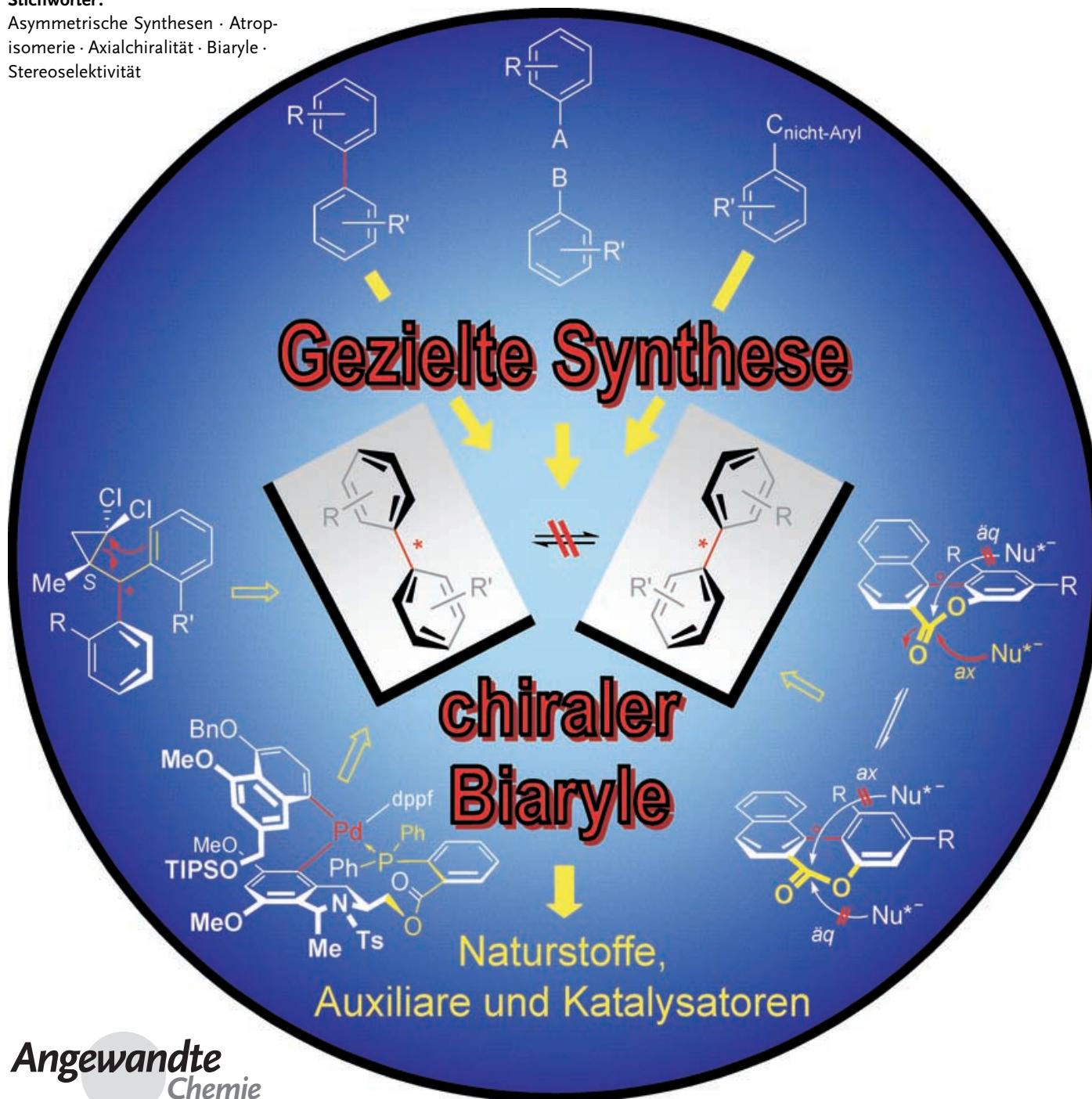


# Atroposelektive Synthese axial-chiraler Biaryle\*\*

Gerhard Bringmann,\* Anne J. Price Mortimer, Paul A. Keller, Mary J. Gresser,  
James Garner und Matthias Breuning\*

**Stichwörter:**

Asymmetrische Synthesen · Atropisomerie · Axialchiralität · Biaryle ·  
Stereoselektivität



**E**ine rotationsgehinderte und dadurch stereogene Biarylachse ist das strukturell und stereochemisch entscheidende Element einer ständig wachsenden Zahl von Naturstoffen, chiralen Auxiliaren und Katalysatoren. Daher ist es nicht überraschend, dass im letzten Jahrzehnt bedeutende Fortschritte in der asymmetrischen Synthese axial-chiraler Biaryle erzielt worden sind. Neben dem klassischen Zugangsweg, der direkten Aryl-Aryl-Kupplung, sind innovative Konzepte entwickelt worden, in denen die asymmetrische Information in ein schon vorhandenes, aber nicht optisch aktives – symmetrisches oder konfigurativ labiles – Biaryl eingeführt oder eine Aryl-C-Einfachbindung stereoselektiv in eine Achse umgewandelt wird. In diesem Aufsatz werden die Strategien nach den zugrunde liegenden Konzepten klassifiziert, und ihre Anwendungsbreite und ihre Beschränkungen werden anhand ausgewählter Beispiele kritisch beurteilt. Ferner werden die Voraussetzungen für das Auftreten von Axialchiralität diskutiert.

## 1. Einleitung

Seit der ersten Racematspaltung von Weinsäure durch Louis Pasteur im Jahr 1848<sup>[1]</sup> hat sich die stereoselektive Synthese von Verbindungen, die ein oder mehrere Stereozentren enthalten, zu einem der wichtigsten Gebiete der Chemie entwickelt. Zahlreiche exzellente diastereo- und enantioselektive Verfahren wurden erarbeitet und gehören heute zum Standardrepertoire der Synthesechemie.<sup>[2]</sup> Dagegen ist Axialchiralität, wie sie als Stereoelement in rotationsgehinderten Biarylen natürlichen oder synthetischen Ursprungs gefunden wird, oft übersehen oder als „akademische Kuriosität“ abgetan worden.<sup>[3]</sup> Dies hat sich jedoch geändert, als man erkannte, dass die Konfiguration an der Biarylachse der entscheidende Faktor für die pharmakologischen Eigenschaften einer bioaktiven Verbindung sein kann<sup>[4]</sup> und dass Axialchiralität die Grundlage für nützliche Reagentien und Katalysatoren in der asymmetrischen Synthese bildet.<sup>[5]</sup>

Naturstoffe mit einer rotationsgehinderten Biarylachse sind viel weiter verbreitet und strukturell mannigfaltiger als ursprünglich angenommen.<sup>[4]</sup> Viele Vertreter dieser Klasse axial-chiraler Metabolite zeigen bemerkenswerte Bioaktivitäten, z.B. das antibiotische Heptapeptid Vancomycin (**1**, Abbildung 1).<sup>[6,7]</sup> Dieses Molekül enthält drei Arten von Stereoelementen – mehrere Stereozentren, zwei Chiralitäts-ebenen und eine stereogene Biarylachse; alle zusammen bedingen die starre 3D-Struktur, die für eine effiziente Bindung an die Zellwandpeptide von Bakterien notwendig ist.<sup>[6]</sup> Kniphonol<sup>[8]</sup> (**2**) ist lediglich axial-chiral und kommt in der Natur mit unterschiedlicher Enantiomerenreinheit vor;<sup>[9]</sup> Verbindungen dieser Familie von 1-Phenylanthrachinonen, speziell die *M*-konfigurierten, haben kürzlich gute Antimalaria-<sup>[10]</sup> und Antitumoraktivitäten<sup>[11]</sup> gezeigt. Von Mastigophoren A (**3**), einem *C*<sub>2</sub>-symmetrischen Bisphenol mit zusätzlichen Stereozentren, ist bekannt, dass es das Nervenwachstum stimuliert.<sup>[12]</sup> Die Klasse der axial-chiralen Naturstoffe ist jedoch nicht auf C-C-gekoppelte Biaryle beschränkt.

## Aus dem Inhalt

1. Einleitung	5519
2. Voraussetzungen für Axialchiralität und Mechanismen der Atropisomerisierung	5521
3. Biaryle durch asymmetrische C-C-Kupplung	5525
4. Atropselektive Umwandlungen prosterioregener Biaryle	5542
5. Asymmetrische Biarylsynthese durch Aufbau eines Arenrings	5553
6. Zusammenfassung und Ausblick	5555

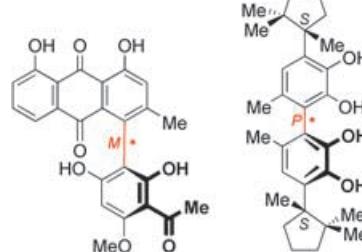
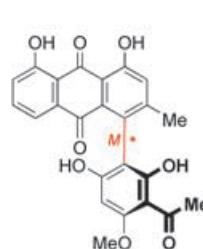
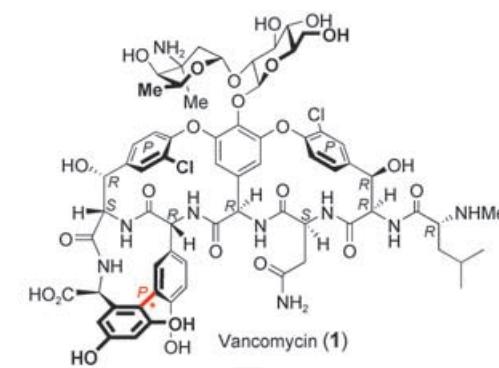


Abbildung 1. Ausgewählte axial-chirale Biaryl-Naturstoffe.

[\*] Prof. Dr. G. Bringmann, Dr. A. J. Price Mortimer, Dr. M. Breuning  
Institut für Organische Chemie  
Universität Würzburg  
Am Hubland, 97074 Würzburg (Deutschland)  
Fax: (+49) 931-888-4755  
E-mail: bringman@chemie.uni-wuerzburg.de  
breuning@chemie.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. P. A. Keller, M. J. Gresser, Dr. J. Garner  
Department of Chemistry  
University of Wollongong  
Wollongong 2522 (Australien)

[\*\*] Neue Konzepte zur gezielten Biarylsynthese, 110. Mitteilung. 109.  
Mitteilung: G. Bringmann, R.-M. Pfeifer, P. Schreiber, K. Hartner, N.  
Kocher, R. Brun, K. Peters, E.-M. Peters, M. Breuning, *Tetrahedron*  
**2004**, *60*, 6335–6355.

(*M*)-Murrastifolin-F ((*M*)-**4**) zum Beispiel ist ein Biscarbazol mit zwei – ansonsten identischen – „Hälften“, die über eine heterobiarylische C-N-Bindung verknüpft sind.<sup>[13]</sup>

Axial-chirale Biaryle eignen sich als Auxiliare und Katalysatoren hervorragend zur Chiralitätsübertragung.<sup>[5]</sup> Ein Paradebeispiel hierfür ist das Diphosphan Binap (**5**, Abbildung 2),<sup>[14]</sup> das unter anderem als Ligand in Ruthenium-

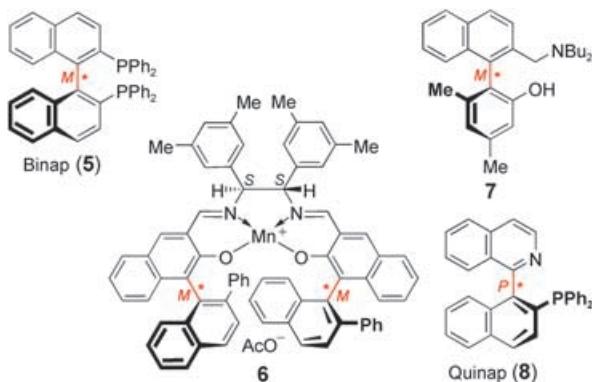


Abbildung 2. Ausgewählte axial-chirale Liganden und Katalysatoren.

katalysierten asymmetrischen Hydrierungen von C=C- und C=O-Bindungen genutzt wird.<sup>[15]</sup> Der komplexere Ligand **6** für katalytische Epoxidierungen besteht aus zwei axial-chiralen Binaphthyl-Untereinheiten mit sterisch anspruchsvollem Rückgrat.<sup>[16]</sup> Kürzlich gerieten auch nicht-C<sub>2</sub>-symmetrische Biaryle wie das tertiäre Aminophenol **7**, das die enantioselektive Addition von Diethylzink an Aldehyde katalysiert, in den Blickpunkt.<sup>[17]</sup> Das Phosphan Quinap (**8**) mit einer Isochinolin-Einheit ist ein Beispiel für ein axial-chirales

heteroaromatisches Biaryl; es fand Anwendung als Ligand in Palladium-katalysierten asymmetrischen allylischen Alkylierungen.<sup>[18]</sup>

Aufgrund der Bedeutung axial-chiraler Biaryle wurde jüngst eine Vielzahl an exzellenten Methoden für ihren zielgerichteten, atroposelektiven Aufbau entwickelt. In diesem Aufsatz präsentieren wir einen Überblick über die effektivsten Verfahren für die atroposelektive Synthese axial-chiraler Biaryle, die derzeit bekannt sind.<sup>[19–24]</sup> Das Hauptaugenmerk liegt dabei auf den verschiedenen Strategien, die bislang erarbeitet worden sind: ihre konzeptionelle Klassifizierung, ihre stereochemischen Prinzipien, welche die asymmetrische Induktion an der Achse steuern, und ihre Anwendbarkeit und Beschränkungen.

Da das Phänomen der Axialchiralität auf der gehinderten Rotation einer Aryl-Aryl-Einfachbindung beruht, werden in Abschnitt 2 sowohl wichtige Voraussetzungen für diese Stabilität als auch die verschiedenen Mechanismen der Atropisomerisierung diskutiert. Wie in Schema 1 skizziert, sind bislang drei grundlegend unterschiedliche Strategien zur atroposelektiven Synthese axial-chiraler Biaryle verwirklicht worden. Das klassische Konzept, der einstufige Aufbau des Biaryls durch C-C-Kupplung unter Verknüpfung der beiden aromatischen „Hälften“ unter gleichzeitiger asymmetrischer Induktion (**9 + 10 → 11**), wird in Abschnitt 3 diskutiert.<sup>[19, 22, 23]</sup> Dagegen beruht der zweite Ansatz auf der atroposelektiven Transformation eines bereits vorhandenen, jedoch stereochemisch noch nicht definierten Biarylsystems (Abschnitt 4).<sup>[20, 21]</sup> Bei diesem zweistufigen Zugangsweg geht der Einführung der stereochemischen Information an der Achse ein nicht-stereo selektiver Kupplungsschritt voraus (**12 → 11**). In Abschnitt 5 schließlich werden die wenigen bekannten Methoden zusammengefasst, in denen eine C-C-Bindung, die ein



*Gerhard Bringmann studierte Chemie in Gießen und Münster und promovierte 1978 bei Prof. B. Franck. Nach einem Postdoktoranden-Aufenthalt bei Prof. Sir Derek H. R. Barton in Gif-sur-Yvette (Frankreich) und seiner Habilitation 1984 an der Universität Münster nahm er 1987 einen Ruf auf den Lehrstuhl für Organische Chemie an der Universität Würzburg an. Das Angebot auf die Position eines Direktors am Leibniz-Institut für Pflanzenbiochemie in Halle 1998 lehnte er ab. Seine Forschungsinteressen liegen auf dem Gebiet der analytischen, synthetischen und computergestützten Naturstoffchemie.*



*Anne J. Price Mortimer wurde 1977 in Stoke-on-Trent, England, geboren. Sie studierte Chemie am St. John's College, Oxford University, bevor sie 2003 ihre Doktorarbeit zur Synthese von β-Aminosäure-Naturstoffen unter der Anleitung von Prof. S. G. Davies abschloss. Von 2003 bis 2005 erforschte sie als Postdoktorandin in der Arbeitsgruppe von Prof. G. Bringmann die Entwicklung neuer Synthesemethoden für axial-chirale Biaryle, seit 2004 gefördert durch ein Alexander-von-Humboldt-Forschungsstipendium.*

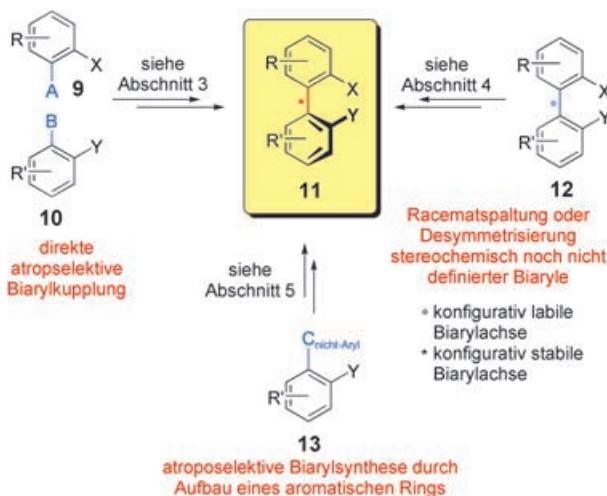


*Paul Keller erhielt 1985 seinen B.Sc. (Hons) an der University of New South Wales, Australien, und promovierte dort 1991. Anschließend unternahm er einen von der Alexander von Humboldt-Stiftung geförderten Postdoktoranden-Aufenthalt in Deutschland. Seit 1994 arbeitet er an der University of Wollongong, Australien. Er ist gegenwärtig Associate Professor in organischer und medizinischer Chemie; seine Interessen gelten dem Design und der Entwicklung von Medikamenten, der Fullerenesynthese und dem Design und der Synthese chiraler Katalysatoren.*



*Mary J. Gresser, geboren 1981, erhielt ihren B.Sc. an der University of Wollongong. Sie begann 2003 ihre Doktorarbeit unter Anleitung von Associate Professor P. A. Keller, in der sie die Synthese chiraler Liganden für Palladium-Katalysen untersucht.*

## Biarylsynthese



Aren mit einem nichtaromatischen Substituenten verbindet, in eine chirale Biarylachse umgewandelt wird. Der Aufbau des aromatischen Rings findet dabei meist unter Chiralitäts-transfer von zentro- nach axial-chiral statt (**13**→**11**).

## 2. Voraussetzungen für Axialchiralität und Mechanismen der Atropisomerisierung

### 2.1. Axialchiralität

Optische Aktivität durch Axialchiralität ist seit Anfang des 20. Jahrhunderts bekannt und wurde 1922 zuerst von

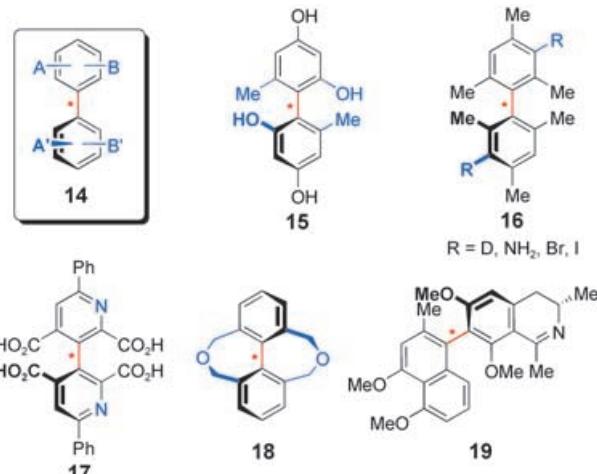


James Garner, geboren 1976, studierte Chemie an der University of Newcastle, Australien. Er promovierte 2003 unter Betreuung von Dr. A. McCluskey mit einer Doktorarbeit über die der Entwicklung strukturell bislang noch nicht erforschter CRH<sub>1</sub>-Antagonisten und arbeitet derzeit als Postdoktorand unter Anleitung von Professor P. A. Keller an der Synthese von 6,6'-Bisindolen.



Matthias Breuning studierte Chemie an der Universität Würzburg, wo er 1999 unter Anleitung von Prof. G. Bringmann promoviert. Nach einem Postdoktoranden-Aufenthalt bei Prof. E. J. Corey an der Harvard University in Cambridge, USA, schloss er sich 2001 der Bayer AG als Laborleiter an. Seit 2002 arbeitet er, gefördert durch ein Emmy-Noether-Stipendium der DFG, an der Universität Würzburg an seiner Habilitation. Sein Forschungsinteresse gilt der asymmetrischen Synthese, speziell der Entwicklung neuer Katalysatoren und ihrer Anwendung in der Naturstoffsynthese.

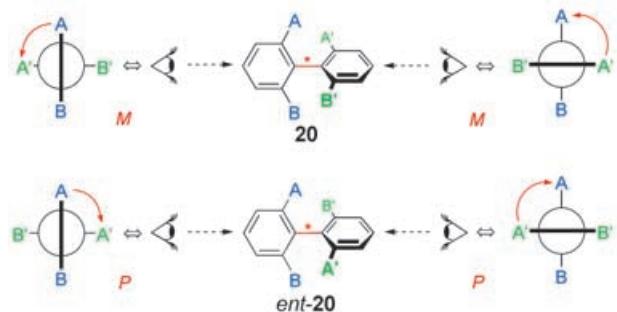
Christie und Kenner korrekt beschrieben.<sup>[25]</sup> Der Begriff „Atropisomerie“ (aus dem Griechischen, *a*=nicht und *tropos*=Drehung) wurde 1933 von Kuhn<sup>[26]</sup> eingeführt und bezog sich ursprünglich lediglich auf Biarylverbindungen. Für Axialchiralität gibt es zwei grundlegende Voraussetzungen (Abbildung 3):<sup>[27,28]</sup> eine Achse, deren Rotation gehindert ist,



und das Vorliegen unterschiedlicher Substituenten auf den beiden Seiten der Achse, wie es in **14** angedeutet ist, d. h.  $A \neq B$  und  $A' \neq B'$ . Selbst für  $A = A'$  und  $B = B'$  ist das Molekül immer noch chiral ( $C_2$ -Symmetrie wie bei **15**, **16** und **17**). Zunächst überraschend ist wohl, dass selbst Biaryle mit vier konstitutionell identischen Substituenten chiral sein können, wenn diese, wie in dem  $D_2$ -symmetrischen Diether **18**, paarweise über zwei Brücken verbunden sind.<sup>[29]</sup> Axial-chirale Biaryle mit unterschiedlichen *ortho*-Substituenten wie das dimere Orcin **15**<sup>[30]</sup> sind weit verbreitet (vergleiche hierzu die überwiegende Anzahl der in diesem Artikel diskutierten Biaryle). Seltener resultiert Axialchiralität auch aus einer Ungleichheit der *meta*-Substituenten, wie in den Bimesitylen **16**<sup>[31]</sup> und in dem Naphthylisoquinolin-Alkaloid Ancistrocladisin (**19**).<sup>[32]</sup> Weiterhin bieten heteroaromatische Systeme die Möglichkeit, Chiralität lediglich durch die Position des Heteroatoms einzubringen, z. B. in dem dipyridylyschen Quaternary **17**.<sup>[33]</sup>

Die absolute Konfiguration der Achse wird durch eine Analyse der Newman-Projektion entlang der Biarylachse festgelegt (Abbildung 4). Nach Zuordnung der Prioritäten der *ortho*- (oder der *meta*-)Substituenten gemäß den CIP-Regeln<sup>[34]</sup> folgt man dem kürzesten 90°-Pfad vom Substituenten mit der höchsten Priorität am proximalen Ring zu dem mit der höchsten am distalen Ring (d. h. hier von A nach A'). Verläuft diese 90°-Drehung gegen den Uhrzeigersinn wie in **20**, so wird die absolute Konfiguration mit *M* (für *minus*) bezeichnet; verläuft sie im Uhrzeigersinn wie in *ent*-**20**, dann ist der Deskriptor *P* (für *plus*).<sup>[35,36]</sup>

Chiralität in Biarylen (Priorität: A > B):



Prochiralität in Biarylen:



**Abbildung 4.** Bestimmung der absoluten Konfiguration in chiralen Biarylen und Deskriptoren für paarweise auftretende Substituenten in prochiralen Biarylen (Hinweis: Unabhängig von der Blickrichtung erhält man dieselben Deskriptoren).<sup>[38]</sup>

Zur stereochemischen Benennung von paarweise auftretenden – und damit enantiotopen – Substituenten in prochiralen Biarylen des Typs **21** wird der Bogen zwischen dem zu bestimmenden Substituenten und dem Substituenten mit der höchsten Priorität am anderen Arenring betrachtet. Nach dem System von Hanson und Helmchen erhält man so die Deskriptoren pro-*M* und pro-*P* (Abbildung 4, unten).<sup>[37,38]</sup>

Die andere wichtige Voraussetzung für Atropisomerie ist die gehinderte Rotation der Biphenylachse. Einen starken Einfluss hierauf hat die Temperatur: Einerseits ist selbst in Biphenylen mit geringer sterischer Hinderung die Rotation erschwert, wenn sie nur tief genug abgekühlt werden,<sup>[39]</sup> und sie spalten bei unsymmetrischer Substitution in Atrop-Enantiomere oder -Diastereomere auf, andererseits können Biphenyle, die bei Raumtemperatur axial-chiral sind, beim Erhitzen atropisomeren, was zu thermodynamisch kontrollierten Gleichgewichtsgemischen führt (im Fall von Enantiomeren resultiert daraus ein vollständiger Verlust der chiralen Information).<sup>[40,41]</sup> Im Rahmen einer willkürlichen, aber nützlichen Definition<sup>[42]</sup> wird von Atropisomerie dann gesprochen, wenn bei einer Temperatur physikalisch trennbar Spezies mit einer Halbwertszeit  $\tau$  von mindestens 1000 s (16.7 min) vorliegen. Die benötigte Barriere der freien Energie  $\Delta G^\ddagger$  variiert daher mit der Temperatur ( $\Delta G_{200\text{ K}}^\ddagger = 61.6 \text{ kJ mol}^{-1}$ ,  $\Delta G_{300\text{ K}}^\ddagger = 93.5 \text{ kJ mol}^{-1}$  und  $\Delta G_{350\text{ K}}^\ddagger = 109 \text{ kJ mol}^{-1}$ ). Die konfigurative Stabilität axial-chiraler Biphenyle wird von drei Hauptfaktoren bestimmt:

- 1) dem (kombinierten) Raumbedarf der Substituenten in der Nähe der Biphenylachse,
- 2) der Existenz, Länge und Starrheit von Brücken, und
- 3) der Beteiligung von Atropisomerisierungsmechanismen, die sich von einer rein physikalischen Rotation um die Achse unterscheiden (z. B. photochemisch oder chemisch induzierte Prozesse).

## 2.2. Atropisomerisierung durch physikalische Rotation

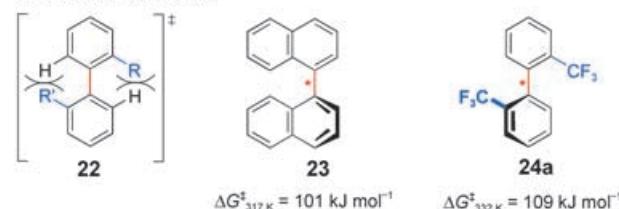
In ausgewählten Fällen konnte durch quantenmechanische Rechnungen gezeigt werden, dass die physikalische – d. h. thermische – Rotation um die Biphenylachse über verdrillte, also nichtplanare Übergangszustände verläuft, in denen die Bindungen zu den *ortho*-Substituenten und die Arylringe verdreht sind, wodurch sich die Substituenten viel leichter aneinander vorbei bewegen können als in einem starren planaren Übergangszustand.<sup>[41,43–45]</sup> In vielen Fällen kann die Rotationsbarriere durch Substituenteneffekte erklärt werden.

### 2.2.1. Effekte nichtverbrückter Substituenten

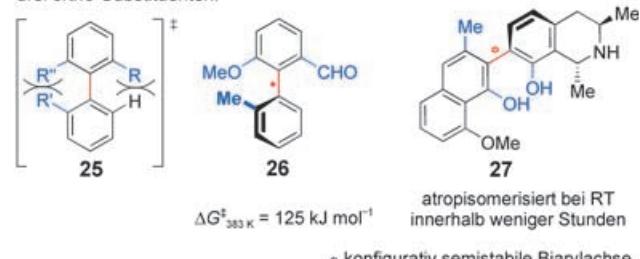
*ortho*-Substituenten erhöhen die Atropisomerisierungsbarriere in nichtverbrückten Biphenylen durch ihre sterische Abstoßung (vgl. **22** und **25**, Abbildung 5), die weitestgehend mit den Van-der-Waals-Radien der Substituenten korreliert ( $I > Br > Me > Cl > NO_2 > CO_2H > OMe > F > H$ ).<sup>[46]</sup>

Offenkettige (also nichtverbrückte) einfache *ortho*-substituierte Biphenyle bilden bei Raumtemperatur keine stabilen Atropisomere. Mit zwei Substituenten neben der Achse beobachtet man bei Raumtemperatur Atropisomerie nur dann, wenn beide Gruppen sehr sperrig sind, z. B. in 1,1'-Binaphthyl (**23**)<sup>[47]</sup> und in 2,2'-Bis(trifluormethyl)biphenyl (**24a**),<sup>[48]</sup> sodass im Übergangszustand **22** schon die Wechsel-

zwei *ortho*-Substituenten:

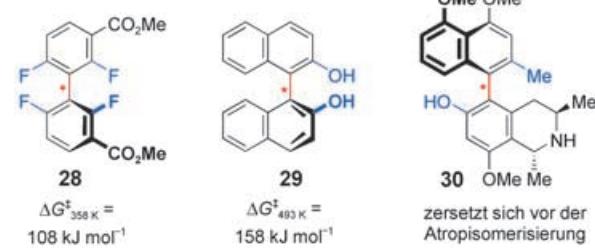


drei *ortho*-Substituenten:



o konfigurativ semistabile Biphenylachse

vier *ortho*-Substituenten:



**Abbildung 5.** Konfigurative Stabilität von zwei- bis vierfach *ortho*-substituierten Biphenylen.

wirkungen von R und R' mit den kleinen Wasserstoffatomen genügend sterische Abstoßung für eine gehinderte Rotation liefern.<sup>[49]</sup> Dreifach *ortho*-substituierte Biaryle bilden in der Regel stabile Atropisomere; damit eine Rotation eintritt, müssen sich nun im Übergangszustand **25** zwei Substituenten aneinander vorbei schieben, nicht nur ein Substituent an einem Wasserstoffatom. Das Biphenyl **26**<sup>[50,51]</sup> ist ein Beispiel für ein solches axial-chirales Biaryl. Sterisch weniger anspruchsvolle Substituenten können aber immer noch eine langsame Rotation um die Achse zulassen, wie bei dem Naphthylisoquinolin-Alkaloid Dioncophyllin E (**27**), das bei Raumtemperatur innerhalb weniger Stunden atropisomertisiert.<sup>[52]</sup> Bei vierfach *ortho*-substituierten Biarylen liegt konformative Stabilität praktisch generell vor, selbst dann, wenn die Substituenten nur klein sind, wie im Tetrafluorobiphenyl **28** ( $\Delta G_{298K}^{\ddagger} = 108 \text{ kJ mol}^{-1}$ ).<sup>[53]</sup> Die Rotationsbarrieren können extrem groß sein (wie im Auxiliar Binol (**29**):  $\Delta G_{493K}^{\ddagger} = 158 \text{ kJ mol}^{-1}$ ),<sup>[41]</sup> sodass diese Verbindungen selbst unter harschen Bedingungen konfigurativ stabil bleiben; in vielen Fällen ist die Atropisomerisierungstemperatur so hoch, dass sie nicht ohne Zersetzung erreicht werden kann.<sup>[54]</sup> Ancistrocladin (**30**) beispielsweise kann bei 200°C ohne Verlust an Atropisomerenreinheit dehydriert werden;<sup>[55]</sup> bei noch höheren Temperaturen zersetzt sich die Verbindung.

Sperige Substituenten in den *meta*-Positionen erhöhen die konfigurative Stabilität von Biarylen durch einen Stützeffekt („butressing effect“) auf die *ortho*-Substituenten, da sie deren Wegbiegen im Übergangszustand verhindern.<sup>[46,56,57]</sup> So ist die Rotation im Tetraiod-Biphenyl **31b** (Abbildung 6) merklich schwieriger als in seinem Diiod-Analogon **31a** ( $\Delta G_{298K}^{\ddagger} = 126 \text{ kJ mol}^{-1}$  bzw.  $\Delta G_{298K}^{\ddagger} = 98 \text{ kJ mol}^{-1}$ ).<sup>[56]</sup>

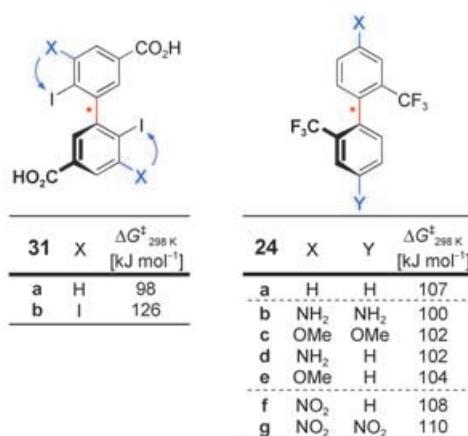


Abbildung 6. Der Effekt von *meta*- (links) und *para*-Substituenten (rechts) auf die konfigurative Stabilität von Biarylen.

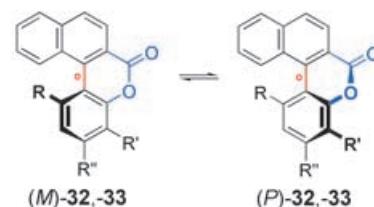
*para*-Substituenten beeinflussen die Rotationsbarriere vor allem durch elektronische Effekte,<sup>[43,57]</sup> wie anhand der 4,4'-substituierten Biphenyle **24** deutlich wird.<sup>[57]</sup> Elektronendruck durch Resonanz seitens des Substituenten an C4 erhöht den sp<sup>3</sup>-Charakter an C1, was die „Out-of-plane“-Schwingung an diesen Positionen erleichtert. Dies reduziert die Spannung im Übergangszustand und senkt so die Rotationsbarriere (**24b–e**). Entsprechend erhöhen Elektronenacceptor-Grup-

pen die Barriere (**24f,g**), da sie die „Out-of-plane“-Schwingung durch ein Vermindern der Elektronendichte an C1 einschränken.<sup>[58]</sup>

## 2.2.2. Verbrückte Biaryle

Der Einfluss eines verbrückenden Rings auf die gehinderte Rotation eines Biarylsystems variiert stark mit der Ringgröße. In Systemen, in denen zwei *ortho*-Substituenten durch ein einziges verbrückendes Atom ersetzt sind, sodass ein fünfgliedriger Ring entsteht, ist die Rotation bei Raumtemperatur normalerweise nicht behindert.<sup>[59]</sup>

Die Gegenwart eines sechsgliedrigen Rings erleichtert noch immer merklich die Rotation, wenn auch in einem geringeren Ausmaß. Eine Vergleichsstudie an den Benzo-naphthopyranonen **32** und **33** (Abbildung 7), die als racemi-



	32a	32b	32c	32d	32e		33a	33c	33f
R	H	OMe	Me	Et	iPr		H	Me	tBu
R'	iPr	Et	iPr	iPr	Me		H	H	H
R''	H	H	H	H	H		H	Me	tBu
$\Delta G_{298K}^{\ddagger}$ [kJ mol <sup>-1</sup> ]	—	54.4	73.9	83.7	92.3				104.4
$\tau_{298K}$	< ms	0.4 ms	1.0 s	52 s	28 min				2.2 d

Strukturen im Kristall und Torsionswinkel:

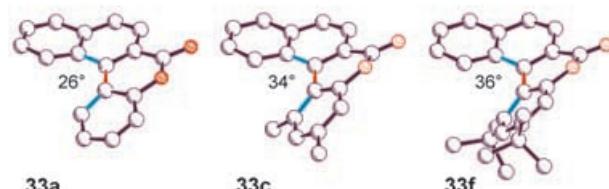
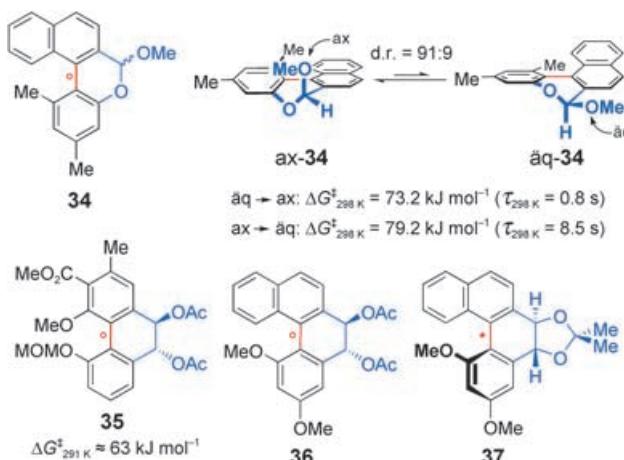


Abbildung 7. Atropisomerisierungsbarrieren und Strukturen der durch sechsgliedrige Lactonringe verbrückten Biaryle **32a–e** und **33a,c,f**. Die angegebenen M/P-Deskriptoren gelten für **32a,c–e** und **33a,c,f**.<sup>[63]</sup>

sche Gemische ihrer helical verdrillten Atrop-Enantiomere (*M*- und (*P*)-**32** und -**33** (Torsionswinkel von 26° für **33a** bis 36° für **33f**) vorliegen,<sup>[45,60,61]</sup> zeigte, dass  $\Delta G_{298K}^{\ddagger}$  mit der Größe des *ortho*-Substituenten R steigt.<sup>[62]</sup> Somit atropisomertieren **32a–d** (R = H, OMe, Me, Et) schnell bei Raumtemperatur mit Halbwertszeiten  $\tau_{298K} < 1$  min, während sich das Lacton **32e** (R = iPr) knapp über der Schwelle zur Atropisomerie ( $\tau_{298K} = 28$  min) befindet. Die Enantiomere des stark verzerrten Derivats **33f** (R = tBu, siehe Abbildung 7, unten) sind konfigurativer stabil und lassen sich durch physikalische und chemische Methoden trennen.

Stereozentren in der Brücke können das – nun atrop-diastereomere – Gleichgewicht stark beeinflussen, denn die Brücke nimmt aufgrund der exocyclischen Substituenten (axial oder äquatorial) eine thermodynamisch begünstigte

Konformation ein. Beim Acetal **24** (Abbildung 8) mit einem einzigen Stereozentrum ist das Konformer bevorzugt, in dem die Methoxygruppe die axiale Position einnimmt ( $\text{ax-34/äq-34} = 91:9$ ); dies ist wohl eine Konsequenz des *exo*-anomeren



**Abbildung 8.** Die konfigurative Stabilität sechsgliedrig verbrückter Biaryle mit Stereozentren in der Brücke.

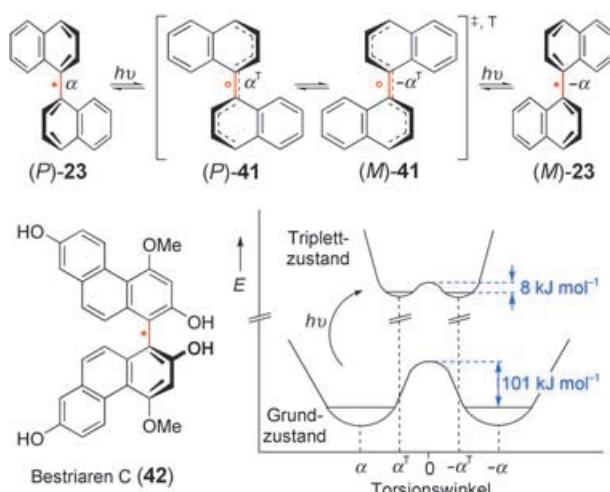
Effekts.<sup>[64]</sup> Der Prozess der Atrop-Diastereomerisierung,  $\text{äq-34} \rightleftharpoons \text{ax-34}$ , ist jedoch immer noch schnell<sup>[62]</sup> und vergleichbar mit dem des verwandten Lactons **32c** (Abbildung 7). Die Biaryle **35**<sup>[65]</sup> und **36**<sup>[66]</sup> sind bei Raumtemperatur konfigurativ instabil und liegen trotz zweier Stereozentren in der Brücke als 1:1-Atrop-Diastereomerengemisch vor. Dagegen findet man nur ein einziges Diastereomer von **37**, da dessen Dioxolansystem eine diäquatoriale Konformation erzwingt.<sup>[66]</sup>

Die Hinderung der Rotation in Biarylverbindungen mit einem siebengliedrigen Ring ist vergleichbar mit denjenigen ihrer unverbrückten Analoga.<sup>[67]</sup> Größere Brücken, auch solche, die durch Wasserstoffbrücken gebildet werden,<sup>[68]</sup> können Atropisomerie durch geometrische Zwänge im Ring hervorrufen. Dies gilt auch für Biaryle mit relativ geringer sterischer Hinderung an der Achse. Die synthetischen Biphenyle **38**<sup>[40, 69]</sup> und **39**<sup>[70]</sup> sind Beispiele für solche Verbindungen, die lediglich zwei Substituenten neben der Achse haben, aber dennoch bei Raumtemperatur konfigurativ stabil sind (Abbildung 9). Sogar das Tripeptid Biphenomycin A (**40**), das gar keine Substituenten direkt neben der Achse trägt, kommt als nur ein einziges Atrop-Diastereomer vor.<sup>[71]</sup> Es ist jedoch

nicht klar, ob **40** stereochemisch stabil ist (hohe Barriere) oder eher konfigurativ labil, wobei das Atrop-Diastereomeengleichgewicht ganz auf der Seite dieses Isomers liegt (thermodynamischer Effekt).

## 2.3. Photochemisch induzierte Atropisomerisierung

In einigen Fällen wurde eine Photoracemisierung enantiomerenangreicherter Biaryle beobachtet; die vorgeschlagenen Mechanismen variieren dabei mit der jeweiligen Molekülstruktur.<sup>[72–74]</sup> Das bei Raumtemperatur konfigurativ stabile 1,1'-Binaphthal (**23**) (Abbildung 5) racemisiert rasch über den angeregten Triplettzustand **41** (Abbildung 10).<sup>[73]</sup> Es

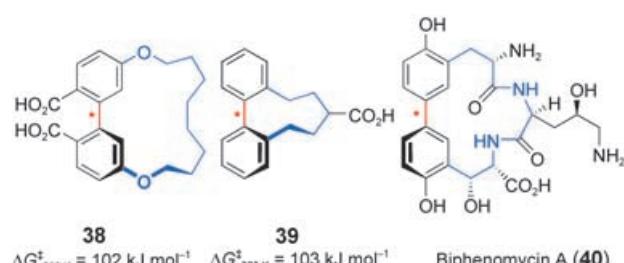


**Abbildung 10.** Photoracemisierung von 1,1'-Binaphthal (**23**) und Bestriaren C (**42**).

wurde vorgeschlagen, dass der Diradikal-Charakter des Triplettzustands die Bindungsordnung der Aryl-Aryl-Bindung erhöht, was eine Abflachung der Struktur (kleinerer Torsionswinkel  $\alpha^T$ ) zur Folge hat. Die so gewonnene elektronische Stabilisierungsenergie senkt – trotz der stärkeren sterischen Wechselwirkungen, die aus der kürzeren Aryl-Aryl-Bindung resultieren – stark die Rotationsbarriere ( $E_{\text{Akt.,Triplet}} = 8 \text{ kJ mol}^{-1}$ ). Das natürliche 1,1'-Biphenanthren Bestriaren C (**42**) zeigt eine bemerkenswert schnelle Photoracemisierung:<sup>[74]</sup> Bestrahlen mit einer Fluoreszenzlampe führt zu einem raschen Verlust an optischer Reinheit ( $\tau_{295\text{ K}} = 30 \text{ min}$ ).

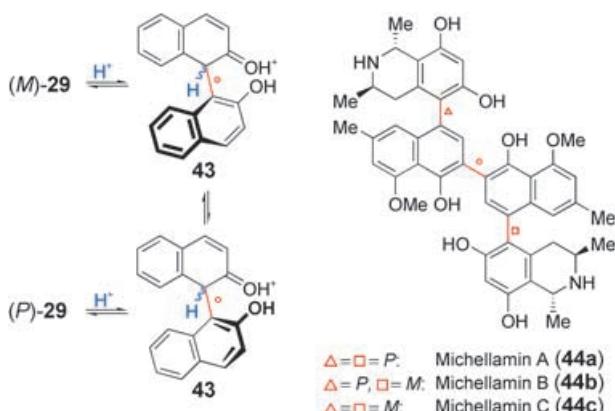
## 2.4. Chemisch induzierte Atropisomerisierung

Die chemischen Bedingungen können die Rotationsbarriere eines Biaryls deutlich senken, wenn sie zu Intermediaten führen, die leichter atropisomeren. Das vielfältig genutzte chirale Auxiliar Binol (**29**, Abbildung 5) ist auch bei hohen Temperaturen konfigurativ stabil: Sogar bei 24-stündigem Erhitzen auf 100°C unter neutralen Bedingungen wird kein Verlust an optischer Reinheit beobachtet.<sup>[75]</sup> In saurem Milieu (z.B. 1.2 N HCl in Dioxan/Wasser) jedoch racemisiert **29**



**Abbildung 9.** Makrocyclisch verbrückte Biaryle, die trotz geringer sterischer Hinderung an der Achse konfigurativ stabil sind.

innerhalb von 24 h bei 100°C (Abbildung 11).<sup>[75]</sup> Die Spezies **43**, die eine C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>2</sup>)-Bindung anstelle der ursprünglichen Biarylachse enthält, wurde als Intermediat bei dieser Racemisierung vorgeschlagen. Die säurekatalysierte Atrop-



**Abbildung 11.** Säurekatalysierte Racemisierung von Binol (**29**) über die protonierten Intermediate **43** sowie Strukturen der Michellamine (**44a–c**).

Diastereomerisierung eines Binaphthal-verbrückten Bipyridyls ist ein weiteres Beispiel hierfür (siehe Schema 55).<sup>[76,77]</sup> Binol (**29**) racemisiert auch beim Erhitzen in basischer Umgebung (z. B. 0.67 N KOH in Butanol); es wird angenommen, dass die Bildung des Bisphenolat-Dianions die Umwandlung begünstigt (zu den elektronischen Effekten von Donorgruppen auf die Rotationsbarriere siehe Abbildung 6).<sup>[75,78]</sup> In ähnlicher Weise lassen sich auch die Michellamine A–C (**44a–c**), deren zentrale Biarylachse konfigurativ instabil ist, wogegen die beiden äußeren Achsen konfigurativ stabil sind, unter basischen Bedingungen (0.5 M wässrige KOH, MeOH, RT, 6 d) ineinander umwandeln.<sup>[79]</sup> Dies führte zu der Erkenntnis, dass Michellamin C (**44c**), obwohl ursprünglich ebenfalls isoliert, im Gegensatz zu den Michellaminen A und B (**44a,b**) kein Naturstoff, sondern ein Artefakt der Aufarbeitungsbedingungen ist.<sup>[79,80]</sup>

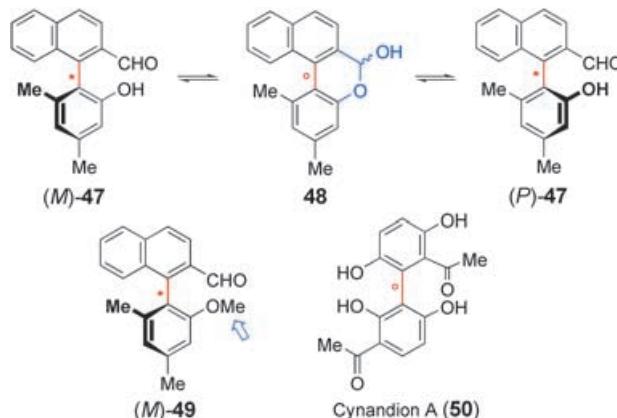
Obwohl das siebengliedrig verbrückte Biaryllactam (*P*)-**45** (Abbildung 12) 7 Tage bei 140°C konfigurativ stabil ist, unterliegt es in Gegenwart einer katalytischen Menge an *p*-Toluolsulfonsäure innerhalb von 3 Tagen einer säurekatalysierten Atropisomerisierung zum thermodynamisch stabilen Diastereomer (*M*)-**45** (46 % de).<sup>[81]</sup> Durch Protonierung wird reversibel die Acyliminium-Spezies **46** gebildet. Diese erleichtert die Umwandlung aufgrund ihrer stärker planaren Struktur (alle Brückenatome sind sp<sup>2</sup>-hybridisiert) und speziell auch aufgrund der intermediären Öffnung des an die



**Abbildung 12.** Protonenkatalysierte Atrop-Diastereomerisierung des siebengliedrig verbrückten Biarylamids **45**.

Brücke annellierten fünfgliedrigen Oxazolidinrings, der das Biarylsystem in **45** starrer macht (vergleiche hierzu auch das Dioxolan-anellierte Biaryl **37** und Verbindung **36** in Abbildung 8).

In einigen Fällen bewirken auch die Reaktivitäten der *ortho*-Substituenten unerwartet niedrige Rotationsbarrieren. So racemisiert der enantiomerenreine Hydroxyaldehyd (*M*)-**47** (Abbildung 13), ein vierfach *ortho*-substituiertes Biaryl,



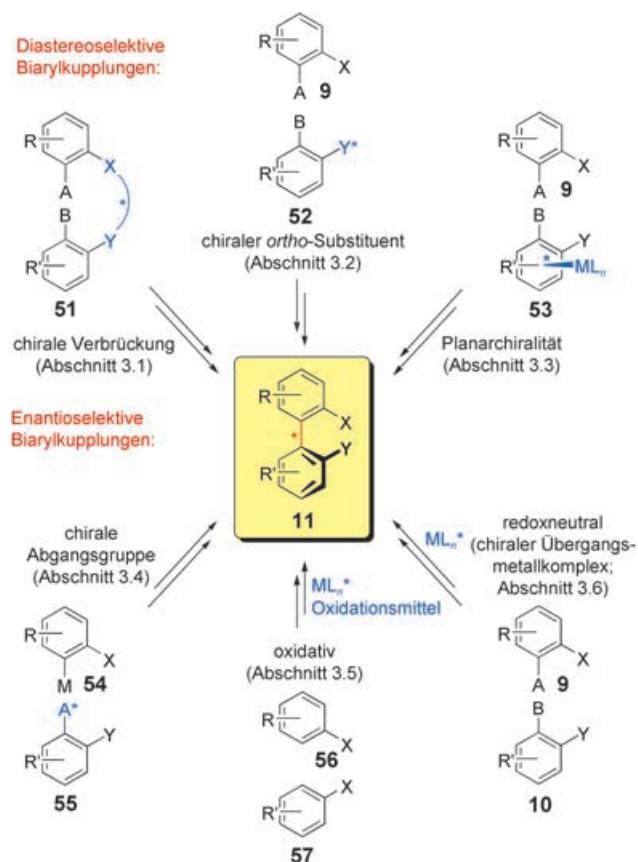
**Abbildung 13.** Atropisomerisierung des Biaryl-Hydroxyaldehyds **47** über sein Lactol **48** und Struktur des Naturstoffs Cynandion A (**50**).

das eigentlich konfigurativ stabil sein sollte, dennoch langsam bei Raumtemperatur sogar unter neutralen Bedingungen ( $\Delta G_{296K}^{\ddagger} = 99 \text{ kJ mol}^{-1}$ ,  $\tau_{296K} = 6.5 \text{ h}$ ).<sup>[62,82]</sup> Quantenchemische Rechnungen<sup>[83]</sup> und experimentelle Arbeiten<sup>[64,82]</sup> zeigen, dass die Ursache für diese chemische Atropisomerisierung in der Bildung des Lactolintermediats **48** liegt, denn als Biaryl mit einem sechsgliedrigen Ring hat **48** eine niedrige Atropisomerisierungsbarriere. Eine physikalische Rotation um die Biarylachse kann ausgeschlossen werden, da das O-geschützte Analogon (*M*)-**49** konfigurativ stabil ist.<sup>[82]</sup> Eine solche chemisch induzierte Atropisomerisierung über eine Lactol-verbrückte Spezies ist auch als Ursache für das Fehlen von optischer Aktivität im Naturstoff Cynandion A (**50**)<sup>[85]</sup> postuliert worden.<sup>[84]</sup>

Das Auftreten von Atropisomerie hängt stark von der Temperatur, den sterischen Anforderungen der *ortho*-Substituenten und der Länge und Starrheit von (permanenten oder vorübergehend eingeführten) Brücken ab. Es sind aber auch Effekte von *meta*- und *para*-Substituenten und der Mechanismus der Atropisomerisierung zu berücksichtigen.

### 3. Biaryle durch asymmetrische C-C-Kupplung

Der klassische Ansatz zur Synthese axial-chiraler Biaryle sieht einen direkten, atropselektiven Aryl-Aryl-Kupplungsschritt vor – der Aufbau der Achse erfolgt gleichzeitig mit der asymmetrischen Induktion. Die stereochemische Information kann auf verschiedene Arten eingebracht werden, die man in diastereo- und enantioselektive Methoden unterteilen kann (Schema 2). Diastereoselektive Biaryl kupplungen lassen sich durch drei verschiedene Strategien verwirklichen: Die ein-



**Schema 2.** Grundlegende Strategien für den direkten atroposelektiven Aufbau von Biarylachsen.

fachste besteht aus dem Einbau einer chiralen Brücke (oft aus dem „Chiral Pool“) zur Vorverknüpfung der beiden Arylsubstrate, die anschließend eine *intramolekulare* Reaktion (**51**→**11**) begünstigt (Abschnitt 3.1). Bei diastereoselektiven *intermolekularen* Kupplungen nutzt man Arene, die durch ein chirales Auxiliar modifiziert sind (meist in einer der beiden *ortho*-Positionen neben der Kupplungsstelle wie in **9**+**52**→**11**, Abschnitt 3.2). Alternativ kann ein am Ende spurlos entfernbares chirales Element, z.B. in Form eines planar-chiralen  $\eta^6$ -Chromkomplexes oder einer *ansa*-Verbindung (wie für **9**+**53**→**11**, Abschnitt 3.3.), eingesetzt werden.

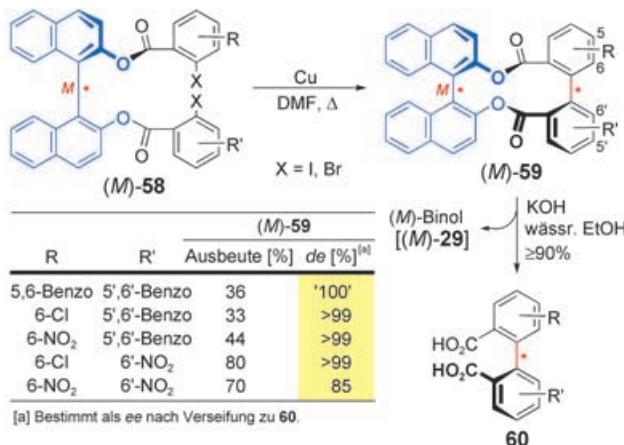
Ein insgesamt enantioselektiver Zugang gelingt auch durch eine chirale Abgangsgruppe wie in **55**, die im folgenden Kupplungsschritt eliminiert wird (**54**+**55**→**11**, Abschnitt 3.4). Eine enantioselektive Biaryl kupplung ergibt sich ebenfalls, wenn die stereochemische Information durch ein chirales Additiv eingebracht wird. Sowohl stöchiometrische als auch katalytische oxidative Dimerisierungen sind mit Metallreagentien (z.B. mit Cu) erreicht worden, wobei chirale Liganden, normalerweise Amine, zur Einführung der Chiralität an der Biarylachse genutzt wurden (**56**+**57**→**11**, Abschnitt 3.5). In jüngerer Zeit wurden auch enantioselektive Verfahren entwickelt, die auf redoxneutralen Kupplungen beruhen (**9**+**10**→**11**, z.B. Suzuki-Reaktion). Sie benötigen typischerweise nur katalytische Mengen an chiralen zweizähnigen N,P-Liganden (Abschnitt 3.6).

Es soll nochmals darauf hingewiesen werden, dass der Aufbau eines konfigurativ stabilen Biaryls eine sterisch anspruchsvolle Reaktion ist, die oft nur unter harschen Bedingungen akzeptable chemische Kupplungsausbeuten liefert. Dabei kann es andererseits zu einer unerwünschten Atropisomerisierung an der Achse kommen, die wiederum verminderte Atroposelektivitäten zur Folge hätte. Daher muss darauf geachtet werden, dass die Reaktionsbedingungen immer noch mild genug sind, um die stereochemische Integrität der Biarylachse nicht zu gefährden.

### 3.1. Intramolekulare Kupplung unter Verwendung einer chiralen Brücke

Die Kupplung zweier über eine chirale Brücke verknüpfte Areneinheiten ist eine häufig verwendete Strategie in der asymmetrischen Biarylsynthese, da sie zwei offensichtliche Vorteile bietet: gute Ausbeuten für die intramolekulare Aryl-Aryl-Verknüpfung und die Möglichkeit, sowohl homo- als auch kreuzgekuppelte Biaryle zu produzieren. Diese Ansätze lassen sich in zwei Kategorien unterteilen: solche, in denen die Brücke – oder chirale Untereinheiten davon – Teil der Zielverbindung ist, und solche, in denen die Verbrückung nur ein vorübergehendes Auxiliar ist, also nicht zur Zielstruktur gehört und daher nach der Kupplung wieder entfernt werden muss.

Miyano et al. haben in den frühen 80er Jahren das zuerst genannte Konzept vorangetrieben. Sie nutzten Diester-verbrückte Systeme wie (*M*)-**58** (Schema 3), die aus (*M*)-Binol



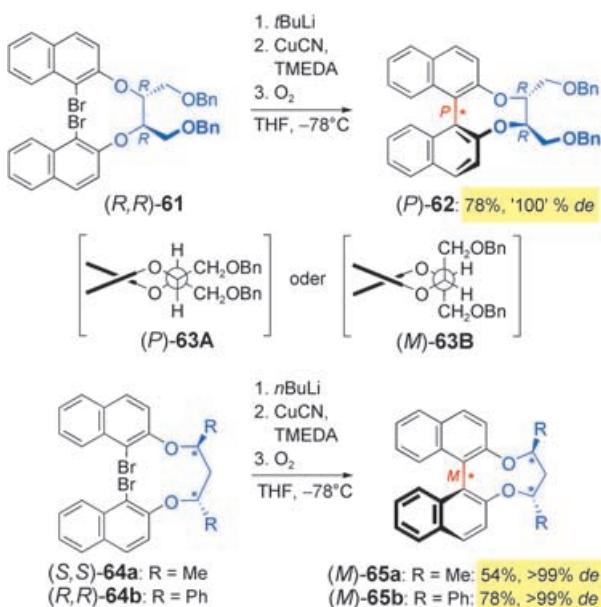
**Schema 3.** Atroposelektive Synthese der Biaryldisäuren **60** durch Ullmann-Kupplung des (*M*)-Binol-verbrückten Diesters (*M*)-**58**.

((*M*)-**29**) und den beiden Arencarbonsäuren durch zweifache (symmetrisch,  $R=R'$ ) oder sequenzielle (unsymmetrisch,  $R \neq R'$ ) Veresterung zugänglich sind.<sup>[86]</sup> Die Ullmann-Kupplung von (*M*)-**58** ergab (*M*)-**59** mit hervorragender Stereo-kontrolle (bis zu „100%“ *de*). Beim Aufbau sterisch gehinderter Achsen wurden allerdings nur geringe chemische Ausbeuten erzielt. Hydrolyse von (*M*)-**59** lieferte die Biaryldisäuren (*M*)-**60** unter Rückgewinnung von (*M*)-**29**. Weitere Studien an anderen Diester-Verbrückungen zeigten, dass

## Biarylsynthese

die Starrheit der Binol-Brücke für hohe asymmetrische Induktionen entscheidend ist.

Große Fortschritte auf diesem Gebiet machten Lipshutz et al.,<sup>[87]</sup> die Diether-Brücken in Verbindung mit einer effizienteren Kupplungsmethode über Cuprate höherer Ordnung einsetzen.<sup>[88]</sup> Die besten Chiralitätstransfers ergaben  $C_2$ -symmetrische, von Weinsäure abgeleitete Brücken mit zwei Stereozentren,<sup>[89]</sup> wie in der Reaktion von (*R,R*)-61 zu (*P*)-62 („100%“ *de*, Schema 4). Die so erhaltenen 2,2'-Diole sind

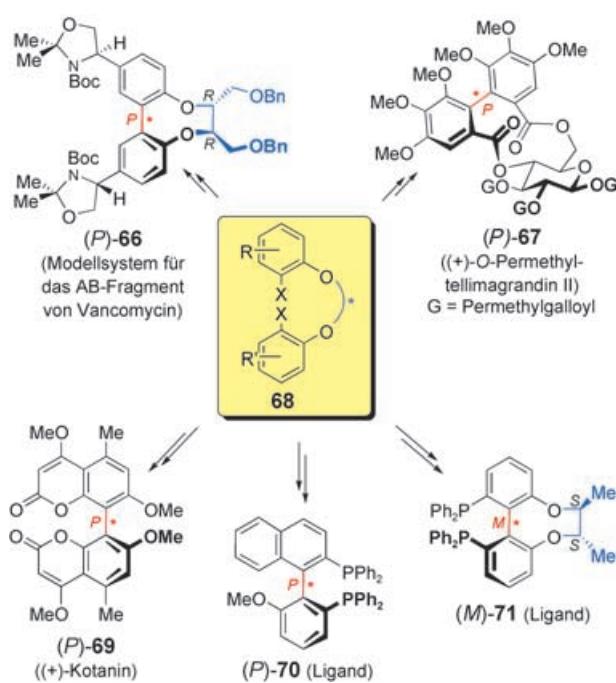


**Schema 4.** Einsatz von Diether-Verbrückungen mit zwei stereogenen Zentren in der diastereoselektiven Biarylsynthese.

wertvolle Liganden und Vorstufen für Naturstoffe. Zur Erklärung der stereochemischen Ergebnisse schlug die Gruppe von Sargent vor, dass die Cyanocuprat-Intermediate bevorzugt die *gauche*-Konformation **63A** und nicht die diaxiale Konformation **63B** einnehmen.<sup>[90]</sup> Sukimura et al. führten von 1,3-Diolen abgeleitete Verbrückungen erfolgreich ein.<sup>[91]</sup> Die intramolekularen Kupplungen von **64** ergeben beispielsweise (*M*)-65 mit über 99 % *de* und in 54 % (R = Me) bzw. 78 % (R = Ph) Ausbeute.

Diese Strategie fand Anwendung in der Synthese von Naturstoffen (und Derivaten)<sup>[92–96]</sup> und von Liganden für die katalytische asymmetrische Synthese;<sup>[97–100]</sup> einige Beispiele hierfür sind in Schema 5 gezeigt. Lipshutz et al. synthetisierten (*P*)-66,<sup>[92]</sup> ein Modell für das AB-System von Vancomycin (**1**, Abbildung 1), und *O*-Permethyltellimagrandin II ((*P*)-67),<sup>[96]</sup> ein Ellagitannin, während der Naturstoff Kotanin ((*P*)-69) von Lins Gruppe aufgebaut wurde.<sup>[93,94]</sup> Die enantiomerenreinen Diphosphane (*P*)-70 und (*M*)-71, die sich als chirale Liganden in katalytischen asymmetrischen Hydrierungen einsetzen lassen, wurden von Genêt, Marinetti und Mitarbeitern<sup>[97,98]</sup> bzw. von der Gruppe um Chan<sup>[99]</sup> hergestellt.

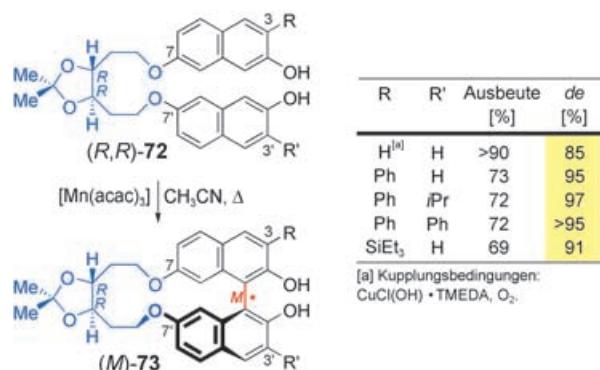
2,2'-Angebundene chirale Verbrückungen eröffnen einen effizienten und vielseitigen Zugang zu axial-chiralen Biarylen. Die asymmetrischen Induktionen sind gut bis ausgezeichnet; eventuell anfallende atrop-diastereomere Produkt-



**Schema 5.** Verwendung von Diethern des Typs **68** in der atropselektiven Synthese von Biaryl-Liganden und -Naturstoffen.

gemische lassen sich meist einfach trennen.  $C_2$ -symmetrische Produkte sind ebenso erhältlich wie heterogekuppelte Biarile (durch sequenzielle Veretherung). Obwohl das Vorliegen der Verbrückung das Substitutionsmuster einschränkt, wurden mit dieser Methode einige wertvolle Produkte synthetisiert. Nachteilig an dem Konzept sind die zusätzlichen Schritte zum Einführen und Entfernen der Verbrückung sowie die harschen Bedingungen (z.B.  $BBr_3$ ), die oft zur Spaltung der Etherbrücken benötigt werden. Angesichts der Tatsache, dass die Kupplungsreaktionen hier intramolekular sind, sind die Ausbeuten häufig nur mäßig (im Allgemeinen 50–80 %).

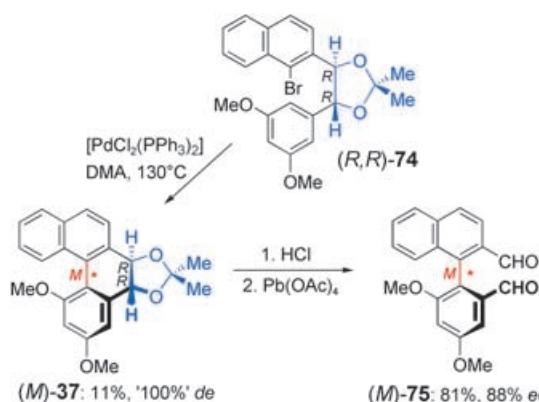
Lipshutz und Mitarbeiter erweiterten diese Methode auf 7,7'-verbrückte 2-Naphthole wie (*R,R*)-72 (Schema 6), deren oxidative Biaryl kupplung mit  $Mn^{VI}$  die makrocyclischen Binaphthole (*M*)-73 in guten Ausbeuten und vorzüglichen Diastereoselektivitäten bis zu 97 % ergaben. Wieder hat man



**Schema 6.** Atropselektive Synthese der Binaphthole (*M*)-73 unter Nutzung einer entfernten 7,7'-Verbrückung.

hierbei die Option,<sup>[101,102]</sup> unsymmetrische Biaryle durch sequenzielle Veretherung herzustellen. Die chirale Brücke von (*M*)-**73** kann weiterhin als Anbindungsstelle für Polymere genutzt werden. Die resultierenden festphasengebundenen Liganden wurden erfolgreich in einer Reihe von katalytischen asymmetrischen Reaktionen eingesetzt.<sup>[103]</sup> Auch 2-Amino-2-hydroxybinaphthyle („Nobin“-Liganden) sind nach dieser Methode aufgebaut worden.<sup>[104]</sup>

Intramolekulare Kupplungsreaktionen von Arenen mit Brücken, die ausschließlich Kohlenstoffatome enthalten, sind ebenfalls beschrieben worden.<sup>[66,105]</sup> Wir nutzten hierfür eine als Acetonid geschützte Diolverbrückung wie in (*R,R*)-**74** (Schema 7);<sup>[66]</sup> die zusätzliche Starrheit durch den an die

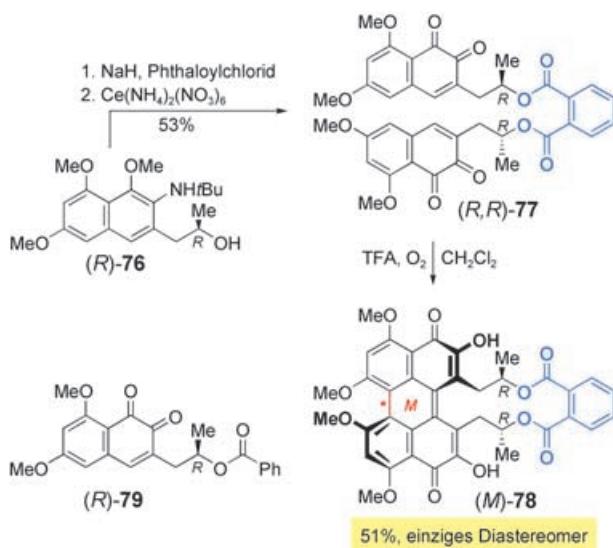


**Schema 7.** Atropselective intramolekulare Biarylbildung ausgehend von der Vorstufe (*R,R*)-**74**, deren Brücke nur Kohlenstoffatome enthält.

Brücke anellierte Ring macht das bei Kupplung erzeugte Biaryl konfigurativ stabil und kompensiert so den labilisierenden Effekt der kurzen Brücke (vergleiche Abbildung 8). Zwar führte die Biarylbildung unter ausgezeichneter Stereokontrolle zu (*M*)-**37** als einzigem Diastereomer, doch war die Kupplungsausbeute nur gering. Ein weiteres Problem stellte die mangelnde stereochemische Integrität an der Biarylachse nach Spaltung des Acetals in (*M*)-**37** dar: Das intermediäre Diol ist aufgrund des zentralen sechsgliedrigen Rings konfigurativ semistabil, sodass die Enantiomerenreinheit des Ringöffnungsprodukts (*M*)-**75** vermindert war.

Liegen in den zu kuppelnden Arenen Stereozentren vor, so braucht die künstliche Brücke zwischen den beiden Kupplungspartnern keine zusätzlichen stereochemischen Informationen zu enthalten. Im Zuge ihrer Synthese von Calphostin-Derivaten verbrückten Merlic et al. zwei Moleküle des Naphthalinderivats (*R*)-**76** mit Phthaloylchlorid. Durch Oxidation erhielten sie das Bis(*ortho*-naphthochinon) (*R,R*)-**77** (Schema 8),<sup>[106]</sup> dessen oxidative Kupplung das Perylenchinon (*M*)-**78** als einziges Diastereomer in 51% Ausbeute lieferte. Die hervorragende Stereokontrolle beruht auf der zusätzlichen, durch die Phthaloyl-Verbrückung eingebrachten Starrheit, denn die analoge intermolekulare Kupplung des Benzoylderivats (*R*)-**79** verlief nur mit 33% *de*.<sup>[107]</sup>

Das zweite große Anwendungsfeld von atrop-diastereomeren intramolekularen Kupplungen zielt auf Biaryle ab, die

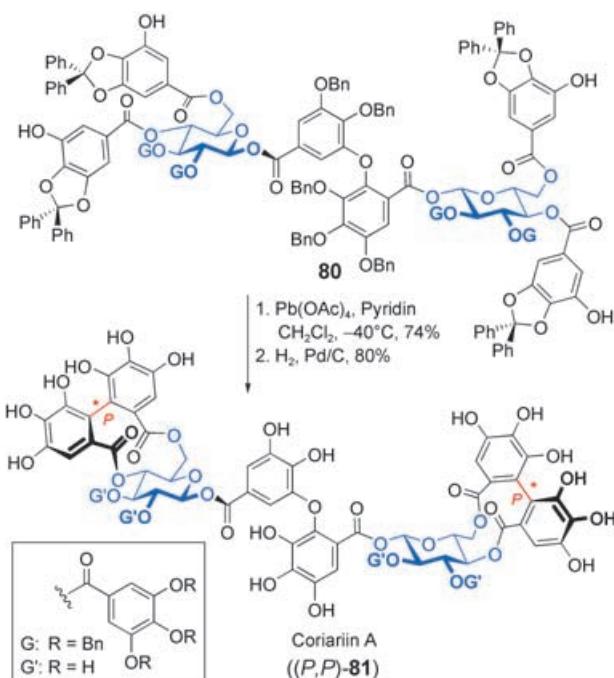


**Schema 8.** Hochgradig atrop-diastereoselektive intramolekulare oxidative Kupplung in (*R,R*)-**77** zum Perylenchinon (*M*)-**78**.

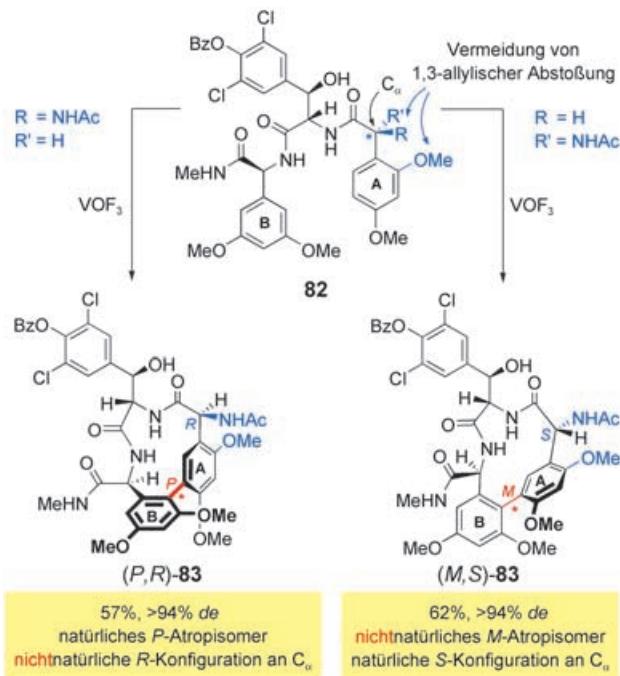
über eine chirale Brücke als Strukturelement verfügen. Dieser sehr spezielle (oft biomimetische) Zugangsweg hat sich in der Synthese einer Reihe von komplexen Naturstoffen bewährt.

Die Ellagitannine sind pflanzliche Sekundärmetabolite mit einer oder mehreren atropisomeren Hexahydroxydiphenyl-Einheiten. Diese gruppieren sich um einen zentralen Glucopyranose-Baustein,<sup>[108]</sup> der auch die Achsenkonfiguration im oxidativen Kupplungsschritt der Biosynthese vorgibt.<sup>[109]</sup> Auf dieser Grundlage entwickelte die Gruppe um Feldman eine biomimetische Synthesestrategie, die nicht nur diese Hypothese stützte, sondern auch die nahezu vollständig stereokontrollierte Synthese mehrerer Biaryl-Modellverbindungen und einer Reihe von Naturstoffen ermöglichte.<sup>[110,111]</sup> So wurde beispielsweise Coriariin A ((*P,P*)-**81**, Schema 9),<sup>[112]</sup> ein dimeres Ellagitannin mit Antitumor-Aktivität,<sup>[113]</sup> ausgehend von **80** synthetisiert. Im stereochemisch entscheidenden Schritt, der doppelten oxidativen Biaryl kupplung, wurden beide Biarylachsen mit *P*-Konfiguration aufgebaut (74 % Ausbeute).<sup>[114]</sup>

Eine der größten Herausforderungen in der Totalsynthese von Vancomycin (**1**) ist der atropselektive Aufbau des AB-Biaryl-Fragments, der Evans et al. gelang.<sup>[115,116]</sup> Bei diesem biomimetischen Ansatz hat die zusätzliche (nicht im Naturstoff vorhandene) *ortho*-Methoxygruppe am A-Ring des Tripeptids **82** (Schema 10), die für die oxidative Biaryl-Kupplung benötigt wird, einen starken Einfluss auf die asymmetrische Induktion bei der Bildung der Biarylachse, da sie mit dem Stereozentrum  $C_\alpha$  des chiralen Rückgrats wechselwirkt: Das Epimer (*S*)-**82** mit der natürlichen *S*-Konfiguration an  $C_\alpha$  ( $R = \text{H}$ ,  $R' = \text{NHAc}$ ) lieferte das nichtnatürliche Atrop-Diasteromer (*M,S*)-**83** in 94% *de*, während das nichtnatürliche *R*-Epimer an  $C_\alpha$  ((*R*)-**82**,  $R = \text{NHAc}$ ,  $R' = \text{H}$ ) in 94% (*P,R*)-**83** ergab, in dem die Biarylachse die natürlich vorkommende *P*-Konfiguration aufweist. Es wurde argumentiert, dass eine *syn*-coplanare Konformation der „künstlichen“ ArOMe-Bindung und des Wasserstoffatoms an  $C_\alpha$  während des



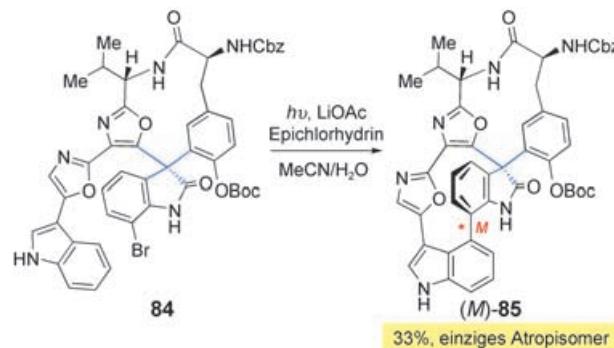
**Schema 9.** Totalsynthese des Ellagittannins Coriarin A ((P,P)-81) durch zweifache biomimetische oxidative Biaryl kupplung.



**Schema 10.** Die nicht im Naturstoff vorhandene *ortho*-Methoxygruppe am A-Ring und das Stereozentrum  $C_{\alpha}$  bestimmen die Konfiguration an der Biarylachse in der Synthese des AB-Fragments von Vancomycin (1, siehe Abbildung 1).

Kupplungsschritts beibehalten wird; dies vermeidet eine destabilisierende 1,3-Allylspannung zwischen der größeren NHAc-Gruppe an  $C_{\alpha}$  und Ar-OMe, die bei der Bildung des Minderatropisomers auftreten würde. Für eine nachfolgende „Korrektur“ der falschen Konfiguration siehe Schema 57.

Kürzlich schlossen Nicolaou et al. die erste Totalsynthese des komplexen polycyclischen Sekundärmetabolits Diazonamid A<sup>[117,118]</sup> ab (Schema 11, für einen alternativen Zugang siehe Schema 53). Ausgehend von dem verbrückten Arylbroimid **84**, das die chirale Information bereits enthielt, ergab die Wittkopf-artige Photocyclisierung das makrocyclische Biaryl (*M*)-**85** als einziges Atrop-Diastereomer, wenn auch in mäßiger Ausbeute.



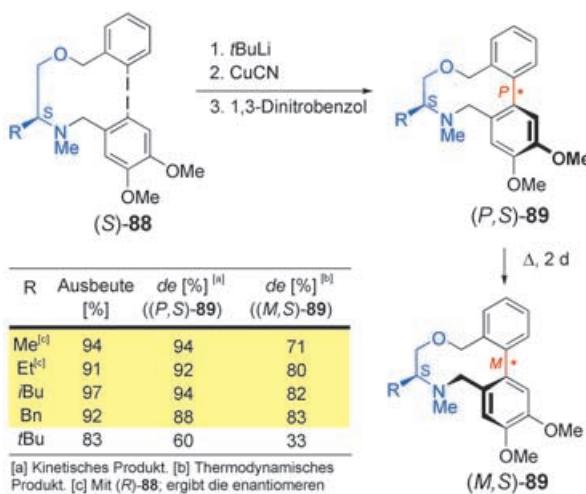
**Schema 11.** Die Photocyclisierung von **84** zu (*M*)-**85** in der Synthese von Diazonamid A.

Die Lignane des Stegantyps sind eine weitere Familie axial-chiraler und verbrückter Biaryle, die atropselektiv durch oxidative intramolekulare Kupplung zugänglich sind. Auch hier lassen sich die stereogenen Zentren in der Brücke vorteilhaft nutzen,<sup>[120]</sup> wenn man dem Biosyntheseweg folgt.<sup>[121]</sup> In einem neueren Beispiel synthetisierte die Gruppe um Waldvogel aus der Vorstufe (*S,S*)-**86** mit Molybdänpentachlorid das Lignan (*M,S,S*)-**87** in 50 % Ausbeute (Schema 12). Dabei wurden keine Hinweise auf die Bildung des diastereomeren Produkts gefunden.<sup>[122]</sup>



**Schema 12.** Atrop-diastereoselektive Synthese des Lignans (*M*)-**87**.

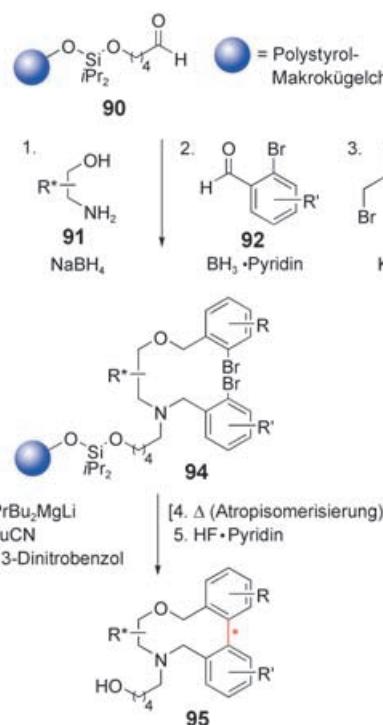
Unter den zahlreichen in diesem Aufsatz erwähnten Biaryl kupplungen ist nur ein Beispiel für eine diversitätsorientierte atropselektive Synthese einer großen Anzahl axial-chiraler Biaryle (z.B. für die Untersuchung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen in Hochdurchsatz-Screenings).<sup>[123]</sup> Durch Kupplung über Cuprate höherer Ordnung erhielt Schreibers Gruppe so aus (*S*)-**88** eine Bibliothek von N,O-verbrückten Biarylen **89** mit guten bis ausgezeichneten Diastereoselektivitäten (eine Auswahl ist in Schema 13 gezeigt). Das zunächst erhaltene kinetische Produkt (*P,S*)-**89**



**Schema 13.** Synthese einer Substanzbibliothek verbrückter Biarene **89** mit jeder gewünschten Achsenkonfiguration.

konnte durch Erhitzen oft mit gutem Diastereomerüberschuss in das andere Atropisomer (*M,S*)-**89** überführt werden.

Diese Methodik wurde zur Festphasensynthese einer Bibliothek mit über 400 axial-chiralen Biarylverbindungen genutzt (Schema 14).<sup>[123]</sup> Hierzu wurden die chiralen  $\beta$ -Aminoalkohole **91** und die beiden Aren-Untereinheiten **92** und **93** stufenweise an den zuvor aufgebauten Linker von **90** angebracht. Die so erhaltenen polymergebundenen Dibromide **94** wurden durch Biaryl kupplung, gegebenenfalls Atropisomierung und anschließende Freisetzung in die Verbindungen



**Schema 14.** Synthese einer Bibliothek axial-chiraler Biarene **95** an Polystyrol-Makrokügelchen.

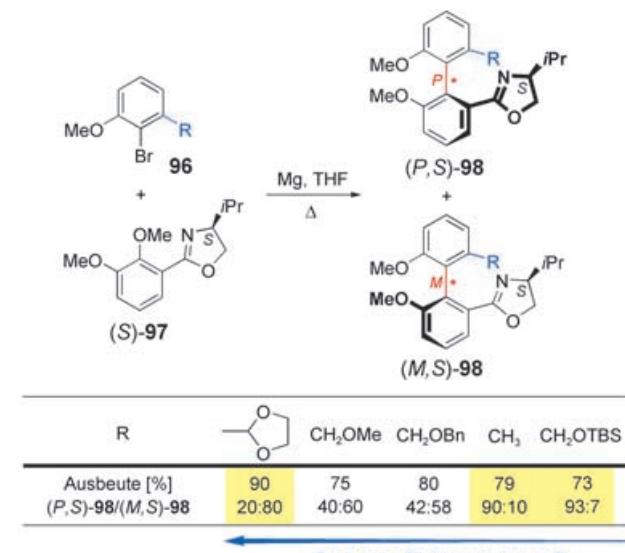
**95** überführt. Ansatzpunkte für Variationen in dieser Bibliothek waren die Substituenten im Biaryl (R, R') und an der Verbrückung (R\*) sowie die Konfiguration an der Achse. Der biologische Test dieses Archivs in phänotypischen und Proteinbindungs-Screenings zeigte nur mäßige Aktivitäten.

### 3.2. Intramolekulare Kupplung unter Verwendung chiraler *ortho*-Substituenten

Im Unterschied zu den intramolekularen stereoselektiven Biaryl kupplungen erfordern die intermolekularen Verfahren die chemische Modifikation nur einer der beiden Areneinheiten (mit einem chiralen Auxiliar, nicht durch eine Brücke), was relativ freie Wahl beim Substitutionsmuster am zweiten Arenring lässt. Um einen effizienten Chiralitätstransfer zu gewährleisten, lokalisiert man die asymmetrische Information normalerweise in einem der *ortho*-Substituenten, also nahe der Kupplungsstelle.

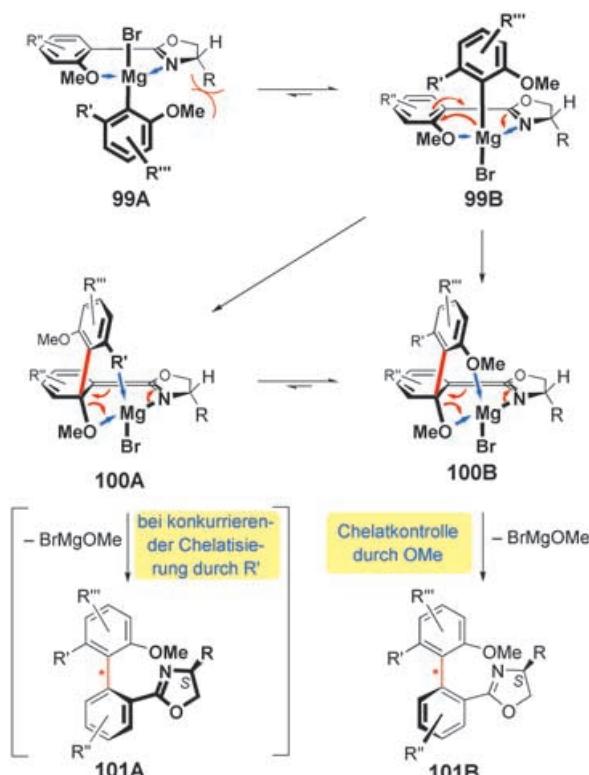
Einen bequemen Zugang zu axial-chiralen Biarenen sollte die Kupplung von Arylcarbonsäureestern chiraler Alkohole eröffnen. Alle Versuche hierzu ergaben jedoch noch keine Atropselektivitäten über 50% de.<sup>[124,125]</sup> Der Durchbruch auf diesem Gebiet gelang Meyers und seiner Gruppe. Sie entwickelten eine effiziente Methode zum stereoselektiven Aufbau axial-chiraler Biarene durch nucleophile aromatische Substitution ( $S_N2_{Ar}$ ) zwischen chiralen *ortho*-Methoxy(oxazolinyl)arenen und Aryl-Grignard-Reagentien. Die Oxazolin-Einheit dient dabei als Träger der chiralen Information und erleichtert zusätzlich den nucleophilen Angriff, indem sie die entstehende negative Ladung stabilisiert.

Von L-Valinol abgeleitete Oxazoline wie (*S*)-**97** (Schema 15), die einfach aus der entsprechenden Arencarbonsäuren erhalten werden, sind in den meisten Fällen die besten chiralen Kupplungspartner.<sup>[126–129]</sup> Die regioselektive



**Schema 15.** Synthese der axial-chiralen Biphenyle **98** durch  $S_N2_{Ar}$ -Reaktion am Oxazolinylarenen (*S*)-**97** und Einfluss der elektronenschiebenden Eigenschaften des *ortho*-Substituenten R am Aryl-Grignard-Reagens auf die asymmetrische Induktion.

nucleophile Substitution der *ortho*-Methoxyfunktion in (*S*)-**97** durch Aryl-Grignard-Reagentien (erzeugt aus **96** und Magnesium) lieferte die vierfach *ortho*-substituierten Biphenyle **98**. Die Richtung der asymmetrischen Induktion und die Atrop-Diastereoselektivität hingen stark von den elektronenschiebenden Eigenschaften der beiden *ortho*-Substituenten am Aryl-Grignard-Reagens ab.<sup>[127,130,131]</sup> Für die Bildung eines wohldefinierten Übergangzustands (siehe Mechanismus, Schema 16) wird in der Regel mindestens ein *ortho*-



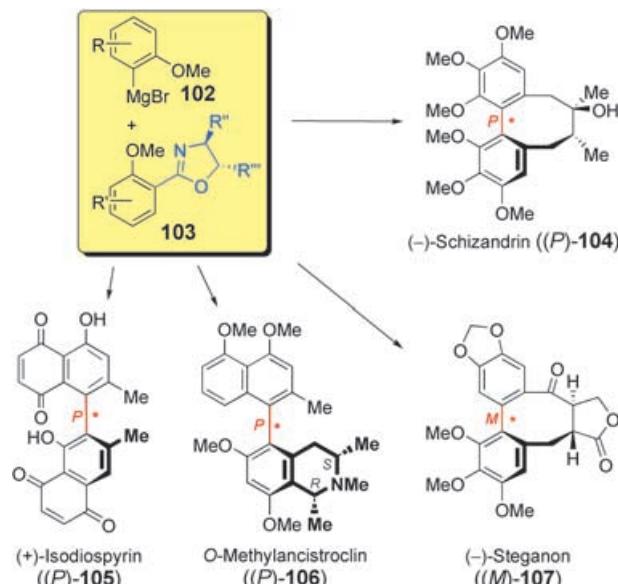
**Schema 16.** Stereochemischer Verlauf der  $S_N2_{Ar}$ -Reaktion von Aryl-Grignard-Reagentien an chiralen Aryloxazolinen.

Substituent mit einem freien Elektronenpaar benötigt (normalerweise OMe). Entsprechend wurden die Biphenyle (*P,S*)-**98** mit über 80% *de* erhalten, wenn der zweite *ortho*-Substituent R nicht (R=Me) oder nur wenig (R=CH<sub>2</sub>OTBS) elektronenschiebend war. Dagegen wurde bevorzugt das *M*-konfigurierte Atrop-Diastereomer (*M,S*)-**98** gebildet (60% *de*), wenn R stärker elektronenschiebend war als OMe (z.B. R=1,3-Dioxolan-2-yl). Im Fall vergleichbarer Donoreigenschaften, wie für R=CH<sub>2</sub>OMe oder CH<sub>2</sub>OBn, verliefen die Reaktionen wenig stereoselektiv (<20% *de*). Sterische Effekte wie die relative Größe von R und OMe zueinander sind von untergeordneter Bedeutung, was sich daran zeigt, dass für R=Me und R=CH<sub>2</sub>OTBS die gleichen *M*-konfigurierten Diastereomere (*M,S*)-**98** mit vergleichbaren asymmetrischen Induktionen erhalten wurden.

Auf der Grundlage dieser experimentellen Beobachtungen wurde für die Reaktion ein Additions-Eliminierungs-Mechanismus vorgeschlagen, bei dem die Diastereoselektivität

tät in beiden Schritten festgelegt wird (Schema 16).<sup>[127,130]</sup> Zu Beginn bildet sich ein Chelatkomplex zwischen dem Aryl-Grignard-Reagens und dem *ortho*-Methoxy(oxazolinyl)aren. Von den beiden möglichen diastereomeren Anordnungen ist **99B** gegenüber **99A** stark bevorzugt, da es die sterische Abstoßung des Substituenten R in der Oxazolin-Einheit mit dem *ortho*-Substituenten des Grignard-Reagens vermeidet. Nucleophile Addition in **99B** führt zu den Azaenolaten **100A** und **100B**. Koordiniert der Substituent R' nicht an das Magnesiumzentrum, so begünstigt die Komplexierung der Methoxygruppe das Intermediat **100B**. Nach Eliminierung von MeOMgBr wird die so festgelegte stereochemische Anordnung der beiden Areneinheiten in das axial-chirale Biarylprodukt **101B** übertragen. Kann jedoch R' ebenfalls an Magnesium binden, so bilden sich die Azaenolate **100A** und **100B** in Verhältnissen, welche die relativen Donoreigenschaften von R' und OMe widerspiegeln. Dies führt wiederum bevorzugt zu **101A** oder **101B** oder zu Mischungen daraus.

Mit diesem Verfahren sind mehrere axial-chirale Biaryl-Naturstoffe und Derivate hergestellt worden,<sup>[128,132–135]</sup> von denen einige in Schema 17 gezeigt sind: (–)-Schizandrin ((*P*)-**104**)<sup>[128]</sup> und (+)-Isodospyrin ((*P*)-**105**)<sup>[132]</sup> (in beiden Fällen die nichtnatürlichen Enantiomere), *O*-Methylancistrocladin ((*P*)-**106**)<sup>[133]</sup> und (–)-Steganon ((*M*)-**107**).<sup>[134]</sup>



**Schema 17.** Biaryl-Naturstoffe, die durch nucleophile aromatische Substitution der Aryl-Grignard-Reagentien **102** an Aryloxazolinen **103** synthetisiert wurden.

Diese Methodik schafft einen einfachen und zuverlässigen Zugang zu kreuzgekoppelten (nicht-*C*<sub>2</sub>-symmetrischen) Biarylen. Der chirale Oxazolin-Substituent ist leicht aus der entsprechenden Arencarbonsäure und dem Aminoalkohol erhältlich und kann, nach Bildung des Biaryls, in eine Vielfalt von funktionellen Gruppen umgewandelt werden. Einschränkungen ergeben sich aus dem Einsatz eines Aryl-Grignard-Reagens und den daraus folgenden strukturellen Anforderungen: Für hohe Atrop-Diastereoselektivitäten muss einer

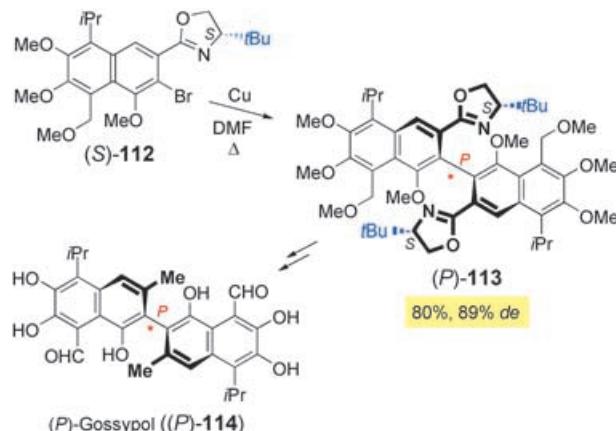
der Substituenten in *ortho*-Stellung zur Kupplungsposition (normalerweise OMe) ein freies Elektronenpaar für die Bildung eines Chelatkomplexes mit dem Magnesiumion zur Verfügung stellen können, während der andere das nicht darf. Das Substitutionsmuster der resultierenden Biaryle, also eine *ortho*-Methoxygruppe und eine C<sub>1</sub>-Einheit aus dem Oxazolin in der *ortho'*-Position, wird jedoch in vielen Naturstoffen gefunden, sodass dieser Route ein breites Anwendungsgebiet offensteht.

Chirale *ortho*-Brom(oxazolinyl)arene eignen sich auch als Ausgangsverbindungen für asymmetrische Ullmann-Homokupplungen, die hoch enantiomerenreine C<sub>2</sub>-symmetrische Biaryle liefern können. Dieser Abschnitt beschränkt sich auf Beispiele, die erwiesenmaßen über eine stereoselektive Aryl-Aryl-Kupplung verlaufen; viele Homokupplungen von sterisch weniger befrachteten Phenylen sind nämlich Transformationen erster Ordnung.<sup>[136]</sup> Das Biaryl entsteht zunächst in (mehr oder weniger) racemischer Form und unterliegt anschließend einer Racematspaltung durch diastereoselektive Bildung eines Kupfer-Chelatkomplexes. Solche Reaktionen werden in Abschnitt 4.2.4 besprochen.

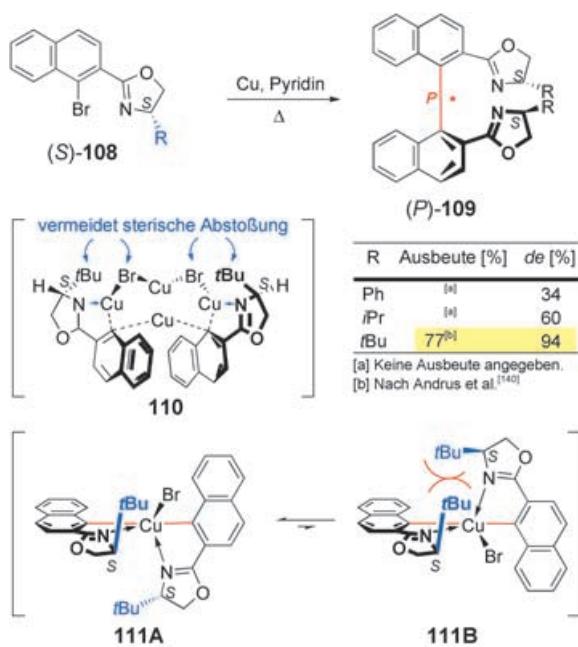
Die Ullmann-Homokupplung der 1-Brom-2-oxazolinyl-naphthaline (*S*)-**108** ergab die Binaphthyle (*P*)-**109** mit Diastereoselektivitäten, die stark vom Raumbedarf des Substituenten R an der Oxazolin-Einheit abhingen;<sup>[126, 137, 138]</sup> nur mit der sperrigen *t*Bu-Gruppe wurden hervorragende 94% de erreicht (Schema 18).<sup>[139]</sup> Meyers und Nelson schlugen die Diarylcuprate **111** als stereochemisch entscheidende Spezies vor.<sup>[137, 138]</sup> Das Intermediat **111A**, das durch reduktive Eliminierung von Cu<sup>I</sup> zum beobachteten Produkt (*P*)-**109** führt, vermeidet die sterische Abstoßung zwischen den beiden *t*Bu-Gruppen der Oxazolin-Einheiten und ist deshalb gegenüber **111B** energetisch bevorzugt. Auf der Grundlage der Strukturen verwandter Arylkupferspezies im Kristall schlugen

Andrus et al. ein alternatives Intermediat vor.<sup>[140]</sup> Demnach könnte sich ein achtgliedriges Cu<sub>4</sub>-Aggregat wie **110** bilden, dessen Naphthytringe mehr oder minder antiparallel ausgerichtet sind. Gemäß diesem Modell würde die Stereoselektivität durch sterische Wechselwirkungen der flankierenden *t*Bu-Gruppen mit den verbrückenden Bromatomen gesteuert werden; in Intermediat **110** wird diese Abstoßung umgangen, es ist daher gegenüber dem (nicht gezeigten) Diastereomer mit *t*Bu und dem verbrückenden Bromatom auf derselben Seite bevorzugt.

Diese Methode fand Anwendung in der atroposelektiven Synthese des aus Baumwollsamen isolierten Binaphthyls (*P*)-Gossypol ((*P*))-**114**, Schema 19).<sup>[141, 142]</sup> Die Umsetzung des Naphthyloxazolins (*S*)-**112** mit Kupfer in DMF unter Rückfluss lieferte das Biaryl (*P*)-**113** in 80% Ausbeute und mit einer guten asymmetrischen Induktion von 89% de. Die weiteren Umwandlungen von (*P*)-**113** führten glatt zur Zielverbindung (*P*)-**114**.



**Schema 19.** Atroposelektive Synthese des Naturstoffs (*P*)-Gossypol ((*P*)-**114**).

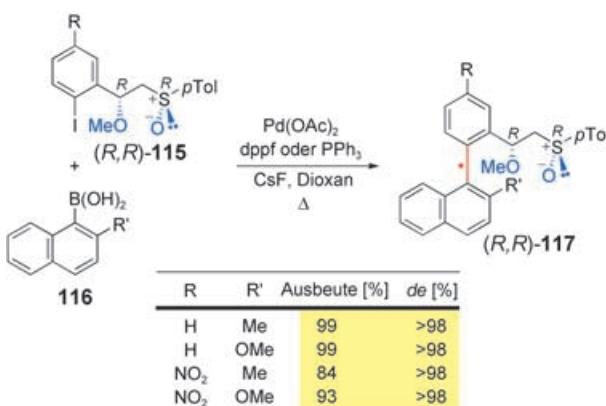


**Schema 18.** Asymmetrische Ullmann-Kupplung der 1-Brom-2-oxazolinyl-naphthaline (*S*)-**108** zu (*P*)-**109**.

Die Ullmann-Kupplung von Aryloxazolinen bietet einen effizienten Zugang zu C<sub>2</sub>-symmetrischen Binaphthylen; ein Nachteil ist jedoch der hohe Preis des von *tert*-Leucinol abgeleiteten Oxazolins, das für eine hohe Stereokontrolle benötigt wird. Es soll nochmals daran erinnert werden, dass viele Kupfer-vermittelte reduktive Kupplungen nicht auf einem stereoselektiven Aryl-Aryl-Kupplungsschritt beruhen, sondern auf einer nachfolgenden Deracemisierung eines Biaryls, das zunächst in mehr oder minder racemischer Form entsteht (siehe Abschnitt 4.2.4).

Außer diesen gut untersuchten Fällen mit Oxazolinen als chiralen *ortho*-Substituenten<sup>[143]</sup> erwies sich auch die  $\alpha$ -Methoxy- $\beta$ -sulfinyl-Seitenkette neben der Kupplungsposition als effektiver asymmetrischer Induktor in stereoselektiven Suzuki-Reaktionen. Dies demonstrierte Coloberts Gruppe im Jahre 2003 (Schema 20).<sup>[144]</sup> Kupplung der Iodide (*R,R*)-**115**, die in drei Stufen aus den entsprechenden Estern zugänglich sind, mit den Boronsäuren **116** lieferte die Biaryle (*R,R*)-**117** (mit unbekannter absoluter Achsenkonfiguration) in hohen bis ausgezeichneten Ausbeuten (bis 99%) unter

## Biarylsynthese



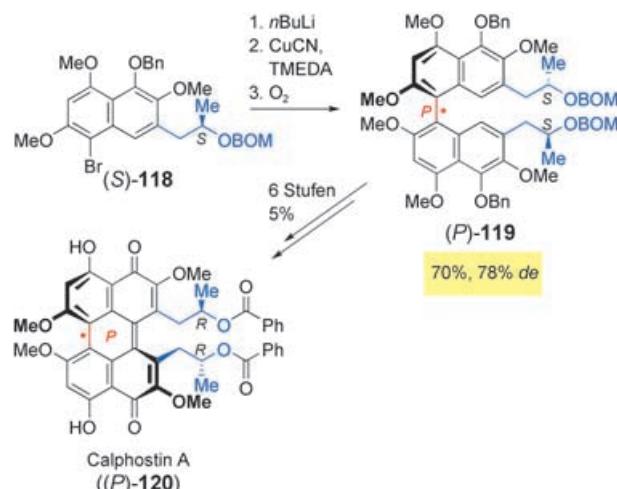
**Schema 20.** Die  $\alpha$ -Methoxy- $\beta$ -sulfinyl-Seitenkette als effektive chirale Steuerungseinheit in atropselektiven Suzuki-Kupplungen von **(R,R)-115** mit **116**; die absolute Konfiguration der Produkte **(R,R)-117** an der Biarylachse ist unbekannt.

nahezu vollständiger asymmetrischer Induktion (> 98 % de). Für einen guten Chiralitätstransfer sind beide Stereoelemente in der Seitenkette notwendig: Entfernen des Stereoenzentrums am Sulfoxid-S-Atom durch Oxidation zum Sulfon führte zu verminderten Atrop-Diastereoselektivitäten (70 % de), während eine Inversion der Konfiguration am Methoxy-substituierten  $\alpha$ -Kohlenstoffatom keine merkliche asymmetrische Induktion mehr ergab (10 % de, „mismatched case“). Die „entgegengesetzten“ Kupplungen von Phenylboronsäuren mit 1-Brom-2-( $\alpha$ -methoxy- $\beta$ -sulfinyl)naphthalinen waren weniger stereoselektiv (bis 70 % de). Um diese Erfolg versprechenden Methode auf die atropselektive Synthese einer größeren Spektrums von Biarylen auszuweiten, müssen effiziente Verfahren zur Entschwefelung und zum Entfernen der chiralen Seitenkette entwickelt werden.

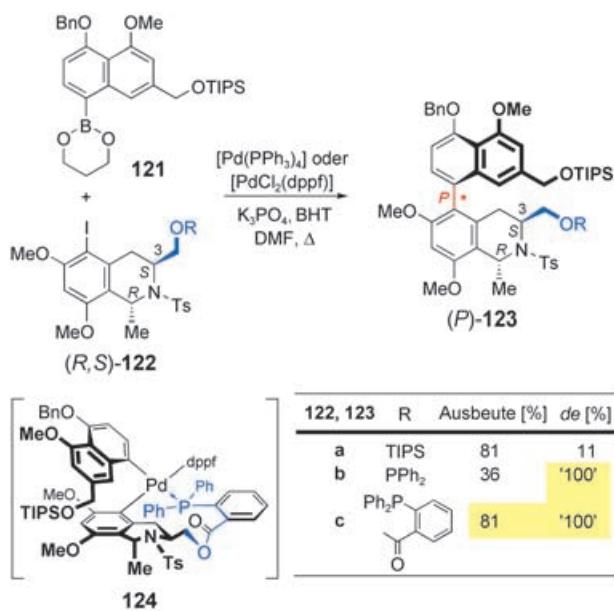
Neben der Chiralitätachse enthalten viele Biaryl-Naturstoffe noch zusätzliche Stereozentren, die den atropselektiven Aufbau der Biarylachse steuern können. Zwei Beispiele für solche (allerdings sehr spezielle) Ansätze mit interner asymmetrischer Induktion sind im Folgenden beschrieben.<sup>[145-147]</sup>

Das Perylenchinon Calphostin A ((*P*)-**120**), ein potenter Proteinkinase-C-Inhibitor, enthält zwei chirale  $\beta$ -Benzoyloxypropan-Seitenketten; diese stereochemische Information nutzten Coleman et al. in der atropselektiven Totalsynthese von (*P*)-**120** (Schema 21).<sup>[144]</sup> Die oxidative Homokupplung des chiralen Naphthalins (*S*)-**118** über ein Arylcuprat höherer Ordnung lieferte das Binaphthyl (*P*)-**119** in 70 % Ausbeute. Angesichts der Entfernung zwischen Verknüpfungsstelle und Stereozentrum war die Selektivität mit 78 % de bemerkenswert hoch. Die Umwandlung von (*P*)-**119** in die Zielverbindung Calphostin A ((*P*)-**120**) gelang in sechs Stufen.

Die meisten Vertreter der schnell wachsenden Klasse der Naphthylisochinolin-Alkaloide (Beispiele zeigen die Schenma 26, 64 und 67) tragen eine Methylgruppe am Stereozentrum C3 des Isochinolin-Teils. Lipshutz et al. untersuchten, ob ein geeigneter Substituent an dieser Position einen guten „Zentral-nach-axial“-Chiralitätstransfer induzieren könnte (Schema 22).<sup>[146]</sup> Die Suzuki-Kupplung des Naphthylboronesters **121** mit dem OTIPS-Derivat (*R,S*)-**122a** ergab das Biaryl (*P*)-**123a** mit nur 11 % de, was vermuten



**Schema 21.** Atrop-diastereoselektive Synthese des Perylenchinons Calphostin A ((*P*)-**120**).



**Schema 22.** Die effiziente atrop-diastereoselektive Synthese der Korupensamin-A-verwandten Naphthylisochinoline (*P*)-**123b** und **c** profitiert von den chelatisierenden Eigenschaften einer angebundenen  $\text{PPh}_2$ -Einheit.

lässt, dass ein raumerfüllender Substituent allein für eine effiziente Stereokontrolle nicht ausreicht. Die Situation änderte sich drastisch, als – wie in (*R,S*)-**122b** und **c** – eine Diphenylphosphanyl-Gruppe als zusätzliche Bindungsstelle für den Palladium-Katalysator angebracht wurde. In beiden Fällen wurden ausschließlich die *P*-konfigurierten Biarene (*P*)-**123b**, **c** erhalten; dabei wies das über eine Benzoylgruppe angebundene  $\text{PPh}_2$ -Derivat (*R,S*)-**122c** eine höhere Redoxstabilität auf und gab eine bessere Ausbeute als die Diphenylphosphanyloxy-Verbindung (*R,S*)-**122b**. Der fast vollständige Chiralitätstransfer in der Reaktion von (*R,S*)-**122b** mit **121** wurde durch die Bildung des Intermediats **124** erklärt, in

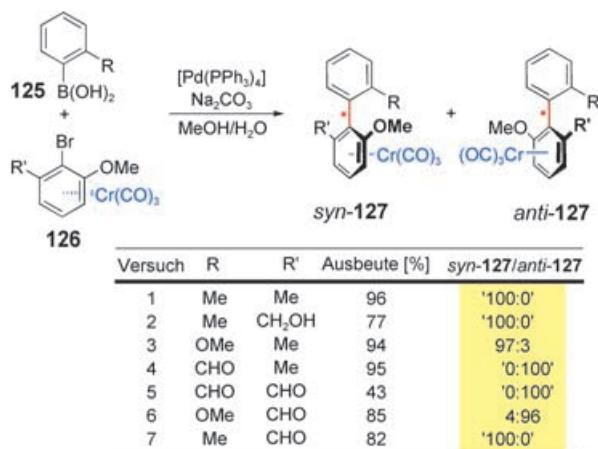
dem die chelatisierende  $\text{PPh}_3$ -Gruppe die Unterseite des Palladiumatoms effizient blockiert. Dies zwingt die Naphthyl-Einheit in eine Position auf die Oberseite des Palladiumzentrums, wobei der sperrige OTIPS-Substituent vom dppf-Liganden weg gerichtet ist. Reduktive Eliminierung von  $\text{Pd}^{II}$  in **124** sollte zum beobachteten Produkt (*P*)-**123** führen.

Auch wenn die zuletzt beschriebenen Ansätze für die atropselektive Synthese von relativ speziellen Biaryl-Zielverbindungen entwickelt wurden, so zeigen sie doch klar, dass auch entfernt gelegene Stereozentren gute „Zentral-nach-axial“-Chiralitätstransfers induzieren können.

### 3.3. Intermolekulare Kupplung unter Verwendung von Planarchiralität

Die im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen Methoden erfordern die Gegenwart eines chiralen Auxiliars, das an einem adäquat modifizierten *ortho*-Substituenten angebracht ist. Daher wäre eine Strategie wünschenswert, die auf einem fest, aber nicht kovalent gebundenen und damit spurlos entfernbaren Stereoelement beruht. Diese Bedingungen werden durch planar-chirale Übergangsmetall-Arenkomplexe erfüllt, in denen das Metallfragment das Aren durch  $\eta^6$ -Koordination aktiviert und gleichzeitig durch seine Stellung als Quelle der chiralen Information dient.

Dieses Konzept wurde von Uemura und seiner Gruppe mit  $[(\text{Aren})\text{Cr}(\text{CO})_3]$ -Komplexen wie **126** umgesetzt (Schema 23).<sup>[22]</sup> Für Modellreaktionen wurden diese planar-

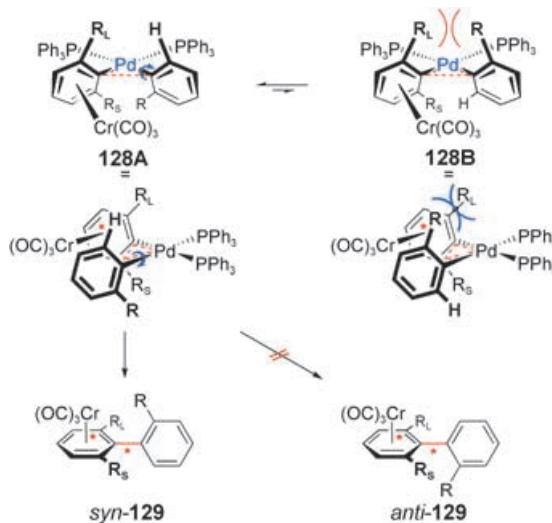


**Schema 23.** Hochgradig atrop-diastereoselektive Suzuki-Kreuzkupplungen der Phenylboronsäuren **125** mit den planar-chiralen  $[(\text{Aren})\text{Cr}(\text{CO})_3]$ -Komplexen **126** (alle Verbindungen racemisch).

chiralen Substrate in racemischer Form eingesetzt. Die Palladium-katalysierte Suzuki-Kupplung der Phenylboronsäuren **125** mit **126** lieferte die Biaryl-Chromkomplexe **syn-127** oder **anti-127** mit hervorragenden (bis vollständigen) Atrop-Diastereoselektivitäten;<sup>[148–151]</sup> dabei wurde im Allgemeinen das sterisch stärker befrachtete Atrop-Diastereomer **syn-127** gebildet, in dem der Substituent R auf das  $\{\text{Cr}(\text{CO})_3\}$ -Fragment hin ausgerichtet ist (Versuche 1–3). Ist eine *ortho*-Carbonylgruppe vorhanden, so kann auch ausschließlich das

thermodynamisch günstigere Atrop-Diastereomer *anti*-**127** erhalten werden (Versuche 4 und 5); dieses Produkt entsteht vermutlich durch eine nachfolgende Isomerisierung an der Biarylachse unter den Reaktionsbedingungen, da die Rotationsbarriere niedrig ist (siehe unten). Ein klarer Trend ist allerdings nicht erkennbar, denn die analoge Reaktion des  $[(\text{ortho-Formylaren})\text{Cr}(\text{CO})_3]$ -Komplexes lieferte stereochemisch inkonsistente Ergebnisse (Versuche 6 und 7). Im Allgemeinen muss das elektronenziehende  $\{\text{Cr}(\text{CO})_3\}$ -Fragment an das Arylhalogenid gebunden sein, da es die oxidative Addition an Palladium(0) beschleunigt.<sup>[22,152]</sup> Die alternative Kupplung eines Arylhalogenids mit einer  $\{\text{Cr}(\text{CO})_3\}$ -komplexierten Arylboronsäure ergab nur schlechte Kupplungsausbeuten. Eine Erweiterung der Methode auf zweifach *ortho*-substituierte Arylboronsäuren und 2-substituierte 1-Naphthylboronsäuren führte in vielen Fällen zu geringeren Ausbeuten und Stereoselektivitäten.<sup>[22,149,153]</sup>

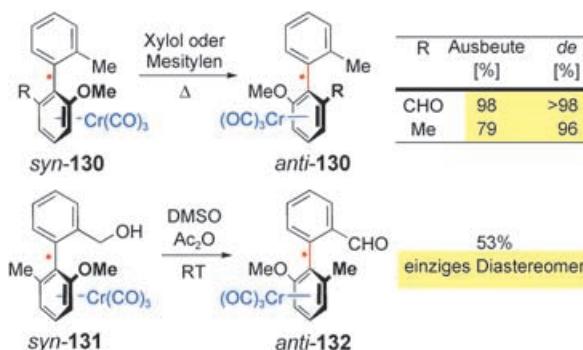
Die Entstehung des thermodynamisch weniger stabilen *syn*-Produkts wurde mit der sterischen Abstoßung in den relevanten diastereomeren *cis*-Diorganopalladium-Intermediaten **128A** und **128B** erklärt (Schema 24). In beiden



**Schema 24.** Stereochemische Erklärung für die Bildung des thermodynamisch weniger stabilen  $[(\text{Biaryl})\text{Cr}(\text{CO})_3]$ -Komplexes *syn*-**129**. Die blauen Pfeile geben die Rotation an, die bei der Entstehung der Biarylbindung auftritt.

Spezies ist das  $\{\text{Cr}(\text{CO})_3\}$ -Fragment auf die andere Areneinheit gerichtet, um starke sterische Wechselwirkungen mit den sperrigen  $\text{PPh}_3$ -Liganzen zu vermeiden; dabei ist Intermediat **128A** thermodynamisch begünstigt, da die sterische Abstoßung zwischen H und  $\text{R}_L$  schwächer ist als diejenige zwischen R und  $\text{R}_L$  in **128B**. Die geschwindigkeitsbestimmende reduktive Eliminierung in **128A** führt unter kinetischer Kontrolle zu dem Biaryl-Chromkomplex *syn*-**129**, denn die simultane Rotation um die entstehende Biarylachse minimiert die sterischen Wechselwirkungen: Das H-Atom dreht sich nach „außen“, in Richtung auf die sperrigen  $\text{PPh}_3$ -Liganzen, und der Substituent R bewegt sich nach „innen“ auf die  $\{\text{Cr}(\text{CO})_3\}$ -Einheit zu.

Die trisubstituierten Biaryle *syn*-**130** können durch Erhitzen in aromatischen Solventien zu den thermodynamisch stabileren Atrop-Diastereomeren *anti*-**130** isomerisiert werden (Schema 25, oben).<sup>[149,154,155]</sup> Ähnliche Umwandlungen

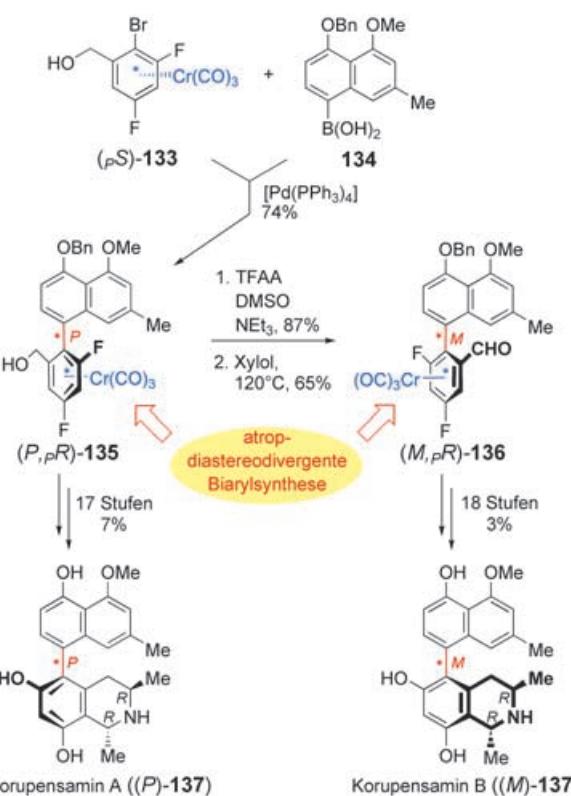


**Schema 25.** Atrop-Diastereomerierung von *syn*-**130** zu *anti*-**130** unter thermischen Bedingungen und Rotation um die Achse bei der Oxidation von *syn*-**131** zu *anti*-**132** (alle Verbindungen racemisch).

gen mit Naphthalin-Biaryl-Chromkomplexen verliefen langsamer, da der erhöhte sterische Anspruch die Rotation um die Biarylachse einschränkte. Die Funktionalisierung eines der *ortho*-Substituenten kann schon bei Raumtemperatur zu einer thermodynamisch getriebenen Rotation um die Achse führen.<sup>[149,154,156]</sup> Dies geschieht bevorzugt (aber nicht notwendigerweise),<sup>[154]</sup> wenn der Platzbedarf des Substituenten abnimmt, z.B. bei der Oxidation des CH<sub>2</sub>OH-Substituenten von *syn*-**131** zu der Formylgruppe von *anti*-**132** (Schema 25, unten).

Eingesetzt wurden planar-chirale [(Aren)Cr(CO)<sub>3</sub>]-Komplexe bereits in der atrop-enantioselektiven Synthese des AB-Fragments von Vancomycin (**1**, Abbildung 1),<sup>[157,158]</sup> des Biaryl-Naturstoffs (–)-Steganon ((*M*)-**107**, Schema 17)<sup>[159]</sup> sowie der Korupensamine A und B ((*P*)-**137** bzw. (*M*)-**137**, Schema 26).<sup>[160,161]</sup> Die letztgenannten Biarylalkaloide wurden in einem atrop-divergenten Ansatz ausgehend von dem enantiomerenreinem planar-chiralen [(Aren)Cr(CO)<sub>3</sub>]-Komplex (*pS*)-**133** synthetisiert.<sup>[160,162,163]</sup> Die Suzuki-Kupplung von (*pS*)-**133** mit der 1-Naphthylboronsäure **134** lieferte das planar- und axial-chirale Biaryl (*P,R*)-**135** in 74% Ausbeute. Nach Oxidation der CH<sub>2</sub>OH-Gruppe zur Formylgruppe konnte die Achsenkonfiguration durch thermische Diastereomerisierung zum *M*-konfiguriertem Biaryl (*M,pR*)-**136** umgekehrt werden (65% Ausbeute). Beide Biaryle, (*P,pR*)-**135** und (*M,pR*)-**136**, wurden demetalliert und als Intermediate für die Totalsynthese von (*P*)- bzw. (*M*)-**137** genutzt.<sup>[164,165]</sup>

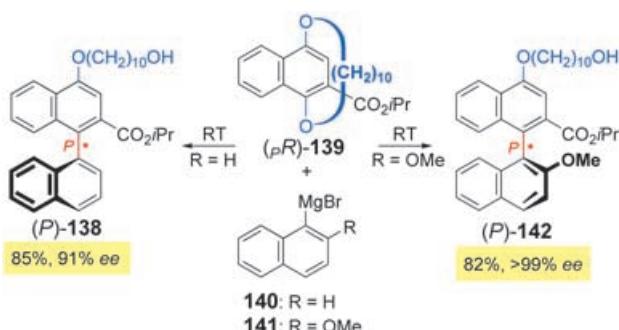
Die Hauptvorteile der [(Aren)Cr(CO)<sub>3</sub>]-Methode sind die hohen Ausbeuten und die hervorragenden, in vielen Fällen nahezu vollständigen Stereoselektivitäten, die im Aryl-Aryl-Kupplungsschritt erhalten werden. Weiterhin sind prinzipiell beide Atropisomere aus einer einzigen planar-chiralen Vorstufe durch thermische Isomerisierung an der Chiralitätsachse erhältlich. Das {Cr(CO)<sub>3</sub>}-Fragment kann durch photooxidative Demetallierung (*hν, O<sub>2</sub>*) – je nach Substrat in Ausbeuten zwischen 50 und 90% – entfernt



**Schema 26.** Atrop-divergente Synthese der Korupensamine A ((*P*)-**137**) und B ((*M*)-**137**) ausgehend vom enantiomerenreinen [(Aren)Cr(CO)<sub>3</sub>]-Komplex (*pS*)-**133**.

werden. Abgesehen von der Toxizität der Chromverbindungen ist die problematischste Einschränkung der begrenzte und arbeitsaufwändige Zugang zu den enantiomerenreinen [(Arylhalogenid)Cr(CO)<sub>3</sub>]-Komplexen, die für die Synthese der stereochemisch homogenen Biaryle benötigt werden.<sup>[166]</sup> Weiterhin sinken die ansonsten exzellenten Kupplungsausbeuten und Diastereoselektivitäten mit steigender sterischer Hinderung an den Kupplungsstellen, was beispielsweise die atropselektive Synthese von vierfach *ortho*-substituierten Biarylen sehr einschränkt. Das Spektrum an tolerierten Substituenten scheint begrenzt zu sein; da eine generelle Regel hierfür noch aussteht, muss das optimale System jeweils in ausgiebigen Vorversuche ermittelt werden. Über Suzuki-Kupplungen mit anspruchsvolleren (und damit schwerer zugänglichen) [(Arylhalogenid)Cr(CO)<sub>3</sub>]-Komplexen ist bislang noch nicht berichtet worden.

Ein eleganter Ansatz, der auf Übergangsmetallkomplexe verzichtet, wurde von Miyanos Gruppe beschrieben (Schema 27).<sup>[167]</sup> Ausgehend von dem enantiomerenreinen Dioxacyclophan (*pR*)-**139** lieferte der nucleophile Angriff der 1-Naphthyl-Grignard-Reagentien **140** und **141** unter Spaltung der *ansa*-Kette die Verbindungen (*P*)-**138** bzw. (*P*)-**142** in hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten. Die gegensätzlichen stereochemischen Anordnungen an den Biarylachsen von (*P*)-**138** und (*P*)-**142** scheinen aus dem Wechselspiel zwischen Koordinationsfähigkeit der *ortho*-Methoxygruppe und sterischem Anspruch des Naphthalinsystems zu resultieren.<sup>[63]</sup>



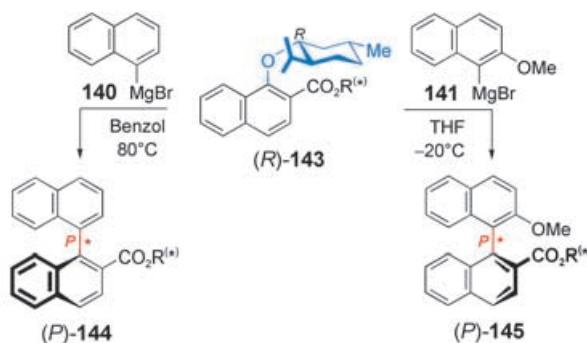
**Schema 27.** Atroposelective Synthese von **(P)-138** und **(P)-142** durch Grignard-Kupplung von **140** und **141** mit dem planar-chiralen Dioxacyclophane **(pR)-139**.<sup>[63]</sup>

### 3.4. Intramolekulare Kupplung unter Verwendung chiraler Abgangsgruppen

Biarylsynthesen durch nucleophile aromatische Substitution ( $S_{N}2_{Ar}$ ) eröffnen die Möglichkeit, eine chirale Abgangsgruppe als Quelle der asymmetrischen Information zu nutzen. Dieses Konzept bietet häufig den Vorteil einer einfachen Einführung des chiralen Auxiliars in das Molekül; es wird dann bei der Aryl-Aryl-Kupplung ersetzt, ohne dass ein zusätzlicher Eliminierungsschritt benötigt wird. Durch die Nähe der asymmetrischen Information zum Reaktionszentrum sollte ferner ein hoch effizienter Chiralitätstransfer erzielbar sein. Dieser Erfolg versprechende und insgesamt enantioselektive Ansatz wurde bei der Kupplung von Aryl-Grignard-Verbindungen mit chiralen Alkoxyarenen und Arylsulfoxiden umgesetzt. Wie für die verwandte Methode nach Meyers (Schemata 15–17),<sup>[126,137]</sup> ist auch hier eine Estergruppe oder eine Oxazolin-Funktion in *ortho*-Stellung zur Abgangsgruppe erforderlich, um die intermediaire negative Ladung zu stabilisieren und die Bildung eines starren und stereochemisch wohldefinierten Übergangszustands sicherzustellen.

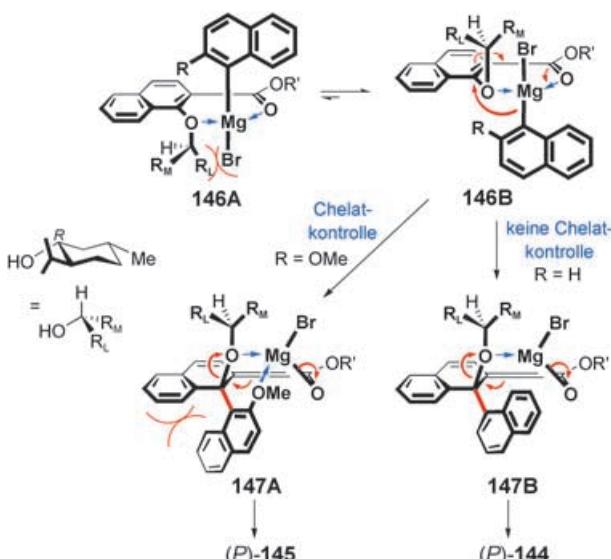
Bereits 1982 testeten Wilson und Cram verschiedene chirale Alkohole bezüglich ihrer Eignung als chirale Abgangsgruppen, aber nur *(R)*-Menthol ergab zufriedenstellende chemische Ausbeuten und optische Reinheiten im Kupplungsschritt.<sup>[168]</sup> Später untersuchte Miyanos Gruppe die Kupplungen der 1-(*R*)-Menthoxynaphthalin-2-carbonsäure-Alkylester **(R)-143** mit den Naphthyl-Grignard-Reagentien **140** und **141**.<sup>[169]</sup> Die Binaphthyle **(P)-144** und **(P)-145** wurden mit hohen Ausbeuten und bis zu 98% ee erhalten (Schema 28). Der Einfluss von zusätzlicher stereochemischer Information in der Estergruppe auf die Enantioselektivität ist uneinheitlich und eher gering (siehe auch den Anfang von Abschnitt 3.2).

Die beiden Produkte **(P)-144** und **(P)-145** haben (trotz ihrer identischen Stereodeskriptoren) entgegengesetzte Achsenkonfigurationen,<sup>[63]</sup> die durch Reaktionen ohne bzw. mit Chelatkontrolle erklärt wurde (Schema 29).<sup>[170,169]</sup> Von den beiden möglichen Chelatkomplexen **146**, die aus den Reaktanten im ersten Schritt gebildet werden, ist das Diastereomer **146B** wegen der Asymmetrie der Menthol-Abgangsgruppe thermodynamisch gegenüber **146A** begünstigt. Die Arylwlan-



Ausbeute [%]	ee [%]	R <sup>(*)</sup>	Ausbeute [%]	ee [%]
95	80	iPr	92	97
93	76	(R)-Methyl*	81	98
74	91	(R)-Phenylethyl*	85	91

**Schema 28.** Atrop-enantioselektive oder -diastereoselektive Biarylsynthese durch  $S_{N}2_{Ar}$ -Reaktion an den chiralen 1-(*R*)-Menthoxynaphthalinen **(R)-143**.<sup>[63]</sup>

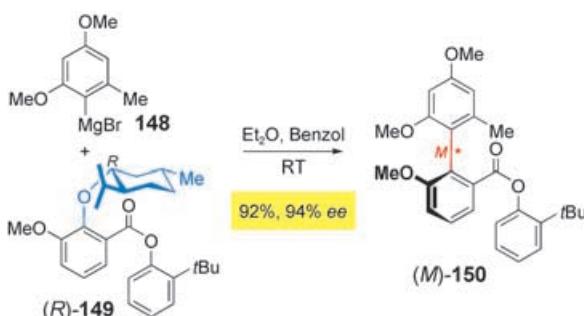


**Schema 29.** Atrop-enantioselektive Biarylbildung durch  $S_{N}2_{Ar}$ -Reaktion an chiralen Abgangsgruppen mit und ohne Chelatkontrolle.

derung in **146B** führt überwiegend zum Konformer **147A**, wenn eine koordinierende Gruppe, hier OMe, vorhanden ist, deren starke intramolekulare Anlagerung an das Magnesiumzentrum die sterische Abstoßung zwischen den beiden Naphthyleinheiten überwindet. Ohne koordinierenden Substituenten ( $R = H$ ) ist hingegen das Konformer **147B** begünstigt, da hier die destabilisierenden sterischen Wechselwirkungen minimiert sind. Die auftretenden Verdrillungen der Achsen werden in die Produkte **(P)-145** bzw. **(P)-144** übertragen.

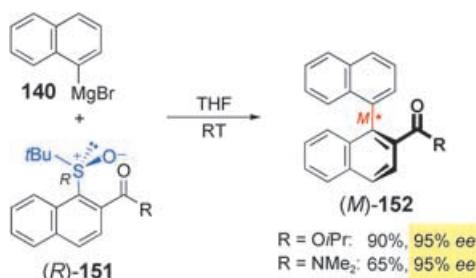
Die analoge Synthese von Biphenylen erwies sich als schwieriger als die Bildung von Binaphthylen. Dreifach *ortho*-substituierte Produkte wurden meist mit nur mäßigen Atrop-Enantioselektivitäten erhalten.<sup>[171]</sup> Dagegen verlief die Reaktion von **148** mit **(R)-149** zu dem vierfach *ortho*-substituierten Biphenyl (*M*)-**150** in hoher chemischer Ausbeute und optischer Reinheit (Schema 30).

## Biarylsynthese



**Schema 30.** Hochgradig atrop-enantioselektive Kupplung von **148** mit dem Aryl-*(R)*-menthylether **(R)-149** zu **(M)-150**.

Chirale Sulfoxide wurden als Alternative zu Ether-Abgangsgruppen von den Gruppen um Baker und Sargent eingeführt (Schema 31).<sup>[172]</sup> Die Grignard-Kupplung von **140**



**Schema 31.** Atrop-enantioselektive Binaphthylsynthesen mit den chiralen Sulfoxiden **(R)-151** als Ausgangsverbindungen.

mit den 1-Naphthylsulfoxiden **(R)-151** lieferte die Binaphthyle **(M)-152** in guten Ausbeuten bei ausgezeichneter Stereokontrolle (95 % ee). Dennoch weist diese Methode einige Nachteile auf: So wurde mit dem sterisch anspruchsvolleren 2-Methoxy-Derivat von **140** keine Kupplung beobachtet, und die Herstellung von enantiomerenreinem **(R)-151** ist sehr arbeitsintensiv. Das leichter zugängliche Toluyl-Analogon von **(R)-151**, in dem die *t*Bu-Gruppe durch *p*Tol ersetzt ist, ist für diese Biaryl-Kupplung weniger geeignet, denn es racemisiert unter den Reaktionsbedingungen und ergibt daher geringere Atrop-Enantioselektivitäten (60–82 % ee).

Auch wenn die ersten Untersuchungen bereits mehr als 20 Jahre zurückliegen, steckt dieser Ansatz immer noch in seinen Anfängen. Um diese Methode, die auf den stöchiometrischen Einsatz eines chiralen Auxiliars baut, flexibler und damit konkurrenzfähig gegenüber anderen Biaryl-Kupplungen mit Grignard-Verbindungen zu gestalten, müssen breit anwendbare und leicht einführbare chirale Abgangsgruppen entwickelt werden.

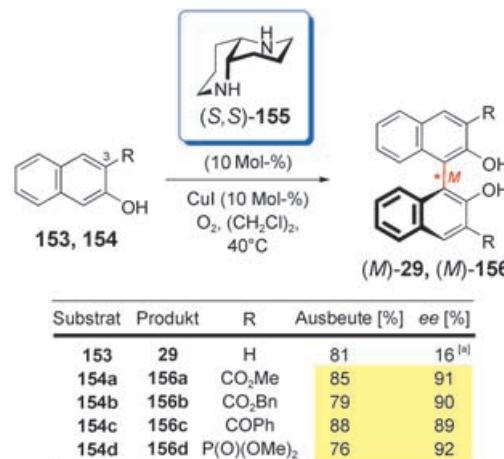
### 3.5. Oxidative Homokupplung in Gegenwart chiraler Additive

Die oxidative Kupplung von Phenolen ist der mit Abstand wichtigste Biosyntheseweg für Biaryl-Naturstoffe; sie ist aber auch eine gebräuchliche Labormethode für die Herstellung von Binol-Derivaten aus den entsprechenden 2-Naphtho-

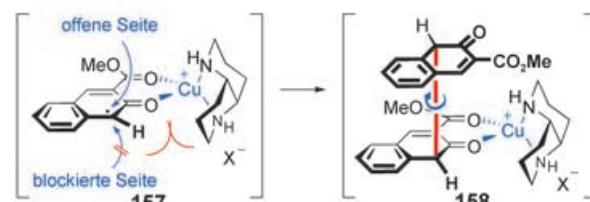
len.<sup>[173]</sup> Wegen der guten Verfügbarkeit der „monomeren“ Substrate, der bequemen Reaktionsführung und der Bedeutung der Produkte als chirale Auxiliare in der asymmetrischen Synthese sind viele Anläufe unternommen worden, dieses Verfahren auf atropselektive Synthesen zu übertragen.

Zu diesem Zweck wurden meist Kombinationen aus chiralen Aminen und Kupfersalzen als Katalysatoren eingesetzt, vor allem deswegen, weil das Liganden-Screening für dieses System leicht durchführbar war. Es soll vermerkt werden, dass die erste Synthese hoch enantiomerenreiner Binaphthyle durch Homokupplung von 2-Naphthalen in Gegenwart von CuCl<sub>2</sub> und Amphetamin, beschrieben von Brusse et al., eine dynamische kinetische Racematspaltung von Binol war, bei der kein atrop-enantioselektiver Biaryl-Kupplungsschritt auftrat. Diese Umsetzung wird in Abschnitt 4.3.4 diskutiert.<sup>[174]</sup>

Hochgradig erfolgreiche, dabei wirklich enantioselektive oxidative Biaryl-Kupplungen<sup>[175]</sup> mit Kupfer(I) und einem chiralen Amin als Katalysator wurden 2001 von der Gruppe um Koslowski vorgestellt.<sup>[176–179]</sup> Das *C*<sub>2</sub>-symmetrische (*S,S*)-1,5-Diazadecalin ((*S,S*)-**155**) diente als chiraler Ligand und O<sub>2</sub> als stöchiometrisches Oxidationsmittel (Schema 32). In Ge-



[a] Erhalten wurde das *P*-Atropisomer.

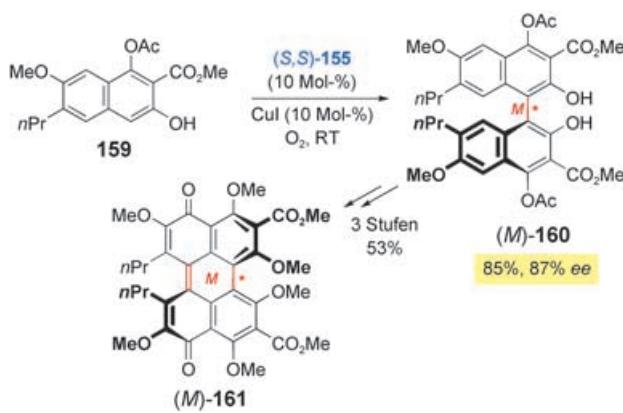


**Schema 32.** Kupfer(I)-katalysierte oxidative Homokupplung der 2-Naphthole **154** in Gegenwart des chiralen Diamins **(S,S)-155** und O<sub>2</sub>.

genwart von je 10 Mol-% CuI und (*S,S*)-**155** verlief die Homokupplung der 2-Naphtholderivate **154** zu **(M)-156** in guten Ausbeuten und mit hohen Enantioselektivitäten bis zu 92 %. Ein koordinierender Substituent an C3 (Alkoxy carbonyl, Dialkoxyphosphoryl oder Benzoyl) ist entscheidend für hohe Atropselektivitäten; dies geht aus der niedrigen Stereokontrolle bei der Synthese der Stammverbindung Binol (**29**, 16 % ee) deutlich hervor. Daher wurden die stereochemischen Ergebnisse durch eine zweizähnige Koordination des

Substrats an den chiralen Amin-Kupfer-Komplex erklärt.<sup>[176,180]</sup> Wie hier beispielhaft für die Homokupplung von **154a** gezeigt ist, sollte Elektronentransfer zur Bildung des tetraedrisch koordinierten Kupfer(I)-Komplexes **157** führen, der ein C-zentriertes Radikal enthält.<sup>[176]</sup> Zur stereo-selektiven Bildung von **158** sollte sich nun das zweite Substrat von der sterisch weniger gehinderten Oberseite annähern. Tautomerisierung gefolgt von einer Rotation im Uhrzeigersinn um die entstehende Biarylachse sollte dann die beobachtete Achsenkonfiguration ergeben.

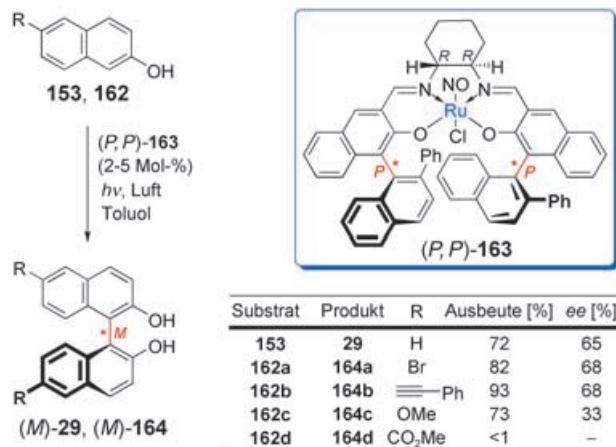
Obwohl die Notwendigkeit für einen passenden Substituenten in 3-Position zur Unterstützung der zweizähnigen Koordination die Anwendungsbreite dieses Verfahrens offensichtlich einschränkt, bietet es doch einen effizienten katalytischen enantioselektiven Zugang zu chiralen Binol-Derivaten. Das Potenzial dieses Ansatzes wurde in der enantioselektiven CuI/(S,S)-**155**-katalysierten Synthese des Perylenchinons (*M*)-**161** demonstriert (Schema 33).<sup>[181,182]</sup>



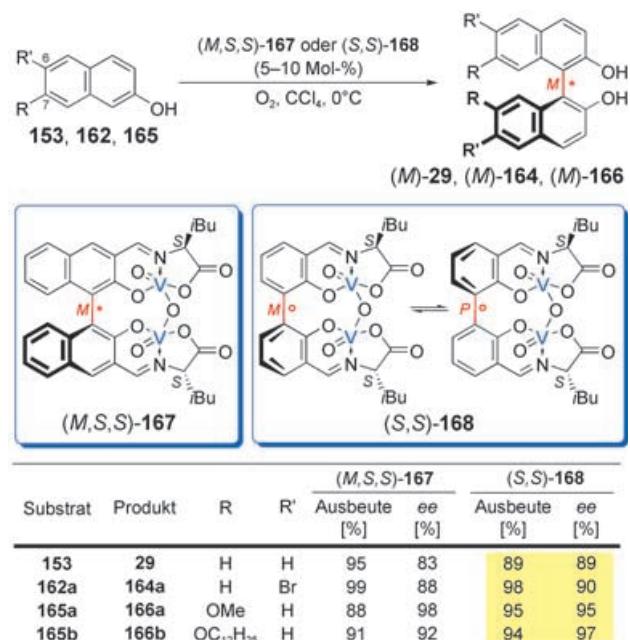
**Schema 33.** Atrop-enantioselektive Synthese des Perylenchinons (*M*)-**161** mit einer CuI/(S,S)-**155**-katalysierten oxidativen Homokupplung als stereochemischem Schlüsselschritt.

Die von Katsuki et al. entwickelte oxidative Homokupplung von 2-Naphtholen mit Ruthenium(II)-Salen-Katalysatoren beruht auf einem Einelektronentransfer unter Bestrahlung mit sichtbarem Licht (Schema 34).<sup>[183]</sup> (*M*)-Binol ((*M*)-**29**) und seine Derivate (*M*)-**164a** und **b** wurden in akzeptablen chemischen Ausbeuten und optischen Reinheiten erhalten (65–68 % ee), wohingegen für das Methoxy-substituierte Biaryl (*M*)-**164c** weniger als 33 % ee gefunden wurden. Der Ester **162d** lieferte kein Kupplungsprodukt. Durch Änderungen im chiralen Rückgrat des Salen-Katalysators (*P,P*)-**163** wird die Stereoselektivität nicht merklich beeinflusst, der Austausch der beiden axial-chiralen Binaphthyl-Einheiten gegen einfache Arylgruppen senkt die Enantioselektivität jedoch beträchtlich. Dies belegt den entscheidenden Einfluss dieser Binaphthyl-Einheiten in der Nähe des Metallzentrums auf den Chiralitätstransfer.

Auch eine Reihe von Vanadium(IV)-Katalysatoren wurde auf ihre Anwendbarkeit in asymmetrischen oxidativen Biaryl kupplungen hin untersucht.<sup>[184,185]</sup> Bisher am erfolgreichsten waren „dimere“ Oxovanadium(IV)-Komplexe von chiralen Schiff-Basen mit einem Biaryl-Rückgrat (Schema 35). Mit



**Schema 34.** Oxidative Homokupplung von 2-Naphtholen mit dem [Ru<sup>II</sup>(salen)Cl(NO)]-Komplex (*M,M*)-**163** als Katalysator.



Substrat	Produkt	R	R'	(M,S,S)-167	(S,S)-168
				Ausbeute [%]	ee [%]
153	29	H	H	95	83
162a	164a	H	Br	99	88
165a	166a	OMe	H	88	98
165b	166b	OC <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	H	91	92

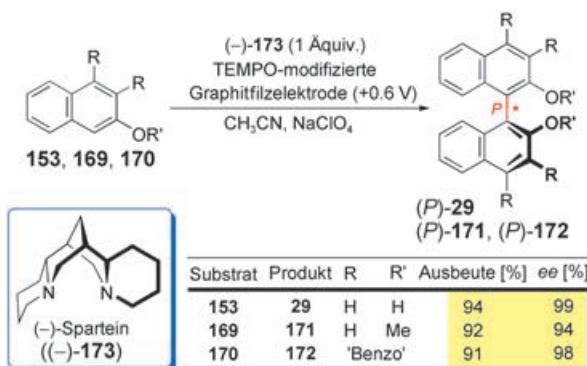
**Schema 35.** Oxidative Homokupplung von 2-Naphtholen, katalysiert durch die chiralen Oxovanadium(IV)-Komplexe (*M,S,S*)-**167** und (*S,S*)-**168**.

5 oder 10 Mol-% (*M,S,S*)-**167** oder (*S,S*)-**168** als chiralem Katalysator und O<sub>2</sub> als stöchiometrischem Oxidationsmittel verlief die Homokupplung von 2-Naphthol (**153**) und seinen an C6 oder C7 substituierten Derivaten **162** bzw. **165** in hoher Ausbeute und mit hervorragender Stereokontrolle (bis 97 % ee).<sup>[184]</sup> Interessanterweise ist der Komplex (*S,S*)-**168** mit konfigurativ labiler Biphenylachse, der somit als Gemisch von (sich wahrscheinlich ineinander umwandelnden) Diastereomeren vorliegt, genauso selektiv wie (*M,S,S*)-**167** mit seinem konfigurativ stabilen *M*-Binaphthyl-Rückgrat.

Alle bis jetzt beschriebenen<sup>[186]</sup> oxidativen Kupplungen mit Derivaten von 2-Naphthol ergaben homodimere 2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyle. Die jüngste Entwicklung von effektiveren katalytischen Systemen lieferte in vielen Fällen

hohe chemische Ausbeuten und optische Reinheiten mit Modellsubstraten, doch das Potenzial dieser Methoden in der Anwendung auf komplexere Substrate muss erst noch bewiesen werden, insbesondere was die Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen betrifft. Trotz der eingeschränkten Anwendungsbreite könnte die Bedeutung der so bequem erhaltlichen Produkte für die Synthese in Zukunft zu beachtlichen Anwendungen der Methodik in der Produktion enantiomerenreiner  $C_2$ -symmetrischer Binaphthole in großem Maßstab führen.

Abgesehen von diesen chemisch induzierten oxidativen Biaryl kupplungen von 2-Naphthalolen gibt es nur einen Bericht über eine elektrochemische Variante: Das Verfahren von Osa et al. nutzt eine TEMPO-modifizierte Graphitfilzelektrode in Gegenwart einer stöchiometrischen Menge an ( $-$ )-Spartein (( $-$ )-173, Schema 36).<sup>[187]</sup> ( $P$ )-Binol (( $P$ )-29) und seine Derivate



**Schema 36.** Elektrochemische oxidative Homokupplung von 2-Naphthalolen in Gegenwart von ( $-$ )-Spartein (( $-$ )-173).

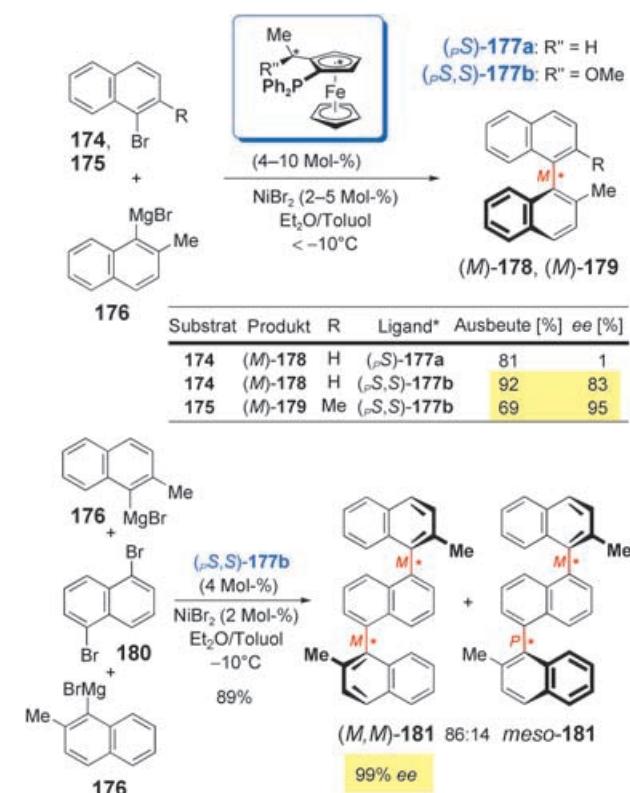
vate ( $P$ )-171 und ( $P$ )-172 wurden in hohen Ausbeuten (>90 %) und mit ausgezeichneten Atrop-Enantioselektivitäten (99 %, 94 % bzw. 98 % ee) erhalten. Diese Elektrooxidation hat jedoch drei Nachteile: 1) Sie ist nicht katalytisch bezüglich des chiralen Auxiliars ( $-$ )-173, 2) das (+)-Enantiomer von ( $-$ )-173 für die Synthese der *M*-Atrop-Enantiomeren ist kommerziell nicht erhältlich, und 3) die apparative Ausstattung ist in einem gewöhnlichen Labor nicht vorhanden.

### 3.6. Redoxneutrale Kreuzkupplungen mit chiralen Metallkomplexen als Katalysatoren

Redoxneutrale Biaryl kupplungen sind weit verbreitet in nicht-stereoselektiven Biarylsynthesen<sup>[19]</sup> und bieten einige Vorteile: Sie verlaufen unter relativ milden Bedingungen, sind nicht auf ein spezifisches Substitutionsmuster beschränkt und ermöglichen die regioselektive Kreuzkupplung zwischen zwei unterschiedlichen Areneinheiten (das unterscheidet sie von den Homokupplungen, die im vorhergehenden Abschnitt beschrieben wurden). Zwei weitere Vorteile machen die katalytische enantioselektive Version dieses Ansatzes zu einer fast idealen Methode: 1) Die Zielmoleküle sind so häufig bereits mit allen benötigten Substituenten zugänglich; dies vermeidet nachfolgende Modifikationen, wie sie bei-

spielsweise bei diastereoselektiven Kupplungsverfahren mit einem angehängten chiralen Auxiliar nötig sind. 2) Weiterhin ist dies eine der wenigen Methoden, in denen ein chiraler Übergangsmetallkomplex als Träger der asymmetrischen Information genutzt wird, die katalytisch und damit hochgradig ökonomisch eingesetzt werden kann. Trotz all dieser günstigen Voraussetzungen sind die Forschungsaktivitäten auf diesem Gebiet bislang begrenzt geblieben.

Auf der Grundlage früherer Untersuchungen von Kumada's Gruppe<sup>[188]</sup> gelang Hayashi, Ito und Mitarbeitern die erste atrop-enantioselektive Kreuzkupplung von Arylhalogeniden mit Aryl-Grignard-Reagentien (Kumada-Kreuzkupplung).<sup>[24,189]</sup> Die axial-chiralen Binaphthyle (*M*)-178 und (*M*)-179 wurden aus 174 oder 175 und 176 in Gegenwart von  $\leq 5$  Mol-% NiBr<sub>2</sub> und dem chiralen Ferrocenylphosphan ( $_{\text{P}}\text{S},\text{S}$ )-177 in ausgezeichneten Ausbeuten und Enantioselektivitäten erhalten (Schema 37).<sup>[162,190,191]</sup> Dieses Prinzip



**Schema 37.** Nickel-katalysierte atrop-enantioselektive Kumada-Kreuzkupplung von 1-Bromnaphthalinen mit dem 2-Methyl-1-naphthyl-Grignard-Reagens 176 in Gegenwart des chiralen Ferrocenylphosphans ( $_{\text{P}},\text{S},\text{S}$ )-177b.

konnte auf die atropselektive Synthese von Ternaphthalinen ausgeweitet werden.<sup>[192]</sup> Die Nickel-( $_{\text{P}},\text{S},\text{S}$ )-177b-katalysierte Kreuzkupplung von zwei Äquivalenten 176 mit 1,5-Dibromnaphthalin (180) lieferte das gewünschte Ternaphthalin (*M,M*)-181 sowie *meso*-181 in einem Verhältnis von 84:16. Die nahezu vollständige Stereokontrolle (99 % ee) bei der Bildung von (*M,M*)-181 wurde als Ergebnis einer zweifachen asymmetrischen Induktion über beide Kreuzkupplungsschritte interpretiert.<sup>[193]</sup> Die Methoxygruppe im Liganden ( $_{\text{P}},\text{S},\text{S}$ )-

**177b** ist für einen guten Chiralitätstransfer unabdingbar ( $(pS)$ -**177a**: 1 % ee,  $(pS,S)$ -**177b**: 83 % ee). Es wurde postuliert, dass diese Gruppe als Koordinationsstelle für das Magnesiumion des Grignard-Reagens im Transmetallierungs-schritt dient und so die gewünschte stereochemische Umge-bung aufbaut (vergleiche den Meyers-Mechanismus, Schema 16).<sup>[189]</sup>

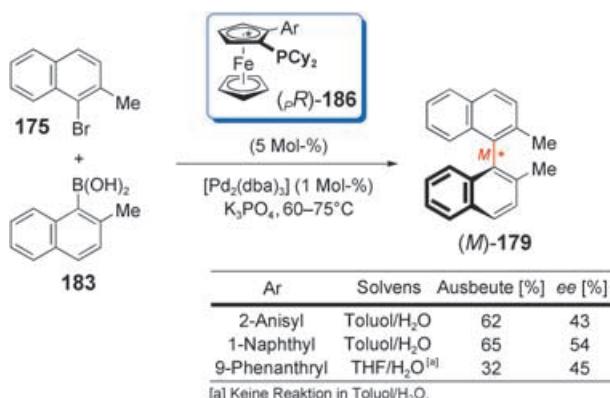
Da bislang nur wenige Beispiele für atrop-enantioselektive Kumada-Kreuzkupplungen<sup>[191]</sup> vorliegen, ist eine Bewer-tung von Leistungsfähigkeit und Einschränkungen dieser Methode noch nicht möglich. Der Einsatz von Aryl-Grignard-Reagentien macht diesen Ansatz jedoch inkompatibel mit einigen üblichen funktionellen Gruppen.

Die Suzuki-Kreuzkupplung<sup>[194]</sup> ist eine sehr bequeme Synthesemethode für Biaryle, da sie Arylboronsäuren oder -ester als nucleophile Arylspezies nutzt, die einfach zu handhaben (luftstabil und lagerbar) und mit einem breiten Spektrum anderer funktionellen Gruppen kompatibel sind. Andererseits benötigen Suzuki-Kupplungen normalerweise relativ hohe Temperaturen und sind empfindlich gegenüber sterischer Hinderung, was lange Zeit ihre Anwendung in der asymmetrischen Biarylsynthese erschwerte. Jüngst entwickelte Lösungen für diese Probleme<sup>[195]</sup> führten jedoch zu ersten asymmetrischen Suzuki-Kreuzkupplungen.

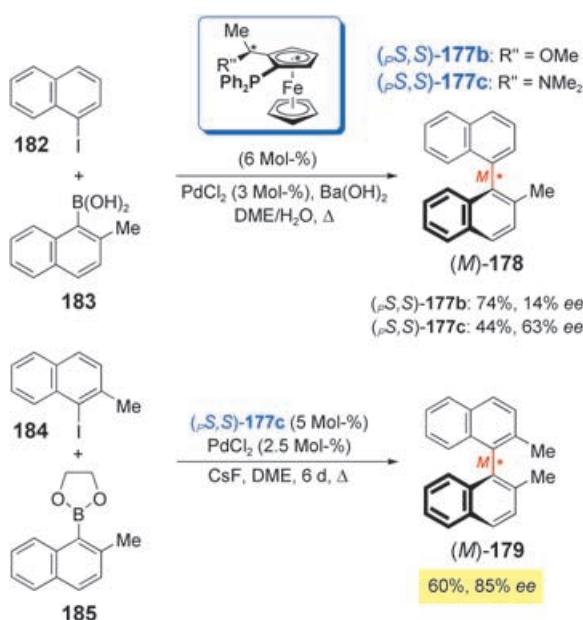
Im Jahr 2000 verwendeten Cammidge et al. in ersten Untersuchungen 1-Naphthyliodide (**182**) und 2-Methylnaph-thalin-1-boronsäuren (**183**) als Modellsubstrate (Schema 38). Als katalytisches System diente  $PdCl_2$  (3 Mol-%) in Kombi-nation mit dem Ferrocenderivat  $(pS,S)$ -**177** (6 Mol-%) als zweizähnigem Liganden.<sup>[196,197]</sup>  $(pS,S)$ -**177b** mit einem Methoxysubstituenten ergab das Binaphthyl (*M*)-**178** in guter Ausbeute, aber mit enttäuschend geringen 14 % ee, während mit dem P,N-Derivat  $(pS,S)$ -**177c** ein Enantiomerenüber-schuss von 63 % ee erzielt wurde, wenn auch um den Preis einer mäßigen chemischen Ausbeute (44%). Dieses Ergebnis

steht im Gegensatz zur Kumada-Kupplung, in der  $(pS,S)$ -**177b** erfolgreich eingesetzt wurde und  $(pS,S)$ -**177c** nicht zur Kupplung führte (Schema 37).<sup>[197]</sup> Es wurde vorgeschlagen, dass der stärkere Donorcharakter der  $NMe_2$ -Gruppe zur Vorkoordi-nation der weniger basischen Boronsäure erforderlich ist, ebenso wie der Methoxysubstituent bei der Kumada-Kupplung an das Magnesiumion des Aryl-Grignard-Reagens bindet.<sup>[197]</sup> Die Suzuki-Kreuzkupplung des sterisch anspruchs-volleren Aryliodids **184** mit dem cyclischen Boronsäureester **185** lieferte das zweifach *ortho*-substituierte Binaphthylder-i-vat (*M*)-**179** in 60 % Ausbeute und mit einer guten Enantio-selektivität von 85 % ee.<sup>[196,197]</sup>

In der Gruppe von Johannsen wurden die luftstabilen Ferrocenylmonophosphane (*pR*)-**186** als chirale Liganden für die Palladium-katalysierte Synthese von (*M*)-**179**<sup>[198]</sup> aus **175** und **183** nutzbar gemacht (Schema 39).<sup>[199]</sup> In Abhängigkeit von den Arylsubstituenten an (*pR*)-**186** wurden Enantiome-renüberschüsse zwischen 43 und 54 % ee erhalten.



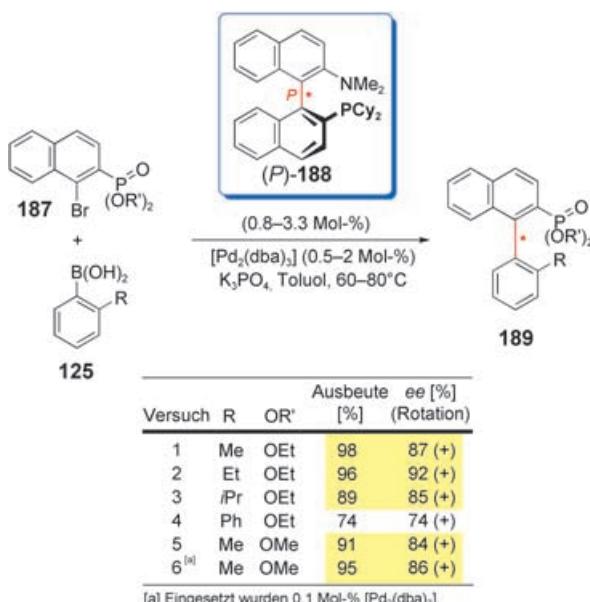
**Schema 39.** Asymmetrische Synthese der Binaphthyle (*M*)-**179** in Ge-genwart des planar-chiralen Ferrocenylmonophosphans (*pR*)-**186**.<sup>[198]</sup>



**Schema 38.** Atrop-enantioselektive Suzuki-Kupplungen mit den zwei-zähnigen Ferrocenylphosphanen ( $pS,S$ )-**177** als chiralem Liganden.

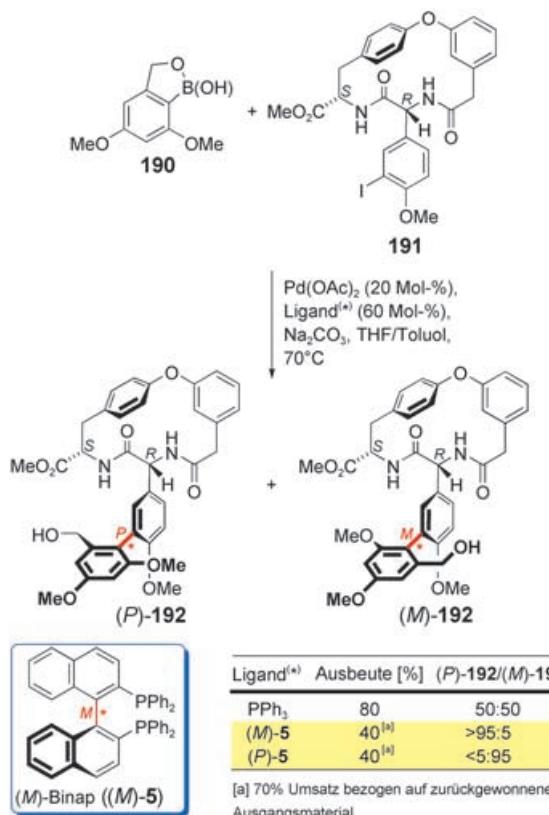
Die bislang erfolgreichsten<sup>[200]</sup> asymmetrischen Suzuki-Kreuzkupplungen wurden von Buchwalds Gruppe beschrie-be-nen.<sup>[201]</sup> Die Kombination aus  $[Pd_2(dba)_3]$  und dem elektronen-reichen Biaryl-Aminophosphan (*P*)-**188** erwies sich bei einem Screening als das beste katalytische System. Wie die Beispiele in Schema 40 zeigen, lieferte die Kreuzkupplung der Naphthylphosphonate **187** mit einer Reihe an Phenylbo-ronsäuren **125** die axial-chiralen Biaryle (+)-**189** (absolute Konfiguration nicht bestimmt) mit hohen Enantioselektivitäten bis zu 92 % und ausgezeichneten Ausbeuten, die sogar 98 % erreichten. Dies sind die bislang einzigen asymmetri-schen Suzuki-Kupplungen, in denen eine Phenylboronsäure anstelle eines Naphthylderivats eingesetzt wurde. Die Kata-lysatormenge ( $Pd/(P)$ -**188** = 1.2:1) kann ohne Verlust an optischer Reinheit bis auf 0.2 Mol-% reduziert werden (Versuche 5 und 6). Wie in weiteren Experimenten gezeigt wurde, ist die Phosphonatgruppe für eine hohe Stereokon-trolle nicht notwendig; sie kann jedoch leicht in einen  $PPh_3$ -Substituenten überführt werden, was einen einfachen Zugang zu axial-chiralen Monophosphanen eröffnet.

Es gibt nur wenige Anwendungen asymmetrischer Suzuki-Kreuzkupplungen zur gezielten Synthese von Biaryl-



**Schema 40.** Asymmetrische Suzuki-Kreuzkupplungen von **187** mit den Phenylboronsäuren **125** in Gegenwart des Biaryl-Aminophosphans (*P*)-**188**.

Naturstoffen. Ein beachtenswertes Beispiel haben Nicolaou et al. vorgestellt (Schema 41).<sup>[202,203]</sup> In Modellstudien zur atropselektiven Synthese des Biarylfragments von Vancomycin-

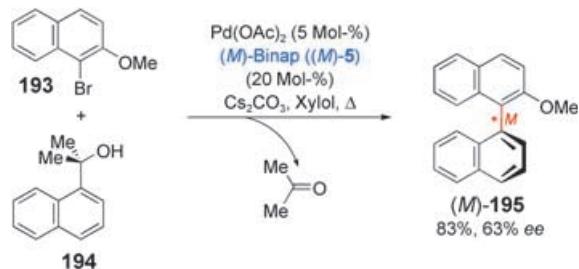


**Schema 41.** Modellstudien zur atropselektiven Synthese des Biarylfragments von Vancomycin (**1**, siehe Abbildung 1).

cin (**1**) wurde die Palladium-katalysierte Kreuzkupplung des Iodphenyls **191** mit der cyclischen Boronsäure **190** zu **192** untersucht. Obwohl **191** chiral ist, beeinflussen die beiden Stereozentren nicht die Konfiguration an der Biarylachse in **192**, wie an der Kupplung in Gegenwart von  $PPh_3$  zu sehen ist (0% *de*). Mit (*M*)-Binap ((*M*)-**5**) oder (*P*)-Binap ((*P*)-**5**) als chiralen Liganden hingegen wurden (*M*)-**192** bzw. (*P*)-**192** mit hohen Atropselektivitäten erhalten (>90% *de*).<sup>[204]</sup> Trotz der ausgezeichneten Stereokontrolle waren die geringen chemischen Ausbeuten und die benötigte große Menge an chiralem Liganden nicht zufriedenstellend.

Die einfache Handhabung der Aryl-Vorstufen und die Unabhängigkeit vom Substitutionsmuster, die relativ milden Reaktionsbedingungen und der Einsatz katalytischer Mengen der chiralen Liganden – all dies macht die asymmetrische Suzuki-Kupplung zu einer attraktiven Strategie. Verbesserungen haben nun auch zu ihrer Anwendung in der stereoselektiven Biarylthesen geführt. Bis jetzt gibt es jedoch noch keine Standard-Arbeitsvorschriften; jeder neue Katalysator und jedes neue Substrat erfordern eine zeitaufwändige Optimierung (vergleiche die verschiedenen Reaktionsbedingungen in den Schemata 38–41). Weiterhin wird die Anwendung dieser Methode oft durch die sehr langen Reaktionszeiten (bis zu einer Woche) beeinträchtigt und durch das Auftreten von Hydrodeborierung, was den Einsatz eines Überschusses an Arylhalogenid erfordert. Daher müssen effektivere Liganden entwickelt werden, die zuverlässig unter Standardreaktionsbedingungen gute chemische Ausbeuten und optische Reinheiten für eine große Vielfalt an Substraten (einschließlich komplexerer Systeme) garantieren. Die Suzuki-Kreuzkupplung könnte dann zu einer der wichtigsten Methoden in der atropselektiven Biaryl kupplung werden.

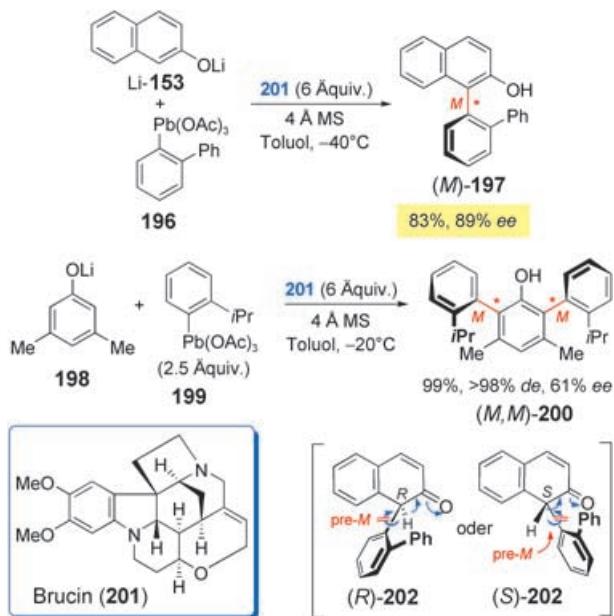
Berichte über asymmetrische Biaryl kupplungen mit anderen Arylmetallspezies wie Arylzinkverbindungen (Negishi-Kupplung) oder Arylstannanen (Stille-Kupplung) liegen bislang nicht vor, in einem Beispiel wurde aber eine  $C_{Aren}-C(sp^3)$ -Spaltung unter *ipso*-Substitution genutzt (Schema 42).<sup>[205]</sup>



**Schema 42.** Asymmetrische Biaryl kupplung von **193** mit dem 2-(1-Naphthyl)-2-propanol **194** in Gegenwart von  $Pd(OAc)_2$  und (*M*)-Binap ((*M*)-**5**).

Umsetzung von **193** mit dem 2-(1-Naphthyl)-2-propanol **194** in Gegenwart von  $Pd(OAc)_2$  und (*M*)-Binap ((*M*)-**5**) lieferte unter Abspaltung von Aceton 2-Methoxy-1,1'-binaphthyl (**195**) in 83% Ausbeute mit moderaten 63% *ee*. Da diese Methode den Einsatz einer Arylmetallspezies vermeidet, könnte sie neue Perspektiven für die atropselektive Biaryl-Kreuzkupplung eröffnen.

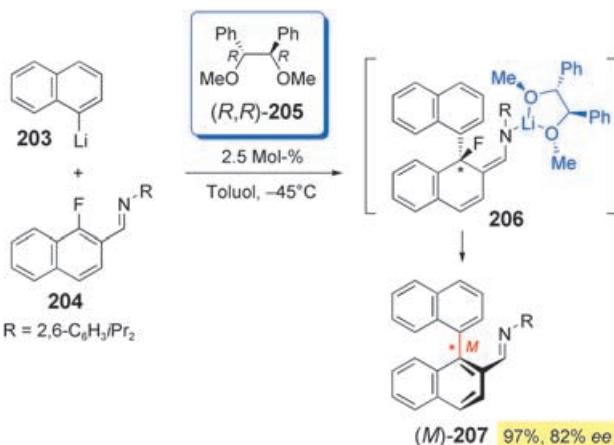
Ein weiterer palladiumfreier Ansatz für den atrop-enantioselektiven Aufbau axial-chiraler Biaryle, in dem Arylbleiverbindungen als Syntheseäquivalente für Arylkationen und lithiierte Phenole als Nucleophile genutzt werden, wurde von Yamamotos Gruppe vorgestellt (Schema 43).<sup>[206]</sup> In Gegen-



**Schema 43.** Asymmetrische Kupplung von Arylbleiverbindungen mit lithiierten Phenolen in Gegenwart von Brucin (201).

wart eines Überschusses an Brucin (201) als chiralem Auxiliar ergab die Kreuzkupplung von lithiertem 2-Naphthol (Li-153) mit der Arylbleiverbindung 196 das Biaryl (M)-197 in 83 % Ausbeute und 89 % ee. Die analogen Reaktionen mit Arylaminen verliefen weniger stereoselektiv, da wahrscheinlich eine Autokatalyse durch das entstehende Amin als Nebenreaktion auftrat. Die Methode wurde auch erfolgreich in der Synthese von Terarylen angewandt. Beispielsweise lieferte die Umsetzung von 198 mit 2.5 Äquivalenten 199 in Gegenwart von 201 das Teraryl (M,M)-200 in 99 % Ausbeute, > 98 % de und 61 % ee.<sup>[207]</sup> Der Einsatz katalytischer Mengen von Brucin gab vergleichbare ee-Werte, aber geringere chemische Ausbeuten. Die Selektivität wurde durch Koordination von Brucin (201) und dem Phenolat an das Bleiatom erklärt, die nach reduktiver Eliminierung von Pb(OAc)<sub>2</sub> entweder zu (R)-202 oder (S)-202 führen sollte. In beiden Intermediaten liegt die gewünschte pre-M-Orientierung an der zukünftigen Biarylachse vor, die bei der schnellen Tautomerisierung zum Produkt (M)-197 erhalten bleibt.

Tomiokas Gruppe berichtete über eine effiziente übergangsmetallfreie asymmetrische Synthese von Biarylen durch nucleophile aromatische Substitution, wobei die chirale Information in Form einer katalytischen Menge des chelatisierenden Reagens (R,R)-205 eingebracht wurde (Schema 44).<sup>[208]</sup> 1-Naphthyllithium (203) bildet einen Komplex mit (R,R)-205, der stereoselektiv an 1-Arylfluoride 204 mit einer Aldimin-Seitenkette addiert. Das postulierte Intermediat 206 ergibt nach Eliminierung von Lithiumfluorid und



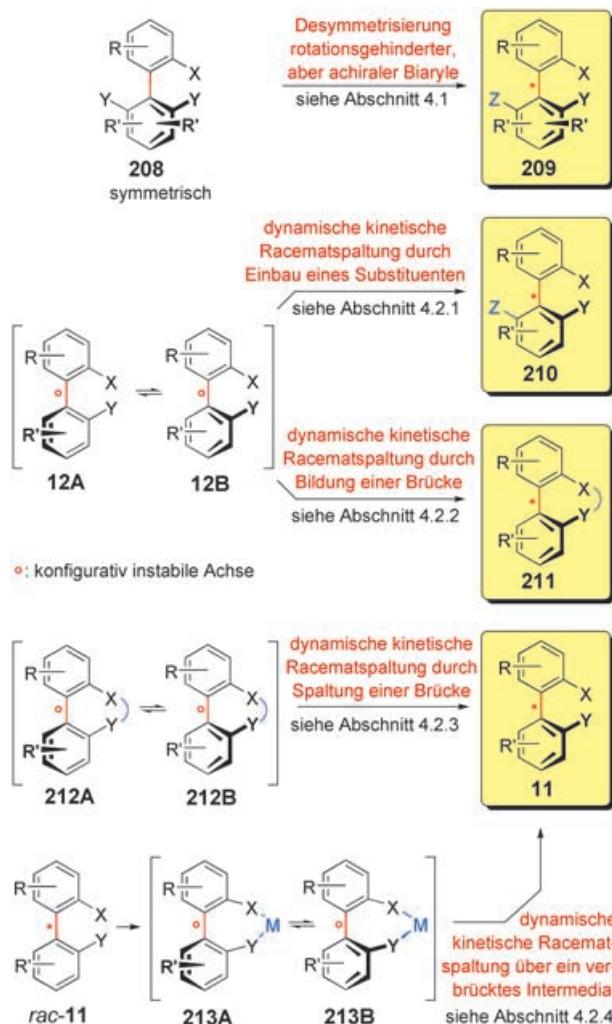
**Schema 44.** Asymmetrische Biarylsynthese durch nucleophile aromatische Substitution mit dem chiralen chelatisierenden Reagens (R,R)-205.

„Zentral-nach-axial“-Chiralitätstransfer unter Rückgewinnung des Diethers (R,R)-205 das Biaryl (M)-207. Die Umsetzung ist allerdings sehr empfindlich gegenüber kleinen Änderungen in den Reaktionsbedingungen, und bislang gibt es kaum Untersuchungen darüber, welche Substitutionsmuster toleriert werden.

#### 4. Atropselektive Umwandlungen prostereogener Biaryle

Als Alternative zu der im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen direkten atropselektiven Biaryl kupplung wurden hochgradig effiziente Strategien entwickelt, bei denen das Biaryl in zwei getrennten Schritten aufgebaut wird: Nach einer nicht-stereoselektiven C-C-Kupplung wird in einer zweiten Stufe die absolute Konfiguration an der Biarylachse etabliert. Durch dieses Konzept kann jeder der beiden Schritte unabhängig optimiert werden.

Für die Einführung von stereochemischer Information an eine bereits vorhandene Achse muss das Biarylsubstrat entweder rotationsgehindert und achiral oder chiral und konfigurativ instabil sein. Das erste Kriterium ist erfüllt, wenn (zumindest) eine der beiden Areneinheiten wie in 208 konstitutionell symmetrisch ist (Schema 45). Eine enantiotopos-differenzierende Transformation eines Substituenten (hier Y → Z) reduziert die Symmetrie und führt so zu den axial-chiralen Biarylen 209. Beispiele für diesen Ansatz werden in Abschnitt 4.1 diskutiert. Nichtsymmetrische Biaryle wie 12 und 212, die aber infolge einer schnellen Umwandlung der Atropisomeren achiral sind, können als Substrate für eine dynamische kinetische Racematspaltung dienen. Eine (wenn auch selten genutzte) Option ist die Atrop-Enantiomer-differenzierende Einführung eines weiteren *ortho*-Substituenten, die, wie in 210, die Achsenkonformation steuert und gleichzeitig festlegt (Abschnitt 4.2.1). Alternativ hierzu führt eine Atrop-Enantiomer-differenzierende Verbrückung der beiden Areneinheiten von 12 zu den axial-chiralen Biarylen 211, wenn dieser Prozess die Rota-



**Schema 45.** Konzepte für die atropselektive Biarylsynthese, ausgehend von stereochemisch noch nicht definierten Biarylen als Vorstufen.

tionsbarriere soweit erhöht, dass das Produkt konfigurativ stabil wird (Abschnitt 4.2.2). Umgekehrt kann die Spaltung einer kurzen Brücke, die wie in  $212\text{A} \rightleftharpoons 212\text{B}$  die konfigurative Instabilität verursacht, einen eleganten Zugang zu axial-chiralen Biarylen eröffnen (Abschnitt 4.2.3). Schließlich können auch Biaryle, die unter normalen Bedingungen konfigurativ stabil sind, atrop-diastereomerisieren, wenn sie zwischenzeitlich durch ein Übergangsmetallatom verbrückt werden; dieses Verfahren eignet sich ebenso für die dynamische kinetische Racematspaltung von Biarylen, die wie  $\text{rac-11} \rightarrow (213\text{A} \rightleftharpoons 213\text{B}) \rightarrow 11$  unter normalen Bedingungen stereochemisch stabil sind (Abschnitt 4.2.4).

Es soll noch vermerkt werden, dass diese Methoden, bei denen der Kupplungsschritt und die Einführung der stereochemischen Information getrennt ablaufen, nicht notwendigerweise arbeitsintensiver sind als die im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen direkten asymmetrischen Verknüpfungsverfahren. Die diastereoselektiven Aryl-Aryl-Kupplungen erfordern beispielsweise das Einführen und Abspalten eines chiralen Auxiliars und somit mindestens drei Stufen für den atropselektiven Aufbau der Biarylachse.

#### 4.1. Desymmetrisierung konfigurativ stabiler, aber achiraler Biaryle

Die Überführung von rotationsgehinderten symmetrischen (und damit achiralen) Biarylen in axial-chirale Biaryle erfordert eine Desymmetrisierung der Areneinheit, die durch eine atrop-enantiotopos- oder -diastereotopos-selektive Modifikation eines der Substituenten erzielt werden kann.

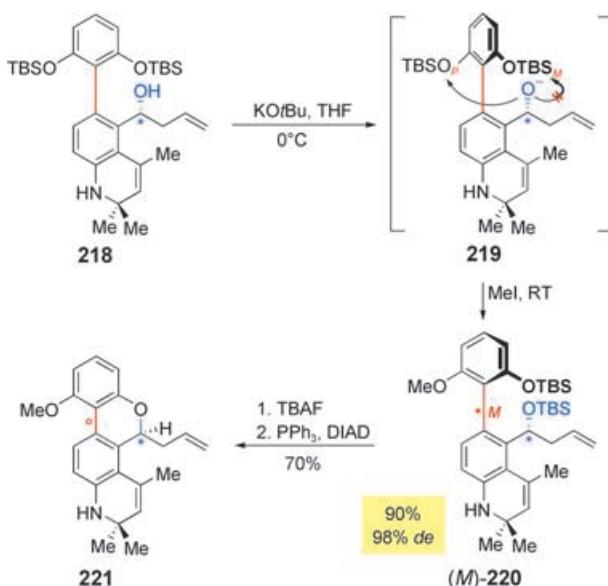
Haradas Gruppe konnte sogar die Symmetrie von  $D_{2d}$ -symmetrischem 2,2',6,6'-Tetrahydroxybiphenyl (**214**) durch atrop-diastereoselektive Bildung einer achtgliedrigen Dietherbrücke brechen (Schema 46).<sup>[209,210]</sup> Bei der Veretherung



**Schema 46.** Desymmetrisierung von **214** durch atrop-diastereoselektive Bildung einer Dietherbrücke.

von **214** mit dem chiralen Dimesylat (*S*)-**215** wurde das Biaryl (*P*)-**216** in diastereomerenreiner Form erhalten.<sup>[211]</sup> Es wird angenommen, dass die ausgezeichnete Stereokontrolle von der Bildung der zweiten Ether-Verknüpfung herrührt: (*M*)-**217** ist wegen der sterischen Wechselwirkung des Methylsubstituenten mit einem der Arenringe gegenüber dem diastereomeren  $S_N2$ -artigen Übergangszustand benachteiligt. Die Methode ist begrenzt auf symmetrisch substituierte 2,2',6,6'-Tetrahydroxybiaryle, aber eine weitere Modifikation der beiden verbleibenden Hydroxyfunktionen in den resultierenden Biaryldiethern ist möglich (z. B. durch Überführung in die entsprechenden Ditriflate und anschließende Palladium-katalysierte Kreuzkupplung).<sup>[210,211]</sup>

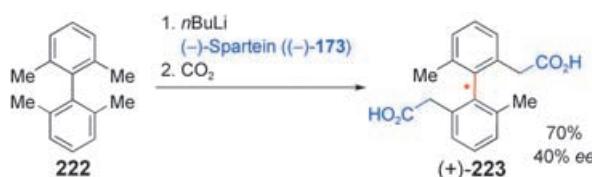
Im Rahmen ihrer enantioselektiven Synthese von A-240610.0 (**221**, Schema 47), das als entzündungshemmendes Arzneimittel getestet wurde, entdeckten Ku und Mitarbeiter einen eleganten „Zentral-nach-axial“-Chiralitätstransfer. Das axial-prostereogene, zentrochirale Biaryl **218** geht nach De-protonierung zu **219** in hervorragenden 98% *de* eine atrop-diastereotopos-differenzierende Wanderung der sterisch leichter zugänglichen OTBS-*p*-Gruppe ein; die Triebkraft hierfür ist die Bildung eines Phenolats aus einem Alkoxid.<sup>[212]</sup> Der stereochemische Verlauf dieser bemerkenswerten Reaktion konnte letztlich jedoch nicht genutzt werden, da die Biarylachse der Zielverbindung **221** aufgrund des labilisierenden Einflusses der Etherbrücke nicht konfigurativ stabil ist. Die Route über das axial-chirale Biaryl (*M*)-**220** war dennoch notwendig, da nur so im anschließenden Veretherungsschritt gute Ausbeuten erhalten wurden.<sup>[213]</sup> Trotz der Beschränkung auf Verbindungen mit einem  $\alpha$ -chiralen Alko-



**Schema 47.** Desymmetrisierung von **218** unter internem „Zentral-nach-axial“-Chiralitätstransfer.

hol-Substituenten in *ortho*-Position gelingt mit dieser Methode der Zugang zu axial-chiralen Biarylen, die sonst schwer erhältlich sind.<sup>[212]</sup>

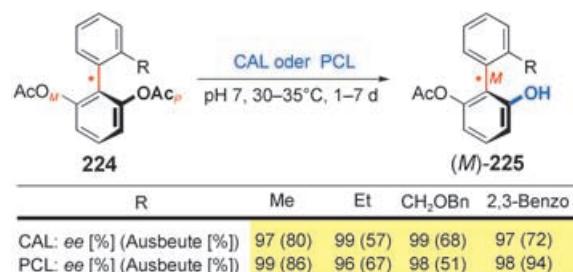
Eine enantioselektive Dilithiierung von „axial-pro-prostereogenem“ 2,2',6,6'-Tetramethylbiphenyl (**222**) in Gegenwart des chiralen Auxiliars (–)-Spartein ((–)-**173**), gefolgt von einer elektrophilen Aftangreaktion mit Kohlendioxid, wurde von Raston und Mitarbeitern beschrieben (Schema 48).<sup>[214]</sup> Sie erhielten die Biaryl-Dicarbonsäure (+)-**223** mit moderater Stereoselektivität (40 % ee).



**Schema 48.** Desymmetrisierung von **222** durch enantioselektive Dilithiierung; die absolute Konfiguration von (+)-**223** ist unbekannt.

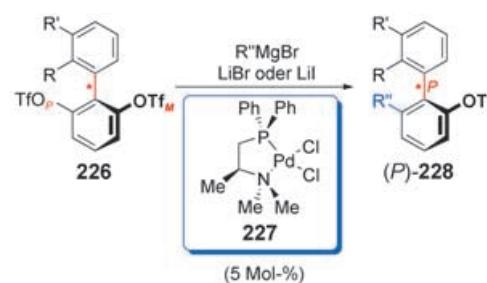
Matsumoto et al. haben prochirale Biaryle enzymatisch desymmetriert (Schema 49):<sup>[215]</sup> *Candida-antarctica*-Lipase (CAL) und *Pseudomonas-cepacia*-Lipase (PCL) monohydrolysierten die 2,6-Diacetoxy-2-alkylbiaryle **224** enantioselektiv an der OAc<sub>p</sub>-Gruppe. Die axial-chiralen 2-Acetoxy-6-hydroxybiaryle (*M*)-**225** wurden in mäßigen bis hohen Ausbeuten (51 % bis 94 %) und hervorragenden Enantioselektivitäten ( $\geq 96\%$  ee) erhalten; auch Derivate mit kleinen Substituenten (z.B. R = Me) lieferten gute Ergebnisse. In allen Fällen entstand hauptsächlich das *M*-Atropisomer, wofür jedoch keine Erklärung gegeben wurde.

Eine bemerkenswerte enantiotopos-differenzierende Kreuzkupplung wurde von Hayashis Gruppe entwickelt.<sup>[216]</sup> Umsetzung der achiralen 2,6-Ditriflate **226** mit Grignard-Reagentien in Gegenwart des chiralen Palladiumkomplexes

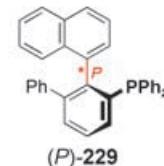


**Schema 49.** Desymmetrisierung von **224** durch atrop-enantiotopos-differenzierende enzymatische O-Desacetylierung mit CAL (*Candida-antarctica*-Lipase) oder PCL (*Pseudomonas-capacia*-Lipase).

**227** lieferte die axial-chiralen Biaryle (*P*)-**228** in guten Ausbeuten und hohen bis ausgezeichneten Enantiomerenüberschüssen (bis 99 % ee, Schema 50). Der Grund für die



R	R'	R''	Ausbeute [%]	ee [%]
Benzo	Ph		92	94
Benzo	mTol		90	95
Benzo	Ph <sub>3</sub> Si— $\equiv$ — $\ddot{\sigma}$		88	92
Ph	H	Ph	80	94
Ph	H	Ph <sub>3</sub> Si— $\equiv$ — $\ddot{\sigma}$	88	99
Me	H	Ph	85	95
Me	H	Ph <sub>3</sub> Si— $\equiv$ — $\ddot{\sigma}$	87	85



**Schema 50.** Atrop-enantiotopos-differenzierende Desymmetrisierung von **226** durch Kreuzkupplung mit [PdCl<sub>2</sub>{(S)-alaphos}] (**227**) als Katalysator.

beobachtete asymmetrische Induktion wurde nicht diskutiert. Die meisten Kreuzkupplungen wurden mit dem Naphthylde-  
rivat **226** (R, R' = Benzo) durchgeführt, doch auch Biphenyle mit kleineren Substituenten (R = Me) reagierten mit guter Stereokontrolle. Da ausschließlich sperrige Grignard-Reagentien (R''MgBr) eingesetzt wurden, ist keine Aussage über den für hohe Enantioselektivitäten notwendigen Raumbedarf von R'' möglich. Eine zweite Kreuzkupplung mit der in den Produkten (*P*)-**228** verbleibenden OTf-Gruppe öffnet einen Zugang zu einem breiteren Spektrum an Biarylen. Diese Methode birgt ein beträchtliches Potenzial: So wurde sie in der Synthese des Biarylmonophosphans **229**, eines Liganden für katalytische asymmetrische Hydrosilylierungen, eingesetzt.

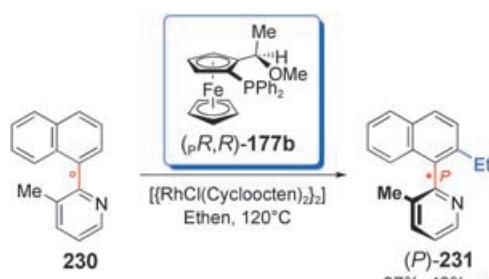
Die bahnbrechenden Arbeiten zur Desymmetrisierung von konfigurativ stabilen, aber achiralen Biarylen haben zu faszinierenden asymmetrischen Routen zu axial-chiralen Biarylen geführt. Die Enantioselektivitäten sind gut bis

hervorragend, es mangelt jedoch allen diesen Methoden an einer breiten Anwendbarkeit – einerseits ist das benötigte Substitutionsmuster in den Ausgangsverbindungen klar vorgeschrieben, andererseits ist bislang noch nicht vollständig erforscht, welche funktionellen Gruppen toleriert werden und ob komplexe Substrate umgesetzt werden können.

#### 4.2. Atropselektive Umwandlungen axial-chiraler, aber konfigurativ labiler Biaryle

##### 4.2.1. Atrop-enantioselektive Einführung eines weiteren ortho-Substituenten

Das einfachste Konzept für die Synthese chiraler Biaryle aus konfigurativ labilen Biarylen besteht in der enantioselektiven Einführung eines weiteren *ortho*-Substituenten unter Festlegen der Achsenkonfiguration. Murais Gruppe berichtete über die atrop-enantioselektive Alkylierung von 2-(1-Naphthyl)-3-methylpyridin (**230**) durch eine Rhodium-katalysierte Aryl-C-H/Olefinkupplung (Schema 51).<sup>[217]</sup> Die Ausbeuten und Enantioselektivitäten waren mit allen getesteten chiralen Katalysatoren nur mäßig; das beste Ergebnis (37% Ausbeute, 49% ee) wurde mit dem planar- und zentrochiralen Katalysator (*p*R, *R*)-**177b** erzielt.



**Schema 51.** Atropselektive *ortho*-Ethylierung von **230**.

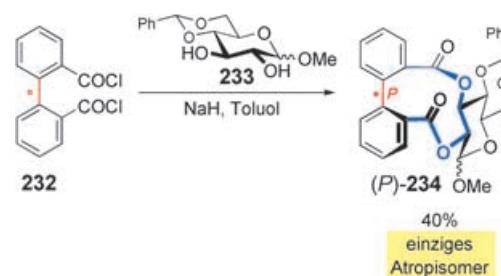
Wegen der zuvor diskutierten geringen Enantioselektivität sowie der mangelnden Reaktivität und Regioselektivität wurde dieser direkte Zugang bislang nur wenig genutzt.

##### 4.2.2. Atrop-diastereoselektive Brückenbildung

Die Verbrückung von *ortho*-Substituenten zu mittleren bis großen Ringen kann, im Vergleich zu den entsprechenden offenkettigen Systemen, eine merkliche Hinderung der Rotation bewirken (siehe Verbindungen **38** und **39**, Abbildung 9). Daher wurden asymmetrische Synthesen angestrebt, in denen die chirale Information durch eine diastereoselektive Brückenbildung eingeführt wird, wobei ein anfänglich nicht rotationsgehindertes und daher achirales Biaryl in einer der beiden möglichen atrop-diastereomeren Formen festgehalten wird.

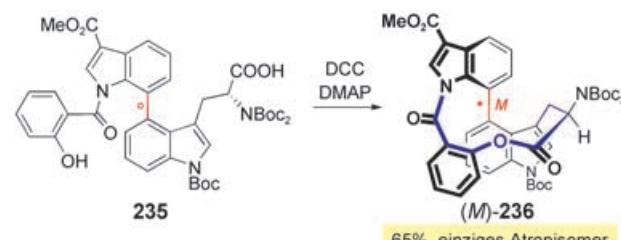
In ihren Studien zur Synthese von Ellagitannin-Derivaten fanden Nativi und Mitarbeiter, dass racemisches, konfigurativ instabiles 2,2'-Diphenyldichlorid (**232**) mit dem Glycopyranose-Derivat **233** zu dem Zucker-verbrückten Biaryl (*P*)-**234** als einzigm Atrop-Diastereomer reagierte, wenn auch in

geringer Ausbeute (40 %, Schema 52).<sup>[218]</sup> Entscheidend für eine effiziente Racematspaltung war das starre Gerüst von **233**, denn die analogen Veresterungen von **232** mit flexibleren Rhamnose-Derivaten lieferten nur geringe Diastereomerüberschüsse.



**Schema 52.** Dynamische kinetische Racematspaltung von 2,2'-Diphenyldichlorid (**232**) durch Verbrückung mit einem chiralen Glucopyranose-Auxiliar.

Im Zuge ihrer Untersuchungen zur Synthese des cytotoxischen marinen Naturstoffs Diazonamid A entdeckten Feldman et al. eine bemerkenswert atrop-diastereoselektive Makrolactonisierung.<sup>[219]</sup> Der Ringschluss des konfigurativ flexiblen Modell-Bisindols **235** ergab (*M*)-**236** als einziges Isomer (Schema 53). Die Sperrigkeit der NBoc<sub>2</sub>-Gruppe war ent-

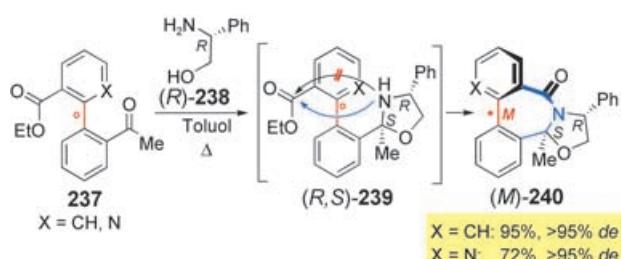


**Schema 53.** Atrop-diastereoselektive Synthese der Diazonamid-A-Modellverbindung (*M*)-**236** durch Makrolactonisierung.

scheidend für die ausgezeichnete Differenzierung zwischen den Atrop-Diastereomeren, denn mit dem sterisch weniger anspruchsvollen NHBoc-Substituenten wurde keine Achsenkonfiguration bevorzugt.

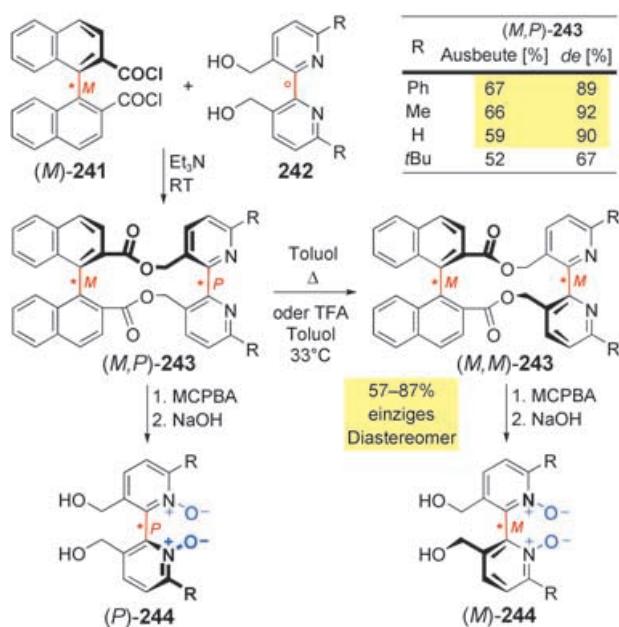
Levachers Gruppe entdeckte eine dynamische kinetische Racematspaltung durch Bildung einer Lactambrücke.<sup>[220,221]</sup> So reagierten die konfigurativ instabilen iso- oder heterocyclischen Biaryle **237**, die je eine Ethoxycarbonyl- und Acetylgruppe in *ortho*-Position tragen, mit (*R*)-Phenylglycinol ((*R*)-**238**) zu den 7,5-verbrückten bicyclischen Lactamen (*M*)-**240** mit ausgezeichneten Diastereoselektivitäten (> 95 % *de*, Schema 54). Die Achsenkonfiguration wird durch das neu erzeugte N,O-Acetal-Stereozentrum in der Oxazolin-Einheit des Intermediats **239** vorgegeben.<sup>[222]</sup>

Eine effiziente Reaktionssequenz, in der die chirale Brücke temporär genutzt wird, wurde von Hayashis Gruppe entwickelt.<sup>[76]</sup> Die konfigurativ instabilen Bipyridindiole **241** ergaben nach Veresterung mit dem Dichlorid (*M*)-**241** von



**Scheme 54.** Atrop-diastereoselective Synthese der Biaryllactame (M)-240.

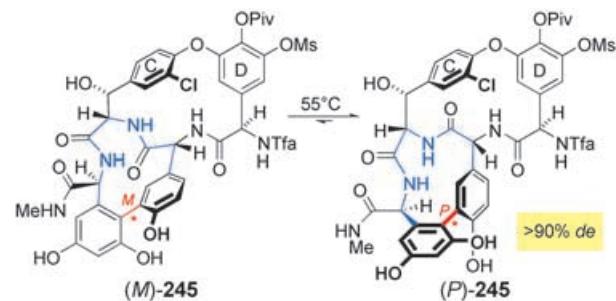
(M)-1,1'-Binaphthal-2,2'-dicarbonsäure die entsprechenden Dilactone (M,P)-243 in 67–92 % *de* (Schema 55). Bei diesen Diastereomeren handelt es sich um die kinetischen Produkte,



**Scheme 55.** Synthese der 2,2'-Bipyridin-N,N'-dioxide (P)-244 oder, wahlweise, (M)-244.

denn die Achsenkonfiguration in den Bipyridyl-Einheiten kann durch thermische Äquilibrierung, die durch Zugabe von Säure deutlich beschleunigt wird,<sup>[77]</sup> vollständig invertiert werden. Man erhält so die reinen Atrop-Diastereomere (M,M)-243 ohne Verlust an stereochemischer Reinheit an der Binaphthalachse. Anschließende Oxidation von (M,P)-243 und (M,M)-243 erhöht die Rotationsbarriere an der Bipyridinachse so weit, dass nach Abspaltung des chiralen Auxiliars die 2,2'-Bipyridin-N,N'-dioxide (P)-244 bzw. (M)-244 als konfigurativ stabile Produkte erhalten werden. Dieses Verfahren ist daher eine der wenigen insgesamt enantiodivergenten Methoden, die unter Einsatz ein und desselben chiralen Auxiliars zu beiden Biaryl-Atropenantiomeren in hoher Reinheit führen. Die N,N'-Dioxide (M)-244 sind erfolgreiche Katalysatoren in enantioselektiven Allylierungen von Aldehyden.

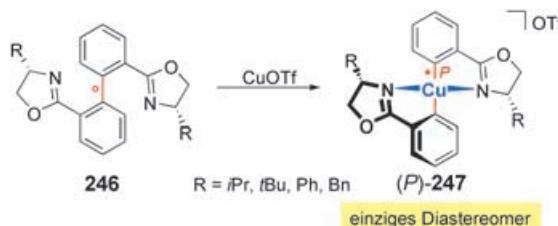
Eine solche nachträgliche, thermodynamisch getriebene Inversion der ursprünglich eingestellten Achsenkonfiguration wurde auch in der Synthese des Aglycons von Vancomycin (**1**, siehe Abbildung 1) durch Evans et al. genutzt,<sup>[116]</sup> denn die in einer früheren Stufe aufgebaute Biarylachse hatte die ungewünschte *M*-Orientierung (siehe Schema 10). Nach Aufbau des planar-chiralen CD-Ringsystems wurde diese „falsche“ Achsenkonfiguration durch vollständige Inversion korrigiert (Schema 56): Thermische Äquilibrierung von (M)-245 bei 55 °C ergab hoch diastereoselektiv das Isomer (P)-245 mit der Achsenkonfiguration des Naturstoffs.



**Scheme 56.** Die thermodynamisch kontrollierte Inversion der Achsenkonfiguration von (M)-245 durch thermische Äquilibrierung führt zum Diastereomer (P)-245, einer Vorstufe für das Vancomycin-Aglycon mit der Konfiguration des Naturstoffs.

Einen alternativen Ansatz bietet die dynamische kinetische Racematspaltung von konfigurativ labilen Biarylen, indem eine der beiden möglichen atrop-diastereomeren Konformationen durch Chelatisierung an ein Übergangsmetallatom festgelegt wird. Dies gelingt, wenn weitere chirale Liganden an das Metallatom gebunden sind<sup>[223]</sup> oder wenn das Biaryl stereogene Zentren enthält.

Eine Kupfer(I)-vermittelte Deracemisierung von Biarylen wurde von Ikedas Gruppe beschrieben.<sup>[224,225]</sup> Die 2,2'-Bis(2-oxazolinyl)biphenyl-Derivate **246**, deren Achse konfigurativ labil ist (z.B. für R = tBu:  $\tau_{283K} = 0.07$  s), reagierten mit CuOTf zu den Komplexen (P)-247 als einzigen Diastereomeren (Schema 57). Diese Komplexe können als Katalysatoren in asymmetrischen Cyclopropanierungen genutzt werden. Die Bildung der entsprechenden *M*-Atropisomere (M)-247 ist aufgrund starker sterischer Wechselwirkungen zwischen den Substituenten R energetisch benachteiligt (Schema 69).



**Scheme 57.** Atrop-diastereoselektive Verbrückung der Bis(oxazolinyl)biphenyle **246** durch CuOTf.

Intensiver untersucht wurde die dynamische kinetische Racematspaltung von konfigurativ labilen Biaryl-Metallkomplexen durch Koordination eines zweiten chiralen Liganden. Da dieses Gebiet kürzlich in einer Übersicht<sup>[223]</sup> zusammengefasst wurde, wird es hier nur kurz angesprochen.

Ein klassisches Beispiel für solche Komplexe stellten Mikami, Noyori und Mitarbeiter 1999 vor (Schema 58):<sup>[226,227]</sup>



**Schema 58.** Kontrolle der Achsenkonfiguration im Ruthenium-Komplex (*P*)-250.

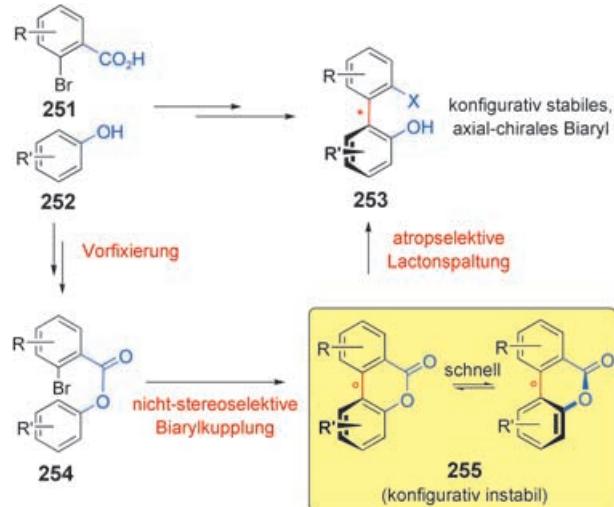
Der Ruthenium-Komplex **250** wurde durch Umsetzung von racemischem, konfigurativ labilem [RuCl<sub>2</sub>(biphep)] (*rac*-**248**) mit dem enantiomerenreinen Diamin (*S,S*)-**249** erhalten. Während zunächst kein Diastereomer bevorzugt war, lieferte eine Atrop-Diastereomerisierung beim Erhitzen den thermodynamisch stabileren Komplex (*P*)-**250** in diastereomerreiner Form. Verbindungen dieses Typs wurden als enantioselektive Hydrierkatalysatoren genutzt.

Eine Verbrückung von konformativ flexiblen Biarylen kann auch zweifach *ortho*-substituierte Biaryle bei Raumtemperatur stabilisieren. Eine offensichtliche Einschränkung dieser Synthesemethode liegt darin, dass die chirale Brücke Teil des Endprodukts bleiben muss, da ihre Abspaltung wieder zu konfigurativ instabilen Biarylen führen würde, sofern nicht weitere Umwandlungen vorgenommen wurden. Daher wurde diese Strategie hauptsächlich in der Synthese von Biaryl-Naturstoffen (oder Analoga) angewendet, die eine entsprechende Funktionalität (d.h. eine Brücke und ein kontrollierendes Stereoelement) aufweisen. In der asymmetrischen Biarylsynthese hat diese Methode ansonsten bislang kaum Anwendung gefunden. Die kinetische Racematspaltung von Biarylen durch Chelatisierung an ein Metallzentrum, an das bereits ein chiraler Ligand gebunden ist, ermöglicht den Einsatz von ansonsten achiralen Liganden in der asymmetrischen Katalyse. Dieser Ansatz ist jedoch normalerweise dadurch eingeschränkt, dass nur einer der beiden möglichen atrop-diastereomeren Komplexe entsteht. Das schließt die Möglichkeit aus, zwischen einer „matched“- und einer „mismatched“-Situation bei der Anwendung in der asymmetrischen Synthese zu unterscheiden. Diese Strategie kann aber die gut bekannten Vorteile eines chiralen Biaryl-rückgrats in katalytischen Systemen nutzen, und sie vermeidet zugleich die teure asymmetrische Synthese oder Racematspaltung rotationsgehindelter Biarylliganden.

#### 4.2.3. Stereoselektive Spaltung einer Brücke

Stereochemisch labile, Lacton-verbrückte Biaryle sind Schlüsselintermediate einer sehr effizienten Strategie zur

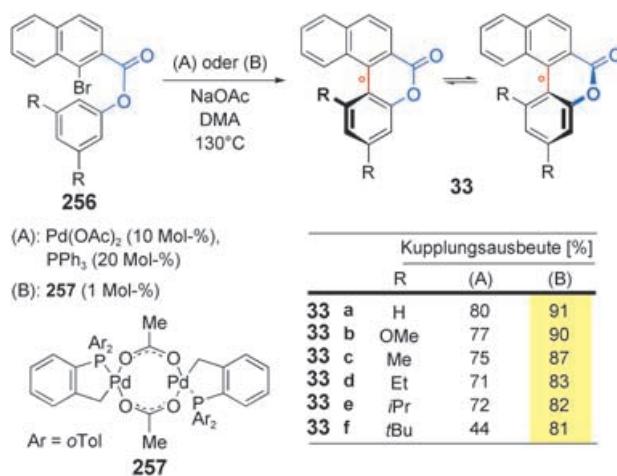
asymmetrischen Synthese von hochgradig gehinderten Biarylen, die von unserer Gruppe entwickelt wurde.<sup>[20]</sup> Wie die anderen in diesem Abschnitt beschriebenen Konzepte, trennt dieser Ansatz die Aryl-Aryl-Verknüpfung von der Einführung der stereochemischen Information an der Biarylachse und umgeht so einen direkten asymmetrischen Biaryl-Kupplungsschritt. Das Prinzip dieser Strategie ist in Schema 59



**Schema 59.** Das Grundprinzip der Lacton-Strategie.

dargelegt. Vorfixierung der *ortho*-Brombenzoësäure **251** und des Phenols **252** liefert die Bromester **254**, die durch Palladium(II)-katalysierte Aryl-Aryl-Kupplung in die konfigurativ instabilen Biaryllactone **255** überführt werden können. Atrop-enantioselektive oder -diastereoselektive Spaltung der Brücke durch eine Vielzahl an möglichen chiralen Nucleophilen etabliert die Achsenkonfiguration in den konfigurativ stabilen (da offenkettigen) Biarylprodukten **253**.

Der erste Schritt dieser Methode, die Synthese der Biaryllactone, ist leicht realisierbar, wie für eine ganze Serie von Modellverbindungen **33** mit unterschiedlichem sterischen Anspruch an der Achse demonstriert wurde (Schema 60). Die



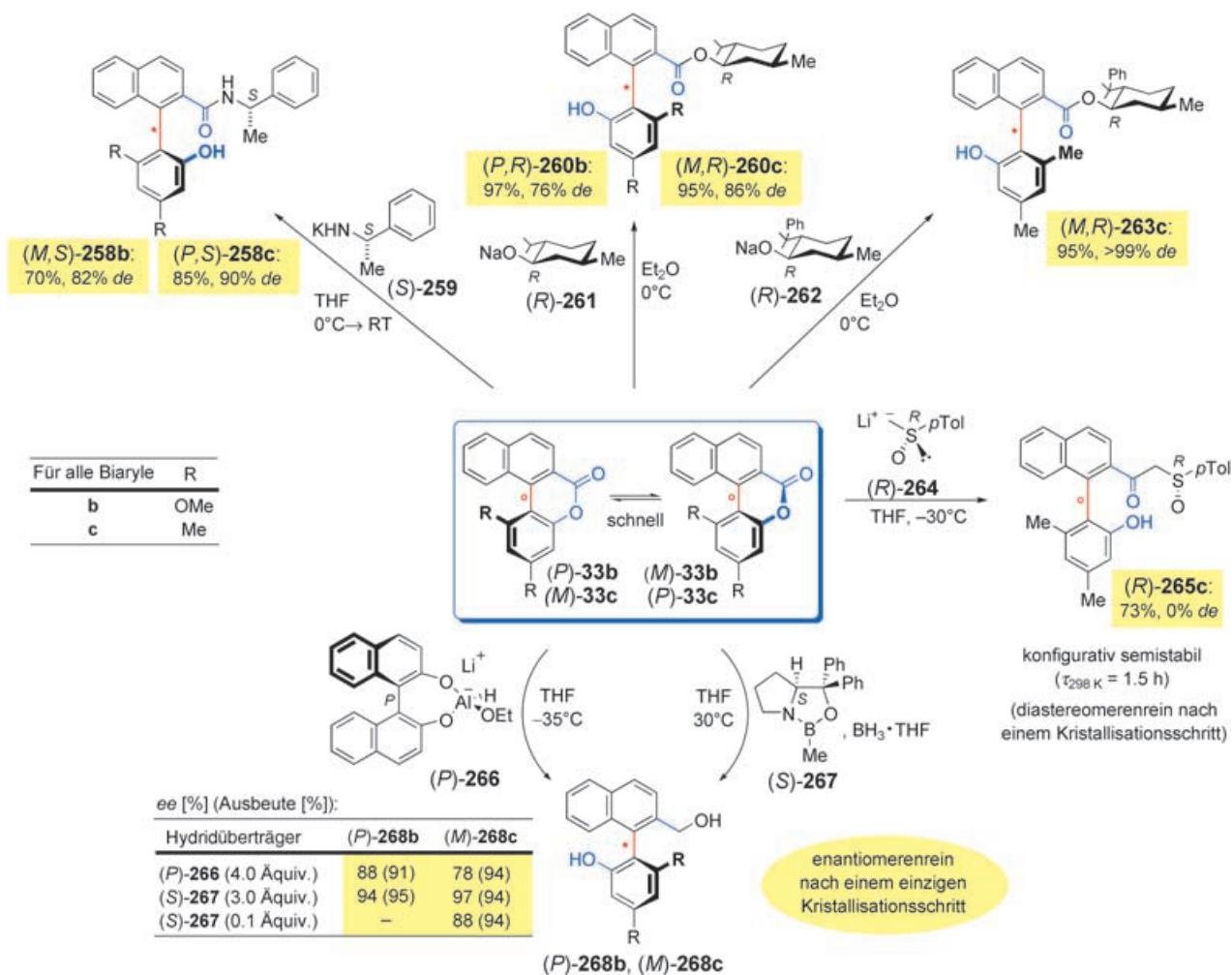
**Schema 60.** Synthese der Biaryllactone **33**.

gut zugänglichen Ester **256** lassen sich problemlos in Gegenwart katalytischer Mengen an  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  oder dem reaktiven Palladacyclus **257** kuppln.<sup>[61,228]</sup> Aufgrund der günstigen Vorfixierung der beiden Areneinheiten schließt die Bildung der Biarylbindung regioselektiv und in hohen Ausbeuten (bis 91%) den sechsgliedrigen Ring, selbst in Fällen stärkster sterischer Hinderung (zu Struktur und Dynamik solcher Lacton-verbrückter Biaryle **33** siehe Abbildung 7): So wurde das stark verdrillte *t*Bu-Lacton **33f** mit **257** als Katalysator in ausgezeichneten 81% Ausbeute erhalten.

Der zweite Schritt erfordert die atropselektive Überführung der axial-prostereogenen Lactone **33** in konfigurativ stabile Biaryle durch Spaltung der Brücke mit chiralen O-, N- oder H-Nucleophilen (Schema 61).<sup>[20,229,230]</sup> Kalium-(S)-1-phenylethylamid ((*S*)-**259**) und Natrium-(*R*)-mentholat ((*R*)-**261**) waren die besten N- bzw. O-Nucleophile für die atrop-diastereoselektive Ringöffnung von **33b** und **33c**. Sie führten zu den entsprechenden Biarylaminen **258** bzw. -estern **260** in guten Ausbeuten (70 bis 97%) und Diastereomerenüberschüssen (74 bis 90% *de*).<sup>[231–233]</sup> Eine annähernd vollständige Kontrolle der Konfiguration an der Biarylachse wurde bei der atrop-diastereoselektiven Spaltung von **33c** mit dem sterisch anspruchsvolleren Natrium-(*R*)-8-phenylmentholat ((*R*)-**262**) erreicht.

Die atrop-enantioselektive Reduktion von **33** gelang mit (*P*)-Binal-H ((*P*)-**266**) oder, noch besser, mit Boran in Gegenwart von (*S*)-CBS-Reagens ((*S*)-**267**).<sup>[228,234]</sup> Die Biaryldiole (*P*)-**268b** und (*M*)-**268c** wurden in hohen Ausbeuten (> 90%) und mit hervorragenden Enantiomerenüberschüssen bis zu 97% erhalten. Bereits katalytische Mengen an (*S*)-**267** genügten für eine gute Stereokontrolle (88% *ee* mit 0.1 Äquiv., 97% *ee* mit 3.0 Äquiv.).<sup>[228,234]</sup> Die Größe des *ortho*-Substituenten neben der Achse (und auch die Gesamtstruktur des Lactons **33**) hat normalerweise keinen Einfluss auf die Richtung der stereochemischen Induktion, was diese Ringöffnungsreaktionen nicht nur effizient bezüglich der chemischen Ausbeuten und optischen Reinheiten, sondern auch zuverlässig im Hinblick auf die Konfiguration des Produkts macht.

Keine bevorzugte Achsenkonfiguration wurde bei der Ringspaltung mit chiralen C-Nucleophilen gefunden.<sup>[235]</sup> Das  $\beta$ -Ketosulfoxid (*R*)-**265** z.B. wurde bei Umsetzung von **33c** mit (*R*)-**264** als 1:1-Gemisch der Atrop-Diastereomere erhalten. Dies liegt wahrscheinlich nicht in einem nicht-stereoselektiven Angriff begründet, sondern ist vielmehr die Folge der



**Schema 61.** Atropselektive Ringöffnung der Lactone **33b,c** mit chiralen N-, O- und H-Nucleophilen.<sup>[63]</sup>

geringen konfigurativen Stabilität von (*R*)-**265c** an der Achse. Wie die meisten Biaryle, die eine *ortho*-Hydroxy- und *ortho'*-Ketofunktion neben der Achse tragen,<sup>[62,64,82,84]</sup> ist (*R*)-**265c** konfigurativ semistabil ( $\tau_{298\text{K}} = 1.5\text{ h}$ , siehe auch Abbildung 13) und verliert daher schnell jegliche stereochemische Information, die möglicherweise in der Ringöffnung eingebracht wurde. (*R*)-**265c** kann jedoch durch einen einzigen Kristallisationsschritt in diastereomerenreiner Form erhalten werden.<sup>[236]</sup>

Aus stereochemischer Sicht kann die Überführung der Lactone **33** in axial-chiralen Biaryle<sup>[20]</sup> als dynamische kinetische Racematspaltung<sup>[237]</sup> betrachtet werden (Schema 62).

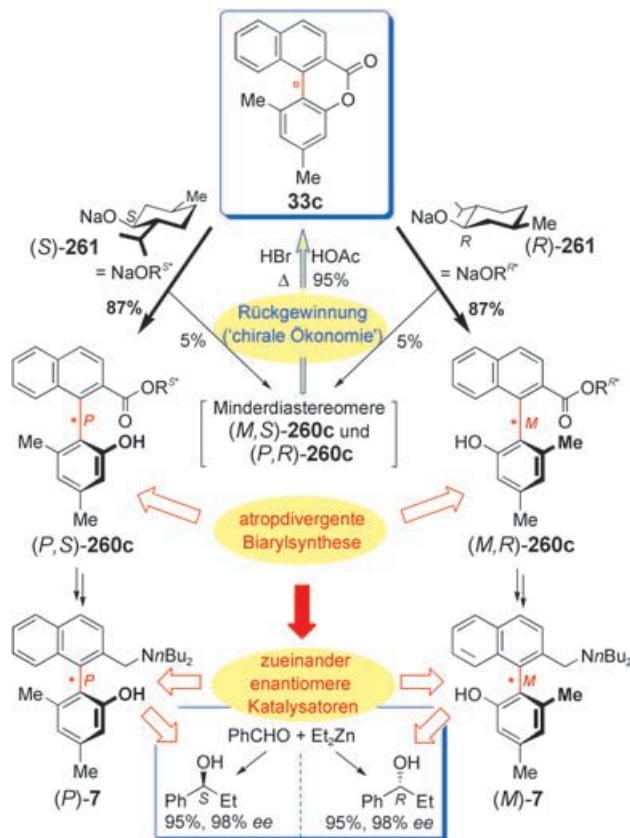


**Schema 62.** Vorschlag für den Mechanismus der Lactonspaltung mit chiralen Nucleophilen; die Stereodeskriptoren sind willkürlich für R = H, Alkyl zugeordnet worden.<sup>[63]</sup>

Das chirale Nucleophil greift selektiv nur eines der beiden Atrop-Enantiomere von **33** an, z.B. **(M)-33**, das wiederum durch das schnelle Gleichgewicht **(M)-33 ⇌ (P)-33** ständig aus dem verbleibenden Enantiomer **(P)-33** nachgeliefert wird (siehe Abbildung 7).<sup>[238]</sup> So gelingt die Umwandlung des gesamten racemischen Materials von **33** in ein stereochemisch homogenes Produkt beliebiger Konfiguration. Quantenchemische Rechnungen bezüglich der Annäherungstrajektorie des Nucleophils sagten voraus, dass ein axialer Angriff gegenüber einem äquatorialen stark bevorzugt ist.<sup>[239,240]</sup> Folglich führt der einleitende Angriff auf **33** durch ein ideales chirales N- oder O-Nucleophil Nu<sup>+</sup> zu genau einem einzigen tetraedrischen (Orthoester-artigen) Intermediat, z.B. nur zu **(M,R)-269**, das – mehr oder minder irreversibel – unter Ringöffnung **(M)-270** ergibt und nach Protonierung zum axial-chiralen Biarylester oder -amid führt. Der gleiche Reaktionsweg, gefolgt von einem schnellen zweiten Hydridtransfer auf **(M)-270** zu **(M)-271**, trifft wahrscheinlich auch für die atropselektive Reduktion der Lactone **33** mit chiralen H-Nucleophilen zu.<sup>[241]</sup>

Neben der vielseitigen Anwendbarkeit und den milden Bedingungen der atropselektiven Ringöffnung von **33** bietet das Lacton-Konzept noch einen weiteren wichtigen Vorteil: Beide Atropisomere sind aus derselben Vorstufe herstellbar („Atrop-Divergenz“). Diese Möglichkeit ist besonders wichtig für die Synthese chiraler Auxiliare und Katalysatoren, denn diese sollten in beiden enantiomeren Formen zugänglich

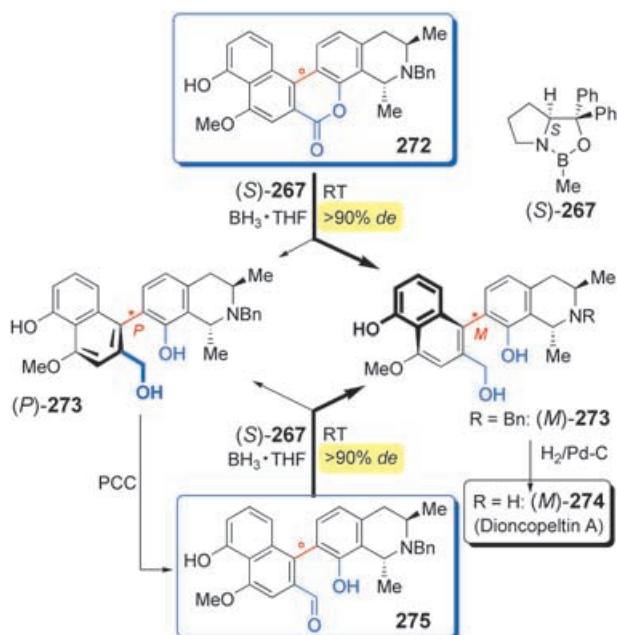
sein, um eine breite Anwendbarkeit zu garantieren. Die Lacton-Methode kann diese Anforderung leicht erfüllen, denn alle zur Spaltung der Brücke eingesetzten Nucleophile (Schema 61) sind in beiden enantiomeren Formen kommerziell erhältlich. Ein Beispiel hierfür ist die atropselektive Synthese der Biaryl-Aminoalkohole **(P)-7** und **(M)-7** (Schema 63), die effiziente Katalysatoren für die enantiose-



**Schema 63.** Zwei weitere Vorteile der Lacton-Methode: Atrop-Divergenz und „chirale Ökonomie“, illustriert am Beispiel der gezielten Synthese von **(P)-7** oder **(M)-7**.

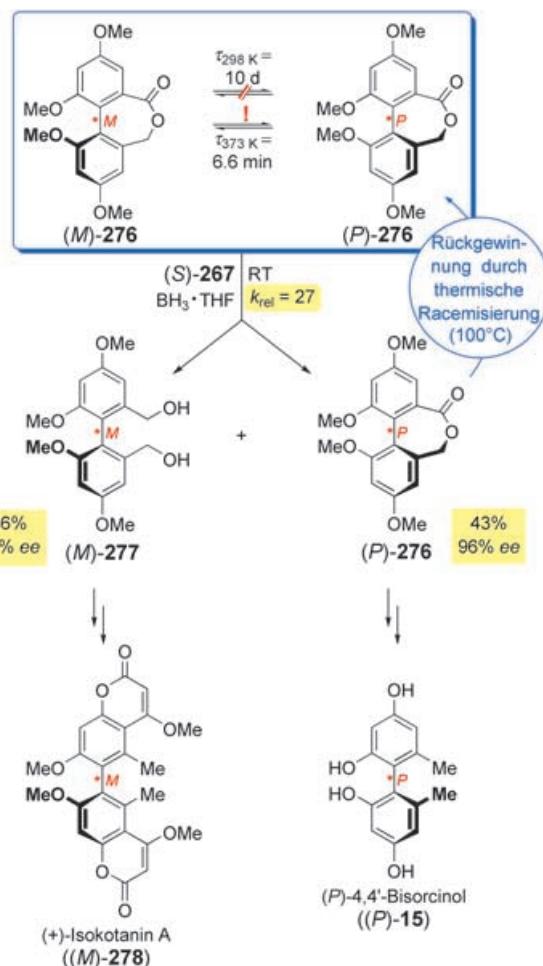
lektive Addition von Diethylzink an Aldehyde sind (bis zu 98% ee).<sup>[17]</sup> Im Schlüsselschritt lieferte die Ringöffnung von **33c** mit Natrium-(*S*)-mentholat (**(S)-261**) den Ester **(P,S)-260c** in 87% Ausbeute, während die analoge Reaktion mit dem enantiomeren Reagens **(R)-261** entsprechend **(M,R)-260c** ergab.<sup>[232]</sup> Weiterhin können die Minderdiastereomere **(M,S)-260c** und **(P,R)-260c**, die ebenfalls bei der Alkoholyse von **33c** erhalten werden, durch erneute säurekatalysierte Cyclisierung zum Lacton leicht zurückgewonnen werden.<sup>[242]</sup> Diese Option ist besonders wichtig für vielstufige Naturstoffsynthesen, da sie einen ökonomischen Umgang mit wertvollem Vorstufenmaterial erlaubt.

Das hier vorgestellte Konzept ist nicht auf sechsgliedrige Biaryllactone beschränkt, sondern lässt sich auf andere (permanent oder vorübergehend) kurzkettig verbrückte, konfigurativ labile Biaryle ausdehnen. Ein Beispiel hierfür sind *ortho*-Hydroxy-*ortho'*-aldehyde wie das Naphthylisocholin **275** (Schema 64). Wie in Abbildung 13 in Abschnitt 2



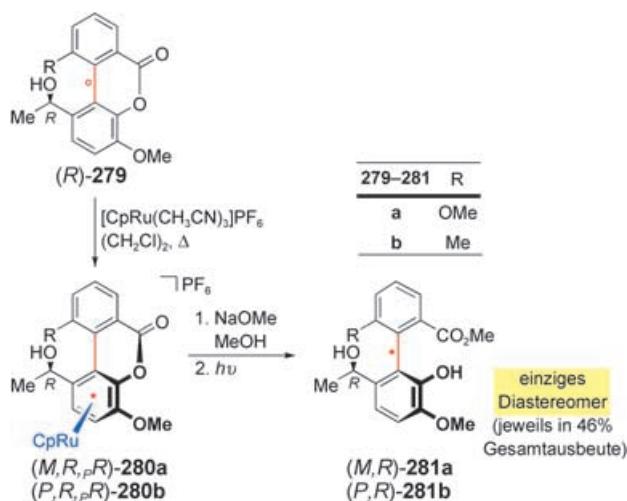
erörtert wurde, bilden diese Verbindungen trotz ihrer formal ringoffenen Struktur keine stabilen Atropisomere, da sie sich im Gleichgewicht mit ihren cyclischen – und somit konfigurativ labilen – Lactol-Isomeren befinden. Sind die Substituenten neben der Achse klein,<sup>[243,64]</sup> so bietet die stereoausgewählte Reduktion solcher Hydroxyaldehyde (**275** → **(M)-273**, > 90 % *de*) eine nützliche Alternative zur Lacton-Reduktion (**272** → **(M)-273**, > 90 % *de*); dies wurde anhand der atroposelektiven Synthese des antimalaria-aktiven Naphthalisoquinolin-Alkaloids Dioncopeltin A ((M)-**274**) illustriert.<sup>[244]</sup>

In siebengliedrigen Analoga wie **276** (Schema 65) sind die Atropisomerisierungsbarrieren signifikant höher als in den sechsgliedrigen Lactonen **33**. Die Umwandlungsgeschwindigkeit von **276** ist für eine *dynamische* kinetische Deracemisierung zu gering ( $\tau_{298\text{K}} \approx 10$  Tage), aber eine normale (d.h. nicht-dynamische) kinetische Racematspaltung mit nachfolgender thermischer Racemisierung des verbleibenden Ausgangsmaterials ist möglich.<sup>[245,246]</sup> So ergab die Reduktion von racemischem **276** mit Boran in Gegenwart von (S)-CBS-Reagens ((S)-**267**) das Diol **(M)-277** in 46 % mit 75 % *ee* (95 % *ee* nach Kristallisation) und das Lacton **(P)-276** in 43 % mit 96 % *ee*, wenn die Reaktion bei 56 % Umsatz abgebrochen wurde. Für die relative Geschwindigkeitskonstante wurde ein Wert von  $k_{\text{rel.}} = 27$  berechnet.<sup>[247]</sup> Das Lacton **(P)-276** kann bei 100 °C thermisch racemisiert ( $\tau_{298\text{K}} = 6.6$  min) und erneut in der kinetischen Racematspaltung eingesetzt werden; alternativ kann es als hoch enantiomerenreine Vorstufe für weitere Synthesen genutzt werden. In der hier vorgestellten Anwendung wurde **(P)-276** in **(P)-4,4'-Bisorcinol ((P)-15)** überführt, während das Diol **(M)-277** in **(+)-Isokotanin A ((M)-278)** umgewandelt wurde. Beide Produkte wurden so in hohen Enantiomerenreinheiten erhalten.



Die Gruppe von Uemura konnte gemeinsam mit unserer Gruppe zeigen, dass im Rahmen des Lacton-Konzepts die chirale Information von Planarchiralität hervorragend auf eine Achse übertragbar ist.<sup>[248]</sup> Umsetzung der konfigurativ instabilen Lactone **279a** und **279b** (Schema 66), in denen sich ein *R*-konfigurierter 1-Hydroxyethyl-Substituent in *ortho*-Stellung zur Biarylachse befindet, mit  $[\text{CpRu}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$  ergab aufgrund des dirigierenden Effekts der Hydroxyfunktion regio- und diastereoselektiv die zentro-, axial- und planar-chiralen Komplexe **(M,R,pR)-280a** und **(P,R,pR)-280b**.<sup>[162]</sup> Spaltung der Lactonbrücke mit Natriummethanolat und nachfolgende Dekomplexierung lieferten die axial-chiralen Biaryle **(M,R)-281a** und **(P,R)-281b** als die einzigen Diastereomere.

Potenzial und Anwendbarkeit der Lacton-Methode zum Aufbau komplexer Zielverbindungen wurden anhand der atroposelektiven Synthese von ca. 30 Naturstoffen und mehreren nützlichen Katalysatoren demonstriert;<sup>[20]</sup> eine Auswahl ist in Schema 67 gezeigt.<sup>[249–252]</sup> Die Lacton-Methode ist kompatibel mit einer Vielzahl an funktionellen Gruppen, arbeitet unter milden Bedingungen und öffnet einen flexiblen und zuverlässigen Zugang zu einem breiten Spektrum an Biarylen mit unterschiedlichen Strukturen und jeder ge-

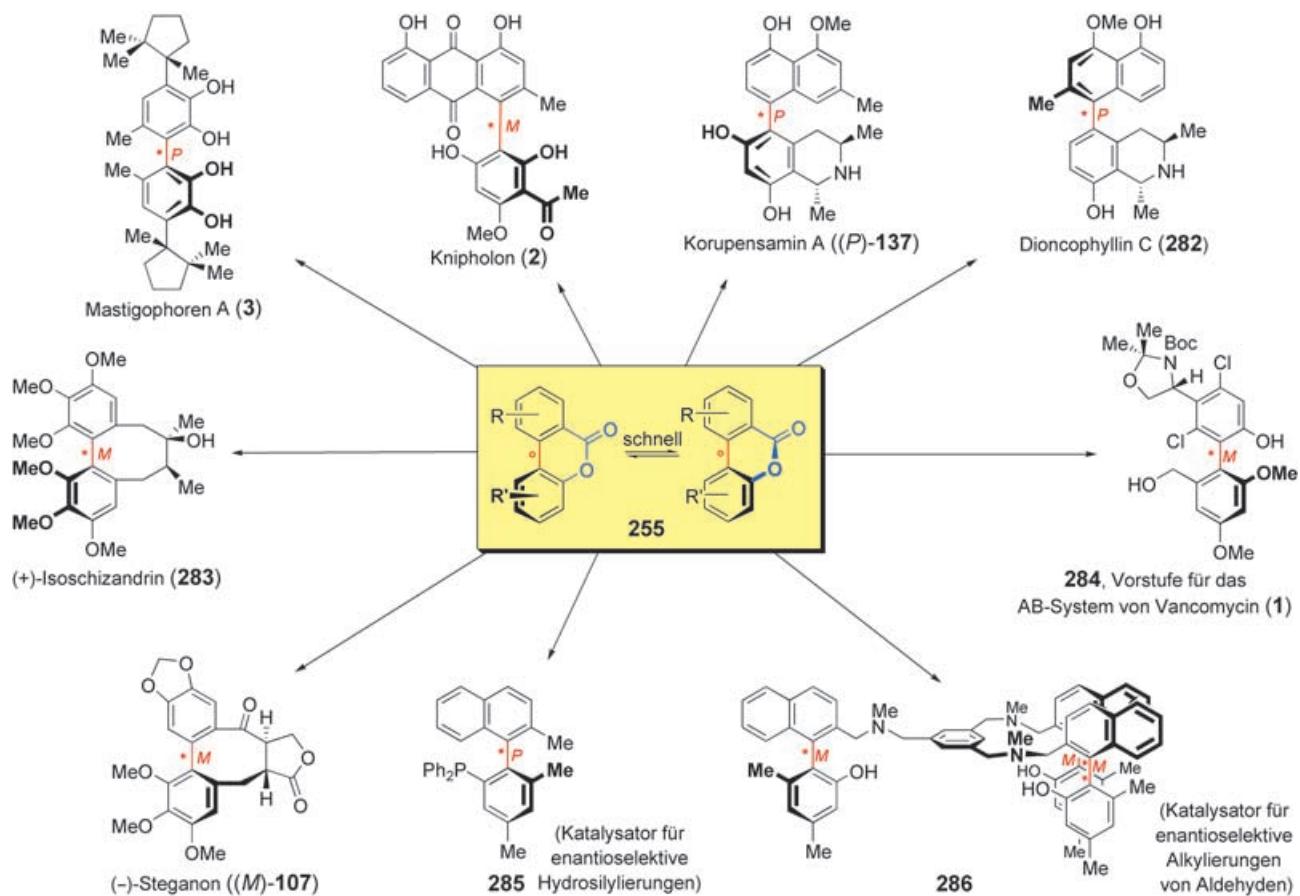


**Schema 66.** Atrop-diastereoselektive Biarylacton-Synthese unter Verwendung von Planarchiralität als chiralem Induktor mit nachfolgender Ringspaltung und Überführung in die metallfreien Birayle.<sup>[63, 162]</sup>

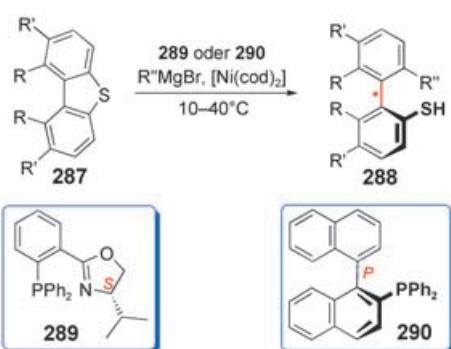
wünschten Konfiguration an der Achse. Die aus der Ringöffnung resultierenden, von Carboxy- und Hydroxygruppen abgeleiteten Funktionalitäten in *ortho*-Stellung müssen nicht notwendigerweise Teil des Produkts sein (siehe **282** und **285**),

da sie leicht umgewandelt oder entfernt werden können. Die Lacton-Methode wurde unter anderem von Molander et al. in der Totalsynthese von (+)-Isoschizandrin (**283**)<sup>[250]</sup> und von Abe, Harayama und Mitarbeitern in der formalen Totalsynthese von (-)-Steganon ((*M*)-**107**)<sup>[251]</sup> eingesetzt. Stärkere Einschränkungen der Methode sind nicht bekannt.<sup>[253]</sup> Da die Schlüsselintermediate, die sechsgliedrigen Biarylactone, *C*<sub>1</sub>-symmetrisch sind, erfordert ihr Aufbau zwei unterschiedliche Bausteine (die phenolische Untereinheit und die Säurekomponente). Daher ist diese Methode besonders für konstitutionell *unsymmetrische* Zielverbindungen vorteilhaft, während für die Synthese einfacher, *C*<sub>2</sub>-symmetrischer Verbindungen andere Verfahren (z. B. Homokupplung mit nachfolgender Racematspaltung, falls erforderlich) konkurrenzfähige Alternativen sein können.

Hayashis Gruppe berichtete über ein weiteres Beispiel, in dem eine noch kürzere Brücke – ein fünfgliedriger Ring – atrop-enantioselektiv gespalten wird.<sup>[254]</sup> Die Nickel-katalysierte asymmetrische Kreuzkupplung der Dibenzothiophene **287** mit Grignard-Reagentien in Gegenwart chiraler Phosphane wie **289** oder **290** lieferte die Thiophenole **288** (Schema 68). In einigen Fällen waren sowohl die chemischen Ausbeuten (bis 97 %) als auch die optischen Reinheiten (bis 95 % ee) ausgezeichnet; dies war allerdings nicht immer so, vielmehr variierte der Erfolg der Reaktion sowohl mit der



**Scheme 67.** Eine Auswahl an *C*<sub>1</sub>-, *C*<sub>2</sub>- und *C*<sub>3</sub>-symmetrischen axial-chiralen Biaryl-Naturstoffen und -Katalysatoren, die nach der Lacton-Methode hergestellt wurden.<sup>[249–252]</sup> Weitere Beispiele in diesem Aufsatz sind die N,O-Liganden (*P*)-**7** und (*M*)-**7** (Schema 63), Dioncopeltin A ((*M*)-**274**, Schema 64) sowie (+)-Isokotanin A ((*M*)-**278**) und (*P*)-4,4'-Bisocinol ((*P*)-**15**, Schema 65).



R	R'	R''MgX	Katalysator	Ausbeute [%]	ee [%]
Benz	pTolMgBr	289		97	95
Benz	pTolMgBr	290		93	14
Benz	PhMgBr	289		92	95
Benz	MeMgI	289		88	45
Benz	MeMgI	290		97 <sup>[a]</sup>	68 <sup>[a]</sup>
Me	H	pTolMgBr	289	—	—
Me	H	pTolMgBr	290	85	82

[a] Keine Reaktion beobachtet.

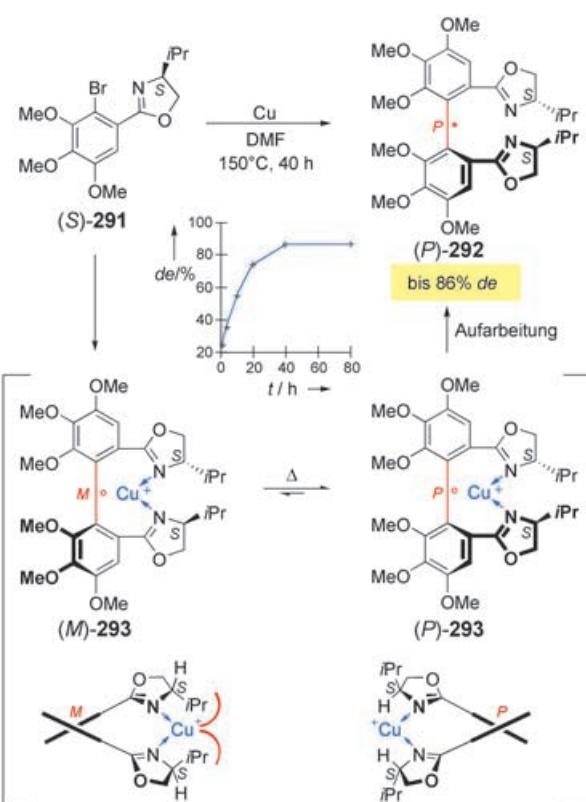
**Schema 68.** Atrop-enantioselektive Biarylsynthese durch ringöffnende Nickel-katalysierte C-Alkylierung oder -Arylierung in Gegenwart chiraler Phosphane.

Größe des Grignard-Reagens als auch mit dem ursprünglichen *ortho*-Substituenten. Vermutlich inseriert der Nickel-Katalysator zunächst in die C-S-Bindung, wobei die Transmetallierung mit dem Grignard-Reagens oder die nachfolgende Reaktion der stereochemisch entscheidende Schritt sein kann.

#### 4.2.4. Vorübergehende Bildung einer kurzen Metallbrücke

Biaryle mit vier *ortho*-Substituenten sind in der Regel auch unter harschen Bedingungen konfigurativ stabil (vergleiche Abbildung 5). Befinden sich jedoch wie in Binol (**29**) zwei chelatisierende Gruppen neben der Achse, so kann mit einem Übergangsmetall wie Cu<sup>I/II</sup> ein Metallacyclus mit einer (geringfügig) reduzierten Rotationsbarriere gebildet werden (siehe Abschnitt 2.2.2), sodass eine (meist langsame) Atropisomerisierung stattfindet. Ist das Metallfragment oder das Substrat chiral, so kann ein racemisches Biaryl durch dynamische kinetische Racematspaltung in ein atropisomerenreines Produkt überführt werden; diese Umwandlung verläuft oft bereits *in situ*, d. h. sie geht mit Bildung des Biaryls einher.

Viele Ullmann-Kupplungen chiraler *ortho*-halogenierter Oxazolinylbenzole, wie sie die Gruppe von Meyers entwickelt hat,<sup>[126,137]</sup> sind Beispiele hierfür (für rein kinetisch kontrollierte atroposelektive Ullmann-Kupplungen<sup>[255]</sup> siehe Abschnitt 3). Beispielsweise wurde bei der Kupfer-vermittelten Homokupplung des von L-Valinol abgeleiteten Oxazolins (*S*)-**291** in DMF nach 40-stündigem Erhitzen das Atrop-Diastereomer (*P*)-**292** in 58% Ausbeute und mit 86% de isoliert (Schema 69).<sup>[256,257]</sup> Wurde die Reaktion nach 1 h abgebrochen, als bereits das gesamte Startmaterial verbraucht worden war, so isolierte man (*P*)-**292** mit einem viel geringeren Diastereomerenüberschuss von 24% de. Wie das Diagramm in Schema 69 zeigt, steigt der Diastereomeren-



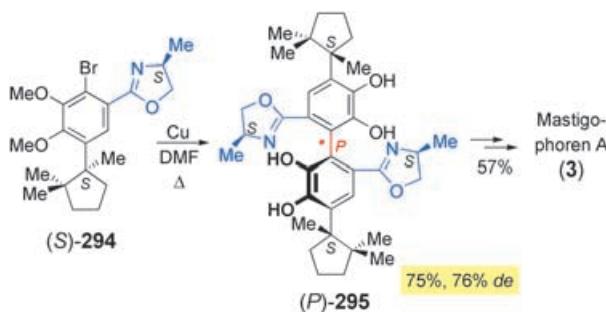
**Schema 69.** Ullmann-Kupplung von (*S*)-**291** mit anschließender dynamischer kinetischer Racematspaltung durch Isomerisierung zum thermodynamisch begünstigten Kupfer(I)-Komplex (*P*)-**293**.

überschuss von (*P*)-**292** bei längerem Erhitzen, bis er nach ca. 40 h konstant bleibt. Dies beweist, dass die hohe Stereoselektion nicht durch einen asymmetrischen Kupplungsschritt verursacht wurde, sondern durch eine thermodynamisch kontrollierte Deracemisierung (asymmetrische Transformation erster Ordnung).<sup>[136,258]</sup> Es wurde vorgeschlagen, dass sich die zunächst gebildeten Kupfer-Komplexe (*P*)-**293** und (*M*)-**293** bei den hohen Reaktionstemperaturen allmählich ineinander umwandeln. Dies führt zur bevorzugten Bildung des Diastereomers (*P*)-**293**, bei der die sterische Abstoßung zwischen den beiden Isopropylgruppen der Oxazolin-Einheiten vermieden wird. Das Produkt (*P*)-**292** wurde in einer kurzen Synthese eines Ellagittannins eingesetzt.<sup>[114,259]</sup>

Diese Strategie wurde ferner zur Totalsynthese des axial-chiralen Naturstoffs Mastigophoren A (**3**) angewandt (Schema 70).<sup>[260]</sup> Ein Schlüsselschritt war dabei die asymmetrische Ullmann-Homokupplung des von L-Alaninol abgeleiteten Aryloxazolins (*S*)-**294**.<sup>[261]</sup> Das Biaryl (*P*)-**295** wurde in 75% Ausbeute und mit 76% de erhalten.

Die Ullmann-Kupplung von *ortho*-Brom(oxazolinyl)arenen mit anschließender dynamischer kinetischer Racematspaltung *in situ* eröffnet einen effizienten Zugang zu axial-chiralen Biarylen mit guter Stereokontrolle. Da ein langes Erhitzen notwendig ist, dürfen Biaryle mit empfindlichen funktionellen Gruppen als Substrate auszuschließen sein. Die direkte, kinetisch kontrollierte Ullmann-Kupplung von *ortho*-Brom(oxazolinyl)arenen (siehe Abschnitt 3.2) und die hier beschriebenen thermodynamischen Isomerisierungen führen

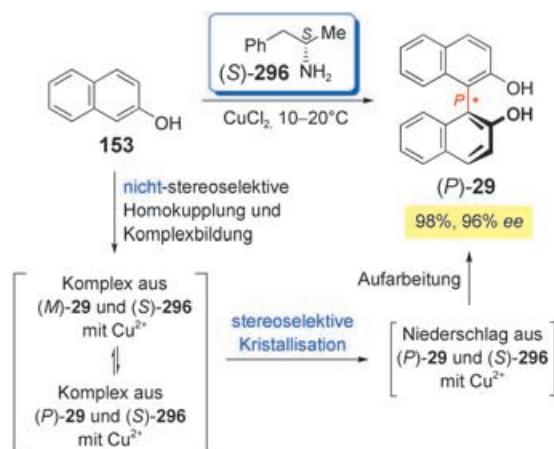
## Biarylsynthese



**Schema 70.** Totalsynthese von Mastigophorene A (**3**, siehe Abbildung 1) durch diastereoselektive Ullmann-Kupplung des von L-Alaninol abgeleiteten Aryloxazolins (**S**)-**294**.

immer zur gleichen stereochemischen Anordnung an der Biarylachse, sodass die resultierende Achsenkonfiguration, unabhängig vom (genauen) Mechanismus, vorhersagbar ist.

Über ein spektakuläres frühes Beispiel einer atrop-enantioselektiven Biarylsynthese durch dynamische kinetische Racematspaltung berichteten Brussee et al.<sup>[174,262]</sup> (*P*)-Binol ((*P*)-**29**) wurde durch CuCl<sub>2</sub>-vermittelte oxidative Homokupplung von 2-Naphthol (**153**) in Gegenwart eines großen Überschusses an Amphetamin ((*S*)-**296**) in 98% Ausbeute und mit ausgezeichneten 96% ee erhalten (Schema 71). Die

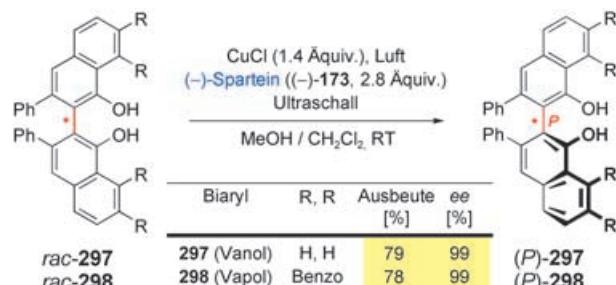


**Schema 71.** Atrop-enantioselektive Synthese von (*P*)-Binol ((*P*)-**29**) durch oxidative Kupplung von 2-Naphthol (**153**) mit stereoselektiver Kristallisation in Gegenwart von Amphetamin ((*S*)-**296**).

hohe Enantiomereneinheit war jedoch nicht, wie ursprünglich angenommen, das Ergebnis eines asymmetrischen Kupplungsschritts, sondern die Folge einer stereoselektiven Kristallisation. Von den beiden intermediär gebildeten diastereomeren Komplexen aus Cu<sup>II</sup>, (*S*)-**296** und (*M*)- oder (*P*)-**29** (weitere Details wurden nicht angegeben) kristallisierte lediglich derjenige mit dem *P*-konfigurierten Enantiomer von **29**, das wiederum ständig durch die begleitende Atropisomerisierung des in Lösung verbliebenen Komplexes nachgeliefert wurde (asymmetrische Transformation zweiter Ordnung).<sup>[136]</sup> Die Anwendbarkeit dieser Reaktion scheint jedoch auf Binol beschränkt zu sein, und selbst in diesem wichtigen

Fall tritt eine stereoselektive Kristallisation nur in einem engen Temperaturbereich ein.

Kürzlich beschrieb Wulffs Gruppe eine hochgradig enantioselektive Deracemisierung, die unabhängig vom Kupplungsschritt verläuft (Schema 72).<sup>[263]</sup> Die Ultraschallbehand-



**Schema 72.** Deracemisierung von **rac-297** und **rac-298** durch einen Komplex aus Cu<sup>2+</sup> und (-)-Spartein ((-)-**173**).

lung der racemischen, *ortho*-dihydroxylierten Biarylliganden Vanol (**297**) und Vapol (**298**)<sup>[264]</sup> in Gegenwart eines chiralen Kupfer(II)-Komplexes, der *in situ* durch Luftoxidation aus CuCl und (-)-Spartein ((-)-**173**) erzeugt wurde, lieferte die *P*-konfigurierten Verbindungen nahezu enantiomerenrein und in guten Ausbeuten. Diese Deracemisierung in Lösung ist wiederum eine asymmetrische Transformation erster Ordnung, die auf einer Verringerung der Rotationsbarriere und auf den relativen thermodynamischen Stabilitäten der intermediär gebildeten Kupfer(II)-Komplexe beruht. Gestützt wird der Mechanismus durch Rechnungen, die zeigen, dass der Komplex [(*P*)-**297**/Cu<sup>II</sup>((-)-**173**)] um 16.4 kJ mol<sup>-1</sup> (!) stabiler ist als sein *M*-Diastereomer. Die Deracemisierung gelang auch mit Binol, wobei bis zu 94% ee erhalten wurden. Solche (-)-Spartein-vermittelten Transformationen sind allgemeiner anwendbar als die oben beschriebene, die auf einer diastereoselektiven Kristallisation beruht. Trotz der guten ee-Werte hat diese Methode einen gravierenden Nachteil: Nur ein Enantiomer des Auxiliars, das überdies in großem Überschuss benötigt wird, ist verfügbar.

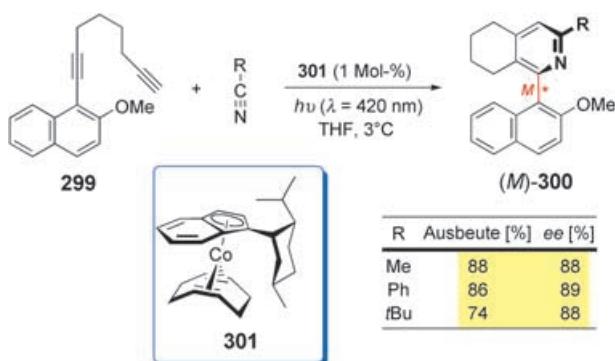
## 5. Asymmetrische Biarylsynthese durch Aufbau eines Arenrings

Als Ergänzung zu den klassischen direkten asymmetrischen Kupplungen (siehe Abschnitt 3) und den atropselektiven Transformationen an bereits aufgebauten Biarylsystemen (siehe Abschnitt 4) wurde kürzlich eine grundlegend neue Strategie zum Aufbau von chiralen Biarylen entwickelt. Bei diesem Konzept wird eine schon bestehende Aryl-C-Einfachbindung durch Aufbau eines zweiten Arenrings am Aryl-C-Substituenten in eine Biarylachse umgewandelt (Schema 73). Der Chiralitätstransfer auf die Achse erfolgt entweder von einem Stereozentrum oder durch enantioselektive Katalyse. Nur wenige Methoden, häufig mit einer asymmetrischen metallorganischen Katalyse, wurden genutzt, um diese reizvolle – aber kaum allgemein anwendbare – Idee umzusetzen.



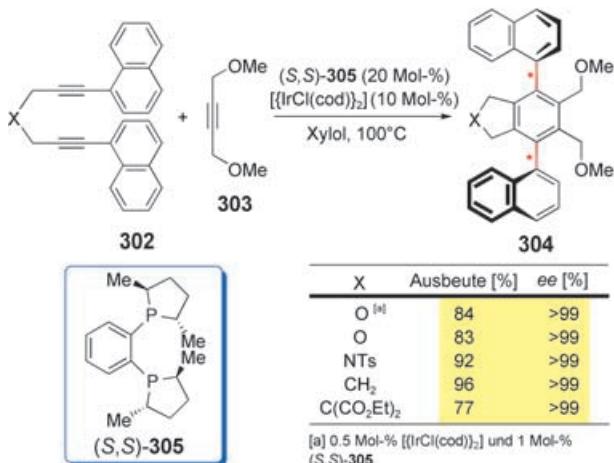
**Schema 73.** Prinzip der atroposelektiven Biarylsynthese durch Aufbau eines Arenrings.

Den Gruppen von Gutnov und Heller gelang die Synthese von axial-chiralen 2-Arylpyridinen durch katalytische asymmetrische [2+2+2]-Cycloaddition.<sup>[265]</sup> Die Reaktion des 1-Naphthyl-diins **299** mit Alkyl- oder Arylnitriten in Gegenwart des Cobalt-Katalysators **301** ergab die Pyridine (*M*)-**300** in guten chemischen Ausbeuten und optischen Reinheiten (bis 89 % ee, Schema 74). Die analoge Reaktion eines Naphthalenitrils mit einem Alkyldiin lieferte jedoch nur geringe Ausbeuten und moderate Enantioselektivitäten.



**Schema 74.** Atrop-enantioselektive Synthese des 1-Aryl-5,6,7,8-tetrahydroidroisoquinolins (*M*)-**300** durch asymmetrische [2+2+2]-Cycloaddition.

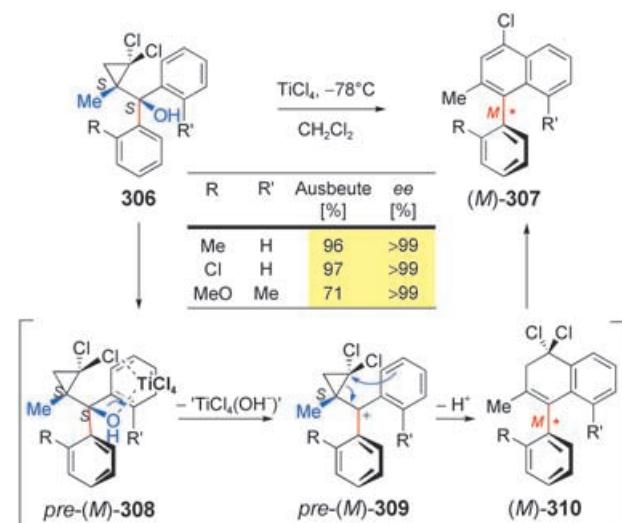
Unabhängig davon berichteten Shibata et al. über verwandte, Iridium-katalysierte [2+2+2]-Cycloadditionen von Diinen des Typs **302** mit dem Alkin **303** (Schema 75).<sup>[266]</sup> Mit (*S,S*)-MeDUPhos ((*S,S*)-**305**) als chiralem Liganden wurden



**Schema 75.** Atrop-enantioselektive und -diastereoselektive Konstruktion von Teraryls durch Iridium-katalysierte [2+2+2]-Cycloadditionen.

beim Aufbau des zweifach axial-chiralen Teraryls **304** ausgezeichnete Diastereoselektivitäten (die *meso*-Form wurde nicht beobachtet) und Enantioselektivitäten erzielt (> 99 % ee). Weiterhin konnte die Katalysatormenge ohne merklichen Verlust an Selektivität auf 0.5 Mol-% reduziert werden. Gemäß dieser Methode wurde auch ein Biaryl synthetisiert, wenn auch nur mit 81 % ee.

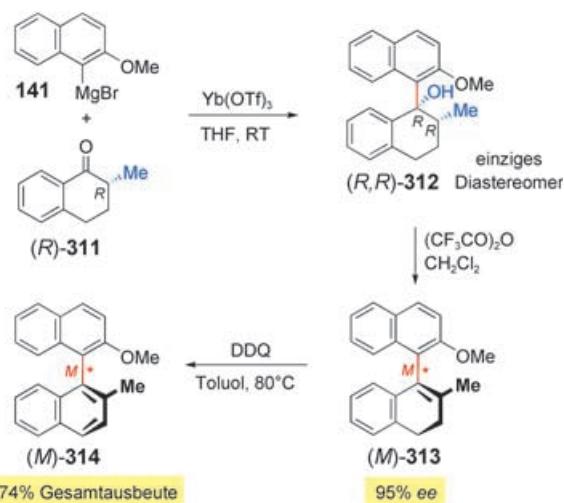
Nishii, Tanabe und Mitarbeiter profitierten von einem „Zentral-nach-axial“-Chiralitätstransfer bei der Synthese der (*M*)-1-Arylnaphthaline (*M*)-**307** aus den enantiomerenreinen Dichlorcyclopropan-Vorstufen (*S,S*)-**306** (Schema 76).<sup>[267]</sup> Die



**Schema 76.** „Zentral-nach-axial“-Chiralitätstransfer in der Benzanellierung der enantiomerenreinen Diaryl-(2,2-dichlorocyclopropyl)methanole **306**.

Lewis-Säure-vermittelte Benzanellierung lieferte die chiralen Biaryle annähernd enantiomerenrein. Die hohe Stereokontrolle wurde mit konformativen Einschränkungen bei der Bildung des intermedien Carbokations (**306**→**pre-(M)-308**→**pre-(M)-309**) erklärt, in der der *ortho*-Substituent R von der zu eliminierenden Lewis-Säure-gebundenen Hydroxygruppe weg zeigt. Die Konjugation zwischen dem Cyclopropylmethyl-Kation und dem Benzolring behindert eine freie Rotation um die Einfachbindungen in dem pre-*M*-konfigurierten Carbokation **309** so stark, dass diese Konformation vollständig in die Achsenkonfiguration der Dihydro-naphthaline (*M*)-**310** und somit auch in die Biarylprodukte (*M*)-**307** übertragen werden kann.

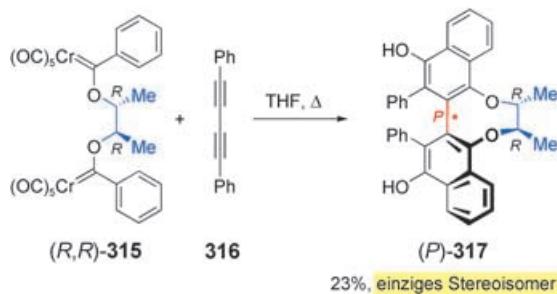
Eine weitere effiziente Umwandlung von C-Zentrochiralität in Axialchiralität wurde von den Gruppen um Hattori und Miyano in der Synthese des 1,1'-Binaphthyls (*M*)-**314** genutzt (Schema 77).<sup>[268,269]</sup> In diesem Fall diente das  $\alpha$ -substituierte chirale Cyclohexanon (*R*)-**311** als Vorstufe für den neuen Arenring. Die diastereoselektive Addition von Naphthyl-Grignard-Reagens **141** in Gegenwart von  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  lieferte (*R,R*)-**312**, das zum axial-chiralen Aren-Olefin-Intermediat (*M*)-**313** dehydratisiert wurde (95 % ee). Oxidation mit DDQ ergab das gewünschte chirale Biaryl (*M*)-**314** in 74 % Gesamtausbeute. Diese Methode ist indirekt, doch sie



**Schema 77.** Enantioselektive Synthese von (M)-314 aus dem  $\alpha$ -substituierten Keton (R)-311 mit einem zwischenzeitlichen „Zentral-nach-axial“-Chiralitätstransfer.

bietet den Vorteil, dass chirale  $\alpha$ -substituierte Ketone durch Standardverfahren zugänglich sind.

Eine Reaktion, die auf diesem Gebiet viel Beachtung gefunden hat, ist die Dötz-Benzanellierung von Fischer-Carbenen mit Alkinen. Die stereochemische Anordnung an der neuen Biarylachse wurde durch chirale Brücken<sup>[270]</sup> und Stereozentren in *ortho*-Position<sup>[271,272]</sup> gesteuert. In einer richtungsweisenden Arbeit setzten Wulff und Mitarbeiter (R,R)-315, in dem zwei Chromcarben-Einheiten über eine chirale Brücke verbunden sind, mit dem 1,3-Butadiin 316 um (Schema 78).<sup>[270]</sup> Die beiden Arenringe von (P)-317 wurden



**Schema 78.** Doppelte Benzanellierung des Bis(chromcarbens) (R,R)-315 zu (P)-317.

so in einem einzigen Schritt und unter nahezu vollständiger Kontrolle der Konfiguration an der Biarylachse aufgebaut; allerdings war die Ausbeute gering, und es entstanden weitere Produkte.

Die Synthese chiraler Biaryle durch Aufbau eines (oder beider) Arenringe ist eine hochgradig innovative Strategie. Dieser Ansatz steckt noch in den Kinderschuhen, und seine Allgemeingültigkeit ist bislang noch stark eingeschränkt im Hinblick auf die Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen und die erzielbaren Substitutionsmuster.

## 6. Zusammenfassung und Ausblick

Die Bedeutung axial-chiraler Biaryle als Auxiliare und Liganden für die asymmetrische Synthese und als Strukturlement in bioaktiven Naturstoffen wächst ständig. Dabei wurde in letzter Zeit die Entwicklung effizienterer Methoden für deren atropselektive Synthese intensiv untersucht. Die in diesem Aufsatz vorgestellten Ansätze sind gekennzeichnet durch ihre verschiedenenartigen Konzepte:

- 1) die klassischen atropselektiven Aryl-Aryl-Kupplungsreaktionen (Abschnitt 3), bei denen axial-chirale Biaryle direkt aus (geeignet modifizierten) Aren-Hälften aufgebaut werden,
- 2) Ansätze, die auf eine atropselektive Umwandlung bereits vorhandener, aber stereochemisch noch nicht differenzierter – achiraler oder konfigurativ labiler – Biaryle zu axial-chiralen Produkten setzen (Abschnitt 4), und
- 3) spezielle Methoden, in denen ein Nicht-Aryl-Substituent an einem Arenring atropselektiv in einen zweiten Arenring überführt wird (Abschnitt 5).

Trotz der Originalität und Effizienz einiger dieser Ansätze und unabhängig davon, ob die Aryl-Aryl-Kupplung und die asymmetrische Induktion simultan oder stufenweise erreicht werden, bleibt die stereoselektive Synthese von (komplexen) Biarylen ein anspruchsvolles Ziel. Die meisten derzeit verfügbaren Methoden erfüllen einige, aber nicht alle der folgenden Anforderungen:

- 1) ausgezeichnete chemische Ausbeuten und optische Reinheiten, auch für Zielverbindungen, die sterisch stark befrachtet sind (wie vierfach *ortho*-substituierte Biaryle) oder in denen der Unterschied im sterischen Anspruch der *ortho*-Substituenten nur gering ist – oder sogar in Fällen, in denen die *ortho*-Substituenten identisch sind und die Axialchiralität von Gruppen in *meta*-Position hervorruft,
- 2) Zugang zu prinzipiell jedem Substitutionsmuster und Verträglichkeit mit gebräuchlichen funktionellen Gruppen und Schutzgruppen,
- 3) Einsatz von billigen und leicht zugänglichen Ausgangsstoffen, chirale Katalysatoren oder Auxiliare (die in beiden enantiomeren Formen zur Verfügung stehen sollten); letztere sollten leicht anzubringen und wieder zu entfernen sein,
- 4) milde und bequeme Reaktionsbedingungen, die eine ungewollte Atropisomerisierung an der Biarylachse ausschließen,
- 5) die Möglichkeit, wahlweise jedes Atropisomer aus derselben Vorstufe zu synthetisieren („Atrop-Divergenz“) und ein unerwünschtes Minderatropisomer wiederzuverwenden („chirale Ökonomie“), und
- 6) die Anwendbarkeit im atropselektiven Aufbau funktionalisierter Zielverbindungen wie komplexer Naturstoffe.

Vor diesem Hintergrund ist es verständlich, warum trotz der enormen Fortschritte in den vergangenen Jahrzehnten ein zuverlässiges und generell anwendbares Verfahren, das allen diesen Anforderungen genügt, noch immer fehlt. Viele der beschriebenen Konzepte spiegeln die Kreativität der Forscher

wider und schaffen ausgezeichnete Zugangswege zu verschiedenen Klassen von Biarylen, sie sind aber meist beschränkt auf ein bestimmtes Substitutionsmuster, z.B. auf eine spezielle funktionelle Gruppe in *ortho*-Position, oder sie versagen bei großer sterischer Hinderung, z.B. bei der Synthese vierfach *ortho*-substituierter Biaryle.

Die Methoden mit der größten Anwendungsbreite in der asymmetrischen Synthese komplexer axial-chiraler Biaryle sind derzeit das Lacton-Konzept (Abschnitt 4.2.3) unter den schrittweisen (atrop-enantioselektiven oder -diastereoselektiven) Techniken und die Oxazolin-Methode von Meyers (Abschnitt 3.2) unter den direkten (atrop-diastereoselektiven) Verfahren. Katalytische enantioselektive Aryl-Aryl-Kupplungen wie die Suzuki-Kupplung (Abschnitt 3.6) sind noch durch viele Einschränkungen behindert, sie treten aber wegen des ökonomischen Einsatzes der chiralen Katalysatoren immer stärker in den Vordergrund und könnten sich in Zukunft zu den Methoden der Wahl entwickeln.

## Abkürzungen

acac	Acetylacetonat
BHT	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-methylphenol
Binap	2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl
Binol	1,1'-Binaphthyl-2,2'-diol
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
BOM	Benzoyloxymethyl
Bz	Benzoyl
Cbz	Benzoyloxycarbonyl
Cp	Cyclopentadienyl
cod	1,5-Cyclooctadien
dba	Dibenzylidenacetone
DCC	1,3-Dicyclohexylcarbodiimid
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DME	Ethylenglycoldimethylether
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen
KHDMs	Kaliumhexamethyldisilazid
MCPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoësäure
MOM	Methoxymethyl
Ms	Methansulfonyl
MS	Molekularsieb
NMP	1-Methyl-2-pyrrolidinon
PCC	Pyridiniumchlorochromat
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Teoc	2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxy
Tfa	Trifluoracetyl
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
Tf	Trifluormethansulfonyl

TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylenediamin
Tol	Tolyl
Ts	4-Toluolsulfonyl

Für die großzügige finanzielle Unterstützung ihrer Arbeiten auf diesem Gebiet möchten die Autoren der Deutschen Forschungsgemeinschaft (hauptsächlich SFB 347 „Selektive Reaktionen Metall-aktivierter Moleküle“ und ein Emmy-Noether-Stipendium für M.B.), der Alexander von Humboldt-Stiftung (Stipendium für A.J.P.M.) und dem Fonds der Chemischen Industrie danken. G.B. dankt seinen wissenschaftlichen Kooperationspartnern und insbesondere den vielen enthuasiastischen Studenten und Mitarbeitern, die das Lacton-Konzept mit großem Fleiß und Können entwickelt haben – ihre Namen können den Literaturzitaten entnommen werden.

Eingegangen am 18. November 2004,  
veränderte Fassung am 1. März 2005

- [1] G. B. Kauffman, R. D. Meyers, *J. Chem. Educ.* **1975**, *52*, 777–781, zit. Lit.
- [2] a) *Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: R. A. Aitkin, S. N. Kilényi), Blackie, Glasgow, **1992**; b) *Asymmetric Synthesis, Vols. 1–5* (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, Orlando, **1983–1985**; c) *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*, Vol. 21a-f (Hrsg.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schumann), Thieme, New York **1995**; d) *Comprehensive Asymmetric Catalysis I–III* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **2000**.
- [3] Für einige spekulative, frühe Konzepte über Atropisomerie siehe Lit. [27a].
- [4] „Biaryls in Nature“: G. Bringmann, C. Günther, M. Ochse, O. Schupp, S. Tasler in *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, Vol. 82 (Hrsg.: W. Herz, H. Falk, G. W. Kirby, R. E. Moore), Springer, Wien, **2001**, S. 1–249.
- [5] a) C. Rosini, L. Franzini, A. Raffaelli, P. Salvadori, *Synthesis* **1992**, 503–517; b) M. McCarthy, P. J. Guiry, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3809–3844.
- [6] a) D. H. Williams, B. Bardsley, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1264–1286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1172–1193; b) K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, S. Bräse, N. Winssinger, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2230–2287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2096–2152.
- [7] B. K. Hubbard, C. T. Walsh, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 752–789; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 730–765.
- [8] E. Dagne, W. Steglich, *Phytochemistry* **1984**, *23*, 1729–1731.
- [9] J. Mutanyatta, M. Bezabih, B. M. Abegaz, M. Dreyer, R. Brun, N. Kocher, G. Bringmann, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8475–8484.
- [10] a) G. Bringmann, D. Menche, M. Bezabih, B. M. Abegaz, R. Kaminsky, *Planta Med.* **1999**, *65*, 757–758; b) G. Bringmann, D. Menche, J. Kraus, J. Mühlbacher, K. Peters, E.-M. Peters, R. Brun, M. Bezabih, B. M. Abegaz, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5595–5610.
- [11] M. Kuroda, Y. Mimaki, H. Sakagami, Y. Sashida, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 894–897.
- [12] Y. Fukuyama, Y. Asakawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1991**, 2737–2741.
- [13] a) C. Ito, Y. Thoyama, M. Omura, I. Kajiura, H. Furukawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 2096–2100; b) G. Bringmann, S. Tasler, H. Endress, J. Kraus, K. Messer, M. Wohlfarth, W. Lobin, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2703–2711.

- [14] A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932–7934.
- [15] a) R. Noyori, H. Takaya, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345–350; b) R. Noyori, *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 380–390.
- [16] H. Sasaki, R. Irie, T. Hamada, K. Suzuki, T. Katsuki, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11827–11838.
- [17] G. Bringmann, M. Breuning, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 667–679.
- [18] a) J. M. Brown, D. I. Hulmes, P. J. Guiry, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4493–4506; b) N. W. Alcock, J. M. Brown, D. I. Hulmes, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 743–756.
- [19] Umfassende Übersichten über stereoselektive und nicht-stereoselektive Aryl-Aryl-Kupplungsmethoden: a) J. Hassan, M. Sévignon, C. Gossi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359–1469; b) T. D. Nelson, R. D. Crouch, *Cu, Ni, and Pd Mediated Homocoupling Reactions in Biaryl Syntheses: the Ullmann Reaction in Organic Reactions*, Vol. 63, Wiley, New Jersey, **2004**, S. 265–555.
- [20] Übersichten zur Lacton-Methode: a) G. Bringmann, M. Breuning, R.-M. Pfeifer, W. A. Schenk, K. Kamikawa, M. Uemura, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *661*, 31–47; b) G. Bringmann, S. Tasler, R.-M. Pfeifer, M. Breuning, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *661*, 49–65; c) G. Bringmann, D. Menche, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 615–624; d) G. Bringmann, M. Breuning, S. Tasler, *Synthesis* **1999**, 525–558; e) G. Bringmann, S. Tasler, in *Current Trends in Organic Synthesis* (Hrsg.: C. Scolastico, F. Nicotra), Plenum, New York, **1999**, S. 105–116.
- [21] Eine Übersicht zur Desymmetrisierung achiraler Biaryle und zur dynamischen kinetischen Racematspaltung konfigurativ instabiler Biaryle: K. Khanbabae, *Nachr. Chem.* **2003**, *51*, 163–166.
- [22] Eine Übersicht über Planarchiralität-induzierte asymmetrische Biarylsynthesen: K. Kamikawa, M. Uemura, *Synlett* **2000**, 938–949.
- [23] Eine Übersicht über ausgewählte asymmetrische Biarylkkupplungen: P. Lloyd-Williams, E. Giralt, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 145–157.
- [24] Eine Übersicht über asymmetrische Nickel-katalysierte Kreuzkupplungen: T. Hayashi, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 41–45.
- [25] C. H. Christie, J. Kenner, *J. Chem. Soc.* **1922**, *121*, 614–620.
- [26] „Molekulare Asymmetrie“: R. Kuhn in *Stereochemie* (Hrsg.: K. Freudenberg), Franz Deuticke, Leipzig, **1933**, S. 803–824.
- [27] Zur konfigurativen Stabilität von Biarylen: a) R. Adams, H. C. Yuan, *Chem. Rev.* **1933**, *33*, 261–338; b) E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**, 1142–1148; c) F. Leroux, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 644–649.
- [28] Normalerweise ist die energetisch günstigste Konformation einer Biarylverbindung weder völlig planar noch sind die Ringe orthogonal zueinander. Der Stabilitätsgewinn durch Resonanz zwischen den beiden Ringen bei Coplanarität hält sich mit der verminderten Spannung bei verdrehter Struktur die Waage: F. Grein, *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 3823–3827, zit. Lit.
- [29] K. Mislow, M. A. W. Glass, H. B. Hopps, E. Simon, G. H. Wahl, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1710–1733.
- [30] H. Musso, W. Steckelberg, *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 1510–1519.
- [31] M. Bloch, N. Lau, H. Musso, U.-I. Záhorszky, *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 1790–1797.
- [32] a) T. R. Govindachari, P. C. Parthasarathy, H. K. Desai, *Indian J. Chem.* **1972**, *10*, 1117–1119; b) T. R. Govindachari, P. C. Parthasarathy, T. G. Rajagopalan, H. K. Desai, K. S. Ramachandran, E. Lee, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 2134–2136.
- [33] E. H. Woodruff, R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 1977–1982.
- [34] V. Prelog, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 614–631; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 567–583.
- [35] „Nomenclature and Vocabulary of Organic Stereochemistry“: G. Helmchen in *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*, Vol. 21a (Hrsg.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann), Thieme, New York, **1995**, S. 10–13.
- [36] Diese nun empfohlene *M/P*-Nomenklatur ist zweckmäßiger als die alte *aR/aS*-Definition (falls A-(über B')→B→A' im Uhrzeigersinn: *aR*; falls gegen den Uhrzeigersinn: *aS*; in allen Fällen gilt jedoch: *aS=P* und *aR=M*). Die *M/P*-Konvention verlangt nicht den komplizierten 270°-Bogen wie die *aR/aS*-Notation und vermeidet jegliche Verwechslungen mit zentrochiralen Elementen – und sie stimmt besser mit der Notation für Planarchiralität überein.
- [37] a) K. R. Hanson, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2731–2742; b) „Nomenclature and Vocabulary of Organic Stereochemistry“: G. Helmchen in *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*, Vol. 21a (Hrsg.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann), Thieme, New York, **1995**, S. 17–21.
- [38] Es soll nochmals daran erinnert werden, dass, wie bei der pro-*R*- und pro-*S*-Notation, aus einer Modifikation des pro-*M*- oder pro-*P*-Substituenten nicht notwendigerweise eine *M*- bzw. *P*-Konfiguration an der Achse resultiert.
- [39] Die Rotationsbarriere in Biphenyl wurde auf 8 kJ mol<sup>-1</sup> geschätzt: E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**, S. 1147.
- [40] Eine ältere Übersicht über die Racemisierungsdaten von Biarylen: D. M. Hall, M. M. Harris, *J. Chem. Soc.* **1960**, 490–494.
- [41] Das chirale Auxiliar Binol (**29**) racemisiert schnell bei 220°C ( $\tau_{493K} = 60$  min): L. Meca, D. Řeha, Z. Havlas, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5677–5680; siehe auch Lit. [75].
- [42] „Recent Advances in Atropisomerism“: K. Oki in *Topics in Stereochemistry*, Vol. 14 (Hrsg.: N. L. Allinger, E. E. Eliel, S. H. Wilen), Wiley-Interscience, New York, **1983**, S. 1–76.
- [43] C. C. K. Ling, M. M. Harris, *J. Chem. Soc.* **1964**, 1825–1835.
- [44] A. C. T. van Duin, B. Hollanders, R. J. A. Smits, J. M. A. Baas, B. van de Graaf, M. P. Koopmans, J. P. Sinnighe Damsté, J. W. de Leeuw, *Org. Geochem.* **1996**, *24*, 587–591.
- [45] G. Bringmann, H. Busse, U. Dauer, S. Güssregen, M. Stahl, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3149–3158.
- [46] a) G. Bott, L. D. Field, S. Sternhell, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5618–5626; b) Lit. [27b].
- [47] a) A. K. Coulter, L. M. Clemens, *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 651–654; b) A. S. Cooke, M. M. Harris, *J. Chem. Soc.* **1963**, 2365–2373.
- [48] C. Wolf, W. A. König, C. Roussel, *Liebigs Ann.* **1995**, 781–786.
- [49] Ein Beispiel aus dem Gebiet der natürlichen Biaryle: K. Miura, T. Inagaki, N. Nakatani, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 1816–1819.
- [50] A. I. Meyers, R. J. Himmelsbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 682–685.
- [51] Energiebarrieren einiger 2,2'-Binaphthyl-Derivate: R. W. Baker, Z. Brkic, M. V. Sargent, B. W. Skelton, A. H. White, *Aust. J. Chem.* **2000**, *53*, 925–938.
- [52] G. Bringmann, K. Messer, K. Wolf, J. Mühlbacher, M. Grüne, R. Brun, A. M. Louis, *Phytochemistry* **2002**, *60*, 389–397.
- [53] N. Hasaka, M. Okigawa, I. Kouno, N. Kawano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 3828–3830; ein neueres, ähnliches Beispiel: F. Leroux, M. Maurin, N. Nicod, R. Scopelliti, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1899–1902.
- [54] Für den aus Baumwollsamen erhaltenen, vierfach *ortho*-substituierten Biaryl-naturstoff Gossypol (**114**, Schema 19) ist durch MM2-Rechnungen eine Rotationsbarriere von  $\Delta G^{\ddagger} > 200$  kJ mol<sup>-1</sup> bestimmt worden. Beim Erhitzen in organischen Lösungsmitteln (z. B. 22 h bei 149°C in Xylool) dehydratisiert Gossypol zu Anhydrogossypol: J. W. Jaroszewski, T. Strøm-Hansen, L. L. Hansen, *Chirality* **1992**, *4*, 216–221.

- [55] J. Fleischhauer, A. Koslowski, B. Kramer, E. Zobel, G. Bringmann, K. P. Gulden, T. Ortmann, B. Peter, *Z. Naturforsch. B* **1993**, *48*, 140–148.
- [56] M. Rieger, F. H. Westheimer, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 19–28.
- [57] C. Wolf, D. H. Hochmuth, W. A. König, C. Roussel, *Liebigs Ann.* **1996**, 357–363.
- [58] Die analogen zweifach *ortho*-Isopropyl-substituierten Biaryle (in denen CF<sub>3</sub> durch iPr ersetzt ist) zeigten einen entgegengesetzten Effekt, siehe Lit. [57].
- [59] a) S. Gladiali, A. Dore, D. Fabbri, O. De Lucchi, G. Valle, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6363–6371; b) D. Fabbri, A. Dore, S. Gladiali, O. De Lucchi, G. Valle, *Gazz. Chim. Ital.* **1996**, *126*, 11–18; c) A. A. Watson, A. C. Willis, S. B. Wild, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *445*, 71–78; d) R. G. Harvey, J. Pataki, C. Cortez, P. Di Raddo, C. X. Yang, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1210–1217.
- [60] K. Peters, E.-M. Peters, H. G. von Schnerring, G. Bringmann, T. Hartung, O. Schupp, *Z. Kristallogr.* **1992**, *202*, 271–274.
- [61] G. Bringmann, T. Hartung, L. Göbel, O. Schupp, C. L. J. Ewers, B. Schöner, R. Zagst, K. Peters, H. G. von Schnerring, C. Burschka, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 225–232.
- [62] G. Bringmann, M. Heubes, M. Breuning, L. Göbel, M. Ochse, B. Schöner, O. Schupp, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 722–728.
- [63] Aufgrund der Regeln der CIP-Notation (siehe Lit. [34] und [35]) können stereochemisch identische Analoga, z.B. mit R = Alkyl bzw. R = Alkoxy, entgegengesetzte Stereodeskriptoren haben und andererseits stereochemisch entgegengesetzte Isomere identische Stereodeskriptoren.
- [64] G. Bringmann, M. Breuning, H. Endress, D. Vitt, K. Peters, E.-M. Peters, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10677–10690.
- [65] K. Ohmori, M. Kitamura, K. Suzuki, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1304–1307; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1226–1229.
- [66] G. Bringmann, P. A. Keller, K. Rölfing, *Synlett* **1994**, 423–424.
- [67] a) M. Hatsuda, H. Hiramatsu, S. Yamada, T. Shimizu, M. Seki, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4437–4439; b) S. Superchi, D. Casarini, A. Laurita, A. Bavoso, C. Rosini, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 465–468; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 451–454; c) M. Tichý, L. Ridvan, P. Holý, J. Závada, I. Císařová, J. Podlahá, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 227–234.
- [68] T. B. Freedman, X. Cao, L. A. Nafie, M. Kalbermatter, A. Linden, A. J. Rippert, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 3141–3155.
- [69] R. Adams, N. Kornblum, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 188–200.
- [70] K. Mislow, S. Hyden, H. Schaefer, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1449–1455.
- [71] a) F. K. Brown, J. C. Hempel, J. S. Dixon, S. Amato, L. Mueller, P. W. Jeffs, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7328–7333; b) R. Kannan, D. H. Williams, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5435–5437.
- [72] a) K. Mislow, A. J. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3521–3521; b) H. E. Zimmerman, D. S. Crumrine, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 498–506; c) M. Zhang, G. B. Schuster, *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 3063–3067; d) M. Cavazza, M. Zandomeneghi, A. Uuchi, Y. Koga, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9990–9991; e) K. S. Burnham, G. B. Schuster, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12619–12625.
- [73] M. Irie, K. Yoshida, K. Hayashi, *J. Phys. Chem.* **1977**, *81*, 969–972; siehe auch: M. Irie, T. Yorozu, K. Yoshida, K. Hayashi, *J. Phys. Chem.* **1977**, *81*, 973–976.
- [74] T. Hattori, Y. Shimazumi, H. Goto, O. Yamabe, N. Morohashi, W. Kawai, S. Miyano, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2099–2108.
- [75] E. P. Kyba, G. W. Gokel, F. de Jong, K. Koga, L. R. Sousa, M. G. Siegel, L. Kaplan, G. D. Y. Sogah, D. J. Cram, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 4173–4184.
- [76] T. Shimada, A. Kina, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6329–6337.
- [77] Die Atrop-Diastereomerisierung wird durch die Zugabe von Säure merklich beschleunigt; so erhöht sich die Reaktionsgeschwindigkeit in Gegenwart von TFA um den Faktor 23000 ( $\tau_{306\text{K}, \text{TFA}} = 3\text{ h}$ ,  $\tau_{306\text{K}, \text{ohne TFA}} = 7.9\text{ Jahre}$ ), siehe Lit. [76].
- [78] Im Unterschied dazu zeigte ein Octafluor-Analogon von Binol unter vergleichbaren Bedingungen keine Racemisierung: A. K. Yudin, L. J. P. Martyn, S. Pandiaraju, J. Zheng, A. Lough, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 41–44.
- [79] M. R. Boyd, Y. F. Hallock, J. H. Cardellina II, K. P. Manfredi, J. W. Blunt, J. B. McMahon, R. W. Buckheit, Jr., G. Bringmann, M. Schäffer, G. M. Cragg, D. W. Thomas, J. G. Jato, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1740–1745.
- [80] „The Naphthylisoquinoline Alkaloids“: G. Bringmann, F. Pokorny in *The Alkaloids*, Vol. 46 (Hrsg.: G. A. Cordell), Academic Press, San Diego, **1995**, S. 127–271.
- [81] D. J. Edwards, R. G. Pritchard, T. W. Wallace, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4665–4668.
- [82] G. Bringmann, T. Hartung, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 313–316.
- [83] G. Bringmann, D. Vitt, J. Kraus, M. Breuning, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10691–10698.
- [84] Siehe Lit. [4], S. 28.
- [85] a) C.-N. Lin, P.-L. Huang, C.-M. Lu, M.-H. Yen, R.-R. Wu, *Phytochemistry* **1997**, *44*, 1359–1363; b) Y.-L. Lin, T.-C. Lin, Y.-H. Kuo, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 368–370.
- [86] a) S. Miyano, M. Tobita, H. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 3522–3526; b) S. Miyano, S. Handa, K. Shimizu, K. Tagami, H. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 1943–1947; c) S. Miyano, H. Fukushima, S. Handa, H. Ito, H. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 3249–3254.
- [87] B. H. Lipshutz, F. Kayser, Z.-P. Liu, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1962–1964; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1842–1844.
- [88] B. H. Lipshutz, K. Siegmann, E. Garcia, F. Kayser, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9276–9282.
- [89] In früheren Studien wurden Brücken mit nur einem Stereozentrum eingesetzt; sie lieferten im Kupplungsschritt 66–90% *de*, siehe Lit. [87].
- [90] R. V. Kyasnoor, M. V. Sargent, *Chem. Commun.* **1998**, 2713–2714.
- [91] T. Sugimura, H. Yamada, S. Inoue, A. Tai, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 649–655.
- [92] B. H. Lipshutz, P. Müller, D. Leinweber, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3677–3680.
- [93] G.-Q. Lin, M. Zhong, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1369–1372.
- [94] Eine ähnliche Strategie: G.-Q. Lin, M. Zhong, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1087–1090.
- [95] Eine Partialsynthese von Desertorin C: a) Lit. [90]; b) R. W. Baker, R. V. Kyasnoor, M. V. Sargent, B. W. Skelton, A. H. White, *Aust. J. Chem.* **2000**, *53*, 487–506.
- [96] B. H. Lipshutz, Z.-P. Liu, F. Kayser, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5567–5570.
- [97] G. Michaud, M. Bulliard, L. Ricard, J.-P. Genêt, A. Marinetti, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3327–3330.
- [98] J. Madec, G. Michaud, J.-P. Genêt, A. Marinetti, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2253–2261.
- [99] L. Qiu, J. Wu, S. Chan, T. T.-L. Au-Yeung, J.-X. Ji, R. Guo, C.-C. Pai, Z. Zhou, X. Li, Q.-H. Fan, A. S. C. Chan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5815–5820.
- [100] Synthese des Teraryls Ternol: T. Sugimura, S. Inoue, A. Tai, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6487–6490.
- [101] a) B. H. Lipshutz, B. James, S. Vance, I. Carrico, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 753–756; b) B. H. Lipshutz, Y.-J. Shin, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7017–7020.
- [102] Eine weniger atrop-diastereoselektive Kupplung von 7-Desoxycholinsäure-7,7'-verbrückten 2-Naphthalolen: U. Maitra, A. K. Bandyopadhyay, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3749–3750.
- [103] B. H. Lipshutz, Y.-J. Shin, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9515–9521.

- [104] B. H. Lipshutz, D. J. Buzard, C. Olsson, K. Noson, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4443–4449.
- [105] Eine ähnliche Kupplungsstrategie unter Nutzung einer chiralen, nur aus Kohlenstoffatomen bestehenden Brücke, die zusätzlich durch eine Carbonatgruppe verbrückt ist: V. H. Rawal, A. S. Florjancic, S. P. Singh, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8985–8988.
- [106] C. A. Merlic, C. C. Aldrich, J. Albanese-Walker, A. Saghalian, J. Mammen, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1297–1309.
- [107] Eine ähnliche, aber stereoselektivere intermolekulare Kupplung zeigt Schema 21.
- [108] Übersicht über Ellagitannine: S. Quideau, K. S. Feldman, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 475–503.
- [109] a) O. T. Schmidt, W. Mayer, *Angew. Chem.* **1956**, *68*, 103–115; b) E. Haslam in *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, Vol. 41 (Hrsg.: W. Herz, H. Grisebach, G. W. Kirby), Springer, New York, **1982**, S. 1–46; c) R. K. Gupta, S. M. K. Al-Shafi, K. Layden, E. Haslem, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1982**, 2525–2534; d) E. A. Haddock, R. K. Gupta, E. Haslam, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1982**, 2535–2545.
- [110] a) K. S. Feldman, S. M. Ensel, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1162–1163; b) K. S. Feldman, S. M. Ensel, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3357–3366; c) K. S. Feldman, S. M. Ensel, R. D. Minard, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1742–1745; d) K. S. Feldman, A. Sambandam, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8171–8178; e) K. S. Feldman, R. S. Smith, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2606–2612; f) K. S. Feldman, K. Sahasrabudhe, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 209–216; g) K. S. Feldman, M. D. Lawlor, K. Sahasrabudhe, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8011–8019.
- [111] Ein ähnlicher Ansatz, in dem eine Ullmann-Kupplung genutzt wurde, ist beschrieben in: D. Dai, O. R. Martin, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7628–7633.
- [112] K. S. Feldman, M. D. Lawlor, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7396–7397.
- [113] a) K. Miyamoto, N. Kishi, R. Koshiura, T. Yoshida, T. Hatano, T. Okuda, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 814–822; b) K. S. Feldman, K. Sahasrabudhe, R. S. Smith, W. J. Scheuchenzeuber, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 985–990.
- [114] Eine Übersicht über die verschiedenen Ansätze zur Synthese der Ellagitannine: K. Khanbabaei, T. van Ree, *Synthesis* **2001**, 1585–1610.
- [115] D. A. Evans, C. J. Dinsmore, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6029–6032.
- [116] a) D. A. Evans, M. R. Wood, B. W. Trotter, T. I. Richardson, J. C. Barrow, J. L. Katz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2864–2868; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2700–2704; b) D. A. Evans, C. J. Dinsmore, P. S. Watson, M. R. Wood, T. I. Richardson, B. W. Trotter, J. L. Katz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2868–2872; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2704–2708; c) eine ähnliche thermodynamisch getriebene Atrop-Diastereomerisierung wurde auch in einer Totalsynthese des Ristocetin-Aglycons beobachtet: B. M. Crowley, Y. Mori, C. C. McComas, D. Tang, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4310–4317.
- [117] K. C. Nicolaou, D. Y.-K. Chen, X. Huang, T. Ling, M. Bella, S. A. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12888–12896.
- [118] Eine weitere Totalsynthese von Diazoniamid A: K. C. Nicolaou, J. Hao, M. V. Reddy, P. B. Rao, G. Rassias, S. A. Snyder, X. Huang, D. Y.-K. Chen, W. E. Brenzovich, N. Giuseppone, P. Giannakakou, A. O’Brate, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12897–12906.
- [119] O. Yonemitsu, P. Cerutti, B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3941–3945.
- [120] Beispiele: a) K. Tomioka, T. Ishiguro, Y. Iitaka, K. Koga, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1303–1312; b) J. S. Buckleton, R. C. Cambie, G. R. Clark, P. A. Craw, C. E. F. Rickard, P. S. Rutledge, P. D. Woodgate, *Aust. J. Chem.* **1988**, *41*, 305–324; c) J. K. Burden, R. C. Cambie, P. A. Craw, P. S. Rutledge, P. D. Woodgate, *Aust. J. Chem.* **1988**, *41*, 919–933; d) M. Tanaka, H. Mitsuhashi, T. Wakamatsu, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4161–4164; e) D. Planchenault, R. Dhal, J.-P. Robin, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1395–1404; f) R. S. Ward, D. D. Hughes, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4015–4022.
- [121] J.-P. Robin, Y. Landais, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 224–226.
- [122] B. Kramer, A. Averhoff, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3103–3104; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2981–2982.
- [123] a) D. R. Spring, S. Krishnan, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5656–5657; b) D. R. Spring, S. Krishnan, H. E. Blackwell, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1355–1363; c) S. Krishnan, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4021–4024.
- [124] a) S. Miyano, M. Tobita, S. Suzuki, Y. Nishikawa, H. Hashimoto, *Chem. Lett.* **1980**, 1027–1030; b) C. Qin, M. Liu, L.-K. Song, G.-B. Rong, *Chin. J. Org. Chem.* **2002**, *22*, 1013–1017.
- [125] T. Hattori, H. Hotta, T. Suzuki, S. Miyano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 613–622.
- [126] A. I. Meyers, T. D. Nelson, H. Moorlag, D. J. Rawson, A. Meier, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4459–4473.
- [127] A. I. Meyers, A. Meier, D. J. Rawson, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 853–856.
- [128] A. M. Warshawsky, A. I. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8090–8099.
- [129] Frühere Untersuchungen: a) A. I. Meyers, K. A. Lutomski, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 879–881; b) A. I. Meyers, R. J. Himmelsbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 682–685.
- [130] H. Moorlag, A. I. Meyers, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6989–6992.
- [131] H. Moorlag, A. I. Meyers, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6993–6996.
- [132] R. W. Baker, S. Liu, M. V. Sargent, B. W. Skelton, A. H. White, *Chem. Commun.* **1997**, 451–452.
- [133] P. Chau, I. R. Czuba, M. A. Rizzacasa, G. Bringmann, K.-P. Gulden, M. Schäffer, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7101–7105.
- [134] A. I. Meyers, J. R. Flisak, R. A. Aitken, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5446–5452.
- [135] a) *O*-Methylancistrocladin: B. N. Leighton, M. A. Rizzacasa, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5702–5705; b) Ancistrocladinin: M. A. Rizzacasa, M. V. Sargent, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1991**, 2773–2781; c) *O*-Methylancistrocladin und *O*-Methylhamatin: M. A. Rizzacasa, M. V. Sargent, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1991**, 845–854; d) M. A. Rizzacasa, M. V. Sargent, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 894–896; e) Studien zur Synthese von Desertorin C: Lit. [95]; f) Studien zur Synthese von Dioncophyllin C (**282**): R. W. Gable, R. L. Martin, M. A. Rizzacasa, *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 2013–2021.
- [136] J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilen, *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, Wiley, New York, **1981**, S. 369–371.
- [137] A. I. Meyers, *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 991–1002.
- [138] T. D. Nelson, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2655–2658.
- [139] Eine nicht-stereo selektive Kupplung von (*S*)-**108** mit nachfolgender Racematspaltung durch diastereoselektive Bildung eines Kupfer(*P*)-**109**-Komplexes konnte ausgeschlossen werden, da sich das Diastereomerenverhältnis von (*P*)-**109** beim Erhitzen ohne Cu<sup>I</sup>/Cu<sup>II</sup> nicht änderte.
- [140] M. B. Andrus, D. Asgari, J. A. Sclafani, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9365–9368.
- [141] a) A. I. Meyers, J. J. Willemse, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10493–10511; b) A. I. Meyers, J. J. Willemse, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 791–792.
- [142] Anwendung in der atropselektiven Synthese eines Bis(bisthienylbenzols): K. Tanaka, H. Suzuki, H. Osuga, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4465–4470.
- [143] Eine hochgradig atropselektive intermolekulare Biaryl kupp lung, die ein Zucker-Gerüst nutzt: M. Arisawa, S. Utsumi, M.

- Nakajima, N. G. Ramesh, H. Tohma, Y. Kita, *Chem. Commun.* **1999**, 469–470.
- [144] P.-E. Broutin, F. Colobert, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3281–3284.
- [145] a) R. S. Coleman, E. B. Grant, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10889–10904; b) R. S. Coleman, E. B. Grant, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8795–8796; das Perylenchinon Phleichrom wurde nach derselben Strategie aufgebaut.
- [146] B. H. Lipshutz, J. M. Keith, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3743–3746; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3530–3533.
- [147] Zwei weitere Anwendungen in der Naturstoffsynthese: a) K. C. Nicolaou, A. E. Koumbis, M. Takayanagi, S. Natarajan, N. F. Jain, T. Bando, H. Li, R. Hughes, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 2622–2647; b) O. Baudoin, A. Décor, M. Cesario, F. Guérinne, *Synlett* **2003**, 2009–2012.
- [148] M. Uemura, K. Kamikawa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2697–2698.
- [149] K. Kamikawa, T. Watanabe, M. Uemura, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1375–1384.
- [150] Atrop-diastereoselektive Kupplung von Aryl-Grignard-Reagentien mit [(Aren)Cr(CO)<sub>3</sub>]-Komplexen: K. Kamikawa, M. Uemura, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6359–6362.
- [151] Eine Anwendung in der Synthese 2,2'-disubstituierter [(Biaryl)Cr(CO)<sub>3</sub>]-Komplexe: S. G. Nelson, M. A. Hilfiker, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1379–1382.
- [152] M. Uemura, H. Nishimura, K. Kamikawa, K. Nakayama, Y. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1909–1912.
- [153] T. Watanabe, K. Kamikawa, M. Uemura, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6695–6698.
- [154] K. Kamikawa, T. Watanabe, M. Uemura, *Synlett* **1995**, 1040–1042.
- [155] Y. Tanaka, T. Sakamoto, K. Kamikawa, M. Uemura, *Synlett* **2003**, 519–521.
- [156] In nichtaromatischen Solventien kann eine thermische Wanderung des {Cr(CO)<sub>3</sub>}-Fragments auf die gegenüberliegende Seite des Arenrings eintreten, wenn sich in der Benzylposition des *syn*-Biarylchromkomplexes ein Heteroatom (N oder O) befindet: a) K. Kamikawa, T. Sakamoto, Y. Tanaka, M. Uemura, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9356–9363; b) K. Kamikawa, T. Sakamoto, M. Uemura, *Synlett* **2003**, 516–518; im Unterschied dazu kann in aromatischen Solventien Dekomplexierung stattfinden, siehe Lit. [156a].
- [157] K. Kamikawa, A. Tachibana, S. Sugimoto, M. Uemura, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2033–2036.
- [158] Einen weniger erfolgreichen Ansatz zum Aufbau des AB-Fragments von Vancomycin (**1**) mit planar-chiralen [(Aren)-Cr(CO)<sub>3</sub>]-Komplexen zeigt: Y.-L. Tan, A. J. P. White, D. A. Widdowson, R. Wilhelm, D. J. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 3269–3280.
- [159] a) M. Uemura, A. Daimon, Y. Hayashi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1943–1944; b) K. Kamikawa, T. Watanabe, A. Daimon, M. Uemura, *Tetrahedron* **2000**, 56, 2325–2337.
- [160] T. Watanabe, Y. Tanaka, R. Shoda, R. Sakamoto, K. Kamikawa, M. Uemura, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4152–4158.
- [161] Frühere atropselektive Ansätze zur Synthese von Korupensamin-Derivaten durch dieselbe Gruppe, wiederum über  $\eta^2$ -Chromkomplexe: a) T. Watabe, M. Shakadou, M. Uemura, *Synlett* **2000**, 1141–1144; b) T. Watanabe, M. Uemura, *Chem. Commun.* **1998**, 871–872; c) Lit. [159b].
- [162] Die Verbindung (*pS*)-**133** wurde in enantiomerenreiner Form hergestellt, analog zu: L. A. Bromley, S. G. Davies, C. L. Goodfellow, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 139–156.
- [163] Die absolute Konfiguration der planar-chiralen Komplexe wurde – für den höchstrangigen Substituenten – gemäß der CIP-Nomenklatur benannt: a) R. S. Cahn, C. K. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1966**, 78, 413–447; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, 5, 385–415; b) „Nomenclature and Vocabulary of Organic Stereochemistry“: G. Helmchen in *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*, Vol. E21a (Hrsg.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann), Thieme, New York. **1995**, S. 33–34; c) eine präzise Erklärung dieser Regeln: S. E. Gibson, H. Ibrahim, *Chem. Commun.* **2002**, 2465–2473.
- [164] Diese Gewinnung von Korupensamin B ((*M*)-**137**) war eine formale Totalsynthese; sie ergab das Enantiomer eines Intermediats der im selben Beitrag publizierten Totalsynthese von *ent*-Korupensamin B (*ent*-(*M*)-**137**).
- [165] Eine frühere atrop-diastereodivergente Totalsynthese der Korupensamine A ((*P*)-**137**) und B ((*M*)-**137**): G. Bringmann, M. Ochse, R. Götz, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2069–2077.
- [166] Beispiele für die Synthese enantiomerenreiner [(Arylhalogenid)Cr(CO)<sub>3</sub>]-Komplexe: a) T. Watanabe, M. Shakadou, M. Uemura, *Inorg. Chim. Acta* **1999**, 296, 80–85; b) Lit. [159b], [161b] und [162].
- [167] T. Hattori, N. Koike, Y. Okaishi, S. Miyano, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2057–2060.
- [168] a) J. M. Wilson, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 881–884; b) J. M. Wilson, D. J. Cram, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4930–4943.
- [169] a) T. Suzuki, H. Hotta, T. Hattori, S. Miyano, *Chem. Lett.* **1990**, 807–810; b) Lit. [125].
- [170] Dieser Mechanismus ist eine modifizierte Version des von Meyers beschriebenen Mechanismus (siehe Schema 16 und Lit. [127, 130]).
- [171] T. Hattori, N. Koike, S. Miyano, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 2273–2282.
- [172] a) R. W. Baker, G. R. Pocock, M. V. Sargent, E. Twiss (née Stanoevic), *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 2423–2426; b) R. W. Baker, M. V. Sargent, *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 2143–2150; c) R. W. Baker, D. C. R. Hockless, G. R. Pocock, M. V. Sargent, B. W. Skelton, A. N. Sobolev, E. Twiss (née Stanoevic), A. H. White, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 2615–2629.
- [173] Einige Beispiele für nicht-atropselektive Kupplungen mit verschiedenen Oxidationsmitteln: a) G. Bringmann, S. Tasler, *Tetrahedron* **2001**, 57, 331–343; b) T. Sakamoto, H. Yonehara, C. Pac, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6859–6861; c) M. Noji, M. Nakajima, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7983–7984; d) F. Toda, K. Tanaka, S. Iwata, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3007–3009; e) M. Smrčina, Š. Vyskočil, B. Máca, M. Polášek, T. A. Claxton, A. P. Abbott, P. Kočovský, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2156–2163; f) A. McKillop, A. G. Turrell, D. W. Young, E. C. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6504–6512.
- [174] a) J. Brussee, A. C. A. Jansen, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3261–3262; b) J. Brussee, J. L. G. Groenendijk, J. M. te Koppele, A. C. A. Jansen, *Tetrahedron* **1985**, 41, 3313–3319.
- [175] Die erste katalytische und vom Endergebnis her asymmetrische oxidative Biaryl(kreuz)kupplung, mit CuCl<sub>2</sub> und (–)-Spartein ((–)-**173**) als Katalysatoren und mit AgCl als stöchiometrischem Cooxidans, wurde 1993 publiziert; chemische Ausbeuten und optische Reinheiten waren jedoch niedrig: M. Smrčina, J. Poláková, Š. Vyskočil, P. Kočovský, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4534–4538.
- [176] a) X. Li, J. Yang, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1137–1140; b) X. Li, J. B. Hewgley, C. A. Mulrooney, J. Yang, M. C. Kozlowski, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5500–5511.
- [177] Ein früherer, weniger erfolgreicher Ansatz: a) M. Nakajima, K. Kanayama, I. Miyoshi, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9519–9520; b) M. Nakajima, I. Miyoshi, K. Kanayama, S. Hashimoto, N. Noji, K. Koga, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2264–2271.
- [178] Die oxidative Kupplung von **154a** mit bis zu 94% ee gelang mit einem Octahydrobinaphthal-2,2'-diamin als Liganden: K. H. Kim, D.-W. Lee, Y.-S. Lee, D.-H. Ko, D.-C. Ha, *Tetrahedron* **2004**, 60, 9037–9042.

- [179] Mäßige Enantioselektivitäten wurden auch mit katalytischen Mengen an chiralen Phosphoramiden und CuCl erhalten; siehe Lit. [124b].
- [180] M. C. Kozlowski, X. Li, P. J. Carroll, Z. Xu, *Organometallics* **2002**, *21*, 4513–4522.
- [181] C. A. Mulrooney, X. Li, E. S. DiVirgilio, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6856–6857.
- [182] Anwendungen in Glaser-Hay-Kupplungen: X. Xie, P.-W. Phuan, M. C. Kozlowski, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2218–2220; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2168–2170.
- [183] R. Irie, K. Masutani, T. Katsuki, *Synlett* **2000**, 1433–1436.
- [184] a) Z. Luo, Q. Liu, L. Gong, X. Cui, A. Mi, Y. Jiang, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4714–4717; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4532–4535; b) Z. Luo, Q. Liu, L. Gong, X. Cui, A. Mi, Y. Jiang, *Chem. Commun.* **2002**, 914–915.
- [185] a) C.-Y. Chu, B.-J. Uang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 53–55; b) N. B. Barhate, C.-T. Chen, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2529–2532; c) C.-Y. Chu, D.-R. Hwang, S.-K. Wang, B.-J. Uang, *Chem. Commun.* **2001**, 980–981; d) S.-W. Hon, C.-H. Li, J.-H. Kuo, N. B. Barhate, Y.-H. Liu, Y. Wang, C.-T. Chen, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 869–872.
- [186] Ein weiterer Bericht beschreibt eine asymmetrische photokatalytische oxidative Biaryl kupplung mit einem zentro- und helical-chiralen Ruthenium-Katalysator, die (*M*)-Binol ((*M*)-**29**) mit einem geringen Enantiomerenüberschuss von 16% ee liefert: T. Hamada, H. Ishida, S. Usui, Y. Watanabe, K. Tsumura, K. Ohkubo, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 909–911.
- [187] T. Osa, Y. Kashiwaga, Y. Yanagisawa, J. M. Bobbit, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2535–2537.
- [188] Die ersten Versuche von Kumadas Gruppe führten nur zu einer schwachen Stereokontrolle: a) K. Tamao, A. Minato, N. Miyake, T. Mastuda, Y. Kiso, M. Kumada, *Chem. Lett.* **1975**, 133–136; b) K. Tamao, H. Yamamoto, H. Matsumoto, N. Miyake, T. Hayashi, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1389–1392.
- [189] T. Hayashi, K. Hayashizaki, T. Kiyo, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8153–8156.
- [190] Die Nickel-(*P,S,S*)-**177b** katalysierte Kumada-Kreuzkupplung von **175** mit **176** zu (*M*)-**179** gelang im großen Maßstab (bis 20 g): a) S. L. Colletti, R. L. Halterman, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3513–3516; b) J. M. Harris, R. McDonald, J. C. Vederas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 2669–2674.
- [191] Eine weniger erfolgreiche enantioselektive Kumada-Kreuzkupplung von **175** mit **176**: a) T. Frejd, T. Klingstedt, *Acta Chem. Scand.* **1989**, *43*, 670–675; b) A. Terfort, H. Brunner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 1467–1479; c) L. Dahlenburg, V. Kurth, *Inorg. Chim. Acta* **2001**, *319*, 176–182.
- [192] T. Hayashi, K. Hayashizaki, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 215–218.
- [193] Ein großer Anteil des „falschen“ *P*-Enantiomers des zunächst gebildeten intermediären Binaphthyls wird letztlich aufgrund der erneuten starken externen asymmetrischen Induktion, die auch im zweiten Schritt die Bildung einer *M*-konfigurierten Achse begünstigt, in die *meso*-konfigurierte *P,M*-Verbindung (und nicht in das *P,P*-Produkt) umgewandelt und erhöht so formal den ee-Wert des *M,M*-Produkts.
- [194] Übersichten über Suzuki-Kreuzkupplungen: a) „Palladium-Catalyzed Aryl-Aryl Coupling“: L. Anastasia, E. Negishi in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, Vol. 1* (Hrsg.: E. Negishi, A. de Meijere), Wiley, New York, **2002**, S. 311–334; b) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147–168.
- [195] a) S. D. Walker, T. E. Barder, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1907–1912; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1871–1876; b) T. E. Barder, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2649–2652; c) J. Yin, M. P. Rainka, X.-X. Zhang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1162–1163; d) J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2570–2573; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2413–2416; e) J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550–9561.
- [196] A. N. Cammidge, K. V. L. Crépy, *Chem. Commun.* **2000**, 1723–1724.
- [197] A. N. Cammidge, K. V. L. Crépy, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4377–4386.
- [198] In der Originalliteratur (siehe Lit. [199]) wurde, obwohl korrekt mit (*aR*)-**179** = (*M*)-**179** (gemäß dem gemessenen  $\alpha_D$ -Wert) benannt, offensichtlich das falsche Enantiomer (*P*)-**179** gezeichnet.
- [199] J. F. Jensen, M. Johannsen, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3025–3028.
- [200] Eine weniger atrop-enantioselektive Suzuki-Kupplung mit Binap und dessen Derivaten beschreibt: A.-S. Castanet, F. Colobert, P.-E. Broutin, M. Obringer, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 659–665.
- [201] J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12051–12052.
- [202] K. C. Nicolaou, H. Li, C. N. C. Boddy, J. M. Ramanjulu, T.-Y. Yue, S. Natarajan, X.-J. Chu, S. Bräse, F. Rübsam, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2584–2601.
- [203] Weitere Anwendungen in der Naturstoffsynthese: a) Modellsystem für (*M*)-Rhazinilam: A. Herrbach, A. Marinetti, O. Baudoin, D. Guénard, F. Guérinne, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4897–4905; b) Ancistrotanzanin B und Ancistroelain A: G. Bringmann, A. Hamm, M. Schraut, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2805–2808; c) G. Bringmann, R.-M. Pfeifer, P. Schreiber, K. Hartner, M. Schraut, M. Breuning, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4349–4360.
- [204] Das Ringsystem in **191** ist für hohe Atropselektivitäten entscheidend, siehe Lit. [202].
- [205] Y. Terao, H. Wakui, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10407–10408.
- [206] a) S. Saito, T. Kano, H. Muto, M. Nakadai, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8943–8944; b) T. Kano, Y. Ohyabu, S. Saito, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5365–5373.
- [207] Das enantiomerenreine Acetat von (*M,M*)-**200** wurde als chirales Auxiliar in stereoselektiven Aldol-Reaktionen genutzt: S. Saito, K. Hatanaka, T. Kano, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3579–3582; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3378–3381.
- [208] M. Shindo, K. Koga, K. Tomioka, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8732–8733.
- [209] Eine weniger effiziente Desymmetrisierung von **220** über ein (*R*)-Menthonacetat: a) T. Harada, S. Ueda, T. Yoshida, A. Inoue, M. Takeuchi, N. Ogawa, A. Oku, M. Shiro, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7575–7576; b) T. Harada, S. Ueda, T. M. T. Tuyet, A. Inoue, K. Fujita, M. Takeuchi, N. Ogawa, A. Oku, M. Shiro, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16663–16678.
- [210] Ein verwandtes dreistufiges Verfahren: a) T. Harada, T. M. T. Tuyet, K. Hashimoto, M. Hatsuda, A. Oku, *Synlett* **1997**, 1426–1428; b) T. M. T. Tuyet, T. Harada, K. Hashimoto, M. Hatsuda, A. Oku, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1335–1343.
- [211] T. Harada, T. M. T. Tuyet, A. Oku, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1319–1322.
- [212] a) Y.-Y. Ku, T. Grieme, P. Raje, P. Sharma, S. A. King, H. E. Morton, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4282–4286; b) Y.-Y. Ku, T. Grieme, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2002**, *5*, 852–859.
- [213] Ein ähnlicher „Zentral-nach-axial“-Chiralitätstransfer wurde erfolgreich in der atrop-diastereoselektiven Synthese eines axial-chiralen Phenylnaphthalins genutzt, siehe Lit. [212a].
- [214] L. M. Engelhardt, W.-P. Leung, C. L. Raston, G. Salem, P. Twiss, A. H. White, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1988**, 2403–2409.
- [215] T. Matsumoto, T. Konegawa, T. Nakamura, K. Suzuki, *Synlett* **2002**, 122–124.

- [216] a) T. Hayashi, S. Niizuma, T. Kamikawa, N. Suzuki, Y. Uozumi, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9101–9102; b) T. Kamikawa, Y. Uozumi, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3161–3164; c) T. Kamikawa, T. Hayashi, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3455–3466.
- [217] F. Kakiuchi, P. Le Gendre, A. Yamada, H. Ohtaki, S. Murai, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2647–2651.
- [218] G. Capozzi, C. Ciampi, G. Delogu, S. Menichetti, C. Nativi, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8787–8792. Der entgegengesetzte Ansatz, die intramolekulare atrop-diastereoselektive Kupplung zweier Gallussäure-Einheiten, die über D-Glucose als chirale Brücke verbunden sind, ist in Lit. [110–112] und [114] beschrieben.
- [219] K. S. Feldman, K. J. Eastman, G. Lessene, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3525–3528.
- [220] M. Penhoat, V. Levacher, G. Dupas, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9517–9520.
- [221] Einen ähnlichen Ansatz stellen Wallace und Mitarbeiter in Lit. [81] vor.
- [222] Eine vergleichbar festgelegte Konformation liegt in Verbindung **37** (Abbildung 8) vor.
- [223] a) K. Mikami, M. Yamanaka, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3369–3400; b) K. Mikami, K. Aikawa, Y. Yusa, J. J. Jodry, M. Yamanaka, *Synlett* **2002**, 1561–1578.
- [224] a) Y. Imai, W. Zhang, T. Kida, Y. Nakatsuji, I. Ikeda, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2681–2684; b) Y. Imai, W. Zhang, T. Kida, Y. Nakatsuji, I. Ikeda, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3326–3333.
- [225] Ein Beispiel mit Silicium als Brückenatom: F. Fabris, O. De Lucchi, V. Lucchini, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7156–7164.
- [226] Die dynamische kinetische Racematspaltung eines konfigurativ semistabilen [(Biphenyldiphosphane)PtCl<sub>2</sub>]-Komplexes mit (*P*)-Binol: a) M. D. Tudor, J. J. Becker, P. S. White, M. R. Gagné, *Organometallics* **2000**, *19*, 4376–4384; b) J. J. Becker, P. S. White, M. R. Gagné, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9478–9479.
- [227] a) K. Mikami, T. Korenaga, M. Terada, T. Ohkuma, T. Pham, R. Noyori, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 517–519; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 495–497; b) T. Korenaga, K. Aikawa, M. Terada, S. Kawauchi, K. Mikami, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 284–288.
- [228] a) G. Bringmann, M. Breuning, P. Henschel, J. Hinrichs, *Org. Synth.* **2002**, *79*, 72–83; b) Lit. [20a].
- [229] Nur einige ausgewählte Vorschriften werden hier wiedergegeben; detaillierte Informationen finden sich in der Originalliteratur.
- [230] Ein Beispiel einer atropselektiven Ringspaltung mit einem achiralen Hydridüberträger in Gegenwart von chiralen Lewis-Säuren: W. A. Schenk, J. Kümmel, I. Reuther, N. Burzlaff, A. Wuzik, O. Schupp, G. Bringmann, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1745–1756; der komplementäre Ansatz, die Koordination einer achiralen Lewis-Säure mit nachfolgender Reduktion durch einen chiralen Hydridüberträger: G. Bringmann, A. Wuzik, J. Kümmel, W. A. Schenk, *Organometallics* **2001**, *20*, 1692–1694.
- [231] G. Bringmann, M. Breuning, S. Tasler, H. Endress, C. L. J. Ewers, L. Göbel, K. Peters, E.-M. Peters, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3029–3038.
- [232] G. Bringmann, M. Breuning, R. Walter, A. Wuzik, K. Peters, E.-M. Peters, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3047–3055.
- [233] Atrop-enantioselektive Ringöffnung von **33c** mit O-Nucleophilen in Gegenwart eines chiralen Katalysators: D. Seebach, G. Jaeschke, K. Gottwald, K. Matsuda, R. Formisano, D. A. Chaplin, M. Breuning, G. Bringmann, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7539–7556.
- [234] a) G. Bringmann, T. Hartung, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 782–783; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 761–762; b) G. Bringmann, M. Breuning, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 385–390; c) G. Bringmann, T. Hartung, *Synthesis* **1992**, 433–435; d) G. Bringmann, T. Hartung, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7891–7902.
- [235] Siehe Lit. [20a] und [20d].
- [236] Die Achsenkonfiguration von (*P,R*)-**265c**, das man durch Kristallisation enantiomerenrein erhalten kann, lässt sich durch schnelle Überführung in ein konfigurativ stabiles Biaryl bewahren, siehe Lit. [62].
- [237] H. Pellissier, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8291–8327.
- [238] Dies gilt nicht für das *tBu*-substituierte Lacton **33f**, das konfigurativ stabil ist ( $\tau_{298K} = 2.2$  d, siehe Abbildung 7). Verbindung **33f** kann jedoch mit hoher Stereokontrolle ( $k_{rel} > 200!$ ) in einer „normalen“ (nicht-dynamischen) kinetischen Racematspaltung reduziert werden; das nicht reagierende Enantiomer kann zurückgewonnen und nach thermischer Racemisierung erneut eingesetzt werden: G. Bringmann, J. Hinrichs, J. Kraus, A. Wuzik, T. Schulz, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2517–2527.
- [239] G. Bringmann, S. Güssregen, D. Vitt, R. Stowasser, *J. Mol. Model.* **1998**, *4*, 165–175.
- [240] G. Bringmann, D. Vitt, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7674–7681.
- [241] Eine detailliertere Diskussion des Mechanismus der Lacton-Reduktion, die auf das Vorliegen eines „stereochemischen Lecks“ auf der Stufe der Intermediate **269** und **270** eingeht, findet sich in Lit. [20a,d,e] und [240].
- [242] Eine solche Wiederverwendung ist auch möglich für Biaryl-amide, z.B. **258** (siehe Lit. [231]), und Biaryldiole, z.B. **268** (siehe Lit. [20a]).
- [243] Detaillierte Untersuchungen zur atrop-enantioselektiven Reduktion von Hydroxyaldehyd-Biaryl-Modellverbindungen: a) G. Bringmann, M. Breuning, *Synlett* **1998**, 634–636; b) Lit. [83].
- [244] G. Bringmann, W. Saeb, M. Rübenacker, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 423–432.
- [245] G. Bringmann, J. Hinrichs, P. Henschel, J. Kraus, K. Peters, E.-M. Peters, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1096–1106.
- [246] Weitere kinetische Racematspaltungen konfigurativ stabiler Biaryllactone: a) G. Bringmann, J. Hinrichs, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 4121–4126; b) Lit. [238].
- [247] Im analytischen Maßstab wurde sogar  $k_{rel} = 43$  erreicht.
- [248] a) K. Kamikawa, K. Norimura, M. Furusyo, T. Uno, Y. Sato, A. Konoo, G. Bringmann, M. Uemura, *Organometallics* **2003**, *22*, 1038–1046; b) K. Kamikawa, M. Furusyo, T. Uno, Y. Sato, A. Konoo, G. Bringmann, M. Uemura, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3667–3670.
- [249] a) Mastigophoren A (**3**): G. Bringmann, J. Hinrichs, T. Pabst, P. Henschel, K. Peters, E.-M. Peters, *Synthesis* **2001**, 155–167; G. Bringmann, T. Pabst, P. Henschel, J. Kraus, K. Peters, E.-M. Peters, D. S. Rycroft, J. Connolly, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9127–9133; b) Kniphofol (**2**): Lit. [10b] und G. Bringmann, D. Menche, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1733–1736; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1687–1690; c) Korupensamin A ((*P*)-**137**): Lit. [165] und G. Bringmann, M. Ochse, *Synlett* **1998**, 1294–1296; d) Dioncophyllin C (**282**): G. Bringmann, J. Holenz, R. Weirich, M. Rübenacker, C. Funke, M. R. Boyd, R. J. Gulkowski, G. François, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 497–512; e) AB-System **284** von Vancomycin (**1**): G. Bringmann, D. Menche, J. Mühlbacher, M. Reichert, N. Saito, S. S. Pfeiffer, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2833–2836.
- [250] (+)-Isoschizandrin (**283**): G. A. Molander, K. M. George, L. G. Monovich, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9533–9540.
- [251] (−)-Steganon ((*M*)-**107**): H. Abe, S. Takeda, T. Fujita, K. Nishioka, Y. Takeuchi, T. Harayama, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2327–2329.
- [252] a) MOP-Ligand **285**: G. Bringmann, A. Wuzik, M. Breuning, P. Henschel, K. Peters, E.-M. Peters, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3025–3031; b) tripodaler Ligand **286**: G. Bringmann, R.-M. Pfeifer, C. Rummey, K. Hartner, M. Breuning, *J. Org.*

- Chem.* **2003**, *68*, 6859–6863; siehe auch G. Bringmann, M. Breuning, R.-M. Pfeifer, P. Schreiber, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2225–2228.
- [253] Es gibt bislang nur einen einzigen Bericht, in dem die Lacton-Methode zwar prinzipiell funktionierte, jedoch keine guten Atropselektivitäten lieferte, siehe Lit. [212].
- [254] a) T. Shimada, Y.-H. Cho, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13396–13397; b) Y.-H. Cho, A. Kina, T. Shimada, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3811–3823.
- [255] Die asymmetrische Ullmann-Kupplung führt ausgehend von demselben Oxazolidin je nach den Bedingungen zu jedem der beiden Atropisomere von 8,8'-Bis(oxazolinyl)-1,1'-binaphthyl:  
 a) A. I. Meyers, A. Price, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 412–413;  
 b) A. I. Meyers, M. J. McKennon, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5869–5872.
- [256] T. D. Nelson, A. I. Meyers, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3061–3062.
- [257] T. D. Nelson, A. I. Meyers, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3259–3262.
- [258] Zur zentralen Rolle von Cu<sup>I</sup>/Cu<sup>II</sup> in der Atrop-Diastereomerisierung von zweifach Oxazolinyl-substituierten Biphenylen siehe Lit. [126] und [257].
- [259] T. D. Nelson, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2577–2580.
- [260] A. P. Degnan, A. I. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2762–2769; das Atrop-Diastereomer Mastigophoren B ((*M*)-3) wurde analog erhalten.
- [261] In diesem Sonderfall gab das normalerweise genutzte, von L-Valinol abgeleitete Derivat von (*S*)-294 einen etwas geringeren Diastereomerenüberschuss (74 % *de*).
- [262] Eine ähnliche Umsetzung: K. Yamamoto, H. Fukushima, H. Yumioka, M. Nakazaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 3633–3634.
- [263] a) Y. Zhang, S.-M. Yeung, H. Wu, D. P. Heller, C. Wu, W. D. Wulff, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1813–1816; b) S. Yu, C. Rabalakos, W. D. Mitchell, W. D. Wulff, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 367–369; 7,7'-Dimethyl-(*S*)-Vapol wurde analog in 78 % Ausbeute und 99 % *ee* synthetisiert.
- [264] Vanol (297) und Vapol (298) wurden als Liganden in Katalysatoren für asymmetrische Baeyer-Villiger-Reaktionen genutzt: C. Bolm, J.-C. Frison, Y. Zhang, W. D. Wulff, *Synlett* **2004**, 1619–1621.
- [265] A. Gutnov, B. Heller, C. Fischer, H.-J. Drexler, A. Spannenberg, B. Sundermann, C. Sundermann, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3883–3886; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3795–3797.
- [266] T. Shibata, T. Fujimoto, K. Yokota, K. Takagi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8382–8383.
- [267] Y. Nishii, K. Wakasugi, K. Koga, Y. Tanabe, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5358–5359.
- [268] T. Hattori, M. Date, K. Sakurai, N. Morohashi, H. Kosugi, S. Miyano, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8035–8038.
- [269] „Zentral-nach-axial“-Chiralitätstransfer bei natürlich vorkommenden Biarylen: J. M. Wanjohi, A. Yenesew, J. O. Midivo, M. Heydenreich, M. G. Peter, M. Dreyer, M. Reichert, G. Bringmann, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2667–2674.
- [270] J. Bao, W. D. Wulff, M. J. Fumo, E. B. Grant, D. P. Heller, M. C. Whitcomb, S.-M. Yeung, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2166–2181.
- [271] A. V. Vorogushin, W. D. Wulff, H.-J. Hansen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6512–6513.
- [272] J. C. Anderson, J. W. Cran, N. P. King, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7771–7774.