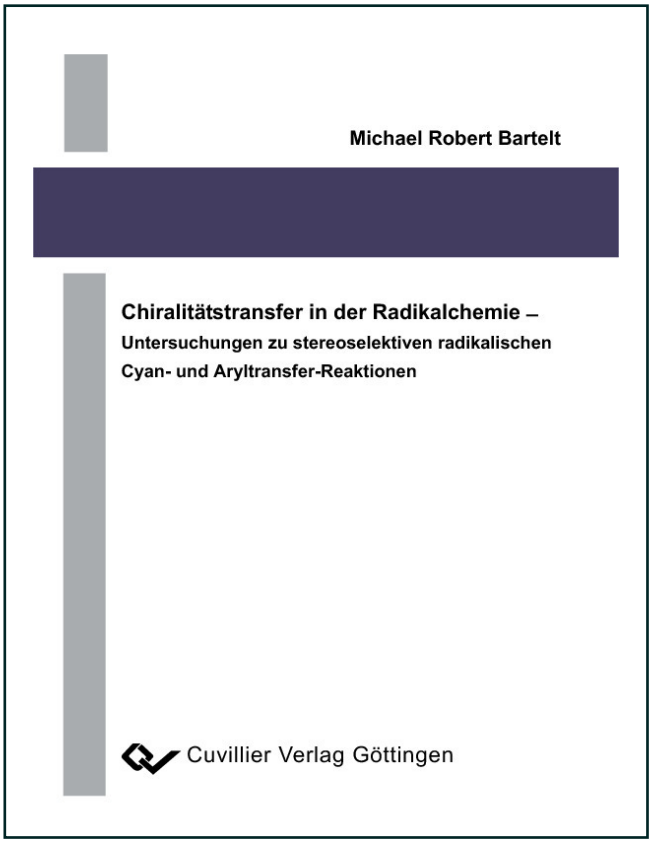
Michael Bartelt (Autor)

Chiralitätstransfer in der Radikalchemie Untersuchungen zu stereoselektiven radikalischen Cyan- und Aryltransfer-Reaktionen



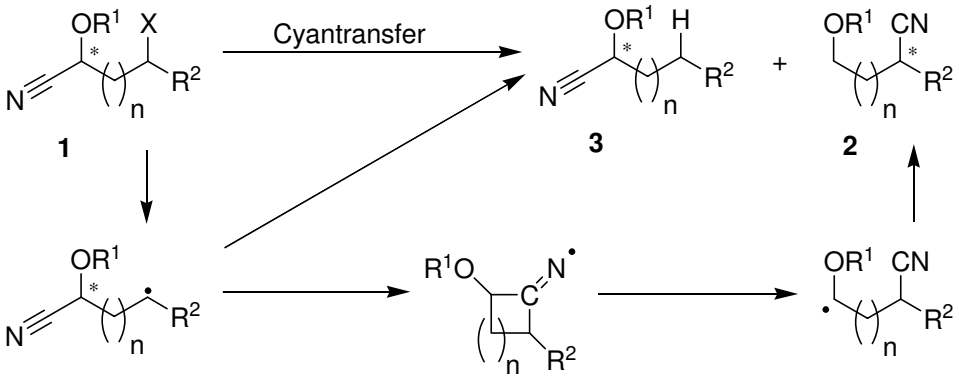
https://cuvillier.de/de/shop/publications/1872

Copyright:
Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentzsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen, Germany
Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: https://cuvillier.de

1 Zusammenfassung

Viele Pharmazeutika und Naturstoffe enthalten Aryl- oder Cyangruppen, die an ein stereogenes (sp^3)-Kohlenstoffzentrum gebunden sind. Der Aufbau solcher Strukturen erfordert häufig viele Syntheseschritte und ist oft nur mit geringen Ausbeuten und Selektivitäten möglich. Diese Arbeit beschäftigt sich mit einer neuen Methode, die radikalische Chiralitätstransfer-Reaktionen nutzt, um über stereoselektive Cyan- bzw. Arylwanderungen ein neues stereogenes Kohlenstoffzentrum aufzubauen.

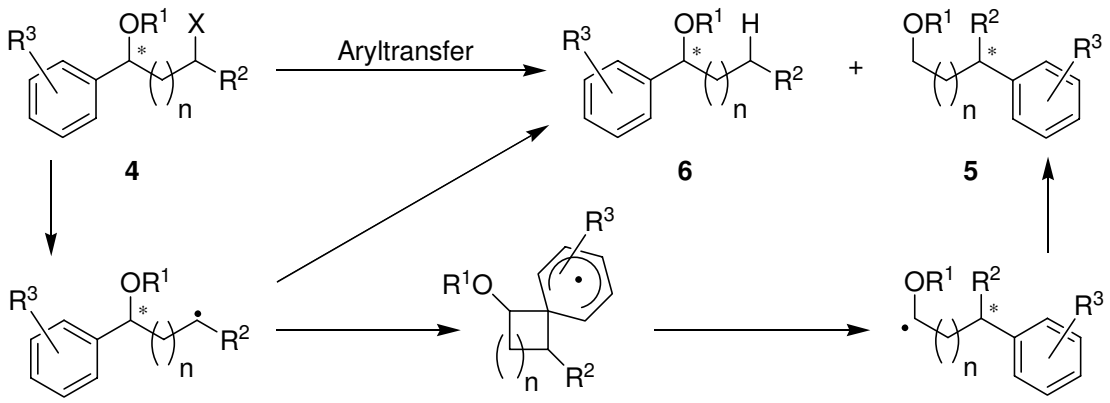
Im ersten Teil der Dissertation wurden radikalische Cyantransfer-Reaktionen untersucht. Sowohl die Synthese der Edukte **1** als auch deren weitere Umsetzung zu den entsprechenden Transferprodukten **2** wurden realisiert (*Schema 1*).



Schema 1: Chiralitätstransfer über radikalische Cyantransfer-Reaktionen.

Im Falle der 1,2- und 1,5-Cyantransfer-Reaktionen (n = 0 bzw. n = 3) konnte jedoch lediglich das entsprechende Reduktionsprodukt **3** unter Erhalt der Stereoinformation isoliert werden. Die Umsetzung der Radikalvorläufer mit einem 1,4-Transferabstand (n = 2) lieferte bei allen Derivaten das Cyantransfer-Produkt (20-72% Ausbeute). Als bestes Ergebnis für Chiralitätstransfer-Reaktionen wurde eine Stereospezifität von 22% erhalten (Chiralitätstransferrate = CT = 22%). Leider lieferten Umsetzungen bei tieferen Temperaturen, die bessere Stereospezifitäten erwarten ließen, lediglich das Reduktionsprodukt.

Im zweiten Teil der Dissertation wurden radikalische Aryltransfer-Reaktionen untersucht. Sowohl die Synthese der Edukte **4** als auch deren weitere Umsetzunge zu den entsprechenden Transferprodukten **5** wurden realisiert (*Schema 2*). Im Falle der 1,5-Aryltransfer-Reaktionen (n = 4) konnten lediglich die entsprechenden Reduktionsprodukte **6** erhalten werden. Die 1,4-Aryltransfer-Reaktionen (n = 3) lieferten in guten Ausbeuten (bis zu 71%) das Transferprodukt **5**. Der untersuchte Aryl-Chiralitätstransfer konnte im Gegensatz zum entsprechenden Cyantransfer auch bei tiefen Temperaturen (bis –50 °C) mit guten Selektivitäten (CT = 41%) durchgeführt werden.



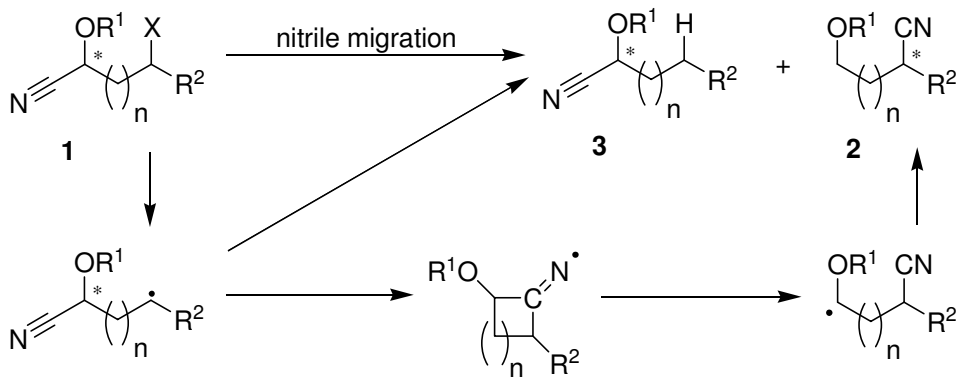
Schema 2: Chiralitätstransfer über radikalische Aryltransfer-Reaktionen.

Die 1,2-Aryltransfer-Reaktionen konnten erfolgreich mit sehr guten Ausbeuten (bis zu 82%) durchgeführt werden. Im Falle der Xanthogenate (X = OC(S)SMe) und Thionocarbonate (X = OC(S)OR) als Radikalvorläufer konnten im Gegensatz zu den 1,4-Aryltransfer-Reaktionen bereits bei 80 °C Reaktionstemperatur deutlich bessere Ausbeuten (bis zu 82%) und Stereospezifitäten (CT = 40%) erzielt werden. Ein weiterer Unterschied zwischen 1,2- und 1,4-Aryltransfer-Reaktionen wurde bei Radikalvorläufern des Typs (n = 0, R^2 = $(CH_2)_2CO_2Et$, X = I) beobachtet: Es konnte kein Transferprodukt isoliert werden. Eine mögliche Ursache könnten sterische Effekte sein. Wurden Iodide (X = I) als Radikalvorläufer verwendet, konnte sogar bei Temperaturen von –78 °C die Bildung von Aryltransferprodukt beobachtet werden. Leider scheiterte jedoch die stereoselektive Synthese der entsprechenden Radikalvorläufer.

2 Summary

Many natural products and pharmaceuticals contain nitrile- or aryl groups connected to a stereogenic (sp^3)-carbon center. The synthesis of these structures often involves many synthetic steps and a low yield. This thesis deals with using radical chirality transfer reactions to develop a new method for creating new stereogenic carbon centers *via* stereoselective nitrile- or aryl migration reactions.

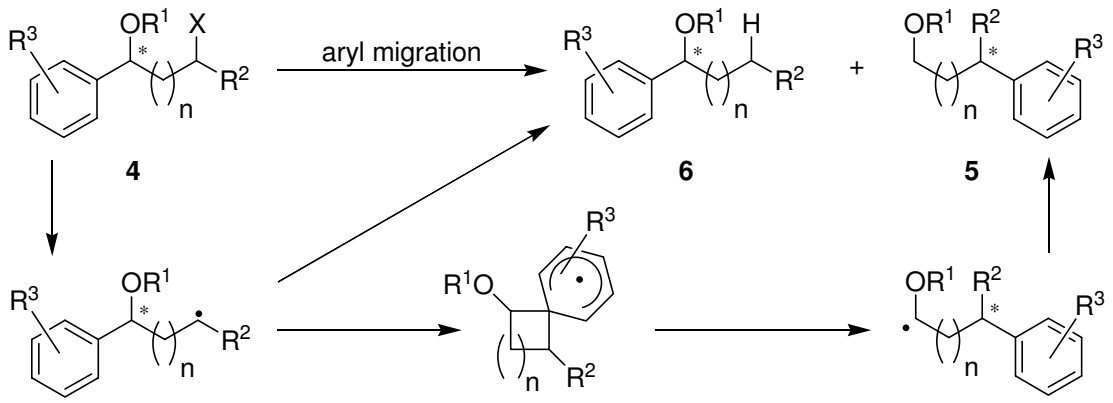
The first part of the thesis deals with radical cyano migration reactions. The synthesis of the precursors **1** and their conversion to the migration products **2** are described. (*Scheme 1*).



Scheme 1: Chirality transfer in nitrile migration reactions.

In the case of 1,2- and 1,5-nitrile migration reactions (n = 0 or n = 3), only the reduction product **3** was isolated. Additionally the stereogenic center of these reduction products shows no racemication during the reaction. For the 1,4-nitrile transfer reaction, the migration product was formed in moderate to good yields (10-72% yield) with up to 22% chirality transfer.

The second part of this thesis deals with stereoselective radical aryl migration reactions. The synthesis of the precursors **4** and their conversion to the corresponding migration products **5** are investigated (*Scheme 2*). In the case of attempted 1,5-aryl migration reactions (n = 4) the corresponding reduction product **6** was observed. Pleasingly, the 1,4-aryl migration reaction provided the migration products **5** in good yields (up to 71%). When compared to the cyano migration, the aryl migration proceeds at lower temperatures (down to –50 °C) with good yields and selectivities (CT up to 41%).



Scheme 2: Chirality transfer in aryl migration reactions.

The 1,2-aryl migration reactions were successfully carried out with excellent yields (up to 82%). For xanthogenates (X = OC(S)SMe) and thiocarbamates (X = OC(S)OR) as radical precursors the yield (82%) and the chirality transfer rate (CT = 40%) even at 80 °C reaction temperature was good as compared to the 1,4-aryl migration. A further difference between 1,2- and 1,4- aryl migration reactions was observed for radical precursors of the type (n = 0, R^2 = $(CH_2)_2CO_2Et$, X = I). In the 1,2-aryl migration reaction no transfer product could be isolated, probably due to steric effects. For iodides as radical precursors, the formation of the aryl migration product was observed even at –78 °C. Unfortunately, the stereoselective synthesis of these iodine radical precursors failed.

3 Einleitung

Das Phänomen der Chiralität ist in der Natur allgegenwärtig. Als chiral werden Gegenstände und Moleküle bezeichnet, wenn sie sich wie Bild und Spiegelbild zueinander verhalten. Bereits 1848 fand *L. Pasteur* den kausalen Zusammenhang zwischen der makroskopischen Kristallgeometrie von Natriumammoniumtartrat Kristallen und dem Drehsinn des polarisierten Lichtes einer Lösung dieses Tartrates. Diese Entdeckung kann als Geburtsstunde der Stereochemie im heutigem Sinne, oder nach *L. Pasteur* als die Chemie der „dissymétrie moléculaire“,[1] bezeichnet werden. Das Wort „chiral“ hat seinen Ursprung im Altgriechischen (χειρ = Hand) und wurde erst im Jahre 1904 von *Lord Kelvin*[2] als Begriff in die Chemie eingeführt.[2] Unsere Hände sind ein Beispiel für Chiralität (*Abbildung 1*), die rechte Hand ist ein Spiegelbild der linken. Wie die beiden Enantiomere eines chiralen Moleküls lassen sie sich nicht miteinander zur Deckung bringen. Weshalb die Natur chiral ist, oder besser: Wie sie homochiral wurde, ist Gegenstand aktueller Forschung.[3-7]

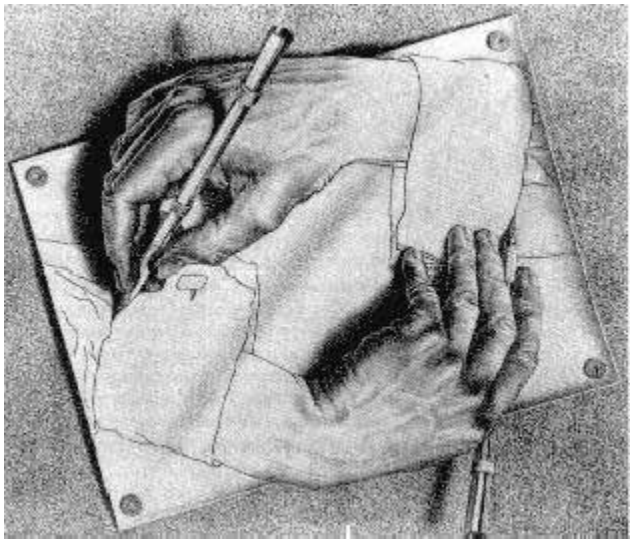


Abbildung 1: Zeichnende Hände von *C. Escher*.

Die Bedeutung der Synthese enantiomerenreiner Verbindungen kann kaum überschätzt werden. Unzählige Wissenschaftler bearbeiten weltweit das Themengebiet der Asymmetrischen Synthese oder wenden die etablierten Methoden in ihren Arbeiten an. Mehrere Forscher wurden für ihre Arbeiten auf dem Gebiet der Asymmetrischen Synthese bereits mit dem Nobelpreis ausgezeichnet.[8] Waren 1999 nur 33% aller Wirkstoffe enantiomerenrein, so waren es 2001 bereits über 40%. Von allen in der Entwicklung befindlichen Medikamenten werden über zwei Drittel in enantiomerenreiner Form erforscht.[9] Das Handelsvolumen für enantiomerenreine Verbindungen lag im Jahre 2004 bei 149 Milliarden US$, wobei ein Wachstum von 11% pro Jahr prognostiziert wird und die Gewinnspanne meist über 10% liegt.[10] Diese Zahlen belegen, von welch elementarer Bedeutung die Synthese enantiomerenreiner Verbindungen ist.

Zur Darstellung enantiomerenreiner Verbindungen gibt es drei grundlegend unterschiedliche Strategien:

- Die Synthese ausgehend vom „chiral pool“
- Die Synthese racemischer Verbindungen gefolgt von einer Racematspaltung
- Die Enantioselektive Synthese

Die ersten beiden Zugangswege spielen zwar in der Industrie eine große Rolle (über 70% aller enantiomerenreinen Produkte werden auf diesem Wege hergestellt), betrachtet man aber die wissenschaftlichen Publikationen so zeigt sich, dass über 70% aller chiralen Verbindungen mittels enantioselektiver Synthese aufgebaut werden.[10] Die Aufgabe der Asymmetrischen Synthese ist es Chiralität zu erzeugen. Dies beinhaltet die Verwendung chiraler Auxilliare,[11] von Enzymen,[12] chiraler Katalysatoren[13] und chiraler Reagenzien.
Wenn sich bereits ein Chiralitätszentrum in der Ausgangsverbindung befindet, kann oft auf den teuren und unökonomischen stöchiometrischen Einsatz chiraler Reagenzien verzichtet werden. Dieses Chiralitätszentrum kann auf zwei unterschiedlichen Wegen zum Aufbau eines neuen Stereozentrums genutzt werden.
Zum Einen kann das Chiralitätszentrum die Bildung des neuen stereogenen Zentrums steuern. Eine neue, im besten Falle diastereoisomeren- und enantiomerenreine Verbindung mit mindestens zwei Stereozentren wird erhalten.
Zum Anderen kann durch das ursprüngliche Stereozentrum ein neues Stereozentrum enantioselektiv aufgebaut werden, wobei das ursprüngliche Stereozentrum vernichtet wird (Chiralitätstransfer). *Mislow* schlug für Reaktionen dieser Art den Begriff der „self-immolative synthesis“ vor.[14] Im Folgenden soll die Asymmetrische Synthese über Chiralitätstransfer-Reaktionen eingehend erläutert werden.

3.1 Nomenklatur der Stereochemie - Erklärung und Definition der verwendeten Begriffe

Die fundamentalen Konzepte und die dazugehörigen Begriffe der Stereochemie wurden im 19. Jahrhundert entwickelt. Für die große Anzahl an neu entdeckten Phänomenen, Reaktionen und Methoden in der Chemie chiraler Moleküle gibt es eine ebenso große Anzahl an unterschiedlichen Bezeichnungen und teilweise widersprüchlichen Definitionen. Erschwerend kommt hinzu, dass Begriffe aus dem angelsächsischen Sprachraum oft in ihrer Übersetzung mit einer anderen Bedeutung belegt sind. Um diesen Missstand zu beheben, wurde eine Vielzahl von Artikeln zu diesem Thema publiziert.[15, 16] Im Folgenden werden nur die für diese Arbeit relevanten Begriffe erläutert.

Die Benennung von Molekülen nach der CIP-Nomenklatur ist mittlerweile anerkannter Standard.[17-19] Für die Beobachtung, dass bei manchen Reaktionen die chirale Information von einem stereogenen Zentrum unter dessen Vernichtung auf ein anderes stereogenes Zentrum übertragen wird, wurde von *Mislow* der Begriff der „*self immolativ synthesis*“ (immolative Synthese) eingeführt.[14] Dieser Terminus konnte sich ebenso wie der von *Pracejus* vorgeschlagene „*asymmetric transfer process*“ (asymmetrischer Transferprozess) nicht durchsetzten.[20] Der Begriff des *Chiralitätstransfers* (transfer of chirality), der 1973 von *Trost* vorgeschlagen wurde, ist heute für das oben beschriebene Phänomen allgemein anerkannt.[21] In der Regel wird dieser mit zwei vorangestellten Nummern spezifiziert, die den Abstand der Zentren, zwischen denen die chirale Information übertragen wird, widerspiegeln. Dabei wird das stereogene Kohlenstoffatom, das im Laufe der Reaktion seine Chiralität verliert, mit „1“ bezeichnet.

In einigen Reaktionen (s. *Kap. 3.3.1*) kann beobachtet werden, dass ein durch Deprotonierung vernichtetes stereogenes Zentrum nach Additon eines Elektrophils wieder stereoselektiv aufgebaut werden kann. Die von *Seebach*[22, 23] und *Fráter*[24] für dieses Phänomen vorgeschlagene Bezeichnung *„Selbstregeneration von stereogenen Zentren“* (self-regeneration of stereogenic centers) wurde nahezu vollständig von dem Begriff *„Memory of Chirality“* (MOC) verdrängt. Auch in der deutschsprachigen Literatur wird dieser Begriff verwendet. Er ist jedoch leicht irreführend, da das zerstörte Stereozentrum sich nicht “erinnern“ kann. *Kawabata* und *Fuji* definierten den Begriff deshalb wie folgt: „Die Chiralität der Ausgangsverbindung wird in einem reaktiven Intermediat für einen begrenzten Zeitraum gespeichert“.[25]

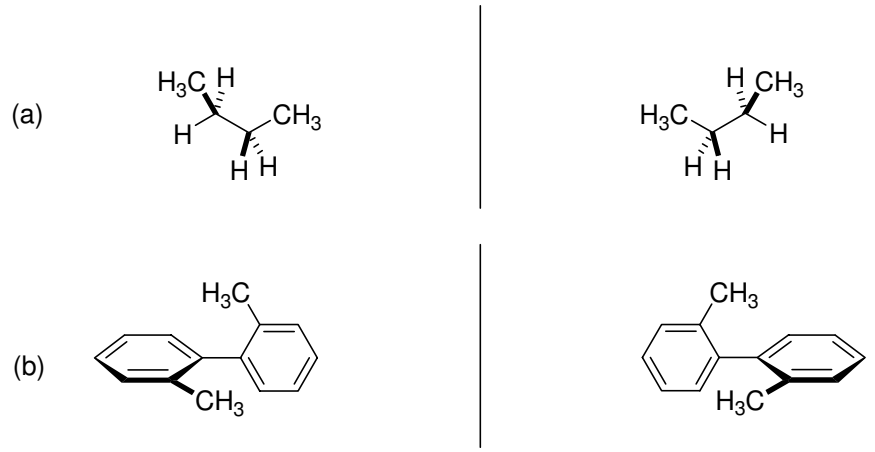


Abbildung 2: Dynamische Chiralität von (a) *n*-Butan und (b) 2,2'-Dimethylbiphenyl.

Was bedeutet diese Aussage nun anschaulich? Auch ein einfaches Molekül wie *n*-Butan besitzt viele *chirale Konformationen*. Wenn die Rotation um die C-C Bindung fixiert ist, existieren die in *Abbildung 2 (a)* gezeigten Enantiomere. Die Rotation um diese C-C Bindung besitzt jedoch nur eine Rotationsbariere von 3 kcal/mol, was einer Halbwertszeit von 10^{-9} s bei –78 °C entspricht. Oberhalb dieser Zeitskala verhält sich *n*-Butan wie ein achirales Molekül. Das ebenfalls gezeigte 2,2'-Dimethylbiphenyl (*Abbildung 2 (b)*) ist ein weiteres Beispiel für ein Molekül mit *dynamischer Chiralität*. Wenn die Rotation um die C(1)-C(1')-Bindung verhindert ist, existieren zwei *axialchirale* Enantiomere. Die Rotationsbarriere liegt bei 18 kcal/mol,[26] was einer Halbwertszeit von sieben Tagen bei –78 °C oder 2 s bei 20 °C entspricht. Da die Chiralität solcher Moleküle zeit- und temperaturabhängig ist, spricht man hier von *konformativer Chiralität* oder *dynamischer Chiralität*. Finden nun Reaktionen ausreichend schnell statt, kann zum Beispiel die in Enolaten „gespeicherte" dynamische Chiralität (meist *axiale* oder *planare Chiralität*) im Laufe der Reaktion wieder in *statische Chiralität* (meist *Zentrochiralität*) transferiert werden.

All die erwähnten Begriffe und Phänomene sind nicht auf die Chemie des Kohlenstoffes beschränkt. Chirale Silizium-, Zinn- und Schwefelverbindungen sind durchaus nicht ungewöhnlich bei Chiralitätstransfer-Reaktionen. Im Rahmen dieser Arbeit sollten jedoch nur Chiralitätstransfer-Reaktionen von Kohlenstoff auf Kohlenstoff untersucht werden. Das Hauptaugenmerk wird hierbei - wie für die Arbeitsgruppe *Studer* üblich - auf radikalische Chiralitätstransfer-Reaktionen gelegt.

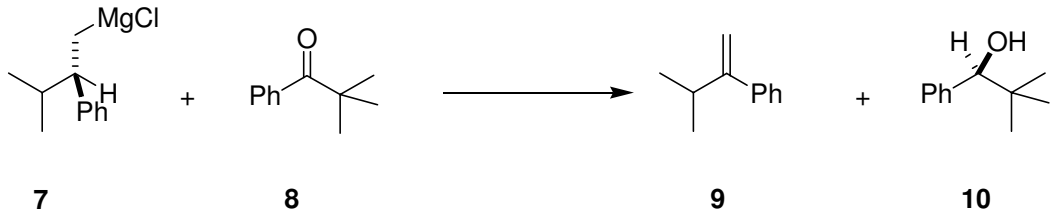
3.2 Intermolekularer Chiralitätstransfer von Kohlenstoff auf Kohlenstoff

Der intermolekulare Chiralitätstransfer besitzt im Vergleich zum intramolekularen Chiralitätstransfer bis auf eine Ausnahme eine weitaus geringere Bedeutung. Ein wichtiger Grund ist die größere Schwierigkeit, Chiralität zwischen zwei Molekülen zu transferieren als innerhalb eines Moleküls. Da per Definition Chiralitätstransfer nur dann stattfindet, wenn unter Ausbildung eines neuen Chiralitätszentrums ein anderes zerstört wird, müssen die

chiralen Reagenzien günstig und leicht zugänglich sein. Der intermolekulare Chiralitätstransfer ist daher in den meisten Fällen eher eine wissenschaftliche Kuriosität als eine anwendbare Methode. Eine große Ausnahme dieser Tatsache stellt die stereoselektive Hydroborierung mittels Alpine-Boranen und dssen Derivaten dar (*s. Kap. 3.2.1.*). Die stereoselektive Hydroborierung nach *H. C. Brown* ist sicherlich die am häufigsten in Synthesen angewendete intermolekulare Chiralitätstransfer-Reaktion.[27-30] Interessanterweise handelt es sich auch bei allen mir bekannten intermolekularen Chiralitätstransfer Reaktionen um Reduktionen, also um die stereoselektive Übertragung eines Wasserstoffatoms.

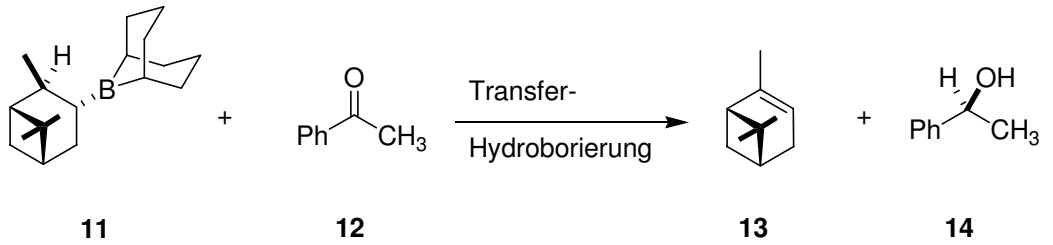
3.2.1 Asymmetrische intermolekulare Hydridtransfer-Reaktionen

Ein klassisches Beispiel für die enantioselektive *Meerwein-Ponndorf* Reduktion mittels einer chiralen *Grignard*-Verbindung ist in *Schema 3* abgebildet.[31]



Schema 3: Enantioselektive *Meerwein-Ponndorf* Reduktion mittels chiraler *Grignard*-Reagenzien.

Die schwierig herzustellende chirale *Grignard*-Verbindung **7** reagiert mit Keton **8** unter Chiralitätstransfer zu der entsprechenden ungesättigten Verbindung **9** und dem enantiomeren-angereicherten Alkohol **10**. Dieses Konzept wurde von vielen Arbeitsgruppen aufgegriffen und weiterentwickelt. Der Durchbruch gelang *H. C. Brown* 1982 mit der Einführung chiraler bororganischer Reagenzien.[27-30, 32] Eines der unzähligen Beispiele soll das Konzept verdeutlichen (*Schema 4*).



Schema 4: Transfer-Hydroborierung nach *H. C. Brown*.

Das chirale Boran **11** wird mit Carbonylverbindungen wie Acetophenon **12** umgesetzt. Unter asymmetrischem Hydridtransfer entsteht dabei Pinen **13** und ein chiraler Borinsäureester. Dessen Hydrolyse bei wässriger Aufarbeitung liefert den enantiomerenreinen benzylischen Alkohol **14** in sehr guten Ausbeuten und Selektivitäten (> 96% *ee*).