

DISS. ETH No. 17345

Fully conjugated belts: An illusory dream?

A dissertation submitted to

ETH ZURICH

for the degree of

Doctor of Sciences

Presented by

Mihaiela Corina Stuparu

M.Sc., "Babes-Bolyai" University Cluj Napoca

born: May, 20, 1978

citizen of Romania

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. A. Dieter Schlüter, examiner

Prof. Dr. Walter Caseri, co-examiner

Dr. Oleg Lukin, co-examiner

Zürich 2007

Summary

"[n]Cyclacenes have been one of the most fascinating yet unrealized target molecules for synthetic chemists" < Yoshito Tobe > Besides their aesthetic appeal these kind of compounds are of interest for the study of their electronic, host/guest, supramolecular, and macromolecular properties. Though there has been significant synthetic progress, a breakthrough has not yet been achieved.

This thesis reports a detailed investigation towards synthesis of the similar double-stranded, fully conjugated macrocycle **47**. The work starts with the description of a substantial scale-up of the known synthetic sequence to compound **46** so as to make it available on the 1 gram scale. Compound **46** is considered a key intermediate toward the synthesis of the fully conjugated macrocycle **47**(Chart A).

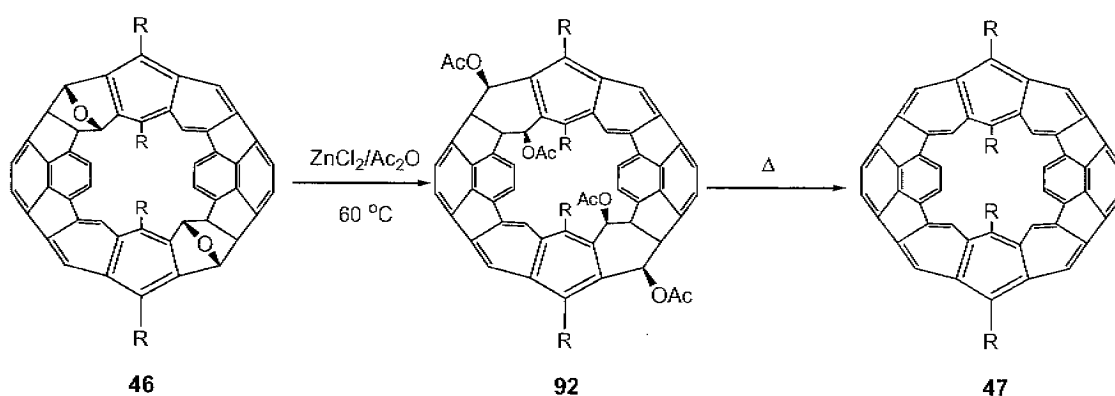


Chart A

Having compound **46**, for the first time in quantities significantly larger than a few mg, allowed to investigate its chemistry in various directions which finally should lead to the target **47**. The focus laid on the chemical transformation which would lead either directly to the desired final compound **47** or to intermediates that would be potential precursors for it. Under different conditions compound **46** and its derivatives led to a bouquet of unexpected and unusual reaction. The structures of all the newly formed

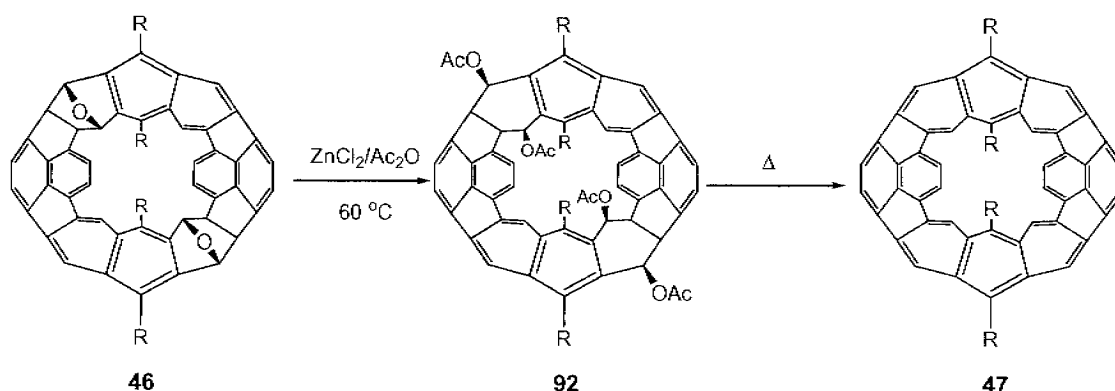
compounds were unequivocally proved by extensive NMR spectroscopical and high resolution mass spectrometrical studies. For some of them single crystals could be grown and their structures elucidated by X-ray diffraction. Under the same reaction conditions similar non-cyclic model compounds formed the fully aromatic analogs. This underlines the rather peculiar reactivity of the cyclic compounds. For a better understanding of their somehow unusual reactivity and selectivity in some cases these aspects were also treated theoretically by using DFT computations (in collaboration).

Compound **92** proved to be the most promising in the thesis (Chart A). By means of collision induced dissociation experiments using an ion cyclotron resonance mass spectrometer (CID-ICR-MS) and other mass spectrometric techniques its ability to act as precursor for the fully unsaturated double-stranded target compound was investigated. These results were supported by flask-type pyrolyses of **92**. Even though, the structure of compound "**47**" could unfortunately not unequivocally be clarified, all the analytical studies are not in contradiction to assuming its existence. Of very special importance in this connection is the observation of a molecular ion peak at $m/z = 932$ which is the value calculated for **47**. Calculations, however suggest that this compound may have isomerized into one where the conjugation is interrupted by a hydrogen shift from the solubilizing alkyl chains into the cycle's perimeter. The key driving force for such an isomerization would be the considerable relief of strain energy.

Zusammenfassung

“[n]Zyklazene sind einige der faszinierendsten und doch bislang unrealisierten Zielmoleküle synthetischer Chemiker.” < Yoshito Tobe > Neben den ästhetischen Aspekten der Struktur dieser Verbindungen, besteht vor allem großes Interesse an ihren elektronischen, supramolekularen und makromolekularen Eigenschaften. Trotz des signifikanten Fortschritts in der Synthese, ließ der endgültige Durchbruch bislang noch auf sich warten.

Diese Arbeit berichtet über die ausführliche Untersuchung der Synthese eines ähnlichen doppelsträngigen, durchkonjugierten Makrozyklus **47**. Die Arbeit beginnt mit der Beschreibung einer wesentlichen Aufskalierung der bekannten synthetischen Sequenz zur Verbindung **46**, um diese im 1 Gramm Maßstabverfügbar zu machen. Die Verbindung **46** wird als entscheidende Zwischenstufe in der Synthese des durchkonjugierten Makrozyklus **47** angesehen.



Schema A

Die erstmalige Verfügbarkeit dieser Verbindung in einer signifikant größeren Menge als ein paar Milligramm, ermöglichte die Untersuchung ihrer Reaktivität in verschiedensten Richtungen, welche schlussendlich zur Zielverbindung **47** führen sollte.

Dabei lag das Augenmerk auf chemischen Umwandlungen, die entweder direkt zur gewünschten Endverbindung führen oder zu Zwischenprodukten, die als potenzielle Vorläuferverbindungen fungieren könnten. Verbindung **46** und ihre Derivate führten unter verschiedensten Reaktionsbedingungen zu einem Bouquet unerwarteter und ungewöhnlicher Reaktionen. All die Strukturen der neu gebildeten Verbindungen konnten eindeutig über ausführliche NMR-spektroskopische und hochauflösende massenspektrometrische Untersuchungen nachgewiesen werden. Für einige gelang es Einkristalle zu züchten, deren Kristallstruktur über Röntgenbeugung aufgeklärt werden konnte. Unter den gleichen Reaktionsbedingungen bildeten ähnliche nicht-zyklische Modellverbindungen die vollaromatischen Analoga. Dies unterstreicht die eher ungewöhnlichen Reaktivität der zyklischen Verbindungen. Für das bessere Verständnis dieser Reaktivität und Selektivität, wurden für einige zusätzliche theoretische DFT-Rechnungen durchgeführt (in Zusammenarbeit).

Verbindung **92** stellte sich als der vielversprechendste Vorläufer für **47** in dieser Arbeit heraus. Mit zu Hilfenahme kollisionsinduzierter Dissoziations-Experimente in einem Ionen-Zyklotron Resonanz Massenspektrometer (CID-ICR-MS) und andere massenspektrometrischen Techniken wurde dessen Fähigkeit als Ausgangsverbindung für die doppelsträngige, durchkonjugierten Zielverbindung untersucht. Diese Experimente wurden mit einer Pyrolyse von **92** im Kolben unterstützt. Obwohl die Struktur der Verbindung "**47**" unglücklicherweise nicht einwandfrei nachgewiesen werden konnte, stehen die Ergebnisse der analytischen Studien nicht im Widerspruch mit der Annahme ihrer Existenz. In dieser Beziehung ist die Beobachtung des Molekülions bei $m/z = 932$, welcher der errechnete Wert von **47** ist, von ganz entscheidender Bedeutung. Berechnungen weisen jedoch darauf hin, dass diese Verbindung in eine Form isomerisiert sein könnte, bei der die Konjugationen durch Wasserstoff-Verschiebungen unterbrochen ist. Die treibende Kraft für eine solche Isomerisierung wäre die beträchtliche Herabsenkung der Ringspannungseverie.

Sommaro

“Gli [n]Ciclaceni sono per i chimici di sintesi tra le molecole piu' affascinanti e tuttavia ancora irrealizzate”< *Yoshito Tobe* >. Oltre alla loro attrattiva estetica questi tipi di molecole sono interessanti per lo studio delle loro proprieta' elettroniche, *host/guest*, supramolecolari e macromolecolari. Sebbene siano stati fatti significativi progressi nella loro sintesi, non sono stati ancora realizzati i passi decisivi.

Questa tesi presenta una indagine dettagliata della sintesi del macrociclo a doppio bandiera, completamente coniugato **47**. Il lavoro inizia con la descrizione di uno sostanziale *scale-up* della ben nota sequenza di sintesi del composto **46** in modo da renderlo disponibile sulla scala dei grammi. Il composto **46** e' considerato un intermedio chiave nella sintesi del macrociclo completamente coniugato **47** (Grafico A).

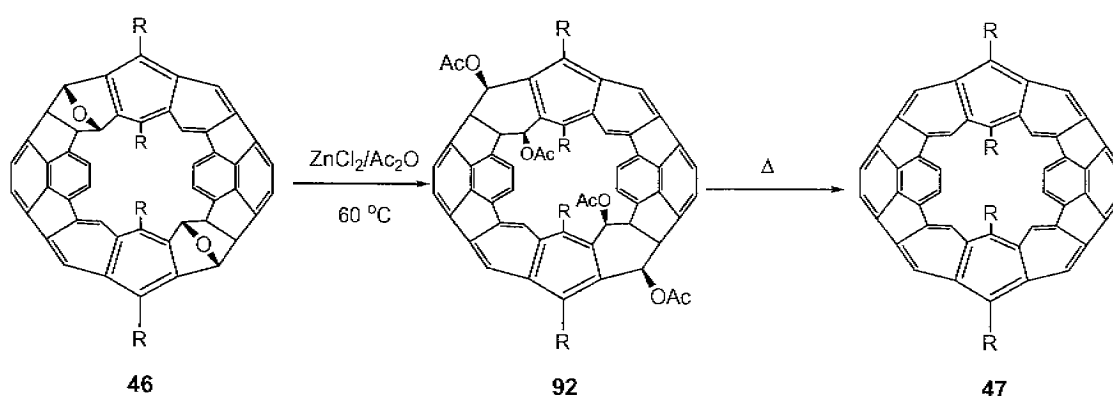


Grafico A

Una volta ottenuto questo composto, per la prima volta in quantita' significativamente maggiori rispetto a pochi milligrammi, e' stato possibile investigare la sua chimica in diverse direzioni, che dovrebbero alla fine condurre alla molecola **47**. Il lavoro si e' concentrato nella determinazione delle trasformazioni chimiche che dovrebbero portare o direttamente al prodotto finale **47** desiderato o a intermedi che dovrebbero essere suoi potenziali precursori. Modificando le condizioni di reazione il

composto **46** e i suoi derivati hanno dato luogo a una serie di reazioni inusuali e inaspettate. Le strutture di tutti i nuovi composti sono state determinate inequivocabilmente attraverso studi estensivi di spettroscopia NMR e di spettrometria di massa ad alta risoluzione. Per alcune delle molecole e' stato possibile far crescere cristalli singoli ed elucidare la loro struttura attraverso la diffrazione ai raggi X. Nelle stesse condizioni di reazione composti modello non ciclici simili hanno formato gli analoghi completamente aromatici. Questo sottolinea la particolare reattivita' dei composti ciclici. Inoltre, per capire meglio le loro piuttosto inusuali reattivita' e selettivita', in alcuni casi questi aspetti sono stati studiati teoreticamente attraverso calcoli di DFT (in collaborazione).

Il composto **92** ha dimostrato di essere il piu' promettente della tesi (grafico A). La sua capacita' di agire come precursore per la molecola bersaglio completamente insatura e a doppio filamento e' stata studiata attraverso esperimenti di dissociazione indotta da collisione usando uno spettrometro di massa a risonanza ciclotronica agli ioni (CID-ICR-MS) e altre tecniche di spettrometria di massa. Questi esperimenti sono stati supportati dalla pirolisi *flask-type* della molecola **92**. Anche se sfortunatamente la struttura del composto **47** non e' stata inequivocabilmente chiarificata, nessuno degli studi analitici contraddice la sua esistenza. In collegamento a questo, riveste particolare importanza l'osservazione di un picco molecolare di ioni a $m/z = 932$, che e' il valore calcolato per **47**. I calcoli tuttavia suggeriscono che questo composto possa essere isomerizzato in una molecola nella quale la coniugazione e' interrotta dal passaggio di idrogeno dalle catene alchiliche solubilizzanti al perimetro del ciclo. Il motore chiave di questa isomerizzazione potrebbe essere il considerevole rilassamento di alcuni gradi di liberta' della molecola.