

Dynamische Stereochemie

Wir kennen die **Racemisierung** eines Stereozentrums als Teilreaktion der DKR sowie die **Epimerisierung** eines von mehreren Stereozentren bei der Enolisierung als Teilreaktion in der Prostaglandinsynthese. Auch **Gleichgewichte** chiraler Konformationen wie die Ringinversion substituierter Cyclohexane fallen in diese Reihe. Früher hat man dazu experimentell den Drehwert verfolgt, der bei einer Racemisierung gegen Null geht oder bei einer Epimerisierung einem festen Wert annähert (Mutarotation Glucose). Heute hat man die NMR-Spektroskopie, die zwei Signalsätze für zwei unterschiedliche Isomere beobachtet oder einen Signalsatz für schnell isomerisierende Moleküle. Für die asymm. Synthese ist von enormer Bedeutung, ob ein Stereoelement isomerisiert.

Molekulare Beweglichkeit beeinflusst die Lage und die Anzahl der Signale im $^1\text{H-NMR}$

Ob ein Gleichgewicht „schnell“ (häufiger Prozess, geringe Energiebarriere) oder „langsam“ (selten, hohe Energiebarriere) ist, hängt von der Zeitauflösung des Beobachters ab. Das Messzeitfenster der $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie liegt unterhalb der chromatographischen Trennung (Echtzeitbeobachtung) von Isomeren und reicht bis in die μs -Zeitskala.

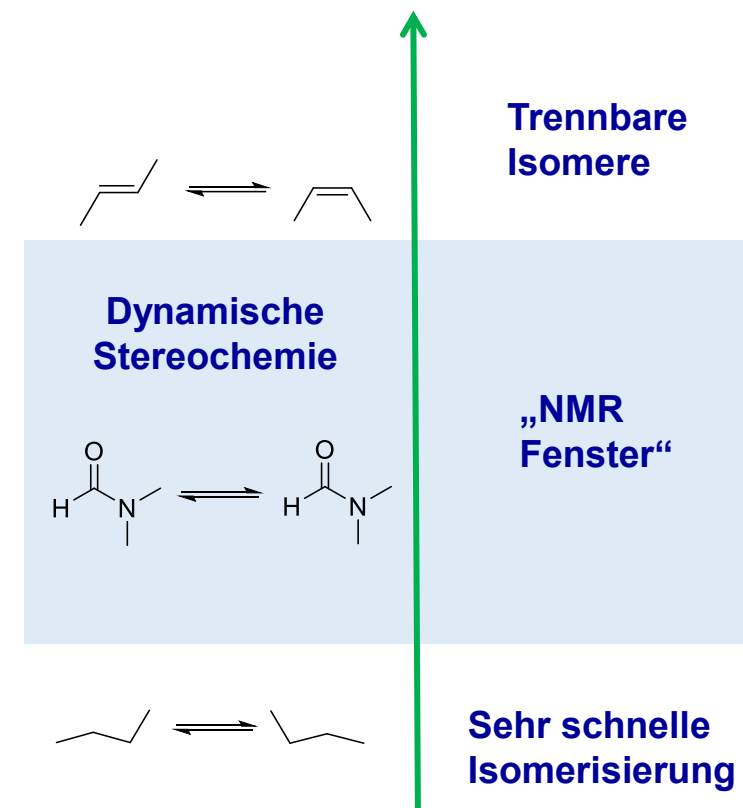
NMR-Techniken:

Messung in Echtzeit ($> \text{min}$, $> 25 \text{ kcal/mol}$): Direkte Beobachtung einer chemischen Reaktion durch Integration der $^1\text{H-NMR}$ -Signale in festgelegten Zeitabständen misst die irreversible Änderung der Zusammensetzung im NMR-Röhrchen.

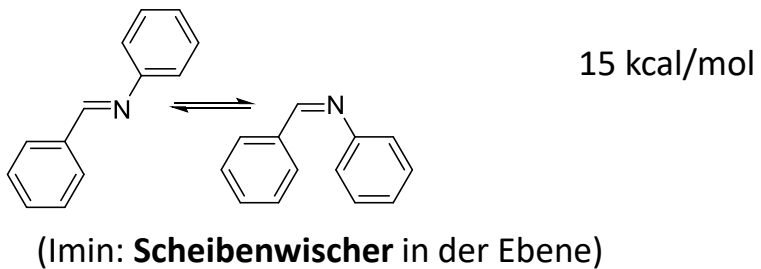
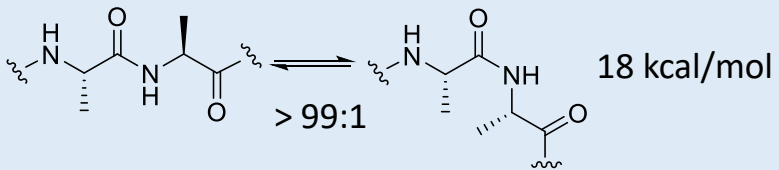
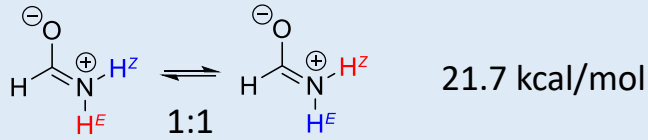
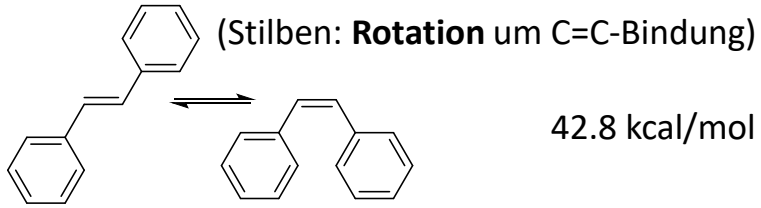
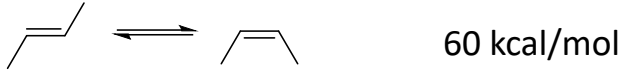
Dynamische NMR-Spektroskopie (s - ms, 15 - 25 kcal/mol): Temperaturabhängiges $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum mit Koaleszenz der beteiligten Signalsätze bei Temperaturerhöhung.

Man kann dynamische Prozesse zwischen Minuten- und Nanosekunden auf einer Zeitskala von über 10 Größenordnungen beobachten. Dabei hat NMR noch den Vorteil, dass es Protonen beobachtet und nicht auf Chromophore oder andere Markierungen angewiesen ist.

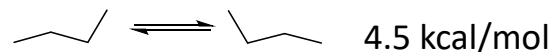
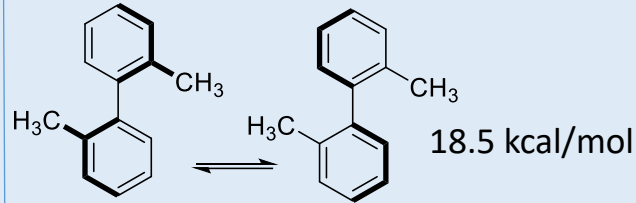
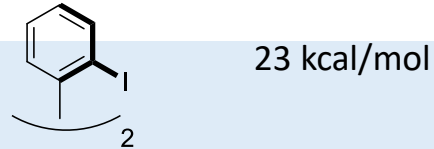
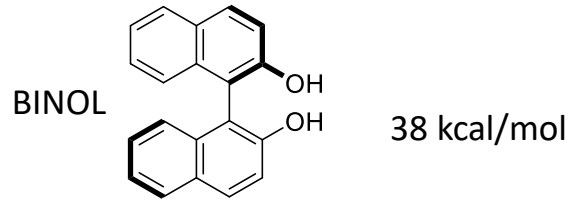
Übung: Chemischer, konformationeller Austausch oder etwas anderes? Ordnen Sie folgende Begriffe zu und geben Sie jeweils ein Strukturbeispiel: Tautomerie, Mesomerie, H-Brücken-Dimer, Anomerengleichgewicht Glucose, cis/trans-Isomerie Amide.



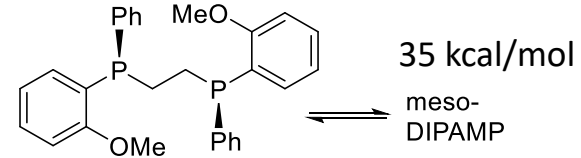
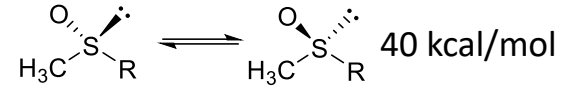
Isomerisierung einer Doppelbindung



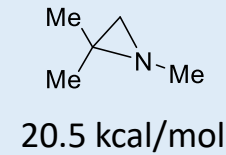
Rotation um Einfachbindung



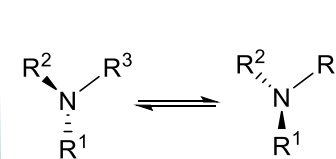
Inversion eines Elektronenpaares



30 kcal/mol
 $t_{1/2}$ (25 °C) = 30 a



18.5 kcal/mol
 $t_{1/2}$ (25 °C) = 4 sec



15 kcal/mol
 $t_{1/2}$ (25 °C) < μ sec

Zunahme der
 Barriere ΔG^\ddagger

Trennbar,
 in Echtzeit
 beobachtbar

Koaleszenz
 der
 Signalsätze

Sehr schnelle
 Isomerisierung

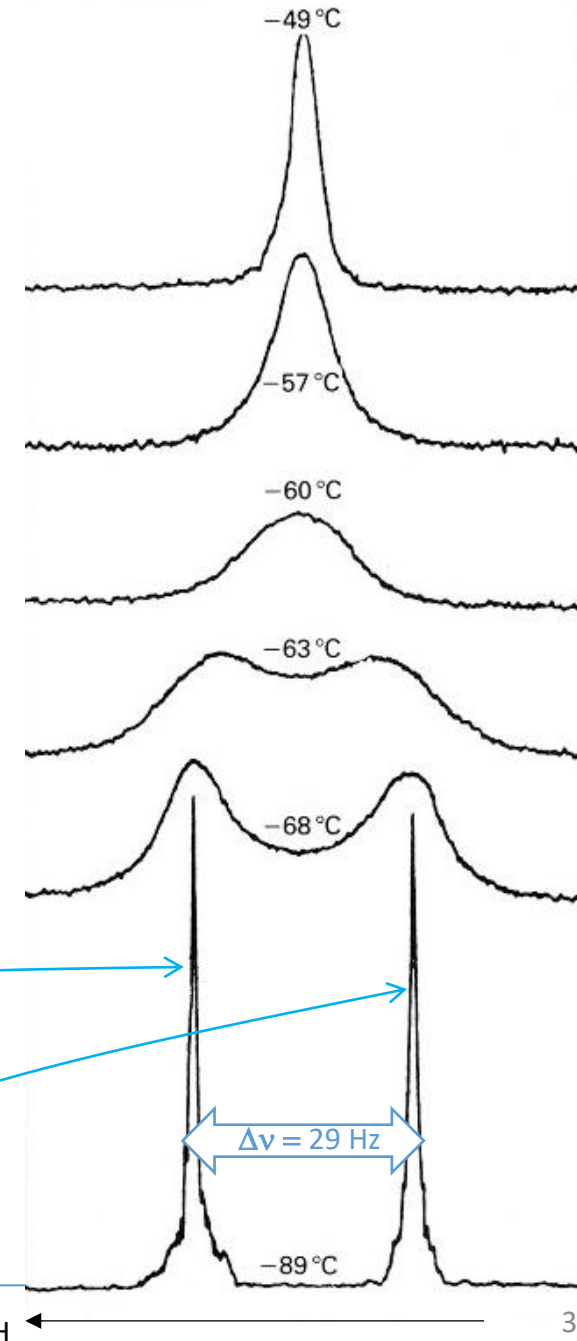
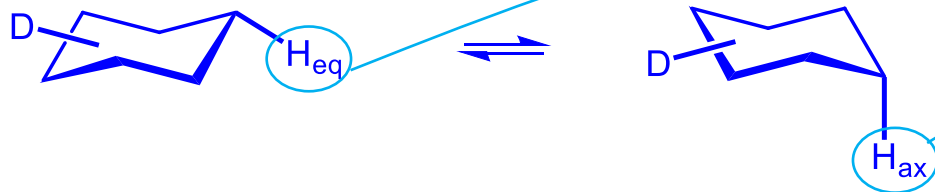
Isomerisierungen mit $^1\text{H-NMR}$ beobachten (Dynamische NMR-Spektroskopie)

Im $^1\text{H-NMR}$ kann man die **Lage des Gleichgewichts** (ΔG^0) sowie die **Rate des Austauschs** (ΔG^\ddagger) abschätzen. Was für intermolekulare Gleichgewichte zutrifft, gilt auch für Konformerengleichgewichte innerhalb eines Moleküls.

Das klassische Beispiel ist der Cyclohexanring. Auch wenn es dabei nicht um Reaktivität geht, so erkennt man das Potential der $^1\text{H-NMR}$ Spektroskopie zur Unterscheidung axialer und äquatorialer Ringsubstituenten, um deren unterschiedliche Reaktivitäten zu erklären.

Elffach deuteriertes Cyclohexan $\text{C}_6\text{D}_{11}\text{H}$ zeigt ein einziges Signal im $^1\text{H-NMR}$. Bei Messtemperaturen unterhalb von -90°C sieht man zwei Signale im Verhältnis 1:1, da die Hälfte der Moleküle in der Konformation mit einem axialen und die andere mit äquatorialem H vorliegt. Die beiden miteinander im Gleichgewicht stehenden Konformere sind energiegelich ($\Delta G^0 = 0$). **Koaleszenztemperatur** nennt man die Temperatur, bei der die Signale zusammenfallen. Im Beispiel rechts bei -60°C (bei 60 MHz). Die Rate des Platzwechsels $\text{H}_{\text{ax}} / \text{H}_{\text{eq}}$ kann mit der Formel $k_c = 2.22 \times \Delta\nu$ an der Koaleszenztemperatur berechnet werden. $\Delta\nu$ ist dabei die Signalseparation im langsamen Austausch (tiefe Temperatur) = 29 Hz. Mit der Formel berechnet man eine Rate für die Ringinversion von 64 s^{-1} bei -60°C .

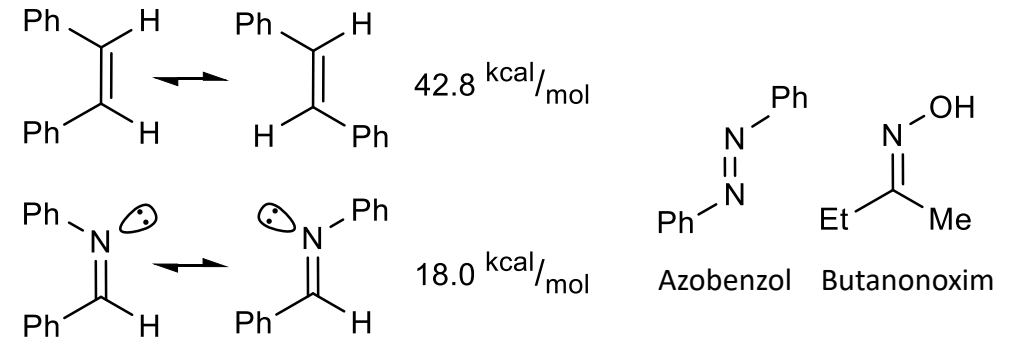
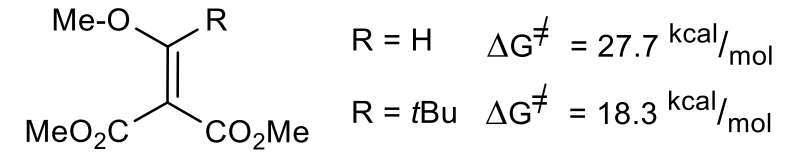
Diese Quantifizierung einer Energiebarriere aus der Koaleszenztemperatur zweier Isomere ist für alle Moleküle mit NMR-aktiven Kernen (^1H , ^{13}C ^{31}P ^{15}N) durchführbar.



Isomerisierung von Doppelbindungen

Die Rotationsbarriere um eine Doppelbindung hängt stark von den Substituenten ab und wird erheblich abgesenkt bei Donor-Akzeptor-substituierten Doppelbindungen („*push-pull*“-Effekt). Diese Verringerung der Bindungsordnung senkt die Energie des Übergangszustandes aufgrund der Delokalisation der π -Elektronen bei partiellen Doppelbindungen. Sterische Hinderung durch große Substituenten hebt die Grundzustandsenergie an und senkt dadurch die Barriere.

Niedrige Barrieren werden auch für C=N bzw. N=N-Doppelbindungen beobachtet. Konfigurationsisomere, die durch Inversion ineinander überföhrbar sind, werden auch Inversionsisomere (Invertomere) genannt. zB 2-Butanonoxim und Azobenzol. Keine Rotation sondern Inversion am N. Ähnlich bei Oximem, die zeigen auch zwei Signalsätze im $^1\text{H-NMR}$.

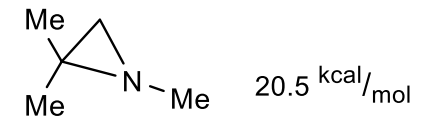


Inversion am N

sp^3 -konfigurierte N haben in der Regel kleine Inversionsbarrieren ($\text{NMe}_3 = 7 \text{ kcal/mol}$). Elektronegative Substituenten erhöhen die Inversionsbarriere: $\text{H}_2\text{N-NMe}_2 = 9$, $\text{HO-NMe}_2 = 13$, $\text{F-NMe}_2 = 20$. Man bezeichnet dies als **Heteroatomeffekt**. Die freien e^- -Paare stoßen sich ab und bei pyramidalen Anordnung (im Gegensatz zu trigonal planarer) können sich die e^- -Paare besser aus dem Weg gehen.

Aziridine: Größere Barrieren bei kleinen hochsubstituierten Ringen (Destabilisierung des ÜZ, da Aufweitung 109° zu 120°). Substituenten am N erniedrigen die Barriere, da geringere sterische Abstoßung im ÜZ.

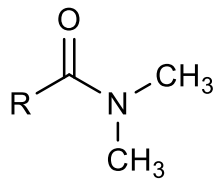
Die Jahn-Teller-Verzerrung schwerer Elemente hebt die Energie des sp^2 -ÜZ stark an, deshalb sind P und S chiral.



Partielle Doppelbindungen: Tertiäre Amide mit zwei gleichen Substituenten am Stickstoff

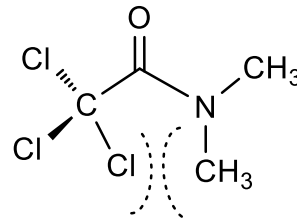
Im oberen Teil der Tabelle erniedrigt sich die freie Aktivierungsenthalpie ΔG^\ddagger (kcal/mol) mit Zunahme des sterischen Anspruchs des Restes R, da Anhebung der Grundzustandsenergie bei zunehmender sterischer Hinderung.

In den Beispielen der unteren Tabelle korreliert die Höhe der Energiebarriere mit dem Doppelbindungscharakter der C-N-Bindung.

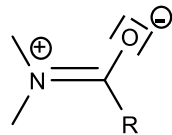


R	ΔG^\ddagger
H	21.7
CH ₃	18.9
C ₂ H ₅	16.7
CCl ₃	14.9

CF ₃	17.6
Cl	16.8
OMe	14.8
CH ₂ CH ₂	16.1
Phenyl	14.4
(Benzamid)	
Me ₃ -Phenyl	22.5
tBu ₃ -Phenyl	~ 30

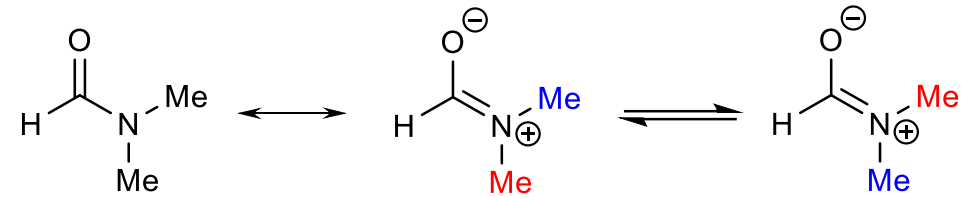


Abnahme des partiellen Doppelbindungscharakters



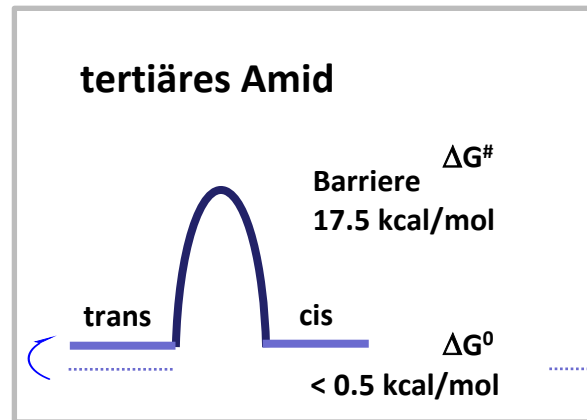
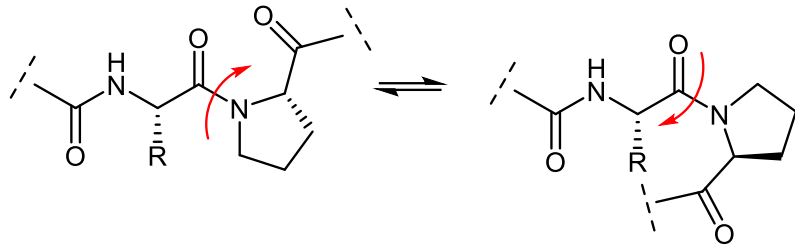
Mehr sterische Hinderung, neue Barriere wird größer

Die Bestimmung der Barriere der gehinderten Rotation um die N-C(O) Doppelbindung von DMF war die erste Anwendung der NMR-Spektroskopie zur Untersuchung kinetischer Prozesse (Phillips 1955).



Prolin-Peptide: Tertiäre Amide mit zwei unterschiedlichen Substituenten am Stickstoff

Bei tertiären Amidbindungen mit identischen Resten am N ist $\Delta G^0 = 0$. Auch für unterschiedliche Reste ist ΔG^0 meist fast Null und die beiden Signalsätze im $^1\text{H-NMR}$ sind ähnlich hoch.

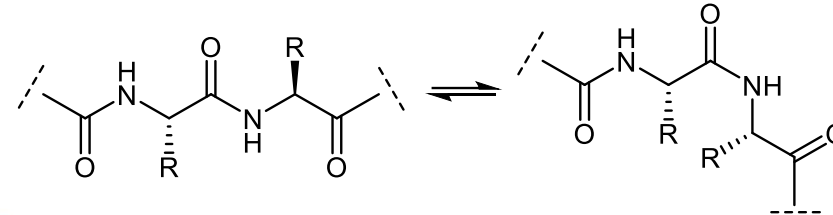


Anhebung der Energie des GZ im tert. Amid relativ zum sekundären Amid (Abb ganz rechts)

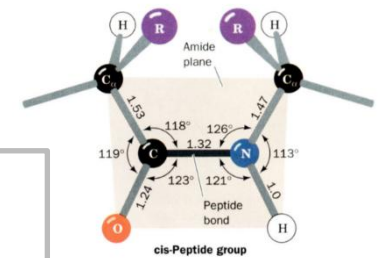
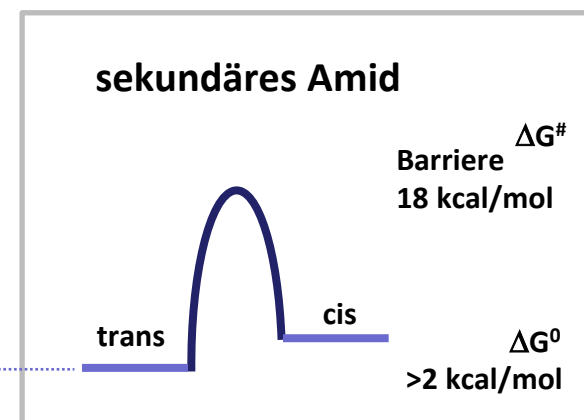
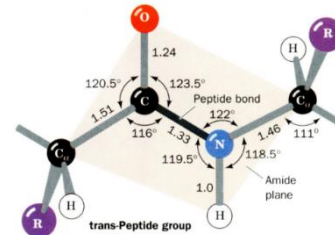
cis-Rotamer zu fast **50%** populiert, deshalb als zweiter Signalsatz sichtbar im $^1\text{H NMR}$.

Partielle Doppelbindungen: Sekundäre Amide

Anders für sekundäre Amide. Dort sind die beiden Reste sehr unterschiedlich groß und $\Delta G^0 \gg 0$. Es wird zu über 99% das trans-Rotamer populiert und das cis-Rotamer ist unter der Nachweisgrenze. Das $^1\text{H-NMR}$ vereinfacht sich zu einem Signalsatz. Gezeigt am Beispiel zweier Dipeptide mit sekundärem Amid (links) und einem tertiäre Amid (Prolin, rechts), das zwei Signalsätze aufweist.

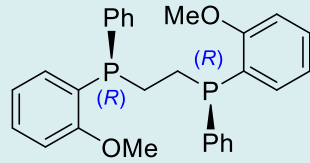


120° im Uhrzeigersinn gedreht

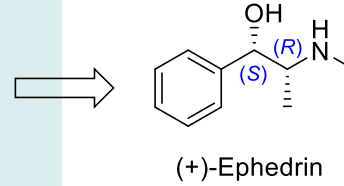


cis-Rotamer (<1%) zu gering populiert, um im $^1\text{H NMR}$ sichtbar zu sein.

Stereochemie am Phosphor



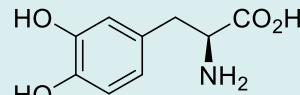
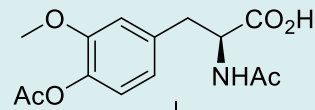
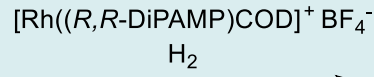
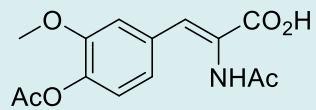
Chelat-Ligand (R,R)-DiPAMP



Wie synthetisiert man ein chirales Phosphoratom?
Als chirale Hilfsgruppe dient das Alkaloid Ephedrin.

(R,R)-DiPAMP und sein Spiegelbild (S,S)-DiPAMP sind C₂-symmetrische Liganden. Sie weisen jeweils eine C₂-Drehachse auf, die durch die mittlere C-C-Bindung verläuft. Das (R,S)-DiPAMP hat an der Stelle ein Inversionszentrum. Es ist punktsymmetrisch und somit achiral.

L-DOPA ist ein wichtiges Medikament, das in unseren Zellen zu Adrenalin umfunktionalisiert wird. In Miesmuscheln wird aus L-DOPA ein Proteinkleber synthetisiert, um an glatten Oberflächen zu haften.

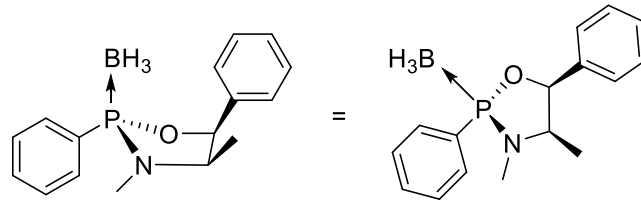
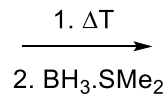
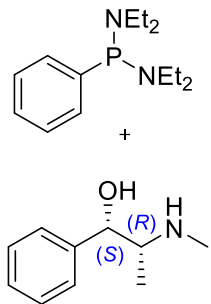


L-3,4-Dihydroxyphenylalanin

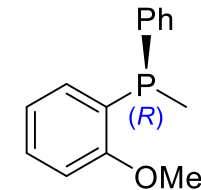
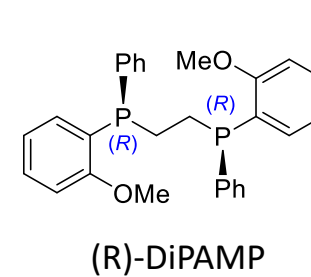
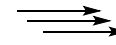
Asymmetrische Hydrierung Nobelpreis 2001 Knowles

Synthese (R,R)-DiPAMP (nicht prüfungsrelevant)

Das Alkaloid (+)Ephedrin verdrängt die beide Diethylamine am Bis(diethylamino)phenylphosphin. Das enantiomerenreine Lewis-Säure-Base-Addukt mit BH₃ ist konfigurationsstabil. Metallorganische Reagenzien substituieren zuerst die reaktivere P-N-Bindung, und im nächsten Schritt P-O (nicht gezeigt). Am Ende der Synthese erfolgt die Dekomplexierung des Borans mit einem Überschuss von Diethylamin zum kristallinen luftstabilen chiralen Chelatliganden.



Lewisbase P bindet Lewisäure BH₃
analog wie N bei der CBS-Katalyse



(R)-PAMP: Phenyl-ortho-anisyl-methyl-phosphan