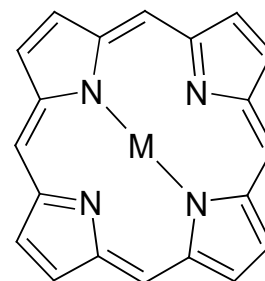


2 Porphin als Synthesebaustein

2.1 Einleitung

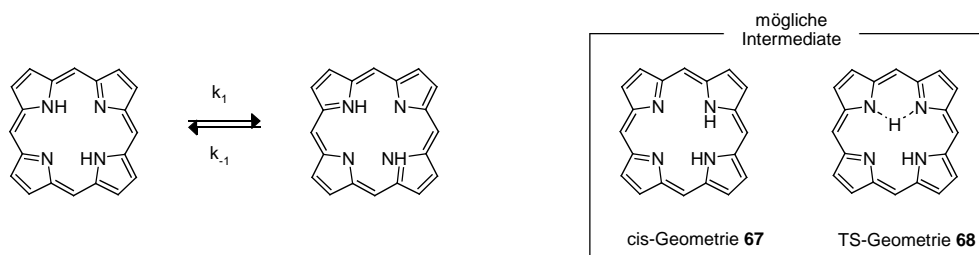
Porphin **64** (21H,23H-Porphyrin) und seine Vorstufe Porphyrinogen werden in führenden Büchern der Chemie und der Biologie oft erwähnt, da es den Grundkörper aller Porphyrine repräsentiert und daher von fundamentaler Bedeutung für die Porphyrinchemie ist. Porphin **64** und seine Metallokomplexe (beispielsweise **65** und **66**) sind Gegenstand vieler theoretischer¹ und experimenteller Untersuchungen.² Bereits 1965 veröffentlichten Webb und Fleischer Röntgenstrukturdaten, aus denen sie für Porphinkristalle eine monokline Form mit der Raumgruppe $P2_1/a$ mit vier Molekülen in der Einheitszelle ableiteten.³ Aus ihren Arbeiten ging auch hervor, dass die Wasserstoffatome im Inneren delokalisiert sein sollten. CPAS NMR-Messungen des Feststoffes ließen ebenfalls auf eine Tautomerie dieser Wasserstoffatome schließen (Schema 2.1).⁴ Dieses Ergebnis stand im Widerspruch zu den Ergebnissen von Tulinsky, welcher eine feste Lokalisation der Wasserstoffatome an gegenüberliegenden Stickstoffatomen nachwies.^{5,6} In diesen Arbeiten wurde aber diskutiert, dass diese Abweichung auf eine Verunreinigung des eingesetzten Kristalls mit 10 % der Kupfer(II)verbindung zurückführbar sei. Spätere Arbeiten von Frydman und seinen Kollegen ergaben anhand von Festphasen-NMR, dass das Porphinmolekül im Feststoff rotiert, konnten den bestehenden Widerspruch bezüglich der N-H-Tautomerie aber nicht klären.⁴ Viele NMR-Untersuchungen von Limbach und Mitarbeitern führten zu dem Schluss, dass ein nichtsynchrone Mechanismus mit den in Schema 2.1 gezeigten Intermediaten **67** und **68** vorliegt.^{7,8,9}



M = 2H **64**
 Fe **65**
 Ni **66**

Sato und Mitarbeiter verwandten Eisen(II)porphin **65** als prosthetische Gruppe des Myoglobins, um die Häm-Globin-Interaktion in der Proteintasche zu stören.¹⁰ In der Arbeitsgruppe von Neya wurde die Kristallstruktur von Myoglobin, rekonstituiert mit Eisenporphin **65**, gelöst.¹¹ Die Röntgenstruktur verschiedener Metalloporphine und die Besonderheiten der Packung im Kristallgitter aufgrund von CH- π Interaktionen wurde von Sugiura thematisiert.¹² In diesem Sinne sind auch beispielsweise die Arbeiten von Jentzen, Scheidt und Shelnutt zur Struktur des Nickel(II)porphins **66** zu nennen.^{13,14}

In Porphyrinsystemen liegen starke π - π Wechselwirkungen vor, die im Falle des Porphins besonders stark ausgeprägt sind.¹⁵



Schema 2.1: Tautomerie der inneren Wassertoffatome und mögliche Intermediate nach Limbach.⁷⁻⁹

Dieser Fakt wurde bereits in den 60er und 70er Jahren mittels NMR-Spektroskopie von Abraham et al. untersucht.^{16,17} Da starke Wechselwirkungen zwischen Porphyrinen in Lösungen zur Aggregation führen,^{18,19,20} lässt sich mit diesen π - π Wechselwirkungen die schlechte Löslichkeit von Porphin erklären. Sowohl in der Lösung als auch im Kristall nehmen Porphinmoleküle eine kofaciale Stellung in einem Abstand von 3.4-3.6 Å entlang der z-Achse ein,²¹ ohne aber gegeneinander verdreht zu sein. Die Molekülzentren liegen nicht genau übereinander, sondern sind entlang der Stickstoff-Stickstoff-Achse um 3-4 Å versetzt (Abbildung 2.1).²² Da Porphin aufgrund fehlender Substituenten an der Peripherie beinahe ideal planar ist, ergibt sich zwischen zwei Molekülen, die übereinander angeordnet sind, eine sehr gute Möglichkeit zur Überlappung der beiden parallel angeordneten π -Systeme, was die Stärke der Wechselwirkung verständlich macht. Zur Natur der π - π Wechselwirkung wurden unterschiedliche Modelle entwickelt, diese erstrecken sich über solvophobic Ansätze²³ und Donor-Akzeptor-Modelle bis hin zu Ansätzen, die auf Atomladungen²⁴ und Elektrostatik⁵² gründen.

Die Ausprägung der π - π Wechselwirkung ist durch den Einbau von Metallen beeinflussbar,⁵² dies hat jedoch keine Auswirkungen auf die Geometrie. In diesem Zusammenhang wurde von Scheidt und seinen Kollegen die Struktur des Nickel(II)porphyrins **66** auf der Grundlage von Röntgenstrukturanalysen und Ramanspektren betrachtet.²⁵ Für ein relativ kleines Metall wie

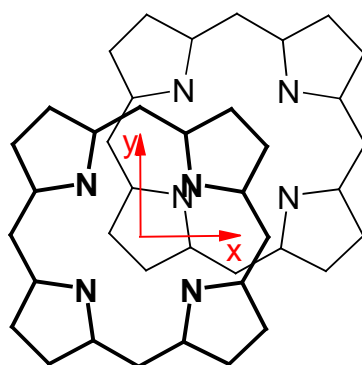


Abbildung 2.1: Anordnung der Porphinringe.

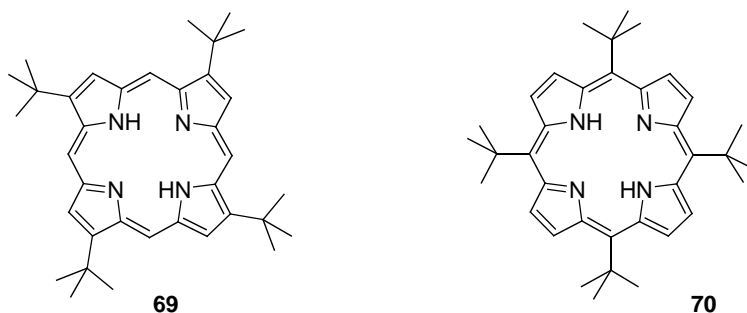
Nickel wurde erwartet, dass sich eine Verbiegung des Porphingerüsts ausbildet, damit die Abstände zwischen dem Metall und den Stickstoffatomen möglichst gering sind. Die Messungen ergaben aber, dass **66** sowohl in Lösung als auch im festen Zustand planar ist und als Dimer mit einem Ebenenabstand von 3.355 Å vorliegt. Bei Porphyrinen, bei denen die H-Atome durch andere Substituenten ersetzt wurden, ergab sich ein Equilibrium zwischen einer planaren und einer nichtplanaren Struktur,^{26,27} dabei ist die Lage des Gleichgewichtes von der Art der Substituenten abhängig.

Trotz seiner zentralen Bedeutung, und obwohl es erstmalig schon vor knapp 70 Jahren hergestellt wurde,²⁸ ist die Synthese des Porphins **64** nach wie vor einer der schwierigsten Prozesse der organischen Chemie.²⁹ Demzufolge handelt es sich bei Porphin **64** im Vergleich zu anderen käuflichen Porphyrinen auch um eine teure Chemikalie.³⁰

Im Laufe der Zeit wurden immer wieder Anstrengungen unternommen, die Synthese einfacher und effektiver zu gestalten.^{31,32} Durch Zugabe von zwei Milliliter 2-Hydroxymethylpyrrol über einen Zeitraum von zwei Wochen zu drei Litern 100 °C heißem Ethylbenzol stellten Longo und Mitarbeiter **64** in einer Ausbeute von 8-10 % dar.³³ Neya und Mitarbeiter erhielten **64** ausgehend von Formalin und Pyrrol **41**.⁵² Die Ausbeute betrug zwar nur 0.9 %, die Synthese lief jedoch schnell ab und konnte pro Ansatz Ausbeuten von 100 mg erbringen. Eine andere Darstellungsmethode wurde 1999 von Taniguchi und seinen Mitarbeitern vorgestellt.³⁴ Die Methode liefert eine exzellente Ausbeute von 31%, die notwendigen Pyrrolvorstufen erfordern in ihrer Herstellung jedoch präparatives Geschick.

Basierend auf diesen Überlegungen sollte für die Porphinsynthese ein anderer Weg eingeschlagen werden. Allgemein bekannt ist, dass *tert*-Butylgruppen leicht von aromatischen Systemen entfernt werden können, während primäre oder sekundäre Alkylgruppen und das aromatische System erhalten bleiben.³⁵ Säurelabile *tert*-Butylgruppen finden daher als Schutzgruppen Verwendung in der

organischen Synthese. Porphyrine mit *tert*-Butylgruppen sind ebenfalls bekannt.^{36,37} Das Ziel war, Porphyrine mit *tert*-Butylsubstituenten zu synthetisieren und anschließend diese Gruppen wieder abzuspalten. Dabei boten sich zwei alternative Ansätze:



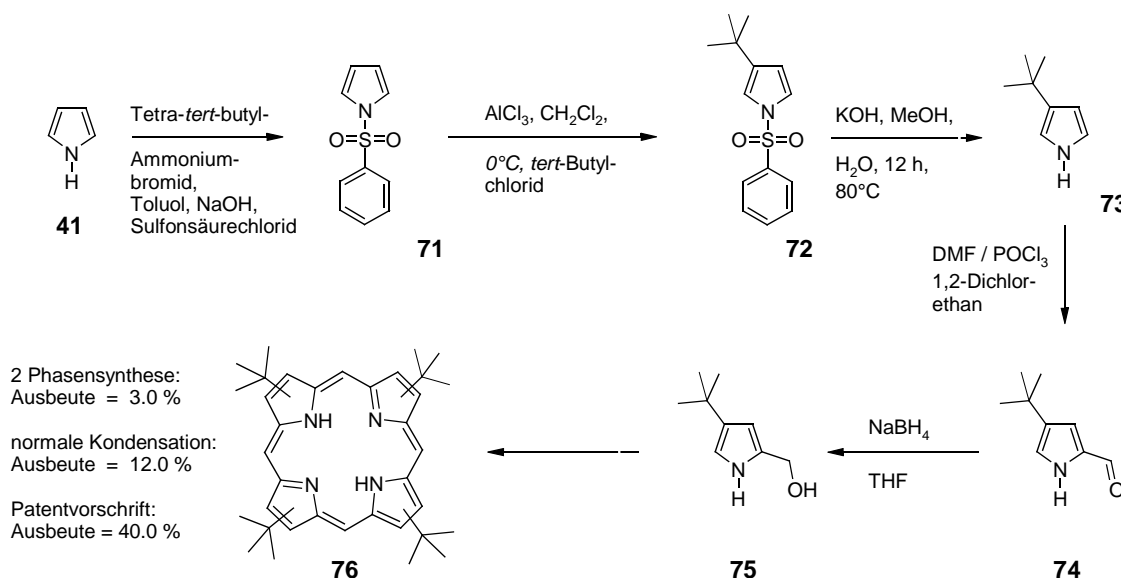
Die Darstellung von 2,7,12,17-Tetra-*tert*-butylporphyrin **69** oder von 5,10,15,20-Tetra-*tert*-butylporphyrin **70** mit anschließender Dealkylierung. Porphyrine mit *meso*-ständigen *tert*-Butylgruppen wurden in unserer Arbeitsgruppe in den vorangegangenen Arbeiten bereits mehrmals für unterschiedliche Untersuchungen herangezogen. Dabei wurde die Darstellung von 5,10,15,20-Tetra-*tert*-butylporphyrin **70**³⁶ und weitere Modifikationen wie die Reduktion zum Porphyrinogen mit Diimin³⁸ oder die Entstehung von Metalloporphodimethenen bei der Metallierung behandelt.³⁹ Ebenso wurden die Synthesemöglichkeiten zur Darstellung

unsymmetrischer, *meso*-substituierter Porphyrine mit mehr als einer *tert*-Butylgruppe untersucht.⁵³ Im Gegensatz dazu fanden Porphyrine mit β -ständigen *tert*-Butylgruppen kaum Erwähnung in der Literatur, die Darstellung von **69** wurde konkret nur von Whitlock beschrieben.³⁷ Auf dieser Basis bestand ein großes Interesse, zuerst die Möglichkeiten, die sich mit dem 2,7,12,17-Tetra-*tert*-butylporphyrin **69** eröffneten, zu erforschen.

2.2 Reaktivität von 2,7,12,17-Tetra-*tert*-butylporphyrin

2.2.1 2,7,12,17-Tetra-*tert*-butylporphyrin

Die Darstellung der pyrrolischen Vorstufe folgte einem mehrstufigen Syntheseweg (Schema 2.2). Zuerst wurde die Stickstofffunktionalität mit einer Phenylsulfonylgruppe vor Alkylierungsangriffen geschützt (**71**).⁴⁰ Die Einführung einer *tert*-Butylgruppe in 3-Position erfolgte dann mit Aluminiumtrichlorid in Dichlormethan (**72**).⁴¹ Die anschließende Abspaltung der Schutzgruppe lieferte das benötigte 3-*tert*-Butylpyrrol **73**,⁴² welches mit DMF/ POCl_3 zum 2-Formyl-4-*tert*-butylpyrrol **74** umgesetzt wurde.⁴³ Nachdem der Aldehyd quantitativ zum Alkohol **75** reduziert worden war,^{44,45} erfolgte die Kondensation zum Porphyrin **69**. Für diesen Schritt fanden drei unterschiedliche Methoden Anwendung. Zum einen wurde eine Zweiphasensynthese auf ihre Eignung erprobt.⁴⁶ Dazu wurde **75**, gelöst in Dichlormethan unter starkem Rühren zu einer wässrigen Essigsäurelösung gegeben. Der nötige Oxidationsschritt erfolgte bei 60 °C mittels DDQ. Diese Methode erfüllte nicht die Erwartungen, da sie nach der Aufarbeitung nur eine Ausbeute von 3.0 % des Isomerengemisches ergab. Eine Steigerung der Ausbeute auf 12.0 % brachte die Kondensation in Dichlormethan unter Katalyse durch *p*-Toluolsulfonsäure bei einer Reaktionszeit von acht Stunden.⁴⁷ Die höchste Ausbeute (40 %) ergab die Umsetzung nach einer



Schema 2.2: Darstellung von 2,7,12,17-Tetra-*tert*-butylporphyrin.

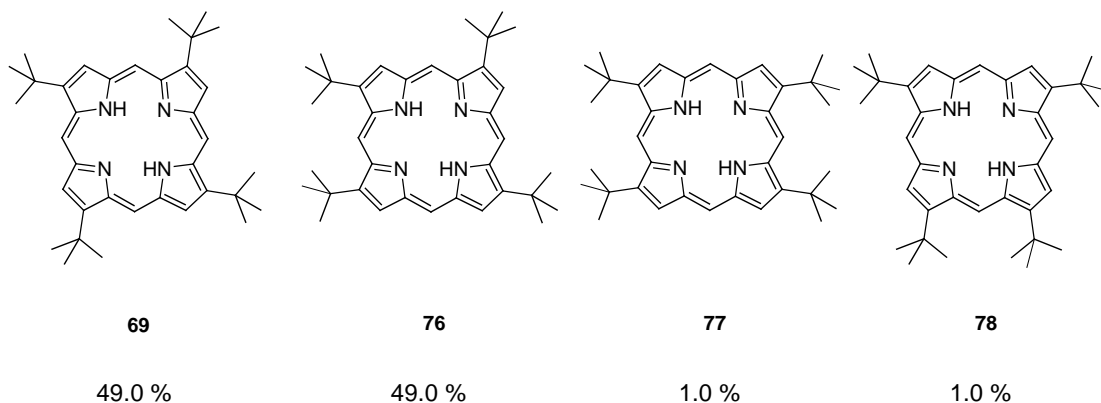


Abbildung 2.2: Entstandene Strukturisomere des 2,7,12,17-Tetra-*tert*-butylporphyrins; prozentuale Verteilung bezüglich der Zusammensetzung des erhaltenen Isomerengemisches.

Patentvorschrift von Nickel.⁴⁸ Alle Synthesewege führten nicht zum reinen 2,7,12,17-Tetra-*tert*-butylporphyrin **69**, sondern ein Gemisch aller vier Isomere entstand (Abbildung 2.2). Dieses Gemisch konnte selbst mittels HPLC erst nach dem Einbau von Zink(II) einwandfrei getrennt werden. Es enthielt als Hauptprodukte das 2,7,12,17-Tetra-*tert*-butylporphyrin (**69**) sowie das 2,7,12,18-Tetra-*tert*-butylporphyrin **76**, bei welchem während der Reaktion einfaches Scrambling stattgefunden hatte.⁵³ Als Nebenprodukte traten die Verbindungen **77** und **78** auf.

2.2.2 Abspaltung von *tert*-Butylgruppen aus dem Isomerengemisch

Obwohl die Dealkylierung von *tert*-butylierten Aromaten vielfach genutzt wird,^{49,50} gelang eine Abspaltung aus dem Isomerengemisch trotz intensiver Bemühungen nicht. Variationen der Bedingungen (Lösungsmittel, Temperatur, Säure, Reaktionszeit) führten nicht zum Erfolg. Die Vermutung war, dass zwar Porphin entsteht, dieses aber aufgrund bekannter Löslichkeitsprobleme⁵² nicht in Lösung verbleibt, sondern als unlöslicher Feststoff ausfällt.

Zur Entwicklung einer auch nach Dealkylierung der *tert*-Butylgruppen löslichen Endstufe wurde das Isomerengemisch zuerst mit Lithiumorganyle an einer *meso*-Position funktionalisiert. Vorangestellt wurde bereits erklärt, dass primäre und sekundäre Alkyle sowie Arylgruppen unter den genutzten Dealkylierungsbedingungen erhalten bleiben. Daher wurden als Lithiumorganyle Phenyllithium und Hexyllithium gewählt. Diese beiden Reagenzien sind kommerziell verfügbar und sind für gute bis sehr gute Ausbeuten bei den in unserer Arbeitsgruppe entwickelten Synthesen bekannt.^{51,52} Die Umsetzungen liefen in beiden Fällen nahezu quantitativ ab. Die erhaltenen Gemische (**79** und das phenylierte Gemisch) wurden nicht getrennt, da bei einer nachfolgenden vollständigen Dealkylierung ein einheitliches Produkt erwartet wurde. Die „nasschemischen“ Versuche zur Entfernung der *tert*-Butylgruppen wurden wie schon vorhergehend erwähnt analog durchgeführt, ergaben aber ebenfalls kein befriedigendes Ergebnis.

2.2.3 Untersuchung der Isomerengemische mittels Thermogravimetrie und differentieller Thermogravimetrie Analyse

Da die Dealkylierung mit den herkömmlichen Methoden erfolglos war, wurde der Versuch unternommen, die Abspaltung auf rein thermischem Weg durchzuführen. Dazu wurden sowohl Proben des hexylierten Tetra-*tert*-butylporphyrins (Isomerengemisch, **79**) als auch des phenylierten Tetra-*tert*-butylporphyrins (Isomerengemisch) einer Thermogravimetrieanalyse unterzogen.

2.2.3.1 Grundlagen der Thermogravimetrie⁵³

Bei der Thermogravimetrie (TG) wird die Masse oder die Massenänderung einer Probe in Abhängigkeit von der Temperatur oder der Zeit (isotherm) gemessen. Bei der Messung wird die Proben temperatur T mit konstanter Heizrate $\beta = dT/dt$ erhöht. Dabei kann die Probe beim Verdampfen oder bei Zersetzungsreaktionen flüchtige Komponenten an die Umgebung abgeben oder sie kann aus der Umgebung Reaktionspartner aufnehmen (z.B. Oxidation). Die Messgröße ist also:

$$m = m(T) \text{ oder } \Delta m = m(T) - m_0$$

Die Messgröße hängt nicht nur vom Temperatur-Zeit-Programm und den Probeneigenschaften ab, sondern auch von weiteren Einflussgrößen, wie der Atmosphäre im Probenraum. Die Probenoberfläche grenzt das System „Probe“ gegen die Umgebung ab. Die Umgebung ist bei thermogravimetrischen Untersuchungen normalerweise ein inertes Gas (z.B. N_2 oder Ar), das die Probe laminar umströmt. Von der Probe abgegebene Reaktionsprodukte werden durch die Gasströmung so rasch entfernt, dass kein Rückstrom und damit keine Rückreaktion auftritt, wie es in einer stehenden Atmosphäre der Fall sein könnte. Soll die Probe mit einem Gas reagieren, so wird dieses Gas dem strömenden Inertgas zugemischt oder es umgibt die Probe ruhend oder strömend ohne inerte Anteile. Ein Thermogramm zeigt die augenblickliche Masse in Abhängigkeit von der Temperatur. Die Aufzeichnung der ersten zeitlichen Ableitung des Messsignals

$$d(\Delta m(T))/dt = d(m(T)-m_0)/dt = dm(T)/dt \quad (m_0 = \text{Ausgangsmasse})$$

bietet für die Interpretation der untersuchten Reaktion wertvolle Hilfen (Abbildung 2.3). Man nennt $dm(T)/dt$ die „differenzierte thermogravimetrische Kurve (DTG-Kurve)“. Die zusätzlich zur TG-Kurve gleichzeitig aufgezeichnete DTG-Kurve ermöglicht es:

- kleine oder schwer erkennbare „Stufen“ der TG-Kurve als „Peaks“ in der DTG-Kurve abzubilden und damit Anfangs- und Endtemperatur einer Stufe zu bestimmen,
- Einzelschritte komplexer Reaktionen besser zu trennen und
- die Temperatur des maximalen Reaktionsumsatzes $(dm/dt)_{\max}$ aus der Temperatur des DTG-Peakextremums zu ermitteln.
- Die Änderung der Probenmasse im Bereich eines DTG-Peaks ist aus dessen Fläche bestimmbar, was bei überlagernden Reaktionen vorteilhaft sein kann.

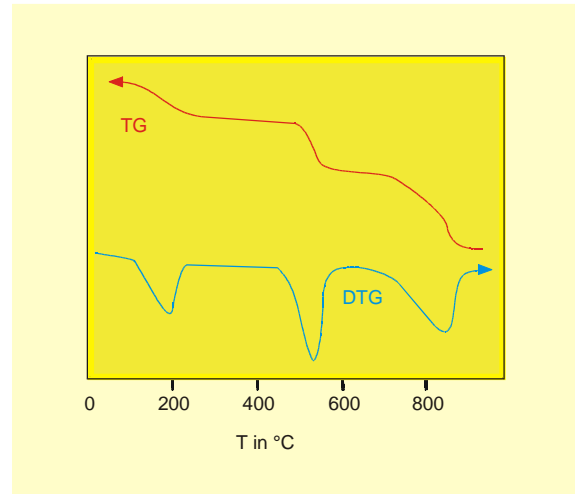


Abbildung 2.3: Thermogravimetrische Kurve (TG) und ihre erste zeitliche Ableitung (DTG).

Mit der Thermogravimetrie können Reaktionen untersucht werden, die mit einer Änderung der Masse einhergehen. Damit auch die Schritte einer Reaktion, die mit einer Wärmetönung verbunden sind, thermisch untersucht werden können, wird die Thermogravimetrie meist mit der Differenz-Thermoanalyse (DTA) oder der Dynamischen Differenzkalorimetrie (DDK) gekoppelt. Bei der Differenz-Thermoanalyse (DTA) wird die Temperaturdifferenz zwischen einer Probe und einer Vergleichsprobe gemessen, während beide einem vorgegebenen Temperatur-Zeit-Programm unterworfen werden. Der Unterschied zur Dynamischen Differenz-Kalorimetrie besteht darin, dass nur qualitative oder - nach entsprechender Eichung - halbquantitative Messungen durchgeführt werden können, da nur die Temperaturdifferenz, nicht aber die umgesetzten Wärmemengen gemessen werden. Für die Ablesung charakteristischer Temperaturen (Abbildung 2.4) sind nur solche Abschnitte der Messkurve geeignet, deren Lage nicht oder nur in geringem Maße durch das Auflösungsvermögen (Rauschen) beeinflusst wird. Darunter fallen die Schnittpunkte der Wendetangenten (T_e , T_f) mit der Basislinie. Wenig geeignet sind die Temperaturen der

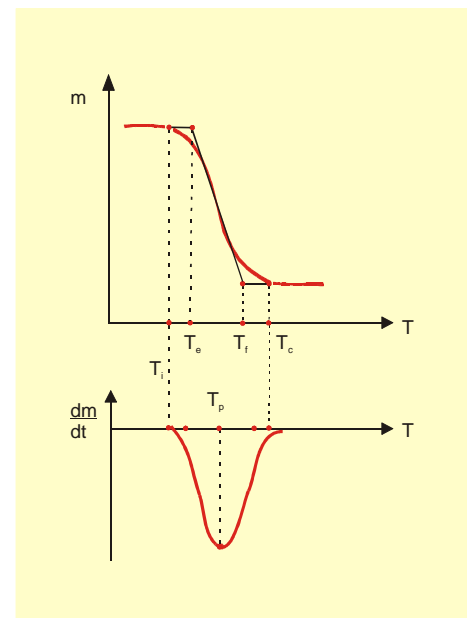


Abbildung 2.4: Ermittlung charakteristischer Temperaturen aus der TG- und DTG-Kurve. T_i und T_c sind die Temperaturen der ersten und letzten Massenänderung. T_e und T_f sind die extrapolierten Anfangs- und Endtemperaturen. T_p ist die Temperatur des Peakmaximums.

ersten oder letzten erkennbaren Massenänderung (t_i , t_c). Werden charakteristische Temperaturen aus der DTG-Kurve entnommen, so ist zu beachten, dass die hieraus extrapolierten Temperaturen T'_e und T'_f nicht mit den entsprechenden Temperaturen T_e und T_f identisch sind. Die Massenänderung Dm eines einzelnen Reaktionsschritts ist aus der TG-Kurve leicht zu entnehmen, sofern die einzelnen Schritte deutlich getrennt sind, d.h. wenn zwischen zwei Teilreaktionen ein „Plateau“ erreicht wird. Überlagern sich benachbarte Teilreaktionen, so wird die Trennung problematisch. Die Reaktionsgeschwindigkeit dm/dt kann, ebenso wie die Temperatur der maximalen Reaktionsgeschwindigkeit (T_p), aus der differenzierten Messkurve (DTG) abgelesen werden.

2.2.3.2 Thermogravimetrische Messungen eigener Proben

Sowohl Proben des hexylierten Tetra-*tert*-butylporphyrins (Isomerengemisch, **79**) als auch des phenylierten Tetra-*tert*-butylporphyrins (Isomerengemisch) sowie des Tetra-*tert*-butylporphyrins (Isomerengemisch, **69-78**) ohne weitere Substituenten wurden einer Thermogravimetrieanalyse unterzogen. Entgegen der Erwartung ergab die Vermessung des Isomerengemisches ohne weitere *meso*-Substituenten noch die besten Resultate. Das resultierende TG-Diagramm weist zwei gut erkennbare Stufen auf (Abbildung 2.5), deren Wendepunkte in der differenzierten Messkurve (dm/dt) als Minima klar ablesbar sind. Bei der Untersuchung der hexylierten Probe **79** verschlechterten sich die Ergebnisse bereits (Abbildung 2.6) deutlich. Zwar sind noch zwei Stufen sichtbar, sie sind jedoch längst nicht mehr klar ausgeprägt, dies wird ebenso deutlich in der DTG-Kurve, die nur zwei geringfügig ausgelenkte Minima enthält.

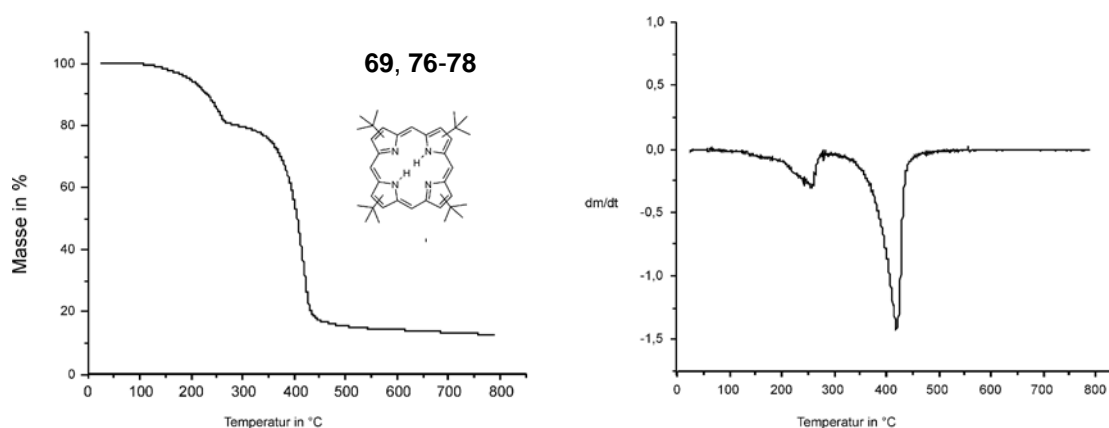


Abbildung 2.5: TG- und DTG-Kurve des „reinen“ Tetra-*tert*-butylporphyrins (Isomerengemisch).

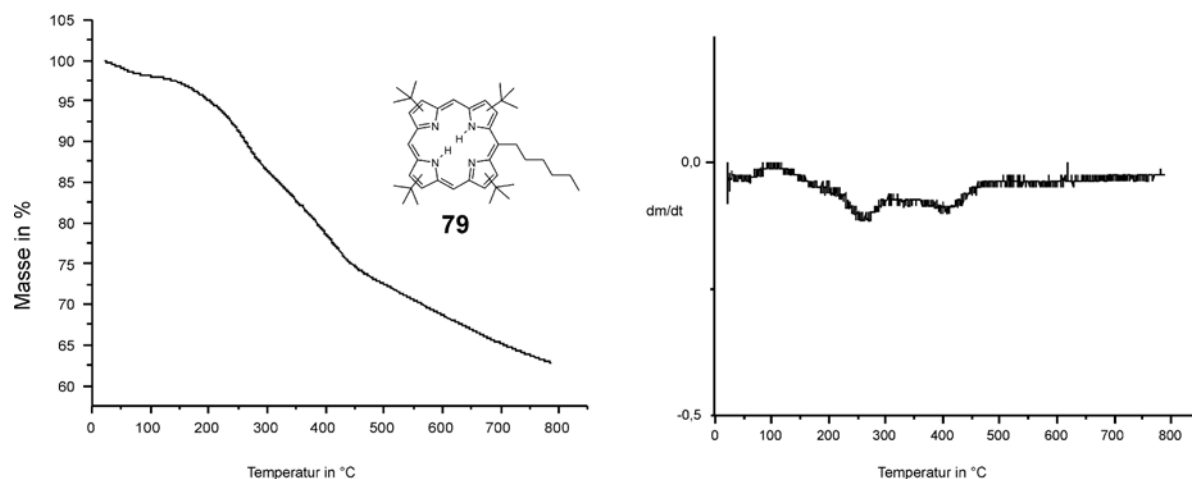


Abbildung 2.6: TG- und DTG-Kurve der hexylierten Probe (Isomerengemisch).

Die Verwendung der phenylierten Proben ergab keine erkennbaren Stufen mehr, daher wird hier auf eine graphische Darstellung der Ergebnisse verzichtet. Bei beiden Substanzen, deren TG-Daten wiedergegeben wurden, sind nur zwei Stufen erkennbar, nicht die erwarteten vier. Dies bedeutet, dass nur zwei statt vier Isobuteneinheiten abgespalten wurden. Da in beiden Fällen Isomerengemische verwandt wurden, hat sich durch diese unvollständige Abspaltung die Anzahl der möglichen Isomere weiter erhöht. Auch bei den anschließend ausgeführten Modifikationen (Temperaturverlauf, lange Verweildauer bei hohen Temperaturen etc.) ergab sich keine Abtrennung weiterer *tert*-Butylgruppen. Aus diesem Grund wurde nach einer neuen Methode und einer modifizierten Ausgangssubstanz gesucht, die eine vollständige Abspaltung ermöglicht.

2.3 5,10,15,20-Tetra-*tert*-butylporphyrin

Der zweite Ansatz zur Darstellung von Porphin basierte ebenfalls auf einem Porphyrin mit vier *tert*-Butylgruppen, die jedoch an den *meso*-Stellungen positioniert sein sollten. Dieses 5,10,15,20-Tetra-*tert*-butylporphyrin **70** war glücklicherweise literaturbekannt.^{54,36} Die Kristallstruktur selbst wurde, da sich bei der freien Base Löslichkeitsprobleme ergaben, zuerst anhand des Zink(II)komplexes **80** veröffentlicht (Abbildung 2.7).⁵⁵ Später wurde von Somma et al. auch die Struktur der freien Base selbst bestimmt.⁵⁶ Es wurde jedoch bisher nur synthetisiert,⁵⁷ um die Abhängigkeit charakteristischer spektros-

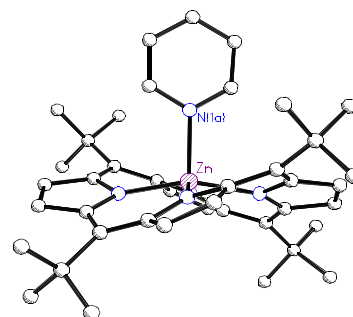
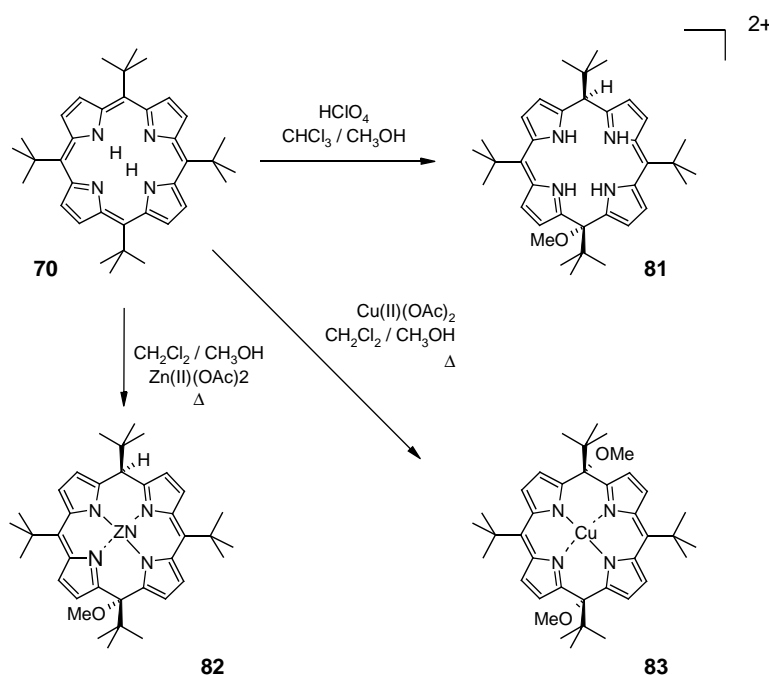


Abbildung 2.7: Kristallstruktur des Zn(II) TtBuP(Pyridin) **80**.⁵⁵

kopischer Eigenschaften von der Art der Substituenten und der Verbiegung des Ringsystems aufzuklären.



Schema 2.3: Entstandene Porphodimethene.

Aufgrund der starken Verformung des Makrozyklus⁵⁵ ist dieses Porphyrin sehr reaktiv gegenüber nukleophilen Angriffen an der *meso*-Position, woraus die Porphodimethene **81**, **82** und **83** resultieren (Schema 2.3). Obwohl nichtplanare Porphyrine starke Basen sind, lieferte Behandlung von **70** mit methanolischer HClO_4 nicht das entsprechende Dikation-Diperchlorat, wie es bei der Behandlung von beispielsweise Oktaethyltetraphenylporphyrin entsteht. Vielmehr führte die Behandlung von **70** mit den gleichen Reagentien zu Protonierung an den *meso*-Kohlenstoffen (anstatt an den Stickstoffen). Diese Reaktion liefert nach nukleophiler Addition von Methanol das diprotonierte Porphodimethen **81**.⁵⁴ Es ist eindeutig, dass die Protonierung am Kohlenstoff die nachfolgende Bildung des Porphodimethens ermöglicht. Diese Reaktion vermindert die sterische Überladung im nichtplanaren Porphyrin. Die Molekülstruktur des Porphodimethens zeigt eine dachartige Struktur, worin die beiden sp^3 -hybridisierten *meso*-Kohlenstoffe die Rotation der Pyrrolringe aus der Ebene erlauben. Behandlung von **70** mit Zink(II)acetat in Methanol/Chloroform lieferte nicht das "normale" Zink(II)chelate sondern das Zink(II)-porphodimethen **82**.⁵⁴ Längere Behandlung von **70** mit Kupfer(II)acetat (einem Oxidans) in Methanol/Chloroform lieferte das Kupfer(II)bismethoxyporphodimethen **83**.⁵⁴ Dies ist ein Metallierungsprodukt, jedoch gefolgt von Oxidation zu einem π -Kationradikal oder π -Dikation, welches dann mit Methanol als Nukleophil reagiert. Die Kristallstruktur des Dikations wurde ausführlich von Senge et al. untersucht.⁵⁸

Da die Kristallisation der freien Base **70** schwierig war, wurden von Medforth et al. zuerst molekularmechanische Berechnungen unter Verwendung eines Kraftfeldes verwandt,⁵⁹ um die nichtplanare Kristallstruktur vorauszusagen. In Zusammenhang mit der Struktur wurden auch die von anderen alkylsubstituierten Porphyrinen abweichenden UV/Vis-Spektren diskutiert. Da die bathochrome Verschiebung der Soretbande nach Barkigia et al. direkt mit dem Grad der konformellen Verbiegung korreliert,⁶⁰ kann auch anhand der UV/Vis-Spektren der hohe Grad der Verbiegung des Tetra-*tert*-butylporphyrins **70** bestätigt werden. Ebenso wurde die NMR-Spektroskopie eingesetzt, um die Konformation in Lösung und die dynamischen Eigenschaften aufzuklären.⁶¹

Die hohe Reaktivität bedingt notwendige Modifikationen in der Synthese von **70**. Es reagiert im Gegensatz zu anderen bekannten Porphyrinen leicht mit Methanol oder Wasser.⁶² Auch Säurespuren vermindern deutlich die Ausbeute. Daher wurde bei der Darstellung unter wasserfreien und leicht basischen Bedingungen gearbeitet. In Analogie zur Literatur wurde **70** in einer Ausbeute von 14 % erhalten.

2.3.1 Vergleich: 5,10,15,20-Tetra-*tert*-butylporphyrin/2,7,12,17-Tetra-*tert*-butylporphyrin

Das Verhalten bei der Abspaltung der Isobuteneinheiten differiert signifikant zwischen den beiden eingesetzten Porphyrinen. Die Erklärung für diesen Sachverhalt liegt vermutlich in der Struktur (Abbildung 2.8). Eine Verbiegung des Makrozyklus lässt sich leicht durch die Einführung sterisch anspruchsvoller Substituenten induzieren, und der Grad der Verbiegung kann durch eine geeignete Auswahl des Substitutionsmusters variiert werden.⁶³

Im Falle von **69** sind zwar sterisch anspruchsvolle Gruppen vorhanden, sie sind jedoch ausschließlich an den β -Positionen lokalisiert. Dort hat ihr hoher Raumbedarf geringere Konsequenzen für eine Verformung des Ringsystems, da sich nur geringe sterische Wechselwirkungen mit den benachbarten Protonen ergeben.

Im Gegensatz dazu ergeben sich für das 5,10,15,20-Tetra-*tert*-butylporphyrin **70** starke sterische Wechselwirkungen, da die *tert*-Butylgruppen in *meso*-Position stark mit den benachbarten β -Protonen „kollidieren“. Die daraus resultierende Abstoßung führt zu einer extrem von der Planarität abweichenden Einstellung des Ringes. Der fünffach koordinierte Zink(II)komplex des 5,10,15,20-Tetra-*tert*-butylporphyrins **80** (mit Pyridin als fünftem Liganden) ist daher gekennzeichnet durch eine „*ruffled*“ Konformation mit einer gemittelten Abweichung von der

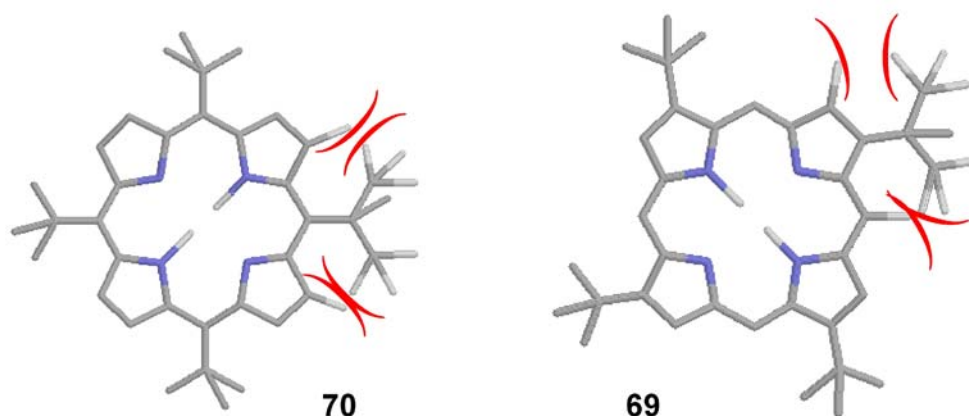


Abbildung 2.8: Sterische Wechselwirkungen im 5,10,15,20- und 2,7,12,17-Tetra-*tert*-butylporphyrin (**70**, **69**). Zur besseren Überschaubarkeit wurden die restlichen Wasserstoffatome weggelassen.

Planarität um 0.43 Å. Die *meso*-Kohlenstoffatome auf der stärker abgeschirmten Seite weisen eine Auslenkung um 0.9 Å auf, die auf der weniger gehinderten Seite sind sogar um 1.0 Å ausgelenkt. Daher kann der Zink(II)komplex des 5,10,15,20-Tetra-*tert*-butylporphyrins **80** als Prototyp für ein Tetra-*meso*-alkylporphyrin mit signifikanter Ringspannung aufgrund der starken Verbiegung gelten.⁶⁴

Die ¹H-NMR-Spektren der beiden Verbindungen in Form ihrer freien Basen werden in Abbildung 2.9 wiedergegeben. Der Ringstrom des aromatischen Systems ist beim *meso*-substituierten Porphyrin **70** durch die Verformung des Makrozyklus abgeschwächt und das Signal der N-H-Protonen des 5,10,15,20-Tetra-*tert*-butylporphyrins **70** ist mit –1,58 ppm stark tieffeldverschoben. (Üblicherweise liegt das Signal der N-H-Protonen in Porphyrinen zwischen –3 und –4 ppm.) Das damit zu vergleichende N-H-Signal des 2,7,12,17-Tetra-*tert*-butylporphyrins **69** (bzw. des Isomerengemisches **69**, **76**, **77**, **78**) liegt bei ca. –4 ppm. Dies bestätigt, dass diese Verbindung im Gegensatz zum *meso*-substituierten Analogon nur sehr geringfügig verbogen ist. Auf dieser Grundlage ist es verständlich, dass **70** weitaus leichter zur Freisetzung der *tert*-Butylgruppen neigen sollte, da das System so seine Ringspannung senken kann (Porphin **64** ist nahezu planar).

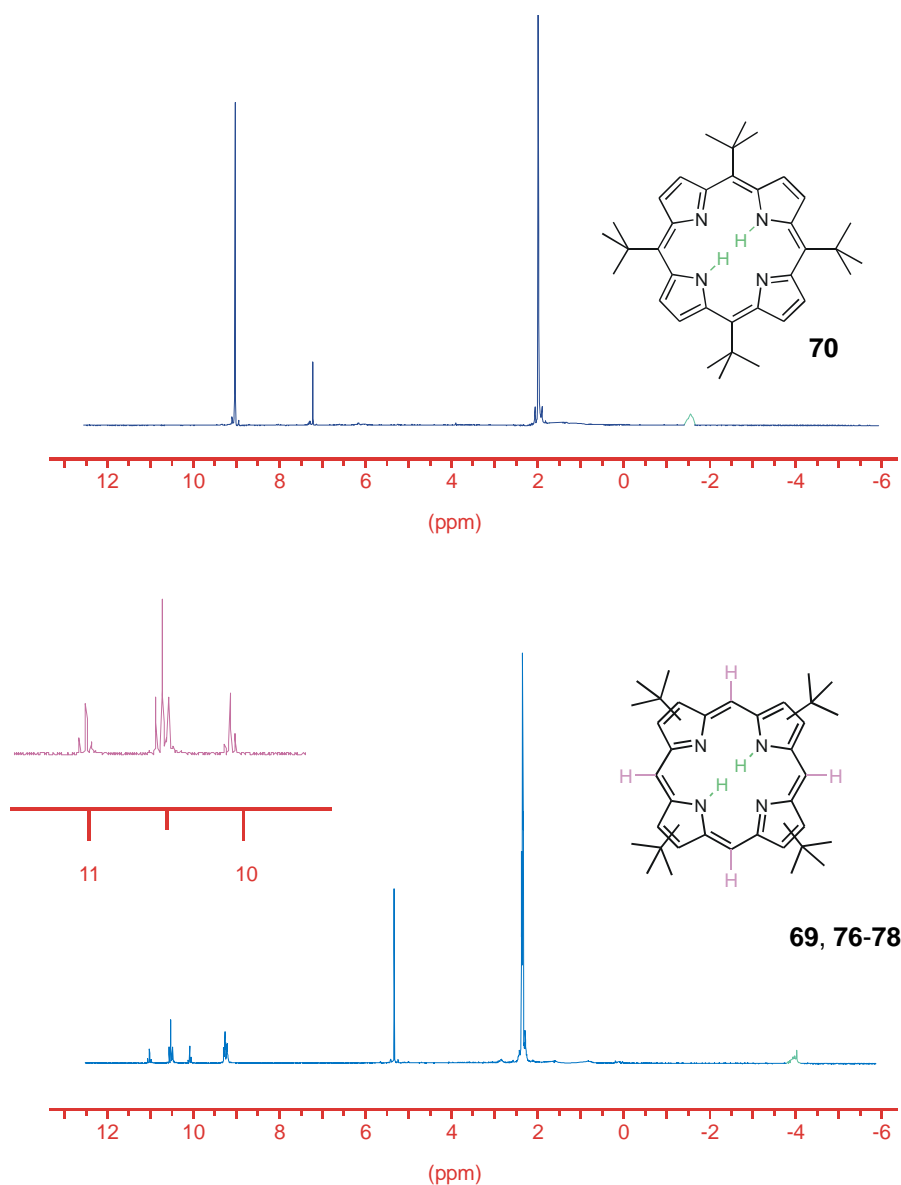
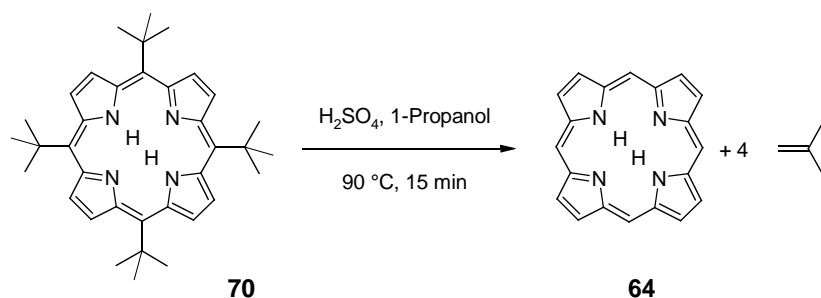


Abbildung 2.9: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren des 5,10,15,20- und 2,7,12,17-Tetra-*tert*-butylporphyrins (**70**, **69**, **76-78**), gemessen in CDCl_3 und CD_2Cl_2 . In — hervorgehoben die Signale der *meso*-Protonen der einzelnen Isomere, — hervorgehoben die N-H-Signale.

2.3.2 Abspaltung der *tert*-Butylgruppen

Für die Abspaltung der Schutzgruppen wurden verschiedene Verfahren mit unterschiedlichen Säuren wie Schwefelsäure und *p*-Toluolsulfonsäure untersucht. Vor Abschluss der eigenen Arbeit wurde aber bereits von Neya und Kollegen eine Methode zur Dealkylierung von **70** publiziert.⁶⁵ In Übereinstimmung mit dieser Veröffentlichung wies Schwefelsäure, verdünnt mit 1-Butanol, bzw. abweichend von der Literatur verdünnt mit Propanol die beste Eignung auf (Schema 2.4). Die Verwendung von Propanol erhöht die Ausbeute zwar nur geringfügig von (75 % auf 80 %), erleichtert aufgrund des niedrigeren Siedepunktes von 97 °C aber sehr die



Schema 2.4: Dealkylierung zu Porphin.

Aufarbeitung. Die Reaktion selbst läuft ohne Schutzgas bei Temperaturen von 90 °C innerhalb von 15 min vollständig ab und ermöglicht die Darstellung von **64** in 100 mg Chargen. Als Nebenprodukt entsteht in Mengen < 2 % das

5-*tert*-Butylporphyrin. Die Entstehung dieses Nebenproduktes lässt sich nicht unterbinden, da bei längeren Reaktionszeiten oder wesentlich höheren Temperaturen die Gesamtausbeute signifikant absinkt. Bei Einsatz von mehr als 200 mg **70** wird ebenfalls eine deutlich geringere Ausbeute (zwischen 50 und 60 %) erhalten. Bei der Aufarbeitung können keine weiteren Nebenprodukte beobachtet werden, noch kann 5,10,15,20-Tetra-*tert*-butylporphyrin **70** zurückgewonnen werden. Daher stellen 200 mg die optimale Ansatzgröße zur Dealkylierung dar.

Die Reaktion lässt sich gut UV/Vis-spektroskopisch verfolgen. Die Soret-Bande verschiebt sich mit fortschreitender Abspaltung der *tert*-Butylgruppen von 447 nm zu 394 nm. Da das Ausmaß der Rotverschiebung mit dem Grad der Verformung von Porphyrinen korreliert,⁵³ zeigt die Blauverschiebung deutlich ein Nachlassen der Verbiegung des Zyklus aufgrund der Abspaltung der sperrigen Gruppen an. Der Spektrenhabitus (Abbildung 2.10) ändert sich im Verlauf der Reaktion von etio- zu phyllotypisch.⁶⁶

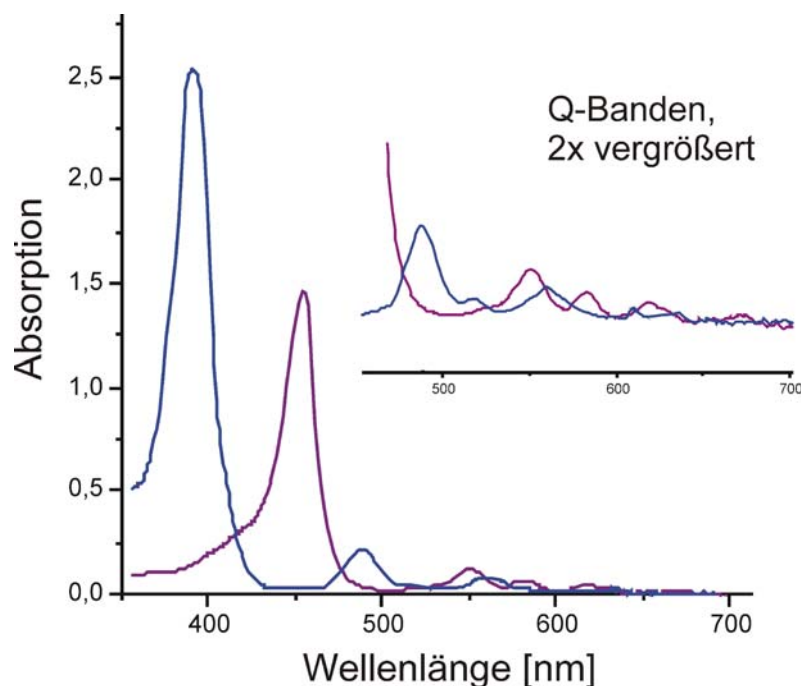


Abbildung 2.10: UV/Vis-Spektren von Tetra-*tert*-butylporphyrin **70** — und Porphin **64** — in Dichlormethan.

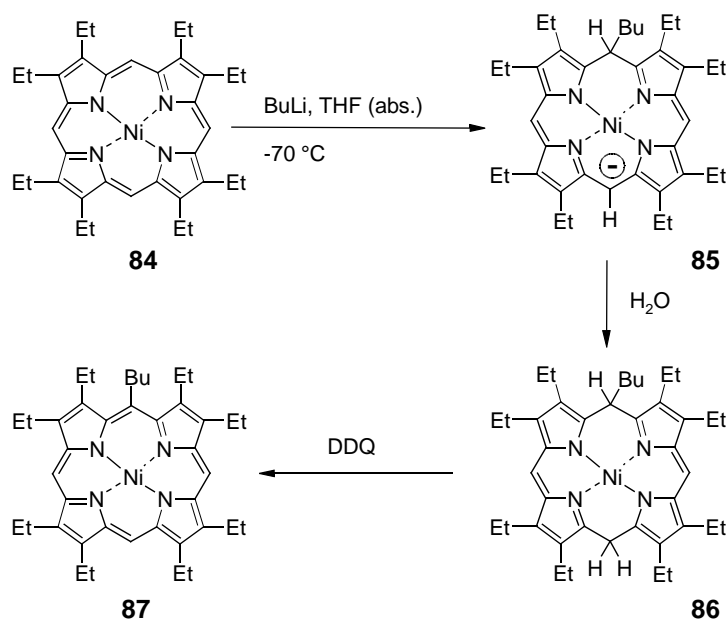
2.4 Umsetzung von Porphin mit Lithiumorganylen

2.4.1 Grundlagen

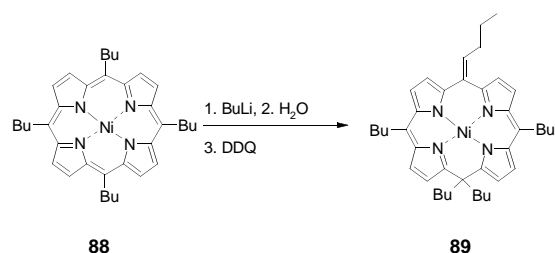
Im Vergleich zu vielen Untersuchungen auf dem Gebiet der symmetrischen Porphyrine ist bisher nur wenig über die Darstellung unsymmetrisch substituierter Porphyrine, wie den *cis*-A₂-Porphyrinen **38** oder den monofunktionalisierten Porphyrinen bekannt. Hier eröffnet Porphin **64** erstmalig die Möglichkeit, mit einer geeigneten Modifikationsmethode unsymmetrische Porphyrine, ausgehend von einem vollständig unsubstituierten Makrozyklus, herzustellen. Die Funktionalisierung von Porphyrinen kann durch elektrophile, nukleophile oder radikalische Reaktionen erfolgen, wobei die Regioselektivität der verschiedenen Positionen (*meso* oder β) durch die elektronischen und sterischen Effekte der Substituenten und eines chelatisierten Metallionen stark beeinflusst wird.

Porphyrine sind im allgemeinen elektronenreiche Heteroaromaten und deshalb sind elektrophile aromatische Substitutionen die wichtigsten Reaktionen in der Porphyrinforschung. Beispiele sind Vilsmeier-Formylierung, Nitrierung, Halogenierung und Sulfonierung, während nukleophile Substitutionen nur wenig beschrieben wurden.^{67,68} Grignard-Reagenzien sind nur begrenzt zur Funktionalisierung von Porphyrinen geeignet, da sie aufgrund der relativ schwächeren nukleophilen Reaktivität nur mit den reaktiveren Formyl- oder Nitro-substituierten Porphyrinen reagieren können.^{69,70}

Aufgrund ihrer leichten Zugänglichkeit sind lithiumorganische Reagenzien von besonderem Interesse für die Modifizierung von Porphyrinen. 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,^{71,72} wobei der Mechanismus der Reaktion als Additions-Oxidationsmechanismus postuliert wurde (Schema 2.5).⁷¹ Für die Untersuchungen wurde zuerst 2,3,7,-



Schema 2.5: Postulierter Reaktionsmechanismus für die Reaktion von 2,3,7,8,12,13,17,18-Oktaethylporphyrin mit Butyllithium.⁷¹

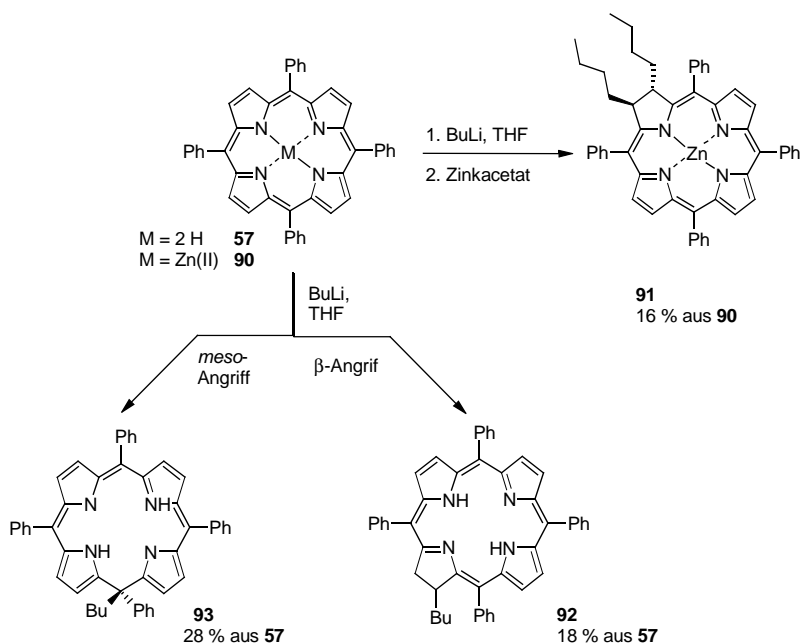


Schema 2.6: Bildung eines 5,5'-Didehydroporphodimethens.⁷¹

8,12,13,17,18-Oktaethylporphyrin **84** verwendet, aus welchem nach Zugabe des Butyllithiums das carbanionische Intermediat **85** hervorging. Die Hydrolyse mit Wasser führte zum Porphodimethen **86**, dessen Oxidation mit DDQ das *meso*-butylierte Porphyrin **87** lieferte. Weitere Untersuchungen unter Verwendung von 5,10,-

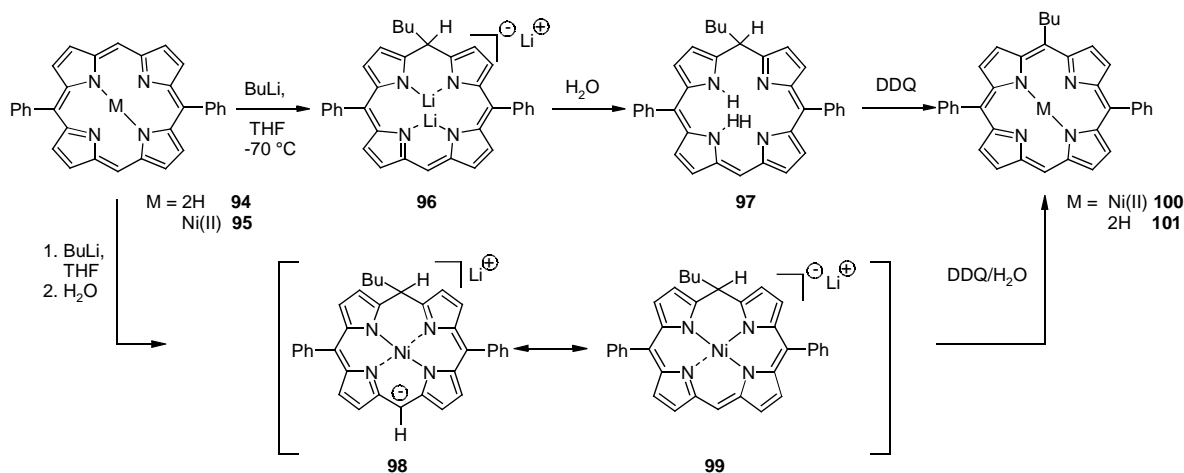
15,20-Tetraalkylporphyrinen **88** ergaben, dass ausschließlich die *meso*-Position von Lithiumorganylanen angegriffen wird, auch wenn die bereits vorhandenen *meso*-Substituenten einen hohen sterischen Anspruch aufweisen. Diese Reaktion führt zur Bildung eines Porphodimethens, aus dem nach Oxidation mit DDQ das 5,5'-Didehydroporphodimethen **89** mit einer exozyklischen Doppelbindung in der Seitenkette entsteht (Schema 2.6).

Ein Angriff von lithiumorganischen Reagenzien an β -Positionen wurde bisher nur für 5,10,15,20-Tetraphenylporphyrin **57** und den entsprechenden Zink(II)komplex **90** entdeckt, dabei entstehen in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen Chlorine und Phlorine (Schema 2.7, **91**, **92**, **93**).^{71,73,74}



Schema 2.7: Reaktion von 5,10,15,20-Tetraphenylporphyrin mit lithiumorganischen Reagenzien (Auswahl).

Im weiteren Verlauf wurden auch Porphyrine wie das 5,15-Diphenylporphyrin **94** mit den unterschiedlichsten Lithiumorganylanen umgesetzt.⁷⁵ Im Rahmen dieser Arbeiten wurden auch die unterschiedlichen Reaktionsmechanismen für den Nickel(II)komplex **95** und die freie Base **94**



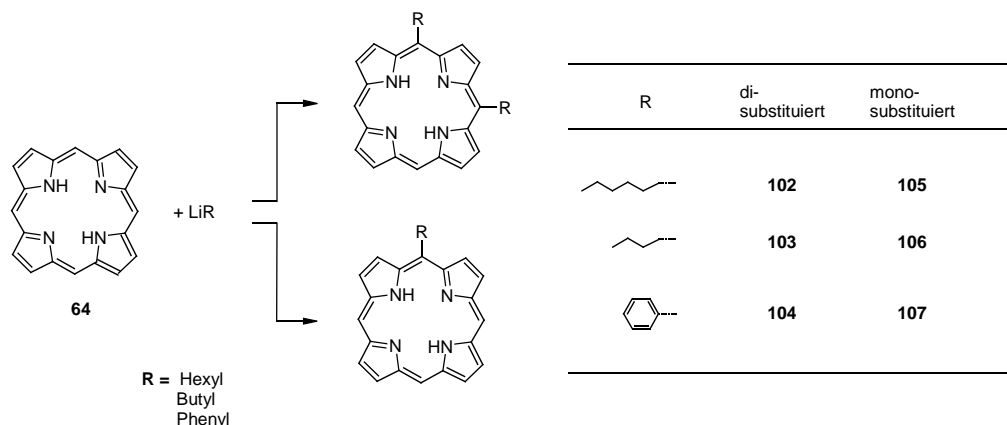
Schema 2.8: Mechanismen für die Reaktion von [5,15-Diphenylporphyrinato]nickel(II) und freier Base mit Butyllithium.⁷⁵

untersucht.⁷⁶ Generell wurde der Additions-Oxidations-Mechanismus bestätigt, dabei wurden aber für die entstehenden Intermediate unterschiedliche Reaktivitäten festgestellt. Auf der Basis der Reaktivität der Intermediate mit Alkyljodiden, den UV/Vis-Spektren bei unterschiedlichen pH-Werten und den Ergebnissen von Deuterierungsversuchen wurden für den Nickel(II)komplex und die freie Base unterschiedliche Mechanismen vorgeschlagen (Schema 2.8).⁷⁵

Die Reaktion mit Lithiumorganyle kann zur Einführung beliebiger Reste an unterschiedlichsten Porphyrinen eingesetzt werden. Im Falle des 5,15-Diphenylporphyrins **94** wurde durch Variation der Reaktionsbedingungen auch die Bildung eines Bisporphyrins ermöglicht.^{77,78} Ausgehend von 2,3,7,8,12,13,17,18-Oktaethylporphyrin **84** wurde von Senge et al. bewiesen, dass die schrittweise Einführung von vier differenten *meso*-Substituenten gut durchführbar ist.^{51,71} Diese bisherigen Ergebnisse werden nur dadurch eingeschränkt, dass in jedem Fall bereits Substituenten an der Porphyrinperipherie vorhanden waren. Die Umsetzung von Porphin mit lithiumorganischen Verbindungen eröffnet nun die Möglichkeit, alle *meso*-Positionen nach eigenen Wünschen zu modifizieren.

2.4.2 Methodenentwicklung

Die im vorangegangenen Text erwähnten Arbeiten zur Reaktion von Porphyrinen mit Lithiumorganyle an der *meso*-Position behandeln entweder Porphyrine, die keine freien *meso*-Positionen in benachbarter Stellung besitzen (z. B. 5,15-Diphenylporphyrin **94**) oder Porphyrine, mit β -ständigen Substituenten (z. B. Oktaethylporphyrin **84**). Bei diesen Verbindungen wurde auch bei Verwendung eines hohen Überschusses (sechs bis acht Äquivalente) des Lithiumorganyles nur die einfache Alkylierung oder Arylierung an einer *meso*-Position beobachtet.



Schema 2.9: Umsetzung von Porphin mit Alkyl- und Aryllithium.

Mit Porphin **64** wird erstmals ein nahezu planares Molekül mit benachbarten freien *meso*-Positionen für die Modifizierung mit Lithiumorganylen untersucht (Schema 2.9). Die einfache Wiederholung der Additions-Oxidationssequenz sollte die gezielte Modifizierung von 1 bis 4 *meso*-Positionen erlauben. Die durchgeführten Umsetzungen zeigten ein abweichendes Verhalten des Porphins **64** im Vergleich zu den bekannten Verbindungen.

Die Verwendung eines hohen Überschusses führte im Gegensatz zu den Reaktionen des 5,15-Di-phenylporphyrins nicht zur Monosubstitution. Vielmehr lieferten sechs bis acht Äquivalente der eingesetzten Alkyl- oder Aryllithiumverbindung in guten Ausbeuten die disubstituierte Porphyrine **102**, **103** und **104** (Tabelle 2.1).*

Tabelle 2.1: Anzahl der benötigten Äquivalente Alkyl- oder Aryllithiumverbindung zur ausschließlichen Darstellung der 5,10-disubstituierten Porphyrine **102**, **103**, **104**.

	R	Äquivalente LiR	Ausbeute [%]
102	Hexyl	6.0	61
103	Butyl	3.0	90
104	Phenyl	6.0	43

*Die einzige Verbindung, bei der ein ähnliches Verhalten festgestellt wurde, ist ein Benzoporphyrin (M. O. Senge, I. Bischoff, unveröffentlichte Arbeiten).

Tabelle 2.2: Anzahl der benötigten Äquivalente Alkyl- oder Aryllithiumverbindung zur ausschließlichen Darstellung der 5-**mono**-substituierten Porphyrine **105**, **106**, **107**.

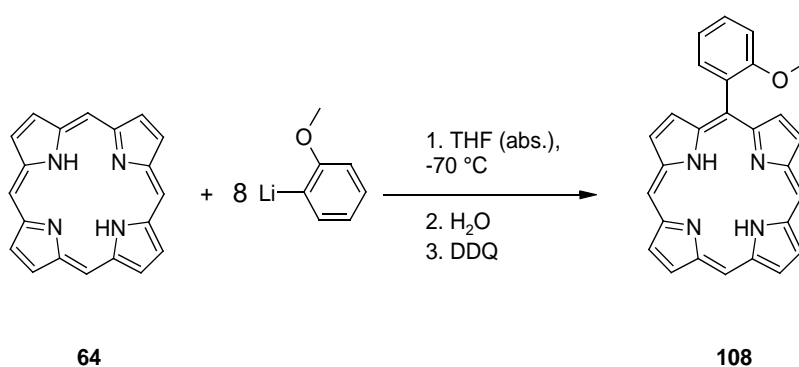
	R	Äquivalente LiR	Ausbeute [%]
105	Hexyl	1.5	47
106	Butyl	1.1	48
107	Phenyl	3.0	17

Es wurde ausschließlich die Reaktion an benachbarten *meso*-Positionen beobachtet, wodurch ein sehr guter Zugang zur Klasse der 5,10-disubstituierten Porphyrine **38** geschaffen wurde.

Die Herabsetzung des Lithiumorganylüberschusses unter variierten Reaktionsbedingungen ermöglichte die Darstellung der jeweiligen mono-substituierten Porphyrine **105**, **106** und **107** (Tabelle 2.2). Deren Synthese war bisher bis auf wenige Ausnahmen wie die Synthese des mono-Formylporphyrins durch Fuhrhop und Mitarbeiter,⁷⁹ unbekannt.⁸⁰ In einigen Fällen entstanden in früheren Arbeiten mono-substituierte Porphyrine als Nebenprodukte bei anderen Synthesen, dabei blieb die Art der Entstehung aber ungeklärt.^{81,82}

Eine Abweichung von den dargestellten Ergebnissen bei der Reaktion mit LiR (R=Butyl, Hexyl, Phenyl) trat bei Verwendung von 2-Methoxyphenyllithium auf (Schema 2.10). Dieses ist nicht kommerziell erhältlich und wurde daher erst zu Beginn der Reaktion hergestellt und direkt eingesetzt. Im Gegensatz zu den anderen Organolithiumverbindungen konnten hierbei acht Äquivalente zugegeben werden, ohne dass die Bildung einer zweifach aryllierten Komponente zu beobachten war. Im Vergleich zu den üblichen Ausbeuten bei derartigen Umsetzungen lag auch die Ausbeute mit 17 % deutlich unter den Erwartungen. Die Zugabe der Lithiumorganischen Komponente erfolgte mit

einer gewissen Ungenauigkeit, da die hergestellte Lösung zum Teil eine klebrige Konsistenz aufwies und Teile an der Wandung des Schlenkgefäßes hafteten. Daher wurde der Überschuss auf zehn (rechnerische) Äquivalente



Schema 2.10: Umsetzung mit 2-Methoxyphenyllithium.

erhöht, auch dies ergab aber nur die Bildung des monosubstituierten Produktes **108**. Die Ausbeute fiel zudem von 17 % auf 10 %.

Die NMR-Spektren der erhaltenen 5,10-disubstituierten **102**, **103**, **104** sowie 5-mono-substituierten Porphyrine **105**, **106**, **107** und **108** werden im Zusammenhang mit den entsprechenden 5,15-di-, 5,10,15-tri- und 5,10,15,20-tetra-substituierten Substanzen in Kapitel 4 diskutiert, da sie anschauliche Charakteristika aufweisen, die schon anhand der ¹H-NMR-Spektren eine leichte Zuordnung des Substitutionstyps ermöglichen.

2.4.3 Reaktivität der Lithiumorganyle

Bei Verwendung der verschiedenen Lithiumorganyle waren unterschiedliche Äquivalente LiR notwendig, um entweder Mono- oder Disubstitution zu erzielen, ohne Nebenprodukte zu erhalten. Dabei ist sowohl bei der Synthese des Mono- **106** als auch des 5,10-Dibutylporphyrins **103** im Vergleich die geringste Äquivalentmenge an Butyllithium nötig (1.1 Äquivalente für **106**, 3.0 Äquivalente für **103**). Bei Verwendung von Hexyllithium steigt die notwendige Menge an, so dass für die Erzeugung von mono-Hexylporphyrin **105** bereits 1.5 Äquivalente (für 5,10-Dihexylporphyrin **102** sogar 6.0 Äquivalente) verbraucht werden. Die Synthese des mono-Phenylporphyrins **107** bedingt in dieser ansteigenden Reihe die Verwendung von 3.0 Äquivalenten Phenyllithium (für **104** sind 6.0 Äquivalente nötig).

Die ansteigende Menge an benötigtem LiR basiert auf der polymeren Natur der jeweiligen Aggregate. Es ist bekannt, dass Organolithiumverbindungen in Kohlenwasserstoffen und etherischen Lösungsmitteln meist als Dimere, Tetramere, Hexamere und auch als höhere Aggregate vorliegen.^{83,84} Die Natur der in Lösung vorhandenen Teilchen konnte mehrfach gut durch ¹H-, ¹³C- und ⁶Li-NMR-Spektroskopie bei variabler Temperatur aufgeklärt werden.^{83,84,85} So liegt Butyllithium in THF als Gemisch von Tetrameren und Dimeren vor (Schema 2.11), der relative Anteil ist von der Temperatur abhängig (Abbildung 2.11).⁸⁵



Schema 2.11: Temperaturabhängiges Gleichgewicht zwischen tetramerer und dimerer Form des Butyllithiums.

Phenyllithium liegt sowohl in Ether/Cyclohexan als auch in Ether/Hexan als Tetramer vor.^{86,87} Die Tetramere enthalten Tetraeder von Lithiumkationen, in denen jede der vier Flächen durch ein

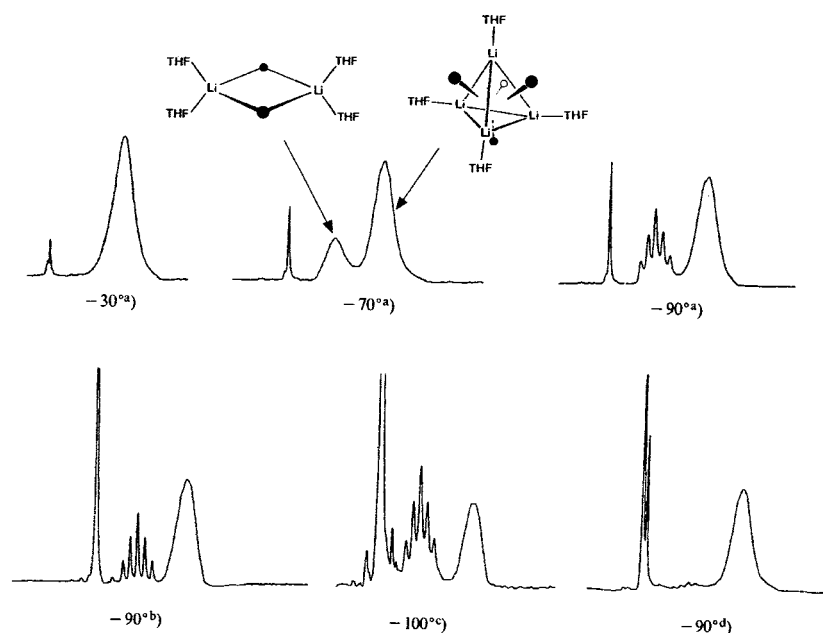


Abbildung 2.11: Temperatur- und Lösungsmittelabhängige ^{13}C -NMR-Spektren von Butyllithium in (a) reinem THF, (b) Aceton, (c) THF/ 1Mol-Äquivalent TMEDA, (d) THF/Hexan 6:1.⁸⁵

Carbanion besetzt ist (Abbildung 2.12). Da auch hier die Carbanionen eng mit dem Cluster aus Lithiumatomen verbunden sind, ist eine hohe Aktivierungsenergie erforderlich, um diese Bindung zu brechen (basierend auf dieser Trägheit können Organolithiumverbindungen auch eher als Nucleophile und weniger als starke Basen reagieren). Eine quantitative Bestimmung der Basizität bzw. Reaktivität ist durch Bestimmung der entsprechenden Gasphasenstandardbildungsenthalpien möglich.⁸⁸

Die Reaktivität solcher Aggregate ist höher, je kleiner die Aggregate sind, da die Kohlenstoff- und Lithiumatome der kleineren Spezies (z. B. eines Dimers) viel leichter zugänglich sind. In einem Dimer ist zudem jedes Kohlenstoffatom von zwei Lithiumatomen, im Tetramer jedoch von drei Lithiumatomen „neutralisiert“, woraus eine höhere Partialladungsdichte und damit eine relative Verschiebung von Nucleophilie und Basizität resultiert.⁸⁵ Da für Butyllithium bei $-70\text{ }^\circ\text{C}$ eine deutlich kleinere Spezies (das Dimer) als für Phenyllithium (Tetramer) überwiegend vorliegt, wird die höhere Reaktivität verständlich.

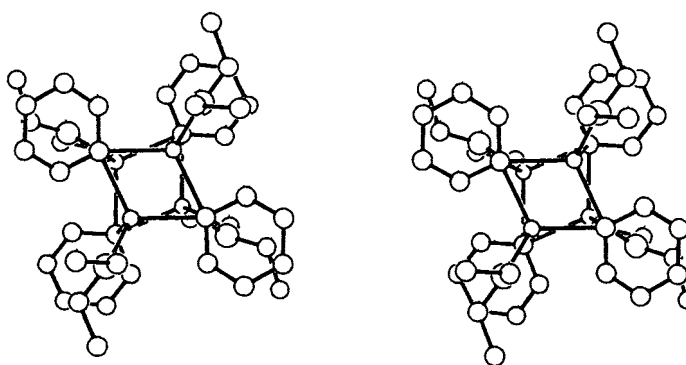


Abbildung 2.12: Molekülstruktur des $[(\text{Phenyllithium} \cdot \text{Et}_2\text{O})_4]$ -Tetramers im Kristall.⁸⁷

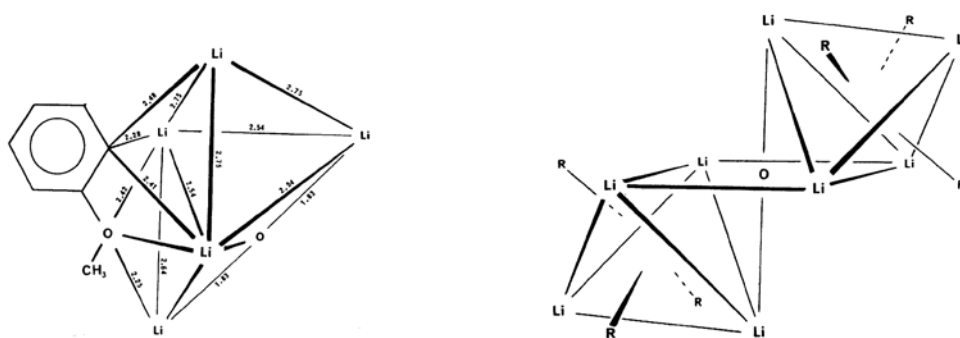


Abbildung 2.13: Kristallstruktur des 2-Methoxyphenyllithiums.

Die Struktur des 2-Methoxyphenyllithiums kann als zwei Tetraeder von Lithiumatomen, die über ein Sauerstoffatom verbrückt sind, angesehen werden. Dies ergibt eine oktaedrische Anordnung von Lithiumatomen um das Sauerstoffatom.⁸⁹ Für diesen Komplex wurden asymmetrische Dreizentren-Zweielektronen- und Vierzentren-Zweielektronenbindungen postuliert.⁸⁹ Die wichtigen strukturellen Daten sind in Abbildung 2.13 dargestellt. Aufgrund dieser Aggregationsform und der für ein Aufbrechen der Bindungen nötigen hohen Aktivierungsenergie lässt sich die geringe Reaktivität bei der Umsetzung mit Porphin **64** erklären.

2.4.4 Mechanistische Überlegungen

Für die freie Porphinbase wird von Arnold bei der Umsetzung mit LiR als Intermediat der Li(I)komplex **109** postuliert.⁹⁰ Dieser bildet sich nach Zugabe von LiR durch Deprotonierung der zwei inneren Stickstoffatome. Der Komplex enthält oberhalb und unterhalb der Porphyrinebene Lithiumionen, an die zusätzlich zwei Paare von THF Molekülen als axiale Liganden gebunden sind (Abbildung 2.14). Erst dann sollte ein weiteres Äquivalent Butyllithium die *meso*-Position des Li(I)komplex angreifen, woraus die Entstehung des Phlorinmonoanions **96** resultiert. Die Lithium(I)ionen können mit den THF-Liganden nur außerhalb der Ebene koordinieren, dies verhindert die Ausbildung einer dachförmigen Konfiguration des Makrozyklus. Dadurch hat das, der Butylgruppe gegenüberliegende, *meso*-Kohlenstoffatom keinen Brückenkopfdoppelbindungscharakter, wie es im Falle der Metalloporphyrine auftritt.^{91,92} Daher weicht der

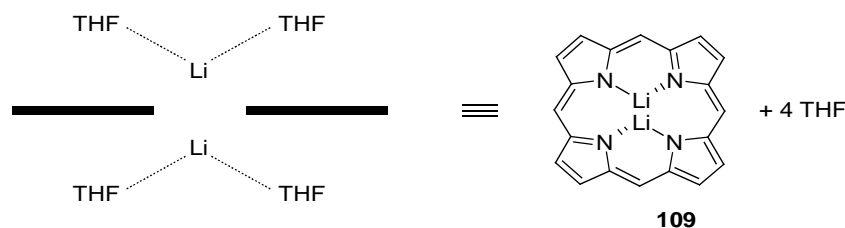


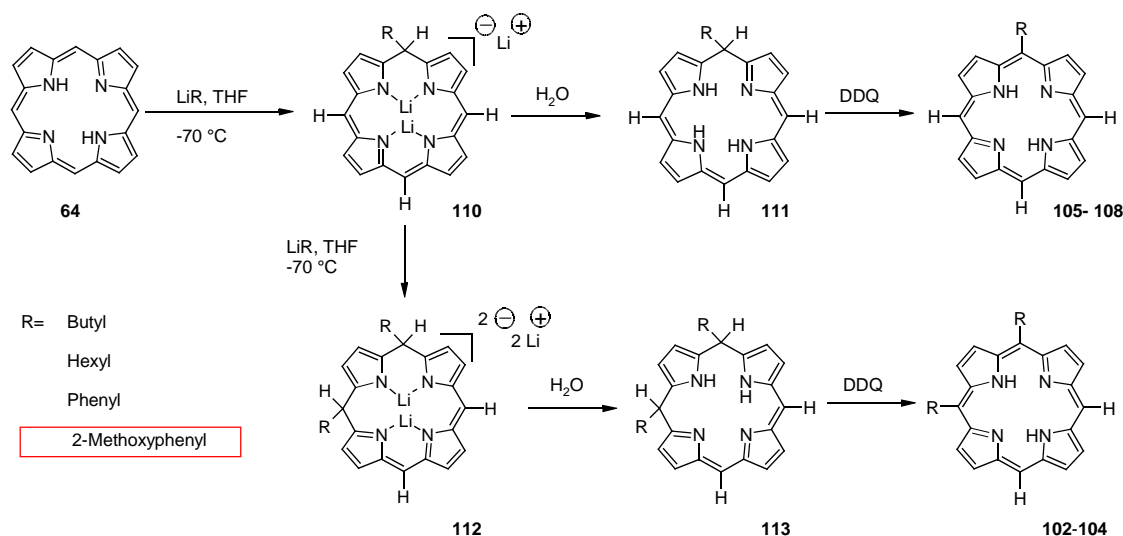
Abbildung 2.14: Struktur des Li(I)-Komplexes **109** mit koordiniertem THF nach den Untersuchungsergebnissen von Arnold.⁹⁰

Hybridisierungsgrad dieser *meso*-Position nicht stark von dem der umgebenden Kohlenstoffatome ab und eine Lokalisierung der negativen Ladung wird erschwert.

Da keine ausführlichen Untersuchungen der ablaufenden Mechanismen wie Abfangen oder *in situ* Charakterisierung der Intermediate durchgeführt wurden, werden im folgenden Text nur Vorschläge über einen möglichen mechanistischen Verlauf unterbreitet.

Die Reaktion zur Bildung der einfach alkylierten oder arylierten Produkte **105**, **106**, **107**, und **108** zeigte den für bekannte Porphyrine üblichen Verlauf.⁷⁵ Bei Zugabe des Lithiumorganyls veränderte sich die Farbe der Lösung von rot nach braun, was die Bildung des Monoanions **110** der freien Base anzeigt. Die anschließende Beifügung von Wasser erbrachte eine Farbänderung zu einem hellen Grün, dies stellt eine typische Farbe für die freie Phlorinbase **111** dar. Die Oxidation mit DDQ gab der Lösung wieder die für Porphyrine typische rote Farbe. Daher wird in Analogie zu dem für 5,15-Diphenylporphyrin **94** postulierten Mechanismus (Schema 2.8, Seite 44) der obere Reaktionsweg aus Schema 2.12 vorgeschlagen.

Bei der Verwendung eines höheren Überschusses an LiR wurde ausschließlich die Reaktion an benachbarten *meso*-Positionen beobachtet. Der Farbverlauf wich während der Reaktion stark von den Erwartungen ab. Direkt nach LiR-Zugabe änderte sich die Farbe der Lösung zu braun, ging dann aber innerhalb weniger Minuten zu einem sehr intensiven violett über (**112**). Die Wasserzugabe ergab eine Farbänderung zu einem intensiven Türkiston (**113**). Erst die Oxidation mit DDQ stellte die bekannte rote Färbung wieder her. Die abweichenden Farben sind ein Indiz für die Entstehung anderer Intermediate.



Schema 2.12: Vorgeschlagene Mechanismen für die Bildung der mono- oder 5,10-disubstituierten Porphyrine. Für R = 2-Methoxyphenyl wurde nur die Entstehung des mono-substituierten Porphyrins beobachtet.

2.5 Zusammenfassung

Mit der Synthese von Porphin **64** in Quantitäten von 200 mg ist es gelungen, eine gute Grundlage für die sukzessive Entwicklung von substituierten Porphyrinen zu schaffen. Die Modifikation von Porphin mit unterschiedlichen Lithiumorganyle (Butyl-, Hexyl-, Phenyllithium und 2-Methoxyphenyllithium) eröffnet einen leichten Zugang zu den bisher praktisch unzugänglichen mono-substituierten Porphyrinen **105**, **106**, **107** und **108**. Mit dieser Methode sind ebenfalls die 5,10-disubstituierten Porphyrine **102**, **103** und **104** synthetisierbar, da eine 100 %ige Regioselektivität für den Angriff an benachbarten *meso*-Positionen auftritt. Diese Verbindungen waren bisher nur in geringem Umfang literaturbekannt, ihre Darstellung erforderte aufwendige Totalsynthesen. Die Verwendung von sterisch nicht gehinderten Reagenzien wie Butyl- und Hexyllithium liefert für die disubstituierten Porphyrine **102**, **103** sehr gute Ausbeuten zwischen 60 % und 90 %, für die Reaktion mit Phenyllithium (**104**) ergeben sich Ausbeuten von 43 %. Die monosubstituierten Porphyrine **105**, **106** und **107** werden in guten Ausbeuten bis zu 48 % erhalten. Der Einsatz von unreaktiverem 2-Methoxyphenyllithium mit höherem sterischen Anspruch erlaubt die Darstellung des mono-substituierten Porphyrins **108** in einer Ausbeute von 17 %.

2.6 Literatur

- ¹ W. D. Edwards, B. Weiner, M. C. Zerner, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2196-2204.
- ² B. L. M. Chen, A. Tulinski, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4144-4155
- ³ L. E. Webb, E. B. Fleischer, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 667-669.
- ⁴ L. Frydman, A. C. Olivieri, L. e. Diaz, B. Frydman, I. Kustanovich, S. Vega, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7001-7005.
- ⁵ B. M. L. Chen, A. Tulinsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4144-4151.
- ⁶ A. Tulinsky, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1973**, *206*, 47-51.
- ⁷ J. Braun, H.-H. Limbach, P. G. Williams, H. Morimoto, D. E. Wemmer, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7231-7232.
- ⁸ J. Braun, R. Schwesinger, P. G. Williams, H. Morimoto, D. E. Wemmer, H.-H. Limbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11101-11110.
- ⁹ J. Braun, M. Schlabach, B. Wehrle, M. Kocher, E. Vogel, H.-H. Limbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 6593-6604.
- ¹⁰ T. Sato, N. Tanaka, S. Neya, N. Funasaki, T. Iizuka, Y. Shiro, *Biochim. Biophys. Acta* **1992**, *1121*, 1-7.
- ¹¹ S. Neya, N. Funasaki, T. Sato, N. Igarashi, N. Tanaka, *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 8935-8942.
- ¹² K. Sugiura, *80th National Meeting of the Chemical Society of Japan*; Chiba, September 2001; Abstract paper 3B4-11.
- ¹³ W. R. Scheidt, I. Turowska-Tyrk, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 1314-1318.
- ¹⁴ W. Jentzen, I. Turowska-Tyrk, W. R. Scheidt, J. A. Shelnut, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 3559-3567.
- ¹⁵ C. A. Hunter, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525-5534.
- ¹⁶ R. J. Abrahams, A. H. Jackson, G. W. Kenner, *J. Chem. Soc.* **1961**, 3468-3474.
- ¹⁷ R. J. Abraham, H. Pearson, K. M. Smith, P. Loftus, J. D. Roberts, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *11*, 877-880.
- ¹⁸ A. E. Alexander, *J. Chem. Soc.* **1937**, 1813-1816.
- ¹⁹ R. J. Abraham, F. Eivazi, H. Pearson, K. M. Smith, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 698-699.
- ²⁰ R. J. Abraham, F. Eivazi, H. Pearson, K. M. Smith, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 699-701.
- ²¹ C. A. Hunter, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525-5534.
- ²² *Structure Bonding 64*; W. R. Scheidt, Y. J. Lee Eds.; Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, 1987.
- ²³ H.-J. Schneider, K. Philippi, J. Pöhlmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 908-910.
- ²⁴ A. V. Muehldorf, D. Van Engen, J. C. Warner, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6561-6562.
- ²⁵ W. Jentzen, I. Turowska-Tyrk, W. R. Scheidt, J. A. Shelnut, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 3559-3567
- ²⁶ W. Jentzen, E. Unger, R. Schweitzer-Stenner, W. Dreybrodt, S. K. Subbarao, T. Mahmud, J. D. Hobbs, J. A. Shelnut, *Biophys. J.* **1995**, *68*, A82.
- ²⁷ R. G. Alden, M. R. Ondrias, J. A. Shelnut, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 691-697.
- ²⁸ H. Fisher, W. Gleim, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1935**, *521*, 157-160.
- ²⁹ S. Neya, H. Yodo, N. Funasaki, *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 549-550.
- ³⁰ Bezugnehmend auf den Sigma Katalog 2000-2001, kostet ein Milligramm Porphin 76.8 US Dollar.
- ³¹ U. Eisner, R. P. Linstead, *J. Chem. Soc.* **1955**, 3742-3749.
- ³² S. Krol, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 2065-2067.

- ³³ F. R. Longo, E. J. Thorne, A. D. Adler, S. Dym, *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 549-550.
- ³⁴ S. Taniguchi, H. Hasegawa, M. Nishimura, M. Takahashi, *Synlett* **1999**, 73-74
- ³⁵ *Advanced Organic Chemistry*; J. March, Ed.; Wiley Interscience: New York, 1992, 561-563.
- ³⁶ M. O. Senge, I. Bischoff, N. Y. Nelson, K. M. Smith, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **1999**, *3*, 99-116.
- ³⁷ B. J. Whitlock, H. W. Whitlock, H. Alles, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3959-3965.
- ³⁸ M. O. Senge, W. W. Kalisch, S. Runge, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3781-3798.
- ³⁹ S. Runge, Dissertation, FU Berlin, 2000.
- ⁴⁰ V. O. Illi, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 2431-2432
- ⁴¹ H. J. Anderson, Ch. E. Loader, *Synthesis* **1985**, 353-364
- ⁴² A. Zelikin, V., R Shastri,., R. Langer, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3379-3380
- ⁴³ R. M. Silverstein, E. E. Ryskiewicz, C. Willard, *Org. Synth. Coll. Vol. IV* **1963**, 831-833.
- ⁴⁴ N. Ono, E. Muratani, Y. Fumoto, T. Ogawa, K. Tazima, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1998**, 3819-3824.
- ⁴⁵ R. M. Silverstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4485-4486.
- ⁴⁶ P. E. Ellis, W. A. Langdale, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **1997**, *1*, 305-307.
- ⁴⁷ N. Ono, H. Miyagawa, T. Ueta, T. Ogawa, H. Tani, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 1595-1601.
- ⁴⁸ E. Nickel, IPN: WO 00/52012, 2000, CAN 133:207748.
- ⁴⁹ M. Toshiro, *Synthesis* **1979**, 621-636.
- ⁵⁰ M. Toshiro, G. Fukata, *Synthesis* **1979**, 602-603.
- ⁵¹ M. O. Senge, W. W., Kalisch, I. Bischoff, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2721-2738
- ⁵² M. O. Senge, W. W. Kalisch, *Angew. Chem.Int. Ed.* **1998**, *37*, 1107-1109
- ⁵³ *Methoden der Thermischen Analyse*; W.F. Hemminger, H.K. Cammenga Eds.; Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, 1989.
- ⁵⁴ T. Ema, M. O. Senge, N. Y. Neslon, H. Ogoshi, K. M. Smith, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1879-1881.
- ⁵⁵ M. O. Senge, T. Ema, K. M. Smith, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 733-734.
- ⁵⁶ M. S. Somma, C. J. Medforth, N. Y. Nelson, M. M. Olmstead, R. G. Khoury, K. M. Smith, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 1221-1222.
- ⁵⁷ M. O. Senge, I. Bischoff, N. Y. Nelson, K. M. Smith, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **1999**, *3*, 99-116.
- ⁵⁸ M. O. Senge, *Z. Naturforschung* **2000**, *55b*, 336-344.
- ⁵⁹ C. J. Medforth, C. M. Muzzi, K. M. Smith, R. J. Abraham, J. D. Hobbs, J. A. Shelnut, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1483-1484.
- ⁶⁰ K. M. Barkigia, L.Chantranupong, K. M. Smith, J. Fajer, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7566-7567.
- ⁶¹ C. J. Medforth, C. M. Muzzi, K. M. Shea, K. M. Smith, R. J. Abraham, S. Jia, J. A. Shelnut, *J. Chem.. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, 833-837.
- ⁶² I. Bischoff, Staatsexamensarbeit, Berlin, 1996.
- ⁶³ M. O. Senge in *The Porphyrin Handbook*; K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Giulard, Eds.; Academic Press: San Diego, 1999, pp 240.
- ⁶⁴ M. O. Senge in *The Porphyrin Handbook*; K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Giulard Eds.; Academic Press: San Diego, 1999, pp 291.
- ⁶⁵ S. Neya, N. Funasaki, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1057-1058.

- ⁶⁶ K. M. Smith in *The Porphyrins*; D. Dolphin, Ed.; Academic Press: New York, 1978, p. 19-24.
- ⁶⁷ *The Porphyrin Handbook*; M. G. H. Vicente, K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Giulard, Eds.; Academic Press: San Diego, 1999, pp 159.
- ⁶⁸ J.-H. Fuhrhop, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 363-364.
- ⁶⁹ S. Runge, M. O. Senge, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10375-10390.
- ⁷⁰ K. M. Shea, L. Jaquinod, K. M. Smith, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7013-7021.
- ⁷¹ W.W. Kalish, M. O. Senge, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1107-1109.
- ⁷² M. O. Senge, W. W. Kalisch, I. Bischoff, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2721-2738.
- ⁷³ B. Krattinger, H. J. Callot, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7699-7702.
- ⁷⁴ B. Krattinger, H. J. Callot, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1165-1168.
- ⁷⁵ X. Feng, M. O. Senge, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 1030-1038.
- ⁷⁶ X. Feng, Dissertation, FU Berlin 2001.
- ⁷⁷ M. O. Senge, X. Feng, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4165-4168
- ⁷⁸ M. O. Senge, X. Feng, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2000**, 3615-3621.
- ⁷⁹ R. Schloezer, J.-H. Fuhrhop, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 388-389.
- ⁸⁰ A. Wiehe, C. Rypa, M. O. Senge, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3807-3809.
- ⁸¹ X.-Z. Song, W. Jentzen, L. Jaquinod, R. G. Khoury, C. J. Medforth, dS.-L. Jia, J.-G. Ma, K. M. Smith, J. A. Shelnut, *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 2117-2128.
- ⁸² J. A. S. Cavaleiro, N. G. P. M. Neves, C. J. Medforth, K. M. Smith, *Heterocycles* **1994**, *37*, 213-218.
- ⁸³ G. Fraenkel, M. Heinrichs, J. M. Hewitt, B. M. Su, M. J. Geckle, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3345-3350.
- ⁸⁴ G. Fraenkel, M. Heinrichs, J. M. Hewitt, B. M. Su, *J. Am. Chem. Soc.* **1984** *106*, 255-256.
- ⁸⁵ D. Seebach, R. Hassig, J. Gabriel, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 2046-2033.
- ⁸⁶ L. M. Jackman, L. M. Scarmoutzos, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4627-4629.
- ⁸⁷ M. Hope, P. P. Power, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5320-5324.
- ⁸⁸ *Organolithium Methods*; B. J. Wakefield, Ed.; Academic Press: London, 1988.
- ⁸⁹ W. N. Seker, P. V. R. Schleyer, *Adv. Organomet. Chem.* **1985**, *24*, 353-450.
- ⁹⁰ J. Arnold, D. Y. Dawson, C. G. Hoffman, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2707-2713.
- ⁹¹ W. F. Maier, P. V. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1891-1900.
- ⁹² G. Kobrich, A. Baumann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 464-466.