

Der Einfluß von Torsionsspannung und elektrostatischen Wechselwirkungen auf die Stereochemie nucleophiler Additionen an Cyclohexanon und verwandte Systeme**

Von Yun-Dong Wu, Kendall N. Houk*
und Michael N. Paddon-Row*

Frenking, Köhler und Reetz^[1] veröffentlichten kürzlich eine auf dem Grenzorbitalmodell beruhende Erklärung für die Neigung kleiner Nucleophile, bevorzugt aus axialer Richtung an Cyclohexanon zu addieren^[2]. Wir zeigen nun, daß die Torsionsspannung nach Felkin et al.^[3] nicht nur bei Cyclohexanon eine Erklärung für die Stereoselektivität der nucleophilen Addition liefert, sondern auch bei anderen cyclischen Ketonen. Die LUMO-Verzerrungen, die Frenking et al.^[1] ermittelt haben, sind einfach eine Folge der Geometrie der Übergangsstruktur; sie sind maximal in der Richtung *trans* zu der Bindung, die am besten ekliptisch zum C-O- π -Orbital steht. Darüber hinaus zeigen wir, daß elektrostatische Wechselwirkungen aufgrund polarer Substituenten einen starken Einfluß auf die Stereoselektivität haben können^[4, 5].

Kobayashi et al. beobachteten, daß die nucleophile Addition an 1,3-Dioxan-5-on 1 stärker aus axialer Richtung erfolgt als die an Cyclohexanon, während im Falle von 1,3-Dithian-5-on 7 der äquatoriale Angriff überwiegt^[6, 7]. Diese Befunde wurden mit Felkins Torsionsspannungseffekten, die auf den strukturellen Eigenschaften der beteiligten Ketone beruhen, erklärt^[8], eine Interpretation, die durch Kraftfeldmodellierungen der Übergangszustände gestützt wurde^[4b, e].

Wir haben nun die axialen und äquatorialen Übergangsstrukturen der Reaktionen von Lithiumhydrid mit 1 und 7 berechnet. Die Geometrien wurden mit dem 3-21G oder 3-21G*-Basissatz (mit d-Orbitalen am Schwefel)^[9] vollständig optimiert und die Energien zusätzlich auf dem MP2/6-31G*(sp)-Niveau^[10] berechnet (Tabelle 1).

Tabelle 1. Absolute [Hartree] und relative Energien [kcal mol⁻¹] der Übergangsstrukturen der Reaktionen von 1,3-Dioxan-5-on 1, 1,3-Dithian-5-on 7 sowie Cyclohexanon mit Lithiumhydrid.

Theorie-niveau[a]	axial <i>E</i>	äquatorial <i>E</i>	<i>E_{rel}</i> [b]
1	3-21G//3-21G	385.36311	385.36494
	6-31G*//3-21G	387.52178	387.52010
	6-31G*//6-31G*	387.52748	387.52596
	MP2/6-31G*//3-21G	388.57545	388.57784
7	3-21G*//3-21G*	1027.81891	1027.83148
	6-31G*//3-21G*	1032.83476	1032.84559
	MP2/6-31G*//3-21G*	1033.79098	1033.80353
	Cyclohexanon	3-21G//3-21G	314.15521
Cyclohexanon	6-31G*//3-21G	315.90968	315.90700
	MP2/6-31G*//3-21G	316.88236	316.88028
			1.3

[a] Der hier verwendete 6-31G*-Basissatz wurde um diffuse s- und p-Orbitale am Hydrid-Ion erweitert. [b] Immer bezogen auf die Übergangsstruktur des axialen Angriffs.

[*] Prof. Dr. K. N. Houk, Prof. Dr. Y.-D. Wu
Department of Chemistry and Biochemistry
University of California, Los Angeles
Los Angeles, CA 90024 (USA)

Prof. Dr. M. N. Paddon-Row
Department of Organic Chemistry
University of New South Wales
Kensington (Australien)

[**] Diese Arbeit wurde von der U.S. National Science Foundation und dem Australian Research Council gefördert. Wir danken dem Pittsburgh Supercomputer Center für die Bereitstellung von Rechenzeit.

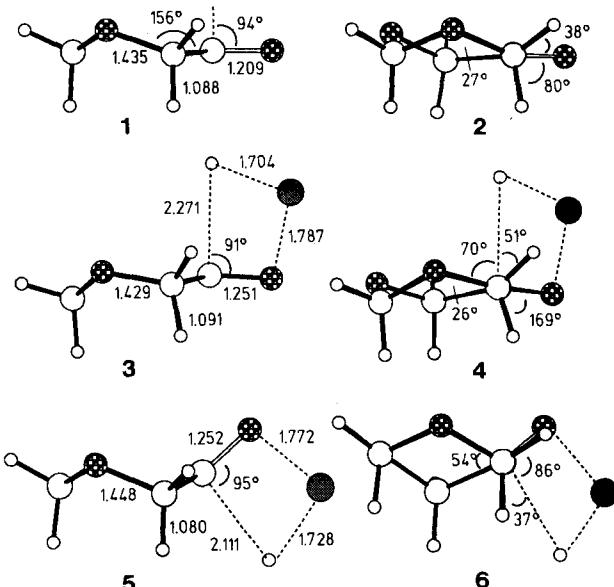


Abb. 1. Berechnete Strukturen von 1,3-Dioxan-5-on 1, den axialen (3) und äquatorialen Übergangsstrukturen (5) der Addition von Lithiumhydrid an 1 sowie Newman-Projektionen derselben Strukturen (2, 4 bzw. 6) entlang den C4-C5-Bindungen. Wichtige Strukturparameter sind angegeben.

Abbildung 1 zeigt die optimierte Struktur von 1,3-Dioxan-5-on 1 sowie die axialen und äquatorialen Übergangsstrukturen 3 bzw. 5 der Addition von LiH. Der sechsgliedrige Ring von 1 ist mit einem Faltungswinkel von 156° und einem O-C-C-C-Diederwinkel von 27° relativ flach. Die entsprechenden Werte in Cyclohexanon sind 130 bzw. 54°^[4a]. Diese Abflachung ist auf die kurzen O-C-Bindungen zurückzuführen. Die axiale Übergangsstruktur 3 weist einen unverzerrten Ring und eine gestaffelte Konformation an der C4-C5-Bindung auf. Im Gegensatz dazu kommt es in der äquatorialen Übergangsstruktur 5 zu einer teilweise ekliptischen Anordnung der Substituenten, obwohl der Ring stark deformiert ist, wie die Aufweitung des O-C-C-C-Diederwinkels um 27° belegt.

Die Strukturen von 1,3-Dithian-5-on 7 sowie den axialen (9) und äquatorialen Übergangsstrukturen (11) der Addition von LiH sind in Abbildung 2 dargestellt. Die langen S-C-Bindungen und die kleinen C-S-C-Winkel verursachen die signifikante Faltung des sechsgliedrigen Rings (Faltungswinkel 120°, S-C-C-C-Diederwinkel 68°), die eine im Vergleich zu 1 starke entgegengesetzte Verzerrung der O=C—C—H_{aq}-Einheit zur Folge hat. Die berechnete Struktur ist der röntgenographisch bestimmten Struktur von 2-Phenyl-1,3-dithian-5-on^[8] sehr ähnlich. Während bei äquatorialem Angriff keine Ringverzerrung auftritt, zeigt die axiale Übergangsstruktur eine deutliche Abflachung des Rings, wie sich an der Verkleinerung des S-C-C-C-Diederwinkels um 20° ablesen läßt.

Die Entfernung von LiH aus den Übergangsstrukturen und die Berechnung der Energien der isolierten verzerrten Ketone ermöglichen die qualitative Abschätzung des Beitrags von Ringspannung zur Stereoselektivität (siehe später)^[11-14]. Die Keton-Einheit von 3 ist 2.5 kcal mol⁻¹ stabiler als die von 5, was das Fehlen von Ringdeformationen in 3 widerspiegelt. Die Keton-Einheit der axialen Übergangsstruktur 9 hingegen ist 1.2 kcal mol⁻¹ weniger stabil als die der äquatorialen 11, was die Deformation des Ringsystems in 9 wiedergibt^[11].

Warum sind den Rechnungen zufolge (siehe Tabelle 1) die axialen Übergangsstrukturen der Reaktionen von 1,3-Dioxan-5-on 1 und 1,3-Dithian-5-on 7 mit LiH 1.5 bzw. 7.9 kcal mol⁻¹ ungünstiger als die äquatorialen Übergangs-

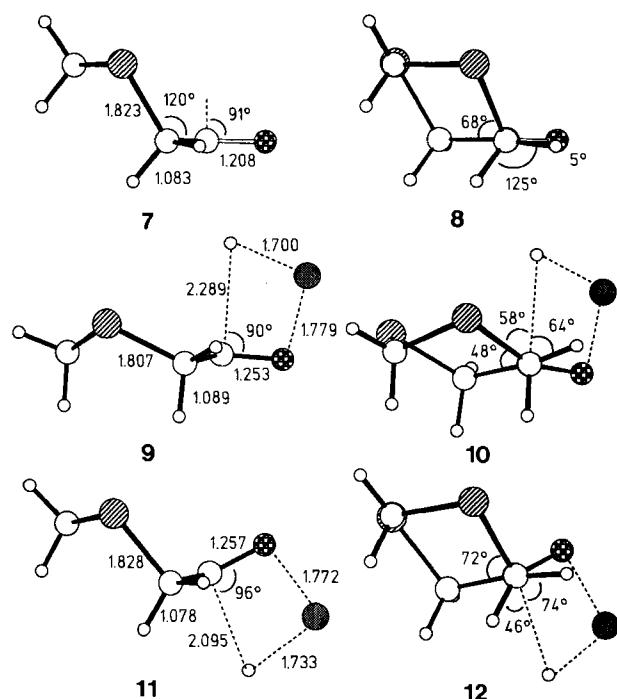
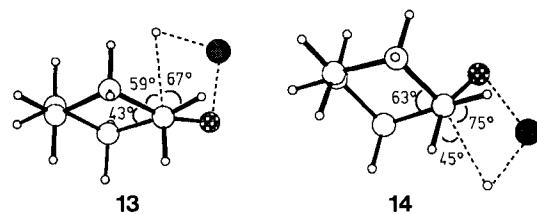


Abb. 2. Berechnete Strukturen von 1,3-Dithian-5-on 7, den axialen (9) und äquatorialen Übergangsstrukturen (11) der Addition von Lithiumhydrid an 7 sowie Newman-Projektionen derselben Strukturen (8, 10 bzw. 12) entlang den C4-C5-Bindungen. Wichtige Strukturparameter sind angegeben.

strukturen? Zwischen dem negativ geladenen Hydrid-Ion und den freien Elektronenpaaren des Ring-Sauerstoffatoms besteht in den axialen Übergangsstrukturen eine große elektrostatische Abstoßung: Das hydridische Wasserstoffatom trägt eine relativ große negative Partialladung (-0.5 e , $6.31\text{G}^*(\text{sp})$); aus dem nur etwa 3.3 \AA großen H^- -O-Abstand in 3 (und H^- -S-Abstand in 9) läßt sich unter Verwendung von Punktladungen (-0.6 e an O) eine Coulomb-Abstoßungsenergie von ca. 3 kcal mol^{-1} für jede H^- -O-Wechselwirkung berechnen. Daher kann für axiale Übergangsstrukturen eine signifikante elektrostatische Abstoßung erwartet werden. Diese elektrostatischen Wechselwirkungen sind von geringerer Bedeutung, wenn Lithiumaluminiumhydrid in Lösung eingesetzt wird, was zur experimentell festgestellten Bevorzugung axialer Addition an 1,3-Dioxan-5-on 1 führt. Im Fall von 1,3-Dithian-5-on 7 hingegen arbeiten sowohl Torsionsspannung als auch elektrostatische Wechselwirkungen gegen eine axiale Addition, und es überwiegt daher die Addition aus äquatorialer Richtung. Die zwei in der Reaktion von 2-Phenyl-1,3-dithian-5-on gebildeten Produkte^[6] stammen vermutlich beide aus einem äquatorialen Angriff des Nucleophils, wobei in der dominierenden Übergangsstruktur der Phenylsubstituent äquatorial, in der weniger populierten hingegen axial angeordnet ist. Die Stereoselektivität entspricht etwa der relativen Stabilität der entsprechenden Konformere der Ausgangsverbindung^[12].

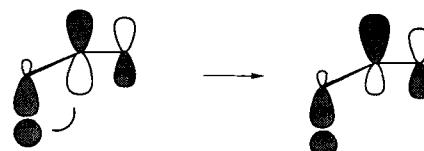
Elektrostatische Effekte der hier beschriebenen Art konnten auch in anderen Fällen nachgewiesen werden. Wir schlugen beispielsweise vor, daß elektrostatische Effekte die Ursache für den stereochemischen Ausgang nucleophiler Additionen an Cyclohexanone und Acetaldehydderivate mit polaren Substituenten sind^[4a, 5c]. So führt ein Fluorosubstituent an C3 von Cyclohexanon zu einer Zunahme des axialen nucleophilen Angriffs, was auf die größere positive Ladung an C3 zurückzuführen ist, da diese eine stabilisierende Coulomb-Wechselwirkung mit dem Nucleophil zur Folge hat, wenn sich dieses aus axialer Richtung nähert^[13].

Es scheint notwendig, an dieser Stelle unsere Version der Torsionsspannungstheorie von Felkin et al.^[13] zur Erklärung der bevorzugten axialen Addition kleiner Nucleophile an Cyclohexanon zu wiederholen^[4], da Frenking et al.^[1] unsere Argumente fehlinterpretiert haben. Bei äquatorialer Addition muß zur Bildung einer ideal gestaffelten Übergangsstruktur Ringspannung erzeugt werden. Um diese zu minimieren oder ganz zu vermeiden, nimmt die äquatoriale Übergangsstruktur eine teilweise ekliptische Konformation ein, d. h. es wird ein Gleichgewicht zwischen den beiden Spannungsformen angestrebt. Im Fall der Cyclohexanon-LiH-Reaktion ergeben die Rechnungen^[14] eine ideal gestaffelte axiale Übergangsstruktur (13) und eine teilweise ekliptische äquatoriale Übergangsstruktur (14), in der Ring-



spannung zum größten Teil vermieden wird, was jedoch nur auf Kosten von konformativen Spannungen unter Beteiligung des angreifenden Nucleophils möglich ist^[15].

Es sei darauf hingewiesen, daß sich Torsionseffekte und Orbitalwechselwirkungen als Erklärungsmöglichkeiten nicht gegenseitig ausschließen. Wir hatten bereits früher die sekundären Orbitalwechselwirkungen beschrieben, die der Grund dafür sind, daß Nucleophile, Radikale und Elektrophile ungesättigte Zentren in einer relativ zu einer allylischen Bindung gestaffelten Position angreifen^[16]. Die Verzerrung des LUMO in Cyclohexanon, die Frenking et al. ermittelt haben, ist eine direkte Folge der Strukturdeformation. Wie in Schema 1 dargestellt, ist die Wechselwirkung des π^* -Orbitals



Schema 1. Die links angegebene antibindende Wechselwirkung führt zu der rechts dargestellten Verzerrung des LUMO in *trans*-Richtung.

mit der am stärksten ekliptisch stehenden allylischen Bindung antibindend. Dies führt zu einer Verzerrung des LUMO in der *trans*-Richtung relativ zur allylischen Bindung. In Cyclohexanon ist durch die Ringdeformation die C-H-Bindung stärker ekliptisch zu den π -Orbitalen als die C-C-Bindung ($\not\propto \text{O-C-C-H } 115^\circ$, $\not\propto \text{O-C-C-C } 127^\circ$), was eine Orbitalverzerrung in axialer Richtung zur Folge hat^[1, 17]. Da in Dithianon und in Benzocycloheptenon die Ringdeformation der in Cyclohexanon entgegengesetzt ist^[18], tritt hier eine Orbitalverzerrung in äquatorialer Richtung auf^[19], und ein Hydrid-Ion addiert sich bevorzugt äquatorial^[18].

Welche Rolle spielen nun, wenn überhaupt, Orbitalwechselwirkungen, an denen antiperiplanare C-O-, C-S-, C-C- oder C-H-Bindungen beteiligt sind^[20]? Die β -C-O- oder β -C-S-Bindungen sind in den axialen Übergangsstrukturen etwa 0.02 \AA kürzer als in den äquatorialen. Doch auch die C-C-Bindungen in den Übergangsstrukturen der Cyclohexanon-LiH-Reaktion sind in der axialen Form ca. 0.02 \AA kür-

zer als in der äquatorialen. Diese Bindungslängenunterschiede spiegeln die geometrischen Unterschiede zwischen axialen und äquatorialen Übergangsstrukturen wider und sind kein Beleg für signifikant verschiedene hyperkonjugative Wechselwirkungen mit antiperiplanaren C-O-, C-S-, C-C- oder C-H-Bindungen.

Wir konnten somit zeigen, daß die Stereoselektivität nucleophiler Additionen an Cyclohexanon und verwandte Systeme vor allem durch Torsionsspannungen und elektrostatische Einflüsse polarer Substituenten bestimmt wird. Orbitalwechselwirkungen, die auf inhärenten Unterschieden zwischen C-C-, C-H-, C-O- und C-S-Bindungen beruhen, sind weniger wichtig. Darüber hinaus wollten wir darauf aufmerksam machen, daß die Verzerrung des LUMO und eine geringfügige Pyramidalisierung an den sp^2 -Zentren^[4a] die direkte Folge von Strukturdeformationen sind.

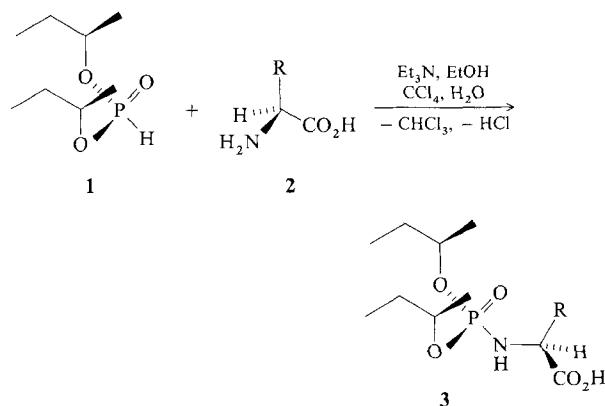
Eingegangen am 16. Dezember 1991,
veränderte Fassung am 3. Juni 1992 [Z 5074]

- [1] G. Frenking, K. F. Köhler, M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1167; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1146.
- [2] J. R. Boone, E. C. Ashby, *Top. Stereochem.* **1979**, *11*, 53.
- [3] a) M. Cherest, H. Felkin, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2201, 2205; b) N. T. Anh, *Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 145.
- [4] a) Y.-D. Wu, J. A. Tucker, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5018; b) Y.-D. Wu, K. N. Houk, *ibid.* **1987**, *109*, 908; c) K. N. Houk, Y.-D. Wu in *Stereochemistry of Organic and Bioorganic Transformations* (Hrsg.: W. Bartmann, K. B. Sharpless), VCH, Weinheim, 1987, S. 247–260; d) Y.-D. Wu, K. N. Houk, B. M. Trost, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5560; e) Y.-D. Wu, K. N. Houk, J. Florez, B. M. Trost, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3656.
- [5] a) S. S. Wong, M. N. Paddon-Row, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 456; b) *ibid.* **1991**, 327; c) *Aust. J. Chem.* **1991**, *44*, 765; d) Y.-D. Wu, Dissertation, University of Pittsburgh, 1986.
- [6] Y. M. Kobayashi, J. Lambrecht, J. C. Jochims, U. Burkert, *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 3442; J. C. Jochims, Y. Kobayashi, E. Skrzewelski, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *571*, 575.
- [7] Siehe auch T. Terasama, T. Okada, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1978**, 1252.
- [8] Y. M. Kobayashi, Y. Itaka, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1977**, *33*, 923.
- [9] Die Rechnungen wurden mit dem Programm GAUSSIAN 90 durchgeführt; M. J. Frisch, M. Head-Gordon, G. W. Trucks, J. B. Foresman, H. B. Schlegel, K. Raghavachari, M. A. Robb, J. S. Binkley, C. Gonzalez, D. J. Defrees, D. J. Fox, R. A. Whiteside, R. Seeger, C. F. Melius, J. Baker, R. L. Martin, L. R. Kahn, J. P. Stewart, S. Topiol, J. A. Pople, Gaussian Inc., Pittsburgh, PA, USA, 1990.
- [10] Der Basissatz wurde um diffuse s- und p-Orbitale am Hydrid-Ion erweitert.
- [11] Die 6-31G*- und MP2/6-31G*-Energien der Keton-Einheiten betragen (in Hartree): 379.51067 bzw. 380.54766 in 3; 379.50198 bzw. 380.54374 in 5; 1024.82766 bzw. 1025.76654 in 9; 1024.82760 bzw. 1025.76839 in 11.
- [12] R. J. Abraham, W. A. Thomas, *J. Chem. Soc.* **1965**, 335.
- [13] Eine ausführliche Diskussion findet sich in [4a]. Frenking et al. [1] schlugen vor, daß für die Zunahme der axialen Addition die Änderung des $2s(C)$ -Koeffizienten im C-O- π^* -Orbital durch einen F-Substituenten an C3 ursächlich ist, obwohl diese Änderung sehr gering ist.
- [14] Die Energiedifferenz zwischen den Cyclohexanon-Einheiten der beiden Cyclohexanon-LiH-Übergangsstrukturen ist abhängig vom verwendeten Basissatz. Sie beträgt 0.0, 0.8, -0.3 und 0.2 kcal mol⁻¹ bei Berechnung auf dem 3-21G-, 6-31G*/3-21G-, MP2/6-31G*/3-21G- bzw. MP3/6-31G*/3-21G-Niveau. Eine ähnliche Basissatzabhängigkeit tritt bei Dioxanon- und Dithianonsystemen auf und gilt auch für die relativen Energien der Übergangsstrukturen.
- [15] Diese Spannung läßt sich grob aus den berechneten Übergangsstrukturen der Aceton-LiH-Reaktion abschätzen. Eine Drehung der beiden Methylgruppen um 15° relativ zur Position in der Übergangsstruktur bewirkt unabhängig von der Drehrichtung eine Energiezunahme von etwa 1 kcal mol⁻¹.
- [16] P. Caramella, N. G. Rondan, M. N. Paddon-Row, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2438.
- [17] J. Klein, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4307; O. Eisenstein, J. Klein, J.-M. Lefour, *Tetrahedron* **1979**, *25*, 225.
- [18] D. Mukherjee, Y.-D. Wu, F. R. Fronczek, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3328.
- [19] Y. Kurita, C. Takayama, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3789.
- [20] A. S. Cieplak, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4540; A. S. Cieplak, B. D. Tait, C. R. Johnson, *ibid.* **1989**, *111*, 8447.

Die ^{31}P -NMR-spektroskopische Bestimmung des Enantiomerenüberschusses ungeschützter Aminosäuren**

Von Ron Hulst, N. Koen de Vries und Ben L. Feringa*

Die zunehmende Verwendung natürlicher und synthetischer Aminosäuren und ihrer Derivate für die Modifizierung von Proteinen sowie als chirale Bausteine oder Liganden bei zahlreichen asymmetrischen Synthesen^[1] erfordert neue Verfahren zur schnellen und genauen Bestimmung des Enantiomerenüberschusses (*ee*) dieser Verbindungen. Die Enantiomerenreinheit von Aminosäuren wird routinemäßig durch Gas- oder Flüssigkeitsspektrometrie unter Verwendung chiraler Phasen und verschiedener (*in situ*) Derivatisierungstechniken ermittelt^[2]. Für die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von Aminosäurederivaten durch NMR-Spektroskopie gibt es ebenfalls eine Reihe von Verfahren, die chirale^[3] oder achirale^[4] Derivatisierungsreagentien verwenden. Dagegen sind ähnliche Methoden – hauptsächlich aufgrund der geringen Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln^[5] oder dem Fehlen geeigneter chiraler Derivatisierungsreagentien – für *freie* Aminosäuren selten. Wir berichten nun über eine einfache und effiziente ^{31}P -NMR-spektroskopische Bestimmung des Enantiomerenüberschusses ungeschützter Aminosäuren, die auf der Verwendung des Phosphonats **1** als neuem chiralem Derivatisierungsreagens beruht.



Das Reagens **1** ist leicht aus (*S*)-2-Butanol und PCl_3 herzustellen^[6]. Alle bisher untersuchten Aminosäuren reagierten mit **1** in wenigen Stunden bei Raumtemperatur quantitativ zu den Phosphonamiden **3**. Die Umsetzungen lassen sich am besten mit Lösungen der Aminosäuren **2** in Ethanol/Wasser und dem in CCl_4 gelösten Reagens **1** unter Verwendung von Triethylamin als Base durchführen^[7]. Hervorzuheben ist, daß mit dieser Methode wäßrige Lösungen von Aminosäuren analysiert werden können und daß insbesondere dank der Verwendung von **1** eine Reinigung der Produkte **3** nicht erforderlich und somit eine rasche *ee*-Bestimmung möglich ist. Typische Ergebnisse der ^{31}P -NMR-Analysen sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

* Prof. Dr. B. L. Feringa, R. Hulst

Department of Organic Chemistry, University of Groningen
Nijenborgh 4, NL-9740 AG Groningen (Niederlande)

Dr. N. K. de Vries
Department of Physical and Analytical Chemistry
DSM Research, Geleen (Niederlande)

** Dr. J. H. Kamphuis und Dr. B. Kaptein danken wir für die Synthese der *z*-alkylierten Aminosäuren.