

Helicen-artige Moleküle

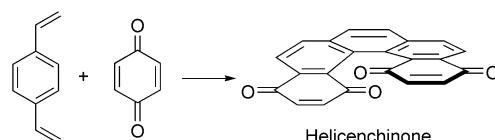
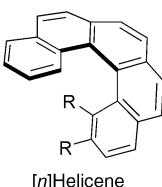
Neuere Entwicklungen in der Synthese Helicen-artiger Moleküle

Antonio Urbano*

Stichwörter:

Arene · Asymmetrische Synthesen · Helicale Strukturen · Helicene · Synthesemethoden

Viele Jahre wurden $[n]$ -Helicene – nichtplanare *ortho*-anellierte aromatische Verbindungen mit helicaler Chiralität – nur als akademische Besonderheit angesehen.^[1] In neuerer Zeit hat sich die Helicenchemie aus dem Stadium ästhetischer Laborkuriositäten zu einem wichtigen Forschungsfeld entwickelt, was an den außergewöhnlichen optischen und elektronischen Eigenschaften dieser Verbindungen liegt,^[2] die eng mit ihrer Chiralität verknüpft sind. Die klassische Helicensynthese, die auf der oxidativen Photocyclisierung von Stilben-artigen Vorstufen basiert,^[3] ist zwar nützlich, weist aber einige wesentliche Nachteile auf, die eine Weiterentwicklung zu einer einfachen Methode für die Synthese von Helicenen verhinderten. Aus diesem Grund wurden im letzten Jahrzehnt mehrere neue Methoden ausgearbeitet, die nützliche Alternativen für die Synthese dieses Helixgerüsttyps sind. Die Pionierarbeiten von Katz und Liu^[4] führten zur Herstellung von racemischen Helicenbis(chinonen), wobei eine Diels-Alder-Reaktion verwendet wurde (Schema 1),^[5] die um eine effiziente Methode für die erforderliche Racemat-spaltung ergänzt wurde.^[6] Trotz bemerkenswerter Fortschritte in der Helicenchemie bleibt die Entwicklung neuer, kurzer, effizienter und atomökonomi-



Schema 1. Einfache nichtphotochemische Route zu Helicenchinonen von Katz und Liu.

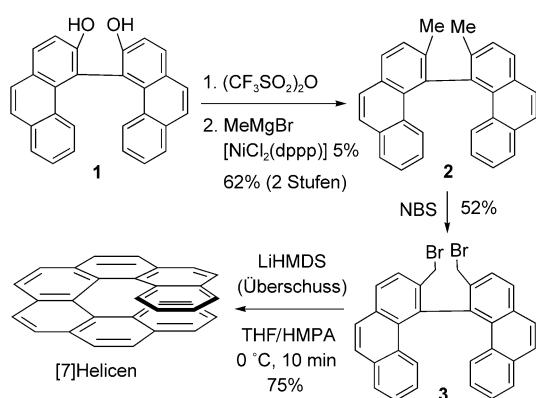
scher Strategien zur Synthese racemischer und enantiomerenreiner Helicene eine Herausforderung.

Beispielsweise wurde eine nichtphotochemische Synthese von [7]-Helicen, dem ersten überhaupt durch Dehydrophotocyclisierung hergestellten Carbo-helicen,^[7] erst 1999 von Gingras und Dubois^[8] beschrieben: eine fünfstufige Synthese unter Verwendung einer „Carbenoid-Kupplung“ (Schema 2). Das Biphenanthrol **1**, das durch oxidative, Kupfer-vermittelte Kupplung von 3-Phenanthrol entsteht, wurde mit Trifluoressigsäureanhydrid und anschlie-

zend mit MeMgBr in Gegenwart eines Nickelkatalysators umgesetzt, wobei das Derivat **2** in 62 % Ausbeute entstand. Bei der Bromierung von **2** und der „Carbenoid-Kupplung“ des Dibromids **3** mit LiHMDS im Überschuss erhielten sie [7]-Helicen in 75 % Ausbeute.

Eine ähnliche Strategie beschrieben 2000 Rajca und Mitarbeiter^[9] für die Synthese des neuartigen Oligothiophens **4** (Schema 3), bei dem die Thiophenringe kreuzkonjugiert und zu einer Helix anelliert sind. Die Syntheseroute besteht aus zwei Iterationen und nutzte 3,4-Dibromthiophen und **6** als funktionalisierte Startmodule. Bei jeder Iteration wurden die Module durch einen einzelnen Li/Br-Austausch verknüpft und anschließend mit CuCl₂ oxidativ gekuppelt. Danach wurden sie durch LDA-vermittelte Dilithierung der ungeschützten α -Positionen der Thiophenringe in **5** und **7** sowie weitere Umsetzung mit Bis(phenylsulfonyl)sulfid „anelliert“.

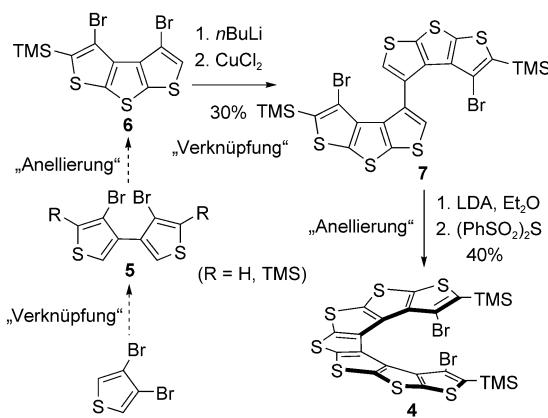
Eine neue Route zu [5]-Helicenen, die auf einer Zinn-vermittelten nichtreduktiven Tandemradikalcyclisierung von (Z,Z)-1,4-Bis(2-iodstyryl)benzolderivaten beruht, wurde kürzlich von Harrowven et al. publiziert.^[10] Das Bisphosphoniumsalz **8** (Schema 4), das aus dem entsprechenden Dibromid erhalten wird, wurde in einer Wittig-Reaktion mit *o*-Iodbenzaldehyd zu (Z,Z)-**9** umgesetzt, wobei auch das *E,Z*-Isomer entsteht. Nach Trennung und Umsetzung



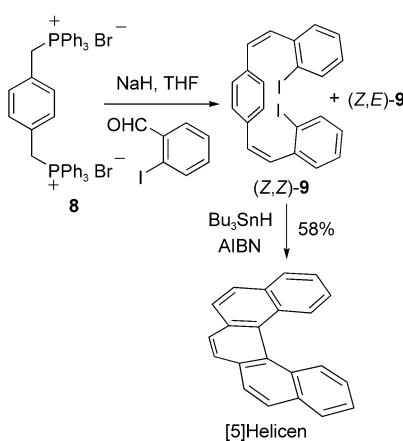
Schema 2. Erste nichtphotochemische Synthese von [7]-Helicen durch „Carbenoid-Kupplung“. dppp = 1,3-Bis(diphenylphosphanyl)propan, NBS = *N*-Bromsuccinimid, LiHMDS = Lithiumhexamethyldisilazid, HMPA = Hexamethylphosphoramide.

[*] Dr. A. Urbano

Departamento de Química Orgánica (C-I)
Universidad Autónoma de Madrid
Cantoblanco, 28049-Madrid (Spanien)
Fax: (+34) 91-397-3966
E-mail: antonio.urbano@uam.es



Schema 3. Iterative („Verknüpfung“ – „Anellierung“) Synthese des racemischen Kohlenstoff-Schwefel-Helicens 4. TMS = Trimethylsilyl, LDA = Lithiumdiisopropylamid.



Schema 4. [5]Helicen durch Tandemradikalcyclisierung von (Z,Z)-1,4-Bis(2-iodstyryl)benzol (9). AIBN = Azobisisobutyronitril.

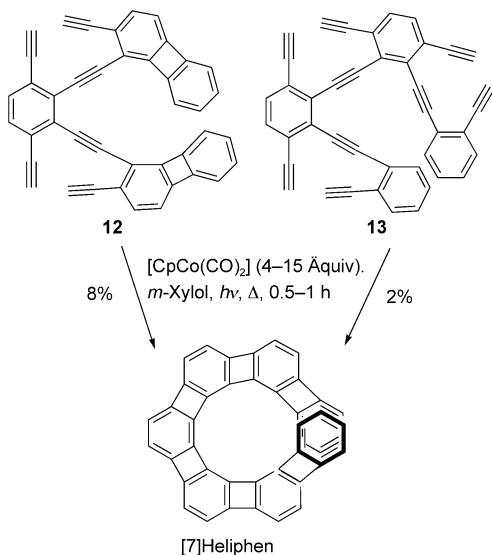
von **9** mit Tributylzinnhydrid unter den üblichen Radikalbildungsbedingungen wurde [5]Helicen in 58 % Ausbeute erhalten. Dieses kurze und einfache Verfahren lieferte unterschiedlich substituierte [5]Helicene in Ausbeuten zwischen 35 und 58 %.

Einen wichtigen Durchbruch erzielten 2002 Stará, Starý und Mitarbeiter,^[11] die in einem innovativen Ansatz zur Helicen-Synthese die atomökonomische Übergangsmetallkatalysierte Isomerisierung aromatischer *cis,cis*-Dientriine nutzten (Schema 5). So lieferte die Nickel(0)-katalysierte [2+2+2]-Cycloisomerisierung des Derivats **10** das substituierte [6]Helicen **11** in 61 % Ausbeute; dabei entstanden in einem Schritt und unter sehr milden Bedingungen drei neue Ringe. Die Anwendungsbreite dieses effizienten Verfahrens wurde an-

hand der Synthese einer Reihe substituierter [5]-, [6]- und [7]Helicene in Ausbeuten zwischen 60 und 83 % verdeutlicht.

Eine beeindruckende Demonstration der Möglichkeiten der Übergangsmetallkatalyse zum Aufbau helicaler Gerüste ist die kürzlich beschriebene Totalsynthese von angularen [n]Phenylenen, die aus *n* alternierenden, mit *n*–1 Cyclobutadienringen kondensierten Benzoleinheiten bestehen – den ersten helicalen Phenylenen, die die Autoren Vollhardt et al. Heliphene nannten.^[12] Ein erster Ansatz zur Synthese von [7]Heliphen (Schema 6) war die Cobalt-katalysierte doppelte Cycloisomerisierung des Hexain-Intermediats **12** in 8 % Ausbeute, bei der in einem Schritt sechs neue Ringe entstanden.^[12a] In einem noch

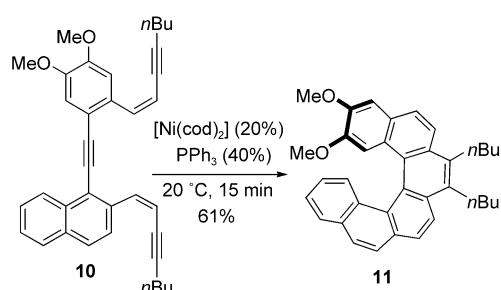
et al. Heliphene nannten.^[12] Ein erster Ansatz zur Synthese von [7]Heliphen (Schema 6) war die Cobalt-katalysierte doppelte Cycloisomerisierung des Hexain-Intermediats **12** in 8 % Ausbeute, bei der in einem Schritt sechs neue Ringe entstanden.^[12a] In einem noch



Schema 6. Cobalt-katalysierte Doppel- und Dreifachisomerisierungen des aromatischen Hexains **12** bzw. Nonains **13**.

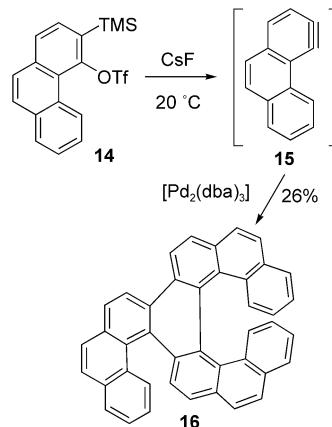
Eine neue, von Gutián und Mitarbeitern entwickelte Palladium-katalysierte Cyclotrimerisierung von Arinen wurde vor kurzem für die Synthese von **16** in 26 % Ausbeute verwendet (Schema 7). **16** ist das erste aus einem Pentahelicen und einem Heptahelicen mit zwei gemeinsamen Ringen gebildete Doppelhelicen.^[14]

Eine weitere große Herausforderung in der Helicenchemie ist die effiziente Herstellung der individuellen Enantiomere mit hoher Enantioselektivität. Die meisten bisherigen asymmetrischen Ansätze basieren auf der



Schema 5. Nickel(0)-katalysierte [2+2+2]-Cycloisomerisierung des aromatischen *cis,cis*-Dientriins **10**. cod = Cycloocta-1,5-dien.

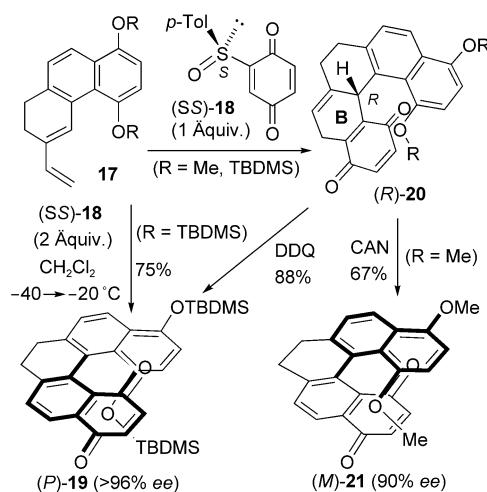
konvergenteren Ansatz wurde das Nonain **13** in einer bis dahin unbekannten Cobalt-katalysierten dreifachen Cycloisomerisierung zu [7]Heliphen umgesetzt; die Ausbeute betrug zwar nur 2 %, aber die neun Ringe, darunter alle sechs vorhandenen Cyclobutadieneinheiten, wurden in einem Schritt gebildet.^[12b] Diese Methode erwies sich als geeignet zur Synthese von [6]-, [7]-, [8]- und [9]Heliphenen. Überraschenderweise ließ sich dieser helicalen Verbindungen in ihre Enantiomere trennen, was darauf hinweist, dass die Aktivierungsenergie bezüglich der Racemisierung wesentlich geringer ist als bei den entsprechenden Helicenen.^[13]



Schema 7. Palladium-katalysierte Cyclotrimerisierung des Arins **15**. dba = Dibenzylidenaceton.

Trennung der racemischen Derivate. Obwohl mehrere enantio- und diastereoselektive Synthesen beschrieben wurden, ließen sich – einige wenige Fälle ausgenommen – nur bescheidene asymmetrische Induktionen erzielen. Um die Anwendungsbreite funktionalisierter Helicene zu erweitern, müssen nach wie vor allgemeine, effiziente und vielseitige enantioselektive Ansätze zur Herstellung von *M*- und *P*-Helicenen gefunden werden.

Carreño et al. beschrieben die erste enantioselektive Synthese von 7,8-Dihydro[5]helicencinonen und -bis(chinonen), bei der ein dreistufiges Eintopf-Domino-Verfahren verwendet wurde (Schema 8):^[15] Das Vinyl-3,4-dihydro-



Schema 8. Dominoprozess zur enantiodivergenten Synthese der 7,8-Dihydro[5]helicencinone (*P*)-19 und (*M*)-21. TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl, DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon, CAN = Cerammoniumnitrat.

phenanthren **17** (R = TBDMS) reagierte mit enantiomerenreinem (SS)-2-(*p*-Tolylsulfinyl)-1,4-benzochinon (**18**, 2 Äquiv.) unter sehr milden Bedingungen in 75% Ausbeute zum 7,8-Dihydro[5]helicencinon (*P*)-**19**. Dabei handelt es sich um eine Dominoreaktion aus Diels-Alder-Reaktion und Eliminierung des Sulfoxids, an die sich die Aromatisierung des B-Rings des Intermediats **20** (R = TBDMS) durch im Überschuss vorhandenes Chinon anschließt. Das Helicen **19** wurde in optisch reiner Form und mit der absoluten Konfiguration *P*

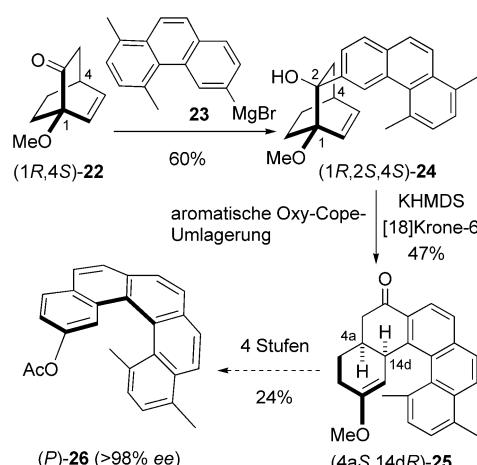
erhalten ($[\alpha]_D^{20} = +3700$ ($c = 0.015$, CHCl_3)).

Nach Isolieren des Cycloadditions-/Sulfoxideliminierungs-Produkts (*R*)-**20** (*R* = Me, TBDMS) wurde die Vielseitigkeit der Methode durch die enantio-divergente Synthese von entweder *P*- oder *M*-Helicenen aus solchen gemeinsamen Intermediaten durch einfaches Wählen des Aromatisierungsgens demonstriert.^[16] Die Aromatisierung des B-Rings von **20** (*R* = TBDMS) mit DDQ lieferte das Helicen (*P*)-**19** in 67% Ausbeute mit 96% *ee*, wohingegen das Helicen (*M*)-**21** in 88% Ausbeute mit 90% *ee* erhalten wurde ($[\alpha]_D^{20} = -3030$ ($c = 0.003$, CHCl_3)), wenn **20** (*R* = Me) mit CAN aromatisiert wurde.

Als einen weiteren asymmetrischen Ansatz zur Synthese helicaler konjugierter Moleküle entwickelten Karikomi und Mitarbeiter eine praktische Methode zur Synthese von chiralen [5]Helicenen unter Verwendung einer aromatischen Oxy-Cope-Umlagerung (Schema 9).^[17] Das chirale Bicyclo[2.2.2]keton (*1R,4S*)-**22**, das durch enzymatische Racematspaltung erhalten wurde, reagierte mit dem Grignard-Reagens **23** zu (*1R,2S,4S*)-**24** als Hauptprodukt. Die aromatische Oxy-Cope-Umlagerung lieferte das pentacyclische anellierte Ringderivat (*4aS,14dR*)-**25** in 47% Ausbeute. Das [5]Helicen (*P*)-**26** wurde aus **25** in 24% Ausbeute und enantiomerreiner Form ($[\alpha]_D^{20} =$

+1243 ($c = 0.015$, CHCl_3)) in einer vierstufigen Reaktion hergestellt (Reduktion, Hydrolyse und Dehydratisierung, Enolacetylierung, Aromatisierung). Das gleiche Verfahren wurde zur Synthese des Enantiomers (*M*)-**26** aus (*S,4R*)-**22** angewendet.

Die hier vorgestellten Verfahren haben die Möglichkeiten zu einfachen Synthesen Helicen-artiger Moleküle signifikant erweitert. Die Entwicklung effizienter asymmetrischer Ansätze sollte zu weiteren Anwendungen chiraler nichtracemischer Helicene sowohl in der asymmetrischen Synthese und Katalyse als auch in den Materialwissenschaften führen.

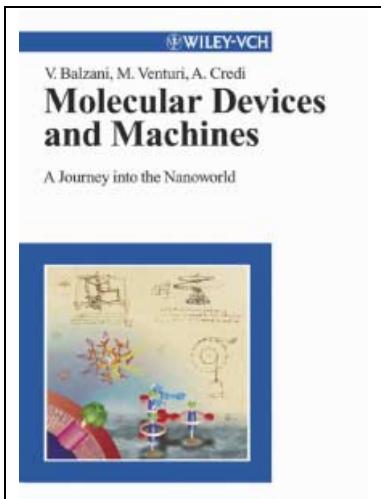


Schema 9. Synthese des chiralen [5]Helicens (*P*)-**26** unter Verwendung einer aromatischen Oxy-Cope-Umlagerung als Schlüsselschritt.

- [1] a) Ein neueres Highlight zu einem ähnlichen Thema: C. Schmuck, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2552–2556; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2448–2452; ausgezeichnete Übersichten über Helicene: b) H. Hopf, *Classics in Hydrocarbon Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 321–330; c) F. Vögtle, *Fascinating Molecules in Organic Chemistry*, Wiley, New York, **1992**, S. 156–180; d) K. P. Meurer, F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.* **1985**, *127*, 1–76; e) W. H. Laarhoven, W. J. Prinsen, *Top. Curr. Chem.* **1984**, *125*, 63–120; f) R. H. Martin, *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 727–738; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 649–660.
- [2] a) T. J. Katz, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1997–1999; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1921–1923; b) S. Grimme, J. Harren, A. Sobanski, F. Vögtle, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1491–1509.
- [3] L. Liu, B. Yang, T. J. Katz, M. K. Pindexter, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3769–3775.
- [4] L. Liu, T. J. Katz, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3983–3986.
- [5] Neuere Arbeiten: K. E. S. Phillips, T. J. Katz, S. Jockusch, A. J. Lovinger, N. J. Turro, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11899–11907, zit. Lit.
- [6] T. Thongpanchang, K. Paruch, T. J. Katz, A. L. Rheingold, K. Lam, L. Liable-Sands, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1850–1856.
- [7] M. Flammang-Barbieux, J. Nasielski, R. H. Martin, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 743–744.
- [8] M. Gingras, F. Dubois, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1309–1312.
- [9] A. Rajca, H. Wang, M. Pink, S. Rajca, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4655–4657; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4481–4483.
- [10] a) D. C. Harrowven, M. I. T. Nunn, D. R. Fenwick, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7345–7347; b) D. C. Harrowven,

- M. I. T. Nunn, D. R. Fenwick, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3189–3191.
- [11] a) F. Teplý, I. G. Stará, I. Starý, A. Kollárovič, D. Šaman, L. Rulíšek, P. Fiedler, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9175–9180; b) I. G. Stará, I. Starý, A. Kollárovič, F. Teplý, D. Šaman, P. Fiedler, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2003**, *68*, 917–930; c) F. Teplý, I. G. Stará, I. Starý, A. Kollárovič, D. Šaman, Š. Vyskočil, P. Fiedler *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5193–5197.
- [12] a) S. Han, A. D. Bond, R. L. Disch, D. Holmes, J. M. Schulman, S. J. Teat, K. P. C. Vollhardt, G. D. Whitenier, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3357–3361; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3223–3227; b) S. Han, D. R. Anderson, A. D. Bond, H. V. Chu, R. L. Disch, D. Holmes, J. M. Schulman, S. J. Teat, K. P. C. Vollhardt, G. D. Whitenier, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3361–3364; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3227–3230.
- [13] R. H. Janke, G. Haufe, E. U. Würthwein, J. H. Borkent, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6031–6035.
- [14] a) D. Peña, A. Cobas, D. Pérez, E. Guitián, L. Castedo, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1863–1866; b) D. Peña, D. Pérez, E. Guitián, L. Castedo, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1555–1557.
- [15] a) M. C. Carreño, S. García-Cerrada, A. Urbano, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7929–7930; b) M. C. Carreño, S. García-Cerrada, A. Urbano, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4118–4131; c) diese Methode wurde auch erfolgreich zur enantioselektiven Synthese von 7,8-Dihydro[4]-helicenchinonen angewendet: M. C. Carreño, M. J. Sanz-Cuesta, S. García-Cerrada, A. Urbano, *Chem. Commun.* **2001**, 1452–1453.
- [16] M. C. Carreño, S. García-Cerrada, A. Urbano, *Chem. Commun.* **2002**, 1412–1413.
- [17] a) Y. Ogawa, M. Toyama, M. Karikomi, K. Seki, K. Haga, T. Uyehara, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2167–2170; b) Y. Ogawa, T. Ueno, M. Karikomi, K. Seki, K. Haga, T. Uyehara, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7827–7829.

Key-Technologies of the Future



ISBN 3-527-30506-8
€ 99,-*/sFr 146,-

*The Euro price is only valid for Germany.

VINCENZO BALZANI, Italy,
ALBERTO CREDI, and
MARGHERITA VENTURI, all of
University of Bologna, Italy

Molecular Devices and Machines

A Journey into the Nanoworld
2003. XVII, 494 pp Hbk

The miniaturization of bulky devices and machines is a process that confronts us on a daily basis. However, nanoscale machines with varied and novel characteristics may also result from the enlargement of extremely small building blocks, namely individual molecules. This bottom-up approach to

nanotechnology is already being pursued in information technology, with many other branches about to follow.

Written by Vincenzo Balzani and his team of co-authors, this book provides a comprehensive overview of this fascinating and multifarious topic, offering newcomers and experts alike a wealth of information.

- Most important new technologies for a broad audience
- Unifying, critical, and stimulating overview of red-hot topics

Wiley-VCH Verlag
Fax: +49 (0)6201 606 184
e-Mail: service@wiley-vch.de
www.wiley-vch.de

Register now for the free
WILEY-VCH Newsletter!
www.wiley-vch.de/home/pas

 **WILEY-VCH**

50303032_kn