

Enantioselektiver Aufbau polyaromatischer Architekturen durch Organokatalyse**

Ophélie Quinonero, Cyril Bressy* und Xavier Bugaut*

Professor Christian Roussel gewidmet

Arene · Atropisomerie · Enantioselektivität ·
Helikale Strukturen · Organokatalyse

Aromatizität ist ein zentrales Konzept zur Beschreibung organischer Moleküle, und aromatische Verbindungen sind durch außergewöhnliche Stabilitäten, Reaktivitäten und physikalische Eigenschaften gekennzeichnet. Insbesondere polyaromatische Strukturen werden nicht nur in der organischen Chemie, sondern auch in den Bereichen der supramolekularen Chemie, Materialwissenschaften und Nanowissenschaften genutzt. Ein aromatischer Ring wird als eben angesehen, und die meisten aromatischen Moleküle zeigen keine optische Aktivität. Bei sterisch überladenen polyaromatischen Strukturen können Bindungsrotationen jedoch eingeschränkt sein, sodass diese Moleküle chiral werden und entweder axiale oder helikale Chiralität zeigen (Abbildung 1). Obgleich Synthesemethoden für enantiomerenangereicherte, axial-chirale Biaryle^[1] und Helicene^[2] bekannt sind, gibt es noch großen Spielraum für Fortschritte.

In den vergangenen zehn Jahren erlebte die Organokatalyse eine gewaltige Entwicklung hin zu einem effizienten Werkzeug für die Synthese komplexer Moleküle mit einem oder mehreren stereogenen Zentren.^[3] Dem Aufbau von Molekülen mit andersartiger Chiralität (z.B. axialer oder helikaler Chiralität) wurde dagegen weit weniger Aufmerksamkeit geschenkt. Das geringe Forschungsinteresse auf diesem Gebiet könnte auf die schwierige Bildung aromatischer Ringe durch Organokatalyse zurückzuführen sein. In zwei

neueren Berichten zeigten nun die Gruppen von List^[4] und Sparr,^[5] dass die Organokatalyse zur Synthese solcher komplexer polyaromatischer Architekturen geeignet ist, die eine helikale bzw. axiale Chiralität aufweisen. In beiden Fällen sind Reaktionssequenzen vorstellbar, in denen zunächst die zentrale Chiralität kontrolliert wird, um anschließend durch Aromatisierung einen effizienten Chiralitätswechsel zu erzielen.^[6]

In einer Folgestudie zu ihrer früheren Arbeit über die enantioselektive Fischer-Indolsynthese zum Aufbau zentraler Chiralität^[7] beschrieben List et al. die Anwendung der gleichen Reaktion in der ersten organokatalytischen enantioselektiven Synthese von Azahelicenen (Schema 1).^[4] Es ist bekannt, dass die Fischer-Indolsynthese über eine säurekatalysierte [3,3]-sigmatrope Umlagerung einer Enhydrazin-Zwischenstufe in ein Bisimin durch Spaltung der Stickstoff-Stickstoff-Bindung verläuft. In Gegenwart einer entsprechend gewählten chiralen Brønsted-Säure kann das stereogene Zentrum an C3 enantioselektiv gebildet werden. Nach Abspaltung eines Ammoniakmoleküls wird das stereogene Zentrum durch die anschließende Aromatisierung zerstört. Enthält das Ketonsubstrat jedoch einen großen aromatischen Substituenten, führt dieser Schritt über einen Wechsel von zentraler zu helikaler Chiralität zur Bildung eines konfigurationsstabilen Helicens.

Für die Katalyse dieser Umwandlung verwendeten die Autoren SPINOL-derivatisierte Phosphorsäuren (Abbildung 2). Zur enantioselektiven Kontrolle der Helicenbildung wurde ein neuer Katalysator entwickelt, der eine Reaktionskontrolle im Nanometerbereich ermöglicht, was eine ungewöhnliche Reichweite für katalytische organische Umwandlungen ist. Es wird angenommen, dass die Enhydrazin-Zwischenstufe in einer chiralen, nanometergroßen Tasche sitzt, die durch π - π -Stapelwechselwirkungen zwischen den großen 3,3'-Pyrensubstituenten des Katalysators und dem polyaromatischen System des reaktiven Intermediats gebildet wird und den Drehsinn der Helix induziert.

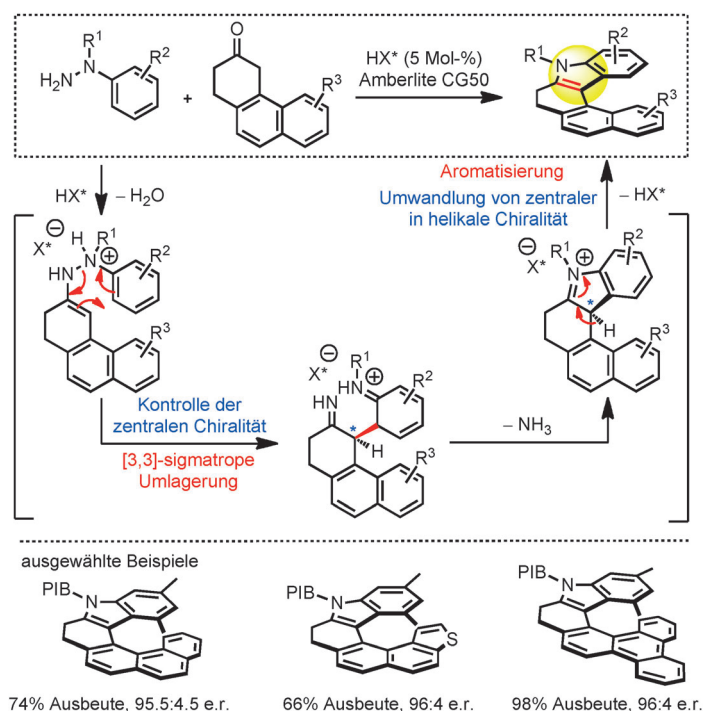
Die Wahl einer *p*-Iodbenzyleinheit als Schutzgruppe am Hydrazin und die Zugabe von schwach saurem Amberlite CG50 für den Umsatz des Katalysators waren gleichfalls für den Erfolg der Reaktion ausschlaggebend. Ebenfalls beschrieben wurden die vollständige oxidative Aromatisierung des Produkts sowie die Synthese eines Diazahelicens durch doppelte Fischer-Indolisierung unter Anwendung der gleichen Methode.



Abbildung 1. Helikale und axiale Chiralität.

[*] O. Quinonero, Dr. C. Bressy, Dr. X. Bugaut
Aix Marseille Université, Centrale Marseille, CNRS, iSm2 UMR 7313
13397 Marseille (Frankreich)
E-Mail: cyril.bressy@univ-amu.fr
xavier.bugaut@univ-amu.fr

[**] Wir danken der Aix Marseille Université, dem CNRS, der COST Action CM0905 ORCA und der Agence Nationale de la Recherche (ANR-13-BS07-0005; Stipendium für O.Q.) für finanzielle Unterstützung sowie Prof. Dr. Jean Rodriguez und Prof. Dr. Thierry Constantieux für wertvolle Hinweise.



Scheme 1. Organokatalytischer Syntheseansatz für Helicene.^[4] PIB = *p*-Iodbenzyl.

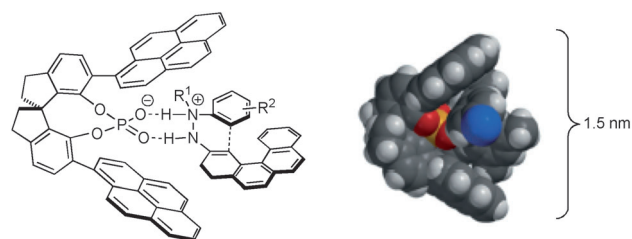
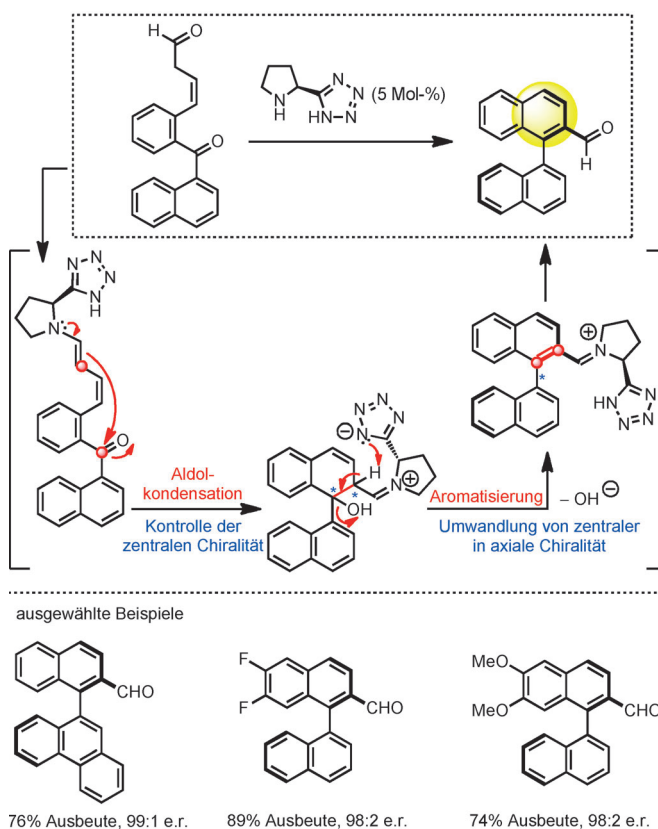


Abbildung 2. Räumliche Darstellung des neuen Phosphorsäurekatalysators und dreidimensionales Modell des Katalysators mit der Enhydrazin-Zwischenstufe.^[4]

Unabhängig von der List-Gruppe beschrieben Link und Sparr eine enantioselektive katalytische Aldolreaktion von leicht zugänglichen Ketoaldehyden mit anschließendem Chiralitätswechsel von zentraler zu axialer Chiralität unter Bildung hoch enantiomerenangereicherter Binaphthyl-2-carbaldehyde (Schema 2).^[5] Durch intramolekulare Addition eines konfigurativen stabilen *E,Z*-Dienamins an das angeknüpfte aromatische Keton gelang die Bildung eines chiralen Zentrums, worauf nach Dehydratisierung und Eliminierung des Katalysators die Biarylverbindung mit hohem Enantiomerenüberschuss erhalten wurde. Die Verwendung katalytischer Mengen (5 bis 10 Mol-%) eines Pyrrolidinyltetrazol-Katalysators führte zur besten Selektivität (99:1 bei RT), selbst bei erhöhter Reaktionstemperatur bis 60°C (94:6). Angemerkt werden sollte, dass unter den anderen in der Studie getesteten Aminokatalysatoren nur mit Prolin akzeptable Enantioselektivitätswerte erhalten werden konnten, was die Bedeutung des sauren Protons in der Katalysatorstruktur unterstreicht. Die Beteiligung des deprotonierten



Scheme 2. Organokatalytische atroposelektive Aldolkondensation.^[5]

Stickstoffatoms am Tetrazolring könnte tatsächlich eine wichtige Rolle im Aromatisierungsschritt spielen. Obgleich in

der Literatur einige innovative Arbeiten zur organokatalytischen Kontrolle der axialen Chiralität von Biarylen^[8] oder anderen gespannten Systemen^[9] vorgestellt wurden, lieferte die Gruppe von Sparr offenbar die erste Studie, die den Aufbau eines aromatischen Rings bei gleichzeitiger Kontrolle der axialen Chiralität durch einen organischen Katalysator beschreibt. Die Möglichkeit eines Chiralitätswechsels von zentraler zu axialer Chiralität wurde bereits vor fast 60 Jahren von Berson angenommen,^[10] und der erste experimentelle Nachweis für die Synthese von Naphthylchinolin-Atropisomeren wurde 1984 von Meyers erbracht.^[11] Doch erst 2011 kombinierten Thomson et al. erstmals eine enantioselektive Katalyse mit einem Chiralitätswechsel von zentraler zu axialer Chiralität und entwickelten eine rhodiumkatalysierte dreistufige enantioselektive Synthese von Biphenolen.^[12]

Zusammenfassend beschrieben die Gruppen von List^[4] und Sparr^[5] die organokatalytische Synthese komplexer enantiomerenangereicherter polyaromatischer Strukturen mit helikaler oder axialer Chiralität aus einfachen Bausteinen. Diese innovativen Entwicklungen eröffnen neue, bislang unerforschte Wege, um flache, achirale Moleküle in dreidimensionale chirale polyaromatische Architekturen zu überführen.

Eingegangen am 16. Juni 2014

Online veröffentlicht am 21. August 2014

- [1] Übersichtsartikel zur atropselektiven Synthese von Biarylen:
a) G. Bringmann, A. J. Price Mortimer, P. A. Keller, M. J.

- Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5518; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384; b) M. C. Kozłowski, B. J. Morgan, E. C. Linton, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3193.
[2] Ein Übersichtsartikel zur stereoselektiven Synthese von Carbohelicenen: M. Gingras, G. Félix, R. Peresutti, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1007.
[3] P. I. Dalko, *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: Catalysts, Reactions, and Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2013**.
[4] L. Kötzner, M. J. Webber, A. Martínez, C. De Fusco, B. List, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 5303; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5202.
[5] A. Link, C. Sparr, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 5562–5565; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5458.
[6] a) C. Wolf in *Dynamic Stereochemistry of Chiral Compounds: Principles and Applications*, RSC, Cambridge, **2007**, S. 233; b) D. Campolo, S. Gastaldi, C. Roussel, M. P. Bertrand, M. Nechab, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8434.
[7] a) S. Müller, M. J. Webber, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18534; b) A. Martínez, M. J. Webber, S. Müller, B. List, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 9664; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9486.
[8] a) J. L. Gustafson, D. Lim, S. J. Miller, *Science* **2010**, *328*, 1251; b) J. L. Gustafson, D. Lim, K. T. Barrett, S. J. Miller, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5231; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5125.
[9] a) S. Brandes, M. Bella, A. Kjærsgaard, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1165; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1147; b) K. T. Barrett, A. J. Metrano, P. R. Rablen, S. J. Miller, *Nature* **2014**, *509*, 71.
[10] J. A. Berson, E. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 450.
[11] A. I. Meyers, D. G. Wettlaufer, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1135.
[12] F. Guo, L. C. Konkol, R. J. Thomson, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18.