

Pyrrole und verwandte Verbindungen, XVIII¹⁾

Synthese von α -Oxy-mesoporphyrin-IX²⁾

von Peter J. Crook, Anthony H. Jackson^{*)} und George W. Kenner^{**)}

Aus den Robert Robinson Laboratories, University of Liverpool, England

Eingegangen am 30. Oktober 1970

Der α -Oxy-mesoporphyrin-IX-dimethylester (**2**) wird über das b-Oxo-bilan **13** synthetisiert und das entsprechende Hämin zum Glucobilin(Mesobiliverdin)-IX α -dimethylester (**15**) abgebaut.

Pyrroles and Related Compounds, XVIII¹⁾. Synthesis of α -Oxymesoporphyrin-IX²⁾

The α -oxymesoporphyrin-IX dimethyl ester (**2**) has been synthesized by the b-oxobilane (**13**) route and the corresponding haemin has been degraded to glucobilin(mesobiliverdin)-IX α dimethyl ester (**15**).

Beim biologischen Abbau von Häm zu Gallenfarbstoffen wird angenommen, daß die Oxydation zum Eisen-Komplex von „ α -Oxy-protoporphyrin-IX“ (**1a**) vor der Ringöffnung erfolgt.

Dieses Postulat geht aus den Arbeiten von Fischer und Lemberg³⁾ hervor; es wird durch unsere Untersuchungen⁴⁾ der Synthese und des chemischen Abbaus des Eisen-Komplexes vom β -Oxy-mesoporphyrin-IX-dimethylester zum Mesobiliverdin-IX β -dimethylester unterstützt.

Bisher gab es keinen eindeutigen biochemischen Beweis für das Auftreten des α -Oxy-hämins **1a**. Deshalb hatten wir uns die Synthese dieser Verbindung zum Ziel gesetzt, um sie mit geeigneter Markierung für Untersuchungen des Abbaus *in vivo* einsetzen zu können.

Vorläufige Untersuchungen in der leichter zugänglichen β -Serie⁵⁾ werden gegenwärtig fortgesetzt (G. R. Dearden).

^{*)} Gegenwärtige Anschrift: Department of Chemistry, University College, Cardiff/Wales.

^{**)} Herrn Prof. Dr. H. H. Inhoffen zum 65. Geburtstag gewidmet.

¹⁾ XVII. Mitteilung: A. H. Jackson, G. W. Kenner und K. M. Smith, J. chem. Soc. [London] (C) **1971**, 502.

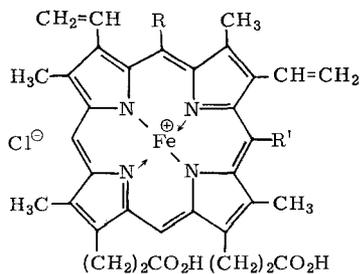
²⁾ Vorläufige Mitt.: A. H. Jackson und G. W. Kenner, in T. W. Goodwin, Porphyrins and Related Compounds, S. 3, Academic Press, London 1968.

³⁾ Zit. bei R. Lemberg, Rev. pure appl. Chem. **6**, 1 (1956).

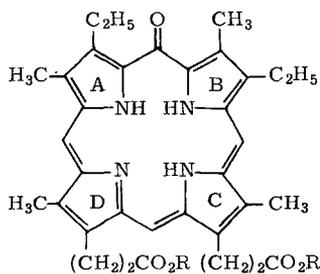
⁴⁾ A. H. Jackson, G. W. Kenner und K. M. Smith, J. chem. Soc. [London] (C) **1968**, 302.

⁵⁾ XVI. Mitt.: R. P. Carr, A. H. Jackson, G. W. Kenner und G. S. Sach, J. chem. Soc. [London] (C) **1971**, 487.

In dieser Arbeit berichten wir über die Synthese von „ α -Oxy-mesoporphyrin-IX“^{*)} (**2**). Es enthält keine Vinylgruppen, die bei unseren Versuchen⁵⁾, das β -Oxy-protoporphyrin-IX (**1b**) zu synthetisieren, zu Schwierigkeiten führten.



1a: R = OH, R' = H; **b:** R = H, R' = OH



2: R = CH₃

In unseren früheren Arbeiten⁶⁾, die in der Porphyrin-Synthese zu der Entwicklung der b-Oxo-bilan-Methode führten, stellten wir zuerst das Mesoporphyrin-IX seiner biochemischen Bedeutung wegen dar; es weist keine Symmetrieelemente auf und besitzt relativ stabile Seitenketten. Der seinerzeit eingeschlagene Weg wurde deshalb gewählt, weil die eingesetzten Pyrrole als Ausgangsverbindungen sowie die Pyrromethane als Zwischenprodukte bequem zugänglich sind. Dieser Weg war aber durch die Tatsache, daß eines der Pyrromethane symmetrisch war, in seiner allgemeinen Verwendbarkeit eingeschränkt. Diese Begrenzung wurde kürzlich⁷⁾ durch die Anwendung solcher Pyrromethane überwunden, die in den 5- und 5'-Positionen Alkyloxycarbonyl- oder Aryloxycarbonyl-Gruppen (z. B. tert.-Butyloxycarbonyl oder Benzoyloxycarbonyl) tragen; sie sind selektiv spaltbar.

Die Wahl der Pyrromethan-Zwischenprodukte war nun wegen der Position der Sauerstoff-Funktion im Oxyporphyrin-Endprodukt auf zwei Möglichkeiten eingeschränkt. Ursprünglich wurde die Synthese des Pyrromethan-amids **3a** und des Pyrromethan-tert.-butylesters **4a** in Angriff genommen. Der alternative Weg über **3b** und **4b** ist ebenso gangbar, jedoch sind das Pyrrolamid⁸⁾ **5a** und seine Derivate leichter zugänglich als die analogen tert.-Butylester⁹⁾ **5b**.

Das Ausgangspyrrol **6**, welches zum Aufbau der beiden Ringe C und D des Oxyporphyrins **2** benötigt wird, ist bedeutend schwerer zugänglich als das Isomere **7**; letzteres setzten wir früher¹⁰⁾ in die Synthese von Porphyrinen mit Propionsäure-

*) Oxyporphyrine befinden sich im Tautomerie-Gleichgewicht mit Oxophlorinen (z. B. bei **2**); dabei überwiegt der Anteil der Oxo-Komponente.

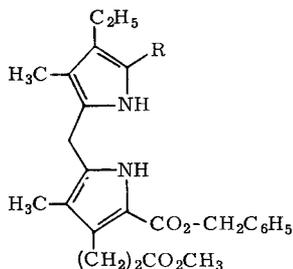
6) A. H. Jackson, G. W. Kenner, G. McGillivray und K. M. Smith, J. chem. Soc. [London] (C) **1968**, 294.

7) XV. Mitt.: P. J. Crook, A. H. Jackson und G. W. Kenner, J. chem. Soc. [London] (C) **1971**, 474.

8) J. A. Ballantine, A. H. Jackson, G. W. Kenner und G. McGillivray, Tetrahedron [London] **22**, Suppl. 7, 241 (1966).

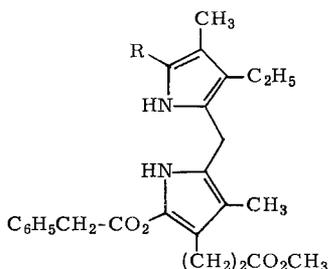
9) R. Fletcher (Liverpool), unveröffentlicht.

10) A. Hayes, G. W. Kenner und N. R. Williams, J. chem. Soc. [London] **1958**, 3779.



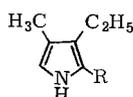
3a: R = CO-N(CH₃)₂

b: R = CO₂-tert.-C₄H₉



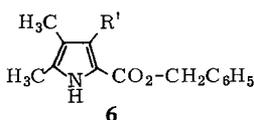
4a: R = CO₂-tert.-C₄H₉

b: R = CO-N(CH₃)₂

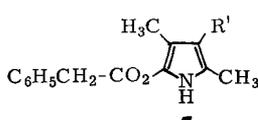


5a: R = CO-N(CH₃)₂

b: R = CO₂-tert.-C₄H₉



6



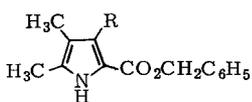
7

R' = (CH₂)₂-CO₂CH₃

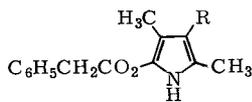
Seitenketten ein, wobei der Weg entweder über die a- oder die b-Oxo-bilane führte. Die damals¹⁰⁾ angewandte 13-stufige Synthese von **6** basierte auf den Angaben von *Mac Donald*¹¹⁾, und es wurden zahlreiche Versuche unternommen, um eine Vereinfachung zu erreichen. Da sie jedoch erfolglos blieben, schlugen wir einen völlig neuen Weg ein, indem wir vom Pyrrol **8a** ausgingen.

Durch Fischer-Fink-Kondensation¹²⁾ von [α -Hydroxymethylen-äthyl]-methylketon mit 2-Oximino-acetessigsäurebenzylester in Eisessig bei Gegenwart von Zink¹³⁾ war **8a** leicht zugänglich. Es wurde nach der Vilsmeier-Methode mit POCl₃/DMF zu **8c** formyliert.

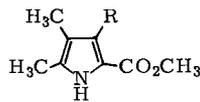
Bemerkenswerterweise sind für diesen Schritt erheblich energiereichere Reaktionsbedingungen notwendig als für die Formylierung des isomeren, ebenfalls β -unsubstituierten Pyrrols **9a**. Dies ist vermutlich durch den Elektronen-abziehenden Effekt der Estergruppe in **8a** bedingt, welche der β -Stellung des Pyrrolrings benachbart ist. Außerdem kann die Estergruppe das angreifende Elektrophil sterisch behindern.



8a-e



9a-e



10a-e

a: R = H, **b:** R = CH₃, **c:** R = CHO, **d:** R = CH=CH-CO₂CH₃, **e:** R = (CH₂)₂-CO₂CH₃

¹¹⁾ S. F. Mac Donald, J. chem. Soc. [London] **1952**, 4176.

¹²⁾ H. Fischer und E. Fink, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **283**, 152 (1948).

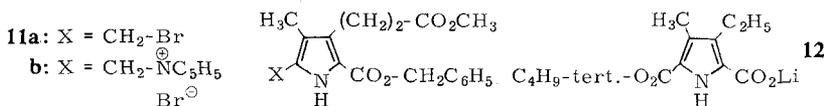
¹³⁾ Als Nebenprodukt bei dieser Reaktion trat das 3.4.5-Trimethyl-pyrrol **8b** auf; ähnliche Beobachtungen machte kürzlich Dr. S. F. Mac Donald (private Mitteilung).

Die Kondensation von **8c** mit Malonsäuremonomethylester in Methanol bei Gegenwart von Pyridin erbrachte **8d** in geringer Ausbeute. Als Hauptprodukt wurde dabei durch Umesterung von **8d** der Dimethylester **10d** gebildet.

Unter analogen Bedingungen ergab das zu **8c** isomere Formylpyrrol **9c** in hoher Ausbeute den gemischten Diester **9d**, wobei wenig oder keine Umesterung auftrat. Dieses unterschiedliche Verhalten kann nicht mit Sicherheit gedeutet werden; die Umesterung wird bei Verwendung von Pyridin als Katalysator bei der Knoevenagel-Kondensation stärker zurückgedrängt als bei Verwendung von Piperidin.

Leider erwies sich im nächsten Schritt der Synthese eine Absättigung der Seitenkette ohne Hydrogenolyse des Benzylesters als schwierig. Die katalytische Hydrierung mittels Pd/Kohle verlief unter Abspaltung der Benzylgruppe. Dagegen verhielt sich PtO₂ als Katalysator zwar selektiv, jedoch erfolgte die Reduktion der Doppelbindung nur langsam (18–24 Std.), wobei große Mengen an Katalysator erforderlich waren. Deshalb war die Reaktion nur in kleinem Maßstab durchführbar. Als günstiger erwies es sich daher, zunächst **10c** herzustellen, dann dieses mit Malonsäuremonomethylester zu kondensieren und den dabei entstehenden Acrylsäuremethylester **10d** mit Wasserstoff und Palladium zu reduzieren. Der Dimethylester **10e** wurde anschließend mit Benzylalkohol bei Gegenwart von Natrium-benzylalkoholat zum Dibenzylester umgeestert, worauf die selektive Umesterung des Seitenketten-Esters unter milden Bedingungen mittels Methanols zu **6** (Gesamtausbeute 35% d. Th., bez. auf das Ausgangspyrrrol) erfolgte.

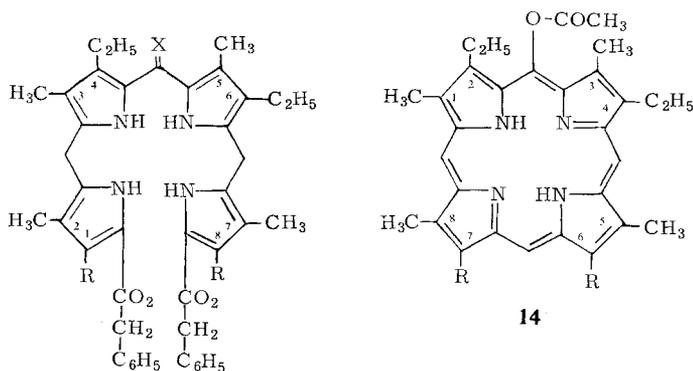
Nach Beendigung dieser Arbeit hat *Plieninger*¹⁴⁾ ein verbessertes Verfahren zur Darstellung des **10e** entsprechenden Diäthylesters mittels Ringschlusses beschrieben.



Bei der Bromierung von **8e** erhielt man das entsprechende α -Brommethyl-Derivat **11a**. Dieses wandelte man in **11b** um, welches mit **12** gekuppelt wurde¹⁵⁾. [Auf ähnliche Weise erhielt man das Pyromethan-amid **3a** aus **11b** und dem Lithiumsalz der 3-Methyl-4-äthyl-5-(*N,N*-dimethyl-carbamoyl)-pyrrolcarbonsäure-(2)¹⁵⁾.] Die Behandlung des entstandenen Pyromethans **4a** mit kalter Trifluoressigsäure ergab das freie Pyromethan **4c**, das sofort mit dem Phosphoroxychlorid-Komplex von **3a** gekuppelt wurde. Das intermediär auftretende Immoniumsalz **13a** wurde nach Reinigung durch Säulenchromatographie mit Na₂CO₃-Lösung hydrolysiert, wobei das b-Oxo-bilan **13b** nach Chromatographie als braunes Öl anfiel, welches dünnschichtchromatographisch einheitlich war (Ausbeute 57% d. Th.).

¹⁴⁾ H. Plieninger, Chem. Ber. **101**, 240 (1968).

¹⁵⁾ A. H. Jackson, G. W. Kenner und D. Warburton, J. chem. Soc. [London] **1965**, 1328.



Da **13b** nicht kristallin erhalten werden konnte, wurde es direkt in das Oxophlorin (Oxyporphyrin) **2** umgewandelt. Dies geschah über die Hydrogenolyse der Benzylgruppe, wonach Cyclisierung mit Orthoameisensäuremethylester und Trichloressigsäure sowie Luftoxydation erfolgt⁶⁾. Das tiefblaue, kristalline Oxophlorin **2** wurde aus **13b** in 24proz. Ausbeute erhalten; seine Struktur wurde sowohl durch Massen- und Elektronenspektroskopie als auch durch Elementaranalyse bestätigt. Das NMR-Spektrum war wenig charakteristisch, bedingt durch den Radikal-Charakter der Oxophlorine^{4,16)}.

Ein „Oxymesoporphyrin-IX“-dimethylester ist früher von *Stier*¹⁷⁾ beschrieben worden, der ihn durch Reduktion und Methylierung von „Mesoxanthoporphinogen“ gewinnen konnte; allerdings scheint es sich bei diesem Material um ein Isomeren-Gemisch gehandelt zu haben.

Bei der Acetylierung des Rückstands der Mutterlaugen, die bei der Oxophlorin-Darstellung anfielen, wurde in 6proz. Ausbeute α -Acetoxy-mesoporphyrin-IX-dimethylester (**14**) erhalten.

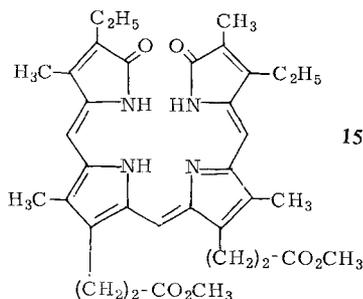
Wir haben **2** schließlich in der γ -Stellung tritiert und in das entsprechende Häm übergeführt. Experimente, die in Zusammenarbeit mit *Nicholson* und *Kondo*¹⁸⁾ durchgeführt wurden, zeigen, daß dieses Häm bei Ratten *in vivo* zu Gallenfarbstoffen abgebaut wird.

Ebenso wie das Analogon in der β -Reihe⁴⁾ wird α -Oxy-mesoporphyrin-IX-chlorhäm-in-dimethylester durch Luft in Pyridin über das zugehörige Verdohäm-in mit guter Ausbeute zu Glucobilin-IX α -dimethylester (**15**) abgebaut, welcher massenspektrometrisch bestimmt wurde.

¹⁶⁾ R. Bonnett, M. J. Dimsdale und K. D. Sales, Chem. Commun. **1970**, 962.

¹⁷⁾ E. Stier, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **272**, 239 (1942).

¹⁸⁾ Dr. D. C. Nicholson und Dr. T. Kondo, King's College Hospital Medical School, London; vgl. auch D. C. Nicholson, T. Kondo, A. H. Jackson und G. W. Kenner, Biochem. J. **121**, 601 (1971).



Über die Massenspektren der beiden synthetischen Glauco-bilin-dimethylester und des Biliverdin-dimethylesters ist bereits berichtet worden²⁾. Dabei wurde gezeigt, daß die Massenspektroskopie in einigen Fällen ein nützliches Mittel zur Unterscheidung zwischen Bilatrien-Isomeren sein kann.

Beschreibung der Versuche

Die *Schmelzpunkte* wurden auf einem Kofler-Block bestimmt und nicht korrigiert. — Die *IR-Spektren* wurden mit einem Perkin-Elmer-Gerät 125 und die *UV-Spektren* mit einem Unicam-Instrument Sp-800 gemessen. Die *NMR-Spektren* (τ -Werte) wurden mit den Varian-Geräten-HA 100 oder A 60, die *Massenspektren* mit dem MS-9-Gerät (AEI) aufgenommen. — Zur *Dünnschichtchromatographie* (DC) verwendete man Kieselgel G (Merck). — *Übliche Aufarbeitung* bedeutet, wenn nichts anderes angegeben: Extraktion mit Methylenchlorid, Trocknen der organischen Phase und Eindampfen.

4.5-Dimethyl-3-formyl-pyrrolocarbonsäure-(2)-benzylester (8c). — Die Lösung von 17.2 ccm frisch dest. *Dimethylformamid* (DMF) in 40 ccm 1.2-Dichlor-äthan (frisch dest.) wurde innerhalb 5 Min. bei 20° zur Lösung von 18.4 ccm *POCl₃* (frisch dest.) in 40 ccm 1.2-Dichlor-äthan (frisch dest.) gegeben, wobei man mit weiteren 20 ccm 1.2-Dichlor-äthan nachwusch. Zu der so bereiteten Lösung des Vilsmeier-Komplexes wurden 9.2 g *4.5-Dimethyl-pyrrolocarbonsäure-(2)-benzylester*¹⁹⁾ (**8a**) in 40 ccm 1.2-Dichlor-äthan (frisch dest.) gefügt, wobei wiederum die letzten Reste mit weiteren 60 ccm *C₂H₄Cl₂* übergeführt wurden. Die Mischung ($\lambda_{\max} = 285$ nm) wurde 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht und die Lösung ($\lambda_{\max} = 252, 302, 360$ nm) auf 10° gekühlt. Unter heftigem Rühren wurden innerhalb 10 Min. 110 g *Natriumacetat · 3H₂O* in 200 ccm Wasser portionsweise hinzugefügt. Man rührte noch 90 Min. bei 20° und trennte die organische Schicht ($\lambda_{\max} = 264, 322$ nm) ab. Die wäßrige Phase wurde 2mal mit je 50 ccm Methylenchlorid extrahiert; die vereinigten Auszüge wusch man dreimal mit je 100 ccm Wasser und trocknete sie anschließend über *MgSO₄*. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhielt man ein dunkles Rohprodukt, das aus Chloroform/Petroläther (60 bis 80°) umkristallisiert wurde. Zwei Fraktionen ergaben 7.23 g (70%) **8c** als verfilzte, farblose Nadeln vom Schmp. 147–148°. — *NMR* (*CDCl₃*): $\tau = -0.50$ (*CHO*); 0.42 (*NH*); 2.75, 4.72 (*C₆H₅CH₂*); 7.97, 7.83 (*CH₃*).

C₁₅H₁₅NO₃ (257.3) Ber. C 70.02 H 5.88 N 5.44 Gef. C 69.97 H 6.02 N 5.47

⁹⁾ H. Budzikiewicz, C. Djerassi, A. H. Jackson, G. W. Kenner, D. J. Newman und J. M. Wilson, *J. chem. Soc. [London]* **1964**, 1949.

4.5-Dimethyl-3-[2-methoxycarbonyl-vinyl]-pyrrolcarbonsäure-(2)-benzylester (**8d**). — a) *Versuch der Darstellung in Methanol bei Gegenwart von Piperidin*: 1 g voranstehendes **8c** wurde in ca. 5 ccm kochendem, absol. Methanol gelöst. In die Lösung wurden 1 g *Malonsäuremonomethylester* und danach 1 ccm *Piperidin* (dest.) gegeben. Das Gemisch wurde 72 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten schieden sich 965 mg farblose Kristalle ab. Laut DC (Angaben S. 31) erwies sich diese Substanz als Gemisch zweier Verbindungen. Durch Umkristallisieren aus Methyläthylketon erhielt man als Hauptprodukt 324 mg (35%) 4.5-Dimethyl-3-[2-methoxycarbonyl-vinyl]-pyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (**10d**) vom Schmp. 197.5–199.5° (Mischprobe mit authent. Material). — *NMR* (DMSO): $\tau = -1.79$ (NH); 1.72 (d), 3.84 (d) [CH=CH]; 6.27, 6.37 (OCH₃); 7.88, 7.98 (CH₃). — **8d** entstand nur in geringer Ausbeute.

b) *Darstellung in Piperidin/Pyridin*: 19 g **8c** und 19 g *Malonsäuremonomethylester* wurden in 38 ccm *Piperidin* (über BaO dest.) gelöst, wobei Erwärmung eintrat. Nach 10 Min. wurden 200 ccm *Pyridin* (frisch dest.) hinzugegeben. Die Lösung wurde 24 Stdn. unter Rückfluß gekocht und anschließend eingedampft. Nach üblicher Aufarbeitung und zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther (60–80°) ließen sich 8.68 g (38%) **8d** gewinnen. — Die Mutterlaugen wurden an Al₂O₃ (Aktiv.-Stufe III; Woelm) chromatographiert, wobei man zunächst mit Petroläther (60–80°) eluierte, der dann mehr und mehr mit Benzol angereichert wurde. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels und Umkristallisieren aus Methylchlorid/Petroläther (60–80°) werden weitere 3.27 g **8d** erhalten. Gesamtausbeute 52% d. Th.; Schmp. 152–153°. — *NMR* (CDCl₃): $\tau = 0.67$ (NH); 1.59 (d), 3.70 (d) [CH=CH]; 2.61, 4.66 (C₆H₅CH₂); 6.25 (OCH₃); 7.82, 7.89 (CH₃).

C₁₈H₁₉NO₄ (313.3) Ber. C 68.99 H 6.11 N 4.47 Gef. C 68.77 H 5.98 N 4.66

3.5-Dimethyl-4-[2-methoxycarbonyl-vinyl]-pyrrolcarbonsäure-(2)-benzylester (**9d**). — Zur Lösung von 500 mg **9c**⁹⁾ in 5 ccm absol. Methanol fügte man 500 mg *Malonsäuremonomethylester* in 0.5 ccm *Piperidin* (frisch dest.) und erhitzte 72 Stdn. unter Rückfluß. Nach üblicher Aufarbeitung und Umkristallisieren aus wäbr. Methanol erhielt man 451 mg (74%) **9d** vom Schmp. 128–130°. — *NMR* (CDCl₃): $\tau = 0.30$ (NH); 2.29 (d), 3.94 (d) [CH=CH]; 2.64, 4.69 (C₆H₅CH₂); 6.23 (OCH₃); 7.56, 7.66 (CH₃). Zur Analyse wurde aus Benzol/n-Hexan umkristallisiert.

C₁₈H₁₉NO₄ (313.3) Ber. C 68.99 H 6.11 N 4.47 Gef. C 69.02 H 6.29 N 4.28

4.5-Dimethyl-pyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (**10a**). — 1) Zu 157 g *Acetessigsäuremethylester* in 200 ccm Eisessig gab man innerhalb 3 Stdn. unter Rühren die Lösung von 90 g NaNO₂ in 140 ccm Wasser, wobei die Temperatur bei 0–5° gehalten wurde. Man beließ 72 Stdn. bei dieser Temperatur und erhielt so die gelbliche *Lösung des 2-Oximino-acetessigsäuremethylesters*.

2) 165 g *Na-Salz des [1-Hydroxymethylen-äthyl]-methylketons*¹²⁾ wurden in 500 ccm *Eisessig* gelöst. Dazu gab man unter Rühren und Kühlen innerhalb 2 Stdn. die nach 1) erhaltene Lösung von *2-Oximino-acetessigsäuremethylester* sowie gleichzeitig ein Gemisch von 135 g *Zink-Staub* und wasserfreiem Natriumacetat. Während der ganzen Operation wurde die Temperatur bei 65–70° gehalten. Anschließend wurde noch 1 Stde. auf 100° erwärmt und das Gemisch in 7 l Eis/Wasser gegossen. **10a** schied sich als farbloser Niederschlag ab und

konnte aus wäbr. Methanol umkristallisiert werden. Ausbeute 68.5 g (33%); Schmp. 138 bis 139°. — *NMR* (CDCl_3): $\tau = 0.27$ (*NH*); 3.32 (β -*H*); 6.19 (OCH_3); 7.80, 8.01 (CH_3).

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (153.2) Ber. C 62.72 H 7.24 N 9.14 Gef. C 62.71 H 7.43 N 9.30

4.5-Dimethyl-3-formyl-pyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (10c). — Die Lösung von 86 ccm *Dimethylformamid* in 200 ccm 1.2-Dichlor-äthan wurde tropfenweise unter Rühren innerhalb 20 Min. zur Lösung von 92 ccm POCl_3 in 200 ccm 1.2-Dichlor-äthan gegeben, wobei unter Wärmeentwicklung Gelbfärbung auftrat. Zum so gebildeten Vilsmeier-Komplex gab man 61.5 g **10a** in 400 ccm 1.2-Dichlor-äthan und kochte 2 Stdn. unter Rückfluß. Das Gemisch wurde während 1 Stde. tropfenweise zur stark gerührten Lösung von 500 g Na-acetat in 1 l Wasser gegeben. Man rührte noch 1 Stde. und fügte anschließend gesättigte Na_2CO_3 -Lösung bis pH 8 zu. Nach üblicher Aufarbeitung und Umkristallisieren aus Methanol resultierten 35.5 g (49%) **10c** vom Schmp. 181°. — *NMR* (CDCl_3): $\tau = -0.62$ (*CHO*); 6.06 (OCH_3); 7.74 (2 CH_3).

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (181.2) Ber. C 59.66 H 6.12 N 7.73 Gef. C 59.40 H 6.16 N 7.78

4.5-Dimethyl-3-[2-methoxycarbonyl-vinyl]-pyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (10d). — Zur Lösung von 15 g **10c** in 30 ccm Piperidin wurden während 15 Min. unter Kühlen insgesamt 21 ccm *Malonsäuremonomethylester* in Portionen zu je 3 ccm gegeben. Dabei wurde Wärme frei und nach ca. 10 Min. trat Gasentwicklung ein. Man fügte 50 ccm absol. Methanol hinzu und erhitzte das Gemisch 65 Stdn. unter Rückfluß, wobei sich ein farbloser, kristalliner Niederschlag abschied. Nach Verdünnen mit Wasser wurde **10d** abgesaugt und aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Ausbeute 16.8 g (86%) Prismen vom Schmp. 201–202°. — *NMR* (DMSO-d_6): $\tau = -1.78$ (breit; *NH*); 1.70, 3.82 ($\text{J} = 16$ Hz) und 6.33 ($\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_3$); 6.24 (CO_2CH_3); 7.87, 7.96 (CH_3).

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (237.2) Ber. C 60.75 H 6.37 N 5.90 Gef. C 60.61 H 6.29 N 6.00

4.5-Dimethyl-3-[2-methoxycarbonyl-äthyl]-pyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (10e). — Zur Suspension von 15 g **10c** in 150 ccm Tetrahydrofuran gab man 1 g *Pd/Kohle* (10% Pd) sowie 8 Tropfen *Triäthylamin*. Man schüttelte 1 Stde. bei Raumtemperatur unter Normaldruck mit H_2 , wobei sich das gesamte Pyrrol auflöste. **10e** erhielt man direkt aus der Lösung als farblose Kristalle. Ausbeute 15.0 g (99%); Schmp. 108°. — *NMR* (CDCl_3): $\tau = 0.73$ (*NH*); 6.10, 6.26 (OCH_3); 6.91 (t), 7.45 (t) [CH_2-CH_2]; 7.78, 8.03 (CH_3).

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (239.3) Ber. C 60.24 H 7.16 N 5.85 Gef. C 60.36 H 7.07 N 5.82

3-[2-Benzoyloxy-carbonyl-äthyl]-4.5-dimethyl-pyrrolcarbonsäure-(2)-benzylester. — Zur Lösung von 13.8 g **10e** in 250 ccm *Benzylalkohol* (frisch dest.) gab man 200 mg Na-Metall hinzu; nach dessen Auflösung wurde 7 Stdn. unter reduziertem Druck (13 Torr) erhitzt (Wasserbad). Als das Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt war, gab man ein kleines Stück festes CO_2 dazu. Nach Aufarbeitung und Umkristallisieren aus Äther/Benzin (60–80°) erhielt man den Dibenzylester in farblosen Kristallen vom Schmp. 131–132° (Lit.¹⁰) 130°; Ausbeute 22 g (98%).

3-[2-Carboxyäthyl]-4.5-dimethyl-pyrrolcarbonsäure-(2)-benzylester. — Zur Lösung von 1.2 g **10e** in 30 ccm feuchtem *Benzylalkohol* gab man 200 mg Na-Metall; nach dem Auf-

lösen wurde 7 Stdn. unter vermindertem Druck (13 Torr) erhitzt (Wasserbad). Man erhielt durch Umkristallisieren aus Methanol die Pyrrolcarbonsäure in Nadeln vom Schmp. 165–167° (Lit.¹⁰) 165–167°; Ausbeute 1.35 g (87%).

3-[2-Methoxycarbonyl-äthyl]-4,5-dimethyl-pyrrolcarbonsäure-(2)-benzylester (**6**). — a) Die Lösung von 400 mg **8d** (S. 32) in 2 ccm Tetrahydrofuran wurde nach Zusatz von 2 ccm Eisessig sowie PtO_2 bei Raumtemperatur unter Normaldruck 18 Stdn. mit H_2 geschüttelt. Nach Chromatographie an Al_2O_3 (Aktiv.-Stufe III) mit Benzol, Eindampfen des **6** enthaltenden Eluats und Umkristallisieren des Rückstands aus Äther/Petroläther (40–60°) resultierte **6** in farblosen Nadeln. Ausbeute 292 mg (73%); Schmp. 93–94° (Lit.¹⁰) 95°.

b) 1 g 3-[2-Äthoxycarbonyl]-4,5-dimethyl-pyrrolcarbonsäure-(2)-benzylester (voranstehend) wurde in 95 ccm Methanol gelöst. Man gab 5 ccm konz. Schwefelsäure zu und ließ 14 Stdn. bei Raumtemperatur unter N_2 stehen. Beim Verdünnen mit Wasser schieden sich 1.01 g (96.5%) **6** vom Schmp. 95–96° ab.

c) Die Lösung von 22 g 3-[2-Benzoyloxycarbonyl-äthyl]-4,5-dimethyl-pyrrolcarbonsäure-(2)-benzylester in 400 ccm absol. Methanol wurde mit 450 mg *Na* versetzt. Nach Auflösen des Metalls wurde 20 Min. unter Rückfluß erhitzt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt und ein kleines Stück festes CO_2 zugefügt. Nun erhitze man die Lösung und gab so lange Wasser zu, bis eine Trübung auftrat, die auf Zugabe von etwas Methanol wieder verschwand. Beim Abkühlen auf 0° kristallisierte **6** in kurzen farblosen Nadeln vom Schmp. 95–96°; Ausbeute 14.2 g (80%).

5-Brommethyl-3-[2-methoxycarbonyl-äthyl]-4-methyl-pyrrolcarbonsäure-(2)-benzylester (**11a**). — Zu 15 g voranstehendem **6** in 250 ccm absol. Äther tropfte man unter Rühren innerhalb 5 Min. bei Raumtemperatur die Lösung von 2.4 ccm *Brom* in absol. Äther. Nach weiterem 15 min. Rühren schieden sich flaumige, farblose Nadeln ab. Man rührte noch 45 Min., saugte **11a** ab, wusch mit Äther und trocknete. Ausbeute 15.62 g (83%); Schmp. 133–135° (Lit.¹⁰) 137–139°.

3-[2-Methoxycarbonyl-äthyl]-4-methyl-5-[pyridinio-methyl]-pyrrolcarbonsäure-(2)-benzylester-bromid (**11b**). — 15.6 g **11a** wurden in 15 ccm absol. *Pyridin* gelöst. Das Pyridinium-Salz **11b** kristallisierte aus, wobei ein Zusatz von Äther die Kristallisation vervollständigte. Ausbeute 17.9 g (95%); Schmp. 172°.

$C_{23}H_{25}BrN_2O_4$ (473.4) Ber. C 58.40 H 5.32 N 5.92 Gef. C 58.54 H 5.48 N 6.03

3,3'-Dimethyl-4'-äthyl-4-[2-methoxycarbonyl-äthyl]-5'-[N,N-dimethyl-carbonyl]-dipyrromethancarbonsäure-(5)-benzylester (**3a**). — Die Mischung von 2.4 g 3-Methyl-4-äthyl-5-[N,N-dimethyl-carbamoyl]-pyrrolcarbonsäure-(2)¹⁵ und 410 mg $LiOCH_3$ wurde unter Erwärmen in 18 ccm Formamid gelöst. Man kühlte auf Raumtemperatur ab, versetzte mit 5.0 g **11b** und erhitze 20 Stdn. auf 100° unter N_2 , wobei sich ein dunkles Öl abschied. Die obere Schicht (Formamid-Phase) wurde in 150 ccm Wasser gegossen und das abgeschiedene Öl mit Wasser gewaschen; das Waschwasser vereinigte man mit der wäbr. Formamid-Lösung, schüttelte mit 100 ccm CH_2Cl_2 aus und wusch den Extrakt nacheinander mit 50 ccm 2*n* HCl, 50 ccm wäbr. Na_2CO_3 -Lösung (2proz.) sowie Wasser, trocknete über $MgSO_4$ und dampfte ein. Der Rückstand wurde aus CH_2Cl_2 /Äther kristallisiert; man erhielt **3a** in farblosen Nadeln. — Durch Aufarbeitung des Öls gewann man eine zweite Fraktion von **3a**, die mit der ersten vereinigt wurde. Umkristallisieren aus Methanol/Äther ergab 3.01 g (57%) **3a** vom Schmp. 169–170°. —

NMR (CDCl_3): $\tau = -0.10, -0.01$ (*NH*); 2.72, 4.77 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$); 6.28 (CH_2); 6.41 (OCH_3); 7.02 [$\text{N}(\text{CH}_3)_2$]; ca. 7.0 (t), 7.59 (t) [CH_2-CH_2]; 8.03 (CH_3 an C-3 bzw. C-3'); 8.95 (t) (CH_3-CH_2).

$\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5$ (493.6) Ber. C 68.13 H 7.15 N 8.51 Gef. C 67.89 H 7.32 N 8.39

3'.4-Dimethyl-3-äthyl-4'-[2-methoxycarbonyl-äthyl]-5'-benzyloxycarbonyl-dipyrromethan-carbonsäure-(5)-tert.-butylester (**4a**). — 2.67 g 3-Äthyl-4-methyl-5-tert.-butyloxycarbonyl-pyrrol-carbonsäure-(2)⁹ und 400 mg LiOCH_3 wurden in 75 ccm Formamid gelöst. Zur so hergestellten Lösung des Lithium-Salzes **12** der 3-Äthyl-4-methyl-5-tert.-butyloxycarbonyl-pyrrol-carbonsäure wurden 5 g **11b** gegeben. Beim 20stdg. Erhitzen auf 100° unter N_2 schied sich ein braunes Öl ab. Nach Aufarbeiten analog **3a** (voranstehend) wurde über Al_2O_3 (Aktiv.-Stufe III) chromatographiert, wobei man mit Petroläther (60–80°)/Benzol eluierte. Nach Eindampfen des **4a** enthaltenden Eluats wurde aus Petroläther (60–80°), der eine Spur Benzol enthielt, umkristallisiert. Ausbeute 1.87 g (35%); Schmp. 119–121°. — *NMR* (CDCl_3): $\tau = 0.58, 0.98$ (*NH*); 2.70, 4.77 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$); 6.18 (CH_2); 6.41 (OCH_3); 7.0, 7.57 (CH_2-CH_2); 7.78, 8.07 (CH_3 an C-3 bzw. C-4'); 8.42 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$]; 9.02 (CH_3CH_2).

$\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6$ (522.6) Ber. C 68.94 H 7.33 N 5.36 Gef. C 68.95 H 7.56 N 5.29

4.6-Diäthyl-1.8-bis-[2-methoxycarbonyl-äthyl]-2.3.5.7-tetramethyl-b-oxo-bilandicarbonsäure-(1'.8')-dibenzylester (**13b**). — 1) Die Lösung von 493 mg **3a** (S. 34) in 5 ccm POCl_3 wurde 20 Min. auf 60° erhitzt, das Lösungsmittel abgezogen, und die letzten Spuren an POCl_3 wurden mit 1.2-Dibrom-äthan vertrieben. Das zurückbleibende dunkelbraune Öl ($\lambda_{\text{max}} = 386$ nm) wurde in 1.5 ccm CH_2Cl_2 gelöst und unter N_2 mit 3'.4-Dimethyl-3-äthyl-4'-[2-methoxycarbonyl-äthyl]-5'-benzyloxycarbonyl-dipyrromethan (**4c**) versetzt, das durch Behandeln von 574 mg **4a** (voranstehend) mit Trifluoressigsäure erhalten worden war⁹). Die Kondensation war nach 37 Stdn. beendet (Verschiebung von λ_{max} nach 411 nm). Das Reaktionsgemisch wurde an Al_2O_3 (Aktiv.-Stufe III) adsorbiert. Nach Waschen mit Essigester wurde mit Methanol eluiert und das Eluat eingedampft. Man erhielt 748 mg (75%) *Imino-Derivat 13a des b-Oxo-bilans 13b*.

2) **13a** wurde in 30 ccm CH_2Cl_2 gelöst. Nach Zugabe von 30 ccm 10proz. wäßriger Na_2CO_3 -Lösung wurde 2 Stdn. erhitzt (Verschiebung von λ_{max} nach 352 nm; dieses Maximum wurde nach Zusatz von 10*n* HCl nach 446 nm verschoben). Durch Chromatographie an Al_2O_3 (Aktiv.-Stufe III, Elutionsmittel Essigester/Benzol = 20:80) erhielt man 494 mg (57%) **13b** als braunes Öl. (Außerdem wurden 131 mg (27%) **3a** vom Schmp. 167–169° zurückgewonnen.)

2.4-Diäthyl- α -hydroxy-6.7-bis-[2-methoxycarbonyl-äthyl]-1.3.5.8-tetramethyl-porphin (α -Porphyrin-IX-dimethylester; **2**) und α -Acetoxy-mesoporphyrin-IX-dimethylester (**14**). — 1) Die Lösung von 494 mg **13b** in 20 ccm Tetrahydrofuran wurde mit 2 Tropfen Triäthylamin und 125 mg Pd/Kohle (10% Pd) versetzt und 2 Stdn. bei Raumtemperatur unter Normaldruck hydriert. Das Gemisch ($\lambda = 281$ und 366 nm) wurde über Celite filtriert. Nach Eindampfen des Filtrats erhielt man 391 mg (99%) 4.6-Diäthyl-1.8-bis-[2-methoxycarbonyl-äthyl]-2.3.5.7-tetramethyl-b-oxo-bilandicarbonsäure-(1'.8') als blaß orangefarbenen Schaum.

2) 391 mg der nach 1) dargestellten Disäure wurden mit 34 ccm 1*n* Trichloressigsäure (in CH_2Cl_2) gelöst; nacheinander wurden 193 ccm CH_2Cl_2 und 1.21 ccm Orthoameisensäure-methylester zugegeben. Man rührte 3 Stdn. (unter Ausschluß von Licht), versetzte die rote

Lösung ($\lambda_{\max} = 416$ nm, $\log \epsilon = 4.77$) mit 2.68 ccm *Pyridin* und ließ weitere 16 Stdn. im Dunkeln rühren. Danach wurde die grüne Lösung ($\lambda_{\max} = 406$ nm, $\log \epsilon = 4.69$) eingedampft, der Rückstand in Benzol suspendiert, das ausgeschiedene Pyridin-trichloracetat abfiltriert und gut mit Benzol gewaschen. Man dampfte das Filtrat ein und chromatographierte das resultierende grüne Öl an Al_2O_3 (Aktiv.-Stufe III) mit CH_2Cl_2 . Das Eluat der blaugrünen Fraktion wurde nun über Al_2O_3 (Aktiv.-Stufe IV) chromatographiert, wobei zunächst mit Benzol/ CH_2Cl_2 eluiert wurde. Das Oxophlorin **2** wurde mit CH_2Cl_2 als blaues Band eluiert und das Eluat eingedampft. Der Rückstand wurde aus Pyridin/Äther umkristallisiert; **2** kristallisierte dabei nur schwer in türkisfarbenen Nadeln. Ausbeute 82.2 mg (24%); Schmp. 176–177°. — *Massenspektrum*: $m/e = 610$ (M^+). — *Elektronenspektrum* (in $CHCl_3$): λ_{\max} ($\log \epsilon$) = 401 (4.98), 581 (3.95), 627 nm (4.14); in $CHCl_3 + 1\%$ Pyridin + HCl-Gas: λ_{\max} ($\log \epsilon$) = 406 (4.41), 531 (3.34), 692 nm (3.77); in $CHCl_3 + HCl$ -Gas: λ_{\max} ($\log \epsilon$) = 416 (4.98), 518 (3.38), 556 (3.64), 609 nm (3.65).

$C_{36}H_{42}N_4O_5$ (610.7) Ber. C 70.79 H 6.93 N 9.17 Gef. C 70.84 H 6.98 N 9.31

Die *Mutterlauge*, welche man bei der Kristallisation von **2** erhielt, wurde eingedampft und der Rückstand in 3 ccm *Pyridin* aufgenommen. Man gab 1 ccm *Acetanhydrid* zu, ließ ca. 12 Stdn. stehen und dampfte ein. Der Rückstand wurde an Al_2O_3 (Aktiv.-Stufe III) chromatographiert. Zuerst eluierte man mit Benzol, dann mit Benzol + zunehmend CH_2Cl_2 . Das Eluat der karmesinroten Fraktion wurde eingedampft und der rotbraune Rückstand aus CH_2Cl_2 /Methanol umkristallisiert. Man erhielt 23.4 mg (6.4%) **14** in rotbraunen Nadeln vom Schmp. 230–231°. Gesamtausbeute an Cyclisierungsprodukten 30.2% d. Th. — *Massenspektrum von 14*: $m/e = 652$ (M^+), 610 ($M - CH_2CO$); $M^* = 571$ (652 → 610).

$C_{38}H_{44}N_4O_6$ (652.8) Ber. C 69.92 H 6.79 N 8.58 Gef. C 69.56 H 6.68 N 8.56

2,4-Diäthyl- α -hydroxy-6,7-[2-methoxycarbonyl-äthyl]-1,3,5,8-tetramethyl-porphin-eisen(III)-chlorid. — Die Lösung von 100 mg voranstehendem **2** in 4 ccm Eisessig (p. a.) wurde mit der Mischung von 4 g Na-acetat (wasserfrei), 2 g *NaCl* und 800 mg $FeSO_4$ versetzt. Die sich bildende grüne Paste wurde so lange auf 80° erwärmt, bis sie braun wurde (15 Min.). Anschließend wurde mit 100 ccm Äther + 100 ccm Wasser geschüttelt. Der braune Niederschlag, der sich zwischen den Phasen abschied, ließ sich stufenweise mit CH_2Cl_2 extrahieren. Die vereinigten organischen Extrakte dampfte man ein. Der rotbraune feste Rückstand wurde in 2 ccm CH_2Cl_2 aufgenommen, mit 2 ccm methanol. *Salzsäure* versetzt, worauf sich der Chlorhämindimethylester in glänzenden rotbraunen Nadeln abschied. Ausbeute 88.2 mg (77%); Schmp. 300°.

$C_{36}H_{39}FeN_4O_5 \cdot HCl$ (700.0) Ber. C 61.77 H 5.76 N 8.00
 Gef. 61.70 5.74 7.58
 61.20 5.60 7.95
 61.22 5.70 7.76

Glucobilin-IX α -dimethylester (15). — Die Lösung von 47.1 mg *Chlorhäm-in-dimethylester* (voranstehend) in 15 ccm *Pyridin* wurde 22 Stdn. bei 18° unter O_2 und am *Licht* gerührt. Das dunkelgrüne Öl, das nach Abdestillieren des *Pyridins* zurückblieb, wurde in 10 ccm wasserfreier methanol. *Salzsäure* (5proz.) gelöst. Man ließ 20 Min. bei 18° stehen, destillierte die methanol. *Salzsäure* ab und ersetzte sie durch 5 ccm *Methanol*. Nach Zusatz von 100 mg

KOH in 1 ccm Methanol färbte sich die dunkelgrüne Lösung lindgrün. Nach 1 Min. gab man 10 ccm HCl-gesättigtes Methanol zu und erhitze 20 Min. unter Rückfluß, goß in 100 ccm CH_2Cl_2 , wusch nacheinander mit je 50 ccm Wasser, 1 *n* NaOH sowie Wasser, trocknete über MgSO_4 und dampfte ein. Der Rückstand wurde an Al_2O_3 (Aktiv.-Stufe III) chromatographiert. Mit CH_2Cl_2 wurde eine himmelblaue Zone eluiert. Nach Eindampfen des Eluats und Umkristallisieren des Rückstands aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -Hexan erhielt man 12.8 mg (37%) **15** als kurze, dunkelblaue Nadeln vom Schmp. 226–226.5°. Zur Analyse kristallisierte man eine Probe aus Methanol um; dunkelblaue Prismen vom Schmp. 226.5°. — *NMR* (CDCl_3): $\tau = 3.26, 4.14, 4.19$ (*CH*); 6.36 (*OCH*₃); 7.10 (t), 7.49 (t) [*CH*₂—*CH*₂]; 7.81 (m), 8.82 (t), 8.97 (t) [*CH*₂—*CH*₃]; 7.94, 8.26 (β -*CH*₃). — *Massenspektrum*: *m/e* (%) = 614 (100), 599 (3), 583 (4), 555 (3), 541 (5), 527 (3), 467 (7), 454 (4), 332 (4), 316 (5), 315 (15), 313 (7), 302 (15); *M** = 552, 467, 453.

$\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_6$ (614.7) Ber. C 68.38 H 6.89 N 9.12 Gef. C 68.49 H 6.84 N 8.85

[279/70]