

I Einleitung

Vor mehr als 400 Jahren stellten John Donne und Sir Walter Raleigh eine Frage, die fast drei Jahrhunderte unbeantwortet blieb: Warum ist Gras grün? Warum nicht blau oder violett? Und warum ist Blut rot? Seit ungefähr 100 Jahren wissen wir, dass für diese Farbgebung nur eine Verbindungsklasse verantwortlich ist, die Tetrapyrrole.

Die Entwicklung grüner Pflanzen begann mit der Entstehung chloroplasthaltiger Eucyten. Im Verlaufe der Evolution vervollkommnete sich in den Chloroplasten die Photosynthese, wie sie uns heute bekannt ist. Sie ist ein lebensnotwendiger Prozess, bei dem die energiearmen Verbindungen Kohlendioxid und Wasser durch Akkumulation von Lichtenergie in die energiereicheren Kohlenhydrate umgewandelt werden.

Geologische Forschungen zeigen mit der Entdeckung von Farbpigmenten in fossilen Depositen, dass diese Entwicklung bereits vor über drei Milliarden Jahren begann. Abgestorbenes Pflanzenmaterial wurde unter hohem Druck und Ausschluss von Sauerstoff zu Erdöl, Erdgas und Kohle umgewandelt. Dabei entstanden aus den grünen Chlorophyllen rote sogenannte Geoporphyrine. Geologen nutzen diese Verbindungen beispielsweise bei der Bewertung neuer fossiler Brennstoffvorkommen als chemische Qualitätsmerkmale.

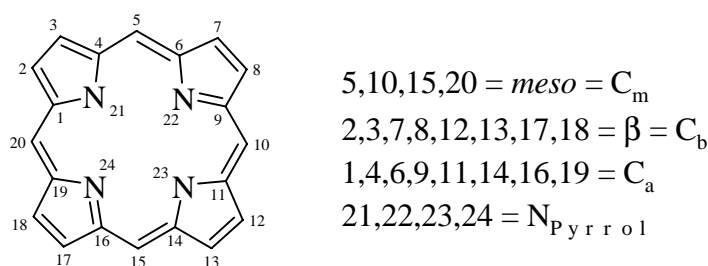
Aus der Entdeckung der Tetrapyrrole als wichtige Bausteine des Lebens, deren Untersuchung und Nutzung entstand die Porphyrinchemie als ein Teilgebiet der organischen Chemie. Seitdem ist eine Entwicklung zum interdisziplinären Forschungsgebiet zu beobachten, das Naturwissenschaftler aus allen Bereichen miteinander verbindet.

Bei der Erforschung der Tetrapyrrole geht es neben einem besseren Verständnis der Vorgänge in der lebenden Natur auch um den Einsatz der Porphyrine für neue Energiequellen, als photosensitive Reagenzien bei der Krebs- und Aids-Therapie und im Bereich der Nanotechnologie.

Erforderlich sind dafür genaue Untersuchungen der natürlich vorkommenden Tetrapyrrolsysteme und eine effiziente Synthese entsprechender biomimetischer Modellverbindungen. Porphyrine mit definierten physikochemischen Eigenschaften sind Grundvoraussetzung für diese Zielstellung. Da die jeweilige Konformation der Tetrapyrrole einen entscheidenden Einfluss auf ihre Eigenschaften und damit auf ihre Funktionalität hat, sollen in den folgenden Ausführungen besonders die nichtplanaren Porphyrinsysteme Beachtung finden.

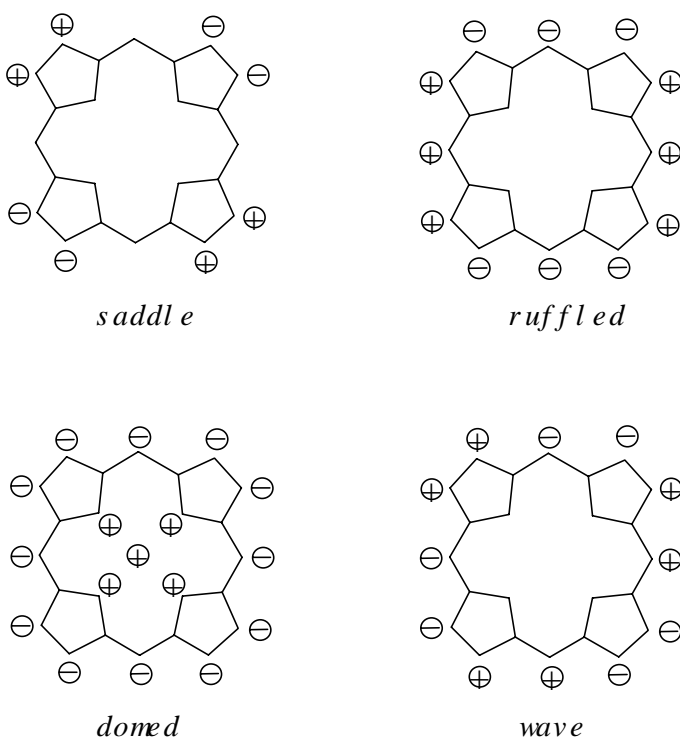
1 Nomenklatur

Die Nomenklatur und Bezifferung von Tetrapyrrolosystemen folgt so weit wie möglich den Richtlinien der „International Union of Pure and Applied Chemistry“ (IUPAC).¹ Alle Substanzen, die vier Pyrrole oder pyrrolähnliche Ringe beinhalten, die über Kohlenstoff- oder Stickstoffbrücken miteinander verbunden sind, werden als Tetrapyrrole bezeichnet. In diesem System werden die 24 Atome des Makrozyklus von 1 bis 24 durchnummeriert. Die Bezeichnung der vier unterschiedlichen Atomtypen, die in Tetrapyrroloen auftreten können, ist in *Schema 1* wiedergegeben.



Schema 1: Numerierung und Bezeichnung der 24 Atome des Porphyrinsystems (IUPAC).

Da die untersuchten Porphyrine vor allem wegen ihrer nichtplanaren Struktur von besonderem Interesse sind, ist es notwendig, eine Nomenklatur für die unterschiedlichen Konformationen einzuführen. Auf der Basis röntgenkristallografischer Untersuchungen erstellten Scheidt und Lee² ein Klassifikationssystem, um die vier grundsätzlichen Strukturtypen, die als Vorzugskonformation bei nichtplanaren Porphyrinen auftreten können, zu beschreiben (*Schema 2*). Die beiden häufigsten Formen sind dabei die sattelförmige (*saddle*) und die gewellte (*ruffled*) Konformation. Ein typisches Beispiel dafür sind die Metalloporphyrine mit kleinen Zentralmetallatomen, wie z.B. Nickel(II), wobei die Verzerrung



Schema 2: Die vier Strukturtypen sterisch deformierter Porphyrine. + zeigt eine Auslenkung oberhalb und – eine Auslenkung unterhalb der mittleren Ebene.

auftreten können, zu beschreiben (*Schema 2*). Die beiden häufigsten Formen sind dabei die sattelförmige (*saddle*) und die gewellte (*ruffled*) Konformation. Ein typisches Beispiel dafür sind die Metalloporphyrine mit kleinen Zentralmetallatomen, wie z.B. Nickel(II), wobei die Verzerrung

durch die Verkürzung der Metall-Stickstoff-Bindung hervorgerufen wird.³ Der kuppelförmige Strukturtyp, *domed*, wird oft bei fünffach koordinierten Metallkomplexen gefunden. Hier lenkt entweder der Axialligand das Zentralmetallatom aus der mittleren Ebene heraus oder es findet ein sehr großes Zentralatom wie Thallium(III) Verwendung.⁴ Der vierte Strukturtyp, *wave*, kommt als Konformation nur selten in Kristallstrukturen vor,⁵ wird aber oft bei molekülmechanischen Berechnungen als energieärmste Form oder als lokales Minimum für nichtplanare Porphyrine gefunden.⁶ Mit diesen vier vorgestellten Strukturtypen bzw. einer Kombination daraus lassen sich alle Konformationen nichtplanarer Porphyrine beschreiben.⁷ Die Konformationsanalyse von Tetrapyrrolen erfolgt meistens durch röntgenkristallografische Untersuchungen. Im Folgenden werden als Maß für den Grad der Verbiegung des Tetrapyrrolysystems die in *Abb. 1* beschriebenen Parameter verwendet.⁵ Die Konformation kann am besten mit der Auslenkung einzelner Atome aus der mittleren

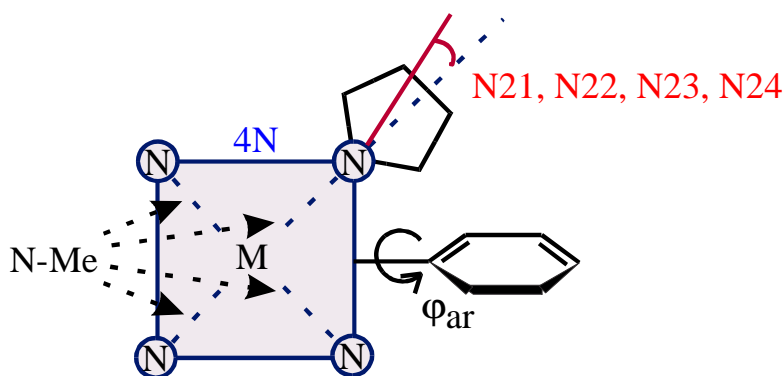


Abb. 1: Schematische Darstellung der strukturellen Parameter zur Konformationsbeschreibung.

Ebene beschrieben werden. Hierbei werden oft die Werte für die Lage der *meso*-Kohlenstoffatome zur Ebene der vier Stickstoffatome (4N-Ebene) angegeben. Mit der durchschnittlichen Abweichung aller 24 Atome von der mittleren Ebene der kleinsten Quadrate (Δ_{24}) erhält man einen Wert, der die Verbiegung des gesamten Makrozyklus widerspiegelt und durch die Metall-Stickstoff-Bindungslänge (N-M) lassen sich Rückschlüsse auf den Grad der Verbiegung ziehen. Weiterhin ist es oft sinnvoll, die Drehung der Pyrrolringe aus der 4N-Ebene anzugeben. Die Drehung von Arylsubstituenten zur 4N-Ebene (φ_{ar}) ist bei den untersuchten *meso*-alkylsubstituierten Porphyrinen nicht relevant.

2 Tetrapyrrole – Vorkommen, Synthese, Eigenschaften und Anwendungen

2.1 Tetrapyrrole in der Natur

Natürlich vorkommende Tetrapyrrolysysteme spielen eine bedeutende Rolle als Chromophore in den verschiedensten Proteinkomplexen. Alle Porphyrine und Porphyrinderivate sind sehr gute Liganden und können somit fast jedes Metall als entsprechenden Komplex dem Organismus zur Verfügung stellen. Daraus ergibt sich eine große Funktionsvielfalt. Eisenhaltige Tetrapyrrole sind aktive Zentren in Cytochromen, Peroxidasen und Reduktasen und sind in den Sauerstofftransport eingebunden. Nickel als Zentralatom findet man in Methanbakterien, während Kobalt in Vitamin B₁₂ und in strukturverwandten Verbindungen eine Rolle spielt. Die Magnesiumkomplexe von Chlorinen und Bakteriochlorinen sind die aktiven Komponenten in den Reaktionszentren und Lichtsammelkomplexen der Photosynthese. Neben der Vielfalt an Tetrapyrrolen fällt auf, dass sich das Substituentenmuster oft nur wenig voneinander unterscheidet. Bei den photosyntheseaktiven Verbindungen ist sogar das Zentralmetall, Magnesium, gleich. Trotzdem haben alle diese Verbindungen völlig unterschiedliche Funktionen. Untersuchungen an Pigment-Protein-Komplexen *in vivo* zeigen, dass die Proteinumgebung der jeweiligen Chromophore einen grossen Einfluß auf die

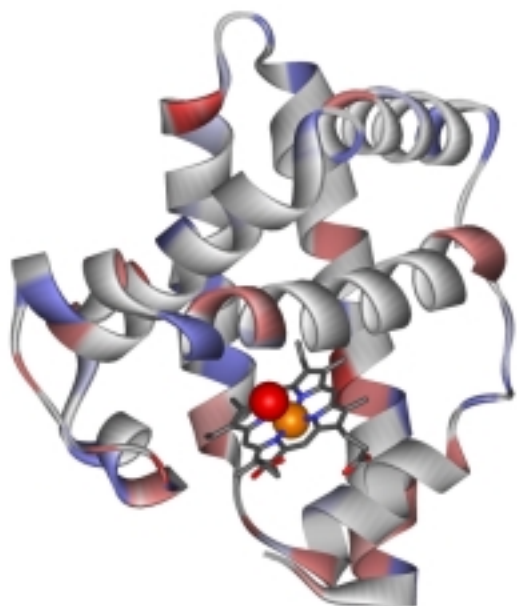


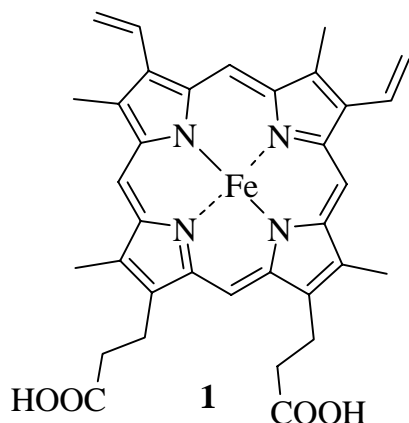
Abb. 2: Molekülstruktur von Hämoglobin mit gebundenem Sauerstoff.

Funktionalität hat.⁸ Durch eine konformelle Änderung der Protein-Cofaktoren werden auch die jeweiligen Tetrapyrrolysysteme in eine bestimmte nichtplanare Konformation gezwungen und ändern somit ihre physikochemischen Eigenschaften.⁹ Im Folgenden wird auf die wichtigsten biologisch aktiven Tetrapyrrole kurz eingegangen.

2.1.1 Häm-Proteine

Die Hämproteine stellen hinsichtlich ihrer Vielzahl und ihrer Funktionsvielfalt die bedeutendste Gruppe der eisenhaltigen Porphyrine dar.

Proteine wie Myoglobin und Hämoglobin sind in Sauerstofftransport und –speicherung eingebunden (Abb. 2), während die Cytochrome für den Elektronentransport in der Atmungskette verantwortlich sind oder als Katalasen für die Zersetzung von Wasserstoffperoxid in Wasser und Sauerstoff fungieren.¹⁰ Im Gegensatz dazu sind Cytochrom P450 und

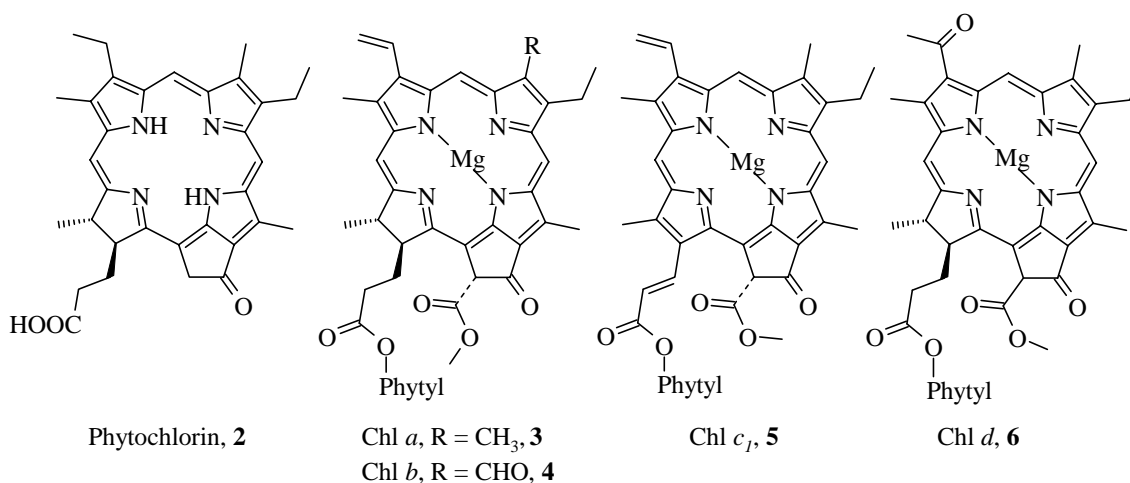


Schema 3: Strukturformel des Häms 1.

verwandte Peroxidasen in die oxidative Umwandlung von verschiedenen Substraten involviert. Verschiedene Proteinkristallstrukturen von Häm 1 (Schema 3) deuten darauf hin, dass der Häm-Cofaktor eine nichtplanare Konformation aufweisen kann. Klassische Beispiele sind die *domed* und die planare Konformation des Häms 1 im Hämoglobin und Myoglobin.¹¹ Die Interaktionen des Proteins mit dem Zentralatom Eisen sind dabei von besonderer Bedeutung für die Funktionalität des Häms. Inzwischen sind eine Vielzahl von Häm- und Myoglobinstrukturen untersucht und die jeweilige räumliche Struktur bestimmt.⁵ Vergleichbare Studien sind auch an den Cytochromen durchgeführt worden.¹²

2. 1. 2 Chlorophyllkomplexe in der Photosynthese

Chlorophylle sind photoaktive Chromophore in Pflanzen, Algen, Cyanobakterien und anderen zur Photosynthese befähigten Bakterien.¹³ Bis heute sind mehr als hundert unterschiedliche Chlorophylle entdeckt worden, die alle eine ähnliche Struktur zum Phytychlorinsystem 2 aufweisen (Schema 4).



Schema 4: Strukturformeln von Phytychlorin und einigen natürlich vorkommenden Chlorinen.

Dabei findet man eine C_2 -symmetrische Anordnung der vier Bakteriochlorophylle, zwei Bakteriophäophytine und der beiden Chinonmoleküle in der Proteinmatrix (Abb. 3). Die Ladungstrennung erfolgt an den beiden cofazial angeordneten Bakteriochlorophyllen (*special pair*) über den L-Zweig zum Menachinon. Von diesem Chinon wird das Elektron über ein Nicht-Häm-Eisenatom auf das Ubichinon übertragen, das durch eine Membran das entstehende Ladungspotential an die nachgeordneten Enzyme weiterleitet. Die symmetrische Anordnung des Molekülsystems steht dabei im Widerspruch zu der beobachteten Unidirektionalität des Elektronentransfers, da nur der L-Zweig photoaktiv ist.¹⁵ EPR-Untersuchungen zeigen eine Lokalisierung des Triplettzustandes auf der L-Seite des sogenannten „special pair“. Das heisst, dass das Reaktionszentrum in seiner Proteinumgebung nicht C_2 -symmetrisch sein kann. Es wird vermutet, dass der L-Zweig weniger verbogene Makrozyklen besitzt.¹⁶ Dies konnte inzwischen durch theoretische Berechnungen der intermolekularen elektronischen Wechselwirkungen des Systems bestätigt werden.¹⁷

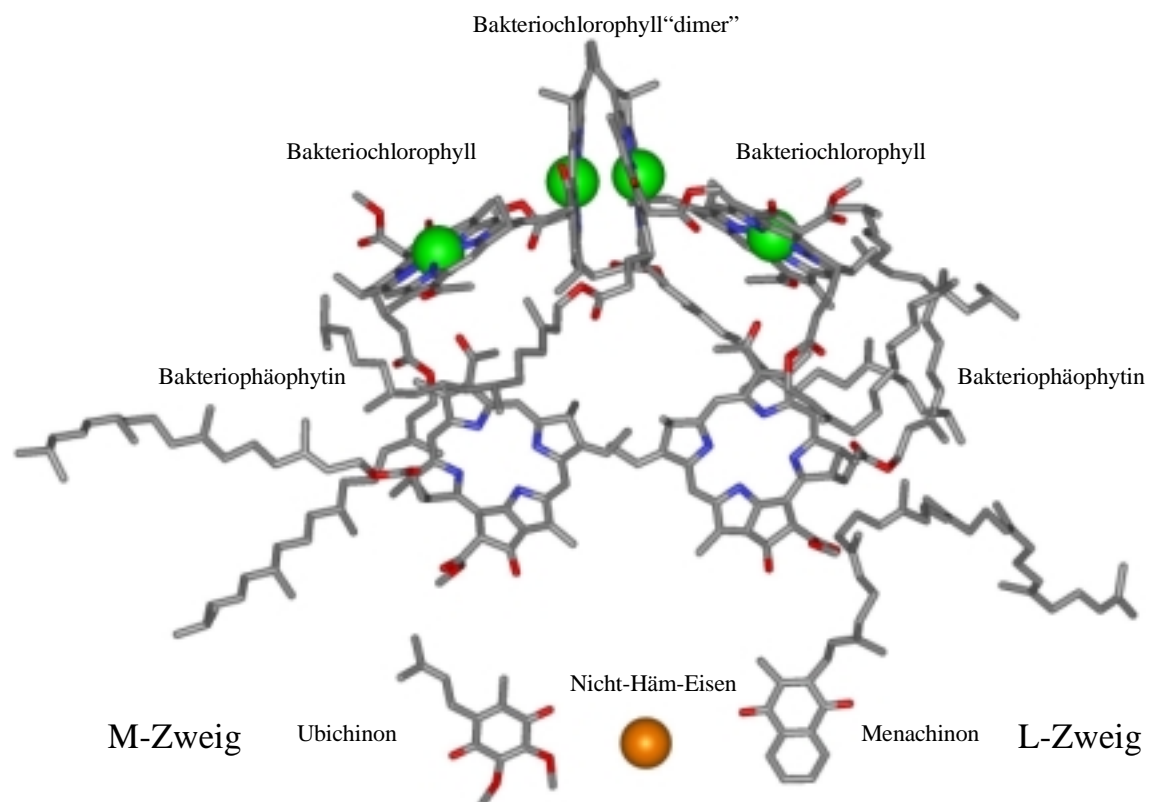


Abb. 3: Schematische Darstellung der Cofaktoren des Reaktionszentrums von *Rhodospseudomonas viridis*.¹⁴

Auch von den Antennenkomplexen gibt es inzwischen strukturanalytische Untersuchungen. Bereits 1980 gelang Matthews und Fenna eine Strukturanalyse des Lichtsammelkomplexes (LH) von *Prosthecochloris aestuarii* mit einer Auflösung von $1,9 \text{ \AA}$.¹⁸ Mit der Aufklärung der Struktur des Lichtsammelkomplexes des photosynthetisch aktiven Bakteriums *Rhodospseudomonas acidophila* sind weitere Einzelheiten über die räumliche Anordnung der beteiligten Chromophore bekannt (Abb. 4).¹⁹ Auffällig ist dabei die kreisförmige Positionierung von jeweils 18 und 9 Bakteriochlorinen übereinander. Die Ebenen der beiden Ringe stehen orthogonal zueinander. Inzwischen sind auch andere Anordnungen der entsprechenden Chromophore entdeckt worden.²⁰ Weitere Strukturuntersuchungen an Antennenkomplexen und Reaktionszentren von höheren Pflanzen sind mit einer Auflösung bis $3,8 \text{ \AA}$ gemacht worden und bis jetzt noch nicht abgeschlossen. Offene Fragen zum genauen Ablauf und zu der Geschwindigkeit des Elektronentransfers sind nur durch weitere Kristallstrukturuntersuchungen an biologischen und synthetischen Systemen zu beantworten.

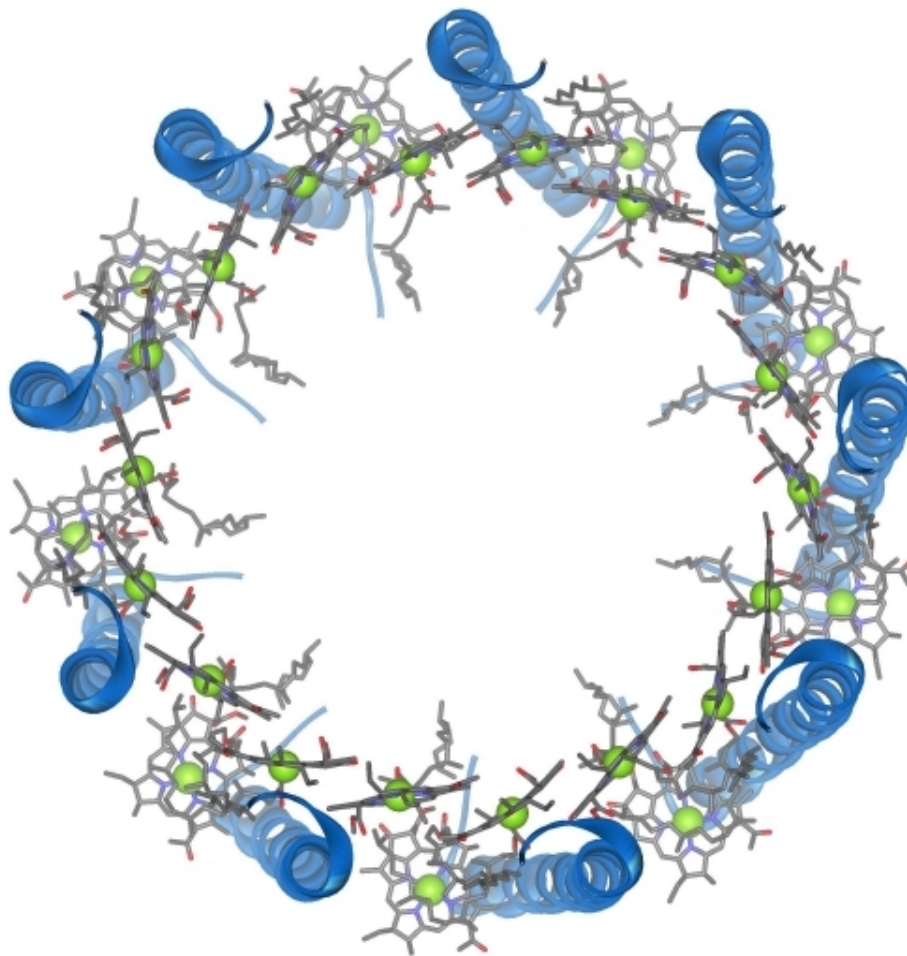
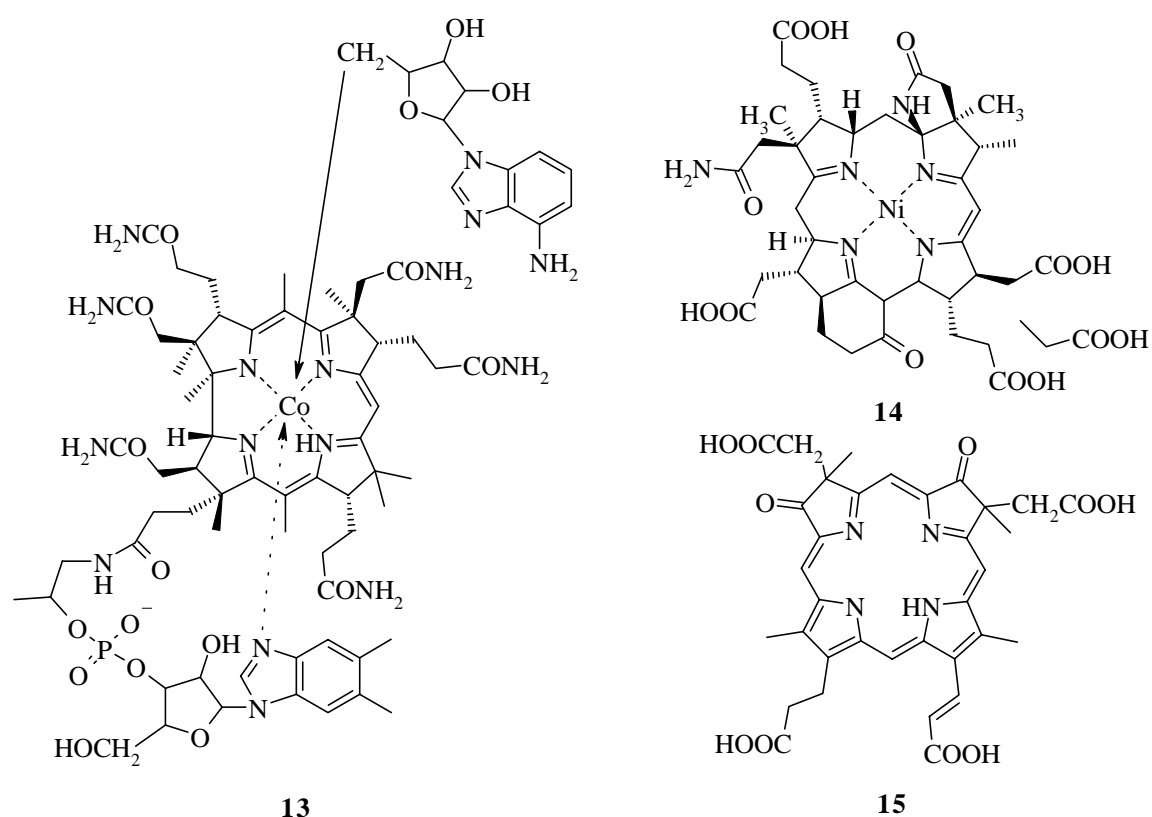


Abb. 4: Schematische Darstellung der Anordnung der 27 Bakteriochlorophylle im LH2 von *Rhodospseudomonas acidophila*.¹⁹

2. 1. 3 Weitere Tetrapyrrol-Protein-Komplexe

Die nicht-häm- und nicht-chlorophyllhaltigen Tetrapyrrol-Protein-Komplexe sind nicht so bekannt wie ihre gut untersuchten Verwandten, spielen aber trotzdem eine bedeutende Rolle in der Natur. Das wasserlösliche Vitamin B₁₂ **13** (Schema 6) ist allgemein bekannt, aber die genaue Struktur wurde erst 1997 von Ludwig et al. aufgeklärt (Abb. 5).²¹ Grundkörper des Vitamin B₁₂ ist das Corrin, ein zyklisches Tetrapyrrolsystem mit nur drei Methinbrücken. Dieses für den Menschen lebensnotwendige Vitamin ist Bestandteil von Homocystein-Methyltransferase und Methylmalonyl-CoA-Mutase. In Mikroorganismen findet man es in einer Vielzahl von Mutasen und Transferasen.



Schema 6: Strukturformel von Vitamin B₁₂ **13**, Cofaktor F₄₃₀ **14** und Cytochrom cd₁ **15**.

Hochreduzierte Tetrapyrrolsysteme, die keine Aromatizität mehr aufweisen, besitzen ein hohes Maß an konformeller Flexibilität, wie am Cofaktor F₄₃₀ **14** gezeigt werden konnte. Cofaktor F₄₃₀ ist in der Methanbildung bei den entsprechenden Bakterien eingebunden. Überraschenderweise zeigt die Kristallstruktur einer intakten Methyl-Coenzym-M-Reduktase eine völlig planare Struktur des Tetrapyrrolmakrozyklus.²² Ein weiteres reduziertes Tetrapyrrolsystem findet man in Form des Sirohäms in verschiedenen Sulfid- und Nitritreduktasen (Abb. 5). Dabei sind die Nitritreduktasen wichtig für die Gewinnung stickstoffhaltiger Nährstoffe aus molekularem Stickstoff über die Knöllchenbakterien.

Die Struktur des oxidierten Cytocroms cd_1 **15** (Nitritreduktase) zeigt das Vorhandensein einer Isobakteriochlorinstruktur im lebenden Organismus. Auch hier lässt die Kristallstruktur eine planare Konformation des Makrozyklus erkennen.²³ Die Strukturen offenkettiger Tetrapyrrole sind ebenfalls bekannt, sollen aber in diesem Rahmen nicht weiter aufgeführt werden.⁸

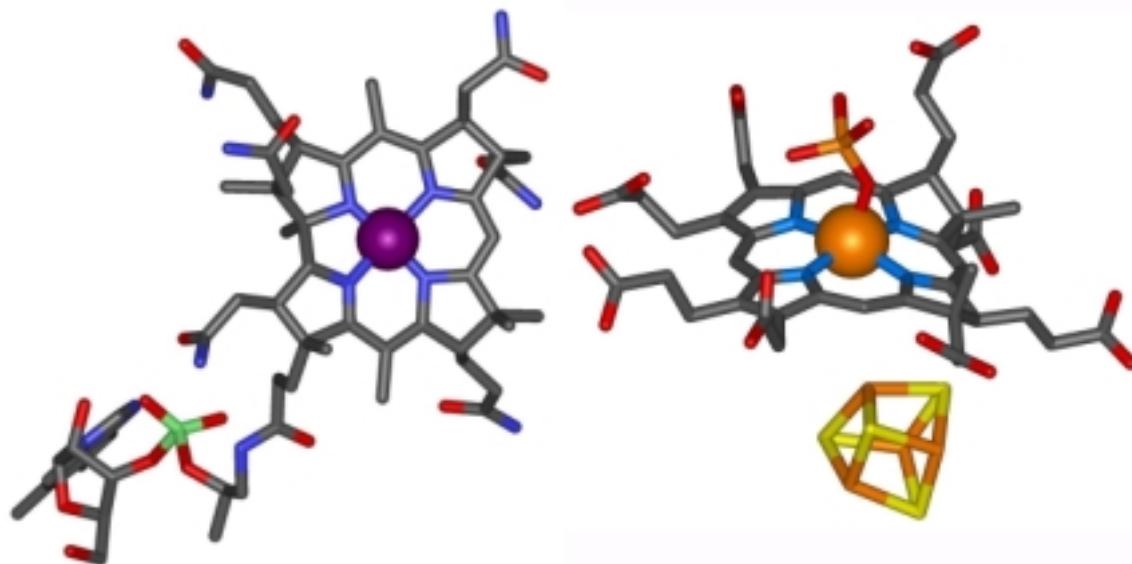


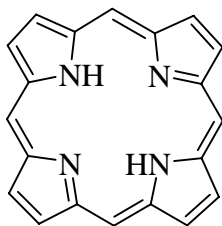
Abb. 5: Links: Struktur des Corrin-Cofaktors in der Kristallstruktur von Methylmalonyl-CoA-Mutase von *Propionibacterium shermanii*.²⁴ Rechts: Molekülstruktur des Sirohäm-Cofaktors mit gebundenem Eisen-Schwefel-Komplex von *Escherichia coli*.²⁵

2.2 Tetrapyrrolsynthese im Labor

Die Darstellung von Porphyrinsystemen ist seit fast 100 Jahren Schwerpunkt in der Tetrapyrrolchemie. Vor allen Dingen die Totalsynthese natürlich vorkommender Tetrapyrrole hatte im letzten Jahrhundert große Bedeutung für Entwicklung neuer Synthesemethoden für Porphyrinsysteme. Bereits 1928 konnte Fischer* und Zeile erfolgreich Häms **1** synthetisieren.²⁶ Erst 1960 gelang nach mehrjähriger Synthesearbeit Woodward und Mitarbeitern die Totalsynthese des Chlorophylls.²⁷ Die Darstellung des Vitamin B₁₂ **13** wurde 1973 ebenfalls von Woodward** (1977 von Eschenmoser²⁸) vorgestellt.²⁹ Aber auch die Synthese des Porphin **16** (*Schema 7*) gestaltete sich auf Grund der sehr schlechten Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln als sehr schwierig.³⁰

* Hans Fischer erhielt 1930 für die Synthese des Häms den Nobelpreis für Chemie.

** Robert Burns Woodward wurde 1965 für seine herausragenden Leistungen auf dem Gebiet der Organischen Synthese mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet.

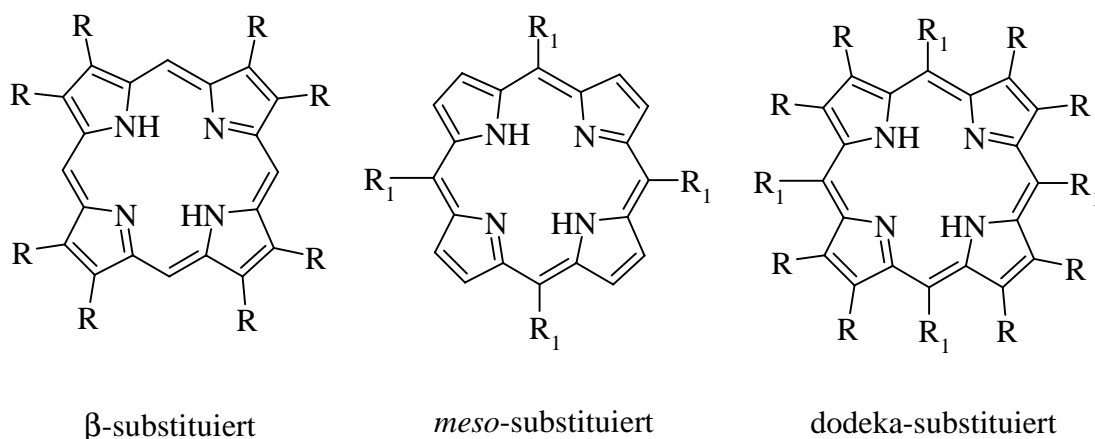


16

Schema 7: Strukturformel des Porphins.

Grundsätzlich werden bei der Porphyrinsynthese im Labor drei unterschiedliche Substitutionsmuster unterschieden (*Schema 8*). Die β -substituierten Porphyrine ähneln dabei den natürlich vorkommenden Tetrapyrrolosystemen. Die Synthese ist unterdessen immer an die Darstellung der benötigten 3,4-disubstituierten Pyrrole verknüpft.³¹

Die *meso*-substituierten Porphyrine haben dagegen zwar keine direkten biologischen Strukturverwandte, erwiesen sich aber als geeignete Modellverbindungen zur Simulation biologischer Vorgänge im Labor und als nützliche Bausteine in den Materialwissenschaften. Sie sind seit 1935 bekannt und leicht zugänglich.³²

 β -substituiert*meso*-substituiert

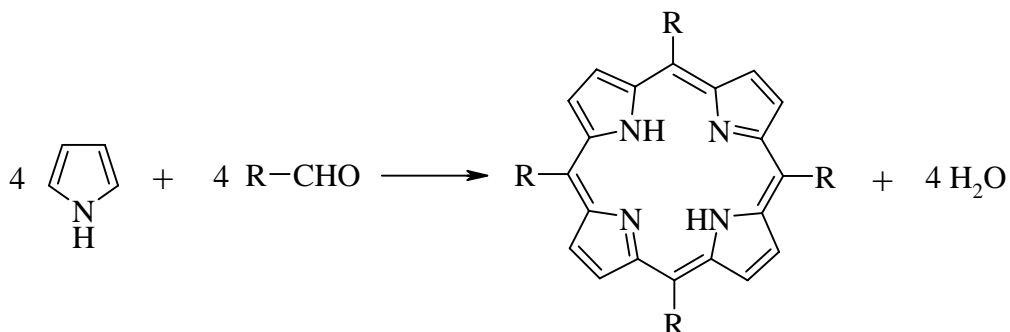
dodeka-substituiert

Schema 8: Unterschiedliche Substitutionsmuster bei Porphyrinen.

Die dodekasubstituierten Porphyrine wurden erst 1970³³ erfolgreich synthetisiert und dienen vor allem der Strukturuntersuchung und Katalysatorforschung. Durch die Verfügbarkeit von unterschiedlichen Aldehyden und Pyrrolen und deren chemische Manipulation ist eine Vielzahl von Tetrapyrrolo systemen synthetisiert worden. Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über die Methoden zur Darstellung von Porphyrinen im Labor gegeben werden. Auf die Möglichkeit der Modifikation von Porphyrinen ausgehend von natürlichen Pigmenten wird nicht eingegangen.

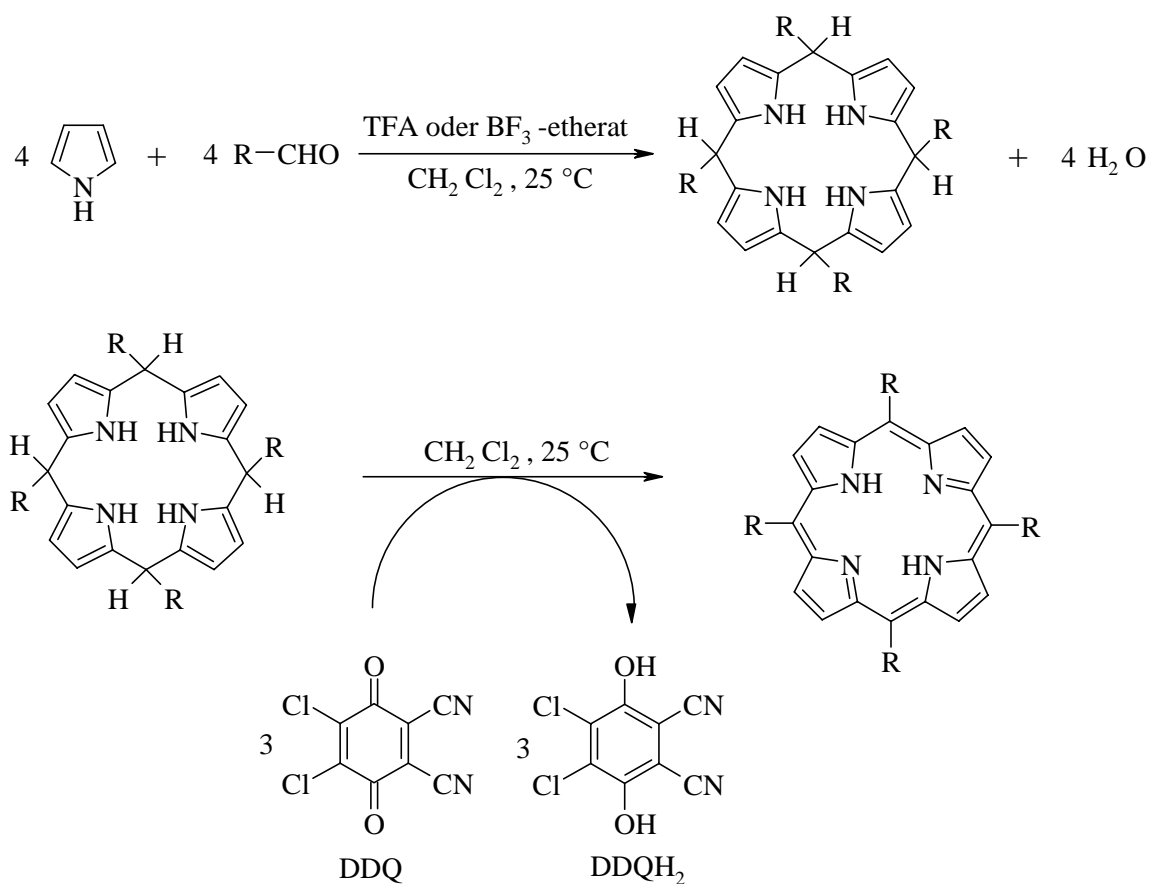
2. 2. 1 Säurekatalysierte Kondensation von Pyrrol mit Aldehyden (1+1+1+1)

Die einfachste Methode zur Synthese symmetrischer Porphyrine ist die Kondensation von Pyrrol mit Aldehyden und wurde bereits 1935 von Rothemund beschrieben (*Schema 9*).³²



Schema 9: Allgemeines Syntheschema zur Darstellung von Porphyrinen über Kondensation von Pyrrol mit Aldehyd.

Ihm gelang die Darstellung einer Anzahl von *meso*-substituierten Porphyrinen mit Ausbeuten von 1 – 9 %.³⁴ Zu den Nachteilen dieser Synthesemethode gehören die drastischen Reaktionsbedingungen, die geringe Ausbeute und die geringe Variabilität der Reagenzien. Erst 1964 wurde diese Form der Porphyrinsynthese von Adler, Longo und Mitarbeitern weiterentwickelt.³⁵ Hierbei wurde erstmals in einem sauren Milieu gearbeitet und es konnten Ausbeuten von 30 – 40 % erhalten werden. Die inzwischen als Adler-Longo-Methode bekannte Standardreaktion wird in siedender Propionsäure mit 0,27 M Pyrrol und Aldehyd durchgeführt, wobei die Oxidation durch Luftsauerstoff erfolgt.³⁶ Durch diese Reaktion sind neben den *meso*-substituierten Porphyrinen auch β -substituierte³³ und dodekasubstituierte Porphyrine³⁷ zugänglich. Auch hier ist der Einsatz reaktiver Edukte durch die stark saure Reaktionsumgebung sehr eingeschränkt. Vor diesem Hintergrund entwickelten 1979 – 1986 Lindsey und Mitarbeiter eine Synthesemethode, in der die Zyklisierung des Tetrapyrrols und die Oxidation zum Porphyrin voneinander getrennt wurden (*Schema 10*). Die Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus und dem Einfluss der Edukt- und Säurekonzentration auf das chemische Gleichgewicht der Kondensation führten zu einer Standardsynthesevorschrift, die heute als Lindsey-Methode bekannt ist.³⁸

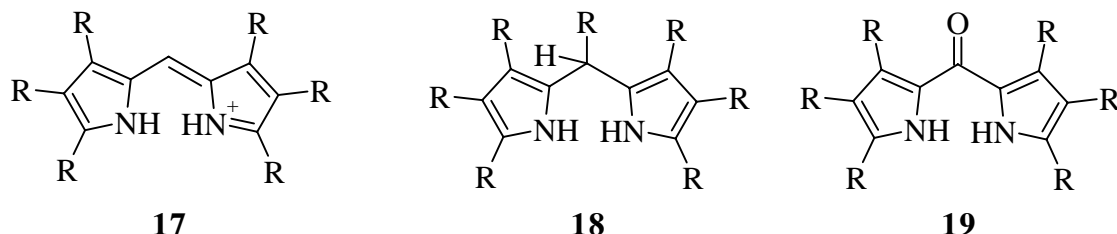


Schema 10: Säurekatalysierte Kondensation von Pyrrol und Aldehyd nach Lindsey.³⁸

Dabei wird ein Lösung aus jeweils 0,02 M Pyrrol und Aldehyd in Dichlormethan bei Raumtemperatur mit Trifluoressigsäure (TFA) oder Bortrifluoretherat (BF₃-Etherat) versetzt. Nach erfolgreicher Kondensation erfolgt der Oxidationsschritt mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-*p*-benzochinon (DDQ) oder 2,3,5,6-Tetrachlor-*p*-benzochinon (*p*-Chloranil). Je nach Reaktivität der eingesetzten Aldehyde werden Ausbeuten von bis zu 60 % erreicht.³⁹ Grundsätzlich lassen sich mit der säurekatalysierten Kondensation von Pyrrolen mit Aldehyden sowohl symmetrische als auch unsymmetrische Porphyrine darstellen. Als Säurekatalysator hat sich TFA und BF₃-Etherat durchgesetzt, obwohl prinzipiell jede Säure geeignet ist. Die Position von Substituenten in den Edukten spielt dabei eine untergeordnete Rolle. Die Ausbeuten sind abhängig von der Reaktivität der eingesetzten Edukte. Unsymmetrische Porphyrine sind zugänglich, aber auf Grund der Reversibilität der Zyklisierungsreaktion und der damit einhergehenden statistischen Verteilung der möglichen Produkte nur in geringen Ausbeuten zu erhalten.

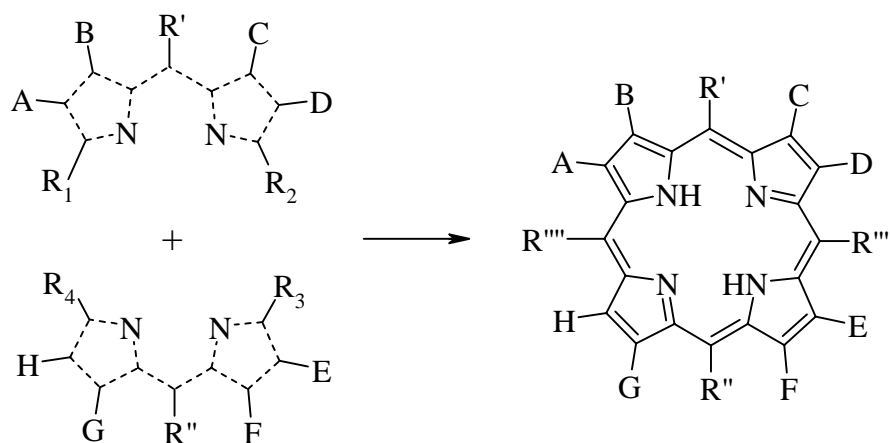
2. 2. 2 Der 2+2-Ringschluss von Dipyrrolsystemen

Die Synthese von Porphyrinen mit unterschiedlichen Substituenten erfolgt oft über die Kondensation von Dipyrrolsystemen. Diese Dipyrroleinheiten sind immer über ein Kohlenstoffatom miteinander verbunden, das unterschiedlich hybridisiert oder substituiert sein kann. Dabei werden drei verschiedene Formen unterschieden (*Schema 11*).



Schema 11: Die drei unterschiedlichen Dipyrroleinheiten, die bei der Porphyrinsynthese Verwendung finden.

Die Dipyrromethene **17** sind am längsten bekannt und leicht zugänglich.⁴⁰ Sie kommen vor allem bei der Synthese von β -substituierten Porphyrinen zum Einsatz. Die Dipyrromethane **18** lassen sich ebenfalls leicht durch säurekatalytische Kondensation herstellen und erlauben die Einführung eines Substituenten in *meso*-Position.⁴¹ Bei den Dipyrroketonen **19** wird das Brückenkohlenstoffatom als Carbonylgruppe fixiert. Diese Verbindungsklasse lässt sich ebenfalls leicht darstellen und erlaubt den Zugang zu unsymmetrischen β -substituierten Porphyrinen.⁴² Alle drei Dipyrroleinheiten lassen sich über eine 2+2-Zyklisierungsreaktion zum Porphyrin umsetzen (*Schema 12*).



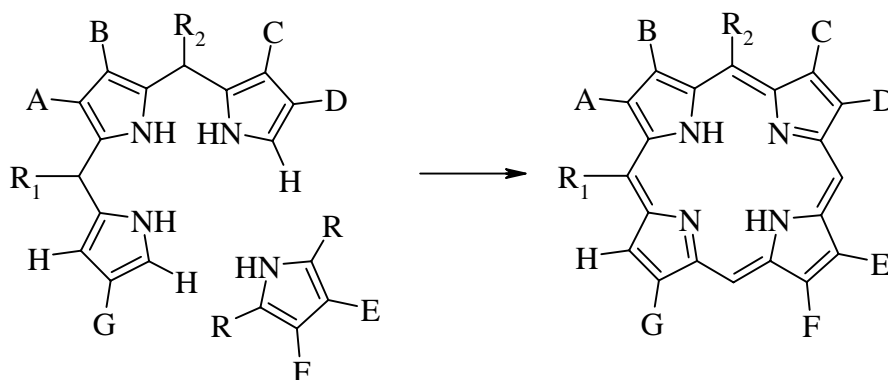
$R_1 - R_4$ = Halogen, Methyl, Carbonyl, Thionyl, Halogenmethyl, H
 $R' - R''''$ = Aryl, Alkyl, Carbonyl, H
 A - H = Aryl, Alkyl, Carbonyl, H

Schema 12: 2+2-Kondensation von Dipyrroleinheiten zum Porphyrin.

Alle diese Reaktionen werden auch als MacDonald-Kondensation bezeichnet, obwohl MacDonald nur die Umsetzung von 1,9-Diformyldipyrromethanen mit unsubstituierten Dipyrromethanen bzw. der 1,9-Dicarboxylderivate beschrieben hat.⁴³ Mit dieser Synthesemethode lassen sich eine Vielzahl komplexer β -substituierter Porphyrine herstellen, wie die Totalsynthese des Häms²⁶ und des Chlorophylls²⁹ zeigen. Auch die Synthese von verschiedenen symmetrischen und unsymmetrisch *meso*- und dodekasubstituierten Porphyrinen ist möglich.³⁹ Grundsätzlich laufen aber auch bei dieser Synthese Nebenreaktionen ab, die von der Säureempfindlichkeit und der Reaktivität der eingesetzten Dipyrroleinheiten abhängen.

2. 2. 3 Der 3+1-Ringschluss von Tripyrrolsystemen

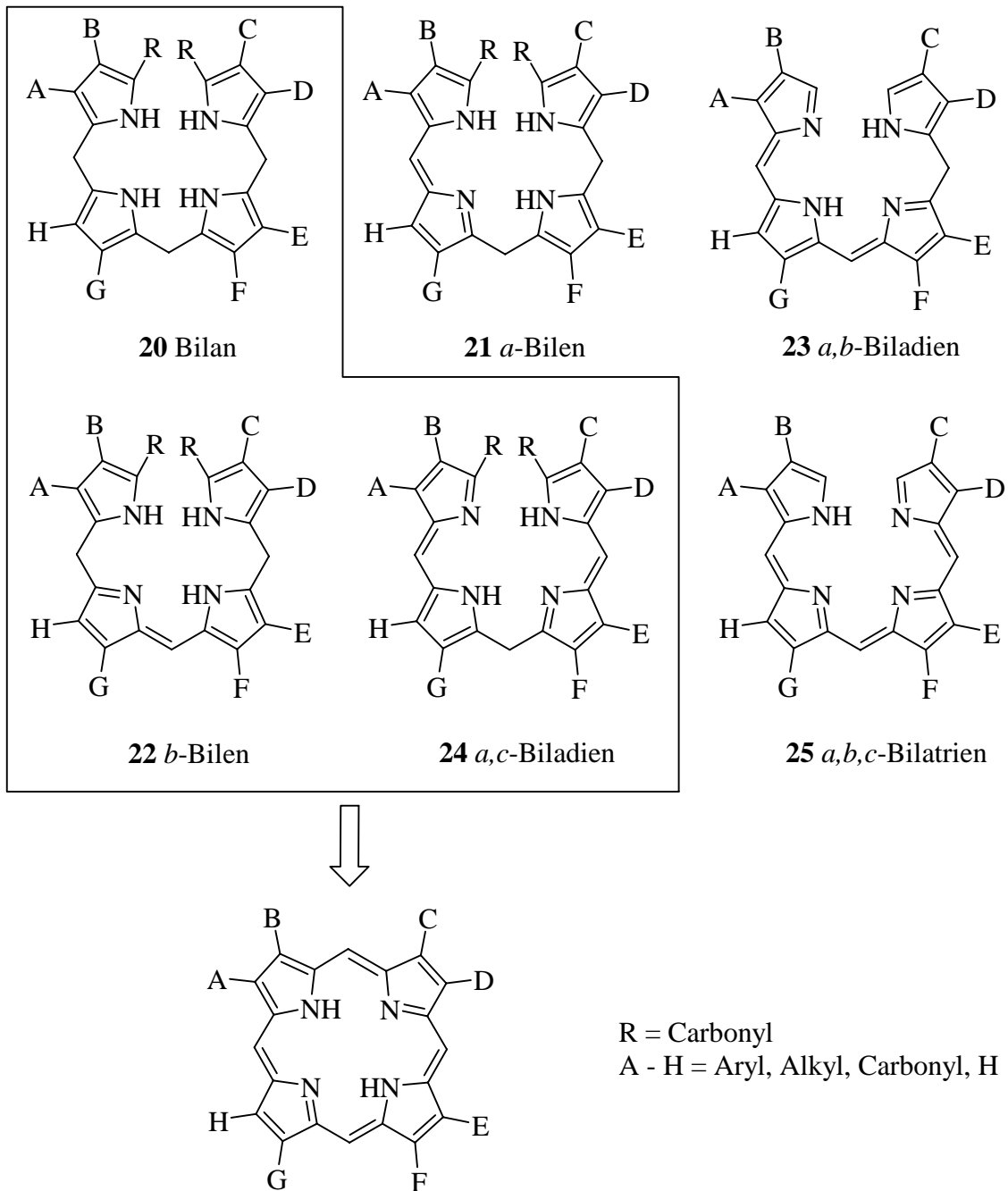
Die Reaktion von 2,5-difunktionalisierten Pyrrolen mit Tripyrranen zum Porphyrin eröffnet eine neue Möglichkeit, um Zugang zu unsymmetrischen Porphyrinen zu erhalten (*Schema 13*). So lässt sich zum Beispiel ein Porphyrin mit definiertem Substituentenmuster an einem Pyrrolring synthetisieren (z. B. Substituenten E und F in *Schema 13*). Durch die effiziente Tripyrransynthese von Sessler lassen sich so eine Vielzahl von diesen Porphyrinen darstellen.⁴⁴ Durch den Einsatz funktionalisierter Furane und Thiophene werden auch sogenannte Monoheteroporphyrine zugänglich.⁴⁵ Bei dem 3+1-Ringschluss sind nur sehr wenig Nebenreaktionen zu beobachten und es werden Ausbeuten bis zu 90 % erreicht. Hierbei gilt aber, je komplexer das eingesetzte Tripyrran ist, um so schwieriger lässt es sich synthetisieren. Damit liegen die Gesamtausbeuten der Porphyrine, ausgehend vom Pyrrol, im Bereich der säurekatalysierten Kondensation von Pyrrol mit Aldehyden.



Schema 13: 3+1-Ringschluss von Tripyrranen mit 2,5-difunktionalisierten Pyrrolen.

2. 2. 4 Ringschluss von offenkettigen Tetrapyrrolosystemen (4+0)⁴⁶

Die Synthese von β -substituierten Porphyrinen mit einem völlig unsymmetrischen Substituentenmuster ohne Nebenprodukte gelingt nur über den schrittweisen Aufbau eines linearen Tetrapyrrols mit anschließender Zyklisierung. Mögliche offenkettige Tetrapyrrole **20 – 25** sind in *Schema 14* dargestellt.



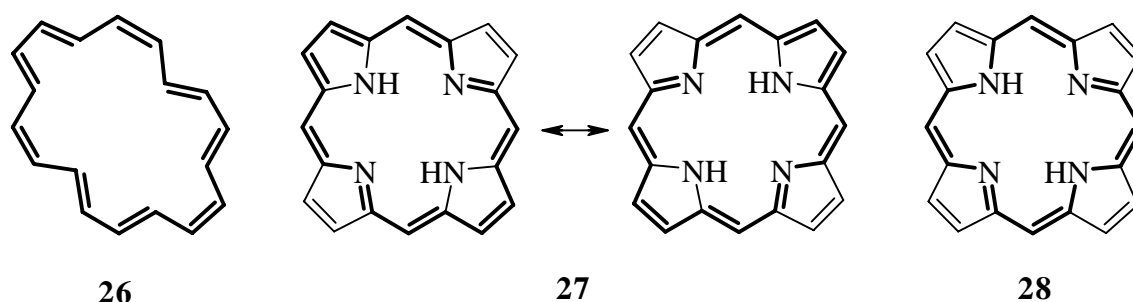
Schema 14: Offenkettige Tetrapyrrole und ihr Einsatz zur Porphyrinsynthese.

Dabei lassen sich nur Bilane **20**, *b*-Bilene **22** und *a,c*-Biladiene **24** zu den entsprechenden Porphyrinen umsetzen. Die *a,c*-Biladiene **24** werden auf Grund ihrer Stabilität gegenüber Säuren am häufigsten eingesetzt.

3 Eigenschaften von Porphyrinen

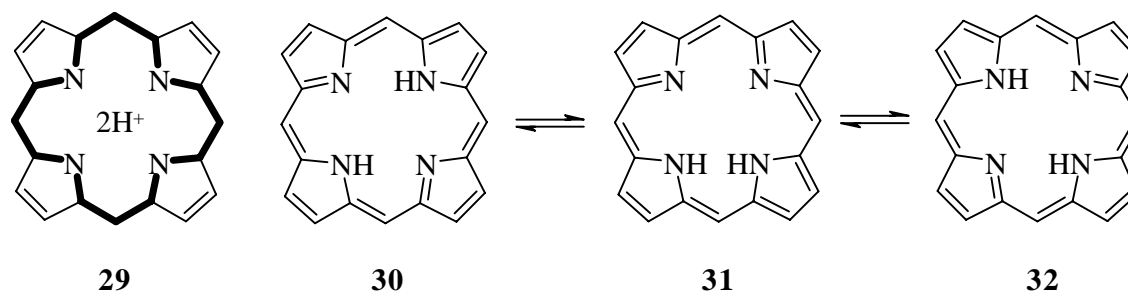
3.1 Chemische Eigenschaften

Der Porphyrinmakrozyklus ist ein konjugiertes System und weist eine Vielzahl von mesomeren Grenzstrukturen auf. Es besitzt 22 π -Elektronen, wobei aber nur 18 delokalisiert sind. Dies entspricht der Hückelregel ($4n+2$) der Aromatizität und ist mit dem 18-Annulensystem **26** vergleichbar (*Schema 15*). Neuere molekülmechanische Rechnungen zeigen aber auch die Ausbildung eines sogenannten aromatischen „inneren Kreuzes“ **28**.⁴⁷



Schema 15: Mesomere Grenzstrukturen des Porphyrins im Vergleich zur Struktur des [18]-Annulens.

Von den vier Pyrrolstickstoffatomen gehören jeweils zwei zum aromatischen System. Durch die Tautomerie der NH-Protonen ist eine genaue Zuordnung aber oft nicht möglich. Durch spektroskopische und röntgenstrukturanalytische Methoden konnten bisher vier Formen **29** – **32** nachgewiesen werden (*Schema 16*).⁴⁸ Dabei sind die beiden *trans*-NH-Tautomere **30** und **32** aus sterischen Gründen favorisiert.



Schema 16: Mögliche NH-Tautomere des Porphyrins.

Der aromatische Charakter der Porphyrine zeigt sich auch in ihrer Reaktivität und dem Reaktionsverhalten. So sind die 18 delokalisierten π -Elektronen, die Aromatizität des Porphyrins ausmachen, elektrophilen Substitutionsreaktionen zugänglich. Dabei können die unsubstituierten *meso*- und β -Positionen des Porphyrins leicht nitriert, halogeniert, sulfoniert, formyliert, acyliert und deuteriert werden. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass der elektrophile Charakter des Porphyrins an der *meso*-Position am größten und diese somit am reaktivsten ist.⁴⁹ Bei *meso*-substituierten Porphyrinen erfolgt eine elektrophile Reaktion eher in β -Position. Aber auch der Angriff nukleophiler Reagenzien wie Alkylolithium ist möglich, hierbei ist das Porphyrinsystem eher mit Pyridin vergleichbar. Die vier nicht am aromatischen System beteiligten π -Elektronen verhalten sich dagegen wie olefinische Doppelbindungen und sind elektrophilen Additionsreaktionen, perizyklischen Reaktionen, Oxidationen und Reduktionen zugänglich. Die zentralen Stickstoffatome reagieren leicht mit elektrophilen Reagenzien und sind leicht zu protonieren und zu metallieren. Mittels Standardmetallierungsreaktionen lassen sich fast alle bekannten Metalle in das Tetrapyrrolo-system eingebaut werden.⁵⁰ Durch die veränderten Redoxeeigenschaften der Metalloporphyrine ist eine Vielzahl von Reaktionen leichter durchzuführen oder wird überhaupt erst möglich. Die chemische Reaktivität der Porphyrine hängt meistens von der sterischen und chemischen Umgebung ab, aber auch verschiedene andere Faktoren spielen eine große Rolle. So können Lösungsmittel, Konformation des Makrozyklus, Koordination des Zentralmetalls, Einfluß von Axialliganden, Aggregationseffekte und Selbstorganisation die Reaktivität stark beeinflussen bzw. kann durch Manipulation dieser Faktoren der Ablauf von Reaktionen gesteuert werden.

3.2 Physikalische Eigenschaften

Die herausragende Eigenschaft der Porphyrine ist ihre Farbigekeit. Der Name Porphyrin entstammt dem griechischen Wort *porphura*, welches im Altertum benutzt wurde, um die Farbe des Purpurs zu beschreiben und deutet so auf die meist violette Farbe dieser Verbindungsklasse hin. Bereits 1883 wurde von Soret eine intensive Absorptionsbande bei ungefähr 400 nm für Hämoglobin gefunden.⁵¹ Diese Soret-Bande ist mit einem molaren Extinktionskoeffizienten von ca. 400 000 die intensivste Bande im UV/Vis-Spektrum und ist charakteristisch für alle Tetrapyrrole mit einem konjugierten Ringsystem. In einem Bereich von 480 bis 700 nm sind bis zu vier schwächere Banden, die sogenannten Q-Banden, zu finden. Aus Anzahl und Intensität dieser Banden lassen sich wertvolle Informationen über das Substitutionsmuster und eventuell vorhandene Zentralmetalle gewinnen.

Oft sind Porphyrine Licht gegenüber instabil. Deshalb werden bei den photochemischen Untersuchungen von Porphyrinen zwei Kategorien unterschieden. Die erste Kategorie beinhaltet alle Reaktionen, die unter Erhalt des Tetrapyrrolgerüsts ablaufen. Dazu zählen die Photosensibilisierung und der Elektronentransfer bei Porphyrinen. In die zweite Kategorie gehören mit den Änderungen am Substituentenmuster und Ringöffnungen alle Reaktionen, die eine Modifikation oder einen Abbau des Porphyringerüsts zur Folge haben. Neben der Farbigkeit fallen unter anderem der hohe Schmelzpunkt (um 300 °C) der Porphyrine und die im Vergleich mit anderen organischen Substanzklassen sehr schlechte Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln auf. Dies ist auf das große aromatische System der Tetrapyrrole und die daraus resultierende Stabilität, die schlechte Ausbildung einer Solvathülle und die Möglichkeit der Selbstorganisation (stapelförmige Anordnung) der einzelnen Moleküle zurückzuführen. Die Standardmethoden zur Charakterisierung von organischen Substanzen finden auch bei den Porphyrinen Anwendung. Dabei kommt den NMR-spektroskopischen Untersuchungen besondere Bedeutung zu.⁵² Der bei allen aromatischen Systemen auftretende Ringstrom hat bei den Porphyrinen einen besonders großen Einfluß auf die Lage der verschiedenen Signale im ¹H-NMR-Spektrum. Da bei allen Betrachtungen zur Aromatizität das Porphyrin als [18]-Annulenanaloga aufgefasst wird, sollten die chemischen Verschiebungen der Protonen des Porphyrins mit denen des [18]-Annulens vergleichbar sein. So ist bei den Porphyrinen eine starke Abschirmung der NH-Protonen (ca. -3 ppm) und eine starke Entschirmung der äußeren β -Pyrrol bzw. *meso*-ständigen Protonen (> 8 ppm) zu beobachten.⁵³

3.3 Struktureigenschaften^{2,5}

Durch den aromatischen Charakter der Porphyrine sollte das Ringsystem planar sein, aber schon erste Röntgenkristallstrukturanalysen zeigten, dass der Makrozyklus eine signifikante Verformung aufweist.⁵⁴ Die seitdem an ca. 2500 Tetrapyrrolen durchgeführten Untersuchungen führen zu dem Schluss, dass Porphyrine nicht zu den typischen, aromatischen Systemen gehören, sondern hinsichtlich ihrer räumlichen Struktur eine Sonderstellung einnehmen. Sie zeigen auch den Einfluss der Konformation auf die chemische Reaktivität, die Redox- und den physikochemischen Eigenschaften. Bereits Woodward konnte bei seiner Totalsynthese des Chlorophylls nachweisen, dass die sterische Überladung von Tetrapyrrolen zur Ausbildung bestimmter Folgeprodukte führt.²⁷

Nichtplanare Porphyrine lassen sich durch die bessere Zugänglichkeit der inneren Stickstoffatome leichter metallieren⁵⁵ und protonieren. Die Änderungen in der Konformation führen auch zu Änderungen der Bindungslängen und -winkel. Das gesamte Absorptionsspektrum wird in den längerwelligen Bereich verschoben und steht in direkter Abhängigkeit mit der Konformation.⁵⁶ Je größer diese bathochrome Verschiebung ist, um so größer ist auch die Verzerrung des Porphyrinmakrozyklus. Bei allen nichtplanaren Porphyrinen sind veränderte Redoxeigenschaften zu beobachten. Je größer der Grad der Verbiegung ist, um so leichter lassen sich diese Tetrapyrrole oxidieren.⁵⁷ Eine eindeutige Aussage hinsichtlich der Reduzierbarkeit lässt sich nicht treffen. Trotz der oft großen Verzerrung des Porphyrinmakrozyklus hat der Verbiegungsgrad nur einen geringen Einfluss auf den Ringstrom und kann durch NMR-spektroskopische Untersuchungen nur selten nachgewiesen werden.⁵⁸ Durch π,π -Wechselwirkung der Orbitale ist bei den meisten nichtplanaren Porphyrinen eine schwache Fluoreszenz⁵⁹ nachzuweisen.

Einen Einfluss auf die Konformation haben nicht nur sterisch anspruchsvolle Substituenten, sondern auch das Zentralmetall, Axialliganden und bei biologisch relevanten Molekülen die Proteinumgebung. Alle bisherigen Untersuchungen an biologischen und synthetischen Systemen zeigen, dass die beobachteten Eigenschaften und Reaktivitäten zum großen Teil auf die Konformation der Tetrapyrrolysysteme zurückzuführen ist. Aus dem Grund ist sowohl bei der Synthese von Modellverbindungen als auch bei der Darstellung von Porphyrinen mit definierten Eigenschaften für die praktische Anwendung eine genaue Kenntnis der entsprechenden Konformation und deren Einfluss auf das Gesamtverhalten der Zielverbindung unbedingt erforderlich.

4 Applikationen von Tetrapyrrolen⁶⁰

Der Anwendungsbereich natürlicher und synthetischer Tetrapyrrolysysteme hat sich in den letzten Jahren stark ausgeweitet. Eine umfassende Betrachtung würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen und deshalb sollen im Folgenden nur stichpunktartig die wichtigsten Verwendungsmöglichkeiten genannt werden.

Die Untersuchungen zum Elektronentransfer und Ladungstrennungsvorgängen gehören seit langem zu den Anwendungsgebieten der Porphyrinchemie. Biomimetische Modellverbindungen dienen dabei dem besseren Verständnis der natürlichen Vorgänge bei der Photosynthese.⁶¹ Die Entwicklung geht in Richtung photovoltaischer, der Photosynthese nachempfundener, Zellen, die effizienter und kostengünstiger als bisherige Solarzellen sind.

Hämo- und Myoglobin sind verantwortlich für den Transport und die Speicherung von Sauerstoff in tierischen Organismen. Untersuchungen an entsprechenden Modellverbindungen dienen vor allem dem Verständnis der reversiblen Bindung des molekularen Sauerstoffs am Eisen(II)zentralmetall des Porphyrins.⁶² Gerade die reversible Speicherung von Sauerstoff in Lösungen ist für die Entwicklung von Blutersatzstoffen essentiell.

Die Eigenschaft der Porphyrine, durch Lichtanregung Energie an ihre Umgebung abzugeben und so beispielsweise Radikale zu bilden, ist bekannt. Bereits 1913 zeigte Meyer-Betz eindrucksvoll im Selbstversuch, dass 200 mg injiziertes Hämatoporphyrin bei Sonneneinstrahlung zu schweren Schädigungen des bestrahlten Gewebes und monatelanger Photosensitivität führten.⁶³ Seitdem ist die Entwicklung auf dem Gebiet der photodynamischen Therapie weit fortgeschritten. Mit Photofrin® ist seit 1998 das erste auf Tetrapyrrolen basierende Medikament zur Bekämpfung von Krebs in Kanada, den Niederlanden, Frankreich, Japan und den USA zugelassen. Inzwischen sind eine Vielzahl von photodynamischen Reagenzien entwickelt worden und bereits in klinischen Tests.⁶⁴ Die Anwendung ist dabei nicht nur auf die Bekämpfung verschiedener Krebsarten begrenzt, sondern umfasst auch die Sterilisierung von Blutkonserven und wird in der AIDS-Therapie und medizinischen Diagnostik verwandt. Eine weitere biochemische Anwendung der Porphyrine ist die Bekämpfung der Porphyria. Porphyrien sind Stoffwechselerkrankungen, die ihre Ursache in einer fehlerhaften Biosynthese von Hämoglobin im menschlichen Körper hat. Dadurch werden Stoffwechselprodukte in den Organen eingelagert und führen durch ihre photosensibilisierenden Eigenschaften zu schweren Gewebeschädigungen. Bestimmte Porphyrine können hier regulierend eingreifen und die Symptome dieser tödlichen Krankheit lindern.⁶⁵ Auch in den Materialwissenschaften spielen die Porphyrine eine zunehmende Rolle.⁶⁶ Neben ihrer Eignung als optische Speichermedien und Flüssigkeitskristalle finden sie auch in chemischen Sensoren für Gase, Anionen, Kationen und Metalle Verwendung. Verstärkt werden Multiporphyrinsysteme auch auf dem Gebiet der Nanotechnologie als molekulare Schalter und Drähte eingesetzt.

Metalloporphyrine sind auf dem Gebiet der organischen Synthese vor allem als Katalysatoren zu finden. Ihr Einsatzbereich erstreckt sich dabei hauptsächlich auf Polymerisations- und Ringöffnungsreaktionen der makromolekularen Chemie.⁶⁷ In den letzten Jahren ist aber auch der Einsatz von Zink- und Rutheniumporphyrine zur sogenannten chiralen Erkennung möglich geworden.⁶⁸

5 Aufgabenstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Synthese und Untersuchung von *meso*-alkylsubstituierten Porphyrinen und ihren Derivaten. Vor dem Hintergrund der Photosyntheseforschung ist dabei die Darstellung von nichtplanaren Tetrapyrrolosystemen als biomimetischer Modellverbindungen von besonderem Interesse. Da die meisten Porphyrine für weitere Umsetzungen zur Verfügung stehen sollen, ist auf eine effiziente Synthese hinzuwirken. Hierbei sind die Standardsynthesemethoden hinsichtlich ihrer Verwendung zur Darstellung verbogener Porphyrinsysteme zu prüfen. Eine Funktionalisierung der *meso*-alkylsubstituierten Porphyrine soll den Zugang zu Multikomponentensystemen ermöglichen.

Die einzelnen Aufgaben dieser Arbeit sind:

- 1) Synthese und Charakterisierung von *meso*-alkylsubstituierten Porphyrinchinonen als Elektronentransfer-Modellverbindungen. Besonderer Schwerpunkt liegt dabei auf der Darstellung nichtplanare Tetrapyrrolosysteme, um den Einfluss der Konformation auf die Synthese und die physikochemischen Eigenschaften untersuchen zu können. Dabei ist die Verwendbarkeit der bisher bekannten Standardsynthesemethoden zu prüfen. Eventuell auftretende Nebenreaktionen sind zu untersuchen. Zu den Zielverbindungen gehört als klassischer Vertreter der nichtplanaren Tetrapyrrole auch ein dodekasubstituiertes Porphyrinchinon.
- 2) Optimierung der Synthese von bekannten Tetraalkylporphyrinen als Ausgangsverbindungen für weitere Umsetzungen und die Darstellung eines 5,10,15,20-Tetraalkylporphyrins mit einem mittleren Verbiegungsgrad. Durch Einführung eines Substituenten am Pyrrolstickstoff soll die Möglichkeit eines zusätzlichen sterischen Anspruchs getestet werden. Weiterhin sind die entsprechenden Chlorine und Bakteriochlorine zu synthetisieren, um eine Aussage zur Stabilität reduzierter *meso*-Tetraalkylporphyrine treffen zu können.
- 3) Funktionalisierung der hergestellten Tetraalkylporphyrine. Durch Halogenierung und Formylierung der vorhandenen Porphyrine sollen Verknüpfungsstellen zum Aufbau von Multikomponentensystemen geschaffen und diese auch synthetisiert werden. Gleichzeitig steht die Entwicklung effizienter Synthesemethoden zur Darstellung definiert substituierter Tetrapyrrole im Vordergrund. Ziel ist dabei Synthese von Bisporphyrinen.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Joint Commission on Biochemical Nomenclature *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 779
- 2 Y. L. Lee, W. R. Scheidt, *Struct. Bonding (Berlin)* **1987**, *64*, 1.
- 3 E. F. Meyer Jr., *Acta Crystallogr.* **1972**, *B28*, 2162.
- 4 a) D. L. Culler, E. F. Meyer Jr., K. M. Smith, *Inorg. Chem.* **1977**, *16*, 1179. b) R. Guillard, C. Lecomte, K. M. Kadish, *Struc. Bonding (Berlin)* **1987**, *67*, 205.
- 5 M. O. Senge in *The Porphyrin Handbook* (Eds. K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guillard), Academic Press, San Diego, **1999**, *Vol. 1*, pp 239.
- 6 W. Jentzen, M. C. Simpson, J. D. Hobbs, X. Song, T. Ema, N. N. Y. Nelson, C. J. Medforth, K. M. Smith, M. Veyrat, M. Mazzanti, R. Ramasseul, J.-C. Marchon, T. Takeuchi, W. A. Goddard, J. A. Shelnut, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11085.
- 7 W. Jentzen, X. Z. Song, J. A. Shelnut, *J. Phys. Chem. B* **1997**, *101*, 1684.
- 8 R. Huber, *Eur. J. Biochem.* **1990**, *187*, 283.
- 9 a) M. O. Senge, *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* **1992**, *16*, 3. b) M. Ravikanth, T. K. Chandrashekar, *Struct. Bonding (Berlin)* **1995**, *82*, 105. c) M. Momenteau, C. A. Reed, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 659.
- 10 J. H. Dawon, M. Sono, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 1225.
- 11 J. C. Kendrew, R. E. Dickerson, B. E. Strandberg, R. G. Hart, D. R. Davies, D. C. Phillips, V. C. Shore, *Nature* **1960**, *185*, 422.
- 12 G. R. Moore, G. W. Pettigrew *Cytochromes c*, Springer Verlag, Berlin **1990**.
- 13 H. Scheer (Ed.), *Chlorophylls*, CRC Press, Boca Raton, **1991**.
- 14 a) J. Deisenhofer, O. Epp, K. Miki, R. Huber, H. Michel, *Nature (London)* **1985**, *318*, 618. b) J. Deisenhofer, H. Michel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 829; *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 872.
- 15 a) H. Michel, O. Epp, J. Deisenhofer, *EMBO J.* **1986**, *5*, 2445. b) M. E. Michel-Beyerle, M. Plato, J. Deisenhofer, H. Michel, M. Bixon, J. Jortner, *Biochim. Biophys. Acta* **1988**, *811*, 265.
- 16 J. R. Norris, D. E. Budil, P. Gust, C.-H. Chang, O. El-Kabbani, M. Schiffer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1989**, *86*, 4335.
- 17 M. Plato, K. Möbius, M. E. Michel-Beyerle, M. Bixon, J. Jortner, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7279.
- 18 a) R. E. Fenna, B. W. Matthews *Nature* **1975**, *258*, 573. b) B. W. Matthews, R. E. Fenna, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 309.

- 19 a) G. McDermont, S. M. Prince, A. A. Freer, A. M. Hawthornthwaite-Lawless, M. Z. Papiz, R. J. Cogdell, N. W. Isaacs, *Nature* **1995**, 374, 517. b) K. Sauer, R. J. Cogdell, S. M. Prince, A. Freer, N. W. Isaacs, H. Scheer, *Photochem. and Photo-biol.* **1996**, 64, 564.
- 20 a) W. Kühlbrandt, D. N. Wang, Y. Fujiyoshi, *Nature* **1994**, 367, 614. b) W. Kühlbrandt, *Nature* **1995**, 374, 497.
- 21 M. L. Ludwig, R. G. Matthews, *Ann. Rev. Biochem.* **1997**, 66, 269.
- 22 U. Ermler, W. Grabarse, S. Shima, M. Goubeaud, R. K. Thauer, *Science* **1997**, 278, 1457.
- 23 W. Wu, C. K. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3149.
- 24 F. Mancia, N. H. Keep, A. Nagawa, P. F. Leadley, S. McSweeney, B. Rasmussen, P. Bösecke, O. Diat, P. R. Evans, *Structure* **1996**, 4, 339.
- 25 B. R. Crane, L. M. Siegel, E. D. Getzoff, *Science* **1995**, 270, 59.
- 26 H. Fischer, K. Zeile, *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 468, 98.
- 27 a) R. B. Woodward, *Angew. Chem.* **1960**, 72, 631. b) R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 3800.
- 28 A. Eschenmoser, C. Wintner, *Science* **1977**, 196, 1410.
- 29 R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* **1973**, 33, 145.
- 30 H. Fischer, W. Gleim, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1935**, 521, 157.
- 31 a) J. B. Paine in *The Porphyrins* (Ed. D. Dolphin), Academic Press, New York, **1978**, Vol. 1, 101. b) J. E. Baldwin, J. C. Bottaro, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 624. c) D. H. R. Barton, S. Z. Zard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1098. d) D. H. R. Barton, J. Kervagoret, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **1990**, 46, 7587.
- 32 P. J. Rothmund, *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 57, 2010.
- 33 D. Dolphin, *J. Heterocycl. Chem.* **1970**, 7, 275.
- 34 a) P. J. Rothmund, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 58, 625. b) P. J. Rothmund, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 2915. c) P. J. Rothmund, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 267.
- 35 A. D. Adler, F. R. Longo, W. Shergalis, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3145.
- 36 A. D. Adler, F. D. Longo, J. D. Finarelli, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 32, 476.
- 37 B. Evans, K. M. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 5, 443.
- 38 a) J. S. Lindsey, H. C. Hsu, I. C. Schreiman, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4969. b) J. S. Lindsey, I. C. Schreiman, H. C. Hsu, P. C. Kearney, A. M. Marguerettaz, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 827.

- 39 J. S. Lindsey in *The Porphyrin Handbook* (Eds. K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard), Academic Press, San Diego, **1999**, Vol. 1, pp 46.
- 40 H. Fischer, H. Orth *Die Chemie des Pyrrols*, Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig, **1934**, Vol. 1.
- 41 a) P. S. Clezy, A. J. Liepa, *Aust. J. Chem.* **1970**, 23, 2443. b) D. H. Burns, K. M. Smith, *J. Chem. Res. (S)* **1990**, 178 c) C. H. Lee, J. S. Lindsey, *Tetrahedron* **1994**, 50, 11427 d) 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.
- 42 P. S. Clezy, A. W. Nichols, *Aust. J. Chem.* **1965**, 11, 1835.
- 43 G. P. Arsenault, E. Bullock, S. F. MacDonald, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4384.
- 44 a) J. L. Sessler, M. R. Johnson, S. E. Creager, J. C. Fettingner, J. A. Ibers, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 9310. b) J. L. Sessler, M. R. Johnson, V. Lynch, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4394. c) J. L. Sessler, T. D. Mody, D. A. Ford, V. Lynch, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 452.
- 45 M. J. Broadhurst, R. Grigg, A. W. Johnson, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 3681.
- 46 K. M. Smith in *The Porphyrin Handbook* (Eds. K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard), Academic Press, San Diego, **1999**, Vol. 1, 19.
- 47 M. K. Cyranski, T. M. Krygowski, M. Wisiorowski, N. J. R. van Eikema Hommes, P. von Rague Schleyer, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 187; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 177.
- 48 J. E. Falk, J. B. Willis, *Aust. J. Sci. Res. Ser. A* **1951**, 4, 579. b) L. E. Webb, E. B. Fleischer, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 667. c) D. Dodrell W. S. Caghey, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 2510. d) C. B. Storm, Y. Teklu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 1745.
- 49 R. B. Woodward, *Ind. Chim. Belge* **1962**, 11, 1293.
- 50 H. Brand, J. Arnold, *Coord. Chem. Rev.* **1995**, 140, 137.
- 51 S. Aronoff, *J. Phys. Chem.* **1958**, 62, 1124.
- 52 *The Porphyrin Handbook* (Eds. K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard), Academic Press, San Diego, **1999**, Vol. 5.
- 53 R. C. Haddon, V. R. Haddon, L. M. Jackmann, *Top. Curr. Chem.* **1971**, 16, 103.
- 54 J. L. Hoard, *Science* **1971**, 5, 1158. b) J. I. Hoard, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1973**, 206, 18.
- 55 J. Takeda, M. Sato, *Chem. Lett.* **1995**, 939.

- ⁵⁶ a) K. M. Barkigia, M. D. Berber, J. Fajer, C. J. Medforth, M. W. Renner, K. M. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8851. b) K. M. Barkigia, L. Chantranupong, K. M. Smith, J. Fajer, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7566. c) K. M. Barkigia, M. W. Renner, L. R. Furenlid, C. J. Medforth, K. M. Smith, J. Fajer, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3627. d) L. D. Sparks, C. J. Medforth, M.-S. Park, J. R. Chamberlain, M. R. Ondrias, M. O. Senge, K. M. Smith, J. A. Shellnutt, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 581.
- ⁵⁷ M. O. Senge, M. W. Renner, W. W. Kalisch, J. Fajer, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2000**, im Druck.
- ⁵⁸ a) C. J. Medforth, C. M. Muzzi, K. M. Shea, K. M. Smith, R. J. Abraham, S. Jia, J. A. Shelnutt, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, 833. b) C. J. Medforth, C. M. Muzzi, K. M. Shea, K. M. Smith, R. J. Abraham, S. Jia, J. A. Shelnutt, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, 839.
- ⁵⁹ M. Zimmer, R. H. Crabtree, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1062.
- ⁶⁰ *The Porphyrin Handbook* (Eds. K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard), Academic Press, San Diego, **1999** Vol. 6.
- ⁶¹ a) H. Kurreck, M. Huber, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 929; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 849. b) D. Gust, T. A. Moore, *Top. Curr. Chem.* **1991**, *159*, 105. c) M. R. Wasielewski, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 435.
- ⁶² J. P. Collman, L. Fu, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 455.
- ⁶³ F. Meyer-Betz, *Arch. Dtsch. Klein. Med.* **1913**, *112*, 476.
- ⁶⁴ R. K. Pandey, G. Zheng in *The Porphyrin Handbook* (Eds. K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard), Academic Press, San Diego, **1999** Vol. 6, pp 157.
- ⁶⁵ D. K. Lavalley *The Chemistry and Biochemistry of N-Substituted Porphyrins*, VCH, Weinheim, **1987**.
- ⁶⁶ J.-H. Chou, M. E. Kosal, H. S. Nalwa, N. A. Rakow, K. S. Suslick in *The Porphyrin Handbook* (Eds. K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard), Academic Press, San Diego, **1999**, Vol. 6, 44.
- ⁶⁷ T. Aida, S. Inoue in *The Porphyrin Handbook* (Eds. K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard), Academic Press, San Diego, **1999**, Vol. 6, pp 133.
- ⁶⁸ a) Y. Furushu, T. Kimura, Y. Mizuno, T. Aida, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5267. b) H. Ogoshi, T. Mizutani, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 81.