. Soai et al., *J. Fluorine Chem.* **2010**, 131, 525-534

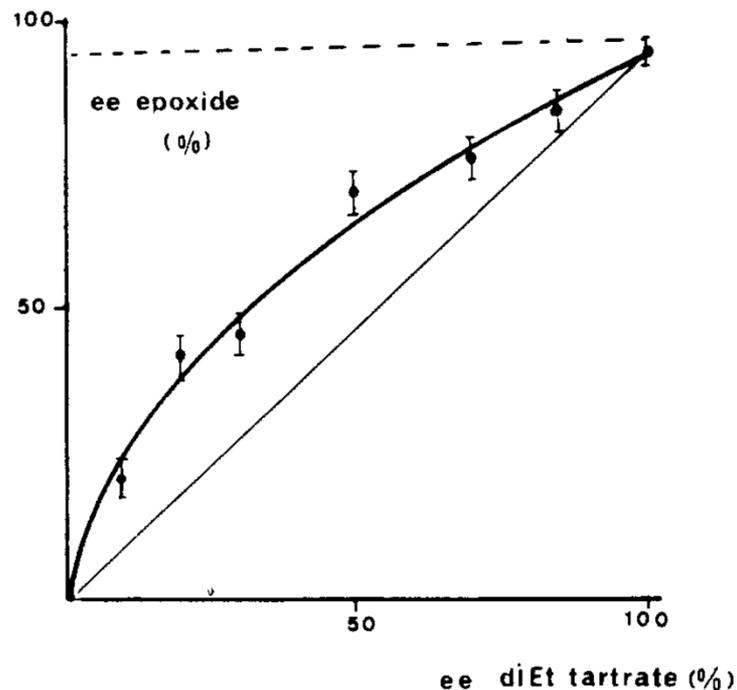
T. Katagiri et al., *J. Fluorine Chem.* **2010**, 131, 517-520

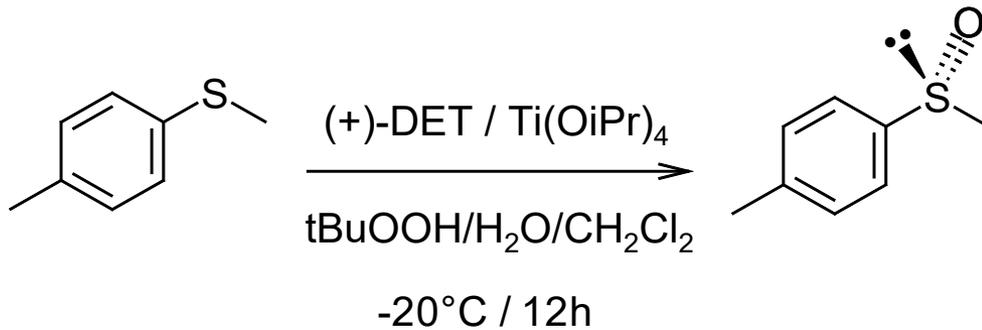
1.4.3. Nicht-lineare Effekte NLE

- Kagan et al. führten 1986 Sharpless-Epoxidierungen, Oxidationen von Thioethern zu chiralen Sulfoxiden und Hajos-Parrish-Eder-Wiechert-Sauer-Reaktionen mit (+)-Diethyltartrat bzw. (S)-Prolin mit unterschiedlichen Enantiomerenreinheiten durch.

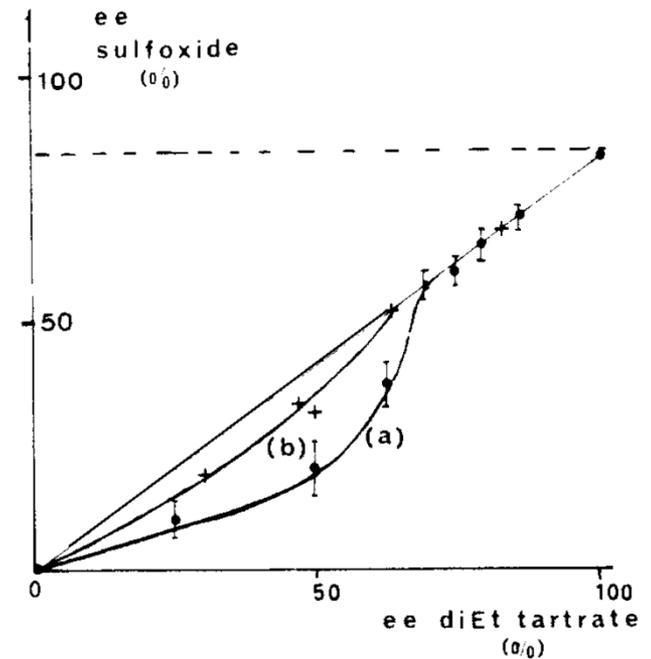


- Es zeigt sich ganz klar eine positive Abweichung von der erwarteten Ursprungsgerade. D.h. das Epoxid hat einen höheren ee-Wert als das eingesetzte (+)-DET.
- Es liegt ein **Positiver Nicht-Linearer Effekt (+)-NLE** vor.
 $ee(\text{Produkt}) > ee(\text{Kat.})$ oder $ee(\text{Produkt}) > ee(\text{Reagenz})$

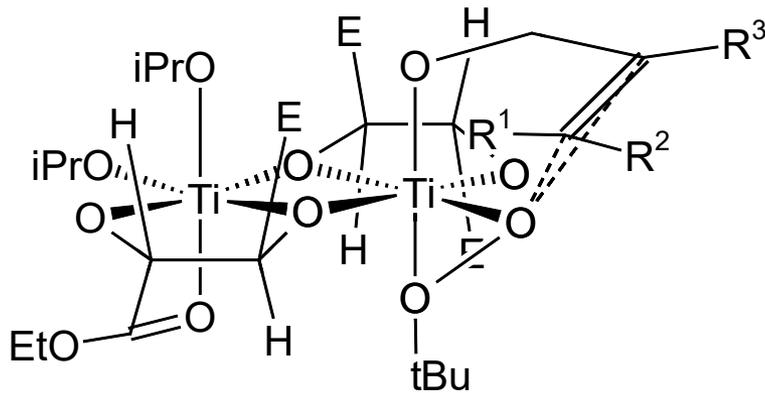




- Es zeigt sich ganz klar eine *negative* Abweichung von der erwarteten Ursprungsgerade. D.h. das Sulfoxid hat einen kleineren ee-Wert als das eingesetzte (+)-DET.
- Es liegt ein **Negativer Nicht-Linearer Effekt** (–)-NLE vor.
 $ee(\text{Produkt}) < ee(\text{Kat.})$ oder $ee(\text{Produkt}) < ee(\text{Reagenz})$.
- Für die Hajos-Parrish-Eder-Wiechert-Sauer-Reaktion fanden Kagan et al. einen geringen (–)-NLE, der aber 2003 durch genauere Messungen widerlegt wurde.
- Erklärung der NLEs: man muss annehmen, dass mindestens 2 Moleküle des chiralen Reagens am ÜZ beteiligt sind, so dass sich *homochirale* und *heterochirale Dimere* bilden können, die *unterschiedliche Reaktivitäten* besitzen

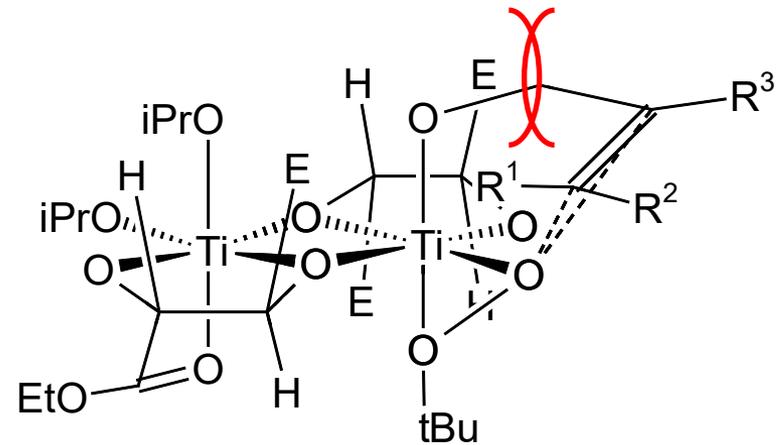


- Um den positiven NLE bei der Sharpless-Epoxidierung von Geraniol zu erklären, muss man annehmen, dass der *heterochirale Komplex* (enthält (+)-DET und (-)-DET) *stabiler* und *weniger reaktiv* ist als der *homochirale Komplex*. Dann wird die Reaktion *überwiegend* durch den *homochiralen Komplex* katalysiert und man erhält ein Produkt mit höherer Enantiomerenreinheit als auf Grund vom ee des eingesetzten DET erwartet.



Homochiraler Komplex

weniger stabil
reaktiver



Heterochiraler Komplex

stabiler
weniger reaktiv

- Die Erklärung für den NLE bei der Sharpless-Epoxidierung konnte mittlerweile durch Berechnungen der Komplexe gestützt werden.

- Um den negativen NLE bei der enantioselektiven Oxidation von Methyltolyl-thioether zu erklären, muss man annehmen, dass der *heterochirale Komplex* (enthält (+)-DET und (-)-DET) mit dem Thioether geringfügig besser reagiert als der *homochirale Komplex*.
- Inzwischen wurden NLEs bei vielen katalytischen Reaktionen beobachtet, z.B. bei Michael-Additionen, Allylierungsreaktionen von Aldehyden, Aldol-Reaktionen, Mannich-Reaktionen, Diels-Alder-Reaktionen, Pd-katalysierten allylischen Substitutionen, Cyanhydrin-Bildungen, Epoxidöffnungen, Sulfid-Oxidationen, Scheffer-Weitz-Reaktionen, katalytische Hydrierungen, in der Organokatalyse, Julia-Colonna-Epoxidierungen, und viele weitere Reaktionen.
- Dabei wurde gefunden, dass die Erklärung für die NLEs mittels homo- und heterochiralen Katalysatoren, wie von Kagan vorgeschlagen, nicht immer zur Reaktionskinetik passt. Vielmehr muss berücksichtigt werden, dass die monomeren Komplexe MR und MS mit homochiralen und heterochiralen Dimeren $(MR)_2$, $(MS)_2$, MRS usw. in komplexen Gleichgewichten stehen. In solchen Fällen erfolgt die Reaktion *überwiegend* über monomere Komplexe, wobei unreaktive heterochirale Dimere zur Verringerung der Menge des Überschuss-Enantiomers führen und damit zu einem (+)-NLE.

- Literatur zu Nichtlinearen Effekten

H. B. Kagan et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2353-2357

K. Mikami et al., *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5671-5680

H. B. Kagan et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9430-9439

H. B. Kagan et al., *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3088-3127

H. B. Kagan, *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 816-826

D. G. Blackmond, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 402-411

H. B. Kagan et al., *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 227-233

H. B. Kagan, *Synlett* **2001**, 888-899

H. B. Kagan et al., *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 161-203

D. G. Blackmond, *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 1630-1634

S. Bellemin-Laponnaz et al., *Chirality* **2020**, *32*, 1250-1256

C. Bolm, *Advanced Asymmetric Synthesis* **1996**, 9-26

K. P. Bryliakov, *ACS Catalysis* **2019**, *9*, 5418-5438

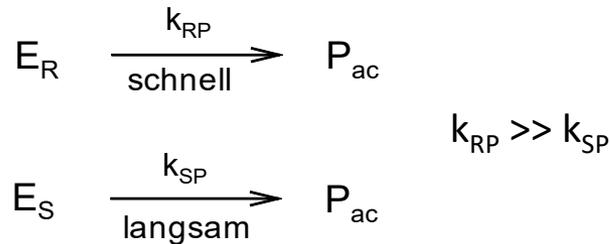
B. List et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16-17 und 2475-2479

1.5. Kinetische Racematspaltung

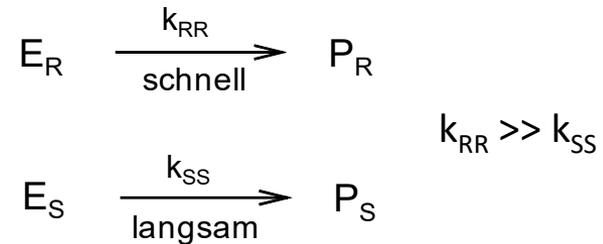
- Es gibt drei Arten von kinetischer Racematspaltung: a) (einfache) kinetische Racematspaltung, b) parallele kinetische Racematspaltung und c) dynamische kinetische Racematspaltung.

1.5.1. Klassische Kinetische Racematspaltung *KR*

- Bei einer kinetischen Racematspaltung (engl. kinetic resolution *KR*) reagieren die zwei Enantiomere eines Racemats unterschiedlich schnell mit einem Reagenz.



E_R und E_S sind Enantiomere und bilden ein Racemat. P_{ac} ist ein achirales Produkt. Ergebnis *nach* $\approx 50\%$ Umsatz: E_R ist (fast) vollständig in P_{ac} überführt und E_S kann als (fast) reines Enantiomer isoliert werden.



E_R und E_S sind Enantiomere und bilden ein Racemat. P_R und P_S sind Enantiomere. Ergebnis *nach* $\approx 50\%$ Umsatz: E_R ist (fast) vollständig in P_R überführt und E_S kann als (fast) reines Enantiomer isoliert werden.

- Wie groß die erzielten Enantiomerenreinheiten sind, hängt von der Selektivität s und dem Umsatz C ab.
- Für den ee-Wert des zurückbleibenden Edukts gilt

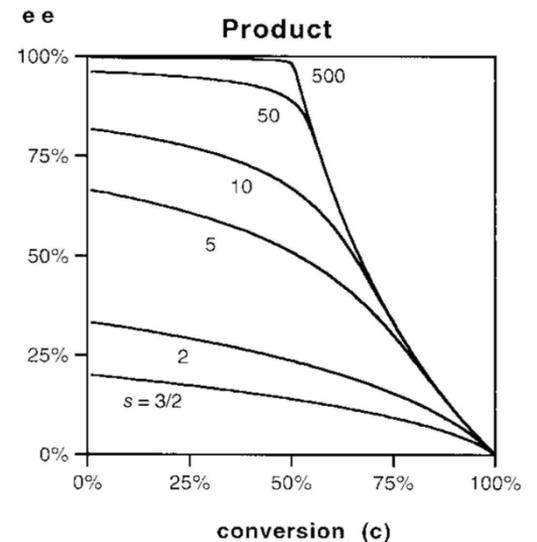
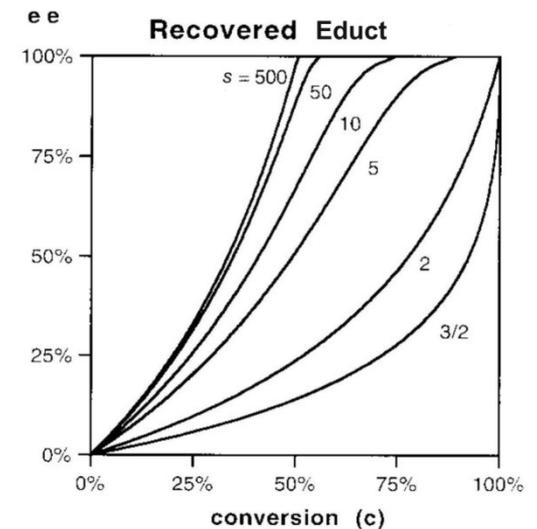
$$s = \frac{k_{\text{schnell}}}{k_{\text{langsam}}} = \frac{\ln[(1 - C) \cdot (1 - ee_E)]}{\ln[(1 - C) \cdot (1 + ee_E)]}$$

- Der ee-Wert des zurückbleibenden Edukts E_S ist bei 50% Umsatz um so größer, je größer die Selektivität ist. Bei gegebener Selektivität wird ee von E_S um so größer, je größer der Umsatz wird.

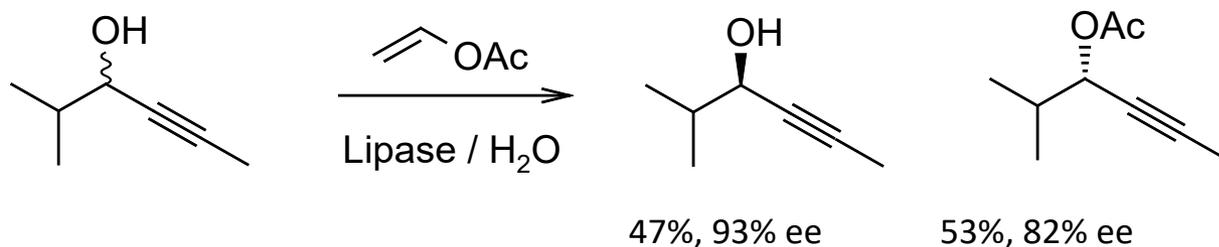
- Für den ee-Wert des entstehenden Produkts gilt

$$s = \frac{k_{\text{schnell}}}{k_{\text{langsam}}} = \frac{\ln[(1 - C) \cdot (1 - ee_P)]}{\ln[(1 - C) \cdot (1 + ee_P)]}$$

- Der ee-Wert des entstandenen Produkts P_R ist bei 50% Umsatz um so größer, je größer die Selektivität ist. Bei gegebener Selektivität wird ee von P_R um so größer, je *kleiner* der Umsatz wird.

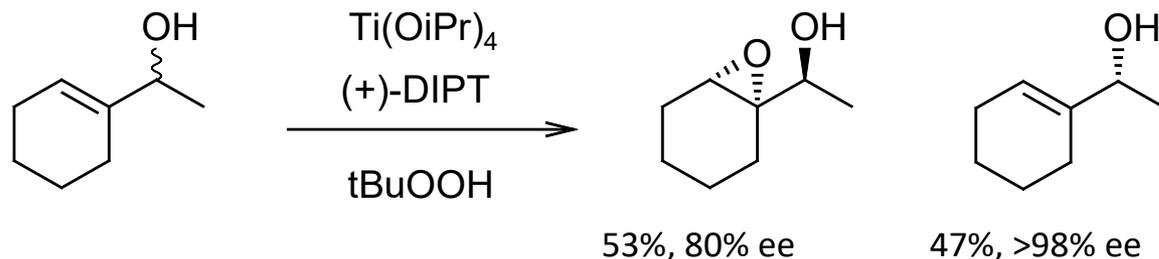


- Bei 50% Umsatz und kleiner Selektivität ($s \leq 10$) ist es oft schwierig, zurückgewonnenes Edukt und gebildetes Produkt mit $ee > 95\%$ zu isolieren. Um $ee > 95\%$ für Edukt und Produkt zu erreichen, wären Selektivitäten von 200-500 notwendig (in der Praxis praktisch nicht erreichbar)
- Kinetische Racematspaltungen können entweder chemisch oder enzymatisch durchgeführt werden. Zur enzymatischen kinetischen Racematspaltung verwendet man oft Lipasen oder Esterasen, die bei Carbonsäuren, Estern, Alkoholen, Diolen, Lactamen, Aminoalkoholen und auch Aminen angewendet werden können.
- Beispiel 1) Lipase-katalysierte kinetische Racematspaltung von Propargylalkoholen.



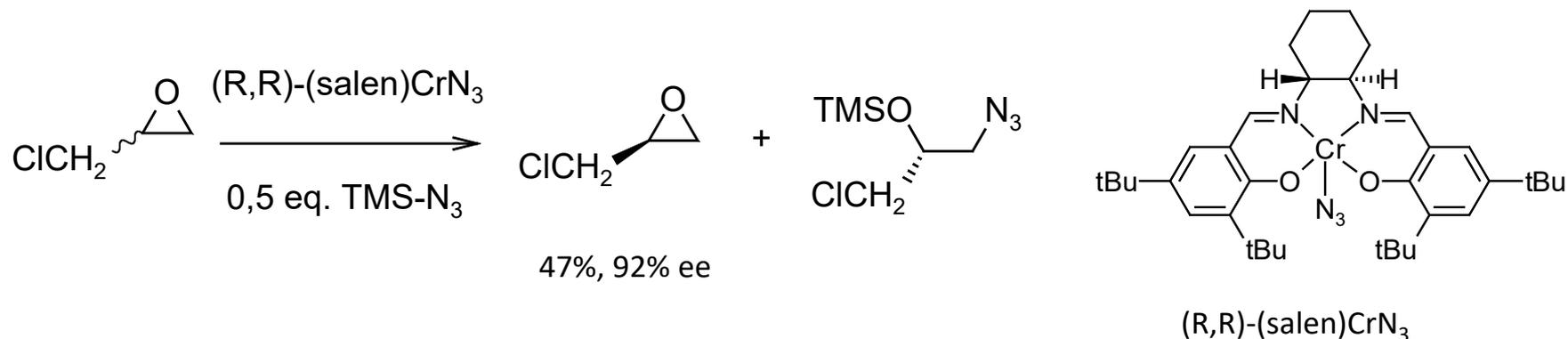
A. L. M. Porto et al., *Tetrahedron Asymm.* **2001**, 12, 3117-3122.

- Nach dem Erfolg der enzymatischen kinetischen Racematspaltung wurden auch zahlreiche nicht-enzymatische Methoden entwickelt.
- Beispiel 2) Sharpless-Epoxidierung



K. B. Sharpless et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2978-2979.

- Beispiel 3) kinetische Racematspaltung von Epoxiden.

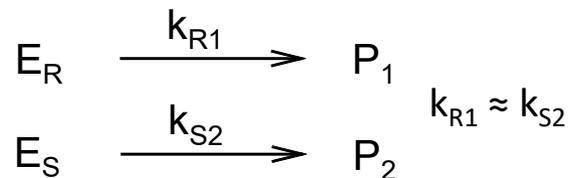


E. N. Jacobson et al., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *10*, 7303-7306.

- Literatur zu klassischer kinetischer Racematspaltung
 - A. Ghanem et al., *Chirality* **2005**, 17, 1-15
 - P. Kumar et al., *Tetrahedron* **2007**, 63, 2745-2785
 - V. P. Krasnov et al., *Eur. J. org. Chem.* **2012**, 1471-1493
 - H. Pellissier, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1613-1666
 - M. Östreich et al., *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 9358-9365
 - H. Pellissier, *Tetrahedron* **2018**, 74, 3459-3468
 - J. F. Larrow et al., *Comprehensive Chirality* **2012**, Elsevier-Verlag
 - H. Pellissier, *Separation of Enantiomers* **2014**, Wiley-VCH
 - H. B. Kagan et al., *Separation of Enantiomers* **2014**, Wiley-VCH
 - K. S. Petersen, *Asian J. Org. Chem.* **2016**, 5, 308-320
 - K. Chen et al., *ChemCatChem* **2016**, 8, 86-96

1.5.2. Parallele Kinetische Racematspaltung *PKR*

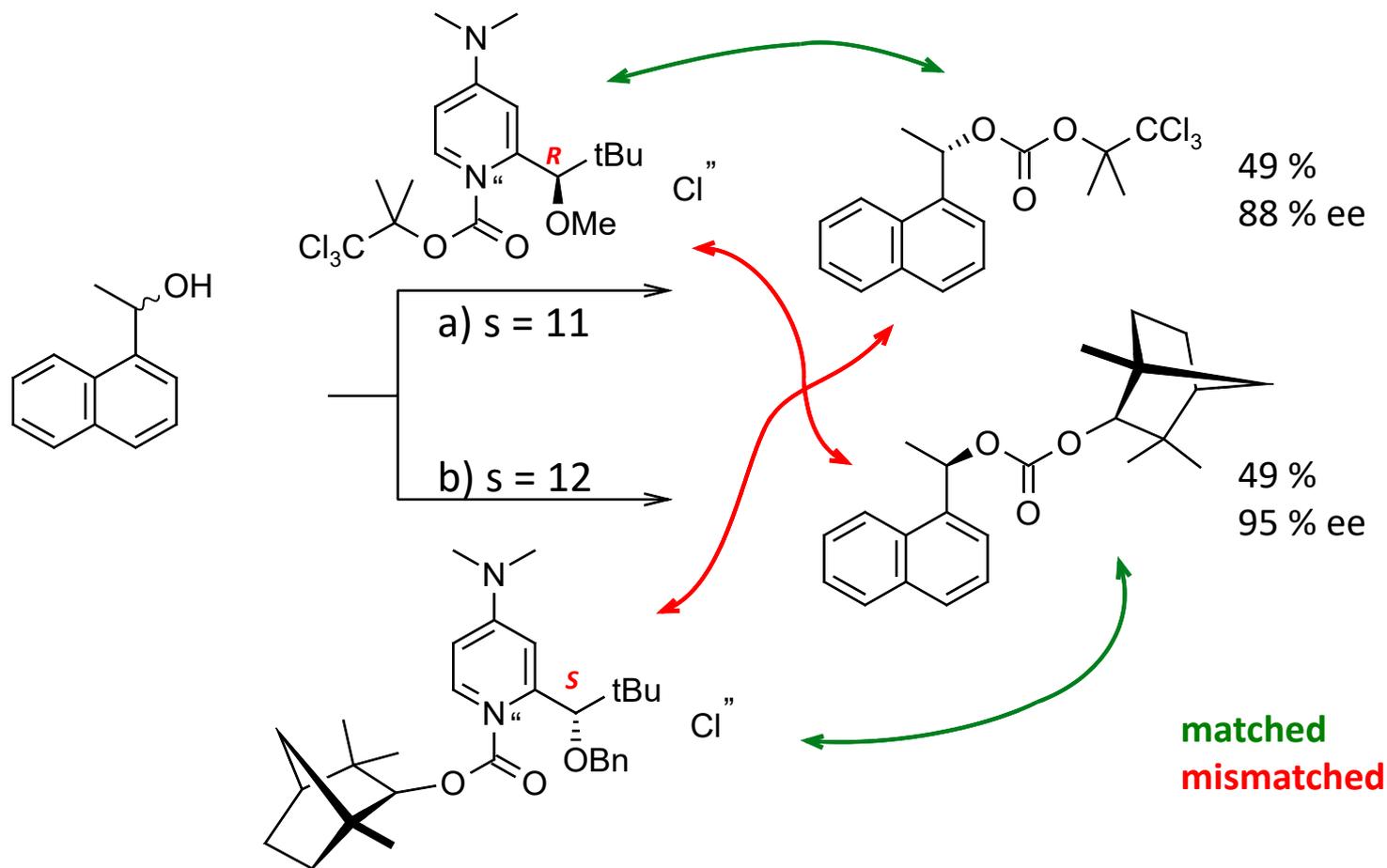
- Problem bei der einfachen kinetischen Racematspaltung: man kann nicht den ee *beider* Produkte gleichzeitig optimieren. Der ee des entstehenden Produkts ist um so größer, je kleiner der Umsatz ist und wird kleiner, je mehr sich der Umsatz der 50%-Grenze nähert. Der ee des zurückbleibenden Edukts ist um so größer, je größer der Umsatz wird und wird größer, je weiter der Umsatz über die 50%-Grenze hinaus geht (vgl. Grafiken auf S.2).
- Bei einer parallelen kinetischen Racematspaltung (engl. parallel kinetic resolution) reagieren die *zwei* Enantiomere E_R und E_S eines Racemats *etwa gleich schnell* zu zwei nicht-enantiomeren Produkten P_1 und P_2 .



- Wichtige Voraussetzung: man muss *zwei* Reagenzien X und Y finden, von denen X (fast) nur mit E_R und Y (fast) nur mit E_S reagiert. X und Y sind chirale enantiomerenreine Reagenzien.

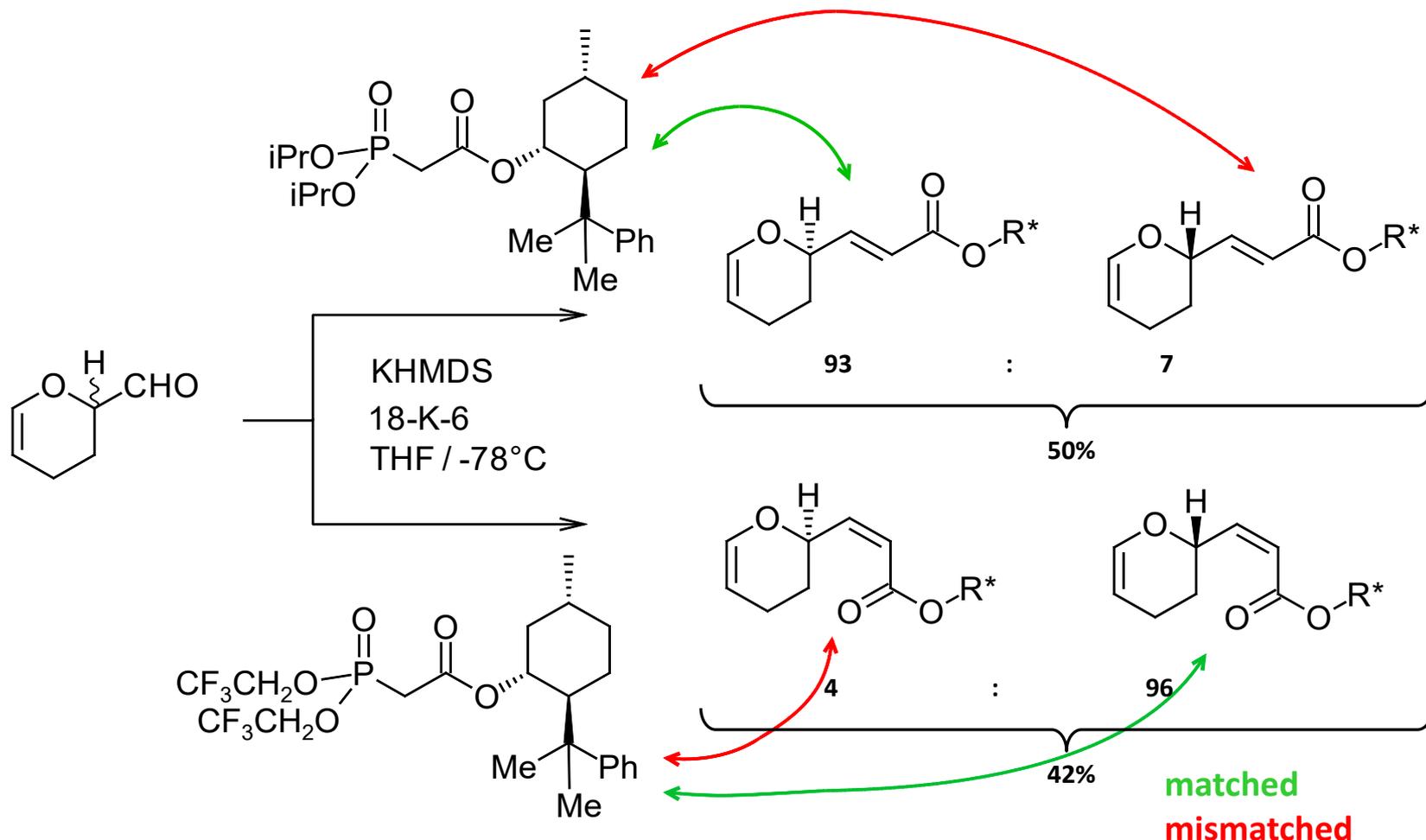
- Der Fall, dass beide Enantiomere E_R und E_S nur mit einem Reagenz zu zwei Produkten umgesetzt wird, wird nicht mehr als parallele kinetische Racematspaltung bezeichnet.
- Kagan hat vorgeschlagen, alle Reaktionen, die mit einem Racemat durchgeführt werden *und* unterschiedliche Produkte ergeben, als Reaktionen racemischer Mischungen (engl. Reactions of racemic mixtures *RRM*) zu bezeichnen. Je nach dem, worin sich die Produkte unterscheiden, spricht man dann von *regiodivergenten* oder *stereodivergenten RRM*. Stereodivergente RRM kann man noch weiter unterteilen in *enantiodivergente RRM*s und *diastereodivergente RRM*s.
- Demnach basieren alle Methoden zur kinetischen Racematspaltung auf stereodivergenten Reaktionen racemischer Mischungen. Eine parallele kinetische Racematspaltung ist dann ein Sonderfall einer Reaktion einer racemischen Mischung mit *zwei* Reagenzien.
- Die Bedingung, ein Racemat mit zwei Reagenzien in einem Topf umzusetzen, so dass das eine Reagenz mit dem einen Enantiomer und das andere Reagenz mit dem anderen Enantiomer reagiert, ist nicht einfach zu erfüllen. Deshalb gibt es eher wenige Beispiele für PKRs im Vergleich zu KRs (und DKRs im Kap. 1.5.3.).

- Beispiel 1) Parallele kinetische Racematspaltung mit zwei *pseudo-enantiomeren* Reagenzien



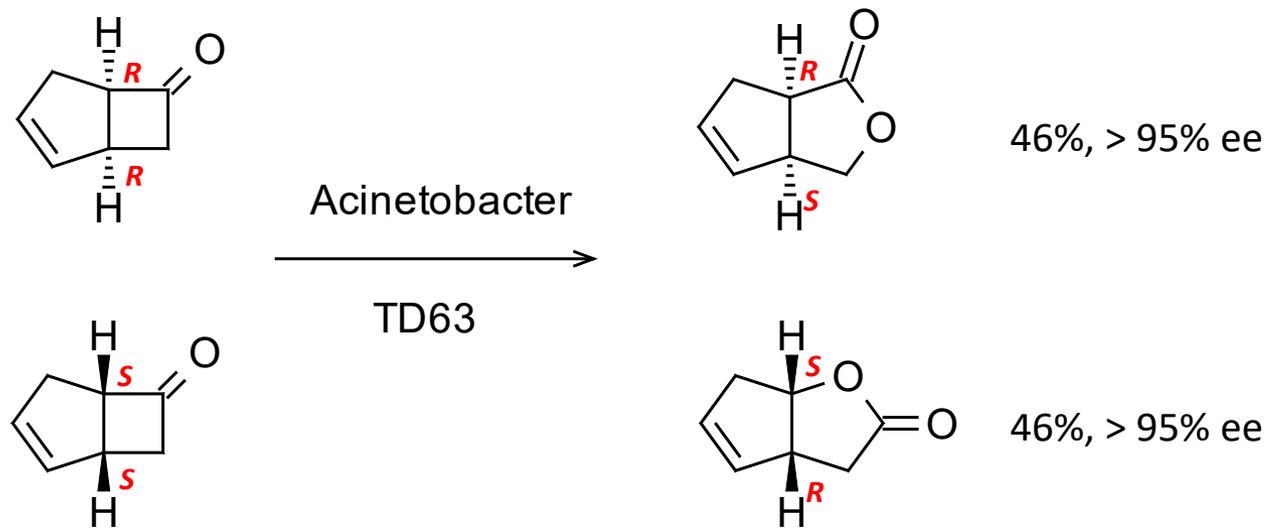
E. Vedejs et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2281-2282.

- Beispiel 2) Parallele kinetische Racematspaltung mit zwei chiralen Reagenzien mit der gleichen Konfiguration



O. Reiser et al., *Org. Lett.* **2000**, 2, 535-538.

- Beispiel 3): stereodivergente Reaktion eines Racemats mit einem einzigen Reagenz (Microorganismus)



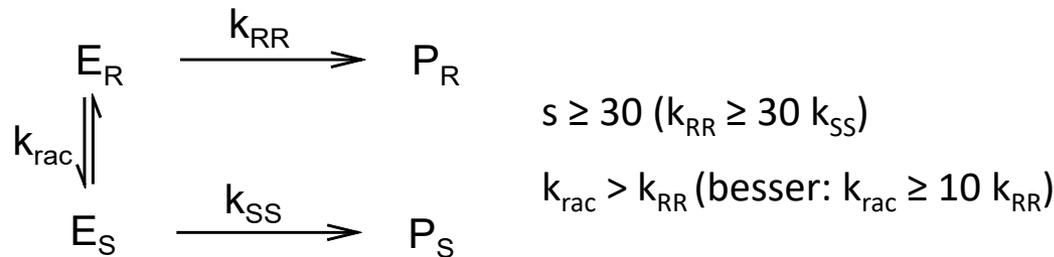
- Hier wird das R,R-Enantiomer in ein anderes Regioisomer überführt als das S,S-Enantiomer (*regiodivergente stereospezifische Reaktion*). Es liegt *keine* parallele kinetische Racematspaltung vor.

R. Furstoss et al., *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1306-1309.

- Literatur zu paralleler kinetischer Racematspaltung
J. Eames, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 913-916
H. Kagan et al, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2449-2468
V. Gotor et al., *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 365-370
E. Vedejs et al., *Separation of Enantiomers* **2014**, Wiley-VCH

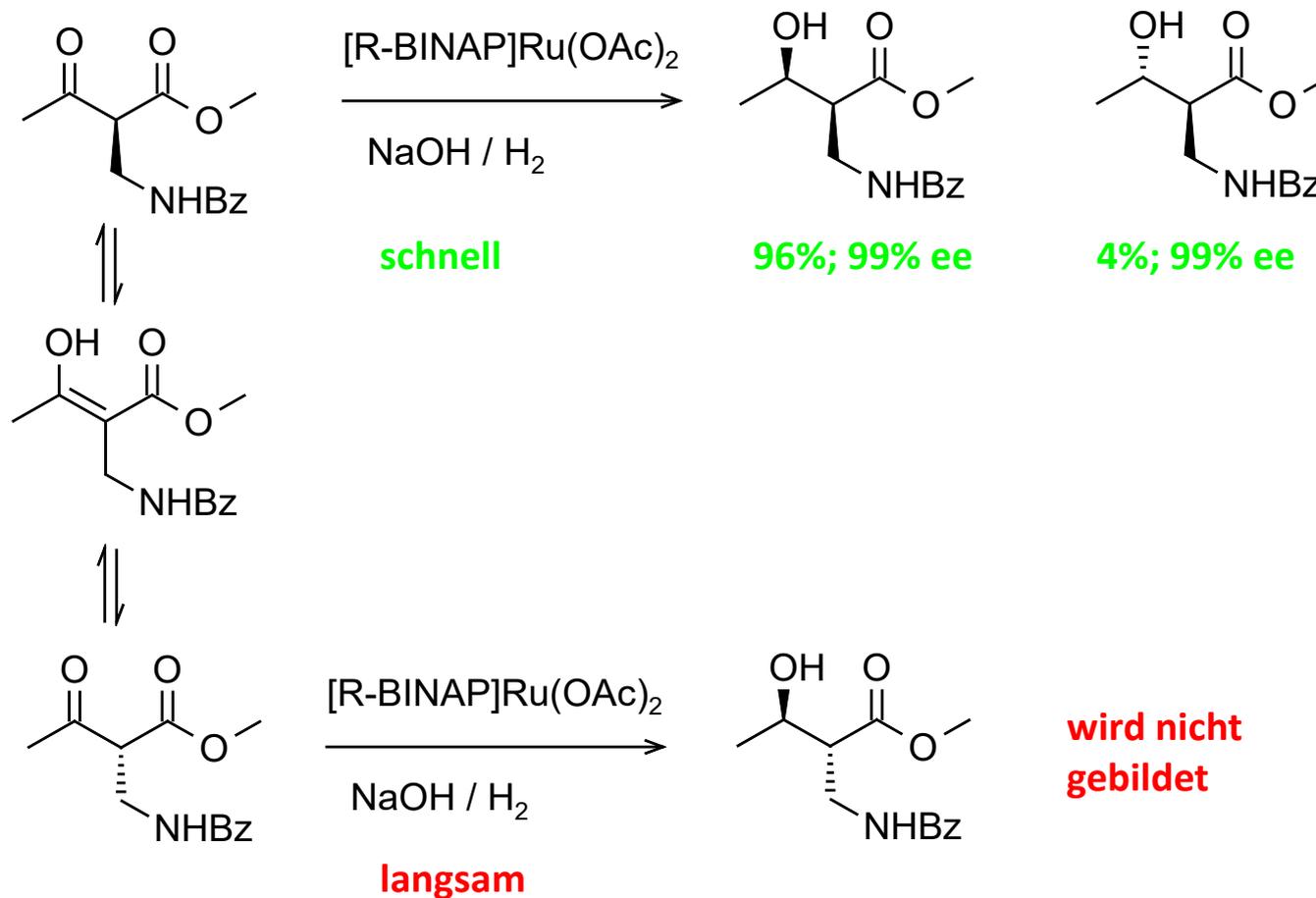
1.5.3. Dynamische Kinetische Racematspaltung

- Nachteil von einfacher kinetischer Racematspaltung und paralleler kinetischer Racematspaltung: die Ausbeute am gewünschten Enantiomer beträgt maximal 50%.
- Bei der dynamischen kinetischen Racematspaltung racemisieren die beiden enantiomeren Edukte *schneller* als sie zu enantiomeren Produkten abreagieren. Außerdem reagiert ein Enantiomer des Edukts schneller ab als das andere. Auf diese Weise sind 100% des gewünschten Produktenantimomers mit (theoretisch) 100% ee erhältlich.



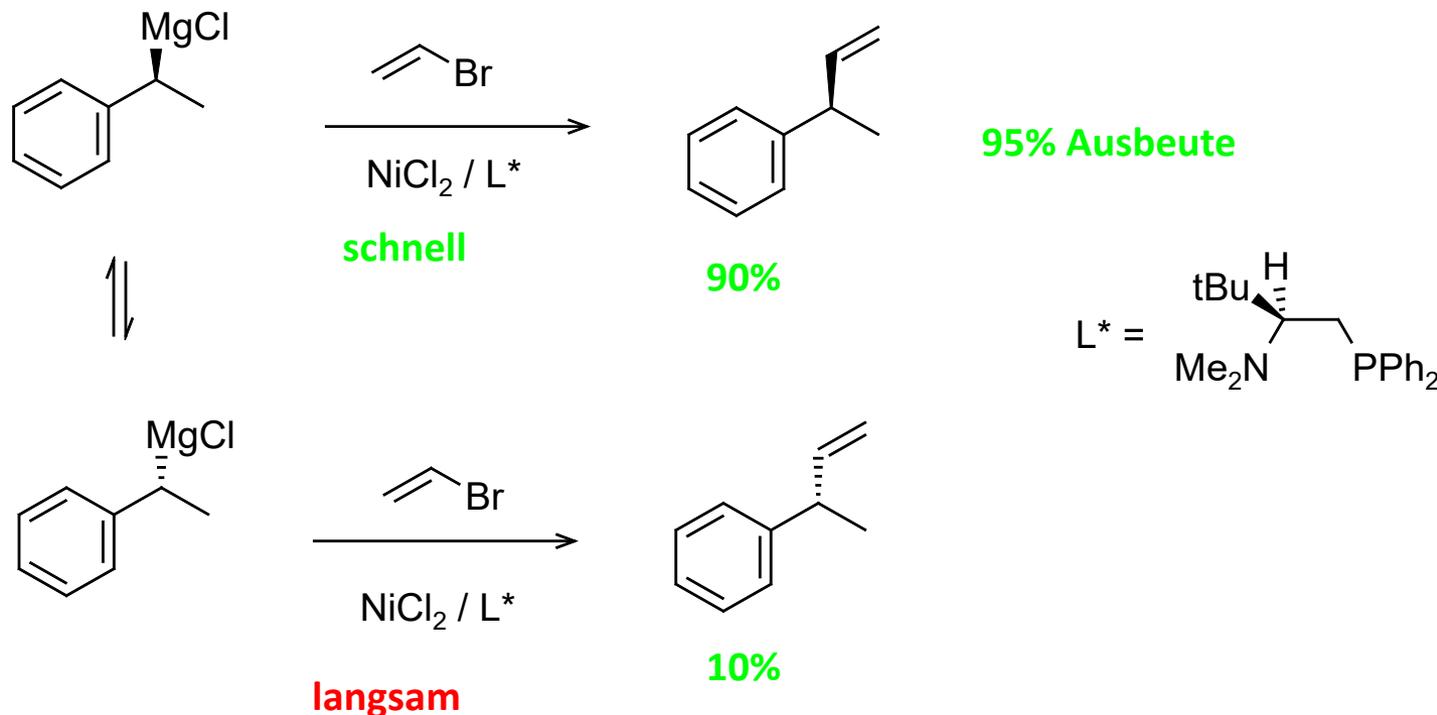
- Die Kunst besteht darin, Reagenzien zu finden, die eines der Enantiomere *unter den Bedingungen des Racemisierungsgleichgewichts* schneller umsetzen als das andere Enantiomer.
- Streng genommen liegt gar keine Racematspaltung vor, weil ja nur ein Produktenantimomer entsteht.

- Beispiel 1) Dynamische kinetische Racematspaltung



Hier verläuft die Reaktion zusätzlich noch diastereoselektiv.
 K. Noyori et al. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, 68, 36-22.

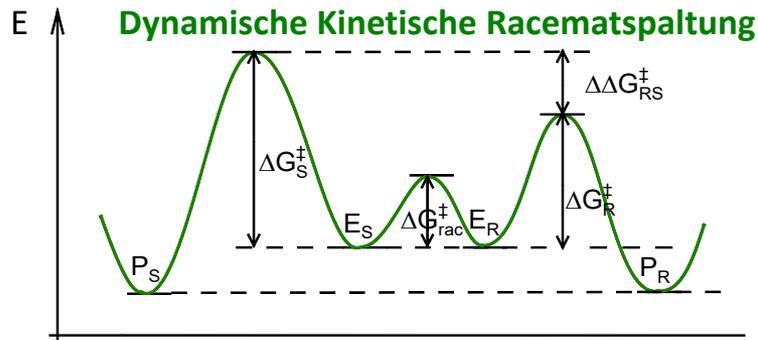
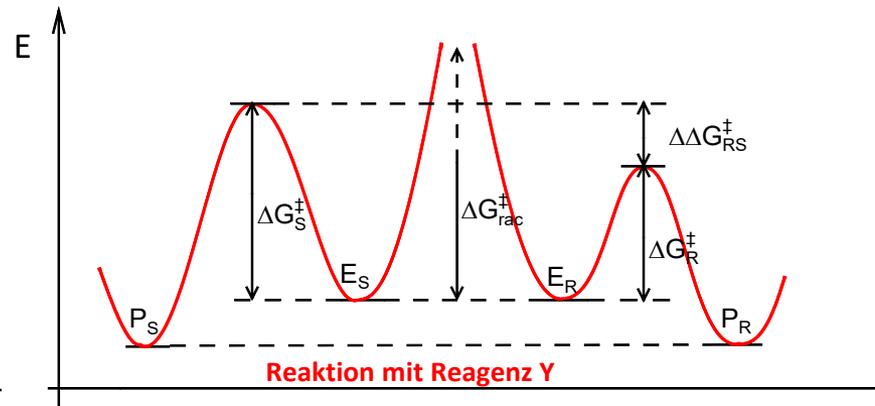
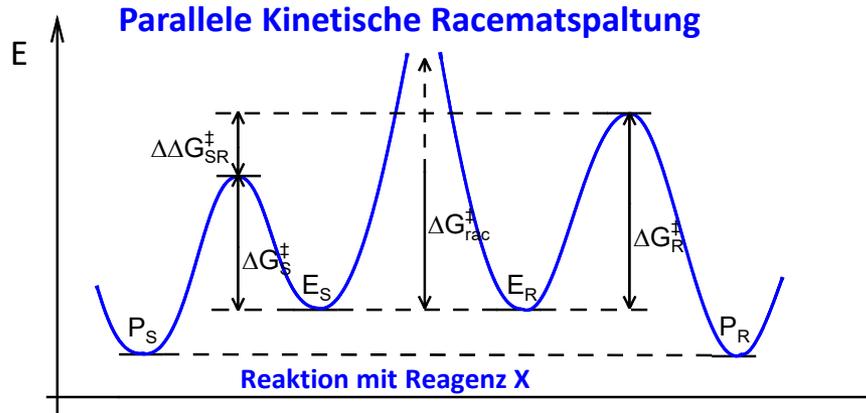
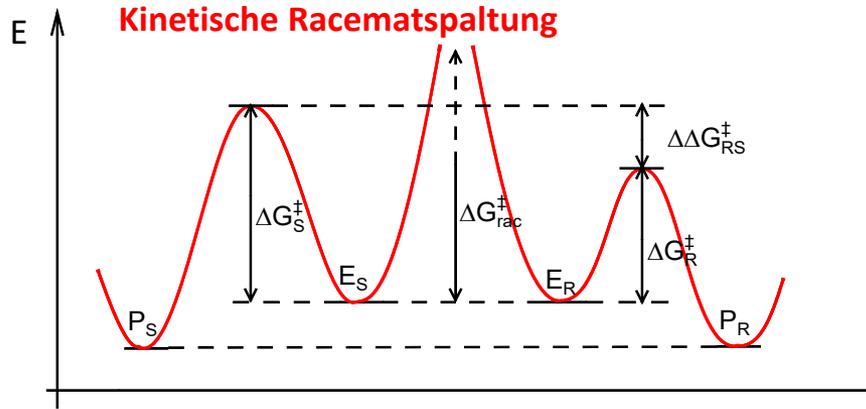
- Beispiel 2) Dynamische kinetische Racematspaltung



T. Hayashi et al., *Chem. Commun.* **1989**, 192-196.

- Inzwischen sind vielfältige Kombinationsmöglichkeiten von Racemisierungsbedingungen und kinetischer Racematspaltung entwickelt worden. Häufig werden metallorganische Katalysatoren für die Racemisierung und Enzyme für die Racematspaltung eingesetzt.

- Vergleich der Reaktionsprofile von KR, PKR und DKR



- Literatur zu dynamischer kinetischer Racematspaltung
R. S. Ward, *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, 6, 1475-1490
H. Pellissier, *Tetrahedron* **2003**, 59, 8219-8237
H. Pellissier, *Tetrahedron* **2008**, 64, 1563-1601
H. Pellissier, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 253, 659-676
H. Pellissier, *Tetrahedron* **2011**, 67, 3769-3802
H. Pellissier, *Tetrahedron* **2016**, 72, 3133-3150
J. Park et al., *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 999-1015
J. Park et al., *Comprehensive Chirality* **2012**, Elsevier-Verlag
M. Kitamura et al., *Separations of Enantiomers* **2014**, Wiley-VCH

- Literatur zu kinetischer Racematspaltung (Übersichten über alle drei Methoden)

E. N. Jacobsen et al., *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 5-26

E. Vedejs et al., *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4040-4069

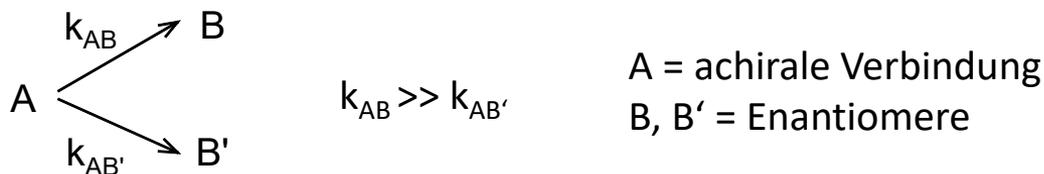
X. Yang et al., *Asian J. Org. Chem.* **2021**, 10, 692-710

U. Sharma et al., *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19, 4014-4026

C. De Risi et al., *Synthesis* **2019**, 51, 1871-1891

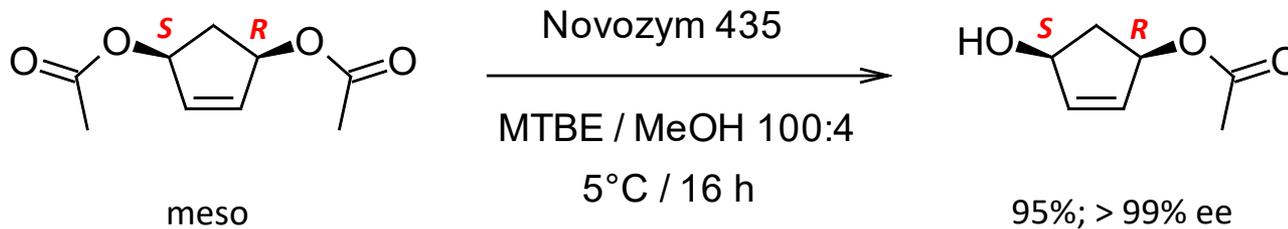
1.6. Desymmetrisierung

- Von *Desymmetrisierung* spricht man, wenn eine *prochirale Verbindung* schnell in *ein Enantiomer*, aber *nur langsam in das andere Enantiomer* überführt wird. Dabei enthält A ein sp^3 -hybridisiertes Prochiralitätszentrum. Die Chiralität entsteht durch Differenzierung von enantiotopen Gruppen (vgl. Izumi-Tai-Klassifikation). Enthält A ein sp^2 -hybridisiertes C-Atom, dann liegt eine enantiotope Seiten-differenzierende Reaktion vor, die üblicherweise *nicht* als Desymmetrisierung bezeichnet wird.

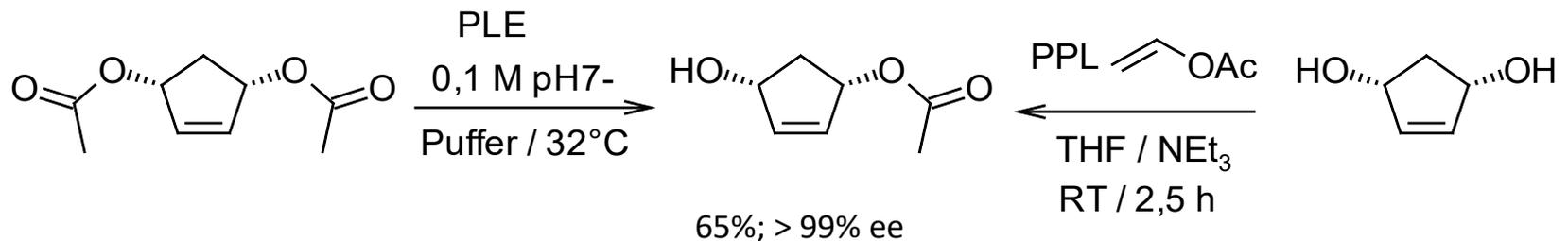


- Eine Desymmetrisierung kann auch bei achiralen *meso*-Verbindungen durchgeführt werden, wenn es gelingt, nur eines der beiden enantiotopen C-Atome anzugreifen.
- Führt man eine Synthese eines komplexen chiralen Moleküls so durch, dass man *gezielt eine achirale meso-Verbindung* synthetisiert, die zu einem späteren Zeitpunkt desymmetrisiert wird, dann spricht man von *meso-Trick*.

- Beispiel 1) Enzymatische Desymmetrisierung von meso-Cyclopentendiol-estern



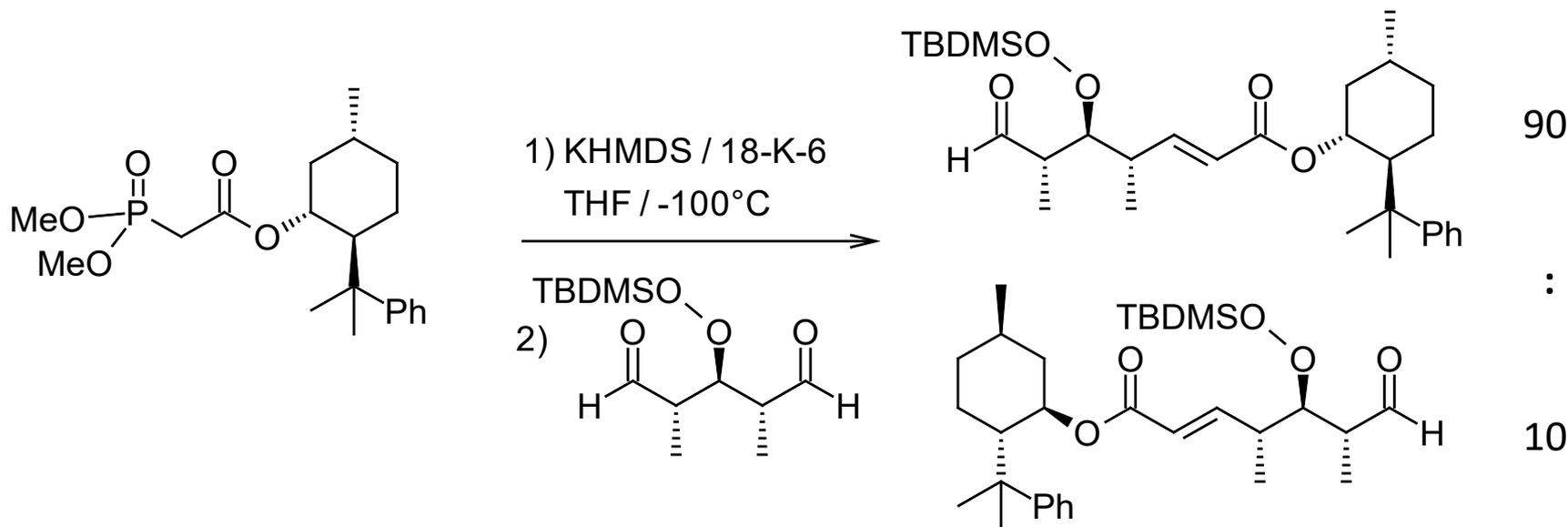
Interessanterweise kann das (1R, 4S)-(+)-Cyclopentendiolacetat *nur* durch *desymmetrisierende Hydrolyse* vom meso-Diacetat hergestellt werden. Das Enantiomer (1S, 4R)-(-)-Cyclopentendiolacetat kann auf durch *desymmetrisierende Hydrolyse* vom meso-Diacetat erhalten werden und durch *desymmetrisierende Veresterung* vom meso-Diol hergestellt werden.



PLE = Pig Liver Esterase; PPL = Pig Pancreatic Lipase

- C. L. Craney et al., *Org. Synth.* **1996**, 73, 25-30 und dort zitierte Lit.

- Beispiel 2) Desymmetrisierung von meso-Dialdehyden bei enantio- und diastereoselektiver Horner-Emmons-Reaktion



- T. Rein et al., *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3802-3804

T. Rein et al., *Org. Lett.* **2000**, 2, 2611-2614

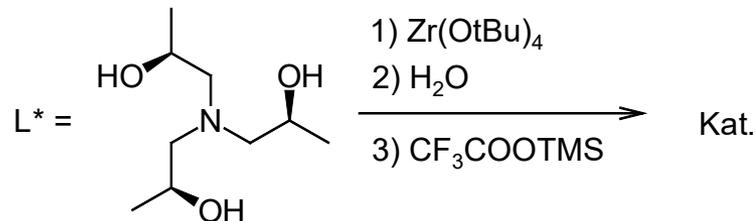
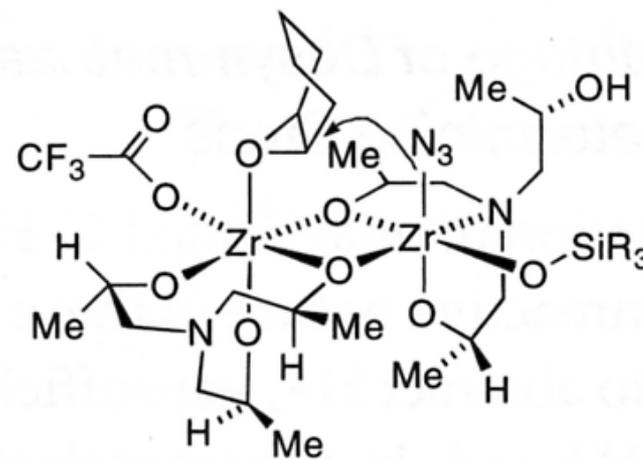
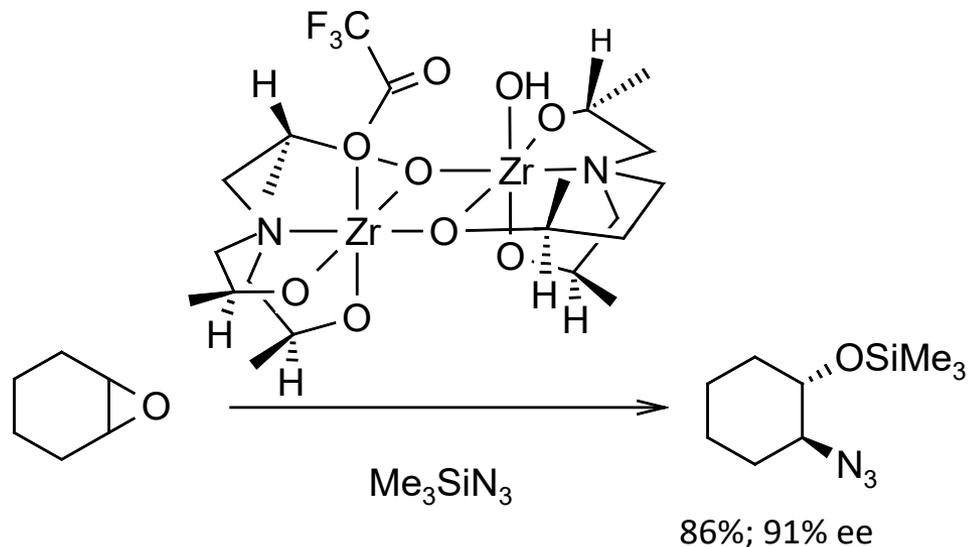
T. Rein et al., *Synthesis* **2002**, 579-594

T. Rein et al., *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5845-5852

T. Rein et al., *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8284-8294

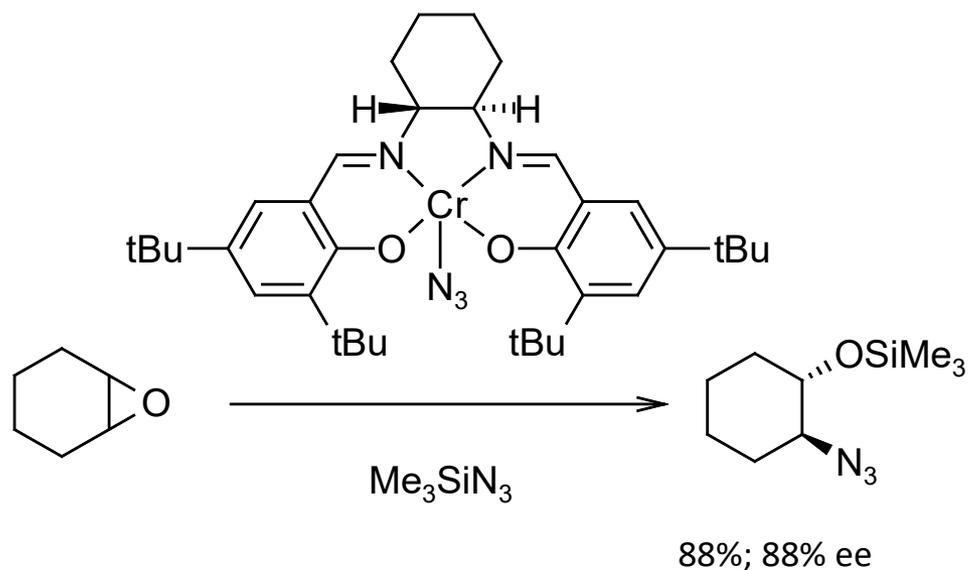
T. Rein et al., *Phos. Sulf. Silicon* **1999**, 144-146, 169-172

- Beispiel 3) Desymmetrisierung von meso-Epoxiden



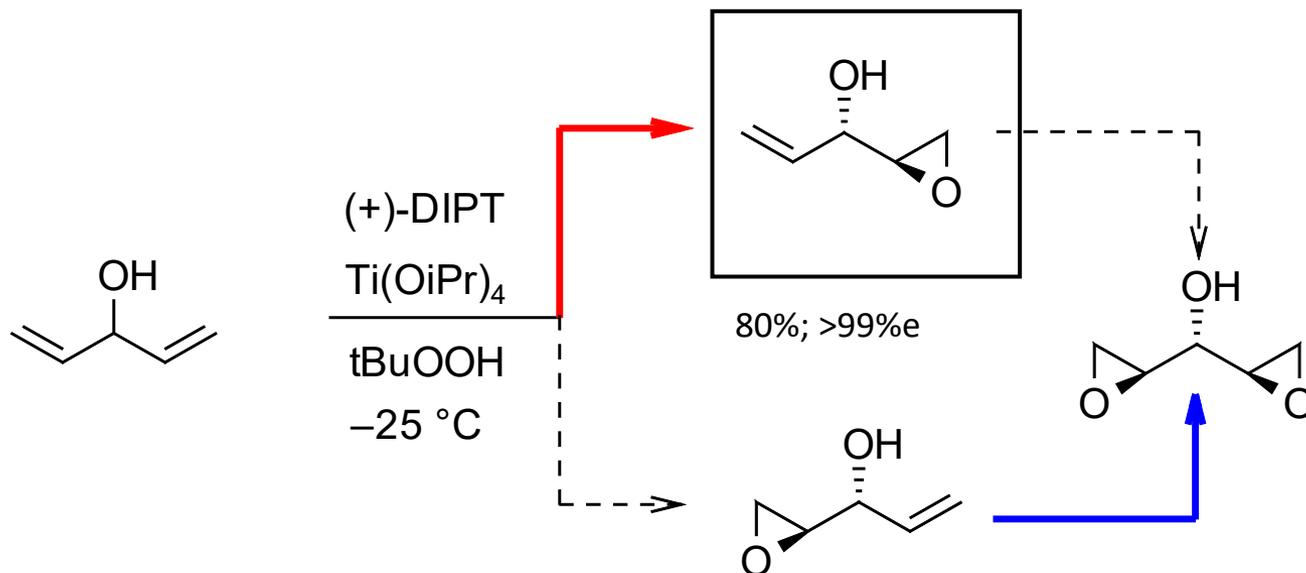
- Komplizierter Übergangszustand, bei dem der Angriff auf das Epoxid nur an einem der beiden enantiotopen C-Atome möglich ist.
- W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2768-2769.
- W. A. Nugent et al., *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6656-6666

- Beispiel 4) Desymmetrisierung von meso-Epoxiden



- E. N. Jacobsen et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5897-5898
- E. N. Jacobsen et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10924-10925
- E. N. Jacobsen et al., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 389-390

- Beispiel 5) Desymmetrisierung von enantiotopen Doppelbindungen



Hier liegt eine Kombination aus **Desymmetrisierung** und **kinetischer Racematspaltung** vor, die zu besonders hohen ee-Werten führt.

- S. L. Schreiber et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1525-1529
- S. L. Schreiber et al., *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4793-4808

- Literatur zu Desymmetrisierung

T. Furuta et al., *Comp. Chir.* **2012**

T. Kann et al., *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 1343-1347

S. Matsunaga, *Comp. Chir.* **2012**

T. Suzuki, *Comp. Chir.* **2012**

J. S. Johnson et al., *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1381-1390

K. S. Petersen, *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 6523-6535

C. R. Bressy et al., *Synthesis* **2017**, 49, 1938-1954

S. Canesi et al., *Synthesis* **2014**, 46, 1573-1582

T. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 4731-4739

M. D. Diaz de Villegas et al., *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5564-5587

X. Jiang et al., *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 7147-7155

J. Zhou et al., *Chem. Rev.* **2016**, 116, 7330-7396

A. Studer et al., *Synlett* **2005**, 3033-3041

T. Tomioka et al., *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4669-4674

T. Rein et al., *Org.Lett.* **2005**, 7, 199-202

- Literatur zu Meso-Trick

C. R. Johnson et al., *Tetrahedron* **1996**, 52, 3769-3826

D. Uguen et al., *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4205-4208

E. P. Serebryakov et al. *Tetrahedron* **1999**, 55, 3665-3674

K. Faber, *Biotransformations in Org. Chemistry*, **2011**, 31-313

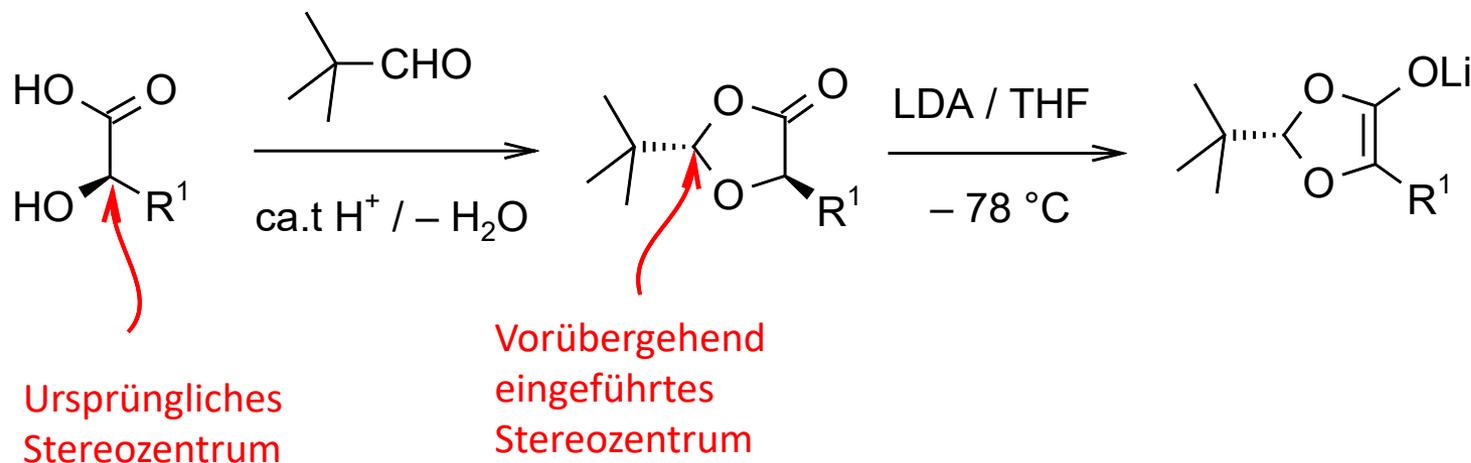
M. E. Maier et al., *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 9728-9737

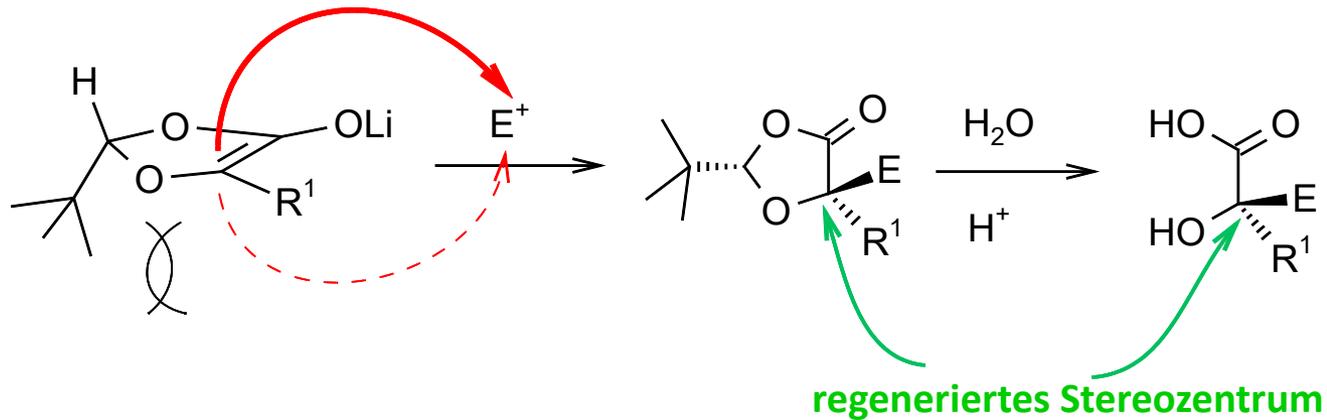
R. Rüegg et al., *Helv. Chim. Acta.* **1975**, 58, 564-584

S. Yamada et al., *Tetrahedron* **1980**, 36, 3161-3170

1.7. Selbstregeneration von Stereozentren

- Das Prinzip der Selbstregeneration von Stereozentren basiert darauf, dass die Chiralität eines bereits vorhandenen Stereozentrums auf ein neues, vorübergehend im Molekül installiertes Stereozentrum übertragen wird. Dann kann man das ursprünglich vorhandene Stereozentrum z.B. durch Enolatbildung entfernen und dann das Enolat z.B. alkylieren. Dabei wird die chirale Information vom vorübergehend installierten Chiralitätszentrum wieder zurück übertragen, so dass das ursprünglich vorhandene Chiralitätszentrum –nun in modifizierter Form– wieder hergestellt wird. Zum Schluss kann das vorübergehend installierte Chiralitätszentrum wieder entfernt werden.



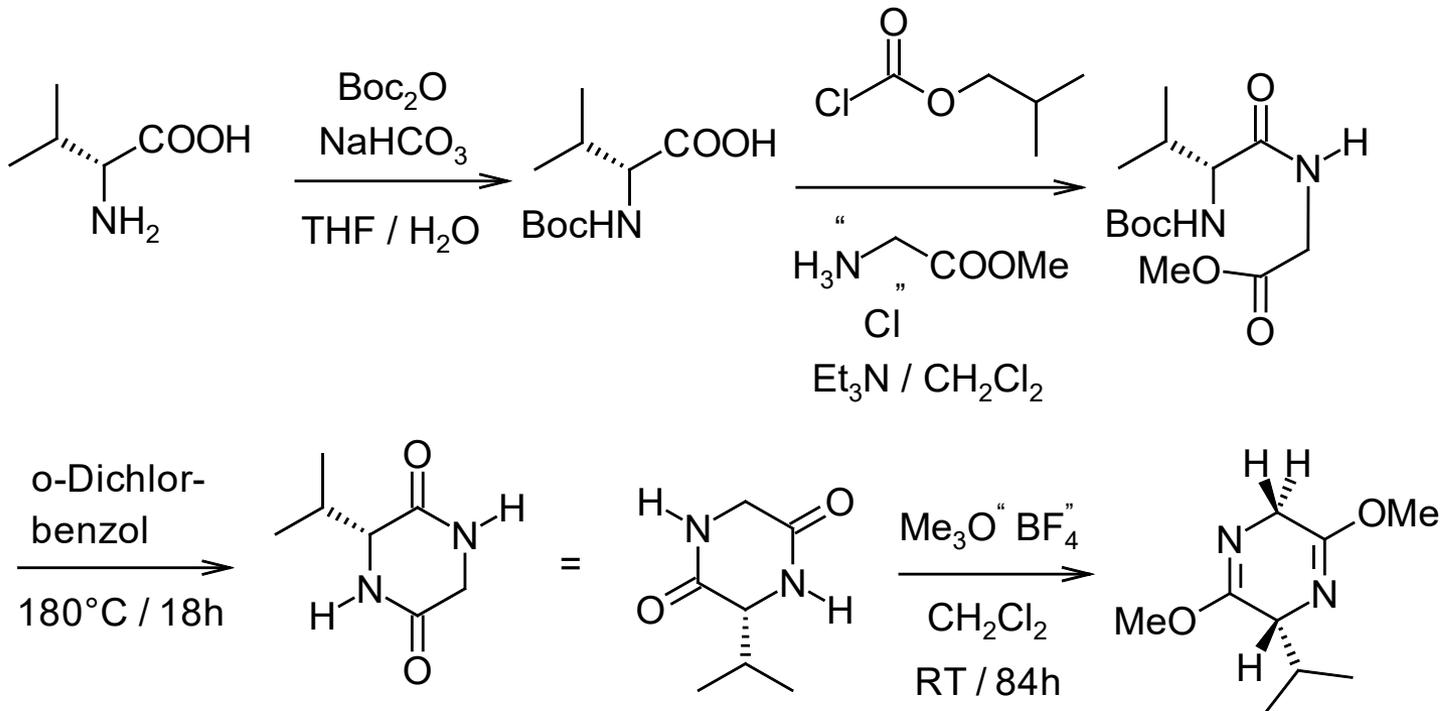


- Diese Strategie kann angewendet werden, um z.B. α -Hydroxycarbonsäuren mit quartärem α -C-Atom zu erzeugen.
- Funktioniert auch mit α -Aminosäuren. Als Produkt erhält man α -dialkylierte enantiomerenreine Aminosäuren mit quartärem α -C-Atom.
- D. Seebach et al., *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 1650-1661
- D. Seebach et al. *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2880-2921

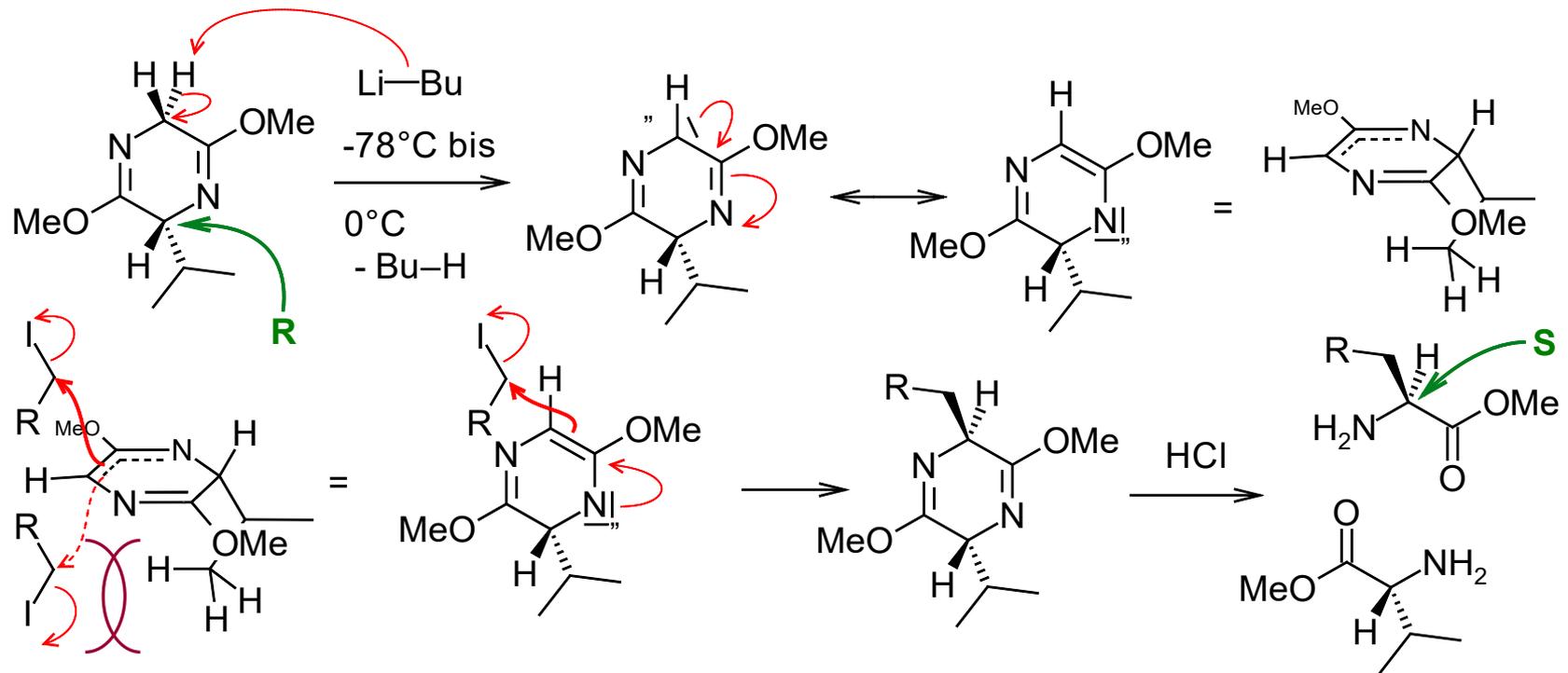
- Die Methode von Seebach geht auf zwei ähnliche Reaktionen zurück:

a) Schöllkopf-Bislactimether-Methode zur Synthese von Aminosäuren

Schöllkopf und Mitarbeiter haben eine Methode zur Herstellung von *enantiomerenreinen* Aminosäuren entwickelt. Die Idee dahinter war, die Chiralität einer natürlichen Aminosäure auf die neu synthetisierte Aminosäure zu übertragen. Dazu haben sie einen *Bis-ketopiperazin-bis-lactimether* auf der Basis von L- oder D-Valin entwickelt.

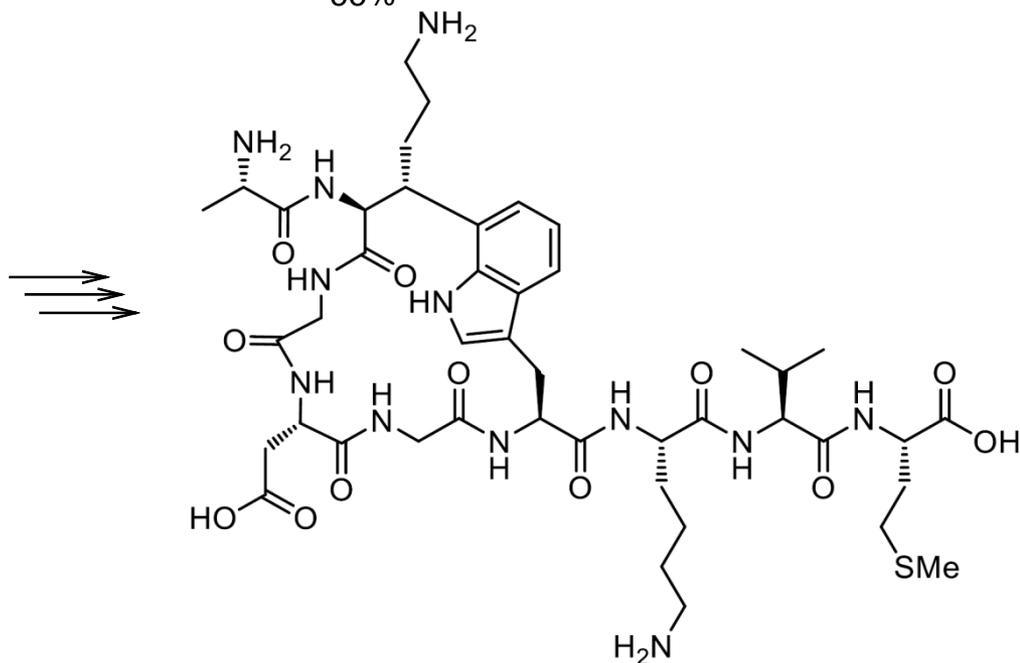
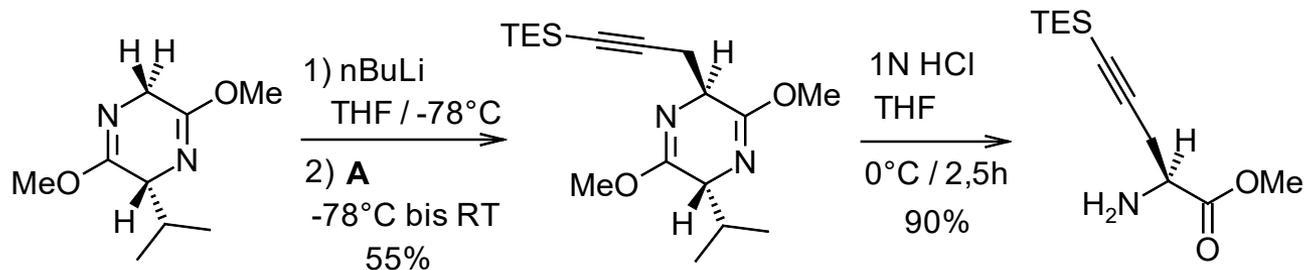
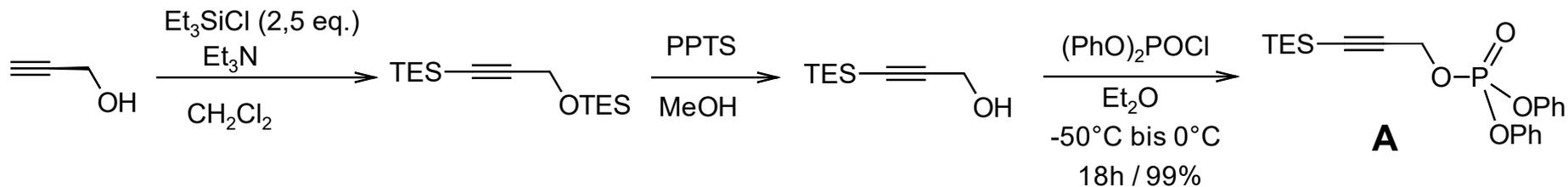


- Wichtig: Wenn man den Bislactimether deprotoniert, dann hat das Carbanion (mesomeriestabilisiert!) zwei *diastereotope Seiten* (m.a.W., „oben“ (= trans zur Isopropylgruppe) und „unten“ (= cis zur Isopropylgruppe) kann man unterscheiden. Setzt man z.B. mit einem Alkylierungsmittel um, dann reagiert dieses *bevorzugt von oben*, weil dort die sterische Hinderung geringer ist als beim Angriff von unten.

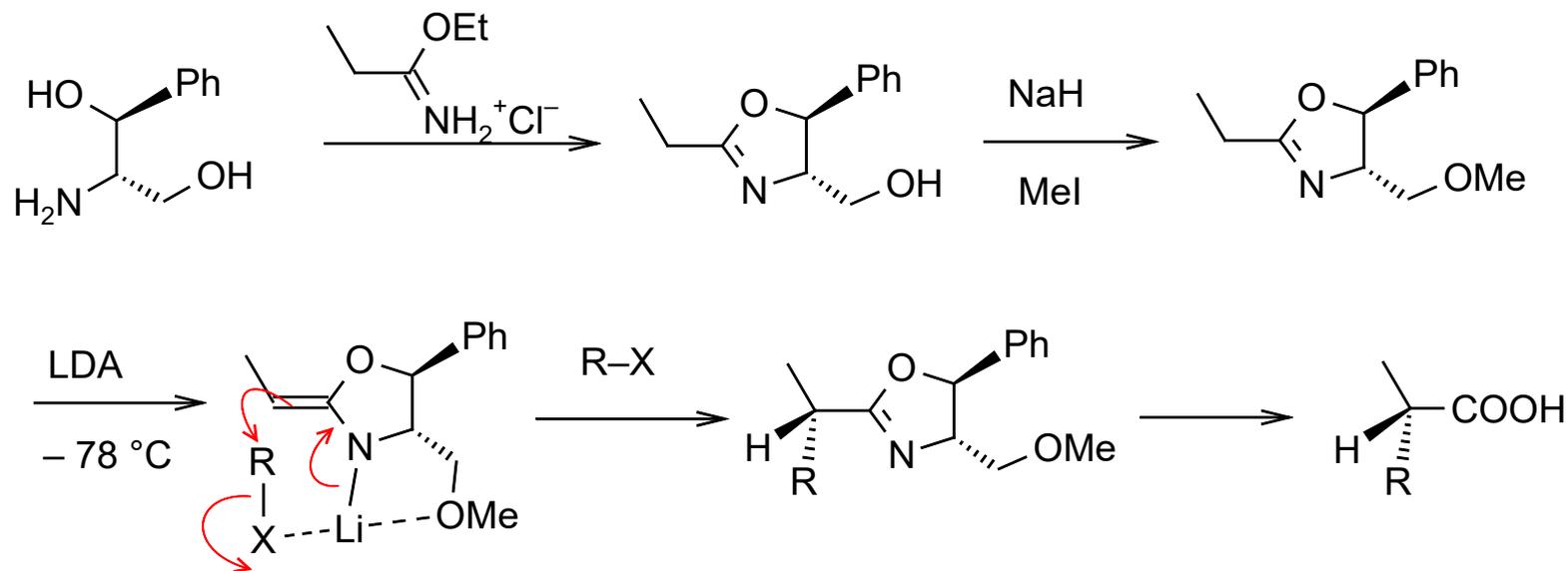


- Die neue Aminosäure entsteht mit R-Konfiguration, wenn der Bislactimether S-Valin enthalten hat.

Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Streptid



- **b) Meyers' Oxazolin-Methode**



- **Literatur**

- a) Schöllkopf-Bislactimether-Methode

J. Chen et al., *Org. Proc. Res. Dev.* **2005**, 9, 185-187

K. Undheim, *Amino Acids* **2008**, 34, 357-402

U. Schöllkopf et al., *Angew. Chem.* **1981**, 93, 793-795

U. Schöllkopf, *Pure & Appl. Chem.* **1983**, 55, 1799-1806

b) Meyers-Oxazolin-Methode

A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6137-6151

A. I. Meyers, *J. Heterocyclic. Chem.* **1998**, 35, 991-1002

A. I. Meyers et al., *Tetrahedron* **1994**, 50, 2297-2360

A. I. Meyers et al., *Synthesis* **1993**, 250-262

A. I. Meyers, *Acc. Chem. Res.* **1978**, 11, 375-381

A. I. Meyers et al., *Angew. Chem.* **1976**, 88, 321-332

2. Enantioselektive Synthese von Alkoholen

- Enantiomerenreine Alkohole können durch zahlreiche *asymmetrische Varianten* von lang bekannten racemischen Methoden hergestellt werden.

Addition von Organometallverbindungen an Aldehyde u. Ketone

Alkyl-M (M = Li, Mg, Zn, Ti)

Vinyl-M, Ph-M (M = Li, Mg, Zn)

Alkynyl-M (M = Li, Mg, Zn, In, B)

Allyl-M (M = Li, Mg, Zn, Si, B)

Enantioselektive Reduktion von Ketonen

Enantioselektive Hydroborierung-Oxidation

Enantioselektive Dihydroxylierung

Nucleophile Öffnung von enantiomerenreinen Epoxiden (vgl. Kap.

Enantioselektive Epoxidierung)

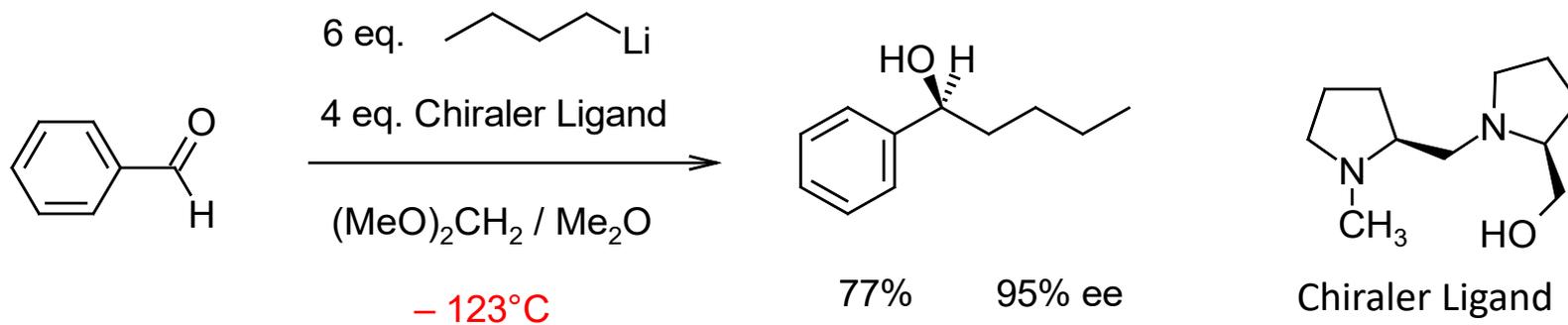
α -Hydroxylierung von Carbonylverbindungen (vgl. Kap. Enantioselektive Oxidationen)

Enantioselektive Addition von Wasser an Alkene (noch zu exotisch für diese Vorlesung)

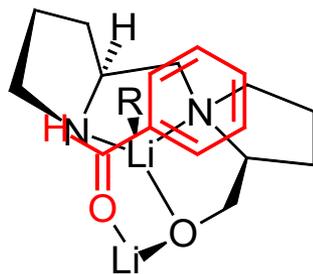
2.1. Addition von Organometallverbindungen an Aldehyde und Ketone

2.1.1. Addition von Alkyl-Li an Aldehyde und Ketone

- Erste Versuche zur enantioselektiven Addition von Alkyl-Lithium-Verbindungen und Dialkylmagnesiumverbindungen stammen von Mukaiyama. Als Standardaldehyd wurde immer Benzaldehyd verwendet.



- Spekulation zum ÜZ
rot = vorn



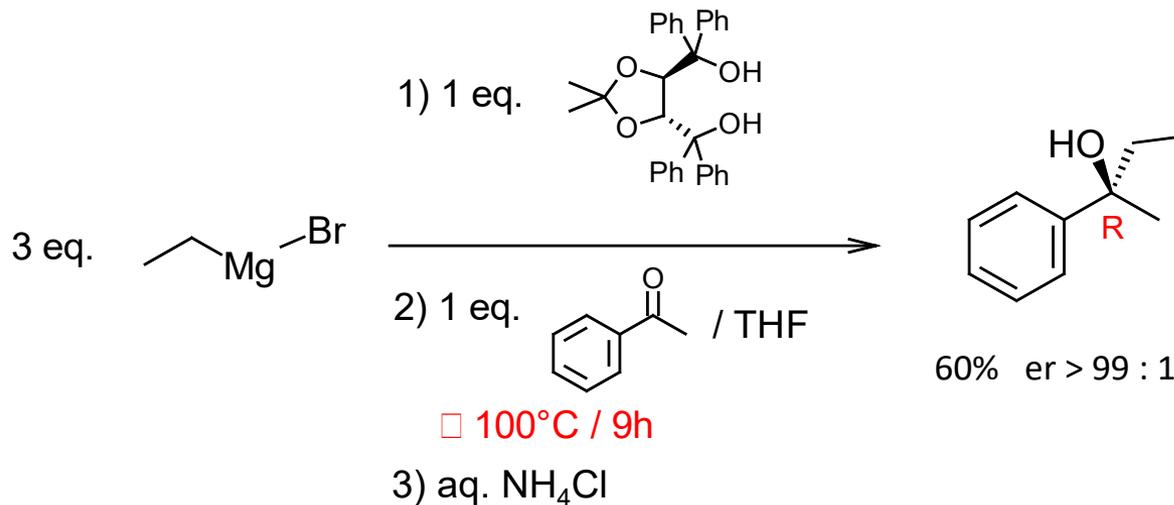
T. Mukaiyama et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1122-1160.

- Nachteile dieser Reaktionen mit Alkyl-Lithium-Verbindungen:
 - 1) Reaktionen erfordern *tiefste* Temperaturen ($T \ll -100 \text{ }^\circ\text{C}$).
 - 2) Man braucht > 2 eq. RLi und ebenfalls > 2 eq. von enantiomerenreinen Liganden.
 - 3) RLi, RMgBr und R_2Mg sind nur zu wenigen anderen funktionellen Gruppen kompatibel.
 - 4) Die Addition von R-Li sind *nicht* durch die chiralen Liganden beschleunigt.
- Fazit: Man braucht *weniger reaktive Organometallverbindungen*, deren Addition durch chirale, enantiomerenreine Liganden *beschleunigt* wird, damit die durch chirale Liganden komplexierte Verbindungen bevorzugt an Aldehyde und Ketone addiert werden und die *achirale Hintergrundreaktion zurückgedrängt* wird.

Weniger reaktiv sind Alkyl-Grignard-Verbindungen R-MgX bzw. R_2Mg und Alkylzinkverbindungen R-ZnX bzw. R_2Zn .

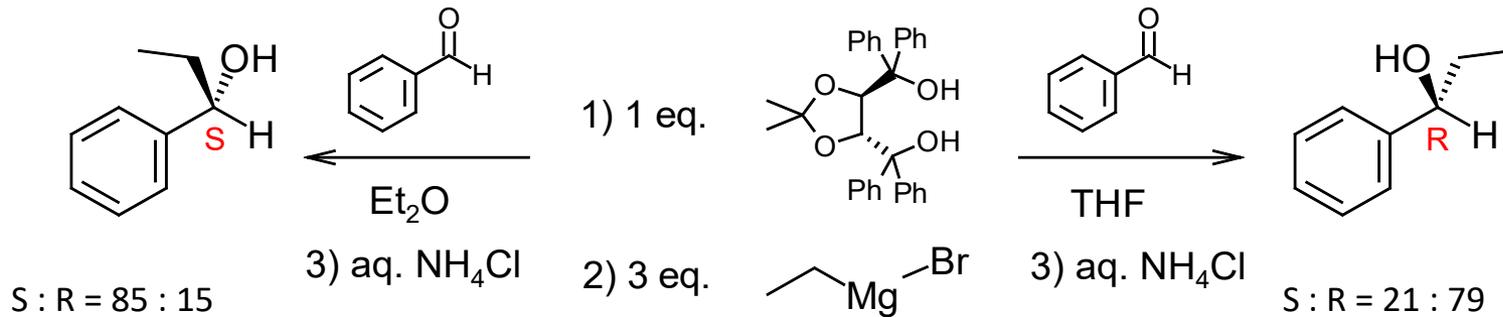
2.1.2. Addition von Alkyl-Grignard-Verbindungen an Aldehyde und Ketone

- Alkyl-Grignard-Verbindungen sind zwar weniger reaktiv als Alkyl-Lithium-Verbindungen, können aber immer noch nicht mit katalytischen Mengen eines chiralen enantiomerenreinen Liganden enantioselektiv an Aldehyde und Ketone addiert werden.
- Versuche von Seebach et al. zeigen, dass mit stöchiometrischen Mengen TADDOL enantioselektive Additionen von EtMgBr an Acetophenon und andere Ketone mit bis zu 98% ee möglich sind.



- Der Angriff von Et-Mg-Br erfolgt von der *Re*-Seite. ÜZ unbekannt.

- Bei Benzaldehyd als Substrat tritt ein interessanter Lösungsmittelleffekt auf, der vermutlich auf unterschiedliche Grignard-TADDOL-Aggregate in unterschiedlichen Lösungsmitteln zurückzuführen ist.



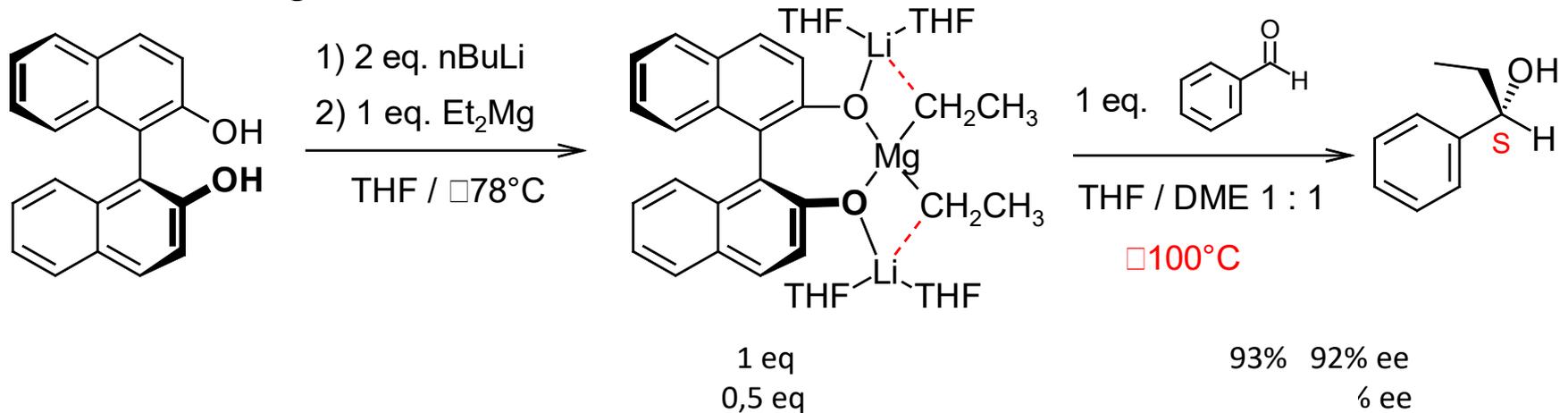
□ 105°C / heterogene RM

- In THF entsteht der R-Alkohol (wie bei den Ketonen), während in Et₂O der S-Alkohol entsteht mit eher mäßigen Selektivitäten.

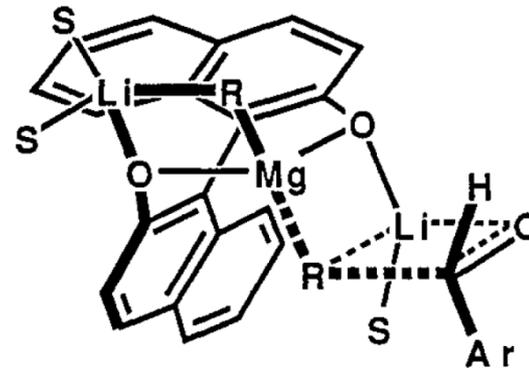
D. Seebach et al., *Angew. Chem.* **1992**, 104, 96-97.

D. Seebach et al. *Chimia* **1983**, 37, 449-462 (Tieftemperatur-Apparatur und Grignard-Additionen bei bis zu -170°C (!))

- Versuche von Noyori et al. zeigen, dass mit stöchiometrischen Mengen BINOL enantioselektive Additionen von Et_2Mg an Benzaldehyd mit bis zu 92% ee möglich sind.



- Vermuteter Übergangszustand



- Vertauschen der Reihenfolge der BuLi - und Et_2Mg -Zugabe führt zu 95% Ausbeute mit nur 18% ee.

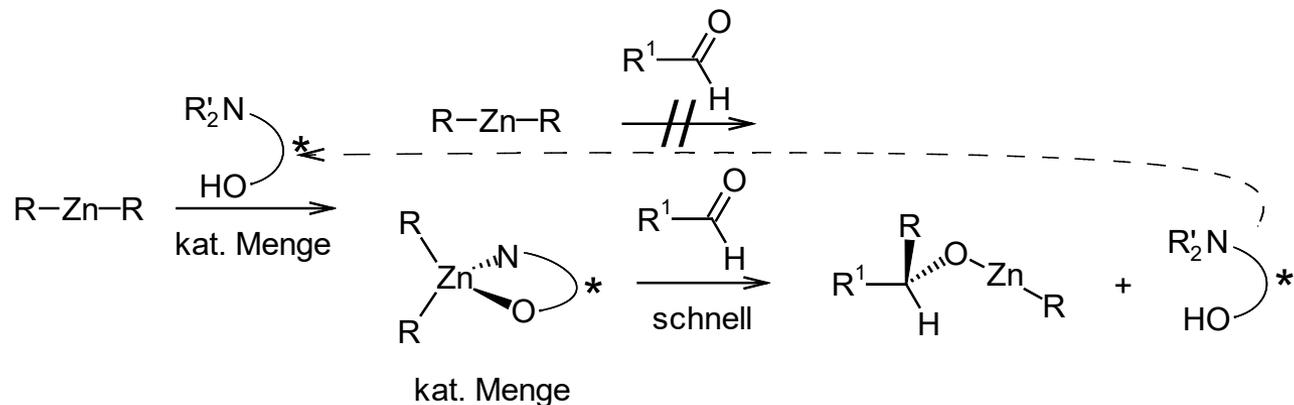
R. Noyori et al., *Pure Appl. Chem.* **1988**, 60, 1597-1606.

2.1.3. Addition von Alkyl-Zink-Verbindungen an Aldehyde und Ketone

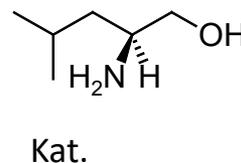
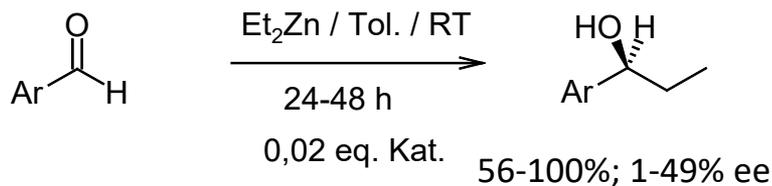
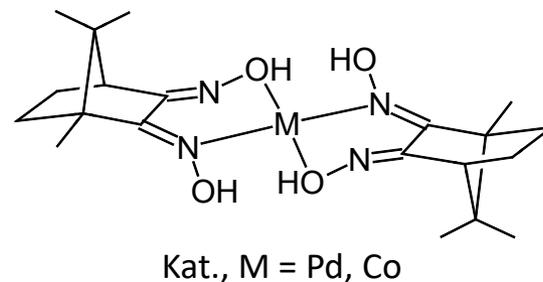
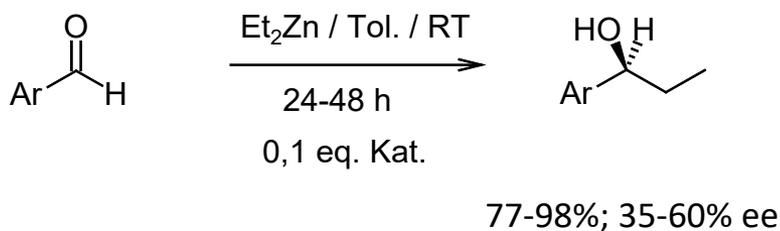
Oguni-Noyori-Nugent-Reaktion

- R_2Zn reagiert üblicherweise langsam mit Aldehyden und noch langsamer mit Ketonen. Die Addition an Aldehyde und Ketone wird aber durch Aminoalkohole drastisch beschleunigt.
- Das ermöglicht, mit katalytischen Mengen an Ligand L, das wenig oder unreaktive R_2Zn in eine reaktive Spezies R_2ZnL zu überführen, die dann mit dem Aldehyd oder Keton reagiert, während das unkomplexierte R_2Zn nicht oder nur sehr langsam reagiert.
- Wenn man als Ligand ein enantiomerenreines Molekül L^* verwendet, geht R_2ZnL^* mit prochiralen Aldehyden oder Ketonen eine diastereoselektive Reaktion ein, während das unkomplexierte R_2Zn (fast) keine racemische *Hintergrundreaktion* bewirkt.
- Das funktioniert natürlich nur, wenn der Ligand nach der Produktbildung wieder vom Zn abdissoziiert und neues R_2Z durch Komplexierung aktiviert. In der Praxis ist dieses „Abdissoziieren“ oft stark lösungsmittelabhängig.

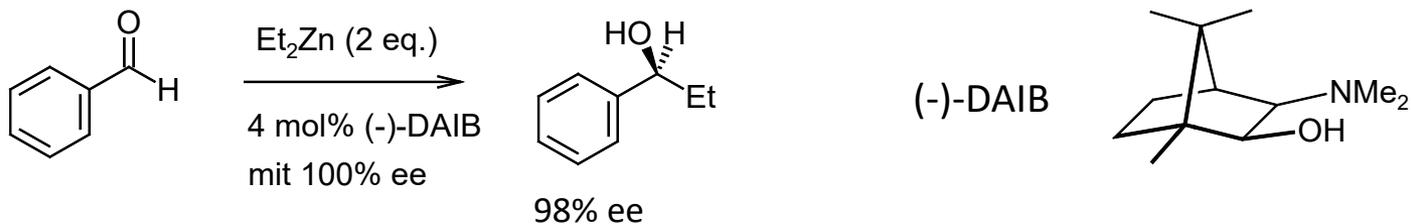
- Allgemeines Prinzip einer *ligandenbeschleunigten Reaktion*.



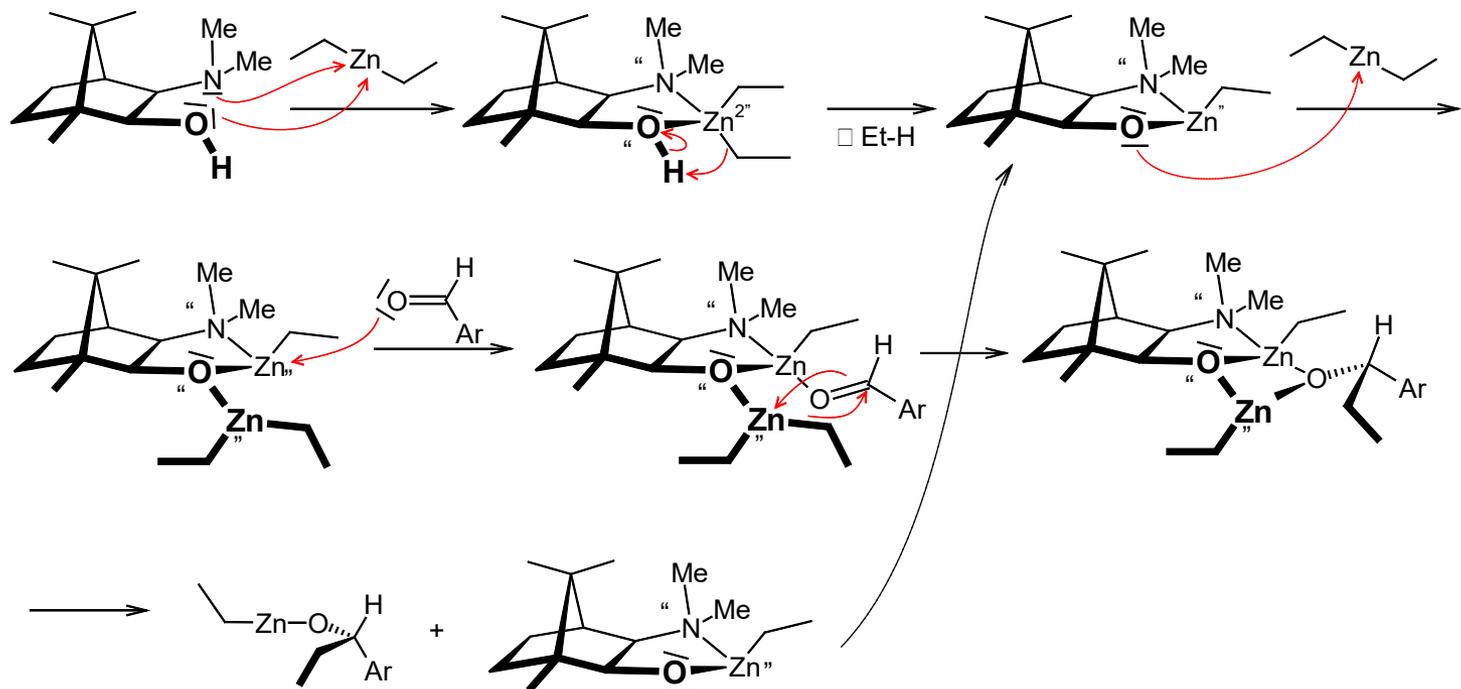
- Oguni et al. haben beobachtet, dass Et_2Zn in unpolaren LM bei RT *nicht* an Arylaldehyde addiert. Erst durch Zugabe von D-Campherchinon-dioxim-Metallkomplexen oder enantiomerenreinen Aminoalkoholen (aus Aminosäuren) läuft die Reaktion ab.



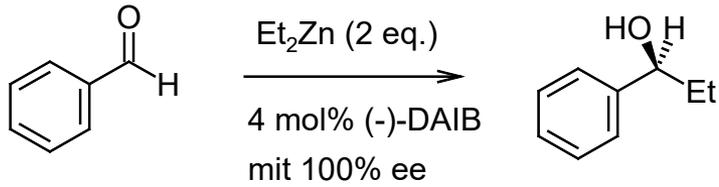
- Deutliche Verbesserungen konnten Noyori et al. mit **Dimethylaminoisoborneol DAIB** erzielen.



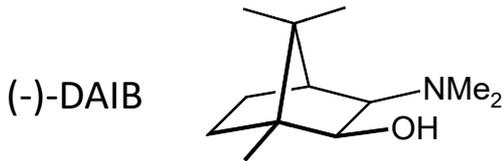
- Mechanismus: Et_2Zn komplexiert an DAIB, wobei 1 Molekül Ethan abgespalten wird. Dann koordiniert ein zweites Et_2Zn an den Sauerstoff, der Aldehyd koordiniert an das dahinter liegende Zn und eine Ethyl-gruppe wird vom vorderen Zn auf den dahinter liegenden Aldehyd übertragen.



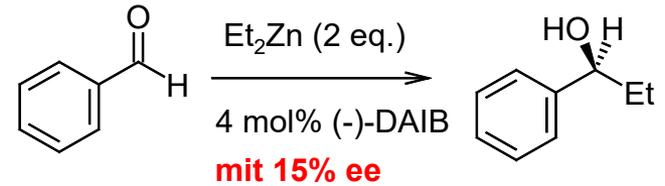
- Noyori et al. konnten mit (-)-DAIB auch einen **starken positiven NLE** beobachten.



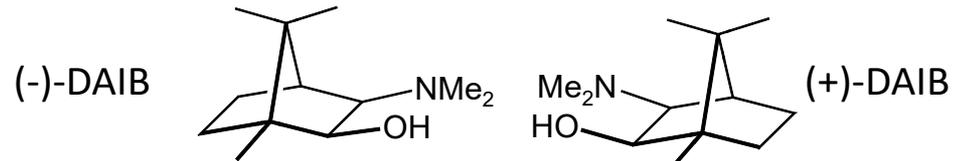
98% ee



100 %



95% ee



57,5 %

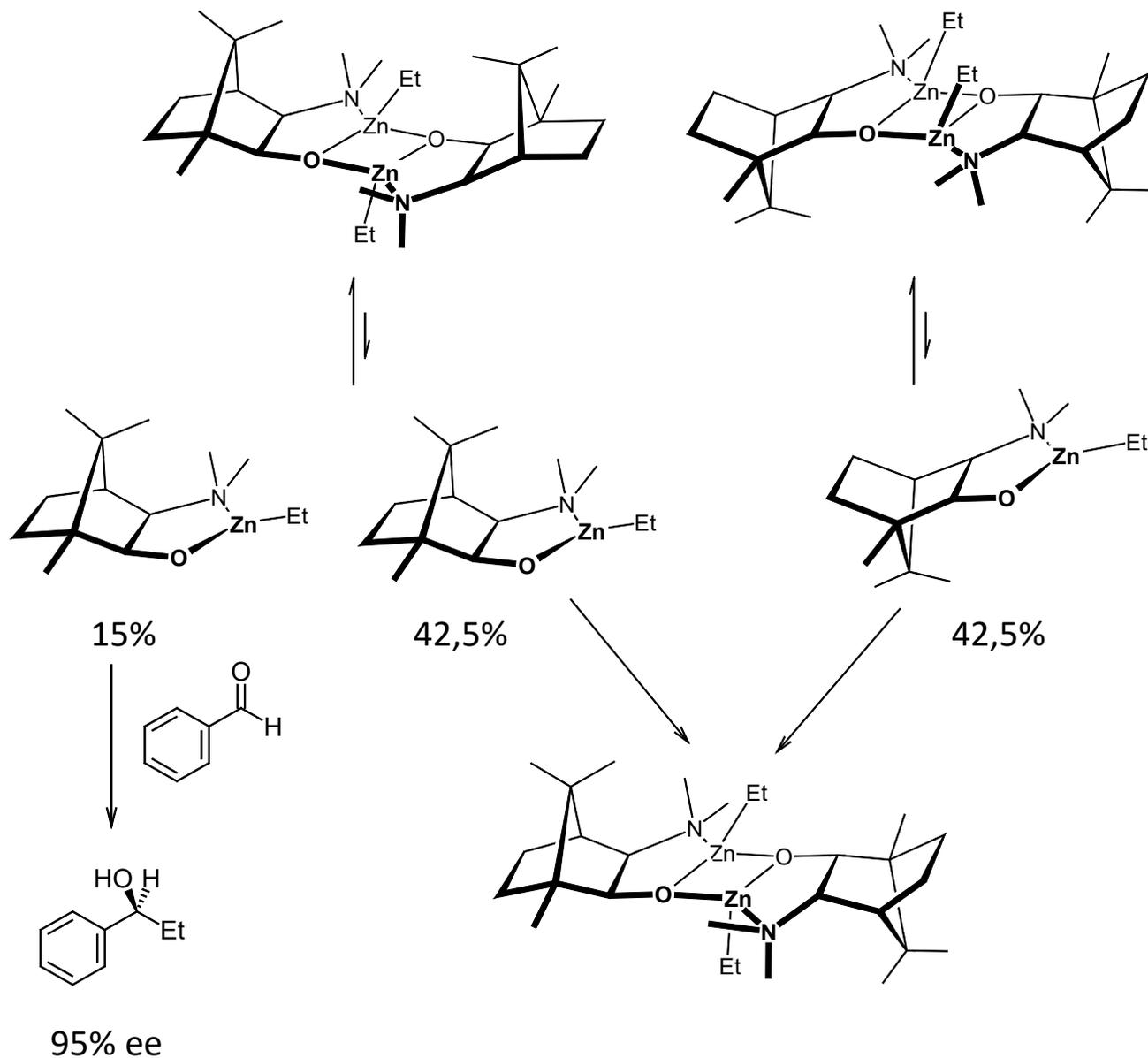
42,5%

- Erklärung für den NLE mit (-)-DAIB

1) Wenn man DAIB (egal ob enantiomerenrein, enantiomerenangereichert oder racemisch) in *unpolaren Lösungsmitteln* mit R₂Zn versetzt, bildet sich ein Niederschlag aus *dimeren Komplexen* (Röntgenstruktur), in Lösung sind geringe Mengen von *monomeren Komplexen*.

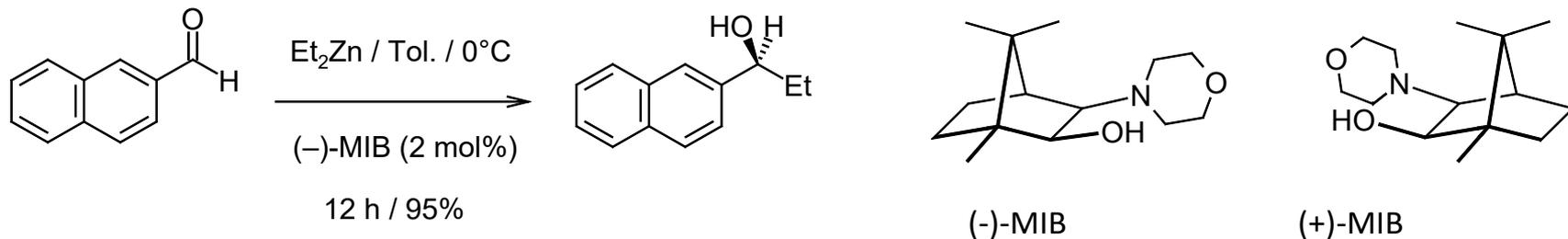
2) Bei *enantiomereangereichertem* (-)-DAIB bilden sich so lang aus den monomeren Komplexen in Lösung sehr schwerlösliche *heterochirale dimere Komplexe*, bis nur noch der monomere DAIB-ZnR-Komplex vom Überschussenantiomer übrig ist. Dieser katalysiert die Reaktion!

(+)-NLE: aus 57,5% (-)-DAIB und 42,5% (+)-DAIB bilden sich erst ca. 57,5% homochirales Dimer (-)(-) und ca. 42,5% homo-chirales Dimer (+)(+). Über das GG mit den mono-meren Komplexen bildet sich 85% heterochirales Dimer, das ausfällt und katalytisch inaktiv ist. Übrig bleiben 15% enantiomerenreines (-)-DAIB-ZnEt, der mit dem Aldehyd dann zu (annähernd) enantiomerenreinem Produkt reagiert.



R. Noyori et al., JACS **1986**, 108, 6071-6072 und **1989**, 111, 4028-4036.

- Nugent entwickelte den einfacher als DAIB zu synthetisierenden Aminoalkohol **Morpholinoisoborneol MIB**.



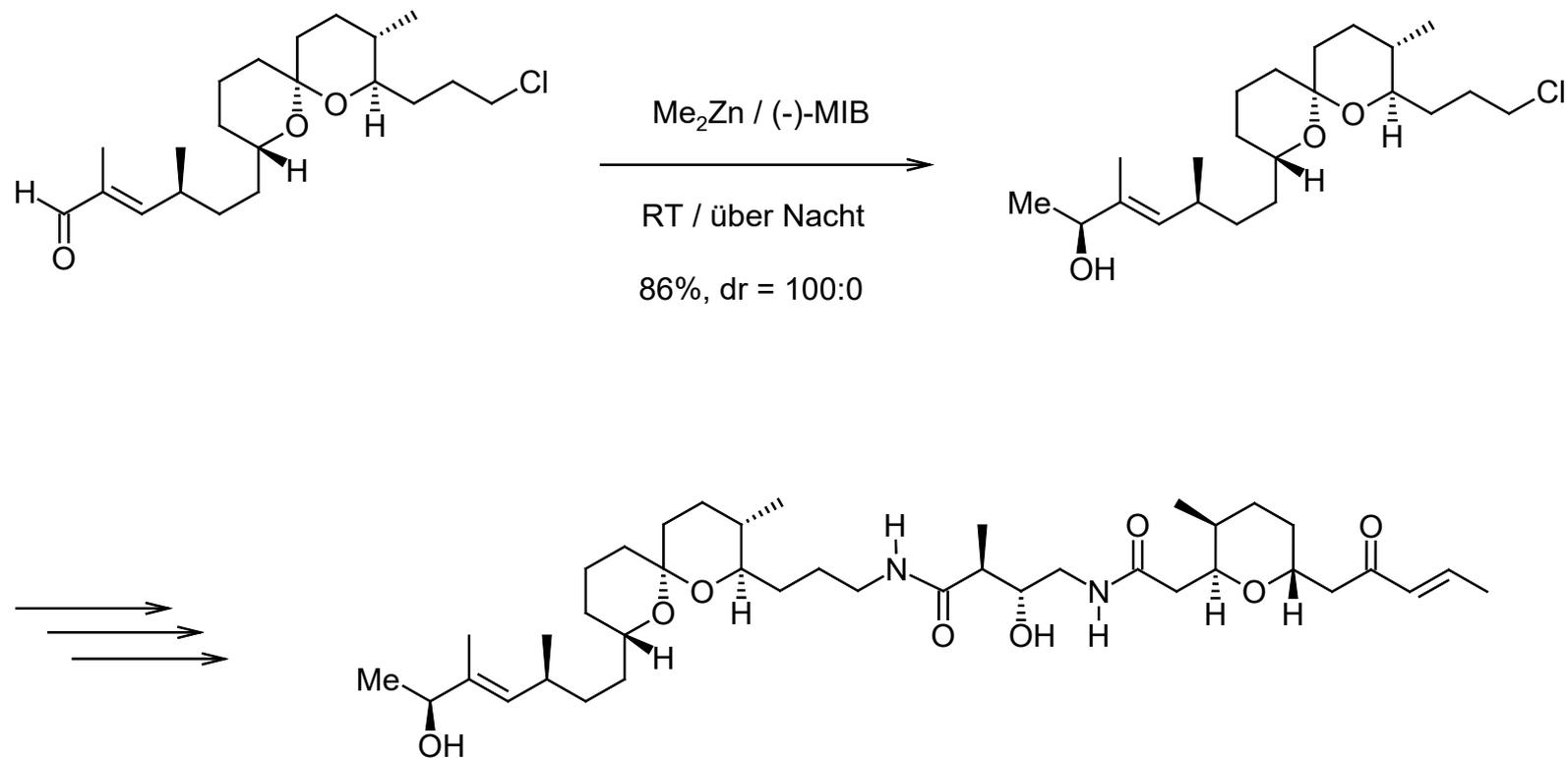
- (-)-MIB ist käuflich, (+)-MIB muss selbst hergestellt werden (3 Stufen).
- MIB-katalysierte Additionen an Aldehyde zeigen ebenfalls einen *starken positiven NLE*, der analog zum (+)-NLE bei DAIB zustande kommt.
- MIB ist extrem breit anwendbar. Man kann aliphatische, aromatische und heteroaromatische Aldehyde einsetzen. Diese kann man mit Alkylzink-Reagentien, Vinylzink-Reagentien und Arylzink- und Heteroarylzink-Reagentien zu den entsprechenden Alkoholen umsetzen.
- Der ÜZ ist analog zu DAIB.

W. A. Nugent, *Chem. Commun.* **1999**, 1369-1370.

W. A. Nugent et al., *Org. Synth.* **2005**, 82, 87-92.

P. J. Walsh et al., *Org. Synth.* **2013**, 90, 25-40.

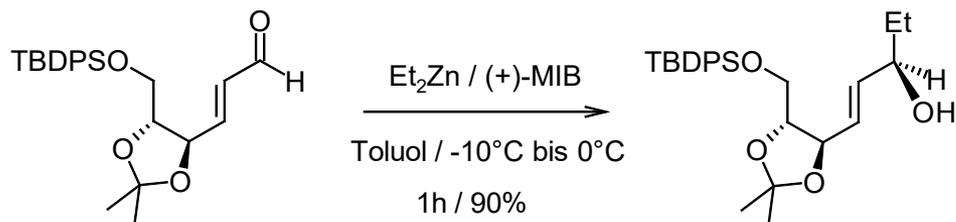
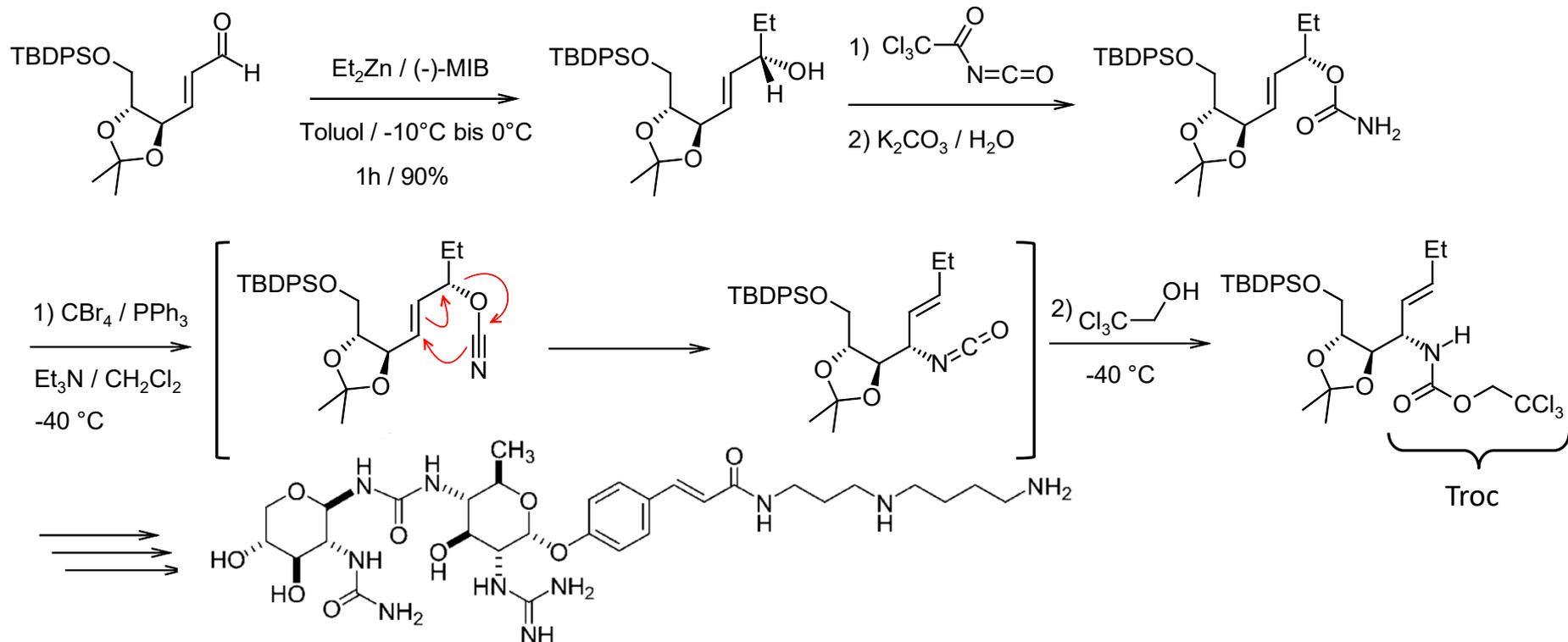
Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Bistramid A



P. E. Floreancig, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 11255-11258.

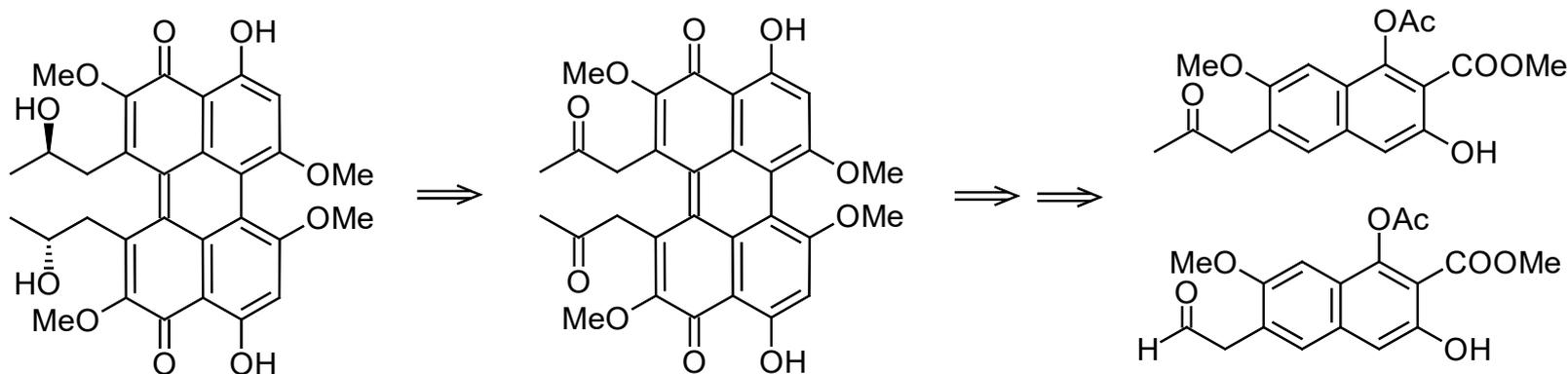
P. E. Floreancig, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 16271-16275.

Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Glycosinnasperimicin D

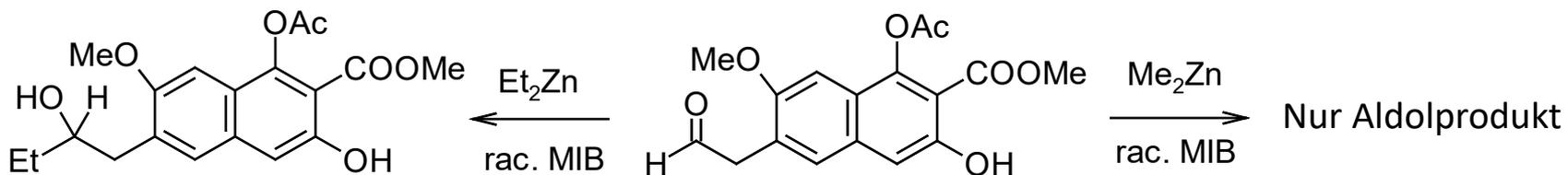


Wenn man (+)-MIB verwendet, würde man eigentlich *doppelte Diastereodifferenzierung* erwarten. Die Chiralität des neu entstehenden stereogenen Zentrums wird hier aber *komplett* durch das Reagenz gesteuert. M.a.W., die bereits vorhandenen stereogenen Zentren haben *keinen* Einfluss auf die Stereoselektivität der Reaktion.

Beispiel 3) Teilschritt einer Synthese von Calphostin D



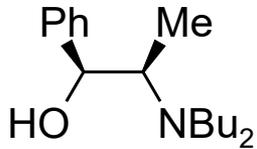
- 1) Reduktion mit NaBH_4 oder L-Selectrid \rightarrow Mischung von Diastereomeren
- 2) Diastereoselektive Reduktion mit chiralen Reduktionsmitteln \rightarrow sehr schlechte Selektivität (0-34% ee)
- 3) Methylierung vom entsprechenden Acetaldehyd-Derivat



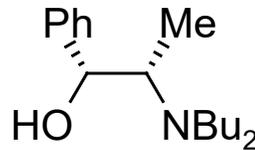
Problem: Me_2Zn ist weniger reaktiv und basischer als Et_2Zn .

Mit Dibutylnorephedrin als chiraalem Katalysator (K. Soai)

- Soai hat als Ligand DBNE (**D**ibutyln**o**rephedrin) entwickelt. DBNE zeigt starke asymmetrische Induktion und funktioniert auch gut bei langkettigen aliphatischen Aldehyden.

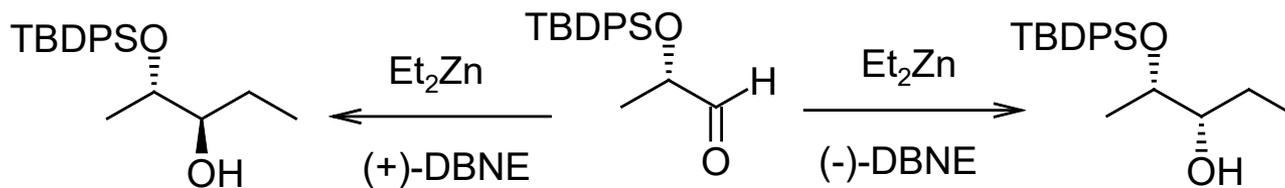


(-)-DBNE



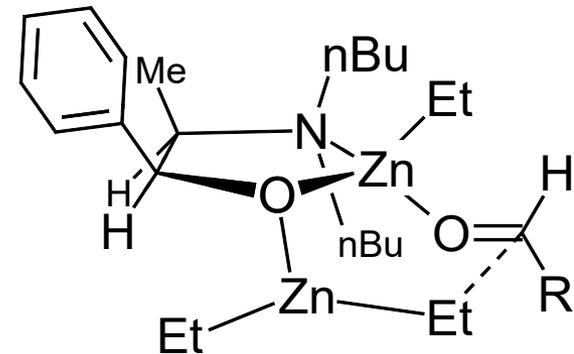
(+)-DBNE

- Der Mechanismus der Soai-Reaktion dürfte analog zu den Reaktionen mit DAIB und MIB sein. Es werden ebenfalls mind. 2 R_2Zn pro DBNE-Molekül benötigt.

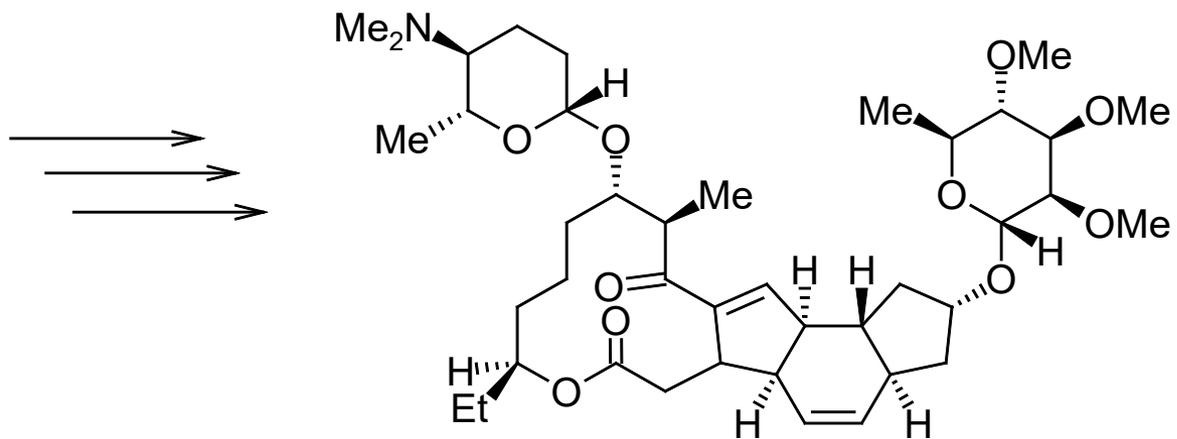
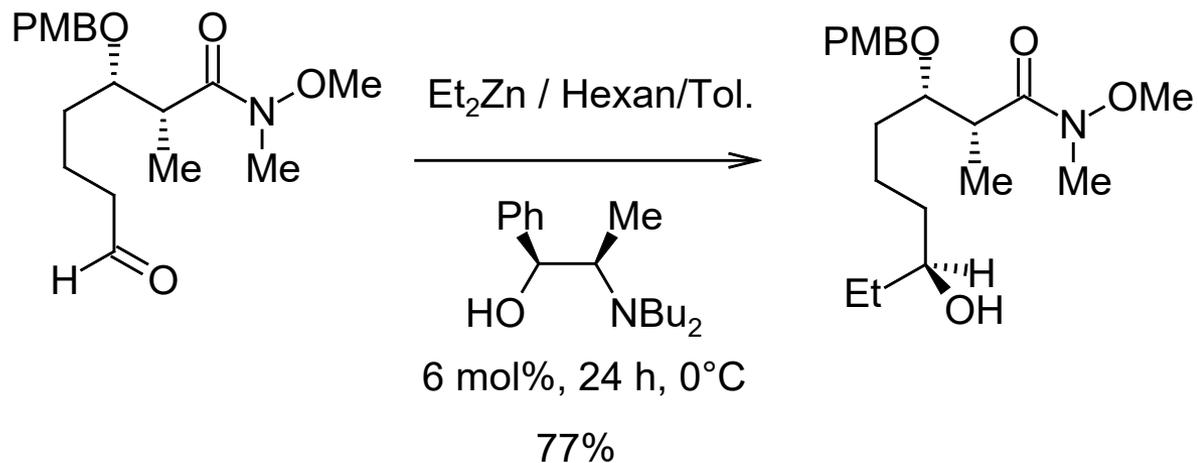


DBNE dirigiert stärker als das interne Chiralitätszentrum!
KEINE dopplete Diastereodifferenzierung!
Reine reagenzkontrollierte Reaktion.

Modell des Übergangszustandes

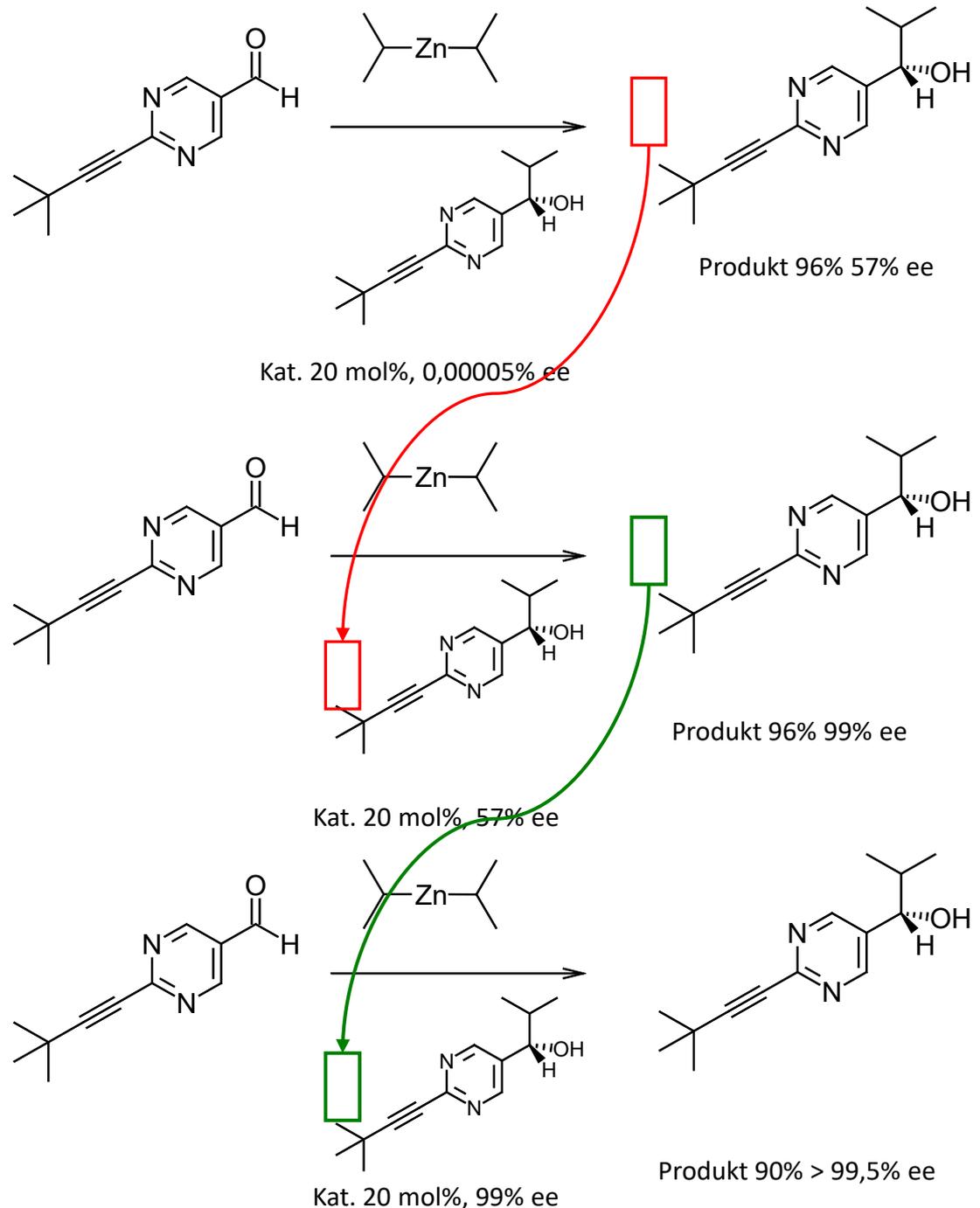


Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Spinosyn A



- Bei speziellen hetero-cyclischen Aldehyden entdeckten Soai et al. die *asymmetrische Autokatalyse*.
- *Autokatalyse* liegt vor, wenn das *Produkt gleichzeitig der Katalysator* der Reaktion ist.
- *Asymmetrische Autokatalyse* bedeutet dann, dass das Produkt mit der Konfiguration gebildet wird, die die Bildung desselben Produkts mit *erhöhtem* er-Wert katalysiert (starker (+)-NLE; selbstverstärkende Chiralität, self-amplification of chirality).
- Dies ist möglicherweise der Grund für die „Homochiralität des Lebens“.

K. Soai et al., *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 329-331.



Literatur

a) Katalyse mit DBNE

K. Soai et al., *Chem. Commun.* **1987**, 1690-1691.

K. Soai et al., *Tetrahedron Assym.* **1990**, 1, 769-770.

K. Soai et al., *Chem. Rev.* **1992**, 92, 833-856.

K. Soai et al., *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1997**, 55, 994-1005.

b) Asymmetrische Autokatalyse

K. Soai et al., *Angew. Chem.* **2003**, 115, 329-331.

H. B. Kagan et al., *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5785-5789

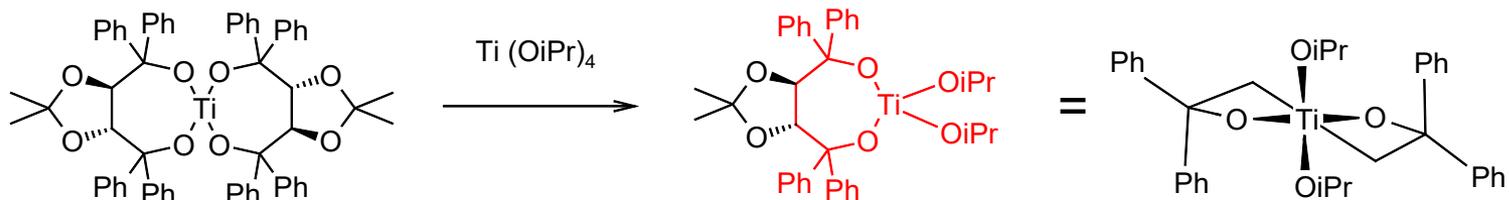
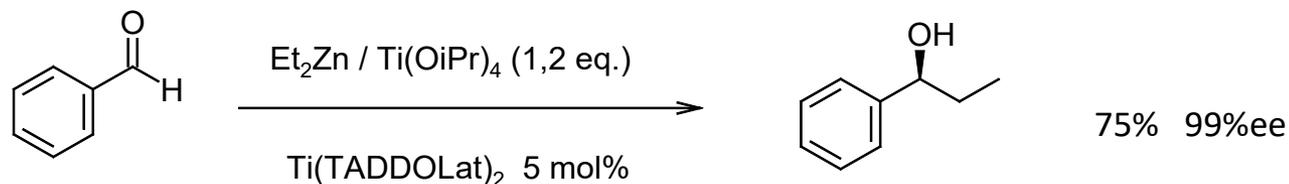
D. G. Blackmond, *Chem. Rev.* **2020**, 120, 4831-4847

K.N. Houk et al., *Nature Chem.* **2020**, 12, 412-423

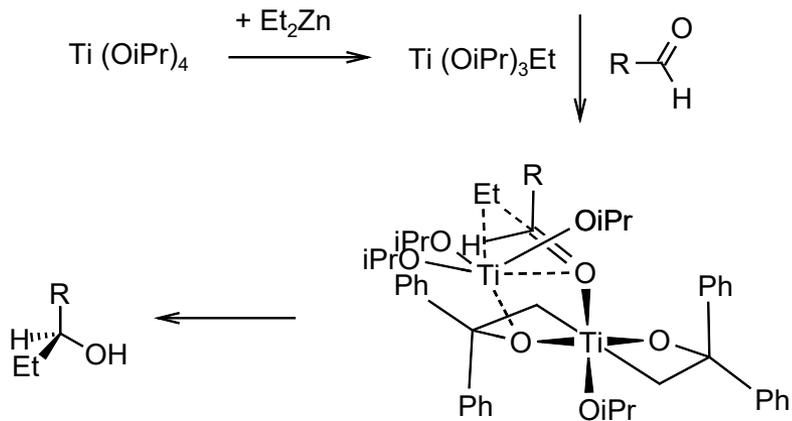
T. Gehring et al., *Chirality* **2010**, 22, E173-E182

Ti-TADDOL-Komplexe (D. Seebach)

- Seebach et al. entwickelten Ti-TADDOL-Komplexe als Katalysatoren für die Addition von R_2Zn an Aldehyde und Ketone. Wichtig: Reaktion funktioniert nur gut in Anwesenheit von überschüssigem $Ti(OiPr)_4$.



- Die Reaktion funktioniert auch mit R_2Zn , die aus $RMgX$ durch Transmetallierung mit $ZnCl_2$ erhalten wurden.



Literatur

D. Seebach et al., *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 100-101; 991-992; 1383-1385

D. Seebach et al., *Helv. Chimica Acta* **1992**, *75*, 2171-2209

D. Seebach et al., *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4363-4384

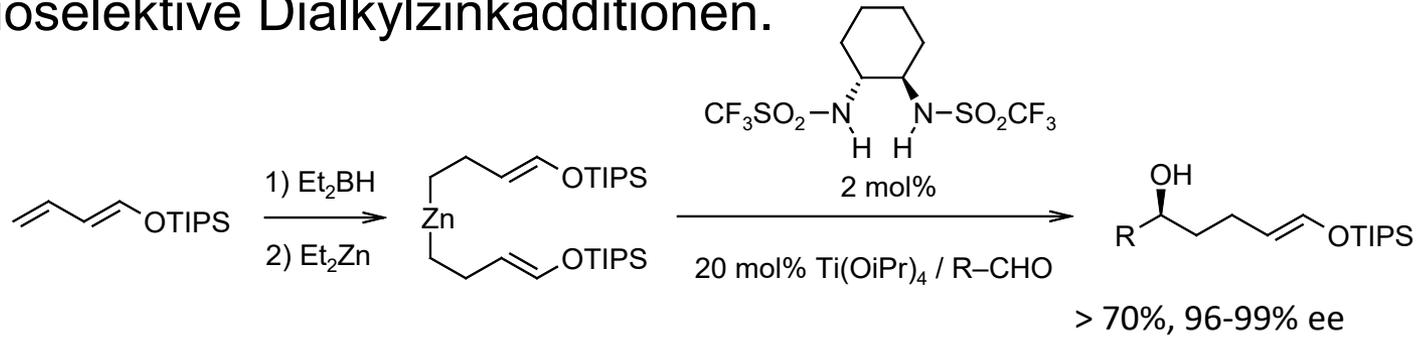
D. Seebach et al., *Angew. Che.,.* **2001**, *113*, 96-142

H. Pellissier, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10279-10317

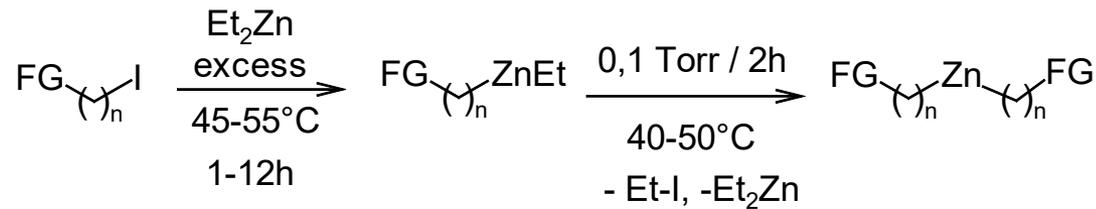
H. Pellissier, *Privileged Ligands and Catalysis*, Wiley-VCH 2011, 333-359

trans-1,2-Diaminocyclohexan-bistriflat (S. Kobayashi, P. Knochel)

- Kobayashi et al. verwendet ein chirales Bis-Sulfonamid als Ligand für enantioselektive Dialkylzinkadditionen.

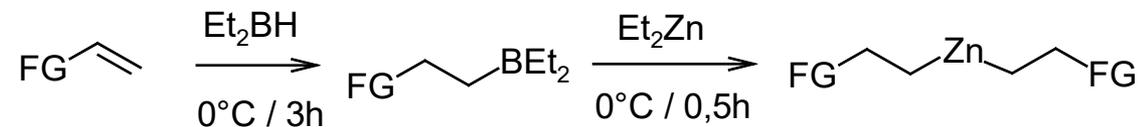


- Die Additionen funktionieren nur dann gut, wenn ein katalytischer Anteil von $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ vorhanden ist.
- Es können neben Me_2Zn und Et_2Zn auch funktionalisierte Diorganozink-Reagenzien eingesetzt werden (Knochel und Mitarbeiter).



FG = Cl, OOCR, COOR', CN, BPin,

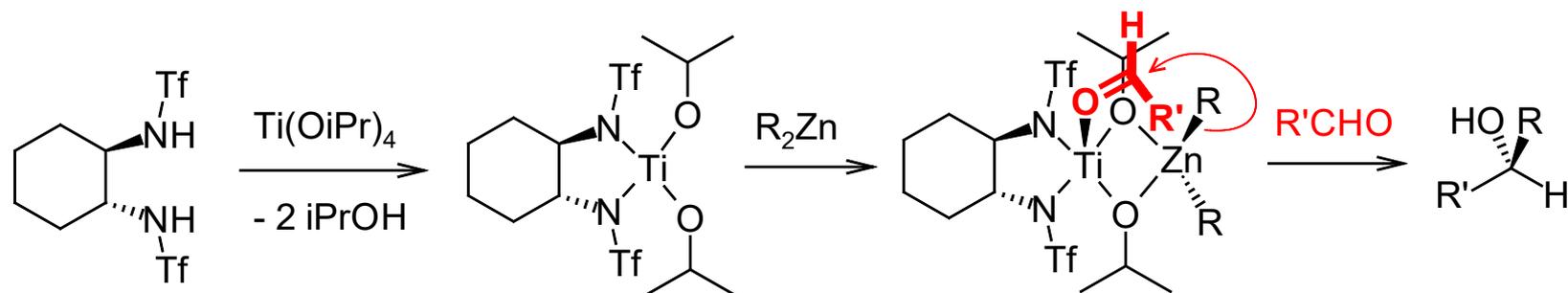
P. Knochel et al.,
J. Org. Chem. **1992**, *57*,
1956-1958



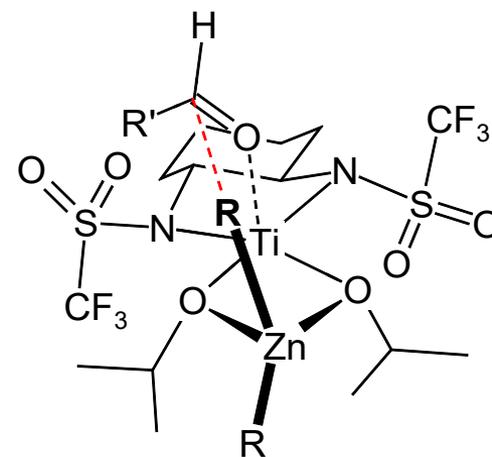
FG = Cl, Br, I, OOCR, COOR', CONR₂, CN, NO₂, BPin,

P. Knochel et al.,
J. Org. Chem. **1992**, *61*,
8229-8243

- Grobe mechanistische Vorstellungen:



- Dieser Vorschlag stammt von Ohba et al., Kobayashi et al. schlagen vor, dass einer der Isopropylat-Liganden am Ti durch ein R von R_2Zn ausgetauscht wird. Der Aldehyd koordiniert dann mit dem O an das Ti und der Et-Ligand wird von Ti auf das Carbonyl-C übertragen.



S. Kobayashi et al. *Tetrahedron* **1992**, 48, 5691-5700.

Y. Ohba et al., *Heterocycl. Commun.* **2002**, 8, 423-426.

Literatur

S. Kobayashi et al., *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7095-7098

S. Kobayashi et al., *Tetrahedron* **1992**, 48, 5691-5700

P. Knochel et al., *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3115-3118

P. Knochel et al., *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1956-1958

P. Knochel et al., *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4143-4153

P. Knochel et al., *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4539-4540

P. Knochel et al., *Chem. Ber.* **1995**, 128, 1021-1028

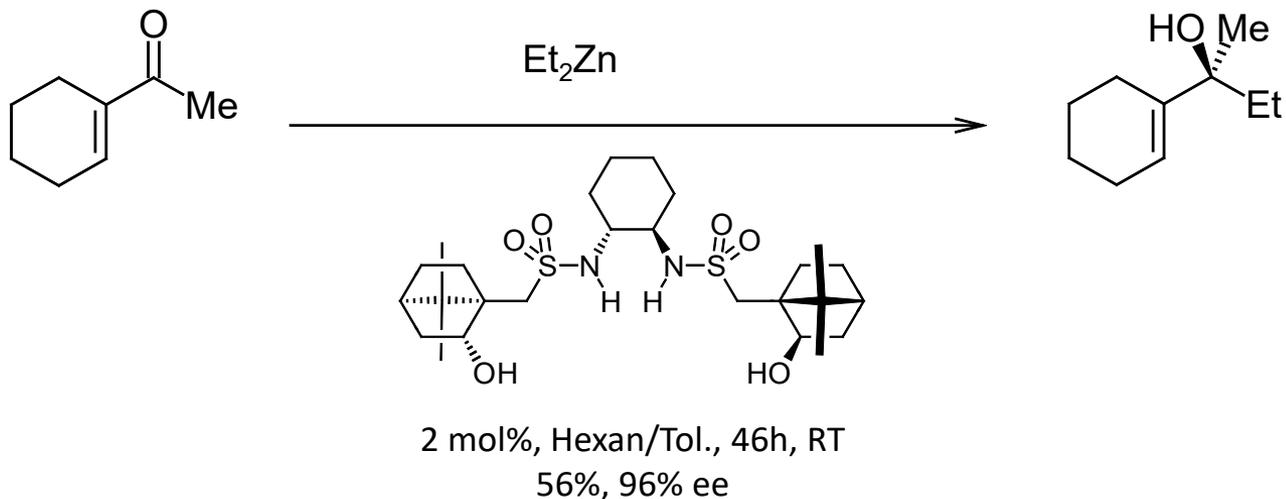
P. Knochel et al., *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, 8, 2675-2678

P. Knochel et al., *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8229-8243

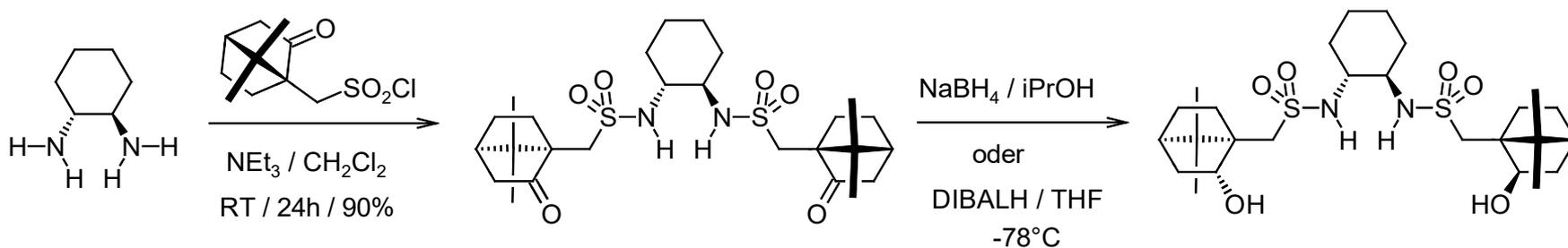
P. Knochel et al., *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7895-7898

P. Knochel et al., *Tetrahedron* **1998**, 54, 6385-6402

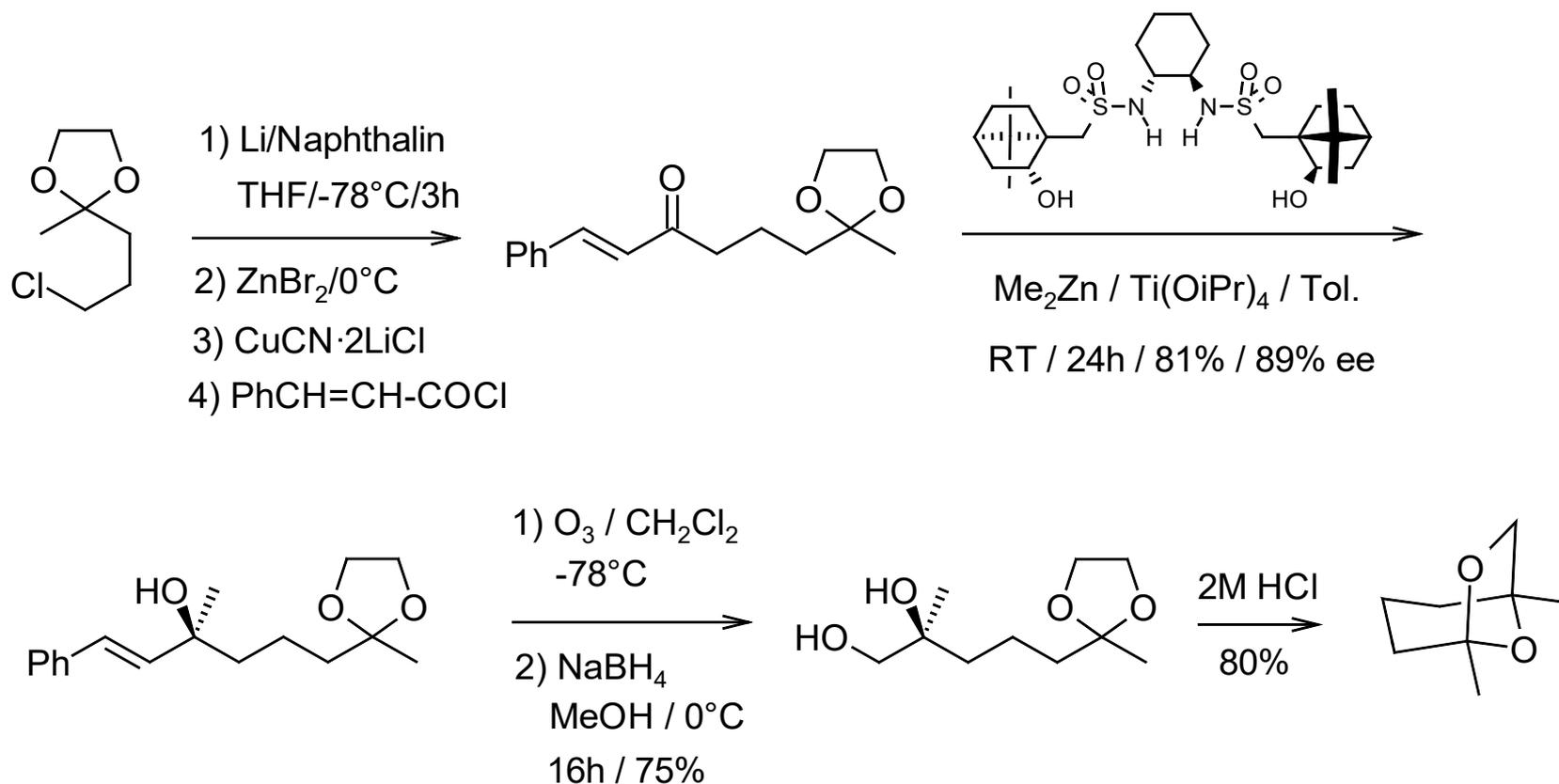
- Walsh et al. haben den Kobayashi-Liganden zu einem vierzähligen Liganden modifiziert. Damit können in Gegenwart von $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ Dialkylzink-Verbindungen *an Ketone* addiert werden.



- Synthese vom Walsh-Liganden



Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Frontalin



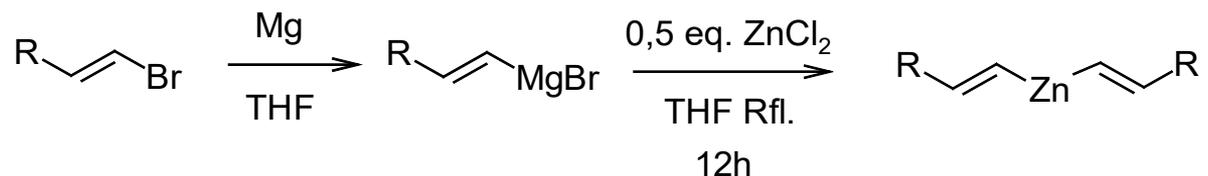
M. Yus et al. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2745-2748.

Literatur

- P. J. Walsh et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3250-3251
- P. J. Walsh et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10970-10971
- P. J. Walsh et al., *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 448-455.
- C. A. de Parrodi et al., *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4467-4474
- M. Yus et al., *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13*, 2291-2293
- M. Yus et al., *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4431-4445
- H. B. Yu et al., *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757-824.

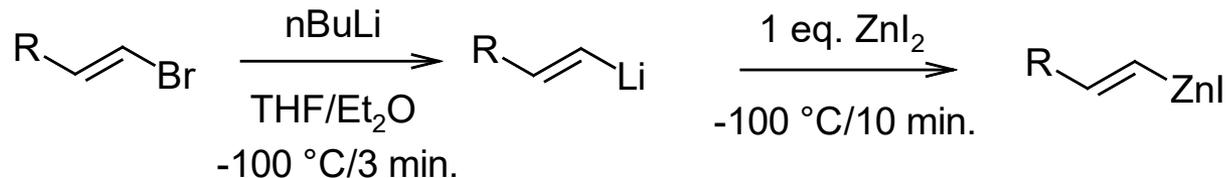
2.1.4. Addition von Vinyl-M an Aldehyde und Ketone → Allylalkohole

- Di-Alkenyl-Zink-Reagenzien oder einfacher Alkenyl-Zinkhalogenid-Reagenzien können mit den Liganden DAIB, MIB, DBNE und dem Walsh-Ligand ebenfalls an Aldehyde und Ketone addiert werden. Man erhält so *enantiomerenreine Allylalkohole*.
- Entscheidend ist oft, dass man eine geeignete Methode findet, um Alkenyl-Zink-Reagenzien, die im Gegensatz zu Alkyl-Zink-Reagenzien *thermolabil* sind, herzustellen. Ansonsten reagieren sie entsprechend den Alkylzinkverbindungen (analoger ÜZ!).
- Wichtige Methoden zur Herstellung von *Alkenyl-Zink-Reagenzien*
a) aus Alkenylgrignard- oder Alkenyl-Lithium-Reagenzien durch Transmetallierung mit ZnCl_2

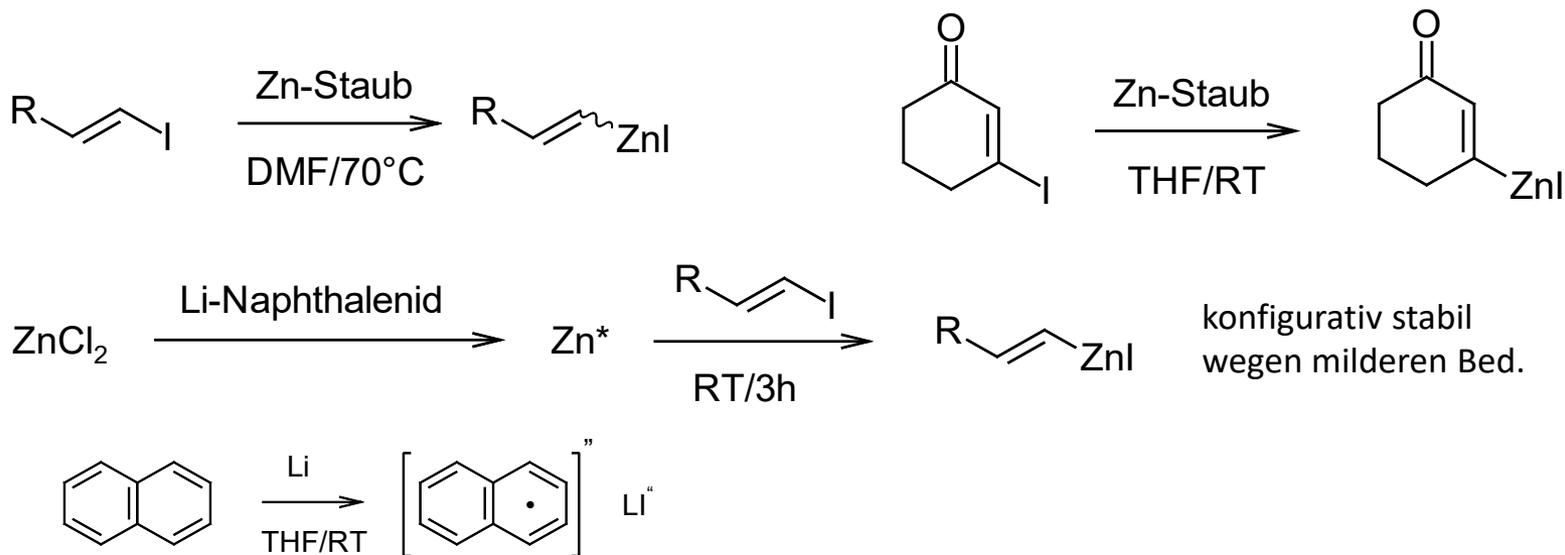


Diese Methode liefert generell schlechte Ausbeuten, da die Divinyl-Zn-Verbindung destilliert werden muss, um Mg-Salze abzutrennen.

Diese Methode funktioniert jedoch gut zur Herstellung von Vinyl-Zink-halogeniden *in situ*.

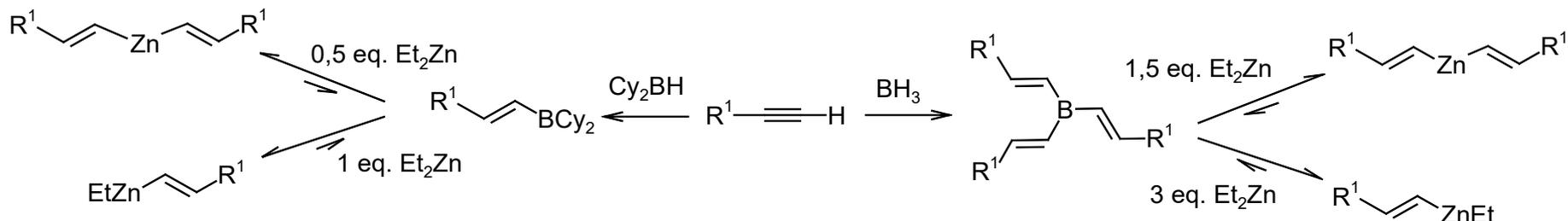


b) Aus Vinylhalogeniden durch direkte Zink-Insertion (mit aktiviertem Zn-Staub oder mit Rieke-Zn).

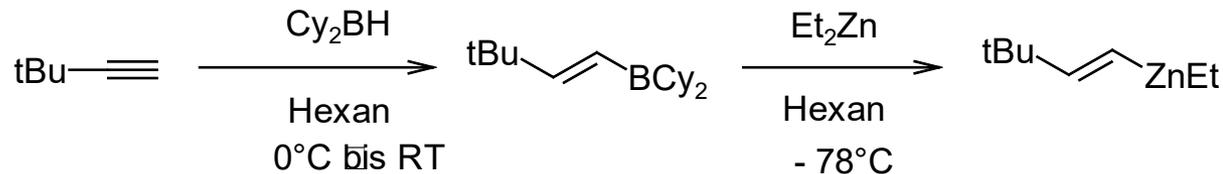


Die so hergestellten Vinylzinkhalogenide werden sofort mit entsprechenden Elektrophilen umgesetzt.

c) aus Alkinen durch Hydroborierung und Transmetallierung mit Et_2Zn

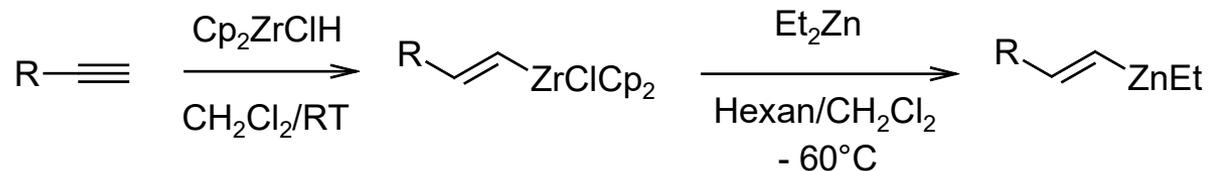


Man muss die Stöchiometrie dem jeweiligen Hydroborierungsreagenz anpassen, um selektiv Divinylzink-Verbindungen oder Ethylvinyl-Zink-Verbindungen zu erhalten.



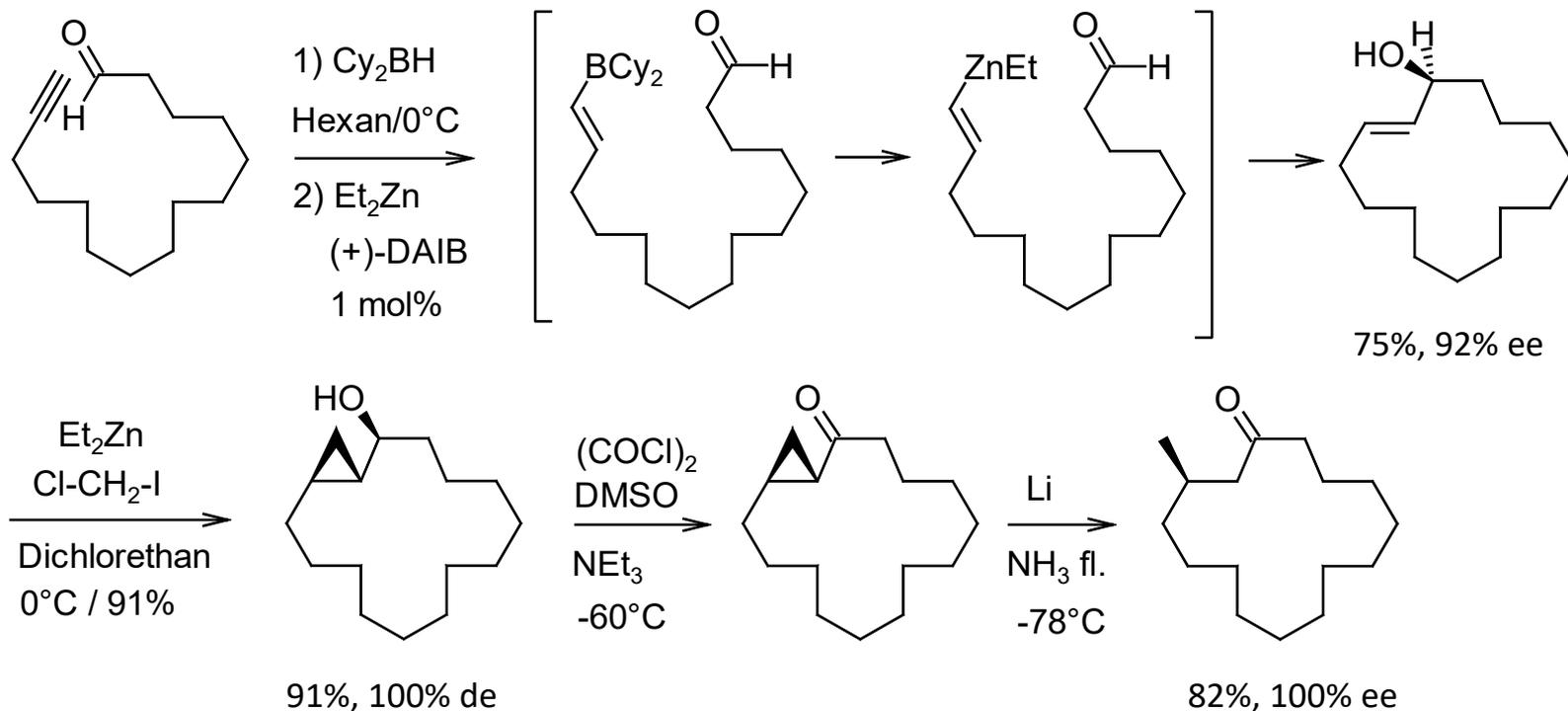
W. Oppolzer et al., *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 170-173.

d) aus Alkinen durch Hydrozirkonierung und Transmetallierung mit Me_2Zn oder Et_2Zn .



P. Wipf et al., *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6556-6562.

Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von (*R*)-(-)-Muscon

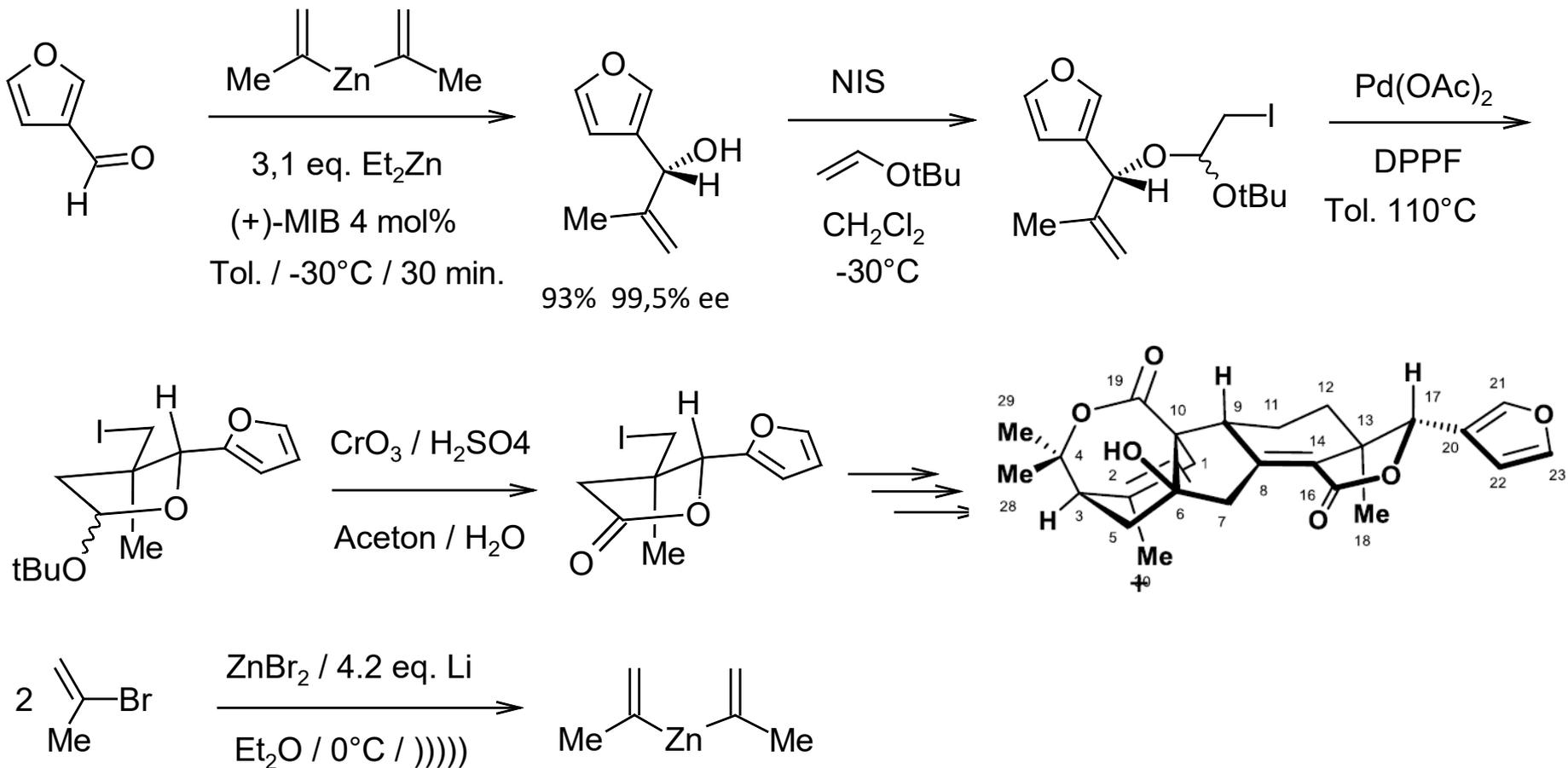


Wichtig: Hydroborierung von Dreifachbindung geht schneller als Reduktion von Aldehyd

W. Oppolzer et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1593-1594.

Stereoselektive Simmons-Smith-Reaktion: S. E. Denmark et al., *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6974-6981.

Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Haperforin G



Z. Yang et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 19487-19492.

Pd-katalysierte Iod-Cyclisierung: X. Jiang et al., *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7274-7277 und dort zitierte Literatur.

Literatur

a) Herstellung von Alkenyl-Zink-Reagenzien

P. Knochel, *Science of Synthesis* Band 3, S. 5-90, **2004**.

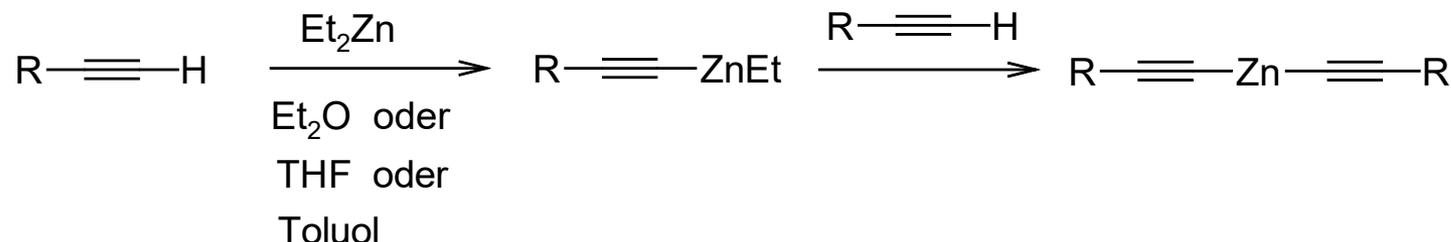
P. Knochel et al., *Org. React.* **2001**, 58, 417-731.

b) Reaktionen mit Aldehyden und Ketonen

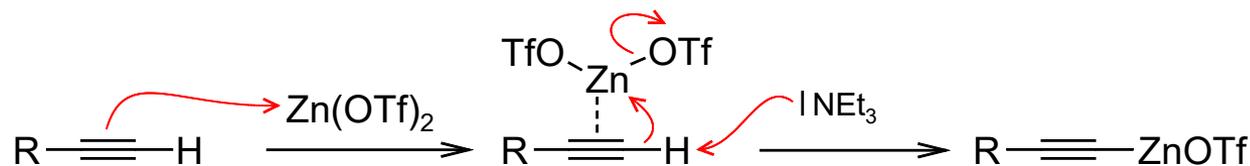
vgl. Literaturangaben in den Teilen 19 und 20.

2.1.5. Addition von Alkynyl-M an Aldehyde und Ketone → Propargylalkohole

- Im Vergleich zur enantioselektiven Addition von Alkyl-Zink-Reagenzien und Alkenyl-Zink-Reagenzien an Aldehyde ist die Addition von Alkynyl-Zink-Reagenzien an Aldehyde viel schwieriger. Die Synthese von komplexen *enantiomerenreinen Propargylalkoholen* ist nicht trivial.
- Entscheidend ist oft, dass man eine geeignete Methode findet, um Alkynyl-Zink-Reagenzien herzustellen.
- Wichtige Methoden zur Herstellung von Alkynyl-Zn-Reagenzien
a) aus Alkinen durch direkte Deprotonierung mit Me_2Zn oder Et_2Zn oder Ph_2Zn .

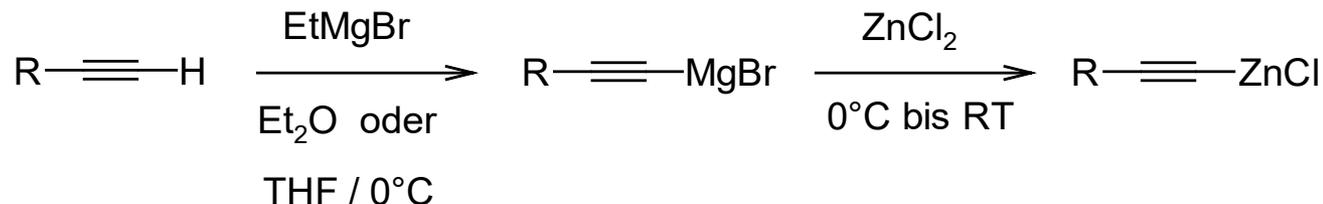


b) aus Alkinen durch *soft deprotonation* mit einer *schwachen Base* und einem Zn-Salz (ZnCl_2 oder $\text{Zn}(\text{OTf})_2$)

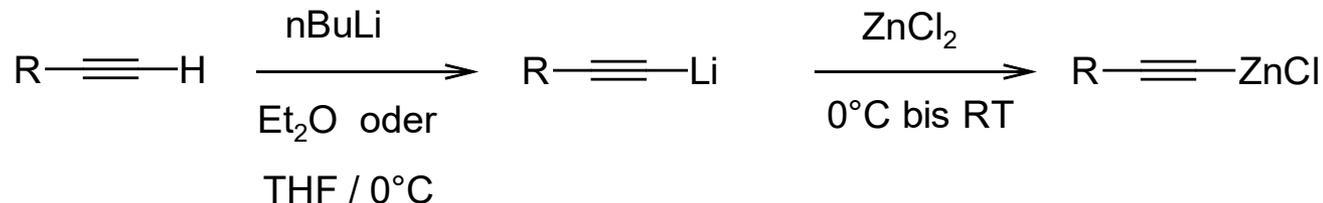


Es gibt auch entsprechende Reaktionen mit Silbersalzen (Silberacetylide sind explosiv!) und Cu-Salzen (dto.).

c) aus Alkynyl-Grignard-Verbindungen durch Transmetallierung mit ZnCl_2

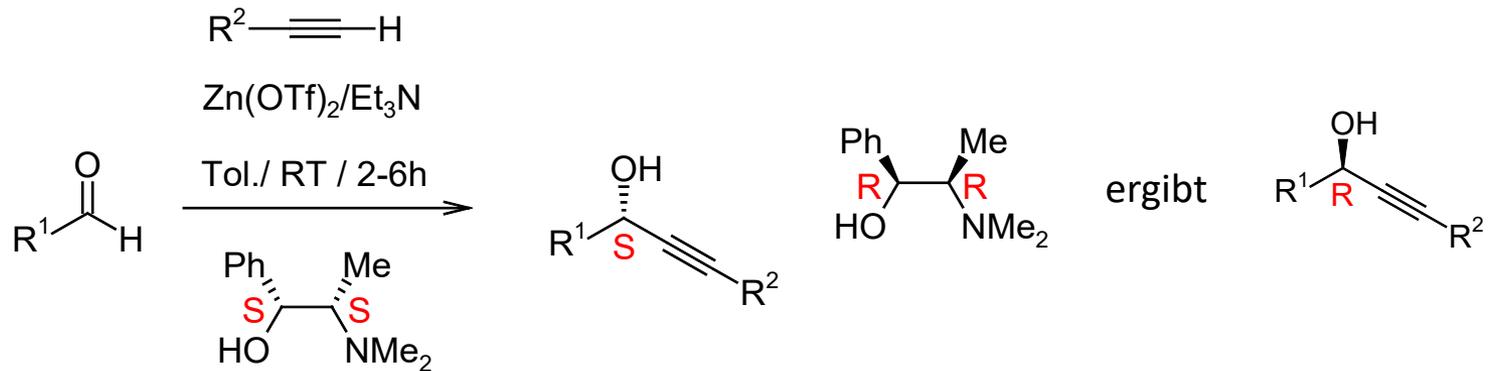


d) aus Alkynyllithium-Verbindungen durch Transmetallierung mit ZnCl_2 oder anderen Zink-Salzen/Zink-Verbindungen.



Carreira-Alkinylierung

- Carreira und Mitarbeiter haben eine asymmetrische Alkinylierungsreaktion entwickelt, die auf der „soft deprotonation“ beruht. Man gibt dazu ein geeignetes Metallsalz, das als Lewisäure fungiert, zusammen mit Et_3N oder DIPEA zum terminalen Alkin *in Gegenwart des chiralen Liganden* N-Methyl-Ephedrin. Wichtige Beobachtung hierzu: ohne $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ funktioniert die Deprotonierung nicht! ZnCl_2 geht auch, muss aber absolut trocken sein!



- (R,R) (+)-NME ergibt *immer* den R -Propargylalkohol, (S,S) (-)-NME ergibt *immer* den S -Propargylalkohol. Carreira und Mitarbeiter haben nie Modelle zum ÜZ veröffentlicht.

- Anwendungsbreite
 - a) aromatische Aldehyde liefern gute Ausbeuten und sehr gute ee-Werte für die Propargylalkohole
 - b) langkettige aliphatische Aldehyde liefern akzeptable Ausbeuten und noch gute ee-Werte; aliphatische Aldehyde müssen *langsam* zur Reaktionsmischung getropft werden. Acetaldehyd funktioniert schlecht.
 - c) α -verzweigte aliphatische Aldehyde liefern gute Ausbeuten und sehr gute ee-Werte
 - d) die jeweiligen Aldehyde ergeben mit voluminösen Alkinen bessere ee-Werte als mit langkettigen Alkinen. TMS-Acetylen reagiert mittelmäßig.
 - e) 1,3-Dialkine ergeben gute Ausbeuten und gute ee-Werte.
 - f) 1,4-Dialkine $\text{H}-\equiv-\text{CHR}-\equiv-\text{H}$ isomerisieren zum Allenylpropargylalkohol, $\text{H}-\equiv-\text{CR}^1\text{R}^2-\equiv-\text{H}$ ergeben akzeptable Ausbeuten und gute ee-Werte für den Monopropargylalkohol.

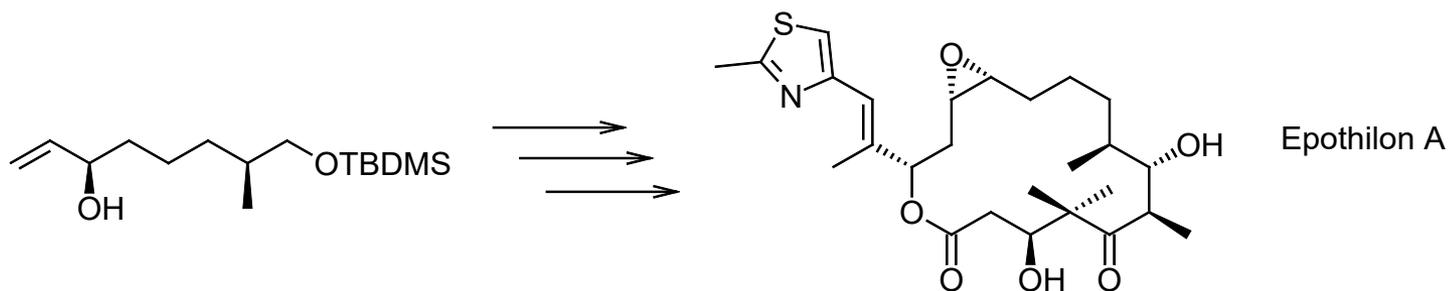
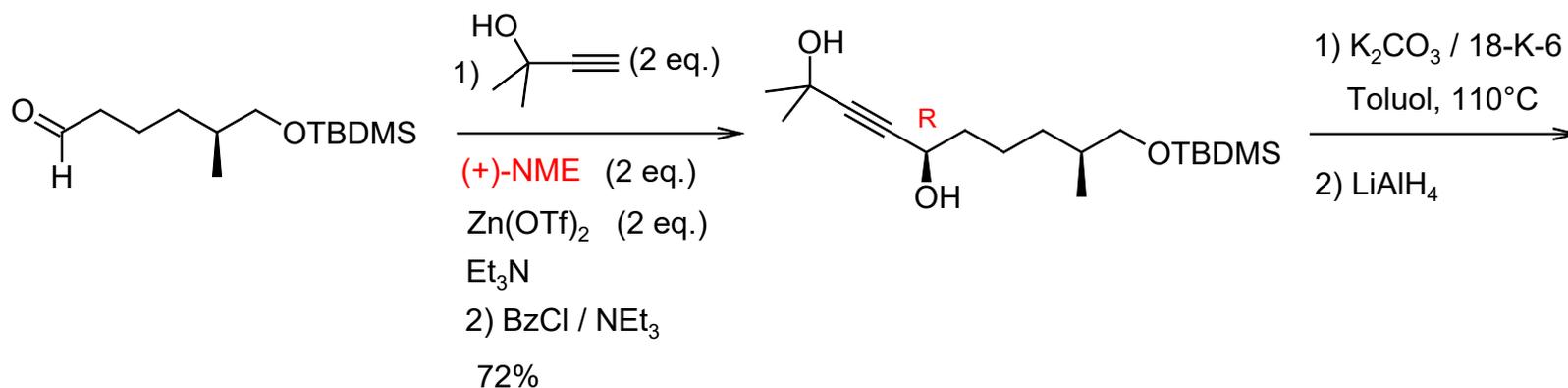
E. M. Carreira et al., *Tetrahedron* **2008**, 58, 8341-8344.

E. M. Carreira et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9687-9688.

E. M. Carreira et al., *Org. Lett.* **2002**, 4, 2605-2606.

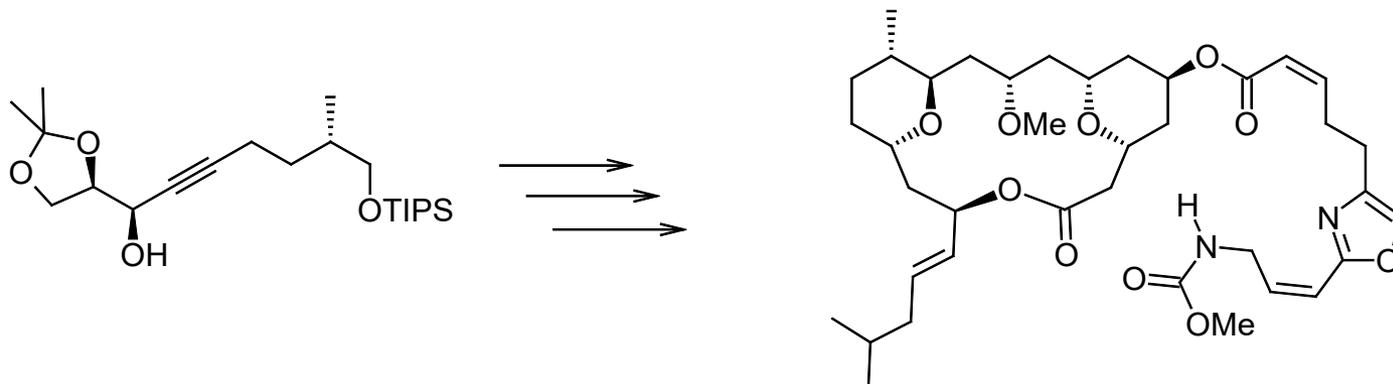
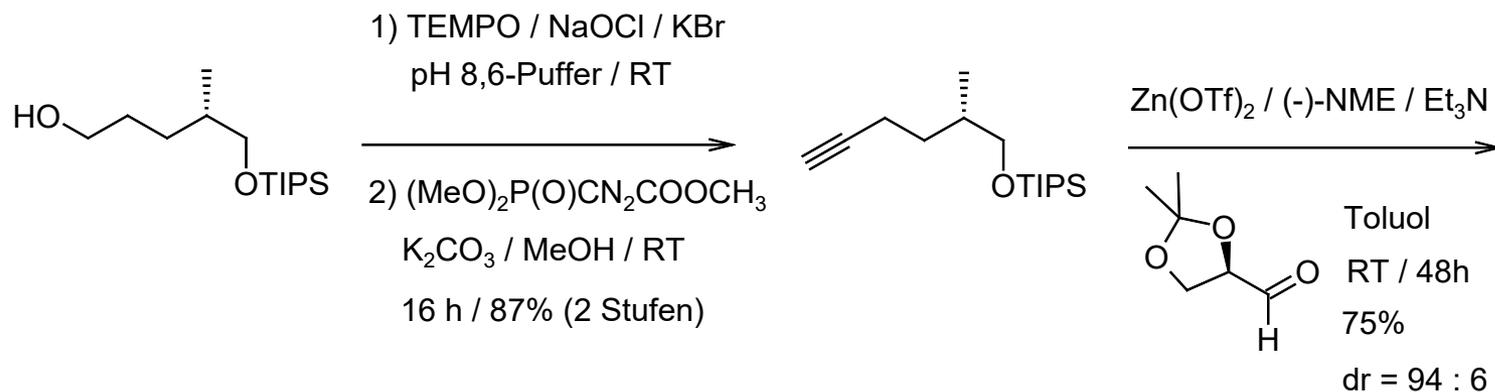
E. M. Carreira et al., *J. Am. Chem. Soc.* **200**, 122, 1806-1807.

Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Epothilon A



E. Carreira et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3611-3612.

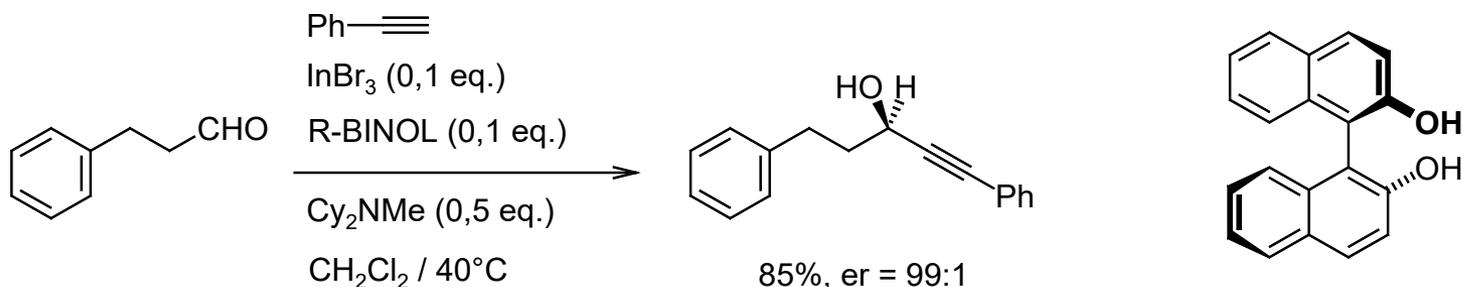
Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Leucascandrolid A



E. Carreira et al. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4272-4275.

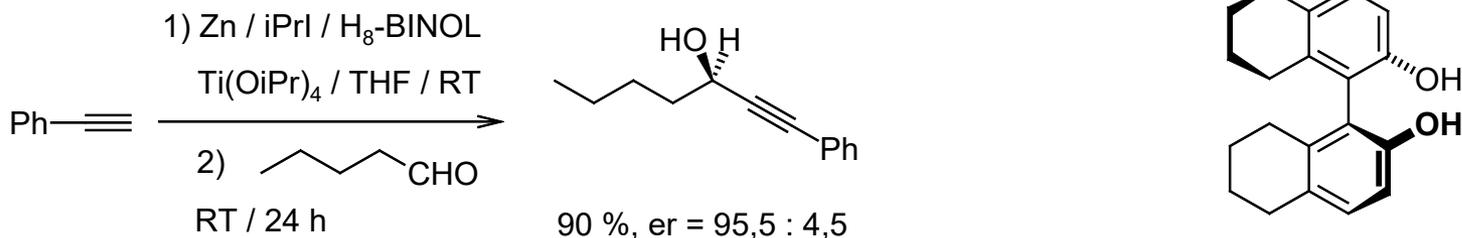
Alkinylierungen mit BINOL-Katalysatoren

- Die „Allzweckwaffe“ der asymmetrischen Synthese ist BINOL, das von mehreren Arbeitsgruppen zur Steuerung des Verlaufs von Alkinylierungsreaktionen von Aldehyden verwendet wurde.
a) BINOL + InBr₃ (M. Shibasaki)



M. Shibasaki et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13760-13761.

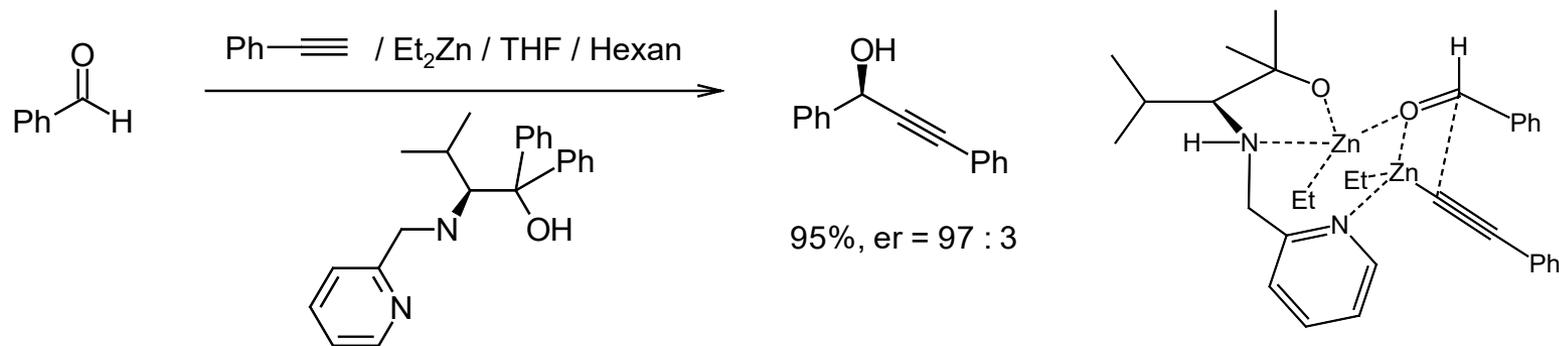
b) H₈-BINOL + Zn + iPrI (L. Pu)



L. Pu et al. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11480-11484.

Wang-Alkinylierungen

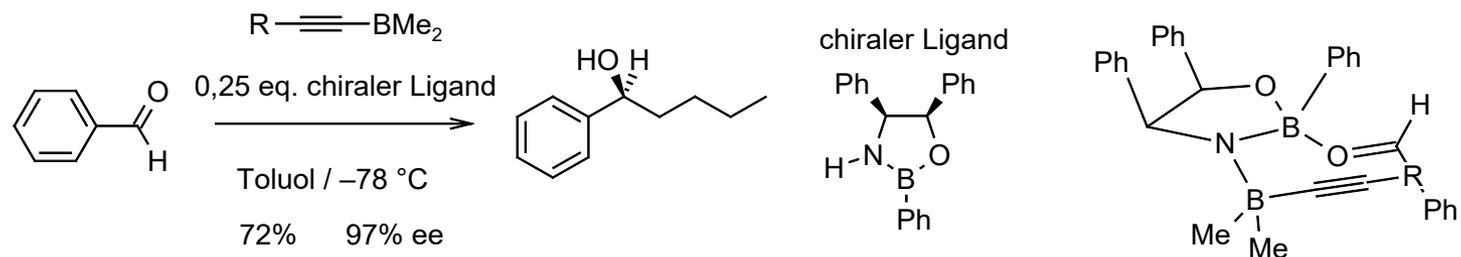
- Wang et al. verwenden einen speziell maßgeschneiderten dreizähligen Liganden mit Diethylzink als Base in THF/Hexan bei RT.



R. Wang et al. *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15*, 3155-3159.

Corey-Kimprich-Alkinylierungen

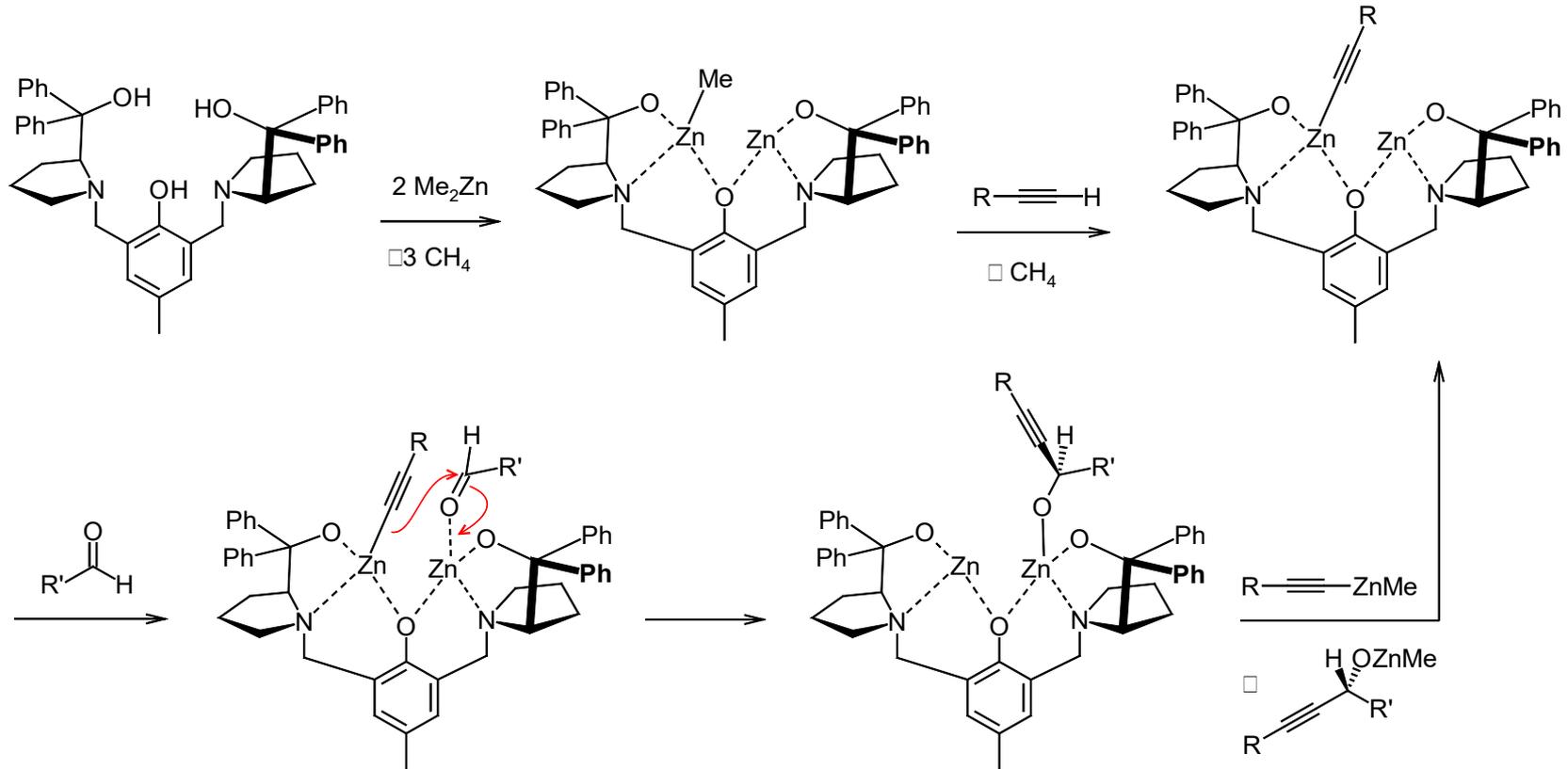
- Corey et al. entwickelten einen Oxazaborolidin-Liganden zur Alkinylierung.



E. J. Corey et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3151-3152.

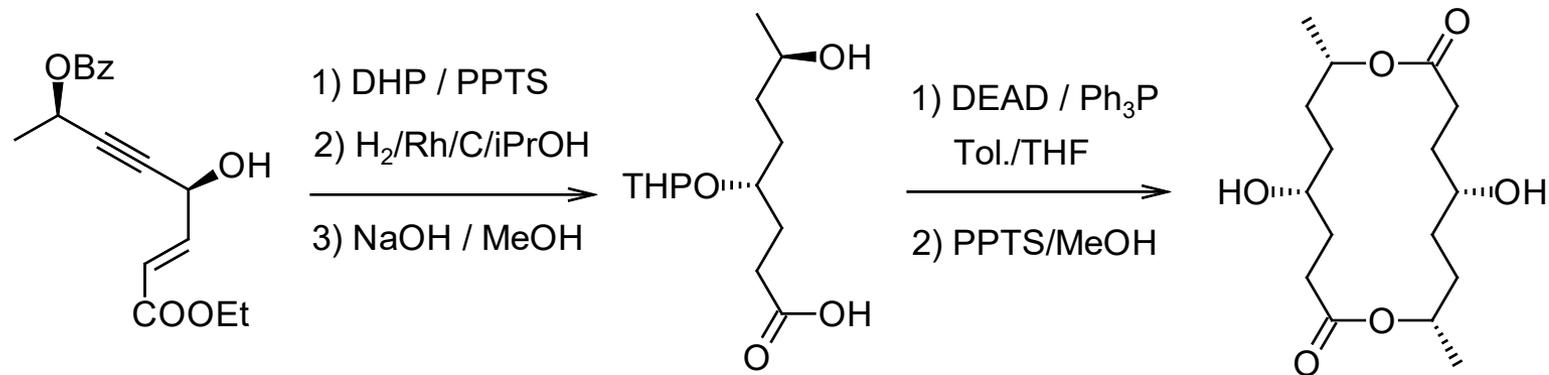
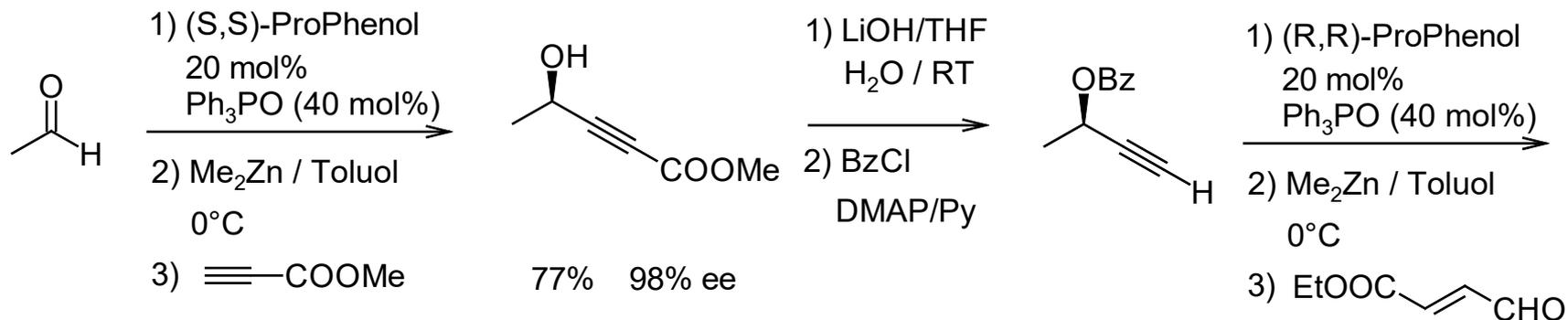
Trost-Alkinylierungen

- Trost et al. entwickelten den dreizähligen Liganden *ProPhenol* (C_2 -Symmetrie!) aus einem Prolinolderivat und Phenol



- Vorteil von *ProPhenol*:
 - Reaktion funktioniert auch mit Acetaldehyd
 - relative breite Variabilität von Aldehyd und Alkin
 - milde Bedingungen; Ligand gibt's bei Aldrich

Beispiel: Teilschritt einer Synthese von (+)-Tetrahydropyrenophorol



70% dr = 12:1

Literatur

B. M. Trost et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8-9

B. M. Trost et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5186-5192

B. M. Trost et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1474-1477

B. M. Trost et al. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1322-1325

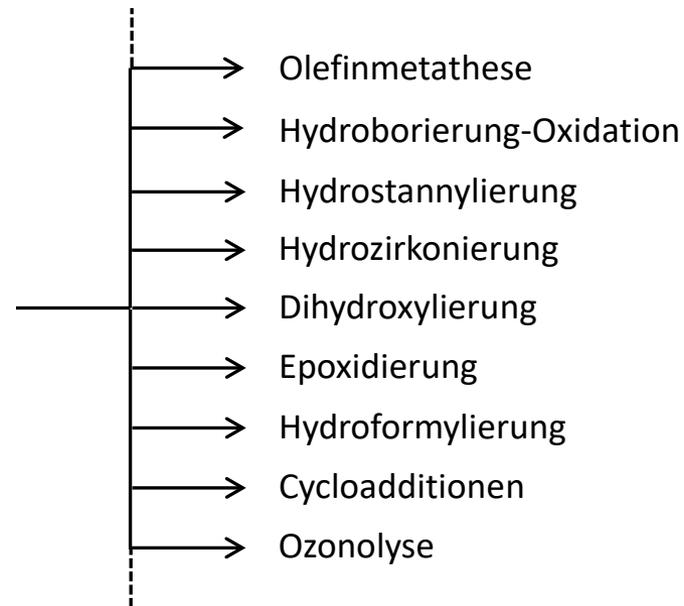
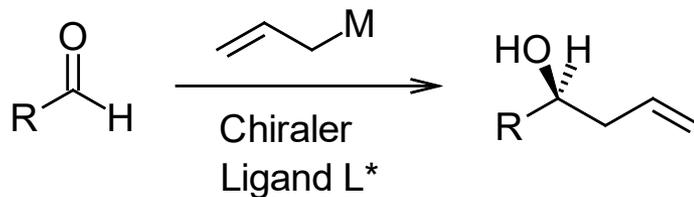
B. M. Trost et al. *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 6808-6812.

Review über verschiedene Alkinylierungsmethoden

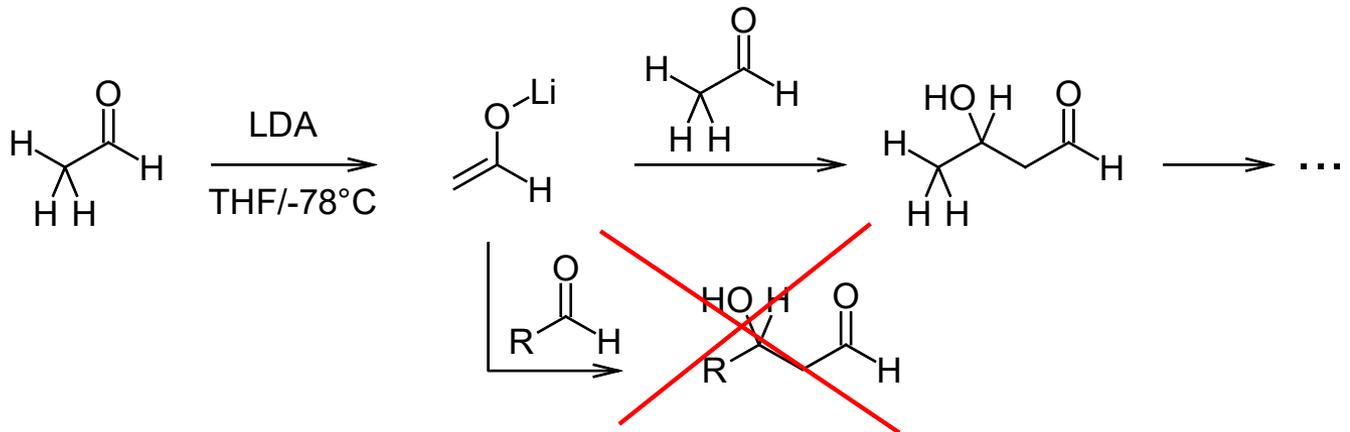
B. M. Trost et al., *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 963-983.

2.1.6. Addition von Allyl-M an Aldehyde und Ketone → Homoallylalkohole

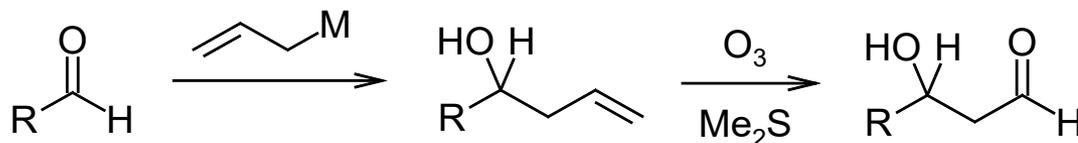
- Homoallylalkohole sind nie Teilstrukturen von Naturstoffen, dafür aber oft nützliche Zwischenverbindungen in Synthesen komplexer Substanzen (oft Naturstoffe), weil die Doppelbindung zahlreiche weitere Umsetzungen erlaubt.



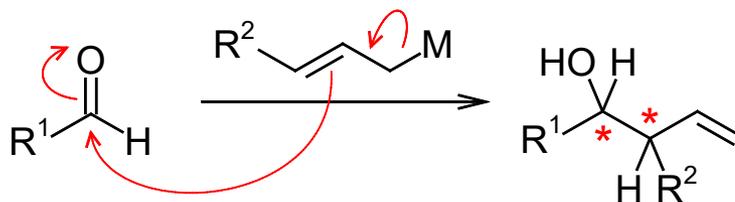
- Wichtig: Gekreuzte Aldolreaktionen mit Acetaldehyd sind praktisch nicht durchführbar, weil bei der Deprotonierung von Acetaldehyd das entstandene Enolat sehr schnell mit noch nicht deprotoniertem Acetaldehyd in einer Aldolreaktion abreagiert.



- Lösung des Problems: Allylmetallverbindungen können als Acetaldehyd-Enolat-Äquivalente angesehen werden, wenn die Doppelbindung z.B. durch Ozonolyse in eine Aldehydgruppe überführt wird.

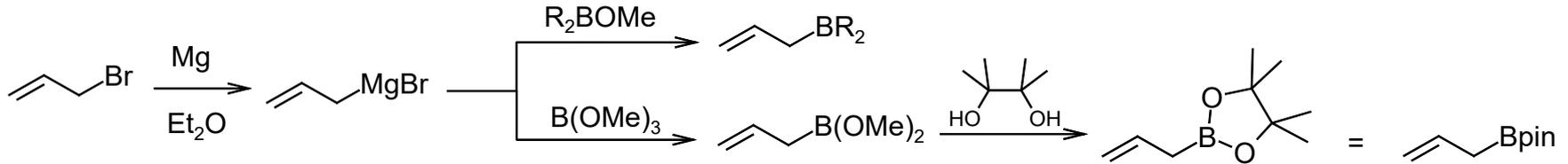


- Verwendet man substituierte Allylmetallverbindungen wie z.B. Crotylmetallverbindungen oder Prenylmetallverbindungen, dann erhält man i.d.R. *Allylinversion* und kann zwei *neue* stereogene Zentren erzeugen.

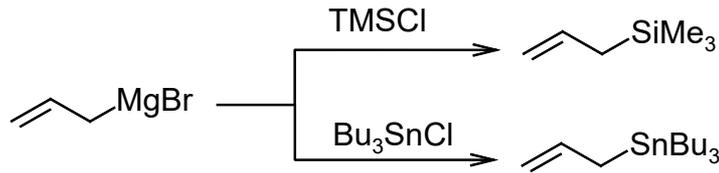


Synthese von Allyl-Metall-Reagenzien

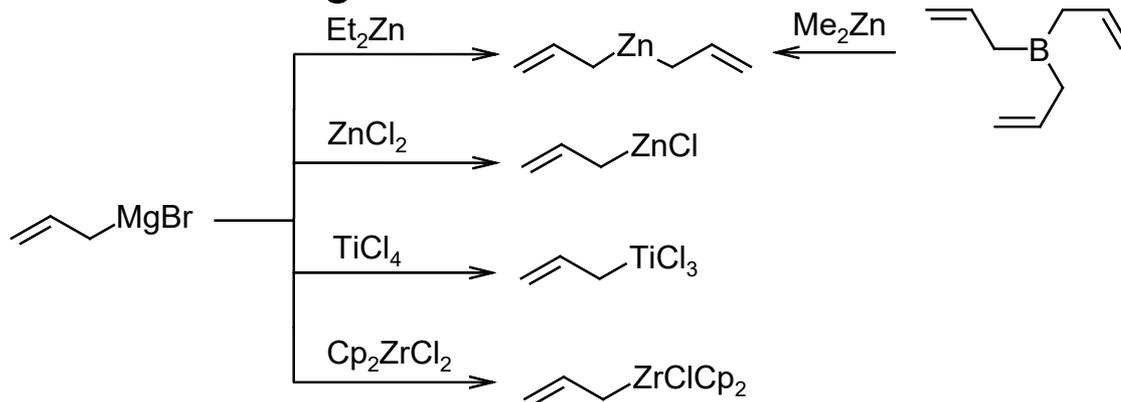
- Üblicherweise kann man alle möglichen Allyl-Metall-Reagenzien aus Allyl-Grignard-, Allyl-Lithium- oder Allyl-Kalium-Reagenzien herstellen.



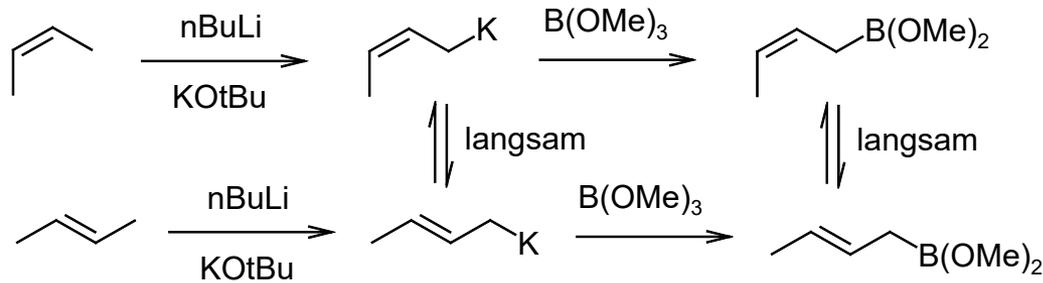
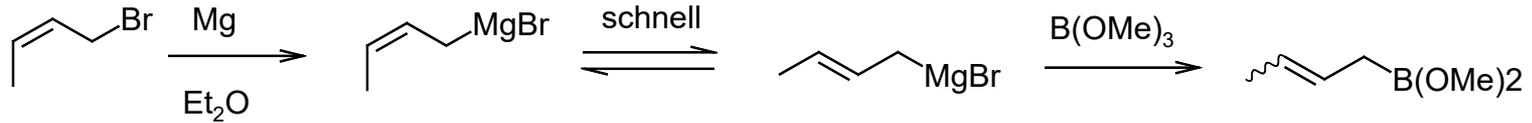
- Analog erhält man Allylsilane und Allylstannane.



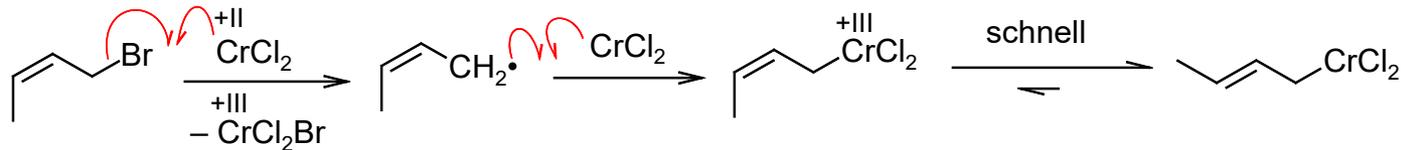
- Andere Allyl-Metall-Reagenzien kann man aus Allylmagnesiumbromid durch Transmetallierung herstellen.



- Bei Crotyl-Metall-Verbindungen muss man mit Z-E-Isomerisierungen rechnen.

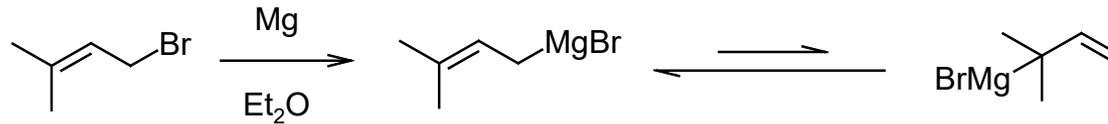


Statt B(OMe)_3 kann man auch Me_3SiCl oder nBu_3SnCl und andere R_nMX -Reagenzien verwenden.



- Aus den gezeigten Crotyl-Metall-Reagenzien kann man wie bei Allylmetallverbindungen durch Transmetallierung auch andere Crotyl-Metall-Verbindungen machen.

- Bei Prenyl-Metall-Verbindungen können keine Z-E-Isomere auftreten. Stattdessen beobachtet man Prenyl-Dimethylallyl-Isomerisierung.



- Aus Prenylgrignard können durch Umsetzung mit TMSCl, $n\text{Bu}_3\text{SnCl}$, Et_2Zn oder ZnCl_2 und entsprechenden Reagenzien die anderen Prenylmetall-Derivate hergestellt werden. *Wichtig: Prenyl-Barium-Halogenid macht keine Prenyl-Dimethylallyl-Isomerisierung!*

Reaktivität der Allyl-Metall-Verbindungen

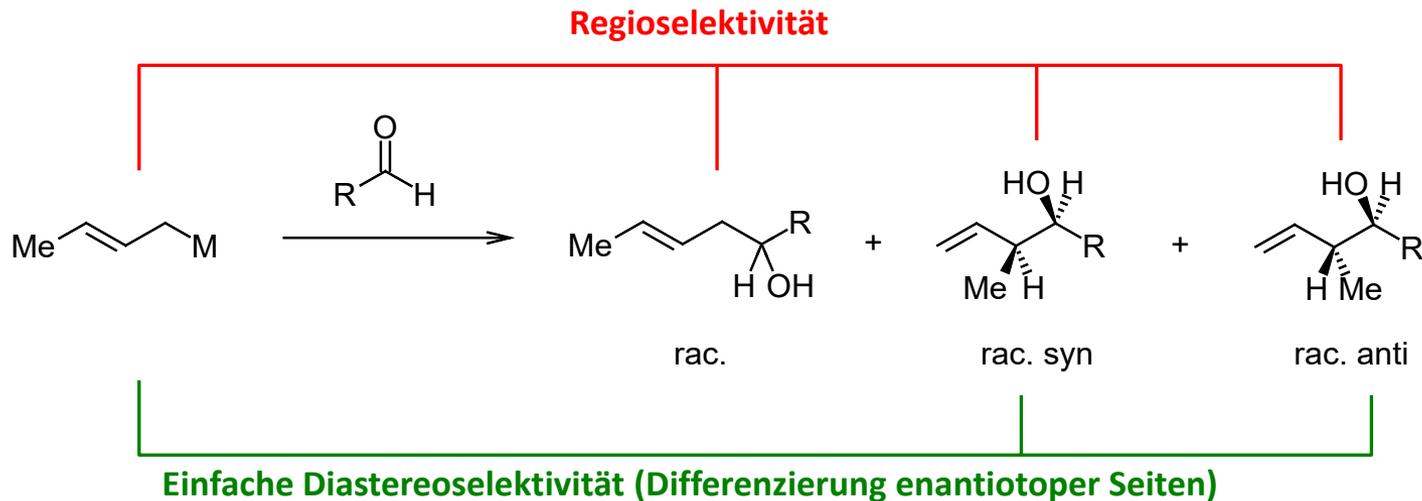
- Die Reaktivität der Allyl-, Crotyl- und Prenyl-Metall-Reagenzien mit Aldehyden und Ketonen hängt stark vom Metall ab.
Allylsilane reagieren üblicherweise *nicht ohne starke Lewis-Säure* mit Aldehyden und Ketonen
Allylstannane reagieren *bei erhöhter Temperatur* oder *in Gegenwart von Lewis-Säuren* mit Aldehyden und Ketonen
Allylzink-Reagenzien reagieren *bei RT* mit Aldehyden, aber nicht mit Ketonen. Bei *tiefen Temperaturen* beobachtet man *ligandenbeschleunigte Addition an Aldehyde und Ketone*.

Allylboronsäureester reagieren mit Aldehyden und Ketonen
langsam schon bei tiefen Temperaturen

Allylborane reagieren *bereits bei sehr tiefen Temperaturen* mit
Aldehyden und Ketonen

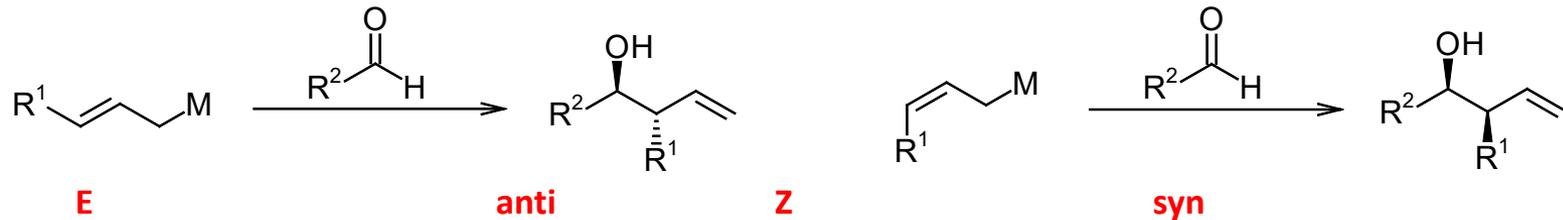
Allylgrignard-Reagenzien reagieren *bei sehr tiefen Temperaturen*
extrem schnell (schneller als Alkylgrignard) mit Aldehyden und Ketonen

- Allylierungsreaktionen von Aldehyden und Ketonen finden *ohne chiralen Katalysator* mit *einfacher Diastereoselektivität* statt.

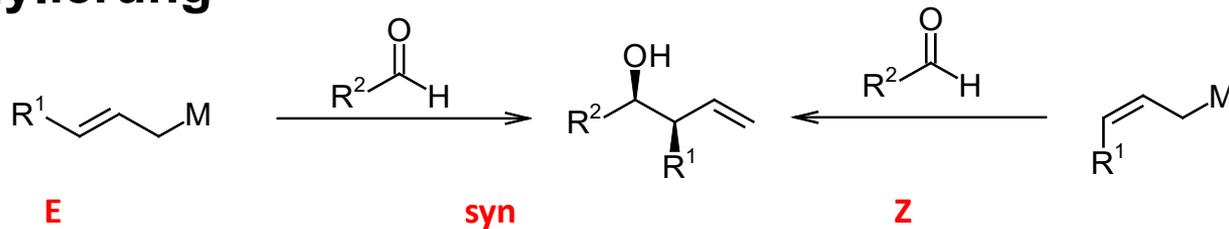


- Entsprechend der *einfachen Diastereoselektivität* bei solchen Allylierungsreaktionen unterscheidet man *drei Typen von Allylierungen*.

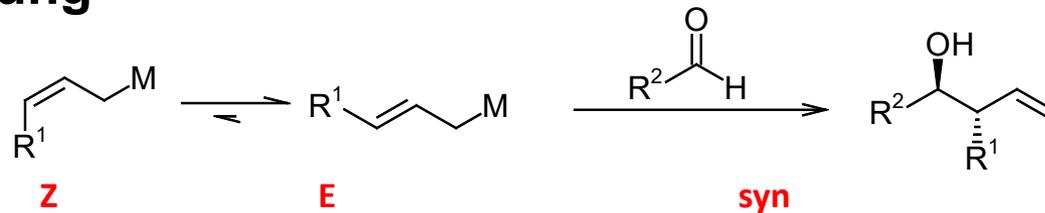
Typ 1-Allylierung



Typ 2-Allylierung

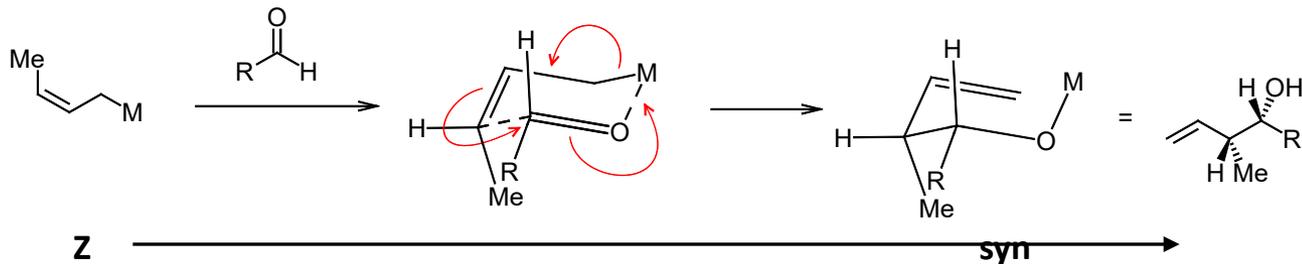
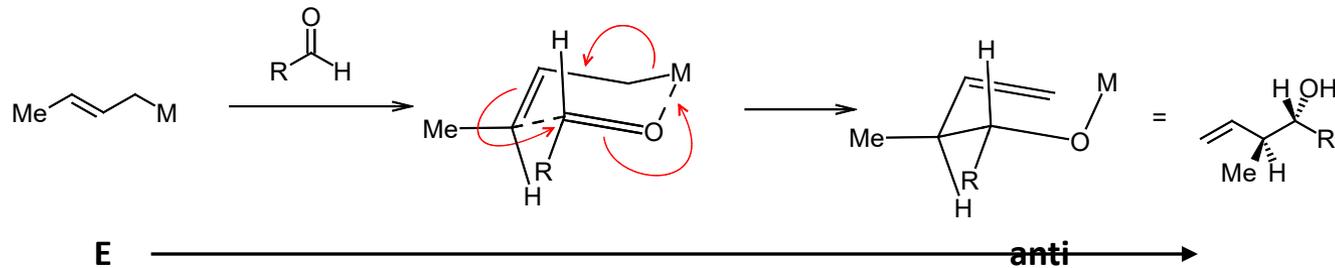


Typ 3-Allylierung



Typ 1-Allylierung

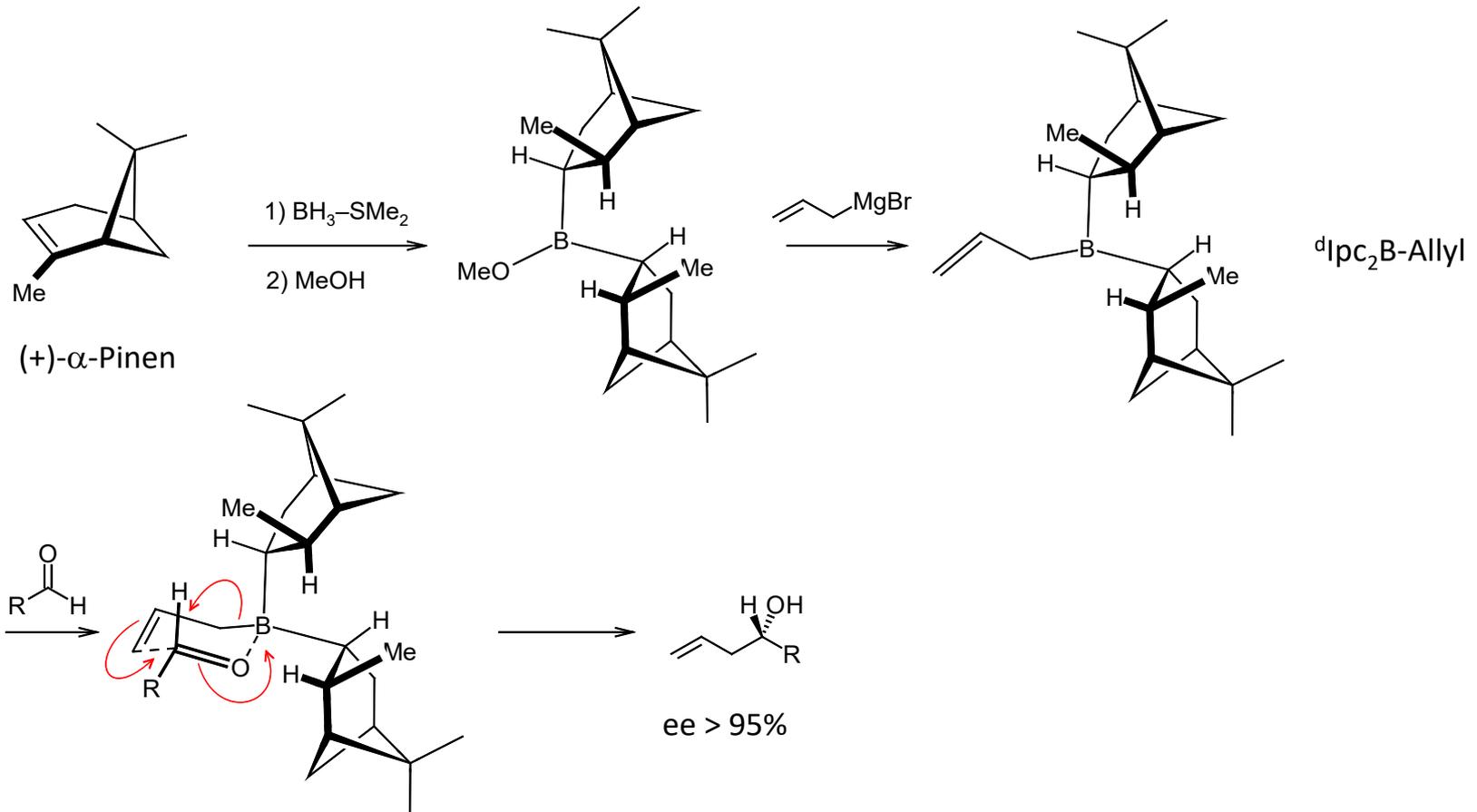
- Aus *E*-Crotyl-Metall-Reagenzien erhält man bevorzugt das *anti*-Produkt, aus *Z*-Crotyl-Metall-Reagenzien erhält man bevorzugt das *syn*-Produkt.
- Dies beobachtet man bei substituierten Allyl-Metall-Reagenzien mit $M = BR_2, BX_2, B(OR)_2, Al, SnX_3, SiX_3$ ($X = \text{Halogen}$).
- Zur Erklärung nimmt man einen cyclischen 6-gliedrigen sesselförmigen ÜZ an (ähnlich wie Zimmermann-Traxler).



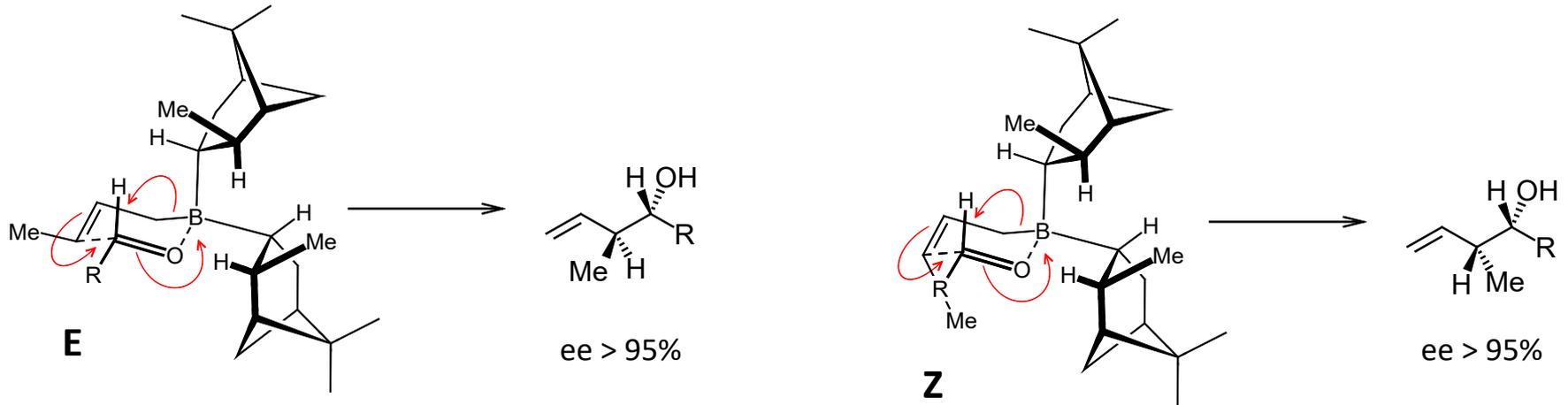
- Es sind zahlreiche *enantioselektive Allylierungsvarianten und enantio- und diastereoselektive Crotylierungsvarianten* entwickelt worden.

Brown-Allylierung mit Ipc₂B-Allyl

Brown et al. haben Di-iso-pinocampheyl-allyl-Boran ^dIpc₂B-Allyl (^dIpc = (+)-α-Pinen) bzw. ^lIpc₂B-Allyl (^lIpc = (-)-α-Pinen) als enantiomerenreine Allylierungsreagenzien entwickelt.

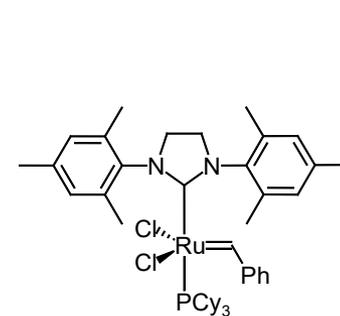
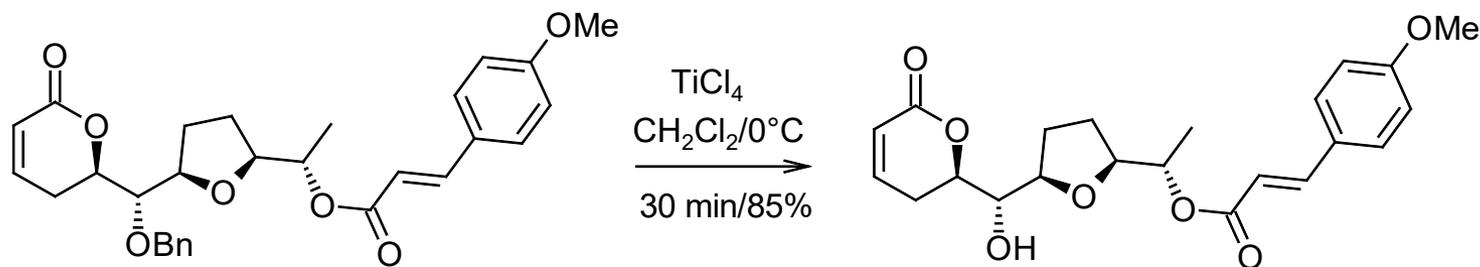
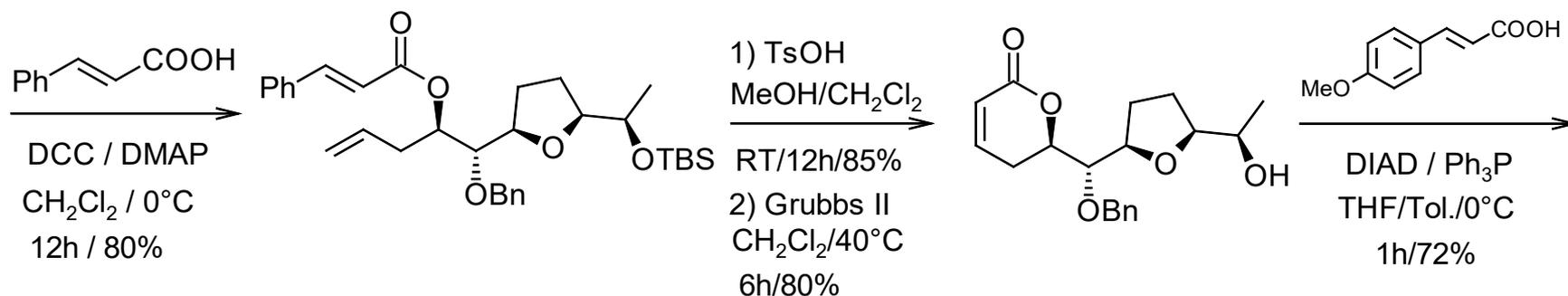
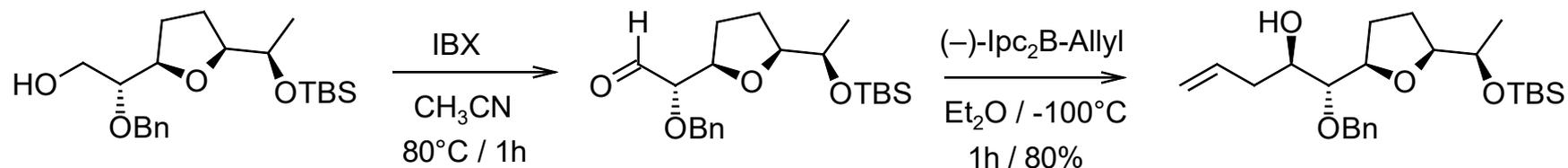


- Für Crotylierungen ergeben sich entsprechende Verhältnisse. E → anti und Z → syn.



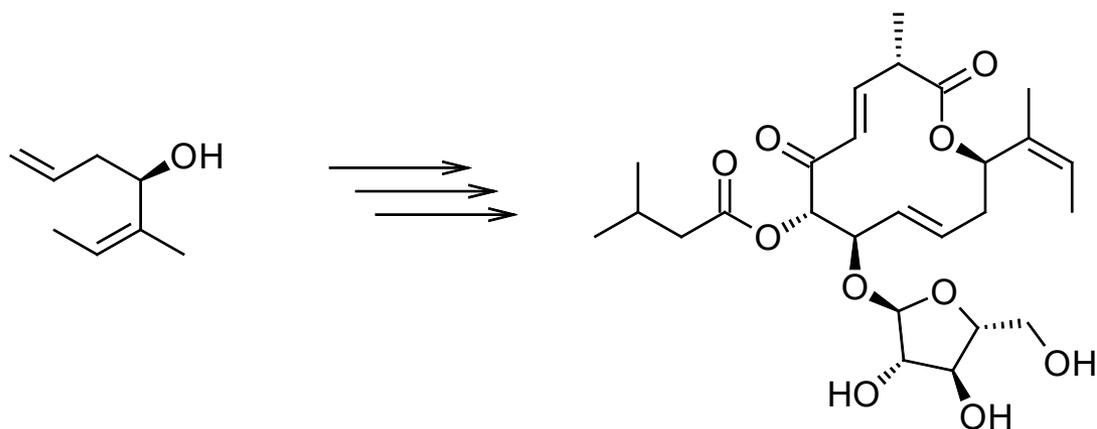
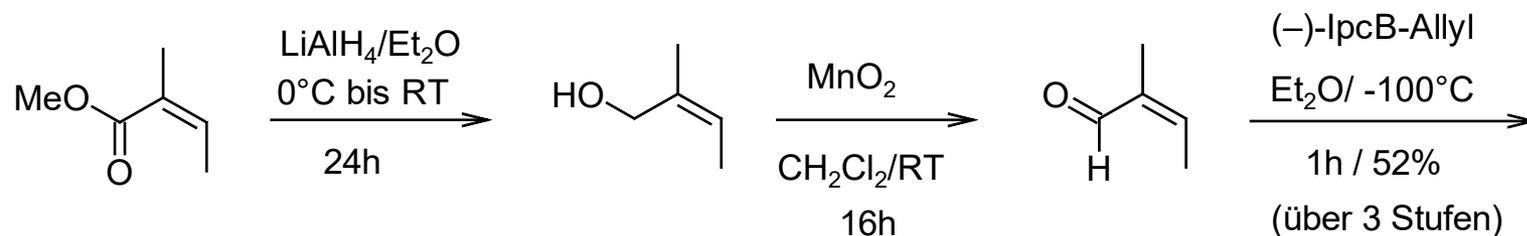
- Nachteil: Ipc₂B-Crotyl ist nicht lang konfigurationsstabil! Sofort weiterverarbeiten!!!

Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Brevipolid M



G. Sabitha et al. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 6393-6400.

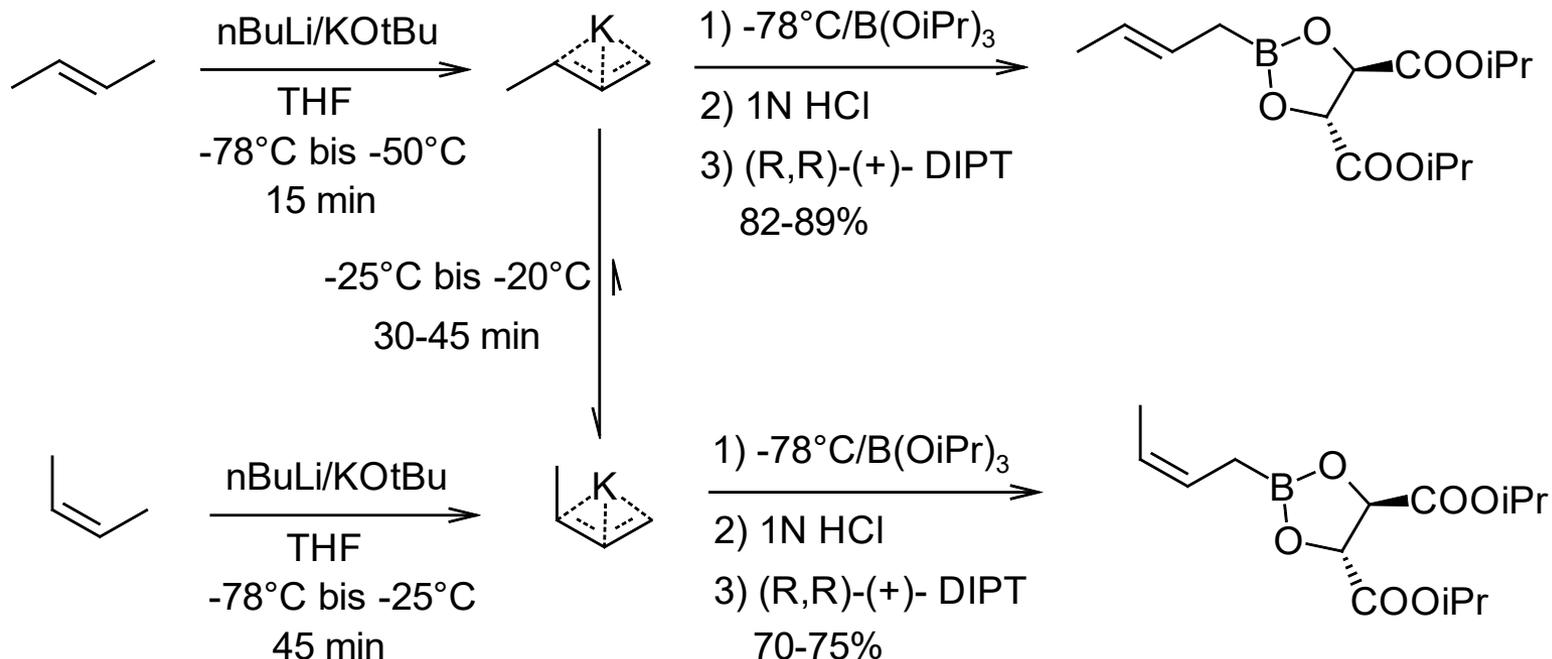
Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Disciformycin B



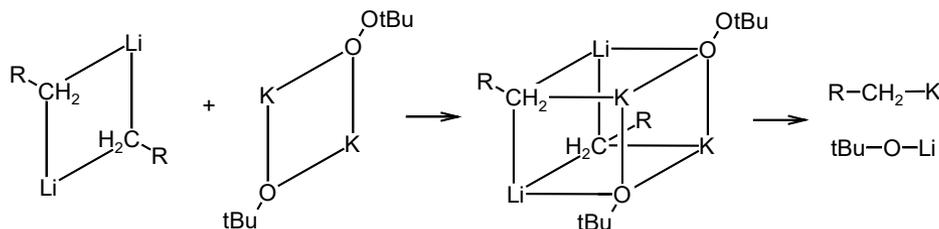
K.-H. Altmann et al. *Angew. Chem.* **2020**, 132, 17546-17550.

Roush-Allylierung und Crotylierung mit Allyl- und Crotylboronaten

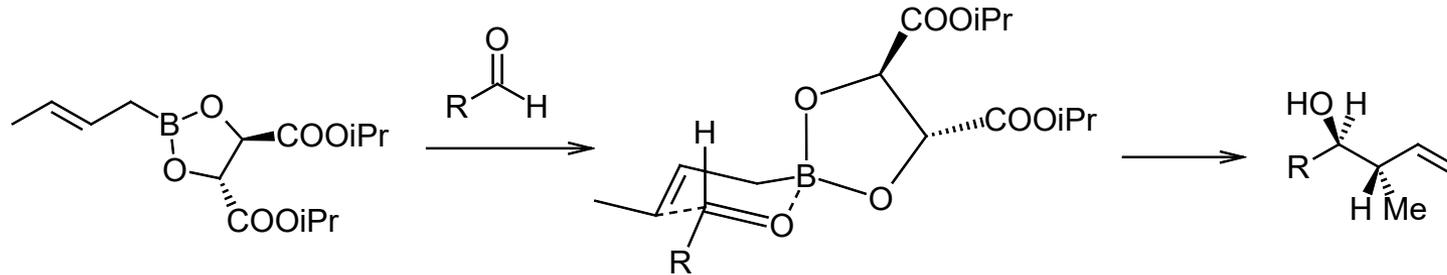
Roush et al. haben Boronate (Boronsäureester) auf der Basis von Diisopropyltartrat entwickelt. Boronate sind weniger reaktiv als Borane.



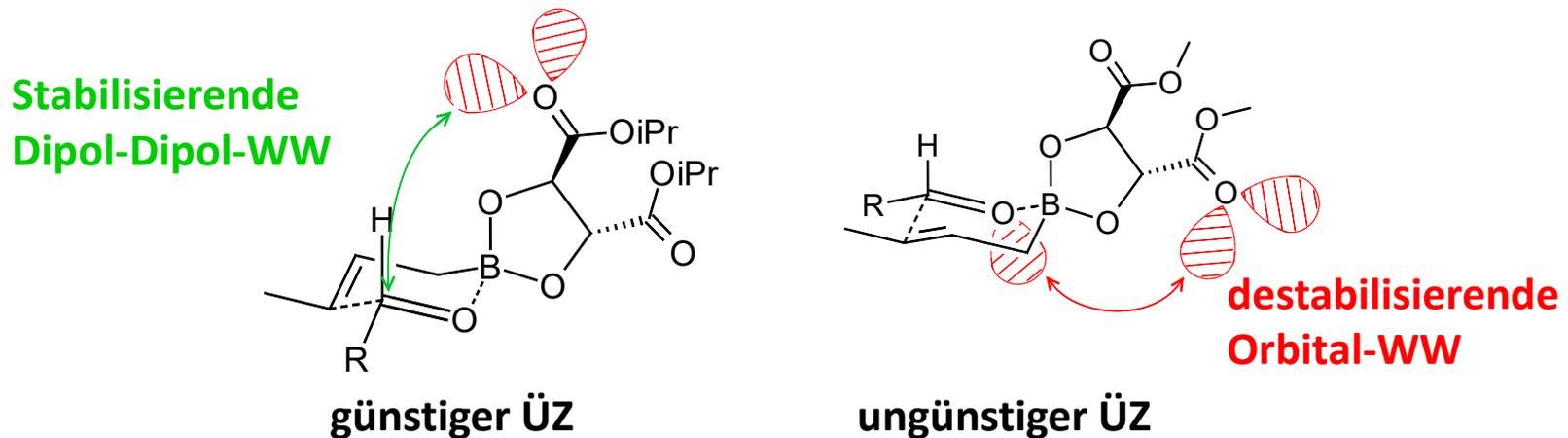
- nBuLi/KOtBu = Lochmann-Schlosser-Base (L. Lochmann et al., *Cent. Eur. J. Chem.* **2014**, 12, 537-548).



- Die Tartrat-Boronate (Boronsäureester) reagieren über einen 6-gliedrigen ÜZ mit Aldehyden zu enantiomerenreinen Homoallylalkoholen mit zwei neuen stereogenen Zentren (ee > 90%, dr > 90:1).

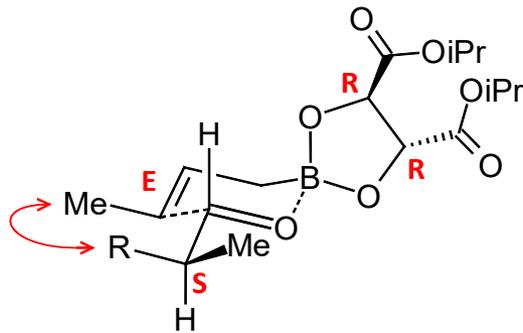


- Übergangszustände bei der Roush-Crotylierung

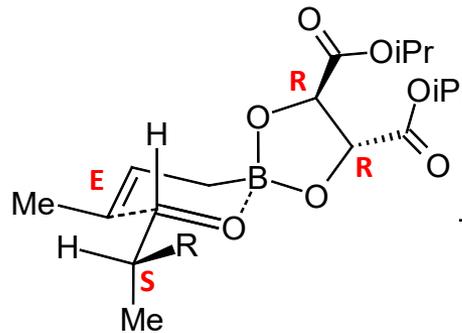


- Mit enantiomerenreinen α -substituierten Aldehyden findet *doppelte Diastereodifferenzierung* statt (vgl. Kap. 1.2.2)

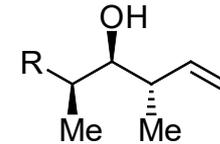
E-Crotylboronat als Reagenz



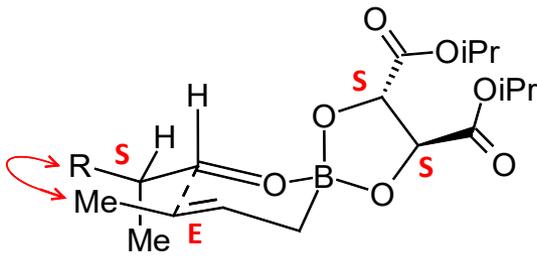
Syn-Pentan-WW **ungünstig**



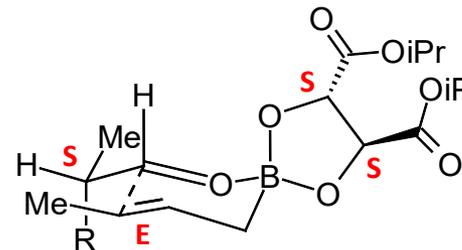
günstig



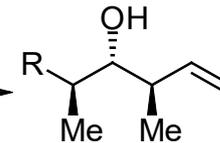
R,R,E-Boronat
S-Aldehyd
3,4-anti-4,5-syn
matched



Syn-Pentan-WW **ungünstig**



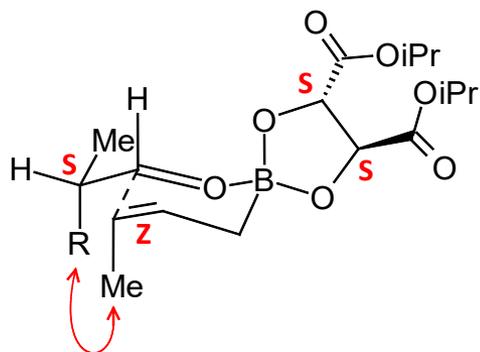
günstig



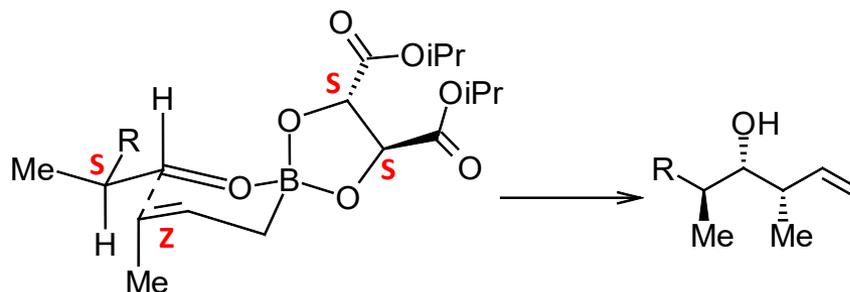
S,S,E-Boronat
S-Aldehyd
3,4-anti-4,5-anti
mismatched

- Analoge Verhältnisse ergeben sich mit dem R-Aldehyd und dem R,R,E-Boronat (mismatched) und des S,S,E-Boronat (matched).

Z-Crotylboronat als Reagenz

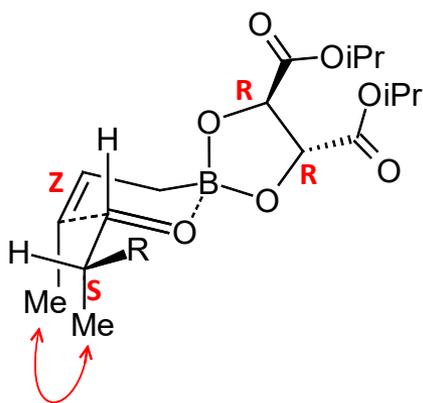


Syn-Pentan-WW **ungünstig**

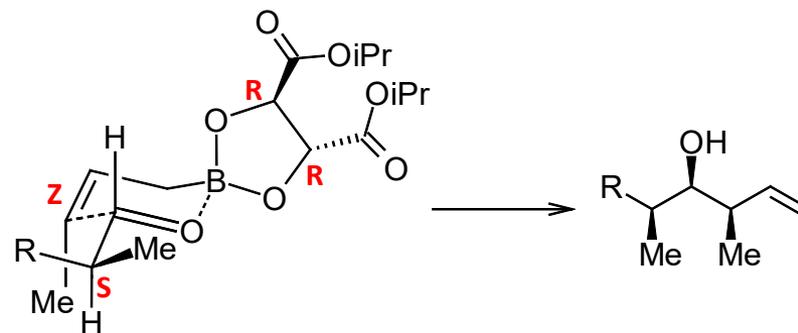


günstig

S,S,Z-Boronat
S-Aldehyd
3,4-syn-4,5-anti
matched



Syn-Pentan-WW **ungünstig**

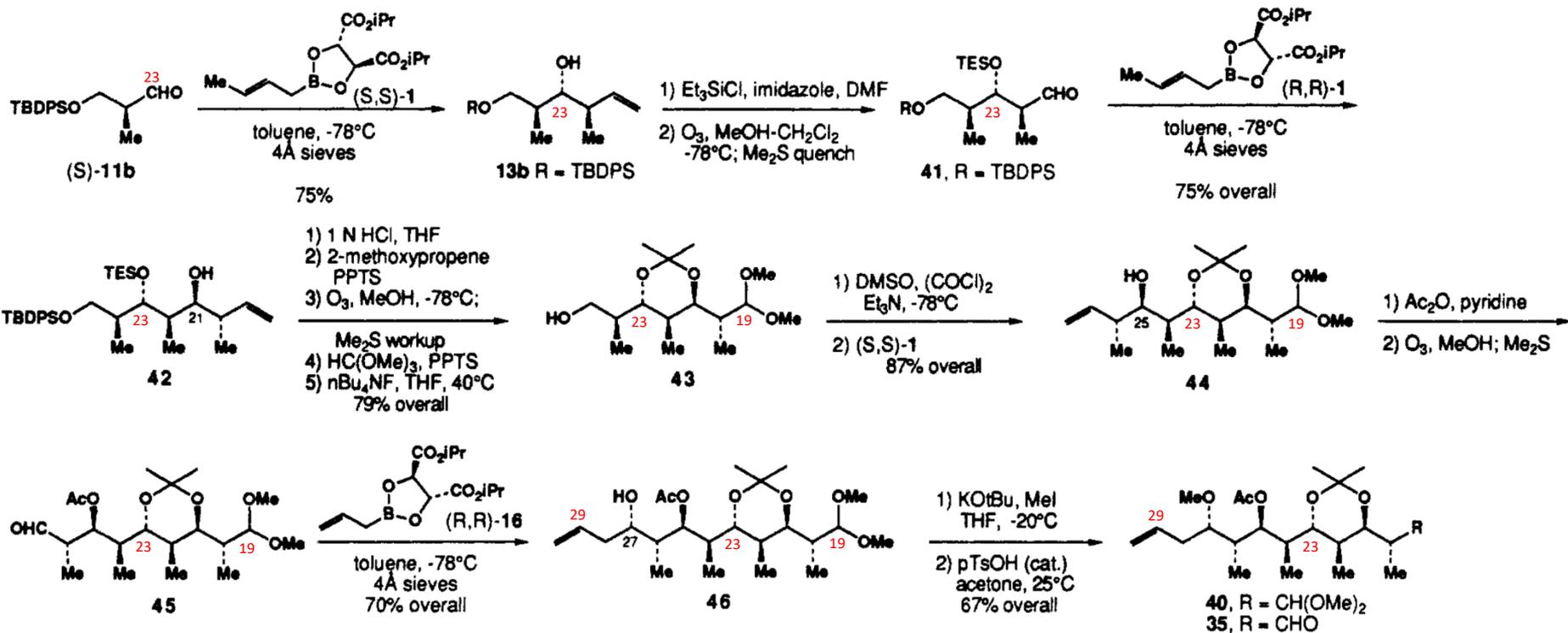
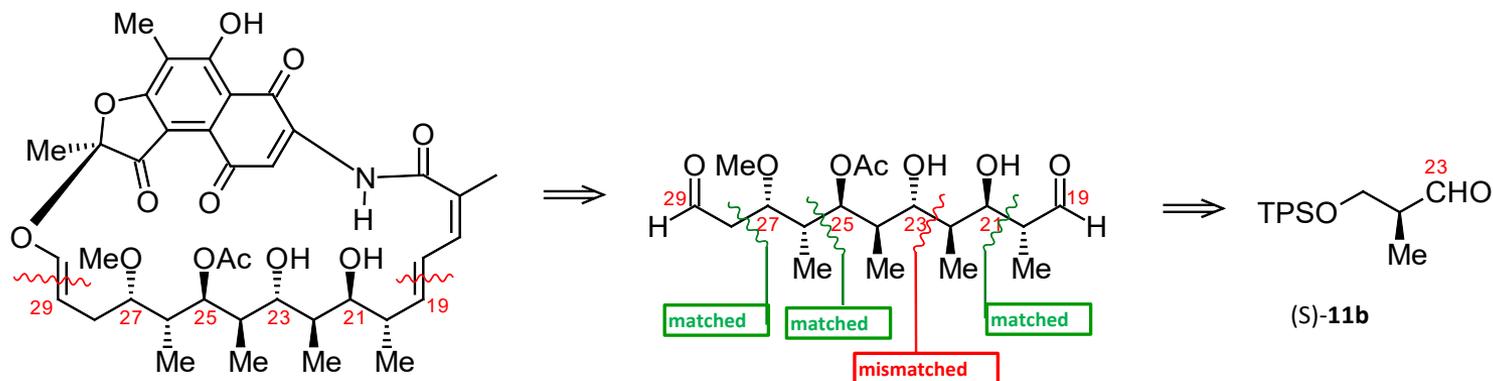


günstig

R,R,Z-Boronat
S-Aldehyd
3,4-syn-4,5-syn
mismatched

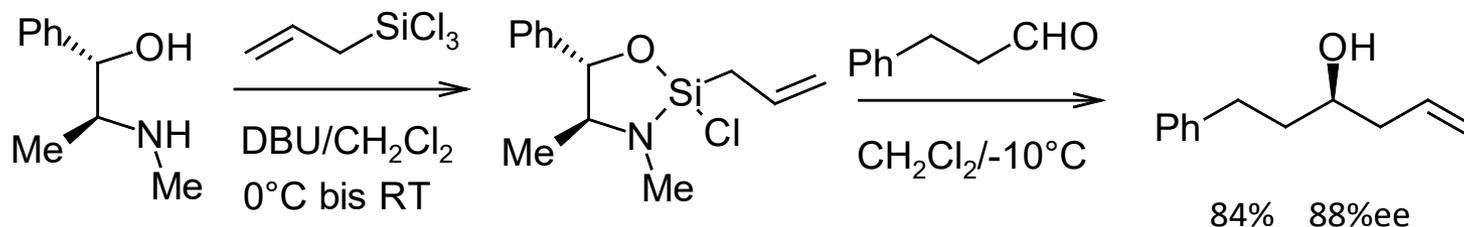
- Analoge Verhältnisse ergeben sich mit dem R-Aldehyd und dem S,S,Z-Boronat (mismatched) und des R,R,Z-Boronat (matched).

Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Rifamycin S

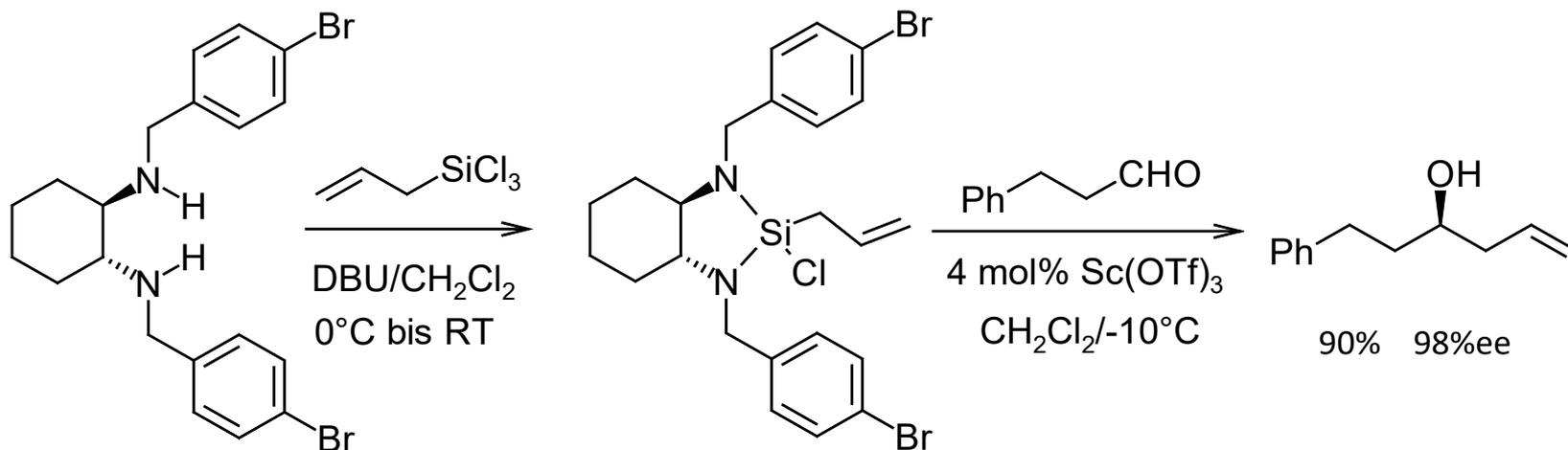


Leighton-Allylierung und Crotylierung mit Allyl- und Crotyltrichlorsilanen

- Leighton und Mitarbeiter haben 2002 eine neue stöchiometrische Allylierungsreaktion mit Ephedrin als chiraalem Gerüst entwickelt.

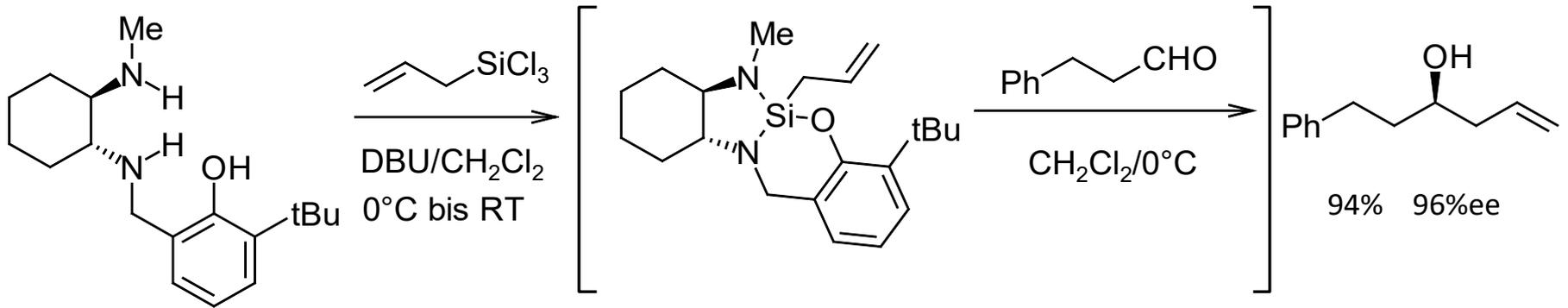


- Weiterentwicklung: Diaminocyclohexan als chirales Gerüst



- Das substituierte Diaminocyclohexan kann zu 95% zurück gewonnen werden. Nachteil: Umständliche Herstellung des Reagenz.

- Weiterentwicklung: leichter herzustellendes Reagenz und Eintopfvariante

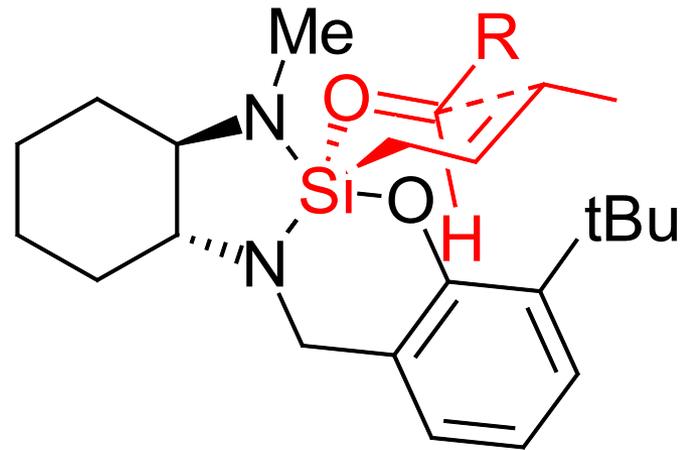


- a) Berechneter Übergangszustand für ein vereinfachtes Modell, b) analog zu a) gezeichneter ÜZ für obige Reaktion

a)

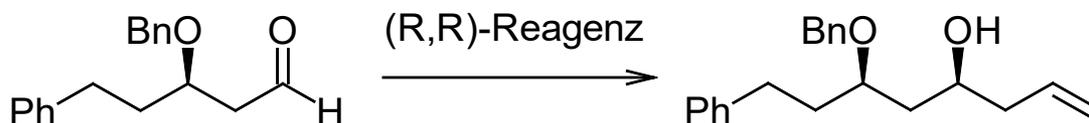


b)

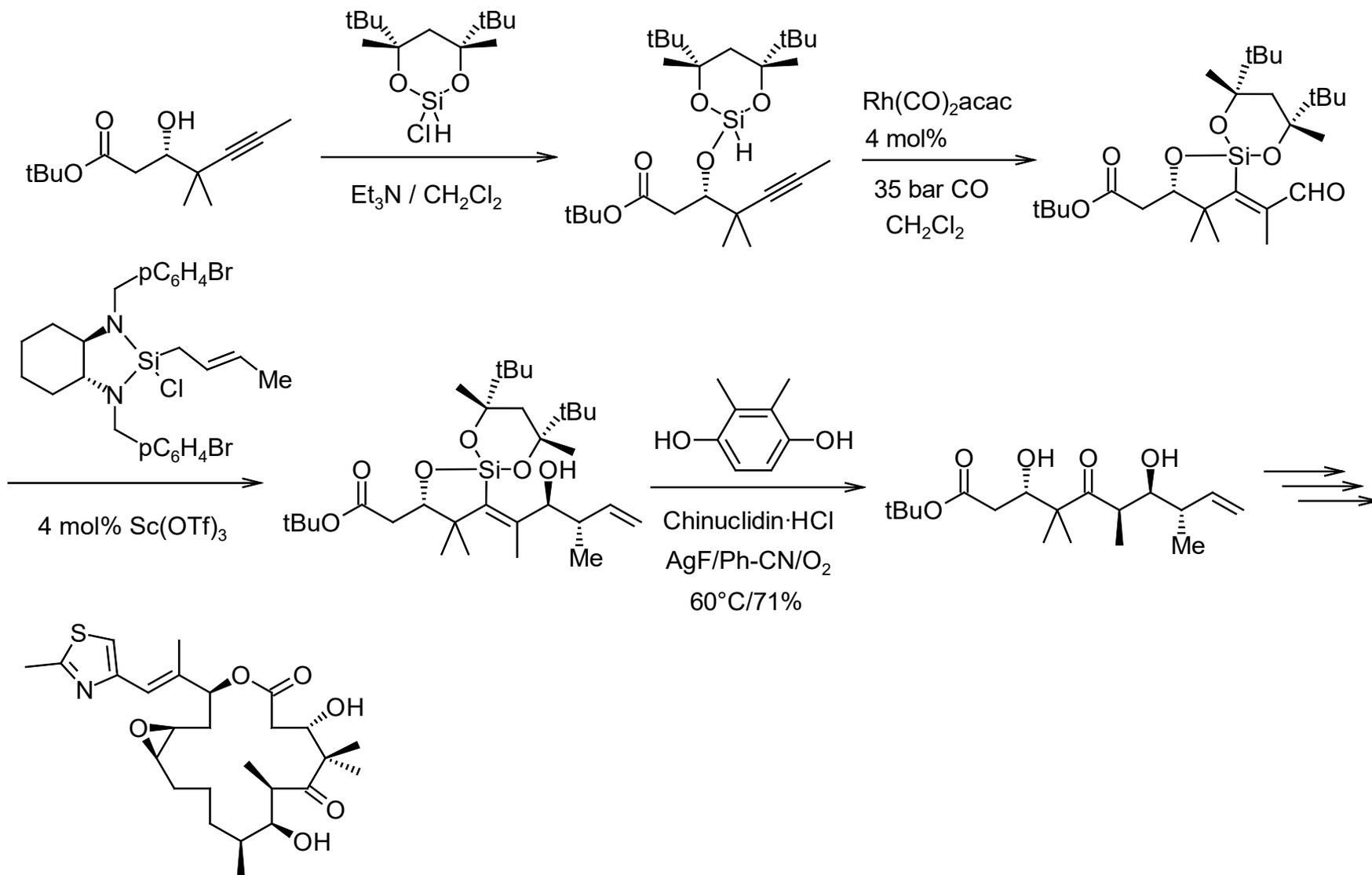


E → anti Z → syn

- Wichtig: Reaktion ist Reagenz-kontrolliert, d.h. es gibt keine doppelte Diastereodifferenzierung (matched/mismatched). Die Konfiguration des Reagenz bestimmt die Konfiguration des neuen stereogenen Zentrums, unabhängig von der Konfiguration bereits vorhandener stereogener Zentren.



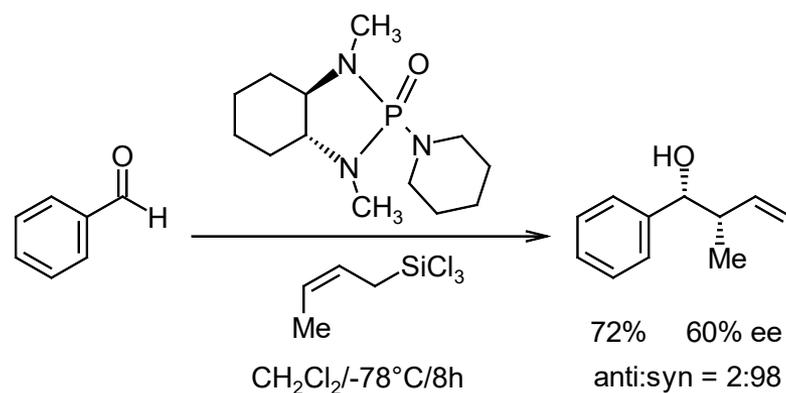
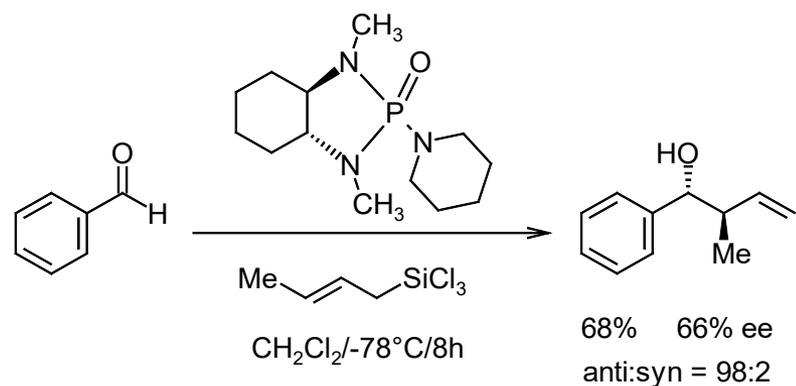
Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Epothilon A



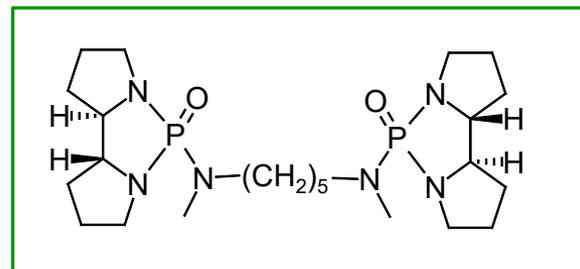
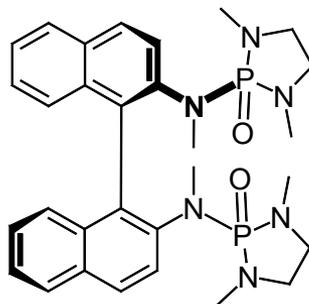
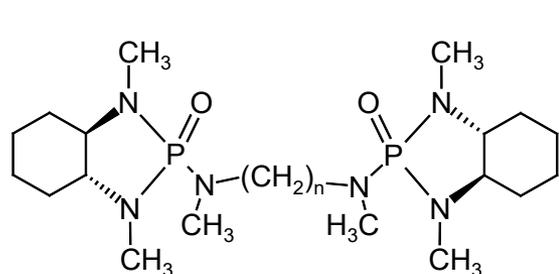
Leighton et al., *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5858-5861

Denmark-Allylierung und Crotylierung mit Allyl- und Crotyltrichlorsilanen

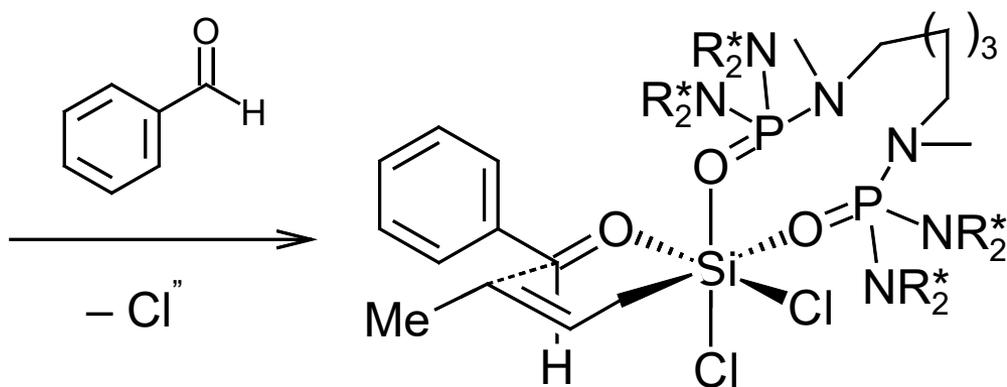
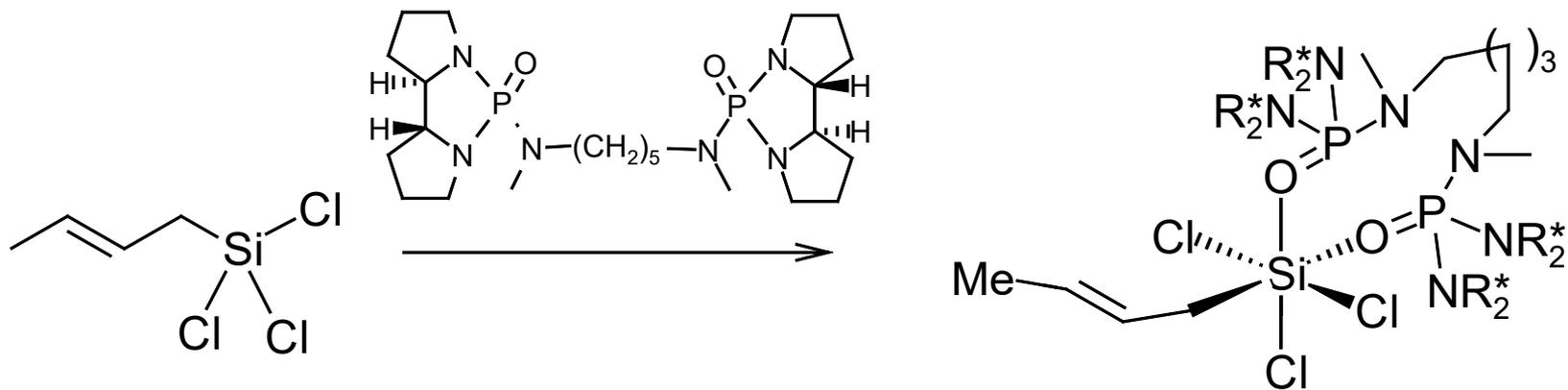
Denmark und Mitarbeiter haben 1994 begonnen, eine katalytische Allylierung mit *Trichlorsilylallyl-Reagenzien* und chiralen Phosphor-amiden als Lewis-Base-Katalysatoren zu entwickeln.



Mäßige ee-Werte \Rightarrow Mechanistische Untersuchungen haben ergeben, dass a) ein kleiner (+)-NLE auftritt und b) zwei Katalysatormoleküle im ÜZ an das Si koordiniert sind. \Rightarrow Katalysatoroptimierung



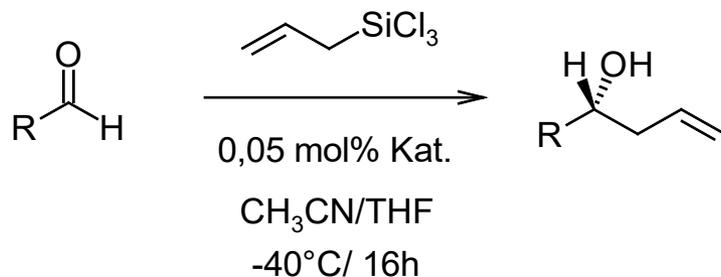
- Vorstellungen zum Übergangszustand



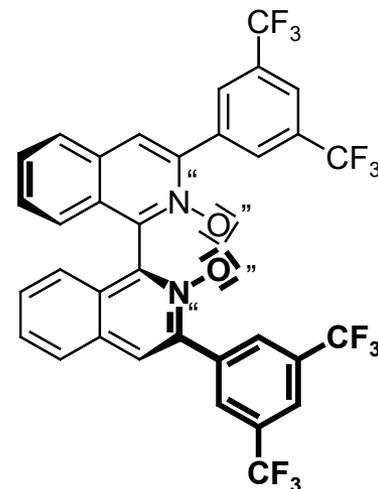
E-Crotyl-Reagenz → anti
 Z-Crotyl-Reagenz → syn

- Mit dem optimierten Ligand sind ee-Werte bis zu 90% möglich. Aliphatische Aldehyde reagieren langsamer und z.T. mit schlechteren ee-Werten.

- Verbesserung von Takenaka

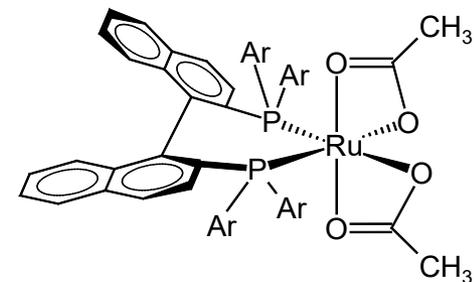
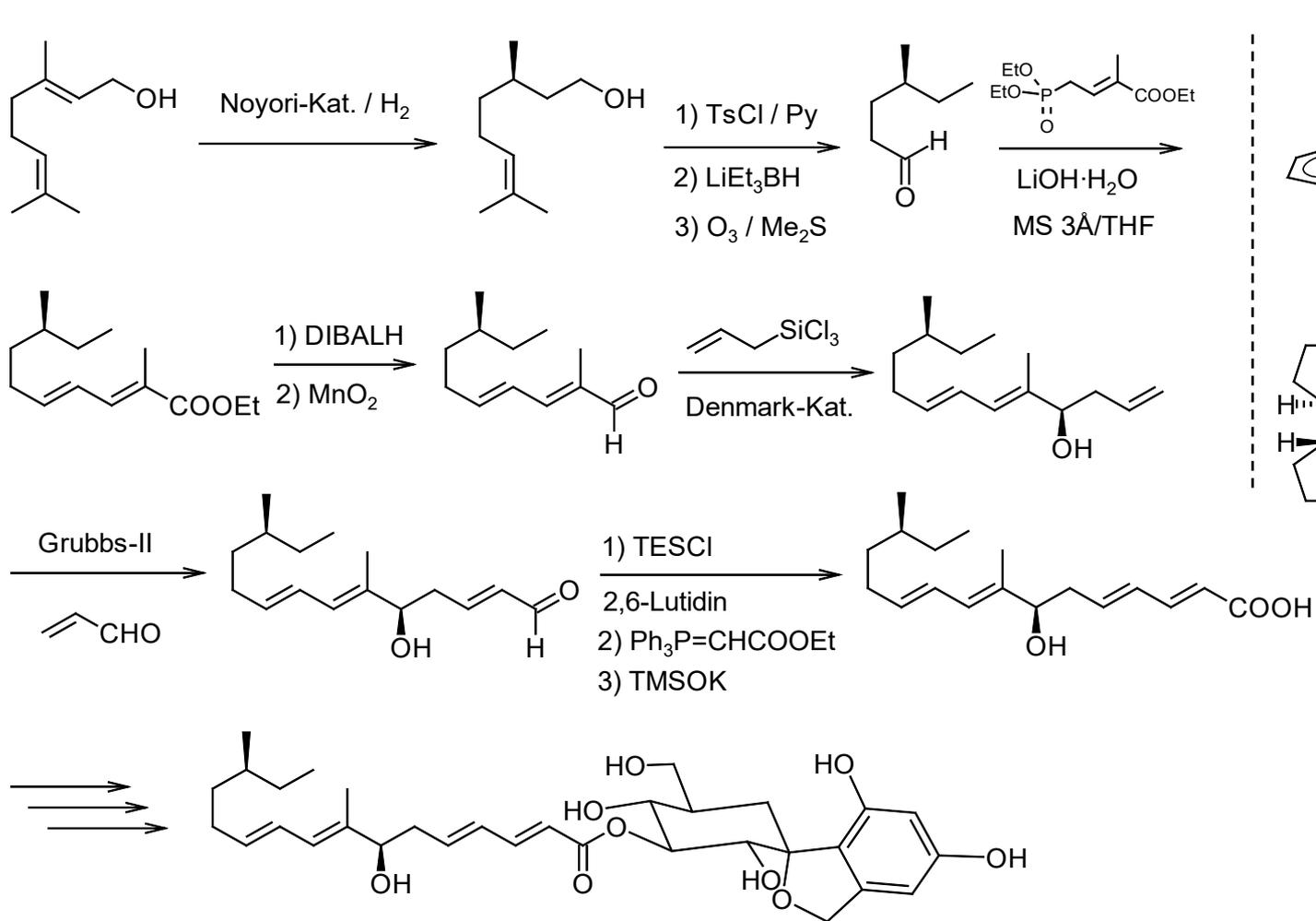


Kat. =

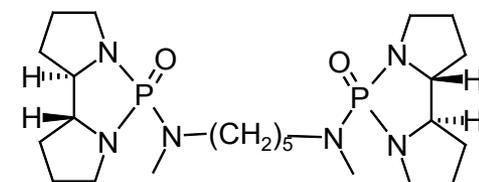


- Methode funktioniert gut für R = Ar, Hetero-Aryl, Alkenyl (α,β -ungesättigte Aldehyde). M.a. W. CHO muss an einem sp^2 -hybridisierten C sitzen. ee-Werte liegen zw. 80 und 96%.
 Auch hier sind aliphatische Aldehyde eher schlechte Substrate.

Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Papulacandin D



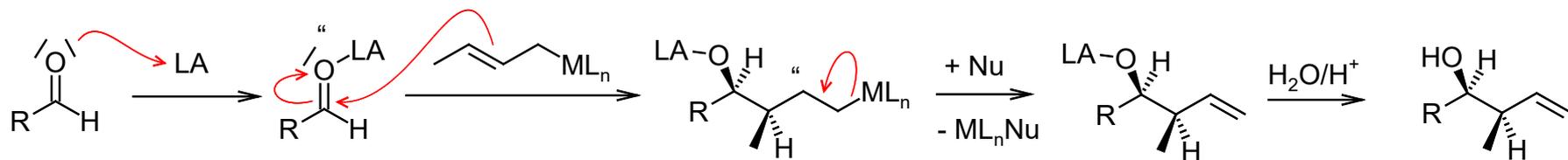
Noyori-Katalysator



Denmark-Kat.

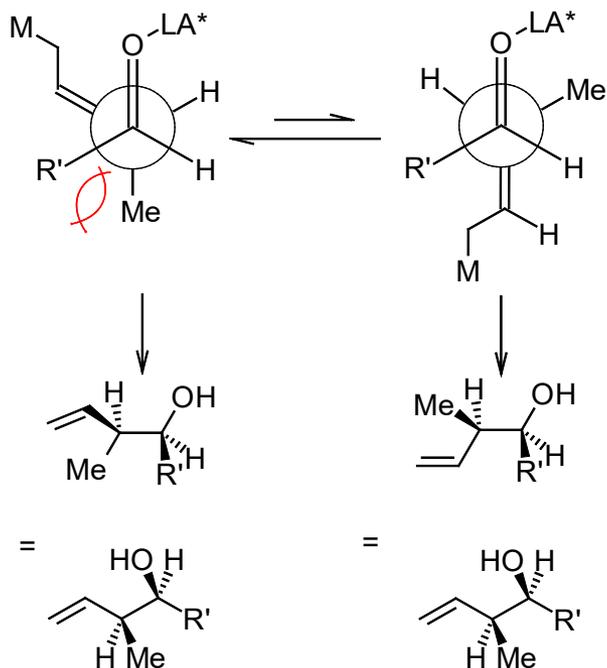
Typ 2-Allylierung

- Man erhält bevorzugt das syn-Produkt, *unabhängig* von der Crotyl-Konfiguration.
- Dies beobachtet man bei substituierten Allylmetall-Reagenzien mit $M = \text{Sn}, \text{Si}$.
- Diese Allylierungen sind *stereokonvergent* und verlaufen über einen offenkettigen Übergangszustand.
- Allerdings sind Allylsilane und Allylstannane keine Lewis-Säuren und können daher den Aldehyd nicht aktivieren. Deshalb benötigt man eine *zusätzliche* Lewis-Säure, um den Aldehyd zu aktivieren, damit er mit den wenig reaktiven Allylsilanen und Allylstannanen reagiert.

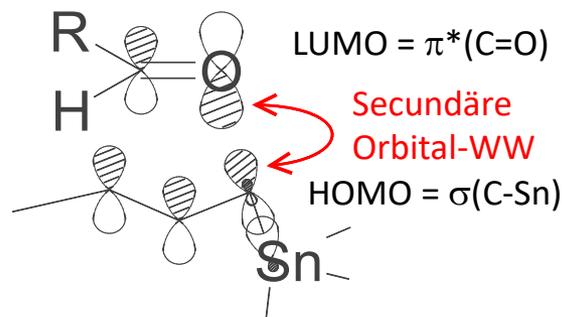


- Die Lewis-Säure komplexiert an den Aldehyd-Sauerstoff immer *cis* zum Aldehyd-H
- Es werden zwei mögliche offene Übergangszustände diskutiert, einer mit *synclinaler Anordnung* zwischen Aldehyd und Allylreagenz und einer mit *antiperiplanarer Anordnung* zwischen Aldehyd und Allylreagenz.

- Übergangszustände bei Typ-2-Allylierung zur Erklärung der Stereochemie



Antiperiplanare Anordnung: sterisch nicht gehindert
Synclinale Anordnung: elektronisch stabilisiert durch *sekundäre Orbital-WW*



Problem: durch die sekundäre Orbital-WW hat man prinzipiell einen cyclischen ÜZ, der zwischen Z- und E-Crotyl-M unterscheiden müsste, was real nicht der Fall ist.

Literatur zum Übergangszustand

S. E. Denmark et al. *Tetrahedron* **1989**, 45, 1053-1065.

S. E. Denmark et al. *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 1655-1660.

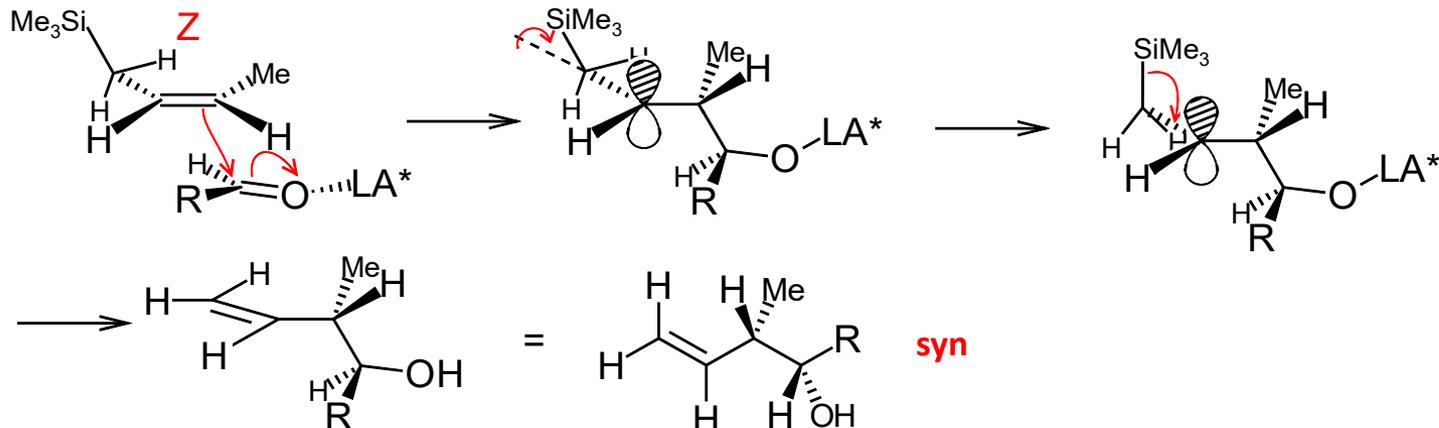
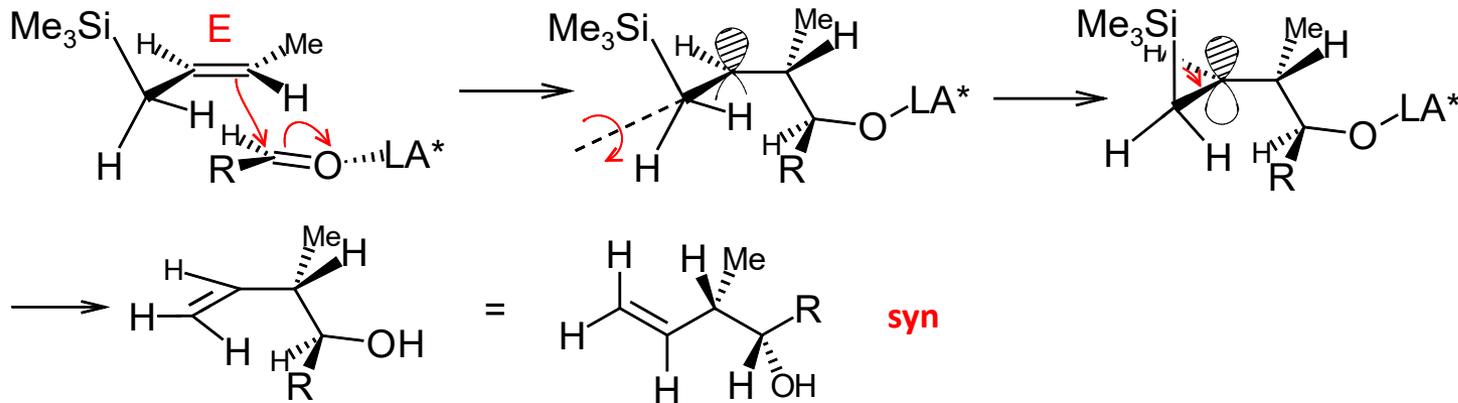
G. E. Keck et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6210-6223

G. E. Keck et al., *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7889-7896

Die Erklärung der *Stereokonvergenz* bei Typ-II-Allylierungen wird viel einfacher, wenn man *antiperiplanare Übergangszustände* annimmt.

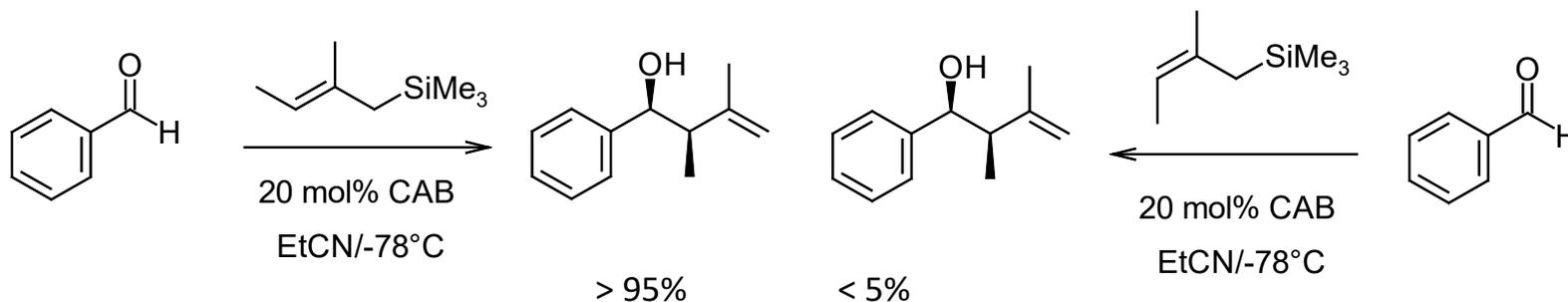
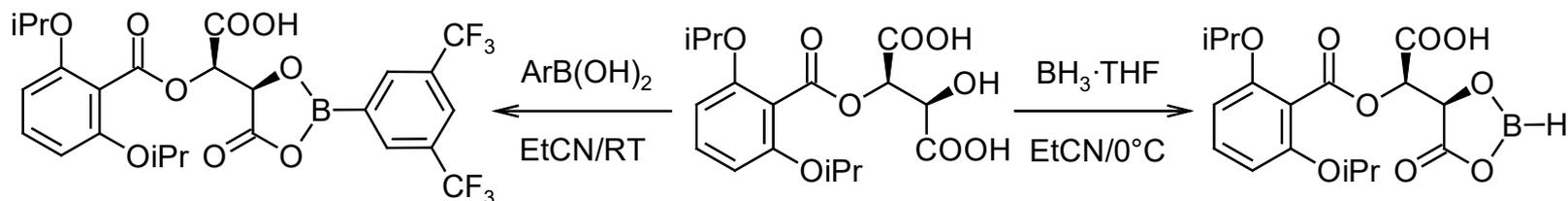
1) Die chirale Lewis-Säure entscheidet, ob sich das Allylsilan dem Aldehyd von oben oder von unten annähert.

2) Die antiperiplanare Anordnung entscheidet über *syn* oder *anti*.



Yamamoto-Allylierung und Crotylierung mit Allyl- und Crotylsilanen

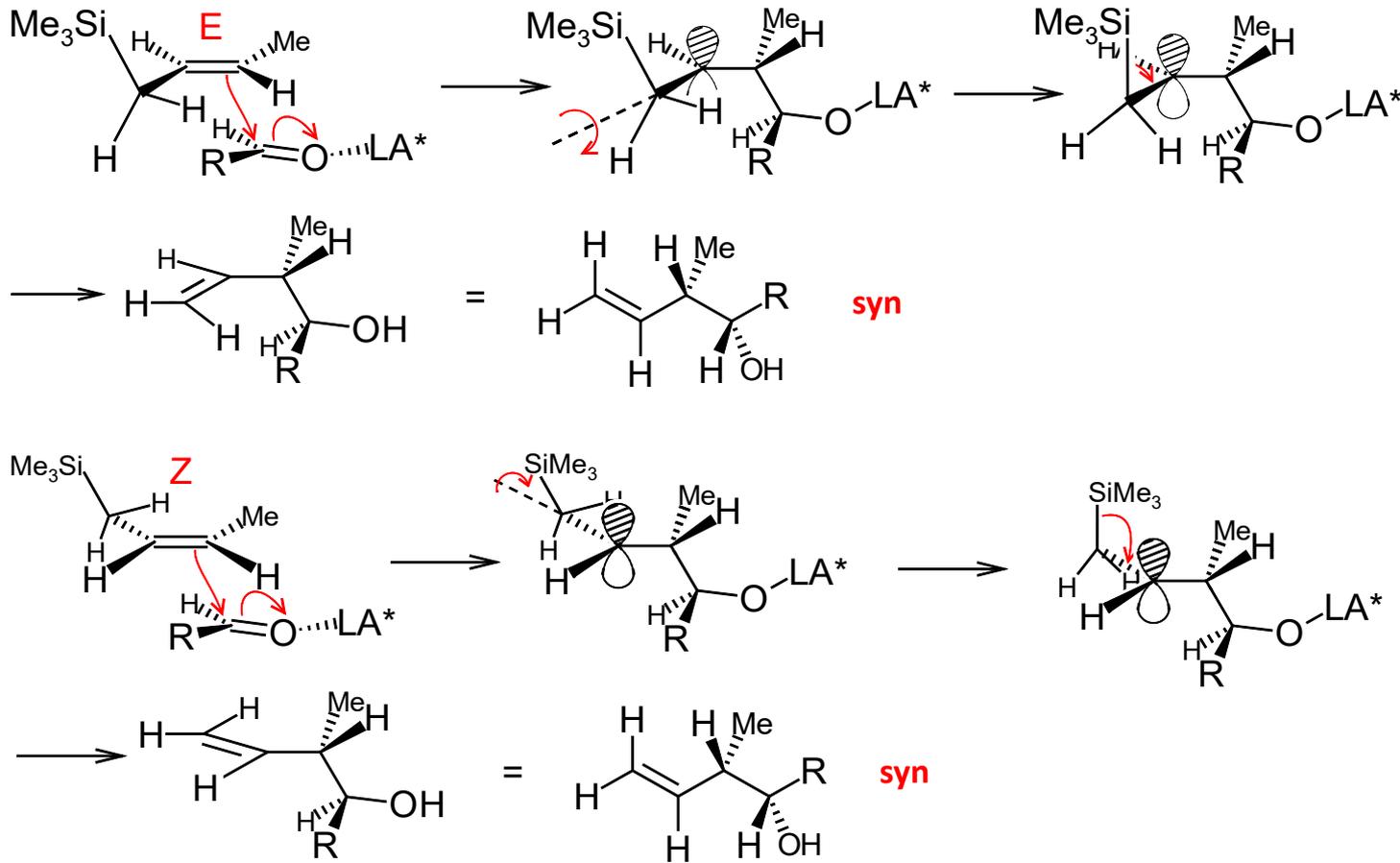
Yamamoto et al. waren die Ersten, die eine *katalytische Allylierung* entwickelt haben. Als Allylierungsreagenzien dienten substituierte Allyltrimethylsilane. Als Katalysator verwendeten sie *Chirale Acyloxy-Borane (CAB)*.



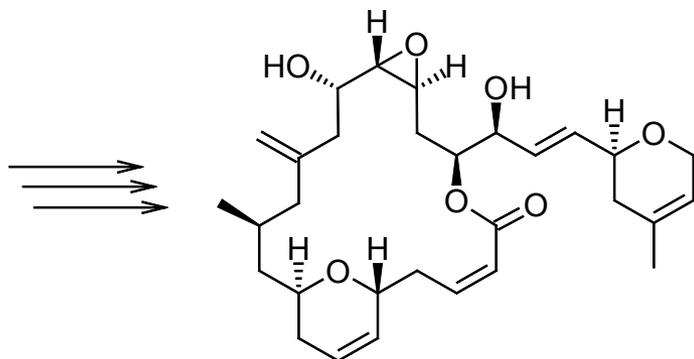
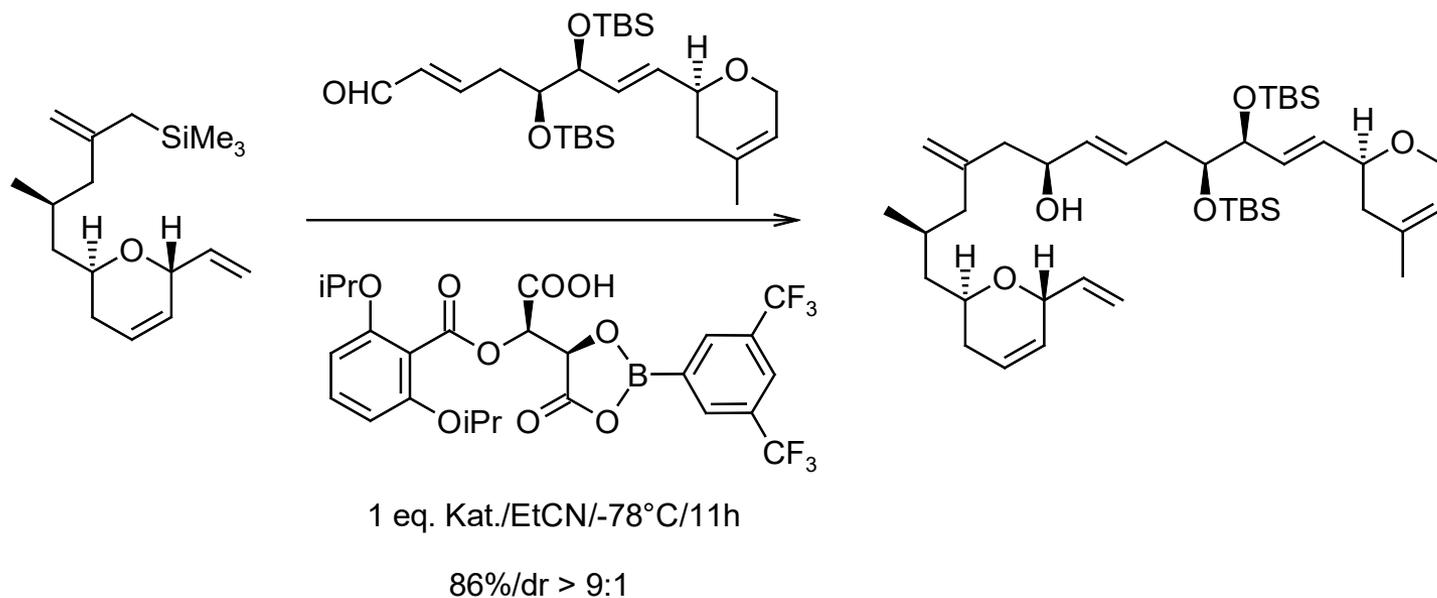
Unabhängig von der Konfiguration der Doppelbindung entsteht *immer* das *syn*-Produkt. Unsubstituiertes Allyltrimethylsilan funktioniert schlecht. Aromatische Aldehyde liefern gute bis sehr gute ee-Werte und Ausbeuten, α,β -ungesättigte Aldehyde und aliphatische Aldehyde ergeben schlechte Ausbeuten, aber akzeptable ee-Werte.

- Übergangszustände bei Yamamoto-Crotylierung

Die räumliche Anordnung vom CAB-Liganden relativ zum Aldehyd und zum Allylsilan wurde nie aufgeklärt. Es scheint aber so zu sein, dass (R,R)-CAB immer den Homoallylalkohol mit R-Konfiguration liefert (wenn R vom Aldehyd eine höhere Priorität hat als der Allylrest).



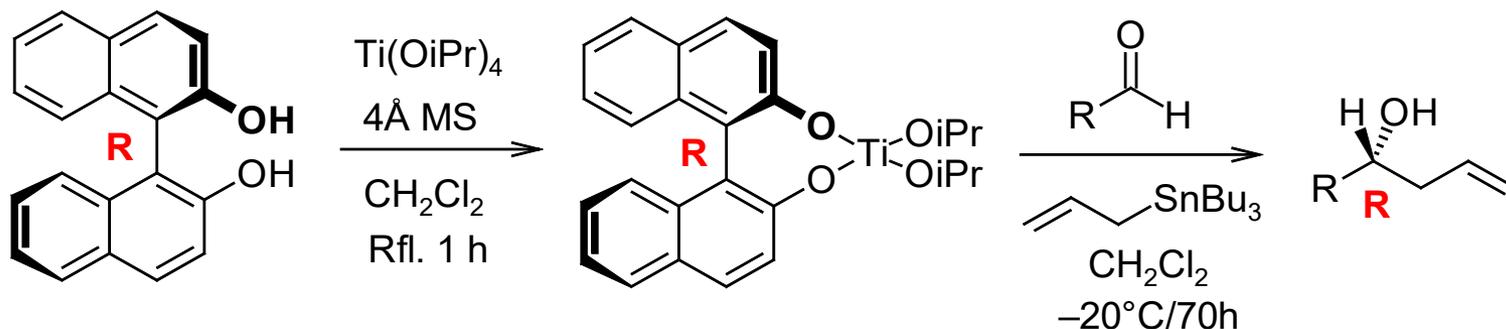
Beispiel: Teilschritt einer Synthese von (-)-Laulimalid



P. A. Wender et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4956-4957.

Keck-Allylierung und Crotylierung mit Allylstannanen

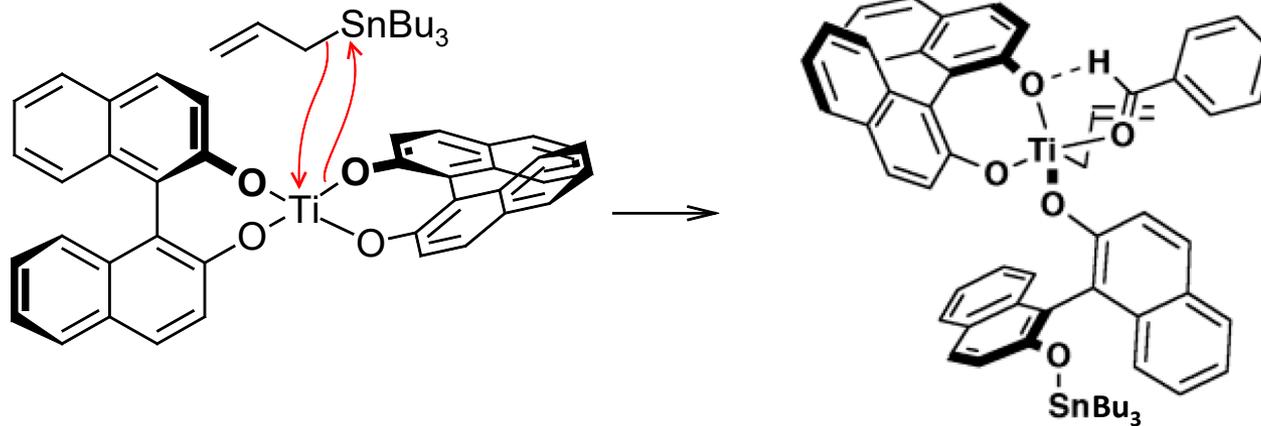
- Keck und Mitarbeiter haben 1993 eine katalytische Allylierungsmethode mit Allylstannanen, $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ und BINOL als chiraalem Ligand entwickelt (**B**INOL-**T**itan-**i**so-**P**ropylat = BITIP-Kat). Es gibt eine zweite Variante dieser Reaktion mit 2 eq. BINOL und 1 eq. $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$.



- Die Reaktion funktioniert gut mit allen möglichen Aldehyden und liefert sehr gute Ausbeuten und ee-Werte. Die Reaktion wurde nie mit Crotylstannanen beschrieben.
- Umani-Ronchi et al. haben praktisch zeitgleich dieselbe Allylierungsreaktion mit BINOL- TiCl_2 -Katalysator entwickelt. Auch diese Autoren haben nie Crotylstannane angewendet.
- Weder Keck noch Umani-Ronchi haben mechanistische Untersuchungen zur asymmetrischen Allylierung angestellt.

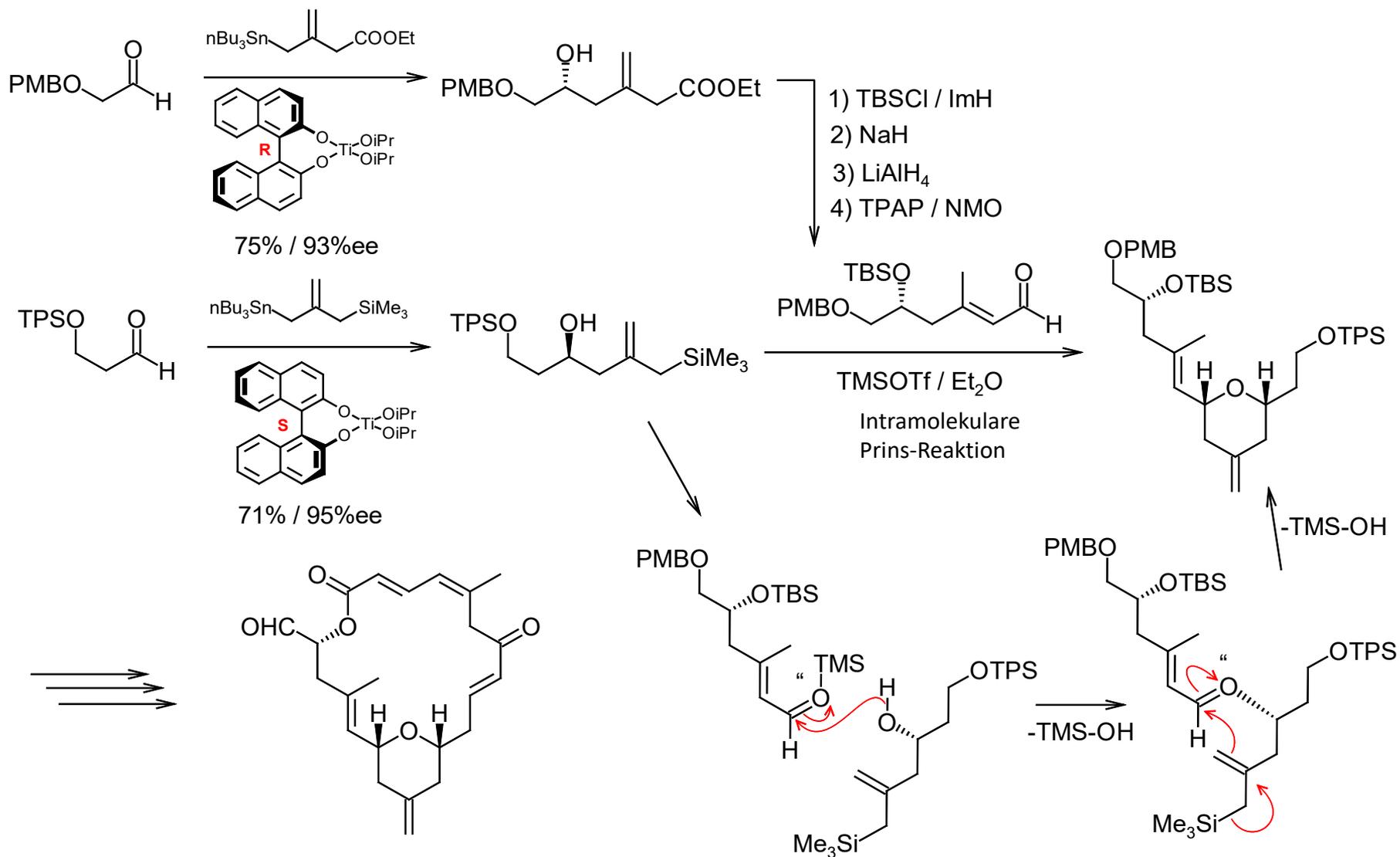
- Übergangszustand bei der Keck-Allylierung

Corey und Mitarbeiter nehmen an, dass nicht BITIP der aktive Katalysator ist, sondern BINOL_2Ti . Damit können sie den stereochemischen Verlauf gut erklären.



- Undurchsichtig: a) eigentlich müsste auf Grund dieses ÜZ eine Cotylierung auch gut funktionieren, b) E-Crotylstannan sollte selektiv zum Anti-Homoallylalkohol reagieren, Z-Crotylstannan sollte das syn-Produkt ergeben, c) dann wäre die Keck-Allylierung allerdings den Typ-I-Allylierungen zuzuordnen, d) der ÜZ von Corey für die Keck-Allylierung steht im Gegensatz zu dem für die Keck-Allylierung diskutierten offenkettigen ÜZ (synclinal vs. antiperiplanar).

Beispiel: Teilschritt einer Synthese von (+)-Dactyloid

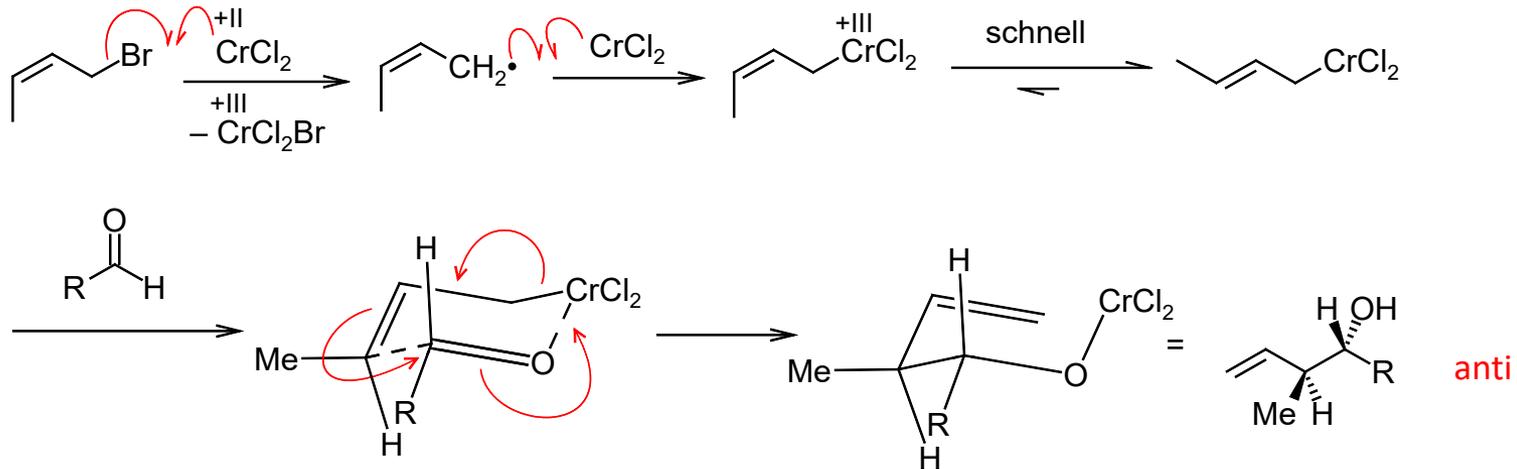


G. E. Keck et al. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3053-3056.

Typ 3-Allylierung

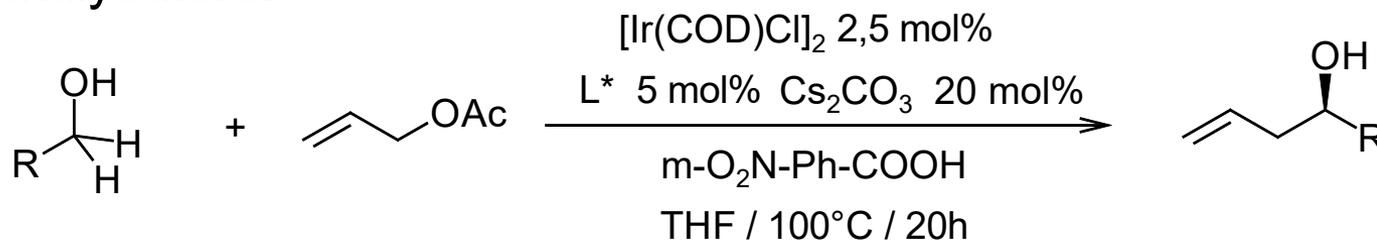
Man erhält bevorzugt das anti-Produkt, *unabhängig* von der Crotyl-Konfiguration. Die Crotyl-Metall-Verbindung mit Z-Konfiguration isomerisiert sehr schnell zum Reagenz mit E-Konfiguration, das dann über einen cyclischen 6-gliedrigen ÜZ abreagiert.

Dies beobachtet man bei substituierten Allyl-Metall-Reagenzien mit $M = \text{Ti, Cr, Zr, In, Zn}$.

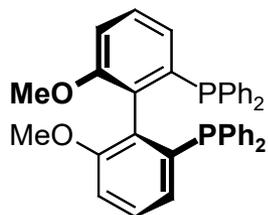


Krische-Allylierung und Crotylierung

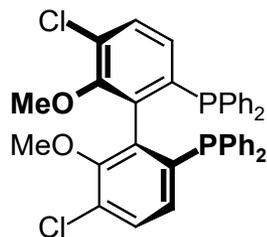
- Krische und Mitarbeiter haben einen komplett anderen Weg zur Synthese von Homoallylalkoholen beschrieben als die bisher besprochenen Methoden. Sie gehen von Allylacetat oder 1-Methyl-allylacetat (als Allylierungsreagenzien) und primären Alkoholen als Vorstufen von Aldehyden aus und verknüpfen beide Reagenzien mit Hilfe eines chiralen Ir-Katalysators.



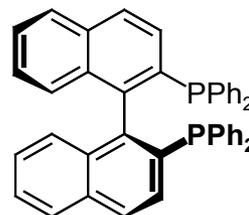
- Verschiedene Liganden L*



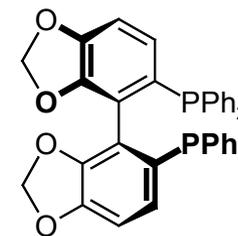
(S)-MeO-BIPHEP



(S)-Cl-MeO-BIPHEP

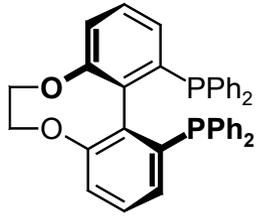


(S)-BINAP

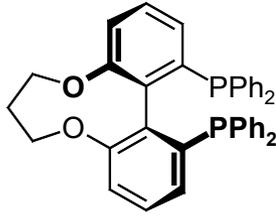


(S)-SEGPHOS

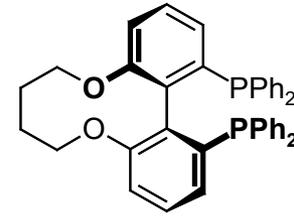
- Verschiedene Liganden L*



(S)-C2-TUNEPHOS

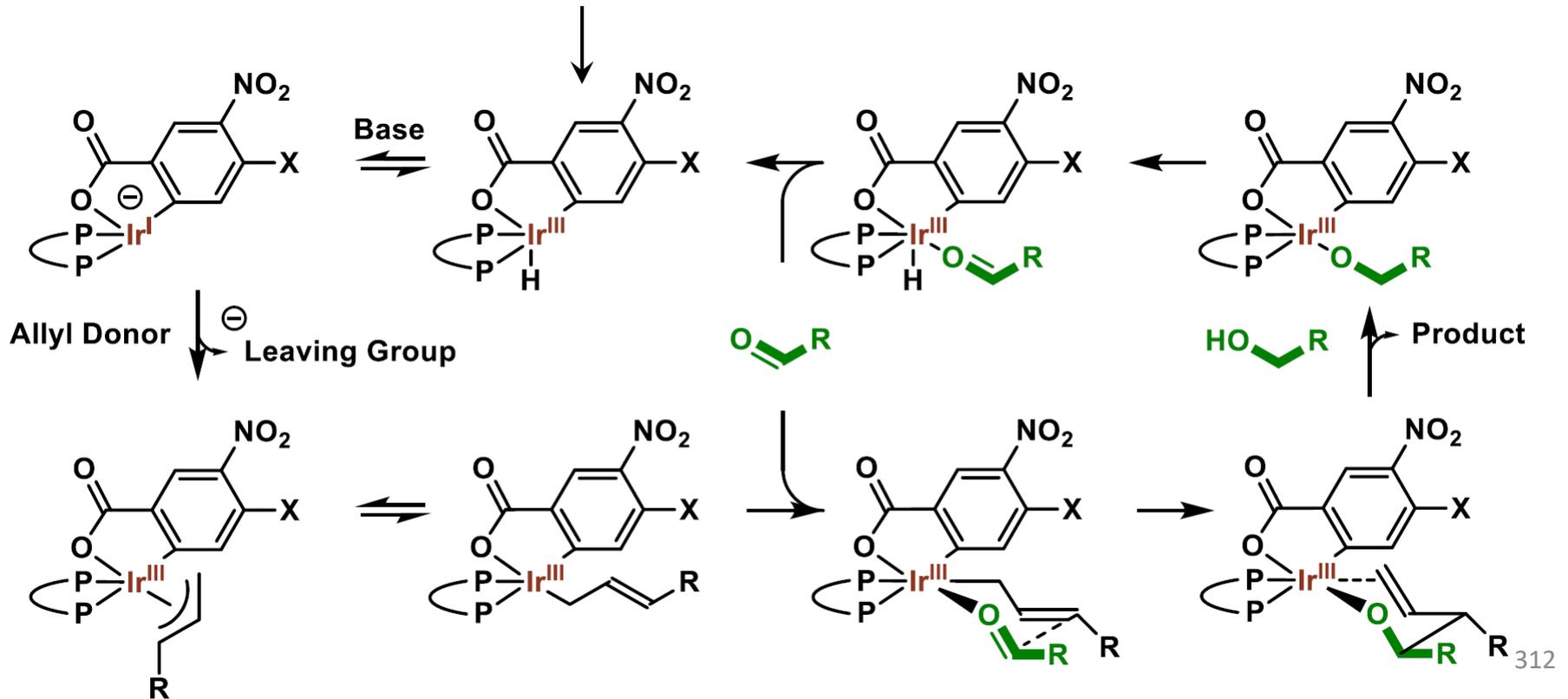


(S)-C3-TUNEPHOS

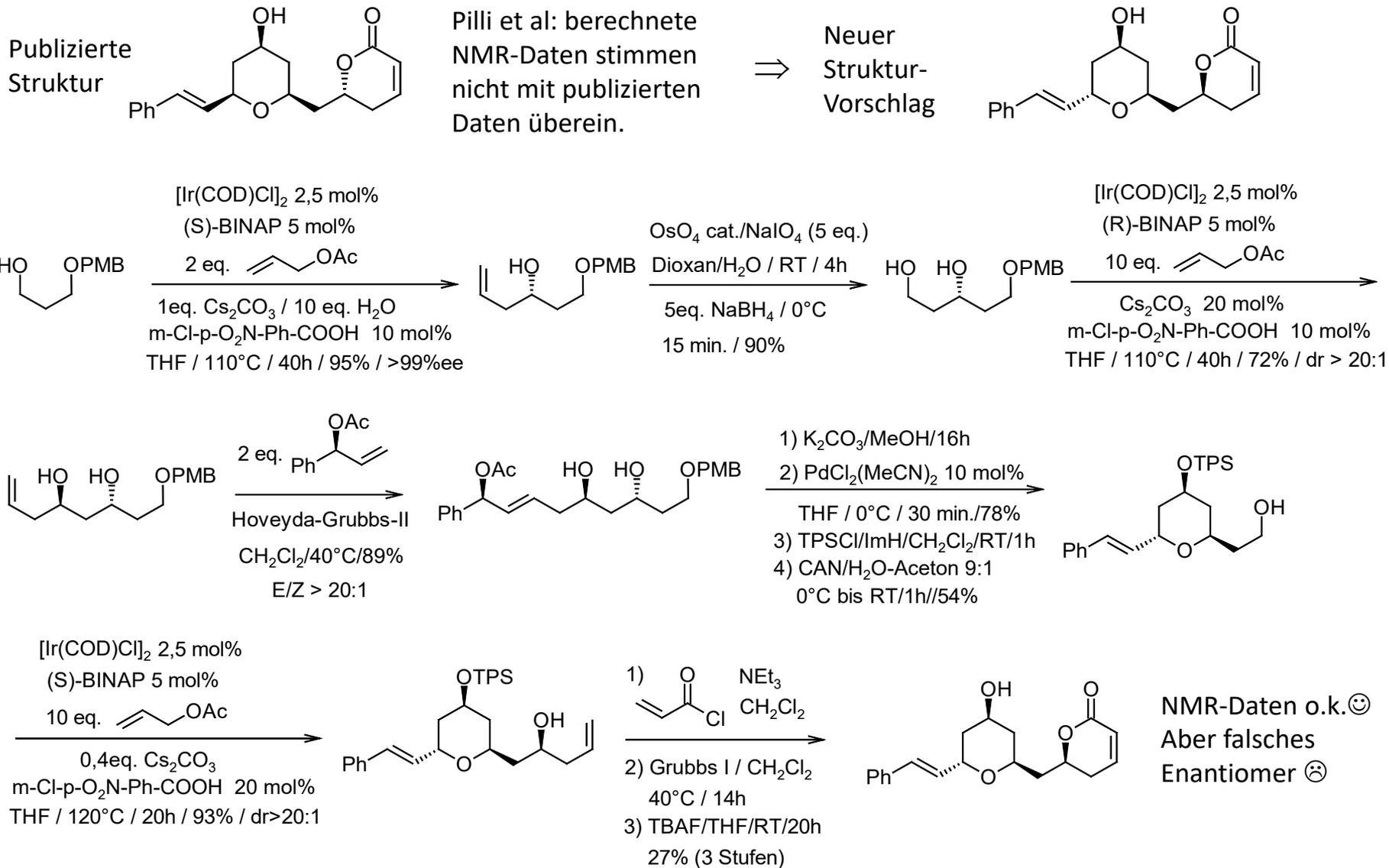


(S)-C4-TUNEPHOS

- Vorgeschlagener Mechanismus (Katalysezyklus)



Beispiel: Teilschritt einer Synthese von (+)-Cryptoconcaton H



R. A. Pilli et al. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9191-9197.

- Literatur zu Allyl-Metall-Reagenzien
Y. Yamamoto et al. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2207-2293
W. R. Roush, *Comp. Org. Synth. I*, **1992**, Band 1, 1-53.
- Literatur zu Allylierungsreaktionen allgemein
S. E. Denmark et al., *Helv. Chim. Acta*, **1983**, 66, 1655-1660
M. Yus et al., *Chem. Rev.* **2011**, 111, 7774-7854
M. Yus et al., *Chem. Rev.* **2013**, 113, 5595-5698
S. E. Denmark et al., *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2763-2793
S. E. Denmark et al., *Chem. Commun.* **2003**, 167-170
S.E. Denmark, *Chimia* **2008**, 62, 37-40
J. L. Leighton et al., *Science of Synthesis* **2011**, 401-447
L. F. Tietze et al., *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 367-378
P. V. Ramachandran et al., *Compr. Org. Synth. II*, **2014**, Band 2, 74-147
I. Fleming, *Compr. Org. Synth. I*, **1991**, Band 2, 563-593
Y. Yamamoto, *Acc. Chem. Res.* **1987**, 20, 243-249

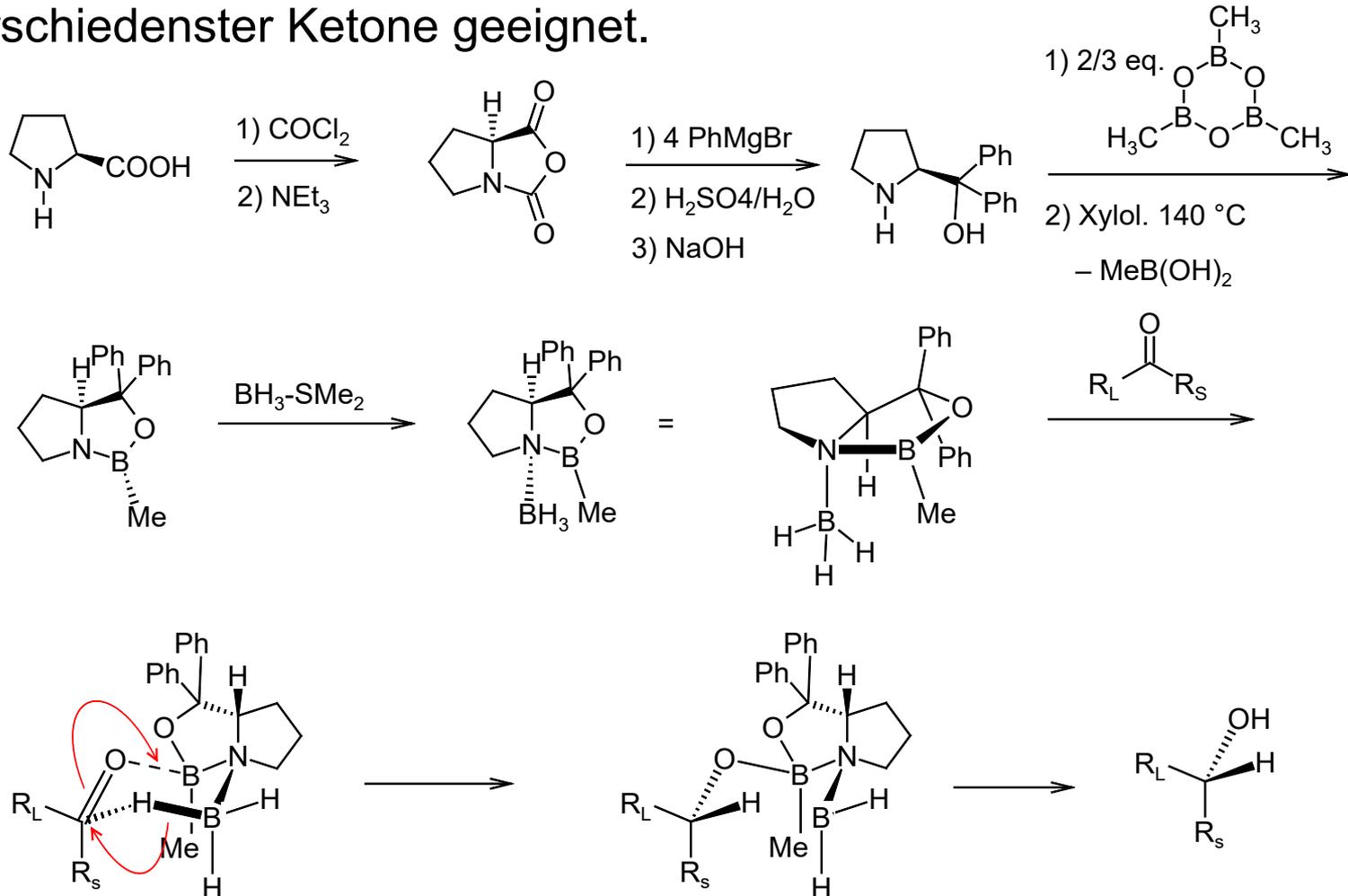
- Literatur zur Brown-Allylierung
P. V. Ramachandran, *Aldrich Chimica Acta* **2002**, 35, 23-35
W. R. Roush et al., *Org. Synth.* **2011**, 88, 87-101
H. C. Brown et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5919-5923.
H. C. Brown et al. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 432-439.
D. Passarella et al., *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 3214-3222.
- Literatur zur Roush-Allylierung
W. R. Roush et al., *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2047-2052
W. R. Roush et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 8186-8190
W. R. Roush et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 3925-3931
- Literatur zu Leighton-Allylierung
Leighton et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7920-7921
Leighton et al., *Angew. Chem.* **2003**, 115, 976-978
Leighton et al., *Angew. Chem.* **2005**, 117, 960-963
Leighton et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 6517-6520
Leighton et al., *Chem. Sci.* **2012**, 3, 3326-3330
Leighton et al., *Chem. Sci.* **2013**, 4, 2413-2417

- Literatur zur Denmark-Allylierung
 - S. E. Denmark et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7970-7971
 - S. E. Denmark et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2512-2514
 - S. E. Denmark et al., *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1053-1065
 - S. E. Denmark et al., *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6161-6183
 - S. E. Denmark et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12021-12022
 - S. E. Denmark et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9488-9489
 - S. E. Denmark et al., *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1513-1522
 - S. E. Denmark et al., *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1523-1536
 - N. Takenaka et al., *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5757-5761
- Literatur zur Yamamoto-Allylierung
 - Y. Yamamoto et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4548-4550
 - Y. Yamamoto et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7107-7109
 - Y. Yamamoto et al., *Synlett* **1991**, 561-562
 - Y. Yamamoto et al., *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 692-698
 - Y. Yamamoto et al., *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8377-8412

- Literatur zur Keck-Allylierung
 - G. E. Keck et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8467-8468
 - G. E. Keck et al., *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6543-6544
 - G. E. Keck et al., *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7827-7828
 - G. E. Keck et al., *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8323-8324
 - G. E. Keck et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6210-6223
 - G. E. Keck et al., *Org. Synth.* **1998**, *75*, 12-16
 - E. J. Corey et al., *Chem. Commun.* **2001**, 1321-1329
 - A. Saeed et al., *New J. Chem.* **2017**, *41*, 14804-14821
- Literatur zur Krische-Allylierung
 - M. J. Krische et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6340-6341
 - M. J. Krische et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14891-14899
 - M. J. Krische et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2514-2520
 - M. J. Krische et al., *Chem. Commun.* **2009**, 7278-7287
 - M. J. Krische et al., *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5118-5121
 - M. J. Krische et al., *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 2371-2380
 - M. J. Krische et al., *ACS Catal.* **2021**, *11*, 5572-5585

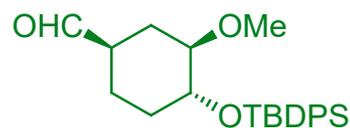
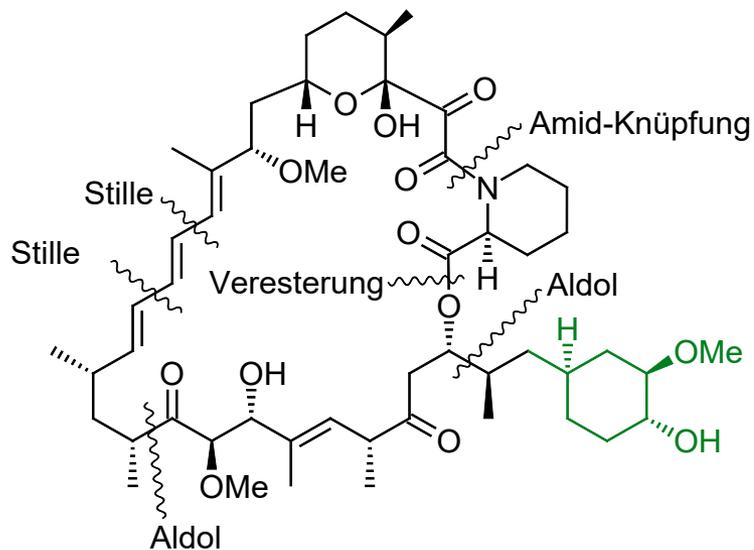
2.2. Enantioselective Reduktionen von Carbonylgruppen

- CBS-Reduktion (Corey-Bakshi-Shibata-Reduktion), ist für eine Vielzahl verschiedenster Ketone geeignet.

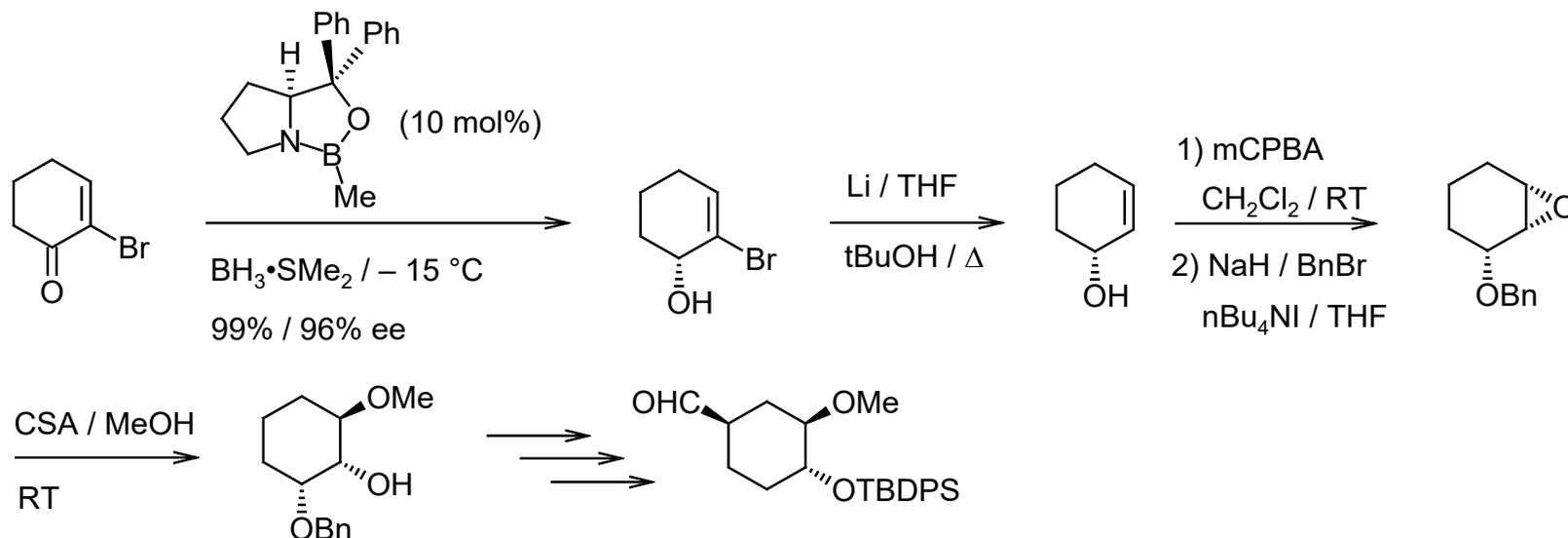


- E. J. Corey et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5551-5553.

- Beispiel für CBS-Reduktion: Totalsynthese von Rapamycin



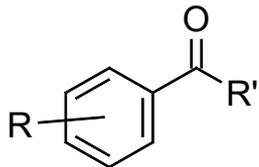
Wichtig: α,β -ungesättigte Ketone ergeben nur dann gute ee-Werte, wenn ein „Dummy-Substituent“ in α -Position eingeführt wird, der entweder weiter umgesetzt wird (Kreuzkupplung) oder reaktiv entfernt werden kann.



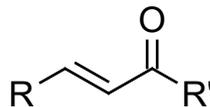
K. C. Nicolaou et al. *Chem. Eur. J.* **1**, 318-333 (1995).

S. Blechert et al. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1227-1229.

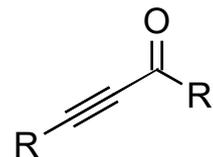
- BINAL-H eignet sich gut zur Reduktion von Ketonen, deren Reste sich elektronisch deutlich unterscheiden, z.B.



Aryl-Alkyl-Ketone

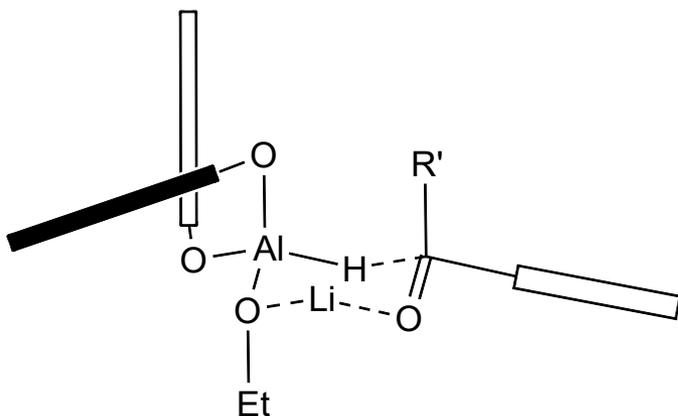


α,β -ungesättigte Ketone

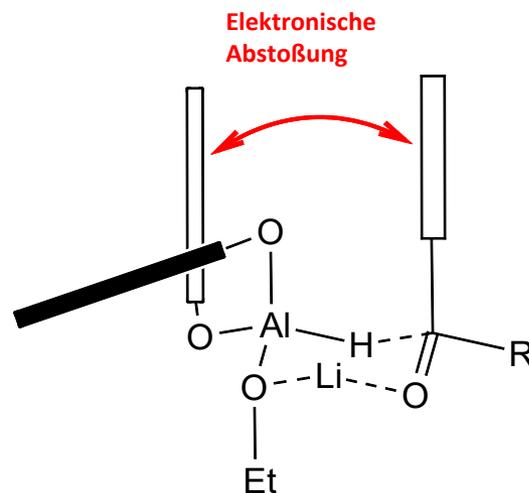


Propargylketone

- Dialkylketone ergeben nur schlechte Enantioselektivitäten.
- Übergangszustände:



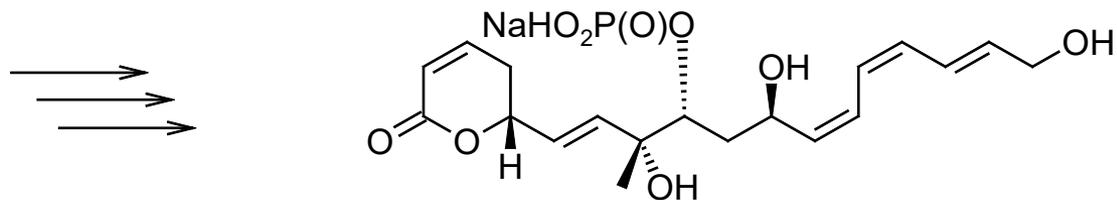
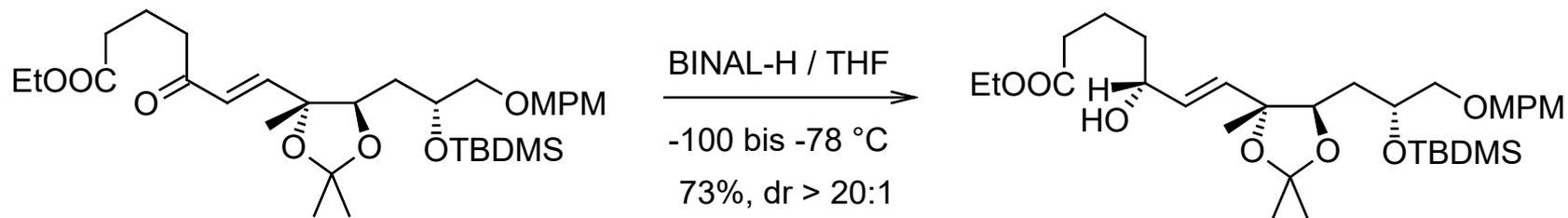
günstig



ungünstig

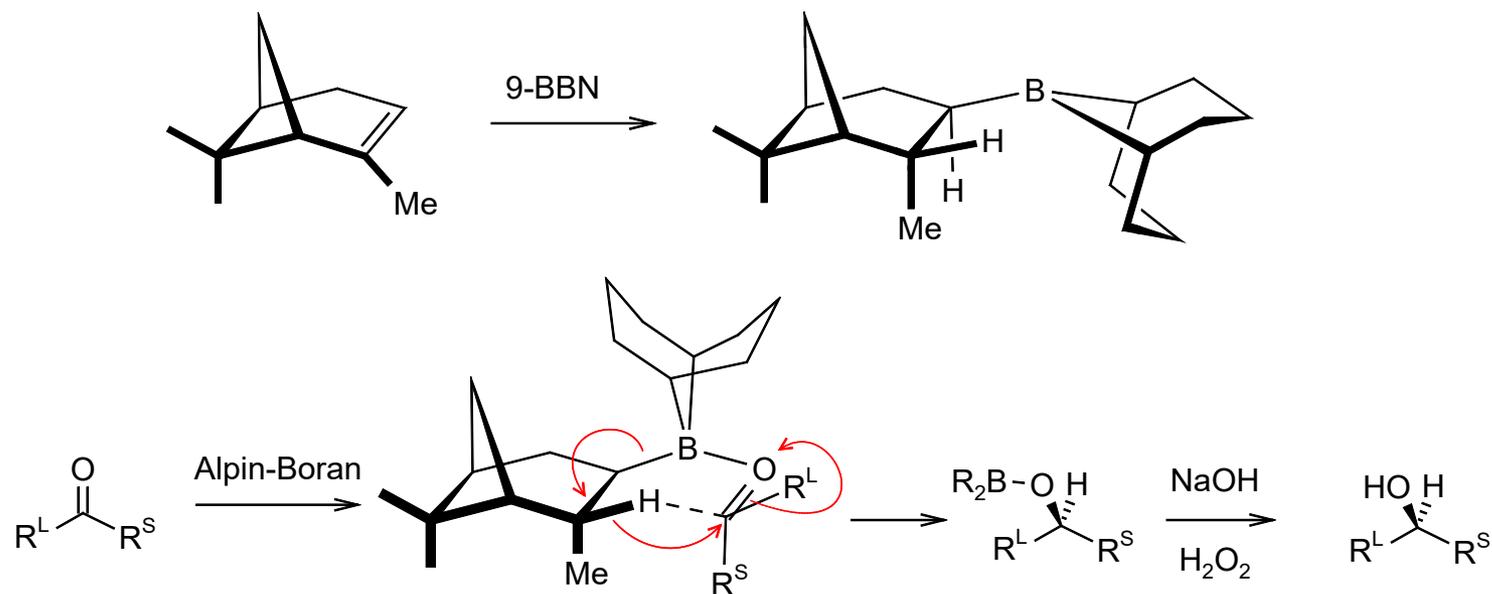
- R. Noyori et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6709-6716.

- Beispiel für BINALH-Reduktion: Totalsynthese von Fostriecin



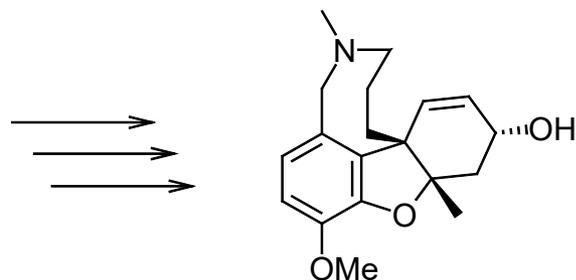
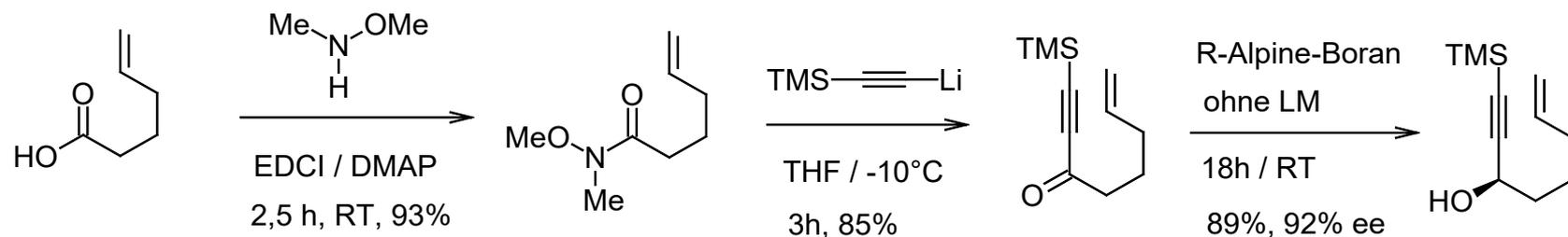
- T. Imanishi et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8238-8243.

- Alpine-Boran (engl. **Alpha-Pinene** = Alpine) ist sehr gut geeignet für die Reduktion von Propargylketonen.
- Man kann damit auch *chemoselektiv* Aldehyde neben anderen reduzierbaren Gruppen (Ketone, Ester, Säurechloride, Alkylhalogenide, Alkene und Alkine) reduzieren.



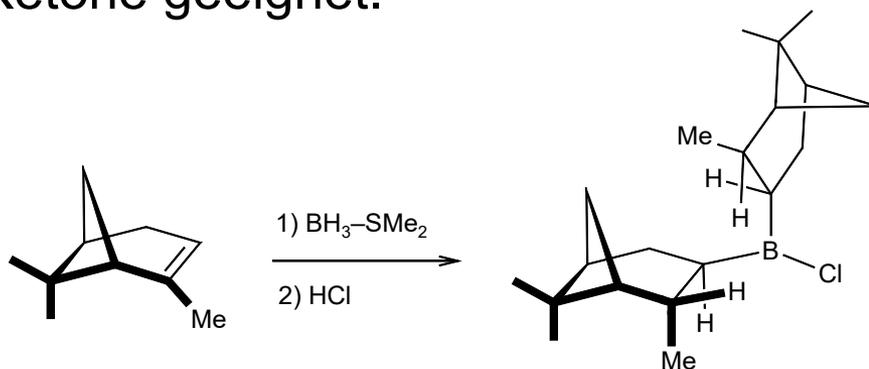
- H. C. Brown et al. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1384-1394.

- Beispiel für Alpine-Boran-Reduktion: Totalsynthese von Galanthamin

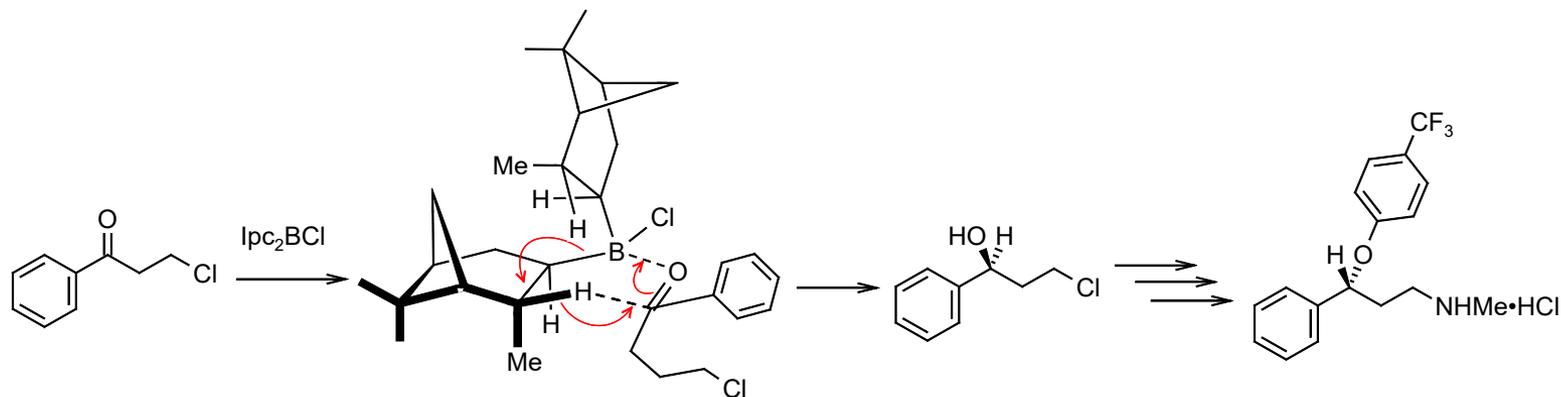


- R. C. D. Brown et al. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1867-1869.

- Diisopinocampheylchlorboran (Ipc_2BCl) ist gut für die Reduktion aller möglichen Ketone geeignet.



- Beispiel: Synthese von R-Fluoxetin (Antidepressivum)



- H. C. Brown et al. *J. Org. Chem.* **23**, 2916-2920 (1988).