

Käfigbildung eines Carbonyl-Gastmoleküls mit einem schalenförmigen Lewis-Säure-Rezeptor**

Takashi Ooi, Yuichiro Kondo und Keiji Maruoka*

Um kleinere Moleküle physikalisch einzuschließen, werden Zeolithe, Cyclodextrin und synthetische Makromoleküle als Wirtmoleküle eingesetzt.^[1–6] Eine weitere Strategie zum Einschluß von Gastmolekülen nutzt die Selbstaggregation käfigbildender kleiner Untereinheiten.^[7] Ergänzend zu diesen Möglichkeiten stellen wir hier eine neue Methode vor, die auf einer Lewis-Säure/Base-Komplexbildung beruht: Gastsubstrate können von der schalenförmigen konkaven Lewis-Säure Aluminiumtris(2,6-diphenylphenolat) (ATPH)^[8] eingekapselt werden (Abb. 1). Die dabei entstehenden Lewis-Säure-Käfige sind ausreichend lange stabil, daß in ihrem

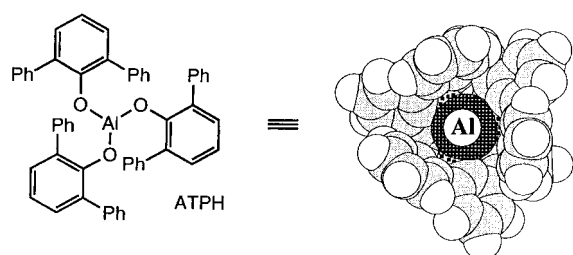


Abb. 1. Modell von Aluminiumtris(2,6-diphenylphenolat) (ATPH) mit einem für Gastmoleküle passenden schalenförmigen Hohlraum.

Inneren chemische Prozesse ablaufen können. Sie zeichnen sich somit durch eine doppelte Funktionsweise aus: Sie wirken als Substratschutz und als Beschleuniger bei selektiven organischen Umsetzungen.

Der Lewis-Säure-Rezeptor ATPH und Derivate davon aggregieren mit einem Dicarboxyl-Gastmolekül in organischen Lösungsmitteln zu einem dimeren Käfigmolekül. In Abbildung 2 ist die Struktur im Kristall eines solchen Komplexes mit 1,4-Dimethylpiperazin-2,5-dion als modellartiges Gastmolekül gezeigt.^[9, 10] Die beiden Untereinheiten werden von intermolekularen koordinativen Bindungen zwischen ATPH und der Carbonylverbindung zusammengehalten. Mit ATPH und 1,4-Cyclohexandion **1** bildet sich ein ähnlicher Käfig (Schema 1). In CDCl₃ liegt das Gleichgewicht weitgehend auf der Seite des 2:1-ATPH-Komplexes **3**: ¹³C-NMR-Messungen in CDCl₃ mit 0.5 Äquivalenten ATPH und **1** weisen bei Raumtemperatur neben dem Signal des freien Diketons **1** die scharfen, klar definierten Signale eines 1:1-ATPH-Komplexes (**2**) auf (Abb. 3, b). Für das Signal der

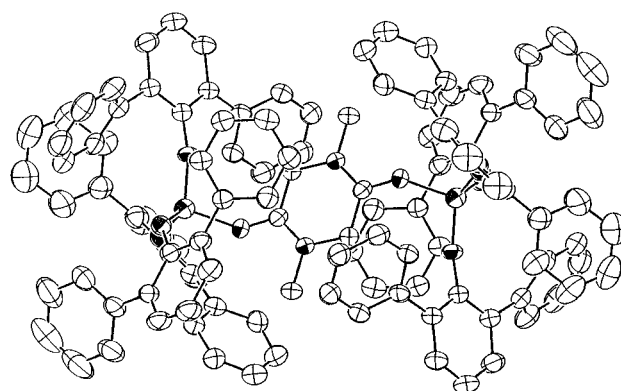
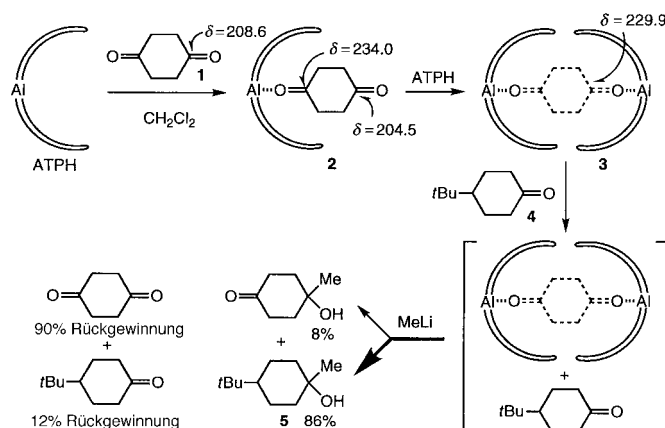


Abb. 2. ORTEP-Darstellung des molekularen Käfigs, den zwei Moleküle ATPH und 1,4-Dimethylpiperazin-2,5-dion über koordinative Bindungen aufbauen. Die Lösungsmittelmoleküle (CH₂Cl₂) und alle Wasserstoffatome wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen.



Schema 1. Stufenweiser Einschluß von Cyclohexan-1,4-dion **1** mit 1 und 2 Äquiv. ATPH durch Komplexbildung über Lewis-Säure/Base-Wechselwirkungen sowie Reaktion mit Methyllithium in Gegenwart eines weiteren Carbonylsubstrates.

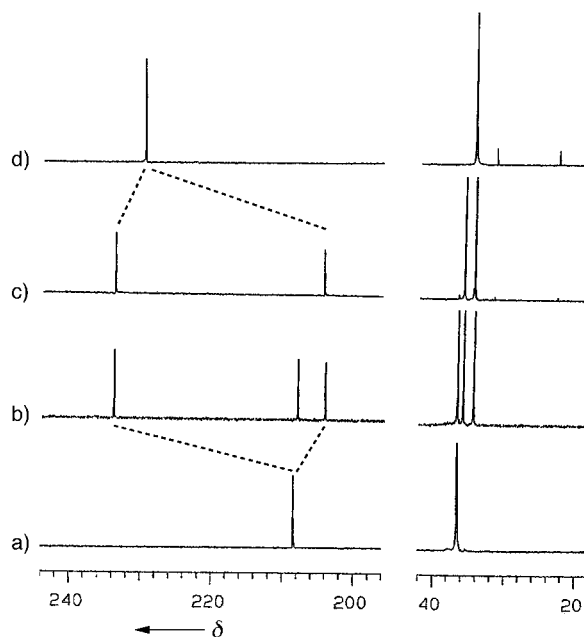


Abb. 3. Signale der Carbonylgruppen (links) und α -Kohlenstoffatome (rechts) im ¹³C-NMR-Spektrum von Cyclohexan-1,4-dion **1** allein und mit ATPH komplexiert in CDCl₃. a) **1**; b) mit 0.5 Äquiv. ATPH; c) mit 1 Äquiv. ATPH; d) mit 2 Äquiv. ATPH.

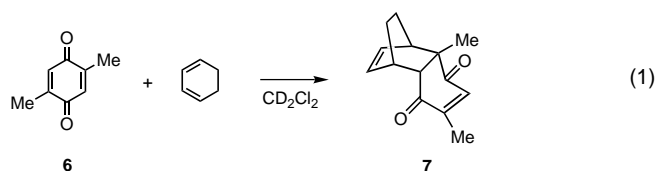
[*] Prof. K. Maruoka, Dr. T. Ooi, Y. Kondo
Department of Chemistry, Graduate School of Science
Hokkaido University, Sapporo, 060-0810 (Japan)
Fax: (+81) 11-746-2557
E-mail: maruoka@sci.hokudai.ac.jp

[**] Diese Arbeit wurde vom japanischen Ministerium für Bildung, Wissenschaft, Sport und Kultur unterstützt. Wir danken Frau Akiko Nakano und Herrn Takayuki Miyajima (MAC Science Co. Ltd.) sowie Professor Tamotsu Inabe (Hokkaido University) für die Röntgenstrukturanalyse.

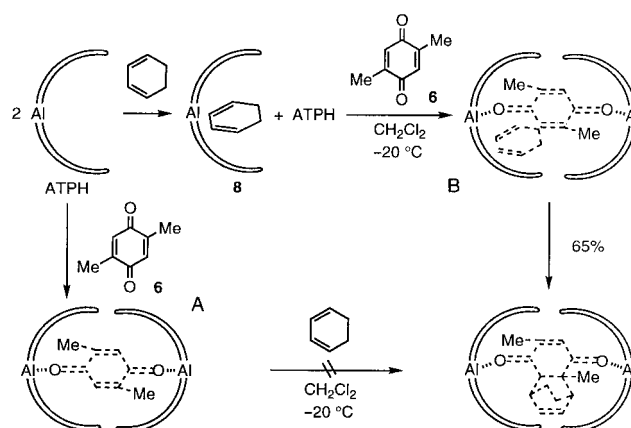
Carbonylgruppe stellt man bei **2** eine erhebliche Verschiebung zu tiefem Feld fest ($\delta = 234.0$, b und c); das Signal der unkomplexierten Carbonylgruppe liegt bei $\delta = 204.5$ (b und c) und ist damit gegenüber dem des freien Diketons **1** ($\delta = 208.6$; a) leicht hochfeldverschoben. Nach Zugabe von weiteren 0.5 Äquivalenten ATPH verschwindet das Carbonylsignal des freien **1** vollständig (c). Die Zugabe eines weiteren Äquivalentes ATPH zu dieser Lösung führt, induziert durch das Gastmolekül **1**, zur Käfigform **3**, was durch das Einzelsignal der beiden koordinierenden Carbonylgruppen bei $\delta = 229.9$ (d) bestätigt wird. Das Käfigmolekül **3** bleibt dann sogar in Gegenwart eines anderen Carbonylsubstrates stabil. So entsteht nach Zugabe von 4-*tert*-Butylcyclohexanon **4** (1 Äquiv.) zum dimeren Komplex **3** bei -78°C und anschließender Behandlung mit MeLi (1 Äquiv.) bei -78°C hauptsächlich 4-*tert*-Butyl-1-methylcyclohexanol **5** (86%); das Diketon **1** wird zu 90% zurückgewonnen.^[11]

Bei der Zugabe von MeLi (1 Äquiv.) zu einer äquimolaren Mischung von **1** und **4** bei -78°C entstehen 4-Hydroxy-4-methylcyclohexanon und **5** mit Ausbeuten von 49% bzw. 47%. Demnach wird **1** in Gegenwart eines anderen Carbonylsubstrates vom Käfigmolekül eingeschlossen, und somit können 2 Äquivalente ATPH als wirksamer Schutz für die Dicarbonylverbindung **1** selbst bei der Alkylierung mit hochreaktiven Organolithium-Nucleophilen verwendet werden.

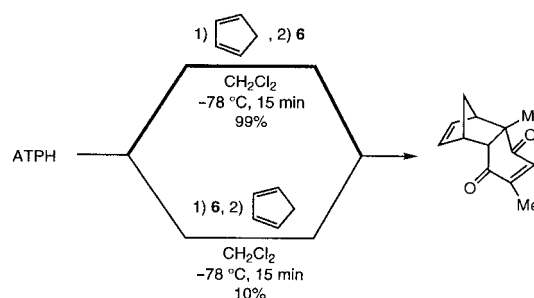
Auf der Grundlage dieser Ergebnisse untersuchten wir die Diels-Alder-Reaktion von 2,5-Dimethyl-*p*-benzoquinon **6** mit Cyclohexa-1,3-dien. Diese Cycloaddition verläuft bei Raumtemperatur nur sehr langsam. Bei hoher Konzentration beider Komponenten (ca. 1M) läßt sich auch nach ca. 2 d in CD_2Cl_2 NMR-spektroskopisch keines der Cycloaddukte nachweisen [Gl. (1)]. Wurde zu ATPH (2.2 Äquiv.) in CH_2Cl_2 bei -20°C



6 (1 Äquiv.) und anschließend Cyclohexa-1,3-dien (1.1 Äquiv.) gegeben, so lieferte dies lediglich Spuren des *endo*-Cycloadduktes **7**. Dies ist auf den fast vollständigen Schutz des Dienophils vor der Annäherung durch das Dien zurückzuführen, was durch den wirksamen Einschluß (Weg A in Schema 2) ermöglicht wird.^[11] Demgegenüber erhält man beim Mischen von Cyclohexa-1,3-dien (1.1 Äquiv.) und ATPH (2.2 Äquiv.) in CH_2Cl_2 bei -20°C und anschließender Zugabe von **6** (1 Äquiv.) unter den gleichen Reaktionsbedingungen das *endo*-Cycloaddukt in 65% Ausbeute (Weg B in Schema 2). Diese Beobachtung impliziert einen wirksamen Einschluß des Diens durch elektronische Wechselwirkungen der Dien-Teilstruktur mit dem konkaven aromatischen Inneren des ATPH-Hohlraums (**8** in Schema 2). Dies ermöglicht unter milden Bedingungen die Cycloaddition über eine Komplexierung und Käfigbildung mit dem Chinonsubstrat.^[12] Diese Tendenz besteht auch bei der Diels-Alder-Reaktion von **6** und Cyclopentadien (Schema 3).



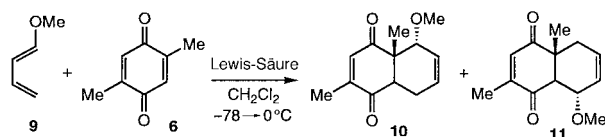
Schema 2. Der Einschluß von Cyclohexa-1,3-dien und **6** durch 2 Äquiv. ATPH beschleunigt die Diels-Alder-Reaktion. Durch elektronische Wechselwirkungen der Dien-Komponente mit dem konkaven aromatischen Inneren von ATPH wird Cyclohexa-1,3-dien selektiv eingeschlossen.



Schema 3. Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit der Diels-Alder-Reaktion von 2,5-Dimethyl-*p*-benzoquinon **6** und Cyclopentadien durch Käfigbildung.

In CD_2Cl_2 wird das Diels-Alder-Addukt **7** von ATPH eingeschlossen, und das für die eingekapselte Spezies charakteristische ^{13}C -NMR-Signal läßt sich beobachten. Die ursprünglichen Signale der beiden Carbonylgruppen in der freien Verbindung **7** erscheinen bei $\delta = 200.68$ und 203.12 . Nach der Behandlung mit 2 Äquivalenten ATPH in CD_2Cl_2 bei Raumtemperatur verschieben sich diese beiden Signale deutlich zu $\delta = 211.56$ und 216.38 , was die These unterstützt, daß es sich beim Addukt **7** selbst um ein Gastmolekül handelt. Somit kann das Produkt nach der Cycloaddition weiterhin im Innern des Käfigs verbleiben.

Ein weiteres interessantes Verhalten des vorgestellten molekularen Systems zeigt sich in der regio- und stereoselektiven Diels-Alder-Reaktion von Chinonen und Dienen, die zur Koordination fähig sind. Die Cycloaddition von **6** mit 1-Methoxy-1,3-butadien **9** (1 Äquiv.) in Gegenwart von ATPH (1 Äquiv.) verlief in CH_2Cl_2 bei $-78 \rightarrow 0^\circ\text{C}$ nach 1 h vollständig unter *endo*-Präferenz, wobei die Cycloaddukte **10** und **11** in 27% Gesamtausbeute in einem Verhältnis von 69:31 entstanden (Schema 4); dieses Ergebnis entspricht dem der Reaktion unter Rückfluß in Toluol (58% Ausbeute; **10:11** = 70:30).^[11] Gibt man aber zu Beginn 2 Äquivalente ATPH zu **9** und dann 1 Äquivalent **6**, so entstehen unter denselben Reaktionsbedingungen die Cycloaddukte **10** und **11** mit 56% Ausbeute, wobei die Regioselektivität vollständig umgekehrt wird (**10:11** = 14:86). Die Präorganisation des Diens **9** und des Chinons **6** durch Komplexierung mit ATPH



Lewis-Säure	
ATPH (1 Äquiv.)	: 27% (69 : 31)
—	: 58% (70 : 30) [Toluol/Rückfluß]
ATPH (2 Äquiv.)	: 56% (14 : 86)
Al(OPh) ₃ (2 Äquiv.)	: 65% (61 : 39)
BF ₃ ·OEt ₂ (2 Äquiv.)	: 55% (53 : 47)
BF ₃ ·OEt ₂ (1 Äquiv.)	: 60% (53 : 47)

Schema 4. Regioselektive Diels-Alder-Reaktion von **6** mit dem Methoxydienen **9**, katalysiert durch ein molekulares Aggregat.

vor der Käfigbildung spielt also eine entscheidende Rolle für sonst unerreichbare Regioselektivitäten. Die ungewöhnliche regiochemische Präferenz war übrigens nicht vorhanden, wenn die Cycloaddition mit Aluminiumtriphenolat (2 Äquiv.) durchgeführt wurde; üblicherweise eingesetzte Lewis-Säuren wie BF₃·OEt₂ führten, unabhängig von der Stöchiometrie, zum vollständigen Verlust der Selektivität.

Eingegangen am 5. Juni 1998 [Z11872]

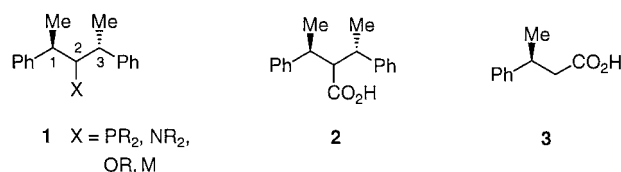
Stichwörter: Alkylierungen • Aluminium • Diels-Alder-Reaktionen • Käfigverbindungen • Lewis-Säuren

- [1] D. J. Cram, *Nature* **1992**, 356, 29.
 [2] R. C. Helgeson, C. B. Knobler, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3229.
 [3] J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 92; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 89.
 [4] V. T. D'Souza, M. T. Bender, *Acc. Chem. Res.* **1987**, 20, 146.
 [5] R. Arad-Yellin, B. S. Green, *Nature* **1994**, 371, 320.
 [6] B.-H. Huisman, D. M. Rudkevich, F. C. J. M. van Veggel, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3523.
 [7] R. M. Grotzfeld, N. Branda, J. Rebek, Jr., *Science* **1996**, 271, 487, zit. Lit.
 [8] a) K. Maruoka, H. Imoto, S. Saito, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4131; b) K. Maruoka, I. Shimada, H. Imoto, H. Yamamoto, *Synlett* **1994**, 519; c) K. Maruoka, M. Ito, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9091; d) S. Saito, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2928; e) T. Ooi, Y. Hokke, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1230; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1181; f) T. Ooi, Y. Kondo, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1231; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1183.
 [9] Kristallstrukturanalyse: C₁₁₆H₉₂Al₂N₂O₈Cl₄, M_w = 1797.44, monoklin, Raumgruppe P2₁/n, T = 298 K, a = 16.897(4), b = 14.626(3), c = 19.586(4) Å, β = 94.41(1)°, V = 4826.0(1) Å³, Z = 2, ρ_{ber} = 1.237 g cm⁻³, 3169 gemessene Reflexe, R = 0.065, R_w = 0.063. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurde als „supplementary publication no. CCDC-103289“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
 [10] Obwohl die relativen Bindungsstärken der hier untersuchten Gastmoleküle nicht genau bestimmt worden sind, lassen sich Voraussagen zur Priorität der Bindung verschiedener sauerstoffhaltiger Substrate an ein sterisch anspruchsvolles Lewis-Säure-Reagens (basierend auf einem unserer früheren Ergebnisse) machen (K. Maruoka, S. Naga-hara, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5475).
 [11] Die Konzentration des Substrates war jeweils 0.0625 M.
 [12] Als schöne Veranschaulichung sei verwiesen auf: J. Kang, J. Rebek, Jr., *Nature* **1997**, 385, 50. Siehe auch: C. J. Walter, K. M. Sanders, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 223; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 217; D. Philp, A. Robertson, *Chem. Commun.* **1998**, 879.

Neue chirale Liganden mit nichtstereogenen chirotopen Zentren für die asymmetrische Synthese**

Claus-Dieter Graf, Christophe Malan und Paul Knochel*

Die Entwicklung neuer chiraler Liganden für die asymmetrische Synthese ist ein aktuelles Forschungsgebiet.^[1] Um einen möglichst effizienten Chiralitätstransfer zu gewährleisten, sollte die chirale Information des Liganden möglichst nahe am Reaktionszentrum lokalisiert sein. Diesem Konzept genügen *P*-chirale Phosphane^[2] sowie „chirale Taschen“,^[3] mit denen beeindruckend hohe Enantioselektivitäten erzielt werden konnten. Andererseits lieferten auch Liganden, in denen chirale sekundäre Reste direkt an Phosphor- oder Stickstoffatome gebunden sind, hervorragende Ergebnisse in enantioselektiven Reaktionen.^[4] Allerdings gehört zur Synthese vieler dieser Liganden eine schwierig durchzuführende Verknüpfung sterisch sehr anspruchsvoller, sekundärer chiraler Kohlenstoffzentren mit einem Heteroatom (P oder N). Angeregt durch die Arbeiten von Mislow und Siegel über lokale Chiralität^[5] berichten wir hier über die Synthese einiger neuer pseudo-C₂-symmetrischer Liganden vom Typ **1** und deren Anwendung in der asymmetrischen Synthese. Alle



diese Liganden zeichnen sich dadurch aus, daß bei ihrer Synthese die schwierige Kontrolle der Konfiguration des an das Heteroatom (P oder N) gebundenen Kohlenstoffzentrums C(2) entfällt.

Das Kohlenstoffatom C(2) ist offensichtlich kein chirales Zentrum, doch kann es nach der Definition von Mislow und Siegel^[5] als chirotopes Zentrum (Zentrum in einer chiralen Umgebung) bezeichnet werden. Der große präparative Vorteil besteht darin, daß somit die Kontrolle der Konfiguration an C(2) überflüssig wird. Als Schlüsselintermediat bei der Synthese der Liganden vom Typ **1** wählten wir die Carbonsäure **2**. Die Veresterung der käuflichen (*S*)-3-Phenylbuttersäure **3** mit Isobuten liefert den *tert*-Butylester **4**, der nachfolgend in einer sauberen S_N2-Reaktion mit (*S*)-1-Phenylethylbromid (88 % *ee*)^[6] alkyliert wird (Schema 1). Einfache Kristallisation des (*S,S*)-*tert*-Butylesters **5**, der zunächst noch mit 10 % der *meso*-Isomere verunreinigt ist, aus Pentan/

[*] Prof. Dr. P. Knochel, Dipl.-Ing. C.-D. Graf, Dr. C. Malan
 Fachbereich Chemie der Universität
 Hans-Meerwein-Straße, D-35032 Marburg
 Fax: (+49) 6421-28-2189
 E-mail: knochel@ps1515.chemie.uni-marburg.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 260, Leibniz-Programm) und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Den Firmen BASF, Bayer, Chemetall und SIPSY (Frankreich) danken wir für Chemikalienspenden.