

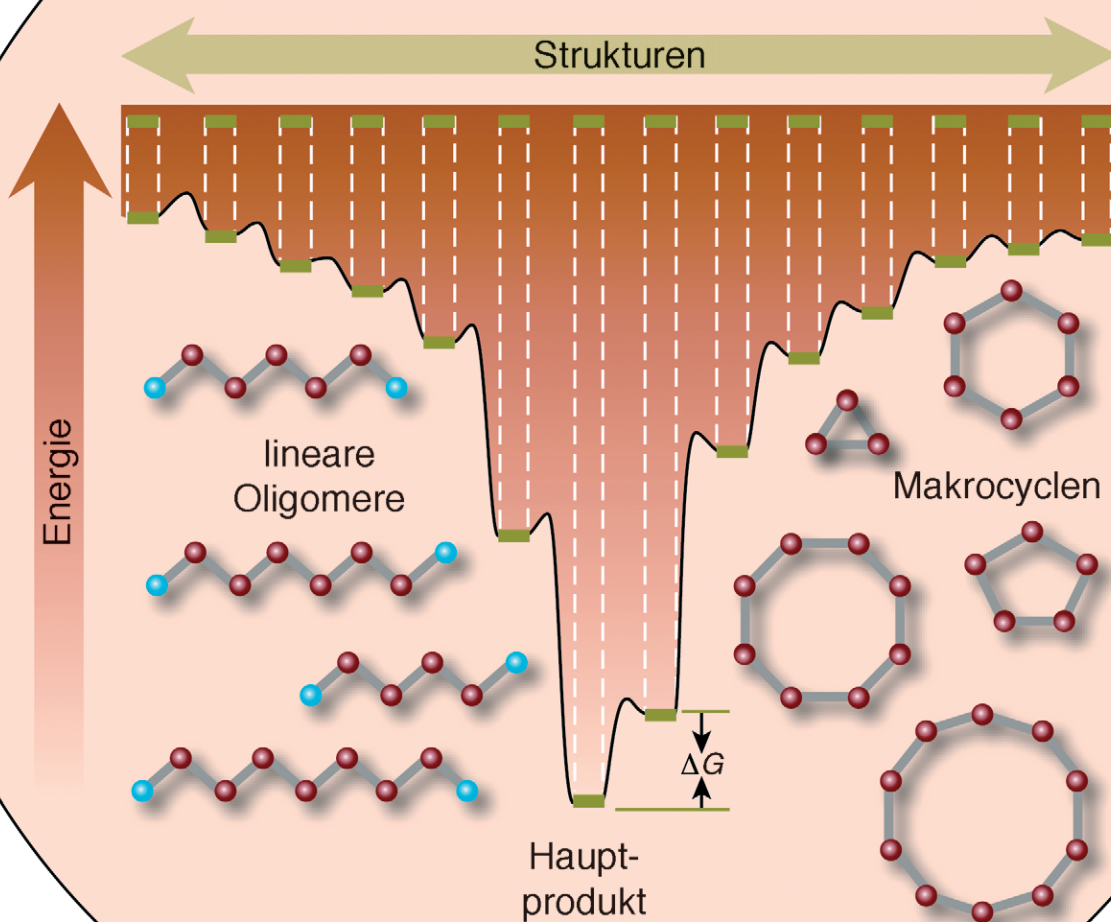
# Formtreue Makrocyclen: Strukturen und Synthesen aus Arylen- und Ethynylen-Bausteinen

Wei Zhang und Jeffrey S. Moore\*

**Stichwörter:**

Cyclooligomerisierungen · Dynamische kovalente Chemie · Formtreue Makrocyclen · Kreuzkupplungen · Metathese

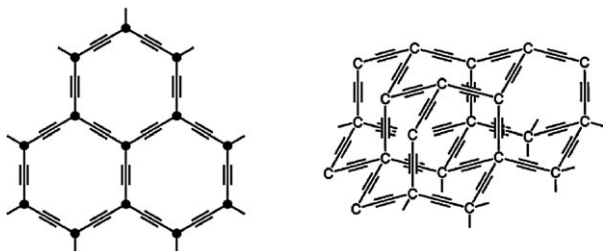
## Energieprofil der Cyclooligomerisierung



**F**ormtreue Arylenethinylen-Makrocyclen mit ihren besonderen Strukturen und Eigenschaften werden für mögliche Anwendungen in der supramolekularen Chemie und den Materialwissenschaften intensiv erforscht. In diesem Aufsatz betrachten wir neuere Beispiele für die Synthese von Makrocyclen durch Kreuzkupplungen (Sonogashira: Arylacetylen-Makrocyclen, Glaser: Aryldiacetylen-Makrocyclen) und Methoden der dynamischen kovalenten Chemie. Ein Nachteil der Kupplungsmethoden ist die kinetisch kontrollierte Produktverteilung, da ein erheblicher Anteil der Oligomere über die erwünschte Cyclengröße hinauswächst („Overshooting“). Bessere Ergebnisse wurden in jüngster Zeit mithilfe der dynamischen kovalenten Strategien auf der Grundlage reversibler Metathesereaktionen erzielt, die formtreue Makrocyclen in nur einem Reaktionsschritt liefern. Mechanistische Untersuchungen belegen, dass diese Form der Makrocyclenbildung ein thermodynamisch kontrollierter Prozess ist. Verbleibende präparative Probleme betreffen die Synthese von spezifisch funktionalisierten Strukturen sowie größeren und komplexeren zweidimensionalen und dreidimensionalen Molekülen.

## 1. Einleitung

Formtreue Arylenethinylen-Makrocyclen finden seit einigen Jahren ein großes Interesse wegen ihrer möglichen Verwendung als große supramolekulare Bausteine für  $\pi$ -Stapelungen, stabile nanoporöse Feststoffe und tubuläre flüssige Phasen.<sup>[1–11]</sup> Im Unterschied zu konformativ flexiblen Ringen weisen formtreue Makrocyclen regelmäßige Wiederholungseinheiten mit nur wenigen Konformationsfreiheitsgraden auf. Durch ihr starres Gerüst ergeben sich große Moleküloberflächen, die sich zu geordneten Strukturen organisieren. Die Ethinylengruppe ist aus mehreren Gründen ein geeigneter Baustein für diese Strukturen: 1) Sie ist in der Lage, an ausgedehnten Elektronenkonjugationen teilzunehmen; 2) ihre einfache lineare Geometrie führt zu vorhersagbaren Strukturen; 3) sie besteht ausschließlich aus C-Atomen, was insbesondere für die Herstellung von kohlenstoffreichen Materialien interessant ist (Abbildung 1);<sup>[8,9]</sup> 4) sie ist durch eine Vielzahl von Synthesen leicht zugänglich.<sup>[11,12]</sup> Formtreue Makrocyclen verfügen über eine Innen- und eine Außenseite, die spezifisch funktionalisiert werden können. Alle diese Eigenschaften machen formtreue Mak-



**Abbildung 1.** Zwei- und dreidimensionales Kohlenstoffnetzwerk aus drei- bzw. vierfach substituierten Ethinylen-Monomeren. Schwarze Punkte repräsentieren Monomereinheiten.

## Aus dem Inhalt

1. Einleitung	4525
2. Kinetisch kontrollierte Synthese von formtreuen Makrocyclen	4527
3. Thermodynamisch kontrollierte Synthese von Arylenethinylen-Makrocyclen	4536
4. Schlussfolgerungen und Ausblick	4545

rocyclen aus Arylen- und Ethinylen-Bausteinen zu attraktiven Strukturen für organische Materialien.<sup>[13]</sup>

Eine entscheidende Rolle bei der Synthese von Arylenethinylen-Makrocyclen spielen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplungen (Abbildung 2). Die Makrocyclensynthese profitierte ganz erheblich von den methodischen

Fortschritten bei Kreuzkupplungen zwischen  $sp$ - oder  $sp^2$ -hybridisierten Kohlenstoffatomen.<sup>[12]</sup> Dazu zählen die palladiumkatalysierte Alkinvariante der Heck-Reaktion,<sup>[14]</sup> die in Verbindung mit Kupfersalzen als Sonogashira-Kreuzkupplung bekannt ist,<sup>[15–19]</sup> die Negishi-Kreuzkupplung<sup>[20]</sup> zwischen Arylhalogeniden und Alkinylzinkhalogeniden, die Homokupplung zwischen terminalen Alkinen nach Glaser<sup>[21–32]</sup> und die Cu-vermittelte Castro-Stephens-Kupplung.<sup>[33]</sup> Diese Kupplungsreaktionen tolerieren eine Vielzahl von funktionellen Gruppen, ergeben meist hohe Ausbeuten und können auf zahlreiche Vorstufen zurückgreifen. Im Zuge der Fortschritte bei der Alkinmetathese<sup>[34]</sup> wurde diese Art von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfung auch zur Synthese von Ethinylverbindungen angewendet.

Die Strategien zur Synthese von Makrocyclen können in vier Hauptkategorien unterteilt werden (Abbildung 3): 1) Cyclooligomerisierungen,<sup>[35]</sup> 2) intramolekularer Ringschluss von  $\alpha,\omega$ -difunktionalisierten Oligomeren, 3) intermolekulare Kupplung zwischen zwei oder mehreren oligomeren Fragmenten mit anschließender unimolekularer Cyclisierung, 4) templatvermittelte Cyclisierung von Fragmenten. Sind an der Cyclooligomerisierung (Strategie 1) irreversible Reaktionen beteiligt, z.B. Kreuzkupplungen, so verringert das Problem des „Produkt-Overshooting“ die theoretische Ausbeute erheblich; Einzelheiten hierzu werden in Abschnitt 2.1 besprochen. Die Strategien 2 und 3 zählen zu den häufigsten Kreuzkupplungsansätzen bei der Makrocyc-

[\*] Dr. W. Zhang, Prof. J. S. Moore  
Department of Chemistry and Materials Science & Engineering  
University of Illinois at Urbana-Champaign  
600 South Mathews Avenue, Urbana, IL 61801 (USA)  
Fax: (+1) 217-244-8024  
E-mail: jsmoore@uiuc.edu

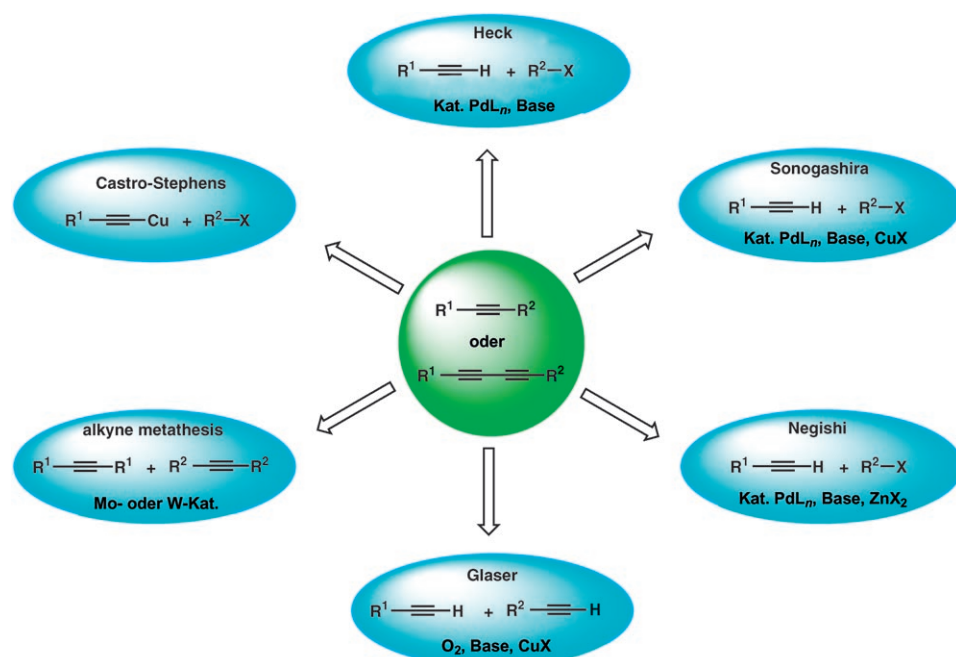


Abbildung 2. Aufbau von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen ausgehend von Ethinylengruppen.

lensynthese und werden in den Abschnitten 2.2 bzw. 2.3 behandelt. Der templatvermittelten Makrocyclensynthese (Strategie 4) widmen wir uns in Abschnitt 2.4.

Methoden der dynamischen kovalenten Chemie (DCC) beruhen auf reversiblen Reaktionen, die unter Gleichge-

wichtsbedingungen ablaufen. Durch eine reversible Reaktionsführung besteht die Möglichkeit, die chemischen „Defekte“, die bei kinetisch kontrollierten Prozessen auftreten, zu beseitigen. Auf DCC beruhende Synthesen sowie theoretische Studien zur thermodynamischen Stabilität der erzeugten Makrocyclen werden in Abschnitt 3 beschrieben. Da schon mehrere Übersichten zu verwandten Themen erschienen sind,<sup>[1,3–11]</sup> wollen wir uns hier auf die jüngsten Entwicklungen bei der Synthese von Arylenethinyl-Makrocyclen beschränken.

Zur Synthese von Makrocyclen steht zwar eine Reihe von Kreuzkuppelungen zur Auswahl, diese führen jedoch zu kinetisch kontrollierten Produktverteilungen, was insbesondere bei Cyclooligomerisierungen problematisch ist. Die Bildung von unerwünschten Spezies (z.B. von höheren Oligomeren, die die Größe des gewünschten Makrocyclen überschreiten) kann

wegen der Irreversibilität der Reaktionen nicht korrigiert werden. Selektivere Produktverteilungen erhält man im Allgemeinen durch intramolekularen Ringschluss oder intermolekulare Kupplung von Oligomeren. Diese erfordern jedoch meist zahlreiche Syntheseschritte oder, im Falle der Ringschlussreaktionen, verdünnte Lösungen (< 1 mM), sodass die Gesamtausbeuten oft niedrig sind.<sup>[5,7,36]</sup>



Wei Zhang wurde 1977 in China geboren. Nach dem Chemiestudium in Peking (B.S. 2000) und Forschungen an der Universität von Utah wechselte er 2001 an die Universität von Illinois, wo er 2005 bei Prof. Jeffrey Moore seine Promotion abschloss. Seine Forschungen betrafen die Entwicklung eines Molybdänkatalysators für die Alkinmetathese und dessen Anwendung zur Synthese von formtreuen Makrocyclen und konjugierten Polymeren. Seit März 2006 ist er Postdoc am Massachusetts Institute of Technology bei Prof. Timothy M. Swager.



Jeffrey Moore wurde 1962 bei Joliet in Illinois geboren. Er studierte Chemie an der Universität von Illinois (B.S. 1984) und promovierte dort bei Samuel Stupp in Materialwissenschaften (1989). Nach einer NSF-Stelle am Caltech bei Robert Grubbs und Forschungen an der Universität von Michigan in Ann Arbor kehrte er 1993 an die Universität von Illinois zurück und übernahm die William H. and Janet G. Lycan-Professur für Chemie und Materialwissenschaften. Seine Forschungen betreffen molekulare Selbstorganisation, strukturkontrollierte Makromoleküle und Foldamere, stimuli responsive Materialien und selbstheilende Polymere.

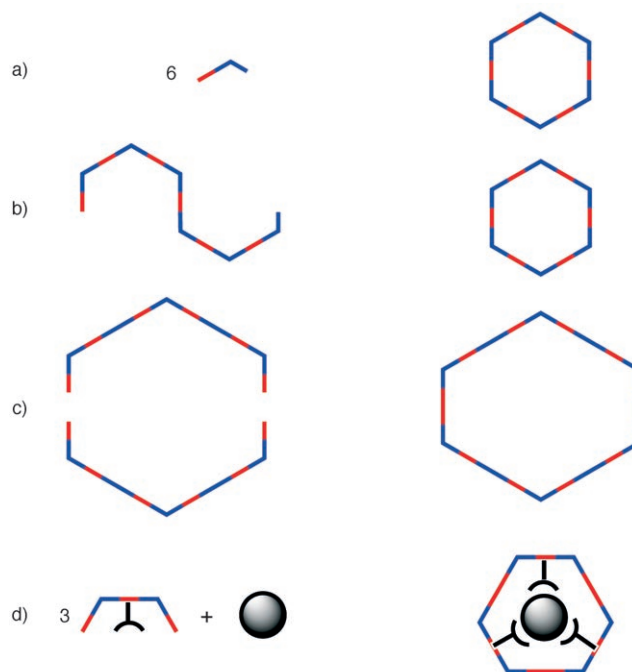
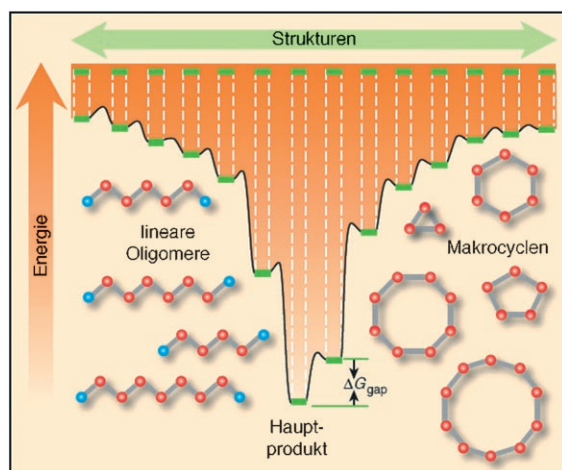


Abbildung 3. Übersicht über Cyclisierungsstrategien: a) Cyclooligomerisierung, b) intramolekulare Cyclisierung, c) bimolekulare Kupplung/unimolekulare Cyclisierung, d) templatvermittelte Cyclisierung.



Mit Methoden der dynamischen kovalenten Chemie<sup>[34,37–42]</sup> zur Synthese von Makrocyclen konnten jedoch sehr gute Ausbeuten erzielt werden. Berichtet wurde über die Synthese von makrocyclischen Verbindungen,<sup>[43]</sup> molekularen Kapseln<sup>[44]</sup> und verzahnten Strukturen.<sup>[45]</sup> Der Erfolg dieser Strategie beruht auf dem Energielückenprinzip, auf das in Abschnitt 3.2.3 näher eingegangen wird.

Ob es bei thermodynamisch kontrollierten Prozessen gelingt, von einer Vielzahl möglicher Produkte eine einzige bestimmte Spezies zu erzeugen, hängt von den relativen freien Energien der beteiligten Spezies ab. Die Energien der Produktspezies definieren die Energielandschaft, ein Begriff, den man häufig im Zusammenhang mit der Proteinfaltung findet,<sup>[46]</sup> der aber auch bei anderen thermodynamisch kontrollierten Prozessen, bei denen eine Vielzahl möglicher Strukturen zur Auswahl steht, verwendet wird. Bei der Cyclooligomerisierung kommen als mögliche Produkte sowohl cyclische als auch lineare Oligomere unterschiedlicher Größe infrage. Falls eine große Energielücke zwischen dem erwünschten Makrocyclus und anderen möglichen Makrocyclen vorliegt, kann mithilfe von DCC das gewünschte Produkt in hoher Ausbeute erzeugt werden, selbst wenn zu Beginn der Reaktion die unerwünschten Produkte kinetisch begünstigt sind (Abbildung 4). Bei Systemen, die aus konformativ flexiblen Bausteinen aufgebaut sind, dominieren gewöhnlich entropische Faktoren, und meist überwiegt der kleinste Makrocyclus (cyclisches Monomer oder cyclisches Dimer). Hingegen sind bei formtreuen Makrocyclen kleine Ringe wegen der hohen Winkelspannung oft benachteiligt, sodass sich die interessante Möglichkeit bietet, große Ringe thermodynamisch kontrolliert zu erzeugen.



**Abbildung 4.** Energielandschaft einer Cyclooligomerisierung: Mit zunehmendem Umsatz entstehen größere Oligomere, die sich in cyclische Produkte umwandeln. Die Ringspannung und entropische Faktoren bestimmen die bevorzugte Ringgröße, wobei Makrocyclen mit weniger Monomereinheiten entropisch begünstigt sind. Ob ein Makrocyclus gespannt oder spannungsfrei ist, hängt von den Bindungswinkeln und der Konformation der Monomere ab. Die Energielücke ist die Energiedifferenz zwischen dem stabilsten und dem zweitstabilsten Produkt. Von der Energielücke hängt es ab, ob unter reversiblen Bedingungen ein einziges Produkt erhalten werden kann.

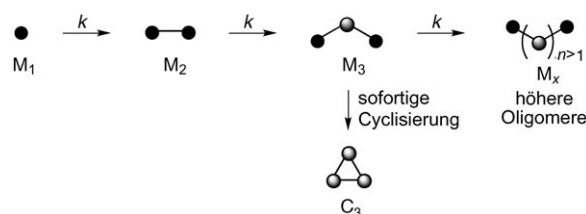
## 2. Kinetisch kontrollierte Synthese von formtreuen Makrocyclen

### 2.1. Cyclooligomerisierung

#### 2.1.1. Cyclisierung von Monomeren des AB- und AA-Typs

Homokupplungen (z. B. die Glaser-Reaktion) und Kreuzkupplungen haben bei der Synthese von Arylenethinyl-Makrocyclen breite Anwendung gefunden. Da diese Reaktionen irreversibel sind, kann die Bildung unerwünschter Bindungen nicht korrigiert werden, und die Produktverteilung ist kinetisch bestimmt. Einer der größten Nachteile bei kinetisch kontrollierten Cyclooligomerisierungen besteht darin, dass die Oligomere, die durch Kupplung von difunktionellen Monomeren wie Alkynylhalogenarenen entstehen, über die gewünschte Größe des Makrocyclus „hinausschießen“ können. Ein nachträgliches Kürzen der Oligomere ist nicht möglich. Die Auswirkungen dieses „Overshooting“ auf die Makrocyclen-Synthese können durch Simulation der Reaktionskinetik analysiert werden. Im Folgenden wollen wir Simulationen von Cyclotrimerisierungen und Cyclohexamerisierungen diskutieren.<sup>[47]</sup>

Man kann zwei Arten von Monomeren betrachten, je nachdem, ob zur Cyclooligomerisierung eine Homokupplung oder eine Kreuzkupplung angewendet wird. Ein difunktionelles Monomer AB, das zwei unterschiedliche funktionelle Gruppen A und B enthält (wobei A nur mit B reagieren kann), geht typischerweise eine Kreuzkupplung ein, wohingegen ein difunktionelles Monomer AA, das zwei identische funktionelle Gruppen A enthält (wobei A mit A reagiert), durch Homokupplung reagiert. In Abbildung 5 ist der Re-



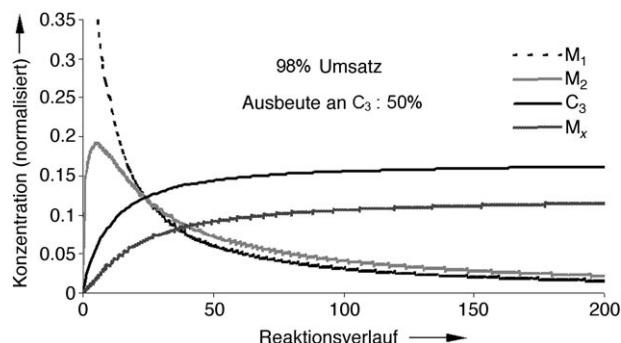
**Abbildung 5.** Reaktionswege bei der Cyclotrimerisierung aus AB- oder AA-Monomeren.

aktionsweg der Cyclotrimerisierung gezeigt, und Tabelle 1 enthält die relevanten Oligomere  $M_i$ , sowie die cyclischen  $C_3$ -Produkte. Die Monomere können schrittweise wachsen ( $M_1 \rightarrow M_2$ ), bis lineare Trimere ( $M_3$ ) oder höhere Oligomere entstanden sind. In der Simulation wird der günstigste Fall angenommen, wonach alle linearen Trimere sofort, d. h. ohne

**Tabelle 1:** Mögliche bimolekulare Kombinationen bei der Cyclotrimerisierung von AB- oder AA-Monomeren unter irreversiblen Bedingungen. Da angenommen wird, dass sich  $M_3$  sofort in  $C_3$  umwandelt, erscheint keine  $M_3$ -Spezies in der Tabelle.  $M_x$  bezeichnet höhere Oligomere als  $M_3$ .

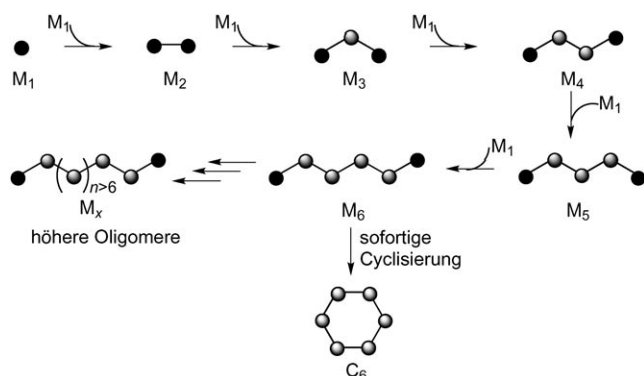
Reaktant	$M_1$	$M_2$	$M_x$
$M_1$	$M_2$	$C_3$	$M_x$
$M_2$	$C_3$	$M_x$	$M_x$
$M_x$	$M_x$	$M_x$	$M_x$

weitere Kettenverlängerung cyclisieren und die cyclischen Trimere  $C_3$  bilden. Alle höheren Oligomere werden als Nebenprodukte ( $M_x$ ) behandelt. Mit diesen Annahmen sind am Ende der Reaktion nur zwei Spezies vorhanden: die erwünschten cyclischen Trimere  $C_3$  und die höheren Oligomere  $M_x$  (Tabelle 1). Die Simulation der Reaktionskinetik ergibt eine Ausbeute von 50 %  $C_3$  (Abbildung 6).



**Abbildung 6.** Simulierter Reaktionsverlauf mit Vergleich von Oligomerisierung und Cyclotrimerisierung. Das Diagramm zeigt, wie sich die Konzentrationen der beteiligten Spezies bei einer Cyclisierung/Oligomerisierung ausgehend von AB- oder AA-Monomeren ändern. Die Anfangskonzentration von  $M_1$  ist auf 1.0 normiert. Alle Geschwindigkeitskonstanten  $k$  sind auf 0.1 normiert.

In ähnlicher Weise wurde auch die Bildung von cyclischen Hexameren durch schrittweises Oligomerenwachstum von  $M_1$  bis  $M_5$  und schließlich  $M_6$  simuliert (Abbildung 7). Erneut

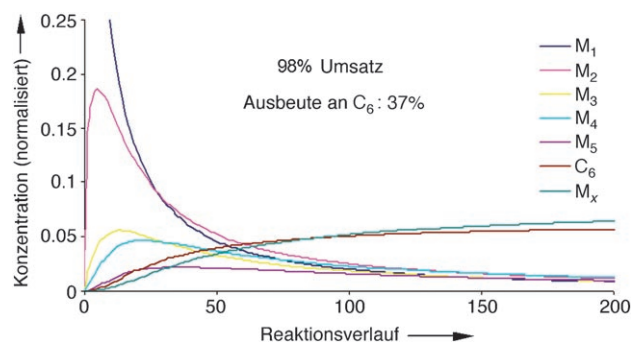


**Abbildung 7.** Reaktionswege bei der Cyclohexamerisierung von AB- oder AA-Monomeren.

wurde der günstigste Fall angenommen, wonach alle linearen Hexamere sofort zu Hexacyclen  $C_6$  cyclisieren, ohne dass andere cyclische Spezies gebildet werden. Längere Oligomere als Hexamere werden als Nebenprodukte  $M_x$  behandelt. Mit diesen Annahmen sind am Ende der Reaktion ausschließlich die erwünschten cyclischen Hexamere  $C_6$  und die höheren Oligomere  $M_x$  vorhanden (Tabelle 2). Die Ausbeute an  $C_6$  beträgt in der Simulation 37 % (Abbildung 8). Die Ergebnisse machen deutlich, dass kinetisch kontrollierte Cyclooligomerisierungen relativ ineffektiv sind, zumal die Ausbeuten bei größeren Ringen noch weiter sinken.

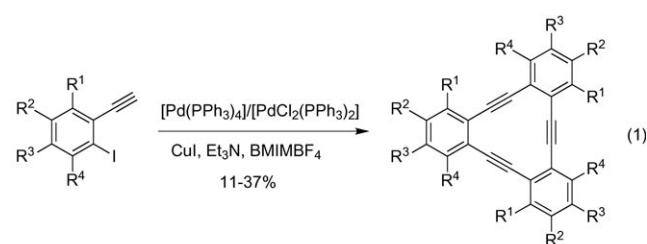
**Tabelle 2:** Mögliche bimolekulare Kombinationen bei der Cyclohexamerisierung von AB- oder AA-Monomeren unter irreversiblen Bedingungen. Da angenommen wird, dass sich  $M_6$  sofort in  $C_6$  umwandelt, erscheint keine  $M_6$ -Spezies in der Tabelle.  $M_x$  bezeichnet höhere Oligomere als  $M_6$ .

Reaktant	$M_1$	$M_2$	$M_3$	$M_4$	$M_5$	$M_x$
$M_1$	$M_2$	$M_3$	$M_4$	$M_5$	$C_6$	$M_x$
$M_2$	$M_3$	$M_4$	$M_5$	$C_6$	$M_x$	$M_x$
$M_3$	$M_4$	$M_5$	$C_6$	$M_x$	$M_x$	$M_x$
$M_4$	$M_5$	$C_6$	$M_x$	$M_x$	$M_x$	$M_x$
$M_5$	$C_6$	$M_x$	$M_x$	$M_x$	$M_x$	$M_x$
$M_x$	$M_x$	$M_x$	$M_x$	$M_x$	$M_x$	$M_x$



**Abbildung 8.** Simulierter Reaktionsverlauf mit Vergleich von Oligomerisierung und Cyclohexamerisierung. Das Diagramm zeigt, wie sich die Konzentrationen der beteiligten Spezies bei einer Cyclisierung/Oligomerisierung ausgehend von AB- oder AA-Monomeren ändern. Die Anfangskonzentration von  $M_1$  ist auf 1.0 normiert. Alle Geschwindigkeitskonstanten  $k$  sind auf 0.1 normiert.

In einer kürzlich beschriebenen Studie setzten Pan et al. die AB-Monomere **1** durch Sonogashira-Kupplung zu den trimeren Makrocyclen **2** um [Gl. (1)].<sup>[48]</sup> Die Synthesen



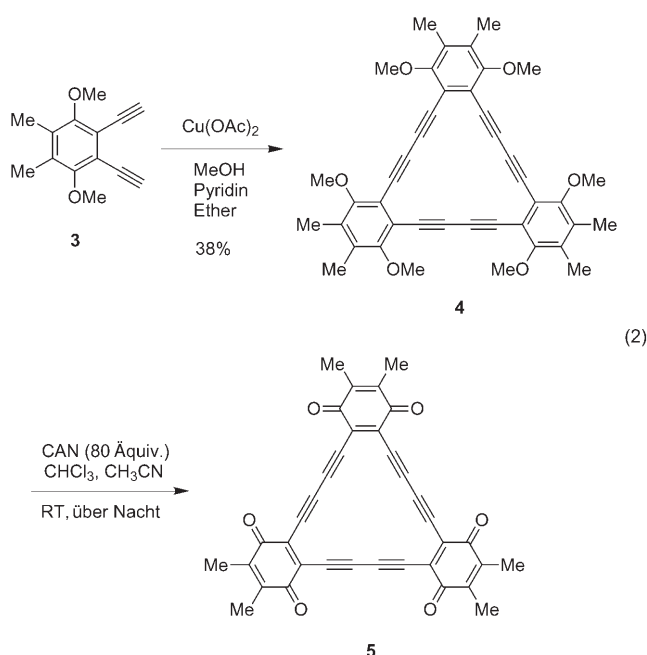
**1a:**  $R^1=R^2=R^3=R^4=H$   
**1b:**  $R^1=R^2=H, R^3+R^4=PhH$   
**1c:**  $R^1=H, R^2=R^3=R^4=CH_3O$

**2a:**  $R^1=R^2=R^3=R^4=H$   
**2b:**  $R^1=R^2=H, R^3+R^4=PhH$   
**2c:**  $R^1=H, R^2=R^3=R^4=CH_3O$

wurden in einer ionischen Flüssigkeit, 1-Butyl-3-methylimidazoliumtetrafluoroborat, ausgeführt. In Gegenwart des Katalysators Palladium(0)-tetrakis(triphenylphosphan) wurden die Tribenzohexadehydro[12]annulene bei 80 °C in einem Schritt aus den Iodarylacetylenen **1** mit 11–37 % Ausbeute erhalten. Bei diesen konjugierten cyclischen Trimeren<sup>[49]</sup> beträgt der Abstand vom Zentrum des zwölfgliedrigen Dehydroannulens zum Mittelpunkt einer C-C-Dreifachbindung ungefähr 1.2 Å, sodass bindende Wechselwirkungen

zwischen den  $\pi$ -Ethinylengruppen und einem Übergangsmetall möglich sind. Ein Metallzentrum kann dabei entweder innerhalb oder außerhalb der Ebene des Makrocyclen koordinieren. Die strukturellen Merkmale und Leitfähigkeitseigenschaften solcher Übergangsmetallkomplexe sind erforscht worden.<sup>[50]</sup>

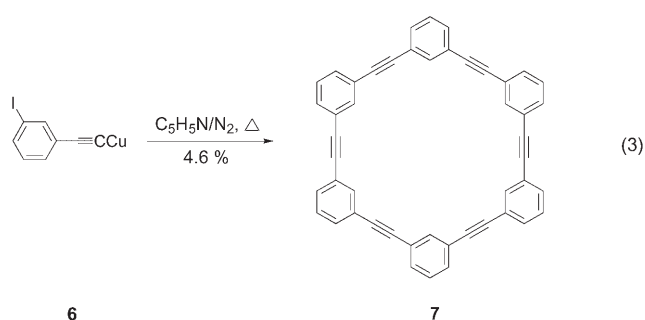
Komatsu und Mitarbeiter verwendeten ebenfalls eine Cyclooligomerisierungsstrategie, um das trimere Hexadehydro[18]annulen **4** in einem Schritt durch kupfervermittelte oxidative Kupplung des AA-Monomers 1,2-Diethinylaren **3** herzustellen [Gl. (2)].<sup>[51]</sup> Unter Eglinton-Bedingungen wurde



der Makrocyclen **4** mit 38% Ausbeute erhalten. Die Behandlung von **4** mit einem großen Überschuss an Cerammoniumnitrat (CAN) ergab das *p*-Benzochinon-Derivat **5**. Dieses enthält sowohl  $\pi$ -Elektronendonator- als auch Elektronenacceptorgruppen und kann als Push-pull-System betrachtet werden,<sup>[52]</sup> allerdings wiesen UV/Vis-spektroskopische Messungen und Cyclovoltammetrie (CV) auf einen nur geringen intramolekularen Ladungstransfer hin.

Die erste Synthese von hexameren Arylenethinyl-Makrocyclen aus AB-Monomeren liegt schon 30 Jahre zurück. In einer klassischen Arbeit stellten damals Staab und Neunhoeffer den hexameren Phenylethynyl-Makrocyclen **7** durch eine sechsfache Stephens-Castro-Kupplung des Kupfersalzes von *m*-Iodphenylacetylen **6** in 4.6% Ausbeute her [Gl. (3)].<sup>[53]</sup> Diese Methode war ein frühes Beispiel für die Anwendung einer Cyclooligomerisierungsstrategie zur Herstellung von formtreuen Makrocyclen. Das Monomer wächst zu offenkettigen Oligomeren, und die Cyclisierung verläuft in Konkurrenz zur Kettenverlängerung. Die geringe Ausbeute ist wahrscheinlich auf das Overshooting-Problem und möglicherweise auch auf die schlechte Löslichkeit der wachsenden Oligomere zurückzuführen.

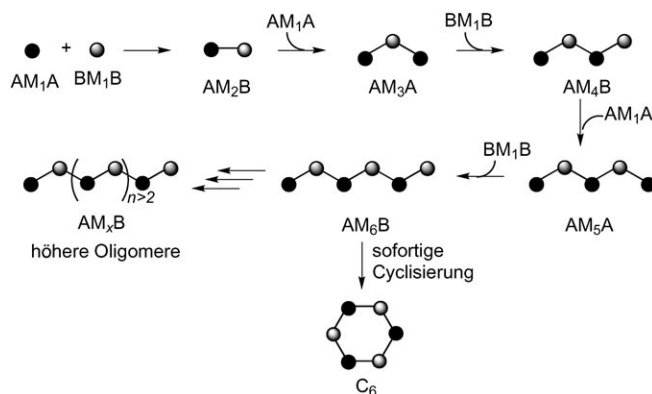
Die Simulationen und experimentellen Ergebnisse belegen, dass die Ausbeute des gewünschten Makrocyclen mit



zunehmender Ringgröße stark abfällt. Aus diesem Grund ist die irreversible Cyclooligomerisierung keine sehr geeignete Methode zur Synthese von Makrocyclen mit vielen Monomereinheiten.

### 2.1.2. Cyclooligomerisierung von Monomeren des A<sub>2</sub>- und B<sub>2</sub>-Typs

In Abbildung 9 sind die Reaktionswege dargestellt, die zur Bildung von Cyclohexameren aus einem Monomerenpaar A<sub>2</sub> + B<sub>2</sub> führen. Zur Simulation der Reaktionskinetik



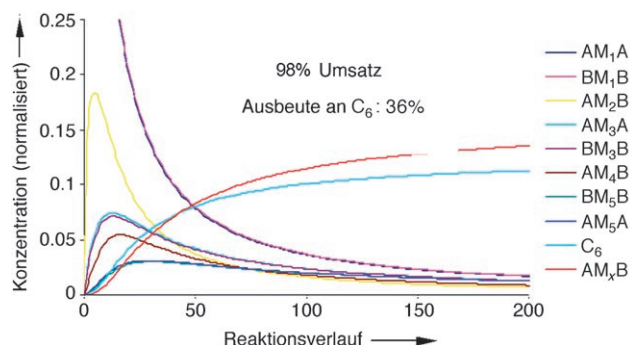
**Abbildung 9.** Reaktionswege bei der Oligomerisierung und Cyclohexamerisierung von A<sub>2</sub>- und B<sub>2</sub>-Monomeren.

wurden dieselben Annahmen zugrunde gelegt, die im vorigen Abschnitt für die AB-Szenarien genannt wurden: Sobald sich ein lineares Hexamer AM<sub>6</sub>B gebildet hat, cyclisiert es zu C<sub>6</sub>, und es werden keine anderen cyclischen Spezies erzeugt; höhere Oligomere als das Hexamer werden als Nebenprodukte behandelt. Am Ende der Reaktion liegen zwei Hauptprodukte vor: die erwünschten cyclischen Hexamere C<sub>6</sub> und höhere Oligomere (Tabelle 3, M<sub>x</sub> umfasst AM<sub>x</sub>B, AM<sub>x</sub>A und BM<sub>x</sub>B). Wie erwartet, führten die Simulationen zu ähnlichen Ergebnissen wie bei den AB-Monomeren. Die Simulation ergab eine Ausbeute an C<sub>6</sub> von 36% (Abbildung 10). Auch in diesem Fall beeinträchtigt die Bildung von höheren Oligomeren die Ausbeute der Makrocyclensynthese.

Iyoda et al. synthetisierten Arylenethinyl-Makrocyclen durch eine palladiumkatalysierte Sonogashira-Kupplung von drei A<sub>2</sub>- und drei B<sub>2</sub>-Monomereinheiten [Gl. (4)].<sup>[54]</sup> Bei der direkten Umsetzung von *o*-Diiodbenzol-Derivaten **8** (A<sub>2</sub>-Monomer) mit Acetylen (B<sub>2</sub>-Monomer) in Gegenwart von [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] und CuI bei 60 oder 40°C entstanden die

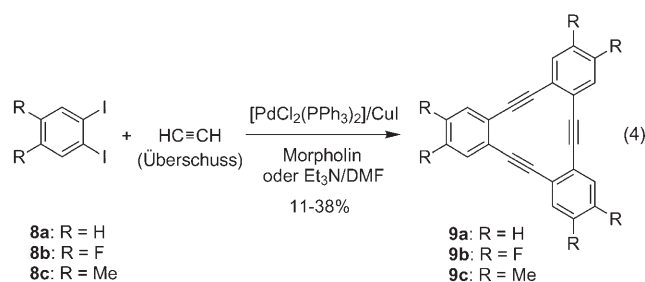
**Tabelle 3:** Mögliche bimolekulare Kombinationen bei der Cyclohexamerisierung von  $A_2$ - und  $B_2$ -Monomeren unter irreversiblen Bedingungen. Da angenommen wird, dass sich  $AM_6B$  sofort in  $C_6$  umwandelt, erscheint keine  $AM_6B$ -Spezies in der Tabelle.  $AM_xB$ ,  $AM_xA$  und  $BM_xB$  bezeichnen höhere Oligomere als  $M_6$ .

Reaktant	$BM_1B$	$BM_2A$	$BM_3B$	$BM_4A$	$BM_5B$	$BM_xA/BM_xB$
$AM_1A$	$AM_2B$	$AM_3A$	$AM_4B$	$AM_5A$	$C_6$	$AM_xB/AM_xA$
$AM_2B$	$BM_3B$	$AM_4B$	$BM_5B$	$C_6$	$BM_xB$	$BM_xA/BM_xB$
$AM_3A$	$AM_4B$	$AM_5A$	$C_6$	$AM_xA$	$AM_xB$	$AM_xB/AM_xA$
$AM_4B$	$BM_5B$	$C_6$	$BM_xB$	$AM_xB$	$BM_xB$	$BM_xA/BM_xB$
$AM_5A$	$C_6$	$AM_xA$	$AM_xB$	$AM_xA$	$AM_xB$	$AM_xB/AM_xA$
$AM_xB/$	$BM_xA/$	$AM_xB/$	$BM_xA/$	$AM_xB/$	$BM_xA/$	$AM_xB/AM_xA/$
$AM_xA$	$BM_xB$	$AM_xA$	$BM_xB$	$AM_xA$	$BM_xB$	$BM_xB$

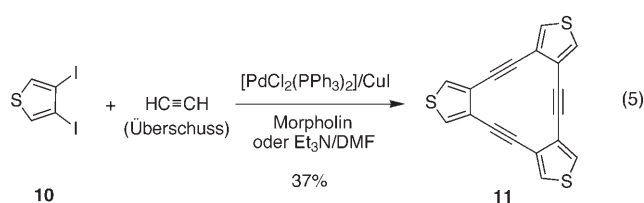


**Abbildung 10.** Simulierter Reaktionsverlauf mit Vergleich von Oligomerisierung und Cyclohexamerisierung. Das Diagramm zeigt, wie sich die Konzentrationen der beteiligten Spezies bei einer Cyclisierung/Oligomerisierung ausgehend von  $A_2$ - und  $B_2$ -Monomeren ändern. Die Anfangskonzentrationen von  $AM_1A$  und  $BM_1B$  sind auf 1.0 normiert. Alle Geschwindigkeitskonstanten  $k$  sind auf 0.1 normiert.

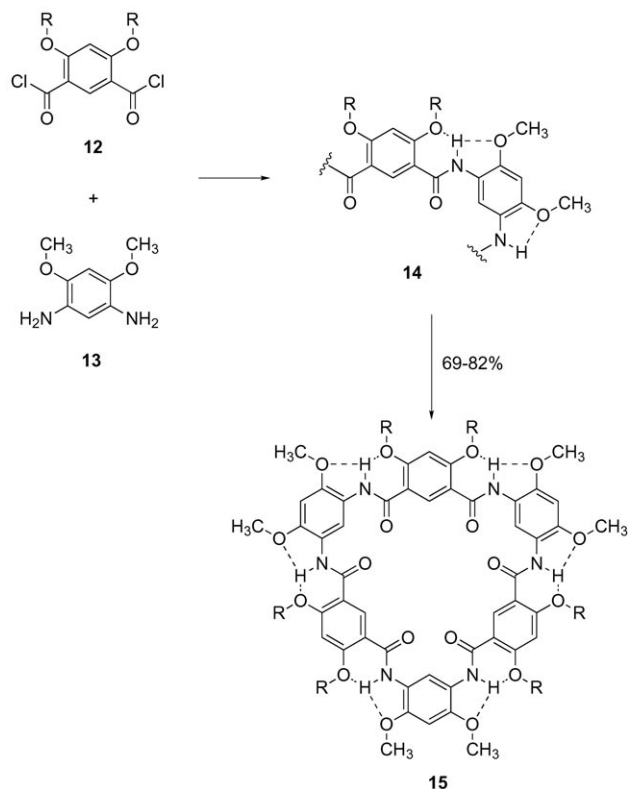
Makrocyclen **9** in 11–38% Ausbeute. Eine ähnliche Reaktion des Diiodids **10** mit Acetylen ergab das Trithienocyclin **11** in 37% Ausbeute [Gl. (5)].



In einem interessanten Beispiel berichteten Gong und Mitarbeiter kürzlich über die einstufige Synthese von hexameren formtreuen Makrocyclen durch Amid-Bildung (Schema 1).<sup>[55]</sup> Die Reaktion der Disäurechloride **12** ( $A_2$ -Monomer) mit 4,6-Dimethoxy-1,3-phenylendiamin (**13**,  $B_2$ -Monomer), beide in einer Konzentration von 0.13 M, lieferte in Gegenwart von Triethylamin in  $CH_2Cl_2$  die Makrocyclen **15**. Überraschenderweise führte dieser kinetisch kontrollierte Ansatz zu hohen Produktausbeuten von 69 bis 82%, was mit den obigen Simulationen nicht in Einklang zu bringen ist. Es wird angenommen, dass Wasserstoffbrücken zur Faltung und



Präorganisation der linearen Vorstufen **14** führen und so die bevorzugte Bildung von cyclischen Oligoamiden vermitteln. Eine genauere Aufklärung dieser erfolgreichen  $A_2 + B_2$ -Cyclisierung könnte gezielte Synthesen von formtreuen Makrocyclen mit hohen Ausbeuten ermöglichen.



**Schema 1.** Makrocyclensynthese aus  $A_2$ - und  $B_2$ -Monomeren durch Amid-Bildung.  $R = n\text{-C}_8\text{H}_{17}$  (69%),  $(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  (82%),  $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{CH}_3$ .<sup>[55]</sup>

Der Vorteil von Cyclooligomerisierungen besteht darin, dass die gewünschten Makrocyclen in nur einem Schritt gebildet werden und die Ausgangsstoffe leicht zugänglich sind. Wie jedoch die oben genannten Beispiele belegen, sind die Ausbeuten unweigerlich gering, weil neben der gewünschten cyclischen Struktur viele statistisch verteilte Produkte anfallen, darunter lineare und cyclische Oligomere und Polymere unterschiedlicher Kettenlänge. Außerdem ist die Abtrennung und Reinigung des gewünschten Makrocyclen in Gegenwart großer Mengen an polydispersen Nebenprodukten mit ähnlichen Strukturen schwierig. Aus diesen Gründen ist die irreversible Cyclooligomerisierung im Allgemeinen kein praktikabler Ansatz zur Synthese von Arylenethinyl-Makrocyclen. Um bessere Ergebnisse zu erzielen, wurden andere

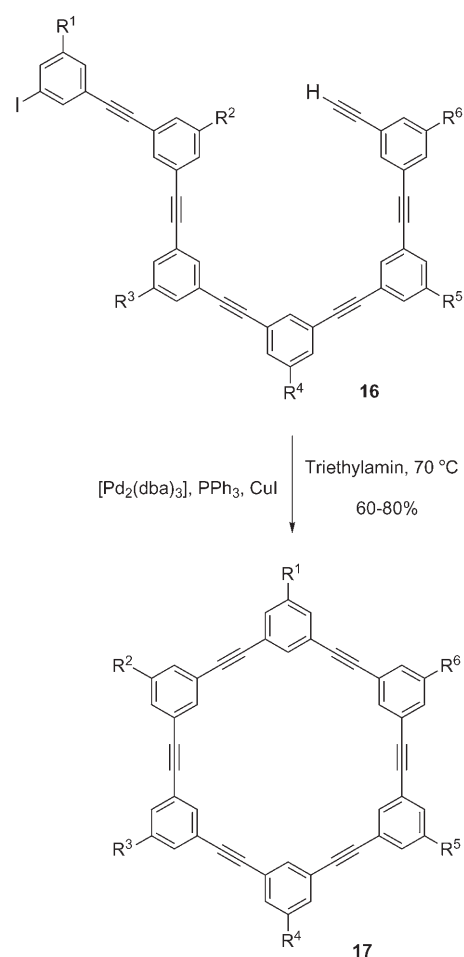


Methoden entwickelt, z.B. die im folgenden Abschnitt beschriebene intramolekulare Ringschlussreaktion von difunktionellen Oligomeren. Diese führen zu höheren Ausbeuten und einfacheren Reinigungsprozessen, und sie bieten die Möglichkeit, funktionelle Gruppen ortsspezifisch einzuführen.

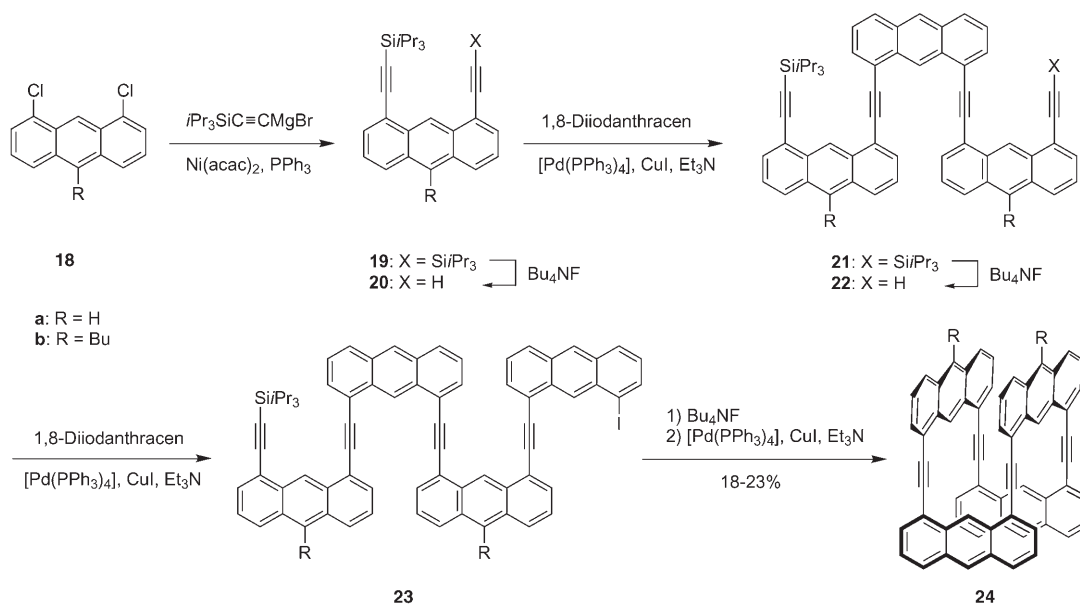
## 2.2. Intramolekularer Ringschluss von difunktionellen Oligomeren

Mit der Aussicht, eine exakte Strukturkontrolle ausüben zu können, nutzen wir die intramolekulare Cyclisierung von difunktionellen Oligomersequenzen zur Synthese von Makrocyclen (Schema 2).<sup>[16]</sup> Anders als bei den im vorigen Abschnitt beschriebenen Oligomerisierungen/Cyclisierungen wurde die Reaktion nicht als Eintopfprozess geführt. Vielmehr wurden zunächst mehrere Sonogashira-Kupplungen zwischen einem Aryliodid und einem terminalen Acetylen mit orthogonalen Schutzgruppen an den Kettenenden angewendet, um oligomere  $\alpha$ -Iod- $\omega$ -ethinyl-funktionalisierte *m*-Phenylenethinylene **16** mit definierten Längen und spezifischen Homo- oder Heterosequenzen herzustellen. Die Cyclisierung gelang anschließend durch Sonogashira-Kupplung bei pseudo-hoher Verdünnung (langsame Zugabe der Oligomere zur Katalysatorlösung) und lieferte die erwünschten Makrocyclen **17** in mittleren Ausbeuten (60–80% im Cyclisierungsschritt).<sup>[17]</sup> Die verhältnismäßig hohe Ausbeute wird der Präorganisation der Cyclisierungsvorstufe zugeschrieben sowie der Tatsache, dass die unimolekulare Cyclisierung gegenüber der bimolekularen Kupplung unter Bedingungen einer pseudo-hohen Verdünnung kinetisch begünstigt ist.

Neben der verbesserten Ausbeute kamen bei dieser intramolekularen Cyclisierung noch andere Vorteile zum Tragen: Durch das schrittweise Vorgehen gelang es zum einen, funktionelle Gruppen an definierten Stellen der Oli-



**Schema 2.** Beispiel für eine intramolekulare Cyclisierung mit einem durch iterative Synthese hergestellten  $\alpha$ -Iod- $\omega$ -ethinyl-*m*-phenylenethinylene als Vorstufe.<sup>[16]</sup>



**Schema 3.** Synthese des cyclischen Oligomers **24**.<sup>[56]</sup>

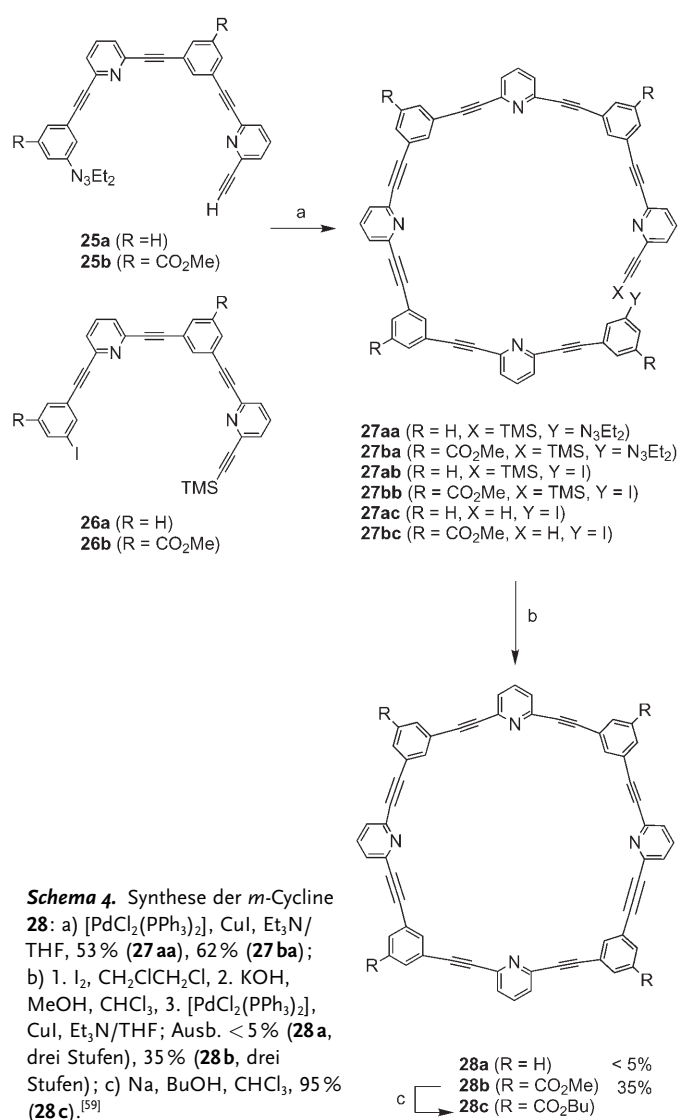


gomersequenz einzuführen. Damit ist es möglich, eine vorgegebene Struktur gezielt herzustellen. Eine kontrollierte Einführung von *ortho*-, *meta*- und *para*-Phenylethynylen-Fragmenten in die Oligomersequenz erlaubt es außerdem, Makrocyclen mit unterschiedlichen geometrischen Formen zu erzeugen. Ein zweiter Vorteil dieses Vorstufenansatzes besteht darin, dass er mit einer Vielzahl von Kupplungsmethoden kombiniert werden kann.<sup>[18,28–32]</sup>

Toyota et al. setzten eine sequenzielle Kupplung/Desilylierung ein, um die makrocyclischen 1,8-Anthrylenethinylene **24** zu synthetisieren (Schema 3).<sup>[56]</sup> Ausgehend von einem dichlorierten Anthracen **18** wurde das monosilylierte 1,8-Diethynylantracen **20** durch eine Ni-katalysierte Kupplung<sup>[57]</sup> und anschließende partielle Desilylierung hergestellt. Die Sonogashira-Kupplung von **20** mit 1,8-Diiodanthracen und anschließende Desilylierung lieferten das Trimer **22**, das mit einem Überschuss an 1,8-Diiodanthracen zum Tetramer **23**, der Vorstufe des cyclischen tetrameren Zielprodukts, gekuppelt wurde. Desilylierung und Kupplung von **23** wurden in einem Eintopfprozess in THF ausgeführt, wobei 23 % (**24a**) und 18 % (**24b**) Ausbeute erzielt wurden. Die Lage der Absorptionsmaxima von acyclischem **23a** und cyclischem **24a** ist fast identisch, allerdings weist **24a** das schwächere molare Absorptionsvermögen auf.<sup>[58]</sup> **24a** zeigt eine intensive und breite Emission bei  $\lambda_{\text{max}} = 478$  nm, wohingegen die acyclischen Oligomere relativ scharfe und strukturierte Banden aufweisen. Diese charakteristischen Spektren sind den  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen zwischen den Anthracenchromophoren zuzuordnen. Die Synthese von **24** könnte zu einer allgemeinen Methode zur gezielten Herstellung von aromatischen Verbindungen mit vielfältigen Molekülstrukturen ausgearbeitet werden, indem man den Oligomerisierungsgrad und die Art der aromatischen Bausteine variiert („panel/rod method“).

Yoshida und Mitarbeiter verwendeten die Methode der intramolekularen Cyclisierung zur Synthese von *m*-Cyclinen (**28**) (Schema 4).<sup>[59]</sup> Die intermolekulare Kupplung des terminalen Acetylens **25** mit dem Aryliodid **26** und der anschließende Austausch der *N,N*-Dialkyltriazengruppe gegen eine Iodgruppe durch Reaktion mit Methyljodid<sup>[60]</sup> lieferte die gewünschte lineare Vorstufe **27**. Diese wurde bei hoher Verdünnung durch intramolekulare Kupplung in das erwünschte Cyclin **28** überführt. Die Azamakrocyclen **28** haben Durchmesser von ca. 1 nm und weisen starke lichtemittierende Eigenschaften auf.<sup>[30,61]</sup> Interessanterweise kann der Makrocyclen **28b** zwei Moleküle  $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{hfac})_2]$  ( $\text{hfac} = 1,1,1,5,5,5$ -Hexafluor-2,4-pentandion) koordinieren. Der entstehende pentakoordinierte  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -Komplex ist überraschenderweise stark fluoreszierend, sodass es lohnend erscheint, auch andere Übergangsmetallkomplexe der *m*-Cycline **28** als mögliche Lumineszenzmaterialien zu untersuchen.

Haley et al. nutzten diese Vorstufenstrategie, um die Selektivitätsunterschiede zwischen Pd- und Cu-katalysierten Cyclisierungen zu untersuchen (Schema 5).<sup>[62]</sup> Zunächst wurde das Polyin **30** durch eine vierfache Kreuzkupplung des Diins **29** mit 1,2,4,5-Tetraiodbenzol aufgebaut. Um zu untersuchen, ob entweder Bis[15]annulene **31** (durch Cyclisierung der *meta*-ständigen Diin-Einheiten) oder Bis[14]annulene **32** (durch Cyclisierung der *ortho*-ständigen Diin-Einheiten) er-



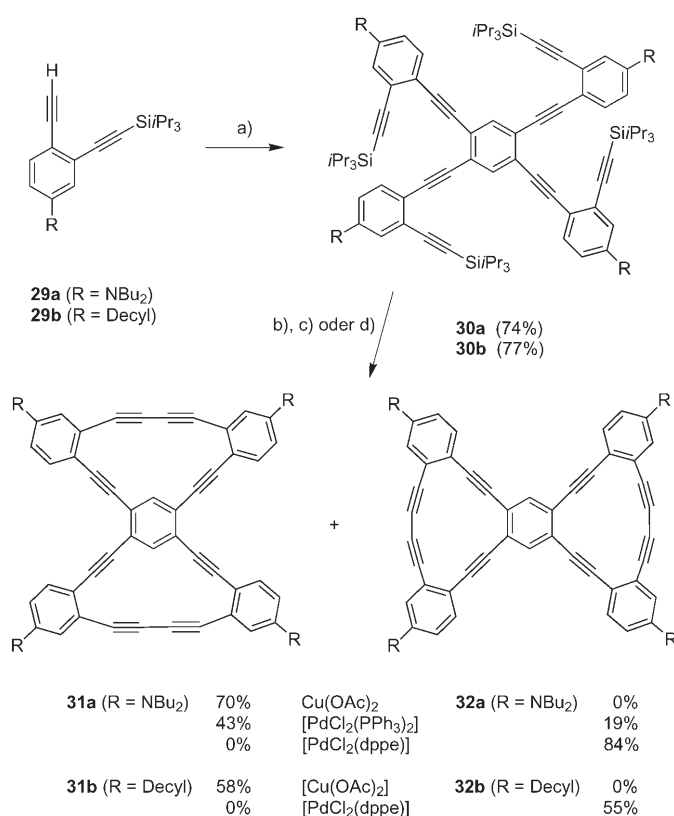
**Schema 4.** Synthese der *m*-Cycline

**28:** a)  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}/\text{THF}$ , 53 % (**27aa**), 62 % (**27ba**); b) 1.  $\text{I}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ , 2.  $\text{KOH}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 3.  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}/\text{THF}$ ; Ausb. < 5 % (**28a**, drei Stufen), 35 % (**28b**, drei Stufen); c)  $\text{Na}$ ,  $\text{BuOH}$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 95 % (**28c**).<sup>[59]</sup>

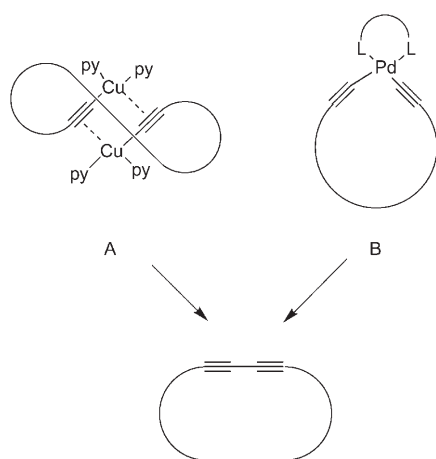
zeugt werden können, wurde die Vorstufe unter Glaser-Bedingungen mit dem Katalysator  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  umgesetzt. Hierbei wurde **31** als das einzige nennenswerte cyclische Produkt in einer Ausbeute von 70 % isoliert. Mit einem Pd-Katalysator hingegen wurde **32** in 84 % Ausbeute erhalten. Die Selektivität wird damit erklärt, dass bei der Cu- (**A**) und der Pd-vermittelten Reaktion (**B**) unterschiedliche Metallacetylid-Intermediate entstehen (Schema 6). Es wird angenommen, dass das Cu-haltige Intermediat vor der reduktiven Eliminierung eine pseudo-*trans*-Konfiguration einnimmt,<sup>[63]</sup> die manche Systeme in eine hochgradig gespannte Konfiguration zwingt, um eine Homokupplung einzugehen. Pd-Komplexe sind andererseits in der Lage, Liganden auf sehr flexible und vielfältige Weise zu koordinieren, sodass sowohl *trans*- als auch *cis*-Konfigurationen möglich sind.

### 2.3. Intermolekulare Eintopfkupplung mit anschließender unimolekularer Cyclisierung

Der intramolekulare Ringschluss bietet hohe Ausbeuten und beste Möglichkeiten der Strukturkontrolle. Wegen der



**Scheme 5.** a) 1,2,4,5-Tetraiodobenzol, [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>], CuI, *i*Pr<sub>2</sub>NH, THF, 40 °C; b) Bu<sub>4</sub>NF, MeOH, THF; dann Cu(OAc)<sub>2</sub>, Pyridin, 60 °C; c) Bu<sub>4</sub>NF, MeOH, THF; dann [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], CuI, I<sub>2</sub>, *i*Pr<sub>2</sub>NH, THF, 50 °C; d) Bu<sub>4</sub>NF, MeOH, THF; dann [PdCl<sub>2</sub>(dppe)], CuI, I<sub>2</sub>, *i*Pr<sub>2</sub>NH, THF, 50 °C.<sup>[62]</sup>



**Scheme 6.** Vorgeschlagene Metallacetylid-Intermediate bei der Cu-vermittelten (**A**) und der Pd-katalysierten Bildung von Diacetylenen (**B**).<sup>[63]</sup>

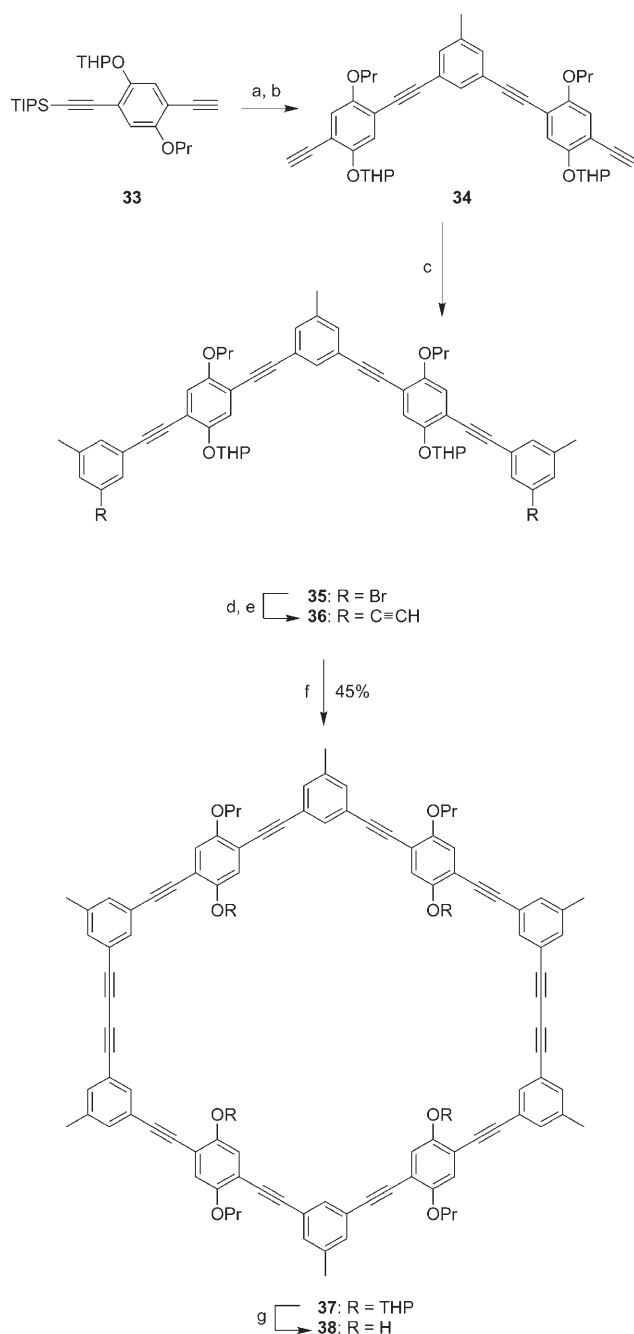
arbeitsintensiven und zeitaufwändigen Synthese und Reinigung der Vorstufen ist diese Methode aber zur Herstellung großer Produktmengen wenig geeignet. Aus diesem Grund suchte man nach einer verbesserten Strategie, die die Vorteile der beiden bisher beschriebenen Ansätze vereint und deren Nachteile vermeidet.<sup>[23, 28, 64–66]</sup> Es wurde entdeckt, dass zwei

oligomere Vorstufen mit entsprechender Kettenlänge und geeigneten Endgruppen eine intermolekulare Kupplung mit anschließender intramolekularer Cyclisierung in einer Eintopfreaktion eingehen können, wobei die erwünschten Makrocyclen in mittleren Ausbeute entstehen. Obwohl die Ausbeuten in diesem Schritt meist geringer sind als bei der intramolekularen Oligomercyclisierung, liegt die Gesamtausbeute oft höher, da weniger Syntheseschritte zum Aufbau der Vorstufen erforderlich sind.

Höger und Enkelmann verwendeten diese Strategie zur Synthese des formtreuen amphiphilen Makrocyclus **37**, dessen polare (in der THP-geschützten Form) und nichtpolare Funktionalitäten wechselnde Anordnungen bilden können (Schema 7).<sup>[23]</sup> Die palladiumkatalysierte Kupplung von **33** mit 3,5-Diiodtoluol ergab nach Abspaltung der Schutzgruppe Triisopropylsilylacetylen (TIPS) das Tetraein **34**, das mit 3-Brom-5-iodtoluol eine weitere Kupplung zum Dibromid **35** einging. Eine Sonogashira-Kupplung von **35** mit Trimethylsilylacetylen (TMSA) lieferte nach Abspaltung der TMS-Gruppe die Bisacetylenvorstufe **36**, die bei hoher Verdünnung durch Eglinton-Glaser-Kupplung zum THP-geschützten Makrocyclus **37** in 45 % Ausbeute umgesetzt wurde. Durch säurekatalysierte Abspaltung der Schutzgruppe von **37** entstand **38** mit nahezu quantitativer Ausbeute. Der Makrocyclus **38** ist das erste Beispiel einer amphiphilen formtreuen Struktur. Eine relativ freie Rotation um die Diphenylacetyleneinheiten führt dazu, dass sich entweder ein hydrophiler oder ein hydrophober Innenraum bilden kann.

Mit einer ähnlichen Methode synthetisierten Cho et al. einen mit Dibutylamino- und Butyloxygruppen funktionalisierten Phenylenethinyl-Makrocyclus (Schema 8).<sup>[67, 68]</sup> Das Diiodid **40** wurde durch Kupplung von 1-Butoxy-4-dibutylamino-2,6-diiodbenzol mit **39** im Verhältnis 2:1 erhalten. Die Reaktion von **40** mit TMSA und die anschließende Abspaltung der TMS-Gruppe unter basischen Bedingungen lieferten das terminale Acetylen **41**, das mit **40** in einer Sonogashira-Kupplung zum gewünschten Makrocyclus **42** umgesetzt wurde (15 % Ausbeute). Bei Untersuchungen der photophysikalischen Eigenschaften wurde nachgewiesen,<sup>[67]</sup> dass **42** eine Zweiphotonenabsorption eingeht. Die Donorgruppen am Makrocyclus erhöhen die langwelligen Absorptionsmaxima und vergrößern die Stokes-Verschiebung. Generell werden in polaren Lösungsmitteln ebenfalls größere Stokes-Verschiebungen beobachtet, was darauf hinweist, dass im angeregten Zustand des Makrocyclus **42** ein erheblicher Ladungstransfer stattfindet.

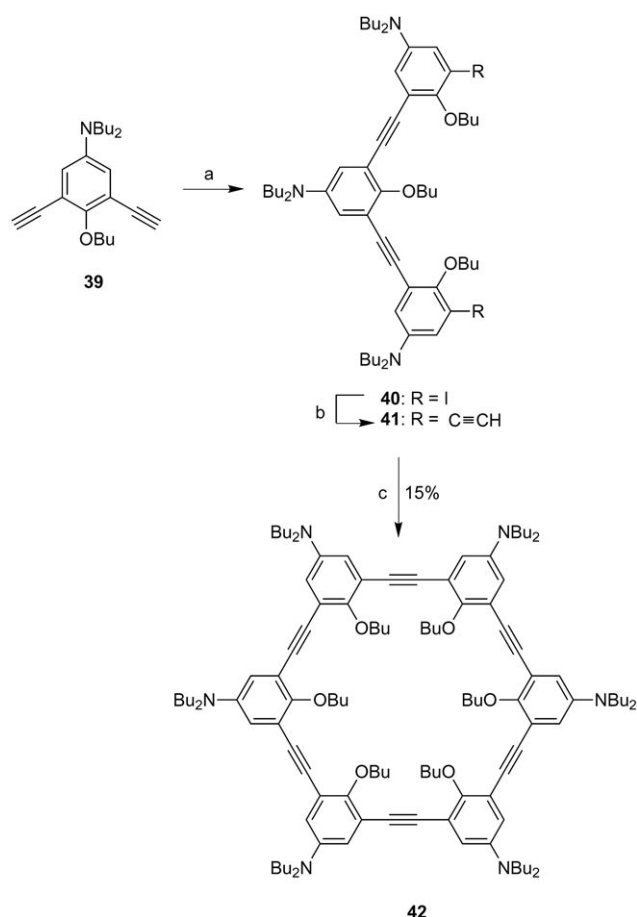
Kürzlich stellten Baxter und Mitarbeiter einen neuen Dehydroannulen-Makrocyclus **47** vor, der ein konjugiertes spiralförmiges Gerüst aus heterocyclischen Thiophen-(Elektronendonoren) und Pyridineinheiten (Elektronenacceptoren) aufweist (Schema 9).<sup>[69]</sup> Eine Sonogashira-Kupplung von **44** mit 2 Äquivalenten **43** und die anschließende Desilylierung ergaben das Dialkin **46** in 88 % Ausbeute. Dieses Oligomer wurde durch Eglinton-Galbraith-Ethinkupplung bei mittlerer Verdünnung und mit einem Überschuss an Cu<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> cyclisiert, wobei der Makrocyclus **47** in 46 % Ausbeute entstand. Es wurde festgestellt, dass dieser Makrocyclus für spezielle Metallionen wie Ag<sup>I</sup> als ein selektiver Fällungs- und Fluoreszenzsensor fungieren kann.<sup>[70–72]</sup>



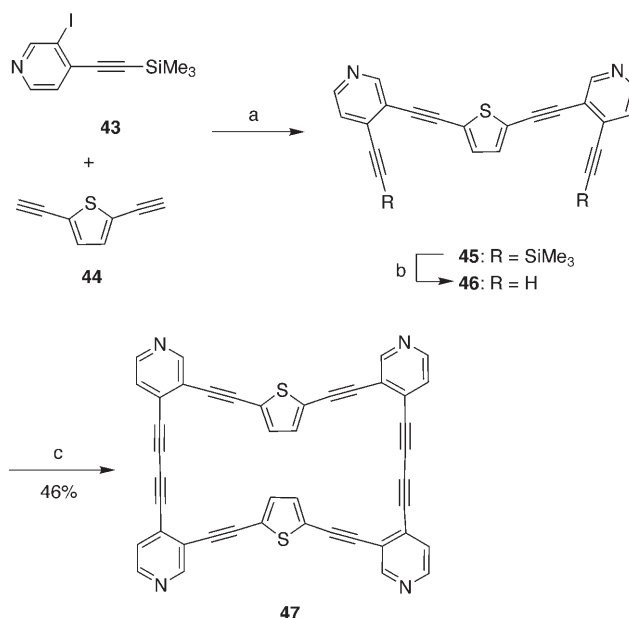
**Schema 7.** Reagentien und Bedingungen: a) 3,5-Diiodtoluol,  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ , CuI, Piperidin, 55 °C, 14 h; b)  $\text{Bu}_4\text{NF}$ , THF, RT, 2 h (88%); c) 3-Brom-5-iodtoluol,  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ , CuI, Piperidin, 55 °C, 14 h (84%); d) TMS-Acetylen,  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ , CuI, Piperidin, 55 °C, 4 d; e) NaOH, MeOH/THF, RT, 3 h (70%); f)  $\text{CuCl}/\text{CuCl}_2$ , Pyridin, RT (45% Ausbeute an isoliertem Produkt); g)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ,  $\text{H}^+$ , 1 d (quantitativ).<sup>[23]</sup>

und außerdem eine reversible, durch Protonen ausgelöste Fluoreszenzlöschung zeigt. Verbindungen wie **47** sind wegen der besonderen Donor-Acceptor-Struktur und der interessanten spektroskopischen Eigenschaften vielversprechende Kandidaten für Anwendungen in der Sensorik.

Yamaguchi et al. synthetisierten optisch aktive Helicen-derivate, darunter das chirale [3+3]-Cycloalkin (*M,M,M*)-**55**,



**Schema 8.** a) 1-Butoxy-4-dibutylamino-2,6-diiodbenzol (2 Äquiv.),  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ , CuI,  $\text{Et}_3\text{N}/\text{THF}$ , RT, 18 h, 25%; b) 1. TMS-Acetylen,  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ , CuI,  $\text{Et}_3\text{N}/\text{THF}$ , RT, 12 h, 80–95%, 2. KOH, MeOH/THF, RT, 1 h, 100%; c) **40**,  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ , CuI,  $\text{Et}_3\text{N}$ , RT, 48 h, 15%.<sup>[67]</sup>



**Schema 9.** a)  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ , CuI, Toluol,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 20 °C, 5 d (54%); b)  $\text{Bu}_4\text{NF}$ , THF,  $\text{H}_2\text{O}$ , 20 °C, 20 h (88%); c)  $\text{Cu}_2(\text{OAc})_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , Pyridin, 20 °C, 7 d (46%).<sup>[69]</sup>

das aus drei (*M*)-Helicenen und drei *m*-Phenyleneinheiten besteht (Schema 10).<sup>[73–75]</sup> Der Dialdehyd (*M*)-**48** wurde in das Bis(dibromolefin) überführt und anschließend mit einem Überschuss an *n*-Butyllithium behandelt, wobei das Diacetylen (*M*)-**49** in 99 % Ausbeute entstand. Dieses wurde mit 1.1 Äquivalenten *n*-Butyllithium in 62 % Ausbeute in das einfach geschützte Acetylen (*M*)-**50** umgewandelt. Eine Sonogashira-Kupplung von (*M*)-**50** mit 5 Äquivalenten des Bis(triflat)benzoesäureesters **51** ergab (*M*)-**52**, das mit (*M*)-**49** gekuppelt wurde. Anschließend wurde zur trimeren Vorstufe (*M,M,M*)-**53** desilyliert. Die Cyclisierung von **53** mit Diiodbenzol **54** bei hoher Verdünnung ergab die [3+3]-Cycloalkyne (*M,M,M*)-**55** und (*M,M,M*)-**56** in 54 bzw. 40 % Ausbeute. Es zeigte sich, dass der Makrocyclus **55** (R = H) in CHCl<sub>3</sub> und Benzol ein starkes und selektives dimolekulares Aggregat bildet.<sup>[75]</sup> Die Aggregation wird den  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen innerhalb des nichtplanaren  $\pi$ -Elektronensystems des Helicens zugeschrieben. Untersuchungen an Derivaten von (*M,M,M*)-**55** zeigen, dass Spezies mit flexiblen Linkern starke intramolekulare Aggregate bilden, wohingegen sich Spezies mit starren und linearen Linkern zu dimolekularen Aggregaten anordnen.<sup>[74]</sup> Ausgehend von (*M,M,M*)-**56** wurden weitere [3+3]-Cycloalkyne (R = OTf, ONf, OAc, OH) synthetisiert. Dabei wurde festgestellt, dass Derivate mit elektronenziehenden Substituenten stärkere Aggregate bilden als solche mit elektronenschiebenden Substituenten.<sup>[73]</sup>

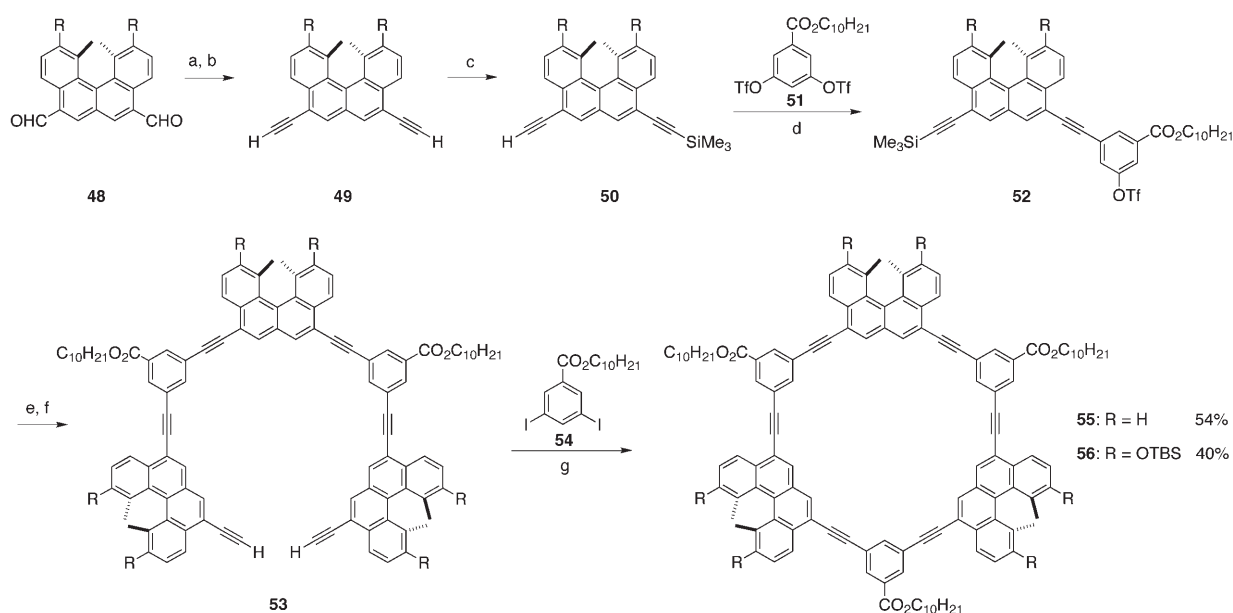
## 2.4. Templatvermittelte Cyclisierung

Die im vorigen Abschnitt beschriebene Methode der Cyclisierung gezielt entworfener Oligomere führte zu deutlich verbesserten Makrocyclenausbeuten, in manchen Fällen ließ die Leistungsfähigkeit der Synthese aber noch zu wünschen übrig. Eine weitere Zerlegung der Cyclisierungsvor-

stufen in drei oder mehr Bausteine erwies sich als erfolgloser Ansatz, da geringere Ausbeuten resultierten.<sup>[24]</sup> Auch unter starken Verdünnungsbedingungen lassen sich Oligomerisierungen nur teilweise verhindern, außerdem sind große Mengen an Lösungsmittel erforderlich. Um die intramolekulare Kupplung weiter zu begünstigen, d. h. das Verhältnis von cyclischen zu linearen Produkten zu erhöhen, wurde daher eine templatvermittelte Cyclisierungsstrategie entworfen.

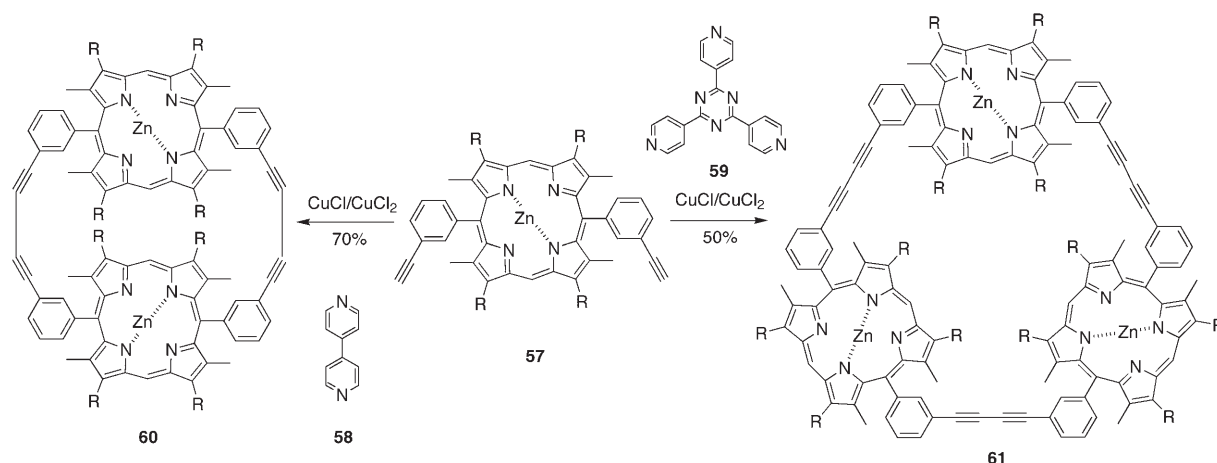
Sanders und Anderson waren die ersten, die eine Templatmethode zur Synthese von formtreuen Makrocyclen einsetzten (Schema 11).<sup>[76,77]</sup> Zunächst wurde das relativ kleine Bisacetylen **57** unter oxidativen Bedingungen cyclisiert, wobei erwartungsgemäß ein Gemisch von Makrocyclen unterschiedlicher Größe entstand. Führt man die Cyclisierung jedoch in Gegenwart eines geeigneten Templats aus, etwa des 4,4'-Bipyridyls **58** oder des Terpyridyls **59**, so konnte das cyclische Dimer **60** oder das cyclische Trimer **61** in 70 % bzw. 50 % Ausbeute isoliert werden. Die Selektivität dieser Reaktionen wird darauf zurückgeführt, dass sich die Vorstufen um das als Templat fungierende Pyridylderivat anordnen.

Marsella et al. synthetisierten die thiophenhaltigen Arylenethinyl-Makrocyclen **65a–c** durch Sonogashira-Kupplung des Dialkins **62** mit dem Diiodid **63** (Schema 12).<sup>[78]</sup> Die elektronischen Wechselwirkungen zwischen den Ar<sub>H</sub>- und Ar<sub>F</sub>-Einheiten<sup>[79]</sup> wurden genutzt, um einen Templateffekt zu erzielen. An der Reaktion ist das lineare Intermediat **64** beteiligt, das eine entscheidende Rolle bei der Makrocyclenbildung spielt, indem es sowohl als Substrat als auch als Templat fungiert. Wie erwartet, wird der Makrocyclus **65c** (X = H, Y = F), bei dem die  $\pi$ - $\pi$ -Stapelung am stärksten begünstigt ist, mit der höchsten Ausbeute erhalten (30 % für **65c** gegenüber 12 % und 10 % für **65a** und **65b**). Dies war das erste Beispiel für eine Synthese von formtreuen Makrocyclen, bei der die elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen

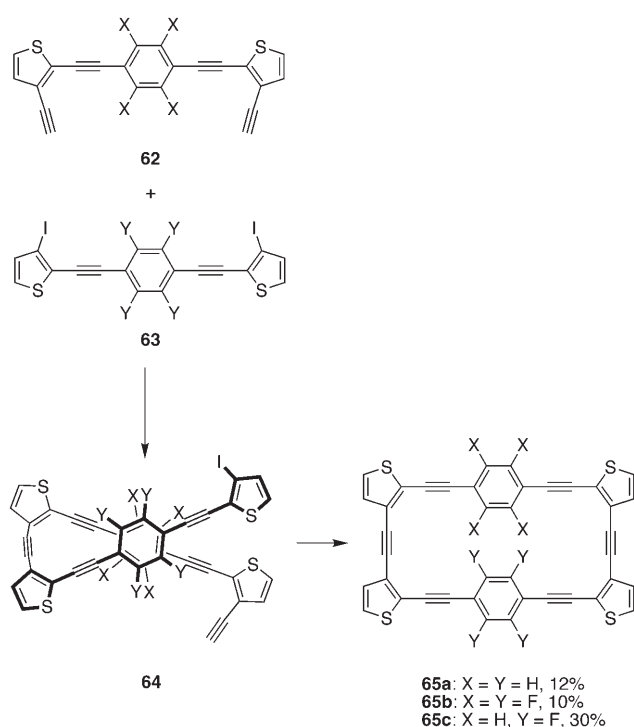


**Schema 10.** a) PPh<sub>3</sub>, CBr<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; b) *n*BuLi, THF; c) *n*BuLi, Me<sub>3</sub>SiCl, THF; d) **51**, [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>], CuI, Mes<sub>3</sub>P, PPh<sub>3</sub>, Bu<sub>4</sub>NI, NEt<sub>3</sub>, DMF; e) **49**, [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>], CuI, Mes<sub>3</sub>P, PPh<sub>3</sub>, Bu<sub>4</sub>NI, NEt<sub>3</sub>, DMF; f) Bu<sub>4</sub>NF, THF; g) **54**, [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>], CuI, Mes<sub>3</sub>P, Bu<sub>4</sub>NI, NEt<sub>3</sub>, DMF, Toluol (40–54 %).<sup>[73,75]</sup>





**Schema 11.** Synthese der Porphyrinoligomere **60** und **61** unter Verwendung von nichtkovalenten Templaten.<sup>[76, 77]</sup>



**Schema 12.** Synthese der thiophenhaltigen Makrocyclen **65**. Reaktionsbedingungen:  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ , CuI,  $i\text{Pr}_2\text{NH}$ , THF, 80 °C.<sup>[78]</sup>

einer Perfluorphenyl- und einer Phenyleinheit genutzt wurden, um einen nichtkovalenten Templateffekt zu erzielen.

Anstatt einer nichtkovalenten Metallkoordination oder elektrostatischen Wechselwirkung nutzten Höger et al. die Esterbindung in ihrer Templatsynthese von Phenylenethynyl-Makrocyclen (Schema 13).<sup>[7, 24, 26]</sup> Zunächst wurde die polare Alkoholfunktion im Diin **66** als Benzoat **67** geschützt. Wenn **67** unter Verdünnungsbedingungen der intermolekularen Cyclisierung unterworfen wurde, entstand ein Gemisch aus hauptsächlich polymeren Produkten zusammen mit cyclischem Trimer in nur 20–25 % Ausbeute. Die Verteilung folgt in etwa der erwarteten Statistik (siehe vorigen Abschnitt). Das templatgebundene Hexaacetylen **68** hingegen,

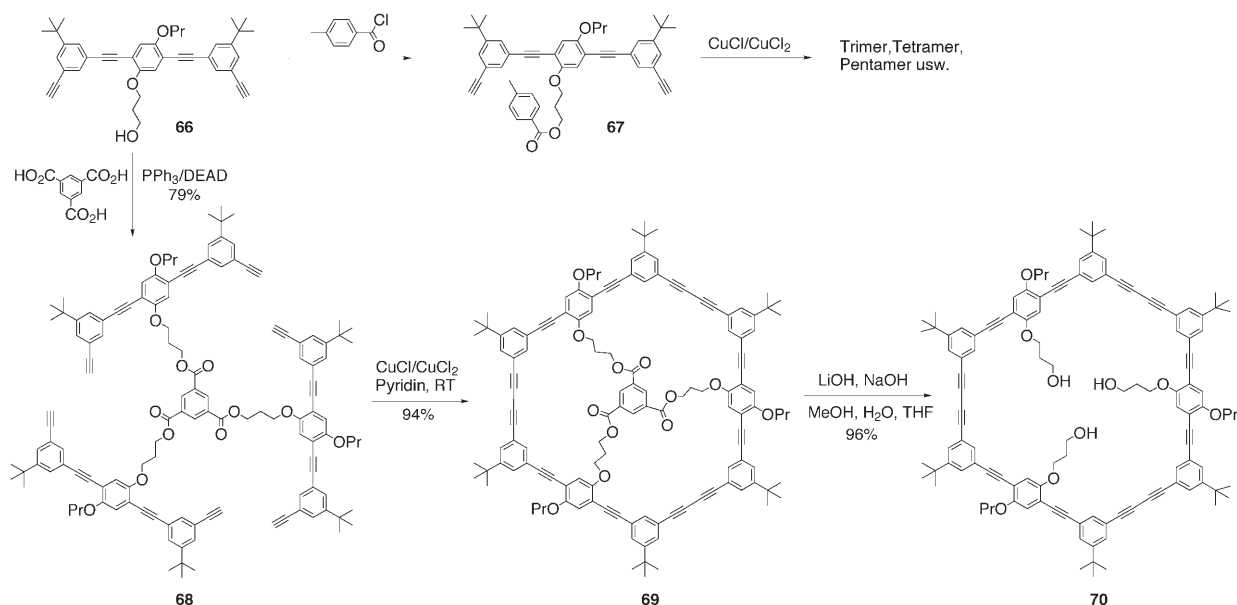
das ebenfalls aus **66** hergestellt wurde, ergab ein Produkt, das zu mehr als 95 % aus dem templatgebundenen cyclischen Trimer **69** bestand. Durch basenkatalysierte Spaltung der Esterbindungen wurde der gewünschte Makrocyclus **70** dann in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten.

Das Konzept der templatvermittelten Cyclisierung besteht darin, dass alle reaktiven Komponenten in der Reaktionsmischung in einer geringen Konzentration vorliegen (entsprechend den Bedingungen bei hoher Verdünnung), bis auf eine hohe lokale Konzentration an terminalen Acetylenen (wegen der Präorganisation der Reaktionsvorstufen), wodurch der Cyclisierungsprozess stark erleichtert wird. Es besteht die Möglichkeit, die Größe des Makrocyclus über die Wahl des Templates zu steuern.<sup>[76, 77]</sup> Kovalent bindende Template erfordern normalerweise die Einführung spezieller funktioneller Gruppen in das Substrat und damit zusätzliche Syntheseschritte für deren Anbringung und Abspaltung. So gesehen sollten nichtkovalente Template, die reversibel binden und leicht wieder entfernt werden können, meist die bessere Alternative sein.

### 3. Thermodynamisch kontrollierte Synthese von Arylenethynyl-Makrocyclen

Der wesentliche Nachteil der Kupplungsstrategien besteht darin, dass die Produktverteilung kinetisch bestimmt ist und unerwünschte Bindungsbildungen nicht korrigiert werden können. Die Bildung höherer Oligomere (Overshooting) ist ein zusätzliches Problem, das die Ausbeute an gewünschtem Produkt mindert. Meist müssen erhebliche Anstrengungen unternommen werden, um die Bildung von unerwünschten Oligomeren zu verhindern.

In den vergangenen Jahren wurden Methoden auf der Grundlage von thermodynamisch kontrollierten, nichtkovalenten Metallkoordinationswechselwirkungen eingeführt, um formtreue metallgebundene Makrocyclen in hohen Ausbeuten herzustellen.<sup>[80]</sup> Mit Methoden der dynamischen kovalenten Chemie (DCC)<sup>[37, 38]</sup> (Iminmetathese<sup>[39]</sup> und Alkinmetathese<sup>[34, 40–42]</sup>) gelang z.B. die Synthese von formtreuen Arylenethynyl-Makrocyclen in hohen Ausbeuten. Auf-



**Scheme 13.** Synthese des Makrocyclus **70** unter Verwendung eines kovalent gebundenen Templats.<sup>[7]</sup> DEAD = Diethylazodicarboxylat.

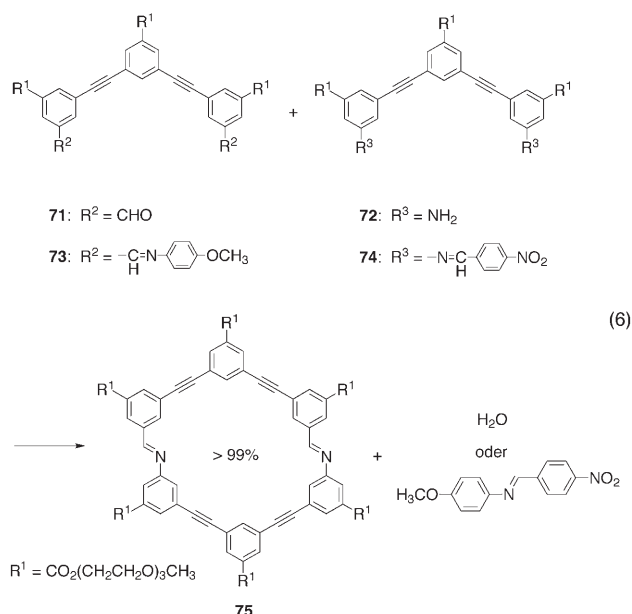
grund der reversiblen Natur dynamischer kovalenter Ansätze lassen sich kinetisch induzierte, unerwünschte Bindungsbildungen vermeiden. Die Produktverteilung hängt dabei von den relativen Stabilitäten aller möglichen Strukturen ab. Sofern eine ausreichend große Energielücke zwischen dem gewünschten Makrocyclen und den anderen möglichen oligomeren und makrocyclischen Produkten besteht, wird die Zielstruktur im Gleichgewicht als Hauptprodukt gebildet (siehe Abbildung 4).

Grundvoraussetzung für eine selektive Erzeugung von thermodynamisch stabilen Produkten ist eine geeignete chemische Reaktion.<sup>[37]</sup> Als ein reversibler Ansatz zur Verknüpfung von difunktionellen Monomereinheiten gewährleisten Metathesereaktionen nahezu äquivalente Bindungsenergien auf beiden Seiten des Gleichgewichts. Da die Veränderungen der Bindungsenergie das Reaktionsgleichgewicht nicht erheblich beeinflussen, wird die Produktverteilung hauptsächlich von der thermodynamischen Stabilität jeder einzelnen Spezies bestimmt.

### 3.1. Iminmetathese

Unsere Arbeitsgruppe berichtete über die Synthese von Imin-haltigen Phenylenethynyl-Makrocyclen durch eine reversible Iminmetathese [Gl. (6)].<sup>[81]</sup>

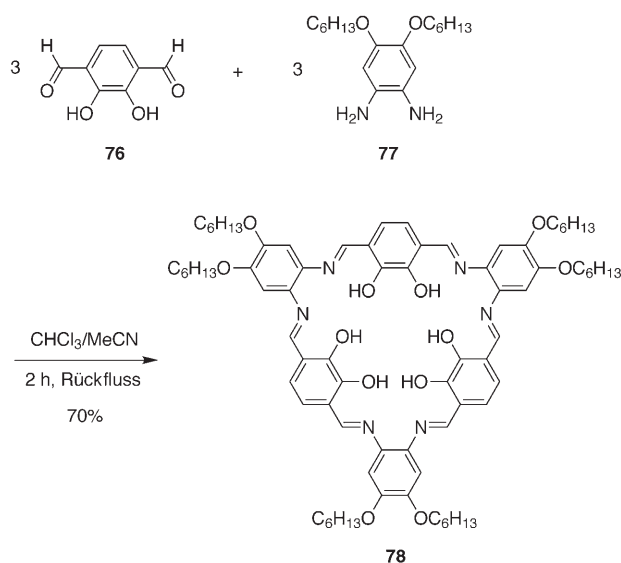
Der Dialdehyd **71** und das Diamin **72** reagierten in Methanol am Rückfluss bei relativ hohen Konzentrationen nahezu quantitativ zum Makrocyclen **75**. Obwohl kein Versuch unternommen wurde, das Kondensationsnebenprodukt (Wasser) aus dem System zu entfernen, lief die reversible Iminkondensation nahezu vollständig ab und lieferte ausschließlich den gewünschten Makrocyclen als Produkt. In Folgestudien wurde aufgedeckt, dass die Iminmetathese zwischen den Oligomeren **73** und **74** vom Lösungsmittel abhängig ist: Während in Acetonitril eine nahezu quantitative



Umsetzung zum Makrocyclen **75** erzielt wurde, war die Ausbeute in Chloroform erheblich geringer. Der Befund lässt sich erklären, wenn man das Aggregationsverhalten des Makrocyclen betrachtet. Dieser wird durch intermolekulare aromatische Stapelwechselwirkungen stabilisiert, die in polaren Lösungsmitteln wie Acetonitril und Methanol begünstigt sind.<sup>[81,82]</sup> Die Selbstassoziation von **75**, die sich sowohl in Lösung als auch im festen Zustand zeigt, lässt darauf schließen, dass die „Geometrie“ der Iminbindung mit dem *m*-Phenylenethinyl-System kompatibel ist und die  $\pi$ - $\pi$ -Stapelwechselwirkungen nicht weiter stört. Die Iminfunktion ist offenbar eine geeignete reversible Verknüpfungsgruppe, um Austausch- oder Metathesereaktionen zwischen oligomeren

*m*-Phenylenethynylenen verschiedener Größen und Gerüststrukturen zu ermöglichen.<sup>[39]</sup>

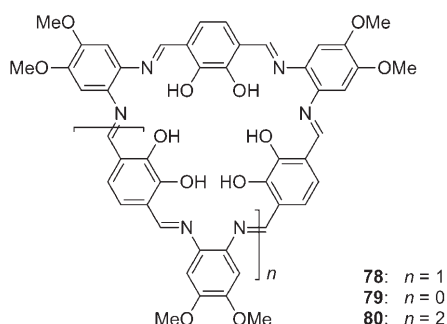
MacLachlan et al. verwendeten einen ähnlichen Ansatz, um formtreue konjugierte Makrocyclen zu synthetisieren (Schema 14).<sup>[83–85]</sup> Der Makrocyclus **78** wurde durch Cyclo-



**Schema 14.** Synthese des konjugierten Schiff-Base-Makrocyclus **78**.<sup>[85]</sup>

oligomerisierung von 3,6-Diformylcatechol (**76**) mit dem Phenyldiamin **77** in 70 % Ausbeute hergestellt. Es wurde angenommen, dass die selektive Erzeugung des Makrocyclus **78** aus der Reversibilität der Iminkondensation resultiert, die dafür sorgt, dass bei der Reaktion das thermodynamisch begünstigte, makrocyclische [3+3]-Kondensationsprodukt gebildet werden kann. Die Reaktion ist ein Beispiel für eine Cyclooligomerisierung von A<sub>2</sub>- mit B<sub>2</sub>-Monomeren unter reversiblen Bedingungen.

Um aufzuzeigen, dass das Energielückenprinzip für die hohe Ausbeute des [3+3]-Produkts ausschlaggebend ist, haben wir einfache Rechnungen zur thermodynamischen Stabilität der drei möglichen makrocyclischen Iminmetatheseprodukte **78**, **79** und **80** durchgeführt (Abbildung 11). Wir betrachteten hierzu die Produktverteilung vom [2+2]-Tetracyclus **79** (2 Äquiv. **76** + 2 Äquiv. **77**) bis hin zum [4+4]-Octacyclus **80** (4 Äquiv. **76** + 4 Äquiv. **77**) und verglichen die



**Abbildung 11.** Mögliche makrocyclische Produkte der Iminmetathese.

**Tabelle 4:** Änderung der Gibbs-Energien  $\Delta G$  in den Reaktionen (7) und (8).

Reaktion	$\Delta H$ [kcal mol <sup>-1</sup> ]	$\Delta S$ [kcal mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> ]	$\Delta G$ [kcal mol <sup>-1</sup> ] (363 K)
7	16.8	0.029	6.2
8	0.39	−0.015	6.0

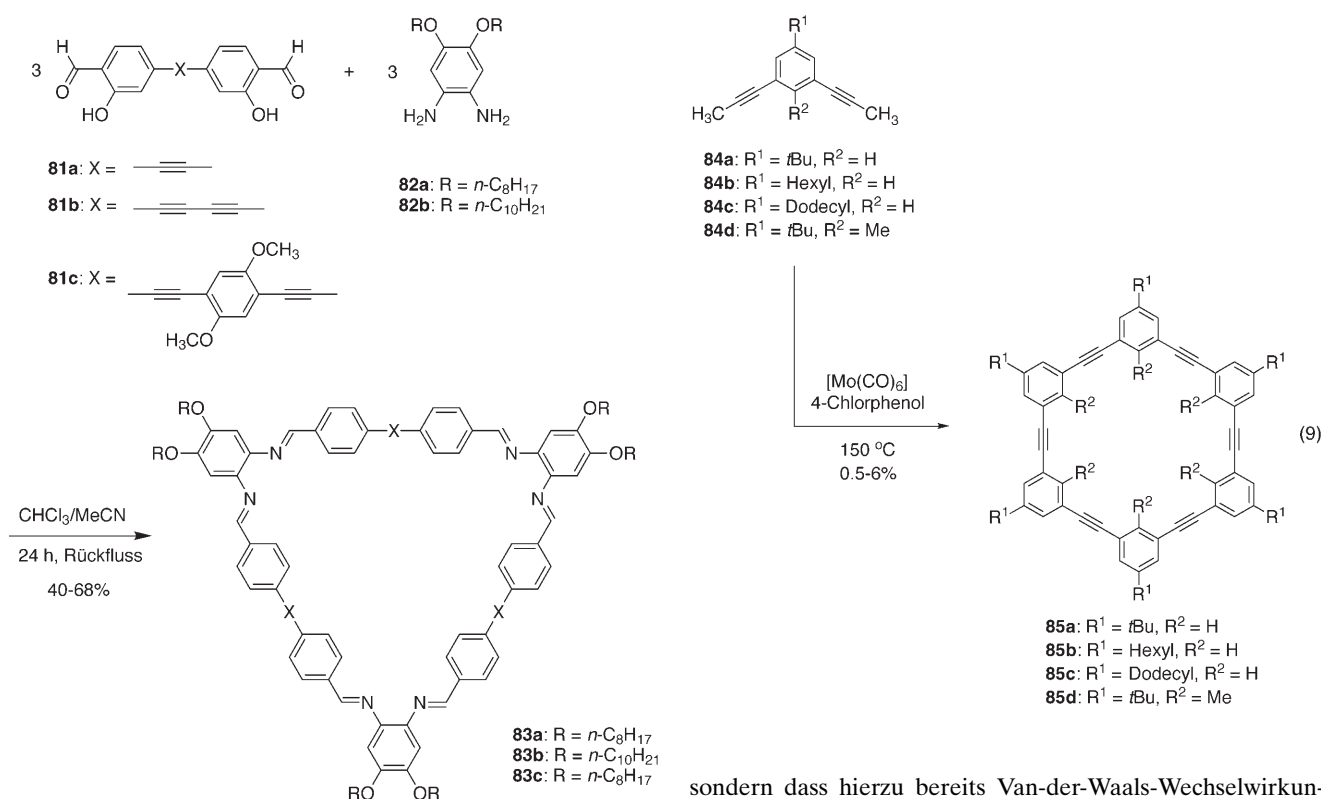
Stabilitäten dieser Spezies mit der des [3+3]-Hexacyclus **78**. Die Entropie kann bei der Cyclooligomerisierung eine entscheidende Rolle spielen und begünstigt tendenziell diejenigen Makrocyclen, die die geringste Zahl an Monomereinheiten haben. Entropieänderungen zwischen Makrocyclen können mit einem halbquantitativen Modell ermittelt werden,<sup>[86]</sup> während Enthalpieänderungen aus Molekülmechanikrechnungen zugänglich sind (Tabelle 4).<sup>[87]</sup> Anhand der Entropie- und Enthalpiewerte kann die freie Enthalpie (Gibbs-Energie) der Makrocyclen ( $n = 0, 1, 2$ ) im Vergleich zum Hexacyclus **78** ermittelt werden [Gl. (7), (8)]. Die

$$2 \text{ cycl. Trimer} \rightleftharpoons 3 \text{ cycl. Dimer} \quad (7)$$

$$4 \text{ cycl. Trimer} \rightleftharpoons 3 \text{ cycl. Tetramer} \quad (8)$$

Rechnungen zeigen, dass der [3+3]-Hexacyclus **78** stabiler als der kleinere Tetracyclus **79** ist, weil er wegen der geringeren Winkelspannung enthalpisch begünstigt ist. Gegenüber dem größeren Octacyclus **80** ist der Hexacyclus **78** dagegen entropisch begünstigt. Somit ist **78** von allen bei der Iminmetathese erzeugten Makrocyclen am meisten begünstigt. Rechnungen dieser Art könnten von großem Wert für die Vorhersage reversibler Cyclooligomerisierungen sein.

MacLachlan et al. fanden, dass sich der Makrocyclus **78** wie ein Kronenether verhält, wobei die nach innen gerichteten phenolischen Sauerstoffatome kleine Kationen im Zentrum des Makrocyclus koordinieren.<sup>[85]</sup> Allerdings ist der Durchmesser relativ klein, sodass der Makrocyclus selbst in Komplexen mit Übergangsmetallen eine nichtplanare Konformation einnimmt. Um große, flache Makrocyclen aufzubauen, die sich zu Nanoröhren anordnen können, verwendeten MacLachlan und Mitarbeiter die Bausteine **81a–c**, die entweder durch Pd-katalysierte Sonogashira-Kupplung oder durch Cu-katalysierte oxidative Kupplung mit dem Diamin **82** in einer Iminkondensation zu den Makrocyclen **83a–c** in 40–68 % Ausbeute umgesetzt wurden (Schema 15).<sup>[83]</sup> Durch Einführung von Phenylenethynylen-Abstandhaltern in das Makrocyclengerüst gelingt es, große planare Makrocyclen mit einstellbaren Durchmessern herzustellen. Die Makrocyclen können unterschiedliche Metalle komplexieren und so lösliche lumineszierende Komplexe bilden, die als supramolekulare Materialien und auf Metall-Ligand-Koordination reagierende Sensoren genutzt werden könnten.



**Schema 15.** Synthese der konjugierten Schiff-Base-Makrocyclen **83**.<sup>[83]</sup>

### 3.2. Alkinmetathese

#### 3.2.1. Konventionelle Alkinmetathese unter Vakuumbedingungen

Ebenso wie die Alken-<sup>[88]</sup> und die Iminmetathese<sup>[39]</sup> ist die Alkinmetathese ein schneller reversibler Prozess. Die Alkinmetathese wurde mit definierten Carbinkomplexen<sup>[89,90]</sup> oder in situ erzeugten Katalysatoren<sup>[91,92]</sup> zur Synthese von sowohl gesättigten als auch ungesättigten Ringsystemen verwendet. Aufgrund ihrer Reversibilität fand die Alkinmetathese<sup>[34,40–42]</sup> zunehmend Interesse als eine leistungsfähige Methode zur Herstellung von Arylenethynylen-Makrocyclen.

Bunz et al. waren die ersten, die die Alkinmetathese zur Herstellung von Hexakis(phenylenethynylen)-Makrocyclen verwendeten [Gl. (9)].<sup>[92]</sup> Die Monomere **84** wurden aus den entsprechenden Diiodiden durch Pd-katalysierte Propinylierung erhalten. Die Reaktion von **84** mit einem Metathesekatalysator, der in situ aus  $[\text{Mo}(\text{CO})_6]$  und 4-Chlorphenol (oder 4-Trifluormethylphenol) in 1,2-Dichlorbenzol bei 150 °C unter Stickstoffspülung erzeugt wurde, lieferte die Makrocyclen **85** in 0,5–6 % Ausbeute an isoliertem Produkt. Wegen der hohen Temperatur, die die In-situ-Bildung des Katalysators erfordert, und der Schwierigkeiten bei der Produktreinigung entspricht die Ausbeute wahrscheinlich nicht der wahren thermodynamisch kontrollierten Produktverteilung. Eine Röntgenstrukturanalyse von **85a** ließ einen porösen Feststoff mit kontinuierlichen elliptischen Kanälen erkennen. Dies zeigt, dass der formtreue Makrocyclen **85a** keine Wasserstoffbrücken oder lange Alkylketten benötigt, um röhrenförmige Strukturen mit inneren Kanälen zu bilden,

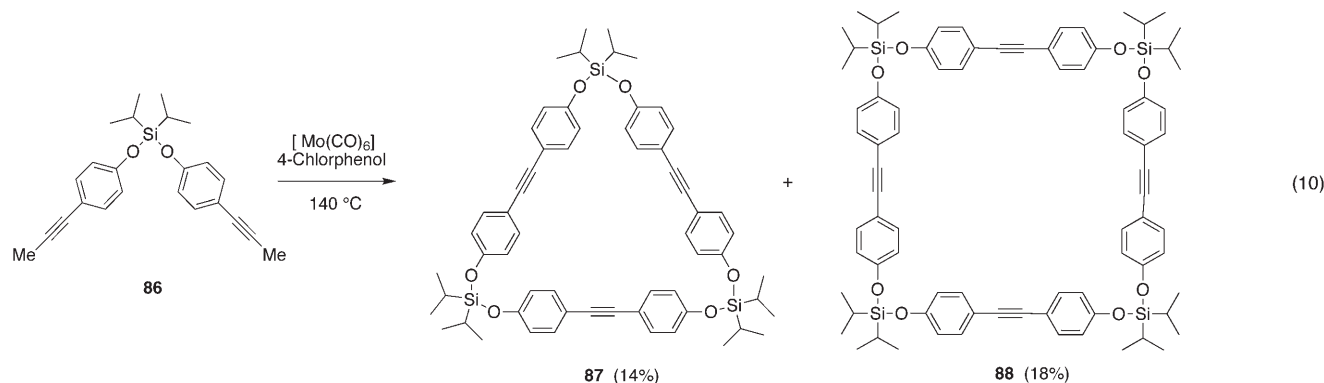
sondern dass hierzu bereits Van-der-Waals-Wechselwirkungen ausreichen.

Auf ähnliche Weise ergab die Alkinmetathese des Dialkins **86** in Gegenwart von  $[\text{Mo}(\text{CO})_6]$  und 4-Chlorphenol bei 140 °C in 1,2-Dichlorbenzol ein Gemisch aus dem siliciumhaltigen cyclischen Trimer **87** und dem Tetramer **88** in 14 bzw. 18 % Ausbeute [Gl. (10)].<sup>[91,93,94]</sup> Kristallines **88** hat eine rhombische Struktur mit einem großen Innenraum, der von zwei Hexanmolekülen aus dem Lösungsmittel besetzt ist. Diese Eigenschaft weist auf Anwendungsmöglichkeiten dieser kastenförmigen Moleküle in der Wirt-Gast-Chemie hin.

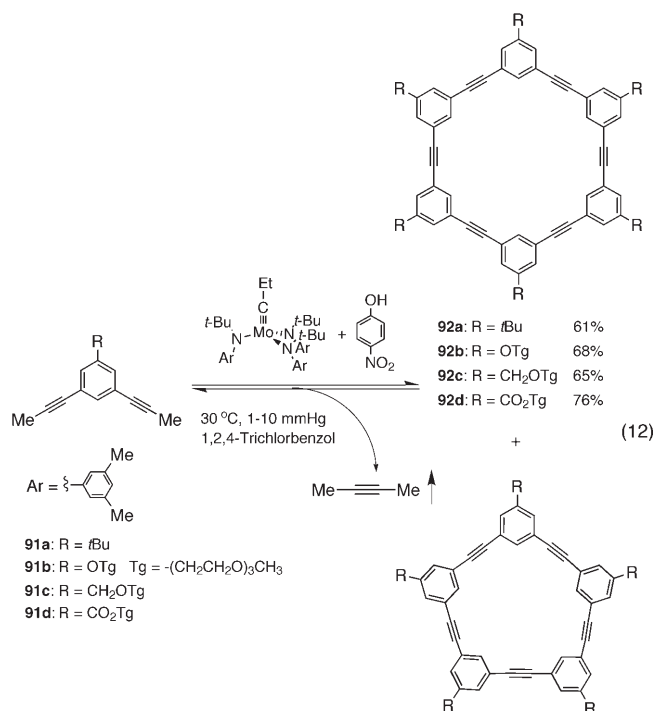
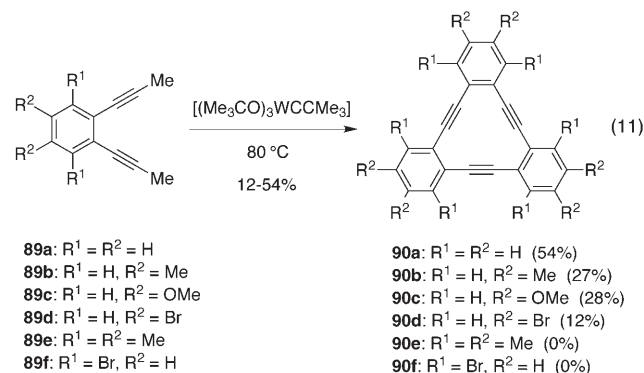
Vollhardt et al. verwendeten den Schrock-Katalysator, um durch Alkinmetathese trimere *ortho*-Dehydrobenzannulene zu synthetisieren [Gl. (11)].<sup>[95]</sup> Die Dialkinmonomere **89a–d** wurden bei 80 °C in Toluol bei 20 Mol-% Katalysatorbeladung umgesetzt, wobei die gewünschten cyclischen Trimere **90a–d** in 12–54 % Ausbeute entstanden.<sup>[96]</sup> Die zweifach *ortho*-substituierten Vorstufen **89e,f** gingen hingegen keine Cyclisierung ein. Vermutlich führten die Substituenten zu einer starken sterischen Hinderung der Alkingruppen, sodass die Metathesereaktion erschwert wurde.

Die Verwendung von Carbinkomplexen<sup>[95]</sup> und in situ erzeugten Katalysatoren<sup>[92,94]</sup> erbrachte deutliche Fortschritte für die Synthese von Phenylenethynylen-Makrocyclen durch Alkinmetathese. Allerdings erschweren die hohen Reaktionstemperaturen und geringen Ausbeuten eine Untersuchung der Substratbreite und machen die Herstellung von größeren Mengen an Makrocyclen unpraktikabel. Um dynamische kovalente Reaktionen bei niedrigen Temperaturen ausführen zu können, benötigt man aktivere Alkinmetathesekatalysatoren. Der ideale Katalysator wäre leicht herzustellen, würde eine breite Auswahl an Substraten umsetzen und wäre bei niedrigen Temperaturen katalytisch aktiv. Eine





weitere Möglichkeit, um Cyclooligomerisierungen mithilfe von Metatheseverfahren zu verbessern, besteht darin, die Nebenprodukte aus dem Reaktionsgemisch zu entfernen und so das Monomer-Oligomer-Gleichgewicht günstig zu verschieben.



Molybdän- oder Wolframkomplexe werden am häufigsten als Alkinmetathesekatalysatoren in der organischen Synthese und in der Polymerchemie verwendet.<sup>[34, 40, 89–92]</sup> Wir haben eine reduktive Rezyklierungsstrategie entwickelt,<sup>[41]</sup> mit der die Molybdän(VI)-Alkylidin-Katalysatorvorstufen durch Addition von Phenolmolekülen in Katalysatoren umgewandelt werden, die bei Raumtemperatur aktiv sind und eine Vielzahl von funktionellen Gruppen und Lösungsmitteln tolerieren.<sup>[42]</sup> Die hoch aktiven Katalysatoren sind in der Lage, in nur einem Syntheseschritt Arylenethinyl-Makrocyclen bei Raumtemperatur in hohen Ausbeuten zu erzeugen.<sup>[97, 98]</sup>

In ersten Versuchen führten wir die Alkinmetathesen in einem Lösungsmittel mit hohem Siedepunkt unter konventionellen Vakuumbedingungen aus,<sup>[89, 97, 99]</sup> um die Nebenprodukte zu entfernen. In Gegenwart eines Alkylidintrisamidomolybdän(VI)-Komplexes (10 Mol-%) und 3 Äquivalenten *p*-Nitrophenol wurden die Dialkinmonomere **91a–d** in kleinem Maßstab (15–33 mg) in guten Ausbeuten (61–76%) in die Phenylenethinyl-Makrocyclen **92a–d** umgewandelt [Gl. (12)].<sup>[100]</sup> Substrate mit elektronenreichen Substituenten, z.B. Alkoxygruppen, reagieren schneller als Substrate mit elektronenarmen Substituenten, z.B. Estergruppen,<sup>[42, 101]</sup> allerdings beeinflusst der elektronische Effekt der Substituenten die Ausbeute der Zielmakrocyclen nicht. Damit ist dieser

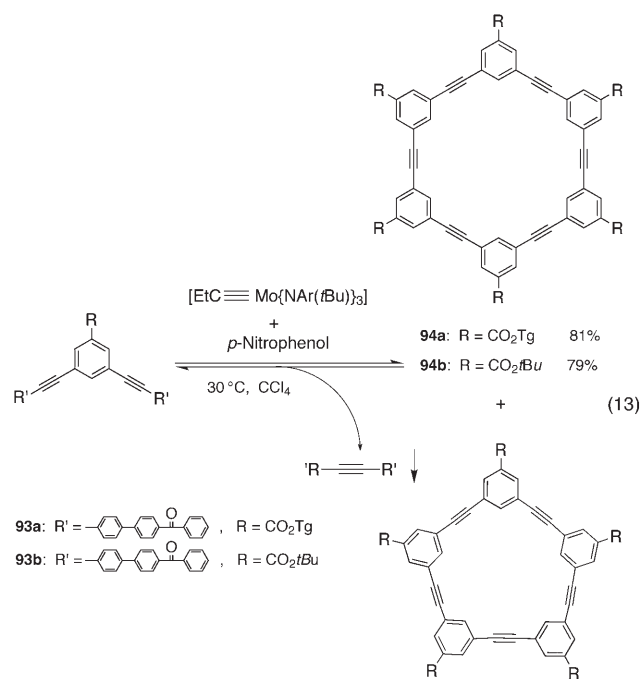
Alkinmetatheseansatz allgemein anwendbar. Es ist zu betonen, dass diese Reaktionen nicht unter hoher Verdünnung durchgeführt werden müssen, um gute Ausbeuten an makrocyclischen Produkten zu erzielen.

Etliche Versuche, den Maßstab dieses Vakuumverfahrens zu vergrößern, führten jedoch zu niedrigen Ausbeuten, einem geringen Umwandlungsgrad und beträchtlichen Mengen an oligomeren Produkten. Es wurde vermutet, dass das Nebenprodukt einen Pseudovergiftungseffekt auf den Metathesekatalysator ausübt.<sup>[102]</sup> In Alkinmetathesen sind die alkyli-substituierten Alkine generell reaktiver als Arylalkine, und elektronenarme Arylalkine reagieren langsamer als elektronenreiche.<sup>[42, 101, 103]</sup> Daher ist zu erwarten, dass z.B. Butin durch den Mo<sup>VI</sup>-Katalysator schneller umgesetzt wird als die bei der Makrocyclensynthese auftretenden Oligomere. Bei der Synthese des Makrocyclen **92d** im Gramm-Maßstab war die Entfernung des Nebenprodukts 2-Butin (oder 3-Hexin) schwieriger als bei der Synthese im kleineren Maßstab. Offenbar wird der Katalysator durch die unproduktive Butin-

metathese so stark in Anspruch genommen, dass er für die gewünschte Kettenverlängerung oder Cyclisierung nicht mehr ausreichend zur Verfügung steht. Letztlich wird der Katalysator durch die Polymerisation des Nebenprodukts Butin deaktiviert, wenn dessen Konzentration zu hoch wird.<sup>[42]</sup> Diese Ergebnisse zeigen auf, dass dialkylsubstituierte Alkine als Nebenprodukte vermieden oder wirksam entfernt werden sollten, wenn die Metathese von elektronenarmen Arylsubstraten mit einem hohen Umsetzungsgrad realisiert werden soll.

### 3.2.2. Fällungsvermittelte Alkinmetathese

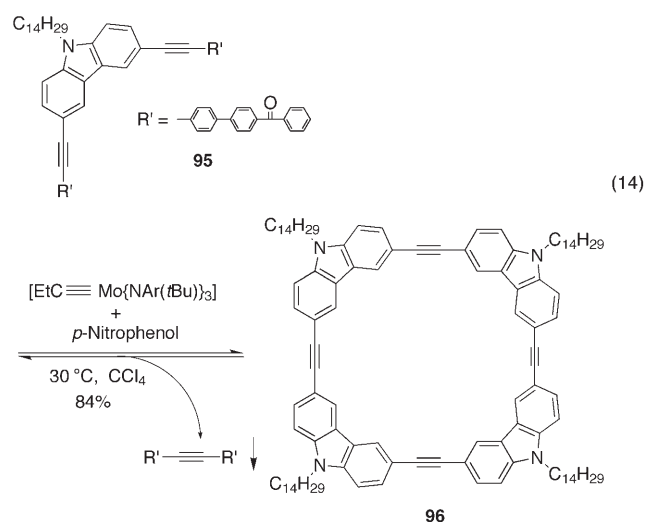
Um den Vergiftungseffekt zu vermeiden, überlegten wir uns, dass ein schlecht lösliches, weniger reaktives Diarylacetylen wirksam aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden könnte, sodass die Metathese Gleichgewicht hin zum gewünschten Makrocyclus verschoben wird. Statt der Verdampfung im Vakuum sollte daher eine Fällung als treibende Kraft dienen. Wir fanden, dass die Metathese der Benzoylbiphenyl-substituierten Monomere **93a,b** in Gegenwart eines Molybdän(VI)-propylidin-Katalysators bei 30 °C die Makrocyclen **94a,b** in hohen Ausbeuten und mit geringen Mengen an Pentacyclen liefert [Gl. (13)].<sup>[97]</sup> Das Diarylacetylen-Ne-



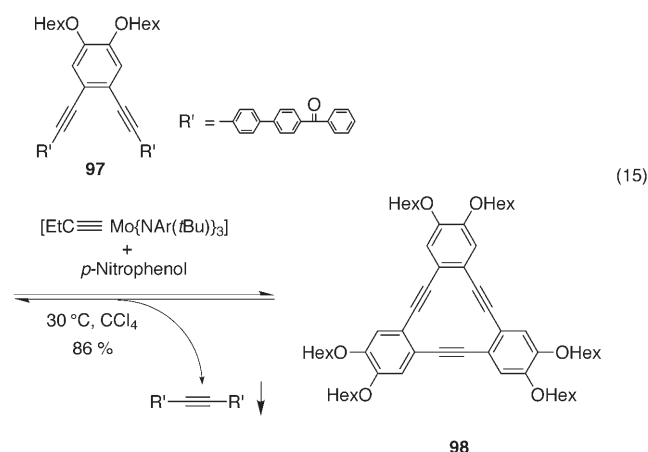
benprodukt ist in vielen Lösungsmitteln extrem schwer löslich, z. B. beträgt seine Löslichkeit in  $\text{CCl}_4$  bei 25 °C nur  $1.09 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ . Somit lässt sich das Nebenprodukt dieser Metathese durch Fällung sehr wirksam entfernen. Bei optimierten Bedingungen gelang die Synthese von 5.68 g **94a** in einem Schritt in 77% Ausbeute. Dies war die erste erfolgreiche Synthese von Hexakisphenylenethinyl-Makrocyclen in größerem Maßstab.

Die Ergebnisse verdeutlichen die klaren Vorteile des Fällungsansatzes gegenüber dem konventionellen Vakuumansatz. Es sind keine zusätzlichen Schritte zur Entfernung des Nebenproduktes erforderlich, denn dieses fällt sofort aus und beeinträchtigt somit nicht die Aktivität des Katalysators. Die Fällung des Nebenproduktes dient somit nicht nur als treibende Kraft für die Metathesereaktion, sie verhindert außerdem die Pseudovergiftung des Katalysators. Außerdem lässt sich das Produkt durch einfaches Abfiltrieren und anschließendes Einengen der Lösung isolieren.

Die allgemeine Anwendbarkeit der Fällungsstrategie wurde durch die erfolgreiche Synthese des quadratisch geformten Makrocyclus **96**<sup>[104]</sup> aus dem Dialkin **95** bestätigt [Gl. (14)].<sup>[97,105]</sup> Als einziges Produkt wurde der Tetracyclus



**96** beobachtet, der in 84% Ausbeute isoliert wurde. Zum weiteren Beleg wurde der dreieckförmige Makrocyclus **98** in einem Schritt aus dem Monomer **97** in 86% Ausbeute hergestellt [Gl. (15)].<sup>[106]</sup> Die Ausbeute ist deutlich höher als bei

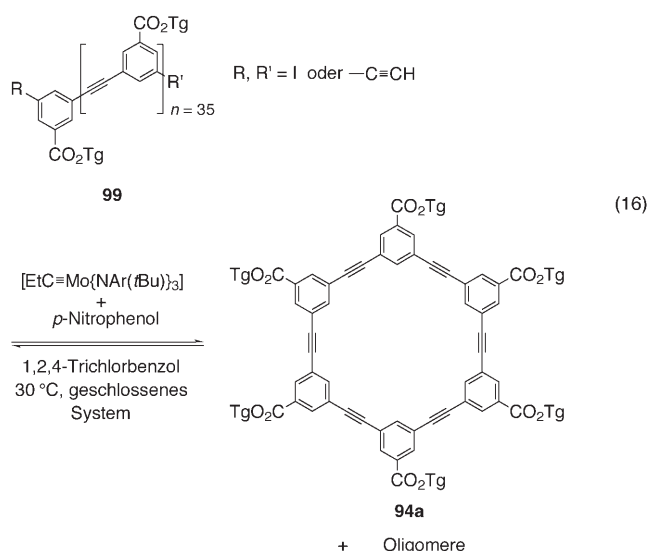


Kreuzkupplungsreaktionen [**2** in Gl. (1), **9** in Gl. (4)]. Alle Reaktionen wurden in  $\text{CCl}_4$  bei 30 °C in abgeschlossenen Reaktionsgefäßen durchgeführt. Es ist vorstellbar, dass die

reversible fällungsvermittelte Alkinmetathese einen Zugang zu weiteren zweidimensionalen oder dreidimensionalen Arylenethinyl-Strukturen sowie alkinverbrückten Oligomeren und Polymeren bietet.

### 3.2.3. Thermodynamische Stabilität von Arylenethinyl-Makrocyclen (Energilückenprinzip) und Cyclooligomerenverteilung

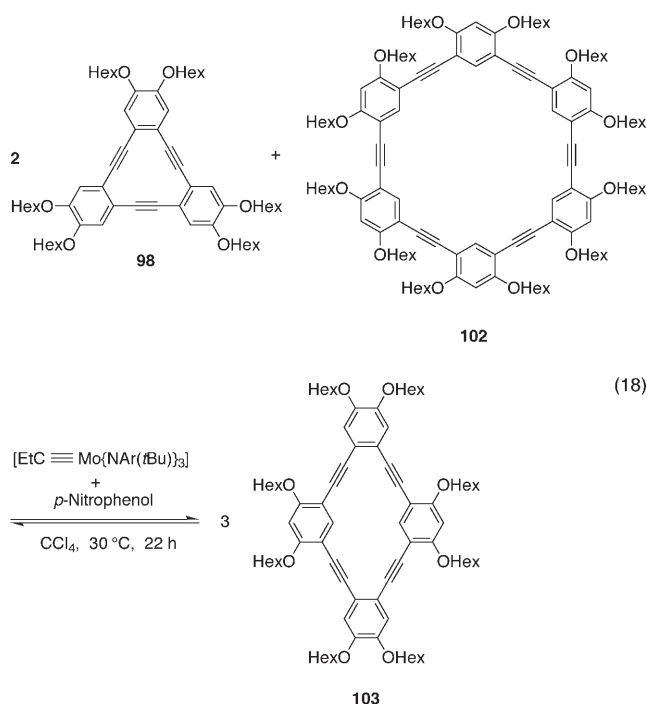
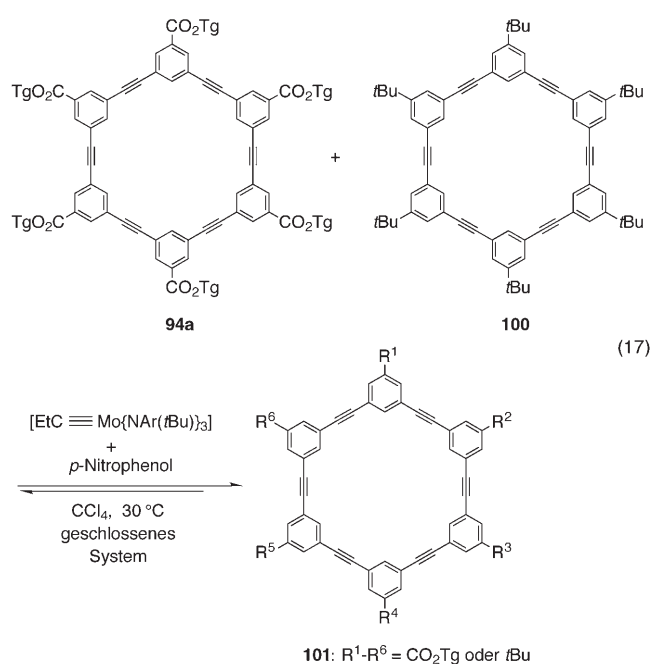
Eine Reihe von Experimenten wurde durchgeführt, um das mechanistische Prinzip hinter der selektiven Bildung von Arylenethinyl-Makrocyclen durch Alkinmetathese aufzuklären und um zu belegen, dass die Reaktion wirklich thermodynamisch kontrolliert ist.<sup>[102]</sup> Einen Beweis dafür, dass alle Schritte der Makrocyclenbildung reversibel sind, erhielt man, indem man ein vorab synthetisiertes Phenylethynylpolymer unter Alkinmetathesebedingungen umsetzte [Gl. (16)]. Im Gelpermeationschromatogramm der Reakti-



onsmischung war zu erkennen, dass sich das Polymer in kürzere Oligomere mit dem Hexacyclus **94a** als Hauptprodukt umgewandelt hatte.

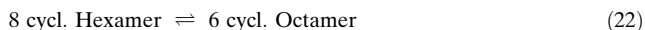
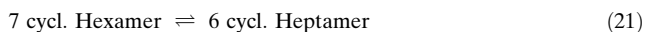
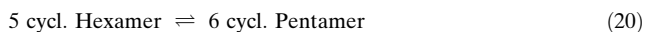
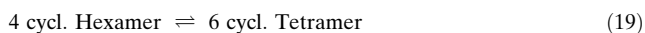
Einen zusätzlichen Nachweis erlangte man durch ein Austauschexperiment, bei dem ein 1:1-Gemisch aus zwei Phenylethynyl-Makrocyclen (**94a** und **100**) der Metathese unterworfen wurde [Gl. (17)]. Im MALDI-Massenspektrum wurden mehrere makrocyclische Austauschprodukte mit verschiedenen Kombinationen an Tg- und *t*Bu-substituierten Seitenketten beobachtet, was ein weiteres Indiz für die Reversibilität der Makrocyclenbildung ist.

In einem weiteren Austauschexperiment wurde ein 2:1-Gemisch aus den Makrocyclen **98** und **102** unter Metathesebedingungen umgesetzt [Gl. (18)] und anschließend mit FD-MS analysiert.<sup>[106]</sup> Es wurde ein tetramerer Makrocyclus beobachtet, vermutlich mit der Struktur **103** (*m/z* 1200), der zwei *ortho*-disubstituierte Einheiten **98** (*m/z* 900) und zwei *meta*-disubstituierte Einheiten **102** (*m/z* 1800) aufweist. Alle Befunde deuten darauf hin, dass sich die Phenylethi-



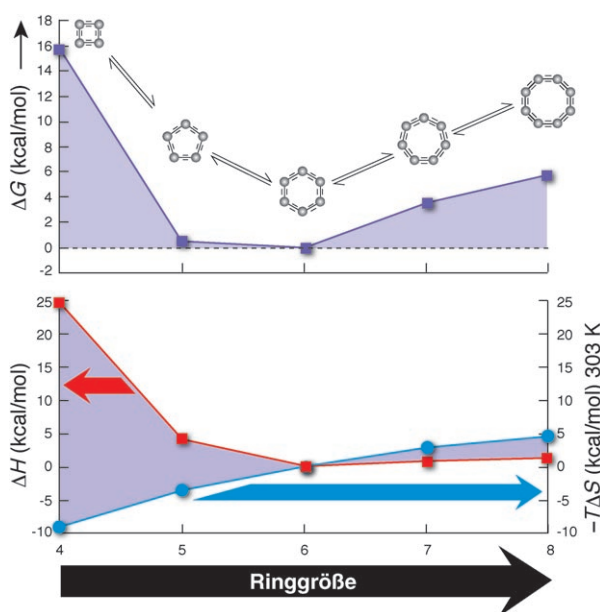
nylen-Hexacyclen unter diesen Bedingungen thermodynamisch kontrolliert bilden.

Theoretische Studien zur thermodynamischen Stabilität formtreuer Makrocyclen lieferten weitere Hinweise darauf, dass die beobachtete Produktverteilung der Gleichgewichtsverteilung entspricht. Die Verteilung der Produkte vom Tetracyclus bis zum Octacyclus [Gl. (13)] im Vergleich mit dem Hexacyclus wurde berechnet,<sup>[86,87]</sup> wobei aus den Entropie- und Enthalpiewerten zunächst die Gibbs-Energien der Makrocyclen mit *n* = 4, 5, 7, 8 ermittelt wurden (siehe Tabelle 5 und Diagramm in Abbildung 12 sowie Gleichungen (19)–(22)). Die Rechnungen belegen, dass der Hexacyclus bei



**Tabelle 5:** Änderung der Gibbs-Energien  $\Delta G$  in den Reaktionen (19)–(22).

Reaktion	$\Delta H$ [kcal mol <sup>-1</sup> ]	$\Delta S$ [kcal mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> ]	$\Delta G$ [kcal mol <sup>-1</sup> ] (303 K)
19	24.4	0.030	15.6
20	4.1	0.012	0.54
21	0.9	–0.009	3.53
22	1.2	–0.015	5.81



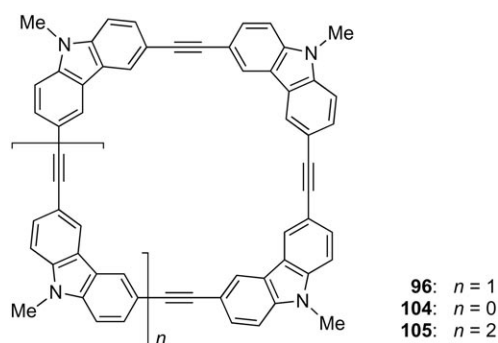
**Abbildung 12.** Ungefähre Änderung der Gibbs-Energie beim Übergang des Hexacyclus in größere und kleinere cyclische Oligomere (Tetra- bis Octacyclen). Aus der Auftragung von  $\Delta H$  (rote Linie) und  $-T\Delta S$  (blaue Linie) in Abhängigkeit von der Ringgröße geht hervor, dass der Hexacyclus bei 30°C stabiler ist als die kleineren Makrocyclen (Tetra- und Pentacyclen), weil er aufgrund der geringeren Winkelspannung enthalpisch begünstigt ist. Die Umwandlung des Hexacyclus in größere Makrocyclen (Hepta- und Octacyclen) ist vor allem entropisch benachteiligt.

30°C stabiler ist als die kleineren Makrocyclen mit  $n = 4$  oder 5, weil er aufgrund der geringeren Winkelspannung enthalpisch begünstigt ist. Auf der anderen Seite ist die Umwandlung des Hexacyclus in größere Makrocyclen ( $n = 7, 8$ ) entropisch stark ungünstig. Daher ist das cyclische Hexamer das am stärksten begünstigte Produkt von allen Makrocyclen, die bei der Metathese erzeugt werden. Unter den Bedingungen einer dynamischen kovalenten Umsetzung wandeln sich große Makrocyclen, die zu Beginn der Cyclooligomerisierung im MALDI-Massenspektrum beobachtet wurden, in das cy-

clische Hexamer und geringe Anteile an cyclischem Pentamer um, was dem erwarteten thermodynamischen Gleichgewicht entspricht.

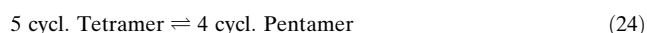
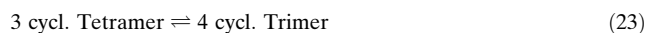
Die Rechnungen erklären auch die experimentell beobachtete Temperaturabhängigkeit des Verhältnisses zwischen Hexa- und Pentacyclus [siehe Gl. (13)].<sup>[102]</sup> Es wurde festgestellt, dass sich dieses Verhältnis von 6.5:1.0 bei 30°C auf 2.9:1.0 bei 95°C verringert. Wenn reines cyclisches Hexamer **93a** bei 95°C einer Alkinmetathese ausgesetzt wurde, stellte sich ein Verhältnis Hexacyclus/Pentacyclus von 2.9:1.0 ein. Dieses Verhältnis ergibt sich auch ungefähr bei der direkten Reaktion der Monomere bei dieser Temperatur. Wenn das gereinigte Makrocyclengemisch aus der Metathesereaktion bei 75°C (Hexacyclus/Pentacyclus 3.3:1.0) erneut bei 30°C der Alkinmetathese ausgesetzt wurde, erhielt man nach 22 h ein Verhältnis von 6:1. Die Tatsache, dass sich das Verhältnis von cyclischem Hexamer zu Pentamer bei höheren Temperaturen verringert, spiegelt die entropisch begünstigte Bildung der kleineren Makrocyclen wider. Die Ergebnisse unterstreichen, dass die Metathese bei möglichst niedrigen Temperaturen ausgeführt werden sollte, um die Bildung der cyclischen Hexamere zu begünstigen. Die Energielücke (Abbildung 4) ist in diesem Fall nicht groß genug, um nur ein Produkt zu liefern, lässt sich bei niedrigeren Temperaturen aber vergrößern.

Die berechneten thermodynamischen Stabilitäten der Carbazol-Makrocyclen **96**, **104** und **105** (Abbildung 13) sind



**Abbildung 13.** Carbazol-Makrocyclen.

in Einklang damit, dass nur ein einzelnes Produkt beobachtet wird. Wie man anhand der Reaktionen (23) und (24) sowie Tabelle 6 erkennt, ist der tetramere Makrocyclus **96** thermodynamisch stabiler als die trimeren und pentameren Spezies



**Tabelle 6:** Änderung der Gibbs-Energien  $\Delta G$  in den Reaktionen (23) und (24).

Reaktion	$\Delta H$ [kcal mol <sup>-1</sup> ]	$\Delta S$ [kcal mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> ]	$\Delta G$ [kcal mol <sup>-1</sup> ] (303 K)
23	13.9	0.019	8.1
24	1.6	–0.012	5.2



**104** bzw. **105**. Dieser Befund stimmt mit unserer Beobachtung überein, dass ausschließlich der Tetracyclus **96** gebildet wird.

Auf ähnliche Weise wurden die Catechol-Makrocyclen **98**, **106** und **107** untersucht (Abbildung 14, Reaktionen (25) und (26), Tabelle 7). Den Rechnungen zufolge ist trimeres **98**

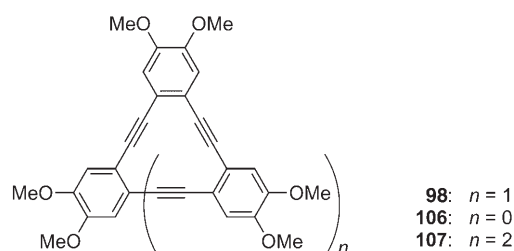


Abbildung 14. Catechol-Makrocyclen.



thermodynamisch stabiler als dimeres **106** und tetrameres **107**. Auch dieses Ergebnis stimmt mit unserer vorherigen Beobachtung überein, dass sich ausschließlich das cyclische Trimer **98** bildet. Die Ergebnisse verdeutlichen die Bedeutung des Energielückenprinzips für die selektive Bildung eines makrocyclischen Produkts.

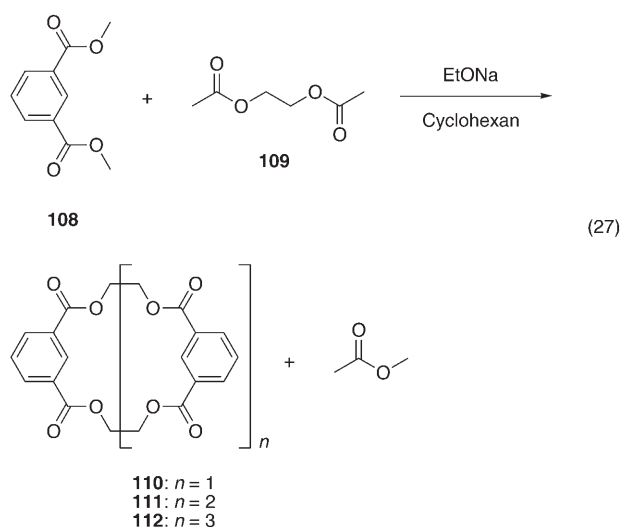
**Tabelle 7:** Änderung der Gibbs-Energien  $\Delta G$  in den Reaktionen (25) und (26).

Reaktion	$\Delta H$ [kcal mol <sup>-1</sup> ]	$\Delta S$ [kcal mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> ]	$\Delta G$ [kcal mol <sup>-1</sup> ] (303 K)
25	57.2	0.026	49.2
26	0.42	-0.014	4.6

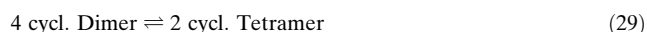
### 3.2.4. Überlegungen zur Synthese von formtreuen und nicht-formtreuen Makrocyclen durch DCC

Makrocyclen mit flexiblen Verknüpfungen in ihrem Gerüst haben weitgehend unabhängig von ihrer Größe meist sehr ähnliche Winkelspannungen. Durch diese Flexibilität fällt der enthalpische Beitrag zur thermodynamischen Stabilität weniger ins Gewicht, weshalb die Entropie zur entscheidenden Triebkraft für die Produktbildung wird. Entropische Faktoren begünstigen im Allgemeinen Makrocyclen mit geringerer Anzahl an Monomereinheiten. Dies erklärt, warum sich Ringschlussmetathesen sehr gut zur Herstellung von monomeren cyclischen Produkten eignen.<sup>[107]</sup>

Ein Beispiel ist die selektive und quantitative Synthese des makrocyclischen Ethylenisophthalat-Dimers **110**, über die Nagahata und Mitarbeiter berichteten [Gl. (27)].<sup>[108]</sup> Iso-phthalsäuredimethylester (**108**) geht mit einem Äquivalent Ethylenglycoldiacetat (EGA; **109**) in Gegenwart von Natriumethoxid bei 65°C eine Umesterung ein, wobei das cycli-



sche dimere Produkt **110** (ein Dimer aus zwei AB-Monomereinheiten) in nahezu quantitativer Ausbeute entsteht (97.6%). Die thermodynamischen Stabilitäten der Ethylenisophthalat-Makrocyclen, die auf die im vorigen Abschnitt beschriebene Weise berechnet wurden, sind in Tabelle 8 aufgeführt [Reaktionen (28) und (29)]. Aus den Rechnungen



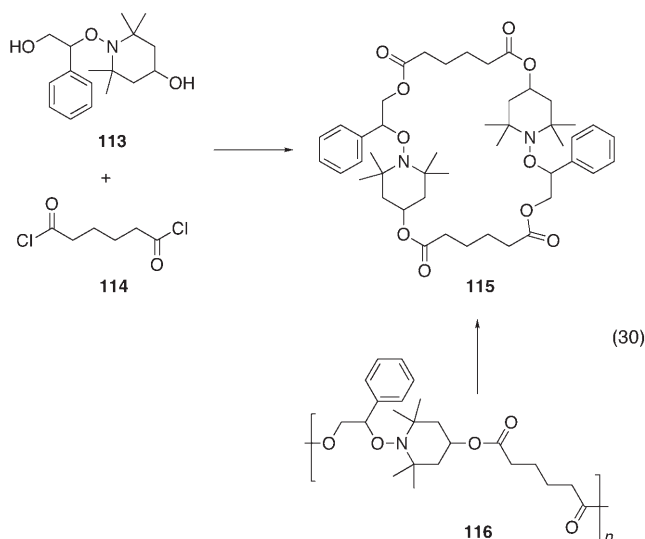
lässt sich vorhersagen, dass der dimere Makrocyclus **110** hauptsächlich aus entropischen Gründen thermodynamisch stabiler ist als trimeres **111** und tetrameres **112**.

**Tabelle 8:** Änderung der Gibbs-Energien  $\Delta G$  in den Reaktionen (28) und (29).

Reaktion	$\Delta H$ [kcal mol <sup>-1</sup> ]	$\Delta S$ [kcal mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> ]	$\Delta G$ [kcal mol <sup>-1</sup> ] (303 K)
28	-0.53	-0.018	5.6
29	0.10	-0.014	9.5

Auf ähnliche Weise wurde der dimere Alkoxyamin-Makrocyclus **115** (ein Dimer aus zwei AB-Monomereinheiten) mit flexiblen Verknüpfungen direkt aus dem Alkoxyamin **113** und Adipoylchlorid (**114**) bei hoher Verdünnung hergestellt [Gl. (30)].<sup>[109]</sup> Die Cyclodepolymerisation<sup>[110]</sup> des Poly(alkoxyamins) **116** bei 125°C lieferte als Hauptbestandteil ebenfalls **115**, was auf die thermodynamische Stabilität des Dimers gegenüber anderen Makrocyclen unter den gegebenen Reaktionsbedingungen hinweist. Vermutlich hat die bevorzugte Bildung von **115** ebenfalls entropische Ursachen.<sup>[111]</sup>

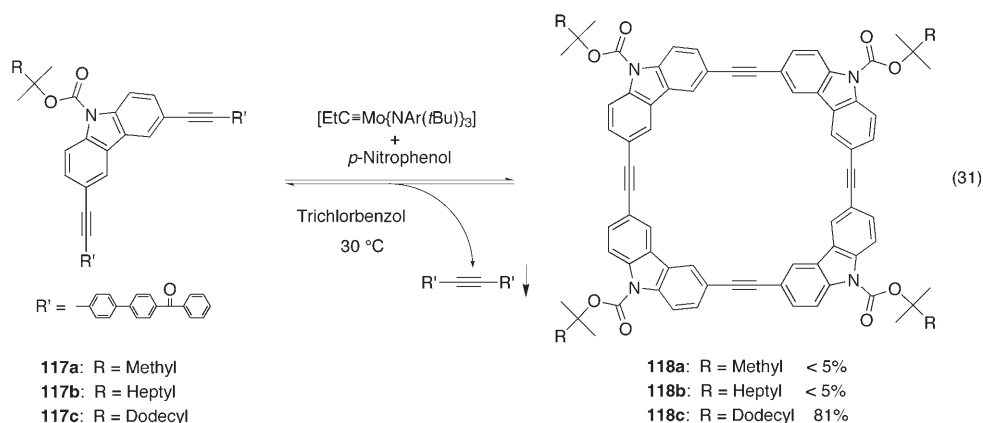
Aus diesen Beispielen kann geschlossen werden, dass dimere oder (wenn die Verknüpfungen ausreichend lang sind) monomere Makrocyclen mit flexiblen Verknüpfungen unter optimierten Bedingungen in hohen Ausbeuten erhalten werden können. Anders als bei formtreuen Makrocyclen, wo jedes Monomer ein Enthalpieinkrement beisteuert, hängt die



thermodynamische Stabilität von nicht-formtreuen Makrocyclen kaum von der Enthalpie ab. Somit ist nicht zu erwarten, dass große Makrocyclen mit nicht-formtreuen Strukturen durch reversible Prozess erzeugt werden können.

### 3.2.5. Grenzen der thermodynamisch kontrollierten Cyclooligomerisierungsmethoden

Den Methoden der thermodynamisch kontrollierten Cyclooligomerisierung sind gewisse Grenzen gesetzt: Erstens ist der Ansatz für die Synthese von gespannten, enthalpisch sehr ungünstigen Molekülen nicht praktikabel. Zweitens müssen die wachsenden Oligomere löslich bleiben, damit der Gleichgewichtszustand erreicht werden kann. Um dies zu verdeutlichen, wurde der Versuch unternommen, durch fällungsvermittelte Alkinmetathese tetramere Carbazol-Makrocyclen herzustellen, die an den Stickstoffatomen mit tertiären Alkylcarboxylatgruppen funktionalisiert sind.<sup>[105]</sup> Die drei Dialkinmonomere **117a–c**, die mit *tert*-Butylcarboxylat, 1,1-Dimethyloctylcarboxylat bzw. 1,1-Dimethyltridecylcarboxylat funktionalisiert sind, wurden den Standardmetathesebedingungen ausgesetzt [Gl. (31)]. **117a** und **117b** wurden nahezu quantitativ in unlösliche Produkte umgewandelt. Es



wurde angenommen, dass es sich bei den unlöslichen Produkten um intermediäre Oligomere und die Diarylacetylen-Nebenprodukte handelt. Im Unterschied dazu lief die Metathese des Monomers **117c** in 1,2,4-Trichlorbenzol bei 30 °C bereitwillig ab, und der tetramere Makrocyclus **118c** wurde in hoher Ausbeute erhalten.

Dieses Beispiel zeigt, wie wichtig es ist, dass längere Oligomere – und insbesondere diejenigen, die über die erwünschte Makrocyclenlänge hinausschießen – löslich bleiben. Alle intermediären Verbindungen sollten während der Reaktion gelöst bleiben, damit sich die thermodynamisch stabilen Produkte im Verlauf der reversiblen Alkinmetathese durchsetzen können. Wie das Beispiel von Gleichung (31) zeigt, ist nie klar vorauszusehen, welche Stoffe gelöst bleiben und welche eher ausfallen. Eine schlechte Löslichkeit intermediärer Oligomere ist ein ernstes Problem bei der Synthese längerer und komplexerer zwei- und dreidimensionaler Molekülstrukturen.

Ein weiteres Problem bei Cyclooligomerisierungen betrifft die spezifische Funktionalisierung. Die Energielücke zwischen Makrocyclen mit identischen Monomereinheiten und solchen mit Comonomereinheiten ist vermutlich oft zu klein, als dass die Bildung einer bestimmten Struktur begünstigt wäre. Abgesehen von der variablen Zusammensetzung ist die Herstellung von Makrocyclen, die mit einem bestimmten Baustein spezifisch funktionalisiert sind, unter reversiblen Bedingungen ebenfalls problematisch. Eine Lösung dieser Probleme erfordert die Entwicklung von neuen Strategien.

## 4. Schlussfolgerungen und Ausblick

In den letzten zwei Jahrzehnten waren bezüglich der Synthese und supramolekularen Chemie von formtreuen Arylenethynlen-Makrocyclen erhebliche Fortschritte zu verzeichnen. Die Entwicklung von vielseitigen und effizienten Synthesemethoden ermöglicht heute einen leichten Zugang zu diesen Makrocyclen sowie eine systematische Analyse ihrer Eigenschaften. Bei den irreversiblen Cyclooligomerisierungen sind die Ausbeuten an Makrocyclen normalerweise durch Bildung höherer Oligomere begrenzt („Overshooting“). Durch wiederholende (konvergente/divergente) Kupplungen lässt sich die Größe der Makrocyclen und die Anordnung funktioneller Gruppen steuern. Synthesemethoden unter Verwendung von Templaten und präorganisierten Vorstufen erfordern normalerweise weniger Syntheseschritte, was zu hohen Gesamtausbeuten führt und die Herstellung von funktionalisierten Makrocyclen unter kinetisch kontrollierten Bedingungen stark erleichtert.

Metathesereaktionen unter thermodynamisch kontrollierten Bedingungen zeichnen sich durch leicht zugängliche Ausgangsverbindungen und hohe Produktausbeuten aus. Das Energielückenprinzip, dessen Anwendung hier für die Makrocyclensynthese diskutiert wurde, findet auch bei anderen dynamischen kovalenten Methoden breiten Einsatz. Die hoch effiziente, einstufige Synthese von Makrocyclen mithilfe der fällungsvermittelten Alkinmetathese kann den Weg zu einer Vielzahl von zwei- oder dreidimensionalen Arylenethinyl-Strukturen sowie alkinverbrückten Oligomeren und Polymeren ebnen. Wegen ihrer einfachen Synthese und der Fähigkeit zur Selbstorganisation sind Arylenethinyl-Makrocyclen vielversprechende Bausteine für supramolekulare Strukturen wie röhrenförmige Kanäle, diskotische Flüssigkristalle, molekulare elektronische und optische Bauelemente und mikroskopische Reaktoren.

Die Arbeiten in unserer Arbeitsgruppe am Frederick Seitz Materials Research Laboratory an der Universität von Illinois in Urbana-Champaign werden durch die National Science Foundation und die Division of Materials Science des U.S. Department of Energy unterstützt.

Eingegangen am 9. November 2005  
Online veröffentlicht am 13. Juni 2006

Übersetzt von Katrin Harder, Birkenstein

- [1] S. Höger, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3872; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3806.
- [2] S. Höger, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1320.
- [3] D. Zhao, J. S. Moore, *Chem. Commun.* **2003**, 807.
- [4] Y. Yamaguchi, Z. Yoshida, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5430.
- [5] C. Grave, A. D. Schlüter, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3075.
- [6] F. Diederich, *Chem. Commun.* **2001**, 219.
- [7] S. Höger, *J. Polym. Sci. Part A* **1999**, *37*, 2685.
- [8] U. H. F. Bunz, Y. Rubin, Y. Tobe, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 107.
- [9] M. M. Haley, J. J. Pak, S. C. Brand, *Top. Curr. Chem.* **1999**, *201*, 81.
- [10] J. S. Moore, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 402.
- [11] J. K. Young, J. S. Moore in *Modern Acetylene Chemistry* (Hrsg.: P. J. Stang, F. Diederich), VCH, Weinheim, **1995**, Kap. 12.
- [12] K. Sonogashira, *Comprehensive Organic Synthesis*, Bd. 3 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 521.
- [13] Kürzlich berichteten Yaghi und Mitarbeiter über die Synthese von kovalenten organischen Gerüsten (COFs) durch Kondensation von Phenylidiboronsäure und Hexahydroxytriphenylen. Die hoch kristallinen Produkte bilden poröse graphitische Schichten, die laut Pulverröntgenstrukturanalyse entweder versetzt oder ekliptisch angeordnet sind (A. P. Côté, A. I. Benin, N. W. Ockwig, M. O'Keeffe, A. J. Matzger, O. M. Yaghi, *Science* **2005**, *310*, 1166).
- [14] H. A. Dieck, F. R. Heck, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259.
- [15] a) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467; b) L. Cassar, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 253.
- [16] J. S. Moore, J. Zhang, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 873; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 922.
- [17] J. Zhang, D. J. Pesak, J. L. Ludwick, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4227.
- [18] S. Lahiri, J. L. Thompson, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11315.
- [19] U. H. F. Bunz, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1605.
- [20] a) A. O. King, N. Okukado, E. Negishi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 683; b) A. O. King, E. Negishi, F. J. Villani, Jr., A. Silveira, Jr., *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 358; c) E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340.
- [21] a) G. Eglinton, A. R. Galbraith, *J. Chem. Soc.* **1959**, 889; b) O. M. Behr, G. Eglinton, A. R. Galbraith, R. A. Raphael, *J. Chem. Soc.* **1960**, 3614; c) D. O'Krongly, S. R. Denmeade, M. Y. Chiang, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 5544.
- [22] Übersicht über Acetylenkupplungen: P. Siemsen, R. C. Livingston, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2740; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2632.
- [23] S. Höger, V. Enkelmann, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2917; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2713.
- [24] S. Höger, A. D. Meckenstock, H. Pellen, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4556.
- [25] S. Höger, A. D. Meckenstock, S. Müller, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2423.
- [26] S. Höger, A. D. Meckenstock, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1686.
- [27] S. Höger, K. Bonrad, A. Mourran, U. Beginn, M. Möller, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5651.
- [28] Y. Tobe, N. Utsumi, K. Kawabata, K. Naemura, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9325.
- [29] Y. Tobe, N. Utsumi, A. Nagano, K. Naemura, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1347; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1285.
- [30] Y. Tobe, A. Nagano, K. Kawabata, M. Sonoda, K. Naemura, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3265.
- [31] A. Nomoto, M. Sonoda, Y. Yamaguchi, T. Ichikawa, K. Hirose, Y. Tobe, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 401.
- [32] Y. Tobe, N. Utsumi, K. Kawabata, A. Nagano, K. Adachi, S. Araki, M. Sonoda, K. Hirose, K. Naemura, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5350.
- [33] C. E. Castro, R. D. Stephens, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2163.
- [34] Übersichten zur Alkinmetathese: a) A. Fürstner, P. W. Davies, *Chem. Commun.* **2005**, 2307; b) R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4740; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592; c) R. R. Schrock, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 145; d) A. Fürstner in *Handbook of Metathesis*, Bd. 2 (Hrsg.: R. H. Grubbs), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, Kap. 2.12; e) U. H. F. Bunz, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 998.
- [35] Die Bildungen von Porphyrinen und Calixarenen durch Pyrrol- bzw. Phenol-Aldehyd-Kondensation sind Beispiele für Cyclooligomerisierungen; siehe: a) A. Ghosh, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1952; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1918; b) C. D. Gutsche, D. E. Johnston, Jr., D. R. Stewart, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3747; c) B. Dhawan, S.-I. Chen, C. D. Gutsche, *Makromol. Chem.* **1987**, *188*, 921; d) A. D. Adler, F. R. Longo, W. Shergalis, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3145.
- [36] V. Prautzsch, S. Ibach, F. J. Vögtle, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **1999**, *33*, 427.
- [37] S. J. Rowan, S. J. Cantrill, G. R. L. Cousins, J. K. M. Sanders, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 938; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 898.
- [38] J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2455.
- [39] a) B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471; b) K. Oh, K.-S. Jeong, J. S. Moore, *Nature* **2001**, *414*, 889; c) K. Oh, K.-S. Jeong, J. S. Moore, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8397; d) T. Nishinaga, A. Tanatani, K. Oh, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5934; e) D. Zhao, J. S. Moore, *Macromolecules* **2003**, *36*, 2712.
- [40] a) R. R. Schrock, D. N. Clark, J. Sancho, J. H. Wengrovius, S. M. Rocklage, S. F. Pedersen, *Organometallics* **1982**, *1*, 1645; b) L. G. McCullough, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4067; c) L. G. McCullough, R. R. Schrock, J. C. Dewan, J. C. Murdzek, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5987; d) J. M. Blackwell, J. S. Figueroa, F. H. Stephens, C. C. Cummins, *Organometallics* **2003**, *22*, 3351; e) Y.-C. Tsai, P. L. Diaconescu, C. C. Cummins, *Organometallics* **2000**, *19*, 5260; f) C. E. Laplaza, A. L. Odom, W. M. Davis, C. C. Cummins, J. D. Protap-

- siewics, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4999; g) A. Mortreux, M. Blanchard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 786; h) N. G. Pschirer, U. H. F. Bunz, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2481.
- [41] W. Zhang, S. Kraft, J. S. Moore, *Chem. Commun.* **2003**, 832.
- [42] W. Zhang, S. Kraft, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 329.
- [43] a) D. J. Brunelle, E. P. Boden, T. G. Shannon, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2399; b) S. J. Rowan, P. A. Brady, J. K. M. Sanders, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2283; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2143; c) S. J. Rowan, J. K. M. Sanders, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1536; d) S. J. Rowan, D. G. Hamilton, P. A. Brady, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2578.
- [44] a) S.-W. Tam-Chang, J. S. Stehouwer, J. Hao, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 334; b) S. Ro, S. J. Rowan, A. R. Pease, D. J. Cram, J. F. Stoddart, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2411.
- [45] a) D. G. Hamilton, N. Feeder, S. J. Teat, J. K. M. Sanders, *New J. Chem.* **1998**, *22*, 1019; b) D. G. Hamilton, J. E. Davies, L. Prodi, J. K. M. Sanders, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 608; c) D. G. Hamilton, M. Montalti, L. Prodi, M. Fontani, P. Zanello, J. K. M. Sanders, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 608.
- [46] a) J. N. Onuchic, H. Nymeyer, A. E. Garcia, J. Chahine, N. D. Soccia, *Adv. Protein Chem.* **2000**, *53*, 87; b) D. J. Brockwell, D. A. Smith, S. E. Radford, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2000**, *10*, 16.
- [47] Die Simulationen wurden mit dem Mechanism-Based Kinetics Simulator ausgeführt: <http://www.stolaf.edu/depts/chemistry/courses/toolkits/126/js/kinetics/index.htm>.
- [48] Y. Li, J. Zhang, W. Wang, Q. Miao, X. She, X. Pan, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3285.
- [49] C. Eickmeier, H. Junga, A. J. Matzger, F. Scherhag, M. Shim, K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2194; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2103.
- [50] a) J. D. Ferrara, C. Tessier-Youngs, W. J. Youngs, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6719; b) W. J. Youngs, J. D. Kinder, J. D. Bradshaw, C. A. Tessier, *Organometallics* **1993**, *12*, 2406; c) J. D. Ferrara, A. Djebli, C. Tessier-Youngs, W. J. Youngs, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 647.
- [51] T. Nishinaga, Y. Miyata, N. Nodera, K. Komatsu, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3375.
- [52] P. N. Prasad, D. J. Williams, *Introduction to Nonlinear Optical Effects in Molecules and Polymers*, Wiley, New York, **1991**, Kap. 7, S. 132.
- [53] H. A. Staab, K. Neunhoeffer, *Synthesis* **1974**, 424.
- [54] M. Iyoda, A. Vorasingha, Y. Kuwatani, M. Yoshida, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4701.
- [55] a) L. Yuan, W. Feng, K. Yamato, A. R. Sanford, D. Xu, H. Guo, B. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11120; die gleiche Arbeitsgruppe berichtete kürzlich über ähnliche Synthesen von tetrameren aromatischen Sulfonamid-Makrocyclen mit Alkoxyseitenketten in Ausbeuten von 38–51 %: b) L. He, Y. An, L. Yuan, K. Yamato, W. Feng, O. Gerlitz, C. Zheng, B. Gong, *Chem. Commun.* **2005**, 3788–3790.
- [56] S. Toyota, M. Goichi, M. Kotani, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2298; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2248.
- [57] H. E. Katz, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2179.
- [58] Zu Beispielen von hypsochromen Effekten, die in aromatischen Makrocyclen und Polymeren mit  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen beobachtet wurden, siehe: a) F. Vögtle, *Cyclophane Chemistry*, Wiley, Chichester, **1993**, S. 77; b) S. Dumitrescu, M. Grigoras, C. I. Simionescu, *Eur. Polym. J.* **1983**, *19*, 1137.
- [59] Y. Yamaguchi, S. Kobayashi, S. Miyamura, Y. Okamoto, T. Wakamiya, Y. Matsubara, Z. Yoshida, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 370; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 366.
- [60] J. S. Moore, E. J. Weinstein, Z. Y. Wu, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2465.
- [61] a) O. Henz, D. Lentz, A. D. Schlüter, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2362; b) O. Henz, D. Lentz, A. Schater, P. Franke, A. D. Schlüter, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 357; c) S. Kobayashi, Y. Yamaguchi, T. Wakamiya, Y. Matsubara, K. Sugimoto, Z. Yoshida, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1469.
- [62] J. A. Marsden, J. J. Miller, M. M. Hale, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1726; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1694.
- [63] F. Bohlmann, H. Schönowsky, E. Inhoffen, G. Grau, *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 794.
- [64] Z. Y. Wu, J. S. Moore, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 320; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 297.
- [65] Z. Y. Wu, S. Lee, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8730.
- [66] V. Hensel, K. Lützow, J. Jacob, K. Gessler, W. Saenger, A. D. Schlüter, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2768; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2654.
- [67] O. S. Pyun, W. Yang, M.-Y. Jeong, S. H. Lee, K. M. Kang, S.-J. Jeon, B. R. Cho, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5179.
- [68] Ein ähnlicher Ansatz wurde kürzlich genutzt, um einen Donor-Acceptor-substituierten Phenylenethinyl-Makrocyclus zu synthetisieren: B. Traber, T. Oeser, R. Gleiter, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1283.
- [69] P. N. W. Baxter, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1813.
- [70] P. N. W. Baxter, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2531.
- [71] P. N. W. Baxter, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 5250.
- [72] P. N. W. Baxter, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4170.
- [73] H. Sugiyama, Y. Takahira, M. Yamaguchi, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5698.
- [74] Y. Saiki, K. Nakamura, Y. Nigorikawa, M. Yamaguchi, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5348; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5190.
- [75] K. Nakamura, H. Okubo, M. Yamaguchi, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1097.
- [76] H. L. Anderson, J. K. M. Sanders, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1478; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1400.
- [77] D. W. J. McCallien, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6611.
- [78] M. J. Marsella, Z.-Q. Wang, R. J. Reid, K. Yoon, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 885.
- [79] Ausführungen zur Aryl-Perfluoraryl-Wechselwirkung ( $\text{Ar}_\text{H}$ - $\text{Ar}_\text{F}$ ) als zuverlässiges supramolekulares Synthon im Kristall-Engineering: a) G. W. Coates, A. R. Dunn, L. M. Henling, J. W. Ziller, E. B. Lobkovsky, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3641; b) G. W. Coates, A. R. Dunn, L. M. Henling, D. A. Dougherty, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 290; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 248.
- [80] Übersichten über metallgebundene formtreue Makrocyclen: a) M. Fujita, M. Tominaga, A. Hori, B. Therrien, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 369; b) S. R. Seidel, P. J. Stang, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 972; c) S. Leininger, B. Olenyuk, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 853.
- [81] D. Zhao, J. S. Moore, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3548.
- [82] D. J. Hill, J. S. Moore, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 5053.
- [83] a) A. J. Gallant, J. K.-H. Hui, F. E. Zahariev, Y. A. Wang, M. J. MacLachlan, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7936; b) C. Ma, A. Lo, A. Abdolmaleki, M. J. MacLachlan, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3841.
- [84] A. J. Gallant, B. O. Patrick, M. J. MacLachlan, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8739.
- [85] A. J. Gallant, M. J. MacLachlan, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5465; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5307.
- [86] M. Mammen, E. I. Shakhnovich, J. M. Deutch, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3821; die Entropiewerte für die methoxysubstituierten Makrocyclen sind geschätzt.
- [87] Die Bildungswärmen der methoxysubstituierten Makrocyclen wurden mit dem Programm Spartan (Version 4.0; Wavefunction, Irvine) auf AM1-Niveau berechnet.
- [88] Übersichten: a) R. H. Grubbs, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117; b) T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18; c) S. J. Connon, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1944; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592; d) S. T. Diver, A. J. Giessert, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317; e) A. Fürstner, *Angew.*



- Chem.* **2000**, *112*, 3140; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012; siehe auch Lit. [34b].
- [89] K. Weiss, A. Michel, E. M. Auth, U. H. F. Bunz, T. Mangel, K. Müllen, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 522; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 506.
- [90] a) A. Fürstner, O. Guth, A. Rumbo, G. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11108; b) A. Fürstner, C. Mathes, C. W. Lehmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9453.
- [91] a) L. Kloppenburg, D. Jones, U. H. F. Bunz, *Macromolecules* **1999**, *32*, 4194; b) N. G. Pschirer, W. Fu, R. D. Adams, U. H. F. Bunz, *Chem. Commun.* **2000**, 87.
- [92] P.-H. Ge, W. Fu, W. A. Herrmann, E. Herdtweck, C. Campana, R. D. Adams, U. H. F. Bunz, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3753; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3607.
- [93] Ähnlich wie bei der Synthese des Makrocyclus **85** spiegeln die hier angegebenen Ausbeuten an isoliertem Produkt wahrscheinlich nicht die tatsächliche thermodynamisch kontrollierte Produktverteilung wider.
- [94] Zu ähnlichen siliciumhaltigen Makrocyclen siehe: a) F. Q. Liu, G. Harder, T. D. Tilley, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3271; b) S. S. H. Mao, F. Q. Liu, T. D. Tilley, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1193.
- [95] O. Š. Miljanić, K. P. C. Vollhardt, G. D. Whitener, *Synlett* **2003**, 29.
- [96] Die angegebenen Ausbeuten spiegeln möglicherweise nicht die tatsächliche thermodynamisch kontrollierte Produktverteilung wider.
- [97] W. Zhang, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12796.
- [98] Der gleiche Ansatz wurde auch zur Synthese von konjugierten Arylenethinyl-Polymeren mit hohen Molmassen bei Raumtemperatur angewendet, siehe: W. Zhang, J. S. Moore, *Macromolecules* **2004**, *37*, 3973.
- [99] a) A. Fürstner, G. Seidel, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1758; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1734.
- [100] In diesen Fällen wird eine geringe Menge an pentameren Makrocyclen als hauptsächliches Nebenprodukt erhalten.
- [101] J. H. Greudenberger, R. R. Schrock, M. R. Churchill, A. L. Rheingold, J. W. Ziller, *Organometallics* **1984**, *3*, 1563.
- [102] W. Zhang, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11863.
- [103] a) R. R. Schrock, *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 342; b) J. H. Wengrovius, J. Sancho, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3932.
- [104] Der tetramere Carbazol-Makrocyclus **96** wurde erstmals durch eine Kreuzkupplung in 14.3% Ausbeute synthetisiert: S. Maruyama, H. Hokari, T. Wada, H. Sasabe, *Synthesis* **2001**, 1794.
- [105] Ein weiterer 1,1-Dimethyltridecylcarboxylat-funktionalisierter Carbazol-Makrocyclus wurde kürzlich durch fällungsvermittelte Alkinmetathese hergestellt: W. Zhang, H. M. Cho, J. S. Moore, *Org. Synth.*, zur Veröffentlichung eingereicht.
- [106] W. Zhang, S. M. Brombosz, J. L. Mendoza, J. S. Moore, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10198.
- [107] a) A. Deiters, S. F. Martins, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199; b) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3706; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3582.
- [108] R. Nagahata, J. Sugiyama, Y. Nakao, M. Asai, K. Takeuchi, *Macromolecules* **2003**, *36*, 2582.
- [109] G. Yamaguchi, Y. Higaki, H. Otsuka, A. Takahara, *Macromolecules* **2005**, *38*, 6316.
- [110] Zu entropisch angetriebenen Cyclodepolymerisationen, siehe: a) A. Ben-Haida, I. Baxter, H. M. Colquhoun, P. Hodge, F. H. Kohnke, D. J. Williams, *Chem. Commun.* **1997**, 1533; b) I. Baxter, A. Ben-Haida, H. M. Colquhoun, P. Hodge, F. H. Kohnke, D. J. Williams, *Chem. Commun.* **1998**, 2213; c) B.-H. Lim, S.-H. Kwon, E.-C. Kang, H. Park, H.-W. Lee, W.-G. Kim, *J. Polym. Sci. Part A* **2003**, *41*, 881; d) P. Hodge, *React. Funct. Polym.* **2001**, *48*, 15; e) P. Hodge, Z. Yang, A. Ben-Haida, C. S. McGrail, *J. Mater. Chem.* **2000**, *10*, 1533; f) A. J. Hall, P. Hodge, C. S. McGrail, J. Rickerby, *Polymer* **2000**, *41*, 1239.
- [111] Über die bevorzugte Bildung von cyclischen Dimeren mit flexiblen Bindungen durch Alkinmetathese wurde ebenfalls berichtet: A. B. Smith III, S. A. Kozmin, C. M. Adams, D. V. Paone, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4984.