

SUBSTITÚCIE V POLOHÁCH 2 A 2' C₂-SYMETRICKÝCH 1,1'-BINAFTYLOVÝCH DERIVÁTOV – SUBSTITUČNÉ REAKCIE AROMATICKÝCH ZLÚČENÍN SO STEREOCHEMICKÝM ASPEKTOM

MARTIN PUTALA

Katedra organickej chémie, Prírodovedecká fakulta, Univerzita Komenského, Mlynská dolina, 842 15 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: putala@fns.uniba.sk

Došlo dne 16.X.2000

Kľúčové slová: binaftyl, *cross-coupling*, chiralita, racemizácia, stereoselektivita, substitúcia, C₂-symetria

Obsah

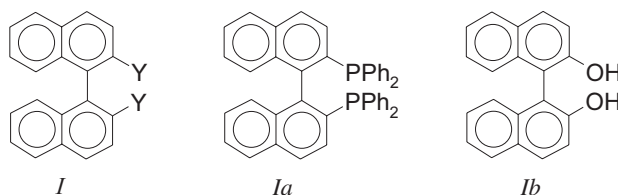
1. Úvod
2. Konfiguračná stabilita 1,1'-binaftylových derivátov
3. Syntéza vhodných substrátov
4. Stereokonzervatívny substitučný proces v polohách 2 a 2' neracemických C₂-symetrických 2,2'-substituovaných 1,1'-binaftylových derivátov
 - 4.1. Súvisiace stereochemické otázky
 - 4.2. Substitučné reakcie bisdiazóniových solí
 - 4.3. Substitúcie cez organokovové intermediáty
 - 4.4. Substitúcie katalyzované komplexami prechodných kovov
 - 4.5. Iné typy substitúcií
5. Záver

1. Úvod

Mimoriadny záujem o stereoselektívnu syntézu v posledných dvoch desaťročiach obrátil pozornosť aj na neprírodné chirálne zlúčeniny (artificial chiral-pool). Jednou z ich najvýznamnejších skupín sa stali bezpochyby 2,2'-substituované 1,1'-binaftylové deriváty¹⁻³, a to pre ich stereochemickú osobitosť (axiálna chiralita), konfiguračnú stabilitu a pomerne ľahkú dostupnosť. V súčasnosti počet publikácií venovaných štúdiu syntézy, vlastností a využitia týchto derivátov ročne presahuje počet 200. 2,2'-Substituované 1,1'-binaftylové deriváty našli využitie v stereoselektívnej syntéze (chirálny ligandy a pomocné látky), pri separácii chirálnych zlúčenín (chirálny hostiteľské zlúčeniny, modifikátory stacionárnych fáz pre kvapalinovú chromatografiu) a pri príprave nových materiálov (chirálny materiály s nelineárnymi optickými vlastnosťami, polyméry).

Uplatnenie sa týka predovšetkým C₂-symetrických 2,2'-substituovaných 1,1'-binaftylových derivátov *I*, teda rovnako substituovaných na oboch naftalénových jednotkách. Prítomnosť C₂-symetrickej stereogénnej osi totiž zjednodušuje niektoré stereochemické problémy súvisiace s využitím takýchto zlúčenín, napr. znižuje počet možných stereoizomérnych komplexov pri koordinácii takéhoto ligandu k prochirálnemu kovovému katalytickému centru. Z ligandov uvedeného typu

so širokým uplatnením v stereoselektívnej katalýze je chemickej verejnosti veľmi dobre známy BINAP (*Ia*) a BINOL (*Ib*).



C₂-Symetrické 2,2'-substituované 1,1'-binaftylové deriváty je možné pripraviť v neracemickej forme tromi základnými metódami¹:

- 1) stereoselektívnym *couplingom* dvoch naftalénových jednotiek v polohách 1 (substituovaných v polohe 2),
- 2) štiepením príslušných racemických binaftylových derivátov na stereoizoméry (získaných najmä nestereoselektívnym *couplingom* dvoch naftalénových jednotiek; tento prístup je vhodný pre deriváty obsahujúce polárne skupiny ako OH, SH, NH₂, CO₂H, PR₂, POR₂),
- 3) stereokonzervatívnymi substitučnými reakciami (reakciami so zachovaním konfigurácie binaftylového fragmentu) v polohách 2 a 2' iných ľahko dostupných neracemických 2,2'-substituovaných 1,1'-binaftylových derivátov.

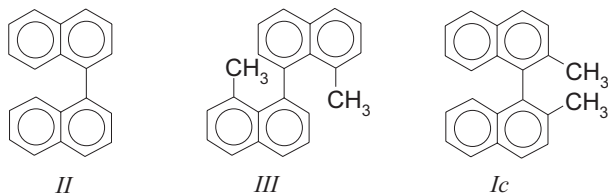
Posledná uvedená metóda je významná najmä pre syntézu takých derivátov, ktoré nie sú priamo dostupné prvými dvoma metódami. Rovnako môže predstavovať vhodnejšiu, alternatívnu cestu k niektorým iným neracemickým 2,2'-substituovaným 1,1'-binaftylovým derivátom. Kým substitúcie v ostatných polohách ako 2 a 2' sú štandardné operácie, substitúcia v polohách 2 a 2' vyžaduje osobitnú pozornosť, aby nedošlo k racemizácii, keďže zaniká a vzniká väzba v polohách, kde sterickej odpudzovanie týchto substituentov je rozhodujúce pre konfiguračnú stabilitu. Z hľadiska reaktivity sú tieto reakcie sťažené sterickým faktorom – prítomnosťou objemného naftalénového substituenta v susednej polohe 1, resp. 1'. Jedná sa o veľmi zaujímavý systém, ktorý so sebou prináša stereochemický aspekt – otázku zachovania priestorového usporiadania na aromatickom systéme pri substitučných reakciách – jedinečný pre tieto binaftylové deriváty.

2. Konfiguračná stabilita 1,1'-binaftylových derivátov

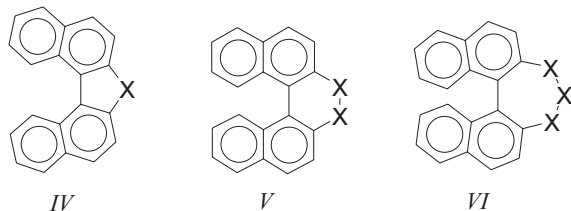
Pre pochopenie problematiky zachovania konfigurácie pri substitúciách v polohách 2 a 2' 1,1'-binaftylových derivátov je potrebné poznať základné trendy konfiguračnej stability tohto typu zlúčenín¹.

Samotný nesubstituovaný 1,1'-binaftalén (*II*) má racemizáciu bariéru 95 kJ.mol⁻¹, ktorej zodpovedá pomalá racemizácia (atropoizomerizácia) pri laboratórnej teplote. Konfiguračná stabilita sa čiastočne zvýši zavedením substituentov do polôh 8 a 8', napr. racemizácia bariéra 8,8'-dimetyl-1,1'-binaftalénu (*III*) je 120 kJ.mol⁻¹ (*t*_{1/2} = 11 h pri 100 °C).

Neväzbová interakcia (sterické odpudzovanie) substituentov v polohách 2 a 2' má oveľa významnejší účinok na zvýšenie konfiguračnej stability 1,1'-binaftylových derivátov. Pre porovnanie, racemizácia 2,2'-dimetyl-1,1'-binaftalénu (*Ic*) sa nepozoruje ani pri zahrievaní na 240 °C.

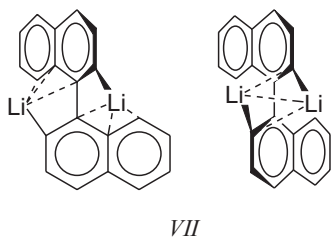


Konfiguračná stabilita 2,2'-substituovaných 1,1'-binaftylových derivátov však môže byť významne ovplyvnená väzbovou interakciou substituentov v polohách 2 a 2'. V derivátoch s navzájom premostenými polohami 2 a 2' je racemizácia bariéra z poloh 2 a 2' ovplyvňovaná len aktivačnou energiou konformačných premien vzniknutého prikondenzovaného kruhu a rozhodujúci vplyv na konfiguračnú stabilitu ostane na neväzbovej interakcii substituentov v polohách 8 a 8'. Ak sú polohy 2 a 2' premostené len jedným atómom (*IV*) (prikondenzovaný päťčlánkový kruh), naftalénové jednotky sa navzájom oddialia a racemizácia bariéra klesne až na 45–65 kJ.mol⁻¹ (rýchla racemizácia už pri záporných teplotách). U derivátov premostených dvoma atómami (*V*) (prikondenzovaný šesťčlánkový kruh) boli nájdené racemizácia bariéry v rozmedzí 100–120 kJ.mol⁻¹ (racemizácia pri teplotách okolo 100 °C). Deriváty premostené v polohách 2 a 2' aspoň tromi atómami (*VI*), kde sú geometriou prikondenzovaného sedem- a viacčlánkového kruhu naftalénové jednotky viac natočené k sebe (nad seba), stúpne vplyv neväzbovej interakcie v polohách 8 a 8' natoľko, že tieto sú dostatočne konfiguračne stále aj pri vyšších teplotách.



X = CR₂, CO, NR, PR, P(O)R, O, S, atď

So špecifických prípadov možno spomenúť 2,2'-dilítiový derivát *VII*, v ktorom sa predpokladá viaccentrová väzba medzi binaftylom a lítium, vrátane väzbovej interakcie medzi atómami lítia. V dôsledku toho je racemizácia bariéra odhadovaná na 70–80 kJ.mol⁻¹, t.j. určitá konfiguračná stabilita bola pozorovaná pri reakciách pri teplotách do -45 °C (cit.⁴).



3. Syntéza vhodných substrátov

Substitučné reakcie C₂-symetrických 1,1'-binaftylových derivátov v polohách 2 a 2' boli študované na týchto 2,2'-disubstituovaných substrátoch: bisdiazóniová soľ *Id* (Y = N₂⁺), bistriflát *Ie* (X = OTf), dibromid *If* (X = Br) a diiodid *Ig* (X = I). Všetky sú pomerne ľahko dostupné v enantioméne čistej forme. Ich laboratórna syntéza vychádza z 2-naftolu^{3,5}, ako je znázornené v schéme 1. Dibromid *If* a diiodid *Ig* sa pripravujú z bisdiazóniovej soli *Id*, ako je podrobnejšie opísané v kapitole 4.2. Pre obe intermediátne zlúčeniny, BINOL (*Ib*) a DABN (*Ih*) sú opísané efektívne postupy na štiepenie na enantioméry^{1,5,6}, kde už prvá kryštalizácia je postačujúca pre zisk oboch enantiomérov v >96 % e.e. (schéma 1).

4. Stereokonzervatívnosť substitučných reakcií v polohách 2 a 2' neracemických C₂-symetrických 2,2'-substituovaných 1,1'-binaftylových derivátov

4.1. Súvisiace stereochemické otázky

V literatúre sa možno stretnúť s dvoma spôsobmi vyjadrenia konfigurácie binaftylových derivátov – pomocou deskriptorov (*R*) a (*S*) alebo (*M*) a (*P*)⁷. Pre všetky 2,2'-substituované 1,1'-binaftylové deriváty (*M*) zodpovedá (*R*) a (*P*) zodpovedá (*S*). V tomto článku sa používa exaktnejšie priradenie absolútnej konfigurácie pomocou deskriptorov (*R*) a (*S*).

Treba upozorniť na skutočnosť, že u C₁-symetrických (nerovnako) 2,2'-substituovaných 1,1'-binaftylových derivátov pri oboch spôsoboch vyjadrenia konfigurácie treba vyšetriť

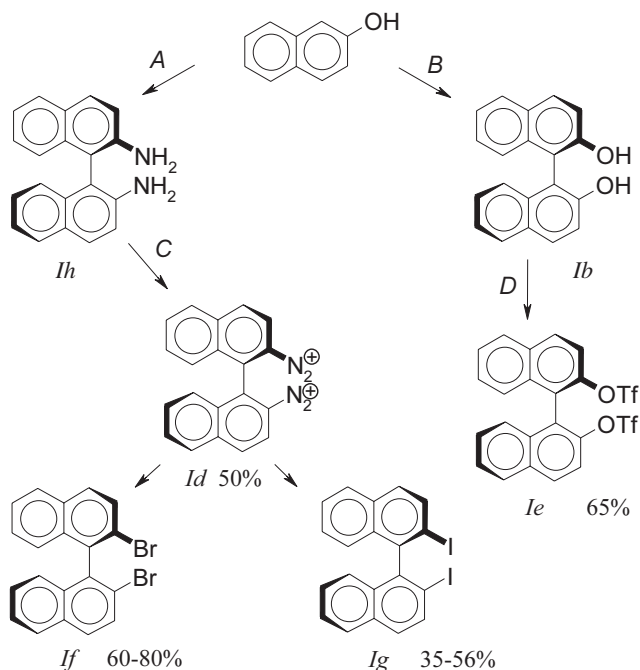
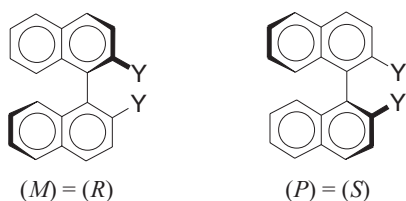


Schéma 1. A: 1) NH₂NH₂, 200 °C, 72 h; 2) štiepenie. B: 1) FeCl₃, H₂O, 60 °C, 2 h; 2) štiepenie. C: 1) NaNO₂, H₂SO₄, py, -5 °C, 30 min. D: Tf₂O, py, CH₂Cl₂, 0 °C, 30 min; py: pyridín, Tf: trifluórmetánsulfonyl



prioritu substituentov (podľa Cahna-Ingolda-Preloga), konkrétne uhlík C(2) vers. C(8a) a C(2') vers. C(8a'), tj. zjednodušene substituent v polohe 2 oproti C(8) a v polohe 2' oproti C(8'). Tak napr. pri postupnej stereokonzervatívnej premene diiodidu *Ig* na dimetylový derivát *Ic* sa absolútna konfigurácia dvakrát zmení (schéma 2).

Pri rovnakej substitúcii v oboch polohách 2 a 2' 1,1'-binaftylových derivátov sa teda absolútna konfigurácia nemení. Ďalšia možnosť v našom prípade je len strata stereogénnej informácie v priebehu reakcie v dôsledku racemizácie. Zmena priestorového usporiadania na opačné (zmena konfigurácie) pri rovnakej substitúcii v polohách 2 a 2' nebola opísaná a z hľadiska mechanizmu reakcie je ťažko predstaviteľná.

V súvislosti s uvedeným je vhodnejšie pri substitučných reakciách v polohách 2 a 2' hovoriť o zachovaní priestorového usporiadania binaftylového fragmentu, či stereogénnej informácie zo substrátu na produkt; zatiaľ čo retencia či zachovanie konfigurácie je menej presné vyjadrenie. To vlastne platí aj pri substitučných reakciách na C(sp³), kde pri zachovaní priestorového usporiadania sa konfigurácia nemení v prípade, že sa nemení priorita substituentov. I tak je pojem retencia konfigurácie skôr asociovaný so zachovaním priestorového uspo-

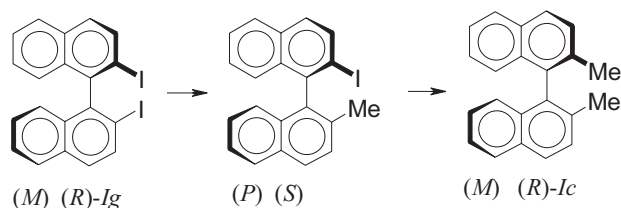


Schéma 2

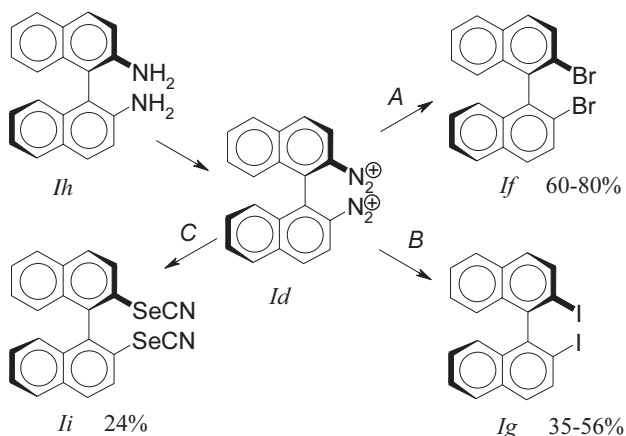


Schéma 3. A: 1) MBr_3^- ; 2) KBr , 95 °C. B: 1) MI_3^- ; 2) KI , 90 °C. C: $KSeCN$. M = Hg, Cd, Zn

riadania na reakčnom centre, ktoré je zároveň centrom chirality (stereogénnym centrom). Na rozdiel od toho sa v našom prípade jedná o substitúciu v dvoch polohách a zachovanie priestorového usporiadania (stereogénnej informácie) štruktúry obsahujúcej stereogénnu os (axiálna chiralita), tj. reakčné centrum nie je priamo totožné s prvkom chirality. V tomto článku je preto na zjednodušené synonymické označenie skutočnosti, že je zachované priestorové usporiadanie v priebehu reakcie, používaný k označeniu reakcie pojem stereokonzervatívny.

4.2. Substitučné reakcie bisdiazóniových solí

V literatúre sú opísané stereokonzervatívne premeny enantioméne čistých bisdiazóniových solí *Ie* na iné enantioméne čisté (≥ 98 % e.e.) 2,2'-disubstituované 1,1'-binaftylové deriváty – dibromid *If* (cit.⁵), diiodid *Ig* (cit.⁵) a diselenokyanát *Ih* (cit.^{8,9}). Bisdiazóniové soli *Ie*, pripravené diazotáciou DABN (*Ii*), boli použité *in situ* (v prípade nekatalyzovanej substitúcie vedúcej k diselenokyanátu) alebo boli izolované s MY^{3-} kontraaniómom (v prípade substitúcie sprostredkovaných prechodnými kovmi 10. skupiny – M, Y = Br a I) a následne pyrolyzované na dibromid *If*, resp. diiodid *Ig*. Keďže izolácia bisdiazóniových solí *Ie* s inertným kontraaniómom je pomerne problematická, ich využitie pre ďalšie substitučné reakcie vrátane *cross-couplingových* reakcií je obtiažne (schéma 3).

4.3. Substitúcie cez organokovové intermediáty

Rôzne C₂-symetrické 2,2'-disubstituované 1,1'-binaftylové deriváty boli pripravené z dibromidu *If* (alebo diiodidu *Ig*) cez 2,2'-dilítiový alebo bis(halogenomagnéziový) derivát následnou reakciou s príslušným elektrofilom¹. Avšak spravidla ako racemické zmesi alebo ako produkty len s malou hodnotou e.e. Pravdepodobnou príčinou bude izomerizácia 1,1'-binaftalén-2,2'-diyldimetalového intermediátu v podmienkach reakcie (schéma 4).

Napr. pokusy o prípravu neracemického BINAP-u (*Ia*) týmto prístupom boli neúspešné¹⁰, i keď boli uskutočnené pri veľmi nízkych teplotách. Postup bol úspešný⁴, len ak sa použilo pomerne nepraktické rozpúšťadlo – dimetyléter (schéma 5).

Enantioméne čistý alebo významne obohatený produkt využívajúc tento syntetický prístup sa podarilo získať ale len v nízkom výťažku v prípadoch, keď produkt tvorí diastereoizoméne asociáty, napr. racemickú zmlúčeninu. Takým spôsobom boli pripravené disilylové deriváty *Ik* a *Im* (cit.¹¹), pravdepodo-

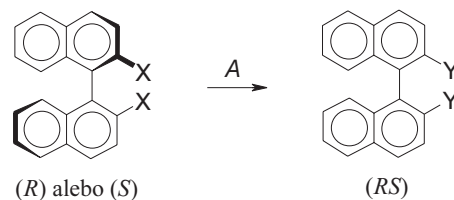


Schéma 4. A: 1) $BuLi$ alebo Mg ; 2) Y^+ ; *Ig*: X = Br; *Ih*: X = I, Y = B(OR)₂, CO₂R, SiR₃, GeR₃, SnR₃, PR₂, P(O)R₂, HgCl, atď.

dobne enantiomérne obohatené v priebehu separácie produktu kvapalinovou chromatografiou alebo kryštalizáciou. Autori však neuvádzajú zvýšnú materiálovú bilanciu (schéma 6).

Oxidatívny *coupling* dilítia VII poskytol D₂-symetrický dimér binaftyly VIII (cit.¹²) v nízkom výťažku. *o*-Tetrafenylénový derivát VIII pravdepodobne tiež tvorí racemickú zlúčeninu, čo môže byť príčinou zvýšenia e.e. izolovaného produktu oproti substrátu. Navyše produkt s (*R,S*)-konfiguráciou (na 1,1'-binaftylových prepojeniach) nie je stabilný (nevytvára sa druhý diastereoizomér) (schéma 7).

Skutočne úspešný bol tento prístup len v prípade, že sa v reakcii použije málo reaktívny elektrofil, ktorý nereaguje s butyllítom. V takom prípade je možné elektrofil IX pridať skôr, než sa generuje dilítium VII (na kvantitatívnu generáciu dilítia VII je pri -78 °C potrebné asi osem hodín) a metalácia a následná reakcia s elektrofilom prebiehajú postupne najskôr v jednej a potom v druhej polohe. Tento originálny prístup bol využitý pre syntézu binaftylom premostených biscyklopropantienylových ligandov *In* (cit.^{13,14}), slúžiacich pre prípravu chirálnych *ansa*-metalocénov. Bolo pozorovaná len čiastočná racemizácia (schéma 8).

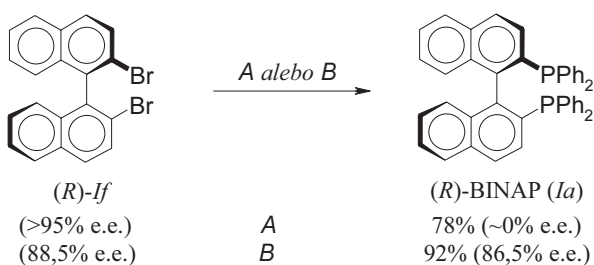


Schéma 5. A: 1) 4,5 *t*-BuLi, THF, -90 °C; 2) 4,5 ClPPh₂, -90 °C. B: 1) 2,2 *t*-BuLi, Me₂O, -44 °C, 90 s; 2) 10 ClPPh₂, -131 °C → -78 °C, 12 h

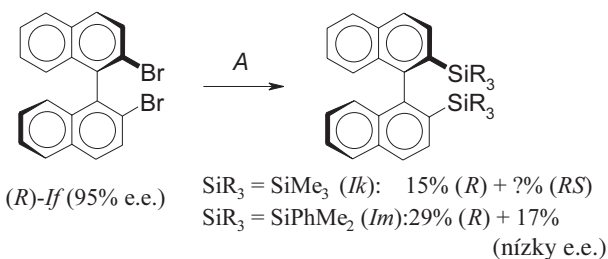


Schéma 6. A: 1) 2,2 BuLi, THF, -60 °C, 30 min.; 2) 4 Me₃SiCl alebo PhMe₂SiF, -90 °C → -60 °C, 4 h

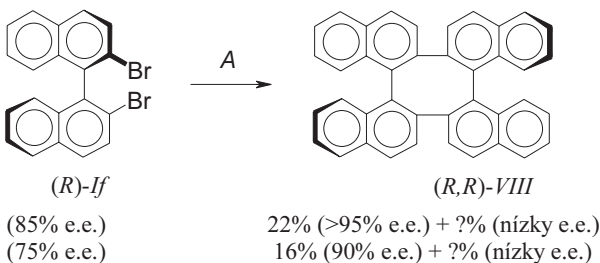


Schéma 7. A: 1) 2,5 BuLi, Et₂O, -35 °C, 2 h; 2) 6 CuBr₂, -78 °C → 25 °C, 12 h

4.4. Substitúcie katalyzované komplexami prechodných kovov

Najlepšie výsledky z hľadiska stereokonzervatívnosti pri substitúciách v polohách 2 a 2' 1,1'-binaftylových derivátov poskytujú *cross-couplingové* reakcie a ich heteroanalógy katalyzované komplexami prechodných kovov. Z C₂-symetrických derivátov boli študované na bistrifláte *Ie* a diiodide *Ig*. Bistriflát *Ie* je o niečo ľahšie dostupný, výhodou diiodidu *Ig* je vyššia reaktivita pri tomto type reakcií.

Najefektívnejšia príprava enantiomérne čistého BINAP-u (*Ia*) bola vyvinutá firmou Merck¹⁵ práve využívajúc tento typ reakcie – komplexom niklu katalyzovanou reakciou bistriflátu *Ie* s difenylfosfánom, prebiehajúcou s úplným zachovaním stereogénnej informácie. Enantiomérne čistý BINAP (arzénový analóg BINAP-u, *Io*) bol pripravený¹⁶ s využitím tej istej metódy (schéma 9).

Opísaná bola tiež efektívna metóda syntézy enantiomérne čistého dikarboxylátu *Ip* z bistriflátu *Ie* komplexom paládia katalyzovanou metoxykarboxyláciou¹⁷ (schéma 10).

Kyanácia bistriflátu *Ie* nebola dostatočne efektívna^{18,19} (v prípade A pre otravu niklového katalyzátora produktom monokyanácie¹⁶), i keď prebiehala stereokonzervatívne (schéma 11).

Lepší výťažok dinitrilu *Ir* poskytla kyanácia diiodidu *Ig* (cit.¹⁹). Stereokonzervatívnosť reakcie tu závisí od použitého kyanáčného činidla (schéma 12).

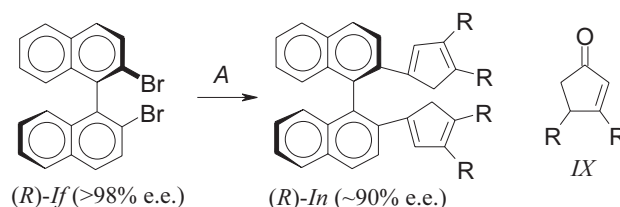


Schéma 8. A: 1) 2,1 BuLi, THF, -78 °C, 1 h; 2) 2,4 IX, -78 °C, 12 h; 3) H₃O⁺; R, R = (CH₂)₃, CH₂CM₂CH₂, (CH₂)₄, (CH)₄, (CH₂)₅

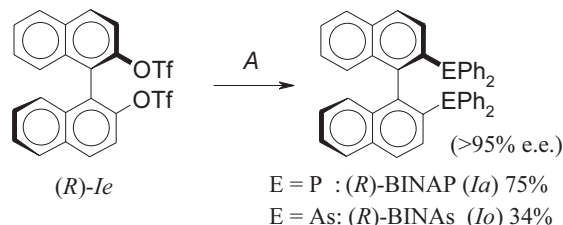


Schéma 9. A: 2,3 HEPPh₂, 10 mol.% NiCl₂dpppe, DABCO, DMF, 100 °C, 3 dni; dpppe: 1,2-bis(difenylfosfanyl)etán

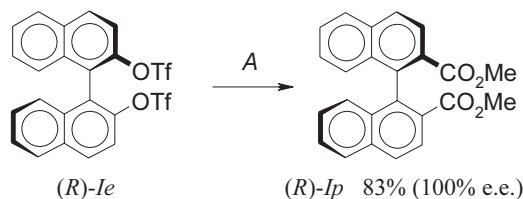


Schéma 10. A: CO (150 kPa), MeOH, 15 mol.% Pd(OAc)₂dppp, (*i*-Pr)₂NEt, DMSO, 80 °C, 72 h; dppp: 1,2-bis(difenylfosfanyl)propán

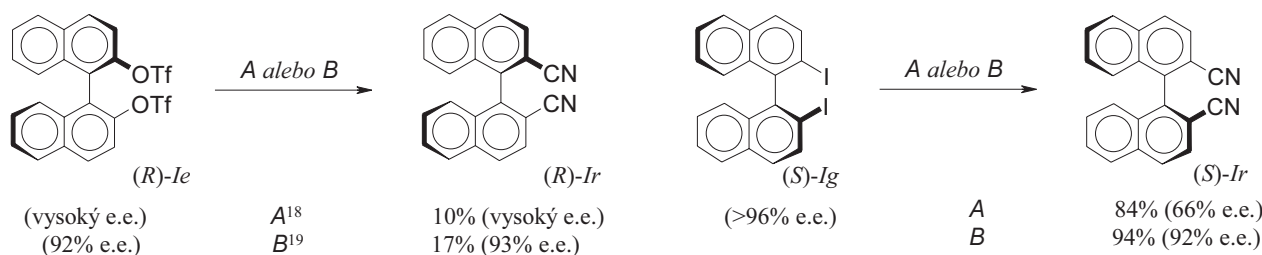


Schéma 11. A: 2,2 KCN, 10 mol.% NiBr₂/4 PPh₃/3 Zn, MeCN, reflux, 16 h. B: 1,2 Zn(CN)₂, 10 mol.% Pd(dba)₂/2 dppf, DMF, 90 °C, 16 h; dba: 1,5-difenylopenta-1,4-dién-3-ón (dibenzylidénacetón), dppf: 1,1'-bis(difenyldfosfanyl)ferocén

Schéma 12. A: 4 KCN, 20 mol.% CuI, 10 mol.% Pd(dba)₂/4 PPh₃, THF, reflux, 16 h. B: 4 Zn(CN)₂, 10 mol.% Pd(dba)₂/2 dppf, DMF, 90 °C, 16 h

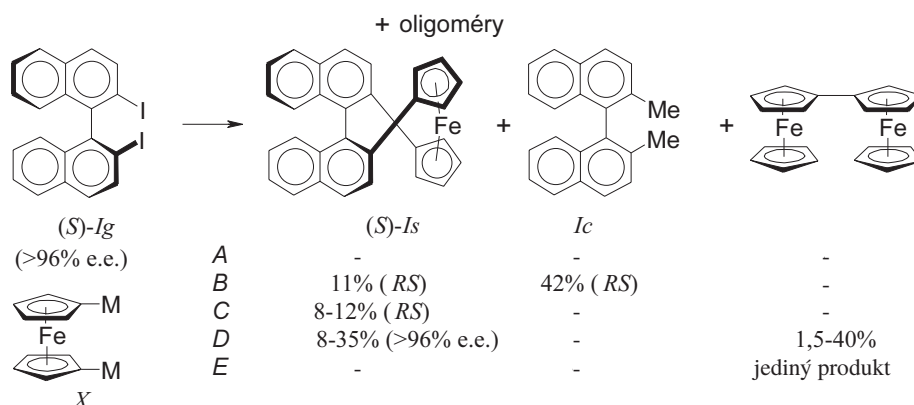


Schéma 13. A: 1,1 Xa, 5 mol.% Pd₂(dba)₃/L, LiCl, THF alebo NMP, reflux, 72 h. B: 1,1 Xb, 5 mol.% Pd₂(dba)₃/4 PPh₃, LiCl, THF, reflux, 48 h. C: 1,1 Xc, 5 mol.% Pd₂(dba)₃, K₂PO₄, THF, reflux, 24 h. D: 2 Xd, 10 mol.% PdCl₂(dppf), THF, 25 °C, 72 h. E: 2 Xe, (katalyzátor), THF, reflux, 72 h; Xa: M = SnBu₃; Xb: M = SnMe₃; Xc: M = B(OH)₂; Xd: M = ZnCl; Xe: M = Cu.SMe₂

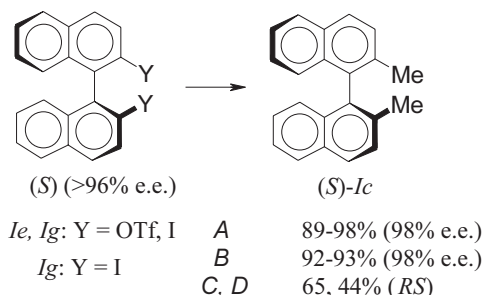


Schéma 14. A: 3 MeMgI alebo MeMgBr, 10 mol.% NiCl₂(PPh₃)₂ alebo NiCl₂dppp alebo NiCl₂dppe, Et₂O, reflux, 24 h. B: 3 Me₂Zn, 10 mol.% Pd(PPh₃)₄ alebo NiCl₂dppe, THF, reflux, 24 h. C: 3 Me₄Sn, 10 mol.% Pd[P(o-MeC₆H₄)₃]₄, THF, reflux, 24 h. D: 3 MeSnBu₃, 10 mol.% Pd(PPh₃)₄, THF, reflux, 24 h

Pri štúdiu syntézy binaftylom premosteného ferocénu *Is* z diiodidu *Ig* a príslušného dimetaloderivátu ferocénu *X* sa zistilo²⁰, že chemoselektivita a stereokonzervatívnosť významne závisia od použitej organokovovej zlúčeniny. Zatiaľ čo Suzukiho a Stilleho *couplingová* reakcia viedla k takmer úplnej racemizácii binaftylového fragmentu, pri Negishiho *couplingovej* reakcii sa získal enantioméne čistý produkt (schéma 13).

Pravdepodobnou príčinou rozdielneho stereochemického výsledku reakcie je rozdiel v reaktivite použitých organokovových zlúčenín. Kým pri použití reaktívnejšej organozinocnatej zlúčeniny *Xd* reakcia prebehne postupne najskôr v jednej a potom v druhej polohe, pri reakcii s menej reaktívnymi organokovmi *Xb*, *Xc* prebehne najskôr oxidatívna adícia paládia v oboch polohách a až potom reakcia s organokovom. V takomto intermediáte je pravdepodobná väzbová interakcia substituentov v polohách 2 a 2', či pohyblivá viaccentrová

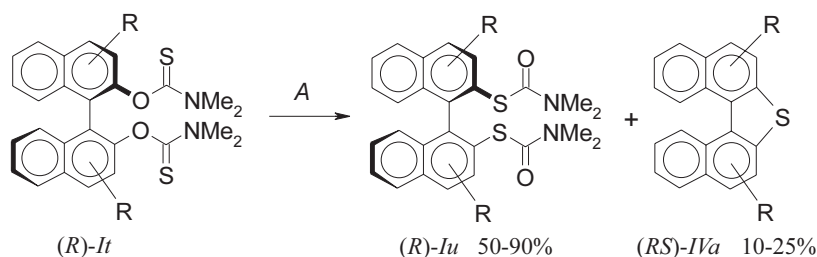


Schéma 15. A: 265–285 °C, 20–22 min; R = H, 3-Me, 3,4 benzo

väzba atómu paládia i so susednou naftalénovou jednotkou (pozorovaná v binaftylových komplexoch paládia²¹), vedúca k racemizácii.

Podobný stereochemický priebeh reakcií bol pozorovaný aj pri metylácii 1,1'-binaftylových 2,2'-elektrofilov²². Vychádzajúc z bistriflátu *Ie* prebieha metylácia len s Grignardovým činidlom, a to stereokonzervatívne²²⁻²⁵. Táto reakcia je v súčasnosti využívaná ako najefektívnejšia metóda prípravy dimetylového derivátu. Z diiodidu *Ig* bola uskutočnená metylácia²² Grignardovou, Negishiho a Stilleho *cross-couplingovou* reakciou, pričom prvé dve poskytli enantioméne čistý produkt, zatiaľ čo pri reakcii s tetrametylstánanom došlo k úplnej racemizácii binaftylového fragmentu (schéma 14).

4.5. Iné typy substitúcií

Enantioméne čisté ditioly boli získané z derivátov BINOL-u (*Ib*) (cit.^{26,27}). Kľúčovým stupňom bol Newmanov-Kwartov tepelný prešmyk bistiokarbamátov *It*, ktorý za kontrolovaných podmienok prebieha bez racemizácie (schéma 15).

5. Záver

Substitúcie v polohách 2 a 2' neracemických C₂-symetrických 2,2'-substituovaných 1,1'-binaftylových derivátov predstavujú dôležitú syntetickú cestu k niektorým derivátom takéhoto typu.

Dôležitým je pri týchto reakciách stereochemický aspekt – aby prebiehali stereokonzervatívne, tj. so zachovaním priestorového usporiadania (konfigurácie) na binaftylovom fragmente. Rozhodujúce je preto, aby v priebehu reakcie nedošlo k vzájomnej väzbovej interakcii v polohách 2 a 2', nakoľko sterické odpudzovanie substituentov v týchto polohách (kde zároveň dochádza k vzniku a zániku väzby) je rozhodujúce pre konformačnú stabilitu 1,1'-binaftylových derivátov. K väzbovej interakcii nedochádza najmä vtedy, ak reakcie prebiehajú v týchto polohách izolovane (postupne). Stereokonzervatívne prebiehajú opísané substitúcie bisdiazóniových solí *Id* a väčšina reakcií dielektrofilov *Ie* (ditriflát) a *Ig* (diiodid) katalyzovaných prechodnými kovmi. Pri *cross-couplingových* reakciách sa dá racemizácii predísť výberom reaktívnejšieho organokovu. Substitúcia cez konformačne málo stále dilítium VII a následnú reakciu s elektrofilom vedie spravidla (okrem niektorých špecifických prípadov) k tvorbe racemických alebo len málo enantioméne obohatených produktov.

Uvedený stereochemický aspekt je jedinečný pri doteraz opísaných substitučných reakciách aromatických zlúčenín.

Táto práca bola podporovaná grantami 1/7013/20 VEGA SR a UK/1528/97, /3904/98, /3724/99, /79/2000, /80/2000.

LITERATÚRA

- Putala M.: Enantiomer *4*, 243 (1999).
- Pu L.: Chem. Rev. *98*, 2405 (1998).
- Rosini C., Franzini L., Raffaelli A., Salvadori P.: Synthesis *1992*, 503.
- Brown K. J., Berry M. S., Lingenfelter D., Murdoch J. R., Waterman K. C.: J. Am. Chem. Soc. *106*, 4717 (1984).
- Brown K. J., Berry M. S., Murdoch J. R.: J. Org. Chem. *50*, 4345 (1985).
- Wang Y., Sun J., Ding K.: Tetrahedron *56*, 4447 (2000).
- Eliel E. L., Wilen S. H.: *Stereochemistry of Organic Compounds*, kap. 14. Wiley, New York 1994.
- Tomoda S., Iwaoka M.: J. Chem. Soc., Chem. Commun. *1988*, 1283.
- Tomoda S., Iwaoka M., Yakushi K., Kawamoto A., Tanaka J.: J. Phys. Org. Chem. *1*, 179 (1988).
- Myashita A., Takaya H., Souchi T., Noyori R.: Tetrahedron *40*, 1245 (1984).
- Hoshi T., Shionori H., Suzuki T., Ando M., Hagiwara H.: Chem. Lett. *1999*, 1245.
- Rajca A., Safronov A., Rajca S., Wongsritatanakul J.: J. Am. Chem. Soc. *122*, 3351 (2000).
- Halterman R. L., Ramsey T. M.: Organometallics *12*, 2879 (1993).
- Halterman R. L., Ramsey T. M.: J. Organomet. Chem. *530*, 225 (1997).
- Cai D. W., Payack J. F., Hughes D. L., Verhoeven T. R., Reider P. J.: J. Org. Chem. *59*, 7180 (1994).
- Kojima A., Boden C. D. J., Shibasaki M.: Tetrahedron Lett. *38*, 3459 (1997).
- Ohta T., Ito M., Inagaki K., Takaya H.: Tetrahedron Lett. *34*, 1615 (1993).
- Kurz L., Lee G., Morgans D., Waldyke M. J., Ward T.: Tetrahedron Lett. *31*, 6321 (1990).
- Kasák P., Putala M.: Collect. Czech. Chem. Commun. *65*, 729 (2000).
- Kasák P., Miklaš R., Putala M.: J. Organomet. Chem., v tlači.
- Kočovský P., Malkov A. V., Vyskočil Š., Lloyd-Jones G. C.: Pure Appl. Chem. *71*, 1425 (1999).
- Kasák P., Putala M.: nepublikované výsledky.
- Takahashi O., Kameda M., Maruoka K.: J. Am. Chem. Soc. *121*, 6519 (1999).
- Xiao D., Zhang Z., Zhang X.: Org. Lett. *1*, 1679 (1999).
- Gingras M., Dubois F.: Tetrahedron Lett. *40*, 1309 (1999).
- Fabbri D., Delogu G., De Lucchi O.: J. Org. Chem. *58*, 1748 (1993).
- Cossu S., De Lucchi O., Fabbri D., Valle G., Painter G. F., Smith R. A. J.: Tetrahedron *53*, 6073 (1997).

M. Putala (*Department of Organic Chemistry, Faculty of Natural Science, Comenius University, Bratislava, Slovak Republic*): **Substitutions in Positions 2 and 2' of C₂-Symmetric Binaphthyl Derivatives. Substitution Reactions of Aromatic Compounds with Stereochemical Aspects**

The review deals with a unique type of substitution reactions of aromatic compounds in which retention of configuration is questionable, namely with substitutions in positions 2 and 2' of C₂-symmetric 2,2'-disubstituted 1,1'-binaphthyl derivatives. The stereochemical aspect results from the fact that the nonbonding interaction of substituents in positions 2 and 2' (where bond formation and breaking occur in the course of substitution) is decisive for configuration stability of these axial chiral compounds. As a rule, the mentioned reactions proceed stereoconservatively (with retention of spatial arrangement of the binaphthyl moiety) if there is no mutual bonding interaction in positions 2 and 2' in the course of the reaction.