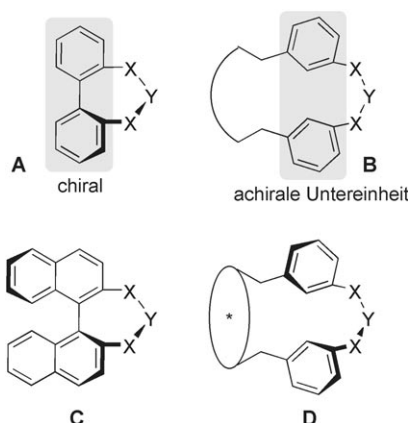


# $C_2$ -symmetrische Metacyclophane – eine mögliche Alternative zu $o,o'$ -verbrückten Binaphthylen\*\*

Gebhard Haberhauer\*

Professor Peter Hofmann zum 60. Geburtstag gewidmet

Eines der prominentesten Beispiele für das Auftreten einer Chiralitätsachse sind verbrückte Biphenyle.<sup>[1]</sup> Aufgrund dieses Chiralitätselements sind  $o,o'$ -verbrückte Biphenyle **A**

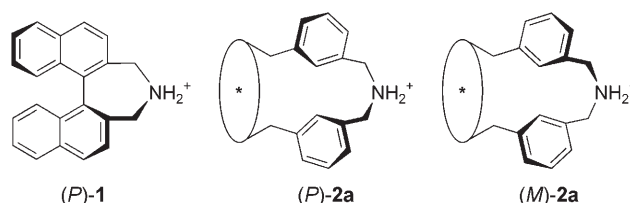


chiral, auch wenn bei Raumtemperatur durch Rotation um die Phenyl-Phenyl-Bindung eine Racemisierung eintritt.<sup>[2]</sup> Um diese Racemisierung zu unterbinden und das Molekül bei Raumtemperatur in einer der beiden Konformationen einzufrieren, wird die Rotationsbarriere erhöht. Dies erfolgt durch den Einbau weiterer Substituenten oder durch den Übergang zu  $o,o'$ -verbrückten Binaphthylen **C**,<sup>[3]</sup> die eine der wichtigsten Einheiten in der asymmetrischen Synthese und Katalyse darstellen. So werden  $o,o'$ -verbrückte Binaphthyle entweder direkt eingesetzt, oder es werden Vorstufen davon, beispielsweise 1,1'-Binaphthyl-2,2'-diol (Binol)<sup>[4]</sup> oder 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl (Binap),<sup>[5]</sup> verwendet, und die entsprechenden Metallkomplexe  $o,o'$ -verbrückter Binaphthylliganden entstehen erst während der Reaktion. Die Wirkung dieser Liganden besteht darin, dass sie am Reaktionszentrum eine der möglichen Konfigurationen energetisch begünstigen. Die Prädeterminierung einer Konfiguration

an einem beliebigen Zentrum wird auch häufig als Chiralitätstransfer bezeichnet. Dabei bedeutet ein höherer Chiralitätstransfer eine stärkere Begünstigung der Konfiguration.

Im Unterschied zu den  $o,o'$ -verbrückten Biphenylen gelten die entsprechenden Metacyclophane **B**, bei denen die beiden aromatischen Systeme durch längere Ketten verbrückt sind, als achiral.<sup>[6]</sup> Es sollte aber möglich sein, in einem Metacyclophan eine chirale Konformation derart zu stabilisieren, dass sie bei Raumtemperatur ausschließlich eingenommen wird. Dieser Prozess – die Einführung eines neuen Chiralitätselements in eine achirale Untereinheit – kann anschaulich als Chiralitätsinduktion bezeichnet werden.<sup>[7]</sup> Die Stabilisierung einer chiralen Konformation in einem Metacyclophan wäre auch deswegen interessant, weil man ein solches System als Alternative zu  $o,o'$ -verbrückten Binaphthylen verwenden könnte. So sollten diese  $C_2$ -symmetrischen Metacyclophane aufgrund ihres größeren Platzbedarfs bei späteren Anwendungen einen höheren Chiralitätstransfer bewirken können. Bisher ist die Stabilisierung einer chiralen Konformation bei Metacyclophanen nicht bekannt.

Zur Herstellung eines solchen konformationsstabilen Metacyclophans wollten wir das Ammoniumion (*P*)-**2a**, ein Analogon von (*P*)-**1**,<sup>[8]</sup> synthetisieren. Entscheidend hierfür

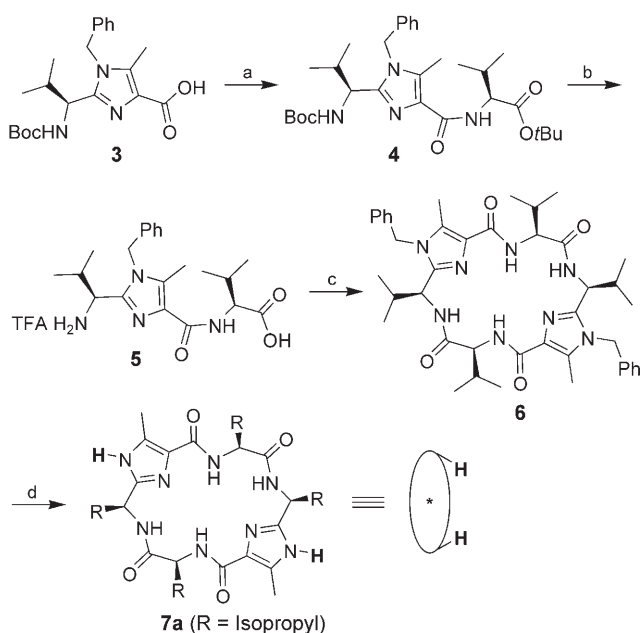


ist die Entwicklung einer chiralen Klammer, die in der Lage ist, eine bestimmte Konformation zu stabilisieren. Speziell sollte das Konformer (*M*)-**2a** gegenüber dem Isomer (*P*)-**2a** energetisch stark destabilisiert werden.

Da wir cyclische Peptide mit Imidazoleinheiten im Rückgrat bereits erfolgreich für den Chiralitätstransfer bei  $C_3$ -symmetrischen Verbindungen einsetzen konnten,<sup>[9]</sup> entschlossen wir uns, eine chirale Klammer aus peptidischen Systemen zu entwickeln. Molecular-Modeling-Studien ergaben, dass die  $C_2$ -symmetrische Verbindung **7a** (R = Isopropyl) eine geeignete Klammer sein sollte (Schema 1).<sup>[10]</sup> Zur Synthese von **7a** werden die Imidazol-haltige Aminosäure **3**<sup>[11]</sup> und L-Valin-*tert*-butylester mit Pentafluorphenyldiphenylphosphinat (FDPP) zum Peptid **4** gekuppelt.

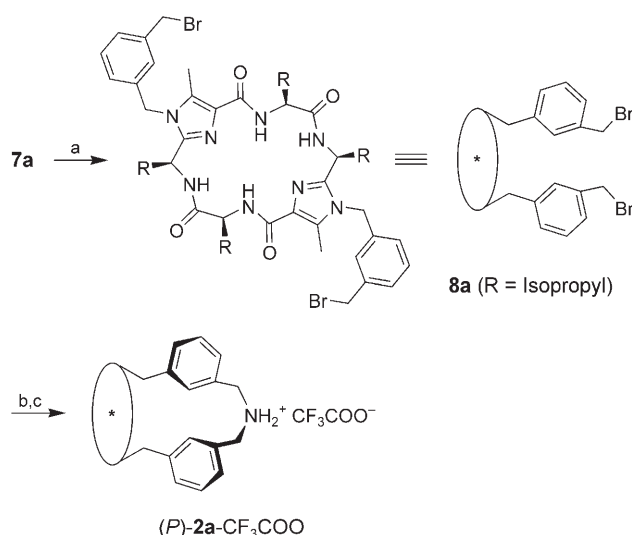
[\*] Prof. Dr. G. Haberhauer  
Institut für Organische Chemie  
Fachbereich Chemie  
Universität Duisburg-Essen  
Universitätsstraße 5, 45117 Essen (Deutschland)  
Fax: (+49) 201-183-4252  
E-Mail: gebhard.haberhauer@uni-due.de

[\*\*] Der Autor dankt der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für die finanzielle Unterstützung. Dr. Andreea Schuster, Dr. Rolf Roers und Dipl.-Ing. Heinz Bandmann möchte ich für die vielen hilfreichen Diskussion danken.



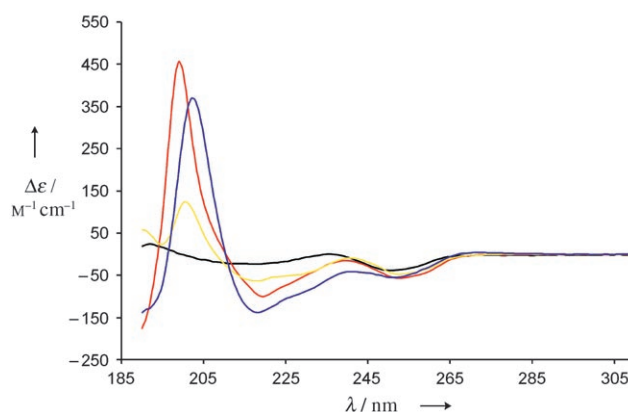
**Scheme 1.** Synthese der chiralen Klammer **7a** (R = Isopropyl). a) L-Valin-*tert*-butylester, FDPP,  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 89%; b) TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , quant.; c) FDPP,  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 45%; d)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OH})_2$ ,  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 95%.

Die beiden Schutzgruppen (Boc- und *tert*-Butylester) können anschließend mit Trifluoressigsäure (TFA) in Dichlormethan entfernt werden. Die freie Aminosäure **5** wird in das cyclische Dimer **6** umgewandelt. Nach Entfernen der beiden Benzylschutzgruppen an den Imidazolstickstoffatomen erhält man die chirale Klammer **7a**. An diese können durch einfache Alkylierung zwei Arme angebracht werden (Schema 2). Die Umsetzung mit Ammoniak und anschließende Protonierung mit TFA führt zur gewünschten  $\text{C}_2$ -symmetrischen Verbindung (*P*)-**2a**- $\text{CF}_3\text{COO}$ .



**Scheme 2.** Synthese von (*P*)-**2a**- $\text{CF}_3\text{COO}$  (R = Isopropyl). a) 1,3-Bis(bromomethyl)benzol,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , Erhitzen, 56%; b)  $\text{NH}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , Erhitzen; c) TFA, 50% (zwei Stufen).

Zum Beweis, dass durch die chirale Klammer nur das gewünschte Diastereomer (*P*)-**2a** vorliegt, wurden NMR- und CD-spektroskopische Messungen sowie Molecular-Modeling-Untersuchungen durchgeführt. Die NMR-Messungen zeigen, dass zwischen  $-80$  und  $+120^\circ\text{C}$  nur ein Diastereomer vorliegt. Die Signale der diastereotopen Wasserstoffatome neben der  $\text{NH}_2$ -Einheit sind innerhalb dieses Temperaturbereichs klar voneinander getrennt. Auch der Vergleich des CD-Spektrums des chiralen Gerüsts **7a** mit dem CD-Spektrum von (*P*)-**2a**- $\text{CF}_3\text{COO}$  zeigt, dass in (*P*)-**2a** eine chirale Konformation stabilisiert ist. Die beiden gegenüber der Klammer **7a** neu entstandenen Banden bei 220 und 199 nm im Spektrum von (*P*)-**2a** liegen in einem Bereich, der typisch ist für einfache aromatische Systeme (Abbildung 1).



**Abbildung 1.** CD-Spektren der chiralen Klammer **7a** (schwarz) und der Metacyclophane (*P*)-**2a**- $\text{CF}_3\text{COO}$  (rot), (*P*)-**11a** (gelb) und (*P*)-**12a**-Br (blau).

Der Energieunterschied zwischen *M*- und *P*-Isomer durch Einführen der chiralen Klammer wurde in Molecular-Modeling-Rechnungen bestimmt.<sup>[10]</sup> Bei einem Teil der Rechnungen wurden zur Vereinfachung die Isopropylgruppen (R = Isopropyl) der Imidazol- und der Valin-Einheiten durch einfache Methylgruppen (R = Methyl) ersetzt. Da alle Isopropyl- bzw. Methylgruppen in den Halbraum ragen, der von der Ammoniumeinheit abgewandt ist, spielt die Größe der Gruppen keine Rolle: Die berechneten Energieunterschiede zwischen den Isomeren von **2a** unterscheiden sich nicht wesentlich von den Energieunterschieden, die man für die Isomere von **2b** erhält (Tabelle 1). Sämtliche Rechnungen für **2a** und **2b** zeigen unabhängig von Methode und Basissatz, dass die *P*-Isomere gegenüber den *M*-Isomeren energetisch stark stabilisiert sind. Betrachtet man die Strukturen der beiden Diastereomere (*P*)-**2b** und (*M*)-**2b**, so erkennt man auch die Ursache hierfür (Abbildung 2).

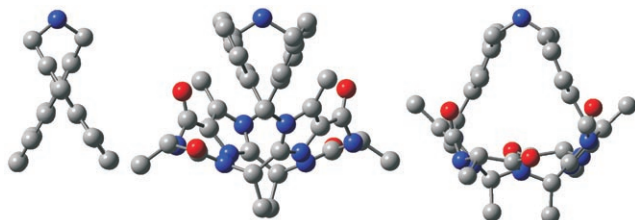
Beim *M*-Isomer kommt es zu einer starken Abstoßung zwischen den Methylgruppen am Imidazol und den Phenyleneinheiten des Metacyclophans. Legt man die mit B3LYP/6-31G\*\* berechnete Energiedifferenz zwischen den beiden Diastereomeren zugrunde, so sollte bei 298 K eine Boltzmann-Verteilung zwischen (*P*)-**2b** und (*M*)-**2b** von ca.  $10^{12}$ :1 vorliegen.<sup>[12]</sup> Der Vergleich des chiralen Metacyclophans (*P*)-**2b** mit dem Binaphthylderivat (*P*)-**1** zeigt, dass die Umge-

**Tabelle 1:** Berechnete Energiedifferenzen  $\Delta E$  [kJ mol<sup>-1</sup>] für Diastereomenpaare.

Methode	( <i>P</i> )- <b>2a</b> / ( <i>M</i> )- <b>2a</b>	( <i>P</i> )- <b>2b</b> / ( <i>M</i> )- <b>2b</b>	( <i>P,P</i> )- <b>10</b> / ( <i>P,M</i> )- <b>10</b>	( <i>P,P</i> )- <b>12b</b> / ( <i>P,M</i> )- <b>12b</b>
HF/3-21G** <sup>[a]</sup>	101.9	96.9	4.8	-34.4
B3LYP/3-21G** <sup>[a]</sup>	94.8	91.4	6.6	-25.5
B3LYP/6-31G** <sup>[a]</sup>	—	74.9	6.5	-25.9
B3LYP/6-31G** <sup>[b]</sup>	—	75.3	7.3	-25.5
B3LYP/6-311G** <sup>[b]</sup>	—	69.0	5.3	-25.6
B3LYP/cc-pVDZ <sup>[b]</sup>	—	72.2	5.7	-28.3
B971/6-311G** <sup>[b]</sup>	—	75.0	6.7	-24.7
B971/cc-pVDZ <sup>[b]</sup>	—	77.6	6.3	-25.0
B3LYP/6-31G** <sup>[a]</sup>	—	75.2	6.4	—

[a] Vollständige Geometrieoptimierung unter Verwendung der angegebenen Methode. [b] Einzelpunktberechnung unter Verwendung der angegebenen Methode für die mit B3LYP/6-31G\*\* optimierte Struktur.

bung der Ammoniumeinheit bei beiden Molekülen sehr ähnlich ist (Abbildung 2). Bei (*P*)-**2b** befindet sich die NH<sub>2</sub>-Einheit allerdings tiefer in der Kavität, die durch die beiden Phenyleneinheit gebildet wird, während sie beim Binaphthyl exponierter ist. So beträgt der Winkel zwischen den Kohlen-

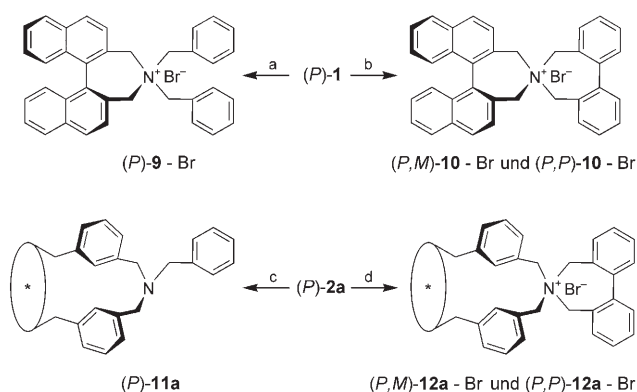


**Abbildung 2.** Molekülstrukturen von (*P*)-**1** (links), (*P*)-**2b** (R = Methyl; Mitte) und (*M*)-**2b** (R = Methyl; rechts), berechnet mit B3LYP/6-31G\*\*. C grau, N blau, O rot; Wasserstoffatome sind nicht gezeigt.

stoffatomen, an welche die beiden Methylengruppen gebunden sind, und der NH<sub>2</sub>-Einheit bei (*P*)-**2b** 127°, beim Binaphthyl (*P*)-**1** hingegen nur 75°. Der Platzbedarf der aromatischen Einheiten bei (*P*)-**2b** ist entsprechend größer als bei (*P*)-**1**.

Dieser größere Platzbedarf der aromatischen Einheiten hat bei (*P*)-**2a** Konsequenzen in der chemischen Reaktivität: So kann bei der Benzylisierung von (*P*)-**2a** mit Benzylbromid nur das tertiäre Amin (*P*)-**11a** isoliert werden (Schema 3). Die quartäre Ammoniumverbindung wurde nur in Spuren nachgewiesen. Aus (*P*)-**1** hingegen entsteht die entsprechende quartäre Ammoniumverbindung (*P*)-**9**.<sup>[13]</sup>

Die Umsetzung von (*P*)-**1** und (*P*)-**2a** mit 2,2'-Bis(bromomethyl)-1,1'-biphenyl führt in beiden Fällen zu den quartären Ammoniumverbindungen (*P*)-**10**<sup>[14]</sup> bzw. (*P*)-**12a**, da ein Biphenylrest weniger Platz benötigt als zwei Benzylreste. Mit der Biphenyleinheit wurde ein zusätzliches Chiralitätselement eingeführt, und es kann nun geprüft werden, wie ausgeprägt der Chiralitätstransfer der beiden Systeme auf die neue Einheit ist. Die NMR-Spektren beider Verbindungen zeigen, dass bei Raumtemperatur die Konformere im Gleichgewicht miteinander stehen.<sup>[14]</sup> Im CD-Spektrum von



**Schema 3.** a) Benzylbromid, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, Erhitzen, 53 %;<sup>[13]</sup> b) 2,2'-Bis(bromomethyl)-1,1'-biphenyl, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, Erhitzen;<sup>[14]</sup> c) Benzylbromid, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, Erhitzen, 90%; d) 2,2'-Bis(bromomethyl)-1,1'-biphenyl, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, Erhitzen, 50%.

(*P*)-**12a**-Br treten deutliche Veränderungen gegenüber (*P*)-**2a**-CF<sub>3</sub>COO auf (Abbildung 1). Wie stark eine der beiden Konformationen an der Biphenyleinheit energetisch bevorzugt wird, kann am besten mithilfe von Molecular-Modeling-Studien bestimmt werden. In Tabelle 1 sind die Energiedifferenzen zwischen den Diastereomeren angegeben. Man kann erkennen, dass unabhängig von Methode und Basissatz das Metacyclophan den stärkeren Chiralitätstransfer aufweist – es ist also in der Lage, eine der beiden möglichen Konfiguration an der Biphenyleinheit stärker zu stabilisieren als das Binaphthyl. Interessanterweise ist bei (*P*)-**10** das homochirale Konformer stabiler, bei (*P*)-**12b** hingegen das heterochirale Konformer.

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass es mit einer chiralen Klammer möglich ist, eine chirale Konformation eines Metacyclophans zu stabilisieren. Dieser Prozess kann als Chiralitätsinduktion aufgefasst werden. Die vorliegende Konformation gleicht derjenigen, die bei verbrückten Binaphthyleinheiten auftritt. Da die Brücke beim Metacyclophan tiefer in der Kavität zwischen den aromatischen Ringen liegt, ist der Chiralitätstransfer auf ein neues Chiralitätselement deutlich ausgeprägter. Der relativ leichte Zugang zu den Metacyclophanen – Verknüpfung einer chiralen Klammer mit achiralen Einheiten – eröffnet uns die Möglichkeit, eine Fülle neuer Metacyclophane aufzubauen und deren Eigenschaften als asymmetrische Einheiten in Katalyse und Synthese zu untersuchen.

Eingegangen am 18. Dezember 2006,  
veränderte Fassung am 22. Januar 2007  
Online veröffentlicht am 30. April 2007

**Stichwörter:** Aminosäuren · Binaphthyle · Chiralität · Cyclophane · Imidazole

- [1] S. R. Buxton, S. M. Roberts, *Guide to Organic Stereochemistry*, Prentice Hall, 1997.
- [2] a) K. Mislow, M. A. W. Glass, H. B. Hopps, E. Simon, G. H. Wahl, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1710; b) K. Mislow, *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 683.

- [3] a) Y. Chen, S. Yekta, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3155; b) P. Kocovsky, S. Vyskocil, M. Smrcina, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3213; c) L. Pu, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2405.
- [4] J. M. Brunel, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857.
- [5] a) R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008; b) H. Shimizu, I. Nagasaki, N. Saito, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5405.
- [6] Metacyclophane mit kurzen Ketten sind planar-chiral: S. Grimme, J. Harren, A. Sobanski, F. Vögtle, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1491.
- [7] Manche Autoren bezeichnen auch die Prädeterminierung einer Konfiguration (Chiralitätstransfer) an einer chiralen Einheit durch eine weitere chirale Einheit als Chiralitätsinduktion. In dem hier vorgestellten Fall wird allerdings ein neues Chiralitätselement bei einer achiralen Einheit induziert.
- [8] a) J. M. Hawkins, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2820; b) N. Maigrot, J. P. Mazaleyrat, Z. Welvart, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3916.
- [9] G. Haberhauer, T. Oeser, F. Rominger, *Chem. Commun.* **2005**, 2799.
- [10] Sämtliche Rechnungen wurden mit dem Programm Gaussian03 durchgeführt: Gaussian03, M. J. Frisch et al., Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, **2003**.
- [11] a) G. Haberhauer, T. Oeser, F. Rominger, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6718; b) G. Haberhauer, T. Oeser, F. Rominger, *Chem. Commun.* **2004**, 2044.
- [12] Die thermischen Korrekturen (harmonische Näherung) wurden mit HF/3-21G\* ermittelt.
- [13] T. Ooi, M. Kameda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5139.
- [14] T. Ooi, Y. Uematsu, M. Kameda, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1621; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1551.