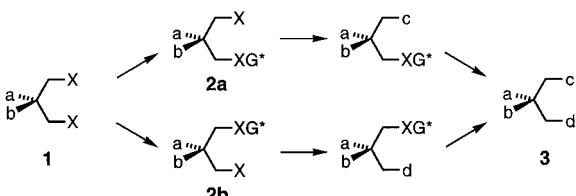


Stereoselektion im stationären Zustand: Entwicklung neuer asymmetrischer Reaktionen**

Thomas Wirth*

Die Synthese eines optisch reinen Produkts in quantitativer Ausbeute ist der Traum eines jeden Chemikers im Bereich der asymmetrischen Synthese. Wird dieses Ziel zudem mit nur katalytischen Mengen einer chiralen Verbindung erreicht, so ist das Paradies nahe. Aber nur sehr wenige Reaktionen konnten bisher so weit entwickelt werden. Ausgehend von prochiralen Verbindungen können Substanzen mit Asymmetriezentren entweder durch seitenselektive Reaktionen (stereoheterotope Addition) oder durch gruppenselektive Reaktionen (stereoheterotope Ligandensubstitution) erhalten werden. Diese selektiven, stereodivergenten Reaktionen müssen über diastereomere Übergangszustände verlaufen, und ihre Kinetik entspricht der paralleler Reaktionen mit verschiedenen (enantiomeren oder diastereomeren) Produkten. Die Selektivität des stereoselektierenden Schrittes, der zu den verschiedenen Übergangszuständen führt, kann niemals von der Ausbeute des Hauptstereoisomers übertroffen werden.

Kürzlich beschrieben Curran und Mitarbeiter in zwei Publikationen sowohl den theoretischen als auch den mathematischen Hintergrund stereokonvergenter Reaktionen.^[1] Durch einige präparative Beispiele aus der Radikalchemie belegen sie ihre Analyse der mit „komplexer Stereoselektion“ bezeichneten Strategie. Das Verfahren der stereokonvergenten Synthese wurde bereits 1975 von Fischli et al. vorgeschlagen.^[2] Der erste Schritt in diesem Prozeß ist die nichtselektive Reaktion einer reaktiven Gruppe X in **1** mit einem chiralen Reagens G* (Schema 1). Nach Trennung der Diastereomere **2a** und **2b** werden die noch reaktiven Gruppen in c bzw. d überführt, wobei das Produkt **3** mit theoretisch 100% Enantiomerenüberschuß ohne Verlust von Startmaterial



Schema 1. Allgemeiner Verlauf einer stereokonvergenten Synthese.

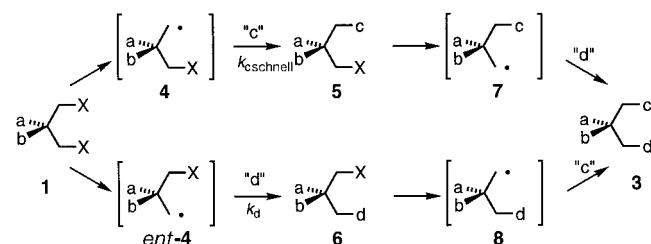
[*] Dr. T. Wirth

Institut für Organische Chemie der Universität
St. Johanns-Ring 19, CH-4056 Basel (Schweiz)
Fax: (+41) 61-267-1105
E-mail: wirth@ubaclu.unibas.ch

[**] Ich danke Prof. D. P. Curran für wertvolle Hinweise.

entsteht. Das Verhältnis **2a:2b** hat keinen Einfluß auf das Ergebnis der Reaktion.

In der folgenden Diskussion wird die Stereoselektion im stationären Zustand zwar am Beispiel von Radikalreaktionen erläutert, die Analyse und Prinzipien sind jedoch allgemeingültig für solche Reaktionen, die den Bedingungen der komplexen stereoselektiven Reaktionen gehorchen. In dem von Curran et al. vorgeschlagenen und analysierten Prozeß werden die Verbindungen vom Typ **1** durch Bildung der entsprechenden Radikale aktiviert. Die Gruppenselektivität des ersten Schrittes hat wieder keinen Einfluß auf die Konfiguration des Endprodukts. Unbedingte Voraussetzung für einen stereokonvergenten Prozeß ist jedoch eine Reaktion mit einem stationären Zustand. Das heißt, die Konzentrationen der radikalischen Intermediate (Verbindungen in eckigen Klammern in Schema 2) sind niedrig und stationär, wobei die



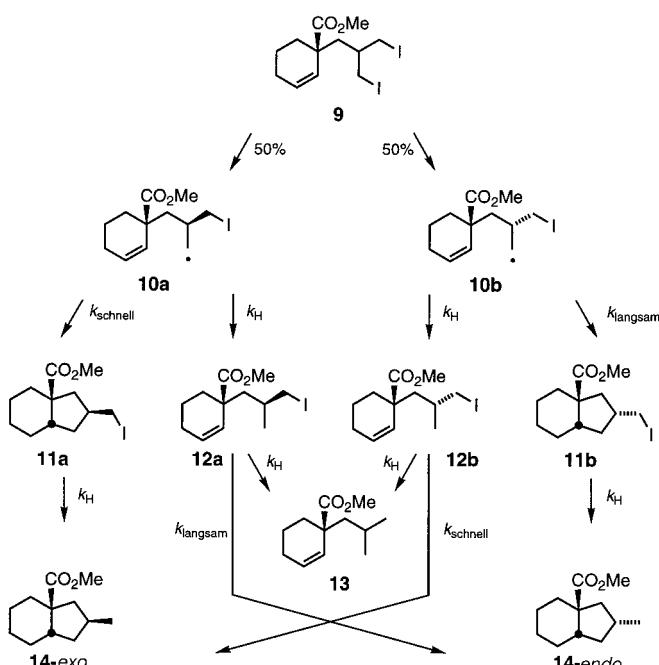
Schema 2. Stereoselektion im stationären Zustand am Beispiel von Radikalreaktionen.

absoluten Konzentrationen durch die verschiedenen Reaktionsgeschwindigkeiten bestimmt werden.

Die im ersten Reaktionsschritt gebildeten Radikale **4** und **ent-4** müssen mit „c“ und „d“ ähnlich schnell reagieren: Der zweite Reaktionsschritt muß eine Geschwindigkeitskonstante haben, die zwischen den beiden Geschwindigkeitskonstanten des ersten Reaktionsschrittes liegt ($k_c \text{ schnell} > k_d > k_c \text{ langsam}$). Das Radikal **4** reagiert also viel schneller mit „c“ als mit „d“ und liefert das Produkt **5**. Das Radikal **ent-4** hingegen reagiert schneller mit „d“ als mit „c“ und ergibt somit das Produkt **6**. Die Verbindungen **5** und **6** werden dann erneut durch Überführung in **7** bzw. **8** aktiviert. Das Radikal **7** ist ungünstig für eine Reaktion mit „c“ ($k_c \text{ langsam} < k_d$), und die Reaktion mit „d“ liefert das Produkt **3**. Das Radikal **8** wird, wie in Schema 2 gezeigt, ebenfalls in Verbindung **3** überführt. Die achiralen

Produkte (zweifache Substitution entweder mit „c“ oder mit „d“) resultieren aus einer Reaktion außerhalb der beiden konvergenten Reaktionspfade und sind aufgrund der Reaktionsgeschwindigkeiten nur Nebenprodukte. Für eine Stereokonvergenz im stationären Zustand muß zudem einer der beiden Prozesse (Reaktion mit „c“ oder „d“) stereoselektiv sein.

Die mathematische Beschreibung dieser und verwandter Reaktionsschemata ist komplex und wird hier nicht weiter diskutiert. Zur experimentellen Überprüfung der Stereoselektion im stationären Zustand wurden diastereoselektive radikalische Cyclisierungsreaktionen gewählt. Obwohl seitenselektive viel häufiger als gruppenselektive radikalische Cyclisierungen sind,^[3] wurden verschiedene Modellverbindungen von Curran et al. vorgeschlagen.^[1] Verbindungen wie **9** mit zwei potentiellen Radikalstellen und einem Radikaleceptor wurden für die experimentelle Überprüfung ausgewählt (Schema 3). Diese Wahl scheint auch aus einem anderen Blickwinkel günstig: Da die Intermediate Radikale



Schema 3. Diastereoselektive Synthese von **14-exo** und **14-endo** aus **9**.

sind, konkurrieren die intramolekulare Cyclisierung und die intermolekulare Wasserstoffübertragung miteinander. Die Wasserstoffübertragung ist abhängig von der Zinnhydridkonzentration. Deshalb kann durch deren Änderung das stereochemische Resultat der Reaktion beeinflußt werden.

Bei niedrigen Zinnhydridkonzentrationen ist das Produktverhältnis **14-exo**:**14-endo** ungefähr 1:1. Dies bestätigt eine nichtselektive Iodabstraktion durch das Zinnradikal im ersten Reaktionsschritt. Die Radikale **10a** und **10b** werden in gleichen Mengen gebildet. Das Produkt **13** wird nicht detektiert. Die Geschwindigkeit der nachfolgenden Cyclisierung ist jedoch unterschiedlich für **10a** und **10b**. Die Umsetzung des Radikals **10a** zur *exo*-Verbindung **11a** verläuft viel schneller als die Bildung der *endo*-Verbindung **11b** aus **10b**.

Mit steigender Zinnhydridkonzentration eröffnet die konkurrierende Wasserstoffübertragung neue Reaktionswege. Wenn das schneller cyclisierende Radikal **10a** vor der Cyclisierung zu **12a** reduziert wird, entsteht aus dem Produkt **12a** zum größten Teil die zweifach reduzierte Verbindung **13**. Wird jedoch das langsamer cyclisierende Radikal **10b** reduziert, so reagiert das gebildete **12b** größtenteils zum Hauptprodukt **14-exo** weiter. Die Ausbeute an **14-exo** wird deshalb sowohl verringert (via **12a** → **13**) als auch erhöht (via **12b** → **14-exo**). Da aber die Konzentration des langsamer cyclisierenden Radikals **10b** immer größer ist als die des schneller cyclisierenden Radikals **10a**, wird die Ausbeute des Produktes **14-exo** stärker erhöht als verringert (Schema 3).^[4] In Abbildung 1 ist dies zusätzlich verdeutlicht.

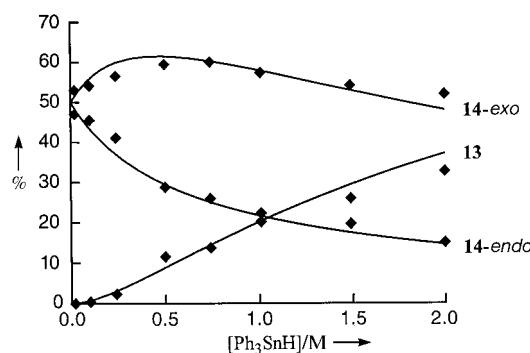


Abbildung 1. Auswirkung der Zinnhydridkonzentration auf das Verhältnis der Produkte **13**, **14-exo** und **14-endo** (Selektivität ca. 5). Dargestellt sind die experimentellen (◆) und die berechneten Ergebnisse (Kurven).^[5]

Die Daten stimmen gut mit einem Verhältnis $k_{\text{schnell}}/k_{\text{langsam}} \approx 5$ überein. Mit diesem Wert für die Selektivität zwischen Haupt- und Nebenweg der stereokonvergenten Reaktion liegt die maximale Aubeute von **14-exo** bei etwa 60 %. Die Bedeutung dieses Konzeptes wird aber offensichtlich, wenn ein Wert von 500 für die Selektivität angenommen wird. In Abbildung 2 sind die berechneten Kurven für diesen

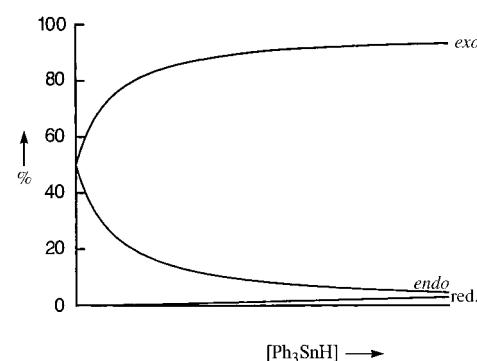


Abbildung 2. Berechnete Kurven für die Auswirkung der Zinnhydridkonzentration auf das Verhältnis der Produkte **13**, **14-exo** und **14-endo** bei einem Wert von 500 für die Selektivität.

Fall dargestellt, wobei eine Erhöhung der Zinnhydridkonzentration zu einem großen *exo:endo*-Verhältnis führt.

Die Reaktion von **9** zu den Produkten **14** ist nur ein einfaches Beispiel für eine komplexe stereoselektive Reak-

tion. Andere Radikalreaktionen werden von Curran et al. vorgeschlagen, jedoch sind solche Reaktionen mit Stereoselektion im stationären Zustand nicht auf die Radikalchemie beschränkt. Auch Reaktionen mit organometallischen Verbindungen können über Intermediate führen, die alle Voraussetzungen für Konkurrenzreaktionen mit unterschiedlichen Geschwindigkeitskonstanten erfüllen und bei denen die Geschwindigkeitskonstante der nichtselektiven Reaktion zwischen den Geschwindigkeitskonstanten der beiden selektiven Reaktionen liegt. In diesem Zusammenhang sind katalytische enantioselektive Reaktionen eine besondere Herausforderung und können ein hohes präparatives Potential aufweisen. Die Stereoselektion im stationären Zustand öffnet nun die Tore zur Entdeckung neuer stereokonvergenter Reaktionen.

Stichwörter: Asymmetrische Synthesen • Chiralität • Radikalreaktionen • Stationäre Zustände

- [1] a) N. C. DeMello, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 329–341;
b) D. P. Curran, C.-H. Lin, N. DeMello, J. Junggebauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 342–351.
- [2] A. Fischli, M. Klaus, H. Meyer, P. Schönholzer, R. Rüegg, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 564–584.
- [3] a) D. P. Curran, S. J. Geib, C.-H. Lin, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 199–202; b) D. P. Curran, W. Shen, J. Zhang, S. J. Geib, C.-H. Lin, *Heterocycles* **1994**, *37*, 1773–1788.
- [4] Zur Vereinfachung der theoretischen Analyse wird angenommen, daß die Paare der schnellen sowie der langsamen Geschwindigkeitskonstanten gleich sind.
- [5] Folgende Geschwindigkeitskonstanten wurden für die Berechnung verwendet: $k_{\text{schnell}} = 4.6 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$; $k_{\text{langsam}} = 1.0 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$; $k_H = 2.0 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$.

Phosphanide der schweren Alkalimetalle

J. David Smith*

Ein Großteil der Faszination, die die Anorganische Chemie ausübt, liegt in der Untersuchung von Verwandtschaftsbeziehungen im Periodensystem der Elemente, ob sie nun innherhalb einer Gruppe, entlang einer Periode oder diagonal auftreten. Verbindungen mit derselben stöchiometrischen Zusammensetzung werden verglichen, Ähnlichkeiten gefunden und Versuche unternommen, die feinen Unterschiede zu verstehen. Wenn man Anorganische Chemie unterrichtet, geht man gewöhnlich auf die deutlichen Veränderungen der Eigenschaften vom Kohlenstoff zum Blei oder vom Stickstoff zum Bismut bemerkenswert detailliert ein, während andere Gruppen, z.B. die Alkalimetalle, Erdalkalimetalle oder Halogene, ziemlich schnell überflogen werden, da dort die Unterschiede beim Gang von oben nach unten im Periodensystem viel geringer sind. Die Chemie dieser Gruppen an den Rändern des Periodensystems wird von einem Oxidationszustand dominiert; es ist aber eine voreilige Annahme, daß die Chemie derjenigen Elemente, die nicht so gründlich untersucht worden sind, einfach der der gut charakterisierten Elemente entspricht. Es müssen andere Faktoren als der Oxidationszustand betrachtet werden, z.B. Größe und Polarisierbarkeit, und daraus ergibt sich dann eine viel größere Variation in der Chemie beispielsweise der 1., 2., 3. oder 17. Gruppe, als manchmal angenommen wird.

Dies wird für die Chemie der Elemente der 1. Hauptgruppe anhand der kürzlich erschienenen Publikation von Rabe et al.^[1] über die Struktur der Rubidium- und Caesiumphos-

phanide MPH_R (M=Rb, Cs; R=2,6-Dimesitylphenyl **1**) veranschaulicht. Das allgemeine Interesse an den Reaktionen von Alkalimetallen mit Phosphanen röhrt

von deren weit verbreitetem Gebrauch für die Synthese phosphorhaltiger Liganden her. Die Lithiumphosphanide der allgemeinen Zusammensetzung LiPH_R oder LiPR₂ weisen eine große Zahl unterschiedlicher Strukturtypen auf, die von Becker et al. zusammengefaßt wurden.^[2] Wenige Verbindungen, insbesondere jene, in denen das Lithium von großen Liganden komplexiert wird, z.B. von [12]Krone-4, sind ionisch,^[2, 3] z.B. [LiL_n][PR₂]. Monomere Molekülstrukturen sind selten. Häufiger lagern sich die Moleküle zu Leiter- oder Helix-Strukturen zusammen, die entweder oligomer oder polymer^[2, 4] sein können (Abb. 1) wie die entsprechenden Amidoverbindun-

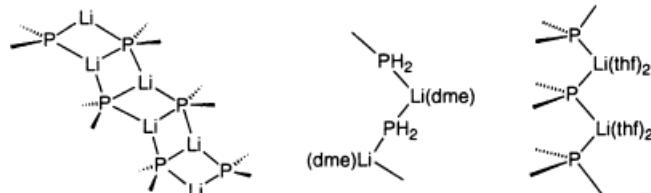
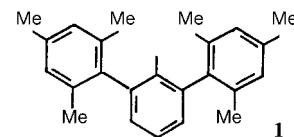


Abb. 1. Beispiele für Strukturen von Lithiumphosphaniden (aus Lit. [4] übernommen). dme = 1,2-Dimethoxyethan.

gen.^[5] Es liegen nur wenige Informationen über die Strukturen von Natrium- und Kaliumphosphaniden vor, doch alle Beispiele, über die berichtet wurde, passen in das gleiche allgemeine Muster: Polymere Leiter-Strukturen, basierend auf Alkalimetall-Phosphor-Bindungen, herrschen vor.^[6]

[*] Dr. J. D. Smith

School of Chemistry, Physics and Environmental Science
University of Sussex, BN1 9QJ (Großbritannien)
Fax: (+44) 1273-677196
E-mail: J.D.Smith@sussex.ac.uk