

III Allgemeiner Teil

1 Allgemeine Grundlagen

1.1 Nomenklatur und Begriffsdefinitionen

Das Grundgerüst der Tetrapyrrolysysteme besteht aus vier Pyrroleinheiten, die miteinander durch Methylenbrücken zyklisch verknüpft sind, wobei das Gesamtsystem ein vollständig konjugiertes π -Elektronensystem darstellt. Das Porphyrinstammgerüst besitzt insgesamt 22 π -Elektronen, aber davon werden nur 18 für das makrozyklische Ringsystem gebraucht.¹ 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.² Aufgrund ihrer aromatischen Struktur besitzen Porphyrine in erster Näherung eine ähnliche chemische Reaktivität wie einfache Aromaten.

Die hier verwandte Nomenklatur folgt den Richtlinien der „*International Union of Pure and Applied Chemistry*“ (IUPAC). Dabei werden die Ringatome von 1 bis 20 (bzw. 24 bei Einbeziehung der Stickstoffatome) 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_β) und die Positionen 1, 4, 6, 9, 11, 14, 16 und 19 als α -Positionen (C_α) bezeichnet (Abbildung 1.1).

Wegen der unterschiedlichen Positionen (α -, β - und *meso*-Positionen) und des komplexierten Metallions werden Porphyrine grundsätzlich in drei verschiedene Klassen unterteilt.

- β -substituierte Porphyrine: nur die R^2 -Gruppen sind alkyl- oder arylsubstituiert, die R^1 -Positionen sind mit Wasserstoffatomen belegt.
- *Meso*-substituierte Porphyrine: nur die R^1 -Positionen tragen Alkyl- oder Arylgruppen.
- Dodekasubstituierte Porphyrine: alle R^1 - und R^2 - Positionen tragen Substituenten.

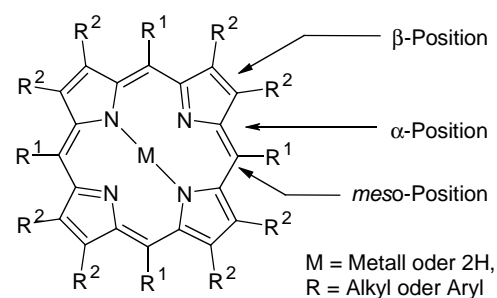


Abbildung 1.1: Nomenklatur bei Porphyrinen.

Symmetrisch substituierte Porphyrine sind synthetisch ohne großen Aufwand durch eine Eintopfsynthese aus den entsprechenden Pyrrolen und Aldehyden darstellbar.³

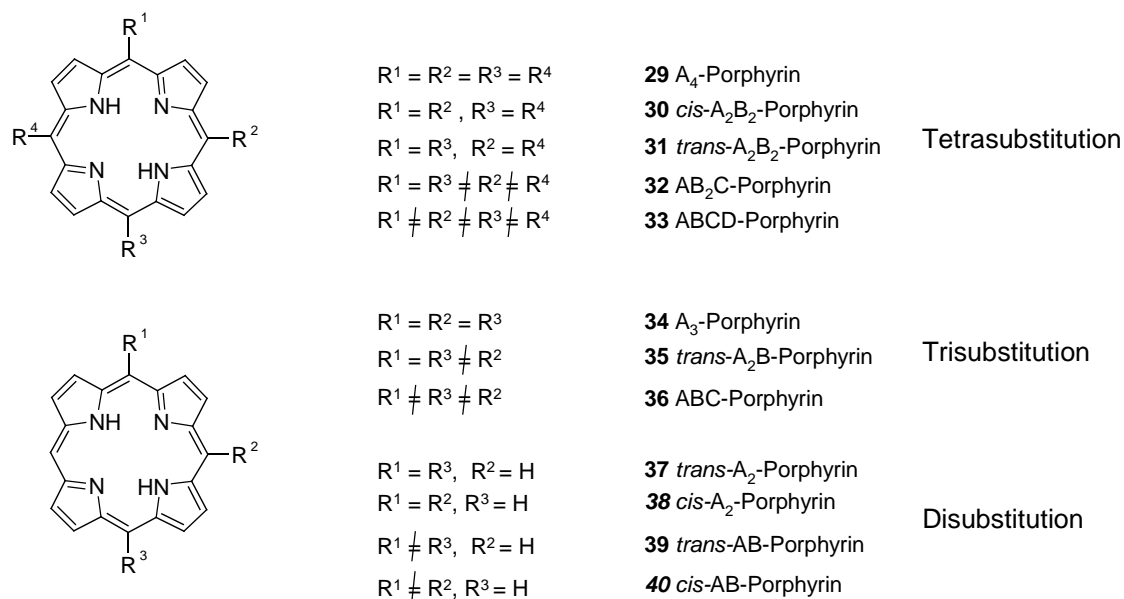


Abbildung 1.2: Auswahl einiger *meso*-Substitutionstypen bei Porphyrinen.

Die Synthese unsymmetrisch substituierter Porphyrine erfolgte dagegen bisher überwiegend durch gemischte Kondensationen oder vielstufige Totalsynthesen.⁴

Unsymmetrisch *meso*-substituierte Porphyrine sind für die vorliegende Arbeit besonders interessant. Zur Bezeichnung derartiger Porphyrintypen werden die in Abbildung 1.2 gezeigten Typdefinitionen verwendet. Dabei ist anzumerken, dass die Bezeichnungen „*cis*“ und „*trans*“ Synonyme für 5,10- bzw. 5,15-Substitution am Porphyrin sind. Diese Bezeichnungen sind zwar nicht IUPAC gemäß, im Bereich der Porphyrinchemie werden sie aber allgemein verwendet.

1.2 Synthesevarianten

Bei einer Betrachtung aller möglichen Typen von *meso*-funktionalisierten Porphyrinen wird augenfällig, dass nur gewisse Vertreter bisher ausführlich untersucht worden sind. Die größte Aufmerksamkeit kam bisher den symmetrischen, 5,10,15,20-tetraarylsubstituierten A₄-Porphyrinen zu. Zusätzlich wurden symmetrisch *trans*-substituierte Porphyrine (*trans*-A₂-**37** oder *trans*-A₂B₂-Porphyrine **31**) aufgrund ihrer vergleichsweise simplen Darstellung betrachtet. Substanzen von niedriger Symmetrie wurden dagegen nur in einem geringen Umfang untersucht, da ihre Verfügbarkeit durch das Fehlen geeigneter Synthesemöglichkeiten stark limitiert war. Generell existieren viele Synthesansätze zur Darstellung von Porphyrinen.⁵ Im Folgenden soll knapp auf einige mögliche Ansätze eingegangen werden. Dabei wird jedoch kein Anspruch auf eine vollständige Darstellung des Gebietes erhoben.

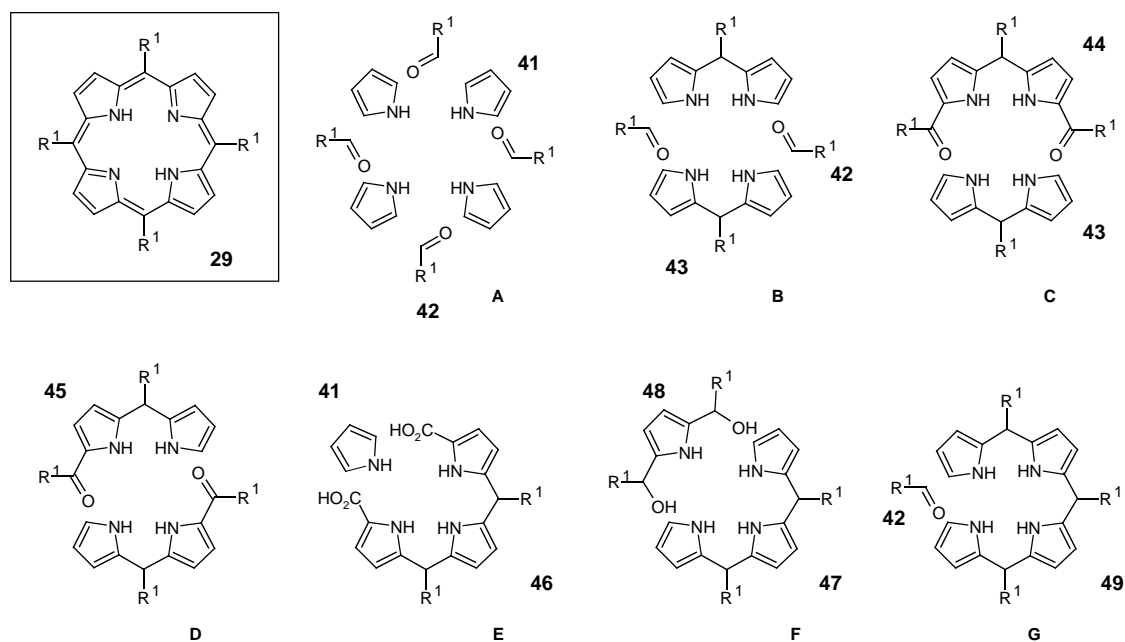
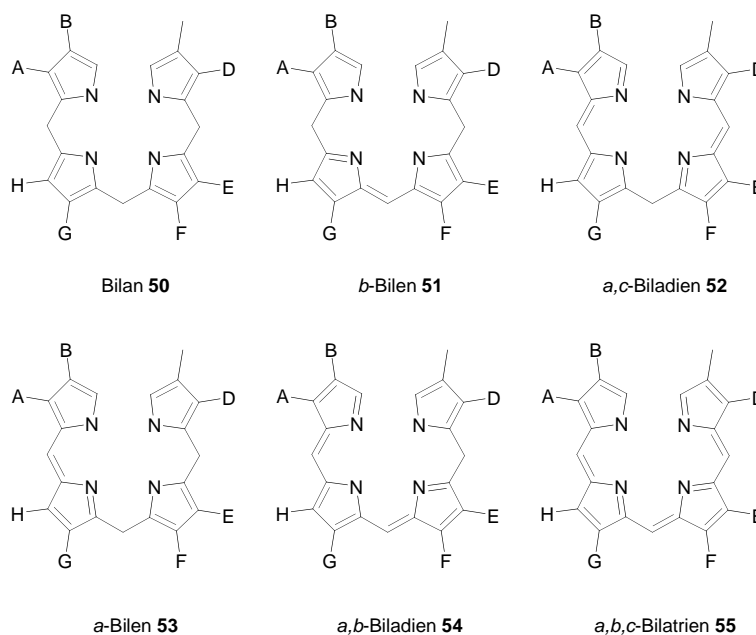


Abbildung 1.3: Auswahl von Syntheseansätzen zur Porphyrindarstellung.

Außerdem wird aus Gründen der Übersichtlichkeit in Abbildung 1.3 nur die Darstellung symmetrischer Produkte skizziert. Die wahrscheinlich bekannteste Methode ist die säurekatalysierte Polymerisation von Monopyrroleinheiten **41** mit dem entsprechenden Aldehyd **42** (Methode **A**), wie sie zuerst von Rothemund verwandt wurde.⁶ Die Möglichkeiten, die diese Methode eröffnet, werden auch heutzutage noch intensiv untersucht und immer weiter optimiert.^{7,8}

In anderen Ansätzen, die als [2+2]-Kondensationen nach MacDonald bekannt sind,⁹ werden unter Säurekatalyse Dipyrromethane kondensiert. Unsubstituierte Dipyrromethane **43** werden mit den relevanten Aldehyden **42** ergänzt (Methode **B**),^{10,11} oder es finden 1,9-diformylierte Edukte **44** wie in Methode **C** (oder monoformylierte Edukte **45** wie in **D**) Verwendung.¹² In neueren Arbeiten werden die Synthesemöglichkeiten auch auf mono- und dihydroxymethylierte Dipyrromethane ausgeweitet.^{13,14} Diese Komponenten werden durch Reduktion mit Natriumborhydrid^{26,13} aus den Mono- und Diacyldipyrromethanen erhalten.^{26,15} Die große Reichweite dieser Arbeiten führte sogar zur Patentierung der verwandten Methoden.¹⁶

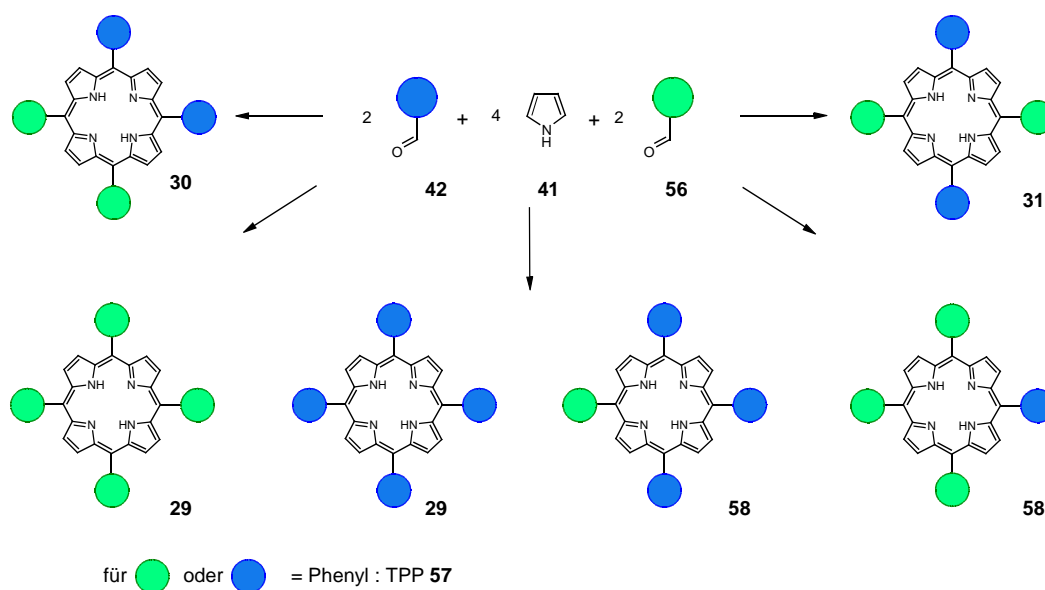
β -Substituierte Porphyrine werden üblicherweise über eine [3+1]-Kondensation synthetisiert, die ebenfalls als MacDonald Kondensation bezeichnet wird (**E**). Diese Methode wird durch die Verfügbarkeit der Tripyrrane **46** limitiert.



Deren Synthese gestaltet sich schwierig und erbringt oft nur niedrige Ausbeuten.¹⁷ Das für Methode **F** notwendige unsubstituierte Tripyrran **47** wurde erst vor kurzem isoliert¹⁸ und mit Di(hydroxymethyl)pyrrol **48** zu Porphyrinderivaten umgesetzt.¹⁹ Im Weiteren wird auf diese Methode in Kapitel II,3 näher eingegangen. Für die Darstellung von Porphyrinen mit einem völlig unsymmetrischen *meso*-Substitutionsmuster ohne Nebenprodukte ist nur der schrittweise Aufbau eines linearen Tetrapyrrols **49** mit anschließender Zyklisierung möglich (**G**).²⁰ Dabei lassen sich Bilane **50**, *b*-Bilene **51** und *a,c*-Biladiene **52** zu den entsprechenden Porphyrinen umsetzen. Auf Grund ihrer Stabilität gegenüber Säuren werden die *a,c*-Biladiene am häufigsten eingesetzt. Ein Bilan ohne β -ständige Gruppen wurde von Matsumoto zur Erzeugung indolsubstituierter Porphyrine genutzt.²¹

1.3 Limitationen

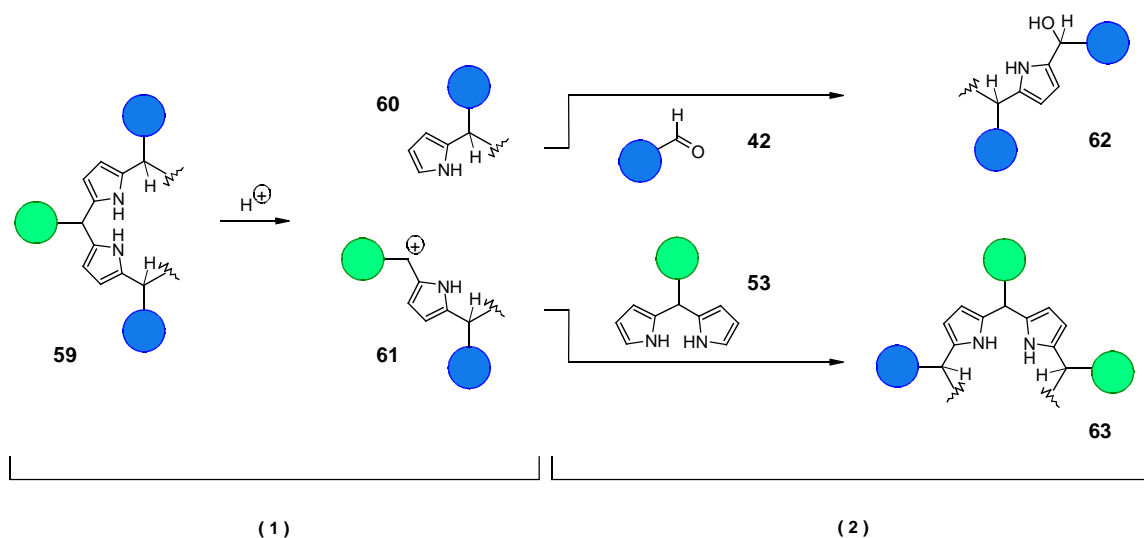
Die Mehrzahl der im vorangehenden Text erwähnten Methoden eignen sich gut bis sehr gut für die Darstellung symmetrischer Porphyrine. Für die Synthese funktionalisierter, unsymmetrisch *meso*-substituierter Porphyrine sind sie aber nur wenig geeignet, da bei Einsatz mehrerer unterschiedlicher Aldehyde alle statistisch möglichen Produkte gebildet werden können. Beispielsweise ergeben sich bei der Kondensation von Pyrrol mit zwei Aldehyden (**42**, **56**) sechs mögliche Kombinationen, wobei zu einem großen Teil die A_4 -Porphyrine wie beispielsweise 5,10,15,20-Tetraphenylporphyrin (TPP **57**) oder A_3B -Porphyrine **58** entstehen (Schema 1.1).



Schema 1.1: Produkte einer gemischten Kondensation.

Dadurch sinkt die Ausbeute des einzelnen Produktes drastisch und der chromatographische Trennaufwand steigt. Weitere Schwierigkeiten ergeben sich aus der notwendigen Säurekatalyse. Während der Reaktion kommt es zur säurekatalysierten Fragmentation einer Dipyrrromethaneinheit **59** in zwei kleinere Einheiten (**60** und **61**). Diese Acidolyse kann vor der Inkorporation der Einheit in ein größeres Fragment oder danach stattfinden. Im zweiten Schritt kommt es zu einer Rekombination der Bruchstücke mit unverbrauchten Ausgangskomponenten oder bereits vorhandenen Oligomeren, woraus die Produkte **62** und **63** entstehen. Dieses Verhalten wird als „*scrambling*“ bezeichnet (Schema 1.2)²² und war in den letzten Jahren Gegenstand intensiver Untersuchungen.^{23,24,25} Diese führten u.a. zu dem Schluss, dass die Verwendung von Dipyrrromethanmonocarbinolen **45** im Gegensatz zu den freien Aldehyden **42** weniger *scrambling* verursacht.¹⁴

Die zweite Schlussfolgerung betraf die Säurekatalysatoren. Die Säuren, die für die Polymerisation von Monopyrroleinheiten **41** ungeeignet sind, verhindern im Falle der Dipyrrromethanmonocarbinole in gewissem Maße das *scrambling*.¹⁶ Das Produkt einer Reaktion von Dipyrrromethan **43** und Aldehyd **42** ist aufgrund des *scramblings* oft nicht das gewünschte *trans*-A₂B₂-Porphyrin **31**, sondern eine Mischung verschiedener Porphyrine. Diese sind aufgrund ihrer großen strukturellen Ähnlichkeit zueinander oft extrem schwer zu separieren.²⁶



Schema 1.2: Scrambling [(1) Acidolyse, (2) unerwünschte Rekombination.]

Im Falle bestimmter Gruppen werden auch alternative „*scrambling*“-Mechanismen diskutiert. Die Verwendung von Bisnaphthaldehyd führte Cammidge und Öztürk sogar zur kontrollierten Bildung eines 5,10-verbrückten Porphyrins.²⁷ Die Darstellung unsymmetrisch *meso*-funktionalisierter Porphyrine beschränkte sich bisher auf wenige Beispiele. Für Porphyrine vom *trans*-AB₂C-Typ **32** wurde eine Methode vorgestellt, die die Behandlung eines 5,15-disubstituierten Porphyrins **37** mit einer Organolithiumkomponente und anschließender Umsetzung mit Wasser und einem Alkylidiodid sowie einem Oxidationsschritt umfasst.²⁸ Daran angelehnt besteht die Möglichkeit, dieselbe Ausgangssubstanz auch durch zwei aufeinander folgende Umsetzungen mit unterschiedlichen Organolithiumverbindungen zu modifizieren.²⁹

In gewissem Umfang finden sich in der Literatur auch weitere rationale Varianten, die auf Dipyromethandicarbinolen **44** beruhen.³⁰ Im Gegensatz dazu war die Herstellung von *cis*-A₂B₂-Porphyrinen **30** anhand von nicht-statistischen Methoden nur in geringem Umfang möglich.³¹

1.4 Grundlagen für Syntheseüberlegungen

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 die

enantioselektive molekulare Katalyse, die schon in der Einleitung thematisiert wurde. Das entscheidende Kriterium bei Katalyseuntersuchungen ist eine hohe Selektivität der Bindung zwischen den Gast- und Wirtsmolekülen. Porphyrine sind als Modellverbindungen für Wirtsmoleküle besonders geeignet, da sie zahlreiche funktionelle Gruppen, die spezifisch mit Gastmolekülen durch elektrostatische Metalligand-, π - π -Donor- Akzeptor-, oder Wasserstoffbrückenbindungen in Wechselwirkung treten können, aufweisen. Das makrozyklische, aromatische Grundgerüst der

Porphyrine reagiert empfindlich auf kleinste chemischen Änderungen, die durch die intermolekularen Wechselwirkungen von Gast- und Wirtsmolekülen auftreten. Zudem können Metalloporphyrine als katalytische Reaktionszentren dienen, wobei kleine Moleküle als Gastmoleküle in axialer Position durch das Porphyrin koordiniert und aktiviert werden können. Von Chang et al. wurden

Metalloporphyrine synthetisiert, die anhand von Metallkoordination und Wasserstoffbrückenbindungen die richtige räumliche Anordnung eines H_2O_2 -Moleküls vermitteln (Abbildung 1.4).³² Diese Wechselwirkung zwischen Porphyrin und Substrat wird durch die Schaffung spezifischer Hohlräume bei „überkappten“ Porphyrinen noch verbessert. 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.^{33,34}

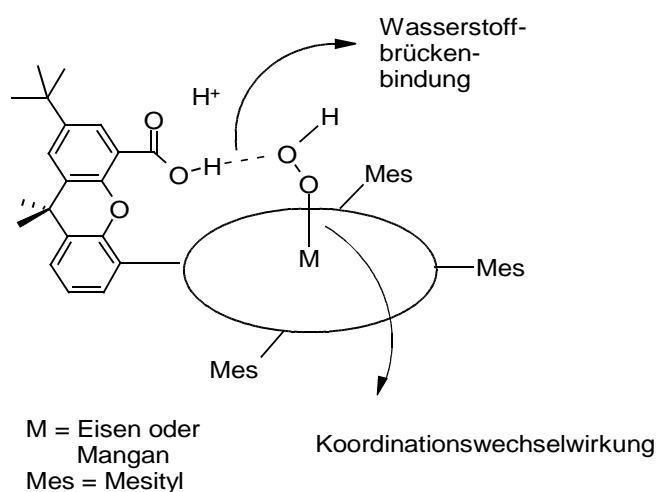


Abbildung 1.4: Vorgeschlagene Ausbildung des Metall-oxo-Intermediates von Chang et al.³²

1.5 Literatur

- ¹ R. C. Haddon, V. R. Haddon, L. M. Jackman, *Top. Curr. Chem.* **1971**, *16*, 103-220.
- ² K. M. Smith in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; C. W. Bird, G. W. H. Cheeseman Eds.; 1984, *4*, 384.
- ³ J. S. Lindsey; K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guillard Eds. *The Handbook Porphyrins*; Academic Press: New York, **2000**, p. 46.
- ⁴ *Porphyrins and Metalloporphyrins*; K. M. Smith, Ed.; Elsevier: Amsterdam, 1975, pp 29.
- ⁵ P. D. Rao, S. Dhanalekshmi, B. J. Littler, J. S. Lindsey, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7323-7344.
- ⁶ P. Rothmund, *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 2010-2011.
- ⁷ G. R. Geier III, J. S. Lindsey, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2001**, 677-686.
- ⁸ G. R. Geier III, J. S. Lindsey, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2001**, 687-700.
- ⁹ G. P. Arsenault, E. Bullock, S. F. MacDonald, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4384-4386.
- ¹⁰ B. J. Littler, M. A. Miller, C.-H. Hung, R. W. Wagner, D. F. O'Shea, P. D. Boyle, J. S. Lindsey, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1391-1396.
- ¹¹ C. H. Lee, J. S. Lindsey, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11427-11440.
- ¹² G. P. Arsenault, E. Bullock, S. F. MacDonald, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4384-4389.
- ¹³ P. D. Rao, B. J. Littler, G. R. Geier III; J. S. Lindsey, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1084-1092.
- ¹⁴ G. R. Geier III, J. S. Lindsey, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2001**, 712-718.
- ¹⁵ D. Gryko, J. S. Lindsey, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2249-2252.
- ¹⁶ J. S. Lindsey, G. R. Geier III, L. Yu, *PCT Int. Appl.* **2003**, 61 pp., Coden: PIXXD2 WO 0327066 A2 20030403, CAN 138:271449.
- ¹⁷ J.-W. Ka, C.-H. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4609-4613.
- ¹⁸ S. Taniguchi, H. Hasegawa, M. Nishimura, M. Takahashi, *Synlett* **1999**, *1*, 73-74.
- ¹⁹ S. Taniguchi, H. Hasegawa, S. Yanagiya, Y. Tabeta, Y. Nakano, M. Takahashi, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2103-2108.
- ²⁰ K. M. Smith in *The Porphyrin Handbook*; K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guillard, Eds.; Academic Press: San Diego, 1999, p. 19-28.
- ²¹ K. Matsumoto, A. Ogasawara, S. Kimura, N. Hayashi, T. Machiguchi, *Heterocycles* **1998**, *48*, 862-864.
- ²² G. R. Geier III, B. J. Littler, J. S. Lindsey, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 701-711.
- ²³ G. R. Geier III, B. J. Littler, J. S. Lindsey, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2002**, *6*, 159-185.
- ²⁴ G. R. Geier III, J. B. Callinan, P. D. Rao, J. S. Lindsey, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2001**, *5*, 810-823.
- ²⁵ G. R. Geier III, Y. Ciringh, L. Yangzhen, F. Li, D. M. Haynes, J. S. Lindsey, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1745-1748.
- ²⁶ B. J. Littler, Y. Ciringh, J. S. Lindsey, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2864-2872.
- ²⁷ A. N. Cammidge, O. Öztürk, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 355-358.
- ²⁸ X. Feng, M. O. Senge, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 587-590.
- ²⁹ M. O. Senge, W. W. Kalisch, I. Bischoff, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2721-2738.
- ³⁰ C.-H. Lee, F. Li, K. Iwamoto, J. Dadok, A. A. Bothner-By, J. S. Lindsey, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11645-11672.
- ³¹ P.-L. Heo, C.-H. Lee, *Bull. Korean. Chem. Soc.* **1996**, *17*, 515-520.
- ³² C. J. Chang, L. L. Chng, D. G. Nocera, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1866-1876.
- ³³ P. Maillard, C. Hery, M. Momemteau, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3731-3734.
- ³⁴ B. G. Maiya, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2000**, *4*, 393-395.