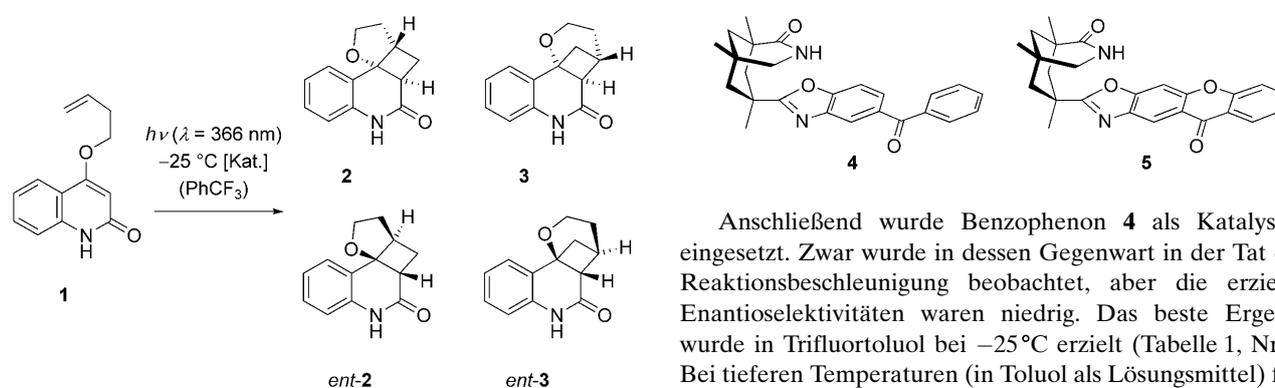


Licht-getriebene enantioselektive Organokatalyse**

Christiane Müller, Andreas Bauer und Thorsten Bach*

In den vergangenen Jahren hat sich die Organokatalyse als ein wichtiges Teilgebiet der Katalyse etabliert, das die Metall- und Enzymkatalyse ergänzt.^[1] Durch organokatalytische Reaktionen wurden viele chirale Verbindungen enantiomerenrein zugänglich, die durch andere Verfahren nicht oder nur schwer enantioselektiv zu erhalten sind.^[2] Dennoch gibt es noch immer zahlreiche Produktklassen, die durch die konventionelle, enantioselektive Organokatalyse nicht erschlossen werden. Jeder Reaktionspfad, der eine photochemische und keine thermische Aktivierung benötigt, kann nicht durch einen klassischen Organokatalysator beschleunigt werden, es sei denn, die Vorgänge einer photochemischen Aktivierung und der Katalyse werden getrennt.^[3] Prozesse, in denen die Lichtenergie als direkter Antrieb für eine enantioselektive Bindungsknüpfung dient, erfordern einen chiralen Organokatalysator, der das Licht sammelt und durch Sensibilisierung auf das Substrat überträgt.^[4,5] Nach ersten Erfolgen auf diesem Gebiet im Sinne eines photoinduzierten Elektronentransfers (bis zu 70% *ee* mit 30 Mol-% Katalysator)^[6] präsentieren wir nun einen chiralen Organokatalysator, der eine signifikante Reaktionsbeschleunigung durch Triplett-Energietransfer^[7] mit hohen Enantioselektivitäten kombiniert. In der untersuchten Testreaktion (Schema 1)



Schema 1. Intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition von 4-(3'-Butenyl-oxy)chinolon (**1**) zu den Produkten **2/ent-2** und **3/ent-3**.

wurde mit 10 Mol-% dieses Katalysators eine Ausbeute von 90% und eine Selektivität von 92% *ee* erreicht.

Die von Kaneko et al. erstmals beschriebene intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition des Chinolons **1** führt bekanntermaßen zu zwei regioisomeren Produkten, dem geradlinigen (straight) Hauptprodukt **2** und dem gekreuzten (crossed) Produkt **3**.^[8] Wir wählten diese Umsetzung als Testreaktion, weil sie zum einen durch einen schnellen Fünfringschluss^[9] ein Cycloadditionsprodukt liefert und weil zum anderen Krische et al. bereits gezeigt haben,^[10] dass eine Sensibilisierung dieser Reaktion mit einem chiralen Benzophenon möglich ist (19% *ee* mit 25 Mol-% Katalysator). Insofern bestand eine gute Aussicht, dass mit dem von uns früher beschriebenen Benzophenon **4** eine katalytische Reaktionsführung möglich sein würde. Das Lösungsmittel (Trifluortoluol)^[11] und die Bedingungen ($\lambda = 366$ nm) wurden angepasst, um eine möglichst hohe Stabilität des Sensibilisators sowie dessen selektive Anregung zu erzielen. **1** zeigt nur eine schwache UV-Absorption bei Wellenlängen über $\lambda > 350$ nm, und als Konsequenz ergab die Bestrahlung mit einer Lichtquelle, die bei 366 nm emittiert (siehe Hintergrundinformationen), ohne Katalysator nach einer Stunde bei Zimmertemperatur nur einen geringen Umsatz (Tabelle 1, Nr. 1).

Anschließend wurde Benzophenon **4** als Katalysator eingesetzt. Zwar wurde in dessen Gegenwart in der Tat eine Reaktionsbeschleunigung beobachtet, aber die erzielten Enantioselektivitäten waren niedrig. Das beste Ergebnis wurde in Trifluortoluol bei -25 °C erzielt (Tabelle 1, Nr. 2). Bei tieferen Temperaturen (in Toluol als Lösungsmittel) fand keine Reaktion statt. Da die relativ niedrige Triplettenergie und die vergleichsweise kurzweilige Absorption des Benzophenons **4** für die unbefriedigenden Befunde verantwortlich gemacht wurden, versuchten wir, mit dem Xanthon **5** einen mutmaßlich aktiveren Katalysator zu synthetisieren. Die Synthese bedurfte sorgfältiger Optimierung und begann mit dem kommerziell erhältlichen Fluorphenol **6** (Schema 2). Nach Schützen der freien Hydroxygruppe ergab die nucleophile Substitution mit dem Natriumsalz **7** des Salicylsäuremethylesters den Biarylether **8**. Nach Verseifen des Esters wurde durch eine intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung^[12] der Xanthonring gebildet und nach Abspaltung der Isopropyl-Schutzgruppe das Produkt **9** als freies Phenol erhalten. Die Veresterung mit dem gemischten Anhydrid *rac-10* (siehe Hintergrundinformationen)^[13,14] ergab *rac-11*. Die an-

[*] C. Müller, Dr. A. Bauer, Prof. Dr. T. Bach
Lehrstuhl für Organische Chemie I
Technische Universität München
Lichtenbergstraße 4, 85747 Garching (Deutschland)
Fax: (+49) 89-2891-3315
E-Mail: thorsten.bach@ch.tum.de

[**] Dieses Projekt wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft im Schwerpunktprogramm Organokatalyse (Ba 1372-10) gefördert.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200901603> zu finden.

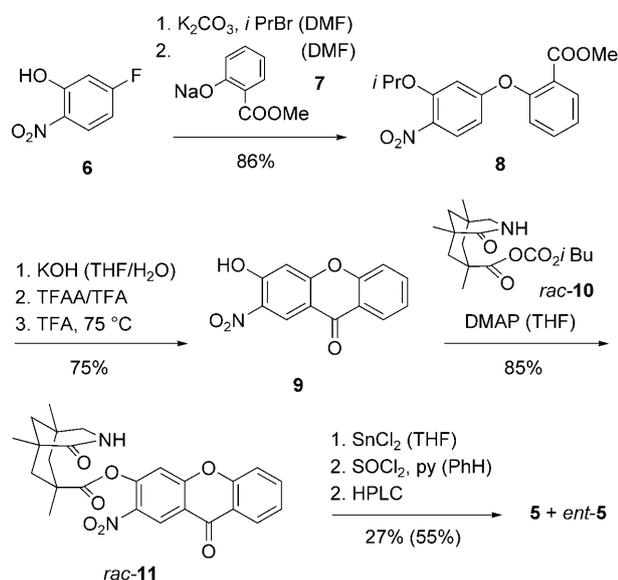
Tabelle 1: Intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition des Substrats **1** zu den Produkten **2** und **3** (Schema 1): Einfluss von Katalysatoren auf Umsatz und Enantioselectivität.

Nr.	Kat.	Mol-% ^[a]	t [h]	Umsatz [%] ^[b]	Ausb. [%] ^[b]	r.r. ^[c]	ee(2) [%] ^[d]	ee(3) [%] ^[d]
1	–	–	1	14	–	86/14	–	–
2	4	10	1	57	90	75/25	39	17
3	5	10	1	64	90	78/22	92	90
4	5	10	2	78	89	77/23	91	91
5	5	10	4	90	55	>99/1	91	–
6	5	5	1	50	95	78/22	90	n.b. ^[e]
7	5	20	1	73	78	79/21	94	94
8	Xanthon	10	1	39	77	79/21	–	–

[a] Die Reaktionen wurden unter Argon in entgastem Trifluortoluol als Lösungsmittel bei -25°C (Bestrahlung bei 366 nm) und mit einer Substratkonzentration von 5 mM durchgeführt (siehe Hintergrundinformationen). [b] Umsatz und Ausbeute wurden gravimetrisch nach Trennung von Substrat (**1**) und Produkten (**2**, **3**) bestimmt. Umsatz und Ausbeute wurden basierend auf zurückgewonnenem Ausgangsmaterial berechnet. [c] Das **2/3**-Regioisomerenverhältnis (r.r.) wurde durch HPLC bestimmt. [d] Der ee-Wert wurde durch HPLC bestimmt. [e] Der ee-Wert konnte in diesem Fall nicht bestimmt werden.

Nr. 4, 5), aber wegen gleichzeitiger Zersetzung des Sensibilisators wurde die Produktisolierung erschwert.

Der beste Kompromiss aus präparativer Sicht bestand darin, die Reaktion mit 10 Mol-% Katalysator nach 2 h und einem Umsatz von 78 % abzubrechen. Unter diesen Bedingungen wurden die Produkte in einer Ausbeute von 69 % (89% basierend auf zurückgewonnenem Ausgangsmaterial) isoliert. Der Vergleich der Katalyseexperimente (Tabelle 1, Nr. 3–7) mit der Hintergrundreaktion (Tabelle 1, Nr. 1) zeigt, dass der Erfolg des Katalysators zu einem erhebli-



Schema 2. Herstellung des Xanthon-Sensibilisators **5** aus dem kommerziell erhältlichen Fluorphenol **6** (siehe auch Hintergrundinformationen). DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, py = Pyridin, TFA = Trifluoressigsäure, TFAA = Trifluoressigsäureanhydrid.

schließende Reduktion der Nitrogruppe ging mit einer Esteraminolyse^[15] einher, und das resultierende *ortho*-Hydroxyanilid ließ sich glatt zum Benzoxazol cyclisieren. Eine Trennung der Enantiomere aus dem Racemat *rac-5* war durch semipräparative chirale HPLC möglich, sodass das gewünschte Xanthon **5** und sein Enantiomer *ent-5* für Katalyseexperimente zur Verfügung standen.

Der Xanthonkatalysator **5** hat einen hohen Extinktionskoeffizienten bei Wellenlängen $\lambda \geq 350$ nm ($\epsilon_{350} = 9200$ in PhCF_3 ; Abbildung 1). Die Enantioselectivität, die mit lediglich 10 Mol-% Katalysator erzielt wurde, war hoch: Sie erreichte oder übertraf für beide Produkte **2** und **3** nach einer Bestrahlungszeit von 1 h bei -25°C 90% ee (Tabelle 1, Nr. 3). Die Umsätze nahmen mit der Zeit zu (Tabelle 1,

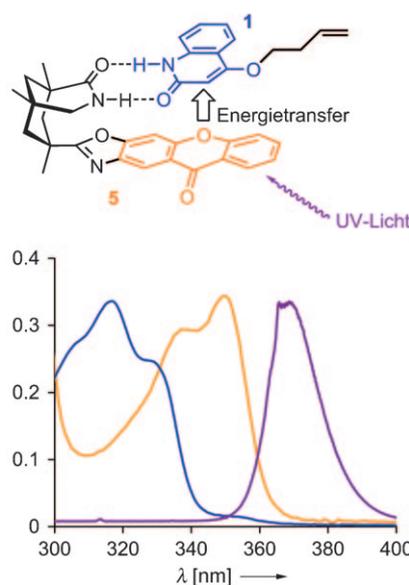


Abbildung 1. Wirkungsweise des Katalysators **5**, demonstriert anhand der normierten Absorptionsspektren des Substrats **1** (—) und des Xanthon **5** (—) sowie des normierten Emissionsspektrums der verwendeten Fluoreszenz-Lampe (—).

chen Teil darin besteht, dass er dank seiner UV-Eigenschaften die unsensibilisierte Photocycloaddition signifikant reduziert (Abbildung 1).

Als Folge davon hängt die Enantioselectivität nur noch minimal von der Katalysatorkonzentration ab (Tabelle 1, Nr. 6, 7). Sie nimmt bei 5 Mol-% Katalysator leicht ab (Tabelle 1, Nr. 6) und steigt bei Verwendung von 20 Mol-% Katalysator auf 94% ee (Tabelle 1, Nr. 7). Das zum Hauptprodukt **2** regioisomere Produkt **3** erwies sich unter den Bestrahlungsbedingungen als instabil und wurde daher nach 4 h Bestrahlungsdauer nicht mehr in isolierbaren Mengen nachgewiesen (Tabelle 1, Nr. 5). Der Vergleich von **5** mit der Stammverbindung, Xanthon (Tabelle 1, Nr. 8), unterstreicht, dass eine intramolekulare Sensibilisierung durch Triplett-

Energietransfer^[7] im Substrat-Katalysator-Komplex **1·5** erfolgreicher ist als die intermolekulare Sensibilisierung. Wie in Abbildung 1 verdeutlicht, schafft der Katalysator **5** eine selektive Anregung des Substrats **1** und erfüllt somit in idealer Weise die Anforderungen an einen chiralen Triplettensensibilisator für enantioselektive Photoreaktionen:

1. Der Aktivierungsprozess funktioniert nur selektiv, wenn es keine oder eine nur geringe spektrale Überlappung zwischen dem Substrat und dem Katalysator in der Wellenlängenregion gibt, in welcher der Katalysator durch die verwendete Lichtquelle angeregt wird. Für den Katalysator **5** ist dieses optische Fenster ideal positioniert (Abbildung 1), um eine direkte Anregung des Substrats **1** zu vermeiden.
2. Die Triplettenergie des Sensibilisators muss deutlich höher sein als die Triplettenergie des Substrats, damit der Energietransfer auch bei tiefen Temperaturen effizient bleibt. Basierend auf den geschätzten^[16] Triplettenergien für Chinolon **1** ($E_T \approx 280 \text{ kJ mol}^{-1}$) und Xanthon **5** ($E_T \approx 310 \text{ kJ mol}^{-1}$) ist dieses Kriterium für beide Komponenten des Komplexes **1·5** erfüllt.
3. Der Substrat-Katalysator-Komplex muss sich so effektiv bilden, dass die Sensibilisierung in diesem Komplex schneller ist als die intermolekulare Sensibilisierung. Im vorgestellten Beispiel wird die Komplexbildung nach dem Vorbild eines stöchiometrisch angewendeten Temp-lats^[13,17] durch Wasserstoffbrücken erzielt.
4. Eine wirksame Differenzierung der enantiotopen Seiten oder Gruppen muss durch das chirale Kontrollelement im Katalysator gewährleistet sein. Überdies muss die Substratdissoziation gegenüber der Reaktion langsam sein, sodass das angeregte Substrat nach der Sensibilisierung noch die sterische Abschirmung durch das chirale Kontrollelement erfährt.

Obwohl natürlich viele Lösungen für die oben genannten Voraussetzungen denkbar sind, glauben wir, dass der von uns konzipierte Katalysator als Prototyp für weitere Entwicklungen auf diesem Gebiet fungieren kann. Seine Anwendung für weitere Chinolonumsetzungen wird gegenwärtig untersucht.

Eingegangen am 24. März 2009

Online veröffentlicht am 26. Mai 2009

Stichwörter: Cycloadditionen · Enantioselektivität · Organokatalyse · Photochemie · Sensibilisatoren

- [1] H. Gröger, A. Berkessel, *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [2] a) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Batoli, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6232–6265; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138–6171; b) B. List, J. W. Yang, *Science* **2006**, *313*, 1584–1586; c) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1550–1573; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520–1543; d) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248–5286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175; e) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719–724.
- [3] a) A. Córdova, H. Sundén, M. Engqvist, I. Ibrahim, J. Casas, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8914–8915; b) H. Sundén, M. Engqvist, J. Casas, I. Ibrahim, A. Córdova, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6694–6697; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6532–6535; c) D. A. Nicewicz, D. W. C. Mac Millan, *Science* **2008**, *322*, 77–80.
- [4] a) P. Wessig, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2224–2227; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2168–2171; b) Y. Inoue, *Nature* **2005**, *436*, 1099–1100.
- [5] Neuere Übersicht zu enantioselektiven Photoreaktionen in Lösung: C. Müller, T. Bach, *Aust. J. Chem.* **2008**, *61*, 557–564.
- [6] A. Bauer, F. Westkämper, S. Grimme, T. Bach, *Nature* **2005**, *436*, 1139–1140.
- [7] D. L. Dexter, *J. Chem. Phys.* **1953**, *21*, 836–850.
- [8] C. Kaneko, T. Suzuki, M. Sato, T. Naito, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 112–123.
- [9] R. Srinivasan, K. Hill Carlough, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4932–4936.
- [10] D. F. Cauble, V. Lynch, M. J. Krische, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 15–21.
- [11] M. Dressel, T. Bach, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3145–3147.
- [12] M. L. Mancini, J. F. Honek, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 2001–2015.
- [13] a) T. Bach, H. Bergmann, K. Harms, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2391–2393; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2302–2304; b) T. Bach, H. Bergmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11525–11526; c) T. Bach, H. Bergmann, B. Grosch, K. Harms, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7982–7990.
- [14] T. Bach, H. Bergmann, K. Harms, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10650–10651.
- [15] A. Einhorn, B. Pfyl, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1900**, *311*, 66–73.
- [16] S. L. Murov, I. Carmichael, G. L. Hug, *Handbook of Photochemistry*, 2. Aufl., Marcel Dekker, New York, **1993**.
- [17] Übersichten: a) T. Bach in *Asymmetric Synthesis—The Essentials* (Hrsg.: S. Bräse, M. Christmann), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, S. 166–170; b) S. Breitenlechner, P. Selig, T. Bach in *Ernst Schering Foundation Symposium Proceedings „Organocatalysis“* (Hrsg.: M. T. Reetz, B. List, S. Jaroch, H. Weinmann), Springer, Berlin, **2008**, S. 255–280.