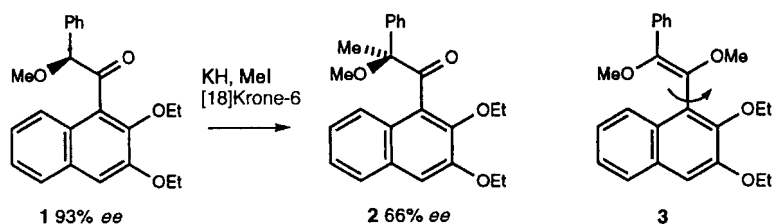


Nicht-Biaryl-Atropisomere: eine neue Klasse von chiralen Reagentien, Hilfsstoffen und Liganden?

Jonathan Clayden*

Hohe Rotationsbarrieren um Einfachbindungen sind aus ^1H -NMR-spektroskopischen Untersuchungen bekannt, doch nur wenige Chemiker haben sich dieses Phänomen in der stereoselektiven Synthese zunutze gemacht. Erst nach Fujis Beobachtung der stereospezifischen Alkylierung des Ketons **1** fand das Phänomen der hohen Rotationsbarrieren erneutes Interesse. Die Konfiguration von Edukt **1** und Produkt **2** war dieselbe, obwohl als Zwischenstufe ein achirales Enolat auftrat (Schema 1).^[1]

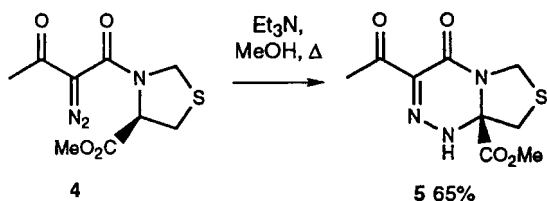


Schema 1. Chirales Gedächtnis in einer Alkylierung.

Das „chirale Gedächtnis“ dieser Reaktion schien in der eingeschränkten Rotation in der Enolatzwischenstufe zu liegen. Fuji zeigte, daß der als Nebenprodukt auftretende Enolether **3** aufgrund der eingeschränkten Rotation um die mit dem Pfeil gekennzeichnete Einfachbindung chiral war. Außerdem wurde **3** in hoher Enantiomerenreinheit zurückgewonnen. Der Enantiomerenüberschuß *ee* von **3** verringerte sich mit einer Halbwertszeit von einer Stunde bei Raumtemperatur. Die Enantiomere von **3** sind Atropisomere.^[2]

Ein ähnliches Phänomen wurde von Stoodley et al. bei der stereospezifischen Cyclisierung von **4** zu einem einzigen Isomer von **5** beobachtet (Schema 2).^[3] Wiederum war auch hier die wahrscheinlichste Erklärung für die Spezifität der Reaktion, daß eine Zwischenstufe gebildet wurde, deren Racemisierungsbarriere so hoch war, daß während der Reaktion die Umwandlung in das andere Enantiomer unterblieb.

Von Biaryl-Derivaten sind Reaktionen, in denen Stereoselektivität als Folge von sterisch gehinderten Rotationen um Bin-



Schema 2. Chirales Gedächtnis in einer Cyclisierung.

dungen auftritt, allgemein bekannt. Binaphthyl-Derivate sind wertvolle chirale Liganden.^[4–6] Allerdings machen Biaryl-Derivate nur einen kleinen Teil der Gesamtmenge an axial-chiralen Verbindungen aus, in denen zwei trigonale Zentren über eine in ihrer Rotation eingeschränkte Einfachbindung miteinander verknüpft sind. Von diesen Verbindungen haben manche sogar wesentlich höhere Rotationsbarrieren als Fujis Enolether.^[7] Bis vor kurzem waren Reaktionen mit Nicht-Biaryl-Atropisomeren als Quelle, Überträger oder Produkt asymmetrischer Induktion nicht bekannt.

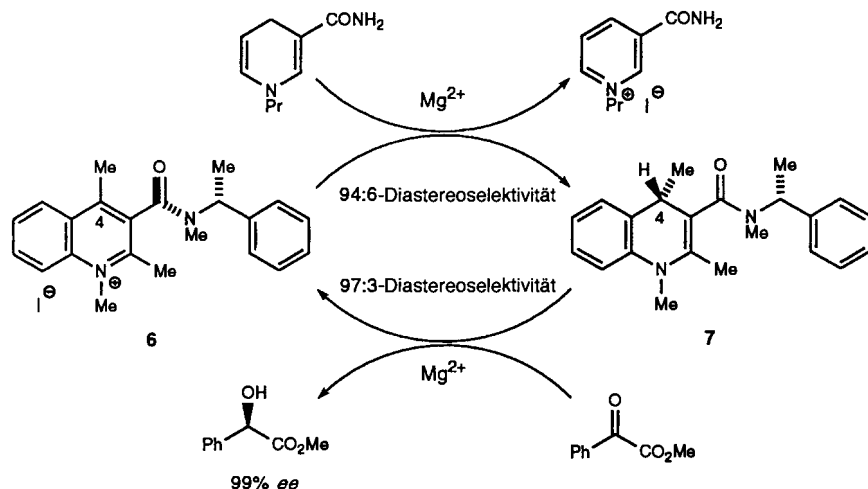
Einem früheren Versuch, die inhärente Atropisomerie aromatischer Amide^[8] zu nutzen, lag der Gedanke zugrunde, daß die Orientierung der C=O-Bindung im Nicotinamid von fundamentaler Bedeutung für die Stereoselektivität des Hydridtransfers von oder zu NADH sei.^[9] Ohno et al. gelang es, ein Chinolinamid von seinem atropisomeren Diastereomer zu trennen und zu zeigen, daß der Hydridtransfer am Iodidsalz **6** stereoselektiv bezüglich der Angriffsseite war (Schema 3).^[10] Wurde das Diastereomer von **6** mit entgegengesetzter Konfiguration an der C–CO-Bindung eingesetzt, war die Diastereoselektivität invertiert. Demnach wird die Konfiguration von **7** durch die axiale Chiralität von **6** festgelegt. Ähnliche Experimente mit enantiomeren Atropisomeren von Dihydropyridinen bestätigten diese Ergebnisse.^[11]

Das aus **6** gebildete Dihydrochinolin **7** stellte sich als enantioselectives Reduktionsmittel heraus, das α -Oxophenylessigsäuremethylester mit 99% *ee* in (*S*)-Mandelsäuremethylester umwandelte. Diese Reaktion wurde nicht durch axiale Chiralität gesteuert, da mit dem sp^3 -hybridisierten C-4-Atom die Möglichkeit der freien Rotation um die C–C=O-Bindung in **7** gegeben ist. Dennoch erhält das Chinoliumsalz **6** aus der Oxidation von **7** seine axiale Chiralität nahezu vollständig wieder. Diese Reaktion ist das erste Beispiel einer asymmetrischen Synthese mit einem Nicht-Biaryl-Atropisomer. Zudem ist diese Verbindung einzigartig in ihre Funktion als chirales Übertragungsreagens („chiral shuttle“), wobei die Chiralität über eine C–CO-Bindung auf das chirale C-4-Zentrum übertragen wird und umgekehrt und dabei jeweils die Quelle der asymmetrischen Induktion zerstört wird.

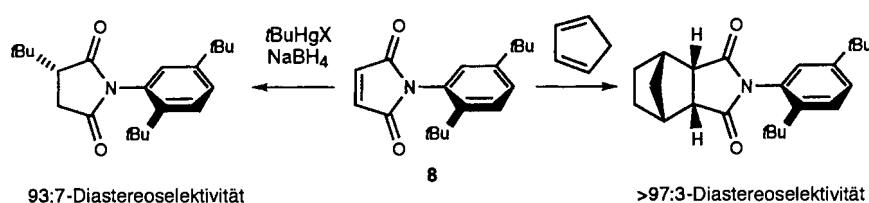
Bis heute liegen noch keine Arbeiten über eine direkte Übertragung der axialen Chiralität von Nicht-Biaryl-Derivaten auf chirale Zentren in anderen Molekülen vor. Jedoch lassen die erst kürzlich erschienenen Veröffentlichungen über atropisomere Amide das Potential von Nicht-Biaryl-Atropisomeren für die asymmetrische Induktion erkennen.

Curran^[12] zeigte 1994, daß Maleimide mit *ortho*-substituierten Arylgruppen diastereoselektiv unter Bildung eines einzigen Atropisomers des Produkts reagieren können. Curran nannte diese Reaktionen „atroposelektiv“. Am Maleimid **8**, das als Racemat vorliegt, finden Reaktionen mit Radikalen und Cy-

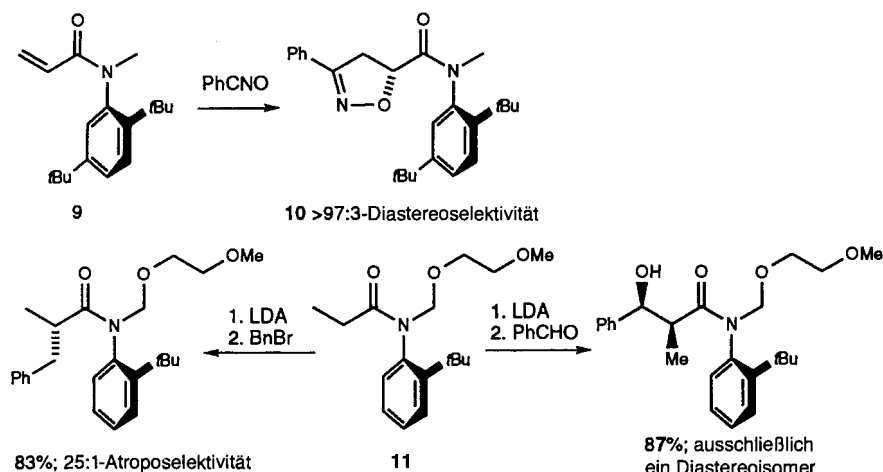
[*] Dr. J. Clayden
Department of Chemistry
University of Manchester
Oxford Road, GB-Manchester M13 9PL (Großbritannien)
Telefax: Int. +161/275-4598
E-mail: j.p.clayden@man.ac.uk



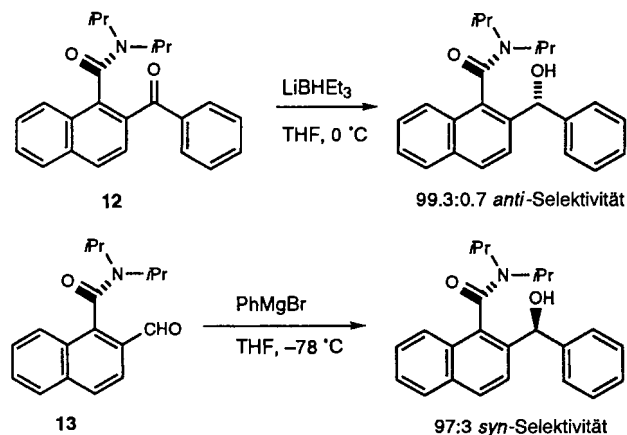
Schema 3. Asymmetrische Induktion durch axiale Chiralität und stereoselektive Regenerierung der Atropisomerie.



Schema 4. Atroposelektiver Angriff auf ein Maleimid.



Schema 5. Das Potential atropisomerer Amide als chirale Hilfsstoffe. LDA = Lithiumdiisopropylamid.



Schema 6. Komplementäre atroposelektive Additionen an Carbonylgruppen.

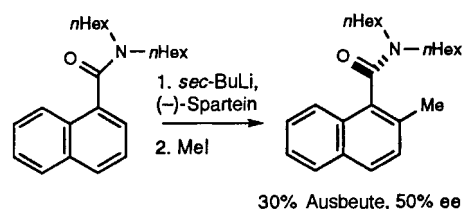
cloadditionen an der nicht durch die *tert*-Butylgruppe abgeschirmten Seite statt (Schema 4).

Acyclische Verbindungen reagieren ebenfalls atroposelektiv: Das Amid **9** wird zum Isoxazolin **10** mit einer Diastereoselektivität > 97:3 umgesetzt,^[12] und bei Alkylierungen von oder Aldolreaktionen mit **11** wird nur ein Diastereomer gebildet (Schema 5).^[13] Wegen der genannten Reaktionen bieten sich atropisomere Amide als eine neue Klasse chiraler Hilfsstoffe an. Für ihren Einsatz müssen jedoch Methoden entwickelt werden, mit denen sie sich aus dem Reaktionsgemisch unter Retention ihrer axialen Konfiguration entfernen lassen.

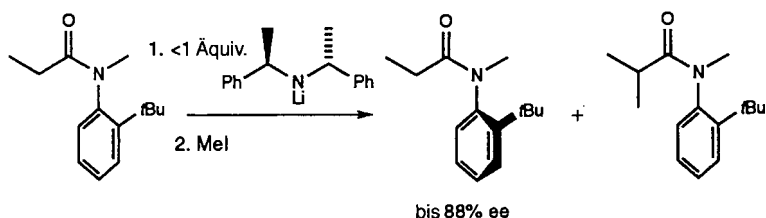
Kürzlich konnten wir zeigen,^[14] daß atroposelektive Additionen an Carbonylgruppen möglich sind, wenn Amide mit eingeschränkter Rotation um die C–CO-Bindung eingesetzt werden. Die Reduktion von Ketonaphthamiden wie **12** mit sperrigen Reduktionsmitteln führt selektiv zu einem Angriff *anti* zur sperrigen *N,N*-Dialkylgruppe (Schema 6). Bei der Reaktion des Aldehyds **13** mit Alkylmagnesiumbromid wird das andere Diastereomer atroposelektiv gebildet.

Um Nicht-Biaryl-Atropisomere als chirale Hilfsstoffe oder chirale Liganden einzusetzen, sind effiziente Methoden zu ihrer enantioselektiven Synthese erforderlich. 1996 wurden zwei enantioselektive Synthesen atropisomerer Amide vorgestellt – eine *ortho*-Lithiierung (Schema 7)^[15] und eine kinetische Racematspaltung (Schema 8).^[13]

Diese Reaktionen und andere Umsetzungen (sowohl klassische^[16, 17] als auch solche an chiralen stationären Phasen^[8, 18, 19]) mit atropisomeren aromatischen Amiden zeigen deutlich, daß Nicht-Biaryl-Atropisomere mit hoher Enantiomerenreinheit bereits verfügbar sind. Die elektronischen Eigenschaften des Sauerstoffatoms der Carbonylgruppe einerseits und die Raumbeanspruchung der Dialkylaminogruppe andererseits machen diese Amide zu geeigneten Kandidaten für asymmetrische Liganden; z. B. ist die Koordination zwischen Magnesium und der Amid-Carbonylgruppe wahrscheinlich ent-



Schema 7. Enantioselektive *ortho*-Lithiierung.



Schema 8. Kinetische Racematspaltung von atropisomeren Amiden.

scheidend für die stereoselektiven Additionen, wie sie von Ohno,^[10] Vekemans^[11] und uns^[14] beschrieben wurden. Vielleicht reihen sich in Kürze Nicht-Biaryl-Atropisomere ab Liganden in die Reihe der BINAP- und BINOL-Liganden für die Katalyse von neuen asymmetrischen Synthesen ein.

Stichworte: Amide · Asymmetrische Synthesen · Atropisomerie · Chiralität · Isomerie

[1] T. Kawabata, K. Yahiro, K. Fuji, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9694.

[2] M. Oki, *Top. Stereochem.* **1983**, *14*, 1.

[3] B. Beagley, M. J. Betts, R. G. Pritchard, A. Schofield, R. J. Stoodley, S. Vohra, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 1761.

[4] K. Tomioka, *Synthesis* **1990**, 541.

[5] C. Rosini, L. Franzini, A. Raffaelli, P. Salvadori, *Synthesis* **1992**, 503.

[6] R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**.

[7] Beispiele siehe E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**.

[8] M. A. Cuyegkeng, A. Mannschreck, *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 803, zit. Lit.

[9] M. C. A. Donkerslott, H. M. Buck, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6549, 6554.

[10] A. Ohno, M. Kashiwagi, Y. Ishihara, S. Ushida, S. Oka, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 961.

[11] P. M. T. de Kok, L. A. M. Bastiaansen, P. M. van Lier, J. A. J. M. Vekemans, H. M. Buck, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1313.

[12] D. P. Curran, H. Qi, S. J. Geib, N. C. DeMello, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3131.

[13] A. D. Hughes, D. A. Price, O. Shishkin, N. S. Simpkins, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7607.

[14] J. Clayden, N. Westlund, F. X. Wilson, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5577.

[15] S. Thayumanavan, P. Beak, D. P. Curran, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2899.

[16] J. H. Ackerman, G. M. Laidlaw, G. A. Snyder, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 3879.

[17] P. M. T. de Kok, M. C. A. Donkerslott, P. M. van Lier, G. H. W. M. Meulendijks, L. A. M. Bastiaansen, H. J. G. van Hooff, J. A. Kanters, H. M. Buck, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 941.

[18] C. Kielf, H. Zinner, T. Burgemeister, A. Mannschreck, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1996**, *115*, 125.

[19] W. H. Pirkle, C. J. Welch, A. J. Zych, *J. Chromatogr.* **1993**, *648*, 101.

[20] M. Okamura, Y. Mikata, N. Yamazaki, A. Tsutsumi, A. Ohno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 1197.