

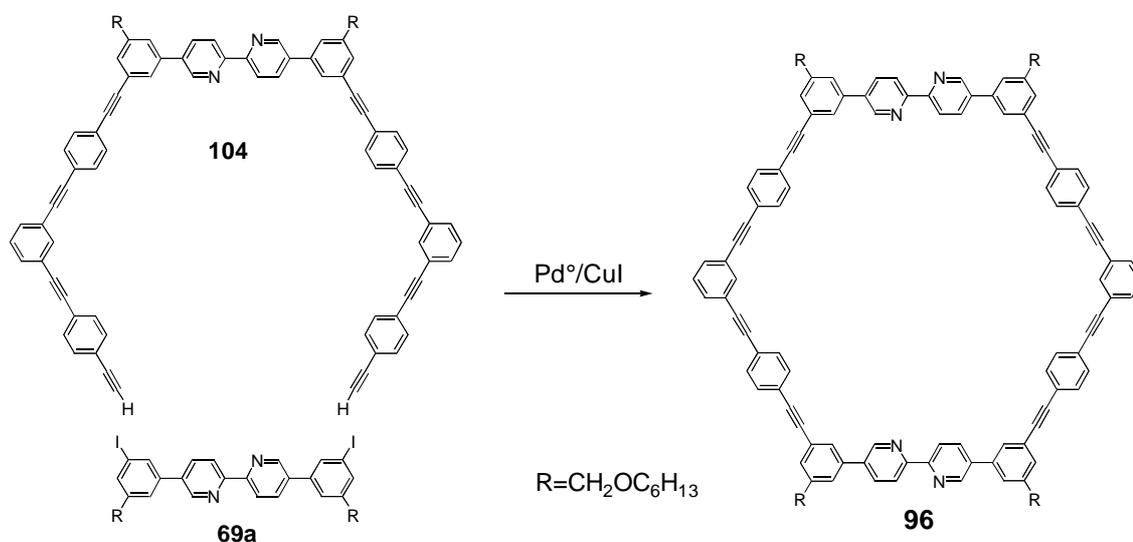
4.8 Baukastenprinzip, der Weg zu Cyclen mit mehr als zwei Donorstellen

4.8.1 Allgemeines

Im Abschn. 4.5.3 wurde am Beispiel des Cyclus **88a** gezeigt, daß Phenylacetylenmacrocyclen mit inkorporierten Bipyridineinheiten prinzipiell für Komplexierungen von Metallionen geeignet sind. Außerdem wurde gefunden, daß verschiedene Substitutionsmuster und Seitenketten die Eigenschaften der Cyclen beeinflussen können (Abschn. 4.7). Es stellte sich nun die Frage, ob auch die Synthese von größeren Cyclen mit drei, vier oder mehr Donorstellen möglich ist. Durch Kombination schon synthetisierter Bausteine sollte versucht werden, die Größe der Cyclen und die Anzahl der Donorstellen zu variieren. In diesem Abschnitt sind alle Bestrebungen in dieser Richtung zusammengefaßt und nach der Art der Ringschlußreaktion gegliedert. Es sei vorweggenommen, daß es im Rahmen dieser Arbeit nicht gelang, größere Cyclen zu isolieren. Trotzdem sollen die erhaltenen Ergebnisse dargestellt werden, da sie wichtige Anhaltspunkte für zukünftige Arbeiten enthalten.

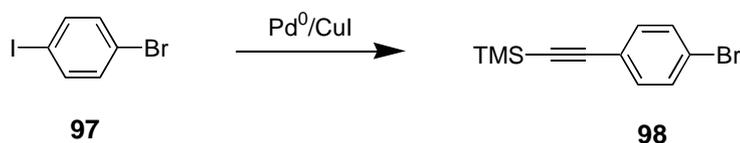
4.8.2 Ringschluß mit Sonogashira-Kupplung

Cyclus **96** (Schema 54) unterscheidet sich von Cyclus **88a** durch den Einschub von vier Phenylacetyleneinheiten. Der Aufbau von **96** sollte in Analogie zur Synthese von **88a** aus zwei Ringvorläufern **104** und **69a** möglich sein (Schema 54).



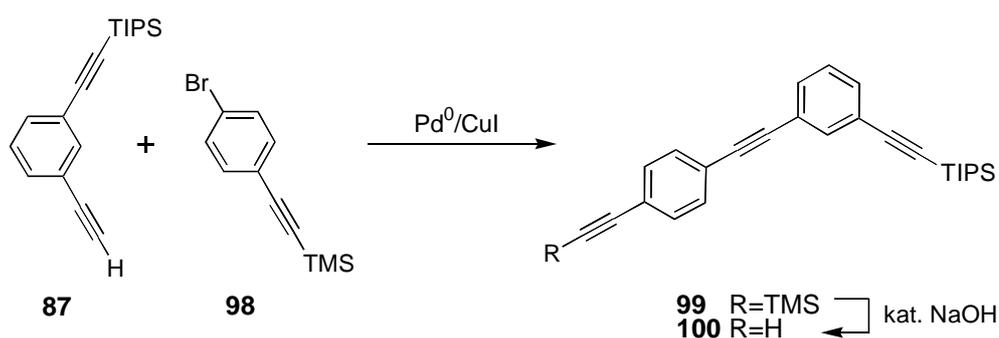
Schema 54: Synthese von Cyclus **96**.

Die Darstellung von **69a** wurde bereits in Abschn. 4.4.2 beschrieben, so daß an dieser Stelle nur auf die Synthese von **104** eingegangen wird. Durch regioselektive Sonogashira-Kupplung von TMS-Acetylen an **97** wurde ein Phenylacetylenbaustein **98** erhalten, der für die Vergrößerung der Phenylacetylen-schenkel geeignet war (Schema 55).



Schema 55: Synthese von **98**.

Durch Verknüpfung von **98** mit **87** konnte ein um eine Phenylacetyleneinheit verlängerter Schenkelbaustein **99** erhalten werden (Schema 56). **99** besitzt ein TMS-geschütztes Acetylen, welches unter Erhalt der TIPS-Gruppe in ein terminales Acetylen umgewandelt werden konnte (Schema 56).

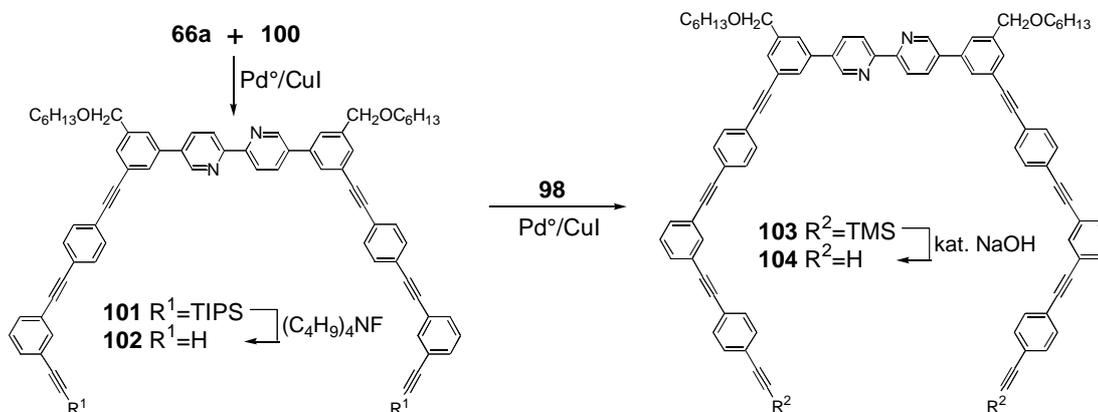


Schema 56: Synthese von **100**.

100 und **66a** wurden dann verknüpft, wobei **100** im Überschuß eingesetzt wurde (Schema 57). Das erhaltene Rohprodukt **101** konnte säulenchromatographisch gereinigt und in isolierten Ausbeuten von 87 % erhalten werden. Die für eine weitere Verknüpfung benötigten terminalen Acetylene wurden durch Behandeln mit Tetrabutylammoniumfluorid erzeugt (Schema 57). Durch die Abspaltung der TIPS-Gruppe nahm die Löslichkeit des amorphen Materials in üblichen Lösemitteln (z. B. Dichlormethan, Toluol, Benzol) stark ab.

Dann wurde Baustein **98** angeknüpft, wobei **103** mit TMS-terminierten Acetylenen erhalten wurde (Schema 57). Nach sorgfältiger Reinigung von **103** durch Säulenchromatographie konnten die TMS-Gruppen mit katalytischen Mengen NaOH

abgespalten werden. Es wurde wiederum eine Abnahme der Löslichkeit in üblichen Lösemitteln (z. B. Dichlormethan, Toluol, Benzol) beobachtet.



Schema 57: Darstellung von **104**.

Die Cyclisierung von **104** und **69a** (Schema 54) erfolgte unter den für Cyclus **88a** optimierten Bedingungen (Abschn. 4.4.5). In Abb. 56 ist das GPC-Diagramm des Rohproduktes nach der Cyclisierung gezeigt. Durch Vergleich der Retentionszeiten mit denen eines Polystyrolstandards konnten die Molmassen der einzelnen Fraktionen abgeschätzt werden (a = 3100 Dalton, b = 3800 Dalton und c = 4900 Dalton). Die errechnete Molmasse des Cyclus **96** beträgt 1718 Dalton. Es muß dabei berücksichtigt werden, daß durch diese Molmassenabschätzung rigide Strukturen in ihrer Molmasse überschätzt werden.^{34c}

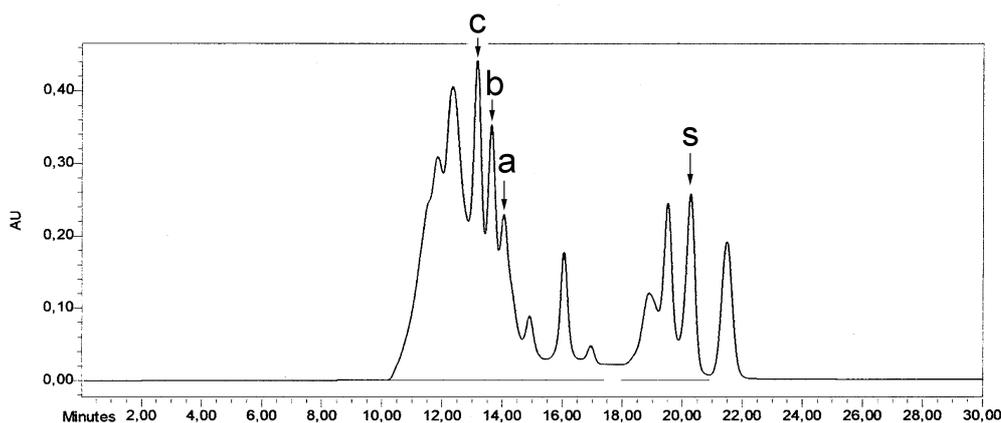


Abb. 56: GPC des Rohproduktes nach der Cyclisierung von **104** mit **69a**.

Die Durchführung einer präparativen GPC-Trennung lieferte die Fraktionen a, b und c in angereicherter Form. Die einzelnen Fraktionen waren jeweils durch Oligomeren ähnlicher Größe verunreinigt und besaßen eine nur geringe Löslichkeit in Hexan, Chloroform,

Dichlormethan, Toluol und Benzol. Eine etwas bessere Löslichkeit war in THF gegeben. Die NMR-Untersuchung der einzelnen Fraktionen lieferte schlecht aufgelöste Spektren mit breiten Signalen, die sich nicht eindeutig interpretieren ließen. Deshalb konnte keine der Fraktionen a, b oder c einer cyclischen Verbindung zugeordnet werden.

Die Löslichkeit der gebildeten Oligomeren ist wahrscheinlich so gering, daß sie während der Ringschlußreaktion aus dem Reaktionsgemisch ausfallen und sich so einer Weiterreaktion zu höhermolekularem Material entziehen. Eine Abtrennung der cyclischen Verbindung **96** aus diesem schlecht löslichen Oligomerengemisch ist dann nicht möglich. Eine Variante, um die Löslichkeit der Oligomeren zu steigern, wäre die Anknüpfung weiterer Seitenketten an **104**. Diese Idee wurde aber nicht weiter verfolgt. Statt dessen wurde nach Wegen gesucht, um die aufwendigen Trennungen der jeweiligen Oligomerengemische zu vermeiden.

4.8.3 Ringschluß mit Glaser-Kupplung

Der Aufbau großer Bausteine ist mühsam, da sich an fast jeden Schritt eine aufwendige säulenchromatographische Reinigung anschließt. Wenn große Cyclen mit drei, vier oder mehr Donorstellen zugänglich gemacht werden sollen, dann muß die Synthese viel effizienter werden. Reserven liegen vor allem bei den Ringschlußausbeuten. Ein Weg wäre es, die mittels Sonogashira-Kupplung erhaltenen Ringschlußausbeuten durch Verwendung anderer Katalysatoren, anderer Lösemittel und Basen noch weiter zu optimieren.

Andererseits könnte der Einsatz *eines* Ringvorläufers, der durch einen finalen Ringschluß den Cyclus liefert, die Ausbeuten entscheidend steigern.^{19,21} Die Synthese von derart ausgedehnten Strukturen würde die Entwicklung eines repetitiven Aufbauverfahrens erfordern. Ein solches Verfahren kann jedoch mit den bereits synthetisierten Bausteinen nicht ohne weiteres verwirklicht werden.

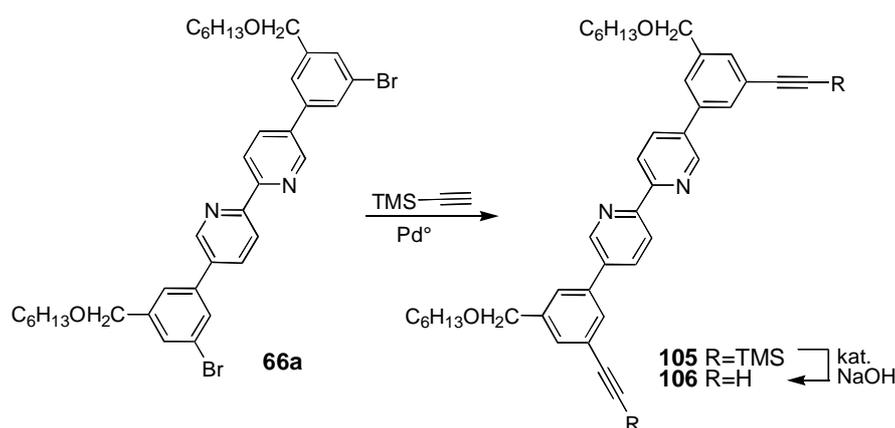
Einen Ausweg bietet der Einsatz von Templaten (Abschn. 3.1.1). Wie Sanders et al²⁶ und Höger et al²⁷ zeigten, kann durch den Einsatz von Templaten die Ringschlußausbeute entscheidend gesteigert werden.

Sanders et al verwenden Template, die über eine koordinative Bindung an die Cyclenvorläufer angebunden werden können (Schema 9). Die Template selbst sind starr und genau auf die Ringschlußreaktion zugeschnitten. Dadurch werden die Cyclenvorläufer exakt in die für den Ringschluß notwendige Anordnung orientiert. Auch bei der Synthese von Cyclen mit Bipyridindonorstellen wäre die koordinative Anbindung eines Templats an die

Bipyridineinheit der Cyclenvorläufer über Komplexbildung mit Metallionen vorstellbar. Dazu müßten aber zunächst umfassende Vorarbeiten zur Komplexbildung und Dekomplexierung geleistet werden.

Höger knüpft Template kovalent an die Cyclenvorläufer und spaltet das Templat nach der Cyclisierung wieder ab (Schema 10). Die Template sind flexibel und dienen nur dazu, die Cyclenvorläufer bei extrem hohen Verdünnungen in räumlicher Nähe zu halten. Auch dieser Weg läßt sich auf die Synthese von Cyclen mit inkorporierten Bipyridineinheiten übertragen. Aber dazu sind einige Vorarbeiten notwendig, wie zum Beispiel die Synthese eines ausgedehnten Templates.

Die Anbindung mehrerer Cyclenvorläufer an ein Templat ist besonders leicht durchzuführen, wenn alle Ringprecursor identisch sind. Anderenfalls sind mehrere Schutzungs- und Entschützungs-schritte notwendig, bei denen jeweils Ausbeuteeinbußen zu erwarten sind. Die von Höger verwendete Glaser-Kupplungschemie^{27,92} bietet hier viele Vorteile. So ist es völlig ausreichend, einen AA-Ringvorläufer mit terminalen Acetylenen und geeigneter Geometrie zu generieren, der dann an ein Templat gebunden und unter hoher Verdünnung zur Reaktion gebracht wird (Schema 10). Dabei wird durch den Einbau einer Bisacetyleneinheit die konformative Unbeweglichkeit der gebildeten Cyclen nicht aufgehoben. Alle hier angeführten Betrachtungen führten zu dem Entschluß, die von Höger gewonnenen Erkenntnisse für die Synthese größerer Cyclen auszunutzen.

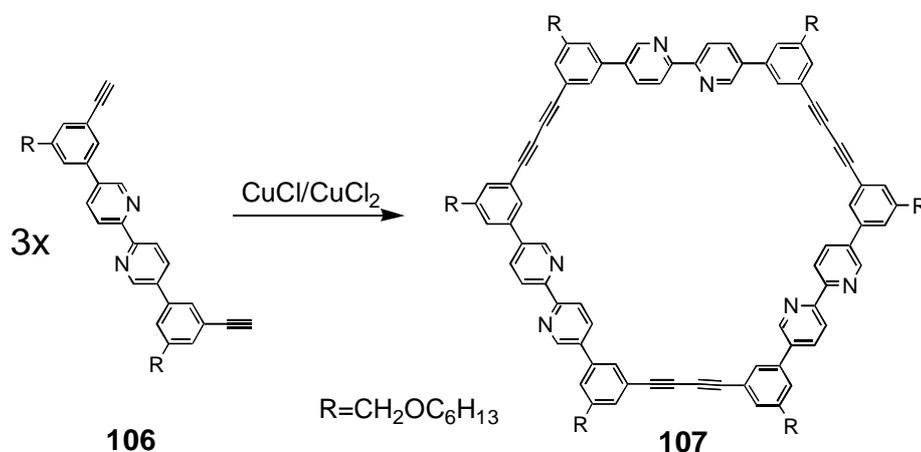


Schema 58: Synthese von **106**.

Die Ringschlußversuche nach Höger et al wurden in einer Suspension aus Kupfer(I)chlorid und Kupfer(II)chlorid durchgeführt. Eine Komplexbildung der Bipyridineinheit der jeweiligen Ringprecursor mit den Kupfersalzen war zu erwarten. Um sicherzustellen, daß unter diesen

Bedingungen eine Glaser-Kupplung möglich ist, sollten Testreaktionen durchgeführt werden. Dafür wurde eine leicht zugängliche Modellverbindung benötigt.

Durch doppelte Sonogashira-Kupplung von **66a** mit TMS-Acetylen und anschließende Abspaltung der terminalen TMS-Gruppen von **105** mit katalytischen Mengen Natronlauge wurde **106** generiert (Schema 58). Da drei Moleküle **106** zu einem spannungsfreien Cyclus **107** zusammengefügt werden können (Schema 59), war **106** gut für Testreaktionen geeignet. Der aus **106** zugängliche Cyclus **107** enthält drei Bipyridindonorstellen und ähnelt der Zielstruktur **B** aus Abb. 3.



Schema 59: Ringschlußreaktion zu Macrocyclus **107**

Die Durchführung der Ringschlußreaktion orientierte sich an den von Höger publizierten Cyclisierungen.²⁷ Um eine hohe Verdünnung zu gewährleisten, wurde der Cyclenvorläufer **106** über ca. 92 Stunden mittels einer Spritzenpumpe in eine Suspension aus Kupfer(I)chlorid und Kupfer(II)chlorid gegeben (Schema 59).

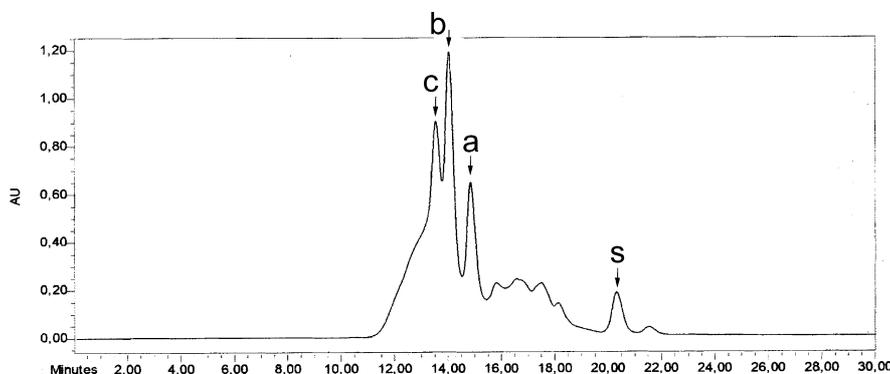


Abb. 57: GPC des Rohproduktes nach der Cyclisierung von **106**.

Nach Beendigung der Reaktion wurde das nach Entfernen des Pyridins erhaltene Rohmaterial mit einem Überschuß an wässrigem Kaliumcyanid versetzt und dann diese Mischung mit Dichlormethan extrahiert. In Abb. 57 ist das GPC-Diagramm des so erhaltenen organischen Materials gezeigt.

Mit präparativer GPC konnten die Fraktionen a, b und c angereichert werden. Die einzelnen Fraktionen waren erheblich durch Anteile von Oligomeren ähnlicher Größe verunreinigt. Die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchung ergab, daß die Verbindungen a, b und c sich lediglich in den chemischen Verschiebungen der NMR-Peaks unterschieden, während Anzahl und Form der Signale jeweils gleich war. Signale für Protonen von terminalen Acetylenen konnten nicht detektiert werden. Denkbar wäre deshalb die Bildung verschiedener cyclischer Produkte. In Abb. 58 ist ein cyclisches Dimer **108** dargestellt, welches sich NMR-spektroskopisch kaum von **107** unterscheiden sollte. Gleiches gilt für ein Tetramer.

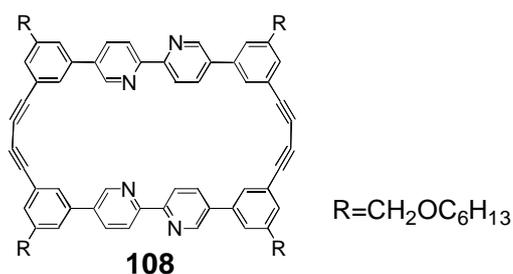


Abb. 58: Cyclisches Dimer **108**.

Fraktion b eine wurde Maldi-Tof-spektrometrisch untersucht. Das Spektrum ist in Abb. 59 gezeigt. Der Peak bei 1749 Dalton entspricht Cyclus **107** und besitzt eine Isotopenverteilung, die mit der für den Cyclus erwarteten Isotopenverteilung übereinstimmt.

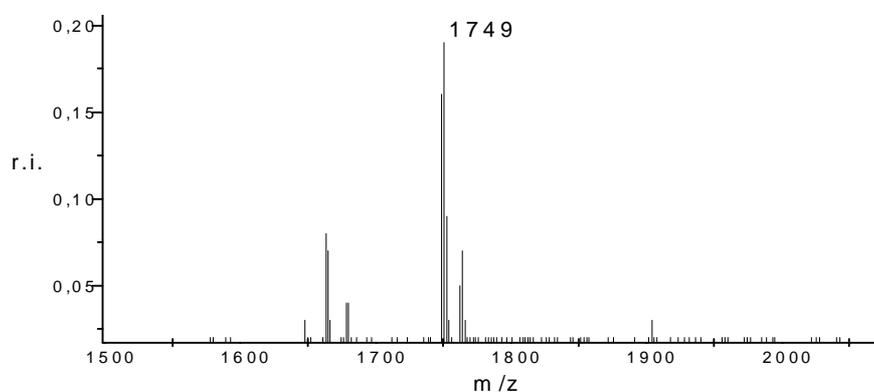


Abb. 59: Maldi-Tof-Spektrum von Fraktion b des Cyclisierungsansatzes zu **107**.

Andere cyclische Produkte wurden nicht detektiert. Das könnte aber auf eine Zerstörung der im Gegensatz zum Trimeren **107** gespannten cyclischen Dimeren oder Tetrameren unter den Bedingungen der Maldi-Tof-Spektrometrie zurückzuführen sein. Wahrscheinlich stellt das gesuchte Trimere **107** den Hauptanteil von Fraktion b dar. Ein Beweis kann mit Massenspektrometrie nicht geführt werden, da aufgrund einer höheren Stabilität auch kleinere Mengen des Trimeren **107** neben großen Mengen instabiler Di- oder Tetramere detektiert werden können.

Cyclus **107** konnte aus dem nach der Cyclisierung erhaltenen Rohprodukt nicht sauber abgetrennt und identifiziert werden. Seine Bildung ist aber aufgrund der vorliegenden Untersuchungen sehr wahrscheinlich. Die Reaktionsbedingungen können demnach prinzipiell für die Cyclisierung der Substanzen mit inkorporierten Bipyridinen eingesetzt werden. Eine Erhöhung der Ausbeute und eine damit einhergehende bessere Isolierbarkeit der angestrebten cyclischen Verbindungen kann durch die Verwendung eines Templates erreicht werden.²⁷ Deshalb wurde mit der Synthese einer geeigneten Ringvorläuferverbindung begonnen.

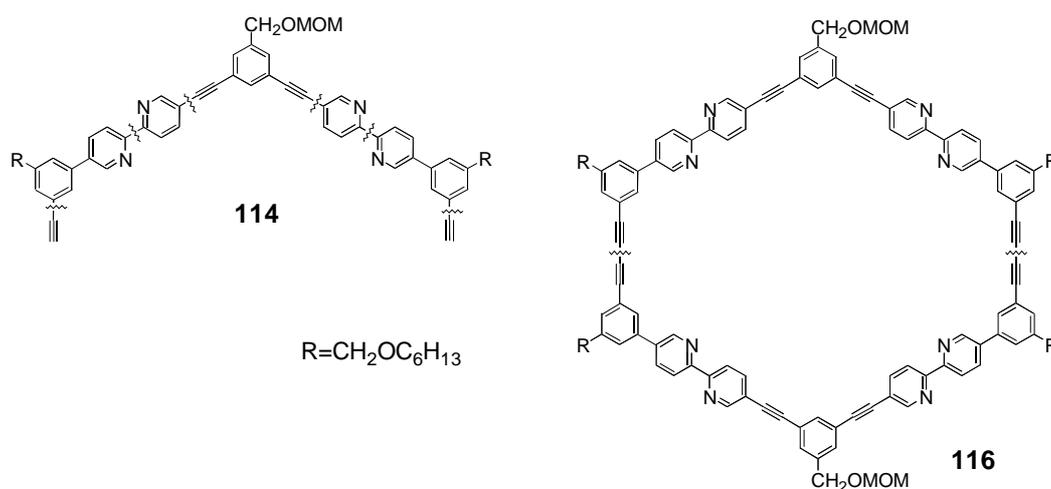
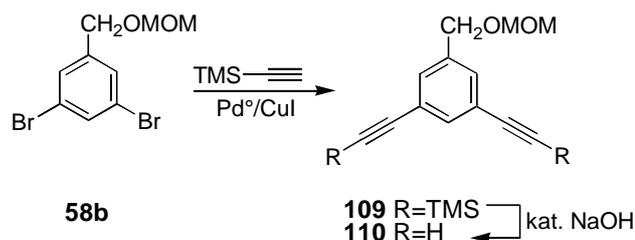


Abb. 60: Verbindung **114** und Cyclus **116**.

Die Synthese des Halbringvorläufers **114** schien in wenigen Schritten mit den zur Verfügung stehenden Bausteinen möglich, wie durch die retrosynthetischen Schnitte angedeutet wird (Abb. 60). Die MOM-Schutzgruppe von **114** könnte nach erfolgter Synthese unter Erhalt der beiden Hexyloxymethylgruppen abgespalten werden und der so erzeugte Benzylalkohol zur Anbindung an ein geeignetes Templat dienen. Der aus **114** zugängliche Cyclus **116** hätte vier Donorstellen und würde somit die Komplexierung von vier Metallionen

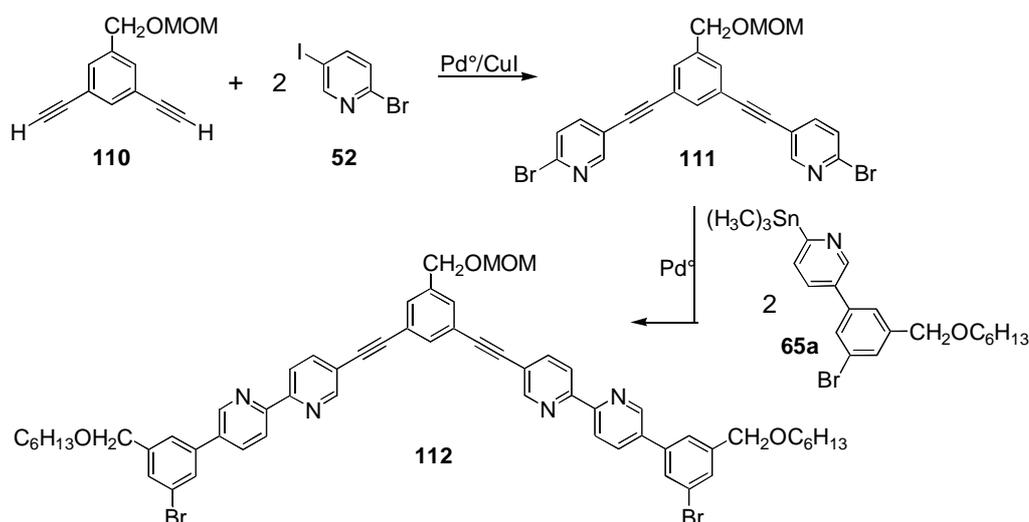
erlauben (Abb. 60). Die Synthese von **114** wurde durchgeführt und wird im folgenden beschrieben.

Zunächst wurde durch doppelte Sonogashira-Kupplung unter Verwendung eines Überschusses an TMS-Acetylen Baustein **109** generiert (Schema 60). Es wurde nur das zweifach gekuppelte Produkt erhalten. Die Abspaltung der TMS-Gruppen gelang durch behandeln mit katalytischen Mengen Natronlauge (Schema 60).



Schema 60.: Darstellung von **110**.

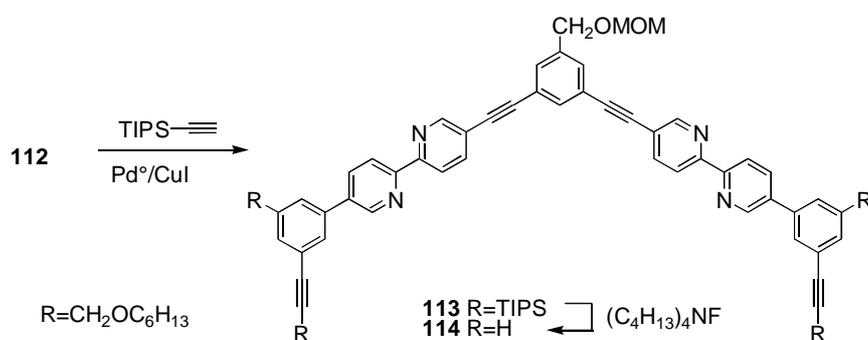
An **110** mußte ein geeignet funktionalisierter Pyridinbaustein angeknüpft werden (Abb. 60). Dafür bot sich Verbindung **52** an. Es war davon auszugehen, daß die Kupplung eines terminalen Acetylens an **52** selektiv am C-5 stattfindet.³⁸ Baustein **111** konnte durch eine doppelte Kupplung von **110** mit **52** selektiv und mit guten Ausbeuten synthetisiert werden (Schema 61).



Schema 61: Darstellung von **111**.

Der Aufbau der Bipyridineinheiten konnte durch Anknüpfung des Bausteins **65a** realisiert werden (Schema 61). Die doppelte Stille-Reaktion von **111** mit **65a** liefert ein Gemisch aus

Mono- und Dikupplungsprodukt, sowie mehrere Nebenprodukte, deren Struktur nicht aufgeklärt wurde. Das Dikupplungsprodukt **112** konnte durch Säulenchromatographie aus dem Reaktionsgemisch abgetrennt werden und wurde in isolierten Ausbeuten von 26-39% erhalten.



Schema 62: Darstellung von **114**.

Eine doppelte Kupplung von **112** mit einem großen Überschuß an TIPS-Acetylen gewährleistete, daß praktisch nur Dikupplungsprodukt **113** anfiel (Schema 62). Dieses konnte dann durch Behandeln mit Tetrabutylammoniumfluorid in den Ringprecursor **114** mit terminalen Acetyleneinheiten überführt werden (Schema 62).

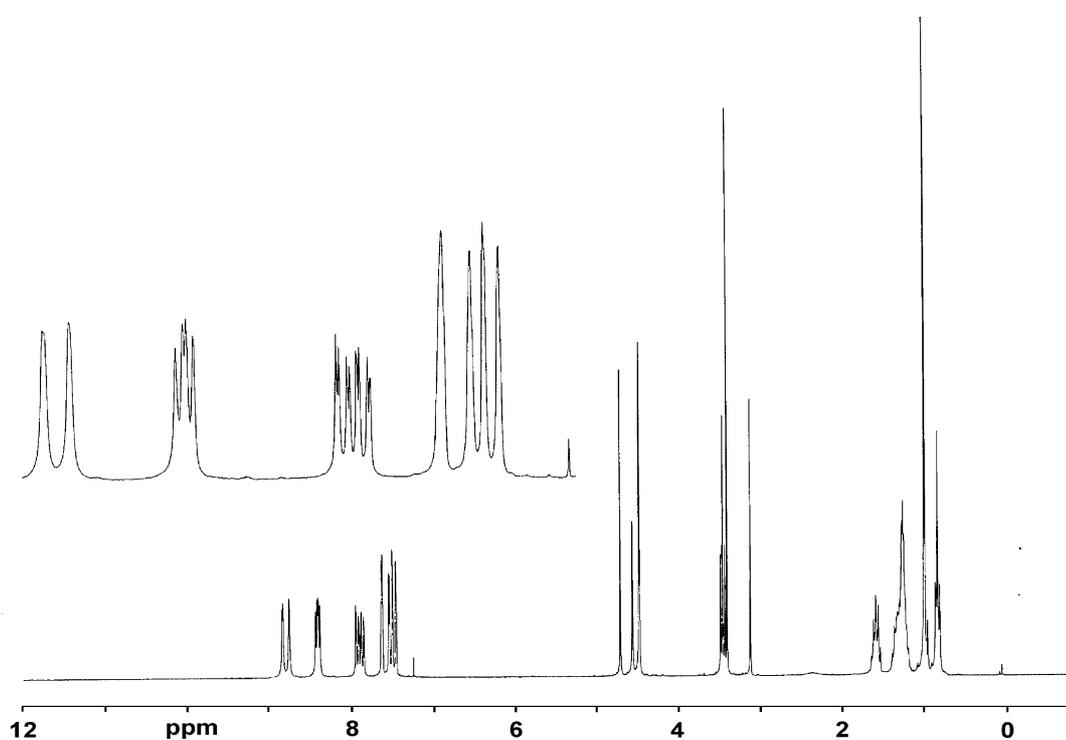


Abb. 62: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **114**.

In Abb. 62 ist ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **114** gezeigt, die in der für den Ringschluß benötigten Reinheit erhalten werden konnte. Die Einbindung der Bipyridineinheiten über jeweils einen Acetylen- und einen Phenylsubstituenten machte sich im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum mit zwei Signalsätzen für die nun unterschiedlichen Hälften der Bipyridineinheiten bemerkbar. Desweiteren konnten für die aromatischen Protonen der Phényleinheiten fünf Singulets mit dem Integralverhältnis 1:2:2:2:2 detektiert werden, wobei zwei dieser Signale die gleiche chemische Verschiebung besaßen.

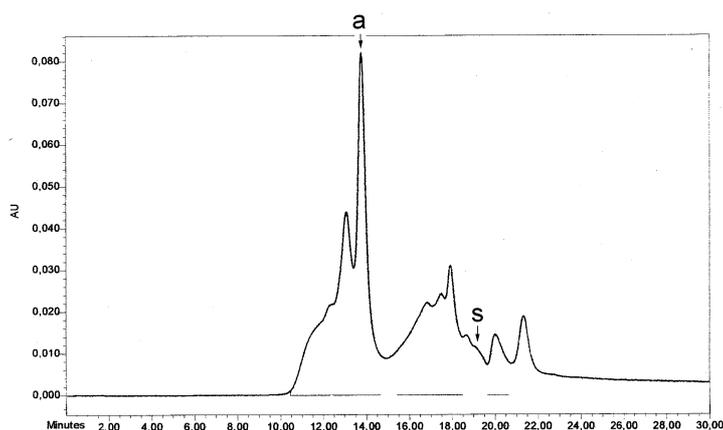


Abb. 63: GPC des Rohmaterials nach der Abtrennung der Kupfersalze.

114 wurde in Analogie zu **106** über ca. 90 Stunden mit einer Spritzenpumpe in eine Suspension von CuCl und CuCl_2 gegeben. Das nach Abtrennung der Kupfersalze erhaltene Material wurde mittels analytischer GPC untersucht (Abb. 63). Im GPC konnte kein Ausgangsmaterial **114** detektiert werden. Für den Peak a wurde durch Vergleich mit einem Polystyrolstandard ein Molekulargewicht von ca. 3200 Dalton ermittelt. Durch präparative GPC gelang eine Abtrennung der Fraktion a aus dem Rohprodukt (Abb. 64).

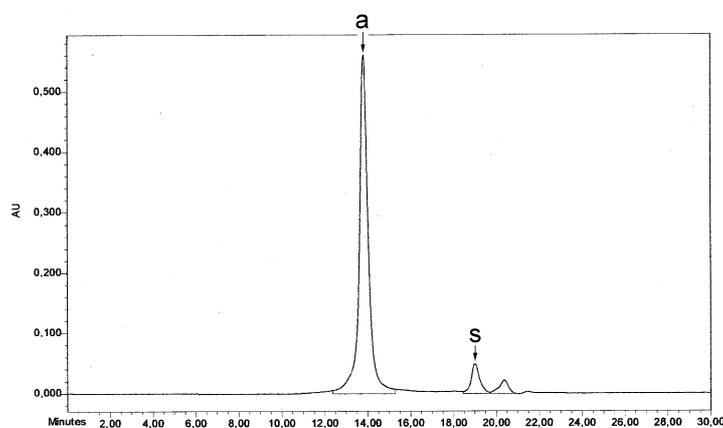
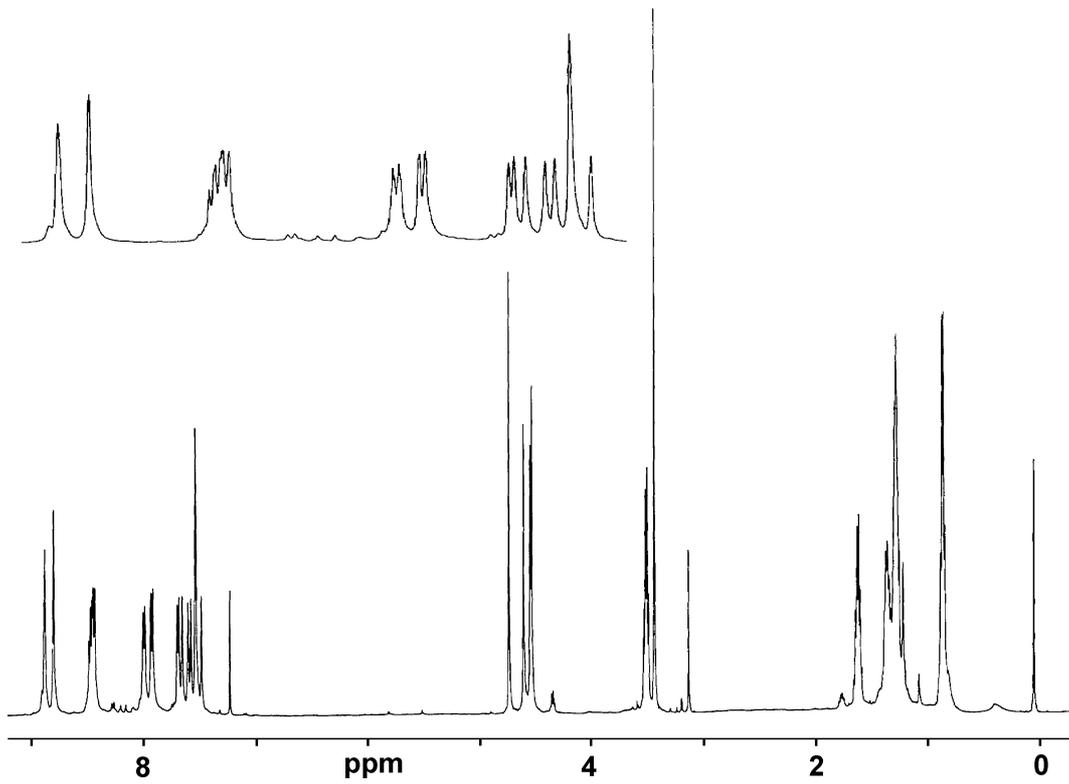
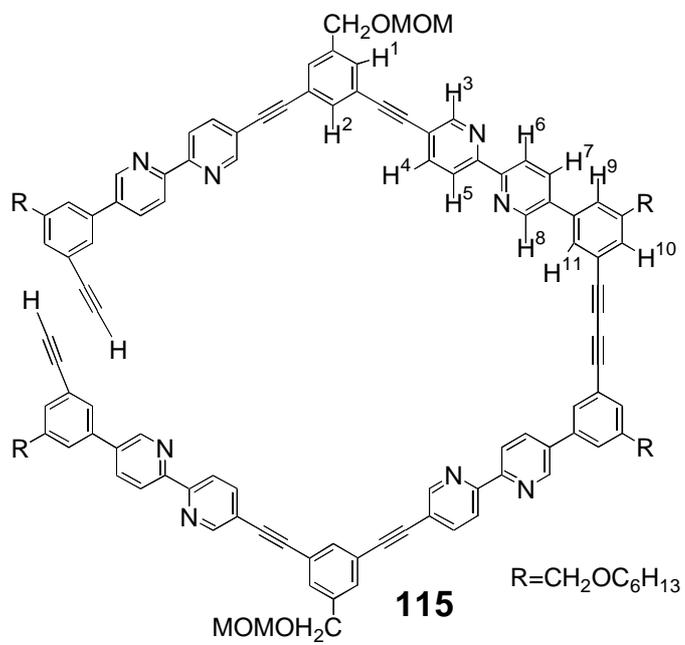


Abb. 64: Mit präparativer GPC abgetrennte Fraktion a.

Abb. 65: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **115**.Abb. 66: Offenkettiges Dimer **115**.

Das ^1H -NMR-Spektrum der leicht verunreinigten Fraktion a ist in Abb. 65 gezeigt. Das Spektrum ist nicht mit dem für Cyclus **116** erwarteten Spektrum vereinbar. Im ^1H -NMR-Spektrum von Cyclus **116** müßten im Aromatenbereich neben den Signalen der Protonen H3-H8 für die Bipyridineinheiten weitere fünf Singulets für die Protonen H1/H2/H9/H10/H11 auftreten (Abb. 66). Für diese Protonen werden aber sieben Singulets (Signale im Bereich von 7.4-7.8 ppm) detektiert. Außerdem wird jeweils ein doppelter Signalsatz für die Hexyloxymethylseitenketten gefunden. Ein Singulett bei 3.1 ppm deutet auf noch verbliebene acetylenische Protonen hin. Eine genaue Auswertung der Integraleverhältnisse führte zu der Vermutung, daß hier das offenkettige Dimer **115** vorliegt (Abb. 65).

Die für den Cyclus errechnete Molmasse liegt bei 1870 Dalton. Ein Peak bei 1871 Dalton würde dem protonierten Cyclus entsprechen. In Abb. 67 ist das Maldi-Tof-Spektrum von Fraktion a dargestellt. Es wird ein Peak bei 1873 Dalton detektiert. Die Differenz von zwei Dalton ist sehr gering, kann jedoch als Indiz für das Vorliegen des offenkettigen Dimers dienen.

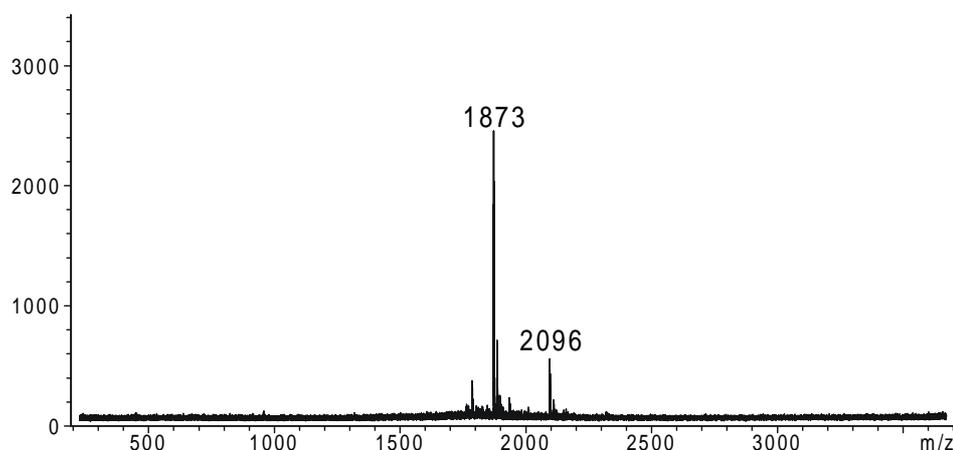


Abb. 67: Maldi-Tof-Spektrum der Verbindung **115**.

Die aus dem ^1H -NMR-Spektrum gewonnenen Erkenntnisse in Zusammenhang mit dem Maldi-Tof-Spektrum lassen die Annahme vernünftig erscheinen, daß es sich bei der aus dem Rohprodukt der Cyclisierung erhaltenen Fraktion a um die offenkettige Verbindung **115** handelt. Möglicherweise kann durch längere Reaktionszeiten eine Cyclisierung erzwungen werden.

Bei den durchgeführten Cyclisierungen zu **107** und **116** in den Kupfersalzsuspensionen wurde jeweils eine Oligomerisierung der Cyclenvorläufer beobachtet. Wegen der präparativ schwer durchzuführenden Abtrennung des organischen Materials von den Kupfersalzen

scheint diese Methode aber nur bedingt für die Synthese von Macrocyclen mit inkorporierten Bipyridineinheiten geeignet zu sein. Es wurde deshalb nach anderen Möglichkeiten für die Dimerisierung der Acetylene gesucht. Eine oxidative Kupplung von Acetylenen läßt sich unter anderem durch katalytische Mengen Pd^{2+} in Piperidin bei RT erreichen.⁷²

Die Umsetzung verläuft denkbar einfach. Der Halbringvorläufer **114** wurde sehr langsam mit einer Spritzenpumpe in eine gerührte Pd^{2+} -Lösung getropft. Es wurde noch einige Tage nachgerührt und anschließend das Lösemittel entfernt. Der zähflüssige Rückstand enthielt noch geringe Mengen Piperidin, die sich auch im Hochvakuum nicht restlos entfernen ließen. Eine NMR-spektroskopische Untersuchung des Rohproduktes verlief ergebnislos. Die Signale waren breit und teilweise vom noch enthaltene Piperidin überlagert.

Die THF-löslichen Anteile des Rohproduktes wurden mit analytischer GPC untersucht (Abb. 68). Peak a wird nach etwa der gleichen Retentionszeit wie das offene Dimer **115** eluiert. Cyclus **116** und Verbindung **115** unterscheiden sich nur durch zwei Protonenmassen, so daß Peak a sowohl dem offenen Dimer **115** als auch dem Cyclus **116** zugeordnet werden kann.

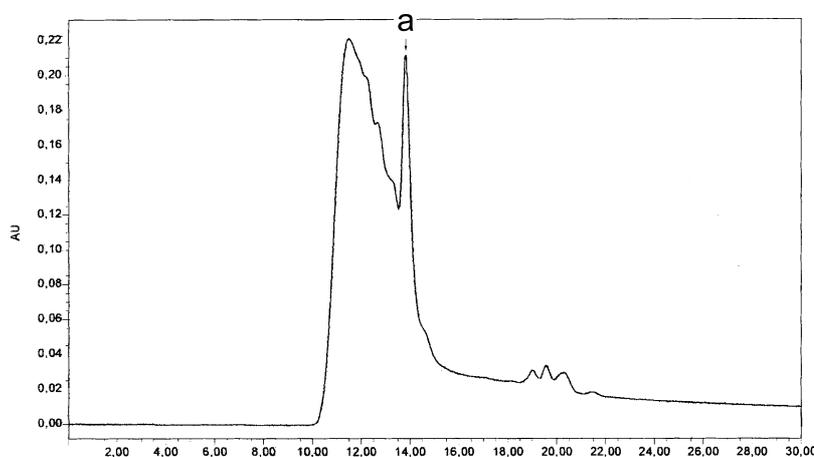


Abb. 68: GPC des Rohmaterials der Cyclisierung von **114** mit Pd^{2+} .

Eine präparative GPC-Trennung war wegen der geringen Mengen nicht möglich. Deshalb wurde die Rohsubstanz Maldi-Tof-spektroskopisch untersucht. Das erhaltene Spektrum (Abb. 69) weicht von dem der offenkettigen Verbindung **115** ab (Abb. 67). Im Gegensatz zu Abb. 67 wurde hier ein Peak bei 1871 gefunden, was genau einem protonierten Cyclus entsprechen würde. Die gefundene Isotopenverteilung stimmt mit der für den Cyclus **116** kalkulierten überein. Das kann als Indiz für die Generierung des Cyclus **116** gesehen werden. Auffällig ist

ein weiterer Peak bei 2806 Dalton. Dieser entspricht wahrscheinlich einem aus drei Ringvorläufern gebildeten Cyclus.

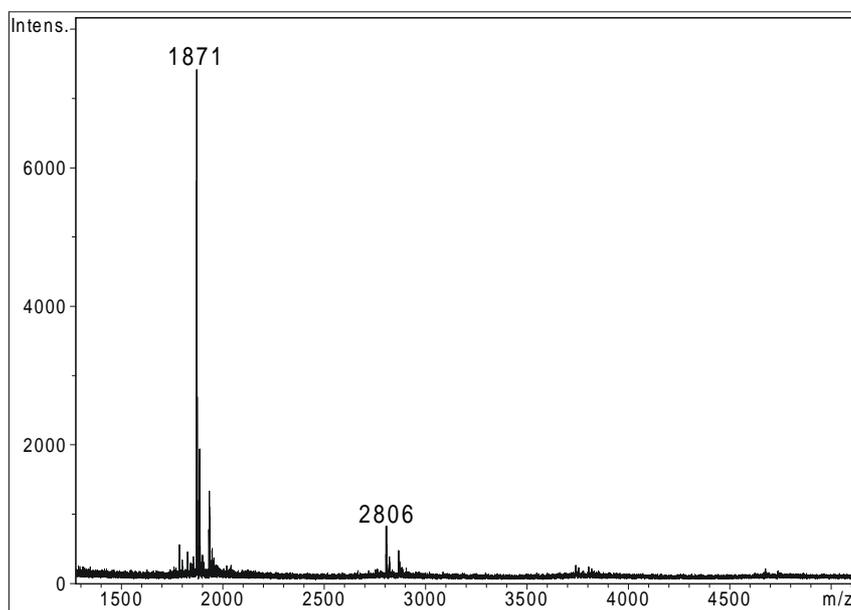


Abb. 69: Maldi-Tof-Spektrum des Rohmaterials der Cyclisierung von **114** mit Pd²⁺.

Im zeitlichen Rahmen dieser Arbeit konnte keine systematische Untersuchung der Ringschlußreaktion von **114** vorgenommen werden. Auch die Versuche zur templatgesteuerten Cyclisierung müssen späteren Arbeiten vorbehalten bleiben. Insgesamt bleibt festzustellen, daß es mit den in der Arbeit dargestellten Bausteinen gelingt, größere Ringvorläufer aufzubauen. Dabei erscheint die Synthese von großen Ringen durch templatgesteuerte Glaser-Kupplung aussichtsreich.