

Aldolreaktionen

Deutsche Ausgabe: DOI: 10.1002/ange.201602689
Internationale Ausgabe: DOI: 10.1002/anie.201602689

Stereoselektive arenbildende Aldolkondensation: Synthese axial-chiraler aromatischer Amide

Vincent C. Fäseke und Christof Sparr*

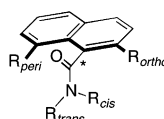
Abstract: Das zunehmende Bewusstsein über die Bedeutung von Amid-Atropisomeren erfordert die Entwicklung neuer Strategien für ihre selektive Herstellung. Hier wird eine enantioselektive Synthese aromatischer Amide durch die Amin-katalysierte, arenbildende Aldolkondensation beschrieben. Die hohe Reaktivität von Glyoxylamid-Substraten ermöglicht einen bemerkenswert effizienten Aufbau eines neuen aromatischen Ringes, der bei Raumtemperatur innerhalb von Minuten mit exzellenter Stereoselektivität erfolgt. Die hohen Rotationsbarrieren der reduzierten Produkte verdeutlichen den Nutzen dieser stabilen, räumlich geordneten, chiralen Bausteine.

Aromatische Amide gehören zu den wichtigen Strukturelementen in der Medizinalchemie. Trotz dieser Bedeutung wurde das Potential rotationsgeheimer aromatischer Amide noch nicht systematisch ausgeschöpft, weil durch Substitution verschiedenartige stereochemische Effekte hervorgerufen werden.^[1] Die gehinderte Rotation um die Ar-CO-, N-CO- und R-N-Bindungen sowie deren potentiell Zusammenspiel führen zu komplexen Konformationseigenschaften dieser Amide. Nur durch ein detailliertes Verständnis der Konformationsänderungen und verschiedenen Atropisomerisierungsprozesse^[2] können die Eigenschaften und Anwendungsbereiche axial-chiraler Amide abgeschätzt und genutzt werden, zum Beispiel in der Entwicklung atropisomerenreiner Medikamente.^[3]

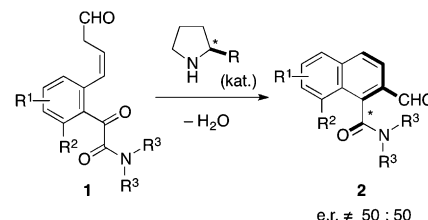
Naphthamide mit gehinderter Rotation um die Ar-CO-Bindung veranschaulichen die besondere Struktur von Amid-Atropisomeren (Schema 1 a). Durch die resultierende rechtwinklige Anordnung wird ein Halbraum des aromatischen Systems nur durch ein Carbonylsauerstoffatom flankiert, während die Gegenseite durch Amidsubstituenten weitgehend abgeschirmt ist. Wegweisende Untersuchungen von Clayden zeigten die Vorteile axial-chiraler Amide für das Erlangen stereochemischer Kontrolle auf,^[4] woraufhin auf diesen Befunden basierende chirale Auxiliare, Liganden und Organokatalysatoren entwickelt wurden.^[5]

Ungeachtet der wachsenden Anwendungsbreite Ar-CO-rotationsgeheimer Amide beruht deren Herstellung noch immer vorwiegend auf der kinetischen Racematspaltung, der Übertragung von planarer zu axialer Chiralität, Konglome-

a) Ar-CO-rotations-gehinderte Amide



b) Synthese axial-chiraler aromatischer Amide durch die stereoselektive arenbildende Aldolkondensation



Schema 1. a) Struktur Ar-CO-rotationsgeheimer, axial-chiraler Naphthamide. b) Stereoselektive arenbildende Aldolkondensation zu axial-chiralen aromatischen Amiden: Die Bildung eines neuen aromatischen Ringes führt zu enantiomerenangereicherten tertiären Amiden mit gehinderter Rotation um die Ar-CO-Bindung.

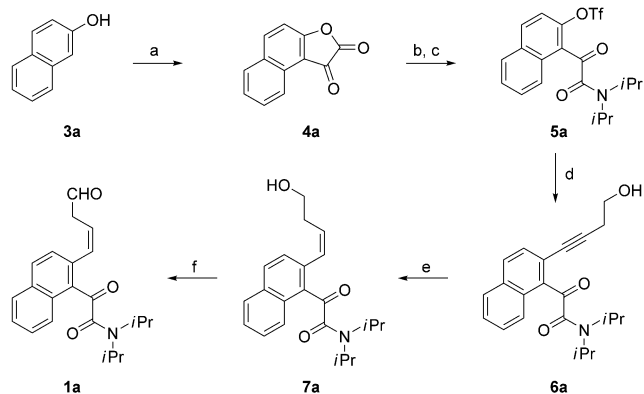
rat-Kristallisationen oder der Verwendung stöchiometrischer Mengen chiraler Reagentien.^[6] Nur zwei Strategien der stereoselektiven Katalyse für diese rasch an Bedeutung gewinnende Substanzklasse sind bekannt. Die Gruppe von Tanaka beschrieb eine elegante Rhodium-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition zur Herstellung vollständig substituierter aromatischer Amide,^[7] während Miller und Mitarbeiter eine neuartige, durch kurze Peptide katalysierte Dreifachbromierung von 3-Hydroxyamiden entwickelten.^[8]

In Ergänzung zu diesen Methoden faszinierte uns besonders die Möglichkeit, durch die in unserer Gruppe entwickelte, durch ein chirales Amin katalysierte, atroposelektive Aldolkondensation einen neuen aromatischen Ring aus *ortho*-substituierten Arylglyoxylamiden **1** zu bilden (Schema 1 b).^[9] Wird dabei die stereochemische Information des Aminkatalysators in ein axial-chirales Produkt eingetragen, könnten enantiomerenangereicherte, aromatische Amide **2** mit gehinderter Rotation um die Ar-CO-Bindung zugänglich gemacht werden.

Um diese Annahme zu bestätigen, stellten wir das Naphthylglyoxylamid **1a** als Testsubstrat her (Schema 2). Die Veresterung von 2-Naphthol (**3a**) mit Oxalylchlorid, gefolgt von einer Friedel-Crafts-Acylierung, führte in 92 % Ausbeute zu Naphthofurandion (**4a**).^[10] Dieses wurde durch eine Lactonöffnung mit Diisopropylamin^[11] und Umsetzung mit Tf₂O über zwei Stufen in 80 % Ausbeute in das Triflat **5a** überführt. Um einer Z→E-Alkenisomerisierung vorzubeugen, wurden nach einer Sonogashira-Kupplung mit 3-Butin-1-ol verschiedene Methoden der Semihydrierung untersucht. Mit Pyridin deaktiviertes Palladium auf Aktivkohle wurde damit als optimaler Katalysator für die Herstellung von (Z)-**7a** gefunden, das daraufhin mit Dess-Martin-Periodinan (DMP) oxidiert wurde. Nach Entfernen der Feststoffe aus dem Reaktionsgemisch erwies sich das in situ gebildete Arylglyoxylamid

[*] V. C. Fäseke, Prof. Dr. C. Sparr

Departement Chemie, Universität Basel
St. Johannis-Ring 19, 4056 Basel (Schweiz)
E-Mail: christof.sparr@unibas.chHomepage: <http://www.chemie.unibas.ch/~sparr>Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind unter:
<http://dx.doi.org/10.1002/ange.201602689> zu finden.



Scheme 2. Synthese von Substrat **1a**. a) $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 , 0°C , dann AlCl_3 , 2 h, RT, 92%; b) $i\text{Pr}_2\text{NH}$, Toluol, 16 h, RT; c) Tf_2O , Et_3N , CH_2Cl_2 , 15 min, RT, 80% über zwei Stufen; d) 3-Butin-1-ol, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CuI , $i\text{Pr}_2\text{NH}$, DMF, 1 h, 80°C , 80%; e) Pd/C , H_2 , Pyridin, 25 min, RT; f) DMP, CDCl_3 , 30 min, RT, 73% über zwei Stufen. Die in situ hergestellte Substratlösung von **1a** wurde direkt in der stereoselektiven arenbildenden Aldolkondensation eingesetzt. DMF = *N,N*-Dimethylformamid, Tf = Trifluormethansulfonyl.

1a in CDCl_3 als über mehrere Stunden bei Raumtemperatur stabil und wurde direkt als Substrat in der stereoselektiven arenbildenden Aldolkondensation eingesetzt.^[12]

Nach der Behandlung mit einem Überschuss an KHCO_3 konnte durch Zugabe von 5.0 Mol-% des Pyrrolidinyltetrazol-Katalysators **8**^[13] innerhalb von 60 Minuten bei Raumtemperatur ein voller und selektiver Umsatz des Substrates **1a** ausgelöst werden. Die Analyse des Produktes zeigte nahezu vollständige Stereoinduktion und bei Erhitzung einen langsamen Rückgang der Enantiomerenreinheit. In grundlegenden Untersuchungen von Clayden et al. wurden die höheren Rotationsbarrieren *ortho*-Hydroxymethyl-substituierter tertiärer aromatischer Amide gegenüber denjenigen Formyl-substituierter Verbindungen aufgezeigt. Dementsprechend führten wir nach der stereoselektiven arenbildenden Aldolkondensation eine NaBH_4 -Reduktion durch, nach der das Hydroxymethylphenanthrenamid **9a** in 77% Ausbeute und mit e.r. 99:1 isoliert werden konnte (Tabelle 1, Nr. 1).^[14] Da die Arenbildung bei Raumtemperatur innerhalb kurzer Zeit erfolgt, erwarteten wir durch diese In-situ-Reduktion zu konfigurativer stabileren Produkten eine erhebliche Erweiterung der Substratbandbreite.

Des Weiteren veranlasste uns die bemerkenswerte Effizienz dieser Reaktion zur Bestimmung der minimal benötigten Katalysatormenge. Zu Beginn konnten mit 1.0 Mol-% des Katalysators innerhalb von zwei Stunden bei Raumtemperatur vollständiger Umsatz des Substrates und eine Atropselektivität von 99:1 erreicht werden. In nachfolgenden Experimenten wurde jedoch vereinzelt unvollständiger Umsatz beobachtet, was vermutlich durch Katalysatorgift-Verunreinigungen verursacht wurde. Damit eine einfache Substratsynthese beibehalten werden konnte, wurden weitere Experimente demnach unter den robusteren Reaktionsbedingungen mit 5 Mol-% Katalysator durchgeführt.

Um die Substratbandbreite der Methode zu bestimmen, untersuchten wir zuerst die sterischen Wechselwirkungen verschiedener Amid-Stickstoffsubstituenten mit den *peri*-

Tabelle 1: Substratbandbreite der stereoselektiven arenbildenden Aldolkondensation zur Bildung axial-chiraler aromatischer Amide.^[a]

| Nr. | Produkt | <i>t</i> [min] | Ausb. [%] ^[b] | $[\alpha]_D^{[c]}$ | e.r. ^[d] |
|-----|---------------------|-------------------|-----------------------------|--------------------|---------------------|
| 1 | (aS)- 9a | 60 | 77 | +180.9 | 99:1 |
| 2 | (aS)- 9b | 30 | 83 | +159.2 | 97:3 |
| 3 | (aS)- 9c | 30 | 78 | +162.5 | 94:6 |
| 4 | (aS)- 9d | 30 | 75 | +111.7 | 99:1 |
| 5 | (aS)- 9e | 30 | 68 | +232.3 | 99:1 |
| 6 | (aS)- 9f | 30 | 81 | +58.6 | 99:1 |
| 7 | (aS)- 9g | 120 | 57 | +90.9 | 97:3 |
| 8 | (aS)- 9h | 30 | 71 | +142.6 | 99:1 |

[a] Die Reaktionen wurden mit 150 μmol Substrat **1a–h** und 5.0 Mol-% **8** in CDCl_3 bei RT mit 30 mmol L^{-1} Konzentration durchgeführt. Reduktion des resultierenden Arylcarbaldehyds **2a–h** mit NaBH_4 in EtOH.

[b] Ausbeute der isolierten Produkte **9a–h** über zwei Schritte. [c] Gemessen bei RT in CHCl_3 ($c = 1.00$). [d] HPLC-Messung auf einer chiralen stationären Phase.

und *ortho*-Gruppen.^[15] Mit dem kleineren Diethylamidsubstrat wurde eine höhere Reaktionsgeschwindigkeit festgestellt und das Substrat innerhalb von 30 Minuten vollständig umgesetzt (Tabelle 1, Nr. 2). Das mit einer Stereokontrolle von 97:3 und in 83 % Ausbeute isolierte Produkt (*aS*)-**9b** zeigte, dass durch dieses Verfahren auch enantiomerenangereicherte Amide mit primären Alkylsubstituenten zugänglich sind. Mit dem *N*-Dibenzyl-substituierten Substrat konnte eine ähnlich hohe Reaktionsgeschwindigkeit und Selektivität beobachtet werden (30 min; Tabelle 1, Nr. 3). Mit Cycloalkansubstituenten wurde eine exzellente Enantioselektivität und Katalysatoraktivität festgestellt (99:1, 30 min; Tabelle 1, Nr. 4), und das Methoxyphenanthren (*aS*)-**9e** bildete sich in 30 Minuten bei Raumtemperatur mit einem e.r.-Wert von 99:1 (Tabelle 1, Nr. 5). Anschließend legten wir unser Augenmerk auf die Synthese der Alkyl-*peri*-substituierten Naphthamide **9f–9h**. Die Umwandlung vom Methyl-substituiertem Phenylglyoxyamid **1f** zum Naphthamid (*aS*)-**9f** verlief analog zu den Umwandlungen der Naphthylsubstrate in die entsprechenden Phenanthrenprodukte (81 %, 99:1; Tabelle 1, Nr. 6). Im Unterschied dazu benötigte das Chlordimethyl-substituierte Substrat zwei Stunden Reaktionszeit, und eine beeinträchtigte Ausbeute wurde erhalten (57 %; Tabelle 1, Nr. 7). Mit der größeren Isopropylgruppe an der *peri*-Position konnte jedoch innerhalb von 30 Minuten eine effiziente Produktbildung beobachtet und (*aS*)-**9h** in 71 % Ausbeute mit nahezu kompletter Stereoinduktion isoliert werden (Tabelle 1, Nr. 8).

Die spezifischen Drehwinkel der Phenanthren- und Naphthamide lagen im Bereich von +58.6 bis +232.3, und die absolute Konfiguration der aromatischen Amide konnte durch Röntgenkristallographie von (*aS*)-**9a**, (*aS*)-**9c** und (*aS*)-**9g** ermittelt werden.^[16]

Im Festkörper wurde eine minimale Abweichung des Ar-CO-Torsionswinkels von der Orthogonalität festgestellt (Abbildung 1). Die exocyclische Verzerrung der Bindungswinkel und vergrößerte Abstände zwischen Amid und der *peri*-Seitenkette weisen auf eine für die Atropisomerie charakteristische sterische Wechselwirkung der parallel angeordneten Substituenten hin.^[17]

Die hohe räumliche Gliederung axial-chiraler aromatischer Amide zeichnet sich auch durch die starken Ringstromeffekte im ¹H-NMR-Spektrum ab. Die Signale der Amidsubstituenten wurden besonders gut aufgelöst, und Verschiebungen von bis zu 1.4 ppm ($\Delta\delta_{\text{Me}}$ bei (*aS*)-**9a**) unterstreichen die außergewöhnliche Architektur der Ar-CO-Rotationsgehinderten Amide.

Als Nächstes bestimmten wir die konfigurative Stabilität der Formylamide **2a–h** und der entsprechenden Hydroxymethylamide **9a–h** durch HPLC-Messungen nach thermischer Atropisomerisierung.^[18] Die Rotationsbarrieren von Diisopropyl-, Dibenzyl- und Dicyclohexylformylamid (*aS*)-**2a**, **2c–h** befanden sich im Bereich von 111 bis 118 kJ mol^{−1} ($\Delta G^\ddagger_{334\text{ K}}$), während das Diethylamid (*aS*)-**2b** eine Rotationsbarriere von 103 kJ mol^{−1} ($\Delta G^\ddagger_{298\text{ K}}$) aufwies (Tabelle 2).^[18] Die hohe Enantiomerenreinheit von (*aS*)-**9b**, das über Intermediat (*aS*)-**2b** hergestellt wurde, zeigt die erweiterte Substratbandbreite der Methode durch Kombination der effizienten Aldolkondensation mit einer anschließenden

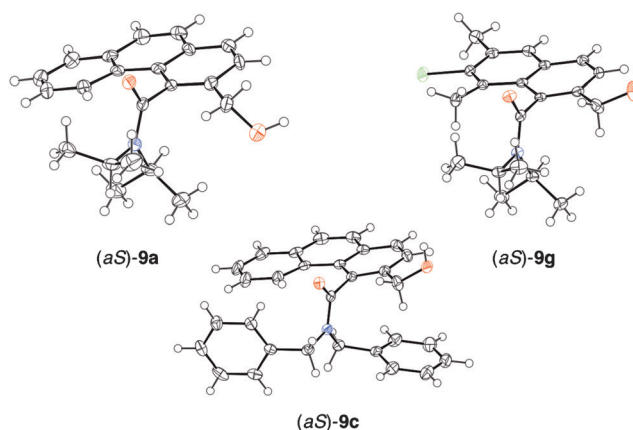


Abbildung 1. Strukturen von (*aS*)-**9a**, (*aS*)-**9c** und (*aS*)-**9g** im Kristall mit der rechtwinkligen Amid-zu-Aren-Anordnung. Thermische Ellipsoide für 50 % Wahrscheinlichkeit.^[16]

Tabelle 2: Konfigurative Stabilität der Formylamide **2a–h** und der Hydroxymethylamide **9a–h**.^[a]

| Nr. | Formylamide 2 | $\Delta G^\ddagger_{334\text{ K}}$ [kJ mol ^{−1}] ^[b] | Hydroxymethylamide 9 | $\Delta G^\ddagger_{381\text{ K}}$ [kJ mol ^{−1}] ^[c] |
|-----|--------------------------|---|-----------------------------|---|
| 1 | (<i>aS</i>)- 2a | 114 | (<i>aS</i>)- 9a | 135 |
| 2 | (<i>aS</i>)- 2b | 103 ^[d] | (<i>aS</i>)- 9b | 131 |
| 3 | (<i>aS</i>)- 2c | 116 | (<i>aS</i>)- 9c | 132 |
| 4 | (<i>aS</i>)- 2d | 118 | (<i>aS</i>)- 9d | 140 |
| 5 | (<i>aS</i>)- 2e | 112 | (<i>aS</i>)- 9e | 133 |
| 6 | (<i>aS</i>)- 2f | 115 | (<i>aS</i>)- 9f | 135 |
| 7 | (<i>aS</i>)- 2g | 111 | (<i>aS</i>)- 9g | 129 |
| 8 | (<i>aS</i>)- 2h | 113 | (<i>aS</i>)- 9h | 131 |

[a] Untersuchung der Rotationsbarriere durch HPLC.^[18] [b] DMP-Oxidation von **9** zu **2**, thermische Atropisomerisierung in CDCl₃ bei 61 °C über drei Halbwertszeiten, Reduktion von Proben mit NaBH₄ (**2** zurück zu **9**) und HPLC-Messungen des teilweise racemisierten **9** auf einer chiralen stationären Phase (Chiralcel OD-H oder AD-H, *i*PrOH/*n*-Hexan). [c] In *i*BuOH auf 108 °C erhitzt. [d] In CDCl₃ bei 25 °C bestimmt ($\Delta G^\ddagger_{298\text{ K}}$).

In-situ-Reduktion auf. Andererseits bringen die entsprechenden, konfiguratив äußerst stabilen Hydroxymethylamide **9a–9h** ($\Delta G^\ddagger_{381\text{ K}} = 129\text{--}140\text{ kJ mol}^{-1}$) den Nutzen der axial-chiralen, aromatischen Amide als Strukturbaukiteile zur Geltung.

Zusammenfassend beschreiben wir eine effiziente stereoselektive Synthese von konfiguratив stabilen, axial-chiralen, aromatischen Amid en. Bei der Reaktionsoptimierung konnten die Substratbandbreite durch Kombination mit einer In-situ-Reduktion deutlich erweitert und die allgemeine Anwendbarkeit der stereoselektiven arenbildenden Aldolkondensation als Synthesekonzept bestätigt werden. Der Nutzen tertiärer aromatischer Amide als stabile, chirale Gerüststruktur wird durch die hohen Rotationsbarrieren der Hydroxymethylamide hervorgehoben. Wir erwarten, dass infolge des Aufkommens stereoselektiver katalytischer Methoden und des zunehmenden Verständnisses von Atropisomerieprozessen der außergewöhnlichen Architektur axial-chiraler aromatischer Amide eine beträchtliche Bedeutung in der stereoselektiven Synthese oder als Strukturbaukiteile in Pharmazeutika, Agrochemikalien oder funktionalen Materialien zukommen wird. In aktuellen Untersuchungen nutzen

wir die stereoselektive arenbildende Aldolkondensation als Plattform für Atropisomeriestudien und die diastereoselektive Synthese Ar-CO-, N-CO- und R-N-rotationsgehindert aromatischer Amide.^[8b,15]

Danksagung

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds für die großzügige finanzielle Unterstützung (200021-153519/1), der Novartis AG für die Excellence Scholarship in Life Sciences, Priv.-Doz. Dr. Daniel Häussinger für NMR-Spektroskopie und Dr. Markus Neuburger für die Kristallstrukturanalysen.

Stichwörter: Aldolreaktionen · Amide · Atropisomerie · Organokatalyse · Stereoselektivität

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7261–7264
Angew. Chem. **2016**, *128*, 7378–7381

- [1] J. Clayden, W. J. Moran, P. J. Edwards, S. R. LaPlante, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6398–6401; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6516–6520.
- [2] Grundlegende Untersuchungen der Stereodynamik tertiärer aromatischer Amide: a) J. Clayden, J. H. Pink, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1937–1939; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2040–2043; b) R. A. Bragg, J. Clayden, G. A. Morris, J. H. Pink, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1279–1289; c) A. Ahmed, R. A. Bragg, J. Clayden, L. W. Lai, C. McCarthy, J. H. Pink, N. Westlund, S. A. Yasin, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13277–13294.
- [3] Eine Rotationsbarriere von $>120\text{ kJ mol}^{-1}$ entspricht einer Halbwertszeit der thermischen Atropisomerisierung von mehreren Jahren bei Raumtemperatur. Qualitative Richtwerte für die Entwicklung atropisomerer Medikamente: S. R. LaPlante, P. J. Edwards, L. D. Fader, A. Jakalian, O. Hucke, *ChemMedChem* **2011**, *6*, 505–513.
- [4] a) J. Clayden, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 949–951; *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 986–988; b) J. Clayden, *Synlett* **1998**, 810–816.
- [5] Ausgewählte Beispiele chiraler aromatischer Amide mit Verwendung als chirales Auxiliar: a) J. Clayden, P. Johnson, J. H. Pink, M. Helliwell, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7033–7040; als Organokatalysator: b) S. Brandes, B. Niess, M. Bella, A. Prieto, J. Overgaard, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6039–6052; als chirale Liganden: c) X.-F. Bai, T. Song, Z. Xu, C.-G. Xia, W.-S. Huang, L.-W. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5255–5259; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 5344–5348; Zusammenfassung über Atropisomerie von Nicht-Biaryl-Systemen: d) E. Kumarasamy, R. Raghunathan, M. P. Sibi, J. Sivaguru, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 11239–11300.
- [6] Synthese von Ar-CO-rotationsgehinderten aromatischen Amiden; mit stöchiometrischen Mengen von chiralen Reagentien: a) S. Thayumanavan, P. Beak, D. P. Curran, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2899–2902; b) J. Clayden, L. W. Lai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2556–2558; *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2755–2757; durch kinetische Racematspaltung axial-chiraler aromatischer Amide: c) R. Rios, C. Jimeno, P. Carroll, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10272–10273; d) V. Chan, J. G. Kim, C. Jimeno, P. J. Carroll, P. J. Walsh, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2051–2053; durch Übertragung planarer zu axialer Chiralität: e) H. Koide, M. Uemura, *Chem. Commun.* **1998**, 2483–2484; durch Konglomerat-Kristallisation: f) M. Sakamoto, A. Unosawa, S. Kobaru, A. Saito, T. Mino, T. Fujita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5523–5526; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5659–5662.
- [7] T. Suda, K. Noguchi, M. Hirano, K. Tanaka, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6593–6596.
- [8] a) K. T. Barrett, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2963–2966; wegweisende Untersuchungen von Zweiachsensystemen: b) K. T. Barrett, A. J. Metrano, P. R. Rablen, S. J. Miller, *Nature* **2014**, *509*, 71–75.
- [9] a) A. Link, C. Sparr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5458–5461; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 5562–5565; b) D. Lotter, M. Neuburger, M. Rickhaus, D. Häussinger, C. Sparr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2920–2923; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 2973–2976.
- [10] M. Giua, V. de Franciscis, *Gazz. Chim. Ital.* **1924**, *54*, 511–513.
- [11] W. Friedrichsen, *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, *9*, 1545–1562.
- [12] Im Unterschied dazu zersetzt sich **1a** in seiner isolierten Form und bildet in wässriger Lösung unkatalysiert (\pm)-**2a**.
- [13] D. A. Longbottom, V. Franckevicius, S. Kumarn, A. J. Oelke, V. Waschowski, S. V. Ley, *Aldrichimica Acta* **2008**, *41*, 3–11. Weil in der Synthese von Biarylen^[9a] und axial-chiralen Amiden eine exzellente Stereoiduktion erhalten wurde, wird **8** als privilegierter Katalysator für die stereoselektive arenbildende Aldolkondensation betrachtet.
- [14] Axial-chirale Phenanthrenamide: C. Kiefl, H. Zinner, M. A. Cuyegkeng, A. Eiglsperger, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3503–3513.
- [15] Ausgewählte Beispiele von Aniliden mit gehinderter Rotation um die Ar-N-Bindung: a) D. P. Curran, H. Qi, S. J. Geib, N. C. DeMello, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3131–3132; b) A. D. Hughes, D. A. Price, O. Shishkin, N. S. Simpkins, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7607–7610; c) O. Kitagawa, H. Izawa, T. Taguchi, M. Shiro, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4447–4450; d) O. Kitagawa, M. Kohriyama, T. Taguchi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8682–8684; e) J. Terauchi, D. P. Curran, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 587–592; f) A. Bruch, R. Fröhlich, S. Grimme, A. Studer, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16270–16276; Arylchinazolinone: g) M. E. Diener, A. J. Metrano, S. Kusano, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12369–12377.
- [16] CCDC 1421482 [(a*S*)-**9a**], CCDC1421483 [(a*S*)-**9c**] und CCDC1421484 [(a*S*)-**9g**] enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim The Cambridge Crystallographic Data Centre erhältlich.
- [17] Die auf 114–115° herabgesetzten C(=O)–C–C(CH₂OH)-Bindungswinkel und die Vergrößerung des R_{peri}...C(=O)-Abstands auf 2.9 Å (2.45 Å in Naphthalin) sind charakteristisch für die Abstoßung der *peri*-Substituenten. Zur bindenden Nucleophil-Elektrophil-Wechselwirkung von *peri*-Substituenten: a) W. B. Schweizer, G. Procter, M. Kaftory, J. D. Dunitz, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2783–2808; b) J. Clayden, N. Westlund, F. X. Wilson, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7883–7887; c) J. Clayden, C. McCarthy, M. Helliwell, *Chem. Commun.* **1999**, 2059–2060; d) J. Clayden, C. S. Frampton, C. McCarthy, N. Westlund, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14161–14184; e) J. Clayden, C. McCarthy, J. G. Cumming, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3279–3283.
- [18] Bestimmung der Rotationsbarrieren axial-chiraler aromatischer Amide durch HPLC: M. A. Cuyegkeng, A. Mannschreck, *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 803–809; die Messungen wurden gemäß Lit. [2c] durchgeführt. Details sind in den Hintergrundinformationen gegeben.

Eingegangen am 17. März 2016
Online veröffentlicht am 11. Mai 2016