

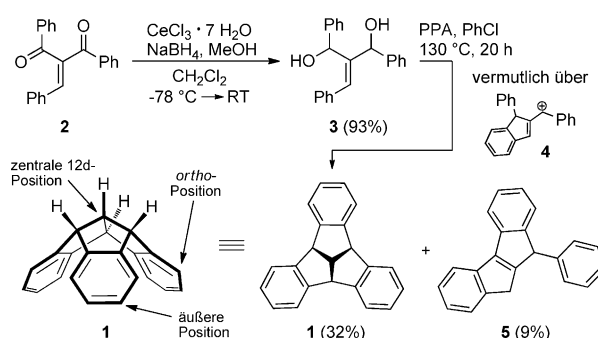
Tribenzotriquinacen: eine vielseitige Synthese und C_3 -chirale Plattformen**

Georgios Markopoulos, Lars Henneicke, Jun Shen, Yoshio Okamoto, Peter G. Jones und Henning Hopf*

Professor Klaus Hafner zum 85. Geburtstag gewidmet

Moleküle der Punktgruppe C_3 haben in jüngster Zeit wegen ihrer Anwendungsmöglichkeiten in der asymmetrischen Katalyse und bei chiralen Erkennungsvorgängen viel Aufmerksamkeit erhalten.^[1–3] Dennoch ist die Zahl C_3 -chiraler Moleküle gegenüber der Menge an C_2 -chiralen Systemen nach wie vor begrenzt, und daher sind mehr Zugänge zu C_3 -chiralen Molekülen notwendig. Ein Weg zu funktionalen C_3 -chiralen Molekülen, der vorwiegend für die Synthese tripodaler Liganden verwendet wird, besteht im Anbringen von enantiomerenreinen Seitenketten an eine ansonsten achirale Plattform. Bei einem zweiten Weg, der in der supramolekularen Chemie wesentlich verbreiteter ist, wird von einer C_3 -chiralen Plattform ausgegangen, die in der Folge mit achiralen Erkennungseinheiten erweitert wird. Das Schalenmolekül Tribenzotriquinacen (**1**; Schema 1) bietet wegen seiner Rigidität und Konfigurationsstabilität eine hervorragende Plattform für die zweite Strategie.^[4,5] Allerdings ist die Herstellung von C_3 -chiralen Derivaten wegen fehlender Regioselektivität bei der Funktionalisierung stark eingeschränkt.^[6] Hier möchten wir über eine C_3 -spezifische Synthese dieser Molekülklasse berichten. Die Arbeit basiert auf einem neuen und vielseitigen Zugang zum Stammkohlenwasserstoff **1** und seinen bisher nur schwer zugänglichen *ortho*-Derivaten. Die letztgenannten sind ein lange erwarteter Ausgangspunkt für die Synthese ausgedehnter Kohlenstoffnetzwerke.^[7–9]

Unsere Synthese von Tribenzotriquinacen geht vom Benzylidenpropandion **2** aus (Schema 1), das durch Knoevenagel-Kondensation leicht zugänglich ist.^[10] Die Reduktion



Schema 1. Neue Synthese des Tribenzotriquinacens (**1**).

zu den diastereomeren Diolen **3** wurde bereits von Olah et al. beschrieben (32 % Ausbeute), und wir haben diesen Reaktionsschritt durch eine optimierte Luche-Vorschrift auf 93 % Ausbeute verbessert.^[10,11] Olah stellte die Diole **3** her, um sie unter supersauren Bedingungen zu untersuchen ($\text{FSO}_3\text{H}/\text{SO}_2\text{ClF}$, -80°C). Dabei beobachtete er ein cyclodehydratisiertes Intermediat, vermutlich der Form **4**. Während unserer Arbeiten mit den Diolen **3** bemerkten wir, dass Isomerisierungen und Cyclodehydratisierungen bereits unter schwach sauren Bedingungen einsetzen (kat. *p*-Toluolsulfonsäure in CH_2Cl_2 , Raumtemperatur), und wir vermuteten, dass solche Cyclisierungen letztlich zu Tribenzotriquinacen (**1**) führen könnten. Durch Anwendung der Kuckschen Cyclodehydratisierungsbedingungen^[5b] (H_3PO_4 , Chlorbenzol, 130°C , 20 Stunden) erhielten wir tatsächlich Tribenzotriquinacen in 28 % Ausbeute. Mit Polyphosphorsäure (PPA) als wasserentziehendem Reagens verbesserte sich die Ausbeute auf 32 %, sodass **1** erstmals im Gramm-Maßstab zugänglich ist. Andere Säuren wurden ebenfalls untersucht, waren jedoch nicht wirksam (Essigsäure, Trifluoressigsäure, Methansulfonsäure, Eatons Reagens, Trifluormethansulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure-Anhydrid, Schwefelsäure). Die Reaktion verläuft vermutlich über eine Sequenz intramolekularer Friedel-Crafts-Alkylierungen mit Carbokation-Zwischenstufen ab. Dies zeigt sich auch darin, dass die Ausbeute nicht vom eingesetzten Diastereomer von **3** abhängt. Ein möglicher Reaktionsmechanismus, der auch die Bildung des Dihydroindenoinden-Nebenprodukts **5** erklärt, findet sich in den Hintergrundinformationen.^[12] Die Synthese weist eine höhere Ausbeute als die Kucksche Route zum Stammkohlenwasserstoff auf (über drei Stufen: 19 % gegenüber 5 %).^[5b] Wie wir in der Folge zeigen werden, ermöglicht das neue Syntheschema außerdem die kontrollierte Einführung

[*] G. Markopoulos, L. Henneicke, Prof. H. Hopf
Institut für Organische Chemie
Technische Universität Braunschweig
Hagenring 30, 38106 Braunschweig (Deutschland)
E-Mail: h.hopf@tu-bs.de

Prof. J. Shen, Prof. Y. Okamoto
Polymer Materials Research Center
Harbin Engineering University
145 Nantong Street, Harbin 150001 (V.R. China)

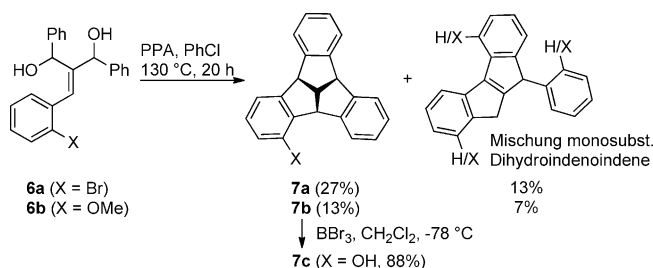
Prof. P. G. Jones
Institut für Anorganische und Analytische Chemie
Technische Universität Braunschweig
Hagenring 30, 38106 Braunschweig (Deutschland)

[**] Wir danken Dietmar Kuck und Michael S. Sherburn für hilfreiche Diskussionsbeiträge. G.M. wurde vom Fonds der chemischen Industrie und der Studienstiftung des deutschen Volkes gefördert. Y.O. ist auch mit der Nagoya University in Japan assoziiert.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201207220> zu finden.

aromatischer Substituenten durch Variation der leicht erhältlichen Benzaldehyd- und Dibenzoylmethan-Komponenten des Knoevenagel-Addukts.

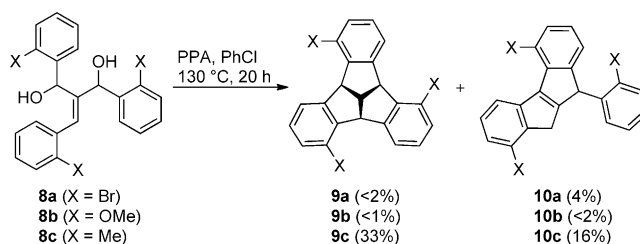
Die Funktionalisierung der Benzoleinheiten im Tribenzotriquinacen ist weitestgehend auf die äußeren Positionen beschränkt, da diese durch elektrophile aromatische Substitution leicht zugänglich sind.^[7,13] *ortho*-Funktionalisierung von Tribenzotriquinacenen ist selten und in der Anwendungsbreite eingeschränkt. Ein Beispiel ist bekannt, in dem ein Metallocarbonylkomplex des 12d-Methyltribenzotriquinacens an einer der inneren *ortho*-Positionen funktionalisiert wurde.^[14] Vor kurzem haben Krüger et al. durch Variation der Kuckschen Vorschrift *ortho*-methylierte Tribenzotriquinacene hergestellt.^[8] Mithilfe einer Scholl-Reaktion ist Mughal und Kuck die Bildung einer Cycloheptatrien-Einheit zwischen zwei unfunktionalisierten und gegenüberliegenden *ortho*-Positionen gelungen.^[9] Indem wir von aus 2-Brom- oder 2-Methoxybenzaldehyd abgeleiteten Knoevenagel-Addukten **6** ausgehen, können wir mit unserer Methode verschiedene *ortho*-funktionalisierte Tribenzotriquinacene regiospezifisch herstellen (**7a–c**; Schema 2). Während die Cyclisierung der



Schema 2. Synthese von *ortho*-substituierten Tribenzotriquinacenen.

Bromdiol **6a** zu **7a** einwandfrei verlief (27%), fiel die Ausbeute für das Methoxyderivat **7b** überraschenderweise auf 13%. Ein Kontrollexperiment bestätigte die Stabilität der Methoxygruppe unter den Cyclisierungsbedingungen. Offensichtlich hat der elektronenschiebende Charakter der Methoxygruppe einen negativen Einfluss auf den gewünschten Reaktionsablauf.^[15] Dies wird auch an der deutlich geringeren Ausbeute der monosubstituierten Dihydroindenoinden-Nebenprodukte deutlich (7% für OMe gegenüber 13% für Br). Entschützung des Ethers **7b** zum chiralen Phenol **7c** wurde in 88% Ausbeute erreicht.

Mit den obigen Experimenten haben wir zum ersten Mal die Einführung verschiedener funktioneller Gruppen in der *ortho*-Position des Tribenzotriquinacens demonstriert. Wir fragten uns als nächstes, ob unsere Strategie auch auf trisubstituierte Systeme übertragbar sei, denn dies würde einen C_3 -spezifischen Zugang zu *ortho*-funktionalisierten Tribenzotriquinacenen ermöglichen. Diese Substanzklasse ist mit den gegenwärtigen Methoden nicht herstellbar; bisher ist kein selektiver Zugang zu C_3 -chiralen Tribenzotriquinacenen bekannt, vor allem nicht für die kaum zugänglichen *ortho*-Positionen.^[6] Ausgehend von *o,o'*-disubstituierten Dibenzoylmethanen^[16] und 2-substituierten Benzaldehyden haben wir die trisubstituierten Diol **8a–c** hergestellt (Schema 3). In der Tat ergab eine Cyclisierung von **8a,b** selektiv die C_3 -chiralen



Schema 3. Synthese von C_3 -chiralen Tribenzotriquinacenen.

Tribrom- und Trimethoxytribenzotriquinacene **9a,b**, allerdings nur in Ausbeuten unter 2%. Wir wandten uns daher dem trimethylierten Diol **8c** zu, in der Hoffnung, dass seine elektronischen oder sterischen Eigenschaften günstiger seien. Bemerkenswerterweise wurde eine Ausbeute von 33% für **9c** erreicht, die sehr gut mit dem Ergebnis für den Stammkohlenwasserstoff **1** übereinstimmt (32%). Wir möchten an dieser Stelle betonen, dass die Bildung des unsymmetrischen C_1 -chiralen Derivats ausgeschlossen ist. Die C_3 -Spezifität der Cyclisierung und die regiospezifische Bildung der Nebenprodukte **10a–c** können durch den Mechanismus in den Hintergrundinformationen erklärt werden.

Eine interessante Eigenschaft der mono- und trisubstituierten Tribenzotriquinacene liegt in ihrer Chiralität: **7a–c** und **9a–c** sind C_1 - bzw. C_3 -chiral, und die Trennung der Enantiomere ist uns mithilfe von HPLC an einer chiralen Phase gelungen (siehe Hintergrundinformationen).^[17,18] Eine Molekülstruktur im Kristall wurde für das C_3 -chirale Tribenzotriquinacen **9c** erhalten (Abbildung 1).^[19,20] Die Verbindung kristallisierte in der triklinen Raumgruppe $P\bar{1}$, allerdings wurde die dreizählige Symmetrie zu einem guten Grad erhalten (mittlere quadratische Abweichung von der C_3 -Symmetrie = 0.18 Å). **9c** zeigt nicht die kolumnare Anordnung, die für den Stammkohlenwasserstoff **1** und sein 12d-Methyl-

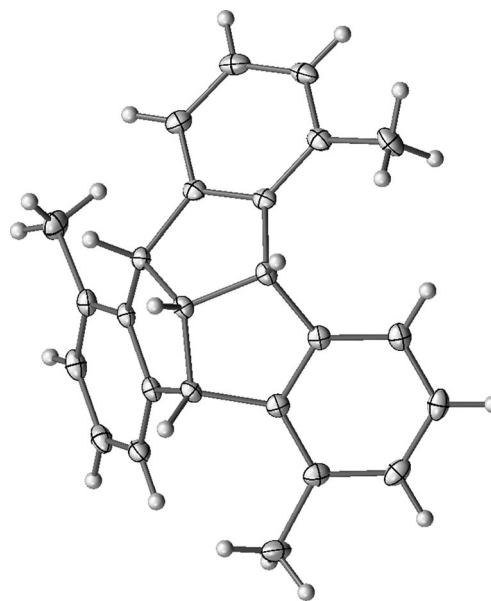


Abbildung 1. ORTEP-Darstellung des C_3 -chiralen Tribenzotriquinacens **9c** (Schwingungsellipsoide bei 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit).

derivat bekannt ist.^[4a,b,13] Es liegen CH/ π -vermittelte Schichten von Schalen mit gegensätzlicher Orientierung vor, und die Methylsubstituenten scheinen einen deutlichen Einfluss auf die Festkörperstruktur zu haben, selbst wenn sie in den inneren *ortho*-Positionen verborgen sind.^[21] Molekülstrukturen im Kristall wurden auch für die Nebenprodukte **5** und **10a-c** erhalten.^[19]

Im Hinblick auf mögliche Anwendungen C_3 -chiraler Tribenzotriquinacene bei supramolekularen Erkennungsvorgängen^[22] ist es von Interesse, die Abstände im Derivat **9c** mit denen in anderen C_3 -symmetrischen Plattformen zu vergleichen. Wir beschränken unsere Diskussion hierbei auf aromatische Plattformen, die mit Erkennungseinheiten funktionalisiert wurden, und zeigen die kristallographischen Daten entsprechender Vergleichsmoleküle in Abbildung 2. Die

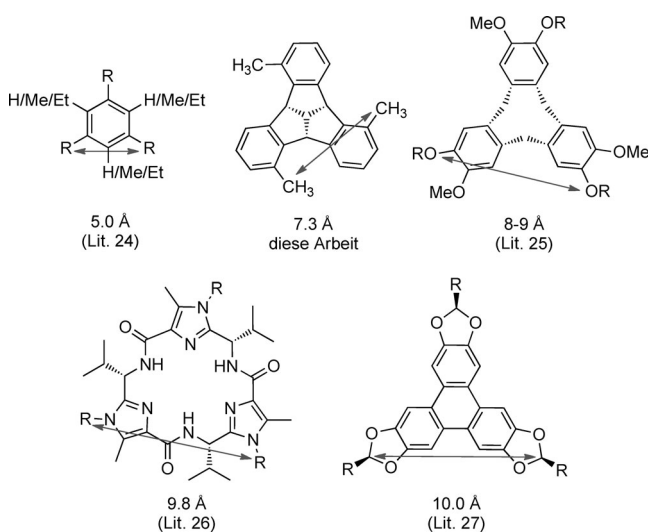


Abbildung 2. Strukturparameter ausgewählter Plattformen mit dreizähliger Symmetrie (Kristallstrukturdaten).

Abstände zwischen den Funktionalisierungspunkten in diesen tripodalen Molekülen liegen im Bereich zwischen 5.0 und 10.0 Å.^[23] Das C_3 -chirale Tribenzotriquinacen **9c** weist einen Abstand von 7.3 Å auf und füllt somit die Lücke zwischen den Mesitylenderivaten und den anderen C_3 -symmetrischen Plattformen. **9c** bietet daher neue Möglichkeiten für den Bau chiraler Rezeptoren.

Zusammenfassend haben wir eine neue präparative Methode entwickelt, durch die der tricyclische Kern der Tribenzotriquinacene in einem Schritt aus acyclischen Vorstufen hergestellt wird. Die entsprechenden Vorstufen sind durch einfache Reaktionen von kommerziell erhältlichen Ausgangsverbindungen zugänglich. Unser Syntheseweg weist große Variationsmöglichkeiten auf und bietet direkten Zugang zu C_1 - und C_3 -chiralen Derivaten, die für Forscher auf den Gebieten der supramolekularen Chemie und der asymmetrischen Katalyse interessant sind. Während für die supramolekulare Chemie die chirale Bindungstasche^[28] im Vordergrund stehen mag, mögen Katalysatorforscher diese chiralen Moleküle eher als sterisch anspruchsvolle Phenylgruppen betrachten. Die C_3 -spezifische Cyclisierung ist ein be-

sonders wichtiger Aspekt unserer Synthese, und wir werden in Kürze über Weiterentwicklungen dieser Strategie und die Verwendung von funktionalisierten und optisch aktiven Tribenzotriquinacenen berichten.

Eingegangen am 6. September 2012

Online veröffentlicht am 9. November 2012

Stichwörter: Chiralität · Cyclisierungen · Kohlenwasserstoffe · Polyquinane · Schalenmoleküle

- a) S. E. Gibson, M. P. Castaldi, *Chem. Commun.* **2006**, 3045–3062; b) M. Mikuláš, N. Rück-Braun in *Organic Synthesis Highlights IV* (Hrsg.: H.-G. Schmalz), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 187–193; c) C. Moberg, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 260–281; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 248–268.
- a) L. H. Gade, S. Bellemin-Lapontaz, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4142–4152; b) C. Moberg, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4838–4840; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4721–4723; c) S. E. Gibson, M. P. Castaldi, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4834–4837; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4718–4720.
- a) M. J. Hardie, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 516–527; b) A. R. A. Palmans, E. W. Meijer, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9106–9126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8948–8968; c) M. L. Bushey, T.-Q. Nguyen, W. Zhang, D. Horoszewski, C. Nuckolls, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5562–5570; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5446–5453.
- a) D. Kuck, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4885–4925; b) D. Kuck, *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 749–775; c) D. Kuck, *Synlett* **1996**, 949–965.
- a) D. Kuck, E. Neumann, A. Schuster, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 151–164; b) D. Kuck, T. Lindenthal, A. Schuster, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1449–1460; c) D. Kuck, A. Schuster, B. Ohlhorst, V. Sinnwell, A. de Meijere, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 626–628; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 595–597; d) D. Kuck, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 515–516; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 508–509.
- Elektrophile aromatische Substitution an den äußeren Positionen führt überwiegend zum statistisch bevorzugten unsymmetrischen Tribenzotriquinacen, das nur schwer vom C_3 -chiralen Derivat zu trennen ist; a) J. Tellenbröcker, D. Kuck, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 329–337; b) J. Strübe, B. Neumann, H.-G. Stammer, D. Kuck, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2256–2260.
- J. Tellenbröcker, D. Kuck, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1000–1004; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 919–922.
- Y. Kirchwehm, A. Damme, T. Kupfer, H. Braunschweig, A. Krüger, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 1502–1504.
- E. U. Mughal, D. Kuck, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 8880–8882.
- N. J. Head, G. A. Olah, G. K. S. Prakash, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11205–11210.
- a) J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226–2227; b) A. L. Gemal, J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454–5459.
- Nebenprodukt **5** wird auch bei der Kuckschen Synthese beobachtet, allerdings in größerer Ausbeute (siehe Lit. [5a,b]).
- D. Kuck, A. Schuster, R. A. Krause, J. Tellenbröcker, C. P. Exner, M. Penk, H. Bögge, A. Müller, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3587–3613.
- C. A. Dullaghan, G. B. Carpenter, D. A. Sweigart, D. Kuck, C. Fusco, C. R. Curci, *Organometallics* **2000**, *19*, 2233–2236.
- Die Kationen werden durch die Methoxygruppe möglicherweise zu stabil für nachfolgende Friedel-Crafts-Alkylierungen.
- o,o'*-Disubstituierte Dibenzoylmethane können durch Esterkondensation oder durch eine dreistufige Synthesesequenz erhalten werden (siehe Hintergrundinformationen).
- T. Ikai, Y. Okamoto, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6077–6101.

- [18] In den äußeren Positionen funktionalisierte C_1 -chirale Tribenzotriquinacene: a) T. Wang, Q.-Q. Hou, Q.-F. Teng, X.-J. Yao, W.-X. Niu, X.-P. Cao, D. Kuck, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12412–12424; b) W.-X. Niu, T. Wang, Q.-Q. Hou, Z.-Y. Li, X.-P. Cao, D. Kuck, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6704–6707.
- [19] CCDC 904629 (**5**), 904630 (**9c**), 904631 (**10a**), 904632 (**10b**) und 904633 (**10c**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [20] Kristalle der monosubstituierten Tribenzotriquinacene **7a** und **7c** waren fehlgeordnet.
- [21] Ein Packungsdiagramm für **9c** liegt in den Hintergrundinformationen bei.
- [22] Erweiterte achirale Tribenzotriquinacene binden C_{60} ; siehe z. B.: T. Wang, Z.-Y. Li, A.-L. Xie, X.-J. Yao, X.-P. Cao, D. Kuck, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3231–3233.
- [23] Siehe folgende Beispiele und darin zitierte Literatur für C_3 -symmetrische Plattformen mit entsprechenden Abständen von über 10 Å: a) A. T. Wright, Z. Zhong, E. V. Anslyn, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5825–5828; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5679–5682; b) A. Frontera, C. Garau, D. Quiñonero, P. Ballesster, A. Costa, P. M. Deyà, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1135–1138; c) S. Kubik, R. Goddard, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 311–322.
- [24] Siehe folgende Beispiele und darin zitierte Literatur: a) A. Ardá, F. J. Cañada, C. Nativi, O. Francesconi, G. Gabrielli, A. Ienco, J. Jiménez-Barbero, S. Roelens, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4821–4829; b) A. L. Cresswell, M.-O. M. Piepenbrock, J. W. Steed, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2787–2789; c) M. Mazik, A. Hartmann, P. G. Jones, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9147–9159; d) S.-G. Kim, K.-H. Kim, J. Jung, S. K. Shin, K. H. J. Ahn, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 591–596.
- [25] Acyclische Beispiele: T. K. Ronson, C. Carruthers, J. Fisher, T. Brotin, L. P. Harding, P. J. Rizkallah, M. J. Hardie, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 675–685, zit. Lit.
- [26] M. Schnopp, G. Haberhauer, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4458–4467, zit. Lit.
- [27] N. M. Boshta, M. Bomkamp, G. Schnakenburg, S. R. Waldvogel, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3459–3466, zit. Lit.
- [28] C. Schmuck, D. Rupprecht, W. Wienand, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 9186–9195.