

Einhändig zu organischen Nanomolekülen

Michael Mastalerz*

Chiralität · Makrocyclen · Phenazine ·
Supramolekulare Chemie · Synthesemethoden

Das Interesse an künstlichen größeren, aber dennoch definierten diskreten organischen Strukturen^[1] hat nicht nur akademische Gründe, z.B. um ein tieferes Verständnis der Aromatizität größerer Systeme wie Kekulen oder [18]-Annulen zu erlangen,^[2] sondern auch andere, z.B. den Wunsch, neuartige Verbindungen herzustellen, für die außergewöhnliche Materialeigenschaften erwartet werden und die eventuell eines Tages ihren Weg in neue technische Produkte finden könnten.^[3] In dieser Hinsicht sind die kürzlich verstärkten Bemühungen zur Synthese größerer konjugierter Nanogürtelstrukturen, die Ausschnitte von Kohlenstoffnanoröhren darstellen, bemerkenswert.^[4] Allerdings erfordern sie mehrstufige Reaktionssequenzen, wobei meist eine oder zwei Stufen durch moderate bis geringe Ausbeuten gekennzeichnet sind.

Mit der Einführung des Konzepts der dynamischen kovalenten Chemie (dynamic covalent chemistry; DCC) wurde die ergiebige Synthese von größeren und komplexeren Strukturen, wie Borromäischen Ringen, Kleeblattknoten oder einem vierfach verschlungenen riesigen formstabilen Käfig, möglich.^[5] Leider haben die meisten durch DCC generierten Strukturen noch eine Reihe von Nachteilen, z.B. eine geringe Stabilität bei Änderung von Umgebungsparametern wie Temperatur, Lösungsmittel, Konzentration und pH-Wert.

Wegen ihrer D_{3h} -symmetrischen Form sind Triptycen und verwandte Moleküle ideale Bausteine für kovalent verknüpfte starre Makrocyclen mit den π -Ebenen der aromatischen Untereinheiten orthogonal zur Makrocyclenebene.^[6] Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass man versucht, diese bicyclischen molekularen Bausteine für diesen Zweck zu nutzen. 2007 beschrieben Chong und MacLachlan die Möglichkeit, wie man solche Makrocyclen durch Bildung von Phenazineinheiten mittels Kondensation von Bis(*ortho*-phenylen diaminen) mit Bis(*ortho*-chinonen) synthetisieren könnte.^[7] Bisher wurden allerdings nur kleinere Untereinheiten der Ringstrukturen hergestellt. Das inhärente Problem bei der Synthese eines Makrocyclus auf diesem Weg ist die statistische Verteilung von regiosomeren Phenazin-Intermediaten im Verhältnis 1:1 (Schema 1, oben); lediglich eines der Regiosomere kann prinzipiell zum Ring weiterreagieren.

Selbst wenn man davon ausgeht, dass jede Phenazineinheit quantitativ gebildet wird, beträgt die Ausbeute am finalen hexameren ringförmigen Produkt statistisch maximal 3 %. Es ist deshalb wenig überraschend, dass über die Synthese eines solchen Phenazinmakrocyclus bisher nicht berichtet wurde.

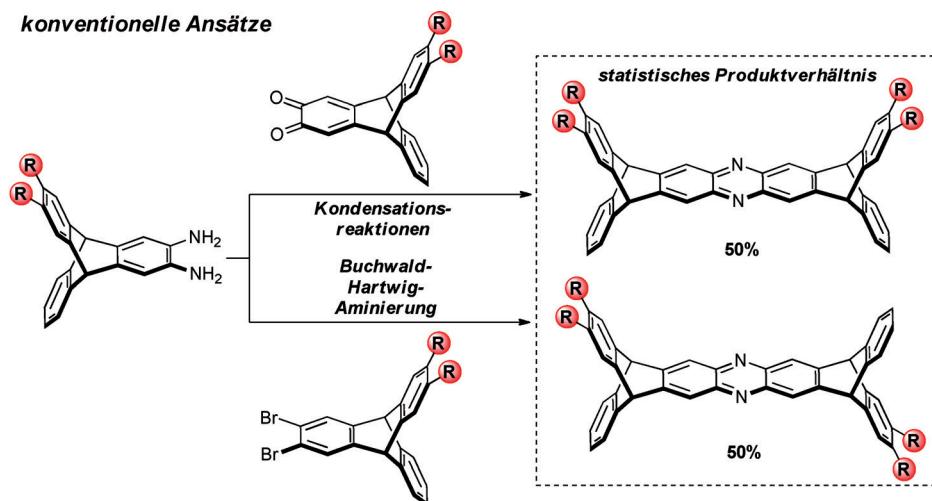
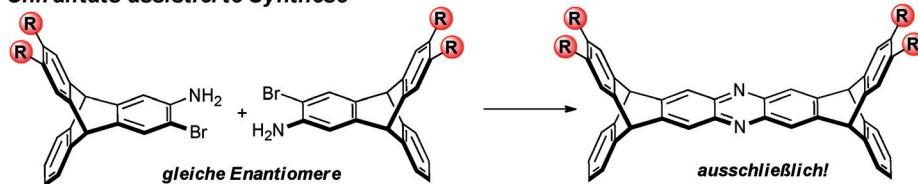
Dies könnte sich dank der kürzlich erschienenen Veröffentlichung zur „Chiralitäts-assistierten Synthese“ von Li, Schneebeli et al. bald ändern.^[8] Ihr Schlüsselkonzept besteht darin, die beiden reagierenden Stellen für die Buchwald-Hartwig-Aminierung, den Brom- und den Aminosubstituenten, als Teile eines chiralen bicyclischen Moleküls in *ortho*-Position zueinander zu platzieren (Schema 1, unten).^[9] Wird die enantiomerenreine Form des Aminobromids verwendet, kann das resultierende Reaktionsprodukt nur in eine Richtung gekrümmt sein, sodass nur ein Regiosomer gebildet werden kann.

Li, Schneebeli et al. haben die Leistungsfähigkeit ihres Konzepts mit der ergiebigen Synthese zweier großer molekularer Pinzetten belegt. Eine davon ist in Schema 2 gezeigt: Eine palladiumkatalysierte Kupplung von zwei Molekülen des chiralen Bromamins **1** ergab das C_{2v} -symmetrische Phenazin **2** in 89 % Ausbeute als einziges Produkt. Abspaltung der Boc-Schutzgruppe, erneutes Schützen einer Stelle, wieder mit (Boc)₂O, und anschließende Bromierung in *ortho*-Position zur verbliebenen freien Aminogruppe führte in 26 % Ausbeute zum C_1 -symmetrischen chiralen Phenazin **3**. Die nachgeschaltete Kreuzkupplung lieferte die molekulare Pinzette **4** in 56 % Ausbeute – erneut als einziges Kreuzkupplungsprodukt.

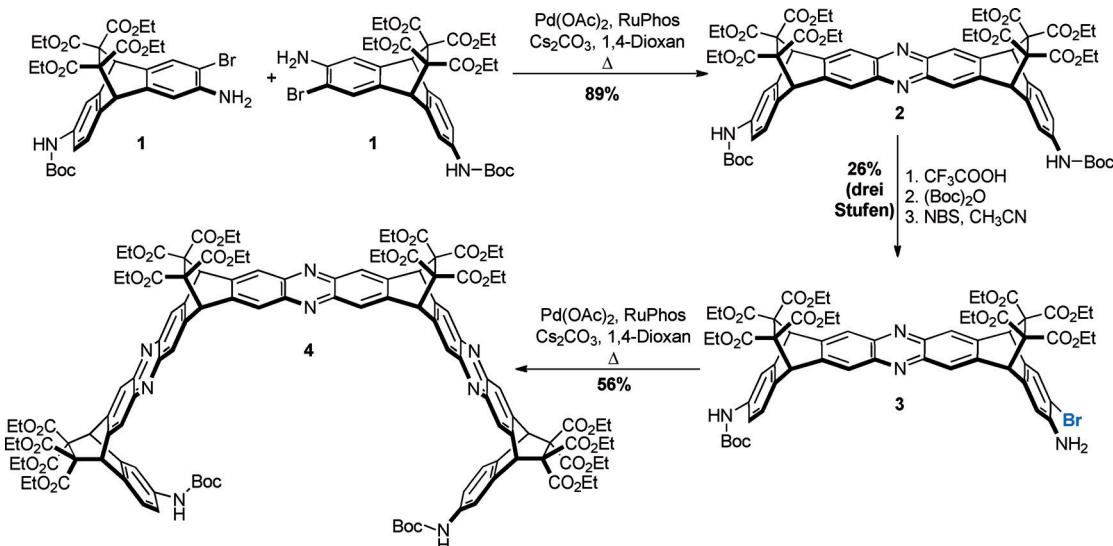
Neben der ansprechenden Synthese wird in dem Beitrag die Eignung der Produkte als molekulare Pinzetten vorgestellt. Das Pinzettmolekül **4** und sein kleineres Analogon (nicht gezeigt) fungieren als Wirtmoleküle zur Bindung von Pillar[5]aren durch π - π -Stapelwechselwirkungen, wobei die Komplexierungskonstanten mit steigender Zahl an Phenazineinheiten über mehrere Größenordnungen zunehmen.

Die Stärke des Konzepts der Chiralitäts-assistierten Synthese wird nicht notwendigerweise sofort deutlich: Für die Synthese von **2** aus enantiomerenreinem **1** könnte man argumentieren, dass man bei Verwendung der racemischen Mischung die gleiche Gesamtmenge an Produkt erhalten würde. Das ist zwar richtig, allerdings könnte das andere reine Enantiomer von **1** in der gleichen Reaktion für die Synthese derselben (achiralen) makrocyclischen Verbindung genutzt werden. So wird die vorgesetzte Enantiomerentrennung zum Schlüssel dieses neuartigen Syntheseansatzes. Diese Trennung wird nicht immer einfach sein, insbesondere, wenn

[*] Prof. Dr. M. Mastalerz
Organisch-Chemisches Institut
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 273, 69120 Heidelberg (Deutschland)
E-Mail: michael.mastalerz@oci.uni-heidelberg.de

konventionelle Ansätze**Chiralitäts-assistierte Synthese**

Schema 1. Vergleich des konventionellen Ansatzes mit der Chiralitäts-assistierten Synthese anhand der virtuellen Synthese von Bis(tritycyclyl)phenazin.



Schema 2. Chiralitäts-assistierte Synthese der molekularen Pinzette 4.

es sich um relativ große Moleküle mit wenigen stereogenen Zentren handelt. Folglich werden bei der Synthese achiraler organischer Moleküle im Nanometerbereich enantioselektive Reaktionen eine unerwartete Schlüsselrolle spielen, um einen effizienten präparativen Zugang zu ermöglichen.

Ich bin davon überzeugt, dass dieser neue Ansatz ein weiteres Tor zur Synthese kovalent gebundener diskreter organischer Strukturen öffnen wird. Sollten damit Cyclooligomerisierungen chiraler Verbindungen erfolgreich durch-

geführt werden können, wird die neue Methode einen ähnlichen Einfluss haben wie seinerzeit die Einführung der Templatzsynthese oder das Konzept der dynamischen kovalenten Chemie.^[10,11]

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 45–47
Angew. Chem. **2016**, *128*, 45–47

- [1] a) C. D. Simpson, J. D. Brand, A. J. Berresheim, L. Przybilla, H. J. Räder, K. Müllen, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1424–1429; b) R. May, S.-S. Jester, S. Höger, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16732–16735; c) D. V. Kondratuk, L. M. A. Perdigao, M. C. O'Sullivan, S. Svatek, G. Smith, J. N. O'Shea, P. H. Beton, H. L. Anderson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6696–6699; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 6800–6803; d) B. Lewandowski, G. De Bo, J. W. Ward, M. Papmeyer, S. Kuschel, M. J. Aldeguende, P. M. E. Gramlich, D. Heckmann, S. M. Goldup, D. M. D'Souza, A. E. Fernandes, D. A. Leigh, *Science* **2013**, *339*, 189–193.
- [2] a) F. Diederich, H. A. Staab, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 372; *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 383; b) F. Sondheimer, R. Wolovsky, Y. Amiel, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 274–284.
- [3] A. C. Grimsdale, K. Müllen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5592–5629; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5732–5772.
- [4] M. Quernheim, F. E. Golling, W. Zhang, M. Wagner, H.-J. Räder, T. Nishiuchi, K. Müllen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10341–10346; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 10482–10487; P. Neuhäus, A. Cnossen, J. Q. Gong, L. M. Herz, H. L. Anderson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7344–7348; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 7452–7456.
- [5] a) K. S. Chichak, S. J. Cantrill, A. R. Pease, S.-H. Chiu, G. W. V. Cave, J. L. Atwood, J. F. Stoddart, *Science* **2004**, *304*, 1308–1312; b) N. Ponnuswamy, F. B. L. Cougon, J. M. Clough, G. D. Pantos, J. K. M. Sanders, *Science* **2012**, *338*, 783–785; c) J.-F. Ayme, J. E. Beves, D. A. Leigh, R. T. McBurney, K. Rissanen, D. Schultz, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 15–20; d) G. Zhang, O. Presly, F. White, I. M. Oppel, M. Mastalerz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5126–5130; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 5226–5230.
- [6] S. E. Lewis, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 2221–2304.
- [7] J. H. Chong, M. J. MacLachlan, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8683–8690.
- [8] X. Liu, Z. J. Weinert, M. Sharafi, C. Liao, J. Li, S. T. Schniebeli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12776–12780; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 12967–12971.
- [9] J. D. Winkler, B. M. Twenter, T. Gendrneau, *Heterocycles* **2012**, *84*, 1345–1353.
- [10] a) M. C. Thompson, D. H. Busch, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 213–217; b) C. O. Dietrich-Buchecker, J. P. Sauvage, J. M. Kern, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3043–3045; c) M. C. O'Sullivan, J. K. Sprafke, D. V. Kondratuk, C. Rinfray, T. D. W. Claridge, A. Saywell, M. O. Blunt, J. N. O'Shea, P. H. Beton, M. Malfois, H. L. Anderson, *Nature* **2011**, *469*, 72–75.
- [11] a) J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2455–2463; b) P. T. Corbett, J. Leclaire, L. Vial, K. R. West, J.-L. Wiétor, J. K. M. Sanders, S. Otto, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3652–3711; c) S. J. Rowan, S. J. Cantrill, G. R. L. Cousins, J. K. M. Sanders, J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 898–952; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 938–993.

Online veröffentlicht am 23. November 2015