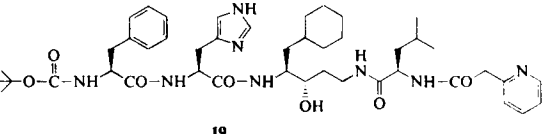
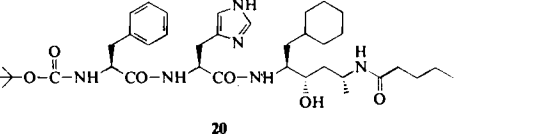
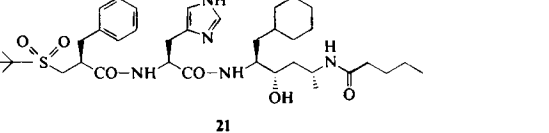
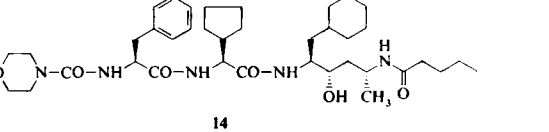


Tabelle 1. Humanplasma-Renin-Inhibition ausgewählter retro-hydroxyethylen-isomerer Renin-Inhibitoren. Zum IC<sub>50</sub>-Wert siehe [15].

Struktur	IC <sub>50</sub> [nmol L <sup>-1</sup> ]
	23
	46
	2.0
	1.3

sungsmittel bei höherer Temperatur<sup>[10]</sup> und reagieren kinetisch kontrolliert von der *exo*-Seite. Die Konfiguration der vier Diastereomere **7a–d** konnte aus den cyclischen Derivaten **17**<sup>[11]</sup> und **18** NMR-spektroskopisch leicht abgeleitet werden (siehe Schema 3).

Vicinale Kopplungskonstanten in **17** zwischen 5 und 6 Hz weisen auf eine 3,4-*threo*-Konfiguration (**17a, b**), zwischen 7 und 8 Hz auf eine 3,4-*erythro*-Konfiguration hin (**17c, d**)<sup>[12]</sup>. Aus NOE-Differenzspektroskopie-Messungen läßt sich eine *trans*-Anordnung der Substituenten an C-1 und C-3 im Oxazolone in **18b, d**, eine *cis*-Anordnung in **18a, c** ableiten. Unter Berücksichtigung der absoluten Konfiguration an C-4 (aus der L-Aminosäure erhalten) läßt sich die Konfiguration der Zentren C-1, C-3 und C-4 zweifelsfrei festlegen.

Mit **7b** und dem stereochemisch analogen (Sequenzregel!) **8a** als zentralen Intermediaten können potente Renin-Inhibitoren synthetisiert werden, wie am Beispiel **14** exemplarisch gezeigt ist (Schema 1). Katalytische Transferhydrierung über Pd/C führt zu dem offenkettigen Aminoalkohol **9**, der nach Acylierung *N*-terminal zu **10** deblockiert wird. Cyclopentylglycin **11**<sup>[13]</sup> und *N*-Morpholinocarbonylphenylalanin **13**<sup>[14]</sup> werden unter Standardbedingungen gekuppelt und an Kieselgel chromatographisch gereinigt. Auf analogem Wege wurden die Renin-Inhibitoren **19–21** dargestellt. Ihre enzyminhibitorische Aktivität gegen endogenes Renin aus Humanplasma<sup>[15]</sup> ist in Tabelle 1 angegeben.

#### Arbeitsvorschrift

**7:** In einem 3L-Dreihalskolben mit mechanischem Rührer und einem Wasserabscheider werden 202.4 g (0.8 mol) des *N*-Boc-Allylamins **4** in 1000 mL Mesitylen gelöst und auf 140 °C erhitzt. Bei dieser Temperatur wird eine Mischung von 197 g (1.6 mol) *N*-Benzylhydroxylamin und 115.2 g (1.6 mol) 2-Methylpropanal in 800 mL Mesitylen in 2 h langsam zugegeben. Nach 4 h wird noch einmal die gleiche Menge *N*-Benzylhydroxylamin, 2-Methylpropanal und Mesitylen zugegeben. Nach weiteren 4 h wird der Ansatz eingeeengt, der Rückstand in Diethylether aufgenommen und mit 1 M KHSO<sub>4</sub>-Lösung gewaschen. Das Gemisch der Diastereomere wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel:

*n*-Hexan/Diethylether 7:3); Rechromatographie führt zu reinen Diastereomeren: **7a** 34 g, **7b** 69 g, **7c** 10 g, **7d** 11 g und 44 g Mischfraktionen. Gesamt- ausbeute: 168 g (52.2%).

Eingegangen am 25. Juli 1991 [Z 4824]

- [1] M. J. Wyvratt, A. A. Patchett, *Med. Res. Rev.* **5** (1985) 483.
- [2] W. J. Greenlee, *Med. Res. Rev.* **10** (1990) 173.
- [3] P. Bühlmeier, A. Caselli, W. Fuhrer, R. Göschke, V. Rasetti, H. Rueger, J. L. Stanton, L. Criscione, J. M. Wood, *J. Med. Chem.* **31** (1988) 1839.
- [4] a) R. Wolfenden, *Acc. Chem. Res.* **5** (1972) 10; b) G. E. Lienhard, *Science* **180** (1973) 149; c) L. Pauling, *Chem. Eng. News* **24** (1946) 1375.
- [5] J. J. Tufariello in A. Padwa (Hrsg.): *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Vol. 2, Wiley, New York 1984, S. 83–168.
- [6] a) K. Kasahara, H. Iida, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **54** (1989) 2225; b) A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **60** (1977) 426.
- [7] S. Mzengeza, R. A. Whitney, *J. Org. Chem.* **53** (1988) 4074.
- [8] <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren sowie EI- und FAB-Massenspektren sind in Einklang mit den angegebenen Strukturen.
- [9] a) BocPhe wird über 5% Pd/C bei 5 atm hydriert. Kupplung mit *N*-Methyl-*N*-Methyl-*O*-methylhydroxylamin [9b] nach Aktivierung mit *n*-Propylphosphonsäureanhydrid [9c] führt zum Aminosäureamid, das quantitativ mit LiAlH<sub>4</sub> zum Aminoaldehyd [9d] reduziert wird. Wittig-Reaktion mit „Instant Ylide“ (Methyltriphenylphosphoniumbromid und Natriumamid) [9e] ergibt das *N*-Boc-Allylamin **4** in 80% Ausbeute; b) S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 3815; c) H. Wissmann, H. J. Kleiner, *Angew. Chem.* **92** (1980) 129; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **19** (1980) 133; d) J. A. Fehrentz, B. Castro, *Synthesis* **1983**, 676; e) M. Schlosser, B. Schaub, *Chimia* **36** (1982) 36.
- [10] R. Huisgen, H. Seidl, I. Bruning, *Chem. Ber.* **102** (1969) 1102.
- [11] J. R. Luly, J. F. Dellaria, J. J. Plattner, J. L. Soderquist, N. Yi, *J. Org. Chem.* **52** (1987) 1487.
- [12] S. Futagawa, T. Inui, T. Shiba, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **46** (1973) 3308.
- [13] D. Nisato, J. Wagnon, G. Callet, D. Mettefeu, J.-L. Assens, C. Plouzane, B. Tonnere, V. Pliska, J.-L. Fauchere, *J. Med. Chem.* **30** (1987) 2287.
- [14] J. J. Plattner, P. A. Marcotte, H. D. Kleinert, H. H. Stein, J. Greer, G. Bolis, A. K. L. Fung, B. A. Bopp, J. R. Luly, H. L. Sham, D. J. Kempf, S. H. Rosenberg, J. F. Dellaria, B. De, J. Merits, T. J. Perun, *J. Med. Chem.* **31** (1988) 2277.
- [15] Humanplasma-Renin-Inhibitionstest: Humanplasma wird unter Zusatz von Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) als Antikoagulant erhalten und bei –20 °C gelagert. Die Plasma-Reninaktivität (PRA) wird als Bildungsrate von Angiotensin I aus endogenem Angiotensinogen und Renin nach Inkubation bei 37 °C bestimmt. Die Reaktionslösung enthält 150 µL Plasma, 3 µL 6.6 proz. 8-Hydroxychinolinsulfatlösung, 3 µL 10 proz. Dimercaprolösung (2,3-Dimercapto-1-propanol) und 144 µL Natriumphosphatpuffer (0.2 M; 0.1% EDTA, pH 5.6) mit oder ohne Prüfsubstanz in verschiedenen Konzentrationen. Das pro Zeiteinheit gebildete Angiotensin I wird mit einem Radioimmunoassay (Sorin Biomedica, Italien) bestimmt. Die prozentuale Inhibition der Plasma-Reninaktivität wird berechnet durch den Vergleich der Mengen des gebildeten Angiotensins I mit und ohne Inhibitor.

## Isophlorine: Moleküle am Schnittpunkt von Porphyrin- und Annullen-Chemie\*\*

Von Michael Pohl, Hans Schmickler, Johann Lex und Emanuel Vogel\*

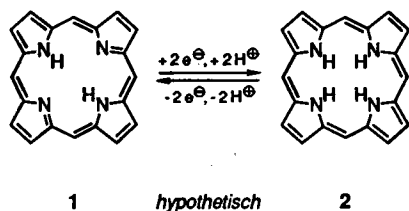
Professor Karl Heinz Büchel zum 60. Geburtstag gewidmet

Das Redoxsystem Porphyrin-Isophlorin **1** ⇌ **2** – eine Herausforderung für die Porphyrinchemie – ist Musterbeispiel für die verschlungenen strukturellen und chemischen Beziehungen zwischen Porphyrinen und Annullenen. Bei dem bislang hypothetischen Isophlorin (*N,N'*-Dihydroporphyrin) **2**, von Woodward im Zusammenhang mit der Chlorophyll-Synthese erstmals diskutiert<sup>[1]</sup>, handelt es sich um ein über-

[\*] Prof. Dr. E. Vogel, M. Pohl, Dr. J. Lex, Dr. H. Schmickler  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Greinstraße 4, W-5000 Köln 41

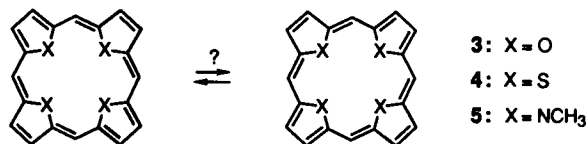
[\*\*] Diese Arbeit wurde von der German Israeli Foundation for Scientific Research and Development (G.I.F.) gefördert. Herrn Prof. Dr. F.-G. Klärner (Universität Bochum) sowie den Herren Priv.-Doz. Dr. J. Hahn und Dipl.-Chem. A. Hopp (Universität Köln) danken wir für hilfreiche Diskussionen.

brücktes [20]Annulen mit chinodimethanartigen Teilstrukturen. Im Unterschied zu **1** weist **2** sehr wahrscheinlich einige Abweichung von der Planarität auf, da die Gegenwart von vier Iminowasserstoffatomen, den Verhältnissen bei protonierten Porphyrinen nach zu schließen<sup>[2]</sup>, im Molekülinneren nichtbindende H...H-Wechselwirkungen hervorruft.



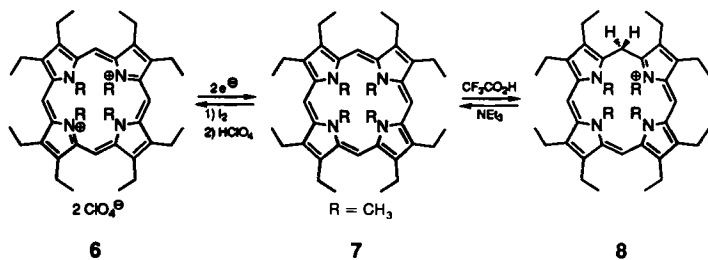
Neuere Beobachtungen am Porphycen-*N,N'*-Dihydroporphycen-Redoxsystem<sup>[3]</sup>, die unsere Aufmerksamkeit auf  $1 \rightleftharpoons 2$  lenkten, bekräftigen die Mutmaßung, daß **2** extrem leicht der Aromatisierung zum Porphyrin **1** unterliegt, sei es durch eine Folge von Zweielektronen-Oxidation und Deprotonierung oder auf anderem Wege.<sup>[11]</sup> Dies macht verständlich, weshalb Isophlorine sich bisher nicht nur der Synthese, sondern auch der Klärung ihrer denkbaren biologischen Relevanz zu entziehen vermochten. Von Isophlorinen abgeleitete dianionische Metallkomplexe, die aus entsprechenden Metalloporphyrinen durch Reduktion mit Alkalimetallen erhalten werden, sind demgegenüber seit längerem bekannt<sup>[4]</sup>.

Wir haben nun die Fahndung nach **2** mit Versuchen zur Gewinnung von Tetraoxa-, Tetrathia- und *N,N',N'',N'''*-Tetramethylisophlorin **3**, **4** bzw. **5** verbunden, beanspruchen



[20]Annulene vom Isophlorin-Typ doch unter verschiedenen Gesichtspunkten Interesse ( $\pi$ -Bindungsverhältnisse, Geometrieabhängigkeit der Paratropie, Komponenten supramolekularer Strukturen etc.). Nachdem wir kürzlich Tetraoxaisophlorin **3** (Modellfall für ein planares [4n]Annulen hoher Symmetrie) aus dem Tetraoxaporphyrin-Dikation<sup>[5]</sup> synthetisiert hatten<sup>[6]</sup>, gelang uns nun auch die Darstellung des Octaethylderivats **7** von *N,N',N'',N'''*-Tetramethylisophlorin.

Als Synthesekonzept für **7** bot sich an, das Francksche *N,N',N'',N'''*-Tetramethyloctaethylporphyrin-Dikation<sup>[7]</sup> als sein Diperchlorat **6**<sup>[8]</sup> getreu dem Vorbild des Weges zum Tetraoxaisophlorin **3** einer Zweielektronen-Reduktion – oder Vierelektronen-Reduktion mit nachfolgender partieller Reoxidation – zu unterwerfen. Versetzte man in THF sus-



pendiertes **6** bei  $-78^\circ\text{C}$  innerhalb 30 min mit einer 0.15-molaren Lösung von Anthracen-Natrium in THF (1.2facher Überschuß bezogen auf die Zweielektronen-Reduktion), so entstand das gewünschte [20]Annulen **7**, ohne daß Überreduktion zum potentiell aromatischen [20]Annulen-Dianion festzustellen war. Nach Zerstörung von überschüssigem Reduktionsmittel durch Sauerstoff wurde konventionell aufgearbeitet (Zugabe von Hydrochinon). Kristallisation aus Ethanol/Hexan (4:1) ergab **7** in glänzenden, braunen Nadeln, die sich oberhalb  $190^\circ\text{C}$  unter Gelbfärbung zersetzten (Ausb. 75 %). Anders als das hochreaktive Tetraoxaisophlorin **3** ist **7** an der Luft begrenzt haltbar.

Der Strukturbeweis für **7** stützt sich auf das temperaturabhängige  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (Abb. 1), aus dem aufgrund charakteristischer Linienformänderungen im Bereich von  $-72^\circ\text{C}$  bis  $104^\circ\text{C}$  zugleich hervorgeht, daß das Molekül in Analogie zu den Verhältnissen bei anderen [4n]Annulenen<sup>[9]</sup> bei Raumtemperatur eine schnelle degenerierte  $\pi$ -Bindungsverschiebung eingeht. Der dynamische Prozeß ist bei

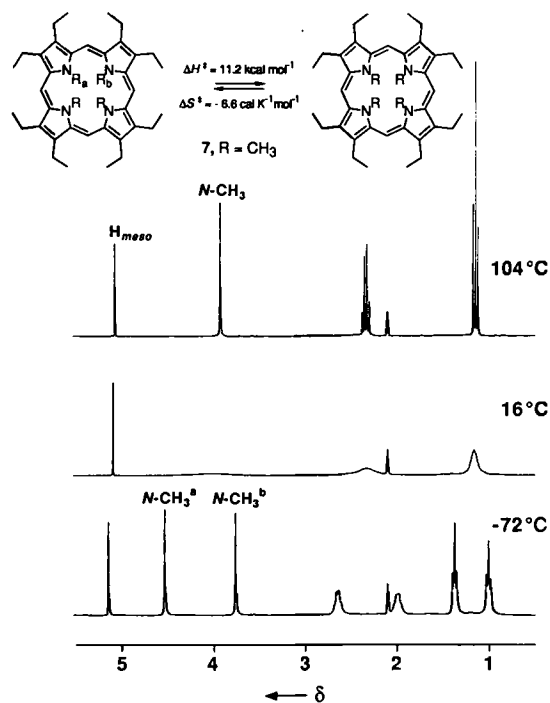


Abb. 1.  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (300 MHz,  $[\text{D}_6]$ Toluol) von **7** in Abhängigkeit von der Temperatur:  $-72^\circ\text{C}$  (Gebiet des langsamen Austauschs),  $16^\circ\text{C}$  (Koaleszenzbereich) und  $104^\circ\text{C}$  (Gebiet des schnellen Austauschs).

$-72^\circ\text{C}$  hinreichend verlangsamt, um das Spektrum, das Verbindung **7** mit lokalisierten  $\pi$ -Bindungen entspricht, hervortreten zu lassen: ein Singulett bei  $\delta = 5.12$  (4 H, H-*meso*), zwei Singulets bei  $\delta = 4.51$  und  $3.74$  ( $2 \times 6$  H, *N*-CH<sub>3</sub><sup>a</sup> bzw. *N*-CH<sub>3</sub><sup>b</sup>)<sup>[10]</sup>, zwei Quartetts bei  $\delta = 2.63$  und  $1.98$  ( $2 \times 8$  H, CH<sub>2</sub>)<sup>[11]</sup> und zwei Triplets bei  $\delta = 1.37$  und  $1.00$  ( $2 \times 12$  H, CH<sub>3</sub>). Bei Anheben der Temperatur bleibt das Signal der *meso*-Protonen erwartungsgemäß unverändert, während die drei Signal-Paare der am Austauschvorgang beteiligten Protonen jeweils nach anfänglicher Linienverbreiterung Koaleszenz zeigen ( $16^\circ\text{C}$  für *N*-CH<sub>3</sub>). Bei weiterer Temperaturerhöhung (auf  $104^\circ\text{C}$ ) erhält man das für **7** bei schnellem Austausch vorauszusehende einfache Spektrum, bestehend aus zwei Singulets, einem Quartett und einem Triplett (effektive  $D_{2d}$ -Molekülsymmetrie).

Jegliche Diskussion des  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums muß berücksichtigen, daß bei **7** als Folge des Raumbedarfs der *N*-

Nach einer Röntgenstrukturanalyse von **7**<sup>[12]</sup> steht nunmehr fest, daß die Verbindung im Kristall, ähnlich ihrem dikationischen Vorläufer **6**, eine sattelförmige Gestalt mit *syn,anti,syn,anti*-Konformation der *N*-Methylgruppen aufweist (Abb. 2). Während die Heterofünfringe im aromati-

Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des sattelförmigen **7** verdient nicht zuletzt deshalb Beachtung, weil es in der Gegenüberstellung mit den Spektren des praktisch planaren Tetraoxaisophlorins **3** und des  $N,N',N'',N'''$ -Tetramethyl-5,10-dihydroisophlorins (als Octaethylderivat) **9** (Tabelle 2)<sup>[13]</sup>, in dem die cyclische Konjugation unterbrochen ist, die Geometrieabhängigkeit der Paratropie von  $[\eta n]$ Annulenen<sup>[14]</sup> besonders eindrucksvoll sichtbar macht (Tabelle 1). Beim

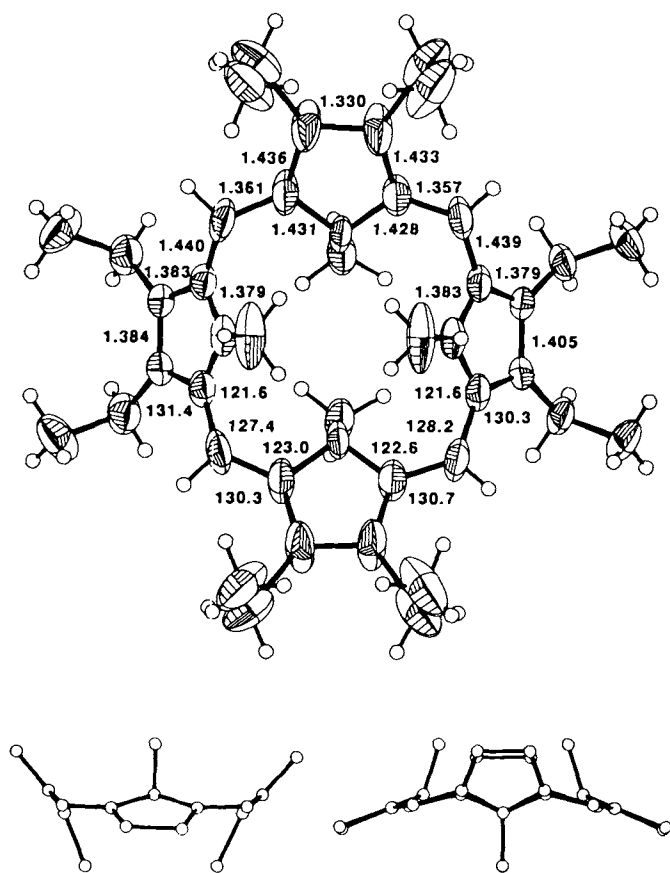


Abb. 2. Struktur von 7 im Kristall. Das Molekül hat angenäherte  $C_{2v}$ -Symmetrie (exakte  $C_s$ ), wie die drei ausgewählten Projektionen zeigen. Oben: Aufsicht mit Bindungslängen [Å] und -winkeln [°]; Standardabweichungen 0.009 Å bzw. 0.5°. Die Schwingungsellipsoide geben 40 % Wahrscheinlichkeit wieder. Unten: Seitenansichten (ohne Substituenten und H-Atome); links: parallel zur kristallographischen Spiegelebene; rechts: senkrecht hierzu.

schen **6** jedoch äquivalent sind, liegen diese bei **7** abwechselnd als Pyrrol- und Pyrrolinringe vor, wie es in der konventionellen Strukturformel zum Ausdruck kommt (Reduzierung der Molekülsymmetrie von  $D_{2d}$  nach  $C_{2v}$ ). Als Folge der sterischen Hinderung der *N*-Methylgruppen sind die Pyrrol- und Pyrrolinringe aus der Ebene, die sich durch die vier *meso*-Methinkohlenstoffatome legen läßt, um 49° bzw. 26° herausgedreht (die entsprechenden Torsionswinkel

Tabelle 1. Geometrieabhängigkeit der Paratropie in Isophlorinen.  $^1\text{H}$ -NMR-chemische Verschiebungen ( $\delta$ -Werte) der *meso*-Protonen in **3**, **7** und **9** (vinylische Wasserstoffatome) sowie der *N*- $\text{CH}_3$ -Protonen in **7** und **9** (jeweils 300 MHz,  $[\text{D}_6]\text{THF}$ ,  $-50^\circ\text{C}$ ).

	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>9</b>
$H_{meso}$	-0.30	4.95	5.32
$N-CH_3^a$	-	4.38	2.75
$N-CH_3^b$	-	3.48	1.41

Übergang vom Tetraoxaisophlorin **3** zur Stickstoffverbindung **7** verschiebt sich die Resonanz der *meso*-Protonen um nicht weniger als  $\Delta\delta = 5.3$  nach tieferem Feld! Wenn man sich vor Augen hält, daß damit annähernd die Resonanzlage der vinyllischen *meso*-Protonen von **9** erreicht wird, dann bedeutet diese Verschiebungsdifferenz für **7** einen nahezu vollständigen, geometriebedingten Verlust der Paratropie<sup>[14, 15]</sup>.

Die übrigen Spektren von 7 fügen sich harmonisch in das bisher gewonnene Bild der Verbindung ein: Das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (bei  $-60^\circ\text{C}$ ) zeigt komplementär zum Tieftemperatur- $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum elf Signale, darunter vier für quartäre Kohlenstoffatome. Im UV/VIS-Spektrum findet sich eine breite Bande bei 356 nm ( $\epsilon = 35000$ ), die bei 516 nm ( $\epsilon = 1440$ ) eine erst oberhalb 700 nm auslaufende Schulter aufweist. Eine im IR-Spektrum auftretende Bande bei  $1601\text{ cm}^{-1}$  (keine Entsprechung bei Porphyrinen) kann aufgrund von Vergleichen<sup>[4b, c, 16]</sup> mit einiger Sicherheit der

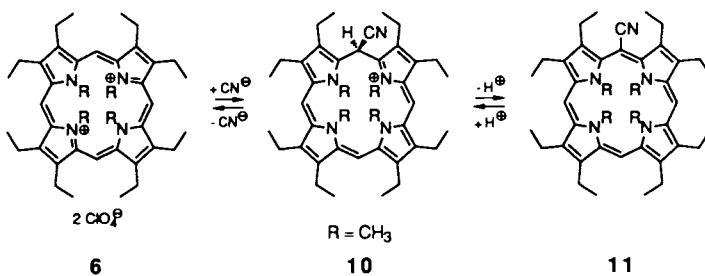
Valenzschwingung der exocyclischen C=C-Bindungen an den  $\alpha$ -Pyrrolin-Positionen zugeordnet werden. Daß im Massenspektrum außer dem Molekülion (100 %) das doppelt geladene aromatische Ion als prominenter Peak (25 %) erscheint, unterstreicht einmal mehr den [4n]Annulen-Charakter von **7**.

In chemischer Hinsicht spiegelt sich die [4n]Annulen-Natur von **7** vor allem in der leichten Oxidierbarkeit der Verbindung wider. Bereits milde Oxidationsmittel wie Iod, Silber(I)- und Eisen(III)-Ionen wandeln **7** in das Dikation **6** um, während Brom erforderlich ist, um *N,N',N'',N'''*-Tetramethyloctaethylporphyrinogen in **6** zu überführen<sup>[7]</sup>. Dagegen hatte die Reduktion von **7** mit Alkalimetallen zum 22- $\pi$ -Dianion bislang keinen Erfolg<sup>[17]</sup>, obwohl es für die Bildung nichtplanarer, aromatischer [4n]Annulen-Dianionen Präzedenzfälle gibt<sup>[18]</sup>. Mit Trifluoressigsäure in THF liefert **7** das in Lösung stabile, NMR-spektroskopisch abgesicherte Protonierungsprodukt *N,N',N'',N'''*-Tetramethyloctaethylphlorin-Kation **8** (Tabelle 2), aus dem **7** mittels Basen regenerierbar ist.

Die gegenwärtige Diskussion über den Mechanismus – speziell die Struktur des Übergangszustands – der  $\pi$ -Bindungsverschiebung in Cyclooctatetraenen<sup>[9b, 19]</sup> und anderen nichtplanaren 4n- $\pi$ -Elektronensystemen<sup>[9c, 20]</sup> war Anlaß, die Aktivierungsparameter der entarteten  $\pi$ -Bindungsverschiebung in **7** anhand des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums (Abb. 1) zu ermitteln. Hierzu wurden die Spektren bei 17 Temperaturen im Bereich von –72 °C bis 104 °C vermessen<sup>[21]</sup> und die Geschwindigkeitskonstanten durch Linienformanalyse der *N*-CH<sub>3</sub>-Signale berechnet (DNMR 5)<sup>[22]</sup>. Die Auswertung der kinetischen Daten auf der Basis der Eyring-Gleichung lieferte für den dynamischen Prozeß in **7** folgende Werte:  $\Delta H^\ddagger = 11.2 \pm 0.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ ,  $\Delta S^\ddagger = -6.6 \pm 0.6 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$  und somit  $\Delta G_{298}^\ddagger = 13.2 \text{ kcal mol}^{-1}$  (angegebene Fehler resultieren aus der statistischen Standardabweichung der Eyring-Gleichung).

Das sattelförmige Ringgerüst des *N,N',N'',N'''*-Tetramethylisophlorins **7** läßt bei Pyramidalisierung auch der Pyrrolring-Stickstoffatome eine gewisse Abflachung, jedoch keine vollständige Einebnung zu. Die Aktivierungsenthalpie der  $\pi$ -Bindungsverschiebung in **7** liegt dementsprechend in der Größenordnung der anderer nichtplanarer [4n]Annulene, namentlich der des Cyclooctatetraens<sup>[9b]</sup>, während sie bei dem praktisch ebenen **3** so stark erniedrigt ist ( $< 3 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), daß ihre Erfassung mittels <sup>1</sup>H- oder <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie an Grenzen stößt (das Signal der furanoiden Wasserstoffatome in **3** ist bei –135 °C unverändert scharf). Ein Bezug zur Dynamik des Cyclooctatetraens erscheint hier insofern gegeben, als nach den Vorstellungen von Ermer, Klärner et al. der Übergangszustand der  $\pi$ -Bindungsverschiebung in diesem Annulen nicht notwendigerweise eben ist, sondern eher die Gestalt eines abgeflachten Sattels aufweist<sup>[23]</sup>. Wie Paquette et al. in jüngsten Untersuchungen überzeugend darlegten, ist es zumindest bei einer Reihe von überbrückten Cyclooctatetraenen gerechtfertigt, eine solche nichtplanare Geometrie im Übergangszustand der  $\pi$ -Bindungsverschiebung anzunehmen<sup>[19]</sup>. Daß im Falle der Doppelbindungsverschiebung in **7** eine deutlich negative Aktivierungsentropie gefunden wird, ist einsichtig, da im Übergangszustand dieses entarteten Prozesses infolge verstärkter Pressung der *N*-Methylgruppen Freiheitsgrade der Bewegung eingefroren werden.

Die Chiralität einfach *meso*-substituierter *N,N',N'',N'''*-Tetramethylisophlorine sollte es ermöglichen, die angenommene konformative Stabilität des *N,N',N'',N'''*-Tetramethylisophlorin-Makrocyclus **7** durch Enantiomerentrennung zu überprüfen. Während Reaktionen von **7** mit Elektrophilen bisher keinen Erfolg hatten, konnte das *N,N',N'',N'''*-Tetra-



methyl-5-cyanoctaethylisophlorin **11** bequem aus **6** gewonnen werden. Die Umsetzung von **6** mit Natriumcyanid (Überschuß) in Ethanol (30 min) führt überraschenderweise nicht zu den erwarteten Bisaddukten (stereoisomere *N,N',N'',N'''*-Tetramethyl-5,10-dicyan-5,10-dihydroisophlorine), sondern liefert als einziges isolierbares Produkt

Tabelle 2. Ausgewählte physikalische Daten von **7–9** und **11**.

<p><b>7</b>: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>5</sub>CD<sub>3</sub>, –72 °C): <math>\delta</math> = 5.12 (s, 4H, H-<i>meso</i>), 4.51 (s, 6H, <i>N</i>-CH<sub>3</sub><sup>a</sup>), 3.74 (s, 6H, <i>N</i>-CH<sub>3</sub><sup>b</sup>), 2.63, 1.98 (2 q, 16H, CH<sub>2</sub>), 1.37, 1.00 (2 t, 24H, CH<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>5</sub>CD<sub>3</sub>, 104 °C): <math>\delta</math> = 5.05 (s, 4H, H-<i>meso</i>), 3.91 (s, 12H, <i>N</i>-CH<sub>3</sub>), 2.32 (q, 16H, CH<sub>2</sub>), 1.14 (t, 24H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, [D<sub>8</sub>]THF, –60 °C): <math>\delta</math> = 156.04, 138.60, 128.72, 128.03, 92.72, 40.79, 36.25, 19.01, 17.89, 16.53, 15.38; MS (EI, 70 eV): <i>m/z</i> 592 (<i>M</i><sup>+</sup>, 100%), 296 (<i>M</i><sup>2+</sup>, 25%); IR (CsI): <math>\tilde{\nu}</math> [cm<sup>–1</sup>] = 3100, 2964, 2930, 2870, 1601, 1459, 1395, 1357, 1316, 1261, 1191, 1054, 980, 961, 804, 745, 698, 667, 602; UV/VIS (THF): <math>\lambda_{\text{max}}</math> [nm] (<math>\epsilon</math>) = 286 (22000), 356 (35000), 387 (25000) sh, 416 (1450)</p> <p><b>8</b>: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, [D<sub>8</sub>]THF, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H): <math>\delta</math> = 6.68 (s, 2H, H-10,20), 5.42 (s, 1H, H-15), 3.84 (s, 2H, H-5), 3.61, 3.26 (2 s, 12H, H-21,22, 23,24), 2.65 (m, 4H, H-3a,7a), 2.62 (m, 4H, H-2a,8a), 2.50 (m, 4H, H-13a,17a), 2.44 (m, 4H, H-12a, 18a), 1.22 (t, 6H, H-2b,8b), 1.18 (t, 6H, H-3b,7b), 1.17 (t, 6H, H-12b,18b), 1.13 (t, 6H, H-13b,17b); <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, [D<sub>8</sub>]THF, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H): <math>\delta</math> = 166.22, 154.79, 150.14, 146.56, 140.12, 128.19, 126.83, 126.28, 114.41, 86.21, 38.96, 35.43, 22.47, 19.09, 18.59, 18.04, 17.81, 16.57, 16.17, 15.63, 14.74; UV/VIS (THF/CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H): <math>\lambda_{\text{max}}</math> [nm] (<math>\epsilon</math>) = 276 (17000), 341 (14000), 434 (20000), 771 (830)</p> <p><b>9</b>: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, [D<sub>8</sub>]THF, 20 °C): <math>\delta</math> = 5.33 (s, 2H, H-15,20), 3.90 (br. s, 4H, H-5,10), 2.88 (s, 3H, H-22), 2.79 (s, 6H, H-21,23), 2.50 (m, 4H, H-7a,8a), 2.45 (m, 4H, H-3a,12a), 2.40 (m, 4H, H-17a,18a), 2.35 (m, 4H, H-2a,13a), 1.51 (s, 3H, H-24), 1.15 (t, 6H, H-7b,8b), 1.13 (t, 6H, H-17b,18b), 1.10 (t, 6H, H-3b,12b), 1.05 (t, 6H, H-2b,13b); <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, [D<sub>8</sub>]THF): <math>\delta</math> = 151.99, 137.89, 126.95, 126.48, 125.96, 122.71, 122.11, 121.35, 87.29, 32.97, 31.73, 31.56, 22.19, 19.22, 18.80, 18.60, 18.28, 17.47, 17.27, 16.10, 15.43; MS (EI, 70 eV): <i>m/z</i> = 594 (<i>M</i><sup>+</sup>, 100%); IR (CsI): <math>\tilde{\nu}</math> [cm<sup>–1</sup>] = 2962, 2929, 2870, 2612, 1453, 1371, 1314, 1263, 1054, 963, 745; UV/VIS (CHCl<sub>3</sub>): <math>\lambda_{\text{max}}</math> [nm] (<math>\epsilon</math>) = 250 (26000), 362 (14000), 401 (14000)</p> <p><b>11</b>: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, –59 °C): <math>\delta</math> = 5.30, 4.92 (2 s, 2H, H-10,20), 4.96 (s, 1H, H-15), 4.25, 4.08, 3.51, 3.12 (4 s, 12H, H-21,22,23,24), 2.4–2.7 (m, 4H, H-3a,7a), 2.1–2.4 (m, 12H, H-2a,8a,12a,13a,17a,18a), 1.14–1.24 (m, 6H, H-3b,7b), 1.00–1.14 (m, 18H, H-2b,8b,12b,13b,17b,18b); <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 59 °C): <math>\delta</math> = 5.15 (s, 2H, H-10,20), 4.94 (s, 1H, H-15), 3.83, 3.74 (2 br. s, 12H, H-21,22,23,24), 2.5–2.8 (m, 4H, H-3a,7a), 2.2–2.4 (m, 12H, H-2a,8a,12a,13a,17a,18a), 1.25 (t, 6H, H-3b,7b), 1.14, 1.12, 1.10 (3 t, 18H, H-2b,8b,12b,13b,17b,18b); <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, –59 °C): <math>\delta</math> = 163.79, 157.13, 155.77, 148.59, 142.84, 138.56, 137.97, 135.39, 130.09, 130.02, 128.37, 128.31, 127.42, 126.88, 126.56, 123.93, 121.24, 97.44, 94.00, 92.67, 70.74, 40.75, 37.47, 35.75, 34.82, 17.2–17.9 (br.), 16.30, 15.97, 15.68, 15.50, 15.32, 15.16, 14.73; MS (EI, 70 eV): <i>m/z</i> = 617 (<i>M</i><sup>+</sup>, 100%), 309 (<i>M</i><sup>2+</sup>, 50%); IR (CsI): <math>\tilde{\nu}</math> [cm<sup>–1</sup>] = 3019, 2966, 2933, 2184, 1605, 1560, 1528, 1458, 1056, 959, 798, 685; UV/VIS (Hexan): <math>\lambda_{\text{max}}</math> [nm] (<math>\epsilon</math>) = 313 (21000), 376 (36000), 404 (2500)</p>
--

das luftstabile Nitril **11**, das nach herkömmlicher Aufarbeitung und Kristallisation aus Methanol in grünschwarzen Nadeln erhalten wird (Fp = 203 °C, Ausb. 70 %). Trotz verminderter Symmetrie gegenüber **7** ( $C_2$  vs.  $C_{2v}$ ) ist **11** noch zu einer degenerierten  $\pi$ -Bindungsverschiebung befähigt, die sich in entsprechender Temperaturabhängigkeit der NMR-Spektren äußert (Tabelle 2). Es erscheint zwingend, bei der Reaktion des Dikations **6** mit Cyanid-Ionen unter Bildung von **11** das  $N,N',N'',N'''$ -Tetramethylphlorin-Kation **10** als Zwischenstufe zu postulieren. Daß **10** durch Cyanid-Ionen zu **11** deprotoniert wird, war ebenso wenig vorauszusehen wie die Rücktransformation von **11** in **6** durch Mineralsäuren.

Die Enantiomerentrennung von **11** erwies sich als nicht notwendig, denn anders als bei **7**<sup>[11]</sup> gestatteten es bei **11** die diastereotopen Methylenprotonen der Ethylgruppen, die konformative Stabilität des  $N,N',N'',N'''$ -Tetramethylisophlorin-Makrocyclus NMR-spektroskopisch einwandfrei sicherzustellen. Offenbar bedingt durch lokale Anisotropie der Nitrilgruppe erscheinen die diastereotopen Methylenprotonen der dem *meso*-Substituenten benachbarten Ethylgruppen als besonders gut aufgelöstes Multipllett, welches den AB-Teil eines  $ABX_3$ -Systems bildet. Diese Signalgruppe zeigt beim Erhitzen der Probe keine Tendenz, zu einem einfachen Quartett zu kollabieren, sondern bleibt bis 175 °C (apparativ bedingte Grenze des Meßbereichs) unverändert scharf. Doppelresonanzexperimente<sup>[24]</sup> ergaben zudem keinen Hinweis auf einen Energietransfer zwischen den Methylenprotonen. Aus den NMR-spektroskopischen Befunden leitet sich für den Konformationswechsel der *N*-Methylgruppen im  $N,N',N'',N'''$ -Tetramethylisophlorin-Makrocyclus eine Energiebarriere von mindestens 25 kcal/mol<sup>-1</sup> ab. Die Möglichkeit, daß die  $\pi$ -Bindungsverschiebung in **7** und **11** von einem derartigen konformativen Prozeß überlagert ist, konnte damit ausgeschlossen werden.

Eingegangen am 28. Juni,  
ergänzte Fassung am 24. September 1991 [Z 4756]

- [1] R. B. Woodward, *Angew. Chem.* 72 (1960) 651; *Ind. Chim. Belg.* 27 (1962) 1293; R. B. Woodward, W. A. Ayer, J. M. Beaton, F. Bickelhaupt, R. Bonnett, P. Buchschacher, G. L. Closs, H. Dutler, J. Hannah, F. P. Hauck, S. Itô, A. Langenmann, E. Le Goff, W. Leimgruber, W. Lwowski, J. Sauer, Z. Valenta, H. Volz, *Tetrahedron* 46 (1990) 7599. Zu den von Woodward bei der Chlorophyll-Synthese entdeckten Phlorinen siehe auch: D. Mauzerall, *J. Am. Chem. Soc.* 84 (1962) 2437; *ibid.* 82 (1960) 1832.
- [2] A. Stone, E. B. Fleischer, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1968) 2735; N. Hirayama, A. Takenaka, Y. Sasada, E.-I. Watanabe, H. Ogoshi, Z.-I. Yoshida, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1974, 330.
- [3] E. Vogel, I. Grigat, M. Köcher, J. Lex, *Angew. Chem.* 101 (1989) 1687; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 1655.
- [4] a) G. L. Closs, L. E. Closs, *J. Am. Chem. Soc.* 85 (1963) 818; b) J. W. Buchler, L. Puppe, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 740 (1970) 142; c) A. Botulinski, J. W. Buchler, K.-L. Lay, H. Stoppa, *ibid.* 1984, 1259; d) A. M. Schul'ga, G. N. Sinyakov, G. P. Gurinovich, *Biofizika* 23(1) (1978) 5; *Chem. Abstr.* 88 (1978) 202315j; e) R. Cosmo, C. Kautz, K. Meerholz, J. Feinze, K. Müllen, *Angew. Chem.* 101 (1989) 638; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 604.
- [5] E. Vogel, W. Haas, B. Knipp, J. Lex, H. Schmickler, *Angew. Chem.* 100 (1988) 445; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 406.
- [6] Das sehr reaktive **3** (schwarze Kristalle) zeigt folgende spektroskopische Daten: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, [D<sub>8</sub>]THF, Raumtemperatur):  $\delta$  = 2.47 (s, 8 H, H- $\beta$ ), -0.15 (s, 4 H, H-*meso*); <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, [D<sub>8</sub>]THF, Raumtemperatur):  $\delta$  = 164.54 (C- $\alpha$ ), 122.34 (C- $\beta$ ), 97.47 (C-*meso*); MS (EI 70 eV):  $m/z$  316 ( $M^+$ , 100 %), 158 ( $M^{2+}$ , 22 %); IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3120, 1624, 1346, 1285, 1123, 1062, 1020, 978, 937, 888, 820, 784, 756, 723, 669, 608 cm<sup>-1</sup>; UV-VIS (THF):  $\lambda_{max}$  [nm] ( $\epsilon$ ) = 315 (107 000), 326 (92 000) sh, 343 (124 000), 368 (4800) sh, 402 (6000) sh, 408 (6200), 423 (7900), 430 (7000) sh, 452 (7000), 465 (4300) sh, 487 (5600), 620 (250) sh, 699 (340), 770 (350); P. Röhrig, *Dissertation*, Universität Köln 1991. Die Publikation über **3**, die durch Fehlordnungs-Probleme bei den strukturellen Untersuchungen verzögert wurde, ist in Vorbereitung.
- [7]  $N,N',N'',N'''$ -Tetramethylporphyrin-Dikationen (als Dibromide) wurden erstmals von B. Franck beschrieben: B. Franck, *Angew. Chem.* 94 (1982) 327; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 343; R. Steinkamp, *Dissertation*, Universität Münster 1978.
- [8] Die Röntgenstrukturanalyse des  $N,N',N'',N'''$ -Tetramethyloctaethylporphyrin-Dikations als Diperchlorat **6** wurde von uns im Zusammenhang mit den Untersuchungen über das Tetrathia-porphyrin-Dikation durchgeführt: E. Vogel, P. Röhrig, M. Sicken, B. Knipp, A. Herrmann, M. Pohl, H. Schmickler, J. Lex, *Angew. Chem.* 101 (1989) 1683; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 1651; zur Röntgenstrukturanalyse des  $N,N',N'',N'''$ -Tetramethyloctakis(carboxymethyl)porphyrinogens (als Dihydrat) siehe: G. Sawitzki, H. G. von Schnering, *ibid.* 88 (1976) 616 bzw. 15 (1976) 552.
- [9] a) Cyclobutadien: S. Masamune, *Pure Appl. Chem.* 44 (1975) 861; G. Maier, *Angew. Chem.* 100 (1988) 317; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 309; siehe auch D. J. Cram, M. E. Tanner, R. Thomas, *Angew. Chem.* 103 (1991) 1048; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 30 (1991) 1024; b) Cyclooctatetraen: F. A. L. Anet, *J. Am. Chem. Soc.* 84 (1962) 671; J. F. M. Oth, *Pure Appl. Chem.* 25 (1971) 573; c) überbrückte [12]Annulene: E. Vogel, H. Königshofen, K. Müllen, J. F. M. Oth, *Angew. Chem.* 86 (1974) 229; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 13 (1974) 281; H. Kohnz, B. Düll, K. Müllen, *ibid.* 101 (1989) 1375 bzw. 28 (1989) 1343.
- [10] Die Zuordnung von  $N-CH_3^+$  und  $N-CH_3^+$  (im Bereich des langsamen Austauschs) erfolgte aufgrund der Feststellung, daß im Falle von **9** die Protonen der *N*-Methylgruppe am Pyrrolstickstoff bei tieferem Feld Resonanz zeigen als die der *N*-Methylgruppe an der chinodimethanartigen Pyrrolin-einheit.
- [11] Bei **7** sind die Methylenprotonen der Ethylgruppen aufgrund der nicht-planaren Konformation des Ringgerüsts diastereotop und bilden somit den AB-Teil eines  $ABX_3$ -Systems, der jedoch in Toluol bei tiefer Temperatur zu einem schlecht aufgelösten Quartett degeneriert ist. Zum NMR-spektroskopischen Nachweis dynamischer Prozesse unter Ausnutzung diastereotoper Methylenprotonen siehe: K. M. Barkigia, M. D. Berber, J. Fajer, C. J. Medforth, M. W. Renner, K. M. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 8851; C. J. Medforth, M. D. Berber, K. M. Smith, J. A. Shelnutt, *Tetrahedron Lett.* 31 (1990) 3719.
- [12]  $C_{40}H_{36}N_4$ , Zers. oberhalb 190 °C, Kristalle aus Acetonitril; monoklin, Raumgruppe  $C2/m$ ,  $Z=4$ ;  $a=14.847(4)$ ,  $b=22.068(7)$ ,  $c=11.687(3)$  Å,  $\beta=110.10(2)^\circ$ ;  $\rho_{\text{ber}}=1.095$  g cm<sup>-3</sup>; Intensitätsmessungen auf Vierkreisdiffraktometer (0 °C,  $\lambda_{\text{Mo}}$  = 0.71069 Å,  $\theta_{\text{Mo}}$  (max) = 25°); Verfeinerung (C, N anisotrop, H isotrop) unter Berücksichtigung von 1397 Reflexen mit  $F_o > 4\sigma(F_o)$ ,  $R=0.082$ ,  $R_w=0.089$  (unter den Meßbedingungen trat langsame Zersetzung des Kristalls ein; weitere Temperaturniedrigung führte zu Phasenumwandlung). Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, W-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-55802, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- [13] Die Dihydroverbindung **9** entsteht aus dem  $N,N',N'',N'''$ -Tetramethyloctaethylporphyrin-Dikation **6** durch Reduktion mit NaBH<sub>4</sub> in Methanol (10 min, Raumtemperatur). Nach konventioneller Aufarbeitung und Kristallisation aus Hexan/Ethanol erhält man die Dihydroverbindung **9** in Form gelber Stäbchen, die sich oberhalb 250 °C zersetzen; Ausb. 80 %, (spektroskopische Daten siehe Tabelle 2).
- [14] Eine ausgeprägte Geometrieabhängigkeit der Paratropie in verdrehten Phenanthren-Dianionen demonstrierten kürzlich: R. Frim, A. Mannschreck, M. Rabinovitz, *Angew. Chem.* 102 (1990) 919; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 29 (1990) 919.
- [15] Zur Diskussion von Ringstromeffekten in [4n]Annulenen siehe: J. A. Popple, K. G. Untch, *J. Am. Chem. Soc.* 88 (1966) 4811; R. B. Mallion, *Pure Appl. Chem.* 52 (1980) 1541; A. Minsky, A. Y. Meyer, M. Rabinovitz, *Tetrahedron* 41 (1985) 785.
- [16] Eine vergleichbare Bande findet man beim  $N,N',N'',N'''$ -Tetramethyl-5,10-dihydrooctaethylisophlorin **9** (Tabelle 2).
- [17] Die schwierige Reduzierbarkeit von **7** zum Dianion kommt auch in der Cyclovoltammetrie der Verbindung zum Ausdruck. Man findet zwei irreversible Reduktionswellen bei den stark negativen Potentialen -2.42 und -2.69 V (vs. gesättigte Kalomelektrode, THF,  $n\text{-Bu}_4\text{NPF}_6$ , 100 mV s<sup>-1</sup>).
- [18] [12]Annulen-Dianion: J. F. M. Oth, G. Schröder, *J. Chem. Soc. B* 1971 904; 1,6-Methano[12]annulen-Dianion: J. F. M. Oth, K. Müllen, H. Königshofen, M. Mann, Y. Sakata, E. Vogel, *Angew. Chem.* 86 (1974) 232; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 13 (1974) 284.
- [19] L. A. Paquette, M. P. Trova, J. Luo, A. E. Clough, L. B. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 228; L. A. Paquette, T.-Z. Wang, J. Luo, C. E. Cottrell, A. E. Clough, L. B. Anderson, *ibid.* 112 (1990) 239; siehe auch: K. Müllen, W. Heinz, F.-G. Klärner, W. R. Roth, I. Kindermann, O. Adameczak, M. Wette, J. Lex, *Chem. Ber.* 123 (1990) 2349.
- [20] Bei hochsubstituierten Heptalenen ermöglichte die Trennung der  $\pi$ -Bindungs-isomere und deren Spaltung in Enantiomere den sicheren Nachweis, daß die  $\pi$ -Bindungsverschiebung via einem nichtplanaren, helical-chiralen Übergangszustand verläuft: K. Hafner, G. L. Knaup, H. J. Lindner, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 61 (1988) 155.
- [21] Die Messung wurde in entgastem [D<sub>8</sub>]Toluol durchgeführt; die Temperaturkalibrierung erfolgte mittels Methanol und Ethylenglykol.
- [22] G. Binsch, H. Kessler, *Angew. Chem.* 92 (1980) 445; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 411; zu DNMR 5 siehe: D. S. Stephenson, G. Binsch, *Quantum Chem. Progr. Exch.* 10 (1978) 365.
- [23] O. Ermer, F.-G. Klärner, M. Wette, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 4908.
- [24] H. Günther: *NMR-Spektroskopie*, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart 1983.