

24. 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-en als Reaktionsmedium: Präparativ ergiebige einstufige Herstellung von Etioporphyrin aus Protoporphyrin

von Ulrich Kämpfen¹⁾ und Albert Eschenmoser*

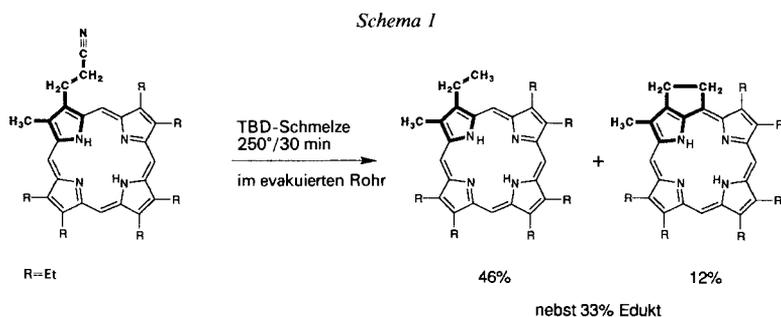
Laboratorium für Organische Chemie, Eidgenössische Technische Hochschule, Universitätstrasse 16,
CH-8092 Zürich

(20. XII. 88)

1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene as Reaction Medium: An Efficient One-Step Formation of Etioporphyrine from Protoporphyrine

Heating the commercially available protoporphyrine (**4**) in molten 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene (TBD) at 200° for 4 h under exclusion of O₂ produces etioporphyrine (**6**) in 60–70% yield by bisdecarboxylation and concomitant reduction of the two vinyl groups. Mesoporphyrine (**5**) is bisdecarboxylated to **6** in over 80% yield under these conditions in TBD as well as in DBU as the reaction medium.

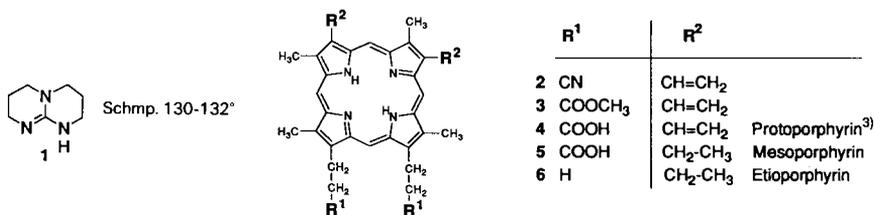
Im Zuge von Untersuchungen über die Chemie von Porphyrinen mit Acetonitril- und Propionitril-Seitenketten [1–5] haben wir u.a. das Verhalten solcher Verbindungen gegenüber der bicyclischen Guanidin-Base **1** (1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-en = TBD) untersucht. Mit dem speziellen Reaktionsmedium der Schmelze in dieser starken organischen Base [6] ('TBD-Schmelze') haben wir mehrfach unerwartete Verhaltensweisen von Substraten beobachtet²⁾, so z.B. die Hydrierung einer porphyrinischen Vinyl-Gruppe, wenn sie vorgängig durch HCN-Elimination einer entsprechenden Propionitril-Seitenkette entsteht (vgl. *Schema 1*) [1]. Im Zusammenhang mit einer Studie über Didecarboxyprotoporphyrin-dicarbonitril **2**³⁾ hat der eine von uns (U.K.) Protoporphyrin-dimethylester **3**³⁾ orientierungshalber der TBD-Schmelze unterworfen und dabei nebst nicht-iden-



¹⁾ Vgl. auch die demnächst im Druck erscheinende Dissertation von U.K. [1].

²⁾ Über eine Reaktion, in der sich diese Base als spezifischer Katalysator bewährte, vgl. [7].

³⁾ In der Literatur nach Fischer [8] wird die entsprechende Disäure **4** als Protoporphyrin IX bezeichnet. Wir verwenden hier die historischen Trivialnamen Protoporphyrin, Mesoporphyrin und Etioporphyrin ausschliesslich für die entsprechenden Konstitutionstypen der natürlichen (d. h. sich vom Uroporphyrinogen-Typ III ableitenden) Reihe (s. **4–6**).



tifizierten polaren Produkten die Bildung geringer Mengen eines sich unpolar verhaltenden Reaktionsproduktes beobachtet, das sich als Etioporphyrin (6) erwies. Diese überraschende und interessante Spur wurde an der freien Disäure 4³⁾ weiter verfolgt, was zur Auffindung einer präparativ ergiebigen Herstellungsmethode für 6 führte, welche die bislang weitaus einfachste darstellt.

3,8,13,17-Tetraethyl-2,7,12,18-tetramethylporphyrin (= 'Etioporphyrin III'; 6) war 1928 von *Hans Fischer* und *Treibs* [9] durch trockene Pyrolyse von Mesoporphyrin (5) im Hochvakuum bei 340° erhalten, in ca. 3% Reinausbeute kristallin isoliert und eingehend charakterisiert worden, nachdem *Willstätter* und *Max Fischer* [10] beobachtet hatten, dass kurzes Erhitzen von Porphyrincarbonsäuren oder ihrer Magnesium-Komplexe über freier Flamme in Gegenwart von Natronkalk zur Bildung geringer Mengen carboxylfreier Porphyrine führt. Später berichtete *Schumm* [11], dass die pyrolytische Decarboxylierung von 5 durch 2 h Erhitzen auf 360° in Paraffinöl 6 in ca. 10% Ausbeute liefert. *Corwin et al.* haben dann 1964 [12] durch Verteilungschromatographie festgestellt, dass sowohl bei der *Fischerschen* als auch *Schummschen* Methode der Hochtemperatur-Decarboxylierung von Mesoporphyrin (5) Gemische von decarboxylierten Produkten entstehen. Zur Herstellung von reinem Etioporphyrin (6) haben die Autoren deshalb aus Hämin hergestelltes 5 einem *Curtius* schen und anschliessend einem *Hoffmannschen* Abbau sowie einer katalytischen Hydrierung unterworfen und dabei verteilungschromatographisch reines 6 in einer Gesamtausbeute von ca. 20% gewonnen.

Erhitzt man Protoporphyrin (4)⁴⁾ in ca. 160 mol-Äquiv. geschmolzenem TBD²⁾⁵⁾ in einer entgasten Ampulle 4 h bei 200°, so erhält man nach Aufarbeitung (s. *Exper. Teil*), 'flash'-Chromatographie und Kristallisation spektroskopisch und dünnschichtchromatographisch einheitliches Etioporphyrin (6) in 60–70% Ausbeute (*Schema 2*). In einem abgekürzten Isolierungsverfahren (s. *Exper. Teil*) erhält man in ca. 60% Ausbeute nicht ganz reines 6, dessen Dünnschichtchromatogramm noch geringe Mengen einer polaren Verunreinigung anzeigt.

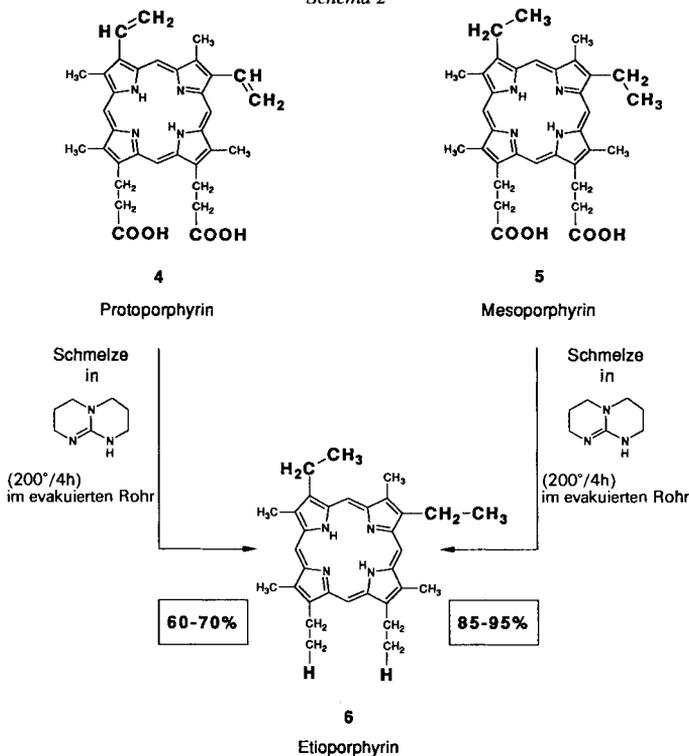
Das nach ersterwähntem Aufarbeitungsverfahren erhaltene Etioporphyrin (6) ist in seiner konstitutionellen Einheitlichkeit und in seiner Konstitutionszuordnung UV/VIS-, ¹H- und ¹³C-NMR- sowie massenspektroskopisch zweifelsfrei belegt (vgl. *Exper. Teil*). Mit Bezug auf ein in der Literatur ¹H-NMR-spektroskopisch beschriebenes Etioporphyrinatonicel(II) petroporphinoiden Ursprungs [13] haben wir unser Etioporphyrin auch als Nickel(II)-Komplex charakterisiert (vgl. *Exper. Teil*).

Die Umwandlung von 4 in 6 impliziert nicht nur eine Decarboxylierung der beiden COOH-Gruppen, sondern gleichzeitig auch eine mechanistisch wenig transparente Reduktion bzw. Hydrierung der beiden Vinyl-Seitenketten. Der vergleichende Schmelzversuch mit Mesoporphyrin (5), dem entsprechenden Tetrahydro-Derivat von 4, war demzufolge naheliegend. In der Tat bildete sich aus 5·2 HCl oder 5 unter gleichen Schmelz-

⁴⁾ Kommerziell erhältlich bei *Fluka AG*, Buchs.

⁵⁾ Wir verdanken Herrn Dr. *R. Schwesinger*, Institut für organische Chemie der Universität Freiburg i.Br., die grosszügige Überlassung einer gewichtigen Probe TBD (vgl. [6c]).

Schema 2

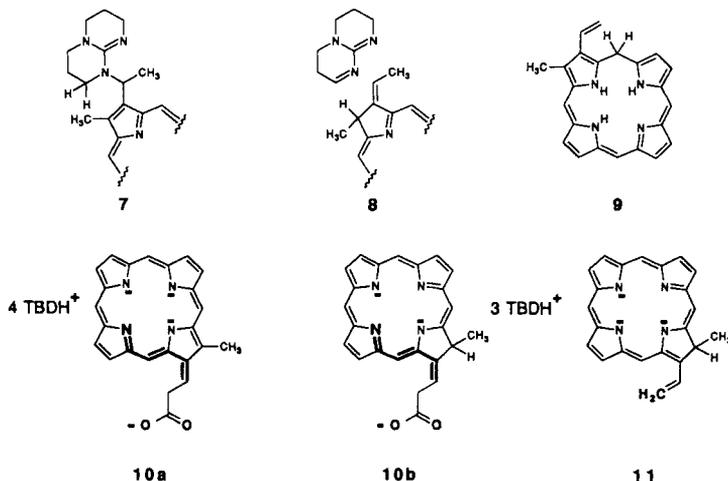


bedingungen und chromatographischer Reinigung ¹H-NMR-spektroskopisch praktisch reines Etioporphyrin (6) in 87% Ausbeute.

Unterwarf man Mesoporphyrinatonicke(II) (5 · Ni(II)), Protoporphyrinatonicke(II) (4 · Ni(II)) sowie Chlorprotoporphyrinatoeisen(III) (= Hämin; 5 · Fe(III)Cl) der TBD-Schmelze bei 200°, so waren die zur Produktbildung benötigten Reaktionszeiten *ca.* zehnmal länger als bei der Umsetzung der freien Porphyrine: Nach 4 h Reaktionszeit wurden nur geringe Mengen von Etioporphyrinatonicke(II) (6 · Ni(II)) beobachtet, nach 41 h betragen die Ausbeuten indessen 65% (aus 5 · Ni(II)), bzw. 54% (aus 4 · Ni(II)); im Falle des Hämins (5 · Fe(III)Cl) isolierte man das Produkt (nach Behandlung mit Säure unter Ausschluss von O₂) als dekomplexiertes Etioporphyrin (6) in 38% Ausbeute [1].

Wir haben die Frage, auf welchem Wege bei der Etio-Bildung von 6 aus 5 die Reduktion der beiden Vinyl-Gruppen zustande kommt, experimentell nicht verfolgt. Unter den zahlreichen Möglichkeiten einer H-Übertragung vom Lösungsmittel auf das Substrat erschiene uns der durch die Formelbilder 7 und 8 angedeutete Weg als zumindest formulierungswürdig⁶⁾; vermutlich bestehen aber Reaktionswege, bei denen eine direkte H-Übertragung von TBD auf das Substrat erfolgt; dabei entstünden Zwischenprodukte

⁶⁾ In der im *Schema 1* angedeuteten Untersuchung wurde beobachtet, dass eine Reduktion einer porphyrinischen Vinyl-Gruppe bei einer Reaktionstemperatur von *ca.* 200° nicht nur in TBD, sondern auch in 'Lösungsmitteln' wie *N*-Methyl-TBD oder DBU stattfinden kann [1].



mit intermediär reduziertem Porphyrin-Chromophor (Phlorine des Typs **9**), in welchen sich nachträglich die Doppelbindung der Vinyl-Gruppe in den Kern tautomerisiert.

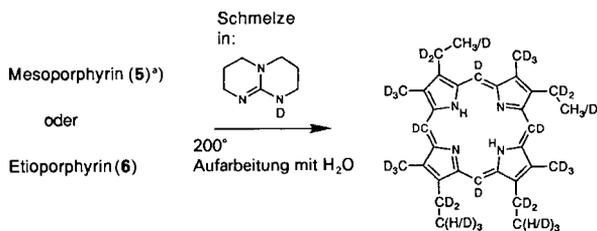
Zur Beurteilung der Frage des Reaktionsweges der Decarboxylierung haben wir orientierende Versuche über das Verhalten einiger nicht-porphyrinoider Carbonsäuren unter den Bedingungen einer TBD-Schmelze (200°/2 h) unternommen. 2-Naphthoesäure, Decansäure und Abietinsäure decarboxylierten nicht unter diesen Bedingungen (¹H-NMR), α -Linolensäure wurde zu einem Ausmass von ca. 40% Doppelbindungsäquivalenten reduziert (¹H-NMR). Praktisch quantitative Decarboxylierung fand man bei Naphthalin-2-essigsäure und Diphenylessigsäure; demgegenüber wurde mit diesen beiden Säuren beim Erhitzen in Chinolin (200°/2 h) keine Decarboxylierung beobachtet (¹H-NMR). TBD vermag anscheinend die decarboxylative Bildung π -konjugierter Carbanionen zu fördern, doch reicht diese Hilfe zu entsprechender Bildung unkonjugierter Carbanionen nicht aus. Wir nehmen an, dass die Decarboxylierung von Protoporphyrin (**4**) und Mesoporphyrin (**5**) über Zwischenprodukte vom Typ **10** erfolgt⁷⁾. Wie die in den Formelbildern **10a** und **10b** fett gezeichneten Bindungssysteme andeuten, stellen diese Zwischenprodukte Systeme des Strukturtyps vinyloger β -Ketosäuren dar, die demnach (eventuell nach Aufnahme eines Protons an einem N-Atom) zu vinyl-substituierten Dihydroporphyrinaten decarboxylieren würden (z. B. **11**), wobei sich letztere rasch zu entsprechenden Ethylporphyrinaten tautomerisieren dürften. Wir haben die sich in diesem Zusammenhang aufdrängenden Experimente in (*N*-D)TBD-Schmelze sowohl mit Mesoporphyrin (**4**) als auch Etioporphyrin (**6**) durchgeführt und dabei die im *Schema 3* aufgeführten Resultate erhalten.

Sowohl die vier olefinischen *meso*-Protonen als auch sämtliche zum Porphyrin-Kern allylischen CH₂- und CH₃-Gruppen wurden unter den Reaktionsbedingungen deuteriert⁸⁾; das etwas geringere Ausmass des Austausches dieser Protonen im Falle von **5** im

⁷⁾ Der durch Titration mit (Triphenylmethyl)-natrium bestimmte (scheinbare) pK-Wert eines Tetraethyl-tetramethyl-porphyrins in Benzol beträgt ca. 16 [14].

⁸⁾ Die Deuterierbarkeit von zum Porphyrin-Kern α -ständigen Alkyl-Gruppen ist bekannt (vgl. z. B. [15]), nicht aber die von CH₃-Gruppen, welche zum Porphyrin-Kern β -ständig sind.

Schema 3



	Deuterierungsgrad [%] (¹ H-NMR)				Σ(C-H)	Ausbeute[%]
	CH	CH ₂	C(sp ³)-CH ₃	C(sp ³)-CH ₃		
<i>ex</i> 5 · 2HCl (4h)	80	78	78	38	65	ca. 90
<i>ex</i> 6 (4h)	92	92	92	12	66	ca. 90
<i>ex</i> 6 (80h)	83	83	83	81	82	ca. 35

^{a)} Als Dihydrochlorid.

Vergleich mit **6** ist nicht signifikant, denn in diesem Versuch ist man vom Dihydrochlorid **5** · 2 HCl ausgegangen, und zudem verwendete man beim Experiment mit **6** (Reaktionsdauer 4 h) ein etwas höheres (TBD/Porphyrin)-Mol-Verhältnis. Beim Experiment mit **5** · 2 HCl zeigt der D-Gehalt der ethylischen CH₃-Gruppen plausiblerweise weitgehende Deuterierung von vermutlich zwei CH₃-Gruppen (deuterierende Decarboxylierung und Möglichkeit einer vorgängigen Deuterierung in α-Stellung zur COOH-Gruppe); doch deutet das entsprechende Ergebnis des Vergleichsexperiments mit **6** (Reaktionsdauer 4 h) an, dass auch die sp³-gebundenen CH₃-Gruppen in **6** unter den Reaktionsbedingungen – wenn auch nur sehr langsam – auszutauschen vermögen⁸⁾. Dies ist dadurch belegt, dass nach 80 h Erhitzen von **6** in (*N*-D)TBD nicht nur die vier am Porphyrin-Kern gebundenen, sondern auch die vier ethylischen CH₃-Gruppen zu ca. 80% deuteriert werden. Die Ergebnisse dieser Deuterierungsexperimente stellen eine gute Stütze für die oben formulierten Annahmen (s. **10** und **11**) über den Reaktionsweg der Decarboxylierung dar.

TBD ist – wie es sich in Experimenten im Anschluss an unsere Erfahrungen mit TBD gezeigt hat – nicht ein exklusives Medium für die präparativ ergiebige Durchführung der *Fischer-Willstätterschen* Decarboxylierung von porphyrinischen Propionsäure-Seitenketten. In entgastem DBU (= 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en) während 4 h auf 200° erhitzt, decarboxyliert Mesoporphyrin (**5**) ebenfalls leicht zu Etioporphyrin (**6**) (Ausbeute 82%); für die direkte Überführung von Protoporphyrin (**4**) in **6** bleibt indessen TBD dem DBU als Reaktionsmedium überlegen (38% Ausbeute in DBU [1]). Wir sind der aus unseren Erfahrungen mit TBD und DBU hervorgegangenen Vermutung nicht systematisch nachgegangen, wonach es möglicherweise eine ganze Palette starker organischer Basen gibt, welche für die Durchführung solcher Decarboxylierungen in Frage kommen könnten. Jedenfalls dürfte feststehen, dass die geradezu antik zu nennende *Willstätter-Fischer*sche Decarboxylierung von uroporphinoiden Propionsäuren, in geeignetem Reaktionsmedium durchgeführt, eine präparativ ausgezeichnete Methode darstellt, und dass durch sie das Etioporphyrin zu einem aus Hämin sehr leicht zugänglichen Porphyrin-Derivat wird.

Die Arbeit wurde durch den Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt. Herrn Dr. E. Zass danken wir für seine Hilfe bei der Fertigstellung des Manuskripts, Herrn Dr. U. Schefer für die Aufnahme der Massenspektren und Ermittlung des Deuteriumgehalts der deuterierten Porphyrine, und FrI. B. Brandenburg für die Aufnahme der ^1H -NMR-Spektren.

Experimenteller Teil

1. *Allgemeines.* Abs. CH_2Cl_2 , dest. über P_4O_{10} ; abs. MeOH, über $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ 3 h unter Rückfluss gekocht, dest.; CDCl_3 (*Fluka, puriss.*); 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU; *Fluka, purum*), dest. über CaH_2 und dann über K; $(\text{D}_6)\text{DMSO}$ (*Fluka, puriss.*); 4,5-Dichloro-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien-1,2-dicarbonitril (= 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon, DDQ; *Fluka, purum*); AcOH (*Merck, p.a.*); abs. Et_2O , dest. über NaH; $\text{Ni}(\text{AcO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (*Fluka, purum, p.a.*); abs. Hexan, dest. über NaH; $(\text{D}_3)\text{Pyridin}$ (*Fluka, puriss.*, > 99,5% D_3); 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-en (TBD; *Fluka, purum*), subl. bei $110^\circ/0,05$ Torr. Säulenchromatographie im 'flash'-Verfahren [18]: Kieselgel *Merck*, Typ 60 G nach Stahl für DC, Korngrösse 0,005–0,040 mm. Schmp.: in einem bei 0,1–0,05 Torr abgeschmolzenen Röhrchen an einem Metallblock. UV/VIS (CH_2Cl_2): λ_{max} in nm (ϵ). IR (KBr): $\bar{\nu}$ in cm^{-1} . NMR: 300 MHz (^1H) bzw. 75 MHz (^{13}C); in CDCl_3 , wenn nichts anderes angegeben; δ -Werte in ppm bzgl. TMS.

2. 3,8,13,17-Tetraethyl-2,7,12,18-tetramethylporphyrin (= Etioporphyrin; **6**) aus Protoporphyrin (**4**)³ in TBD. Protoporphyrin (**4**) (100 mg, 177,7 μmol ; Pulver, *Fluka, purum*) wurde in einer bei 120° getrockneten 5-ml-Ampulle mit 4,04 g (29,0 mmol, 163 mol-Äquiv.) frisch sublimiertem TBD vermischt und die Ampulle nach Entgasen (4mal Evakuieren auf 0,05 Torr bei RT./3mal Begasen mit Ar) bei 0,05 Torr abgeschmolzen. Die mit einer Al-Folie umwickelte Ampulle erhitze man in einem Silicon-Ölbad 4 h auf 200° (braunschwarze Schmelze), nahm nach dem Abkühlen die erstarrte Schmelze in 150 ml CH_2Cl_2 auf und schüttelte die Lsg. mit 4×100 ml H_2O (stark basische Reaktion des ersten H_2O -Auszugs, Extraktion von TBD). Die wässr. Auszüge wusch man mit 3×100 ml CH_2Cl_2 , filtrierte die braunrote org. Lsg. über Watte, dampfte ein, löste in ca. 3 ml CH_2Cl_2 , verdünnte mit gleicher Menge Hexan, trug rasch auf eine mit 30 g Kieselgel bestückte Säule (3 cm) auf und eluierte bei 0,6 atm mit einem (1:1)-Gemisch von $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 20:1 und Hexan: 59,5 mg (70%) amorphes, braunrotes, DC-einheitliches Material nach 30 min Trocknen bei $120^\circ/0,05$ Torr. Nach 2maliger Kristallisation aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexan}$ (offene Lsg. im Hexan-Tank, 2 Tage RT.) erhielt man 56,7 mg (66%) **6** als violette, metallisch schimmernde Mikrokristalle. Schmp. $362\text{--}365^\circ$ ([8] [9]: 360°). DC (Kieselgel, Hexan/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 21:20:1): R_f 0,53. UV/VIS (*Fig. 1*): 396 (156800), 496 (13500), 530 (9710), 565 (6370), 592 (1250), 619 (4650), 647 (110). Zum Vergleich UV/VIS (CHCl_3) [16]: 396 (166000), 497 (13500), 532 (9770), 566 (6460), 620 (4470), 645 (400). IR (*Fig. 2*): 3320s, 2960s, 2930s, 2910 (sh), 2870s, 1670w, 1608w, 1503w, 1463m, 1450s, 1405m, 1375m, 1312w, 1270/1260w, 1240w, 1220m, 1189m, 1140m, 1111s, 1105 (sh), 1058s, 1035 (sh), 980m, 955m, 918w, 900m, 885w, 835s, 810w, 800w, 741s, 730/721m, 708m,

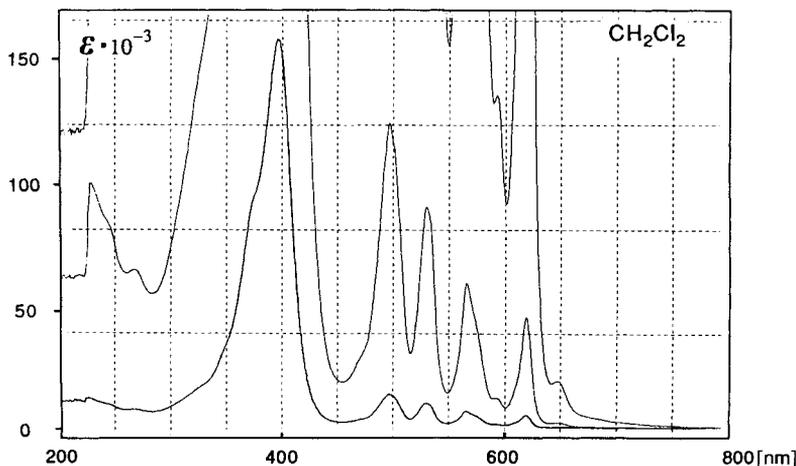


Fig. 1. UV/VIS-Spektrum (CH_2Cl_2) von Etioporphyrin (**6**; aus **4**) in CH_2Cl_2

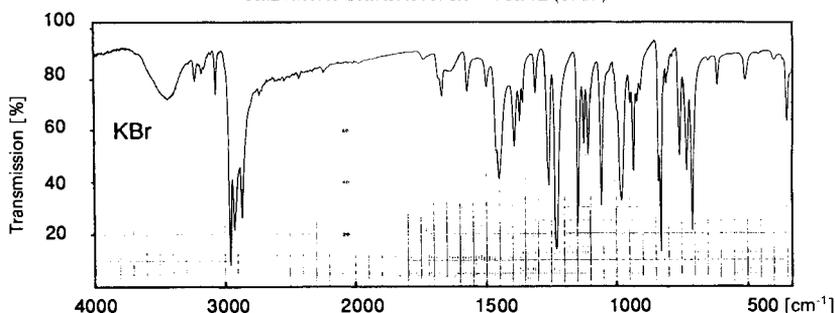
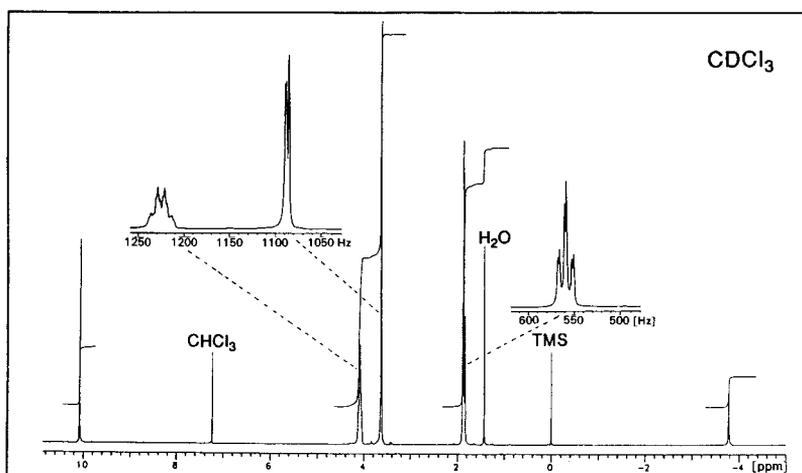


Fig. 2. IR-Spektrum (KBr) von Etioporphyrin (6; aus 4)

Fig. 3. ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) von Etioporphyrin (6; aus 4)

680s, 605w. ¹H-NMR (18 mm; Fig. 3): -3,78 (s, 2 NH); 1,86, 1,87 (2t, $J = 7,6$, je 6H, 4 CH₃); 3,617, 3,626, 3,630 (3s, 6H, 3H, 3H, 4 CH₃); 4,03-4,12 (*q*-artiges *m*, $J = 7,6$, 4 CH₂); 10,07 (s, 4 CH). ¹³C-NMR (26 mm): 11,75 (*q*, CH₃); 17,86 (*q*, CH₃); 20,04 (*t*, CH₂); 96,14, 96,24, 96,33 (3*d*, Verhältnis 1:3:2, 4 CH); 134,84, 141,93 (2 br. s, Verhältnis 1:1, quart. C). MS: 480 (7), 479 (38), 478 (100, M^+), 477 (3), 463 (19), 448 (7), 433 (4), 419 (3), 403 (2), 239 (21, M^{2+}). Anal. ber. für C₃₂H₃₈N₄: C 80,29, H 8,00, N 11,70; gef.: C 80,25, H 7,95, N 11,81.

Alternative Aufarbeitung von 6 aus 4. In einem analogen Ansatz mit 117,6 mg 4 und 4,33 g (149 mol-Äquiv.) TBD nahm man die nach dem Abkühlen erstarrte TBD-Schmelze in insgesamt 20 ml MeOH auf, wobei das braunschwarze Produktpulver ungelöst blieb. Man nutschte dieses ab, wusch mit je ca. 20 ml MeOH und Et₂O und mit Hexan und kristallisierte aus CH₂Cl₂/MeOH (im MeOH-Tank/RT.): 59,9 mg (62%) 6 (nach 80-MHz-¹H-NMR-Spektrum praktisch einheitlichen) DC: neben einem schwachen Startfleck im wesentlichen nur den einheitlichen Produktfleck (R_f 0,53).

In Vorversuchen zur Umwandlung 4→6 wurde beobachtet, dass das UV/VIS des Rohprodukts eine zusätzliche Absorptionsbande geringer Intensität bei 642 nm aufweisen kann. Diese für Chlorin-Derivate charakteristische Bande verschwand durch Zugabe einer Probe DDQ zur Lsg. des Rohprodukts in CH₂Cl₂. In präp. Ansätzen kann diese Zugabe unmittelbar vor der Chromatographie erfolgen.

3. Etioporphyrin (6) aus Mesoporphyrin-dihydrochlorid (5·2 HCl) in TBD. Analog 4→6 (*Exper. 2*) wurden 55,1 mg (86 μmol) 5·2 HCl und 1,60 g (134 mol-Äquiv.) TBD 4 h bei 200° erhitzt. Nach wässr. Aufarbeitung (vgl. oben) zeigte das DC (CH₂Cl₂/Et₂O 20:1, ohne Hexan) des Rohprodukts nebst 6 (R_f 0,83) einen nur im Fluoreszenzlicht erkennbaren 'Chlorin-Fleck' bei R_f 0,64 (vgl. oben) und einen schwachen Startfleck bei R_f 0-0,1; UV/VIS des Rohprodukts: 396 (rel. Int. = 1,00), 497 (0,088), 530 (0,063), 566 (0,042), 593 (0,009), 619 (0,031), 642 (0,006). Nach

Säulenchromatographie (2 cm, 20 g Kieselgel, CH₂Cl₂/Et₂O 20:1) und ½ h Trocknen bei 120°/0,05 Torr erhielt man 36,1 mg (87%) **6**. ¹H-NMR (80 MHz): ein H₂O-Signal und ein Spurensignal bei 7,28 ppm als Fremdsignale.

Ein analog durchgeführtes Experiment mit **5** (hergestellt aus **5**·2 HCl durch Lösen in (wenig) MeOH, Verdünnen mit (viel) AcOEt, Neutralwaschen mit H₂O, Einengen und Ausfällen) lieferte 87% gemäss ¹H-NMR (80 MHz) reines **6**.

In einer Versuchsreihe unter leicht variierten Bedingungen (240°/1 h → 200°/3 h) beobachtete man Ausbeuten zwischen 84 und 95%. Ein Versuch bei 150°/15 h ergab nach DC nur geringe Mengen **6**.

4. *Versuche in deuteriertem TBD*. 4.1. *Herstellung von (N-D)TBD*. Frisch sublimiertes TBD (12,8 g, 92 mmol) wurde in 10 ml (237 mmol) CH₃OD (Fluka, puriss., > 99,9% D) durch Erwärmen mit dem Fön gelöst, dann i. RV. und anschliessend i. HV. eingedampft. Dieses Vorgehen wurde 5mal wiederholt und dabei strikte mit Ar begast. Dann wurde im Kugelrohrföfen bei 110°/0,05 sublimiert. ¹H-NMR (0,7 M in (D₆)Pyridin; in (D₆)DMSO Austausch mit TBD): 6,15 (reduzierte Intensität, NH); 1,72 (*m*, 2 CH₂); 2,88 (*t*, *J* = 6,0, 2 CH₂); 3,24 (*t*, *J* = 5, 7, 2 CH₂); Deuterierungsgrad (NH bzgl. CH₂) ≥ 90%. MS (in Klammern Werte einer undeuterierten Probe): 141 (140) (6,7 (8,4)), 140 (139) (71,6 (93,1), *M*⁺), 139 (138) (100 (100)), 138 (137) (22,9 (1,9)), usw. Der Deuterierungsgrad dürfte höher als 90% gewesen sein (vgl. *Exper.* 4.3); eine exakte Bestimmung war durch den äusserst leicht erfolgenden Rücktausch erschwert.

4.2. *Decarboxylierung von 5·2 HCl in (N-D)TBD*. Reaktion von 12,0 mg (18,8 μmol) **5**·2 HCl mit 0,985 g (7,03 mmol) (N-D)TBD analog *Exper.* 3 führte bei der gewählten Aufarbeitung (3mal ausschütteln mit H₂O) zum (D→H)-Rückaustausch an den Porphyrin-N-Atomen. Das nach 30 min Trocknen bei 120°/0,05 Torr nach Chromatographie erhaltene Produkt (8,6 mg) zeigte folgende Daten: UV/VIS: 395 (rel. int. = 1,00), 496 (0,0081), 528 (0,06), 565 (0,043), 593 (0,07), 618 (0,03). ¹H-NMR (20 mm): -3,77 (*s*, Intensitätsstandard = 2 H, 2 NH); 1,85, 1,87 (2 *s*-artige *m*, Verhältnis 6,4:1, 7,4 statt 12 H, 38% D); 3,58-3,61 (*m*, 2,6 statt 12 H, 78% D); 4,04-4,07 (*m*, 1,8 statt 8 H, 78% D); 10,06 (*s*, 0,8 statt 4 H, 80% D); aus der Intensität der NH-Signale wurde ein Gesamt-D-Gehalt der CH-, CH₂- und CH₃-Gruppen von 65% bestimmt. MS (rel. Int. gef. (ber.)): 509 (2,2 (5,2)), 508 (5,7 (12,2)), 507 (14,6 (24,3)), 506 (29,7 (41,8)), 505 (51,5 (62,8)), 504 (75,6 (82,8)), 503 (95,7 (96,6)), 502 (100 (100)), 501 (91,4 (92,3)), 500 (70,6 (76,2)), 499 (49,4 (56,4)), 498 (31,1 (37,4)), 497 (16,8 (22,3)), 496 (8,6 (12,0)), 495 (4,3 (5,8)), 494 (2,1 (2,5)); die berechneten Werte wurden nach der in [17] beschriebenen Methode für ein Isotopenverhältnis H(C)/D(C) = 0,519 (Wert ¹H-NMR ca. 0,54) ermittelt; daraus folgt die Summenformel C₃₂H_{14,3}D_{23,7}N₄ und ein Gesamt-D-Gehalt für die CH-, CH₂- und CH₃-Gruppen von 65,8%, in guter Übereinstimmung mit dem aus dem ¹H-NMR-Spektrum erhaltenen Wert von 65%.

4.3. *Deuterierung von 6 unter den Bedingungen der 'TBD-Schmelze'*. 4.3.1. Das aus der Umsetzung von 4,0 mg (8,36 μmol) **6** mit 813 mg (5,80 mmol) (N-D)TBD analog *Exper.* 4.2 und nach Kristallisation und Trocknen (30 min bei 120°/0,05 Torr) erhaltene Produkt (3,9 mg, 95%) zeigte folgende Daten: UV/VIS: 395 (rel. Int. = 1,00), 496 (0,086), 527 (0,060), 565 (0,042), 593 (0,08), 618 (0,031). ¹H-NMR (19 mm): -3,74 (br. *s*, Intensitätsstandard = 2 H, 2 NH); 1,85 (*s*-artiges *m*, 10,5 statt 12 H, 12% D); 3,59 (*m*, 0,96 statt 12 H, 92% D); 4,05 (*m*, 0,65 statt 8 H, 92% D); 10,057, 10,062 (2*s*, Verhältnis 1:3, 0,31 statt 4 H, 92% D); Gesamt-D-Gehalt der CH-, CH₂- und CH₃-Gruppen 65% (bzgl. NH). MS (rel. Int. gef. (ber. wie in *Exper.* 4.2)): 508 (1,3 (12,2)), 507 (7,8 (24,3)), 506 (19,8 (41,8)), 505 (41,1 (62,8)), 504 (69,1 (82,8)), 503 (92,6 (96,6)), 502 (100 (100)), 501 (82,1 (92,3)), 500 (51,4 (76,2)), 499 (26,5 (56,4)), 498 (11,4 (37,4)), 497 (4,1 (22,3)).

4.3.2. Aus 4,0 mg (8,37 μmol) **6** mit 834 mg (5,96 mmol) (N-D)TBD bei 200°/80 h wie oben erhaltenes Produkt (1,4 mg, 35%) zeigte folgende Daten: UV/VIS: 396 (rel. Int. = 1,00), 496 (0,095), 528 (0,067), 565 (0,051), 593 (0,008), 618 (0,034). ¹H-NMR (6 mm): -3,75 (br. *s*, Intensitätsstandard = 2 H, 2 NH); 1,83 (*s*-artiges *m*, 2,27 statt 12 H, 81% D); 3,599, 3,605, 3,612 (3 *s*-artige *m*, Verhältnis 1:1:2, 2,1 statt 12 H, 83% D); 4,06 (*m*, 1,4 statt 8 H, 83% D); 10,072, 10,081 (2 *s*, Verhältnis ca. 3:1, 0,67 statt 4 H, 83% D); Gesamt-D-Gehalt der CH-, CH₂- und CH₃-Gruppen 82% (bzgl. NH). MS (rel. Int. gef. (ber. wie in 4.2 für ein Isotopenverhältnis H(C)/D(C) = 0,22 (gemäss ¹H-NMR ca. 0,219))) : 514 (3,5 (2,2)), 513 (10,8 (8,2)), 512 (26,6 (22,4)), 511 (50,2 (45,8)), 510 (77,4 (73,0)), 509 (95,8 (94,0)), 508 (100 (100)), 507 (87,8 (89,6)), 506 (67 (68,7)), 505 (45 (45,5)), 504 (26,5 (26,3)), 503 (14,1 (13,4)), 502 (7,0 (6,0)), 501 (3,4 (2,4)); daraus folgt die Summenformel C₃₂H_{8,5}D_{29,5}N₄ und ein Gesamt-D-Gehalt für die CH-, CH₂- und CH₃-Gruppen von 82%, identisch mit dem aus dem ¹H-NMR-Spektrum erhaltenen Wert.

5. *Etioporphyrin (6) aus 5 in DBU*. Mesoporphyrin-dihydrochlorid (**5**·2 HCl)⁹ (126 mg, 197 μmol) wurde in einer 5-ml-Ampulle mit 4,83 g (31,7 mmol, 161 mol-Äquiv.) DBU versetzt, i. HV. entgast und die Ampulle bei ca.

⁹) Aldrich & Co., Pulver; UV/VIS (MeOH + 1 Tropfen verd. NaOH; Bande bei 640 nm): ca. 1,5% einer Chlorin-Beimengung enthaltend.

0,05 Torr abgeschmolzen. Man erhitzte die rotbraune Lsg. im Dunkeln 4 h bei 200°, arbeitete wie in *Exper. 3* auf und erhielt nach Trocknen (110°/0,05 Torr/20 min) 130 mg braunrotes Rohprodukt. DC (Kieselgel, CH₂Cl₂/Et₂O 20:1): nebst dem rotbraunen, rotfluoreszierenden Produktfleck (*R_f* ca. 0,87) ein schwach-bläulicher, rotfluoreszierender Chlorin-Fleck (*R_f* ca. 0,78) sowie Material in der Startzone. UV/VIS (CH₂Cl₂): ausser den Porphyrin-Banden eine schwache Chlorin-Bande bei 642 nm (rel. Int. 0,5 gegenüber *Soret*-Bande bei 396 nm = 100). Man nahm das Rohprodukt in ca. 10 ml CH₂Cl₂ auf, versetzte mit einer Spatelspitze DDQ (UV/VIS: Bande bei 642 nm verschwindet), chromatographierte an Kieselgel (3 × 10 cm, CH₂Cl₂/Et₂O 20:1; 'flash') und kristallisierte das nach UV/VIS und DC einheitliche Produkt (80 mg) durch isotherme Destillation aus CH₂Cl₂/MeOH im MeOH-Tank bei RT.: 77 mg (82%) mikrokristallines **6** (UV/VIS, DC, ¹H-NMR).

6. Etioporphyrinatnickel(II) (6 · Ni(II)); vgl. [13]). Eine Lsg.¹⁰⁾ von 20,0 mg (42 μmol) **6** (ex Protoporphyrin, vgl. *Exper. 2*) und 127,3 mg (511 μmol) Ni(AcO)₂ · 4 H₂O in 30 ml AcOH wurde unter Ar 45 min unter Rückfluss erhitzt (Reaktionskontrolle durch UV/VIS). Man saugte AcOH bei RT./0,05 Torr ab und schüttelte den Rückstand mit 100 ml H₂O/CH₂Cl₂ 1:1 aus. Chromatographie an Kieselgel (Hexan/CH₂Cl₂/Et₂O 42:20:1) und Kristallisation aus CH₂Cl₂/Hexan bei RT. im Hexan-Tank ergab 21,3 mg (95%) violettrote, metallisch glänzende Kristalle. DC (Kieselgel, Hexan/CH₂Cl₂/Et₂O 63:40:2): *R_f* 0,70; bei Bestrahlung mit 366-nm-Licht nicht rotfluoreszierend, schwarzer Fleck. UV/VIS (*Fig. 4*): 289 (10 800), 330 (12 200), 389 (206 500), 515 (11 060), 551 (33 300). IR (*Fig. 5*): 3065w, 2960s, 2925s, 2865s, 1665w, 1570w, 1497w, 1461/1451m, 1392m, 1370m, 1360w, 1310w, 1260s,

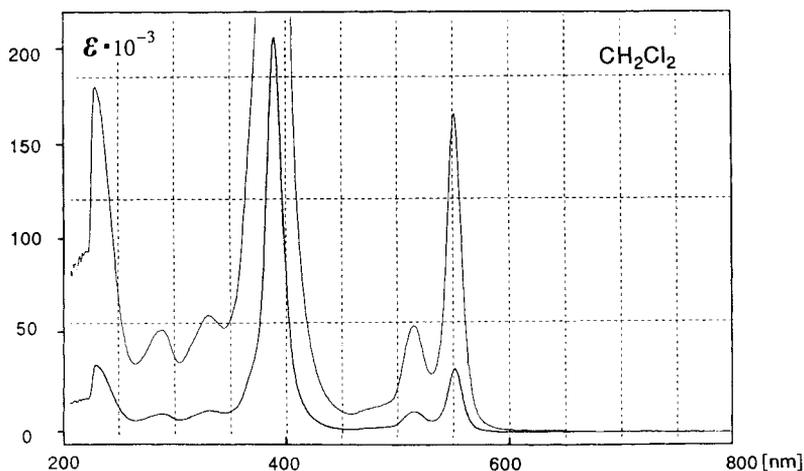


Fig. 4. UV/VIS-Spektrum (CH₂Cl₂) von Etioporphyrinatnickel(II) (6 · Ni(II)); aus **6**

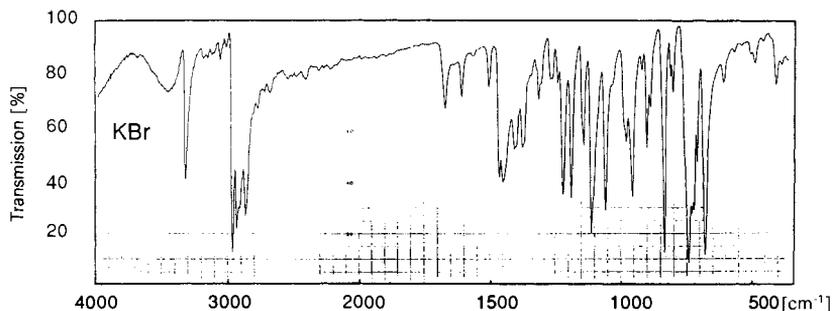


Fig. 5. IR-Spektrum (KBr) von Etioporphyrinatnickel(II) (6 · Ni(II)); aus **6**

¹⁰⁾ Es empfiehlt sich, kristallines **6** zuerst in wenig CH₂Cl₂ oder CHCl₃ zu lösen.

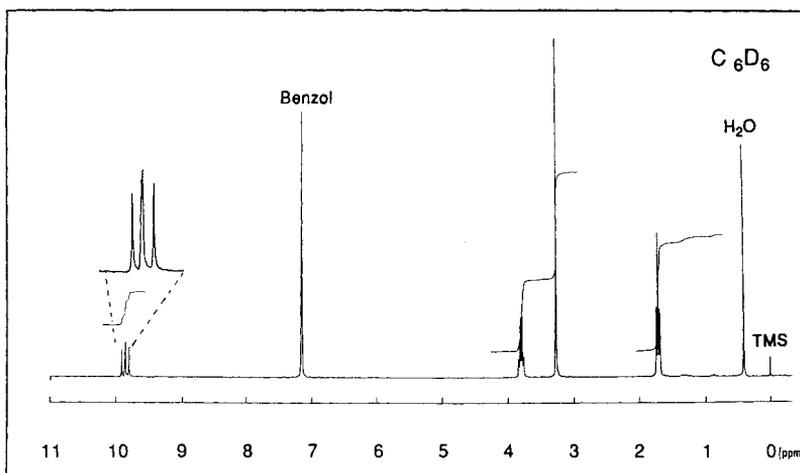


Fig. 6. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (D_6)Benzol von Etioporphyrinatonicel(II) ($6 \cdot \text{Ni(II)}$); aus 6)

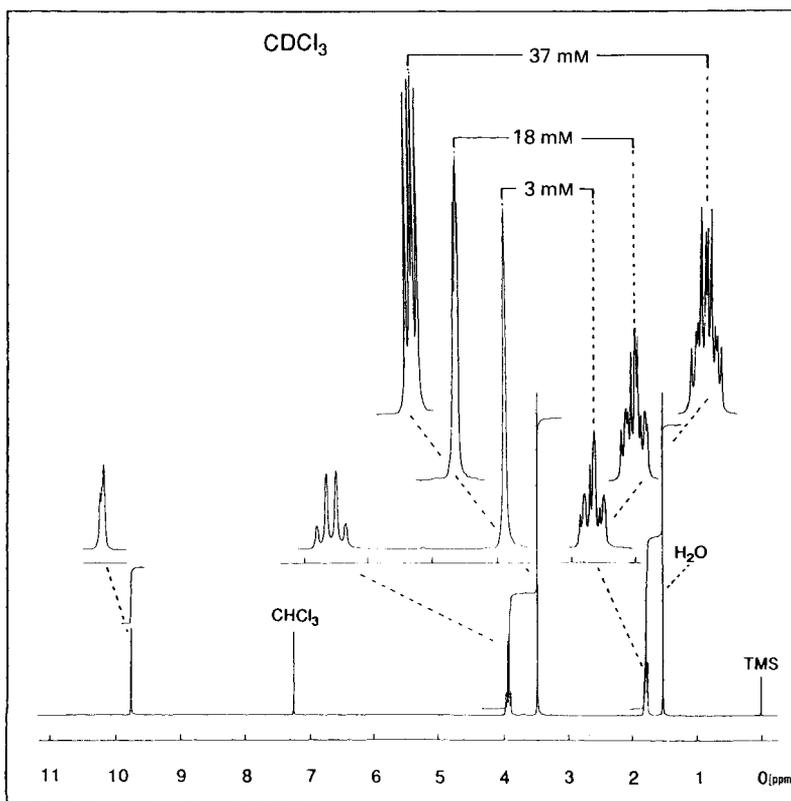


Fig. 7. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3) von Etioporphyrinatonicel(II) ($6 \cdot \text{Ni(II)}$); aus 6)

1230s, 1148s, 1125m, 1110m, 1060s, 980s, 948w, 934m, 920w, 910w, 840m, 830s, 810w, 758m, 730m, 710s, 611w, 507w, 400w, 350m. ¹H-NMR ((D₆)Benzol, 3 mM; Fig. 6): 1,71 (t, J = 7,6, 4 CH₃); 3,27 (s, 4 CH₃); 3,79 (q, J = 7,6, 4 CH₂); 9,804, 9,861, 9,868, 9,914 (4s, 4 CH). ¹H-NMR (CDCl₃, 3 mM; Fig. 7): 1,75–1,81 (m, 4 CH₃); 3,48 (br. s, 4 CH₃); 3,92 (q-artiges m, J = 7,6, 4 CH₂); 9,76, 9,77, 9,78 (3s, 2 H, 1 H, 1 H, 4 CH). ¹H-NMR (CDCl₃ 18 mM; Fig. 7): 1,763, 1,768, 1,771, 1,780 (4t, J = 7,6, 4 CH₃); 3,459, 3,463, 3,466, 3,471 (4s, 4 CH₃); 3,89, 3,91 (2 q-artige m, J = 7,6, 2 H, 6 H, 4 CH₂); 9,746, 9,752 (2s, 1 H, 3 H, 4 CH). ¹H-NMR (CDCl₃, 37 mM; Fig. 7): 1,738, 1,748, 1,754, 1,765 (4t, J = 7,6, 4 CH₃); 3,409, 3,420, 3,428, 3,440 (4s, 4 CH₃); 3,857, 3,875, 3,884 (3 q-artige m, J = 7,6, 2 H, 4 H, 2 H, 4 CH₂); 9,688, 9,707 (2s, je 2 H, 4 CH). ¹³C-NMR (19 mM): 11,63 (q, CH₃); 17,74 (q, CH₃); 19,94 (t, CH₂); 96,54, 96,70, 96,83 (3d, Verhältnis 1:2:1, 4 CH); 135,73, 140,40, 141,27, 142,92 (4s, Verhältnis 2:1:1:2, quart. C). MS: 541 (1), 540 (2, ⁶⁴Ni), 539 (3), 538 (9, ⁶²Ni), 537 (17, ⁶¹Ni), 536 (45, ⁶⁰Ni), 535 (38), 534 (100, ⁵⁸Ni, M⁺), 519 (19), 504 (10), 489 (7), 474 (3), 459 (2), 267 (19, M²⁺).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] U. Kämpfen, 'Untersuchungen über Nitrile der Porphyrinreihe', Diss. ETH Zürich, Nr. 8749, 1988.
- [2] G. Ksander, G. Bold, R. Lattmann, C. Lehmann, T. Früh, Y.-B. Xiang, K. Inomata, H.-P. Buser, J. Schreiber, E. Zass, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1115.
- [3] U. Kämpfen, A. Eschenmoser, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5899.
- [4] C. Leumann, T. Früh, M. Göbel, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 273; *ibid. Int. Ed.* **1987**, *26*, 261.
- [5] a) R. Lattmann, 'Synthetische Studien in der Hydroporphyrinreihe', Diss. ETH Zürich, Nr. 7383, 1983; b) T. Früh, 'Zur Chemie der Uroporphyrinogen-octanitrile', Diss. ETH Zürich, Nr. 8054, 1986; c) C. Lehmann, 'Untersuchungen über Uroporphyrinogenoctanitrile', Diss. ETH Zürich, Nr. 8215, 1987.
- [6] a) A. F. McKay, M. E. Kreling, *Can. J. Chem.* **1957**, *35*, 1438; b) F. P. Schmittchen, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 2175; c) R. Schwesinger, *Chimia* **1985**, *39*, 269.
- [7] J. E. Johansen, V. Piermattie, C. Angst, E. Diener, C. Kratky, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 273; *ibid. Int. Ed.* **1981**, *20*, 261; R. Waditschatka, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 639; *ibid. Int. Ed.* **1983**, *22*, 630; C. Angst, R. Waditschatka, J. E. Johansen, V. Piermattie, J.-C. Plaquevent, C. Kratky, J. Schreiber, E. Zass, A. Eschenmoser, in Vorbereitung.
- [8] H. Fischer, H. Orth, 'Die Chemie des Pyrrols', Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig, 1937, Bd. II (1. Hälfte), S. 434, 390, 199.
- [9] H. Fischer, A. Treibs, *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *466*, 206.
- [10] R. Willstätter, M. Fischer, *Liebigs Ann. Chem.* **1913**, *400*, 182; *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1923**, *87*, 423, 494.
- [11] O. Schumm, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1929**, *181*, 141.
- [12] E. W. Baker, M. Ruccia, A. H. Corwin, *Anal. Biochem.* **1964**, *8*, 512.
- [13] C. J. R. Fookes, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 706, 1474.
- [14] W. K. McEven, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1124.
- [15] G. M. Godziela, S. K. Kramer, H. M. Goff, *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 4286.
- [16] A. W. Johnson, I. T. Kay, E. Markham, R. Price, K. B. Shaw, *J. Chem. Soc.* **1959**, 3416.
- [17] E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl, W. Simon, 'Strukturaufklärung organischer Verbindungen', Springer Verlag, Berlin, 1986, S. M90, M95.
- [18] W. G. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.