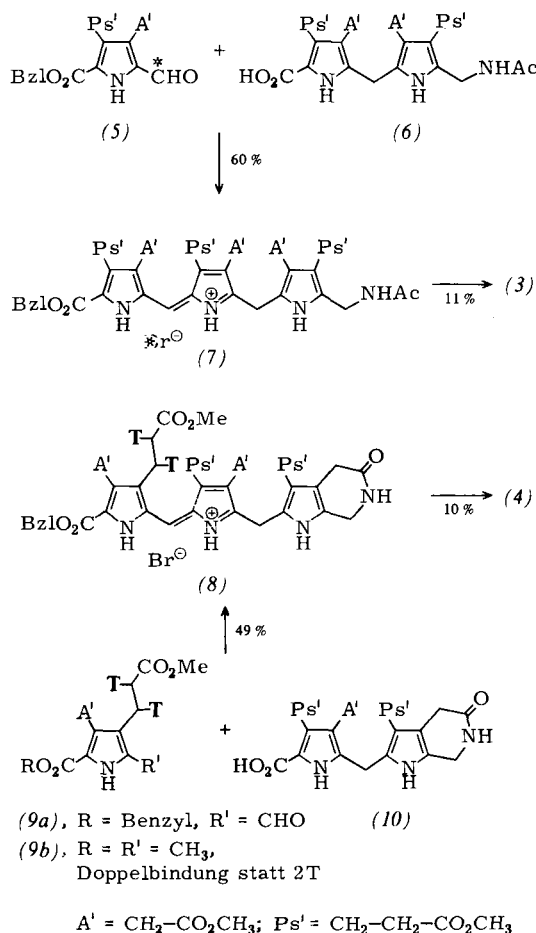


Depotverbindungen (7) und (8) führen, aus denen (3) bzw. (4) durch einfache, milde Reaktionen freigesetzt werden können. Zur Markierung der beiden Tripyrrole wurden Radioisotope verschiedener Strahlungsenergie verwendet, damit die Einzeleinbauquoten [von (3) und (4)] nach gemeinsamer Inkorporation durch Radioaktivitätsmessung des Biosyntheseprodukts Häm (2) direkt bestimmt werden können. Die Markierungspositionen waren so gewählt, daß die ^{14}C - bzw. ^3H -Isotope a) im Verlauf der vielstufigen Synthesen von (3) und (4) möglichst spät eingeführt, b) bei biogenetischen Umwandlungen nicht abgespalten werden und c) im Häm (2) durch einfachen Abbau lokalisierbar sind.



^{14}C -markiertes Edukt für die Synthese des Tripyrrols (7) war der durch Vilsmeier-Formylierung mit [^{14}C]-Dimethylformamid/ POCl_3 ^[7] gewonnene Pyrrolcarbaldehyd (5). Dieser wurde in einem Schritt (HBr/MeOH) mit dem Dipyrrolylderivat (6) unter gleichzeitiger Decarboxylierung zur dreikernigen Verbindung (7) kondensiert: Fp = 92–93°C; FD-MS (12 kV): m/e = 902 (58%, $\text{M}^+ - \text{HBr}$); ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 13.22, 12.91, 10.36 (3s, 3 Pyrrol-NH). Unter gleichen Bedingungen gelang die Kondensation des tritiierten Pyrrolcarbaldehyds (9a) mit dem Dipyrrolylderivat (10) zu (8): Fp = 153–155°C; FD-MS (11 kV): m/e = 829 ($\text{M}^+ - \text{HBr} + \text{H}$); ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 11.36 (2H), 10.02 (1H) (3 Pyrrol-NH). Das Tritium wurde katalytisch mit 5 Ci T_2/Pd und 73% Radioaktivitätsausbeute in die Pyrrolylacrylsäure (9b) eingeführt. Anschließende Umesterung und selektive Oxidation mit Sulfurylchlorid ergab (9a).

Aus den Hydrobromiden (7) und (8) ließen sich nach Überführung in die freie Base (NH_3), Hydrogenolyse des Benzylesters (H_2/Pd), Decarboxylierung ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, 0°C) und alkalische Verseifung (2 N KOH, 20°C) in vier Reaktionsschrit-

ten mit den angegebenen Gesamtausbeuten die markierten Tripyrrole (3) bzw. (4) darstellen.

Arbeitsvorschrift

(7): Eine Lösung von 418 mg (1.08 mmol, 2.5 mCi) (5) und 624 mg (1.08 mmol) (6) in 25 ml Methanol wurde mit 0.8 ml 47proz. HBr versetzt und 4 h bei 20°C gerührt. Nach 21 Tagen im Tiefkühlschrank waren 644 mg (60%) (7) mit 1.45 mCi (58%) auskristallisiert.

Eingegangen am 23. Juni 1977 [Z 770a]

CAS-Registry-Nummern:

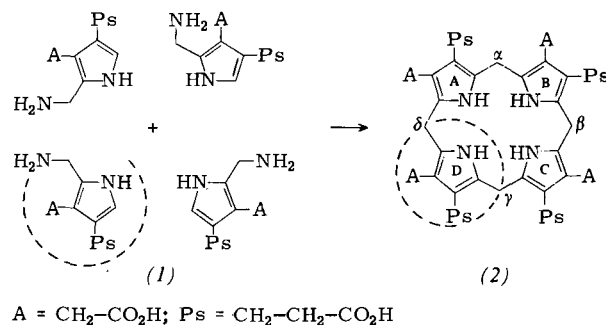
(1): 1976-85-8 / (2): 14875-96-8 / (3): 63448-77-1 / (4): 63448-78-2 / (5): 63448-79-3 / (6): 63448-80-6 / (7): 63448-81-7 / (8): 63448-82-8 / (9a): 63448-83-9 / (9b): 63448-84-0 / (10): 50622-69-0.

- [1] Tetrapyrrol-Biosynthese, 6. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. – 5. Mitteilung: B. Franck, A. Rowold, Ch. Wegner, H.-G. Eckert, Phil. Trans. R. Soc. London B 273, 181 (1976).
- [2] B. Franck, D. Gantz, F.-P. Montforts, F. Schmidchen, Angew. Chem. 84, 433 (1972); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 11, 421 (1972).
- [3] A. I. Scott, C. A. Townsend, K. Okada, M. Kajiura, P. J. Whitman, R. J. Cushley, J. Am. Chem. Soc. 94, 8267 (1972).
- [4] O. T. G. Jones, Phil. Trans. R. Soc. London B 273, 207 (1976); siehe auch Lit.-Zusammenstellung in D. Ranganathan, S. Ranganathan: Art in Biosynthesis, Vol. I, Academic Press, New York 1976, S. 40.
- [5] B. Frydman, R. B. Frydman, Acc. Chem. Res. 8, 201 (1975); R. B. Frydman, A. Valasinas, S. Levy, B. Frydman, FEBS Lett. 38, 134 (1974).
- [6] S. Turner: The Design of Organic Synthesis. Elsevier, Oxford 1976, S. 70; L. Velluz, J. Valls, J. Mathieu, Angew. Chem. 79, 774 (1967); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 6, 778 (1967).
- [7] B. Franck, D. Gantz, F. Hüper, Angew. Chem. 84, 432 (1972); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 11, 420 (1972).

Häm-Biosynthese aus [^{14}C]- und [^3H]-markierten Tripyrrolen^[1]

Von Burchard Franck, Gregor Fels und Günter Ufer^[*]

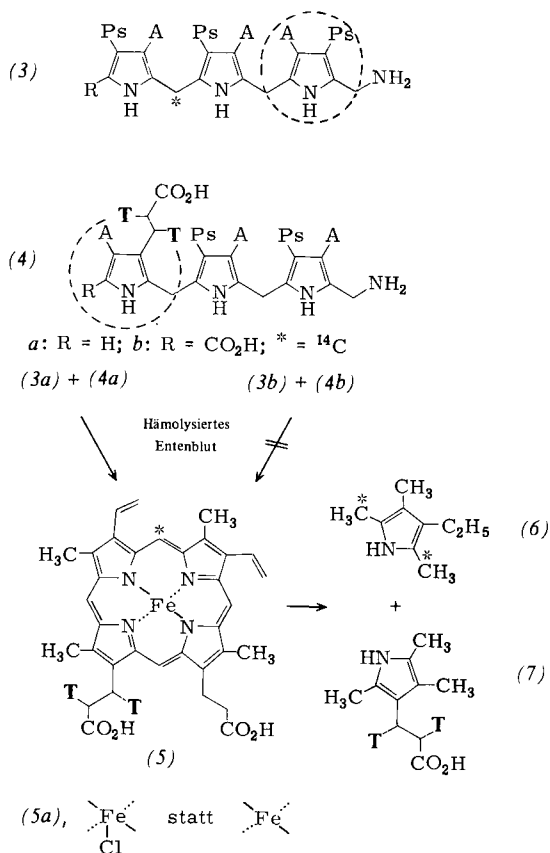
Die Biosynthese des Blutfarbstoffs Häm [(5), T = H] erfolgt aus vier Molekülen Porphobilinogen (1)^[2] über Uroporphyrinogen III (2)^[3], wobei ein Pyrrolkern (im punktierten Kreis) „umgedreht“ eingebaut wird^[4]. Der Verlauf der Kondensation von (1) zu (2) sowie der Zeitpunkt der lebenswichtigen^[5] „Pyrrol-Umkehr“ sind immer noch ungewiß^[6, 7]. Tripyrrole wurden häufig als Zwischenstufen der Häm-Biosynthese diskutiert. Aufschlußreiche experimentelle Befunde konnten wir nun durch Biosyntheseversuche mit den [^{14}C]- bzw. [^3H]-markierten Tripyrrolen (3a) und (4a)^[1] gewinnen.



Bisherige Untersuchungen zur Häm-Biosynthese aus isomeren Dipyrrolen und anderen Oligopyrrolen führten zu

[*] Prof. Dr. B. Franck, Dipl.-Chem. G. Fels, Dipl.-Chem. G. Ufer
Organisch-chemisches Institut der Universität
Orléans-Ring 23, D-4400 Münster

widersprüchlichen Aussagen^[6,8]. Dies kann auf geringe Substanzmengen (nmol), Schwankung der Enzymaktivität in Vergleichsansätzen und Neigung der reaktiven Oligopyrrole zur nichtenzymatischen Kondensation („Chemischer Blindwert“)^[7] zurückgeführt werden. Um derartige Beeinträchtigung



gen zu vermeiden, wurde die vielstufige Totalsynthese von (3a) und (4a) auf Produktmengen im mmol-Bereich dimensioniert. Damit die beiden Tripyrrole konkurrierend in einem Ansatz an das hämbildende Enzymsystem appliziert werden konnten, waren sie mit verschiedenen Isotopen markiert worden. Eine zuverlässige Bestimmung des „chemischen Blindwertes“^[8] ergab sich durch die Beobachtung, daß die ebenfalls synthetisierten Carboxytripyrrrole (3b) und (4b) für das Enzymsystem inert sind, in der chemischen Kondensation jedoch mit den Tripyrrolen (3a) bzw. (4a) übereinstimmen.

In 17 Einzelversuchen wurden Gemische der Tripyrrole (3a) und (4a) sowie der Carboxyderivate (3b) und (4b) in verschiedenen Mengen (0,5–4 mg) während 5 und 24 h bei 32°C mit je 25 ml hämolysiertem Entenblut^[3,9] inkubiert. Das anschließend isolierte Hämin (5a) (90–117 mg) wurde bis zur konstanten Radioaktivität gereinigt.

Tabelle 1. Konkurrierende Inkorporation der ${}^{14}\text{C}$ - und ${}^3\text{H}$ -markierten Tripyrrole (3a) und (4a) sowie (3b) und (4b) in Hämin (5a) während 5 h.

Radioaktivität der Tripyrrole [μCi]	Radioaktivität des Hämins [μCi]	Einbau der Radioaktivität der Tripyrrole in Hämin
(3a) ${}^{14}\text{C}$: 2.37	${}^{14}\text{C}$: 0.0122	${}^{14}\text{C}$: 0.51 %
(4a) ${}^3\text{H}$: 5.07	${}^3\text{H}$: 0.0118	${}^3\text{H}$: 0.23 %
(3b) ${}^{14}\text{C}$: 4.09	${}^{14}\text{C}$: 0.00034	${}^{14}\text{C}$: 0.008 %
(4b) ${}^3\text{H}$: 23.8	${}^3\text{H}$: 0.00191	${}^3\text{H}$: 0.008 %

Die Versuchsergebnisse in Tabelle 1 zeigen, daß beide Tripyrrole (3a) und (4a) signifikant – (3a) jedoch 2,2-mal rascher – in Häm umgewandelt werden. Aus den geringen

Einbauwerten der unnatürlichen Carboxytripyrrrole (3b) und (4b) geht zuverlässig hervor, daß der „chemische Blindwert“ unter den Versuchsbedingungen vernachlässigt werden kann.

Die konkurrierende Inkorporation von (3a) und (4a) ermöglichte somit den Nachweis, daß das Enzymsystem des Entenblutes neben der bevorzugten Biosynthesestufe auch isomere Oligopyrrole verwerten kann. Dies könnte zu einer partiellen Ausbreitung der ${}^{14}\text{C}$ - und ${}^3\text{H}$ -Markierung der Tripyrrole (3a) und (4a) im Häm führen. Durch chemischen Abbau des Hämins (5a) vom Biosyntheserversuch ließ sich das bestätigen. So enthielt das nach methylierender Spaltung ($\text{HI}/\text{CH}_2\text{O}$) gebildete Phyllopyrrol (6) neben ${}^{14}\text{C}$ 31 % der ${}^3\text{H}$ -Radioaktivität des Hämins (5a) und die Phyllopyrrolcarbonsäure (7) neben ${}^3\text{H}$ 35 % der ${}^{14}\text{C}$ -Radioaktivität.

Ähnlich wie in anderen Naturstoffbereichen kann das Enzym demnach zur Häm-Biosynthese nicht nur eine, sondern mehrere isomere Zwischenstufen verwenden, wenn auch verschieden gut. Durch diese Erkenntnis lassen sich scheinbar widersprüchliche Befunde^[6–8] mit anderen Vorstufen zwanglos erklären.

Eingegangen am 23. Juni 1977 [Z 770b]

CAS-Registry-Nummern:

(3a): 63448-77-1 / (3b): 63448-85-1 / (4a): 63448-78-2 / (4b): 63448-86-2 / (5a): 63527-98-0 / (6): 63448-87-3 / (7): 63448-88-4.

- [1] Tetrapyrrol-Biosynthese. 7. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. – 6. Mitteilung: B. Franck, G. Fels, G. Ufer, A. Rowold, Angew. Chem. 89, 676 (1977); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 16, Nr. 9 (1977).
- [2] E. I. B. Dresel, J. E. Falk, Biochem. J. 63, 80 (1956).
- [3] B. Franck, D. Gantz, F.-P. Montforts, F. Schmidtchen, Angew. Chem. 84, 433 (1972); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 11, 421 (1972).
- [4] A. R. Battersby, G. L. Hodgson, E. Hunt, E. McDonald, J. Saunders, J. Chem. Soc. Perkin I 1976, 273.
- [5] Ausbleiben der „Pyrrol-Umkehr“ führt zur Bildung von Uroporphyrinogen I, das nicht in Häm (5) umgewandelt werden kann, und ist Ursache einer angeborenen, tödlichen Blutkrankheit (Erythropoetische Porphyrie).
- [6] B. Frydman, R. B. Frydman, A. Valasinas, E. S. Levy, G. Feinstein, Phil. Trans. R. Soc. London B 273, 137 (1976).
- [7] A. R. Battersby, E. McDonald in K. M. Smith: Porphyrins and Metalloporphyrins. Elsevier, Oxford 1975, S. 61.
- [8] A. R. Battersby, E. McDonald, D. C. Williams, H. K. W. Wurziger, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1977, 113.
- [9] S. Granick, J. Biol. Chem. 232, 1101 (1958).

Anomale nucleophile Substitution am (Chlormethyl)silan: 1,2-Hydridverschiebung^[**]

Von Hubert Schmidbaur und Beate Zimmer-Gasser^[*]

(Chlormethyl)silan ist das β -Si-Analogon des Ethylchlorids:



Spektroskopische Untersuchungen^[1] haben für das „Silaethylchlorid“ eine deutlich verringerte C–Cl-Polarität ergeben, so daß Substitutionsreaktionen in manchen Fällen anders verlaufen sollten als bei der „echten“ Alkylverbindung. Während die früher studierten Quaternisierungen von Phosphanen^[2] wegen der geringen Affinität des Phosphors zum Silicium noch keine Anomalien zeigten [Reaktion (a)],

[*] Prof. Dr. H. Schmidbaur, Dipl.-Chem. B. Zimmer-Gasser
Anorganisch-chemisches Institut der Technischen Universität
Arcisstraße 21, D-8000 München 2

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.