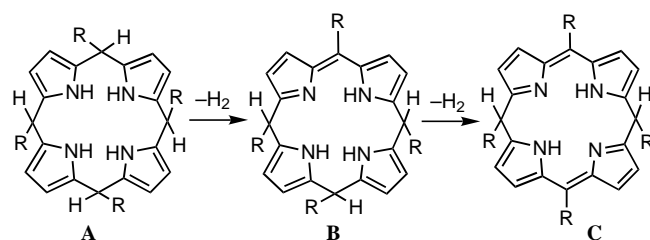


Synthese von Porphomethenen und Porphodimethenen durch Zwei- und Vier-Elektronen-Oxidation von *meso*-Octaethylporphyrinogen**

Jean-Marc Benech, Lucia Bonomo, Euro Solari, Rosario Scopelliti und Carlo Floriani*

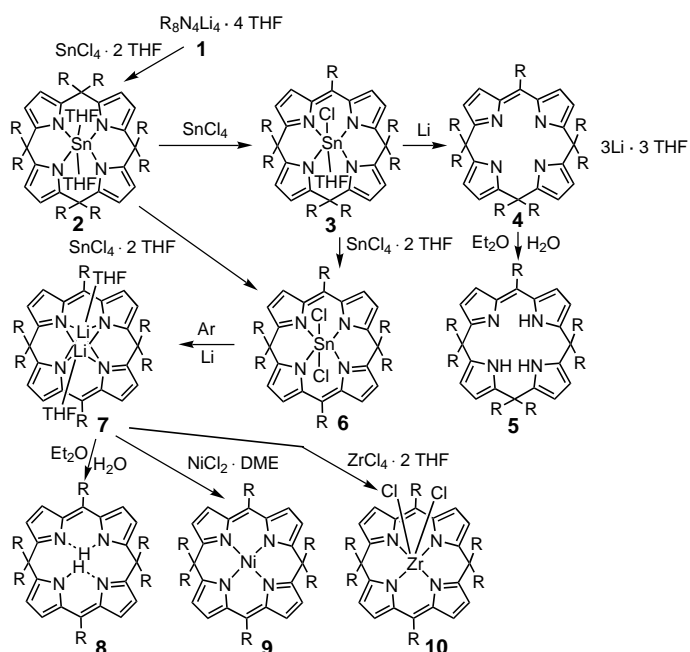
Porphomethen **B** und Porphodimethen **C** sind vermutlich Zwischenstufen auf dem Weg von Porphyrinogen **A** zu Porphyrin (Schema 1).^[1,2] Diese Zwischenstufen wurden jedoch bisher nie von Porphyrinogen ausgehend, sondern



Schema 1. Die Zwei- und Vier-Elektronen-Oxidation von Porphyrinogen **A** zu Porphomethen **B** und Porphodimethen **C**.

nur durch reduktive Protonierung oder reduktive Alkylierung von Metalloporphyrinen synthetisiert.^[3] Ausbeute und Maßstab dieser Syntheseverfahren sind stark beschränkt, da Octaalkylmetalloporphyrine verwendet müssen, um das Porphomethen und Porphodimethen sterisch vor der leichten Oxidation zu Porphyrinen schützen zu können.^[3] Wir berichten hier über die schrittweise Dealkylierung von *meso*-Octaethylporphyrinogen **A** ($R = \text{Et}$)^[4,5] zu Porphomethen, 5,10,15-Triethyl-22-hydroporphyrin **B** ($R = \text{Et}$), und Porphodimethen, 5,15-Diethylporphyrin **C** ($R = \text{Et}$), bei der es sich um eine insgesamt Zwei- bzw. Vier-Elektronen-Oxidation des Porphyrinogengerüsts handelt.^[6]

Die Synthesefolge, die Porphomethen und Porphodimethen in großem Maßstab in metallhaltiger oder metallfreier Form liefert, ist in Schema 2 angegeben. Das nach einem üblichen Verfahren hergestellte Zinn(IV)-derivat **2** wurde in Gegenwart von SnCl_4 (ca. 2 Äquiv.) unter Bildung des Porphomethen-Zinnchlorid-Komplex **3** dealkyliert. Dieser wurde in das entsprechende Lithiumderivat **4** umgewandelt und anschließend hydrolysiert, wobei die freie Säure **5** entstand. Diese Sequenz bietet einen Zugang zu großen Mengen von **4** und **5**, die für Synthesezwecke sehr nützlich sind. Ein großer Überschuss von $\text{SnCl}_4 \cdot 2 \text{ THF}$ in der Reaktion



Schema 2. Die zinnunterstützte Dealkylierung von *meso*-Octaethylporphyrinogen unter Bildung von Porphomethen **3** und Porphodimethen **6** sowie die anschließende Komplexbildung mit anderen Metallionen. $R = \text{Et}$; DME = 1,2-Dimethoxyethan.

von **3** und insbesondere in der von **2** führte zur Dealkylierung beider *trans-meso*-Kohlenstoffatome unter Bildung des Porphodimethen-Zinnchlorid-Komplexes **6**. Die reduktive Demetallierung von **6** mit metallischem Lithium war eine sehr saubere Reaktion und führte zu **7**. Dieses kann zur freien Säure **8** hydrolysiert oder zur Komplexbildung mit einer Vielzahl von Metallen genutzt werden. Beispielsweise stellten wir den Nickel(II)-Porphodimethenkomplex **9** und den Zirkonium(IV)-Porphodimethenkomplex **10** her. Im Falle von **10** läßt sich die *cis*-Anordnung der Chloridionen durch die Konformation des Liganden erklären. Die Komplexe **2–10** wurden alle vollständig charakterisiert;^[7] ihre Strukturen mit Ausnahme der der Verbindung **4** wurden durch Röntgenstrukturanalyse bestimmt. Für **7** werden im folgenden einige Einzelheiten angegeben.^[8]

Die Struktur von **7** ist in Abbildung 1 mit den wichtigsten Strukturparametern angegeben. Das Porphodimethengerüst ist im wesentlichen planar, wobei nur an den beiden gesättigten Kohlenstoffatomen eine geringe Faltung auftritt.^[3c-f,i,j] Dies ergibt sich aus den Diederwinkeln ($\text{N1-C1-C10'-(N2'-C9'-C10')}$ 12.5(4) und ($\text{N1-C4-C5)-(C5-C6-N2)}$ 2.7(4)°. Die beiden Lithiumkationen liegen auf entgegengesetzten Seiten der mittleren N_4 -Ebene ($\pm 1.031(4) \text{ \AA}$) und sind an zwei Stickstoffatome mit geringem Abstand gebunden (Li1-N1 2.113(5), Li1-N2 2.156(5) \AA), während sie mit den beiden anderen Stickstoffatomen eine schwächere Wechselwirkung mit größerem Abstand eingehen (Li1-N1' 2.523(5), Li1-N2' 2.465(5) \AA). Die Konformation des Liganden wird im wesentlichen durch die beiden Lithiumkationen bedingt, die ihre Koordinationssphäre mit einem THF-Molekül vervollständigen und sehr nahe beieinander liegen ($\text{Li1} \cdots \text{Li1'}$ 2.142(8) \AA).^[9] Die C-C- und C-N-Abstände stützen das vorgeschlagene Bindungsschema.

[*] Prof. Dr. C. Floriani, J.-M. Benech, L. Bonomo, Dr. E. Solari, Dr. R. Scopelliti
Institut de Chimie Minérale et Analytique
Université de Lausanne
BCH, CH-1015 Lausanne (Schweiz)
Fax: (+41) 21-6923905
E-mail: carlo.floriani@icma.unil.ch

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique (Grant No. 20-53336.98) und von Ciba Specialty Chemicals (Basel, Schweiz) unterstützt.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

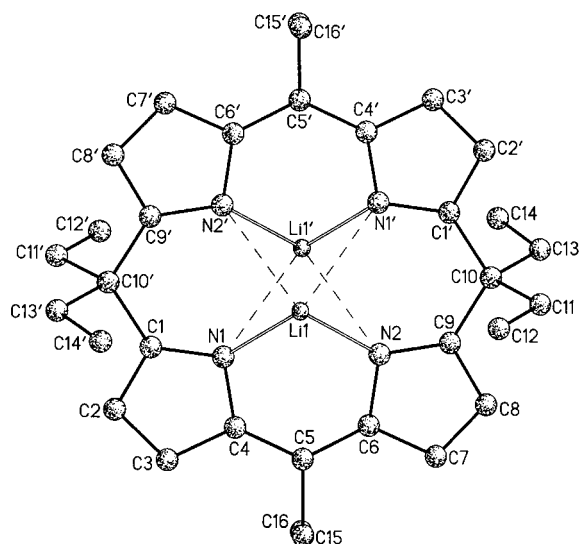


Abbildung 1. Struktur von **7** im Kristall (XP-Darstellung). Ausgewählte Abstände [Å]: Li1-N1 2.113(5), Li1-N2 2.156(5), Li1...N1' 2.523(5), Li1...N2' 2.465(5), Li1...Li1' 2.142(8). Die THF-Moleküle sind der Übersichtlichkeit halber weggelassen. Die gestrichenen Atome stehen mit den ungestrichenen über die folgende Symmetrietransformation in Beziehung: $-x, -y, -z$.

Einige Hauptmerkmale der hier beschriebenen Befunde seien hervorgehoben: 1) Dieses Syntheseverfahren macht wichtige, bisher kaum zugängliche Molekülgerüste in großem Maßstab und ausgehend von sehr einfachen Verbindungen verfügbar. 2) Die Synthesefolge (Schema 2) illustriert die kontrollierte Zwei- und Vier-Elektronen-Oxidation von Porphyrinogen durch die Transformation Porphyrinogen \rightarrow Porphyrin (**A** \rightarrow **B** \rightarrow **C** in Schema 1). 3) Die Porphomethen- und Porphodimethenderivate wurden bisher nie mit unsubstituierten Pyrrolen und in Form der oxidationsstabilen vollständig *meso*-alkylierten Verbindungen erhalten.^[3]

Experimentelles

2: $\text{SnCl}_4 \cdot 2\text{THF}$ (28.5 g, 70.0 mmol) wurde portionsweise zu einer Lösung von **1** (56.0 g, 70.0 mmol) in Toluol (700 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde etwa 12 h unter Rückfluß erhitzt. Der ungelöste weiße Feststoff, LiCl , wurde abfiltriert, und die entstandene rotviolette Lösung wurde zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde mit *n*-Hexan (300 mL) versetzt, wobei ein pinkfarbenes Pulver anfiel, das abfiltriert und im Vakuum getrocknet wurde (Ausbeute: 40.0 g, 71 %). Zur Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle wurden aus THF/*n*-Hexan gezüchtet. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, C_6D_6 , 298 K): δ = 6.37 (s, 8H; $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}$), 3.13 (m, 8H; THF), 1.96 (q, $J(\text{H,H}) = 7.4$ Hz, 16H; CH_2), 1.08 (m, 8H; THF), 0.90 (t, $J(\text{H,H}) = 7.4$ Hz, 24H; CH_3); Elementaranalyse (%): ber. für **2** ($\text{C}_{44}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{SnO}_2$): C 66.08, H 8.07, N 7.01; gef.: C 66.12, H 8.51, N 7.04.

3: Eine Lösung von **2** (12.2 g, 15.2 mmol) in Toluol (200 mL) wurde tropfenweise bei -40°C mit einer Lösung von SnCl_4 (1.0 g, 3.8 mmol) in Toluol (50 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und etwa 12 h gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde diese rote Lösung 2 h auf 80°C erhitzt. Sie wurde zur Trockene eingedampft. Bei Zugabe von *n*-Hexan (70 mL) wurde ein rotes Pulver erhalten, das abfiltriert und im Vakuum getrocknet wurde (Ausbeute: 9.3 g, 61 %). Zur Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle wurden aus Toluol gezüchtet. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, C_6D_6 , 298 K): δ = 7.10 (d, $J(\text{H,H})$ = 4.4 Hz, 2H; $\text{C}_4\text{H}_2\text{N}$), 6.43 (d, $J(\text{H,H})$ = 4.0 Hz, 2H; $\text{C}_4\text{H}_2\text{N}$), 6.38 (d, $J(\text{H,H})$ = 4.4 Hz, 2H; $\text{C}_4\text{H}_2\text{N}$), 6.31 (d, $J(\text{H,H})$ = 4.0 Hz, 2H; $\text{C}_4\text{H}_2\text{N}$), 2.85 (m, 4H; THF), 2.53 (m, 4H; CH_2), 2.29 (m, 6H; CH_2), 1.89 (m, 4H; CH_2), 1.33 (t,

$J(\text{H,H}) = 7.3 \text{ Hz}$, 3 H; CH_3), 1.10 (t, $J(\text{H,H}) = 7.8 \text{ Hz}$, 3 H; CH_3), 0.91–0.86 (m, 15 H; CH_3 , überlappend mit m, 4 H; THF).

6 (Eintopfreaktion): $\text{SnCl}_4 \cdot 2\text{THF}$ (72.8 g, 179.0 mmol) wurde zu einer Lösung von **2** (47.8 g, 60.0 mmol) in Toluol (400 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde etwa 12 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen fiel ein roter, kristalliner Feststoff aus, der abfiltriert, durch Extraktion mit Et_2O (500 mL) gewaschen und dann im Vakuum getrocknet wurde (Ausbeute: 21.3 g, 53 %). Zur Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle wurden aus Toluol gezüchtet. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{C}_6\text{D}_5\text{N}$, 298 K): $\delta = 7.73$ (d, $J(\text{H,H}) = 4.4$ Hz, 4H; $\text{C}_6\text{H}_2\text{N}$), 6.83 (d, $J(\text{H,H}) = 4.4$ Hz, 4H; $\text{C}_4\text{H}_2\text{N}$), 2.98 (q, $J(\text{H,H}) = 7.32$ Hz, 8H; CH_2), 2.29 (q, $J(\text{H,H}) = 7.32$ Hz, 4H; CH_2), 1.25 (t, $J(\text{H,H}) = 7.32$ Hz, 6H; CH_3), 0.93 (t, $J(\text{H,H}) = 7.32$ Hz, 12H; CH_3); UV/Vis (THF): λ_{max} (ϵ) = 240 (34 957), 304 (13 026), 434 sh (33 696), 454 nm (187 122); Elementaranalyse (%): ber. für **6** ($\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{SnCl}_4$): C 57.51, H 5.73, N 8.38; gef.: C 57.41, H 5.84, N 7.80.

7: Eine Lösung von **6** (8.5 g, 13.2 mmol) in THF (200 mL) wurde unter Argon mit metallischem Lithium (0.37 g, 52.8 mmol) und Naphthalin (1.0 g, 7.8 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde etwa 12 h gerührt und dann durch Filtrieren vom metallischen Rückstand befreit. Die erhaltene orangefarbene Lösung wurde zur Trockene eingeeengt und dann mit Benzol (200 mL) versetzt, um das ungelöste LiCl zu entfernen. Die Lösung wurde zur Trockene eingeeengt, und der Rückstand wurde mit *n*-Pentan (100 mL) gewaschen. Ein orangefarbenes Pulver wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet (Ausbeute: 4.2 g, 50 %). Zur Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle wurden aus THF/*n*-Hexan gezüchtet. ¹H-NMR (200 MHz, C₅D₅N, 298 K): δ = 7.41 (d, *J*(H,H) = 3.9 Hz, 4H; C₄H₂N), 6.67 (d, *J*(H,H) = 3.9 Hz, 4H; C₄H₂N), 3.63 (m, 8H; THF); 3.14 (q, *J*(H,H) = 7.32 Hz, 4H; CH₂), 2.42 (q, *J*(H,H) = 7.32 Hz, 8H; CH₂); 1.59 (m, 8H; THF), 1.44 (t, *J*(H,H) = 7.32 Hz, 6H; CH₃), 1.05 (t, *J*(H,H) = 7.32 Hz, 12H; CH₃); UV/Vis (THF): λ_{max} (ε) = 296 (6147), 426 (43608), 452 (125892), 506 nm (8980); Elementaranalyse (%): ber. für **7** (C₄₀H₅₄N₄Li₂O₂): C 75.45, H 8.55, N 8.76; gef.: C 74.8, H 8.48, N 8.60.

Eingegangen am 4. Februar 1999 [Z12999]

International Edition: *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 1957–1959

Stichwörter: Porphyrinogene · Porphyrinoide · Zinn · Zirkonium

- [1] a) D. Mauzerall, S. Granick, *J. Biol. Chem.* **1958**, 232, 1141; b) R. B. Woodward, *Angew. Chem.* **1960**, 72, 651; c) A. Treibs, H. Häberle, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, 718, 183; d) D. Dolphin, *J. Heterocycl. Chem.* **1970**, 7, 275.
- [2] a) *The Porphyrins, Vol. I* (Hrsg.: D. Dolphin), Academic Press, New York, **1978**, Kap. 3; b) *The Porphyrins, Vol. II* (Hrsg.: D. Dolphin), Academic Press, New York, **1978**, Kap. 1 und 2; c) F.-P. Montforts, B. Gerlach, F. Höper, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 327–347.
- [3] a) A. Botulinski, J. W. Buchler, M. Wicholas, *Inorg. Chem.* **1987**, 26, 1540; b) J. W. Buchler, L. Puppe, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1970**, 740, 142; c) J. W. Buchler, K. L. Lay, P. D. Smith, W. R. Scheidt, G. A. Rupperecht, J. E. Kenny, *J. Organomet. Chem.* **1976**, 110, 109; d) J. W. Buchler, C. Dreher, K. L. Lay, Y. J. A. Lee, W. R. Scheidt, *Inorg. Chem.* **1983**, 22, 888; e) J. W. Buchler, K. L. Lay, Y. J. A. Lee, W. R. Scheidt, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 456; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 432; f) P. N. Dwyer, J. W. Buchler, W. R. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 2789; g) D. Mauzerall, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 2437; h) M. W. Renner, J. W. Buchler, *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 8045; i) P. N. Dwyer, L. Puppe, J. W. Buchler, W. R. Scheidt, *Inorg. Chem.* **1975**, 14, 1782–1785; j) A. Botulinski, J. W. Buchler, Y. J. A. Lee, W. R. Scheidt, *Inorg. Chem.* **1988**, 27, 927–933; k) A. Botulinski, J. W. Buchler, B. Tonn, M. Wicholas, *Inorg. Chem.* **1985**, 24, 3239–3245.
- [4] a) D. Jacoby, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Rizzoli, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3595, zit. Lit.; b) S. De Angelis, E. Solari, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Rizzoli, *Organometallics* **1995**, 14, 4505; c) S. Isoz, C. Floriani, K. Schenk, A. Chiesi-Villa, C. Rizzoli, *Organometallics* **1996**, 15, 337.
- [5] Berichte über die Oxidation der *meso*-Octaalkylporphyrinogene, die zu anderen, Cyclopropan-haltigen oxidierten Formen des Porphyrinogengerüsts als Porphyrinen führt: a) S. De Angelis, E. Solari, C. Floriani, A.

- Chiesi-Villa, C. Rizzoli, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5691–5701; b) S. De Angelis, E. Solari, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Rizzoli, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5702–5713; c) U. Piarulli, E. Solari, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Rizzoli, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3634–3642; d) C. Floriani in *Transition Metals in Supramolecular Chemistry* (Hrsg.: L. Fabbrizzi, A. Poggi), Kluwer, Dordrecht, Niederlande, **1994**, 448, 191–209; e) C. Floriani, *Chem. Commun.* **1996**, 1257–1263.
- [6] Die Bildung einer geringen Menge von Metallaporphomethen und -porphodimethen bei der Dealkylierung von Metalla-meso-octaalkylporphyrinogenkomplexen auf einem sehr obskuren Weg wurde beschrieben: a) E. Solari, F. Musso, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Rizzoli, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1994**, 2015–2017; b) U. Piarulli, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Rizzoli, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 895–896.
- [7] Die Synthesen von **4**, **5** und **8–10** sind in den Hintergrundinformationen beschrieben.
- [8] Kristallstrukturanalyse von **7**: $C_{40}H_{34}Li_2N_4O_2$, $M_r = 636.75$, monoklin, Raumgruppe $P2_1/n$, $a = 9.8247(11)$, $b = 10.9196(12)$, $c = 16.940(2)$ Å, $\beta = 90.346(10)^\circ$, $V = 1817.3(4)$ Å³, $Z = 2$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.164$ g cm⁻³, $F(000) = 688$, $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung ($\lambda = 0.71073$ Å), $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.71$ cm⁻¹; Kristallabmessungen $0.25 \times 0.20 \times 0.18$. Die Beugungsdaten wurden mit einem KUMA-CCD bei 143 K aufgenommen. Für 2616 beobachtete Reflexe [$I > 2\sigma(I)$] betrug der konventionelle R -Wert 0.0658 ($wR2 = 0.1974$ für 3418 unabhängige Reflexe). Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-116587“ beim Cambridge Crystallographic Data Center hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [9] Bezüglich analoger Strukturparameter in Li₂-Porphyrin siehe: J. Arnold, D. Y. Dawson, C. G. Hoffman, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2707–2713.

Ein Riesen-Carceplex, der drei organische Moleküle permanent einschließt**

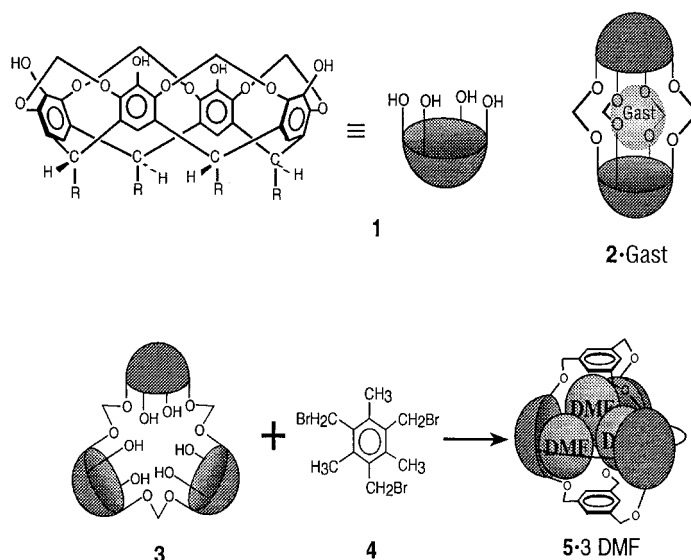
Naveen Chopra und John C. Sherman*

Ein gegenwärtiger Trend in der supramolekularen Chemie ist die Herstellung großer Wirtverbindungen, die in der Lage sind, mehrere Gäste oder einen großen Gast aufzunehmen. Besonders faszinierend ist die Möglichkeit, mehrere Moleküle innerhalb von molekularen Behältern einzulagern und so ein „Mikrosolvens“ untersuchen zu können. Die Bildung einer solchen Spezies könnte eine detaillierte Studie der konkurrierenden Templat- und Solvenseffekte ermöglichen, da möglicherweise mehrere Moleküle von mehreren anderen verdrängt werden müssen. Carceplexe komplexieren Moleküle permanent in ihrem Inneren;^[1] es sind bisher nur Fälle beschrieben, in denen sie einzelne kleine Gastmoleküle festhalten.^[2, 3] Wir berichten hier über die Herstellung eines

Carceplex, der ungefähr die dreifache Größe der bisher beschriebenen aufweist. Wir konnten die selektive permanente Einlagerung von drei Molekülen DMF nachweisen und haben die Eigenschaften des eingekapselten Mikroflüssigkeitsmediums untersucht. Ein solches System bietet die bisher nicht gekannte Möglichkeit, komplexe Templateffekte zu untersuchen.

Viele große Wirtssysteme mit dem Potential zur Bindung mehrerer Gäste sind beschrieben worden.^[4] Der Holand von Reinhoudt et al. ist ein sehr großer und starrer Makrocyclus, der aus vier konkaven Wirteinheiten besteht.^[3b] Es weist einen großen Hohlraum mit entsprechend großen Löchern auf; obwohl die Bindung oder Komplexbildung von Gästen nicht beschrieben ist, sind verwandte Spezies zur Bindung von Steroiden fähig.^[4g] Das Resorcinaren-Hexamere von Atwood und MacGillivray ist ein nichtkovalenter Verband, in dem der laut Kristallstruktur vorliegenden Elektronendichte zufolge vermutlich mehrere Lösungsmittelmoleküle enthalten sind. Über eine präzise Charakterisierung der eingelagerten Gäste wurde nicht berichtet, ebenso wenig über die Fähigkeit dieses Assoziats, Gäste in Lösung aufzunehmen.^[5] Rebek und Conn lagerten einzelne große Gäste in die von ihnen beschriebenen Kapseln ein, und in einem Fall wurden zwei Gäste komplexiert; die reversible Komplexbildung spricht für einen schnellen Gastaustausch.^[6] Cram et al. berichteten über mehrere große Hemicarceplexe mit breiten Eingängen, die den Gästen das Austreten ermöglichen und damit ein Festhalten von kleinen Molekülen nicht zulassen.^[7] Im Unterschied dazu kann der hier beschriebene Wirt mehrere Gastmoleküle irreversibel festhalten.

Beim Entwurf eines großen Carceplex müssen bestimmte Kriterien eingehalten werden, einschließlich einer strukturellen Starrheit und einer dicht geschlossenen Oberfläche. Cavitanden wie das Tetrol **1** (Schema 1) sind starre, schalenförmige Moleküle mit einem erzwungenen Hohlraum und damit attraktive Bausteine für den Aufbau von Carceplexen.



Schema 1. Schematische Darstellung der Synthese der Carceplexe mit eingeschlossenen Gastmolekülen. $R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$. Der Übersichtlichkeit halber wurden die Methylgruppen der Deckel von **5·3 DMF** weggelassen.

[*] Prof. J. C. Sherman, Dr. N. Chopra
Department of Chemistry
University of British Columbia
2036 Main Mall, Vancouver, BC, V6T 1Z1 (Kanada)
Fax (+1) 604-822-2847
E-mail: sherman@chem.ubc.ca

[**] Diese Arbeit wurde vom NSERC, vom PRF, verwaltet von der American Chemical Society, und von den NIH (GM56104-01) gefördert.