

Atropselektive Organokatalyse**

Pier Giorgio Cozzi,* Enrico Emer und Andrea Gualandi

Arene · Atropisomere · Foldamere · Organokatalyse · Peptide

Atropisomerie resultiert aus einer gehinderten Rotation um Bindungen in nichtplanaren Molekülen.^[1] Das besondere Merkmal dieser Moleküle ist eine stereogene Achse. Eine Art von Atropisomeren entsteht durch Modifizierung eines Arylrings mit sperrigen Gruppen in den *ortho*-Positionen, sodass die Rotation um die Biarylbindung eingeschränkt ist. Viele natürliche Verbindungen enthalten Biarylringe, die nicht frei rotieren können, und ihre stabile atropisomere Konformation bestimmt ihre biologischen Eigenschaften und Funktionen.^[2] Es wurden mehrere biologisch wirksame Verbindungen charakterisiert, die ein einziges Atropisomer in ihrer Struktur enthalten, darunter (+)-Gossypol (**1**), (–)-Steganon (**2**) und Vancomycin (**3**; Abbildung 1). Atropisomere sind auch ein wesentliches Element für das Design effizienter chiraler Katalysatoren. Dabei ist das Atropisomer als Strukturelement für die Übertragung der Chiralitätsinformation durch den katalytischen Metallkomplex verantwortlich. Der Metallkomplex kann seine Konformation während der Reaktion verändern und anpassen. Binap (**4**; Abbildung 1)^[3] ist ein verbreiteter atropisomerer Ligand, der eine stereogene Achse enthält. Biaryl-atropisomere können nach verschiedenen Strategien hergestellt werden (Schema 1): Die direkte intramolekulare Kupplung von Biarylen gelingt mithilfe chiraler Auxiliare, z. B. chiraler Binolderivate;^[4a] in anderen Fällen wurden Diole,^[4b] Aminoalkohole^[4c] oder Zucker^[4d] als chirale Auxiliare eingesetzt. Die stereoselektive Kupplung von zwei Biarylringen innerhalb eines chiralen Rückgrats, z. B. einer Peptidkette, wird unter oxidativen Bedingungen durchgeführt.^[5a] Alternativ können chirale, die Rotation einschränkende Substituenten im Arylring genutzt werden, um die intermolekulare Kupplung während einer Grignard-Addition,^[5b] Ullmann-Kupplung^[5c] oder Suzuki-Reaktion^[5d] zu steuern. Atropisomere Biarylverbindungen können auch effizient durch oxidative Kupplung^[6a] in Gegenwart von chiralen Zusätzen, z. B. einem elektronenreichen Naphthol, gebildet werden.^[6b]

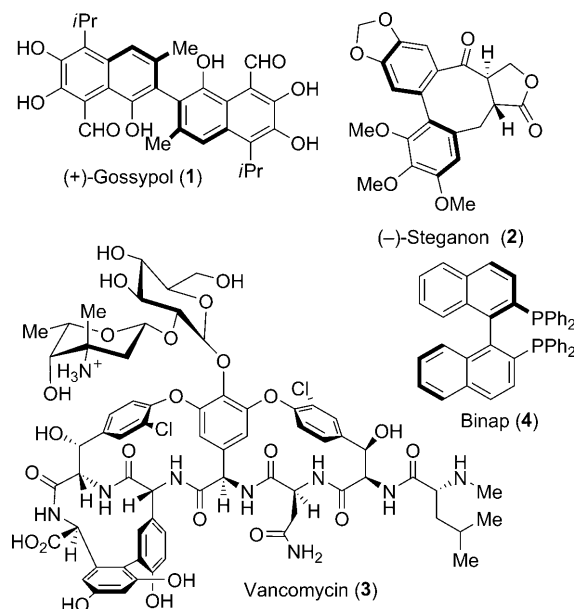
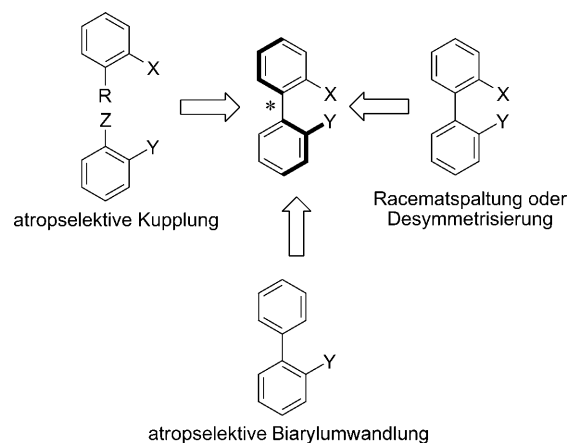


Abbildung 1. Natürliche (**1–3**) und nichtnatürliche (**4**) Moleküle mit stereogenen Achsen, die Atropisomere bilden können.



Schema 1. Mögliche Strategien für atropselektive Reaktionen.

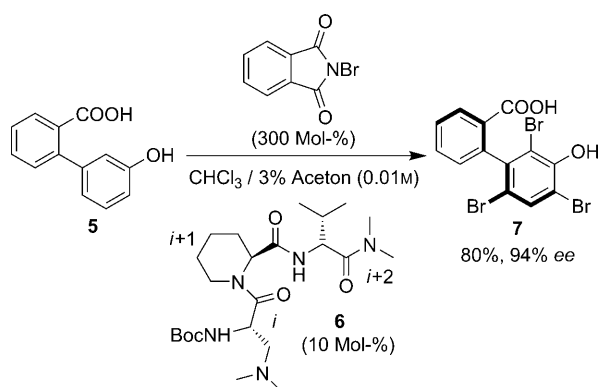
Metallkatalysierte Kreuzkupplungen in Gegenwart chiraler Liganden konnten mithilfe gängiger Methoden der metallorganischen Chemie effizient als atropselektive Reaktionen durchgeführt werden.^[7] Mit diesen Methoden können atropselektive Umwandlungen mit prostereogenen Biarylen ausgeführt werden, deren beide Ringe zwar die Rotation einschränken, die aber achiral sind, oder die chiral sind, aber

[*] Prof. P. G. Cozzi, Dr. E. Emer, Dr. A. Gualandi
Dipartimento di Chimica „G. Ciamician“
ALMA MATER STUDIORUM Università di Bologna
Via Selmi 2, 40126 Bologna (Italien)
Fax: (+39) 052-209-9456
E-Mail: piergiorgio.cozzi@unibo.it
Homepage: <http://www.unibo.it>

[**] Dank gilt dem PRIN (Progetto Nazionale Stereoselezione in Chimica Organica: Metodologie ed Applicazioni), der Universität Bologna, der Fondazione Del Monte und der Europäischen Kommission (Projekt FP7-201431 (CATAFLU.OR)) für finanzielle Unterstützung.

instabile Konfigurationen aufweisen. Es wurde über die selektiven Reaktionen eines einzigen Atropisomers in einer dynamischen Mischung aus frei rotierenden und schnell racemisierenden Biarylringen berichtet, wobei katalytische metallvermittelte Methoden genutzt wurden.^[8]

In den vergangenen Jahren wurden in der Organokatalyse neue Ansätze für die Steuerung absoluter oder relativer Konfigurationen entwickelt; eine schwierige Aufgabe bleibt dabei jedoch, ausreichende Selektivität in einer dynamischen Mischung frei rotierender Atropisomere zu erreichen. Kürzlich bemühten sich Miller et al. um eine Lösung dieses Problems;^[9] sie berichteten über eine dynamische kinetische Racematspaltung von Biaryl-atropisomeren durch Peptidkatalyse (Schema 2). Peptide sind effiziente Katalysatoren für die Derivatisierung von Arenen,^[12] und Miller et al. be-



Schema 2. Atropselektive Bromierung von Biarylsubstraten mithilfe des Katalysators **6**. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

schrieben einen Peptidkatalysator für die Katalyse einer elektrophilen aromatischen Substitution in *ortho*-Position eines Biarylmoleküls, die Stereoisomere mit hoher Atropselektivität ergab. Für eine Steuerung der Reaktion hin zum gewünschten Atropisomer wurden die Faltungseigenschaften der Peptidkette des Katalysators^[10] sowie die Bildung von Wasserstoffbrücken^[11] in Betracht gezogen.

Als ideales Biaryl für die Untersuchung sahen die Forscher **5** vor, das Atome zur Bildung eines Wasserstoffbrückennetzwerks und eine Gruppe zur Aktivierung der Arylbindung für die aromatische elektrophile Substitution enthält (Schema 2). Da die elektrophile Bromierung durch Lewis-Basen katalysiert wird,^[12,13] wurde die selektive Bromierung von **5** in Gegenwart von Peptidkatalysatoren mit Lewis-Base-Zentren untersucht. Zur Synthese chiraler Peptidkatalysatoren für die Atropisomerbildung wurde die chirale Umgebung des Peptids so konstruiert, dass es spezifische Faltungseigenschaften^[14], z. B. ein β -Schleifenmotiv, aufweist. Da die D-Pro-L-Aminosäure-Sequenz eine bekannte Einflussgröße für das Katalysatordesign ist,^[15] wurde eine Reihe verschiedener Tripeptide, die diese Sequenz enthielten, synthetisiert und in der Modellreaktion getestet. Als entscheidendes Peptid wurde β -(*N,N*-Dimethylamino)alanin (Dmaa) als N-terminaler Rest eingeführt, um eine Wechselwirkung mit der Säuregruppe der Biarylverbindung herbeizuführen. Als wichtig für die weitere Entwicklung des Katalysators erwies sich die Einführung einer L-Pipecolinsäure als Mittelstück des

Peptids. Der Katalysator **6**, der nach Substitution von verschiedenen Aminosäuren in der *i* + 2-Position erhalten wurde, wurde als Leitkatalysator identifiziert und für die folgenden Untersuchungen verwendet (Schema 2). Diese katalytische Methode könnte recht nützlich für die asymmetrische Synthese von Unterstrukturen biologisch aktiver Naturstoffe mit Heteroareneinheiten sein. Die Hintergrundreaktion war bedeutungslos, da die Bromierung ohne Katalysator nur träge verlief. Kontrollexperimente wurden an Modells substraten mit *N,N*-Dimethylaminovalin als Katalysator durchgeführt. Diese bestätigten, dass die in den Peptidkatalysator eingeführten Amide eine wesentliche Rolle spielen; das terminale *N,N*-Dimethylamid ist vermutlich an der Bildung und Aktivierung der kationischen [O-Br]-Spezies beteiligt. Die Konformation des Katalysators **6** wird bestimmt durch die Faltungseigenschaften des Peptidkatalysators und die Präferenz von *N*-Acylpiperidinen, zur Vermeidung von Allylspannung Konformationen mit axialen Substituenten in 2-Position einzunehmen. Das Substrat wechselwirkt mit dem Katalysator wie in einer enzymatischen Reaktion. Gleichzeitig verhindern Wasserstoffbrücken zwischen dem phenolischen Proton und dem Amid eine Rotation und damit die Umwandlung der Atropisomere ineinander.

Die Entstehung des diastereomeren Komplexes begünstigt ein bestimmtes Atropisomer, sodass der Komplex des *O*-Bromoniumions, der durch die Reaktion der Bromierungsspezies mit dem Katalysator entstanden ist, nun zur Bildung dieses Stereoisomers tendiert (Abbildung 2). Bei der Syn-

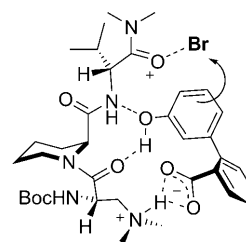


Abbildung 2. Mögliches Modell der Kupplungsreaktion, das die Selektivität erklärt.

these der Dibromderivate ist die Rotationsbarriere hoch genug, um zu verhindern, dass eine Racemisierung des Produkts auftritt. Ungeachtet möglicher alternativer Mechanismen spricht dieses überzeugende Modell dafür, dass Foldamere zur Steuerung anderer Reaktionen über die diastereoselektive Bildung eines Komplexes zwischen dem Atropisomer und dem Katalysator eingesetzt werden könnten. Die Verifizierung dieses Modells erfordert zwar noch umfangreiche Forschungen, jedoch dürften seine Auswirkungen auf organokatalytische Reaktionen beachtenswert sein. Chirale Thioharnstoffe^[16] und Wasserstoffbrückennetzwerke^[16] können für neue Reaktionsmethoden genutzt werden und so durch die Verknüpfung von Foldameren mit bekannten organokatalytischen Verfahren neue atropselektive Reaktionen ermöglichen.^[17]

Eingegangen am 20. Dezember 2010
Online veröffentlicht am 29. März 2011

- [1] a) R. Adams, H. C. Yuan, *Chem. Rev.* **1933**, *12*, 261–338; b) G. Bringmann, T. Gulder, T. A. B. Gulder, M. Breuning, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 563–639.
- [2] J. Clayden, W. J. Moran, P. J. Edwards, S. R. LaPlante, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6516–6520; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6398–6401.
- [3] R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108–2123; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008–2022.
- [4] a) S. Miyano, M. Tobina, M. Nawa, S. Sato, H. Hashimoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, *24*, 1233–1239; b) B. H. Lipshutz, F. Kayser, Z. P. Liu, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1962–1964; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1842–1844; c) D. R. Spring, S. K. Krishnan, H. E. Blackwell, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1354–1363; d) K. S. Feldmann, K. Sahasrabudhe, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 209–216.
- [5] a) D. A. Evans, C. J. Dinsmore, D. A. Evrard, K. M. Devries, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6426–6427; b) A. L. Meyers, T. D. Nelson, H. Moorlag, D. J. Rawson, A. Meier, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4459–4473; c) A. I. Meyers, T. D. Nelson, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2655–2658; d) O. Baudoin, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4223–4229.
- [6] a) M. S. Sigman, D. R. Jensen, S. Rajaam, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2002**, *5*, 860–869; b) H. Wang, *Chirality* **2010**, *22*, 827–837.
- [7] M. Hapke, K. Kral, C. Fischer, A. Spannenberg, A. Gutnov, D. Redkin, B. Heller, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3993–4003, zit. Lit.
- [8] a) Y. H. Cho, A. Kina, T. Shiomada, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3811–3823; b) M. Genov, A. Almorín, P. Espinet, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 9346–9352.
- [9] J. L. Gustafson, D. Lim, S. J. Miller, *Science* **2010**, *328*, 1251–1255.
- [10] W. Chin, J.-P. Dognon, F. Piuze, B. Tardivel, I. Domicoli, M. Mons, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 707–712.
- [11] S. Chatterjee, R. S. Roy, P. Balaram, *J. R. Soc. Interface* **2007**, *4*, 587–606.
- [12] E. A. Colby Davie, S. M. Mennen, Y. Xu, S. J. Miller, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5759–5812.
- [13] a) S. E. Denmark, G. L. Beutner, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1584–1663; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1560–1638; b) W. Zhang, H.-D. Xu, H. Xu, W. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3832–3833.
- [14] S. H. Gellman, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 173–180.
- [15] S. J. Miller, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 601–610.
- [16] R. R. Knowles, E. N. Jacobsen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 20678–20685.
- [17] Nicht-Arylatropisomere in der Organokatalyse: S. Brandes, B. Niess, M. Bella, A. Prieto, J. Overgaard, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6039–6052.