

Neuartige Porphyrinoide für Chemie und Medizin durch biomimetische Synthesen

Burchard Franck* und Ansgar Nonn

1926 synthetisierten Hans Fischer und Bruno Walach die ersten Porphyrine^[1]. Derzeit erscheinen jährlich mehr als 1 400 neue Veröffentlichungen über Synthesen und Anwendungen von Porphyrinen^[2]. Das damit dokumentierte große Interesse an diesen Verbindungen steht in einem Mißverhältnis zu deren Verfügbarkeit. So kosten derzeit 5 mg der für Forschung und Anwendung besonders wichtigen Porphyrine bis zu 500 DM (siehe Schema 3). Möglichkeiten für einen besseren Zugang zu Porphyrinen bieten biomimetische Synthe-

sen. Durch solche Synthesen nach dem Vorbild der Natur lassen sich auch neuartige Porphyrinoide gewinnen, die sich von den Porphyrin-Naturstoffen unterscheiden. Dies betrifft unter anderem käfigartige *N,N'*-überbrückte Porphyrinogene, umgewendete Porphyrinoide (N-Atome in der äußeren Peripherie) und insbesondere Porphyrine mit erweiterten Ringsystemen. Zu den ringerweiterten Porphyrinen zählen Superarene mit bis zu 34 π -Elektronen, deren ausgeprägte Aromatizität durch ¹H-NMR-Spektroskopie, Bindungslängenaus-

gleich, planare Strukturen und elektrophile Substitutionen nachgewiesen ist. Mit ihren scharfen Absorptionsbanden, den intensivsten (ϵ -Werte > 1 000 000), die bisher bei organischen Farbstoffen gefunden wurden, sowie als effiziente Photosensibilisatoren eröffnen die ringerweiterten Porphyrine interessante Perspektiven für Photochemie und Photomedizin.

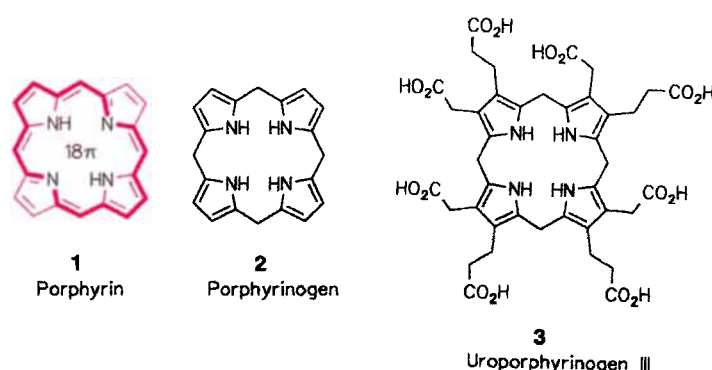
Stichworte: Aromatizität · Biomimetische Synthesen · Farbstoffe · Porphyrine · Tumorthherapie

1. Einleitung

Porphyrine sind wichtig für alle Organismen^[3,4]. Als Komplexligenanden für katalytisch wirksame Metalle üben sie in Lebewesen unentbehrliche Funktionen aus. Dies betrifft sowohl den eigenen Stoffwechsel als auch die Energieversorgung atmender Lebewesen über die Assimilation in anderen Organismen. Das tiefrote Porphyrin **1** enthält ein cyclisch konjugiertes 18 π -Elektronensystem vom Annulentypp (Schema 1). Durch Anlagerung von sechs Wasserstoffatomen entsteht aus **1** das farblose und hochreaktive Porphyrinogen **2**. Die Porphyrinogene sind luftempfindlich und werden leicht zu den entsprechenden Porphyrinen rückoxidiert.

Wegen der Vielzahl der vom Porphyrin-Grundkörper abgeleiteten Naturstoffe und Syntheseprodukte hat es sich als zweckmäßig erwiesen, diese unter der Bezeichnung *Porphyri-noide* (vgl. Steroide, Alkaloide) zusammenzufassen. Für die natürlichen Porphyrine, Porphyrinogene, Chlorine, Corrine ist es nach heutiger Kenntnis nicht nur formal, sondern auch biogenetisch ge-

rechtfertigt, sie als Porphyrinoide zu bezeichnen, da sie alle aus einer gemeinsamen Biosynthesestufe, dem Uroporphyrinogen III **3**, hervorgehen (Schema 1)^[5-7].



Schema 1. Struktur der Porphyrinoide 1–3.

Für die Bedürfnisse der Organismen entwickelte die Natur eine Bioproduktion von Porphyrinoiden, deren Dimensionen abgeschätzt werden können. Beginnen wir mit dem Porphyrinoid Vitamin B₁₂, dessen Mangel perniziöse Anämie verursacht. Der Mensch benötigt nur die außerordentlich geringe Menge von täglich 0.001 mg Vitamin B₁₂; das ergibt für die gesamte Erdbevölkerung einen Jahresbedarf von etwa 2000 kg. Der zur

[*] Prof. Dr. B. Franck
Organisch-chemisches Institut der Universität
Corrensstraße 40, D-48149 Münster
Telefax: Int. + 251/83-9772
E-mail: franck@uni-muenster.de
Dr. A. Nonn
Bayer AG
Rheinuferstraße 7–9, D-47829 Krefeld
Telefax: Int. + 2151/88-7703

Atmung benötigte rote Blutfarbstoff Häm wird im Menschen – umgerechnet auf die Erdbevölkerung – in der Menge von 500 000 Jahrestonnen, d.h. etwa der Beladungsmenge von 25 000 Eisenbahnwaggons, gebildet^[8,9]. Dementsprechend dürfte die Häm-Gesamtproduktion aller atmenden Organismen

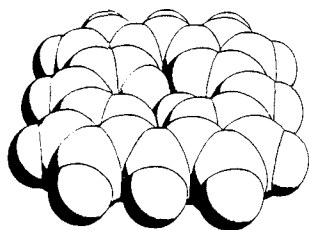


Abb. 1. MOPLO-Darstellung^[12] des unsubstituierten Porphyringerüsts.

bei mindestens 10 Millionen Jahrestonnen liegen. Wesentlich umfangreicher ist die auf 10⁹ Tonnen jährlich^[10,11] geschätzte Bildung von Chlorophyllen in der Pflanzenwelt.

Neben der Bioproduktion von Porphyrinoiden kommt ihrer chemischen Synthese große Bedeutung zu. Zunehmend läßt das Porphyringerüst eine Vielfalt an Reaktionen, Umwandlungen und Eigenschaften erkennen, die angesichts seiner kompakten Struktur (Abb. 1) auf den ersten Blick überraschend erscheint. – In den letzten 27 Jahren wurden von den *Chemical Abstracts* mehr als 20 000 Veröffentlichungen über Porphyrine unterschiedlicher Struktur registriert^[12]. Dabei nahm die Zahl der jährlich erscheinenden Veröffentlichungen über Porphyrine von 234 (1967) auf 1414 (1994) zu. – Hinzu kommen zahlreiche strukturverwandte Porphyrinoide, deren Ringsystem von dem von 1 abweicht. Eine Auswahl der Anwendungsgebiete von Porphyrinoiden in Chemie und Medizin ist in Schema 2 zusammengestellt.

Chemie	Medizin
Komplexchemie	Diagnose von Porphyrinen
Lichtumwandlung	Cytochrom-Oxidase-Modelle
Autoxidationskatalyse	Phototoxizität
Aromatizität	Tumorthherapie
UV/VIS/NIR-Sensoren	Virenzerstörung

Schema 2. Porphyrine in Anwendung und Forschung.

Im Hinblick auf die in Schema 2 genannten Gebiete ergeben sich folgende Ziele: 1) Die Entwicklung leistungsfähiger Syntheseverfahren für Porphyrinoide. 2) Die Erforschung des Zugangs und der Existenzgrenzen für strukturell neuartige Porphyrinoide. 3) Die Synthese maßgeschneiderter Porphyrinoide für Untersuchungen über Aromatizität, Elektronenspektroskopie und photomedizinische Anwendungen. Die Ergebnisse dieser drei Zielsetzungen bilden den Inhalt der folgenden Ausführungen.

2. Müssen synthetische Porphyrinoide teurer sein als Gold?

Trotz der vielversprechenden Entwicklungen des Einsatzes von Porphyrinoiden in Chemie und Medizin leidet diese Forschung an einem schwerwiegenden Hindernis: Die Mehrzahl der benötigten Porphyrinoide erfordert aufwendige, vielstufige Synthesen mit geringen Gesamtausbeuten.

Zur Erläuterung der Verfügbarkeit seien für die vier wichtigen Porphyrine 1, 4–6 die derzeitigen Listenpreise genannt (Schema 3)^[13]. Obwohl das einfache Porphyrin 1 als eine der wichtigsten aromatischen Verbindungen der Natur anzusehen ist, kann es nicht einfach synthetisiert werden. Dementsprechend hoch ist sein Preis (Schema 3). Octaethylporphyrin 4^[14,15] ist wegen seiner Ähnlichkeit zu den natürlichen Porphyrinen ein vielverwendetes Syntheseporphyrin. Beim Uroporphyrin-III-octamethylester 5 handelt es sich um ein Derivat des Uroporphyrinogens III 3, der gemeinsamen Biosynthesestufe sämtlicher Porphyrine und cyclischer Tetrapyrrole der Biosphäre^[15–17]. Daher beträgt seine alljährliche Bildung in Organismen nach dem zuvor Gesagten mehr als eine Milliarde Tonnen. Dessen Preis ist dennoch so hoch (Schema 3), da 5 nicht für praktische Zwecke aus natürlichem Material isolierbar ist und seine chemische Synthese zahlreiche Reaktionsstufen erfordert^[16,17]. Im Gegensatz dazu steht Hämin 6 aus Schlachthofblut als Porphyrin-Rohstoff reichlich^[18] zur Verfügung.

Burchard Franck, geboren 1926 in Hamburg, studierte an den Universitäten Hamburg und Göttingen Chemie. Nach seiner Diplomarbeit über Digitalis-Glycoside bei R. Tschesche in Hamburg promovierte er 1952 bei H. Brockmann in Göttingen über Antibiotica aus Streptomyceten. 1959 habilitierte er sich für das Fach Organische Chemie an der Universität Göttingen. 1963 folgte er einem Ruf an die Universität Kiel und 1968 an die Universität Münster als Professor für Organische Chemie und Institutsdirektor. Er war Gastprofessor in den USA, Norwegen, Schweiz, China und Indien. Er erhielt unter anderem die Richard-Kuhn-Medaille der Gesellschaft Deutscher Chemiker und die Adolf-Windaus-Medaille der Universität Göttingen. Seine neueren Forschungsarbeiten umfassen die Gebiete Mycotoxine, Biosynthese und biomimetische Synthesen, Isotopenmarkierung, neuartige Porphyrine, Superaromatizität und Phototherapie.

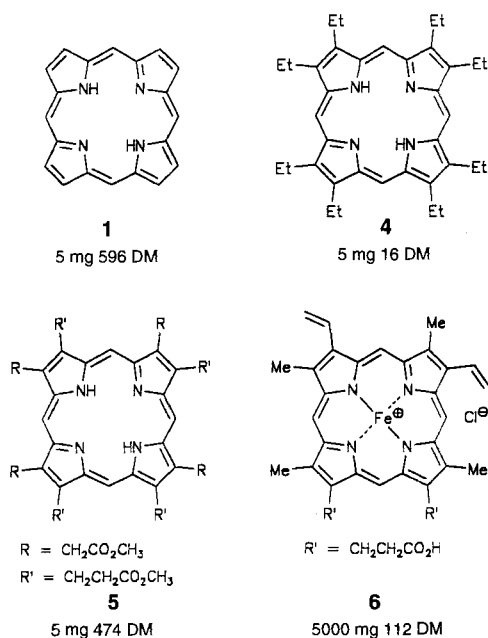


B. Franck



A. Nonn

Ansgar Nonn, geboren 1962 in Bad Honnef, studierte von 1984 bis 1989 Chemie an den Universitäten Köln und Münster. Er promovierte 1991 bei B. Franck mit einer Dissertation über selektive Porphyrin-Synthesen durch Konformationskontrolle bei der Cyclisierung. Von 1991 bis 1992 arbeitete er als Postdoc bei K. P. C. Vollhardt in Berkeley, USA, wo er Studien zur Cyclisierung von N-Heterocyclen mit Cobaltkomplexen durchführte. 1992 trat er in den Bereich Grundlagenforschung der Bayer AG in Leverkusen ein. Seit 1993 ist er als Projektleiter in der Diagnosticaentwicklung im Werk Uerdingen tätig.

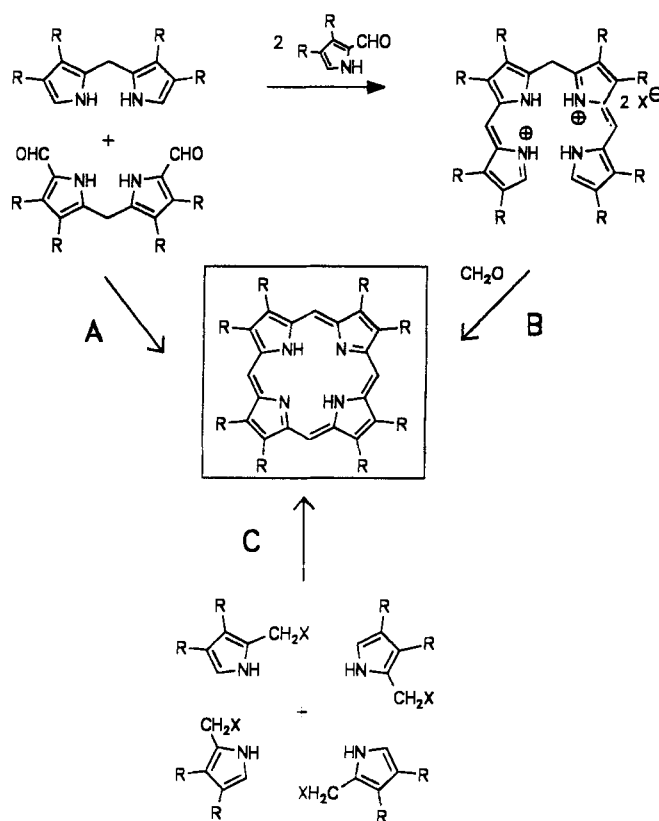


Schema 3. Listenpreise für Porphyrin **1**, Octaethylporphyrin **4**, Uroporphyrin-III-octamethylester **5** und Häm **6**[13]. Zum Vergleich: 5 g Gold kosten etwa 90 DM[19].

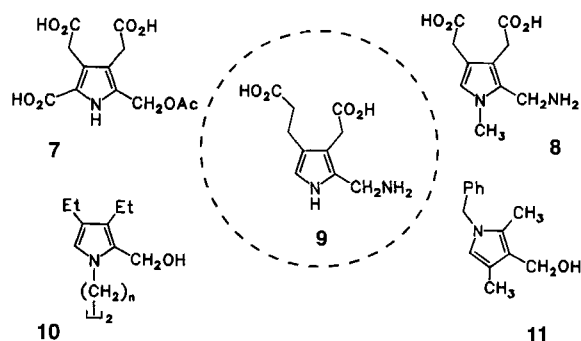
Der Chemiker ist gut beraten, wenn er sich – ebenso wie die Natur – bei der Konzeption seiner Synthesen auf Porphyrine konzentriert, die in allen acht β -Pyrrolpositionen Substituenten tragen. Fehlen diese, so ist, wie ganz extrem beim einfachen Porphyrin **1**, mit geringer Cyclisierungsausbeute, Unbeständigkeit und schlechter Löslichkeit zu rechnen, falls nicht die CH-Brücken zwischen den Pyrrolringen stabilisierende Gruppen tragen.

Die drei meistverwendeten Syntheseverfahren für β -substituierte Porphyrinoide sind in Schema 4 zusammengefasst. Es handelt sich um den von McDonald et al.^[20] optimierten Dipyrromethan-Weg **A** Hans Fischers^[21], um das Biladien-Verfahren **B**^[22] und um die cyclisierende Kondensation von vier Monopyrrolen **C**, ähnlich der Porphyrin-Biosynthese^[23]. Alle drei Methoden basieren auf der erstaunlich selektiven Cyclisierungstendenz offenkettiger Tetrapyrrol-Zwischenstufen^[24, 25]. Von den drei Syntheseverfahren hat sich der biomimetische Weg sowohl hinsichtlich der Ausbeuten als auch wegen der geringen Stufenzahl und der Vielfalt der synthetisierbaren Produkte als besonders leistungsfähig erwiesen^[23, 26–29].

Vorbild der biomimetischen Porphyrin-Synthesen ist die Natur mit ihrer Biosynthese lebenswichtiger cyclischer Tetrapyrrole aus dem Monopyrrol Porphobilinogen **9** (Schema 5)^[5, 6]. Dieses lässt sich, wie zuerst von Cookson und Rimington^[23] gezeigt, entsprechend Schema 4, Weg **C**, säurekatalysiert zunächst in Uroporphyrinogene und anschließend in Uroporphyrine überführen. Um Möglichkeiten und Grenzen biomimetischer Porphyrin-Synthesen aus Pyrrol-Vorstufen zu erproben, synthetisierten wir eine Reihe von Derivaten von Porphobilinogen **9** und untersuchten deren säurekatalysierte Kondensationen. Das Ergebnis übertraf alle Erwartungen. Trotz der erheblich veränderten Strukturen der in Schema 5 gezeigten Monopyrrole **7**, **8**, **10** und **11** gegenüber der des Biosynthesebausteins Porphobilinogen **9** lieferten die Kondensationen hohe Ausbeuten.



Schema 4. Drei Synthesewege zu Porphyrinen: **A** = Dipyrromethan-Weg; **B** = Biladien-Weg; **C** = biomimetischer Weg.

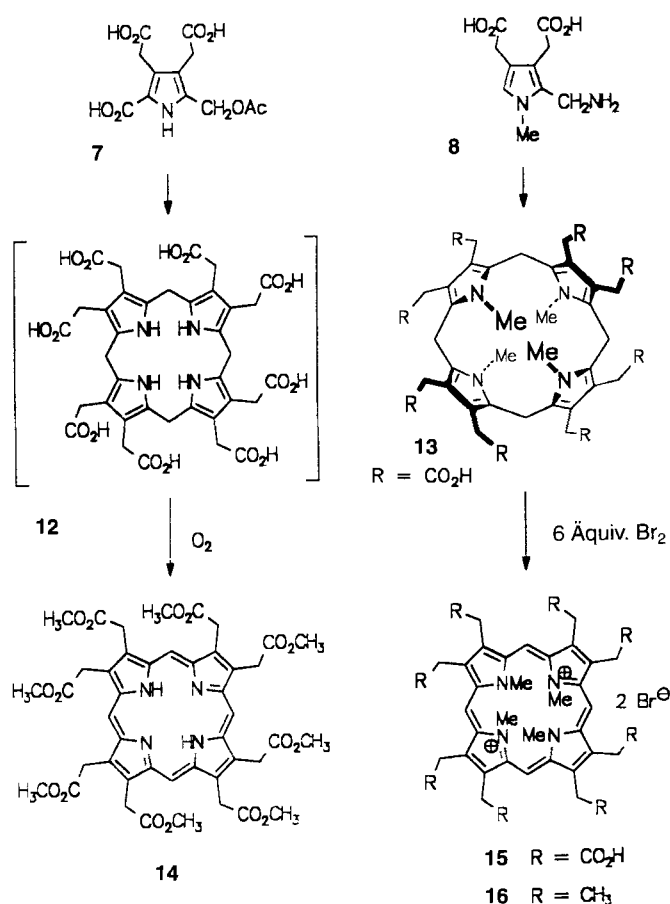


Schema 5. Pyrrole für biomimetische Synthesen.

3. Porphyrin-Vielfalt durch biomimetische Synthesen: wohlfeile, *N*-substituierte, *N,N'*-überbrückte und invertierte Porphyrinoide

Die Porphyrin-Biosynthesevorstufe Porphobilinogen **9** ergibt bei der säurekatalysierten Cyclokondensation wegen der unterschiedlichen Seitenketten in den β -Pyrrolpositionen Gemische isomerer Uroporphyrine. Besser geeignet als Ausgangsverbindung für biomimetische Synthesen ist daher das Porphobilinogen-Derivat **7** mit zwei gleichartigen Essigsäure-Seitenketten^[27]. Darüber hinaus ist die Aminogruppe von **9** in **7** durch die bessere *O*-Acetyl-Abgangsgruppe ersetzt und die andere α -

Position durch eine Carboxygruppe reversibel geschützt. Der Heterocyclus **7** ergab bei der Cyclokondensation in hohen Ausbeuten Porphyrinogenoctaessigsäure **12** (Schema 6). Diese ist autoxidierbar und wird nach oxidativer Aufarbeitung als Octamethylester **14** gewonnen. Der Octaester **14** unterscheidet sich vom teuren Uroporphyrin-III-Derivat **5** (siehe Schema 3) nur durch den Austausch von vier Propionsäure- gegen Essigsäureeinheiten und erwies sich daher als eine gut zugängliche, nützliche Modellverbindung für biologische Untersuchungen.



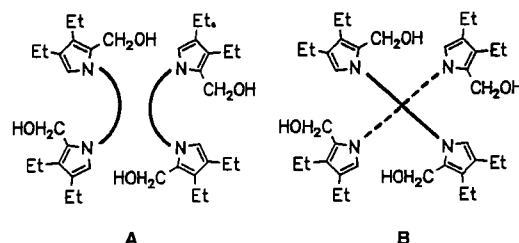
Schema 6. Biomimetische Synthesen von [18]Porphyrinen.

Die biomimetische Kondensation von *N*-Methylnorporphobilinogen **8** zum *N,N',N'',N'''*-Tetramethylporphyrinogen **13** erschien wenig aussichtsreich. Da Porphyrine nicht vollständig *N*-methyliert werden können^[30, 31], lag die Annahme nahe, daß *N,N',N'',N'''*-Tetramethylporphyrine nicht existenzfähig sind. Wir konnten jedoch zeigen, daß die säurekatalysierte Kondensation von **8** in 17% Ausbeute das kristallisierte *N,N',N'',N'''*-Tetramethylporphyrinogen **13** ergibt^[26]. Dies war ein besonders überzeugendes Beispiel für die Leistungsfähigkeit des biomimetischen Prinzips in der Porphyrin-Synthese. Die Kristallstrukturuntersuchung ergab, daß **13** eine für Porphyrinogene ungewöhnliche Struktur aufweist^[32], in der die benachbarten Pyrrolringe stark gegeneinander verdreht sind. Dadurch wird **13** jedoch nicht instabil, sondern zeigt eine hohe Resistenz gegenüber Oxidationsmitteln.

Um **13**, das erste autoxidationsbeständige Porphyrinogen, in das entsprechende bisquartäre *N,N',N'',N'''*-Tetramethylpor-

phyrin **15** zu überführen, bedurfte es stärkster Oxidationsmittel wie elementares Brom oder Cer(IV)-ammoniumnitrat^[6, 33]. Obwohl **15** keine exakt planare Struktur haben kann, zeigt sein Octamethylester im ¹H-NMR-Spektrum einen signifikanten diamagnetischen Ringstromeffekt, der dem des aromatischen [18]Annulens **33** von Sondheimer (siehe Schema 12)^[34] ähnelt. So liegen die stark tieffeldverschobenen Resonanzsignale der Methinprotonen bei $\delta = 10.40$ und die der NCH₃-Protonen bei $\delta = -4.31$ ^[6]. Diese Werte wurden durch die entsprechenden Daten des ähnlichen Octaethyl-*N,N',N'',N'''*-tetramethylporphyrinogens (**13**, R = CH₃ statt CO₂H)^[35, 36] und des Porphyrins **16** sowie dessen Kristallstrukturbestimmung durch Vogel bestätigt^[36].

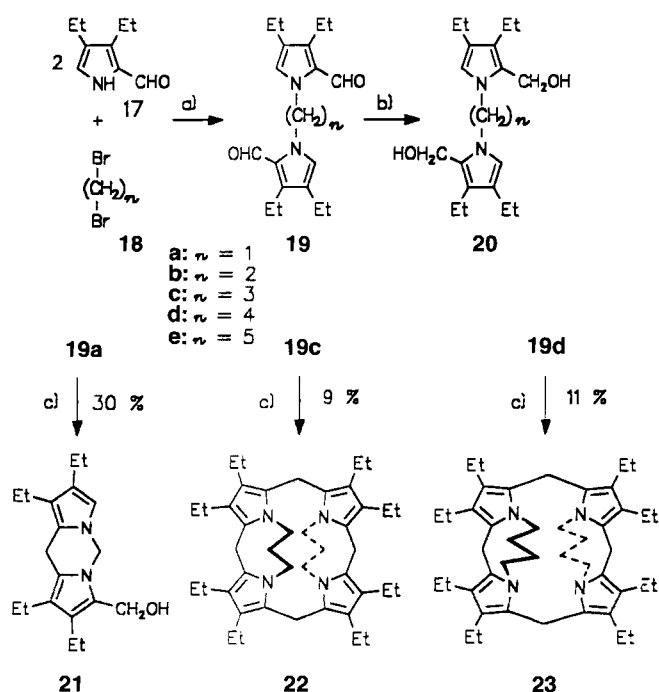
Ermutigt durch diese Ergebnisse nahmen wir die Synthese und biomimetische Kondensation *N,N'*-überbrückter Dipyrrolvorstufen in Angriff^[28]. Da im *N,N',N'',N'''*-Tetramethylporphyrinogen **13** die sich gegenüberstehenden *N*-Methylgruppen paarweise auf derselben Seite aus der Molekülebene herausragen, könnte es sterisch möglich sein, sie mit einer Alkylkette geeigneter Länge zu verbrücken. Hierfür kamen prinzipiell die in Schema 7 gezeigten Möglichkeiten **A** und **B** mit parallelen bzw. gekreuzten *N,N'*-Brücken in Betracht. In beiden Fällen würden neuartige polycyclische Tetraazaverbindungen entstehen.



Schema 7. Zwei Möglichkeiten der Bildung *N,N'*-überbrückter [18]Porphyrinogene bei der säurekatalysierten Kondensation von *N,N'*- α,ω -Alkylendipyrrolen.

Die Synthese der als Vorstufen für die *N,N'*-überbrückten Porphyrinogene geeigneten *N,N'*- α,ω -Alkylendipyrrole **19a–e** erfolgte durch Kondensation des Diethylpyrrolcarbaldehyds **17** als Kaliumsalz mit den α,ω -Alkylendibromiden **18a–e** (Schema 8)^[28]. Die erhaltenen Di(pyrrolcarbaldehyde) **19** sind als vinyloge Säureamide stabile Depotverbindungen, die jeweils vor der weiteren Umsetzung durch Reduktion mit NaBH₄ zu den Diolen **20** aktiviert und in situ eingesetzt wurden. Die Ausbeuten der über einen oder vier Einzelschritte erfolgenden säurekatalysierten Kondensationen zu **21–23** hängen ausgeprägt von der Alkylkettenlänge sowie von transanularen Wechselwirkungen innerhalb der entstehenden Heteropolycyclen ab (Schema 8).

Während *N,N'*-Methyldipyrrol **19a** ausschließlich intramolekular zum neuartigen Dipyrrolo-1,3-piperazin **21** kondensiert, reagiert Ethyldipyrrol **19b** nur intermolekular zu undefinierten Polykondensaten. Die erhoffte intra-/intermolekulare Kondensation zu *N,N'*-überbrückten [18]Porphyrinogenen erfolgte, wie nach Modelluntersuchungen zu erwarten, erst bei höheren *N,N'*- α,ω -Alkylendipyrrolen, und zwar ab dem 1,3-Propandiyldipyrrol **19c**.

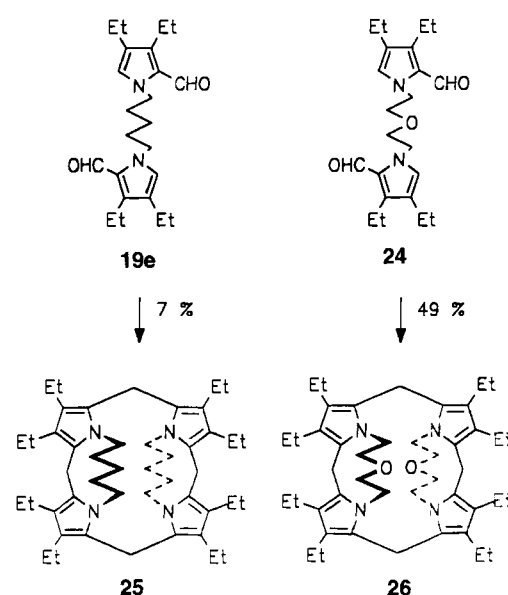


Schema 8. Synthesen der N,N' - α,ω -Alkyldipyrrole **19a–e** und die Umwandlung von **19a**, **19c**, **19d** in die überbrückten Polyheterocyclen **21–23** durch Reduktion und biomimetische Cyclisierung [28, 37]. a) KOH/DMSO, 20 °C; b) NaBH₄/MeOH, 20 °C; c) TosOH/MeOH/AcOH, –60 °C.

Die Dipyrrole **19c** und **19d** kondensierten intra-/intermolekular zu den [18]Porphyrinogenen **22** bzw. **23**. Diese enthalten jeweils zwei neue heterotricyclische Ringsysteme, die als Dipyrrolo-1,5-diazocan- bzw. Dipyrrolo-1,5-diazonan zu bezeichnen sind. Nach den folgenden Erkenntnissen liegen parallele Brücken zwischen zwei benachbarten N-Atomen (vgl. A in Schema 7) und nicht sich kreuzende N,N' -Brücken vor: 1) Bei der Umsetzung von **19c** wurde ein Dipyrrolo-1,5-diazocan (Halbmolekül) isoliert, das eine Zwischenstufe zum parallel überbrückten **22** ist [28]. 2) Im ¹H-NMR-Spektrum von **22** zeigen zwei Triplets für die Ethyl-CH₃-Gruppen an, daß das Molekül im Gegensatz zu einem gekreuzt N,N' -überbrückten [18]Porphyrinogen (vgl. B in Schema 7) nicht C₄-symmetrisch ist.

Die auf die Pyrrolcarbaldehyde bezogenen Ausbeuten der Porphyrinogene **22** und **23** (Schema 8) sind in Anbetracht der mehrstufigen Reaktionsfolge bemerkenswert hoch. Wegen der Prelog-Spannung mittelgroßer Ringe waren für **25** geringere Ausbeuten zu erwarten, falls nicht durch Austausch von CH₂-Gruppen gegen Sauerstoffatome transannuläre Wechselwirkungen abgebaut werden. Dies zeigte sich deutlich bei der säurekatalysierten Kondensation der Dipyrrole **19e** und **24** (Schema 9). Während für **25**, bedingt durch die Prelog-Spannung im Dipyrrolo-1,5-diazecan, die Ausbeute nur 7% beträgt, bewirkt der CH₂/O-Austausch in der N,N' -Brücke, der zum Dipyrrol **24** führt, eine signifikante Ausbeutesteigerung auf 49% für **26**.

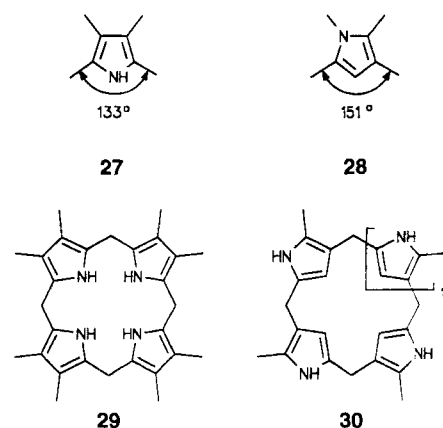
Ähnlich wie das N,N',N'',N''' -Tetramethyl[18]porphyrinogen **13** sind auch die N,N' -überbrückten Porphyrinogene **22**, **23** und **25**, **26** oxidationsbeständig. Wie in Anbetracht ihrer käfigartigen, dreidimensionalen Struktur zu erwarten, lassen sie sich im Gegensatz zu **13** auch unter energiereichen Bedingungen nicht zu [18]Porphyrinen dehydrieren. Beachtung als möglicher Ligand für Metallkomplexe verdient Octaethyl- N,N',N'',N''' -di(3-oxa-



Schema 9. Biomimetische Kondensation des α,ω -Pentadiyldipyrrols **19e** und des 3-Oxa- α,ω -Pentadiyldipyrrols **24** zu den doppelt N,N' -überbrückten [18]Porphyrinogenen **25** bzw. **26** (Reaktionsbedingungen siehe Schema 8) [28].

pentylen)porphyrinogen **26** wegen seines sphärischen Zentrums mit sechs Donoratomen [37].

Von vielfältigem Interesse war die Frage, ob sich durch biomimetische Kondensationen Porphyrinogene mit umgewendeten Pyrroleinheiten gewinnen lassen (Schema 10). Von solchen Invertoporphyrinogenen wie **30** [38], deren Stickstoffatome sich



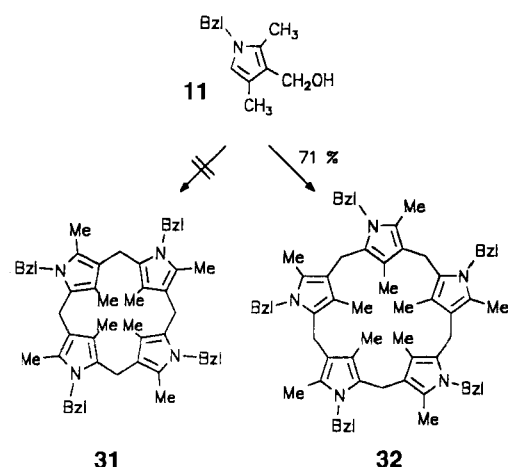
Schema 10. Vergleichende Winkelbetrachtung zur Bildung von Porphyrinogenen **29** und Invertoporphyrinogenen **30**.

nicht im Zentrum des Moleküls, sondern in dessen Peripherie befinden, sind aufschlußreiche Erkenntnisse zu erwarten, beispielsweise in bezug auf die Elektronenstruktur, die Komplexbildung oder die Konformationskontrolle bei der Cyclokondensation.

Für die Cyclokondensation war zu bedenken, daß die umgewendeten Pyrroleinheiten einen größeren Anteil der inneren Winkelsumme des zu bildenden Porphyrinogens beanspruchen (Schema 10). So beträgt der Winkel zwischen den α -Substituenten einer Pyrroleinheit **27** im Falle des normalen Porphyrinogens **29** 133° [39]; beim Invertoporphyrinogen **30** ist demgegen-

über der Winkel zwischen den am Makrocyclus beteiligten Pyrrolbindungen auf 151° erhöht. Daher sollte jede umgewendete Pyrroleinheit entweder eine Aufweitung des entstehenden Makrocyclus oder die Erhöhung der Ringspannung bewirken. Danach wären bei der säurekatalysierten Kondensation eines geeigneten Pyrrolbausteins cyclische Pentapyrrole zu erwarten.

Für die biomimetische Synthese von Invertoporphyrinogenen erwies sich ein zunächst in Betracht gezogenes Isomer von Porphobilinogen **9** (Schema 5) ebenso wie eine Reihe ähnlicher Monopyrrole als ungeeignet. Zum Erfolg führte die säurekatalysierte Kondensation von *N*-Benzylpyrrol **11**, bei dem die raumerfüllende Benzylgruppe im Sinne des konformativen helicalen Effekts^[24] den Ringschluß begünstigt (Schema 11)^[29]. **11** ergab in 71 % Ausbeute das farblose cyclische Pentapyrrol **32**. In Anlehnung an den von Gossauer et al.^[40] für pyrrolhomologe Porphyrine eingeführten Namen Pentaphyrin bezeichnen wir **32** als Invertopentaphyrinogen^[29].



Schema 11. Biomimetische Synthese des Invertopentaphyrinogens **32**^[29].

Das **32** entsprechende cyclische Tetrapyrrol **31** (Invertoporphyrinogen), das nach der Winkelbetrachtung (siehe Schema 10) erhebliche Ringspannung aufweisen sollte, ließ sich bei der Kondensation nicht nachweisen. Das Pentapyrrol **32** zeichnet sich durch hohe Oxidationsbeständigkeit aus. Während normale Porphyrinogene mehr oder weniger oxidationsempfindlich sind und sich *N,N',N'',N'''*-Methylporphyrinogen **13** unter energiereichen Dehydrierungsbedingungen in das entsprechende tiefrote Porphyrin **15** überführen läßt, gelingt dies beim Invertopentaphyrinogen **32** nicht. Als Erklärung bietet sich an, daß die Aromatisierung von **32** mit einer destabilisierenden Ladungshäufung an quartären Zentren verbunden wäre^[29].

Kürzlich gelang Furuta et al.^[41a] sowie Chmielewski et al.^[41b] der Nachweis, daß bei der nichtbiomimetischen Synthese von Porphyrinen aus Pyrrol und Arylaldehyden (Rothemund-Synthese^[41c]) neben Tetraarylporphyrinen in geringerer Ausbeute isomere Monoinvertoporphyrine entstehen. Dieses interessante Ergebnis zeigt, daß – in Einklang mit der Winkelsummenbetrachtung – auch bei der gleichgewichtskontrollierten säurekatalysierten Kondensation einfacher Pyrrole die Bildung normaler Porphyrine gegenüber der monoinvertierter Isomere bevorzugt ist.

4. Wege zu neuartigen Superarenen

Der Untertitel einer Monographie von Lloyd^[42] (Umschlagsbild, Abb. 2) formuliert eine Frage, die Organiker seit Kekulé fast ebenso bewegt wie die eigentliche Frage Shakespeares Hamlet bei seiner berühmten existentialen Betrachtung^[43]. Dank der wegweisenden Arbeiten von Sondheimer^[34] wissen wir, daß das auf dem Umschlagsbild oben rechts gezeigte [18]Annulen mit seinem cyclisch konjugierten 18π -Elektronensystem als hexavinylloges Benzol betrachtet werden kann.

Die π -Elektronenzahl von [18]Annulen **33** (Schema 12) entspricht der $(4n+2)$ -Regel von Hückel^[44]; die Kristallstrukturanalyse^[45] ergab eine planare Struktur mit Bindungslängenausgleich, und auch im ^1H -NMR-Spektrum verhält sich **33** wegen seines ausgeprägten diatropen Ringstroms aromatisch. Ebenso wie **33** enthalten die Porphyrine **1** ein cyclisch konjugiertes 18π -Elektronensystem, das als Diazaannulene zu bezeichnen ist. Drei weitere, den Porphyrinen verwandte Azaannulene sind das Corrol **34**^[46], das Homoporphyrin **35**^[47] und das Porphycen **36**^[48].

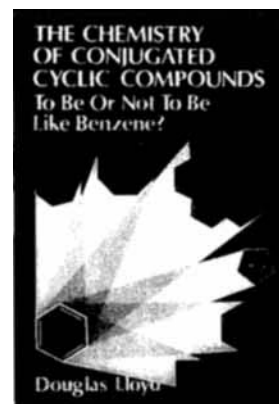
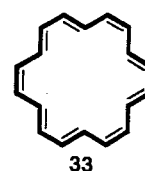
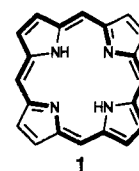


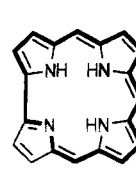
Abb. 2. Umschlagseite einer Monographie von Lloyd^[42] (Copyright 1989, Abdruck mit freundlicher Genehmigung des Verlags John Wiley & Sons, New York).



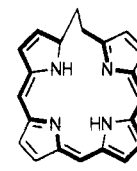
33
[18]Annulen



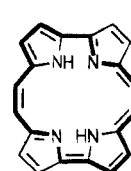
1
Porphyrin



34
Corrol



35
Homoporphyrin

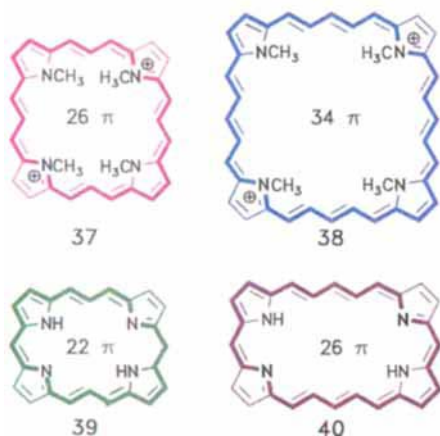


36
Porphycen

Schema 12. 18π -Elektronensysteme.

4.1. Biomimetische Synthesen von [26]- und [34]Porphyrinen

Wir hatten die Hoffnung, daß es möglich sein könnte, durch biomimetische Synthesen und verwandte Verfahren vinyloge Porphyrine aufzubauen. Tatsächlich gelang die Synthese der vier in Schema 13 gezeigten vinylogenen Porphyrinverbindungen mit 22π - (**39**), 26π - (**37**, **40**) und 34π -Elektronenperimetern (**38**). Nach unserem Nomenklaturvorschlag^[49, 50] werden vinyloge Porphyrine in Analogie zu Annulenen durch Voranstellen der π -Elektronenzahl des konjugierten Perimeters in eckigen

Schema 13. Vier vinyllogie Porphyrine mit 22 π -, 26 π - und 34 π -Elektronensystemen.

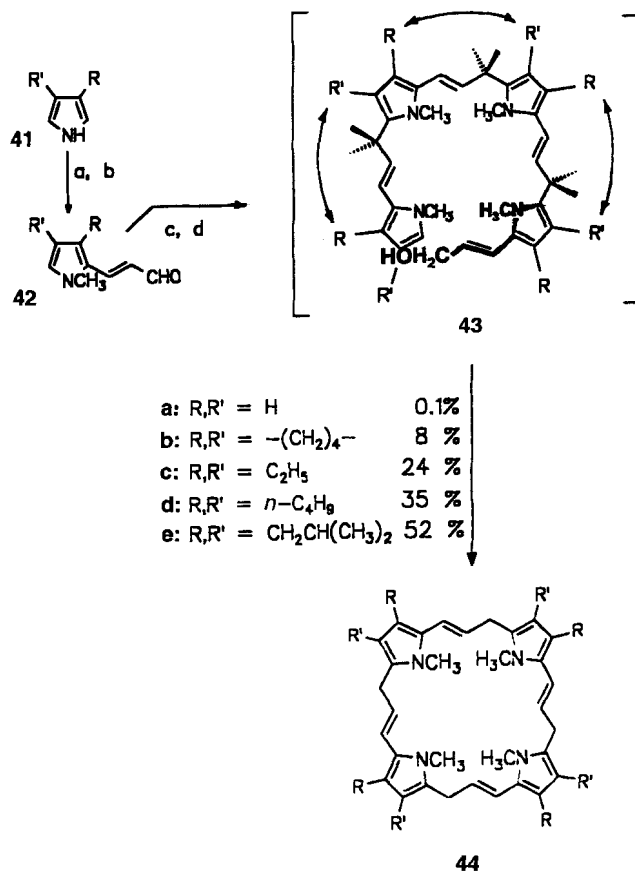
Klammern gekennzeichnet. Somit handelt es sich bei den Systemen 37–40 von Schema 13 um [22]-, [26]- und [34]Porphyrine. Es erwies sich weiterhin als zweckmäßig, deren Vorstufen in analoger Weise als [22]-, [26]- und [34]Porphyrinogene zu bezeichnen.

Einer Synthese vinylloger Porphyrine standen zunächst experimentelle^[34] und theoretische^[51] Erkenntnisse aus der Annulene-Chemie entgegen. So konnte für Annulene in Synthesearbeiten und HMO-Berechnungen übereinstimmend gezeigt werden, daß deren Resonanzenergie bis hin zum [22]Annulen eine Stabilisierung planarer, aromatischer Konformationen ermöglicht, während höhere Annulene in ihrem Verhalten konjugierten Olefinen entsprechen. Günstiger erschien die Situation bei den Porphyrinoiden. Aus dem Befund, daß einfache [18]Porphyrine chemisch beständiger sind als das [18]Annulen, ließ sich die Vermutung ableiten, daß die eckständigen Pyrrolringe die Verbindungen konformativ stabilisieren, ohne die annulenoide Konjugation zu beeinträchtigen.

Alle vier Porphyrine in Schema 13 zeichnen sich durch zuvor ungekannte extreme Eigenschaften im Bereich der Aromatizität und der Lichtabsorption aus. Sehr hohe diatrophe Ringstromeffekte in den ¹H-NMR-Spektren rechtfertigen ihre Benennung als Superarene. Mit molaren Extinktionskoeffizienten $\epsilon > 10^6$ der Soret-Banden übertreffen sie die intensivsten, bisher bekannten Farbstoffe.

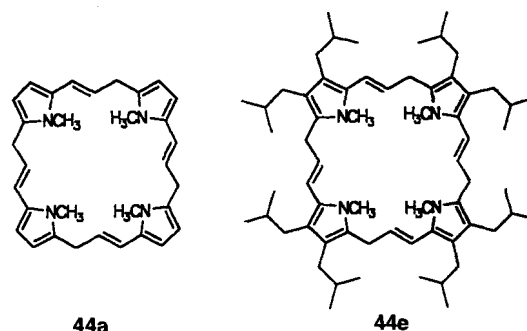
Als Ausgangsverbindungen zur Synthese vinylloger Porphyrinogene nach dem Ringschlußprinzip der Porphyrin-Biosynthese kamen Pyrrolylpropenale vom Typ 42 (Schema 14) in Betracht^[24c, 49]. Sie unterscheiden sich von der Porphyrin-Biosynthesevorstufe Porphobilinogen 9 (Schema 5) durch den Austausch der β -ständigen Seitenketten gegen Alkylgruppen und den Ersatz der Aminomethylengruppe durch eine Propenaleinheit. Darüber hinaus erwies es sich aus Stabilitätsgründen als notwendig, das NH-Wasserstoffatom durch einen Methylrest zu ersetzen. Um Informationen über Konformationseinflüsse auf die Ringschlußreaktion zu erhalten, wurden Pyrroleinheiten mit zunehmend sterisch anspruchsvollen β -Substituenten gewählt.

Die Pyrrolylpropenale 42a–e wurden durch vinyllogie Vilsmeier-Formylierungen^[52, 53] in zwei Schritten in hohen Ausbeuten aus den Monopyrrolen 41a–e gewonnen^[24c, 49]. Anschließende Reduktion der Aldehydgruppe und säurekatalysierte Kondensation der gebildeten reaktiven Pyrrolylpropenole

Schema 14. Biomimetische Synthese der [26]Porphyrinogene 44a–e^[24c, 49]. Reaktionsbedingungen: a) Dimethylaminoacrolein ($Me_2NCH=CH-CHO$)/POCl₃; b) KOH/DMSO, CH₃I; c) NaBH₄/MeOH; d) TosOH/AcOH.

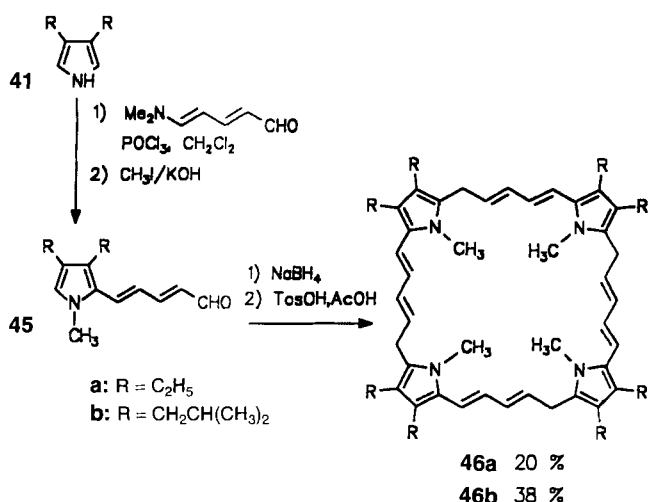
in situ lieferte die [26]Porphyrinogene 44a–e (Schema 14). Die Ausbeuten der Ringschlußreaktion hängen signifikant von der Raumerfüllung der β -Substituenten ab. Wie bei den biomimetischen Synthesen normaler [18]Porphyrine^[24] kann dies mit der Begünstigung einer helicalen Konformation des Übergangszustands bei der Cyclisierung des intermediären Tetrapyrrols 43 durch Wechselwirkungen der β -Substituenten benachbarter Pyrroleinheiten erklärt werden. Betrachtet man die Strukturen von 44a und 44e (Schema 15), so erscheint es auf den ersten Blick erstaunlich, daß die weit ausladenden Isobutylgruppen von 44e den Ringschluß nicht behindern, sondern gegenüber dem von 44a sogar wesentlich begünstigen.

Als nächstes stellte sich die Frage, ob der helicale Effekt^[24c] darüber hinaus bei der biomimetischen Cyclotetramerisierung



Schema 15. Strukturen von 44a und 44e.

von Monopyrrolen mit Pentadienal-Seitenketten wirksam sein kann. Solche Kondensationen sollten zu octavinylogenen Porphyrinogenen und [34]Porphyrinen führen. Die Ausgangsverbindungen **45 a, b** wurden analog zu den Aldehyden **42** durch bisvinylloge Vilsmeier-Formylierung der Dialkylpyrrole **41 c, e** (Schema 14) mit Dimethylaminopentadienal gewonnen (Schema 16). Nachfolgend wurde jeweils *N*-methyliert, die Aldehydgruppe reduziert und die erhaltenen, hochreaktiven Pyrrolylpentadienole in situ der säurekatalysierten Kondensation



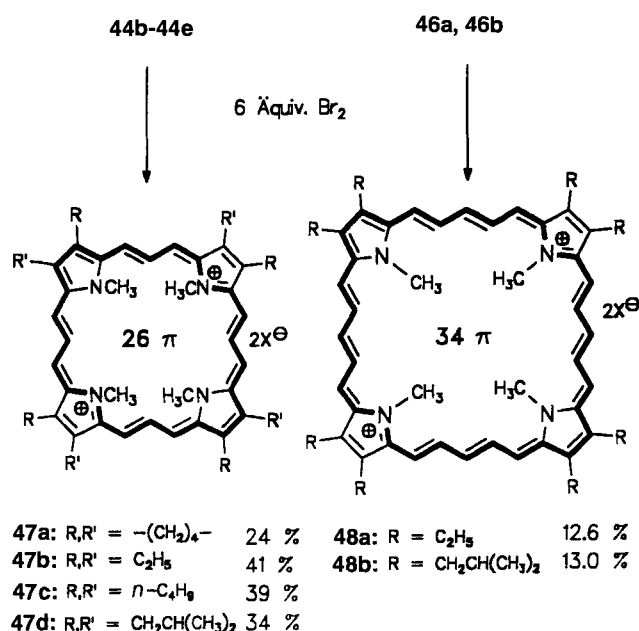
Schema 16. Biomimetische Synthese der [34]Porphyrinogene **46a** und **46b** [53, 54].

unterworfen. Die besonders schonende Aufarbeitung ergab dann die vollständig charakterisierten [34]Porphyrinogene **46a** und **46b** [53, 54]. Die Ausbeute für das Porphyrinogen **46b** mit seinen raumerfüllenden Isobutylgruppen ist fast doppelt so hoch wie für das Octaethylporphyrinogen **46a** und belegt eine auch hier noch wirksame Konformationskontrolle durch den helicalen Effekt [24c].

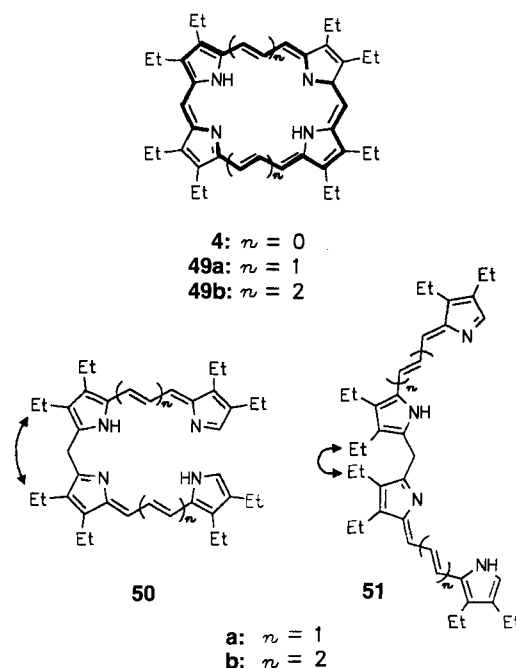
Sowohl die vier [26]Porphyrinogene **44b–e** als auch die beiden [34]Porphyrinogene **46a** und **46b** ließen sich mit genau sechs Äquivalenten Brom in Gegenwart von Polymerbase zu den tiefenfarbigen und aromatischen Porphyrinen **47a–d** bzw. **48a, 48b** dehydrieren (Schema 17) [24c, 53, 54]. Der glatte Verlauf dieser Dehydrierungen von cyclischen Polyenen mit je vier reaktiven Allylgruppen wäre ohne die aromatische Resonanzstabilisierung der Reaktionsprodukte kaum zu erklären. Die guten Ausbeuten bei der Dehydrierung (Schema 17) erweisen sich als weitgehend unabhängig vom sterischen Anspruch der β -Substituenten.

4.2. Synthesen von [22]- und [26]Porphyrinen mit dem Biladien-Verfahren

Wegen der schon erwähnten häufigen Verwendung von Octaethyl[18]porphyrin **4** von Hans Fischer et al. [14] kommt seinen Di- und Tetravinylogen, den [22]Porphyrinen **49a** bzw. den [26]Porphyrinen **49b** (Schema 18) besonderes Interesse zu. Während die für **4** entwickelten Synthesen auf der Kondensation von Monopyrrolen basieren, boten sich für die „rechteckigen“ C₂-symmetrischen Porphyrine **49a, b** vinyloge Versio-



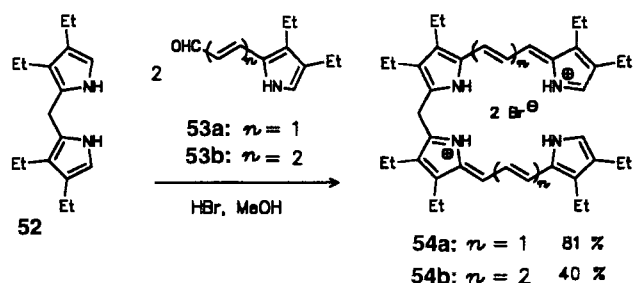
Schema 17. Dehydrierung der tetra- und octavinylogenen Porphyrinogene zu den [26]Porphyrinen **47** und zu den [34]Porphyrinen **48**.



Schema 18. Das Octaethyl[18]porphyrin **4** von Hans Fischer et al. [14] zusammen mit seinen Di- und Tetravinylogenen **49a** bzw. **49b** sowie die möglichen Konformationen **50** und **51** der Biladien-Vorstufen.

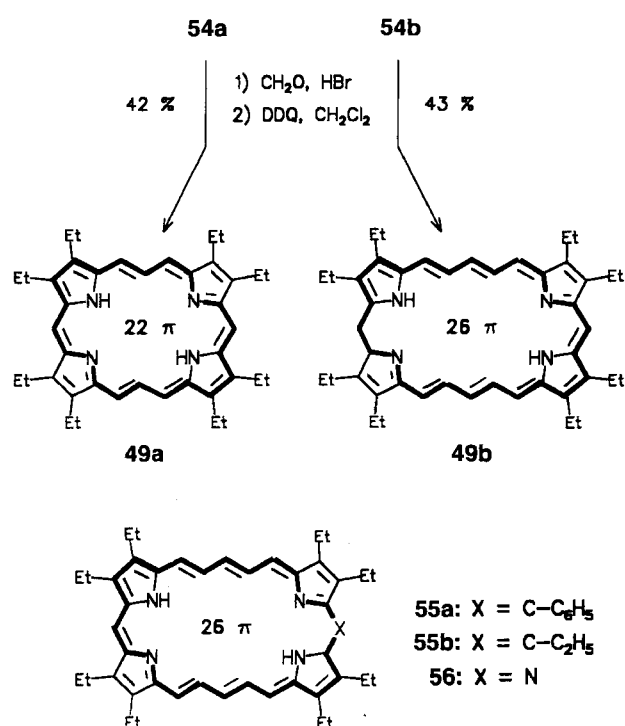
nen des Biladien-Verfahrens [22] an. Dies setzte jedoch voraus, daß die als Zwischenstufen gebildeten vinylogenen Biladiene (Schema 18) die erforderlichen Haarnadelkonformationen **50a** bzw. **50b** einnehmen können. Ähnlich wie bei den zuvor beschriebenen biomimetischen Synthesen „quadratischer“ C₄-symmetrischer Porphyrine sollten helicale Effekte [24] der β -Substituenten die Konformationen **50** gegenüber den gestreckten Formen **51** begünstigen. Als weitere Voraussetzung mußten die Biladiene mit ihren vinylogenen Amidinstrukturen genügend stabil sein.

Schlüsselbausteine für die Synthese des divinylogenen Biladiens **54a** und des tetravinylogenen Biladiens **54b** waren die Pyrrolyl-acroleine **53a** bzw. **53b**^[24c, 53]. Deren Kondensation mit Dipyrrolylmethan **52**, einem von Paine und Woodward^[55] beschriebenen Porphyrinbaustein, ergab mit überraschend hohen Ausbeuten die tief farbigen vinylogenen Biladiene **54a** und **54b**^[50, 56] (Schema 19).



Schema 19. Synthese der di- und tetravinylogenen Biladiene **54a** bzw. **54b**^[50, 56].

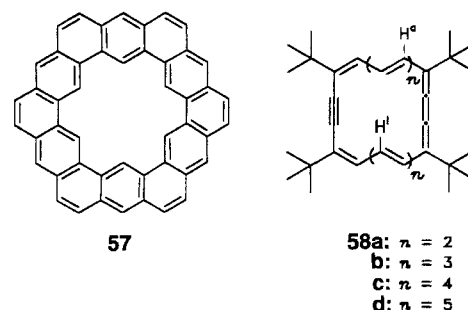
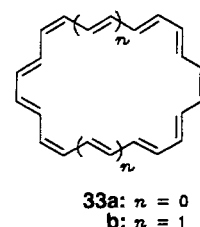
Aus **54a** und **54b** ließen sich durch säurekatalysierte Kondensation mit Formaldehyd und nachfolgende Dehydrierung der zunächst gebildeten Hydroporphyrinoide mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-Benzochinon (DDQ) die gut kristallisierenden aromatischen Porphyrinoide **49a** und **49b** gewinnen (Schema 20)^[56]. Aus dem tetravinylogenen Biladien **54b** wurden darüber hinaus durch Kondensation mit Benzaldehyd bzw. Propionaldehyd die phenyl- und ethylsubstituierten [26]Porphyrine **55a** und **55b** erhalten; die Kondensation mit Ammoniak ergab Aza[26]porphyrin **56**^[50].



Schema 20. Säurekatalysierte Kondensation der vinylogenen Biladiene **54a** und **54b** zu [22]- und [26]Porphyrinen^[50, 56].

5. Faszinierende Superaromatizität

Die Synthese des [18]Annulens **33a** (Schema 21) durch Sondheimer^[34] hatte weitreichende Auswirkungen auf die Organische Chemie. Zum einen lieferte sie, vierzig Jahre nach der Postulierung der Hückel-Regel für benzolähnliche Arene^[44], einen Beweis für die Reichweite deren Gültigkeit bis hin zum hexavinylogenen Benzol **33a**. Weiterhin erwies sich, wie schon erwähnt, bei den Annulenen die Leistungsfähigkeit von HMO-Berechnungen für die Vorhersage der Stabilitäten noch unbekannter Moleküle^[51].



Schema 21. [18]- und [22]Annulene **33a** bzw. **33b**^[34] sowie Kekulén **57**^[57] und Dehydroannulene **58**^[58].

Diesen Erkenntnissen folgten intensive Bemühungen, durch Aufhebung der Konformationsflexibilität der Annulene zu höheren aromatischen Verbindungen zu gelangen. Zwei Untersuchungen waren besonders aufschlußreich: Die Synthese des Kekulén **57** von Staab et al.^[57] und die der Didehydroannulene **58** von Nagakawa et al.^[58] (Schema 21). Beim Kekulén **57** ist das [18]Annulengerüst in einen Kranz aus zwölf Benzolringen eingebettet. Dies ermöglichte, die Resonanzstabilisierung der Benzol-Sextetts mit der von konjugierten 18 π - und 30 π -Elektronenperimetern (innerer und äußerer Ring von **57**) direkt zu vergleichen. Wie sich aus den ¹H-NMR-Spektren ergab, entspricht **57** einer Verbindung aus annellierten benzoiden π -Sextetts, die keine annulenoide Konjugation zulassen^[57].

Bei den Dehydroannulenen **58a-d** geben die Alkin- und Alkeneinheiten dem konjugierten Perimeter sterische Rigidität und Resonanzstabilisierung. Dementsprechend zeigen die ¹H-NMR-Signale der inneren (Hⁱ) und äußeren (H^a) Protonen am konjugierten Perimeter größere Ringstromeffekte als die von Annulenen gleicher π -Elektronenzahl (Tabelle 1). Die als Maß für die Größe der Ringstromeffekte dienenden $\Delta\delta$ -Werte ($\delta(\text{H}^a) - \delta(\text{H}^i)$) werden vom [18]Didehydroannulenen **58a** an mit schwindender Starrheit der Moleküle kleiner^[58].

Ein eindeutiger Nachweis der Aromatizität höherer Annulenderivate sollte außer dem Ringstromeffekt im ¹H-NMR-Spek-

Tabelle 1. ^1H -NMR-Daten von Didehydroannulenen **58a–d** (siehe Schema 21) [58]. δ -Werte der inneren (H^i) und äußeren (H^a) Protonen am konjugierten Perimeter sowie die Differenzen $\Delta\delta = \delta(\text{H}^a) - \delta(\text{H}^i)$.

Didehydroannulene	$\delta(\text{H}^i)$	$\delta(\text{H}^a)$	$\Delta\delta$
58a (18π)	−3.42	9.87	13.29
58b (22π)	−0.83	9.16	9.99
58c (26π)	1.95	8.23	6.28
58d (30π)	3.5	7.5	4.0

trum den Nachweis einer planaren Struktur mit Bindungslängenausgleich im konjugierten Perimeter sowie die mögliche elektrophile Substitution am Perimeter einschließen. Dabei ist es mit Rücksicht auf die theoretische Auswertung erwünscht, daß die für eine stabile planare Struktur erforderlichen Strukturvariationen das Molekül gegenüber den Annulenen möglichst wenig verändern. Diese Forderungen ließen sich bei den [22]- und [26]Porphyrinen **49a** bzw. **49b** (siehe Schema 20) weitgehend erfüllen^[50, 56].

Die ^1H -NMR-Daten von Octaethyl[18]porphyrin **4** sind in Tabelle 2 mit denen von Octaethyl[22]porphyrin **49a** und Octaethyl[26]porphyrin **49b** zusammengefaßt. Wie bereits bekannt, entspricht der diatrophe Ringstromeffekt des normalen [18]Porphyrins **4** mit einem $\Delta\delta$ -Wert von 13.92 (Tabelle 2) etwa

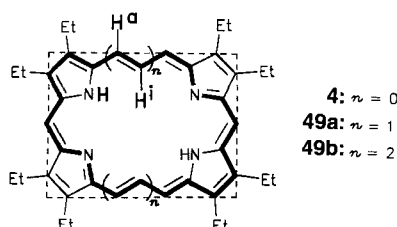


Tabelle 2. ^1H -NMR-Daten vinyloger Porphyrinoide. δ -Werte innerer Protonen (H^i , NH) und äußerer Protonen (H^a) am konjugierten Perimeter sowie die Differenzen $\Delta\delta = \delta(\text{H}^a) - \delta(\text{H}^i)$ und die Flächen S der Perimeter in \AA^2 .

Porphyrinoide	$\delta(\text{H}^i)$	$\delta(\text{H}^a)$	$\delta(\text{NH})$	$\Delta\delta$	S
4 [18]		10.18	−3.74	13.92	50
49a [22]	−9.54	12.78	−6.61	20.2	68
49b [26]	−9.79	14.35	−5.77	24.1	84

dem von [18]Didehydroannulenen **58a** (Tabelle 1). Dabei ist zu berücksichtigen, daß bei **4** anstelle des δ -Werts nicht vorhandener innerer CH-Protonen der des NH-Protons eingesetzt wurde. Beim [22]Porphyrin **49a** und beim [26]Porphyrin **49b** nehmen die $\Delta\delta$ -Werte von 20.2 auf 24.1 stetig zu. Anders als bei den entsprechenden Bisdehydroannulenen (Tabelle 1) ist nach dem Ringstromkriterium keine, etwa durch die Konformationsflexibilität verursachte Abnahme der Aromatizität zu erkennen.

Die Starrheit der drei Porphyrinoide **4**, **49a**, **49b** führt zu einem nahezu linearen Zusammenhang zwischen der Größe der Ringstromeffekte, ausgedrückt durch die $\Delta\delta$ -Werte, und der der Perimeterflächen innerhalb der gestrichelten Rahmen in den Formeln der Verbindungen über Tabelle 2. So sind die in Tabelle 2 angegebenen Perimeterflächen S von **4**, **49a**, **49b** den $\Delta\delta$ -Werten der Ringstromeffekte näherungsweise proportional. Dies entspricht der von Haddon^[60] entwickelten Beziehung

zwischen der Resonanzstabilisierung (RE), dem Ringstrom (RC) und der Fläche (S) carbocyclischer, aromatischer Ringe [Gl.(a)]^[60].

$$\text{RE} = p^2 \text{RC} / 3S \quad (\text{a})$$

Wie schon 1973 bei der Bestimmung der Struktur von Octaethyl[18]porphyrin **4** im Kristall beobachtet^[59a], bieten Porphyrine mit Ethylgruppen in den β -Positionen der Pyrroleinheiten gute Voraussetzungen für die Bildung von Einkristallen. Dies bestätigte sich bei den vinylogenen Porphyrinen **49**. Die Strukturen der Bistrifluoracetate des [22]Porphyrins **49a** und des [26]Porphyrins **49b** ergaben ausgeglichene Bindungslängen in den aromatischen Perimetern von 136.6–138.8 pm bzw. 137.1–139.6 pm (Abb. 3 und 4). Die Ringsysteme sind fast planar mit

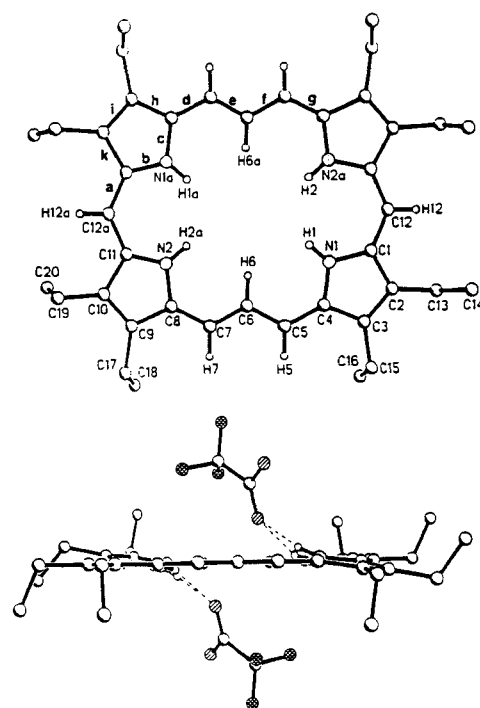


Abb. 3. Struktur des Bistrifluoracetats von Octaethyl[22]porphyrin **49a** im Kristall; oben: Blickrichtung senkrecht zur Kristallebene, unten: Seitenansicht [56].

maximalen Abweichungen von der mittleren Ebene um 19 pm^[50, 56]. Diese Kristallstrukturdaten für Bindungslängenausgleich und Planarität des [22]Porphyrins **49a** und des [26]Porphyrins **49b** stimmen genau mit denen von Lauher et al.^[59a] und Cetinkaya et al.^[59b] für das [18]Porphyrin **4** bestimmten überein.

Die vinylogenen [22]- und [26]Porphyrine **49a** bzw. **49b** boten erstmals die Gelegenheit zur Prüfung weiterer Aromatizitätskriterien bei cyclisch konjugierten Superarenen, und zwar die Untersuchung der elektrophilen Substitution^[50, 56]. Als am besten geeignet hierfür erschien wegen der geringen sterischen Ansprüche und der NMR-spektroskopischen Auswertbarkeit die elektrophile Deuterierung. Beide Porphyrine wurden unter vergleichbaren Bedingungen mit $\text{D}_2\text{SO}_4/\text{D}_2\text{O}$ behandelt^[61] und anschließend massenspektrometrisch der Deuterierungsgrad sowie NMR-spektroskopisch die Position und die Konzentration

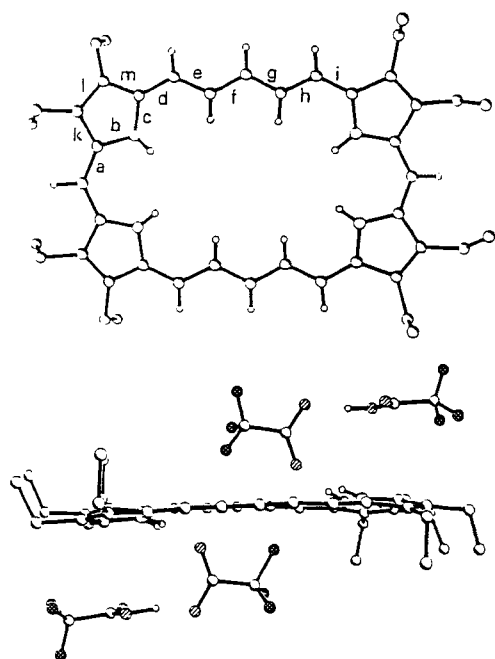
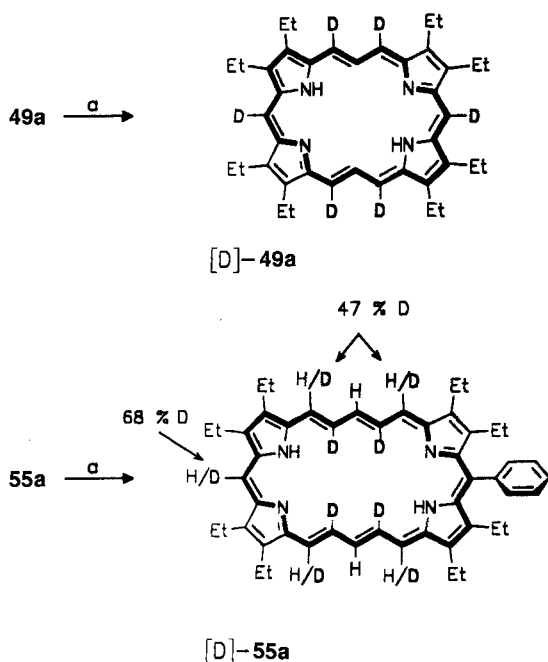


Abb. 4. Struktur des Bistrifluoracetats von Octaethyl[26]porphyrin **49b**; oben: Blickrichtung senkrecht zur Kristallebene; unten: Seitenansicht [50].

des Deuteriumeintritts bestimmt. Das Ergebnis zeigte für die beiden Porphyrine signifikante Unterschiede (Schema 22).

Beim [22]Porphyrin **49a** werden die äußeren Perimeterprotonen unter Bildung von Hexadeutero[22]porphyrin [D]-**49a** nahezu quantitativ durch Deuterium substituiert. Die beiden inneren CH-Protonen lassen sich bei der elektrophilen Deuterierung nicht austauschen. Für die NH-Gruppen ist ein D/H-Austausch bei der wäßrigen Aufarbeitung anzunehmen. Als [26]Porphyrin wurde wegen der größeren Säureempfindlichkeit von **49b** im Vergleich zu **49a** das Phenylderivat **55a** eingesetzt.

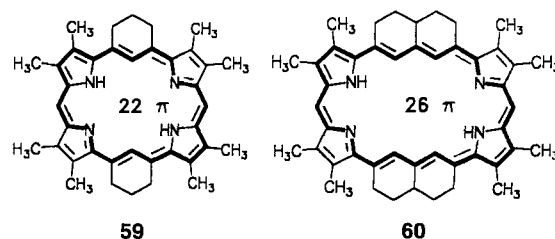


Schema 22. Deuterierung von Octaethyl[22]porphyrin **49a** und von 14-Phenyl-octaethyl[26]porphyrin **55a** [50, 56]. Reaktionsbedingungen: a) $\text{D}_2\text{SO}_4/\text{D}_2\text{O} = 10:1$, 120 h, 20 °C.

Die Analyse des Deuterierungsprodukts [D]-**55a** ergab, daß hier die vier inneren CH-Protonen vollständig elektrophil substituiert wurden.

Der bevorzugte Austausch der inneren Protonen in **55a** (\rightarrow [D]-**55a**) ist nicht dessen größerem Innenraum im Vergleich zu **49a** zuzuschreiben, sondern der Aktivierung durch den Phenylsubstituenten. Dieser erweist sich unter den Deuterierungsbedingungen gegenüber dem elektronegativeren, protonierten 22π -Elektronensystem als wirksamer Donorsubstituent. So erfolgte beim 12-Phenyl[22]porphyrin unter analogen Bedingungen die vollständige Deuterierung der Innenpositionen [56b]. Die Deuterierungsversuche mit den [22]- und [26]Porphyrinen bestätigen chemisch überzeugend die Aromatizität dieser Verbindungen. Sie werfen weitere interessante Fragen zur Reaktivität und Regioreaktivität dieser neuartigen, synthetisch gut zugänglichen [62, 63] Superarene auf.

Um konformativ stabilisierte Diazaannulene handelt es sich ebenfalls bei [22]Platyrin **59** und [26]Platyrin **60** von LeGoff et al. (Schema 23) [64, 65]. Diese nach einem andersartigen Synthesekonzept hergestellten 22π - und 26π -Elektronensysteme



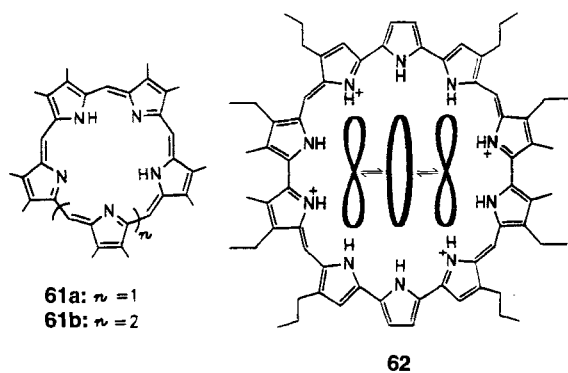
Schema 23. Platyrine mit aromatischen 22π - und 26π -Elektronensystemen [64, 65].

sind nach dem ^1H -NMR-Ringstrom-Kriterium aromatisch. So liegen die $\Delta\delta$ -Werte für **59** bei 20,6 und für das weniger beständige **60** bei 26,0, ähnlich den $\Delta\delta$ -Werten der [22]- und [26]Porphyrine **49** (Tabelle 2).

Eine interessante Gruppe expandierter Porphyrine bilden die pyrrolhomologen Systeme, von denen zwei Gruppen in Schema 24 repräsentiert sind. Gossauer et al. [40] beschrieben die aromatischen Penta- und Hexaphyrine **61a** bzw. **61b**. Zu pyrrologenen Makrocyclen mit bis zu zehn Pyrroleinheiten, beispielsweise dem in Lösung türkisfarbenen Turcasarin **62**, gelangten Sessler et al. [66] durch Einbau von Di- und Tripyrroleinheiten. Wie nach Winkelbetrachtungen in den Perimetern zu erwarten (vgl. Schema 10), bewirken zusätzliche Pyrrolringe eine zunehmende Deplanarisierung, die schließlich beim cyclischen Decapyrrol **62** zur Bildung stereochemisch faszinierender, verdrehter Konformationen führt (Schema 24).

Als ausgeprägt aromatisch nach dem ^1H -NMR-Ringstrom-Kriterium erwiesen sich weiterhin die Octaalkyl[26]porphyrin-Salze **47a–d** (Tabelle 3) [24c, 49]. Nahezu unabhängig von der Art der peripheren Alkylgruppen liegen die Resonanzsignale der inneren Protonen H^i bei $\delta = -11.45$ bis -11.68 und die der äußeren Protonen H^a bei 13.52–13.67. Dies entspricht $\Delta\delta$ -Werten von 25,0–25,3, die recht gut mit den $\Delta\delta$ -Werten von [26]Porphyrin **49b** (Tabelle 2) sowie von [26]Platyrin **60** [64b] übereinstimmen.

Bei den Octaalkyl[34]porphyrin-Salzen **48a–b** stieß die ^1H -NMR-spektroskopische Ermittlung der diatropen Ringstrom-



Schema 24. Pyrrolhomologe Porphyrine: Penta- und Hexaphyrin **61 a** bzw. **61 b** [65] sowie Turcasarin **62** [66].

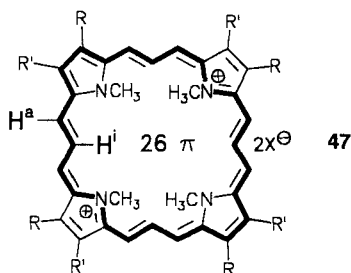


Tabelle 3. ^1H -NMR-Daten der Octaalkyl[26]porphyrin-Salze **47 a–d**. δ -Werte der inneren (H^i , CH_3N) und äußeren Protonen (H^a) am konjugierten Perimeter sowie die Differenzen $\Delta\delta = \delta(\text{H}^a) - \delta(\text{H}^i)$ in CDCl_3 .

[26]Porphyrin	$\delta(\text{H}^i)$	$\delta(\text{H}^a)$	$\delta(\text{H}_3\text{CN})$	$\Delta\delta$
47 a : R, R' = $-(\text{CH}_2)_4-$ [a]	–11.68	13.52	–9.10	25.2
47 b : R, R' = C_2H_5 [a]	–11.64	13.67	–9.09	25.3
47 c : R, R' = $n\text{-C}_4\text{H}_9$ [b]	–11.54	13.61	–8.98	25.2
47 d : R, R' = $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ [b]	–11.45	13.58	–9.01	25.0

[a] Gemessen als Bistrifluoracetat. [b] Gemessen als Dibromid.

effekte auf ein unerwartetes Problem. Da die Signale bei sehr hohem und sehr tiefem Feld keine Spinaufspaltung zeigten, wurde zunächst vermutet, daß dies – wie bei den Annulenen – auf Umwandlungen zwischen Konformeren zurückzuführen sei. Deshalb durchgeführte Messungen bei -60 und 50°C brachten jedoch keine verbesserte Auflösung. Erst bei extremer Verdünnung der Proben (0.1 mg mL^{-1} in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$) spalteten die Signale der inneren (H^i) und äußeren Protonen (H^a) erwartungsgemäß auf (Abb. 5).

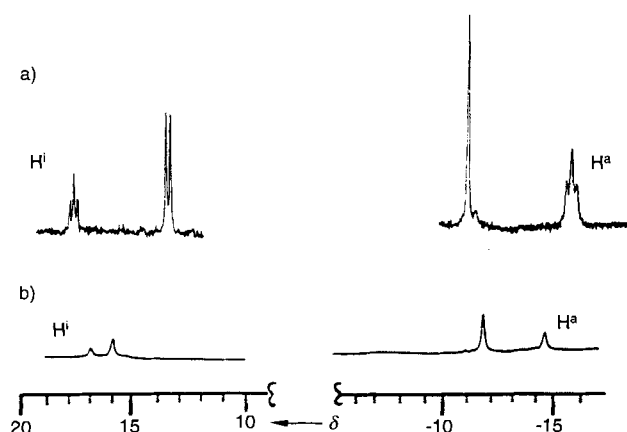


Abb. 5. ^1H -NMR-Spektrum von Octaethyl[34]porphyrin **48 a** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ [53]. Konzentrationen: a) 0.1 g L^{-1} ; b) 3.0 g L^{-1} .

Die acht H^i -Protonen der beiden Octaalkyl[34]porphyrine **48**, die an identischen Positionen innen an den C_5 -Brücken des Perimeters gebunden sind, führen im ^1H -NMR-Spektrum zu Triplets bei $\delta = -14.13$ und -14.23 (Tabelle 4). Mitbedingt

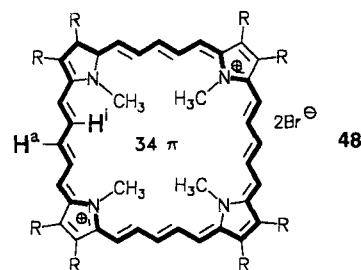


Tabelle 4. ^1H -NMR-Daten der Octaalkyl[34]porphyrindibromide **48 a, b**. δ -Werte der inneren (H^i , CH_3N) und äußeren Protonen (H^a) am konjugierten Perimeter sowie die Differenzen $\Delta\delta = \delta(\text{H}^a) - \delta(\text{H}^i)$ in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$.

[34]Porphyrin	$\delta(\text{H}^i)$	$\delta(\text{H}^a)$	$\delta(\text{H}_3\text{CN})$	$\Delta\delta$
48 a : R = C_2H_5	–14.23	17.18	–11.30	31.4
48 b : R = $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	–14.13	17.04	–11.16	31.2

durch den etwas größeren Abstand vom Perimeter sind die Singulets der CH_3N -Protonen mit $\delta = -11.30$ und -11.16 nicht ganz so stark hochfeldverschoben. Von den Signalen der zwei Gruppen von zwölf Außenprotonen an den C_5 -Brücken des Perimeters liegen die in der Mitte stehenden (H^a) bei tiefstem Feld (Dubletts bei $\delta = 17.18$ und 17.04). Damit resultieren $\Delta\delta$ -Werte über 31. Mit diesen hohen Ringstromeffekten übertreffen die [34]Porphyrine **48 a, b** die der bisher beschriebenen Arene. Mit Ausnahme metallorganischer Verbindungen wurde noch bei keinem ^1H -NMR-Spektrum organischer Verbindungen eine derart große Spannweite zwischen Hoch- und Tieffeldsignalen beobachtet. Es ist bemerkenswert, daß die eckständigen Pyrroleinheiten sogar über C_5 -Brücken hinweg eine planare Konformation stabilisieren und dadurch die Aromatizität der [34]Porphyrine ermöglichen.

Die Notwendigkeit, die ^1H -NMR-Spektren der [34]Porphyrine in extrem hoher Verdünnung zu messen, damit die Resonanzsignale aufspalten, läßt auf eine starke Assoziation schließen. Dieses auch in Kristallstrukturen erkennbare Verhalten der Porphyrine dürfte bei den octavinylogen [34]Porphyrinen nicht nur durch deren Ringgröße, sondern auch durch die Möglichkeit zur Einlagerung von Anionen verstärkt sein. Im Gegensatz zu den [18]Porphyrinen bietet der Innenraum der Octavinylogen, wie Kalotten-Darstellungen zeigen (Abb. 6), gute Möglichkeit dafür.

6. Intensivst-Farbstoffe mit Zukunftsperspektive

Die Chlorophylle bewirken mit der aus dem Sonnenlicht absorbierten Energie die Bildung gewaltiger Mengen an Biomasse. Aus dieser Sicht spielt die Lichtabsorption anderer natürlicher Porphyrinoide eine geringere Rolle. Einige Porphyrine haben jedoch als Photosensibilisatoren, beispielsweise bei der Porphyrin[67, 68] oder bei der photodynamischen Tumorthherapie (PDT)[69, 70], pathogene bzw. medizinisch wertvolle Wirkungen.

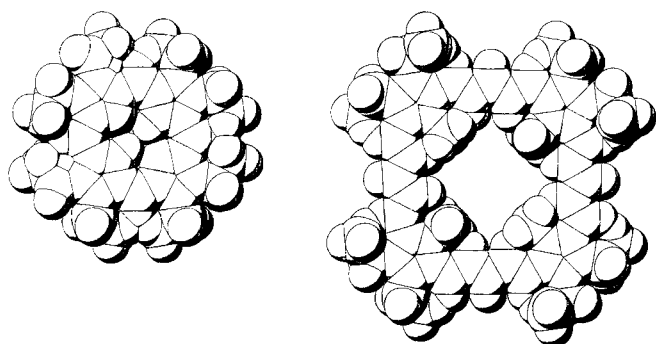


Abb. 6. Kalotten-Darstellungen der Strukturen von Octaethyl[18]porphyrin **4** (links) und von *N,N',N'',N'''*-Tetramethyloctaethyl[34]porphyrin-Dibromid **48a** (rechts) [12].

Die folgenden Farbstoffeigenschaften verleihen den neuen vinylogenen Porphyrinoiden aktuelles Interesse: 1) Die extrem hohen Absorptionsintensitäten mit Werten des molaren Extinktionskoeffizienten ϵ bis zu 1 100 000; 2) die lineare Beziehung zwischen der π -Elektronenzahl und der Wellenlänge der intensivsten Absorptionsbande (Soret-Bande); 3) die hohe Lichtbeständigkeit und 4) die Photosensibilisator-Aktivität.

Intensivst-Farbstoffe, die sich durch hohe Extinktionswerte auszeichnen, ermöglichen Färbeleistungen mit geringen Substanzmengen. Die derzeit technisch wichtigsten Farbstoffe haben molare Extinktionskoeffizienten ϵ von 20 000 (Indigo) bis 220 000 (Kupferphthalocyanin) [71]. Daher eröffnen die gegen-

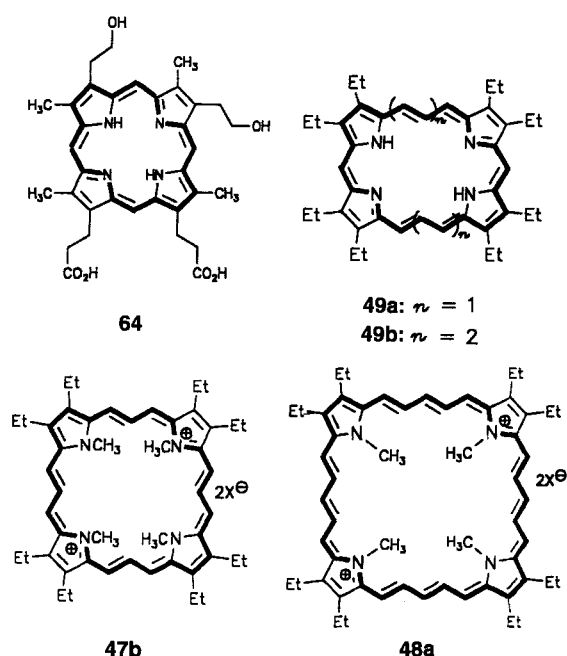


Tabelle 5. Absorptionsbanden vinyloger Porphyrine.

Porphyrinoid	Soret-Bande		längstwellige Bande	
	λ_{\max}	ϵ	λ_{\max}	ϵ
[18]Isohämatoporphyrin 64 [a]	399	130 000	621	2570
[22]Porphyrin(1,3,1,3) 49a [b]	460	1120 000	691	7960
[26]Porphyrin(1,5,1,5) 49b [b]	512	694 000	694	40 600
[26]Porphyrin(3,3,3,3) 47b [a]	547	909 600	783	28 000
[34]Porphyrin(5,5,5,5) 48a [c]	663	370 000	997	24 000

[a] CHCl_3 , [b] $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + 1\% \text{ TFA}$, [c] MeOH .

über Indigo fünfzigfach und gegenüber den Phthalocyaninen drei- bis vierfach höheren ϵ -Werte der vinylogenen Porphyrinoide (Tabelle 5) unter der Voraussetzung günstiger sonstiger Farbstoffeigenschaften interessante Perspektiven.

Eine der Voraussetzungen für schmale, intensive Absorptionsbanden mit hohen ϵ -Werten und geringer Halbhöhenbreite ist eine weitgehend symmetrische Molekülstruktur. So zeigt das nicht protonierte [22]Porphyrin **49a** bei der Messung ohne Zusatz an Trifluoressigsäure (TFA) eine weniger intensive Soret-Bande ($\lambda_{\max} = 463$, $\epsilon = 419 000$) als mit TFA (Tabelle 5).

Im Falle des [22]Porphyrins **49a** und des [26]Porphyrins **49b** lassen die Strukturen ihrer Bistrifluoracetate im Kristall (Abb. 3 bzw. 4) nahezu vollständigen Bindungslängenausgleich im aromatischen Perimeter erkennen. Eine unabhängige Bestätigung dieses Befunds ergibt sich für die vinylogenen Porphyrine aus den Absorptionsspektren. Es fand sich – ähnlich wie bei den Cyanin-Farbstoffen – für die vinylogenen C_4 -symmetrischen 18π -, 26π - und 34π -Porphyrinoide eine lineare Beziehung zwischen λ_{\max} und der Anzahl der π -Elektronen im aromatischen Perimeter (Abb. 7). Hiernach entsprechen die vinylogenen Porphyrine den vollständig delokalisierten π -Elektronensystemen der Cyanine [72]. Wegen der formalen Ähnlichkeit wird für die C_4 -symmetrischen vinylogenen Porphyrinoide die Bezeichnung „Babuschka-Porphyrine“ (in Analogie zu den russischen Babuschka-Puppen) vorgeschlagen.

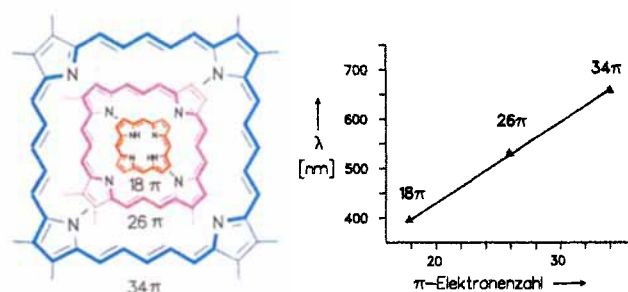


Abb. 7. Links: [18]-, [26]- und [34]Porphyrine in den Farben ihrer Lösungen in CH_2Cl_2 (vereinfachte Formeln). Rechts: Beziehung zwischen λ_{\max} (Soret-Bande) und der π -Elektronenzahl im aromatischen Perimeter für die Porphyrinoide **64**, **47b** und **48a** mit 18π -, 26π - bzw. 34π -Elektronensystemen.

7. Porphyrinoide nach Maß für die Photomedizin

Als physiologisch verträgliche, wirksame Photosensibilisatoren, die sich vom körpereigenen Blutfarbstoff Häm strukturell nur wenig unterscheiden, fanden Porphyrinoide zwei aktuelle Anwendungen in der Photomedizin, und zwar in der photodynamischen Tumorthherapie (PDT) [69, 70] und in der photodynamischen Virenzerstörung (PDV) [73] in Transfusionsblut. Im Zusammenhang mit der Notwendigkeit, bei Bluttransfusionen Infektionen durch Viren und andere Parasiten zuverlässig zu verhindern, kommt dem zweiten Verfahren besondere Bedeutung zu.

So wurde im Baylor Research Institute in Dallas/USA gefunden, daß Viren in Transfusionsblut vernichtet werden können, wenn man das Blut nach Hinzufügen einer Spur eines geeigneten Photosensibilisators mit sichtbarem Licht bestrahlt [73]. Dieses Verfahren beruht darauf, daß der Photosensibilisator die Bildung von Singulett-Sauerstoff bewirkt, der die Viren abtötet,

ohne die lebenswichtigen Zellen des Bluts nennenswert zu schädigen. Abbildung 8 zeigt AIDS-Viren, die nach Vermehrung in einer Zelle nun sich ausbreitend in den Blutstrom übertreten und in diesem Stadium dem Angriff von Singulett-Sauerstoff exponiert sind. Derzeit kann dank verschiedener anderer Maßnahmen, insbesondere durch eine Wärmebehandlung des Transfusionsbluts, das Infektionsrisiko erheblich vermindert, wenn auch nicht vollständig ausgeschlossen werden.

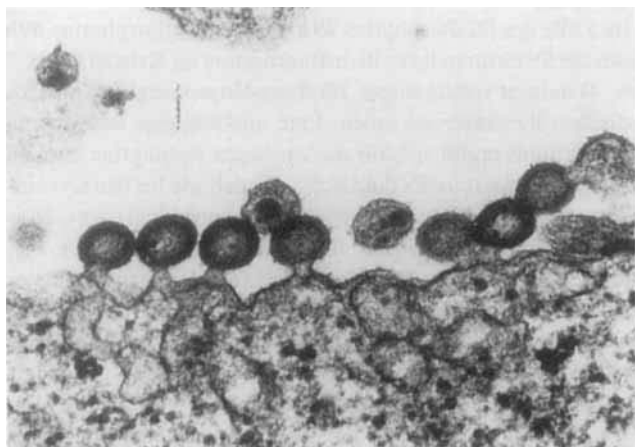
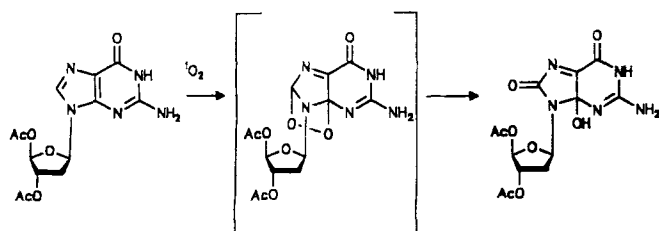


Abb. 8. Elektronenmikroskopische Aufnahme sprossender AIDS-Viren [74] (Division Human Retrovirology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, USA).

Bei der photodynamischen Tumorthherapie (PDT) wird der Tumor nach Aufnahme des Photosensibilisators mit sichtbarem Laserlicht geeigneter Wellenlänge bestrahlt. Dies führt, wie bereits in einigen tausend klinischen Anwendungen gezeigt, zur Hemmung und Zerstörung des Tumors^[69]. Wegen der bisherigen Erfolge und den im Vergleich zur Krebsbehandlung mit Röntgenstrahlen wesentlich milderen Bedingungen wird dieses Forschungsgebiet in weltweiter Zusammenarbeit von Medizin und Chemie intensiv weiterentwickelt^[69, 70, 73, 75].

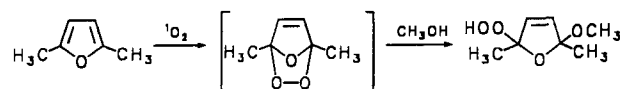
Als Erklärung für die Wirkung der Photosensibilisatoren bei der Tumorthherapie und der Virenzerstörung in Transfusionsblut wird angenommen, daß der bei Bestrahlung in Gegenwart von Licht und Sauerstoff gebildete Singulett-Sauerstoff mit Nucleosiden reagiert. Hiervon sind die rasch proliferierenden Tumorzellen stärker betroffen als das gesunde Gewebe. In einer Modellstudie beschrieben Cadet et al.^[76] die oxidative Umwandlung von Desoxyguanosinacetat durch Singulett-Sauerstoff (Schema 25).

Zum Vergleich der Photosensibilisatoraktivität vinyloger Porphyrine wurde deren Fähigkeit, unter den Bedingungen der photodynamischen Therapie Singulett-Sauerstoff zu bilden,



Schema 25. Reaktion von Desoxyguanosinacetat mit Singulett-Sauerstoff [76].

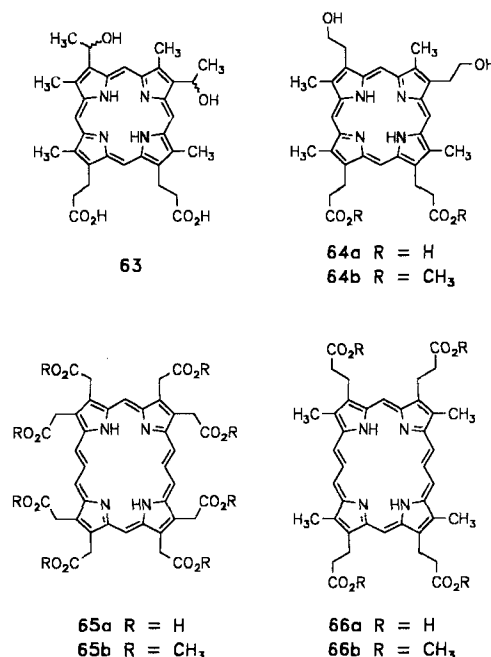
chemisch bestimmt (Schema 26). Hierzu diente die Abfangreaktion mit 2,5-Dimethylfuran und iodometrischer Titration des nach Methanolyse gebildeten Hydroperoxids^[79–81]. Es zeigte sich, daß das divinylloge [22]Porphyrin **49a** hinsichtlich der Bildung von Singulett-Sauerstoff dem leistungsfähigen Photosensibilisator Bengalrosa nahe kommt und das bisher in der Photomedizin meistverwendete [18]Porphyrin, z.B. **4**, übertrifft. Beim [34]Porphyrin **48a** reicht die geringere Energie der sehr langwelligen Fluoreszenzemission ($\lambda_{\max} = 1\,310\text{ nm}$)^[82] zur Bildung von $^1\text{O}_2$ nicht aus.



Schema 26. Bildung von $^1\text{O}_2$ durch Photosensibilisatoren unter Standardbedingungen [79–81]. Eingesetzte Photosensibilisatoren (ihr Umsatz in %): Octaethyl[18]porphyrin **4** (22); Octaethyl[22]porphyrin **49a** (40); Octaethyl[26]porphyrin **49b** (12); Octaethyl[34]porphyrin **48a** (0); Bengalrosa (44); Blindversuch (0).

Ein idealer Photosensibilisator für photomedizinische Anwendungen sollte folgende Voraussetzungen erfüllen^[70]: 1) leicht verfügbar und chemisch stabil sein; 2) gute Photosensibilisatoreigenschaften haben; 3) seine Lichtabsorption sollte sich von der des Blutfarbstoffs Häm unterscheiden; 4) eine geringe Dunkeltoxizität aufweisen; 5) pharmakokinetisch unbedenklich sein; 6) nach der Phototherapie vom Organismus rasch eliminiert werden.

Bisher in der Photomedizin meistverwendet sind Derivate von Hämatoporphyrin **63** (Schema 27), die als Photofrin^[69] bekannt sind. Sie erfüllen weitgehend die genannten Voraussetzungen. Die chemische Instabilität von **63** infolge seiner allylständigen sekundären Hydroxygruppen, die zu Derivatge-



Schema 27. Hämatoporphyrin **63**, Isohämatoporphyrin **64a** [77], [22]Porphyrin-octaessigsäure **65a** [78a] und [22]Coproprophyrin II **66a** [78b] sowie deren Ester.

mischen führt, kann durch Verwendung des stabileren Isohämatoporphyrins **64a**^[77] vermieden werden. Von größerer Bedeutung ist die Verbesserung der Eindringtiefe des zur Photosensibilisierung verwendeten Laserlichts. Wegen der Ähnlichkeit der Chromophore von Hämatoporphyrin **63** und des in großem Überschuß vorhandenen Blutfarbstoffs Häm gehen bei der Phototherapie Anteile des Laserlichts verloren. Abhilfe bieten Photosensibilisatoren, die wie die vinylogenen Porphyrine **65a** und **66a** dem Hämatoporphyrin **63** strukturell ähnlich sind, aber längerwellig absorbieren (Schema 27). Verbindung **66a**^[78b] ist ein Divinyloges des Naturstoffs Coproporphyrin II. Mit seinen gegenüber dem Blutfarbstoff langwellig verschobenen und intensiveren UV/VIS-Absorptionen bietet es gute Voraussetzungen für eine selektive Photoaktivierung (Abb. 9).

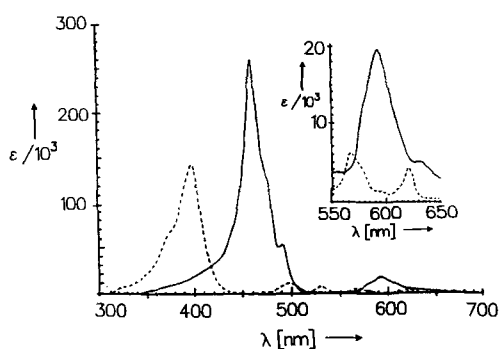


Abb. 9. UV/Vis-Spektren von [22]Coproporphyrin-II-ester **66b**^[78b] (—) und von Isohämatoporphyrinester **64b**^[77] (---) in CH₂Cl₂. Wegen der Unbeständigkeit von Hämatoporphyrin **63** wurde zum Vergleich das Spektrum des chromophorgleichen Porphyrinesters **64b** abgebildet.

Infolge der kurzen Halbwertszeit und Reichweite von ¹O₂^[82] kann der Photosensibilisator seine Wirkung nur innerhalb der Virus- oder Tumorzelle entfalten. Bestimmend für photomedizinische Anwendungen der Porphyrinoide ist daher außer der photosensibilisierenden Aktivität deren Verteilungsverhalten. Um dies zu prüfen, wurden für zwei Derivate des Isohämatoporphyrins **64b** und **67**^[77b] sowie für ein [22]Porphyrin **65b**^[78a] und ein [26]Porphyrin **47b**^[24c] die Tumorstimmwirkung gegenüber einer Leukämie-Zelllinie untersucht^[83] (Tabelle 6). Es zeigte sich, daß der unpolare Isohämatoporphyrindimethylester **64b** das Isohämatoporphyrindigalactosid **67** in seiner Tumorstimmwirkung signifikant übertrifft. Ähnlich effektiv wie **64b** ist auch der unpolare [22]Porphyrinooctessigsäureester **65b**, während das polare, bisquartäre [26]Porphyrin **47b** in seiner geringeren Wirksamkeit etwa der von **67** entspricht.

Der Isohämatoporphyrindimethylester **64b** erwies sich weiterhin als gut geeignet für die photodynamische Abtötung im Blut enthaltener Viren. Tabelle 7 zeigt die Abtötung von Herpes-Simplex-Viren (HSV) mit Laserlicht der Wellenlänge 458 nm durch **64b**. Eine Konzentration von 1 µg mL⁻¹ **64** (entsprechend 0,5 mg in einer Transfusionsbluteinheit von 500 mL) reicht aus, um 99,996 % der Zellen abzutöten. Unter den gleichen Bedingungen ist die Lebensfähigkeit der Blutleukocyten nur wenig beeinträchtigt.

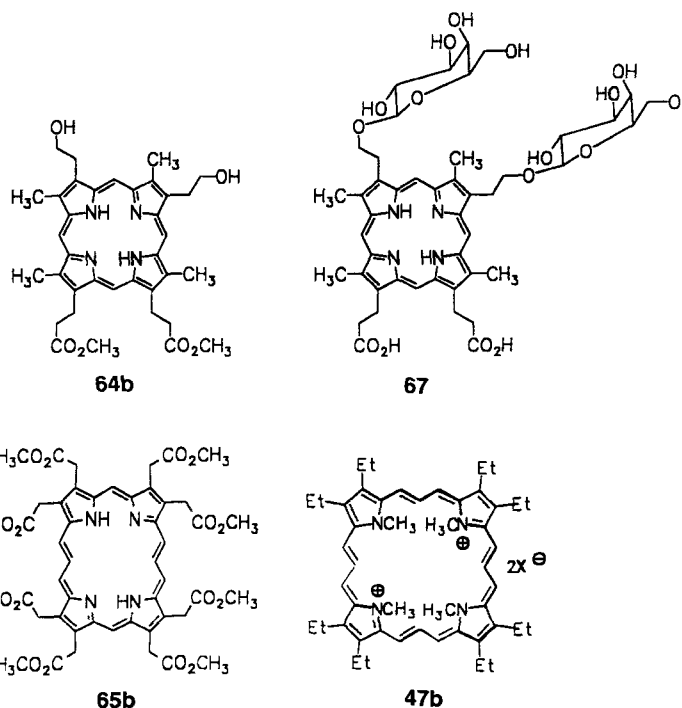


Tabelle 6. Tumorstimmwirkung der vier photosensibilisierenden Porphyrinoide **64b**, **65b**, **67** und **47b** unterschiedlicher Polarität gegenüber Leukämie-Zelllinien [83]. Koloniebildung der Überlebenden nach Laserbestrahlung (93,6 J cm⁻²) in % gegenüber dem Ausgangswert.

Konzentration [%] [µg mL ⁻¹]	64b [77b]	67 [77b]	65b [78a]	47b [24c]
2,5	32	78	48	62
5	12	49	29	48
7,5	8	39	1	30
10	0	10	0	15

Tabelle 7. Phototoxizität von Isohämatoporphyrindimethylester **64b** [77b] gegenüber Herpes-Simplex-Viren (HSV) und Blutleukocyten in Laserlicht (λ = 458 nm) [83].

Konzentration [µg mL ⁻¹]	Abtötung von HSV		Überlebende Leukocyten	
	dunkel	Laser	dunkel	Laser
0	—	18 000 000	—	—
1	1 500 000	750	58	43
2,5	1 500 000	500	42	28
5	1 400 000	250	36	22

In der Strömungszelle einer Versuchsapparatur (Abb. 10) ist die Schichtdicke so gering, daß die Absorption des Laserlichts durch den Blutfarbstoff keine Rolle spielt^[73b, 83]. Mit Hilfe der längerwellig absorbierenden vinylogenen Porphyrine könnte Blut auch in dickeren Schichten, möglicherweise direkt in den Transfusionseinheiten photodynamisch sterilisiert werden. Damit könnten nicht nur Infektionen durch AIDS- und Hepatitis-Viren, sondern auch durch Malaria-Parasiten verhindert werden. In Anbetracht des noch immer bestehenden Infektionsrisikos beim Einsatz von Transfusionsblut und anderen Infusionsflüssigkeiten kommt der Entwicklung sicherer, flächendeckender und kostengünstiger Sterilisationsverfahren große Bedeutung zu.

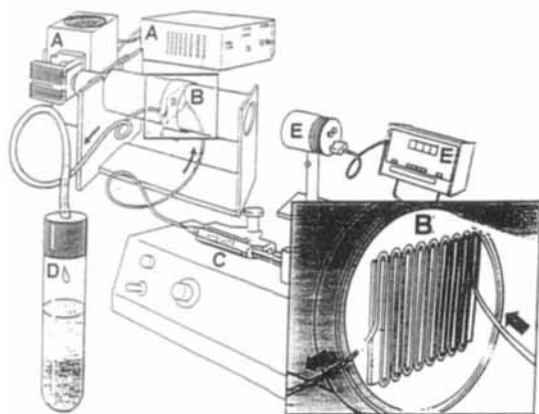


Abb. 10. Strömungsapparatur zur Blutsterilisation (Baylor Research Foundation)[73b,83]. Oben: Prinzipskizze: A) Laserlichtgenerator, B) Strömungszelle, C) Pumpe, D) Auffanggefäß, E) Lichtmeßgerät. Unten: Bestrahlungsapparatur mit rotem Laserlicht in Betrieb.

8. Zusammenfassung und Ausblick

Erneut bestätigte sich bei den Porphyrinen die Erfahrung, daß mit der Aufklärung der Biosynthese einer Naturstoffgruppe ein Tor zu einer Fülle neuartiger Methoden und Erkenntnisse geöffnet wird. Dies gilt insbesondere für die Entwicklung biomimetischer Synthesen, wie dies in Pionierarbeiten zuerst Robinson und Schöpf für die Alkaloide^[84,85], dann Johnson^[86] für die Steroide und Rimington et al.^[23] für die Porphyrine zeigten. Hierdurch wurden für die Beschaffung von Wirkstoffen, zumeist in erfolgreicher Konkurrenz zur Isolierung aus biologischem Material, Möglichkeiten für leistungsfähige Synthesen aufgezeigt. Im Falle der Porphyrine ergab sich eine faszinierende Vielseitigkeit des biomimetischen Prinzips, die den Zugang zu vinyllog expandierten, N,N',N'',N''' -tetrasubstituierten, N,N' -überbrückten und umgewendeten (N-Atome in der Peripherie) Porphyrinen ermöglichte.

Obwohl noch in den Anfängen stehend, erweist sich die Ausschöpfung der durch die neuen Porphyrinoide eröffneten Erkenntnisse als vielversprechend für Chemie und Medizin. Sucht man nach einem Grund für die ungewöhnliche Variationsbreite der biomimetischen Porphyrin-Synthesen, so drängt sich die Vermutung auf, daß dies mit der sehr frühen, präbiotischen Porphyrinbildung^[87] zusammenhängt. Die Evolution der Organismen benötigte ein System mit hoher Bildungstendenz und

Vielfalt, das die an Liganden gestellten Bedürfnisse für lebenswichtige Mg-, Fe-, Co-, Ni- und V-Komplexe erfüllen konnte.

Unsere Arbeiten wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der BASF AG, Ludwigshafen, großzügig gefördert. Allen Mitautoren der zitierten eigenen Arbeiten dankt insbesondere B.F. für die hervorragende Zusammenarbeit. Von entscheidender Bedeutung war die Bereitschaft zahlreicher Fachkollegen (siehe Lit.[15,18,25,32,36,40,46,60,68,69,72,73,75,79,82,83]) mit vielseitigen Ratschlägen oder Zusammenarbeit die interdisziplinären Untersuchungen zu ermöglichen.

Eingegangen am 24. Februar 1995 [A107]

- [1] H. Fischer, B. Walach, *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1926**, 450, 164–181.
- [2] CAS-Online-Recherche für 1994.
- [3] a) *Biochemistry: The Porphyrins*, Vol. VI, Part A und Vol. VII, Part B (Hrsg.: D. Dolphin), Academic Press, New York, 1978; b) A. L. Lehninger, D. L. Nelson, M. M. Cox, *Prinzipien der Biochemie*, Spektrum Akademischer Verlag, Berlin, 1994.
- [4] *Heme and Hemoproteins* (Hrsg.: F. de Matteis, W. N. Aldrige), Springer, Berlin, 1978.
- [5] a) F. J. Leeper, *Nat. Prod. Rep.* **1989**, 6, 171–203; b) L. R. Milgrom, *Chem. Br.* **1994**, 31, 923–927.
- [6] B. Franck, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 327–337; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 323–353.
- [7] A. I. Scott, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1281–1302; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1223–1243.
- [8] Die Blutmenge eines erwachsenen Menschen (ca. 5 L) enthält etwa 30 g Häm, die in 120 Tagen durch Biosynthese erneuert werden[9].
- [9] G. H. Tait, *The Biosynthesis and Degradation of Heme*, in Lit.[4], S. 1–48.
- [10] B. Kräutler, B. Jaun, K. Bortlik, M. Schellenberg, P. Matile, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1354–1357; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1315–1318.
- [11] G. A. Hendry, J. D. Houghton, S. B. Brown, *New Phytol.* **1987**, 107, 255.
- [12] G. Thiele, Moplo. Ein elektronischer Molekülbaukasten auf dem PC, VCH, Weinheim, 1992.
- [13] Katalog der Sigma-Aldrich Chemie GmbH, D-82041 Deisenhofen, 1995.
- [14] H. Fischer, R. Bäuml, *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1929**, 468, 58–98.
- [15] H. H. Inhoffen, J.-H. Fuhrhop, H. Voigt, H. Brockmann, *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1966**, 695, 133–143.
- [16] E. J. Tarlton, S. F. McDonald, E. Baltazzi, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4389–4395.
- [17] B. Franck, D. Gantz, F. Hüper, *Angew. Chem.* **1972**, 84, 432–433; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, 11, 420–421.
- [18] Die Firma Harimax, Loenen, Niederlande, gewinnt jährlich aus 40 Millionen Liter Schlachthofblut 10–12 t Häm für Anwendungen in Chemie und Medizin. Dies entspricht ca. 80 % des Weltbedarfs. Der Industriepreis für 1 kg Häm beträgt zur Zeit ca. 600 DM (persönliche Mitteilung der Fa. Harimax sowie von Herrn Prof. Dr. Mueller von der Haegen, Seehof-Laboratorium, D-25764 Wesselburenkoog, Seehof.
- [19] Tagespreis vom 15. Februar 1995.
- [20] G. P. Arsenault, E. Bullock, S. F. MacDonald, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4384–4389.
- [21] H. Fischer, J. Klarer, *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1926**, 448, 178.
- [22] A. W. Johnson, I. T. Kay, *J. Chem. Soc.* **1961**, 2418–2423.
- [23] G. H. Cookson, C. Rimington, *Biochem. J.* **1954**, 57, 476–484.
- [24] a) B. Franck, A. Rowold, C. Wegner, H. G. Eckert, *Philos. Trans. R. Soc. London B* **1976**, 273, 181–189; b) G. Bringmann, B. Franck, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 1272–1279; c) B. Franck, A. Nonn, K. Fuchs, M. Gosmann, *ibid.* **1994**, 503–510.
- [25] L. F. Tietze, H. Geisler, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1087–1089; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1038–1040.
- [26] B. Franck, C. Wegner, *Angew. Chem.* **1975**, 87, 419–420; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, 14, 424.
- [27] B. Franck, G. Bringmann, C. Wegner, U. Spiegel, *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 263–274.
- [28] a) R. Timmermann, R. Mattes, B. Franck, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 74–76; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 64–65; b) B. Franck, R. Timmermann, W. Sirges, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 1075–1080.
- [29] K.-H. Schumacher, B. Franck, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 1292–1293; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1243–1245.
- [30] R. Grigg, A. Sweeney, G. R. Dearden, A. H. Jackson, A. W. Johnson, *J. Chem. Soc. D*, **1970**, 1273–1274.

- [31] H. M. G. Al-Hazimi, A. J. Jackson, A. W. Johnson, M. Winter, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 98–103.
- [32] G. Sawitzki, H. G. von Schnering, *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 616–617; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 552.
- [33] B. Franck, W. Bock, G. Bringmann, G. Fels, F. Grubenbecher, M. Marsmann, R. Pietschmann, K. Schäpers, U. Spiegel, R. Steinkamp, G. Ufer, C. Wegner, *Int. J. Biochem.* **1980**, *12*, 671–679.
- [34] F. Sondheimer, *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 81–91.
- [35] M. Gosmann, Dissertation, Universität Münster, **1986**.
- [36] E. Vogel, *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 557–564.
- [37] Herrn Prof. Dr. G. Wilke und Herrn Dr. K. R. Pörschke, Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim an der Ruhr, danken wir für wertvolle Diskussionen und die Möglichkeit zur Durchführung orientierender Untersuchungen.
- [38] Entsprechend unserem Nomenklaturvorschlag[29] werden Porphyrine und Porphyrinogene mit umgewendeten Pyrroleinheiten als Mono-, Di-, Tri- und Tetra-Invertoporphyrine bzw. -Invertoporphyrinogene bezeichnet.
- [39] a) L. Nygard, J. T. Nielsen, J. Kirchheiner, G. Maltesen, J. Rastrup-Andersen, G. O. Sorensen, *J. Mol. Struct.* **1969**, *3*, 491–506; b) A. Gossauer, *Die Chemie der Pyrrole*, Springer, Berlin, **1974**, S. 7.
- [40] a) H. Rexhausen, A. Gossauer, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 275; b) R. Carriere, T. Jenny, H. Rexhausen, A. Gossauer, *Heterocycles* **1993**, *36*, 1561–1575.
- [41] a) H. Furuta, T. Asano, T. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 767–768; b) P. J. Chmielewski, L. Latos-Grazynski, K. Rachlewicz, T. Glowiak, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 805–808; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 779–781; c) P. Rothmund, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 625–627.
- [42] D. Lloyd, *The Chemistry of Conjugated Cyclic Compounds*, Wiley, New York, **1989**.
- [43] W. Shakespeare, *The Tragedy of Hamlet, Prince of Denmark*, Monolog in III–I, 1601.
- [44] E. Hückel, *Z. Phys.* **1931**, *72*, 310.
- [45] H. Baumann, J. F. M. Oth, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1885–1893.
- [46] A. W. Johnson, I. T. Kay, *J. Chem. Soc.* **1965**, 1620–1629.
- [47] H. J. Callot, E. Schaeffer, *J. Org. Chem.* **1977**, 1567–1570.
- [48] E. Vogel, M. Köcher, H. Schmickler, J. Lex, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 262–264; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 257–259.
- [49] M. Gosmann, B. Franck, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 1107–1108; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 1100–1101.
- [50] T. Wessel, B. Franck, M. Möller, U. Rodewald, M. Läge, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1201–1203; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1148–1151.
- [51] M. J. S. Dewar, G. J. Gleicher, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 685–692.
- [52] F. W. Ulrich, E. Breitmeier, *Synthesis* **1983**, 641–645.
- [53] G. Knübel, B. Franck, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1203–1211; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1170–1172.
- [54] A. Nonn, Dissertation, Universität Münster, **1991**.
- [55] J. B. Paine, R. B. Woodward, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2826–2835.
- [56] a) H. König, C. Eickmeier, M. Möller, U. Rodewald, B. Franck, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1437–1439; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1393–1394; b) C. Eickmeier, Dissertation, Universität Münster, **1993**.
- [57] a) H. A. Staab, F. Diederich, *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 3487–3503; b) H. A. Staab, F. Diederich, C. Krieger, D. Schweitzer, *ibid.* **1983**, *116*, 3504–3512.
- [58] M. Nakagawa, *Pure Appl. Chem.* **1975**, *44*, 885–924.
- [59] a) J. W. Lauher, J. A. Ibers, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5148–5152; b) E. Cetinkaya, A. W. Johnson, M. F. Lappert, G. M. MacLaughlin, K. W. Muir, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1974**, 1236–1243.
- [60] R. C. Haddon, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1722–1728.
- [61] B. Franck, G. Krautstrunk, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 1069–1073.
- [62] a) Preparation of azaporphyrins from biladienes: B. Franck, H. König, C. Eickmeier, M. Völker, T. Wessel (BASF AG), *Eur. Pat. Appl.* 477 611, **1992**; [*Chem. Abstr.* **1992**, *117*, 7740j]; b) Preparation of biladiene derivatives as intermediates for vinylogous porphyrins: B. Franck, H. König, C. Eickmeier (BASF AG), DE-A 4 029 768, **1992**; [*Chem. Abstr.* **1992**, *117*, 26197d].
- [63] B. Franck, *Chimia* **1994**, *48*, 490.
- [64] a) R. A. Berger, E. LeGoff, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4225–4228; b) E. LeGoff, O. G. Weaver, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 710–711.
- [65] LeGoff und seine Mitarbeiter [64] benannten ihre Verbindungen platyrins (πλατυς (griech.) = weit). Sie werden hier in Anlehnung an die Nomenklatur der Annulene und der vinylogenen Porphyrine als [22]- und [26]Platyrene bezeichnet.
- [66] a) J. L. Sessler, S. J. Weghorn, V. Lynch, M. R. Johnson, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1572–1575; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1509–1512; b) J. L. Sessler, T. Morishima, V. Lynch, *ibid.* **1991**, *103*, 1018–1021 bzw. **1991**, *30*, 977–980.
- [67] U. A. Meyer, R. Schmid in *The Metabolic Basis of Inherited Diseases* (Hrsg.: J. B. Stanbury, J. B. Wyngarden, D. S. Frederickson), 4. Aufl., McGraw-Hill, New York, **1978**, S. 1166–1220.
- [68] H. Ippen in *The Science of Photomedicine* (Hrsg.: J. D. Regan, J. A. Parrish), Plenum, New York, **1982**, S. 349–394.
- [69] T. J. Dougherty, *Adv. Photochem.* **1992**, *17*, 275–311.
- [70] B. Franck, U. Schneider, D. Schröder, K. S. Gulliya, J. L. Matthews in *Biologic Effects of Light 1993* (Hrsg.: E. G. Jung, M. F. Holick), de Gruyter, Berlin, **1994**, S. 289–302.
- [71] H. Zollinger, *Color Chemistry*, VCH, Weinheim, **1987**, S. 78.
- [72] M. Klessinger, *Chem. Unserer Zeit* **1978**, *12*, 1–11.
- [73] a) J. L. Matthews, J. T. Newman, F. Sogandares-Bernal, M. M. Judy, H. Skiles, J. E. Leveson, A. J. Marengo-Rowe, T. C. Chan, *Transfusion (Philadelphia)* **1988**, *28*, 81–83; b) J. L. Matthews, S. Sogandares-Bernal, M. M. Judy, A. J. Marengo-Rowe, J. E. Leveson, H. Skiles, J. T. Newman, T. C. Chan, *ibid.* **1991**, *31*, 636–641.
- [74] H. Göttlinger, W. Haseltine, *6th Int. AIDS Conf.*, San Francisco, **1990**.
- [75] K. S. Gulliya, B. Franck, U. Schneider, R. Sharma, L. Arnold, J. L. Matthews, *Anti-Cancer Drugs* **1994**, *5*, 557–566.
- [76] J. Cadet, M. Berger, C. Decarroz, J. R. Wagner, J. E. van Lier, Y. M. Ginot, P. Viny, *Biochimie* **1986**, *68*, 813–834.
- [77] a) G. W. Kenner, S. W. McCombie, K. M. Smith, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 1329–1338; b) G. Fülling, D. Schröder, B. Franck, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1550–1552; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *28*, 1519–1521.
- [78] a) M. Gosmann, A. Vogt, B. Franck, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 163–168; b) S. Beckmann, T. Wessel, B. Franck, W. Höhle, H. Borrmann, H. G. von Schnering, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1439–1441; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1395–1397; c) S. Beckmann, Dissertation, Universität Münster, **1990**.
- [79] C. S. Foote, M. T. Wuesthoff, S. Wexler, I. G. Burstein, R. Denny, G. O. Schenck, K.-H. Schulte-Elte, *Tetrahedron* **1967**, *23*, 2583–2599.
- [80] B. Franck, M. Dust, A. Stange, P. P. Hoppe, *Naturwissenschaften* **1982**, *69*, 401–402.
- [81] W. Wiegand, K. Müller, K. K. Mayer, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1986**, *319*, 1009–1018.
- [82] a) G. Schermann, R. Schmidt, A. Völcker, D.-D. Brauer, H. Mertens, B. Franck, *Photochem. Photobiol.* **1990**, *52*, 741–744; b) D.-D. Brauer, unveröffentlicht.
- [83] Herrn Dr. J. L. Matthews, Baylor Research Institute, Dallas, TX, USA, danken wir für wertvolle Diskussionen und Untersuchungen sowie für die Abbildung 10.
- [84] R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1917**, *111*, 762–768.
- [85] C. Schöpf, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1935**, *518*, 1–37.
- [86] W. S. Johnson, *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 33–41; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 9–17.
- [87] R. M. Lemmon, *Chem. Rev.* **1970**, *70*, 95–109.