

Spezifikation des sterischen Verlaufs von asymmetrischen Synthesen

Von Dieter Seebach* und Vladimir Prelog

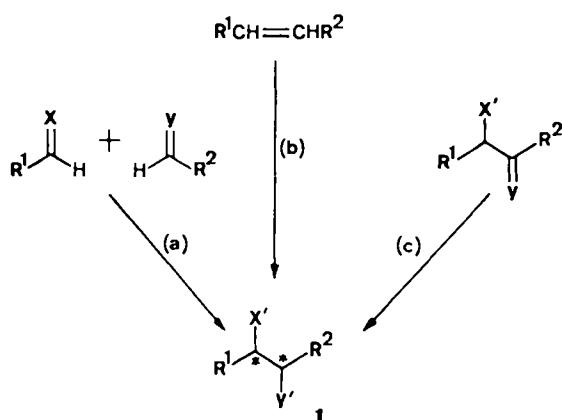
Professor Klaus Weissermel zum 60. Geburtstag gewidmet

Mit den riesigen Fortschritten auf dem Gebiet der asymmetrischen Synthese in den letzten 15 Jahren hat die Sprache nicht Schritt gehalten. Das verständliche Bestreben, den sterischen Verlauf von Reaktionen durch die Art der Benennung ihrer Produkte zu kennzeichnen, hat zu willkürlichen Neudeinitionen und anderen, teilweise bizarren Namen für die Begriffe *erythro* und *threo*, und damit zu einer beinahe babylonischen Sprachverwirrung geführt. Wir schlagen hier ein auf dem CIP-(Cahn-Ingold-Prelog-)System basierendes Verfahren zur eindeutigen Spezifikation des sterischen Verlaufs sowie der Produktkonfiguration von asymmetrischen Synthesen, vor allem von diastereoselektiven Reaktionen vor: Die reflexionsinvariante *relative Topizität* der gegenseitigen Annäherung von Reaktanden wird als *lk* (like) und *ul* (unlike) spezifiziert, wenn die zugehörigen Deskriptorenpaare *Re**,*Re** oder *R**,*Re** bzw. *Re**,*Si** oder *R**,*Si** sind. Die Angabe der Deskriptorenpaare *lk* und *ul* der Reaktanden offenbart Reaktionen mit analogem sterischem Verlauf häufiger als die Angabe *R*,R** oder *R*,S** der relativen Konfiguration der Produkte, zu deren Spezifikation die Bezeichnungen *l* bzw. *u* vorgeschlagen werden. – Der Vorteil der Angabe der relativen Topizität wird an einer Reihe neuerer, für den Synthetiker wichtiger Beispiele aus der Literatur und aus unseren eigenen Arbeiten demonstriert.

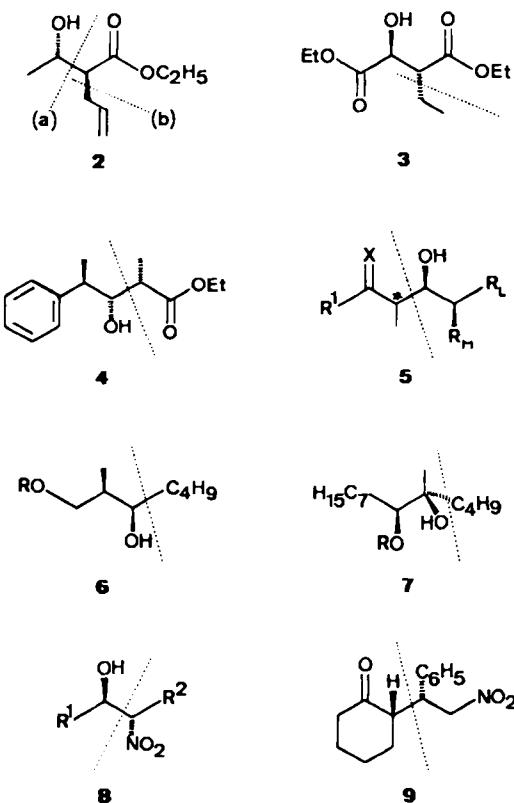
1. Einführung und Problemstellung

Die Naturstoffsynthetiker wenden sich in den letzten Jahren vermehrt Zielmolekülen wie Makroliden, Ionophoren und verwandten Verbindungen zu^[1]. Die oft entmutigend komplizierten Strukturen^[2] mit zahlreichen asymmetrischen Kohlenstoffatomen in offenkettiger oder makrocyclischer Anordnung haben die Entwicklung von hochstereoselektiven Varianten der klassischen Aldol-^[3-5], Nitroaldol-^[6,7] und Michael-Addition^[8] herausgefordert. Bei diesen Reaktionen bilden sich zwei neue tetraedrische Chiralitätszentren durch Verknüpfung zweier trigonal-planarer Kohlenstoffatome der Reaktanden [Weg (a) in Schema 1]. Der Produkttyp 1 entsteht auch bei stereoselektiven

Additionen an Olefine^[9] und an trigonale Kohlenstoffatome mit α -ständigem Chiralitätszentrum^[7,9-12] [Weg (b) bzw. (c) in Schema 1].



Schema 1. Drei unabhängige Wege zum Aufbau von Struktur 1.



Schema 2. 2: *l* durch *lk*-Aldol-Addition (a) und *l* durch *lk*-Allylierung eines Enolates (b); 3: *u* durch *ul*-Ethylierung; 4: *u,l* aus einer *ul*-Aldol-Addition mit *ul*-1,2-Induktion; 5: *lk*-1,2-Induktion; 6: *l* durch *lk*-Addition; 7: *l* durch *lk*-Addition; 8: *u* durch *ul*-Nitroaldol-Addition; 9: *u* durch *lk*-Michael-Addition.

[*] Prof. Dr. D. Seebach, Prof. Dr. V. Prelog
Laboratorium für Organische Chemie
der Eidgenössischen Technischen Hochschule
ETH-Zentrum, Universitätstraße 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)

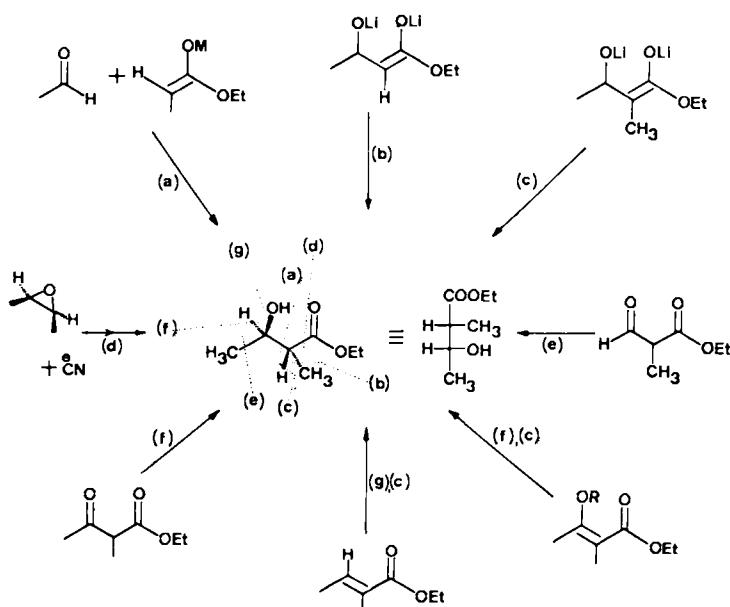
Die neuen Entwicklungen bedeuten zweifellos einen beachtlichen Fortschritt der Kunst der organisch-chemischen Synthese, leider haben aber die Vorschläge zur Spezifikation des sterischen Verlaufs dieser Reaktionen zu einer teilweise bizarre Nomenklatur geführt. Einige Beispiele dafür seien durch die Bezeichnungen der in Schema 2 gezeigten Produkte gegeben: Verbindung 2 wird als „*threo*“-Aldol bezeichnet^[3, 5, 17], Verbindung 3 mit analoger Konfiguration dagegen als „*erythro*“-verzweigter Äpfelsäureester^[11]; 4 wird „*erythro,anti*-Cram“^[3] oder „*syn*-Anti-Cram“-Produkt^[4], 5 „cram[α- oder β-Me]“-Produkt genannt, welches in einem „CT(für Cram-Trans-Enolat)-oder CC(für Cram-Cis-Enolat)-Prozeß“^[5] entsteht; 6 wird als „*erythro*“ (Cram steric)-Addukt^[10a], 7 als „*threo*“-Glycolderivat^[10], 8 als „*erythro*“-Nitroaldol^[7] und 9 als „*erythro*“-Michael-Addukt aus einem Enamin und ω-Nitrostyrol^[18] spezifiziert.

Offensichtlich gibt es keine Übereinstimmung über Gebrauch und Bedeutung der konfigurationsbezeichnenden Präfixe *erythro* und *threo*^[19]. Eine Neudefinition^[23] dieser Bezeichnungen aufgrund der diastereoselektiven Bildung gewisser Stereoisomere in einer bestimmten Reaktion ist sicherlich nicht empfehlenswert, denn viele Verbindungen – wie z. B. der β-Hydroxyester in der Mitte von Schema 3 –

Die gegenwärtige Situation auf diesem Gebiet erinnert an die Zeit, als eine so einfache Verbindung wie die rechtsdrehende Weinsäure von europäischen Chemikern, die sich *Fischer* und *Freudenberg* anschlossen, als D bezeichnet wurde, während man in Amerika dieselbe Verbindung nach einem Vorschlag von *Rosanoff* als L bezeichnete – dies weil sie auf verschiedenen Reaktionswegen sowohl mit D- als auch mit L-Glycerinaldehyd chemisch korreliert werden kann^[27].

Zur Vermeidung willkürlicher und zweideutiger Spezifikationen dieser Art wurde dann das CIP-System eingeführt^[28, 29]. Es spezifiziert den Chiralitätssinn einzelner zwei- oder dreidimensional chiraler stereogener Atome – oder allgemein stereogener Einheiten wie Zentren, Achsen, Ebenen – durch Deskriptoren wie *Re* oder *Si* bzw. *R* oder *S*. Dieses System legt nicht nur die absolute, sondern durch die Beziehung von Deskriptoren zueinander auch die *relative Topizität* und Konfiguration fest. Aus der Dualität diastereomerer Beziehungen, die sich bei der Kombination zweier stereogener Atome und der zugehörigen Deskriptoren ergibt, folgt die Existenz zweier Klassen, die im CIP-System nach der Regel 4^[28] spezifiziert werden: Deskriptorenpaare mit gleichen Anfangsbuchstaben wie z. B. *Re,Re* oder *R,R* werden als „like“ (Abkürzung *lk* bzw. *l*), solche mit verschiedenen Anfangsbuchstaben wie z. B. *Re, Si* oder *R,S* werden als „unlike“ (Abkürzung *ul* bzw. *u*) bezeichnet^[28b, 30, 31].

Wir schlagen nun eine analoge Konvention zur eindeutigen Spezifikation des sterischen Verlaufs einer bestimmten diastereoselektiven Reaktion oder einer Gruppe eng verwandter asymmetrischer Reaktionen vor: Es wird die diastereomorphe Beziehung zwischen zweidimensional stereogenen trigonalen Atomen^[8] und/oder dreidimensional stereogenen tetraedrischen Atomen in den Reaktanden und in den Produkten spezifiziert. Dies sei im folgenden anhand von Beispielen erklärt und illustriert.



Schema 3. Entstehung von *l*-3-Hydroxy-2-methylbutansäureethylester unter Bildung der Bindungen (a)–(g). (a): *lk*-Aldol-Addition [3–5]; (b): *lk*-Methyllierung des Enolates [11, 16]; (c) *ul*-Protonierung des Enolates; (d): Öffnung des *u*-Epoxids unter Inversion (*S_N2*); (e): *lk*-Addition eines CH₃-Metallderivates [10]; (f): *ul*-Hydrierung der C=O-Gruppe [10b]; (g), (c): *ul*-Michael-Addition von Wasser an das *ul*-Olefin; (f), (c): *lk*-Hydrierung des *ul*-Enolethers.

sind auf verschiedenen Wegen [(a)–(g)] zugänglich, und dies kann zu verschiedenen konfigurationellen Spezifikationen identischer Strukturen führen. Beispiele hierfür sind die β-Hydroxyester in den Schemata 2 und 3: Der (2*R*,3*R*)-3-Hydroxy-2-methylbutansäureester wird nach der „Aldol“-Konvention^[3, 5, 17] als *threo* spezifiziert, nach gängigen Lehrbüchern der Stereochemie^[20] wird jedoch derselben Verbindung *erythro*-Konfiguration zugeordnet^[11].

2. Die relative Topizität *lk* oder *ul* von Reaktanden und die relative Konfiguration *l* oder *u* der Produkte

Die in den Schemata dargestellten diastereotopen und diastereomeren Beziehungen sind immer nur durch einen Satz von Enantiomeren illustriert. Schema 4 erläutert, wie der sterische Verlauf von Reaktionen, bei welchen Reaktanden mit einem oder zwei zweidimensional stereogenen Zentren in Produkte mit zwei dreidimensional stereogenen Zentren umgewandelt werden, durch ein Deskriptorenpaar definiert wird, also genau wie die Konfiguration der Produkte. Das Deskriptorenpaar kann „like“ oder „unlike“ sein. Die die räumliche Annäherung der Reaktanden festlegenden Deskriptorenpaare spezifizieren relative Topizitäten, z. B. (*Re,Re*)-Annäherung oder Addition von der (*Si*)-Seite des (*R*)-Enantiomers, und werden mit *lk* (like) bzw. *ul* (unlike) abgekürzt. Analog werden die Konfigurationen der entstehenden Produkte mit *l* für (*R,R/S,S*) oder (*R*,R**) und *u* für (*R,S/S,R*) oder (*R*,S**) bezeichnet^[30, 32]. Das Vorgehen bei Anwendungen auf kompliziertere Prozesse und auf Reaktanden mit komplizierterer Struktur ist ebenfalls in Schema 4 angegeben.

Reaktanden			Produkte	
(1)	(2)	(3)		
Zwei neue Chiralitätszentren werden gebildet		Ein neues Chiralitätszentrum wird gebildet		
relative Topizität			relative Konfiguration	
<i>R,R</i> <i>Si, Si</i> (ähnlich)	<i>lk</i>	<i>R, Re</i> <i>S, Si</i> (ähnlich)	<i>R, R</i> <i>S, S</i> (ähnlich)	<i>l</i>
<i>R, Si</i> <i>Si, Re</i> (unähnlich)	<i>ul</i>	<i>R, Si</i> <i>S, Re</i> (unähnlich)	<i>R, S</i> <i>S, R</i> (unähnlich)	<i>u</i>

Schema 4. Bei zusammengesetzten Prozessen werden die relativen Topizitäten (1), (2) und (3) in dieser Reihenfolge spezifiziert. Der Abstand zwischen dem induzierenden Chiralitätszentrum und dem reagierenden Atom wird mit 1,2; 1,3; 1,4... usw. angegeben. Von mehreren Zentren im induzierenden Teil der Reaktanden hat dasjenige Vorrang, welchem nach dem revidierten CIP-System [28] die Priorität zukommt.

3. Beispiele für die Anwendung der like/unlike-Deskriptorenpaarbezeichnungen

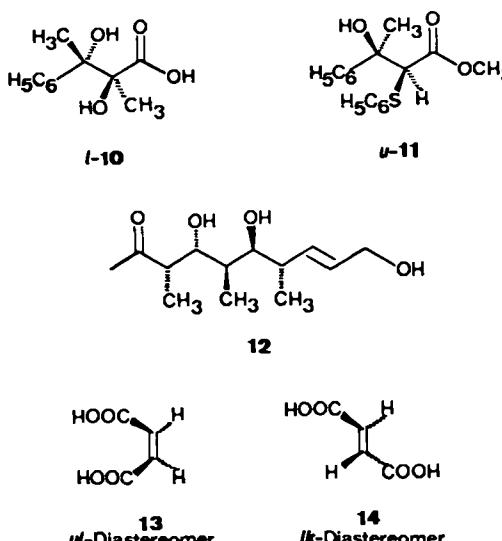
Als erste Anwendungsbeispiele haben wir die *l/u*- und *lk/ul*-Bezeichnungen zur Spezifikation der Strukturen und Reaktionen in die früheren Schemata 2 und 3 (Abschnitt 1) eingetragen (siehe Legenden).

Einige weitere Anwendungen zur Konfigurationsbezeichnung zeigt Schema 5. Man sieht an den Beispielen 10–12, daß die Spezifikation durch *u* und *l* auch in kompli-

zierten Fällen kurz und eindeutig ist. Die Tatsache, daß *cis/trans*-isomere Verbindungen wie die Olefine 13 und 14 durch Deskriptorenpaare spezifiziert werden können wie andere Diastereomere, ist ein zusätzlicher, bisher nicht erwähnter Vorteil^[28b].

Die Schemata 6–12 zeigen eine Reihe verschiedenartiger Reaktionen, für die die relative Topizität der Reaktanden und die relative Konfiguration der Produkte spezifiziert wird. Man erkennt aus Schema 6, daß der bevorzugte Verlauf der Aldol-Addition^[3–5,8] in unpolarem Medium bei *syn*-Enolaten als *ul*, bei *anti*-Enolaten als *lk* zu spezifizieren ist. In Schema 7 werden die Deskriptorenpaar-Kürzel auf eine Iodlacton-artige Addition an eine olefinische Doppelbindung^[9], auf die asymmetrische Epoxidierung von Homoallylalkoholen^[13b] und auf die Umwandlung von spezifisch markiertem Linalol, (*ul/lk*)-1,2,8-Trideuterio-3,7-dimethyl-1,6-octadien-3-ol, zu Terpineol^[13] angewendet. Alle bisher bekannten Beispiele der genannten Epoxidierung sind als *lk*-1,2-Induktionen spezifiziert, selbst wenn sich die Konfiguration am Alkohol-Kohlenstoffatom umkehrt^[13b]. Am Beispiel der Terpineol-Bildung wird eindrucksvoll der hohe Informationsgehalt der Kürzel zur Spezifizierung der relativen Topizitäten deutlich: Die Angabe *lk, ul, ul*-1,3 besagt, daß a) die neue C—C-Bindung sich mit der relativen Topizität *Re, Re/Si, Si* bildet, daß b) die Addition von C und O an die C=C-Bindung ebenfalls unter *Re, Si/Si, Re*-Angriff erfolgt und daß c) das (*R*)-enantiomere Edukt eine *Si, Si*-, das (*S*)-enantiomere eine *Re, Re*-CC-Verknüpfung eingeht.

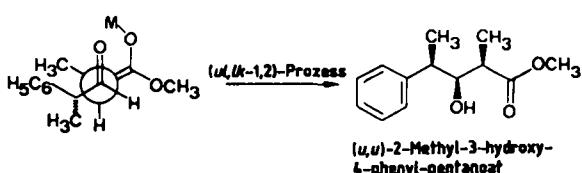
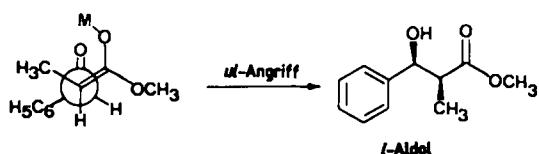
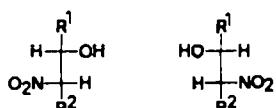
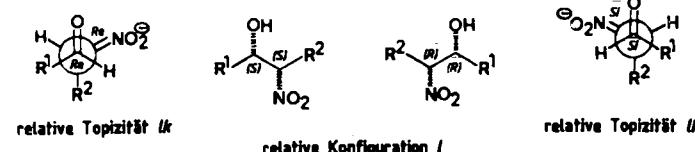
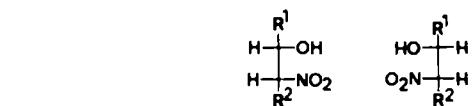
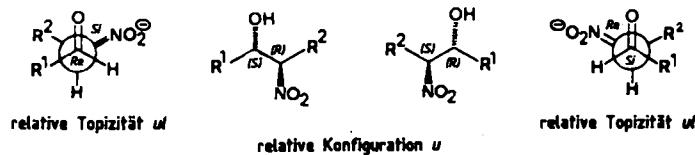
Aus den in Schema 8 zusammengestellten Beispielen für die Anwendung der *lk/ul*-Deskriptorenpaarabkürzungen auf klassische Regeln der asymmetrischen Synthese geht



Schema 5. 12: (*u, l, u, l, lk*)-4,6,10-Trihydroxy-3,5,7-trimethyl-8-decen-2-one; die Deskriptorenpaare für die relativen Konfigurationen werden in der Reihenfolge der Numerierung im IUPAC-Namen angegeben.

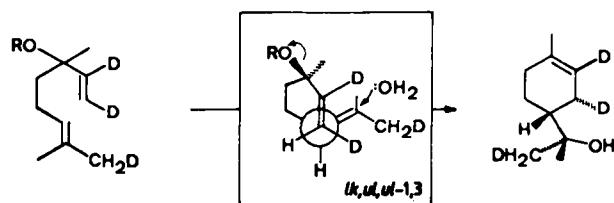
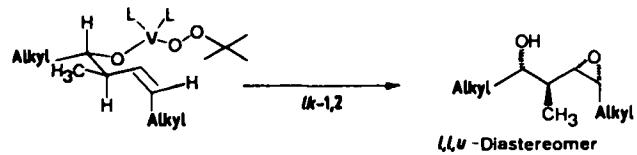
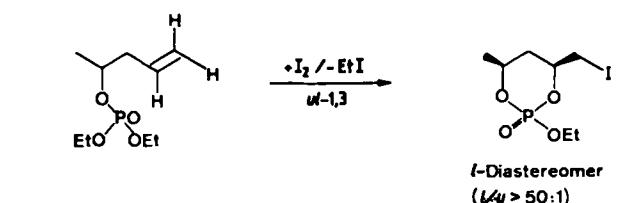


gel^[36] für die Addition an α -Ketoester chiraler Alkohole wird als eine *ul*-1,4-Induktion bezeichnet. Diese Bezeichnung ist im Gegensatz zur Bezeichnung der Konfiguration



Schema 6. Aldol- und Nitroaldol-Additionen. Oben: „Schrittweise“ Spezifikation der relativen Topizitäten der beiden möglichen Annäherungen der Reaktanden bei der Nitroaldol-Addition und Spezifikation der relativen Konfiguration der Produkte. – Darunter: Aldol-Addition *cis/trans*-isomerer Enolate an Aldehyde. Die Spezifikation der relativen Topizitäten der ersten und zweiten Reaktion indiziert ihren verschiedenen sterischen Verlauf, während die Spezifikation der Produktkonfigurationen in beiden Fällen / ergibt; die dritte Reaktion folgt der Cram-Regel: die 1,2-Induktion erfolgt mit der relativen Topizität lk (vgl. die drei obersten Reaktionen von Schema 8).

hervor, daß das offenkettige und das cyclische Modell für die Cram-Regel^[34] mit lk zu spezifizieren ist – unabhängig von der Reihenfolge, in der die Substituenten am neugebildeten Chiralitätszentrum angebracht werden; im dipolaren Modell (Cornforth^[35]) kehrt sich dies zu ul um. Die Re-

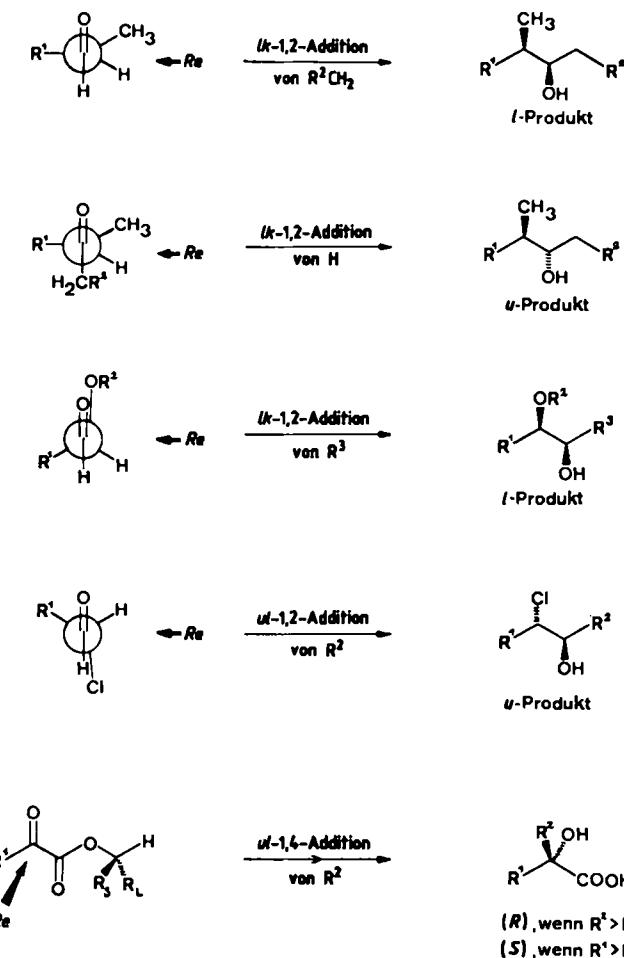


Schema 7. 1,2- und 1,3-Induktionen bei Reaktionen von Molekülen mit allylischen und homoallylischen Strukturen. – Bei der untersten Reaktion laufen alle drei in Schema 4 kategorisierten Prozesse gleichzeitig ab: (1) Bildung zweier neuer Chiralitätszentren durch Kombination zweier trigonalen C-Atome; (2) Addition an eine Doppelbindung; (3) eine 1,3-Induktion. Es ist bemerkenswert, daß die Cyclisierung der Regel von den „antiperiplanaren Wasserstoffatomen“ an beiden Doppelbindungen folgt [8].

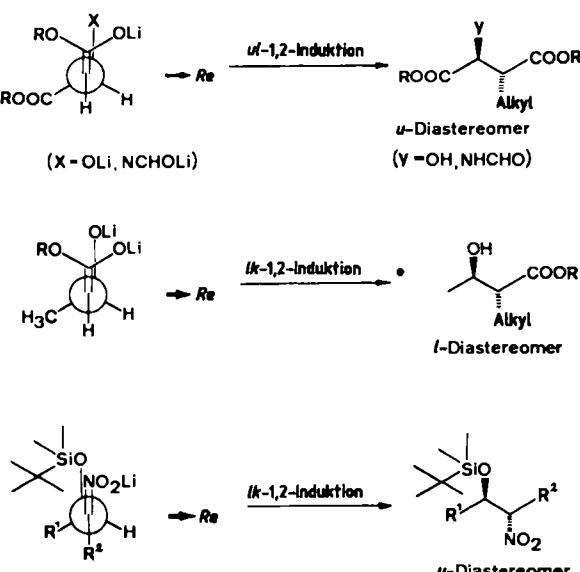
der Produkte wiederum unabhängig von der Rangfolge der eingeführten und der schon vorhandenen Gruppen.

Das Pendant zu den nucleophilen Additionen in Schema 8 sind die elektrophilen Additionen an Donor-Doppelbindungen in Schema 9. Diese folgen einer erst vor kurzem aufgestellten Regel^[7, 11, 17]; ein Vergleich der ersten beiden Beispiele zeigt einen Fall von Umkehrung der Spezifikation trotz analogem Verlauf der Reaktion wegen einer Prioritätsvertauschung am Chiralitätszentrum, das die 1,2-Induktion bewirkt.

Neuere Beispiele von 1,4- und 1,5-Induktionen sind in den Reaktionsfolgen (1), (2) und (3) von Schema 10 spezifiziert. Die Alkylierung (1) des Enamins aus Cyclohexanon und Prolinether mit ω -Nitrostyrolen liefert eines der vier möglichen stereoisomeren 4-Nitroketone mit über 90% Selektivität; das erste lk in der Spezifikation der relativen Topizität gibt an, daß die neue C–C-Bindung sich durch Re^*, Re^* -Kombination der trigonalen Zentren bildet (\rightarrow *u*-Produkt); die folgende Angabe *ul*-1,4 bedeutet, daß bei Verwendung des – im Formelbild gezeigten – (*S*)-Prolinolderivates das trigonale Zentrum am Sechsring von der *Re*-Seite angegriffen wird und entsprechend das (*R*)-Derivat von der *Si*-Seite [\rightarrow (*2S, 1'R*)- bzw. (*2R, 1'S*)-2-(1'-Aryl-2'-nitroethyl)cyclohexanon]^[8]. Auch die Methylierung des synthetisch einem Enolat äquivalenten (*S*)-Prolinolderivates

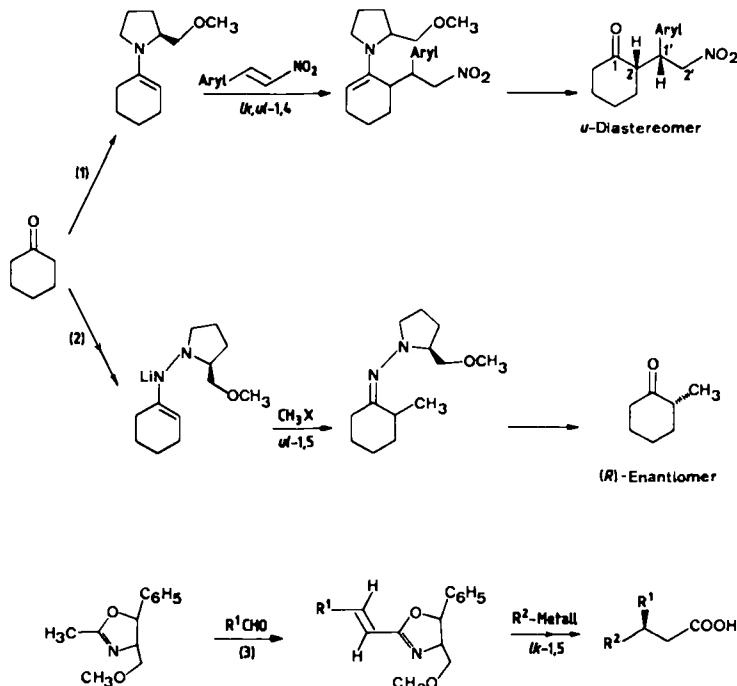


Schema 8. Spezifikation von Reaktionen, die der Cram- oder der Prelog-Regel folgen. Bei „normaler“ Rangfolge der Substituenten am induzierenden und am trigonalen C-Atom, also CO > R¹ und CH(CH₃)R¹ > CH₂R² beim offenkettigen, sowie OR² > CO > R¹ beim cyclischen Modell für die Cram-Regel, ist die relative Topizität *Ik*, d. h. *Re*-Angriff am (*R*)-Enantiomer und *Si*-Angriff am (*S*)-Enantiomer (erste drei Reaktionen). Das Gleiche gilt für die Prelog-Regel: Wenn die Prioritätssequenz R_L > R_S ist, ergibt sich stets die relative Topizität *u* (unterste Reaktion).



Schema 9. Spezifikation dreier Reaktionen, die einer Regel für den Angriff an Donor-Doppelbindungen (cyclisches Modell) folgen. Ein Vergleich der zweiten mit der dritten Reaktion zeigt, daß die Gemeinsamkeit aus der relativen Topizität des sterischen Verlaufs, nicht aber aus der relativen Konfiguration der Produkte ersichtlich ist (OLi > C=C > CH₃ und OSi > C=N > R¹); zum Vergleich der ersten beiden Reaktionen siehe auch Text.

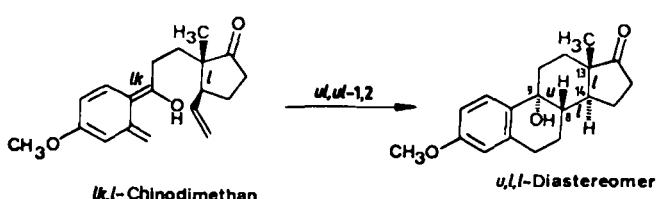
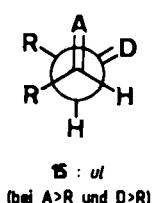
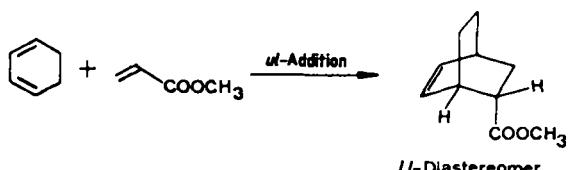
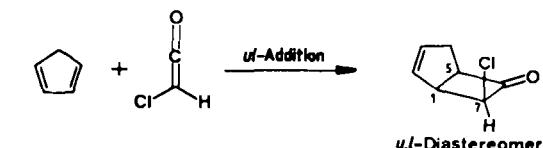
nach Weg (2) in Schema 10^[15] erfolgt von der *Re*-Seite und ist somit eine *ul*-1,5-Induktion. Die Michael-Addition in der Reaktionsfolge (3)^[37] ergibt β-verzweigte Carbonsäuren, die in Abhängigkeit von der Reihenfolge, in der die Gruppen R¹ und R² an der Seitenkette des Heterocyclus angebracht werden, (*R*)- oder (*S*)-konfiguriert sind; die relative Topizität, mit der sich das neue Chiralitätszentrum bildet, ist davon unabhängig stets *Ik*.



Schema 10. 1,4- und 1,5-Induktionen in der Seitenkette von Heterocyclen. Von den Prolinolderivaten der Reaktionswege (1) und (2) sind jeweils die „natürlichen“ Enantiomere gezeigt. Die angegebenen Zwischenprodukte müssen zur Spezifikation der relativen Topizitäten nicht isolierbar sein: Die Entstehung von (*R*)-Methylcyclohexanon unter dem Einfluß des (*S*)-konfigurierten Zentrums am Heterocyclus ist ein *ul*-Prozeß (vgl. Schema 12). Bei Reaktion (3) sind zwei 1,5-induzierende Zentren im Heterocyclus; zum phenylsubstituierten führt der Weg höchster Priorität, weshalb es zur Spezifikation benutzt wird (vgl. Schema 4).

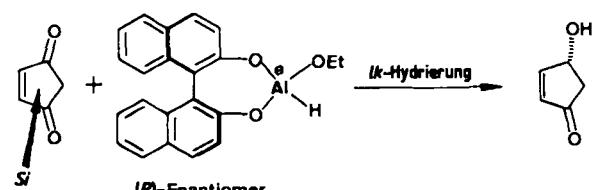
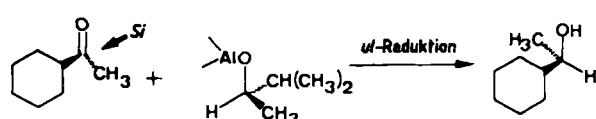
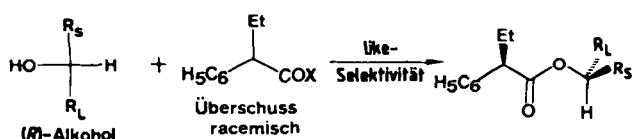
In Schema 11 wird der sterische Verlauf einer [2 + 2]-Cycloaddition und zweier Diels-Alder-Reaktionen mit der *Ik*-/*ul*-Notation spezifiziert. Andere Umsetzungen, die den Woodward-Hoffmann-Regeln^[38] folgen, können natürlich ebenfalls so spezifiziert werden. Das Beispiel der intramolekularen Cycloaddition demonstriert die Einfachheit der hier vorgeschlagenen Konvention im Vergleich zu bisher gebräuchlichen Arten der Spezifikation^[39] des sterischen Verlaufs von Reaktionen.

Der Begriff der *relativen Topizität* kann auch für solche asymmetrischen Synthesen definiert werden, die nicht zu einer der drei Kategorien von Schema 4 gehören. Drei Beispiele sollen in Schema 12 erläutert werden. Die Horeau-Methode zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von Alkoholen beruht auf einer kinetischen Racematspaltung^[40], bei der der (*R*)-Alkohol schneller mit dem (*R*)-Acylierungsmittel, der (*S*)-Alkohol schneller mit dem (*S*)-Acylierungsmittel reagiert – eine like-Selektivität. Aluminiumalkolate von enantiomerenreinen sekundären Alkoholen reduzieren Ketone enantioselektiv in einer Meerwein-Ponndorf-Reduktion so, daß das (*R*)-konfigurierte Reagens das Keton von der *Si*-Seite angreift^[41] – eine soge-



Schema 11. Spezifikation der relativen Topizitäten von Cycloadditionen. Man beachte, daß die *endo*-Additionen von Chlorketen sowie Acrylsäure-ester als *ul* spezifiziert werden, also genau wie der bevorzugte Verlauf der Nitroaldol- und der Aldol-Addition (vgl. Schema 6). Alle diese Reaktionen folgen einer Regel [8], wonach Additionen an Acceptor-Doppelbindungen mit antiperiplanarem Wasserstoffatom des Donor-Partners bevorzugt sind, siehe 15 (vgl. auch die dritte Reaktion in Schema 7).

nannte „immolative“ asymmetrische Synthese^[20] mit unlike-Selektivität. Die hier vorgeschlagene Konvention kann auch auf Reaktionen angewendet werden, bei denen Chiralitätsachsen, Chiralitätsebenen oder helicale Strukturen^[28] in den Reaktanden vorhanden sind oder sich in den Produkten neu bilden; hierzu wird „like“ auch für die Kombinationen (*R,M*), (*S,P*), (*M,Re*) und (*P,Si*) und „unlike“ für (*R,P*), (*S,M*), (*P,Re*) und (*M,Si*) benutzt. Da-

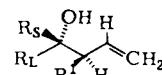
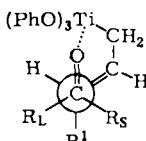


Schema 12. Anwendung der like/unlike-Spezifikation auf asymmetrische Synthesen, die nicht in Schema 4 definiert sind.

mit ist es z. B. möglich, die „enantioface differentiation“^[42] bei der in Schema 12 unten gezeigten Hydrierung mit einem axial chiralen Aluminat^[43] als *lk* zu spezifizieren.

4. Schlußfolgerung

Zur Zeit verwendete Verfahren zur Spezifikation des sterischen Verlaufs von diastereoselektiven Reaktionen sind oft willkürlich und zweideutig. Wir schlagen deshalb eine geringfügige Erweiterung des CIP-Systems vor, die es ermöglicht, den sterischen Verlauf als *relative Topizität der Reaktanden* zu spezifizieren, und die auch eine Spezifikation der *relativen Konfiguration der Produkte* impliziert. Die Spezifikation der relativen Topizität der Annäherung der Reaktanden hat den großen Vorteil, daß sie Ähnlichkeiten und Unterschiede im sterischen Verlauf von Reaktionen viel häufiger erkennen läßt als die relative Konfiguration der Produkte (vgl. Schema 13). Der Grund hierfür ist die Tatsache, daß die Zahl von Liganden an trigonalen stereogenen Zentren (der Reaktanden) kleiner ist als an tetraedrischen (der Produkte).



R_L	R_S	R^1	% ds [14]	Topi- zität	relative Konfi- guration
$CH(CH_3)_2$	H	CH_3	96	<i>lk</i>	<i>u</i>
$CH(C_2H_5)_2$	H	CH_3	99	<i>lk</i>	<i>u</i>
$C(CH_3)_3$	H	CH_3	98	<i>lk</i>	<i>l</i>
$CH_2CH_2C_6H_5$	H	CH_3	95	<i>lk</i>	<i>u</i>
$CH(C_6H_5)_2$	H	CH_3	93	<i>lk</i>	<i>l</i>
C_6H_5	H	CH_3	85	<i>lk</i>	<i>l</i>
C_6H_5	H	C_6H_5	93	<i>lk</i>	<i>l</i>
C_6H_5	H	$CH(CH_3)_2$	98	<i>lk</i>	<i>l</i>
$p-CH_3C_6H_4$	H	CH_3	90	<i>lk</i>	<i>l</i>
$p-FC_6H_4$	H	CH_3	93	<i>lk</i>	<i>l</i>
$p-CH_3OC_6H_4$	H	CH_3	98	<i>lk</i>	<i>l</i>
$p-NCC_6H_4$	H	CH_3	80	<i>lk</i>	<i>l</i>
$p-O_2NC_6H_4$	H	CH_3	81	<i>lk</i>	<i>l</i>
C_6H_5	CH_3	CH_3	88	<i>lk</i>	<i>l</i>
C_6H_5	C_6H_5	C_6H_5	87	<i>lk</i>	<i>l</i>
C_6H_5	CH_3	$CH(CH_3)_2$	87	<i>lk</i>	<i>l</i>
C_6H_5	C_2H_5	CH_3	74	<i>lk</i>	<i>l</i>
C_6H_5	$CH(CH_3)_2$	CH_3	55	<i>lk</i>	<i>l</i>
$C(CH_3)_3$	C_6H_5	CH_3	98	<i>ul</i>	<i>l</i>
C_6H_5	$C\equiv CCH_3$	CH_3	72	<i>lk</i>	<i>u</i>
C_6H_5	$C\equiv CCH_3$	C_4H_9	77	<i>lk</i>	<i>u</i>
C_6H_5	$C\equiv CCH_3$	$CH(CH_3)_2$	77	<i>lk</i>	<i>u</i>
$o-C_6H_4(CH_3)_2$	CH_3	CH_3	65	<i>lk</i>	<i>l</i>
1-Naphthyl	CH_3	CH_3	98	<i>lk</i>	<i>l</i>
$n-C_6H_{13}$	CH_3	CH_3	70	<i>lk</i>	<i>u</i>
Cyclohexyl	CH_3	CH_3	87	<i>lk</i>	<i>u</i>
Cyclohexyl	C_2H_5	CH_3	60	<i>lk</i>	<i>u</i>
$C(CH_3)_3$	CH_3	CH_3	96	<i>lk</i>	<i>l</i>

Schema 13. Demonstration der Nützlichkeit der Spezifikation der relativen Topizität an einem weiteren praktischen Beispiel: Die Addition von 2-Alkenyl(triphenoxy)titan-Verbindungen an Aldehyde und an unsymmetrische Ketone verläuft so, daß sich der größere Substituent R_L am Carbonyl-C-Atom antiperiplanar zu dem am Carbonyl-O-Atom verankerten Allyltitan-Teil des Nucleophils orientiert. Mit einer Ausnahme ist in allen Fällen die relative Topizität *lk*, während die Produktkonfiguration in 19 Fällen als *l* und in 9 Fällen als *u* zu spezifizieren ist [44].

Eine verschiedene CIP-Rangfolge von Liganden führt manchmal zu verschiedenen Deskriptoren für Reaktionen mit analogem sterischem Verlauf; jeder mit dem CIP-System vertraute Chemiker wird solche Fälle leicht erkennen.

Eingegangen am 2. April 1982 [A 425]

- [1] Y. Kishi, *Pure Appl. Chem.* 53 (1981) 1163; S. Masamune, *Aldrichimica Acta* 11 (1978) 23.
- [2] Palytoxin z. B. enthält 64 Chiralitätszentren [R. E. Moore, G. Bartolini, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 2491; D. Uemura, K. Ueda, Y. Hirata, H. Naoki, T. Iwashita, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 1909, 2781]; Pläne zur Synthese dieses faszinierenden marinen Toxins: J. L. Fox, *Chem. Eng. News* 60 (4. Jan. 1982) 19.
- [3] C. H. Heathcock, *Science* 214 (1981) 395; *Pure Appl. Chem.* 54 (1982), im Druck; „Stereoselective Aldol Condensations“ in T. Durst, E. Bunzel: *Comprehensive Carbanion Chemistry*, Vol. II, Elsevier, Amsterdam 1981.
- [4] S. Masamune, Sk. A. Ali, D. L. Snitman, D. S. Garvey, *Angew. Chem.* 92 (1980) 573; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 557.
- [5] D. A. Evans, J. M. Takacs, L. R. McGee, M. D. Ennis, D. J. Mathre, J. Bartroli, *Pure Appl. Chem.* 53 (1981) 1109; D. A. Evans, J. V. Nelson, T. R. Taber, *Top. Stereochem.* 13 (1982) 1.
- [6] D. Seebach, E. W. Colvin, F. Lehr, T. Weller, *Chimia* 33 (1979) 1.
- [7] D. Seebach, A. K. Beck, F. Lehr, T. Weller, E. W. Colvin, *Angew. Chem.* 93 (1981) 422; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 397; D. Seebach, A. K. Beck, T. Mukhopadhyay, E. Thomas, *Helv. Chim. Acta* 65 (1982) 1101.
- [8] D. Seebach, J. Golinski, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 1413; S. Blarer, T. Laube, unveröffentlichte Befunde, ETH Zürich 1981.
- [9] P. A. Bartlett, *Tetrahedron* 36 (1980) 3.
- [10] a) W. C. Still, J. H. McDonald III, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 1031; W. C. Still, J. A. Schneider, *ibid.* 21 (1980) 1035; b) T. Nakata, T. Oishi, *ibid.* 21 (1980) 1641; T. Nakata, T. Tanaka, T. Oishi, *ibid.* 22 (1981) 4723.
- [11] D. Seebach, D. Wasmuth, *Helv. Chim. Acta* 63 (1980) 197; *Angew. Chem.* 93 (1981) 1007; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 971; M. Züger, T. Weller, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 63 (1980) 2005; D. Wasmuth, D. Arigoni, D. Seebach, *ibid.* 65 (1982) 344.
- [12] Beispiele für 1,2-, 1,3- und 1,4-Induktionen bei Epoxidierungen von Allyl-, Homoallyl- und Bishomoallylalkoholen finden sich in [13] und der dort zitierten Literatur; in [3–5, 14–16] sind 1,2-, 1,3-, 1,4- und 1,5-Induktionen bei Reaktionen von Enolaten und von synthetisch äquivalenten Reagentien beschrieben; über eine sehr hohe 1,5-Induktion bei einer Michael-Addition wurde in [16] berichtet.
- [13] a) K. B. Sharpless, T. R. Verhoeven, *Aldrichimica Acta* 12 (1979) 63; b) E. D. Mihelich, K. Daniels, D. J. Eickhoff, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 7690.
- [14] D. Seebach, R. Naef, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 2704.
- [15] D. Enders, *Chemtech* 1981, 504.
- [16] A. I. Meyers, *Pure Appl. Chem.* 51 (1979) 1255.
- [17] G. Fräter, *Helv. Chim. Acta* 62 (1979) 2825; 63 (1980) 1383; *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 425.
- [18] Vgl. die im Zitat 15 von [8] angegebenen interessanten Arbeiten von A. Risaliti und E. Valentini.
- [19] Nach Lehrbüchern der Stereochemie [20] muß man eine Kohlenstoffkette $R^1-Cab-Cac-R^2$ mit wenigstens einem Paar identischer Substituenten an den asymmetrischen C-Atomen definieren können. Manche Autoren [3, 4, 21] meinen, daß zwei Paare identischer Substituenten wie in $R^1-Cab-Cab-R^2$ vorhanden sein müssen. Die heute auch auf die Produkte anderer Reaktionen angewendete (siehe z. B. die Zusammenstellung in [22]) „Aldol-Notation“ [3–5] definiert *threo* und *erythro* als diejenige Zickzack-Anordnung eines α -substituierten Aldols $R^3-CH(OH)-CHR^2-COR^1$, in der sich OH und R^2 auf verschiedenen Seiten bzw. auf der gleichen Seite befinden.
- [20] K. Mislow: *Introduction to Stereochemistry*, W. A. Benjamin, New York 1965; *Einführung in die Stereochemie*, Verlag Chemie, Weinheim 1967; E. L. Eliel: *Stereochemistry of Carbon Compounds*, McGraw-Hill, New York 1962; *Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen*, Verlag Chemie, Weinheim 1966; W. Bähr, H. Theobald: *Organische Stereochemie*, Springer-Verlag, Berlin 1973; H. B. Kagan: *La stéréochimie organique*, Presses Universitaires de France, Paris 1975; *Organische Stereochemie*, Thieme, Stuttgart 1977.
- [21] A. Streitwieser Jr., C. H. Heathcock: *Introduction to Organic Chemistry*, Macmillan, New York 1976, S. 669; *Organische Chemie*, Verlag Chemie, Weinheim 1980, S. 795.
- [22] Y. Yamamoto, K. Maruyama, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 2895.
- [23] Die Konfiguration eines Moleküls, das durch Verknüpfung zweier zweidimensional-chiraler Zentren entsteht oder als so entstanden betrachtet werden kann, soll nach neueren Vorschlägen [24, 25] als *threo* (oder *homofacial*) und *erythro* (oder *heterofacial*) spezifiziert werden, wenn sich *Re/Re/Si/Si* bzw. *Re/Si/Si/Re*-Halbräume in der betrachteten Bindung gegenüberstehen. Falls sich die erwähnte Konvention [24] durchsetzen würde, gäbe es zwei verschiedene Gebrauchsweisen von *threo* und *erythro*, die alte und die neue, eine Situation, welche die Verbreitung früherer Neudeinitionen [26] dieser konfigurationsbezeichnenden Präfixe verhindert hat. Die Begriffe *homo-* und *heterofacial* [25] wurden andererseits in Analogie zu *supra-* und *antarafacial* bei den Woodward-Hoffmann-Regeln gewählt; während aber *supra-* und *antarafacial* unabhängig von den Sequenzregeln des CIP-Systems und damit unabhängig vom Substitutionsmuster und der Konfiguration von Doppelbindungsystemen sind, gilt das nicht für *homo-* und *heterofacial*; es wird also eine „Erkennungsqualität“ versprochen, die nicht vorhanden ist.
- [24] R. Noyori, I. Nishida, J. Sakata, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 2106.
- [25] W. Kreiser, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 29 (1981) 555.
- [26] M. GieLEN, *J. Chem. Educ.* 54 (1977) 673.
- [27] Vgl. dazu V. Prelog, *ACS Symp. Ser.* 12 (1975) 179 und die dort zitierte Literatur.
- [28] a) R. S. Cahn, C. K. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem.* 78 (1966) 413; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 5 (1966) 385; b) V. Prelog, G. Helmchen, *ibid.* 94 (1982) 614 bzw. 21 (1982) 567.
- [29] D. Arigoni, E. L. Eliel, *Top. Stereochem.* 4 (1969) 127; V. Prelog, G. Helmchen, *Helv. Chim. Acta* 55 (1972) 2581.
- [30] I. Ugi schlug vor einiger Zeit [Z. Naturforsch. B 20 (1965) 405] vor, $(R,R)=(+ \times +)$ sowie $(S,S)=(- \times -)$ die relative Konfiguration *p* (positiv) und $(R,S)=(+ \times -)$ sowie $(S,R)=(- \times +)$ die relative Konfiguration *n* (negativ) zu nennen. Wir ziehen die Abkürzungen *l* und *u* vor, da *P* und *p* zur Spezifikation von axialen, planaren und helicalen Chiralitätslementen vorbehalten bleiben sollte [28].
- [31] Man unterscheidet die von K. R. Hanson [J. Am. Chem. Soc. 88 (1966) 2731] zur Spezifikation der Seiten planar-trigonaler Chiralitätszentren eingeführten Deskriptoren *re* und *si*, indem man die mit Großbuchstaben beginnenden *Re* und *Si* zur Spezifikation reflexionsvariante zweidimensional stereogener Zentren benutzt, *re* und *si* dagegen nur für reflexionsinvariante stereogene Zentren – in Analogie zu *R,S* bzw. *r,s* für dreidimensional stereogene Zentren [28, 29].
- [32] Die Bezeichnungen *meso*- und (*d,l*)- oder Racemform für Moleküle mit Paaren konstitutionell identischer Chiralitätslemente haben nicht zu zweideutiger oder willkürlicher Anwendung geführt.
- [33] R. H. Cornforth, J. W. Cornforth, V. Prelog, *Liebigs Ann. Chem.* 634 (1960) 197; S. Winstein, G. Valkanas, C. F. Wilcox Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 2286; S. Godtfredsen, J. P. Obrecht, D. Arigoni, *Chimia* 31 (1977) C62; vgl. auch S. E. Godtfredsen, Dissertation ETH-Nr. 6243 (1978).
- [34] D. J. Cram, F. A. Abd Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.* 74 (1952) 5828; D. J. Cram, D. R. Wilson, *ibid.* 85 (1963) 1245; N. Trong Anh, *Top. Curr. Chem.* 88 (1980) 145.
- [35] J. W. Cornforth, R. H. Cornforth, K. K. Mathew, *J. Chem. Soc.* 1959, 112.
- [36] V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* 36 (1953) 308.
- [37] A. I. Meyers, R. K. Smith, C. E. Whitten, *J. Org. Chem.* 44 (1979) 2250.
- [38] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem.* 81 (1969) 797; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 8 (1969) 781.
- [39] G. Quinkert, W.-D. Weber, U. Schwartz, H. Stark, H. Baier, G. Dürner, *Liebigs Ann. Chem.* 1981, 2335; vgl. auch die Übersichten von W. Oppolzer, *Synthesis* 1978, 793; *Angew. Chem.* 89 (1977) 10; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16 (1977) 10 und dort zitierte Literatur.
- [40] A. Horeau, *Tetrahedron Lett.* 1961, 506; 1962, 965; A. Horeau, H. B. Kagan, *Tetrahedron* 20 (1964) 2431.
- [41] W. v. E. Doering, R. W. Young, *J. Am. Chem. Soc.* 72 (1950) 631.
- [42] Y. Izumi, A. Tai: *Stereodifferentiating Reactions*, Academic Press, New York 1977.
- [43] Übersicht: R. Noyori, *Pure Appl. Chem.* 53 (1981) 2315; vgl. auch A. G. Olivero, B. Weidmann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 2485.
- [44] L. Widler, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 65 (1982) 1085; D. Seebach, L. Widler, *ibid.* 65 (1982), im Druck.