

**Synthetische und mechanistische Untersuchungen  
der nukleophilen Substitution  
an  $\beta$ -substituierten Tetrapyrrolen**

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
des Fachbereichs Biologie, Chemie, Pharmazie  
am Institut für Chemie  
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von  
Ines Bischoff  
aus Bad Schwartau  
April 2002

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von April 1998 bis Februar 2002 am Institut für Chemie/Organische Chemie (Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie) der Freien Universität von Berlin unter Betreuung von Priv. Doz. Dr. Mathias O. Senge durchgeführt.

1. Gutachter: Priv. Doz. Dr. Mathias O. Senge

2. Gutachter: Prof. Dr. A.-Dieter Schlüter

Tag der Disputation: 15. Juni 2002

This work describes several projects aimed at a systematic investigation of the reaction of  $\beta$ -substituted porphyrins with lithiumorganic reagents. Starting-point of this work was the observation from SENGE and KALISCH, that 2,3,7,8,12,13,17,18-octaethylporphyrin and its nickel(II)complex react easily with organolithium reagents.<sup>1</sup> The excellent reactivity was confirmed in this investigation. According to the projects described aims section (chapter 3), the following results were obtained:

- It was demonstrated that use of various organolithium reagents (mostly  $\text{Li}^n\text{Bu}$ ,  $\text{LiPh}$ ) presents simple access to prepare nona-, deca-, undeca-, and dodecasubstituted porphyrins with almost any desired regiochemical pattern and combination of *meso* alkyl and aryl residues. Several dodecasubstituted nickel(II)complexes were synthesized from 2,3,7,8,12,13,17,18-octaethylporphyrin in five steps. This investigation gives important hints for the planning of an rational strategy to produce porphyrins with mixed substitution pattern for the future (chapter 4.4). The determination of eleven X-ray structures of porphyrins with different substituent pattern confirmed known tendencies in macrocycle deformation of symmetric porphyrins. The presence of both alkyl and aryl residues in the a given molecule induces a mixing of distortion modes. The alkyl group has a larger contribution to the overall conformation than an aryl group and induces *ruf* distortion. The X-ray structure of the porphyrin **71** showed a nonplanar porphyrin with enantiotopic faces. On the basis of the LiR-chemistry it should be possible to synthesize enantiotopic porphyrins with functionalized groups, which might open new avenues towards enantioselective catalysts` or receptor molecules.
- Despite their low solubility tetrabenzoporphyrins showed reactivity with alkyllithium reagents. It was possible to synthesize soluble benzoporphyrins in one step by insertion of two substituent into the *meso*-position of the macrocycle. Lower yields were observed in comparison to the reaction of porphorinoid systems with an 2,3,7,8,12,13,17,18-octaethyl sceleton<sup>8</sup> with LiR .
- Use of  $\text{LiR}^1$  and  $\text{R}^2\text{I}$  as reagents allowed the successful introduction of two substituents in the *meso* position of the nickel(II)complex of  $\beta$ -ethyl substituted porphyrins. These experiments resulted in the formation of porphodimethenes, which were stable against oxidants. A wide variety of porphodimethenes can be synthesized by this new method. It was possible, to synthesize functionalized deca, undeca- and dodecasubstituted dihydroporphyrins.
- The postulated reaction mechanism for the free base **18** and the nickel(II)complex **54** was verified with mechanistic studies. A combination of deuteration experiments, trapping of

the intermediates with alkyl iodides, electronic absorption spectroscopy and variation of the pH-values showed different intermediates in the reaction of the free base and the nickel(II)complex. After addition of  $\text{Li}^n\text{Bu}$  to the free base **18** a phlorin anion was found that is stable against water. Only at lower pH-values a regioselective protonation to porphodimethenes was observed. In the case of the nickel(II)complex **54** two different intermediates were obtained after addition of  $\text{Li}^n\text{Bu}$ , a phlorin-like and a porphodimethene-like intermediate. Both intermediate were stable against hydrolysis in basic media and were oxidized with DDQ to the respective porphyrin.

---

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. Grundstrukturen und Nomenklatur.....</b>	<b>1</b>
Literaturverzeichnis zum Kapitel 1.....	8
<b>2. Nichtplanare Porphyrine.....</b>	<b>12</b>
2.1 Strukturchemie.....	12
2.1.1 Ansätze zur Manipulation der Konformation des Porphyringrund- gerüstes.....	13
2.1.2 Sterisch anspruchsvolle, symmetrisch substituierte Porphyrine.....	15
2.1.3 Sterisch anspruchsvolle, unsymmetrisch substituierte Porphyrine.....	19
2.2 Synthese hochsubstituierter Porphyrine.....	21
2.2.1 Reaktivität der Porphyrine gegenüber nukleophilen Reagenzien.....	23
2.2.2 Direkte Umsetzung der Porphyrine mit lithiumorganischen Reagenzien.....	28
2.3 Literaturverzeichnis zum Kapitel 2.....	32
<b>3. Aufgabenstellung.....</b>	<b>38</b>
<b>4. Hochsubstituierte Porphyrine mit verschiedenen Substitutionsmustern.....</b>	<b>41</b>
4.1 Einführung.....	41
4.2 Synthese hochsubstituierter Porphyrine mit verschiedenen <i>meso</i> -Substituenten..	43
4.2.1 Synthese nonasubstituierter Porphyrine.....	43
4.2.2 Synthese dekasubstituierter Porphyrine.....	47
4.2.3 Synthese undekasubstituierter Porphyrine.....	50
4.2.4 Synthese dodekasubstituierter Porphyrine.....	53
4.2.5 Nebenreaktionen.....	54
4.3 Strukturuntersuchungen.....	58
4.3.1 Hinweise auf den Verbiegungsgrad des Makrozyklus durch <sup>1</sup> H-NMR- und UV/Vis-spektroskopische Untersuchungen.....	58
4.3.2 Röntgenstrukturanalyse nonasubstituierter Porphyrine.....	61
4.3.3 Röntgenstrukturanalyse phenylsubstituierter Porphyrine.....	63
4.3.4 Röntgenstrukturanalyse der Porphyrine mit gemischten Substitutionsmustern.....	69
4.4 Zusammenfassung.....	71
4.5 Literaturverzeichnis zum Kapitel 4.....	73

<b>5. Synthese <i>meso</i>-substituierter Benzoporphyrine mit Lithiumorganischen</b>	
<b>Reagenzien.....</b>	<b>76</b>
5.1 Einführung.....	76
5.2 Umsetzung von (Tetrabenzoporphyrinato)zink(II) mit lithiumorganischen Reagenzien.....	79
5.3 Synthese löslicher Benzoporphyrine mit Hilfe der Retro-DIELS-ALDER- Reaktion.....	82
5.4 Zusammenfassung und Diskussion.....	85
5.5 Literaturverzeichnis zum Kapitel 5.....	88
<b>6. Synthese funktionalisierter, hochsubstituierter Porphodimethene.....</b>	<b>90</b>
6.1 Einführung.....	90
6.2 Synthese dekasubstituierter Porphodimethene.....	91
6.3 Synthese undeka- und dodekasubstituierter Porphodimethene.....	93
6.4 Oxidation der Porphodimethene.....	96
6.5 Literaturverzeichnis zum Kapitel 6.....	99
<b>7. Mechanistische Untersuchungen.....</b>	<b>100</b>
7.1 Einführung.....	100
7.2 Methoden der Untersuchungen.....	101
7.3 Ergebnisse der Untersuchungen.....	103
7.3.1 Untersuchungsergebnisse der freien Base.....	104
7.3.1.1 Deuterierungsversuch der Intermediate.....	104
7.3.1.2 UV/Vis-Spektroskopie.....	106
7.3.1.3 Abfangversuche mit Alkyljodiden.....	107
7.3.1.4 Diskussion des Reaktionsmechanismus der freien Base.....	107
7.3.2 Untersuchungsergebnisse des Nickel(II)Komplexes.....	110
7.3.2.1 Deuterolyse der Intermediate.....	110
7.3.2.2 UV/Vis-Spektroskopie.....	112
7.3.2.3 Abfangen der Intermediate mit Alkyljodiden.....	113
7.3.2.4 Diskussion des Reaktionsmechanismus des Nickel(II)komplexes.....	114
7.4 Literaturverzeichnis zum Kapitel 7.....	117
<b>8. Zusammenfassung und Ausblick.....</b>	<b>118</b>
<b>9. Summay.....</b>	<b>119</b>
Literaturverzeichnis zum Kapitel 8 und 9.....	122

---

<b>10. Experimenteller Teil.....</b>	<b>123</b>
10.1 Allgemeine Angaben.....	123
10.1.1 Spektroskopische Methoden und Instrumentelle Analytik.....	123
10.1.2 Chromatographische Verfahren.....	124
10.1.3 Lösungsmittel, Chemikalien, synthetische Methoden.....	125
10.2 Standardvorschriften für Metallierungen und Demetallierungen.....	125
10.2.1 Standardvorschrift I: Metalleinbau nach der Acetat-Methode in Dichlormethan.....	125
10.2.2 Standardvorschrift II: Metalleinbau nach der Acetat-Methode in DMF.....	126
10.2.3 Demetallierung nach der BBr <sub>3</sub> -Methode.....	126
10.2.4 Demetallierung nach der HCl-Methode.....	126
10.3 Porphyrinedukte.....	127
10.3.1 2,3,7,8,12,13,17,18-Oktaethylporphyrin.....	127
10.3.2 2,3:7,8:12,13:17,18-Tetrakis{bicyclo(2,2,2)okteno}porphyrin.....	127
10.3.3 2,3,7,8,12,13,17,18-Oktaethyl-5,15-diphenylporphyrin.....	127
1.1.4 (Tetrabenzoporphyrinato)zink(II).....	128
10.4 Umsetzung der Tetrapyrrole mit lithiumorganischen Reagenzien.....	128
1.1.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften zur Umsetzung $\beta$ -oktaethyl- substituierter Porphyrine mit LiR.....	128
10.4.2 Reaktion $\beta$ -oktaethylsubstituierter Porphyrine mit LiR zu Porphyrinen mit verschiedenem <i>meso</i> -Substitutionsgrad.....	129
10.5 Synthese <i>meso</i> -substituierter Benzoporphyrine mit LiR.....	151
10.6 Reaktion $\beta$ -substituierter Porphyrine mit LiR und Alkyliodiden zu Porphodimethenen.....	156
1.1.1 Standardvorschrift für die Reaktion $\beta$ -substituierter Porphyrine mit LiR und Alkyliodiden zu Porphodimethenen.....	156
10.6.2 Synthesen hochsubstituierter Porphodimethene.....	156
10.7 Mechanistische Untersuchungen.....	165
10.7.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften zu den Deuterierium- Markierungsexperimenten.....	165
10.7.2 Deuterierte Verbindungen und Nebenprodukte.....	166
10.8 Literaturverzeichnis zum Kapitel 10.....	169

<b>11. Gesamtliteraturverzeichnis.....</b>	<b>170</b>
<b>12. Anhang.....</b>	<b>182</b>
12.1    Verwendete Abkürzungen.....	182
12.2    Konformationsparameter.....	183



