

Worten: „Mir ist es zum Glück ausgeschlagen, daß ich in den entscheidenden Jahren suchen durfte, was meiner Begabung gemäß war und was mir Freude machte“.

Der junge Student der Medizin konnte den anatomischen Vorlesungen und den Präparierübungen aber kein Interesse abgewinnen, dagegen packte ihn besonders die große Chemie-Vorlesung von *Emil Fischer*. Von ihm wird in *Windaus* Begeisterung für die Chemie und die Überzeugung geweckt, diese Wissenschaft sei dazu berufen, Lebensvorgänge aufzuklären. Wir hörten bereits von den Folgen dieses Einflusses. *Windaus* beschloß, sich nach dem Physikum gründlich chemisch auszubilden, und er erzählt selbst, daß die Chemie im Institut von *Kilian* ihn immer stärker fesselt: „anfangs habe ich“ — so schreibt er — „noch einige der üblichen medizinischen Vorlesungen gehört, aber ich habe die Medizin dann immer mehr vernachlässigt und schließlich ganz aufgegeben“. Dafür entwickelt sich die Freude am Erschließen der Zusammensetzung von Stoffen, und es entfaltet sich ein Grundzug des künftigen Experimentators, den er selbst später folgendermaßen formuliert: „Der Ausgangspunkt meiner Arbeiten war immer eine experimentelle Beobachtung und nicht eine theoretische Deduktion. Es scheint, daß die induktive Methode meiner Begabung am ehesten angemessen ist.“ Wie kennzeichnend für ihn ist die sachliche und bescheidene Art dieser Selbstanalyse. Wir haben vorhin gewagt, von seiner genialen Intuition zu sprechen, dürfen es aber nicht, ohne hinzuzufügen, daß

Adolf Windaus selbst diese Eigenschaft nicht gelten lassen wollte. Beharrlichkeit und Toleranz, Sorgfalt und Konzentration lehrte er seine Schüler als Erfolg verbürgende Qualitäten.

Damit nähern wir uns dem Menschen *Windaus*, dessen schlichte und liebenswürdige, ungemein sachliche und jedem das Seine zubilligende Art von starkem Einfluß auf seine Umgebung, insbesondere auf seine Schüler, gewesen ist. Er lobte selten, tadelte meist nur durch Schweigen; seine Sprache war klar und sparsam, jede Redensart war ihm verhaßt, dichterische Zitate erschienen ihm überflüssig. Im Institut strahlte von ihm eine Ruhe aus, die unsere Arbeit ungemein förderte, jedes laute Wort und jeden unsachlichen Streit im Keim erstickte. Sein Gerechtigkeitsinn und seine Wahrheitsliebe brachten *Windaus* in eine gefährvolle Opposition zu den Machthabern des Nationalsozialismus, denen er keinerlei Konzessionen zu machen bereit war. Seine Offenheit und sein Mut, die aufrechte Haltung, mit der er der Zeit von 1933 bis 1945 begegnete, machten die Waffen derer stumpf, die wiederholt versuchten, ihm und seinem Institut zu schaden.

Adolf Windaus gehörte zu jenen großen Persönlichkeiten, deren Dasein man als Geschenk und Verpflichtung für die Gestaltung des eigenen Lebens empfindet, weil sie die edelsten Prädikate menschlichen Daseins anderen beispielgebend vorleben.

Eingegangen am 11. August 1960 [A 68]

Totalsynthese des Chlorophylls^{*)}

Von Prof. Dr. R. B. WOODWARD

Department of Chemistry, Harvard University, Cambridge, Mass. (USA)

Im Verlauf von vier Jahren gelang die Synthese des Chlorophylls a aus vier relativ einfachen Pyrrol-Derivaten. Eine neue Porphyrin-Synthese verläuft in fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von etwa 50%. Das Produkt ist nicht mit anderen Porphyrinen verunreinigt. Durch Erhitzen des oxydierten Porphyrins in Essigsäure gelang erstmals die direkte Umwandlung eines Porphyrins in ein Purpurin. Dieses wird photochemisch und durch anschließende Hydrolyse in racemisches Chlorin 5 übergeführt. Die Racemat-Trennung gelingt über die Chinin-Salze. Die Arbeit zeigt, daß eine so gezielte Synthese nur auf Grund eingehender theoretischer Überlegungen möglich ist.

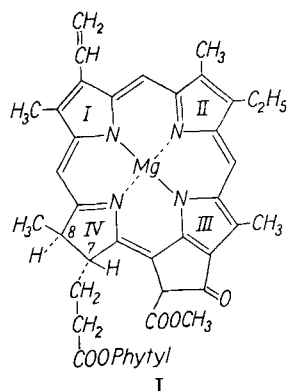
Unter allen organischen Naturprodukten dürfte Chlorophyll a, das grüne Hauptpigment der Pflanzen, das verbreitetste und am deutlichsten sichtbare sein. Es kann nur wenige geben, die den Schmuck seiner Farbe nicht bemerken, und uns allen kommt seine zentrale Rolle bei der Umwandlung des Sonnenlichtes in Substanz und Nahrung zugute. Die fruchtbare chemische Untersuchung dieser grünen Plakette des Lebens begann relativ spät. Denn Chlorophyll a ist sehr reaktionsfähig, empfindlich und eine komplizierte Verbindung. Erst als das Genie *Willstätter* sich zu Beginn dieses Jahrhunderts des Problems annahm, gelangen die ersten sicheren Schritte. *Willstätter* isolierte den Farbstoff sowie das nahe verwandte und häufig in geringerer Menge als Begleiter auftretende Chlorophyll b in reiner Form, fand die richtige Summenformel und legte ein tragfähiges und umfangreiches Fundament aus Umwandlungen und Abbaureaktionen. Die Größe dieser Leistungen kann man daran ermessen, daß auch heute noch, mehr als fünfzig Jahre später, die Isolierung reinen Chlorophylls keine leichte Aufgabe ist, und daß die von *Willstätter* angegebene Summenformel wiederholten Anfechtungen zum Trotz noch heute gilt. Nach diesen grundlegenden Arbeiten

verging einige Zeit, ehe gegen Ende der zwanziger Jahre drei neue Gruppen mit Untersuchungen auf dem Chlorophyll-Gebiet begannen. *Stoll*, der sich bereits als Mitarbeiter *Willstätters* hervorgetan hatte, nahm die Arbeiten zusammen mit *Wiedemann* wieder auf und leistete, ebenso wie *Conant* an der Harvard-Universität, bedeutende Beiträge. Bei weitem die größte Leistung vollbrachten aber *Hans Fischer* und seine Mitarbeiter in München. Unmittelbar nach der dramatischen Untersuchung des Blutfarbstoffes widmete *Fischer* sich mit ganzer Kraft dem Chlorophyll^{**)} und trug in etwa fünfzehn Jahren eine monumentale Fülle von Tatsachen zusammen. Im Verlaufe dieser nach Umfang und Tiefe nahezu einzigartigen Untersuchungen wurde das Molekül in immer neuer Weise abgewandelt und in seine Bestandteile zerlegt, so daß der Zauber und die Schwierigkeiten der Chemie des Chlorophylls und der mit ihm verwandten Stoffe sich deutlich offenbarten. Als Krönung dieser Arbeiten konnte 1940 eine Strukturformel vorgeschlagen werden, die bis auf stereochemisches Detail das Molekül vollständig wiedergab. Schließlich klärten *Linstead* und

^{*)} Vorgetragen vor der Basler Chemischen Gesellschaft am 5. Mai 1960. Eine kurze Zusammenfassung der Ergebnisse erschien in J. Amer. chem. Soc. 82, 3800 [1960].

^{**)} Im amerikanischen Manuskript steht hier: „Fresh from his dramatic conquest of the blood pigment, Fischer hurled his legions into the attack on chlorophyll...“. — Der Übersetzer bedauert, daß so plastische Formulierungen in deutschen wissenschaftlichen Zeitschriften nicht üblich sind.

seine Mitarbeiter am Imperial College in eleganten Untersuchungen, die erst in den letzten Jahren abgeschlossen wurden, das stereochemische Problem und erbrachten die Bestätigung für Zahl und Lage der gesättigten C-Atome im Ringgerüst. Strukturelle Untersuchungen eines halben Jahrhunderts gipfelten so in der vollständigen Formel (I) des Chlorophylls a^{1,2)}.

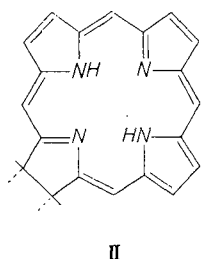


Die Chlorophyll-Struktur

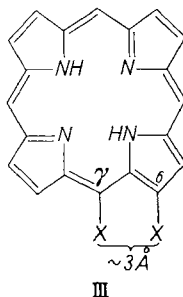
Unser Interesse am Chlorophyll begann 1956, d. h. vor vier Jahren. Unsere ersten Fragen waren sehr allgemeiner Art. Die Struktur des Moleküls war fast ganz im Zwielficht der klassischen organischen Chemie aufgeklärt worden. Nur

die einfachsten Elemente der Theorie hatten bei der riesigen Arbeit eine Rolle gespielt. Man hatte von chemischen Prinzipien weder Hilfe noch Kontrolle erwartet und auch nicht versucht, die oftmals überraschenden Beobachtungen in einen größeren Rahmen zu fügen. Würden die aus solchen Untersuchungen gezogenen Schlüsse der Prüfung unter heutigen Gesichtspunkten standhalten? War die vorgeschlagene Struktur richtig? Als wir begannen, diese Fragen zu klären, begaben wir uns in ein chemisches Märchenland voll bemerkenswerter Reaktionen, die eine ungewöhnliche Gelegenheit zur Prüfung und Fortentwicklung chemischer Prinzipien bieten. Und wir können anderen nur raten, uns zu folgen und das zu durchdringen, was vielen als monolithische Wand um ein abgeschlossenes Gebiet der Chemie erschienen sein mag.

Wir wollen nur einige Punkte nennen, die uns dazu brachten, die für das Chlorophyll vorgeschlagene Formel skeptisch zu betrachten, und deren Lösung für unsere weiteren Pläne von Bedeutung war. Betrachten wir zunächst die gesättigten C-Atome in den Positionen 7 und 8 mit den an sie gebundenen „zusätzlichen“ H-Atomen: Sie machen das Chlorophyll zu einem jener grünen Stoffe, die man allgemein als Chlorine (II) bezeichnet. Chlorine sind ihrerseits Derivate der einfacheren, elektronisch stärker symmetrischen und vollkommen aromatischen, roten Porphyrine (III). Wie zu erwarten, lassen sich einfache Chlorine leicht zu Porphyrinen oxydieren. Nicht so Chlorophyll und viele der von ihm abgeleiteten Chlorine. Überraschenderweise ist es recht schwierig, diesen Verbindungen die beiden „zusätzlichen“ H-Atome zu entreißen.



II



III

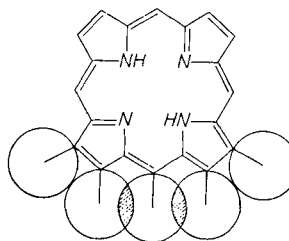
Ein weiterer Punkt, auf den wir unsere Aufmerksamkeit richteten, war der carbocyclische, fünfgliedrige Ring, der im Chlorophyll an den Pyrrol-Ring III des Grundgerüsts ge-

¹⁾ Vgl. A. Stoll u. E. Wiedemann, Fortschr. chem. Forsch. 2 (3), 538 [1952]; G. E. Ficken, R. B. Johns u. R. P. Linstead, J. chem. Soc. [London] 1956, 2273.

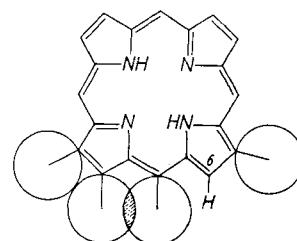
²⁾ J. W. K. Burrell, L. M. Jackman u. B. C. L. Weedon, Proc. chem. Soc. [London] 1959, 263.

knüpft ist. Zwar sind noch in keinem Porphyrin oder Chlorin die Atomabstände direkt gemessen worden, aber man darf annehmen, daß in 6- und γ -Stellung gebundene Atome um etwa 3 Å voneinander entfernt sind (vgl. III). Folglich sollte sich eine Bindung zwischen derartigen Substituenten nur unter beträchtlicher Verzerrung der Valenzwinkel bilden können und entsprechend stark gespannt sein. Das Auftreten sterischer Spannungen in Molekülen natürlichen Ursprungs muß nicht unbedingt überraschen. Am Chlorophyll finden sehr leicht Reaktionen statt, die unter Öffnung des carbocyclischen Fünfringes verlaufen. Aber dieser Ring schließt sich auch wieder sehr leicht, vor allem in der Porphyrin-Reihe. Schließlich ist zu erwähnen, daß Porphyrine und Chlorine, die in γ -Stellung einen Substituenten und an C-6 eine Carboxylgruppe tragen, leicht decarboxylieren, wogegen die in γ -Stellung nicht substituierten Analoge beständig sind.

Diese Beobachtungen verwirrten uns eine Zeit lang, bis sie auf Grund des Prinzips, daß zwei Dinge nicht zur gleichen Zeit am gleichen Ort sein können, eine sehr einfache Erklärung fanden: In der Umgebung der Ringe III und IV ist die Peripherie der vom Chlorophyll abgeleiteten Porphyrine so dicht mit Substituenten besetzt, daß ohne beträchtliche Verzerrungen von Bindungswinkeln oder -längen gar nicht alle Platz finden können (vgl. IV). Infolgedessen sind alle diese Moleküle gespannt. Untersuchen wir

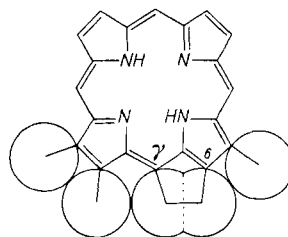


IV

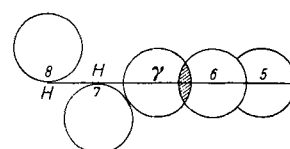


V

nun die Möglichkeiten, die es zur Aufhebung dieser sterischen Spannungen gibt, so werden die soeben beschriebenen Erscheinungen sofort verständlich: Die hoch substituierten Säuren spalten glatt CO₂ ab, weil die Carboxylgruppe im Molekül nicht genügend Platz hat (vgl. V), und die Bildung des carbocyclischen Fünfringes kann man in nicht sehr verfeinerter aber gültiger Weise als einen Vorgang betrachten, bei dem die beteiligten Atome buchstäblich zur Vereinigung getrieben werden (vgl. VI). Schließlich ist es klar, daß die Entfernung der beiden „zusätzlichen“ H-Atome von C-7 und C-8 eines in diesen Stellungen substituierten Chlorins mit der Umwandlung dieser C-Atome aus der tetraedrischen in die trigonale Konfiguration einhergeht, was die sterischen Spannungen verschärft, insonderheit wenn auch die γ -Position substituiert ist. Dem entspricht, daß in solchen hoch substituierten Porphyrinen die Umwandlung peripherer Atome aus der trigonalen in die tetraedrische Konfiguration stark begünstigt sein muß (vgl. VII).



VI



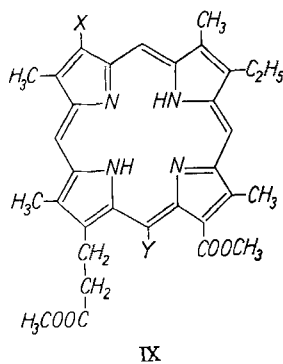
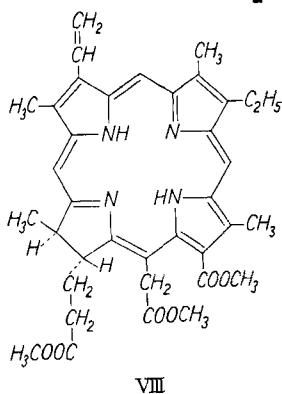
VII

Diese einfachen aber sehr nutzbringenden Überlegungen beruhigten nicht nur viele unserer Zweifel an der Struktur

des Chlorophylls und zeigten uns, daß wir sicher sein durften, die Synthese eines richtig definierten Objektes zu planen, sondern sie bildeten auch die Basis für unsere ersten Entscheidungen über das weitere Vorgehen. So muß einem jeden, der über das Problem einer Chlorophyll-Synthese nachdachte, der Teil des Moleküls, welcher die beiden „zusätzlichen“ H-Atome enthält, als ein schreckliches Hindernis erschienen sein. Wir entschlossen uns, diesem Problem während der ersten Synthese-Schritte keine sehr große Aufmerksamkeit zu schenken, da wir wußten, daß hoch substituierte Porphyrine ohnehin das Bestreben haben, eine Sättigung der C-Atome 7 und 8 zu erreichen. Wir hielten es für möglich, daß in einem geeignet konstruierten Porphyrin-Molekül H-Atome bei richtiger Behandlung aus anderen Positionen in diese beiden Stellungen wandern könnten. Wie weit diese allgemeine Annahme gerechtfertigt war, wird aus dem Folgenden hervorgehen. Auf jeden Fall wendeten wir uns zunächst der Entwicklung einer neuen Porphyrin-Synthese zu.

Eine neue Porphyrin-Synthese

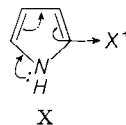
Um unser erstes Ziel deutlicher werden zu lassen, sei hier erwähnt, daß frühere Untersuchungen — wie dies auf dem Naturstoffgebiet oft der Fall ist — unser Problem bereits vereinfacht hatten: Das zentrale Magnesium-Atom des Chlorophylls läßt sich mit Säuren leicht entfernen und kann mit basischen Magnesiumhalogeniden auch leicht wieder in das Molekül eingebaut werden. Der Phytol-Rest läßt sich hydrolytisch abspalten und chemisch oder enzymatisch glatt wieder einführen. Schließlich kann man den carbocyclischen Fünfring nach Belieben öffnen und schließen. Das heißt: das Produkt aller drei Abbaureaktionen — Chlorin e_6 (VIII als Trimethylester), eine Schlüsselsubstanz der Chlorophyll-Chemie — kann durch eine kurze Reihe einfacher und wohlbekannter Umwandlungen in Chlorophyll a übergeführt werden. Chlorin e_6 war daher das eigentliche Ziel unserer Synthese. Im Chlorin e_6 ist das Ringgerüst weitgehend einfach substituiert, und wir entwarfen die Synthese eines Porphyrins der Struktur IX.



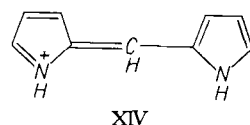
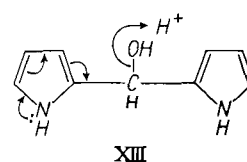
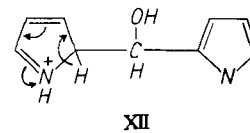
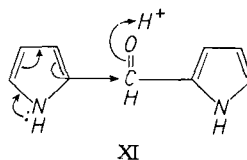
Frühere Porphyrin-Synthesen, großartig zu ihrer Zeit, eigneten sich für unseren Zweck nicht. Sie werden unter groben, um nicht zu sagen brutalen Bedingungen ausgeführt und geben fast immer sehr komplizierte Porphyrin-Gemische mit häufig mikroskopischer Ausbeute. Die Strukturen der Produkte lassen sich selten mit Sicherheit aus dem Reaktionsverlauf ableiten. Elektronegative und andere reaktionsfähige Substituenten sowie γ -Substituenten jeder Art überleben die Synthesen — wenn überhaupt — nur zum Teil. Wir brauchten aber ein Verfahren, das in hoher Ausbeute zu einem einzigen Produkt mit bekannter Struktur und verschiedenartigen Substituenten führt, denn uns war klar, daß wir auch nach Erreichen dieses ersten Ziels wahrscheinlich noch einen weiten Weg zu gehen hatten.

Bausteine und Methoden

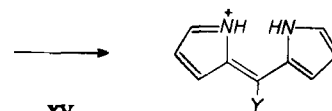
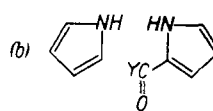
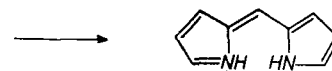
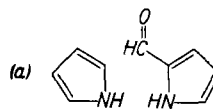
Wir bauten unsere Synthese auf die große Empfindlichkeit der α -Stellung einfacher Pyrrole gegen den Angriff elektrophiler Agentien (vgl. X, Pfeile). Zu den am besten be-



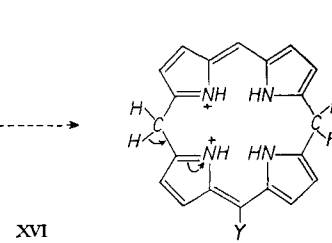
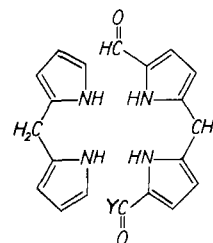
kannten Reaktionen dieser Art gehört die Umsetzung eines in α -Stellung nicht substituierten Pyrrols mit einem Pyrrol- α -aldehyd in Gegenwart von Säure. Es entsteht ein Dipyrromethen (XI \rightarrow XII \rightarrow XIII \rightarrow XIV). Die beiden



Moleküle vereinigen sich außerordentlich rasch, häufig sogar bei Temperaturen weit unter dem Gefrierpunkt. Zwar muß man im allgemeinen für jedes Stoffpaar in langwierigen Versuchen die günstigsten Bedingungen ausprobieren, doch gelingt es gewöhnlich, die Reaktion so zu lenken, daß das Kondensationsprodukt in hoher Ausbeute entsteht. Außer Pyrrolaldehyden (XV, a) sind auch Pyrrolketone (XV, b) dieser Umsetzung zugänglich, wenngleich etwas schwieriger.

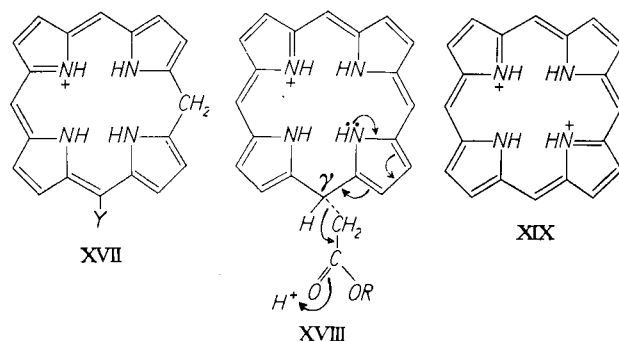


Wenn sich diese Komponenten aber paarweise vereinigen ließen, so sollte es auch möglich sein, die Kondensationsprodukte zum Ringgerüst der Porphyrine zusammenzuschließen (XVI).



Wir waren uns darüber im klaren, daß sich das hier als mögliches erstes Reaktionsprodukt gezeigte doppelte Dipyrromethen-System wahrscheinlich weiter verändern würde. Wir hielten es für denkbar, daß es als doppelt geladenes Molekül leicht ein Proton abgeben (XVI, Pfeile in der rechten Formel) und in eine Verbindung (XVII) übergehen könnte, in der sich die verbleibende positive Ladung über alle vier N-Atome verteilt, was eine beträchtliche Resonanz-Stabilisierung bedeuten würde. Wäre es möglich, daß sich ein solches Kation zu (XVIII) tautomerisiert, so

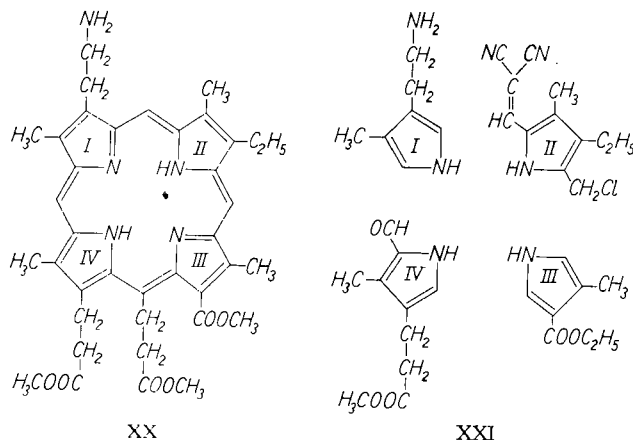
könnte dieses Isomer eine in γ -Stellung befindliche Essigsäure-Seitenkette abspalten (XVIII, Pfeile) unter Umwandlung in das vollkommen aromatische Porphyrinsalz (XIX).



Aus diesem Grunde schien es uns ratsam, nicht ein Porphyrin zu synthetisieren, das in γ -Stellung die Essigsäure-Seitenkette des Chlorins c_8 trägt, sondern vielmehr eines, das in γ -Stellung durch eine β -Propionsäure-Seitenkette substituiert ist, denn diese Kette würde nicht abgespalten werden; es gab viele Möglichkeiten, um sie später in die erwünschte Essigsäure-Seitenkette zu überführen, und sie würde sich vielleicht noch bei der Bildung des Chlorins als nützlich erweisen.

Wir hielten es weiterhin für unwahrscheinlich, daß die sehr reaktionsfähige und empfindliche Vinylgruppe eine größere Reaktionsfolge ohne Komplikationen überleben könnte, und wählten als deren Vorstufe daher eine β -Aminoäthyl-Funktion, deren Stickstoff sich auf einer späteren Synthese-Stufe eliminieren lassen sollte, womit dann die erwünschte Vinylgruppe entstünde.

Das Porphyrin, das wir zu synthetisieren hatten, besaß also die Struktur XX, und damit waren auch die vier relativ einfachen monocyclischen Pyrrole XXI definiert, die wir

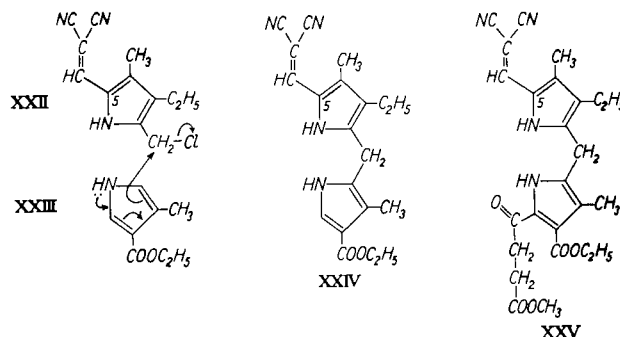


als Bausteine verwenden mußten. Die Darstellung dieser Verbindungen – wiewohl nicht ganz einfach – braucht uns hier nicht zu beschäftigen. Zwei wurden nach bekannten³⁾, etwas abgewandelten Methoden gewonnen, die beiden anderen stellten wir uns aus bekannten Stoffen⁴⁾ mit Hilfe kurzer, neuer Verfahren her.

Verlauf der Synthese

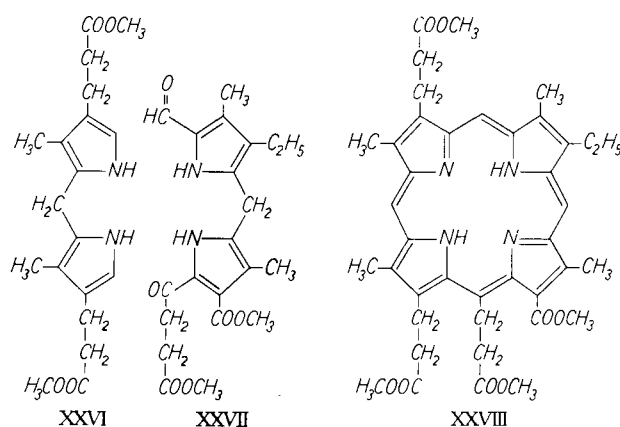
Sobald wir die Bausteine in Händen hatten, machten wir uns daran, sie paarweise zu vereinigen. Zunächst wurde die Dicyanovinyl-Verbindung XXII in heißer, wäßrig-alkoholischer Salzsäure mit der Verbindung XXIII, die im späteren Porphyringerüst Ring III darstellen

sollte, zum Dipyrromethan XXIV kondensiert (XXII und XXIII, Pfeile). Es sei darauf hingewiesen, daß das 3-Methyl-4-carbäthoxy-pyrrol (XXIII) zwei freie α -Stellungen besitzt und die Kondensation mit XXII folglich zu zwei verschiedenen substituierten Dipyrromethanen führen sollte. Wir konnten jedoch auf Grund sterischer und elektronischer Überlegungen darauf vertrauen, daß die Reaktion den gewünschten Verlauf nehmen würde: Die elektronenanziehende Carbäthoxygruppe desaktiviert die benachbarte α -Stellung gegenüber einem elektrophilen Angriff, während die elektronen-spendende Methylgruppe die andere, ihr benachbarte α -Stellung aktiviert und obendrein der kleinere Substituent ist.



Obwohl aus den eben genannten Gründen nicht sehr reaktionsfreudig, kann auch die einzige im Dipyrromethan XXIV noch freie α -Stellung zur Reaktion gebracht werden, sofern man die richtigen Bedingungen wählt. Als nächstes wurde XXIV in Gegenwart wasserfreien Zinkchlorids mit β -Carbomethoxy-propionylchlorid zu XXV kondensiert.

Man hat vielleicht bereits bemerkt, daß die Dicyanovinylgruppe in XXV die wichtige aber unauffällige Rolle eines verborgenen, relativ reaktionsträgen und säurestabilen Surrogates der an C-5 eigentlich erwünschten Aldehydgruppe spielte. Sie konnte nun mit heißer, 33-proz. wäßriger Natronlauge gespalten werden. Erneute Veresterung der unter den sehr kräftigen Bedingungen der alkalischen Hydrolyse freigesetzten Carboxylgruppen ergab die Dicarboxyl-Verbindung XXVII. Diese Substanz schien sich bereits als solche zum Baustein für die rechte Hälfte des von uns geplanten Porphyrinsystems zu eignen. Sie wurde daher sogleich mit dem leicht darstellbaren, symmetrischen Dipyrromethan XXVI als linker Hälfte umgesetzt. Zu unserer großen Freude konnten wir bereits aus den ersten An-



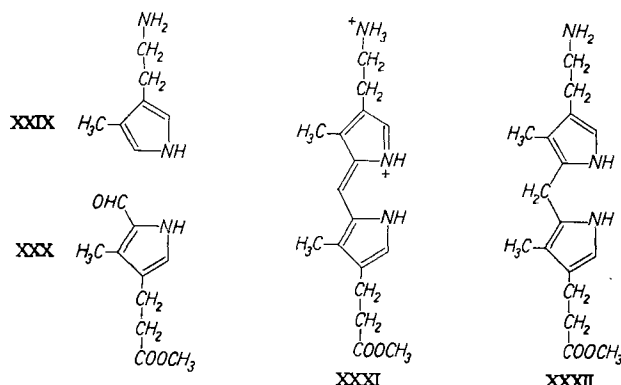
sätzen, in denen wir XXVI und XXVII mit sauren Reagentien unter milden Bedingungen zu kondensieren versuchten, nach der Oxydation mit Jod kleine Mengen Porphyrin isolieren. Fleißige Variation der Reaktionsbedingungen ergab schließlich reines Porphyrin XXVIII in nahezu 25-proz. Ausbeute. Gemessen an früherem, grenzte dieses

³⁾ A. Treibs, R. Schmidt u. R. Zinsmeister, Chem. Ber. 90, 79 [1957]; H. Fischer u. Z. Csukas, Liebigs Ann. Chem. 508, 175 [1934].

⁴⁾ H. Fischer u. K. Zelle, Liebigs Ann. Chem. 483, 266 [1930]; H. Fischer u. M. Neber, ebenda 496, 1 [1932].

Ergebnis bereits ans Märchenhafte, aber wir wußten, daß es für unsere Zwecke noch lange nicht ausreichte.

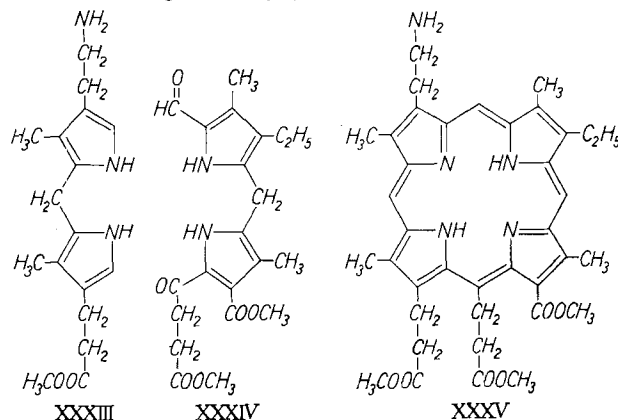
Eigentlich hatten wir die Verbindung XXXII als Baustein für die linke Hälfte des Porphyrins vorgesehen. Man erhält sie leicht durch Reduktion des Dipyrromethens XXXI, das sich seinerseits durch Kondensation des Aldehyds XXX mit dem Aminoäthyl-pyrrol XXIX darstellen



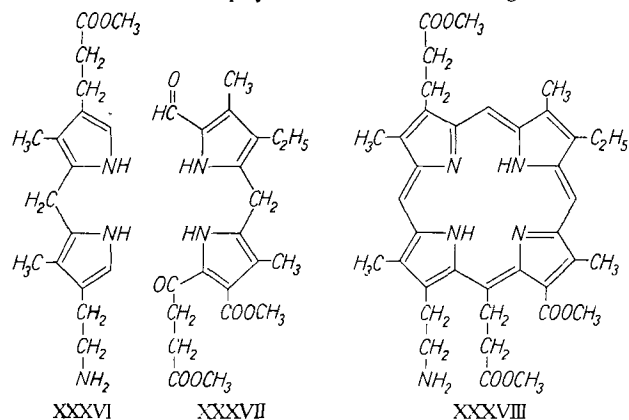
läßt. Auch hier könnten zwei Produkte bei der Kondensation entstehen, tatsächlich bildet sich aber nur das erwünschte Dipyrromethen XXXI, ohne Zweifel infolge der geringen Größe der Methylgruppe, vielleicht aber auch zum Teil durch einen elektronen-anziehenden Effekt der positiv geladenen Äthylammonium-Funktion.

Schwierigkeiten...

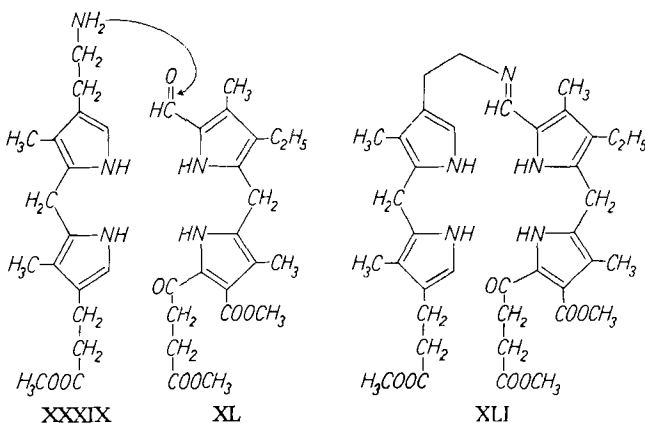
Wie zu erwarten, kondensiert das Dipyrromethan XXXIII mit dem Keto-aldehyd XXXIV und gibt bei weiterer Behandlung das Porphyrin XXXV. Aber die beiden



Komponenten haben keine Veranlassung ausschließlich so miteinander zu reagieren, daß das von uns gewünschte Porphyrin entsteht — und sie tun es auch nicht. Sie kondensieren vielmehr gleichzeitig in umgekehrter Gegenüberstellung (XXXVI + XXXVII), und man erhält das mit XXXV isomere Porphyrin XXXVIII in vergleichbarer



Menge. Zwar ist die Ausbeute beider Produkte zusammen nicht viel geringer als die, welche im einfacheren Fall (XXVIII) erreicht wurde, aber die Menge des für unsere Zwecke brauchbaren Porphyrins war wesentlich geringer. Und wie sollte sich feststellen lassen, welches der Porphyrine die „richtige“ Struktur hatte? Ein so wenig elegantes, um nicht zu sagen unpraktisches Verfahren war nicht duldbar. Unser Plan, es zu verbessern, war im Grunde einfach: wir überlegten, daß eine Kondensation der Aldehydgruppe in XL mit der Aminogruppe in XXXIX eine Schiff-Base der Struktur XLI ergeben sollte, deren Bestandteile so fixiert waren, daß weitere Umsetzungen nur zu dem Produkt mit der gewünschten Struktur führen konnten.



Die Einfachheit dieser Idee stand in krassem Gegensatz zu den Schwierigkeiten, die sich ihrer Verwirklichung in den Weg stellten und deren Überwindung nur durch viele, sehr genaue und mühevollen Experimente gelang.

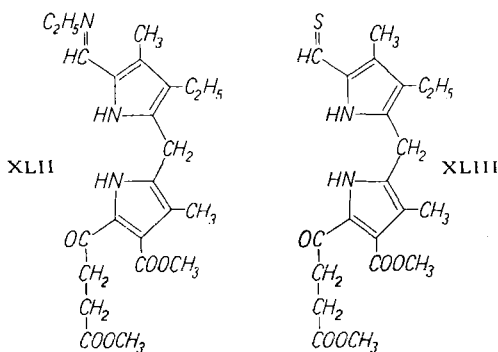
Wir fanden zunächst, daß Pyrrol- α -aldehyde — ohne Zweifel infolge Wechselwirkungen zwischen der Carbonylgruppe und dem einsamen Elektronenpaar am Stickstoff — relativ wenig reaktionsfreudig sind und mit Aminen nur bei saurer Katalyse zu Schiff-Basen kondensieren. Um den Aldehyd XL und ähnliche Verbindungen mit Aminen umzusetzen, genügt die äquimolare Menge Triäthylammonium-acetat in einem inerten Lösungsmittel als Katalysator, d.h. die sauren Bedingungen brauchen nur sehr mild zu sein. Aber Dipyrromethane wie XXXIX, die nur Alkylreste tragen, sind teuflisch empfindlich. Saure Reagenzien reißen sie in Stücke oder verwandeln sie auf andere, ähnlich unheilvolle Weise, selbst unter den mildesten Bedingungen, die wir für eine Schiff-Kondensation finden konnten. All unsere neuen und alten Bemühungen um die geplante, in zwei Stufen verlaufende Porphyrin-Synthese hatten also ein sehr klares Ergebnis: nicht eine Spur Porphyrin entstand. Offenbar war es unmöglich, die erste Stufe der Synthese in Gang zu setzen, ohne gleichzeitig die linke Hälfte des Moleküls in eine für die weiteren Umsetzungen unbrauchbare Form zu verwandeln.

Wir hatten aber im Verlauf dieser Experimente bemerkt, daß sich der Aldehyd XL mit Äthylamin in Gegenwart von Essigsäure sehr glatt in die einfache Schiff-Base XLII überführen ließ. Unser nächster Versuch bestand also darin, XLII mit XXXIX durch einen Amin austausch zu XLI zu vereinigen. Die Ergebnisse schienen versprechend, und es wäre vielleicht möglich gewesen, mit beträchtlicher Anstrengung schließlich zu einem einigermaßen befriedigenden Ende zu kommen.

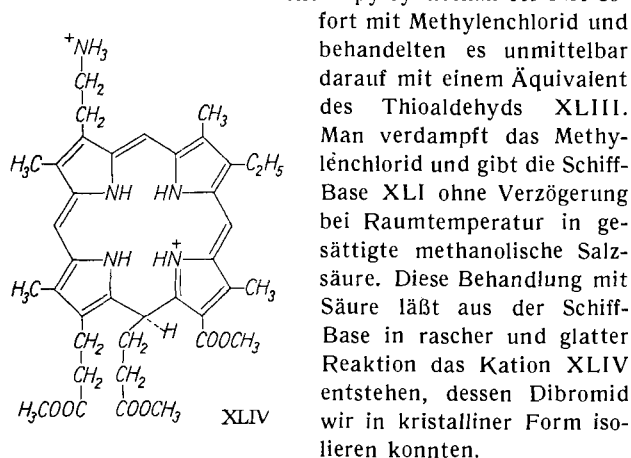
... und ihre Lösung

Aber das alles wurde hinfällig durch die Beobachtung, daß sich die N-Äthylimino-Verbindung XLII mit H_2S in Benzol/Methanol glatt in den Thioaldehyd XLIII verwandeln

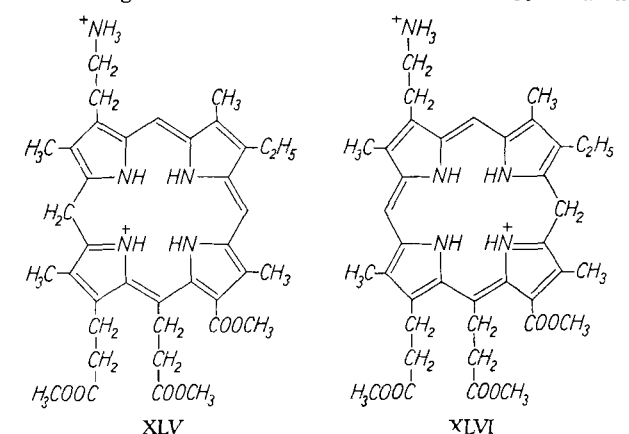
läßt. Dieser nämlich kondensiert mit primären Aminen in inerten Lösungsmitteln äußerst rasch, ohne daß ein Katalysator notwendig wäre. Es bedurfte nun nur noch des fleißigen und ausdauernden Experimentierens, um ein befriedigendes



Verfahren zur Darstellung der empfindlichen Schiff-Base XLI zu finden. Wir reduzierten das Dipyrromethen XXXI in wäßriger Lösung mit einem großen Überschuß an NaBH₄, extrahierten das entstandene Dipyrrylmethan XXXII sofort mit Methylenchlorid und behandelten es unmittelbar



darauf mit einem Äquivalent des Thioaldehyds XLIII. Man verdampft das Methylenchlorid und gibt die Schiff-Base XLI ohne Verzögerung bei Raumtemperatur in gesättigte methanolische Salzsäure. Diese Behandlung mit Säure läßt aus der Schiff-Base in rascher und glatter Reaktion das Kation XLIV entstehen, dessen Dibromid wir in kristalliner Form isolieren konnten.

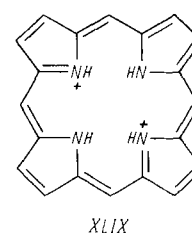
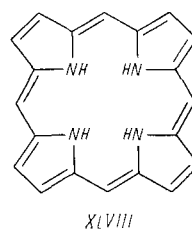
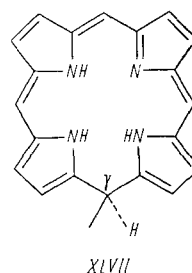


Kation XLIV. Es sei darauf hingewiesen, daß hier erstmals im Verlauf unserer Synthese die vorhin beschriebenen sterischen Faktoren wirksam werden.

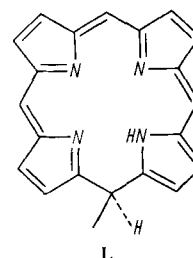
Phlorine

Das Kation XLIV ist als Salz der erste Vertreter einer neuen Substanzklasse. Wir werden es im folgenden wieder treffen. Hier sei erwähnt, daß wir auf verschiedenen Wegen

weitere Verbindungen dieser Art dargestellt haben. Wir sind sicher, daß diese Substanzen in Zukunft eine so bedeutende Rolle spielen werden, daß es sich lohnt, der Klasse einen Namen zu geben. Wir bezeichnen Verbindungen der Struktur XLVII als Phlorine. Sie lösen sich in organischen Lösungsmitteln mit einer strahlenden, rein blauen Farbe, während die Lösungsfarbe ihrer Salze grün ist. Mit einer Ausnahme sind die Phlorinsalze bemerkenswert stabil, sie bleiben in konzentrierter Schwefelsäure lange unverändert und widerstehen sauren und neutralen Lösungsmitteln auch bei erhöhten Temperaturen längere Zeit. Nur in einer Hinsicht sind sie instabil: Oxydationsmittel wie Sauerstoff, Chloranil oder die Halogene verwandeln sie mit Leichtigkeit in die Porphyrine. Die Annahme ist reizvoll, daß Phlorinsalze durch Wanderung eines Protons vom Kohlenstoff zum Stickstoff in Isophlorine der Struktur XLVIII übergehen könnten, die ein cyclisches, vollkommen konjugiertes

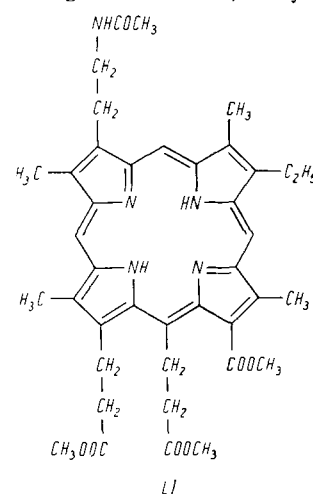


Doppelbindungssystem besitzen, allerdings eines mit 20 π -Elektronen ($\pm 4n + 2$). Diese Substanzen würden leicht zwei Elektronen an das Oxydationsmittel abgeben und so in die Porphyrin-Doppelsalze XLIX übergehen. Natürlich ist es auch möglich — und im sauren Medium vielleicht wahrscheinlicher —, daß ein Oxydationsmittel direkt das γ -H-Atom angreift, oder daß das Phlorin (XLVII) zum Isoporphyrin (L) dehydriert wird. Isoporphyrine sind bisher weder gefunden noch vermutet worden, aber wir nehmen an, daß sie bei einigen base-katalysierten Reaktionen der Porphyrine eine Rolle spielen.



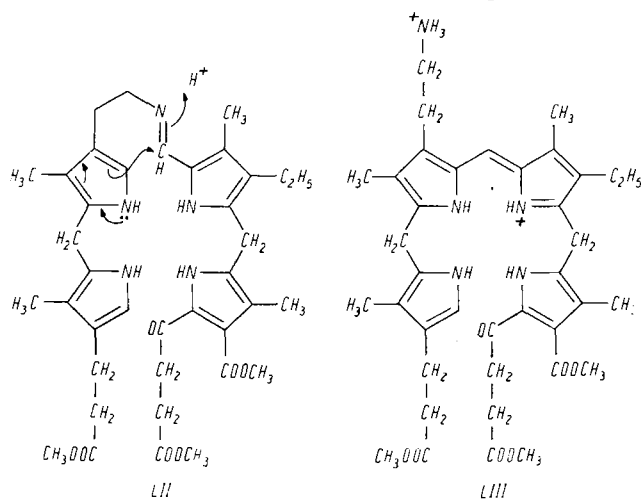
Ausbeute

Doch wir wollen zur Porphyrin-Synthese zurückkehren. Wir fanden, daß es unpraktisch ist, das als Zwischenprodukt auftretende Kation XLIV zu isolieren. Vielmehr kann man das saure Reaktionsgemisch direkt mit überschüssigem Jod oxydieren. Um seine Isolierung zu erleichtern, acetylierten wir das entstandene Porphyrin mit Essigsäureanhydrid in Pyridin, und erhielten so die Verbindung LI in reiner, kristalliner Form. Die Gesamtausbeute der fünfstufigen Synthese aus XXXI und XLIII betrug 50 %. Kein anderes Porphyrin entsteht neben LI als Verunreinigung. Man wird nach der Beschreibung, die wir von der Entwicklung des Verfahrens gaben, nicht überrascht sein, daß die Darstellung des Porphyrins nur gelingt, wenn die Versuchs-



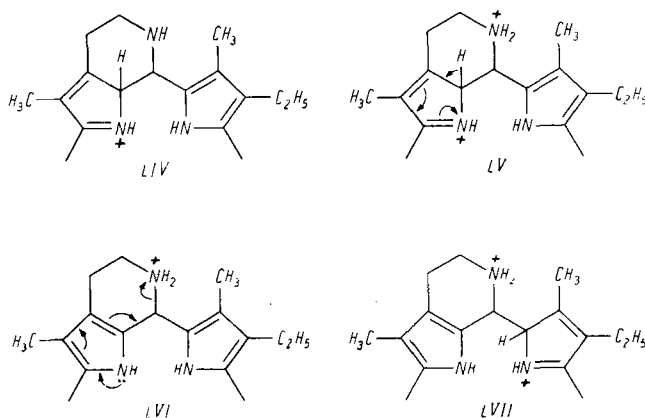
bedingungen mit äußerster Genauigkeit eingehalten werden. Unsere Erfahrung zeigt aber, daß der geschickte, geduldige und erfahrene Chemiker pro Ansatz fast ein Gramm des Porphyrins LI reproduzierbar darstellen kann. Wir haben im Lauf unserer Untersuchungen über 50 g synthetisiert. Es mag interessieren, daß wir nicht in hoher Verdünnung arbeiten und daß die Schließung des 16-gliedrigen Ringes, so schwierig sie scheinen mag, keine Schwierigkeit bietet. Wahrscheinlich macht die geometrische Stabilität der offenkettigen Vorstufe den Ringschluß der Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ringes aus einfacheren Stoffen vergleichbar.

Einige Einzelheiten unserer Porphyrin-Synthese sind der näheren Erläuterung wert. Spektroskopische Untersuchungen zeigten, daß die Schiff-Base XLI (=LII) äußerst rasch in das Dipyrrromethen-Salz LIII übergeht, wenn es

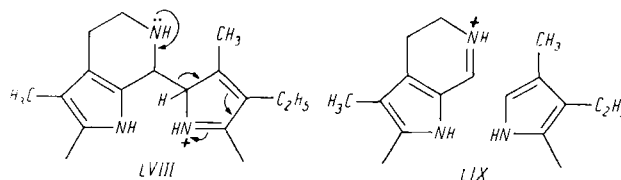


nur mit einer Spur Mineralsäure behandelt wird. Pyrrol- α -aldehyde und α -unsubstituierte Pyrrole kondensieren unter so schwach sauren Bedingungen keineswegs zu Dipyrrromethenen. Die Leichtigkeit, mit der sich die Schiff-Base umwandelt, ist ein schönes Beispiel dafür, daß bei der Bindungsbildung intramolekulare Reaktionen vor intermolekularen den Vorzug haben. So stellt der erste Schritt der Dipyrrromethen-Bildung aus der Schiff-Base eine geometrisch begünstigte Cyclisierung dar (LII, Pfeile), während im Gegensatz dazu die Vereinigung eines Pyrrols mit einem Pyrrol- α -aldehyd eine schwerfällige bimolekulare Umsetzung ist (XI, Pfeile).

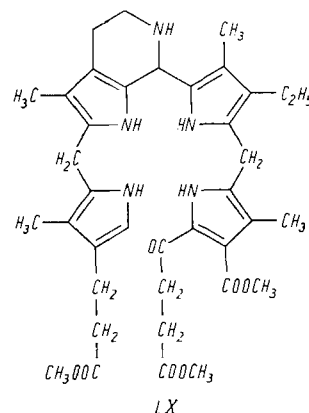
Das erste Produkt, das sich bei der Umwandlung der Schiff-Base bildet (LIV), enthält ein basisches Stickstoff-Atom, das unter den Bedingungen der Reaktion ein Proton aufnehmen kann (LV). Damit erhält das Molekül eine zweite positive Ladung, welche die Deprotonierung eines C-Atoms, die im nächsten Schritt stattfinden muß (LV, Pfeile), wahrscheinlich erleichtert. So entsteht LVI, das



nun seinerseits nicht geneigt ist, wieder eine zweite positive Ladung aufzunehmen, wodurch die Reprotonierung am

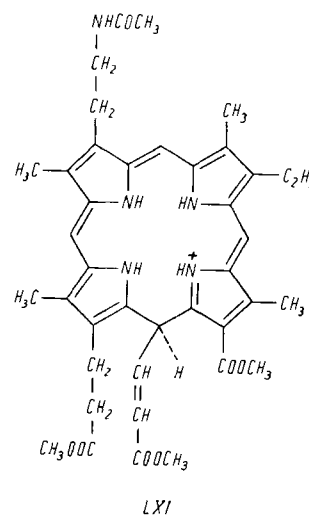


Kohlenstoff zu LVII und dessen Spaltung (LVII \rightarrow LVIII \rightarrow LIX) wirksam unterdrückt werden. Analog dieser Spaltung verlaufende Reaktionen führen bei der normalen Dipyrrromethen-Synthese häufig zur Gruppenübertragung und entsprechend zu einem komplizierten Gemisch unerwünschter Produkte. Schließlich ist es interessant, daß der letzte Schritt bei der Bildung des Dipyrrromethen-Kations LIII sehr rasch verläuft und offenbar glatt reversibel ist, indem sich im basischen Medium LX aus LIII bildet, während beim Ansäuern sogleich wieder das Dipyrrromethen-Salz entsteht.



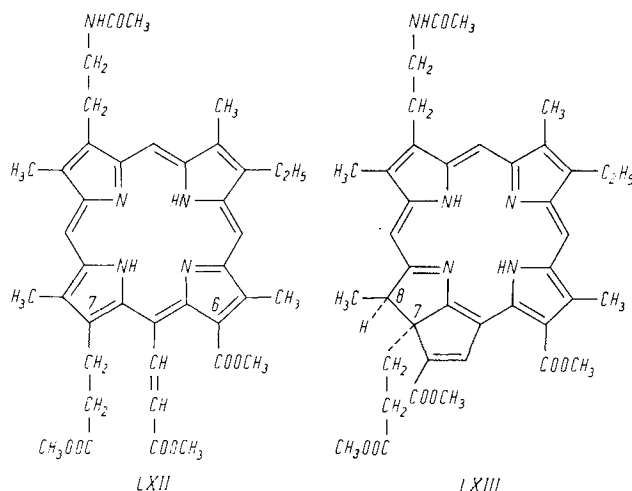
Synthese des Chlorins e_8

Wir wenden uns nun der zweiten Phase unserer Untersuchung zu. Nachdem wir die Porphyrin-Synthese beherrschten, mußten wir uns mit dem Problem auseinandersetzen, die beiden „zusätzlichen“ H-Atome einzuführen, die sich im Chlorin e_8 an den C-Atomen 7 und 8 befinden. Wie erinnere ich mich, hatten wir mit der Möglichkeit gerechnet, daß diese H-Atome aus anderen Positionen eines geeignet konstruierten Porphyrins in die gewünschten Stellungen wandern könnten. Wäre LI ein solches geeignet konstruiertes Porphyrin, so war es jetzt für die H-Atome an der Zeit, ihre Wanderung zu beginnen, was sie denn auch taten — aber die Wanderung hörte kurz vor unserem Ziel auf. Erhitzt man das Porphyrin LI kurze Zeit in Essigsäure unter Luftausschluß, so bildet sich ein Produkt, das wir anhand seines Spektrums als Phlorinsalz erkannten. Das Porphyrin hatte sich also unter Säure-Katalyse in LXI umgewandelt. Wir sehen hier wieder die Wirkung der schon mehrfach erwähnten sterischen Faktoren: die Bildung des Phlorinsalzes wird unterstützt, indem sich die sterische Spannung verringert, sobald das γ -C-Atom tetraedrische Konfiguration erhält und die große Seitenkette damit aus der überfüllten Molekülebene heraustritt. Nun läßt sich leicht eine plausible Folge von Protonisierungen und Deprotonisierungen vorstellen, in deren Verlauf ein Phlorin in das isomere Chlorin übergeht. Wir konnten eine solche Umwandlung noch nicht realisieren. Die Annahme liegt nahe,



daß Phlorinsalze infolge ihrer großen Stabilität in jedem Gleichgewicht gegenüber den entsprechenden Chlorinen bevorzugt sind. Aber wir halten diese Folgerung für verfrüht. So weit wir im Augenblick sehen, ist es ebenso wahrscheinlich, daß irgendwo zwischen beiden Substanzklassen eine hohe Barriere besteht, die wir noch nicht übersteigen können.

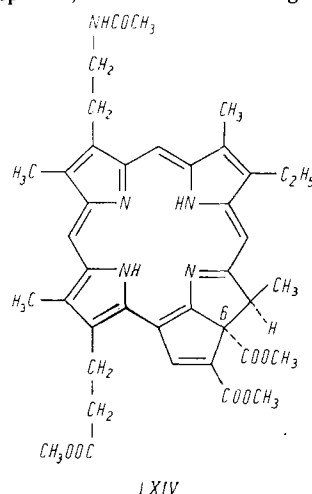
Wie andere Phlorinsalze wird LXI rasch durch Luft oxydiert. Erwärmt man das Porphyrin LI also kurze Zeit in Essigsäure ohne Luftausschluß auf dem Dampfbad, so entsteht quantitativ das neue Porphyrin LXII. Erhitzt man dieses wiederum 30 Stunden in Essigsäure unter Stickstoff auf 110 °C, so setzt es sich ins Gleichgewicht mit dem Purpurin LXIII. (Purpurine sind eine Untergruppe der Chlorine. Die Einführung ungesättigter Substituenten in die γ -Stellung des Chlorin-Systems hat häufig einen Farbwechsel von grün nach purpur zur Folge.) *Diese Reaktion ist das erste Beispiel für die reversible Umwandlung eines Porphyrins in ein Chlorin.* Damit hatte sich der Kreis für uns geschlossen. Am Beginn unserer Untersuchungen hatten wir den carbocyclischen Fünfring in der vorgeschlagenen Chlorophyll-Formel mit Skepsis betrachtet, dann aber



eine einfache und zwingende Erklärung für sein Vorhandensein gefunden. Und hier, an dieser Stelle unserer Synthese beobachteten wir die glatte Bildung eines ähnlichen Ringes in einer Reaktion, deren treibende Kraft sicher die gleichen sterischen Spannungen sind. Denn es ist nicht schwierig, sich die Umwandlung des Porphyrins in das Purpurin zu erklären, aber es darf bezweifelt werden, ob das Purpurin im Gleichgewicht so stark überwäge, würde die Bildung seines zusätzlichen Ringes nicht durch die Raumnot der vielen Substituenten am Porphyrin erzwungen. Die Gleichgewichtskonstante beträgt 5/3 zugunsten des Purpurins, so daß man durch erneute Umsetzung des noch nicht verbrauchten Porphyrins das Purpurin LXIII in fast 70-proz. Ausbeute erhalten kann.

Im Zusammenhang mit diesem Gleichgewicht sind zwei weitere Punkte von Bedeutung: warum verläuft die Reaktion wie hier beschrieben, statt unter Bildung eines Fünfringes mit C-6 das gleichfalls mögliche Produkt LXIV zu ergeben? Interessanterweise kommt auch LXIV in sehr kleiner Menge im Gleichgewichtsgemisch vor. Es wurde isoliert und charakterisiert und seine Eigenschaften lassen an seiner Verwandtschaft mit LXIII keinen Zweifel. Aber man erkennt, daß in LXIV die Carbomethoxy-Gruppe an C-6 nicht mehr mit dem Doppelbindungssystem konjugiert ist, während bei der Bildung des Hauptproduktes LXIII die Konjugation dieser Gruppe erhalten bleibt. Außerdem ist anzunehmen, daß die sterisch schwierigen Verhältnisse im

Porphyrin LXII durch die Umwandlung LXII \rightarrow LXIII wirksamer verbessert werden als durch den Übergang LXII \rightarrow LXIV. Der zweite Punkt ist, daß die Stereochemie unseres Purpurins mit Sicherheit der in Formel LXIII angegebenen entspricht, denn in einer Gleichgewichtsreaktion



bildet sich von zwei möglichen Stereoisomeren immer das stabilere. Ohne Zweifel ist die Anordnung LXIII stabiler als eine isomere Verbindung, in der sich die Methyl- und Propionestergruppen an C-8 bzw. C-7 auf der gleichen Seite der Molekülebene befinden.

Die Porphyrin-Purpurin-Umwandlung

Die Geschichte der Entdeckung des Purpurin/Porphyrin-Gleichgewichtes ist vielleicht schon an sich interessant. Sie wirft aber zugleich Licht auf die Taktik unserer Untersuchungen und enthält einige nützliche Lehren. Zunächst sei die bedeutende Rolle betont, die UV- und IR-spektroskopische Analysen bei unserer Arbeit spielten. Dipyrromethene, Porphyrine, Chlorine, Purpurine — alle diese schön und tief farbigen Substanzen haben sehr charakteristische Elektronenspektren, und wir benutzten diese Gelegenheit wiederholt, um mit minimalem Aufwand an Material (von dem so oft ohnehin nicht viel vorhanden war) sowohl unseren Weg in neue Gebiete zu planen als auch unseren Fortschritt auf bekanntem aber abgründigem Gelände zu sichern. Viele tausend Spektren sind aufgenommen worden, und die Feststellung, daß unsere Arbeit ohne die modernen, automatisch registrierenden, quantitativen Spektrophotometer ihren erfolgreichen Abschluß kaum erreicht hätte, ist mehr als nur eine formale Verbeugung vor unserem wichtigsten physikalischen Hilfsmittel. Trotzdem sind physikalische Messungen allein kein vollständiger Ersatz für die Isolierung und sorgfältige Charakterisierung reiner chemischer Individuen.

Es wurde erwähnt, daß unser Syntheseplan zum Teil auf der Hoffnung beruhte, daß in einem Porphyrin mit einer β -Propionsäureester-Seitenkette in γ -Stellung Wasserstoff-Atome aus dieser Seitenkette in den Kern und von dort in die peripheren Stellungen 7 und 8 wandern würden. Es ist daher sicher nicht schwer nachzuempfinden, wie groß unsere Freude und Erregung war, als spektroskopische Untersuchungen zu einem frühen Zeitpunkt unserer Arbeiten zeigten, daß ein solches Porphyrin — es handelte sich um die Verbindung XXVIII — durch Behandlung mit Säure unter verschiedenen Bedingungen tatsächlich zum Teil in ein Chlorin umgewandelt werden konnte. Uns war klar, daß die beiden Substanzen miteinander im Gleichgewicht standen. Da Chlorine und Porphyrine auf Grund ihrer unterschiedlichen Basizität aber leicht zu trennen sind, gelang es uns, das Spektrum des praktisch reinen Chlorins aufzu-

nehmen (Abb. 1). Es besitzt eine auffallende Ähnlichkeit mit dem Spektrum (Abb. 2) einer vom Chlorophyll abgeleiteten Verbindung⁵⁾, des Neopurpurins 4, dem die Struktur LXV zugeschrieben worden war. Außerdem glich das Spektrum der zurückgewonnenen Porphyrin-Fraktion (obwohl sie nicht ganz rein war) so deutlich dem Spektrum des

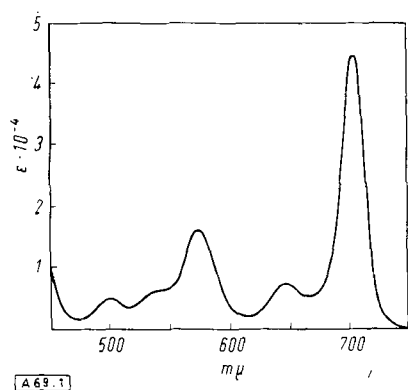


Abb. 1. Sichtbares Spektrum des Purpurins aus XXVIII in Methylenchlorid (Ordinateneinheiten willkürlich); sichtbares Spektrum des Purpurins aus LXII in Methylenchlorid (Ordinateneinheiten wie angegeben)

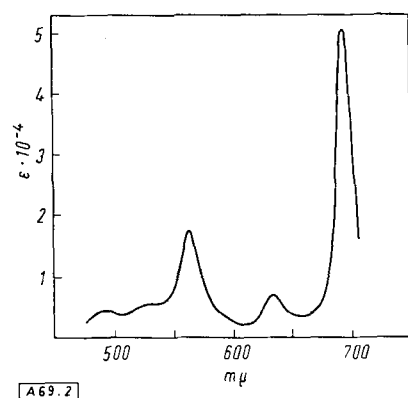
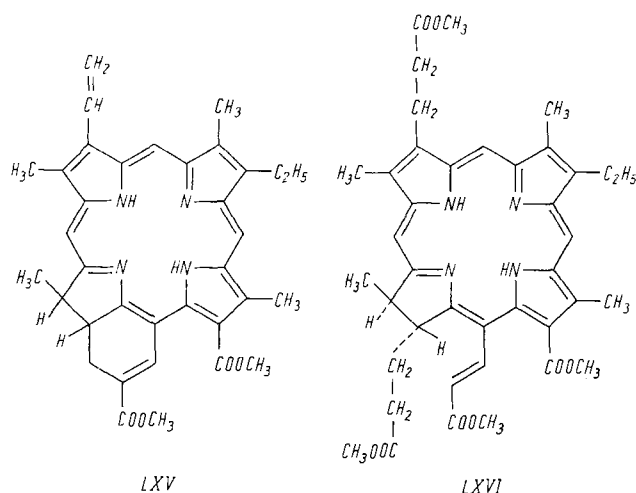


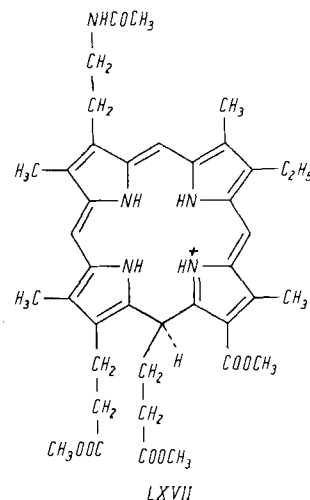
Abb. 2. Sichtbares Spektrum des Neopurpurins 4 (LXV) in Dioxan⁵⁾



Ausgangsmaterials XXVIII, daß nicht anzunehmen war, eine neue Verbindung habe sich gebildet. Unter diesen Umständen durften wir folgern, daß genau die Veränderung, auf die wir gehofft hatten, eingetreten war, und daß dem entstandenen Chlorin (genauer: dem entstandenen Purpurin) die Struktur LXVI zukam.

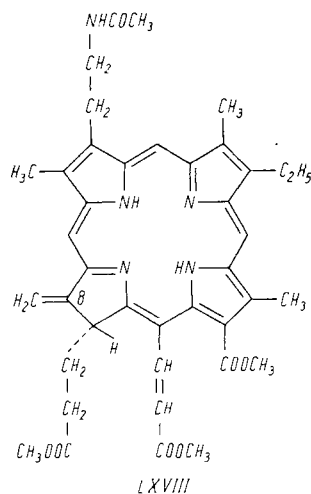
⁵⁾ H. Fischer u. M. Strell, Liebigs Ann. Chem. 538, 157 [1939].

Im Verlauf unserer Arbeiten lernten wir mehr über die zur Purpurin-Bildung notwendigen Bedingungen, und als uns das Porphyrin LI zugänglich wurde, unterwarfen wir es mit ähnlichem Erfolg der gleichen Reaktion. Unsere Arbeitshypothese über die Art der eingetretenen Veränderung wurde auch durch die Elementaranalyse der ersten wenigen Milligramm kristallinen Purpurins, die wir aus LI erhalten hatten, noch nicht erschüttert. Die zwei H-Atome, um die sich die tatsächliche Zusammensetzung des Produktes von der zunächst angenommenen Formel unterscheidet, fallen bei einer Verbindung dieser Größe in den Analysenergebnissen kaum ins Gewicht. Sobald das Porphyrin LI und das neue Purpurin aber in genügender Menge vorhanden waren, um sorgfältige Untersuchungen des sich von beiden Seiten her einstellenden Gleichgewichtes zu ermöglichen und die beiden miteinander im Gleichgewicht stehenden Komponenten in reiner, kristalliner Form isoliert werden konnten, erwies es sich, daß das zurückgewonnene Porphyrin doch eine neue Verbindung war. Sein Schmelzpunkt lag um fast 20 °C höher als der von LI und sein IR-Spektrum war anders. Selbst im Gebiet des sichtbaren Lichtes ergaben sorgfältige quantitative Bestimmungen an den reinen Substanzen Unterschiede in den Spektren. Danach gelangten wir rasch zur richtigen Deutung der Porphyrin → Purpurin-Umwandlung. Elementaranalyse sowie die Beobachtung, daß sich das neue Porphyrin unter schwach sauren Bedingungen unter Verbrauch von 1/2 Mol Sauerstoff aus LI bildet und wieder zu LI reduziert werden kann, ergaben die Formel LXII. Daß beide Porphyrine LI und LXII trotz der konjugierten Acrylsäure-Seitenkette in LXII ähnliche Elektronenspektren haben, ließ sich mit der Annahme erklären, daß sterische Faktoren der Seitenkette eine Orientierung, in der sich ihre π -Elektronen-Orbitale mit denen des Porphyrinkernes überlappen, nicht gestatten. Interessanterweise bildet sich das Porphyrin LXII und das Purpurin LXIII aus dem gesättigten Porphyrin LI durch Behandlung mit Säure auch dann, wenn kein Sauerstoff zugegen ist. Das läßt sich ohne Schwierigkeiten so deuten, daß Phlorinsalze und Porphyrine in einem Redox-Gleichgewicht stehen können, derart, daß man bei der Umsetzung von LI mit LXI das Dehydroporphyrin LXII und das Phlorinsalz LXVII erhält.



Die Möglichkeiten für die reversible Umwandlung des Porphyrins LXII in ein Purpurin schienen uns begrenzt, umso mehr als das Spektrum des Purpurins (Abb. 1) anzeigte, daß die α,β -ungesättigte Seitenkette in γ -Stellung des Ausgangsmaterials im Produkt erhalten geblieben war. So kamen eigentlich nur zwei Möglichkeiten in Betracht: Bildung von LXVIII durch Verschiebung von Doppelbin-

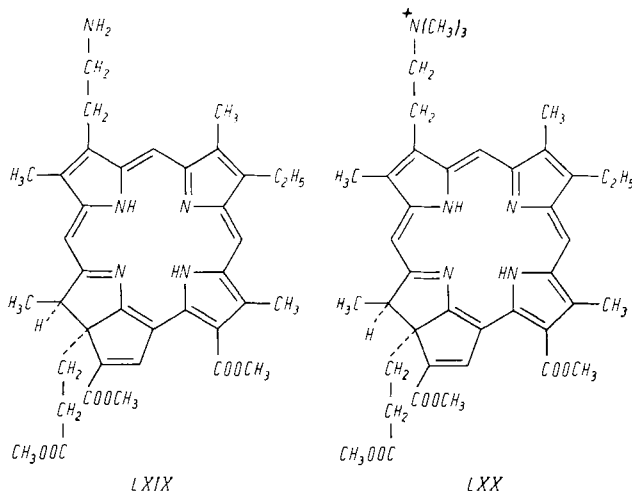
dungen oder eine Cyclisierung zu LXIII. Die Struktur LXVIII verlor in dem Maße an Wahrscheinlichkeit, wie alle Versuche, eine neue exocyclische Doppelbindung an



C-8 nachzuweisen, erfolglos blieben. Dagegen ergab sich für die Cyclisierung im Verlauf der weiteren Entwicklung bald ein eindeutiger Beweis.

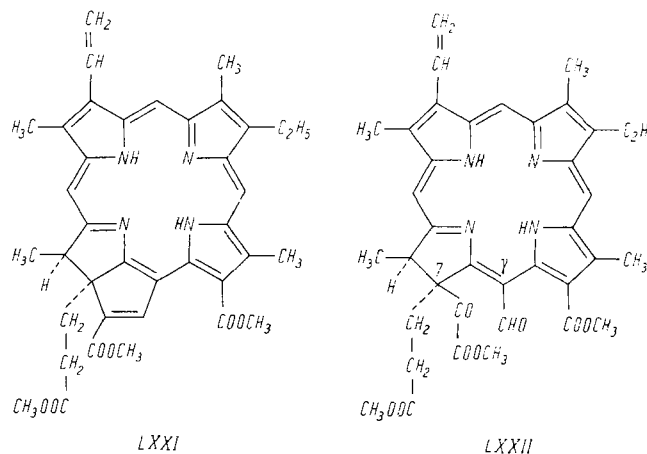
Vollendung der Chlorophyll-Synthese

Mit der Bildung des Purpurins LXIII war unsere Aufgabe, zwei H-Atome an C-7 und C-8 einzuführen, zur Hälfte getan, denn an C-8 befand sich jetzt ein H-Atom. Es sei betont, daß die Methode seiner Einführung insofern besonders befriedigt, als das H-Atom nur in die gewünschte Position gelangen kann. Es war nun notwendig, die Gruppierung, aus der das erste H-Atom stammte, an C-7 durch ein zweites H-Atom zu ersetzen. Zunächst ist jedoch eine einfache, aber wichtige Veränderung an einer anderen Stelle des Moleküls zu erwähnen: die Acetylamino-Gruppe des Purpurins LXIII ließ sich mit heißer, 1 N methanolischer Salzsäure glatt hydrolysieren. Behandlung der Amino-Verbindung LXIX mit überschüssigem Methylsulfat und methanolischer Natronlauge ergab direkt das Vinyl-purpurin LXXI in hoher Ausbeute. Offenbar unterliegt das intermediär auftretende Trimethylammonium-Derivat LXX glatt einem



Hofmannschen Abbau, was nicht überrascht. Das neue Purpurin LXXI ließ sich nun in höchst ungewöhnlicher und nützlicher Weise verändern: Bestrahlt man es in Gegenwart von Sauerstoff kräftig mit sichtbarem Licht, so bildet sich rasch und glatt der Keto-aldehyd LXXII. Die Reaktion ist sehr selektiv, denn weder das Chlorin-Ringsystem noch die Vinylgruppe werden im geringsten angegriffen. Es ist gut möglich, daß die Spannung des fünfgliedrigen Ringes

in LXXI für diese Selektivität verantwortlich ist, aber wir vermuten, daß elektronische Einflüsse, die wir im Augenblick noch nicht näher zu beschreiben vermögen, eine mindestens ebenso große Rolle spielen. Auf jeden Fall ist es nicht mehr als recht und billig, daß auch eine photochemische Reaktion zur Chlorophyll-Synthese beiträgt.



Daß sich das Photo-Oxydationsprodukt LXXII mit einer Aldehydgruppe in γ -Stellung ohne Verlust von C-Atomen aus LXXI bildet, ist ein klarer Beweis dafür, daß LXXI einen carbocyclischen Ring mit einer Doppelbindung enthält. Die Aldehydgruppe gab sich zuerst durch die Ähnlichkeit der sichtbaren Spektren von LXXII (Abb. 3) und Purpurin 5 (Abb. 4) zu erkennen. Purpurin 5 ist eine bekannte Verbindung⁶⁾ der Struktur LXXV. Ein weiterer Beweis für die Aldehydgruppe ergab sich aus den IR-Spektren von LXXII und LXXV, die beide eine scharfe Bande im Frequenzge-

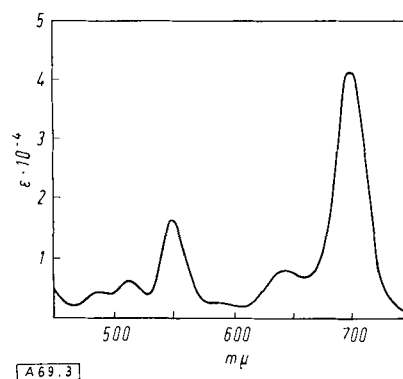


Abb. 3. Sichtbares Spektrum des Ketoaldehyds LXXII in Methylenchlorid

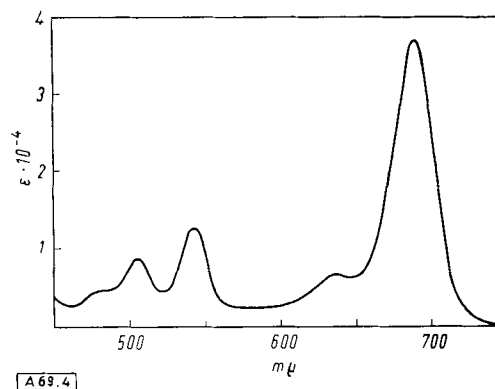
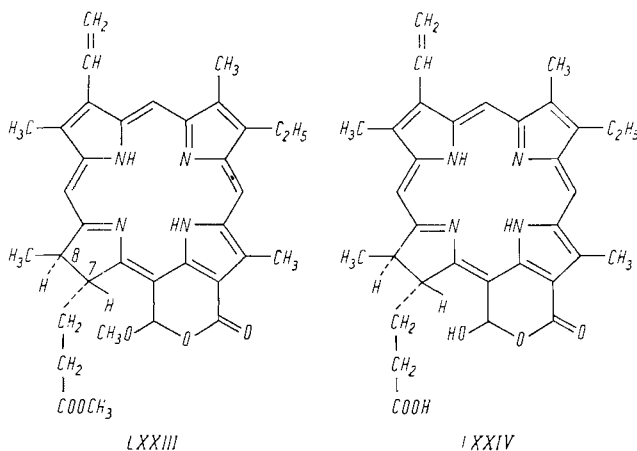


Abb. 4. Sichtbares Spektrum des natürlichen, vollsynthetisch optisch aktiven und vollsynthetisch racemischen Purpurin-5-dimethyl-esters (LXXV) in Methylenchlorid

⁶⁾ Vgl. H. Fischer u. A. Stern: Die Chemie des Pyrrols. Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig 1940, II. Band, 2. Hälfte, S. 115.

biet konjugierter Carbonylgruppen (1665 cm^{-1} bzw. 1670 cm^{-1}) besitzen. Den zwingendsten Beweis aber brachte ein anderes physikalisches Hilfsmittel und ein ungewöhnliches, erst kürzlich entdecktes Phänomen⁷⁾: das kernmagnetische Resonanzspektrum von LXXII enthält eine einzelne, sehr scharfe Bande bei $\tau = -1,22$. Eine ähnliche Bande ($\tau = -1,48$)⁸⁾ findet sich im kernmagnetischen Resonanzspektrum des Purpurins 5 (LXXV), aber sie tritt in den Spektren von Chlorinen und Porphyrinen, die keine Aldehydgruppe besitzen, nicht auf. Diese Banden lassen sich nur dem Proton der Aldehydgruppe zuordnen, dessen ohnehin sehr geringe Abschirmung durch den Ringstrom innerhalb des konjugierten, cyclischen π -Elektronensystems weiter vermindert wird. Zwar ist die bei sehr niedriger Frequenz liegende Bande die bemerkenswerteste Einzelheit im kernmagnetischen Resonanzspektrum von LXXII, aber auch alle anderen H-Atome dieser Verbindung lassen sich im vollständigen Spektrum erkennen. Es ist klar, daß die kernmagnetische Resonanz für die Chlorophyll-Chemie ebenso nützlich ist, wie für viele andere Gebiete.

Wenn die Formel LXXII für unser Photo-Oxydationsprodukt zutrifft, so mußte sich die Methoxalylgruppe an C-7 durch basische Reagentien leicht abspalten lassen. Das war in der Tat der Fall: als wir LXXII mit einer verdünnten, methanolischen KOH-Lösung behandelten, trat die erwartete Umsetzung ein. Gleichzeitig und unabhängig davon veranlaßte die Base die Aldehydgruppe zur Reaktion mit der Carbomethoxygruppe an C-6, und es entstand das Methoxylacton LXXIII. Dieses ist das Racemat des Isopurpurin-5-methylesters, der vor vielen Jahren in Fischers Laboratorium⁹⁾ durch Abbau von Chlorophyll dargestellt,



damals allerdings falsch formuliert wurde. So waren wir an dieser Stelle erstmals in der Lage, eine Beziehung zu Derivaten des natürlichen Chlorophylls herzustellen. Die in Lösung aufgenommenen IR-Spektren sowie die sichtbaren Spektren beider Verbindungen, des synthetischen racemischen Esters und des optisch aktiven Materials natürlicher Herkunft, waren in jeder Hinsicht identisch. Es ist wichtig, daß die Synthese des Isopurpurin-5-methylesters die trans-Stellung der H-Atome an C-7 und C-8 bestätigt. Bei elektrophilen Substitutionen am Kohlenstoff besteht ohnehin eine Tendenz zur Erhaltung der Konfiguration¹⁰⁾. Sie wird hier unterstützt durch die Tatsache, daß bei einer Inversion an C-7 die Propionsäureester-Seitenkette durch die vom γ -Substituenten besetzte Molekülebene wandern müßte.

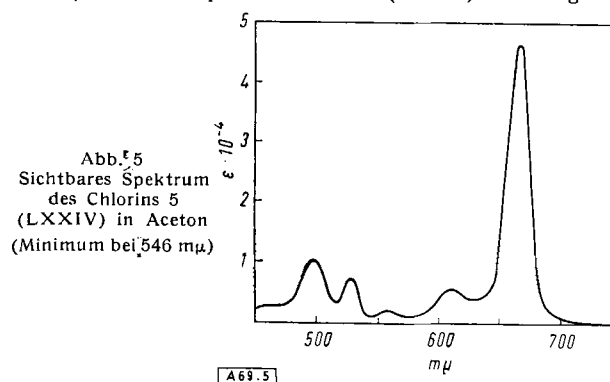
⁷⁾ J. A. Pople, J. chem. Physics 24, 1111 [1956]; C. E. Johnson jr. u. F. A. Bovey, ebenda 29, 1012 [1958]; E. D. Becker u. R. B. Bradley, ebenda 31, 1413 [1959]; J. Ellis, A. H. Jackson, G. W. Kenner u. J. Lee, Tetrahedron Letters 1960, Nr. 2, 23.

⁸⁾ G. V. D. Tiers, J. phys. Chem. 62, 1151 [1958].

⁹⁾ H. Fischer u. M. Strell, Liebigs Ann. Chem. 540, 232 [1939].

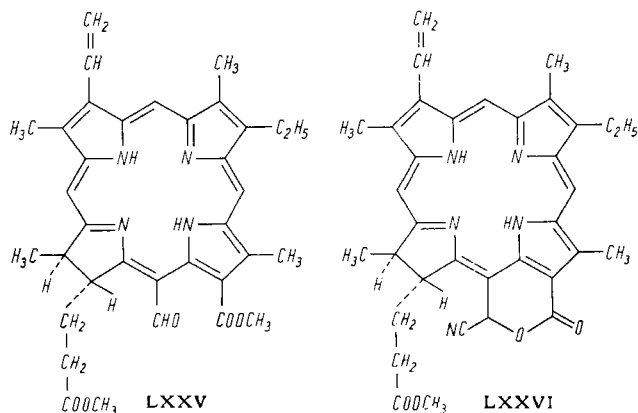
¹⁰⁾ D. J. Cram u. Mitarb., J. Amer. chem. Soc. 81, 5740–5790 [1959].

Bei der Hydrolyse des synthetischen Isopurpurin-5-methylesters mit sehr verdünnter Natronlauge in Dioxan/Wasser entsteht racemisches Chlorin 5 (LXXIV), das in ein Gemisch diastereomerer Chinin-Salze (!) überführt wurde. Die Trennung dieses Gemisches war nicht besonders einfach, denn beide Salze kristallisieren. Sobald wir aber die richtigen Bedingungen gefunden hatten, verlief die Trennung mit einem hohen Wirkungsgrad. Eine der Komponenten entsprach in ihrer Kristallform, ihrem sichtbaren Spektrum und ihrem Drehvermögen dem aus natürlichem Material gewonnenen Chininsalz, und die gleiche Übereinstimmung bestand zwischen dem aus dieser Komponente regenerierten und natürlichem¹¹⁾ Chlorin 5. Die Bestimmung des Drehvermögens der sehr tieffarbigen Verbindungen der Chlorophyll-Reihe kann ein ziemlich schwieriges Problem sein¹²⁾, aber Chlorin 5 besitzt zum Glück bei $546\text{ m}\mu$ ein Absorptionsminimum (Abb. 5) und zugleich



eine hohe spezifische Drehung (synthetisch: $[\alpha]_{546,07}^{23} = +1810^\circ$, natürlich: $[\alpha]_{546,07}^{23} = +1823^\circ$. Chininsalze: synthetisch: $[\alpha]_{546,07}^{23} = +1236^\circ$, natürlich: $[\alpha]_{546,07}^{23} = +1220^\circ$). Da es im Quecksilber-Emissionsspektrum eine sehr intensive Linie bei $546,07\text{ m}\mu$ gibt, die auch im Rudolf-Rotationsdispersions-Polarimeter vorhanden ist, ergab sich in unserem Fall ohne große Schwierigkeiten ein vernünftiges Verhältnis aus Strahlungsenergie und Konzentration der Lösung.

Das aus dem Racemat gewonnene Chlorin 5 wurde mit Diazomethan in vollkommen synthetischen, optisch aktiven Purpurin-5-dimethylester (LXXV) überführt, der in allen Details mit einer Probe natürlichen Ursprungs⁹⁾ identisch war. Ein Zwischenfall gab dem Identitätsbeweis gewissermaßen eine besondere Strenge: Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und sichtbares Spektrum waren bereits untersucht worden, und es blieben die IR-Spektren. Als diese in KBr-Preßlingen gemessen wurden, erwiesen sie

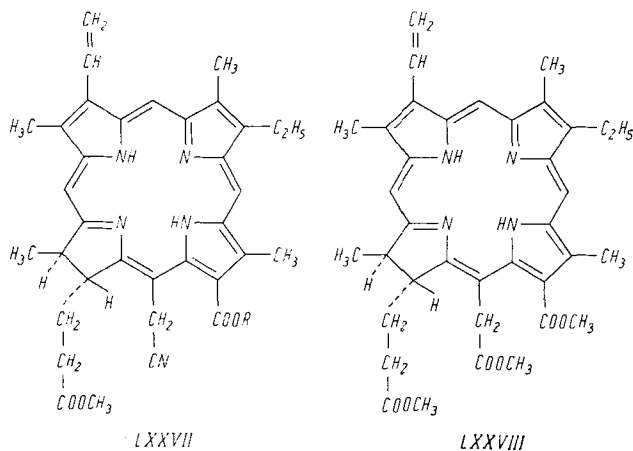


¹¹⁾ Vgl. H. Fischer u. M. Conrad, Liebigs Ann. Chem. 538, 152 [1939].

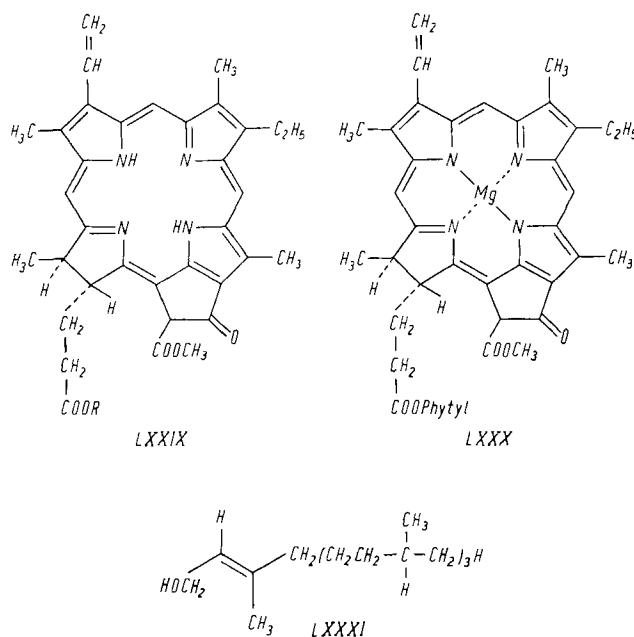
¹²⁾ A. Stoll u. E. Wiedemann, Helv. chim. Acta 16, 307 [1933]; H. Fischer u. A. Stern, Liebigs Ann. Chem. 519, 58 [1935]; F. Pruckner, A. Oestreicher u. H. Fischer, ebenda 546, 41 [1940]; W. Broser u. W. Lautsch, Z. Naturforsch. 6b, 369 [1951].

sich als gänzlich verschieden! Unsere Bestürzung verschwand jedoch, als wir feststellten, daß die synthetische Verbindung in sehr langen dünnen Prismen, das natürliche Material dagegen in großen hexagonalen Platten kristallisiert war. Sobald beide Proben in der gleichen Kristallform vorlagen, ergaben sich vollkommen identische Spektren.

Eine kurze Behandlung des Purpurin-5-dimethylesters (LXXV) mit HCN und Triäthylamin in Dichlormethan ergab in hoher Ausbeute das Cyanolacton (LXXVI)¹³. Dieses reduzierten wir mit Zink und Essigsäure in sehr kurzer Zeit zur Säure (LXXVII, R = H), die mit Diazomethan in den Methylester (LXXVIII, R = CH₃) überführt wurde. Dessen Behandlung mit methanolischer Salzsäure führte



unter Methanolyse der Nitrilgruppe zum Chlorin-e₈-trimethylester (LXXVIII = VIII), der nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt, sichtbarem Spektrum und IR-Spektrum (in Methylenchlorid und in KBr) mit einer authentischen Probe übereinstimmte. Unser Ziel war damit erreicht, die Synthese des Chlorophylls a vollständig, denn wir haben bereits erwähnt, daß der kurze Weg vom Chlorin e₈ zum Chlorophyll a schon von Willstätter und Hans Fischer in ihren frühen Arbeiten beschrieben wurde. So erhält man durch Dieckmann-Kondensation des Esters mit Natrium-methylat Methyl-phäophorbid a (LXXIX, R = CH₃), dessen eine esterartig gebundene Methylgruppe chemisch oder enzymatisch durch einen Phytylrest ersetzt werden kann. In das so entstandene Phäophytin a (LXXX, R = Phytyl)



führt man mit Hilfe eines basischen Magnesiumhalogenids ein Magnesium-Atom ein und kommt so zum Chlorophyll a (LXXX = I). An dieser Stelle sollten die Arbeiten von Burrell, Jackman und Weedon²) nicht vergessen werden, die erst im vergangenen Jahr die Stereochemie des optisch aktiven Phytols (LXXXI) klärten und die Substanz synthetisierten, die zwar in der Chemie des Chlorophylls nur eine untergeordnete Rolle spielt, trotzdem aber ein integrierender Bestandteil des vollständigen Moleküls ist.

Rückblick und Ausblick

Die Totalsynthese des Chlorophylls a ist eine endgültige Bestätigung der auf Grund analytischer und abbauender Untersuchungen für den Blattfarbstoff abgeleiteten Struktur. Nachdem so unser synthetisches und strukturelles Interesse am Chlorophyll einen erfolgreichen Abschluß gefunden hat, ist es vielleicht angebracht, die Entwicklung unserer Untersuchung in einer sehr allgemeinen Betrachtung zusammenzufassen. Unsere Arbeit hat für jede Einzelheit der Struktur des Chlorins e₈ klare, eindeutige und neue Beweise erbracht. Wie bei jedem Unternehmen dieses Umfanges stand an seinem Beginn eine ausführliche Planung. Das Maß, in dem sich unsere Pläne als realisierbar erwiesen, ist sehr erfreulich, aber mindestens ebenso sehr haben Entdeckungen und durch Beobachtung und Experiment erworbenes Verständnis zum Fortschritt unserer Untersuchungen beigetragen. Wir lernten und fanden vieles, was man vorher nicht hätte wissen oder bestenfalls ungefähr ahnen können. Das Faszinierende der Chlorophyll-Chemie ist damit bei weitem nicht erschöpft, im Gegenteil: uns scheint, daß unsere Arbeiten mehr neue Wege öffneten, als sie durchquerten, und wir glauben, daß sich auf diesem Gebiet noch eine Fülle neuer chemischer Erkenntnisse ergeben wird.

Mir bleibt noch, mit aller Wärme denen zu danken, die mit mir gearbeitet haben. Während des ersten Jahres (1956/57) waren es Dr. John M. Beaton, Dr. Gerhard Closs, Dr. Albert Langemann und Dr. Zdenek Valenta, die Vorversuche ausführten, die Gültigkeit der geplanten Porphyrin-Synthese sicherten und einen wichtigen Anhaltspunkt für die Umwandlung von Porphyrinen in Chlorine fanden. 1957/58 traten Dr. William A. Ayer, Dr. John Hannah und Dr. Fred P. Hauck an ihre Stelle. Sie entwickelten und verbesserten die Verfahren zur Synthese der Dipyrrylmethan-Zwischenprodukte, vollbrachten herkulische präparative Leistungen und verhalfen unseren Untersuchungen über die Chlorin-Bildung zu weiterem Verständnis. Sie wurden (1958/59) durch Dr. Raymond Bonnett, Dr. Hans Dutler, Dr. Shô Itô, Dr. Jürgen Sauer und Dr. Heinrich Volz abgelöst, deren Verdienst es war, die orientierende Porphyrin-Synthese entstehen zu lassen. Von ihnen blieb Dr. Dutler noch ein halbes Jahr zusammen mit Dr. Paul Buchschacher, Dr. Friedrich Bickelhaupt, Dr. Eugene Le Goff, Dr. Willy Leimgruber und Dr. Walter Lwowski, von denen die Arbeit zu ihrem erfolgreichen Abschluß gebracht wurde. Es war ein großes Privileg, mit ihnen die Freuden und Leiden eines langen und faszinierenden Weges zu teilen. Schließlich danken wir alle den National Institutes of Health, der National Science Foundation sowie der Research Corporation für ihre großzügige Unterstützung, Chas. Pfizer and Co., Inc., für Unterstützung und wertvolle Hilfe bei der Synthese der Ausgangsstoffe in größerem Maßstab, Prof. Dr. Arthur Stoll und der Sandoz AG. für ein Geschenk von Methylphäophorbid a sowie Dr. Stephan Sallay und Dr. Wolfgang H. F. Sasse für ihre zeitweilige Mitarbeit.

Übersetzt von Dr. H. Grünwald, Heidelberg
Eingegangen am 9. August 1960 [A 69]

¹³) Vgl. H. Fischer u. M. Strell, Liebigs Ann. Chem. 543, 157 [1940].