Meso-Tetraalkyl-Porphyrine

Meso-Tetraalkyl-Porphyrins

Heinrich Volz*[†] und Georg Herb

Institut für Organische Chemie der Universität Karlsruhe, D-7500 Karlsruhe

Z. Naturforsch. **38b**, 1240–1242 (1983); eingegangen am 15. Juni 1983

Pyrryl-Alkyl-Carbinols, Rothemund Reaction, Meso-Alkyl-Porphyrins

Alkyl-pyrryl-carbinols are cyclised in acidic medium to meso-tetraalkyl-porphyrins.

In einigen Oxidoreduktasen ist die Häm-Gruppe von den wenig reaktiven aliphatischen und aromatischen Seitenketten entsprechender Aminosäuren des Proteins umgeben, um einen oxidativen Angriff am Enzym selbst zu vermeiden [1]. Nach Modelluntersuchungen von Wang [2] schützt im Myoglobin die unpolare Umgebung der Hämgruppe durch Wasserausschluß deren Fe(II)-Zustand. Es besteht daher großes Interesse an der Synthese von meso-substituierten Porphyrinen als Modelle, in denen die meso-Substituenten das Metall abschirmen.

Meso-Tetraaryl-Porphyrine lassen sich durch Umsetzung von Arylaldehyden mit Pyrrol (Rothemund-Reaktion) in Ausbeuten um 20% herstellen [3, 4]. Dagegen führt die Umsetzung von Pyrrol mit Alkylaldehyden in wesentlich geringerer Ausbeute (1–2%) zu den meso-Tetraalkyl-Porphyrinen [5]. Es fehlte daher in neuester Zeit nicht an Bemühungen, die Darstellung von meso-Alkyl-Porphyrinen zu verbessern. Tabushi, Sakai und Yamamura [6] erhielten bei der Umsetzung von Schiff-Basen mit Pyrrol meso-Tetraalkylporphyrine. Von Maltzan [7] konnte das Nickel-meso-tetra-methylporphyrin (NiTMP) in einer Ausbeute von 4,3% herstellen. Ibers und Mitarbeiter [8] studierten die Reaktion von Pyrrol mit Acetalen in Essigsäure/Acetanhydrid in Gegenwart von Kupfer- und Nickel-acetaten und erhielten zum Beispiel eine Mischung von 5.10.15.20-Tetramethyl-chlorinato- und -porphinato-Nickel(II) in einer Gesamtausbeute von 1,6%.

In der Rothemund-Reaktion [9] entstehen bei der Kondensation von Pyrrol mit Aryl- oder Alkylaldehyden in saurem Medium mesosubstituierte

Pyrrole. Aufgrund mechanistischer Überlegungen muß man annehmen, daß sich im ersten Schritt der Rothemund-Reaktion das Carbinol **1** bildet [5]. In den nachfolgend beschriebenen Synthesen von 5.10.15.20-Tetraalkyl-porphyrinen haben wir deshalb direkt Pyrryl-alkyl-carbinole für die Porphyrinsynthese eingesetzt [10].

Darstellung von 5.10.15.20-Tetramethyl- und 5.10.15.20-Tetraethylporphyrin **2a** bzw. **2b**

Die Pyrrylcarbinole werden aus den entsprechenden Pyrryl-alkylketonen durch inverse Reduktion dargestellt [11]. Zweistündiges Erhitzen der Pyrrylcarbinole in Propionsäure auf 100 °C in Gegenwart von Luft führt zu den Porphyrinen. Höhere oder niedrigere Reaktionstemperaturen erbringen geringere Porphyrinausbeuten. Des weiteren beeinflusst die Konzentration des Carbinols in Propionsäure die Ausbeute.

2a R: CH₃(H₂TMP) 8,8%
2b R: C₂H₅(H₂TEP) 4,0%

Die Porphyrine **2a** und **2b** werden nach chromatographischer Reinigung und zweimaligem Umkristallisieren frei von Chlorin in den oben angegebenen Ausbeuten erhalten.

* Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. H. Volz.

[†] Herrn Prof. Dr. Theodor Wieland mit den besten Wünschen zum 70. Geburtstag gewidmet.

Tab. I. Einfluß der Reaktionstemperatur auf die Ausbeute an TMP **2a**.

Reaktionstemperatur [°C]	23	80	90	100	140
Ausbeute [%]	3,8	6,9	7,1	8,8	2,7

Bei 23 °C Reaktionstemperatur beträgt die Reaktionszeit 8 Tage, bei 100 °C dagegen nur 2 Stunden.

Experimenteller Teil

Die NMR-Spektren wurden mit einem Bruker Cryospec WM 250 bzw. Bruker WH 90, die UV-Spektren mit einem Varian Cary 14, die IR-Spektren mit einem Perkin-Elmer-Spektrophotometer 221 und die Massenspektren mit einem Varian Mat 711 aufgenommen. Die C,H,N-Analysen wurden mit dem Elementar-Analyser Modell 1104 der Firma Carlo Erba ausgeführt.

Diethylether wurde über LiAlH_4 am Rückfluß gekocht und anschließend destilliert, Propionsäure (Degussa, techn.) wurde bei Normaldruck destilliert, Chloroform (Roth, puriss., mit 0,1% Ethanol stabilisiert), *n*-Hexan (Merck, puriss.), Methanol wurde mit Magnesiumspänen gekocht und abdestilliert, Aluminiumoxid (Macherey und Nagel), Lithiumaluminiumhydrid (Metallgesellschaft).

Darstellung der Carbinole **1a** und **1b**

Die Darstellung und Reinigung der Carbinole **1a** und **1b** erfolgte nach Vorschrift von Herz und Courtney [11] durch inverse Reduktion der entsprechenden Pyrrol-alkylketone mit LiAlH_4 . Alle Operationen wurden unter N_2 -Schutzatmosphäre durchgeführt.

1a:

$^1\text{H-NMR}$ (DCCl_3 , TMSi): δ = 8,60 (s breit; 1H; NH), 6,60 (m; 1H; H-5), 6,02 (m; 2H; H-3 und H-4), 4,71 (m; 1H; H-a), 3,24 (d; 1H; $J_{\text{H}_{\text{OH}}, \text{H}_\alpha}$ = 4 Hz; OH), 1,43 (d; 3H; $J_{\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta}$ = 6,5 Hz; H- β) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (DCCl_3 , TMSi): δ = 135,36 (C-2), 117,82 (C-5), 107,88 (C-3), 104,5 (C-4), 63,95 (C-a), 22,72 (C- β) ppm.

1b:

$^1\text{H-NMR}$ (DCCl_3 , TMSi): δ = 8,60 (s breit; 1H; NH), 6,71 (m; 1H; H-5), 6,12 (m; 2H; H-3 und H-4), 4,54 (m; 1H; H-a), 3,16 (s breit; 1H; OH), 1,84 (sext.; 2H; $J_{\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta}$ = 7 Hz, $J_{\text{H}_\beta, \text{H}_\gamma}$ = 7 Hz; H- β), 0,98 (t; 3H; $J_{\text{H}_\beta, \text{H}_\gamma}$ = 7 Hz; H- γ) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (DCCl_3 , TMSi): δ = 134,29 (C-2), 117,70 (C-5), 107,87 (C-3), 105,09 (C-4), 69,72 (C-a), 29,91 (C- β), 10,23 (C- γ) ppm.

Darstellung der Porphyrine **2a** und **2b** Allgemeine Vorschrift

12 mmol Pyrrolylcarbinol werden in 73 ml auf 100 °C angewärmte Propionsäure unter Rühren eingetropft. Die Reaktionsmischung färbt sich innerhalb weniger Sekunden rot und geht dann in schwarz über. Es wird insgesamt 2 h bei 100 °C an der Luft gerührt und danach auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Anschließend wird am Vakuum-Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit Chloroform aufgenommen, mit wäßriger Pottasche-Lösung durchgeschüttelt (Neutralisation), die organische Phase mit Kaliumcarbonat getrocknet, abfiltriert und das Filtrat im Wasserstrahlpumpenvakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an basischem Aluminiumoxid (Akt. I)/Elutionsmittel Chloroform chromatographiert. Die Porphyrin-Fraktion wird im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit 15 ml Methanol digeriert und das unlösliche Porphyrin abfiltriert. Anschließend wird das so erhaltene Porphyrin zweimal aus Chloroform/*n*-Hexan (**2a**) bzw. Chloroform/Methanol (**2b**) umkristallisiert.

2a:

1,33 g (12 mmol) **1a** ergeben 97 mg (8,8%) **2a**.

UV (Benzol) λ_{max} ($\epsilon \cdot 10^{-3}$) = 420 (351), 487 (2,8), 521 (12,7), 556 (8,5), 606 (3,2), 666 (6,0) nm. – MS (70 eV) m/e = 368 (5%, $[\text{M} + 2]^+$), 367 (27%, $[\text{M} + 1]^+$), 366 (100%, $[\text{M}]^+$), 351 (4%, $[\text{M} + \text{CH}_3]^+$), 184,1 (1%, $[\text{M} + 2]^{2+}$), 183,6 (4%, $[\text{M} + 1]^{2+}$), 183,1 (16%, $[\text{M}]^{2+}$). – IR (KBr) ν = 3330, 2920, 1490, 1355, 1270, 1175, 1080, 1025, 955, 920, 780, 710, 630 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (DCCl_3 , TMSi) δ = 9,47 (s; 8H; Pyrrol-H), 4,59 (s; 12H; CH_3), –2,36 (s breit; 2H; NH) ppm.

2b:

1,50 g (12 mmol) **1b** ergeben 51 mg (4%) **2b**.

UV (Benzol) λ_{max} ($\epsilon \cdot 10^{-3}$) = 419 (286), 484 (2,1), 521 (10,6), 553 (6,3), 603 (2,9), 661 (4,7) nm. – MS (70 eV) m/e = 424 (6%, $[\text{M} + 2]^+$), 423 (31%, $[\text{M} + 1]^+$), 422 (100%, $[\text{M}]^+$), 407 (59%, $[\text{M} + \text{CH}_3]^+$), 212,2 (1%, $[\text{M} + 2]^{2+}$), 211,6 (6%, $[\text{M} + 1]^{2+}$), 211,1 (16%, $[\text{M}]^{2+}$). – IR (KBr) ν = 3320, 2980, 1560, 1480, 1450, 1350, 1305, 1240, 1165, 1050, 950, 900, 795, 730 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (DCCl_3 , TMSi) δ = 9,49 (s; 8H; Pyrrol-H), 4,99 (q; 8H; $J_{\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta}$ = 8 Hz; H-a), 2,13 (t; 12H; $J_{\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta}$ = 8 Hz; H- β), –2,65 (s breit; NH) ppm.

Dem Verband der Chemischen Industrie gilt unser Dank für die Unterstützung dieser Arbeit. Frau I. Mayer danken wir für die Aufnahme der NMR-Spektren, Frau I. Süß danken wir für die Aufnahmen der UV/VIS-Spektren und die Ausführung der Elementaranalysen sowie Herrn Dr. H. Scheer (Inst. f. Anorg. Chemie) für die Aufnahme der Massenspektren.

- [1] R. J. P. Williams, in *Oxygen and Life*. The Royal Society of Chemistry. Special Publication No. 39. London 1981, S. 29.
- [2] L. Stryer, *Biochemie*. Friedrich Vieweg & Sohn, Braunschweig 1979, S. 41.
- [3] J. B. Kim, A. D. Adler und F. R. Longo, in D. Dolphin (ed.): *The Porphyrins*, Vol. I, Academic Press Inc., New York 1978, S. 88.
- [4] Eine verbesserte Darstellung von meso-Tetra-phenyl-Porphyrin: R. G. Little, *J. Heterocyclic Chem.* **18**, 833 (1981).
- [5] J. B. Kim, A. D. Adler und F. R. Longo, in D. Dolphin (ed.): *The Porphyrins*, Vol. I, Academic Press Inc., New York 1978, S. 90.
- [6] I. Tabushi, K. Sakai und K. Yamamura, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1821. – Die Autoren geben für H₂TMP eine Ausbeute von 8,7% an. Unter Verwendung dieser Vorschrift konnten A. Ulman, J. Gallucci, D. Fisher und J. A. Ibers, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 6854 (1980), Fußnote [10], nur 2% H₂TMP isolieren.
- [7] B. v. Maltzan, *Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 238.
- [8] a) A. Ulman, J. Gallucci, D. Fisher und J. A. Ibers, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 6852 (1980);
b) A. Ulman, D. Fisher und J. A. Ibers, *J. Heterocycl. Chem.* **19**, 409 (1982).
- [9] a) P. Rothmund, *J. Am. Chem. Soc.* **57**, 2010 (1935);
b) P. Rothmund, *J. Am. Chem. Soc.* **61**, 2912 (1939);
c) P. Rothmund und A. R. Menotti, *J. Am. Chem. Soc.* **63**, 267 (1941);
d) P. Rothmund und A. R. Menotti, *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 1808 (1948);
e) A. D. Adler, F. R. Longo, J. D. Finarelli, J. Goldmacher, J. Assour und L. Korsakoff, *J. Org. Chem.* **32**, 476 (1967).
- [10] Von Little wurden zur gleichen Zeit wie in unserem Laboratorium meso-Tetraaryl-porphyrine von Pyrrol-aryl-carbinolen ausgehend synthetisiert. Siehe [4]. Wie Little in der gleichen Publikation mitteilt, ist es ihm nicht gelungen, aus Pyrrol-alkyl-carbinolen die entsprechenden meso-Tetraalkyl-porphyrine herzustellen.
- [11] W. Herz und C. F. Courtney, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 576 (1954).