

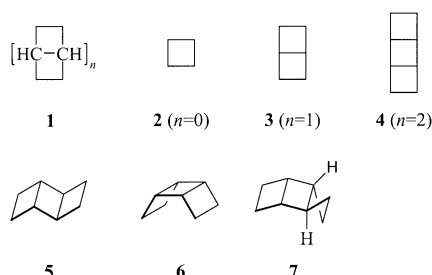
Sprosse auf Sprosse – von nichtnatürlichen zu bioorganischen molekularen Leitern

Henning Hopf*

Stichwörter:

Anellierung · Cycloadditionen · Gespannte Moleküle · Ladderane · Polycyclen

Das molekulare Analogon einer Leiter lässt sich durch das Struktursymbol **1** wiedergeben: Mit $n=0$ wird daraus



Cyclobutan (**2**), das selbstverständlich noch niemand als ein leiterförmiges Molekül bezeichnen würde, mit $n=1$ resultiert Bicyclo[2.2.0]hexan (**3**), und von dem „vierspässigen“ Tricyclo[4.2.0.0^{2,5}]octan (**4**) an tritt die Ähnlichkeit zwischen dem makroskopischen und dem molekularen Objekt immer deutlicher zutage. Moleküle wie **1** oder **4** werden als Ladderane bezeichnet.^[1]

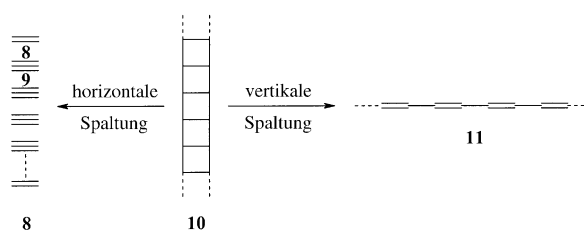
Tatsächlich ähnelt **1** einer Leiter nur begrenzt, wie anhand der Stereochemie derartiger Strukturen, die mit steigender Sprossenzahl rasch komplizierter werden, deutlich wird. Zum Beispiel kann **4** in zwei diastereomeren Formen, *anti*- und *syn*-**4**, auftreten, die als **5** und **6** gezeigt sind. Und selbst dies ist noch eine Einschränkung, da nicht berücksichtigt wurde, dass an der Ringverknüpfung prinzipiell auch eine *trans*-Stereochemie beteiligt sein kann. Die

resultierenden Verbindungen, z.B. **7**, wären vermutlich hochgespannt, besonders wenn eine derartige Verknüpfung in einem Ladderan mehrfach aufträte. In der folgenden Diskussion werden deshalb ausschließlich *cis*-anellierte Ladderane behandelt, wobei die Diastereomerenzahl bereits hier rasch zunimmt. Für einen polycyclischen Kohlenwasserstoff mit vier *cis*-verknüpften Vierringen (ein Pterodactylan, siehe unten) beträgt diese Isomerenzahl 3, für **1** mit $n=4$ gibt es fünf Möglichkeiten und mit $n=5$ ist diese Zahl bereits auf 10 angestiegen.

Wie können derartige Moleküle synthetisiert werden? Und – nachdem man sie erhalten hat – warum sind sie überhaupt interessant? Retrosynthetisch kann ein Ladderan **10** entweder „horizontal“ oder „vertikal“ gespalten werden (Schema 1). Bei horizontaler Spaltung wird **10** schlussendlich zu einem Alken (**8**, erste und letzte Sprosse der Leiter) und einem Alkin (**9**, alle übrigen Sprossen) zerlegt, bei vertikaler zu einem konjugierten Polyen, **11**. Wenn die Enden der molekularen Leiter ungesättigt sind, reichen auch Alkine allein als Bausteine aus. Wenngleich die Einfachheit dieser Ausgangsmaterialien kaum übertroffen werden kann, ist ihre tatsächliche Umwandlung in Ladderan-ar-

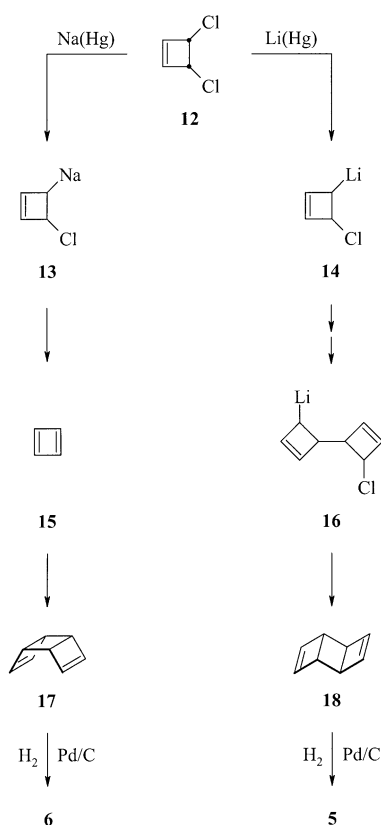
tige Strukturen schwierig und scheitert gemeinhin. So ist beispielsweise seit den Tagen Reppes bekannt, dass Acetylen-derivate oligomerisiert werden können; bei den resultierenden Produkten handelt es sich jedoch üblicherweise um cyclische ungesättigte Oligomere – Benzolderivate und andere Arene, Cyclooctatetraene –, nicht um Leiter- oder Treppenstrukturen. Für den Fall der Ladderanbildung aus **11** wäre eine mehr oder weniger parallele Anordnung der beiden Polyenkette in einem Abstand von 3 bis 4 Å erforderlich – eine entropisch sehr unwahrscheinliche Situation. Dass kurze konjugierte Polyenkette bei photochemischer oder thermischer Anregung die Cyclisierung zu Cyclobutenen, Cyclohexadienen usw. bevorzugen, statt intermolekular zu Ladderanen zu reagieren, ist gleichfalls seit langem bekannt. Um zu Ladderanen zu gelangen, müssen demnach entweder spezielle Bausteinmoleküle eingesetzt werden, oder es muss ein Weg gefunden werden, die Polyenkette durch eine Linkereinheit in paralleler Orientierung zu fixieren.

Ein geeignete „spezielle“ Vorstufe ist Cyclobutadien (**15**; Schema 2), und in ihren bahnbrechenden Arbeiten über [4*n*]Annulene haben Nenitzescu und Mitarbeiter^[2] gezeigt, dass sich **15** aus



Schema 1. Retrosynthetische Analyse von Ladderanen.

[*] Prof. Dr. H. Hopf
Universität Braunschweig
Institut für Organische Chemie
Hagenring 30, 38106 Braunschweig
(Deutschland)
Fax: (+49) 531-391-5388
E-mail: h.hopf@tu-bs.de



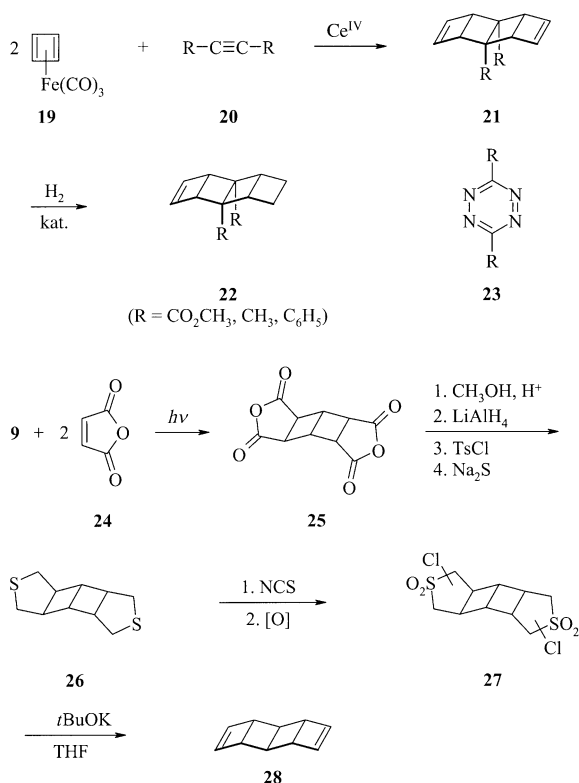
Schema 2. Reaktionssequenz der Synthese von **5** und **6** ausgehend von Cyclobutendichlorid.

geeigneten Vorstufensystemen wie etwa dem Cyclobutendichlorid **12** durch Behandlung mit Natriumamalgam herstellen lässt. Das hochreaktive antiaromatische Intermediat dimerisiert unter den Reaktionsbedingungen und liefert das *syn*-Dimer **17**, das bei Hydrierung über Palladium auf Kohle in das *syn*-[3]Ladderan **6** übergeht. Interessanterweise wird bei Behandlung von **12** mit Lithiumamalgam ein ganz anderer Reaktionsverlauf beobachtet. Nun wird das *anti*-Dien **18** produziert, wobei das zunächst gebildete Lithium-Derivat **14** durch C-C-Kupplung erst die offene dimere Struktur **16** bildet, die unmittelbare Vorstufe von **18**; dieses liefert bei der Hydrierung erwartungsgemäß das *anti*-isomer **5** (Schema 2).

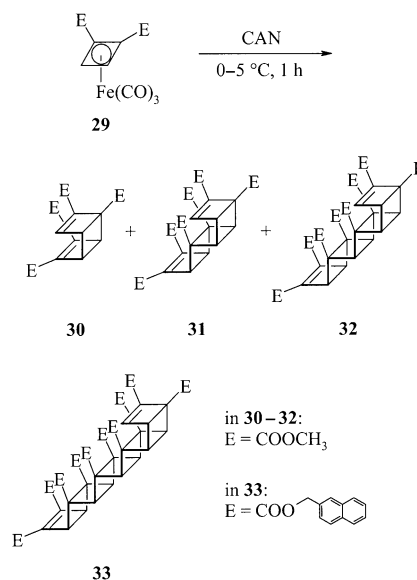
In der Tat waren Cyclobutadien-Derivate auch die Zwischenstufen der Wahl bei der Synthese höherer Analoga von **5** und **6** (Schema 3). Wird Cyclobutadien aus seiner Speicherform, dem Metallkomplex **19**, durch Cer(IV)-Oxidation in Gegenwart eines substituierten Acetylen **20** freigesetzt, tritt Doppeladdition und Bildung des 2:1-Addukts **21** ein, das vier anellierte Cyclobutanringe enthält. Durch Hy-

drierung werden diese Diene – Pterodactyladiene genannt, wegen ihrer Ähnlichkeit mit den *Pterodactyla*, ausgestorbenen Flugechsen – in die tetracyclischen Produkte **22** überführt.^[3] Obwohl andere Substrate wie Dewar-Benzole^[4] und *s*-Tetrazine (**23**)^[5] die Acetylen-derivate **20** in Cyclobutadien-Additionen dieses Typs ersetzen können, mussten Martin und Mitarbeiter zur Synthese des Stammkohlenwasserstoffs **28** eine wesentlich aufwändigere Synthesesequenz entwickeln.^[6] Dabei wurde durch Photoaddition von Maleinsäureanhydrid (**24**) an Acetylen (**9**) zunächst das Bisaddukt **25** hergestellt. Durch konventionelle Reaktionsschritte wurde **25** in den Bis(thioether) **26** umgewandelt, der nach Chlorierung mit *N*-Chlorsuccinimid (NCS) und Oxidation das Bissulfon **27** als Isomerenmischung lieferte, aus der Pterodactyladien **28** durch Ramberg-Bäcklund-Ringverengung erhalten wurde (Schema 3).

Betrachtet man die hier demonstrierte hohe Reaktivität der Cyclobutadiene, sollte es im Prinzip auch möglich sein, bei vollständiger Fortlassung des zweiten Additionspartners zu noch höheren Ladderanen zu gelangen; in anderen Worten: durch Reaktion der Cyclobutadiene mit sich selbst. Dass sich diese Möglichkeit tatsächlich realisieren lässt (Schema 4), konnten erstmals Mehta et al. demonstrieren, die durch



Schema 3. Allgemeiner Zugang zu Ladderanen und Synthese des Stammladderans **28** nach Martin und Mitarbeitern.^[6]



Schema 4. Synthese höherer Ladderane ausgehend von Eisen-Cyclobutadien-Komplexen; CAN = Ammoniumcarnitrat.

Oxidation des Diesters **29** in akzeptabler Ausbeute (55 %) ein Produktgemisch erhielten, das die Ladderan-Derivate **30–32** in einem 3:2:1-Produktverhältnis enthält.^[7] Später wurde dieser Weg auch auf die Herstellung von [9]- bis [13]Ladderan-Derivaten ausgedehnt^[8] sowie zur Synthese anderer Ester wie **33**.^[9]

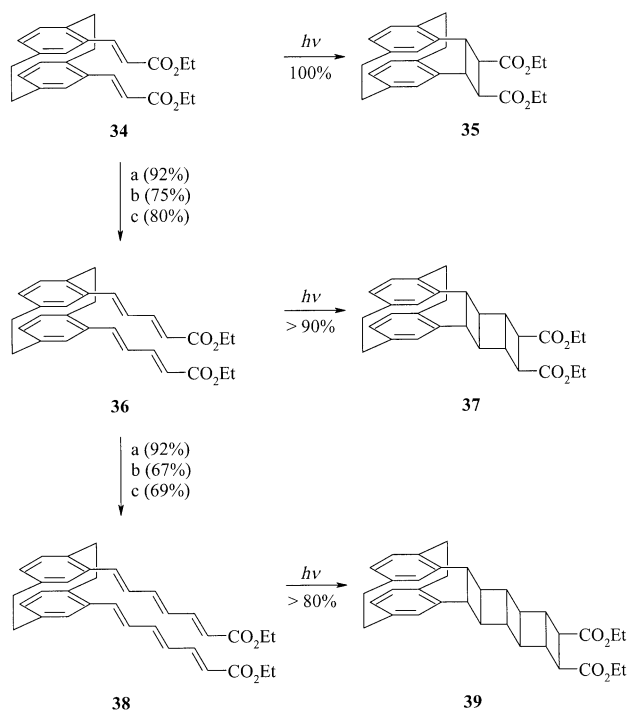
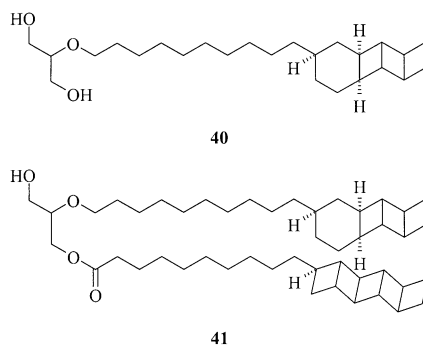
Die der Polyenroute zu Ladderanen (**11**→**10**) zugrundeliegende Reaktion ist die Photodimerisation von Zimtsäure in festem Zustand, ein Prozess, der sehr gründlich von Schmidt und Mitarbeitern^[10] untersucht worden ist. Schmidts Konzept der topochemischen Reaktionskontrolle, demzufolge es zur Vierringbildung nur kommt, wenn der Abstand zwischen den reagierenden (parallelen) Doppelbindungen 3.5 bis 4 Å nicht überschreitet, beruht unter anderem auf dieser bekannten Photoreaktion. Dieser kritische Abstand wird durch das Kristallgitter ermöglicht und aufrechterhalten, bricht jedoch in Lösung zusammen. Folglich tritt bei Bestrahlung in Lösung die [2+2]-Dimerisierung der Zimtsäuren nicht mehr auf. Werden allerdings geeignete funktionelle Gruppen durch einen starren Spacer in korrekter Anordnung gehalten, sollte eine Photoaddition auch in Lösung mit

hoher Ausbeuten ablaufen. Einen derartigen Spacer bildet das „geschichtete“ [2.2]Paracyclophan-System mit einem Abstand von ca. 3.1 Å zwischen den aromatischen Ringen. In der Tat führt die Bestrahlung des „Zimtsäure-Dimers“ **34** in Ethanol zur quantitativen Bildung des Cyclobutan-Derivats **35** – mit der höchsten Quantenausbeute, die je für einen derartigen Prozess beobachtet worden ist (Schema 5).^[11]

Aus **34** ließ sich der bis-vinylloge Diester **36** in einigen einfachen Schritten in guter Ausbeute herstellen. Bestrahlung von **36** lieferte das [3]Ladderan **37** in erneut ausgezeichneter Ausbeute. Und selbst dann war der steuernde Einfluss der [2.2]Paracyclophan-Einheit noch nicht erschöpft, denn der noch weiter verlängerte Hexaen-Diester **38** schließt beim Bestrahlen zu dem [5]Ladderan-Derivat **39**.^[12]

Bei den bislang vorgestellten Ladderanen handelte es sich in allen Fällen um „nichtnatürliche“ oder „entworfene“ Verbindungen. Vor kurzem wurde jedoch entdeckt,^[13] dass Ladderane auch als dominierende Membranlipide zweier anaerober Ammonium-oxidierender Bakterien („Anammox-Bakterien“) im so genannten Anammoxosom auftreten, einem speziellen intracytoplasmatischen

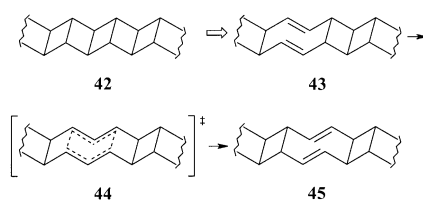
Kompartiment, in dem der Anammox-Katabolismus abläuft. Dort erzeugen die Ladderane eine außergewöhnlich kompakte Membran, die dazu beiträgt, dass toxische Intermediate wie Hydrazin oder Hydroxylamin eingeschlossen bleiben. Typische Strukturen derartiger „Ladderanlipide“ sind in den Formeln **40** und **41** dargestellt. Die (noch nicht



Scheme 5. Spacer-gesteuerte Ladderan-Synthese: a) DIBAL-H, Et₂O, N₂, –80→0°C; b) MnO₂, CH₂Cl₂, N₂, RT; c) NaH, (EtO)₂P(O)CH₂COOEt, THF, N₂, RT.

bekannte) Biosynthese dieser Naturstoffe wird vermutlich die Beteiligung ungewöhnlicher Enzyme beanspruchen und – angesichts der hohen Ringspannung von auch nur einem Cyclobutanring – auch energetisch hohe Anforderungen stellen.

Eine andere moderne Entwicklung betrifft das Studium acyclischer und cyclischer sigmatroper „Shiftamere“, die von [n]Ladderanen abgeleitet sind. Hoffmann und Tantillo^[14] haben vorgeschlagen, dass durch eine formale [2+2]-Cycloreversion in einem Ladderan **42**



eine lokale Störung erzeugt werden kann, die, wie Struktur **43** zeigt, aus zwei parallelen Doppelbindungen besteht. **43** könnte über den bootförmigen Übergangszustand **44** zu **45** isomerisieren, das selbstverständlich im Falle des Stammsystems mit **43** äquivalent wäre.

Würde man diesen Prozess entlang der parallelen Ketten bis „ins Unendliche“ fortsetzen, hätte man es mit einem Doppelbindungspaar zu tun, das

sich entlang einer Polymerstruktur bewegt. B3LYP6-31G(d)-Rechnungen zufolge sollte die Barriere der Cope-Umlagerung so niedrig sein, dass das „Shift-amer“ **43** bei Raumtemperatur mit einer fluktuierenden Struktur vorläge. Shift-amerer müssen nicht notwendigerweise linear aufgebaut sein. Eine all-*cis*-Fusion der Cyclobutanringe eines Ladderans würde letztlich zu cyclischen Molekülen führen, in denen die sich bewegenden Doppelbindungen „auf Ringen kreisen“.

Zusammengefasst ist das Ladderan-Motiv – bis vor kurzem nichts als eine Idee – inzwischen von Interesse als Spacerelement, das große Variationen hinsichtlich Steifheit, dreidimensionaler Struktur und intermolekularer Abstände erlaubt. Es könnte zu neuen Materialien führen, die ungewöhnliche elektronische und Bindungseigenschaften aufweisen, und taucht schließlich auch noch in der Natur auf. Dank der mittlerweile verlässlichen Synthesemethoden wird man diese molekularen Lei-

tern vermutlich rasch „erklimmen“ und dabei interessante Ausblicke auf neue präparative Transformationen, neue organische Verbindungstypen und neue Naturstoffe bekommen.

- [1] H. Hopf, *Classics in Hydrocarbon Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [2] M. Avram, I. G. Dinulescu, E. Marcia, G. Mateescu, E. Sliam, C. D. Nenitzescu, *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 382–389.
- [3] R. Petit, C. F. Emerson, L. W. Watts, J. D. Fitzpatrick, *Chem. Eng. News* **1965**, *43*, 38; A. Nickon, E. F. Silversmith, *Organic Chemistry—The Name Game*, Pergamon, New York, **1987**, S. 13–15.
- [4] H.-D. Martin, M. Hekman, *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 615–616; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 572–573.
- [5] H.-D. Martin, M. Hekman, *Chimia* **1974**, *28*, 12–15; H.-D. Martin, M. Hekman, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1183–1186.
- [6] H.-D. Martin, B. Mayer, M. Pütter, H. Höchstetter, *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 695–696; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 677–678.
- [7] G. Mehta, M. B. Viswanath, G. N. Sastry, E. D. Jemmis, D. S. K. Reddy, A. C. Kunwar, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1557–1558; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1488–1498.
- [8] G. Mehta, M. B. Viswanath, A. C. Kunwar, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6131–6132.
- [9] W. Li, M. A. Fox, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11752–11758.
- [10] Eine Übersicht: G. M. J. Schmidt, *Monogr. Mod. Chem.* **1976**, *76* („Solid State Photochemistry“).
- [11] H. Hopf, H. Greiving, P. G. Jones, J.-P. Desvergne, H. Bouas-Laurent, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1075–1076.
- [12] H. Hopf, H. Greiving, P. G. Jones, P. Bubenitschek, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 742–744; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 685–687.
- [13] J. S. Sinninghe Damsté, M. Strous, W. I. C. Rijpstra, E. C. Hopmans, J. A. J. Geenevasen, A. C. T. van Duin, L. A. van Niftrik, M. S. M. Jetten, *Nature* **2002**, *419*, 708–712.
- [14] D. J. Tantillo, R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1075–1078; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1033–1036.