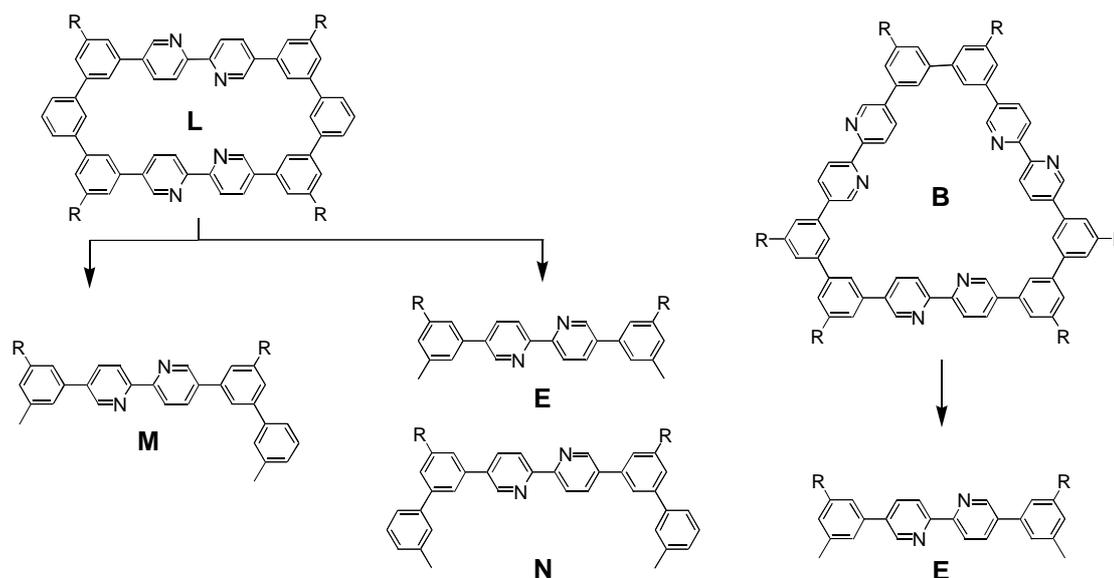


4.4 Auswahl und Synthese eines Cyclus

4.4.1 Wahl eines Cyclus und Strategie des Aufbaus

Wie war der so generierte Baustein **66** nun am besten in einen Cyclus einzubauen? Die einfachsten denkbaren Cyclen **L** und **B** und ihre Retrosynthese sind in Schema 32 dargestellt.



Schema 32: Einfachste mögliche Macrocyklen **L** und **B** und ihre Retrosynthese. (R=löslichkeitsvermittelnde Seitenkette).

Ausgehend von **66** kann Cyclus **L** auf zwei Wegen erhalten werden. Der Aufbau kann aus zwei Bausteinen **M** oder aus den Bausteinen **E** und **N** erfolgen. Die Synthese von Baustein **M** erfordert die selektive Anbindung nur eines weiteren Aromaten an Baustein **E**. Dazu muß zunächst ein Baustein **E** mit zwei zu differenzierenden Funktionalitäten synthetisiert werden. Auch für den Aufbau von Cyclus **B** ist ein solcher Baustein erforderlich. Allein die Synthese von Cyclus **L** aus **E** und **N** ist ohne eine solche Differenzierung möglich. Aus den hier genannten Gründen und im Hinblick auf die spätere Verknüpfung der Bausteine zu größeren Cyclen, erschien die Synthese eines Bausteins **E** mit zwei zu differenzierenden Funktionalitäten notwendig.

Die in Abschn. 3.1 beschriebenen Cyclisierungsreaktionen wurden unter Verdünnungsbedingungen durchgeführt. Das stellt hohe Anforderungen an die dem Ringschluß zugrundeliegende Kupplungschemie. Häufig wurden Pd⁰ katalysierte Kupplungen eingesetzt. Die Ringschlußausbeuten können bei Verwendung von iodierten Ringvorläufern entscheidend gegenüber den mit bromierten Ringvorläufern erreichten Ausbeuten gesteigert werden.

Schlüter et al haben diesen Sachverhalt bereits eingehend untersucht.²¹ Auch Moore et al benutzen für die Ringschlußreaktion ausschließlich Iodaromaten.¹⁹ Die Darstellung iodsubstituierter Ringvorläufer schien deshalb unumgänglich.

Für die Ringschlußreaktion selber kamen die bereits bewährte Stille-Kreuzkupplung sowie die bei der Synthese der Phenylenmacrocyclen angewandte Suzuki-Kreuzkupplung²¹ in Betracht. Eine weitere Möglichkeit stellte die Einführung von Acetylenen dar, um mittels Sonogashira-Kreuzkupplung einen Ringschluß herbeizuführen. Im folgenden sind die Bemühungen beschrieben, für die jeweiligen Kupplungen geeignete Ringvorläufer zu synthetisieren. Orientierende Versuche für den Aufbau dieser Bausteine wurden mit dem hexyloxymethylsubstituierten Derivat **66a** durchgeführt, da dieses am besten zugänglich ist.

4.4.2 Synthese TMSn-funktionalisierter Cyclenvorläufer

Auf der Grundlage der Überlegungen aus Abschn. 4.4.1 sollten die Bausteine **67** und **68a** dargestellt werden (Abb. 12).

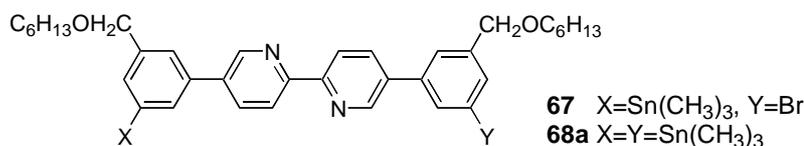


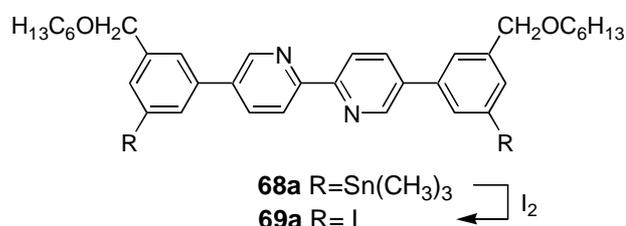
Abb. 12: Die Verbindungen **67** und **68a**.

Dazu wurde **66a** bei -78°C mit BuLi versetzt, um dann die jeweiligen Carbanionen mit TMSnCl abzufangen. Trotz Variation der BuLi-Mengen sowie der Reaktionszeiten verliefen diese Umsetzungen enttäuschend. Es gelang zwar, in aufwendigen säulenchromatographischen Trennungen etwas mono- und distannyliertes Produkt abzutrennen, jedoch betrugen die isolierten Ausbeuten jeweils nur etwa 10%. Da das Produktgemisch sehr komplex war, müssen hier neben dem nucleophilen Angriff des Butylanions auf das Bipyridin noch andere Nebenreaktionen ablaufen.⁶⁶

Da die Einführung der TMSn-Funktionalität mit BuLi nicht gelang, wurde versucht, diese mittels Natriumstannan einzuführen.⁴⁵ Diese Methode war bereits bei der Synthese von **45** eingesetzt worden und erschien auch hier geeignet. Die Stannylierung von **66a** wird mit einem großen Überschuß an Natriumstannan durchgeführt, wobei eine genaue Dosierung des in situ hergestellten Natriumstannans nicht möglich ist. Das distannylierte Produkt **68a** war

leicht aus dem Reaktionsgemisch abzutrennen. Monostannyliertes Produkt **67** konnte bei den gewählten Reaktionsbedingungen nicht detektiert werden.

Durch Umsetzung von **68a** mit elementarem Iod konnte die Diiodverbindung **69a** in Analogie zu **52** erhalten werden (Schema 33).⁵⁵



Schema 33: Darstellung von **69a**.

In den Abb. 13 und 14 sind die ¹H-NMR Spektren der Verbindungen **68a** und **69a** dargestellt. Wegen des gleichen Substitutionsmusters ähneln sie dem ¹H-NMR-Spektrum von **66a** (Abb. 11). Unterschiede gibt es jeweils in den Verschiebungen der aromatischen Signale, wobei im Spektrum von **68a** zusätzlich noch ein Signal für die TMSn-Gruppe sowie die charakteristische Kopplung der benachbarten Protonen zum Zinnatom beobachtet werden kann.

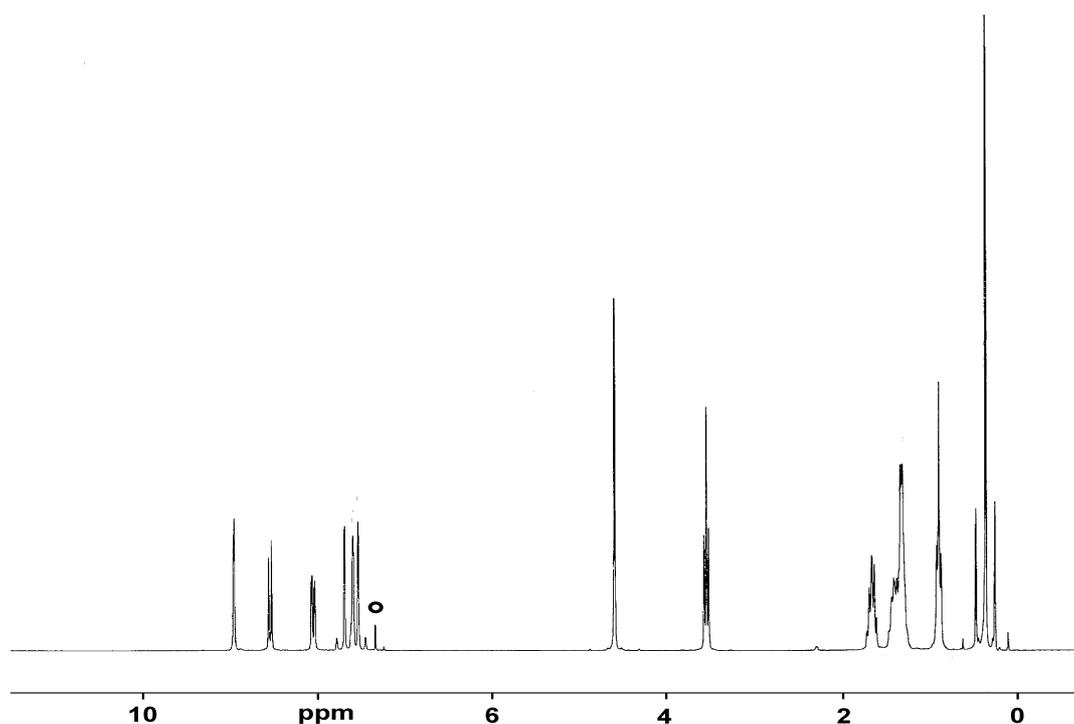


Abb. 13: ¹H-NMR-Spektrum von **68a** (o = Chloroform).

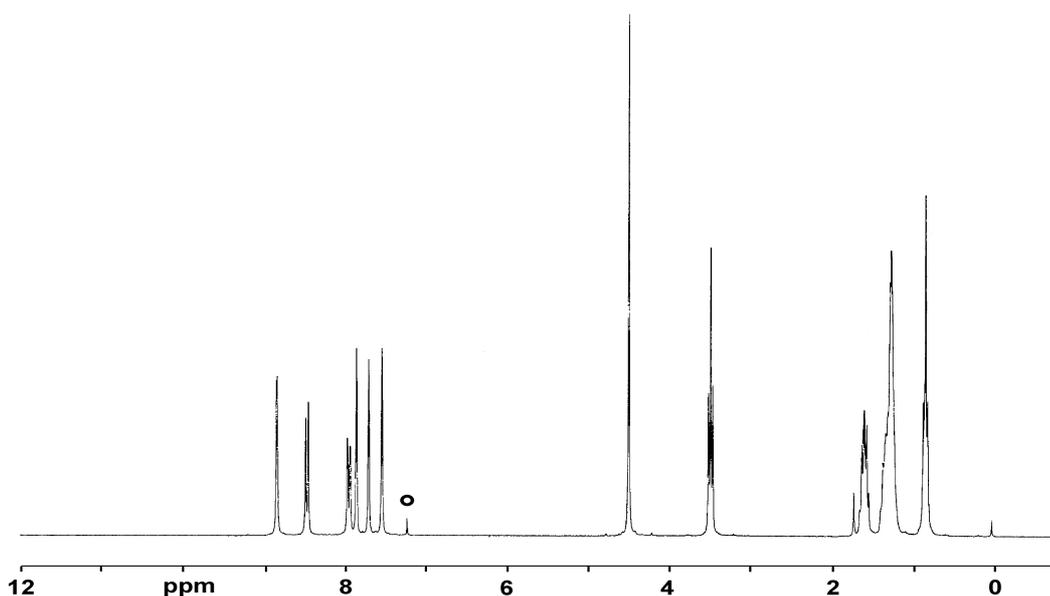
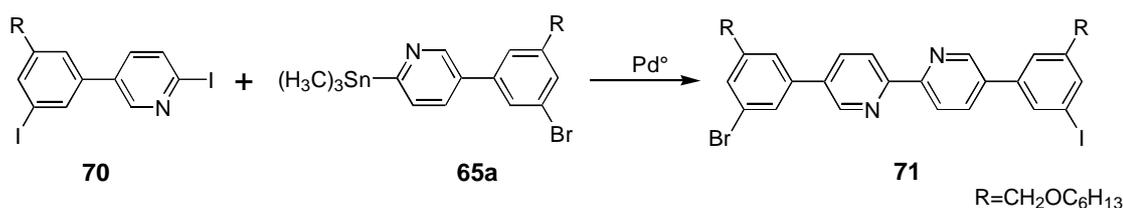


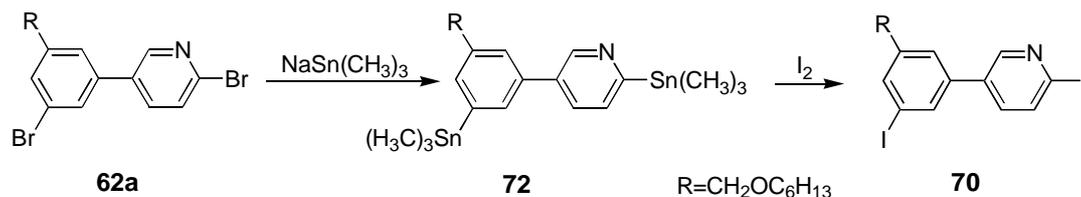
Abb. 14: ^1H -NMR-Spektrum von **69a** (o = Chloroform).

Die Verbindungen **68a** und **69a** sind für den Aufbau von **Cyclus B** und Baustein **M** ungeeignet, da bei ihnen eine selektive Anknüpfung weiterer Bausteine nicht möglich ist. Für die Synthese eines Bausteins **E** mit zwei zu differenzierenden Funktionalitäten, wurde deshalb die Idee entwickelt, einen diiodierten Baustein **70** mit **65a** umzusetzen (Schema 34). Dabei bestand die Hoffnung, daß **70** in Analogie zu **62** selektiv am C-2 des Pyridins kuppelt.



Schema 34: Aufbau eines Bausteins **71**.

Baustein **70** konnte durch eine Stannylierung-Iodierung-Sequenz erhalten werden (Schema 35). Die doppelte Stannylierung von **62a** gelang durch Versetzen mit einem Überschuß an Natriumstannan.⁴⁵ Das erhaltene hydrolyseempfindliche Rohprodukt **72** wurde ohne weitere Aufreinigung mit Iod versetzt.⁵⁵ Verbindung **70** konnte so mit nicht optimierten Ausbeuten von 48 % dargestellt werden.



Schema 35: Synthese von **70**.

70 wurde dann mit einer Rohsubstanzcharge von **65a** umgesetzt (Schema 34). Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie wurde ein dünnenschichtchromatographisch einheitliches Produkt erhalten. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum dieses Produktes war mit der Konstitution von **71** prinzipiell vereinbar (Abb. 15). Besonders charakteristisch ist das Auftreten von zwei Signalen für die nun nicht mehr äquivalenten benzylichen Protonen. Es fiel jedoch auf, daß die Integralverhältnisse der einzelnen Signale nicht der theoretischen Erwartung entsprachen. Bei der massenspektrometrischen Untersuchung wurden neben dem erwarteten Signal für **71** (742) noch die Signale für **69a** (788) und **66a** (694) gefunden.

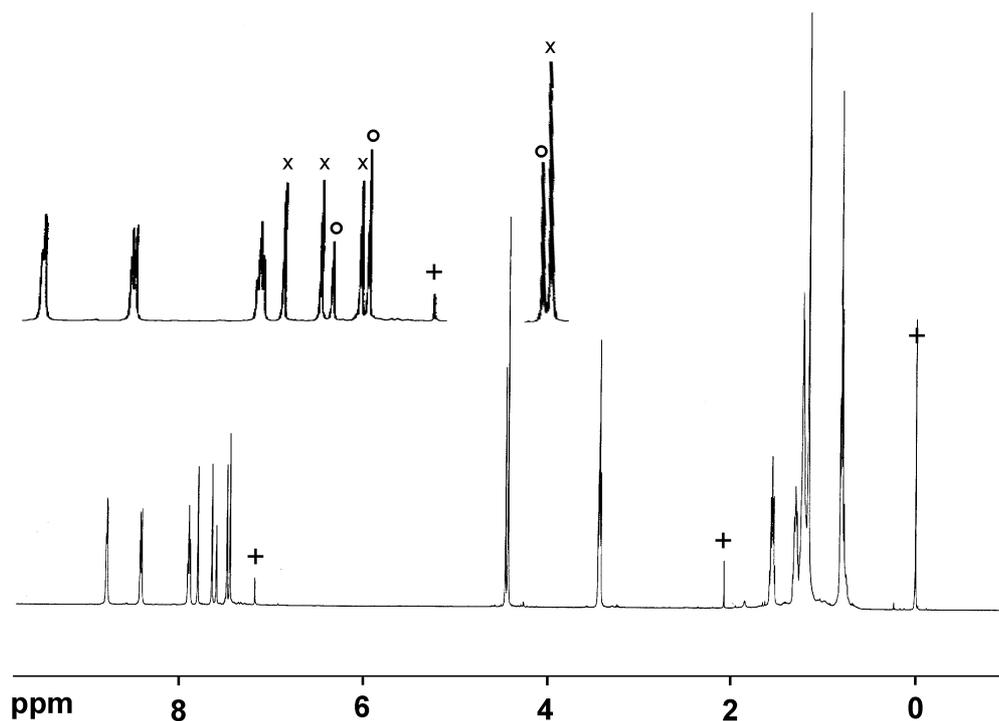


Abb. 15: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Produktes aus der Kupplung von **70** mit **65a** (Mischung entsprechend Abb. 16a). Vergrößert sind Aromatenbereich und das Signal für die benzylichen Protonen. x = Signale der iodierten, o = Signale der bromierten Molekülhälften, + = Chloroform, Aceton, TMS.

Aufklärung brachte eine Untersuchung des Produktes mit analytischer HPLC (Abb. 16). Es lag ein Gemisch aus **66a**, **69a** und **71** vor. Dabei konnten die Signale durch Vergleich der Retentionszeiten mit denen jeweils einheitlicher Proben von **66a** und **69a** zugeordnet werden. Die Kupplung zu **71** wurde zweimal durchgeführt, wobei das erhaltene Gemisch jeweils eine andere Zusammensetzung hatte (Abb. 16a und b).

Die Detektion der Verbindungen bei der HPLC-Untersuchung erfolgte anhand der UV-Absorption bei 280 nm. Da die Verbindungen unterschiedliche UV-Spektren besitzen und quantitative UV-Spektren nicht aufgenommen wurden, ist ein Rückschluß von den Integralverhältnissen auf die tatsächliche Zusammensetzung hier nicht möglich. Aus dem ^1H -NMR-Spektrum kann aber grob abgeschätzt werden, daß das Verhältnis von bromierten zu iodierten Molekülhälften für das erste Elugramm (Abb. 16a) etwa 4:7 und für das zweite Elugramm (Abb. 16b) etwa 4:5 beträgt.

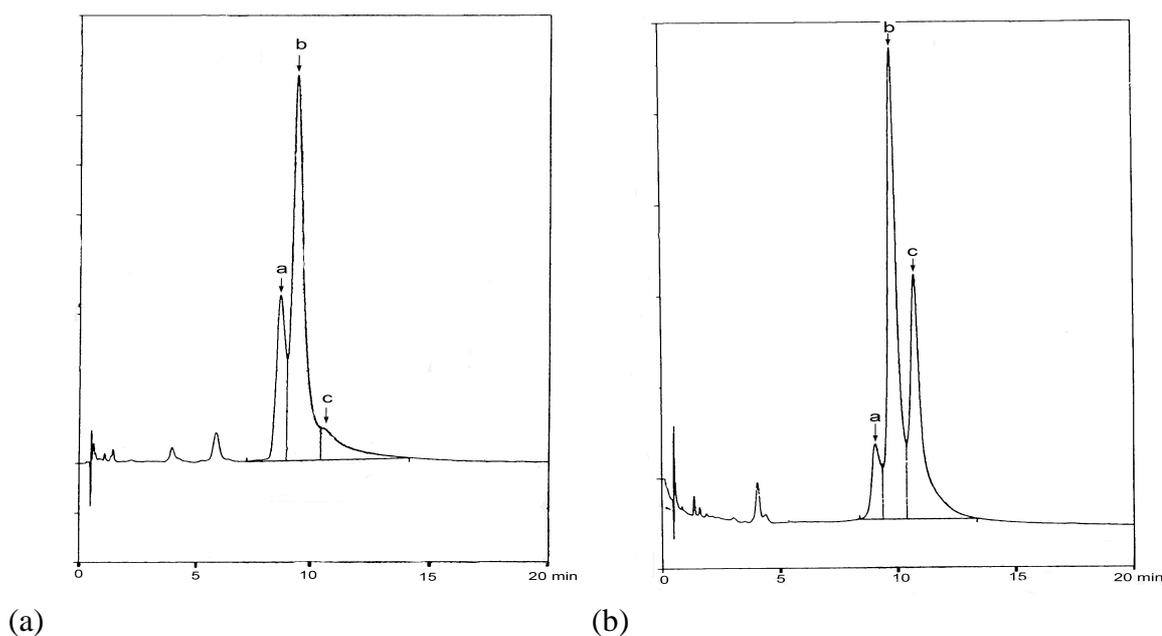


Abb. 16: HPLC-Analyse des Kupplungsproduktes von **65a** und **70** (a=**66a**, b=**71**, c=**69a**).

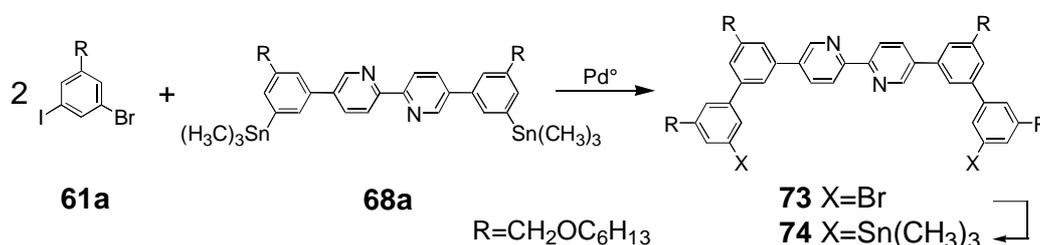
Die jeweiligen Anteile der Verbindungen **66a**, **69a** und **71** am Produktgemisch sind wahrscheinlich sehr von den Mengenverhältnissen der Edukte bei Beginn der Reaktion abhängig. Da **65a** als nicht exakt dosierbare Rohsubstanz eingesetzt werden muß, variieren diese etwas. Aus dem vorliegenden Produktgemisch muß geschlossen werden, daß sowohl Kreuzkupplung als auch Homokupplung zweier TMSn-Gruppen⁶⁷ sowie Homokupplung zweier Iodfunktionalitäten stattfand. Die Isolierung von **71** aus dem vorliegenden Gemisch

war mit präparativer HPLC nicht möglich. Deshalb wurde die Synthese von **71** nicht weiter verfolgt.

Die vorliegenden Ergebnisse legen nahe, daß auch die Kupplung von **62** und **65** zu **66** (Schema 31) zumindestens teilweise über Homokupplungen abläuft. Für die Synthese von **66** ist diese Tatsache jedoch nicht relevant, da sowohl durch Kreuz-, als auch durch Homokupplung das gleiche Produkt entsteht.

Ein Baustein **E** mit zu differenzierenden funktionellen Gruppen konnte nicht synthetisiert werden. Die Synthese von Cyclus **B** sowie des Bausteins **M** war somit nicht möglich. Es blieb die Möglichkeit, Cyclus **L** durch Verknüpfung der Bausteine **E** und **N** aufzubauen (Schema 32). Dabei sollte Baustein **N** durch doppelte Kupplung mit einem geeigneten Benzolderivat zugänglich sein.

Mit der in Schema 36 gezeigten Kupplung von **68a** mit **61a** konnte ein Baustein **N** realisiert werden. Es wird wie erwartet regioselektiv an der iodierten Position gekuppelt. Das Kupplungsprodukt **73** besitzt vier löslichkeitsvermittelnde Seitenketten und konnte mit einer Ausbeute von 43% erhalten werden. Die Ursache für die geringen isolierten Ausbeuten ist die aufwendige Abtrennung aus dem Produktgemisch und insbesondere die Abtrennung vom Monokupplungsprodukt. So ist auf einem Dünnschichtchromatogramm weder das Mono- noch das Dikupplungsprodukt eindeutig detektierbar, da die Verbindungen keine klar begrenzten Flecken bilden. Vielmehr "verschmieren" die Substanzen über die gesamte Länge des Dünnschichtchromatogramms. Nur durch Säulenchromatographie mit überdimensionierten Säulen konnte **73** in mühsamer Kleinarbeit isoliert werden. Dabei mußte die Identifizierung der einzelnen Fraktionen mit NMR-Spektroskopie vorgenommen werden.

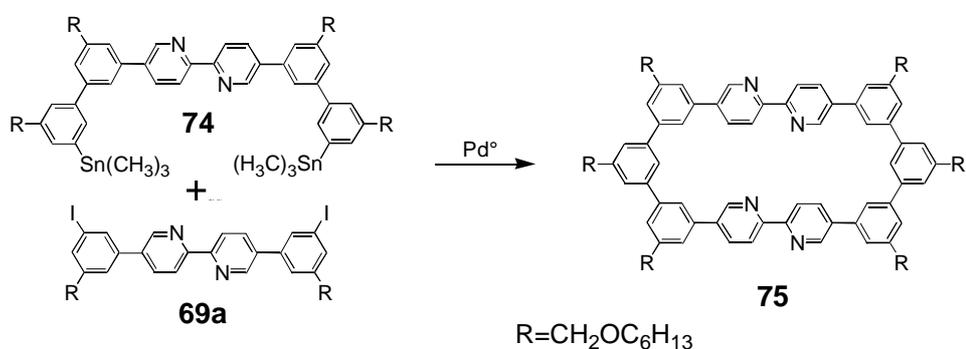


Schema 36: Darstellung von **73** und **74**.

Eine weitere Umsetzung von **73** mit Natriumstannan⁴⁵ lieferte dann das TMSn-funktionalisierte Derivat **74** in Ausbeuten von 43 % (Schema 36). Die Isolierung aus dem

Reaktionsgemisch war ähnlich aufwendig wie die für **73** beschriebene. Verbindung **74** konnte nur im mg-Maßstab dargestellt werden.

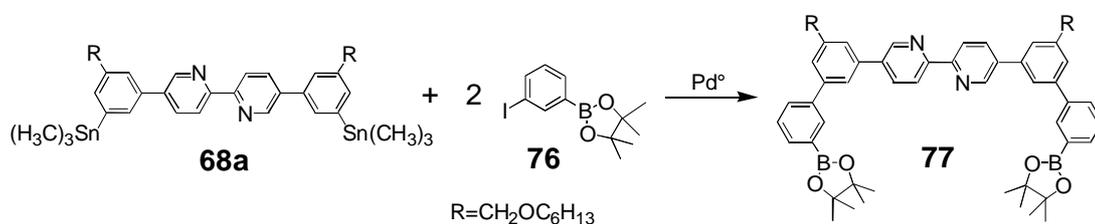
Die Synthese einer größeren Menge der Verbindung **74** war wegen der schwierigen Auftrennung der jeweiligen Produktgemische nicht praktikabel. Die bereitgestellten Mengen an **74** ließen eine systematische Untersuchung der Ringschlußreaktion sowie die Synthese der geforderten Mengen des Cyclus nicht zu. Zwei explorative Ringschlußexperimente mit den Vorläufern **74** und **69a** (Schema 37) ergaben keine verwertbaren Ergebnisse. Das deckt sich mit den Ergebnissen von U. Lehmann, der zeigen konnte, daß die Stille-Kupplung für Ringschlußreaktionen ungeeignet ist.¹⁴



Schema 37: Ringschluß zu **75**.

4.4.3 Synthese boronsäurefunktionalisierter Cyclenvorläufer

Yamamoto et al konnten zeigen, daß die chemoselektive Kupplung einer TBSn-Gruppe unter Erhalt eines Boronsäureesters möglich ist.⁶⁸ In Schema 38 ist gezeigt, wie man diese Selektivität für die Synthese eines zum Ringschluß befähigten Vorläufers **77** ausnutzen kann.

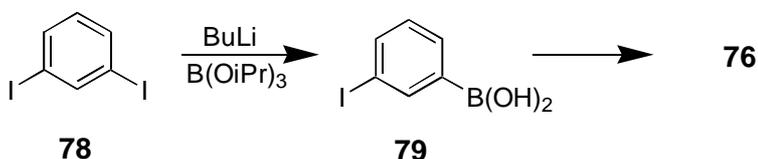


Schema 38: Synthese von **77**.

Besonders elegant ist die Einführung der Boronsäurefunktionalität, für die keine nochmalige Umsetzung erforderlich ist. Man sollte hier durch Kupplung des Derivates **76** mit

68a sofort Verbindung **77** erhalten, welche mit **69a** zu einem Cyclus umgesetzt werden kann. Insbesondere U. Lehmann konnte diese Methodik für die Synthese eines Macrocyclus bereits erfolgreich einsetzen.¹⁴

Der Boronsäureester **76** konnte aus dem käuflichen 1,3-Diiodbenzol **78** erhalten werden. Dabei wurde mit einem Äquivalent BuLi versetzt und das gebildete Anion durch Borsäuretriisopropylester abgefangen. Bei der Aufarbeitung wurde die freie Boronsäure **79** erhalten. Da sich Boronsäuren wegen der Bildung von Boroxinen schwer handhaben lassen, wurde die freie Boronsäure in einen stabilen chromatographierbaren Ester überführt (Schema 39)^{34c}.



Schema 39: Synthese des Pinakolesters **76**.

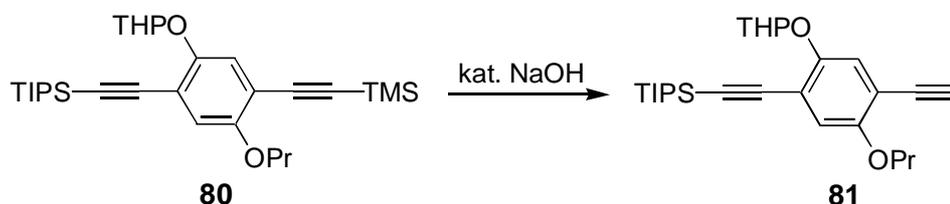
Die Kupplung von **68a** und **76** lieferte ein Produktgemisch, dessen ¹H-NMR-Rohspektrum ein Gemisch aus mono- und digekuppeltem Produkt vermuten läßt. Eine säulenchromatographische Abtrennung von **77** gelang nicht. Das könnte darauf zurückzuführen sein, daß bei längerem Verweilen auf der Kieselgelsäule die Boronsäureester partiell entschützt werden. Auch eine Abtrennung von **77** mit präparativer HPLC war nicht möglich.

Die Umsetzung von **68a** mit größeren zu **76** analogen Iod-Boronsäure-Bausteinen sollte zu einer besseren Differenzierung von mono- und digekuppelten Produkt führen und eine Auftrennung ermöglichen. Diese Idee wird momentan bearbeitet.⁶⁹

4.4.4 Synthese von Cyclenvorläufern mit terminalen Acetylenen

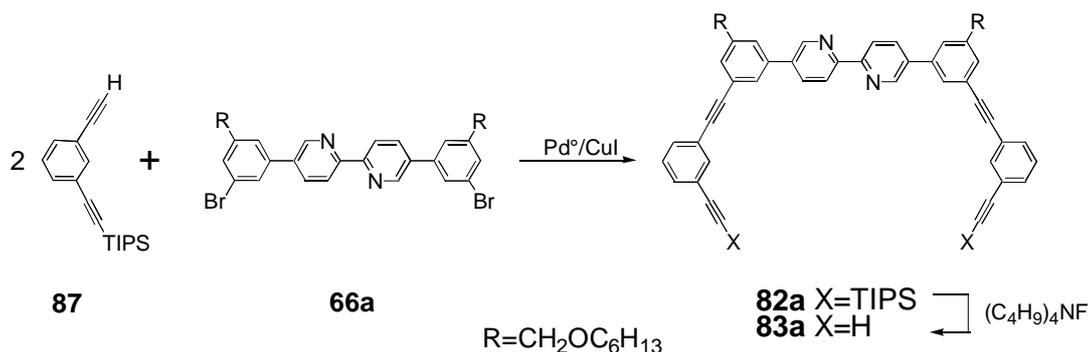
Für den Aufbau ausgedehnter Strukturen wird die Sonogashira-Kupplung häufig eingesetzt. Das ist auf die durchweg hohen Ausbeuten und die hohe Toleranz gegenüber vielen funktionellen Gruppen zurückzuführen. Viele Reaktionen von Bipyridinderivaten mit terminalen Acetylenen sind bekannt.^{33,70} Es ist nicht erschöpfend geklärt, welche Kupplungsbedingungen für welche Substrate geeignet sind.⁷⁰ Die erreichten Ergebnisse sind jedoch sehr ermutigend, so daß ein Einsatz der Sonogashira-Kupplung für die Synthese der Macrocyclen erfolgversprechend war.

Diederich et al gelang es erstmals, in Anwesenheit eines TIPS-geschützten Acetylen durch Abspaltung einer TMS-Gruppe ein terminales Acetylen zu erzeugen (Schema 40).⁷¹ Die verbleibende TIPS-Schutzgruppe kann nach erfolgter Kupplung des so erzeugten terminalen Acetylen ebenfalls abgespalten werden.



Schema 40: Abspaltung einer TMS-Schutzgruppe unter Erhalt einer TIPS-Schutzgruppe.^{27a}

Diese Möglichkeiten eröffneten hier einen Weg zur Synthese des Ringvorläufers **83a** mit terminalen Acetylenen (Schema 41). **83a** stellt eine Acetylenvariante des Bausteins **N** dar (Schema 32).



Schema 41: Darstellung des Ringvorläufers **83a** mit terminalen Acetylenen.

Zunächst wurde das käufliche Brom-Iod-Benzol **84** mit TMS-Acetylen umgesetzt (Schema 42). Wie bei ähnlichen Reaktionen bereits beschrieben, wurde auch hier hochselektiv mit guten Ausbeuten am Iod-Kohlenstoff gekuppelt.^{27a} Das Produkt **85** konnte durch Destillation oder Säulenchromatographie gereinigt werden.

85 wurde dann mit einem Überschuß an TIPS-Acetylen zur Reaktion gebracht, um einen vollständigen Umsatz zu erreichen (Schema 42). Die Ausbeuten an **86** waren dadurch nahezu quantitativ. Die Abspaltung der TMS-Gruppe erfolgte durch Versetzen mit einer katalytischen Menge Natronlauge. Die Umsetzung liefert das gewünschte Produkt **87**, ohne daß eine Entschützung der TIPS-Gruppe beobachtet werden konnte (Schema 42).

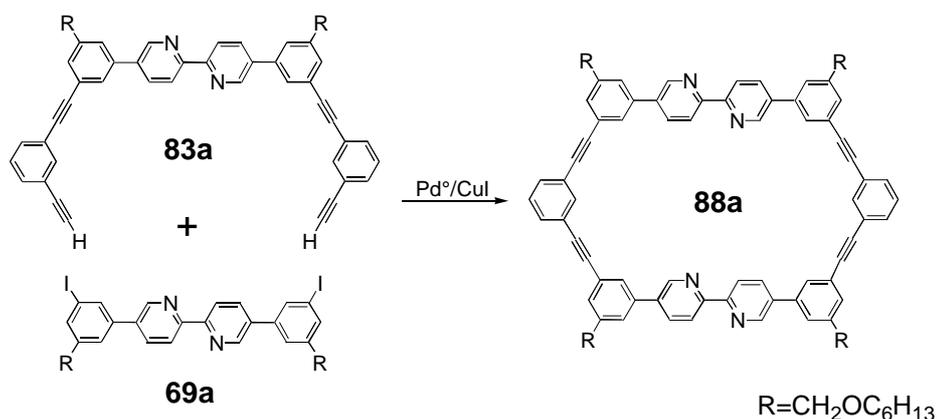


Schema 42: Darstellung des Schenkelbausteins **87**.

Bei der Kupplung des Bipyridinderivates **66a** mit **87** zu **82a** (Schema 41) konnten isolierte Ausbeuten von 88 % erhalten werden. Dabei wurde **87** in einem Überschuß eingesetzt, so daß praktisch nur das digekuppelte Produkt **82a** entstand. Dem Reaktionsgemisch wurde etwas Toluol hinzugefügt, um die Löslichkeit von **66a** zu gewährleisten. Eine säulenchromatographische Reinigung des Produktes war wegen der Abwesenheit des Monokupplungsproduktes problemlos möglich. Die Entschützung der TIPS-Funktionalitäten zum terminalen Acetylen **83a** wurde durch Behandlung mit Tetrabutylammoniumfluorid erreicht (Schema 41). **83a** wurde mit Ausbeuten von 92 % erhalten.

4.4.5 Ringschlußversuche

Mit **69a** und **83a** standen geeignete Ringvorläufer zur Verfügung. Schema 43 zeigt die Ringschlußreaktion. Es wurde in sauerstofffreien Triethylamin-/Toluolgemischen mit einem Palladium(0)-Katalysator und Kupfer(I)diodid gearbeitet.



Schema 43: Ringschlußreaktion zu **88a**.

Die Ergebnisse von Moore et al dienen als Anhaltspunkt bei der Wahl geeigneter Verdünnungen.^{19d} Moore et al brachten die Vorläufer unter "pseudo high dilution" Bedingungen zur Reaktion. Dabei wurden die Vorläufer über lange Zeiträume mittels einer Spritzenpumpe in eine Katalysatorlösung gegeben. Die Zuspritzgeschwindigkeit wird so gewählt, daß während der Reaktion die Konzentration der Ringvorläufer im Reaktionsgemisch gering und konstant bleibt. Bei Durchführung der in Schema 43 dargestellten Ringschlußreaktion unter sehr ähnlichen Bedingungen konnten keine befriedigenden Ergebnisse erreicht werden. Auch nach sehr langen Reaktionszeiten waren die Ringvorläufer **69a** und **83a** noch im Reaktionsgemisch vorhanden.

Um eine Reaktion zu erzwingen, wurden deshalb die Ringvorläufer **69a** und **83a** ohne Spritzenpumpe umgesetzt (je 2.4×10^{-3} M). Im Laufe der Reaktion bildeten sich Niederschläge, die in Dichlormethan unlöslich waren. Sie wurden von den in Dichlormethan löslichen Anteilen abgetrennt und mit Ultraschallbestrahlung, sowie mit siedendem THF behandelt. Dadurch konnte ein Teil der Niederschläge in Lösung gebracht werden. Das in Dichlormethan lösliche Rohprodukt sowie die später mit THF gelösten Anteile wurden dann getrennt mit GPC untersucht (Abb. 17 und 20).

Die Retentionszeiten der verschiedenen Produktanteile wurden mit einem UV-Detektor bestimmt. Dabei können nur aus den Peakintegralen der Substanzen, die bei der verwendeten

Wellenlänge von 280 nm die gleiche UV-Absorption besitzen, Aussagen über Mengenverhältnisse gemacht werden. Substanzen, die nicht bei der verwendeten Wellenlänge absorbieren, werden nicht erfaßt.

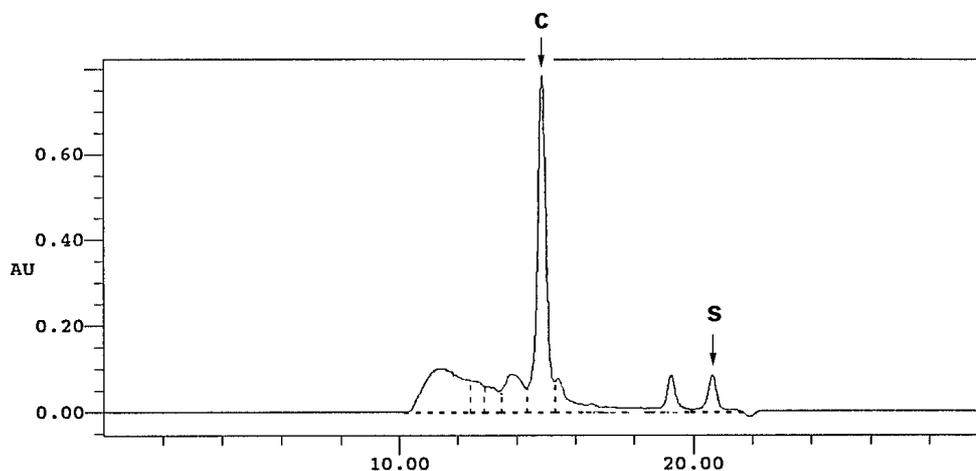


Abb. 17: GPC-Diagramm der dichlormethanol-löslichen Anteile, s-Toluolstandard, c-Cyclus.

Im GPC-Diagramm der dichlormethanol-löslichen Anteile (Abb. 17) wurde ein scharfer Peak c gefunden, der sich aufgrund der Retentionszeit (hier etwa 15 Minuten) deutlich von den Peaks für die Ringvorläuferverbindungen unterschied. Weiterhin konnten bei etwas kürzeren Retentionszeiten von 10-14 Minuten einige höhermolekulare Bestandteile der Reaktionsmischung detektiert werden. Der Peak s bei etwa 21 Minuten entspricht dem Toluolstandard

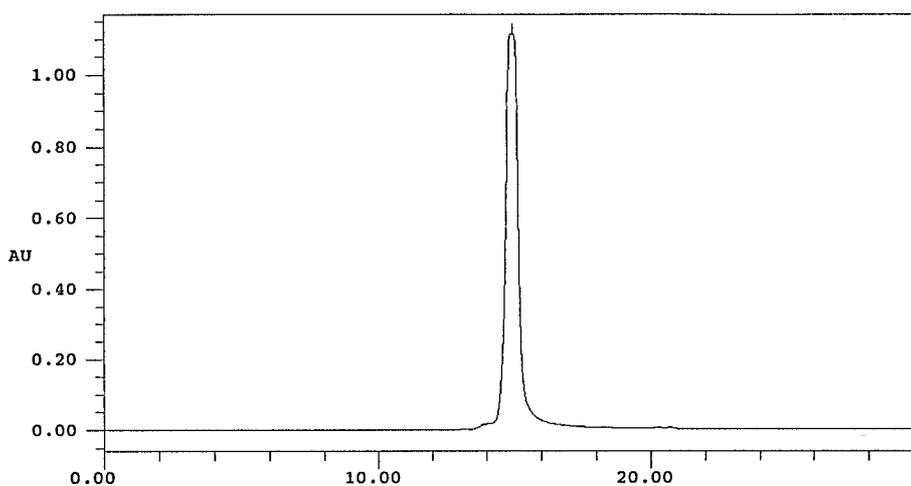


Abb. 18: GPC-Diagramm des Cyclus **88a** nach Isolation.

Alle Versuche, das in Abb. 17 dargestellte Gemisch säulenchromatographisch aufzutrennen, scheiterten. Deshalb wurde die für den Cyclus **88a** in Frage kommende Fraktion (Peak c) mit präparativer GPC isoliert (Abb. 18). Die gegen einen Polystyrolstandard ermittelten Molmasse dieser Fraktion betrug etwa 2100 Dalton. Die Diskrepanz zur erwarteten Molmasse von 1317 Dalton kann mit der Rigidität des Cyclus erklärt werden. Im Gegensatz zu Polystyrol ist ein Knäulen des Moleküls nicht möglich, so daß eine größere Molmasse vorgetäuscht wird.^{34c}

Für die abgetrennte Fraktion ergab sich eine massenspektrometrische und NMR-spektroskopische Übereinstimmung mit dem gesuchten Cyclus **88a**. Dabei war **88a** aufgrund der hohen Symmetriepunktgruppe leicht anhand des ¹H-NMR-Spektrums zu identifizieren. Das ¹H-NMR-Spektrum des Materials nach der GPC-Trennung ist in Abb. 19 gezeigt.

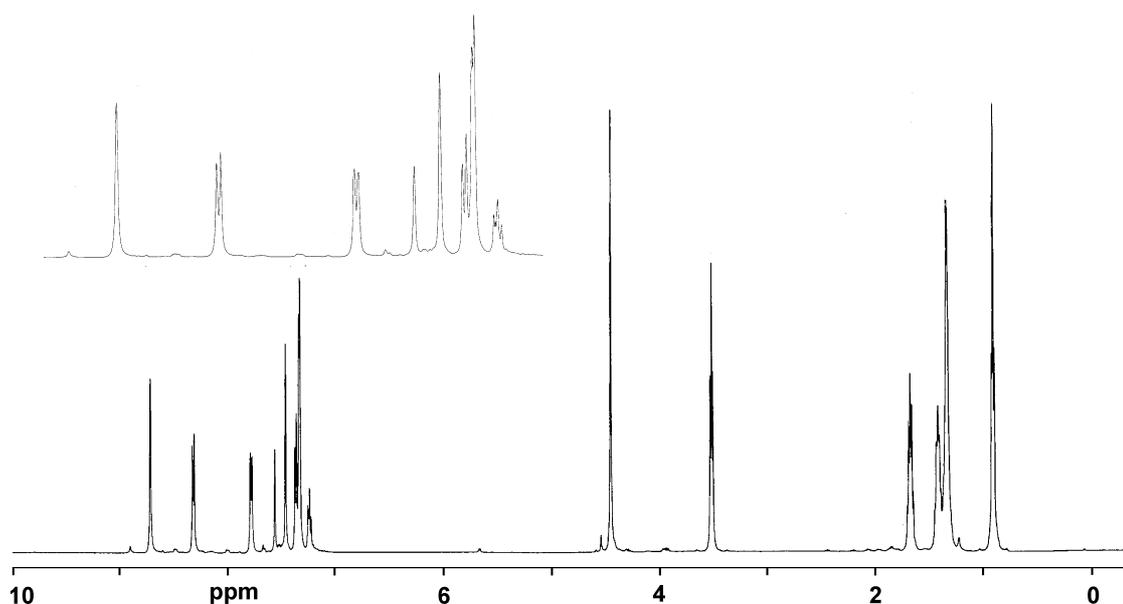


Abb. 19: ¹H-NMR-Spektrum von Cyclus **88a**.

Das GPC-Diagramm der Produktanteile, die nur mit THF gelöst werden konnten, ist in Abb. 20 dargestellt. Für die Untersuchung dieser Anteile wurde eine andere GPC-Säulenkombination verwendet. Die Retentionszeiten sind deswegen nicht mit denen aus den Abb. 17 und 18 vergleichbar. Die Molmassen der Bestandteile wurden gegen einen Polystyrolstandard bestimmt, wobei eine Retentionszeit von 16 Minuten einem Molekulargewicht von etwa 32000 Dalton (ca. 35 Wiederholungseinheiten) entspricht.

Eine Aufklärung der Struktur weiterer Fraktionen gelang nicht. In $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Untersuchungen der nach der Kupplung erhaltenen Rohsubstanz konnten keine acetylenischen Protonen detektiert werden. Wahrscheinlich entstehen größere cyclische Oligomeren oder das Polymer. Möglich wäre auch die Abreaktion der terminalen Acetylene durch das bei der Aufarbeitung entstehende Pd^{2+} .⁷² Die Bildung von Catenanen⁷³ konnte weder widerlegt, noch nachgewiesen werden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß bei den gewählten Bedingungen neben **88a** und einigen wahrscheinlich cyclischen Oligomeren wie zu erwarten noch polymere Anteile entstehen. Da die während der Reaktion gebildeten Niederschläge nicht vollständig gelöst werden konnten, ist das mittlere Molekulargewicht der Polymere wahrscheinlich größer als das aus dem in Abb. 20 gezeigten GPC- Diagramm ermittelte.

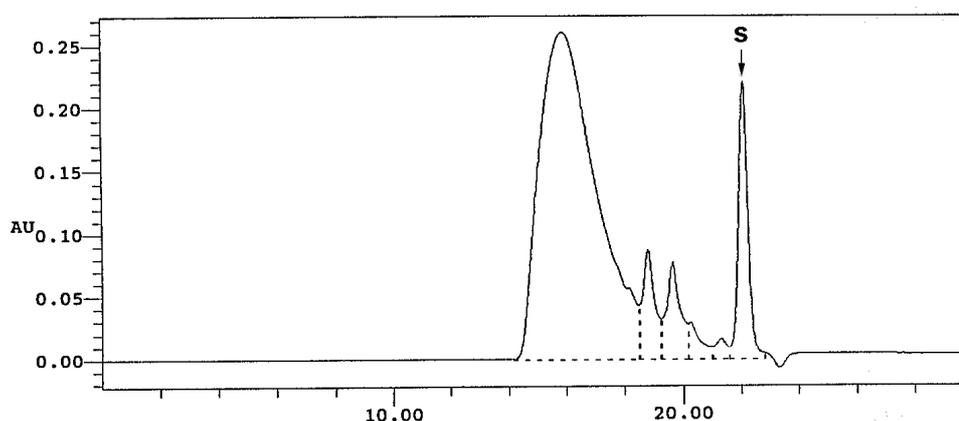


Abb. 20: GPC-Diagramm der in THF löslichen Anteile des Polymers, s-Toluolstandard.

Die durchgeführten Experimente hatten gezeigt, daß Cyclo **88a** prinzipiell darstellbar ist. Nun sollte durch Variation ausgewählter Reaktionsparameter in Reihenversuchen die Ausbeute gesteigert werden. Um die aufwendige präparative Abtrennung der Cyclen aus den einzelnen Ringschlußansätzen zu vermeiden, sollten die Ausbeuten aus den jeweiligen GPC-Diagrammen des Rohproduktes direkt nach der Ringschlußreaktion ermittelt werden. Dazu wurde angenommen, daß sich die UV-Spektren sämtlicher mittels GPC detektierter Peaks gleichen. Diese Vorgehensweise liefert im schlechtesten Fall, nämlich wenn die UV-Spektren der Verbindungen nicht vergleichbar sind, falsche Aussagen über die Absolutausbeute. Die relativen Ausbeuten sind jedoch in jedem Falle vergleichbar. Voraussetzung ist natürlich eine vollkommen identische Durchführung und Aufarbeitung bei jeweiliger Variation nur eines Parameters.

Im einzelnen wurden nach Beendigung der Ringschlußreaktion einfach die in kaltem THF löslichen Anteile abgetrennt, dann das Lösemittel entfernt und der verbleibende Rückstand gefriergetrocknet und gewogen. Eine Probe wurde dann mittels GPC analysiert. Für mehrere Reihenversuche wurden so nur kleine Mengen der Ringvorläuferverbindungen benötigt.

Temperatur °C	THF-löslicher Teil (mg)	GPC Ausbeute (%)	Errechnete Ausbeute (mg)
40-45	36	22	8
60	68	33	22
80	45	42	19

Tabelle 1: Temperaturabhängigkeit der Ringschlußausbeute, jeweils 0.12 mmol Precursor, 0.03 mmol Kat., 30 ml Toluol/30ml TEA, 3 Tage.

Zunächst wurde der Temperatureinfluß untersucht (Tab. 1). Bei den verwendeten Reaktionsbedingungen wurden für eine Reaktionstemperatur von 60°C die besten Ergebnisse erreicht. Sicherlich verläuft bei höheren Temperaturen die Reaktion schneller, was bei Kupplungen unter sehr hoher Verdünnung interessant ist. Bei höheren Temperaturen erhält man jedoch weniger lösliches Rohmaterial, was auf die Ausbildung sehr hochmolekularer Polymere schließen läßt. Möglich wäre aber auch eine Vernetzungsreaktion. Da die Ringvorläufer bei einer Temperatur von 60°C völlig abreagierten, wurden alle weiteren Versuche bei dieser Temperatur vorgenommen.

Triethylamin (ml)	Toluol (ml)	THF-löslicher Teil (mg)	GPC-Ausbeute (%)	Errechnete Ausbeute (mg)
15	15	29	18	5
30	30	68	33	22
45	45	68	47	32
60	60	29	50	15

Tabelle 2: Konzentrationsabhängigkeit der Ringschlußausbeute, jeweils 0.12 mmol Precursor, 0.03 mmol Kat./CuI, 60°C, 3 Tage.

Dann wurde mit verschiedenen Verdünnungen experimentiert. In Tabelle 2 sind vier verschiedene Lösemittelvolumina gegenübergestellt. Man erkennt, daß die besten Ergebnisse bei Lösemittelvolumen um 90 ml (Zeile 3) erreicht wurden. Das entspricht Konzentrationen

von 1.3 mmol/l. Bei höheren und geringeren Verdünnungen waren die Ausbeuten geringer. Die Katalysatormengen sind mit 25 mol% hierbei ungewöhnlich hoch gewählt, da nur so ein exaktes Einwiegen möglich war.

Nach diesen ersten Ergebnissen wurde mit jeweils etwas größeren Mengen der Ringprecursor eine weitere Verdünnungsserie gefahren (Tab. 3). Hier wurden übliche Katalysatormengen von jeweils 4 mol% verwendet. Wie erwartet, nahm die Ausbeute bei größerer Verdünnung zu. Mit den in in Zeile 2 (Tab. 3) gewählten Bedingungen von wiederum 1.3 mmol/l befindet man sich an der Grenze einer gewissen Wirtschaftlichkeit. Es muß bedacht werden, daß bei immer höherer Verdünnung auch die Anfälligkeit gegen Fehler steigt, da geringe Katalysatormengen auf immer mehr Lösemittel verteilt werden. Die Reaktionszeiten werden bei höheren Verdünnungen immer länger und die Edukte reagieren in moderaten Reaktionszeiten nicht mehr vollständig ab, was dann wahrscheinlich zur Inaktivierung des Katalysators führt. Man erhielt bei noch größerer Verdünnung ein Oligomerengemisch aus dem der Cyclus **88a** nicht mehr abtrennbar war. Bei höheren Temperaturen könnten sich die Reaktionszeiten verkürzen. Die damit verbundenen Experimente bleiben jedoch späteren Arbeiten vorbehalten.

Triethylamin (ml)	Toluol (ml)	THF-löslicher Teil (mg)	GPC-Ausbeute (%)	Errechnete Ausbeute (mg)
65	65	88	35	31
98	98	109	45	49

Tabelle 3: Konzentrationsabhängigkeit der Ringschlußausbeute, jeweils 0.26 mmol Precursor, 0.01 mmol Kat./CuI, 60°C, 3 Tage.

Die Ringschlußreaktion konnte zeitlich verfolgt werden. Dazu wurden während der Reaktion Proben entnommen und diese mittels analytischer GPC vermessen. Dabei wurden nur die im Reaktionsgemisch löslichen Anteile erfaßt. Ein beim Entfernen des Lösemittels auftretender Fehler darf hier nicht außer Acht gelassen werden. Wahrscheinlich besitzt der Katalysator auch nach Entnahme der Probe aus dem Reaktionsgemisch noch eine gewisse Aktivität, so daß die Reaktion beim Einengen der abgenommenen Probe weiterläuft. Bei normaler Aufarbeitung einer Sonogashira-Kupplung wird im Rohprodukt kein Acetylen mehr detektiert, da die an Luft gebildete Pd²⁺-Spezies eine Dimerisierung der terminalen Acetylene katalysiert.⁷² Auch diese Reaktion kann hier nicht ausgeschlossen werden.

Unter Berücksichtigung der geschilderten Probleme soll hier eine Interpretation der Ergebnisse versucht werden. In Abb. 21 ist das GPC-Diagramm eines 1:1 Gemisches der Cyclenvorläufer **69a** und **83a** gezeigt. Durch Vergleichsmessungen mit den jeweils reinen Cyclenvorläufern konnte Peak a dem Diiodvorläufer **69a** und Peak b dem Acetylenvorläufer **83a** zugeordnet werden. Man erkennt, daß **69a** ein wesentlich kleineres Peakintegral besitzt. Das ist auf eine geringere UV-Absorption der iodierten Verbindung bei der verwendeten Wellenlänge von 280 nm zurückzuführen.

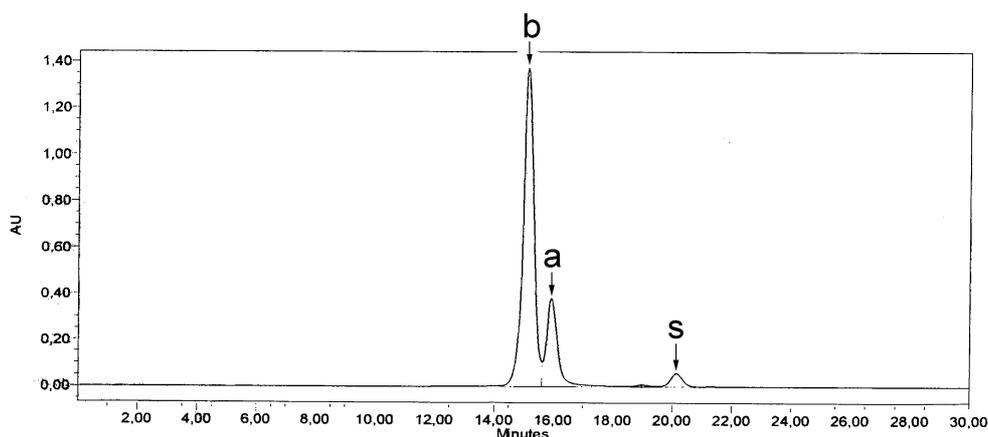


Abb. 21: GPC-Diagramm einer Probe, die aus einer 1:1 Mischung der Ringvorläufer stammt, s-Toluolstandard, a-Diiodvorläufer, b-Acetylenvorläufer.

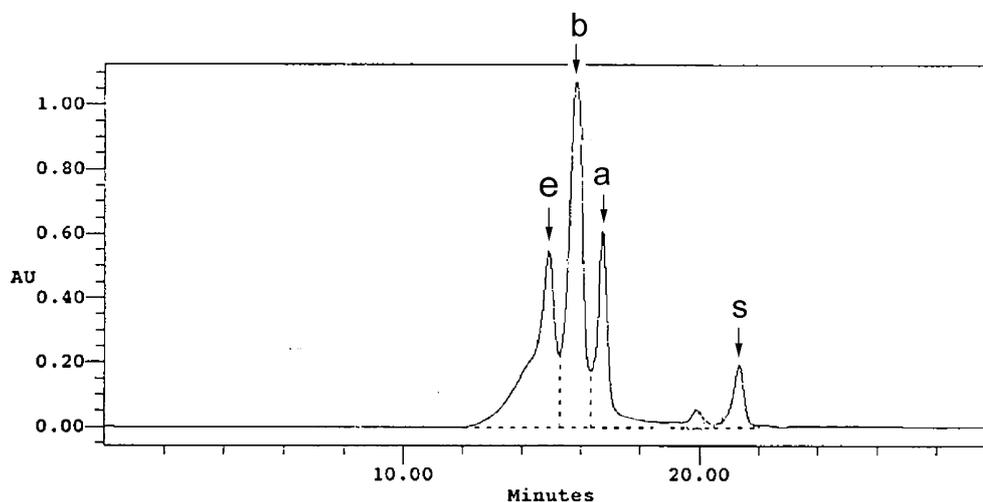


Abb. 22: GPC-Diagramm einer Probe, die nach 10 min aus dem Reaktionsansatz entnommen wurde. s-Toluolstandard, a-Diiodvorläufer, b-Acetylenvorläufer, d-Dimer

Das GPC-Diagramm der ersten, gleich zu Beginn der Reaktion abgenommenen Probe, zeigt, daß sich das Verhältnis der Peaks beider Vorläufer nur leicht verändert (Abb. 22). Es

kommt zur Bildung einer neuen Spezies (Peak e) und einiger Oligomeren. Peak e kann in diesem Diagramm nicht eindeutig einer Spezies zugeordnet werden. Die Entstehung des offenkettigen Dimeren, des Cyclus oder eines Bisacetylens ist möglich.

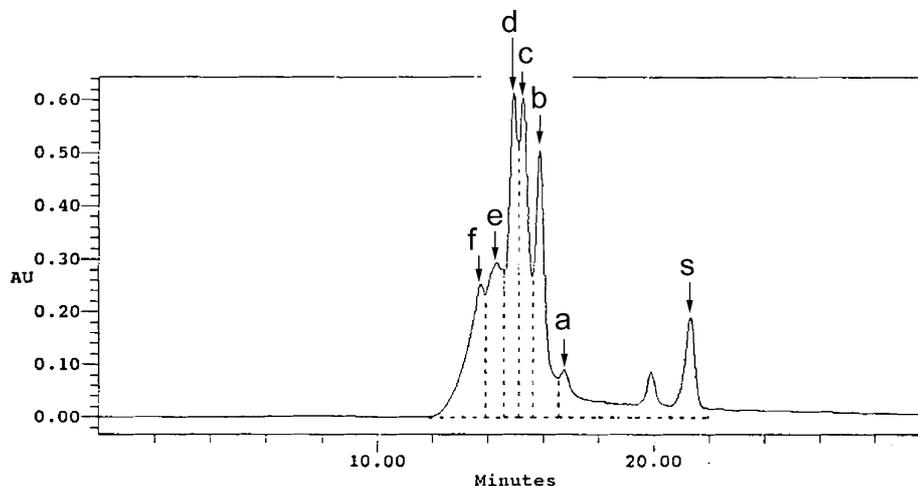


Abb. 23: GPC-Diagramm einer Probe, die nach 80 min aus dem Reaktionsansatz entnommen wurde. s-Toluolstandard, a-Diodvorläufer, b-Acetylenvorläufer, c-Cyclus, d-offenkettiges Dimer, e und f-höhere Oligomeren.

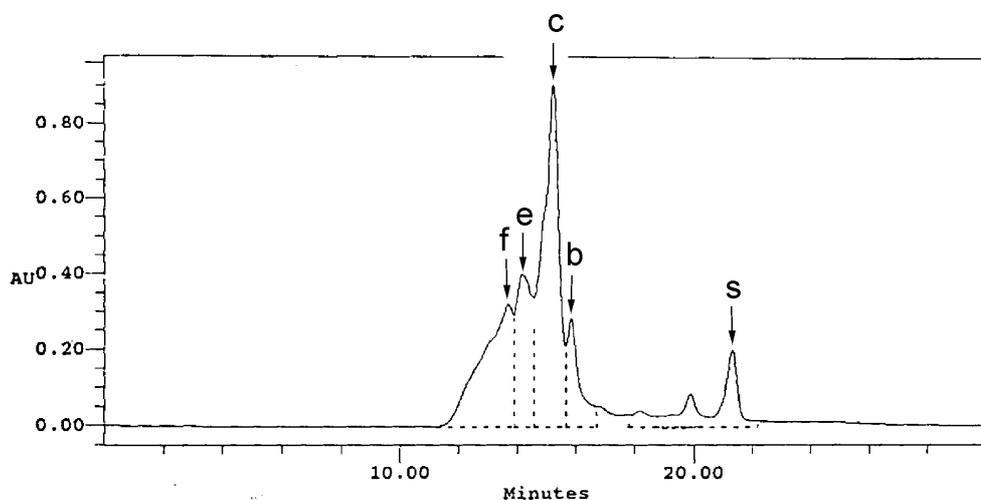


Abb. 24: GPC-Diagramm einer Probe, die nach 240 min aus dem Reaktionsansatz entnommen wurde. s-Toluolstandard, b-Acetylenvorläufer, c-Cyclus, e und f-höhere Oligomeren

Abb. 23 zeigt das GPC-Diagramm einer nach 80 min entnommenen Probe. Man erkennt sehr viele Spezies, die alle plausibel zugeordnet werden konnten. Das Verhältnis zwischen dem Diodvorläufer (Peak a) und dem Acetylenvorläufer (Peak b) gleicht dem aus Abb. 21. Daraus kann geschlossen werden, daß beide Ringvorläufer mit etwa der gleichen Geschwindigkeit abreagieren. Peak d wurde dem offenkettigen Dimer zugeordnet. Bei einer

etwas längeren Retentionszeit konnte ein Peak c detektiert werden. Dieser Peak wurde in anderen Ringschlußreaktionen abgetrennt und entspricht dem Cyclus **88a**. Peak e und f sind höheren Oligomeren zuzuordnen.

Im weiteren Verlauf der Reaktion wird der dem Cyclus **88a** zugeordnete Peak c immer größer, während Peak d im Verhältnis abnimmt (Abb. 24), und bald nur noch als Schulter des Cycluspeaks c zu erkennen ist. Die Ringvorläufer sind auch beim weiteren Voranschreiten der Reaktion noch erkennbar (Abb. 25).

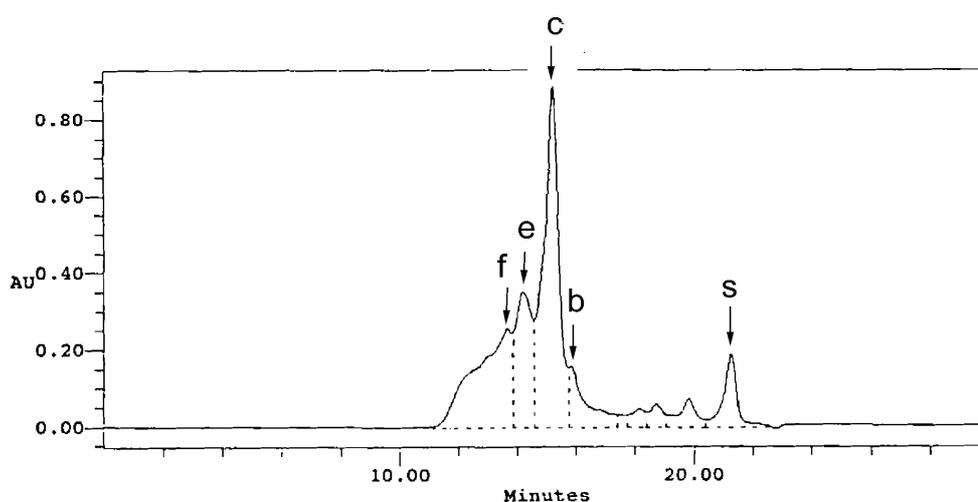


Abb. 25: GPC-Diagramm einer Probe, die nach 400 min aus dem Reaktionsansatz entnommen wurde. s-Toluolstandard, b-Acetylenvorläufer, c-Cyclus, e und f-höhere Oligomeren

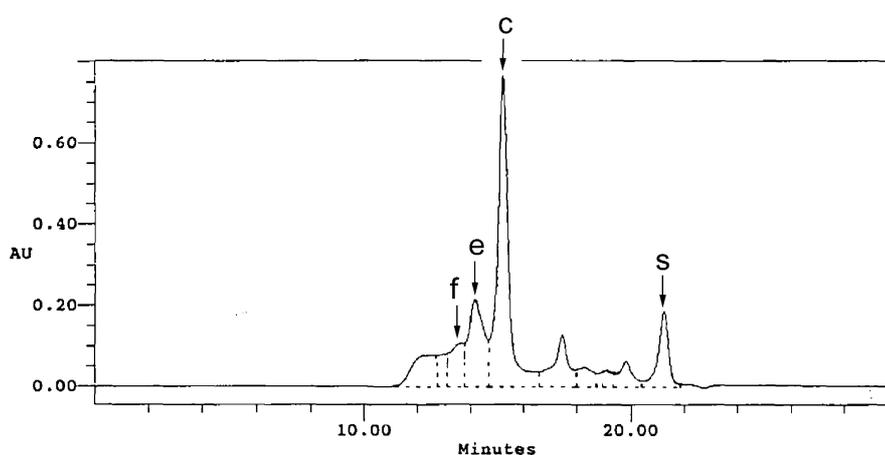


Abb. 26: GPC-Diagramm einer Probe, die nach 3 Tagen aus dem Reaktionsansatz entnommen wurde. s-Toluolstandard, c-Cyclus, e und f-höhere Oligomeren.

Bei Proben, die nach 9, 22 und 27 Stunden aus dem Reaktionsgemisch entnommen wurden, war jeweils nur eine geringe aber stetige Veränderung detektierbar. Abb. 26 stellt dann den Endpunkt dieser Entwicklung dar, der etwa nach 3 Tagen erreicht wurde.

Aus diesem Gemisch konnte der Cyclus gut isoliert werden, während bei einem früheren Abbruch der Reaktion etwaiges noch vorhandenes Dimer die Abtrennung erschwert oder verhindert hätte. Deshalb erschienen bei den gewählten Bedingungen Reaktionszeiten von 3 Tagen angemessen.

Um die Löslichkeit des Produktgemisches und damit eventuell die Ausbeute zu steigern, wurde auch mit THF/TEA-Gemischen experimentiert. Die dabei ermittelten Ausbeuten lagen jeweils weit unter denen, die mit Toluol/TEA erreicht wurden. Es wurde auch versucht, den Cyclus aus der bromierten Verbindung **66a** und **83a** zu generieren. Auf diese Weise konnte jedoch Cyclus **88a** nicht erhalten werden.

Die besten Reaktionsbedingungen wurden als Resultat der vorgenommenen Experimente wie folgt festgelegt: Konzentration der Ringprecursor: 0.0014 mol/l; Temperatur: 60°C; Katalysatorkonzentration: 4 mol% Kat./CuI; Lösemittel: 1:1 Gemisch aus TEA und Toluol; Reaktionszeiten 3-4 Tage. Unter diesen Bedingungen konnten aus jeweils 1.05 mmol der Ringvorläufer 383 mg Cyclus erhalten werden. Das entspricht einer isolierten Ausbeute von 28 % und stimmt erstaunlich gut mit den in den Meßreihen vorgenommenen Abschätzungen überein. So wurde in Tabelle 3 (Zeile 2) unter den gleichen Bedingungen eine Ausbeute von 31% abgeschätzt.

Die durchgeführte Optimierung ermöglichte es, größere Mengen des Cyclus **88a** zu synthetisieren, um erste physikalische Experimente durchzuführen (Abschn. 4.7).