

Induktion axialer Chiralität in einem Geländer-Oligomer durch Längendifferenz der Oligomerstränge**

Michel Rickhaus, Linda Maria Bannwart, Markus Neuburger, Heiko Gsellinger, Kaspar Zimmermann, Daniel Häussinger und Marcel Mayor*

Professor Fritz Vögtle zum 75. Geburtstag gewidmet

Abstract: Helikale Moleküle zeigen einzigartige physikalische Eigenschaften, die auf ihre Chiralität zurückgehen. Wir beschreiben hier einen neuen Ansatz zum Aufbau von „Geländer“-Oligomeren durch Verbindung zweier unterschiedlich langer Oligomerstränge. Dabei windet sich ein längerer Oligobenzylether-Strang um ein kürzeres Oligophenyl-Rückgrat, um die Längendifferenz auszugleichen. Das neue Geländer-Oligomer (**1**) wurde durch Umwandlungen funktioneller Gruppen und Kreuzkupplungsschritte sowie interne nukleophile Cyclisierungen aufgebaut und vollständig charakterisiert, darunter durch Röntgenstrukturanalyse. Die Isolierung der reinen Enantiomere ermöglichte die Verfolgung des Racemisierungsprozesses mittels CD-Spektroskopie.

Ende der 90er Jahre führten Vögtle und Mitarbeiter eine neue Klasse von chiralen polyaromatischen Systemen ein.^[1] Im Unterschied zu den etablierten Helicenen^[2] (Abbildung 1b), die den Stufen einer Wendeltreppe gleichen (Abbildung 1a, gelb), bestehen diese „Geländer“-Oligomere (Abbildung 1c) aus einem *p*-Phenylen als Hauptachse und zwei (Hetero)alkyl-Ketten, die die Phenylringe überbrücken. Aus der resultierende Verdrehung jeweils zweier benachbarter Phenylringe entsteht eine chirale Struktur, die dem Geländer einer Wendeltreppe ähnlich ist (Abbildung 1a, blau).

Obwohl sich Vögtles Geländer-Oligomere konzeptuell stark von den Helicenen unterscheiden, zeigen sie doch vergleichbare chiroptische Eigenschaften wie intensive Cotton-Effekte und starke optische Rotation. Anders als die Helicene zeigen alle bisher bekannten Geländer-Oligomere eine starke Tendenz zur Racemisierung. Um die enantiomerenreinen Oligomere zumindest teilweise zu stabilisieren, wurden sterisch anspruchsvolle Substituenten (R in Abbil-

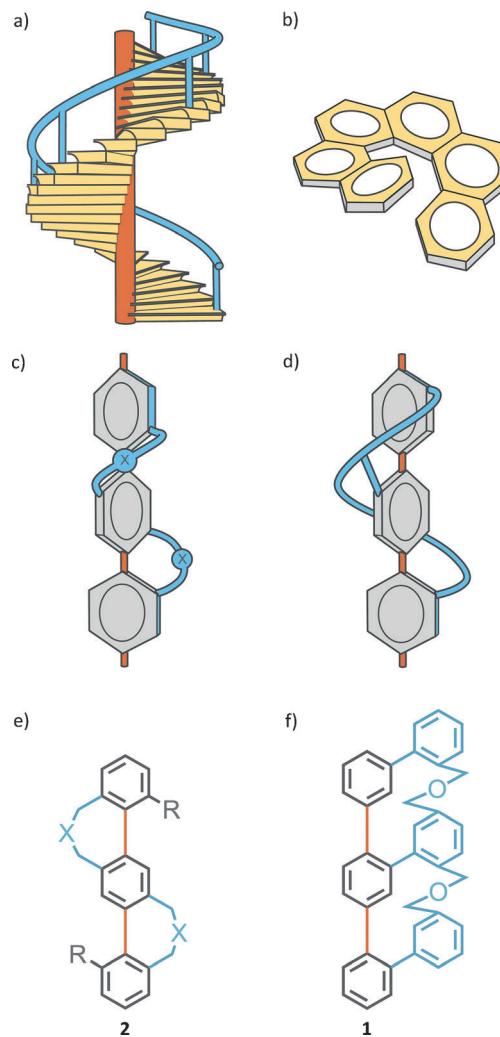


Abbildung 1. Verschiedene Arten von helikalen Strukturen; nur ein Enantiomer wird gezeigt. a) Wendeltreppe mit einer zentralen Propagationsachse (orange), Stufen (gelb) und Geländer (blau). b) [6]Helicene. c) Vögts Geländer-Oligomer, in dem zwei Brücken den zentralen *p*-Phenylenring mit den zwei jeweils endständigen Phenylethen verbinden. e) Chemische Struktur der Geländer-Oligomere in (c) mit X=S oder C(CO₂Me)₂; R=H oder Me. d) Schematische Darstellung und f) chemische Struktur des neuen Geländer-Oligomers **1**. Der verlängerte, äußere Teil (blau) verbindet das gesamte Rückgrat an drei Stellen.

[*] M. Rickhaus, L. M. Bannwart, Dr. M. Neuburger, H. Gsellinger, K. Zimmermann, Dr. D. Häussinger, Prof. Dr. M. Mayor

Departement Chemie, Universität Basel

St. Johanns-Ring 19, 4056 Basel (Schweiz)

E-Mail: marcel.mayor@unibas.ch

Prof. Dr. M. Mayor

Institut für Nanotechnologie (INT)

Karlsruhe Institut für Technologie (KIT)

P. O. Box 3640, 76021 Karlsruhe (Deutschland)

[**] Wir danken Prof. Dr. Willem Klopper für anregende Diskussionen und dem Schweizerischen Nationalfonds (SNF) für finanzielle Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201408424> zu finden.

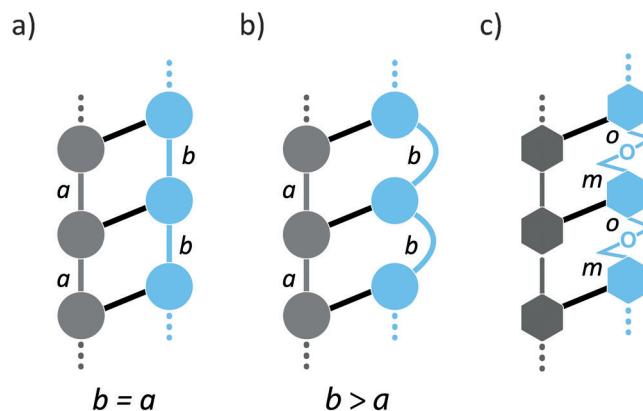
dung 1e) in das Rückgrat eingebaut (die Racemisierungsbarriere ΔG^\ddagger stieg auf über 22 kcal mol⁻¹). Ein anderer

Ansatz wurde von Rathore und Mitarbeitern vorgestellt,^[3] die die Brücken mit sterisch anspruchsvollen Methylgruppen versahen und damit vierfach verbrückte Pentaphenylen erzeugten. Die Racemisierungsbarriere dieser Systeme ist aber deutlich kleiner ($\Delta G^\ddagger \approx 12 \text{ kcal mol}^{-1}$). Racemisierungsprozesse in verbrückten Biphenylenen wurden bereits ausführlich untersucht,^[4] aber höhere Oligomere blieben bislang außen vor. Enantiomerenreine Proben von Geländer-Oligomeren racemisieren nicht nur schnell, sie bevorzugen sogar die achirale *meso*-Form. Die Möglichkeit einer *meso*-Form existiert dann, wenn die Struktur ein internes Symmetrieelement besitzt (ein Inversionszentrum im Falle der Geländer-Oligomere). Die Synthesestrategien zur Herstellung aller bekannten Geländerstrukturen führen zu hochsymmetrischen Systemen, die Konformationen mit einem Inversionszentrum einnehmen können. Des Weiteren induziert die Konformation einer Brücke nicht unbedingt dieselbe Konformation in der anderen, d.h., die helikale Information wird nicht entlang der Struktur weiterkommuniziert. Das bedeutet, dass jede Brücke unabhängig von der anderen die Konformationen *M* oder *P* einnehmen kann. Die Chiralität der gesamten Struktur wird damit zum statistischen Prozess – und da ist das Entstehen der achiralen *meso*-Form (*M,P*)/(*P,M*) doppelt so wahrscheinlich wie das Entstehen der Enantiomere (*M,M*) oder (*P,P*). Nach unserem Wissen zeigen alle bislang publizierten Kristalle zumindest teilweise die *meso*-Form, selbst wenn die Kristalle von optisch reinen Proben geziichtet wurden.

Die hier präsentierte Strategie zum Aufbau von Geländerähnlichen Strukturen umgeht die Bildung einer *meso*-Form gänzlich. Das Konzept ist in Abbildung 2 dargestellt. Werden zwei parallel verlaufende Oligomerstränge durch starre Verbindungselemente wie C-C-Einfachbindungen verbrückt, erhält man eine leiterähnliche Struktur, falls die Verbindungspunkte ähnlich weit voneinander entfernt sind (Abbildung 2a, $b=a$). Wird allerdings die Periodizität des einen Oligomers erhöht ($b > a$), muss das System die Längendifferenz ausgleichen. Wurden starre Untergruppen verwendet, kann diese Diskrepanz nur ausgeglichen werden, indem das längere Oligomer sich um das kürzere windet (Abbildung 2b,c). Die starren Untergruppen kommunizieren dabei die Chiralität über die ganze Struktur und gewährleisten eine kontinuierliche Helizität. Somit werden zugleich beide Probleme der *meso*-Bildung angegangen: Eine solche Struktur besitzt nie ein Inversionszentrum, und die Konformation einer Brücke wird entlang der gesamten Struktur weitergereicht.

Wir stellen hier das erste synthetisierte und vollständig charakterisierte Geländer-Oligomer **1** dieses Typs vor. Es besteht aus einem Terphenyl-Rückgrat und einem Geländer aus *para*-Benzylether-verbrückten Phenyl-Untergruppen (Abbildungen 1f und 2c). Die Starrheit und strukturelle Integrität der zentralen *para*-Xyloleinheit des längeren Oligomers ermöglicht die Bildung von zwei Enantiomeren als Grundzustandskonformere. Die Struktur ähnelt im Prinzip Vögtes Geländer-Oligomeren, enthält nun aber nicht mehr zwei unabhängige Brücken, vielmehr windet sich der gesamte Oligo(*para*-phenylether) um das Rückgrat und definiert so dessen Torsion. Das resultierende System gleicht einem

Seitenansicht:



Ansicht von oben:

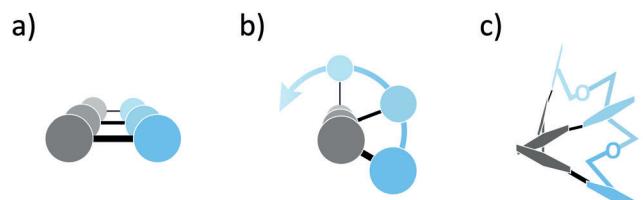
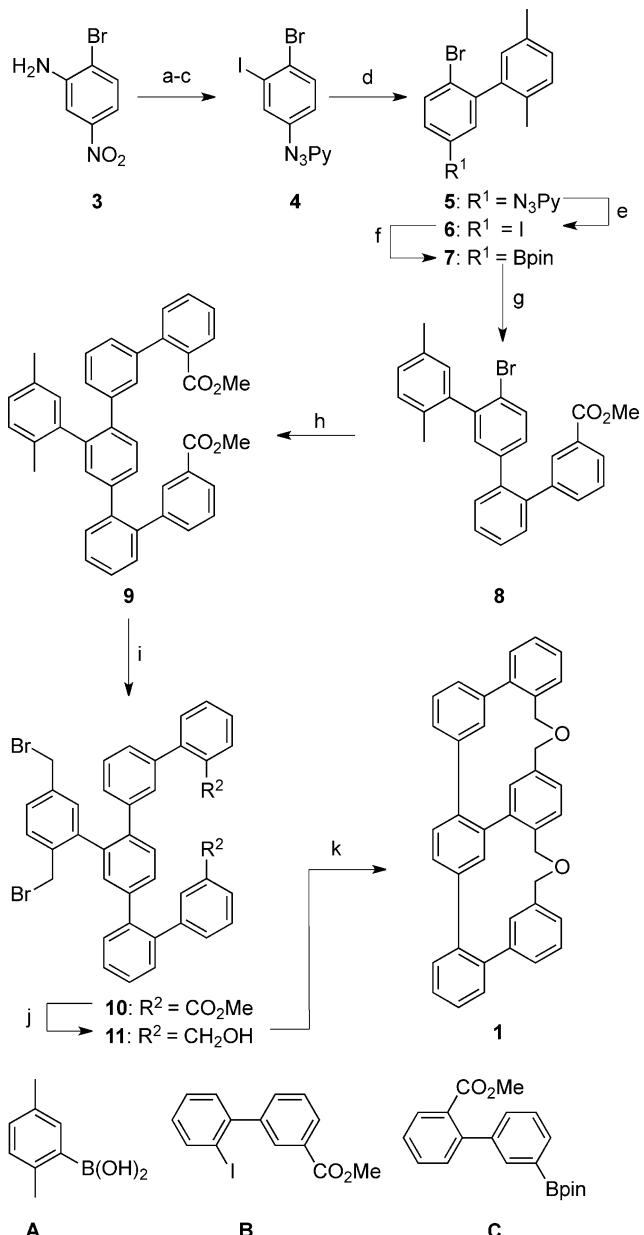


Abbildung 2. Konzeptionelle Entwicklung eines neuen Typs von Geländer-Oligomeren. a) Wenn $a=b$ ist, gleicht die daraus resultierende Struktur einer Leiter. b) Ist $b>a$ nimmt die Struktur eine helikale Konformation ein. c) Das neue Geländer-Oligomer wurde so konstruiert, dass sich die zwei benachbarten PheNYLringe (blau), die nicht Teil des Rückgrats sind, immer *meta* zu *ortho* verbinden.

Schwungband (siehe Bild im Inhaltsverzeichnis), das sich um den Haltestab wickelt.

Die Synthese des Geländer-Oligomers **1** (Schema 1) beginnt mit dem kommerziell erhältlichen 2-Brom-5-nitroanilin (**3**). Die Aminogruppe wurde über ein Diazoniumsalz in einen Iod-Substituenten umgewandelt, anschließend wurde die Nitrogruppe reduziert und als Triazen maskiert. Der so erhaltene Baustein **4** trägt drei unterschiedliche funktionelle Gruppen in den Positionen 1, 3 und 4, die individuell umgesetzt werden können, was **4** zu einem idealen Grundstein für die schrittweise Kupplung der weiteren aromatischen Ringe macht. Unter Suzuki-Miyaura-Bedingungen substituiert die Borsäure **A** bevorzugt zuerst das Iod, was zu Intermediat **5** führt. Unter Einwirkung von Methyliodid und Hitze wird das Iodid **6** erhalten, das unter Hosomi-Miyaura-Bedingungen zum Pinakolboran **7** umgewandelt werden kann. Um die Biphenyle **6** und **B** einer Kreuzkupplung zu unterziehen, war es unerlässlich, aus **6** das entsprechende Boran **7** zu bilden, da ansonsten alle Borylierungen mit **B** zur Bildung von Regiosomeren führten. Das borylierte Fragment **7** ermöglichte zwei konsekutive Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungen mit **B** und **C**, was zu den Intermediaten **8** und **9** führte. Beide Kreuzkupplungsschritte benötigten Katalysesysteme, die für sterisch anspruchsvolle Systeme optimiert sind.^[5] Intermediat **9** weist nun bereits das Kohlenstoffgerüst der Zielverbindung **1** auf und konnte in 19% Ausbeute in **8** Schritten (längste



Schema 1. Synthese der Zielverbindung **1**. Bedingungen: a) 1. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, $\text{ONa} \cdot \text{Bu}$, THF, -30°C bis RT, 3 h; 2. I_2 , KI , MeCN, RT, 30 min, 85–97%; b) Fe , HCl , EtOH, 0°C , 2 h, 94%; c) 1. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, $\text{ONa} \cdot \text{Bu}$, DCM, -30°C bis -5°C , 15 min; 2. Pyrrolidin, K_2CO_3 , RT, 15 min, 95%; d) **A**, $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$, K_2CO_3 , $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ 4:1, 60°C , 15 h, 88–99%; e) MeI , 120°C , 15 h, 96%; f) $[\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2]$, KOAc , B_2pin_2 , Dioxane, 100°C , 15 h, 53%; g) **B**, XPhos Pd G2, K_2CO_3 , Toluol, 110°C , 1–2 Tage, 58–84%; h) **C**, SPhos Pd G2, K_2CO_3 , Toluol/ H_2O , 110°C , 1–3 Tage, 50%; i) NBS , DBP , CCl_4 , 75°C , 1 h, 87% bis >99%; j) DIBAL-H , DCM, RT, 30 min, >99%; k) 1. NaH , $[\text{D}_8]\text{THF}$, Rückfluss, 12 h, 30% für das monocyclisierte Intermediat; 2. NaH , $[\text{D}_8]\text{THF}$, Rückfluss, 2–3 Tage, 28%. $\text{Bpin} = 4,4,5,5\text{-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan}$, $\text{DBP} = \text{Dibenzoylperoxid}$, $\text{NBS} = \text{N-Bromsuccinimid}$, $\text{N}_3\text{Py} = \text{Diazepyrrolidin}$.

lineare Sequenz) hergestellt werden. Benzylische Bromierung führte in ausgezeichneten Ausbeuten zu **10**. Eine darauffolgende quantitative Reduktion der beiden Ester führte zu Intermediat **11**, das für die abschließende intramolekulare

Cyclisierung mittels nukleophiler Substitution geeignet ist. Der letzte Schritt erwies sich als überaus schwierig, wahrscheinlich aufgrund der begrenzten Stabilität der verbrückenden Ether und konkurrierender intermolekularer Nebenreaktionen. Als die effizienteste Methode zur Herstellung von **1** erwies sich die Behandlung von **11** mit Base und der Abbruch der Reaktion, sobald der höchste Gehalt an monocyclisiertem Intermediat beobachtet wurde. Interessanterweise wurde nur eines der vier theoretisch möglichen monocyclisierten Isomere gefunden. Nach diesem Zeitpunkt nahm die Konzentration des monocyclisierten Produkts ab, jedoch konnte die doppelcyclisierte Zielverbindung **1** nur in Spuren nachgewiesen werden. Deshalb wurde das monocyclisierte Produkt isoliert und gereinigt, bevor es noch einmal basisch behandelt wurde, um die zweite Cyclisierung auszulösen. Dieser Schritt wurde zur besseren Verfolgung des Reaktionsverlaufs in $[\text{D}_8]\text{THF}$ bei 60°C direkt in einem NMR-Röhrchen durchgeführt. Die ausschließliche Bildung der Zielverbindung **1** konnte danach mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestätigt werden.

Die versuchte Aufreinigung von **1** mittels Säulenchromatographie (Kieselgel basisch/sauer oder Alox) führte zur Zersetzung von **1** und damit verbunden zu großen Produktverlusten. Deshalb wurde **1** ohne Säulenchromatographie direkt chiraler HPLC (Chiralpak IA, Elutionsmittel *n*-Hexan/2-Propanol 99:1, 1 mL min^{-1} , $T=25^\circ\text{C}$) ausgesetzt, um beide Enantiomere aufzutrennen. Jedes der Enantiomere wurde in etwa 14 % Ausbeute erhalten ($>99\% \text{ ee}$). Einmal isoliert, zeigten die Enantiomere gute Stabilität gegen Luft und Wasser, wie auch hohe Löslichkeit in den meisten organischen Lösungsmitteln. Die Struktur von **1** wurde durch ^1H - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektroskopie, UV/Vis-Spektroskopie, hochauflösende Massenspektrometrie (HR-ESI) und Röntgenstrukturanalyse vollständig charakterisiert (siehe Hintergrundinformationen). Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigte deutliche Doublets für jedes der diastereotopen Wasserstoffe der Brücke, was auf einen langsamen Racemisierungsprozess auf der NMR-Zeitskala weist. Jedes der Enantiomere zeigte nur einen Satz an Signalen und identische Spektren, was ein deutlicher Hinweis darauf ist, dass es bei den beiden Fraktionen von der chiralen Säule tatsächlich um Enantiomere handelt. 2D-NMR-Spektroskopie erlaubte die vollständige Zuweisung aller Signale der ^1H - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren. Aufgrund des hohen sterischen Zwangs und der daraus resultierenden Relaxationszeiten, konnte das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **1** nur indirekt gemessen werden. Die $^{13}\text{C-NMR}$ -, UV/Vis- und HRMS-Spektren waren für beide Enantiomere ebenfalls deckungsgleich. Weitere Anhaltspunkte für die gelückte Isolierung der Enantiomere lieferten die Zirkulardichroismus(CD)-Spektren (Abbildung 4a). Cotton-Effekte wurden bei 240, 220 und 200 nm beobachtet, mit inversen Vorzeichen für beide Enantiomere.

Beim Entwurf des Geländer-Oligomers gingen wir davon aus, dass seine Struktur starr sein wird und infolgedessen eine stabile Helizität bei Raumtemperatur zeigen sollte. Um die Helizität der beiden Enantiomere zu identifizieren, züchteten wir aus einer frisch zubereiteten, verdünnten Lösung eines Enantiomers in Diethylether durch langsames Verdunsten über sieben Tage geeignete Kristalle für die Röntgenstruk-

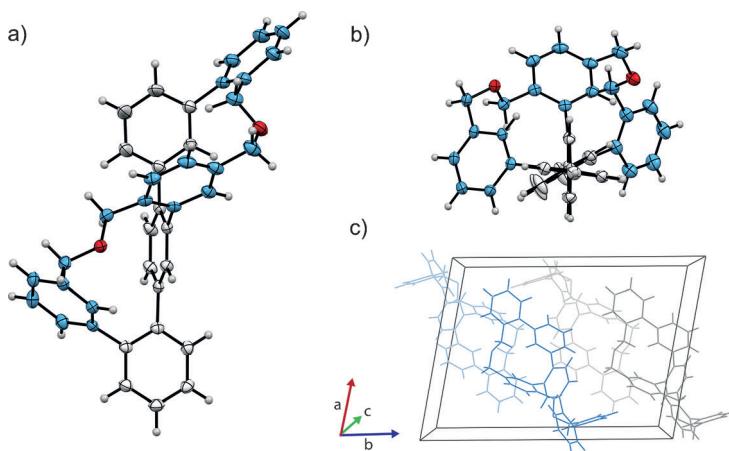


Abbildung 3. Die Röntgenstruktur des Racemats von **1** aus unterschiedlichen Blickwinkeln (Rotationsellipsoide bei 50% Wahrscheinlichkeit). a) Seitenansicht und b) Frontalansicht eines Enantiomers. c) Die Elementarzelle, die jeweils zwei Moleküle beider Enantiomere enthält. Farbuweisung: Brücke: blau, Rückgrat: grau, H: weiß, O: rot (a, b); Enantiomere: blau, grau (c).

turanalyse. Die kristallographisch gelöste Struktur überraschte uns: Der erhaltene Kristall bestand aus dem Racemat von **1** mit jeweils zwei Molekülen beider Enantiomere in der Elementarzelle. Verschiedene Ansichten der Festkörperstruktur von **1** sind in der Abbildung 3 gezeigt. Die helikale Natur von **1** wurde bestätigt, und wie geplant wickelt sich das längere Benzylether-Oligomer (blaue Kohlenstoffatome in den Abbildungen 3a und b) geländerähnlich um das Oligophenyl-Rückgrat (graue Kohlenstoffatome in den Abbildungen 3a und b). Die Torsionswinkel der jeweils benachbarten Rückgrat-Phenylringe sind 81.5° bzw. 64.3° mit einer Gesamtverdrehung des Rückgrats um 147.3° .

Da die Bildung racemischer Kristalle unerwartet war, interessierte uns die Dynamik des Racemisierungsprozesses. Um die Reaktionskinetik von **1** zu quantifizieren, wurde die Abnahme zweier CD-Banden (197 und 222 nm) eines frisch isolierten Enantiomers als Funktion der Zeit bei 25°C beobachtet (Abbildung 4b). Nach ungefähr 10 h war die Racemisierung vollständig. Auftragen der Zeit (t) gegen $\ln(A)$ (siehe Hintergrundinformationen) erlaubte die Bestimmung der Racemisierungsgeschwindigkeit $k_{\text{rac}} = 5.040 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ ($k_{\text{rac}}^{222\text{nm}} = 5.146 \pm 0.05 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$, $k_{\text{rac}}^{197\text{nm}} = 4.936 \pm 0.05 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$) mit Halbwertszeiten von 3.82 h ($t_{1/2}^{222\text{nm}} = 3.74 \text{ h}$, $t_{1/2}^{197\text{nm}} = 3.90 \text{ h}$) bei 25°C . Daraus wurde die Racemisierungsbarriere (siehe Hintergrundinformationen) zu $\Delta G^\ddagger = 97.55 \pm 0.1 \text{ kJ mol}^{-1}$ ($23.3 \text{ kcal mol}^{-1}$) bei 25°C berechnet. Dieser Wert ist etwas größer als die Werte für Vögles stabilste Geländer-Oligomere. Wie beim Entwurf des Geländer-Oligomers postuliert, ist kein längerfristig stabiles, achirales Intermediat am Racemisierungsprozess beteiligt (mit anderen Worten, keine *meso*-Form). Wir mutmaßen, dass die Rotation um die Einfachbindung des zentralen Biphenyls eine relativ niedrige Energiebarriere aufweist. Daraus folgt, dass das umwindende Benzylether-Oligomer das Rückgrat entwindet und direkt in eine neue Konformation mit invertierter Windungsrichtung übergeht.

Zusammengefasst wurde ein neuer Typ eines terphenyli-
schen Geländer-Oligomers hergestellt, vollständig charakte-

risiert und das Racemisierungsverhalten untersucht. Verglichen mit den bislang bekannten Geländer-Oligomeren verbindet dieses neue System alle drei Terphenylringe mit einem Oligobenzylether als einzige Brücke (statt zwei) und besitzt demzufolge kein Inversionszentrum. Daraus folgend besteht die Struktur nur aus zwei Stereoisomeren in Form eines Enantiomerenpaares. Diese strukturelle Charakteristik führt zu einer uniformen Racemisierung ohne intermediäre *meso*-Form. Die hohe Racemisierungsbarriere erlaubte die Trennung beider Enantiomere mittels chiraler HPLC, welche anschließend racemisierten. Die Röntgenstrukturanalyse des racemischen Kristalls bestätigte die helikale Natur des Geländer-Oligomers.

Eingegangen am 21. August 2014
Online veröffentlicht am 3. November 2014

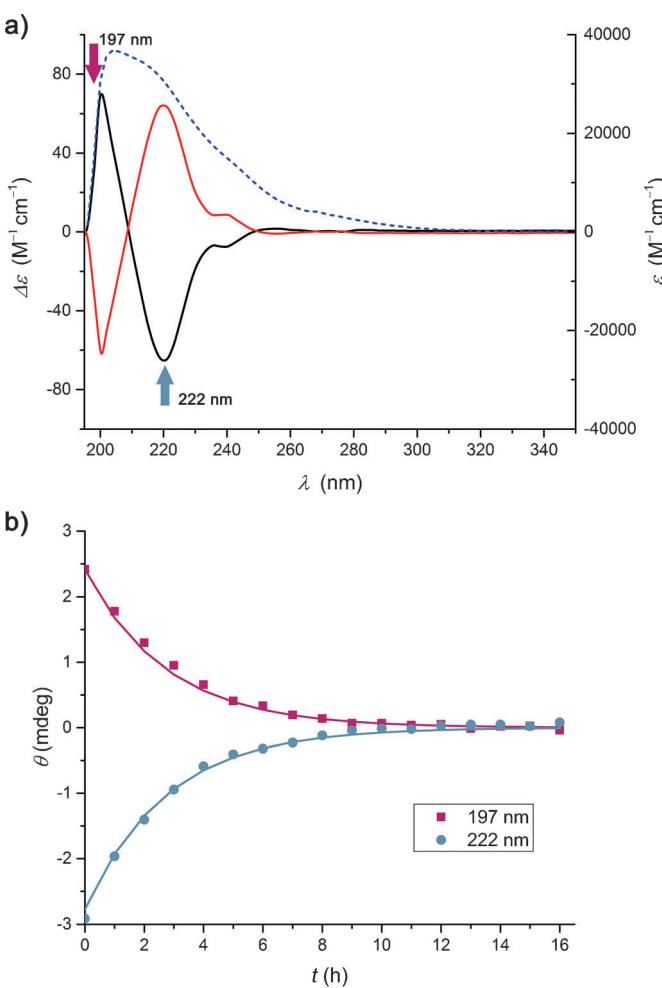


Abbildung 4. a) UV/Vis-Spektrum (blau gestrichelt) des Racemats von **1** und CD-Spuren der getrennten Enantiomere (schwarz und rot). Die Spektren wurden in *n*-Hexan/2-PrOH (99:1) bei 25°C aufgenommen. Absorptionsmaxima und deutliche Cotton-Effekte wurden bei 240, 220 und 200 nm beobachtet. Die Pfeile deuten auf die Wellenlängen, bei denen der Abfall des CD-Signals über die Zeit beobachtet wurde.

b) Der zeitliche Abfall des CD-Signals bei 222 und 197 nm bei 25°C . Das Racemat wurde nach etwa 10 h erreicht.

Stichwörter: Atropisomerie · Geländer-Oligomere ·
Helikale Strukturen · Hexaphenyle · Racemisierung

- [1] B. Kiupel, C. Niederalt, M. Nieger, S. Grimm, F. Vögtle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3031–3034; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3206–3209.
[2] Übersicht hierzu: M. Gingras, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 968–1006 zit. Lit.
[3] M. Modjewski, S. V. Lindeman, R. Rathore, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4656–4659.
[4] Ausgewählte Beispiele: a) K. Ohkata, R. L. Paquette, L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6687–6693; b) K. Müllen, W.

Heinz, F. Klärner, W. R. Roth, I. Kindermann, O. Adamczak, M. Wette, J. Lex, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 2349–2371; c) J. Rotzler, H. Gsellinger, M. Neuburger, D. Vonlanthen, D. Häussinger, M. Mayor, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 86; d) J. Rotzler, H. Gsellinger, A. Bihlmeier, M. Gantenbein, D. Vonlanthen, D. Häussinger, W. Klopper, M. Mayor, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 110–118; e) J. Rotzler, H. Gsellinger, A. Bihlmeier, M. Gantenbein, D. Vonlanthen, D. Häussinger, W. Klopper, M. Mayor, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 110; f) K. Takaishi, M. Kawamoto, K. Tsubaki, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1832–1835.

- [5] S. L. Buchwald, N. C. Bruno, *The Strem Chemiker Vol. XXVII* **2014**, 1.