

SYNTHESEN VON GALLENFARBSTOFFEN-II¹⁾
TOTALSYNTHESE DES PHYCOCYANOBILINS

A Gossauer und W. Hirsch

Organisch-Chemisches Institut der Technischen Universität

D-33 Braunschweig, Schleinitzstraße

(Received in Germany 28 February 1973; received in UK for publication 13 March 1973)

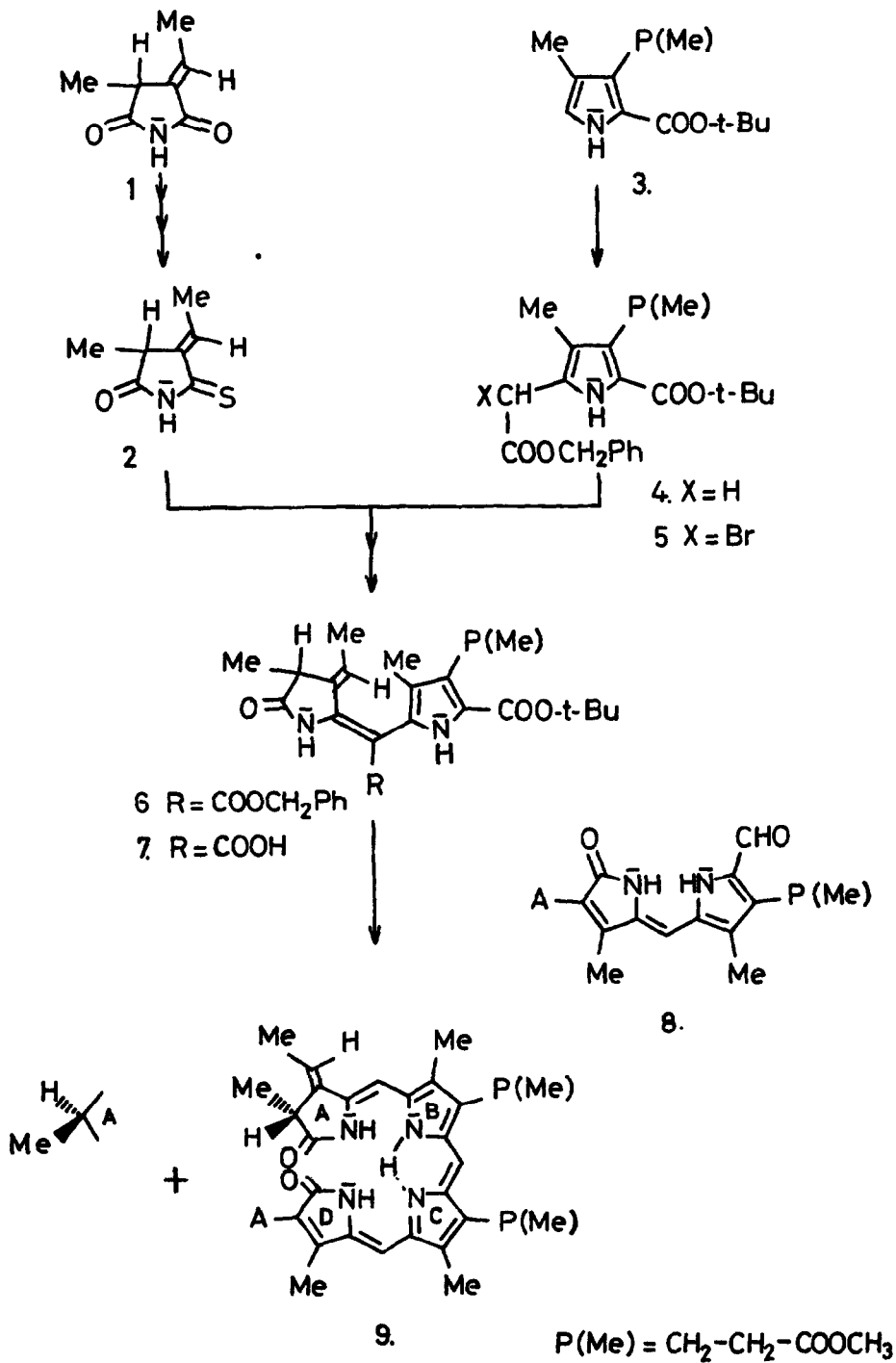
Das bisher am besten charakterisierte farbgebende Abbauprodukt des C-Phycocyanins - ein aus den Rot- und Blaualgen (Rhodophytae bzw. Cyanophytae) kristallin isoliertes Chromoprotein - ist das Phycobilin 655. Es wird von den meisten Autoren als Phycocyanobilin bezeichnet.

Auf Grund spektroskopischer Daten sowie der Konstitution und Konfiguration²⁾ von den beim oxydativen Abbau des Farbstoffes entstandenen Produkten wird für den kristallisierten Dimethylester des Phycobilins 655 die Formel 9 angegeben³⁾. Der endgültige Beweis für die Richtigkeit der vorgeschlagenen Struktur konnte jedoch bisher auf chemischem Wege nicht erbracht werden.

Konstitutiv sondert sich das Phycobilin 655, dessen aus den Ringen B, C und D bestehender Molekülteil demjenigen des Mesobiliverdins IX- α entspricht, durch die Substituenten am Ring A von den aus Hämoglobin stammenden Gallenfarbstoffen ab. Die Verknüpfung der Ringe A und B durch eine Methin-Brücke stellt somit ein mit Hilfe der herkömmlichen Methoden der Chemie dieser Verbindungsklasse schwer zu lösendes Problem dar.

Wir fanden, daß sich unter modifizierten Reaktionsbedingungen die von A. Eschenmoser und Mitarbeitern⁴⁾ entwickelte, bisher nur für Thiolactame und Thiocarbonsäuren beschriebene Methode der "Schwefel-Kontraktion" auch bei Thioimiden anwenden läßt. Führt man die Reaktion mit Derivaten des 2-Brom-2-(pyrrol-2-yl)-essigsäureesters durch, so lassen sich 3, 4-Dihydro-5(1H)-pyrromethenone darstellen, die als Edukte für die Synthese von Gallenfarbstoffen des Phycobilin- und des Bilirhodin-Typs (vgl. Lit.¹⁾) verwendet werden können.

Als Vorläufer der Ringe A und B des Phycobilins 655 dienen 2-Äthyliden-3-methyl-succinimid (1) und 3-(2-Methoxycarbonylathyl)-4-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-tert-butylester (3).



Zur Darstellung von 1 eignete sich die in der Literatur angegebene Methode ⁵⁾ wegen der geringen Ausbeuten für eine im präparativen Maßstab durchzuführende Synthese nicht. Unter Anwendung des von E. Hedaya und S. Theodoropoulos beschriebenen Verfahrens ⁶⁾ gelang es uns, ausgehend vom leicht zugänglichen Citraconimid, die Ausbeute an 1 auf ca. 60 % d. Th. zu steigern.

Aus dem Silber-Salz von 1 wurde durch Reaktion mit Äthyljodid und anschließende Thiolysen des entstandenen Iminoester-Gemisches in flüssigem H₂S ein Gemisch beider konstitutionsisomeren Thio-Analoga von 1 erhalten, aus dem sich 2 (Smp. 114-5° C) - dessen Konstitution PMR-spektroskopisch bewiesen werden konnte - durch Chromatographie an Aluminiumoxid leicht als Hauptreaktionsprodukt abtrennen ließ.

Das unbeständige Pyrrol-Derivat 5 wurde aus dem in der Literatur beschriebenen ⁷⁾ Pyrrolcarbonsäure-tert-Butylester 3 durch Reaktion mit Diazoessigsäurebenzylester, der aus Glycinbenzylester dargestellt wurde, und anschließende photokatalysierte Bromierung von 4 (Smp. 79-80° C) mit N-Bromsuccinimid in Tetrachlorkohlenstoff erhalten. Anschließende Reaktion des in Diäthyläther gelosten Rohproduktes mit dem durch Umsetzung von 2 mit Natriumhydrid erhaltenen Salz führte zu einem Thioiminoester, der bei Behandlung mit Triphenylphosphin in Gegenwart von Diisopropyl-äthylamin (Hünig-Base) in Benzol in das 3,4-Dihydro-5-(1H)-pyrromethenon-Derivat 6 (Smp. 137-8° C, λ_{\max} in Methanol = 280 nm) überging. Die entspr. Carbonsäure 7 (Smp. 168-9° C) ließ sich durch Hydrogenolyse der Benzylester-Gruppe von 6 leicht gewinnen und mit dem bereits bekannten ⁸⁾ 5-(1H)-Pyrromethenonaldehyd 8 kondensieren. Bei Durchführung der Reaktion in Trifluoressigsäure unter Stickstoff bei 4° C findet Abspaltung sowohl der pyrrolringständigen tert-Butoxycarbonyl-Gruppe als auch der methinständigen Hydroxycarbonyl-Gruppe von 7 unter Bildung vom racemischen 9 (Smp. 194-5° C) statt.

Bei 6 und 7 wird auf Grund des für die "Schwefel-Kontraktionsreaktion" vorgeschlagenen Mechanismus ⁴⁾ die Z-Konfiguration an der Doppelbindung der Methin-Brücke angenommen.

Laut chromatographischen Verhaltens sowie elektronen-, IR-, PMR- und massenspektroskopischer Daten erwies sich das synthetisierte Phycobilin 655 als identisch mit einem aus C-Phycocyanin isolierten Präparat.

Elektronen-, IR-, PMR- und Massenspektren sowie die Daten der Verbrennungsanalysen stehen mit der in dieser Arbeit angegebenen Konstitution der entspr. Verbindungen im Einklang.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Unterstützung dieser Arbeit.

L I T E R A T U R

1. I Mitteilung: A. Gossauer, D Miede, Tetrahedron Lett 1972, 2787.
2. H. Brockmann jr , G Knobloch, Chem. Ber. 106 (1973), im Druck.
3. siehe z B W. Rudiger, Fortschr Chem.Org.Naturstoffe 29 (1971), 60 ff
4. M Roth, P. Dubs, E. Gotschi, A. Eschenmøser, Helv Chim. Acta 54, (1971), 710
5. W. Rüdiger, W Klose, Tetrahedron Lett 1967, 1177.
6. E Hedaya, S Theodoropulos, Tetrahedron 24 (1968), 2241
7. A.H. Jackson, G W Kenner, K M Smith, J Chem Soc (C) 1971, 502
8. H. Plieninger, K Ehl, K. Klinga, Liebigs Ann Chem 743 (1971), 117.