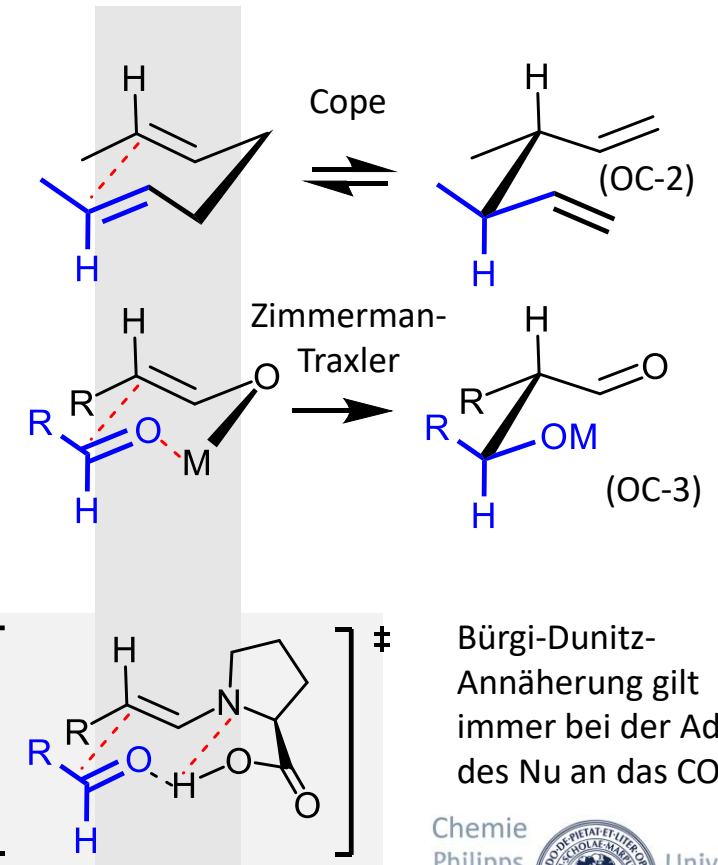
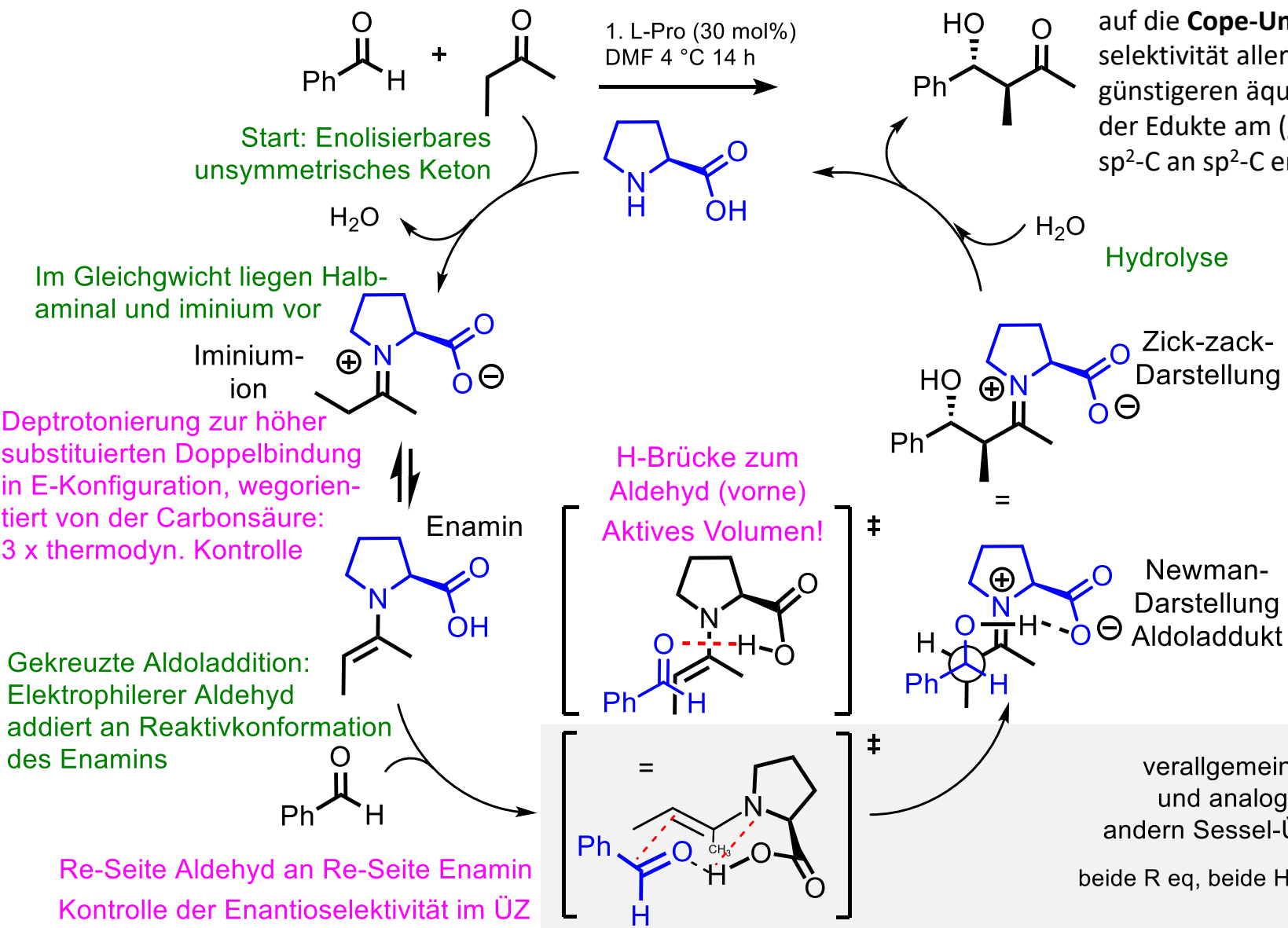


# Organokatalyse mit Prolin: Gekreuzte Aldoladdition

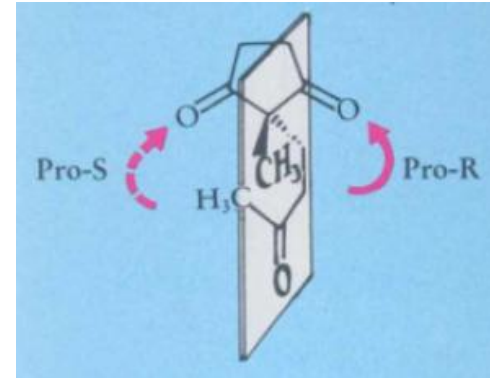
Die Aldoladdition mit Prolin-Katalyse (links) zeigt eine Analogie zur **Zimmerman-Traxler-Selektivität** der Aldoladdition, welche ihrerseits auf die **Cope-Umlagerung** zurückgeführt werden kann. Die Diastereoselektivität aller drei Reaktionstypen ergibt sich aus der energetisch günstigeren äquatorialen Anordnung der beiden großen Substituenten der Edukte am (gedachten) Sechsring-Sessel im ÜZ. Die Addition von  $sp^2$ -C an  $sp^2$ -C erfolgt über einen transienten cyclischen ÜZ.



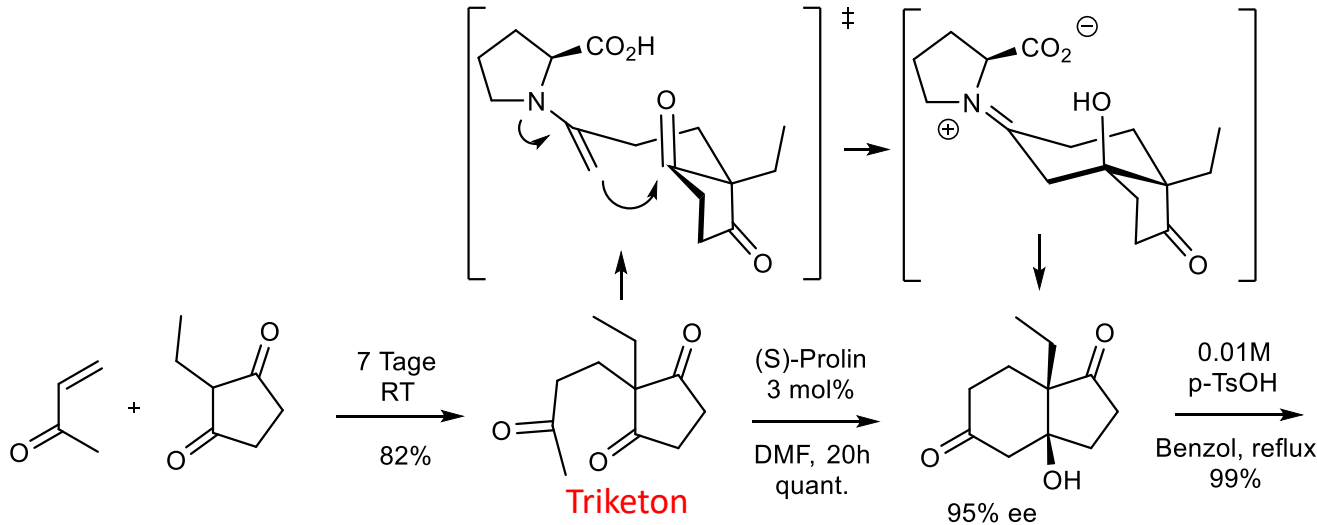
**Übung:** Formulieren Sie bitte relevante mechanistische Teilschritte der Kondensation im ersten Reaktionsschritt und die der Hydrolyse im letzten.

# Organokatalyse mit Prolin

Die industrielle Synthese des Steroids **Norgestrel** beginnt mit einer Prolin-katalysierten asymmetrischen Robinson-Anellierung.



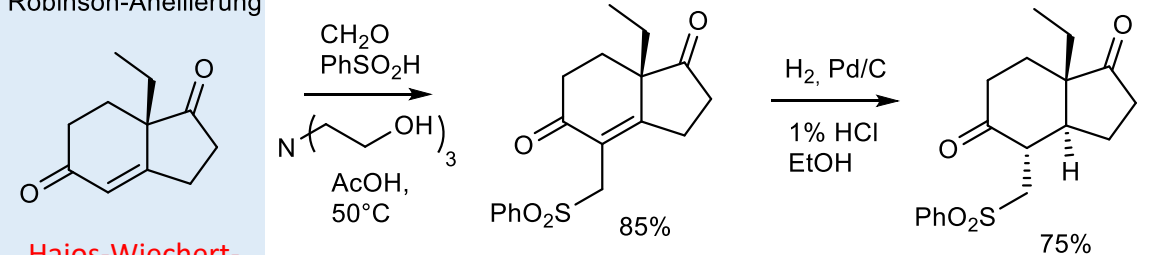
Das **Triketon** ist prochiral und hat zwei spiegelbildlich angeordnete (= enantiotope) Carbonylgruppen mit jeweils diastereotoper Re- und Si-Seite.  
Das mit L-Pro gebildete Enamin addiert an die Si-Seite des proR-Carbonyls.



Mit Pyrrolidin an Stelle von Pro würde sich über das achirale Enamin das racemische Aldol bilden

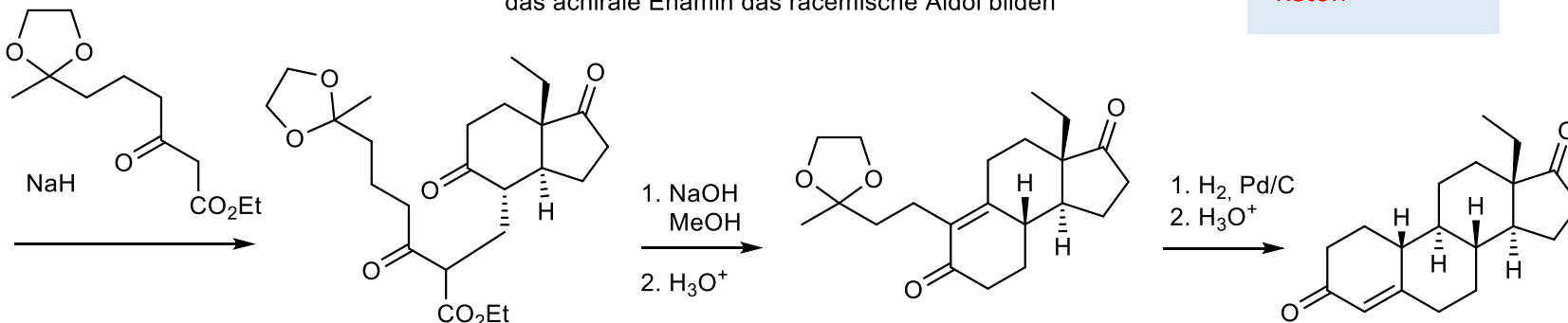
Michael-Addition +  
Aldol-Kondensation =  
Robinson-Anellierung

$\text{PhSO}_2\text{H} =$   
**Phenylsulfensäure**



Die  $\alpha$ -Substitution  
eines Enons: **Tafel!**

td. kontrollierter  
Isomerisierung des  
Stereozenentrums



**Norgestrel**

Chemie  
Philipps



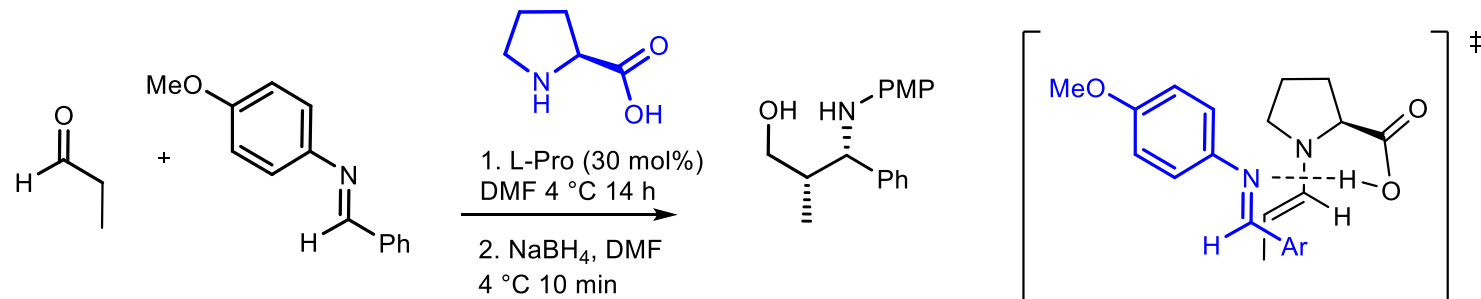
Universität  
Marburg

Vinyllogische Enolisierung mit td. kontrollierter  
Isomerisierung des Stereozenentrums

## Asymmetrische Mannich-Reaktion

Die Carbonsäure koordiniert im ÜZ (ganz rechts) das Elektrophil und lenkt dessen Si-Seite an die Re-Seite des Enamins. Diskutieren Sie die Unterschiede (Reaktivität der Edukte und Stereoselektivität der Umsetzung) zur L-Pro-katalysierten Aldol-Addition!

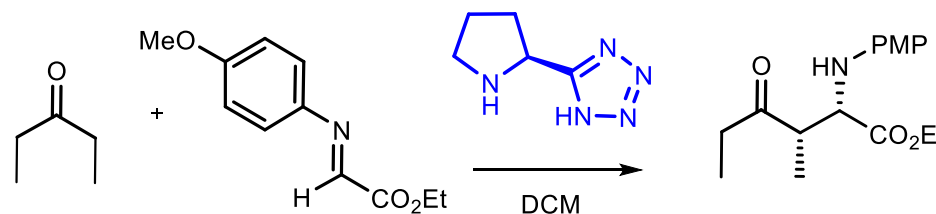
Der Aldehyd wird in situ weiter zum Alkohol reduziert. PMP (para-Methoxyphenyl) wird oxidativ zum freien Amin entschützt.



Originaltext: ...obtained 1,3-amino alcohols in reasonable yields, excellent enantioselectivities (90–99% ee) and modest to good diastereoselectivities dr up to 10 : 1 (syn : anti). The diastereoselectivity was virtually complete 19 : 1 (syn : anti) when heptanal was used as donor.

Das **S-Pyrrolidinyl-Tetrazol** ist weniger polar als L-Pro und deshalb auch in unpolaren Lösungsmitteln als Katalysator einsetzbar.

**Übung:** Zeichnen Sie das Zwitterion des Katalysators. Schlagen Sie einen plausiblen ÜZ der S-Pyrrolidinyl-Tetrazol-Katalyse vor. Zeichnen Sie dazu den ÜZ und das daraus entstehende Produkt als Newman-Projektion.

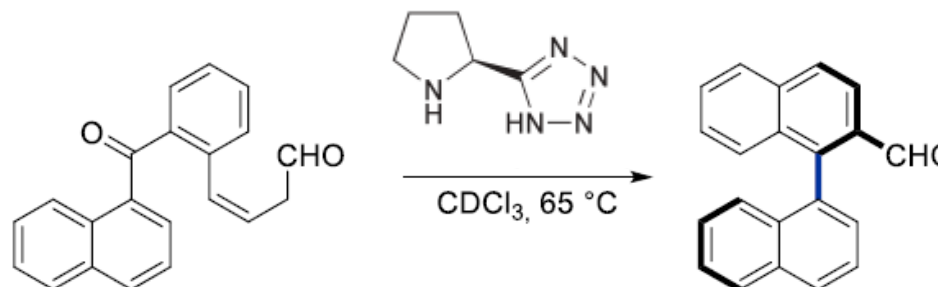


Erkennen Sie die Unterschiede und Gemeinsamkeiten zur obigen Addition?

Tafel: Synthese des Tetrazols

## Atropselektive Aldol-Kondensation

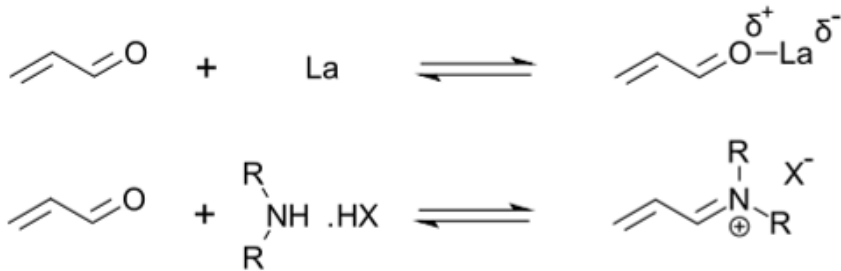
**Übung:** Welche Bindungen werden in dieser Reaktion geknüpft (Retrosynthese des Produkts)? Schlagen Sie einen plausiblen Mechanismus vor, ohne dabei auf die asymm. Induktion einzugehen.



# Imidazolidinone in der Organokatalyse (McMillan-Katalysatoren)

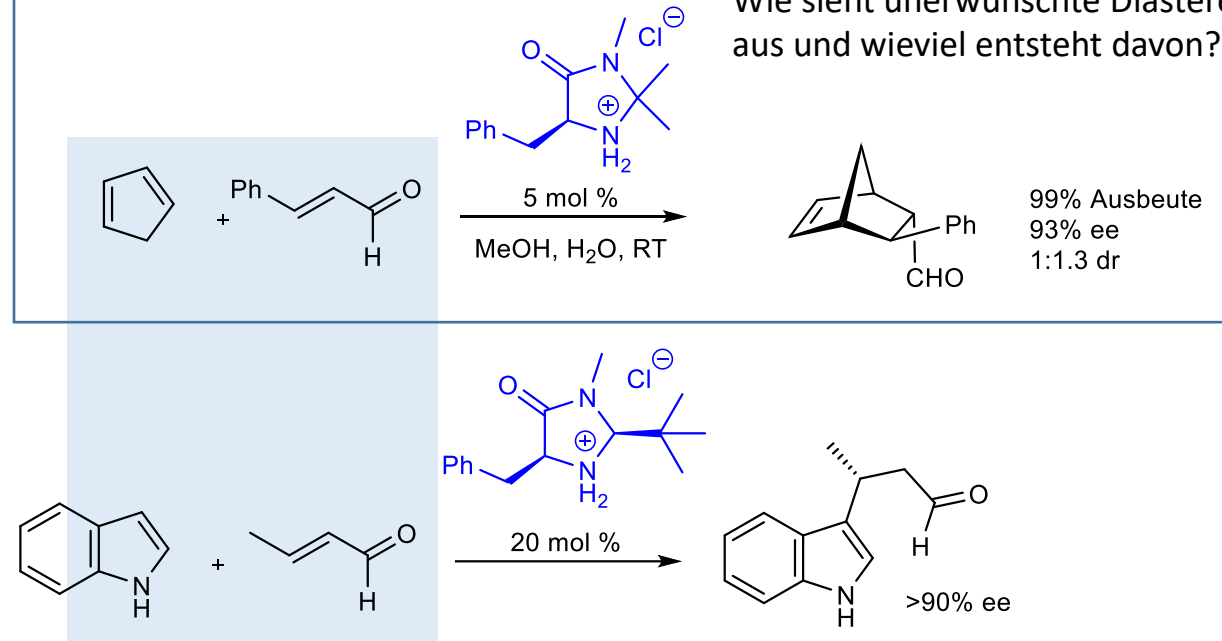
**Übung:** Zerlegen Sie die beiden **Imidazolidinone** in ihre Edukte und schlagen Sie eine Synthese vor. Welcher der beiden Ringstickstoffe katalysiert die Reaktion?

Das Imidazolidinon aktiviert das Enal über eine kovalente Iminium-Zwischenstufe.



**Übung:** Welchen Einfluss hat die Aktivierung auf die Energie des LUMO des Enals? Zeichnen Sie dazu ein schematisches Energiediagramm, dabei bitte die Orbitalknoten nicht vergessen!

Wieviel des „falschen“ Enantiomers entsteht hier und wie sieht dieses aus? Wie sieht unerwünschte Diastereomer aus und wieviel entsteht davon?

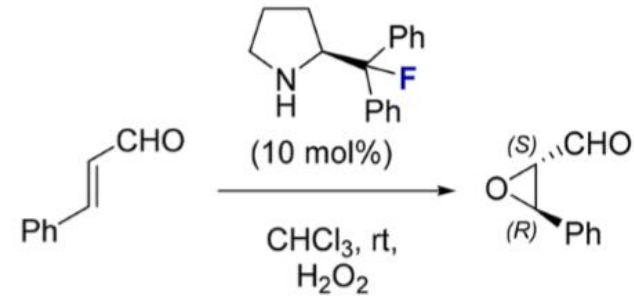


Indol reagiert als Nukleophil und wird nach dem  $S_{\text{E}}\text{Ar}$ -Mechanismus alkyliert. Man spricht hier von einer **asymmetrischen Friedel-Crafts-Alkylierung**.

# Konformationskontrolle durch Fluor *gauche*-Effekt

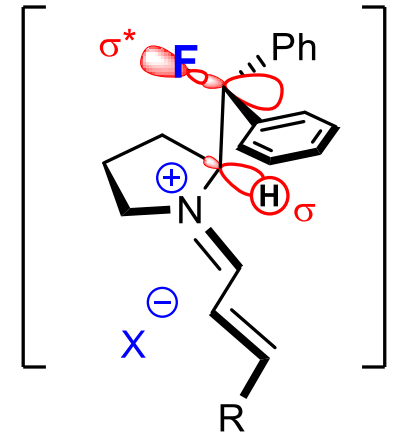
Sterische oder Orbitalwechselwirkungen (hier) werden gezielt zur Verbesserung molekularer Eigenschaften in der Katalyse eingesetzt. Die nukleophile Epoxidierung mit dem **fluorierten Pyrrolidin** [rechts: (S)-2-(Fluordiphenylmethyl)pyrrolidin] führt zu einem höheren ee im Produkt (96%) als mit **Diphenylprolinol** (84%).

Weitere Erklärungen an der Tafel!



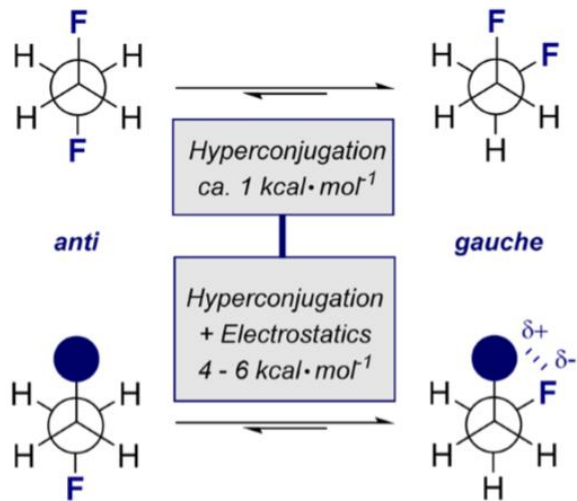
Orbitalmodell

$\sigma(\text{CH}) \rightarrow \sigma^*(\text{CF})$



Fluor *gauche*-Effekt im 1,2-Difluorethan

Die Auswirkung von Elektrostatik und Hyperkonjugation auf Minima und Barrieren zeigt das Energiediagramm.



●  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CONHCH}_3$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{NH}_3^+$ ,  $\text{SOR}$

