

3 SYNTHETISCHER TEIL

3.1 LITERATURBEISPIELE FÜR CHLORINSYNTHESEN

Im ersten Abschnitt des Synthetischen Teils soll zunächst auf verschiedene Methoden zur Synthese des Chloringerüsts eingegangen werden, die nicht von einem natürlichen Chlorophyllderivat ausgehen. Übersichtsartikel zu Chlorinsynthesen stellen beispielsweise die Arbeiten von SCHEER,¹ FLITSCH² und MONTFORTS et al. dar.³

3.1.1 Chlorinsynthesen aus Porphyrin-Vorstufen

Die überwiegende Zahl der Chlorinsynthesen im Labor verläuft über die Bildung einer Porphyrin-Vorstufe mit anschließender Umsetzung zum Chlorin, meist durch Reduktion. Vor der Herstellung von Chlorinen ist also zunächst einmal eine Porphyrinsynthese notwendig. Die Synthesen der Porphyrine kann man näherungsweise in drei Grundtypen einteilen:

- 1) die Kondensation von vier Monopyrrolen
- 2) die Kondensation von zwei Dipyrromethanen
- 3) die schrittweise Kondensation eines Dipyrromethans mit zwei Monopyrrolen über ein Biladien

Die Synthese der Porphyrine aus Monopyrrolen ist der Biosynthese der Chlorophyll-Vorstufe Protoporphyrin IX am ähnlichsten.⁴

3.1.1.1 Bildung der Porphyrin-Vorstufe aus Monopyrrolen

Die einstufige Kondensation von Pyrrolen zum Porphyrin ist die am häufigsten angewandte Synthesemethode für symmetrische Porphyrine.⁵ In der dreißiger Jahren wurde über zwei verschiedene Ansätze zur Synthese von Porphyrin aus Monopyrrolen berichtet. ROTHEMUND

¹ H. Scheer, in: "*The Porphyrins*", Bd. 2, Kap. 1, D. Dolphin, (Hrsg.), Academic Press, New York (1978).

² W. Flitsch, *Adv. Heterocycl. Chem.* **43**, 73 (1988).

³ F.-P. Montforts, M. Glasenapp-Breiling, D. Kusch, in: "*Houben - Weyl, Methoden der Organischen Chemie*", Bd. E9, Kap. F-1.1, S. 615 ff; Thieme, Stuttgart (1998).

⁴ Bei der Biosynthese von Protoporphyrin IX werden vier Moleküle des Monopyrrols Porphobilinogen (**PBG**) zu dem linearen Preuroporphyrinogen verknüpft. Nach Ringschluß zum Porphyrinogen und mehreren Abbaureaktionen an den Seitenketten entsteht durch Oxidation des Porphyrinogens das Protoporphyrin IX.

⁵ J. B. Kim, A. D. Adler, F. R. Longo, in: "*The Porphyrins*", Bd. 1, Kap. 3, D. Dolphin (Hrsg.), Academic Press, New York (1978), sowie dort zitierte Referenzen.

setzte Pyrrol mit Formaldehyd in Methanol unter anaeroben Bedingungen um, während FISCHER und GLEIM die Kondensation von 2-Pyrrolaldehyd in siedender Ameisensäure unter aeroben Bedingungen durchführten.^{1,2} Über die Bedeutung oxidativer Bedingungen bei der Porphyrinkondensation und das Auftreten offenkettiger Pyrromethan-Oligomere wurde 1959 von KROL berichtet.³

Die Umsetzung von nicht funktionalisierten Pyrrolen mit Alkyl- oder Arylaldehyden nach ADLER oder LINDSEY hat sich als das günstigste Verfahren zur Herstellung von *meso*-substituierten Porphyrinen bewährt.^{4,5} Bei dieser Kondensation entsteht schrittweise über die Zwischenstufen Dipyrrol und Tripyrrol ein lineares Tetrapyrrol, das anschließend zum Porphyrinogen cyclisiert. Nach Zusatz eines Oxidationsmittels erhält man das Porphyrin sowie offenkettige Nebenprodukte.

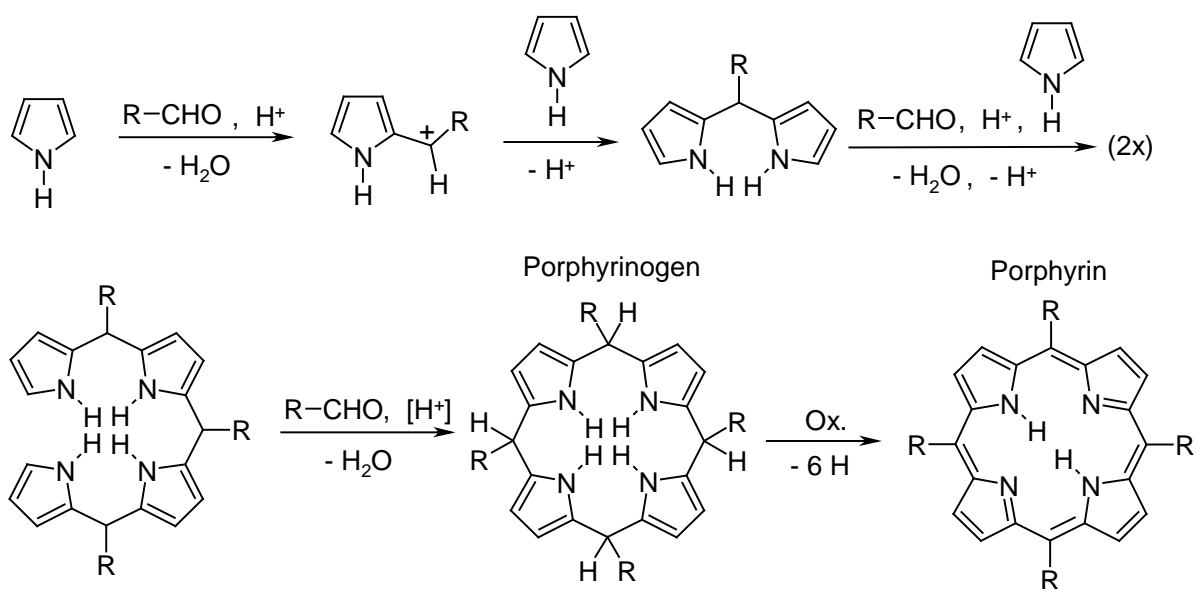


Abbildung 3-1: Säurekatalysierte Porphyrinkondensation aus Monopyrrol und Aldehyd

¹ P. Rothmund, *J. Am. Chem. Soc.* **57**, 2010 (1935); P. Rothmund, *J. Am. Chem. Soc.* **58**, 625 (1936).

² H. Fischer, W. Gleim, *Liebigs Ann. Chem.* **521**, 157 (1935).

³ S. Krol, *J. Org. Chem.* **24**, 2065 (1959).

⁴ A. D. Adler, F. R. Longo, W. Shergalis, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 3145 (1964); A. D. Adler, F. R. Longo, J. D. Finarelli, J. Goldmacher, J. Assour, L. Korsakoff, *J. Org. Chem.* **32**, 476 (1967)

⁵ J. S. Lindsey, I. C. Schreinemann, H. C. Hsu, P. C. Kearny, A. M. Marguerettaz, *J. Org. Chem.* **52**, 827 (1987).

3.1.1.2 Bildung der Porphyrin-Vorstufe aus Dipyrrromethanen

Die Kondensation von Dipyrrromethanen eignet sich gut für eine Porphyrinsynthese nach dem Baukastenprinzip und bietet die Möglichkeit zum schrittweisen Aufbau eines Porphyringerüsts mit definiertem Substitutionsmuster.¹ Dem Vorteil der Kontrolle über die Substitutionssequenz an den β -Pyrrol-Positionen steht allerdings der Nachteil einer langwierigen Synthese der Dipyrrromethan-Vorstufen gegenüber.

Das allgemeine Syntheschema beginnt mit zwei Pyrroleinheiten, die zu einem funktionalisierten Dipyrrromethan kondensiert werden. Als Beispiel sei hier die Kondensation von Dipyrrromethanen zu Porphyrinen über eine Aldehyd-Kopplungsreaktion angeführt.

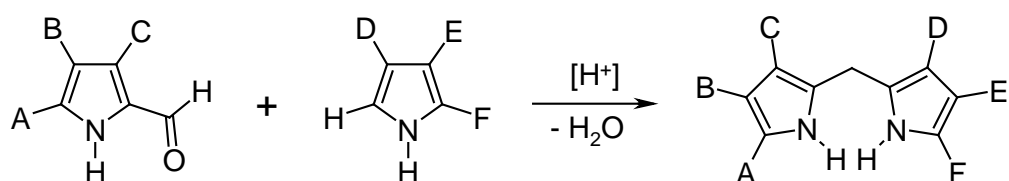


Abbildung 3-2: Verknüpfung eines Pyrrol-Aldehyds mit Pyrrol zum Dipyrrromethan

Durch die anschließende Kondensation zweier Dipyrrromethane mit jeweils einer endständigen Aldehydfunktion erhält man das Porphyrinogen. Ein Ringschluß ist auch durch Umsetzung eines Dipyrrromethans mit zwei endständigen Aldehydgruppen und einem nicht funktionalisierten Dipyrrromethan möglich.

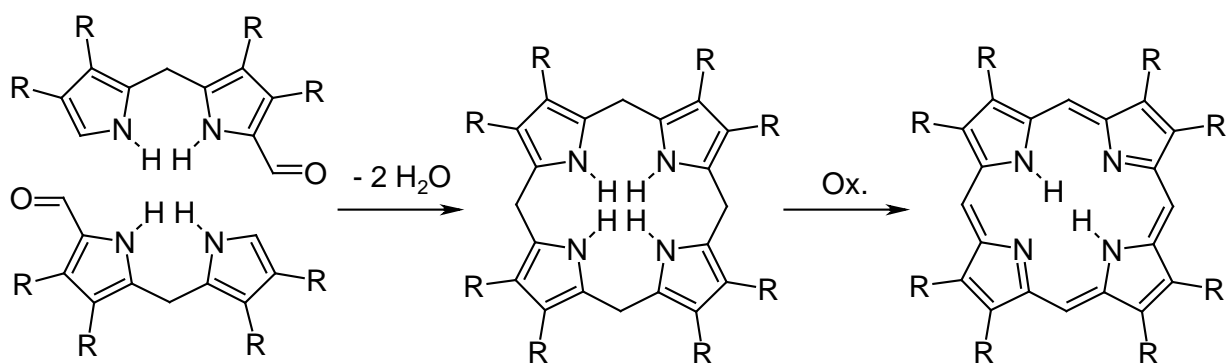


Abbildung 3-3: Beispiel für eine Kondensation von zwei funktionalisierten Dipyrrromethanen

¹ J. B. Paine III, in: "The Porphyrins", Bd. 1, Kap. 4, D. Dolphin, (Hrsg.), Academic Press, New York (1978), sowie dort zitierte Referenzen.

Durch geeignete Seitenketten kann der Ringschluß isomeren­selektiv gesteuert werden. Ein bekanntes Beispiel für die isomeren­selektive Kondensation von zwei Dipyrrromethanen ist der Ringschluß bei der Totalsynthese des Chlorophylls a nach WOODWARD et al.^{1,2} Die Selektivität dieser Kondensation wird durch die Überbrückung der Pyrrolringe A und B durch eine Schiff'sche Base erreicht.³ Die Bildung des Porphyrins erfolgt bei WOODWARD durch Oxidation mit Iod, direkt gefolgt von der Acetylierung der Aminogruppe.

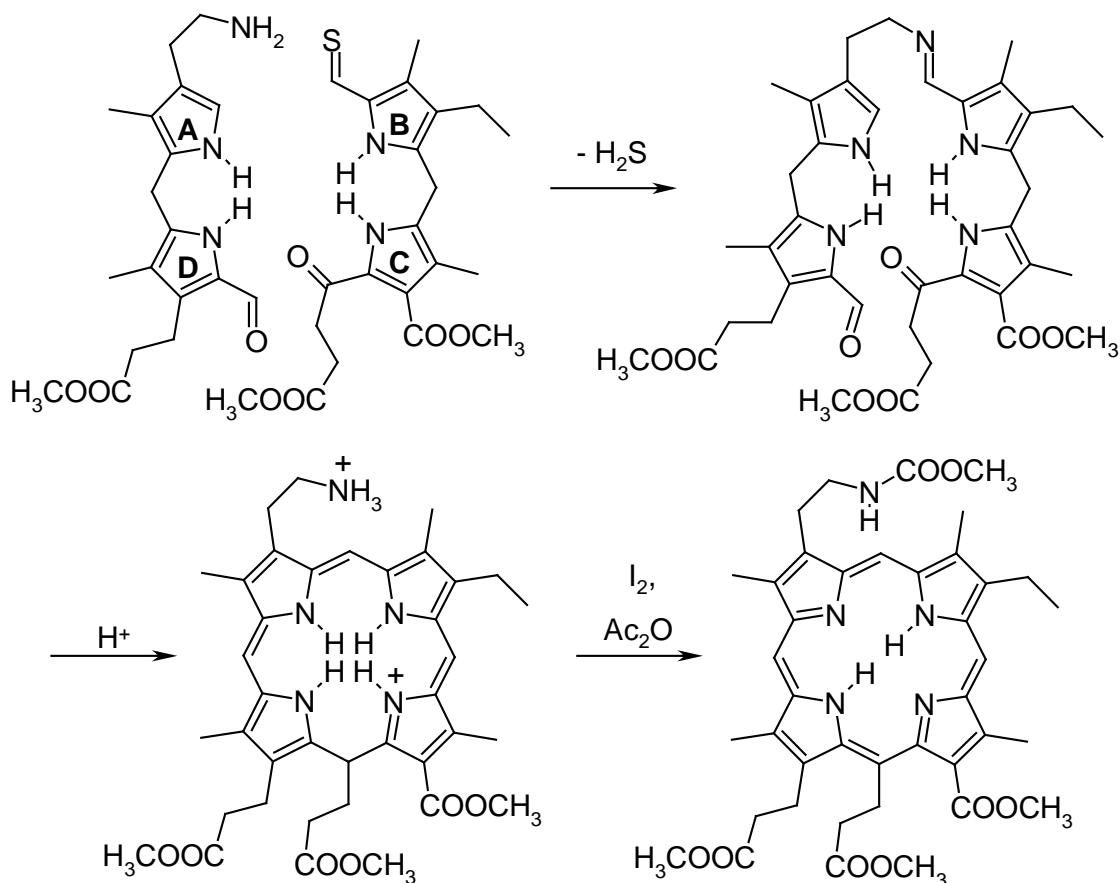


Abbildung 3-4: Isomeren­selektiver Ringschluß von zwei Dipyrrromethanen nach Woodward

¹ R. B. Woodward, G. L. Closs, E. Le Goff, W. A. Ayer, H. Dutler, W. Leimgruber, J. M. Beaton, J. Hannah, W. Lwowski, F. Bickelhaupt, F. P. Hauck, J. Sauer, R. Bonnett, S. Itô, Z. Valenta, P. Buchschacher, A. Langemann, H. Volz, *J. Am Chem. Soc.* **82**, 3800 (1960).

² R. B. Woodward, *Angew. Chem.* **72**, 651 (1960); R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* **2**, 383 (1961).

³ Die Bezeichnung der Ringe entspricht der des Endprodukts Chlorophyll a.

3.1.1.3 Bildung der Porphyrin-Vorstufe aus a,c-Biladien

Bei der Porphyrinsynthese über a,c-Biladien wird zunächst ein offenkettiges Tetrapyrrol-Salz aufgebaut, das anschließend mit einem Aldehyd unter Ringschluß zum Porphyrin kondensiert wird.¹ Diese Methode ist für den schrittweisen Aufbau von Porphyrinsystemen mit β -Pyrrol-Substitution geeignet, allerdings ist die Synthese des linearen Tetrapyrrols vergleichsweise aufwendig.

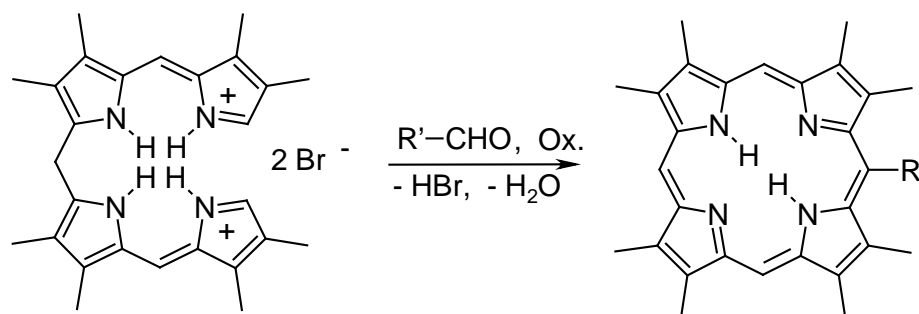


Abbildung 3-5: Ringschluß von a,c-Biladien zum Porphyrin

3.1.1.4 Methoden zur Umsetzung von Porphyrinen zu Chlorinen

Die Umsetzung eines Porphyrins zum Chlorin oder zum Bacteriochlorin geschieht meist durch Reduktion an einer peripheren Doppelbindung, beispielsweise durch Hydrierung.² Diese olefinische Reaktivität des Porphyrinringes ist darauf zurückzuführen, daß mindestens zwei Doppelbindungen an gegenüberliegenden β -Pyrrol-Positionen nicht am delokalisierten Aromatensystem beteiligt sind.

Ein Vergleich der Bindungslängen in Kombination mit HMO-Rechnungen ergibt, daß in freien Basen die Ringe 1 und 3 als aromatische Pyrrolringe betrachtet werden können, während sich die Ringe 2 und 4 wie Pyrrole mit doppelt gebundenen Substituenten und lokalisierten C-C-Doppelbindungen verhalten (Abbildung 3-6).³

¹ A. W. Johnson, in: "The Porphyrins", Bd. 1, Kap. 5, D. Dolphin, (Hrsg.), Academic Press, New York (1978), sowie dort zitierte Referenzen.

² W. Flitsch, *Adv. Heterocycl. Chem.* **43**, 73 (1988).

³ M. K. Czyrański, T. M. Krygowski, M. Wisorowski, M. J. R. van Eikema Hommes, P. v. Ragué Schleyer, *Angew. Chem.* **110**, 187 (1998).

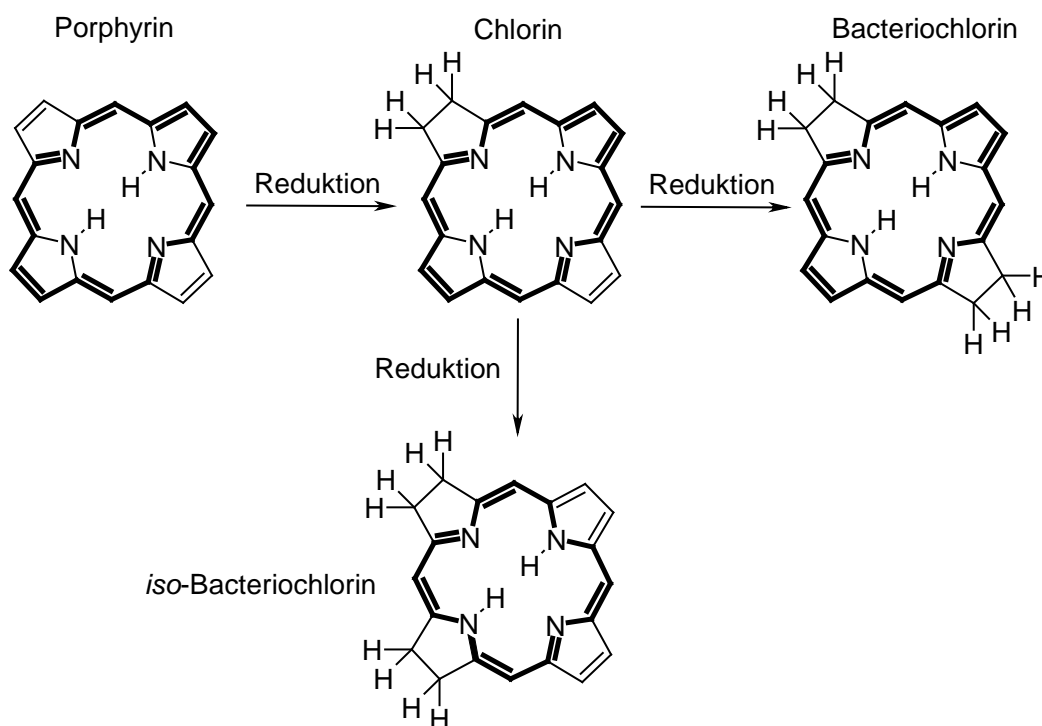


Abbildung 3-6: Hydrierung eines Porphyrins zu Di- und Tetrahydroporphyrin; die fett gedruckten Bindungen sind am delokalisierten π -System beteiligt

Präparativ nutzbare Reduktionsmethoden, die zu einer *trans*-Hydrierung von β -substituierten Porphyrinen führen, sind der Angriff von metallischem Natrium in Gegenwart von Alkoholen¹ oder die photochemische Umsetzung mit Reduktionsmitteln, beispielsweise Diazabicyclooctan (DABCO),² zu den entsprechenden Chlorinen und *iso*-Bacteriochlorinen. Eine Photoreduktion von *meso*-substituierten Porphyrinen in Gegenwart von tertiären Aminen oder Pyrrolin zu Chlorinen und *iso*-Bacteriochlorinen im präparativen Maßstab wurde von HAREL und MANASSEN durchgeführt.³ Die Reduktion von **TPP** im präparativen Maßstab durch *cis*-Hydrierung mit Diimin (N_2H_2) wurde von WHITLOCK et al. beschrieben.⁴ Eine oxidative Methode zur Herstellung von Chlorinen aus Porphyrinen besteht in der Umsetzung eines Porphyrins mit Osmiumtetroxid (OsO_4) nach FISCHER.⁵ In einer Arbeit von BRÜCKNER

¹ U. Eisner, *J. Chem. Soc.* **1957**, 3461; R. Bonnett, M. J. Dimsdale, G. F. Stephenson, *J. Chem. Soc. C* **1967**, 1168; H. W. Whitlock, R. Hanauer, M. Y. Oester, B. K. Bower, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 7485 (1969).

² P. Iakovides, D. J. Simpson, K. M. Smith, *Photochem. Photobiol.* **54**, 335 (1991).

³ Y. Harel, J. Manassen, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 6228 (1978).

⁴ H. W. Whitlock, R. Hanauer, M. Y. Oester, B. K. Bower, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 7485 (1969).

⁵ H. Fischer, H. Eckoldt, *Liebigs Ann. Chem.* **543**, 138 (1940).

et al. wird die Umsetzung von β -Octaalkylporphyrinen und *meso*-substituierten Porphyrinen wie Octaethylporphyrin beschrieben, wobei man ein vicinales *cis*-2,3-Dihydroxychlorin erhält.¹ Diese Reaktion verläuft aus sterischen Gründen mit β -Octaalkylporphyrinen schneller als mit *meso*-substituierten Porphyrinen.

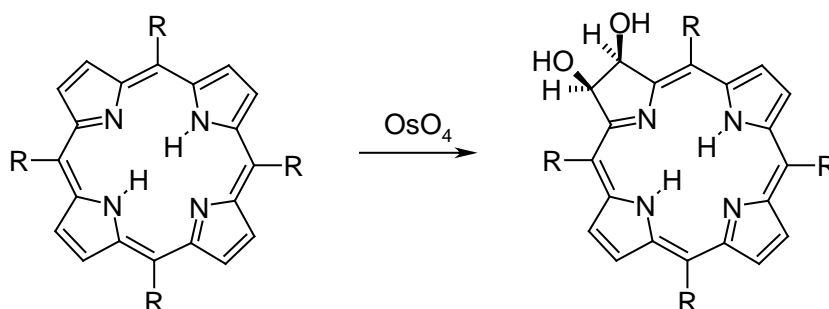


Abbildung 3-7: Oxidative Bildung von Chlorin durch Umsetzung eines Porphyrins mit OsO₄

Bei der Chlorophyll-Synthese nach WOODWARD et al. erfolgt die Bildung des Chlorins aus einer Porphyrin-Vorstufe durch Cyclisierung zwischen Ring D und der Position 2 eines Acrylesters am benachbarten *meso*-C-Atom γ durch Erhitzen in Essigsäure unter Schutzgas (**Abbildung 3-8**).^{2,3}

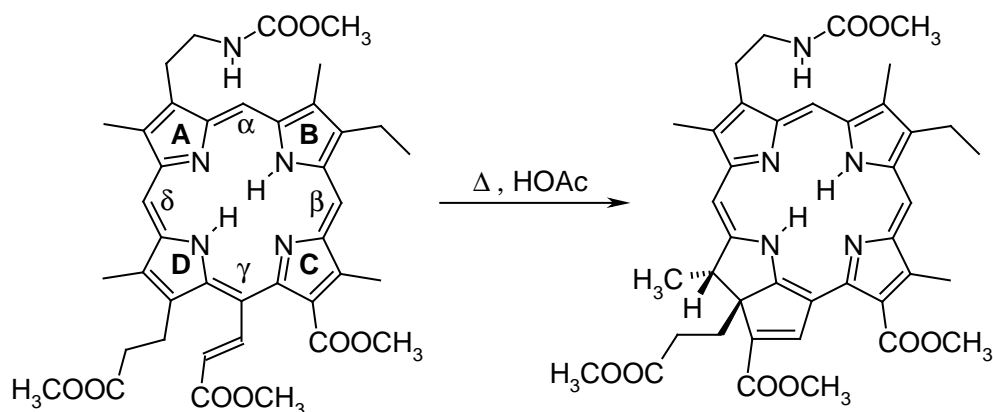


Abbildung 3-8: Intramolekulare Cyclisierung eines Porphyrin-Acrylesters zum Chlorin nach Woodward et al.

¹ C. Brückner, D. Dolphin, *Tetrahedron Lett.* **36**, 3295 (1995).

² R. B. Woodward, G. L. Closs, E. Le Goff, W. A. Ayer, H. Dutler, W. Leimgruber, J. M. Beaton, J. Hannah, W. Lwowski, F. Bickelhaupt, F. P. Hauck, J. Sauer, R. Bonnett, S. Itô, Z. Valenta, P. Buchschacher, A. Langemann, H. Volz, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 3800 (1960).

³ R. B. Woodward, *Angew. Chem.* **72**, 651 (1960); R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* **2**, 383 (1961).

3.1.2 Chlorinsynthesen ohne Porphyrin-Vorstufe

Abgesehen von der Derivatisierung des natürlichen Chlorophylls wurden seit Beginn der achtziger Jahre einige Synthesemethoden entwickelt, die das Chlorinsystem ohne die Bildung von Porphyrin zugänglich machen.¹ Einige dieser Reaktionen basieren auf der Kondensation von Monopyrrolen oder Dipyrromethan unter Beteiligung eines geminal alkylierten Pyrrolinringes oder Umlagerungsreaktionen von Hydroporphyrinen. In diesem Abschnitt sollen drei Beispiele vorgestellt werden.

Die Chlorin-Kondensation nach BATTERSBY et al. ähnelt in ihrem Mechanismus der Dipyrromethan-Methode (siehe **Abschnitt 3.1.1.2**), wobei einer der vier beteiligten Pyrrolringe durch ein geminales 3,3-Dimethyl-5-oxopyrrolin ersetzt ist. Das in **Abbildung 3-9** gezeigte Beispiel zeigt den isomeren-selektiven Ringschluß zu einer Vitamin-B₁₂-Vorstufe durch eine MacDonald-Kondensation.²

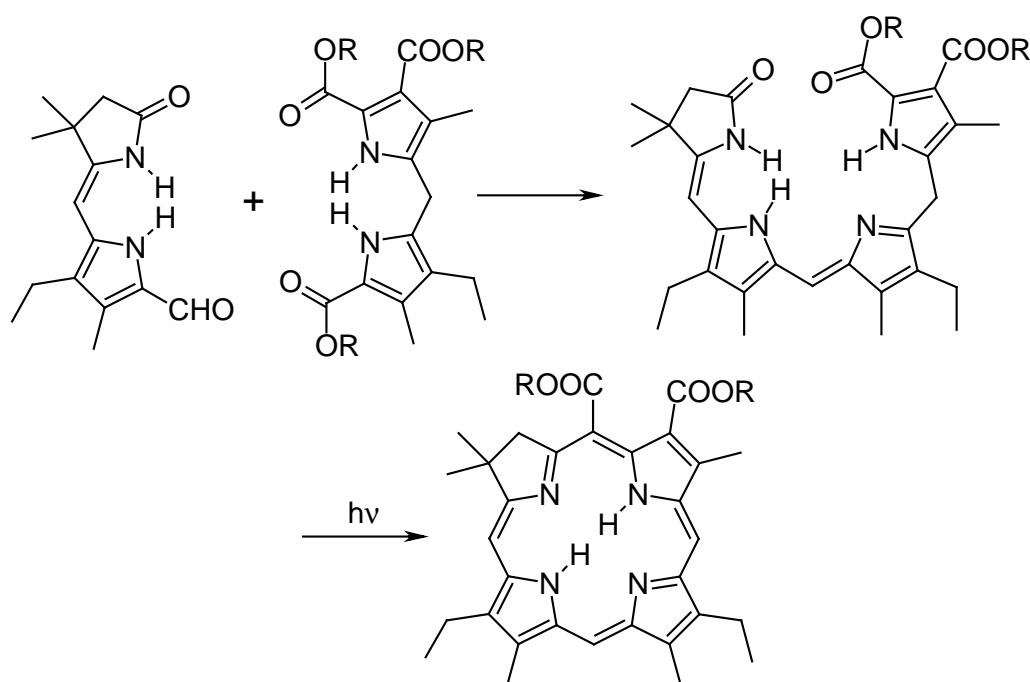


Abbildung 3-9: Chlorin-Synthese nach Battersby et al.

¹ W. Flitsch, *Adv. Heterocycl. Chem.* **43**, 73 (1988); F.-P. Montforts, M. Glasenapp-Breiling, D. Kusch, in: "Houben - Weyl, Methoden der Organischen Chemie", Bd. E9, Kap. F-1.1, S. 615 ff; Thieme, Stuttgart (1998).

² A. R. Battersby, C. J. R. Fookes, R. J. Snow, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 2725; A. R. Battersby, C. J. R. Fookes, R. J. Snow, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 2733.

Eine anderer Syntheseweg für β -substituierte Chlorine wurde von MONTFORTS und SCHWARTZ entwickelt.¹ Bei dieser Methode wird durch Kondensation eines Dipyrrromethans mit einem geminal alkylierten Pyrrolinderivat ein Tricyclus gewonnen. Nach Chelatisierung von Ni(II) durch den Tricyclus bildet sich mit einem weiteren Monopyrrol unter Ausnutzung eines durch das Ni(II)-Zentralatom bedingten Templat-Effekts ein Bilatrien, das nach Zusatz einer starken Base zum Chlorin kondensiert (siehe **Abbildung 3-10**).

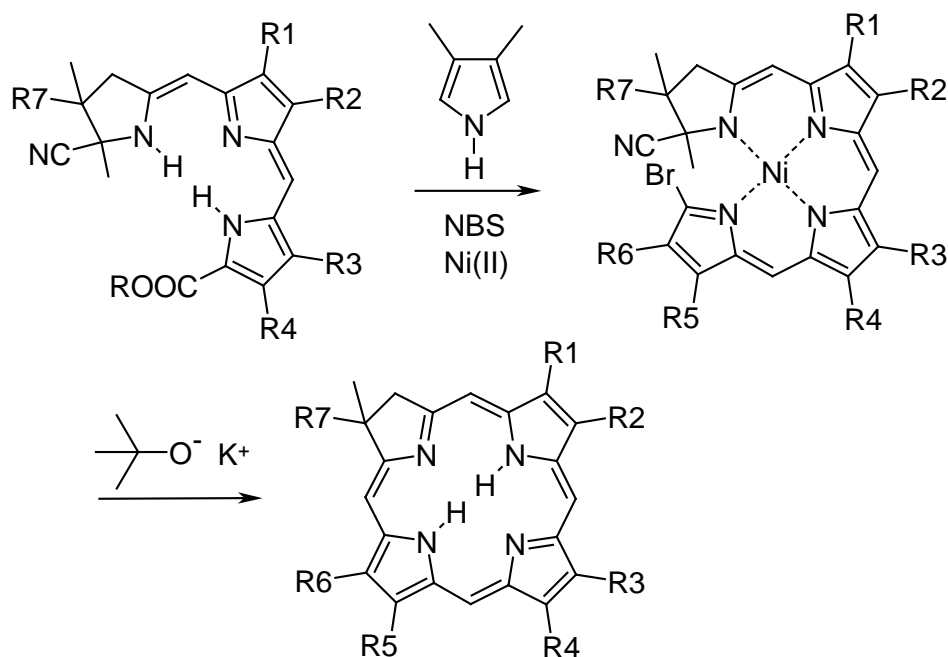


Abbildung 3-10: Chlorin-Synthese nach Montforts und Schwartz

In einer Arbeit von BURNS et al. wird die Synthese über eine Dipyrrromethan-Vorstufe beschrieben, die ohne Porphyrin-Zwischenstufe zum Chlorin führt.² Bei dieser Kondensation entsteht ohne zusätzliches Oxidationsmittel zunächst das Porphodimethen. Nach dem Einbau von Zink(II) in das Porphodimethen-Gerüst bildet sich unter Beteiligung von Acetat als Hilfsbase bei 55 °C das Zink(II)-Chlorin durch eine spontanen Protonen-Umlagerung (siehe **Abbildung 3-11**).

¹ F.-P. Montforts, U. M. Schwartz, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 1228.

² D. H. Burns, T. M. Caldwell, M. W. Burden, *Tetrahedron Lett.* **34**, 2883 (1993).

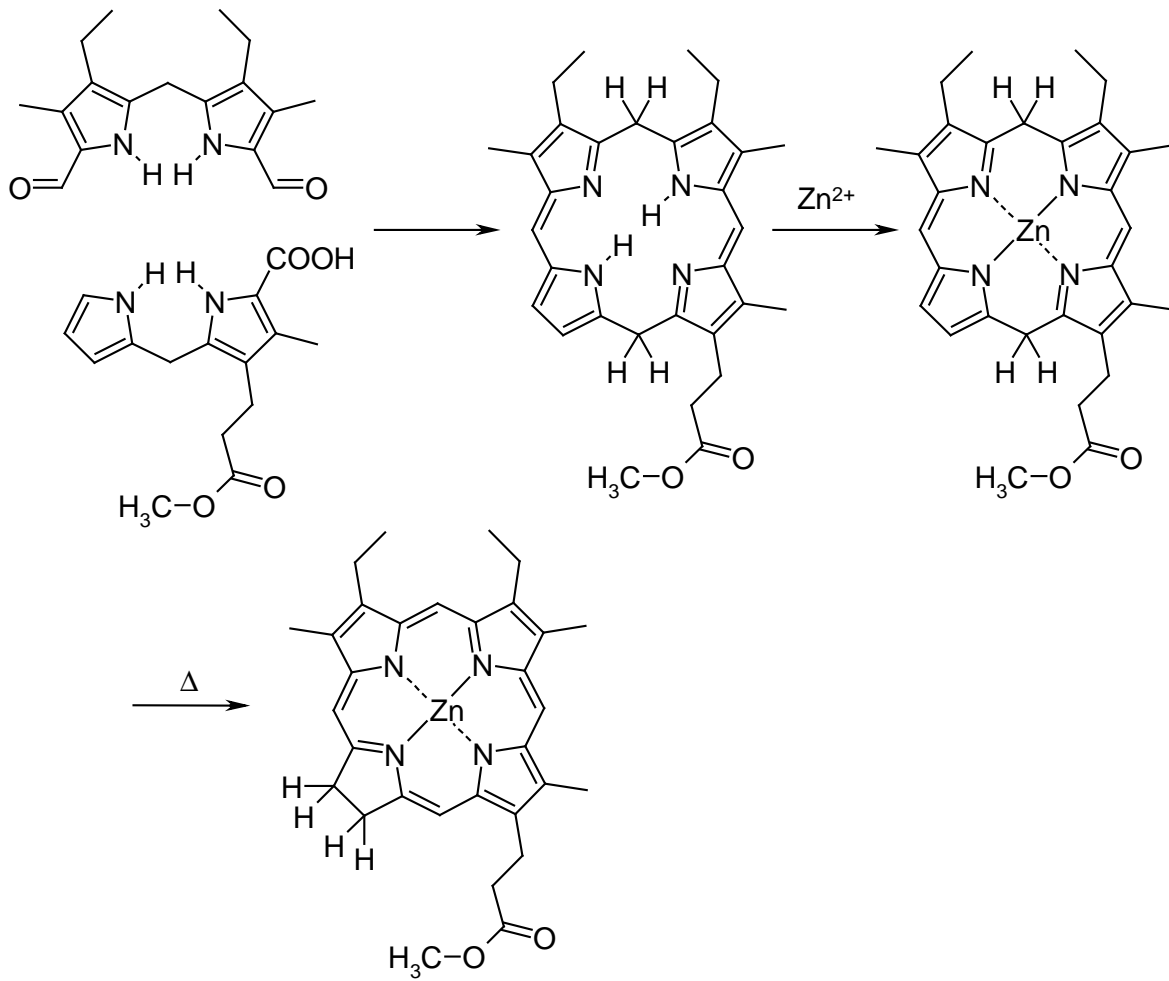


Abbildung 3-11: Chlorinsynthese durch Isomerisierung von Porphodimethen nach Burns et al.

3.2 SYNTHESEPLANUNG FÜR DIE ZIELVERBINDUNGEN

Es war naheliegend, literaturbekannte Porphyrin-Chinone als Vorstufen zu synthetisieren, um sie anschließend zu den entsprechenden Chlorinen und Bacteriochlorinen zu reduzieren. Für die Umsetzung zu den Chlorin- und Bacteriochlorin-Chinonen wurden mindestens 100 mg der entsprechenden Porphyrin-Vorstufe benötigt. Um die Vergleichbarkeit der spektroskopischen Untersuchungen an den Chlorin- und Bacteriochlorin-Chinonen sicherzustellen, orientierte sich die Auswahl der Vorstufen an Porphyrin-Chinonen, die bereits spektroskopisch hinreichend charakterisiert waren. Die Synthese der Zielverbindungen aus den Porphyrin-Vorstufen sollte zusätzlich die Verfügbarkeit dieser Referenzverbindungen für spektroskopische Vergleichsmessungen sicherstellen.

Eine direkte Synthese des Chlorin-Makrozyklus ohne Porphyrin-Vorstufe erschien dagegen nicht vorteilhaft, da in diesem Fall für jedes Chlorin-Isomer ein eigener isomerenselektiver Syntheseweg entwickelt werden muß.

Die chemische Stabilität der Zielverbindungen war zu Beginn dieser Arbeit nicht gesichert, da in Chlorin- und Bacteriochlorin-Chinonen ein oxidierbares Hydroporphyrin mit einem Oxidationsmittel verknüpft werden sollte. Chinone mit stark elektronenziehenden Gruppen und hohem Oxidationspotential waren also als Akzeptor in Hydroporphyrin-Chinon-Diaden unbrauchbar. Die Eignung verschiedener Chinone als Akzeptor neben einem Hydroporphyrin-Donor mußte in Vorversuchen geprüft werden.

Eine der Schwierigkeiten bei der isomerenreinen Herstellung von Hydroporphyrinen aus asymmetrisch substituierten Porphyrinen, die chromatographische Isomerentrennung im präparativen Maßstab, war in der Literatur nicht befriedigend gelöst, so daß im Rahmen dieser Arbeit die Bedingungen für eine möglichst verlustfreie chromatographische Isomerentrennung von Chlorinen und Bacteriochlorinen ermittelt werden mußten.

3.2.1 Auswahl der Porphyrin-Vorstufen

Unter dem Gesichtspunkt der einfachen Zugänglichkeit der Porphyrin-Vorstufe bot sich zuerst das direkt verknüpfte 5-(1,4-Benzochinonyl)-10,15,20-triphenylporphyrin **P-Q** an (**Abbildung 3-12**). Die freie Base sowie verschiedene Metallkomplexe dieser Verbindung wurden 1982 von CHAN et al. in einer dreistufigen Synthese hergestellt und in der Arbeitsgruppe DALTON eingehend untersucht.¹

¹ A. C. Chan, J. Dalton, L. R. Milgrom, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1982**, 707.

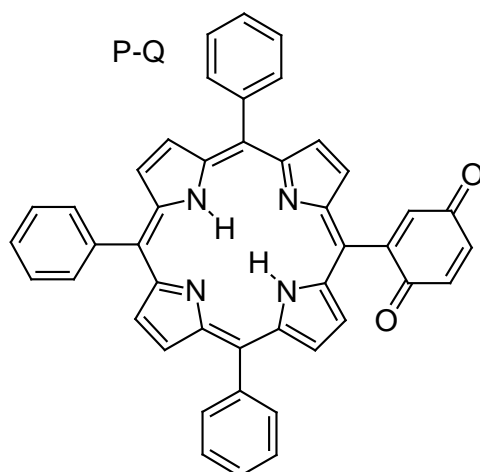


Abbildung 3-12: Direkt verknüpfte Vorstufe mit Porphyrin-Donor und *p*-Benzochinon-Akzeptor (Chan et al.)

Alkylverknüpfte Porphyrin-Chinone mit starren und flexiblen Alkylbrücken wurden 1993 durch VON GERSDORFF beschrieben, darunter das butylenverknüpfte 5-[4-(1,4-Dihydroxyphenyl)butyl]-10,15,20-triphenylporphyrin **P-Bu-Q** und das 1,4-*trans*-cyclohexylenverknüpfte 5-[4-(e)-(1,4-Benzochinonyl)cyclohexyl-1-(e)]-10,15,20-triphenylporphyrin **P-Cy-Q**.¹

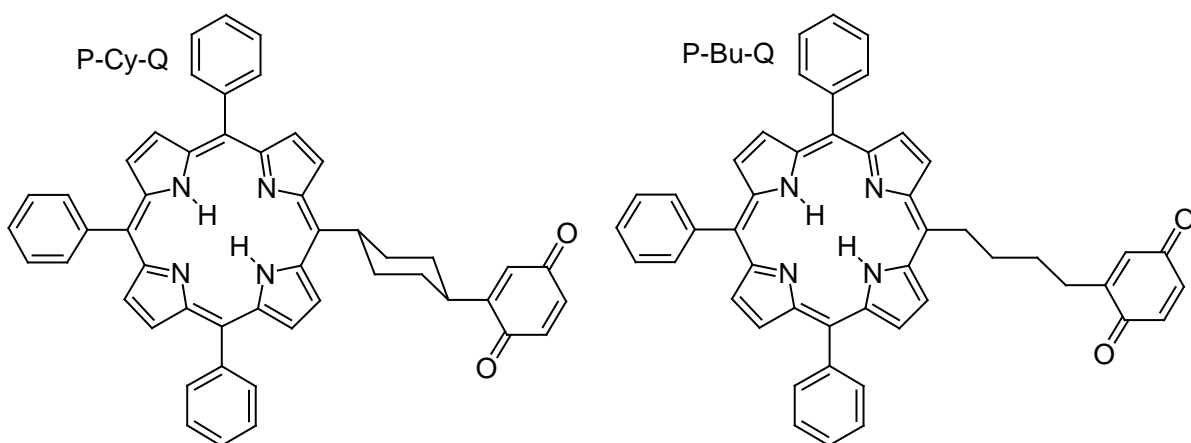


Abbildung 3-13: Alkylverbrückte Vorstufen mit Porphyrin-Donor und *p*-Benzochinon-Akzeptor (von Gersdorff et al.)

Das 1,4-*trans*-cyclohexylenverknüpfte Porphyrin-Chinon **P-Cy-Q** besitzt, ebenso wie sein *cis*-Isomer, den strukturellen Vorteil einer starren Brücke mit einem bekannten Donor-

¹ J. von Gersdorff, B. Kirste, H. Kurreck, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 897.

Akzeptor-Abstand.¹ Im Rahmen dieser Arbeit konzentrierte sich die Herstellung der Hydroporphyrin-Analoga auf die *trans*-verknüpften Diaden. Die isomerenreine Synthese cyclohexylenverknüpfter Porphyrin-Chinone war innerhalb der Arbeitsgruppe KURRECK bereits gut bekannt und mehrfach praktiziert.

Die dritte ausgewählte Vorstufe **P-Bu-Q** besitzt eine Butylenbrücke. Neben der einfacheren Synthese der Brücke-Akzeptor-Vorstufe ist diese Diade wegen der nach dem Elektronentransfer möglichen Konformationsänderungen der Brücke interessant.¹ Von beiden Verbindungen lagen zu Beginn dieser Arbeit umfangreiche spektroskopische Daten zum Elektronentransfer vor.

3.2.2 Syntheschema

Bei der Synthese der asymmetrisch substituierten Porphyrine geht man von Pyrrol und einem gemischten Aldehyd aus, wobei einer der Aldehyde den Brücke-Akzeptor-Baustein darstellt.

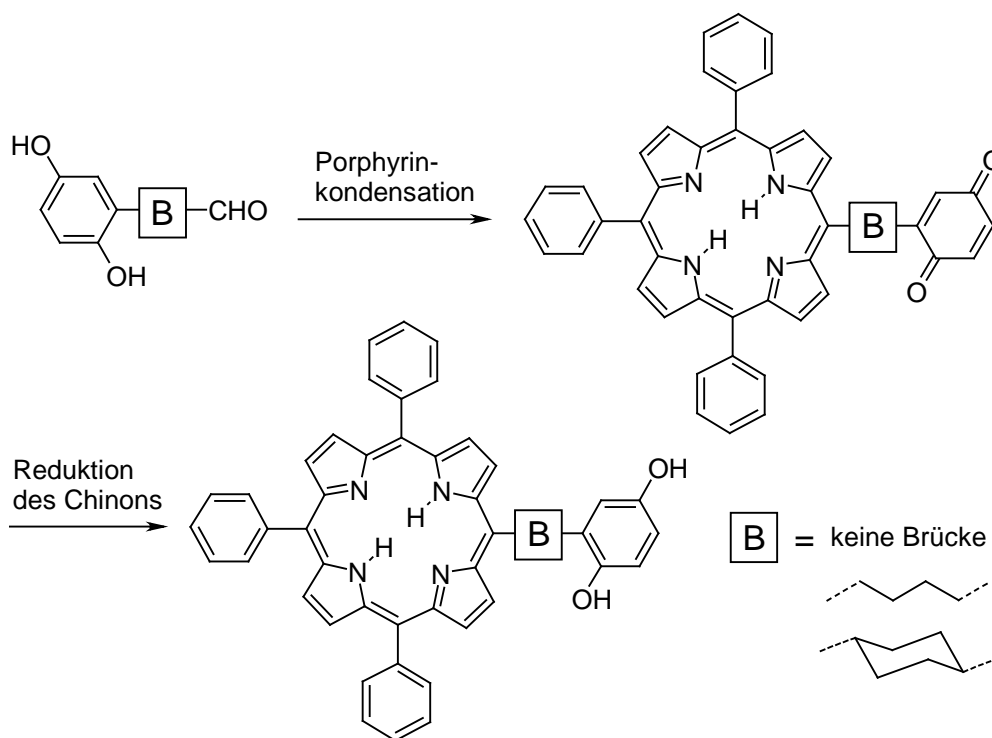


Abbildung 3-14: Syntheschema für die alkylverbrückten Porphyrin-Hydrochinone

¹ J. Fajer, K. M. Barkigia, D. Melamed, R. M. Sweet, H. Kurreck, J. von Gersdorff, M. Plato, H.-C. Rohland, G. Elger, K. Möbius, *J. Phys. Chem.* **100**, 14236 (1996).

Die Umsetzung des Porphyrin-Donors zum Chlorin ist durch Hydrierung einer peripheren Doppelbindung möglich. Bei dieser Hydrierung ist ein Isomerengemisch aus einem über die Position 5 mit dem Akzeptor verknüpften Chlorin "C(5)" und dem über die Position 10 verknüpften Chlorin "C(10)" zu erwarten. Aus beiden Chlorinen kann durch erneute Hydrierung das Bacteriochlorin "B" gebildet werden.

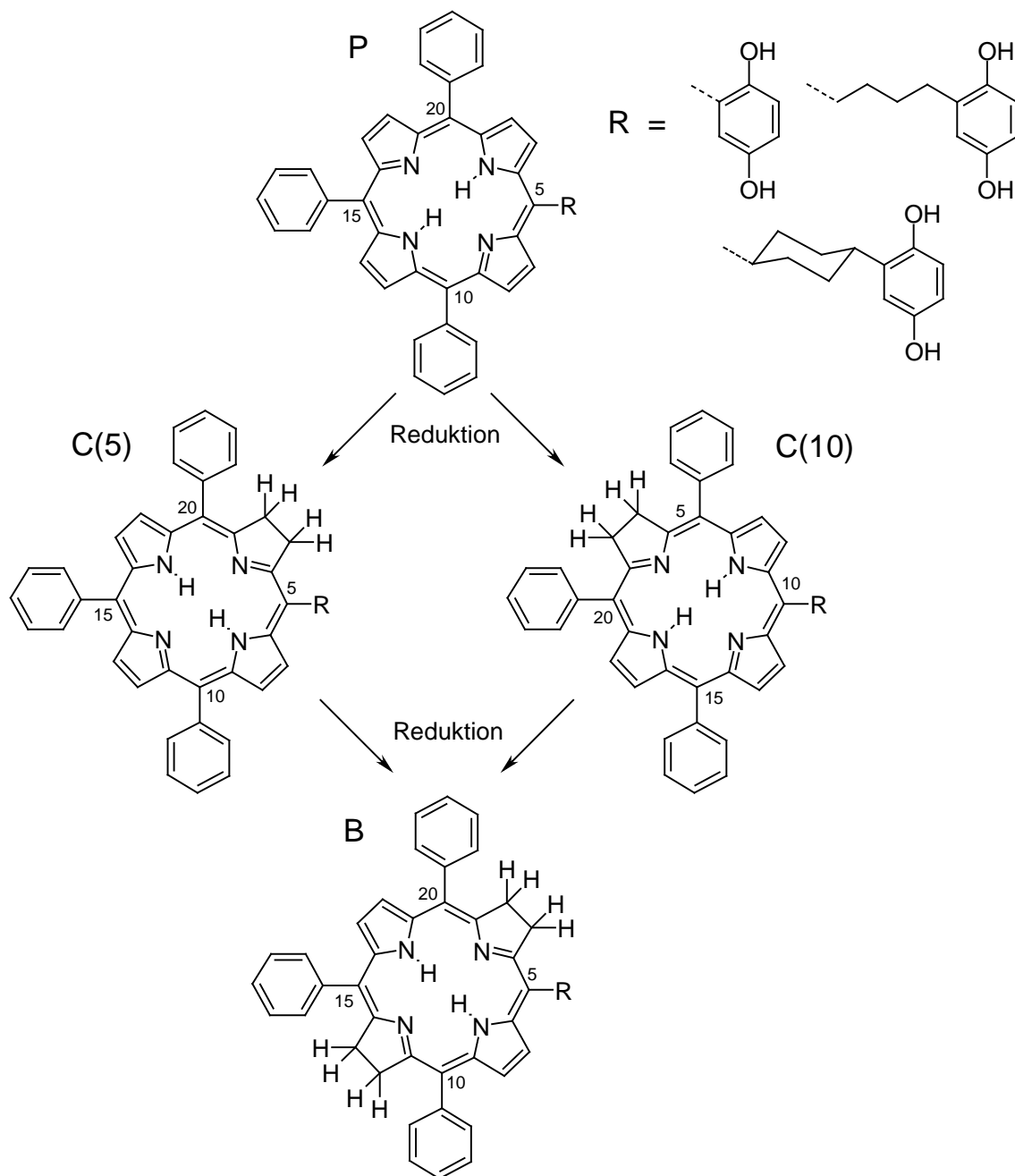


Abbildung 3-15: Reduktion der Porphyrin-Hydrochinone zu Chlorin-Isomeren und zu Bacteriochlorin

¹ L. Sun, J. von Gersdorff, J. Sobek, H. Kurreck, *Tetrahedron* **51**, 3535 (1995).

Anschließend muß die selektive Oxidation des Hydroporphyrin-Hydrochinons durch ein mildes Oxidationsmittel zum Hydroporphyrin-Chinon erfolgen.

Die Zielverbindungen dürfen erst im Anschluß an diese Oxidation durch HPLC-Trennung isoliert werden, damit eine Verunreinigung der Zielverbindungen mit Porphyrin durch Oxidation des Donors ausgeschlossen ist.

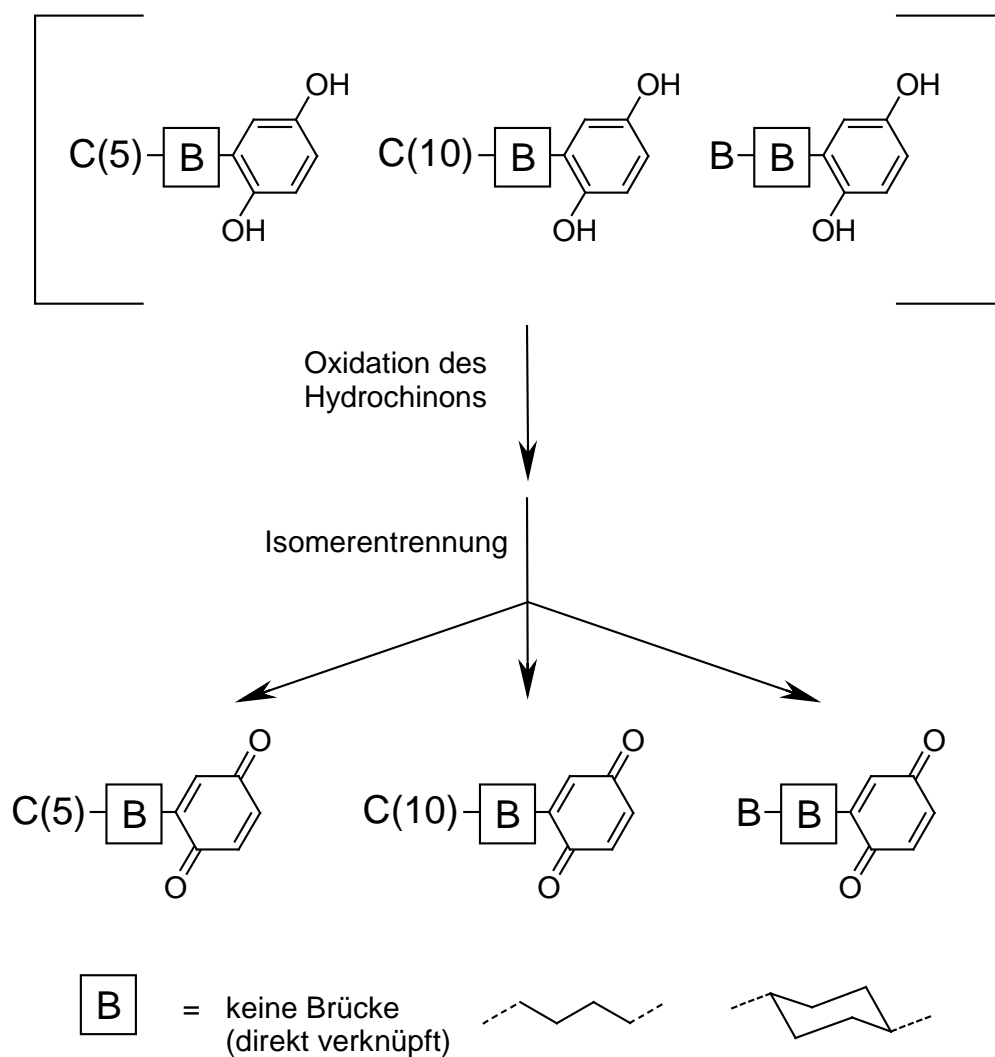


Abbildung 3-16: Selektive Oxidation des Hydrochinons und Isomerentrennung der Zielverbindungen

3.3 SYNTHESE DER CHINON-BRÜCKENBAUSTEINE

3.3.1 Einseitig veresterte Dicarbonsäuren

Als käuflich erhältliche Vorstufen für die Synthese von Butylen- beziehungsweise Cyclohexylen-Brückenbausteinen mit Akzeptor wurden Adipinsäuremonomethylester beziehungsweise das *cis/trans*-Gemisch des 1,4-Cyclohexandicarbonsäuredimethylesters eingesetzt.

Während der Adipinsäuremonomethylester ohne weitere Aufarbeitung eingesetzt werden konnte, mußte 1,4-Cyclohexandicarbonsäure-Dimethylester durch einseitige Verseifung mit einer äquimolaren Menge KOH und anschließender Protonierung zum *cis/trans*-1,4-Cyclohexandicarbonsäure-Monomethylester umgesetzt werden.¹

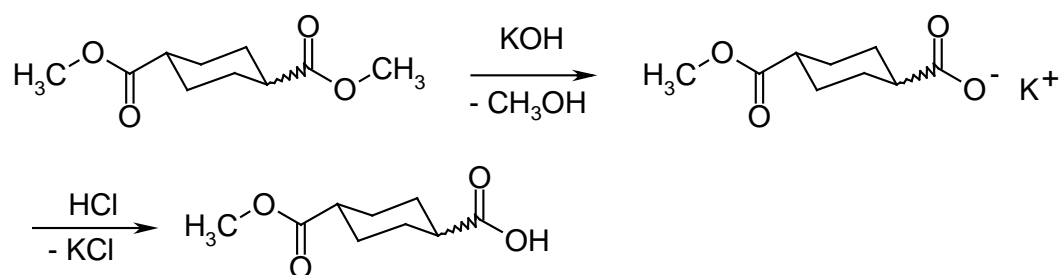


Abbildung 3-17: Einseitige Verseifung von 1,4-Cyclohexandicarbonsäure-Dimethylester (*cis/trans*-Gemisch) zum Monomethylester **Est-Cy-COOH**

Die nach der Verseifung als Nebenprodukt auftretende Dicarbonsäure ließ sich aufgrund ihrer schlechten Löslichkeit in trockenem, kaltem Chloroform von der Monocarbonsäure abtrennen. Das reine Produkt **Est-Cy-COOH** wurde durch Umkristallisation in Wasser in einer Ausbeute von 40 % erhalten.

3.3.2 Radikalische Alkylierung von *p*-Benzochinon nach Jacobsen und Torsell

Die Verknüpfung der Brückenbausteine **Est-Bu-COOH** und **Est-Cy-COOH** mit *p*-Benzochinon erfolgte nach einer von JACOBSEN und TORSELL entwickelten Methode durch radikalische Alkylierung.² Der erste Schritt bei dieser Alkylierung besteht in der durch Ag²⁺-Ionen katalysierten oxidativen Decarboxylierung einer einseitig veresterten Dicarbonsäure mit Ammoniumperoxodisulfat als Oxidationsmittel. Das bei der anschließenden

¹ H. A. Smith, T. Fort, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 4000 (1956).

² N. Jacobsen, K. Torsell, *Liebigs Ann. Chem.* **763**, 135 (1972).

radikalischen Addition an *p*-Benzochinon gebildete Semichinon-Anionradikal wird unter den oxidativen Reaktionsbedingungen wieder zum Chinon umgesetzt.

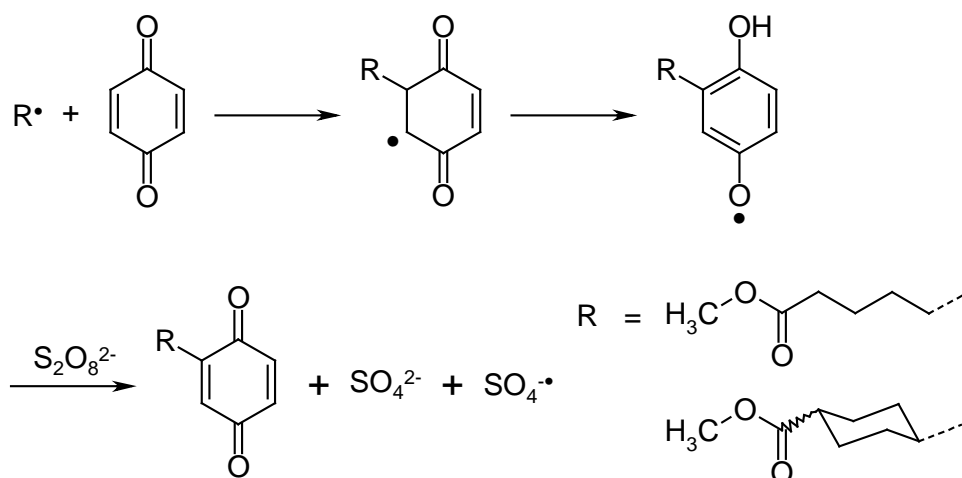


Abbildung 3-18: Verknüpfung des Brückenbausteins mit *p*-Benzochinon nach Jacobsen und Torsell

Da neben der radikalischen Addition auch die üblichen Nebenreaktionen wie Kettenabbruch oder Dimerisierung auftreten, hängt die Ausbeute dieser Reaktion stark von der gewählten Konzentration und von der Stabilität des aus dem Dicarbonsäurederivat gebildeten Radikals ab. Es ist vorteilhaft, die Reaktanden in möglichst hohen Konzentrationen einzusetzen. Eine Mehrfachalkylierung von *p*-Benzochinon läßt sich durch die Umsetzung der Edukte in einem Zwei-Phasen-Gemisch aus Dichlormethan/Wasser weitgehend unterdrücken, wobei während der Umsetzung das monoalkylierte Chinon in die organische Phase übergeht.

Die Ausbeute der radikalischen Alkylierung liegt für die butylenverknüpfte Vorstufe bei etwa 35 %, während bei der cyclohexylenverbrückten Vorstufe etwa 60 - 70 % erreicht werden. Der Grund für die höhere Ausbeute bei der letztgenannten Vorstufe dürfte in der durch Hyperkonjugation mit den benachbarten CH-Bindungselektronen und sterischer Abschirmung bedingten längeren Lebensdauer der radikalischen Cyclohexyl-Zwischenstufe liegen.

Bei der radikalischen Umsetzung des Brückenbausteins *cis*-1,4-Cyclohexandicarbonsäuremonomethylester mit *p*-Benzochinon erhält man ein Gemisch aus zwei Diastereomeren mit 1,4-*cis*- und 1,4-*trans*-disubstituiertem Cyclohexylen mit einem *cis/trans*-Verhältnis von 60:40, während die Umsetzung des entsprechenden *trans*-Isomers das umgekehrte Isomerenverhältnis der Produkte ergibt.¹

¹ J. von Gersdorff, Dissertation, FU Berlin (1991).

Da sich bei der radikalischen Umsetzung mit *p*-Benzochinon sowohl aus der *cis*- als auch aus der *trans*-Form des 1,4-Cyclohexandicarbonsäuremonomethylesters ein Isomerengemisch bildet, ist eine Isomerentrennung erst nach der Addition an das Chinon sinnvoll. Für die Umsetzung nach JACOBSEN und TORSELL wurde daher das Edukt als *cis/trans*-Gemisch eingesetzt.

3.3.3 Reduktion des Chinons mit Dithionit

Die alkylierten Chinone wurden mit Dithionit zu den entsprechenden Hydrochinonen reduziert, wobei Dithionit zu Hydrogensulfit oxidiert wird. Die Reduktion geschieht durch Ausschütteln einer Chinon-Lösung in Diethylether mit einer wässrigen Natriumdithionit-Lösung in quantitativer Ausbeute.

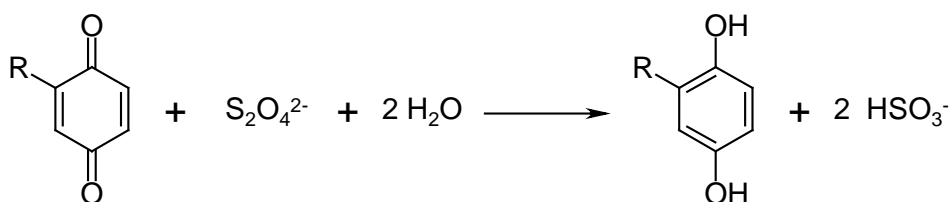


Abbildung 3-19: Reduktion von Chinon zu Hydrochinon durch Umsetzung mit Natriumdithionit-Lösung

3.3.4 Isomerentrennung cyclohexylenverknüpfter Hydrochinon-Ester

An dieser Stelle des Syntheseweges zu cyclohexylenverknüpften Porphyrin-Hydrochinonen ist die Trennung des 1,4-*cis*- und des 1,4-*trans*-cyclohexylenverknüpften Hydrochinon-Esters ***cis*-HQ-Cy-Est** und ***trans*-HQ-Cy-Est** erforderlich.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Möglichkeit der Isomerentrennung durch Derivatisierung der Hydrochinone und anschließende chromatographische Trennung untersucht. Durch Umsetzung mit Dimethylsulfat wurden Methyl-Schutzgruppen am Hydrochinon eingeführt (**Abbildung 3-20**). Die geschützten Hydrochinone weisen in organischen Lösungsmitteln eine größere Löslichkeit auf, was bei der späteren Porphyrinkondensation zu höheren Ausbeuten führen sollte.¹ Die geschützten Hydrochinone lassen sich durch präparative HPLC isomerenrein und ohne nennenswerten Substanzverlust trennen.

¹ H. Szelinski, Dissertation, FU Berlin (1997).

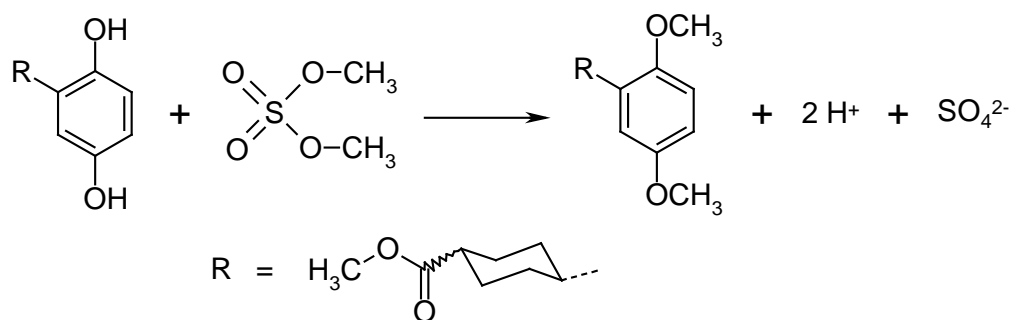


Abbildung 3-20: Alkylierung von *cis/trans*-HQ-Cy-Est mit Dimethylsulfat

Dem Vorteil der schnellen Isomerentrennung und der besseren Löslichkeit der methylierten Hydrochinone bei der weiteren Umsetzung mit DIBAL-H stehen allerdings zwei Nachteile gegenüber: Erstens bedeutet der Umgang mit Dimethylsulfat ein nicht zu unterschätzendes Gesundheitsrisiko, da diese Verbindung als äußerst carcinogen gilt, zweitens müssen die Methylgruppen spätestens nach der Porphyrinkondensation wieder abgespalten werden, so daß man gegenüber der Isomerentrennung der Hydrochinone durch fraktionierte Kristallisation insgesamt zwei zusätzliche Reaktionsschritte einführt.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde diese Methode nicht weiter verfolgt und die Isomerentrennung statt dessen auf der Stufe der Hydrochinone durch fraktionierte Kristallisation in den Lösungsmittelgemischen Aceton/Toluol und Diethylether/Hexan durchgeführt. Die Produkte wurden jeweils in einer Isomerenreinheit von über 95 % erhalten.

3.3.5 Reduktion der Estergruppe zu Aldehyd mit DIBAL-H

Das Reduktionsmittel Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) bietet im Gegensatz zu den meisten anderen Metallhydriden die Möglichkeit, aus einem Carbonsäureester den entsprechenden Aldehyd ohne Weiterreduktion zum Alkohol zu erhalten. Über die erforderlichen Reaktionsbedingungen bei der Umsetzung von verschiedenen Alkylestern in Diethylether wurde von ZAKHARIN et al. berichtet.^{1,2} DIBAL-H reagiert mit dem carbonylischen Sauerstoff der Esterfunktion unter Bildung eines O-Aluminiumalkyl-Komplexes (**Abbildung 3-21**). Nach Hydrolyse dieses Komplexes bei Temperaturen unter $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhält man über die Zwischenstufe des Aldehyd-Hydrates den gewünschten Aldehyd.

¹ L. I. Zakharin, I. M. Khorlina, *Tetrahedron Lett.* **1962**, 619.

² L. I. Zakharin, L. P. Sorokina, *J. Gen. Chem. USSR* **37**, 525 (1967).

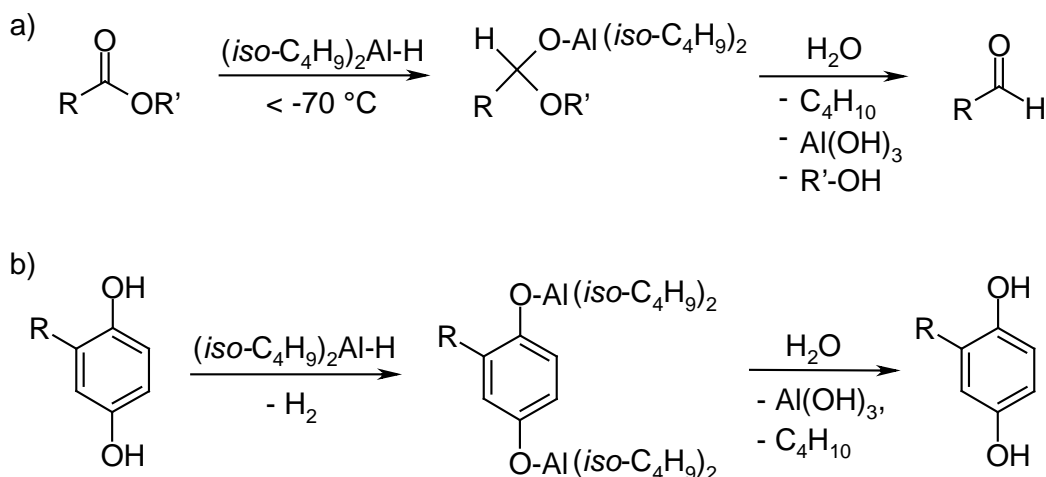


Abbildung 3-21: a) Bildung und Hydrolyse des O-Aluminiumalkyl-Komplexes bei der Reduktion mit **DIBAL-H**; b) Bildung eines O-Aluminiumalkyl-Komplexes bei der Umsetzung eines Hydrochinons

Diese Reduktion ist bei möglichst tiefen Temperaturen durchzuführen, da sonst Nebenreaktionen auftreten. Bei Temperaturen oberhalb von $-45\text{ }^\circ\text{C}$ zersetzt sich der aus Ester und DIBAL-H gebildete O-Aluminiumalkyl-Komplex in den Aldehyd und Alkoxydiisobutylaluminium, worauf der Aldehyd wird mit überschüssigem DIBAL-H zum entsprechenden Alkohol reduziert wird.

Bei der sauren Hydrolyse von cyclohexylenverknüpften Hydrochinon-Aldehyden ist eine säurekatalysierte Keto-Enol-Umlagerung der Aldehydfunktion möglich, die zu einer *cis/trans*-Isomerisierung führt. Diese Keto-Enol-Umlagerung lässt sich allerdings weitgehend unterdrücken, wenn die Hydrolyse bei tiefen Temperaturen ($< -70\text{ }^\circ\text{C}$) durchgeführt werden kann.

Die in dieser Arbeit hergestellten butylen- und 1,4-*trans*-cyclohexylenverknüpften Hydrochinon-Ester konnten mit DIBAL-H bei $-90\text{ }^\circ\text{C}$ in Diethylether selektiv zu den Aldehyden reduziert werden, wobei die Ausbeuten zwischen 70 und 80 % lagen. Eine *cis/trans*-Isomerisierung wurde nicht beobachtet.

3.4 KONDENSATION DER PORPHYRIN-HYDROCHINONE

3.4.1 Synthese des direkt verknüpften Porphyrin-Hydrochinons nach Adler

Die Kondensation des direkt verknüpften Porphyrin-Chinons 5-(1,4-Benzochinonyl)-10,15,20-triphenylporphyrin (**P-Q**) wurde nach der Methode von ADLER et al. durchgeführt.¹ Bei dieser Porphyrinkondensation unter sauren, aeroben Bedingungen werden für symmetrische Porphyrine in siedender Propionsäure Ausbeuten bis zu 20 % erreicht, in siedender Essigsäure sogar 35 - 40 %. Der Vorteil der Porphyrinkondensation nach ADLER et al. liegt neben den höheren Ausbeuten auch in der kurzen Reaktionsdauer von etwa 30 Minuten und in der relativ einfachen Aufarbeitung des Porphyrins, das nach Abkühlen des Reaktionsansatzes aus der Carbonsäure auskristallisiert. Durch Filtration und Waschen mit Methanol kann das Porphyrin von den deutlich polareren Pyrromethan-Oligomeren gereinigt werden.

Die Porphyrinkondensation nach ADLER et al. erlaubt bei Einsatz von zwei verschiedenen Aldehyden auch die Synthese von asymmetrischen *meso*-Porphyrinen. Will man eine möglichst hohe Ausbeute an *meso*-Porphyrin vom Typ A₃B erhalten, setzt man üblicherweise die Aldehyde A und B im Verhältnis 3:1 mit vier Teilen Pyrrol um. Zur Trennung der bei der Kondensation entstehenden Porphyrinisomere (A₄, A₃B, A₂B₂, AB₃ und B₄) ist eine chromatographische Aufarbeitung erforderlich.

Die Synthese des direkt verknüpften Porphyrin-Chinons erfordert als Vorstufe ein geschütztes Hydrochinonderivat mit einer Aldehydfunktion.² Im Fall des direkt verknüpften Porphyrin-Chinons bietet sich als Vorstufe der käufliche 2,5-Dimethoxybenzaldehyd (**DMP-Ald**) an, der nach Trocknung direkt in der Porphyrinkondensation eingesetzt werden kann.

Die Umsetzung von **DMP-Ald** mit Benzaldehyd und Pyrrol erfolgte gemäß der Literaturvorschrift in siedender Propionsäure in einem Verhältnis von 1 : 3 : 4 (**Abbildung 3-22**). Aus dem Porphyrin-Isomerengemisch ließ sich **P-DMP** durch Säulenchromatographie isolieren. Bei den im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Präparationen wurden Ausbeuten zwischen 10 und 12 % erzielt.

¹ A. D. Adler, F. R. Longo, W. Shergalis, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 3145 (1964); A. D. Adler, F. R. Longo, J. D. Finarelli, J. Goldmacher, J. Assour, L. Korsakoff, *J. Org. Chem.* **32**, 476 (1967).

² Die auf den ersten Blick ebenfalls denkbare Umsetzung des durch Esterspaltung von **DMP-Ald** erhältlichen Hydrochinon-Aldehyds **HQ-Ald** liefert unter den Reaktionsbedingungen der Porphyrin-Kondensation nach Adler lediglich Spuren des gewünschten Porphyrin-Hydrochinons.

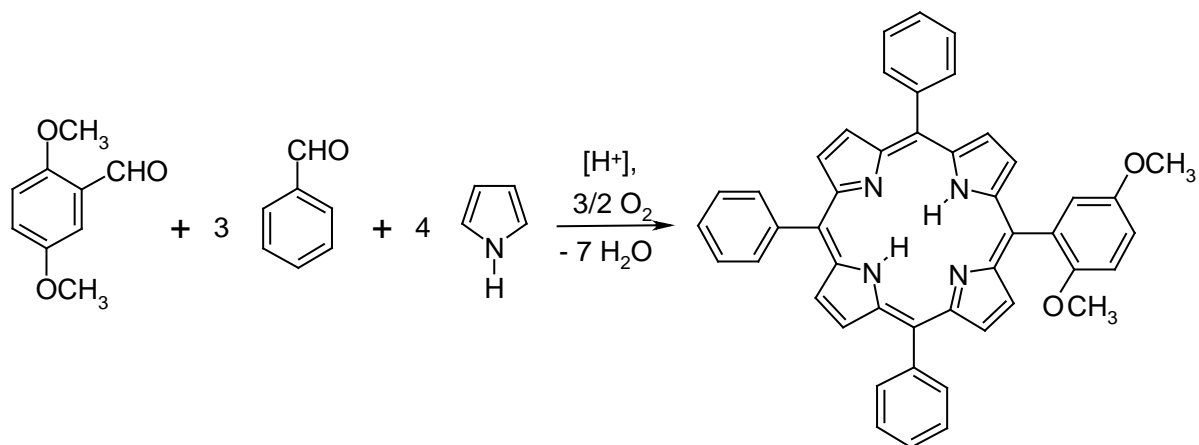


Abbildung 3-22: Synthese des geschützten Porphyrin-Hydrochinons **P-DMP** nach der Methode von Adler

Die Methylgruppen konnten anschließend mit Bortribromid abgespalten werden.¹ Die Ausbeute an direkt verknüpftem Hydrochinon betrug etwa 90 %.

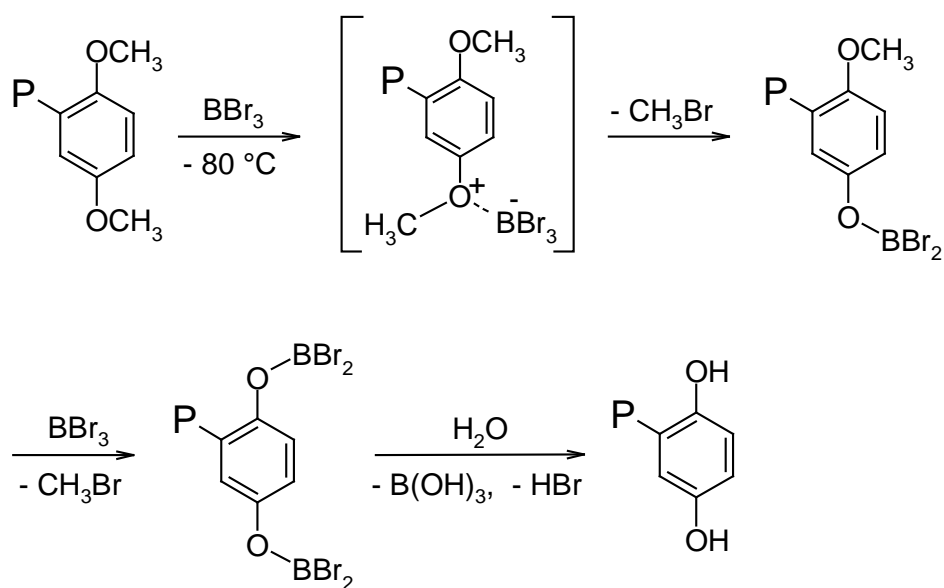


Abbildung 3-23: Umsetzung von **P-DMP** zu **P-HQ** durch Etherspaltung mit BBr_3

¹ G. Schill, C. Züricher, E. Logemann, *Chem. Ber.* **108**, 1570 (1975).

3.4.2 Synthese der alkylverknüpften Porphyrin-Hydrochinone nach Lindsey

Der Nachteil der Porphyrinkondensation nach ADLER liegt in der hohen Reaktionstemperatur (Siedepunkt von Propionsäure: 141 °C). Die zweistufige Porphyrinkondensation nach LINDSEY in trockenem Dichlormethan unter anaeroben Bedingungen vermeidet diesen Nachteil.¹

Bei dieser Methode wird zunächst aus Pyrrol und dem Aldehyd nach Zusatz von Trifluoressigsäure oder Bortrifluorid als Katalysator unter Schutzgas das Porphyrinogen gebildet. Nach etwa einer Stunde wird das Porphyrinogen mit drei Moläquivalenten DDQ oder *p*-Chloranil vollständig zum Porphyrin oxidiert. LINDSEY et al. erzielten bei der Synthese von **TPP** die maximale Ausbeute von etwa 40 % bei einer Eduktkonzentration von jeweils 10^{-2} mol/l.²

Setzt man zur Bildung von Porphyrin-Chinon-Diaden einen Hydrochinon-Aldehyd mit Benzaldehyd und Pyrrol im Verhältnis 1 : 3 : 4 um, dann sind zur Oxidation des zunächst gebildeten Porphyrinogen-Hydrochinons vier Moläquivalente des Oxidationsmittels erforderlich.

Nach dieser Methode konnte im Laufe des letzten Jahrzehnts eine große Anzahl von symmetrischen und asymmetrischen *meso*-Porphyrinen, darunter zahlreiche Porphyrin-Chinon-Diaden und Triaden, aus temperaturempfindlichen Edukten synthetisiert werden. Auch die Kondensation der im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Porphyrin-Chinon-Vorstufen mit Alkylbrücke erfolgte nach der LINDSEY-Methode.

Die Kondensation zu den aliphatisch verknüpften Porphyrin-Chinonen **P-Bu-Q** und **P-Cy-Q** erfolgte nach der durch VON GERSDORFF beschriebenen Methode in Anlehnung an die Synthesevorschrift von LINDSEY.³ Die Hydrochinon-Aldehyde **HQ-Bu-Ald** beziehungsweise **HQ-Cy-Ald** wurden mit Benzaldehyd und Pyrrol im Verhältnis 1 : 3 : 4 unter Schutzgas in wasserfreiem, entgastem Dichlormethan umgesetzt, wobei die von LINDSEY empfohlene Eduktkonzentration für Pyrrol und Aldehyd von 10^{-2} mol/l eingehalten wurde. Nach einer Reaktionsdauer von 1 - 2 Stunden bei Raumtemperatur erfolgte die Oxidation zum Porphyrin durch Zusatz von vier Moläquivalenten *p*-Chloranil (**Abbildung 3-24**). Nach

¹ J. S. Lindsey, I. C. Schreinemann, H. C. Hsu, P. C. Kearny, A. M. Marguerettaz, *J. Org. Chem.* **52**, 827 (1987).

² In einer neueren Arbeit wird von Lindsey et al. eine Porphyrinsynthese mit deutlich höherer Eduktkonzentrationen beschrieben, die fast ebenso hohe Ausbeuten ergibt: J. S. Lindsey, K. A. McCrum, J. S. Thyonas, Y.-Y. Chuang, *J. Org. Chem.* **59**, 579 (1994).

³ J. von Gersdorff, B. Kirste, H. Kurreck, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 897.

Isomerentrennung durch HPLC lagen die Ausbeuten für die butylenverknüpfte Diade **P-Bu-Q** bei etwa 7 % und für die cyclohexylenverknüpfte Diade **P-Cy-Q** etwa 6 %. Vor der Umsetzung zum Chlorin mußte die Chinongruppe wieder mit Dithionit-Lösung reduziert werden (siehe **Abschnitt 3.3.3**).

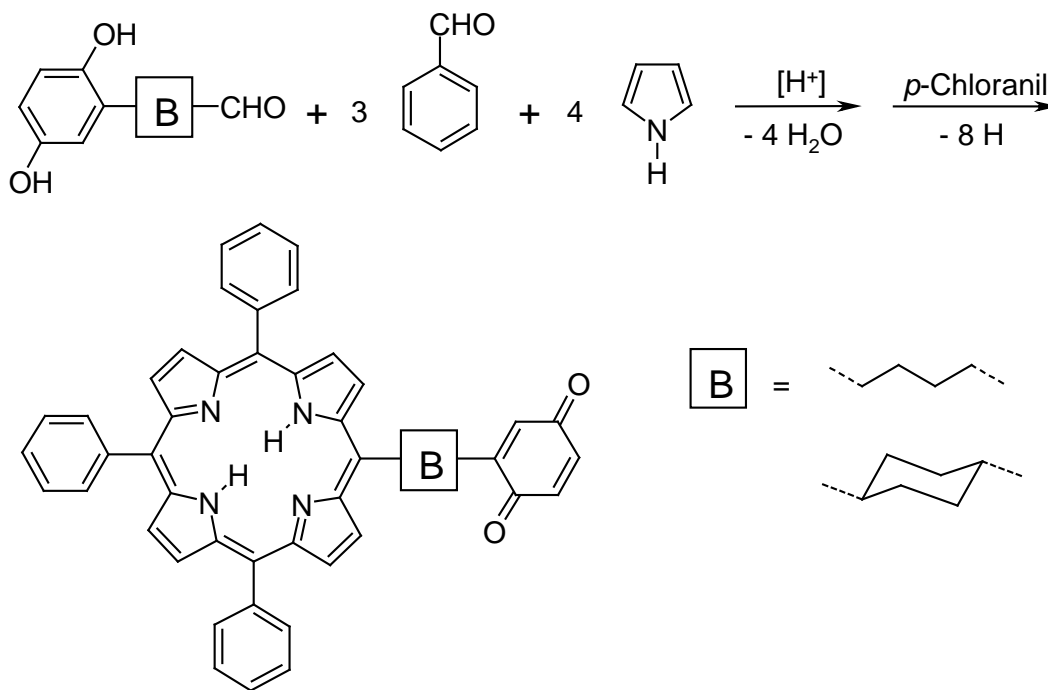


Abbildung 3-24: Kondensation der alkyloxyverbrückten Porphyrin-Chinone

Doppelbindungen in Gegenwart von p-TSH wurde von DEWEY und VAN TAMELEN beschrieben.¹

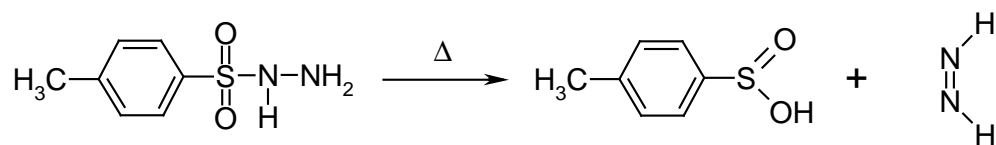


Abbildung 3-26: Bildung von Diimin durch thermischen Zerfall von *para*-Toluolsulfonsäurehydrazid (p-TSH)

Eine schonendere Methode der Diimin-Freisetzung ist die saure Decarboxylierung von Kaliumazodicarboxylat (K-ADCA) bei Raumtemperatur. Dieser Precursor ist durch Verseifung von Azodicarbonsäureamid mit Kalilauge nach einer Synthesevorschrift von THIELE zugänglich (**Abbildung 3-27**).² Dieses Kaliumsalz der Azodicarbonsäure ist nicht feuchtigkeitsbeständig und sollte daher vor der Umsetzung frisch hergestellt werden.³ Die Eignung von K-ADCA als Diimin-Precursor und Hydrierungsmittel wurde von HAMMERSMA und SNYDER untersucht.⁴

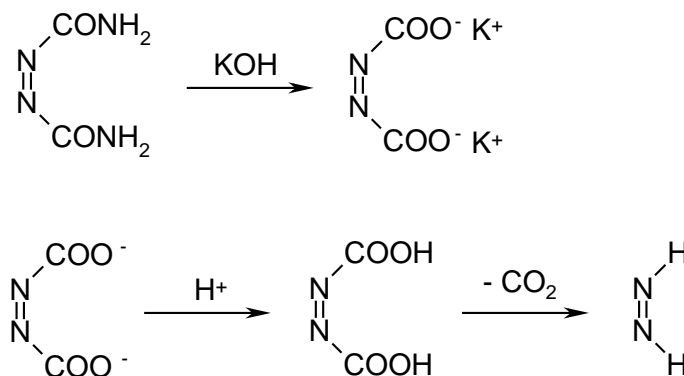


Abbildung 3-27: Bildung von Kaliumazodicarboxylat (K-ADCA) und Diimin-Freisetzung

Die erwähnte Selektivität für unpolare Bindungen führt dazu, daß bei der Hydrierung der freien Base eines Porphyrins mit Diimin neben dem entsprechenden Chlorin auch das an zwei

¹ R. S. Dewey, E. E. van Tamelen, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 3729 (1961).

² J. Thiele, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **270**, 127 (1892).

³ In einer Literaturstelle wird sogar über die explosionsartige Zersetzung von trockenem K-ADCA unter der Einwirkung von Sonnenlicht berichtet: E. E. van Tamelen, M. Davies, M. F. Deem, *Chem. Commun.* **1965**, 71.

⁴ J. W. Hammersma, E. I. Snyder, *J. Org. Chem.* **30**, 3985 (1965).

gegenüberliegenden Doppelbindungen hydrierte Bacteriochlorin entsteht, aber nicht das *iso*-Bacteriochlorin (**Abbildung 3-28 a**). Dagegen führt die Diimin-Reduktion eines Zn(II)-Chlorins nicht zum entsprechenden Zink(II)-Bacteriochlorin, sondern zu dem an den Positionen 2, 3, 7 und 8 hydrierten Zink(II)-*iso*-Bacteriochlorin (**Abbildung 3-28 b**). Die Reduktion mit Diimin bietet also den prinzipiellen Vorteil, daß neben den entsprechenden Chlorinen auch die Bacteriochlorine beziehungsweise nach Einbau von Zn(II) in das Chlorin die *iso*-Bacteriochlorine synthetisch zugänglich sind.

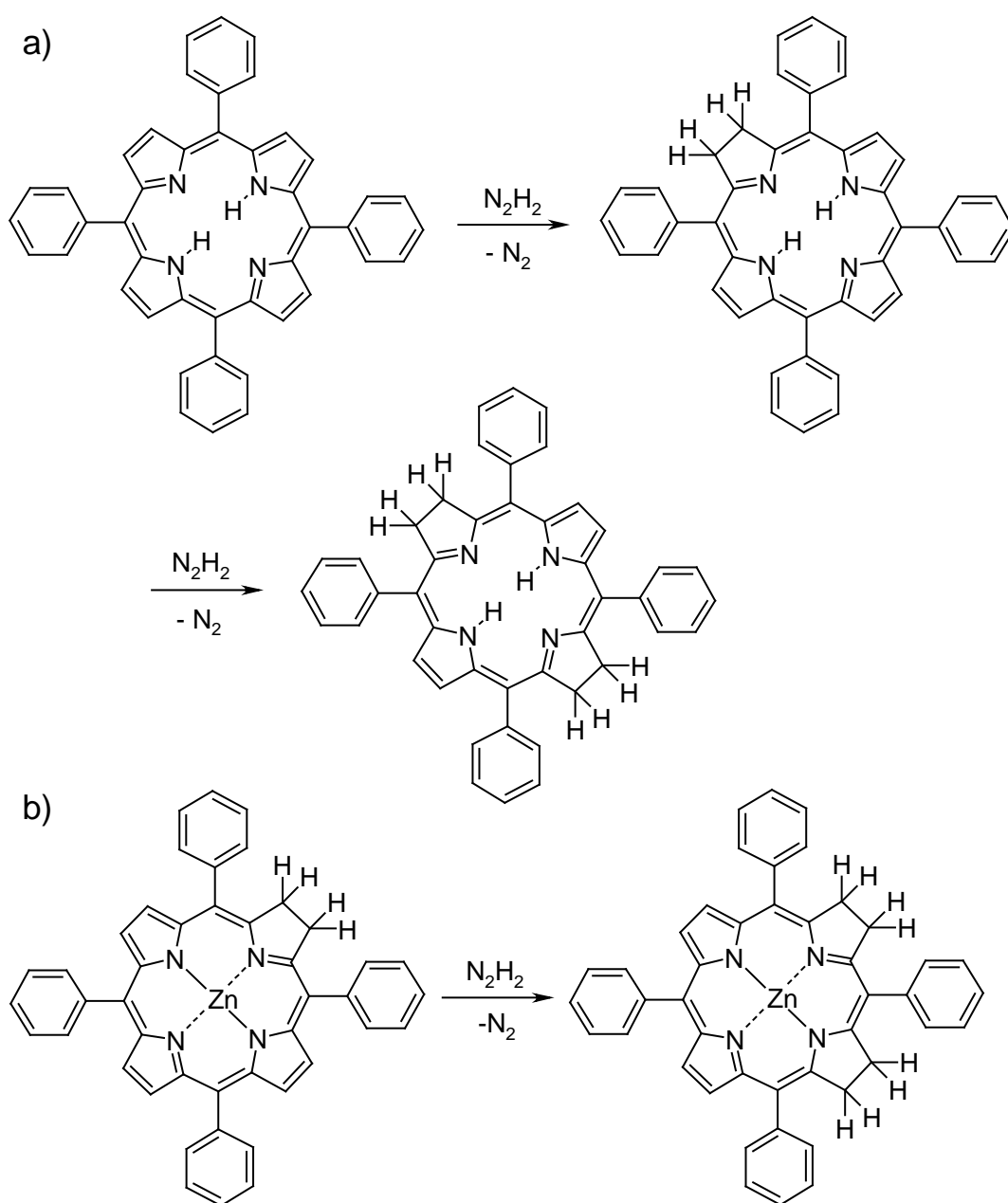


Abbildung 3-28: Hydrierung mit Diimin: a) Bildung von **TPC** und **TPB** durch Hydrierung von **TPP**; b) Bildung von **i-TPB** durch Hydrierung von **ZnTPC**

In einer Arbeit von WHITLOCK et al. wird **TPP** bei 110 °C in trockenem Pyridin alle zwei Stunden portionsweise mit dem dreifachen Überschuß an p-TSH versetzt.¹ Nach sechs Stunden Reaktionsdauer erhält man ein Gemisch aus **TPC** und **TPB** im Verhältnis 2:1. Nach Rückoxidation des Bacteriochlorins zum Chlorin mit *o*-Chloranil beträgt die Ausbeute an Chlorin 70 %. Das entsprechende Bacteriochlorin **TPB** erhält man nach derselben Methode bei doppelter Reaktionsdauer und doppelter Menge an p-TSH als Hauptprodukt in einer Ausbeute von 50 %.

Diese Methode ist aufgrund ihrer vergleichsweise kurzen Reaktionsdauer von mehreren Stunden heutzutage das Standardverfahren zur Synthese von symmetrischen *meso*-Chlorinen und Bacteriochlorinen. Die zum Zerfall des Precursors notwendige Reaktionstemperatur über 100 °C kann sich bei temperaturempfindlichen Edukten nachteilig auswirken; allerdings sind alkylverknüpfte Porphyrin-Hydrochinone, die im Rahmen dieser Arbeit zu Chlorin-Hydrochinonen reduziert werden sollten, bei diesen Temperaturen stabil.

Ein Beispiel für den Einsatz von K-ADCA bei der Diimin-Reduktion eines Porphyrin-Chinons in trockenem THF findet sich in einer Arbeit von LINDSEY et al.² Aus dem Diimin-Precursor wird Diimin durch Zugabe von zwei Moläquivalenten Essigsäure bei Raumtemperatur freigesetzt. Nach wiederholter Zugabe von K-ADCA und Re-Oxidation des Bacteriochlorins beträgt die Ausbeute an Chlorin-Isomeren 75 %.

In Vorversuchen im Rahmen dieser Arbeit stellte sich heraus, daß bei identischen Ausbeuten an Chlorin und Bacteriochlorin die Reduktionsmethode nach WHITLOCK aufgrund ihrer kürzeren Reaktionsdauer eindeutig der LINDSEY-Methode überlegen war. Das bei dieser Synthesevorschrift verwendete Lösungsmittel Pyridin konnte durch Toluol ersetzt werden, das einen vergleichbaren Siedepunkt besitzt.

Bei der Reduktion der im Rahmen dieser Arbeit als Vorstufen eingesetzten Porphyrin-Hydrochinone **P-HQ**, **P-Bu-HQ** und **P-Cy-HQ** nach der Methode von WHITLOCK et al. betrug die Reaktionsdauer zwischen acht und zwölf Stunden, wobei alle zwei Stunden etwa drei Moläquivalente an p-TSH in wenig Pyridin zugetropft wurden. Der erhöhte Bedarf an Reduktionsmittel ist auf die Polarisierung der β -Pyrrol-Bindungen durch die asymmetrische Substitution zurückzuführen. Die Selektivität von Diimin spiegelt sich auch in dem Ausbeuteverhältnis der Chlorine wider. In allen Fällen wurde diejenige Doppelbindung

¹ H. W. Whitlock, R. Hanauer, M. Y. Oester, B. K. Bower, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 7485 (1969).

² J. S. Lindsey, J. K. Delany, D. C. Mauzerall, H. Linschitz, *J. Am. Chem. Soc.* **110**, 3610 (1988).

schneller hydriert, die zwischen zwei Phenylringen lag, so daß das Produktverhältnis zwischen C(10)- und C(5)-Donor zwischen 3:2 und 2:1 lag.

Die Reaktion wurde abgebrochen, sobald im UV/Vis-Spektrum des Reaktionsgemisches ein Chlorin/Bacteriochlorin-Verhältnis von etwa 2:1 zu erkennen war. Die Ausbeute an Hydroporphyrin-Hydrochinonen betrug zwischen 70 und 80 %.

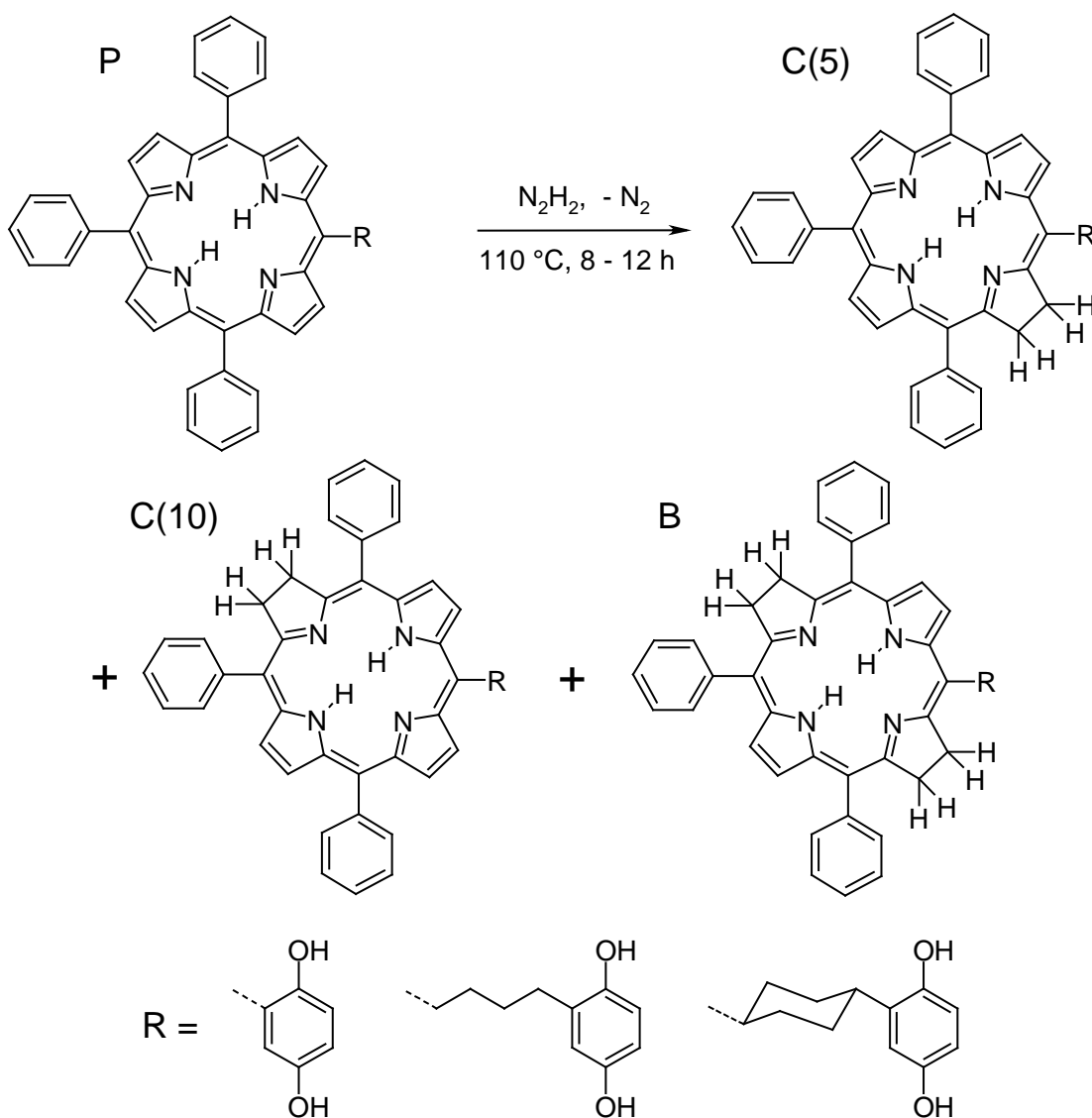


Abbildung 3-29: Reduktion der Porphyrin-Hydrochinone mit Diimin nach Whitlock et al.

3.5.2 Selektive Oxidation des Hydrochinon-Abschnitts zum Chinon

Die Umwandlung der kovalent verknüpften Hydroporphyrin-Hydrochinone in die entsprechenden Chinone ist mit einem prinzipiellen Problem verbunden: Einerseits muß das Oxidationsmittel stark genug sein, um alkylsubstituierte Hydrochinone zu oxidieren, andererseits darf dabei nicht das Chlorin oder das noch empfindlichere Bacteriochlorin angegriffen werden. Zwei Literaturbeispiele für eine selektive Oxidation eines Hydrochinons zu Chinon in Gegenwart von Chlorinen sind die Arbeiten von LINDSEY et al. beziehungsweise von ABEL und MONTFORTS.^{1,2} In der Arbeit von LINDSEY et al. wird die Oxidation eines Isomerengemisches aus zwei Chlorin-Hydrochinonen durch MnO_2 zu den entsprechenden Chlorin-Chinon-Diaden beschrieben, allerdings werden keine Angaben zu Produktmengen gemacht. In der Arbeit von ABEL und MONTFORTS über eine Synthese eines Chlorin-Anthrachinons erfolgt die selektive Oxidation durch Luftsauerstoff.

Beide genannten Methoden erwiesen sich in Vorversuchen zur Synthese der Zielverbindungen dieser Arbeit als ungeeignet. Bei Zusatz von MnO_2 zu einer TPC-Lösung findet eine teilweise Oxidation zu TPP statt, während Luftsauerstoff nicht zur Oxidation des kovalent verknüpften Hydrochinons in einer angemessenen Reaktionszeit fähig ist.

Mit *p*-Benzochinon wurde ein ausreichend mildes Oxidationsmittel gefunden, das in der Lage ist, den Hydrochinon-Abschnitt der synthetisierten Hydroporphyrin-Vorstufen vollständig zum Chinon-Akzeptor zu oxidieren, ohne dabei die Ausbeute an Chlorin oder Bacteriochlorin zu mindern.

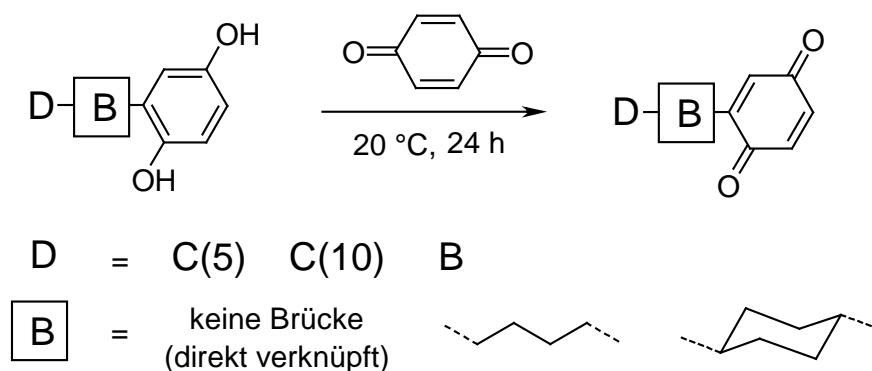


Abbildung 3-30: Selektive Oxidation des Hydrochinons zum Chinon

¹ J. S. Lindsey, J. K. Delany, D. C. Mauzerall, H. Linschitz, *J. Am. Chem. Soc.* **110**, 3610 (1988).

² Y. Abel, F. -P. Montforts, *Tetrahedron Lett.* **38**, 1745 (1997).

Zur Umsetzung der nach der Diimin-Reduktion erhaltenen Hydroporphyrin-Hydrochinone wurde das Isomerengemisch in Dichlormethan gelöst mit einem 10-fachen Überschuß an *p*-Benzochinon versetzt. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur unter Lichtabschluß über 24 Stunden gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Hochvakuum bei Raumtemperatur blieb das nach der Diimin-Reduktion festgestellte Mengenverhältnis zwischen beiden Chlorin-Isomeren und Bacteriochlorin erhalten, während ein Erwärmen der Lösung zur Oxidation des Bacteriochlorins führte. Das erhaltene Gemisch aus Chlorin-Chinonen und Bacteriochlorin-Chinon wurde chromatographisch getrennt (siehe Abschnitt 3.5.4.2).

3.5.3 Einbau von Zink(II) in den Hydroporphyrin-Donor

Durch die verringerte Basenstabilisierung in Chlorinen und besonders in Bacteriochlorinen ist die Abspaltung der N-H-Atome und der Einbau eines zentralen Metallatoms gegenüber Porphyrinen deutlich erschwert. Darüber hinaus tritt bei gleichzeitiger Einwirkung von Zn(II) und Luftsauerstoff eine allmähliche Oxidation des Hydroporphyrins zum Porphyrin ein,¹ was bei der Synthese von Porphyrinen zur Eliminierung von Chlorin-Spuren ausgenutzt wird.²

Der Einbau von Zn(II) in den Chlorin-Donor erfolgte nach einer modifizierten Acetat-Methode nach WHITLOCK und OESTER durch Umsetzung der freien Chlorinbase mit methanolischer Zink(II)acetatlösung in siedendem Chloroform unter Schutzgas.³

Für den Zink(II)-Einbau in Bacteriochlorin sind erheblich drastischere Reaktionsbedingungen erforderlich. In der Arbeit von WHITLOCK und OESTER wird die Umsetzung von **TPB** mit festem Zink(II)acetat in Pyridin in einem verschlossenen Reaktionsgefäß bei 100 °C und 18 Stunden Reaktionsdauer beschrieben.¹²⁹ Eine vollständigere Synthesevorschrift von Barkigia et al. weist auf die Notwendigkeit hin, bei der Metallierung von **TPB** den Zutritt von Sauerstoff auszuschließen.⁴

Die Herstellung von reinem **ZnTPB** nach der Vorschrift von WHITLOCK und OESTER erwies sich als nicht reproduzierbar, da unter diesen Reaktionsbedingungen das metallierte Bacteriochlorin durch den in Pyridin gelösten Sauerstoff zum Chlorin oxidiert wurde. Reines **ZnTPB** konnte durch Umsetzung von **TPB** in entgastem Pyridin unter Schutzgas mit wasserfreiem

¹ A. M. Stolzenberg, M. T. Stershic, *Magn. Res. Chem.* **25**, 256 (1987).

² G. M. Badger, R. A. Jones, R. L. Laslett, *Aust. J. Chem.* **17**, 1028 (1964).

³ H. W. Whitlock, M. Y. Oester, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 5738 (1973).

⁴ K. M. Barkigia, M. Miura, J. Fajer, *Inorg. Chem.* **30**, 2233 (1991).

Zink(II)acetat erhalten werden.¹ Angesichts der drastischen Reaktionsbedingungen und der Oxidationsempfindlichkeit von **ZnTPB** wurde auf den Versuch verzichtet, auch die Zn(II)-Komplexe der Bacteriochlorin-Chinone nach der oben beschriebenen Methode herzustellen. Ein Vergleich der Reaktionsbedingungen für den Zn(II)-Einbau ist in **Abbildung 3-31** dargestellt.

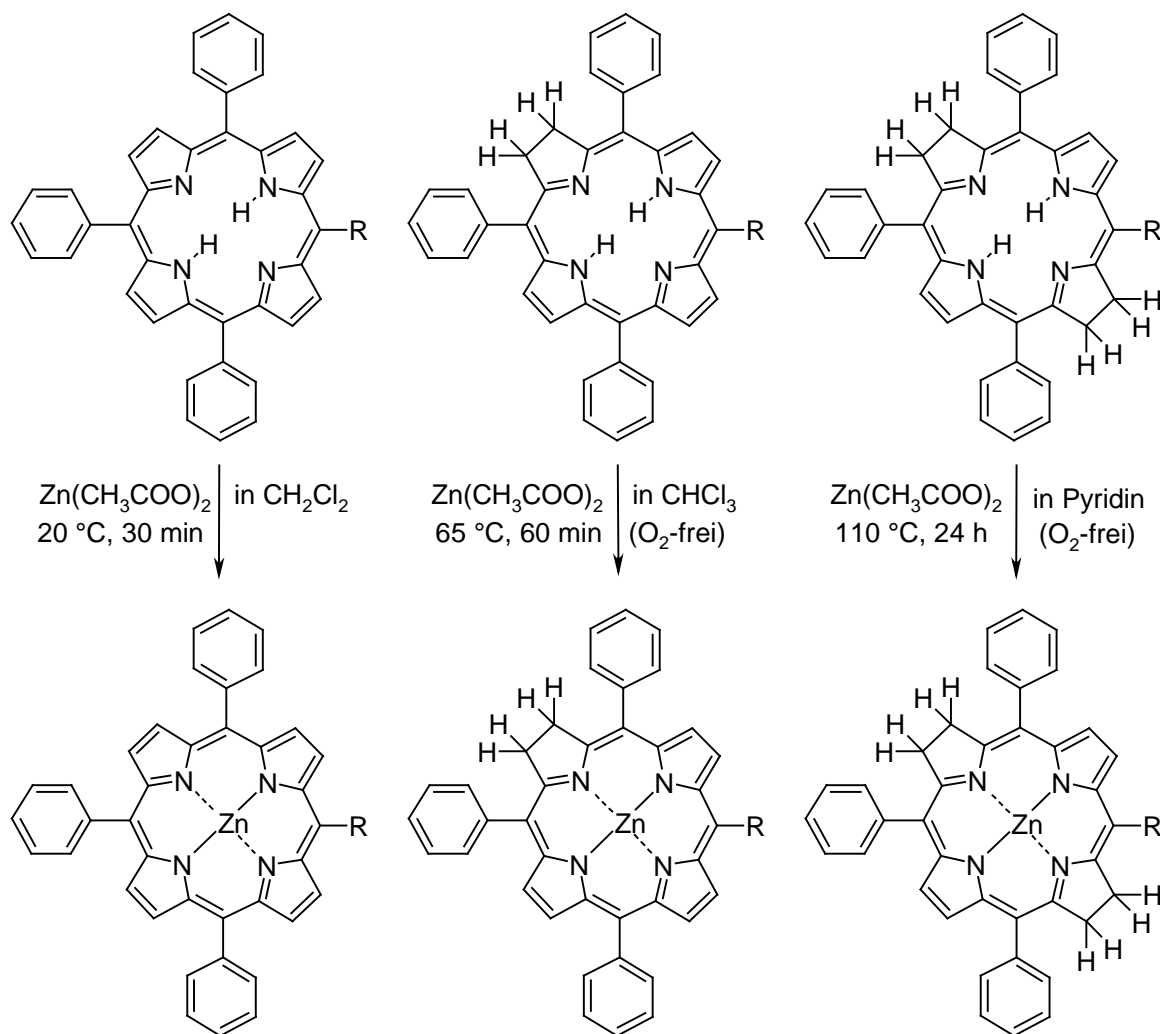


Abbildung 3-31: Reaktionsbedingungen für den Einbau von Zn(II) in Porphyrine, Chlorine und Bacteriochlorine

¹ E. Späth, *Mh. Chem.* **33**, 240 (1912).

3.5.4 Isolierung der Zielverbindungen

3.5.4.1 Chromatographie von Hydroporphyrinen

Während zur Trennung von Porphyrin, Chlorin und Bacteriochlorin die Extraktion mit Phosphorsäure und fraktionierte Kristallisation angewandt werden können, versagen diese Methoden bei der Trennung von Chlorin-Isomeren. Hier ist eine Trennung durch HPLC erforderlich. Es ist bekannt, daß die chromatographische Aufarbeitung von *meso*-substituierten Chlorinen mit ungeschützten β -Pyrrol-Positionen bei der Verwendung von SiO_2 oder Al_2O_3 als stationärer Phase zu einer teilweisen bis vollständigen Zersetzung des Chlorin-Makrozyklus führt,^{1,2} während sich beispielsweise Derivate des Chlorophylls durchaus in guten Ausbeuten chromatographisch trennen lassen.³ Diese Instabilität der *meso*-substituierten Chlorine bei der chromatographischen Aufarbeitung wird ausgenutzt, um Porphyrine von Chlorinen-Spuren zu reinigen.⁴ Aus demselben Grund wird die chromatographische Aufarbeitung von *meso*-Chlorinen üblicherweise entweder völlig vermieden oder weniger aktive Trennmittel wie Celite^R (Kieselgur) oder Zellulose als stationäre Phasen eingesetzt.^{5,6} Zur Isomerentrennung der Hydroporphyrin-Chinone sind diese Trennmethoden jedoch ungeeignet.

In Vorversuchen wurde die Aufarbeitung von Hydroporphyrinen wie **TPC**, **ZnTPC** und **TPB** durch präparative Säulenchromatographie und HPLC mit Silicagel als stationärer Phase näher untersucht. Hierbei wurde deutlich, daß die Zersetzung von Chlorinen auf die Anwesenheit von Sauerstoff im Laufmittel zurückzuführen ist. Es konnte gezeigt werden, daß sowohl Chlorine wie auch Bacteriochlorine eine chromatographische Aufarbeitung im präparativen Maßstab unbeschadet überstehen, wenn das Laufmittel keinen Sauerstoff enthält.

Bei der HPLC-Trennung im analytischen Maßstab wird der Ausschluß von Sauerstoff durch Entgasen des Laufmittels seit langem praktiziert.⁷ Die üblichen Methoden zum Entgasen sind

¹ H. Scheer, in: "The Porphyrins", Bd. 2, Kap. 1, D. Dolphin, (Hrsg.), Academic Press, New York (1978).

² J. S. Lindsey, J. K. Delany, D. C. Mauzerall, H. Linschitz, *J. Am. Chem. Soc.* **110**, 3610 (1988).

³ E. Zass, H. P. Isenring, R. Etter, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **63**, 1048 (1980).

⁴ W. I. White, R. C. Bachmann, B. F. Burnham, in: "The Porphyrins", Bd. 2, Kap. 12, D. Dolphin, (Hrsg.), Academic Press, New York (1978).

⁵ C. Brückner, D. Dolphin, *Tetrahedron Lett.* **36**, 3295 (1995).

⁶ C. A. Rebeitz, F. C. Belanger, *Spectrochim. Acta* **40A**, 793 (1983).

⁷ J. N. Brown, M. Hewins, J. H. M. van der Linden, R. L. Lynch, *J. Chromatogr.* **204**, 115 (1981); A. J. G. Barwise, R. P. Evershed, G. A. Wolff, G. Eglinton, J. R. Maxwell, *J. Chromatogr.* **368**, 1 (1986).

Spülen mit Helium, Behandlung mit Ultraschall sowie Destillation, wobei die Destillation den anderen Methoden vorzuziehen ist. Die für die analytische HPLC notwendigen geringen Lösungsmittelmengen lassen sich nach dem Entgasen relativ bequem durch Einleiten von Helium frei von Luftsauerstoff halten.

Das Entgasen durch Helium während und nach der Destillation stellte sich als die geeignete Methode heraus, weil diese Methode auf die Bereitstellung von Lösungsmitteln zur Chromatographie im präparativen Maßstab übertragbar ist. Zu diesem Zweck wurden mehrere Rotationsverdampfer derart modifiziert, daß sie eine Destillation des Lösungsmittels in einer Heliumatmosphäre ermöglichten. Details sind im experimentellen Teil (**Abschnitt 5.1.3**) beschrieben.

3.5.4.2 HPLC-Trennung der Hydroporphyrin-Chinone

Zur chromatographischen Vorreinigung der Hydroporphyrin-Chinone wurde das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur im Vakuum eingeengt, in Dichlormethan gelöst und säulenchromatographisch ($\text{SiO}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) unter Sauerstoffausschluß von Verunreinigungen abgetrennt. Anschließend wurden die Hydroporphyrin-Chinone durch präparative HPLC voneinander getrennt, wobei ebenfalls O_2 -freie Laufmittel (Hexan/Essigester beziehungsweise Dichlormethan) und Nucleosil 50-5 als stationäre Phase eingesetzt wurden.

Da sich bei den alkylverknüpften Chlorin-Chinonen die freien Basen des Chlorin-Chinon-Isomers 5 und des Porphyrin-Chinons nicht vollständig trennen ließen, wurde das Chlorin-Porphyrin-Gemisch vor der HPLC-Trennung mit Zink(II) umgesetzt und das Zink(II)-Porphyrin als Vorlauf mit einer kürzeren Retentionszeit von den Zink(II)-Chlorinen abgetrennt. Nach dem Ausbau von Zn(II) durch Zusatz von 5 %-iger Salzsäure konnten die Chlorin-Isomere in reiner Form isoliert werden.

Die Retentionszeit der Diaden auf Nucleosil 50-5 verringerte sich mit steigender Anzahl der reduzierten β -Pyrrol-Bindungen, so daß als erste Fraktion stets das Bacteriochlorin erhalten wurde. Eine reduzierte Doppelbindung gegenüber der Verknüpfungsstelle des Akzeptors hatte außerdem eine kürzere Retentionszeit zur Folge als in Nachbarschaft zur Verknüpfungsstelle (siehe **Abbildung 3-32**).

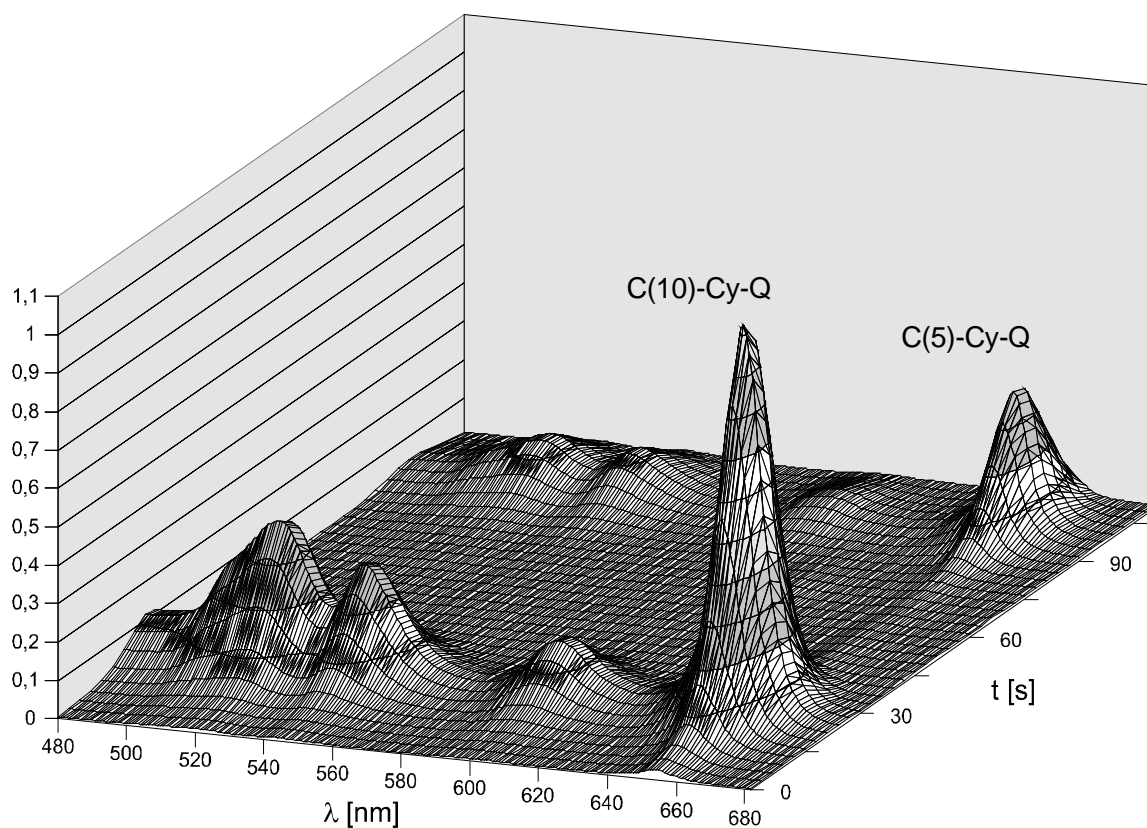


Abbildung 3-32: Präparative HPLC-Trennung von C(5)-Cy-Q und C(10)-Cy-Q (Laufmittel: Hexan/Essigester 92.5 : 7.5; stationäre Phase: Nucleosil 50-5; $\lambda = 480 - 680$ nm; Injektion bei - 320 s; Totzeit 105 s)

Die Substanzverluste nach der selektiven Oxidation des Chinons und der anschließenden HPLC-Trennung hielten sich in tolerierbaren Grenzen. Die Gesamtausbeuten an isomerenrein erhaltenen Hydroporphyrin-Chinonen, bezogen auf die Hydroporphyrin-Hydrochinon-Vorstufen, lagen zwischen 60 und 80 %. Das butylenverknüpfte Bacteriochlorin-Chinon **B-Bu-Q** konnte bei der HPLC-Trennung nicht in reiner Form isoliert werden. Alle übrigen Zielverbindungen wurden in einer Isomerenreinheit von über 99 % erhalten.

3.5.5 Stabilität und Lagerung der Zielverbindungen

Im Gegensatz zu den analogen Porphyrin-Chinon-Vorstufen sind die Hydroporphyrin-Chinone thermisch instabil. Ein Erhitzen von Chlorin-Chinonen, beispielsweise während einer Trocknung, führt zu einer teilweisen Rückoxidation des Chlorins zum Porphyrin. Die Redoxreaktion der Hydroporphyrin-Hydrochinone verläuft sowohl inter- als auch intramolekular, so daß das Erhitzen eines reinen Chlorin-Chinons in verdünnter Lösung oder als Feststoff über 50 °C zu einem Gemisch aus Porphyrin-Hydrochinon, Porphyrin-Chinon und Chlorin-Hydrochinon führt.

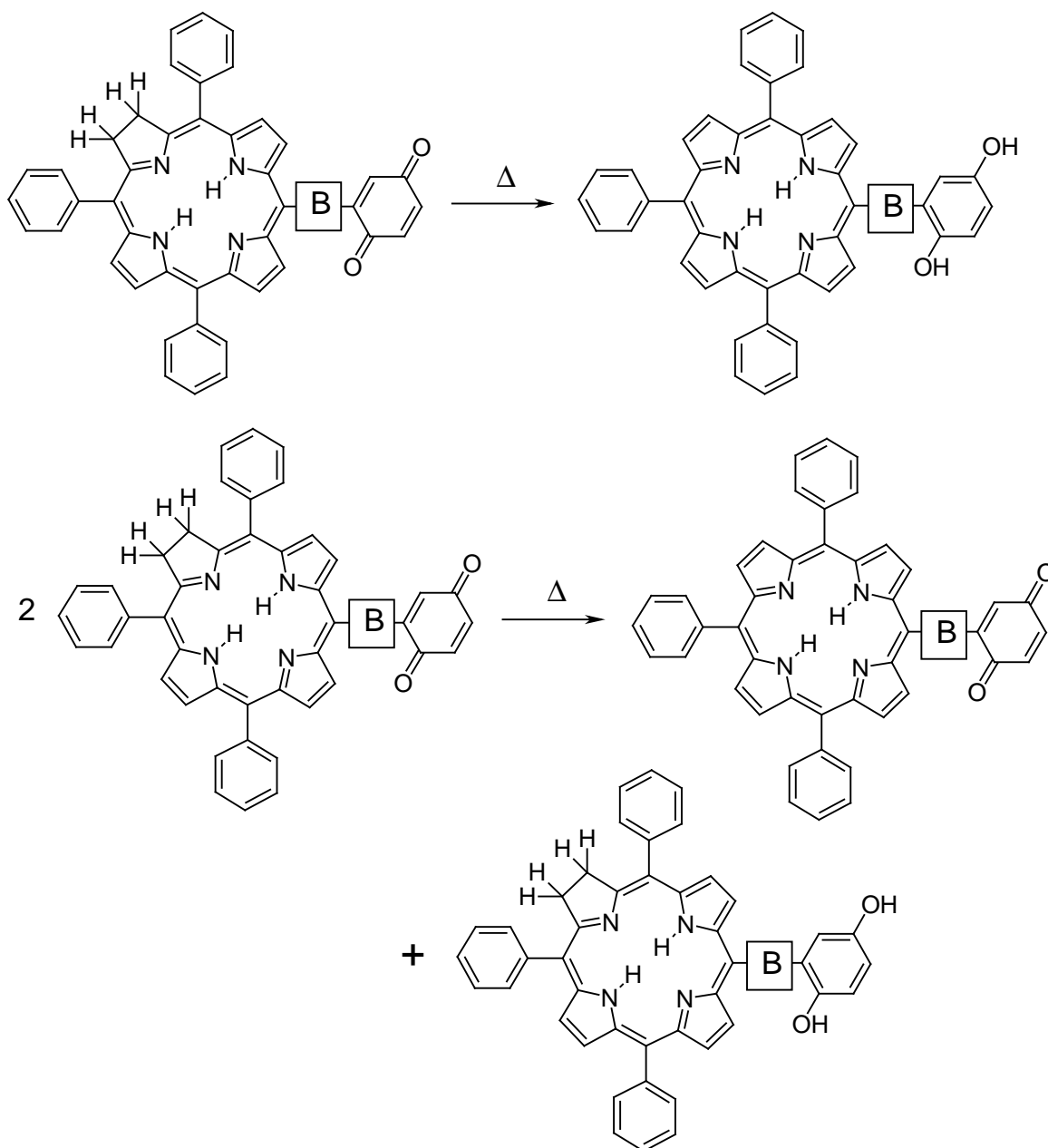


Abbildung 3-33: Intra- und intermolekulare Redoxreaktion von Hydroporphyrin-Chinonen bei Erwärmung

Im Fall der Bacteriochlorin-Chinone genügt bereits ein leichtes Erwärmen der Lösung oder des Feststoffs über mehrere Minuten, um eine Redoxreaktion des Bacteriochlorin-Chinons auszulösen. Bei Temperaturen über 100 °C werden die Bacteriochlorin-Chinone vollständig zu Chlorin-Hydrochinonen umgewandelt.

Wegen der Temperaturempfindlichkeit der Hydroporphyrin-Chinone konnte eine vollständige Trocknung durch Erhitzen über 100 °C im Hochvakuum, die bei den analogen Porphyrin-Chinonen zum Erhalt der analysenreinen Verbindung erforderlich ist, nicht durchgeführt werden. Nach mehrtägiger Trocknung bei Raumtemperatur über P₄O₁₀ wurden die Hydroporphyrin-Chinon-Diaden in Dunkelheit bei -20 °C aufbewahrt.

Bei der NMR-spektroskopischen Charakterisierung der Verbindungen wurde nachgewiesen, daß die synthetisierten Diaden nach der Trocknung bis zu einem Moläquivalent *n*-Hexan enthielten. Da jedoch nicht zu erwarten war, daß dieses Lösungsmittel die nachfolgenden spektroskopischen Untersuchungen wie EPR, zeitaufgelöste Fluoreszenz oder Cyclische Voltammetrie stört, wurde dieser Restgehalt an Hexan toleriert.

Bei allen Bacteriochlorinen ließ sich nach Lagerung an Luft bei Raumtemperatur die Bildung von 1-2 % Chlorin erkennen; im Fall der Bacteriochlorin-Chinone wurden dabei Chlorin-Chinone gebildet, so daß man von einer Oxidation durch Luftsauerstoff ausgehen muß. Die isomerenreinen Chlorin-Chinone erwiesen sich dagegen als weitgehend unempfindlich gegenüber Luftsauerstoff.

Ebenso wie die entsprechenden Porphyrine erwiesen sich verdünnte Lösungen der synthetisierten Diaden mit Chlorin-Donor als lichtempfindlich. In sauerstoffhaltigen Lösungen wurde bei Anregung mit Licht mit einer Wellenlänge unterhalb von 350 nm eine Oxidation des Chlorinabschnitts beobachtet.

Insgesamt erwiesen sich die Hydroporphyrin-Chinon-Diaden bei Lagerung unter 0 °C als stabil. Damit war die wesentliche Voraussetzung für die nachfolgenden spektroskopischen Untersuchungen an den Zielverbindungen erfüllt.

3.6 LITERATUR ZUM SYNTHETISCHEN TEIL

- Y. Abel, F.-P. Montforts, *Tetrahedron Lett.* **38**, 1745 (1997).
- A. D. Adler, F. R. Longo, J. D. Finarelli, J. Goldmacher, J. Assour, L. Korsakoff, *J. Org. Chem.* **32**, 476 (1967).
- A. D. Adler, F. R. Longo, W. Shergalis, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 3145 (1964).
- A. D. Adler, L. Sklar, F. R. Longo, J. D. Finarelli, M. G. Finarelli, *J. Heterocycl. Chem.* **5**, 669 (1968).
- S. Aguirre-Vidal, Dissertation, FU Berlin (1997).
- G. M. Badger, R. A. Jones, R. L. Laslett, *Aust. J. Chem.* **17**, 1028 (1964).
- R. H. Ball, G. D. Dorough, M. Calvin, *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 2270 (1946).
- K. M. Barkigia, M. Miura, J. Fajer, *Inorg. Chem.* **30**, 2233 (1991).
- G. H. Barnett, M. F. Hudson, K. M. Smith, *Tetrahedron Lett.* **30**, 2887 (1973).
- A. J. G. Barwise, R. P. Evershed, G. A. Wolff, G. Eglinton, J. R. Maxwell, *J. Chromatogr.* **368**, 1 (1986).
- A. R. Battersby, C. J. R. Fookes, R. J. Snow, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 2725.
- W. Bhatti, M. Bhatti, P. Imbler, A. Lee, B. Lorenzen, *J. Pharm. Sci.* **61**, 307 (1972).
- R. Bonnett, M. J. Dimsdale, G. F. Stephenson, *J. Chem. Soc. C* **1967**, 1168.
- J. N. Brown, M. Hewins, J. H. M. van der Linden, R. L. Lynch, *J. Chromatogr.* **204**, 115 (1981).
- C. Brückner, D. Dolphin, *Tetrahedron Lett.* **36**, 3295 (1995).
- J. W. Buchler, H. H. Schneehage, *Tetrahedron Lett.* **13**, 3803 (1972).
- D. H. Burns, T. M. Caldwell, M. W. Burden, *Tetrahedron Lett.* **34**, 2883 (1993).
- A. C. Chan, J. Dalton, L. R. Milgrom, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1982**, 707.
- G. L. Closs, L. E. Closs, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 818 (1963).
- M. K. Czyrański, T. M. Krygowski, M. Wisorowski, M. J. R. van Eikema Hommes, P. v. Ragué Schleyer, *Angew. Chem.* **110**, 187 (1998).
- N. Datta-Gupta, G. Z. Williams, *J. Org. Chem.* **36**, 2019 (1971).
- R. S. Dewey, E. E. van Tamelen, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 3729 (1961).
- H. Dieks, Dissertation, FU Berlin (1996).
- D. Dolphin, *J. Heterocycl. Chem.* **7**, 275 (1970).
- U. Eisner, *J. Chem. Soc.* **1957**, 3461.
- J. Fajer, K. M. Barkigia, D. Melamed, R. M. Sweet, H. Kurreck, J. von Gersdorff, M. Plato, H.-C. Rohland, G. Elger, K. Möbius, *J. Phys. Chem.* **100**, 14236 (1996).

- H. Fischer, H. Eckoldt, *Liebigs Ann. Chem.* **543**, 138 (1940).
- H. Fischer, H. Gibian, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **548**, 143 (1941).
- H. Fischer, H. Gibian, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **550**, 183 (1942).
- H. Fischer, W. Gleim, *Liebigs Ann. Chem.* **521**, 157 (1935).
- W. Flitsch, *Adv. Heterocycl. Chem.* **43**, 73 (1988).
- J. von Gersdorff, Dissertation, FU Berlin (1991).
- J. von Gersdorff, B. Kirste, H. Kurreck, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 897.
- Y. Harel, J. Manassen, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 6228 (1978).
- J. W. Hammersma, E. I. Snyder, *J. Org. Chem.* **30**, 3985 (1965).
- P. Iakovides, D. J. Simpson, K. M. Smith, *Photochem. Photobiol.* **54**, 335 (1991).
- A. W. Johnson, in: "*The Porphyrins*", Bd. 1, Kap. 5, D. Dolphin, (Hrsg.), Academic Press, New York (1978).
- N. Jacobsen, K. Torsell, *Liebigs Ann. Chem.* **763**, 135 (1972).
- J. B. Kim, A. D. Adler, F. R. Longo, in: "*The Porphyrins*", Bd. 1, Kap. 3, D. Dolphin (Hrsg.), Academic Press (1978).
- S. Krol, *J. Org. Chem.* **24**, 2065 (1959).
- J. S. Lindsey, K. A. McCrum, J. S. Thyonas, Y.-Y. Chuang, *J. Org. Chem.* **59**, 579 (1994).
- J. S. Lindsey, I. C. Schreinemann, H. C. Hsu, P. C. Kearny, A. M. Marguerettaz, *J. Org. Chem.* **52**, 827 (1987).
- J. S. Lindsey, J. K. Delany, D. C. Mauzerall, H. Linschitz, *J. Am. Chem. Soc.* **110**, 3610 (1988).
- D. Mauzerall, S. Gramick, *J. Biol. Chem.* **232**, 1141 (1958).
- F.-P. Montforts, M. Glasenapp-Breiling, D. Kusch, in: "*Houben - Weyl, Methoden der Organischen Chemie*", Bd. E9, Kap. F-1.1; Thieme, Stuttgart (1998).
- F.-P. Montforts, U. M. Schwartz, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 1228.
- C. E. Miller, *J. Chem. Ed.* **42**, 254 (1964).
- J. B. Paine III, in: "*The Porphyrins*", Bd. 1, Kap. 4, D. Dolphin, (Hrsg.), Academic Press, New York (1978).
- H. Parnemann, Dissertation, TU Braunschweig (1964).
- D. J. Pasto, R. T. Taylor, in: "*Organic Reactions*", Bd. 40, Kap. 2, L. A. Paquette et al. (Hrsg.), John Wiley & Sons (1991).
- C. A. Rebeitz, F. C. Belanger, *Spectrochim. Acta* **40A**, 793 (1983).
- P. Rothmund, *J. Am. Chem. Soc.* **57**, 2010 (1935).
- P. Rothmund, *J. Am. Chem. Soc.* **58**, 625 (1936).

- K. Rousseau, D. Dolphin, *Tetrahedron Lett.* **48**, 4251 (1974).
- H. Scheer, in: "*The Porphyrins*", Bd. 2, Kap. 1, D. Dolphin, (Hrsg.), Academic Press, New York (1978).
- G. Schill, C. Züricher, E. Logemann, *Chem. Ber.* **108**, 1570 (1975).
- H. A. Smith, T. Fort, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 4000 (1956).
- E. Späth, *Mh. Chem.* **33**, 240 (1912).
- M. Speck, Dissertation, FU Berlin (1998).
- A. M. Stolzenberg, M. T. Stershic, *Magn. Res. Chem.* **25**, 256 (1987).
- L. Sun, J. von Gersdorff, J. Sobek, H. Kurreck, *Tetrahedron* **51**, 3535 (1995).
- H. Szelinski, Dissertation, FU Berlin (1997).
- E. E. van Tamelen, M. Davies, M. F. Deem, *Chem. Commun.* **1965**, 71.
- J. Thiele, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **270**, 127 (1892).
- W. I. White, R. C. Bachmann, B. F. Burnham, in: "*The Porphyrins*", Bd. 2, Kap. 12, D. Dolphin, (Hrsg.), Academic Press, New York (1978).
- H. W. Whitlock, M. Y. Oester, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 5738 (1973).
- H. W. Whitlock, R. Hanauer, M. Y. Oester, B. K. Bower, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 7485 (1969).
- A. Wiehe, Dissertation, FU Berlin (1996).
- R. B. Woodward, *Angew. Chem.* **72**, 651 (1960).
- R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* **2**, 383 (1961).
- R. B. Woodward, G. L. Closs, E. Le Goff, W. A. Ayer, H. Dutler, W. Leimgruber, J. M. Beaton, J. Hannah, W. Lwowski, F. Bickelhaupt, F. P. Hauck, J. Sauer, R. Bonnett, S. Itô, Z. Valenta, P. Buchschacher, A. Langemann, H. Volz, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 3800 (1960).
- L. I. Zakharin, I. M. Khorlina, *Tetrahedron Lett.* **1962**, 619.
- L. I. Zakharin, L. P. Sorokina, *J. Gen. Chem. USSR* **37**, 525 (1967).
- E. Zass, H. P. Isenring, R. Etter, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **63**, 1048 (1980).