

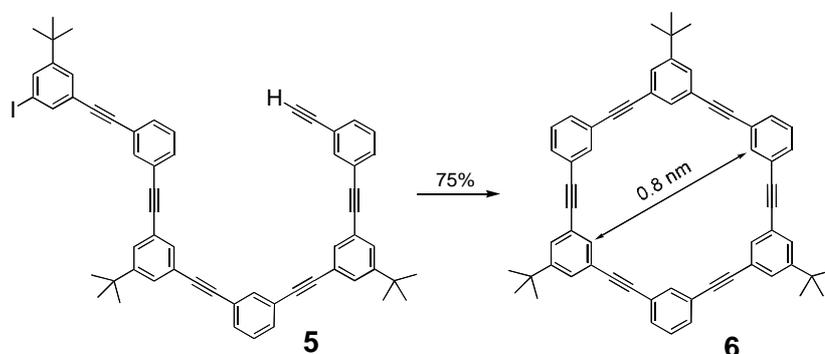
3. Kenntnisstand

3.1 Synthesen starrer Macrocyclen

Mit der Synthese großer, starrer Macrocyclen hat sich eine Reihe von Arbeitsgruppen auseinandergesetzt. Für die Entwicklung einer für unsere Zielstellung geeigneten Synthesestrategie sollen an dieser Stelle die wichtigsten Erkenntnisse kurz zusammengefaßt werden.¹⁸ Dabei kann zwischen templatgesteuerten Cyclisierungen und solchen ohne Templatsteuerung unterschieden werden.

3.1.1 Synthesen ohne Templatsteuerung

Moore et al konnten zeigen, daß es möglich ist, Phenylacetylenmacrocyclen mit Größen im Nanometerbereich zu erhalten (Schema 3).¹⁹ Da die von ihm neu aufgebauten Macrocyclen aus sich immer wiederholenden Einheiten bestehen, war es möglich, mittels eines repetitiven Verfahrens (Abschn. 4.1) auch sehr ausgedehnte Ringvorläufermoleküle in größeren Mengen zu synthetisieren.

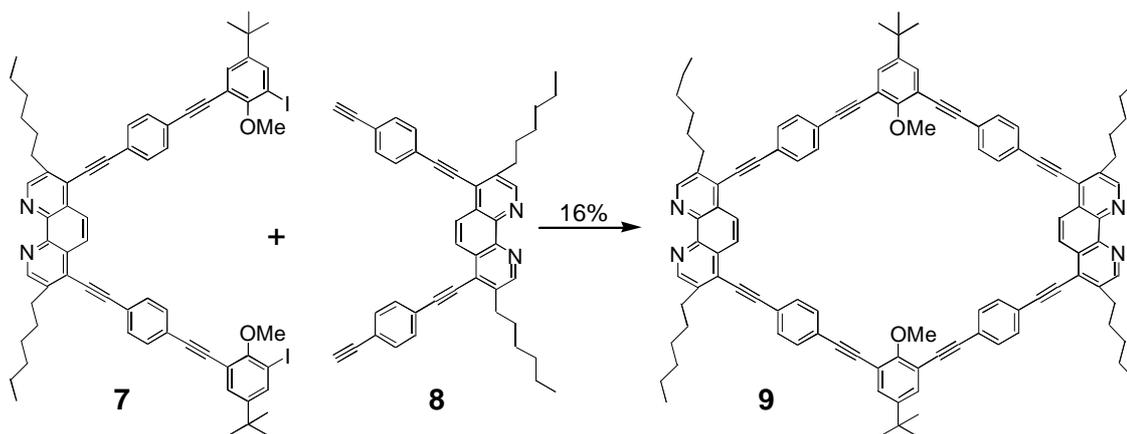


Schema 3: Eine Ringschlußreaktion nach Moore.

Die finale Ringschlußreaktion ist eine Sonogashira-Kupplung zwischen einem terminalen Acetylen und einem Aryliodid eines Precursors. Mit Hilfe einer Spritzenpumpe konnten unter "Pseudo high dilution conditions" Ringschlußausbeuten von 70-80 % erreicht werden. Die hohen Ausbeuten bei der Cyclisierung führt Moore auf die Rigidität der Ringprecursor und die dadurch eingeschränkte konformative Beweglichkeit zurück.

Schmittel et al konnten parallel zur vorliegenden Arbeit kürzlich den starren Macrocyclus **9** mit nach außen gerichteten Phenanthrolineinheiten darstellen (Schema 4).²⁰ Der Ringschluß

erfolgt mit zwei "Halbringen", und gelingt mit 16%. **9** bildet in Chloroform und Dichlormethan unlösliche Aggregate, die durch eine Protonierungsreaktion der Phenanthrolineinheit aufgelöst werden können. Deprotonierung hat wieder eine Aggregation zur Folge. Macrocyclus **9** soll der Darstellung von molekularen Boxen nach dem Vorbild der Lehn'schen Gitter (Schema 1) dienen.²⁰



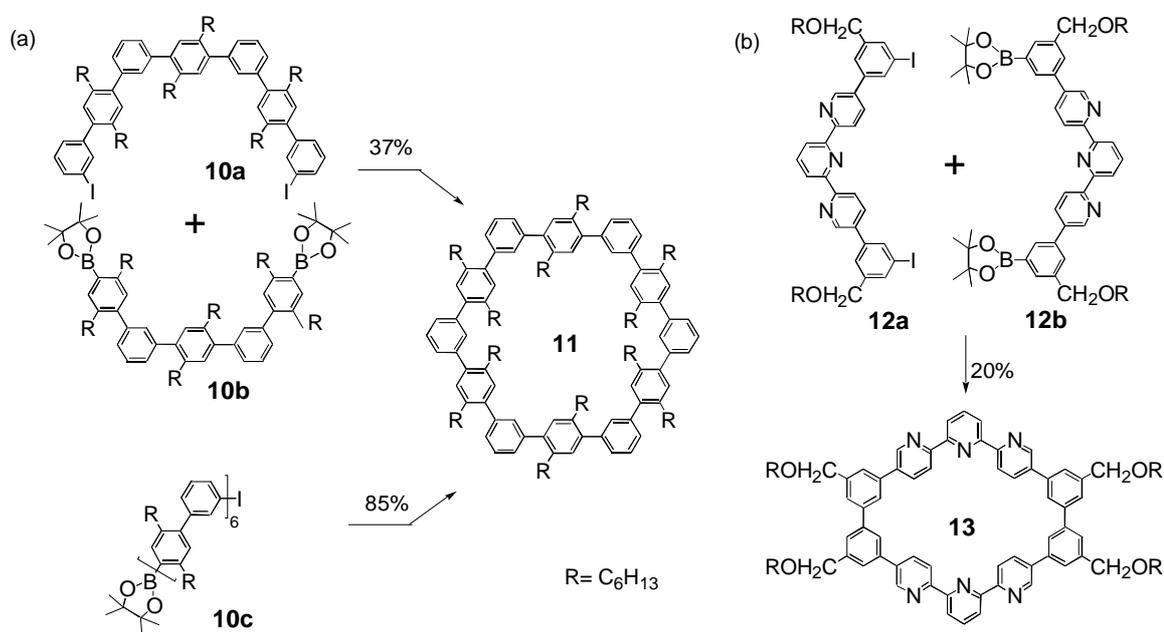
Schema 4: Darstellung eines phenanthrolinhaltigen Macrocyclus **23** nach Schmittel et al.

Die Synthese von Phenylenmacrocyclen mit Größen im Nanometerbereich nach Schlüter et al erfolgt auf zwei Routen, wie in Schema 5a für Macrocyclus **11** gezeigt ist.²¹ Zum einen kann Cyclus **11** aus nur einem Ringvorläufermolekül **10c**, zum anderen aber auch aus zwei Ringvorläufern **10a** und **10b** synthetisiert werden. Wenn die Synthese von **11** aus zwei Ringvorläufermolekülen **10a** und **10b** erfolgt, liegen die Ausbeuten für den Ringschluß deutlich unter den für **10c** beobachteten (37% versus 85%). Die Ringvorläufer **10a** und **10b** sind dafür jedoch einfacher zugänglich. In der Gesamtbilanz kann es deshalb günstiger sein, Cyclen aus zwei "Hälften" aufzubauen.

Die eigentliche Ringschlußreaktion ist die Suzuki-Kreuzkupplung, die wiederum unter "pseudo high dilution" Bedingungen durchgeführt wird. Als Nebenreaktion wird eine Deboronifizierung beschrieben, die durch eine sorgfältige Optimierung von Reaktionszeit und Konzentration zurückgedrängt werden kann. Ein weiteres wichtiges Ergebnis der durchgeführten Experimente ist, daß die Ringschlußreaktion mit einem iodfunktionalisierten Precursor viel effizienter verläuft als mit einem bromfunktionalisierten Precursor.

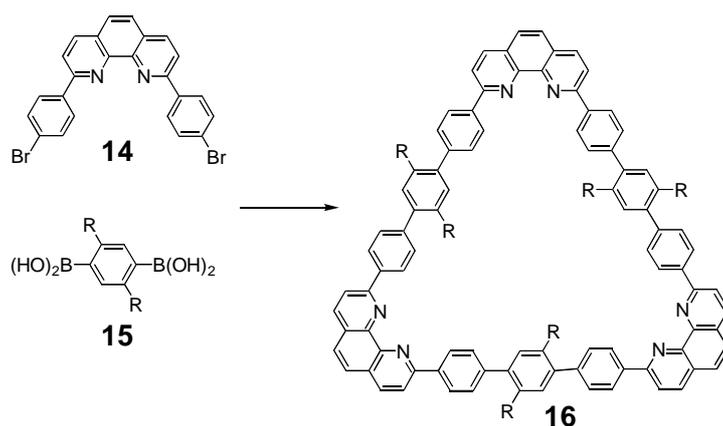
Kürzlich gelang mit der Suzuki-Kreuzkupplung die Synthese des terpyridinhaltigen Macrocyclus **13** (Schema 5b).¹⁴ Die Ringschlußreaktion erfolgt auch hier aus zwei Vorläufermolekülen unter "pseudo high dilution conditions", wobei **13** in Ausbeuten von etwa

20% erhalten werden kann. Damit sind die Ausbeuten etwas geringer als die für den vergleichbar großen Cyclus **11** gefundenen. Das ist vermutlich auf Nebenreaktionen im Zusammenhang mit den Terpyridineinheiten zurückzuführen.



Schema 5: (a) Synthese eines Phenylenmacrocyclus **11** (b) Macrocyclus **13** mit inkorporierten Terpyridineinheiten.

Rehahn erhielt bei einer Suzuki-Kondensation eines starren phenanthrolinhaltenigen Fragments mit einer Bisboronsäure als Nebenprodukt den Macrocyclus **18** (Schema 6).²²

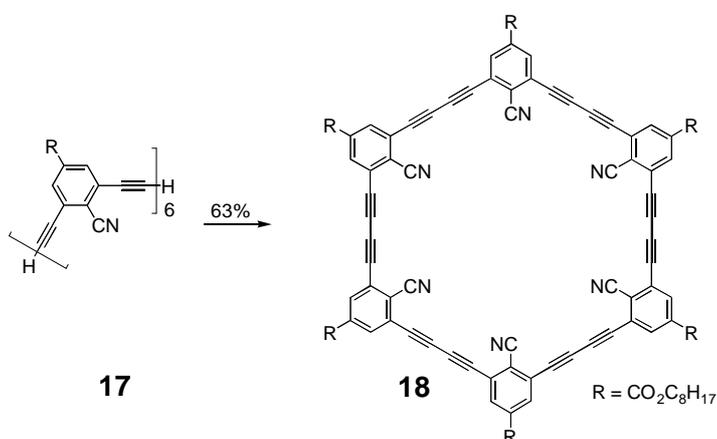


Schema 6: Synthese eines phenanthrolinhaltenigen Macrocyclus **16**.

Durch Verdünnen konnte der Anteil an Cyclus gesteigert werden. Die Anteile wurden nicht quantifiziert, werden aber als für eine Cyclisierung aus sechs Einzelfragmenten unerwartet hoch beschrieben. Das ist auf eine drastische Einschränkung der konformativen

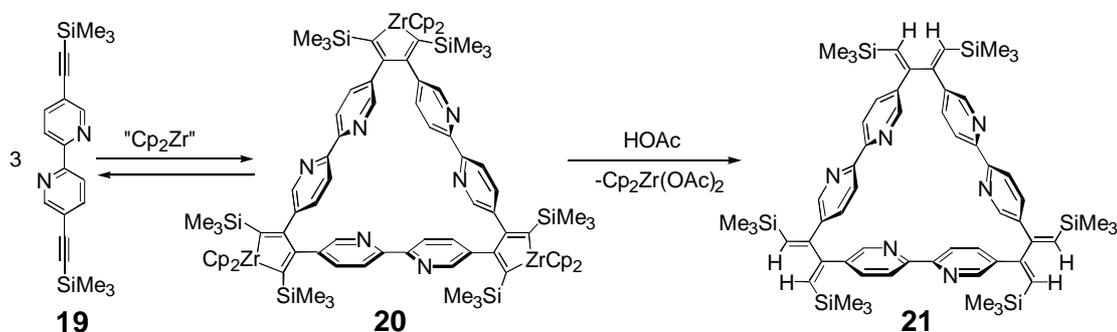
Beweglichkeit zurückzuführen. Da beim Phenanthrolin **16** wegen des "Bügels" eine freie Rotation der Pyridinringe nicht möglich ist, sind die Fragmente ideal für eine Cyclisierung vorbereitet.

Tobe et al konnten einen Diethinylbenzol-Macrocyclus **18** synthetisieren, der nach innen gerichtete Cyanogruppen besitzt (Schema 7).¹⁰ Der Ringschluß erfolgt unter Glaser-Bedingungen bei hoher Verdünnung. Der Macrocyclus **18** bildet in Lösung mit dem entsprechenden Macrocyclus ohne Cyanogruppen Heterooligomere, wie NMR-spektroskopisch belegt werden konnte. Als Ursache vermuten die Autoren attraktive π - π -Wechselwirkungen, die durch den elektronenziehenden Effekt der Cyanogruppen noch verstärkt werden.



Schema 7: Synthese eines Diethinylmacrocyclus **18** nach Tobe et al.

Tilley et al machten über eine Zirconocenkupplungsreaktion starre bipyridinhaltige Macrocyclen zugänglich (Schema 8).¹⁶



Schema 8: Synthese eines Macrocyclus **21** nach Tilley.

Die hervorragenden Ausbeuten von 76-82 % bei der Ringschlußreaktion konnten erreicht werden, da die polymere Spezies mit dem zirkoniumhaltigen Cyclus im Gleichgewicht vorliegt. Bei höheren Temperaturen kann das Gleichgewicht zugunsten der Cyclen beeinflusst werden. Die Macrocyklen liegen aufgrund der bevorzugt anti-orientierten Bipyridineinheit in verschiedenen Konformationen (oder Rotameren) vor, die NMR-spektroskopisch identifiziert werden können. Die Synthese größerer Macrocyklen mit dieser Strategie gelang bisher nicht.

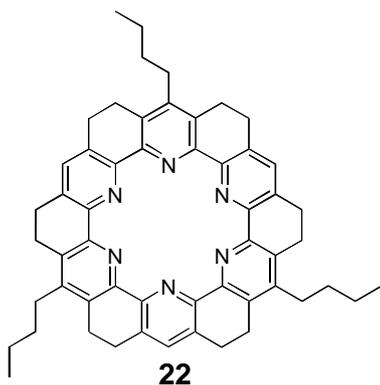


Abb. 4: Torand **22** nach Bell et al.

Bell et al konnten Strukturen der in Abb. 4 dargestellten Art erhalten.²³ Der Aufbau gelingt durch mehrere Kondensationsreaktionen, die alle mit guten bis sehr guten Ausbeuten verlaufen, so daß Verbindung **22** im Gramm-Maßstab realisiert werden konnte.

Abschließend sollen hier noch die bisher synthetisierten cyclischen Oligopyridine gezeigt werden (Abb. 5).

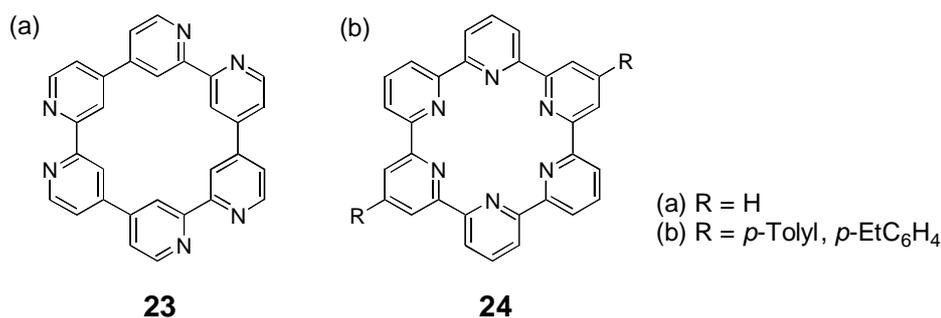
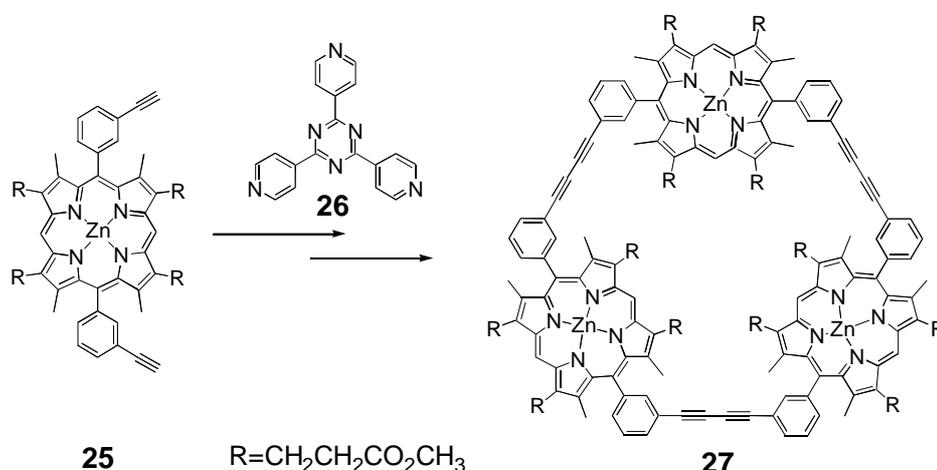


Abb.5: (a) *extra*-Sexipyridin **23**²⁴, (b) *endo*-Sexipyridin **24**²⁵.

3.1.1 Synthesen mit Templatsteuerung

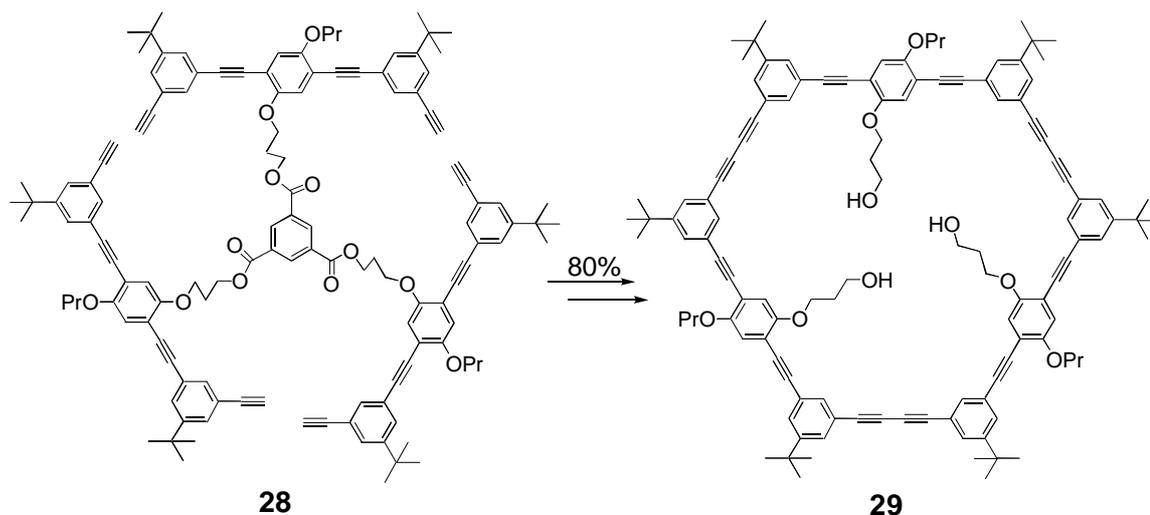
Sanders et al bauen porphyrinhaltige Macrocyklen aus zwei oder drei identischen Ringvorläufern auf.²⁶ Dabei werden Template verwendet, die über eine Komplexbindung mit den Teilstücken in Wechselwirkung treten und so die Ausbeuten bei der Ringschlußreaktion drastisch steigern (Schema 9). Das Templat kann nach erfolgtem Ringschluß leicht wieder abgespalten werden. Die beim Ringschluß genutzte Glaser-Kupplung erwies sich als sehr effektiv und lieferte für die gezeigte Reaktion Ausbeuten von 50 % für das Trimer **27**.



Schema 9:Templatgesteuerte Synthese eines cyclischen Porphyrin-Oligomers **27**.

Höger et al benutzt für den Aufbau von Macrocyklen eine ähnliche Methode. Hier ist das Templat kovalent an zwei oder drei Ringprecursor gebunden.²⁷ Die Anbindung der Ringvorläufer an das Templat gelingt in einem Schritt, weil alle Bausteine identisch sind (Schema 10). Der Aufbau der Vorläufer ist mit wenigen Schritten und in sehr guten Ausbeuten möglich. Der Ringschluß selbst wird unter "pseudo high dilution" Bedingungen durchgeführt und liefert nahezu quantitative Ausbeuten. Für die hier dargestellte Cyclisierung zu **29** aus drei Fragmenten werden Ringschlußausbeuten von 80% angegeben.

Es soll an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, das die templatgesteuerte Cyclisierung besonders effektiv in Verbindung mit einer geeigneten Kupplungschemie eingesetzt werden kann. So kam für die Synthese der Cyclen **27** und **29** die Glaser-Kupplung zum Einsatz. Bei dieser Kupplung besitzen die identischen Bausteine ausnahmslos terminale Acetylenfunktionalitäten und können so sehr leicht in *einem* Schritt an das jeweilige Templat angebunden werden.

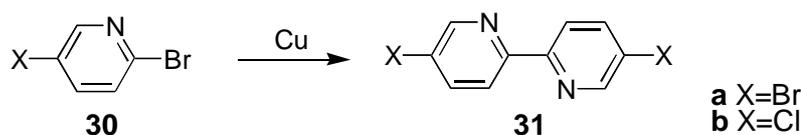


Schema 10: Templatgesteuerte Macrocyclisierung nach Höger et al.

3.2 Synthesen 5,5'-halogenerter-2,2'-Bipyridine

Wie im Abschn. 2 ausführlich dargelegt wurde, sollte der Einbau der Bipyridineinheit über die 5,5'-Position erfolgen. Es lag damit nahe, daß entsprechend halogenierte Bipyridine wichtige Ausgangsverbindungen für den Aufbau der Cyclen sind. Deshalb sollen die bekannten Synthesen für 5,5'-halogenierte 2,2'-Bipyridine kurz zusammengefaßt werden.

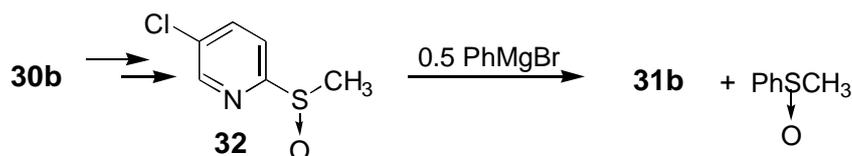
Case untersuchte die Möglichkeiten mittels kupfervermittelter Kupplungen der 2-bromsubstituierten Verbindungen **30a,b** zu den entsprechend halogenierten Bipyridinen **31a,b** zu gelangen (Schema 11).²⁸ Die Ausbeuten betragen für **30b** 8 % und für die **30a** etwa 1 %.



Schema 11: Kupplung nach Case.

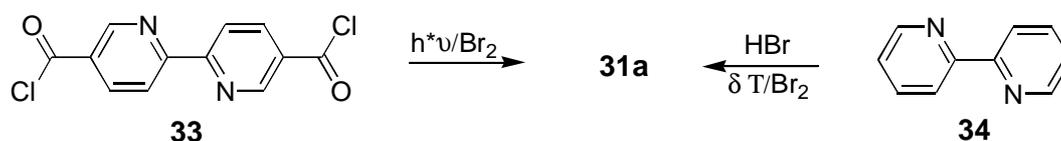
Whittle et al gelang die Darstellung von **31a** über ein sechsstufiges Verfahren mit einer Gesamtausbeute von 8% ausgehend von 5,5'-Dimethyl-2,2'-bipyridin.²⁹

Oae et al konnte symmetrisch substituierte Bipyridine über entsprechend substituierte 2-Methylsulfinylpyridine **32** gewinnen (Schema 12).³⁰ Die Synthese von **31b** gelingt in drei Schritten mit Ausbeuten von 23% ausgehend von **30b**.



Schema 12: Darstellung von **31b** nach Oae et al.

Eine Darstellung von **31a** gelang auch über ein lichtindiziertes radikalisches Decarboxylierungs/Bromierungsverfahren ausgehend von **33** in 43% Ausbeute (Schema 13).³¹ **33** selbst muß durch Oxidation von 5,5'-Dimethyl-2,2'-bipyridin dargestellt werden.



Schema 13: Darstellung von **31a** aus **33** oder **34**.

Für die Synthese von **31a** scheinen die Methode nach Burstall³² sowie eine Variation dieser Methode nach Ziessel³¹ am aussichtsreichsten. Dabei wurde das Bromwasserstoffaddukt von Bipyridin **34** bromiert, wobei in einem bestimmten Temperaturintervall gearbeitet werden mußte (Schema 13). Wenn nach der Variation von Ziessel et al im Autoklaven gearbeitet wurde, konnten die Ausbeuten erheblich gesteigert werden.

Wie in der Literatur beschrieben, war es möglich, **31a** an den Bromgruppen zu funktionalisieren, was für den von uns geplanten Aufbau zwingend notwendig ist.³³ In weiterführenden Synthesen ist häufig auf die Darstellung nach Ziessel und Burstall verwiesen worden, so daß über diesen Weg eine Darstellung problemlos möglich schien. Ergänzend sei angemerkt, daß keine Synthese für 4,5'-halogenierte und 5,6' dihalogenierte Bipyridine bekannt ist (Abb. 2).