

Stereochemie

OC 15

Inhalt

1. Strukturen und Isomerie
 - 1.1. Konstitution und Konstitutionsisomere
 - 1.2. Konfiguration und Konfigurationsisomere
 - 1.2.1. Konfiguration von Doppelbindungen
 - 1.2.2. Konfiguration von Ringsystemen
 - 1.2.3. Konfiguration von stereogenen C-Atomen
 - 1.2.4. Konfiguration von Molekülen mit mehreren stereogenen C-Atomen
 - 1.2.5. Konfiguration von Molekülen mit Chiralitätsachsen
 - 1.2.6. Konfiguration von Molekülen mit Chiralitätsebenen
 - 1.3. Konformation und Konformationsisomere
 - 1.3.1. Konformationen acyclischer Moleküle
 - 1.3.2. Konformationen cyclischer Moleküle
 - 1.4. Zusammenfassende Klassifikation von Isomeren
2. Analytik von Stereoisomeren
 - 2.1. Analytik von Diastereomeren
 - 2.2. Enantiomeranalytik und Racematspaltung
 - 2.2.1. Analytik von Enantiomeren in chiraler Umgebung
 - 2.2.2. Trennung von Enantiomeren durch Überführung in Diastereomere
 - 2.2.3. Enantiomeranalytik mittels NMR-Spektroskopie
 - 2.2.4. Konfigurationsbestimmung mittels NMR-Spektroskopie
 - 2.2.5. Optische Rotationsdispersion, Circular dichroismus und Cotton-Effekt

- 3. Prochiralität und Heterotopiekonzept
 - 3.1 Prochirale sp^3 -hybridisierte C-Atome
 - 3.2. Prochirale sp^2 -hybridisierte C-Atome
 - 3.3. Heterotopiekonzept
 - 3.3.1. Enantiotope und diastereotope Gruppen
 - 3.3.2. Enantiotope und diastereotope Seiten
 - 3.3.3. Eigenschaften von homotopen, enantiotopen und diastereotopen Gruppen und Seiten

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) Hauptmann, Mann, Stereochemie Spektrum-Verlag, 1996
- 3) Hellwich, Stereochemie Springer-Verlag, 2007
Hellwich, Übungen zur Stereochemie Springer-Verlag, 2007
- 4) Testa, Caldwell, Kisakürek, Organic Stereochemistry, Wiley-VCH, 2014
Große Teile dieses Buchs gibt es auch online unter
Teil 0: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hlca.201200607/epdf>
Teil 1: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hlca.201200469/epdf>
Teil 2: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hlca.201200470/epdf>
Teil 3: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hlca.201200471/epdf>
Teil 4: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hlca.201200472/epdf>
Teil 5: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hlca.201200473/epdf>
Teil 6: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hlca.201200474/epdf>
Teil 7: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hlca.201200475/epdf>
Teil 8: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hlca.201200476/epdf>
- 5) D. Nasipuri, Stereochemistry of Organic Compounds, New Academic Science, 2012
- 6) Geschichte der Stereochemie, J. Gal, *Helv. Chimica Acta* **2013**, *96*, 1617-1657.

1. Strukturen und Isomerie

- Welche Angaben muss man machen, um eine Organische Verbindung exakt zu beschreiben?
- **Summenformel**
- Man erhält die Summenformel einer Verbindung aus Elementaranalyse + Molmasse oder aus hochaufgelösten Massenspektren (Masse des Molekülpeaks auf mindestens vier Nachkommastellen).
- **Konstitution**
- Die Konstitution einer Verbindung kann aus verschiedenen Spektren der Verbindung abgeleitet werden (NMR, MS mit Fragmentpeaks, IR, UV)
- **Konfiguration**
- Die Konfiguration einer Verbindung kann z. T. spektroskopisch, durch Röntgenstrukturanalyse oder auch durch Synthese ermittelt werden.
- **Konformation**
- Die Konformation einer Verbindung kann z. T. spektroskopisch oder durch Molecular Modelling-Methoden ermittelt werden.

1.1. Konstitution und Konstitutionsisomere

- 1824 beschrieb Liebig eine Verbindung mit der Summenformel CHNO als sehr instabile Verbindung, deren Silber- und Quecksilbersalz explosiv sind. 1825 beschrieb Wöhler eine Verbindung mit der Summenformel CHNO, deren Silber- und Quecksilbersalz stabil sind. Der Streit beider Chemiker um die richtige Summenformel führte zur Entdeckung der Isomerie.
- 1830 erkennt J. J. Berzelius, dass sowohl Liebig als auch Wöhler recht haben. Er postuliert: Moleküle mit gleicher Summenformel, aber unterschiedlichen physikalischen und chemischen Eigenschaften, nennt man *Isomere* (griech. isos bedeutet „gleich“, meros bedeutet „Teil“, Isomere sind also „aus gleichen Teilen zusammengesetzt“).
- Welche Isomere der Summenformel CHNO sind denkbar?

Knallsäure



Isoknallsäure

Cyansäure



Isocyansäure

- Knallsäure, Isoknallsäure, Cyansäure und Isocyansäure unterscheiden sich durch die Verknüpfung der Atome im Molekül. Die Verknüpfung der Atome im Molekül nennt man *Konstitution*.
- Moleküle mit gleicher Summenformel, aber unterschiedlicher Konstitution, nennt man *Konstitutionsisomere*.
- Konstitutionsisomere sind grundsätzlich verschiedene Moleküle mit unterschiedlichen physikalischen und chemischen Eigenschaften.
- Physikalische Eigenschaften: Schmelzpunkt, Siedepunkt, Dampfdruck, Brechungsindex, Farbe, Viskosität, Löslichkeit,
- Chemische Eigenschaften: Reaktivität gegenüber anderen Verbindungen, pK_S -Werte, Bildungsenergie, Stabilität,
- Mit zunehmender Zahl von C-Atomen steigt die Zahl der möglichen Konstitutionsisomere stark an.
- $C_{10}H_{22}$: 75; $C_{20}H_{42}$: 366.319; $C_{25}H_{52}$: 36.797.580; $C_{40}H_{82}$: 60.491.178.805.831
- C_6H_6 : theoretisch 217, wovon aber einige nicht stabil sind.

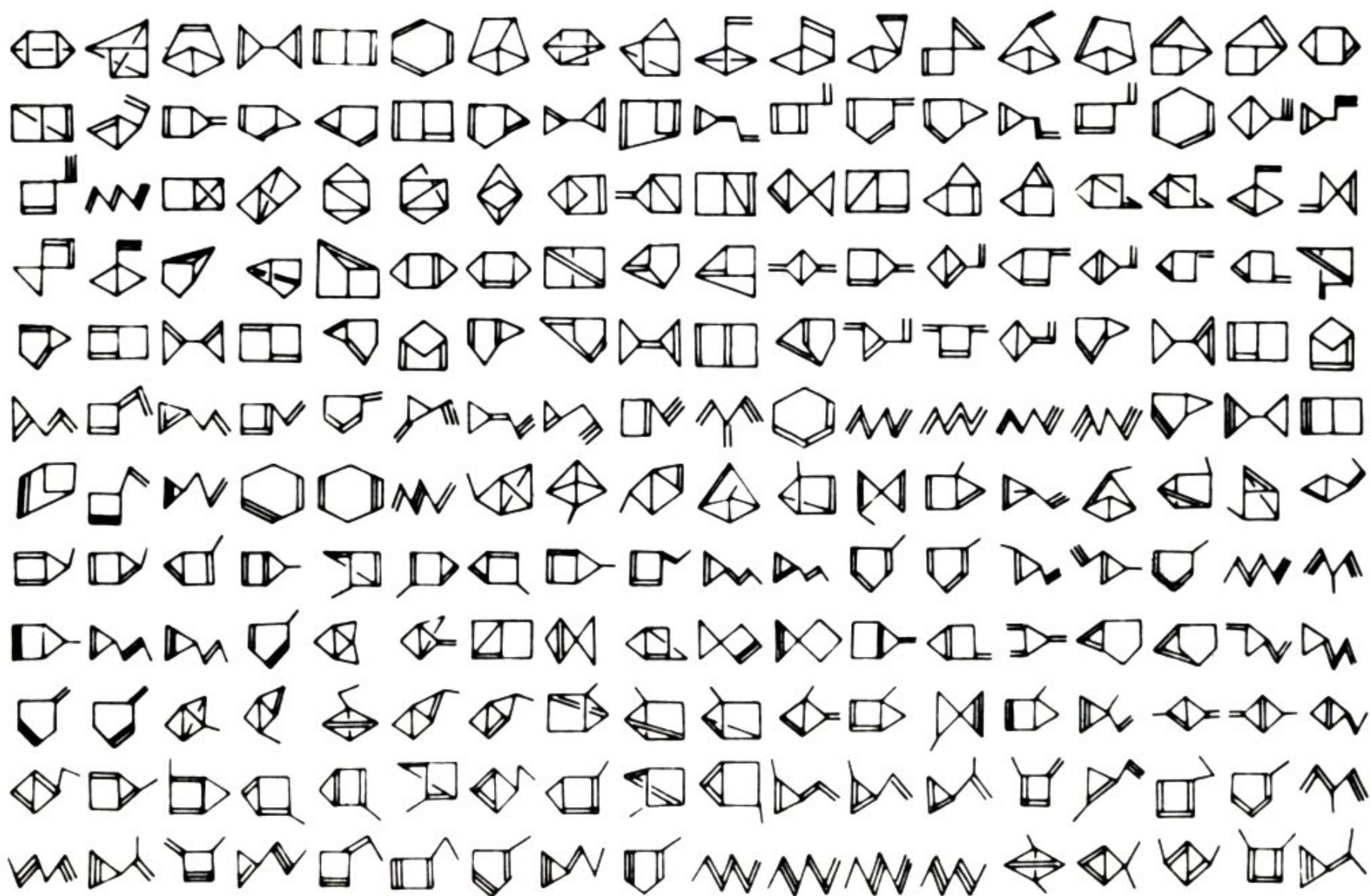
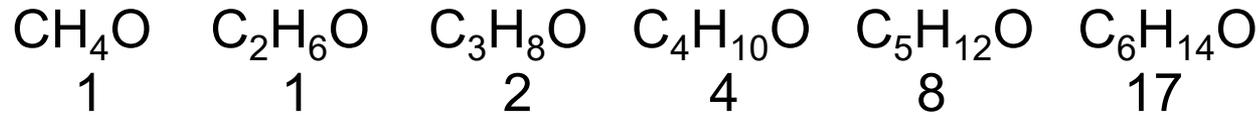
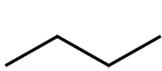


Abb. 110. Theoretisch mögliche Konstitutionen der Summenformel C_6H_6 .

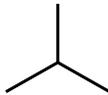
- Konstitutionsisomere Alkohole:



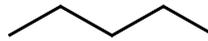
- Konstitutionsisomere kann man weiter unterteilen, wobei es zwischen den Unterklassen teilweise Überschneidungen gibt.
- *Kettenisomere* treten ab 4 C-Atomen auf.



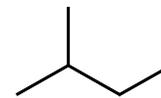
n-Butan



iso-Butan



n-Pentan

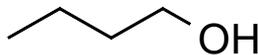


iso-Pentan

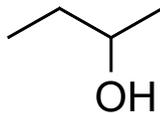


neo-Pentan

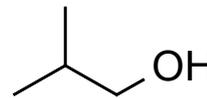
- *Stellungsisomere* (=Positionsisomere = Regioisomere) unterscheiden sich durch die Stellung von Substituenten oder funktionellen Gruppen im Molekül.



n-Butanol



sec-Butanol



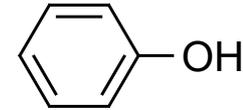
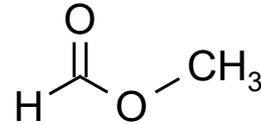
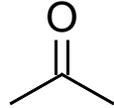
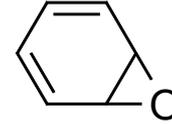
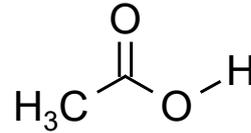
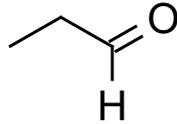
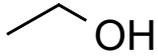
iso-Butanol



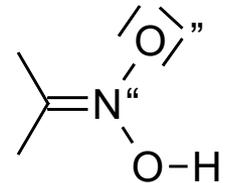
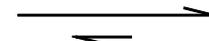
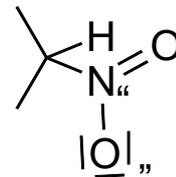
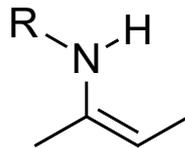
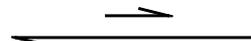
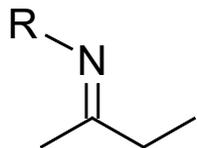
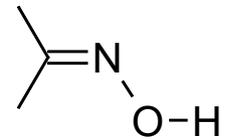
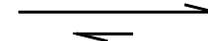
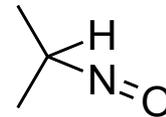
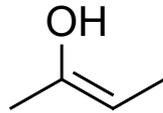
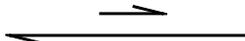
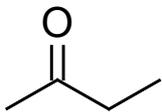
tert-Butanol

wichtig: o-, m-, und p-disubstituierte Aromaten

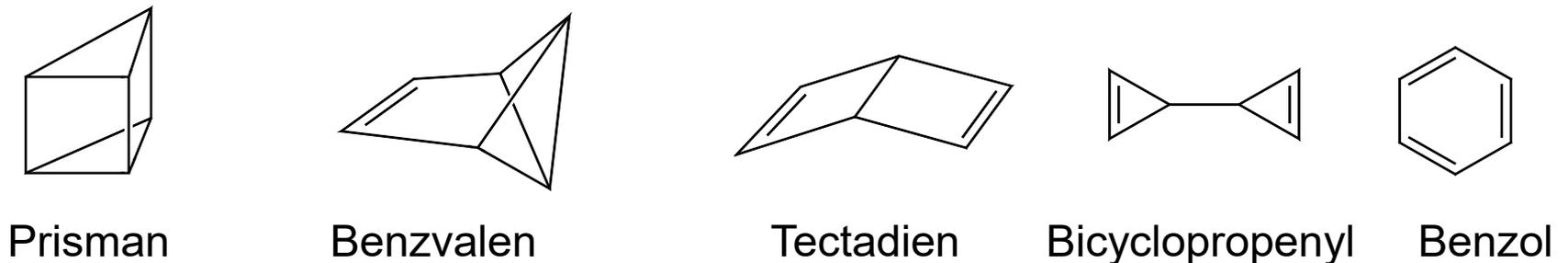
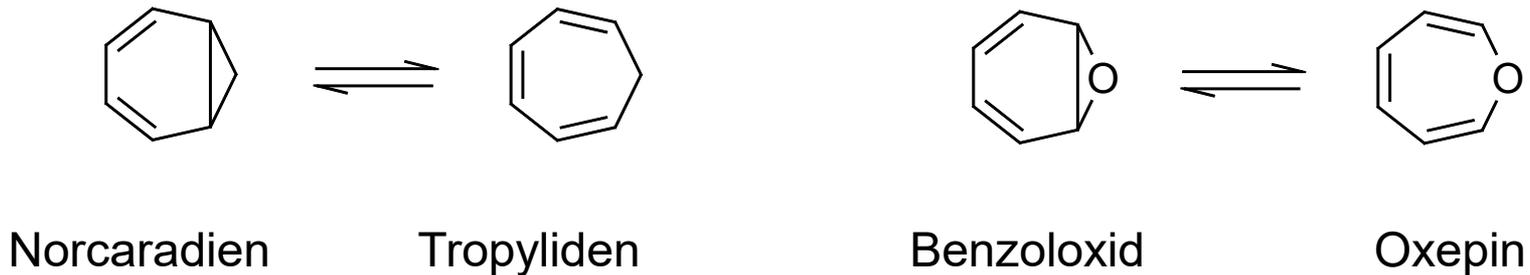
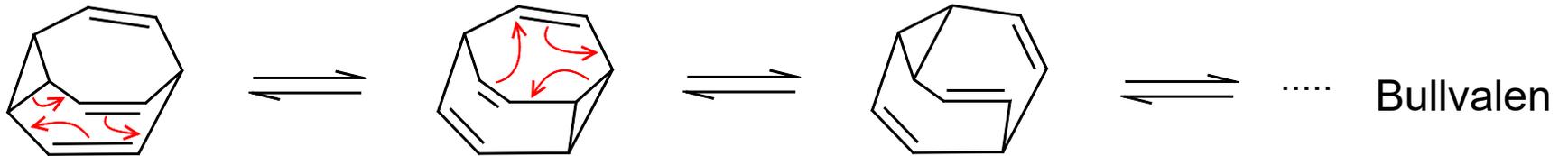
- *Funktionsisomere* unterscheiden sich durch funktionelle Gruppen.



- *Tautomere* unterscheiden sich durch die Stellung von Wasserstoffatomen im Molekül. Üblicherweise stehen Tautomere im Gleichgewicht miteinander.



- *Valenzisomere* gehen nur durch Verschieben von C-C-Einfachbindungen und C=C-Doppelbindungen ineinander über (keine Wanderung von H- und/oder C-Atomen).



Wichtig: Valenzisomerisierungen sind Reaktionen, KEINE MESOMERIE

Bei mesomeren Grenzformeln werden nur π -Bindungen und/oder nichtbindende Elektronenpaare verschoben.

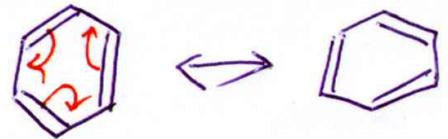
Bei Valenzisomerisierungen werden auch σ -Bindungen verschoben bzw. gebrochen und/oder neu geknüpft. Das ist bei Mesomerie nicht der Fall!



beteiligte
 σ -Bindung

Valenzisomerisierung

Norbornadien =
Cycloheptatrien



keine σ -Bindung
beteiligt

Mesomerie

1.2. Konfiguration und Konfigurationsisomere

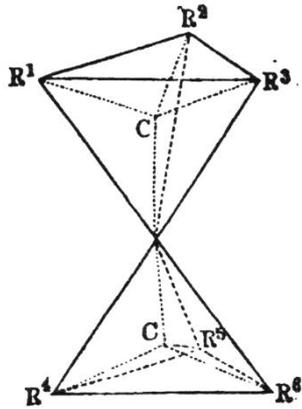
- Ab 1850 begannen die damaligen Chemiker, eine brauchbare Strukturtheorie für organische Verbindungen zu entwickeln.
- 1858 veröffentlichte A. Kekulé eine Arbeit über die Vierbindigkeit des Kohlenstoffs. Er formuliert auch erstmals Formeln mit kettenförmig verknüpften Kohlenstoffatomen.
- 1858 kam A. S. Couper (schott. Chemiker) unabhängig von Kekulé zum gleichen Ergebnis, veröffentlichte aber zusätzlich, dass Kohlenstoff auch zweibindig sein kann. Couper verwendete erstmals Bindungsstriche zwischen Atomen.
- 1861 sprach A. M. Buterlow auf einer Tagung in Speyer erstmals von „Struktur“ und benutzte zur Darstellung organischer Verbindungen lineare Formeln mit Bindungsstrichen zwischen den Atomen oder Atomgruppen, z.B. $\text{CH}_3\text{—CH(OH)—C(=O)OH}$ für Milchsäure. Die damals verwendeten Formeln machten *keine Aussage* über die räumliche Anordnung der Atome in Molekülen. Einige Chemiker waren davon überzeugt, dass man die räumliche Anordnung der Atome in Molekülen nicht bestimmen kann.

- Nachdem J. J. Berzelius 1830 die Begriffe „Isomere“ und „Isomerie“ in die Chemie eingeführt hatte, fanden Chemiker immer mehr Verbindungen mit gleicher Summenformel, aber unterschiedlichen physikalischen und chemischen Eigenschaften.
- Beispiele für Isomere mit Doppelbindungen

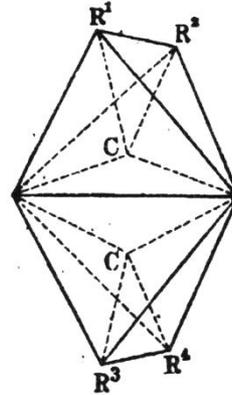
Summenformel	„Strukturformel“	Isomere
$C_4H_4O_4$	$(HOOC)HC=CH(COOH)$	Fumarsäure (aus <i>Fumaria officinalis</i>) Maleinsäure (aus Äpfelsäure)
$C_4H_6O_2$	$(CH_3)HC=CH(COOH)$	Crotonsäure (aus <i>Croton tiglium</i>) Isocrotonsäure (aus Hydroxyglutarsäure)
$C_9H_7BrO_2$	$(C_6H_5)CBr=CH(COOH)$	2 Isomere aus Phenyldibrompropionsäuren durch Eliminierung von HBr
$C_{18}H_{34}O_2$	$(CH_3)(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7(COOH)$	Ölsäure aus Olivenöl Elaidinsäure aus Rindertalg

- Diese Isomeren konnten mit der Strukturtheorie nicht erklärt werden.
- 1875 veröffentlichte J. H. van 't Hoff seine Überlegungen zur Erklärung der verschiedenen Isomere mit dem Titel „La chimie dans l'espace“. 1877 erschien die ins Deutsche übersetzte Version mit dem Titel „Lagerung der Atome im Raume“.

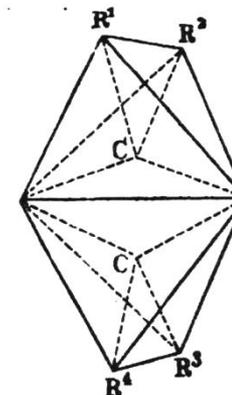
- Van't Hoff versuchte durch dreidimensionale Molekülmodelle aus Pappe Strukturen zu finden, mit denen er die Zahl der Isomeren erklären konnte.



Ethanderivat nach van't Hoff; 2 über eine Ecke verknüpfte Tetraeder



2 isomere Ethenderivate nach van't Hoff; 2 über eine Kante verknüpfte Tetraeder



- Durch die Annahme, dass sich die räumlichen Strukturen von ungesättigten Verbindungen und deren Isomere durch zwei kantenverknüpfte Tetraeder beschreiben lassen, konnte er die Zahl der bekannten Isomere von acyclischen ungesättigten Verbindungen zwanglos erklären.
- Er konnte damit auch Isomere vorhersagen, die noch nicht bekannt waren, aber später gefunden wurden.

DIE
LAGERUNG DER ATOME

IM
RAUME

VON
DR. J. H. VAN 'T HOFF.

Nach
 des Verfassers Broschüre „La chimie dans l'espace“

deutsch bearbeitet

von
DR. F. HERRMANN,

Assistenten am landwirthschaftlichen Institute der Universität zu Heidelberg.

Nebst einem Vorwort

von
DR. JOHANNES WISLICENUS,

Professor der Chemie an der Universität
 zu Würzburg.

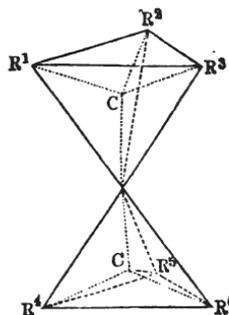
MIT IN DEN TEXT EINGEDRUCKTEN HOLZSTICHEN.

BRAUNSCHWEIG,
 DRUCK UND VERLAG VON FRIEDRICH VIEWEG UND SOHN.
 1877.

Ein Kohlenstoffatom, welches sich unter der eben angeführten Bedingung befindet, wollen wir als ein asymmetrisches bezeichnen aus Gründen, welche am Schlusse dieses Abschnittes entwickelt sind. In den Formeln ist das Symbol für ein solches Atom ein schräges (italienisches) *C*.

Die Richtung der sechs freien Affinitäten ist nach den sechs übrigen Ecken des Systems. Entsprechend der vorhergehenden Betrachtung seien auch hier wieder die sechs freien Affinitäten

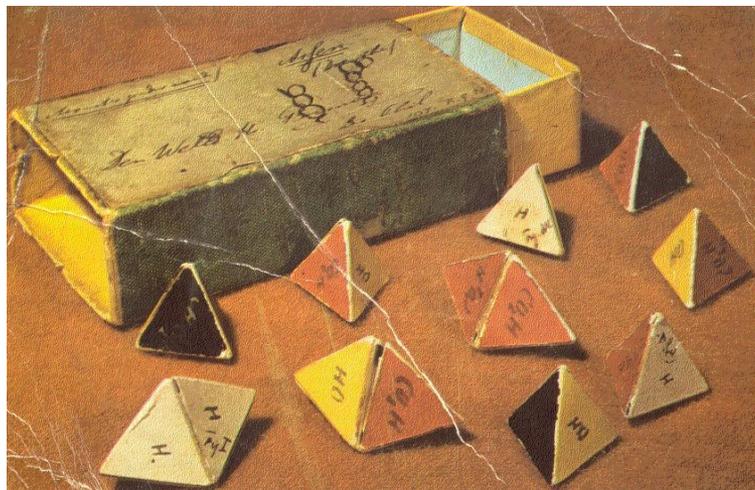
Fig. 13.



durch sechs einwerthige Gruppen R^1, R^2, R^3 u. s. w. abgesättigt (Fig. 13).

Nehmen wir das so erhaltene System als ein stabiles an, so ergibt eine einfache Ueberlegung, dass zwölf in Bezug auf ihre gegenseitige Lage verschiedene Anordnungen der sättigenden Gruppen möglich sein werden, welche im Folgenden in der Weise aufgeführt sind, dass unter eine jede an das eine Kohlenstoffatom gebundene Gruppe die im Systeme zunächst liegende Gruppe des anderen Kohlenstoffatoms gestellt ist:

¹⁾ Für den Zweck der Anschaulichkeit ist unerlässlich die Construction von Modellen aus Cartonpapier, deren Beschreibung und Grundrisse in einem Anhange am Schlusse beigelegt sind. Vergl. Anhang I.



Historischer Exkurs: O. Krätz, *ChiuZ* 1974, 8, 135-142.

„Die Lagerung der Atome im Raume“, eine freie Bearbeitung des van't Hoff'schen Originals, wurde mit einem Vorwort von Wislicenus eingeleitet, in dem er ausführte: „Ich selbst sah mich bei meinen Arbeiten über die Paramilchsäure genöthigt, den Satz auszusprechen, daß die Thatsachen dazu zwingen, die Verschiedenheit isomerer Molecüle von gleicher Strukturformel durch verschiedene Lagerung der Atome im Raume zu erklären und damit offen für die Berechtigung der Chemie einzutreten, geometrische Anschauungen in die Lehre von der Konstitution der Verbindungsmolecüle hereinanzuziehen. Das Verdienst, diesen Schritt in ganz bestimmter und höchst glücklicher Weise gethan zu haben, gebührt van't Hoff . . .“ Doch nun trat ein wortgewaltiger Gegner auf den Plan. Hermann Kolbe (1818-1884), einer der bedeutendsten deutschen Chemiker des vorigen Jahrhunderts, hatte lange Jahre mit an der Spitze der Forschung gestanden und wesentliche Beiträge zur Theorie der organischen Chemie geleistet. Doch mit fortschreitendem Alter neigte er immer mehr dazu, an den einmal erreichten theoretischen Anschauungen starr fest zu halten. So bildeten seine eigenen Arbeiten mit die Grundlage für die Betrachtungen Kekulé's, doch die

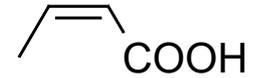
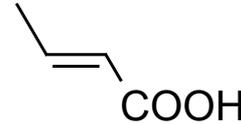
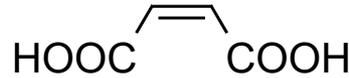
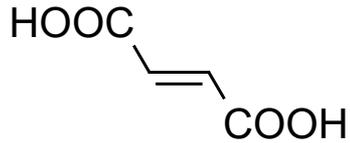
Lehren der Strukturchemie, wie sie Kekulé und dessen Schüler verkündeten, erregten seinen unmäßigen Zorn. So kam es, daß Kolbe als eine Art feuerspeiendes Ungeheuer in die Geschichte der Chemie einging. Hatte er schon Kekulé und Baeyer als „chemische Socialdemokraten“ verunglimpft, so konnte er eine Ausdehnung der Strukturlehre in den Raum noch weniger hinnehmen. Im Mai 1877 erschien im „Journal für praktische Chemie“, dessen Herausgeber er war, ein Artikel aus seiner Feder: „Zeichen der Zeit“, in dem er den Rückgang an echter chemischer Bildung in Deutschland beklagen zu müssen glaubte. Er verglich darin die „modernen“ Theorien der Chemie mit der überwunden geglaubten Naturphilosophie, „. . . welche vor 50 Jahren durch die exakte Naturforschung beseitigt, gegenwärtig von Pseudonaturforschern aus der die Verirrungen des menschlichen Geistes beherbergenden Rumpelkammer wieder hervorgeholt und, gleich einer feilen Dirne, modern herausgeputzt und neu geschminkt, in die gute Gesellschaft, wohin sie nicht gehört, einzuschmuggeln versucht wird . . .“

„Ein Dr. J. H. van't Hoff, an der Thierarzneischule zu Utrecht angestellt, findet, wie es scheint, an exakter chemischer Forschung keinen Geschmack. Er hat es bequemer erachtet, den Pegasus zu besteigen (offenbar der Thierarzneischule entlehnt) und in seiner „La chimie dans l'Espace“ zu verkünden, wie ihm auf dem durch kühnen Flug erklommenen chemischen Parnaß die Atome im Weltraume gelagert erschienen sind. Die prosaische chemische Welt fand an diesen Halluzinationen wenig Geschmack, deshalb unternahm es Dr. F. Herrmann, Assistent am landwirthschaftlichen Institute zu Heidelberg, durch eine deutsche Bearbeitung denselben weitere Verbreitung zu geben . . . Solche vom Hexenglauben und Geisterklopfen nicht weit entfernte Behandlung wissenschaftlicher Fragen hält auch Wislicenus für statthaft.“

1.2.1. Konfiguration von Doppelbindungen

- Die **Konfiguration** eines Moleküls *mit definierter Konstitution* beschreibt allgemein die räumliche Anordnung der Atome im Molekül.
- Moleküle mit gleicher Konstitution, aber unterschiedlicher Anordnung der Atome im Raum, nennt man **Konfigurationsisomere**. Dabei können die Moleküle zweidimensionale oder dreidimensionale Gebilde sein.
- Um die Konfiguration von Doppelbindungen zu beschreiben, muss man daher die räumliche Anordnung der Atome/Substituenten an der Doppelbindung angeben.
- Ältere Bezeichnungsweise: cis-Konfiguration liegt vor, wenn zwei gleiche Substituenten auf derselben Seite der Doppelbindung liegen. trans-Konfiguration liegt vor, wenn zwei gleiche Substituenten auf den entgegengesetzten Seiten der Doppelbindung liegen. cis und trans kann man auch verwenden, um die *relative* Lage zweier beliebiger Substituenten anzugeben.

- Oft werden für cis- und trans-Isomere unterschiedliche Trivialnamen verwendet.

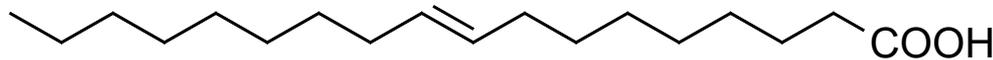


trans-Butendisäure
Fumarisäure

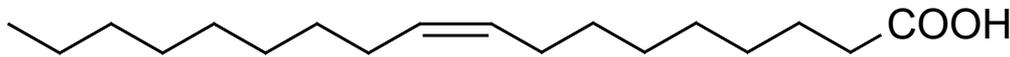
cis-Butendisäure
Maleinsäure

trans-Butensäure
Crotonsäure

cis-Butensäure
Isocrotonsäure



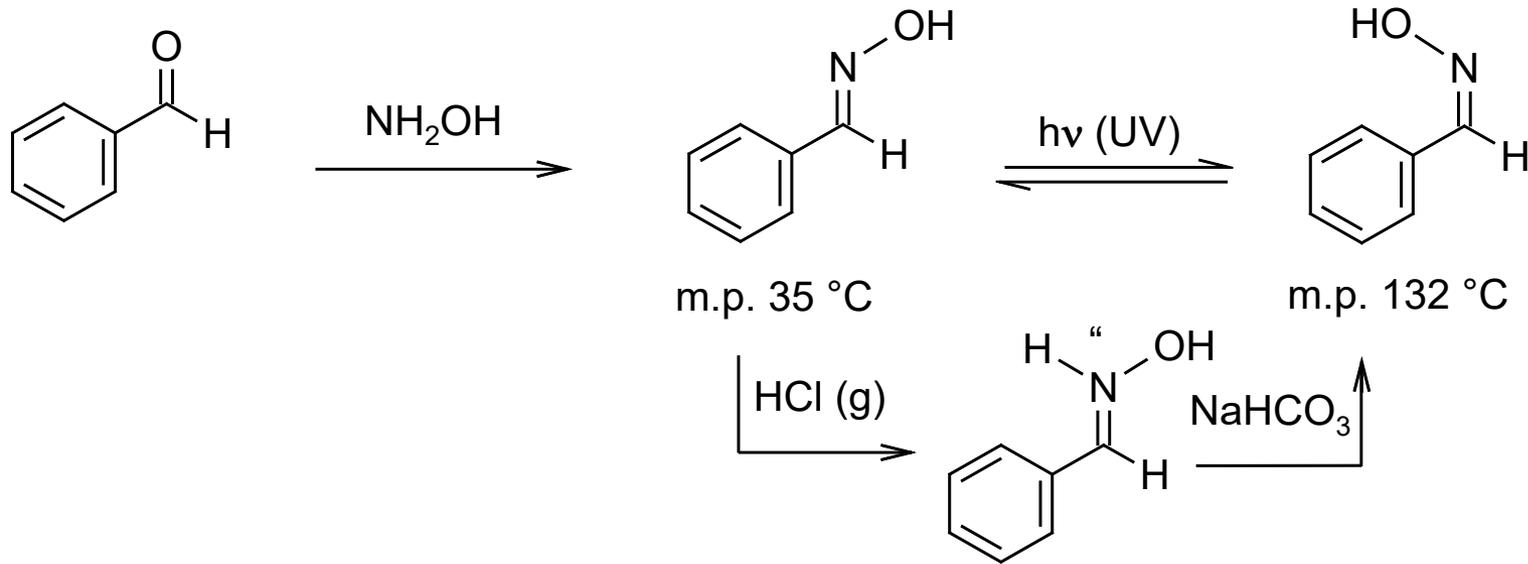
trans-9-Octadecensäure = Elaidinsäure



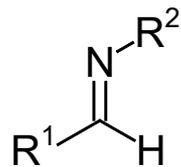
cis-9-Octadecensäure = Ölsäure

- Üblicherweise ist das trans-Isomer stabiler als das cis-Isomer (sterische Hinderung). Ausnahmen: cis-1,2-Dihalogenethene sind stabiler als trans-1,2-Dihalogenethene. Das gilt auch für cis-1,2-Dimethoxyethen. Grund: Auf Grund von Ladungs-schwankungen in den Halogen-Atomen kommt es in der cis-Form zu London'schen Dispersionskräften zwischen den Halogenatomen, was zur Stabilisierung dieser Form führt.

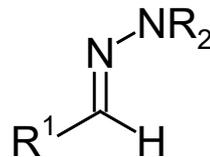
- Konfigurationsisomere treten nicht nur bei C=C-Doppelbindungen auf, auch z. B. bei C=N-Doppelbindungen und N=N-Doppelbindungen.



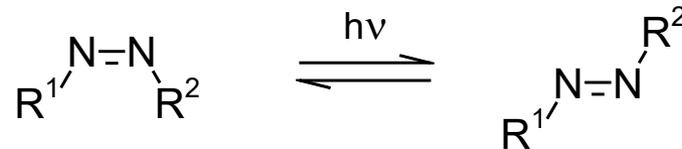
- Wichtig bei Oximen, Iminen (Schiff'sche Basen), Hydrazonen, und Azoverbindungen, aber auch bei Enolaten, Enaminen und Amidinen!



Imin

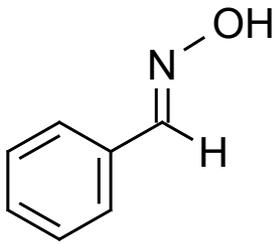


Hydrazon

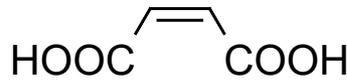


Azoverbindung

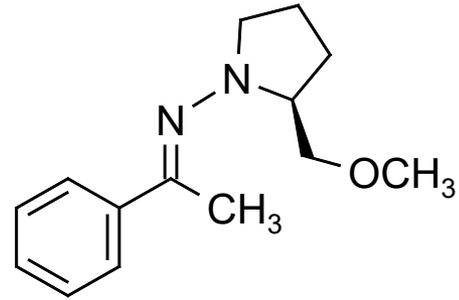
- Neue Bezeichnungsweise nach Cahn, Ingold und Prelog (CIP; Sequenzregel): Man ordnet jedem Substituenten an der Doppelbindung eine Rangfolge zu, die sich aus der Ordnungszahl des gebundenen Atoms ergibt. Befinden sich die beiden ranghöchsten Substituenten der beiden Atome der Doppelbindung auf derselben Seite, dann liegt Z-Konfiguration vor (Z von zusammen). Liegen die ranghöchsten Substituenten auf unterschiedlichen Seiten der Doppelbindung, dann liegt E-Konfiguration vor (E von entgegen).



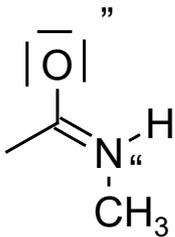
E



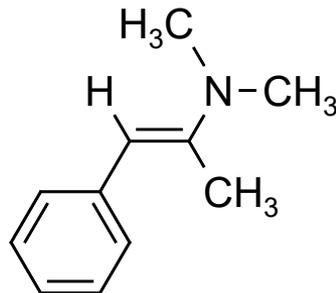
Z



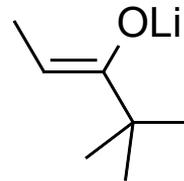
E



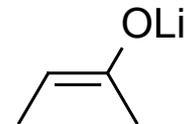
E



E

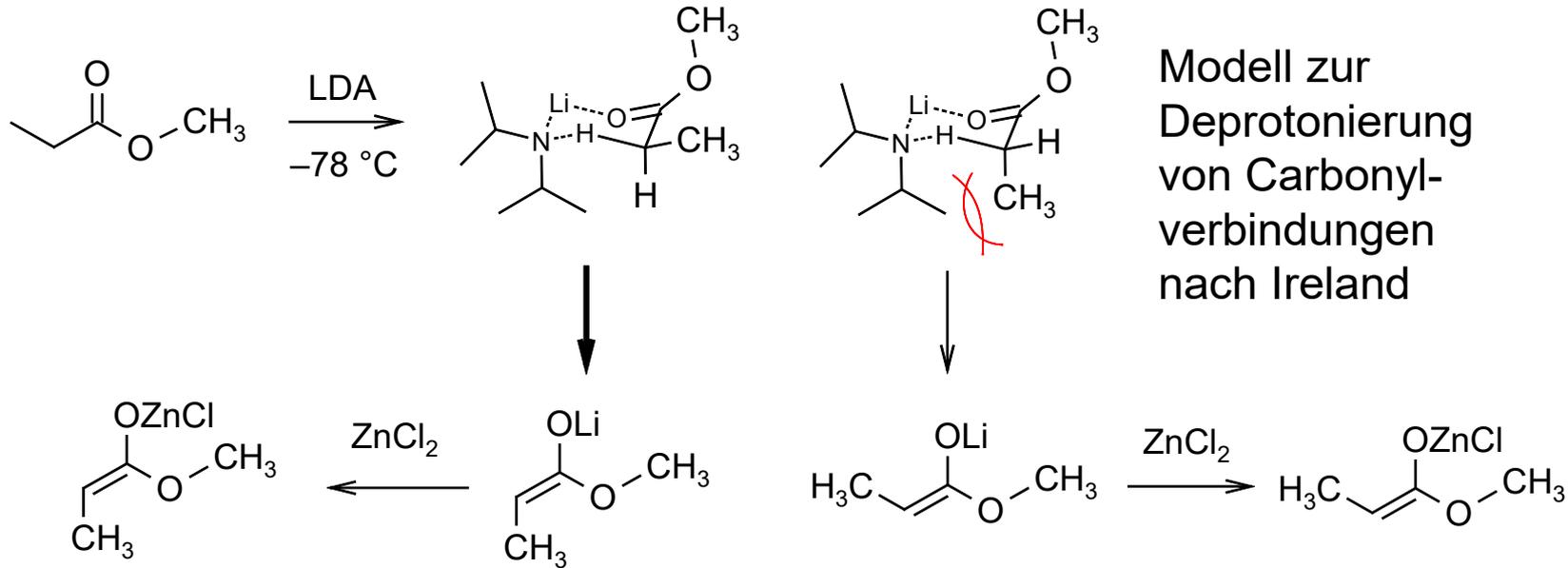


Z



E

- Probleme mit der Z/E-Nomenklatur treten bei Ester-Enolaten auf.



Streng nach CIP:

E-Enolat

Z-Enolat

E-Enolat

Z-Enolat

Masamune:

E(O)-Enolat

E(O)-Enolat

Z(O)-Enolat

Z(O)-Enolat

Eliel, Heathcock

M. Braun:

trans-Enolat

trans-Enolat

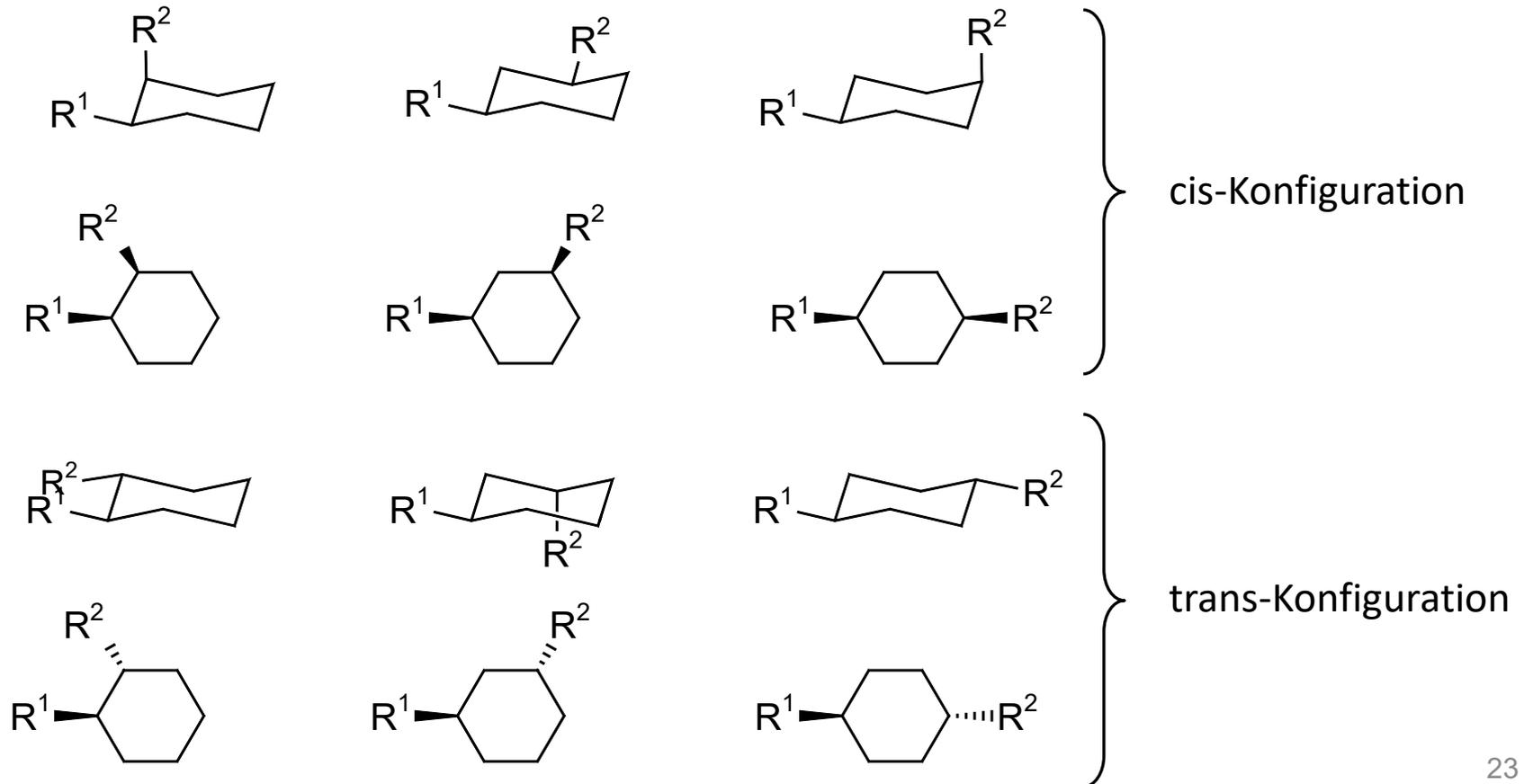
cis-Enolat

cis-Enolat

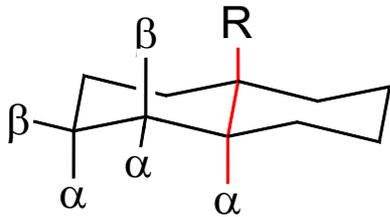
- Heute ist die Masamune-Variante allgemein akzeptiert. D. h. O-M erhält *immer* die höhere Priorität, auch wenn M rangniedriger als C ist.
- Auch bei Thioester-Enolaten bekommt O-M die höhere Priorität, obwohl S eine höhere Ordnungszahl als O hat.

1.2.2. Konfiguration von Ringsystemen

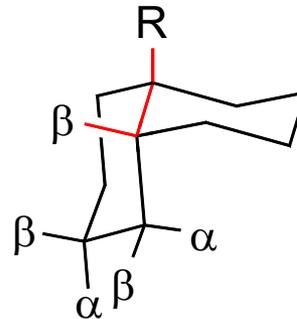
- Die Angabe der Konfiguration von Ringsystemen erfordert die dreidimensionale Beschreibung des Rings und die Angabe der Orientierung der Substituenten relativ zur Ringebene (Hauptebene).
- Die Stellung der Substituenten zueinander (relative Konfiguration!) wird durch die Präfixe *cis* und *trans* beschrieben (nicht Z/E!!!).



- Analoge Verhältnisse liegen bei den anderen Ringsystemen vor.
- Wichtig bei kondensierten Ringsystemen: die auf den Betrachter zuweisenden Substituenten werden als β -ständig (oder β -konfiguriert) bezeichnet, die vom Betrachter wegweisenden Substituenten entsprechend als α -ständig oder α -konfiguriert. Dabei wird das H oder der Substituent am 2. gemeinsamen C-Atom als Referenz genommen.



trans-Decalinsystem



cis-Decalinsystem

R wird als
Referenz
festgelegt

- Diese Art der Konfigurationsangabe wird u.a. bei Steroiden und Zuckern angewendet.

1.2.3. Konfiguration acyclischer dreidimensionaler Moleküle

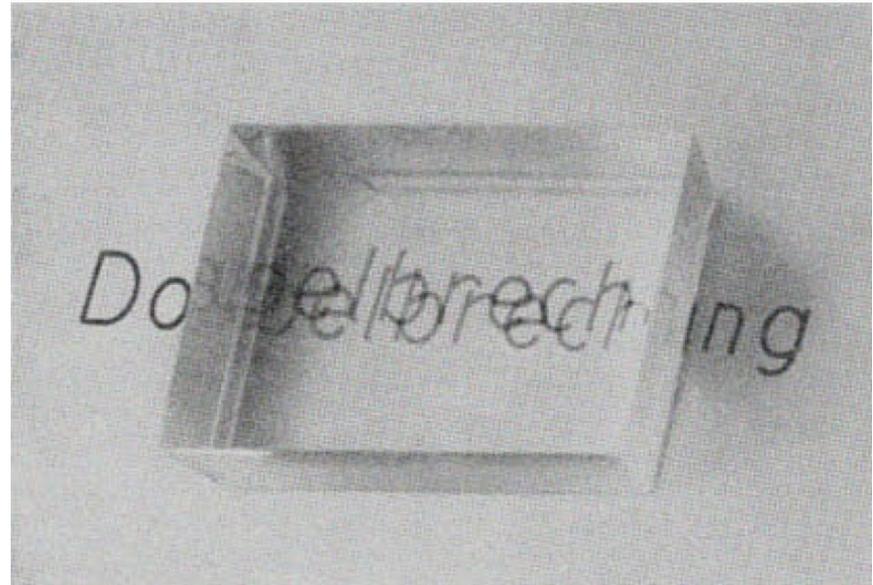
- Um zu erkennen, dass Moleküle dreidimensionale Gebilde sind, mussten mehrere Erkenntnisse zusammenkommen, die auf den ersten Blick nichts miteinander zu tun haben.
 - 1) Die Natur des Lichts musste entschlüsselt werden und *linear polarisiertes Licht* musste entdeckt werden.
 - 2) Mit Hilfe des linear polarisierten Lichts konnte die *Optische Aktivität* entdeckt werden.
 - 3) Durch die Optische Aktivität konnten *Optische Isomere* entdeckt werden.

Die Erkenntnisse 1) – 3) haben sich parallel entwickelt und haben schließlich dazu geführt, dass das Auftreten *Optischer Isomere* nur schlüssig erklärt werden konnte, wenn angenommen wurde, dass ein Kohlenstoffatom *tetraedrisch von vier unterschiedlichen Substituenten umgeben ist*.

- Die Punkte 1) – 3) und die daraus folgende tetraedrische Substitution von C-Atomen sind letztlich die Grundlage der heutigen Strukturtheorie und der Stereochemie.

Woher weiß man was Licht ist was linear polarisiertes Licht ist?

- 1669 entdeckt Erasmus Bartholinus (dänischer Naturforscher) die Doppelbrechung von Licht an Calcit (= Kalkspat = CaCO_3).



Bis zu diesem Zeitpunkt war nur *einfache Lichtbrechung* bekannt, die durch das Brechungsgesetz beschrieben wird.

$$n_{12} = \frac{c_1}{c_2} = \frac{\sin \alpha}{\sin \beta}$$

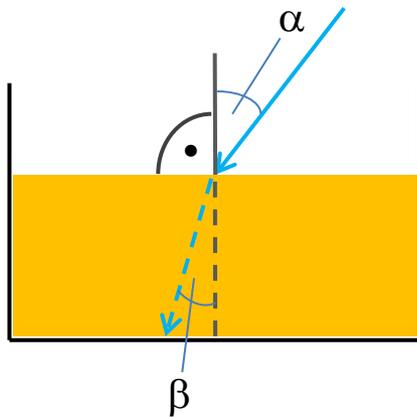
c_1 = Lichtgeschwindigkeit im Medium 1

c_2 = Lichtgeschwindigkeit im Medium 2

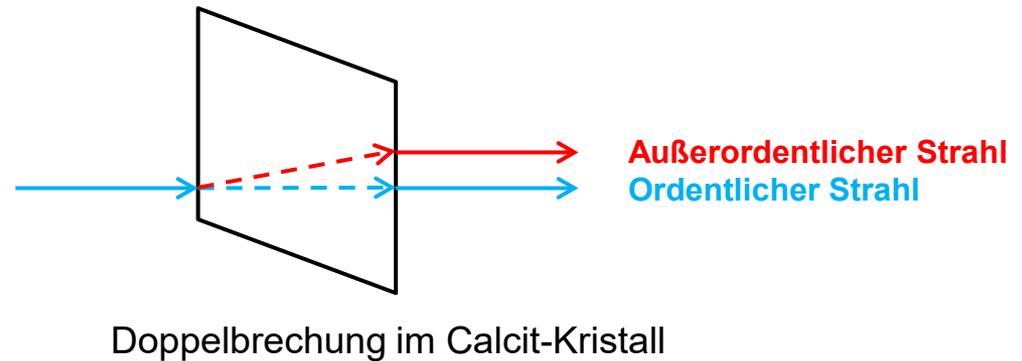
α = Einfallswinkel zum Lot hin gemessen

β = Brechungswinkel zum Lot hin gemessen

- Während bei der *einfachen Lichtbrechung* ein in ein Medium einfallender Lichtstrahl entsprechend dem Brechungsgesetz gebrochen wird, wird bei der *Doppelbrechung* ein einfallender Lichtstrahl in *zwei* Lichtstrahlen aufgespalten, den *ordentlichen Strahl* und den *außerordentlichen Strahl*. Der ordentliche Strahl gehorcht dem Brechungsgesetz, der außerordentliche Strahl nicht.



Einfache Brechung

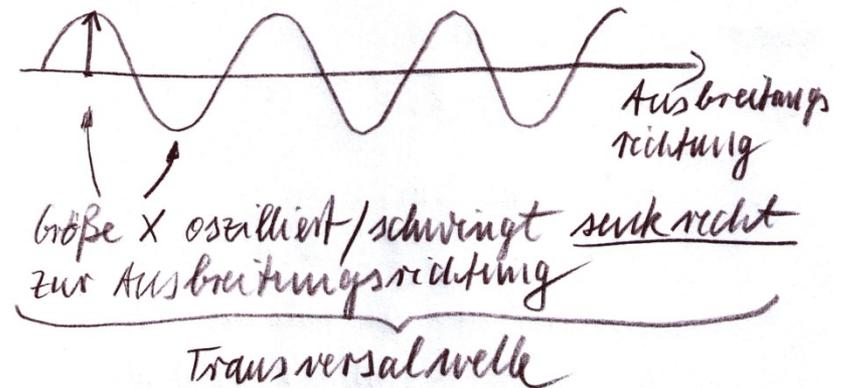
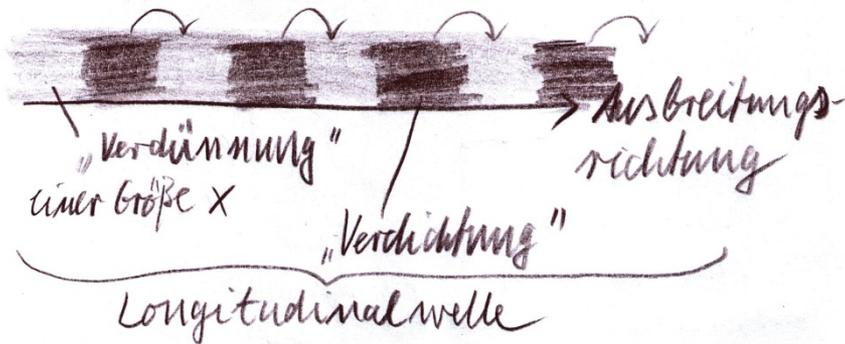


Doppelbrechung im Calcit-Kristall

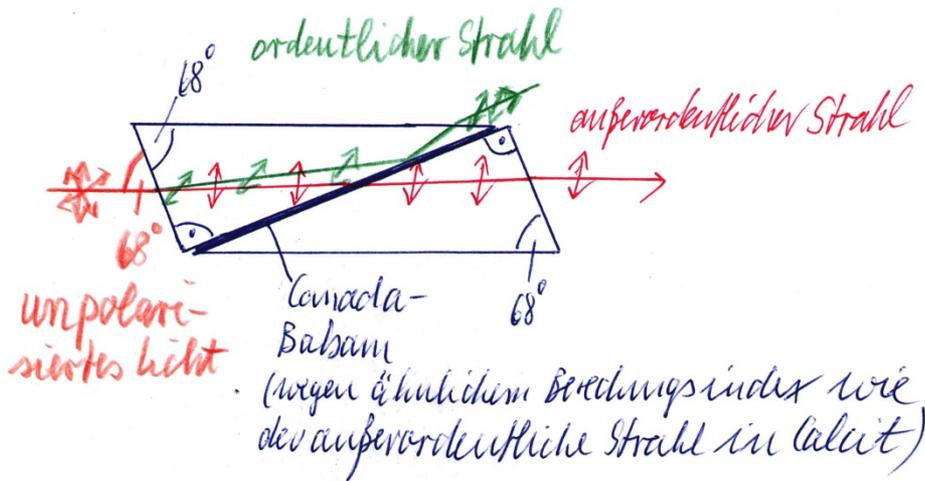
- 1690 fragte sich Christian Huygens (holländischer Naturforscher) ob man doppelte Doppelbrechung bekommt, wenn man zwei Kalkspat-Kristalle übereinander legt. Das ist nicht der Fall. Vielmehr werden beide Strahlen abwechselnd ausgelöscht, wenn man die Kalkspat-Kristalle um 90° gegeneinander verdreht.

- Dieses Phänomen konnte man damals mit der Vorstellung von Licht als Druckwelle (Robert Hooke 1672; ähnlich wie Schallwellen sollte sich Licht in einem allgegenwärtigen „Äther“ ausbreiten) nicht erklären. Newton nahm an, dass Licht Teilchen sind, die „Seiten“ haben (er sprach von „transversality“) und die beiden Strahlen der Doppelbrechung aus Teilchen mit jeweils gleichen „Seiten“ bestehen.
- 1808 betrachtete Louis Malus (franz. Physiker) Licht, das sich an einer Fensterscheibe spiegelte, durch einen Calcit-Kristall. Er sah wie erwartet zwei helle Punkte (ordentlicher und außerordentlicher Strahl). Beim Drehen des Kristalls zeigten sich in 90° -Schritten Hell-Dunkel-Effekte beider Punkte.
C. Huygens nahm an, dass sich die Lichtteilchen in beiden Strahlen ausrichten. Die ausgerichteten Lichtteilchen sollten sich in einer Eigenschaft unterscheiden, die er „Polarisation“ nannte. Er sprach erstmals von „polarisiertem Licht“.
- 1816 untersuchten Francois Arago und Augustin Jean Fresnel die Überlagerung (Interferenz) von zwei polarisierten Lichtstrahlen. Dabei stellten sie fest, dass Interferenz nur auftritt, wenn die Strahlen dieselbe Polarisation haben. Ordentlicher und außerordentlicher Strahl interferieren nicht!

- Diese Beobachtung konnte mit der Vorstellung von Licht als Druckwelle (Longitudinalwelle, wie Schallwellen) nicht erklärt werden.
- 1817 kam Thomas Young (engl. Physiker) auf die Idee, Licht als Transversalwelle zu beschreiben. Unter der Annahme, dass die Polarisation die Ebene der Schwingung angibt und dass ordentlicher und außerordentlicher Strahl senkrecht zueinander polarisiert sind, folgt zwanglos, dass *diese beiden Strahlen nicht interferieren können*. Damit war klar, dass Licht als Transversalwelle beschrieben werden muss.



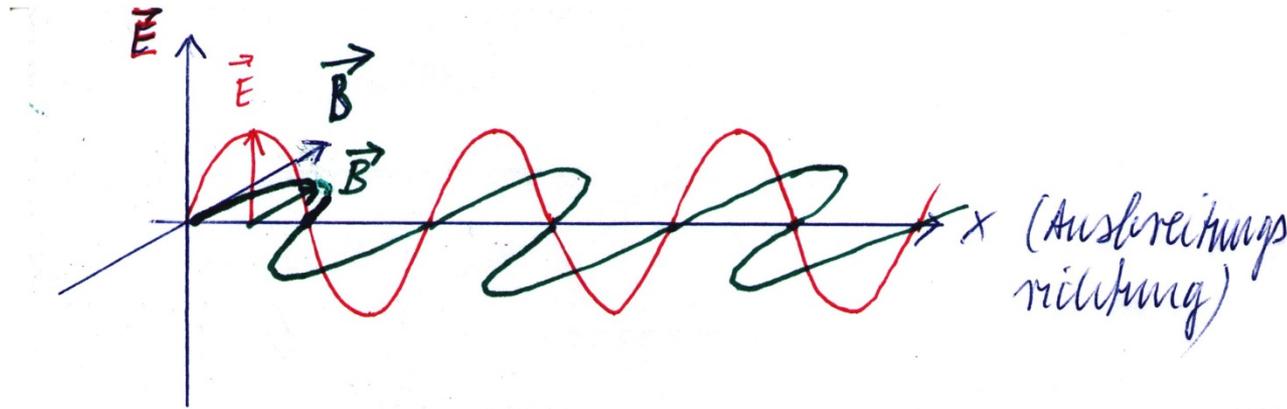
- 1828 entwickelte William Nicol (schottischer Physiker) ein Prisma zur Erzeugung von polarisiertem Licht. Dabei werden zwei Prismen aus Calcit mit Canada-Balsam (Harz einer kanadischen Tanne) verklebt. Die Prismen sind so geschnitten, dass der ordentliche Strahl an der Klebestelle total reflektiert wird und seitlich austritt und der außerordentliche Strahl leicht versetzt zur Einstrahlrichtung das 2. Prisma verlässt.



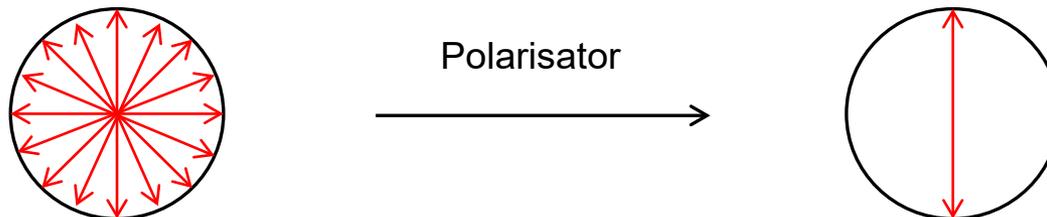
Das Nicol-Prisma war der erste brauchbare Polarisator für Licht und wurde weit über 100 Jahre lang in sog. *Polarimetern* (= Geräte zur Messung der optischen Aktivität) verwendet.

- 1845 experimentierte Michael Faraday mit linear polarisiertem Licht in der Nähe starker Magnetfelder. Dabei stellte er fest, dass Magnetfelder *optisch aktiv* sind, also die Ebene des linear polarisierten Lichts drehen können (Faraday-Effekt). Dies war der erste Hinweis darauf, dass Licht elektromagnetische Strahlung ist.
- 1873 konnte James Clerk Maxwell (schott. Physiker) *theoretisch ableiten* (Maxwell-Gleichungen der Elektrodynamik), dass es sich bei Licht sehr wahrscheinlich um elektromagnetische Strahlung handelt. Er hat mit seinen Gleichungen die Ausbreitungsgeschwindigkeit von elektromagnetischer Strahlung berechnet und mit der damals gemessenen Lichtgeschwindigkeit verglichen. Auf Grund der guten Übereinstimmung postulierte er: Licht = elektromagnetische Strahlung.

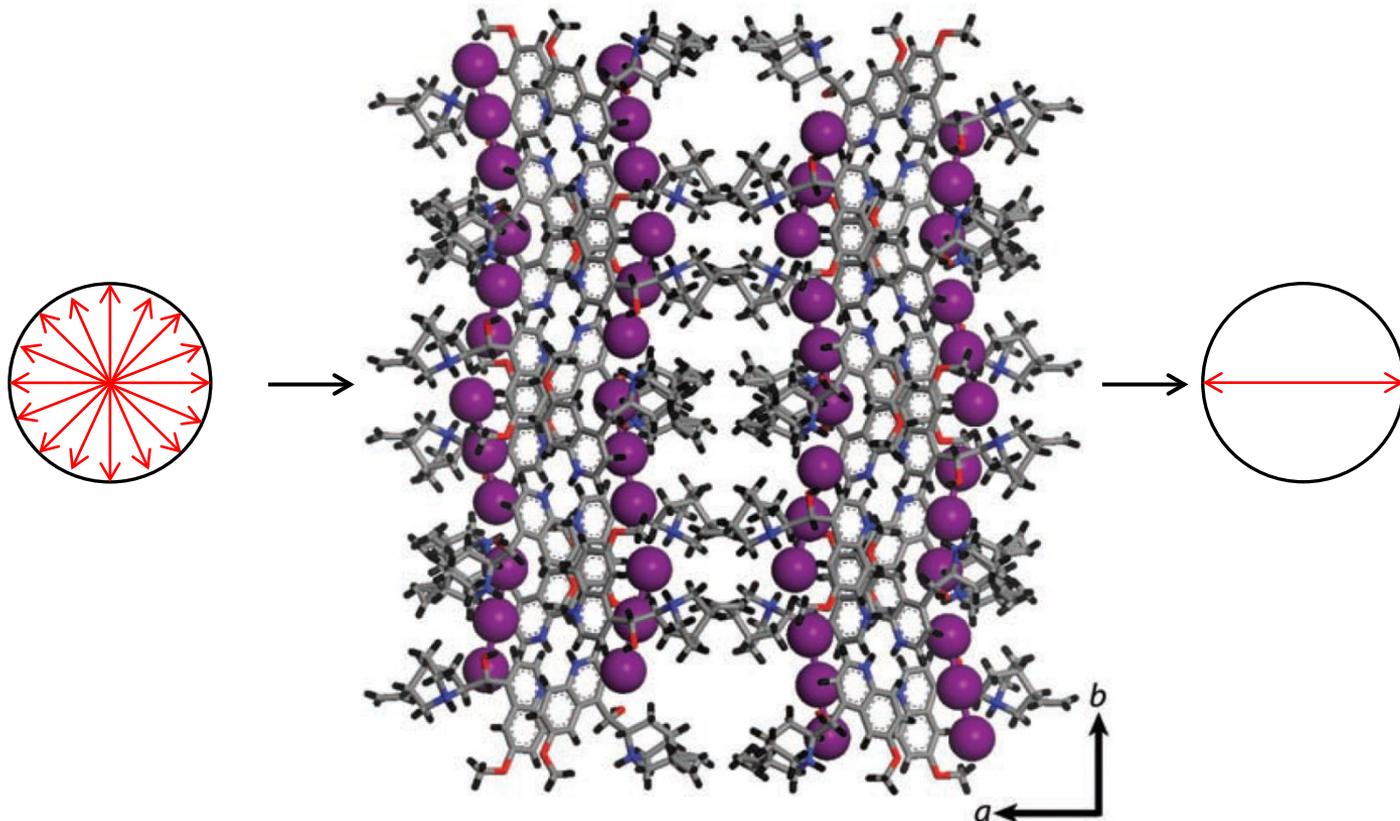
- 1888 konnte Heinrich Hertz (deutscher Physiker) *experimentell* zeigen, dass Maxwell recht hatte. H. Hertz hat die Reflexion, Brechung und Polarisation von elektromagnetischen Wellen untersucht und gefunden, dass diese sich gleich verhalten wie Licht. Also muss Licht eine elektromagnetische Welle sein.



- Die Ebene des elektrischen Feldvektors wurde als Polarisationssebene definiert. *Unpolarisiertes Licht* besteht aus elektromagnetischen Wellen mit allen möglichen Polarisationssebenen. Daraus kann man mit einem *Polarisator* (z.B. Calcit oder daraus gefertigtes Nicol-Prisma) *linear polarisiertes Licht* mit nur einer Polarisationssebene herausfiltern.



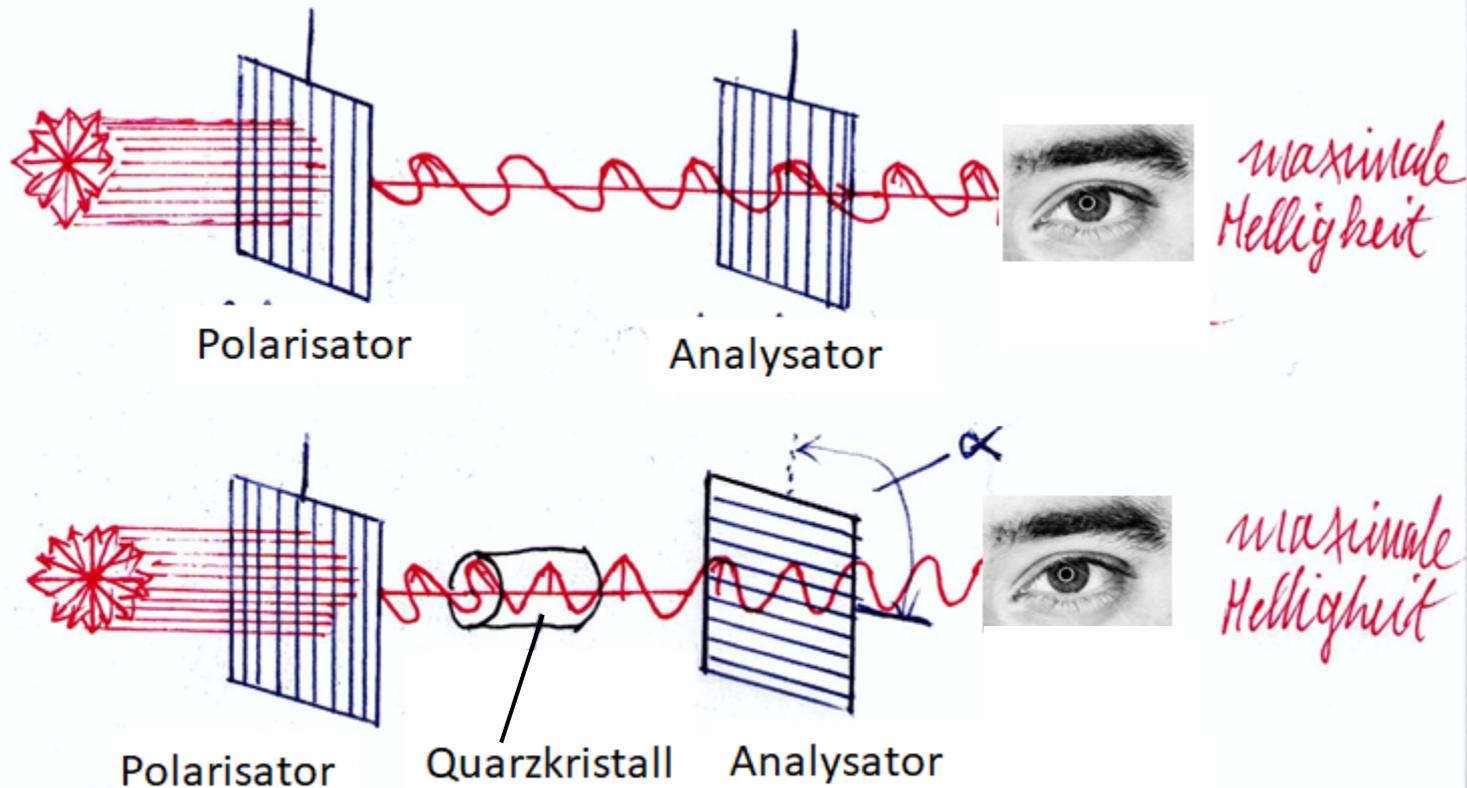
- 1852 hat William B. Herapath mit Urin von Hunden, denen Chinin ins Futter gemischt wurde, experimentiert. Er tropfte u.a. Iod in den Urin, wobei sich längliche, grüne Kristalle abschieden. Legt man zwei solcher Kristalle kreuzweise übereinander, dann ist die Kreuzungsstelle schwarz. Der erste Kristall polarisiert Licht linear und der zweite Kristall, der zum ersten senkrecht steht, lässt dieses Licht nicht durch. Es gelang auch dünne breite Kristalle zu züchten, die dann als Polarisatoren verwendet werden können. Das Material wurde später als *Herapathit* bezeichnet.



- Erst 157 Jahre später konnte mit Hilfe einer Röntgenstrukturanalyse geklärt werden, wie Herapathit „funktioniert“.
- Alles Licht, dessen E-Vektor in Richtung der Iodatome schwingt, wird absorbiert. Alles Licht, was dazu senkrecht steht, geht als linear polarisiertes Licht durch (vgl. B. Kahr, J. Freudenthal, S. Phillips, W. Kaminsky, *Science* **2009**, 324, 1407 und supporting information dazu)
- Während Herapath nur kleine Polarisationsfilter (wenige cm²) herstellen konnte, gelang F. Bernauer (deutscher Mineraloge) die Herstellung von großflächigen, dünnen Herapathit-Polarisatoren, die ab 1935 von der Fa. Zeiss vertrieben wurden.
- 1932 entwickelte E. H. Land eine *Polarisationsfolie* aus Polyvinylalkohl, in die viele, sehr kleine Herapathit-Kristalle eingelagert waren. Durch Strecken der Folie wurden die Kristalle ausgerichtet, so dass sie sich wie ein großer Herapathit-Kristall verhalten haben. Später erkannte E. H. Land, dass es ausreicht, Polyvinylalkohol-Folie mit I₂ zu bedampfen und zu strecken (Ausrichtung der I₂-Moleküle), um effiziente Polarisatoren zu erhalten.
- Solche Polarisatoren werden in sogenannten *Polarimetern* eingesetzt, um „*Drehwerte*“ von optisch aktiven Substanzen zu messen.

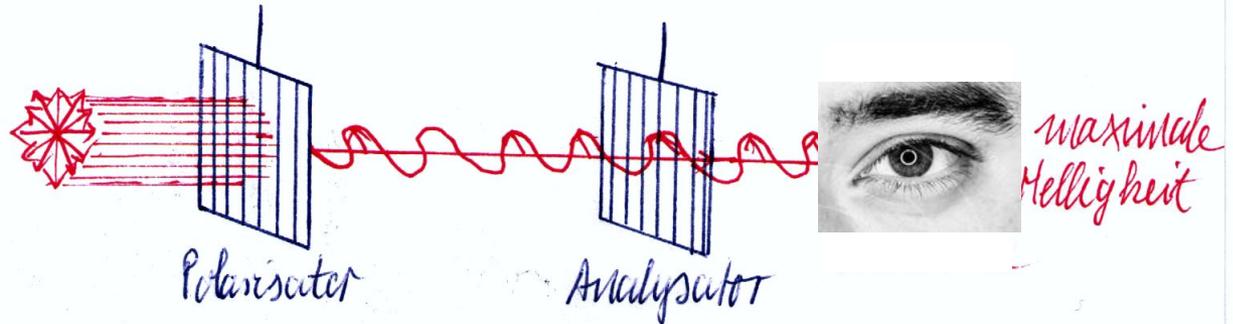
Die Entdeckung der Optischen Aktivität

- 1811 beobachtete F. Arago, dass Quarzkristalle die Ebene des linear polarisierten Lichts drehen können. Diese Eigenschaft nannte er *Optische Aktivität*. Ein Gegenstand ist optisch aktiv, wenn er die Ebene des linear polarisierten Lichts drehen kann.

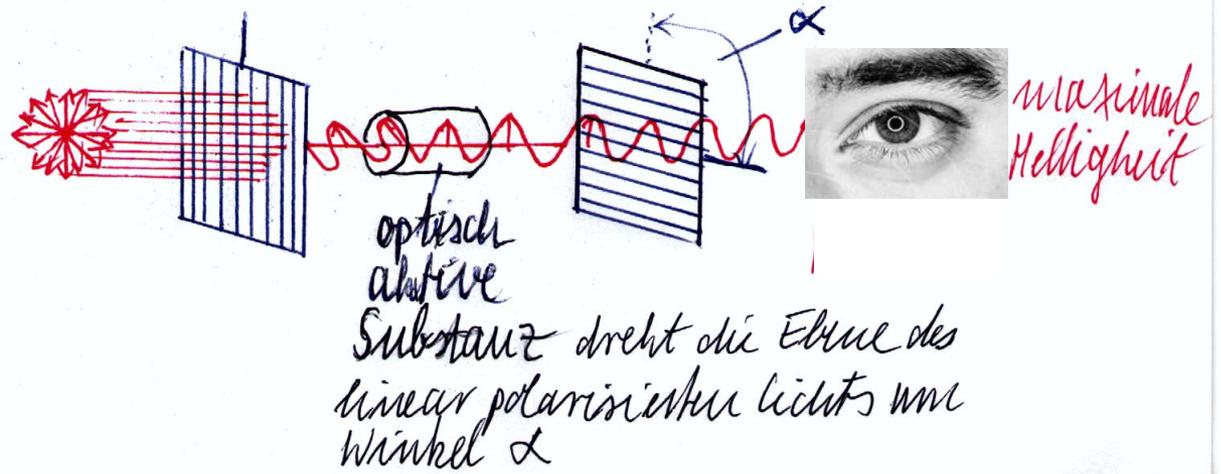


- 1815 untersuchte Jean-Baptiste Biot (franz. Physiker) zahlreiche Materialien und Substanzen auf ihre optische Aktivität und fand, dass wässrige Lösungen von Zucker und auch Terpentinöl (Mischung aus α -Pinen und β -Pinen ca. 70:30) optisch aktiv sind. Er fand bei seinen Untersuchungen auch das nach ihm benannte Biot'sche Gesetz.

Polarimeter wird erst ohne Probe auf maximale Helligkeit eingestellt. Polarisator und Analysator zeigen in die gleiche Richtung. $\alpha = 0^\circ$



Polarimeter nun mit Probe auf maximale Helligkeit eingestellt. Polarisator und Analysator müssen gegeneinander um den Winkel $\alpha > 0^\circ$ verdreht werden, weil die optisch aktive Substanz die Ebene des linear polarisierten Lichts um den Winkel α gedreht hat.



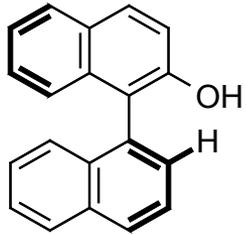
- Biot beobachtete bei den untersuchten organischen Substanzen, dass die Größe des Drehwinkels α von verschiedenen Faktoren abhängt:
 1. Konzentration c der gelösten Substanz (in g/100 ml)
 2. Länge l der durchstrahlten Lösung (Küvettenlänge in dm)
 3. Wellenlänge λ des verwendeten Lichts
 4. von der Temperatur T
 5. vom verwendeten Lösungsmittel
- Um eine substanzspezifische Größe zu erhalten, führte Biot die **Spezifische Optische Rotation** $[\alpha]_D^{20}$ ein (D = Na-D-Linie = 589 nm).

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{100 \cdot \alpha}{c \cdot l}$$

Biot'sches Gesetz, α = abgelesener Drehwinkel am Polarimeter, c = Konzentration in g/100ml Lösung, d = Küvettenlänge in dm, $[\alpha]_D^{20}$ wird *ohne Einheit* (nur als Zahl!) angegeben.

- Eine Substanz ist **rechtsdrehend**, wenn man den Analysator nach rechts drehen muss, um auf kürzestem Weg zu maximaler Helligkeit zu gelangen. Symbol: (+) (früher: kleines d, führte aber zu Verwechslungen)
- Eine Substanz ist **linksdrehend**, wenn man den Analysator nach links drehen muss, um auf kürzestem Weg zu maximaler Helligkeit zu gelangen. Symbol: (–) (früher: kleines l , führte aber zu Verwechslungen)

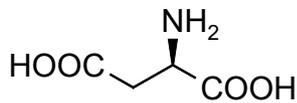
- Wichtig: man muss zusätzlich zum Wert für $[\alpha]_D^{20}$ auch das Lösungsmittel und die Konzentration angeben!!!
- Beispiele:



$$[\alpha]_D^{20} = +4,8 \text{ (c = 0.86, THF)}$$

$$[\alpha]_D^{20} = +13,0 \text{ (c = 1.12, THF)}$$

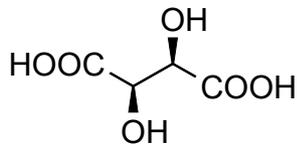
$$[\alpha]_D^{20} = -5,2 \text{ (c = 1.03, MeOH)}$$



$$[\alpha]_D^{20} = +4,4 \text{ (c = 0.5, H}_2\text{O)}$$

$$[\alpha]_D^{75} = \pm 0 \text{ (c = 0.5, H}_2\text{O)}$$

$$[\alpha]_D^{94} = -1,9 \text{ (c = 0.5, H}_2\text{O)}$$



$$[\alpha]_\lambda^{25} = +14,2 \text{ (c = 10, H}_2\text{O); } \lambda = 578 \text{ nm}$$

$$[\alpha]_\lambda^{24} = +4,4 \text{ (c = 10, EtOH); } \lambda = 578 \text{ nm}$$

$$[\alpha]_\lambda^{25} = +0,2 \text{ (c = 10, DMF); } \lambda = 578 \text{ nm}$$

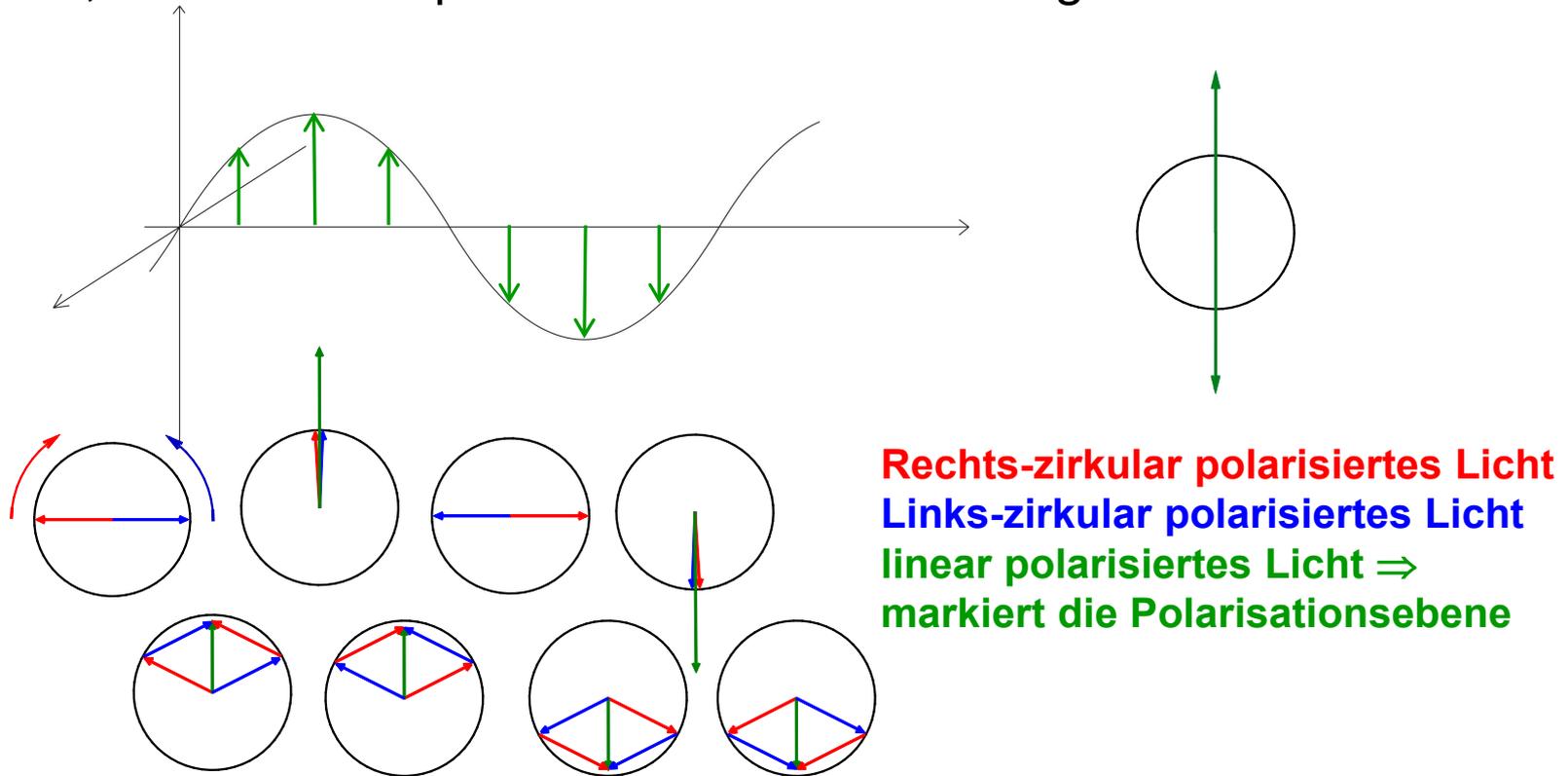
$$[\alpha]_\lambda^{24} = -9,3 \text{ (c = 10, Dioxan); } \lambda = 578 \text{ nm}$$

- Manchmal gibt man statt der spezifischen optischen Rotation auch die **Molare Optische Rotation** an.

$$[\Phi]_D^{20} = [\alpha]_D^{20} \cdot \frac{M}{100} \quad M = \text{Molmasse}$$

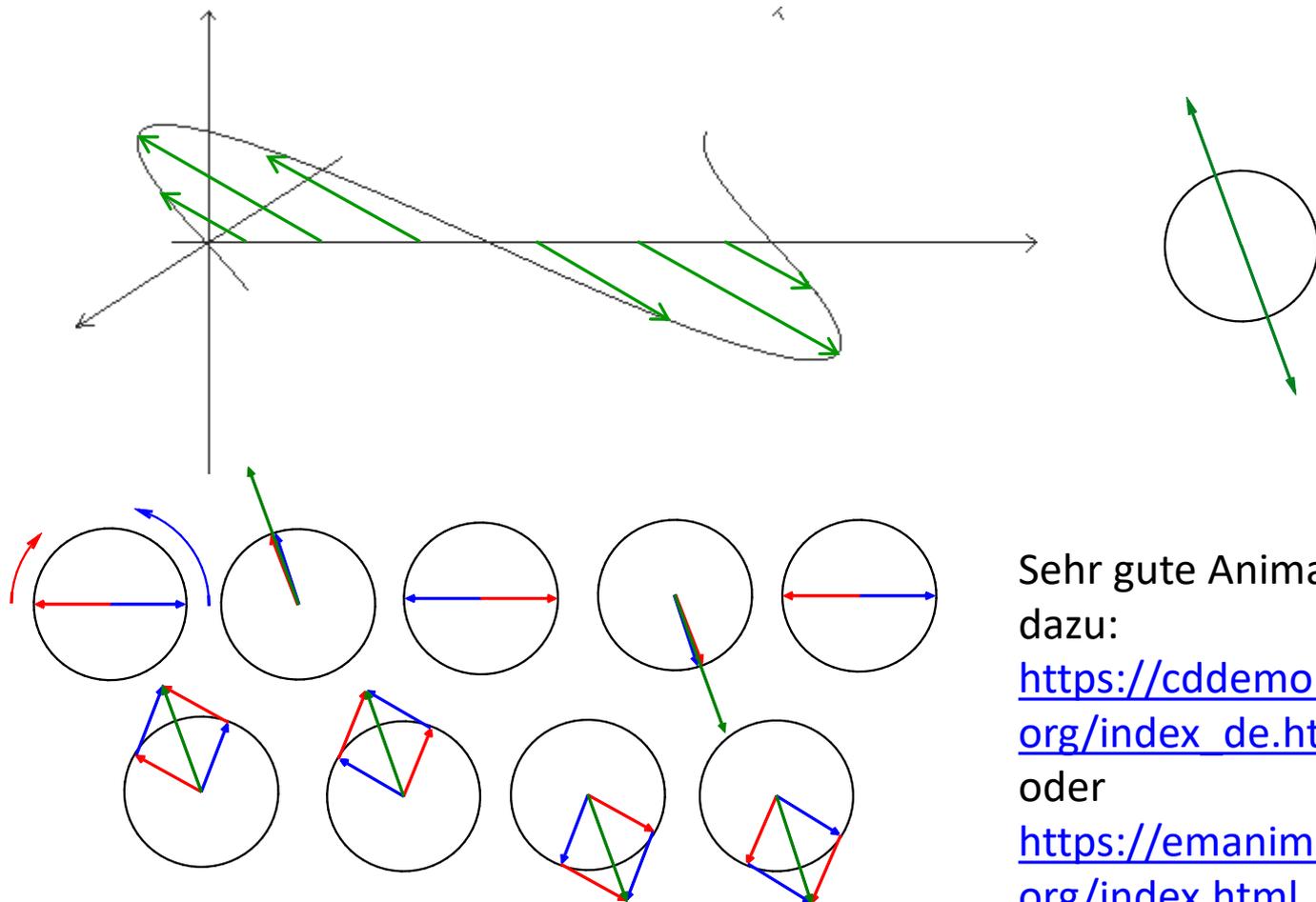
Was passiert in optisch aktiven Substanzen mit linear polarisiertem Licht?

- Man kann *linear polarisiertes Licht* als Überlagerung von zwei *zirkular polarisierten Lichtwellen* beschreiben, die *gegenläufig* rotieren.
- Lichtstrahl, wie er in die optisch aktive Substanz reingeht:



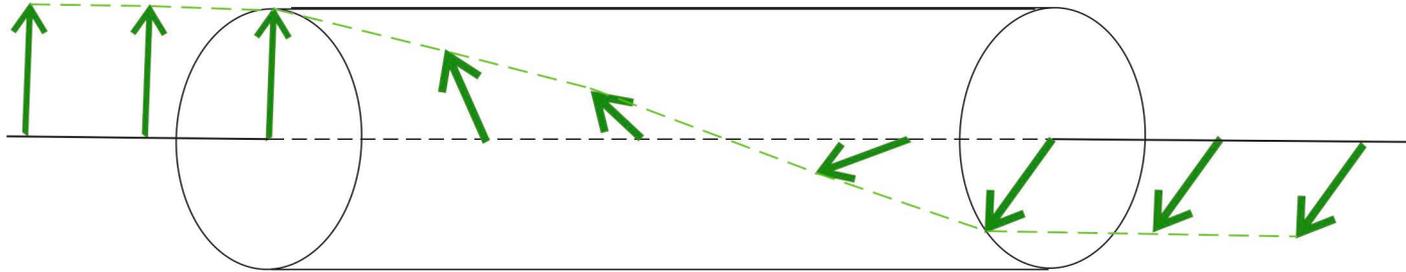
- In optisch aktiven Substanzen breiten sich rechts-zirkular polarisiertes Licht und links-zirkular polarisiertes Licht *unterschiedlich schnell* aus. 38

- Auf Grund der unterschiedlichen Ausbreitungsgeschwindigkeit kommt es zu einer Phasenverschiebung von links-zirkular und rechts-zirkular polarisiertem Licht.
- Lichtstrahl, wie er aus der optisch aktiven Substanz rauskommt:



Sehr gute Animation
dazu:
https://cddemo.szialab.org/index_de.html
oder
<https://emanim.szialab.org/index.html>

- Der Drehungsprozess in der Probe verläuft kontinuierlich mit zunehmender „Laufstrecke“ des Lichts durch die Lösung (= Küvettenlänge).



„Optische Isomere“

- Nachdem Biot 1815 erstmals optisch aktive organische Substanzen beobachtet hatte, wurden auch Verbindungen bekannt, die die gleiche Summenformel und die gleiche Konstitution hatten, aber die Ebene von linear polarisiertem Licht *um den gleichen Betrag in entgegengesetzte Richtungen* drehten. Man fand auch Substanzen mit derselben Summenformel, wovon eine Substanz optisch aktiv war und die andere nicht. Isomere Substanzen, die unterschiedliche optische Aktivität zeigten, nannte man *optische Isomere*.
- Vorsicht bei historischen Artikeln! Manchmal sind auch Fehler drin!

- Beispiele für „optische Isomere“

Summenformel	„Strukturformel“	Isomere
$C_3H_6O_2$	$CH_3-CH(OH)-CO(OH)$	Fleischmilchsäure ist optisch aktiv Gärungsmilchsäure ist optisch <i>inaktiv</i>
$C_4H_6O_6$	$(HO)OC-CH(OH)-CH(OH)-CO(OH)$	Weinsäure ist optisch aktiv Traubensäure ist optisch <i>inaktiv</i>
$C_4H_4Br_2O_4$	$(HO)OC-CHBr-CHBr-CO(OH)$	gewöhnliche Dibrombernsteinsäure 2 Isodibrombernsteinsäuren
$C_{14}H_{22}O_2$	$C_6H_5-CH(OH)-CH(OH)-C_6H_5$	Hydrobenzoin Isohydrobenzoin

Erklärung nach J. H. van 't Hoff

- 1874 berichtete van 't Hoff darüber, dass man Strukturen organischer Verbindungen zwanglos erklären kann, wenn man annimmt, dass Kohlenstoffatome von vier Bindungspartnern tetraedrisch umgeben sind. Dann muss man bei C-Atomen, die vier verschiedene Substituenten besitzen, die genaue Anordnung der Substituenten im Raum angeben, um die Struktur exakt zu beschreiben. Diese räumliche Anordnung nannte er Konfiguration. Ein C-Atom mit vier verschiedenen Bindungspartnern nannte er **asymmetrisches C-Atom**. Heute spricht man von **stereogenen C-Atomen** (allgemein: stereogene Zentren).

- Moderne Definition: Die **Konfiguration** eines Moleküls mit definierter Konstitution beschreibt die räumliche Anordnung der Atome im Molekül.
- Moleküle mit gleicher Konstitution, aber unterschiedlicher Anordnung der Atome im Raum, nennt man **Konfigurationsisomere**. Dabei können die Moleküle dreidimensionale oder zweidimensionale Gebilde sein.
- Konfigurationsisomere treten auf bei Verbindungen, die ganz allgemein *stereogene Einheiten* enthalten

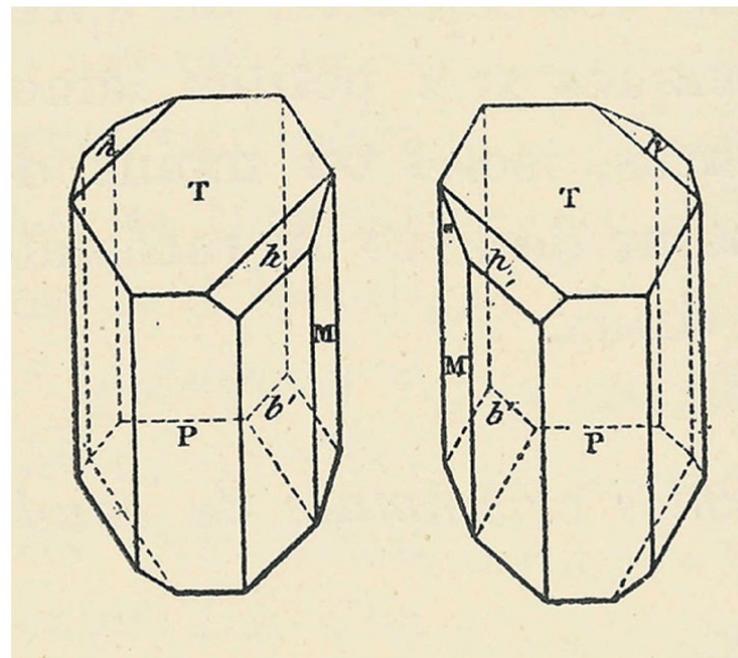
Entdeckung der Chiralität

- 1848 gelang Pasteur die Trennung von Natriumammoniumtartratkristallen unter dem Mikroskop durch manuelles Auslesen in zwei Formen. Lösungen dieser getrennten Salze in Wasser drehten die Ebene des linear polarisierten Lichts um denselben Betrag in entgegengesetzte Richtungen. Ihm fiel zusätzlich auf, dass die getrennten Kristalle spiegelbildliche Formen hatten, die sich nicht zur Deckung bringen ließen. Er bezeichnete diese Kristalle als enantiomorph (griech. *enantios* = Gegenteil und *morphos* = Form) und nahm an, dass die enantiomorphen Kristalle durch enantiomorphe Moleküle zustande kommen.

Historischer Exkurs: J. Gal, *Helv. Chem. Acta* 2013, 96, 1617-1657

Armed with his training in crystallography by *Delafosse* and *Laurent* (both of whom had taught him to pay close attention to the fine details of crystal morphology), *Pasteur* first found that the crystals of the tartrate salt were hemihedral, and the direction of the hemihedrism was constant. That is, when he oriented and viewed the crystals in a consistent manner according to an arbitrary convention, two of the hemihedral facets occurred only on the left side of the tartrate crystals. When he examined the paratartrate crystals, however, he found, to his surprise, that the salt crystallized as a mixture (a conglomerate, in today's terminology) of two types of crystals. On close examination, he found that one of the crystal types appeared identical to the crystals of the sodium ammonium salt of natural (+)-TA, while in the other, mirror-image, crystals the hemihedrism was in the opposite direction to that of the tartrates [31]. Importantly, he found that the two crystal forms were non-superimposable-mirror-image versions of each other (*i.e.*, enantiomorphous, by today's terminology). *Pasteur's* own drawing of the two crystals are shown in *Fig. 4*.

Pasteur manually separated the two enantiomorphous crystal types of the PTA salt and dissolved the two forms separately to measure their optical activity [32]. He found the rotations to be equal (within experimental error) in absolute magnitude but opposite in direction (actually, initially, the optical rotation values differed somewhat due to difficulties *Pasteur* encountered in his attempts to cleanly separate the two crystal types, difficulties that were caused by the fusion – called 'twinning' today – of some of the enantiomorphous crystals [32]; soon, however, he managed to obtain pure crystals that produced optical rotations equal in absolute magnitude [33]). The free TAs *Pasteur* obtained from the salts had enantiomorphous crystal morphology and optical rotations equal in absolute value and opposite in direction.



Pasteur hatte das nötige Quäntchen Glück bei seinen Untersuchungen. Er führte die Kristallisation von Na-Ammonium-tartrat bei RT in einem eher kühlen Sommer in seinem Labor in Paris durch. Dabei hat er die enantiomorphen Kristalle erhalten. Hätte die Raumtemperatur in seinem Labor über 26°C gelegen (wie in einem heißen Sommer durchaus üblich), hätte er Mischkristalle aus beiden Enantiomeren erhalten, die sich nicht wie Bild und Spiegelbild verhalten.

Chiralität und Enantiomere

- 1884 bezeichnete Thomson (später geadelt und fortan Lord Kelvin genannt) Kristalle, die sich nicht mit ihrem Spiegelbild zur Deckung bringen lassen, als *chiral* (griech. cheir = Hand). *Chiralität ist die Eigenschaft, ein nicht deckungsgleiches Spiegelbild zu besitzen.*
- Der Begriff „Chiralität“ wurde 1965 von Mislow auf organische Moleküle angewendet und 1966 von Cahn, Ingold und Prelog fest in das Stereochemie-Vokabular aufgenommen.
- Chirale Moleküle sind asymmetrisch, d.h. sie besitzen keine Symmetrieelemente 2. Art (Spiegelebenen, Inversionszentren und Drehspiegelachsen). Es können jedoch Symmetrieelemente 1. Art auftreten (Drehachsen).
- Enantiomere sind Konfigurationsisomere (das wird später noch erweitert bzw. präzisiert!), die sich wie Bild und Spiegelbild verhalten, aber nicht zur Deckung zu bringen sind. Es gibt von jedem chiralen Molekül genau zwei Enantiomere.
- Enantiomere sind optisch aktiv. D.h. sie haben betraglich gleiche spezifische optische Rotation, aber unterschiedlichen Drehsinn. Der Drehwert kann auch *zufällig* den Wert *Null* haben.

D/L-Nomenklatur nach Emil Fischer

- Emil Fischer hat sich u.a. intensiv mit der Chemie von Zuckern beschäftigt, u.a. mit der Konfigurationsbestimmung und Synthese von Aldohexosen. Um die Konfiguration von Zuckern in Formeln darstellen zu können, hat er die heute als **Fischer-Projektion** bezeichnete Darstellungweise entwickelt.
- In der Fischer-Projektion wird die Molekülkette vertikal orientiert, so dass das höchst-oxidierte C-Atom oben steht. Das unterste stereogene C-Atom in der Kette bestimmt die Konfiguration des gesamten Moleküls.
- Für die natürlich vorkommende Glucose bestimmte er die (relative) Konfiguration aller stereogener C-Atome und ordnete willkürlich *die OH-Gruppe am letzten stereogenen C-Atom der Kette* rechts von der Kohlenstoffkette an. Diese Anordnung nannte er D-Konfiguration (von lat. dexter = rechts; früher wurde als Präfix „*d*“ verwendet).
- Steht die *OH-Gruppe am letzten stereogenen C-Atom* von Zuckern auf der linken Seite der Kohlenstoffkette, dann liegt L-Konfiguration vor (von lat. laevo = links; früher „*l*“).
- Fischer schlug vor, D-Glucose als Bezugssubstanz zur Konfigurationsbestimmung anderer Verbindungen zu verwenden.

- 1906 schlug Rosanoff vor, Glycerinaldehyd statt Glucose als Bezugssubstanz zu verwenden und die Drehrichtung des linear polarisierten Lichts mit (+) und (-) zu bezeichnen.

Historischer Exkurs: M. A. Rosanoff, *JACS* 1906, 28, 114-121.

[CONTRIBUTIONS FROM THE HAVEMEYER CHEMICAL LABORATORY, NEW YORK UNIVERSITY.]

ON FISCHER'S CLASSIFICATION OF STEREO-ISOMERS.¹

BY M. A. ROSANOFF.

Received November 22, 1905.

10, as indicated by the designation $\text{---I}_{2,10}$. How are such optically active compounds of mixed genealogy—say, ordinary dextro-rotatory saccharic acid—to be designated?¹ The combined symbol δ - λ might be misleading, since the symbol d - l has frequently been used in connection with racemic mixtures. The best way would probably be to denote the sense of the rotatory power by the signs + and — and to remind that the compounds belong to either of the families by the prefix *amphi*. Thus we

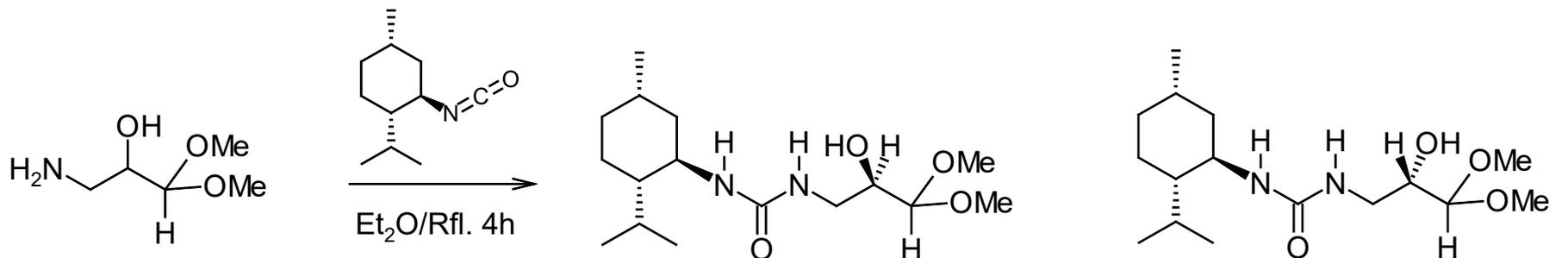
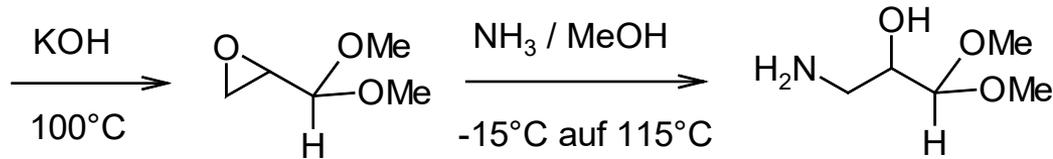
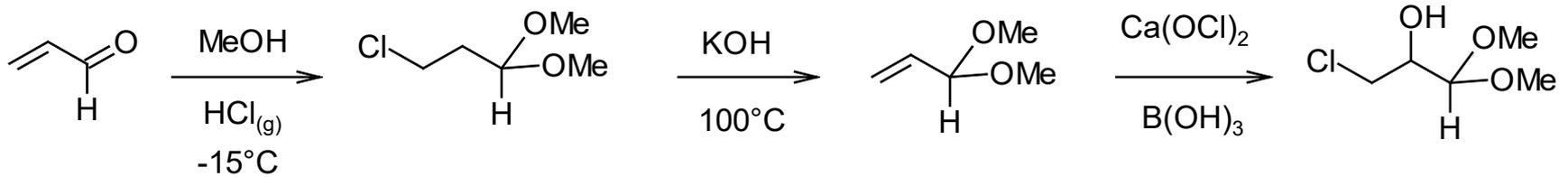
¹ The formulas to the right of the dividing line (the δ -family) all have the hydroxyl of the basal asymmetric carbon atom turned to the right. This is in accordance with the fact that if the corresponding compounds were all

actually built up by Kiliani's method from δ -glycerose, $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{H}-\text{C}-\text{H} \\ | \\ \text{H} \end{array}$, the HCOH group of the latter would go to form part of the more complex molecules without suffering a change of configuration: $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{H}-\text{C}-\text{H} \\ | \\ \text{H} \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{H}-\text{C}-\text{H} \\ | \\ \text{H} \end{array}$ and $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{H}-\text{C}-\text{H} \\ | \\ \text{H} \end{array}$, etc. In the λ -family the hydroxyl in question is of course invariably turned to the left.

Every sugar marked in the table by an even number (2, 4, —6, etc.) must yield the same dibasic acid and the same alcohol as one of the sugars of the opposite family, because in all even-numbered sugars the hydroxyls of the first and last asymmetric carbon atoms are turned in the same direction. This may be illustrated by an instance. The acid $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{H}-\text{C}-\text{H} \\ | \\ \text{H} \end{array}$ is derivable from the sugars $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{H}-\text{C}-\text{H} \\ | \\ \text{H} \end{array} = \begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{H}-\text{C}-\text{H} \\ | \\ \text{H} \end{array}$ and $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{H}-\text{C}-\text{H} \\ | \\ \text{H} \end{array}$ (---I_4 and I_4), but these sugars belong to the opposite families, as shown by their basal hydroxyls being turned in the opposite directions.

- Weil Glycerinaldehyd 1906 noch nicht in Enantiomere getrennt war, verwendete Rosanoff in seinem Artikel Threose und Erythrose als Bezugssubstanz.
- Vgl. hierzu H. Kunz, *Angew. Chem.* 2002, 114, 4619-4632 und F. W. Lichtenthaler, *Angew. Chem.* 1992, 104, 1577-1593.

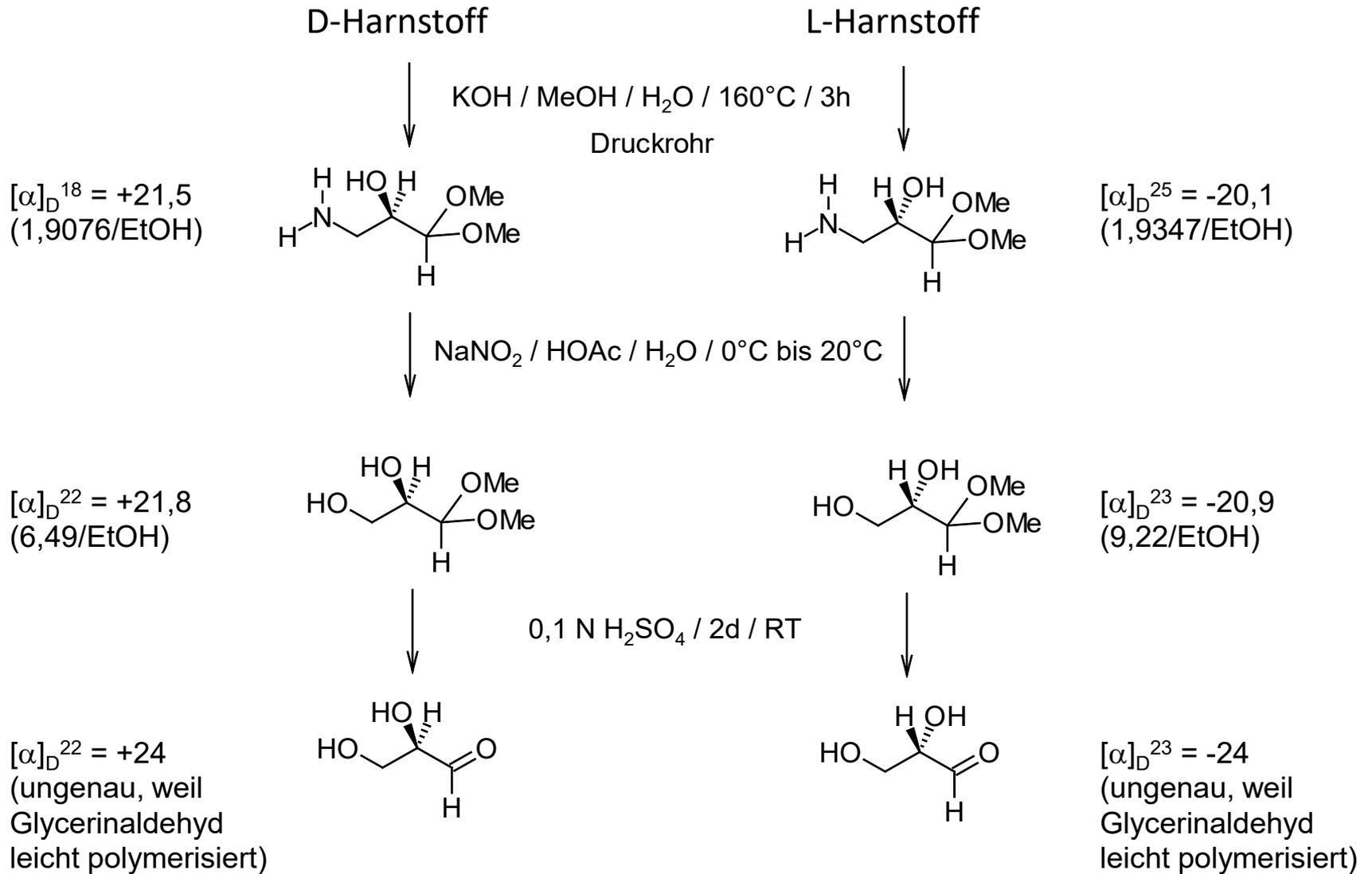
- 1914 konnte Wohl den Glycerinaldehyd in die beiden Konfigurationsisomere (Enantiomere) trennen und zeigen, dass (+)-Glycerinaldehyd entsprechend der Fischer-Konvention D-Konfiguration hat. Seitdem wurde D(+)-Glycerinaldehyd einheitlich als Bezugssubstanz für die Konfigurationsbestimmung von organischen Verbindungen verwendet.

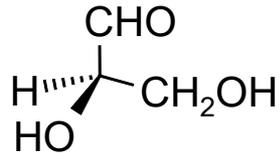
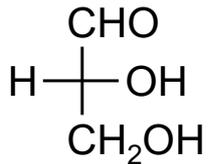


D-Harnstoff kristallisiert während der Reaktion
 $[\alpha]_D^{19} = -36,9$ (4,446/EtOH)

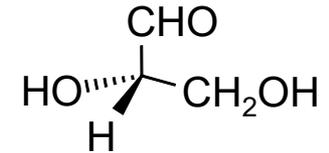
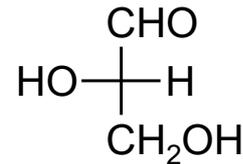
L-Harnstoff bleibt in Lösung
 $[\alpha]_D^{19} = -72,6$ (4,5936/EtOH)

- Weiter mit getrennten Harnstoff-Derivaten





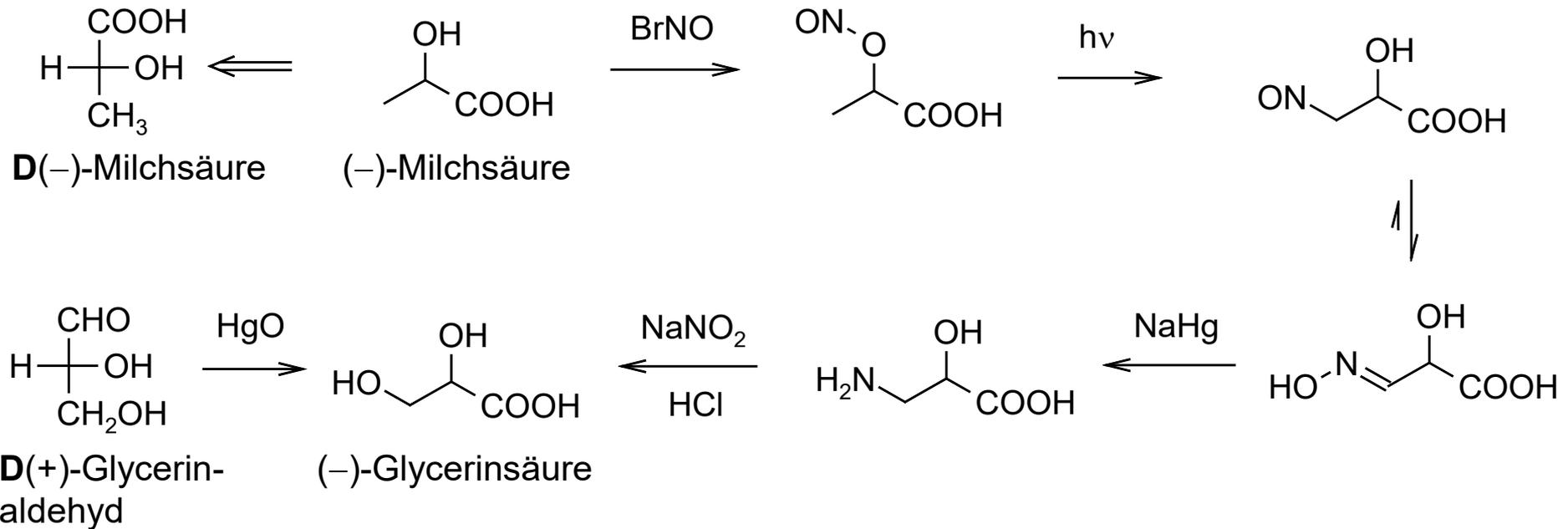
D(+)-Glycerinaldehyd



L(-)-Glycerinaldehyd

- Die Bestimmung von Konfigurationen erfolgte damals auf chemischem Weg. D. h. die Verbindungen wurden in Glycerinaldehyd umgewandelt oder in solche, die bereits mit Glycerinaldehyd korreliert waren, so dass aus dem Drehsinn des erhaltenen Glycerinaldehyds auf die vorliegende Konfiguration geschlossen werden konnte.

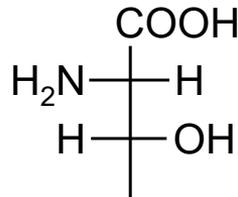
- Beispiel: Welche Konfiguration hat (-)-Milchsäure?



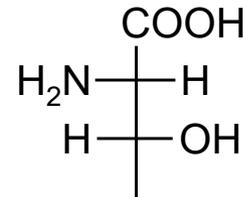
- Durch solche Reaktionssequenzen hat man die Konfiguration vieler Verbindungen bestimmt. Die natürlichen Aminosäuren konnten mit L(-)-Glycerinaldehyd korreliert werden.
- Für Aminosäuren wurde daraufhin die Regel zur Konfigurationsbestimmung modifiziert: steht in der Fischer-Projektion die NH₂-Gruppe auf der linken Seite der Kette, dann liegt L-Konfiguration vor. Dadurch besaßen alle natürlichen Aminosäuren L-Konfiguration.

Das Threonin-Problem

- Die natürliche Aminosäure Threonin konnte entweder nach der Aminosäure-Konvention oder nach der Zucker-Konvention bezeichnet werden.



L-Threonin
(Aminosäurekonvention)



D-Threonin
(Zuckerkonvention)

- Dadurch kam es, dass es für natürliches Threonin in der Literatur zwei Konfigurationsbezeichnungen gab.
- Dies führte schließlich zur Entwicklung der R/S-Nomenklatur.
- 1951 konnte Bijvoet (holländischer Chemiker; zur Aussprache des Namens vgl. <https://de.howtopronounce.com/dutch/jan-bijvoet/> ; „Beifut“) durch anomale Röntgenbeugung an Na-Rb-Tartrat die Absolutkonfiguration von (+)-Weinsäure aufklären. (+)-Weinsäure war bereits mit D(+)-Glycerinaldehyd korreliert worden, so dass dadurch auch die Absolutkonfiguration von (+)-Glycerinaldehyd bekannt war. *Zufällig* stimmte diese mit der von Fischer bzw. Rosanoff willkürlich vorgeschlagenen Konfiguration überein.

R/S-Nomenklatur nach Cahn, Ingold und Prelog

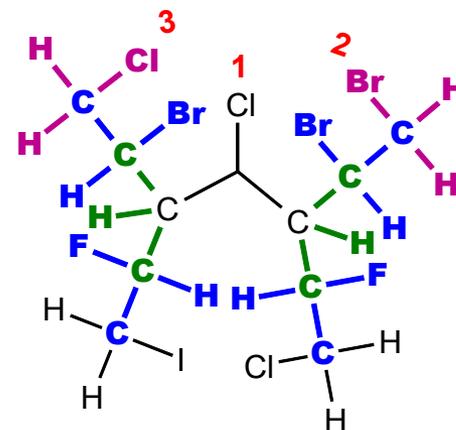
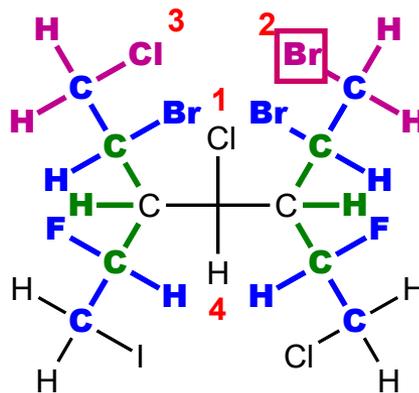
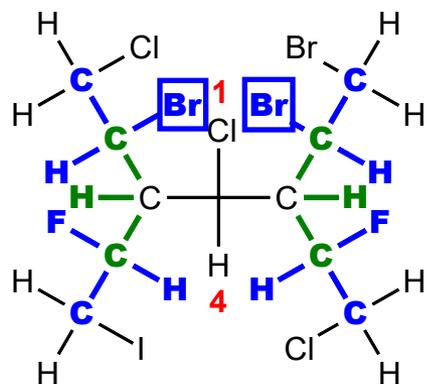
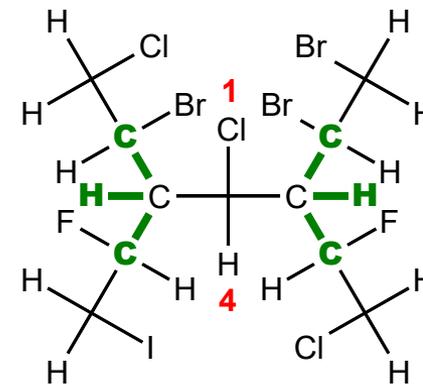
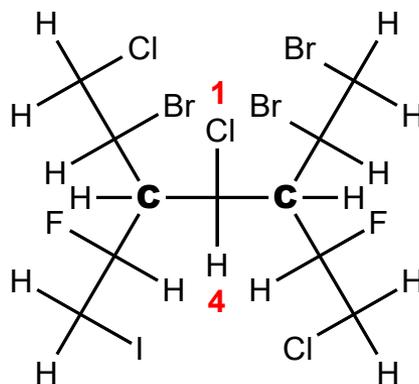
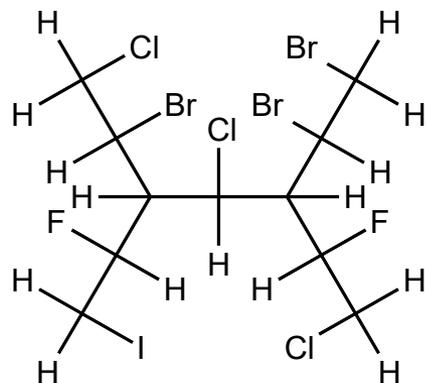
- Ziel von Cahn, Ingold und Prelog war es, ein System zur Konfigurationsbezeichnung zu entwickeln, das unabhängig von Bezugssubstanzen ist.
- Den Substituenten an einem stereogenen C-Atom wird eine Rangfolge zugeordnet, die sich aus der Sequenzregel ergibt.
- **Sequenzregel (vereinfacht):** Die Rangordnung eines Atoms, das an ein stereogenes C-Atom gebunden ist, ist um so größer, je größer seine Ordnungszahl ist.
- **Konfigurationsbestimmung:** Nachdem man die Rangordnungen aller vier Substituenten bestimmt hat, orientiert man das Molekül so, dass der rangniedrigste Substituent vom Betrachter weg weist. Die auf den Betrachter gerichteten Substituenten bilden einen „Mercedes-Stern“. Man geht nun vom Substituenten mit der Rangordnung 1 über denjenigen mit der Rangordnung 2 zu dem Substituenten mit der Rangordnung 3. Bewegt man sich dabei im Uhrzeigersinn, dann bezeichnet man die Konfiguration des stereogenen C-Atoms mit **R** (lat. rectus = rechts herum), bewegt man sich im Gegenuhrzeigersinn, dann liegt **S**-Konfiguration (lat. sinister = links herum) vor.



- Als die Sequenzregel 1951 zum ersten Mal formuliert wurde, waren Substanzen bekannt, die mit der vereinfachten Sequenzregel nicht klassifiziert werden konnten:
 - a) es gab bereits Moleküle mit mehreren stereogenen C-Atomen
 - b) es gab bereits chirale Moleküle, die keine stereogenen C-Atome enthalten
 - c) es gab bereits Moleküle, deren Chiralität nur auf unterschiedlichen Isotopen beruht
 - d) es gab bereits Moleküle, deren Chiralität nur auf unterschiedlichen Konfigurationen konstitutionell gleicher Substituenten beruht
- Deshalb musste die Sequenzregel erweitert werden. Zur allgemeinen Anwendung werden Strukturelemente, die dafür verantwortlich sind, dass ein Molekül chiral ist, als *Chiralitätselemente* bezeichnet (manchmal auch als *stereogenes Element*).

- **Sequenzregel (erweitert):** Die mit einem Chiralitätselement verknüpften Liganden werden geordnet, indem man vom Chiralitätselement ausgehend den aufeinander folgenden Bindungen eines jeden Liganden und an den Verzweigungsstellen der Liganden den Wegen, die den betreffenden Liganden den höchsten Rang erteilen, soweit nachgeht, wie es für vollständiges Ordnen nötig ist, und die Liganden jedes mal nach dem Zurücklegen von je einer Bindung vergleicht, wobei man der Reihe nach und soweit notwendig die folgenden Standard-Unterregeln verwendet, und zwar jede weitere nur dann, wenn die erschöpfende Anwendung der vorhergehenden keine Entscheidung ermöglicht hat.
 - (0) Das nähere Ende einer Achse hat Vorrang vor dem ferneren Ende einer Achse. Entsprechendes gilt auch für Ebenen.
 - (1) Die höhere Ordnungszahl von Atomen hat Vorrang vor der niedrigeren.
 - (2) Die höhere Massenzahl hat Vorrang vor der niedrigeren.
 - (3) Z hat Vorrang vor E.
 - (4) Vorrang haben RR oder SS vor RS oder SR; MM oder PP vor MP oder PM; RM oder SP vor RP oder SM; MR oder PS vor MS oder PR; r vor s.
 - (5) R hat Vorrang vor S und M hat Vorrang vor P.

- Kompliziertes Beispiel:



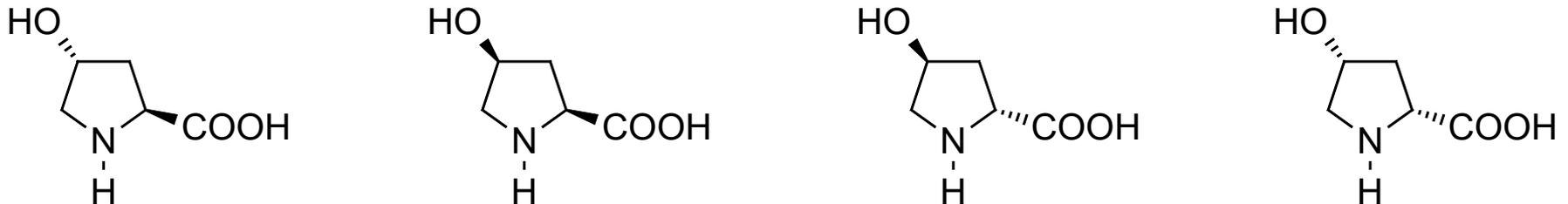
R-Konfiguration

1.2.4. Konfiguration von Molekülen mit mehreren stereogenen C-Atomen

- Nach Fischer müsste für jede Substanzklasse mit mehreren C-Atomen eine eigene Bezugssubstanz festgelegt werden \Rightarrow unpraktisch!
- Mit Hilfe der Sequenzregel kann unabhängig von der Substanzklasse die Konfiguration jedes einzelnen stereogenen C-Atoms bestimmt werden.

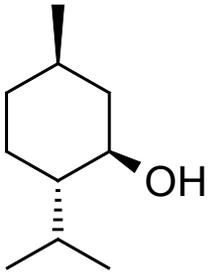
Moleküle mit n konstitutionell unterschiedlichen stereogenen C-Atomen ($n \geq 1$)

- Beispiel: Hydroxyprolin-Isomere (nur Konfigurationsisomere!)

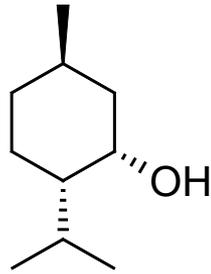


- Bei 2 konstitutionell verschiedenen stereogenen C-Atomen gibt es 4 Konfigurationsisomere (2 Enantiomerenpaare).

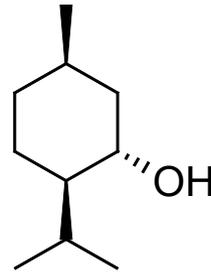
- Beispiel: Menthol-Isomere (nur Konfigurationsisomere!)



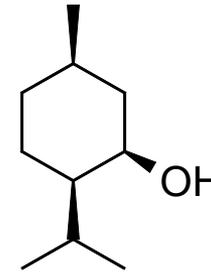
(-)-Menthol
natürliches Menthol



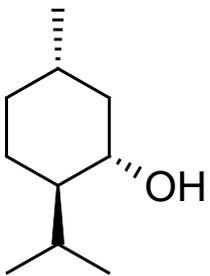
(+)-Neomenthol



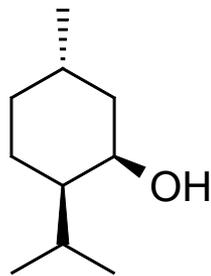
(+)-Isomenthol



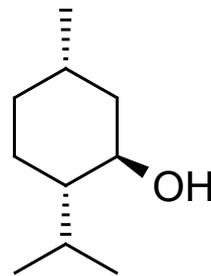
(+)-Neoisomenthol



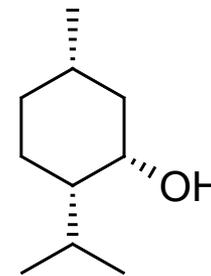
(+)-Menthol



(-)-Neomenthol



(-)-Isomenthol



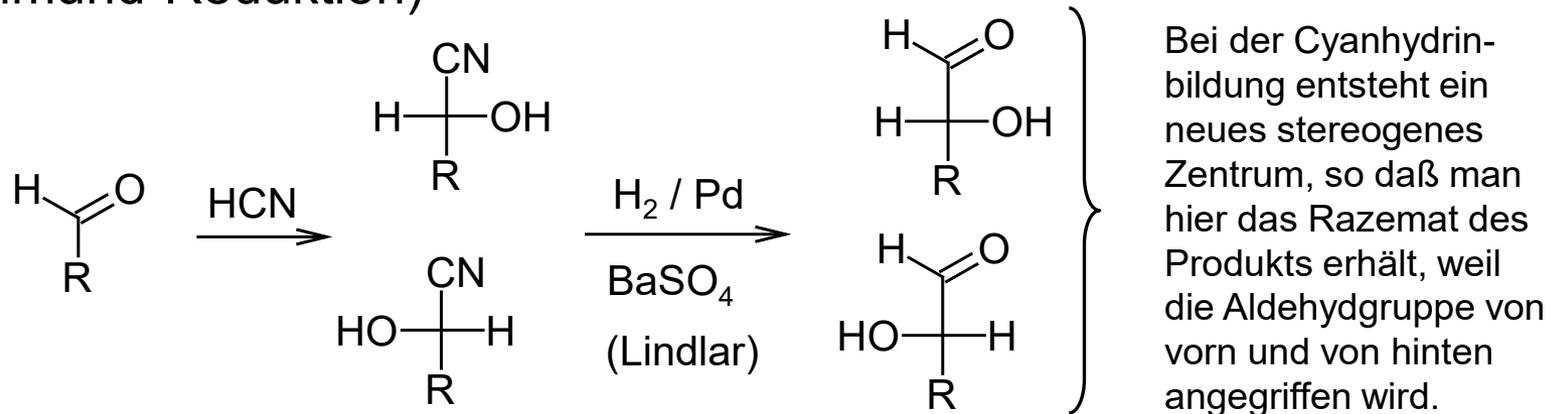
(-)-Neoisomenthol

- Bei 3 konstitutionell verschiedenen stereogenen C-Atomen gibt es 8 Konfigurationsisomere (4 Enantiomerenpaare).
- Allgemein: bei n konstitutionell verschiedenen stereogenen C-Atomen gibt es 2^n Konfigurationsisomere.

- Beispiel: Monosaccharide (nur Konfigurationsisomere!)

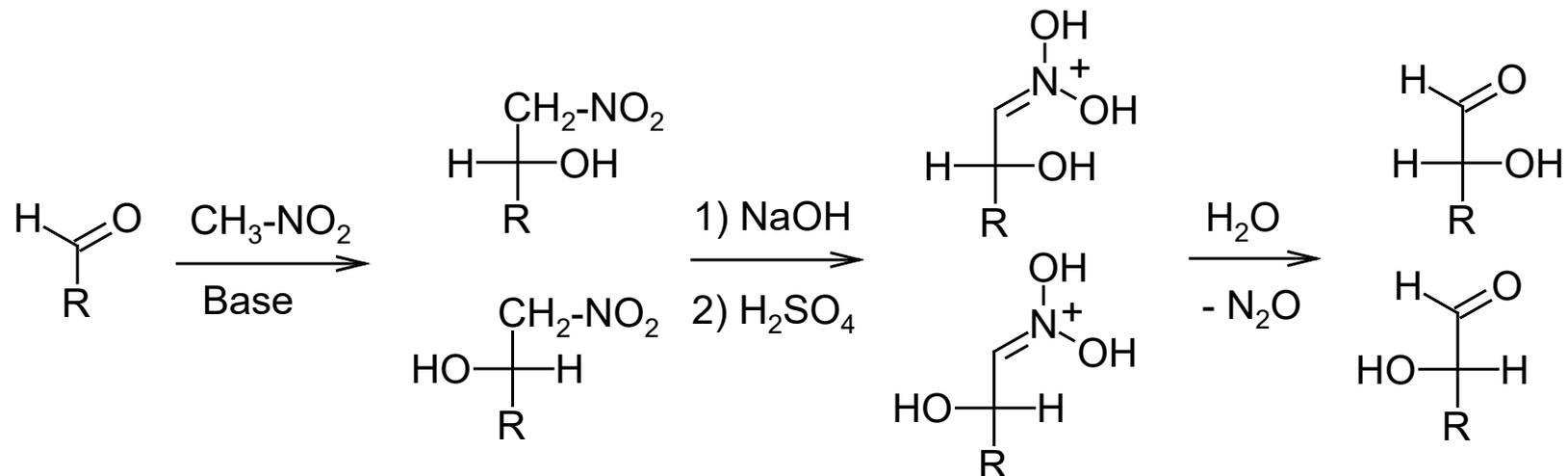
Emil Fischer hat sich intensiv mit Zucker-Chemie beschäftigt (vgl. Folie 27) und ausgehend von Glycerinaldehyd den sogenannten *Zuckerstammbaum* für Aldehydzucker (Aldosen) entwickelt. Dabei spielten zwei Reaktionssequenzen eine wichtige Rolle.

a) Kiliani-Fischer-Synthese (verbesserte Version mit einer Variante der Rosenmund-Reduktion)



Bei der Original-Version haben Kiliani und Fischer die Nitrilgruppe im Cyanhydrin zunächst zur Carbonsäure hydrolysiert, die dann mit einer in γ -Position vorhandenen OH-Gruppe ein 5-Ring-Lacton bildet. Dieses Lacton wird mit Na/Hg in MeOH zum cyclischen Halbacetal reduziert, das dann ggf. auf geht und mit einer OH-Gruppe in δ -Position ein 6-Ring-Halbacetal bildet.

b) Henry-Reaktion gefolgt von einer Nef-Reaktion



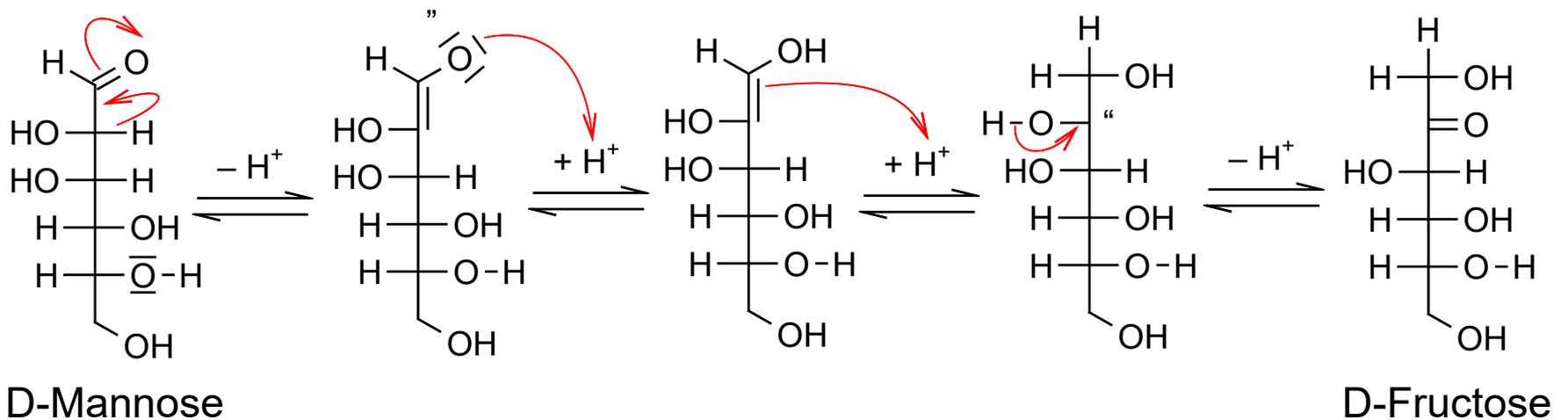
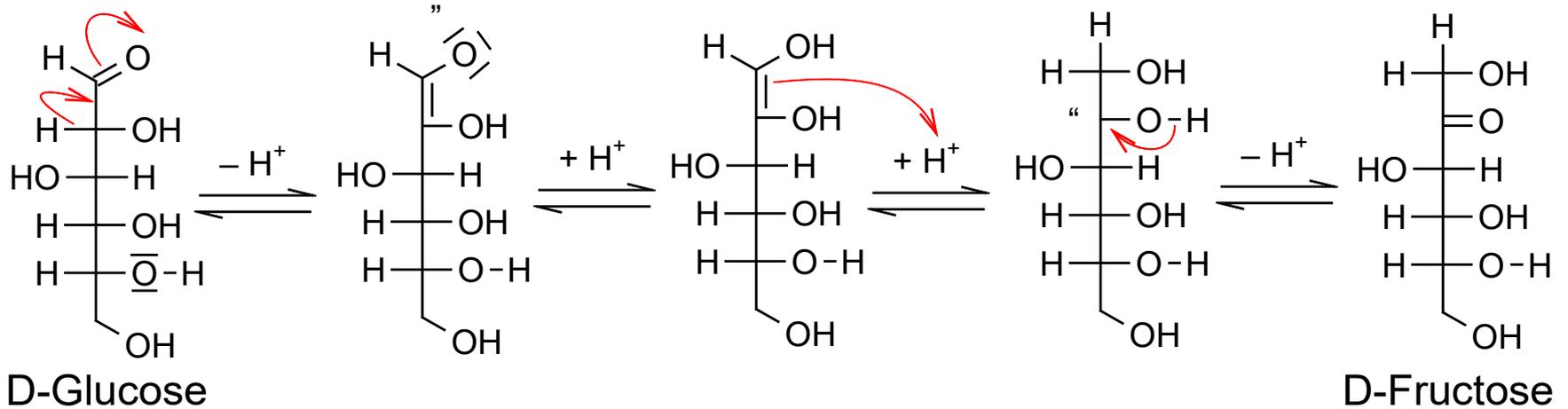
- Wenn man diese Reaktionssequenzen auf einen Aldehyd anwendet, der im Rest R bereits ein stereogenes Zentrum besitzt, entstehen als Produkte zwei diastereomere Enantiomerenpaare, falls der Ausgangsaldehyd racemisch vorliegt. Es entstehen zwei enantiomerenreine Diastereomere, falls der Aldehyd enantiomerenrein vorliegt. Formulieren Sie diese beiden Situationen ausführlich!

- Wie merkt man sich die Strukturen der Aldosen?
- In **Erythrose** sind die OH-Truppen wie im **E** angeordnet, in **Threose** sind die OH-Gruppen **trans** angeordnet.
- „RaxIn“ ist eine Disziplin bei den Wettkämpfen der Erdmännchen (Augsburger Puppenkiste – Kleiner König Kalle Wirsch); Alternative (rechts)

R	R ibose	0	Reiche
A	A rabino s e	1	Araber
X	X ylo s e	2	Xylophonieren
L	L yx s e	1,2	Leise

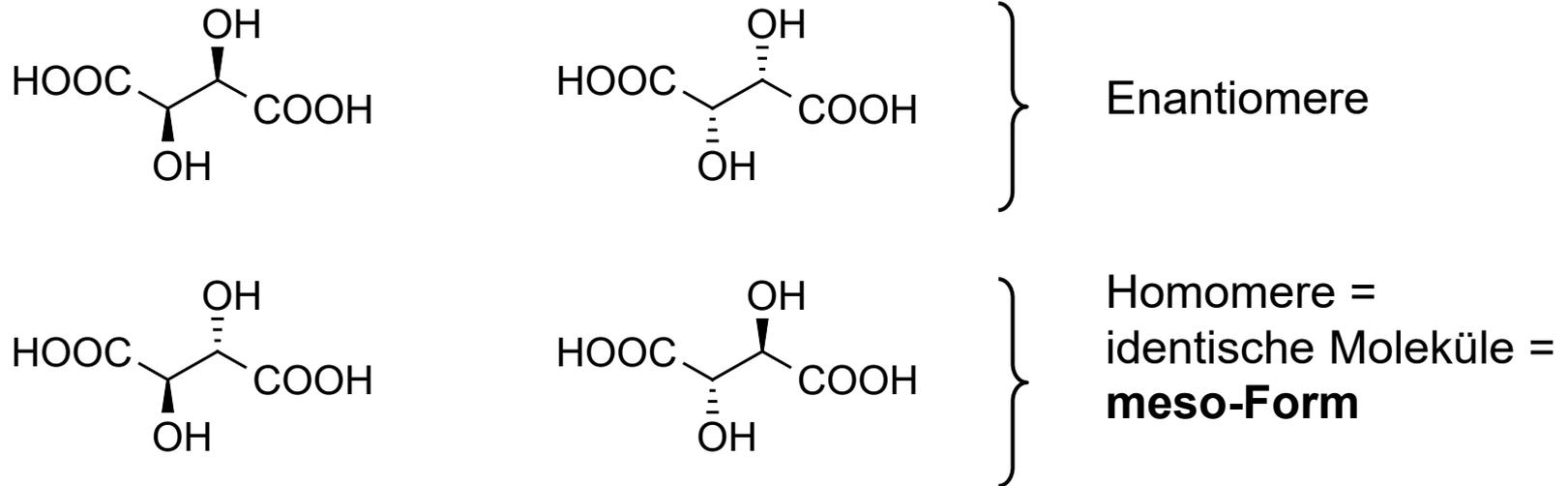
- **A**lle **A**llose **0**
- A**lten **A**ltrose **1**
- G**änse **G**lucose **2** ta-tü-ta-ta
- M**öchten **M**annose **1,2**
- G**ern **G**ulose **3**
- I**m **I**dose **1,3**
- G**arten **G**alaktose **2,3**
- T**anzen **T**alose **1,2,3**

- Ketosen können aus Aldosen durch basenkatalysierte oder enzymkatalysierte Keto-Enol-Tautomerie (Lobry-de Bruyn-van Ekenstein-Umlagerung) erhalten werden. Achtung! Fructose bildet sich sowohl aus Glucose als auch aus Mannose.



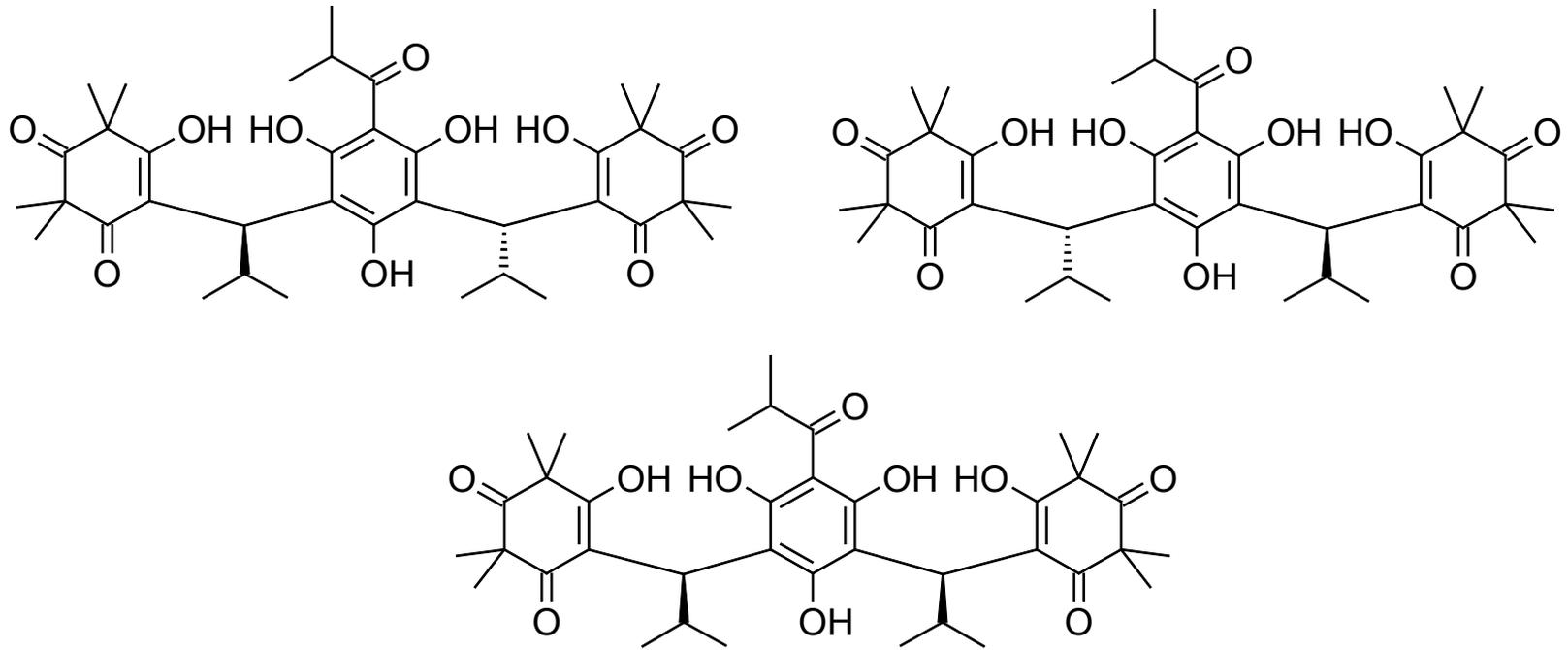
Moleküle mit $2n$ stereogenen C-Atomen ($n \geq 1$), die paarweise konstitutionell gleich sind

- Beispiel: Weinsäure-Isomere (nur Konfigurationsisomere!)

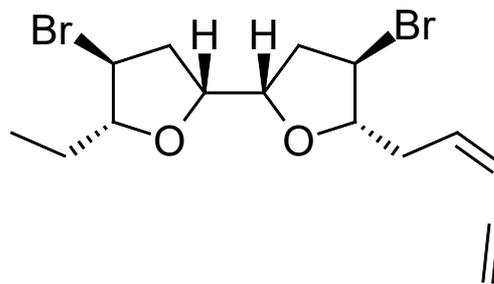
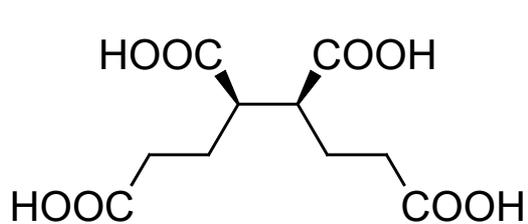


- Die meso-Weinsäure besitzt eine Spiegelebene oder ein Inversionszentrum, ist deshalb also achiral.
- Analoge Verhältnisse treten auf, wenn man Brom an Fumarsäure und an Maleinsäure oder an Z- und E-Stilben addiert.
- Allgemein: Bei Molekülen mit einer geraden Zahl von konstitutionell gleichen stereogenen C-Atomen gibt es $2^{(n-1)}$ Konfigurationsisomere und $2^{(n/2-1)}$ meso-Formen.

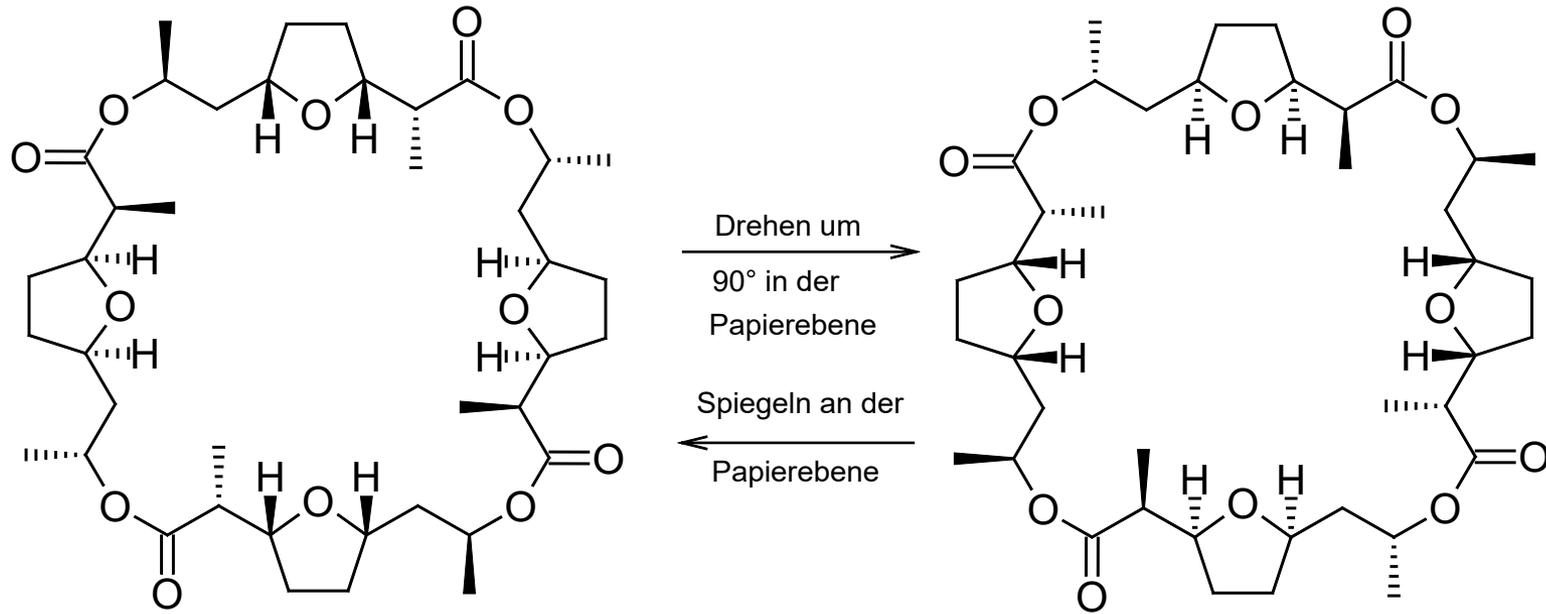
- Auch die Natur produziert meso-Verbindungen, z. B. Myrtucommulon A



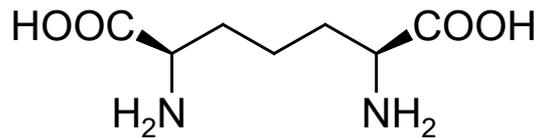
Hexantetracarbonsäure, pseudo-meso-Verbindung Elatenin



Nonactin (Makrocyclisches Antibiotikum, natürlicher Kronenether)

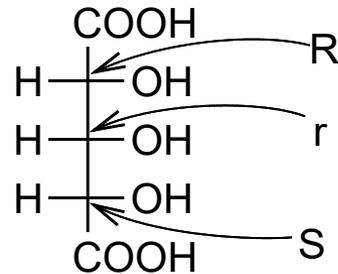
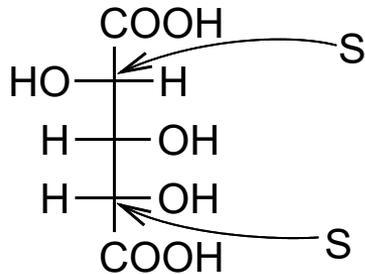


2,6-Diaminopimelinsäure (Biosynthesevorstufe von Lysin)

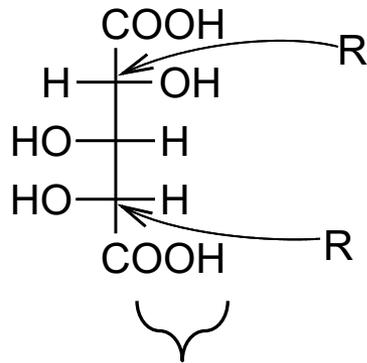


Moleküle mit $2n+1$ stereogenen C-Atomen ($n \geq 1$), wobei $2n$ paarweise konstitutionell gleich sind

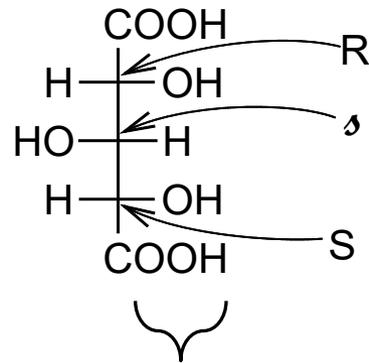
- Beispiel: 2,3,4-Trihydroxy-Glutarsäure (nur Konfigurationsisomere!)



Pseudoasymmetriezentrum



Enantiomere

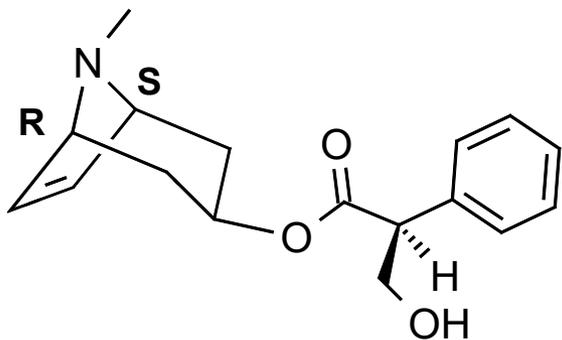


Pseudoasymmetriezentrum

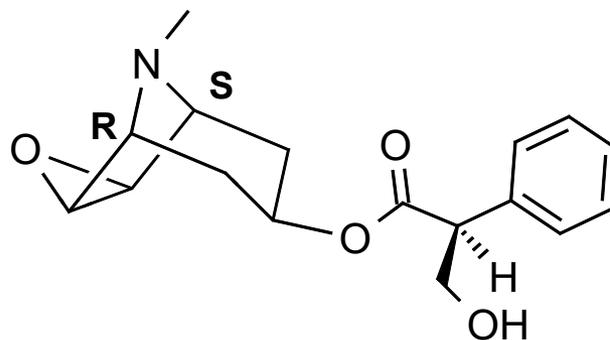
Meso-Formen mit Pseudoasymmetriezentrum

- Bei Molekülen mit einer ungeraden Zahl von stereogenen C-Atomen, wobei immer zwei konstitutionell gleich sind, kann der Fall auftreten, dass das Molekül eine Spiegelebene besitzt, die durch das mittlere C-Atom hindurchgeht. Solche Konfigurationsisomere sind meso-Formen und das mittlere C-Atom ist ein Pseudoasymmetriezentrum.
- Pseudoasymmetriezentren haben vier verschiedene Substituenten, wobei zwei dieselbe Konstitution, aber spiegelbildliche Konfiguration besitzen.
- Zur Konfigurationsbestimmung von Pseudoasymmetriezentren geht man analog vor wie bei der Konfigurationsbestimmung von Asymmetriezentren, wobei man die Unterregel (5) berücksichtigen muss: R hat Vorrang vor S. Die Konfiguration von Pseudoasymmetriezentren werden jedoch mit *kleinen* Buchstaben r und s bezeichnet.
- Ist n die Zahl der stereogenen C-Atome (einschließlich Pseudoasymmetriezentren), dann treten $[2^{(n-1)} - 2^{(n/2-1/2)}]$ Enantiomere und $2^{(n/2-1/2)}$ meso-Formen auf.

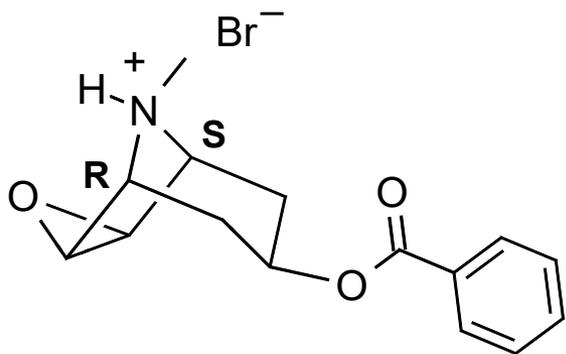
- Beispiele für Moleküle mit Pseudoasymmetriezentren



Atropin



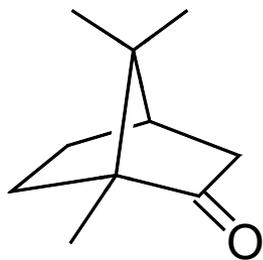
Scopolamin



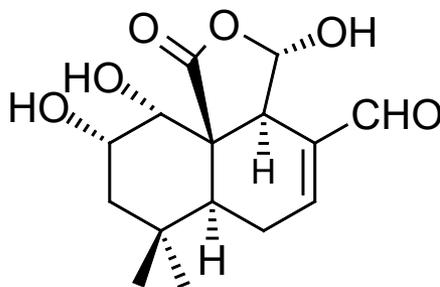
Buscopan
(Medikament gegen Bauchkrämpfe)

Moleküle mit abhängigen stereogenen C-Atomen

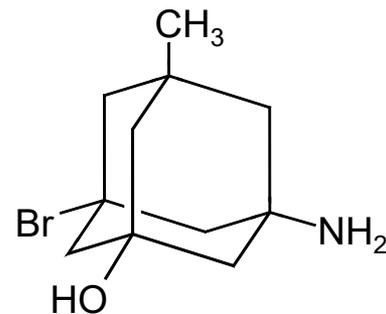
- *Abhängige stereogene C-Atome* sind stereogene C-Atome, deren Konfiguration man auf Grund struktureller Gegebenheiten nicht unabhängig voneinander ändern kann.
- Abhängige stereogene C-Atome treten oft bei polycyclischen Ringsystemen auf.



Campher



Mniopetal E



Adamantanderivat

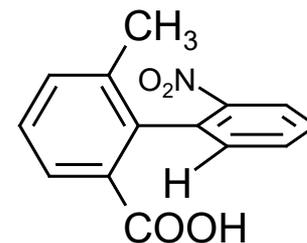
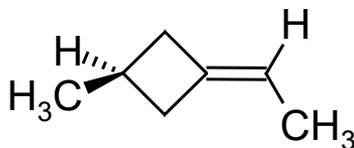
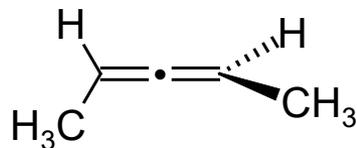
- Durch abhängige stereogene C-Atome reduziert sich die Zahl der möglichen Konfigurationsisomere ganz erheblich.

1.2.5. Konfiguration von Molekülen mit Chiralitätsachsen (stereogene Achsen)

- Eine Chiralitätsachse entsteht dadurch, dass man einen Tetraeder streckt.
- Ein regulärer Tetraeder benötigt *vier* verschiedene Substituenten, um chiral zu sein, ein gestreckter Tetraeder benötigt *nur zwei* verschiedene Substituenten, damit er chiral wird.

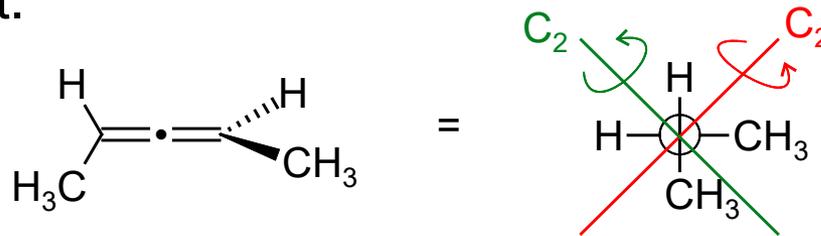


- Beispiele: Allene und Cummulene, Hemispiro- und Spiro-Verbindungen, Biphenylderivate, Helix-Moleküle

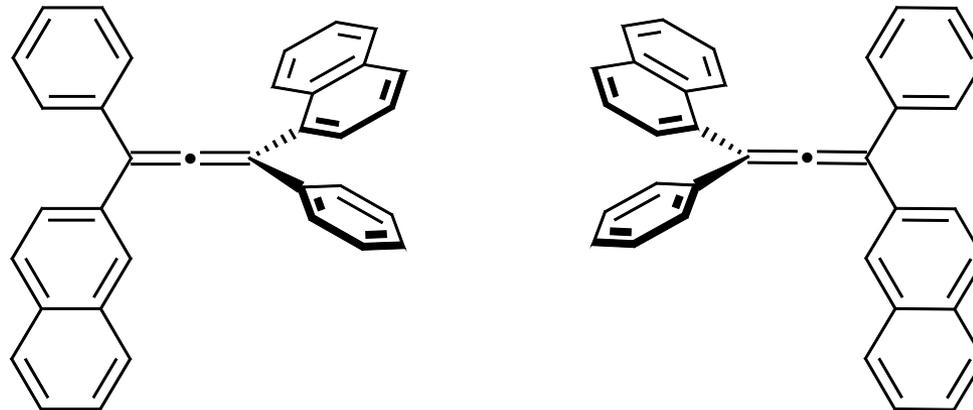


Allene und höhere Cummulene

- Allene und höhere Cummulene mit gerader Zahl von Doppelbindungen besitzen keine Symmetrieelemente 2. Ordnung, sondern nur C_2 -Achsen und die Identität.



- Die ersten in Enantiomere getrennten chiralen Allene:

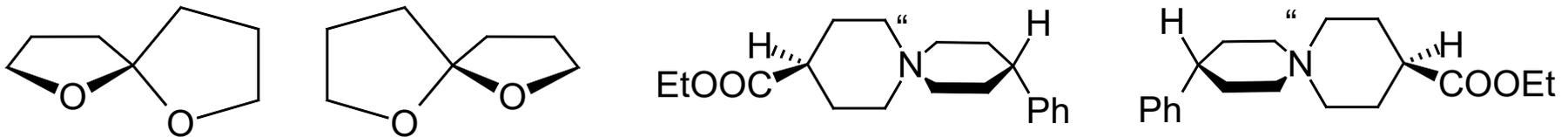


Hemispiro- und Spiro-Verbindungen

- Hemispiro-Verbindungen (Hemispirane) sind Moleküle, bei denen formal in einem Allen eine Doppelbindung durch einen Ring ersetzt wurde. Hemispirane besitzen eine Chiralitätsachse, wenn an dem Ringatom, das der Doppelbindung gegenüber liegt, zwei unterschiedliche Substituenten sitzen und die Doppelbindung ebenfalls zwei unterschiedliche Substituenten besitzt.

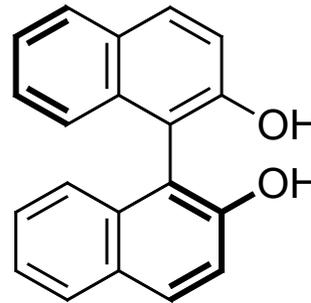
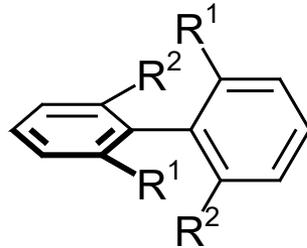
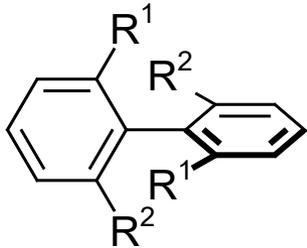


- Spiro-Verbindungen (Spirane) sind Moleküle, die aus zwei Ringen bestehen, die ein gemeinsames Atom haben (Spiro-Atom). Mit geeignetem Substitutionsmuster können Spirane ebenfalls Chiralitätsachsen enthalten.

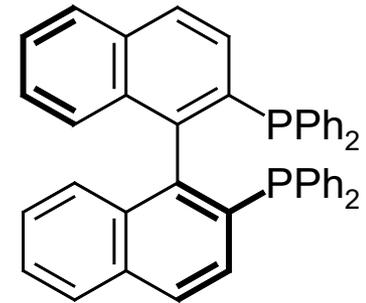


Biphenylderivate

- Wie bei Allenen benötigt man nur zwei unterschiedliche Substituenten an jedem Ring *und* die Ringe dürfen nicht in einer Ebene liegen, damit das Molekül als ganzes chiral wird.



BINOL

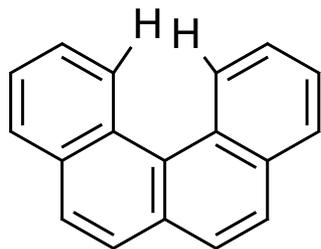


BINAP

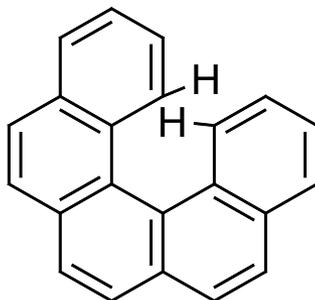
- Philosophische Frage: sind Biphenylderivate Konfigurationsisomere oder Konformationsisomere? Antwort: Bezeichnung ist abhängig von der Energiebarriere der Rotation um die zentrale Biphenyl-Bindung. Beträgt die Energiebarriere 80-100 kJ/mol, dann sind die Isomere bei Raumtemperatur isolierbar. Isolierbare Konformationsisomere nennt man *Atropisomere*. Atropisomere werden üblicherweise als Konformationsisomere angesehen, *obwohl* man ihnen eine Konfiguration zuordnen kann.
- Wichtige Beispiele: BINOL und BINAP sind chirale Liganden für Metalle in der asymmetrischen Synthese.

Helicene

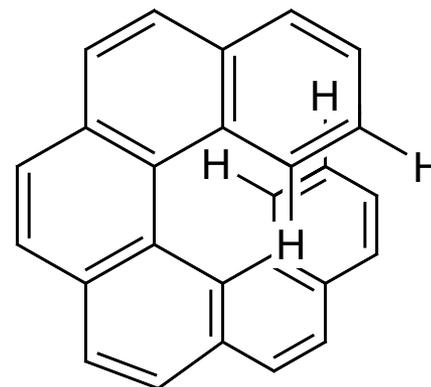
- Helicene leiten sich vom Phenanthren ab durch anguläre Anellierung von Benzolringen. Helicene besitzen eine helicale Struktur.



Tetrahelicen



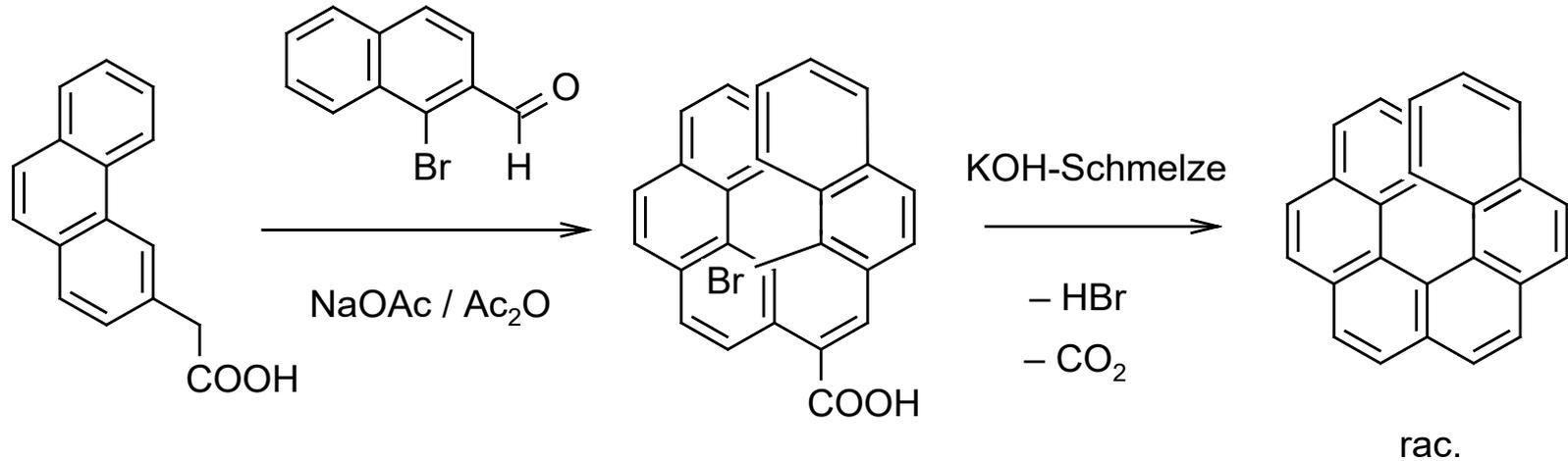
Pentahelicen



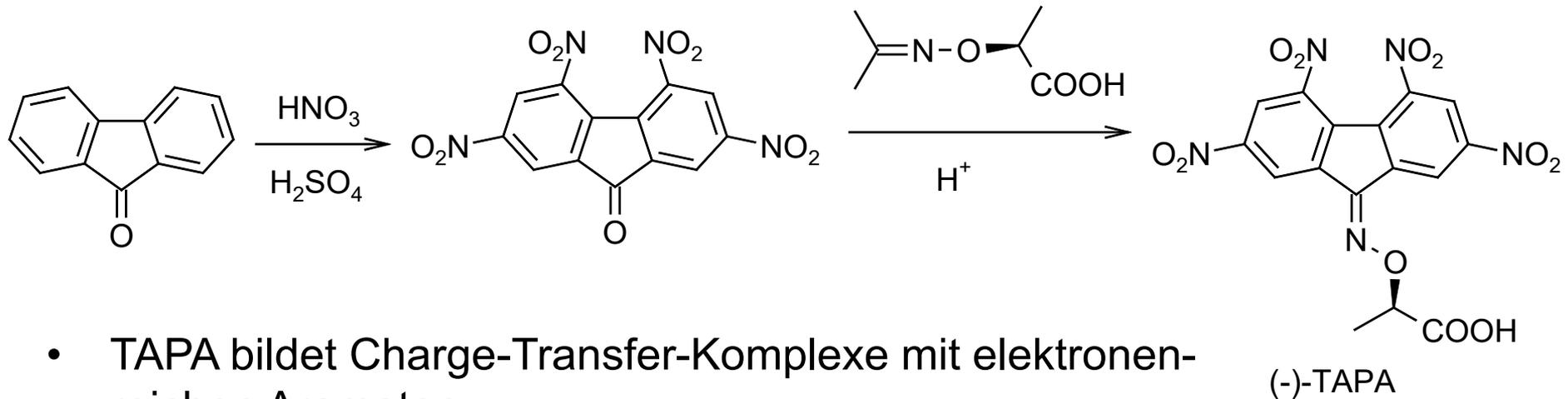
Hexahelicen

- Helicene sind auf Grund ihrer Helix-Struktur chiral (P- und M-Helix; P-Helix entspricht einer *Rechts-Schraube*, M-Helix entspricht einer *Links-Schraube*).
- Tetrahelicen und Pentahelicen lassen sich nicht in Enantiomere trennen. Sie racemisieren bei Raumtemperatur sehr schnell.
- Hexahelicen kann in Enantiomere getrennt werden.

- Synthese von Hexahelicen



- Racematspaltung von Hexahelicen mit (-)-TAPA = Tetranitroflourenyldenaminooxypropionicaacid



- TAPA bildet Charge-Transfer-Komplexe mit elektronenreichen Aromaten

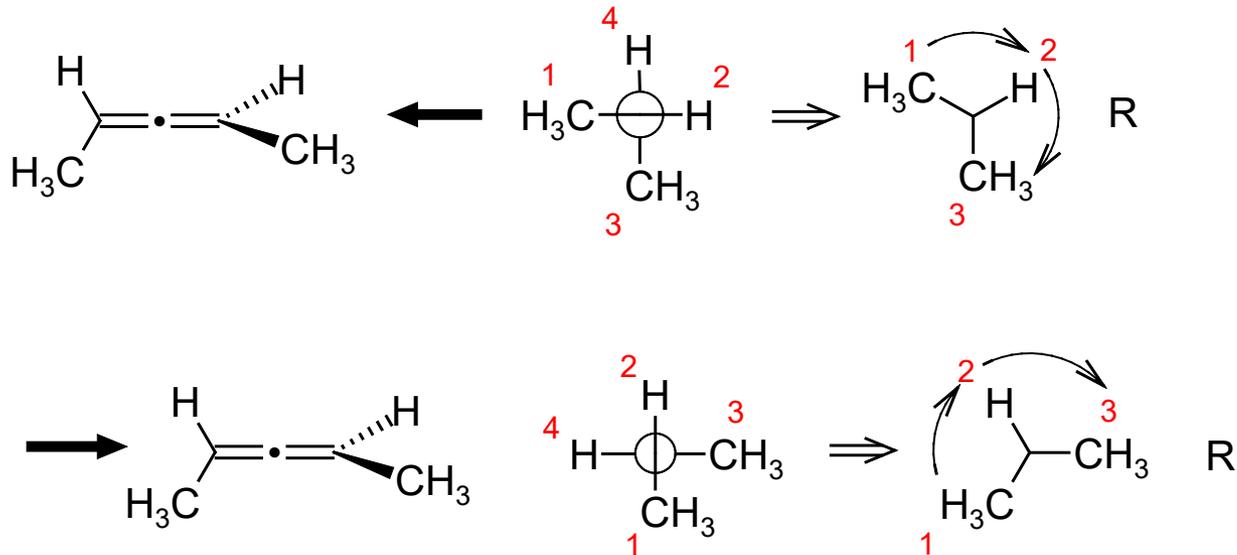
- (-)-TAPA bildet nur mit (+)-Hexahelicen einen Charge-Transfer-Komplex, der in Benzol/Ethanol in Lösung bleibt, während (-)-Hexahelicen keinen Charge-Transfer-Komplex bildet und unlöslich ist.
- Aus 2,27 g racemischem Hexahelicen konnte man auf diese Weise durch 8-maliges Umkristallisieren 11,9 mg (!) enantiomerenreines (-)-Hexahelicen erhalten.



- Schmelzpunkt: 264-267 °C
- Spezifische optische Rotation $[\alpha]_D^{24} = - 3640$ (CHCl₃)

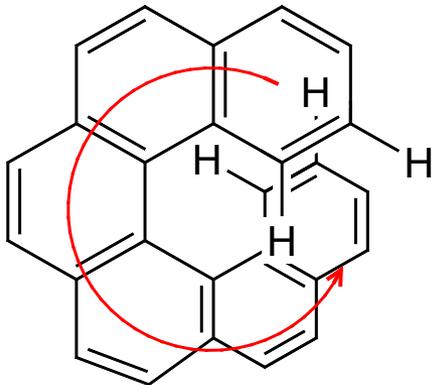
Konfigurationsbestimmung für Moleküle mit Chiralitätsachsen

- Nach der Unterregel (0) der Sequenzregel hat das nähere Ende einer Achse Priorität vor dem ferneren Ende einer Achse.
- Man ordnet den Substituenten entsprechend der Sequenzregel eine Rangfolge zu und geht analog zur Konfigurationsbestimmung bei stereogenen C-Atomen vor. Muss man im Uhrzeigersinn umlaufen, dann liegt R-Konfiguration vor. Muss man im Gegenuhrzeigersinn umlaufen, dann liegt S-Konfiguration vor.
- Beispiele:



Konfigurationsbestimmung für Helix-Moleküle

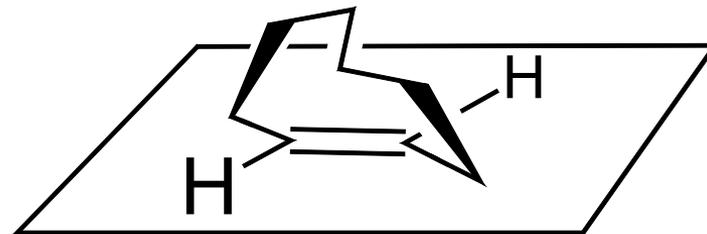
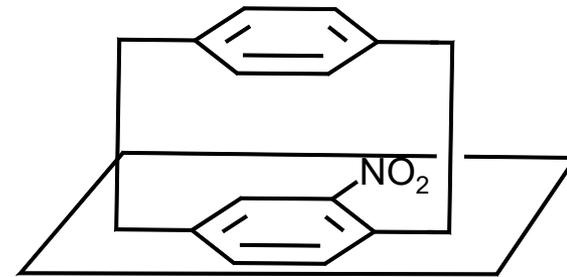
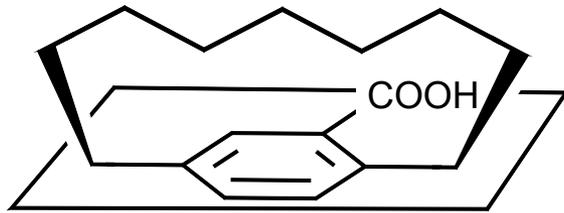
- Nach der Unterregel (0) der Sequenzregel hat das nähere Ende einer Helix Priorität vor dem ferneren Ende einer Helix.
- Kommt man vom vorderen Ende einer Helix im Uhrzeigersinn zum hinteren Ende einer Helix, dann liegt P-Konfiguration vor (P von „plus“).
- Kommt man vom vorderen Ende einer Helix im Gegenuhrzeigersinn zum hinteren Ende einer Helix, dann liegt M-Konfiguration vor (M von „minus“).
- Beispiel: Hexahelicen



Von vorn nach hinten in
einer Linksschraube
⇒ M-Konfiguration

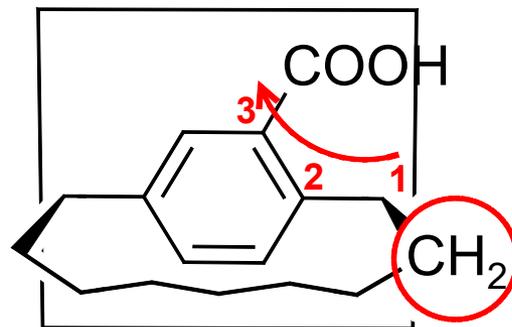
1.2.6. Konfiguration von Molekülen mit Chiralitätsebenen (stereogene Ebenen)

- Eine Chiralitätsebene ist eine Ebene *im Molekül*, an der durch Spiegeln des Moleküls das Enantiomer des Moleküls erzeugt wird.
- Beispiele: Ansa-Verbindungen, Cyclophane, trans-Cycloalkene,

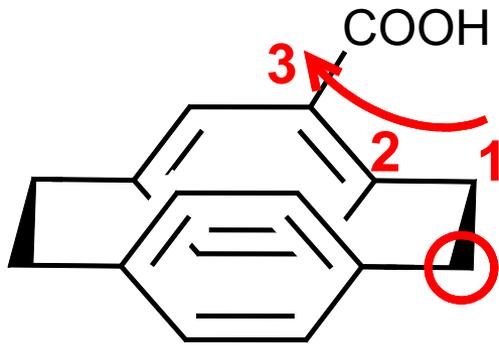


Konfigurationsbestimmung für Chiralitätsebenen

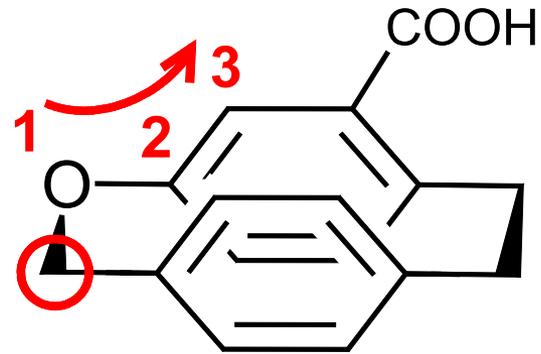
- Man betrachtet zunächst die Atome, die außerhalb der Chiralitätsebene liegen und direkt mit Atomen in der Chiralitätsebene verbunden sind. Mit Hilfe der Sequenzregel wird das ranghöchste dieser Atome als Leitatom bestimmt. Von der Seite des Leitatoms wird die Chiralitätsebene betrachtet (das Leitatom gibt die bevorzugte Seite der Chiralitätsebene an).
- Dann bestimmt man ausgehend von dem Atom in der Chiralitätsebene, das direkt mit dem Leitatom verbunden ist, die zwei folgenden ranghöchsten Atome in der Chiralitätsebene. Um vom ranghöchsten Atom zu den beiden nächsten zu gelangen, kann man sich entweder im Uhrzeigersinn oder im Gegenuhrzeigersinn bewegen. Im ersten Fall liegt R_P -Konfiguration vor, im zweiten Fall S_P -Konfiguration (P als Index für „planar“).
- Beispiele:



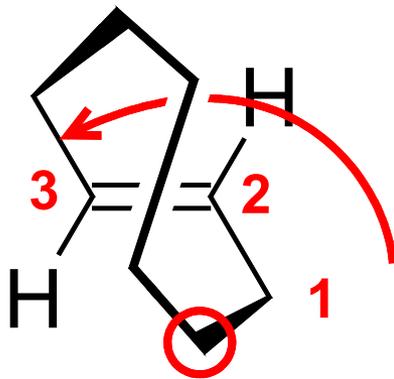
R-Konfiguration



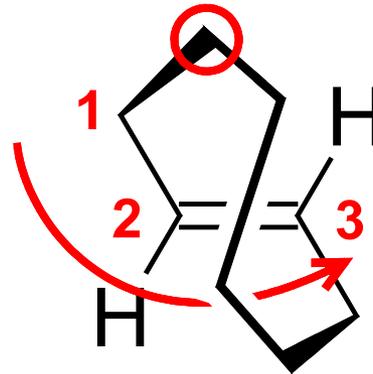
R_P-Konfiguration



S_P-Konfiguration



S_P-Konfiguration

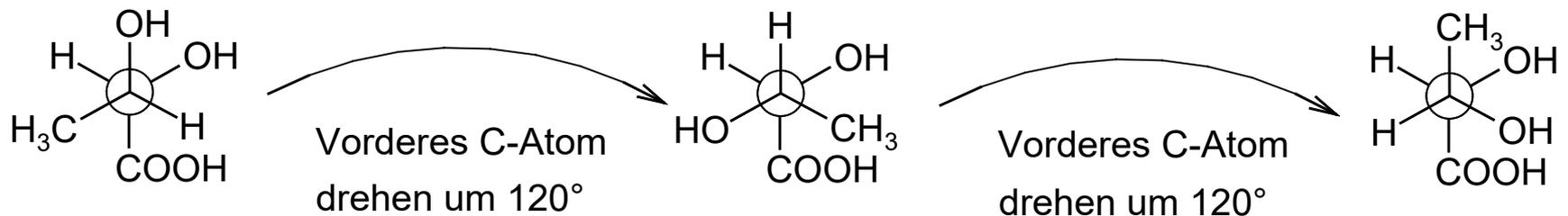


S_P-Konfiguration

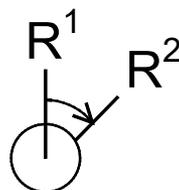
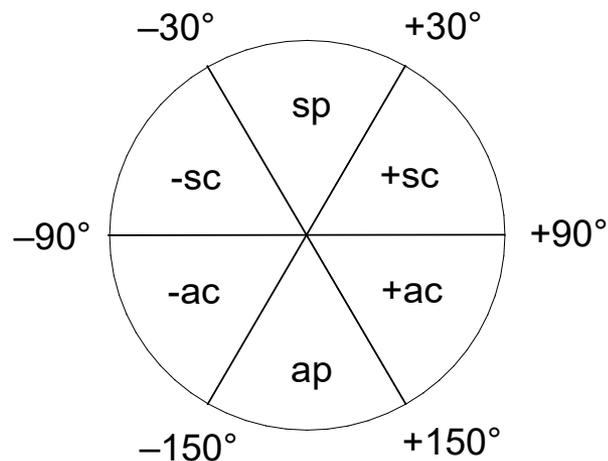
1.3. Konformation und Konformationsisomere

- Molekülteile, die durch Einfachbindungen miteinander verknüpft sind, können gegeneinander verdreht werden.
- Diese Rotation ist temperaturabhängig!
- Durch das Verdrehen der Molekülteile ergeben sich theoretisch unendlich viele räumliche Anordnungen der Atome im Raum.
- Diese räumlichen Anordnungen bezeichnet man als *Konformationen* des Moleküls. Moleküle mit festgelegter Konstitution und Konfiguration, die sich nur durch ihre Konformation unterscheiden, nennt man *Konformationsisomere*. Die Umwandlung verschiedener Konformationsisomere ineinander erfordert das Überwinden von Energiebarrieren.
- Konformationsisomere, die sich durch ein Energieminimum im Vergleich zu anderen Konformationsisomeren auszeichnen, nennt man *Konformere*. Manchmal findet man die Formulierung: „Konformere sind stabile Konformationsisomere.“ Mit „stabil“ ist hier aber nur relative Stabilität gemeint. Das bedeutet nicht (unbedingt), dass Konformere isolierbar sind (vgl. atropisomere Biphenylderivate)!

- Sind einzelne Konformationen eines Moleküls durch eine hohe Energiebarriere voneinander getrennt, dann wandeln sich die Konformationsisomere bei Raumtemperatur nur sehr langsam oder gar nicht ineinander um.
- Liegt zwischen den einzelnen Konformationen eine kleine Energiebarriere, dann findet bei Raumtemperatur eine schnelle Umwandlung der Konformere ineinander statt.
- Ganz allgemein stehen Konformationsisomere miteinander in einem dynamischen Gleichgewicht.
- Konformationen von Molekülen haben oft unmittelbare Auswirkungen auf Reaktionsverläufe, da viele Reaktionen nur von bestimmten Reaktivkonformationen aus stattfinden können.
- Konformationen werden oft in der *Newman-Projektion* dargestellt.



- Zur Bezeichnung von Konformationen oder der relativen Lage zweier Substituenten zueinander haben Klyne und Prelog die Begriffe *synperiplanar*, *antiperiplanar*, *synclinal* und *anticlinal* eingeführt.



Je nach Größe des Torsionswinkels zwischen zwei Substituenten bezeichnet man ihre relative Stellung entsprechend nebenstehendem Diagramm.

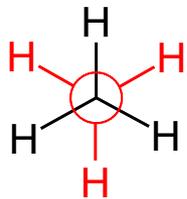
Torsionswinkel	Bezeichnung	Symbol
-30° bis $+30^\circ$	synperiplanar	sp
$+30^\circ$ bis $+90^\circ$	+synclinal	+sc (gauche)
$+90^\circ$ bis $+150^\circ$	+anticlinal	+ac
$+150^\circ$ bis -150°	antiperiplanar	ap
-150° bis -90°	-anticlinal	-ac
-90° bis -30°	-synclinal	-sc (gauche)

1.3.1. Konformationen acyclischer Moleküle

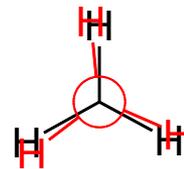
- Bei acyclischen Molekülen liegt mehr oder weniger freie Drehbarkeit um C-C-Einfachbindungen vor.
- Die Geschwindigkeit der Umwandlung von Konformationsisomeren ineinander hängt von der Höhe der Energiebarriere zwischen den Konformationsisomeren ab.
- Die Lage des Gleichgewichts hängt von den relativen Stabilitäten der Konformationsisomere ab. Um Konformationsgleichgewichte zu untersuchen, muss man daher die relativen Energieinhalte der einzelnen Konformationsisomere bestimmen (= Konformationsanalyse).

Konformationsisomere von Ethan

- Von Ethan existieren eine stabile und labile Konformation und unendlich viele dazwischenliegende Konformationen.

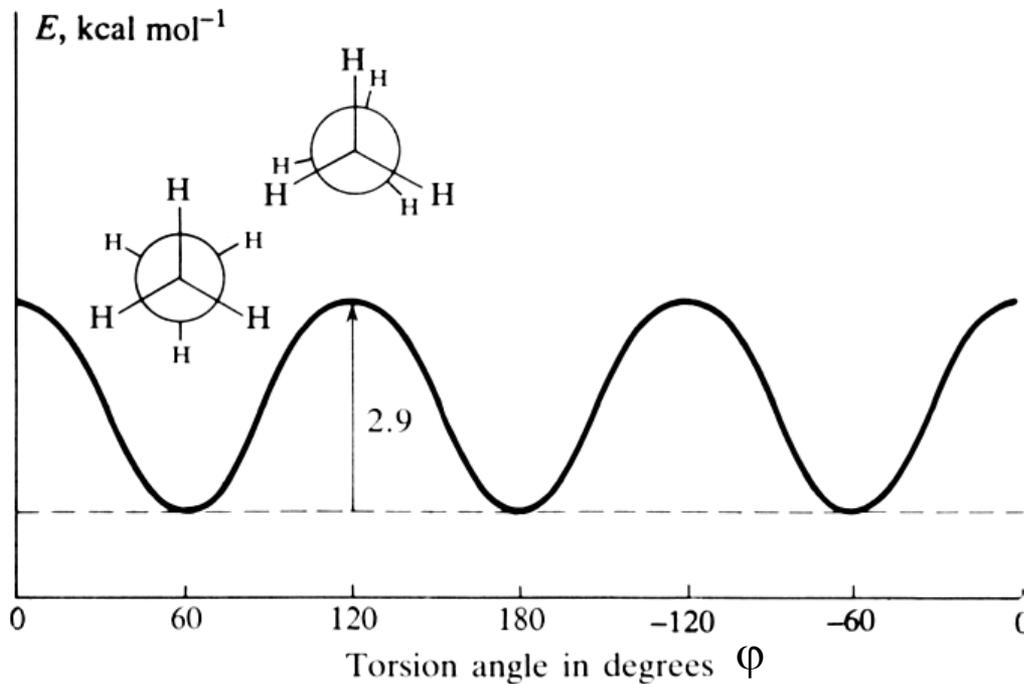


gestaffelt
auf Lücke
staggered



ekliptisch
auf Deckung
eclipsed

schwarz = vorn rot = hinten



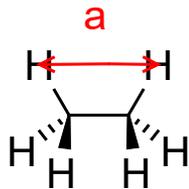
Torsionsbarriere im
Ethan: 2,9 kcal/mol
= 12,1 kJ/mol

$$E = \frac{1}{2} \cdot E_0 (1 + \cos 3\varphi)$$

Pitzer-Spannung

Erklärungen für dieses Verhalten

- Sterische Hinderung (Van der Waals-Abstoßung der Wasserstoffe in der ecliptischen Konformation):

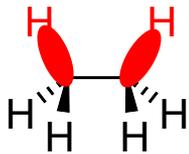


$a \approx 227$ pm; Van der Waals-Radius von H ≈ 111 pm
 \Rightarrow Van der Waals-Abstoßung spielt keine Rolle (max. 10%)

- Dipol-Dipol-Wechselwirkung der ekliptischen C-H-Bindungen

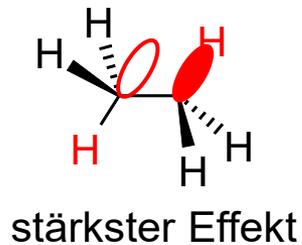
Das Dipolmoment einer C-H-Bindung ist sehr gering \Rightarrow trägt nur wenig zur Destabilisierung der ekliptischen Konformation bei (max. 10%).

- Antibindende Wechselwirkung der ekliptischen σ -C-H-Bindungen



Antibindende Wechselwirkungen zwischen besetzten σ -Orbitalen tragen deutlich zur Destabilisierung der ekliptischen Konformation bei.

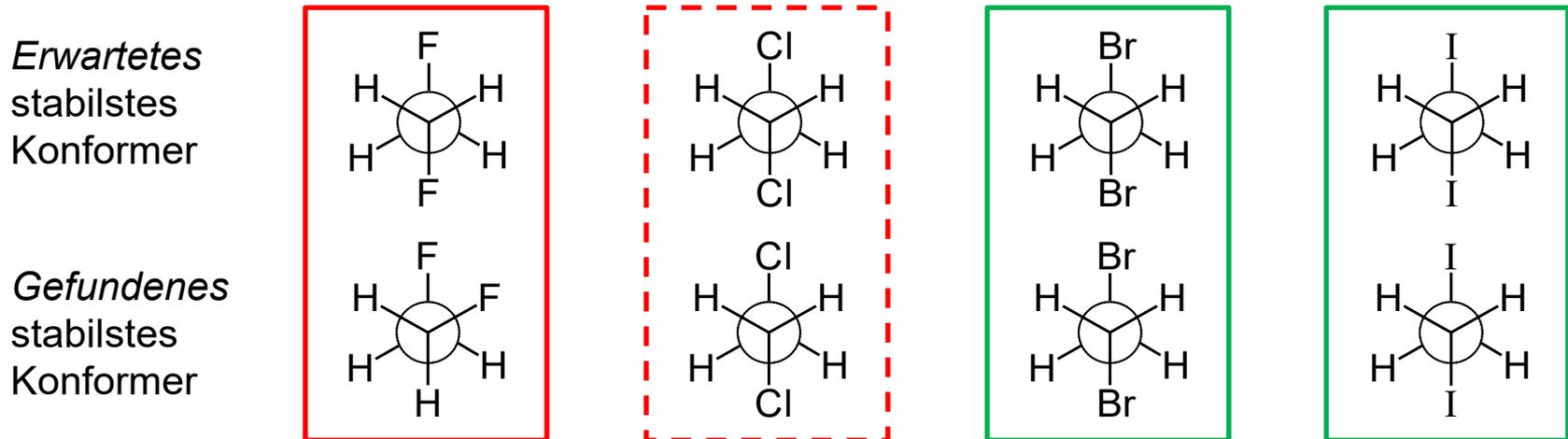
- Bindende Wechselwirkungen zwischen bindenden und antibindenden Bindungsorbitalen



Bindende Wechselwirkungen zwischen besetzten σ -Orbitalen und unbesetzten σ^* -Orbitalen tragen deutlich zur Stabilisierung der gestaffelten Konformation bei (nach neuesten Rechnungen deutlich mehr als die antibindenden WW in der ekliptischen Konformation).

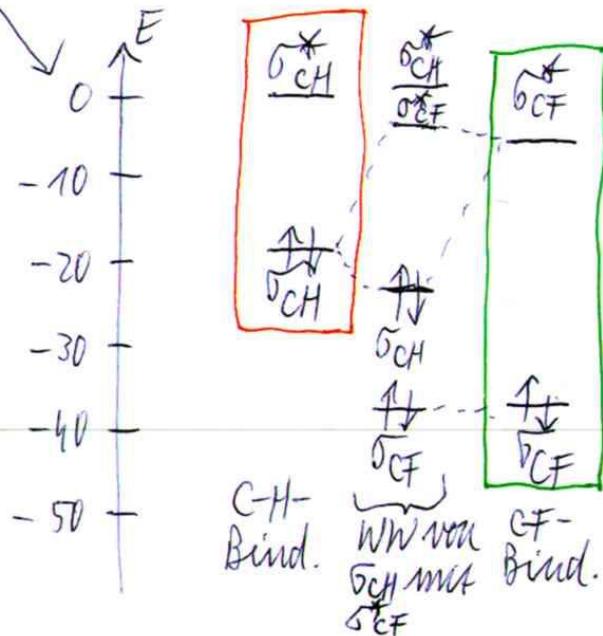
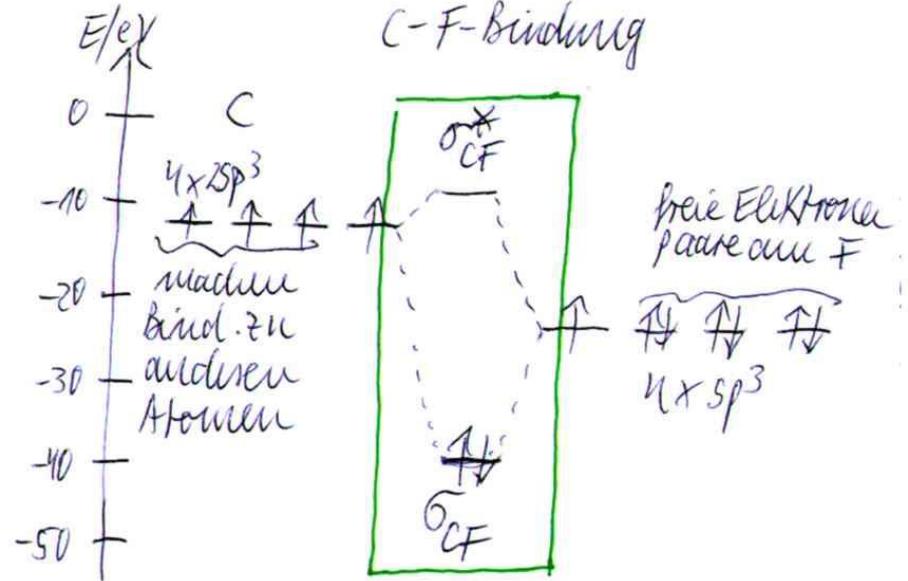
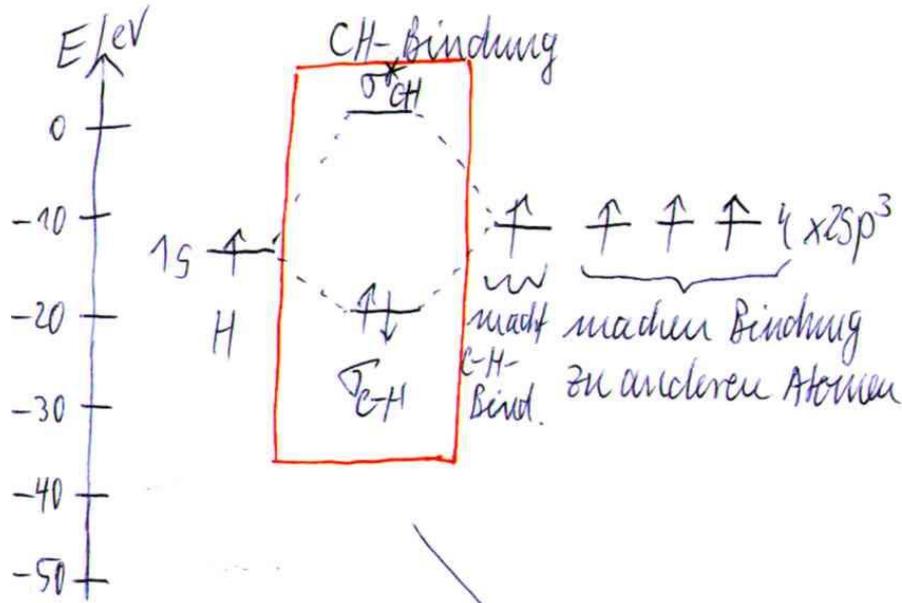
Konformationsisomere von 1,2-Dihalogenethan

- Für 1,2-Dihalogenethane (Halogen = F, Cl, Br, I) würde man erwarten, dass die Konformere mit antiperiplanarer Anordnung der Halogene die stabilsten Konformere sind.



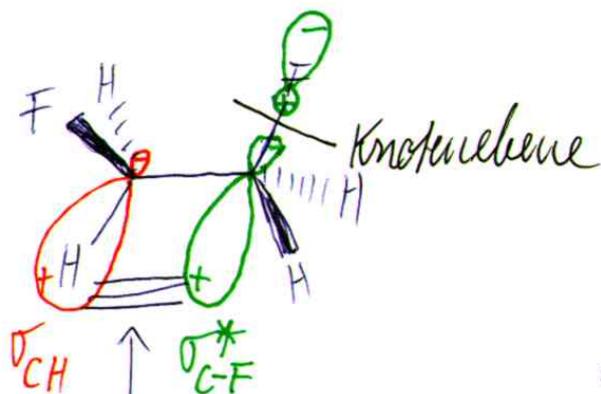
- Gauche*-1,2-Difluorethan ist um 0,8 kcal/mol (3,4 kJ/mol) stabiler als *anti*-1,2-Difluorethan.
- Bei 1,2-Dichlorethan ist die *gauche*-Konformation nur 1,5 kcal/mol (6,3 kJ/mol) energiereicher als die *anti*-Konformation.
- Grund: Orbital-Wechselwirkungen (ähnlich wie beim Ethan)

MO-Schema von C-F- und C-H-Bindungen

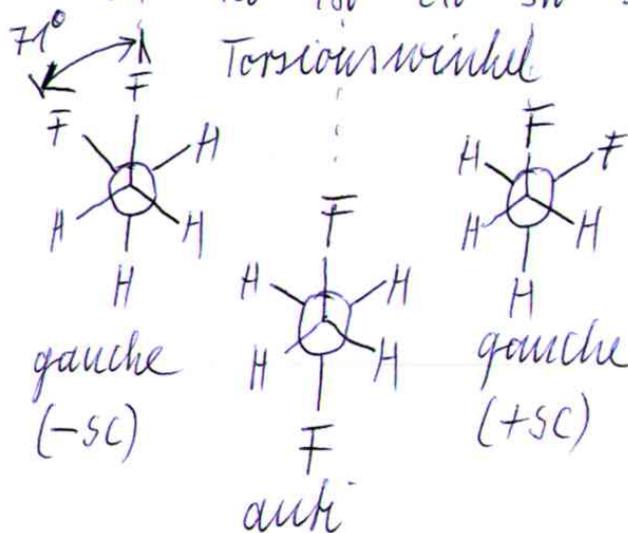
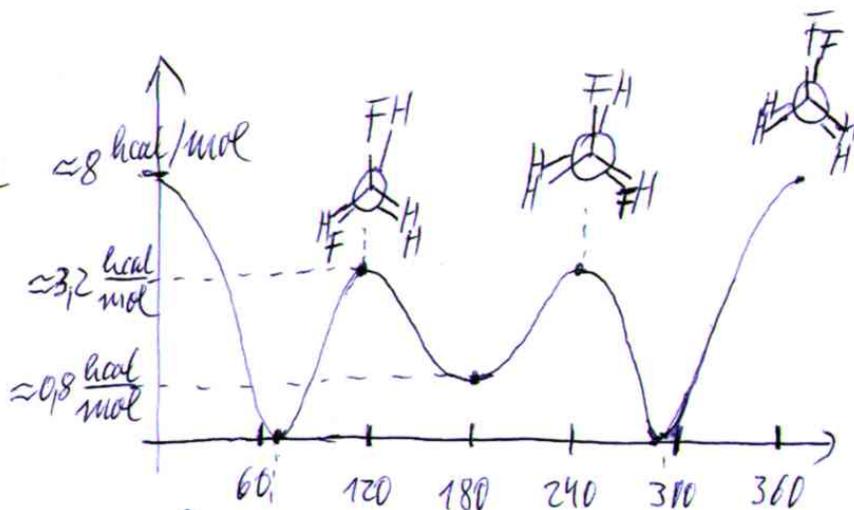
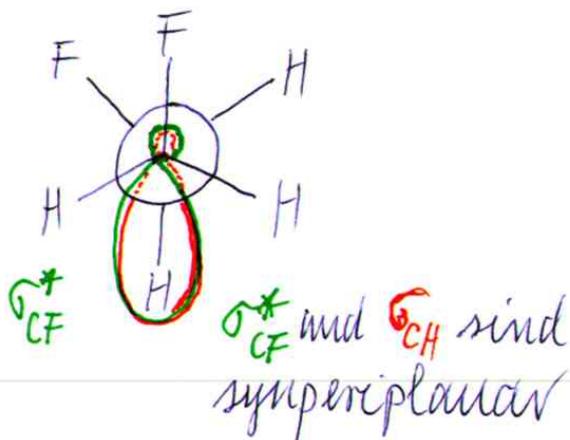


durch WW von σ_{CH} mit σ_{CF}^* wird die Energie der geringen Konformation, die diese WW erlaubt, abgesenkt und damit diese Konformation stabilisiert.

• Überlappungsmöglichkeiten und Potentialkurve



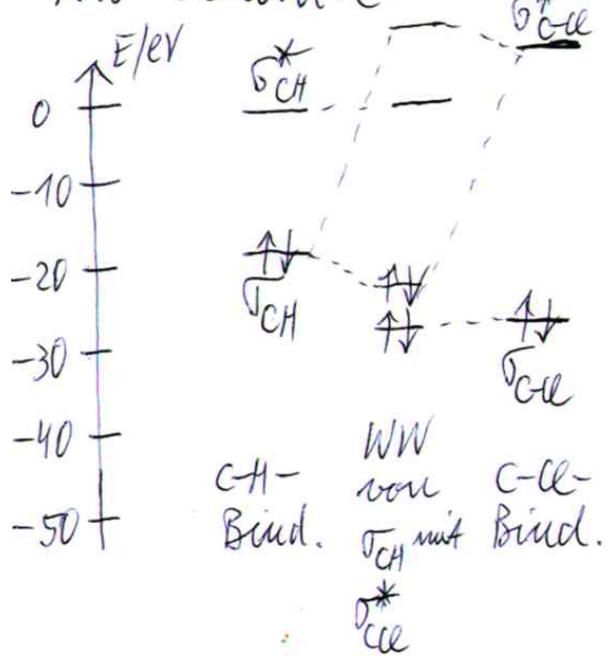
Zusätzliche stabilisierende WW



Torsionswinkel F-C-C-F in gauche-Konf. beträgt 71° wegen geringerer F-F-Abstoßung

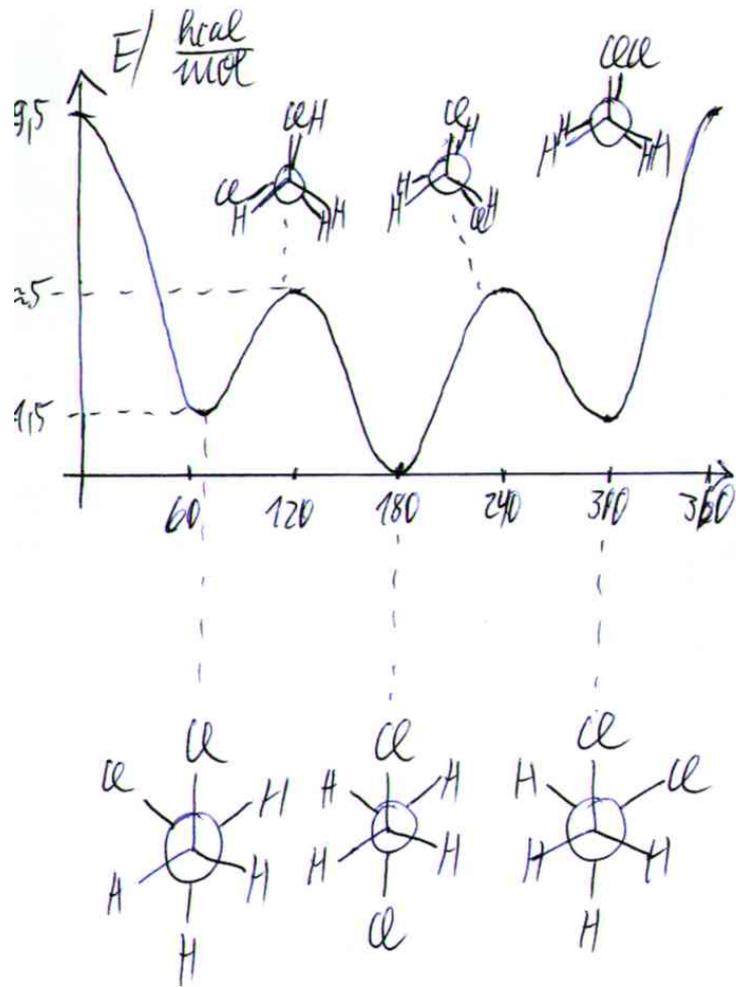
Wie sind die Verhältnisse bei 1,2-Dichlorethan?

MO-Schema



WW von σ_{CH} mit σ_{CCl}^* ist nicht mehr so stark
 wie bei $\sigma_{CH}/\sigma_{CF}^*$, weil das σ_{CCl}^* höher liegt
 als σ_{CF}^* (Elektronenegativitätsunterschied).
 \Rightarrow Cl ist kein so guter Akzeptor wie F.
 Allgemein: je höher die Elektronenegativität
 eines Bindungspartners, um so besser sind
 seine Akzeptoreigenschaften.
 („starker -I-Effekt \Rightarrow guter Akzeptor).

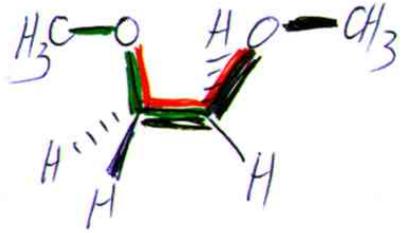
Die WW von σ_{CH} mit σ_{CCl}^* würde auch im 1,2-Dichlorethan
 die gauche-Konformationen stabilisieren, ABER Cl ist deutlich
 größer als F und im 1,2-Dichlorethan überwiegt die Abstoßung der
 beiden Cl den stabilisierenden Effekt. Bei 1,2-Dichlorethan ist die anti-
 Konformation (nicht!) bevorzugt.



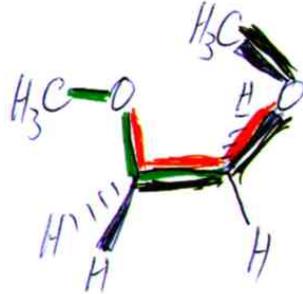
Bei 1,2-Dibromethan und 1,2-Di-Iodethan überwiegt immer die Abstoßung der beiden Halogene, so daß hier die anti-Konformation die stabilere ist. Brom und Iod sind auch schlechtere Akzeptoren als F und Cl.

Kompliziertes Beispiel: 1,2 Dimethoxyethan

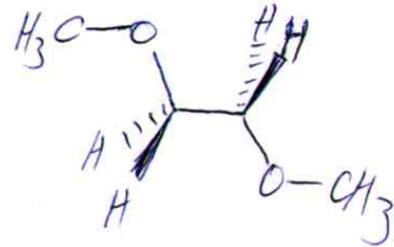
hier muß man nicht nur die relative Stellung der beiden O-Atome zueinander berücksichtigen, sondern auch die relative Stellung der Methylgruppen



trans gauche trans
tgt-Konformer



trans gauche gauche
tgg-Konformer



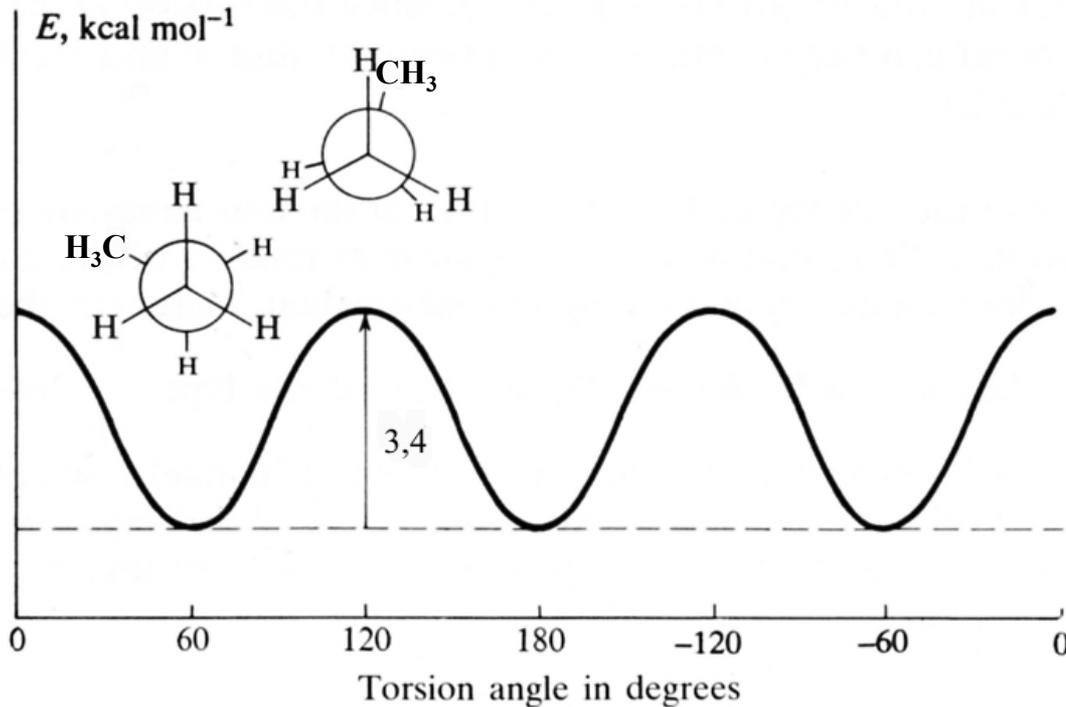
ttt-Konformer

Stabilität nimmt ab!

O-CH₃-Gruppen sind gute Akzeptoren, deshalb tritt auch hier - wie bei 1,2-Difluorethan - ein starker gauche-Effekt auf und tgt ist stabiler als ttt.

Konformationsisomere von Propan

- Von Propan existieren je eine stabile und labile Konformation und unendlich viele dazwischenliegende Konformationen.

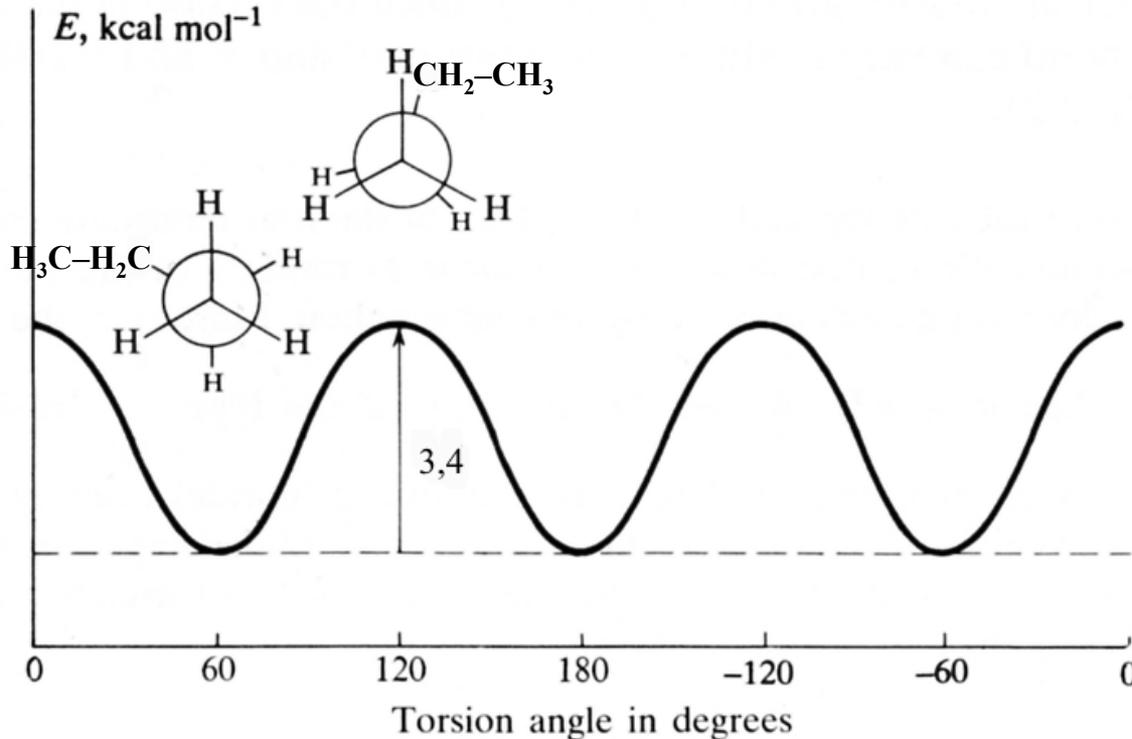


Torsionsbarriere im Propan: 3,4 kcal/mol = 14,2 kJ/mol
2 kJ/mol kommen im Vergleich zu Ethan durch zusätzliche Van der Waals-Abstoßung zwischen CH_3 und H dazu.

- Für 2-Methylpropan erhöht sich die Rotationsbarriere um weitere 2 kJ/mol durch Van der Waals-Abstoßung

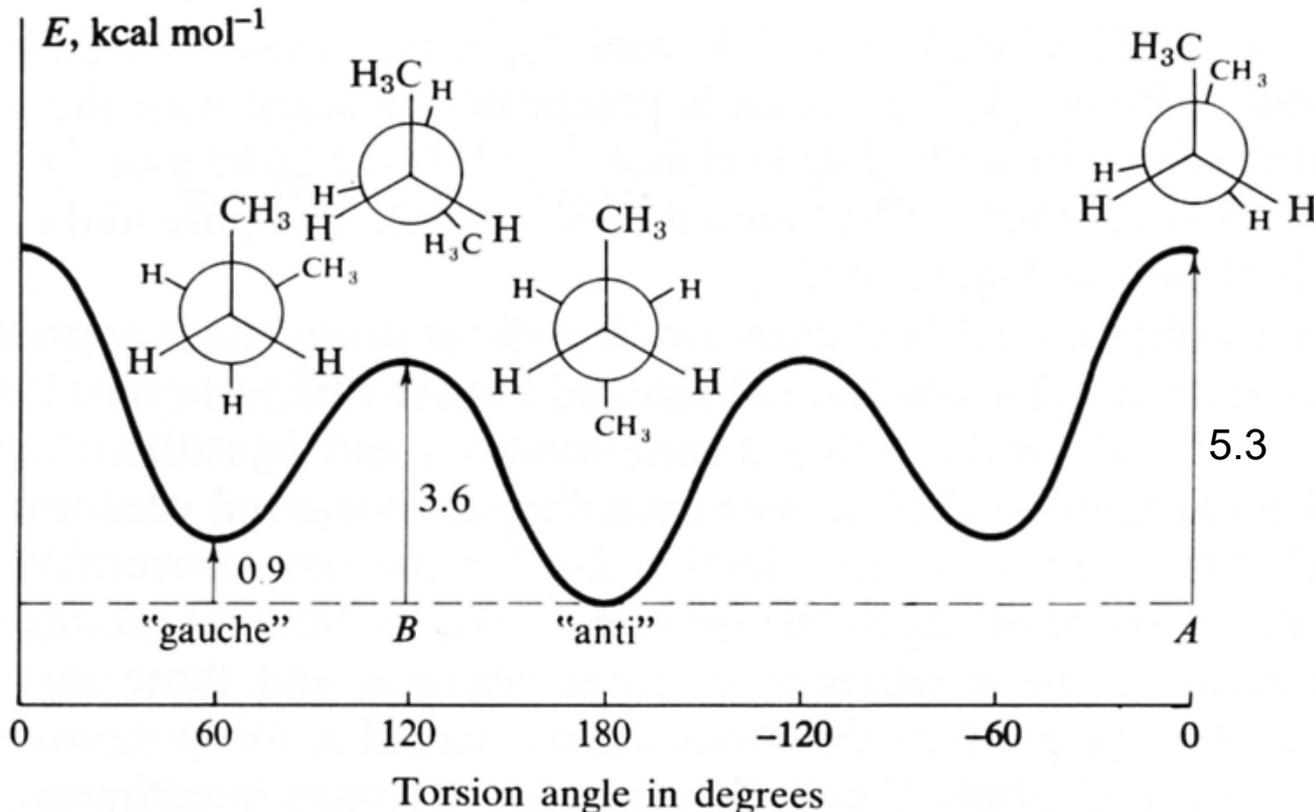
Konformationsisomere von n-Butan

- Für die Rotation um die Bindung C1-C2 ergeben sich praktisch dieselben Verhältnisse wie bei Propan (Ethyl statt Methyl). Der energetische Beitrag der Ethyl-Gruppe ist annähernd gleich wie bei der Methylgruppe. Das gilt auch für alle höheren n-Alkane.



Torsionsbarriere im Propan: 3,4 kcal/mol = 14,2 kJ/mol
2 kJ/mol kommen im Vergleich zu Ethan durch zusätzliche Van der Waals-Abstoßung zwischen CH_2CH_3 und H dazu.

- Für die Rotation um die Bindung C2-C3 treten zusätzlich zu den ekliptischen und gestaffelten Konformationen noch sogenannte gauche-Konformationen auf, bei denen zwischen beiden Methylgruppen ein Winkel von 60° liegt.



Torsionsbarrieren
 $3,6 \text{ kcal/mol} =$
 $15,1 \text{ kJ/mol}$

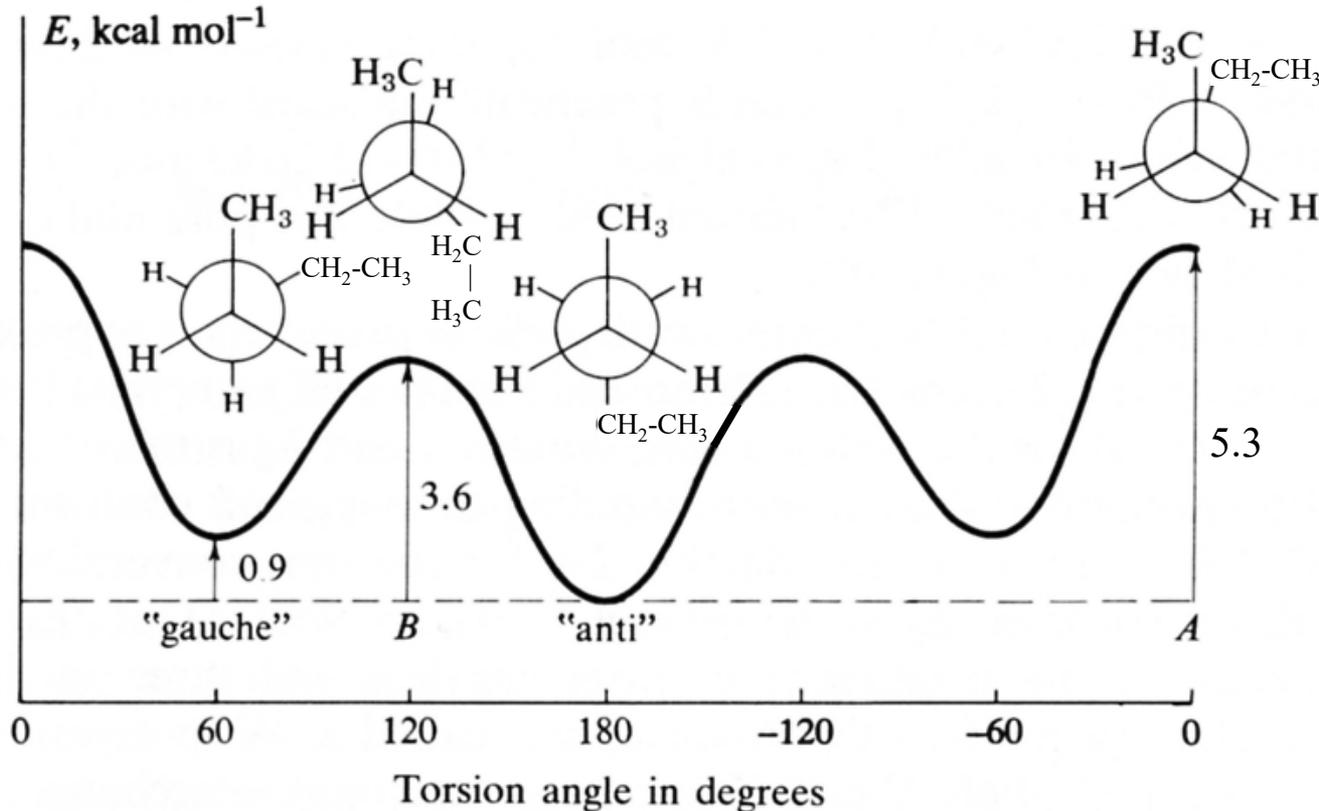
$5,3 \text{ kcal/mol} =$
 $22,2 \text{ kJ/mol}$

Energie der
 gauche-
 Konformation
 $0,9 \text{ kcal/mol} =$
 $3,8 \text{ kJ/mol}$

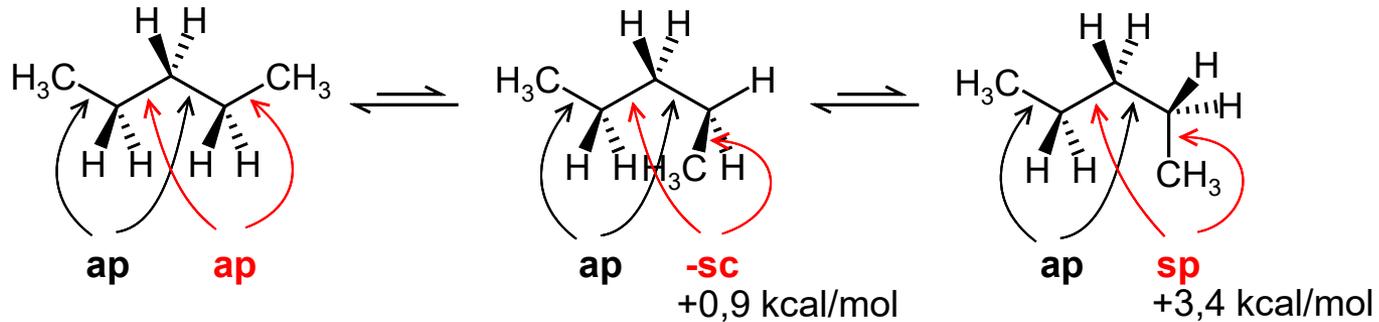
- In Lösung liegen ca. 56% der Butan-Moleküle in der anti-Konformation vor, ca. 44% in der gauche-Konformation.

Konformationsisomere von n-Pentan

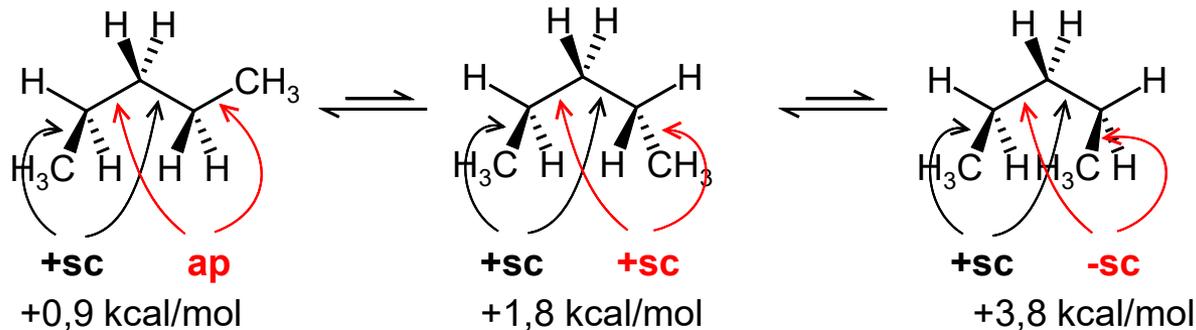
- Für die Rotation um die Bindung C1-C2 ergeben sich praktisch dieselben Verhältnisse wie bei Propan (n-Propyl statt Methyl). Der energetische Beitrag der nPropylgruppe ist annähernd gleich wie bei der Methylgruppe.
- Für die Rotation um die Bindung C2-C3 treten wie bei n-Butan noch gauche-Konformationen auf, bei denen zwischen CH₃ und CH₂CH₃ ein Winkel von 60° liegt.



- Wenn man von der anti-Konformation bzgl. der 2,3-Bindung ausgeht, kann man für die 3,4-Bindung noch weitere Konformationen erzeugen.



- Wenn man von einer gauche-Konformation bzgl. der 2,3-Bindung ausgeht, kann man für die 3,4-Bindung ebenfalls weitere Konformationen erzeugen.



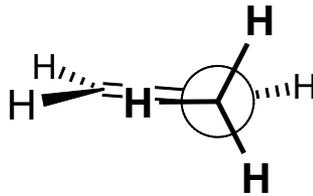
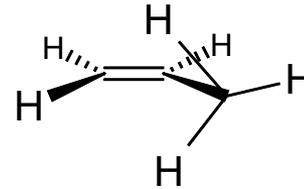
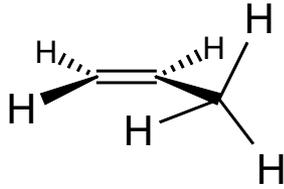
- Die +sc/-sc-Konformation wird auch als *syn-Pentan-Konformation* bezeichnet und ist so energiereich (*syn-Pentan-Wechselwirkung*), dass sie nur einen sehr geringen Anteil am Konformerengleichgewicht ausmacht.

- syn-Pentan-Wechselwirkungen werden z.B. bei ÜZ von Reaktionen praktisch immer vermieden.
- Die Energieinhalte von unterschiedlichen Konformationen lassen sich aus einzelnen Beiträgen für sp-Anordnungen und sc-Anordnungen über alle Bindungen berechnen.

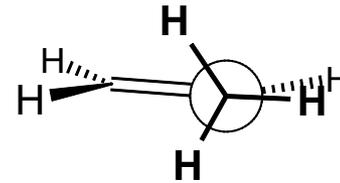
H, H	sp	+ 1 kcal/mol
H, CH ₃	sp	+ 1,4 kcal/mol
CH ₃ , CH ₃	sp	+ 3,1 kcal/mol
CH ₃ , CH ₃	sc	+ 0,9 kcal/mol
CH ₃ , CH ₃	syn-Pentan	+ 3,8 kcal/mol

Konformationsisomere von Propen

- Während die C=C-Doppelbindung starr ist, kann Rotation um die CH-CH₃-Bindung stattfinden.
- Es gibt für Propen zwei charakteristische Konformationsisomere:



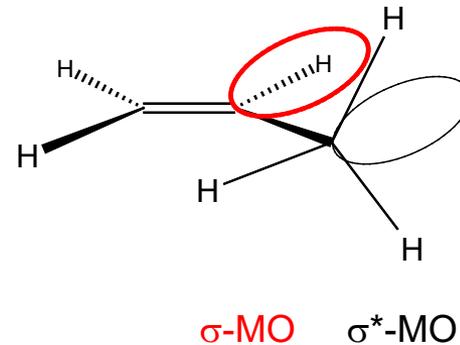
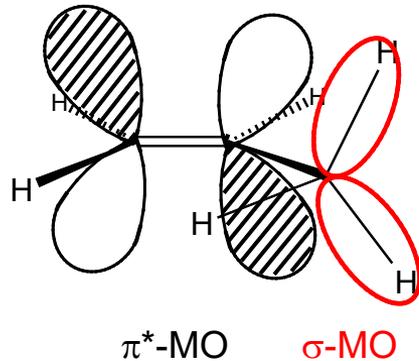
eclipsed
stabil



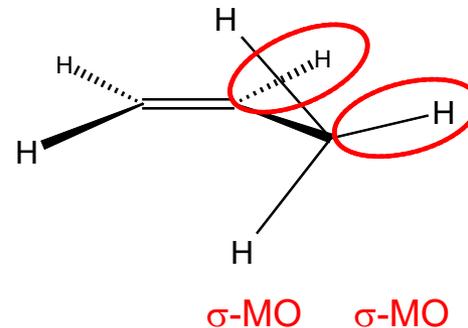
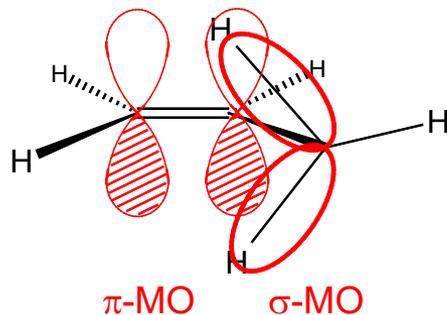
bisecting
labil

- Energieunterschied zwischen beiden Konformationen:
2 kcal/mol = 8,4 kJ/mol

- Grund für diesen Energieunterschied:
 - 1) Bindende Wechselwirkungen zwischen dem π^* -MO der Doppelbindung und dem σ -MO der beiden gestaffelten C–H-Bindungen.
 - 2) Bindende Wechselwirkungen zwischen dem σ -MO der C(sp²)–H-Bindung und der synperiplanar dazu stehenden C(sp³)–H-Bindung.

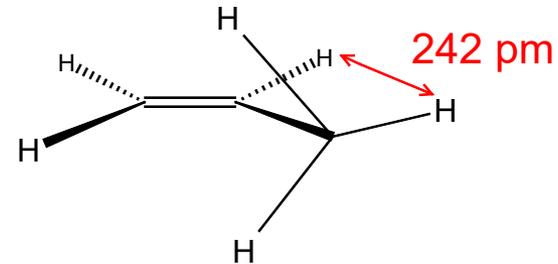
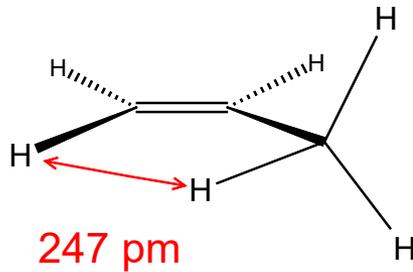


- 3) Antibindende Wechselwirkungen zwischen dem π -MO der Doppelbindung und dem σ -MO der beiden bisecting C–H-Bindungen.
- 4) Antibindende Wechselwirkungen zwischen dem σ -MO der C(sp²)–H-Bindung und der synperiplanar dazu stehenden C(sp³)–H-Bindung.



- Die bindenden Wechselwirkungen stabilisieren die ekliptische Konformation, die antibindenden Wechselwirkungen destabilisieren die bisecting-Konformation.

Sterische Wechselwirkungen spielen keine Rolle (Abstand der Hs zu groß).

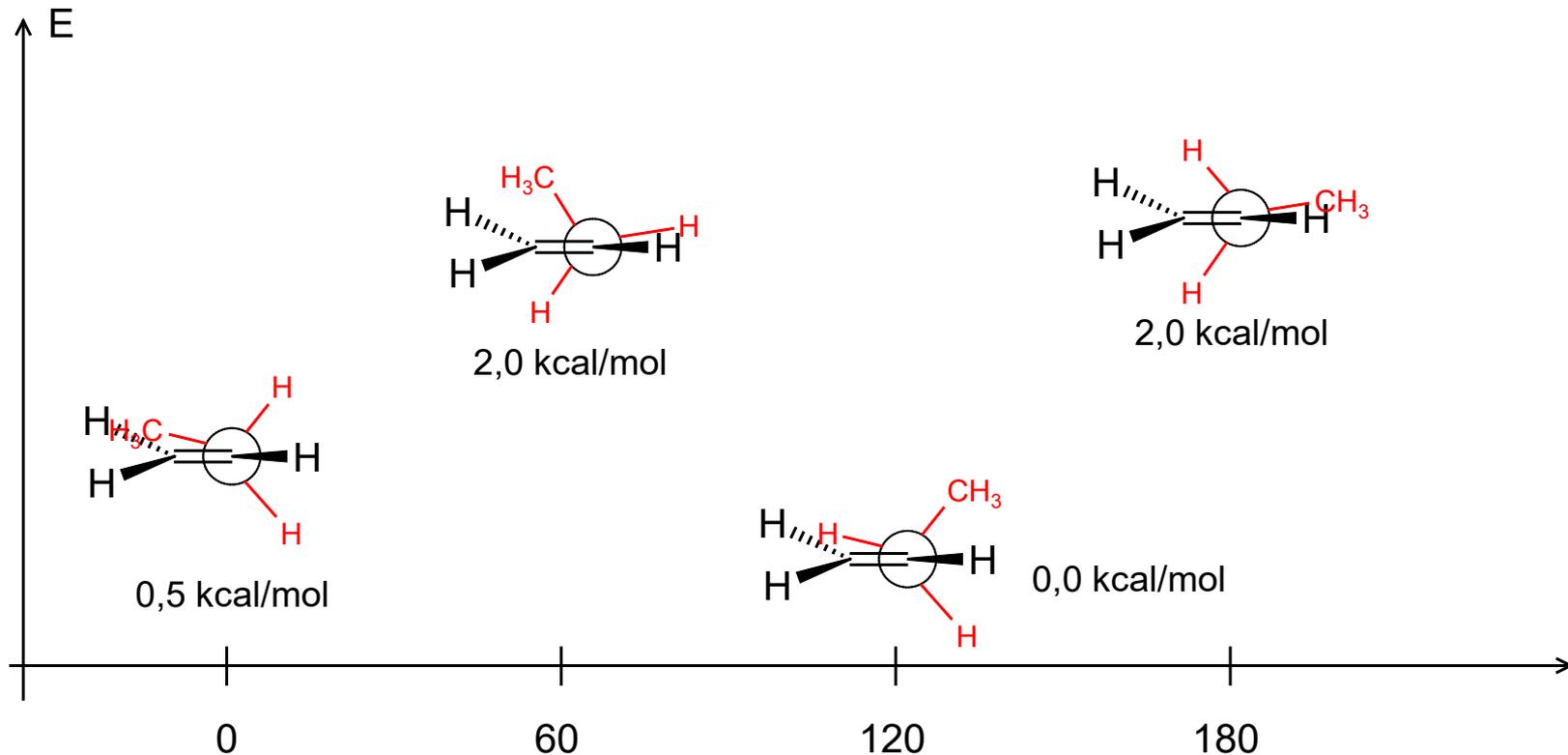


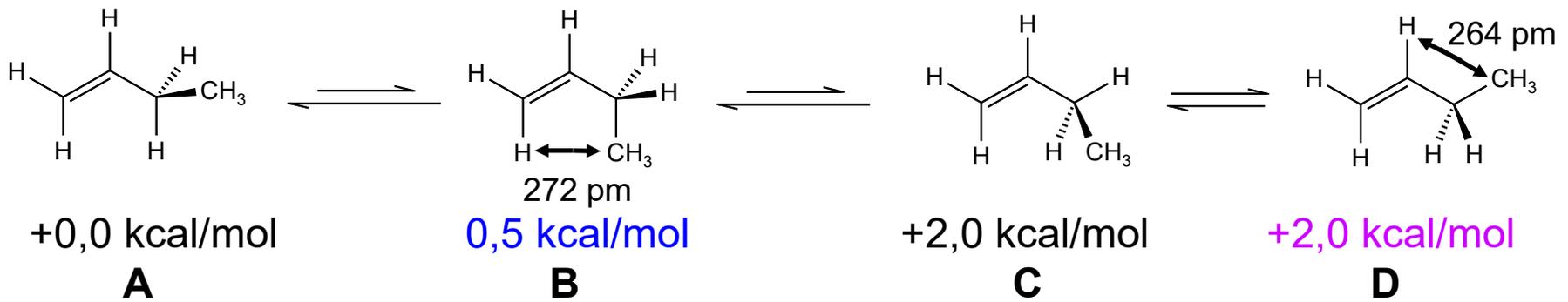
Abstände für sterische Wechselwirkungen zu groß!

- Andere, noch denkbare Wechselwirkungen spielen theoretischen Rechnungen zufolge nur eine untergeordnete Rolle.

Konformationsisomere von 1-Buten

- Bei 1-Buten ergeben sich neue Aspekte, wenn man die Rotation um die C2–C3-Bindung betrachtet. Die Rotation um die C3–C4-Bindung entspricht ungefähr den Verhältnissen bei Propan.
- Molecular-Modelling-Rechnungen ergeben folgende Verhältnisse:

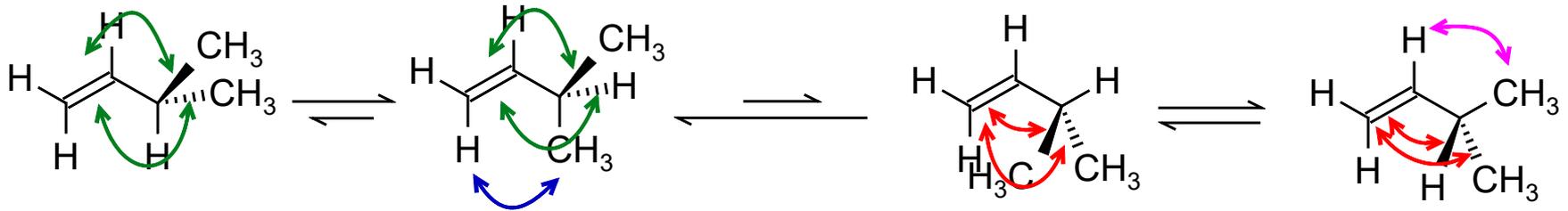




- Konformation **A**: keine sterische Hinderung zwischen den beiden syn-ständigen H-Atomen. Stabilisierung durch σ - π^* -Wechselwirkung zwischen Methyl-Gruppe und H einerseits und der Doppelbindung andererseits.
- Konformation **B**: Bindende Wechselwirkungen zwischen den σ -Orbitalen der C-H-Bindungen der CH_2 -Gruppe mit dem π^* -Orbital der Doppelbindung führt zur Stabilisierung dieser Konformation. Sterische Hinderung zwischen der Methylgruppe und dem syn-ständigen H an der Doppelbindung (*1,3-Allylspannung*) führt zur Destabilisierung. Netto: geringe Destabilisierung
- Konformation **C**: Destabilisierung durch σ - π -Wechselwirkung zwischen Methyl und H sowie der Doppelbindung.
- Konformation **D**: elektronische und sterische Destabilisierung (*1,2-Allylspannung*).

Konformationsisomere von 3-Methyl-1-Buten

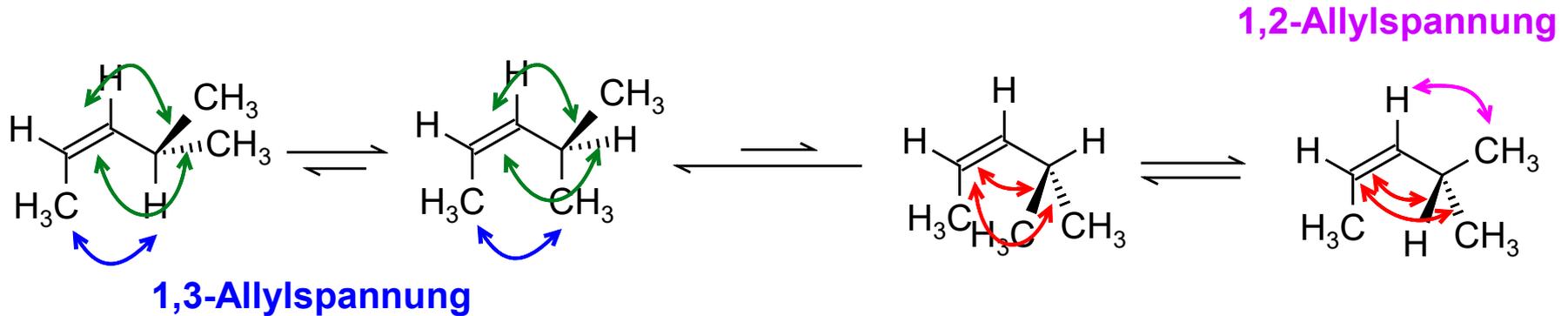
- Bei 3-Methyl-1-Buten liegen analoge Verhältnisse wie bei 1-Buten vor, nur in verstärkter Form.



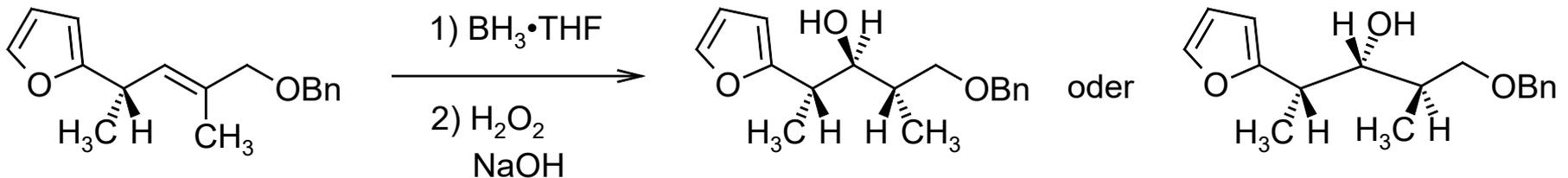
- **Stabilisierung** durch Wechselwirkung von σ -MOs von C-CH₃- und C-H-Bindungen mit π^* der C=C-Doppelbindung.
- **Destabilisierung** durch sterische Hinderung und abstoßender Wechselwirkung zwischen besetzten π -MOs der Doppelbindung und besetzten σ -MOs von C-CH₃- und C-H-Bindungen.
- **Allylspannung**: Sonderfall der sterischen Hinderung bei Allylsystemen. Man unterscheidet zwischen **1,3-Allylspannung** und **1,2-Allylspannung**.

Konformationsisomere von cis-4-Methyl-2-Penten

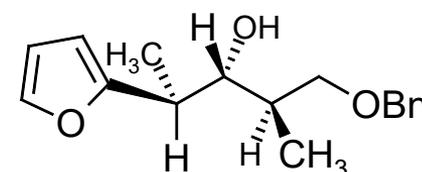
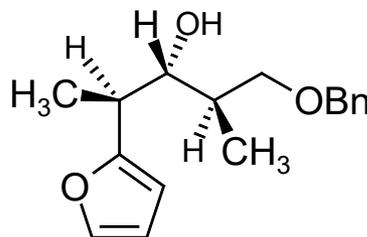
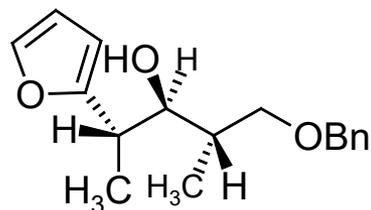
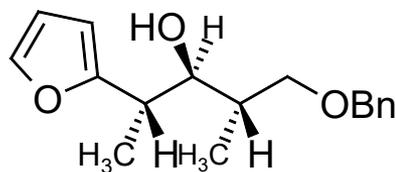
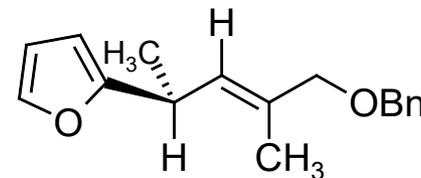
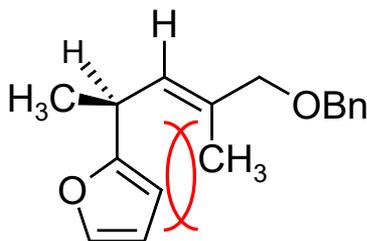
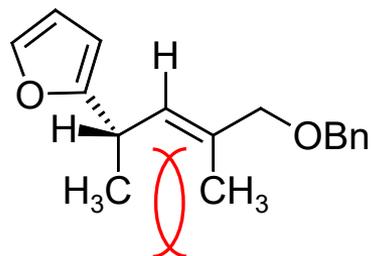
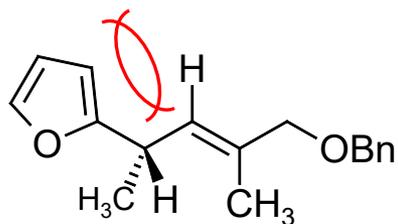
- Bei cis-4-Methyl-2-Penten treten im Vergleich zu den vorherigen Molekülen zusätzliche sterische Hinderungen (Allylspannung) auf.



- Allylspannung ist ein wichtiger Effekt bei stereoselektiven Reaktionen von Doppelbindungen.
- Beispiel: Von welcher Seite der Doppelbindung erfolgt die Hydroborierung mit anschließender Oxidation?



- Antwort: Man muss die verschiedenen Konformationen betrachten.

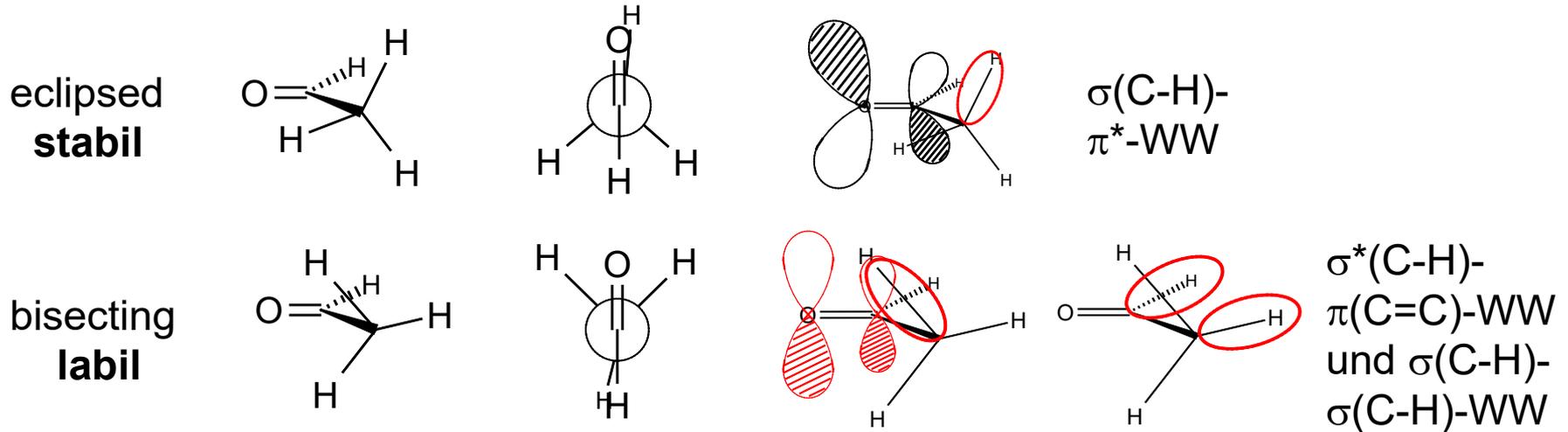


Nebenprodukte

Hauptprodukt

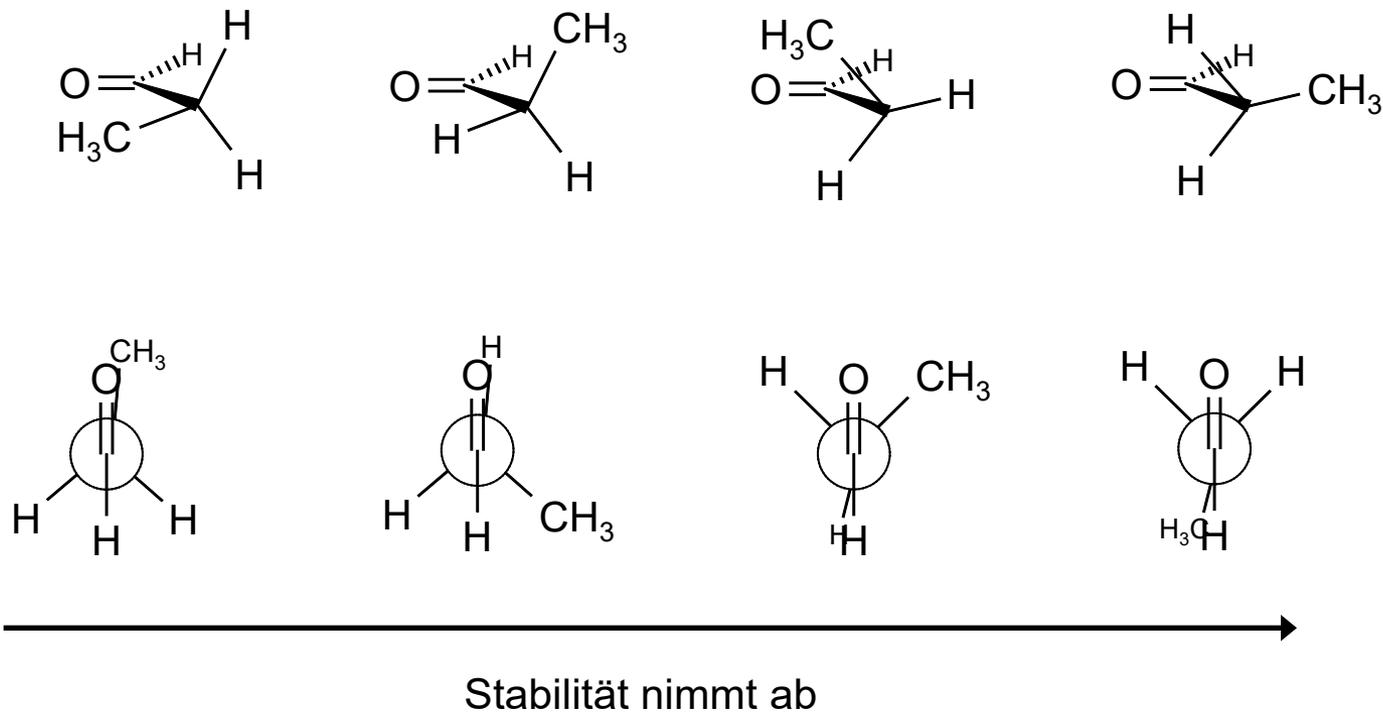
Konformationsisomere von Aldehyden und Ketonen

- Aldehyde und Ketone können als „Heteroallylsysteme“ aufgefasst werden. Deshalb bestimmen dieselben elektronischen und sterischen Effekte die Stabilität der verschiedenen Konformationen.
- Für Acetaldehyd existieren (analog zu Propen) zwei Konformationen: eclipsed und bisecting.



- Energieunterschied zwischen beiden Konformationen:
1,2 kcal/mol = 4,9 kJ/mol (geringer als bei Propen wegen polarisierter C=O-Doppelbindung!!!).

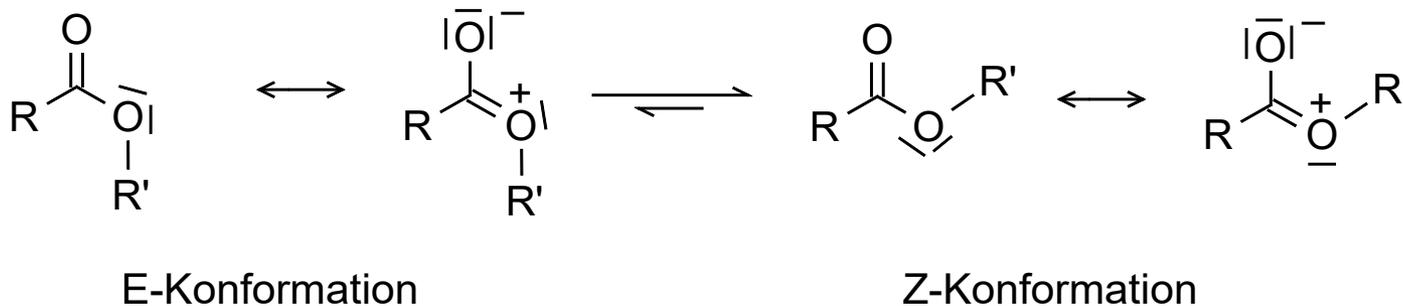
- Propionaldehyd existiert prinzipiell in vier Konformationen: eclipsed, gauche und zweimal bisecting, wobei die ersten beiden den größten Anteil im Konformerengleichgewicht ausmachen.



- Für Ketone ergeben sich entsprechende Verhältnisse, wenn man das Aldehyd-H durch die jeweilige Alkylgruppe ersetzt.

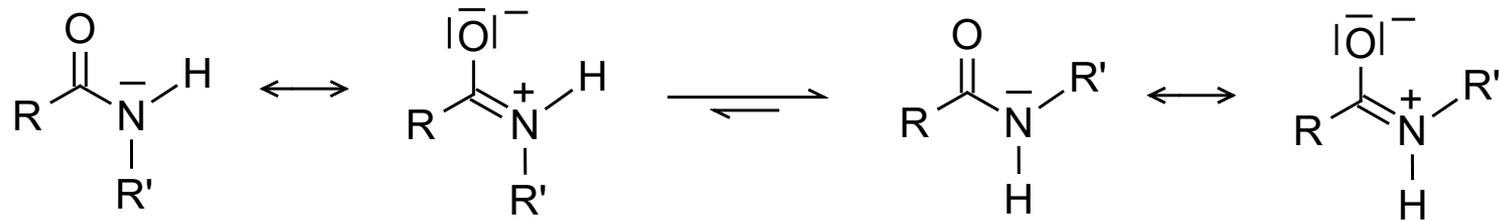
Konformationsisomere von Carbonsäurederivaten

- Carbonsäuren und Derivate liegen bevorzugt ($\gg 90\%$) in der Z-Konformation vor. Man verwendet hier zur Konformationsbezeichnung die Konfigurationssymbole Z und E, weil die C-O-Einfachbindung teilweise Doppelbindungscharakter hat.



- Die Z-Konformation wird durch Dipol-Dipol-WW und durch $n-\sigma^*$ -Überlappung stabilisiert, während die E-Konformation durch Van-der-Waals-Abstoßung destabilisiert wird.
- Die E-Konformation kann durch Ausbildung von kleinen, normalen und mittleren Ringen erzwungen werden. Bei macrocyclischen Lactonen liegt jedoch wieder Z-Konformation vor.

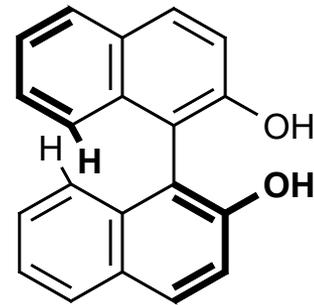
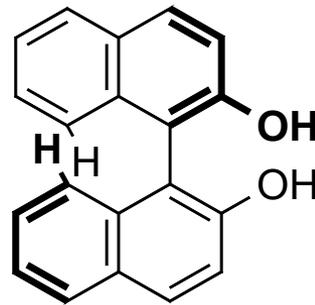
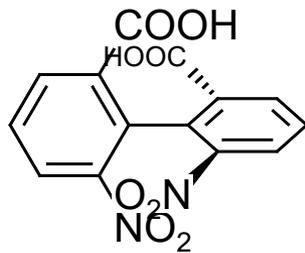
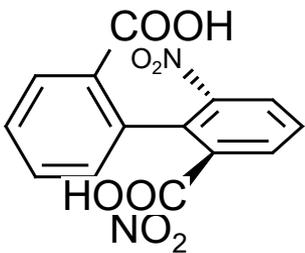
- In Amiden besitzt die C-N-Bindung ebenfalls deutlichen Doppelbindungscharakter. Die Umwandlung der Konformationsisomere ineinander erfolgt so langsam, dass man beide Konformere im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nebeneinander beobachten kann.
- Die bevorzugte Konformation ist wie bei den Estern die Z-Konformation. Die Gründe dafür sind analog zu den bei den Estern genannten.



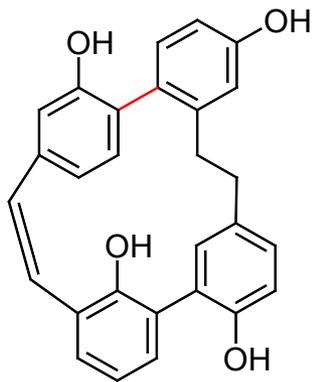
- Carbonsäuren und Anhydride verhalten sich wie Ester.
- Carbonsäurehalogenide verhalten sich wie Aldehyde.

Konformationsisomere von Biphenylderivaten

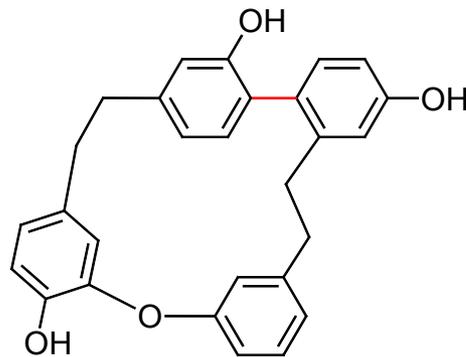
- Biphenylderivate mit mindestens zwei verschiedenen ortho-Substituenten besitzen eine Chiralitätsachse, sind aber Konformationsisomere. Je größer die Substituenten sind, um so eingeschränkter ist die Rotation.
- Bei zwei oder mehr sehr großen Substituenten können die beiden enantiomeren Konformationsisomere isoliert werden.
- Bei vier verschiedenen Substituenten können die Enantiomere immer getrennt werden, ausser wenn zwei Substituenten Fluor sind.
- Isolierbare Konformationsisomere bezeichnet man als *Atropisomere*.
- Beispiele:



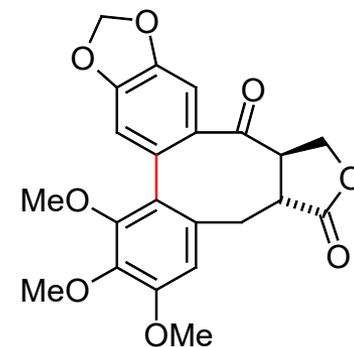
- Es gibt auch Naturstoffe, mit Chiralitätsachsen, insbesondere solche, die chirale Biarylstrukturen enthalten.



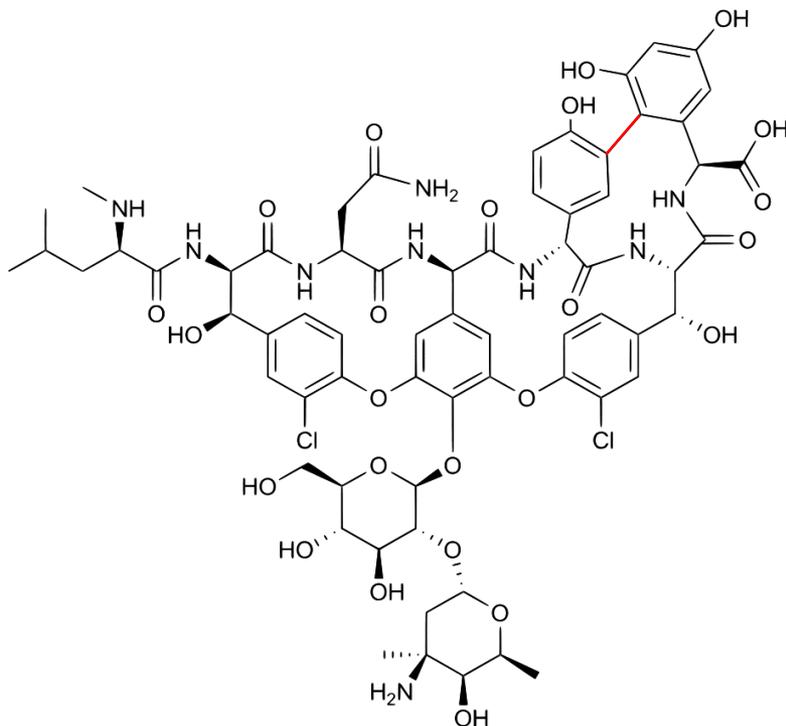
Isoplagiochin C



Riccardin C



Steganon



Vancomycin

1.3.2. Konformationen cyclischer Moleküle

- Baeyer veröffentlichte 1885, dass alle cyclischen Verbindungen eben sind. Dann sollten alle Ringe außer Cyclopentanderivaten gespannt sein (Baeyer-Spannung), weil der Innenwinkel der Ringe mehr oder weniger stark vom Tetraederwinkel abweicht. Im 5-Ring betragen die Innenwinkel 108° , wodurch sich eine praktisch spannungsfreie Anordnung ergibt.

Historischer Exkurs

Ausschnitt aus: A. v. Baeyer, *Chem. Ber.* **1885**, 2269-2281

I. Theorie der Ringschliessung und der doppelten Bindung.

Die Ringschliessung ist offenbar diejenige Erscheinung, welche am meisten über die räumliche Anordnung der Atome Auskunft geben kann. Wenn eine Kette von 5 und 6 Gliedern sich leicht, eine von weniger oder mehr Gliedern sich schwierig oder auch gar nicht schliessen lässt, so müssen dafür offenbar räumliche Gründe vorhanden sein. Eine die räumliche Anordnung berücksichtigende Theorie der Kohlenstoffverbindungen wird daher naturgemäss von der Ringschliessung auszugehen haben.

Die bisher aufgestellten allgemeinen Sätze über die Natur des Kohlenstoffatoms lauten folgendermaassen:

- I. Das Kohlenstoffatom ist in der Regel vierwerthig.
- II. Die vier Valenzen sind untereinander gleichwerthig. Beweis: es giebt nur ein Monosubstitutionsproduct des Methans.
- III. Die vier Valenzen sind im Raume gleichmässig vertheilt, und entsprechen den Ecken eines in eine Kugel eingeschriebenen regelmässigen Tetraeders.

IV. Die mit den vier Valenzen verbundenen Atome oder Gruppen können nicht ohne weiteres ihre Plätze unter einander austauschen. Beweis: es giebt zwei Tetrasubstitutionsproducte abcd des Methans. Le Bel-van't Hoff'sches Gesetz.

V. Die Kohlenstoffatome können sich untereinander entweder mit 1, 2 oder 3 Valenzen verbinden.

VI. Diese Verbindungen bilden entweder offene oder ringartig geschlossene Ketten.

Diesen fast allgemein angenommenen Sätzen möchte ich nun noch folgenden anreihen:

VII. Die vier Valenzen des Kohlenstoffatoms wirken in den Richtungen, welche den Mittelpunkt der Kugel mit den Tetraederecken verbinden, und welche mit einander einen Winkel von $109^{\circ} 28'$ machen.

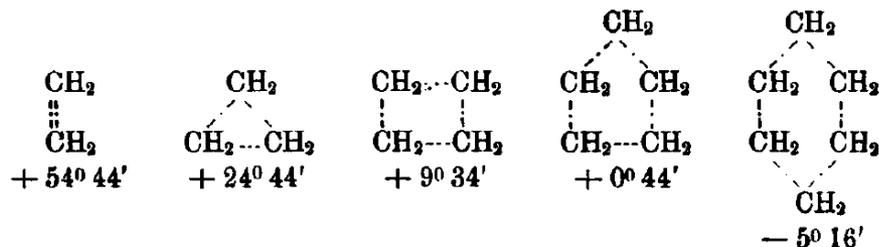
Die Richtung der Anziehung kann eine Ablenkung erfahren, die jedoch eine mit der Grösse der Letzteren wachsende Spannung zur Folge hat.

Eine Vorstellung von der Bedeutung dieses Satzes kann man sich leicht machen, wenn man von dem Kekulé'schen Kugelmodell ausgeht, und annimmt, dass die Drähte, einer elastischen Feder ähnlich, nach allen Richtungen hin beweglich sind. Verbindet man nun damit die Vorstellung, dass die Richtung der Anziehung immer mit der Richtung der Drähte zusammenfällt, so hat man ein getreues Bild von der im siebenten Satze aufgestellten Hypothese.

Macht man jetzt den Versuch, was übrigens nur bei Anwendung des Modelles deutlich wird, eine grössere Anzahl von Kohlenstoffatomen ohne Zwang, d. h. in der Richtung der Tetraederaxen oder der Drähte des Modelles zu verbinden, so erhielt man entweder eine Zickzacklinie, oder einen aus 5 Atomen bestehenden Ring, was auch ganz selbstverständlich ist, da der Winkel des regelmässigen Fünfecks 108° nur sehr wenig von dem Winkel $109^{\circ} 28'$ abweicht, den die Axen der Anziehung mit einander machen. Bei der Herstellung eines grösseren oder kleineren Ringes muss man die Drähte verbiegen, d. h. es tritt im Sinne des siebenten Satzes eine Spannung ein.

Wie gut diese Anschauung mit den Thatsachen übereinstimmt, erhellt aus der Betrachtung der aus mehreren Methylengruppen gebildeten Ringe.

Als der einfachste Methylenring erscheint das Aethylen, welches als ein Dimethylen aufgefasst werden kann. Zur Herstellung der darin vorkommenden doppelten Bindung müssen nach dem siebenten Satze und unter der Voraussetzung, dass beide Axen eine gleiche Ablenkung erfahren, die letzteren so weit gebogen werden, bis sie parallel sind, d. h. eine jede Axe muss um $\frac{1}{2} \cdot 109^{\circ} 44'$ von ihrer Ruhelage abgelenkt werden. Beim Trimethylen, welches man sich als ein gleichseitiges Dreieck denken kann, beträgt der Winkel, den die Axen mit einander machen müssen 60° , die Ablenkung einer jeden daher $\frac{1}{2}(109^{\circ} 28' - 60^{\circ}) = 24^{\circ} 44'$; beim Tetramethylen $\frac{1}{2}(109^{\circ} 28' - 90^{\circ}) = 9^{\circ} 44'$; beim Pentamethylen entsprechend dem Winkel des regelmässigen Fünfecks von $108^{\circ} \frac{1}{2}(109^{\circ} 28' - 108^{\circ}) = 0^{\circ} 44'$; beim Hexamethylen entsprechend dem Winkel des regelmässigen Sechsecks von $120^{\circ} \frac{1}{2}(109^{\circ} 28' - 120^{\circ}) = -5^{\circ} 16'$, d. h. die Achsen müssen um je 5° auseinander gebogen werden. Folgende Zusammenstellung wird diese Verhältnisse am deutlichsten machen:



Baeyer-Spannungstheorie

- Wenn alle Ringe eben sind, dann ergeben sich „Spannungen“ durch zusammenbiegen oder aufbiegen des Tetraederwinkels $109,5^\circ$ auf den jeweiligen Bindungswinkel eines regelmäßigen n-Ecks.

Ringgröße n	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Summe Innenwinkel	180	360	540	720	900	1080	1260	1440	1620	1800	1980	2160	2340
Bindungswinkel	60	90	108	120	128,6	135	140	144	147,3	150	152,3	154,3	156
Ringspannung	24,7	15	0,75	5,25	9,55	12,75	15,25	17,25	18,9	20,25	21,4	22,4	23,25

n = Zahl der Ringglieder

Summe der Innenwinkel = $(n-2) \cdot 180^\circ$

Bindungswinkel = $[(n-2) \cdot 180^\circ] / n$

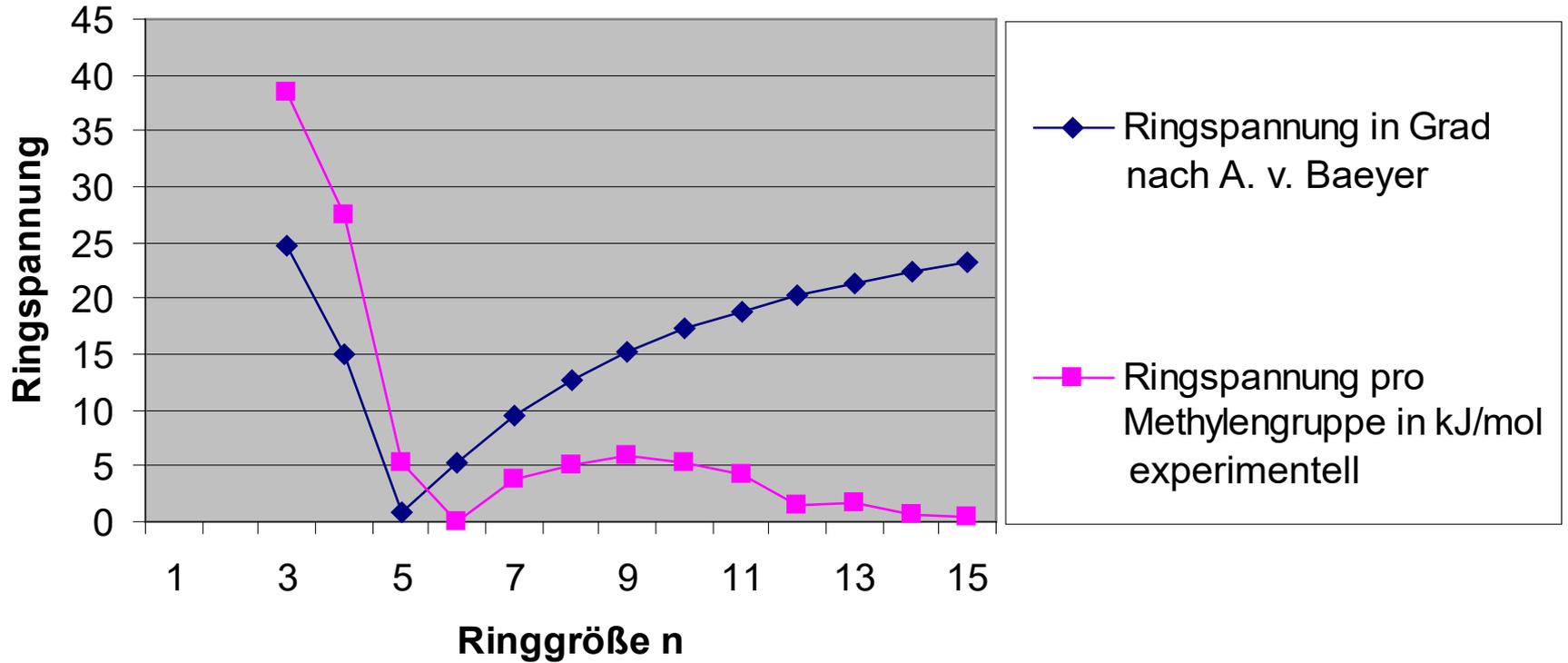
Ringspannung = $1/2 \cdot (|\text{Bindungswinkel} - \text{Tetraederwinkel}|)$

Experimentell kann man die reale Ringspannung aus den Verbrennungswärmen bestimmen. Dazu bestimmt man aus langkettigen Alkanen die Verbrennungswärme für eine CH_2 -Gruppe. Als Mittelwert findet man $\Delta H^{\text{CH}_2} = 658,73 \text{ kJ/mol}$. Für einen n-Cyclus erwartet man $\Delta H^{\text{V}_{\text{ideal}}} = n \cdot 658,73 \text{ kJ/mol}$. Die Differenz $\Delta H^{\text{V}} - \Delta H^{\text{V}_{\text{ideal}}} = \Delta H^{\text{S}}$ ist die gesamte Spannungsenergie. Teilt man die durch die Zahl der Ringglieder, dann kommt man zur Spannungsenergie pro CH_2 -Gruppe.

Ringgröße n	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Verbrennungswärme ΔH^{V} in kJ/mol	2091,3	2745,0	3319,6	3952,9	4637,3	5310,3	5981,3	6639,1	7239,3	7921,9	8585,0	9230,9	9888,7
Spannungsenergie ΔH^{S} in kJ/mol	115,1	110,1	26,0	0,5	26,2	40,5	52,7	51,8	47,3	17,2	21,5	8,0	7,8
Spannungsenergie pro CH_2 -Gruppe in kJ/mol	38,4	27,5	5,19	0,09	3,74	5,06	5,86	5,18	4,30	1,43	1,66	0,57	0,51

Graphische Veranschaulichung

Baeyer-Spannung



Kleine
Ringe
3,4

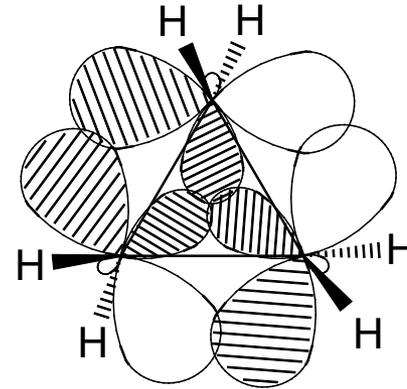
Gewöhnliche
Ringe
5,6,7

Mittlere
Ringe
8,9,10,11

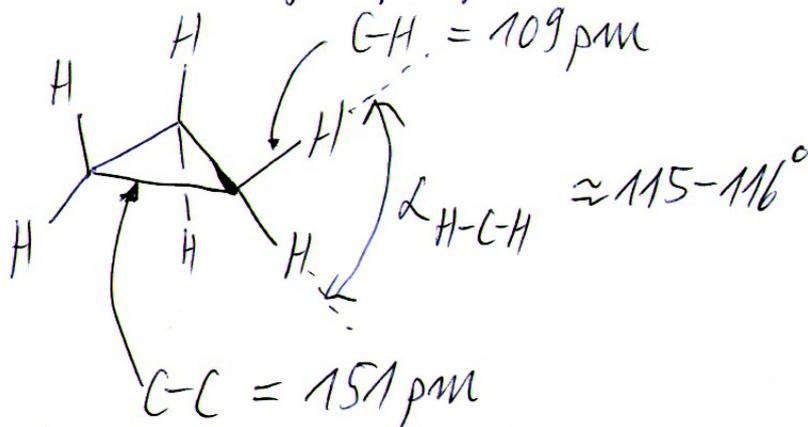
Große
Ringe
12, 13, 14,...

Konformationsisomere von Cyclopropan

- Cyclopropan ist eben und stark gespannt. Allerdings sind Cyclopropane stabiler, als sie auf Grund der hohen Bayer-Spannung sein dürften.
- Erklärung mit Hilfe des Walsh-Modells. Die C-Atome sind sp^2 -hybridisiert. 2 sp^2 -Hybridorbitale an jedem C binden die Wasserstoffe. Die C-C-Bindungen werden durch p-Orbitale gebildet und das nicht benötigte sp^2 -Hybridorbital überlappt mit den anderen in der Mitte des Rings.

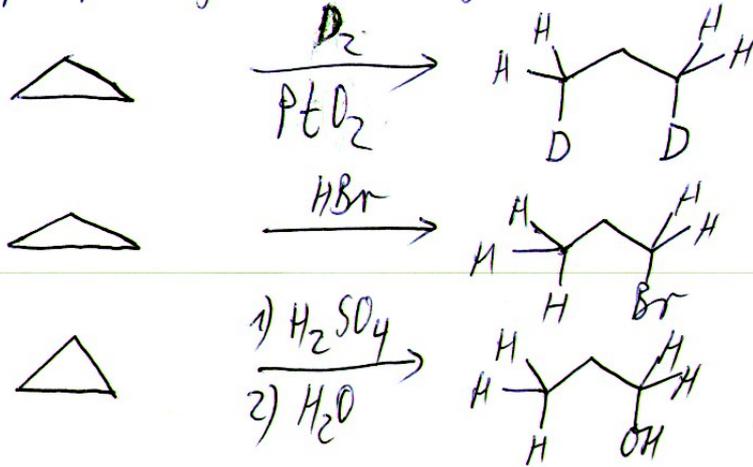


Struktur von Cyclopropan (Elektronenbeugung):



\Rightarrow annähernd sp^2 -hybridisiertes C

Cyclopropan geht einige Merkwürdige Reaktionen ein:

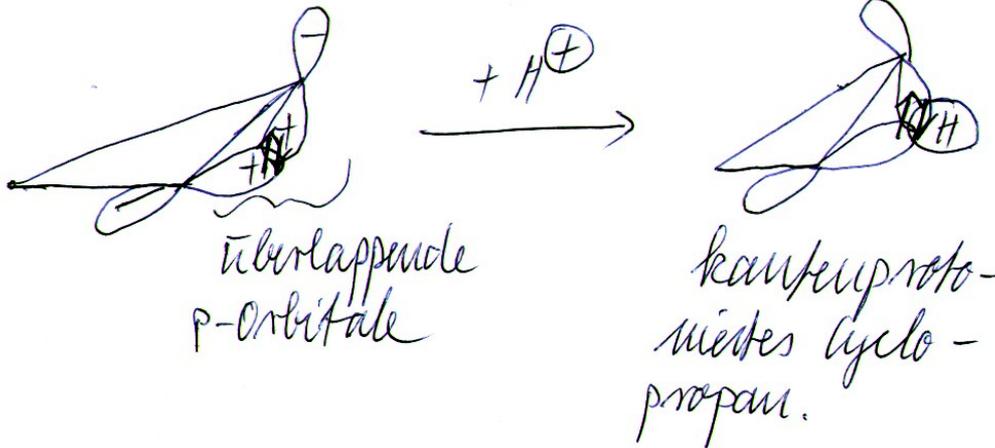


Erklärung dafür:



Kantenprotoniertes Cyclopropan

Mit dem Walsh-Modell kann man sowohl die Struktur als auch die Reaktionen erklären.

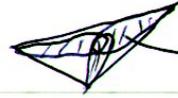


H^+ setzt sich auf die außerhalb d. Kernverbindungslinien überlappenden p-Orbitale.

Bei tiefen Temperaturen kann man auch ein zentral protoniertes Cyclopropan nachweisen



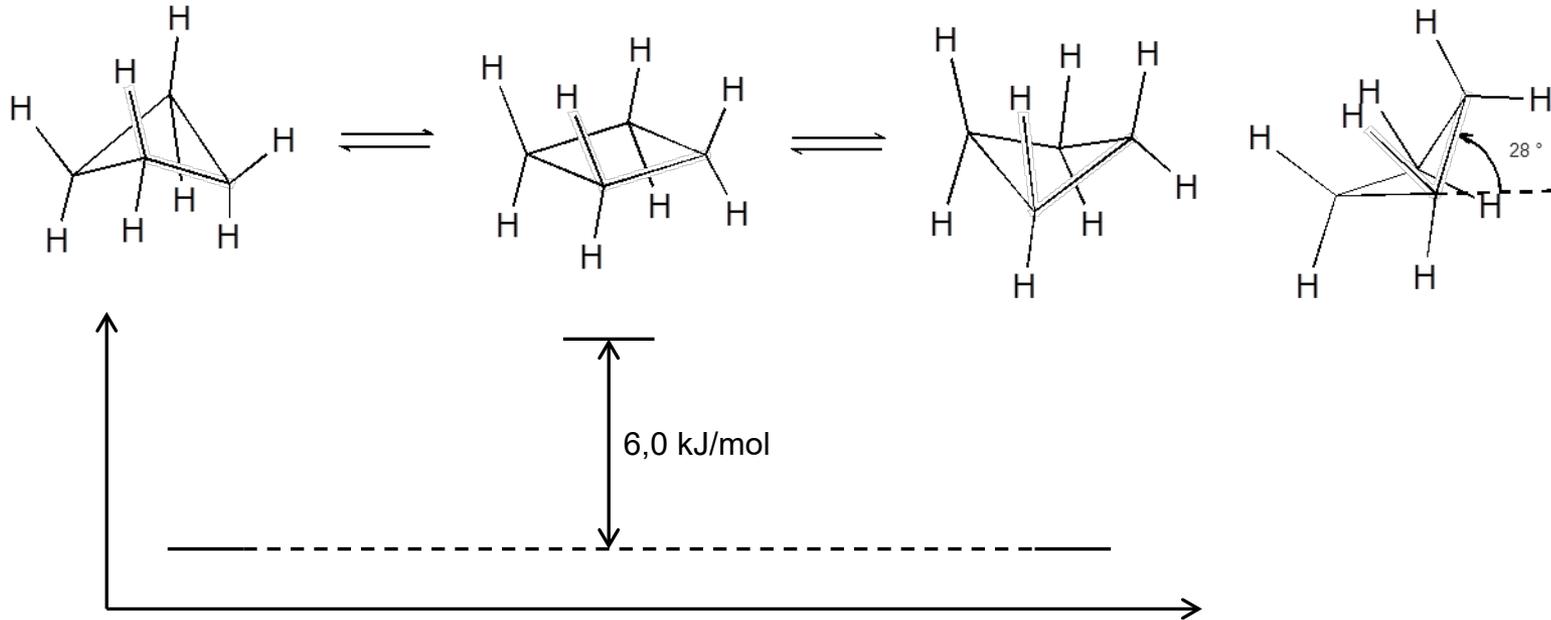
Elektronendichte
im Zentrum!



sp^2 -Hybridorbitale
überlappen im Ring

Konformationsisomere von Cyclobutan

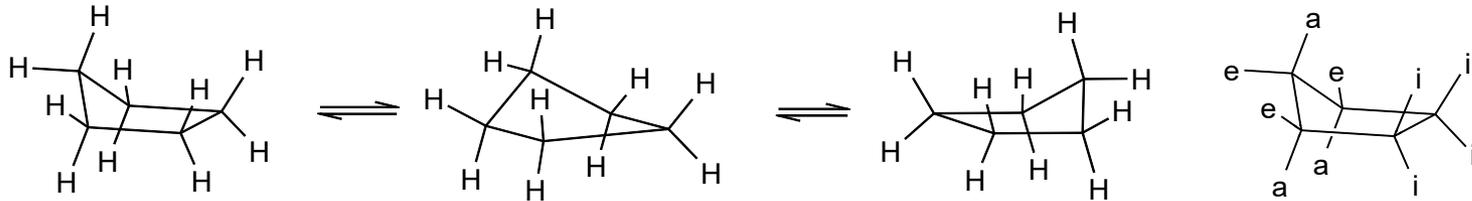
- Cyclobutan-Derivate sind nicht eben. Sie liegen in der sogenannten *Butterfly*-Konformation vor. Der Knickwinkel beträgt ca. 28° .



- Durch dieses Umklappen werden die einzelnen Beiträge zur Ringspannung minimiert (Pitzer-Spannung + Baeyer-Spannung).
- Die ebene Form stellt einen „Übergangszustand“ dar im Maximum der Rotationsbarriere, die für Cyclobutan ca. $6,0 \text{ kJ/mol}$ beträgt.
- Der Umklappvorgang findet permanent statt und ist ein sehr schneller Prozess.

Konformationsisomere von Cyclopentan

- Cyclopentan-Derivate sind nicht ganz eben. Sie liegen in der sogenannten *Envelope*-Konformation vor, wodurch auch hier die Ringspannung minimiert wird.



- Die einzelnen Positionen bezeichnet man als axial a, equatorial e und isoclin (gleicher Winkel). Für unsubstituiertes Cyclopentan spielt diese Unterscheidung keine Rolle, da das Umklappen ein sehr schneller Prozess ist. NMR-spektroskopisch beobachtet man bei Raumtemperatur nur eine Sorte von H-Atomen.

Konformationsisomere von Cyclohexan

- Sachse konnte 1890 zeigen, dass Cyclohexan und höhere Ringe praktisch ringspannungsfrei werden, wenn man eine nicht-ebene Konformation annimmt.

Historischer Exkurs

Ausschnitt aus: H. Sachse, *Chem. Ber.* **1890**, 1363-1370.

199. H. Sachse: Ueber die geometrischen Isomeren der Hexamethylenderivate.

(Eingegangen am 12. April; mitgetheilt in der Sitzung von Hrn. W. Will.)

A. v. Baeyer war bekanntlich einer der Ersten, welche räumliche Vorstellungen auf Moleküle mit ringförmiger Atomgruppierung anwandten, indem er darauf hinwies, dass der Winkel zweier Affinitätsrichtungen im Kohlenstofftetraëder dem Winkel zweier Seiten im regulären Fünfeck sehr nahe kommt, woraus er folgert, dass das Pentamethylen sich am leichtesten unter allen Methylenringen bilden könne.

Dieser Schluss ist aber nur gültig, wenn man voraussetzen darf, dass in allen verglichenen Ringen die Atome (oder deren Schwerpunkte) in einer Ebene liegen, d. h. dass die Lagerung in der Ebene stets diejenige ist, bei welcher der Betrag der Ablenkungen der möglichst geringste ist. Dies ist aber keineswegs immer der Fall, wie aus dem

¹⁾ Diese Berichte XVIII, 2269.

Folgenden hervorgeht. Die einzelnen Ringe sind daher nicht ohne weiteres vergleichbar, sondern werden es erst nach Erledigung der rein mathematischen Vorfrage, welche Lagerung der Kohlenstoffatome sich für jeden einzelnen Ring unter Voraussetzung jener Sätze 1 und 2 als die günstigste in dem soeben bezeichneten Sinne ergibt. Diese gesuchte Configuration wollen wir die »normale« nennen.

Die mathematische Behandlung dieser Frage, welche an anderer Stelle der Oeffentlichkeit übergeben werden soll, ergibt, dass für das Tri-, Tetra- und Pentamethylen A. v. Baeyer's Annahme der Lagerung in einer Ebene berechtigt, dagegen für alle Ringe mit höherer Anzahl der Kohlenstoffatome nicht zulässig ist, und dass nicht der fünfgliederige, sondern der sechsgliederige Methylenring derjenige ist, dessen Bildung am leichtesten erfolgen muss. Denn man findet die Abweichung der Atome in der normalen Configuration des Hexamethylens gleich 0° .

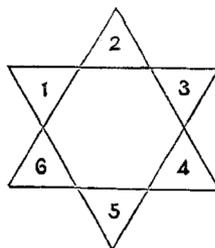
Der sechsgliederige Methylenring ist aber noch durch eine andere Eigenthümlichkeit vor denen mit niedriger Atomzahl ausgezeichnet. Während nämlich jene nur eine normale Configuration besitzen, giebt es für den Hexamethylenring deren zwei. Verbindet man die Schwerpunkte je zweier benachbarter Kohlenstoffatome durch gerade Linien, so erhält man bei jeder beliebigen Lagerung eine ringförmig geschlossene Zickzacklinie. Die Aufgabe, die Lagerung zu finden, bei der die Abweichung der Atome gleich 0° ist, ist gleichbedeutend mit der Forderung, dass die sechs geraden Stücke dieser Zickzacklinie gleich, und alle von je zwei zusammenstossenden Stücken gebildeten Winkel gleich $109^{\circ} 28'$ sein sollen, d. h. gleich dem Winkel zweier Affinitäten im Kohlenstofftetraëder. Aus den Lösungen dieser Aufgabe, welche zu einem System von 3 Gleichungen führt, ergeben sich zwei verschiedene Configurationen. Glücklicherweise haben dieselben gewisse geometrische Eigenschaften, welche eine Veranschaulichung dieser Systeme durch bequem herzustellende Modelle gestatten. Es soll daher statt einer Mittheilung des Resultates in der Form, wie es aus der Rechnung hervorgeht eine Beschreibung fig. 1.
jener Modelle gegeben werden. ^

er Rechnung hervorgeht eine Beschreibung
ner Modelle gegeben werden.

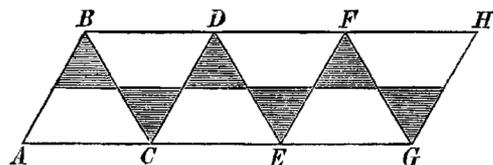
Man kann diese beiden Normalconfigurationen
als die symmetrische und unsymmetrische unter-
scheiden. Die erstere erhält man, wenn man
in Fig. 1 die sechs Dreiecke mit passenden
regulären Tetraëdern in der Weise besetzt,
dass das erste, dritte und fünfte Tetraëder ober-
halb der Ebene der Zeichnung, die drei übrigen
unterhalb derselben sich befinden.

Man erkennt schon beim blossen Anblick dieses Modells, dass
thatsächlich in diesem Systeme keine Abweichungen der Atome von
ihrer natürlichen Gleichgewichtslage vorhanden sind. Dasselbe besitzt
unter anderem die merkwürdige Eigenschaft, dass die sechs Tetraëder
eine solche Lage einnehmen, als ob sie auf sechs Flächen eines
Octaëders ruhten¹⁾. Die Kanten dieses virtuellen Octaëders haben
die doppelte Länge der Tetraëderkanten.

Fig. 1.

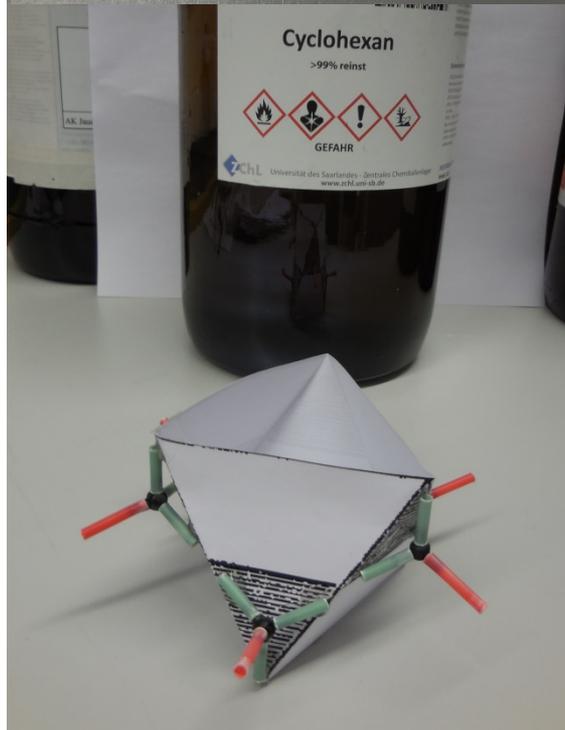
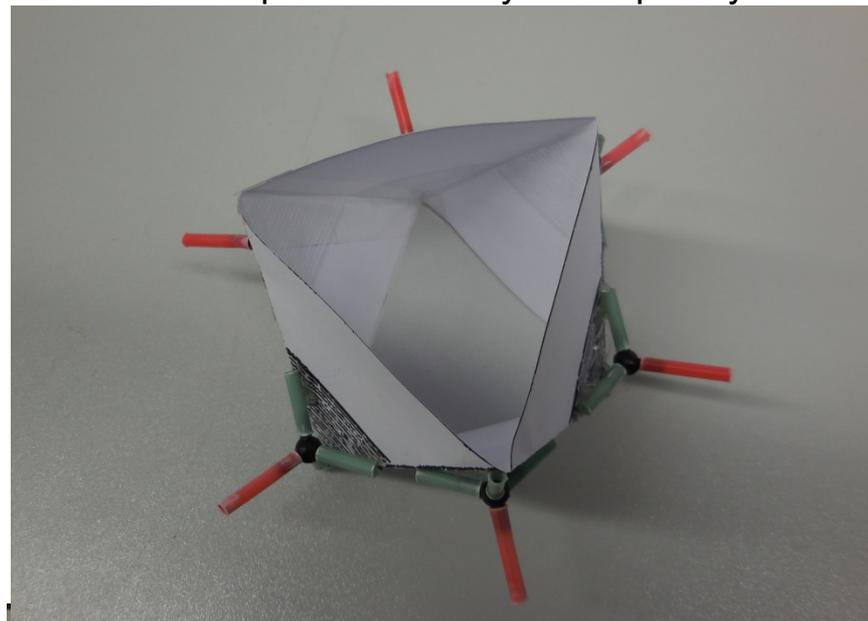
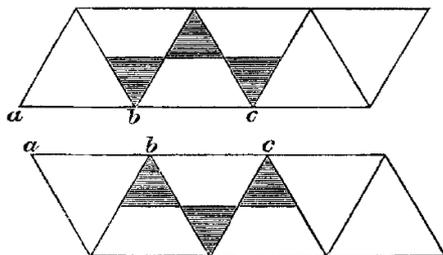


¹⁾ Um sich dies zu veranschaulichen, schneidet man aus Cartonpapier
ein Stück von beistehender Gestalt, knickt dasselbe in den Linien *BC*, *CD*,
DE, *EF*, *FG* und bringt *AB* mit *GH* zusammen.



Das so entstehende Gebilde ist identisch mit einem Octaëdermodell, an
welchem zwei parallele Flächen fehlen. Setzt man nun auf die schraffierten
Dreiecke passende reguläre Tetraëder, so erhält man wieder die symmetrische
Normalconfiguration.

Fig. 2.



Ausschnitt aus: E. Mohr, *Chem. Ber.*
1918, 315-353

Mitteilungen aus dem chemischen Institut der
Universität Heidelberg.

154. Die Baeyersche Spannungstheorie und die
Struktur des Diamanten¹⁾;

von

Ernst Mohr.

(Eingegangen am 25. August 1918.)

1. Die spannungslosen Formen des Cyclohexanrings
und einiger ihm nahe verwandter Ringsysteme.

Die Baeyersche Spannungstheorie²⁾ nimmt an, daß im Molekül einer kohlenstoffhaltigen Verbindung eine Spannung besteht, wenn die Valenzen des Kohlenstoffatoms nicht in der normalen, tetraëdrischen Richtung wirken können, sondern infolge Ringbildung gezwungen sind, in einer anderen Richtung zu wirken. Die Spannung wächst mit der Ablenkung. Bei der Bildung des zweigliedrigen Rings (Äthylenbindung) muß jede an der Doppelbindung beteiligte Valenz um $54^{\circ}44'$ aus ihrer normalen Richtung abgelenkt werden, im Trimethylenring um $24^{\circ}44'$, im Tetramethylenring um $9^{\circ}44'$, im Pentamethylenring aber nur um $44'$. Am Schluß seiner Ausführungen bemerkt Baeyer, daß die schwarze Kohle offenbar einer möglichst stabilen Anordnung der Kohlenstoffatome entspricht; d. h. es werden in ihr möglichst viele einfache Bindungen und möglichst wenige Ablenkungen der Affinitätsachsen vorkommen. An diesem Satz braucht nur sehr wenig geändert zu werden; statt „schwarzer Kohle“ muß man jetzt „Diamant“ setzen.

¹⁾ Vgl. die gleichlautende Mitteilung in den Sitzungsberichten der Heidelberger Akademie der Wissenschaften, Stiftung Heinrich Lanz, math.-naturwiss. Klasse, Abteilung A, Jahrgang 1915, 7. Abhandlung.

²⁾ Ber. 18, 2277 (1885).

Bei den folgenden Betrachtungen soll, sofern nichts anderes ausdrücklich gesagt wird, angenommen werden, daß die im Molekül enthaltenen Kohlenstoffatome nur den von der Spannungstheorie geforderten Kräften unterliegen. In den Ringen, die aus fünf oder weniger Kohlenstoffatomen bestehen, ist, wie Sachse¹⁾ gezeigt hat, die Spannung dann am geringsten, wenn die Schwerpunkte der Ringkohlenstoffatome in einer Ebene liegen. Auch bei den Kohlenstoffringen mit mehr als fünf Ringatomen wurde bisher bei der Berechnung der Spannung fast immer die ebene Anordnung aller Ringatome vorausgesetzt und hieraus die Vermutung hergeleitet, daß die Spannung im Ring des Cyclohexans (Ablenkung $5^{\circ}16'$ im Sinne einer Auseinanderspreizung der Valenzen) etwas größer sei, als die

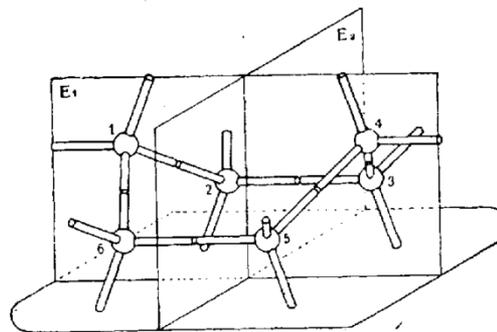


Abb. 1.

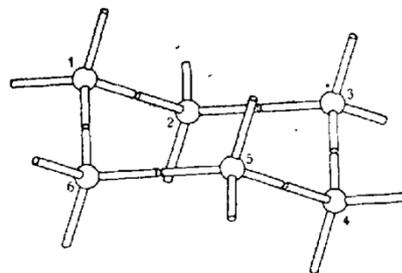


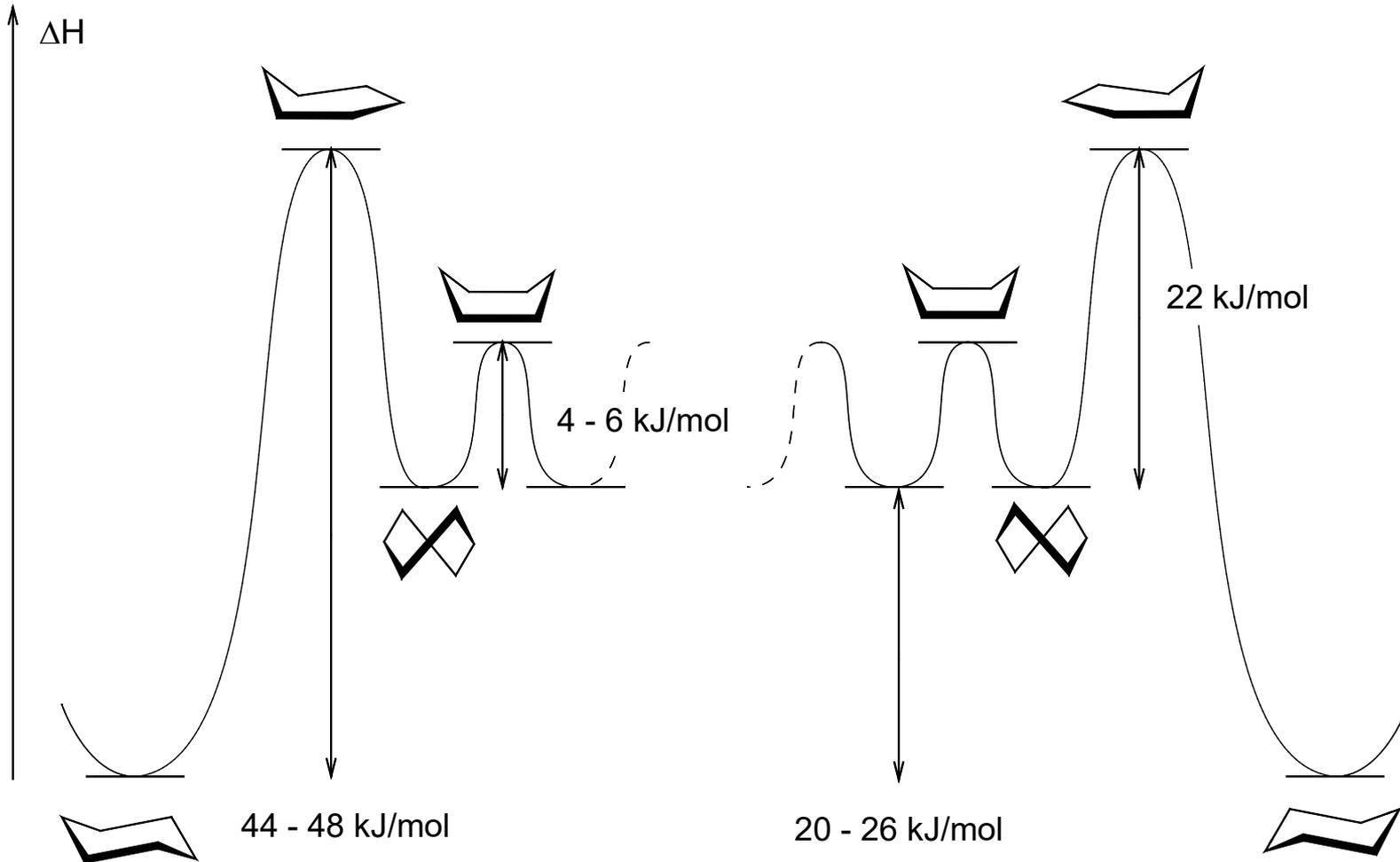
Abb. 2.

im Cyclopentan, und daß mit wachsender Zahl der Ringglieder die Spannung noch weiter zunehme. Im Gegensatz hierzu wies Sachse¹⁾ nach, daß verschiedene, vollkommen spannungsfreie Formen des Cyclohexans denkbar sind, bei denen die Schwerpunkte der Kohlenstoffatome nicht in einer Ebene liegen. Abb. 1 und 3 zeigen die beiden wichtigsten dieser Cyclohexanmodelle. Sachse nennt das letztere das symmetrische, das erstere hingegen das unsymmetrische, obwohl es in

der hier dargestellten Form zwei ungleichwertige Symmetrieebenen E_1 und E_2 aufweist. Diese Form ist nämlich nur eine

¹⁾ Ber. 23, 1363 (1890); Z. f. physik. Chem. 10, 203 (1892); 11, 185 (1893).

- Cyclohexan kommt in verschiedenen Konformationen vor: Sessel, Halbsessel, Twist und Wanne (Boot). Diese Konformationen werden durchlaufen, wenn ein Sessel in den spiegelbildlichen umklappt.



Konformationsisomere von monosubstituierten Cyclohexanen

- In *monosubstituierten* Cyclohexanderivaten nimmt der Ring überwiegend diejenige Konformation an, in der der Substituent eine equatoriale Position besetzt (Minimierung der 1,3-diaxialen Wechselwirkung).

	F	Cl	Br	I	CN	OH	OMe	OEt	OAc
$-\Delta G^0$ kJ/mol	0,63	1,80	1,59	1,80	0,71	2,18	2,51	2,96	2,51
% eq	56,32	67,41	65,52	67,41	57,12	70,68	73,99	76,76	23,99

	NH ₂	NO ₂	COOH	COOMe	Me	Et	iPr	tBu	Ph
$-\Delta G^0$ kJ/mol	5,03	4,60	5,65	5,32	7,50	8,10	9,00	20,00	12,60
% eq	88,39	86,49	90,72	89,54	95,38	96,34	97,42	99,97	99,39

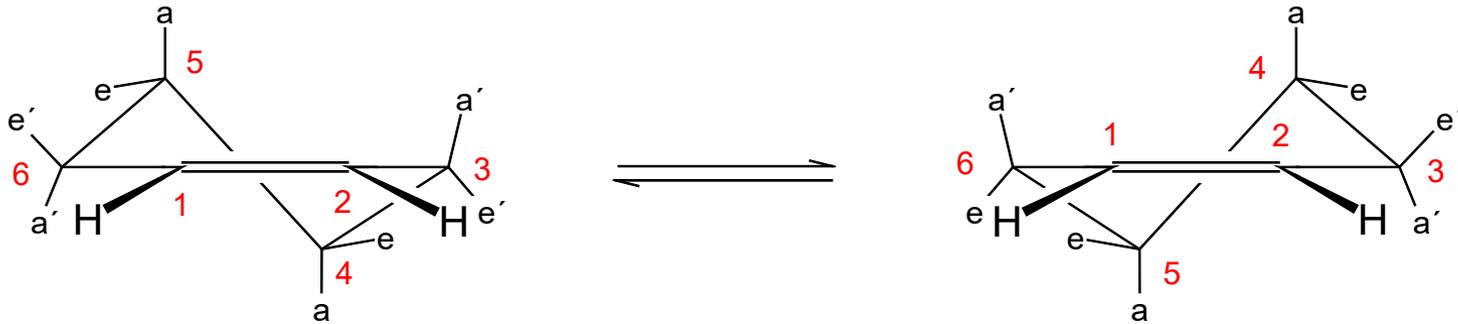
- Eine tert. Butylgruppe nimmt praktisch ausschließlich die equatoriale Position ein. Deshalb wird tBu auch als *Ankergruppe* verwendet, um einen Cyclohexanring konformativ zu fixieren.

Konformationsisomere von mehrfach substituierten Cyclohexanen

- Bei mehrfach substituierten Cyclohexanderivaten stellt sich fast immer die stabilste Sesselkonformation ein (kleine Substituenten axial, große Substituenten equatorial), unabhängig ob 1,2- 1,3- oder 1,4-Beziehung zwischen den Substituenten vorliegt.
- Bei sehr großen Substituenten (tBu u.ä.) kann auch eine entsprechende Twist-Konformation ähnlich günstig wie eine Sesselkonformation werden, wenn dadurch 1,2-gauche- und 1,3-diaxiale Wechselwirkungen vermieden werden.
- Bei polaren Substituenten müssen oft Dipol-Dipol-Wechselwirkungen oder Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Substituenten berücksichtigt werden, die eine stabile Konformation *destabilisieren* und eine weniger stabile Konformation dann entsprechend *stabilisieren* können.

Konformationsisomere von Cyclohexen

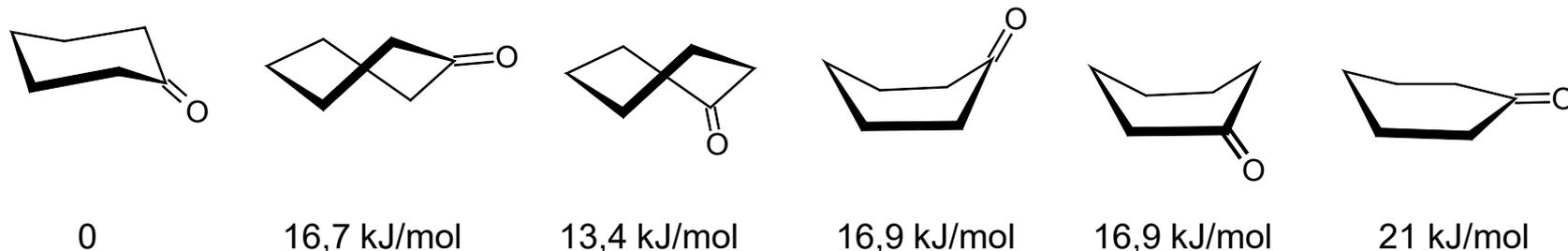
- Cyclohexen liegt in der Halbsesselkonformation vor. 4 C-Atome in einer Ebene, eine CH₂-Gruppe über der Ebene, eine CH₂-Gruppe darunter.



- An den CH₂-Gruppen ober- und unterhalb der Doppelbindungsebene gibt es axiale (a) und equatoriale (e) Positionen. An den beiden allylischen CH₂-Gruppen, die sich in der Doppelbindungsebene befinden, unterscheidet man sogenannte *pseudoequatoriale* (e') und *pseudoaxiale* (a') Positionen, da der Diederwinkel zwischen H¹-C¹-C⁶-H^{6a'} nur $\approx 76^\circ$ und der Diederwinkel zwischen H¹-C¹-C⁶-H^{6e'} nur $\approx 44^\circ$ groß ist (statt der erwarteten Werte von $\approx 90^\circ$ und $\approx 30^\circ$).
- Bei großen Substituenten an C¹ und C⁶ (oder an C² und C³) ist die Konformation mit pseudoaxialem Substituenten an C⁶ (oder an C³) stabiler als diejenige mit pseudoequatorialem Substituenten (1,2-Allylspannung).

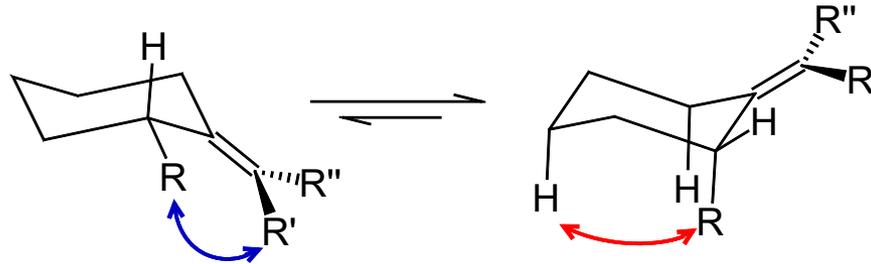
Konformationsisomere von Cyclohexanonderivaten

- Cyclohexanon ist im Vergleich zu Cyclohexan abgeflacht, weil durch die Carbonylgruppe der entsprechende Bindungswinkel aufgeweitet ist. Unsubstituiertes Cyclohexanon existiert dennoch bei RT zu über 99% in der Sesselkonformation. Ansonsten verhält es sich konformativ analog zu Cyclohexan, allerdings mit anderen Energiewerten für die Halbsessel-, zwei Twist- und zwei Wannenkongformationen)

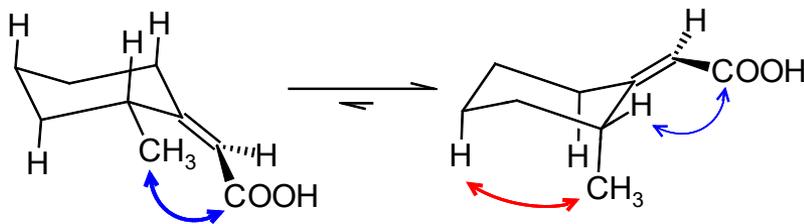


- Um Cyclohexanonderivate in der Sesselkonformation zu fixieren, kann man entweder Decalinderivate mit einer Carbonylgruppe verwenden oder eine tert. Butylgruppe einführen (z.B. für die Untersuchung des stereochemischen Verlaufs von Additionen an die Carbonylgruppe).
- Bei α -substituierten Cyclohexanonderivaten ist die Konformation mit axialem Substituenten um so stabiler, je größer der Substituent ist (außer bei tert. Butylgruppen \rightarrow Twist-Konformation)

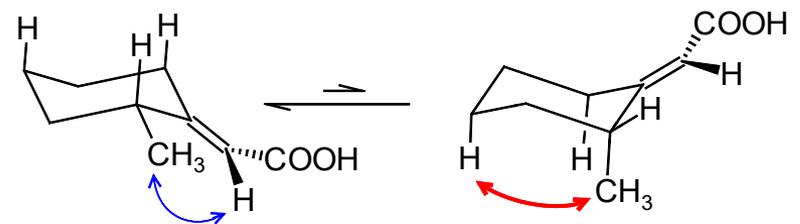
- Wenn man die Carbonylgruppe in Cyclohexanon in eine exocyclische Doppelbindung überführt, muss man Effekte durch die 1,3-Allylspannung berücksichtigen.



- Es kommt auf die Balance zwischen **1,3-Allylspannung** einerseits und möglichen **1,3-diaxialen Wechselwirkungen** andererseits an. Wenn z.B. $R = \text{CH}_3$ und $R' = \text{COOH}$ und $R'' = \text{H}$, dann ist die Konformation mit axialer Methylgruppe bevorzugt. Wenn $R' = \text{H}$ und $R'' = \text{COOH}$, dann ist die Konformation mit equatorialer Methylgruppe bevorzugt.



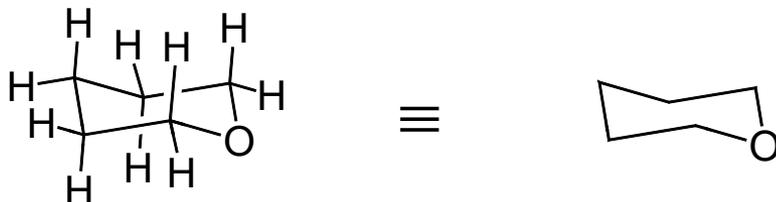
1,3-Allylspannung *größer* als 1,3-diaxiale Wechselwirkung



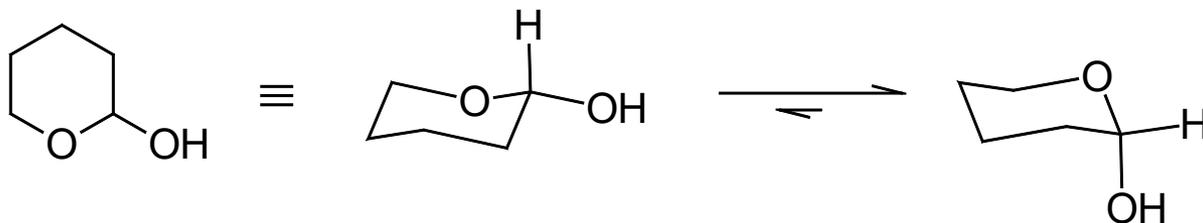
1,3-Allylspannung *kleiner* als 1,3-diaxiale Wechselwirkung

Konformationsisomere von gesättigten 6-gliedrigen Heterocyclen - Anomerer Effekt

- Frage: Welche Konformation hat Tetrahydropyran? Antwort: Sesselkonformation.



- Frage: Welche Konformation hat 2-Hydroxy-tetrahydropyran? Vermutung: Sesselkonformation mit equatorialer OH-Gruppe
- Experimentelles Ergebnis: 77% Sessel mit axialer OH-Gruppe, 23% Sessel mit equatorialer OH-Gruppe.

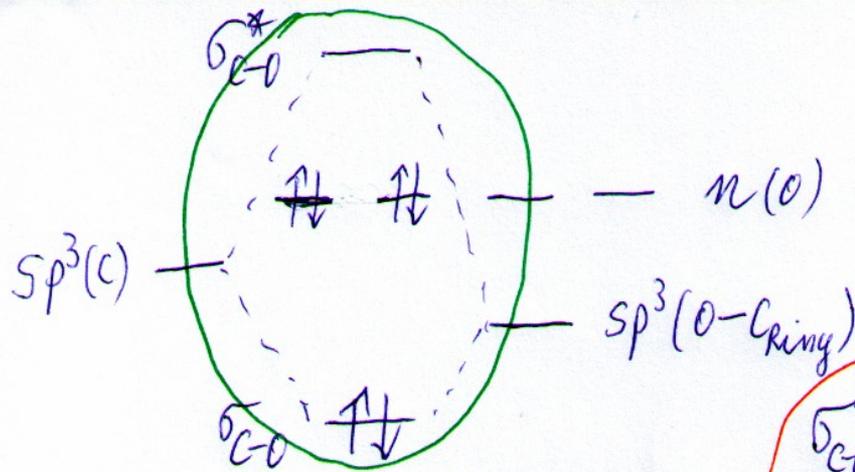


- Offensichtlich muss die Konformation mit axialer OH-Gruppe irgendwie stabilisiert werden.

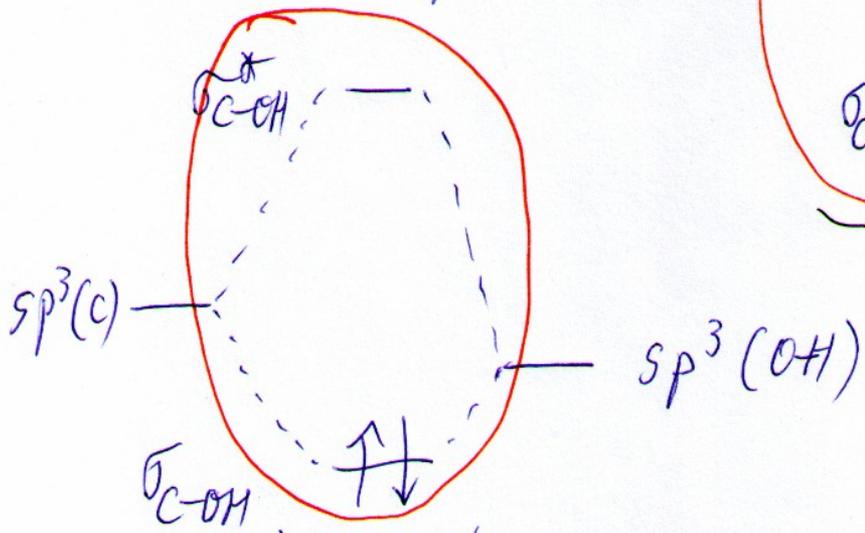
- Grund: bindende (= stabilisierende) Orbital-Wechselwirkungen zwischen axialem *nichtbindenden* Orbital am Ring-Sauerstoff und dem dazu *synperiplanar* stehenden *antibindendem* σ^* -MO der C-OH-Bindung.



- Diese stabilisierende Wechselwirkung nennt man *anomeren Effekt*.
- Die Stärke des anomeren Effekts hängt davon ab, wie gut Donor (hier n_{ax} vom Ring-O) und Akzeptor (σ^* von der C-OH-Bindung) zueinander passen. M.a.W.: je kleiner die Energiedifferenz zwischen Donor-Orbital und Akzeptor-Orbital, um so besser.

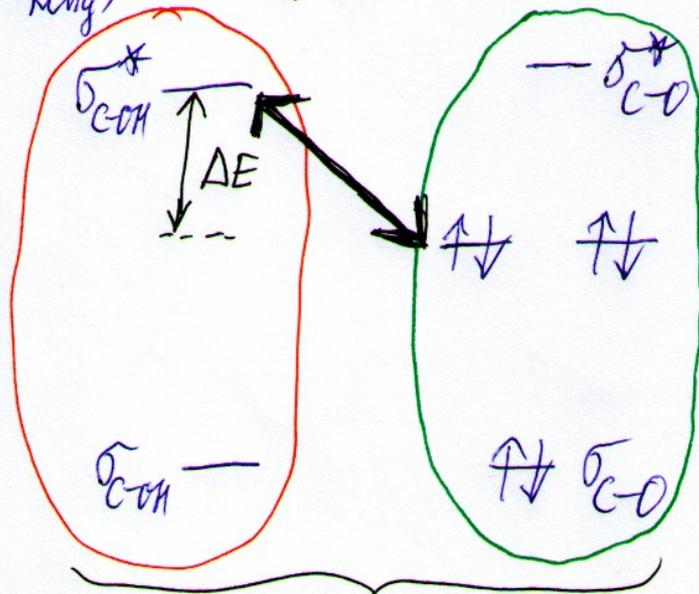


C-O-Bindung
im Pyranring



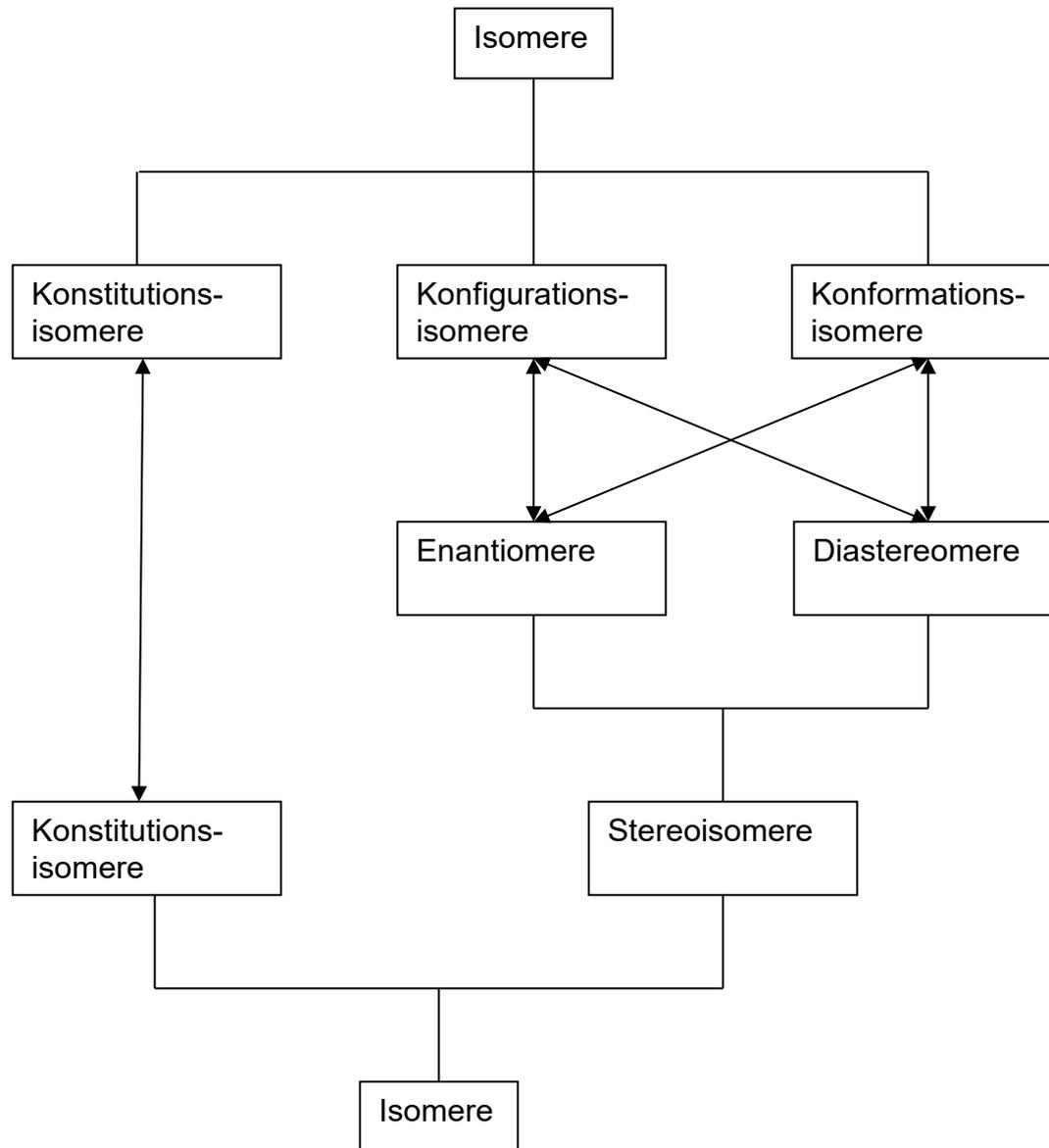
C-OH-Bindung

stabilisierende
WW

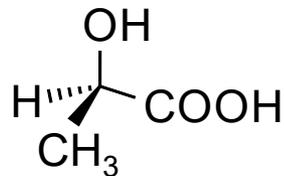
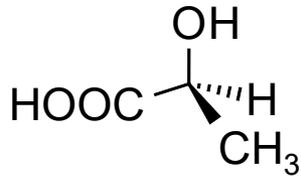


anomerer Effekt
um so stärker,
je kleiner ΔE

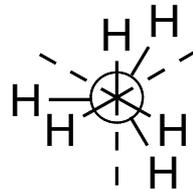
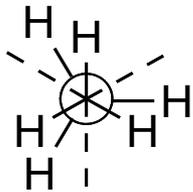
1.4. Zusammenfassende Klassifikation von Isomeren



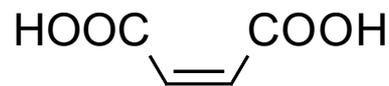
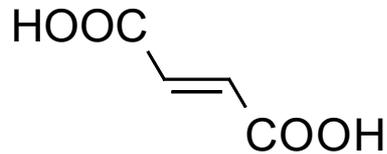
Beispiele zur Übersicht



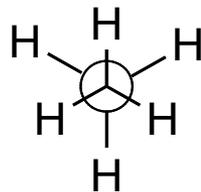
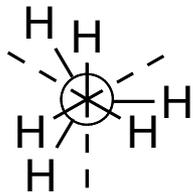
Enantiomere
speziell: Konfigurationsisomere



Enantiomere
speziell: Konformationsisomere



Diastereomere
speziell: Konfigurationsisomere



Diastereomere
speziell: Konformationsisomere

Wichtige Eigenschaften von Stereoisomeren

- Stereoisomere sind entweder Enantiomere oder Diastereomere.
- Enantiomere haben *dieselben skalaren* Eigenschaften (hängen *nicht von der Raumrichtung bzw. Orientierung* ab): Bildungsenergie, Verbrennungswärme, Löslichkeit, Schmelzpunkt, Siedepunkt, Dichte, NMR-Spektren, Massenspektren, IR-Spektren, UV-Spektren, R_f -Faktor in DC usw.
- Enantiomere haben *unterschiedliche vektorielle* Eigenschaften (hängen von der *Raumrichtung bzw. Orientierung* ab): Brechungsindex, spezifische optische Rotation, CD-Spektren usw.
- Diastereomere haben *grundsätzlich unterschiedliche* Eigenschaften: Bildungsenergie, Verbrennungswärme, Dichte, Löslichkeit, Schmelzpunkt, Siedepunkt, NMR-Spektren usw.
- In *chiraler Umgebung* verhalten sich *Enantiomere wie Diastereomere*, weil sie z.B. mit chiralen Lösungsmitteln wechselwirken und dadurch kurzlebige Diastereomere mit unterschiedlichen Eigenschaften entstehen. Deshalb kann man z.B. auch Enantiomere an enantiomerenreinen Stationärphasen in der GC oder HPLC trennen.

- 1:1-Mischungen von Enantiomeren nennt man Racemate. Racemate werden vor dem Namen der Verbindung durch (\pm), (R/S) oder rac. gekennzeichnet.
- Je nach dem, wie ein Racemat kristallisiert, unterscheidet man drei Varianten: a) Konglomerat = die beiden Enantiomere kristallisieren getrennt voneinander aus (wie die Weinsäure bei Pasteur), b) Racemische Verbindung = Mischkristalle, die beide Enantiomere im Verhältnis 1:1 enthalten und c) Pseudoracemat = Mischkristalle, die beide Enantiomere in beliebigen Verhältnissen enthalten.
- Zur Quantifizierung von Mischungen von Enantiomeren gibt man nach neuesten Empfehlungen der IUPAC den Wert „enantiomeric ratio“ er an.

$$\text{er} = \%(\text{Enantiomer 1}) : \%(\text{Enantiomer 2})$$

- Immer noch weit verbreitet in der Literatur ist die Angabe „enantiomeric excess“ zur Quantifizierung von Enantiomerenmischungen.

$$\% \text{ee} = \%(\text{Enantiomer 1}) - \%(\text{Enantiomer 2})$$

- Beispiel: er = 80:20 entspricht einem ee = 60%. Ein ee = 90% entspricht einem er = 95:5.

2. Analytik von Stereoisomeren

2.1. Analytik von Diastereomeren

- Da Diastereomere prinzipiell unterschiedliche Moleküle sind, mit unterschiedlichen chemischen und physikalischen Eigenschaften, sind sie in *achiraler Umgebung unterscheidbar*.

Es gibt es theoretisch immer eine Möglichkeit, Diastereomere zu trennen.

- Unterschiedliche Löslichkeit \Rightarrow Umkristallisation oder Verteilungschromatographie
- Unterschiedliche Wechselwirkung mit Kieselgel, Aluoxid usw. \Rightarrow Adsorptionschromatographie
- Unterschiedliche Siedepunkte \Rightarrow Destillation oder Gaschromatographie

Auch zur reinen Diastereomeranalytik (also ohne präparative Trennung) findet sich immer eine Möglichkeit

- Unterschiedliche chemische Verschiebung im NMR \Rightarrow ^1H -NMR-Spektroskopie, ^{13}C -NMR-Spektroskopie, GC an achiraler Phase, HPLC an achiraler Phase usw.

2.2. Enantiomeranalytik und Racematspaltung

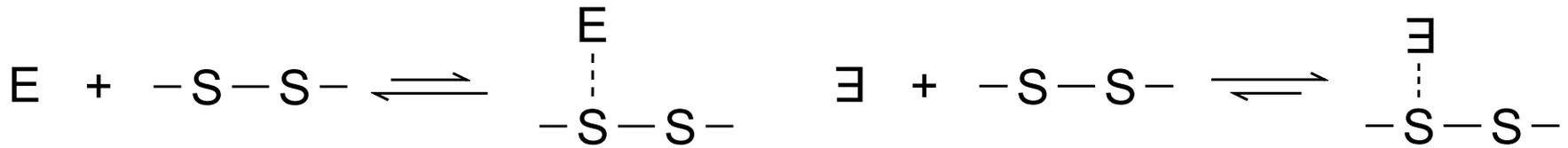
- Enantiomere sind *in achiraler Umgebung nicht unterscheidbar*.
- Enantiomere sind *nur in chiraler Umgebung unterscheidbar*.
- Man kann Enantiomere auf zwei Arten analysieren oder trennen:
 - a) in chiraler Umgebung oder
 - b) durch Überführung in Diastereomere.

2.2.1. Analytik von Enantiomeren in chiraler Umgebung

- Die Unterscheidbarkeit von Enantiomeren in chiraler Umgebung basiert darauf, dass sich intermediär Diastereomere bilden, die sich in ihren Eigenschaften unterscheiden.
- Die chirale Umgebung kann durch chirale Lösungsmittel, chirale Stationärphasen in der Chromatographie, chirale Zusätze zu achiralen Lösungen von Enantiomeren usw. realisiert werden.

Trennung von Enantiomeren durch Chirale Stationärphasen

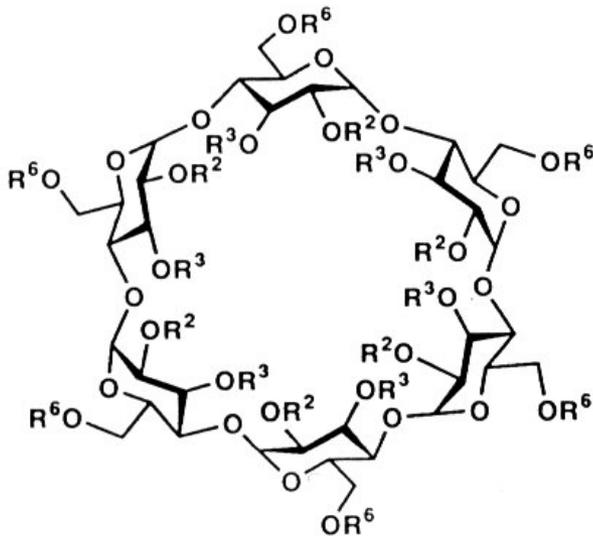
- Durch Wechselwirkungen von Enantiomeren mit chiralen Stationärphasen in der Chromatographie bilden sich kurzfristig diastereomere Aggregate mit unterschiedlichen Eigenschaften.



E und \exists sind die zu analysierenden Enantiomere $-S-S-$ ist die chirale Stationärphase

- Wenn die diastereomeren Aggregate unterschiedliche Stabilitäten haben (unterschiedliche Gleichgewichtskonstanten der obigen Gleichgewichte), dann findet entlang der chiralen Stationärphase eine Trennung der Enantiomere statt.
- Im Laufe der Zeit sind zahlreiche chirale Stationärphasen entwickelt worden. Sie werden in der GC (nur bei unzersetzt verdampfenden Flüssigkeiten oder Feststoffen!!!), HPLC, CE usw. eingesetzt. Die wichtigsten chiralen Stationärphasen sind inzwischen kommerziell erhältlich.

Cyclodextrinphasen (Schurig, König)



α -Cyclodextrin = cyclohexaamylose
 OR^2 , OR^3 and $OR^6 = OH$

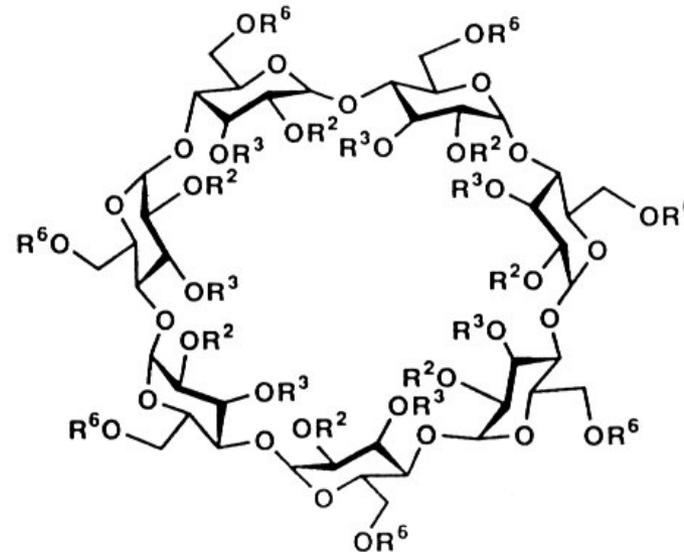
LipodexTM

OR^2 and $OR^6 = O$ -pentyl

$OR^3 = O$ -pentyl or O -acyl

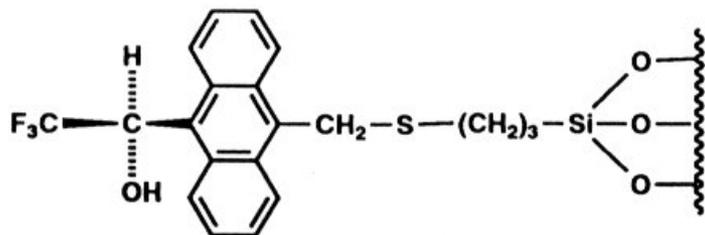
Peroctylated α -CD

OR^2 , OR^3 and $OR^6 = O$ -octyl



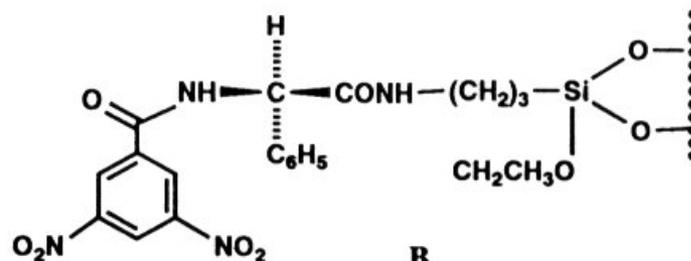
β -Cyclodextrin = cycloheptaamylose
 OR^2 , OR^3 and $OR^6 = OH$

Pirkle-Pasen (Pirkle)



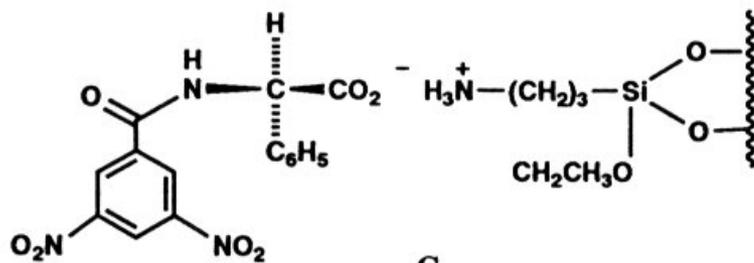
A

(*R*)-2,2,2-Trifluoro-1-[9-(10- α -thio-
methyl) anthryl]ethanol-derived CSP.
Covalently bonded (1979)



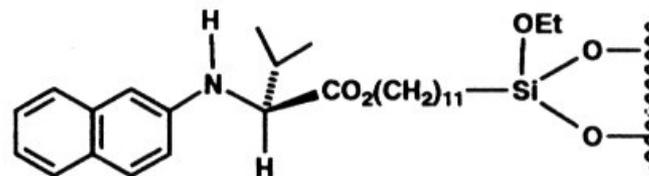
B

(*R*)-*N*-(3,5-Dinitrobenzoyl)phenyl-
glycine-derived CSP.
Covalently bonded (1980)



C

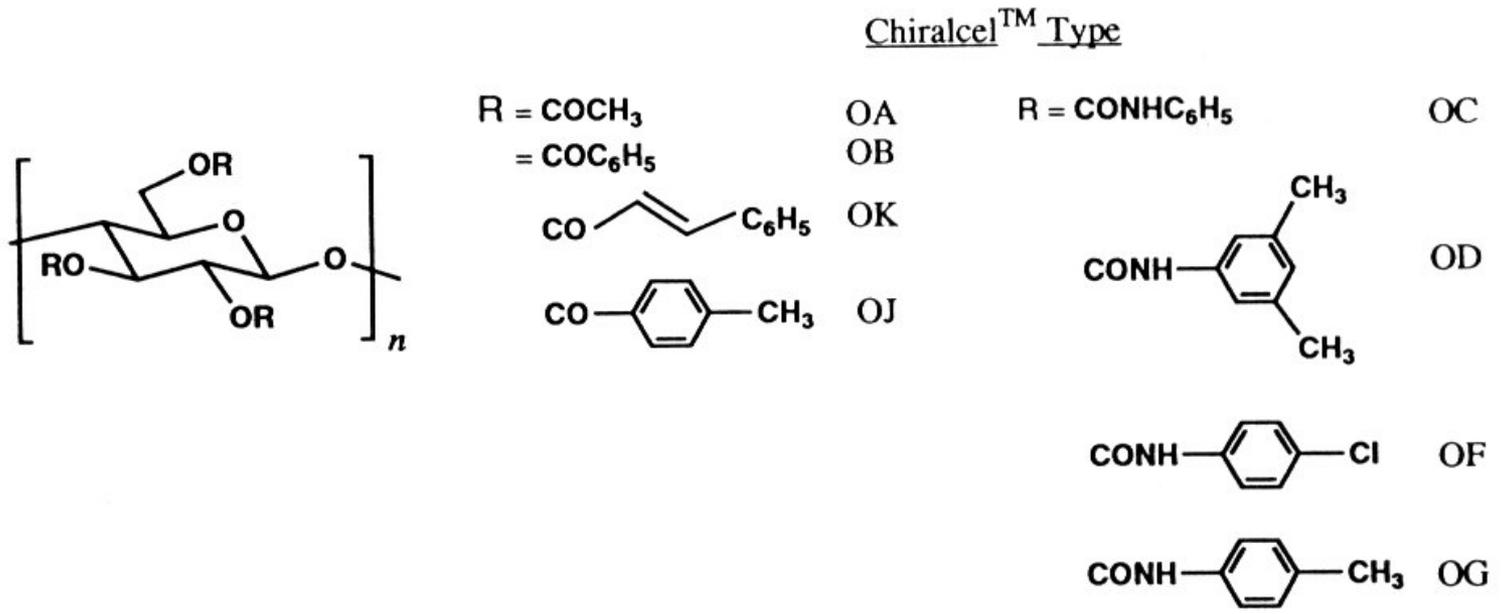
(*R*)-*N*-(3,5-Dinitrobenzoyl) phenyl-
glycine-derived CSP.
Ionically bonded (1981)



D

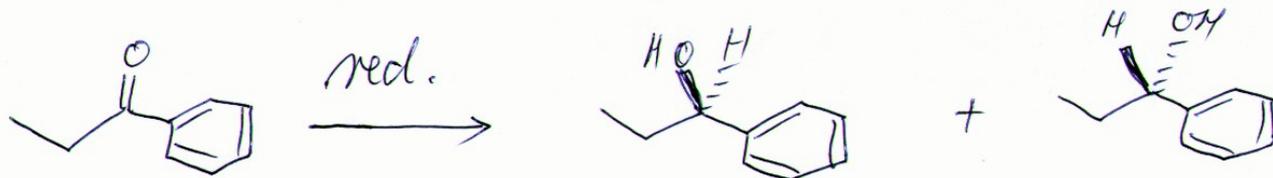
Covalently bonded CSP derived
from *N*-(2-naphthyl)- α -amino
acids (1986)

Cellulose-Phasen

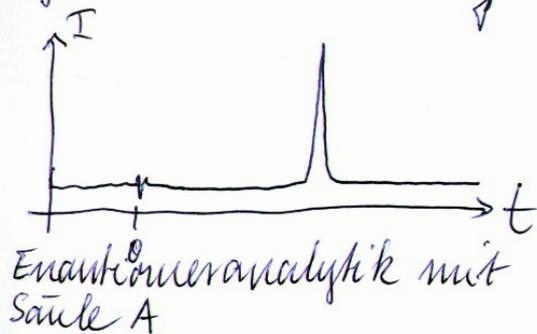


- Die chromatographische Enantiomertrennung wird gelegentlich zur präparativen Gewinnung von einzelnen Enantiomeren verwendet. Sehr oft benutzt man analytische HPLC an enantiomerenreinen Stationärphasen zur Bestimmung von er-Werten.
- Wichtig: keine chromatographische Enantiomeranalytik ohne Racemat!

Stellen Sie sich vor, Sie haben eine enantioselective Synthese gemacht, z. B. eine BINOLH-Reduktion



Und Sie wollen wissen, wie das Enantiomerenverhältnis bei Ihrem Produkt aussieht. Also spritzen Sie das Produkt in eine HPLC mit chiraler, enantiomerenreiner Stationärphase und erhalten folgendes Chromatogramm mit nur 1 Peak.

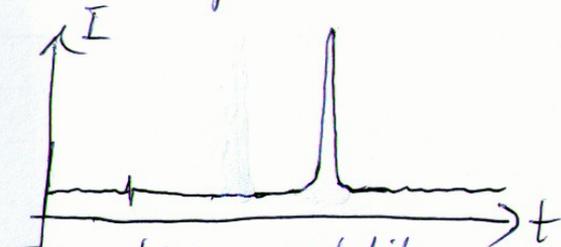


Heißt das jetzt, daß Sie nur ein Enantiomer synthetisiert haben?

Nein!!! Es könnte auch sein, daß Ihre chirale Säule Ihre Substanz gar nicht in Enantiomere auftrennt.

Denkalt müssen Sie erst das Racemat Ihrer Substanz einspritzen, um zu überprüfen, ob die Säule Ihre Substanz trennt.

Wenn Sie nun das Racemat einspritzen, erhalten Sie z. B. folgendes Chromatogramm:



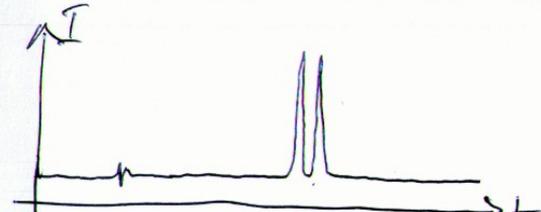
Enantiomeranalytik vom Racemat mit Säule A

Auch nur 1 Peak \Rightarrow Säule trennt die Enantiomere nicht! Beim Racemat müsste man 2 Peaks im Verhältnis 1:1 erwarten.

Also: neue Säule B ausprobieren.

nachdem Sie das Racemat eingespritzt haben.

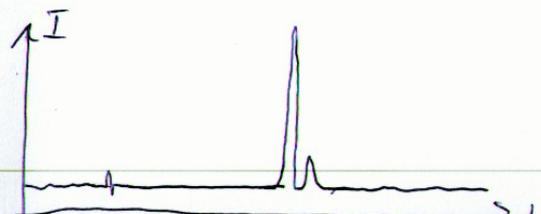
Mit Säule B erhalten Sie folgendes Chromatogramm



Enantiomeranalytik vom Racemat mit Säule B

2 Peaks im Verhältnis 1:1 \Rightarrow Säule B trennt die Enantiomere. Nun können Sie die Probe Ihrer kinomischselektiven Reduktion einspritzen und bekommen folgendes Chromatogramm

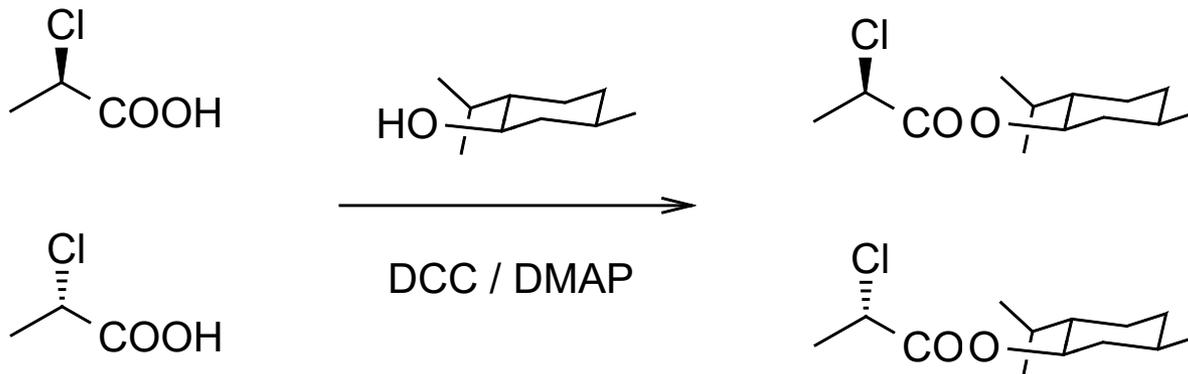
Integration der Peaks ergibt ein Verhältnis von 92:8 \Rightarrow er = 92:8 bzw. ee = ~~84~~ 92%



Enantiomeranalytik der Probe mit Säule B.

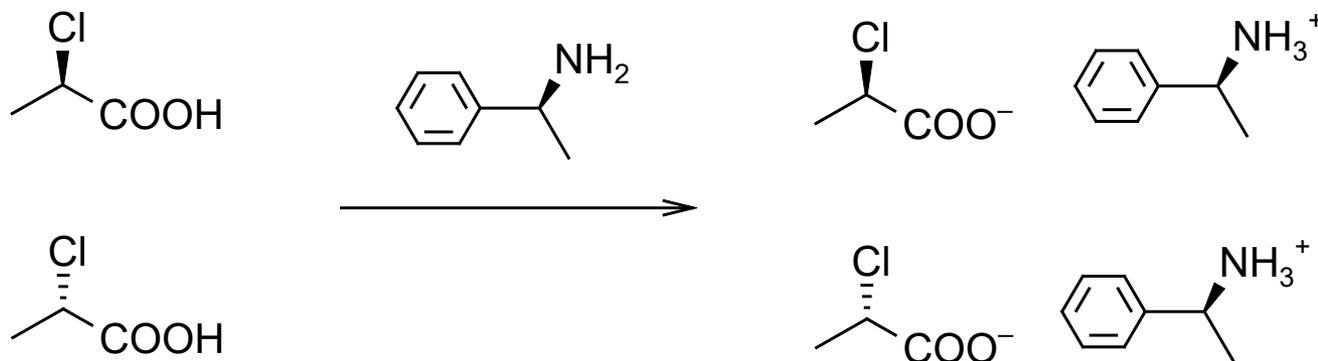
2.2.2. Trennung von Enantiomeren durch Überführung in Diastereomere

- Durch enantiomerenreine Reagenzien lassen sich Diastereomere erzeugen, die dann auf herkömmliche Art und Weise getrennt werden können. Nach Abspaltung des enantiomerenreinen Reagenz erhält man die getrennten Enantiomere.
- Mischungen von enantiomeren Säuren können mit enantiomerenreinen Alkoholen zu diastereomeren Estern umgesetzt werden, die dann destillativ, durch Umkristallisieren oder durch Chromatographie (Flash, HPLC, *extrem selten* GC) getrennt werden können.

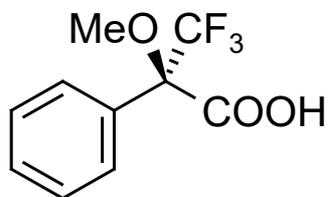


- Umgekehrt kann man Mischungen von enantiomeren Alkoholen durch verestern mit enantiomerenreinen Säuren in diastereomere, trennbare Ester umwandeln.

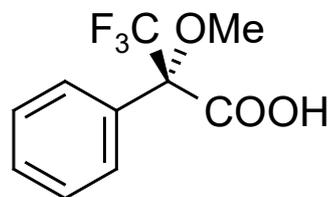
- Alternativ kann man Mischungen von enantiomeren Säuren auch durch enantiomerenreine Basen in diastereomere Salze überführen, die man dann z.B. durch Kristallisation trennen kann (Salze kann man nicht chromatographisch trennen!!!).



- Racemische Amine lassen sich entsprechend mit enantiomerenreinen Säuren trennen. Eine häufig verwendete Säure ist die Mosher-Säure.

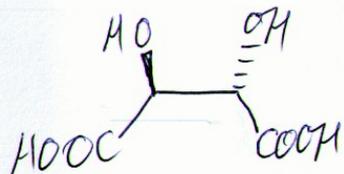


R-Mosher-Säure

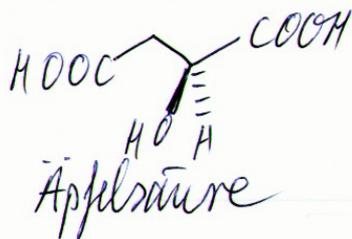


S-Mosher-Säure

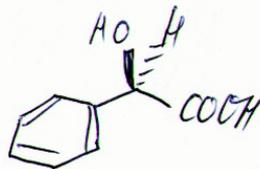
Chirale Säuren zur präparativen Enantiomertrennung von chiralen Basen oder chiralen Alkoholen.



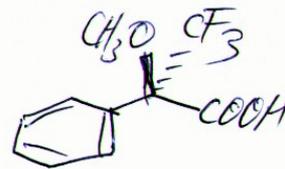
Weinsäure



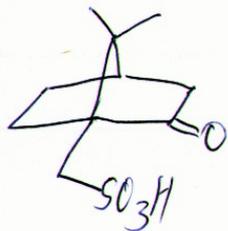
Äpfelsäure



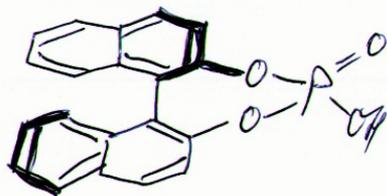
Mandelsäure



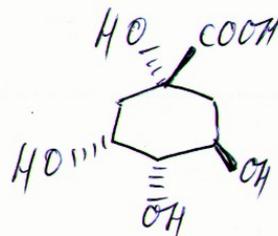
Mosher-Säure



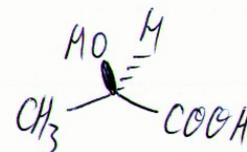
Campher-10-sulfonsäure



Phosphorsäure-BINOL-Ester

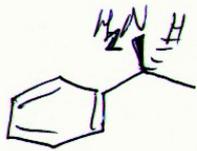


Chinasäure

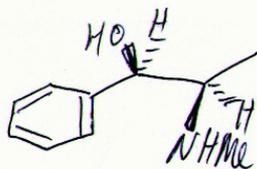


Milchsäure

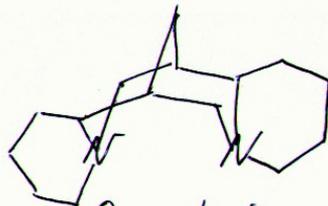
chirale Basen zur präparativen Enantiomertrennung
von chiralen Säuren



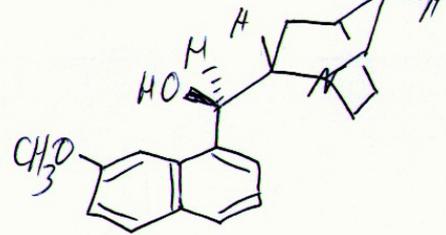
Phenylethylamin



Ephedrin



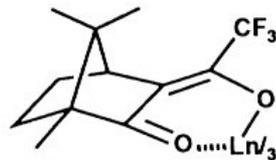
Sparteïn



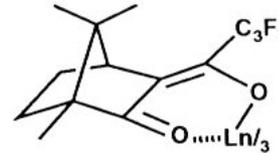
Chinin

2.2.3. Enantiomernanalytik mittels NMR-Spektroskopie

- Enantiomere sind NMR-spektroskopisch *nicht unterscheidbar wenn sie nicht miteinander wechselwirken*.
- Wenn Wechselwirkungen zwischen Enantiomeren der gleichen Konfiguration auftreten, kann man sie ebenfalls *nicht unterscheiden*.
- Treten Wechselwirkungen zwischen den Enantiomeren mit entgegengesetzter Konfiguration auf, dann besitzt
 - a) ein Racemat ($er = 1:1$) andere chemische Verschiebungen als die reinen Enantiomeren (ee-Bestimmung mit NMR unmöglich) und
 - b) eine Mischung der Enantiomeren mit $er \neq 1:1$ zeigt zwei Sätze von Signalen, aus deren Intensitätsverhältnis man den ee berechnen kann.
- Treten keine Wechselwirkungen zwischen den Enantiomeren auf, dann kann man durch Zusatz enantiomerenreiner *NMR-Shiftreagenzien* intermediär Diastereomere erzeugen, die er-Bestimmungen mittels NMR möglich machen.



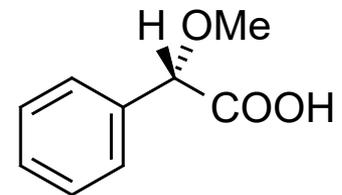
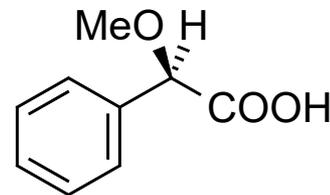
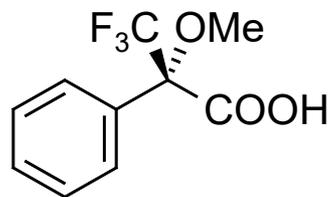
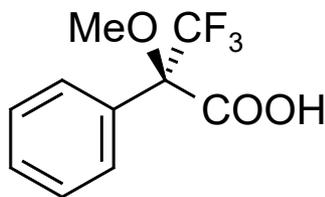
$\text{Ln}(\text{tfc})_3 = \text{Ln}(\text{facam})_3$



$\text{Ln}(\text{hfc})_3 = \text{Ln}(\text{hfbc})_3$

2.2.4. Konfigurationsbestimmung mittels NMR-Spektroskopie

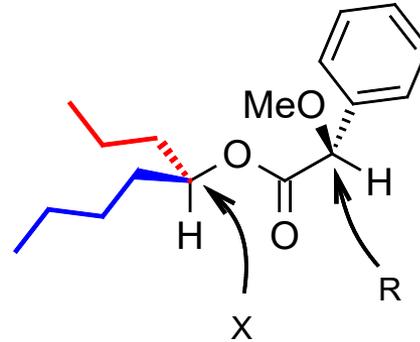
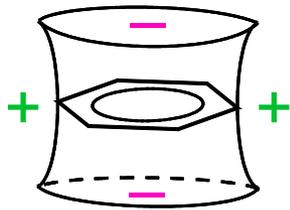
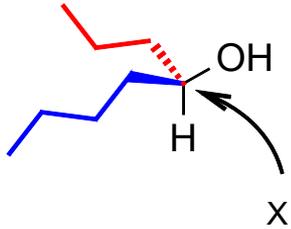
- Für *secundäre Alkohole* kann man die Absolutkonfiguration bestimmen, indem man eine Probe des Alkohols mit der Konfiguration X mit dem R-Enantiomer eines geeigneten Säurederivats in den Ester mit der Konfiguration RX und eine zweite Probe des Alkohols mit dem S-Enantiomer des Säurederivats in den Ester mit der Konfiguration SX überführt.
- Geeignete Säurederivate sind R- und S-Mosher-Säure (Methoxy-trifluorphenyl-acetic acid MTPA) oder R- und S-Mandelsäure (Methoxy-phenyl-acetic acid MPA) neben vielen anderen seltener verwendeten Phenylessigsäurederivaten.



- Dann bestimmt man für jede Gruppe von H-Atomen Hⁱ die Werte

$$\Delta\delta^{RS}(H^i) = \delta^{RX}(H^i) - \delta^{SX}(H^i)$$

- Die synthetisierten Ester haben in Lösung eine *definierte Konformation*, in der der Phenylring für *anisotrope chemische Verschiebungen in den Substituenten rechts vom Chiralitätszentrum* sorgt.

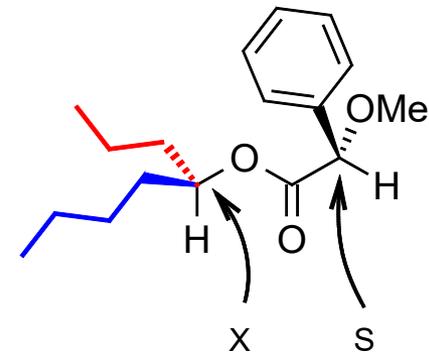


$$\Delta\delta^R(H^i) = \delta^{RX}(H^i) - \delta^X(H^i) > 0$$

$\Delta\delta^R(H^i)$ ist der Anisotropieeffekt, den der Phenylring im R-Mosher-Ester in der **roten Seitenkette** verursacht.

Auflösen der Gleichung nach $\delta^{RX}(H^i)$ ergibt:

$$\delta^{RX}(H^i) = \underbrace{\delta^X(H^i)}_{> 0} + \Delta\delta^R(H^i)$$



$$\Delta\delta^S(H^i) = \delta^{SX}(H^i) - \delta^X(H^i) < 0$$

$\Delta\delta^S(H^i)$ ist der Anisotropieeffekt, den der Phenylring im S-Mosher-Ester in der **roten Seitenkette** verursacht.

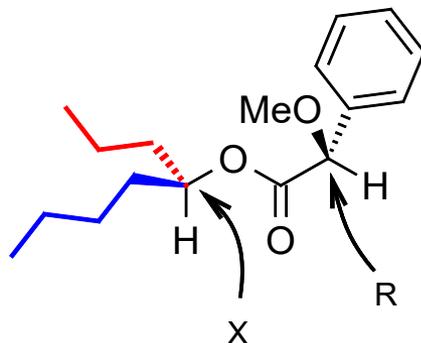
Auflösen der Gleichung nach $\delta^{SX}(H^i)$ ergibt:

$$\delta^{SX}(H^i) = \delta^X(H^i) + \underbrace{\Delta\delta^S(H^i)}_{< 0}$$

Die rechte Gleichung von der linken Gleichung subtrahieren ergibt:

$$\delta^{RX}(H^i) - \delta^{SX}(H^i) = \underbrace{\Delta\delta^R(H^i)}_{> 0} - \underbrace{\Delta\delta^S(H^i)}_{< 0} > 0$$

- Entsprechendes gilt für die **Substituenten links vom Chiralitätszentrum**.

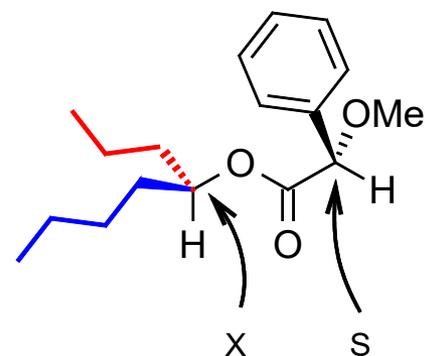


$$\Delta\delta^R(H^i) = \delta^{RX}(H^i) - \delta^X(H^i) < 0$$

$\Delta\delta^R(H^i)$ ist der Anisotropieeffekt, den der Phenylring im R-Mosher-Ester in der **blauen Seitenkette** verursacht.

Auflösen der Gleichung nach $\delta^{RX}(H^i)$ ergibt:

$$\delta^{RX}(H^i) = \delta^X(H^i) + \underbrace{\Delta\delta^R(H^i)}_{< 0}$$



$$\Delta\delta^S(H^i) = \delta^{SX}(H^i) - \delta^X(H^i) > 0$$

$\Delta\delta^S(H^i)$ ist der Anisotropieeffekt, den der Phenylring im S-Mosher-Ester in der **blauen Seitenkette** verursacht.

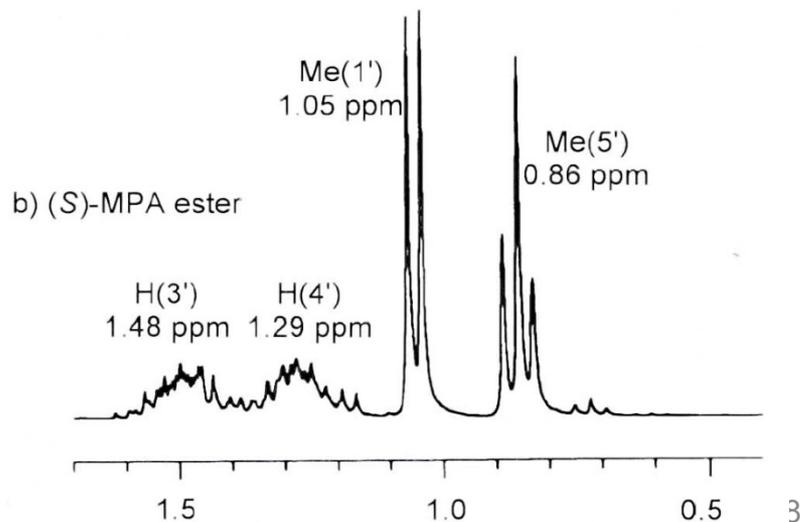
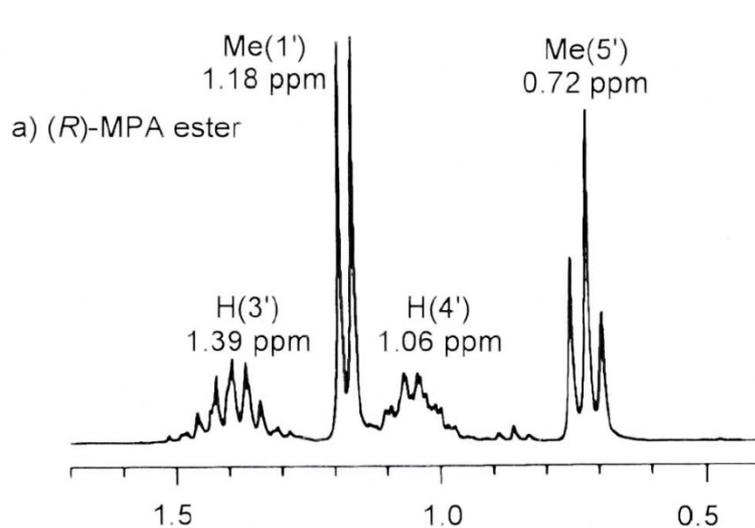
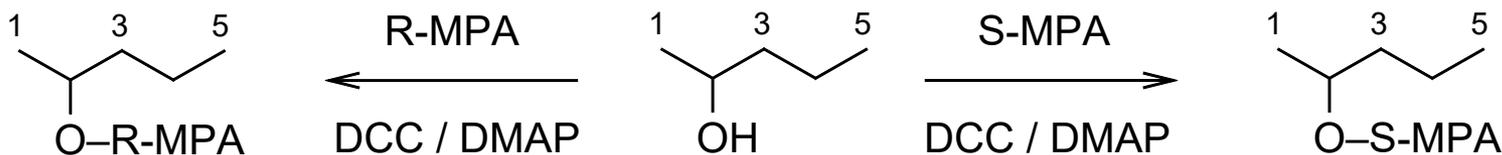
Auflösen der Gleichung nach $\delta^{SX}(H^i)$ ergibt:

$$\delta^{SX}(H^i) = \delta^X(H^i) + \underbrace{\Delta\delta^S(H^i)}_{> 0}$$

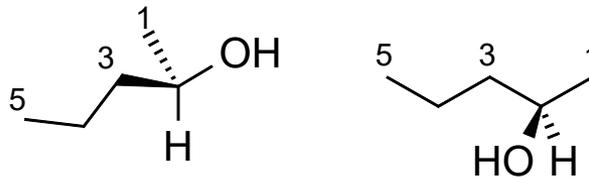
Die rechte Gleichung von der linken Gleichung subtrahieren ergibt:

$$\delta^{RX}(H^i) - \delta^{SX}(H^i) = \underbrace{\Delta\delta^R(H^i)}_{< 0} - \underbrace{\Delta\delta^S(H^i)}_{> 0} < 0$$

- Wenn man im Ester vom Chiralitätszentrum der Säure zum Chiralitätszentrum des Alkohols schaut, dann befinden sich alle H-Atome mit $\Delta\delta^{RS}(H^i) > 0$ **rechts im Molekül**. Alle H-Atome mit $\Delta\delta^{RS}(H^i) < 0$ **befinden sich links im Molekül**.
- Analoges gilt für primäre Alkohole, bei denen das Chiralitätszentrum das *direkt* benachbarte C-Atom ist und entsprechend für primäre und sekundäre Amine.
- Beispiel: 2-Pentanol mit unbekannter Konfiguration



H1: $\Delta\delta = +0,13$ H3: $\Delta\delta = -0,09$ H4: $\Delta\delta = -0,23$ H5: $\Delta\delta = -0,14$

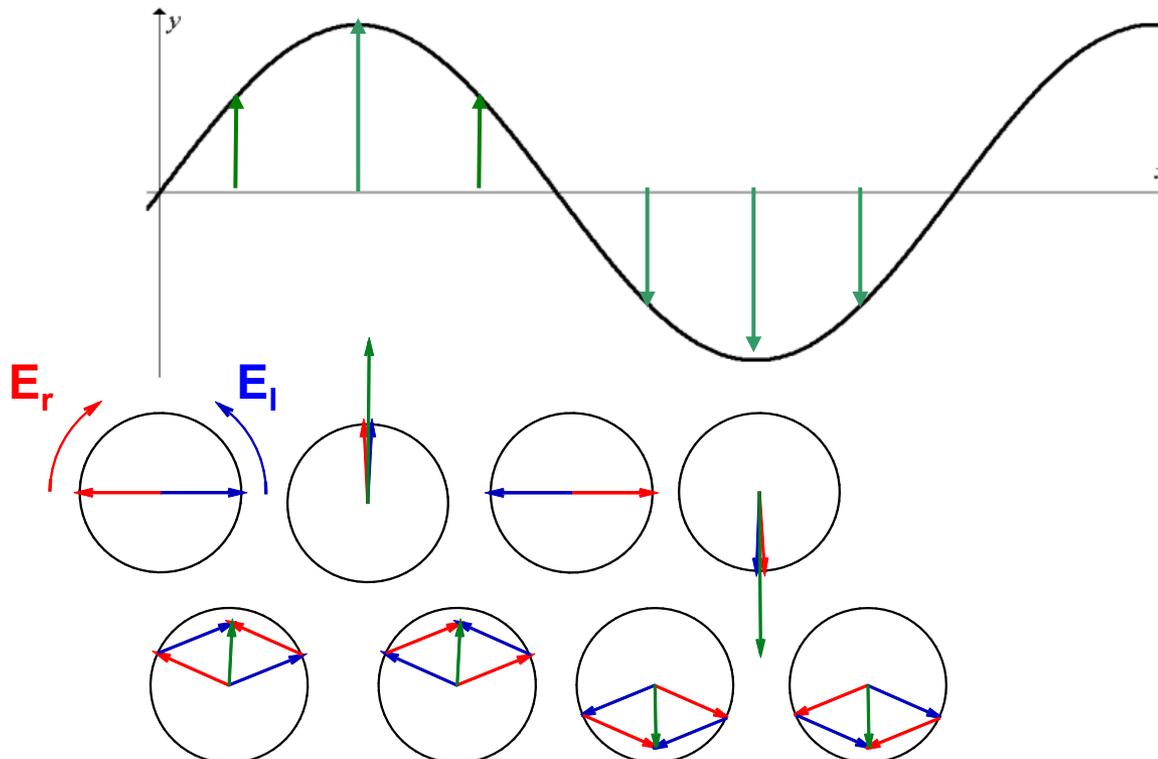


Es liegt also (R)-2-Pentanol vor.

- Wichtig: Wenn die Vorzeichen von $\Delta\delta$ -Werten innerhalb des linken oder rechten Substituenten am Chiralitätszentrum *sowohl positiv als auch negativ* sind, dann *funktioniert die Methode nicht!!!*
- Deshalb muss man so viele $\Delta\delta$ -Werte wie möglich bestimmen, um möglichst sicher zu sein.

2.2.5. Optische Rotationsdispersion, Circular-dichroismus und Cotton-Effekt

- Chirale Moleküle sind optisch aktiv (vgl. Kap. 1.2.3), d.h. sie drehen die Ebene von linear polarisiertem Licht um einen bestimmten Winkel.
- Linear polarisiertes Licht kann in zwei circular polarisierte Lichtwellen zerlegt werden.



- Optische Aktivität kommt durch unterschiedliche Wechselwirkung von links- und rechtscircular polarisiertem Licht mit einer Enantiomerensorte chiraler Moleküle zustande. Dies zeigt sich in unterschiedlichen Brechungsindizes n_l und n_r für links- und rechtscircular polarisiertes Licht in einantiomerenreinen Substanzen.

$E_r + R\text{-Enantiomer}$ „ist diastereomer“ zu $E_l + R\text{-Enantiomer}$

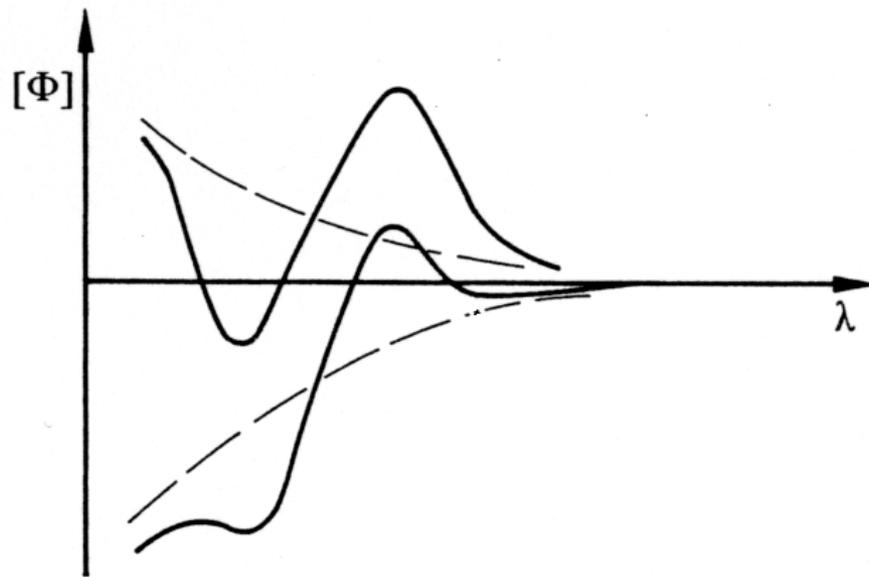
- Auf Grund dieser unterschiedlichen Wechselwirkung breiten sich links- und rechtscircular polarisiertes Licht in enantiomerenreinen Substanzen unterschiedlich schnell aus, was in der Summe zu einer Drehung der Ebene des linear polarisierten Lichts führt, das sich durch Überlagerung der beiden circular polarisierten Lichtwellen bildet.
- Man kann die Wechselwirkung der circular polarisierten Lichtstrahlen mit enantiomerenreinen Substanzen quantenmechanisch berechnen. Damit sind prinzipiell auch Werte für die spezifische optische Rotation berechenbar.
- Die spezifische optische Rotation ist von der Wellenlänge abhängig. Diese Abhängigkeit nennt man normale **Optische Rotationsdispersion** ORD.

- Die ORD-Kurven sind für chirale Substanzen *ohne Chromophor* entweder monoton fallend oder monoton steigend.



- Bei chiralen Molekülen *mit Chromophor* werden links- und rechtscircular polarisiertes Licht unterschiedlich stark absorbiert. $\varepsilon_l(\lambda)$ und $\varepsilon_r(\lambda)$ sind verschieden. Die Differenz der Extinktionskoeffizienten in Abhängigkeit von der Wellenlänge nennt man **Circulardichroismus** CD.
- Die unterschiedliche Absorption von links- und rechtscircular polarisiertem Licht führt dazu, dass im Bereich von Absorptionsbanden des chiralen Moleküls das ursprünglich linear polarisierte Licht nun elliptisch polarisiert ist.

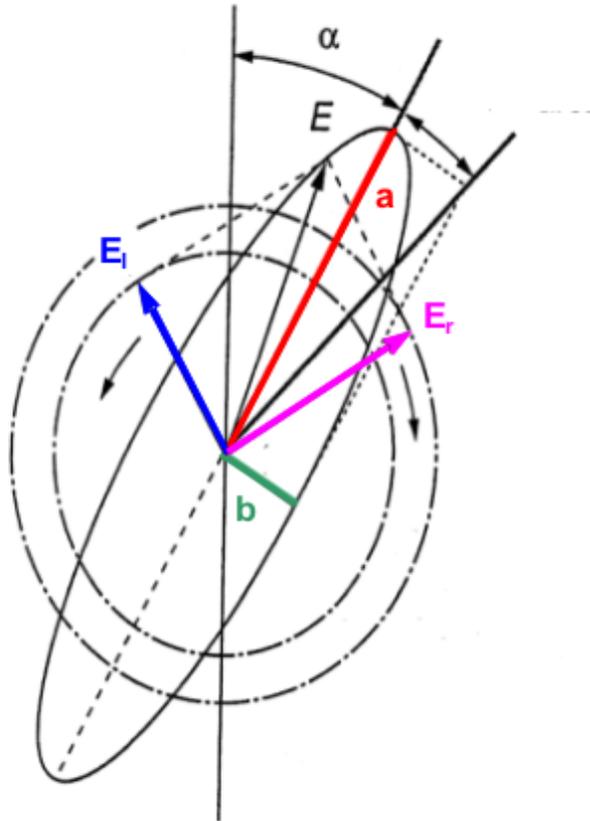
- ORD-Spektren von chiralen, enantiomerenreinen Substanzen stellen die Überlagerung von normalen ORD-Kurven und den CD-Kurven dar.
- Man spricht dann von anomaler Optischer Rotationsdispersion oder von Cotton-Effekt.



Liegt das Maximum bei größerer Wellenlänge als das Minimum:
positiver Cotton-Effekt.
Liegt das Maximum bei kleinerer Wellenlänge als das Minimum:
negativer-Cotton-Effekt.

- Aus empirisch aufgestellten Regeln (Helizitätsregel, Quadrantenregel, Oktantenregel usw.) über den Zusammenhang von Struktur und Cotton-Effekt hat man früher (teilweise heute noch) die Absolutkonfiguration von Molekülen abgeleitet. Allerdings ist diese Art der Konfigurationsbestimmung nicht immer zuverlässig.

- Man misst bei CD-Spektren entweder $\Delta\varepsilon = \varepsilon_l - \varepsilon_r$ oder die *Elliptizität* Θ des Lichts, nachdem es die optisch aktive Substanz verlassen hat. Praktisch alle CD-Spektrometer rechnen die Elliptizität automatisch in die *spezifische Elliptizität* $[\Theta]^\top_\lambda$ um.

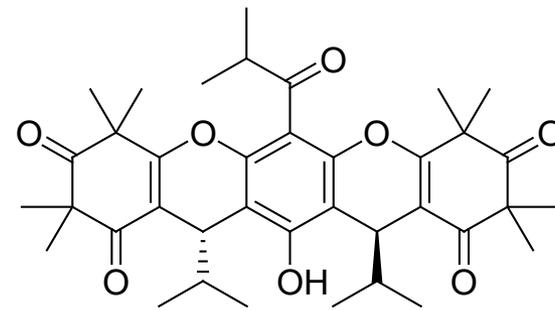
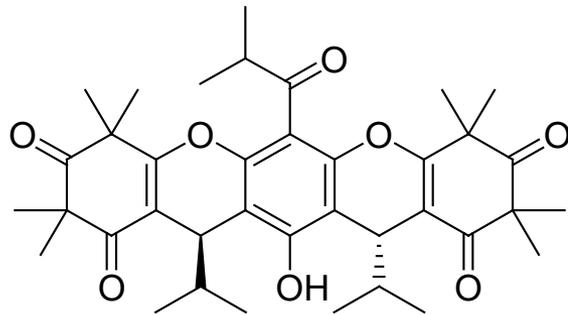
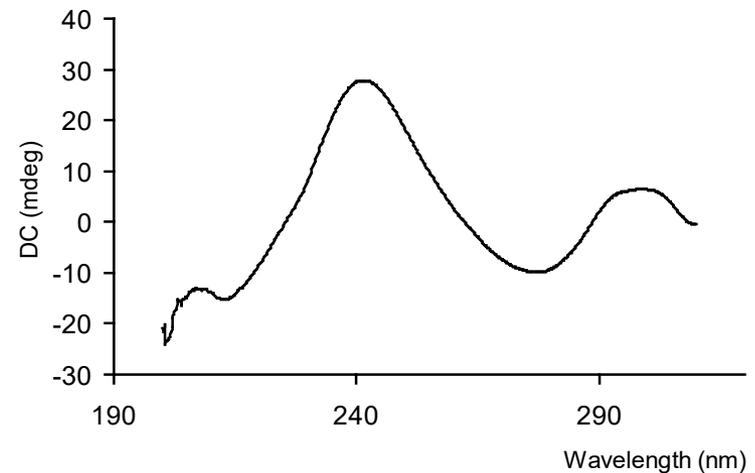
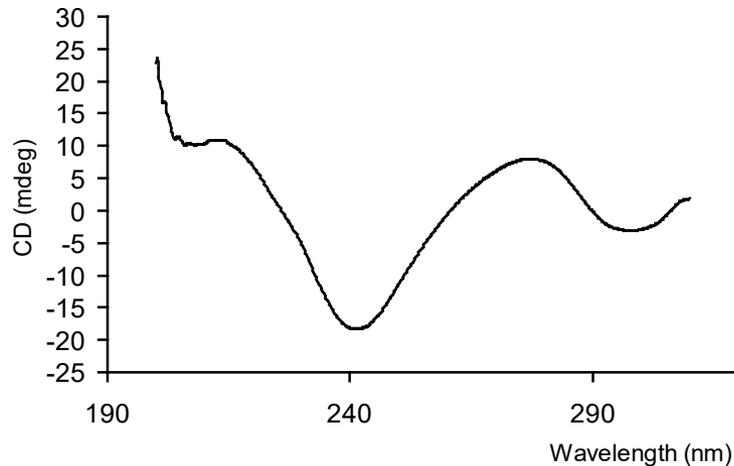


$$\Theta = \arctan\left(\frac{b}{a}\right) = \frac{|E_l| - |E_r|}{|E_l| + |E_r|}$$

$$[\Theta] = \frac{\Theta}{c \cdot l}$$

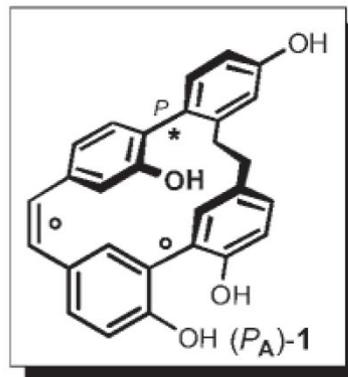
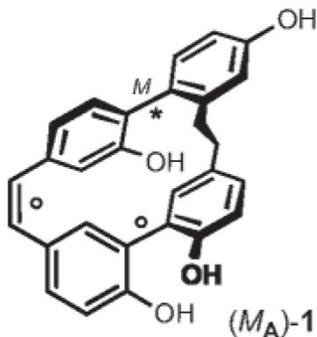
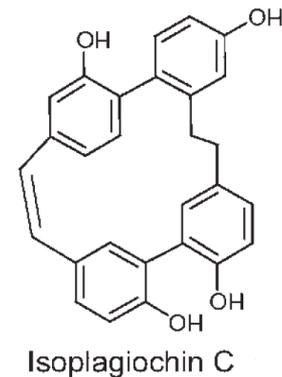
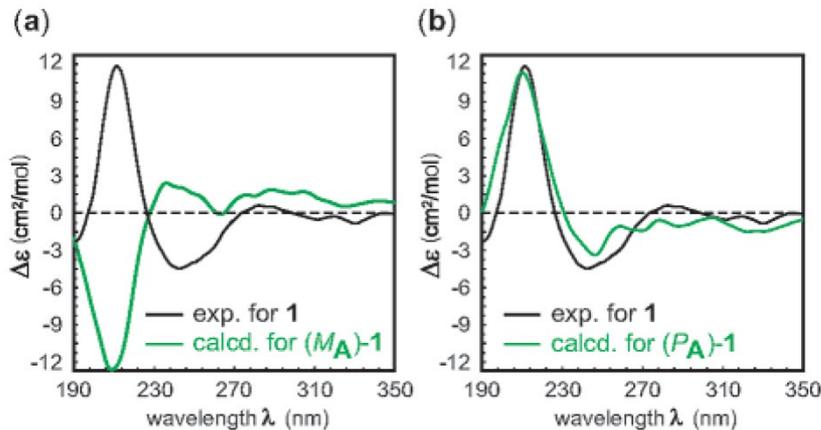
- Gute Animation der physikalischen Grundlagen der Optischen Aktivität und von ORD und CD:
http://cddemo.szialab.org/index_de.html

- CD-Spektren von chiralen, enantiomerenreinen Substanzen zeigen einen „Berg-und Tal“-Verlauf.



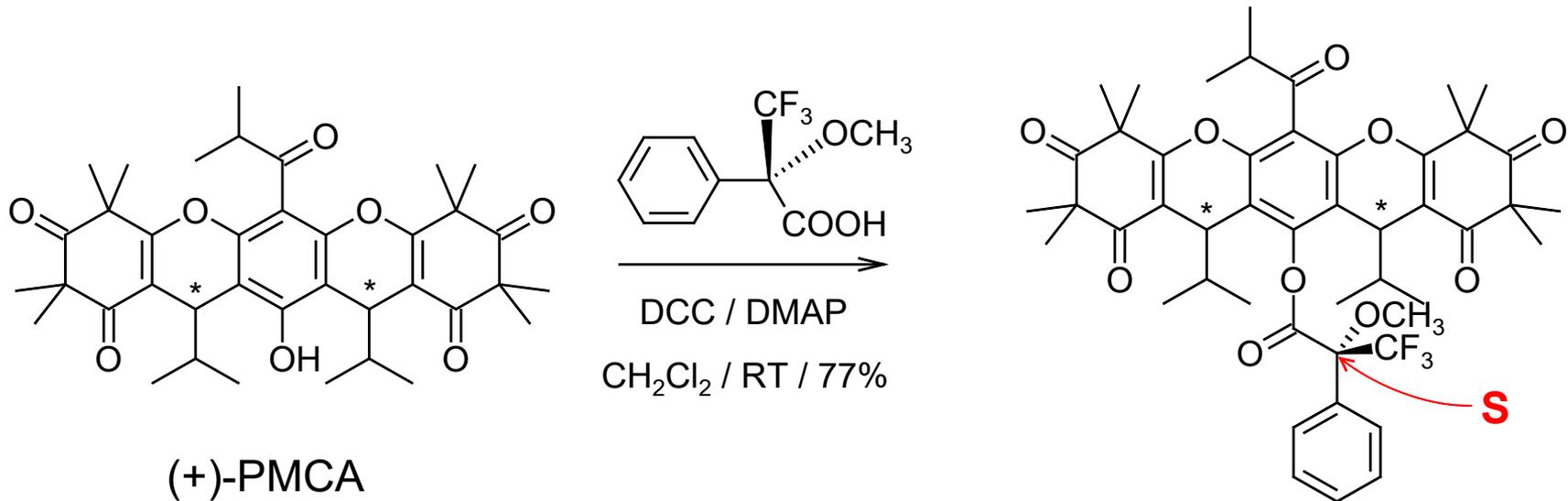
- Liegt das Maximum der CD-Kurve bei größeren Wellenlängen als das Minimum, dann spricht man von *positivem CD*. Liegt das Minimum bei größeren Wellenlängen, dann spricht man von *negativem CD*.

- Moderne Methoden berechnen die CD-Spektren oder die Cotton-Effekte mit Hilfe von quantenmechanischen Verfahren und vergleichen die erhaltenen Kurven mit den experimentellen Werten.
- Beispiel: Welche Absolutkonfiguration hat Isoplagiochin C? Man berechnet die CD-Spektren für verschiedene Konfigurationen und vergleicht mit dem experimentellen Spektrum.



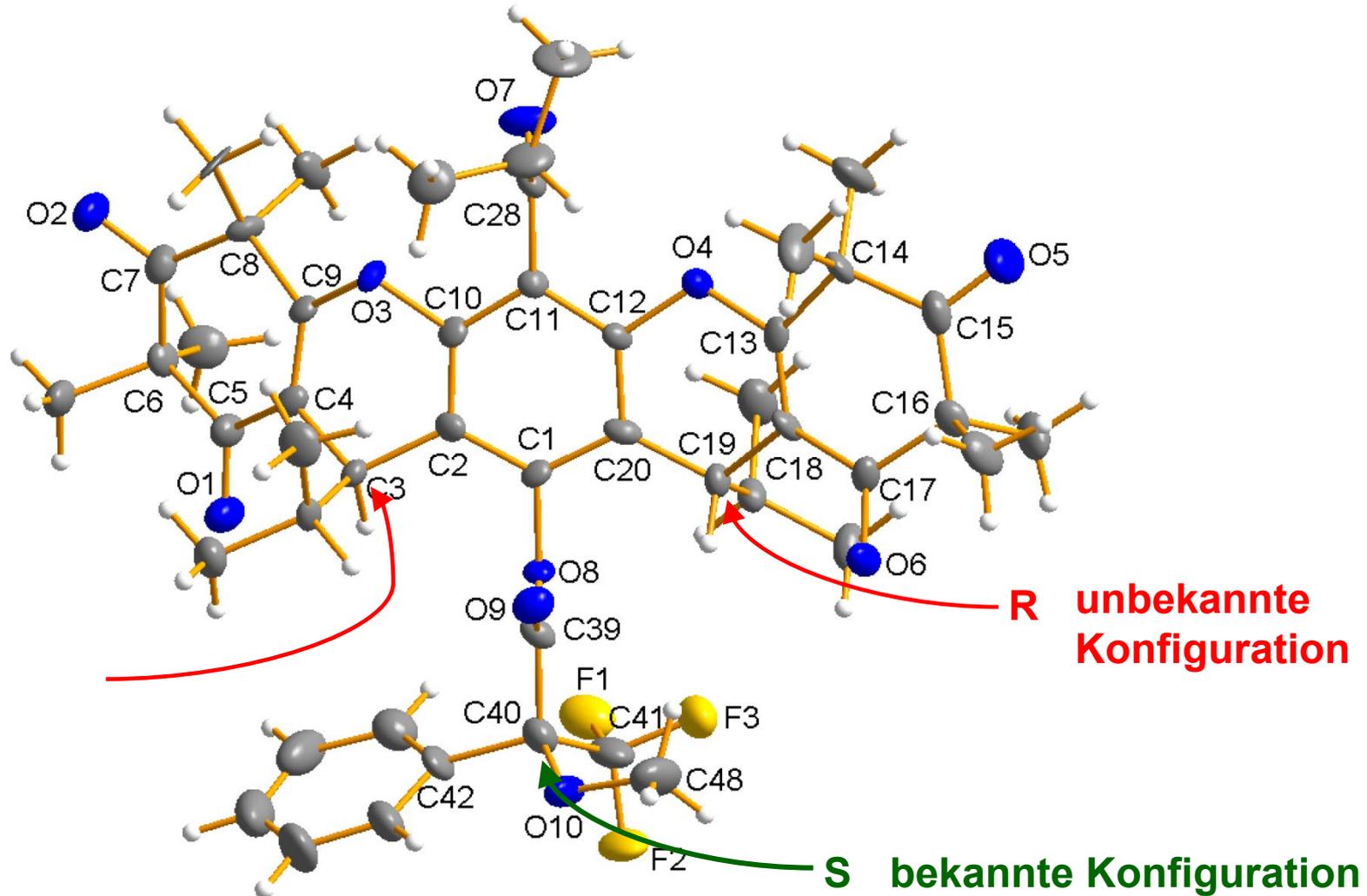
2.2.6. Bestimmung von Absolutkonfigurationen durch Röntgenstrukturanalyse

- Man muss zwei Fälle unterscheiden: a) das Molekül enthält ein oder mehrere stereogene C-Atome mit unbekannter Absolutkonfiguration und ein stereogenes Zentrum mit bekannter Absolutkonfiguration. Dann kann man aus der bekannten Absolutkonfiguration die unbekannte bestimmen.
- Beispiel: Welche Absolutkonfiguration hat (+)-PMCA?



- Man synthetisiert den S-Mosher-Ester und versucht geeignete Kristalle für eine Röntgenstrukturanalyse zu bekommen.

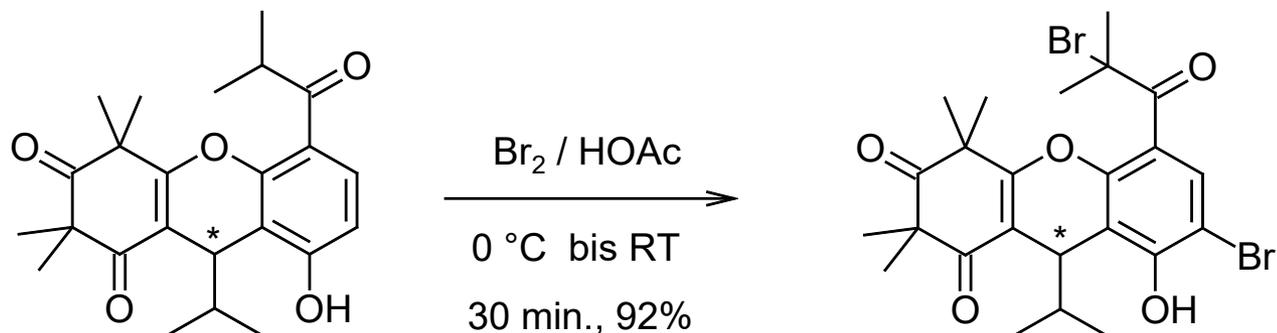
- Wenn man die erhaltene Struktur so zeichnet, dass die Mosher-Säure die S-Konfiguration zeigt, dann kann man aus der Stellung der Isopropylgruppen im PMCA-Teil die Absolutkonfigurationen der Methin-Brücken ablesen.



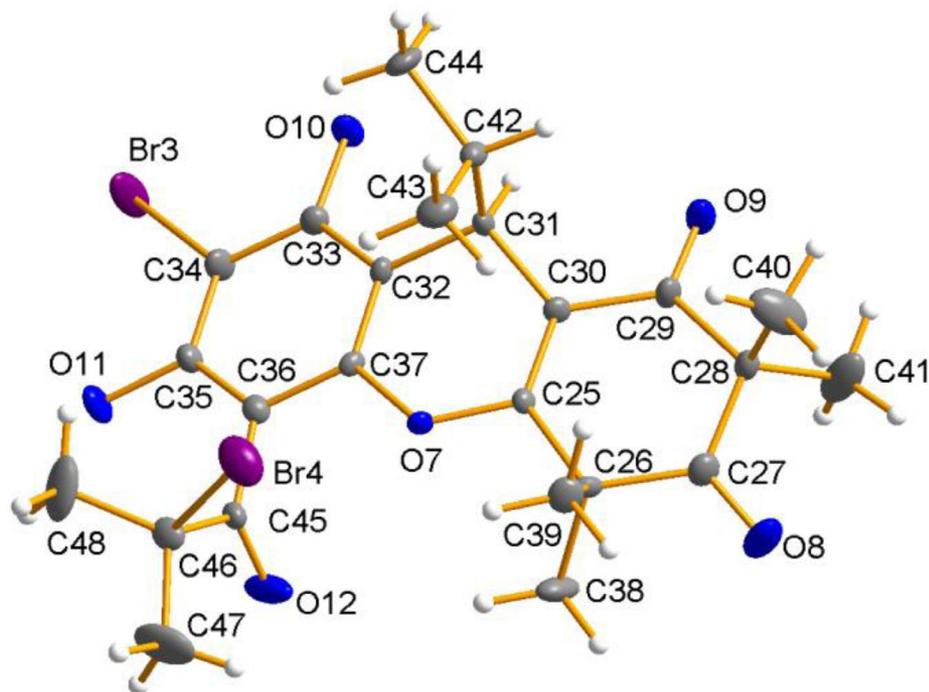
- Allgemein: das Molekül mit *stereogenen Zentren mit unbekannter Konfiguration* wird mit einem geeigneten *enantiomerenreinen Reagenz mit bekannter Konfiguration derivatisiert*. Dann muss man Kristalle züchten.
- b) Ein Molekül enthält ein oder mehrere stereogene C-Atome und soll/kann nicht mit einem Reagenz mit bekannter Konfiguration derivatisiert werden. Dann kann man versuchen, die Absolutkonfiguration der unbekanntesten stereogenen Zentren durch *Anomale Röntgenbeugung (Anomale Dispersion)* zu bestimmen.
- Bei *zentrosymmetrischen* Kristallen aus *achiralen* Molekülen oder aus dem Racemat einer chiralen Substanz sind die Intensitäten der Reflexe hkl gleich wie die der Reflexe \overline{hkl} (Friedel'sches Gesetz). Bei *nicht zentrosymmetrischen* (= chiralen) Kristallen aus *enantiomerenreinen chiralen Substanzen* gilt dies nicht mehr! Es treten Intensitätsunterschiede zwischen den Intensitäten der Reflexe hkl und der Reflexe \overline{hkl} auf. Diese Unterschiede nennt man *Bijvoet-Differenzen*.
- Man kann nun bei der Strukturverfeinerung versuchen, für beide möglichen Enantiomere diese Bijvoet-Differenzen richtig zu berechnen, was nur für das richtige Enantiomer gut gelingt.

- Wichtig: die Bijvoet-Differenzen sind nur bei Reflexen in Kristallen mit Schweratomen (Atome ab der 3. Periode) deutlich ausgeprägt, so dass sie genau genug gemessen werden können, um die Werte mit den berechneten zu vergleichen. Deshalb muss man bei Molekülen mit C, H, N und O oft noch ein Cl, Br oder I oder ein anderes geeignetes Schweratom einführen.
- Eine weitere Möglichkeit, bei der Strukturverfeinerung die absolute Konfiguration eines enantiomerenreinen Moleküls zu bestimmen, wurde von H. D. Flack entwickelt. Man startet bei der Strukturverfeinerung von einer Mischung von Enantiomeren, wobei der Anteil des einen Enantiomers („Bild“) $1-x$ beträgt und der Anteil des anderen Enantiomers („Spiegelbild“) den Wert x hat (entspricht dem Molenbruch! x heisst in der Röntgenstrukturanalyse *Flack-Parameter*). Die Software optimiert nun die Struktur und passt dabei den Wert x an. Wenn nach der Verfeinerung $x \approx 0$, dann ist das „Bild“ die richtige Struktur. Falls nach der Verfeinerung $x \approx 1$ ist, dann ist das „Spiegelbild“ die richtige Struktur. Für eine zuverlässige Bestimmung des Flack-Parameters braucht man auch mindestens ein Schweratom im Molekül.

- Beispiel: Welche Konfiguration hat (+)-Myrtucommulon B?



- Bromierung, um ein Schweratom einzuführen.



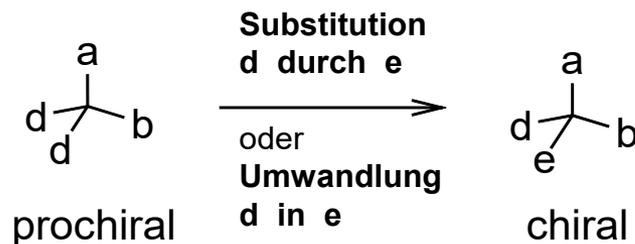
Optimierte Struktur hat R-Konfiguration. Flack-Parameter dafür $x = 0,004(8)$, also zeigt das Bild die richtige Absolutkonfiguration.
 Lit.: H. D. Flack et al., *Chirality* **2008**, *20*, 681-690.

3. Prochiralität und Heterotopiekonzept

- Bisher: Betrachtung chiraler Substanzen (Enantiomere und Diastereomere)
- Nun: Betrachtung der Vorstufe chiraler Substanzen: prochirale Substanzen.
- Prochirale Substanzen sind Substanzen, die in einem Schritt in chirale Substanzen umgewandelt werden können.
- Analog zur Existenz von stereogenen Elementen gibt es auch prostereogene Elemente.

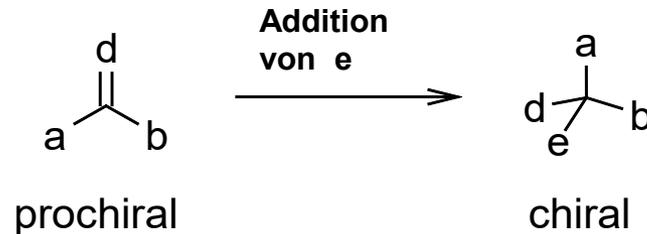
3.1. Prochirale sp^3 -hybridisierte C-Atome

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



3.2. Prochirale 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.

3.3. Heterotopiekonzept

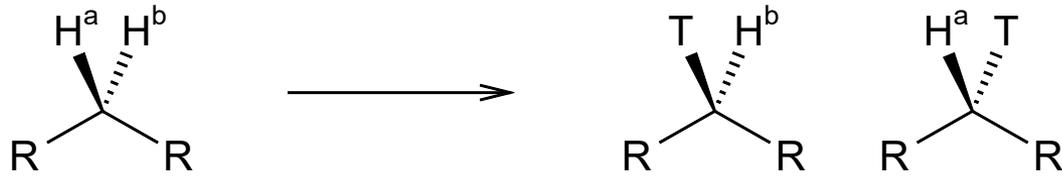
- Mit Hilfe des *Heterotopiekonzepts* beschreibt man das *Verhalten von Substituenten innerhalb eines prochiralen Moleküls zueinander*.
- Zwei chirale Moleküle* verhalten sich zueinander wie Enantiomere oder Diastereomere. Analog können sich auch Substituenten oder Seiten *innerhalb eines prochiralen Moleküls* verhalten.

3.3.1. Enantiotope und diastereotope Gruppen

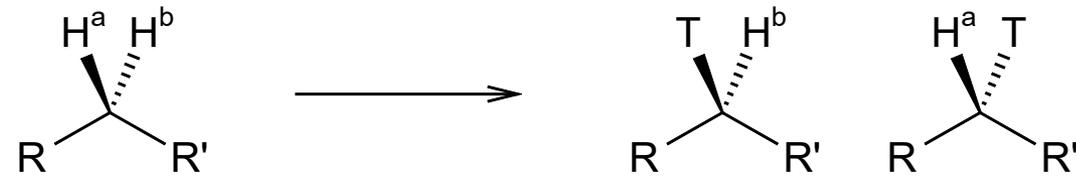
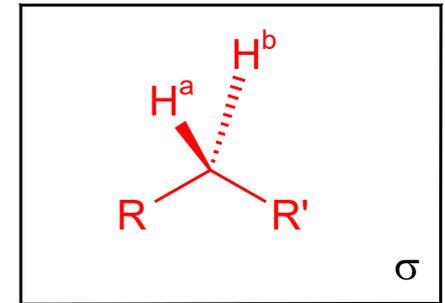
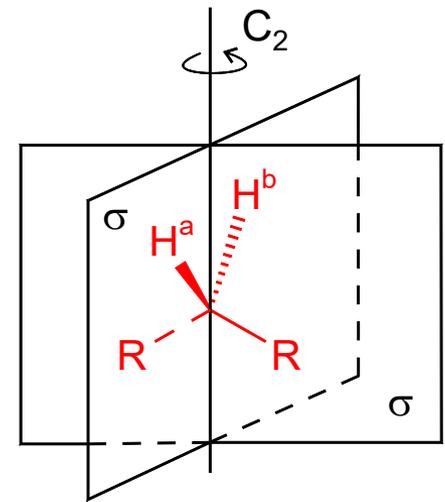
- Enantiotope und diastereotope Gruppen treten in prochiralen Molekülen mit sp^3 -hybridisiertem Prochiralitätszentrum auf.
- Um zu bestimmen, ob zwei gleiche Substituenten an einem Prochiralitätszentrum enantiotop oder diastereotop sind, kann man das *Testverfahren* oder das *Symmetrieverfahren* anwenden.
- **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 enantiotope oder diastereotop Substituenten).
- Enantiotop oder diastereotop Substituenten werden durch *pro-R* und *pro-S* bezeichnet.

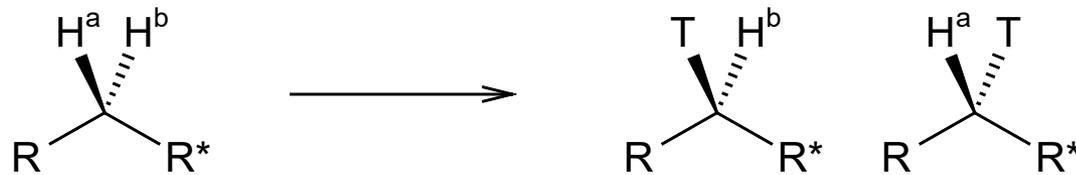
- Beispiel: Methylengruppe mit zwei Substituenten



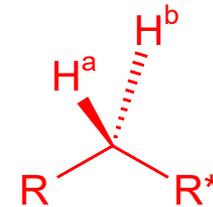
Identische Moleküle \Rightarrow
 H^a und H^b *homotop*



Enantiomere \Rightarrow
 H^a und H^b *enantiotop*



Diastereomere \Rightarrow
 H^a und H^b *diastereotop*



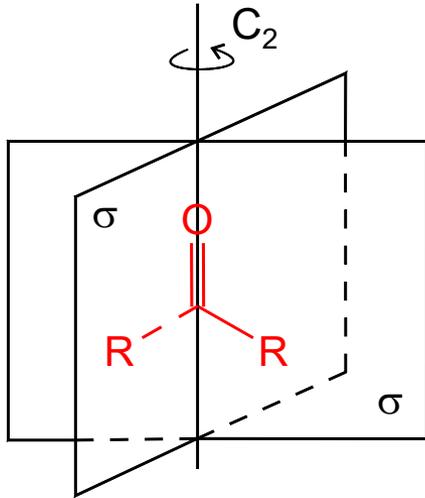
Kein Symmetrieelement

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

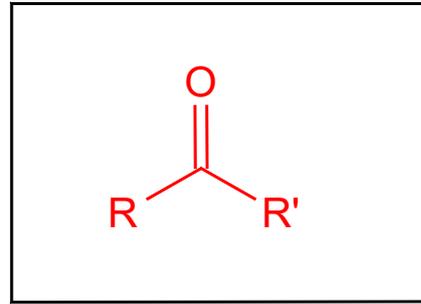
3.3.2. Enantiotope und diastereotope Seiten

- 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.

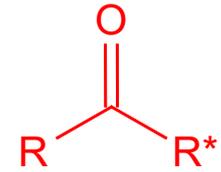
- Beispiel: Keton R–CO–R



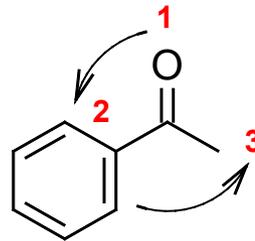
homotope Seiten



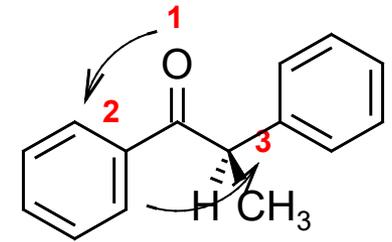
enantiotope Seiten



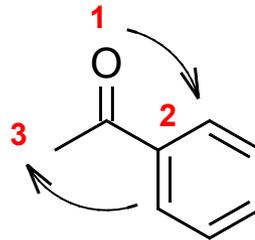
diastereotope Seiten



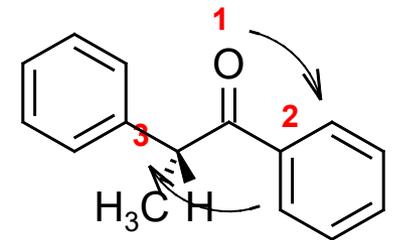
Si-Seite



Si-Seite



Re-Seite



Re-Seite

3.3.3. 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.