



Asymmetrische Katalyse im Nanomaßstab: die organokatalytische Synthese von Helicenen**

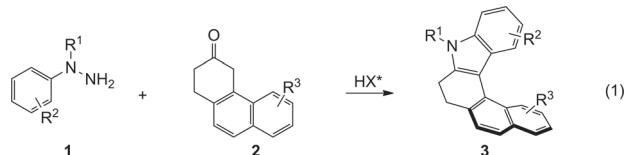
Lisa Kötzner, Matthew J. Webber, Alberto Martínez, Claudia De Fusco und Benjamin List*

Abstract: Es wird über die erste asymmetrische organokatalytische Synthese von Helicenen berichtet. Eine neue SPINOL-abgeleitete Phosphorsäure mit ausgedehnten π -Substituenten katalysiert die asymmetrische Synthese von Helicenen über eine enantioselektive Fischer-Indolisierung. Eine Vielzahl von Azahelicen und Diazahelicen konnte auf diese Weise mit guten bis sehr guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten erhalten werden.

Helikal chirale Moleküle haben in Bereichen wie Katalyse, Materialwissenschaften, molekulare Selbstorganisation und Biologie große Aufmerksamkeit erregt.^[1] Dem zufolge wurden zahlreiche, speziell enantioselektive Synthesestrategien entwickelt.^[1,2] Besonders katalytische asymmetrische Methoden sind von Interesse, stellen jedoch eine große Herausforderung dar: Während bei konventionellen asymmetrischen Katalysen stereogene Kohlenstoffzentren aufgebaut werden, stellt die helikale Chiralität ein Phänomen im Nanoskalenbereich dar und benötigt spezielle Eigenschaften in der Längenskala der Katalysatoren. Die meisten der bekannten katalytischen asymmetrischen Synthesen von Helicenen beruhen auf einer Übergangsmetallkatalysierten [2+2+2]-Cycloaddition.^[3] Eine größere Strukturvielfalt chiraler (Hetero)Helicene für weitere Untersuchungen wäre jedoch wünschenswert. Auf der Grundlage unserer früheren Forschungsergebnisse in der katalytischen asymmetrischen Fischer-Indolisierung^[4] wollten wir nun eine enantioselektive organokatalytische Synthese von Helicenen entwickeln. Wir beschreiben hier eine chirale Brønsted-Säure-katalysierte asymmetrische Synthese von Helicenen unter Verwendung einer Fischer-Indolisierung.

Als planarer Heterocyclus sind Indole Bestandteil zahlreicher helikaler Moleküle.^[5] Interessanterweise wurden die ersten dokumentierten Synthesen von Pentahelicen^[5a] und Hexahelicen^[5b] durch Indolbildung im abschließenden Schritt durchgeführt.

Wir hofften daher, dass wir mithilfe der etablierten Fischer-Indolisierung^[6] durch Kondensation des entsprechenden Phenylhydrazins (**1**) mit einem polyaromatischen Keton (**2**) eine chirale Brønsted-Säure-katalysierte asymmetrische [3,3]-sigmatrope Umlagerung mit anschließendem Ringschluss durchführen und so enantiomerenangereicherte Azahelicene des Typs **3** erhalten könnten [Gl. (1)]. Diese Methode hätte den Vorteil, dass man mit relativ einfachen, achiralen Ausgangsverbindungen beginnt. Des Weiteren ermöglicht der modulare Aufbau eine große Strukturvielfalt durch Änderung der apikalen Substituenten (R^1), den Austausch der Schutzgruppe am N-Atom und durch Variation des terminalen Substituenten (R^2 und R^3) unter Verwendung des entsprechenden Hydrazins und Ketons.



Synthese chiraler Helicene durch Brønsted-Säure-katalysierte asymmetrische Fischer-Indolisierung

Angesichts der speziellen Herausforderungen in der Längenskala, die mit helikalen Molekülen verbunden sind, vermuteten wir, dass herkömmliche Phosphorsäuren mit Phenyl-basierten Substituenten in den 3,3'-Positionen eine zu kurze Reichweite haben, um die Enantioselektivität in derartigen Reaktionen kontrollieren zu können. Für eine optimale Stereokontrolle bräuchte der Katalysator ausgedehnte π -Substituenten in den 3,3'-Positionen, die potenziell π - π -Wechselwirkungen mit dem polyaromatischen System des gebildeten Enhydrazins eingehen könnten, durch die das Intermediat in einer chiralen nanometergroßen Tasche festgehalten wird (Abbildung 1). Auf diese Weise könnte der Katalysator die Drehrichtung der Helicene induzieren.

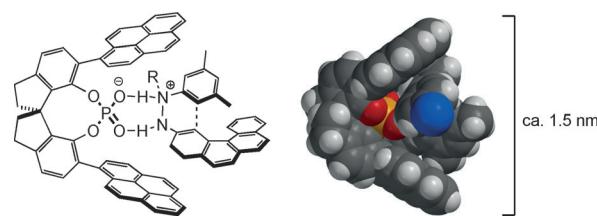


Abbildung 1. Konzept zur asymmetrischen Synthese von Azahelicen unter Verwendung von π - π -Wechselwirkungen im Nanoskalenbereich und 3D-Modell von Katalysator (S)-5e mit dem Enhydrazin-Intermediat von 3a.

[*] L. Kötzner, Dr. M. J. Webber, Dr. A. Martínez, Dr. C. De Fusco, Prof. Dr. B. List
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)
E-Mail: list@mpi-muelheim.mpg.de

[**] Besonderer Dank gilt der Max-Planck-Gesellschaft, dem Europäischen Forschungsrat (Advanced Grant „High Performance Lewis Acid Organocatalysis, HIPOCAT“) und dem Ministero dell’Istruzione, dell’Università e della Ricerca (MIUR) (Stipendium an C.D.F.) für ihre großzügige Unterstützung. Wir danken auch den Mitgliedern unserer HPLC-, NMR-, MS- und Röntgenabteilung für ihre Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201400474> zu finden.

Basierend auf diesem Konzept haben wir einige Katalysatoren mit ausgedehnten π -Substituenten, wie Phenanthryl, Anthracenyl und Pyrenyl, synthetisiert. Diese Katalysatoren weisen alle Merkmale auf, die für unsere Methode wichtig sind und sollten eine weitreichende Kontrolle ermöglichen, um die Enantioselektivität im Nanoskalenbereich induzieren zu können.^[7]

Wir begannen unsere Untersuchungen mit dem Hydrazin **1a** und dem polycyclischen Keton **2a** als Modellsubstrate (Tabelle 1). Die Untersuchung verschiedener Schutzgruppen

Tabelle 1: Optimierung der Reaktionsbedingungen.^[a]

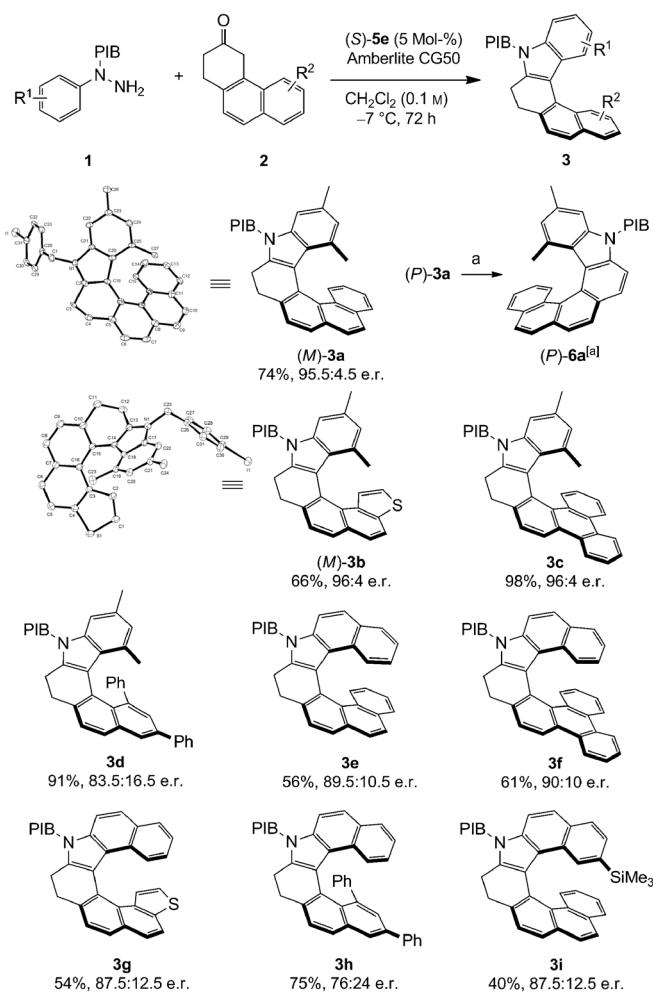
Nr.	Katalysator	Lösungsmittel	T [°C]	e.r. ^[b]	Katalysatoren:	
					4	5
1	4a	Toluol	25	57:43		
2	4b	Toluol	25	68.5:31.5		
3	4c	Toluol	25	52.5:47.5		
4	4d	Toluol	25	53.5:46.5		
5	5a	Toluol	25	68.5:32.5		
6	5c	Toluol	25	82.5:17.5		
7	5c	CH ₂ Cl ₂	25	85.2:14.8		
8	5e	CH ₂ Cl ₂	25	91:9		
9 ^[c]	5e	CH ₂ Cl ₂	-7	95.5:4.5		

[a] Die Reaktionen wurden in einem 0.01 mmol Maßstab mit 5 mg Amberlite CG50 für 24 h (100% Umsatz) durchgeführt. [b] Bestimmt per HPLC-Analyse an chiraler stationärer Phase. [c] Für 100% Umsatz wurden 3 Tage benötigt.

zeigte, dass die *p*-Iodbenzyl-Gruppe (PIB) am besten für die Reaktion geeignet ist (siehe die Hintergrundinformationen).^[4a] Verschiedene chirale Phosphorsäuren mit unterschiedlichem Grundgerüst wurden untersucht.^[8] Vollständiger Umsatz wurde in Toluol bei Raumtemperatur nach 24 h erreicht. Im Allgemeinen ergaben SPINOL-abgeleitete Katalysatoren^[9] bessere Enantioselektivitäten als die entsprechenden BINOL-Derivate. Unter Verwendung des Katalysators **5c** (R = 9-Anthracenyl) haben wir verschiedene Lösungsmittel getestet, wobei die beste Enantioselektivität in CH₂Cl₂ erreicht wurde (Tabelle 1, Nr. 7). Wie angenommen, zeigte sich eine nennenswerte Zunahme der Enantioselektivität, wenn die π -Oberfläche der 3,3'-Substituenten des Katalysator vergrößert wurde. Der neue Katalysator **5e** mit 1-Pyrenyl-Substituenten lieferte ein vielversprechendes Enantiomerenverhältnis von 91:9 bei Raumtemperatur (Tabelle 1, Nr. 8), das bei Temperatursenkung auf -7°C auf 95.5:4.5 erhöht werden konnte (Tabelle 1, Nr. 9).

Wie wir in unseren früheren Arbeiten gezeigt haben, ist das schwach saure Polymer Amberlite CG50 in der Lage, den Umsatz des Katalysators zu erhöhen ohne die Enantioselektivität zu beeinträchtigen.^[4] Der Zusatz von 500 mg mmol⁻¹ CG50 erwies sich als ideal, während die Enantioselektivität bei höheren Zusätzen abnahm. Es ist nennenswert, dass die Reaktion in Abwesenheit von CG50 langsam, aber mit Umsatz abläuft (siehe die Hintergrundinformationen).

Wir untersuchten das Substratspektrum unserer Reaktion mit den optimierten Bedingungen unter Verwendung verschiedener Hydrazine und Ketone (Schema 1). Hydrazin **1a**

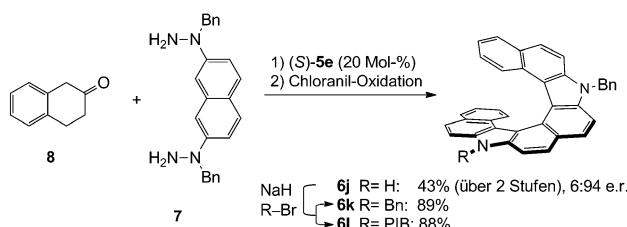


Schema 1. Substratspektrum der Azahelicens-Bildung. a) Oxidation von (P)-3a (unter Verwendung von (R)-5e): Chloranil (5 Äquiv.), DPP (1 Äquiv.), CHCl₃, 50°C, 5 h, 76%.

reagiert problemlos mit verschiedenen polycyclischen Ketonen und liefert die entsprechenden [6]-Azahelicens **3a-c** in guten bis hervorragenden Ausbeuten und Enantioselektivitäten. Die Struktur und die Absolutkonfiguration von **3a** konnten eindeutig durch Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt werden (siehe die Hintergrundinformationen). Das Azahelicens **3a** wurde mit einem hohen Enantiomerenverhältnis von 95.5:4.5 isoliert und weist *M*-Helizität auf, sofern das *S*-Enantiomer des Katalysators **5e** verwendet wird.

Durch Oxidation von (*P*)-**3a** mit einem Überschuss an Tetrachlor-1,4-benzochinon (Chloranil) und Diphenylphosphat (DPP) konnte das polyaromatische Azahelicen (*P*)-**6a** in 76% Ausbeute isoliert werden. Auch die Verwendung von Ketonen mit Thiophenring ist möglich. Eine entsprechende Umsetzung lieferte **3b** mit einer Enantioselektivität von 96:4. Die Struktur sowie die Absolutkonfiguration dieser Verbindung konnte ebenfalls durch Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt werden (siehe die Hintergrundinformationen). Auch die Synthese eines SiMe₃-substituierten Helicens (**3i**) liefert eine vergleichbare Enantioselektivität wie das unsubstituierte Helicen **3e**.

Wir wollten unsere Methode nun auf die Synthese von Diazahelicen durch eine doppelte Fischer-Indolisierung ausweiten. Tatsächlich erhielten wir, unter Verwendung von Hydrazin **7** und dem im Handel erhältlichen Keton **8**, ein Diazahelicen, das interessanterweise nur noch eine Benzylgruppe trug (Schema 2).



Schema 2. Synthese der Diazahelicene **6j-l** über eine doppelte Fischer-Indolisierung, gefolgt von Oxidation und Schützung.

Diese Verbindung war höchst oxidationsempfindlich, was die Aufreinigung und vollständige Charakterisierung im Vergleich zu den übrigen Azahelicen (Schema 1) erschwerte. Aus diesem Grund oxidierten wir das Produkt **3j** direkt zu dem polyaromatischen Diazahelicen **6j**. Wie vermutet, wurde **6j** als monobenzylierte Verbindung mit einem guten Enantiomerenverhältnis von 6:94 isoliert.^[10] Eine Verfolgung der Reaktion mithilfe von Massenspektrometrie (MS) zeigte, dass während der Reaktion Benzylamin freigesetzt wird. Wir vermuten, dass das nach der [3,3]-sigmatropen Umlagerung gebildete freie Enamin das entstandene Benzylimin angreift und so Benzylamin freigesetzt wird. Dieser Angriff wird vermutlich aufgrund der Stabilisierung des Benzylimins durch das Hydrazin, das gebildete Hydrazon oder dem Indol bevorzugt (siehe die Hintergrundinformationen).^[11] Der selektive Verlust einer Benzylgruppe in Gegenwart von Katalysator **5e** ermöglicht Modifikationen an Produkt **6j**. So kann beispielsweise die symmetrische Verbindung **6k** durch Benzylierung oder die Verbindung **6l** durch Hinzufügen einer PIB-Gruppe erhalten werden. Diese interessante Entdeckung ermöglicht potenziell eine Erweiterung des Substratspektrums, da zusätzlich auch andere Substituenten auf diese Weise eingeführt werden könnten.

Um die Helizität unserer Produkte zuweisen zu können, nahmen wir CD-Spektren der Verbindungen (*M*)-**3a**, (*P*)-**3a** und (*P*)-**6a** auf. Wir fanden eine signifikante Übereinstimmung zwischen den CD-Charakteristika des literaturbekannten Spektrums von (+)-(*P*)-[6]Helicen (mit bekannter

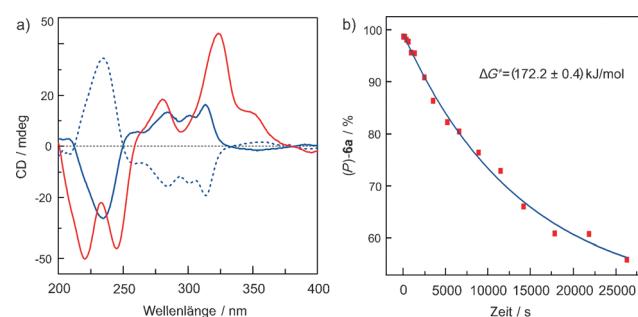


Abbildung 2. a) CD-Spektren von (*P*)-**3a** (blaue Linie, $6.37 \times 10^{-5} \text{ M}$), (*P*)-**6a** (rote Linie, $8.87 \times 10^{-5} \text{ M}$) und (*M*)-**3a** (blaue gestrichelte Linie, $4.07 \times 10^{-5} \text{ M}$) in Methanol. b) Thermische Racemisierung von (*P*)-**6a** in Tetraglyme (1 M), 240°C .

Absolutkonfiguration) und unserer gemessenen Spektren (Abbildung 2a).^[12] Auf diese Weise konnten wir unabhängig durch CD-Spektroskopie und Röntgenstrukturanalyse unserer Produkte *P*- (rechtsdrehend) und *M*-Helizität (linksdrehend) zuordnen.

Es ist bekannt, dass Helicene unter thermischen Bedingungen racemisieren können, und die Energie dieses Prozesses ist messbar. Die Energiebarriere zur Racemisierung von [6]Helicen beträgt $154.5 \text{ kJ mol}^{-1}$ at 188°C .^[13] Wir untersuchten die Racemisierung von (*P*)-**6a**^[14] und verfolgten die Änderung des Enantiomerenverhältnisses in verschiedenen Zeitabschnitten bei 240°C in Tetraglyme. Aus den daraus resultierenden Daten berechneten wir eine Racemisierungsbarriere von $\Delta G^\ddagger = (172.2 \pm 0.4) \text{ kJ mol}^{-1}$ (Abbildung 2b). Dieser Wert ist vergleichbar mit der literaturbekannten Energiebarriere von [7]Helicen ($175.1 \text{ kJ mol}^{-1}$).^[13a]

Zusammenfassend haben wir eine milde und leistungsstarke organokatalytische enantioselektive Synthese von Helicen entwickelt, welche die katalytische asymmetrische Fischer-Indolisierung nutzt. Die Reaktion liefert enantiomerenreiche Azahelicen ausgehend von einfachen achiralen Ausgangsmaterialien, welche ein breites Substratspektrum ermöglichen. Eine neue SPINOL-abgeleitete chirale Phosphorsäure wurde speziell für eine weitreichende Kontrolle im Nanoskalenbereich entwickelt.

Eingegangen am 16. Januar 2014
 Online veröffentlicht am 15. April 2014

Stichwörter: Brønsted-Säure-Katalyse · Fischer-Indolisierung · Helicene · Organokatalyse

[1] Aufsätze über die Synthese und Anwendungen von Helicenen:
 a) M. Gingras, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 968–1006; b) M. Gingras, G. Félix, R. Peresutti, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1007–1050;
 c) M. Gingras, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1051–1095; d) Y. Shen, C.-F. Chen, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1463–1535; e) I. G. Stará, I. Starý in *Science of Synthesis*, Band 45b (Hrsg.: J. S. Siegel, Y. Tobe), Thieme, Stuttgart, **2010**, S. 885–953; f) I. Starý, I. G. Stará in *Strained Hydrocarbons* (Hrsg.: H. Dodziuk), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, S. 166–176; g) A. Rajca, M. Miyasaka in *Functional Organic Materials* (Hrsg.: T. J. J. Müller, U. H. F. Bunz), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, S. 547–581; h) A. Urbano,

Angew. Chem. **2003**, *115*, 4116–4119; Angew. Chem. Int. Ed. **2003**, *42*, 3986–3989.

- [2] a) A. Grandbois, S. K. Collins, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9323–9329; b) A. Sudhakar, T. Katz, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 179–181; c) M. C. Carreño, S. García-Cerrada, A. Urbano, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7929–7930; d) Y. Ogawa, M. Toyama, M. Karikomi, K. Seki, K. Haga, T. Uyehara, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2167–2170; e) M. C. Carreño, M. González-López, A. Urbano, *Chem. Commun.* **2005**, 611–613; f) I. G. Stará, Z. Alexandrová, F. Teplý, P. Sehnal, I. Starý, D. Šaman, M. Buděšínský, J. Cvačka, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2547–2550; g) P. Sehnal, I. G. Stará, D. Šaman, M. Tichý, J. Míšek, J. Cvačka, L. Rulíšek, J. Chocholoušová, J. Vacek, G. Goryl, M. Szymonski, I. Císařová, I. Starý, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, *106*, 13169–13174; h) M. S. M. Pearson, D. R. Carbery, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5320–5325; i) J. Žádný, A. Jančářík, A. Andronova, M. Šámal, J. V. Chocholoušová, J. Vacek, R. Pohl, D. Šaman, I. Císařová, I. G. Stará, I. Starý, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5959–5963; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5857–5861.
- [3] Ausgewählte Beispiele: a) I. G. Stará, I. Starý, A. Kollárovic, F. Teplý, Š. Vyskočil, D. Šaman, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1993–1996; b) F. Teplý, I. G. Stará, I. Starý, A. Kollárovic, D. Šaman, Š. Vyskočil, P. Fiedler, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5193–5197; c) J. Caeiro, D. Peña, A. Cobas, D. Pérez, E. Guitián, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2466–2474; d) K. Tanaka, A. Kamisawa, T. Suda, K. Noguchi, M. Hirano, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12078–12079; e) K. Tanaka, N. Fukawa, T. Suda, K. Noguchi, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5578–5581; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5470–5473; f) N. Fukawa, T. Osaka, K. Noguchi, K. Tanaka, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1324–1327; g) T. Shibata, T. Uchiyama, Y. Yoshinami, S. Takayasu, K. Tsuchikama, K. Endo, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1311–1313; h) Y. Sawada, S. Furumi, A. Takai, M. Takeuchi, K. Noguchi, K. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4080–4083; i) A. Jančářík, J. Rybáček, K. Cocq, J. Vacek Chocholoušová, J. Vacek, R. Pohl, L. Bednárová, P. Fiedler, I. Císařová, I. G. Stará, I. Starý, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 10154–10159; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9970–9975.
- [4] a) S. Müller, M. J. Webber, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18534–18537; b) A. Martínez, M. J. Webber, S. Müller, B. List, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 9664–9668; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9486–9490.
- [5] a) J. Meisenheimer, K. Witte, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 4153–4164; b) W. Fuchs, F. Niszel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, *60*, 209–217; c) F. B. Mallory, C. S. Wood, J. T. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3094–3102; d) I. Pischel, S. Grimme, S. Kotila, M. Nieger, F. Vögtle, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 109–116; e) S. D. Dreher, D. J. Weix, T. J. Katz, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3671–3678; f) K. Nakano, Y. Hidehira, K. Takahashi, T. Hiyama, K. Nozaki, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7298–7300; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7136–7138.
- [6] Ursprüngliche mechanistische Untersuchung: G. M. Robinson, R. Robinson, *J. Chem. Soc. Abstr.* **1924**, *125*, 827–840.
- [7] Untersuchungen des nichtlinearen Effektes sind in Übereinstimmung mit unserem Konzept und zeigen keinen nichtlinearen Effekt in unserer Reaktion (siehe die Hintergrundinformationen).
- [8] Aufsätze über chirale Phosphorsäurekatalyse: a) M. Terada, *Synthesis* **2010**, 1929–1982; b) D. Kampen, C. M. Reisinger, B. List, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 395–456; c) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744–5758.
- [9] SPINOL-abgeleitete Phosphorsäuren wurden unabhängig von drei Forschungsgruppen eingeführt: a) F. Xu, D. Huang, C. Han, W. Shen, X. Lin, Y. Wang, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8677–8680; b) I. Čorić, S. Müller, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17370–17373; c) C.-H. Xing, Y.-X. Liao, J. Ng, Q.-S. Hu, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4125–4131.
- [10] Die entsprechende doppelt benzylierte Verbindung konnte, unter Verwendung von Katalysator (S)-**5e**, nur in Spuren nachgewiesen werden.
- [11] Die vollständig debenzylierte Verbindung konnte mit MS nicht detektiert werden.
- [12] a) M. S. Newnam, R. S. Darlak, L. Tsai, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 6191–6193; b) D. A. Lightner, D. T. Hefelfinger, T. W. Powers, G. W. Frank, K. N. Trueblood, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3492–3497.
- [13] a) R. H. Martin, M. J. Marchant, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 347–349; b) R. H. Martin, M. J. Marchant, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3707–3708; Studien zur Berechnung; c) R. H. Janke, G. Haufe, E.-U. Würthwein, J. H. Borkent, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6031–6035.
- [14] Verbindung **3a** zersetzt sich bei 240°C; die daraus resultierenden Daten zum Racemisierungsprozess waren daher nicht konsistent.