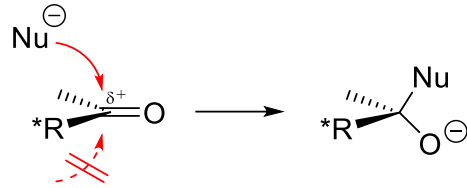


Stereoselektive Addition an Carbonylverbindungen

Acyclische/offenkettige Stereoinduktion/-kontrolle



Aufgabe: Das Nu soll nur aus einem Halbraum an das Carbonyl addieren.

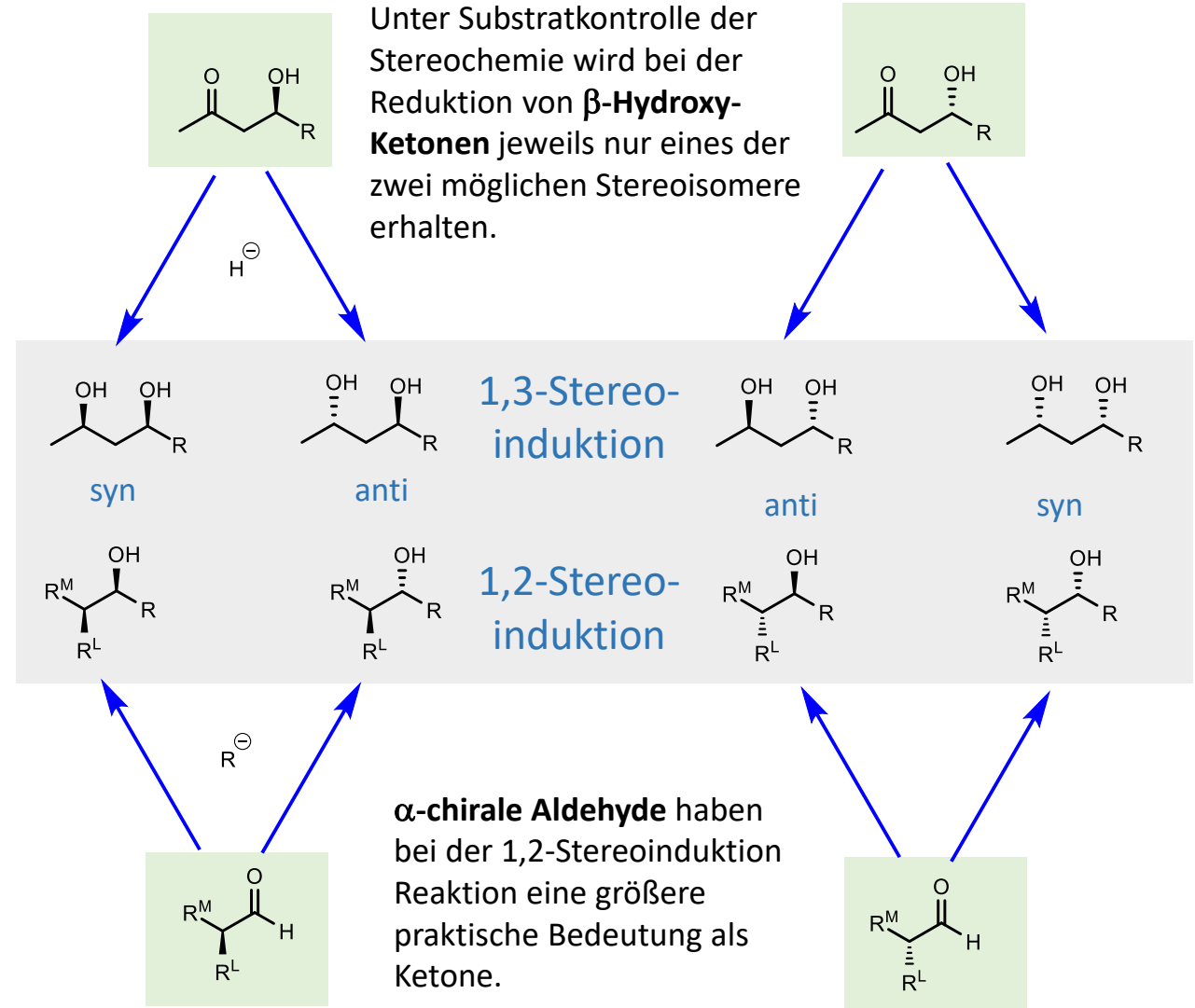
Strategie: Die andere Seite des Carbonyls wird durch Substituenten abgeschirmt und dabei wird gleichzeitig die Energie des LUMO abgesenkt.

Möglichkeiten der experimentellen Einflussnahme:

1. Temporäre **nicht-kovalente Cyclisierung** über Fünf- oder Sechsring-Chelate, wobei ein Metall (B, Ti, etc) an das Carbonyl koordiniert.
2. **Stereoelektronische Effekte** der Substituenten am direkt benachbarten Stereozentrum.

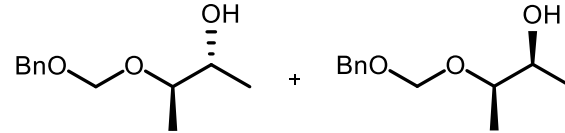
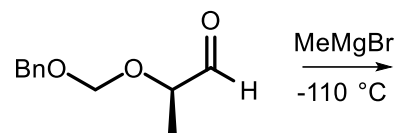
Es gilt das **Curtin-Hammett-Prinzip**: Nicht die stabilste im Gleichgewicht dominierende Zwischenstufe (Hauptkonformer) reagiert, sondern der ÜZ mit der geringsten Aktivierungsbarriere (Reaktivkonformation). Die Aktivierungsbarriere des selektivitätsbestimmenden Schritts der Reaktion ist viel höher als die Rotationsbarriere um die Einfachbindung. Nicht die Vorzugskonformation sondern der Energieunterschied der diastereomorphen ÜZ ist entscheidend. Das vorgelagerte Konformerengleichgewicht spielt bei der Reaktion keine Rolle.

Unter Substratkontrolle der Stereochemie wird bei der Reduktion von **β -Hydroxy-Ketonen** jeweils nur eines der zwei möglichen Stereoisomere erhalten.



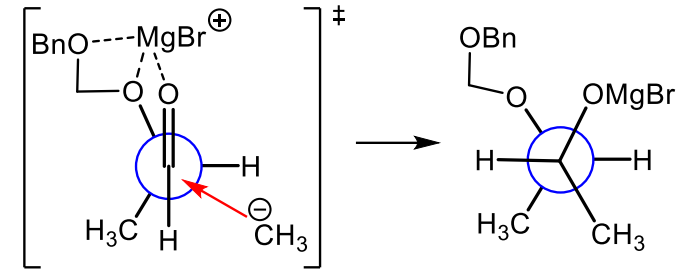
L = *large*, großer bzw stereoelektronisch dominierender Substituent Cl > Ph > Me

Acyclische 1,2-Stereoinduktion

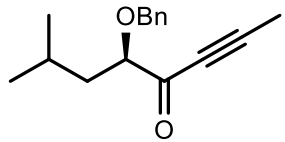


10 **Cram-Chelat** :

1

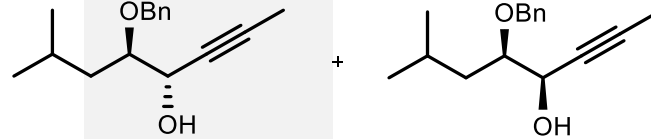


Ohne Chelatkontrolle (Alkalis bilden kein Chelat!) beobachtet man eine fast ebenso hohe aber umgekehrte Stereoselektivität. Im ÜZ von **Felkin-Anh** ist das Heteroatom 90° zum Carbonyl ausgerichtet und das Nu addiert von der gegenüberliegenden Seite.



$\text{Zn(BH}_4)_2$

KHB(sek-Bu)_3



95 **Cram-Chelat** :

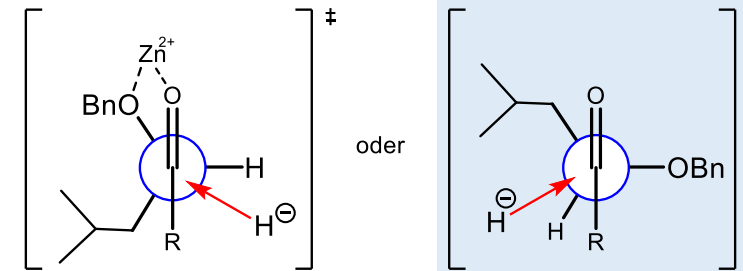
5

10

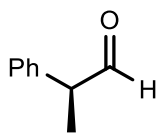
:

90

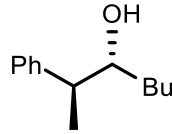
Felkin-Anh



Auch ohne Heteroatom beobachtet man Felkin-Anh-Selektivität: Im ÜZ ist der größte (elektronenreichste) Substituent senkrecht zum Carbonyl ausgerichtet.

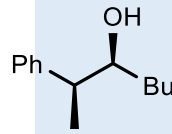


BuLi , 15-Krone-5
THF -78 °C



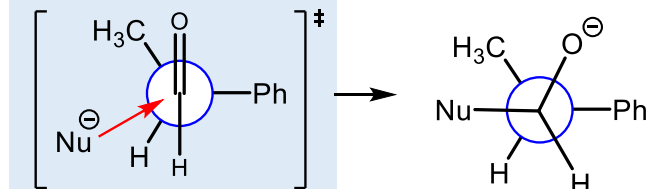
1

:

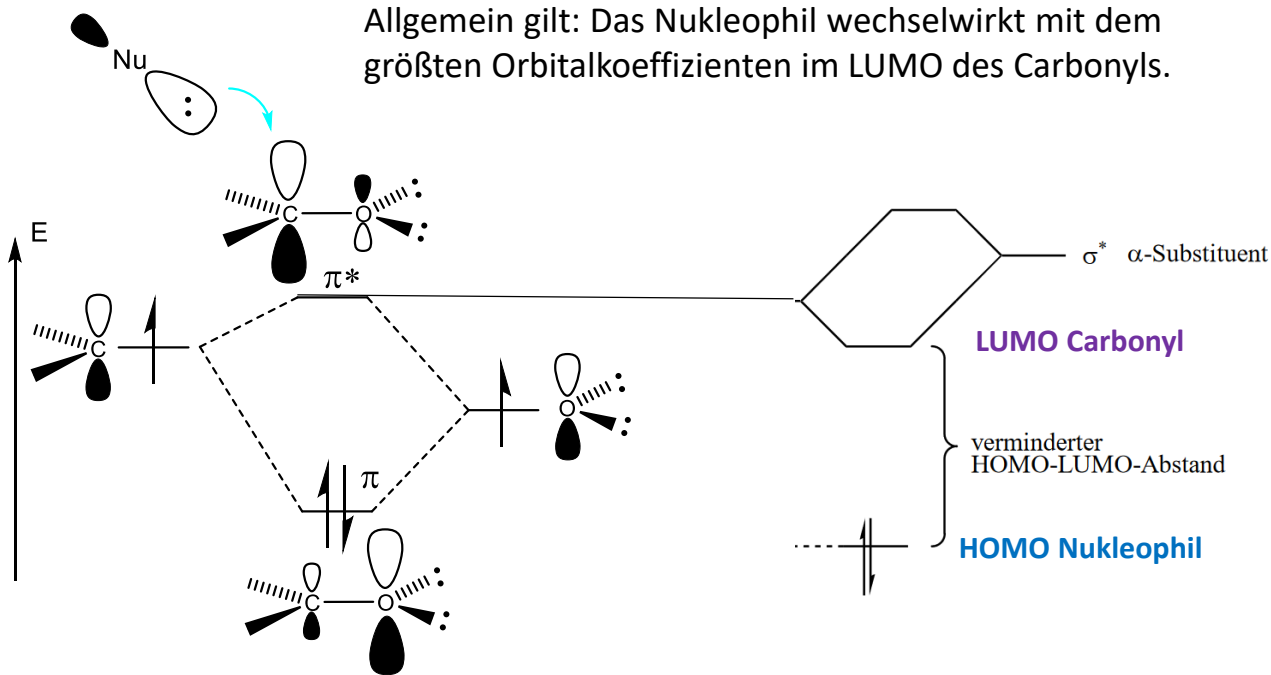


30

Felkin-Anh

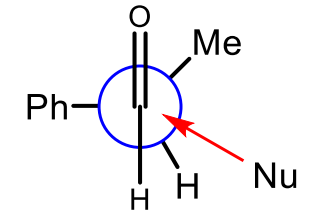
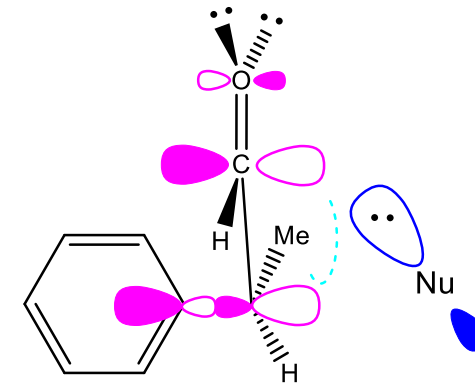


Orbitalwechselwirkungen erklären die **Felkin-Anh-Selektivität**: Das im Burgi-Dunitz-Winkel eintretende Nucleophil wechselwirkt mit dem leeren π^* Orbital des Carbonyls. Überlappt dieses mit dem σ^* eines parallel ausgerichteten α -Substituenten, so wird die negative Ladung über einen größeren Bereich verteilt. Der α -Substituent, welcher so am effektivsten das π^* absenkt (der größte Alkylrest) bestimmt die Stereoselektivität der Addition, indem er die Aktivierungsbarriere für den einen Halbraum senkt und gleichzeitig den anderen Halbraum sterisch abschirmt.

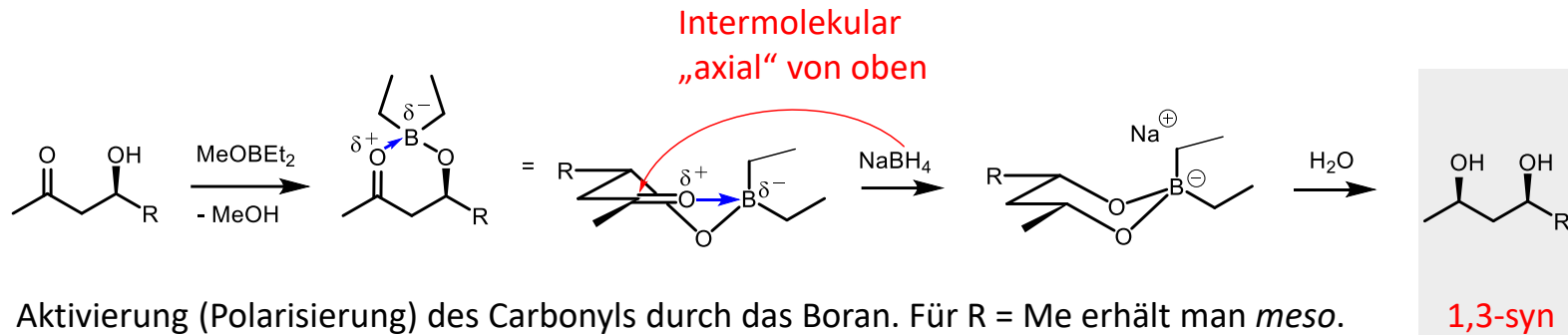


Das LUMO des Carbonyls wird noch größer/stabiler, wenn es mit dem σ^* der C-Ph-Bindung überlappt (allg. R^L).

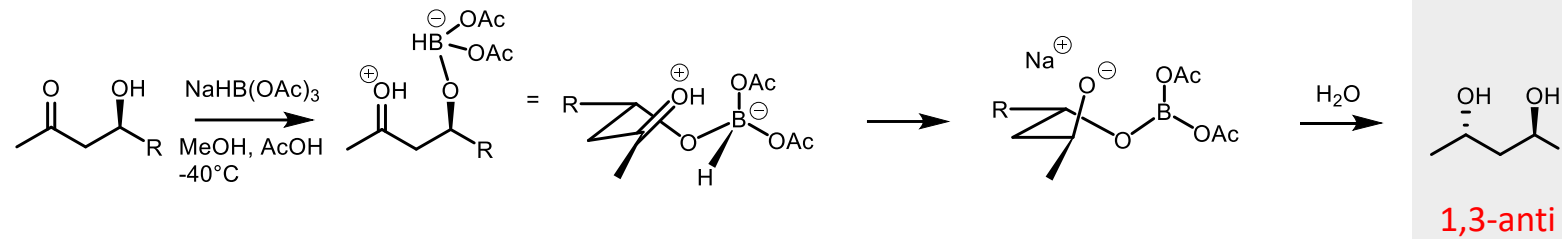
Tafelanschrift:
Um das LUMO maximal abzusenken, müssen der α -Substituent und π^* parallel ausgerichtet sein.



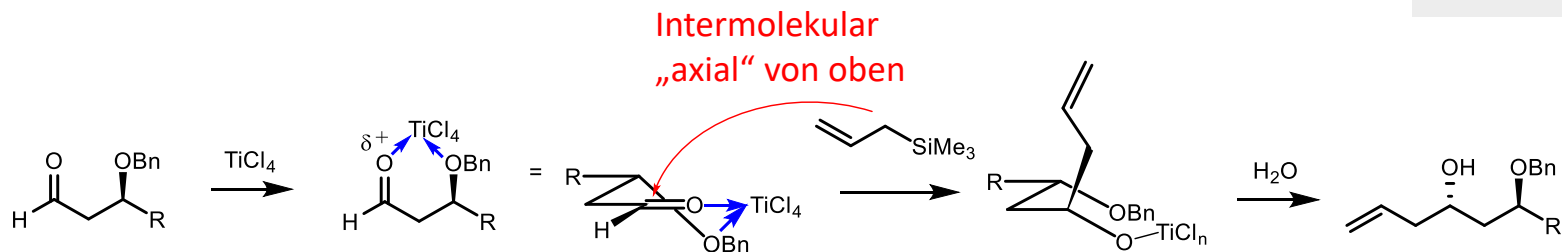
Acyclische 1,3-Stereoinduktion: Nukleophile Addition an β -Hydroxyketone



Aktivierung (Polarisierung) des Carbonyls durch das Boran. Für R = Me erhält man *meso*.

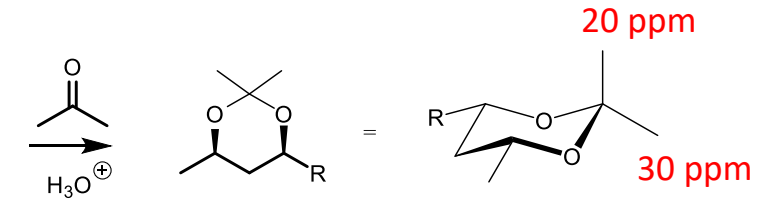


Aktivierung (Polarisierung) des Carbonyls durch Protonierung in Gegenwart von Säure

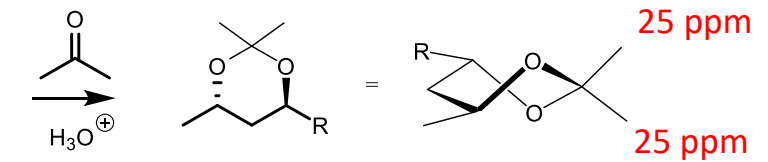


Selektivität wie ganz oben (1,3-syn) aber hier hat das Nu die höhere Priorität. Deshalb stehen die O relativ in 1,3-anti!

NMR-spektroskopischer Strukturbeweis Chemische Verschiebungsdifferenz der diastereotopen Methyle des Acetonids



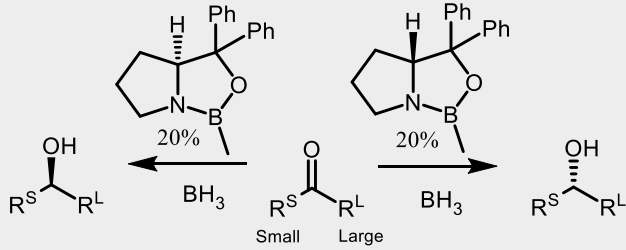
Sesselkonformation mit deutlich separierten Signalen im ^{13}C -NMR



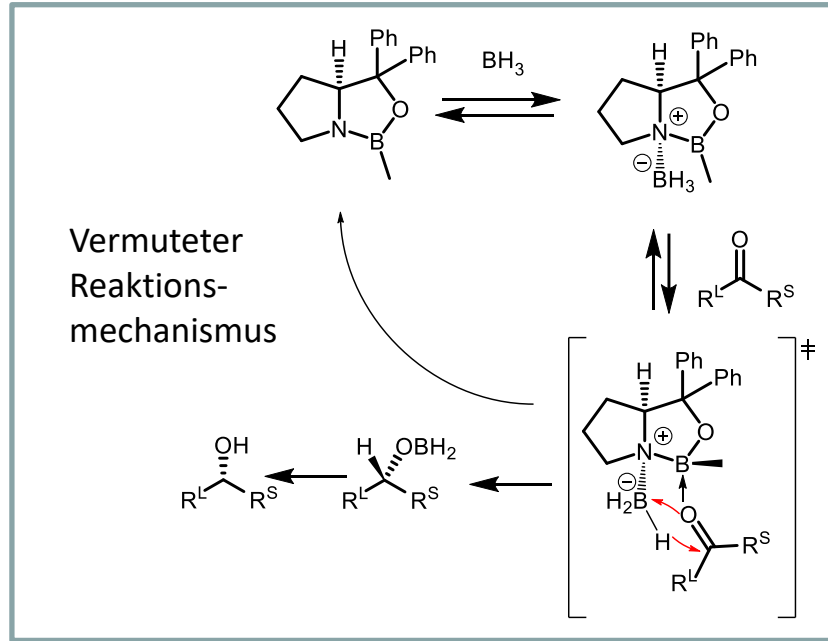
Twist-boat, da der axiale C-Substituent den Sessel destabilisiert. Beide C mit pseudoäquatorialer Ausrichtung.

Zeichnen Sie den ÜZ für die Reaktion mit den Spiegelbildern der drei Edukte!

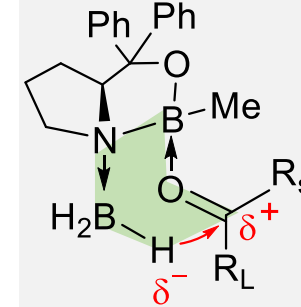
Corey-Bakshi-Shibata-Reduktion mit 2-Methyl-oxazaborolidin



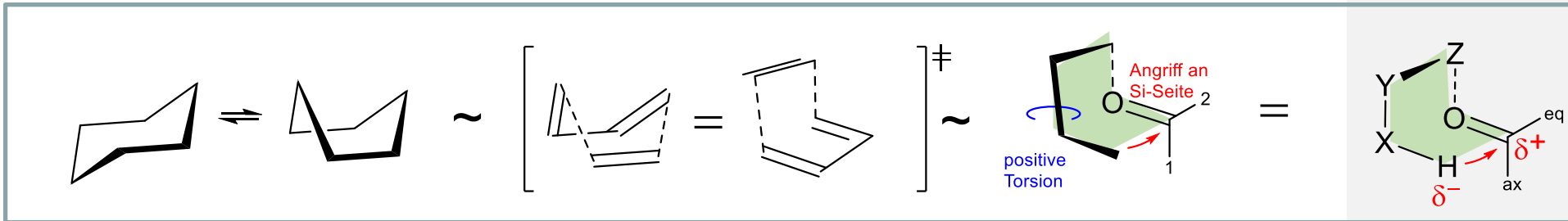
Die enantiomeren *R*- bzw. *S*- CBS-Kat. werden aus D- bzw. L-Prolin synthetisiert



6-Ring Wanne



Es besteht große Analogie zum ÜZ weiterer Redox-Reaktionen. Z.B. der Hydrid-transfer bei der Cannizzaro-Disproportionierung und beim Meerwein-Ponndorf-Verley-Oppenauer-(**MPVO**) Redox-Gleichgewicht.

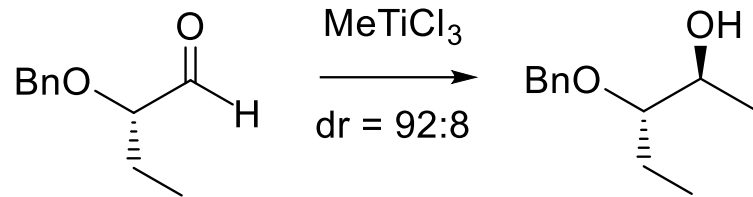


Die 6-Ring-Wanne hat eine kompaktere Form als der Sessel. In einem wannenförmigen ÜZ kommen die Reaktanden daher effektiver in die für eine Reaktion notwendige räumliche Nähe. Aus diesem Grund sind wannenförmige ÜZ häufig. Am besten untersucht sind die ÜZ pericyclischer Reaktionen (z.B. 4+2 Cycloaddition, En-Reaktion), deren ÜZ aus orbitalsymmetrischen Gründen eine Wanne ist.

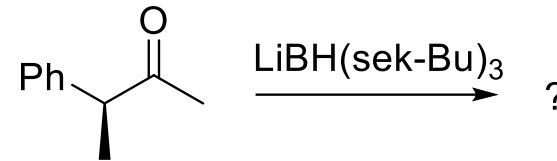
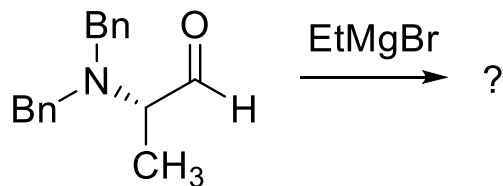


Übung Acyclische 1,2- und 1,3-Stereoinduktion (bzw. Stereokontrolle)

1. Geben Sie eine plausible Erklärung für den stereoselektiven Verlauf folgender Carbonyladdition.



2. Welches Hauptprodukt erwarten Sie für die folgenden Umsetzungen?



3. Führt die Addition bevorzugt zum 1,3-syn oder zum 1,3-anti-Diol? Welchen stereochemischen Verlauf würden Sie erwarten, wenn Sie diese Umsetzung mit dem racemischen Edukt durchführen?

