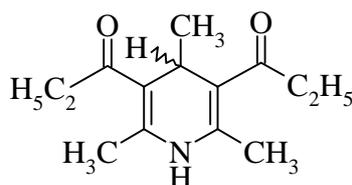


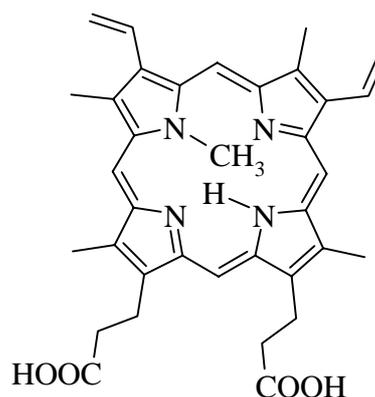
## 2 N – alkylierte Porphyrine

### 2.1 Einleitung

Die Entdeckung von N-alkylierten Porphyrinen in biologischen Systemen und die Aufklärung ihrer Synthese im Cytochrom P-450 gleicht einer Kriminalgeschichte. Solomon und Figge entdeckten bereits 1959, dass bestimmte Chemikalien bei Tieren die gleichen klinischen Symptome auslösten, wie sie bei Patienten mit Porphyrie auftraten.<sup>1</sup> 1963 zeigte Labbe, dass 3,5-Diethoxycarbonyl-1,4-dihydrocollidin (DCC) **2.1** ein wirksamer Inhibitor der Ferrochelatase ist.<sup>2</sup> Dieses Enzym ist für die Einlagerung von  $\text{Fe}^{2+}$  in die Biosynthesestufen von Häm für Hämoglobin, Myoglobin und Cytochrom verantwortlich und somit von essentieller Bedeutung. DeMatteis und Mitarbeiter beschrieben, dass nicht DCC **2.1** selbst, sondern ein Metabolit wirksam ist.<sup>3</sup> Sie isolierten ein grünes Pigment mit den spektroskopischen Eigenschaften eines Porphyrins, dessen Struktur 1981 röntgenkristallografisch als N-Methylprotoporphyrin IX **2.2** bestimmt wurde (*Schema 2.1*).<sup>4</sup> Durch diese Entdeckung rückten synthetische N-substituierte Porphyrine in das Blickfeld medizinisch-biologischer Untersuchungen. Als effiziente Inhibitoren der Ferrochelatase versprechen sie wirksame Medikamente, um Fehlfunktionen in der Porphyrinbiosynthese auszugleichen.<sup>5</sup> Interessanterweise lässt die Inhibitorwirkung mit wachsendem sterischem Anspruch des eingeführten Substituenten nach.<sup>6</sup>



3,5-Diethoxycarbonyl-1,4-dihydrocollidin, **2.1**



N-Methylprotoporphyrin IX, **2.2**

**Schema 2.1:** N-Methylprotoporphyrin IX als Metabolit von DCC und effektiver Ferrochelataseinhibitor.

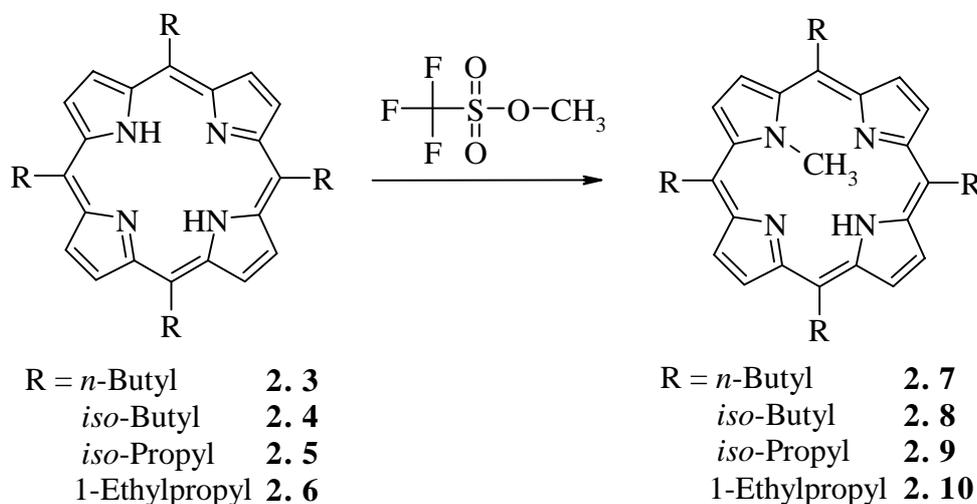
Da die N-substituierten Tetrapyrrolysysteme durch Substitution der Stickstoffprotonen im Porphyrinring einen sehr hohen konformellen Anspruch erhalten und sich die Synthese gut im Labormaßstab durchführen lässt, eignen sich diese nichtplanaren Makrozyklen für physikochemischen Untersuchungen zum besseren Verständnis von porphyrinoiden Chromophoren.<sup>7</sup> Zusätzlich zur bedeutenden Rolle, die N-substituierte Porphyrine beim Verständnis biologischer Prozesse<sup>4,8</sup> spielen, sind sie Intermediate bei der Synthese radio-markierter Metalloporphyrine zum Einsatz in der medizinischen Diagnostik.<sup>9</sup> Im Rahmen der Synthesen zu N-methylierten Porphyrinen in unserer Arbeitsgruppe sollte untersucht werden, in welchem Umfang sich die Erfahrungen und Erkenntnisse hinsichtlich des Umgangs und der Reaktivität von Tetraalkylporphyrinen auf die N-Alkylierung übertragen lassen.

## 2.2 Synthese von N-Methyl-5,10,15,20-tetraalkylporphyrinen

Bereits 1936 berichtete McEwen über die N-Methylierung von Etioporphyrin I durch direkte Alkylierung mit Methyljodid.<sup>10</sup> Im Jahre 1946 erfolgte dann die Synthese und Charakterisierung des entsprechenden Zinkkomplexes.<sup>11</sup> Die Zielstellung dieser frühen Arbeiten war die Untersuchung des Einflusses des Methylsubstituenten auf die Konformation von N-Methylporphyrinen. Nichtplanare Tetrapyrrolysysteme besitzen eine höhere Basizität als ihre planaren Analoga, und dies qualifiziert sie so für einen möglichen Einsatz als Indikator bei Säure-Base-Titrationen.

Eine mehrfache N-Alkylierung gelang Jackson und Johnson durch Umsetzung von 2,3,7,8,12,13,17,18-Octaethylporphyrin (H<sub>2</sub>OEP)<sup>12</sup> und 5,10,15,20-Tetraphenylporphyrin (H<sub>2</sub>TPP)<sup>13</sup> mit Methyl- oder Ethyljodid. Da bei der Synthese von N-Methyl-TPP und N-Methyl-OEP nur geringe Ausbeuten erhalten wurden,<sup>12,13,14</sup> sollte bei den von uns durchgeführten Synthesen mit Trifluormethansulfonsäuremethylester ein modernes Alkylierungsmittel zum Einsatz kommen.<sup>13,15</sup> Um Aussagen über die Reaktivität dieses Reagenz gegenüber Porphyrinen mit unterschiedlichem konformellem Anspruch machen zu können, wurden die Porphyrine **2.3** – **2.6**<sup>16</sup> N-methyliert (*Schema 2.2*). Da die entsprechenden monomethylierten Porphyrine **2.7** – **2.10** polarer als die freien Basen sind, ließen sie sich leicht chromatografisch reinigen und konnten in Ausbeuten von 30 – 40 % erhalten werden. Durch den hohen sterischen Anspruch der entstandenen Porphyrine und die damit einhergehende leichtere Protonenaufnahme besitzen die Verbindungen **2.7** – **2.10** eine höhere Basizität als die entsprechenden Edukte.

Sie reagieren somit sehr leicht mit Spuren Säure zu den entsprechenden Mono- und Dikationen. Aus diesem Grund sollten die verwendeten Alkylierungsmittel nur in einem geringen Überschuss eingesetzt werden.<sup>5</sup>

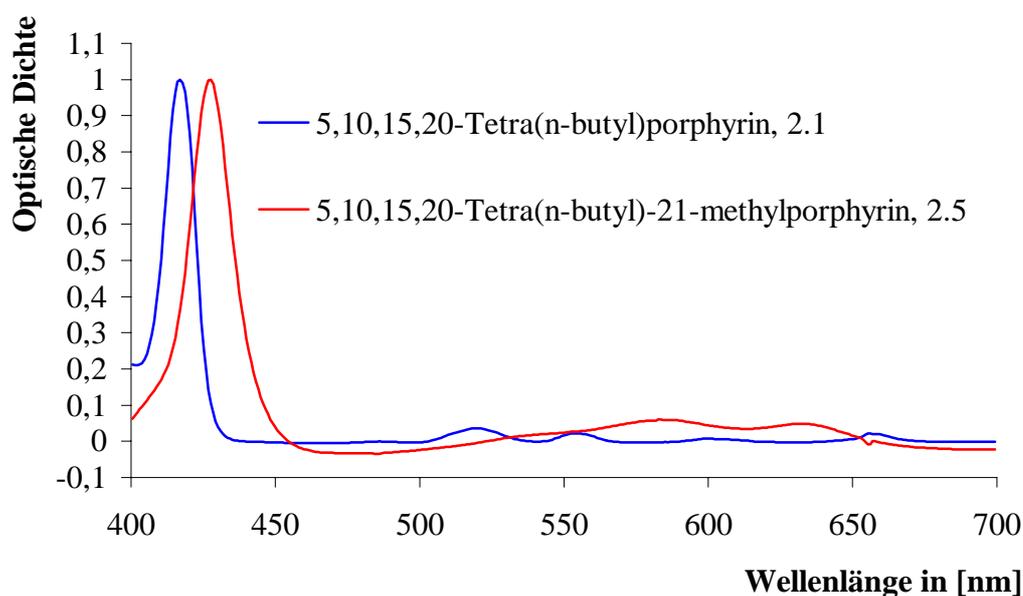


**Schema 2.2:** N-Methylierung von 5,10,15,20-Tetraalkylporphyrinen.

Obwohl die Alkylierung bei den Tetraaryl- und Octaalkylporphyrinen problemlos zu den Polymethylverbindungen führt,<sup>5,13,14</sup> gelang es trotz intensiver Bemühungen nicht, mehrfach methylierte Tetraalkylporphyrine zu erhalten. Der Einsatz klassischer Alkylierungsmittel wie Methyljodid und Dimethylsulfat führte auch bei einer Variation der Reaktionsbedingungen und der benötigten Basen nicht zum Erfolg. Da nach der Aufreinigung immer eine rotbraune Fraktion auf der Säule verblieb, ist von einer Zersetzung der möglicherweise entstandenen mehrfach alkylierten Verbindungen auszugehen. Die Umsetzung von 5,10,15,20-Tetra(*tert*-butyl)porphyrin mit Trifluormethansulfonsäuremethylester führte zu einem fünffach methylierten Phlorinsystem, das in Anwesenheit von Wasser sofort zersetzt wird.<sup>14</sup> Auch die ansonsten leicht durchzuführende Metallierung der entsprechenden Verbindungen gelang nicht. Bei allen Synthesversuchen wurde eine Demethylierung beobachtet. Diese Nebenreaktion ist in der Literatur beschrieben<sup>5</sup> und kann mit einer Umlagerung des Methylrestes an das Lösungsmittel oder das Ligandensystem des eingesetzten Metallkomplexes erklärt werden.

### 2.3 Spektroskopische Analyse

Die Struktur der neu synthetisierten Verbindungen wurde durch spektroskopische Untersuchungen bestätigt. Die UV/Vis-Spektren der N-Methyl-tetraalkylporphyrine unterschieden sich nur geringfügig von denen der freien Basen. Sie wiesen eine Soretbande bei 400 – 450 nm ( $\epsilon = 10^5$ ) sowie vier Q-Banden bei 500 – 700 nm ( $\epsilon = 10^4$ ) auf. Daraus war zu schließen, dass sich am aromatischen Charakter des Tetrapyrrolsystems durch die Einführung des Methylsubstituenten am Pyrrolstickstoff und die damit einhergehende Verbiegung des Makrozyklus nichts ändert. Die Absorptionsmaxima verschoben sich durchgehend bathochrom um 10 – 20 nm und zeigten so den höheren konformellen Anspruch der N-methylierten Porphyrine an (Abb. 2.1).<sup>7</sup> Interessanterweise änderten sich aber die Intensitätsverhältnisse der Q-Banden vom *etio*-Typ ähnlichen der freien Base ( $IV > III > I > II$ ) zum *oxorhodo*-Typ der N-methylierten Verbindungen ( $III > II > IV > I$ ).<sup>17</sup> Die Verbreiterung der Q-Banden ist durch den elektronischen Einfluß des Methylsubstituenten auf das aromatische Ringsystem zu erklären.



**Abb. 2.1:** Vergleich der UV/Vis-Spektren von 5,10,15,20-Tetra(*n*-butyl)porphyrin und 5,10,15,20-Tetra(*n*-butyl)-21-methylporphyrin (normiert auf  $A_{\max} = 1$ , in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

Die  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopischen Daten der N-substituierten Porphyrine stimmen gut mit denen für N-Methyl-TPP überein.<sup>18</sup> Auffällig ist die Hochfeldverschiebung der N-Methylprotonen. Die Auslenkung des Substituenten aus der Ebene der Porphyrinstickstoffatome ( $4^\circ - 5^\circ$ )<sup>14</sup> bewirkt eine starke Abschirmung der Methylprotonen innerhalb des Anisotropiekegels des aromatischen Systems. Eine weitere interessante Aussage lässt sich über die  $\beta$ -Pyrrolprotonen der N-methylierten Verbindungen machen. Die beiden Protonen des N-methylierten Pyrrolrings sind äquivalent und ergeben somit ein Singulett. Die benachbarten Pyrrolringe besitzen jeweils zwei nicht äquivalente Protonen. Da diese Protonen spiegelsymmetrisch zueinander sind, ergeben sich im NMR-Spektrum zwei Dupletts mit der Intensität von zwei Protonen und gleicher Kopplungskonstante. Die beiden Protonen des am weitesten entfernten Pyrrolrings sind wieder äquivalent und bilden ein tieffeldverschobenes Singulett. Ein Vergleich der genannten NMR-Daten aller synthetisierten Verbindungen **2.7** – **2.10** mit N-Methyl-tetraphenylporphyrin<sup>13</sup> ist in *Tabelle 2.1* gegeben.

**Tabelle 2.1:** Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR-Daten N-methylierter Porphyrine [ppm] (in  $\text{CDCl}_3$ ).

| Verbindung<br>( $\text{CDCl}_3$ ) | N- $\text{CH}_3$ | NH    | Chemische Verschiebung der $\beta$ -Pyrrolprotonen |      |      |      |
|-----------------------------------|------------------|-------|--|------|------|------|
|                                   |                  |       | s*   | d    | d    | s    |
| N-MeHTPP                          | -4,10            | -     | 7,46   | 8,46 | 8,64 | 8,82 |
| <b>2.7</b>                        | -3,98            | -1,80 | 8,08   | 9,11 | 9,21 | 9,32 |
| <b>2.8</b>                        | -4,01            | -1,82 | 7,96   | 8,99 | 9,12 | 9,27 |
| <b>2.9</b>                        | -3,35            | -     | 7,44   | 8,82 | 8,93 | 9,18 |
| <b>2.10</b>                       | -3,47            | -     | 7,58   | 8,86 | 8,96 | 9,21 |

\*N-methylierter Pyrrolring

Auffällig ist das NH-Signal sowohl bei Verbindung **2.7** als auch bei Verbindung **2.8**. Normalerweise ist dieses Signal bei stark verbogenen Tetrapyrrolosystemen sehr verbreitert bzw. nicht zu sehen.<sup>16</sup> Dies lässt sich durch die räumliche Struktur stark verzerrter Porphyrine erklären. Auf Grund des hohen konformellen Anspruchs wird das NH-Proton aus dem aromatischen Ringstrom gedreht, und das entsprechende Signal wird hochfeldverschoben und verbreitert. So besitzt die freie Porphyrinbase  $\text{H}_2\text{TPP}$  eine planare Struktur mit einem Signal für die NH-Protonen und die N-methylierte Verbindung ein verbogenes Ringsystem ohne dieses Signal.<sup>13</sup> Das NH-Protonensignal, das bei den Verbindungen **2.7** und **2.8** zu sehen ist, bedeutet daher, dass die auftretende sterische Hinderung bei weitem nicht so groß ist wie beim N-Methyl-TPP. Dies lässt sich durch einen gewissen Grad an Flexibilität im Ringsystem bei **2.7** und **2.8** erklären, der dem sterischen Anspruch entgegen wirkt.

Bei den konformell stärker gestörten Verbindungen **2.9** und **2.10** findet man eine Hochfeldverschiebung der Signale des N-methylierten Pyrrolrings und eine Tieffeldverschiebung der Signale der N-Methylgruppe um ca. 0,5 ppm. Dies lässt sich aber nur teilweise durch den höheren sterischen Anspruch der Verbindungen erklären, da dieser Effekt bei Untersuchungen an Porphyrinen mit abgestufter Verbiegung nicht gefunden wurde.<sup>16,19</sup> Wahrscheinlich kommt auch hier der elektronische Einfluss des Methylsubstituenten zum Tragen.

Bei der Bestimmung der Schmelzpunkte stellte sich heraus, dass diese bei allen N-methylierten Verbindungen bei weitem niedriger liegen als die der freien Porphyrinbasen (< 200°C). Dies deutet auf geringere intermolekulare Bindungskräfte und eine lockere Kristallstruktur hin.

## 2.4 Zusammenfassung

Durch den Einsatz moderner Alkylierungsmittel ist es gelungen, eine Reihe von N-methylierten Tetraalkylporphyrinen herzustellen und zu charakterisieren. Auffällig ist dabei der Einfluss des Methylsubstituenten auf die elektronischen Eigenschaften des Gesamtsystems sowie die definiert eingeführte konformelle Störung des Tetrapyrrolmakrozyklus. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Monomethylierung von Tetraalkylporphyrinen leicht und effizient durchführen lässt. Eine Polymethylierung und Metallierung der N-Methylporphyrine gelang dagegen nicht. Die Beobachtungen lassen darauf schließen, dass durch Kernsubstitution leicht eine sterische Hinderung und damit eine Verbiegung des Porphyrinsystems hervorgerufen werden kann. Gleichzeitig ist aber zu berücksichtigen, dass einige der synthetisierten Verbindungen diese Verbiegung durch konformelle Flexibilität wieder ausgleichen können.<sup>20</sup>

## 2.5 Literaturverzeichnis

- 1 H. M. Solomon, F. H. J. Figge, *Proc. Soc. Exp. Biol.* **1959**, 100, 583.
- 2 J. Onisawa, R. F. Labbe, *J. Biol. Chem.* **1963**, 238, 724.
- 3 T. R. Tephly, A. H. Gibbs, F. DeMatteis, *Biochem. J.* **1979**, 180, 241.
- 4 K. L. Kunz, P. R. Ortiz de Montellano, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4225.
- 5 D. K. Lavalley, *The Chemistry and Biochemistry of N-Substituted Porphyrins*. VCH, Weinheim, **1987**.
- 6 G. S. Marks, J. Powles, M. Lyon, S. McCluskey, E. Sutherland, D. Zelt, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1987**, 514, 113.
- 7 K. M. Barkigia, L. Chantranupong, K. M. Smith, J. Fajer, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7566.
- 8 P. R. Ortiz de Montellano, *Ann. Rep. Med. Chem.* **1984**, 19, 201.
- 9 a) J. Mercer-Smith, S. Figard, D. K. Lavalley, Z. Svitra, *J. Nucl. Med.* **1985**, 26, 437. b) D. K. Lavalee, A. White, A. Diaz, J.-P. Battioni, D. Mansuy, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3521.
- 10 W. K. McEwen, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 58, 1124.
- 11 W. K. McEwen, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 711.
- 12 a) R. Grigg, A. Sweeney, G. R. Dearden, A. H. Jackson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 1273. b) M. J. Broadhurst, R. Grigg, G. Shelton, A. W. Johnson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 231. c) G. R. Dearden, A. H. Jackson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 205.
- 13 H. M. G. Al-Hazimi, A. H. Jackson, A. W. Johnson, M. Winter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 98.
- 14 W. W. Kalisch, Dissertation, Freie Universität Berlin, 1997.
- 15 P. J. Stang, M. Hanack, L. R. Subramanian, *Synthesis* **1982**, 85.
- 16 M. O. Senge, I. Bischoff, N. Y. Nelson, K. M. Smith, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **1999**, 3, 99.
- 17 K. M. Smith in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (Eds. W. Bird, G. W. H. Cheeseman, Pergamon Press, New York, **1984**, Volume 4, pp 377.
- 18 W. S. Caughey, P. K. Iber, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 269.
- 19 M. O. Senge, W. W. Kalisch, *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 6103.
- 20 M. O. Senge, W. W. Kalisch, S. Runge, *Liebigs Ann. Chem.* **1997**, 1345.