

**Entwicklung
neuer Synthesemethoden zur Darstellung
unsymmetrisch substituierter
Porphyrine**

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

vorgelegt von
Sabine A. Hatscher
aus Berlin

2003

1. Gutachter: Professor Dr. M. O. Senge

2. Gutachter: Professor Dr. A. D. Schlüter

Tag der Disputation: 24. Juli 2003

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von April 2000 bis Juni 2003 unter der wissenschaftlichen Leitung von Herrn Professor Dr. M. O. Senge im Institut für organische Chemie der Freien Universität Berlin angefertigt. Sie wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft gefördert. Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. M. O. Senge für die Überlassung des hochinteressanten und aktuellen Themas. Die regelmäßigen fachlichen Diskussionen brachten oftmals den entscheidenden gedanklichen Anstoß.

Mein weiterer Dank gilt:

- allen Mitarbeitern im Institut für Organische Chemie, die für die Aufnahme der NMR- und Massen-Spektren verantwortlich waren. Ihre Arbeit brachte in mehreren Fällen „Licht in's Dunkle“, sodass die präparative und analytische Arbeit voranschritt.
- Herrn Dr. Arno Wiehe und Frau Claudia Ryppa für die anregenden fachlichen Unterhaltungen und vor allem für die angenehme Arbeitsatmosphäre.

Zum Gelingen dieser Arbeit haben auch viel meine Familie und Freunde beigetragen, die immer Interesse an meiner Arbeit hatten und mich stets mit viel Geduld und Zuneigung unterstützt haben.

Publikationen

1. „*The malaria pigment haemozoin-a focal point of action for antamalarial drugs*“
M. O. Senge, S. Hatscher, *ChemBioChem* **2000**, *1*, 247-249.
2. „*Synthetic acces to 5,10-disubstituted porphyrins*“
S. Hatscher, M. O. Senge, *Tetrahedron Letters* **2002**, *44*, 157-160.
3. „*Synthetic Potential and Limitations of o-Quinones as Acceptor Groups in Electron Transfer Compounds*“
M. O. Senge, S. Hatscher, Z. Ökten, M. Speck,, *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 4463-4466.

Inhalt

I	Einleitung.....	1
1	Motivation.....	1
2	Biologische Katalysatoren.....	2
3	Reaktionsmechanismen.....	7
4	<i>In vitro</i> Modelle.....	9
5	Synthesestrategien zur Nutzung sterischer Effekte	11
6	Literatur.....	15
II	Aufgabenstellung.....	18
III	Allgemeiner Teil.....	20
1	Allgemeine Grundlagen.....	20
1.1	Nomenklatur und Begriffsdefinitionen.....	20
1.2	Synthesevarianten.....	21
1.3	Limitationen.....	23
1.4	Grundlagen für Syntheseüberlegungen.....	25
1.5	Literatur.....	27
2	Porphin als Synthesebaustein.....	28
2.1	Einleitung.....	28
2.2	Reaktivität von 2,7,12,17-Tetra- <i>tert</i> -butylporphyrin.....	31
2.2.1	2,7,12,17-Tetra- <i>tert</i> -butylporphyrin.....	31
2.2.2	Abspaltung von <i>tert</i> -Butylgruppen aus dem Isomerengemisch	32
2.2.3	Untersuchung der Isomerengemische mittels Thermogravimetrie und differentieller Thermogravimetrie Analyse	33
2.2.3.1	Grundlagen der Thermogravimetrie.....	33
2.2.3.2	Thermogravimetrische Messungen eigener Proben.....	35
2.3	5,10,15,20-Tetra- <i>tert</i> -butylporphyrin	36

2.3.1	Vergleich: 5,10,15,20-Tetra- <i>tert</i> -butylporphyrin/ 2,7,12,17-Tetra- <i>tert</i> -butylporphyrin	38
2.3.2	Abspaltung der <i>tert</i> -Butylgruppen.....	40
2.4	Umsetzung von Porphin mit Lithiumorganyle.....	42
2.4.1	Grundlagen.....	42
2.4.2	Methodenentwicklung.....	44
2.4.3	Reaktivität der Lithiumorganyle.....	47
2.4.4	Mechanistische Überlegungen.....	49
2.5	Zusammenfassung.....	51
2.6	Literatur.....	52
3	[3+1]-Kondensation.....	55
3.1	Einleitung.....	55
3.2	[3+1] Grundlagen.....	56
3.3	5,10-Disubstituierte Porphyrine ohne β -Substituenten.....	58
3.4	UV/Vis-Spektroskopie.....	63
3.5	Röntgenkristallstrukturuntersuchungen.....	64
3.6	Zusammenfassung.....	64
3.7	Literatur.....	65
4	NMR-Spektroskopie.....	67
4.1	Beeinflussung der chemischen Verschiebung.....	67
4.2	Zweidimensionale NMR-Spektroskopie.....	68
4.2.1	COSY.....	69
4.2.2	Heteronuklear korrelierte Spektroskopie.....	70
4.3	Spektrenhabitus und Symmetrie	72
4.4	Literatur.....	79
5	5,15-Unsymmetrische Porphyrine.....	80
5.1	Einleitung.....	80
5.2	5,15-AB-Porphyrine.....	81
5.2.1	Basis: 5-(2,4,6-Trimethoxyphenyl)-15-tolylporphyrin.....	81
5.2.2	Bromierung der β -Positionen.....	84

5.3	Porphyrine mit verbrückenden Substituenten.....	85
5.3.1	Grundlagen	85
5.3.2	Synthese eines Porphyrins mit verbrückenden Substituenten: 5,10-[2,2'(-Dodecamethylenoxy)diphenyl]-15-tolylporphyrin.....	87
5.4	Asymmetrische katalytische Epoxidierung von Styrol.....	91
5.4.1	Grundlagen.....	91
5.4.2	Vorläufige katalytische Studien.....	92
5.5	Zusammenfassung.....	94
5.6	Literatur.....	95
6	1,3-Dithian-2-yl-substituierte Porphyrine.....	98
6.1	Grundlagen.....	98
6.2	Darstellung von 1,3-Dithian-2-ylporphyrinen.....	100
6.3	NMR-Spektren von dithianylsubstituierten Porphyrinen.....	105
6.4	UV/Vis-Spektroskopie.....	107
6.5	Massenspektrometrie.....	109
6.6	Dethioacetalisierung.....	110
6.7	Zusammenfassung und Ausblick.....	112
6.8	Literatur.....	114
IV	Experimenteller Teil	
1	Allgemeine Angaben.....	116
1.1	Instrumentelle Analytik.....	116
1.1.1	NMR-Spektroskopie (¹ H und ¹³ C).....	116
1.1.2	Massenspektrometrie	116
1.1.3	Elementaranalysen	116
1.1.4	UV/Vis-Spektroskopie.....	117
1.1.5	Schmelzpunkte.....	117
1.2	Röntgenkristallographische Untersuchungen.....	117
1.3	Chromatographische Verfahren.....	117
1.4	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie	118
1.5	Lösungsmittel, Chemikalien, synthetische Methoden.....	118

1.6	Katalyseuntersuchungen.....	119
2	Porphin: Dealkylierung von 2,7,12,17-Tetra-<i>tert</i>-butylporphyrin.....	119
2.1	Synthese der Vorstufen.....	119
2.1.1	N-Phenylsulfonylpyrrol 71	119
2.1.2	3- <i>tert</i> -Butyl-N-phenylsulfonylpyrrol 72	120
2.1.3	3- <i>tert</i> -Butylpyrrol 73	120
2.1.4	4- <i>tert</i> -Butyl-2-formylpyrrol 74	120
2.2	2,7,12,17-Tetra- <i>tert</i> -butylporphyrin 69	121
2.2.1	Zweiphasensynthese (A).....	121
2.2.2	Klassische Tetramerisierung (B).....	121
2.2.3	Ansatz C nach Patentvorschrift.....	122
2.2.4	Dealkylierungsversuche.....	122
3	Darstellung und Reaktionen von Porphin 64.....	123
3.1	5,10,15,20-Tetra- <i>tert</i> -butylporphyrin 70	123
3.2	Dealkylierung von 5,10,15,20-Tetra- <i>tert</i> -butylporphyrin.....	123
3.3	Umsetzung von Porphin mit Lithiumorganylen.....	124
3.3.1	Allgemeine Vorschrift.....	124
3.3.2	5- und 5,10-Dihexylporphyrin	124
3.3.2.1	5,10-Dihexylporphyrin 102	125
3.3.2.2	5-Hexylporphyrin 105	125
3.3.3	5- und 5,10-Dibutylporphyrin	126
3.3.3.1	5,10-Dibutylporphyrin 103	126
3.3.3.2	5-Butylporphyrin 106	127
3.3.4	5- und 5,10-Diphenylporphyrin	127
3.3.4.1	5,10-Diphenylporphyrin 104	128
3.3.4.2	5-Phenylporphyrin 107	128
3.3.5	5-(2-Methoxyphenyl)porphyrin 108	128
4	Synthese von 5,10-disubstituierten Porphyrinen mittels [3+1]-Kondensation.....	129
4.1	Vorstufen.....	129

4.1.1	2,5-Bis(hydroxymethyl)pyrrol 48	129
4.1.2	2,5-Bis(pyrrol-2-yl-methyl)pyrrol (Tripyrran) 47	130
4.2	[3+1]-Kondensation.....	130
4.2.1	Allgemeine Vorschrift:.....	130
4.2.2	5,10-Diphenylporphyrin 104	131
4.2.3	5-Phenylporphyrin 107	131
4.2.4	5,10-Di- <i>p</i> -tolylporphyrin 129	132
4.2.5	5- <i>p</i> -Tolylporphyrin 134	132
4.2.6	5,10-Bis(3-Methoxyphenyl)porphyrin 130	133
4.2.7	5-(3-Methoxyphenyl)porphyrin 135	133
4.2.8	5,10-Bis(2-ethylpropyl)porphyrin 131	134
4.2.9	5,10-Dipentylporphyrin 132	134
4.2.10	5-Pentylporphyrin 138	135
4.2.11	5,10-Di(<i>iso</i> -butyl)porphyrin 133	135
4.2.12	5- <i>iso</i> -Butylporphyrin 139	136
5	Synthese und Umsetzungen von 5,15-AB-Porphyrinen	136
5.1	Darstellung 5,15-unsymmetrisch substituierter Porphyrine.....	136
5.1.1	Standardvorschrift.....	136
5.1.2	5- <i>p</i> -Tolyl-15-(2,4,6-trimethoxyphenyl)porphyrin 149	137
5.1.3	5-(2-Methoxyphenyl)-15- <i>p</i> -tolylporphyrin 174	137
5.2	Umsetzung der Porphyrine mit lithiumorganischen Reagenzien.....	138
5.2.1	Standardvorschrift.....	138
5.2.2	Umsetzung mit <i>in situ</i> hergestellten Lithiumorganyle.....	139
5.2.3	Darstellung der Aryllithiumorganyle.....	139
5.2.4	5-Hexyl-20-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-10- <i>p</i> -tolylporphyrin 150	140
5.2.5	5-Phenyl-10- <i>p</i> -tolyl-20-(2,4,6-trimethoxyphenyl)porphyrin 151	140
5.2.6	5-Hexyl-10- <i>p</i> -tolyl-15-phenyl-20-(2,4,6-trimethoxyphenyl)- porphyrin 152	141
5.2.7	5-(2-Methoxyphenyl)-10- <i>p</i> -tolyl-20-(2,4,6-trimethoxyphenyl)- porphyrin 153	142
5.2.8	5-(4-Methoxyphenyl)-10- <i>p</i> -tolyl-20-(2,4,6-trimethoxyphenyl)- porphyrin 154	143

5.2.9	5-(4-Methoxyphenyl)-10- <i>p</i> -tolyl-15-phenyl-20-(2,4,6-trimethoxyphenyl)porphyrin 155	144
5.2.10	5,10-Bis(2-methoxyphenyl)-15-tolylporphyrin 175/176	145
5.2.11	5,10-Bis(2-hydroxyphenyl)-15-tolylporphyrin 177	145
5.2.12	5,10-[2,2'(-Dodecamethylenoxy)diphenyl]-15- <i>p</i> -tolylporphyrin 178	146
5.3	Mangan(III)komplexe.....	147
5.3.1	Manganeinbau in Essigsäure.....	147
5.3.2	Manganeinbau in DMF.....	147
5.3.3	Chlor[5-hexyl-10- <i>p</i> -tolyl-20-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-porphyrinato]mangan(III) 156	148
5.3.4	Chlor[5-phenyl-10- <i>p</i> -tolyl-20-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-porphyrinato]mangan(III) 157	148
5.3.5	Chlor[5-hexyl-10- <i>p</i> -tolyl-15-phenyl-20-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-porphyrinato]mangan(III) 158	149
5.3.6	Chlor-[5,10-[2,2'(-dodecamethylenoxy)diphenyl]-15- <i>p</i> -tolylporphyrinato]mangan(III) 179	150
5.3.7	Chlor(2,3,7,8,12,13,17,18-oktaethylporphyrinato)mangan(III) 183	150
5.3.8	Chlor(5,10,15,20-tetraphenylporphyrinato)mangan(III) 184	150
6	Dithianyl- und Formylporphyrine	150
6.1	Vorstufen	150
6.1.1	2-Formyl-1,3-dithian 191	150
6.1.2	5-(1,3-Dithian-2-yl)dipyrromethan 192	151
6.2	Porphyrinsynthesen	152
6.2.1	5,15-Bis(1,3-dithian-2-yl)-10,20-diphenylporphyrin und 5-(1,3-Dithian-2-yl)-10,15,20-triphenylporphyrin	152
6.2.1.1	5-(1,3-Dithian-2-yl)-10,15,20-triphenylporphyrin 194	152
6.2.1.2	5,15-Bis(1,3-dithian-2-yl)-10,20-diphenylporphyrin 195	153
6.2.2	5,10,15,20-Tetrakis(1,3-dithian-2-yl)porphyrin 197	154
6.2.3	5,15-Bis(1,3-dithian-2-yl)porphyrin 198	155
6.2.4	5,10,15-Tris(1,3-dithian-2-yl)porphyrin 199	155
6.2.5	5,10-Bis(1,3-dithian-2-yl)porphyrin 201	156
6.3	Dethioacetalisierung.....	157

6.3.1	Allgemeine Vorschrift.....	157
6.3.2	5-Formyl-10,15,20-triphenylporphyrin 203	157
6.3.3	5,15-Diformyl-10,20-diphenylporphyrin 204	158
6.4	Dethioacetalisierung mit Bis(trifluoracetoxy)iodbenzol	159
6.4.1	5-Formylporphyrin 205	159
6.4.2	5-(Dimethoxymethyl)-15-formylporphyrin 206	159
7	Literatur	161
V	Zusammenfassung	162
VI	Summary	164
VII	Abkürzungsverzeichnis	166