

3. Syntheseplanung

Bisher wurde über relativ wenige erfolgreiche Makrocyclisierungen zu doppelsträngigen Molekülen berichtet. Diese Arbeiten sind überwiegend auf die Synthese von Cyclacenderivaten ausgerichtet^{9,14,19} und unterscheiden sich bei näherer Betrachtung z. T. deutlich in den verfolgten Synthesestrategien. Da sich keine dieser Strategien direkt auf die angestrebte Synthese eines cyclischen Fluoranthens übertragen ließ, sollen die Überlegung, die den präparativen Arbeiten vorausgingen, hier etwas ausführlicher beschrieben werden.

Alle Cyclisierungsreaktionen verlaufen letztlich über eine bifunktionelle Stufe **a** (Abb. 3) mit zwei komplementären Termini, die durch intramolekulare Reaktion zum Cyclisierungsprodukt **b** führt. Dies ist zunächst unabhängig davon, ob man direkt von **a**, anderen AB-Monomeren (**c**, **d**) oder AA-BB-Monomerpaaren (**e**, **f**) ausgeht und ob **a** durch eine Dimerisierung (**c**, **e**), Trimerisierung (**d**) oder durch andere Oligomerisierungen (**f** u. andere) gebildet wird. Einziges und entscheidendes Kriterium für die Cyclisierung ist die Möglichkeit der reaktiven Termini, sich für die abschließende Reaktion auf ausreichenden Abstand, im richtigen Winkel annähern zu können.

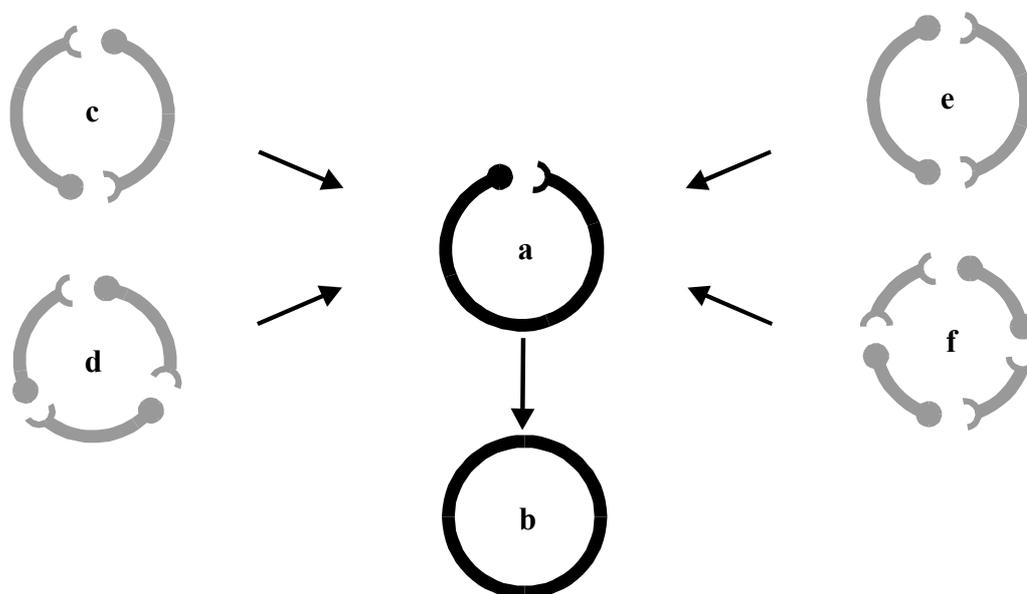


Abb. 3: Schematischer Aufbau cyclischer Verbindungen (**b**) ausgehend von verschiedenen Monomerkombinationen (**c-f**) über die zentrale Zwischenstufe **a**

Damit sind die Grundanforderungen für eine erfolgreiche Cyclisierung, die sowohl für einsträngige als auch für doppelsträngige Cyclen jeder Größe gelten, im Prinzip beschrieben. Sie finden z. B. in den Baldwin-Regeln für kleine und in den Arbeiten von Mandolini zu mittelgroßen bis großen einsträngigen Cyclen Ausdruck.²⁰

Für die Synthese eines doppelsträngigen Cyclus muß zusätzlich noch berücksichtigt werden ob **a** einsträngig ist und der zweite Strang auf der Stufe des cyclisierten Produkts **b** eingeführt wird, oder ob ein doppelsträngiger Cyclus **b** aus einer doppelsträngigen Vorstufe **a** gebildet werden soll.

Die erste Strategie wird gegenwärtig in den Arbeitsgruppen von Kuwatani und Bodwell²¹ zum Aufbau cyclischer Oligophenantrene (Abb. 4) bzw. Oligoperylene verfolgt.

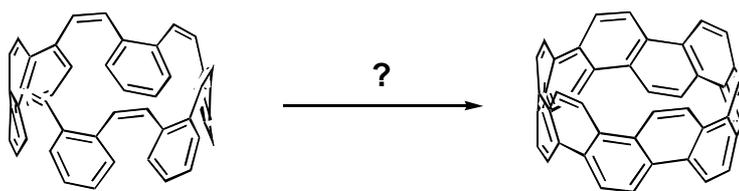


Abb. 4: Beispiel für Syntheseansätze zu gürtelförmigen Aromaten über einsträngige Vorstufen nach Kuwatani^{21a}

Die zweite Strategie fand für die meisten bisher publizierten Synthesen bzw. Syntheseveruche^{9,14,19,22} Anwendung. Sie führten zu partiell gesättigten Cyclacenderivaten, wobei die Diels-Alder-Reaktion (DA-Reaktion) als Verknüpfungsreaktion eingesetzt wurde. Da auch die Polymere **1-4** über DA-Reaktionen aus doppelsträngigen Vorstufen zugänglich sind und ein cyclisches Oligomer eines dieser Polymere das Syntheseziel war, lag es nahe die Syntheseplanung auf dieser Strategie aufzubauen.

Eine inhärente Schwierigkeit dieser Strategie besteht aber in der eingeschränkten konformativen Beweglichkeit doppelsträngiger Verbindungen.

Einsträngige Vorstufen haben durch Rotation um Einfachbindungen in der Regel einen großen Konformationsraum und können somit einen Zustand **a** durch Konformationsänderungen „leicht“ einnehmen, zumindest wenn sie überwiegend aus

sp^3 -hybridisierten Atomen aufgebaut sind – sie sind flexibel. Eingeschränkt gilt dies auch für einsträngige, nichtlineare Vorstufen aus überwiegend sp^2 -hybridisierten Atomen.

Doppelsträngige Moleküle, die überwiegend aus sp^2 -hybridisierten und/oder verbrückten Atomen aufgebaut sind, können dagegen Konformationsänderungen nur durch Winkeldeformationen eingehen - sie sind steif - und haben daher einen stark eingeschränkten Konformationsraum, der einen Zustand **a** u. U. nicht beinhaltet (Abb. 5).

Daneben gibt es auch semiflexible doppelsträngige Verbindungen, die über unverbrückte gesättigte Positionen verfügen, und somit eine eingeschränkte Rotation um Einfachbindungen zulassen.

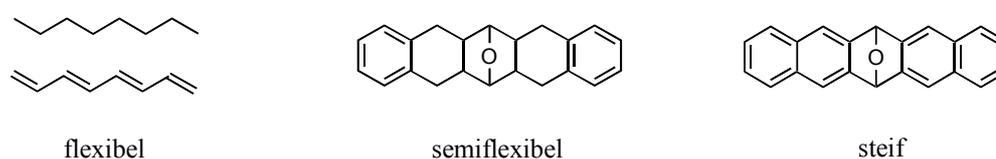


Abb. 5: Beispiele zur Illustration der Begriffe flexibler, semiflexibler und steifer Moleküle

Bei der Verwendung steifer und semiflexibler Bausteine zum Aufbau von Makrocyclen muß das Kriterium ausreichender Annäherung der reaktiven Termini auf der Stufe **a** unter einem geeigneten Winkel in der Struktur der Bausteine daher besonders berücksichtigt werden.

Dies sei an einem Beispiel der in verschiedener Hinsicht hervorragenden Arbeit der Gruppe von Stoddart zur Synthese von Cyclacenderivaten („Molecular LEGO“)⁹ illustriert (Abb. 6).

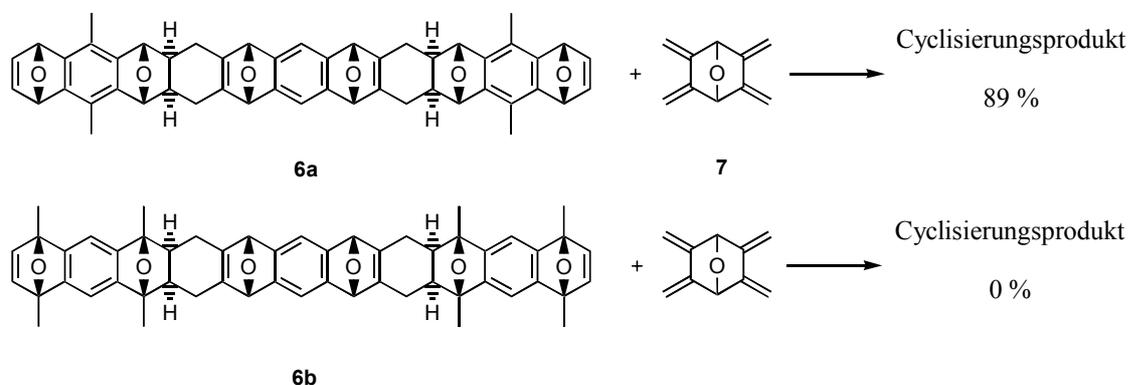


Abb. 6: Strukturabhängigkeit einer Makrocyclisierung aus den Arbeiten von Stoddart et. al⁹

Während über die Cycloaddition des AA-BB-Monomerpaars **6a** und **7** mit 89 % die höchsten bisher erzielten Ausbeuten für einen doppelsträngigen Makrocyclus erhalten werden konnten, führt die Reaktion zwischen **7** und **6b** nur zu offenkettigen Oligomeren. **6b** unterscheidet sich von **6a** nur durch die Position der Methylgruppen, die zudem keinen unmittelbaren sterischen Einfluß auf die reaktiven Termini haben.

Stoddart interpretiert dieses Ergebnis mit der stärkeren Pyramidalisierung der methylsubstituierten Brückenkopfatom im Vergleich zu **6a**, die insgesamt zu einer stärkeren Krümmung von **6b** führt.

Hier können offenbar geringe Strukturänderungen durch die semiflexible, doppelsträngige Struktur des ausgedehnten Monomers **6b** nicht kompensiert werden, womit das „Annäherungs-Winkel-Kriterium“ nicht mehr erfüllt ist.

Strukturelle Aspekte, im Sinne der Geometrie der Vorstufen bzw. ihres Konformationsraums, haben also einen großen Einfluß auf den Syntheseerfolg.

Trotz ihrer offensichtlichen Bedeutung werden solche strukturellen Aspekte in der Literatur nur wenig diskutiert; der Schwerpunkt der Arbeiten liegt eher auf synthetischen Fragestellungen. Als Indiz hierfür mag die Tatsache gewertet werden, daß nur ein Teil der erfolgreichen Synthesen, die zu Cyclacenderivaten führten, als gezielte Cyclensynthesen angesehen werden können,^{9,14c,19b,22} die ihrerseits z. T. auf den Arbeiten Stoddart's aufbauen,^{19c} wobei dieser seinen Schwerpunkt auf die Diastereoselektivität der Verküpfungsreaktionen legt. In den übrigen Arbeiten ist das Cyclisierungsprodukt eher als Nebenprodukt einer Polymersynthese zu werten.^{14a,b}

Die Literaturbeispiele geben daher hinsichtlich dieses Aspekts wenig direkte Hinweise. Untersuchungen zum Konformationsraum der Monomere bzw., was entscheidender ist, einer daraus folgenden Zwischenstufe **a** scheinen nicht unternommen worden zu sein. Auch über die Konzentrationsabhängigkeit der Makrocyclisierung, die gegebenenfalls Rückschlüsse auf strukturelle Aspekte zuließen, wurde nur in einem Fall berichtet,^{14a} ohne diese näher zu interpretieren. Dennoch lassen sich aus der Gesamtheit dieser Arbeiten in Kombination mit Reaktionen, die nicht zu cyclischen Produkten führten (z. B. **1-4**), Schlußfolgerungen für eine Syntheseplanung ziehen.

Monomer-Typen

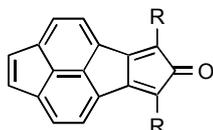
Neben der Unterscheidung zwischen AB-Monomeren und AA-BB-Monomerpaaren, können die Monomere bzw. Monomerpaare weiter in planare und nichtplanare, steife und semiflexible, sowie, abhängig von der Verknüpfungsschemie zum Aufbau der Bindungen zwischen den Monomeren, in solche die zu steifen und solche die zu semiflexiblen Verknüpfungen führen, unterteilt werden. Diese Differenzierung der Strukturmerkmale mag sehr eng erscheinen, jedoch zeigt das Beispiel aus Abb. 6, daß selbst scheinbar unwesentliche Strukturparameter erheblichen Einfluß auf eine Makrocyclisierung haben können. Zudem finden sich für viele der Eigenschaftskombinationen Beispiele, die z. T. zu recht unterschiedlichen Syntheserfolgen führen. Einige aus der Literatur entnommene Beispiele sind in Abbildung 7 mit Zuordnung der genannten Eigenschaften aufgeführt.

Die Beispiele der planaren AB-Monomere zeigen, daß selbst bei diesem einfachsten Typ eines Bausteins zum Aufbau von doppelsträngigen Makrocyclen die Ergebnisse sehr unterschiedlich ausfallen können. Für Monomer **9** werden sehr hohe Cyclisierungsausbeuten gefunden und es ist das einzige Beispiel, bei dem über eine Konzentrationsabhängigkeit der Cyclisierung berichtet wurde. Monomer **8** dagegen, über das die PFA **1** zugänglich sind, liefert weder ein Derivat der Äquatorregion des C₃₆ als cyclisches Dimer noch konnten höhere Cyclisierungsprodukte nachgewiesen werden.

Hierfür kommen drei Ursachen in Betracht. Zum einen die *endo-exo*-Selektivität der DA-Reaktion. Eine cyclische Dimerisierung planarer Monomere kann nur über ein *endo*-konfiguriertes offenkettiges Dimer **a** erfolgen, eine Folge ihrer Steifheit.

Zwar ist die *endo*-Selektivität dieser Reaktion, die formal einer Addition eines Acecyclons **19** an Acenaphthylen **20** entspricht (Abb. 8), nicht bekannt, jedoch läßt sich aus Beispielen der Addition von Phencyclon²³ **24** oder Tetracyclon²⁴ an Acenaphthylen auf eine ausreichende *endo*-Selektivität schließen. Das Fehlen experimenteller Daten zur *endo*-Selektivität der DA-Reaktion von **8** weist auf die zweite Ursache hin. In den aus der Polymerisation von **9** erhaltenen partiell gesättigten Polymeren, die letztlich zu den PFA **1** umgesetzt werden konnten, ließen sich keine Carbonylgruppen nachweisen.¹¹ Auch aus analogen Reaktionen zwischen Acecyclonen **19** und Acenaphthylen **20** kann nur das decarbonylierte Produkt **22** isoliert werden.²⁵ Im Gegensatz dazu sind carbonylverbrückte Addukte **25** der Addition von Phencyclon **24** oder Tetracyclon an Acenaphthylen isolierbar.^{23,24}

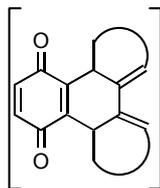
AB-Monomere



8

planar, steif, steife Verknüpfung^{10,11}

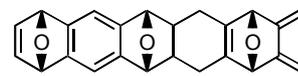
0 %



9

planar, steif, semiflexible Verknüpfung^{14a}

20-70 %

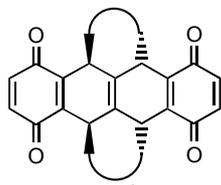


10

nicht planar, semiflexibel, semiflexible Verknüpfung⁹

37 %

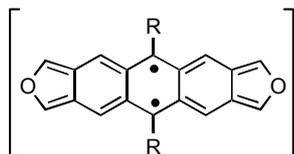
AA-BB-Monomerpaare



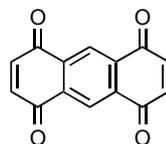
11*

planar, steif, steife Verknüpfung^{14c}

11 %



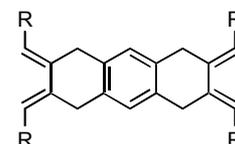
12



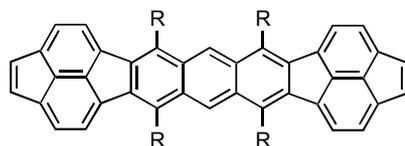
13

planar, semiflexibel, semiflexible Verknüpfung^{19b}

69 %



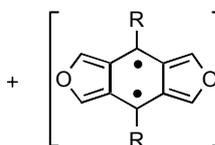
14**



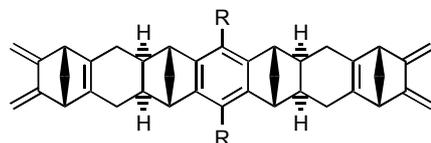
15

planar, steif, steife Verknüpfung¹¹

0 %



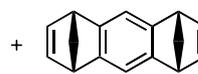
16



17

nicht planar, semiflexibel, semiflexible Verknüpfung^{19c}

55 %



18

Abb. 7: Klassifizierung von AB-Monomeren und AA-BB-Monomerpaaren an Hand von Literaturbeispielen mit Ausbeuten der Cyclisierung. Klammern = *in situ* generierte Monomere; *Planarität geht im offenkettigen 1:1 Addukt verloren; ** nur angenähert planar

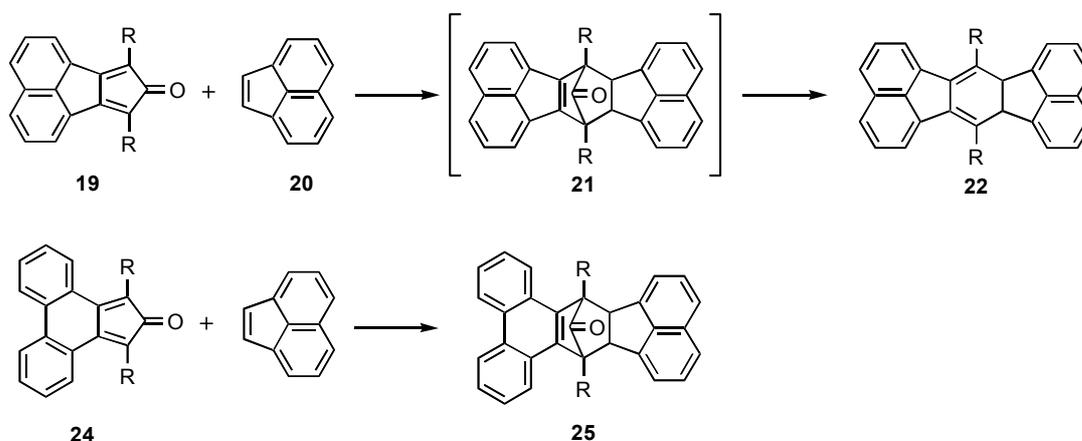


Abb. 8: Isolierbare Produkte der Addition von Acecycloen **19** bzw. Phencyclon **24** an Acenaphthylen **20**

Die Schwierigkeit, carbonylverbrückte Addukte zu isolieren, ist eine allgemeine Eigenschaft der Acecyclone. Nach Kanematsu²⁶ ist sie auf eine erhöhte Spannung der intermediären Bicycloheptenon-Gruppe in **21** durch den annelierten Fünfring zurückzuführen, die durch die Decarbonylierung teilweise abgebaut werden kann. Ein Beleg dafür sind auch einige wenige stabile, carbonylhaltige Acecycloenaddukte an sterisch anspruchsvolle Dienophile,²⁷ über die eine ausreichende „Gegenspannung“ aufgebaut wird. Andere resultieren aus Additionen an hochreaktive Dienophile wie Cyclopropan, die bei Raumtemperatur durchgeführt werden können.^{26,28}

Die Nichtcyclisierung des Monomers **8** läßt sich damit dahingehend interpretieren, daß die Decarbonylierungsgeschwindigkeit ähnlich schnell oder schneller als die Additions-geschwindigkeit wird und es somit vor der Cyclisierung des Primäraddukts **26** (Abb. 9) zur Decarbonylierung kommt, die dann zur Aufrichtung des Moleküls und zur Vergrößerung des Abstandes zwischen den reaktiven Termini führt. Dieser ist nur unter Aufbringung von deutlich mehr Spannungsenergie als auf der Carbonylzwischenstufe zu überwinden, was aber offenbar nicht möglich ist.

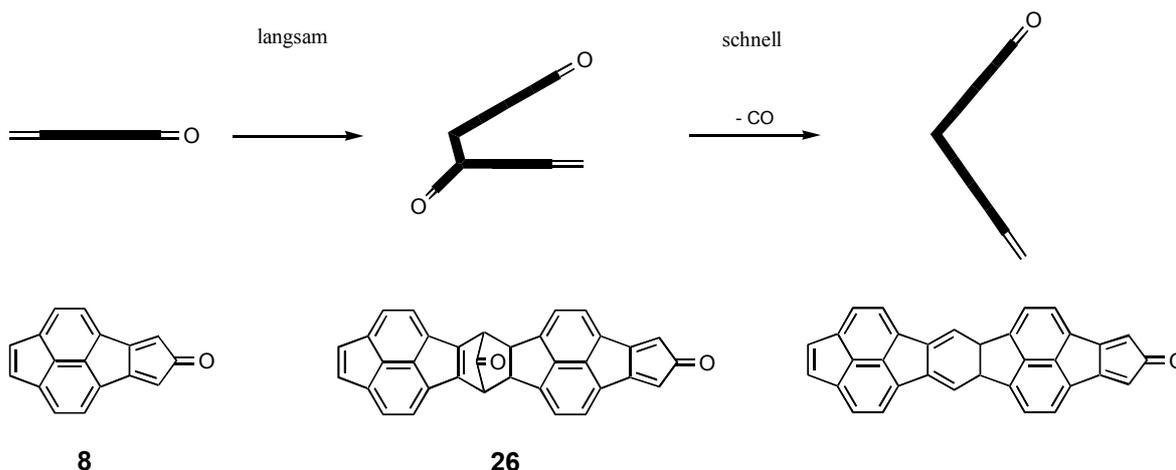


Abb. 9: Auswirkung der Decarbonylierung auf die Struktur des Primäraddukts von Acecyclonen.
Skizze der Strukturen im Profil.

Eine dritte Ursache kann auch in der zu großen Spannung, die auf der Stufe des carbonylhaltigen Dimers **26** für die Cyclisierung aufgebracht werden muß, gesucht werden, bzw., was gleichbedeutend ist, im zu kleinen Konformationsraum von **26**. Da weder experimentelle noch theoretische Daten hierzu vorliegen, ist dieser Einfluß schwer zu beurteilen.

Unabhängig davon ergeben sich aber die selben Schlußfolgerungen, nämlich einerseits die Forderung nach einer unter den Reaktionsbedingungen stabilen Verknüpfung, um die bei der DA-Reaktion gebildeten gesättigten Position zu erhalten, die ihrerseits zu einer Annäherung der reaktiven Termini führen. Andererseits darf die Spannungsenergie des Makrocyclus nicht zu groß sein, um seine Bildung zu ermöglichen. Die Annäherung der reaktiven Termini zum Erreichen des Übergangszustands der DA-Reaktion muß also innerhalb des Konformationsraums des offenkettigen Dimers liegen.

Prinzipiell könnte auch das decarbonylierte Dimer durch Addition weiterer Monomere oder durch Oligomerisierung zu einer cyclisierbaren, offenkettigen Zwischenstufe **a** führen, womit sich höhere Makrocyclen bilden würden. Die experimentellen Ergebnisse^{10,11} zeigen jedoch, daß dies nicht in nachweisbarem Ausmaß passiert. Hier wirken sich offenbar statistische Faktoren aus. Da es unter den meist nicht stereospezifischen DA-Reaktionen in jedem weiteren Additionsschritt zur Bildung von Diastereomeren kommt, und diese Diastereomere unter den Bedingungen eines Stufenwachstums wiederum unter Bildung von Diastereomeren

mit Monomeren, Dimer, Trimeren usw. reagieren können, wird die Wahrscheinlichkeit der Bildung eines Oligomers mit „cyclisierbarer“ Konfiguration offenbar so klein, daß etwaige Cyclen unterhalb der Nachweisgrenzen der üblichen präparativen und analytischen Methoden liegen.

Ein weiteres Beispiel hierfür bildet das Paar planarer AA-BB-Monomere **15** und **16**. Die Bildung eines cyclischen 1:1 Addukts ist hier nicht möglich, da der Abstand der reaktiven Termini im Primäraddukt zu groß ist (Abb. 10). Für die Annäherung der reaktiven Termini allein wäre schon eine erhebliche Deformation notwendig, die zum Erreichen eines für eine DA-Reaktion geeigneten Winkels noch verstärkt werden müßte.

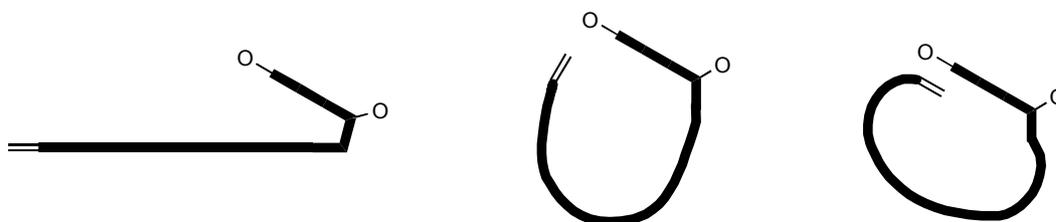


Abb. 10: Schematische Struktur (Profil) des Primäraddukts des AA-BB-Monomerpaars **15/16** und notwendige Deformationen zur Erfüllung des „Annäherungs-Winkel-Kriteriums“

Das nächst höhere cyclisierbare Oligomer ist das 2:2 Addukt, welches experimentell ebenfalls nicht nachgewiesen werden konnte. Auch hierfür läßt sich das statistische Argument unter den Bedingungen eines Stufenwachstums verantwortlich machen. So konnten im Falle des 2:1 Addukts von Acenaphthylen **20** an das Bisdien **16** vier der sechs möglichen Diastereomere nachgewiesen werden.²⁹ Ähnliche Verhältnisse sollten für die 2:1 Addukte von **15** an **16** gelten, von denen nur ein Diastereomer durch weitere Addition von **16** zu einer cyclisierbaren Struktur führen kann. Deren Bildung konkurriert aber, neben der Bildung nicht cyclisierbarer 2:2 Addukte, mit der Addition von 1:1 Addukten, 1:2 Addukten usw. aus **15** und **16**. Damit fällt auch hier die Bildung eines cyclisierbaren 2:2 Addukts und in Folge dessen die Bildung eines cyclischen 2:2 Addukts offenbar unter die Nachweisgrenze.

In diesem statistischen Argument dürfte ein wesentlicher Grund dafür liegen, daß bisher alle erfolgreichen Cyclisierungen über cyclische Dimerisierungen erfolgten, mit Ausnahme eines Beispiels, das ein cyclisches Trimer liefert,^{14b} aber nicht zu den gezielten Synthesen zu rechnen ist.

Hieraus läßt sich die Bedingung ableiten, daß die cyclisierbare Struktur nach dem ersten Additionsschritt gebildet sein sollte, also eine cyclische Dimerisierung am erfolgversprechendsten ist.

Das Beispiel der Reaktion von **11** mit **12** zeigt, daß für eine Cyclisierung planarer AA-BB-Monomerpaare beide Monomere in etwa den selben Abstand zwischen den reaktiven Termini haben müssen, was sich aber synthetisch nur in Ausnahmefällen realisieren läßt. Ähnliches gilt für die Synthese über nichtplanare AA-BB-Monomerpaare wie **17/18**. Die unterschiedliche Länge der Monomere wird hier im wesentlichen durch die Krümmung des größeren Monomers **17** kompensiert, was über semiflexible, partiell gesättigte Cyclohexen-Untereinheiten und die verbrückten Sechsringe erfolgt. Da hierbei die Einführung von Stereozentren in den Doppelstrang notwendig ist, setzt dies entweder stereospezifische DA-Reaktionen zum Aufbau dieser Monomere voraus, wie es bei den Arbeiten von Stoddart⁹ und Klärner^{19c} der Fall ist, oder man muß die auftretenden Diastereomere trennen, von denen in der Regel nur eines die passende Konfiguration für eine Cyclisierungsreaktion hat.

Hieraus läßt sich ableiten, daß AB-Monomere im Prinzip allgemeiner anwendbar sein sollten, da sie selbstkomplementär sind und so notwendigerweise den passenden Abstand der reaktiven Termini aufweisen. Zudem entfällt die Synthese eines zweiten Monomers. Die meisten bisher beschriebenen Cyclensynthesen erfolgten jedoch über AA-BB-Monomerpaare.

Der Einfluß semiflexibler Untereinheiten der Monomere, die sich in Form von Cyclohexen-Untereinheiten in vielen der Synthesebausteine finden, bzw. bei den Additionsreaktionen gebildet werden, ist schwieriger zu beurteilen. Für eine aussagekräftige Beurteilung wäre die experimentelle Ermittlung der Konzentrationsabhängigkeit der Cyclisierung, über die nicht berichtet wurde, in Kombination mit der Ermittlung des Konformationsraums über Moleküldynamik-Simulationen notwendig. U. a. spielen sie aber offenbar beim Monomerenpaar **13/14** eine wichtige Rolle, das zwar formal zu den planaren AA-BB-Monomerpaaren zu zählen ist, jedoch trotz der unterschiedlichen Abstände der Termini der beiden Monomere zu guten Cyclisierungsausbeuten führen. Dies ist wahrscheinlich auf eine

ausreichende konformative Flexibilität im Primäraddukt durch zwei benachbarte semiflexible Untereinheiten in Form von 1,4-Cyclohexadien- bzw. Cyclohexen-Ringen zurückzuführen.

Die wesentlichen Schlußfolgerungen der vorangegangenen Betrachtungen seien noch einmal zusammengefaßt.

- Grundvoraussetzung einer Cyclisierung ist die ausreichende Annäherung der reaktiven Termini in der richtigen Orientierung einer bifunktionellen, offenkettigen Zwischenstufe (**a** Abb. 3).
- Diese Zwischenstufe sollte unter den Bedingungen eines Stufenwachstums, wie sie notwendigerweise für bifunktionelle Teilchen, die über DA-Reaktionen reagieren, vorliegen, nach dem ersten Additionsschritt erreicht werden (Primäraddukt), was insbesondere für nicht diastereospezifische DA-Reaktion gilt.
- Die Bildung eines solchen cyclisierbaren Primäraddukts setzt den Erhalt der bei der DA-Reaktion gebildeten gesättigten Positionen voraus, m. a. W. die Verknüpfung muß unter den Reaktionsbedingungen stabil sein.
- Die makrocyclische Spannungsenergie (MSE)* des Cyclisierungsprodukts, d. h. die Spannung die beim Übergang vom offenkettigen Primäraddukt zum Makrocyclus aufgebaut werden muß, sollte gering sein.
- Planare, steife AA-BB-Monomerpaare, die über die Bildung steifer Verküpfungen miteinander reagieren, müssen einen sehr ähnlichen Abstand der reaktiven Termini haben. Bei nicht planaren AA-BB-Monomerpaaren muß zumindest das längere Monomer hierzu gekrümmt sein.
- Ein AB-Monomer sollte durch seine Selbstkomplementarität einen allgemeineren Zugang zu makrocyclischen Produkten bieten.

* der Begriff wird hier eingeführt, um zwischen der Spannungsenergie einer offenkettigen Verbindung wie **8**, **15** oder **26** und dem zusätzlichen Beitrag zur Spannungsenergie zu unterscheiden, der auf die makrocyclische Struktur zurückgeführt werden kann.