

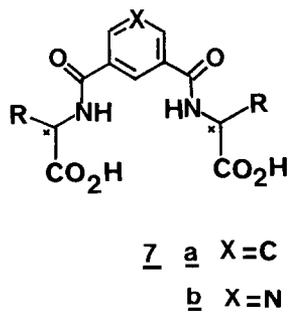
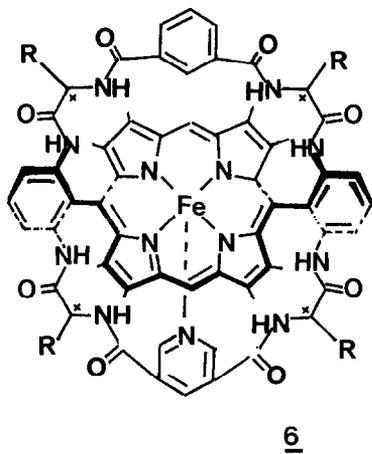
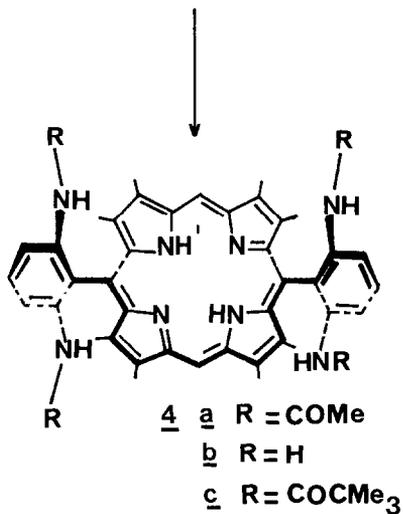
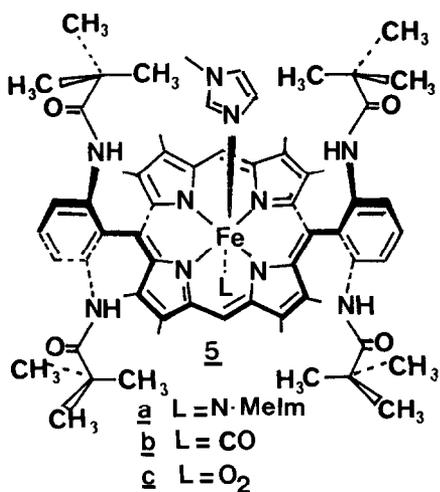
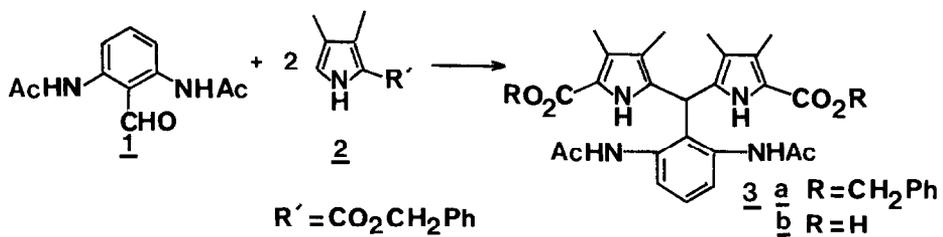
SYNTHESE DE LA MESO- $\alpha, \beta$  BIS(DIAMINO-2,6 PHENYL) OCTAMETHYL PORPHYRINE

A.LECAS, J.LEVISALLES, Z.RENKO et E.ROSE\*

Laboratoire de Chimie Organique (ERA 127) Université Pierre et  
Marie Curie, 4 Place Jussieu, Tour 45, 75230 PARIS Cedex 05

Abstract :  $\alpha, \gamma$ -Meso bis-(2,6-diaminophenyl) octamethyl porphyrin and derivatives have been prepared by an easy synthesis avoiding the separation of stereoisomers and represent a new kind of tetrafunctionalised porphyrin.

De nombreux modèles synthétiques (1) de l'hémoglobine (2) ont été proposés ces dernières années. Un des problèmes à résoudre consiste à concevoir une synthèse courte et simple d'une porphyrine correctement fonctionnalisée en utilisant des réactions parfaitement bien maîtrisées. Nous décrivons la synthèse de la meso- $\alpha, \gamma$  bis-(2,6-diaminophényl) octaméthyl porphyrine 4b et de quelques dérivés. Le diacétamido-2,6 benzaldéhyde 1 (3) réagit avec le benzyloxycarbonyl-1, diméthyl-2,3 pyrrole 2 (4) en présence de p-TsOH pour donner le dipyrrolylméthane 3a ( $Rd^t=78\%$ ,  $F=128^\circ C$ ). L'hydrogénolyse du diester conduit au diacide 3b. Ce composé traité par l'acide trifluoroacétique puis condensé à l'orthoformiate de méthyle à  $25^\circ C$ , et enfin traité avec de la dichloro-dicyano-parabenzquinone, livre la porphyrine 4a (6) qui peut être synthétisée en grande quantité. Le spectre UV (7) ( $CHCl_3$ ) indique un spectre de type etio (400, 502, 537, 567, 622) (6). L'hydrolyse de cette porphyrine avec HCl 6N (11) donne le composé tétra-aminé 4b ( $Rd^t=94\%$ , UV ( $CH_2Cl_2$ ): 408, 505, 538, 571, 628; ( $CH_2Cl_2+CF_3CO_2H$ ): 418, 571, 628) (1). La condensation du chlorure de pivaloyle sur la porphyrine 4b conduit au dérivé tétrapivalamido 4c UV( $CH_2Cl_2$ ): 405, 505, 537, 572, 637 (6). Avant d'entreprendre la synthèse de la porphyrine 5 (8) qui représenterait un modèle de l'hémoglobine où la position de la base axiale (pyridine par ex) fixée au fer serait couplée avec celle de la poche hydrophobe distale, nous



avons synthétisé la métalloporphyrine 5a afin de tester le rôle protecteur des quatre groupes amines protégés.

L'insertion du fer (III) à la porphyrine 4c a été réalisée en utilisant des méthodes décrites dans la littérature (9). La porphyrine du Fe (III) UV ( $C_6H_5CH_3$ ) : 385, 515 ép 540 nm, réduite au dithionite de sodium : UV ( $C_6H_5CH_3$ ) 390, 420, 535 et 565, a été traitée avec un excès d'imidazole et fournit la métalloporphyrine 5a (6) UV ( $CH_2Cl_2$ ) : 403, 522 et 547 ; ( $C_6H_5CH_3$ ) : 412, 522-552. Un barbotage de CO ou d' $O_2$  à  $-50^\circ C$  à une solution du complexe 5a donne le complexe carbonylé 5b : UV ( $C_6H_5CH_3$ ) : 527 ép 555 ou le complexe oxygéné 5c : UV ( $CH_2Cl_2$ ) : 523 nm. La métalloporphyrine 5a est obtenue par suite d'un barbotage d'azote dans des solutions des complexes 5b et 5c comme cela a été montré sur d'autres modèles du site actif de la myoglobine (10).

En conclusion, la synthèse de la tétraaminoporphyrine 4b représente un nouveau type de porphyrine tétrafonctionnalisée qui protège les deux faces de ce macrocycle. Cette porphyrine est obtenue par une séquence réactionnelle courte et efficace et évite le problème important de la séparation des stéréoisomères généralement rencontré dans les synthèses de porphyrines tétrafonctionnalisées déjà décrites dans la littérature (10). C'est la première fois, à notre connaissance, qu'un benzaldéhyde substitué en ses positions 2 et 6 par des fonctions amines ou des dérivés a pu être condensé sur un pyrrole.

### Références

- 1) a) J.P.COLLMAN, Acc.Chem.Res., 1977, 10, 265.
- b) G.B.JAMESON, F.S.MOLINARO, J.A.IBERS, J.P.COLLMAN, J.I.BRAUMAN, E.ROSE et K.S.SUSLICK, J.Amer.Chem.Soc., 1980, 102, 3224.
- c) T.HASHIMOTO, R.L.DYER, M.J.CROSSLEY, J.E.BALDWIN et J.E.BASOLO, J.Amer.Chem.Soc., 1982, 104, 2101.
- d) A.R.BATTERSBY, S.G.HARTLEY et M.D.TURNBULL, Tetrahedron Lett., 1978, 3169.
- e) A.R.BATTERSBY et A.D.HAMILTON, J.Chem.Soc.Chem.Comm., 1980, p 117.
- f) J.M.CENSE et R.LEQUAN, Tetrahedron Lett., 1979, 39, 3725.
- g) K.S.SUSLICK et M.M.FOX, J.Amer.Chem.Soc., 1983, 105, 3507 and ref cited.
- h) M.MOMENTEAU, B.LOCK, D.LAVALLETTE, C.TETREAU et J.MISPELTER, J.Chem.Soc.Chem.Comm., 1983, p 962.
- i) M.J.GUNTER et L.N.MANDER, J.Org.Chem., 1981, 46, 4792.

- j) A.R.BATTERSBY, S.A.J.BARTHOLOMEW et T.NITTA,  
J.Chem.Soc.Chem.Comm., 1983, p 1291.
- 2) M.F.PERUTZ, Brit.Med.Bull., 1976, 32, 195 ; Ann.Rev.Biochem., 1979, 48, 327.  
J.BALDWIN et C.CHIOTA, J.Mol.Biol., 1979, 129, 175.
- 3) B.D.ANDREWS et I.D.RAE, Austr.J.Chem., 1971, 24, 413.  
La synthèse du diacétamido-2,6 benzaldéhyde a été réalisée par une autre méthode et sera publiée ultérieurement.
- 4) G.M.BADGER, R.A.JONES et R.L.LASLETT, Austr.J.Chem., 1964, 17, 1157.
- 5) J.P.COLLMAN, A.O.CHONG, G.B.JAMESON, R.T.OAKLEY, E.ROSE, E.R.SCHMITTOU et J.A.IBERS, J.Amer.Chem.Soc., 1981, 103, 516.
- 6) 4a : Rd<sup>t</sup>=11% à partir de 3a SM=M<sup>+</sup>=802, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 2H meso 10,4 (s) ; 2H ArH 8,5 (d,J=8) ; 2H ArH 7,9 (t,J=9) ; 2H NH 6,4 (s) ; 12H CH<sub>3</sub> 3,6 (s) ; 12H CH<sub>3</sub> 2,6 (s) ; 12H COCH<sub>3</sub> 1,20 (s).  
4c : Rd<sup>t</sup>=60% RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 2Ha meso 10,22 (s) ; 4Hb ArH 8,48 (d,J=8) ; 2Hc ArH 7,81 (t,J=8) ; CHCl<sub>3</sub> 7,23 ; 4Hd NHCOCH<sub>3</sub> 6,83 (s) ; 12He CH<sub>3</sub> 3,51 (s) ; 12Hf CH<sub>3</sub> 2,55 (s) ; 36Hg tBu-O,04 (s) (figure 1).  
5a : S.M. pic à M<sup>+</sup>- N-méthyl-imidazole : 1106 (nous remercions M.ROLANDO et Mme MORIN de l'Ecole Normale Supérieure de Paris pour avoir effectué les spectres de masse des porphyrines).
- 7) Spectrophotomètre BECKMAN DK 2A.
- 8) La synthèse d'anses 7 a été réalisée en utilisant les méthodes classiques de la chimie des peptides. Dans le cas de la L-alanine:RMN C<sup>13</sup>(CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D)  
7a 180,1-172,3(CO);134,4-133,4-131,5-128,5 (ArH) ; 51,4 (CHMe) ; 17,3 (CHMe) . RMN H<sup>1</sup> : 8,8-8,7 4ArH ; 5,0 2CHMe (m) ; 1,8 6H CHMe, d,J=7. 7b(R=Me)RMN H<sup>1</sup>(CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D) 10,3 1H PyH (s) ; 10,1 2H PyH (s) ; 5,05 2H CHMe, q,J=7,5 ; 2,4 NH (s) ; 1,8 6H Me, d,J=7,5.
- 9) M.MOMENTEAU, Biochim.Biophys.Acta., 1973, 304, 814.
- 10) a) J.P.COLLMAN, R.R.GANGE, T.R.HALBERT, J.C.MARCHON et C.A.REED, J.Amer.Chem.Soc., 1973, 95, 7868.  
b) J.P.COLLMAN, R.R.GAGNE, C.A.REED, T.R.HALBERT, G.LANG et W.T.ROBINSON, J.Amer.Chem.Soc., 1975, 97, 1427.

(Received in France 8 February 1984)