

# *Stereochemie*

**Prof. Dr. Andreas Speicher**

Universität des Saarlandes

Organische Chemie

Universität, Gebäude C4 2, D-66123 Saarbrücken

Tel: +49(0)681-302-2749

e-Mail: [anspeich@mx.uni-saarland.de](mailto:anspeich@mx.uni-saarland.de)

<http://www.uni-saarland.de/fak8/speicher> click: [Lehre](#)

## **Termine der Vorlesung: 2019**

Heute, Montag, 18.11.: 13.15 – 15.00

15.15 – 17.00

Dienstag, 19.11.: 13.15 – 15.00

Übungen:

Mittwoch, 20.11.: 13.15 – 15.00

Klausur:

# Inhalt und Gliederung

## 1. Einführung: Typen der Isomerie

Konstitutionsisomere, Stereoisomere

## 2. Die räumliche Gestalt von Molekülen

Grundbegriffe: Hybridisierung, Orbitalgeometrie, Bindungstypen, Bindungslängen, Bindungswinkel

## 3. Konformationen und Konformere:

- 3.1. Konformation von Alkanen: Ethan, n-Butan, ...
- 3.2. Konformation von Cycloalkanen: Cyclohexan

## 4. Geometrische Isomere (cis-/trans-Isomere)

## 5. Konfigurationsisomere

### 5.1. Chiralität, Chiralitätselemente:

Zentrochiralität, axiale Chiralität, planare Chiralität

### 5.2. Stereochemie: Schreibweise und Nomenklatur

- 5.2.1 R,S-Nomenklatur (Cahn-Ingold-Prelog)
- 5.2.2 D,L-Nomenklatur (Fischer)
- 5.2.3 Verbindungen mit mehreren Chiralitätszentren

### 5.3. Enantiomere, Diastereomere, Racemate und optische Aktivität

## 5.4. Meso-Verbindungen und pseudo-chirale Verbindungen

## 5.5 Weitere „Asymmetriezentren“

## 5.6. Chiralität die nicht auf asymmetrischem Zentrum beruht

5.6.1 Axiale Chiralität

5.6.2 Helikale Chiralität

## Wiederholung: Symmetrie

## 6. Bedeutung der Stereochemie in der Natur

## 7. Analytik und Trennung von Stereoisomeren

7.1 Bestimmung der absoluten Konfiguration

7.2 Polarimetrie und Enantiomerenreinheit

7.3 Analyse und Trennung von Enantiomeren/Diastereomeren

7.4 Klassische Racematspaltung

7.5 Kinetische Racematspaltung

## 8. Stereoselektive Reaktionen

8.1. Grundprinzipien, Topizität

8.2. Beispiele für diastereoselektive Reaktionen

8.3. Beispiele für enantioselektive Reaktionen

# 1 Einführung: Typen der Isomerie

**Isomere:**

gleiche Summenformel **aber** „andere Struktur“:

- **Sequenz der Atome** → **Konstitutionsisomere** (Strukturisomere)
- **räumlichen Anordnung** → **Stereoisomere**

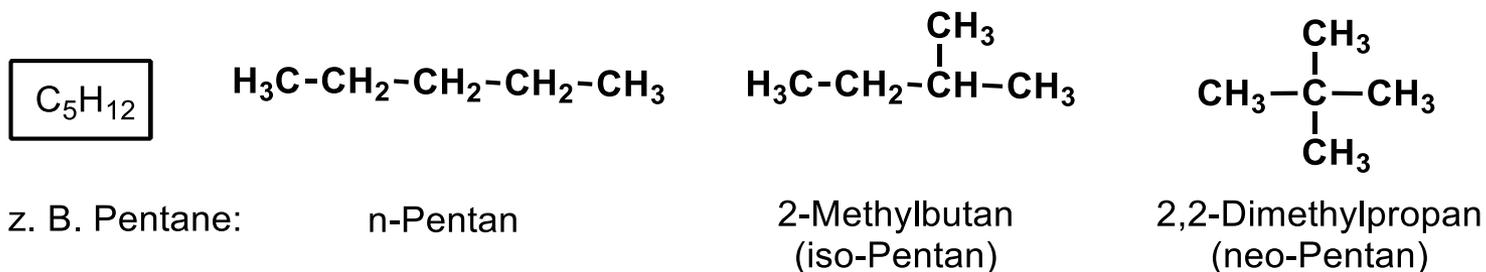


**Gerüstisomere**  
**Stellungsisomere**  
**Funktionsisomere**

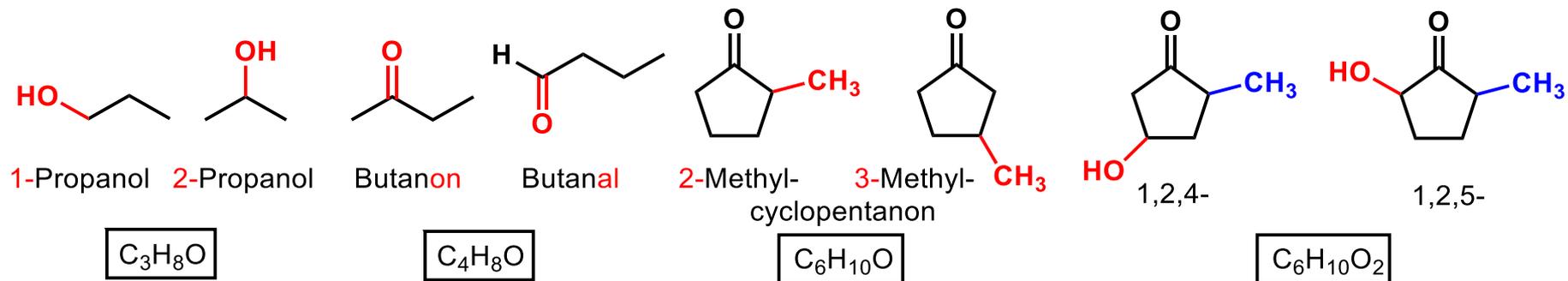
**Konformationsisomere**  
(Konformere, Rotationsisomere)  
**Geometrische Isomere**  
(*cis/trans*-Isomere)  
**Konfigurationsisomere**  
Enantiomere, Diastereomere

# Konstitutionsisomere:

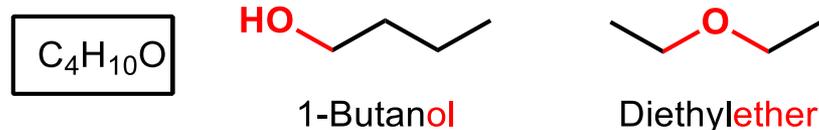
**Gerüstisomere** unterscheiden sich im **Kohlenstoff-Gerüst** („Skelettisomere“)



**Stellungsisomere** (Positionsisomere, Regioisomere) unterscheiden sich in **Position** von funktionellen Gruppen/Substituenten, z. B.



**Funktionsisomere:** gleiche Summenformel *unterschiedliche funktionelle Gruppen*, z. B.

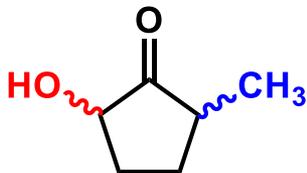
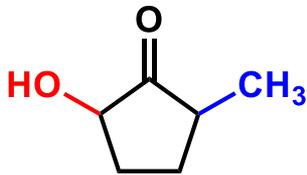


# Konstitutionsisomere:

# Stereoisomere – Konfigurationsisomere:

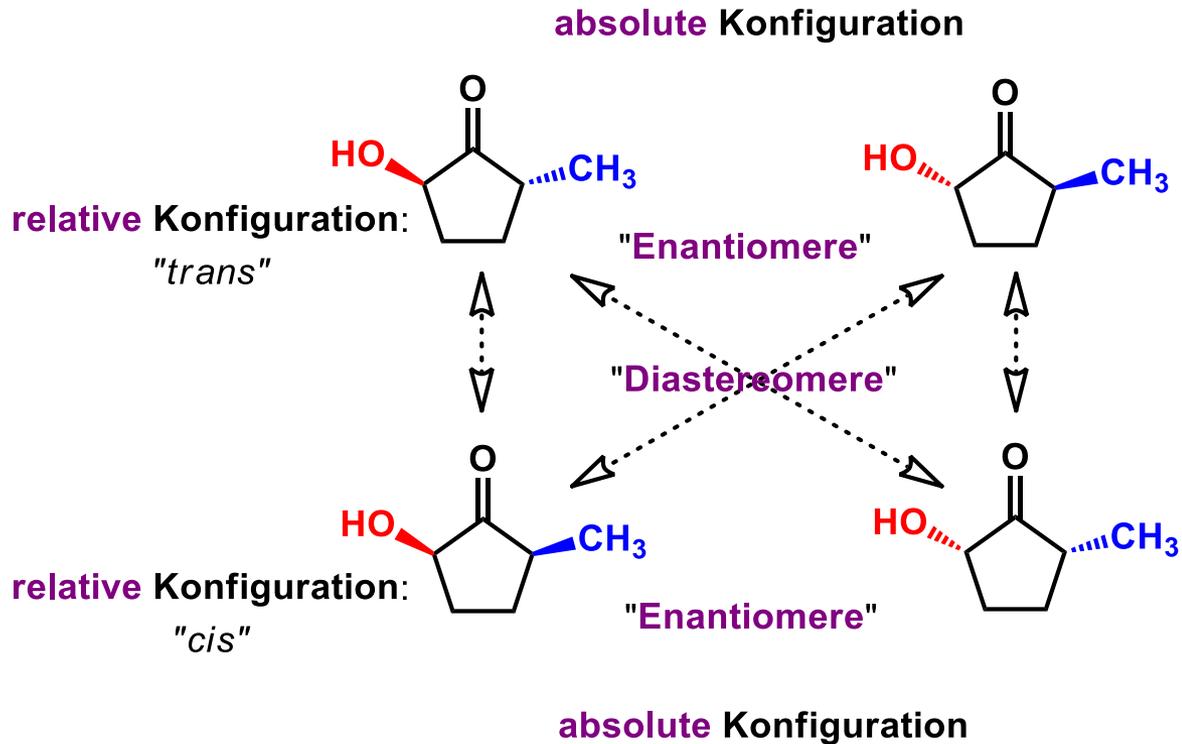


Konstitution:



Konfiguration:

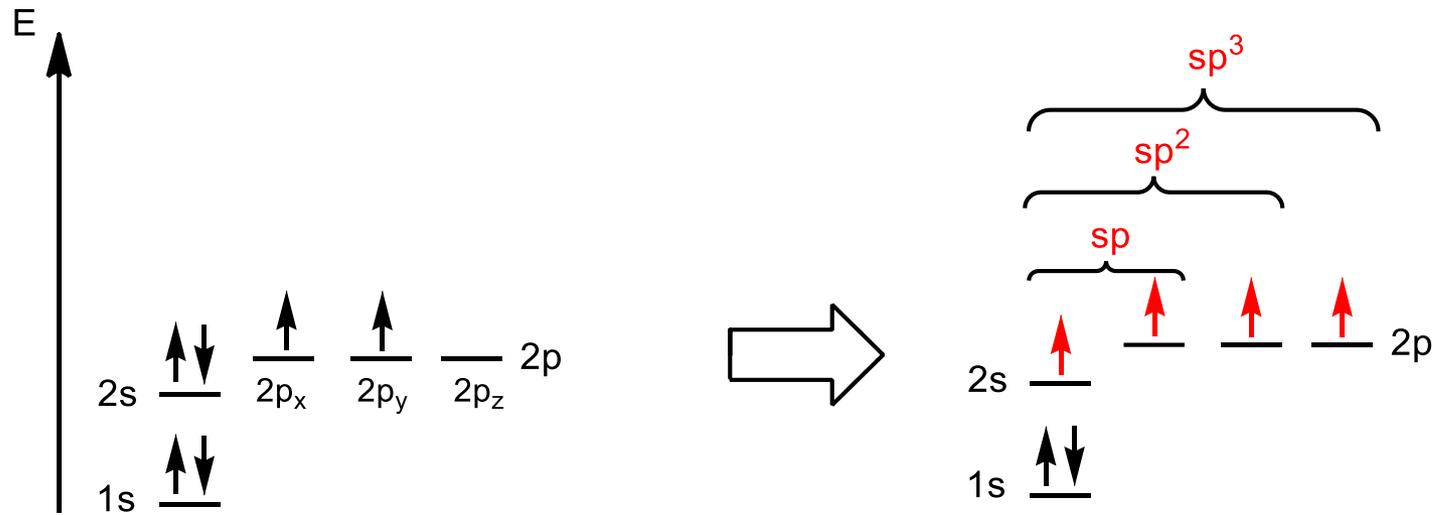
"nicht definiert oder unbekannt"



## 2 Die räumliche Gestalt von Molekülen

### Elektronenverteilung Kohlenstoff: Hybridisierung

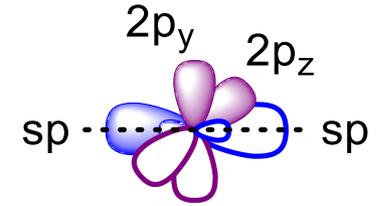
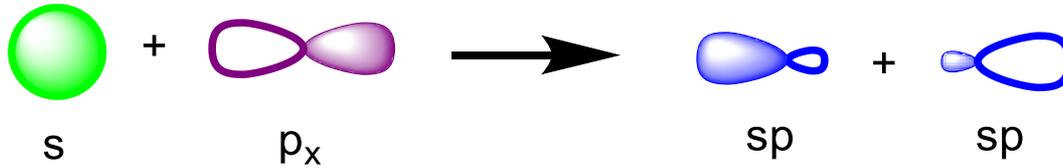
**Hybridisierungen:**



**Grundzustand:**  $1s^2, 2s^2, 2p^2$   
→ nur zweiwertig, kein Oktett

**angeregter Zustand:**  $1s^2, 2s^1, 2p^3$   
→ vierwertig

# sp-Hybridisierung:



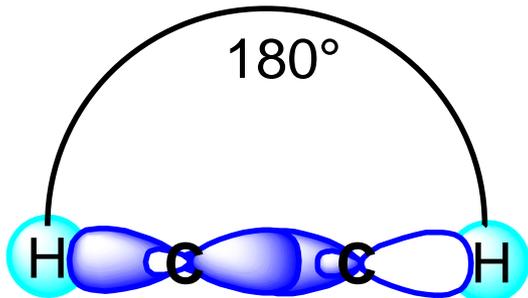
$2s + 2p_x$   
verbleiben:



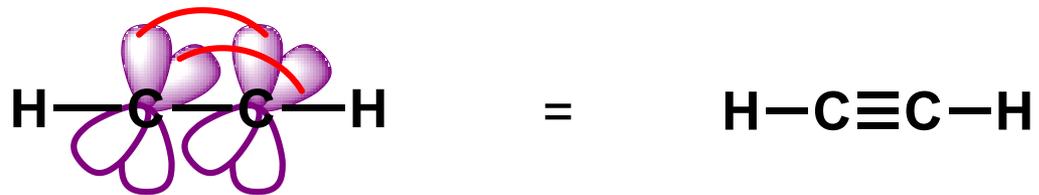
zwei sp-Orbitale  
 $2p_y + 2p_z$

## Alkine:

eine  $\sigma$ -Bindung zwischen zwei C durch Überlappung von  $2 \times sp$   
zwei  $\pi$ -Bindungen durch Überlappung der verbleibenden  $2 \times 2 p$ -Orbitale



Ethin



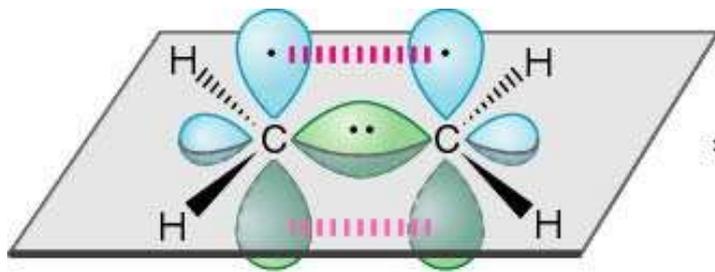
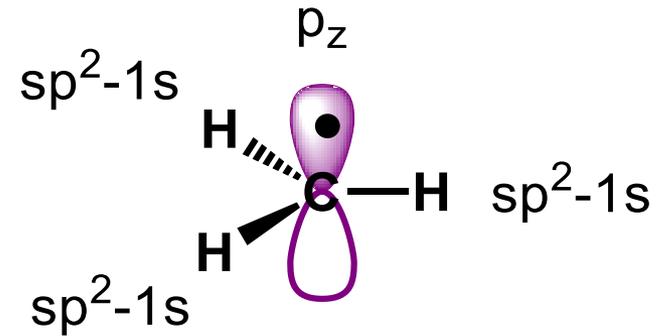
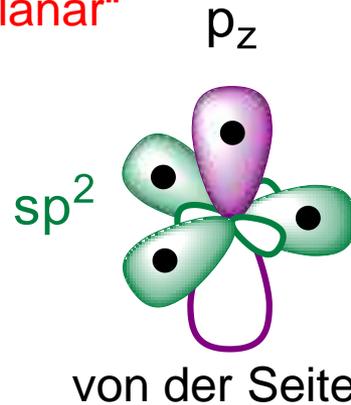
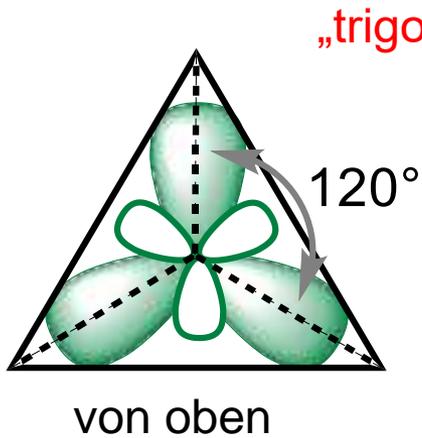
- linear
- rotationssymmetrisch
- Bindungslänge: 120 pm

# sp<sup>2</sup>-Hybridisierung:

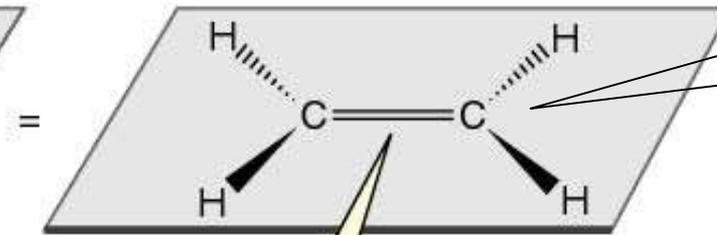
2s + 2p<sub>x</sub> + 2p<sub>y</sub>  
verbleibt:



drei sp<sup>2</sup>-Orbitale  
2p<sub>z</sub>



Ethen



Alle Bindungswinkel ≈ 120°

Doppelbindung: **133 pm**  
keine Unterscheidung  
zwischen s- und p-Bindung

**Alkene:** Doppelbindung: *eine* σ-Bindung, *eine* π-Bindung: Bindungslänge: 133 pm

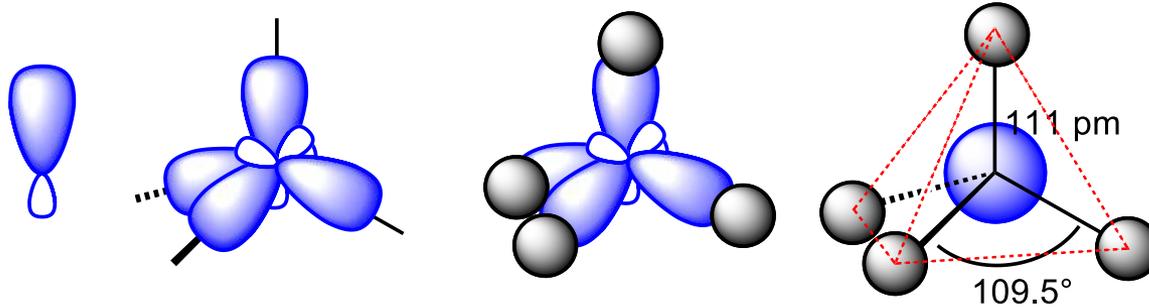
# sp<sup>3</sup>-Hybridisierung:

2s + 2p<sub>x</sub> + 2p<sub>y</sub> + 2p<sub>z</sub>  
verbleibt:



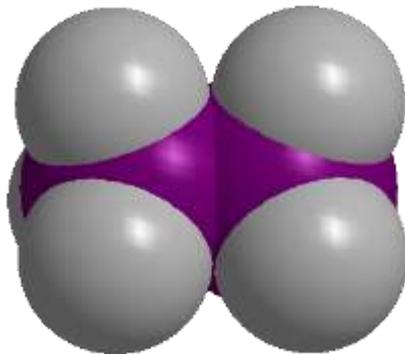
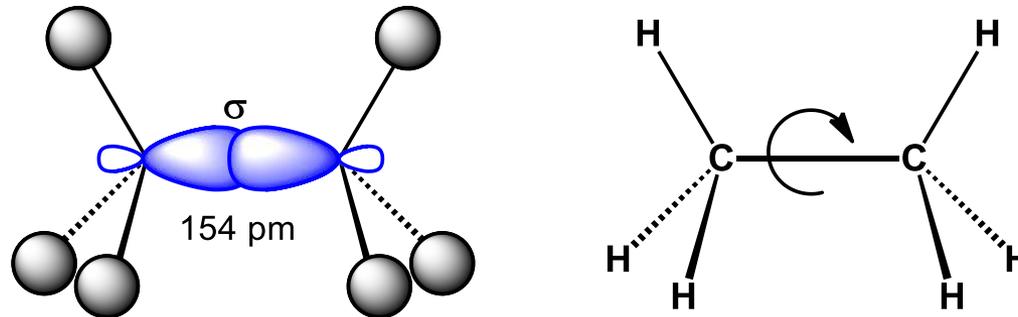
vier sp<sup>3</sup>-Orbitale

--



Methan

## Ethan:



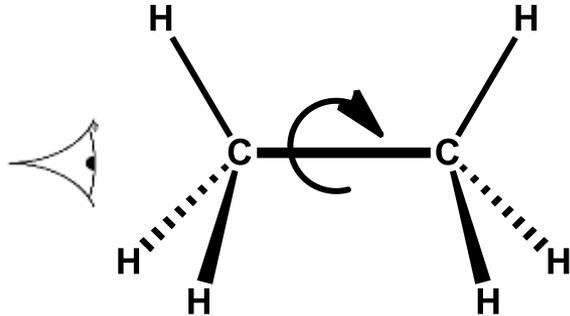
Drehung um Einfachbindung:

- prinzipiell möglich
- **freie** Drehung ??
- Energiebarriere ?

Konformationen

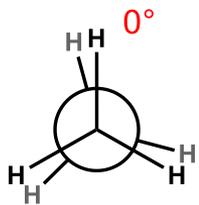
# 3 Konformationen und Konformere

## 3.1. Konformation von Alkanen: Ethan, n-Butan, ...

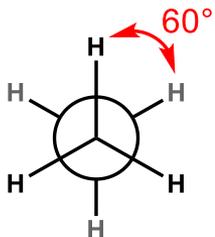
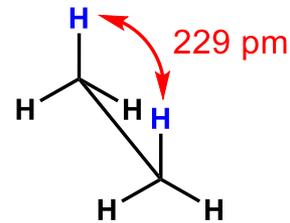


- **Konformationen** unterscheiden sich in der **räumlichen Anordnung** von Substituenten an einer **Einfachbindung**.
- entstehen durch **Rotation** um diese **Einfachbindung**.

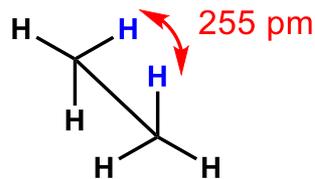
**NEWMAN-Projektion:**



ekliptisch



gestaffelt



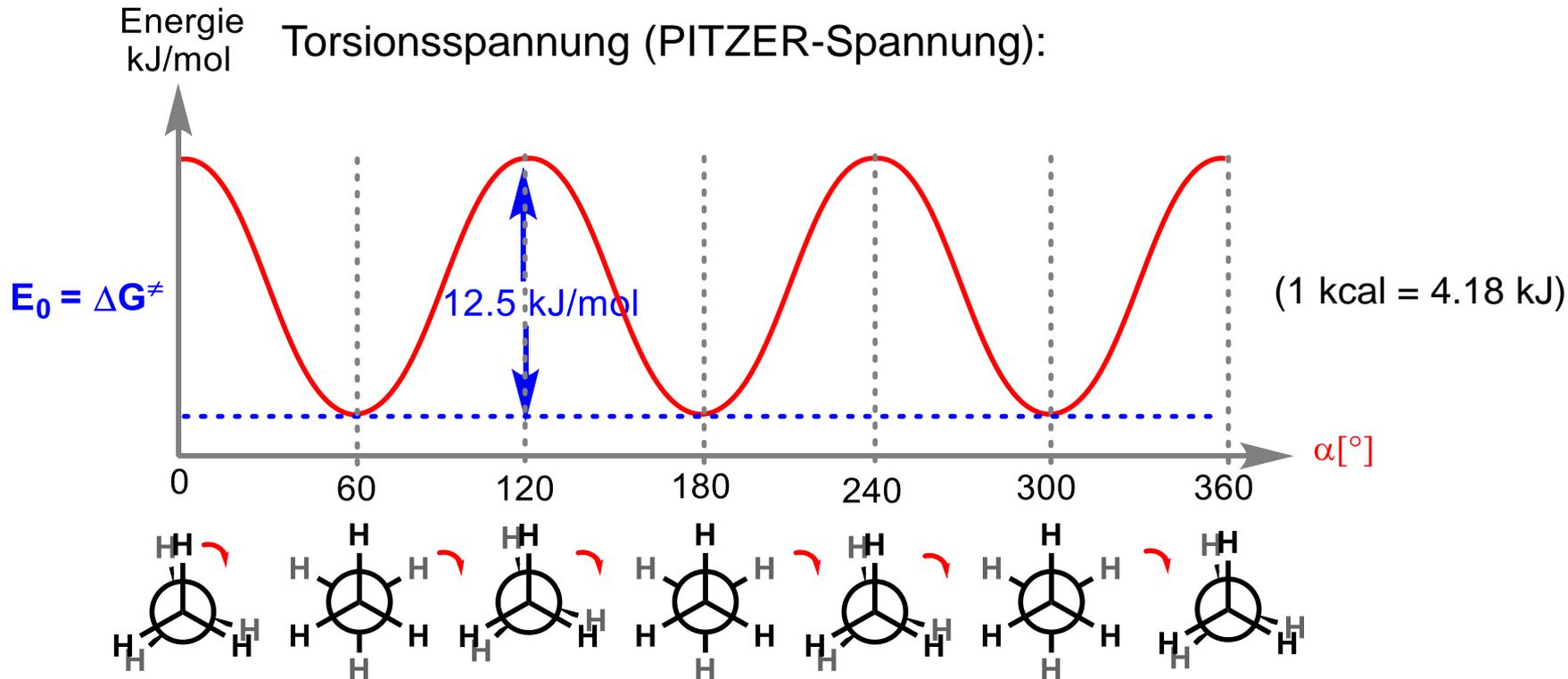
*treteaux*

gestaffelte „Konformation“ ist energieärmer !

Ursache allgemein:

- van der Waals - Wechselwirkungen
- Dipol-Dipol-Wechselwirkungen
- ...

- **Energieprofil** für diese Rotation ??



- **gestaffelte** „Konformation“ ist um  $E_0 = 12.5 \text{ kJ/mol}$  energieärmer!
- **ekliptische** Konformation → **Energiebarriere**  $\Delta G^\ddagger = E_0$
- Rotation führt zu Konformationen unterschiedlichen **Energiegehalts**.
- Bestimmte Konformationen sind Konformere (**Konformationsisomere**).

# Energiebarriere $\Delta G^\ddagger \rightarrow$ Kinetik: Geschwindigkeit der Rotation



Eyring-Gleichung:

$$k = \frac{k_B \cdot T}{h} \cdot e^{\frac{-\Delta G^\ddagger}{R \cdot T}} \quad k_B = 1.38 \times 10^{-23} \text{ J/K}$$

Beispiel:

$\Delta G^\ddagger = 12.5 \text{ kJ/mol}$ ,

$T = 20^\circ\text{C}$ :

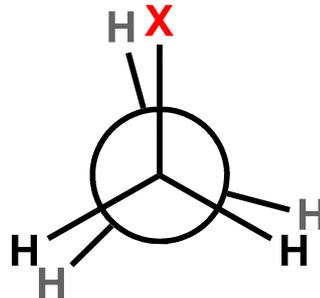
$$k = \frac{1.38 \cdot 10^{-23} \cdot 293 \text{ J} \cdot \text{K}}{6.62 \cdot 10^{-34} \text{ K} \cdot \text{J} \cdot \text{s}} \cdot e^{\frac{-12500 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}}{8.314 \cdot 293 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{J} \cdot \text{K}}} = 3.6 \cdot 10^{10} \frac{1}{\text{s}}$$

	$\Delta G^\ddagger$ [kJ/mol]	12.5	50	75	100	275
20°C (293 K):	k [s <sup>-1</sup> ]	3.6 × 10 <sup>10</sup>	7444	0.25	9 × 10 <sup>-6</sup>	5.7 × 10 <sup>-37</sup>
1000°C (1273 K):	k [s <sup>-1</sup> ]	↑			↑	138

Ethan  $\rightarrow$  "schnelle" Rotation      isolierbare Konformere

Energiebarriere  $\Delta G^\ddagger$  :

substituiertes Ethan



X       $E_0$  [kJ/mol]

H      12.5

F      13.8

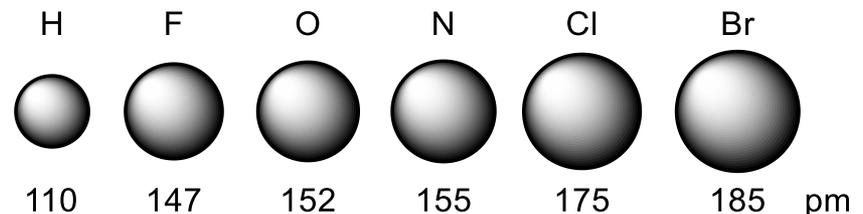
Me      14.2

Cl(Br)      15.5

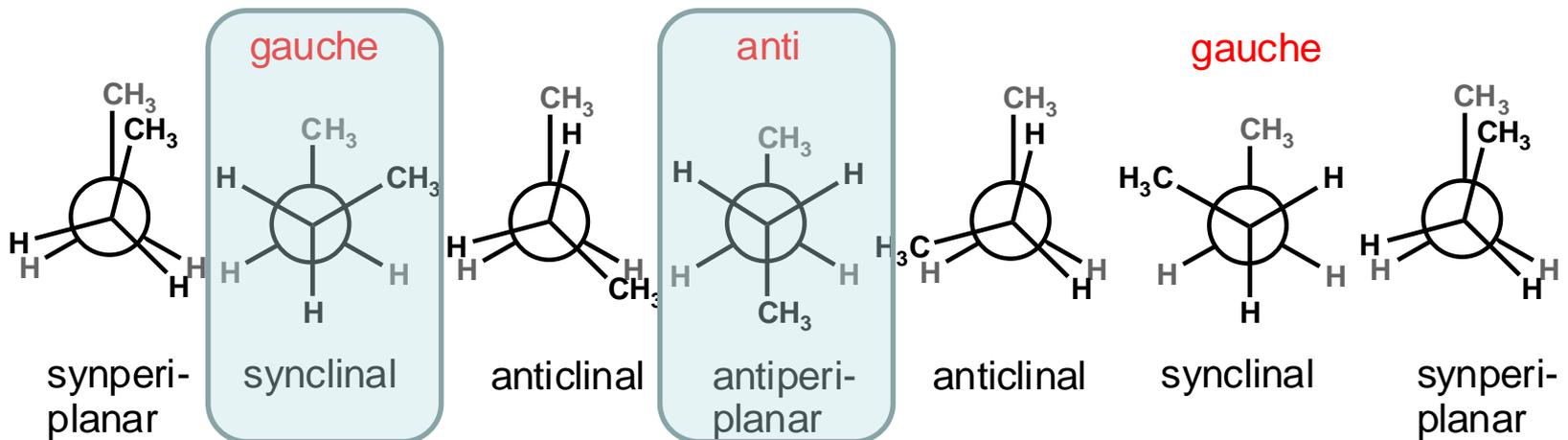
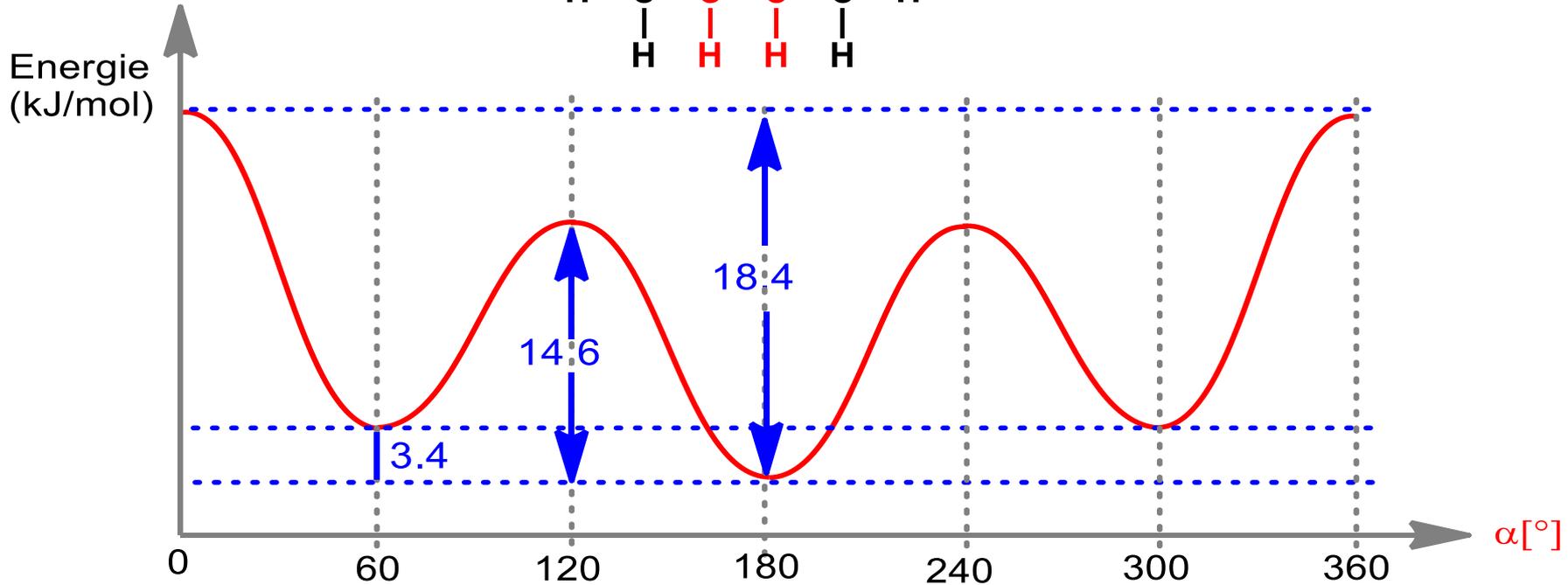
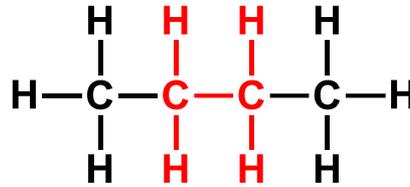
sterische  
Hinderung (VDW)

abhängig von:

- nicht bindende Wechselwirkungen (**van der Waals**):



# Konformationen und Energieprofil: n-Butan



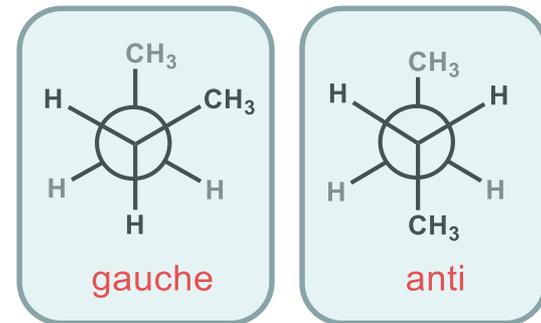
# Konformationen: n-Butan

energetisch günstige Konformationen:

1. *antiperiplanar* = **anti** 2. *synclinal* = **gauche**

Strenge Definition **Konformere** (Konformationsisomere):

Nur Rotationszustände in einem **Energietal** sind **Konformere** !!



Abschätzung der Energien der Konformationen von Alkanen relativ zum **all-anti**-Konformeren:

1 Paar Wasserstoffe ekliptisch:  $\approx 4.2$  kJ/mol

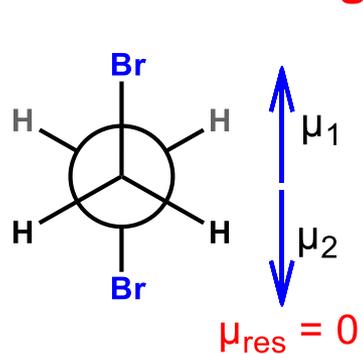
1 H und 1 Methyl ekliptisch:  $\approx 5$  kJ/mol

1 Paar Methylgruppen ekliptisch:  $\approx 10$  kJ/mol

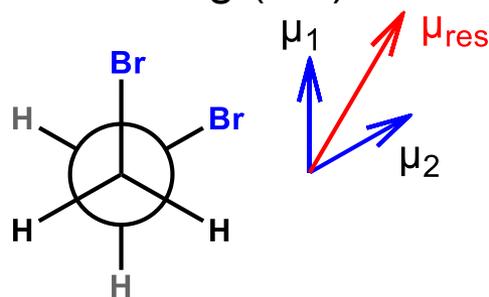
1 Paar Methylgruppen gauche:  $\approx 3.4$  kJ/mol



• **Polarisierung** der Bindung (EN):

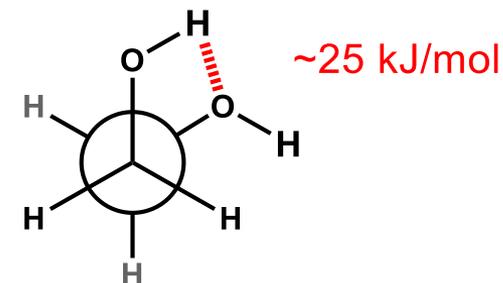
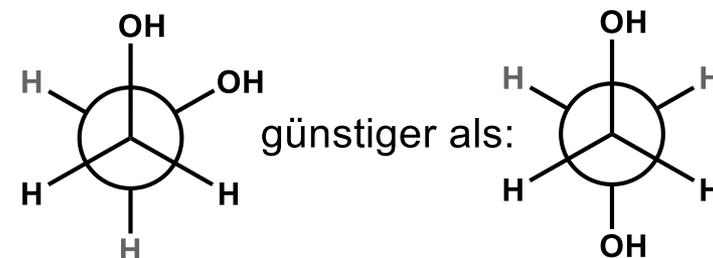


$\sim 100$  % in  
apolarem Solvens

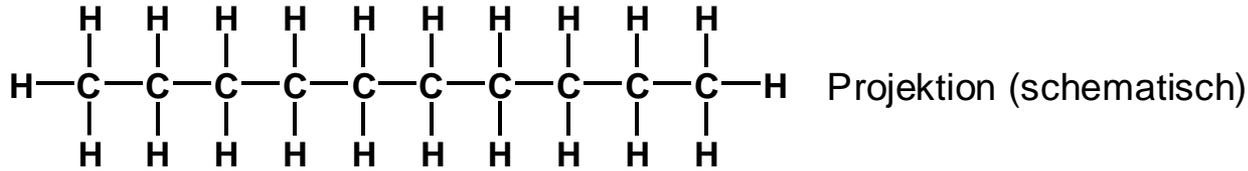


begünstigt in  
polarem Solvens

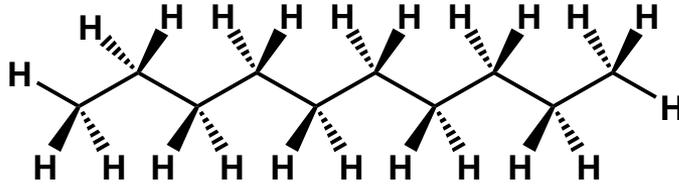
• **Wasserstoff-Brückenbindungen:**



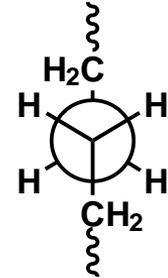
# Konformationen: **Langkettige Alkane**



n-Decan



Keilstrich-Schreibweise:  
Zickzack-Konformation  
= **all-anti**-Konformation

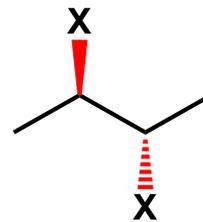


anti-Konformation:

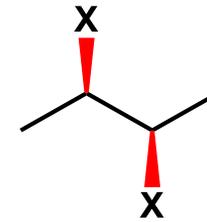


"zick-zack"

anti-Konfiguration:



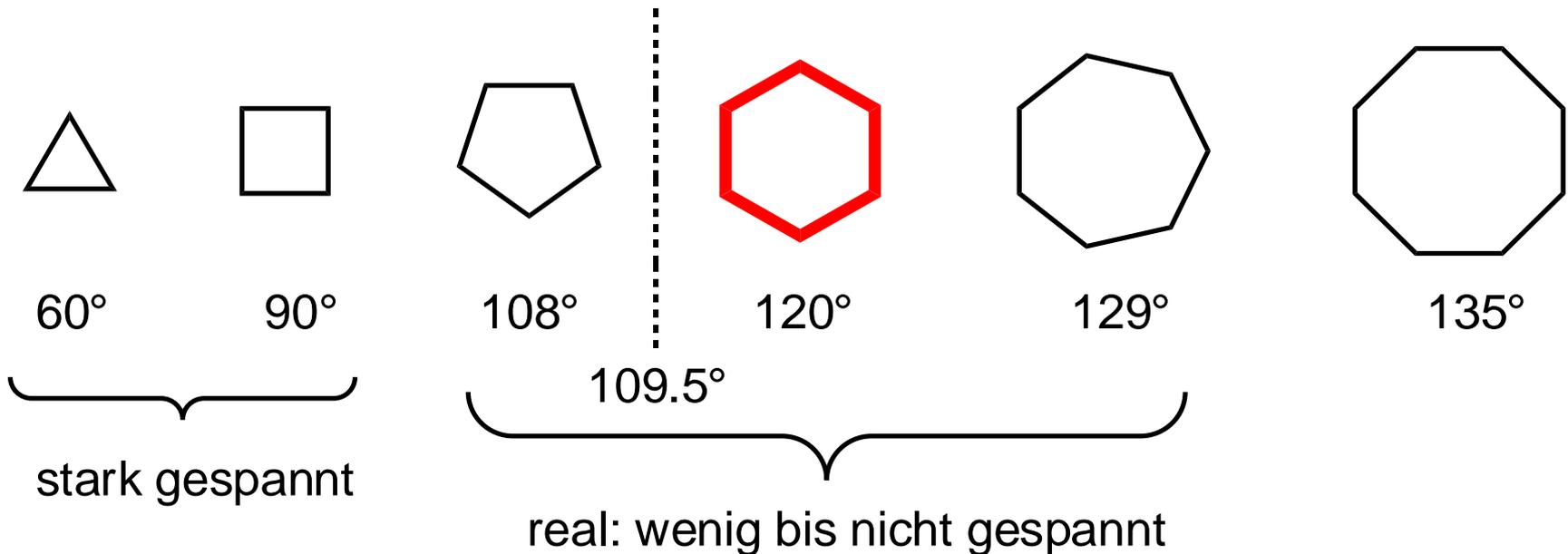
syn-Konfiguration:



**Generell:** Moleküle liegen bevorzugt in der energetisch **günstigsten** Konformation vor, **zunehmend** bei **abnehmender** Temperatur! (Thermodynamik)

## 3.2. Die Konformation von Cycloalkanen: Cyclohexan

Cycloalkane: Geometrischer **Bindungswinkel** bei ebener (**planarer**) Struktur:

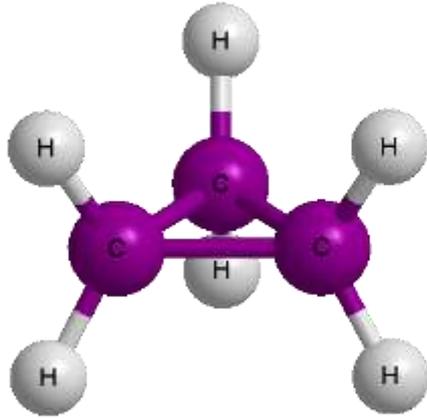


→ Ringspannung

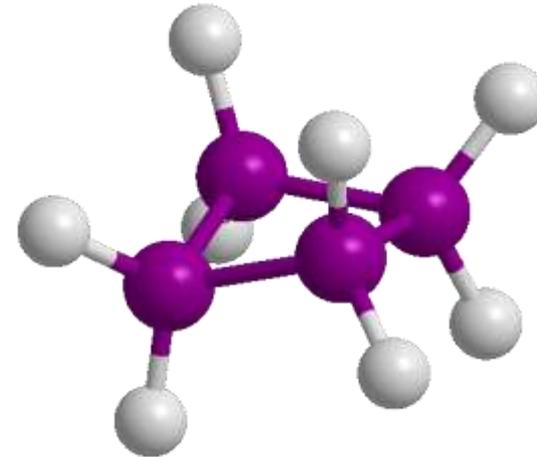
1. Durch ungünstige Bindungswinkel („Winkelspannung“, BAEYER-Spannung)
2. Durch **all-ekliptische** Konformation an den C–C-Bindungen („Torsionsspannung“, PITZER-Spannung)

→ Moleküle „optimieren“ ihre Geometrie

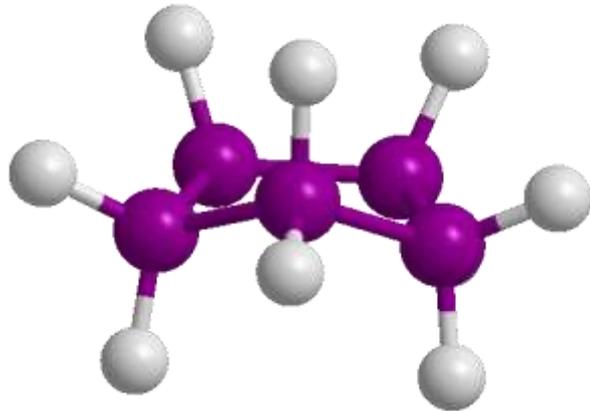
→ reale **Ringspannung** (vs. vergleichbaren ringoffenen Systemen):



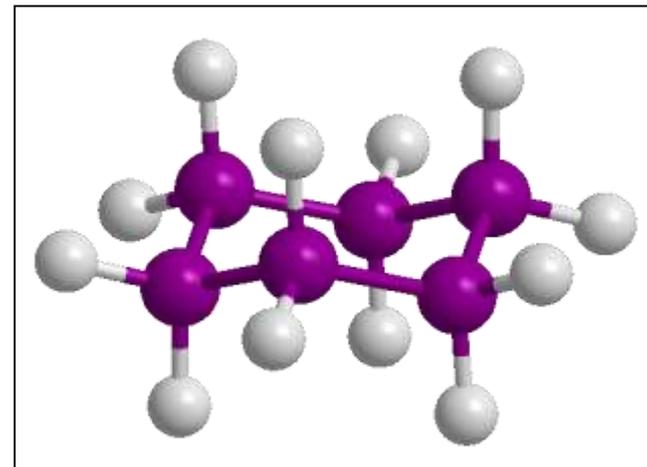
**Cyclopropan:** 38 kJ/mol



**Cyclobutan:** 28 kJ/mol

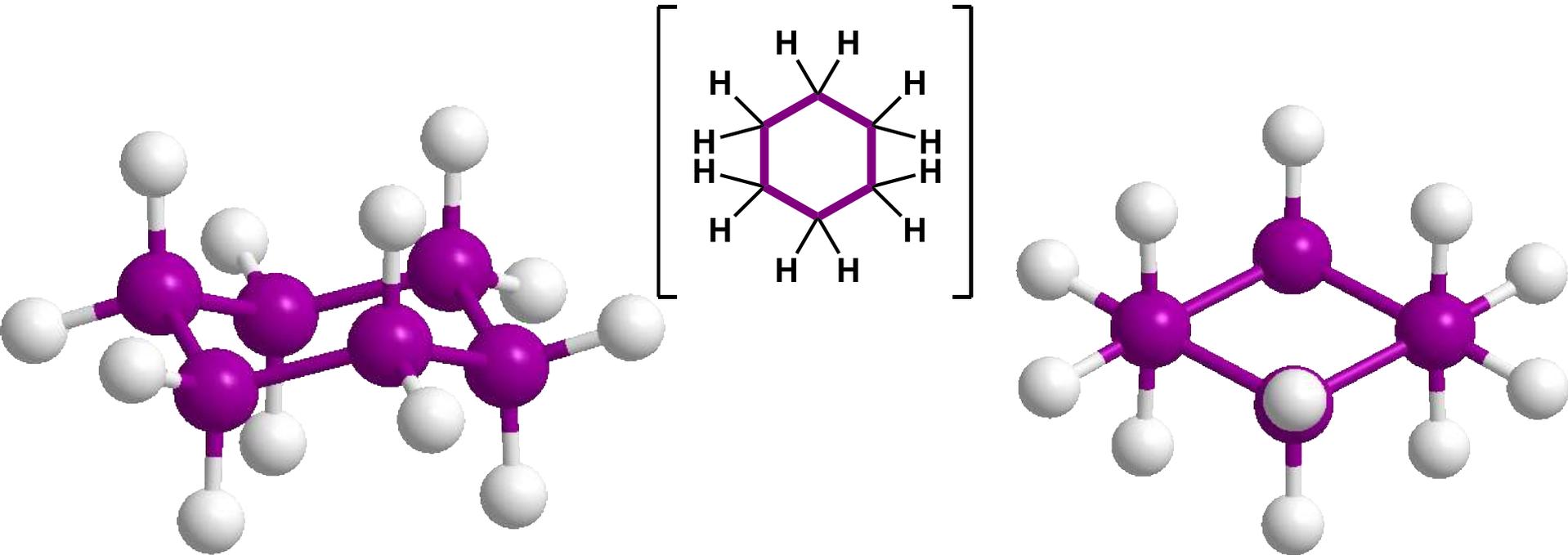


**Cyclopentan:**  $\approx 5$  kJ/mol !



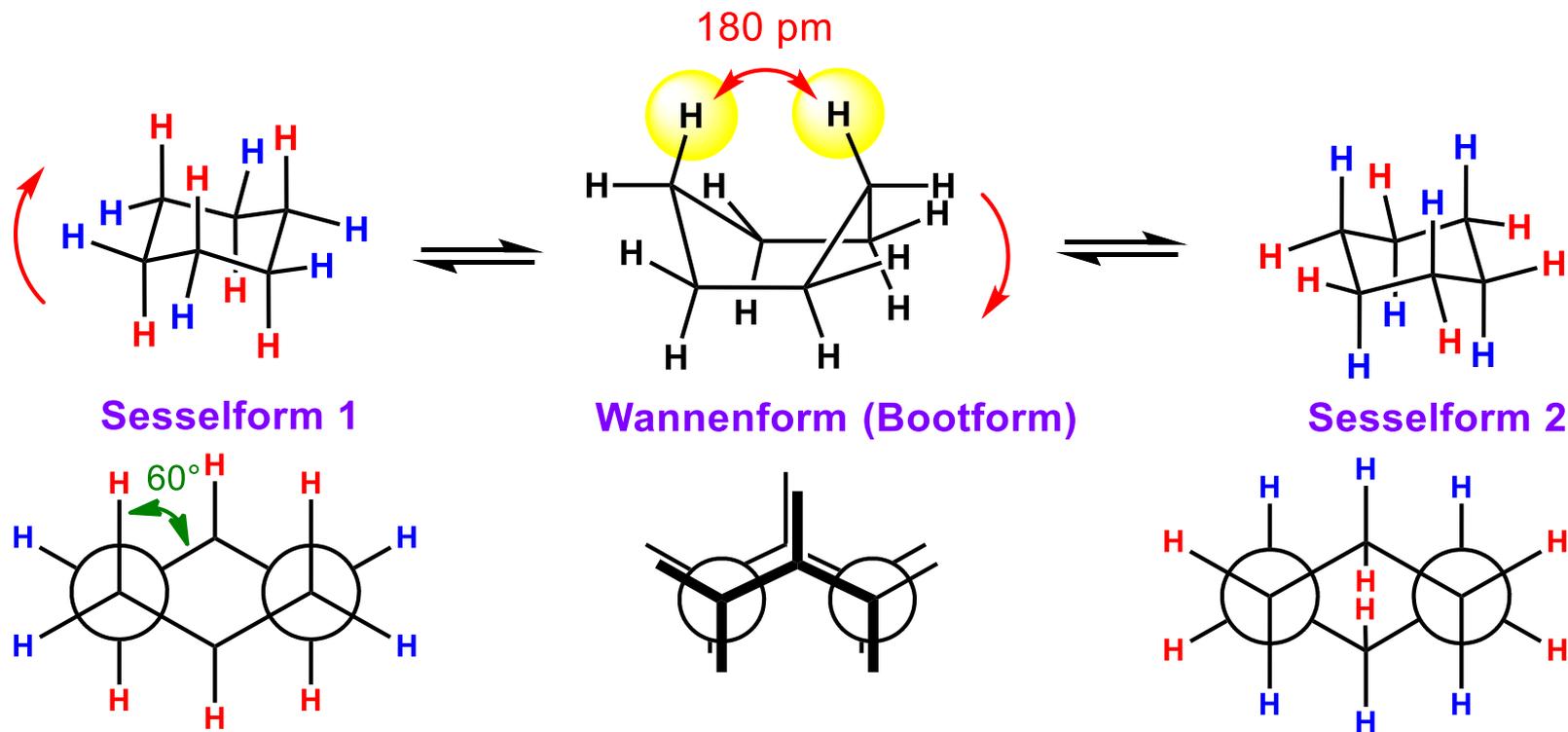
**Cyclohexan:**  $\approx 0$  kJ/mol !

# Cyclohexan:



- nicht planar
- **Sesselkonformation:** alle Bindungswinkel  $\approx 110^\circ$
- an allen Bindungen **gestaffelt** und **gauche**-Konformation !
- **energetisch günstigste Konformation** ( $> 99.8\%$ )
- axiale und equatoriale Substituenten

# Änderung der Konformation am Cyclohexan: Sessel kann „durchklappen“

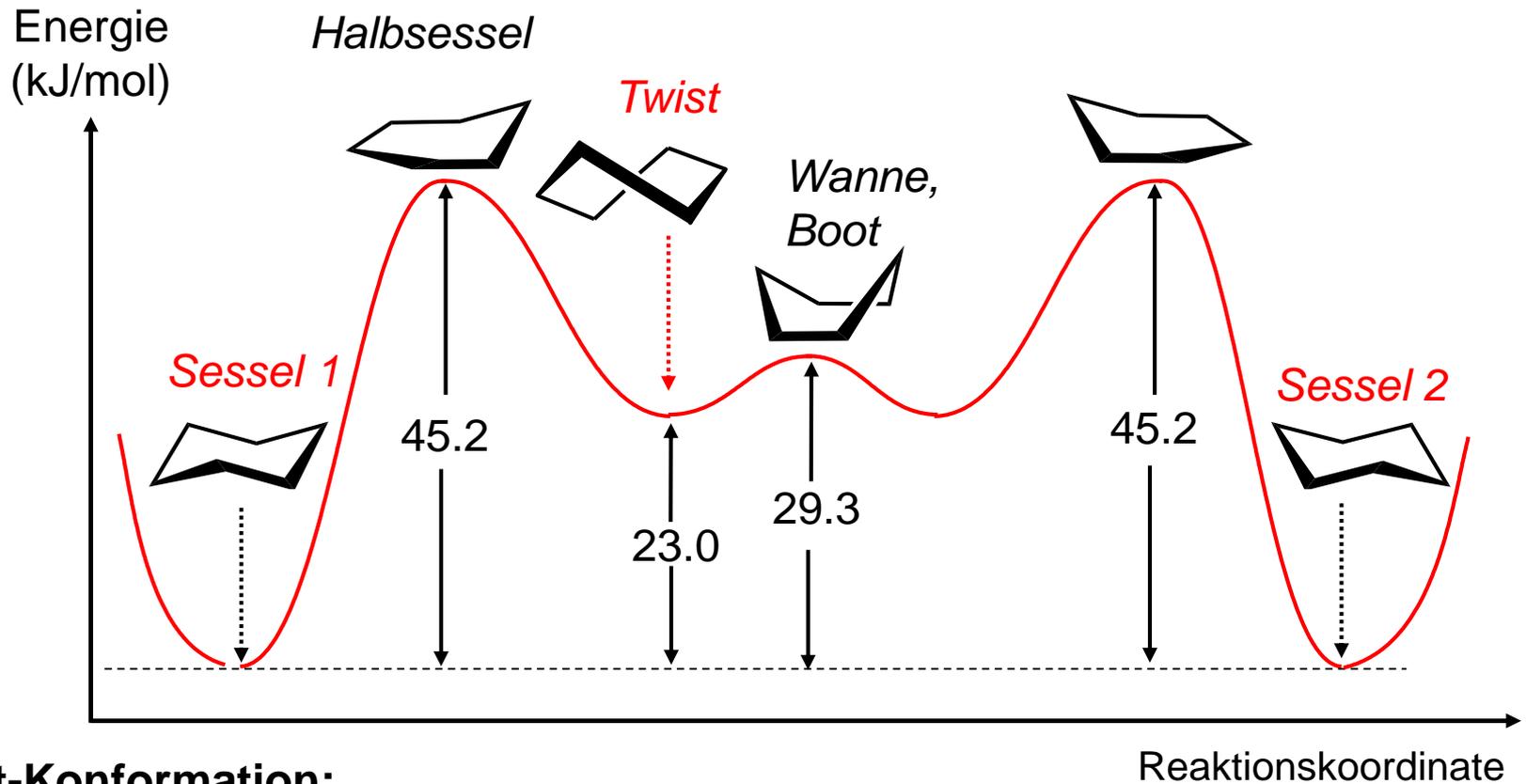


## Wannen- oder Boot-Konformation:

- keine Winkelspannung, aber:
- 2 C–C -Bindungen ekliptisch (Torsionsspannung)
- 1,4-Wechselwirkung (Repulsion), 180 pm
- ~ 29 kJ/mol instabiler als Sessel

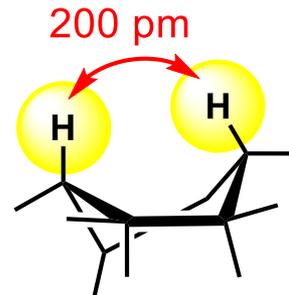
Jeder Substituent ändert von **Sesselform 1** nach **Sesselform 2** seine räumliche Lage von equatorial zu axial und umgekehrt

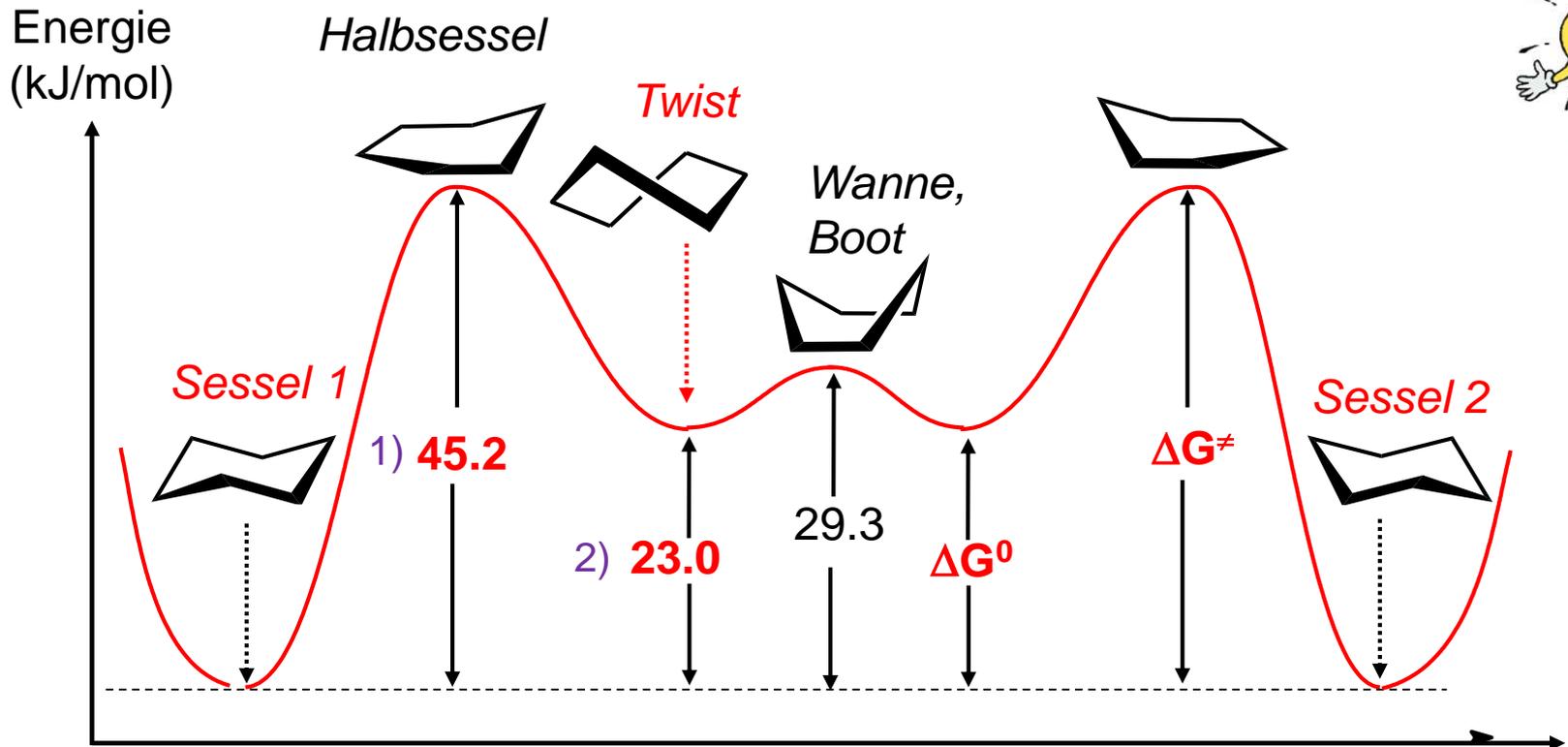
# „alle“ Konformationen am Cyclohexan:



## Twist-Konformation:

- längerer  $H_1-H_4$  -Abstand (200 pm)
  - etwas weniger ekliptisch
- $\approx 6$  kJ/mol stabiler als Boot





1) Sessel 1  $\rightleftharpoons$  Sessel 2

Kinetik: Eyring-Gleichung

$\Delta G^\ddagger \approx 45 \text{ kJ/mol}$

➔ Geschwindigkeit der Konformationsänderung zwischen (energiegleichen) Konformeren

➔  $k \approx 58000 \text{ 1/s}$  (293 K)

➔ Schnelles „Durchklappen“ bei RT

2) Sessel  $\rightleftharpoons$  Twist

Thermodynamik:  $\Delta G_0 = -R \cdot T \cdot \ln K$

$\Delta G^0 \approx 23 \text{ kJ/mol}$

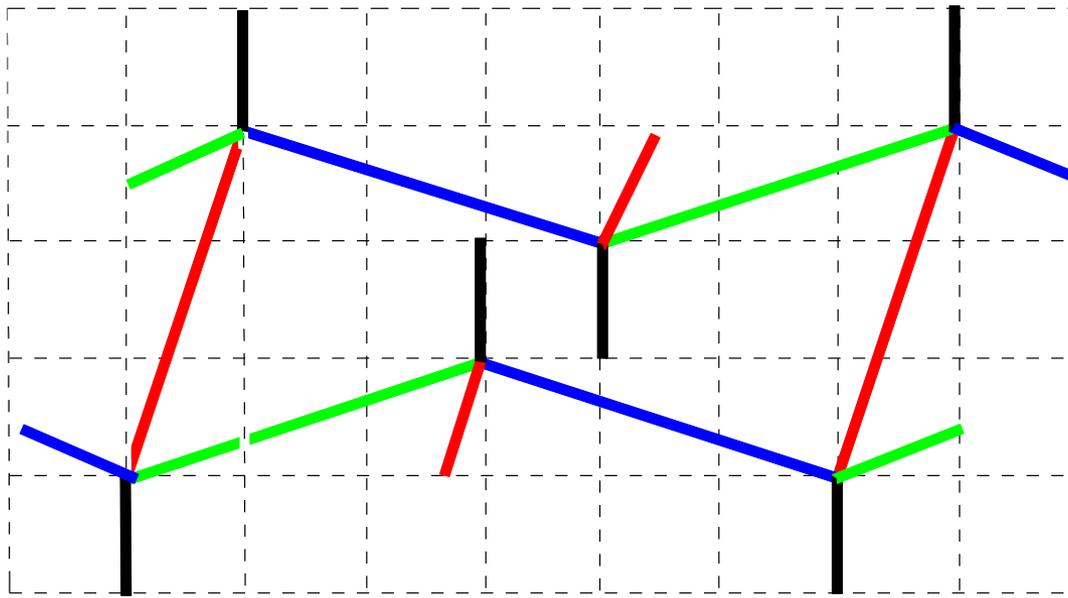
➔ Lage des Gleichgewichts

➔  $K \approx 8 \times 10^{-5}$  (293 K)

➔ > 99.9 % Sessel

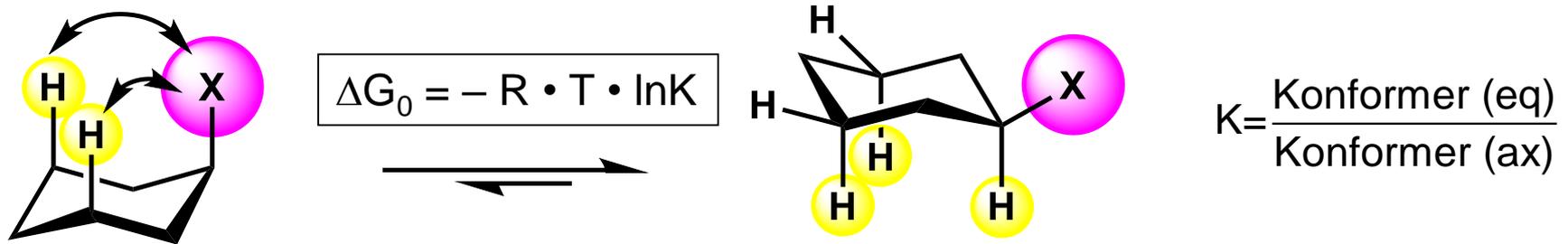
Wir zeichnen einen Sessel:

- **equatoriale** Bindungen
- **axiale** Bindungen
- benachbarte axiale Bindungen sind **anti**
- benachbarte equatoriale Bindungen sind **gauche**

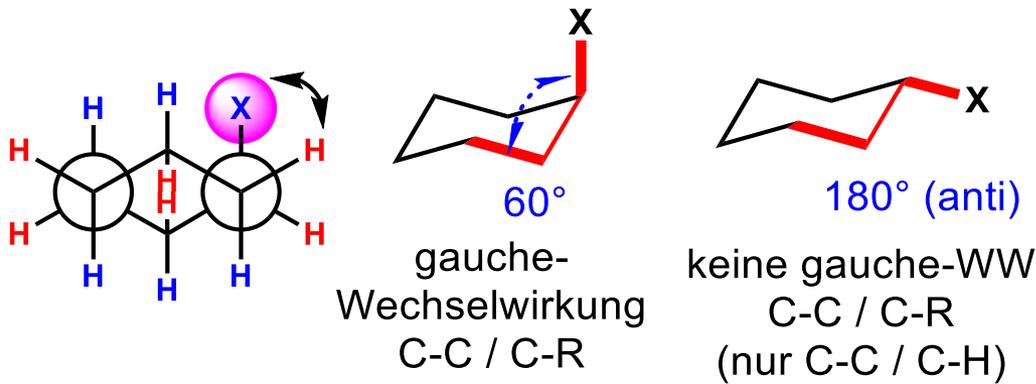


# substituiertes Cyclohexan: Ein Substituent in axialer oder equatorialer Position:

(1) 1,3-diaxiale Repulsion:



(2) *gauche*-Wechselwirkungen:



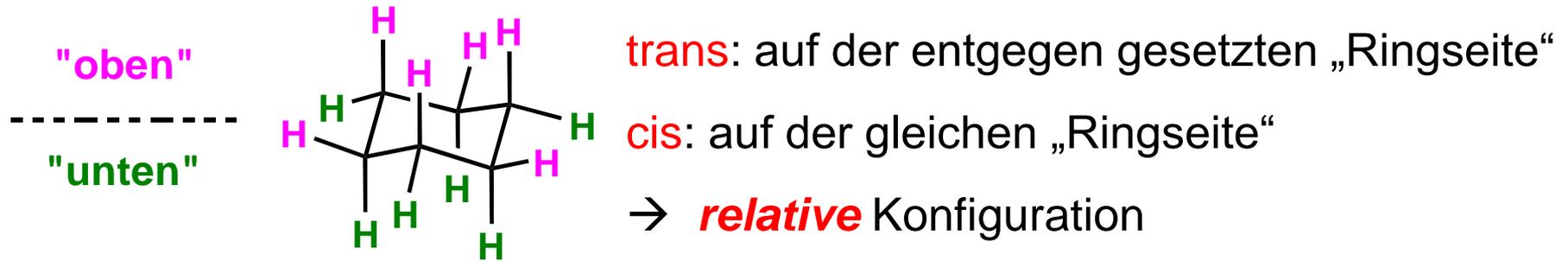
X	K (293K)	% X eq	$\Delta G^0$
H	1	50	0.0
OMe	2.7	73	
F			0.8
OH			2.9
COOH			5.0
Me	21.7	95	7.5
<i>i</i> Pr	42	98	8.8
Ph	110	99	12.1
<i>t</i> Bu	~15000	>99.9	23.4

- Je größer der Substituent R, umso größer die Bevorzugung der equatorialen Position!
- Experimentelle Bestimmung des Verhältnisses *e/a*: z. B. NMR-spektroskopisch

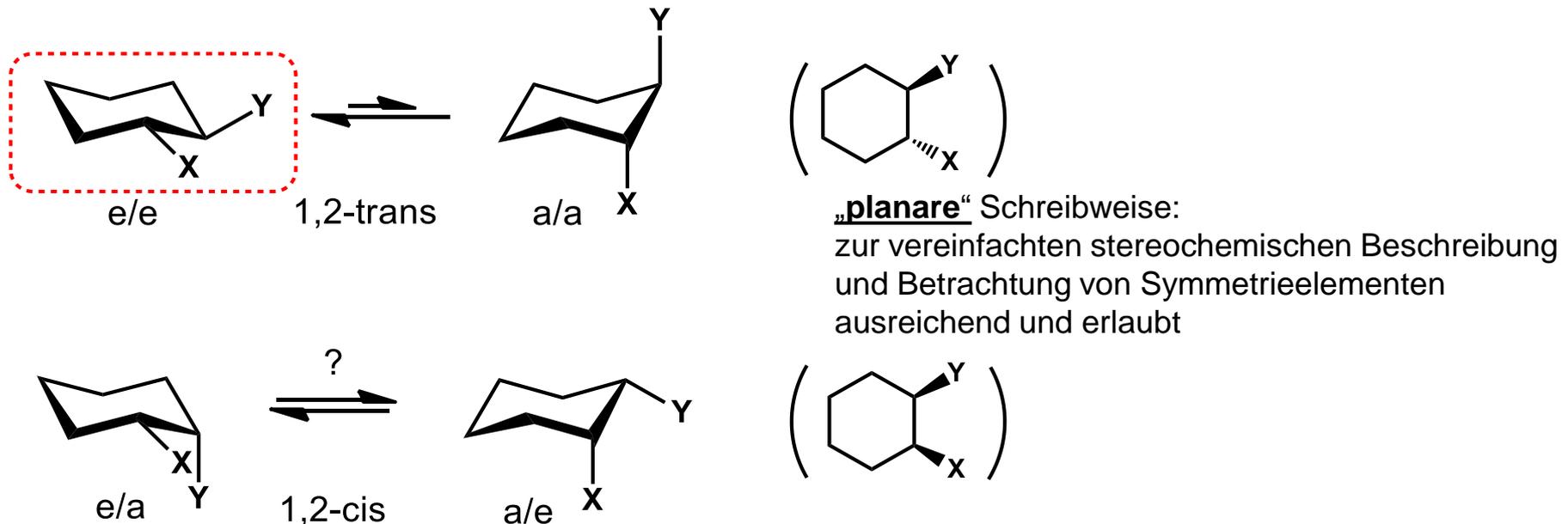
- **K** messen (experimentell) →  $\Delta G_0$  berechnen
- $\Delta G_0$  berechnen → **K** abschätzen

# 4 Geometrische Isomere (cis-/trans-Isomere)

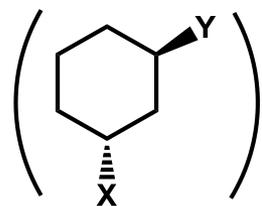
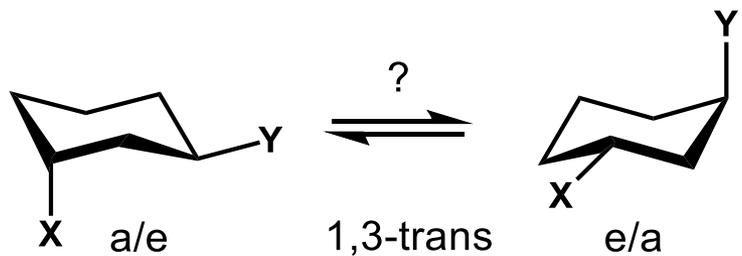
... an cyclischen Verbindungen: z. B. Cyclohexan



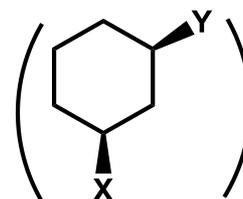
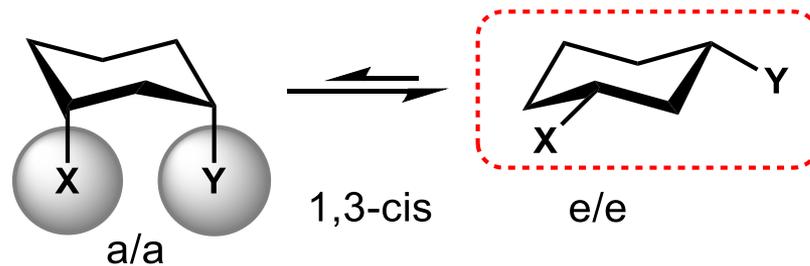
1,2-disubstituiert: **trans** ist günstiger !



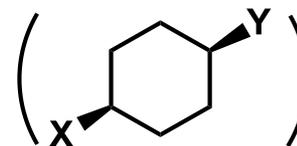
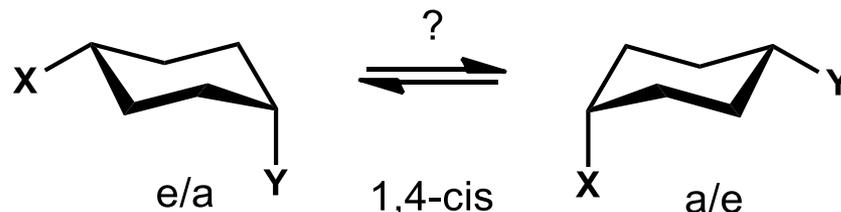
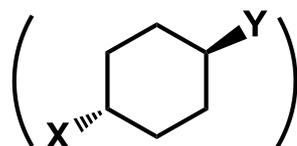
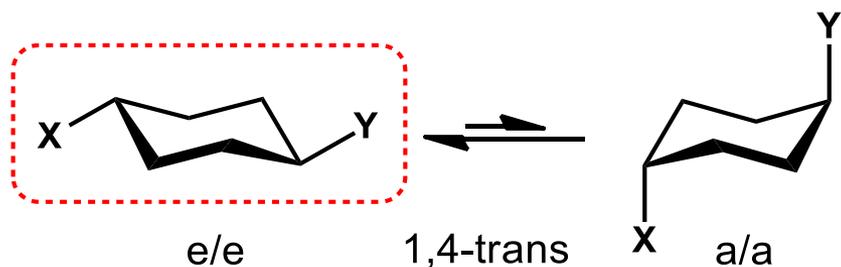
## 1,3-disubstituiert: **cis** ist günstiger !



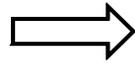
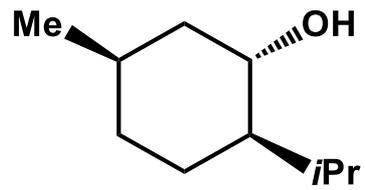
H-Brücken?



## 1,4-disubstituiert: **trans** ist günstiger !

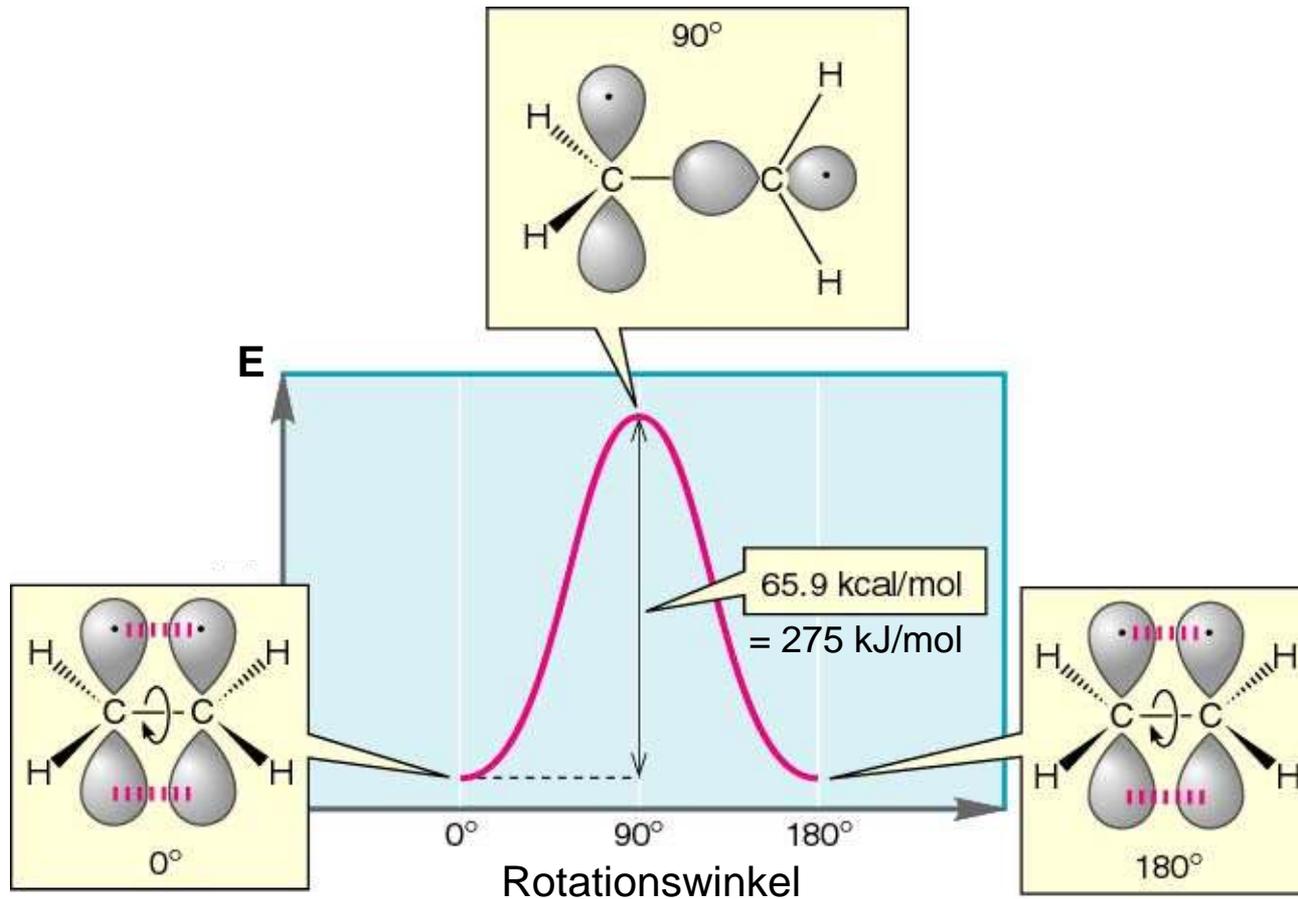


# Übung:



## ... cis/trans-Isomerie bei Olefinen:

### Die C=C – Doppelbindung:



$$k \approx 5.7 \times 10^{-37} \text{ 1/s} \quad (293 \text{ K})$$

$$k \approx 138 \text{ 1/s} \quad (1273 \text{ K})$$

## Geometrische Isomere:

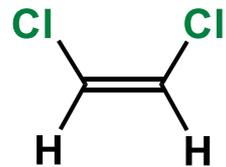
räumliche Anordnung von Substituenten an einer Doppelbindung

1,2-disubstituierte Verbindungen: *cis/trans-Isomerie*.

→ "Rotationsbarriere" ~ 275 kJ/mol !!

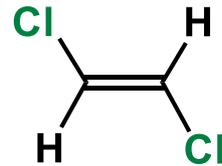
→ unterschiedliche chemische und physikalische Eigenschaften

→ die *trans*-Form ist die in der Regel etwas energieärmere Form.



Sdp. 60°C  
 $\mu = 1.85 \text{ D}$

*cis*



Sdp. 48°C  
 $\mu = 0 \text{ D}$

*trans*

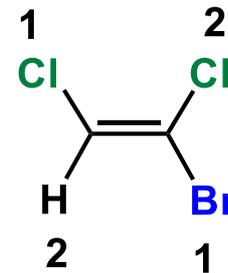
**Nomenklatur** bei höher substituierte Alkenen:

→ An beiden  $sp^2$ -C-Atomen den Substituenten mit der höchsten Priorität bestimmen (Ordnungszahl, CIP-Regeln s.u.)

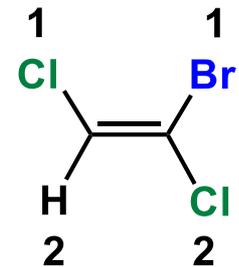
→ Liegen diese Substituenten an der Doppelbindung:

*entgegen* gesetzt → **E**

*zusammen* → **Z**



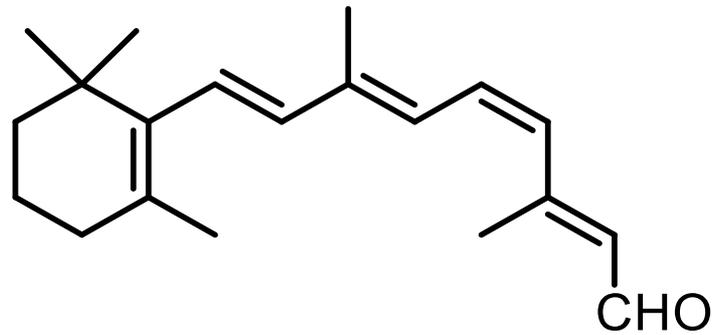
**E**



**Z**

Übung:

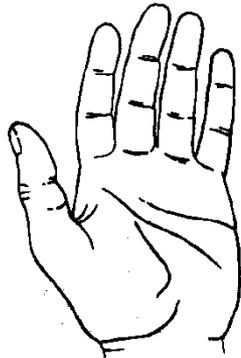
**E** oder **Z**??



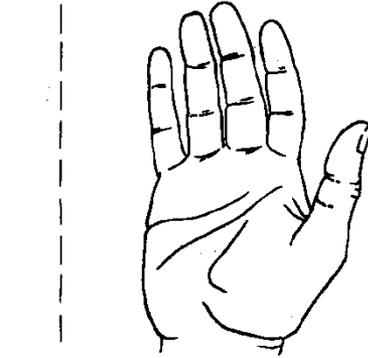
# 5 Konfigurationsisomere

## 5.1 Chiralität, Chiralitätselemente:

Chiralität:

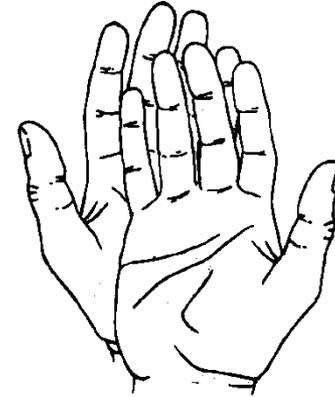


linke Hand



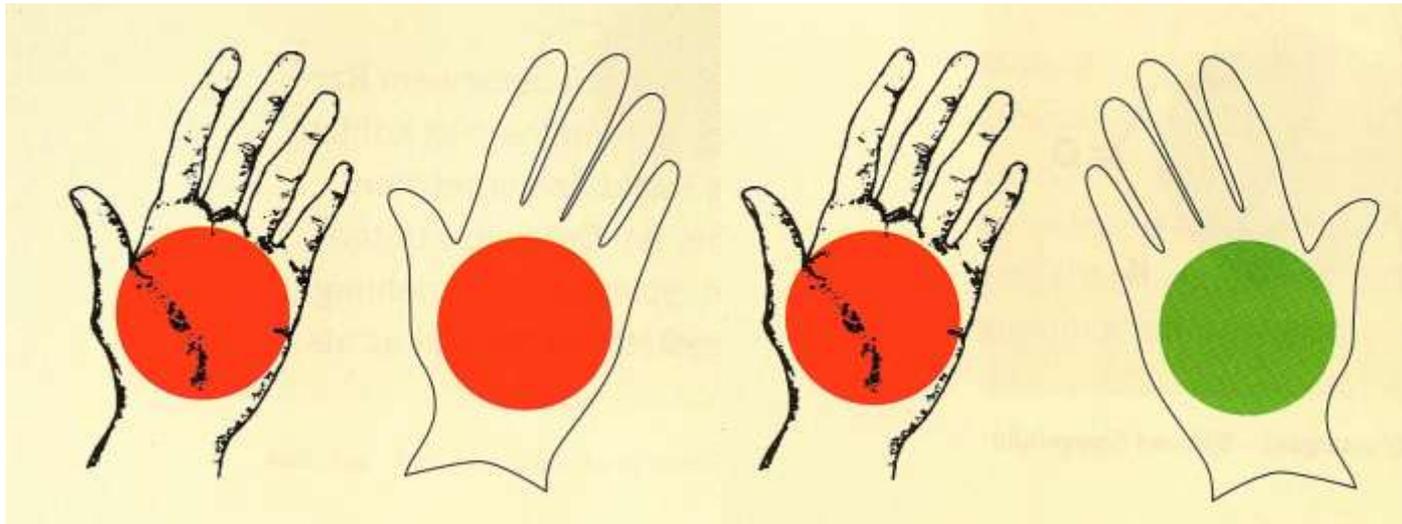
rechte Hand

Spiegel



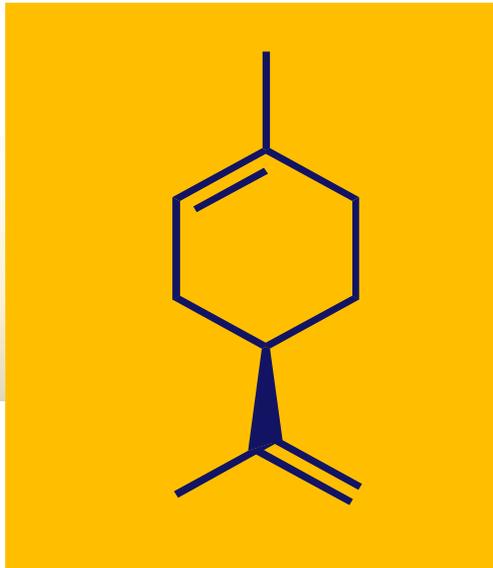
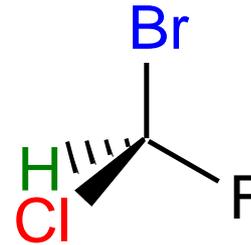
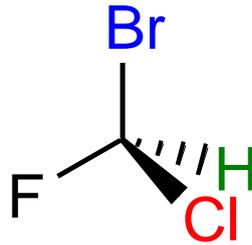
linke und rechte Hand  
lassen sich nicht  
zur Deckung bringen

gr. „kheir“

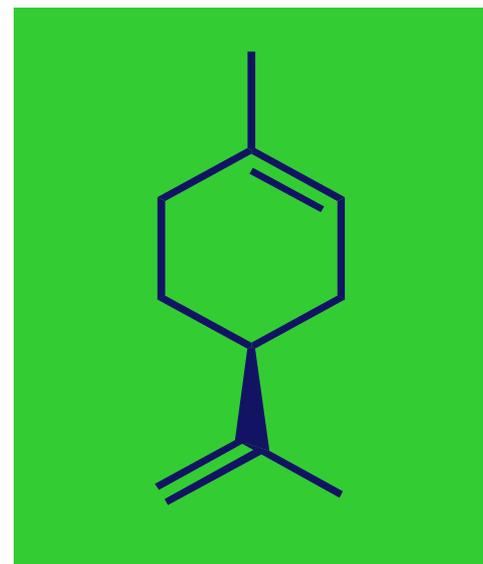


Quelle: H. Brunner, Rechts oder links, Wiley-VCH 1999

# Chirale Moleküle:



(*R*)-(+)-Limonen



(*S*)-(-)-Limonen

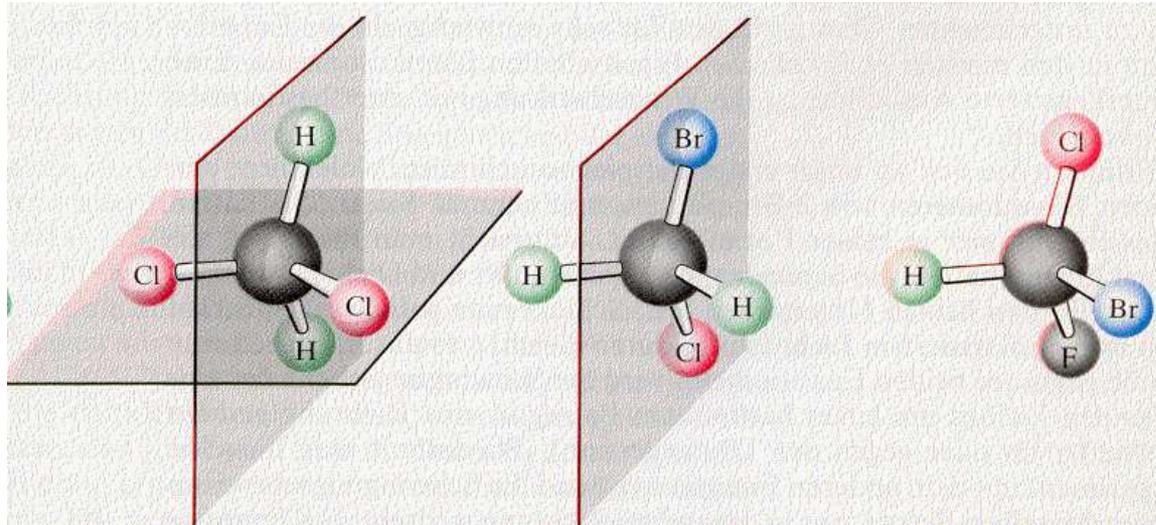
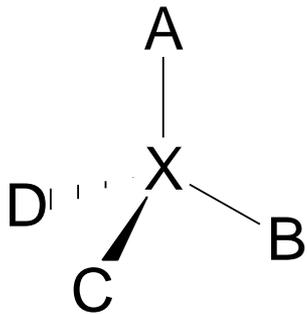


Zwei nicht identische chirale Moleküle, die sich wie Bild und Spiegelbild verhalten, nennt man **Enantiomere !**

# Wann ist ein Molekül chiral ?

...wenn es mit seinem Spiegelbild nicht identisch ist / zur Deckung zu bringen ist !?

**(1) Chiralitätszentrum:** (Symmetriebetrachtungen: Kap.6.)



Symmetrieebenen:

2

nicht chiral

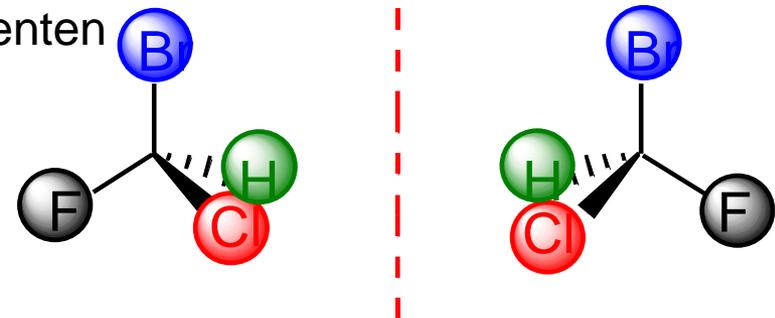
1

nicht chiral

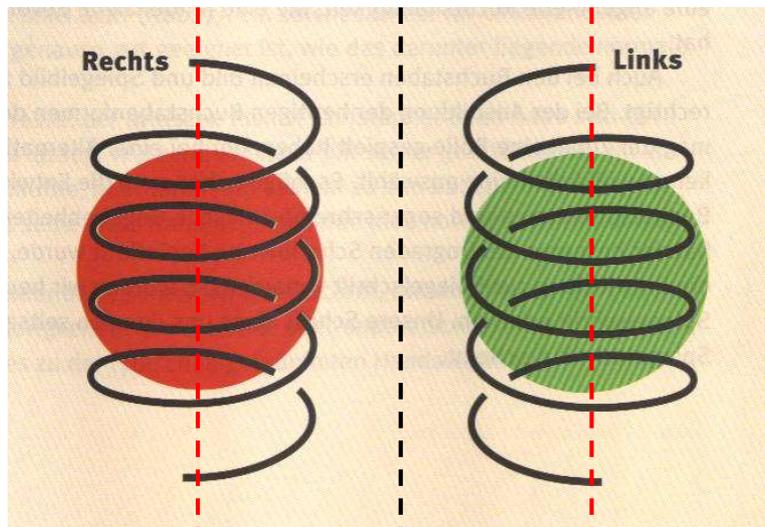
0

chiral

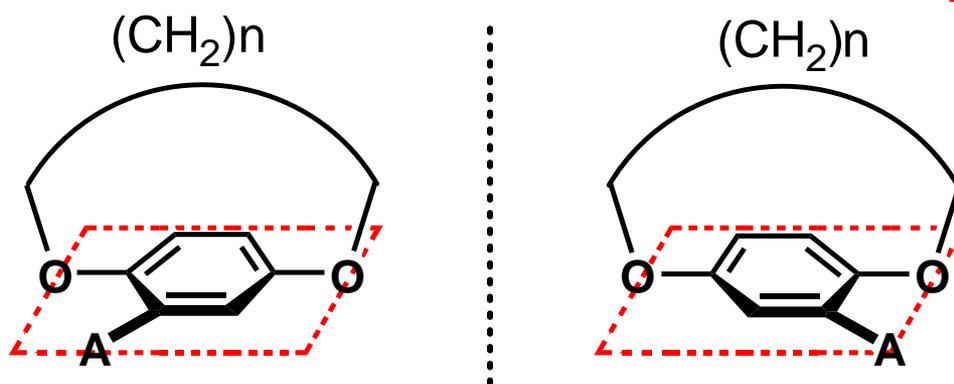
- Zentrales Atom mit 4 verschiedenen Substituenten
- Asymmetrisches oder stereogenes Zentrum
- Meist **C** ( $sp^3$ ); auch bei **P**, **S**, **N**...möglich



## (2) Chiralitätsachse: „axiale Chiralität“ (→ 5.5.2.)



## (3) Chiralitätsebene: "planare Chiralität"



ebenfalls keine  
Spiegelebene !

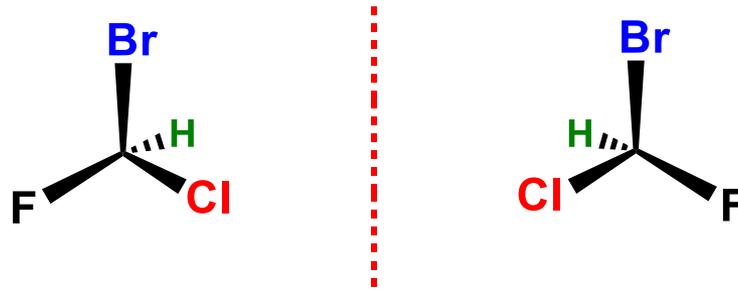
# 5.2 Stereochemie: Schreibweise und Nomenklatur

## 5.2.1 R,S-Nomenklatur (Cahn-Ingold-Prelog System)

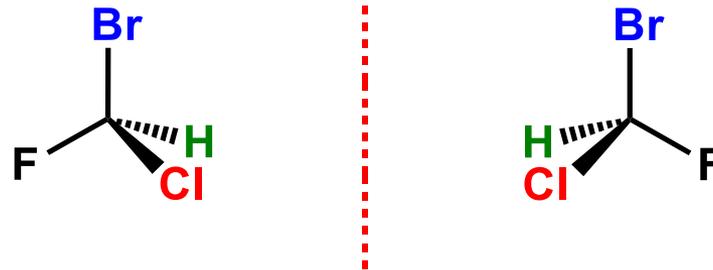
Chiralitätszentrum: asymmetrisches C-Atom –

Zeichnen eines **Tetraeders** entsprechend der realen räumlichen Gestalt:

formal:



üblich:



Wie unterscheidet man im Namen Bild und Spiegelbild ?

**Cahn-Ingold-Prelog: R,S-Nomenklatur**

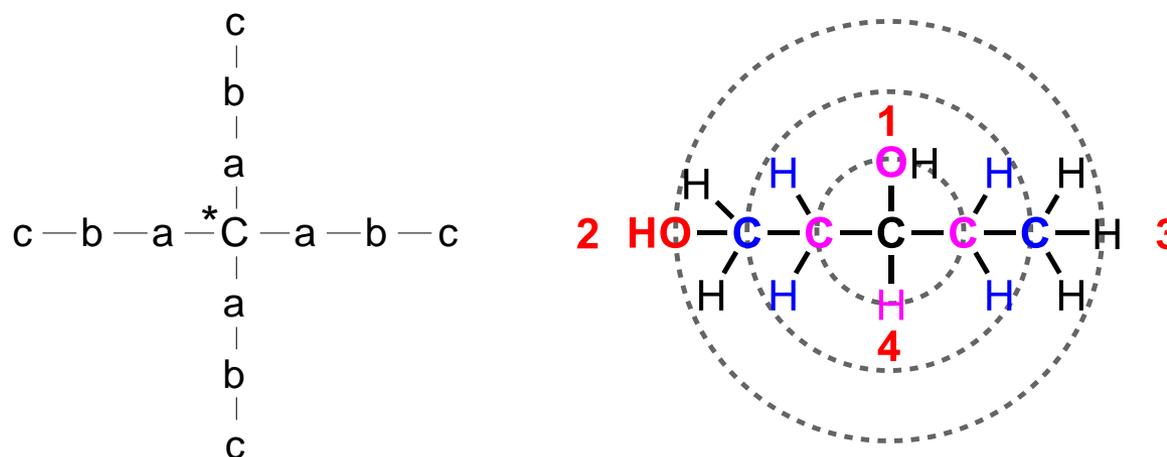
Grundlage: **Priorität** der 4 Substituenten

## 1. Festlegung der Prioritätenreihenfolge:

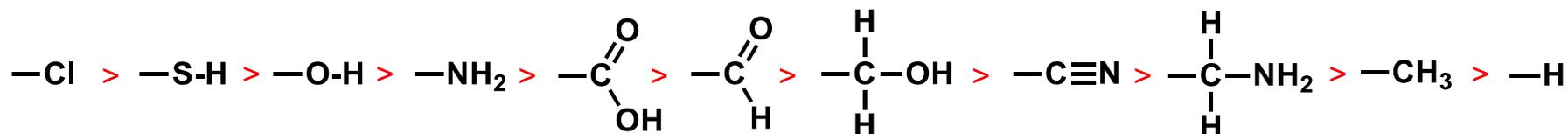
Die direkt an das asymmetrische \*C-Atom gebundenen Atome (a) werden nach fallender **Ordnungszahl** angeordnet:

**höhere Ordnungszahl → höhere Priorität.**

gleichwertig → Betrachtung der weiteren „Bindungssphären“ b, c, d.... ,



**Mehrfachbindungen zählen als mehrere Einfachbindungen; Beispiele:**



**Weitere Regeln:**

- Bei **Isotopen** hat dasjenige mit der **höheren Masse** Priorität, z. B.  $^2\text{H} > ^1\text{H}$
- Bei **Alkenyl**-Gruppen geht **Z** vor **E**.
- Bei **chiralen** Substituenten geht **R** vor **S**.

## 2. Betrachtung des Moleküls:

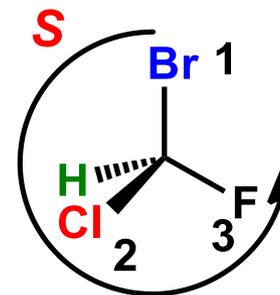
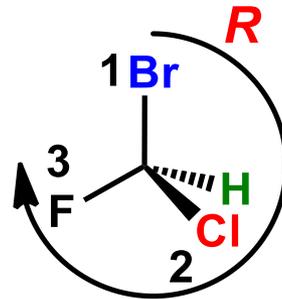
- Substituent **niedrigster** Priorität (meist H) zeigt nach **hinten**  
(Blick „von vorne“ über das asymmetrische C-Atom in die C-H-Bindung)
- Reihenfolge der restlichen drei Substituenten nach abnehmender Priorität geordnet entspricht:

Drehung im Uhrzeigersinn

→ **R-Konfiguration** (*rectus*)

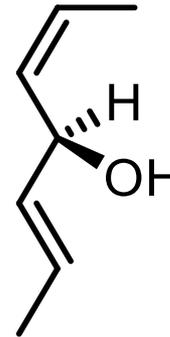
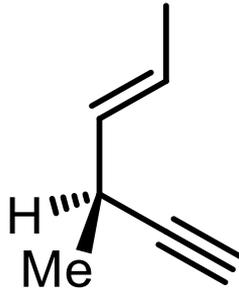
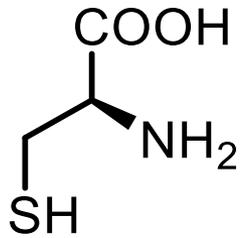
Drehung im Gegenuhrzeigersinn

→ **S-Konfiguration** (*sinister*)

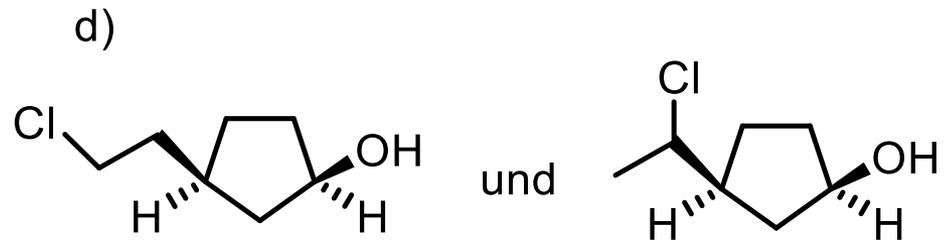
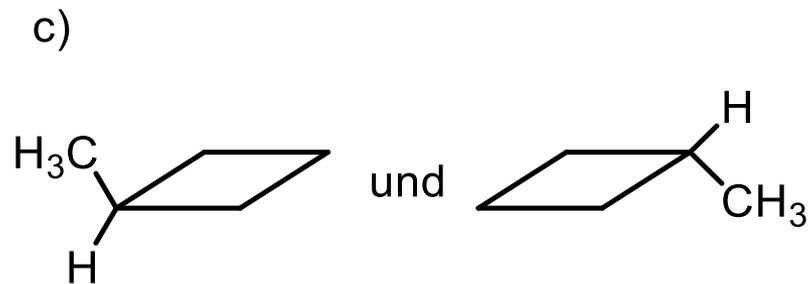
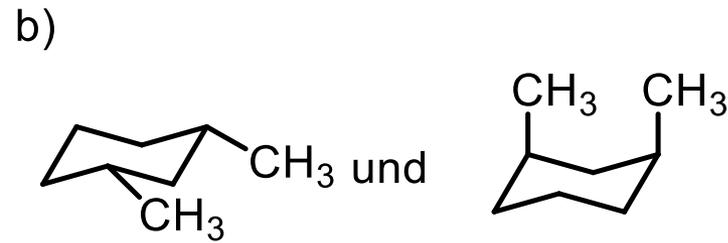
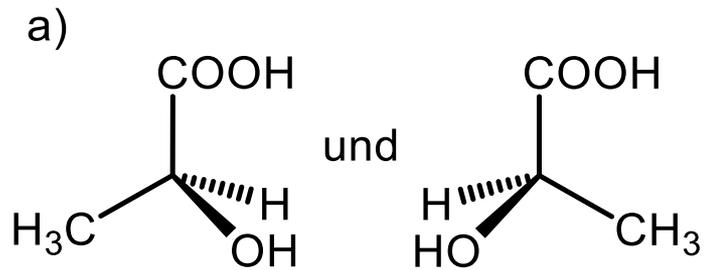


→ Übungen

**R** oder **S** ??



Welche der folgenden Moleküle sind **identisch** (oder einfache Konformere), welche sind **Konstitutionsisomere** und welche sind **Stereoisomere** ?

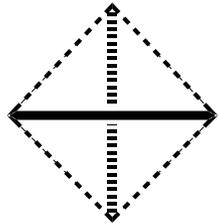


## 5.2.2 D,L-Nomenklatur (nach Fischer)

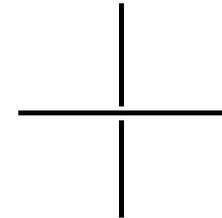
Nur für spezielle Verbindungen möglich und gebräuchlich !!

$\alpha$ -substituierte Aldehyde  $\rightarrow$  Zucker

$\alpha$ -substituierte Carbonsäuren  $\rightarrow$  Aminosäuren, Hydroxysäuren



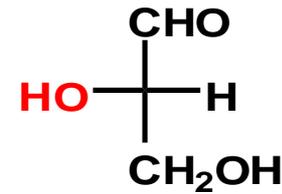
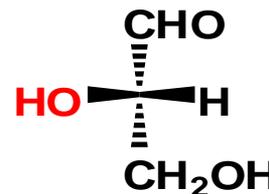
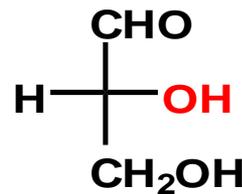
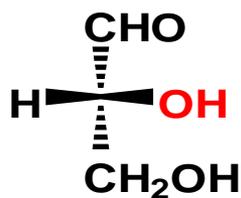
auch realistische Tetraeder-Darstellung:  
zwei Kanten stehen senkrecht aufeinander !  
Projektion aller Bindungen in die Schreibebene



Konvention: **Projektionsformeln** nach *Fischer*:

**Höchst oxidiertes** Substituent an der senkrechten Kante nach **oben + hinten**

**Relevanter**  $\alpha$ -Substituent an der **horizontalen** Kante nach **vorne, rechts** oder **links** !



*D*-Glycerinaldehyd

*dexter*

*L*-Glycerinaldehyd

*laevus*

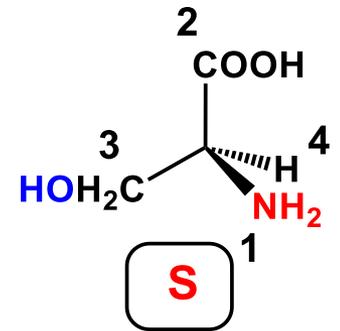
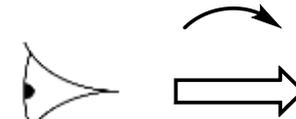
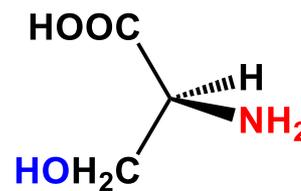
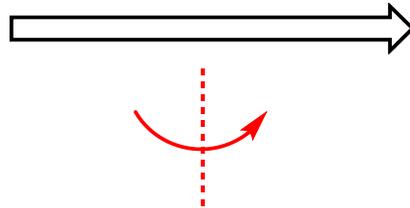
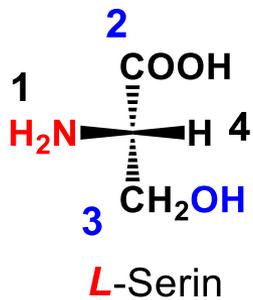


Bedeutet **D = R** und **L = S** ???

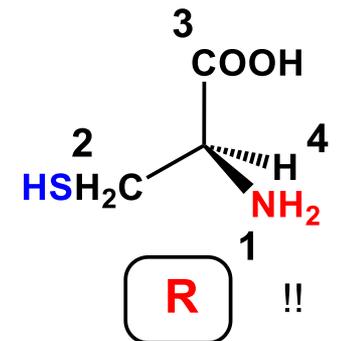
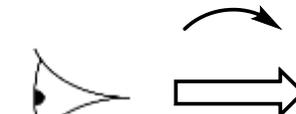
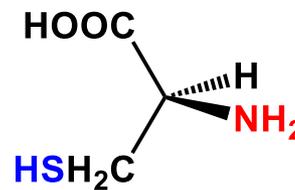
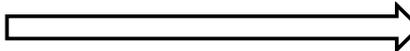
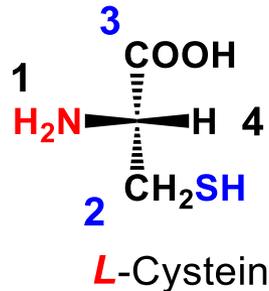
Wie kann ich R/S aus D/L **ableiten** ??

R/S ist neu (1964) und **universell**

D/L ist „alt“ und **speziell**



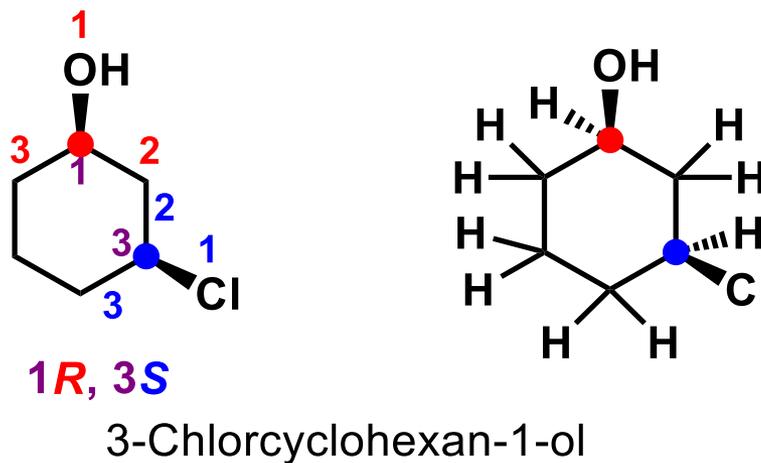
mit Blickrichtung vorne  
um 90° nach rechts in  
Tafelebene drehen



"gleiche Konfiguration"

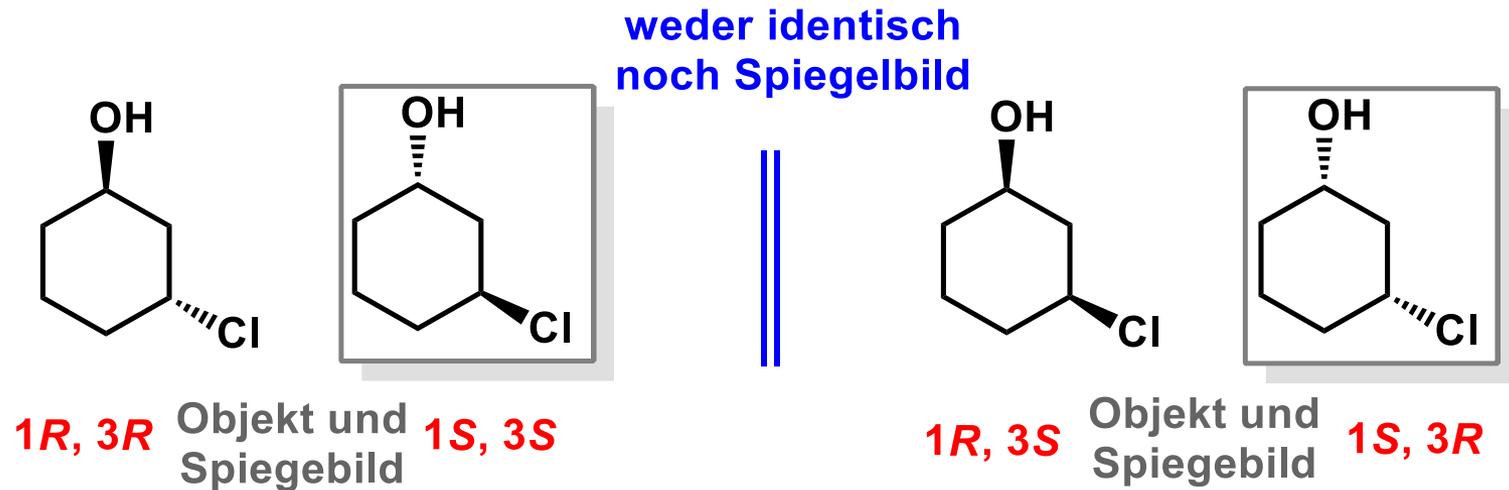
## 5.2.3 Verbindungen mit mehreren Chiralitätszentren

→ Jedes einzelne mit **R** oder **S** bezeichnen und diese Deskriptoren in den Namen aufnehmen



Wie viele Stereoisomere gibt es von solchen Verbindungen ?

## 5.3 Enantiomere, Diastereomere, Racemate und optische Aktivität



**1** Asymmetrie-Element → **2** Enantiomere → **2 Stereoisomere**

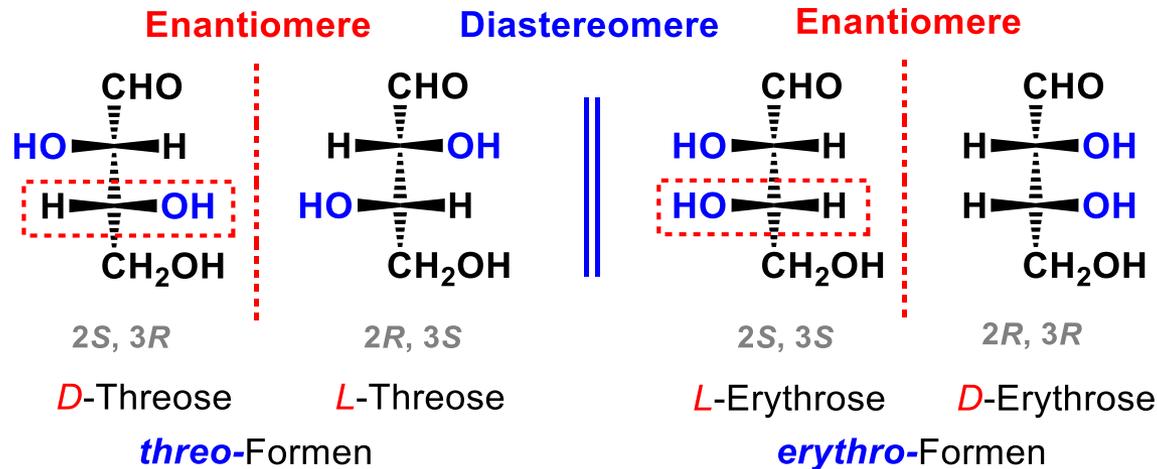
**2** Asymmetrie-Elemente → **2** Enantiomerenpaare, zueinander **diastereomer**  
→ **4 Stereoisomere**

**n** Chiralitätselemente (unterschiedlich substituiert!)

→ **2<sup>n</sup> Stereoisomere**

→ **Enantiomere und Diastereomere**

# Enantiomere und Diastereomere in *Fischer-Projektion*:



→ D,L-Nomenklatur nur bei speziellen Verbindungen

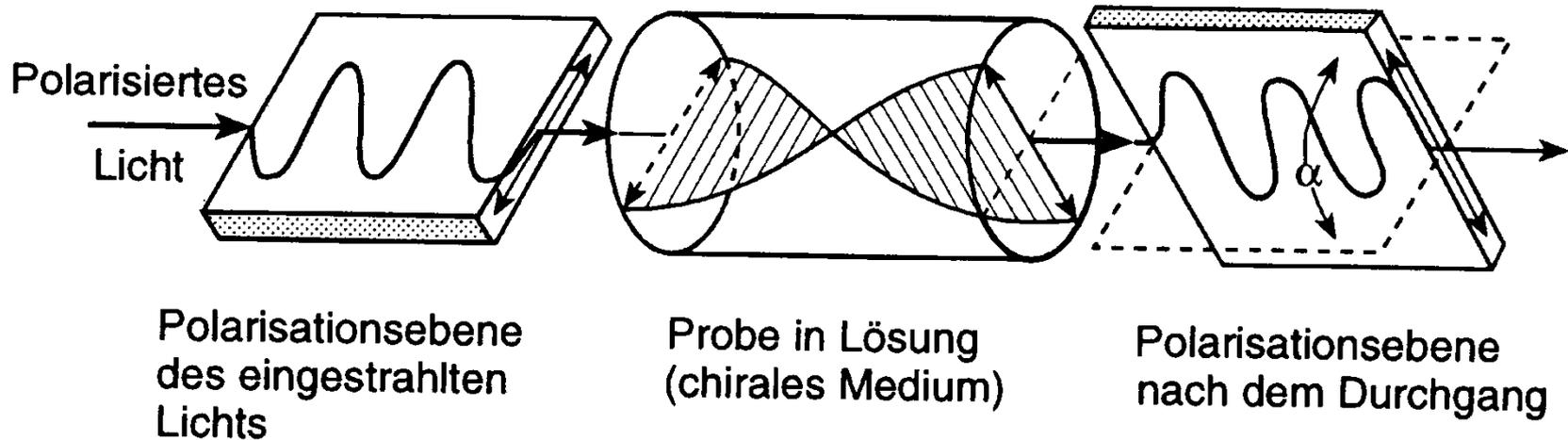
In welchen physikalischen Eigenschaften...

... unterscheiden sich **chirale** von **achiralen** Verbindungen?

... unterscheiden sich **Enantiomere** untereinander?

... unterscheiden sich **Diastereomere** untereinander?

Die **Ebene des polarisierten Lichts** wird in einem chiralen Medium **gedreht**:



**Enantiomere** drehen die Polarisationsebene von linear polarisiertem Licht - unter sonst gleichen Bedingungen - um den **gleichen Betrag  $\alpha$**  nach **links: (-)** bzw. **rechts (+)**

Messung: **Polarimeter** → **Polarimetrie** (→ Kap. 7.2)

- (1) **Enantiomere** haben an **allen** Chiralitätselementen (z. B. Asymmetriezentren) **entgegen** gesetzte Konfiguration.

**Enantiomere** verhalten sich wie **Bild und Spiegelbild**. Sie lassen sich nicht durch Drehung zur Deckung bringen.

**Enantiomere** haben die **gleichen physikalischen und chemischen Eigenschaften** (Schmelzpunkte, Siedepunkte, Brechungsindex, etc.).

Sie **unterscheiden** sich nur in ihrer Wechselwirkung mit **polarisiertem Licht**: **optische Aktivität** → **entgegen gesetzter optischer Drehsinn**

- (2) **Diastereomere** unterscheiden sich **nicht an allen**, d.h.  $x < n$  **Stereozentren**

**Diastereomere** verhalten sich **nicht** wie Bild und Spiegelbild. Sie haben prinzipiell **unterschiedliche** chemische und physikalische Eigenschaften.

- (3) Zwei **Stereoisomere** sind entweder enantiomer oder diastereomer zueinander.

- (4) Das **1:1-Gemisch zweier Enantiomere** heißt **Racemat**.

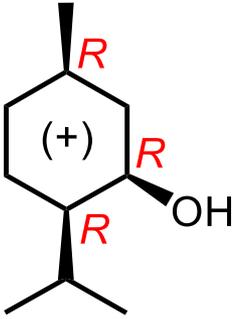
- (5) **Racemisierung**: Prozess der Umwandlung eines Enantiomers in das Racemat

- (6) **Inversion**: Umwandlung eines Stereoisomers in das Enantiomere

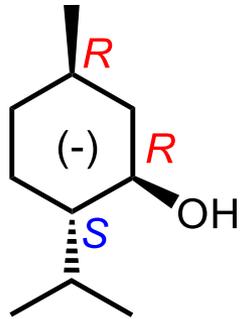
# Enantiomere - Diastereomere

„Menthol“:  $2^3$  Stereoisomere

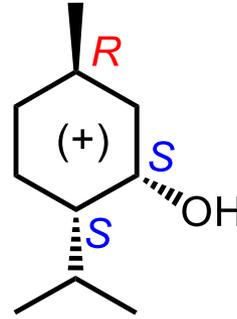
Neoisomenthol



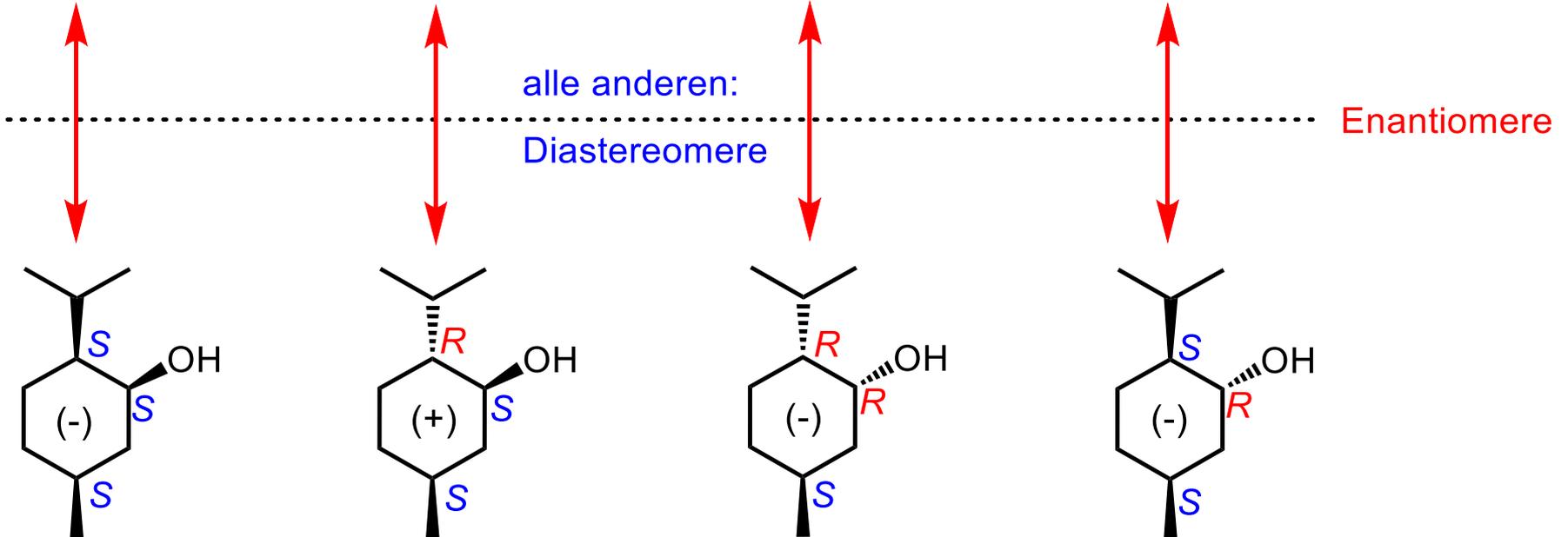
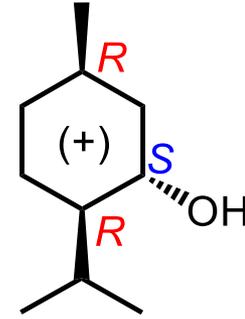
Menthol



Neomenthol



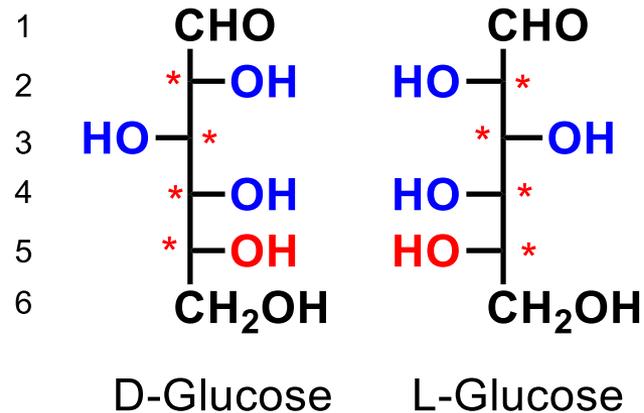
Isomenthol



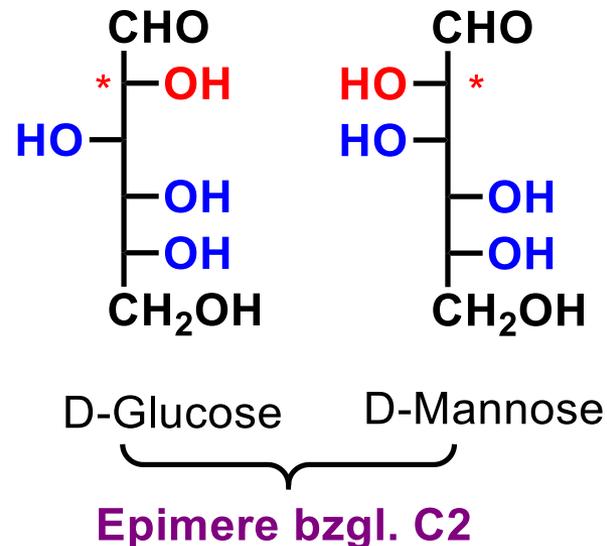
# Fischer-Projektion: Chemie der Zucker

## Enantiomere - Diastereomere - Spezialfall **Epimere**

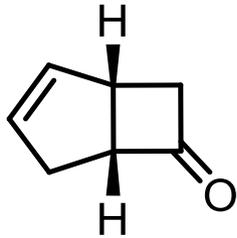
**Enantiomere** Zucker unterscheiden sich an **allen** asymmetrischen C:



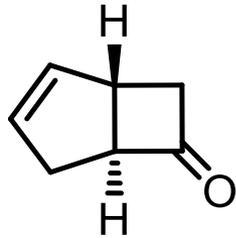
**Epimere** Zucker unterscheiden sich an **einem** asymmetrischen C:



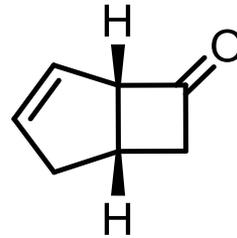
# Konstitutionsisomere, Enantiomere, Diastereomere ?



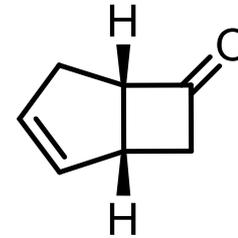
1



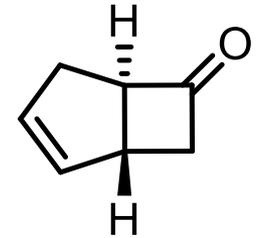
2



3



4

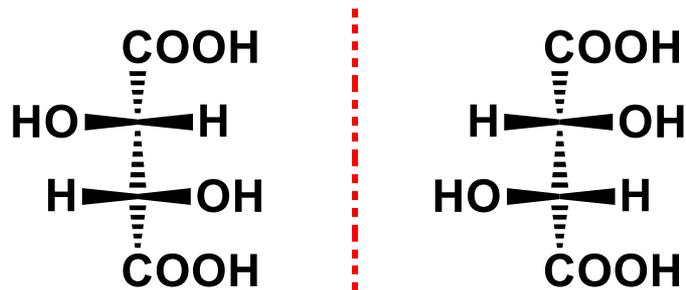


5



# Klassisches Beispiel (in Fischer-Projektion):

## Enantiomere



**2S, 3S**

D(-)- Weinsäure

**optisch aktiv**

$[\alpha]_D = -12$

Schmp. 174°C

**2R, 3R**

L(+)-

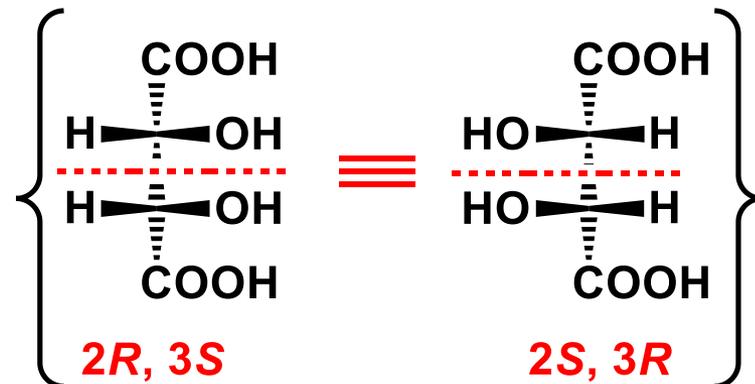
+12

174°C

## Diastereomere



## meso-Form



meso-Weinsäure oder D,L-Weinsäure

**optisch inaktiv**

0

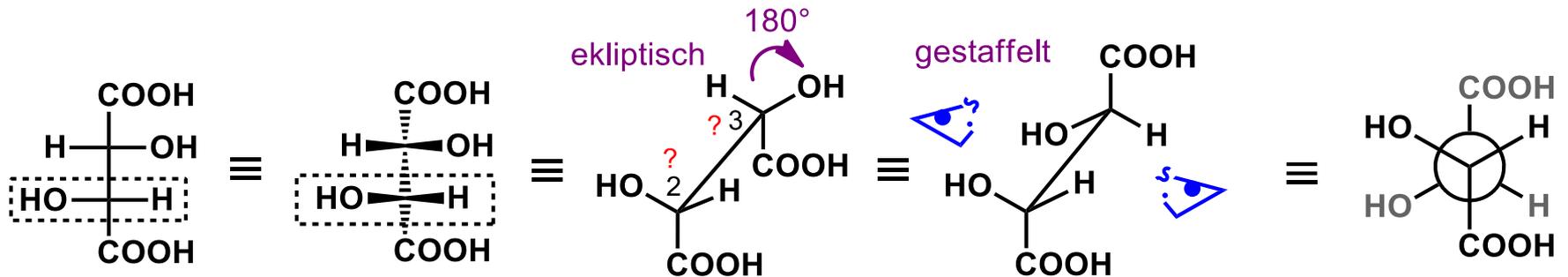
148°C



Bestimmung von **R/S** ?

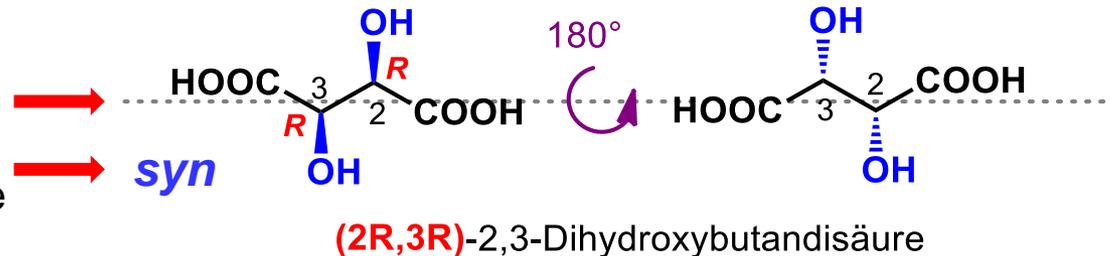
# Fischer-Projektion → *syn/anti*-Nomenklatur von Masamune („zick-zack“)

## Sägebock- oder Newman-Projektion:

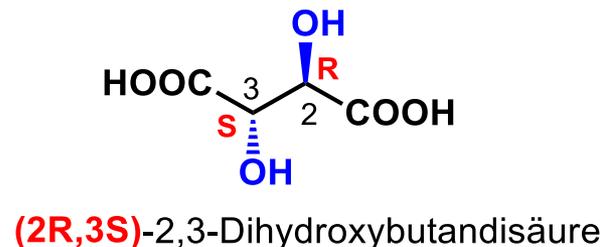


L-Weinsäure

- längste C-Kette als "zick-zack,"
- relevante Substituenten auf der **gleichen** Seite bezüglich Ebene



- entgegen gesetzte Seite: → **anti**

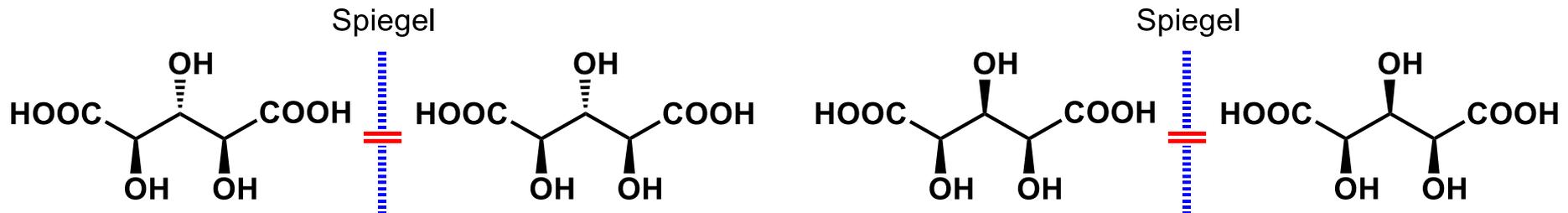
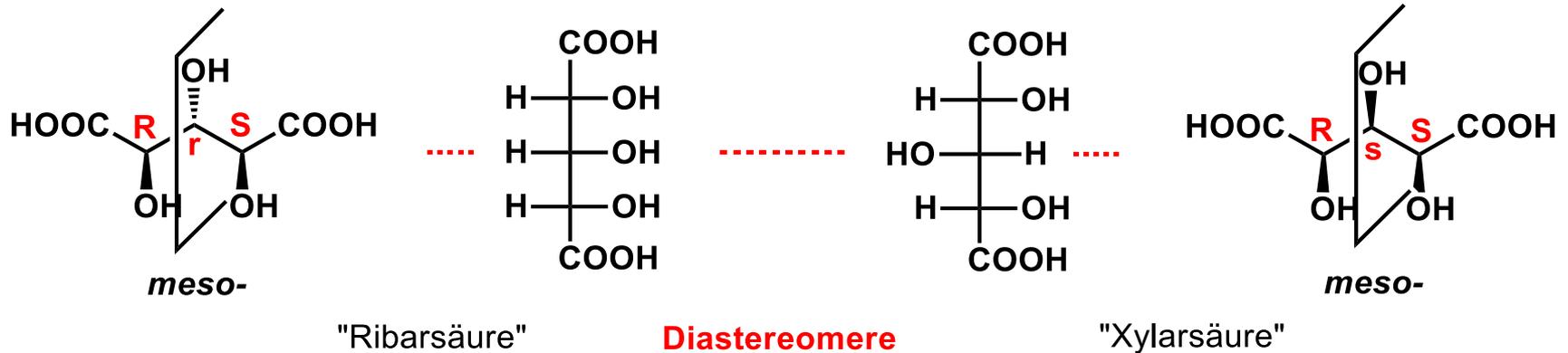


# mehrere Chiralitätszentren, aber: Pseudochiralität

**Pseudoasymmetrisches C-Atom:** Ein tetraedrisch koordiniertes Atom mit vier verschiedenen Substituenten, von denen zwei enantiomorph sind, d. h. identische Konstitution, aber entgegen gesetzten Chiralitätssinn besitzen.

**Nach CIP:** *r, s* für das Pseudochiralitätszentrum  
mit Priorität  $R > S$  für die enantiomorphe Substituenten

Moleküle sind **achiral**, sofern sie keine weiteren Chiralitätselemente enthalten.

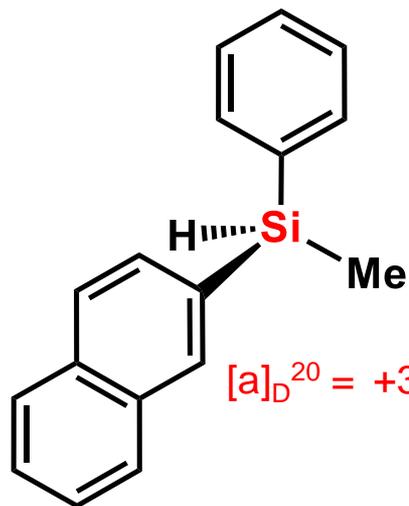


# 5.5 Weitere „Asymmetriezentren“

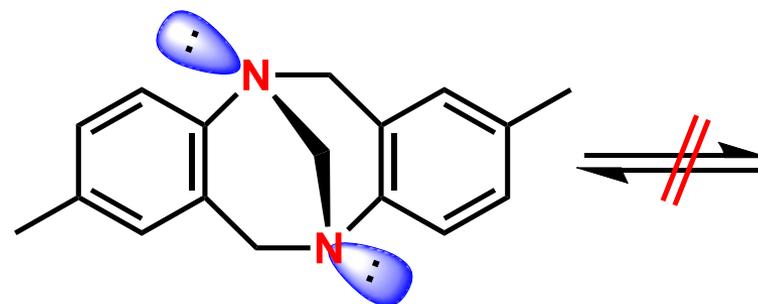
Gruppe IV: analog zu **C**



<b>B</b>	<b>C</b>	<b>N</b>	<b>O</b>	<b>F</b>
	<b>Si</b>	<b>P</b>	<b>S</b>	
<b>Ge</b>	Amine: <b>N</b>			
<b>Sn</b>				
<b>Pb</b>				

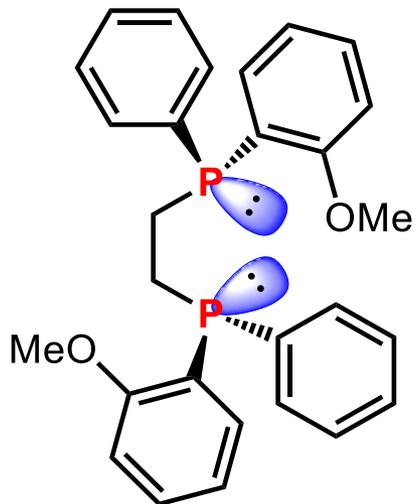
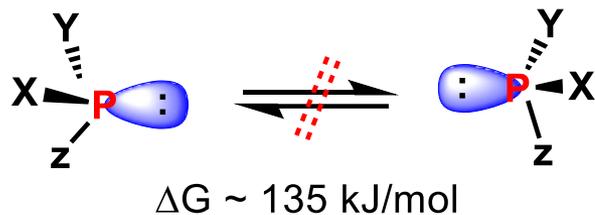


$[a]_D^{20} = +33$  (c 13.5; Pentan)



"Trögersche Base"

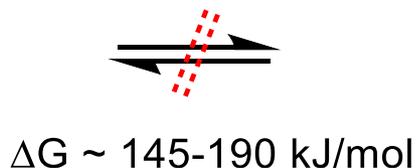
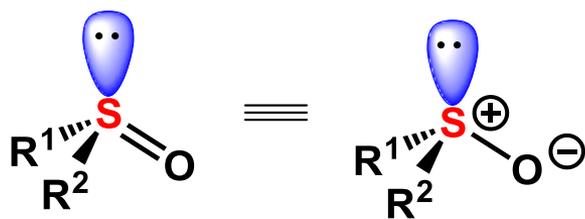
## Phosphane: P



**(R,R)-DIPAMP** vgl. (S,S)- und *meso*-  
**Diphenylanisylmethylphosphan**

Ligand (v.a. für Rh) zur  
enantioselektiven Katalyse

## Sulfoxide: S



"chirale Sulfoxide"

Auxiliar zur  
stereoselektiven Katalyse

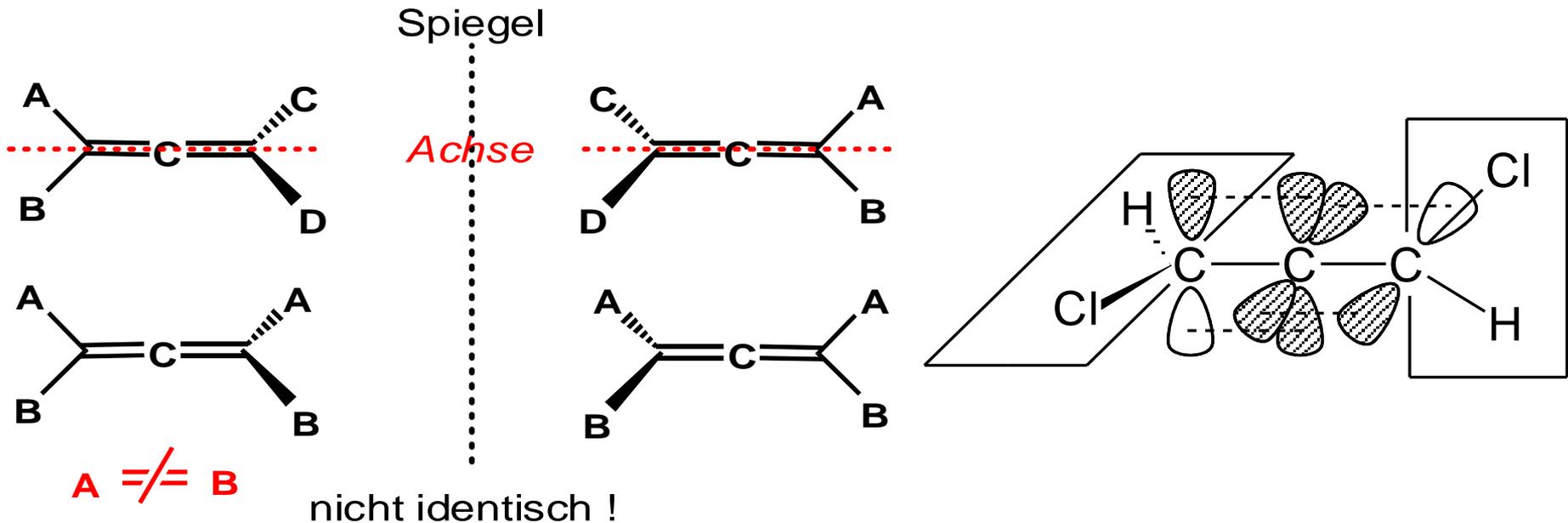
## 5.6. Chiralität die nicht auf asymmetrischem *Zentrum* beruht

### 5.6 1 Axiale Chiralität

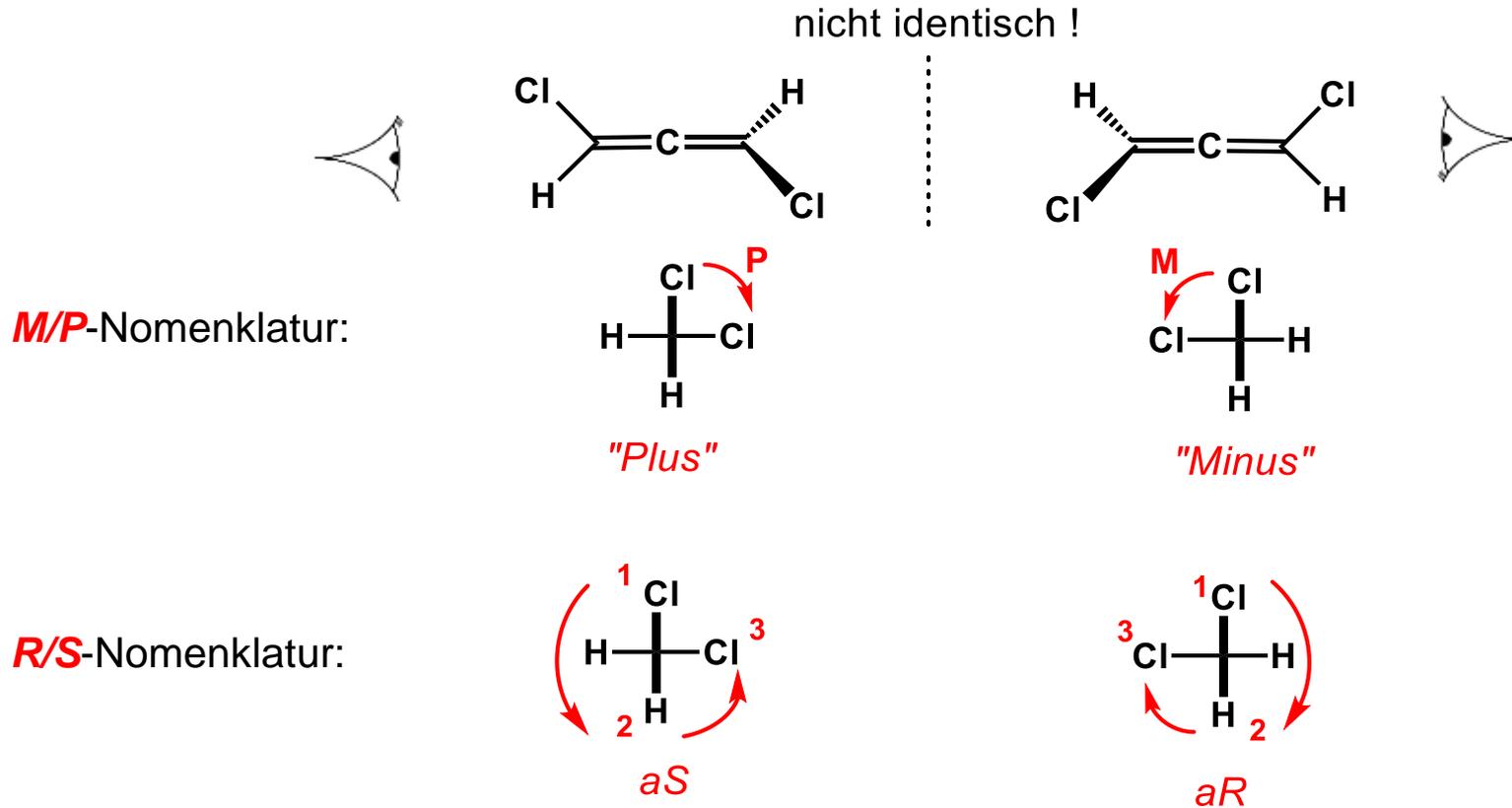
Vier Liganden A,B,C,D sind **paarweise** um eine Achse angeordnet und liegen **nicht** in einer Ebene → **Chiralitätsachse**

(1) **Substituierte Allene** mit **gerader** Anzahl von Doppelbindungen

Orbitalmodell: Substituenten an den Molekülen liegen paarweise in aufeinander **senkrecht** stehenden Ebenen



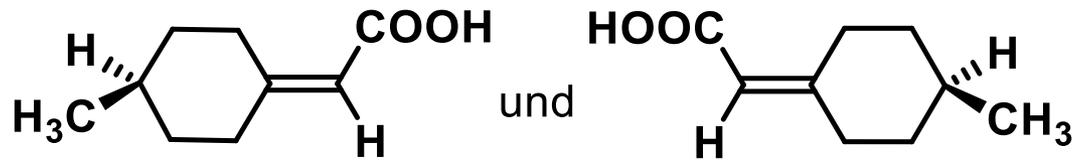
# Nomenklatur von achsenchiralen Allenen:



Analog auch bei Atropisomeren, s. u. !

# Übung:

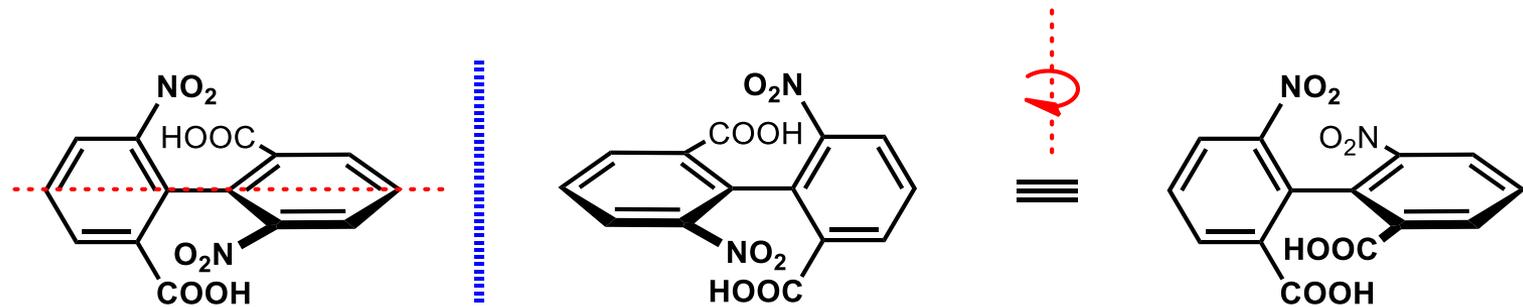
chiral oder nicht?



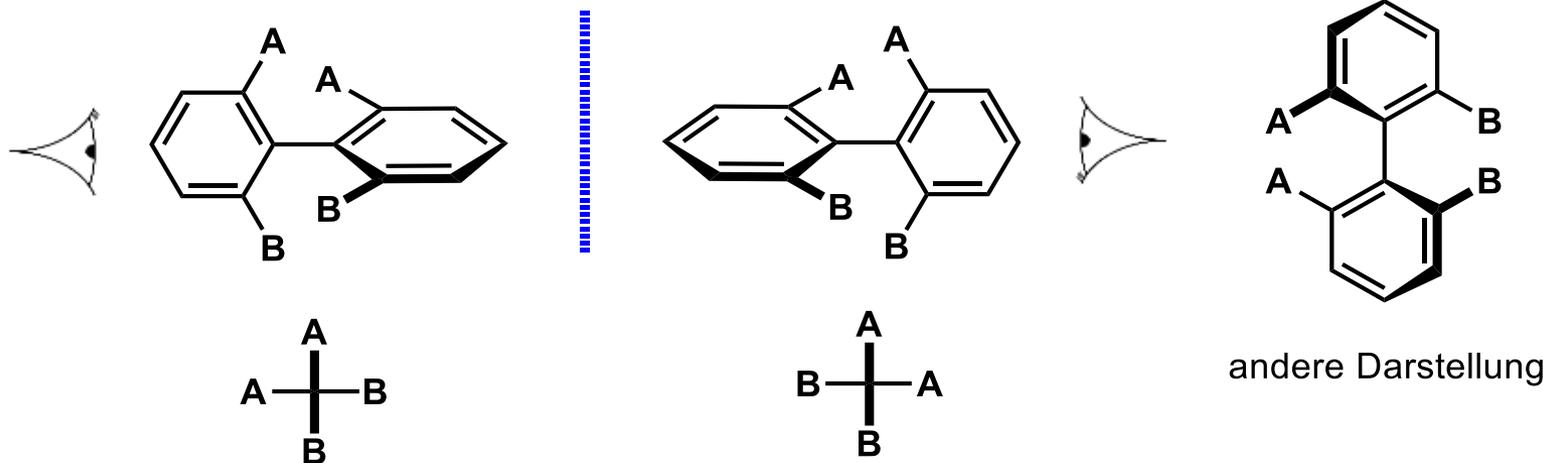
## (2) Atropisomerie: Konformationsisomere oder Konfigurationsisomere ??

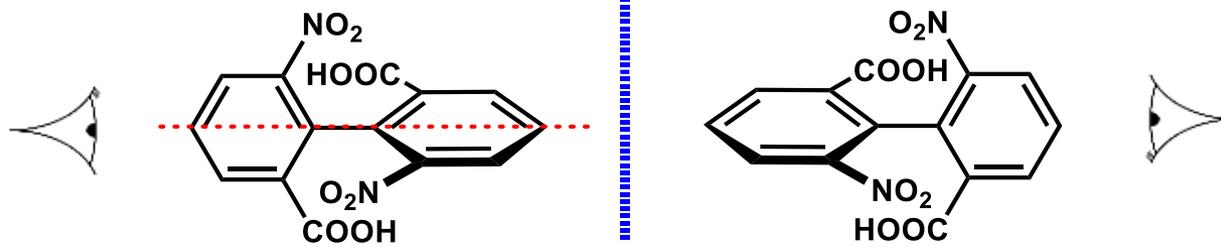
- die Drehbarkeit um eine **C–C-Einfachbindung** ist **gehindert** ( $\Delta G^\ddagger > 100$  kJ/mol)
  - **unterschiedliche** Substituenten auf den beiden Seiten der Achse
- ⇒ „stabile“ Rotamere → Stereoisomere

z. B. **Biphenyle**: voluminöse *ortho*-Substituenten:

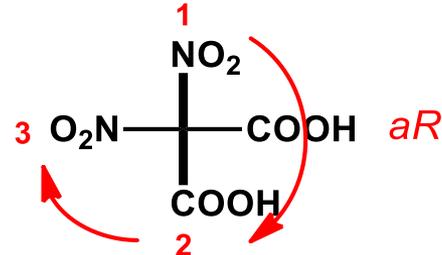
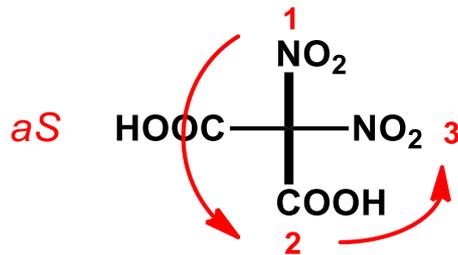
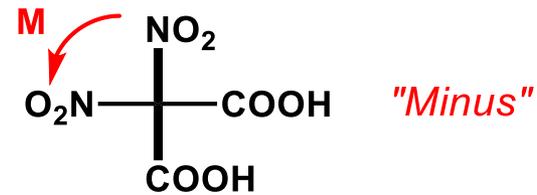
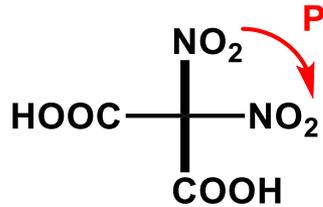


allgemein:





Nomenklatur: *"Plus"*



... gehinderte Rotation ??

Die „Frage“, ob eine gehinderte Rotation zu „stabilen“ Atropisomeren führt, ist eine **Frage** der **Rotationsbarriere** und der **Temperatur** !

Eyring-Gleichung:

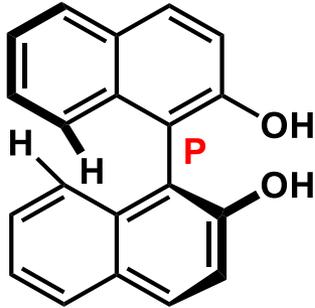
$$k = \frac{k_B \cdot T}{h} \cdot e^{\frac{-\Delta G^\ddagger}{R \cdot T}}$$

$$k_B = 1.38 \times 10^{-23} \text{ J/K}$$

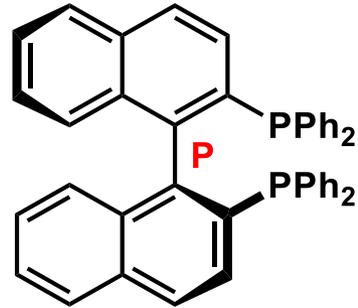
Beispiel: bei **293 K** und Rotationsbarriere **100 kJ/mol**  $\rightarrow k = 9 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$



## Atropisomerie bei **Bisnaphthylen**:



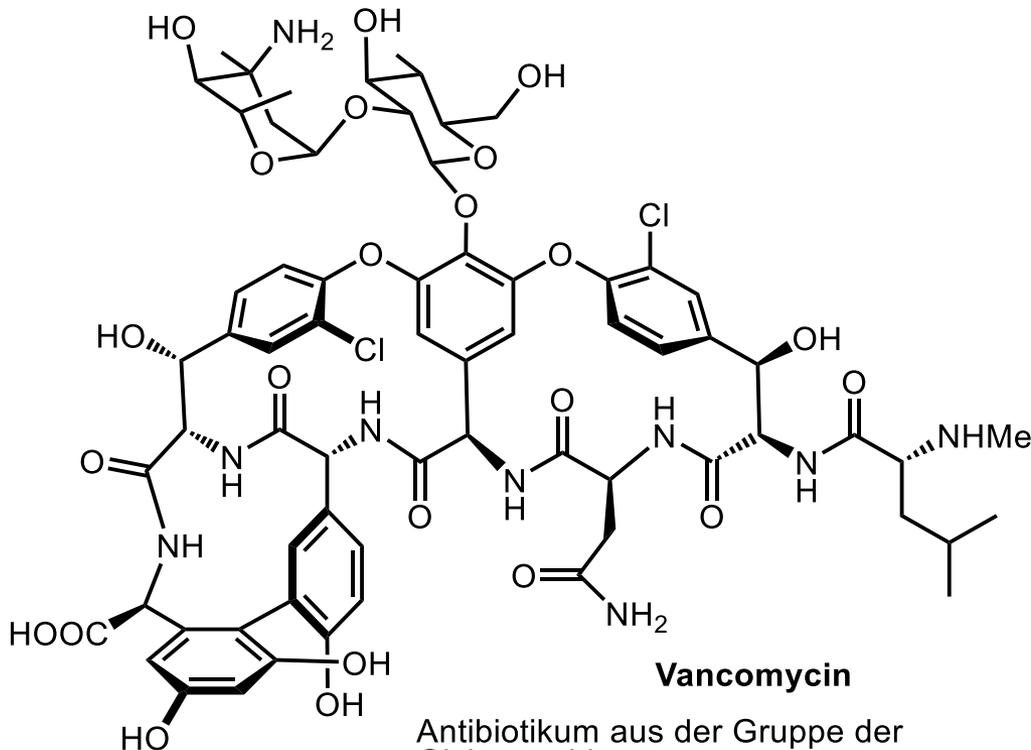
(*P*) oder (*aS*)- Bisnaphthol ("BINOL")



(*P*) oder (*aS*)- "BINAP"

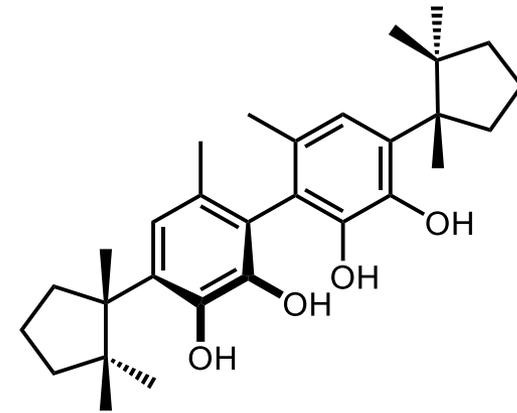
- hohe Rotationsbarriere
- Liganden in stereoselektiven Synthesen

## axial chirale / atropisomere **Naturstoffe**:



**Vancomycin**

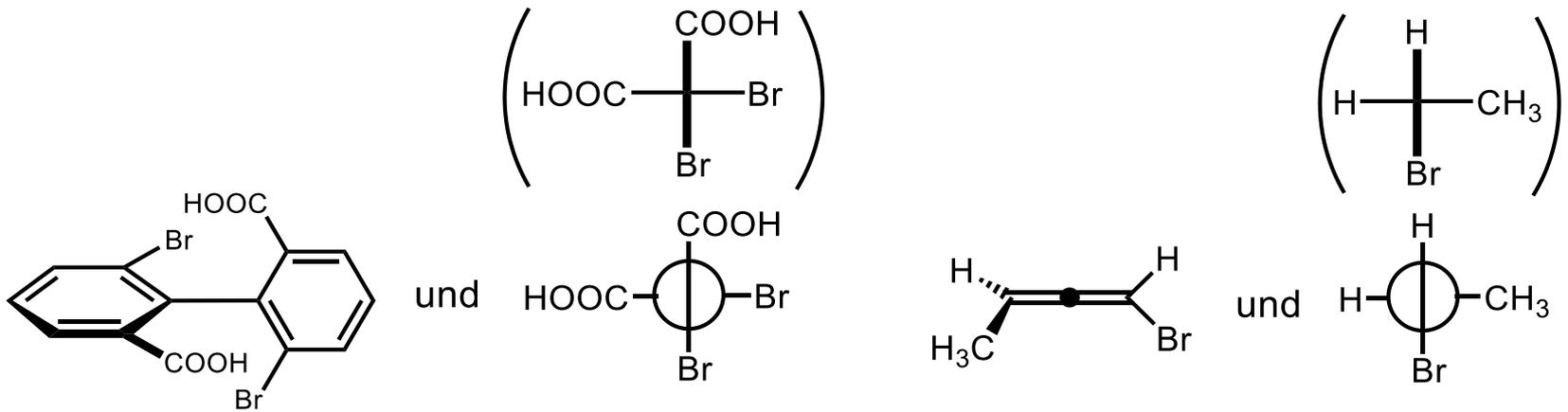
Antibiotikum aus der Gruppe der Glykopeptide



**(-)-Mastigophoren A**  
Moos *Mastigophora diclados*

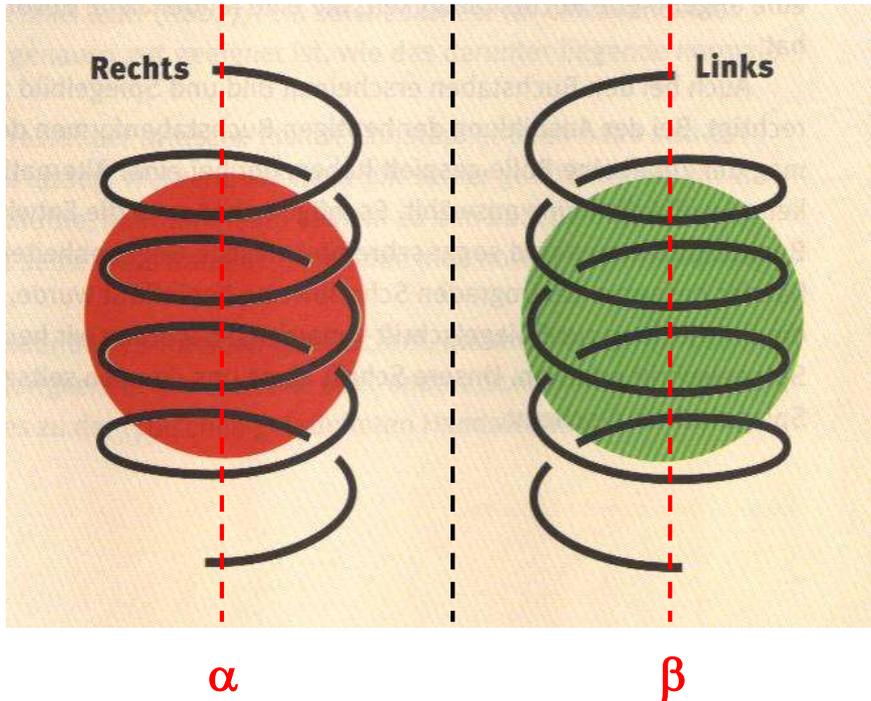
# Übung:

identisch oder nicht ?? **M** oder **P** ??

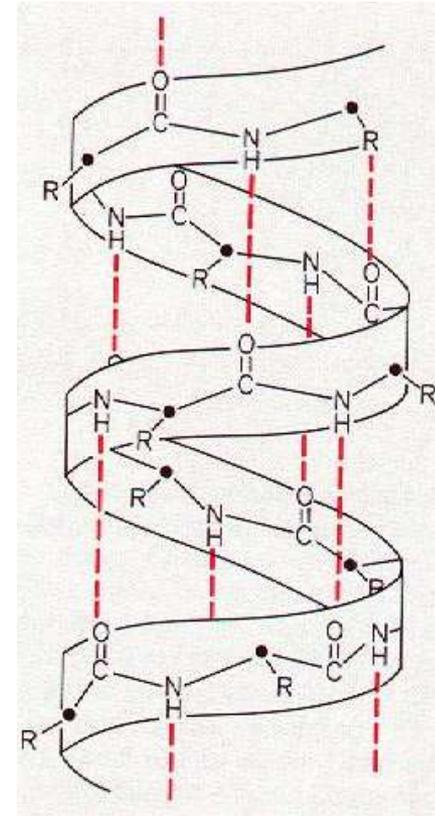


## 5.6.2

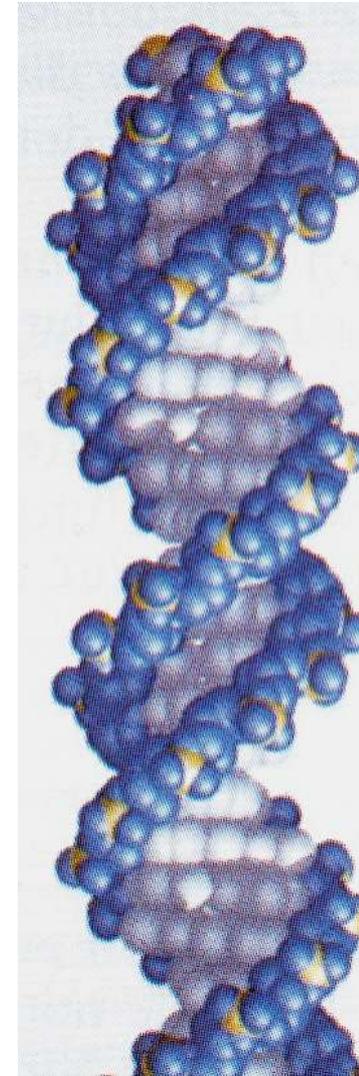
# Helikale Chiralität (Helikale Strukturen, „Schraubenstrukturen“)



**α**: Vom Beobachter weg **im** Uhrzeigersinn  
**β**: ...**gegen** den Uhrzeigersinn

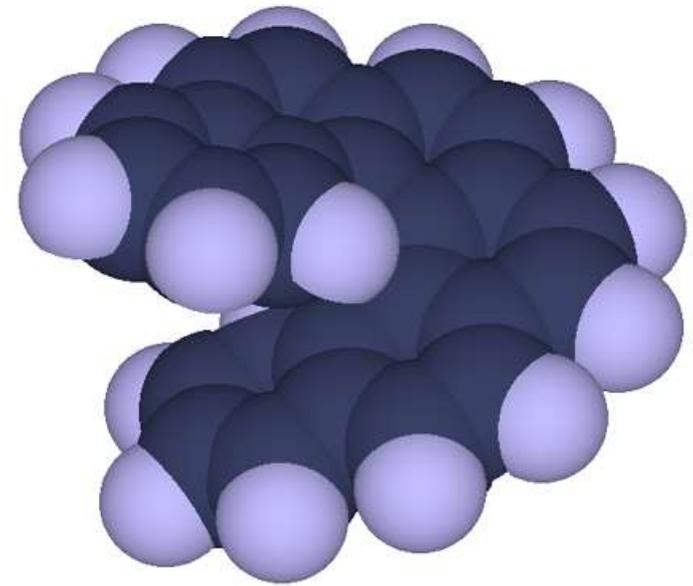
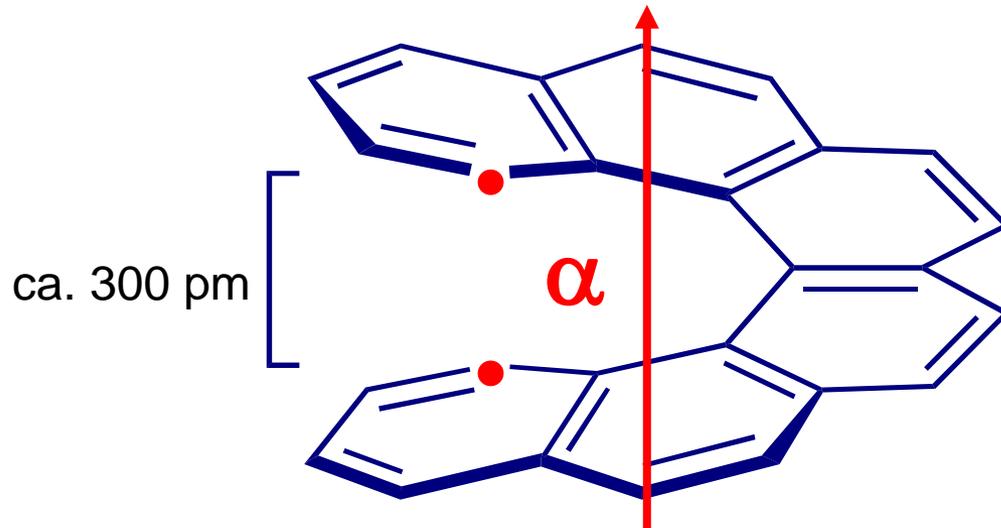


Proteine:  
α-Helix



DNA  
Doppelhelix

„kleine“ organische Moleküle: „Helicene“, z. B. [6]Helicen:



helikale Chiralität beruht ebenfalls auf einer Chiralitätsachse  
→ **axiale** Chiralität

# Wiederholung: Symmetrie

Wann ist ein Molekül chiral ??

**Symmetrieelemente ↔ Symmetrieoperationen ↔ Punktgruppen**

Symmetrieachse	Drehung: $C_n$
Spiegelebene	Spiegelung: $\sigma_v$ , $\sigma_h$
Drehspiegelachse	Drehung+Spiegelung: $S_n$
Zentrum	Inversion: $i$

Punktgruppe	Symmetrieelemente		
$C_1$	E (Identitätsoperation)	} 1. Ordnung	asymmetrisch ----- <b>chirale</b> Verbindungen
$C_n$	E, $C_n$		
$D_n$	E, $C_n$ , $n C_2$		
-----			
$C_s$	E, $\sigma$	} 2. Ordnung	<b>achirale</b> Verbindungen
$C_i$	E, $i$		
$S_n$	E, $C_{n/2}$ , $S_n$		
$C_{nv}$	E, $C_n$ , $n \sigma_v$		
$D_{2h}$	E, $3 C_2$ , $3 \sigma_v$ , $i$		
$D_{3h}$	E, $C_3$ , $3 C_2$ , $3 \sigma_v$ , $\sigma_h$		

## Symmetrieelemente, Symmetrieoperationen, Punktgruppen

**Symmetrie:** Erhaltung (Invarianz) der Merkmale von Objekten bei bestimmten Umformungen (Operationen, Transformationen).

*Ein Molekül ist **symmetrisch**, wenn man in ihm bestimmte Atome oder Atomgruppen **vertauschen** kann, **ohne** dass sich dabei sein Aussehen **ändert**. Die vertauschbaren Teile sind durch Symmetrie **äquivalent**, aber **nicht identisch**.*

**Symmetrieoperation:** bringt Molekül mit sich selbst zur Deckung

→ **4 Symmetrieoperationen**

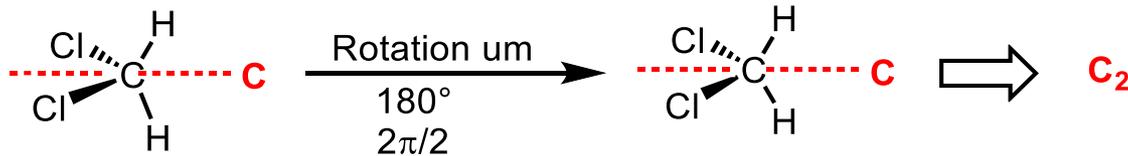
**Symmetrieelement:** geometrischer **Ort**, an dem Symmetrieoperation durchgeführt wird

→ **Symmetrieoperation** ↔ **Symmetrieelement**

Symmetrieelement	Symmetrieoperation	Symbol	
Achse	Drehung um die Achse mit dem Drehwinkel	$C_n$ (n = Zähligkeit)	1. Art
Ebene	Spiegelung an der Ebene	$\sigma_v$ = vertikale Ebene $\sigma_h$ = horizontale Ebene	
Drehspiegelachse	Drehung um den Winkel  und Spiegelung an einer Ebene senkrecht zur Drehachse	$S_n$	2. Art
Zentrum	Inversion (Punktspiegelung) aller Punkte durch ein Zentrum	$i$	

## Symmetrieachse (C) der Ordnung n (n-zählige Symmetrieachse C<sub>n</sub>):

Drehung um  $360^\circ/n$  ( $2\pi/n$ ) des Moleküls führt zu einer Atomanordnung, die von der ursprünglichen nicht zu unterscheiden ist.



## Symmetrieebene: $\sigma_v$ , $\sigma_h$

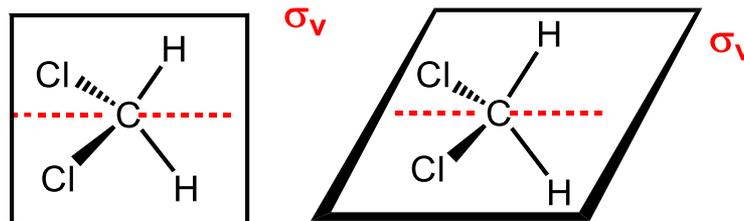
Eine Ebene teilt das Molekül spiegelbildlich in zwei gleiche Hälften.

**vertikale Symmetrieebene ( $\sigma_v$ ):** in Richtung der (Haupt-)Molekülachse, schließt diese ein

**horizontale Symmetrieebenen ( $\sigma_h$ ):** senkrecht zur Molekülachse

→ **Planare** Moleküle besitzen die Molekülebene als Symmetrieebene

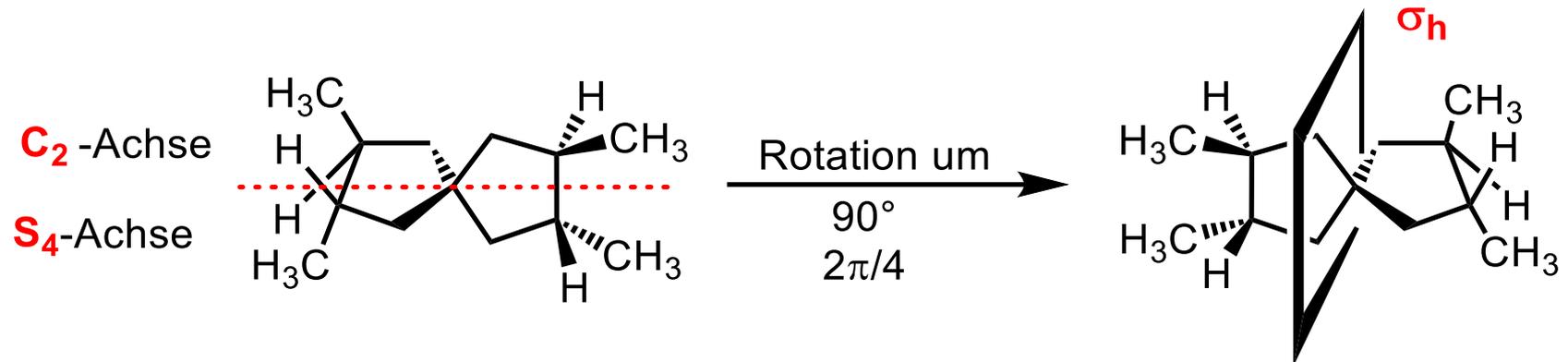
→ Lineare Moleküle besitzen eine unendliche Anzahl von **vertikalen Symmetrieebenen ( $\sigma_v$ )** längs der Molekülachse ( $C_\infty$ )



# Drehspiegelung: $S_n$

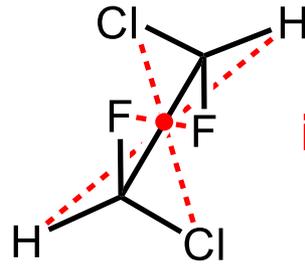
zusammengesetzte Operation:

**Drehung** um  $360^\circ/n$  um eine Drehspiegelachse ( $S_n$ ), **gefolgt** von einer **Spiegelung** an einer Symmetrieebene ( $\sigma_h$ ) **senkrecht** zur  $S_n$ -Achse

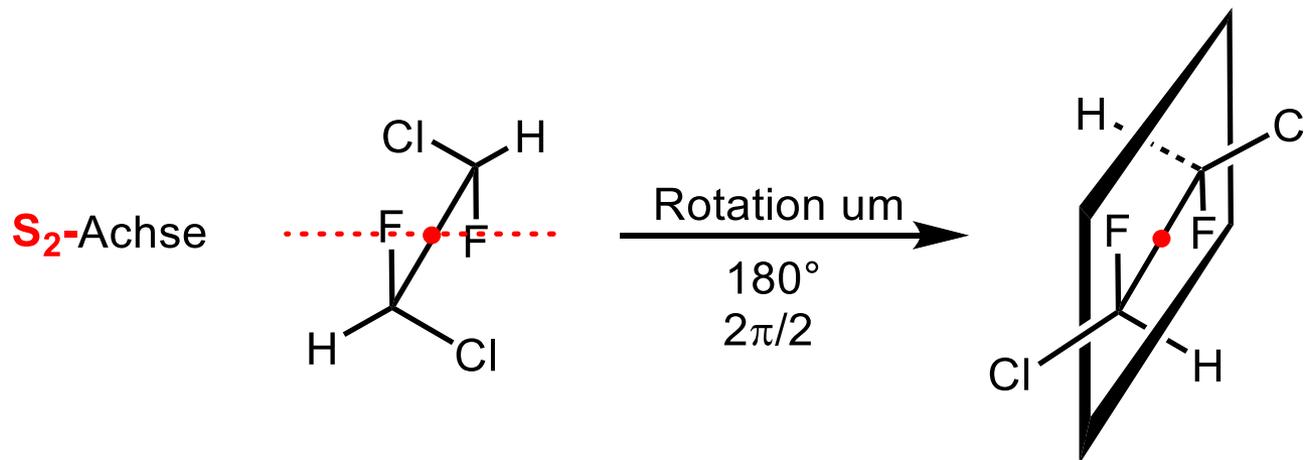


## Inversionszentrum: **i**

Jedes Atom des Moleküls hat ein zu diesem Zentrum symmetrisches Gegenstück.



Inversionszentrum entspricht zweizähliger Drehspiegelachse **S<sub>2</sub>**:



## Punktgruppen, die in chiralen bzw. achiralen Molekülen enthalten sind

Symmetrieelemente + Identitätsoperation (**E**) → Punktgruppen

= Gesamtheit aller in einem Molekül ausführbaren Symmetrieoperationen

Punktgruppe	Symmetrieelemente		
$C_1$	E (Identitätsoperation)	asymmetrisch	} <b>chirale</b> Verbindungen
$C_n$	E, $C_n$		
$D_n$	E, $C_n$ , $n C_2$		
$C_s$	E, $\sigma$		} <b>achirale</b> Verbindungen
$C_i$	E, $i$		
$S_n$	E, $C_{n/2}$ , $S_n$		
$C_{nv}$	E, $C_n$ , $n \sigma_v$		
$D_{2h}$	E, $3 C_2$ , $3 \sigma_v$ , $i$		
$D_{3h}$	E, $C_3$ , $3 C_2$ , $3 \sigma_v$ , $\sigma_h$		

**Asymmetrische Verbindungen** enthalten **keine Symmetrieelemente** außer Identitätsoperation (hat jedes Molekül) → **Punktgruppe  $C_1$**

### Chirale Verbindungen:

können n-zählige Drehachse besitzen

→ Punktgruppe  $C_n$

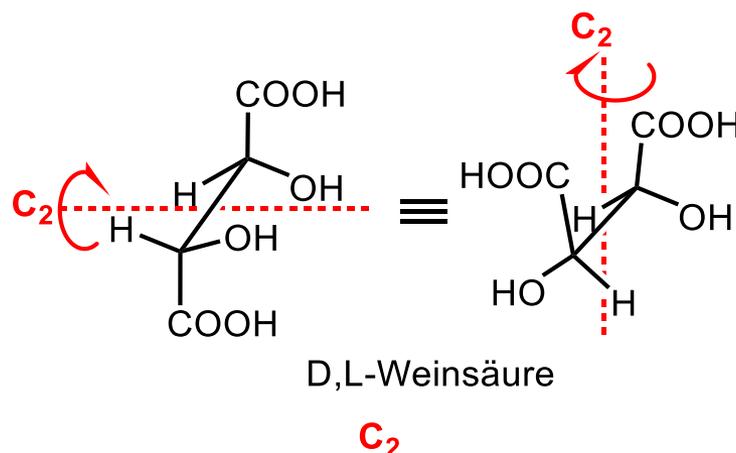
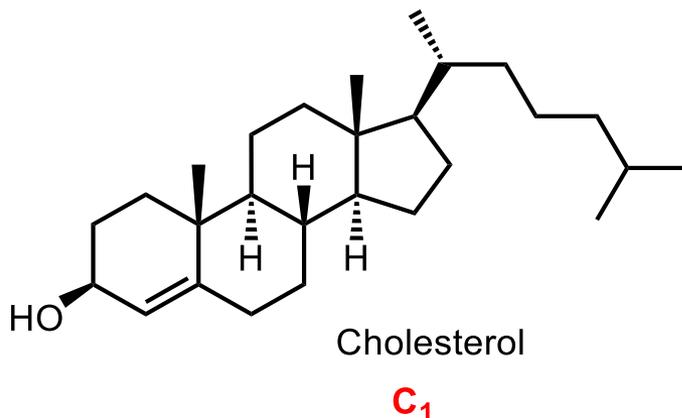
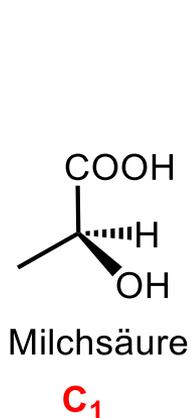
oder n zweizählige Drehachsen ( $\perp C_n$ )

→ Punktgruppe  $D_n$ ,

aber keine anderen Symmetrieelemente!!!

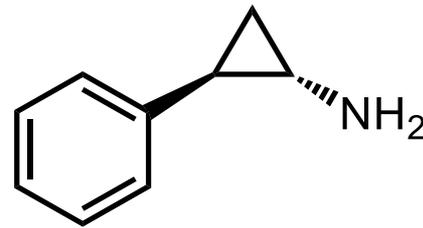
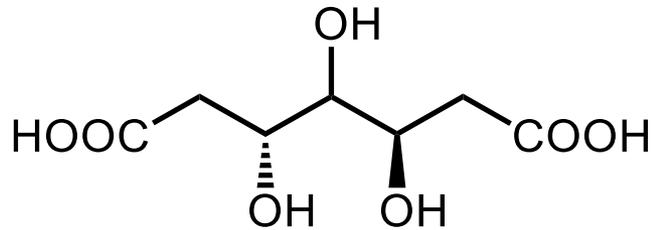
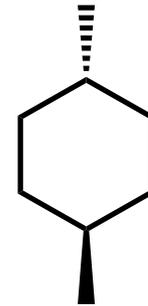
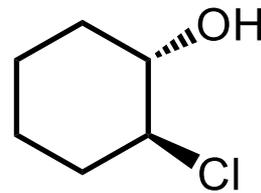
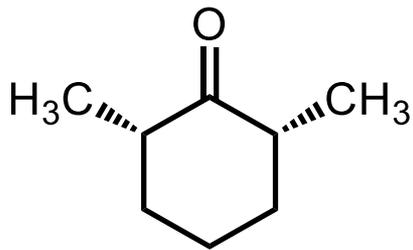
→ **chirale** Moleküle müssen **nicht unbedingt asymmetrisch** sein

### Beispiele für chirale Moleküle:



Übung:

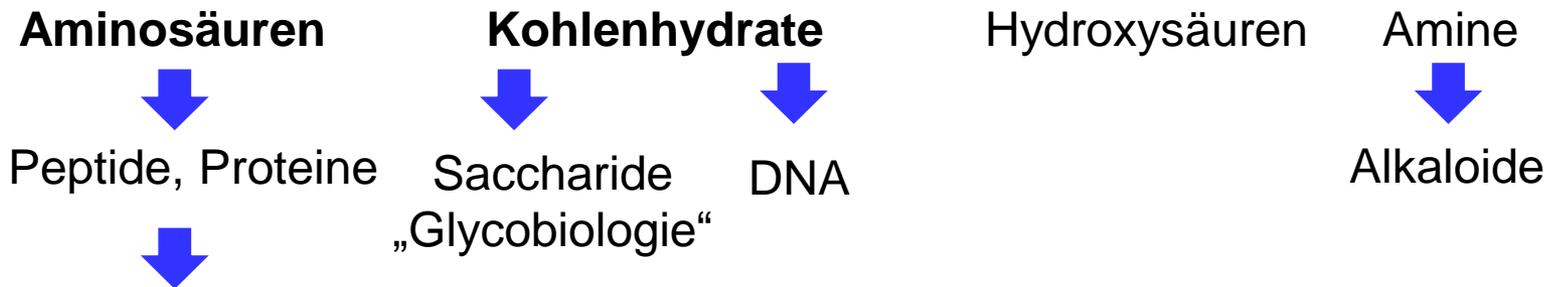
chiral oder nicht ?? **R** / **S** ??



## 6. Bedeutung der Stereochemie in der „Natur“

➔ „Die Natur ist chiral“: mikroskopisch, makroskopisch

➔ Viele **Biomoleküle** sind chiral:



➔ **Enzyme** und **Rezeptoren** sind chiral, insbesondere das aktive Zentrum.

⇒ Die Wechselwirkungen mit chiralen **Substraten** entsprechen **diastereomeren** Relationen und sind unterschiedlich.

➔ **Enantiomere** und **Rezeptoren** ⇔ **molekulare Erkennung**

⇒ Enantiomere binden an unterschiedliche Rezeptoren oder unterschiedlich gut.

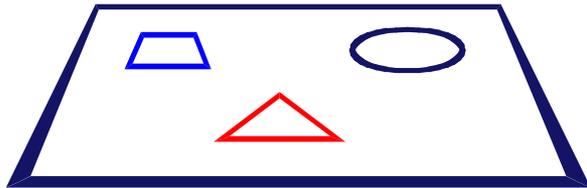
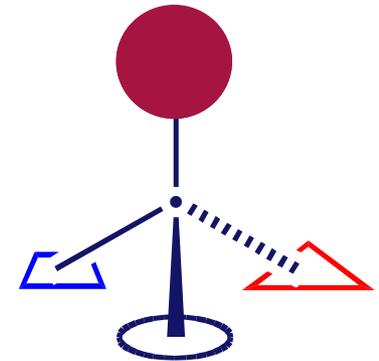
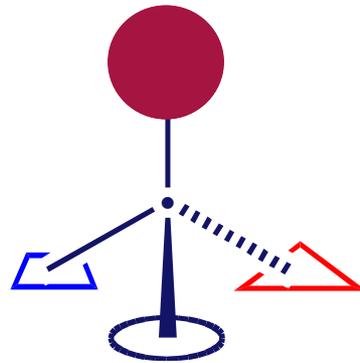
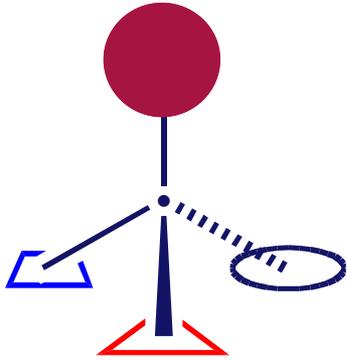
⇒ Die biologische Wirkung ist unterschiedlich.

➔ Moderne **Pharmazeutika** sollen chiral sein.

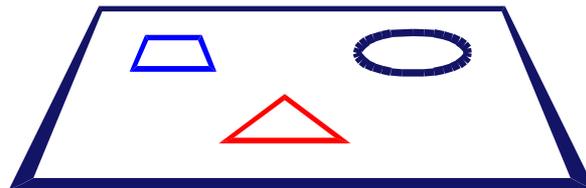
**Trennung** von Enantiomeren oder enantiomerenreine **Synthese**

# Enantiomere und Rezeptoren $\leftrightarrow$ molekulare Erkennung

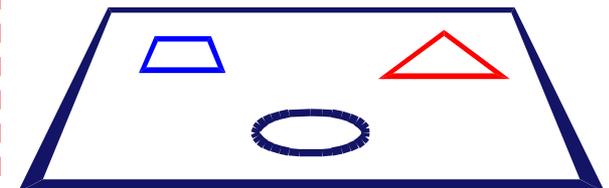
 **Drei-Punkt-Wechselwirkung (1933)**

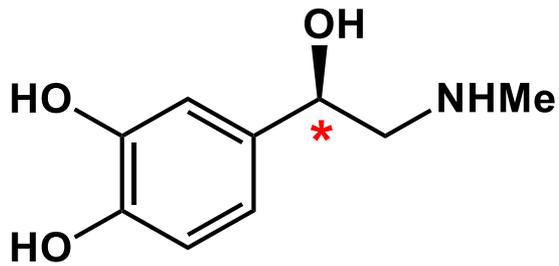


**Passt**



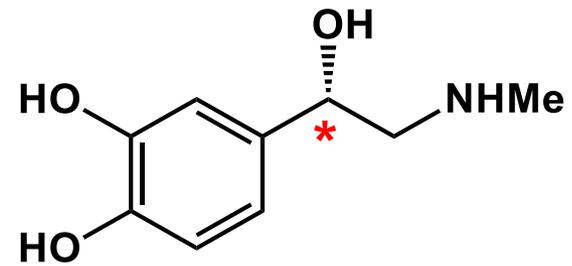
**Passt nicht**



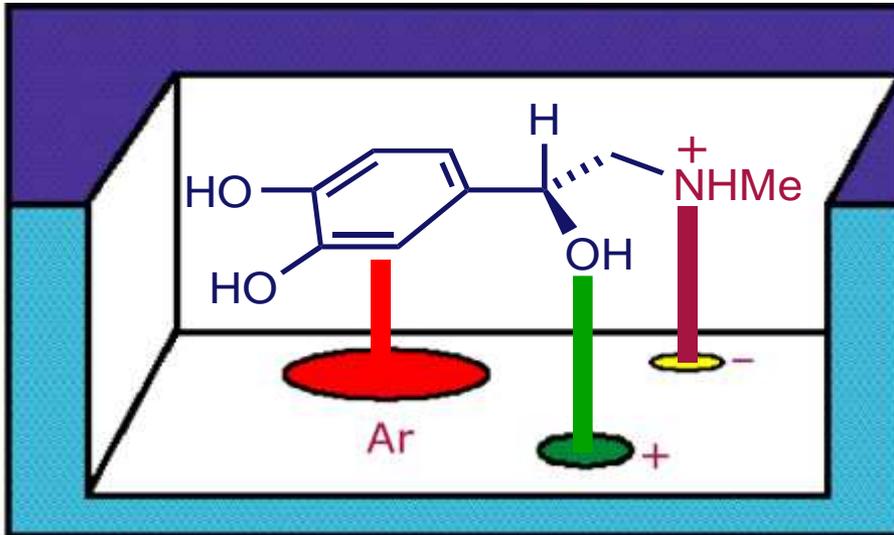


**(R)-(-)-Adrenalin**

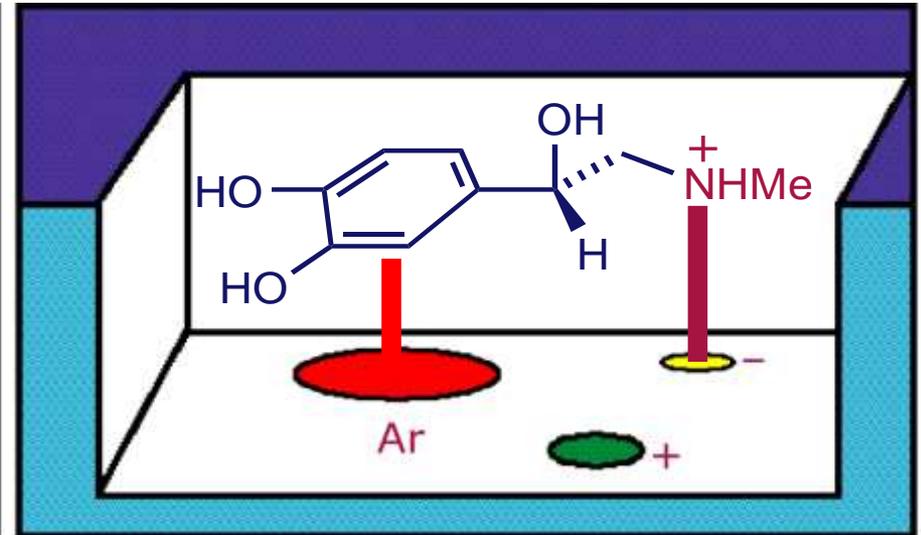
wirkt viel stärker auf den Blutdruck  
und die Herzfrequenz



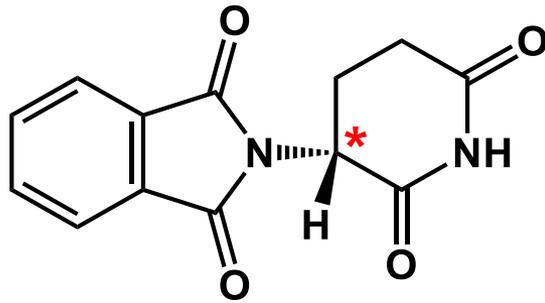
**(S)-(+)-Adrenalin**



Bindung von **(R)-(-)-Adrenalin**  
an den Adrenalin-Rezeptor

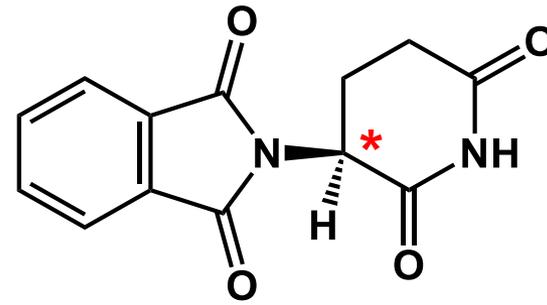


schwächere Bindung von **(S)-(+)-**  
an den Adrenalin-Rezeptor



**(R)-(+)-Thalidomid**

- Antidepressivum
- Beruhigungsmittel

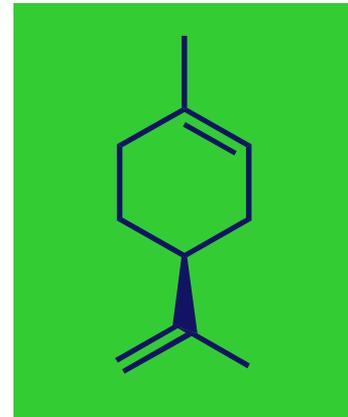
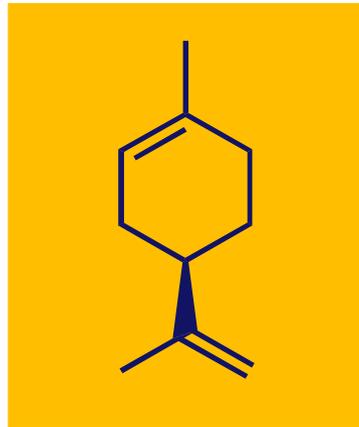


**(S)-(-)-Thalidomid**

- toxisch, teratogen
- „Contergan“-Affäre



(R)-(+)-Limonen  
„Citrusduft“



(S)-(-)-Limonen  
„Fichtennadeln“



**Analytik** von Stereoisomeren



**Trennung** von Enantiomeren oder enantiomerenreine **Synthese**

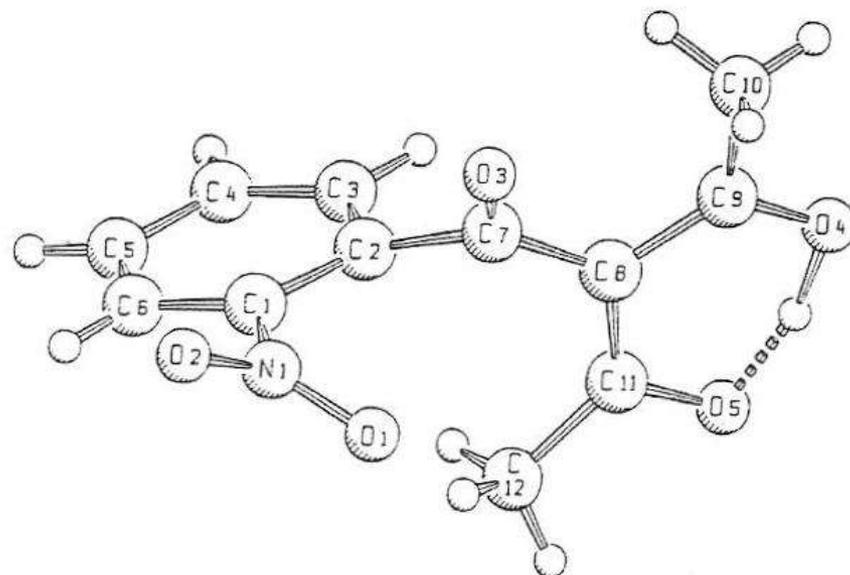
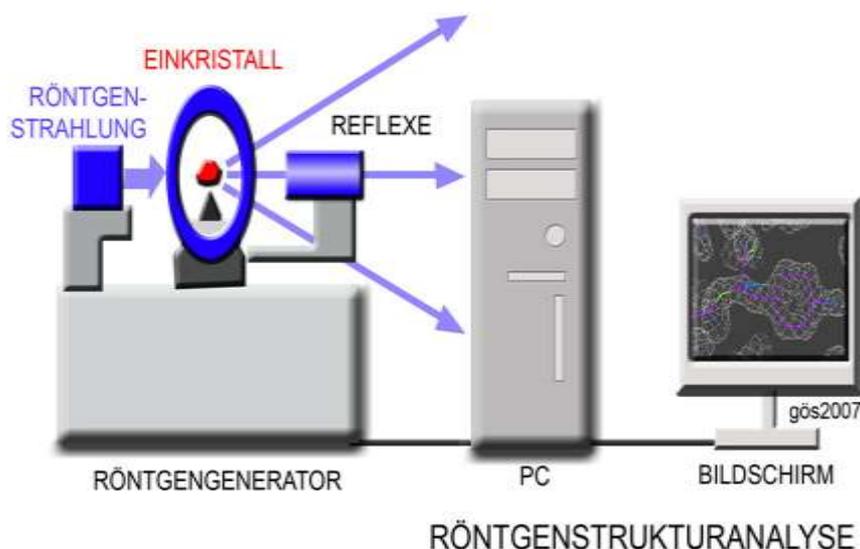
# 7 Analytik und Trennung von Stereoisomeren

## 7.1 Bestimmung der absoluten Konfiguration einer chiralen Verbindung

### (1) Röntgenstrukturanalyse (J. M. BIJVOET 1951, Utrecht):

Voraussetzung: Einkristall und „anomale Streuung“ von Röntgenstrahlen

→ enantiomorphe Kristalle unterscheidbar !



### (2) chemische Korrelation:

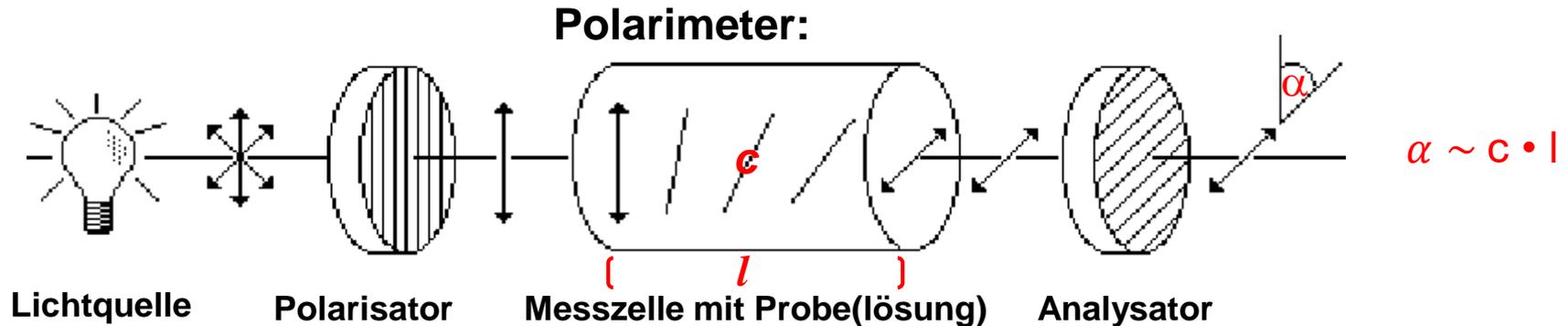
gezielte chemische Transformationen mit Ausgangspunkt oder Zielpunkt einer Verbindung **bekannter** absoluter Konfiguration:

### (3) Chiroptische Methoden (Circulardichroismus)

## 7.2 Polarimetrie und Enantiomeren-Reinheit

**Polarimetrie: Messung der „Optischen Aktivität“** (J. B. BIOT, 1815, Paris)

Die **Ebene des polarisierten Lichts** wird in einem chiralen Medium **gedreht**:



Das Ausmaß der Drehung ist **proportional** der **Konzentration  $c$**  der Lösung (angegeben in  $\text{g}/100 \text{ cm}^3$ ) und der **Schichtdicke  $l$**  (angegeben in  $\text{dm}$ ); ferner abhängig vom **Lösemittel**, der **Temperatur  $T$**  und der **Wellenlänge  $\lambda$**  des Lichts.

**spezifischer Drehwert**

$$[\alpha]_{\lambda}^T = \frac{\alpha}{c \cdot l}$$

$[\alpha]_{\lambda}^T$  ← spezifischer Drehwert  
 $\alpha$  ← gemessener Drehwert [°, deg]  
 $c$  ← Konzentration in  $\text{g}/\text{cm}^3$   
 $l$  ← Länge der Küvette (Schichtdicke) in  $\text{dm}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  ← Messtemperatur  
↑  
Na-D-Linie (589 nm)  
(Na-Dampf-Lampe)

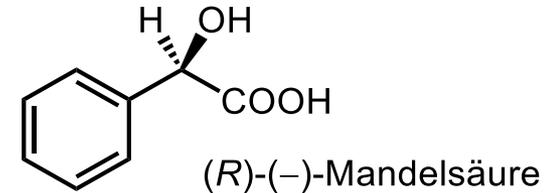
aber: Angabe in  $\text{g}/100\text{ml}$

## Spezifischer Drehwert:

- Einheit:  $10^{-1} \text{deg cm}^2 \text{g}^{-1}$  (meist nicht angegeben, oft falsch:  $\text{xx}^\circ$ )
- $[\alpha]$  ist temperatur- und wellenlängenabhängig !

**Beispiel:**  $c = 2.8 \text{g}/100 \text{ml}$  in Ethanol,  $d = 10 \text{cm}$ ,  $589 \text{nm}$ ,  $20^\circ \text{C}$ ;  $\alpha_{\text{abgelesen}} = -4.35^\circ$

➔ 
$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \text{g}100}{c \cdot l} = \frac{-4.35 \text{g}100}{2.8 \text{g}1} = -155.4 \quad (c = 2.8 \text{ EtOH})$$



**Enantiomere** drehen die Polarisationssebene von linear polarisiertem Licht – unter sonst gleichen Bedingungen – um den **gleichen Betrag** nach

**Links:** (-), „linksdrehend“ bzw.

**Rechts (+)**, „rechtsdrehend“

Racemisches Gemisch **optisch inaktiv:**  $\alpha = 0$

**Merke:**

Es besteht **kein Zusammenhang** zwischen optischem **Drehsinn:** **(+) oder (-)**

Bezeichnung nach **Fischer:** **D oder L**

Bezeichnung nach **CIP:** **R oder S**



**optische Reinheit p** als Maß für die **Reinheit eines Stereoisomers:**

$$p = \frac{[\alpha]}{[A]} \cdot 100$$

$[\alpha]$  = spez. Drehwert des Gemischs  
 $[A]$  = spez. Drehwert eines reinen Enantiomeren

ideale Verhältnisse:

**optische Reinheit = Enantiomerenreinheit**

Problem: Verunreinigungen

**Definition:**

**Enantiomerenreinheit / Enantiomerenüberschuss** einer chiralen Verbindung:

Sind **[R]** und **[S]** die **Konzentrationen** der beiden **Enantiomeren**, und ist

**[R] > [S]**, so gilt für den **Enantiomerenüberschuss:**

$$\% \text{ Enantiomerenüberschuss} = \frac{[\text{R}] - [\text{S}]}{[\text{R}] + [\text{S}]} \cdot 100 \quad (\text{engl. } \textit{enantiomeric excess})$$

(ee-Wert)

analoge Definition für **Diastreomerenreinheit / -überschuss: de**

## 7.3. Analyse und Trennung von Enantiomeren/Diastereomeren

### Racemat-Trennung durch Kristallisation:

3 Formen von *kristallinen* Racematen:

#### 1. Konglomerat:

1:1-Gemisch von Kristallen der beiden Enantiomere, jeder Kristall homochiral

#### 2. Racemische Mischung:

Jede Elementarzelle enthält die beiden Enantiomere im Verhältnis 1:1

#### 3. Mischkristalle:

„Feste Lösung“ der beiden Enantiomere.

Ungeordnete Mischung der Enantiomere (1:1) schon im selben Kristall

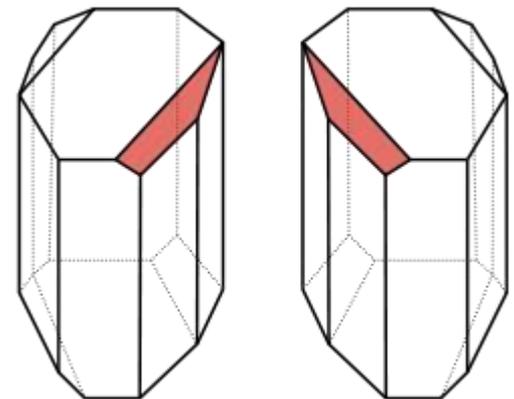


**nur bei 1.:**

**spontane Kristallisation** beider Enantiomere  
als enantiomorphe Kristalle

→ **manuelle Trennung** möglich

→ (LOUIS PASTEUR, 1848)



## analytische Unterscheidung/Trennung:

- Polarimetrie
- Chromatographie (TLC, HPLC, GC)
- NMR-Spektroskopie

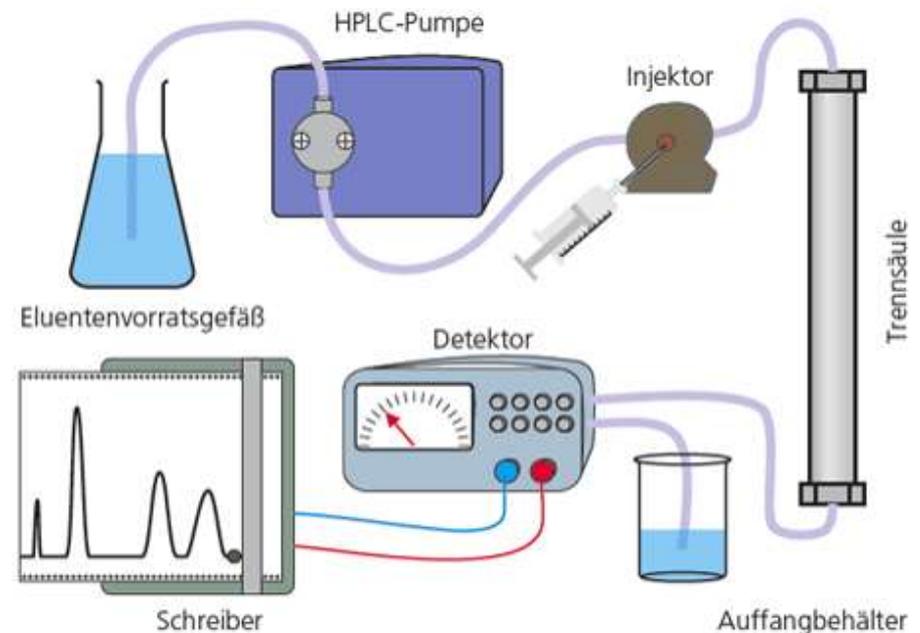
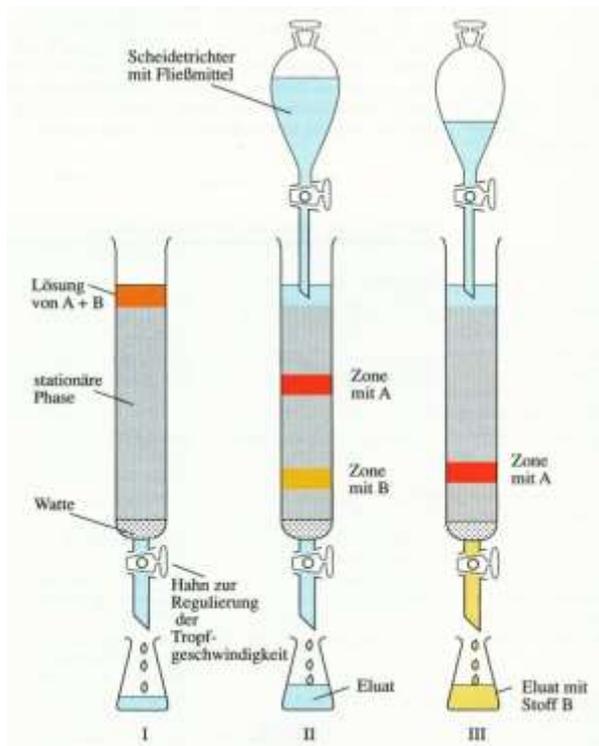
## Merke:

**Diastereomere** können „einfach“,

**Enantiomere** nur bei „chiraler Umgebung/Methode“ unterschieden werden.

## präparative Trennung:

- Kristallisation
- Chromatographie (TLC, LC, HPLC)



→ Quantitative Auswertung, sehr empfindlich

**Diastereomer 1“**  
**Diastereomer 2“**



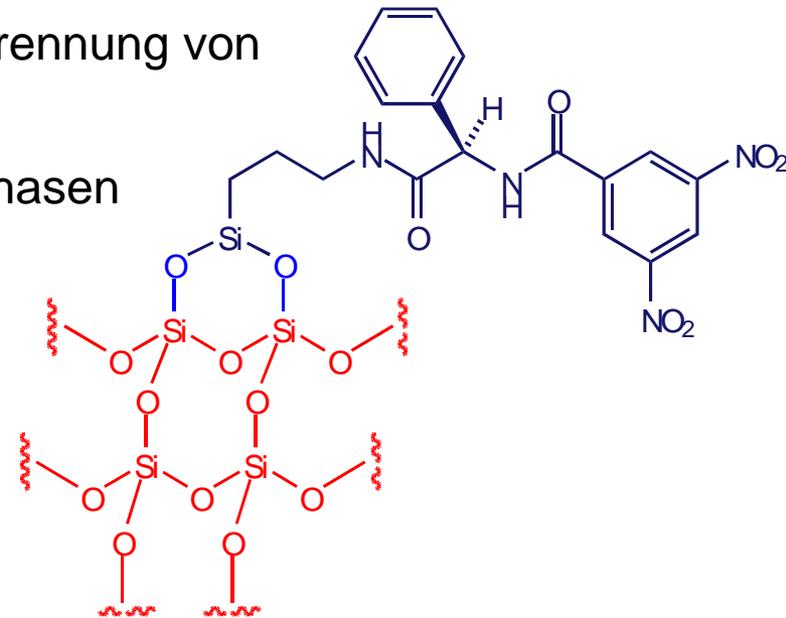
**Enantiomer 1**  
**Enantiomer 2**

- Kristallisation  
(vgl. physikalische Eigenschaften)
- Chromatographie an normaler Phase
- NMR-Spektroskopie

- Polarimetrie
- Chromatographie an chiraler Phase
- NMR-Spektroskopie  
mit chiraalem „Shift-Reagenz“

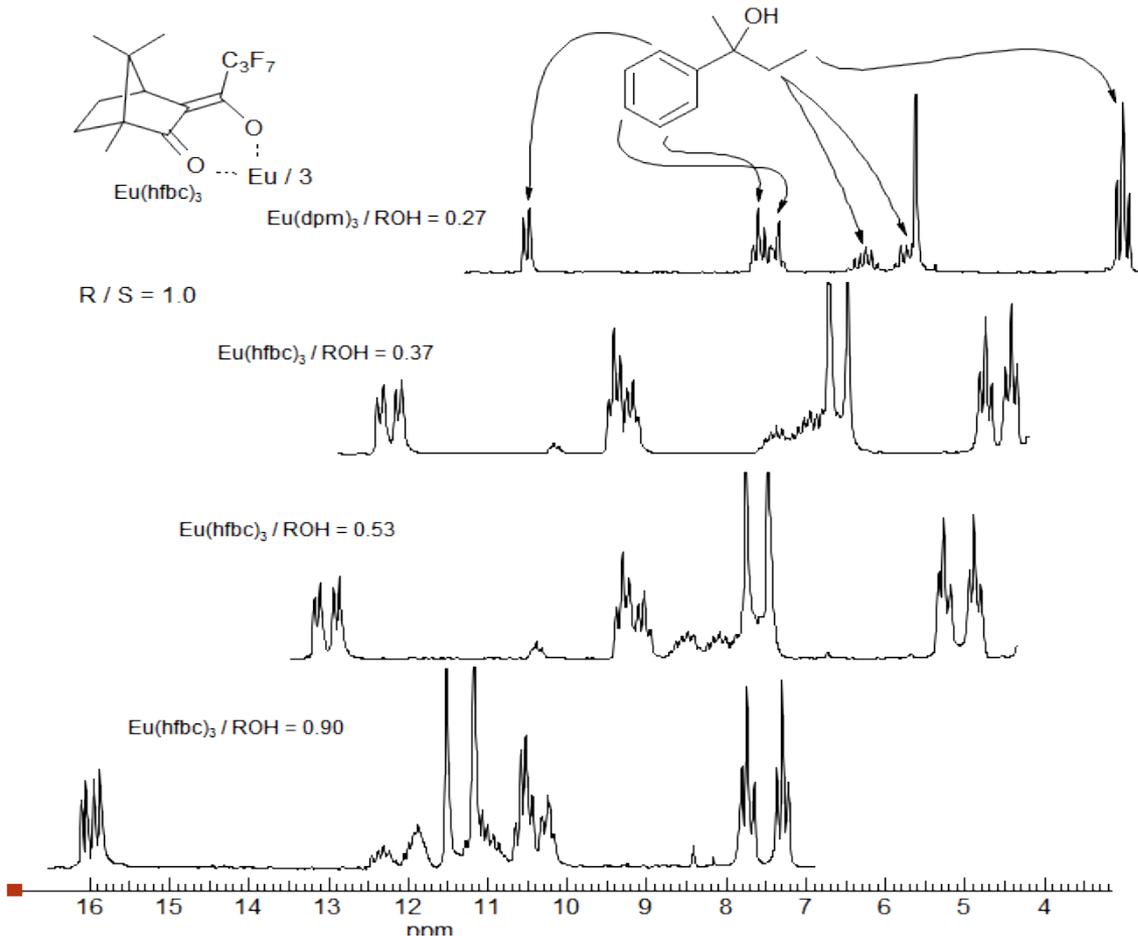
Chromatographie: Art der stationären Phase → Trennung von

- **Diastereomeren** an **achiralen** Phasen
- **Enantiomeren** an **chiralen** Chromatographie-Phasen
- Chiral modifizierte Kieselgel-Phase
- **Diastereomere** Wechselwirkung von **Enantiomeren** mit der chiralen Phase
- unterschiedliche **Retentionszeiten**



# NMR-Spektroskopie:

- Enantiomere ergeben ein **identisches** NMR-Spektrum
- Diastereomere ergeben **unterschiedliche** NMR-Spektren
- ➔ „Erzeugung“ von Diastereomeren
- ➔ charakteristische Signale suchen und **integrieren** !



## Methode 1:

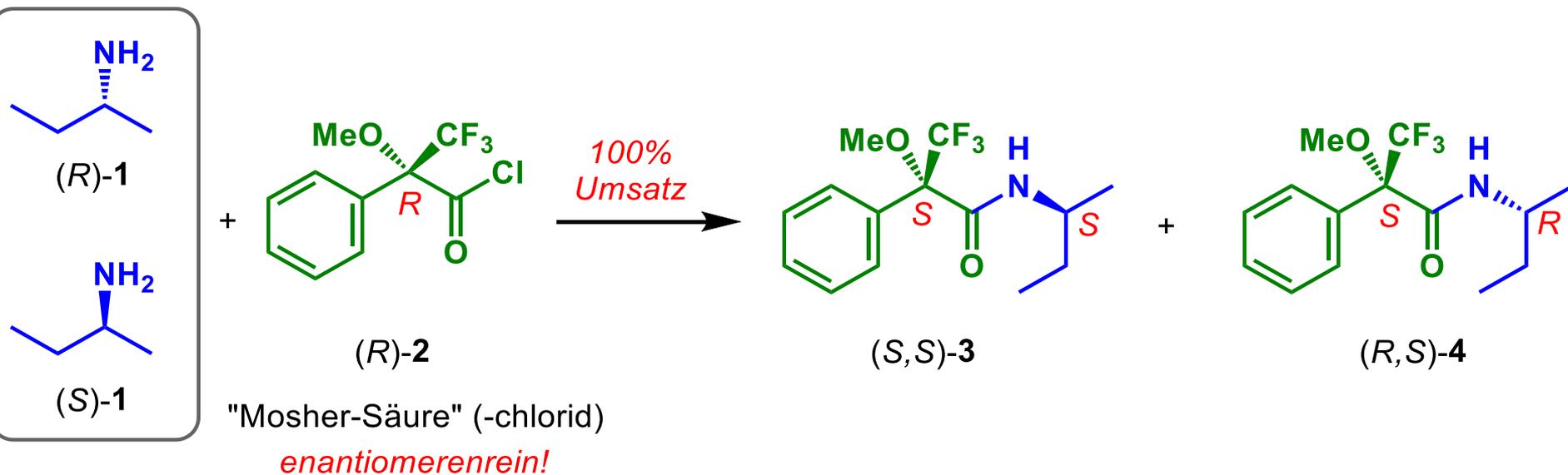
chirales NMR-Shift-Reagenz  
➔ diastereomere Komplexe

## Methode 2:

diastereomere Derivate durch  
1:1 Umsetzung mit einem  
chiralen (enantiomerenreinen)  
Reaktionspartner (s.u.)

## Enantiomere → Diastereomere durch Derivatisierung

Beispiel: ee-Bestimmung eines Amins mit der „Mosher-Methode“:



- Auswertung der  $^1\text{H}$  oder  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektren
- Verifizierung mit einem Racemat von **1**
- analytische Chromatographie
- präparative Chromatographie

→ **Enantiomerenreinheit** immer mit **verwendeter Methode** angeben !

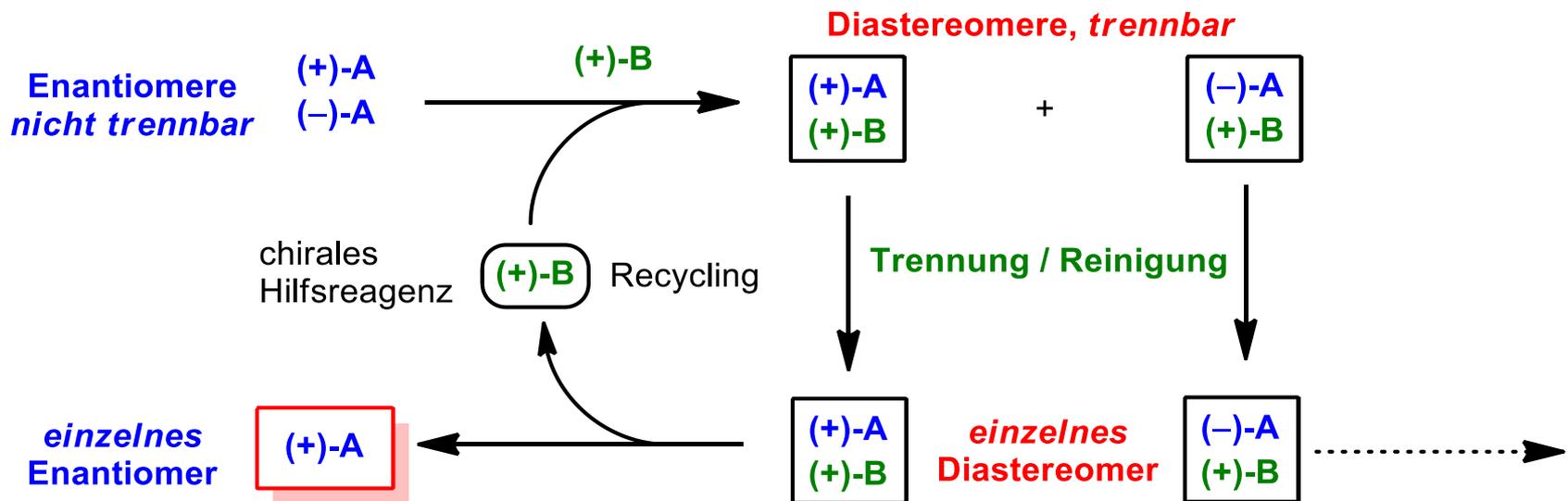
## 7.4. Klassische Racematspaltung

Racemat + enantiomerenreine Hilfsverbindung → **Diastereomeren-Gemisch:**

- Ionische Bindung: Salze aus Säure- und Basenfunktion
- Schwache Wechselwirkung (Dipol-Dipol, H-Brücken, ...)
- Kovalente Bindung

→ Trennung durch **Kristallisation, Chromatographie** usw.

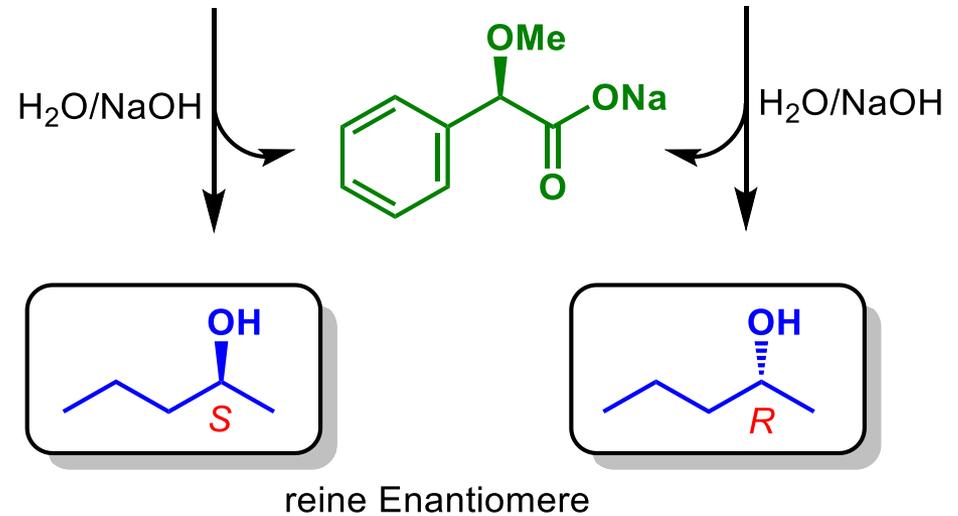
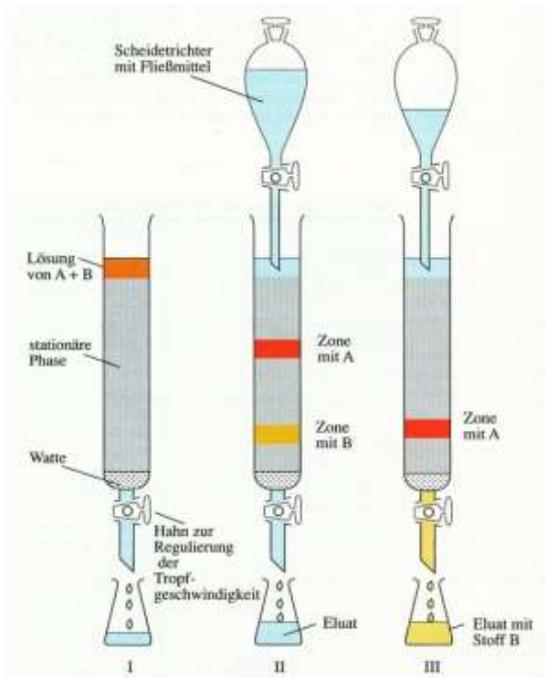
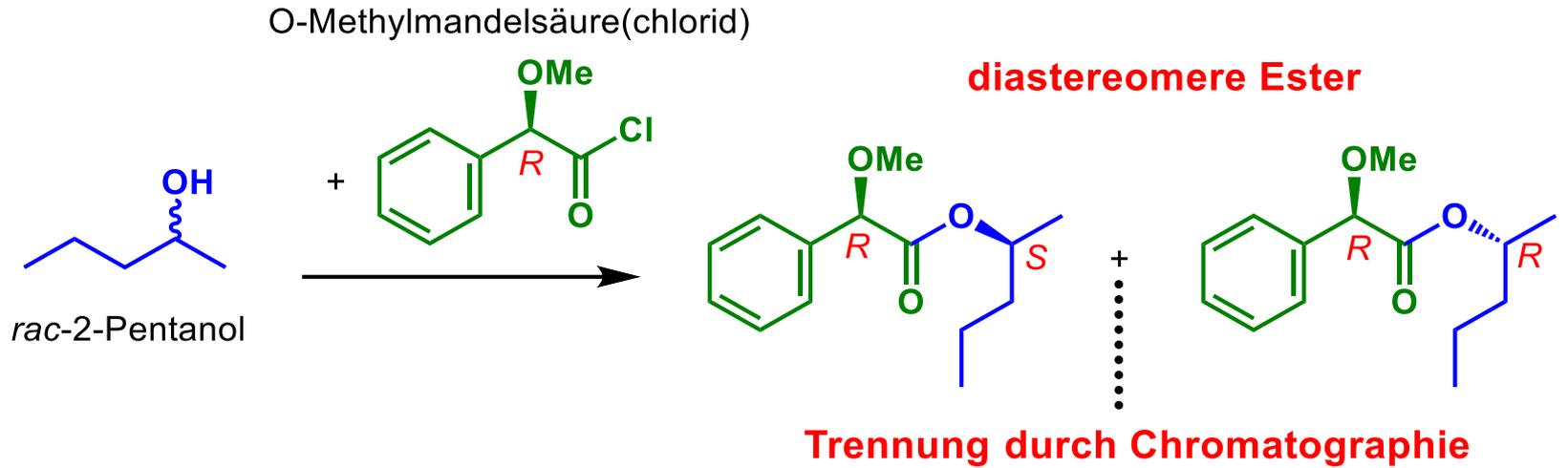
→ Einfache Entfernung der „Hilfsverbindung“ !?



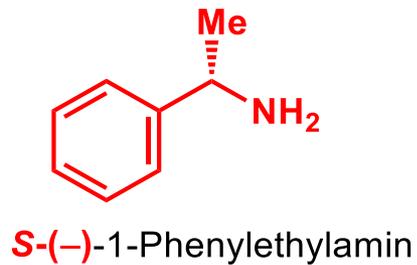
## Racematspaltung

Nachteil: mindestens 50 % Verlust

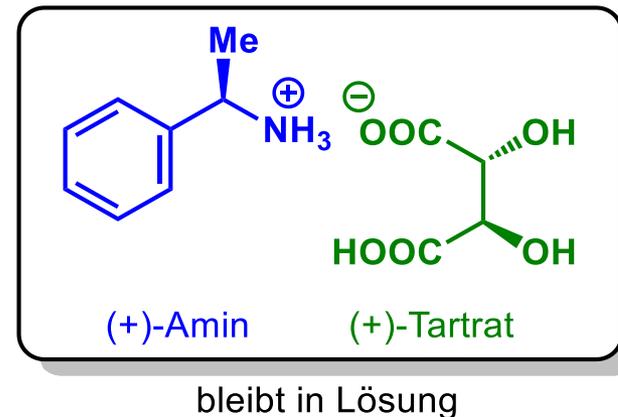
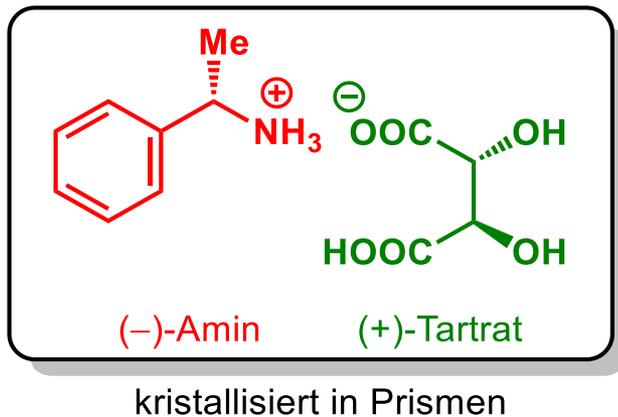
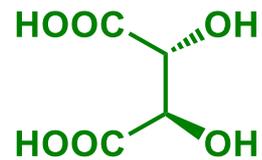
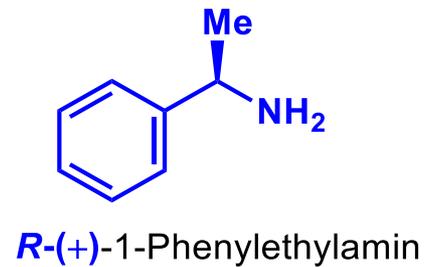
# Beispiel 1: Racematspaltung über kovalente Bindung (Veresterung)



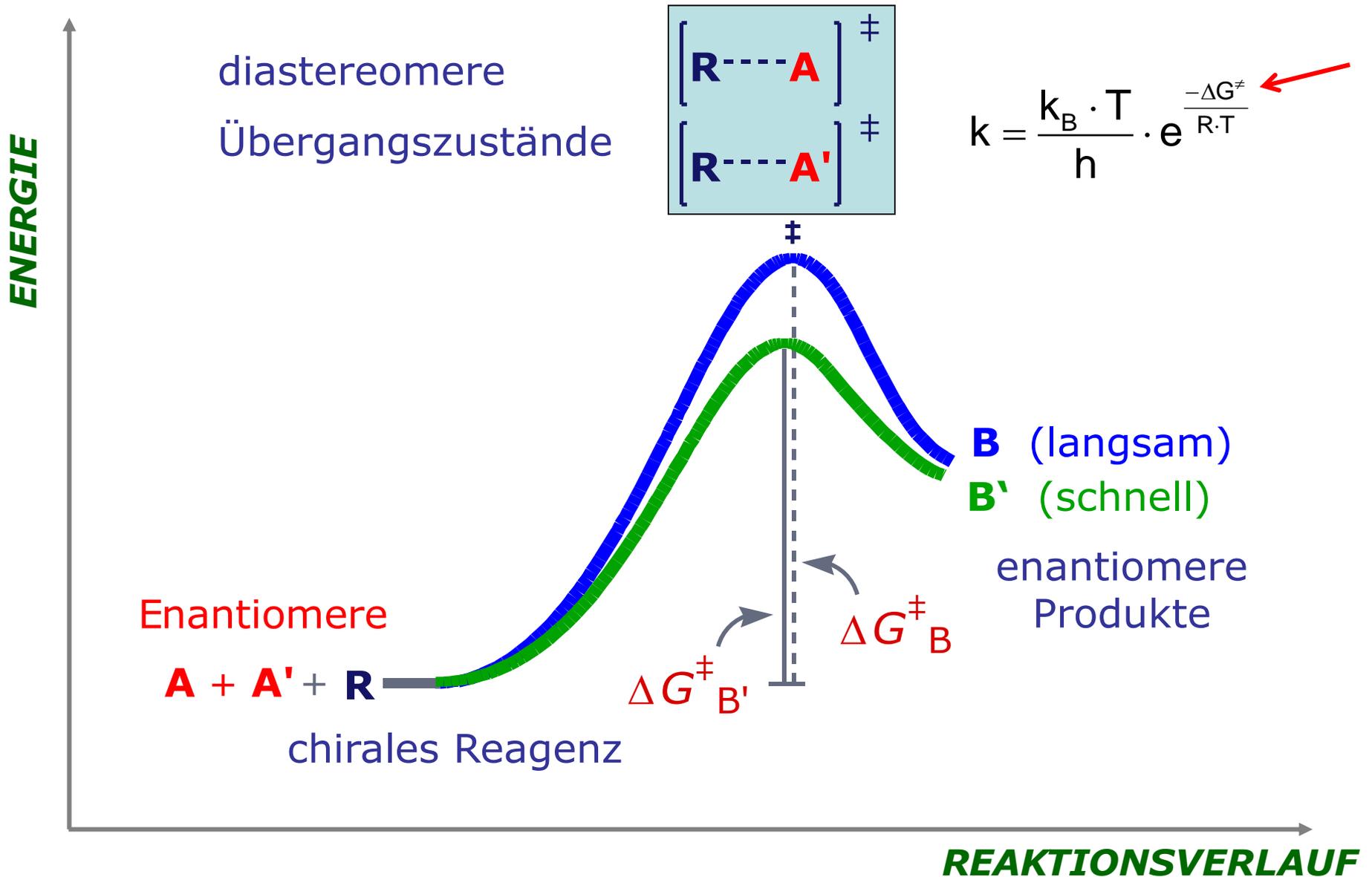
## Beispiel 2: Racematspaltung über diastereomere Salze



+



## 7.5. Kinetische Racematspaltung:



# Kinetische Racematspaltung:

## Prinzip:

Chemische Reaktion: **zwei** Enantiomere mit **einer chiralen** Verbindung (Reagenz)

→ **Übergangszustände** sind **diastereomer** zueinander.

→ **Übergangszustände** sind (meist) nicht energiegleich.

→ **Ein Enantiomer** reagiert (deutlich?) **schneller**

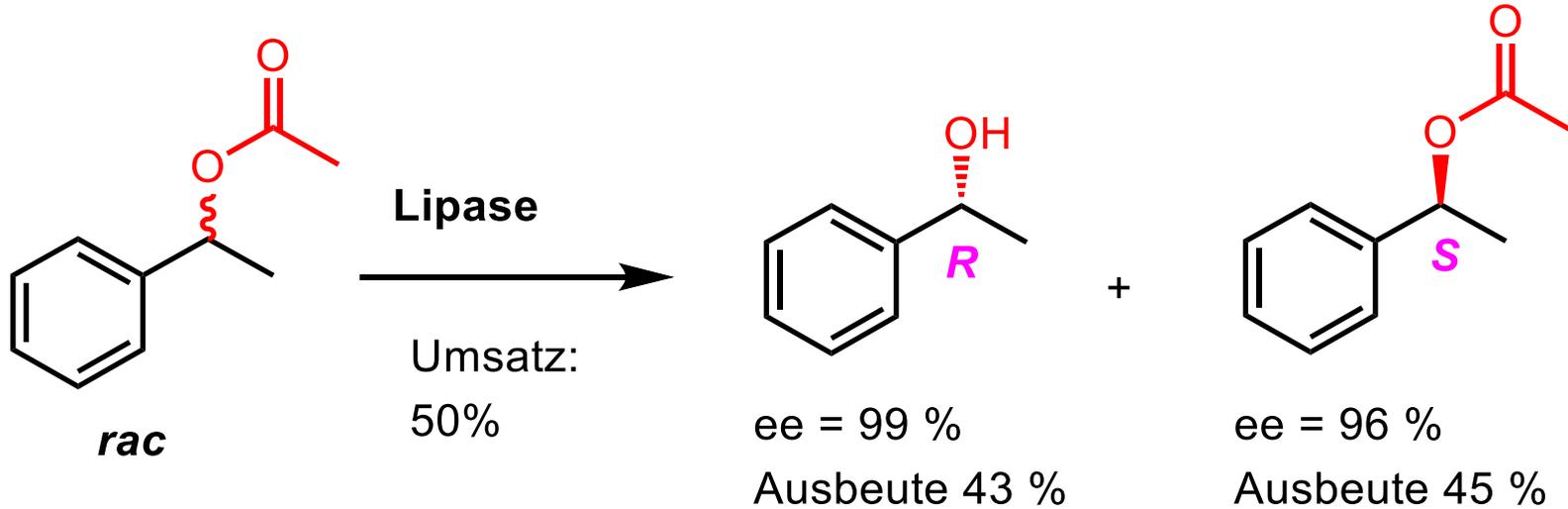
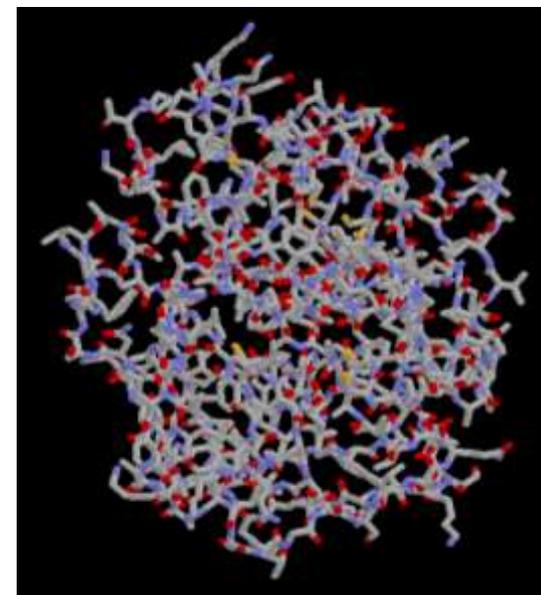
Eyring-Gleichung: 
$$k = \frac{k_B \cdot T}{h} \cdot e^{\frac{-\Delta G^\ddagger}{R \cdot T}}$$


$\Delta\Delta G^\ddagger$ [kJ/mol]	Enantiomeren- verhältnis [R]/[S]	Enantiomeren- Überschuss ee [%]
0.50	1.2	10
2.75	3	50
7.28	19	90
9.10	39	95
13.14	199	99
18.83	1999	99.9

# kinetische Racematspaltung mit **Enzymen**:

**Hydrolasen** (Lipasen, Esterasen, ...)

- **hydrolysieren** (oder bilden) **Ester**, Amide, ...
- im **aktiven Zentrum chiral**
- kommerziell verfügbar, ausreichend stabil und preiswert

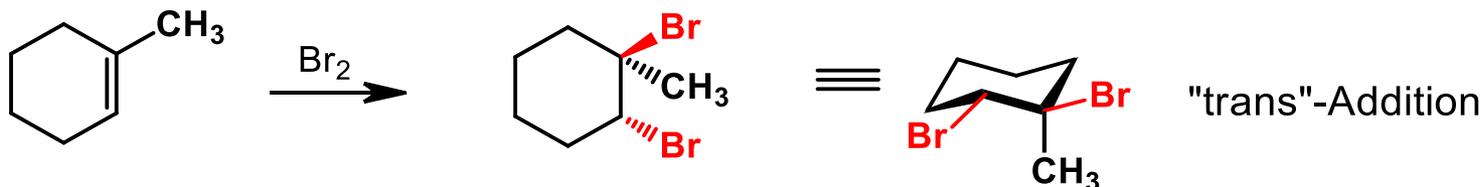


Enzym hydrolysiert praktisch nur das **R**-Enantiomere !

# 8 Stereoselektive Reaktionen (besser als Trennung !)

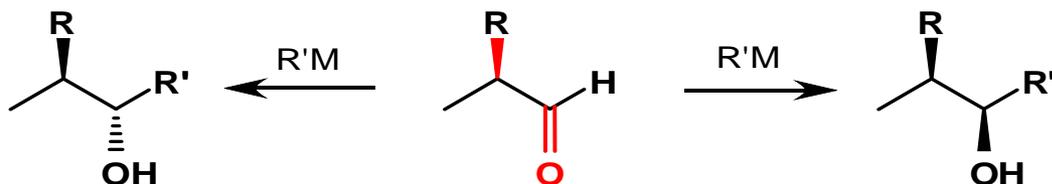
## 8.1 Grundprinzipien, Topizität

- (Einfache) **Stereoselektivität**: achirales Edukt, achirale Reagenzien



→ Synthese der richtigen **relativen** Konfiguration

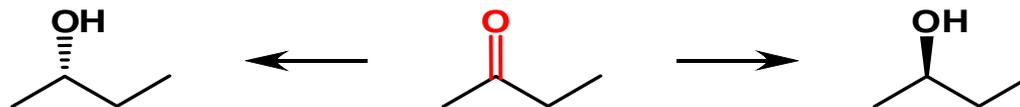
- **Diastereosektivität**: Edukt mit Stereozentrum, achirale Reagenzien



wenn Racemat → richtige **relative** Konfiguration

wenn 1 Enantiomer → auch richtige **absolute** Konfiguration

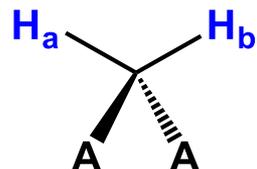
- **Enantioselektivität**: achirales (aber „prochirales“) Edukt, chirale Reagenzien



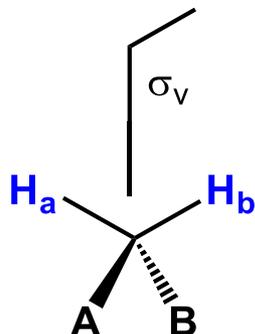
→ Synthese der richtigen **absoluten** Konfiguration

# Topizität von Atomen und Gruppen: (griechisch: τόπος = Ort, Platz)

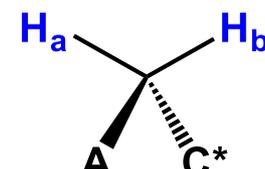
$C_2, 2 \sigma_v, ..$



Homotop



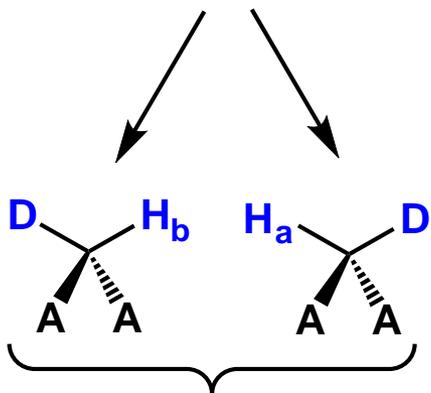
Enantiotop ("heterotop")



Diastereotop

$sp^3$

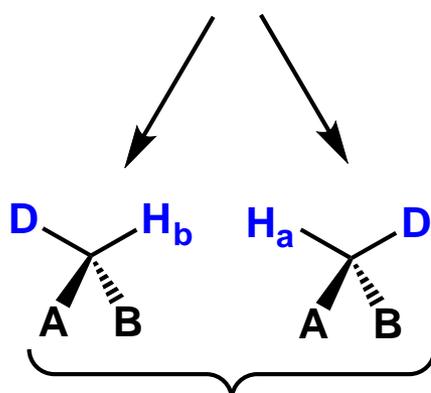
Es reagiert  $H_a$  oder  $H_b$



identisch



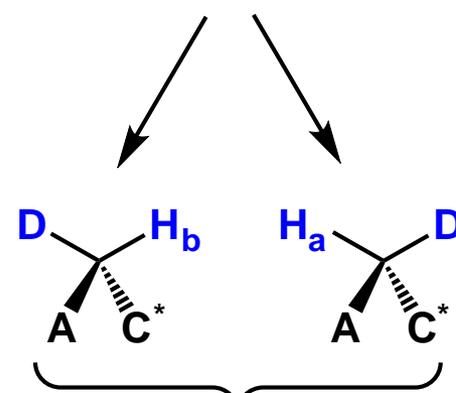
$H_a$  und  $H_b$  sind homotop



enantiomer



$H_a$  und  $H_b$  sind enantiotop

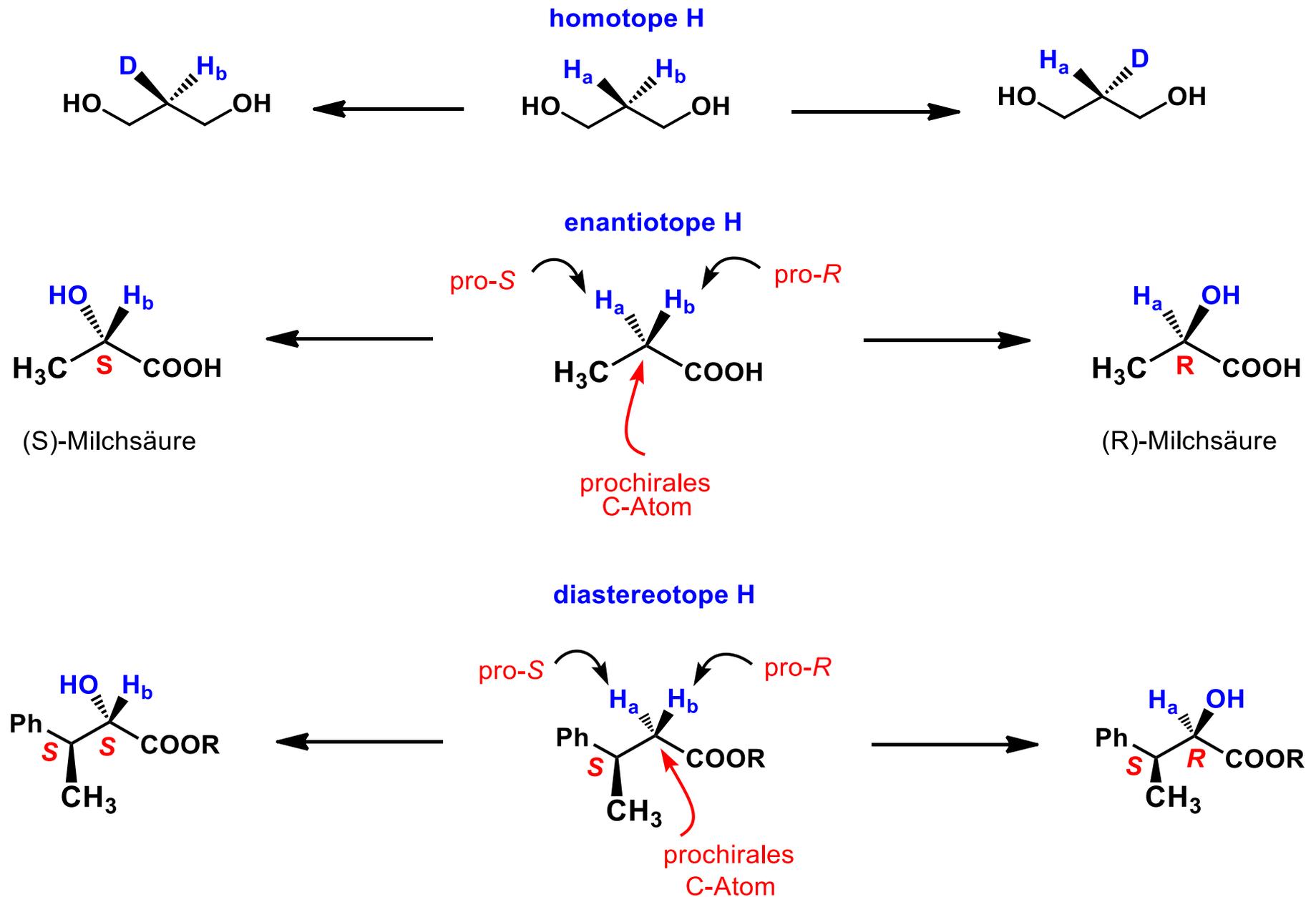


diastereomer



$H_a$  und  $H_b$  sind diastereotop

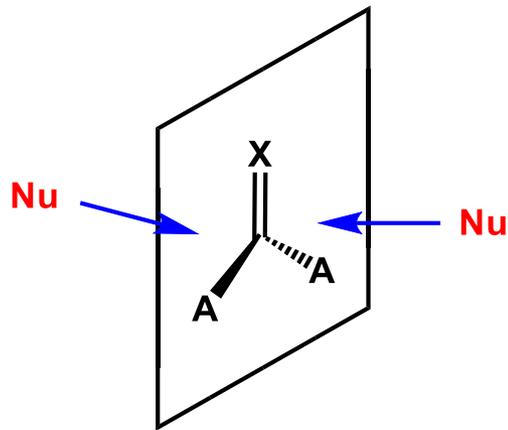
Beispiele:



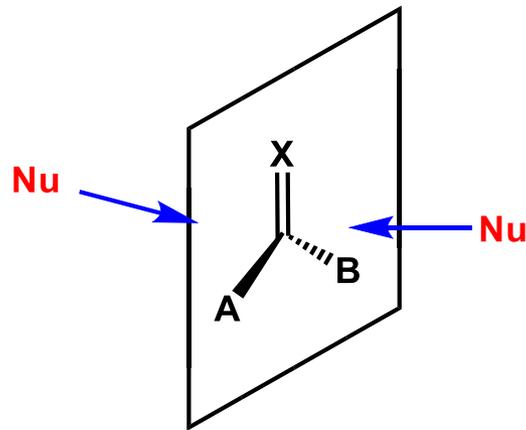
# Topizität von Halbräumen:

$sp^2$

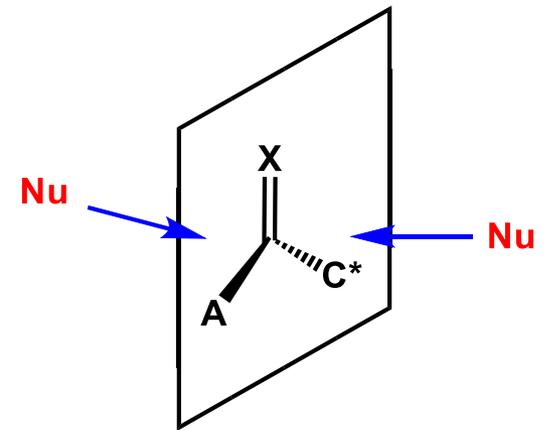
## Halbräume



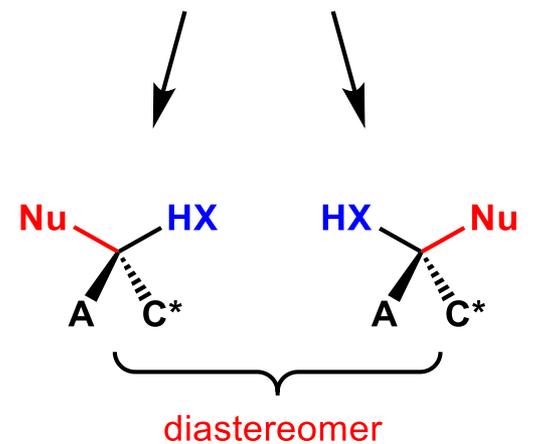
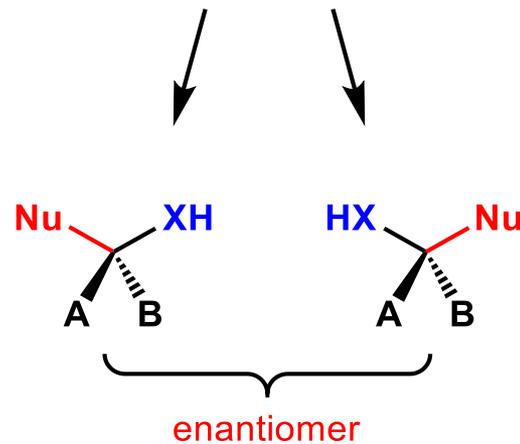
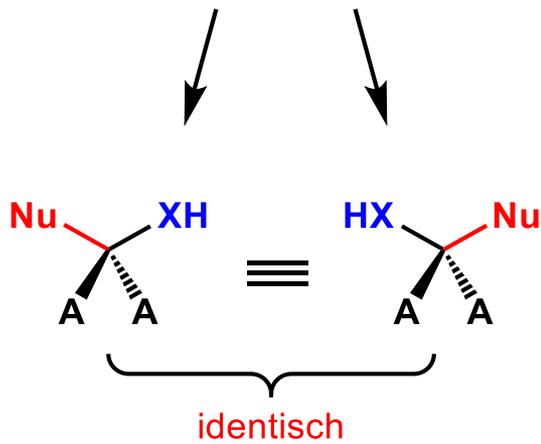
Homotope



Enantiotope



Diastereotope

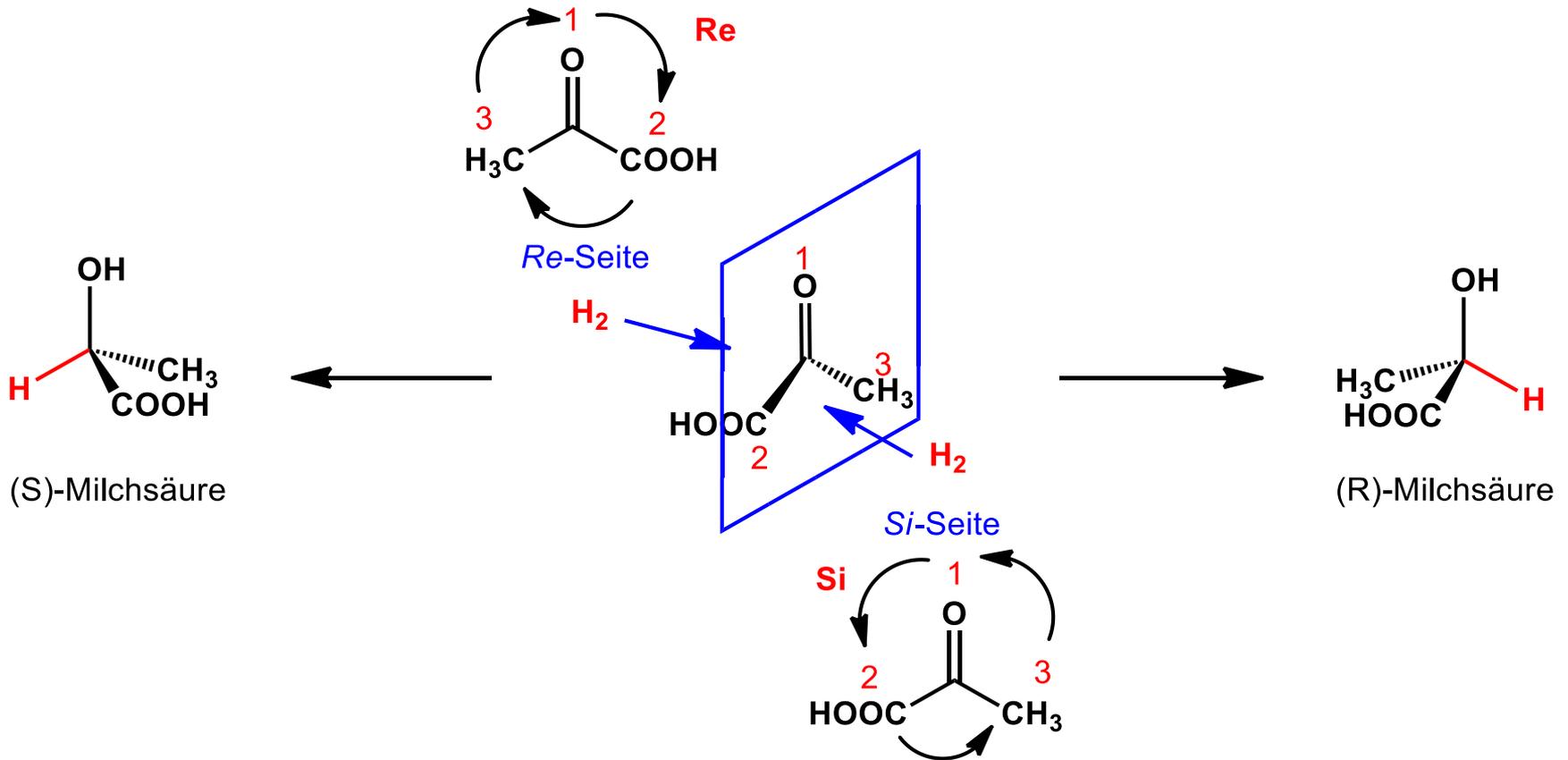


Addition von  $NuH$

## Re/Si – Definition für **enantiotopie Halbräume**:

**Re-Seite** (von *rectus*) oder **Si-Seite** (von *sinister*) gemäß CIP-Regeln

Beispiel: Reduktion von Brenztraubensäure zu Milchsäure

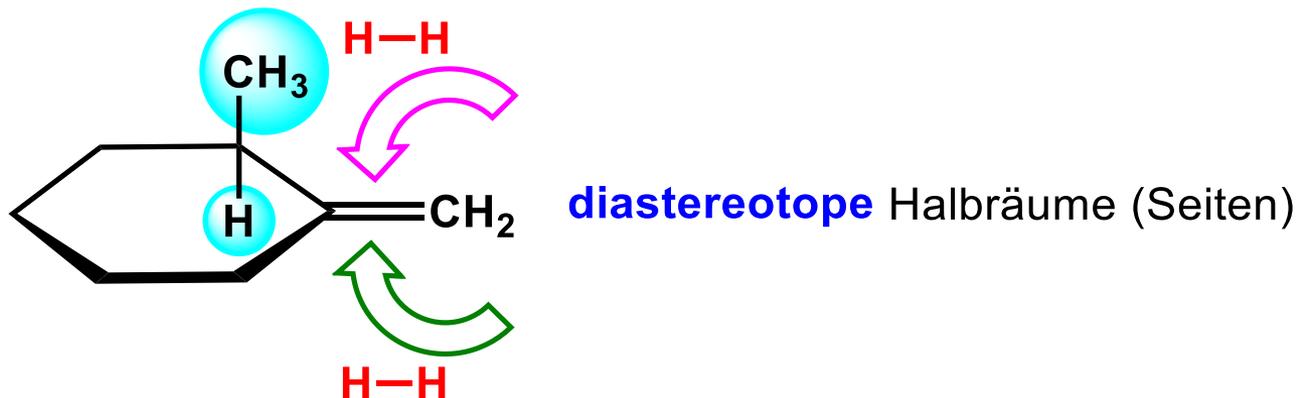
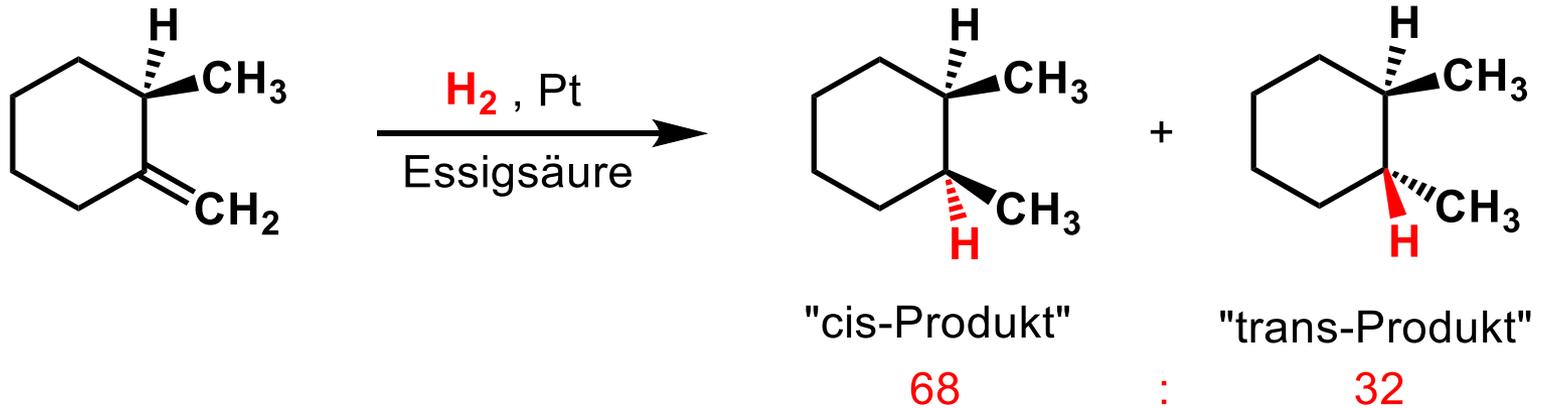


## 8.2 Beispiele für diastereoselektive Reaktionen



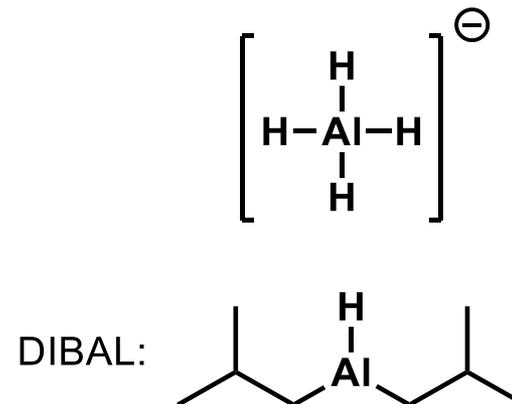
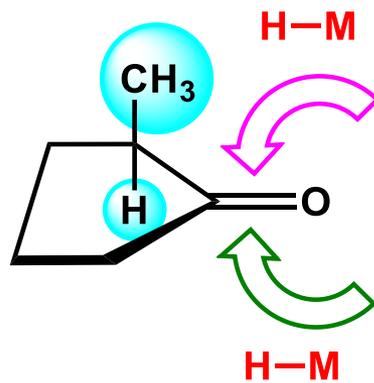
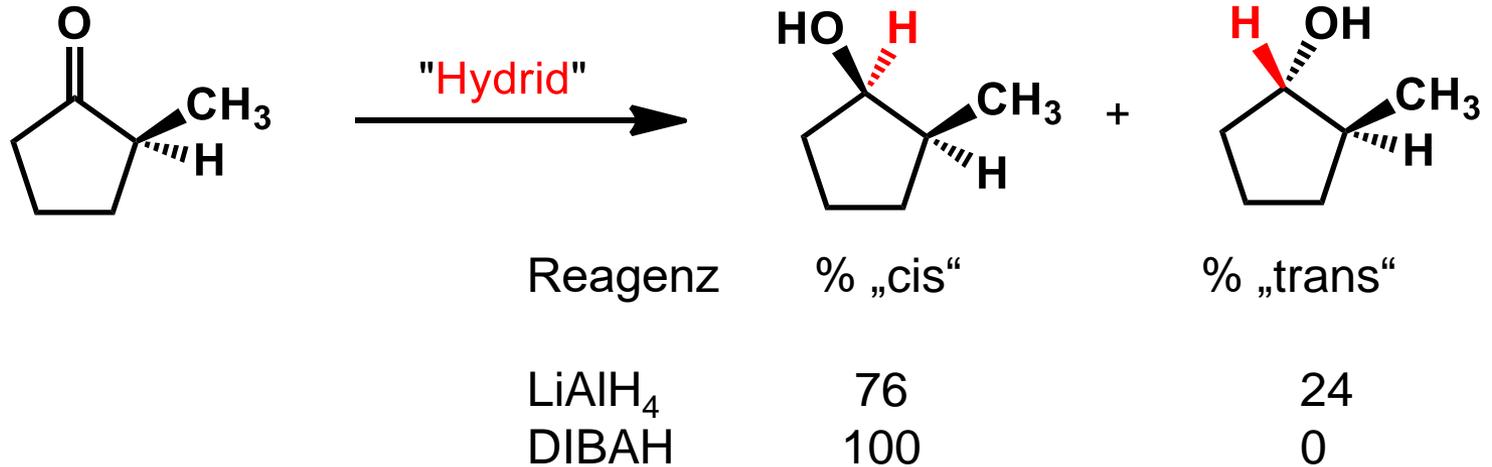
(1) Hydrierung von C=C-Doppelbindungen:

(Racemat oder 1 Enantiomer)



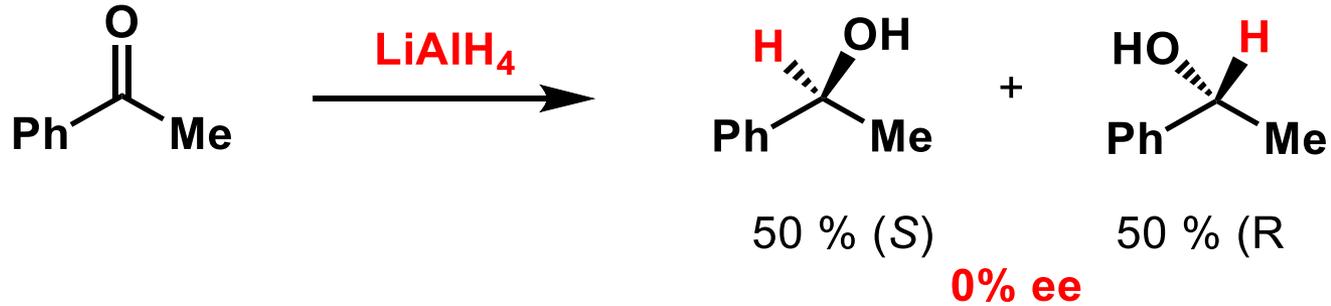
## (2) Reduktion von Carbonylverbindungen: C=O → CHOH

(Racemat oder 1 Enantiomer)



## 8.3 Beispiele für enantioselektive Reaktionen

Reduktion von Carbonylverbindungen:  $C=O \rightarrow CHOH$



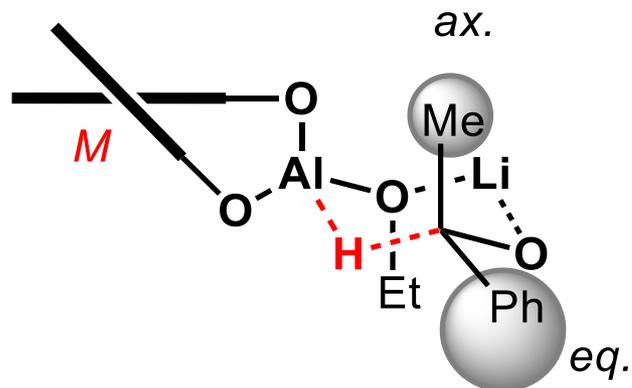
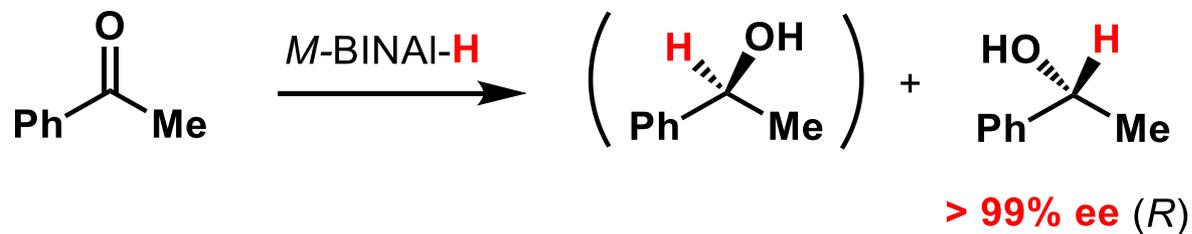
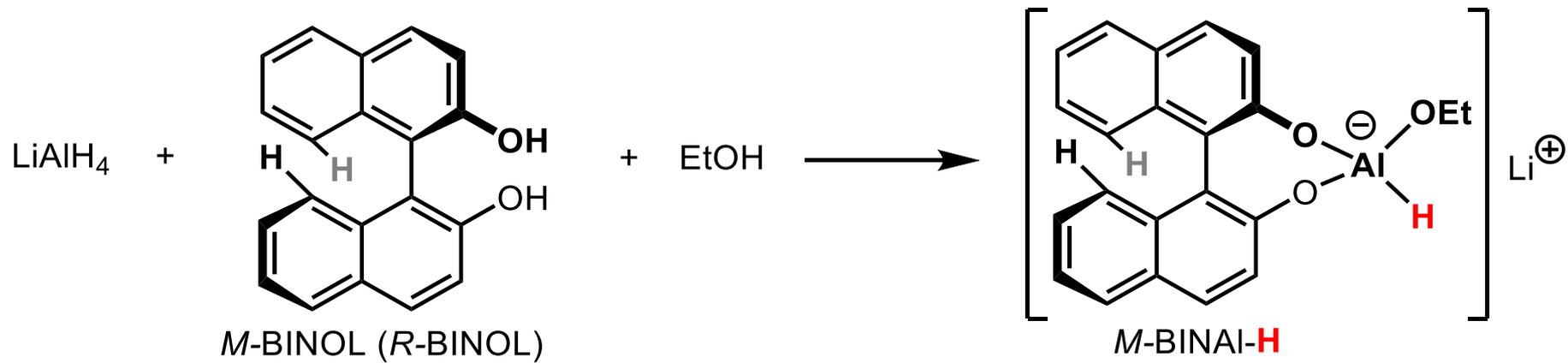
Mit **achiralem** Reagenz (allgemein: achirale Umgebung  
**keine** asymmetrische Induktion !

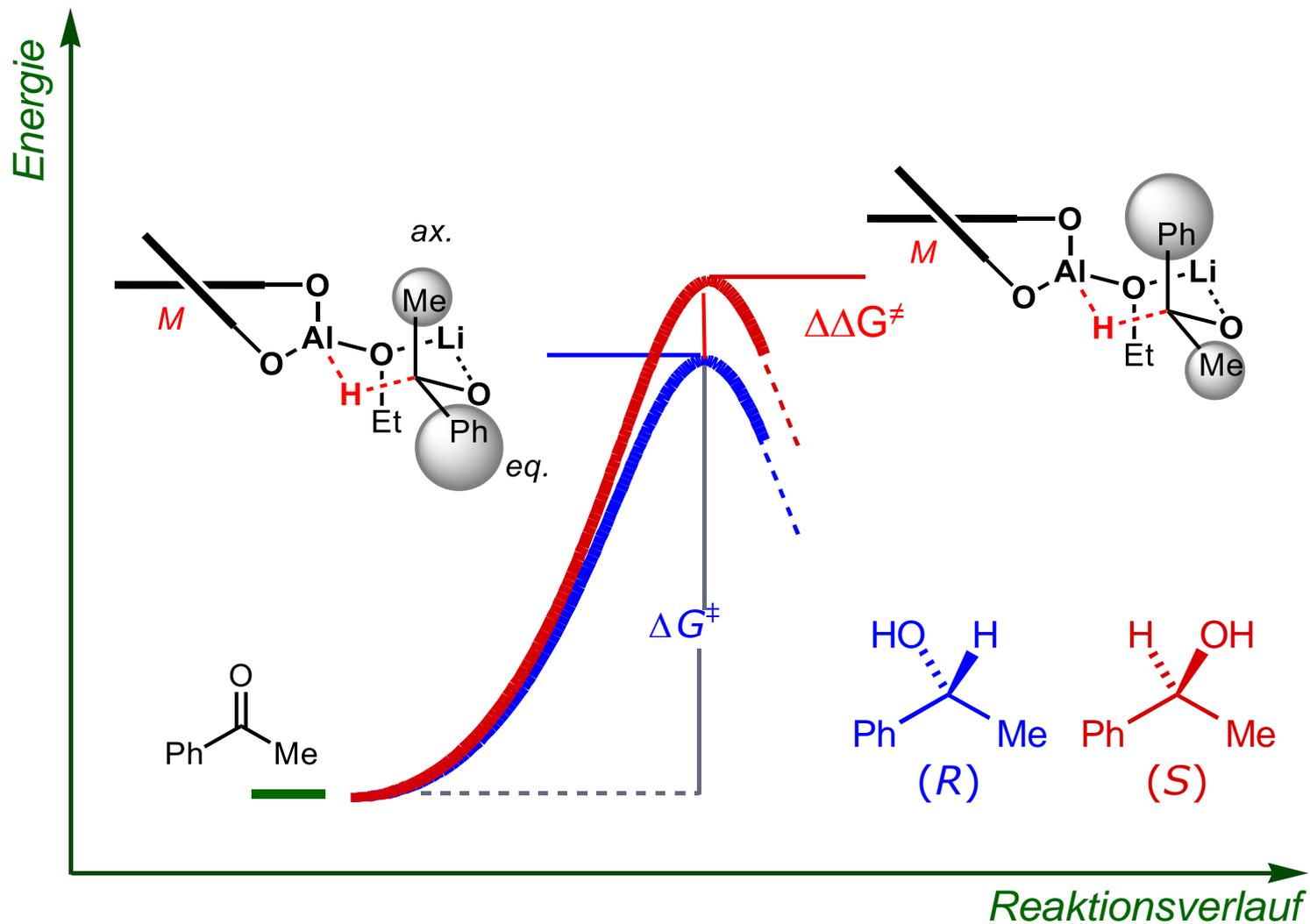
Beide Enantiomeren entstehen 1:1, nicht enantioselektiv !



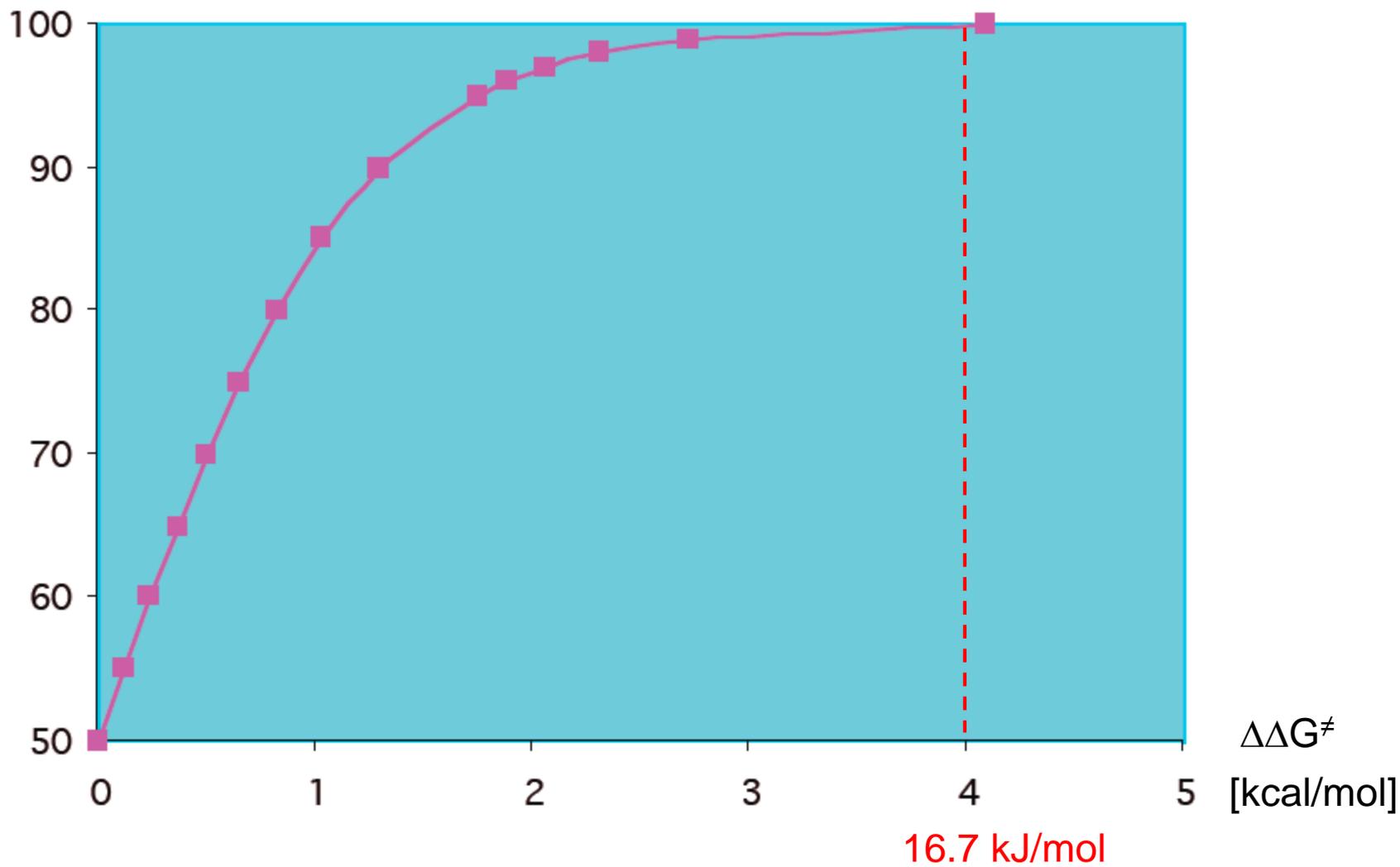
- chirales Reagenz
- chiraler Katalysator
- chirales Auxiliar (in einem Edukt)
- Enzym
- ...

→ **chirale** Lithium-Aluminium-Hydrid-Reagenzien:

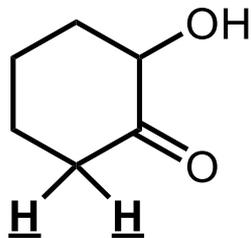




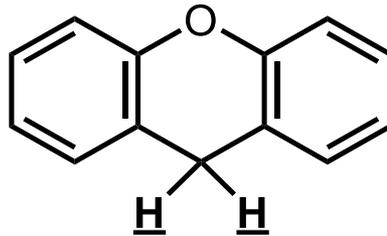
# Enantiomeren-Reinheit (%)



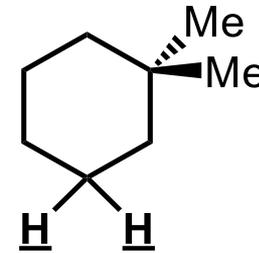
Geben Sie für jede der Verbindungen **1**, **2** und **3** an, ob die gekennzeichneten Wasserstoffatome **homotop**, **enantiotop** oder **diastereotop** zueinander sind. Begründen Sie Ihre Aussage:



**1**



**2**



**3**

### **Stereochemie:**

- theoretisch
- statisch
- dynamisch
- Anwendungen in der Synthese

### **Übungen / Klausur:**

- Grundbegriffe: Konstitution, Konformation, Konfiguration
- Welche Konformere besitzt ein Molekül, welches ist am stabilsten?
- In welchem Verhältnis stehen „ähnliche“ Moleküle?  
Konformere, Konstitutionsisomere, Enantiomere, Diastereomere?
- Ist ein Molekül chiral oder nicht?  
wenn ja: Bestimmung der Konfiguration, absolut und/oder relativ
- Enthält ein Molekül prostereogene Elemente?
- Grundprinzipien der stereoselektiven Synthese