

tionszentren von Purpurbakterien^[1] ähnelt und zu analogen funktionellen Eigenschaften führen könnte.

Eingegangen am 27. Dezember 1991 [Z 5092]

CAS-Registry-Nummern:

1 · Benzochinon, 135328-04-0; 2, 141062-46-6; 4, 141062-47-7; 4 · Benzochinon, 141087-97-0; 5, 141062-48-8; 5 · 2 Benzochinon, 141062-49-9; 5 · Benzochinon, 141062-50-2; 6, 141062-51-3; Isophthaloylchlorid, 99-63-8; Diamin von Schema 1, 22657-66-5; 2,6-Pyridindicarbonylchlorid, 3739-94-4.

- [1] a) H. Michel, O. Epp, J. Deisenhofer, *EMBO J.* **1986**, 5, 2445; b) J. P. Allen, G. Feher, T. O. Yeates, H. Komiya, D. C. Rees, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1988**, 85, 8487.
- [2] a) A. R. Crofts, C. A. Wright, *Biochim. Biophys. Acta* **1983**, 726, 149; b) J. Deisenhofer, H. Michel, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 872; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 829; c) R. Huber, *ibid.* **1989**, 101, 849 bzw. **1989**, 28, 848; d) G. Feher, J. P. Allen, M. Y. Okamura, D. C. Rees, *Nature* **1989**, 339, 111.
- [3] C. A. Hunter, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 749.
- [4] C. A. Hunter, *J. Am. Chem. Soc.*, im Druck.
- [5] Alle neuen Verbindungen ergaben zufriedenstellende spektroskopische und FAB-massenspektrometrische Daten.
- [6] Ein Chinonrezeptor auf Porphyrin-Basis ist bereits beschrieben worden: Y. Aoyama, M. Asakawa, Y. Matsui, H. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6233.
- [7] C. A. Hunter, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5525.
- [8] Energieminimierungen mit dem CHARMM-Kraftfeld (B. R. Brooks, R. E. Bruckler, B. D. Olafson, D. J. States, S. Swaminathan, M. Karplus, *J. Comput. Chem.* **1983**, 4, 187) ohne Berücksichtigung des Solvens. Unserer Erfahrung nach versagt dieses Kraftfeld bei der Reproduktion experimenteller Ergebnisse für große supramolekulare Systeme, da es intermolekulare Kräfte nicht adäquat behandelt [4, 7]. Die Berechnung relativ kleiner Moleküle wie jener aus Abbildung 5 scheint jedoch zu zumindest qualitativ verlässlichen Ergebnissen zu führen.
- [9] S. J. Geib, S. C. Hirst, C. Vincent, A. D. Hamilton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1293.
- [10] Die Pyridyl- und Isophthaloylprotonen relaxieren mit unterschiedlicher Geschwindigkeit. Die Möglichkeit, daß dies zum Fehlen von Kreuzpeaks mit dem Signal des Pyridylamid-Protons führt, kann nicht ausgeschlossen werden.
- [11] H. L. Anderson, C. A. Hunter, M. N. Meah, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5780.
- [12] Aufgrund der großen Zahl von Variablen, die für dieses System durch computerunterstützte Kurvenanpassung ermittelt werden müssen, sind die Fehler in den Absolutwerten der Assoziationskonstanten groß ($\pm 50\%$). Hill-Plots der Titrationsdaten (A. V. Hill, *J. Physiol. (London)* **1990**, 40, IV) ergaben jedoch Steigungen von 1.1 bis 1.2, was das Vorhandensein positiver kooperativer Effekte bestätigt.
- [13] Für weitere Beispiele künstlicher allosterischer Systeme siehe J. Rebek, Jr., T. Costello, J. Marshall, R. Wattley, R. C. Gadwood, K. Onan, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 7481; P. D. Beer, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 52; C. A. Hunter, P. Leighton, J. K. M. Sanders, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 547; H.-J. Schneider, D. Ruf, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 1192; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 1159; R. P. Sijbesma, R. J. M. Nolte, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6695.
- [14] Auch Geometrieänderungen, die die π -Stapel-Wechselwirkung in **5** betreffen, können zur Änderung der chemischen Verschiebung des Isophthaloyl-amid-Protons beitragen.

Erste atrop-enantioselektive Ringöffnung achiraler Lacton-verbrückter Biaryle mit chiralen Boran-abgeleiteten Hydridübertragungsreagentien**

Von Gerhard Bringmann* und Thomas Hartung

Professor Gerhard Quinkert zum 65. Geburtstag gewidmet

Rotationsgehinderte Biarylverbindungen natürlichen und synthetischen Ursprungs sind aufgrund ihrer biologischen Aktivität, aber auch als chirale Auxiliare von steigendem Interesse. Zum regio- und stereokontrollierten Aufbau selbst

[*] Prof. Dr. G. Bringmann, Dipl.-Chem. T. Hartung

Institut für Organische Chemie der Universität
Am Hubland, W-8700 Würzburg

[**] Neue Konzepte zur gezielten Biarylsynthese, 12. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 347: Selektive Reaktionen Metall-aktivierter Moleküle) und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. - 11. Mitteilung: [2].

hochgradig gehinderter Biaryl-systeme haben sich Lacton-verbrückte Biaryle als sehr nützliche Vorstufen erwiesen^[1, 2]: Sie lassen sich leicht durch Pd-katalysierte intramolekulare Arylkupplung der als Ester verknüpften Molekül-hälften^[3, 4] gewinnen. Die meisten dieser verbrückten Biaryle sind (bei „normaler“ Größe der *ortho*-Substituenten) noch nicht in stabile Atropisomere differenziert, da sie bei Raumtemperatur einer schnellen „Helimerisierung“ unterliegen^[5, 6].

Dies eröffnet die Möglichkeit, die Lactonbrücke unter Bildung der konfigurativ stabilen Ringöffnungsprodukte atrop-isomerenselektiv zu spalten. Unter Ausnutzung achiraler H- oder O-Nucleophile für chirale Substrate (d. h. unter interner asymmetrischer Induktion)^[5, 6] oder chiraler O- und N-Nucleophile für achirale Substrate (d. h. unter externer asymmetrischer Induktion)^[7] konnten wir diese Reaktion atrop-diastereoselektiv durchführen und ihre Anwendbarkeit in der Naturstoffsynthese demonstrieren. Kürzlich haben wir dieses Prinzip auf die atrop-enantioselektive Ringöffnung achiraler Lactone mit chiralen H-Nucleophilen mit Hilfe chiral modifizierter Aluminiumhydride ausgedehnt^[8]. Hauptprobleme waren dabei die mangelnde chemische Reaktivität der oft für die chemoselektive Reduktion z.B. von Ketonen entwickelten Reagentien, ihre Tendenz, zugleich auch als N-Nucleophile zu fungieren und die noch nicht sehr guten Stereoselektivitäten, die im günstigsten Fall bei 88:12 lagen und nicht einmal für alle Substrate erreichbar waren, sowie die noch recht umständliche Aufarbeitung. Wir berichten hier über atrop-enantioselektive Biarylsynthesen durch stereoselektive Reduktion achiraler Biaryl-Lactone mit chiral modifizierten Boranen.

Hierzu wählten wir die von Itsuno et al.^[9] und Corey et al.^[10] entwickelten Oxazaborolidine des Typs **3 · BH₃** und **4 · BH₃** aus, die bereits äußerst erfolgreich bei der enantioselektiven Reduktion von Ketonen angewendet worden waren, wo sie hervorragende optische und chemische Ausbeuten bei sehr kurzer Reaktionszeit lieferten^[9, 10] und sogar eine katalytische Reaktionsführung („CBS-Prozeß“^[10], „molekularer Roboter“^[11]) ermöglichen. Die *B*-Alkylderivatien **3b** und **3c** wurden erstmals dargestellt^[12], ihre Synthese erfolgte analog der von **4b** und **4c**^[10, 13, 14]. Als Substrate verwendeten wir die konfigurativ labilen, axial-prostereogenen verbrückten Biaryle **1** und **2**, die sich leicht aus 1-Brom-2-naphthoësäure und 3,5-Dimethoxy- bzw.

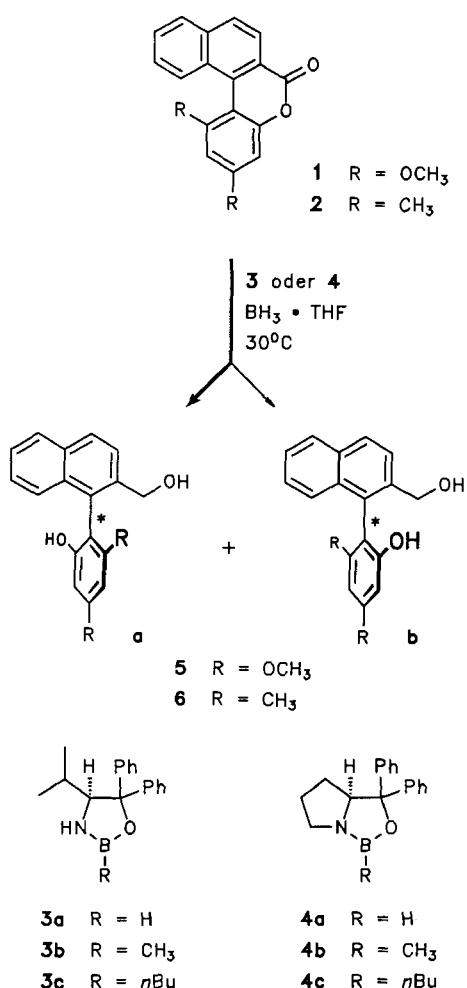
Tabelle 1. Atropisomerenverhältnisse bei der Reduktion von **1** und **2** mit chiral modifizierten Boranen **3 · BH₃** und **4 · BH₃** in THF bei 30 °C [a].

Lacton	Oxazaborolidin	Alkohole	Verhältnis[b] 5a:5b 6a:6b
1	3a	5	93:7
1	3b	5	89:11
1	3c	5	85:15
1	4a	5	91:9
1	4b	5	97:3
1	4c	5	95:5
2	3a	6	84:16
2	3b	6	88:12
2	3c	6	84:16
2	4a	6	90:10
2	4b	6	98.5:1.5
2	4c	6	97:3

[a] Alle Umsetzungen wurden im analytischen Maßstab (0.03 mmol Lacton) im Verhältnis Lacton/Oxazaborolidin/BH₃ · THF = 1/3/4 durchgeführt. [b] Die Atropisomerenverhältnisse wurden durch analytische HPLC an chiraler stationärer Phase ermittelt. **5a/b**[8]: Chiralcel OF (Daicel), Petrolether (Kp = 56–64 °C)/iPrOH/HCO₂H = 85/15/0.05; der schneller eluierte Alkohol ist **5b**, **6a/b**[12]: Chiralcel OD (Daicel), Petrolether (Kp = 56–64 °C)/iPrOH = 90/10; der schneller eluierte Alkohol ist **6a**.

-Dimethylphenol durch Veresterung und intramolekulare Arylkupplung synthetisieren lassen^[4]. Die Ergebnisse der Ringöffnungsexperimente sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Die Leistungsfähigkeit des Verfahrens zeigt sich in den schon mit den monocyclischen Derivaten **3a–c** erzielten guten Ergebnissen, vor allem aber in den zum Teil exzellenten Atropisomerenverhältnissen mit den bicyclischen Reagenzien **4a–c**, die bei praktisch quantitativem Umsatz durchweg bei mindestens 90:10 liegen. Dabei wurden die mit Abstand höchsten asymmetrischen Induktionen, unabhängig vom verwendeten Lacton, mit den *B*-Methyl- und *B*-n-Butyl-Derivaten **4b** und **4c** erhalten.



Die gute Durchführbarkeit dieser stereoselektiven Synthese wird weiter verbessert durch den Befund, daß die erreichten Atropisomerenverhältnisse (z.B. 98.5:1.5 bei der Reduktion von **2** mit **4b**) bei präparativer Reaktionsführung noch weiter durch einen einfachen Kristallisationsschritt erhöht werden können, der mühelos enantiomerenreines Material (**6a:6b > 99.9:0.1**) liefert.

Experimentelles

3b: Eine Lösung von 510 mg (2.0 mmol) (*S*)-(-)-2-Amino-3-methyl-1,1-diphenylbutan-1-ol [9] in 10 mL wasserfreiem Toluol wird mit 190 µL (171 mg, 1.36 mmol) Trimethylboroxin versetzt und 0.5 h bei 20 °C gerührt. Anschließend engt man die Lösung bis auf 2 mL ein, versetzt nacheinander zweimal mit je 5 mL Toluol und destilliert jeweils ab. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man **3b**^[12] in quantitativer Ausbeute in Form farbloser Kristalle. Fp = 99.5–101 °C, [α]_D²⁰ = −221.8 (c = 1.66, THF).

3c: Eine Lösung von 510 mg (2.0 mmol) (*S*)-(-)-2-Amino-3-methyl-1,1-diphenylbutan-1-ol und 205 mg (2.01 mmol) *n*-Butyrboronsäure in 30 mL Toluol

wird 24 h am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung analog der von **3b** liefert in quantitativer Ausbeute **3c**[12] als farbloses Öl; [α]_D²⁰ = 185.7 (c = 1.89, THF).

6a (präparative atrop-enantioselektive Ringöffnung von **2** mit **4b**): Eine Lösung von 4 mL (0.80 mmol) BH₃ · THF (0.2 M) wird bei 0 °C unter Argon mit 3 mL (0.60 mmol) einer 0.2 M Lösung des Oxazaborolidins **4b** in THF versetzt. Nach der Zugabe erwärmt man auf 30 °C und tropft innerhalb von 10 min eine Lösung von 55 mg (0.20 mmol) des Lactons **2** in 6 mL THF zu. Die Reaktionslösung wird weitere 30 min bei 30 °C gerührt, anschließend durch Zugabe von 5 mL Wasser und 2 mL 2 M HCl hydrolysiert. Nach Extraktion mit Ether trocknet man die organische Phase über MgSO₄ und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab. Chromatographie des Rückstandes über eine kurze Kieselgelsäule (CH₂Cl₂) liefert den Alkohol **6a**[12] (**6a:6b** = 98.5:1.5); Ausbeute 52.5 mg (94%), Fp = 141–142 °C, [α]_D²⁰ = −31.6° (c = 0.51, CH₃OH). Durch anschließende Umkristallisation aus Dichlormethan/Petrolether erhält man enantiomerenreines Material (**6a:6b > 99.9:0.1**).

Eingegangen am 27. Dezember 1991 [Z 5089]

CAS-Registry-Nummern:

1, 138435-70-8; **2**, 138435-72-0; **3a**, 117349-13-0; **3b**, 140834-48-6; **3c**, 140834-49-7; **4a**, 110205-59-9; **4b**, 112022-81-8; **4c**, 129145-37-5; **5a**, 140834-50-0; **5b**, 140834-51-1; **6a**, 140834-52-2; **6b**, 140834-53-3; (*S*)-(-)-2-Amino-3-methyl-1,1-diphenylbutan-1-ol, 78603-95-9; Trimethylboroxin, 823-96-1; *n*-Butyrboronsäure, 4426-47-5.

- [1] G. Bringmann, R. Walter, R. Weirich, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1006–1019; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 977–991.
- [2] G. Bringmann, R. Walter, R. Weirich, *Methods Org. Chem. (Houben-Weyl)*, 4th. Ed. 1952 –, Bd. E 22, C2, im Druck.
- [3] D. E. Ames, A. Opalko, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1919–1925.
- [4] G. Bringmann, T. Hartung, L. Göbel, O. Schupp, C. L. J. Ewers, B. Schöner, R. Zastg, K. Peters, H. G. von Schnerring, C. Burschka, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 225–232.
- [5] G. Bringmann, H. Reuscher, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1725–1726; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1672–1673.
- [6] G. Bringmann, J. R. Jansen, *Synthesis* **1991**, 825–827.
- [7] G. Bringmann, R. Walter, C. L. J. Ewers, *Synlett* **1991**, 581–583.
- [8] G. Bringmann, T. Hartung, *Synthesis* **1992**, 433–435.
- [9] S. Itsuno, K. Ito, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 555–557; S. Itsuno, M. Nakano, K. Miyazaki, H. Masudo, K. Ito, A. Hirao, S. Nakahama, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 2039–2044.
- [10] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551–5553; E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C.-P. Chen, V. K. Singh, *ibid.* **1987**, *109*, 7925–7926; E. J. Corey, S. Shibata, R. K. Bakshi, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2861–2863.
- [11] E. J. Corey, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 469–479; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 455–465.
- [12] Alle neuen Verbindungen wurden vollständig durch ¹H-NMR- und IR-Spektren sowie durch Massenspektren und Verbrennungsanalysen charakterisiert.
- [13] E. J. Corey, R. K. Bakshi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 611–614.
- [14] D. J. Mathre, T. K. Jones, L. C. Xavier, T. J. Blacklock, R. A. Reamer, J. J. Mohan, E. T. Turner Jones, K. Hoogsteen, M. W. Baum, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 751–762.

Ein neuer Reaktionstyp bei der Umsetzung von Enaminen mit 1,4-Diphenyl-2-buten-1,4-dion zu Käfigverbindungen**

Von Gerd Kaupp*, Uwe Pogodda, Adnan Atfah*, Herbert Meier* und Anita Vierengel

Komplexe Additionen, Eliminierungen und Substitutionen lassen sich in der Organischen Chemie systematisch klas-

[*] Prof. Dr. G. Kaupp, Dipl.-Chem. U. Pogodda
FB 9 – Organische Chemie I der Universität
Postfach 25 03, D-2900 Oldenburg

Dr. A. Atfah
Department of Chemistry, Yarmouk University
Irbid (Jordanien)
Prof. Dr. H. Meier, A. Vierengel
Institut für Organische Chemie der Universität
Postfach 39 80, D-6500 Mainz

[**] Die Arbeit wurde von dem Deutschen Akademischen Austauschdienst (Stipendium für A. A.), der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.