

Allenophan- und Allenocetylen-Makrocyclen: eine neue Klasse chiraler Cyclophane

Takeshi Kawase*

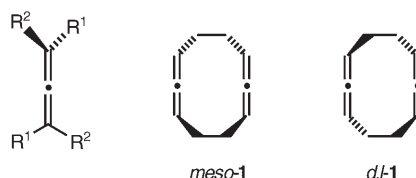
Stichwörter:

Allene · Chiralität · Cyclophane · Kohlenwasserstoffe · Makrocyclen

Eine zentrale Aufgabe in der organischen Chemie besteht darin, eine Beziehung zwischen der Molekülstruktur und den physikalischen Eigenschaften eines Stoffes herzustellen. Eine Verbindungskategorie, die in dieser Hinsicht besonders intensiv untersucht wurde, sind die Cyclophane, die im Laufe der Jahre mit einer großen strukturellen Vielfalt entworfen und synthetisiert worden sind.^[1,2] In jüngerer Zeit sind insbesondere makrocyclische Cyclophane mit Acetylenbrücken in den Blickpunkt der Forschung gerückt. Diese Verbindungen, die man auch als Dehydroannulene betrachten kann, zeichnen sich durch eine konformativ starre und formtreue Struktur aus.^[3] Die Kombination von Cyclophan- und Annulenchemie hat zu einer Vielzahl interessanter Verbindungen geführt, die über bemerkenswerte Moleküleigenschaften wie Aggregationsverhalten, Wirt-Gast-Komplexbildung und spezielle elektronische Eigenschaften verfügen.^[1b,4]

Im Unterschied dazu wurden Cyclophane mit Allenbrücken (1,2-Propadienbrücken), auch Allenophane genannt, bisher nicht sonderlich intensiv untersucht, was vermutlich auf Schwierigkeiten bei der Synthese und die hohe Reaktivität von Allenbausteinen zurückzuführen ist.^[5] Im Jahre 1875 hatte van't Hoff vorausgesagt, dass die vier Substituenten am Allen in zwei senkrecht stehenden Ebenen angeordnet

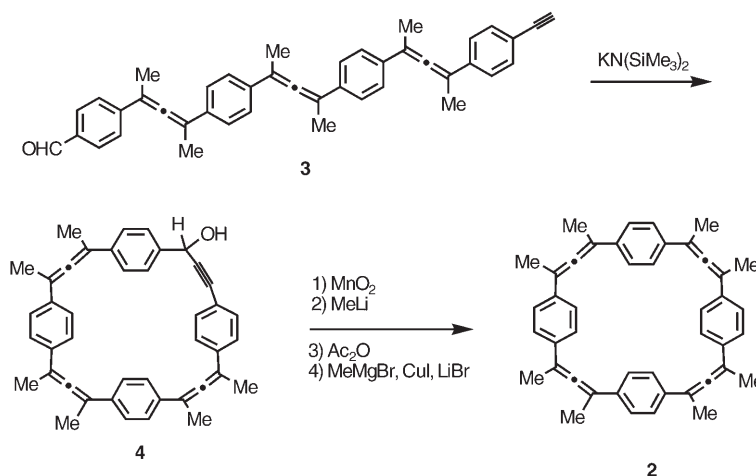
sein müssen,^[6a] woraus folgt, dass entsprechend substituierte Allene axiale Chiralität aufweisen. Diese Voraussage wurde 60 Jahre später bestätigt.^[6b] Damit führt die Verwendung des Allengerüsts als Baustein zu dreidimensionalen chiralen Molekülen. Im Jahre 1961 wurde das cyclische Bisallen Cyclodeca-1,2,6,7-tetraen (**1**) aus 1,5-Cyclooctadien



durch Addition von Bisdibromcarben und Ringöffnung mit Methyllithium synthetisiert.^[7] Durch Röntgenstrukturanalyse wurde nachgewiesen, dass es sich bei **1** um ein *meso*-Diastereomer handelt. Das entsprechende *d,l*-**1** wurde nicht gebildet, vermutlich wegen der innerhalb des Moleküls auftretenden

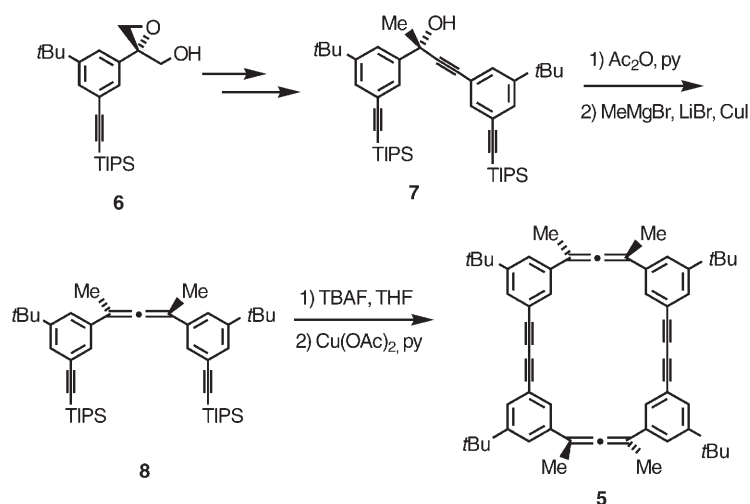
Spannung. Gespannte cyclische Allene, unter anderem auch **1**, wurden theoretisch und auch experimentell auf ihre Molekülspannung und Möbius-Aromatizität hin untersucht.^[5,8] Diese Molekülstrukturen sind jedoch aufgrund ihrer Labilität nicht gut charakterisiert.

Mehrere Naturstoffe wurden isoliert, die einen Allenbaustein enthalten, und es wurden Methoden zur Synthese von chiralen Allenen entwickelt,^[9] die einen Zugang zu Allenophanen bieten könnten. Die erste Synthese eines „echten“ Allenophans, **2**, wurde 1999 von Krause et al. vorgestellt (Schema 1).^[10] Das Cyclophan besteht aus vier 1,4-Phenyl- und vier 1,3-Dimethylallenbausteinen und liegt als Gemisch aus vier Diastereomeren mit unterschiedlicher Topologie vor. Die intramolekulare Cyclisierung, ein Schlüsselschritt bei der Synthese, gelang durch Hinzufügen der acyclischen Vorstufe **3** zu einer verdünnten Lösung von KN(SiMe₃)₂ in THF unter Bildung des makrocyclischen



Schema 1. Synthese von **2** nach Krause et al.^[10]

[*] Prof. Dr. T. Kawase
Department of Chemistry
Graduate School of Science
Osaka University
Toyonaka, Osaka 560-0043 (Japan)
Fax: (+81) 6-6850-5387
E-mail: tkawase@chem.sci.osaka-u.ac.jp



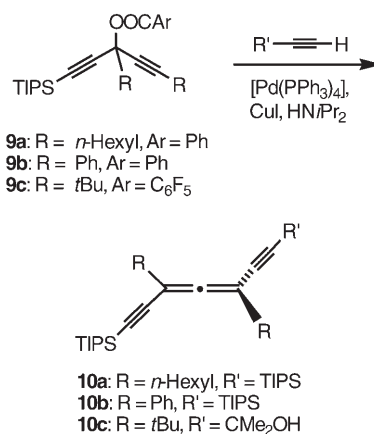
Scheme 2. Synthese von **5** nach Clay und Fallis.^[11] TIPS = Triisopropylsilyl.

Propargylalkohols **4** mit 52% Ausbeute. Die weitere Umsetzung von **4** führte unter Einwirkung einer Methylocupratspezies zum Aufbau der vierten Allenbrücke. Die Synthese verlief jedoch nicht stereoselektiv, da die Vorstufe **3** als ein Gemisch der möglichen vier Diastereomere synthetisiert und eingesetzt wurde, sodass das Produkt **2** erwartungsgemäß als Diastereomere gemisch entstand. Dieses konnte durch HPLC nicht getrennt werden, weshalb die physikalischen und chiroptischen Eigenschaften nicht diskutiert wurden.

Kürzlich wurde mehrfach über die Synthese von racemischen und enantiomerenreinen Acetylenallenophanen berichtet. So beschrieben Clay und Fallis die Synthese des enantiomerenreinen Acetylenallenophans **5** ausgehend vom chiralen Epoxid **6** (88% *ee*), das zuvor durch eine asymmetrische Sharpless-Epoxidierung hergestellt worden war (Schema 2).^[11] Der tertiäre Propargylalkohol **7** (abgeleitet von **6**) führte nach mehreren Reaktionsschritten, unter anderem der Addition einer Methylocupratspezies, zum chiralen (*S*)-Allen **8**. Die oxidative Kupplung von **8** ergab das (*S,S*)-Allenophan **5** mit moderater Ausbeute. Die Molekülstruktur wurde nicht experimentell bestimmt, Rechnungen weisen allerdings auf eine spiralförmige Struktur hin. Im Circular dichroismus-Spektrum zeigen sich große Banden bei 263 und 270 nm, die auf intramolekulare Wechselwirkungen zwischen den Phenyleneinheiten von **5** zurückzuführen sind.

Diederich und Mitarbeiter untersuchten π -konjugierte, aus Acetylen- und Cumulenbindungen bestehende Systeme zum Aufbau von dreidimensionalen Kohlenstoffnetzwerken sowie Polymeren und Oligomeren mit Kohlenstoffhauptkette, die neue physikalische und physikochemische Eigenschaften haben.^[12] Eine zentrale Herausforderung bei diesen Studien war die Synthese chiraler Acetylenallenophane, die keine aromatischen Ringe enthalten.^[13]

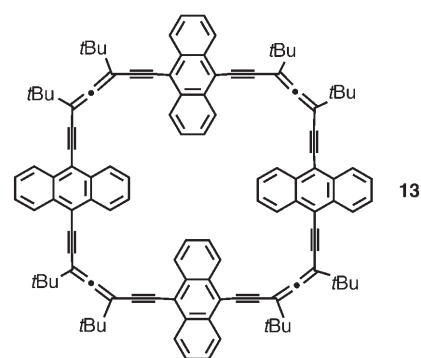
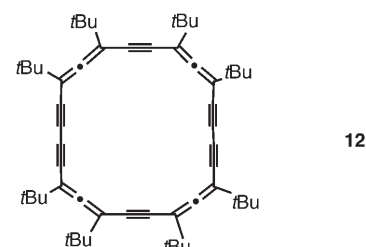
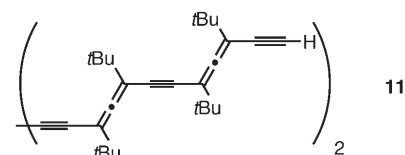
Zunächst wurden die (\pm)-1,3-Diethynylallene **10** (Schema 3) als aus-



Scheme 3. Synthese von (\pm)-1,3-Diethynylallen (**10**) nach Diederich et al.^[15]

sichtsreiche Intermediate durch palladiumkatalysierte Kreuzkupplung von Bispropargylestern **9** mit Alkinen hergestellt. Allerdings dimerisieren die labilen Phenyl- und *n*-Hexylderivate **10a**

und **10b** bereits bei niedrigen Temperaturen.^[14] Die relativ stabile *tert*-Butyl-substituierte Verbindung **10c** wurde dagegen mit hoher Ausbeute erhalten, wenn Pentafluorbenzoat als Abgangsgruppe verwendet wurde. Die sperrigen Substituenten von **10c** sind für die hohe Stabilität des Moleküls entscheidend. Das racemische Allen **10c** wurde in ein Isomerengemisch der acyclischen Vorstufen **11** umgewandelt. Eine Eglinton-



Galbraith-Kupplung von **11** ergab bei hoher Verdünnung das cyclische Tetraallen **12** mit 80% Ausbeute als ein Gemisch von fünf Diastereomeren, einschließlich zweier Enantiomere.^[15]

Das Verhältnis der fünf Diastereomere (1:1:4:1:1) entspricht ungefähr dem statistisch kontrollierten Ringchluss. Die Isomere konnten durch eine Kombination zweier unterschiedlicher HPLC-Techniken voneinander getrennt werden. Als Hauptdiastereomer wurde durch NMR-Spektroskopie das C₁-Isomer auf der Grundlage der geringen

Symmetrie ermittelt. Es wird angenommen, dass die Bildung von racemischem, C_1 -symmetrischem **12** gegenüber der Bildung der anderen Isomere begünstigt ist. Außerdem wurde ausgehend von **10c** ein Allenophan **13** hergestellt, das Anthracengruppen enthält. Auch in diesem Fall konnten alle vier Isomere getrennt werden. Die Strukturen wurden spektroskopisch charakterisiert, und die Struktur des D_4 -Isomers wurde durch Röntgenstrukturanalyse bestätigt.

Die Isomere von **12** sind farblose Feststoffe, während die von **13** braun sind. Alle Verbindungen sind bei Raumtemperatur an der Luft stabil, wenn sie vor Licht geschützt werden. Während **12** nach der Bestrahlung mit einer Xenonlampe unverändert erhalten bleibt, durchläuft **13** eine Photoisomerisierung, wobei sich ein photostationärer Zustand einstellt ($C_2/C_{2h}/D_4/D_{2d} = 10:5:1:5$). Die Anthracengruppen in **13** könnten als intramolekulare Sensibilisatoren wirken. Um die chiroptischen Eigenschaften zu erforschen, besteht der nächste Schritt dieser Studien darin, eine enantiomerenreine Verbindung zu synthetisieren.

In jüngster Zeit werden die chiralen Cyclophane, insbesondere solche mit spiralförmiger Chiralität, intensiv untersucht,^[16] da sie Aufschluss über die Beziehung zwischen Struktur und chiroptischen Eigenschaften geben sollten. Außerdem wird erwartet, dass diese Verbindungen interessante Eigenschaften als chirale Liganden oder Wirtmoleküle für Metallionen und kleine Gastmoleküle haben. Die hier beschriebene Synthese ist somit ein wichtiger Fortschritt in der Cyclophanchemie.

Online veröffentlicht am 18. Oktober 2005

[1] a) F. Diederich, *Cyclophanes. Monographs in Supramolecular Chemistry*,

Bd. 2 (Hrsg.: J. F. Stoddart), Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1991**; b) F. Vögtle, *Cyclophane Chemistry*, Wiley, New York, **1993**; c) *Modern Cyclophane Chemistry* (Hrsg.: R. Gleiter, H. Hopf), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.

- [2] G. J. Bodwell, T. Sato, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4175–4177; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4003–4005; A. Urbano, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4116–4119; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3986–3989.
- [3] Eine richtungsweisende Arbeit hierzu: H. A. Staab, F. Graf, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 751–757.
- [4] a) M. M. Haley, *Top. Curr. Chem.* **1999**, *201*, 81–130; b) U. H. Bunz, Y. Rubin, Y. Tobe, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 107–119; c) C. Grave, A. D. Schlüter, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3075–3098; d) D. Zhao, J. S. Moore, *Chem. Commun.* **2003**, 807; e) J. A. Marsden, G. J. Palmer, M. M. Haley, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2355–2369; f) S. Höger, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1320–1329.
- [5] H. Hopf, *Classics in Hydrocarbon Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 171–196.
- [6] a) J. H. van't Hoff, *La Chimie dans L'Espace*, Bazendijk, Rotterdam, **1875**; J. H. van't Hoff, *Die Lagerung der Atome im Raume*, Vieweg, Braunschweig, **1877**; b) P. Maitland, W. H. Mills, *Nature* **1935**, *135*, 994.
- [7] a) L. Skattebøl, *Tetrahedron Lett.* **1961**, 167–172; b) H. Irngartinger, H.-U. Jäger, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3595–3596.
- [8] a) D. Ajami, O. Oeckler, A. Simon, R. Herges, *Nature* **2003**, *426*, 819–821; b) T. Kawase, M. Oda, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4496–4498; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4396–4398.
- [9] a) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3057–3059; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2933–2935; b) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1216–1236; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1196–1216; c) *Modern Allene Chemistry* (Hrsg.: N. Krause, A. S. K. Hashmi), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [10] S. Thorand, F. Vögtle, N. Krause, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3929–3931; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3721–3723.
- [11] M. D. Clay, A. G. Fallis, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4107–4110; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4039–4042.
- [12] F. Diederich, L. Gobbi, *Top. Curr. Chem.* **1999**, *201*, 43–79; F. Diederich, *Chem. Commun.* **2001**, 219–227.
- [13] Im Unterschied zu den Allenen konnten einige Acetylenbutatrien-Makrocyclen, Dehydroannulene vom Sworski-Typ, synthetisiert werden: Y. Kuwatani, N. Watanabe, I. Ueda, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 119–122; Y. Kuwatani, I. Ueda, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2017–2019; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1892–1894.
- [14] R. C. Livingston, L. R. Cox, V. Gramlich, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2396–2399; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2334–2337; R. Livingston, L. R. Cox, S. Odermatt, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3052–3065.
- [15] S. Odermatt, J. L. Alonso-Gomez, P. Seiler, M. M. Cid, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5203–5207; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5074–5078.
- [16] a) R. C. Helgeson, J.-P. Mazaleyrat, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3929–3931; b) S. Anderson, U. Neidlein, V. Gramlich, F. Diederich, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1722–1724; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1596–1600; c) U. Neidlein, F. Diederich, *Chem. Commun.* **1996**, 1493–1494; d) S. Grimme, J. Harren, A. Sobanski, F. Vögtle, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1491–1509; e) A. Bähr, A. S. Droz, M. Püntener, U. Neidlein, S. Anderson, P. Seiler, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 1931–1963; f) A. S. Droz, U. Neidlein, S. Anderson, P. Seiler, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 2243–2289; g) L. L. Schafer, T. D. Tilley, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2683–2684; h) L. An, T. Nakano, A. Orita, J. Otera, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 179–181; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 171–173; i) K. Campbell, C. A. Johnson, II, R. McDonald, M. J. Ferguson, M. M. Haley, R. R. Tykwinski, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6093–6097; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5967–5971.