

Taschenporphyrine mit intramolekularen Liganden

Ulrich Orth, Heinz-Peter Pfeiffer und Eberhard Breitmaier*

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn,
Gerhard-Domagk-Straße 1, D-5300 Bonn 1

Eingegangen am 11. Juli 1986

Pocket Porphyrins with Intramolecular Ligands

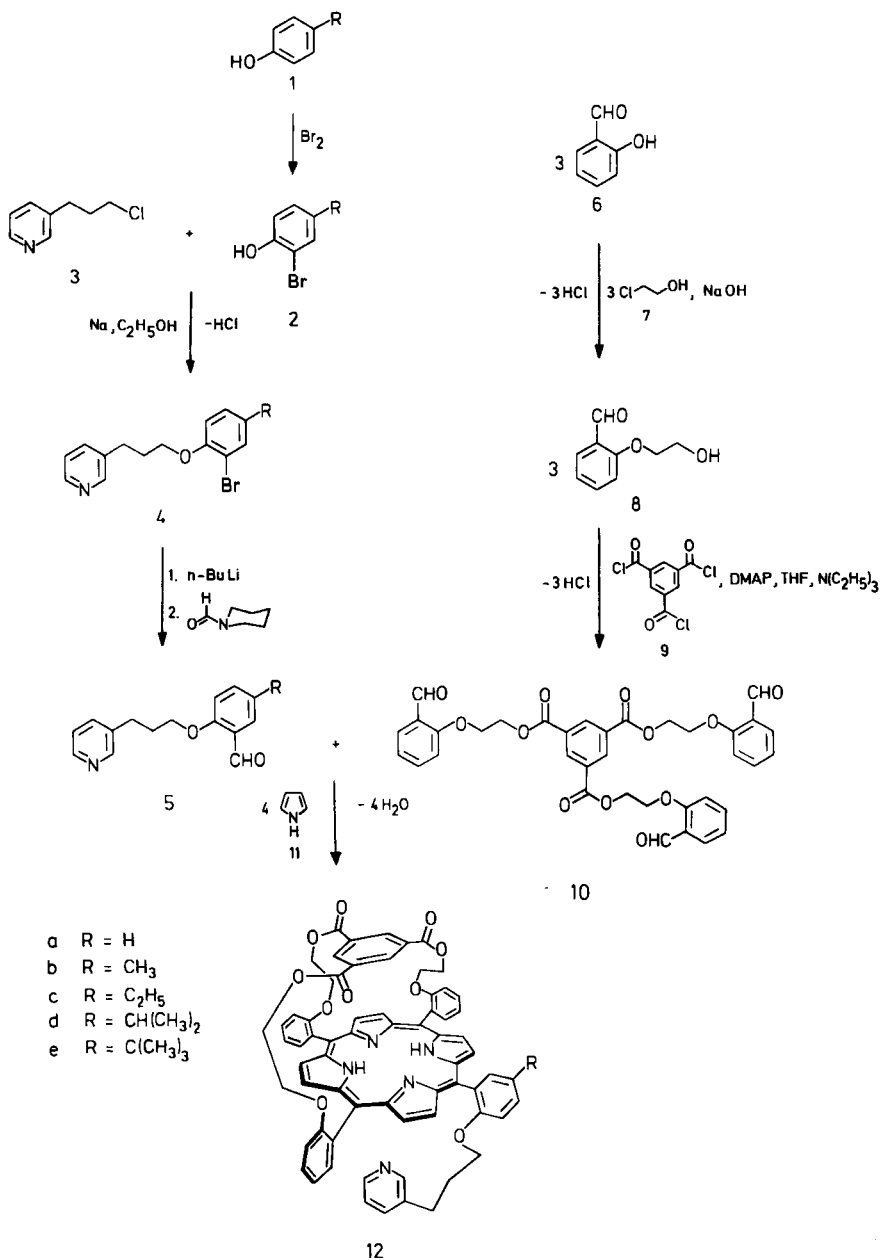
The synthesis of porphyrins **12** with a pocket and an intramolecularly attached pyridine ring as a ligand is described. The key step involves porphyrin cyclization of 1,3,5-benzene-tricarboxylic tris[2-(2-formylphenoxy)ethyl] ester (**10**), building up the pocket, and 3-[3-(4-alkyl-2-formylphenoxy)propyl]pyridine (**5**), introducing the pyridine ligand, with four equivalents of pyrrole (**11**). Preparation procedures for the starting materials are described; NMR data of the target porphyrins **12** and their assignments are tabulated.

Synthetische Porphyrine, deren Eisen(II)-Chelate das Hämoglobin nachahmen können, sollten sowohl den fünften Liganden für das Eisen(II)-Ion, als auch die „hydrophobe Proteintasche“ bereitstellen, in der das Sauerstoff-Molekül nach der Oxygenierung räumlich geschützt koordinieren kann. Tetraphenylporphyrine mit solchen Merkmalen sind das „Picket Fence“- , „Picket Tailed“- und „Pocket“-Porphyrin nach *Collman*^{1–3)} sowie die „Capped“-Porphyrine nach *Baldwin*^{4,5)}. In dieser Arbeit sollte die das Porphyrin überdeckende Pyromellitsäure-tetraglycolester-„Kappe“ des „Capped“-Porphyrins zu einer dem Sauerstoff zugänglicheren Tasche geöffnet werden. Als fünfte Koordinationsstelle sollte ein Pyridin-Ring an das Porphyrin-System gebunden werden.

Das Konzept der Synthese war der bekannte Ringschluß von Pyrrol und Aldehyd zum Porphyrin. Über die Aldehyde sollte sowohl die Tasche als auch der fünfte Ligand möglichst einstufig in das Porphyrin-System eingebaut werden, da Pyrrol-Aldehyd-Cyclisierungen zu Porphyrinen meist mit schlechten Ausbeuten ablaufen. Zusätzliche Synthesestufen würden dieses Problem verschärfen.

Ausgangsprodukte der Synthese sind *p*-Alkylphenole **1** und Salicylaldehyd (**6**). Die Bromierung der Phenole **1** führt zu *o*-Bromphenolen **2**⁶⁾, die mit 3-(3-Pyridyl)propylchlorid (**3**) zu den 3-[3-(4-Alkyl-2-bromphenoxy)propyl]pyridinen **4** verethert werden. Die *o*-Bromphenylether **4** werden nach Metallierung mit *n*-Butyllithium durch *N,N*-Dimethylformamid oder *N*-Formylpiperidin in die 3-[3-(4-Alkyl-2-formylphenoxy)propyl]pyridine **5** übergeführt; durch **5** wird bei der Cyclisierung der Pyridin-Ring als fünfter Ligand in das Porphyrin eingeführt. — Die Vorbereitung der „Tasche“ gelingt durch Veretherung des Salicylaldehyds (**6**) mit 2-Chlorethanol (**7**) und Veresterung des Salicylaldehydglycolethers **8** mit Trimesinsäuretrichlorid (**9**)⁷⁾. Der entstehende 1,3,5-Benzoltricarbonsäure-tris[2-(2-formylphenoxy)ethylester] (**10**) dient auch als „organisches Template“ bei dem nachfolgenden Ringschluß mit dem Aldehyd **5** und vier Äquivalenten Pyrrol (**11**) zum Zielporphyrin **12** mit Ausbeuten zwischen 0.6 und 2.2%. Die dargestellten Porphyrine zeigen typische Lichtabsorptionen und

NMR-Spektren, die aufgrund zweidimensionaler Korrelationen der ^1H - mit den ^{13}C -NMR-Verschiebungen zugeordnet werden (Tab. 3).



Wir danken dem Land Nordrhein-Westfalen und dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Förderung.

Experimenteller Teil

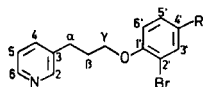
4-Alkyl-2-bromphenole 2b–e⁶: 4-Alkylphenol (**1b–e**, 1.0 mol) wird in Chloroform (500 ml) gelöst und mit pulverisiertem Natriumhydrogencarbonat (1.2 mol, 100 g) versetzt. Man kühlt die Suspension auf 0°C ab und tropft unter Rühren langsam eine Lösung von Brom (1.0 mol, 160 g) in Chloroform (200 ml) zu. Nach weiterem Rühren (1 h) wird filtriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand bei **2b–d** im Wasserstrahlvak. destilliert. Im Fall von **2e** wird der Rückstand in Petrolether (40–60°C, 1000 ml) gelöst. Nach Verdampfen des Lösungsmittels durch Stehenlassen an der Luft kristallisiert 2-Brom-4-*tert*-butylphenol (**2e**) aus.

Ver- bin- dung	Ausb. [g]	(%)	Sdp. oder Schmp. [°C]	(Torr/Pa)		[°C]	(Torr/Pa)
2b	153	(81.9)	94–97	(13/1733)	Lit. ⁶ :	94–97	(14/1866)
2c	150	(74.7)	104–106	(13/1733)	Lit. ⁶ :	114–116	(15/2000)
2d	174	(81.2)	119–122	(13/1733)	Lit. ⁶ :	119–120	(15/2000)
2e	182	(79.4)	51		Lit. ⁶ :	50	
2a	ist käuflich						

3-[3-(4-Alkyl-2-bromphenoxy)propyl]pyridine 4a–e: Natrium (0.5 mol, 11.5 g) und 4-Alkyl-2-bromphenol **2a–e** werden in Ethanol (1 l) gelöst und zum Sieden erhitzt. Man tropft eine Lösung von 3-(3-Pyridyl)propylchlorid⁸ (**3**, 0.45 mol, 70 g) in Ethanol (150 ml) zu. Nach 16 h Reaktionszeit läßt man abkühlen, filtriert vom Natriumchlorid ab, dampft das Filtrat i. Vak. ein und destilliert den Rückstand i. Vak.

Ver- bin- dung	Ausb. [g]	(%)	Sdp. [°C]	(Torr/Pa)	Summen- formel	Molmasse Ber.	Gef. (MS)
4a	61	(46.7)	136–138	(0.03/4)	C ₁₄ H ₁₄ BrNO	291.0258	291.0283
4b	62	(45.3)	173–177	(0.05/6.7)	C ₁₅ H ₁₆ BrNO	305.0415	305.0432
4c	69	(48.2)	147–150	(0.03/4)	C ₁₆ H ₁₈ BrNO	319.0571	319.0598
4d	72	(47.8)	176–178	(0.01/1.3)	C ₁₇ H ₂₀ BrNO	333.0728	333.0741
4e	74	(47.3)	182–184	(0.01/1.3)	C ₁₈ H ₂₂ BrNO	347.0884	347.0867

3-[3-(4-Alkyl-2-formylphenoxy)propyl]pyridine 5a–e: Eine Lösung von *n*-Butyllithium (55 ml, 10%, 0.08 mol) in *n*-Hexan wird in absol. Diethylether (130 ml) auf –50°C abgekühlt. Zu diesem Gemisch wird sehr langsam unter Inertgas und intensivem Rühren eine Lösung des Arylbromids **4a–e** (0.05 mol) in absol. Diethylether (100 ml) getropft, wobei die lithiierte Verbindung auszufallen beginnt. Nach vollständiger Zugabe wird eine Lösung von *N*-Formylpiperidin (0.12 mol, 13.6 g) in absol. Diethylether unter Rühren in den Ansatz getropft. Nach weiterem Rühren (1 h) wird mit wäßriger Ammoniumchlorid-Lösung (150 ml, 5%) hydrolysiert. Die organische Phase wird abgetrennt, dreimal mit Wasser (je 150 ml) gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen i. Vak. bei 40°C Badtemp. wird der Rückstand in Diethylether (150 ml) aufgenommen und 12 h mit frischer Natriumhydrogensulfat-Lösung (100 ml, 10%) versetzt, wobei sich das Hydrogensulfat-Addukt als rosafarbene klebrige Masse abscheidet. Die flüssige Phase wird dekantiert, der klebrige Rückstand mit wäßriger Natriumcarbonat-Lösung (150 ml, 10%) hydrolysiert. Der

Tab. 1. ^1H - und ^{13}C -NMR-Verschiebungen von **4a–e** (δ_{H} , δ_{C} in ppm, CDCl_3 , Raumtemp.)

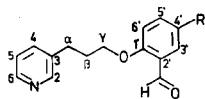
	4a		4b		4c		4d		4e	
Position	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}
2	8.51	149.2	8.42	149.8	8.50	149.6	8.49	150.0	8.42	150.0
3	—	135.8	—	136.7	—	137.6	—	136.8	—	136.6
4	7.57	135.1	7.54	136.1	7.51	135.6	7.53	136.1	7.55	136.0
5	7.25	122.6	7.20	123.4	7.16	123.0	7.19	123.4	7.22	123.3
6	8.48	146.7	8.44	147.3	8.44	147.0	8.46	147.4	8.46	147.5
α	2.91	28.3	2.87	29.1	2.88	28.8	2.85	29.2	2.89	29.1
β	2.19	29.6	2.11	30.4	2.09	30.0	2.09	30.4	2.11	30.4
γ	4.02	66.6	3.95	67.5	3.96	67.1	3.96	67.5	3.99	67.4
1'	—	154.3	—	152.9	—	152.7	—	153.1	—	152.8
2'	—	111.4	—	111.9	—	111.7	—	112.1	—	111.9
3'	7.57	132.5	7.35	133.7	7.38	132.2	7.39	131.2	7.57	130.4
4'	6.85	121.1	—	131.6	—	136.5	—	142.8	—	145.1
5'	7.22	127.8	7.00	128.8	7.02	127.3	7.06	126.2	7.20	125.2
6'	6.81	112.5	6.72	113.2	6.76	112.9	6.77	113.2	6.79	112.8
R: C	—	—	—	—	—	—	—	—	—	34.1
CH	—	—	—	—	—	—	2.85	33.1	—	—
CH_2	—	—	—	—	2.52	27.3	—	—	—	—
CH_3	—	—	2.25	20.1	1.16	15.3	1.17	24.0	1.22	31.3

freigesetzte Aldehyd **5a–e** scheidet sich als Öl ab, wird mit Chloroform (dreimal 50 ml) extrahiert und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Chloroform/Aceton = 5:1:3).

Verbindung	Ausb. [g]	(%)	Summenformel	Molmasse Ber.	Molmasse Gef. (MS)
5a	4.3	(35.2)	$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$	241.1103	241.1191
5b	5.5	(42.9)	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2$	255.1259	255.1266
5c	5.4	(40.1)	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$	269.1416	269.1405
5d	5.4	(37.8)	$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2$	283.1572	283.1588
5e	5.9	(39.4)	$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2$	297.1729	297.1719

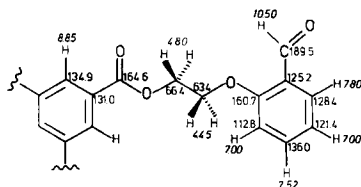
Salicylaldehydglycolether **8** wird nach bekannter Vorschrift⁴⁾ aus Salicylaldehyd (**6**) und 2-Chlorethanol (**7**) hergestellt. Ausb. 65% (70%⁴⁾); Schmp. 45°C (46°C⁴⁾).

Trimesinsäuretrichlorid (**9**): Trimesinsäure (0.3 mol, 65 g) wird mit Phosphorpentachlorid (0.6 mol, 125 g) gut durchmischt und bei 200°C geschmolzen. Das entstandene Phosphor-trichlorid wird bei Normaldruck (Sdp. 106°C), das Trimesinsäuretrichlorid i. Vak. destilliert. Ausb. 60.9 g (76.4%; 85.7%⁷⁾); Schmp. 35°C (34.5–36°C⁷⁾); Sdp. 172°C/8 Torr/1067 Pa (180–181°C/16 Torr/2133 Pa⁷⁾).

Tab. 2. ^1H - und ^{13}C -NMR-Verschiebungen von **5a–e** (δ_{H} , δ_{C} in ppm, CDCl_3 , Raumtemp.)

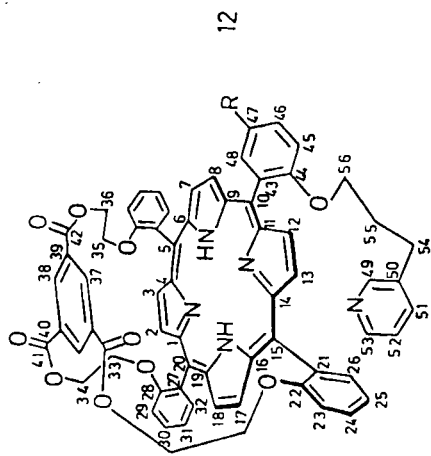
	<u>5a</u>		<u>5b</u>		<u>5c</u>		<u>5d</u>		<u>5e</u>	
Position	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}
2	8.48	149.8	8.46	149.6	8.48	149.8	8.50	149.6	8.49	149.8
3	–	136.3	–	136.4	–	136.4	–	136.3	–	136.3
4	7.53	135.8	7.54	135.9	7.54	135.9	7.56	135.8	7.56	135.8
5	7.23	123.3	7.23	123.4	7.23	123.4	7.22	123.3	7.22	123.3
6	8.45	147.6	8.43	147.4	8.45	147.5	8.47	147.3	8.45	147.5
α	2.86	29.3	2.84	29.3	2.85	29.3	2.87	29.2	2.86	29.2
β	2.19	30.2	2.17	30.2	2.18	30.3	2.18	30.2	2.18	30.3
γ	4.09	67.0	4.05	67.0	4.07	67.1	4.09	67.0	4.09	67.0
1'	–	161.0	–	159.1	–	159.3	–	159.3	–	159.1
2'	–	124.7	–	124.4	–	124.5	–	124.4	–	124.2
3'	7.83	128.3	7.61	128.2	7.66	127.1	7.72	125.5	7.88	124.8
4'	7.02	120.7	–	130.0	–	136.5	–	141.0	–	143.6
5'	7.50	135.9	7.32	136.6	7.33	135.5	7.40	134.0	7.55	133.1
6'	6.94	112.3	6.84	112.4	6.86	112.4	6.89	112.3	6.88	112.1
CHO	10.50	189.4	10.46	189.5	10.49	189.6	10.51	189.4	10.50	189.6
R: C	–	–	–	–	–	–	–	–	–	34.1
CH	–	–	–	–	–	–	2.85	32.9	–	–
CH_2	–	–	–	–	2.60	27.7	–	–	–	–
CH_3	–	–	2.29	20.1	1.21	15.4	1.21	23.7	1.31	31.2

Trimesinsäure-tris[2-(2-formylphenoxy)ethylester] (**10**): Zu einer Lösung von **8** (0.1 mol, 16.6 g) in absol. Tetrahydrofuran (500 ml) gibt man Triethylamin (50 ml) mit 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP, 20 mg). Nach Abkühlen auf -20 bis -25°C tropft man langsam eine Lösung von **9** (0.03 mol, 8.0 g) in absol. Tetrahydrofuran (100 ml) zu und rührt danach 10–12 h ohne Kühlung weiter. Nach Absaugen des gebildeten Triethylammoniumchlorids wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Der breiige Rückstand wird mit Aceton (50 ml) versetzt, abgesaugt und aus Aceton/Wasser (9:1) umkristallisiert. Ausb. 12 g (61.3%; 84.9% je Esterfunktion); Schmp. 128°C . – ^1H - (kursiv) und ^{13}C -NMR-Daten siehe Formel.



$\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{O}_{12}$ (654.6) Ber. C 66.05 H 4.62 Gef. C 65.70 H 4.53
Molmasse Ber. 654.1737 Gef. 654.1695 (MS)

Tab. 3. ^1H - und ^{13}C -NMR-Verschiebungen von **12a** – **e** (δ_{H} , δ_{C} in ppm, CDCl_3 , Raumtemp.; von **12a** konnte wegen zu geringer Löslichkeit kein ^{13}C -NMR-Spektrum gemessen werden; die (willkürliche) Positionsbezeichnung entnehme man der Formel **12**)



Position	12a δ_{H}	12b δ_{H} δ_{C}	12c δ_{H} δ_{C}	12d δ_{H} δ_{C}	12e δ_{H} δ_{C}
2, 3, 7, 8, 12, 13, 17, 18	*	8.81 8.72 8.69	8.85 8.72 8.55	8.86 8.75 8.67	8.94 8.87
5, 15	—	115.1	115.0	115.0	114.7
10	—	116.7	116.8	116.9	116.7
20	—	115.0	114.8	114.8	114.4
21, 27	—	131.9/133.6	131.8/133.7	131.7/133.6	130.9/133.0
22, 28	—	*	157.6/157.4	157.6/157.4	157.2/157.1
23, 29	*	7.51/7.55	116.0/119.1	115.8/119.2	115.2/118.9
24, 30	*	7.32/7.40	130.0	129.9	129.6
25, 31	*	7.32/7.40	121.2/122.2	121.2/122.2	120.7/121.9
26, 32	*	*	137.2/137.4	137.3/137.5	136.8

Tab. 3 (Fortsetzung)

Position	12a δ_H	12b δ_H δ_C	12c δ_H δ_C	12d δ_H δ_C	12e δ_H δ_C
33, 34	4.41/4.03	4.42/4.05 70.9/68.4	4.41/4.02 71.0/68.3	4.40/4.00 71.0/68.2	4.41/4.02 70.6/67.6
35, 36	4.69/4.31 4.81/3.62	4.58/4.33 4.75/3.62	4.57/4.38 4.72/3.61	4.58/4.32 4.75/3.63	4.61/4.35 4.80/3.69
37, 38	5.91/5.72	5.95/5.79 131.5/130.7	5.99/5.77 131.6/130.6	6.08/5.78 131.5/130.6	6.19/5.79 131.0/130.1
39, 40	—	— 127.0/126.8	— 126.9/126.5	— 126.9/126.5	— 126.5/125.6
41, 42	—	— 162.1/161.8	— 162.1/161.9	— 162.1/161.8	— 161.6/161.4
43	—	— 131.9	— 131.8	— 131.7	— 130.9
44	—	— 156.6	— 156.6	— 156.5	— 155.7
45	*	7.15 112.1	7.14 112.1	7.21 112.0	7.29 111.1
46	*	* 129.5	* 128.7	* 127.1	7.91 126.1
47	—	— 130.1	— 135.9	— 140.5	— 142.3
48	*	* 137.1	* 149.4	* 149.3	* 148.9
49	—	— 135.8	— 136.7	— 135.6	— 135.3
50	—	— 122.4	— 122.5	— 122.5	— 122.3
51	6.02	5.92 146.8	5.94 146.7	6.01 146.7	6.17 146.3
52	6.22	6.22 28.5	6.21 28.4	6.25 28.4	6.39 28.1
53	7.92	8.00 30.0	7.96 30.0	8.00 30.0	8.09 29.6
54	1.52	1.48 67.3	1.49 67.4	1.52 67.3	1.67 66.8
55	1.18	1.12	1.13	1.18	1.29
56	3.84	3.74	3.74	3.79	3.88
NH	*	—3.66	—3.68	—3.62	—3.52
R: C	—	—	—	—	—
CH	—	—	—	33.3	—
CH ₂	—	—	28.4	—	—
CH ₃	—	2.73	15.9	1.61	1.78
					31.6

* Signal nicht identifizierbar.

Taschenporphyrine 12a–e: In die zum Sieden erhitzte Lösung von Trimesinsäureester (**10**, 2.0 mmol, 1.3 g) und Aldehyd (**5a–e**, 2.0 mmol) in 1.3 l über Kaliumpermanganat gereinigtem Eisessig wird eine Lösung von frisch destilliertem Pyrrol (**11**, 0.03 mol, 2.0 g) in Eisessig (10 ml) gegeben. Nach 1 h wird mit der Wasserstrahlpumpe 3 h Luft durch das heiße Gemisch gezogen. Nach Abkühlen auf 50–60°C wird der Eisessig i. Vak. vollständig abdestilliert. Über eine Filtriersäule (Ø 12 cm, Länge 15 cm, Kieselgel) werden die Porphyrine (erkennbar an ihrer roten Fluoreszenz bei 366 nm) mit Chloroform von Polymerisationsprodukten eluiert. Nach Eindampfen des Eluats werden die Rohporphyrine **12a–e** säulenchromatographisch (Kieselgel, Chloroform/Diethylether = 1:1) gereinigt und aus Methanol umkristallisiert.

Porphyrin	R	R _f -Wert	Ausb.		Summenformel	Molmasse	
			[mg]	(%)		Ber.	Gef. (MS)
12a	H	0.478	60	(1.38)	C ₆₇ H ₅₁ N ₅ O ₁₀	1085.4	1085
12b	CH ₃	0.478	85	(1.94)	C ₆₈ H ₅₃ N ₅ O ₁₀	1099.4	1099
12c	C ₂ H ₅	0.505	26	(0.59)	C ₆₉ H ₅₅ N ₅ O ₁₀	1113.4	1113
12d	i-C ₃ H ₇	0.533	63	(1.40)	C ₇₀ H ₅₇ N ₅ O ₁₀	1127.4	1127
12e	t-C ₄ H ₉	0.549	102	(2.24)	C ₇₁ H ₅₉ N ₅ O ₁₀	1141.4	1141

CAS-Registry-Nummern

1b: 106-44-5 / **1c:** 123-07-9 / **1d:** 99-89-8 / **1e:** 98-54-4 / **2a:** 95-56-7 / **2b:** 6627-55-0 / **2c:** 64080-15-5 / **2d:** 19432-27-0 / **2e:** 2198-66-5 / **3:** 21011-66-5 / **4a:** 104132-81-2 / **4b:** 104132-82-3 / **4c:** 104132-83-4 / **4d:** 104132-84-5 / **4e:** 104132-85-6 / **5a:** 104132-86-7 / **5b:** 104132-87-8 / **5c:** 104132-88-9 / **5d:** 104132-89-0 / **5e:** 104132-90-3 / **8:** 22042-72-4 / **9:** 4422-95-1 / **10:** 104132-91-4 / **11:** 109977 / **12a:** 104132-92-5 / **12b:** 104132-93-6 / **12c:** 104132-94-7 / **12d:** 104132-95-8 / **12e:** 104155-52-4 / Trimesinsäure: 554-95-0

¹⁾ J. P. Collman, R. R. Gagne, C. A. Reed, T. R. Halbert, G. Lang und W. T. Robinson, J. Am. Chem. Soc. **97**, 1427 (1975).

²⁾ J. P. Collman, J. I. Brauman, K. M. Doxsee, T. R. Halbert, E. Bunnenberg, R. E. Linder, G. N. LaMar, J. Del Gaudio, G. Lang und K. Spartalian, J. Am. Chem. Soc. **102**, 4182 (1980).

³⁾ J. P. Collman, J. I. Brauman, T. J. Collins, B. Iverson und J. L. Sessler, J. Am. Chem. Soc. **103**, 2450 (1981).

⁴⁾ J. Almog, J. E. Baldwin, R. L. Dyer und M. Peters, J. Am. Chem. Soc. **97**, 226 (1975).

⁵⁾ J. Almog, J. E. Baldwin, M. J. Crossley, J. F. Debernardis, R. L. Dyer, J. R. Huff und M. K. Peters, Tetrahedron **37**, 3589 (1981).

⁶⁾ B. Jones, J. Chem. Soc. **1941**, 359.

⁷⁾ W. Ried und F.-J. Königstein, Chem. Ber. **92**, 2532 (1959).

⁸⁾ J. J. Eisch, H. Gopal und D. A. Russo, J. Org. Chem. **39**, 3110 (1974).

[141/86]