

1 Einleitung

1.1 Überblick der Tetrapyrrole

1.1.1 Allgemeines

Seitdem Küster 1912 die makrozyklische Struktur des Porphyrins, die später von Hans Fischer nachgewiesen wurde, zum ersten Mal postulierte,¹ sind Studien der makrozyklischen Tetrapyrrolysysteme als wichtiges Forschungsgebiet im Grenzbereich zwischen Chemie, Physik, Biologie und Medizin angesiedelt. Der Porphyrinligand bildet mit zahlreichen Metallen (z.B. Eisen, Magnesium, Kobalt und Nickel) biologisch wichtige Komplexe. Ihre Aufgaben sind z.B. Sauerstofftransport und -speicherung (Hämoglobin und Myoglobin), Elektronen- und Energietransfer (Cytochrome und Chlorophyll) sowie die Katalyse biochemischer Reaktionen (Vitamin B₁₂ und Cytochrom P450).² Zusätzlich finden Tetrapyrrolysysteme Verwendung in einer Reihe technischer Anwendungen, wie z. B. Katalyse, der nichtlinearen Optik, Analytik und bei medizinischen Therapien.³⁻⁷

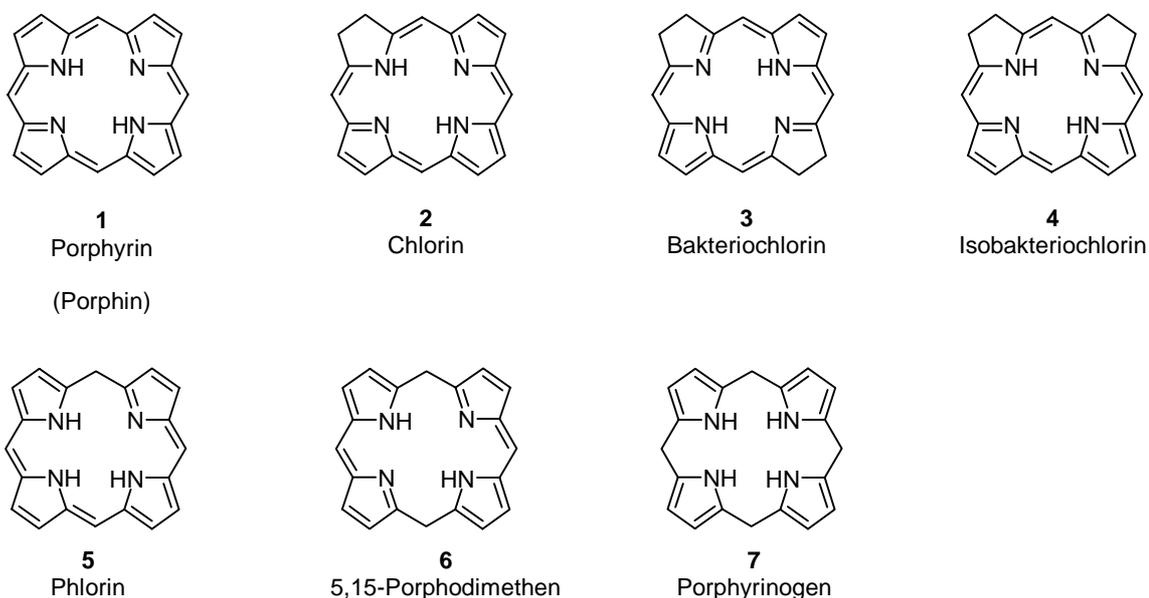
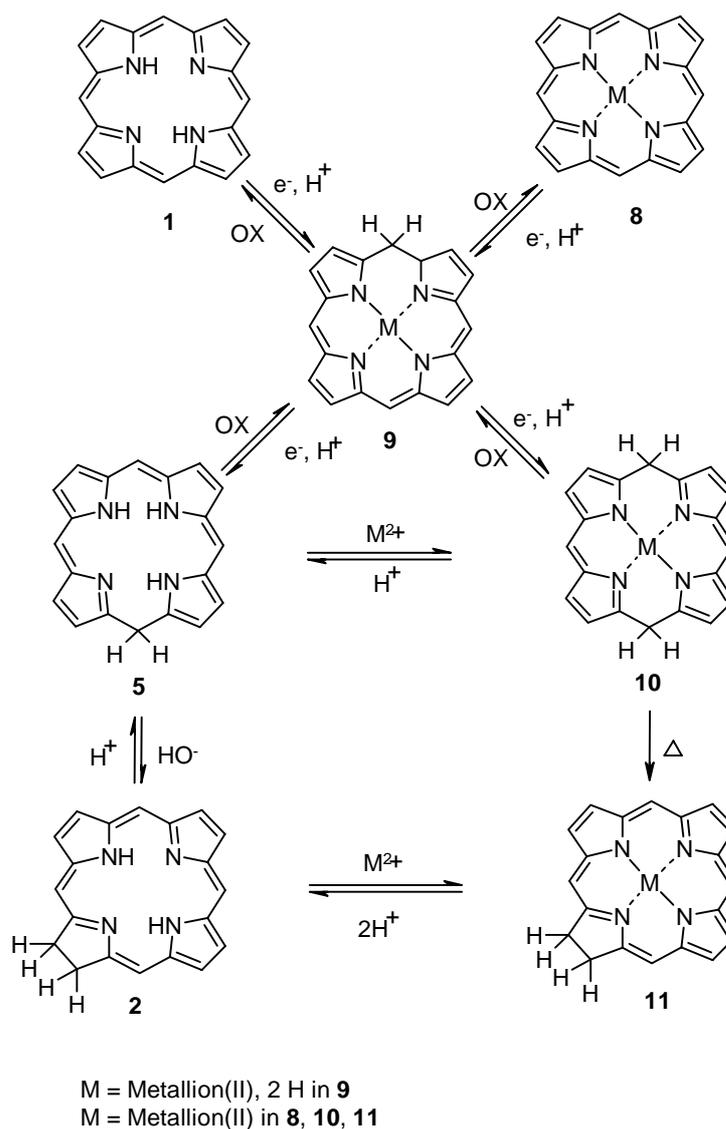


Abb. 1.1. Häufig vorkommende Porphyrin- und Hydroporphyrinsysteme.

Das Grundgerüst der in Abb. 1.1 ersichtlichen Tetrapyrrolysysteme besteht aus vier Pyrroleinheiten, die miteinander durch Methylen- oder Methinbrücken zyklisch verknüpft sind, wobei das Gesamtsystem ein unvoll- bis vollständig konjugiertes π -Elektronensystem besitzt. In Abb. 1.1 werden neben dem Porphyrin **1** einige häufig vorkommende Hydroporphyrine, die für die vorliegende Arbeit interessant sein sollten, vorgestellt.⁸



Schema 1.1. Die Interkonversion reduzierter tetrapyrrolicher Systeme.¹⁰

Das Porphyrinstammgerüst **1** besitzt insgesamt 22 π -Elektronen, aber davon werden nur 18 für das makrozyklische Ringsystem gebraucht. Damit erfüllt das Porphyrinsystem die $(4n+2)$ -HÜCKEL-Regel der Aromatizität. Die vier Stickstoffatome sind gute Liganden und zur Chelatisierung mit den meisten Metallionen des Periodensystems befähigt.⁹ Durch Reduktion

kann das Porphyrin zu den entsprechenden Hydroporphyrinen **2-7** umgewandelt werden, wobei Chlorin **2**, Bakteriochlorin **3** und Isobakteriochlorin **4** makrozyklisch konjugierte aromatische Systeme darstellen, während Phlorin **5**, 5,15-Porphodimethen **6** und Porphyrinogen **7** das makrozyklische aromatische System verloren haben. Diese verschiedenen Dihydroporphyrine **2, 5, 6** und ihre entsprechende Metallderivate **9-11** sind durch chemische, photochemische und /oder elektrochemische Reaktionen ineinander umwandelbar (Schema 1.1).¹⁰

Aufgrund ihrer aromatischen Struktur besitzen Porphyrine in erster Näherung eine ähnliche chemische Reaktivität wie einfache Aromaten. Wegen der unterschiedlichen Positionen (α -, β - und *meso*-Positionen) und des koordinierten Metallions weisen sie besondere chemischen Eigenschaften auf, die in der vorliegenden Arbeit näher betrachtet werden.

Symmetrisch substituierte Porphyrine sind synthetisch ohne großen Aufwand durch eine Eintopfsynthese aus den entsprechenden Pyrrolen und Aldehyden darstellbar.¹¹ Die Synthese unsymmetrisch substituierter Porphyrine erfolgte dagegen bisher überwiegend durch gemischte Kondensationen oder vielstufige Totalsynthesen.¹² Aus praktischen Erwägungen ist jedoch die Synthese unsymmetrisch substituierter Porphyrine durch eine Modifikation einfacher symmetrischer Porphyrine von besonderer Bedeutung und Gegenstand dieser Arbeit.

1.1.2 Nomenklatur und Begriffsdefinitionen

Die hier verwendete Nomenklatur folgt den Richtlinien der „*International Union of Pure and Applied Chemistry*“ (IUPAC) (Abb. 1.2).¹³ Dabei werden die Ringatome von 1 bis 24 nummeriert. Im Allgemeinen werden die Positionen 5, 10, 15 und 20 als *meso*-Position (C_m), die Positionen 2, 3, 7, 8, 12, 13, 17 und 18 als β -Positionen (C_b) und die Positionen 1, 4, 6, 9, 11, 14, 16 und 19 als α -Positionen (C_a) bezeichnet.¹⁴ Weitere Substituenten werden wie in Abb. 1.2 gezeigt nummeriert.

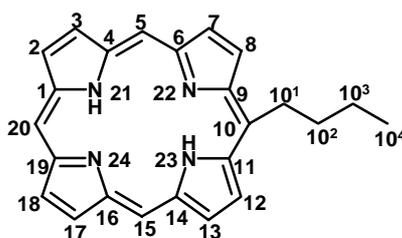


Abb. 1.2. Bezifferungsschema zur Nomenklatur von Porphyrinen.

Unsymmetrisch *meso*-substituierte Porphyrine sind für die vorliegende Arbeit besonders interessant. Zur Bezeichnung derartiger Porphyrintype werden die in Abb. 1.3 gezeigten Typdefinitionen verwendet.

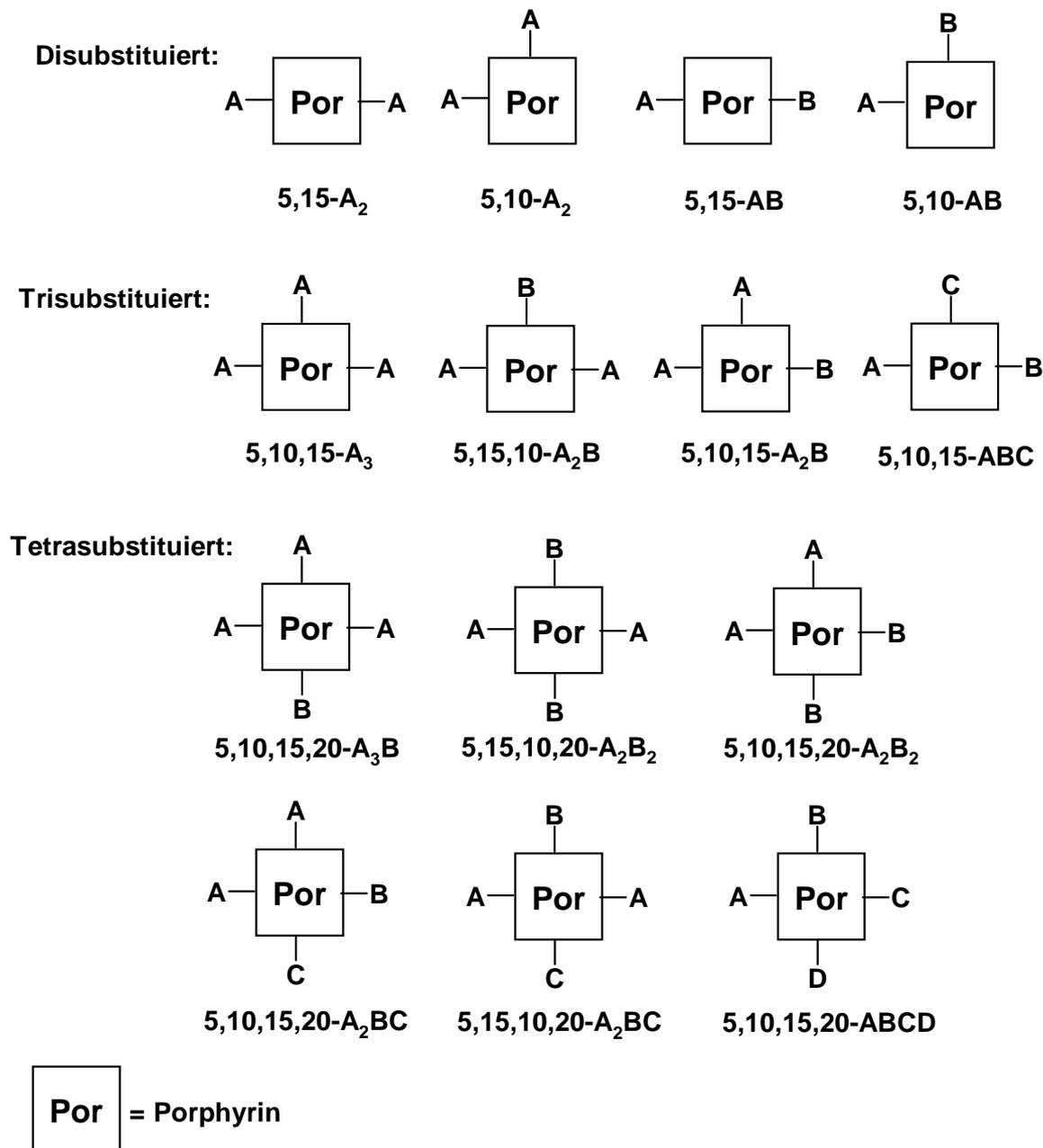


Abb. 1.3. Definition verschiedener *meso*-substituierter Porphyrintypen.

Porphyrine treten aufgrund sterischer Spannung im Ringsystem oft in nichtplanaren Vorzugskonformationen auf. Die Deformationen lassen sich in den meisten Fällen mit den in Abb. 1.4 gezeigten vier grundsätzlichen Strukturtypen beschreiben.¹⁵

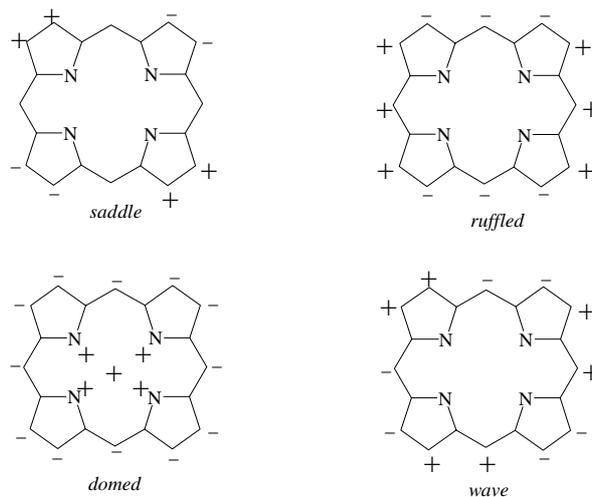


Abb. 1.4. Schematische Darstellung der Strukturtypen nichtplanarer Porphyrine. + stellt eine Auslenkung oberhalb, – eine Auslenkung unterhalb der mittleren Ebene dar.

1.2 Technische Verwendungsmöglichkeiten für Tetrapyrrole

Tetrapyrrolysysteme spielen nicht nur in der Natur eine wichtige Rolle, sondern besitzen auch ein enormes Potential für technische Anwendungen. Aktuelle Beispiele basieren meist auf den besonderen Eigenschaften der Tetrapyrrolysysteme:¹⁶ a) dem zyklisch konjugierten, aromatischen System, das Licht im UV/vis-Bereich absorbieren kann; b) der außergewöhnlichen Befähigung zur Bildung von speziell konstituierten Komplexen (in ihrer Struktur abhängig von den Substituenten an den peripheren Positionen, axialen Liganden und Zentralmetallionen), die als Wirtsverbindungen selektiv mit Gastmolekülen in Wechselwirkung treten können; c) elektrochemischen Eigenschaften, z. B. den über die Modifikation der Porphyrinstruktur einstellbaren Redoxpotentialen und Dipolmomenten und d) von Porenstrukturen, die Porphyrinoligomere im Festkörper bilden. Da das zentrale Thema der vorliegenden Arbeit die Funktionalisierung und Modifizierung von Porphyrinen für verschiedenste technische Anwendungen ist, werden im folgenden einige wichtige Anwendungsbeispiele der Tetrapyrrolysysteme vorgestellt.

1.2.1 Photosensibilisatoren in der Photodynamischen Tumorthherapie

Aufgrund ihrer aromatischen makrozyklischen Strukturen sind Tetrapyrrolysysteme sehr gute Photosensibilisatoren (PS) in UV/vis-Bereich.¹⁷ Nach der Absorption von UV/vis-Strahlung befindet sich der PS in einem angeregten Zustand, der wieder in den Grundzustand relaxieren

kann. Bei diesem Prozeß steht die freigesetzte „Energie“ (als freie Radikale, Fluoreszenz und Phosphoreszenz) für photochemische Reaktionen durch inter- oder intramolekulare Konversion zur Verfügung. Diese spezifische Eigenschaft von Porphyrinen und ihren Derivaten wird in der klinischen Praxis für die Photodynamische Tumorthherapie ausgenutzt. Die Photodynamische Therapie (PDT) basiert auf dem Zusammenwirken von drei Faktoren: Photosensibilisator, Sauerstoff und sichtbares Licht. Bei der PDT werden im sichtbaren Bereich absorbierende Phototherapeutika, die Photosensibilisatoren, verwendet, die im Gegensatz zu Chemotherapeutika in der verabreichten Menge nicht toxisch sind. Erst bei Belichtung werden diese Verbindungen phototoxisch und führen, wenn sie sich im Tumorgewebe befinden, zu Zellschädigungen und schließlich zur Nekrose des Tumors.¹⁸

Die folgenden photochemischen Vorgänge führen dabei zur Schädigung des Gewebes: Durch Absorption von Photonen geht der Photosensibilisator aus dem Grundzustand S_0 in den angeregten Singulett-Zustand ($^1PS^*$) über und anschließend via *intersystem crossing* (ISC) in den angeregten Triplett-Zustand ($^3PS^*$). Ein spinerlaubter Triplett-Triplett-Energietransfer vom $^3PS^*$ auf Sauerstoff, der sich im Triplett-Grundzustand (3O_2 , $^3\Sigma_g^-$) befindet, führt zur Bildung von Sauerstoff im angeregten Singulett-Zustand (1O_2 , $^1\Delta_g$). Der Singulett-Sauerstoff geht leicht [2+2]-, [4+2]-Cycloadditionen und En-Reaktionen mit den Biomolekülen des Tumorgewebes ein und wirkt somit als cytotoxisches Agens. Die Mechanismen sind schematisch in Abb. 1.5 wiedergegeben.

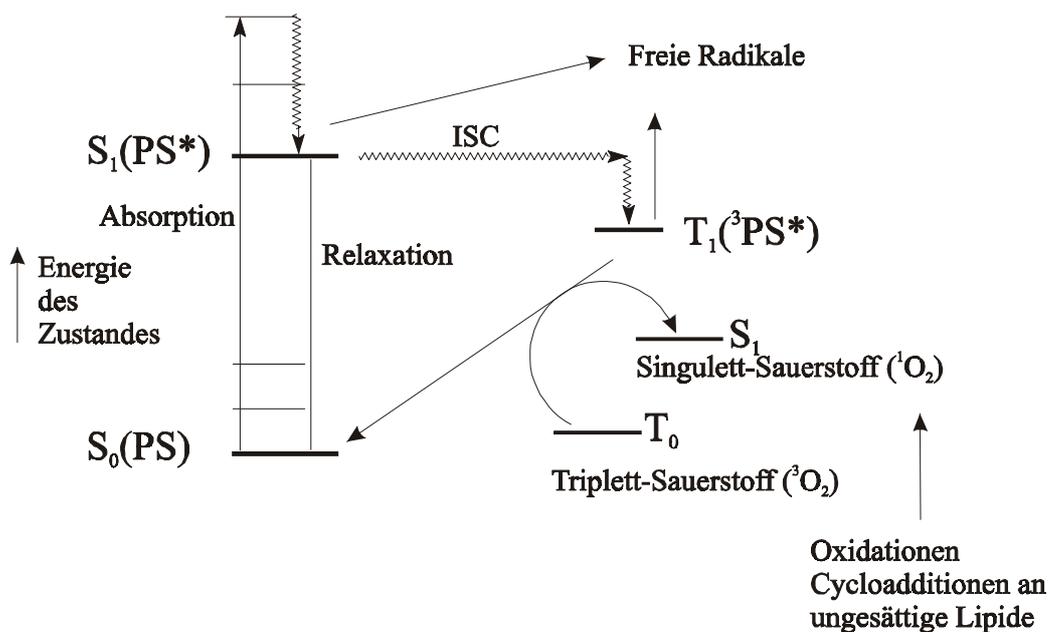


Abb. 1.5. Schematische Darstellung der Anregung eines Photosensibilisators und der möglichen Folgereaktionen.

Ein notwendiges Kriterium für einen guten klinischen PS ist eine bevorzugte Lokalisierung im Tumorgewebe. Dafür ist eine geeignete Anordnung hydrophober und hydrophiler Molekülbestandteile – unter Ausbildung einer „intramolekularen Polaritätsachse“ wie in Abb. 1.6 verdeutlicht – wichtig.^{17,18} Dadurch ergibt sich eine bessere Orientierung und ein besserer Transport durch die Zellmembran. Die Synthese entsprechender Verbindungen stellt daher eine wichtige Aufgabe der gegenwärtigen Porphyrinforschung dar.

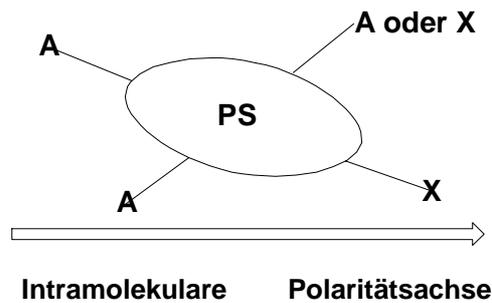


Abb. 1.6. Optimierte Grundstruktur eines idealen Photosensibilisators (PS). A = H-Atome oder nichtpolare, lipophile Gruppe; X = polare, hydrophile Gruppe.

1.2.2 Neue chemische Materialien

Porphyrine und ihre makrocyclischen Derivate liefern eine vielseitige synthetische Basis für verschiedenste Materialanwendungen.¹⁹ Durch die Wechselwirkung mit elektrischen, magnetischen und elektromagnetischen Feldern werden sie als „*field-responsive materials*“, insbesondere für optoelektronische Anwendungen breit eingesetzt. Der Porphyrinligand wird dabei als eine Plattform genutzt, mit der man die gewünschten Materialeigenschaften wie z.B. ein sehr großes Dipolmoment, eine Polarisierbarkeit und Hyperpolarisierbarkeit realisieren kann (Abb. 1.7).

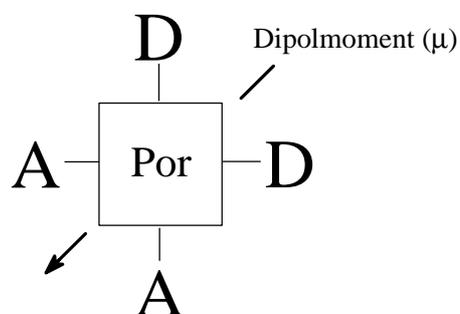


Abb. 1.7. A = Elektronenakzeptor, D = Elektronendonator. Durch den „*push-pull*“-Effekt wird ein Dipolmoment in der Porphyrinebene erzeugt.

Die linearen optischen Eigenschaften solcher Materialien sind einerseits besonders interessant für einen Energietransfer unter molekularer Kontrolle und andererseits sind sie für Anwendungen in der optischen Kommunikation, Datenspeicherung und bei elektrooptischen Signalprozessen wichtig.²⁰ Außerdem sind zahlreiche Porphyrinpolymere durch eine ungewöhnliche „*low dimensional conductivity*“ gekennzeichnet. So werden z. B. auf Porphyrin basierende elektrochemische Sensoren für die Bestimmung elektroaktiver Analyte in der Biologie und Medizin verwendet,²¹ wobei die an Elektrodenoberflächen polymerisierten Porphyrine aufgrund der „*low dimensional conductivity*“ für ein Elektronensignal sehr empfindlich sind, während die Oxidationspotentiale der Komplexe durch unterschiedliche Zentralmetallionen oder mit zusätzlichen axialen Liganden quantitativ variiert werden können. So lassen sich z.B. metallische Kationen oder einige organisch-chemische Moleküle wie NO durch Amperometrie und Voltammetrie selektiv und effektiv detektieren.²²

Eine andere Anwendungsmöglichkeit bieten Porphyrine und Metalloporphyrine als synthetische Lichtsammelkomplexe, die Sonnenenergie „einfangen“ und sie in synthetische Reaktionszentren einbringen. Synthetische Multiporphyrinsysteme wie **12**, die in den blauen und roten Bereichen des Sonnenspektrums eine starke Absorption besitzen, sind ideale Kandidaten für die Entwicklung künstlicher Lichtsammelkomplexe (Abb. 1.8).²³

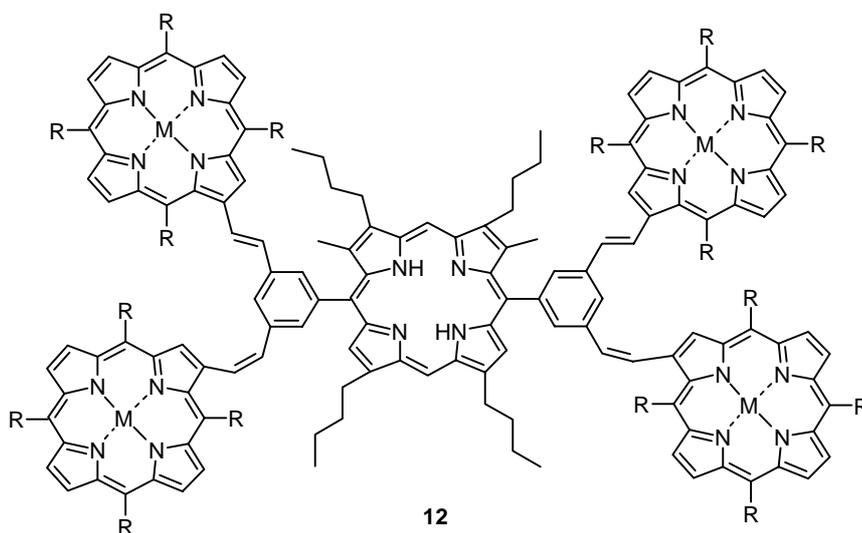


Abb. 1.8. Ein Porphyrinpentamer als Modellverbindung für Lichtsammelkomplexe.²³

In Unterschied zu ihrer Verwendung als „*field-responsive materials*“ wurden Porphyrine und Metalloporphyrine auch als sog. „*chemo-responsive materials*“ eingesetzt. Hierbei erfolgt eine spezifische, strukturelle Wechselwirkung mit anderen Materialien. So wurden z. B. durch

Substitution der peripheren Porphyrinpositionen Serien von flüssigkristallinen Materialien mit besonderen Eigenschaften dargestellt.²⁴ Ein anderes Beispiel sind Porphyrinoligomere mit außergewöhnlichen porösen Strukturen, die als molekulare Siebe oder formselektive Festkörperlatalysatoren synthetisiert wurden.²⁵

1.2.3 Rezeptor-Modelle für die molekulare Erkennung und katalytische Anwendungen

Die molekulare Erkennung und die Wechselwirkung von Molekülen miteinander sind entscheidend für alle chemischen und biologischen Aktivitäten. Sie sind Schlüsselprinzipien nicht nur in vielen biologischen Prozessen, sondern auch für aktuelle Forschungsgebiete, wie das Design von Medikamenten, enantioselektive molekulare Katalyse, Bio- und Sensormaterialien.²⁶ Das entscheidende Kriterium dabei ist eine hohe Selektivität der Bindung zwischen den Gast- und Wirtsmolekülen. Porphyrine sind als Modellverbindungen für Wirtsmoleküle besonders geeignet, da: a) zahlreiche funktionelle Gruppen, die spezifisch mit Gastmolekülen durch elektrostatische Metalligand-, π - π -Donor- Akzeptor-, oder Wasserstoffbindungen in Wechselwirkung treten, b) das makrocyclische, aromatische Grundgerüst der Porphyrine empfindlich auf kleinste chemischen Änderungen, die durch die intermolekularen Wechselwirkungen von Gast- und Wirtsmolekülen auftreten, reagiert und c) Metalloporphyrine als katalytisches Reaktionszentren dienen können, wobei kleine Moleküle als Gastmoleküle in axialer Position durch das Porphyrin koordiniert und aktiviert werden können. In der Tat wurden bereits zahlreiche funktionalisierte Tetrapyrrolysysteme für die molekulare Erkennung von Aminosäuren, Sacchariden, Nukleotiden, Hormonen sowie Pheromonen und als Katalysatoren für chemischen Reaktionen entwickelt.²⁷

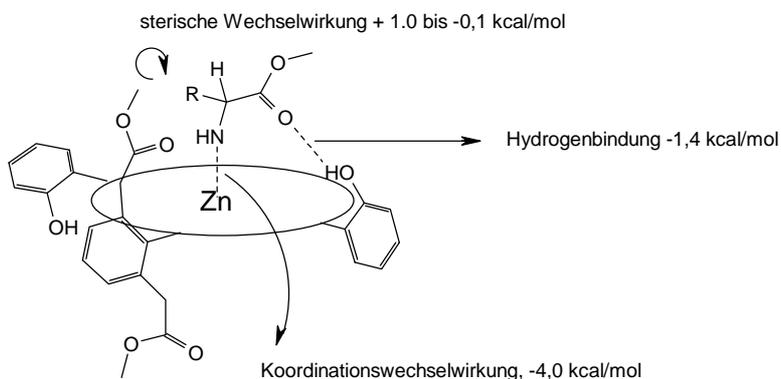
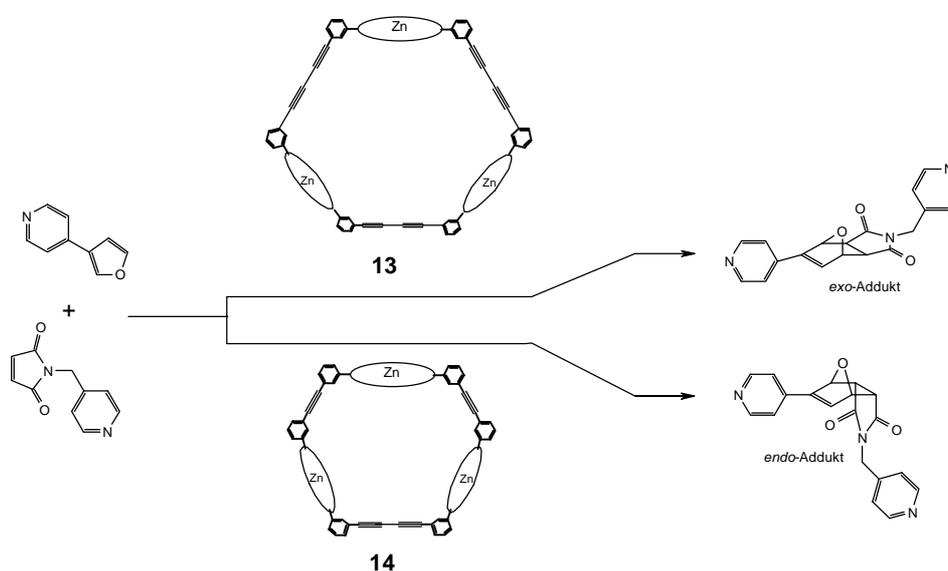


Abb. 1.9. Erkennung von Aminosäureestern durch ein trifunktionalisiertes, chirales Porphyrin.²⁸

Beispielsweise kann ein modifiziertes Zn^{II} -Porphyrin (Abb.1.9) als Wirtsmolekül die strukturellen Eigenschaften eines Gastmoleküles (Aminosäuremethylester) mittels der oben diskutierten Wechselwirkungen erkennen. Im Fall des in Abb.1.9 gezeigten Beispiels treten drei Wechselwirkungen auf, eine metallische Koordination und zwei Wasserstoffbindungen.

In einem anderen Beispiel haben SANDERS und Mitarbeiter einige Porphyrintrimere synthetisiert, die eine außergewöhnliche stereoselektive Beschleunigung sowohl von Homo- als auch Hetero-DIELS-ALDER-Reaktionen zeigten, indem sie als supramolekulare Wirtskatalysatoren wirken. Das durch Butadieneinheiten verknüpfte Porphyrintrimer **13** liefert nur das *exo*-Addukt, während das kleinere Trimer **14** ausschließlich das entsprechende *endo*-Produkt ergab (s. Schema 1.2).^{29a}

Weiterhin dienen Porphyrine als Katalysatoren vieler Oxidationsreaktionen,^{5a,29} wobei Sauerstoff durch die Wechselwirkung mit dem Zentralion des Porphyrins aktiviert wird. Beispielsweise transferiert Cytochrom P450, mit Häm [Protoporphyrinato)eisen(II)] als prosthetischer Gruppe, ein Sauerstoffatom des Disauerstoffs auf verschiedenste organische Substrate. Typische Beispiele sind aliphatische und aromatische Hydroxylierungen, Alkenepoxidierung, N- und S-Oxidationen, sowie N-, O-, und S-Dealkylierungen.^{5c}



Schema. 1.2. Zyklisierte Porphyrintrimere als stereoselektive Katalysatoren einer Hetero-DIELS-ALDER-Reaktion.^{29a}

Die weitere Entwicklung solcher und anderer Anwendungen erfordert eine einfache und effiziente Synthese der gewünschten funktionalisierten Porphyrine. Gangbare synthetische Ansätze waren hierzu bisher begrenzt. In den letzten Jahren wurde daher die Suche nach

neuen Strategien zur Darstellung solcher funktionalisierten, unsymmetrischen Porphyrine deutlich intensiviert.

1.3 Funktionalisierte, unsymmetrisch *meso*-substituierte Porphyrine

Wie im letzten Kapitel geschildert, sind unsymmetrisch funktionalisierte Porphyrine für eine weitere Entwicklung der Anwendungsmöglichkeiten von Porphyrinen notwendig. Die Asymmetrie kann durch unterschiedliche Substituenten sowohl in den *meso*- und β -Positionen als auch durch axiale Liganden am Porphyrin zustande kommen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird hauptsächlich eine Modifizierungs- und Funktionalisierungsstrategie durch nukleophile Reaktionen mit lithiumorganischen Verbindungen untersucht (Abb. 1.10).

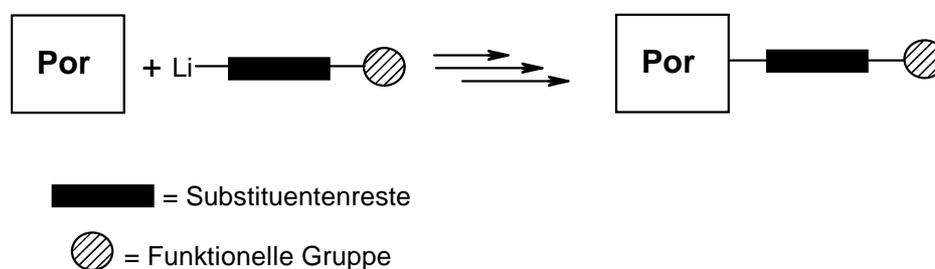


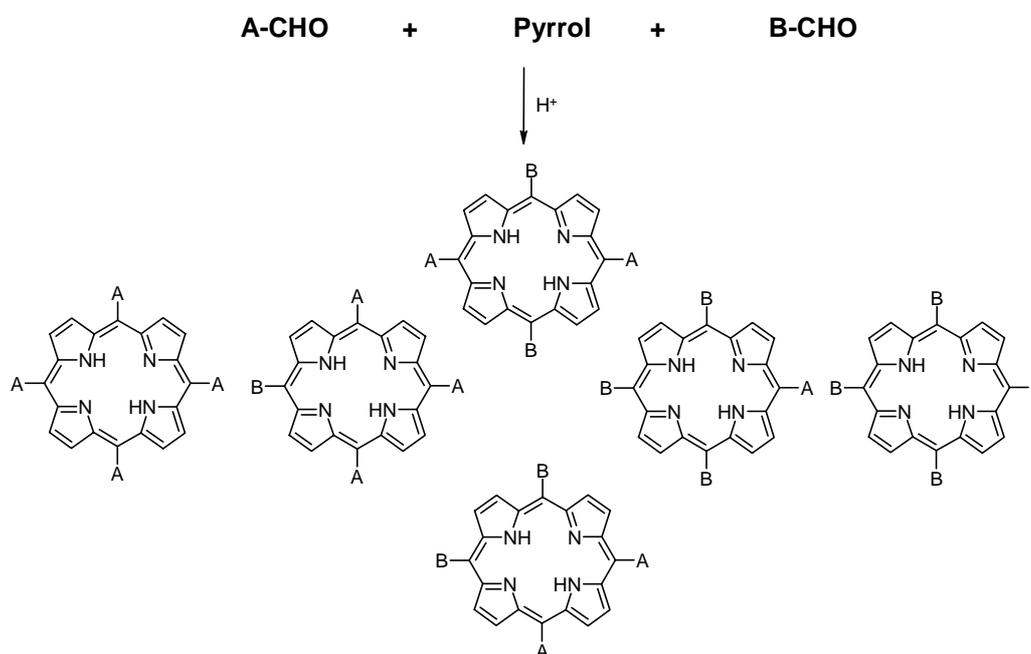
Abb. 1.10. Schematische Darstellung der Funktionalisierung bzw. -Modifizierung von Porphyrinen mittels lithiumorganischer Reagenzien.

Die Einführung einer funktionellen Gruppe, die normalerweise durch Aryl- oder Alkylreste mit dem Porphyringerüst verbunden ist, sollte, wie bei allen chemischen Reaktionen, selektiv und mit hoher Effizienz erfolgen. Als funktionelle Gruppen kommen hier insbesondere Amino-, Hydroxyl-, Carboxyl-, Iodid- und Acetylenreste in Frage, die eine ausreichende chemische Reaktivität für die Verknüpfung mit anderen molekularen Systemen besitzen.

Die Synthese funktionalisierter, unsymmetrischer Porphyrine erfolgt meistens auf folgenden Wegen:^{11,12,30} a) Kondensation von Aldehyden und Pyrrolderivaten unter Säurekatalyse; b) Einführung einer funktionellen Gruppe in die freie *meso*-Positionen von leicht zugänglichen Porphyrinen; c) Multistritt-Totalsynthese ausgehend von Dipyrromethanen, Tripyrromethanen und linearen Tetrapyrrolen; und d) durch selektive Umfunktionalisierung von funktionalisierten, symmetrischen Porphyrinen. In nächstem Kapitel werden die wichtigsten Synthesewege für *meso*-funktionalisierte unsymmetrische Porphyrine näher betrachtet.

1.3.1 Säurekatalysierte Kondensationsreaktionen

Die einfache Kondensation von Pyrrolen mit Aldehyden unter Säurekatalyse entsprechend den ROTHEMUND-, ADLER- oder LINDSEY-Bedingungen³¹⁻³³ ist für die Synthese funktionalisierter, unsymmetrisch *meso*-substituierter Porphyrine nur wenig geeignet, da durch die zahlreichen möglichen Kombinationen von Pyrrolen und Aldehyden diverse unerwünschte Porphyrine als Nebenprodukte entstehen. Außerdem ist die für die Isolierung der gewünschten Produkte notwendige chromatographische Aufarbeitung sehr aufwendig. Beispielsweise ergeben sich für die Kondensation von Pyrrol mit zwei verschiedenen Aldehyden A und B sechs mögliche Kombinationen (Schema 1.3). Die Ausbeuten für die Zielprodukte sind daher in der Regel außerordentlich gering.³⁴



Schema 1.3. Kondensation von Pyrrol mit zwei unterschiedlichen Aldehyden.

Die bekannten Synthesen von Porphyrinen durch Kondensation unter Säurekatalyse verwenden daher meistens eine kombinierte gemischte Kondensation von Dipyromethanen oder Tripyrranen mit funktionalisierten Aldehyden und Pyrrol. Diese Strategien können als ein Kompromiß zwischen aufwendigen Multischritttotalssynthesen und der aufwendigen chromatographischen Aufarbeitung betrachtet werden. Ein Überblick über die synthetischen Strategien wird in Abb. 1.11 gezeigt.

Die Synthese von A_3B -Porphyrinen wurde zwar durch Variation der Molmengenverhältnisse ($A:B = 3:1$, Weg 1) der eingesetzten Aldehyden bis zu einer Ausbeute von 20 % optimiert, jedoch können dabei nur einige spezielle Aldehyde verwendet werden. Funktionelle Gruppen am Aldehyd senkten die Ausbeute deutlich.³⁵ Durch die Kondensation von zwei

Dipyrromethanen mit entsprechenden Aldehyden (Weg 2) können Porphyrine vom 5,15,10,20-A₂BC-Typ in Ausbeuten von bis zu 30 % synthetisiert werden. Hier werden allerdings zwei andere Porphyrine als Nebenprodukte erhalten und die funktionellen Gruppen müssen meisten geschützt werden.

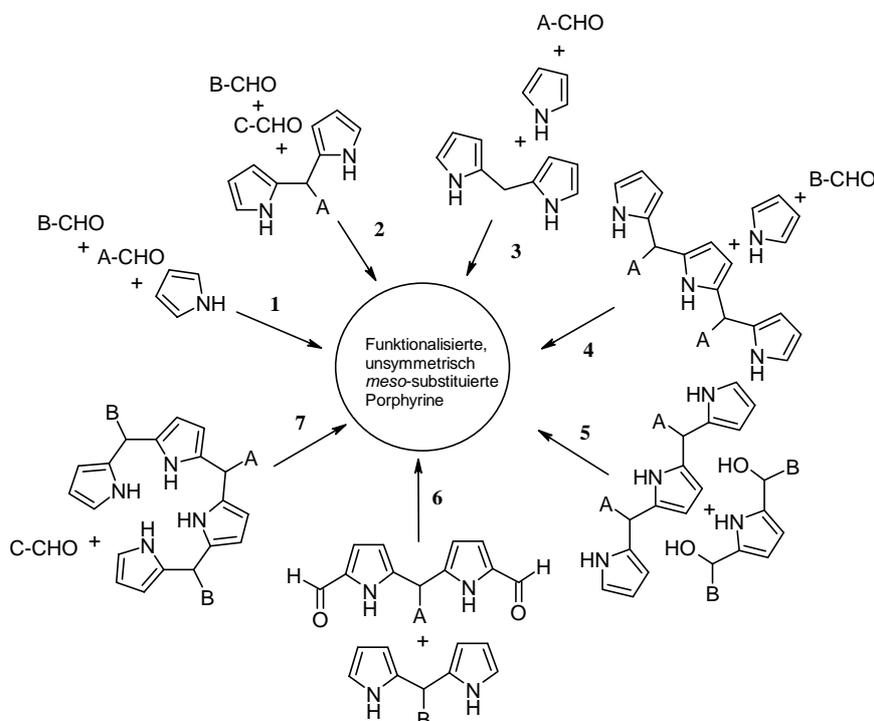


Abb.1.11. Schematische Darstellung möglicher Kondensationsreaktionen zur Synthese unsymmetrischer Porphyrine.

Weg 3 wird heute häufig zur Synthese von trisubstituierten Porphyrinen, die sehr interessant für eine weitere Funktionalisierung an der verbleibenden freien *meso*-Position sind, eingesetzt. Hier wurden Ausbeuten von bis zu 20 % erzielt,³⁶ wobei ein Schutz der funktionellen Gruppen ebenfalls erforderlich ist. Die Entschützung der eingeführten funktionellen Gruppen senkt die Ausbeute der erwünschten Produkte entsprechend ab, während einige Nebenprodukte durch andere mögliche Kombinationen ebenfalls gebildet werden.

Die Wege 4 und 5, die auch als [3+1] Kondensation bezeichnet werden, stellen gute Synthesewege für Porphyrine des 5,10-A₂B₂-Typs dar. Sie liefern häufig zufriedenstellende Ausbeuten, stellen allerdings Multischritt-Reaktionen dar.³⁷

Die [2+2]-Kondensation (MACDONALD-Kondensation, Weg 6) diformylierter oder dihydroxymethyl-substituierter Dipyrromethane und von α -unsubstituiertem Dipyrromethan unter Säurekatalyse ist die wichtigste und effektivste Synthesestrategie für A₂BC-Porphyrine.

In den letzten Jahren wurde diese Methode für die Synthese von funktionalisierten unsymmetrischen Porphyrinen vielfältig eingesetzt.³⁸ Allerdings besteht ein erheblicher Nachteil darin, daß das diformylierte Dipyrrromethan wieder durch eine Multischrittsynthese unter VILSMEIER-Formylierungsbedingungen (stark sauer) dargestellt werden muß, weshalb bisher nur einige Dipyrrromethane mit dieser Strategie verwendet werden können.³⁹ Weiterhin kann die MACDONALD-Kondensation wegen der drastischen Reaktionsbedingungen nicht zur Synthese vieler funktionalisierter Porphyrine verwendet werden. Durch die Kondensation von linearen Tetrapyrrolen mit Aldehyden nach Weg 7 können Porphyrine mit bis zu vier unterschiedlichen Substituenten synthetisiert werden, allerdings bedeutet diese jeder eine aufwendige Multischritttotal Synthese.^{30,40}

Bei den oben diskutierten Kondensationen erhält man durch den „*scrambling*-Effekt“⁴¹ immer Nebenprodukte je nach den eingesetzten Di- oder Tripyrrromethanen. Zusätzlich ist wegen der Instabilität der funktionellen Gruppen unter sauren Bedingungen oft eine aufwendige Schutzgruppenchemie notwendig. Deshalb wird zunehmend versucht, die funktionalisierten unsymmetrischen Porphyrine durch eine direkte Einführung der gewünschten funktionellen Gruppe in leicht zugängliche symmetrische Porphyrine zu synthetisieren.

1.3.2 Direkte Funktionalisierung von freien *meso*-Positionen

Aufgrund der geschilderten Nachteile bei der Darstellung durch gemischten säurekatalytischen Kondensationen und aufwendigen Total Synthesen eröffnet die selektive Funktionalisierung von leicht synthetisierbaren symmetrischen Porphyrinen einen Weg zu funktionalisierten, unsymmetrisch *meso*-substituierten Porphyrinen. (Abb.1.12).

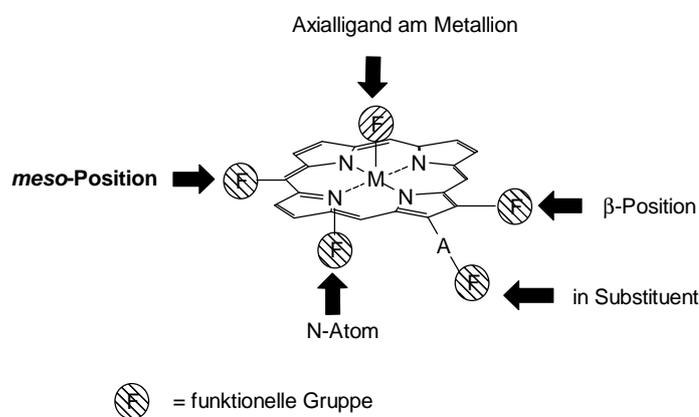


Abb. 1.12. Schematische Darstellung möglicher Funktionalisierungspositionen im Porphyrinsystem.

Funktionelle Gruppen können prinzipiell an verschiedene Positionen (*meso*, α , β , N, und Metallzentrum) eingeführt werden. Im Zusammenhang der vorliegenden Arbeit wird hier nur die Einführung funktioneller Gruppen in die *meso*-Positionen der Porphyrine betrachtet. Die Funktionalisierung anderer Positionen des Porphyrins wurde ausführlich in der entsprechenden Literatur beschrieben⁴² und eignet sich nur begrenzt zur Darstellung der angestrebten Zielverbindungen.

Als *meso*-funktionalisierbare Porphyrine, aus den wenig möglich substituierte Produkte durch elektrophile bzw. nukleophile Angriff an den *meso*-Positionen gebildet werden können, kommen folgende Verbindungsklassen in Frage. Das theoretisch verwendbare Porphyrin **1** besitzt eine zu geringe Lösbarkeit für praktische Anwendungen und symmetrische β -oktasubstituierte Porphyrine besitzen den Nachteil, daß die zur Synthese notwendigen 3,4-disubstituierten Pyrrole selbst nur über 4-10-stufige Synthesen darstellbar sind,⁴³ während Synthese der 5-monosubstituierten bzw. 5,10,15-trisubstituierten Porphyrinen meistens nur durch [3+1]-Kondensation möglich ist. Daher bieten sich vor allem die leicht zugänglichen 5,15-disubstituierten Porphyrine als Edukte für Funktionalisierungsstudien an, Verbindungen dieses Typs werden bisher durch die VILSMEIER-Formylierung, Halogenierung, Nitrierung oder Sulfonierung zu „vorfunktionalisierten“ unsymmetrischen Porphyrinen umgesetzt,⁴⁴ die als Schlüsselintermediate für die weitere Einführung der gewünschten funktionellen Gruppe dienen (s. Abb. 1.13).

Beispielsweise wurden nach Bromierung von 5,15-disubstituierten Porphyrinen in den *meso*-Positionen mit einem Äquivalent elementaren Brom, Pyridiniumbromid, oder NBS in CHCl_3 , mono- oder dibromierte Porphyrine **20** und **17** in guten Ausbeuten isoliert.⁴⁵ Eine Iodierung von 5,15-Diphenylporphyrin **15** mit 1.5 Äquivalenten Bis(trifluoroacetoxy)iodobenzol/ I_2 liefert 10-Iodo-5,15-diphenylporphyrin **19** in ca. 70 %.⁴⁶ Eine weitere Iodierung mit I_2/AgPF_6 in einer Lösung von Chloroform und Pyridin (60:1) erfolgte selektiv an der freien *meso*-Position in guter Ausbeute.⁴⁷ *meso*-Haloporphyrine **17**, **19**, **20** können in modernen Pd-katalysierten Reaktionen mit Ethinylporphyrin **18** zu hochkonjugierten Tetrapyrrolosystemen wie **26** gekoppelt werden.⁴⁸⁻⁵⁰

„Push-Pull“ Porphyrine **24** wurden durch Funktionalisierung von (5,15-Diphenylporphyrinato)nickel(II) **16** unter sukzessiver Formylierung, Bromierung, KNOEVENAGEL-Kondensation mit Malononitril und Kreuzkupplung hergestellt.⁵¹

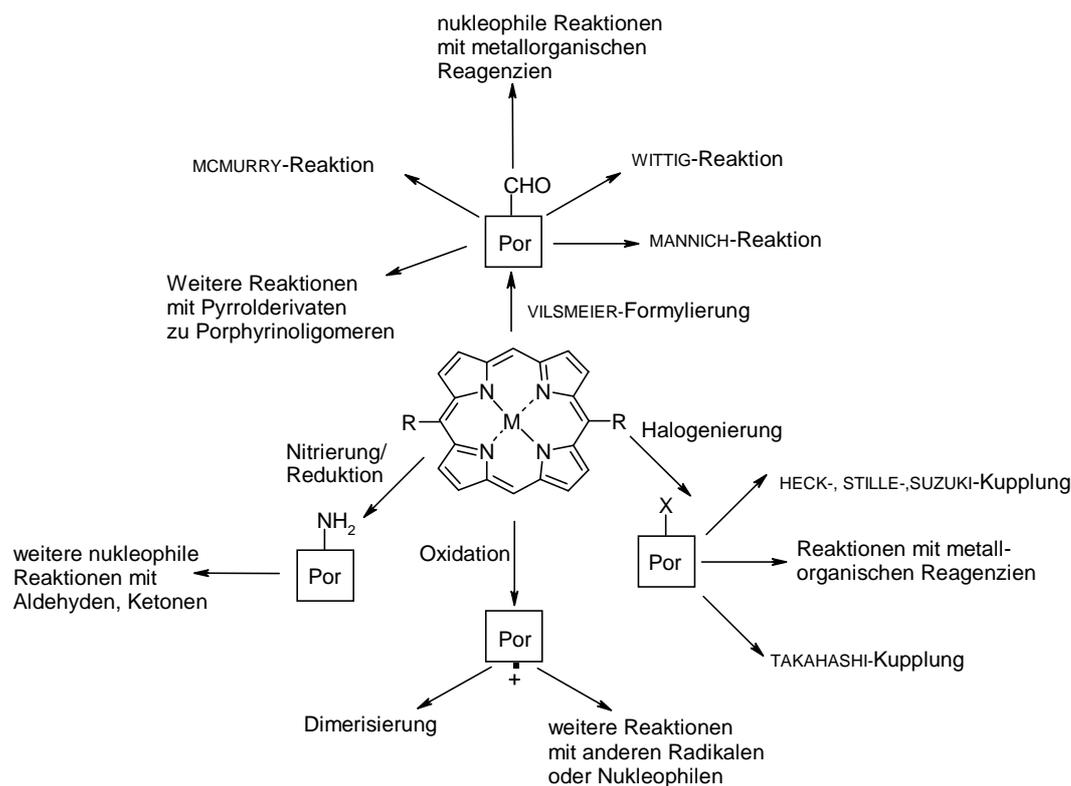
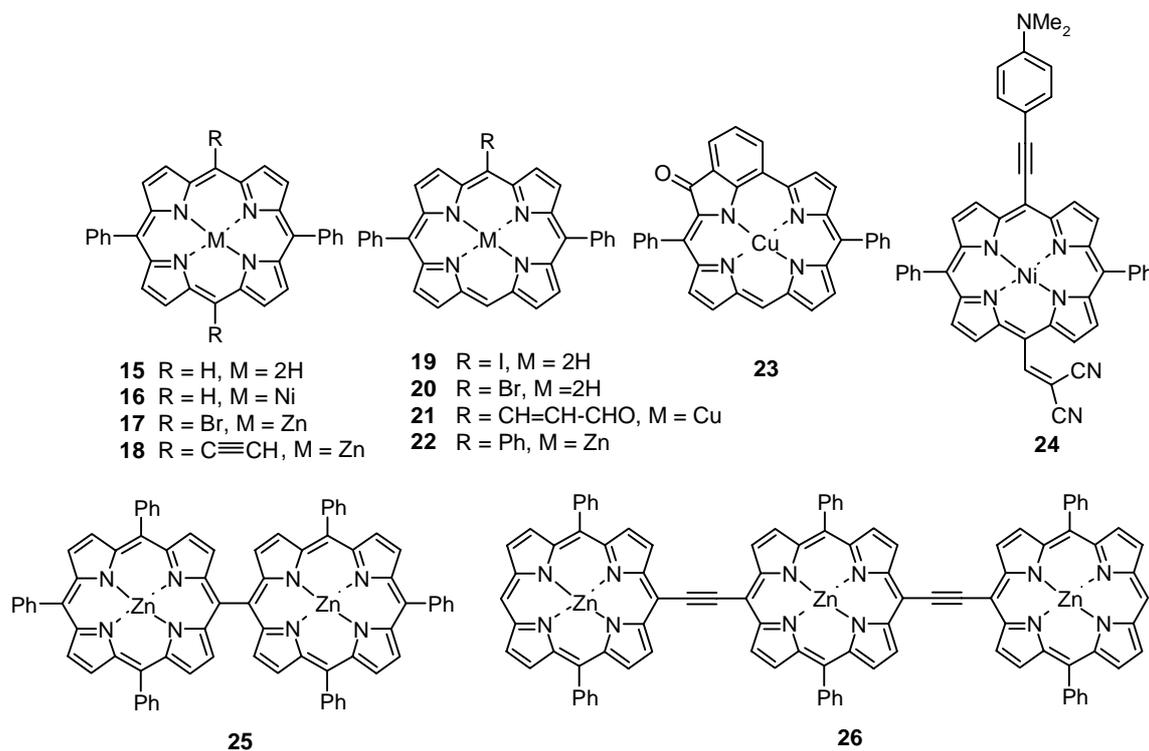


Abb. 1.13. Schematische Darstellung einiger wichtiger Funktionalisierungsreaktionen des Porphyrinsystems.

Als anderes Beispiel sei das durch Oxidation von (5,10,15-Triphenylporphyrinato)zink(II) **22** mit AgPF_6 unter Bildung der π -Radikalintermediates erhaltene *meso-meso*-verknüpfte Bisporphyrin **25** genannt,³⁶ während formylierte Porphyrine durch die WITTIG-Reaktion, Reaktionen mit metallorganischen Verbindungen wie magnesium- und lithiumorganischen Verbindungen in guten Ausbeuten weiter selektiv funktionalisiert werden können.^{52,53} Außerdem wurde durch die Umsetzung des Cu^{II} -Komplexes des 5,15-Diphenylporphyrins **15** mit N,N-Dimethylaminoacrolein/ POCl_3 unter den Bedingungen der VILSMEIER-Formylierung das *meso*-acroleinierte Porphyrin **21** synthetisiert, das in Anwesenheit von BF_3 -Etherat durch eine intramolekulare Zyklisierung in das Oxobenzochlorin **23** umgewandelt werden kann.⁵⁴⁻⁵⁵ Andere Reaktionen für eine selektive und effektive Einführung von funktionelle Gruppen wurden in letzten Jahren von verschiedenen Arbeitsgruppen beschrieben.⁵⁶⁻⁵⁸

Allerdings erfolgte die Einführung der oben diskutierten funktionellen Gruppen meistens durch Multischritttransformationen oder wiederholte Schützungen und Entschützungen, die offensichtlich die Synthese beschränken. Daher ist es dringend notwendig, neue Synthesestrategien zu entwickeln, die funktionalisierte Porphyrine in höheren Ausbeuten und wenigen Schritten dargestellt werden können.



1.3.3 Nukleophile *meso*-Substitutionen an Porphyrinen

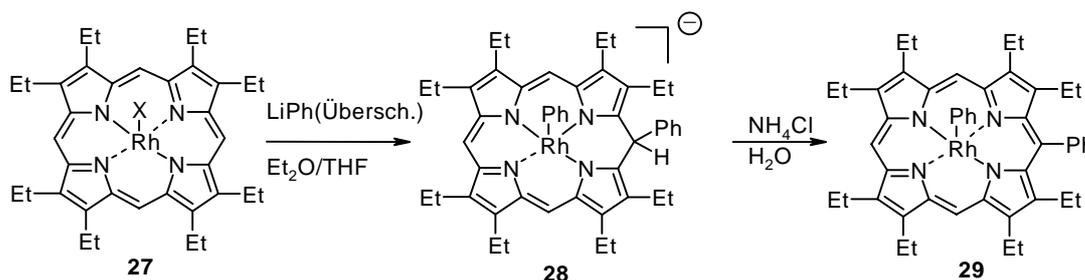
Die Funktionalisierung von Porphyrinen kann durch elektrophile, nukleophile oder radikalische Reaktionen erfolgen, wobei die Regioselektivität der verschiedenen Positionen durch die elektronischen und sterischen Effekte der Substituenten und chelatisierten Metallionen stark beeinflusst wird. Die allgemeine Reaktivität und die Möglichkeiten zur ihrer Beeinflussung werden in Kapitel 4.1 beschrieben. Unter Berücksichtigung des Arbeitsthemas werden Untersuchungen über nukleophile Reaktionen an Porphyrinen, insbesondere solche mittels lithiumorganischer Reagenzien, diskutiert.

Porphyrine sind im allgemeinen elektronreiche Heteroaromaten und deshalb sind elektrophile aromatische Substitutionen die wichtigsten Reaktionen in der Porphyrinforschung. Beispiele sind VILSMEIER-Formylierung, Nitrierung, Halogenierung, Sulfonierung und Deuterierung (Kapitel 1.3.2), während nukleophile Substitutionen nur wenig beschrieben wurden.^{44,45} Die substituierten Produkte wurden daher normalerweise über einen Additions-Eliminierungs-Mechanismus erhalten, der über ein anionisches und anion-radikalisches Intermediat verläuft. Die Reaktion von Porphyrin- π -Kationradikalen mit Nukleophilen wie Cyanid, Nitrit und Thiocyanat gehört dabei zu den wichtigsten nukleophilen Reaktionstypen.⁵⁹⁻⁶⁰ Ein anderes Beispiel ist die Reaktion von (5-Nitro-2,3,7,8,12,13,17,18-oktaethylporphyrinato)zink(II) mit

Methanolat zum entsprechenden (5-Nitro-10-methoxy-2,3,7,8,12,13,17,18-oktaethylporphyrinato)zink(II).⁶¹

Aufgrund ihrer leichten Zugänglichkeit sind lithiumorganische Reagenzien von besonderem Interesse für die Funktionalisierung von Porphyrinen, während GRIGNARD-Reagenzien aufgrund der relativ schwächeren nukleophilen Reaktivität nur mit den reaktiveren Formyl- oder Nitro-substituierten Porphyrinen reagieren können.^{52,53}

Die nukleophile Substitution von Porphyrinen mit lithiumorganischen Reagenzien wurde erstmals bei der Umsetzung von (2,3,7,8,12,13,17,18-Octaethylporphyrinato)rhodium(III) **27** mit LiPh beschrieben,⁶² wobei die Reaktion über ein monoanionisches, phlorinartiges Intermediat **28** verlief (Schema 1.4). Der Angriff erfolgte dabei zuerst am Zentralion und anschließend an der *meso*-Position und lieferte Porphyrin **29**. Generell war der bis vor drei Jahren gültige Erkenntnisstand, daß GRIGNARD- und lithiumorganische Reagenzien mit Fe^{III}- oder Co^{III}-Porphyrinen nur an den Metallionen reagieren und dort σ -Bindungen ausbilden können.⁶³

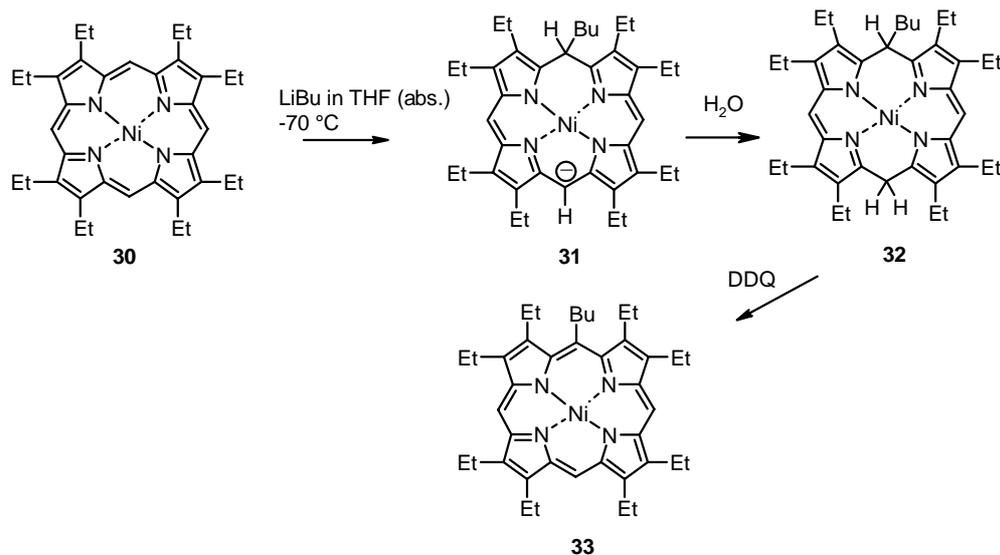


Schema 1.4. Umsetzung von Porphyrin **27** mit lithiumorganischen Verbindungen.⁶²

Erst vor wenigen Jahren wurden Anstrengungen unternommen, die Reaktivität von Porphyrinen gegenüber lithiumorganischen Reagenzien genauer zu untersuchen.

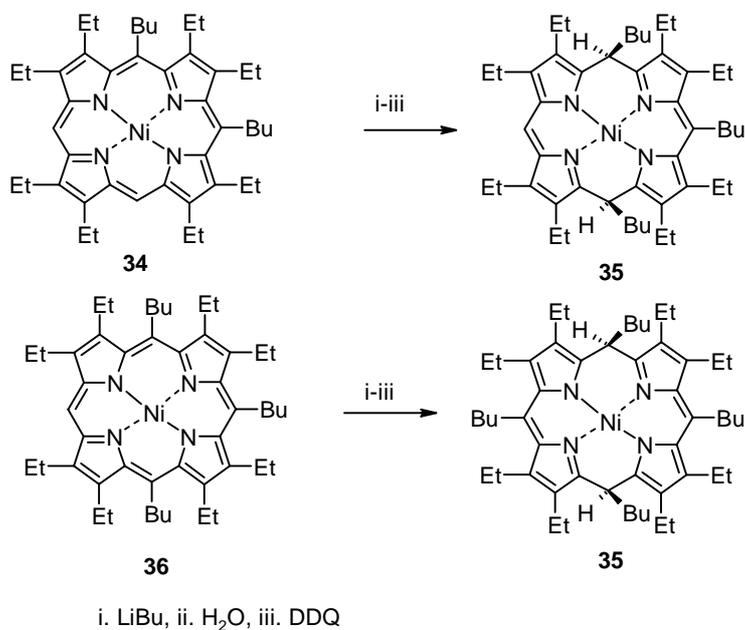
KALISCH und SENGE beschrieben, daß eine *meso*-Alkylierung oder -Arylierung durch eine Umsetzung von Porphyrinen mit lithiumorganischen Verbindungen in guten, häufig quantitativen Ausbeuten erfolgen kann,⁶⁴ wobei der Mechanismus der Reaktion als Additions-Oxidationsmechanismus postuliert wurde.

Bei der Umsetzung entstand nach Zugabe von LiR das carbanionische Intermediat **31**, das eine MEISENHEIMER-artige Struktur besitzen sollte. Die Hydrolyse mit Wasser führte zum Porphodimethen **32**, das mit DDQ zum entsprechenden Porphyrin **33** oxidiert werden konnte. Diese Hypothese wurde dadurch unterstützt, daß bei der Umsetzung von **34** und **36** die Porphodimethene **35** bzw. **37** isoliert werden konnten.⁶⁴

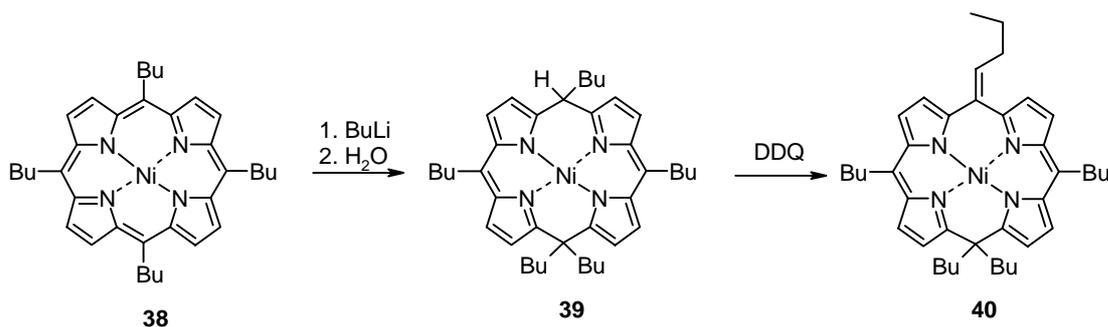


Schema 1.5. Postulierter Reaktionsmechanismus für die Reaktion von **30** mit LiBu nach KALISCH und SENGE.⁶⁴

Weitergehende synthetische Untersuchungen wurden bisher hauptsächlich mit Derivaten des 2,3,7,8,12,13,17,18-Oktaethylporphyrins durchgeführt, wobei für **30** die höchsten Umsätze im Vergleich zu anderen Metallionen (Zn^{II}, Cu^{II}, Co^{II}, Fe^{III}) gefunden wurden. Die Reaktion wurde auch auf 5,10,15,20-tetraalkylsubstituierte Ni^{II}-Porphyrine (z.B. **38**) angewendet.

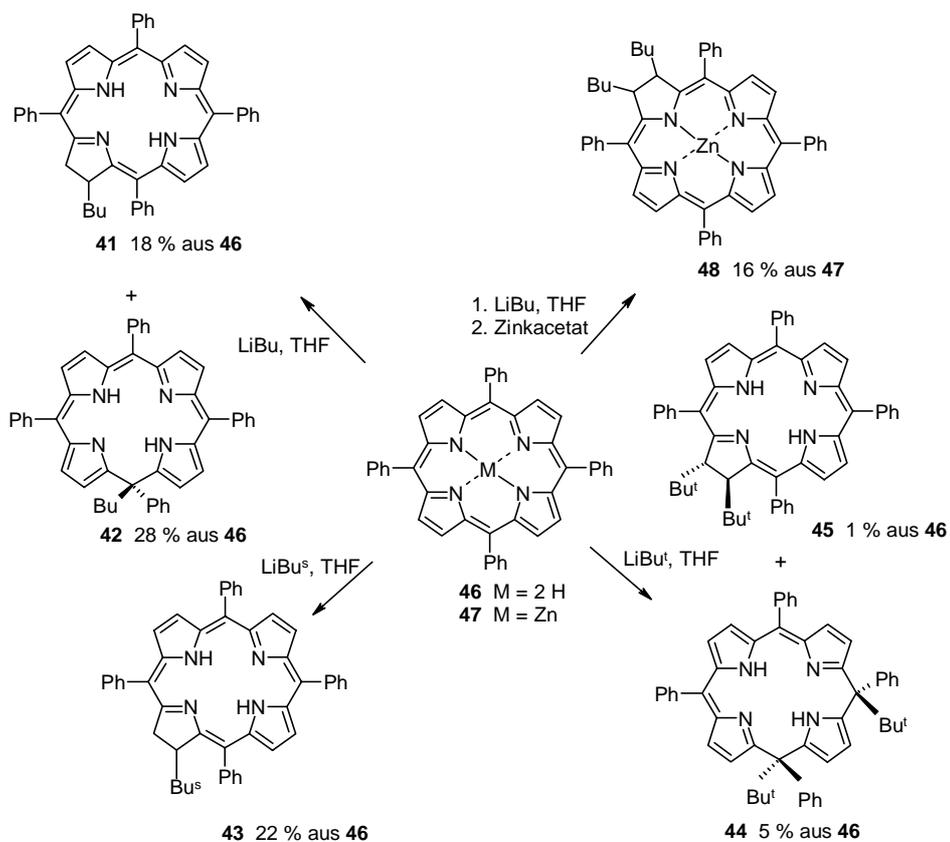


Schema 1.6. Die Reaktion der hochsubstituierten Porphyrine **34** und **36** mit LiBu.



Schema 1.7. Darstellung eines 5,5'-Didehydroporphodimethens.⁶⁴

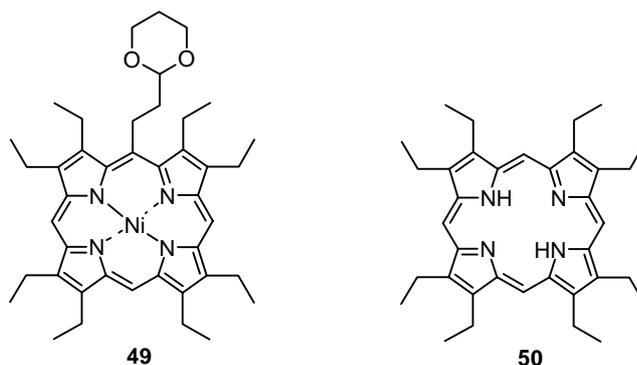
Dabei wurde festgestellt, daß trotz des sterischen Anspruches der *meso*-Substituenten nur die *meso*-Positionen von LiBu angegriffen wurden und das Porphodimethen **39** gebildet wurde. Eine Oxidation des Porphodimethenes **39** mit DDQ lieferte das entsprechende 5,5'-Didehydroporphodimethen **40** mit einer exozyklischen Doppelbindung.



Schema 1.8. Die Reaktionen von Tetraphenylporphyrin mit lithiumorganischen Reagenzien.^{64,65}

Ein Angriff von lithiumorganischen Reagenzien an den β -Positionen wurde bisher nur bei 5,10,15,20-Tetraphenylporphyrin **46** und dem entsprechenden Zn^{II} -Komplex **47** gefunden, wobei je nach Reaktionsbedingungen Phlorine und Chlorine erhalten wurden (Schema 1.8).

So untersuchten CALLOT und KRATTINGER die Reaktion von 5,10,15,20-Tetraphenylporphyrin **46** mit LiR (R = Bu^t, Bu^s und Bu) und beobachteten einen β -Angriff,⁶⁵ wobei es interessant ist, daß bei dieser Umsetzung das Phlorin **42**, das auf einen Angriff von LiBu in *meso*-Position zurückzuführen ist, in einer Ausbeute von 28 % isoliert wurde, während die Chlorine **41**, **43** und **45**, die durch eine C_b-C_b-Addition entstanden, als Nebenprodukte identifiziert wurde. Zusätzlich zu den beschriebenen 5,15-Porphodimethenen wurde hierbei auch ein 5,10-Porphodimethen **44** gefunden. Bei Reaktion des Porphyrins **47** mit LiBu erhielten KALISCH und SENGE durch β -Angriff das Chlorin **48**.⁶⁴



Erste Untersuchungen zeigten, daß 2,3,7,8,12,13,17,18-Oktaethylporphyrin (OEP) **50** und der entsprechende Ni^{II}-Komplex **30** auch mit funktionalisierten LiR-Reagenzien (z. B. *p*-Bromphenyllithium, 2,5-Dimethoxyphenyllithium, 4-Phenylloxybutyllithium und [2-(1,3-Dioxan)-2-yl]ethylithium umgesetzt werden kann und die entsprechende funktionalisierte unsymmetrische Porphyrine (z. B. **49**) erhalten werden. Derartige Verbindungen können als Ausgangsverbindungen für weitere Umsetzungen dienen.