

ebenso wie für die Trimethinbrücken, bei denen im Falle eines „Aromatizitätsverlustes“ gegenüber OEP **2** mit dem Auftreten einer Bindungslängenalternanz zu rechnen wäre<sup>[3]</sup>. Die Ähnlichkeit der Kristallstrukturen von OEP **2**<sup>[11a]</sup> und OEP **2**-2H<sup>+</sup><sup>[11b]</sup> berechtigt zu der Annahme, daß die hier ermittelte Struktur des [22]Porphyrin-Dikations **1**-2H<sup>+</sup> nur wenig von der des freien Porphyrins **1** abweicht.

Eingegangen am 5. Juli 1990 [Z 4055]

- [1] H. Fischer, R. Bäumler, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 468 (1929) 58–98.
- [2] J. B. Kim, A. D. Adler, F. R. Longo in D. Dolphin (Hrsg.): *The Porphyrins, Vol. I*, Academic Press, New York 1978, S. 88.
- [3] G. P. Arsenault, E. Bullock, S. F. Mac Donald, *J. Am. Chem. Soc.* 82 (1960) 4384–4389.
- [4] J. Engel, A. Gossauer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1976, 1637–1658.
- [5] H. W. Whitlock, R. Hanauer, *J. Org. Chem.* 33 (1968) 2169–2171.
- [6] J. B. Paine, R. B. Woodward, *J. Org. Chem.* 41 (1976) 2826–2835.
- [7] a) M. Gosmann, A. Vogt, B. Franck, *Liebigs Ann. Chem.* 1990, 163–168; b) M. Gosmann, B. Franck, *Angew. Chem.* 98 (1986) 1107–1108; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 1100–1101; B. Franck, M. Gosmann, DOS 3 635 820 (Vinyloge Porphyrine), 28. April 1988, BASF AG; *Chem. Abstr.* 109 (1988) 94748u.
- [8] Die neuen Verbindungen **1** und **5** sind durch Elementaranalysen und spektroskopische Daten vollständig charakterisiert. **1**: <sup>1</sup>H-NMR: siehe Tabelle 1; FT-IR (KBr):  $\nu$  [cm<sup>-1</sup>] = 3034 (=CH), 2963, 2928, 2868 (CH), 1659, 1597 cm<sup>-1</sup> (konjugierte C=C); UV/VIS (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\lambda_{max}$  [nm] (lg ε) = 463 (5.62), 489 (4.71), 592 (4.04); UV/VIS (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + 1% TFA):  $\lambda_{max}$  [nm] (lg ε) = 434 (4.77), 460 (6.05), 607 (4.10), 621 (4.31), 678 (4.11), 691 (3.90); MS (70 eV):  $m/z$  587 ( $M^+$  + 1, 34%), 586 ( $M^+$ , 42%). **5**: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20°C, TMS): δ = 0.75 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.15–1.23 (m, 18H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.62 (s, 2H, Brückene-CH<sub>2</sub>), 9.03 (t,  $J$  = 13.6 Hz, 2H, CH=CHCH); IR (KBr):  $\nu$  [cm<sup>-1</sup>] = 2960, 2920, 2860 (CH), 1570 (s, konjugierte C=C); MS (FD):  $m/z$  576 ( $M^+$ -2HBr, 100%).
- [9] P. J. Garratt: *Aromaticity*, Wiley, New York 1986, S. 52; E. Breitmeier: *Vom NMR-Spektrum zur Strukturformel organischer Verbindungen*, Teubner, Stuttgart 1990, S. 53.
- [10] Zur Röntgenstrukturanalyse des Bistrifluoracetats des [22]Porphyrins **1** wurden von einem dunkelgrünen, würfelförmigen Kristall (aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TFA 40:1) mit einem CAD4-Vierkreisdiffraktometer (Enraf Nonius) bei Raumtemperatur (Mo<sub>Kα</sub>-Strahlung) insgesamt 13 025 Reflexe vermessen. Kristalldaten: Raumgruppe *P*-1,  $a$  = 884.2(4),  $b$  = 1112.0(8),  $c$  = 1230.4(5) pm,  $\alpha$  = 76.22(4),  $\beta$  = 74.18(4),  $\gamma$  = 67.64(4)°,  $Z$  = 1. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturanalyse können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, W-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-54708, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- [11] a) J. W. Lauher, J. A. Ibers, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 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.

## [22]COPROPORPHYRIN II für die photodynamische Therapie \*\*

Von Stefan Beckmann, Thomas Wessel, Burchard Franck\*, Wolfgang Höhne, Horst Borrmann und Hans Georg von Schnering

Professor Albert Eschenmoser zum 65. Geburtstag gewidmet

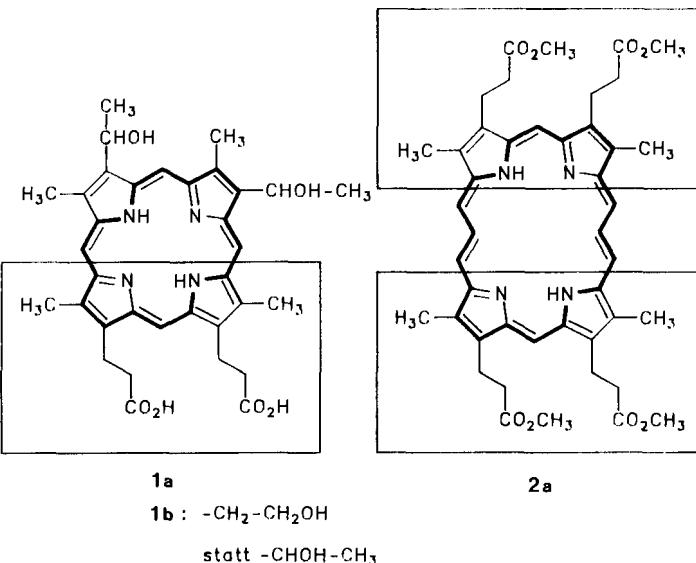
Hämatorporphyrin **1a** und verwandte Verbindungen finden als Photosensibilisatoren Anwendung für eine photodynamische Tumortherapie (PDT)<sup>[1]</sup> sowie zur Desaktivierung

\* Prof. Dr. B. Franck, Dipl.-Chem. S. Beckmann, Dipl.-Chem. T. Wessel  
Organisch-chemisches Institut der Universität  
Orléansring 23, W-4400 Münster

Dr. W. Höhne, Dr. H. Borrmann, Prof. Dr. H. G. von Schnering  
Max-Planck-Institut für Festkörperforschung  
W-7000 Stuttgart 80

\*\* Neuartige Porphyrinoide, 11. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der BASF AG (Ludwigshafen) gefördert. – 10. Mitteilung: [10].

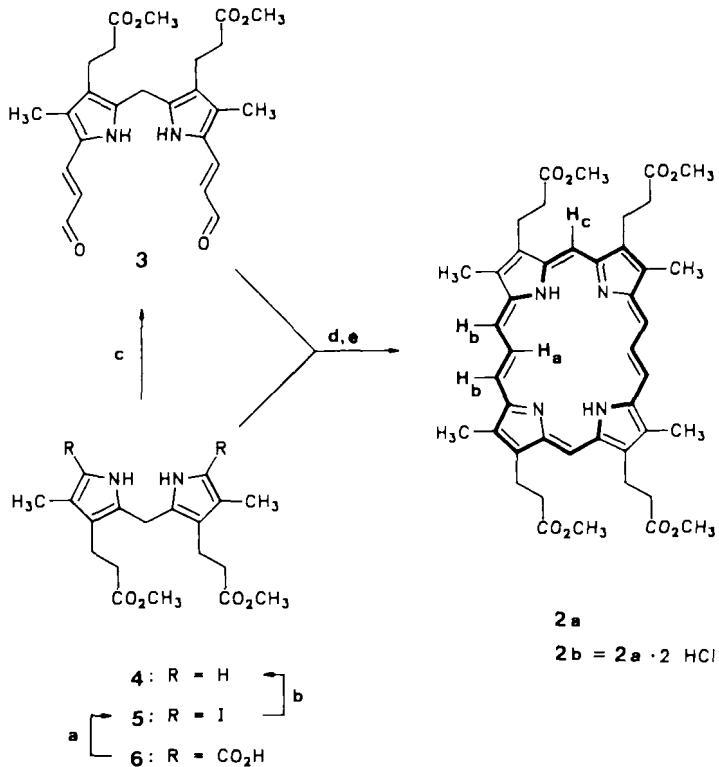
von Viren in Transfusionsblut (PDV)<sup>[2]</sup>. Nachteile dieser Photosensibilisatoren sind ihre chemische Instabilität, die Stereoisomerie der beiden sekundären Hydroxygruppen und die Ähnlichkeit der UV/VIS-Absorption mit der des roten Blutfarbstoffs Häm. Letzteres beeinträchtigt Anwendungen der PDT in tieferen Schichten von Tumoren und von Transfusionsblut. Wir berichten hier über die Totalsynthese des bisvinylogen Coproporphyrins II **2a**, das von den genannten Nachteilen frei ist, sowie über dessen Eigenschaften als Photosensibilisator und über die Kristallstrukturanalyse seines Dihydrochlorids.



Die untere Hälfte des Hämatorporphyrins **1a** (eingehaftet) hat günstigere Eigenschaften für photomedizinische Anwendungen als die obere: Sie ist chemisch stabil und enthält anstelle der stereogenen Hydroxyethylgruppen zwei löslichkeitsfördernde Propionsäurereste. Daher sollte ein Porphyrin, das aus zwei dieser unteren Hälften aufgebaut ist, ein geeigneterer Photosensibilisator für die photodynamische Therapie sein. Zur weiteren Verbesserung der photomedizinischen Eigenschaften wählten wir als Syntheseziel das *bisvinyloge*, langwelliger als **1a** absorbierende Porphyrinoid **2**. Dieses ist ein aufgeweitetes Derivat des Coproporphyrins II und damit hinsichtlich seines Substitutionsmusters natürlichen Porphyrinen strukturverwandt. Entsprechend der Nomenklatur für vinyloge Porphyrinoide<sup>[3]</sup> hat **2a** die Bezeichnung [22]COPROPORPHYRIN II(1,3,1,3).

Schlüsselschritt der Synthese des [22]COPROPORPHYRINS II **2a** ist die säurekatalysierte Kondensation des Biscarbonylvinyl-dipyrrylmethans **3** mit dem Dipyrrylmethan **4** (Schema 1). Nach anschließender Dehydrierung *in situ* mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon (DDQ) wurde das in Lösung tiefgrüne **2a** durch Säulenchromatographie (Kieselgel Merck, 0.063–0.2 mm, Essigester/Methanol 10:1) mit 35% Ausbeute analysenrein isoliert<sup>[4]</sup>. Es konnte unter Zugabe von HCl als Dihydrochlorid-Hydrat **2b** zur Kristallisation gebracht werden. Die Darstellung von **3** erfolgte durch zweifache vinyloge Vilsmeier-Formylierung<sup>[3]</sup> des Dipyrrylmethans **4** mit Dimethylaminoacrolein/POCl<sub>3</sub><sup>[4]</sup>, und **4** wurde aus der bekannten Dipyrrylmethanidicarbonsäure **6**<sup>[5]</sup> in zwei Schritten durch milde Decarboxylierung über das Diiodid **5** und dessen katalytische Hydrogenolyse gewonnen.

Mit seinem konjugierten 22- $\pi$ -Elektronen-Perimeter zeigt **2a** einen starken diamagnetischen Ringstromeffekt im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum. Die Differenz der Signale der inneren Pro-



Schema 1. Synthese des [22]COPROPORPHYRIN-II-tetramethylesters **2a** [4]. a)  $I_2$ /gesättigte  $NaHCO_3$ -Lösung, 20 °C, 1.5 h; 86% **5** ( $F_p = 114$  °C); b)  $H_2Pt$  in  $MeOH$ , 4 h; 84%; c) 3-(Dimethylamino)acrolein/ $POCl_3$ ,  $CH_2Cl_2$ , -78 °C, 15 min; 42% **3** ( $F_p = 231$  °C); c, d)  $HBr/MeOH$ , 20 °C, 1 h, danach  $DDQ$  in  $CH_2Cl_2$ , 20 °C, 2 h; 35% **2a** anthrazitfarbene Nadeln (Zers. ab 230 °C).

tonen ( $H_a$ ) gegenüber denen der äußeren ( $H_b$ ,  $H_c$ ) ist mit  $\Delta\delta = 20.27$  bzw. 18.88 bemerkenswert hoch<sup>[6]</sup> und entspricht der des [22]Octaethylporphyrins<sup>[10]</sup>.

Von besonderer Bedeutung für photomedizinische Anwendungen des [22]COPROPORPHYRINS **2a** sind seine photosensibilisierende Wirkung sowie die gegenüber dem Blutfarbstoff Häm und Hämatoporphyrin **1a** nach höheren Wellenlängen verschobenen und in der Intensität erheblich gesteigerten UV/VIS-Absorptionen. Abbildung 1 zeigt die

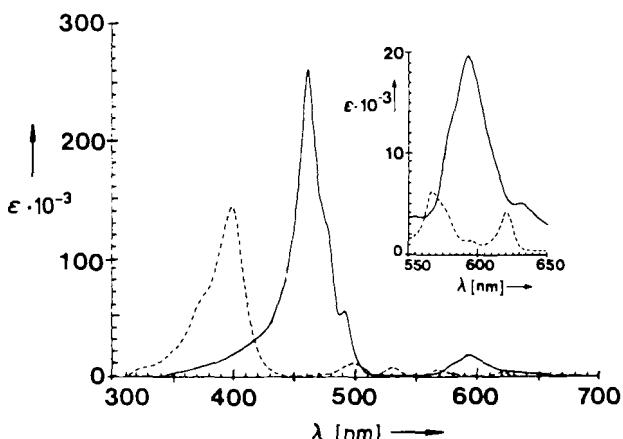


Abb. 1. UV/VIS-Spektren von [22]COPROPORPHYRIN **2a** und Isohämato porphyrindimethylester **1b** in Methylenchlorid.

UV/VIS Absorption von **2a** neben der des Isohämato porphyrins **1b**. Letzteres hat das gleiche UV/VIS-Spektrum wie das unbeständige und daher zum genauen Spektrenvergleich ungeeignete Hämatoporphyrin **1a**.

Als Maß für die Photosensibilatoreigenschaft des [22]COPROPORPHYRINS **2a** eignet sich die Bildung von Singulett-Sauerstoff; sie wurde chemisch bestimmt und mit der des hervorragenden Photosensibilisators Bengalrosa und des Isohämato porphyrins **1b** verglichen. Dies erfolgte durch die quantitativ verlaufende Cycloaddition von  $^1O_2$  an 2,5-Dimethylfuran und Titration des durch Methanolyse gebildeten Hydroperoxids<sup>[7, 8]</sup>. Die  $^1O_2$ -Bildung durch **2a** übertrifft die von Bengalrosa und Isohämato porphyrin **1b** um den Faktor 1.4 bzw. 1.7.

Die Einkristalle des [22]COPROPORPHYRIN-II-dihydrochlorids **2b** sind in Form flacher Quadrate (maximale Größe  $0.26 \times 0.12 \times 0.02$  mm<sup>3</sup>) an der Luft stabil und weisen selbst in dünner Schicht einen anthrazitfarbenen, metallischen Glanz auf. Die Schwierigkeiten bei der Messung der Intensitäten lagen zum einen in dem geringen Streuvermögen der Kristalle, zum anderen in dem mit  $\Theta$  stark zunehmendem Intensitätsabfall. **2b** hat kristallographische  $\bar{1}$ -Symmetrie (Abb. 2). Die Bindungslängen im  $22\pi$ -Elektronen-Perimeter

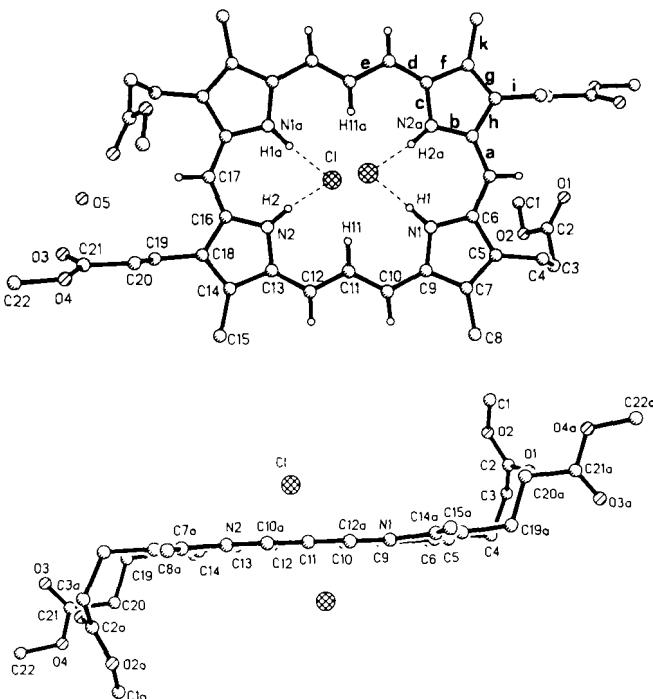


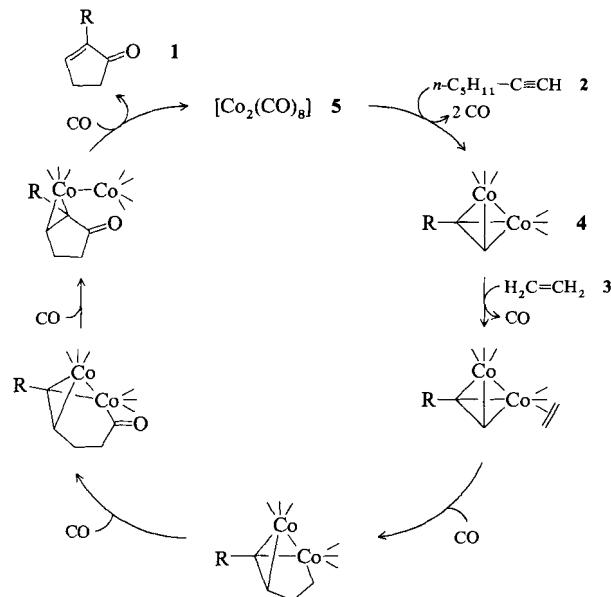
Abb. 2. Struktur von **2b** mit den kristallographischen Positionsbezeichnungen in Aufsicht (oben) und Seitenansicht (unten). Wichtige gemittelte Abstände [pm]: a = 138.6, b = 137.9, c = 137.8, d = 139.3, e = 137.9, f = 143.5, g = 137.8, h = 143.1, i = 149.1, k = 148.9.

von **2a** (in den Formeln fett hervorgehoben) sind nahezu ausgeglichen und zeigen die für Porphyrine typischen Werte  $d_{N-C} = 137.8$  pm und  $d_{C-C} = 138.6$ <sup>[11]</sup>. Mit den um nur 0.6% voneinander abweichenden Längen der C-N- und C-C-Bindungen im konjugierten Perimeter erfüllt **2a** ebenso wie das in der vorstehenden Zuschrift beschriebene [22]Octaethylporphyrin<sup>[10]</sup> neben dem Ringstromkriterium auch das zweite der beiden wichtigsten Kriterien für den aromatischen Zustand<sup>[6]</sup>. Beide [22]Porphyrine sind damit die bisher höchsten cyclischen  $\pi$ -Elektronensysteme, für die Aromatizität und Gültigkeit der  $(4n+2)$ -Regel durch Feststellung des Bindungslängenausgleichs bewiesen wurde.<sup>[12]</sup> Bemerkenswert ist ferner die ausgeprägte Planarität des cyclisch konjugierten Systems. So beträgt die mittlere Abweichung von der Planarität nur 0.6 pm (Abb. 2).

Eingegangen am 5. Juli 1990 [Z 4056]

- [1] T. J. Dougherty, *Photochem. Photobiol.* 45 (1987) 879; *Photosensitizing Compounds: Their Chemistry, Biology and Clinical Use* (Ciba Foundation Symposium 146), Wiley, New York 1989.
- [2] J. T. Matthews, J. T. Newman, F. Sogardares-Bernal, M. M. Judy, H. Skiles, J. E. Leveson, A. J. Marengo-Rowe, T. C. Chanh, *Transfusion (Philadelphia)* 28 (1988) 81–83.
- [3] M. Gosmann, B. Franck, *Angew. Chem.* 98 (1986) 1107; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 1100.
- [4] Die neuen Verbindungen 2–4 wurden durch Elementaranalysen und spektroskopische Daten vollständig charakterisiert. **2a:**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta = -8.43$  (t,  $J = 13.4$  Hz, 2H, innere Trimethinbrücken-H), 10.45 (s, 2H, Monomethinbrücken-H), 11.84 (d,  $J = 13.4$  Hz, 4H, äußere Trimethinbrücken-H); UV/VIS ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\max}$  [nm] ( $\epsilon$ ) = 463 (277500), 492 (56100), 593 (13500); UV/VIS ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + 1\%$  Trifluoressigsäure):  $\lambda_{\max}$  [nm] ( $\epsilon$ ) = 461 (961000). MS (EI):  $m/z$  762 ( $M^+$ , 12%) 380 ( $M^{2+} - 2\text{H}$ , 5%).
- [5] P. S. Clezy, C. J. R. Fookes, A. J. Liepa, *Austr. J. Chem.* 25 (1972) 1979.
- [6] P. J. Garratt: *Aromaticity*, Wiley, New York 1986, S. 52.
- [7] C. S. Foote, M. T. Wuesthoff, S. Wexler, I. G. Burstin, R. Denny, G. O. Schenck, K.-H. Schulte Elite, *Tetrahedron* 23 (1967) 2583–2599.
- [8] B. Franck, M. Dust, A. Stange, P. P. Hoppe, *Naturwissenschaften* 69 (1982) 401–402; G. Fülling, D. Schröder, B. Franck, *Angew. Chem.* 101 (1989) 1550; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 1519.
- [9] Röntgenstrukturanalyse des [22]Coproporphyrins II **2b:** Raumgruppe  $P2_1/n$ ,  $a = 828.1(5)$ ,  $b = 2619.5(6)$ ,  $c = 1028.7(6)$  pm,  $\beta = 100.30(2)$ °,  $Z = 2$ , Vierkreisdiffraktometer CAD4 (Enraf-Nonius) ( $\text{CuK}\alpha$ ,  $\lambda = 154.178$  pm, Graphit-Monochromator), 3561 Reflexe gemessen. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturanalyse können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, W-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-54603, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- [10] H. König, C. Eickmeier, M. Möller, U. Rodewald, B. Franck, *Angew. Chem.* 102 (1990) 1437; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 29 (1990) Nr. 12.
- [11] R. Scheidt in D. Dolphin (Hrsg.): *The Porphyrins*, Vol. IIIa, Academic Press, New York 1978, S. 500.
- [12] Über andere [22]Porphyrine wird ebenfalls in diesem Heft berichtet: E. Vogel, N. Jux, E. Rodriguez-Val, J. Lex, H. Schmickler, *Angew. Chem.* 102 (1990) 1431; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 29 (1990) Nr. 12.

Ein katalytisches Verfahren, das die Verwendung von freiem Alkin und CO ermöglichen würde, wäre von großem Interesse, besonders für eine industrielle Anwendung. Dies ist auch öfter versucht worden<sup>[4]</sup>, aber die einzigen wirklich katalytischen Reaktionen, die bisher beschrieben wurden<sup>[4a]</sup>, gelangen mit den gespannten, reaktiven Alkenen Norbornen und Norbornadien in Kombination mit Acetylen und CO. Die dabei erreichten Wechselzahlen waren niedrig (8 bzw. 11) und die verwendeten Mengen an (Prä)katalysator 5 ziemlich groß (9.4 bzw. 3.7 Mol-% der Alkene).



Schema 1. Hypothetischer Mechanismus der Synthese des Cyclopentenons 1 über eine katalytische Pauson-Khand-Reaktion.  $\text{R} = n\text{-C}_5\text{H}_{11}$ . Die CO-Ligan- den sind durch Striche angedeutet.

## 2-Pentylcyclopent-2-en-1-on durch katalytische Pauson-Khand-Reaktion \*\*

Von Valentin Rautenstrauch\*, Patrick Mégard, José Conesa und Wilhelm Küster

Wir berichten über eine katalytische Pauson-Khand-Reaktion (PKR) zur Synthese von 2-Pentylcyclopent-2-en-1-on 1, einer Vorstufe des für die Parfümindustrie wichtigen Methyl-trans-dihydrojasmonats (Hedion®)<sup>[1]</sup>, aus Hept-1-en 2, Ethylen 3 und CO (Schema 1).

Bis heute werden PKRs ausgeführt, indem man die Komplexe  $[\text{Co}_2(\text{CO})_6(\text{alkin})]$  (intramolekular:  $[\text{Co}_2(\text{CO})_6(\text{alkenin})]$ ) mit Alkenen erhitzt (Ausnahmen siehe unten)<sup>[2]</sup>, und mit diesem stöchiometrischen Verfahren wurde auch 1 aus 3 und dem Heptinkomplex 4 erhalten. Die Ausbeuten, bezogen auf 4, betrugen 31–47% (35–70% in Gegenwart von 1 Moläquiv. Tributylphosphinoxid), waren aber nicht exakt reproduzierbar<sup>[3]</sup>. Die Komplexe werden in einem separaten Schritt aus den Alkinen oder Alkeninen und  $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$  5 hergestellt<sup>[2]</sup>. Die Ausbeute an 4 betrug 80–85% (1 Moläquiv. 2 oder 2 in geringem Überschuß)<sup>[3]</sup>.

[\*] Prof. Dr. V. Rautenstrauch, P. Mégard†, J. Conesa  
Firmenich SA, Laboratoires de Recherche  
CH-1211 Genève 8 (Schweiz)

Dr. W. Küster  
Institut für Technische Chemie und Petrochemie  
der Technischen Hochschule  
W-5100 Aachen

[\*\*] Die Diplomarbeit von W. Küster, ausgeführt unter der Leitung von Professor W. Keim, für dessen Hilfe durch Rat und Tat wir herzlich danken, ist in diese Arbeit inkorporiert.

Unser Verfahren beruht zunächst darauf, daß PKRs, bei denen ein 1-Alkin und 3 verwendet werden, besonders günstig sind. Die Komplexe  $[\text{Co}_2(\text{CO})_6(\text{1-alkin})]$  reagieren hoch regioselektiv und im richtigen Sinn, 1-Alkene dagegen völlig unselektiv<sup>[2]</sup>. Was die Regioselektivität angeht, ist deswegen die Kombination von 4 (oder von 2 in einem katalytischen Prozeß) mit 3 die bestmögliche. Weiter ist 3 sehr reaktiv<sup>[3]</sup>. Es gibt keinerlei kinetische Untersuchungen, aber man kann annehmen, daß 3 die reaktivste nichtgespannte Alken-Komponente ist und darüber hinaus, daß die Alken-Reaktivität ein Schlüsselfaktor ist. Berücksichtigt man die bekannten katalytischen Reaktionen<sup>[4a]</sup>, so ist sicher, daß die Wahl von 3 auch bezüglich der Reaktivität die bestmögliche ist. In der anderen denkbaren Kombination –  $[\text{Co}_2(\text{CO})_6(\text{C}_2\text{H}_2)]$  (oder Acetylen) + Hept-1-en + CO – sind die Regioselektivität bezüglich Hept-1-en und dessen Reaktivität ungünstig. Schließlich ist die erste Kombination auch noch hinsichtlich der Reaktivitäten in der Cyclotrimerisierung, einer der Nebenreaktionen, günstiger: 2 cyclotrimerisiert weniger leicht als Acetylen. Die zweite Kombination wäre an und für sich eine reelle Alternative, weil sie nebeneinander 4-Pentyl- und 5-Pentylcyclopent-2-en-1-on liefern würde und letzteres leicht zu 1 isomerisiert werden kann<sup>[5]</sup>.

Vier Typen von dominierenden Nebenreaktionen konkurrieren in unserem Verfahren mit der PKR: die Cyclotrimerisierung (CT) ( $2 \rightarrow 6 + 7$ ), die Cocyclotrimerisierung (CCT) ( $2 + 3 \rightarrow 8 + 9$ ), die Bildung von 10 (Spirofuranon(SF)-Bildung), das durch 3 in situ als Diels-Alder-Addukt 11 abgefangen wird, und die Bildung der Cyclopentadienone (CPs)