

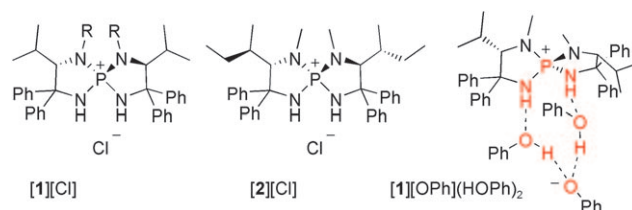
## Ladungsunterstützte supramolekulare Katalyse\*\*

Diane Rix und Jérôme Lacour\*

Asymmetrische Katalyse · Konjugierte Additionen ·  
Wasserstoffbrücken · Phosphoniumsalze ·  
Supramolekulare Chemie

Die Forschung zur homogenen supramolekularen Katalyse hat in den letzten Jahren großes Interesse gefunden.<sup>[1]</sup> Ein supramolekularer Katalysator verbindet mehrere Komponenten durch reversible (z. B. Metall-Ligand-) oder nichtkovalente (elektrostatische, Van-der-Waals-, Wasserstoffbrücken-,  $\pi$ - $\pi$ -Stapel-, hydrophobe und solvatophobe) Wechselwirkungen, und die entstehenden Supramoleküle sind wirksamer als die separat zugegebenen Einzelkomponenten. Diese effizienten Katalysatoren wurden in zahlreichen metallvermittelten Katalyseprozessen eingesetzt, einschließlich Hydrierungen, Hydroformylierungen, Hydroborierungen, Nitroaldolreaktionen und Hydratisierungen von Alkinen und Nitrilen.<sup>[2]</sup> Beispielsweise wurden kürzlich die chemoselektive Reduktion von Aldehyden und die Tandem-Hydroformylierung-Hydrierung endständiger Alkene unter Beteiligung von Wasserstoffbrücken und Metall-Ligand-Bindung beschrieben.<sup>[3]</sup> In einem anderen Bericht wurde gezeigt, dass eine einzige Wasserstoffbrücke zwischen koordinierten Liganden an einem Rhodiumzentrum zu sehr effektiven supramolekularen Katalysatoren für asymmetrische Hydrierungen führt.<sup>[4]</sup> Es sind auch Beispiele von metallfreien organokatalytischen Reaktionen unter Beteiligung supramolekularer Strukturen bekannt.<sup>[5]</sup> In diesem Zusammenhang ist kürzlich ein interessanter Bericht zur supramolekularen Katalyse erschienen.

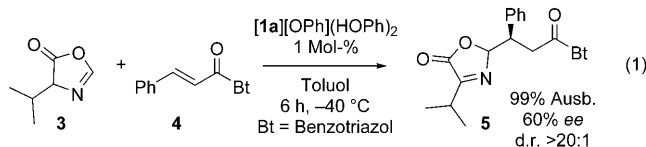
Vor einiger Zeit hatten Ooi et al. über die sechsstufige Synthese von enantiomerenreinen Tetraaminophosphoniumsalzen des Typs **[1][Cl]** berichtet, deren *P*-spirocyclische kationische Struktur ausgehend von Aminosäureresten gebildet wird.<sup>[6]</sup> Diese Salze waren „traditionelle“ Organokatalysatoren für enantioselektive Henry- oder Mannich-Reaktionen und die Hydrophosphonylierung von Aldehyden (Schema 1).<sup>[6,7]</sup> Kürzlich beobachteten Ooi und Mitarbeiter nun beim Austausch des Chloridgegenions des Salzes **[1][Cl]** gegen ein Phenoxidanion, dass größere supramolekulare Strukturen aus einem Aminophosphoniumkation, zwei Phenolmolekülen und einem Phenoxidanion zur Kristallisation



**Schema 1.** Katalytische Tetraaminophosphonium-Spezies: Chloridsalze und der supramolekulare Phenol/Phenolat-Komplex **[1][OPh](HOPh)<sub>2</sub>**.

neigen.<sup>[8]</sup> Die Festkörperstruktur des entstehenden Komplexes **[1][OPh](HOPh)<sub>2</sub>** wurde eindeutig durch Röntgenkristallstrukturanalyse bestimmt. Die vier Bestandteile sind über intermolekulare Wasserstoffbrücken in einem zehngliedrigen cyclischen Netzwerk miteinander verbunden. Ooi et al. planten anschließend die Verwendung von neutralen Phenolmolekülen, um die stereochemische Information der chiralen spirocyclischen Kationeneinheit über die H-gebundenen Bestandteile auf das Phenoxidanion zu übertragen.

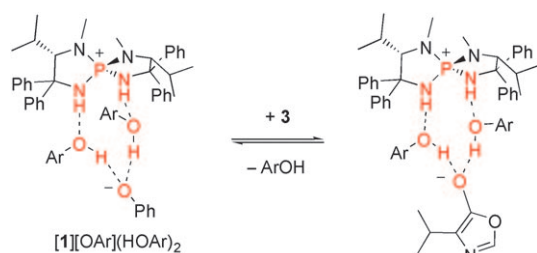
Diese interessante Annahme wurde durch die präparativ nützliche konjugierte Addition von Azlactonen des Typs **3** an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Acylbenzotriazole **4** überprüft [Gl. (1)]. Azlacton **3** wurde als Pro-C1-Nucleophil gewählt, in der Erwartung, dass es durch Wasserstoffbrücken aktiviert werden könnte. Das entsprechende Enolat würde sich außerdem wie ein Phenoxidanion verhalten, das an einem Netzwerk aus Wasserstoffbrücken, wie dem von **[1][OPh](HOPh)<sub>2</sub>**, beteiligt sein könnte (Schema 2).



Bei Verwendung des Komplexes **[1][OPh](HOPh)<sub>2</sub>** als Katalysator (1 Mol-%) reagierten die Verbindungen **3** und **4** bei niedrigen Temperaturen leicht zum Produkt **5** in ausgezeichneter Ausbeute und mit akzeptabler Enantioselektivität [60% *ee*, Gl. (1)]. Eine wesentlich geringere asymmetrische Induktion (34% *ee*) wurde dagegen ohne die zwei Phenoleinheiten beobachtet. Besonders hohe Enantiomerenüberschüsse wurden durch die Verwendung von Chlor-substituierten Derivaten erzielt, insbesondere mit 3,5-Dichlorphenol

[\*] Dr. D. Rix, Prof. J. Lacour  
Department of Organic Chemistry, Université de Genève  
30, quai Ernest Ansermet, 1211 Genf 4 (Schweiz)  
Fax: (+41) 22-3793-215  
E-Mail: jerome.lacour@unige.ch  
Homepage: <http://www.unige.ch/sciences/chiorg/lacour/>

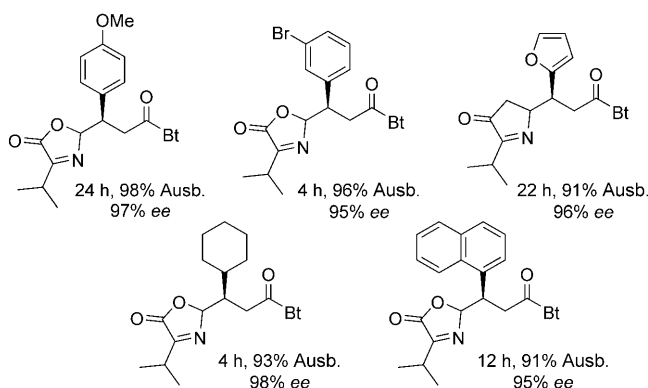
[\*\*] Wir danken dem Département d'Instruction Publique (Genf), dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und besonders dem Staatssekretariat für Bildung und Forschung für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.



**Schema 2.** Vorgeschlagene Selbstorganisation von zwei Phenolmolekülen, **1** und dem Azlactonenolat.

(80% ee) anstelle des unsubstituierten Phenols. Durch erhöhte Katalysatorbeladung und ein geringeres Lösungsmittelvolumen wurde die Enantioselektivität weiter verbessert (89% ee); alle diese Befunde lassen auf eine mögliche Beteiligung der supramolekularen Struktur schließen. Die Verwendung des L-Leucinderivats **2** anstelle des Kations **1** wirkte sich ebenso günstig aus (bis zu 95% ee).

Sowohl elektronenschiebende als auch elektronenziehende Gruppen am Arylsubstituenten  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Acylbenzotriazolderivate von **4** können in der Katalysereaktion toleriert werden (Schema 3). Anellierte und heteroaromatische



**Schema 3.** Repräsentative Variationen des Produkts **5**. Bt = Benzotriazol.

matische Substituenten sowie Alkylgruppen haben nur einen geringen Einfluss auf den stereochemischen Verlauf, obgleich die Reaktivität beeinträchtigt werden kann. Schließlich können die Addukte **5** ohne Verlust an Selektivität in verschiedenartig funktionalisierte Verbindungen umgewandelt werden, wie durch die Synthese chiraler, nichtracemischer Methylensteinsäure in vier Stufen gezeigt werden konnte.<sup>[8]</sup>

Diese reaktive Kombination aus einem Aminophosphoniumkation, zwei Phenolmolekülen und einem Phenoxid ist aus zahlreichen Gründen bedeutungsvoll. Die vorgeschlagene Vier-Komponenten-Struktur des Katalysators kann modular aufgebaut werden und ermöglicht damit eine präzise Einstellung der Reaktivität und Selektivität durch geschickte Modifizierung jeder Einzelkomponente (z. B. Chlorsubstituenten an den Phenolen, Art der Aminosäurekette am Phosphoniumkation). Das konzentrierte Reaktionsmedium (1M in Toluol) schränkt die Menge an Lösungsmittel ein, was für die Aufrechterhaltung der Reaktion begünstigend ist. Auch ist

keine Vororganisation der supramolekularen Struktur vor der Reaktion erforderlich, was die experimentelle Durchführung außerordentlich erleichtert. Insgesamt ist das vorliegende System ein wertvoller Beitrag zur enantioselektiven Katalyse.

Zu erforschen bleiben die Anwendungsbreite der Methode sowie die genaue Struktur des zehngliedrigen cyclischen Netzwerks intermolekularer Wasserstoffbrücken und seine Beteiligung in Lösung. Ein genaues Verständnis des Mechanismus dürfte unerlässlich sein, um das Zusammenspiel der Einzelkomponenten zu analysieren. Beispielsweise kann eine detaillierte kinetische Untersuchung dabei hilfreich sein. Die genaue Bestimmung des Geschwindigkeitsgesetzes und der Aktivierungsenthalpie und -entropie kann viele Hinweise auf die Art der Organisation der Katalysatorstruktur im (oder vor dem) geschwindigkeitsbestimmenden Schritt liefern. Moderne NMR-spektroskopische Techniken, React-IR-Spektroskopie und computergestützte Studien werden dabei ebenso von Nutzen sein. Beispielsweise können aus Diffusionsdaten von PGSE-Experimenten (<sup>1</sup>H, <sup>31</sup>P; PGSE = Pulse-field Gradient Spin Echo) wertvolle Informationen zur Stabilität der supramolekularen Struktur vor und während der Reaktion erhalten werden.<sup>[9]</sup> Die dreidimensionale Struktur in Lösung – und besonders das Wasserstoffbrückennetzwerk – könnten mithilfe homonuclearer NOE-SY-Experimente beschrieben werden. Diese Untersuchungen würden außerdem zur Charakterisierung der auftretenden „Ionenpaarbildung“ beitragen, da unklar ist, ob Komplex [1][OPh](HOPh)<sub>2</sub> als Ionenpaar korrekt beschrieben werden kann.<sup>[10–12]</sup> Salze, die starke sekundäre Wechselwirkungen zwischen den Ionen und insbesondere gerichtete H-Brücken aufweisen, sind genau genommen ladungsunterstützte supramolekulare Einheiten und keine Ionenpaare;<sup>[11]</sup> Komplex [1][OPh](HOPh)<sub>2</sub> wäre dann eine neue Art eines ladungsunterstützten supramolekularen Katalysators.

Eingegangen am 12. November 2009

Online veröffentlicht am 12. Februar 2010

- [1] P. W. N. M. van Leeuwen, *Supramolecular Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**; J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, 2. Aufl., Wiley, New York, **2009**.
- [2] X.-B. Jiang, L. Lefort, P. E. Goudriaan, A. H. M. de Vries, P. W. N. M. van Leeuwen, J. G. de Vries, J. N. H. Reek, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1245–1249; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1223–1227; B. Breit, *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 855–860; S. A. Moteki, J. M. Takacs, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 908–911; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 894–897; T. Scaronmejkai, B. Breit, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 317–321; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 311–315; J. Park, K. Lang, K. A. Abboud, S. Hong, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16484–16485; T. Scaronmejkai, B. Breit, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4010–4013; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3946–3949; G. Gasparini, L. J. Prins, P. Scrimin, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2509–2513; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2475–2479.
- [3] L. Diab, T. Scaronmejkai, J. Geier, B. Breit, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8166–8170; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8022–8026.
- [4] P.-A. R. Breuil, F. W. Patureau, J. H. Reek, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2196–2199; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2162–2165.
- [5] M. L. Clarke, J. A. Fuentes, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 948–951; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 930–933; T. Mandal, C.-G.

- Zhao, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7828–7831; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7714–7717.
- [6] D. Uraguchi, S. Sakaki, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12392–12393.
- [7] D. Uraguchi, Y. Ueki, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14088–14089; D. Uraguchi, T. Ito, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3836–3837.
- [8] D. Uraguchi, Y. Ueki, T. Ooi, *Science* **2009**, *326*, 120–123.
- [9] P. S. Pregosin, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2006**, *49*, 261–288; A. Macchioni, G. Ciancaleoni, C. Zuccaccia, D. Zuccaccia, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 479–489.
- [10] A. Macchioni, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2039–2073.
- [11] J. Lacour, D. Moraleda, *Chem. Commun.* **2009**, 7073–7089.
- [12] Entsprechend seiner Definition besteht das Ionenpaar aus einem Kation und einem in der Nähe befindlichen Anion, die beide von einer gemeinsamen Solvathülle umgeben sind; die Energie der elektrostatischen Anziehung ist größer als die für ihre Trennung verfügbare Wärmeenergie ( $RT$ ). Die Ionen müssen außerdem für eine längere Zeit miteinander verbunden sein, als für die Trennung nicht wechselwirkender Spezies bei der Brownschen Bewegung notwendig ist. Zwischen den Ionen sollten nur elektrostatische Wechselwirkungen bestehen. Außer der Coulomb-Anziehung sollten formal keine anderen Wechselwirkungen für die Assoziation der Ladungen auftreten, die vor der Wechselwirkung bestanden und in Wechselwirkung unverändert bleiben.

## Neugierig?



Sachbücher von  WILEY-VCH

ESTHER V. SCHÄRER-ZÜBLIN (Hrsg.)

### Forschung und Ernährung – Ein Dialog

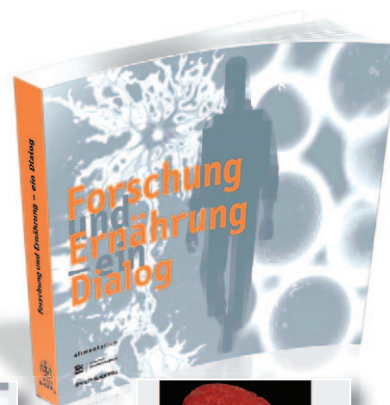
ISBN: 978-3527-32691-4

April 2009 360 S. mit 180 Farbbabb.

Broschur € 29,90

Konkurrenzlos im Inhalt und Sachverstand, wunderschön durchgehend vierfarbig bebildert ist dies DER Titel für alle, die sich mehr mit Nahrung beschäftigen wollen.

Unser Wissen über den molekularen Zusammenhang von Nahrung und Mensch hat sich in den letzten Jahren enorm erweitert. Multidisziplinär im Ansatz, von Experten in leicht verständlicher Sprache geschrieben, ist dieses Buch ein Muss für alle, die mehr über Nahrung wissen wollen.



WILEY-VCH

Wiley-VCH • Tel. +49 (0) 62 01-606-400 • Fax +49 (0) 62 01-606-184 • E-Mail: [service@wiley-vch.de](mailto:service@wiley-vch.de)

[www.wiley-vch.de/sachbuch](http://www.wiley-vch.de/sachbuch)