

- Press, New York, **1980**, S. 25–89; c) D. H. Waldeck, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 415–436; d) G. S. Hammond, J. Saltiel, A. A. Lamola, N. J. Turro, J. S. Bradshaw, D. O. Cowan, R. C. Counsell, V. Vogt, C. Dalton, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3197–3217; e) G. S. Hammond, N. J. Turro, *Science* **1963**, *142*, 1541–1553; f) F. D. Lewis, A. M. Bedell, R. E. Dykstra, J. E. Elbert, I. R. Gould, S. Farid, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8055–8064; g) R. A. Caldwell, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1439–1441; h) D. Schulte-Frohlinde, H. Blume, H. Gusten, *J. Phys. Chem.* **1962**, *66*, 2486–2491; i) H. Gusten, D. Schulte-Frohlinde, *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 402–406.
- [3] F. D. Lewis, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 152–158.
- [4] a) F. B. Mallory, C. W. Mallory, *Org. React.* **1980**, *30*, 1; b) F. B. Mallory, C. S. Wood, J. T. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3094–3102; c) M. V. Sargent, C. J. Timmons, *J. Chem. Soc.* **1964**, 5544–5552; d) F. B. Mallory, J. T. Gordon, C. S. Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 828–829; e) W. M. Moore, D. D. Morgan, F. R. Stermitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 829–830.
- [5] a) C. E. Loader, C. J. Timmons, *J. Chem. Soc. C* **1967**, 1677–1681; b) B. Antelo, L. Castedo, J. Delamano, A. Gómez, C. López, G. Tojo, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1188–1189; c) G. Karminski-Zamola, L. Fišer-Jakic, K. Jakopcic, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1329–1335; d) K. Oda, H. Tsujita, M. Sakai, M. Machida, *Heterocycles* **1996**, *42*, 121–124; e) G. Karminski-Zamola, M. Bajic, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1325–1333.
- [6] Die photochemische Reaktion wurde in einer entgasten Dichlormethanolösung in einer Pyrex-Röhre in einem Rayonet-Reaktor (350 nm) bei Raumtemperatur durchgeführt. Das Produkt **12** wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel isoliert. Keine weiteren Nebenprodukte wurden ¹H-NMR-spektroskopisch im Rohprodukt festgestellt. **12**: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.59 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 7.52 (d, *J* = 0.8 Hz, 1 H), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.27 (dd, *J* = 1.7, 8.5 Hz, 1 H), 6.72 (dd, *J* = 0.8, 2.2 Hz, 1 H), 6.53 (d, *J* = 12.2 Hz, 1 H), 6.17 (d, *J* = 12.2 Hz, 1 H), 5.02–4.97 (m, 2 H), 1.70 (s, 3 H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 154.0, 145.2, 142.1, 132.7, 132.1, 129.5, 127.1, 125.4, 121.3, 116.9, 110.6, 106.6, 22.1; MS (70 eV, EI): *m/z* (%): 184 (67) [*M*⁺], 169 (100) [*M*⁺ – CH₃], 155 (59), 141 (89), 115 (39), 105 (41), 91 (26), 77 (26); HR-MS: ber. für C₁₃H₁₅O: 184.0888; gef.: 184.0882.
- [7] Spektroskopische Daten der Verbindungen **13**–**18** und (*E*)-**19**: **13**: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.58–7.57 (m, 2 H), 7.39 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.32 (dd, *J* = 1.6, 8.5 Hz, 1 H), 6.71 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 6.50 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H), 6.10 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H), 4.98 (s, 2 H), 2.10 (q, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 1.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 154.0, 147.7, 145.1, 132.6, 131.2, 129.7, 127.2, 125.4, 121.3, 113.5, 110.8, 106.6, 28.8, 12.8. – **14**: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.63 (s, 1 H), 7.58 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 7.38 (s, 2 H), 6.71 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 6.50 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H), 6.07 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H), 4.95 (s, 2 H), 2.41 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 154.0, 151.6, 145.1, 132.4, 130.4, 130.0, 127.3, 125.4, 121.3, 111.5, 110.8, 106.6, 34.0, 21.7. – **15**: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.59–7.56 (m, 2 H), 7.39 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.33 (dd, *J* = 1.6, 8.5 Hz, 1 H), 6.71 (dd, *J* = 0.7, 2.2 Hz, 1 H), 6.49 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H), 6.07 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H), 5.00–4.96 (m, 2 H), 2.08 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 1.54–1.35 (m, 2 H), 0.83 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 154.0, 146.0, 145.1, 132.5, 131.1, 129.7, 129.5, 127.2, 125.4, 121.3, 114.7, 110.7, 106.6, 38.2, 21.5, 13.8. – **16**: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.66 (m, 1 H), 7.55 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 7.45 (dd, *J* = 1.8, 8.6 Hz, 1 H), 7.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 6.64 (dd, *J* = 0.8, 2.2 Hz, 1 H), 6.50 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H), 6.17 (dd, *J* = 1.3, 12.4 Hz, 1 H), 4.97–4.93 (m, 2 H), 1.18 (s, 9 H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 153.9, 153.7, 145.0, 132.3, 129.9, 129.8, 127.2, 125.5, 121.4, 111.3, 110.7, 106.6, 35.9, 29.3. – **17**: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.57 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.17–7.29 (m, 4 H), 7.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 6.69 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 6.49 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H), 6.07 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H), 5.09 (s, 1 H), 4.96 (s, 1 H), 3.40 (s, 2 H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 154.1, 145.2, 145.1, 139.4, 132.4, 130.5, 130.3, 129.0, 128.2, 127.3, 126.1, 125.3, 121.3, 116.6, 110.8, 106.6, 42.5. – **18**: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.61–7.58 (m, 2 H), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.28 (td, *J* = 2.1, 8.5 Hz, 1 H), 6.73 (dd, *J* = 0.9, 2.1 Hz, 1 H), 6.64 (d, *J* = 12.6 Hz, 1 H), 5.93 (dd, *J* = 12.6, 26.2 Hz, 1 H), 4.75 (ddd, *J* = 1.2, 2.7, 16.4 Hz, 1 H), 4.56 (dd, *J* = 2.7, 47.4 Hz, 1 H). – (*E*)-**19**: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.66 (s, 1 H), 7.61 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 7.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 7.41 (dd, *J* = 1.5, 8.7 Hz, 1 H), 7.09 (d, *J* = 15.3 Hz, 1 H), 6.80 (d, *J* = 15.3 Hz, 1 H), 6.75 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 5.46 (s, 1 H), 5.42 (s, 1 H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 155.1, 145.7, 138.8, 133.7, 131.1, 127.9, 124.5, 123.4, 120.0, 115.2, 111.7, 106.7.
- [8] R. E. Kellogg, W. T. Simpson, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4230–4234.
- [9] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *The Conservation of Orbital Symmetry*, Academic Press, New York, **1970**.
- [10] T. D. Doyle, W. R. Benson, N. Filipescu, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3262–3267.
- [11] E. E. Van Tamelen, T. L. Burkoth, R. H. Greeley, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6120–6129.
- [12] **23**: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.39 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 7.02 (d, *J* = 16.2 Hz, 1 H), 6.84 (d, *J* = 16.2 Hz, 1 H), 6.41 (dd, *J* = 1.9, 3.1 Hz, 1 H), 6.32 (d, *J* = 3.1 Hz, 1 H).
- [13] **24**: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.59 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 7.39 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 7.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 6.72 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 5.01 (s, 1 H).
- [14] A. R. Katritzky, L. Serdyuk, L. Xie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 1059–1064.
- [15] **26**: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.37 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 7.32 (dd, *J* = 1.6, 8.3 Hz, 1 H), 7.25 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 6.52 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H), 6.19 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H), 5.03 (s, 1 H), 4.98 (s, 1 H), 1.71 (s, 3 H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 142.0, 139.4, 138.2, 134.1, 132.7, 129.3, 126.5, 125.4, 123.8, 123.7, 121.7, 117.0, 22.2.

Enantioselektive Synthese von atropisomeren Amidon durch dynamische Racematspaltung: thermodynamische Kontrolle mit einem aus Prolin erhaltenen Diamin als Auxiliär**

Jonathan Clayden* und Lai Wah Lai

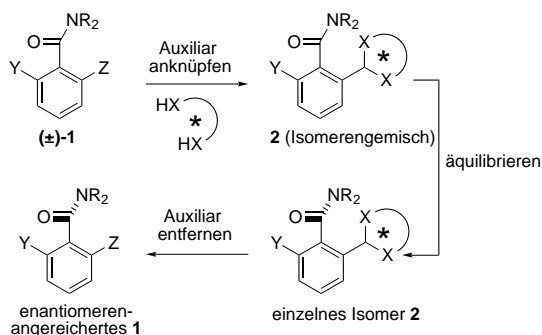
Enantiomerenreine Atropisomere werden als chirale Liganden in metallaktivierten asymmetrischen Reaktionen intensiv eingesetzt. Sie werden für praktische Zwecke im allgemeinen durch Racematspaltung und nicht durch enantioselektive Synthese erhalten.^[1, 2] Während zahlreiche brauchbare enantioselektive Wege zu atropisomeren Biarylen existieren,^[3] ist die enantioselektive Synthese von Nicht-Biaryl-Atropisomeren^[4] ein unerforschtes Gebiet. Enantiomerenreine Anilide sind aus natürlich vorkommenden chiralen Verbindungen abgeleitet worden;^[5, 6] andere enantiomerenreine Nicht-Biaryl-Atropisomere waren durch Racematspaltung zugänglich – entweder klassisch,^[7, 8] durch Chromatographie an einer chiralen stationären Phase^[9–11] oder kinetisch.^[12, 13] Die einzig wirklich enantioselektive Synthese von Nicht-Biaryl-Atropisomeren ist die von Koide und Uemura.^[14] Sie nutzten die Desymmetrisierung eines Aren-tricarbonylchromkomplexes, um aromatische Amide mit ähnlicher Struktur wie **1** (siehe Schema 1) in enantiomerenreiner Form zu synthetisieren.

Wir beschreiben hier die enantioselektive Synthese der atropisomeren aromatischen Amide **1**, von denen wir bereits

[*] Dr. J. P. Clayden, L. W. Lai
Department of Chemistry, University of Manchester
Oxford Road, Manchester M139PL (Großbritannien)
Fax: (+44) 161-275-4939
E-mail: j.p.clayden@man.ac.uk

[**] Wir danken dem EPSRC und GlaxoWellcome für einen CASE Award (für L.W.L.), Dr. A. Craven für hilfreiche Diskussionen und Dr. M. Helliwell für die Röntgenstrukturanalyse von **6** (R = *i*Pr).

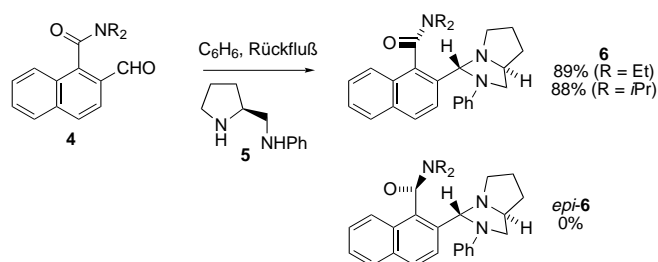
nachgewiesen haben, daß sie wirksame Werkzeuge für die diastereoselektive Synthese von racemischen Verbindungen sind.^[15] In Schema 1 ist unsere Strategie dargelegt. Wir



Schema 1. Dynamische Racematspaltung von atropisomeren Amid.

beabsichtigten, vom racemischen Amid (±)-1 auszugehen, an das ein enantiomerenreines Auxiliar angebracht werden sollte, um eine Mischung der atropisomeren Diastereomere 2 zu erhalten. Wir wollten dann die thermische Instabilität der Konformation der Ar-CO-Bindung von 2 nutzen, um das Diastereomergemisch in einem thermodynamisch kontrollierten Prozeß zu einem einzigen Isomer zu äquilibrieren. Nach Entfernen des Auxiliars sollte dann 1 in enantiomerenangereicherter Form vorliegen.

Tatsächlich erwies sich dieser Ansatz als äußerst erfolgreich. Als Ausgangsverbindungen wählten wir die beiden Naphthamide 4 (siehe Schema 2), die CHO als Gruppe Z enthalten. Diese Gruppe führte später, wie unten beschrieben, zu Problemen, erlaubte uns aber, die Ausgangsverbindungen aus den unsubstituierten Naphthamiden durch Ortholithierung und Umsetzung mit DMF herzustellen.^[16, 17] Außerdem konnten wir so das Diamin 5^[18] als Auxiliar für



Schema 2. Atropselektive Bildung von Aminen.

die Trennung verwenden, das aus Prolin in vier Stufen erhältlich ist. Erhitzen von 4 und 5 in Benzol oder Toluol 24 h unter Rückfluß lieferte die Amine 6 in exzellenten Ausbeuten (Schema 2), und, was bemerkenswert ist, beide wurden mit einer Diastereoselektivität von über 90:10 gebildet (NMR-spektroskopisch bestimmt). Nach Chromatographie an neutralem Aluminiumoxid isolierten wir die reinen Diastereomere 6 in 88 % (R = iPr) bzw. 89 % Ausbeute (R = Et). Die Konfiguration von 6 (R = iPr) wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt (siehe Abbildung 1).

Da die Aldehyde 4 chirale, racemische Verbindungen sind,^[11] gibt es für die Diastereomerenanreicherung bei der

Bildung der Amine zwei mögliche Erklärungen. Die erste ist, daß das Aminal zunächst als Gemisch der Diastereomere 6 und *epi*-6 entsteht, *epi*-6 unter den Reaktionsbedingungen (80–110 °C genügen, ein typisches 2-substituiertes Naphthamid zu isomerisieren)^[11] jedoch zum stabileren Atropisomer 6 epimerisiert. Dieser Prozeß würde auf eine dynamische Racematspaltung von 4 unter thermodynamischer Kontrolle hinauslaufen. Die zweite Möglichkeit ist, daß eine dynamische kinetische Racematspaltung stattfindet: Ein Enantiomer der Ausgangsverbindung bildet das Aminal schneller als das andere, und das langsamer reagierende Enantiomer racemisiert unter den Reaktionsbedingungen.^[19]

Um zwischen diesen Möglichkeiten zu unterscheiden, führten wir die Reaktion, in der das Aminal gebildet wird, bei Raumtemperatur durch, indem wir einfach 4 (R = *i*Pr) und 5 in C₆D₆ rührten. Die Reaktion verlief nicht vollständig, die Produktmischung enthielt jedoch eine 1:3-Mischung aus 6 und einer thermisch instabilen Verbindung, die wir als das Atropisomer *epi*-6 identifizierten. Bei 20 °C epimerisierte das gereinigte *epi*-6 innerhalb von Minuten zu 6. Daß bei den Reaktionen zum Aminal jeweils nur ein Isomer erhalten wurde, muß daher auf der Äquilibrierung eines zunächst gebildeten Atropisomergemischs beruhen.^[20] Tatsächlich haben wir also, eher zufällig, zwei der Schritte unserer Strategie (Schema 1) zu einem zusammengefaßt.

Die Struktur von 6 (R = *i*Pr) im Kristall (Abbildung 1) zeigt, daß das stabilere Atropisomer dasjenige ist, bei dem der Phenylring des Auxiliars und die NR₂-Gruppe auf entgegengesetzten Seiten des Naphthalingerüsts liegen. Wir nehmen

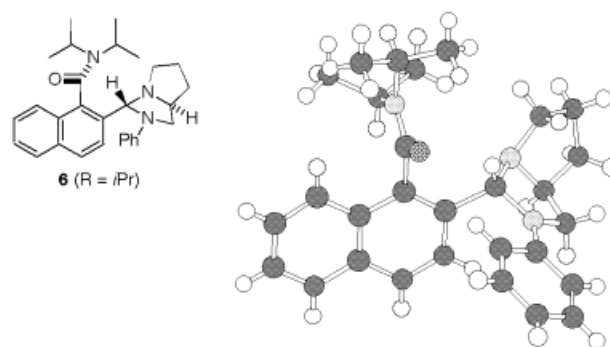
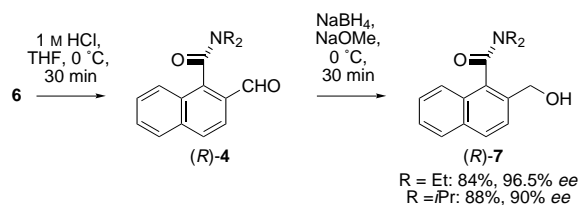


Abbildung 1. Struktur von 6 (R = *i*Pr) im Kristall.

an, daß es die sterische Abstoßung ist, die ein Atropisomer so viel stabiler macht als das andere. Es gibt bereits mehrere Beispiele für atropisomere Amide, die in *ortho*-Position chirale Substituenten tragen und bei denen eine der beiden diastereomeren Ar-CO-Konformationen thermodynamisch stark bevorzugt ist.^[11, 21]

In Analogie zu anderen Atropisomeren mit frei rotierenden trigonalen Substituenten zum Blockieren der Racemisierung^[11, 22] racemisiert 4 rasch: Die Halbwertszeit der Racemisierung beträgt für R = *i*Pr nur 12 min bei 20 °C und 3 h bei 0 °C.^[11] Dies wirft Probleme beim Entfernen des Auxiliars auf, da bei der Hydrolyse des Amins ein konformativ instabiles Produkt entsteht. Während eine trigonale CHO-Gruppe kaum als Rotationsbarriere für die Ar-CO-Bindung geeignet ist, wirkt die tetraedrische CH₂OH-Einheit wesentlich effek-

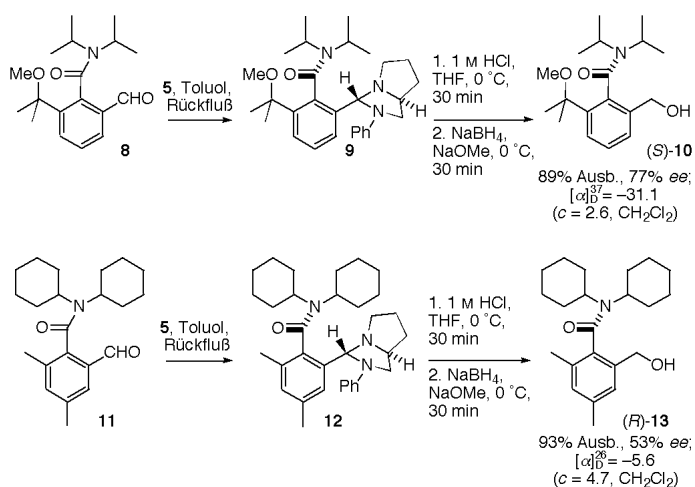
tiver.^[11] Indem wir die Hydrolyse bei 0 °C durchführten und die Reaktionszeit auf 30 min begrenzten, waren wir in der Lage, die Enantiomerenanreicherung der Aldehyde (*R*)-**4** weitgehend zu erhalten, bis sie durch Reduktion zu den Alkoholen (*R*)-**7** (ebenfalls bei niedriger Temperatur) „fixiert“ werden konnte (Schema 3). Die Alkohole (*R*)-**7** sind



Schema 3. In-situ-Hydrolyse und -Reduktion von Aminalen zu atropisomeren Alkoholen. (*R*)-**7**: R = Et: $[\alpha]_D^{26} = -1.2$ ($c = 0.93$, CH_2Cl_2); R = iPr: $[\alpha]_D^{26} = -10.5$ ($c = 2.3$, CH_2Cl_2).

bei Raumtemperatur stabile, chirale Verbindungen, und ihre Enantiomerenüberschüsse wurden (durch analytische HPLC an Chiralpak-AD als stationärer Phase) nach dieser In-situ-Hydrolyse-Reduktions-Sequenz zu 90% (R = iPr) bzw. 96.5% (R = Et) bestimmt. Die Gesamtausbeute an (*R*)-**7** bezogen auf (\pm)-**4** beträgt 77% (R = iPr) bzw. 75% (R = Et).

Nicht nur 2-substituierte Naphthamide, sondern auch unsymmetrische 2,6-disubstituierte Benzamide sind chiral.^[9, 11] Die Synthese von (*S*)-**10** und (*R*)-**13** aus den racemischen Aldehyden **8** bzw. **11** (Schema 4) läßt die allgemeine



Schema 4. Enantioselective Synthese von atropisomeren Benzamiden.

Anwendbarkeit unserer Strategie erkennen. Die gereinigten Aminale **9** und **12** wurden hydrolysiert und zu den Alkoholen (*S*)-**10** mit 77% ee (NMR-spektroskopisch in Gegenwart von (*R*)-2,2,2-Trifluor-1-(9-anthryl)ethanol^[23] bestimmt) bzw. (*R*)-**13** mit 53% ee (bestimmt durch HPLC an Chiralpak-AD) reduziert. Die niedrigere Rotationsbarriere um die Ar-CO-Bindung in 2,6-disubstituierten Benzamiden verglichen mit ihren starreren 2-substituierten Naphthamid-Gegenstücken^[11] spiegelt sich in den niedrigeren Enantiomerenüberschüssen wider, die in diesen Reaktionen erreicht wurden. Beim Alkohol **10** verringerte sich der Enantiomerenüber-

schuß in 24 h bei 40 °C nur um 20%, so daß der Verlust an Enantiomerenreinheit auf der Stufe des Aldehyds in der Hydrolyse-Reduktions-Sequenz stattgefunden haben muß.

Die Methode der dynamischen Racematspaltung erlaubt es prinzipiell, racemische Verbindungen quantitativ in reine Enantiomere zu überführen. Wegen der konformativen Beweglichkeit von atropisomeren Verbindungen sind diese für die dynamische Racematspaltung besonders geeignet. Nach unserem Wissen ist die hier vorgestellte Reaktion aber die erste allgemein anwendbare enantioselective Synthese einer Klasse atropisomerer Verbindungen durch dynamische Racematspaltung unter Verwendung eines wiedergewinnbaren Auxiliars.

Eingegangen am 12. März 1999 [Z13152]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2556–2558

Stichwörter: Amide • Asymmetrische Synthesen • Atropisomerie • Dynamische Racematspaltung

- [1] C. Rosini, L. Franzini, A. Raffaelli, P. Salvadori, *Synthesis* **1992**, 503.
- [2] R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**.
- [3] G. Bringmann, R. Walter, R. Weirich, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4th ed. 1952–, Vol. E21a, S. 568–587.
- [4] J. Clayden, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 986; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 35, 949.
- [5] A. D. Hughes, N. S. Simpkins, *Synlett* **1998**, 967.
- [6] M. Fujita, O. Kitagawa, H. Izawa, A. Dobashi, H. Fukaya, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1949.
- [7] J. H. Ackerman, G. M. Laidlaw, G. A. Snyder, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 3879.
- [8] E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**.
- [9] M. A. Cuyegkeng, A. Mannschreck, *Chem. Ber.* **1987**, 120, 803.
- [10] W. H. Pirkle, C. J. Welch, A. J. Zych, *J. Chromatogr.* **1993**, 648, 101.
- [11] A. Ahmed, R. A. Bragg, J. Clayden, L. W. Lai, C. McCarthy, J. H. Pink, N. Westlund, S. A. Yasin, *Tetrahedron* **1998**, 54, 13277.
- [12] A. D. Hughes, D. A. Price, O. Shishkin, N. S. Simpkins, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7607.
- [13] S. Thayumanavan, P. Beak, D. P. Curran, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2899.
- [14] H. Koide, M. Uemura, *Chem. Commun.* **1998**, 2483.
- [15] J. Clayden, *Synlett* **1998**, 810.
- [16] J. Clayden, N. Westlund, F. X. Wilson, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5577.
- [17] V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879.
- [18] M. Asami, H. Ohno, S. Kobayashi, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, 51, 1869.
- [19] Die Racemisierungsbarriere von **4** ist wesentlich niedriger als die für **7** erwartete Epimerisierungsbarriere.^[11] Über eine dynamische kinetische Racematspaltung während der Reduktion eines Biarylaldehyds mit freier Rotationsmöglichkeit zu einem Biarylalkohol mit eingeschränkter Rotationsmöglichkeit wurde bereits berichtet: G. Bringmann, M. Breuning, *Synlett* **1998**, 634.
- [20] Die Tatsache, daß die bei Raumtemperatur gebildete Mischung atropisomerer Aminale mehr *epi*-**6** als **6** enthält, deutet darauf hin, daß während der Aminalbildung tatsächlich in gewissem Maß eine dynamische kinetische Racematspaltung stattfindet, wobei ironischerweise bevorzugt *epi*-**6** entsteht. Für die Stereokontrolle am Aminalzentrums gibt es Beispiele: T. Mukaiyama, Y. Sakito, M. Asami, *Chem. Lett.* **1978**, 1253.
- [21] J. Clayden, N. Westlund, F. X. Wilson, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3331.
- [22] A. I. Meyers, J. R. Flisak, R. A. Aitken, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5446.
- [23] W. H. Pirkle, D. L. Sikkenga, M. S. Pavlin, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 384.