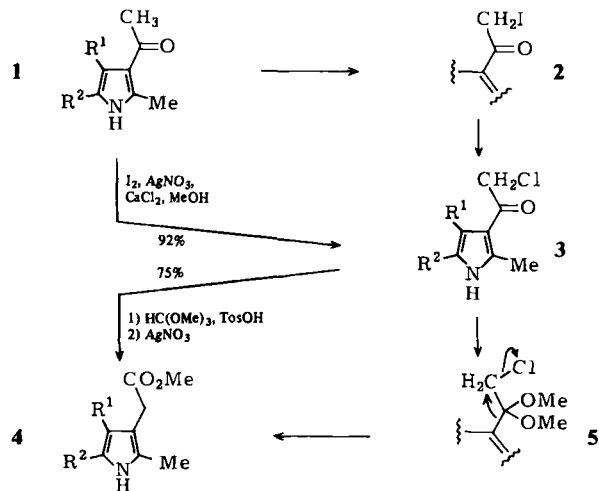


Ungiftige Alternative für einen Schlüsselschritt der Porphyrin-Synthese**

Von Theo Wollmann und Burchard Franck*

Ein Schlüsselschritt bei der Synthese von Porphyrinen mit „natürlichen“ Essigsäure-Seitenketten ist die oxidative Umlagerung von Acetylpyrrolen wie **1** zu Pyrrolessigsäuren **4**. Für diese Umlagerung, die im Ergebnis der Willgerodt-Reaktion analog ist, wird bisher Thallium(III)-nitrat verwendet^[1]. Dessen Giftigkeit schränkt jedoch die Nützlichkeit des Verfahrens und auch die Verwendung der synthetisierten Produkte für medizinische Zwecke stark ein. Wir beschreiben nun eine leistungsfähige, allgemein anwendbare Methode zur Umlagerung der Acetylpyrrole mit Silbernitrat (Schema 1).

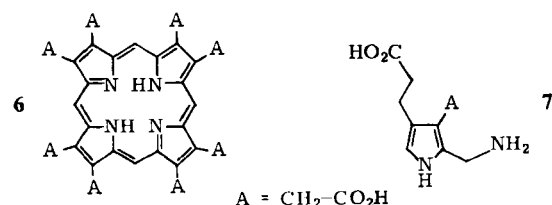


a, $R^1 = \text{CH}_2\text{-CO}_2\text{Me}$; $R^2 = \text{CO}_2\text{Me}$
b, $R^1 = \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}_2\text{Me}$; $R^2 = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$

Schema 1. Zwischenstufen und möglicher Verlauf der Reaktion $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3 \rightarrow 5 \rightarrow 4$.

Die Pyrrolessigsäuren **4a** und **4b** sind von präparativer Bedeutung, weil sie stufenarme, biomimetische Synthesen medizinisch verwendeter Porphyrine ermöglichen^[2]. So kann **4a** in drei Schritten in Porphyrinoctessigsäure **6** umgewandelt werden, die sich von biologisch aktiven natürlichen Porphyrinen nur wenig unterscheidet^[3]. **4b** ergibt in fünf Schritten das Porphobilinogen **7**, einen Baustein der Biosynthese des roten Blutfarbstoffs^[4]; **7** läßt sich biomimetisch zu Porphyrinen kondensieren.

Untersuchungen über den Mechanismus der oxidativen Umlagerung einfacher Arylketone hatten ergeben, daß das System Thallium(III)-nitrat in MeOH/HClO₄ durch I₂/AgNO₃ ersetzt werden kann^[5]. Die Reaktionsfolge umfaßt α -Halogenierung des Ketons, Ketalisierung und durch Silber-Ionen induzierte Umlagerung des α -Halogenketals zum Acetat ($1 \rightarrow 2 \rightarrow 5 \rightarrow 4$).



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

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

Wir fanden, daß es mit diesem Verfahren bei Einhaltung bestimmter, eng begrenzter Reaktionsbedingungen gelingt, das Acetylpyrrol **1b** in den Triester **4b** umzuwandeln. Wegen der Bildung von Nebenprodukten, die chromatographische Trennungen erfordern, ist die Methode jedoch präparativ zu aufwendig. Es zeigte sich weiter, daß die Bildung der Nebenprodukte durch die Instabilität der intermediären Iodacetylpyrrole **2** verursacht ist. Abfangen von **2** durch Umwandlung in die Chloracetylpyrrole **3** brachte Abhilfe. Die mit hoher Ausbeute erhaltenen Chloracetylpyrrole **3a** und **3b** sind leicht isolierbar und kristallisieren gut^[6].

Zur Umlagerung werden im Eintopfverfahren **3a** und **3b** in Methanol in die Ketale **5a** bzw. **5b** umgewandelt und dann direkt mit Silbernitrat zum Sieden erhitzt. Die Ausbeute an **4a** bzw. **4b** ist so hoch, daß sich ausgehend von **1a** bzw. **1b** eine Gesamtausbeute von 68–69% ergibt^[7]. Damit bietet die neue Methode ebenso gute Ausbeuten wie die Umlagerung mit Thallium(III)-nitrat, ist jedoch wegen Ungiftigkeit vorzuziehen. Das Silber kann aus den Silberhalogenid-Niederschlägen vollständig zurückgewonnen werden.

Eingegangen am 25. November 1983 [Z 633]

- [1] G. W. Kenner, K. M. Smith, J. F. Unsworth, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1973, 43; J. H. Fuhrhop in K. M. Smith: *Porphyrins and Metalloporphyrins*, Elsevier, Amsterdam 1975, S. 759; J. B. Paine in D. Dolphin: *The Porphyrins*, Vol. 1, Academic Press, New York 1978, S. 127.
- [2] Die über **4a** und **4b** zugänglichen Porphyrine werden für Stoffwechseluntersuchungen und zur Aufklärung der phototoxischen Wirkung der Porphyrine verwendet; vgl. M. Doss: *Diagnosis and Therapy of Porphyrrias and Lead Intoxication*, Springer, Berlin 1978; B. Franck, M. Dust, A. Stange, P. Hoppe, *Naturwissenschaften* 69 (1982) 401.
- [3] B. Franck, G. Bringmann, C. Wegner, U. Spiegel, *Liebigs Ann. Chem.* 1980, 263.
- [4] B. Franck, *Angew. Chem.* 94 (1982) 327; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 343.
- [5] S. D. Higgins, C. B. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1982, 235; C. Giordani, G. Castaldi, F. Casagrande, A. Belli, *ibid.* 1982, 2575.
- [6] Herstellung der Chloracetylpyrrole **3**: Zu 25 g (225 mmol) wasserfreiem CaCl₂ in 150 mL wasserfreiem Methanol gibt man 17 g (100 mmol) AgNO₃ und 50 mmol **1**. In die siedende Lösung tropft man innerhalb von 2 h 12.7 g (50 mmol) Iod in 100 mL wasserfreiem MeOH, erhitzt noch 1 h unter Rückfluß, saugt heiß ab und wäscht den Niederschlag mit heißem MeOH. Nachdem man das Filtrat mit Wasser auf das dreifache Volumen verdünnt hat, sättigt man mit NaCl, extrahiert mit CHCl₃, dampft den Extrakt ein und kristallisiert den Rückstand aus MeOH/H₂O um. 91% **3a**, farblose Nadeln, Fp=149–150°C; 92% **3b**, farblose Nadeln, Fp=109–110°C.
- [7] Umlagerung von **3** zu Pyrrolessigsäuren **4**: Zu 45 mmol **3** in 175 mL wasserfreiem MeOH und 50 mL (460 mmol) Trimethylorthoformiat gibt man 200 mg *p*-Toluolsulfonsäure, erwärmt auf 50°C und rührt 1–2 h unter Schutzgas. Nachdem sich das Edukt in das Ketal **5** umgewandelt hat (DC-Kontrolle mit Ether (**3a**) bzw. Toluol/Essigester = 4 : 1 (**3b**) auf Silicagel), werden 11.5 g (67.5 mmol) AgNO₃ zugefügt. Man erhitzt 5–7 h unter Rückfluß bis zur vollständigen Umwandlung von **5** in **4** (DC-Kontrolle). Nach Zusatz von 4 g KI und Abkühlen saugt man ab, verdünnt das Filtrat mit Wasser auf das dreifache Volumen, sättigt mit NaCl, extrahiert mit CHCl₃, dampft den getrockneten Extrakt ein und kristallisiert den öligen Rückstand aus Ether/Petrolether (Kp=30–60°C) um. 75% **4a**, Fp=92°C; 76% **4b**, Fp=78°C.

Photochrome Systeme nach Maß: Erste bichromophore Spiro-1,8a-dihydroindolizine**

Von Peter Spang und Heinz Dürr*

Photochrome Verbindungen haben in der letzten Zeit starkes Interesse erregt. So können sie als Materialien für die optische Bild- und Datenaufzeichnung^[1], als Aktino-

[*] Prof. Dr. H. Dürr, Dipl.-Chem. P. Spang
 Fachrichtung 14.1 Organische Chemie der Universität
 D-6600 Saarbrücken 11

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