

Ein enantiomerenreiner alleno-acetylenischer Makrocyclus: Synthese und Interpretation seiner herausragenden chiroptischen Eigenschaften

José Lorenzo Alonso-Gómez, Pablo Rivera-Fuentes, Nobuyuki Harada, Nina Berova und François Diederich*

Professor Roeland J. M. Nolte zum 65. Geburtstag gewidmet

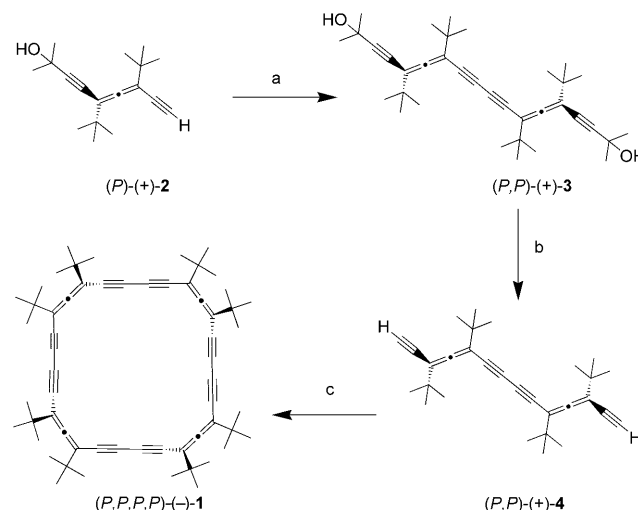
Chirale Allene finden derzeit immer mehr Interesse, da sie präparativ mittlerweile recht gut zugänglich sind und auch erste Anwendungen als Wirkstoffbausteine gefunden haben.^[1] Gespannte Kleinring-Allene wurden bereits in so ausreichender Zahl hergestellt, dass eine ausführliche Untersuchung ihrer Eigenschaften, besonders der Grenzen ihrer Stabilität und Isolierbarkeit möglich war.^[2] Formstabile allenische Makrocyclen^[3] hingegen sind kaum bekannt.^[4] Angesichts der Tatsache, dass allenische Makrocyclen neue Möglichkeiten für die Entwicklung nichtplanarer Topologien und chiraler Wirtmoleküle eröffnen, überrascht es, dass nicht mehr von ihnen verfügbar sind. Der erste allenische Makrocyclus war ein von Krause und Mitarbeitern^[5] beschriebenes [3₄]Cyclophan, in dem vier *p*-Phenyleneinheiten über vier 1,3-Dimethylallen-1,3-diyl-Brücken miteinander verknüpft sind und das als Stereoisomerengemisch isoliert wurde. Fallis und Mitarbeiter berichteten über die Herstellung der ersten optisch aktiven Allenophane.^[6] Deren Herstellung gelang zwar über einen eleganten Syntheseweg, es wurden aber keine Belege für ihre Enantiomerenreinheit geliefert. Auch wurde die absolute Konfiguration der Alleneinheiten nicht eindeutig zugeordnet, sondern nur aus dem Reaktionsmechanismus abgeleitet.

Wir berichteten, dass 1,3-Di-*tert*-butyl-1,3-diethynyllallene (DEAs) stabile chirale Bausteine sind,^[7] die als Racemate zur Herstellung von Stereoisomerengemischen eines alleno-acetylenischen Makrocyclus und eines Allenophans eingesetzt wurden. Alle Diastereomere konnten getrennt und charakterisiert werden, nicht aber die Enantiomere.^[8] Somit fehlten bisher wichtige Informationen über strukturelle, chiroptische

und elektronische Eigenschaften chiraler allenischer Makrocyclen.

Ein besseres Verständnis des chiroptischen Verhaltens, das durch Messung des elektronischen Circular dichroismus (CD) ermittelt wird, kann durch die vollständige quantenmechanische Berechnung der CD-Spektren erzielt werden.^[9] Solche Rechnungen liefern ausführliche Informationen für die Zuordnung von Cotton-Effekten zu spezifischen Übergängen und ermöglichen die Bestimmung der absoluten Konfiguration sowie die Analyse von Konformationspräferenzen.^[10] Für eine derartige Korrelation chiroptischer mit strukturellen und elektronischen Eigenschaften sind jedoch konformationsstabile Chromophore wünschenswert.

Die Makrocyclisierung von DEA-Bausteinen über acetylenische Homokupplung entsprechend der in Schema 1 gezeigten dreistufigen Syntheseroute sollte den tetrameren, alleno-acetylenischen Makrocyclus **1** liefern. Wird dabei das racemische DEA-Derivat (\pm)-**2** eingesetzt, so liefert die Cyclisierung sechs Stereoisomere von **1**: zwei Racemate und zwei achirale Diastereomere. Die beiden Racemate bestehen aus dem *D*₄-symmetrischen (alle *tert*-Butylgruppen sind ma-



Scheme 1. Enantioselective Synthese des Makrocyclus (*P,P,P,P*)-(-)-**1**. Reagentien und Bedingungen: a) [PdCl₂(PPh₃)₂], CuI, TMEDA, Toluol, 50 °C, 24 h, 99 %, d.r. [(*P,P*)-**3**/(*P,M*)-**3**/(*M,M*)-**3**] 100:0:0; b) NaOH, Toluol, 90 °C, 10 h, 65 %, d.r. [(*P,P*)-**4**/(*P,M*)-**4**/(*M,M*)-**4**] 100:0:0; c) CuCl, CuCl₂, Pyridin, RT, dann Zugabe von (*P,P*)-**4** binnen 20 h, 68 %, d.r. [(*P,P,P,P*)-**1**/(*M,M,P,P*)-**1**/(*P,P,M,M*)-**1**/(*P,M,P,M*)-**1**/(*M,M,M,P*)-**1**/(*M,M,M,M*)-**1**] 100:0:0:0:0:0. TMEDA = *N,N,N',N'*-Tetramethylethylenediamin.

[*] Dr. J. L. Alonso-Gómez, P. Rivera-Fuentes, Prof. F. Diederich
Laboratorium für Organische Chemie, ETH Zürich
Hönggerberg, HCI, CH-8093 Zürich (Schweiz)
Fax: (+41) 44-632-1109
E-Mail: diederich@org.chem.ethz.ch

Prof. N. Harada, Prof. N. Berova
Department of Chemistry, Columbia University
New York, NY 10027 (USA)

Prof. N. Harada
Institute of Multidisciplinary Research for Advanced Materials,
Tohoku University
2-1-1 Katahira, Aoba, Sendai 980-8577 (Japan)

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag (detaillierte Syntheseprotokolle und vollständige Charakterisierung neuer Verbindungen) sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200901240> zu finden.

gnetisch äquivalent) Enantiomerenpaar (M,M,M,M)/(P,P,P,P)-**1** mit Kronengeometrie und dem C_2 -symmetrischen (vier magnetisch verschiedene *tert*-Butylgruppen) Paar (M,M,M,P)/(P,P,P,M)-**1** mit „Twist“-Geometrie. Die beiden achiralen Isomere (Abbildung 1) sind C_{2h} -symmetrisches

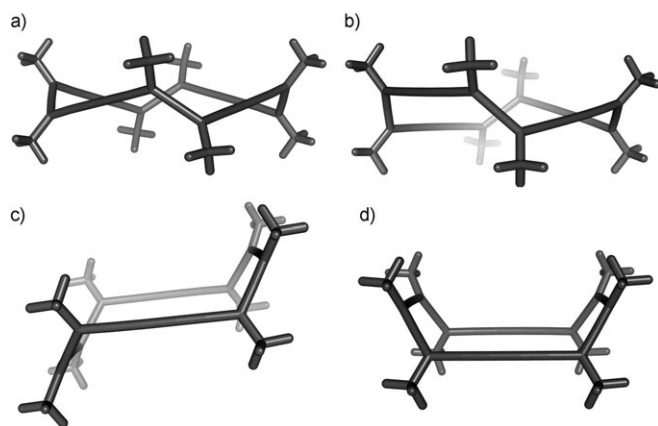


Abbildung 1. Isomere von **1**. a) (P,P,P,P)-**1** (Krone), b) (P,P,P,M)-**1** (Twist), c) (P,P,M,M)-**1** (Sessel), d) (M,P,M,P)-**1** (Boot). Die Konformationen wurden auf dem AM1-Niveau energieminiert.

(P,P,M,M)-**1** mit Sesselgeometrie (zwei magnetisch verschiedene *tert*-Butylgruppen) und D_{2d} -symmetrisches (P,M,P,M)-**1** mit Bootgeometrie (alle *tert*-Butylgruppen sind magnetisch äquivalent). Für die Zielverbindung (M,M,M,M)/(P,P,P,P)-**1** wurde eine hohe Konformations- und Formstabilität erwartet. Die Konformationsanalyse auf dem AM1-Niveau erfolgte durch systematische Variation des Niederwinkels zwischen gegenüberliegenden Seiten des Makrocyclus. Alle Ausgangsstrukturen konvergierten zu demselben Minimum, das anschließend weiter auf dem B3LYP/6-32G(d)-Niveau energieminiert wurde (kartesische Koordinaten sind in den Hintergrundinformationen aufgeführt).

Die enantiomerenreinen Makrocyclen (P,P,P,P)-(-)-**1** und (M,M,M,M)-(+)-**1** wurden ausgehend von den optisch reinen DEA-Derivaten (P)-(+)-**2** bzw. (M)-(-)-**2** erhalten (Schema 1). Wir beschrieben kürzlich die Synthese von nahezu enantiomerenreinem (P)-(+)-**2** und (M)-(-)-**2** in 69 % Ausbeute in einem Enantiomerenverhältnis (e.r.) von 96:4.^[11] Durch Röntgenstrukturanalyse wurde das erste Beispiel für eine Pd-vermittelte, enantioselektive *syn*- S_N2 -Kreuzkupplung eines Alkins mit einem enantiomerenreinen Bispropargylester nachgewiesen. Die DEA-Derivate (M)-(-)-**2** und (P)-(+)-**2** wurden anschließend nach Racematspaltung mithilfe von HPLC an einer chiralen stationären Phase in enantiomerenreiner Form isoliert.

Das enantiomerenreine DEA-Derivat (P)-(+)-**2** wurde durch eine Pd-katalysierte oxidative Homokupplung dimerisiert,^[12] bei der (P,P)-(+)-**3** in quantitativer Ausbeute gebildet wurde. Entschützung lieferte (P,P)-(+)-**4**, das in einer Einpotf-Dimerisierung/Cyclisierung unter Eglinton-Galbraith-Bedingungen zum Makrocyclus (P,P,P,P)-(-)-**1** weiterreagierte. Um die Cyclisierung gegenüber der Oligomerisierung zu begünstigen, wurde dabei die Lösung von CuCl/CuCl₂ in Pyridin tropfenweise binnen 20 h mit einer Lösung von (P,P)-

(+)-**4** in Pyridin versetzt. Unter diesen Bedingungen wurde (P,P,P,P)-(-)-**1** in 68 % Ausbeute erhalten. (M,M,M,M)-(+)-**1** wurde in ähnlicher Weise, ausgehend von enantiomerenreinem (M)-(-)-**2**, erhalten (detaillierte Synthesevorschriften sowie die NMR-Spektren befinden sich in den Hintergrundinformationen).

Die für die neuen enantiomeren Makrocyclen vorgeschlagenen Strukturen werden vollständig durch die spektroskopischen Daten gestützt: Im MALDI-MS erscheint das protonierte Molekulation $[M+H]^+$ als dominierender Peak bei $m/z = 793$. Die D_4 -Symmetrie der Strukturen wurde durch die NMR-Spektren in CDCl₃ bestätigt (siehe Hintergrundinformationen). Das ¹H-NMR-Spektrum zeigt ein einziges Signal für die 72 *tert*-Butylprotonen bei $\delta = 1.16$ ppm, während das ¹³C-NMR-Spektrum zwei *tert*-Butylsignale bei $\delta = 29.0$ und 35.8 ppm enthält. Zusätzlich wird ein Peak bei $\delta = 216.2$ ppm für das zentrale C-Atom in den vier Alleneinheiten gefunden. Die Stabilität von (P,P,P,P)-(-)-**1** und (M,M,M,M)-(+)-**1** (Schmp. 220 °C (Zers.)) ist bemerkenswert: Die Makrocyclen zeigen laut ¹H-NMR- und CD-Spektroskopie weder Zersetzung noch Isomerisierung/Racemisierung beim Erhitzen ihrer Lösungen auf 110 °C. Zudem bleiben sie wochenlang stabil, wenn sie Laboratmosphäre und Feuchtigkeit ausgesetzt sind. Im Gegensatz zu vorher beschriebenen allenischen π -Chromophoren^[8,11] zeigen die Makrocyclen keine Photoisomerisierung bei Tageslicht. Die CD-Spektren der beiden Enantiomere verhalten sich spiegelbildlich entlang der Abszisse und zeichnen sich durch äußerst intensive Cotton-Effekte aus, mit einer für die Banden um 253 nm gemessenen Intensität von $\Delta\epsilon = \pm 790 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (Abbildung 2). In der Literatur

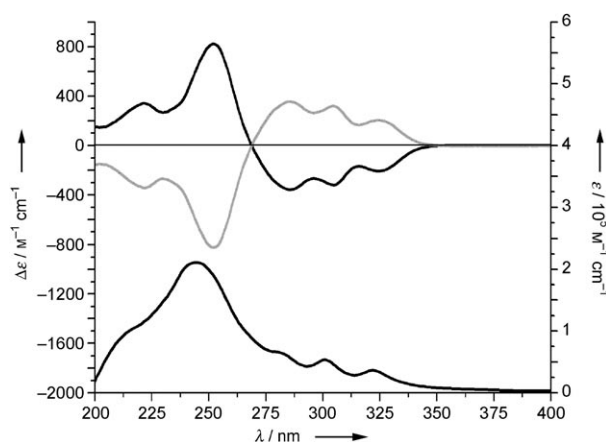


Abbildung 2. Oben: CD-Spektren von enantiomerenreinem (P,P,P,P)-(-)-**1** (schwarze Linie) und (M,M,M,M)-(+)-**1** (graue Linie) in *n*-Hexan. Unten: UV/Vis-Spektrum in *n*-Hexan.

findet sich eine Reihe chiraler makrocyclischer,^[13a,b] polycyclischer^[13c,d] und acyclischer^[13e-i] Verbindungen mit hohen CD-Intensitäten. In den meisten dieser Fälle setzen sich die intensiven CD-Banden aus der Summe der Beiträge der einzelnen „monomeren“ Untereinheiten zusammen; dagegen sind die $\Delta\epsilon_{\text{max}}$ -Werte von (P,P,P,P)-(-)-**1** und (M,M,M,M)-(+)-**1** nahezu 100-mal höher als jene der entsprechenden „Monomere“ (P)-(+)-**2** und (M)-(-)-**2** und ca. 8-mal höher

als die der „Dimere“ (*P,P*)-(+)-**4** und (*M,M*)-(–)-**4** (siehe Hintergrundinformationen).

Zur Aufklärung des Ursprungs der außerordentlichen chiroptischen Eigenschaften wurde die Auftragung der *g*-Faktoren analysiert (Abbildung 3). Der *g*-Faktor ist als das

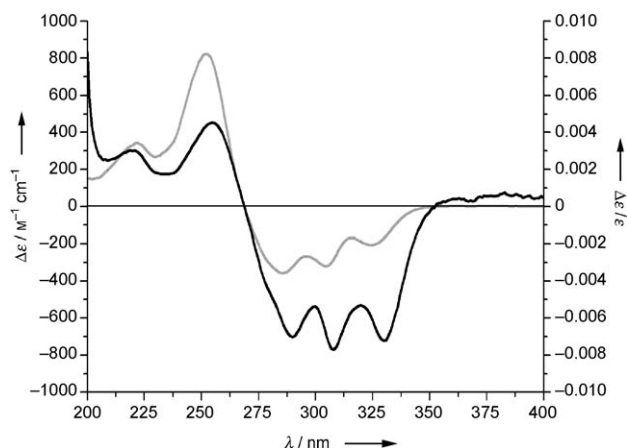


Abbildung 3. CD-Spektrum (graue Linie) und *g*-Faktor-Auftragung (schwarze Linie) für (*P,P,P,P*)-(–)-**1**. UV/Vis- und CD-Spektren wurden in *n*-Hexan gemessen.

Verhältnis zwischen dem molaren Circular dichroismus $\Delta\epsilon$ und dem molaren Extinktionskoeffizienten ϵ ($g = \Delta\epsilon/\epsilon$) definiert.^[14] Die Auftragung des *g*-Faktors lässt sich zur Abschätzung der relativen Beiträge von elektrischen und magnetischen Übergangsdipolmomenten zu den Cotton-Effekten heranziehen. Im Falle von (*P,P,P,P*)-(–)-**1** zeigt der hohe *g*-Faktorwert zwischen 350 und 270 nm klar einen stärkeren Beitrag des magnetischen Dipols an, während das Umgekehrte für die Cotton-Effekte um 253 nm gilt.

Um die absolute Konfiguration des Makrocyclus (*P,P,P,P*)-(–)-**1** zu bestätigen und weitere Einblicke in den Ursprung der starken Cotton-Effekte zu erhalten, wurden die CD-Spektren mithilfe der semi-empirischen ZINDO-Methode quantenmechanisch berechnet.^[15] Die wesentlichen Merkmale der CD-Kurven, einschließlich Vorzeichen sowie Intensität und Lage der Cotton-Effekte, wurden – mit Ausnahme der Schwingungseinstruktur^[16] um 270–350 nm – gut durch die ZINDO-Rechnungen reproduziert.^[17] Somit wird die absolute Konfiguration *P,P,P,P* des Makrocyclus (–)-**1** auch durch die Rechnungen gestützt.

Der berechnete Cotton-Effekt bei 296 nm resultiert zum größten Teil aus dem Übergang S1 (Abbildung 4). Die für diesen Übergang berechnete Rotationsstärke (*R*) ist bemerkenswert hoch. *R* ist das skalare Produkt des elektrischen Übergangsdipolmoments (ETDM) und des magnetischen Übergangsdipolmoments (MTDM). Die Analyse des Übergangs S1 zeigt, dass dessen *R*-Wert von den MTDM-Beiträgen dominiert wird (siehe die ETDM- und MTDM-Werte ausgewählter Übergänge in den Hintergrundinformationen). Beide Übergangsdipolmomente von S1 sind senkrecht zur Ringebene; wie in Abbildung 5 gezeigt, sind die beiden Vektoren antiparallel zueinander (Winkel zwischen den beiden Vektoren: $\theta = 180^\circ$), und somit ist die Rotationsstärke

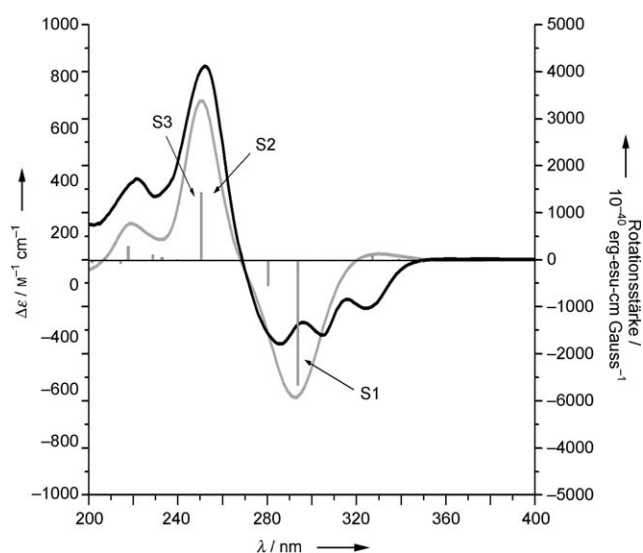


Abbildung 4. Experimentelles CD-Spektrum (schwarze Linie) in *n*-Hexan, mit ZINDO berechnetes Spektrum (graue Linie; weitere Details siehe Hintergrundinformationen) und Rotationsstärke (graue Balken; ZINDO) für (*P,P,P,P*)-(–)-**1**.

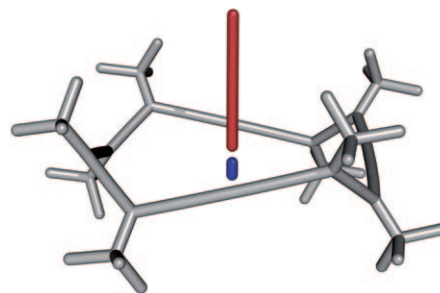


Abbildung 5. MTDM (rote Linie) und ETDM (blaue Linie) von S1 in (*P,P,P,P*)-(–)-**1** (ZINDO).

negativ. Da der MTDM-Wert von S1 viel höher als der ETDM-Wert ist, wird die Rotationsstärke von S1 überwiegend vom MTDM bestimmt, in Einklang mit den experimentell bestimmten *g*-Faktoren (Konfigurationswechselwirkungskoeffizienten der MOs für die relevanten Übergänge und ausgewählte MO-Darstellungen finden sich in den Hintergrundinformationen).

Der $\Delta\epsilon$ -Wert für die CD-Bande bei 252 nm ist einer der höchsten bisher beschriebenen.^[13] Diese CD-Bande stammt von den entarteten Übergängen S2 und S3 (Abbildung 4). ETDM und MTDM des S2-Übergangs sind parallel zueinander, was zu einem positiven Cotton-Effekt führt (siehe Hintergrundinformationen). Weitere Untersuchungen zum Ursprung solch intensiver Cotton-Effekte und zur faszinierenden Topologie der an diesen Übergängen beteiligten Molekülorbitale finden derzeit statt.

Zusammenfassend wurden die ersten enantiomerenreinen alleno-acetylenischen Makrocyclen hergestellt. Der aus Rechnungen abgeleitete Ursprung der Hauptbanden im CD-Spektrum wird durch die experimentellen Schlussfolgerungen aus der *g*-Faktor-Auftragung gestützt. Die Intensität der Cotton-Effekte resultiert aus einer einzigartigen Kombinati-

on von geometrischen und elektronischen Eigenschaften. Die vorliegende Untersuchung lässt außergewöhnlich hohe CD-Intensitäten und bisher unerreichte $\Delta\epsilon$ -Werte für helicale alleno-acetylenische Oligomere sowie supramolekulare Assoziate alleno-acetylenischer Makrocyclen erwarten.

Eingegangen am 5. März 2009,
veränderte Fassung am 1. April 2009
Online veröffentlicht am 16. Juni 2009

Stichwörter: Konfigurationsbestimmung · Allene · Asymmetrische Synthesen · Circular dichroismus · Makrocyclen

- [1] a) *Modern Allene Chemistry, Bd. 1 und 2* (Hrsg.: N. Krause, A. S. K. Hashmi), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; b) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3057–3059; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2933–2935; c) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1216–1236; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1196–1216.
- [2] H. Hopf, *Classics in Hydrocarbon Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 171–196.
- [3] a) C. S. Jones, M. J. O'Connor, M. M. Haley in *Acetylene Chemistry: Chemistry, Biology, and Material Science* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang, R. R. Tykwinski), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 303–385; b) S. Höger in *Acetylene Chemistry: Chemistry, Biology, and Material Science* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang, R. R. Tykwinski), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 427–452; c) W. Zhang, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12796.
- [4] a) M. Nakagawa, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 215–226; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 202–214; b) T. Kawase, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7500–7502; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7334–7336.
- [5] S. Thorand, F. Vögtle, N. Krause, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3929–3931; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3721–3723.
- [6] a) M. D. Clay, A. G. Fallis, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4107–4110; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4039–4042; b) M. Leclère, A. Fallis, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 578–582; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 568–572.
- [7] a) R. C. Livingston, L. R. Cox, V. Gramlich, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2396–2399; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2334–2337; b) R. Livingston, L. R. Cox, S. Odermatt, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3052–3077.
- [8] S. Odermatt, J. L. Alonso-Gómez, P. Seiler, M. M. Cid, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5203–5207; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5074–5078.
- [9] a) N. Berova, K. Nakanishi, R. W. Woody, *Circular Dichroism: Principles and Applications*, Wiley-VCH, New York, **2000**; b) N. Harada, K. Nakanishi, *Circular Dichroic Spectroscopy Exciton Coupling in Organic Stereochemistry*, University Science Books, Mill Valley, California, and Oxford University Press, Oxford, **1983**.
- [10] J. L. Alonso-Gómez, A. G. Petrovic, N. Harada, P. Rivera-Fuentes, N. Berova, F. Diederich, *Chem. Eur. J.* **2009**, DOI: 10.1002/chem.200900103.
- [11] J. L. Alonso-Gómez, P. Schanen, P. Rivera-Fuentes, P. Seiler, F. Diederich, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10564–10568.
- [12] R. Rossi, A. Carpita, C. Bigelli, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 523–526.
- [13] a) H. Langhals, R. Ismael, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1915–1917; b) G. Wulff, S. Krieger, B. Kuehneweg, A. Steigel, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 409–410; c) R. S. Walters, C. M. Kraml, N. Byrne, D. M. Ho, Q. Qin, F. J. Coughlin, S. Bernhard, R. A. Pascal, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16435–16441; d) H. Langhals, J. Gold, *Liebigs Ann.* **1997**, 1151–1153; e) G. P. Spada, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 646–648; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 636–638; f) R. Amemiya, N. Saito, M. Yamaguchi, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7137–7144; g) T. Takata, Y. Furusho, K. Murakawa, T. Endo, H. Matsuoka, T. Hirasa, J. Matsuo, M. Sisido, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4530–4531; h) H. Ito, Y. Furusho, T. Hasegawa, E. Yashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14008–14015; i) R. Amemiya, M. Yamaguchi, *Chem. Rec.* **2008**, *8*, 116–127.
- [14] a) W. Kuhn, *Z. Phys. Chem. Abt. B* **1929**, *4*, 14–36; b) G. Snatzke, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 380–393; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 363–377; c) S. F. Mason, *Molecular Optical Activity & the Chiral Discrimination*, Cambridge University Press, Cambridge, **1982**, S. 47–50.
- [15] M. Zerner in *Reviews in Computational Chemistry*, Vol. 2 (Hrsg.: K. Lipkowitz, D. Boyd), VCH Publishers, New York, **1991**, S. 313–365, zit. Lit.
- [16] J. Dale in *Chemistry of Acetylenes* (Hrsg.: H. G. Viehe), Marcel Dekker, New York, **1969**, S. 58–70.
- [17] Alle Rechnungen wurden mit Gaussian03 durchgeführt: Gaussian03, Revision C.02, M. J. Frisch et al. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**; siehe Hintergrundinformationen.