

Zur weiteren Kenntnis des Chlorophylls und des Hämins, XIV (1)

SUBSTITUIERTE DEUTEROPORPHYRINE

H. H. Inhoffen, K. Bliessener und H. Brockmann jr.

Institut für Organische Chemie - Technische Hochschule Braunschweig

(Received 21 November 1966)

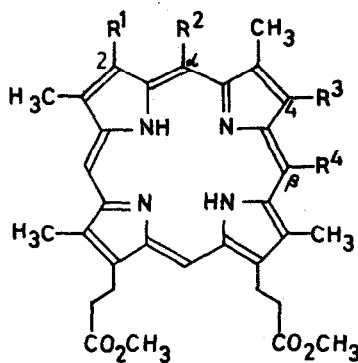
Vilsmeier-Formylierung an oktaalkylsubstituierten Porphyrin-Kupfer- und Nickelkomplexen führt in guten Ausbeuten zu meso-Substitutionsprodukten (2, 3). Wir haben die gleiche Reaktion nun auch auf Deuteroporphyrin IX-dimethylester (1) angewandt, bei dem einmal die Methinbrücken unterschiedlich stark sterisch abgeschirmt sind, und zum anderen die peripheren Kohlenstoffatome 2 und 4 für den Angriff eines Elektrophils zu den meso-Kohlenstoffatomen in Konkurrenz treten.

Umsetzen von 1 g Cu-1 in siedendem Chloroform mit Dimethylformamid/Phosphoroxchlorid und anschließendes Entmetallisieren mit konz. Schwefelsäure liefert ein Reaktionsgemisch, das sich an einer Säule aus neutralem Aluminiumoxid (IV) in fünf Zonen auftrennt. Die am schnellsten wandernde rote Zone 1 enthält unverändertes Ausgangsmaterial (100 mg), der Inhaltsstoff der grau-schwarzen zweiten Zone (150 mg) läßt sich an Kieselgel mit Methylenchlorid in zwei Verbindungen trennen, die beide ihrem Massenspektrum ( $M^+$  566 m/e) und Elektrenspektrum nach ( $\lambda_{\max}$  in  $CH_2Cl_2$ : 641, (583), 554, 510, 408 nm; Intensitäten: S, III, I, IV, (II)) Mono-meso-formyl-deuteroporphyrin IX-dimethylester sind.

Die schneller wandernde Verbindung, rote Nadeln vom Schmp. 225<sup>o</sup>, wurde auf Grund ihres NMR-Spektrums (H-2 und H-4 9.32 und 9.80 ppm, ringständige  $CH_2$ -Gruppen der Propionsäuren 4.59 ppm) als  $\alpha$ -Formyl-deuteroporphyrin IX-dimethylester (2a) identifiziert, die langsamer wandernde, rote Prismen vom Schmp. 190<sup>o</sup>, ist wie aus dem NMR-Spektrum ersichtlich  $\beta$ -Formyl-deuteroporphyrin IX-dimethylester (3a) (H-2 und H-4 bei 9.34 und 9.77 ppm, ringständige  $CH_2$ -Gruppen zwei Triplets bei 4.56 und 4.42 ppm).

Aus 2a und 3a können die Oxime 2b, Schmp. 225<sup>o</sup>, und 3b, Schmp. 223 bis 225<sup>o</sup>, hergestellt werden, die sich durch Einwirken von Acetanhydrid zu den Nitrilen 2c, Schmp. 245<sup>o</sup>, und 3c, Schmp. 252<sup>o</sup>, ( $\lambda_{\max}$  in  $CH_2Cl_2$ : 634, 580, 545, 508, 402 nm; Intensitäten: S, III, IV, I, II) dehydratisieren lassen. Die NMR-Spektren von 2c und 3c bestätigen die Konstitution dieser Verbindungen (vergl. Zit. 2).

Der Inhaltsstoff der dritten roten Zone der Aluminiumoxid-Säule (55 mg) läßt sich an Kieselgel mit Methylenchlorid ebenfalls in zwei Verbindungen trennen, die in der Reihenfolge ihrer



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
<u>1</u>	H	H	H	H
<u>2a</u>	H	CHO	H	H
<u>2b</u>	H	CHNOH	H	H
<u>2c</u>	H	CN	H	H
<u>3a</u>	H	H	H	CHO
<u>3b</u>	H	H	H	CHNOH
<u>3c</u>	H	H	H	CN
<u>4</u>	CHO	H	H	CHO
<u>5a</u>	CHO	H	H	H
<u>5b</u>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H
<u>5c</u>	COCH <sub>3</sub>	H	H	H
<u>5d</u>	CHOHCH <sub>3</sub>	H	H	H
<u>6a</u>	H	H	CHO	H
<u>6b</u>	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
<u>6c</u>	H	H	COCH <sub>3</sub>	H
<u>6d</u>	H	H	CHOHCH <sub>3</sub>	H
<u>7</u>	CHO	H	CHO	H
<u>8</u>	COCH <sub>3</sub>	H	COCH <sub>3</sub>	H

Elution bei 266-267<sup>o</sup> bzw. 230<sup>o</sup> schmelzen und ihren Elektronenspektren gemäß ( $\lambda_{\max}$  in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : 641, 578, 551, 510, 409 nm; Intensitäten: S, III, IV, II, I) die isomeren 2-Formyl- und 4-Formyl-deuteroporphyrin-IX-dimethylester sind (5a und 6a), was durch NMR- und Massenspektren bestätigt wird.

Das Eluat der grünen Zone 4 (55 mg) liefert eine bei 230-232<sup>o</sup> schmelzende Diformyl-Verbindung ( $M^+$  594 m/e) mit ungewöhnlichem Elektronenspektrum ( $\lambda_{\max}$  in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : 649, 571, (560), 526, 430; Intensitäten: S, II, (III), IV, I). Aus dem NMR-Spektrum ergibt sich, daß ein peripheres C-Atom sowie eine Methinbrücke substituiert sind, der Vergleich mit dem NMR-Spektrum von 3a gestattet ferner die eindeutige Konstitutionszuordnung als 4 (Methin 10.91; 11.02; 11.30 ppm; H-4 9.6 ppm; ringständige CH<sub>2</sub>-Gruppen der Propionesterketten zwei Triplets bei 4.34 und 4.50 ppm).

Die rote Zone 5 schließlich enthält 10 mg des bekannten 2.4-Diformyl-deuteroporphyrin IX-dimethylesters (7) (4-8), den wir zum Vergleich durch OsO<sub>4</sub>-Oxidation von Protoporphyrin IX-dimethylester und anschließende Perjodatspaltung des entstandenen Tetraols (7) hergestellt haben; Schmp. über 330<sup>o</sup>, Elektronenspektrum in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> :  $\lambda_{\max}$  649, 596, 563, 527, 437 nm; Intensitäten: S, IV, III, II, I.

Durch Resorcinschmelze unter schonenden Bedingungen (150<sup>o</sup>, 1 Std.) läßt sich aus 4 die  $\beta$ -Formylgruppe eliminieren. Neben anderen Produkten entsteht dabei ein Monoformyl-deuteroporphyrin IX-dimethylester vom Schmp. 229<sup>o</sup>, der seiner Entstehung gemäß die Konstitution 5a haben muß und mit dem stärker polaren Monoformyl-deuteroporphyrin IX-dimethylester der Zone 3 identisch ist ( $R_F$ -Werte DSC, Misch-Schmp.). Damit ergibt sich für den zweiten Inhaltsstoff der Zone 3 vom Schmp. 266-267<sup>o</sup> die Struktur 6a. Einen Monoformyl-deuteroporphyrin IX-dimethylester vom Schmp. 260<sup>o</sup>, der, wie die spätere Umsetzung zum Spirographisporphyrin (10, 11) ergab, recht reines 6a gewesen sein muß, erhielten Fischer und Wecker (9) durch fraktionierte Kristallisation eines Gemisches von 5a und 6a.

Oxidation von 5a und 6a mit Jodwasserstoffsäure/Luft (4) und anschließende Veresterung mit Diazomethan führt zu 5b, rote Prismen, Schmp. 211-212<sup>o</sup>, und 6b, rote Nadeln, Schmp. 213 bis 215<sup>o</sup>

Führt man die Vilsmeier-Reaktion bei tiefen Temperaturen durch, so entstehen nur Mono-substitutionsprodukte; bei 0<sup>o</sup> überwiegend 2- und 4-Formyl-deuteroporphyrin IX-dimethylester; bei 30<sup>o</sup> werden die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Methinbrücken stärker angegriffen.

Die Möglichkeit, isomere 2- und 4-Substitutions-Produkte von Deuteroporphyrin chromatographisch zu trennen, hat uns dazu veranlaßt, auch die Acetylierung von 1 unter Friedel-Crafts-Bedingungen (12) nochmals zu studieren. Im Gegensatz zu Fischer (12), der die Reaktion am Eisen(III)-Komplex durchführte, wählten wir den Kupfer-Komplex von 1 für die Acety-

lierung, wodurch sich die Ausbeute an 2.4-Diacetyl-deuteroporphyrin IX-dimethylester 8 (8, 12) um 30% steigern ließ. Variation der Versuchsbedingungen, Suspendieren von Cu-1 in Benzol/Acetanhydrid, rasches Eintropfen von Zinntetrachlorid bei 0° und direkt anschließendes Zersetzen des Friedel-Craft-Komplexes mit Wasser, führt vornehmlich zu den isomeren 2- bzw. 4-Monoacetyl-Produkten.

Diese lassen sich nach dem Entmetallisieren an Kieselgel mit Methylchlorid gut trennen, wobei 5c und 6c im Verhältnis von 1:1 erhalten werden ( $\lambda_{\max}$  in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 632, 577, 544, 505, 406 nm; Intensitäten: S, III, IV, II, I). Der schneller wandernde Monoacetyl-deuteroporphyrin IX-dimethylester (6c), rote Blättchen, Schmp. 240°, liefert bei der Reduktion mit Natriumborant in Methylchlorid-Wasser einen Hydroxyäthyl-deuteroporphyrin IX-dimethylester (6d), derbe Prismen vom Schmp. 242-244°. Aus 5c, rote Nadeln, Schmp. 212°, wird unter den gleichen Bedingungen 5d gebildet, rote Nadeln vom Schmp. 233-234°.

Die Zuordnung der Formeln 5c und 6c bzw. 5d und 6d zu den isomeren Monoacetyl-Verbindungen bzw. ihren Reduktionsprodukten haben wir ausschließlich durch Vergleich der NMR-Spektren von 5c und 6c mit denen von 5a, 5b und 6a sowie 6b getroffen (das 2-Proton ist gegenüber dem 4-Proton jeweils um 5-12 Hz zu höheren Feldstärken verschoben).

Die Massenspektren und Elementaranalysen aller dargestellten Substanzen stehen in guter Übereinstimmung mit den angegebenen Konstitutionen.

#### LITERATUR

1. XIII. Mitteilung: H. H. Inhoffen, H. Biere, H. Wolf und H. Brockmann jr., Liebigs Ann. Chem. im Druck.
2. H. H. Inhoffen, J. -H. Fuhrhop, H. Voigt und H. Brockmann jr., Liebigs Ann. Chem. 695, 133 (1966).
3. A. W. Johnson und D. Oldfield, J. chem. Soc. (London) C, 1966, 794.
4. H. Fischer und L. Beer, Z. physiol. Chem. 244, 33 (1936).
5. H. Fischer und K. O. Deilmann, Z. physiol. Chem. 280, 204 (1943).
6. R. Lemberg und J. Falk, Biochem. J. 49, 674 (1951).
7. F. Sparatore und D. Mauzerall, J. org. Chemistry 25, 1073 (1960).
8. W. S. Caughey, J. O. Alben, W. Y. Fujimoto und J. L. York, J. org. Chemistry 31, 2631 (1966).
9. H. Fischer und G. Wecker, Z. physiol. Chem. 272, 1. (1941).
10. H. Fischer und C. v. Seemann, Z. physiol. Chem. 242, 133 (1936).
11. H. H. Inhoffen, K. Bliesener und H. Brockmann jr., Tetrahedron Letters 1966, 3779.
12. H. Fischer und K. Zeile, Liebigs Ann. Chem. 468, 99 (1929).