

Von kleinen Kohlenstoffringen zu Porphyrinen – ein persönlicher Bericht über 50 Jahre Forschung

Emanuel Vogel^{†*}

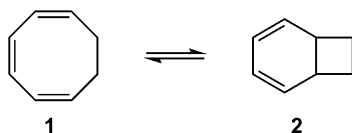
Cyclooctatetraen · Valenzisomerisierungen ·
Kleinsystems · Porphyrine

In memoriam Rudolf Criegee

1. Einleitung

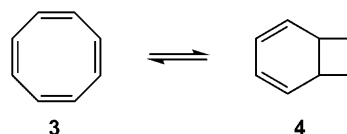
Unter den vielfältigen molekularen Umlagerungen, die bei Verbindungen mit kleinen Kohlenstoffringen auftreten können, hat der Reaktionstyp „Valenzisomerisierungen“^[1] in den letzten Jahrzehnten besondere Beachtung gefunden. Treibende Kraft dieser meist thermischen Reaktionen ist die Entspannung energiereicher kleiner oder mittlerer Ringe. Es ist ein mechanistisches Merkmal von Valenzisomerisierungen, dass sich in ihrem Verlauf weder radikalische noch ionische Zwischenstufen nachweisen lassen und dass der Strukturwechsel lediglich auf einer konzertierten Reorganisation von σ - und π -Elektronen im Molekülgerüst, verbunden mit entsprechenden Änderungen von Atomabständen und Bindungswinkeln, beruht. Stellt sich zwischen den Komponenten der betreffenden Umlagerungen ein dynamisches Gleichgewicht ein, so spricht man von einer Valenztautomerie.

Valenzisomerisierungen und -tautomerien im Verbund mit kleinen Ringen traten ins Rampenlicht durch die 1952 gemachte spektakuläre Entdeckung von A. C. Cope, dass Cycloocta-1,3,5-trien (**1**) und Bicyclo[4.2.0]octa-2,4-dien (**2**)

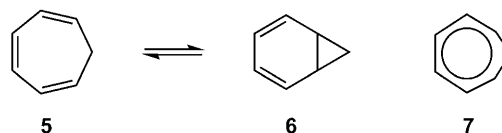


bei Temperaturen von 80–100 °C in einem reversiblen dynamischen Gleichgewicht miteinander verknüpft sind. Formal handelt es sich bei dieser Isomerisierung um einen nach den Woodward-Hoffmann-Regeln thermisch erlaubten, disrotatorisch verlaufenden, electrocyclischen Prozess.

Ein Jahrzehnt später erbrachte R. Huisgen aufgrund anspruchsvoller kinetischer Untersuchungen von Diels-Alder-Reaktionen des Cyclooctatetraens (**3**) den Nachweis, dass auch **3** – entsprechend schon früherer Vermutungen – ein

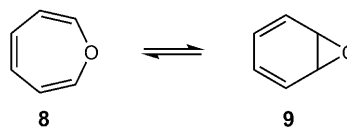


Gleichgewicht mit seinen bicyclischen Isomeren, dem Bicyclo[4.2.0]octa-2,4,7-trien (**4**) unterhält. Erwartungsgemäß ist die Gleichgewichtskonzentration von **4** extrem niedrig; sie beträgt lediglich 0.01% und liegt danach unter der Nachweisgrenze der meisten spektroskopischen Methoden.



In auffälligem Unterschied zu den als abgeklärt zu betrachtenden Tautomerengleichgewichten **1**⇌**2** und **3**⇌**4** wurden die Tautomerie-Verhältnisse im analogen Cycloheptatrien-Norcaradien-System (**5** und **6**) – d. h. R. Willstätters Tropyliiden – lange Zeit kontrovers diskutiert. Während W. von E. Doering Cycloheptatrien und Norcaradien zeitweilig als Resonanzhybrid **7** der beiden Isomeren auffasste, war sich H. Meerwein sicher, Norcaradien nachgewiesen zu haben. Der Doering-Meerwein-Dissens verhalf meinem Kölner Arbeitskreis zu der Einsicht, dass die Cycloheptatrien-Norcaradien-Valenztautomerie^[2] erhebliches Synthesepotential besitzt und – in Kombination mit Birch-Reduktionen – den Weg zu zahlreichen bislang nicht zugänglichen Molekülen von theoretischem und biologischem Interesse eröffnet.

In der Verfolgung dieser Konzeption wurden wir bestärkt durch das parallele Studium der Oxepin-Benzoloxid-Valenztautomerie (**8**⇌**9**), die H. Günther durch Tieftemperatur-NMR-Spektroskopie, als einem der ersten Beispiele dieser Art, erfolgreich auswertete.

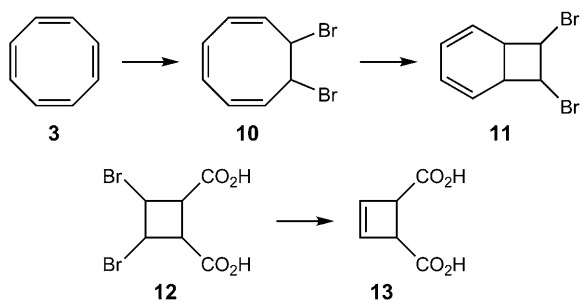


[*] Prof. E. Vogel
Roland-Betsch-Straße 7, 76257 Ettlingen (Deutschland)
E-Mail: emanuel.vogel@uni-koeln.de

[†] E. Vogel verstarb kurz nach Fertigstellung des Manuskripts am 30. März 2011. Korrespondenz kann an Christiane Vogel (gleiche Adresse) gerichtet werden.

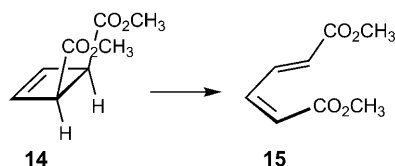
2. Neue Aspekte der Cyclooctatetraen-Chemie – Junktim zu den Woodward-Hoffmann-Regeln

Auf das engste verflochten mit dem Thema dieses Essays ist die Chemie des Cyclooctatetraens, über die W. Reppe und sein Team in der BASF kurz zuvor in faszinierenden Arbeiten berichtet hatten. Als eine Art Eldorado im Bereich diverser Isomerisierungen, einschließlich Valenzisomerisierungen, zog der Achtring-Kohlenwasserstoff unwillkürlich die Aufmerksamkeit auf sich.



Eine der bemerkenswertesten Reaktionen von Cyclooctatetraen stellt ohne Zweifel seine unter Vierringbildung erfolgende Bromierung dar, die zum *trans*-7,8-Dibrombicyclo[4.2.0]octadien (**11**) führt. Nach R. Huisgen liegt hier – entgegen früheren Interpretationen – eine 1,2-Brom-Addition zu **10** mit anschließendem electrocyclischem Prozess vor.

Es war der relativ leichte Zugang zum *cis*-1,2-Methoxycarbonylcyclobuten-(3) (**14**) (über **12** und **13**), der unser

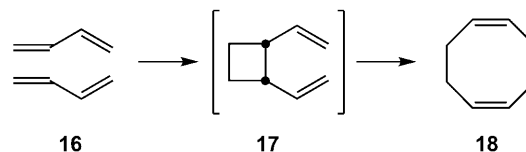


Interesse auch auf die seinerzeit nur flüchtig bekannte Öffnung des Cyclobutenrings zu den entsprechenden 1,4-disubstituierten Butadienen lenkte. Erwartungsgemäß bewirkten die beiden elektronegativen Dicarboxymethoxygruppen von **14** eine deutliche Senkung der Isomerisierungstemperatur (auf 120°C, bezogen auf ca. 200°C bei Cyclobuten). Völlig überraschend war jedoch die Beobachtung, dass sich **14** stereospezifisch unter Bildung von *cis,trans*-1,4-Methoxycarbonylbutadien (**15**) (*cis,trans*-Muconsäure-Ester) isomerisiert. Wurde diese Stereospezifität zunächst als eine Laboratoriumskuriosität angesehen, so erlangte sie alsbald, zusammen mit Befunden von R. Criegee und E. Havinga, hohe Aktualität als eine der experimentellen Grundlagen für die Aufstellung der Woodward-Hoffmann-Regeln.^[3]

3. Cope-Umlagerungen kleiner Kohlenstoffringe

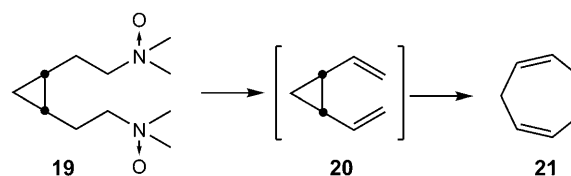
Ungeahnte Weiterungen sollten sich auch aus dem Studium des thermischen Verhaltens von *cis*- und *trans*-1,2-Di-

vinylcycloalkanen mit kleinen Ringen ergeben. Betrachtungen zum Mechanismus der von K. Ziegler beschriebenen thermischen Dimerisation des Butadiens (**16**) zum *cis,cis*-



Cycloocta-1,5-dien (**18**) führten mich zu der Annahme, dass die Reaktion nicht im Sinne einer [4+4]-Cycloaddition verläuft, sondern über eine – als Vierzentren-Valenzisomerisierung aufzufassende – Cope-Umlagerung von primär gebildetem *cis*-1,2-Divinylcyclobutan (**17**) erfolgt. Tatsächlich lagert sich *cis*-1,2-Divinylcyclobutan, das unabhängig präpariert wurde, bei 80°C glatt in *cis,cis*-Cycloocta-1,5-dien um, wohingegen das bereits bekannte *trans*-1,2-Divinylcyclobutan bei diesen Temperaturen stabil ist.

Die Umlagerung **17**→**18** und die anschließend durch Thermolyse von **19** realisierte *cis*-1,2-Divinylcyclopropan-Cyclohepta-1,4-dien-Isomerisierung (**20**→**21**) bekräftigen



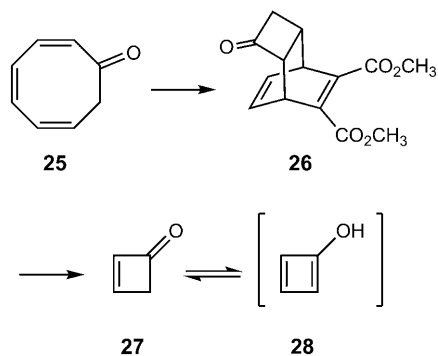
eindrucksvoll, dass die Entspannung eines energiereichen kleinen Ringes der Cope-Umlagerung erhebliche Triebkraft verleiht. Nachdem *cis*-1,2-Divinylcyclopropan später auf anderen Wegen auch isoliert werden konnte, wurde dessen Isomerisierung im Detail untersucht.

Es ist wesentlich auf diese Erkenntnis zurückzuführen, dass die Cope-Umlagerung, die bis dahin praktisch unbeachtet geblieben war, eine dramatische Renaissance erfuhr, kulminierend in Doerings genialem Konzept des Bullvalens (**24**) (mit Homotropiliden (**23**) als Wegbereiter zu **24**), und zu einer der bedeutendsten Umlagerungen in der organischen Chemie avancierte.

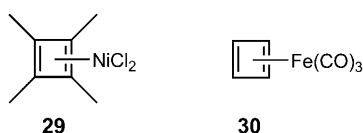


Die *cis*-1,2-Divinylcyclopropan-Isomerisierung fand später als Methode zur Bildung des Kohlenstoff-Siebenrings in der Naturstoffsynthese nützliche Anwendung. Offensichtlich besitzt diese Umlagerung auch biologische Relevanz, wurde doch durch Arbeiten von L. Jaenicke bekannt, dass *cis*-1,2-Divinylcyclopropane und die entsprechenden Cyclohepta-1,4-diene als Sexuallockstoffe von Braunalgen in der Natur vorkommen.

Was die hauptsächlich durch die Cyclooctatetraen-Chemie inspirierte Erforschung der chemischen Beziehungen zwischen Achtring und Vierring betrifft, so sei als weiteres instruktives Beispiel die Umwandlung von Cyclooctatrienon (**25**) über **26** in Cyclobutenon (**27**) angeführt; letzteres ist insofern bemerkenswert, als es als Tautomer des fiktiven Hydroxycyclobutadiens (**28**) angesehen werden kann.

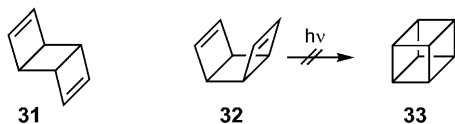


In diesem Zusammenhang scheint es angezeigt, auch einen Blick auf Cyclobutadien und seine Metallkomplexe zu werfen. Es ist das Verdienst von R. Criegee und G. Schröder, einen Tetramethylcyclobutadien-Nickelkomplex (**29**) syn-



thetisiert zu haben. Diese Pioniertat fand nicht zuletzt deshalb große Beachtung, weil H. C. Longuet-Higgins und L. E. Orgel Cyclobutadien-Komplexe aufgrund quantenmechanischer Überlegungen als stabile Verbindungen prognostiziert hatten. Einen Eisentricarbonyl-Komplex von unsubstituiertem Cyclobutadien (**30**) präparierten einige Jahre später R. Pettit et al. durch Einsatz von Dichlorcyclobuten (aus Cyclooctatetraen).

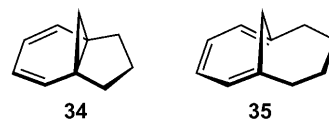
Versuche, aus den Metallkomplexen die jeweiligen Cyclobutadiene in Freiheit zu setzen, führten vorwiegend zu Gemischen der stereoisomeren Cyclobutadien-Dimere (**31** und **32**). Entgegen der Erwartung gelang es bisher aber nicht, durch Photolyse von **32** eine Brücke vom Cyclobutadien zum Cubansystem **33** über **32** zu schlagen.



4. Entdeckung von 1,6-Methano[10]annulen, einem 10 π -Hückel-Aromaten

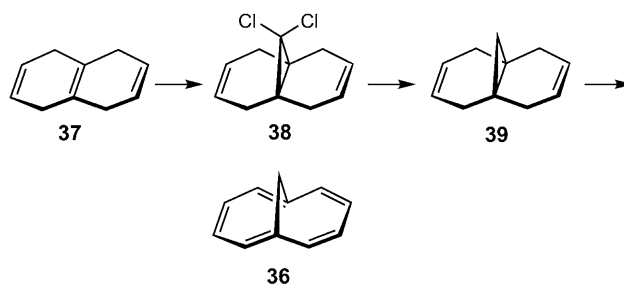
Noch bestehende Unsicherheiten bezüglich der Norcaradien-Cycloheptatrien-Valenztautomerie bewogen mich, das

Gleichgewichtsproblem mittels des authentischen Norcaradiens (**34**), in dem das Ringgerüst durch den Klammereffekt einer Trimethylen-Brücke arretiert ist, anzugehen. Wenn gleich hierbei keine strukturellen Besonderheiten zutage traten, sollte sich obiger Gedanke als sehr fruchtbar erweisen.



Es zeigte sich nämlich, dass die Verlängerung der Brücke von drei auf vier CH₂-Glieder mit einem praktisch vollständigen Wechsel von der Norcaradien- zur Cycloheptatrien-Form mit peripherem Zehnring (**35**) verbunden ist. Formal bedurfte es lediglich noch der Einführung von zwei Doppelbindungen in **35**, um zum bisher nicht diskutierten 1,6-Methano[10]annulen (**36**) zu gelangen.

Als geeigneter Weg zu **36** stellte sich die Reaktionsfolge **37**→**39** mit dem Dichlorcarben-Addukt (**38**) als unerlässliche Zwischenstufe heraus.



1,6-Methano[10]annulen, ein relativ stabiler blassgelber Kohlenwasserstoff, Schmelzpunkt 28–29°C, der einen nur leicht von der Planarität abweichenden C₁₀-Perimeter besitzt, ist laut Spektren und Strukturanalysen mit einem aromatischen cyclisch-konjugierten 10 π -Elektronensystem ausgestattet und somit ein 10 π -Hückel-Aromat.^[4] Als erstes neutrales 10 π -System, durch das die Hückel-Regel erneut eine eindrucksvolle Bestätigung erfährt, zog es rasch die Aufmerksamkeit der Fachwelt auf sich und hielt Einzug in Lehrbücher und Journale der organischen Chemie (siehe auch seine Charakterisierung in *Chemical & Engineering News*).^[5]

Von 1,6-Methano[10]annulen leiten sich durch Einwirkung elektrophiler Agenzien (gewöhnlich durch eine Folge von Addition und Eliminierung) sowie durch unabhängige Synthesen eine ganze Palette von Substitutionsprodukten ab.

Zu dem Kohlenwasserstoff gesellten sich in rascher Folge die Analoga 1,6-Oxido- und 1,6-Imino[10]annulen (**40** und **41**). Außerdem konnten 2,7- und 3,8-Methanoaza[10]annulen (**42** und **43**) gewonnen werden, bei denen es sich um Homologe des Pyridins handelt.

Von den weiteren 1,6-Methano[10]annulen-Varianten scheint mir insbesondere das stabile Bicyclo[5.4.1]undeca-

RESEARCH

10 Pi Electron System Is Aromatic

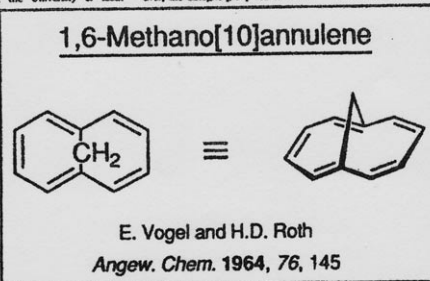
West German chemists develop structure and aromaticity of 1,6-methanocyclodecapentaene

Chemists at the Institut für Organische Chemie at the University of Köln (Cologne) have confirmed the structure of aromatic cyclodecapentaene (Angew. Chem. 1964, 76, 145).

The novel 10 pi system can be looked upon as a derivative of cyclodecapentaene, Prof. Vogel says. Its mental support to this view. However, the Cologne group assumed that = Tricyclo[4.1.0]¹undeca-2,4,7,9-tetraene—that is, the 9,10-dihydro-1,8-ene membered.

JP with acyclic to cyclo- highly delocalization. ture that has one. resonance and chemical be- German chem- structure of 1,6- ste the com- bies an A₂B₂ (su) at 2.5 to and a sharp retons of the absorption of a field (in the red with the strong shielding of the methylene protons above the ring indicates the presence of a ring current. These NMR findings, Prof. Vogel says, are in line with recent work on the related 14 pi electron system, tricyclo[5.2.1]undeca-2,4,6,8-tetraene.

1,6-Methano[10]annulene

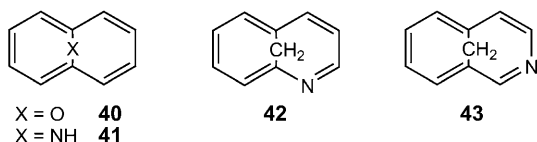


E. Vogel and H.D. Roth
Angew. Chem. 1964, 76, 145

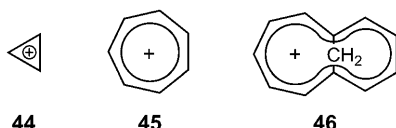
form and potassium-tert-butoxide, to the central double bond of the tetrahydronaphthalene.

Vol. 62, Oct. 5, 1964, Pages 10, 11
Copyright 1964 by the American Chemical Society and reprinted by permission of the copyright owner

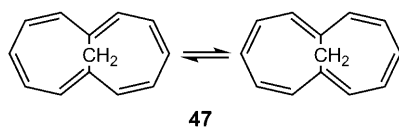
CHEMICAL & ENGINEERING NEWS



pentaenyl-System (**46**) als Fluoroborat erwähnenswert. Das 10 π -Kation **46**, wenngleich überbrückt, ergänzt seine Vorläufer, das Cyclopropenyl- und Tropylium Ion (**44** bzw. **45**) auf harmonische Weise.



Beim Ausbau der 1,6-Methano[10]annulene-Chemie war es sehr förderlich, über ein Technikum zu verfügen, das wir einer großzügigen Schenkung der Firma Bayer verdanken. Über die Jahre wurden auf diese Weise insgesamt ca. 12 kg des Annulens produziert.



Die Natur des 1,6-Methano[10]annulens als 10 π -Hückel-Aromat wird unterstrichen durch die Synthese und Eigenschaften seines [4n] π -Homologen, des 1,7-Methano[12]annulens (**47**). Da das überbrückte [12]Annulene laut Struk-

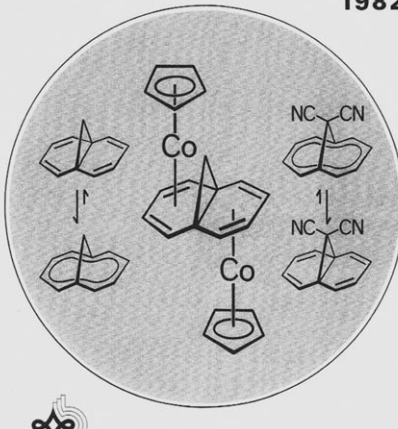
turanalyse ebenfalls einen näherungsweise ebenen Kohlenstoff-Perimeter besitzt, bietet sich das Paar 1,6-Methano[10]annulene und 1,7-Methano[12]annulene als ein gutes Modell für einen Vergleich zwischen einem [4n+2]- und [4n] π -System an. Gemäß Erwartung unterscheidet sich 1,7-Methano[12]annulene dramatisch von seinen aromatischen Homologen durch das Auftreten von fluktuierenden π -Bindungen und die Beobachtung gegensätzlicher NMR-Charakteristika (diatropes versus paratropes Verhalten).

Die Grenze der Existenzfähigkeit von 1,6-Methano[10]annulene ist erreicht (wie man plakativ auf einem Titelbild der *Angewandten Chemie* von 1982 sehen kann), wenn Metallkomplexbildung oder geeignete Substitution am Brücken-Kohlenstoffatom eine Valenzisomerisierung vom 1,6-Methano[10]annulene- zum „Bisnorcaradien“-System erzwingt.

ANGEWANDTE CHEMIE

Herausgegeben von der Gesellschaft Deutscher Chemiker

94/ 11 1982



verlag chemie

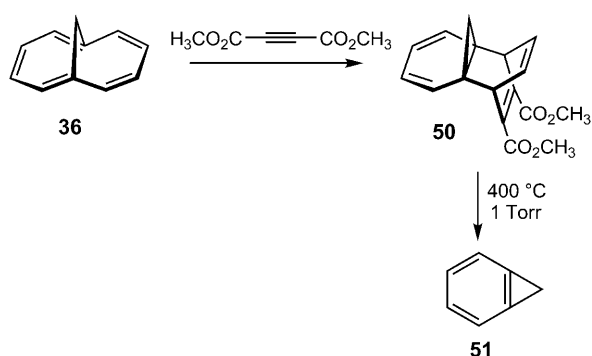
ANCEAD 94 (11) 809 - 880 (1982) · ISSN 0044 - 8249

Im Falle des 1,6-Methano[10]annulens ist die Resonanzstabilisierung des aromatischen Systems so groß, dass die valenzisomere Form im Gleichgewicht direkt nicht beobachtet werden kann, während das 11,11-Dicyanderivat laut Strukturanalyse nur in der Bisnorcaradien-Form vorliegt. Eine einfache Erklärung hierfür liefert nach H. Günther das Walsh-MO-Orbitalmodell des Cyclopropanrings, wonach beim Norcaradien-Cycloheptatrien-Gleichgewicht allgemein Substituenten mit Akzeptoreigenschaften in der Brücke die Norcaradienform stabilisieren, weil sie den antibindenden Anteil der besetzten Orbitale der Basisbindung des Dreirings herabsetzen. Die Bisnorcaradienform des Stammsystems kann nur fixiert werden, indem die Dieneinheiten als Liganden in Übergangsmetallkomplexen wie dem gezeigten Bis-cobaltkomplex eingebunden werden.

5. Cyclopropabenzol (Benzocyclopropen)

Eine reizvolle Erweiterung der Chemie des 1,6-Methano[10]annulens verhiess die Synthese des sehr gespannten Kohlenwasserstoffs Cyclopropabenzol (**51**), von dem bisher lediglich Derivate bekannt waren. 1,6-Methano[10]annulen reagiert mit Acetylendicarbonsäuredimethylester unter Bildung eines Dien-Addukts **50**, das bei Pyrolyse (400 °C/1 Torr) im Sinne einer Alder-Rickert-Spaltung das erwartete Cyclopropabenzol als farblose Flüssigkeit liefert. Obwohl der Kohlenwasserstoff sehr reaktiv ist, hat man es aufgrund seiner Spektren mit einer aromatischen Verbindung zu tun.

Die Gewinnung des Cyclopropabenzols durch W. Grimme und S. Korte bereitete leider keine ungeteilte Freude, denn der Kohlenwasserstoff ist mit extrem widerlichem Geruch behaftet, der in Windeseile von dem ganzen Kölner Chemischen Institut Besitz ergriff. Es kam, wie es kommen

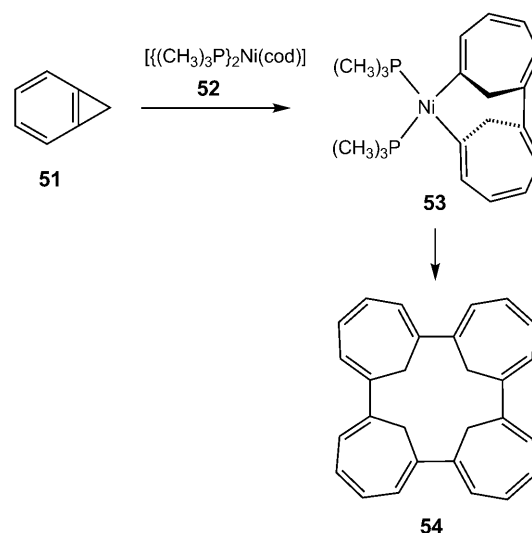


musste! Von zahlreichen Klagen zermürbt, verbot uns die Universitätsverwaltung kurzerhand jegliches weitere Arbeiten mit dem Zielmolekül. Wir mussten es daher anderen überlassen, das vermutete chemische Potential des Cyclopropabenzols auszuloten.

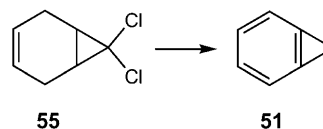
Zu unserer Genugtuung fand das zum Freiwild gewordene Cyclopropabenzol das Interesse der Arbeitsgruppe von R. Mynott, R. Neidlein, H. Schwager und G. Wilke am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung. Diese Gruppe erkannte, dass es des Einsatzes metallorganisch-katalytischer Methoden bedarf, um die Chemie des Cyclopropabenzols zur Entfaltung zu bringen.

Ein erster Erfolg, eine sehr ungewöhnliche zweistufige Synthese eines Tetrakismethano[24]annulens (**54**) – durch formale Cyclotetramerisierung von **51** durch Metallacyclen-Bildung – bahnte sich an, als der Kohlenwasserstoff bei der Umsetzung mit 1,5-Cyclooctadien-bis(trimethylphosphan)-nickel(0) (**52**) glatt Bismethanonickelacyclotridecahexaen (**53**) lieferte. Anschließende Einwirkung von Trimethylphosphan auf das vielseitigen Reaktionen zugängliche **53** führte durch reduktive Eliminierung zum Tetrakismethano[24]annulen (**54**), bei dem die vier Ringe in der Cycloheptatrienform vorliegen.

Aufsehen erregte auch die Herstellung von Nickelkomplexen mit Propellanstruktur, die aus der Reaktion von Difluorocyclopropabenzol mit Nickel(0)-Komplexen hervorgehen.



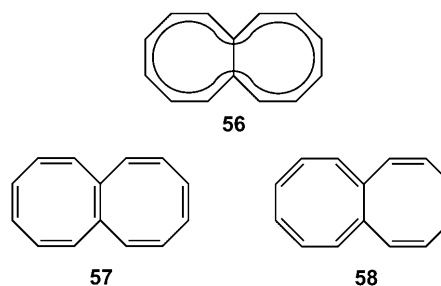
Der essentielle Beitrag der Arbeitsgruppe von R. Neidlein und G. Wilke zur Cyclopropabenzol-Chemie wurde allerdings erst möglich, nachdem W. E. Billups durch Dehydrohalogenierung des Dichlorids **55** einen einfachen präparativen Zugang zu Cyclopropabenzol erschlossen hatte.



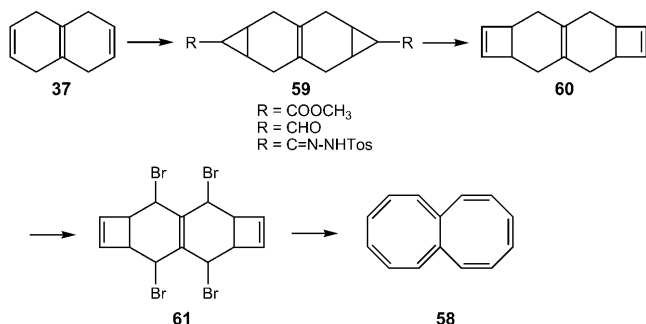
6. Synthese und Eigenschaften von Octalen

Als illustres Beispiel für die Nützlichkeit von Kleinring-Kohlenwasserstoffen im Verbund mit Valenzisomerisierungen sei abschließend die Synthese des 14 π -Elektronensystems Octalen (**56**), eines Klassikers aus dem Bereich der nichtbenzoiden Aromaten, präsentiert. Bei Octalen – einer luftempfindlichen gelben Flüssigkeit vom Siedepunkt 50–52 °C/1 Torr und Schmelzpunkt –5 bis –4 °C – handelt es sich um ein aus zwei *ortho*-kondensierten Cyclooctatetraen-Einheiten aufgebautes Ringsystem, das daher auch als Achtring-Analogon des Naphthalins aufgefasst werden kann.

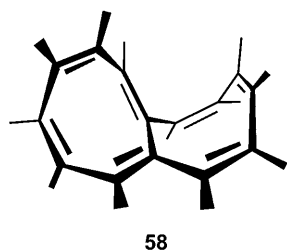
Was die Elektronenstruktur von Octalen betrifft, so stellt sich die Frage, ob man es mit einem Aromaten (**56**) oder mit



einem bzw. einem Gemisch der beiden olefinischen Isomere mit unterschiedlicher Lage der Doppelbindungen zu tun hat (**57** bzw. **58**). Da alle Versuche, Octalen über geeignet erscheinende Achtring-Vorstufen zu gewinnen, nicht zum Ziel führten, hielten wir einen Wechsel in der Synthesestrategie für unerlässlich. In der Tat eröffnet sich der Weg zum gewünschten Molekül, wenn anstelle von Achtring-Vorstufen eine Abfolge von Cyclopropan- und Cyclobutanderivaten, inklusive Valenzisomerisierungen, gemäß der Reaktionsfolge **37**→**58** zum Einsatz gelangt.

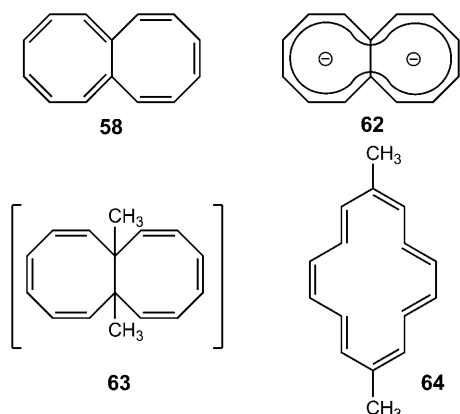


Wie aus neueren Berechnungen hervorgeht, reicht die Resonanzstabilisierung eines planaren Octalens nicht aus (Defizit von ca. 50 kcal mol⁻¹), um die bei der Einebnung der beiden Achtringe auftretende Spannung zu überwinden. Diesem Befund entsprechend weist das ¹H-NMR-Spektrum des Kohlenwasserstoffs lediglich olefinische Absorption auf. Laut einer detaillierten Analyse der temperaturabhängigen Gestaltänderung des ¹³C-NMR-Spektrums, durchgeführt von K. Müllen und J. F. M. Oth, kommt Octalen die von konformativen Prozessen überlagerte nichtplanare Struktur **58** zu.



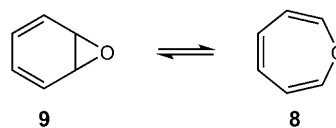
Das chemische Verhalten des Octalens ist geprägt durch seine Fähigkeit, bei der Reduktion, sei es mit Lithium oder elektrochemisch, vier Elektronen aufzunehmen, wobei über die Sequenz von Radikalanion, Dianion (diamagnetisch) und Radikaltrianion ein Tetraanion (wie das Dianion diamagnetisch) entsteht. Durch Reaktionskontrolle mittels NMR- und ESR-Spektroskopie gelingt es, die Reduktion auf der Stufe des Dianions **62** zu arretieren. Lässt man auf die Lösung des Dianions Dimethylsulfat einwirken, so resultiert *cis*- und/oder *trans*-1,8-Dimethyl[14]annulen (**64**), dessen Bildung auf die MO-theoretisch prognostizierte Methylierung an den quartären C-Atomen (Intermediat **63**) verbunden mit einer Valenzisomerisierung zurückzuführen ist. Diese Umwandlung

beansprucht nicht zuletzt deshalb Interesse, weil damit eine Brücke zwischen Octalen- und Annulenchemie (nach F. Sondheimer) hergestellt wird.



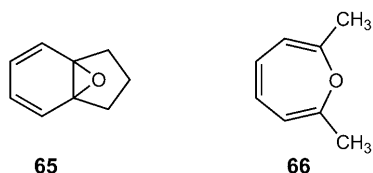
7. Arenoxide und Oxepine

Die Entdeckung von Benzoloxid und Oxepin, die just zum 100-jährigen Jubiläum (1965) der Kekulé'schen Benzolformel gemacht wurde, ist ein besonders reizvolles Kapitel unserer Forschung.^[6] Auch hier stand die Hückel-Theorie Pate, denn das eigentliche Ziel war das zum Furan homologe 8 π -System Oxepin, dessen vorausgesagte olefinische Natur aufgezeigt werden sollte.



Für die Gewinnung des als Vorstufe zu **8** gedachten Benzoloxids **9** bestand in der Dehydrohalogenierung des bekannten 4,5-Dibrom-1,2-epoxycyclohexans mit geeigneten Basen ein im Prinzip einfaches Syntheschema. Die Einwirkung von Chinolin bei hoher Temperatur auf das Dibromid erwies sich offensichtlich als zu drastisch, um definierte Produkte isolieren zu können. Diese Erfahrung machte man sowohl im Arbeitskreis von Meinwald als auch im eigenen Arbeitskreis.

Erfolg stellte sich jedoch ein, als mein Mitarbeiter W. Böll, ein vormaliger Schüler von G. Wittig, die Reaktion unter milden Bedingungen (Natriumethylat in siedendem Ether) durchführte und hierbei in 80% Ausbeute ein gelbes, zunächst für Oxepin gehaltenes Produkt erhielt. Wie H. Günther durch Tieftemperatur-NMR-Spektroskopie zur allgemeinen Überraschung erkannte, lag in Bölls Produkt kein einheitliches Oxepin vor, sondern ein Valenztautomerengemisch von Benzoloxid und Oxepin. Die beiden Gleichgewichtspartner, die sich rasch ineinander umwandelten, existieren in vergleichbarer Konzentration. Zur Klärung des schnellen Gleichgewichts trug bei, dass mit 8,9-Indanoxid (**65**) und 2,7-Dimethyloxepin (**66**) einheitliche Benzoloxid- und Oxepin-Referenzverbindungen bereitgestellt werden konnten.



Laut Energieprofil ist Benzoloxid bemerkenswerterweise um ca. 2 kcal mol⁻¹ stabiler als Oxepin (Abbildung 1), doch überwiegt letzteres aus Entropiegründen im Gleichgewicht.

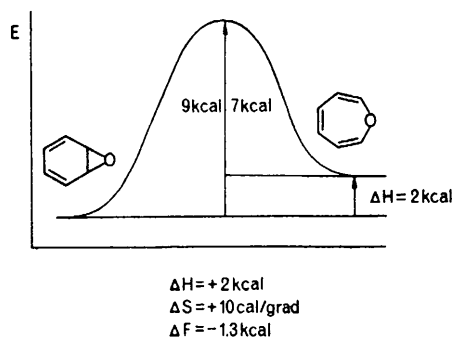
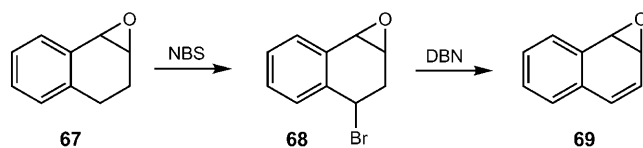


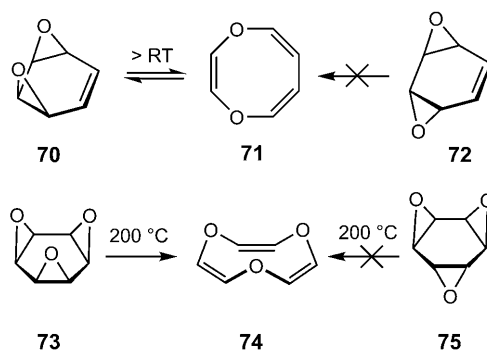
Abbildung 1. Das Benzoloxid/Oxepin-Gleichgewicht.

Welche Bedeutung dem Benzoloxid bzw. den Arenoxiden tatsächlich zukommt, trat alsbald in einem biochemischen Arbeitskreis zutage. Die Kenntnis des spektroskopischen Steckbriefs des Benzoloxids und anderer in Köln synthetisierter Arenoxide, insbesondere des von F.-G. Klärner präparierten 1,2-Naphthalinoxids (**69**; NBS = *N*-Bromsuccinimid; DBN = Diazabicyclononen), ermöglichte B. Witkop, der durch die Entdeckung des NIH-Shifts den Arenoxiden schon sehr nahe war, den Nachweis zu erbringen, dass Arenoxide Metaboliten des oxidativen Abbaus von Aromaten sind. Damit war der Startschuss gegeben für eine Flut von Arenoxid-Arbeiten, die die Arenoxide zu einem integralen Bestandteil biochemischer Forschung machten.



Parallel zu dieser Entwicklung gelang es H.-J. Altenbach 1972 in Köln, die gesamte Palette der höheren Benzoloxide, *syn*- und *anti*-Benzoldioxid (**70** bzw. **72**) und *syn*- und *anti*-Benzoltrioxid (**73** bzw. **75**), zu synthetisieren (*syn*-Benzoltrioxid wurde gleichzeitig von H. Prinzbach gewonnen).

Erstaunlicherweise stellte sich hierbei heraus, dass auch *syn*-Benzoldioxid – im Unterschied zum thermisch sehr stabilen *trans*-Isomer – mit seinem monocyclischen Valenztautomer, dem 1,4-Dioxocin (**71**), in ausgewogenem Gleichgewicht vorliegt, dessen Einstellung oberhalb Raumtemperatur erfolgt. *syn*-Benzoltrioxid lagert sich demgegenüber erst bei

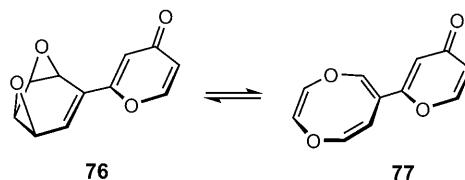


200 °C in einem offenbar irreversiblen Prozess in sein Neuring-Valenztautomer, das Trioxonin, um, während das *anti*-Benzoltrioxid unter diesen Bedingungen stabil ist und selbst eine Gasphasenpyrolyse bei 400–500 °C unzersetzt übersteht.

1,4-Dioxocin (**71**) und seine Stickstoff- und Schwefelanaloga, das 1,4-Diazocin bzw. das 1,4-Dithiocin, beanspruchen als potentielle 10 π -Heteroaromaten Interesse. Während das vermutlich nichtebene 1,4-Dioxocin olefinischer Natur ist, hat man es bei 1,4-Diazocin, das von H.-J. Altenbach aus *syn*-Benzoldioxid über *syn*-Benzolbisimin-Derivate gewonnen wurde (eine weitere Synthese wurde von H. Prinzbach beschrieben), mit einem planaren, aromatischen Molekül zu tun. Im Gegensatz zum Sauerstoff-Analogon führt die Umlagerung des *syn*-Benzolamins vollständig zum Achtringssystem. Derivate des 1,4-Diazocins mit elektronenziehenden Substituenten am Stickstoff zeigten demgegenüber keinen aromatischen Charakter.

1,4-Dithiocin dürfte ähnlich seinem Sauerstoffanalogon olefinisch sein, denn *syn*-Benzolbisepisulfid zeigt keine Neigung, sich zum Achtring zu öffnen. Die Eigenschaften eines später bekannt gewordenen substituierten 1,4-Dithiocins bekräftigten diesen Schluss.

Die Kölner Arbeiten über Arenoxide-Oxepine fanden eine harmonische Abrundung durch die Synthese des Antibiotikums LL-Z1220 (**76**, **77**) (mit H.-J. Altenbach 1984), einem von amerikanischen Autoren entdeckten natürlichen *syn*-Benzoldioxid-1,4-Dioxocin-System, das als solches jedoch erst anhand der Eigenschaften des Stammsystems erkannt wurde.



8. [4n+2] π -Homologe des 1,6-Methano[10]annulens

Das dem 1,6-Methano[10]annulen innewohnende Potential manifestiert sich nicht zuletzt in der Tatsache, dass der Kohlenwasserstoff als Stammkörper einer Reihe von [4n+2] π -Homologen auf Acen-Basis fungiert. Diese Homo-

logen sind bei *syn*- bzw. all-*syn*-Position der CH₂-Brücken im Kontext von molekularer Geometrie und Aromatizität von Interesse, da ihr $[4n+2]$ -Kohlenstoff-Perimeter zunehmender Abbeugung unterliegt, wenn die Anzahl der Glieder vergrößert wird (Abbildung 2).

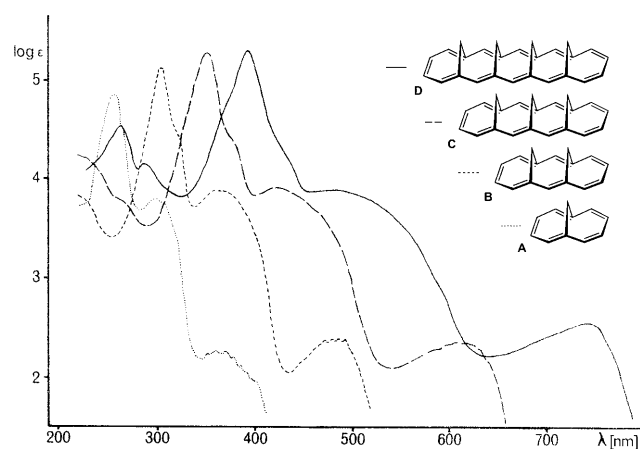


Abbildung 2. UV-Spektren von CH₂-überbrückten $[4n+2]$ -Annulenen mit 10, 14, 18 und 22 π -Elektronen (in Cyclohexan).

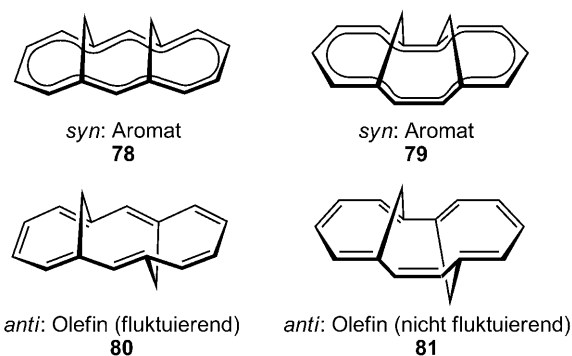
Unter Anwendung von Methoden, die im Kölner Laboratorium entwickelt wurden, war es möglich, die Homologen mit 14, 18 bzw. 22 π -Elektronen zu gewinnen.^[7] Wenngleich beim Übergang von **A** zu **D** eine Steigerung der chemischen Reaktivität eintritt, darf den Spektren zufolge das am stärksten abgelenkte **D** noch als aromatisch bezeichnet werden. Damit bestätigt sich einmal mehr die Erfahrung, dass ein cyclisch-konjugiertes $[4n+2]\pi$ -Elektronensystem erhebliche Abweichungen von der Planarität toleriert, ohne seinen aromatischen Charakter völlig einzubüßen.

Ein praktisch vollständiger Aromatizitätsverlust lässt sich zwar herbeiführen, doch bedarf es hierfür extremer Deformationen des Kohlenstoffgerüsts.

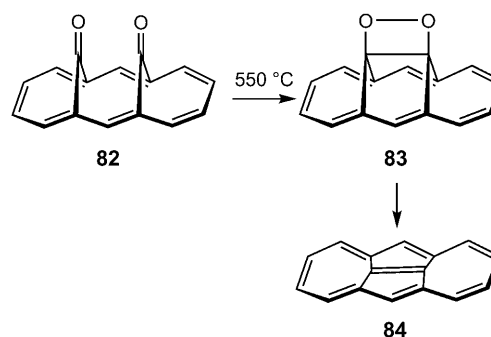
Ein anschauliches Beispiel für die Geometrieabhängigkeit der Aromatizität liefert das Stereoisomerenpaar *syn*- und *anti*-Bismethano[14]annulen mit Anthracen-Perimeter (**78** bzw. **80**): Das *syn*-Isomer liegt als stabiler 14π -Hückel-Aromat vor, während das *anti*-Isomer eine reaktive olefinische Verbindung mit fluktuierenden π -Bindungen darstellt.

Auch die *syn*- und *anti*-Bismethano[14]annulene mit Phenanthren-Perimeter (**79** bzw. **81**) sind bekannt. Die Aromatizität von **79** ist jedoch merklich schwächer ausgeprägt als die von **78**. Bei dem olefinischen **81** fällt auf, dass es im Gegensatz zu **80** keine fluktuierenden π -Bindungen aufweist.

Abgesehen von den stereoisomeren Bismethano[14]annulenen verdient es das theoretisch außerordentlich stabile *syn*-carbonylüberbrückte [14]Annulen **82** (mit zwei parallel orientierten Carbonylgruppen) kommentiert zu werden. Entgegen den Erwartungen zeigt **82** bei der Pyrolyse nur geringe Neigung zu Anthracen und Kohlenmonoxyd zu fragmentieren, sondern übersteht Temperaturen (in der Gasphase) bis 550 °C. Oberhalb dieser Temperatur erfährt es eine bis dahin unbekannte $[2+2]$ -Cycloaddition der beiden Carbonylgruppen unter Bildung eines 1,2-Dioxetans **83**.



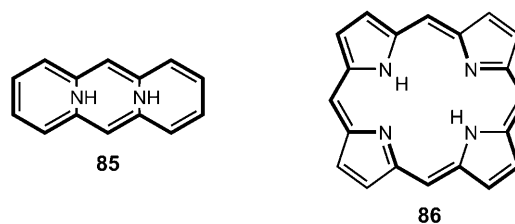
Dieser Reaktionsweg erschließt sich aus dem Befund, dass als Hauptprodukt der Pyrolyse das neue Konstitutionsisomer des Pyrens (hier als Isopyren bezeichnet) **84** entsteht. Singulett-Sauerstoff, das angenommene zweite Fragmentierungsprodukt, harret noch des Nachweises.



9. Porphycen und andere Strukturvarianten des Porphyrins

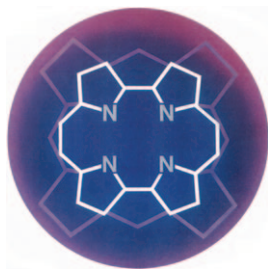
Unter den überbrückten [14]Annulenen nimmt das *syn*-1,6:8,13-Bisimino[14]annulen mit Anthracen-Perimeter (**85**) eine Schlüsselstellung ein, denn es vermittelt einen Aufbruch zu neuen Ufern: in das interdisziplinäre Gebiet der Porphyrine. Das Studium von **85** lenkte unser Blickfeld auf das [18]Annulen-Porphyrinmodell (**86**) von K. Smith, demzufolge der tetrapyrrolische Makrocyclus als ein NH-überbrücktes Diaza[18]annulen aufgefasst werden kann. Diese Analogie legte es nahe, dass sich zwischen Annulen- und Porphyrinchemie eine symbiotische Verknüpfung herstellen lässt.^[8]

Die Verfolgung obiger Idee inspirierte das Design und die Synthese des Porphycens (**87**), des attraktivsten der insgesamt

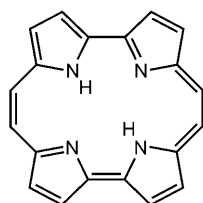


sechs denkbaren Porphyrin-Konstitutionsisomere mit einem N_4 -Kern – Moleküle, die die Natur offenbar „vergessen“ hat.

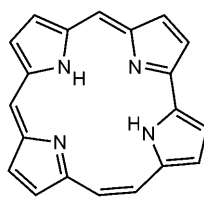
Porphyceen (**87**), von M. Köcher durch Reaktion von α, α' -Dipyrroldialdehyd mit einem Zink-Kupfer-Paar gewonnen,



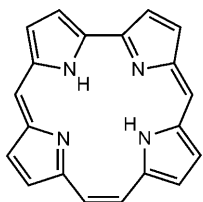
erweist sich als stark fluoreszierendes indigoblaues Pigment, das nach Untersuchungen mit J. Michl, G. Hohlneicher und K. Schaffner in seinen physikalischen und chemischen Eigenschaften auffällige Ähnlichkeit mit Porphyrin zeigt. Insbesondere besitzt es die Fähigkeit, analog zum Porphyrin, eine große Anzahl von Metallkomplexen zu bilden.



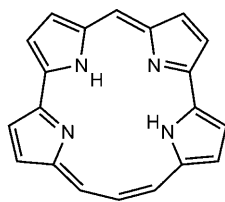
Porphyceen
87



Hemiporphyceen
88



Corrporhyceen
89



Isoporphyceen
90

Außer Porphyceen konnten die Konstitutionsisomere Hemiporphyceen (**88**), Corrporhyceen (**89**) und Isoporphyceen (**90**) synthetisiert werden.^[9] K. Houk berechnete nach der PM3-Methode die relativen Energien der Porphyrin-Konstitutionsisomere. Danach weisen Porphyceen und Porphyrin vergleichbare Stabilität auf, während sich für die anderen Isomere deutlich höhere relative Energien ergeben.

Betrachtet man die Porphyrine, wie oben dargelegt, von der Warte des Annulene-Chemikers,^[10] so erschließt sich über die Porphyrin-Konstitutionsisomere hinaus eine ganze Palette von Varianten, zu denen die als 18π -Kationen existierenden Sauerstoff-, Schwefel- und Seleno-Analoga der Porphyrine zählen.

10. Resümee

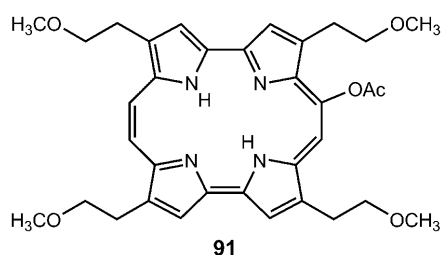
Die Forschung unseres Arbeitskreises, die sich zeitlich über mehr als ein halbes Jahrhundert erstreckte, wird von vielen Kollegen als einheitliches Ganzes angesehen. Die hohe Einschätzung trifft unabhängig von der Diversität der untersuchten Verbindungen zu, denn diese sind auf evolutionäre Weise – gleichsam in einem Netzwerk – miteinander verbunden. Außer dem Kölner Team entwickelten mehrere organische Chemiker ein Interesse an der Exploration des Cyclooctatetraens, als Reppe seine kostbare Chemikalie in 1-Liter-Quantitäten Hochschulprofessoren, insbesondere S. Winstein, R. Criegee, G. Schröder, R. Huisgen und R. Pettit, für Forschungszwecke zur Verfügung stellte.

Von Anfang an (1953) profitierten unsere wissenschaftlichen Bemühungen von der Tatsache, dass eine größere Anzahl bedeutender Kleinringverbindungen bisher der Synthese trotzte (Benzoxid, Cyclopropabenzol) oder andere (1,6-Methano[10]annulen, Porphyceen) in der Gedankenwelt des Chemikers überhaupt nicht existierten.

Es war die Entdeckung des aromatischen Kohlenwasserstoffs 1,6-Methano[10]annulen, die seitdem unsere Forschung besonders prägte.

Im Rückblick klingt es sehr seltsam, dass mein erster Bericht über kleine Ringe (Diskussionsbeitrag auf einer Berliner GDCh-Tagung), an die ich große Hoffnungen knüpfte, nicht die erwartete Begeisterung auslöste. Der Kommentar eines älteren Kollegen zu meiner Forschung lautete schlicht und einfach: „Herr Vogel, Ihre Arbeiten sind ja ganz hübsch, aber zu exotisch, um Ihnen zu einer Professur zu verhelfen.“ Mein Eindruck war, dass kleine Kohlenstoffringe in den Vereinigten Staaten auf größeres Interesse stoßen würden als hierzulande. Tatsächlich erhielt ich – kaum dass ich mich von den ernüchternden Bemerkungen meines Kollegen erholt hatte – eine Einladung von Donald Cram (späterer Nobelpreisträger), an der Universität von Kalifornien in Los Angeles Vorlesungen zu halten. Es waren die West Coast Lectures, die Winstein Memorial Lecture und andere Events, die mich in die Lage versetzten, lohnenswerte wissenschaftliche und persönliche Kontakte bis zu meiner Emeritierung mit der UCLA zu pflegen. In Einklang hiermit ist einer der UCLA-Kollegen, Professor Ken Houk, Coautor unserer letzten Publikationen auf dem Porphyrin-Gebiet. Parallel initiierten wir über die Jahre zahlreiche Gemeinschaftsprojekte mit Experten, um unsere Forschung interdisziplinär auszugestalten.

Zum Ende gelangte ein höchst sichtbares Phänomen in das Blickfeld der Kölner Forschung: die Farbe.^[11] Zusammen mit dem indigoblauen Pigment Porphyceen decken die orange- bis rotfarbenen überbrückten Annulene fast das ganze Elektronenspektrum ab. Die spektralen Eigenschaften ließen die Systeme als ideale Strukturen für die Anwendung in der Medizin als Energietransfer-Agentien in der photodynamischen Therapie von Hautkrebs erscheinen. Mit A. Cross, dem ehemaligen Vize-Präsidenten von Syntex wurde deshalb eine Firma, Cytopharm, Inc. (Menlo Park, Kalifornien) gegründet, in der als vielversprechender Kandidat ein substituiertes



Porphycenderivat **91** entwickelt wurde, das sich in klinischen Studien bewährt hat.

Eingegangen am 23. Februar 2011

Online veröffentlicht am 14. April 2011

-
- [1] „Valenzisomerisierungen von Verbindungen mit gespannten Ringen“, „Valence Isomerizations in Compounds with Strained Rings“: E. Vogel, *Angew. Chem.* **1962**, 74, 829–839; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 1–11.
- [2] „Perspektiven der Cycloheptatrien-Norcaradien-Valenztautomerie“: E. Vogel, *Pure Appl. Chem.* **1969**, 20, 237–262.
- [3] „Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie“, „The Conservation of Orbital Symmetry“: R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 797–869; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 781–853.
- [4] „Aromatic 10 π -electron systems“: E. Vogel, *Chem. Soc. Spec. Publ.* **1967**, 21, 113–147.
- [5] *Chem. Eng. News* **1964**, 42, 40–41; H. Hopf, *Classics in Hydrocarbon Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2000.
- [6] „Benzoloxid-Oxepin-Valenztautomerie“, „Benzene Oxide–Oxepin Valence Tautomerism“: E. Vogel, H. Günther, *Angew. Chem.* **1967**, 79, 429–446; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, 6, 385–401.
- [7] „Aromatic and nonaromatic 14 π -electron systems“: E. Vogel, *Pure Appl. Chem.* **1971**, 28, 355–377; „Recent advances in the chemistry of bridged annulenes“: E. Vogel, *Pure Appl. Chem.* **1982**, 54, 1015–1039.
- [8] „Novel porphyrinoids“: E. Vogel, *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 557–564.
- [9] „Porphyrin isomers“: J. L. Sessler, A. Gebauer, E. Vogel, *Porphyrin Handbook* **2000**, 2, 1–54.
- [10] „The porphyrins from the ‘annulene chemist’s’ perspective“: E. Vogel, *Pure Appl. Chem.* **1993**, 65, 143–152.
- [11] „Porphyrinoid macrocycles: A cornucopia of novel chromophores“: E. Vogel, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 1355–1360; „Novel porphyrinoid macrocycles and their metal complexes“: E. Vogel, *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, 33, 1461–1487.
-