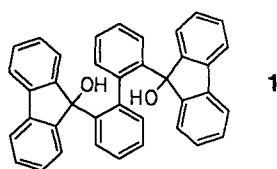


# Ein neues atropisomeres Molekülgerüst zur wirksamen Enantiodifferenzierung\*\*

Von Edwin Weber\*, Konstantinos Skobridis, Andreas Wierig, Stavroula Stathi, Luigi R. Nassimbeni und Margaret L. Niven

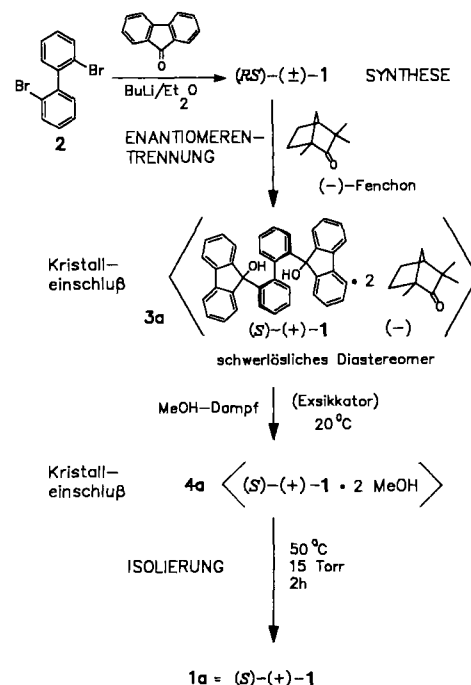
Axial-chirale Strukturelemente sind für den Aufbau von optisch aktiven Hilfsstoffen (Reagentien, Katalysatoren), für effiziente asymmetrische Synthesen und Racematspaltungen von hohem Interesse<sup>[1]</sup>. Wichtige Auxiliare aus diesen Bereichen enthalten eine Biaryleinheit, oft den atropisomeren Baustein 2,2'-substituiertes 1,1'-Binaphthyl<sup>[2]</sup>. Neuerdings haben sich auch chirale, sperrig substituierte Alkohole (ohne charakteristische Biaryleinheit) für die gleichen Verwendungszwecke bewährt<sup>[3]</sup>.

Wir berichten hier über die Synthese, die optische Trennung, die Struktur und erste Einsatzmöglichkeiten der atropisomeren Verbindung **1**, die beide Strukturmerkmale (Biaryleinheit und sperrig substituierter Alkohol) in sich vereinigt und deshalb für Enantiodifferenzierungen von organischen Verbindungen eine breite Palette von Anwendungen finden sollte. Dies wird außerdem von den günstigen Eigenschaften der Fluorengruppe bei Einschlußkristallbildungen gestützt<sup>[4]</sup>. Bemerkenswerterweise wurden chirale Hilfsstoffe vom Dioltyp noch nicht mit flächenintensiven, abschirmenden 9-Fluorenylgruppen versehen.



Racemisches **1** kann durch Lithiierung (*n*BuLi/Et<sub>2</sub>O) von 2,2'-Dibrombiphenyl **2** und Reaktion mit Fluorenol in 70 % Ausbeute erhalten werden (Schema 1)<sup>[5]</sup>. Zur optischen Trennung von **1** wird aus natürlichem (–)-Fenchon umkristallisiert. Dabei bilden sich Kristalle, bei denen es sich um einen 1:2-Einschlußkomplex zwischen (S)-(+)-**1** (= **1a**) und (–)-Fenchon handelt (schwerlösliches Diastereomer **3a**).

Die absolute Konfiguration (S) des Wirtes **1a** ist durch eine Röntgenstrukturanalyse<sup>[6]</sup> des Einschlußkomplexes **3a** über die bekannte absolute Konfiguration des Gastes (–)-Fenchon gesichert (Abb. 1). Das Wirtmolekül weist darin eine Konformation auf, die durch eine orthogonale Verdrillung an der zentralen Biphenyleinheit gekennzeichnet ist (Torsionswinkel C10A–C11A–C11B–C10B = 89(2)°). Auch die Fluoreneinheiten sind orthogonal orientiert, und jede Fluoreneinheit steht senkrecht zum Phenylring, an den sie gebunden ist. Zwischen den Hydroxygruppen besteht ein intramolekularer H-Brückenkontakt (O9A...O9B = 2.783 Å). Eine der Hydroxygruppen (O9A) ist außerdem über eine H-Brücke an eines der beiden Fenchonmoleküle



Schema 1. Analog führt (+)-Fenchon zu **1b** (= (R)-(–)-**1**).

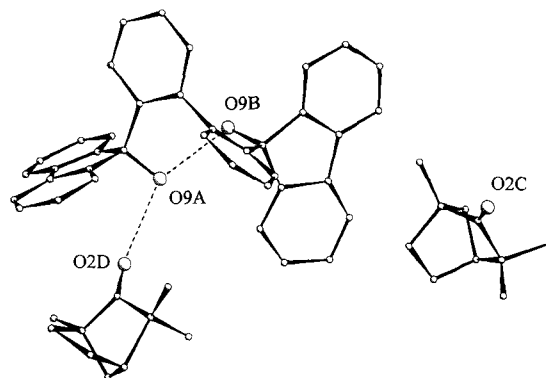


Abb. 1. Struktur von **3a** [**1a** · (–)-Fenchon (1:2)] im Kristall. Die Wasserstoffatome sind der Übersichtlichkeit halber weggelassen. Gestrichelte Linien symbolisieren H-Brücken.

gebunden (O9A...O2D = 2.756 Å). Das andere Fenchonmolekül im 1:2-Komplex ist ohne spezifische Kontakte zwischen den Wirtmolekülen in einer Gitterlücke eingelagert (Abb. 2). Offenbar sind dies günstige Bedingungen für eine hohe enantiomorphe Paßgenauigkeit zwischen **1a** und (–)-Fenchon im Einschlußkristall **3a**.

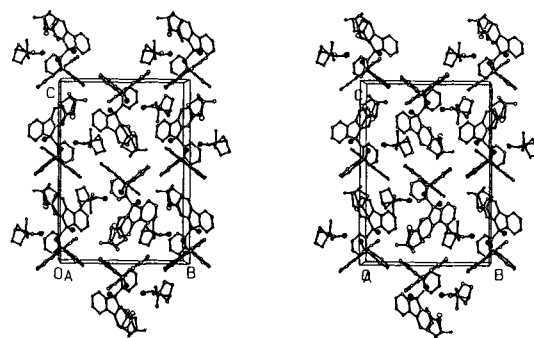


Abb. 2. Packung von **3a** [**1a** · (–)-Fenchon (1:2)] im Kristall (Stereoansicht). Die H-Brücken-gebundenen Sauerstoffatome sind als fette Punkte markiert.

[\*] Prof. Dr. E. Weber<sup>[+]</sup>, Dr. K. Skobridis, Dipl.-Chem. A. Wierig, Dipl.-Chem. S. Stathi  
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität  
Gerhard-Domagk-Straße 1, W-5300 Bonn 1

[+] Neue Adresse:  
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Bergakademie  
Leipziger Straße 29, O-2900 Freiberg/Sachsen  
Prof. Dr. L. R. Nassimbeni, Dr. M. L. Niven  
Department of Chemistry, University of Cape Town (Südafrika)

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 334) und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

Es ist nicht trivial, die optisch reine Wirtverbindung **1a** aus dem Komplex **3a** freizusetzen. Hohe Temperaturen müssen wegen der Gefahr einer Racemisierung von **1a** vermieden werden. Bei tiefen Temperaturen kann das (–)-Fenchon aber nicht freigesetzt werden. Wir sind deshalb folgenden Umweg gegangen: Zunächst wurde der feste Komplex einer mit MeOH-Dampf gesättigten Atmosphäre ausgesetzt und so (–)-Fenchon gegen Methanol ausgetauscht. Aus dem neuen 1:2-Einschlußkomplex mit MeOH **4a** läßt sich dann durch Trocknen im Vakuum (50 °C, 15 Torr) bequem die reine optisch aktive Wirtverbindung **1a** erhalten. Die Enantiomerenreinheit von **1a** ist durch HPLC-Analyse an einer Okamoto-Trennsäule bewiesen. **1a** weist einen spezifischen Drehwert  $[\alpha]_D^{20}$  von 334.2 ( $c = 0.5$  in  $\text{CHCl}_3$ ) auf und zeigt bei 269 nm einen positiven Cotton-Effekt. Die Racemisierungsbarriere für die Atropisomerenumwandlung **1a** → **1b** (= (R)-(–)-**1**) wurde zu  $24 \text{ kcal mol}^{-1}$  bestimmt<sup>[7]</sup>.

Der Antipode **1b** wird nach dem gleichen Verfahren bei Verwendung von (+)- anstelle von (–)-Fenchon erhalten. Ein Freisetzen von **1b** aus dem leicht löslichen und deshalb nur schwer isolierbaren diastereomeren Einschlußkomplex **3b** [= **1b** · (–)-Fenchon (1:2)], der sich nach der Kristallisation von **3a** in der Mutterlauge befindet, ist weniger praktikabel.

**1a** und **1b** (genauso racemisches **1**) sind effiziente Einschlußkristallbildner, die beim Kristallisieren mit zahlreichen organischen Aminen, Ketonen sowie Verbindungen aus anderen Stoffklassen wohldefinierte Clathrate (1:2-Stöchiometrie) ergeben<sup>[8]</sup>. Bei Verwendung von **1a** oder **1b** erfolgt die Clathratbildung enantioselektiv; beispielsweise wird 3-Methylpiperidin mit  $ee > 99\%$  eingeschlossen, 2-Methylpiperidin mit  $ee = 40\%$  und 2-Methylcyclohexanon mit  $ee = 52\%$ . Beim Erhitzen der isolierten Einschlußkristalle destillieren die freien Gastverbindungen in optisch aktiver Form ab, was auch in präparativem Maßstab durchführbar ist. Man kann daher annehmen, daß **1a** und **1b** auch zur präparativen Racematspaltung von anderen Substraten (chiralen Synthesebausteinen) via Cokristallisation genutzt werden kann.

Wird die feste Wirtsubstanz **1a** einer Atmosphäre ausgesetzt, die mit Dampf der oben genannten racemischen Gastverbindungen gesättigt ist, so tritt enantioselektive Sorption ein. Deshalb haben **1a** (und **1b**) gute Entwicklungschancen auf dem Gebiet der chemischen Sensoren (Enantioselektion)<sup>[9]</sup>. Auch eine Anwendung als chirale Katalysatoren, z.B. bei der Addition von Grignard-Reagentien an Ketone<sup>[10a]</sup> oder von Alkylzinkverbindungen an Aldehyde<sup>[10b]</sup>, als chirale Auxiliare (Aluminiumhydrid- und Borhydridreagentien)<sup>[11, 2a]</sup> und als chirale NMR-Shift-Reagentien<sup>[11]</sup> scheint möglich<sup>[12]</sup>.

Da sich **1** auf vielfältige Art strukturell abwandeln läßt, z.B. durch Anbringen von Substituenten und/oder Variation der Brücke, kann mit einem breiten Einsatz dieses neuen atropisomeren Molekülgerüsts für Enantiodifferenzierungen gerechnet werden.

## Experimentelles

Racemisches **1** [5]: Zu 10.5 g (38 mmol) 2,2'-Dibrombiphenyl [13] in 70 mL wasserfreiem Diethylether werden unter Argon bei 0 °C langsam 53.1 mL (85 mmol)  $n\text{BuLi}$  (1.6 N in  $n\text{-Hexan}$ ) gegeben. Man rührt noch 2 h bei der gleichen Temperatur und tropft dann eine Lösung von 13.8 g (77 mmol) Fluorennon in wasserfreiem Diethylether innerhalb von 0.5 h zu. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend 15 h unter Rückfluß erhitzt und hydrolysiert (gesättigte  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung). Dabei fällt die Hauptmenge des Produktes in fester Form an. Sie wird durch Filtration isoliert. Die etherische Phase wird abgetrennt, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand wird mit Methanol versetzt, wobei sich weiteres Produkt abscheidet. Ausbeute: 13.8 g (70%).  $\text{Fp} = 292\text{--}294^\circ\text{C}$  (Phasenumwandlung bei  $248\text{--}250^\circ\text{C}$ ) [5]. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 3650$  (OH), 3110

(Ar), 1205, 1120, 1060 (C–O, OH), 780, 750, 740 (Ar).  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.12, 4.13$  (2s, 2H; OH), 6.60 (dd,  $^3J(\text{H,H}) = 8 \text{ Hz}$ ,  $^4J(\text{H,H}) = 1.2 \text{ Hz}$ , 2H; ArH), 7.05 (dt,  $^3J(\text{H,H}) = 7.8 \text{ Hz}$ ,  $^4J(\text{H,H}) = 2 \text{ Hz}$ , 2H; ArH), 7.15–7.55 (m, 16H; ArH), 7.65–7.75 (m, 4H; ArH);  $^{13}\text{C-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 152.45, 150.68, 142.15, 140.57, 140.15, 139.37, 132.44, 129.37, 129.08, 128.98, 128.59, 128.37, 127.07, 126.20, 125.16, 124.87, 120.44, 119.89, 87.29$ . MS:  $m/z$  514.1930 ( $M^+$ ). Korrekte C,H-Analyse.

Racematspaltung von **1**: 10 g (19.5 mmol) racemisches **1** werden in 120 mL (–)-Fenchon in der Hitze gelöst. Im offenen Gefäß bilden sich bei Raumtemperatur innerhalb von 1–2 d farblose Kristalle von **3a**, dem 1:2-Einschlußkomplex zwischen **1a** und (–)-Fenchon. Diese werden isoliert, mit Petrolether (40–60 °C) gewaschen und getrocknet: Ausbeute 70–90%,  $\text{Fp} > 150^\circ\text{C}$  (Zers.). Anschließend werden die Kristalle im Exsikkator bei Raumtemperatur über Nacht einer mit MeOH-Dampf gesättigten Atmosphäre ausgesetzt, wobei das eingeschlossene (–)-Fenchon vollständig gegen Methanol ausgetauscht wird. Aus diesem 1:2-Einschlußkomplex mit Methanol **4a** wird durch Erhitzen im Vakuum (2 h, 50 °C, 15 Torr) das Methanol entfernt, wobei **1a** zurückbleibt. Ausbeute 70–90%, farbloses Pulver,  $\text{Fp} = 150\text{--}160^\circ\text{C}$  (unter Racemisierung);  $[\alpha]_D^{20}$  334.2 ( $c = 0.5$  in  $\text{CHCl}_3$ ). Spektroskopische Daten stimmen mit racemischem **1** überein. Bei Verwendung von (+)-Fenchon wird nach der gleichen Methode **1b** erhalten.

Eingegangen am 7. November 1992 [Z 5670]

- [1] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1363; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1320.
- [2] a) R. Noyori, M. Kitamura, *Mod. Synth. Methods* **1989**, *5*, 115; R. Noyori, *Chem. Soc. Rev.* **1989**, *18*, 187; b) F. Toda, *Top. Curr. Chem.* **1987**, *140*, 43; c) E. Weber in *Inclusion Compounds, Vol. 4 (Key Organic Host Systems)* (Hrsg.: J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol), Oxford University Press, Oxford, **1991**, Kap. 5.
- [3] a) A. K. Beck, B. Bastani, D. A. Plattner, W. Petter, D. Seebach, H. Braunschweiger, P. Gysi, L. La Vecchia, *Chimia* **1991**, *45*, 238, zit. Lit.; b) F. Toda in *Inclusion Compounds, Vol. 4 (Key Organic Host Systems)* (Hrsg.: J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol), Oxford University Press, Oxford, **1991**, Kap. 4; c) E. Weber, C. Wimmer, A. L. Llamas-Saiz, C. Foces-Foces, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 733; siehe auch *Chem. Ind. (London)* **1992**, 364.
- [4] E. Weber, N. Dörpinghaus, I. Csöreg, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1992**, 2167; I. Csöreg, E. Weber, N. Dörpinghaus, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 110.
- [5] Vergleiche G. Wittig, W. Schoch, *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1971**, *749*, 38.
- [6] Kristalldaten für **3a** [**1a** · (–)-Fenchon (1:2)]:  $\text{C}_{38}\text{H}_{26}\text{O}_2 \cdot (\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O})_2$ ,  $M_r = 819.1$ , Raumgruppe  $P2_12_12_1$  (Nr. 19),  $a = 11.717(3)$ ,  $b = 16.859(3)$ ,  $c = 22.960(6)$  Å,  $V = 4535(2)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.20 \text{ g cm}^{-3}$ ,  $F(000) = 1752$ ,  $\mu = 0.684 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{MoK}_\alpha$ ), Kristallabmessungen  $0.30 \times 0.32 \times 0.45 \text{ mm}$ . 4458 unabhängige Reflexe, beobachtet ( $|F| > 2\sigma(F)$ ) 1765, Nonius-CAD4-Diffraktometer,  $T = 298 \text{ K}$ ,  $\omega/2\theta$ -scan,  $\theta_{\text{max}} = 25^\circ$ . Isotrope Verfeinerung aller Nichtwasserstoffatome nach der Vollmatrix-Kleinste-Fehlerquadrat-Methode (SHELX76),  $R = 0.111$ ,  $R_w = 0.115$  [ $w = (s^2 F + 0.001 F^2)^{-1}$ ] für 269 Parameter. Das ungünstige Reflex:Parameter-Verhältnis, das von einer geringen Kristallqualität herrührt, ließ keine anisotrope Verfeinerung der Atomlagen zu und bedingt so den relativ hohen  $R$ -Wert. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, W-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-57 125, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- [7] E. L. Eliel, *Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen*, Verlag Chemie, Weinheim, **1966**, S. 39 ff.
- [8] E. Weber, K. Skobridis, C. Wimmer, *GIT Fachz. Lab.* **1992**, *36*, 740; L. J. Barbour, S. A. Bourne, M. R. Caira, L. R. Nassimbeni, E. Weber, K. Skobridis, A. Wierig, *Supramol. Chem.*, im Druck.
- [9] F. L. Dickert, *Chem. Unserer Zeit* **1992**, *26*, 138; K. Cammann, U. Lemke, A. Rohen, J. Sander, H. Wilken, B. Winter, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 519; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 516.
- [10] a) B. Schmidt, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1383; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1321; b) B. Weber, D. Seebach, *ibid.* **1992**, *104*, 96 bzw. **1992**, *31*, 84.
- [11] a) F. Toda, R. Toyotaka, H. Fukuda, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 303; b) C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. K. Beck, U. Lengweiler, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 438.
- [12] Herrn Prof. D. Seebach, ETH Zürich, danken wir für fruchtbare Diskussionen.
- [13] H. Gilman, B. J. Gaj, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 447.