

ANGEWANDTE CHEMIE

94. Jahrgang 1982

Heft 5

Seite 327–400

Aktuelle Probleme der Biosynthese des roten Blutfarbstoffs**

Von Burchard Franck*

Die Biosynthese des roten Blutfarbstoffs Häm verläuft über den Schlüsselbaustein Uroporphyrinogen III. In-vivo-Untersuchungen mit spezifisch ^{14}C - und ^3H -markierten Vorstufen zeigten, daß sich Uroporphyrinogen III im Organismus auf mehreren Haupt- und Nebenwegen bildet. Modellversuche nach dem Vorbild der Biosynthese führten zu einfachen, leistungsfähigen Synthesen für Uroporphyrin-Analoga sowie zur Erkenntnis, daß deren Bildung thermodynamisch stark begünstigt ist. Die solcherart verfügbaren, biologisch relevanten Porphyrine ermöglichen eine mechanistische Erklärung der lichtinduzierten Dermatosen bei Porphyrie-Erkrankungen und legen aussichtsreiche medizinische Anwendungen für Diagnose und Therapie nahe.

1. Einleitung

Jeder Kubikzentimeter menschlichen Bluts enthält 5 Milliarden rote Blutkörperchen (Fig. 1). Wichtigster Bestandteil der roten Blutkörperchen ist das Proteid Hämoglobin. Mit den fünf Litern Blut des erwachsenen Menschen wird fast ein Kilogramm Hämoglobin bewegt, das 1.3 Liter Sauerstoff binden und transportieren kann. Durch saure Hydrolyse läßt sich aus dem Hämoglobin der rote Blutfarbstoff, das Häm 1, abspalten. Davon hat jeder Mensch etwa 30 Gramm, die innerhalb von 120 Tagen durch die Biosynthese erneuert werden.

Die menschliche Weltbevölkerung erzeugt durch die Biosynthese im Jahr etwa 400 000 Tonnen Häm; diese Menge steht der industriellen Weltjahresproduktion an organischen Farbstoffen kaum nach. Wegen der lebenswichtigen Funktionen des Blutes nimmt die von zahlreichen Enzymen kontrollierte Häm-Biosynthese im Stoffwechsel der Organismen eine zentrale Stellung ein^[2]. Die Erforschung der Häm-Biosynthese ermöglichte

- 1) die Entdeckung biogenetischer Schlüsselbausteine,
- 2) einfache biomimetische Synthesen,
- 3) Verständnis und Therapie einiger Stoffwechselkrankheiten.

Zu 1: Bei biogenetischen Schlüsselbausteinen handelt es sich um Verbindungen, die – durch mehr oder weniger einfache enzymatische Reaktionen gebildet – ihrerseits Biosynthesevorstufen für eine große Gruppe weiterer Naturstoffe sind^[3].

Zu 2: Häufig lassen sich nach dem Vorbild der Biosynthese besonders einfache und leistungsfähige Laboratori-

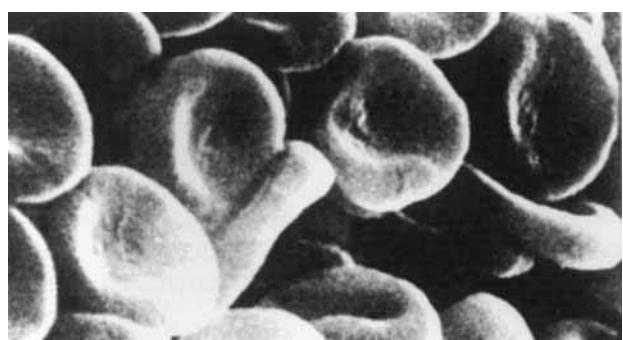


Fig. 1. Menschliche Erythrocyten im Rasterelektronenmikroskop (Vergrößerung ca. 4000fach) (aus [1]).

* Prof. Dr. B. Franck
Organisch-chemisches Institut der Universität
Orléansring 23, D-4400 Münster

** Nach einem Plenarvortrag (Richard-Kuhn-Gedächtnis-Vorlesung) bei der Chemiedozenten-Tagung in Tübingen am 24. März 1981.

umssynthesen für komplexe Naturstoffe entwickeln^[4]. Solche „biomimetische Synthesen“ brauchen nicht exakt unter den Bedingungen der Biosynthese abzulaufen^[5].

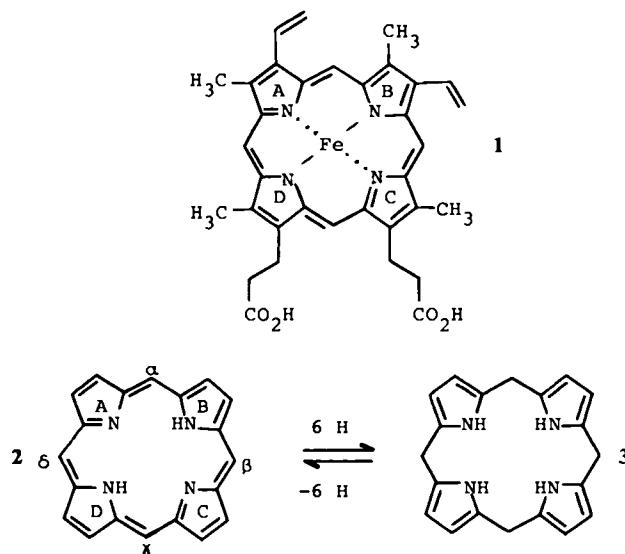
Zu 3: Im Netzwerk der Stoffwechselwege sind biogenetische Schlüsselbausteine die Knotenpunkte. Ist deren Bildung oder Umwandlung verändert, so kommt es zu Stoffwechselkrankheiten, z. B. den durch Störungen der Häm-Biosynthese verursachten Porphyrien^[5-7].

Diese drei Punkte bilden das Programm der folgenden Ausführungen. Zunächst wird der Erkenntnisstand bei der Häm-Biosynthese unter besonderer Berücksichtigung der Schlüsselbausteine erörtert. Anwendungen dieser Erkenntnisse für die Organische Chemie und für die Medizin schließen sich an.

2. Häm-Biosynthese

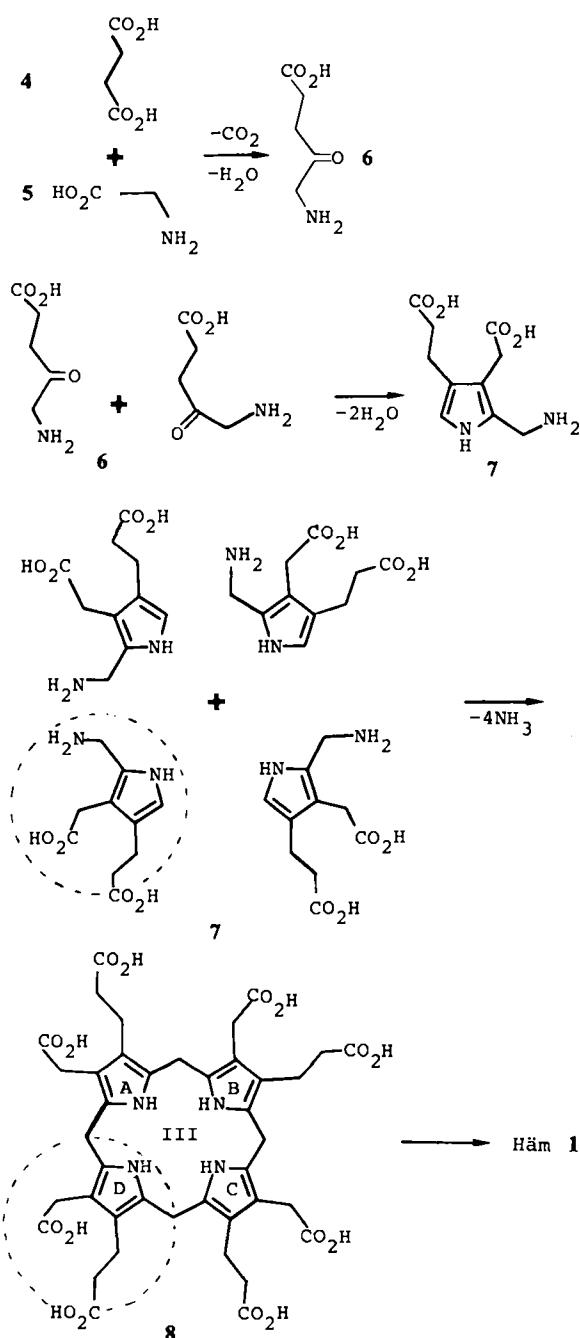
Das Grundgerüst des roten Blutfarbstoffs Häm **1** wird als Porphyrin **2** bezeichnet. Die Porphyrine enthalten ein stabiles, cyclisch konjugiertes [18]Annulensystem und sind tiefrot. Durch milde Reduktionsmittel lassen sie sich unter Anlagerung von sechs H-Atomen in die farblosen Porphyrinogene **3** umwandeln. Die Porphyrinogene sind reaktiver als die Porphyrine und werden z. B. schon durch Luftsauerstoff wieder zu Porphyrinen dehydriert.

Bisher sind etwa 30 biologisch aktive, cyclische Tetrapyrrole vom Typ der Porphyrine bekannt, zu denen neben Häm als wichtigste Verbindungen aus der Sicht des Menschen das Cytohäm der Cytochrome und die Chlorophylle



gehören^[8]. In Anbetracht seiner vergleichsweise komplizierten Struktur ist es erstaunlich, daß Häm im Organismus aus zwei sehr einfachen Bausteinen, nämlich Glycin **5** und Bernsteinsäure **4** entsteht^[9, 10]. Diese Entdeckung sowie die Aufklärung des weiteren Kondensationsverlaufs durch Shemin et al. gehören nach methodischer Originalität und Auswirkung zu den großen, nie umstrittenen Pionierleistungen der Biosynthese-Forschung^[9, 4c]. Shemin begann mit der Inkorporation von ^{[15]N}Glycin im Selbstversuch, arbeitete anschließend eine zuverlässige Metho-

dik mit hämolisierter Entenblut aus und konnte bereits vor 35 Jahren den Aufbau des Häm-Moleküls aus je acht Molekülen Glycin **5** und Bernsteinsäure **4** genau beschreiben. **5** und **4** bilden zunächst unter Decarboxylierung **5**-Aminolävulinsäure **6**, von der zwei Moleküle zum Monopyrrol Porphobilinogen **7** kondensieren^[25].



Vier Porphobilinogen-Einheiten ergeben unter Abspaltung von Ammoniak das Uroporphyrinogen III **8**. Auf dieser Stufe blieb die Aufklärung der Häm-Biosynthese längere Zeit stehen, weil man es für wenig aussichtsreich hielt, einen derart großen und komplizierten Biosynthese-Baustein wie **8** radioaktiv zu markieren und an das Enzymsystem der Häm-Biosynthese heranzubringen. Uns gelang 1972 die erste Totalsynthese eines spezifisch ¹⁴C-markierten Uroporphyrinogens III **8**^[11]. Dieses Produkt ließ sich durch hämoliertes Entenblut mit überraschend hoher Ausbeute in Häm umwandeln^[12], wobei Umlagerungen

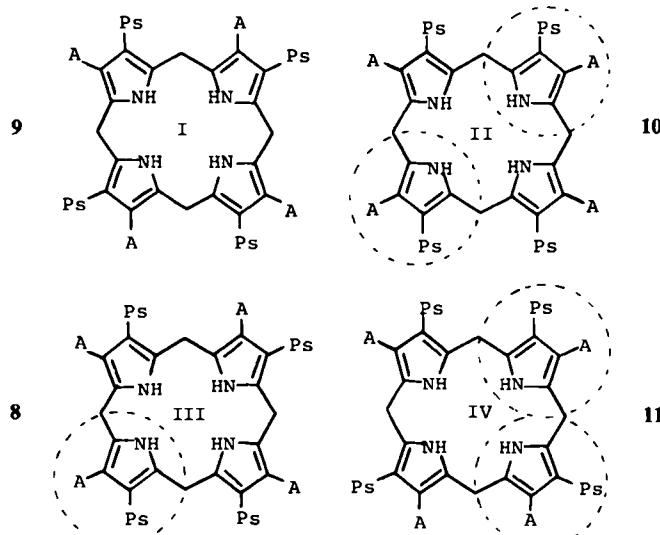
[*] "Biomimetic chemistry is the branch of organic chemistry, which attempts to imitate natural reactions and enzymatic processes as a way to improve the power of organic chemistry" (Breslow [4d]).

durch Bestimmung der Markierungspositionen im erhaltenen radioaktiven Hämin (1, FeCl statt Fe) ausgeschlossen werden konnten. Anschließend wiesen Scott et al.^[13] nach, daß 8 auch das Edukt für die Biosynthese des Vitamins B₁₂ durch Mikroorganismen ist. Es gilt seitdem als wahrscheinlich, daß sämtliche bisher bekannten cyclischen Tetrapyrrol-Naturstoffe Folgeprodukte des Uroporphyrinogens III sind, das sich somit als biogenetischer Schlüsselbaustein erweist^[3].

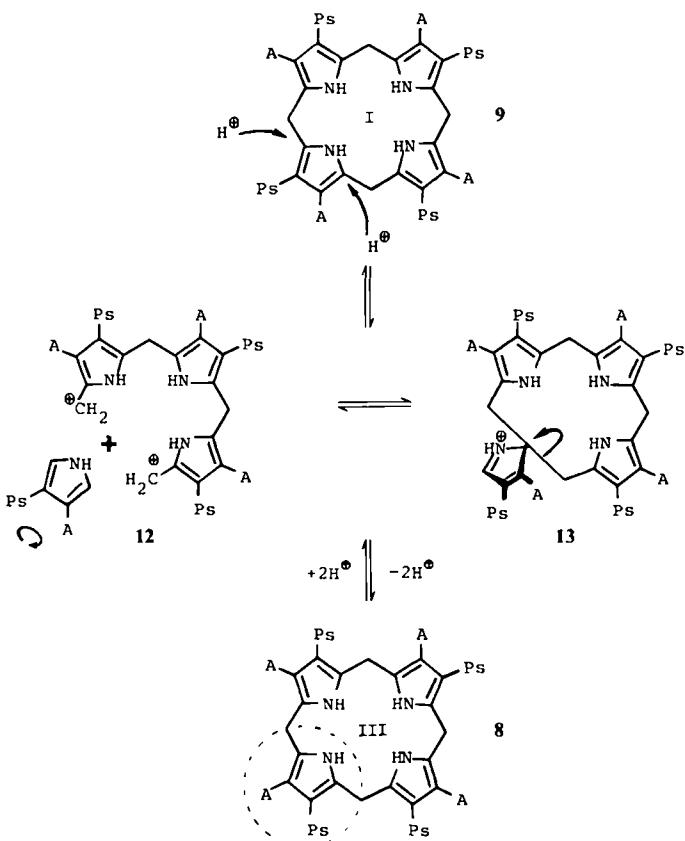
3. Zum Problem der „Pyrrol-Inversion“

Für den Mechanismus der Biosynthese des Uroporphyrinogens III 8 aus Porphobilinogen 7, der die Inversion eines Pyrrolrings (im punktierten Kreis) einschließt, wurden während der letzten 20 Jahre zahlreiche, teilweise widersprüchliche Hypothesen entwickelt^[10]. Es erschien rätselhaft, daß hierbei ausschließlich eine Pyrroleinheit umgedreht wird. Verhältnismäßig leicht läßt sich jedoch zeigen, daß dies gar nicht so merkwürdig ist.

Insgesamt gibt es vier isomere Uroporphyrinogene (8–11), die mit römischen Ziffern gekennzeichnet werden. Beim Uroporphyrinogen I 9 stehen alle vier Pyrrolkerne „in Serie“, d. h. Essigsäure- und Propionsäure-Seitenkette, gekennzeichnet mit „A“ bzw. „Ps“, wechseln regelmäßig ab. In der Häm-Biosynthese vorstufe 8 ist dagegen ein Pyrrolring umgedreht (punktierter Kreis). Die verbleibenden Uroporphyrinogene II 10 und IV 11 mit jeweils zwei umgedrehten Pyrrolringen wurden im Gegensatz zu den Isomeren I und III noch nicht in der Natur gefunden^[8].



Die isomeren Uroporphyrinogene ähneln in ihrer hohen Reaktivität den Mannich-Basen und wandeln sich schon unter milder Säurekatalyse leicht ineinander um (Schema 1). Durch Protonierung in den α -Stellungen der Pyrrolringe kann das Porphyrinogen-System an einer oder an mehreren Stellen geöffnet werden. Über offenkettige 12 oder auch spirocyclische Zwischenstufen 13^[14] ist während einer protonenkatalysierten intramolekularen Isomerisierung die Umkehrung jedes Pyrrolrings möglich.



Schema 1. Protonenkatalysierte Isomerisierung der Uroporphyrinogene am Beispiel von 9 und 8.

Da sich die vier isomeren Uroporphyrinogene in ihrer Stabilität praktisch nicht unterscheiden, ist die Zusammensetzung eines Gleichgewichtsgemisches durch die Anzahl der zu ihnen führenden Permutationen (Schema 2) bestimmt^[15]. Von den 16 möglichen Permutationsprodukten sind acht identisch mit Uroporphyrinogen III 8 und nur zwei mit Uroporphyrinogen I 9. Dem Permutationsschema entsprechend ist für das Gleichgewichtsgemisch der Uroporphyrinogene I, II, III und IV ein Isomerenverhältnis

I 9	12.5 %
II 10	12.5 %
III 8	50 %
IV 11	25 %

Schema 2. 16 mögliche Permutationen bei der säurekatalysierten Isomerisierung der Uroporphyrinogene I–IV (8–11). Umgedrehte Pyrrolringe sind durch ausgefüllte Kreise gekennzeichnet.

von 2:2:8:4 zu erwarten. Mauzerall^[16] konnte dies bei der säurekatalysierten Kondensation von Porphobilinogen 7 auch experimentell bestätigen: Uroporphyrinogen III 8 und/oder sein Dehydrierungsprodukt Uroporphyrin III waren das Hauptprodukt (50%).

Nach dieser Betrachtung ist die Bildung des Uroporphyrinogens III 8 bei der Häm-Biosynthese nicht rätselvoll^[17-20], sondern gut verständlich. Die beteiligten Enzyme erhöhen lediglich den Anteil eines an sich schon gegenüber seinen Isomeren thermodynamisch bevorzugten Reaktionsproduktes. Ähnliches ist von der Biosynthese der Alkaloide gut bekannt^[14b, 21, 22].

Die Biosynthese des Blutfarbstoffs Häm 1 aus Porphobilinogen 7 ist in Schema 3 vereinfacht zusammengefaßt. Durch Kondensation von 7 entstehen über Dipyrrole und Tripyrrole reaktive Tetrapyrrole, die zu Uroporphyrinogenen cyclisieren. Bei jedem Kondensationsschritt können Isomerisierungen unter Umkehrung einer Pyrroleinheit erfolgen.

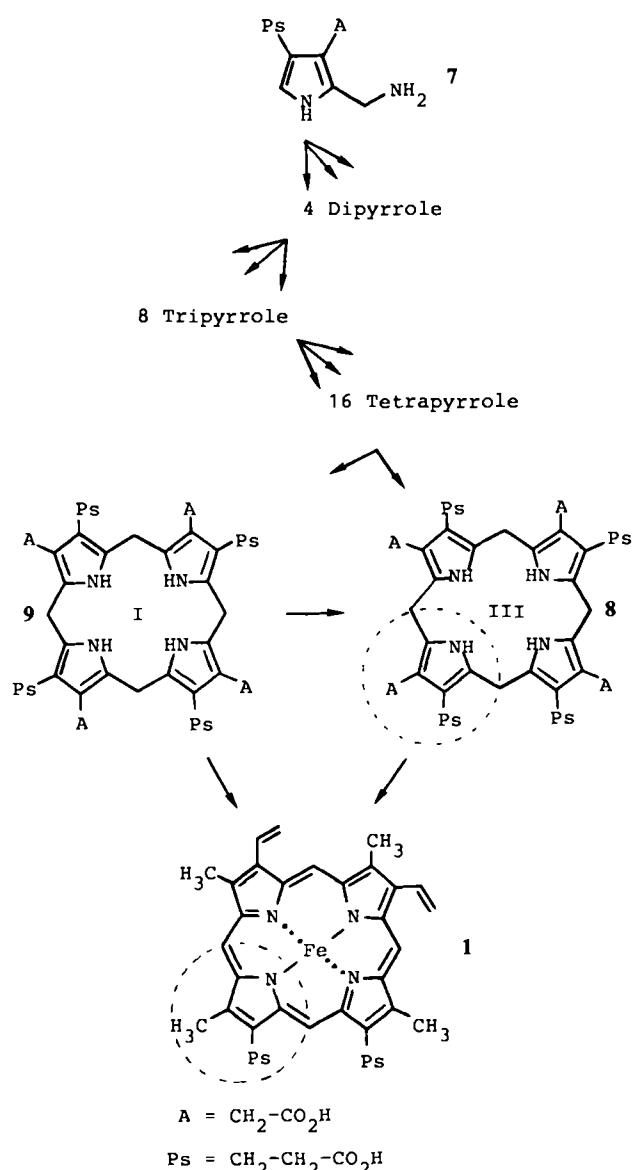
Um zu prüfen, ob die Pyrrol-Inversion etwa bevorzugt in bestimmten Abschnitten einer kinetisch kontrollierten, en-

zymatischen Reaktionsfolge eintritt, müßten die umgelagerten und nicht-umgelagerten Oligopyrrole – insgesamt 28 Oligopyrrole – in isotopenmarkierter Form synthetisiert und ihre Inkorporation untersucht werden. Dieses umfangreiche und methodisch aufwendige Programm konnte durch die Bemühungen mehrerer Arbeitskreise zum Teil verwirklicht werden^[23-29]. In Münster wurden hierzu isotopenmarkierte Paare von Mono-, Di- und Tripyrrolen^[25-29, 45] sowie von Uroporphyrinogenen^[30] synthetisiert. In diesen Oligopyrrol-Paaren enthielt jeweils nur eine Komponente einen umgedrehten Pyrrolring. Außerdem unterschieden sich die Komponenten der Paare jeweils darin, daß die eine mit ¹⁴C und die andere mit ³H markiert war. Durch diese Markierung mit verschiedenen Isotopen war es möglich, die Inkorporation der Komponenten besonders zuverlässig in ein und demselben Versuch zu vergleichen.

Die Biosyntheseversuche wurden mit dem Enzymsystem aus Entenblut (*Shemin et al.*^[19]) durchgeführt und immer so dimensioniert, daß anschließend genügend radioaktives Hämin – etwa 100 mg – für die Reinigung bis zur konstanten Radioaktivität zur Verfügung stand. Ohne auf Einzelheiten dieser weitläufigen chemischen und enzymatischen Untersuchungen einzugehen, seien die wichtigsten Ergebnisse hervorgehoben. Aus den ¹⁴C- und ³H-Radioaktivitäten der Hämin-Proben ergab sich jeweils für beide Komponenten der „verfütterten“ Isomerenpaare ein signifikanter, wenn auch mehr oder weniger stark differenzierender Einbau in den Blutfarbstoff. Besonders ausgeprägt war der Unterschied bei den isomeren Monopyrrolen. Hier war für Porphobilinogen 7 die Einbauquote 10 bis 15mal höher als für das Isoporphobilinogen (7 mit vertauschten Seitenketten „Ps“ und „A“). Da für beide Monopyrrole unter den Inkorporationsbedingungen keine chemische Isomerisierung beobachtet wurde, ist die geringe Inkorporation des Isoporphobilinogens auf eine gewisse Unspezifität des Enzymsystems zurückzuführen. Wesentlich größere Unspezifität zeigte sich beim Einbau der isomeren Di- und Tripyrrole.

Aufschlußreich ist auch der Befund, daß die Einbauquoten der Monopyrrol- und Uroporphyrinogen-Vorstufen etwa um den Faktor 20 höher sind als die der sehr reaktiven Di- und Tripyrrole. Dies läßt vermuten, daß letztere besonders fest im Enzymkomplex gebunden sind und daher nur in geringem Maße gegen von außen zugeführte, markierte Vorstufen ausgetauscht werden können. – Die Möglichkeit einer chemischen Kondensation der verfütterten Vorstufen wurde bei all diesen Versuchen kritisch berücksichtigt.

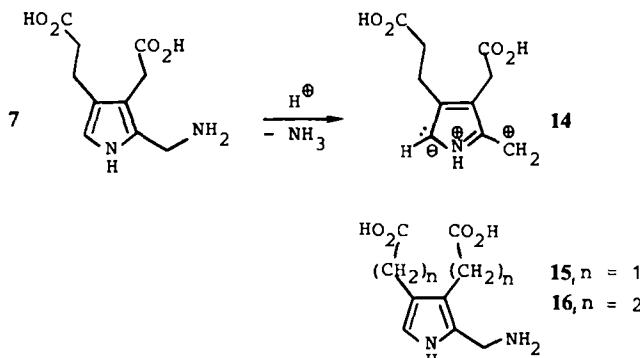
Bei der Häm-Biosynthese ist somit die Kondensation des Porphobilinogens 7 über offenkettige und cyclische Oligopyrrole von enzymatischen Isomerisierungen unter Inversion einzelner Pyrrolringe begleitet. Die Oligopyrrole bilden eine Art Substratpool, der das thermodynamisch begünstigte Uroporphyrinogen III 8 zur Verfügung stellt. Diese Schlußfolgerungen gelten für Biosynthese-Experimente unter in-vivo-Bedingungen mit frischem Entenblut, die den Verhältnissen im Organismus noch näher kommen dürften als Versuche mit isolierten Enzymen. Neuerdings scheinen sich ähnliche Vorstellungen über die Beteiligung isomerer Oligopyrrol-Vorstufen auch bei den Versuchen mit isolierten Enzymen abzuzeichnen^[31].



Schema 3. Zwischenstufen der Biosynthese von Häm 1 aus Porphobilinogen 7.

4. Biomimetische Synthesen

Für den Organiker stellt sich die Frage, ob die Häm-Biosynthese als Vorbild für die Entwicklung einfacher, leistungsfähiger Porphyrin-Synthesen dienen kann. In Anbetracht der zentralen Stellung der Porphyrine im Stoffwechsel wäre dringend zu wünschen, daß biologisch aktive Porphyrine durch solche biomimetische Synthesen besser als bisher zugänglich wären. So erfordert das für medizinisch-diagnostische Untersuchungen benötigte Uroporphyrin III derzeit noch eine 22-Stufen-Totalsynthese und ist zum Preis von 450\$ für 50 mg (ca. 500facher Goldpreis) im Handel. Unter den Reaktionen der Häm-Biosynthese kommt vor allem der cyclisierenden Kondensation des Monopyrrols Porphobilinogen 7 Bedeutung für die Entwicklung biomimetischer Synthesen zu. 7 ist eine sehr reaktive difunktionelle Verbindung. Es kann einerseits als Mannich-Base an der Aminomethylgruppe mit Nucleophilen reagieren und hat andererseits in den α -Positionen des aktivierten Pyrrolrings Zentren für einen elektrophilen Angriff. Somit ist bei milder Säurekatalyse auch ohne Enzymbeteiligung unter Austritt von Ammoniak über die Zwischenstufe 14 eine intermolekulare Kondensation zu erwarten.

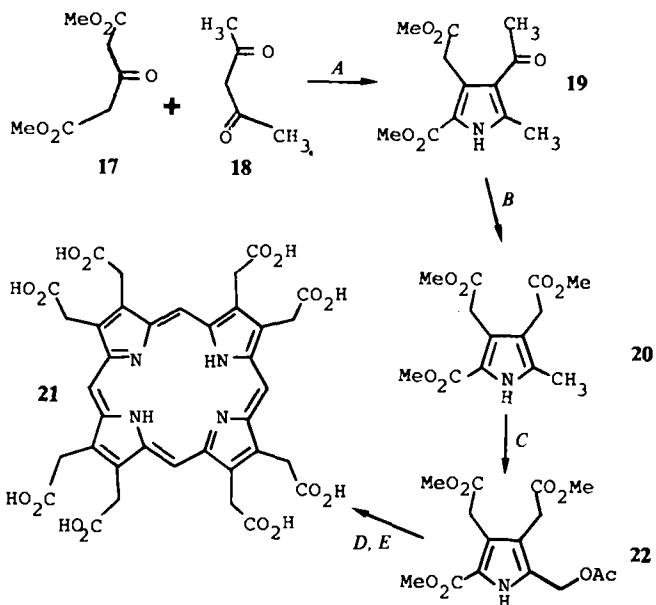


Tatsächlich ergibt 7, wie schon Cookson und Rimington^[32] gefunden hatten, bei Säurekatalyse in vitro mit hoher Ausbeute ein Gemisch isomerer Uroporphyrine, in dem das biologisch wichtige Isomer III überwiegt.

Die Bildung von Isomerengemischen lässt sich vermeiden, wenn anstelle von 7 ähnliche Pyrrol-Derivate mit zwei gleichen Seitenketten an C-3 und C-4 kondensiert werden. Daher wurden in unserem Arbeitskreis Derivate des Nor- 15 und des Homoporphobilinogens 16 synthetisiert^[33], die sich mit guten Ausbeuten säurekatalysiert in einheitliche, leicht kristallisierende Porphyrine umwandeln ließen^[34]. Besonders einfach und praktisch ist die stufenarme Synthese der Porphyrin-octaessigsäure 21 aus den leicht verfügbaren Ausgangsstoffen Acetondicarbonsäureester 17 und Acetylaceton 18 (Schema 4).

Die Porphyrin-octaessigsäure 21 unterscheidet sich von Uroporphyrin III nur durch Verkürzung von vier Seitenketten um je ein C-Atom. Dank der „natürlichen“, auch in Porphyrin-Naturstoffen enthaltenen Essigsäureseitenketten ist 21 für viele Untersuchungen über das chemische und physiologische Verhalten ähnlich gut geeignet wie 8. Entsprechendes gilt für die analog synthetisierte Porphyrin-octapropionsäure^[34] (siehe dazu auch 43 in Schema 7).

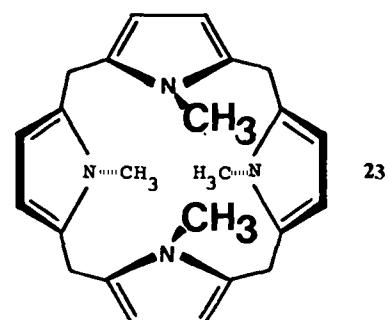
Bisher war Octaethyl-porphyrin 24^[35] das als Modellverbindung meistverwendete Porphyrin. Es ließ jedoch trotz wesentlich verbesserter Synthesen^[36-38] den Wunsch nach



Schema 4. Fünfstufige Synthese der Porphyrin-octaessigsäure 21. A: Knorr-Kondensation; B: $\text{Ti}(\text{NO}_3)_4/\text{MeOH}$; C: $\text{Pb}(\text{OAc})_4$; D: Erhitzen zum Sieden in 20% HCl ; E: Oxidation mit O_2 .

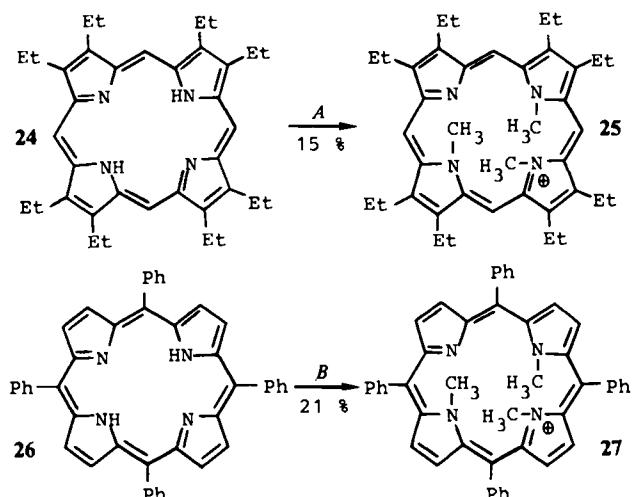
einem leichter zugänglichen und besser wasserlöslichen Derivat offen^[*].

Die starke Tendenz des Porphobilinogens 7 zur Cyclotrimerisierung konnte weiterhin für die biomimetische Synthese ungewöhnlicher Porphyrine genutzt werden^[40]. Es handelt sich hierbei um sterisch gespannte Porphyrinogene und Porphyrine, die an den Stickstoffatomen Alkylgruppen enthalten wie 23.



Da solche N,N',N'',N''' -Tetraalkyl-porphyrinogene und -porphyrine aufschlußreiche Informationen über Stereochemie, Aromatizität, spektroskopische Eigenschaften sowie über Struktur-Wirkungs-Beziehungen des Porphyrin-Systems erwarten lassen, wurde ihre Herstellung bereits 1936 von Corwin und Quattlebaum^[41] und danach von vielen anderen Arbeitskreisen versucht. In bemerkenswerten Untersuchungen gelang es Jackson, Johnson et al.^[42,43], in die beiden chemisch robusten Porphyrine 24 und 26 unter energischen Bedingungen bis zu drei N -Methylgruppen einzuführen (Schema 5). Da sich keine N,N',N'',N''' -Tetramethyl-porphyrine gewinnen ließen, wurde angenommen, daß diese wegen extremer Spannung der zur Molekülmitte gerichteten Methylgruppen nicht existenzfähig seien.

[*] J. B. Kim et al. [39]: „Dolphin et al. [38] have recently developed an improved and reliable synthesis of octaethylporphyrin, but the reader is warned that even this synthesis is necessarily long and that in inexperienced hands the final product, rather than lustrous purple crystals, is often an intractable black polymer“.



Schema 5. *N*-Methylierung chemisch robuster Porphyrine unter energischen Bedingungen [42, 43]. A: $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{F}$, 100°C , 120 h; B: CH_3I , CHCl_3 , 60°C , 96 h.

Als in unserem Arbeitskreis versucht wurde, *N,N',N'',N'''*-Tetramethylporphyrinogen 29 durch eine biomimetische Synthese zu erzeugen, übertraf das Ergebnis die Erwartung. Als Ausgangsverbindung diente *N*-Methyl-norporphobilinogen 28. Nach nur 30 min Sieden in 0.5 N Salzsäure kristallisierte mit guter Ausbeute ein Pro-

duktaus, das sich nach Reinigung über den Octamethyl-ester als das gesuchte 29 erwies (Schema 6). Ermutigt durch die Brauchbarkeit des biomimetischen Prinzips konnten wir auch das Tetraethyl- und Tetrabenzyl-Analogon 30 bzw. 31 mit den angegebenen, entsprechend der zunehmenden sterischen Hinderung abfallenden Ausbeuten gewinnen. Nach Modellbetrachtungen sind in solchen Porphyrinogenen die Pyrrolringe einschließlich der *N*-Alkylgruppen abwechselnd nach „oben“ und nach „unten“ aus der Porphyrinebene gedreht. Die Röntgen-Strukturanalyse^[44] ergab, daß 29 in der Tat eine schiffsschraubenartige Struktur hat (Fig. 2).

Durch die nichtplanare Struktur der *N,N',N'',N'''*-Tetraalkyl-porphyrinogene erklärt sich deren ungewöhnliches Oxidationsverhalten. Während normale Porphyrinogene schon durch Luftsauerstoff oder Iod rasch zu tiefroten aromatischen Porphyrinen dehydriert werden, bleiben die Tetraalkyl-Derivate unter diesen Bedingungen unverändert. Eine Dehydrierung gelingt erst mit so starken Oxidationsmitteln wie Cer(IV)-sulfat oder Brom^[45, 46]. Dabei entstehen grüne Porphyrine wie 33 mit zwei quartären Ammoniumgruppen und interessanten spektroskopischen Eigenschaften. Obwohl die *N,N',N'',N'''*-Tetraalkylporphyrine ebenso wie die entsprechenden Porphyrinogene infolge sterischer Wechselwirkung der *N*-Alkylgruppen nicht planar sein können, ist der aromatische Charakter ihres 18π -Elektronensystems anscheinend kaum beeinträchtigt. Dies geht aus einem Vergleich der vom Ringstrom beeinflußten $^1\text{H-NMR}$ -Signale der bisquartären *N,N',N'',N'''*-Tetraalkyl-

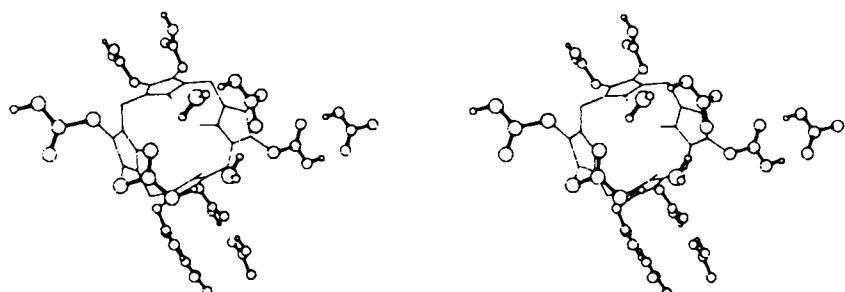
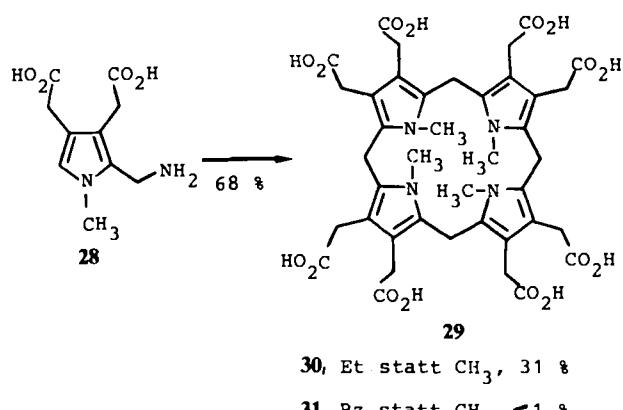


Fig. 2. Stereobild des *N,N',N'',N'''*-Tetramethyl-porphyrinogens 29 im Kristall nach Sawitski und von Schnering [44]. Blick nahezu in Richtung der C₂-Achse. Das Porphyrinogengerüst ist als Strichzeichnung, die Atome der Seitenketten und überbrückende Hydratmoleküle sind durch Kreise dargestellt.

dukt aus, das sich nach Reinigung über den Octamethyl-ester als das gesuchte 29 erwies (Schema 6). Ermutigt durch die Brauchbarkeit des biomimetischen Prinzips

porphyrine 33 und 34 mit denen des *N*-unsubstituierten, planaren Porphyrins 35 und des *N,N',N'',N'''*-Tetramethylporphyrinogens 32 sehr deutlich hervor (Tabelle 1).



Schema 6. Biomimetische Synthese von 29. 0.5 N HCl, 100°C , 30 min. Analog sind 30 und 31 erhältlich.

5. Extreme Selektivität der Porphyrin-Bildung

Die biomimetische Cyclotetramerisierung des Monopyrrols Porphobilinogen 7 und seiner Derivate erweist sich bei näherer Betrachtung als merkwürdig. So wurden bei gründlicher chromatographischer Untersuchung nur Porphyrine und praktisch keine Nebenprodukte gefunden. Normalerweise erwartet man bei der Kondensation einer difunktionellen Verbindung wie 7 neben cyclischen Tetrapyrrolen auch offenketige Oligopyrrole und höhere cyclische Oligomere wie etwa cyclische Penta- oder Hexapyrrole. Höhere cyclische Oligopyrrole könnten wie die Porphyrine durchaus aromatische, cyclisch konjugierte Annulenstrukturen haben; die hypothetischen [22]- und [26]Annulene 36 bzw. 37 sind Beispiele.

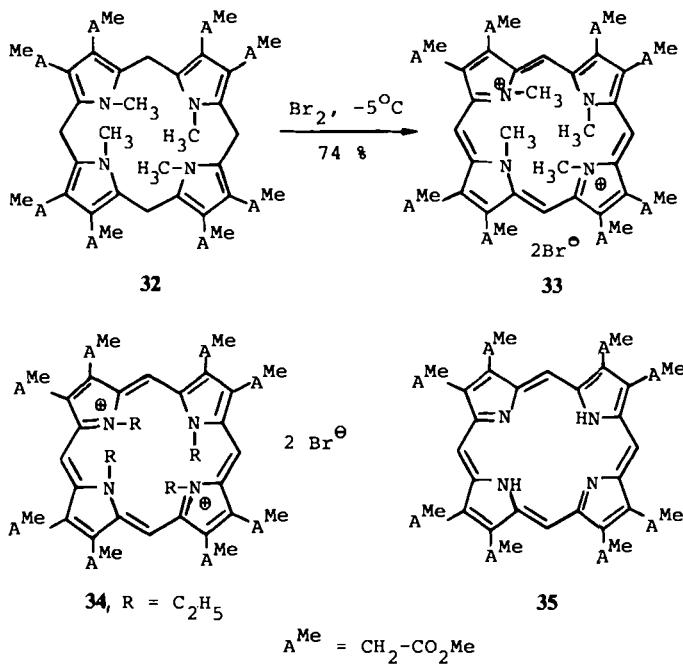
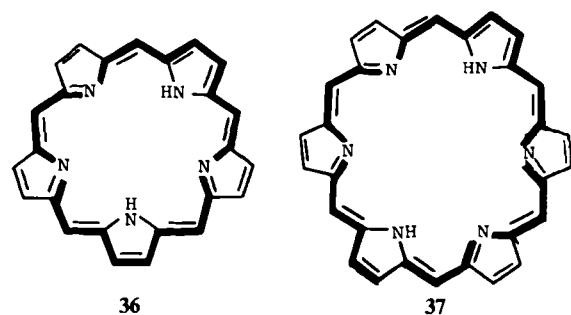


Tabelle 1. $^1\text{H-NMR}$ -Signale des N,N',N'',N''' -Tetramethylporphyrinogens 32, der bisquartären N,N',N'',N''' -Tetraalkylporphyrine 33 und 34 sowie des N -unsubstituierten Porphyrins 35 [46].

Verb.	Lösungsmittel	$^1\text{H-NMR}$ (δ -Werte, TMS=0)	α - bis δ - NH	$\text{N}-\text{CH}_2$, oder CH_2
32	[D ₆]Aceton	3.80	—	2.60
33	CD ₃ CN	10.40	—	-4.31
34 [a]	CD ₃ CN	10.63	—	—
35	CDCl ₃	9.98	-4.5	—

[a] $\text{N}-\text{CH}_2$ bzw. $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$: $\delta = -5.35$ bzw. -1.42.

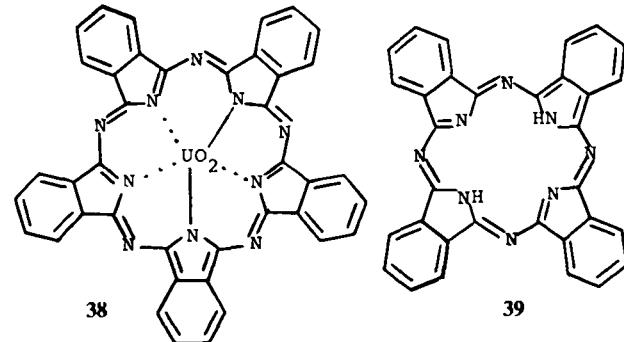
Während Porphyrine mit fünf Pyrrolringen noch unbekannt sind, gelang Day et al.^[47] die Synthese eines derartigen Phthalocyanins 38, das wegen seiner bemerkenswerten Eigenschaften als „Superphthalocyanin“ bezeichnet wurde. Seine Herstellung aus Phthalodinitril wurde durch das große Uranylaktion als komplexierende Matrix unterstützt. Das tiefgrüne Superphthalocyanin



zeichnet sich dadurch aus, daß sein längstwelliges Absorptionsmaximum gegenüber den Maxima normaler Phthalocyanin-Komplexe bis ins nahe Infrarot (953 nm) verschoben ist. Unter Einwirkung von Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur^[48] oder CuCl₂^[49] zerfällt 38 zu Phthalodinitril und Phthalocyanin 39 oder dessen Kupferkomplex. Auch bei den Phthalocyaninen ist hiernach die Bildung des cyclischen Tetramers stark bevorzugt.

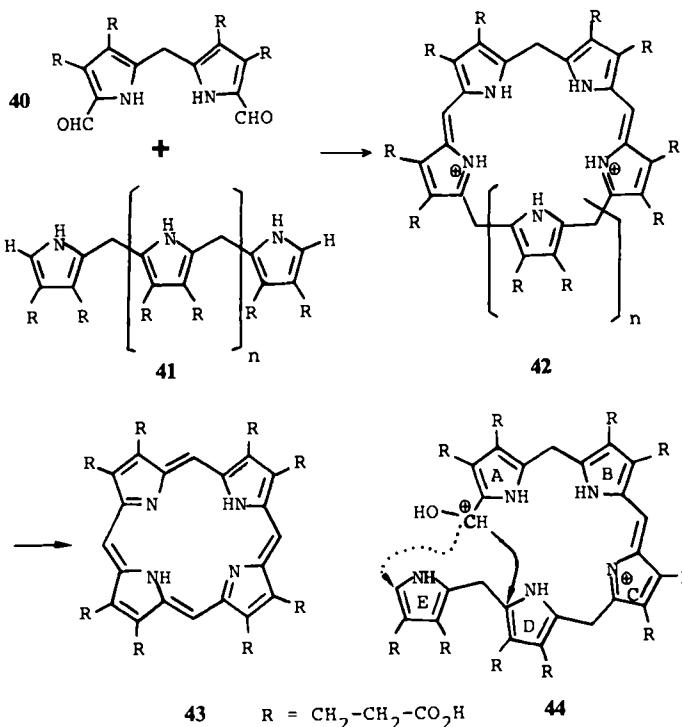
Um die Selektivität der Porphyrin-Bildung und den Grad der Instabilität höherer cyclischer Oligopyrrole („Superporphyrine“) kennenzulernen, führten wir gezielte Synthesen durch^[50-52]. Ihr Prinzip besteht in der aldolartigen Reaktion des Dialdehyds 40 mit linearen Oligopyrrolen (Schema 7).

Diese Reaktion führt zu cyclischen Oligopyrrolen 42 mit zwei Pyromethenstrukturen, die das Ringsystem bis zur weiteren Dehydrierung stabilisieren. Zum Schutz der β -Positionen der Pyrrolringe sowie wegen der günstigen Löslichkeitseigenschaften wurden die auch in natürlichen Porphyrinen enthaltenen Propionsäure-Seitenketten gewählt. Die vier linearen Oligopyrrole 41a-41d wurden nach einem vereinfachten Konzept, das die konventionelle Anwendung von Esterschutzgruppen in den α -Positionen der Pyrrolkerne vermeidet, synthetisiert^[51]. Die Verknüpfung des Dialdehyds 40 mit den linearen Di-, Tri-, Tetra- und Pentapyrrolen 41a-41d, bei der pyrrolhomologe Porphyrine mit vier, fünf, sechs bzw. sieben Pyrrolringen zu er-



warten waren, verlief überraschend: Unter den sehr milden Bedingungen (0.25proz. Iodwasserstoffsäure in Eisessig bei Raumtemperatur) entstand jeweils nur ein cyclisches Tetrapyrrol, das zum Porphyrin 43 oxidiert wurde^[52]. Nach diesen Befunden sind Porphyrine gegenüber anderen Kondensationsprodukten außerordentlich stark bevorzugt. Eine Erklärung ergibt sich aus der Betrachtung möglicher Konformationen offenkettiger Tetrapyrrol-Vorstufen der Porphyrine (Fig. 3)^[29, 52].

In der linearen Konformation 45 besteht eine starke, destabilisierende sterische Wechselwirkung der β -ständigen Seitenketten. Die helicale Konformation 46, die sich von der linearen durch Rotation um die mit Ringpfeilen gekennzeichneten Einfachbindungen unterscheidet, zeigt nur geringe Wechselwirkung dieser Art und bietet optimale Voraussetzungen für den Ringschluß zum Porphyrin. Obwohl außerdem noch Konformationen diskutiert werden können, die zwischen den Extremen 45 und 46 liegen, lassen diese Überlegungen eine sterische Bevorzugung der Porphyrin-bildenden helicalen Konformation 46 erkennen. Dies ermöglicht es, den durch die Formel 44 erläuterten Mechanismus der bevorzugten Porphyrin-Bildung bei der Reaktion von 40 mit linearen Oligopyrrolen 41a-41d abzuleiten (Schema 7). Reagiert 40 z. B. mit 41b, so entsteht im sauren Medium zunächst ein lineares Pentapyrrol 44 mit einer protonierten Aldehydgruppe. Dieses hat, wie die Pfeile andeuten, zwei Möglichkeiten für den elektro-



Schema 7. Verlauf der Reaktion des Dialdehyds 40 mit linearen Oligopyrrolen 41a–41d. a, b, c, d: $n = 0, 1, 2, 3$.

philien Angriff des Carbokations an den elektronenreichen α -Positionen benachbarter Pyrrolringe. Wegen der cyclischen Konformation von 44 ist der Angriff am vierten Pyrrolring D gegenüber dem am fünften Pyrrolring E begünstigt. Das hierbei gebildete Produkt stabilisiert sich anschließend unter Eliminierung eines Pyrrolylmethyl-Kations zum cyclischen Tetrapyrrol (Porphyrin) 43.

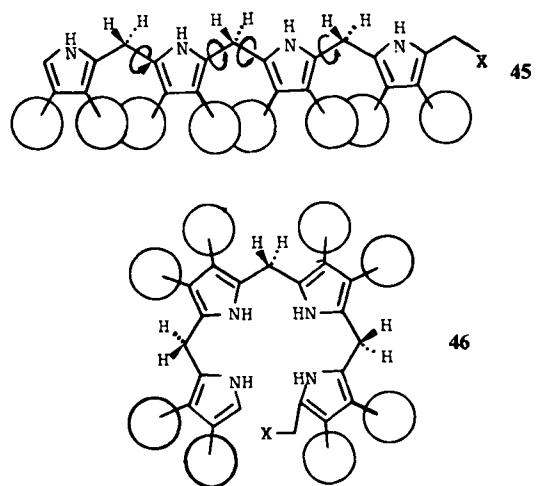


Fig. 3. Lineare 45 und helicale Konformation 46 einer offenkettigen Vorstufe der Porphyrine [29]. X = elektronegative Abgangsgruppe.

Bei diesen Untersuchungen wie auch bei den biomimetischen Synthesen erweisen sich die Porphyrine als Produkte einer extrem selektiven, thermodynamisch begünstigten Cyclisierungsreaktion, die auch ohne Mitwirkung von Enzymen mit hohen Ausbeuten verläuft. Es verwundert daher nicht, daß Porphyrine auch unter den Reaktionsprodukten einer simulierten „Uratmosphäre“ gefunden wurden^[53, 54]. Porphyrine können hiernach zu den Verbindungen gerechnet werden, die bereits vor Beginn des Lebens auf der Erd-

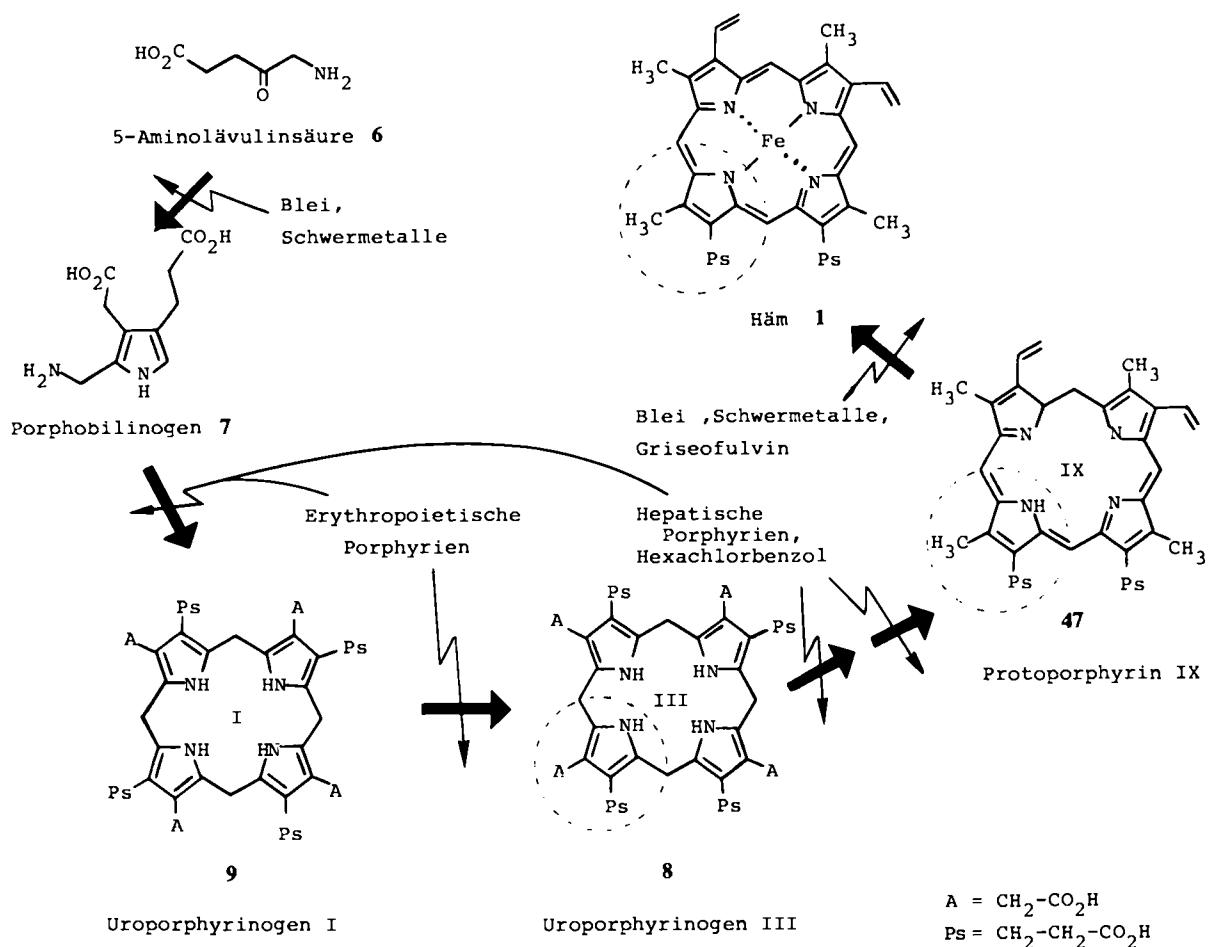
oberfläche vorhanden waren. Während der Evolution der Organismen erwiesen sie sich als vorteilhafte Liganden für katalytisch wirksame Schwermetall-Ionen in Enzymen, vorteilhaft besonders auch deswegen, weil die begünstigte Bildung der Porphyrine verhältnismäßig wenig anfällig gegen enzymatische Störungen ist.

6. Erkenntnisse zur Stoffwechselkrankheit Porphyrie

Die Biosynthese des roten Blutfarbstoffs ist ein zentraler Stoffwechselprozeß, dessen normaler Ablauf von zahlreichen Enzymen kontrolliert wird. Hemmung einzelner Enzyme durch endogene oder exogene Einflüsse führt zu schweren Erkrankungen (Schema 8). So ist bei der Bleivergiftung die δ -Aminolävulinsäure-Dehydratase gehemmt, welche die Kondensation von 5-Aminolävulinsäure 6 zum Porphobilinogen 7 bewirkt. Man erkennt Bleivergiftungen unter anderem an einer Anreicherung von 6 im Urin. Bei Hemmung von Enzymen späterer Stadien der Häm-Biosynthese reichern sich Porphyrine an, die nicht weiter umgewandelt werden können und den Urin rot färben. Solche Stoffwechselstörungen werden Porphyrinen genannt^[5-7]. Bei den vergleichsweise seltenen, angeborenen Erythropoietischen Porphyrinen sind vornehmlich die Enzyme gehemmt, welche die Bildung von Uroporphyrinogen I 9 und dessen Umwandlung in Uroporphyrinogen III 8 bewirken. Demgegenüber sind bei den Hepatischen Porphyrinen die Decarboxylasen gehemmt, die bei der Häm-Biosynthese das Uroporphyrinogen III 8 über Coproporphyrinogen III in Protoporphyrin IX 47 umwandeln. Porphyrine dieses Typs treten häufiger auf. Sie können durch eine Vielzahl von Stoffwechselgiften sowie durch Medikamente ausgelöst werden. In einer kritischen klinischen Auswertung wurde das für mehr als 100 Medikamente, z. B. Barbiturate, Sulfonal, Ergotalkaloide, Griseofulvin, Östrogen und auch für Ethanol nachgewiesen^[55].

Die bei Porphyrinen entstehenden Porphyrine, die nicht in Häm umgewandelt werden können, lagern sich in sämtlichen Organen ab, unter anderem erkennbar an der tiefroten Verfärbung von Zahnwurzeln und Zähnen. Charakteristisch sind die schweren Schädigungen der Betroffenen durch Licht. Durch die photosensibilisierende Eigenschaft des in der Haut ausgeschiedenen Uroporphyrins bilden sich Blasen auf der Haut, die sich leicht infizieren und Narben hinterlassen. Dies kann bis zu lepraartigen Hautschäden des Gesichts und Verstümmelung der peripheren Gliedmaßen, z. B. der Fingerendglieder, führen (Fig. 4).

In pathophysiologischen Abhandlungen über die Porphyrine wird darauf hingewiesen, daß der biochemische Mechanismus der Lichteinwirkung auf die durch Porphyrine sensibilisierte Haut noch nicht geklärt sei^[56, 57]. Uns erschien es wichtig, durch chemische Modelluntersuchungen zur Klärung dieses medizinischen Problems beizutragen. Insbesondere wollten wir dabei die bisher kaum in Betracht gezogene Möglichkeit der Beteiligung von Singulett-Sauerstoff berücksichtigen. Durch die beschriebenen biomimetischen Synthesen^[33, 34] sowie die Markierungsexperimente^[11, 30] standen uns physiologisch relevante Porphyrine in ausreichenden Mengen zur Verfügung. Wir formulierte drei Fragen zur Lichtdermatose bei Porphyrinen:



Schema 8. Hemmung der Häm-Biosynthese bei Porphyrie-Erkrankungen und bei Einwirkung von Toxinen (nach Angaben aus [5]).

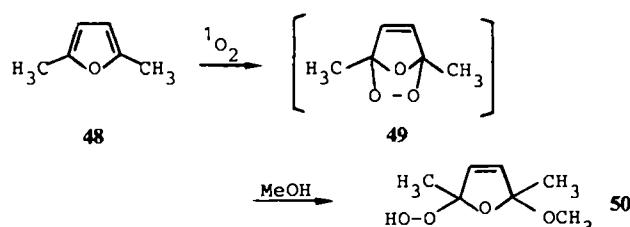
- 1) Wie gut eignen sich Porphyrin-Zwischenstufen der Häm-Biosynthese als Sensibilisatoren für die Bildung von Singulett-Sauerstoff?
- 2) Beschleunigen solche Porphyrine den photochemischen Abbau von Vitamin A?

3) Welche Struktur und welche biologische Aktivität haben Reaktionsprodukte des Vitamins A mit Singulett-Sauerstoff?

Zu 1: Die Bildung von Singulett-Sauerstoff durch Porphyrine und andere photodynamisch wirksame Naturstoffe sollte mit derjenigen bekannter Photosensibilisatoren unter Standardbedingungen möglichst quantitativ ver-



Fig. 4. Haut- und Gewebschädigungen bei einer Porphyrie-Patientin (nach [65]).

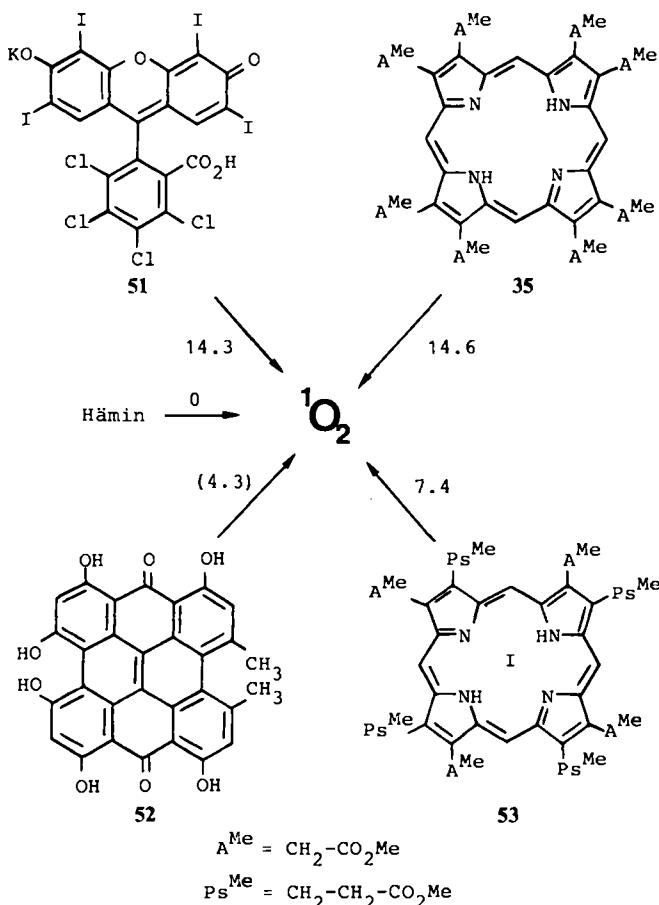


glichen werden. Hierfür eignet sich die Cycloaddition von $^1\text{O}_2$ mit 2,5-Dimethylfuran 48^[58], die es ermöglicht, den Singulett-Sauerstoff als kristallines, solvolysiertes Addukt 50 abzufangen und auszuwiegen. Einige Ergebnisse sind im Schema 9 zusammengefaßt^[60].

Der Octamethylester 53 des bei Porphyrie-Erkrankungen im Gewebe abgelagerten Uroporphyrins I ist ein fast ebenso hervorragender Sensibilisator für die Bildung von Singulett-Sauerstoff wie Bengalrosa 51. Gleches gilt für das durch biomimetische Synthese^[34] hergestellte Porphyrin 35. Hämien eignen sich erwartungsgemäß nicht als Sensibilisatoren.

Bemerkenswert ist das Verhalten des Hypericins 52. Als photodynamisch wirksamer Stoff aus dem Johanniskraut, *Hypericum perforatum*, verursacht es auf verunkrauteten Wiesen die als Hypericismus bezeichneten Dermatosen beim weidenden Vieh^[59]. Diese Dermatosen sind in sonnenreichen Gegenden beim Weidevieh so schwerwiegend, daß dagegen außer der problematischen, vollständigen Be- seitigung des Johanniskrauts sogar nächtliches Weiden und Dunkelfärben des Viehs als Lichtschutz praktiziert werden^[59]. Die Fähigkeit von 52 zur Bildung von Singulett-Sauerstoff ist jedoch viel geringer als die der Porphyrine und wurde erst nach erheblicher Steigerung von Konzentration und Belichtungszeit erkennbar (Schema 9). So mit sind die bei pathologischer Störung der Häm-Biosynthese abgelagerten Porphyrine gefährlicher als der seit langem bekannte photodynamische Wirkstoff Hypericin 52.

Zu 2: Wir untersuchten, in welchem Maße physiologisch relevante Porphyrine über die Bildung von Singulett-Sauerstoff die photochemische Umwandlung des epithelerhaltenden Vitamins A beschleunigen^[60]. Wieder unter Standardbedingungen wurde geprüft, wie lange es dauert, bis



Schema 9. Vergleich der Bildung von Singulett-Sauerstoff (in mmol) in Gegenwart von Häm und den vier Photosensibilisatoren 35, 51, 52 und 53 unter Standardbedingungen (5 µmol Sensibilisator in Methanol, 20 min Bestrahlung). Hypericin 52 ergab erst in 10fach höherer Konzentration bei doppelter Bestrahlungsdauer den in Klammern angegebenen Wert [60].

In Gegenwart der Porphyrine 60 mg Vitamin-A-acetat 54 – etwa der Monatsbedarf eines Erwachsenen – bis auf die Hälfte und bis auf ein Zehntel der Ausgangsmenge photochemisch abgebaut oder umgewandelt ist (Tabelle 2). Es verdient besondere Beachtung, daß die geprüften Porphyr-

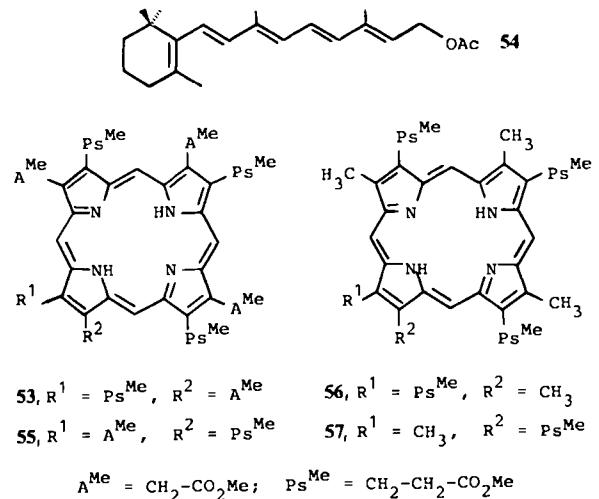
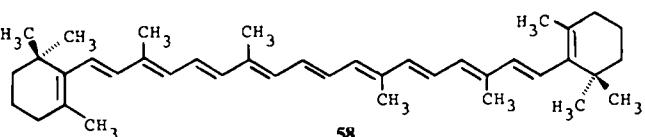


Tabelle 2. Umwandlung von Vitamin-A-acetat 54 durch Singulett-Sauerstoff unter Standardbedingungen (60 mg 54, 1 µmol Sensibilisator). Angegeben sind die Zeiten, nach denen 54 bis auf die Hälfte ($t_{1/2}$) und bis auf zehn Prozent der Ausgangsmenge ($t_{10\%}$) umgewandelt ist [60].

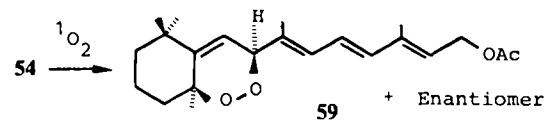


Sensibilisator	$t_{1/2}$	$t_{10\%}$
Bengalrosa 51	12	
Uroporphyrin-I-octamethylester 53	13	41
Uroporphyrin-III-octamethylester 55	9	25
Coproporphyrin-I-octamethylester 56	8	23
Coproporphyrin-III-octamethylester 57	7	22
Blindversuch	36	
53 + β-Carotin 58	> 50	

rine in der sehr geringen Menge von 1 µmol, die etwa nur 1/1000 der bei Porphyrie-Kranken auftretenden Menge entspricht, bei Belichtung innerhalb weniger Minuten einen Monatsbedarf an Vitamin A vernichten.

Durch Zufügen eines Singulett-Sauerstoff-Quenchers^[61] wie β-Carotin 58 sollte sich die Bildung von Singulett-Sauerstoff und damit die Zerstörung von Vitamin-A-acetat 54 verhindern lassen. Dies ist tatsächlich der Fall (Tabelle 2). Dieser Befund bietet eine mechanistische Erklärung für die klinische Verwendung von 54 in Dosen von 50–100 mg pro Tag zur Linderung der Lichtdermatose bei Porphyriern^[62,63]. Aus unseren Versuchen läßt sich folgern, daß die bei Porphyrie-Erkrankungen in der Haut deponierten Porphyrine bei Belichtung durch Bildung von Singulett-Sauerstoff und dessen Reaktion mit Vitamin A eine epithelzerstörende lokale Avitaminose verursachen.

Zu 3: Der mit pathologischen Porphyrinen (siehe Tabelle 2) als Sensibilisatoren erzeugte Singulett-Sauerstoff wandelt das Vitamin-A-acetat 54 mit 60% Ausbeute in das Endoperoxid 59 um. Dessen Struktur entspricht den Strukturen analoger Endoperoxide, die aus Vitamin-A-Derivaten mit Bengalrosa 51 als Photosensibilisator erhalten



wurden^[64]. Das Endoperoxid 59 aus Vitamin-A-acetat hat im Kükentest keine Vitamin-A-Wirksamkeit und ist bei oraler Applikation an Mäusen nicht toxisch^[60].

7. Ausblick

Das Porphyringerüst, wie es im roten Blutfarbstoff enthalten ist, gehört zu den ältesten organisch-chemischen Strukturen auf der Erde. Wahrscheinlich ist es älter als das Leben selbst. Modellversuche mit simulierter „Uratmosphäre“^[53, 54] lassen vermuten, daß Porphyrine bereits im präbiotischen Abschnitt der Evolution entstanden sind. Später, als die Organismen zur Komplexierung katalytisch wirksamer Metallionen auf Porphyrine angewiesen waren, wurde deren Bildung enzymatisch optimiert. Die Biosynthese des Häm und der Porphyrine ist seitdem ein Hauptstrang im Stoffwechselnetzwerk der Organismen. Sie gleicht einem durch Vererbung und Zivilisationseinflüsse zunehmend gefährdeten seidenen Faden, an dem unser Leben hängt. Daher stellt die Medizin dem Organiker auf dem Gebiet der Porphyrine, dessen Erschließung durch einfache biomimetische Synthesen gerade beginnt, bedeutende Aufgaben für die Zukunft.

Allen Mitarbeitern, die in den zitierten eigenen Arbeiten genannt sind, danke ich für kreative, vorwärtsdrängende Zusammenarbeit bei der Erforschung der Häm-Biosynthese auf breiter Basis. Dank schulde ich auch zahlreichen Fachkollegen in aller Welt, die uns sowohl durch erhellende als auch durch Verwirrung stiftende Beiträge zu intensiver Arbeit auf diesem eigentlich gar nicht so komplizierten Gebiet stimulierten. Unsere Arbeiten wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie großzüig und nachhaltig gefördert.

Eingegangen am 9. Dezember 1981 [A 408]

- [1] R. E. Dickerson, I. Geis: *Struktur und Funktion der Proteine*, Verlag Chemie, Weinheim 1971, S. 44.
- [2] F. De Matteis, W. N. Aldridge: *Heme and Hemoproteins*, Springer, Berlin 1978.
- [3] B. Franck, *Angew. Chem.* 91 (1979) 453; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 429.
- [4] Übersichten: a) E. E. van Tamelen, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* 19 (1961) 242; b) B. Franck, G. Blaschke, G. Schlingloff, *Angew. Chem.* 75 (1963) 957; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 3 (1964) 192; c) D. Ranganathan, S. Ranganathan: *Art in Biosynthesis, the Synthetic Chemist's Challenge*, Vol. 1, Academic Press, New York 1976; d) R. Breslow, *Q. Rev. Chem. Soc.* 1 (1972) 553.
- [5] U. A. Meyer, R. Schmidt in J. B. Stanbury, J. M. Wyngarden, D. S. Fredrickson: *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, McGraw-Hill, New York 1978, S. 1166.
- [6] D. P. Tschudy in P. K. Bondy, L. E. Rosenberg: *Diseases of Metabolism*, W. B. Saunders, London 1974, S. 775.
- [7] A. M. del C. Battle: *Porphyryns and Porphyrias, Etiopathogenesis, Clinics and Treatment*, Pergamon Press, Oxford 1980.
- [8] K. M. Smith: *Porphyryns and Metalloporphyryns*, Elsevier, Amsterdam 1975.
- [9] a) D. Shemin, D. Rittenberg, *J. Biol. Chem.* 166 (1946) 621; b) D. Shemin, *Naturwissenschaften* 57 (1970) 185.
- [10] Übersicht: M. Akhtar, P. M. Jordan in D. H. R. Barton, W. D. Ollis: *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 5, S. 1121, Pergamon Press, Oxford 1979.
- [11] B. Franck, D. Gantz, F. Hüper, *Angew. Chem.* 84 (1972) 432; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 11 (1972) 420.
- [12] B. Franck, D. Gantz, F.-P. Montforts, F. Schmidtschen, *Angew. Chem.* 84 (1972) 433; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 11 (1972) 421.
- [13] A. I. Scott, N. Georgopapadakou, K. S. Ho, S. Klioze, E. Lee, S. L. Lee, G. H. Temme, C. A. Townsend, I. M. Armitage, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 2548.
- [14] J. H. Mathewson, A. H. Corwin, *J. Am. Chem. Soc.* 83 (1961) 135.
- [15] H. von Dobeneck, B. Hansen, E. Vollmann, *Z. Naturforsch.* B27 (1972) 922.
- [16] D. Mauzerall, *J. Am. Chem. Soc.* 82 (1960) 2601.
- [17] A. I. Scott, K. S. Ho, M. Kajiwara, T. J. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 1589.
- [18] R. B. Frydman, A. Valasinas, B. Frydman, *Biochemistry* 12 (1973) 80.
- [19] A. R. Battersby, E. McDonald, *Phil. Trans. R. Soc. London Ser. B* 273 (1976) 161.
- [20] A. R. Battersby, C. J. R. Fookes, G. W. J. Matcham, E. McDonald, *Nature* 285 (1980) 17.
- [21] D. R. Dalton: *The Alkaloids, a Biogenetic Approach*, Marcel Dekker, New York 1979.
- [22] R. B. Herbert: *The Biosynthesis of Secondary Metabolites*, Chapman and Hall, London 1981.
- [23] A. R. Battersby, E. McDonald, *Acc. Chem. Res.* 12 (1979) 14.
- [24] B. Frydman, R. B. Frydman, *Acc. Chem. Res.* 8 (1975) 201.
- [25] Zum Verlauf dieser Kondensation siehe: B. Franck, H. Stratmann, *Heterocycles* 15 (1981) 919.
- [26] B. Franck, A. Rowold, *Angew. Chem.* 87 (1975) 418; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14 (1975) 423.
- [27] B. Franck, G. Fels, G. Ufer, A. Rowold, *Angew. Chem.* 89 (1977) 676; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16 (1977) 651.
- [28] B. Franck, G. Fels, G. Ufer, *Angew. Chem.* 89 (1977) 677; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16 (1977) 652.
- [29] B. Franck, A. Rowold, Ch. Wegner, H.-G. Eckert, *Phil. Trans. R. Soc. Ser. B* 273 (1976) 181.
- [30] B. Franck, W. Bock, U. Wolters, *Angew. Chem.* 94 (1982) 226; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 215.
- [31] A. R. Battersby, C. J. R. Fookes, G. W. J. Matcham, P. S. Pandey, *Angew. Chem.* 93 (1981) 290; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 293.
- [32] G. H. Cookson, C. Rimington, *Biochem. J.* 57 (1954) 476.
- [33] B. Franck, Ch. Wegner, G. Bringmann, *Liebigs Ann. Chem.* 1980, 253.
- [34] B. Franck, G. Bringmann, Ch. Wegner, U. Spiegel, *Liebigs Ann. Chem.* 1980, 263.
- [35] H. Fischer, R. Bäumler, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 468 (1929) 58.
- [36] H. H. Inhoffen, J. F. Fuhrhop, H. Voigt, H. Brockmann Jr., *Justus Liebigs Ann. Chem.* 695 (1966) 133.
- [37] H. W. Whitlock, R. Hammer, *J. Org. Chem.* 33 (1968) 2169.
- [38] J. B. Paine III, W. B. Kirshner, D. W. Moskowitz, D. Dolphin, *J. Org. Chem.* 41 (1976) 3857.
- [39] J. B. Kim, A. D. Adler, F. R. Longo in D. Dolphin: *The Porphyrins*, Vol. 1, Pt. A, S. 88, Academic Press, New York 1978.
- [40] B. Franck, Ch. Wegner, *Angew. Chem.* 87 (1975) 419; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14 (1975) 424.
- [41] A. H. Corwin, W. M. Quattlebaum, *J. Am. Chem. Soc.* 58 (1936) 1081.
- [42] R. Grigg, A. Sweeney, G. R. Dearden, A. H. Jackson, A. W. Johnson, *Chem. Commun.* 1970, 1273.
- [43] H. M. G. Al-Hazimi, A. J. Jackson, A. W. Johnson, M. Winter, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1977, 98.
- [44] G. Sawitzki, H. G. v. Schnerring, *Angew. Chem.* 88 (1976) 616; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15 (1976) 552.
- [45] B. Franck, W. Bock, G. Bringmann, G. Fels, F. Grubenbecher, M. Marsmann, R. Pietschmann, K. Schäpers, U. Spiegel, R. Steinkamp, G. Ufer, Ch. Wegner, *Int. J. Biochem.* 12 (1980) 671.
- [46] B. Franck, R. Steinkamp, noch unveröffentlicht.
- [47] V. W. Day, T. J. Marks, W. A. Wachter, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 4519.
- [48] J. Drägerstein, Diplomarbeit, Universität Münster 1978.
- [49] T. J. Marks, D. R. Stojakovic, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1975, 28.
- [50] B. Franck, G. Fels, G. Ufer, R. Steinkamp, Ch. Wegner, G. Bringmann, *Heterocycles* 6 (1977) 1541.
- [51] G. Bringmann, B. Franck, *Liebigs Ann. Chem.*, im Druck.
- [52] G. Bringmann, B. Franck, *Liebigs Ann. Chem.*, im Druck.
- [53] G. W. Hodgson, C. Ponnamperuma, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 59 (1968) 22; R. M. Lemmon, *Chem. Rev.* 70 (1970) 95.
- [54] K. Dose, H. Rauchfuß: *Chemische Evolution und der Ursprung lebender Systeme*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1975, S. 114.
- [55] M. R. Moore, *Int. J. Biochem.* 12 (1980) 1089.
- [56] P. Karlson, W. Gerok, W. Groß: *Pathobiochemie*, Thieme, Stuttgart 1978, S. 105.
- [57] M. Doss: *Diagnosis and Therapy of Porphyrias and Lead Intoxication*, Springer, Berlin 1978.
- [58] C. S. Foote, M. T. Wuesthoff, S. Wexler, I. G. Bustain, R. Denny, G. O. Schenck, K.-H. Schulte-Elite, *Tetrahedron* 23 (1967) 2583.
- [59] H. F. Blum: *Photodynamic Action and Diseases Caused by Light*, Hafner Publ. Comp., New York 1964, S. 133.
- [60] B. Franck, M. Dust, A. Stange, P. Hoppe, noch unveröffentlicht.
- [61] C. S. Foote in H. H. Wasserman, R. W. Murray: *Singlet Oxygen*, Academic Press, New York 1979, S. 139.
- [62] M. M. Mathews-Roth, M. A. Pathak, T. B. Fitzpatrick et al., *J. Am. Med. Assoc.* 228 (1974) 1004.
- [63] H. Ippen in [57], S. 226.
- [64] D.-A. Lerner, J.-C. Mani, M. Mousseron-Canet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1970, 1968.
- [65] L. Eales, R. S. Day, G. H. Blekkenhorst, *Int. J. Biochem.* 12 (1980) 837.