

# Formtreue Phenylacetylen-Makrocyclen: große Ringe – kleine Ausbeute?

Sigurd Höger\*

### Stichwörter:

Alkine · Cyclophane · Makrocyclen · Metathese · Supramolekulare Chemie

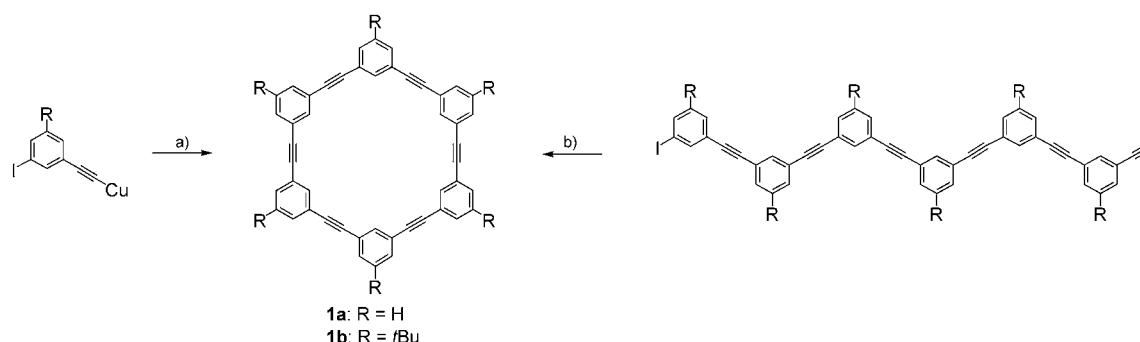
Formtreue Makrocyclen haben in den letzten Jahren ein stetig zunehmendes Interesse auf sich gezogen.<sup>[1]</sup> Besonders Ringe, die Phenylethynyl-, Phenylbutadienyl- oder beide Strukturelemente enthalten (Phenylacetylen-Makrocyclen, PAMs), sind wertvolle Kandidaten zur Untersuchung der supramolekularen Chemie nanometergroßer Ringe: Erstens kann die Aren-Alkin-Bindung leicht gebildet werden (Sonogashira-Hagihara-Kupplung), wobei das Kupplungsprotokoll eine Vielzahl funktioneller Gruppen toleriert und Acetylen-schutzgruppen unterschiedlicher Stabilität und Polarität eingehend beschrieben sind. Zweitens vermeidet die räumliche Trennung der Arene eine sterische Behinderung zwischen Seitengruppen, die in der Regel am formtreuen Mole-

külrrückgrat angebracht sein müssen, um dessen Verarbeitbarkeit zu gewährleisten. Die Form und Größe der Moleküle hängt vom Substitutionsmuster an den Arenen ab. Obwohl auch rein *para*-substituierte cyclische Phenylacetylene beschrieben sind,<sup>[2]</sup> enthalten die meisten PAMs *meta*- oder *ortho*-substituierte Arene an den Ecken und *para*-substituierte Arene zur Vergrößerung des Innerraums.

1974 berichteten Staab und Neunhoeffer über die Synthese des *m*-Cyclophans **1a** durch eine intermolekulare sechsfache Stephens-Castro-Kupplung des Kupfersalzes von *m*-Iodphenylacetylen (Schema 1).<sup>[3]</sup> Die einfache Verfügbarkeit des Startmaterials ermöglichte die Herstellung von 800 mg Produkt, obwohl die Ausbeute nur 4.6% betrug.

chende  $\alpha$ -Iod- $\omega$ -ethynyl-Vorstufe unabhängig präpariert und unter Hochverdünnungsbedingungen in ausgezeichneter Ausbeute von 75% zum Makrocyclus **1b** cyclisiert. Abgesehen von der hohen Ausbeute im Cyclisierungsschritt (verbunden mit einer einfachen Reinigung des Produkts) ist dies die Methode der Wahl, wenn Makrocyclen mit unterschiedlichen funktionellen Gruppen an den Phenylbausteinen des Rings synthetisiert werden sollen, da die Ringvorstufe schrittweise aufgebaut wird. Auch cyclische Pentamere, Heptamere und andere definierte Oligomere, die bislang nicht beschrieben wurden, sind auf diese Weise erhältlich.

Allerdings liegt im schrittweisen Aufbau der Vorläufermoleküle auch der größten Nachteil dieser Synthese-



**Schema 1.** Synthese eines hexameren Phenylacetylen-Makrocyclus nach Staab (links) und Moore (rechts): a) Pyridin, Rückfluss (4.6%); b)  $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$  (dba = Dibenzylideneacetone),  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{Cul}$ ,  $70^\circ\text{C}$ , Pseudo-Hochverdünnungsbedingungen (75%).

[\*] Prof. S. Höger  
Institut für Technische Chemie  
und Polymerchemie  
Universität Karlsruhe  
Engesserstraße 18, 76131 Karlsruhe  
(Deutschland)  
Fax: (+49) 721-608-3151  
E-mail: hoeger@chemie.uni-karlsruhe.de

Nahezu 20 Jahre später berichteten Moore et al. über eine ungleich höhere Ausbeute bei der Synthese dieser Verbindung.<sup>[4]</sup> Anstatt die Bildung der Ringvorstufen (und anderer Oligomere) und die Cyclisierung in einer Eintopfreaktion vorzunehmen, wurde die entspre-

route, da zahlreiche Entschüttungs- und Kupplungsreaktionen erforderlich sind. Zwischen diesen beiden methodischen Extremen findet sich in der Literatur eine Vielzahl anderer Ansätze, z.B. die Dimerisierung von Halbringen, die Trimersierung von Drittelringen usw.

Ähnliche Zugänge wurden auch für Phenyl-, Phenylbutadien- und andere formtreue Makrocyclen beschrieben.<sup>[5]</sup> Unabhängig von der spezifischen Kupplungsreaktion, die zur C-C-Verknüpfung verwendet wird, tritt bei allen Cyclisierungen das gleiche Dilemma auf: Einfache Vorstufen sind üblicherweise leicht zugänglich, geben aber geringe Ausbeuten am gewünschten formtreuen Ring, während hohe Ausbeuten im Cyclisierungsschritt eine zeit- und materialintensive mehrstufige Vorläufersynthese erfordern.

Als Lösung dieses Problems bietet sich die Verwendung von Templayen („molekularen Schablonen“) an. Sanders et al. konnten zeigen, dass Ethinylphenyl-substituierte Zn-Porphyrine sowohl cyclodimerisiert als auch cyclotrimerisiert werden können, wobei der Reaktionsverlauf durch Pyridyltemplate im Reaktionsmedium gesteuert wird.<sup>[6]</sup> Wir fanden, dass auch kovalente Templaye Cyclisierungen zu formtreuen Ma-

krocyclen unterstützen können. Auf diese Weise sind symmetrische und unsymmetrische PAMs in hohen Ausbeuten zugänglich.<sup>[7]</sup> Jedoch erfordert sowohl die supramolekulare als auch die kovalente templatunterstützte Synthese das Vorhandensein geeigneter funktioneller Gruppen, die an das Templat binden oder bereits daran gebunden sind.

Ein anderer Ansatz ist die Synthese der Makrocyclen unter thermodynamischer Kontrolle. Falls das Zielmolekül unter den gegebenen Bedingungen die stabilste Struktur ist und die Reaktion reversibel verläuft, sollte es möglich sein, ein einziges makrocyclisches Produkt in quantitativer Ausbeute zu erhalten, auch wenn man von sehr einfachen Vorläufermolekülen ausgeht.<sup>[8,9]</sup>

Die Iminbildung ist ein praktischer Weg, Makrocyclen in hohen Ausbeuten zu erhalten.<sup>[10,11]</sup> In den letzten Jahren wurden Arylacetylen-Makrocyclen beschrieben, die Imingruppen enthalten und bei denen im Cyclisierungsschritt

die Schiffschen Basen gebildet werden (Abbildung 1). So erzeugten Moore und Zhao den Makrocyclus **2** in nahezu quantitativer Ausbeute aus dem entsprechenden Diamin und Dialdehyd.<sup>[12]</sup> Nachteilig ist, dass auch hier die beiden Vorläufermoleküle (Halbringe) vorher durch mehrstufige Reaktionssequenzen hergestellt werden müssen.

Vor kurzem wurden formtreue Imin-Makrocyclen auch aus kleineren Vorläufermolekülen in guten Ausbeuten erhalten. MacLachlan und Gallant beschrieben die Synthese des löslichen 30gliedrigen Rings **3** in 70% Ausbeute durch die thermodynamisch begünstigte [3+3]-Cyclokondensation der entsprechenden Dialdehyde und Diamine.<sup>[13]</sup> Der Makrocyclus **3** ist in der Lage, wie ein Kronenether Metallionen zu binden. UV- und NMR-Titrationen deuten darauf hin, dass mit der Komplexierung eine Aggregation zu supramolekularen Röhren einhergeht.

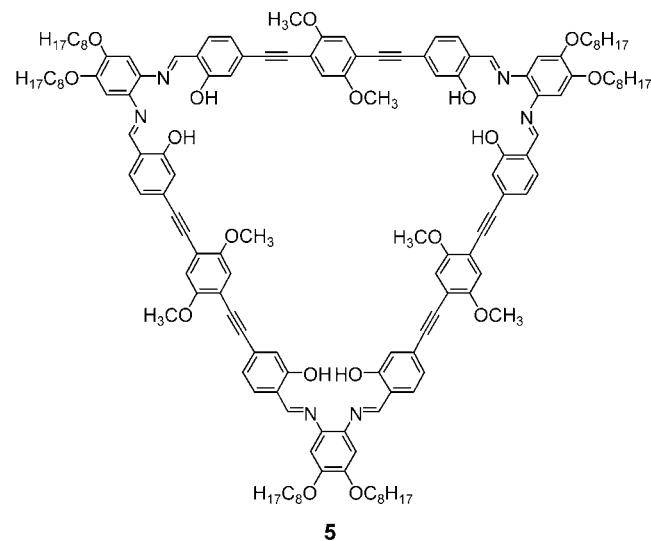
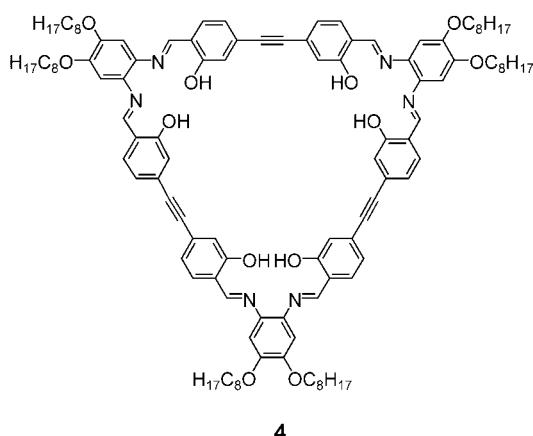
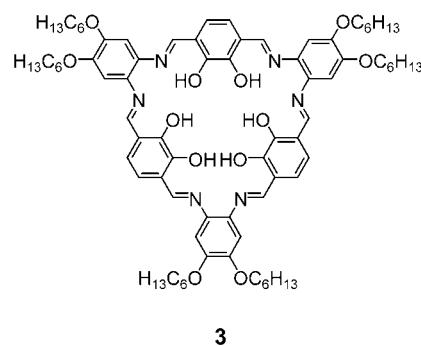
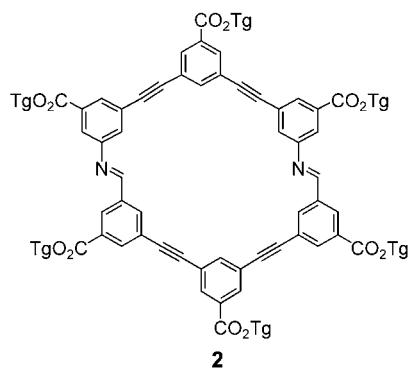


Abbildung 1. Formtreue Makrocyclen, die durch reversible Iminbildung hergestellt wurden. Tg =  $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{CH}_3$ .

Im Folgearbeiten wurde dieses Synthesekonzept auf die Synthese größerer Makrocyclen ausgeweitet. Die Verbindungen **4** und **5** wurden in einer templatfreien Eintopfreaktion in 68 bzw. 40% Ausbeute erhalten.<sup>[14]</sup> Es wurde gezeigt, dass der Makrocyclus **4** Übergangsmetalle in seiner Salen-ähnlichen Bindungstasche aufnehmen kann, wobei die Komplexierung von  $Zn^{2+}$  mit einer starken Fluoreszenzzunahme verbunden ist. Diese Arbeiten belegen, dass formtreue Macrocyclen mit intraannularen Bindungsstellen auch aus vergleichsweise kleinen Bausteinen in guten Ausbeuten zugänglich sind.

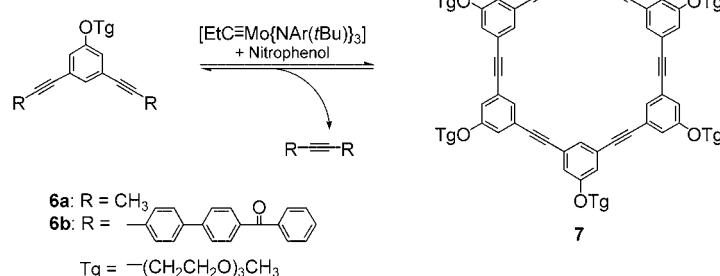
Ebenfalls erst kürzlich beschrieben Moore und Zhang einen neuen Zugang zu Arylacetylen-Makrocyclen, der die Reversibilität der Alkinmetathese nutzte.<sup>[15]</sup> Mithilfe eines sehr aktiven  $Mo^{VI}$ -Alkylidin-Komplexes wurde das einfache Bisacetylen **6a** in 81% Ausbeute zum Macrocyclus **7** umgesetzt. Die Reaktion wurde im Milligramm-Maßstab durchgeführt und das als Begleitprodukt entstehende 2-Butin unter verminderter Druck ständig aus dem Reaktionsansatz entfernt (Schema 2).<sup>[16]</sup>

Die Synthese weiterer *m*-Cyclophane dieses Typs in vergleichbaren Ausbeuten belegte die generelle Anwendbarkeit des Verfahrens. Zahlreiche Versuche, den Ansatz zu vergrößern, führten jedoch nicht zum Erfolg. Möglicherweise konnte bei größeren Ansätzen das entstehende 2-Butin nicht schnell genug aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden, oder eintretende Luft deaktiviert den Katalysator. Dementsprechend wurde nach einem alternativen Weg gesucht, um das Metathese-Gleichgewicht in Richtung der Produkte zu

verschieben.<sup>[17]</sup> Statt eine flüchtige Komponente unter Vakuum zu entfernen, sollte eine Verschiebung des Gleichgewichts auch durch Ausfällen einer unlöslichen Komponente aus dem Reaktionsgemisch in einem geschlossenen System möglich sein. Tatsächlich gelang es unter optimierten Reaktionsbedingungen, in einer einzigen Reaktion 5 g (77%) des Macrocyclus **7** herzustellen, wenn das Benzoylbi-phenyl-substituierte Arylacetylen **6b** in  $CCl_4$  zur Reaktion gebracht wurde.

30 Jahre nach Staabs Veröffentlichung zum *m*-Cyclophan **1** sind nun formtreue Arylacetylen-Makrocyclen auch dann in hohen Ausbeuten erhältlich, wenn man von einfachen Vorstufen ausgeht. Obwohl die strukturelle Variabilität der repetitiven Vorläufersynthese noch nicht erreicht ist, bieten die beschriebenen Synthesen neue Möglichkeiten für zukünftige Untersuchungen der Struktur-Eigenschafts-Beziehungen dieser interessanten Materialklasse.

Online veröffentlicht am 13. Mai 2005



**Schema 2.** Alkinmetathese zur Synthese hexamerer Phenylacetylen-Makrocyclen in hohen Ausbeuten.

2664–2666; b) T. Kawase, K. Tanaka, N. Shiono, Y. Seirai, N. Shiono, M. Oda, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1754–1756; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1722–1724.

[3] H. A. Staab, K. Neunhoeffer, *Synthesis* **1974**, 424.

[4] a) J. S. Moore, J. Zhang, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 873–874; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 922–924; b) J. Zhang, D. J. Pesak, J. L. Ludwick, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4227–4239.

[5] Siehe z.B.: a) H. Staab, F. Binning, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 293–305; b) V. Hensel, K. Lützow, J. Jakob, K. Gessler, W. Saenger, A. D. Schlüter, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2768–2770; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2654–2656; c) Y. Tobe, N. Utsumi, A. Nagano, K. Naemura, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1347–1349; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1285–1287.

[6] a) H. L. Anderson, J. K. M. Sanders, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1478–1480; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1400–1403; b) D. W. J. McCallien, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6611–6612.

[7] a) S. Höger, A.-D. Meckenstock, H. Pellen, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4556–4557; b) S. Höger, A.-D. Meckenstock, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1735–1736; c) S. Höger, A.-D. Meckenstock, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1686–1691; d) S. Höger, *Macromol. Symp.* **1999**, *142*, 185–191; e) M. Fischer, S. Höger, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 441–446.

[8] Eine Zusammenfassung findet sich z.B. in: S. J. Rowan, S. J. Cantrill, G. R. L. Cousins, J. K. M. Sanders, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 938–993; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 898–952.

[9] Herausragende Beispiele für diese Strategie sind durch Selbstorganisation gebildete metallorganische Strukturen: a) M. Fujita, K. Umemoto, M. Yoshizawa, N. Fujita, T. Kusokawa, K. Biradha, *Chem. Commun.* **2001**, 509–518; b) S. R. Seidel, P. J. Stang, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 972–983.

[10] a) S. Akine, T. Taniguchi, T. Nabeshima, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8861–8864; b) J. Gawroński, H. Kolbon, M. Kwit, A. Katrusiak, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5768–5773.

[11] Eines der eindrucksvollsten Beispiele sind die von Stoddart beschriebenen Borromäischen Ringe: K. S. Chichak, S. J. Cantrill, A. R. Pease, S.-H. Chiu, G. W. V. Cave, J. L. Atwood, J. F. Stoddart, *Science* **2004**, *304*, 1308–1312.

[12] D. Zhao, J. S. Moore, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3548–3554. Untersuchungen der Iminmetathese in unterschiedlichen Lösungsmitteln deuten an, dass die Bil-

dung von Ringstapeln die thermodynamische Triebkraft für die ausschließliche Bildung von Dimeren ist: D. Zhao, J. S. Moore, *Macromolecules* **2003**, *36*, 2712–2720.

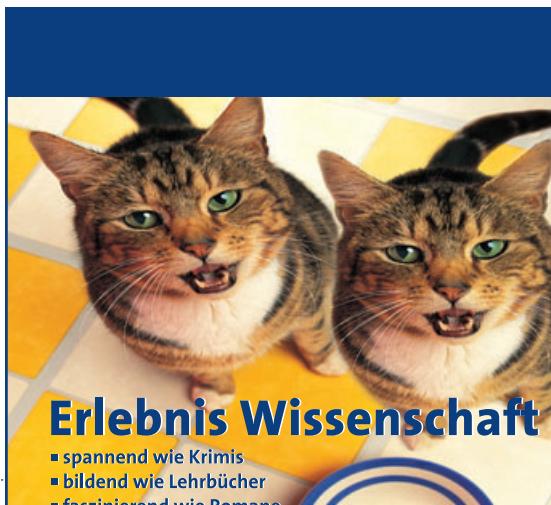
[13] A. J. Gallant, M. J. MacLachlan, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5465–5468; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5307–5310.

[14] C. Ma, A. Lo, A. Abdolmaleki, M. J. MacLachlan, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3841–3844.

[15] W. Zhang, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12796.

[16] Mit den von Bunz beschriebenen „instant catalysts“ wurde das Cyclohexamer nur in 6% Ausbeute gebildet, vergleichbar mit der Synthese von Staab: a) P.-H. Ge, W. Fu, W. A. Herrmann, E. Herdtweck, C. Campana, R. D. Adams, U. H. F. Bunz, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3753–3756; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3607–3610; b) U. H. F. Bunz, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 998–1010.

[17] Vorhergehende Untersuchungen durch Moore und Mitarbeiter zeigten, dass sich bei der Metathese in einem geschlossenen System hohe Umsätze erhalten lassen, wenn das Produkt in der Reaktionsmischung nicht löslich ist: W. Zhang, S. Kraft, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 329–335.



**Erlebnis Wissenschaft**

- spannend wie Krimis
- bildend wie Lehrbücher
- faszinierend wie Romane





Renneberg, R./Reich, J.  
**Liebling, Du hast die Katze geklont!**  
**Biotechnologie im Alltag**  
*2004. Ca. XII, 262 S., ca. 100 Abb. Geb.*  
*€ 24,90/sFr 38,- ISBN 3-527-31075-4*  
 Das Zukunftsthema Biotechnologie – unterhaltsam, verständlich und wunderbar illustriert. Anhand zahlreicher Beispiele demonstrieren die Autoren die Allgegenwart der Biotechnologie in unserem Alltag. Gleichzeitig vermitteln sie das Wissen, das alle benötigen, die über die ethischen Aspekte der Biotechnologie kompetent diskutieren möchten. Ein Essay zur Bioethik von Jens Reich beschließt den Band.

Genz, H.  
**Nichts als das Nichts**  
**Die Physik des Vakuums**  
*2004. V, 266 S., ca. 200 Abb. Geb.*  
*€ 24,90/sFr 38,- ISBN 3-527-40319-1*  
 Wie leer kann ein Raum sein? James Clerk Maxwell, der große Physiker des vorigen Jahrhunderts, hat den leeren Raum charakterisiert als „Jenes, das in einem Gefäß übrig bleibt, wenn alles entfernt wurde, was entfernt werden kann“. Was aber kann entfernt werden und was nicht? Henning Genz beantwortet mit diesem Buch die Frage, wie leer ein Raum im Einklang mit den Naturgesetzen sein kann.

Der Euro-Preis gilt nur in Deutschland

**www.wiley-vch.de**  
 WILEY-VCH Postfach 101161 D-69451 Weinheim  
 Fax: +49 (0) 6201-60 61 84 service@wiley-vch.de

 **WILEY-VCH**

1210404\_Lah