

Platin(II)-Komplexe mit Porphyrinliganden: Synthese und Synergismen bei der photodynamischen Tumorthherapie

Henri Brunner^{*a}, Herbert Obermeier^a und Rolf-Markus Szeimies^b

Institut für Anorganische Chemie, Universität Regensburg^a,
Universitätsstraße 31, D-93053 Regensburg, Germany

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universität Regensburg^b,
Universitätsstraße 31, D-93053 Regensburg, Germany

Eingegangen am 30. Juni 1994

Key Words: Porphyrins / Platinum(II) complexes / Photodynamic therapy / Antitumor activity

Platinum(II) Complexes with Porphyrin Ligands: Synthesis and Synergisms in the Photodynamic Tumor Therapy

Twelve porphyrin ligands (**2–5**, **8**, **13–16**, **19**, **27**, **28**) and their platinum(II) complexes (**29–40**) were synthesized and characterized. Nine of the porphyrins are derived from hemin, and three are based on tetraphenylporphyrin. The ligands were transformed into diamine–dicarboxylatoplatinum(II) complexes and diamine–dichloroplatinum(II) complexes. The antitumor activity in the photodynamic therapy

of the ligands and their complexes was tested in vitro towards the MDA-MB-231 mammary carcinoma cell line. The results obtained showed an additive effect of the photodynamic activity of the porphyrin skeleton when irradiated with visible red light and the cytotoxic activity of the platinum moiety in the complexes.

Seit über 20 Jahren wird das Cytostatikum Cisplatin in der Krebs-Chemotherapie eingesetzt^[1]. Bei der Behandlung treten jedoch starke Nebenwirkungen auf^[2–4]. Diese Therapielimitierung ließe sich eindämmen, wenn der selektive Transport des Cytostatikums zum Tumorgewebe gelänge. Porphyrine könnten diese Aufgabe übernehmen, da sie sich im Tumorgewebe anreichern (Carrier-Effekt). Für die Akkumulation von Porphyrinen in malignem Gewebe existieren zwei Erklärungen. Die ältere Theorie geht davon aus, daß die Aufnahme über Low-Density-Lipoproteine (LDL) erfolgt, die beim Cholesterinstoffwechsel eine wichtige Rolle spielen. Da in Tumorzellen gegenüber normalen Zellen die LDL-Rezeptoraktivität erhöht ist, kann es zu einer spezifischen Anreicherung in malignem Gewebe kommen^[5]. Die neuere Theorie erklärt die Akkumulation aufgrund des tieferen pH-Wertes von Tumorgewebe im Vergleich zum normalen Gewebe und den verschiedenen pK_s -Werten der Porphyrine^[6,7]. Da im Bereich des Krebsgewebes ein größerer Anteil neutraler, zwitterionischer Teilchen vorliegt, durchdringen hier mehr Porphyrine die Zellmembran.

Die Anreicherung der Porphyrine in malignem Gewebe wird bei der photodynamischen Therapie ausgenutzt, der als Mechanismus ein photochemisch induzierter Prozeß zugrunde liegt. Hierbei wirken die mit einer Wellenlänge von ca. 630 nm bestrahlten Porphyrine als Photosensibilisatoren, wobei Singulett-Sauerstoff entsteht, der zum Zelltod führt^[8,9].

Die Grundidee für die Synthese von Platin(II)-Komplexen mit Porphyrinliganden beruht darauf, daß die Porphyrine in diesen Komplexen zwei Aufgaben erfüllen. Aufgrund ihrer Carrier-Eigenschaften sollte es zu einer spezifischen Anreicherung des cytostatischen Platinkomplexes im Tu-

morgewebe kommen (drug targeting), woraus eine Erhöhung der Aktivität und eine Verringerung der Nebenwirkungen resultieren würde. Außerdem sollten die Porphyrine wegen ihrer Verwendung als Photosensibilisatoren bei Bestrahlung tumordestruktiv wirken. Eine mögliche additive Wirkung dieser beiden Effekte wurde in Zellkulturexperimenten an der MDA-MB-231-Zelllinie gefunden.

Für die systemische Applikation der Porphyrin-Platin-komplexe ist eine gewisse Wasserlöslichkeit notwendig. Diese soll durch die Einführung von hydrophilen Polyether-, Sulfonsäure-, Amino- und quartären Ammoniumgruppen erreicht werden. Ein weiteres Ziel ist die Synthese von Tetraarylporphyrin-Platinkomplexen, die eine Rotverschiebung der Absorptionsmaxima bewirken. Dadurch sollte die Bestrahlung bei der photodynamischen Therapie tiefer in das Gewebe eindringen können.

Synthese der Liganden

Edukt für die Synthese der Liganden ist Hämin, das mit 30proz. Bromwasserstoff in Eisessig umgesetzt wird. Dabei erfolgt eine Entfernung des Eisens zu **1** und nachfolgend eine Markownikow-Addition von HBr an die Doppelbindung. Die entstehende Verbindung setzt man mit den Alkoholen *n*-Octanol, Neopentanol und Polyethylenglykol-monomethylether 750 um, wobei das Bromid durch das Alkoholat substituiert wird und die Carboxylgruppen unter den sauren Bedingungen verestert werden. Die *n*-Octanol- und Neopentanol-Derivate werden durch Chromatographie an Aluminiumoxid gereinigt. Da man zur Komplexbildung mit Cisplatin Carboxylfunktionen benötigt, werden die Porphyrindiester mit 20proz. methanolischer Kaliumhydroxid-Lösung hydrolysiert, wodurch die Liganden **2–4** entstehen.

Die wasserlösliche Verbindung **4** wird zur Abtrennung des Polyetherüberschusses mit Hilfe eines Anionenaustauschers gereinigt. Während der Polyetherporphyrindicarboxylato-Ligand **4** wegen seiner zwei Dicarboxylatofunktionen auf der Säule bleibt, läßt sich der überschüssige Polyethylenglykol-monomethylether 750 durch Waschen mit viel Wasser abtrennen. Den wasserlöslichen Porphyrinliganden **4** eluiert man mit verdünnter Salzsäure von der Säule.

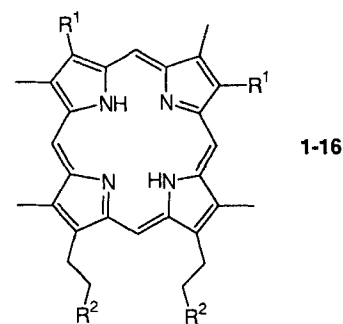
Die Synthese der wasserlöslichen Verbindung **5** erfolgt ausgehend von Protoporphyrindimethylester **6**, den man durch Umsetzung von **1** mit HCl und Methanol erhält^[10] und einen Tag in destilliertem 1,2-Diaminoethan unter Rückfluß erhitzt^[11,12]. Aus dem ebenfalls aus **1** synthetisierten Deuteroporphyrindimethylester **7**^[10] entsteht durch Einführung von zwei Sulfonsäuregruppen und alkalische Esterhydrolyse der wasserlösliche Ligand **8**^[12,13].

Dimethylmethylenammoniumiodid^[14] wird verwendet, um Dimethylaminomethyl-Seitenketten in die Verbindungen Deuteroporphyrin-dimethylester **7** und Protoporphyrindimethylester **6** einzuführen^[15]. Im Falle von **7** handelt es sich um eine elektrophile aromatische Substitution in 3- und 8-Stellung am Porphingerüst, wobei die Verbindung **9** entsteht. Bei **6** erfolgt eine Addition an die beiden Vinylgruppen und eine anschließende Eliminierung von Iodwasserstoff. Dies führt zu Verbindung **10**. Durch Rühren der Diester **7** und **6** bei Raumtemperatur erhält man nur die Monosubstitutionsprodukte, die im Dünnschichtchromatogramm mit Dichlormethan/Methanol (100:1) wandern. Die gewünschten Disubstitutionsprodukte **9** und **10** entstehen erst beim Erhitzen in Chloroform und Eluieren mit Dichlormethan/Methanol (10:1).

Zur Verbesserung der Wasserlöslichkeit werden die tertiären Amine **9** und **10** mit MeI in die Quartärsalze **11** und **12** übergeführt. Die Darstellung der freien Säuren aus den Porphyrindiestern erfolgt mit 20 proz. HCl. Es entstehen die Porphyrindicarbonsäure-Liganden **13–16**. Über den Liganden **13** und seinen (NH₃)₂Pt-Komplex **33** wurde bereits in einer Kurzmitteilung berichtet^[16].

Tetraarylporphyrine wurden als Photosensibilisatoren für die photodynamische Therapie getestet^[17,18]. 5-(4-Hydroxyphenyl)-10,15,20-tri-*p*-tolylporphin (**17**) stellt die Ausgangsverbindung für die Tetraarylporphyrine **18**, **19**, **24**, **26**, **27** und **28** dar. Die Synthese erfolgt, indem man 4-Methylbenzaldehyd mit 4-Hydroxybenzaldehyd und Pyrrol im Molverhältnis 3:1:4 in siedender Propionsäure kondensiert und das Produkt durch Säulenchromatographie reinigt^[19].

Um zwei Carboxylfunktionen zur späteren Komplexierung mit Cisplatin in das Molekül **17** einzuführen, wird mit Brommalonsäure-diethylester verethert. Dazu rührt man **17** bei Raumtemperatur in trockenem Dimethylformamid, Natriumhydroxid und Brommalonsäure-diethylester. Der bei der Bildung der Verbindung **18** freiwerdende Bromwasserstoff wird von den Pyrrolstickstoffatomen des Porphingerüsts gebunden. Die beiden Diethylesterfunktionen in **18** werden mit 20 proz. methanolische Kalilauge hydrolysiert. Der beim Ansäuern ausfallende Ligand **19** wird aus Diethylether umkristallisiert.



	R ¹	R ²
1	CH=CH ₂	COOH
2	CHMe-O-(CH ₂) ₇ CH ₃	COOH
3	CHMe-O-CH ₂ C(CH ₃) ₃	COOH
4	CHMe-O-(CH ₂ CH ₂ O) ₁₇ CH ₃	COOH
5	(CH ₂) ₂ -NH-(CH ₂) ₂ -NH ₂	CO-NH-(CH ₂) ₂ -NH ₂
6	CH=CH ₂	COOMe
7	H	COOMe
8	SO ₃ H	COOH
9	CH ₂ NMe ₂	COOMe
10	CH=CHCH ₂ NMe ₂	COOMe
11	CH ₂ NMe ₃ ⁺ I ⁻	COOMe
12	CH=CHCH ₂ NMe ₃ ⁺ I ⁻	COOMe
13	CH ₂ NMe ₂	COOH
14	CH=CHCH ₂ NMe ₂	COOH
15	CH ₂ NMe ₃ ⁺ Cl ⁻	COOH
16	CH=CHCH ₂ NMe ₃ ⁺ Cl ⁻	COOH

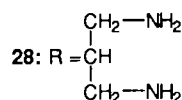
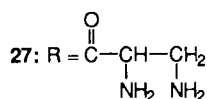
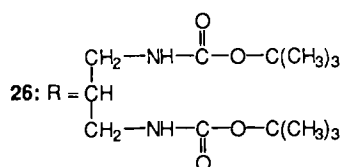
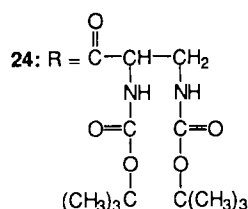
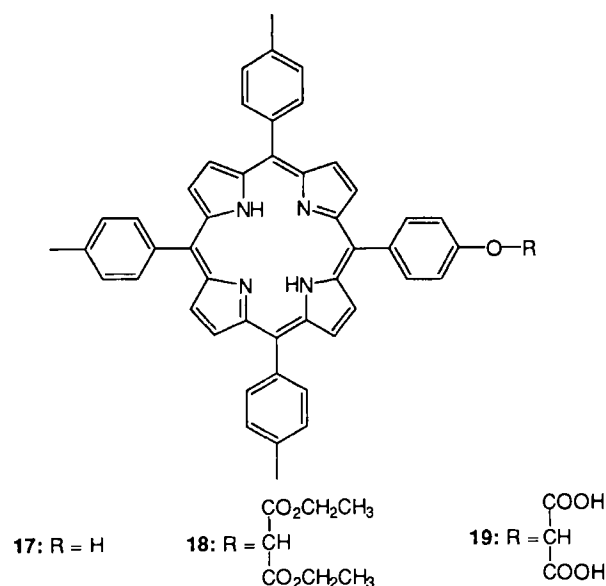
In die Tetraarylporphyrin-Liganden sind primäre Aminogruppen zur Chelatbildung mit Platin(II) einzuführen. Dazu sollen 1,3-Diamino-2-propanol (**20**) über eine Etherbindung und D,L-2,3-Diaminopropionsäure (**21**) über eine Esterbindung mit **17** verknüpft werden.

Die Synthese der Verbindung **28** beginnt damit, daß die Aminogruppen in **20** mit Hilfe von Boc-Funktionen geschützt werden. Dazu rührt man **20** bei Raumtemperatur mit Boc-Anhydrid in Methanol. Unter Isobuten- und CO₂-Gasentwicklung bildet sich 1,3-Bis(Boc-amino)-2-propanol (**22**).

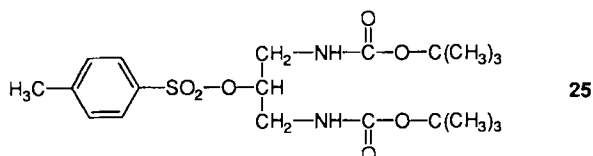
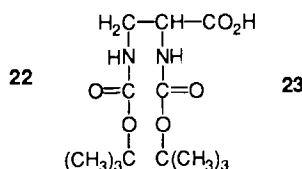
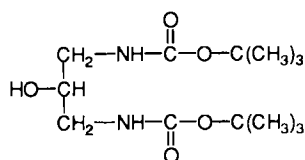
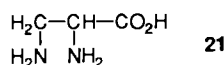
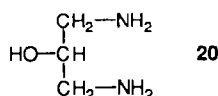
Das käufliche Hydrochlorid der Verbindung **21** ist ein Naturstoff, der nur in Wasser löslich ist^[20]. Die Einführung der Boc-Schutzfunktionen zur Darstellung von **23** wurde von uns bereits beschrieben^[21,22].

Die Veresterung von **23** mit **17** erfolgt mit 1,1'-Carbonyldiimidazol bei Ausschluß von Feuchtigkeit. Man arbeitet am besten mit einem kleinen Überschuß von **23**, denn das 1,1'-Carbonyldiimidazol muß vollständig reagieren, um später die Bildung von Porphyrin-Dimeren zu vermeiden. Unter CO₂-Entwicklung entsteht ein Imidazolid, dessen Alkoholyse durch **17** zum Boc-geschützten Porphyrinester **24** führt.

Zur Veretherung von **17** mit **22** muß die Alkoholfunktion in **22** durch Umsetzung mit Tosylchlorid aktiviert werden. Dazu gibt man zu **22** in Dichlormethan/Pyridin portionsweise *p*-Toluolsulfonylchlorid, wobei sich nach einigen Stunden das Toluolsulfonat **25** bildet. Bei der Umsetzung



von 17 mit 25 in wasserfreiem Dimethylformamid mit Natriumhydroxid entsteht nach mehreren Tagen fast quantitativ der Porphyrinether 26, den man über Säulenchromatographie reinigt.



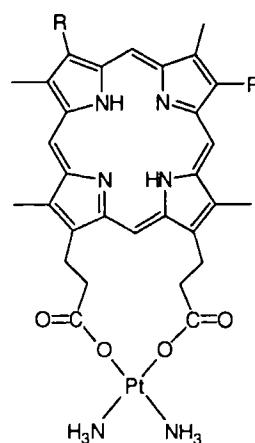
Zur späteren Komplexierung mit Kaliumtetrachloroplatinat müssen die Boc-Schutzgruppen von 24 und 26 entfernt werden. Dies geschieht durch Einleiten von HCl in eine

etherische Lösung der Porphyrine bei -78°C , da ohne Kühlung eine Esterhydrolyse von 24 erfolgt. Anschließend läßt man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen, wobei man eine Gasentwicklung von HCl, CO_2 und Isobuten beobachtet. Nach Waschen mit viel Diethylether erhält man die beiden Porphyrindiamin-Liganden 27 und 28.

Weitere Porphyrin-Liganden mit Nickel(II) und Zinn(IV) im Zentrum von 2, 3 und 7 sind in Lit.^[23] beschrieben.

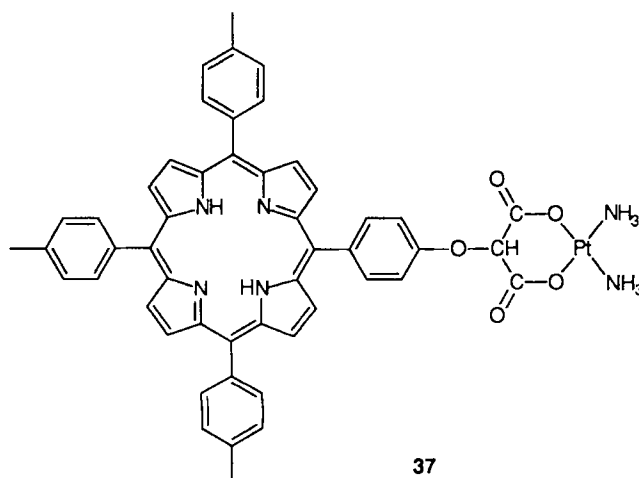
Synthese der Komplexe

Um die beschriebenen Porphyrindicarboxylato-Liganden 2–4, 8, 13–16 und 19 mit Platin(II) zu koppeln, muß Diammindichloroplatin(II) (Cisplatin) in ein aktiviertes Hydrolyseprodukt übergeführt werden^[24]. Diamminäquaplatin(II)-hydroxid wird dann in Ethanol/Wasser (1:1) mit den Porphyrindicarboxylato-Liganden umgesetzt. Es entstehen die Diammin(dicarboxylato)platin(II)-Komplexe 29–37.



29-36

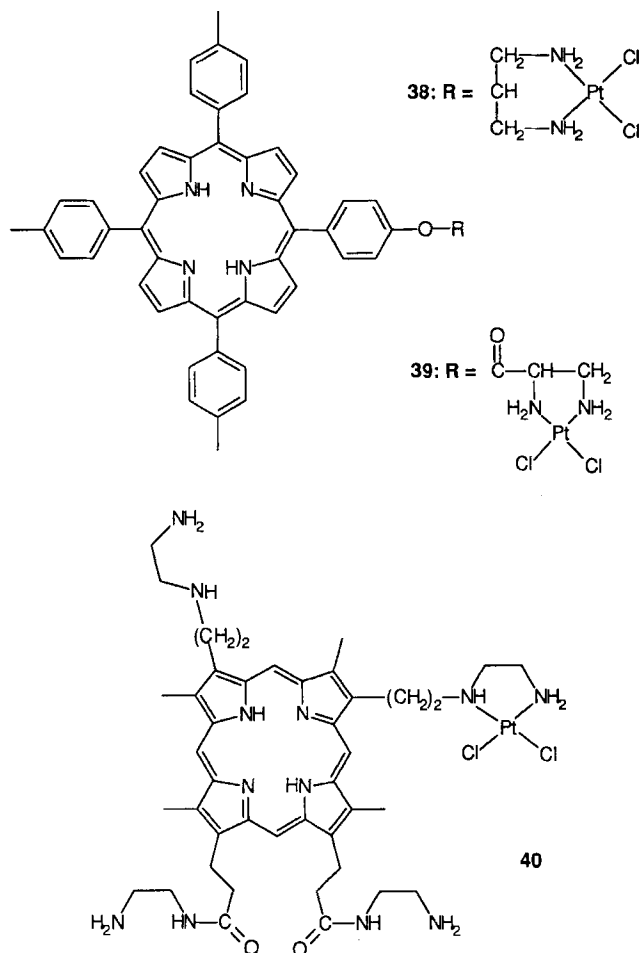
	R
29	$\text{CHMe}-\text{O}-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$
30	$\text{CHMe}-\text{O}-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$
31	$\text{CHMe}-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{17}\text{CH}_3$
32	SO_3H
33	CH_2NMe_2
34	$\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{NMe}_2$
35	$\text{CH}_2\text{NMe}_3^+\text{Cl}^-$
36	$\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{NMe}_3^+\text{Cl}^-$



37

Zur Synthese der Diamindichloroplatin(II)-Komplexe werden die Porphyrinliganden 5, 27 und 28 in Methanol/Wasser mit der äquimolaren Menge einer wäßrigen Kaliumtetrachloroplatinat-Lösung versetzt. Während der Reaktion (3–6 Stunden) wird der pH-Wert durch gelegentliche

Zugabe von Natriumhydroxid-Lösung bei 6 gehalten. Die Vollständigkeit der Komplexierung kann daran erkannt werden, daß sich der pH-Wert nicht mehr ändert. Die ausgefallenen Komplexe **38**–**40** werden dann isoliert und gewaschen. Wie die Elementaranalyse bestätigt, enthalten die Produkte ein bis zwei Moläquivalente Hydrochlorid pro Porphyrineinheit^[24]. Statt am 1,2-Diaminoethan-Rest des Substituenten in 8-Position des Porphingerüsts könnte die PtCl_2 -Gruppe im Komplex **40** auch an den anderen 1,2-Diaminoethan-Rest gebunden sein.



Weitere Platinporphyrin-Komplexe mit Nickel(II) und Zinn(IV) im Zentrum von **29** und **30** sind in Lit.^[23] beschrieben.

Antitumortestung

Die Überprüfung der Antitumoraktivität der synthetisierten Liganden und Komplexe erfolgte an der MDA-MB-231-Zelllinie. Mit diesem Modellsystem läßt sich die rein cytotoxische Potenz der Verbindungen, bedingt durch ihren Platingehalt, quantifizieren. Zu deren Bestimmung werden die Zellen zwei bis drei Tage im Dunkeln mit den Testsubstanzen inkubiert. Diese Zeit ist notwendig, damit sich eine Hemmung des Zellwachstums durch den Platinkomplex auswirken kann. Anschließend werden die Zellkulturen mit einer IR-Lampe bestrahlt, die rotes Licht emittiert. Da der phototoxische Effekt, bedingt durch den Porphyringehalt,

sofort eintritt, wird der Versuch noch am selben Tag abgebrochen. Damit erhält man eine Aussage über die lichtinduzierte, tumorderstruktive Aktivität der Verbindungen. Die Komplexe sollten bereits ohne Bestrahlung wirksam sein, bei Bestrahlung sollten sich beide Effekte überlagern.

Die Aussaat der MDA-MB-231-Brustkrebszellen und die Substanzzugabe für die Bestimmung des Platineffektes sind in Lit.^[25] beschrieben.

Nach dreitägiger Substanzinkubation wird das Medium vorsichtig von den Zellkulturen abgesaugt. Zum späteren Ablösen der Zellen gibt man pro Loch der Mikrotiterplatte 100 µl PBS (phosphate buffered saline, pH 7.4) zu. Anschließend werden die Mikrotiterplatten unter eine IR-Lampe (PDT 1200, Waldmann Medizintechnik, Villingen-Schwenningen)^[25], die inkohärentes Licht in einem Wellenlängenbereich von 600–800 nm emittiert, gelegt und 20 Minuten mit einem Lampenabstand von 1.0 Meter bestrahlt. Daraus ergibt sich eine Intensität von 50 mW/cm² und eine Leistung von 60 J/cm².

Zur Bestimmung der Viabilität der Zellen werden je Loch 10 µl 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid (MTT) in einer Konzentration von 5 mg pro ml PBS zugegeben. Während der dreistündigen Einwirkzeit wird das MTT in den Mitochondrien lebender Zellen zu einem unlöslichen, violetten Formazan-Farbstoff umgesetzt. Die anschließende Behandlung mit 10proz. wäßriger Natriumdodecylsulfat-Lösung ermöglicht die Bestimmung der optischen Dichte in einem Plattenphotometer (MWG Biotech Elisa-Reader). Die optische Dichte ist dabei proportional zur Zahl der überlebenden Zellen^[26].

In den Zellkulturexperimenten wurden die in Wasser löslichen Komplexe **31**, **33**, **35** und **40** und deren Liganden **4**, **13**, **15** und **5** getestet. Alle Substanzen werden in drei verschiedenen Konzentrationen von $1 \cdot 10^{-5}$, $5 \cdot 10^{-6}$ und $1 \cdot 10^{-6}$ mol/l eingesetzt. Die in Tab. 1 angegebenen Zahlenwerte entsprechen der Viabilität der Zellen in Bezug auf unbehandelte Kontrollgruppen, die 100% definieren^[27].

Tab. 1. Antitumoraktivität der Liganden **4**, **5**, **13**, **15** und der Komplexe **31**, **33**, **35**, **40** in den Konzentrationen $1 \cdot 10^{-5}$, $5 \cdot 10^{-6}$ und $1 \cdot 10^{-6}$ mol/l in vitro an der MDA-MB-231-Mammatumor-Zelllinie (Lösungsmittel H₂O). Die angegebenen Werte sind Mittelwerte aus 16 Messungen, die eine Schwankungsbreite von etwa 10–20% haben

	Ohne Bestrahlung			Mit Bestrahlung		
	$1 \cdot 10^{-5}$	$5 \cdot 10^{-6}$	$1 \cdot 10^{-6}$	$1 \cdot 10^{-5}$	$5 \cdot 10^{-6}$	$1 \cdot 10^{-6}$
13	>100	>100	>100	69	74	97
33	63	70	84	30	54	69
15	80	89	99	61	79	95
35	58	71	98	53	54	99
5	89	>100	>100	42	76	53
40	62	97	>100	21	98	51
4	>100	>100	>100	81	77	>100
31	92	91	>100	70	88	>100
13/Cisplatin	53	—	—	20	—	—
Cisplatin	49	—	—	44	—	—
Photofrin®[a]	100	—	—	20	—	—

[a] 10 µg ml⁻¹.

Die Liganden der Komplexe wirken nicht ohne Bestrahlung; sie werden erst bei Bestrahlung tumorderstruktiv.

Durch die Komplexbildung mit Platin(II) wird die Wirksamkeit der Verbindungen gesteigert. Alle Komplexe besitzen bereits ohne Bestrahlung eine cytostatische Potenz und erniedrigen in einer Konzentration von 10^{-5} mol/l die Viabilität der Zellen auf Werte um 60%. Bei Bestrahlung erhöht sich die Aktivität der Komplexe. So sinkt bei den Verbindungen **33**, **35** und **40** die Viabilität der Zellen auf Werte zwischen 20 und 50% ab (Tab. 1). Dabei stellt sich der erwartete additive Effekt der phototoxischen Wirkung des Porphyrins und der cytostatischen Wirkung des Platins bei den Komplexen ein.

Cisplatin allein und auch zusammen mit **13** hemmt das Zellwachstum um etwa 50% (Tab. 1). In der Kombination **13**/Cisplatin kommt bei Bestrahlung der photodynamische Effekt des Liganden **13** hinzu (Herabsetzung auf 20%).

Die Verbindungen **33** und **40** erreichen in einer Konzentration von 10^{-5} mol/l eine ähnlich hohe Wirksamkeit wie Photofrin®, das in einer Konzentration von 10 µg/ml Viabilitätswerte um 20 % ergibt. Photofrin® stellt eine oligomerenangereicherte Form von Hämatoporphyrinderivat dar und ist die derzeit einzige am Menschen in der klinischen Praxis getestete Porphyrin-Verbindung^[8,17]. Wenn man für Photofrin® eine molare Masse von 1000 g/mol annimmt, entspricht dies ungefähr einer Konzentration von 10^{-5} mol/l.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

IR: Beckman Gitterspektrometer 4240. – ¹H-NMR: Bruker WM 250 (250 MHz); ARX 400 (400 MHz). Alle Spektren wurden nach 1. Ordnung ausgewertet. Die AA'BB'-Spinsysteme der Tetraarylporphyrine wurden wie AB-Systeme behandelt. Interner Standard Tetramethylsilan. MS: Finnigan MAT 95. – Schmelzpunkte: Büchi SMP 20, nicht korrigiert. – UV/Vis: Zeiss Specord M 400. – Elementaranalysen: Mikroanalytisches Labor der Universität Regensburg.

Die käuflichen Verbindungen **1** (Fluka), **20** (Aldrich) und **21** (Aldrich) wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt. Die Verbindungen **5**^[11,12], **6**^[10], **7**^[10], **8**^[13,14], **17**^[19] und **23**^[21,22] wurden der angegebenen Literatur entsprechend dargestellt.

3,7-Bis(2-carboxyethyl)-2,8,12,17-tetramethyl-13,18-bis[1-(octyloxy)ethyl]porphyrin (2): 2.00 g (3.07 mmol) Hämin werden in 100 ml 30proz. HBr-Lösung in Eisessig 24 h bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wird im Ölpumpenvakuum entfernt. Unter N₂ gibt man 50 ml frisch destilliertes *n*-Octanol und 50 ml Acetonitril zu. Man rührt 24 h bei Raumtemp. und destilliert überschüssiges Octanol und Acetonitril ab. Nach Zusatz von 100 ml Chloroform schüttelt man dreimal mit je 100 ml Wasser aus. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingengt und der Rückstand an Aluminiumoxid mit Chloroform chromatographiert. Man eluiert zwei Zonen, eine voranlaufende hellrote und eine braune zweite Zone, die das Produkt enthält. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man einen öligen Rückstand, der aus Chloroform/Methanol umkristallisiert wird. Zur Hydrolyse des Porphyrindiesters wird mit 100 ml 20proz. methanolischer Kaliumhydroxid-Lösung und 5 ml Wasser 1 h unter Rückfluß erhitzt. Man engt die Lösung auf etwa 20 ml ein und stellt mit 7proz. HCl den pH-Wert auf 4 ein. Es wird mit Dichlormethan

ausgeschüttelt und die organische Phase mehrmals mit Wasser gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Rotes Pulver, Schmp. >250°C, Ausb. 2.67 g (83%). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3310 cm⁻¹ (NH), 2920, 2840 (CH), 1690 (CO). – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 10.51, 10.36, 9.83, 9.60 (4 s, 4H, =CH), 6.93 (m, 2H, =CCH).

3,7-Bis(2-carboxyethyl)-2,8,12,17-tetramethyl-13,18-bis[1-(neopentyloxy)ethyl]porphyrin (3): 4.00 g (6.14 mmol) Hämin werden in 200 ml 30proz. HBr-Lösung in Eisessig 24 h bei Raumtemp. gerührt. Im Ölpumpenvakuum wird vom Lösungsmittel befreit. Zum Rückstand werden unter N₂ 80.0 g (0.91 mol) Neopentanol und 80 ml wasserfreies Acetonitril gegeben. Anschließend wird 24 h bei Raumtemp. gerührt. Man gibt 250 ml Chloroform zu und schüttelt dreimal mit je 200 ml Wasser aus. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand an Aluminiumoxid chromatographiert (Laufmittel Dichlormethan). Das Produkt, das als erste Zone voranläuft, wird durch Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. isoliert und aus Ethanol/Wasser umkristallisiert. Die Hydrolyse erfolgt analog der Verbindung **2**. Umkristallisiert wird aus Methanol/Wasser. Rotes Pulver, Schmp. 166°C, Ausb. 3.28 g (70%). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3310 cm⁻¹ (NH), 2940, 2860 (CH), 1700 (CO). – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 10.63, 10.07 (Int. 2), 9.96 (3 s, 4H, =CH), 5.99 (m, 2H, =CCH), 4.43 (m, 4H, =CCH₂), 3.64–3.61 (4 s, 12H, =CCH₃), 3.36–3.34 (m, 8H, OCH₂, O₂CCH₂), 2.22 (2 d, 6H, ³J = 6.5 Hz, CHCH₃), 1.00 [s, 18H, C(CH₃)₃].

Polyethylenglykol-methylether 750-Derivat 4: 2.00 g (3.07 mmol) Hämin werden analog **2** mit HBr in Eisessig umgesetzt und aufgearbeitet. Dem Porphyrin werden 30 g trockener Polyethylenglykol-monomethylether 750 (Fluka) zugesetzt. Man rührt 24 h bei 60°C und schüttelt mit je 500 ml Chloroform und Wasser aus. Die organische Phase wird eingengt. Zur Hydrolyse des Esters erhitzt man 1 h mit 100 ml 20proz. methanolischer Kaliumhydroxid-Lösung und 5 ml Wasser unter Rückfluß. Man engt die Lösung auf etwa 20 ml ein und neutralisiert mit 7proz. HCl. Nach Zugabe von 200 ml Chloroform schüttelt man aus, entfernt die organische Phase i. Vak. und nimmt in 50 ml Wasser auf. Zur Abtrennung von noch vorhandenem Polyethylenglykol-monomethylether 750 chromatographiert man an 200 g eines stark basischen Ionenaustauschers (Ionenaustauscher III, Merck). Der Ionenaustauscher wird hierzu mit 2 M NaOH aktiviert und anschließend mit Wasser neutral gespült. Die wäßrige Lösung des Produkts wird auf die Säule aufgetragen, wobei das Porphyrin auf der Säule bleibt und der Polyethylenglykol-monomethylether 750 mit viel Wasser ausgewaschen wird. Mit 5proz. HCl eluiert man anschließend das Produkt, neutralisiert mit 5proz. NaOH und schüttelt mit Chloroform aus. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand mehrmals aus Chloroform/Petrolether umkristallisiert. Rotes Pulver, Schmp. 50–60°C, Ausb. 0.28 g (6%). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3600–2600 cm⁻¹ (OH), 3300 (NH), 2980, 2920, 2860 (CH), 1730 (CO), 1100 (CO).

3,8-Bis[(dimethylamino)methyl]-13,17-bis[2-(methoxycarbonyl)ethyl]-2,7,12,18-tetramethylporphyrin (9): Unter N₂ wird 1.00 g (1.86 mmol) **7**^[10] in 50 ml trockenem Chloroform aufgelöst. Man gibt 2.00 g (10.8 mmol) Dimethylmethylenammonium-iodid („Eschenmoser-Salz“) dazu und erhitzt 2 d unter Rückfluß. Der Reaktionsansatz wird mit je 200 ml Chloroform und Natriumchlorid-gesättigtem Wasser ausgeschüttelt. Die Chloroform-Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Man chromatographiert an Aluminiumoxid mit Chloroform/Methanol-Mischungen. Mit Chloroform/Methanol (100:1) eluiert das Monosubstitutionsprodukt und mit Chloroform/Methanol (10:1) das Disub-

stitutionsprodukt **9**. Das Lösungsmittel wird i.Vak. entfernt und das braune Produkt im Hochvakuum getrocknet. Rotbraunes Pulver, Schmp. 200–202°C, Ausb. 0.39 g (25%). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3300 cm^{-1} (NH), 2970, 2950, 2920, 2900, 2870 (CH), 1730 (CO). – UV/Vis (DMSO): λ_{max} [nm] (lg ϵ) = 404 (5.19), 500 (4.21), 520 (4.00), 568 (3.96), 622 (3.66). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 10.28 (Int. 2), 10.03, 10.02 (3 s, 4H, =CH), 4.76, 4.74 (2 s, 4H, CH_2NMe_2), 4.40 (t, 4H, 3J = 7.0 Hz, =CCH₂), 3.67 (Int. 2), 3.63, 3.62 (Int. 2), 3.61 (4 s, 18H, =CCH₃, CO_2CH_3), 3.29 (t, 4H, 3J = 7.0 Hz, O_2CCH_2). – $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_4$ (652.8): ber. C 69.91, H 7.41, N 12.87; gef. C 69.67, H 7.32, N 12.55.

3,8-Bis[3-(dimethylamino)-1-propenyl]-13,17-bis[2-(methoxycarbonyl)ethyl]-2,7,12,18-tetramethylporphin (10): 1.0 g (1.69 mmol) **6**^[10] und 1.0 g (1.86 mmol) Dimethylmethylenammoniumiodid werden 1 h in 50 ml trockenem Chloroform unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird mit je 200 ml Chloroform und Natriumchlorid-gesättigtem Wasser ausgeschüttelt. Die Chloroform-Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Man chromatographiert an Aluminiumoxid mit Chloroform/Methanol-Mischungen. Mit Chloroform/Methanol (100:1) eluiert das Monosubstitutionsprodukt und mit Chloroform/Methanol (10:1) das gewünschte Disubstitutionsprodukt **10**. Das Lösungsmittel wird i.Vak. entfernt und das braune Produkt im Hochvakuum getrocknet. Braunes Pulver, Schmp. >250°C, Ausb. 0.42 g (35%). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3300 cm^{-1} (NH), 2950, 2870, 2820, 2780 (CH), 1740 (CO). – UV/Vis (DMSO): λ_{max} [nm] (lg ϵ) = 406 (5.20), 506 (4.18), 540 (4.07), 574 (3.92), 628 (3.66). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 10.16, 10.12, 10.04, 10.01 (4 s, 4H, =CH), 8.05 (d, 2H, 3J = 14.7 Hz, =CCH=CH), 6.87 (m, 2H, =CCH=CH), 4.38 (t, 4H, 3J = 7.5 Hz, =CCH₂), 3.68 (Int. 2), 3.66, 3.60 (Int. 2) (3 s, 18H, =CCH₃, CO_2CH_3), 3.27 (t, 4H, 3J = 7.5 Hz, O_2CCH_2), 2.61 (s, 12H, NMe_2), –3.71 (s, 2H, =NH). – $\text{C}_{42}\text{H}_{52}\text{N}_6\text{O}_4$ (704.9): ber. C 71.56, H 7.44, N 11.92; gef. C 71.52, H 7.44, N 11.61.

3,7-Bis[2-(methoxycarbonyl)ethyl]-2,8,12,17-tetramethyl-13,18-bis[3-(trimethylammonio)methyl]porphin-diiodid (11): 300 mg (0.46 mmol) **9** werden in 20 ml trockenem Acetonitril gelöst. Man gibt 1.0 ml Methyljodid in 10 ml Acetonitril zu und rührt 24 h bei Raumtemp. Das Lösungsmittel wird i.Vak. entfernt, der braune Rückstand in heißem Methanol gelöst und bei –20°C ausgefällt. Braunes Pulver, Schmp. >250°C, Ausb. 0.30 g (70%). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3300 cm^{-1} (NH), 3000, 2960 (CH), 1730 (CO). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 10.50, 10.39, 10.36, 10.25 (4 s, 4H, =CH), 6.18 (s, 4H, CH_2NMe_3), 4.40 (t, 4H, 3J = 7.3 Hz, =CCH₂), 3.95, 3.89, 3.71, 3.65 (4 s, 12H, =CCH₃), 3.59, 3.54, 3.52, 3.51 (4 s, 24H, CO_2Me , NMe_3), –3.82 (s, 2H, =NH). – $\text{C}_{40}\text{H}_{56}\text{I}_2\text{N}_6\text{O}_4$ (938.7): ber. C 51.29, H 5.81, I 27.10, N 8.97; gef. C 51.07, H 5.57, I 27.11, N 8.74.

3,7-Bis[2-(methoxycarbonyl)ethyl]-2,8,12,17-tetramethyl-13,18-bis[3-(trimethylammonio)-1-propenyl]porphin-diiodid (12): Quartärisierung von 200 mg (0.28 mmol) **10** analog der Synthese von **11**. Violette Kristalle, Schmp. >250°C, Ausb. 0.25 g (96%). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3300 cm^{-1} (NH), 3000, 2950, 2850 (CH); 1735 (CO). – UV/Vis (DMSO): λ_{max} [nm] (lg ϵ) = 410 (5.44), 506 (4.44), 542 (4.33), 576 (4.15), 630 (3.89). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 10.37, 10.27, 10.24, 10.15 (4 s, 4H, =CH), 8.79 (d, 2H, 3J = 16 Hz, =CCH=CH), 7.08 (m, 2H, =CCH=CH), 4.72 (m, 4H, CH_2NMe_3), 4.36 (m, 4H, =CCH₂), 3.85, 3.83, 3.64, 3.62 (4 s, 12H, =CCH₃), 3.56 (s, 6H, CO_2CH_3), 3.43 (s, 18H, NMe_3), –3.95 (s, 2H, =NH). – $\text{C}_{40}\text{H}_{56}\text{I}_2\text{N}_6\text{O}_4$ (938.7): ber. C 50.99, H 6.33, N 8.64; gef. C 51.18, H 6.01, N 8.95.

Allgemeine Vorschrift zur Synthese von **13–16** durch Esterhydrolyse: Die Porphyrindiester **9–12** (0.31 mmol) werden in

20 ml 20proz. HCl 5 min bei Raumtemp. gerührt. Die vollständig gelösten Porphyrine läßt man 2 d unter Lichtausschluß stehen. Dann wird die 20proz. HCl im Ölpumpenvakuum entfernt. Die violetten Produkte werden eine Woche im Vakuumexsikkator über Kaliumhydroxid getrocknet.

3,7-Bis(2-carboxyethyl)-13,18-bis[3-(dimethylamino)methyl]-2,8,12,17-tetramethylporphin (13): Violette Pulver, Schmp. >250°C, Ausb. 0.16 g (89%). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3500–2500 cm^{-1} (OH), 2970 (CH), 1720 (CO). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 11.20 (s, 2H, CO_2H), 10.41, 10.36, 10.23, 10.16 (4 s, 4H, =CH), 5.86, 5.81 (2 s, 4H, CH_2NMe_2), 4.33 (m, 4H, =CCH₂), 3.92, 3.81, 3.71, 3.63 (4 s, 12H, =CCH₃), 3.16 (s, 12H, NMe_2), ca. –4 (breit, =NH).

3,7-Bis(2-carboxyethyl)-13,18-bis[3-(dimethylamino)-1-propenyl]-2,8,12,17-tetramethylporphin (14): Violette Kristalle, Schmp. >250°C, Ausb. 0.20 g (96%). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3600–2500 cm^{-1} (OH), 3300 (NH), 2920, 2850 (CH), 1720 (CO). – PI-LISIMS ($\text{MNBA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$): m/z = 677 $[\text{MH}]^+$. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 11.42 (s, 2H, CO_2H), 10.27, 10.21, 10.17, 10.14 (4 s, 4H, =CH), 8.66, 8.60 (2 d, 2H, 3J = 14.5 Hz, =CCH=CH), 7.06 (m, 2H, =CCH=CH).

3,7-Bis(2-carboxyethyl)-2,8,12,17-tetramethyl-13,18-bis[3-(trimethylammonio)methyl]porphin-dichlorid (15): Violette Kristalle, Schmp. >250°C, Ausb. 0.22 g (100%). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3600–2500 cm^{-1} (OH), 3000, 2960 (CH), 1725 (CO). – UV/Vis (DMSO): λ_{max} [nm] (lg ϵ) = 406 (5.23), 502 (4.13), 538 (3.95), 570 (3.87), 626 (3.55). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 10.52, 10.43, 10.33, 10.30 (4 s, 4H, =CH), 6.21 (s, 4H, CH_2NMe_3), 4.36 (t, 4H, 3J = 7.3 Hz, =CCH₂), 3.94, 3.88, 3.72, 3.65 (4 s, 12H, =CCH₃), 3.35 (t, 4H, 3J = 7.3 Hz, O_2CCH_2), ca. –4 (breit, =NH).

3,7-Bis(2-carboxyethyl)-2,8,12,17-tetramethyl-13,18-bis[3-(trimethylammonio)-1-propenyl]porphin-dichlorid-dihydrochlorid (16 · 2 H₂O): Violette Kristalle, Schmp. >250°C, Ausb. 0.27 g (100%). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3600–2600 cm^{-1} (OH), 3020, 2950, 2920 (CH), 1720 (CO). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 10.37, 10.28, 10.25, 10.24 (4 s, 4H, =CH), 8.81 (d, 2H, 3J = 16 Hz, =CCH=CH), 7.07 (m, 2H, =CCH=CH), 4.74 (m, 4H, CH_2NMe_3), 4.34 (m, 4H, =CCH₂), 3.84 (Int. 2), 3.82, 3.64 (3 s, 12H, =CCH₃), 3.42 (s, 18H, NMe_3), ca. –4 (breit, =NH).

5-[4-Bis(ethoxycarbonyl)methoxy]phenyl]-10,15,20-tri-p-tolylporphin (18): 1.0 g (1.49 mmol) **17**^[9] und 200 mg Natriumhydroxid werden in 30 ml trockenem Dimethylformamid bei Raumtemp. gerührt. Man gibt 3.0 g (12.5 mmol) Brommalonsäure-diethylester zu und rührt 24 h bei Raumtemp. Anschließend setzt man 250 ml Dichlormethan zu und schüttelt fünfmal mit je 250 ml Wasser aus. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. eingengt. Zur Abtrennung des überschüssigen Brommalonsäure-diethylesters rührt man in Petrolether und dekantiert vom roten Produkt. Zur weiteren Reinigung kann man über Kieselgel/Dichlormethan chromatographieren (Produkt läuft vorneweg) oder aus Dichlormethan/Petrolether umkristallisieren. Rote Kristalle, Schmp. 230°C, Ausb. 0.79 g (58%). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3300 cm^{-1} (NH), 3015, 2990, 2920, 2880 (CH), 1770 (CO), 1490, 1460 (ArC–C). – PI-LISIMS ($\text{MNBA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$): m/z = 910 $[\text{MH}]^+$. – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.88–8.77 (m, 8H, =CH), 8.18, 7.60 (AA'BB', 4H, 3J = 8.7 Hz, C_6H_4), 8.07, 7.50 (AA'BB', 12H, 3J = 7.8 Hz, tolyl), 4.49 (m, 4H, CH_2), 2.66 (s, 9H, CH_3), 1.40 (t, 6H, 3J = 7.1, CH_2CH_3), –2.76 (s, 2H, =NH). – $\text{C}_{54}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot \text{HBr}$ (911.9): ber. C 71.13, H 5.20, N 6.17; gef. C 71.76, H 4.97, N 6.17.

5-[4-(Dicarboxymethoxy)phenyl]-10,15,20-tri-p-tolylporphin (19): 500 mg (0.55 mmol) **18** läßt man in 50 ml 20proz. methanoli-

scher Kaliumhydroxid-Lösung und 5 ml Wasser 2 d bei -20°C stehen. Unter Eiskühlung säuert man mit 5proz. HCl an, saugt den Niederschlag ab und kristallisiert aus Diethylether um. Violett Pulver, Schmp. $>250^{\circ}\text{C}$, Ausb. 0.32 g (75%). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3600\text{--}2800\text{ cm}^{-1}$ (OH), 3300 (NH), 3130, 3030, 2920 (CH), 1630 (CO), 1490, 1460 (ArC–C). – PI-LISIMS (Glycerin/DMSO): $m/z = 774\text{ [MH]}^{+}$. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz; $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 8.90\text{--}8.82$ (m, 8 H, =CH), 8.08, 7.61 (AA'BB', 12 H, $^3J = 7.8\text{ Hz}$, tolyl), 8.00, 7.21 (AA'BB', 4 H, $^3J = 8.4\text{ Hz}$, C_6H_4), 5.26 (s, 1 H, CH), 2.66 (s, 9 H, CH_3), -2.91 (s, 2 H, NH).

1,3-Bis[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-propanol (22): 2.5 g (27.7 mmol) **20** werden in 20 ml wasserfreiem Methanol gelöst. Unter Eiskühlung tropft man 13.3 g (61.0 mmol) Boc-Anhydrid in 20 ml wasserfreiem Methanol zu. Man rührt 2 h bei Raumtemp., entfernt das Lösungsmittel i.Vak. und kristallisiert aus Dichlormethan/Petrolether um. Weiße Kristalle, Schmp. 100°C , Ausb. 6.01 g (79%). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3480\text{ cm}^{-1}$ (OH), 3360, 3300 (NH), 3030, 2960, 2910, 2850 (CH), 1680, 1660 (CO). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.15$ (s, 2 H, NH), 3.75 (m, 1 H, CH), 3.21 (m, 4 H, CH_2), 1.79 (s, 1 H, OH), 1.44 [s, 18 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$]. – $\text{C}_{13}\text{N}_2\text{O}_4$ (274.4): ber. C 53.64, H 9.00; gef. C 53.64, H 9.17.

5-{4-{DL-2,3-Bis[(tert-butoxycarbonyl)amino]propionyloxy}phenyl}-10,15,20-tri-p-tolylporphyrin (24): Unter N_2 werden 530 mg (1.74 mmol) **23** in 30 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst. Man tropft langsam 242 mg (1.49 mmol) 1,1'-Carbonyldimidazol in 30 ml wasserfreiem Dichlormethan zu und rührt 3 h bei Raumtemp. Anschließend gibt man 1.0 g (1.49 mmol) **17** zu und rührt 3 d bei Raumtemp. Die Reaktionsmischung wird auf ca. 20 ml eingeeengt und zur Abtrennung von nicht umgesetztem **17** über eine Fritte abgesaugt. Durch Zugabe von wasserfreiem Acetonitril zum Filtrat fällt man das rote Produkt aus und trocknet im Hochvakuum. Rotes Pulver, Schmp. $>250^{\circ}\text{C}$, Ausb. 0.50 g (35%). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3300\text{ cm}^{-1}$ (NH), 3110, 3020, 2980, 2910 (CH), 1685 (CO), 1490, 1460 (ArC–C). – PI-LISIMS (MNBA/DMSO): $m/z = 959\text{ [MH]}^{+}$. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz; CDCl_3): $\delta = 8.88\text{--}8.81$ (8 H, m, =CH), 8.22, 7.55 (AA'BB', 4 H, $^3J = 8.4\text{ Hz}$, C_6H_4), 8.08, 7.54 (AA'BB', 12 H, $^3J = 7.8\text{ Hz}$, tolyl), 5.68, 5.04 (2 s, 2 H, NH), 4.77 (m, 1 H, CH), 3.85 (m, 2 H, CH_2), 2.70 (s, 9 H, CH_3), 1.54, 1.50 [2 s, 18 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], -2.84 (s, 2 H, =NH). – $\text{C}_{60}\text{H}_{58}\text{N}_6\text{O}_6$ (959.2): ber. C 75.13, H 6.09, N 8.76; gef. C 75.45, H 6.04, N 8.81.

1,3-Bis[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-(p-tolylsulfonyloxy)-propan (25): 4.0 g (13.8 mmol) **22** werden in 20 ml wasserfreiem Dichlormethan und 4.5 ml Pyridin gelöst. Unter Eiskühlung gibt man portionsweise 2.9 g (15.2 mmol) p-Toluolsulfonylchlorid zu. Anschließend rührt man 24 h bei Raumtemp. Zur Aufarbeitung gibt man den Reaktionsansatz in einen mit 50 g Eis und 50 ml verd. Schwefelsäure gefüllten Scheidetrichter. Die wäßrige Phase wird dreimal mit je 100 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinten organischen Phasen werden zweimal mit je 100 ml Wasser gewaschen. Die Dichlormethan-Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das ölige Produkt wird zweimal aus Dichlormethan/Petrolether umkristallisiert und im Hochvakuum getrocknet. Weiße Kristalle, Schmp. 100°C , Ausb. 4.17 g (68%). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3350\text{ cm}^{-1}$ (NH), 3040, 2960, 2920 (CH), 1680 (CO), 1350, 1160 (SO_2). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.81$, 7.36 (AA'BB', 4 H, $^3J = 8.2\text{ Hz}$, C_6H_4), 5.00 (m, 2 H, NH), 4.65 (m, 1 H, CH), 3.30 (m, 4 H, CH_2), 2.45 (s, 3 H, CH_3), 1.42 [s, 18 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$]. – $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ (444.5): ber. C 54.04, H 7.26, N 6.30; gef. C 53.85, H 7.20, N 6.42.

5-{4-{Bis[(tert-butoxycarbonyl)aminomethyl]methoxy}phenyl}-10,15,20-tri-p-tolylporphyrin (26): 500 mg (0.74 mmol) **17** werden in 20 ml wasserfreiem Dimethylformamid bei Raumtemp. gerührt.

Man setzt 2 Spatelspitzen gepulvertes Natriumhydroxid und 350 mg (0.79 mol) **25** zu. Man rührt 4 d bei Raumtemp., gibt je 100 ml Wasser und Dichlormethan zu und wäscht die organische Phase noch dreimal mit Wasser. Die Dichlormethan-Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und an Kieselgel chromatographiert. Mit Dichlormethan eluiert man das Edukt als schwache, langsam wandernde, rote Zone. Mit Dichlormethan/Methanol (100:1) wandert das Produkt als scharfe, rote Zone. Zur Abtrennung von gelöstem Kieselgel engt man ein, nimmt in Dichlormethan auf, trocknet mit Natriumsulfat und filtriert ab. Das rote Produkt wird aus Dichlormethan/Petrolether umkristallisiert. Rotes Pulver, Schmp. $>250^{\circ}\text{C}$, Ausb. 0.24 g (35%). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3400$, 3310 cm^{-1} (NH), 3110, 3010, 2960, 2910 (CH), 1710 (CO), 1500, 1470 (ArC–C). – PI-LISIMS (MNBA/ CH_2Cl_2): $m/z = 975\text{ [MH]}^{+}$. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.85$ (m, 8 H, =CH), 8.11, 7.27 (AA'BB', 4 H, $^3J = 8.3\text{ Hz}$, C_6H_4), 8.08, 7.54 (AA'BB', 12 H, $^3J = 7.9\text{ Hz}$, tolyl), 5.43, 5.02 (2 s, 2 H, NH), 4.34 (m, 1 H, CH), 4.27, 3.59 (2 m, 4 H, CH_2), 2.70 (s, 9 H, CH_3), 1.42 [s, 18 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], -2.77 (s, 2 H, =NH). – $\text{C}_{60}\text{H}_{60}\text{N}_6\text{O}_5$ (945.2): ber. C 76.25, H 6.40, N 8.89; gef. C 75.98, H 6.63, N 9.13.

5-[4-(DL-2,3-Diaminopropionyloxy)phenyl]-10,15,20-tri-p-tolylporphyrin-tetrahydrochlorid (27 · 4 HCl): Eine Lösung von 200 mg (0.21 mmol) **24** in 20 ml wasserfreiem Dichlormethan wird mit Hilfe von Aceton/Trockeneis auf -78°C gekühlt. Man leitet 10 min trockenes HCl ein. Nach Entfernen der Kältemischung läßt man den Reaktionsansatz auf Raumtemp. erwärmen. Dabei kommt es zur Gasentwicklung, und das Produkt fällt als blaugrüner Feststoff aus. Man saugt über ein Glasfilter ab, wäscht mit viel wasserfreiem Diethylether nach und trocknet im Hochvakuum. Blaugrünes Pulver, Schmp. $>250^{\circ}\text{C}$, Ausb. 0.12 g (62%). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3010$, 2980 cm^{-1} (CH), 1755 (CO), 1605 (ArC–C), 1490 (NH). – PI-LISIMS (Glycerin/MeOH): $m/z = 759\text{ [M - 4 HCl + H]}^{+}$; 831 [M - 2 HCl + H] $^{+}$. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz; CDCl_3): $\delta = 8.66\text{--}8.45$ (m, 14 H, =CH; 2,6-tolyl-H), 8.15, 6.71 (AA'BB', 4 H, $^3J = 8.5\text{ Hz}$, C_6H_4), 7.78–7.81 (m, 6 H, 3,5-tolyl-H), 2.81 (Int. 2), 2.79 (2 s, 9 H, CH_3).

5-{4-[Bis(aminomethyl)methoxy]phenyl}-10,15,20-tri-p-tolylporphyrin-dihydrochlorid (28 · 2 HCl): Abspaltung der Boc-Schutzgruppe analog **27**. Blaugrünes Pulver, Schmp. $>250^{\circ}\text{C}$, Ausb. 0.15 g (80%). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3400\text{ cm}^{-1}$ (NH_3^{+}), 1600 (ArC–C), 1490 (NH). – UV/Vis (DMSO): λ_{max} [nm] (lg ϵ) = 420 (5.50), 516 (4.20), 552 (4.02), 592 (3.37), 648 (3.77). – PI-LISIMS (MNBA/DMSO): $m/z = 745\text{ [M - 2 HCl + H]}^{+}$; 817 [MH] $^{+}$. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CD_3OD): $\delta = 8.85$ (m, 8 H, =CH), 8.65, 7.80 (AA'BB', 4 H, $^3J = 8.4\text{ Hz}$, C_6H_4), 8.52, 7.92 (AA'BB', 12 H, $^3J = 7.6\text{ Hz}$, tolyl), 5.25 (m, 1 H, CH), 3.70–3.53 (m, 4 H, CH_2), 2.80 (s, 9 H, CH_3).

Synthese der Diammin(dicarboxylato)platin(II)-Komplexe 29–37: Diammin(aqua)platin(II)-hydroxid wird entsprechend Lit.^[24] synthetisiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels i.Vak. erhält man einen glasigen Rückstand, den man in 50 ml Wasser/Ethanol (1:1) zur Komplexbildung der Porphyrine aufnimmt. Die Porphyrindicarbonsäure-Liganden **2–4**, **8**, **13–16** werden in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel (Wasser, Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran, Acetonitril) aufgenommen. Man gibt eine äquimolare Menge von Diammin(aqua)platin(II)-hydroxid in 50proz. ethanolischer Lösung zu und rührt 3 h bei Raumtemp. Anschließend werden die ausgefallenen Komplexe über ein Membranfilter abgesaugt, mit dem Lösungsmittel des Liganden und Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Diammin[3,7-bis(2-carboxylatoethyl)-2,8,12,17-tetramethyl-13,18-bis[1-(octyloxy)ethyl]porphyrin-O,O']platin(II) (29): 75 mg

(0.12 mmol) **2** in 50 ml Methanol gelöst; 36 mg (0.12 mmol) Diammindiaquaplatin(II)-hydroxid in einer 50proz. ethanolischen Lösung. Der ausgefallene Komplex wird mit Methanol und Wasser gewaschen. Braunes Pulver, Schmp. >250°C, Ausb. 60 mg (48%). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3310 cm⁻¹ (NH), 2900, 2820 (CH), 1610 (CO), 380 (PtO).

Diammin{3,7-bis(2-carboxylatoethyl)-2,8,12,17-tetramethyl-13,18-bis[1-(neopentyloxy)ethyl]porphin-O,O'}platin(II) (**30**): 100 mg (0.14 mmol) **3** in 50 ml Ethanol gelöst; 42 mg (0.14 mmol) Diammindiaquaplatin(II)-hydroxid in 50proz. ethanolischer Lösung. Der ausgefallene Komplex wird mit Ethanol und Wasser gewaschen. Rotes Pulver, Schmp. >250°C, Ausb. 80 mg (59%). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3300 cm⁻¹ (NH), 2980, 2860 (CH), 1590 (CO), 360 (PtO).

Komplex 31 mit Polyethylenglykol-methylether 750-Rest: 300 mg (0.19 mmol) **4** in 10 ml Wasser gelöst; 58 mg (0.19 mmol) Diammindiaquaplatin(II)-hydroxid in einer 50proz. ethanolischen Lösung. Man setzt dem Reaktionsansatz 50 ml Ethanol zu und fällt den wasserlöslichen Komplex bei –20°C aus. Braunes Pulver, Schmp. >250°C, Ausb. 158 mg (47%). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3300 cm⁻¹ (NH), 2980, 2920 (CH), 1560 (CO), 1100 (CO), 365 (PtO).

Diammin{3,7-bis(2-carboxylatoethyl)-2,8,12,17-tetramethyl-13,18-disulfoporphin-O,O'}platin(II)-dihydrat (**32** · 2 H₂O): 200 mg (0.26 mmol) **8** in 10 ml Wasser gelöst; 78 mg (0.26 mmol) Diammindiaquaplatin(II)-hydroxid in einer 50proz. ethanolischen Lösung. Man setzt dem Reaktionsansatz 50 ml Ethanol zu und fällt den wasserlöslichen Komplex bei –20°C aus. Braunes Pulver, Schmp. >250°C, Ausb. 160 mg (69%). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3300 cm⁻¹ (NH), 2920 (CH), 1570 (CO), 1400, 1190 (SO₂), 370 (PtO). – UV/Vis: λ_{\max} (H₂O) [nm] (lg ϵ) = 384 (4.73), 512 (3.42), 534 (3.31), 572 (3.33), 608 (2.84). – ¹H-NMR (250 MHz, D₂O): δ = 10.80–10.25 (m, 4H, =CH), 9.00–7.50 (m, 6H, NH₃), 4.03, 3.99, 3.76, 3.72 (4 s, 12H, =CCH₃). – C₃₀H₃₄N₆O₁₀PtS₂ · 2 H₂O (901.9): ber. C 39.95, H 4.25, N 9.32; gef. C 39.45, H 4.01, N 8.97.

Diammin{3,7-bis(2-carboxylatoethyl)-13,18-bis[(dimethylamino)methyl]-2,8,12,17-tetramethylporphin-O,O'}platin(II)-dihydrat (**33** · 2 H₂O): 100 mg (0.14 mmol) **13** in 50 ml Methanol gelöst; 41 mg (0.14 mmol) Diammindiaquaplatin(II)-hydroxid in einer 50proz. ethanolischen Lösung. Der Komplex wird mit Methanol und Wasser gewaschen. Braunes Pulver, Schmp. >250°C, Ausb. 75 mg (60%). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3300 cm⁻¹ (NH), 2910 (CH), 1560 (CO), 370 (PtO). – PI-LISIMS (Glycerin/DMSO): m/z = 625 [**13** + H]⁺. – ¹H-NMR (250 MHz; [D₆]DMSO): δ = 10.46, 10.41, 10.32, 10.29 (4 s, 4H, =CH), 5.30 (m, 4H, CH₂NMe₂), 4.36 (m, 4H, =CCH₂), 3.94 (m, 6H, NH₃), 3.74, 3.65 (2 s, 12H, =CCH₃), 3.18 (m, 4H, O₂CCH₂), 2.81 (2 s, 12H, NMe₂), –3.88 (s, 2H, =NH). – C₃₆H₄₈N₈O₄Pt · 2 H₂O (887.9): ber. C 48.68, H 5.91, N 12.62; gef. C 48.23, H 5.54, N 12.18.

Diammin{3,7-bis(2-carboxylatoethyl)-13,18-bis[3-(dimethylamino)-1-propenyl]-2,8,12,17-tetramethylporphin-O,O'}platin(II) (**34**): 100 mg (0.11 mmol) **14** in 50 ml Methanol gelöst; 82 mg (0.28 mmol) Diammindiaquaplatin(II)-hydroxid in einer 50proz. ethanolischen Lösung. Der schwerlösliche Komplex wird mit Methanol und Wasser gewaschen. Braunes Pulver, Schmp. >250°C, Ausb. 80 mg (80%). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3300 cm⁻¹ (NH), 2960, 2920, 2850 (CH), 1560 (CO), 370 (PtO).

Platin(II)-Komplex 35: 100 mg (0.14 mmol) **15** in 10 ml Wasser gelöst; 41 mg (0.14 mmol) Diammindiaquaplatin(II)-hydroxid in einer 50proz. ethanolischen Lösung. Man setzt dem Reaktionsansatz 50 ml Ethanol zu und fällt den wasserlöslichen Komplex bei –20°C aus. Braunes Pulver, Schmp. >250°C, Ausb. 80 mg (60%).

– IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3300 cm⁻¹ (NH), 3020, 2960 (CH), 1560 (CO), 370 (PtO). – UV/Vis (DMSO): λ_{\max} [nm] (lg ϵ) = 406 (5.35), 504 (4.21), 538 (3.98), 570 (3.89), 626 (3.61). – PI-LISIMS (Glycerin/H₂O/DMSO): m/z = 959 [**35** – 2 Cl + DMSO]⁺. – ¹H-NMR (400 MHz, [D₇]DMF): δ = 11.04, 10.70, 10.57, 10.47 (4 s, 4H, =CH), 6.50–5.40 (m, 6H, NH₃), 4.44 (t, 4H, ³J = 7.8 Hz, =CCH₂), –3.6 (s br, 2H, =NH).

Platin(II)-Komplex 36: 200 mg (0.24 mmol) **16** in 50 ml Methanol gelöst; 71 mg (0.24 mmol) Diammindiaquaplatin(II)-hydroxid in einer 50proz. ethanolischen Lösung. Der kaum wasserlösliche Komplex wird mit Methanol und Wasser gewaschen. Braunes Pulver, Schmp. >250°C, Ausb. 150 mg (63%). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3300 cm⁻¹ (NH), 3010, 2910 (CH), 1560 (CO), 370 (PtO). – UV/Vis (DMSO): λ_{\max} [nm] (lg ϵ) = 410 (5.15), 508 (4.17), 542 (4.07), 576 (3.91), 630 (3.64). – ¹H-NMR (400 MHz, [D₇]DMF + 1 Tropfen DCl): δ = 11.30–10.90 (m, 4H, =CH), 9.03–8.50 (m, 1H, =CCH=CH), 7.33–7.18 (m, 1H, =CCH=CH).

Diammin{5-[4-(dicarboxylatomethoxy)phenyl]-10,15,20-trip-tolylporphin-O,O'}platin(II) (**37**): 200 mg (0.25 mmol) **19** in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst; 77 mg (0.25 mmol) Diammindiaquaplatin(II)-hydroxid in einer 50proz. ethanolischen Lösung. Der Komplex wird mit Tetrahydrofuran und Wasser gewaschen. Violett Pulver, Schmp. >250°C, Ausb. 170 mg (68%). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3300 cm⁻¹ (NH), 3005, 2910 (CH), 1560 (CO), 1505, 1470 (ArC–C), 370 (PtO).

Synthese der Porphyrindiaminplatin(II)-Komplexe 38–40: Die Porphyrindiaminliganden **5**, **27** und **28** werden in 20 ml Methanol/1 ml Wasser gelöst. Durch Zugabe von 0.1 M NaOH stellt man den pH-Wert auf 6 ein und tropft eine äquimolare Menge K₂PtCl₄ in 2 ml Wasser zu. Nach wenigen min kommt es zur Bildung eines Niederschlags. Mit Hilfe eines pH-Meters überprüft man laufend den pH-Wert und hält ihn mit 0.1 M NaOH zwischen 5 und 6. Nach 3–4 h verändert sich der pH-Wert nicht mehr, und man saugt den Komplex über ein Membranfilter ab. Anschließend wäscht man den Feststoff mit je 50 ml Methanol und Wasser und trocknet im Hochvakuum.

Dichloro{5-[4-(2,3-diaminopropionyloxy)phenyl]-10,15,20-trip-tolylporphin-N,N'}platin(II) (**39**): 200 mg (0.22 mmol) **27** in 20 ml Methanol/1 ml Wasser gelöst; es werden 91 mg (0.22 mmol) K₂PtCl₄ in 2 ml Wasser zugetropft. Violett Pulver, Schmp. >250°C, Ausb. 160 mg (73%). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3300 cm⁻¹ (NH), 3010, 2920 (CH), 1750 cm⁻¹ (CO), 1510, 1470 (ArC–C), 320 (PtCl). – UV/Vis (DMF): λ_{\max} [nm] (lg ϵ) = 420 (5.67), 516 (4.34), 552 (4.13), 592 (3.83), 648 (3.90).

5-[4-[Bis(aminomethyl)methoxy]phenyl]-10,15,20-trip-tolylporphin-N,N'}dichloroplatin(II)-hydrochlorid (**38** · HCl): 200 mg (0.22 mmol) **28** in 20 ml Methanol/1 ml Wasser gelöst; es werden 91 mg (0.22 mmol) K₂PtCl₄ in 2 ml Wasser zugetropft. Violett Pulver, Schmp. >250°C, Ausb. 180 mg (77%). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3300 cm⁻¹ (NH), 3010, 2920 (CH), 1510, 1470 (ArC–C), 320 (PtCl). – UV/Vis (DMF): λ_{\max} [nm] (lg ϵ) = 420 (5.61), 516 (4.34), 552 (4.13), 592 (3.92), 648 (3.95). – PI-LISIMS (Glycerin/DMSO/HCl): m/z = 1012 [**38** + H]⁺, 1054 [**38** – Cl + DMSO]⁺. – ¹H-NMR (400 MHz, [D₇]DMF + 2 Tropfen DCl): δ = 8.72, 7.84 (AA'BB', 4H, ³J = 8.6 Hz, C₆H₄), 8.68–8.61 (m, 14H, =CH, 2,6-tolyl), 8.01 (AA'BB', 6H, ³J = 7.8 Hz, 3,5-tolyl), 7.03–6.34, 6.13–5.55 (m, 4H, NH₂), 4.87–4.72, 3.92–3.12 (m, 5H, CH, CH₂). – C₅₀H₄₂Cl₂N₆O₂Pt · HCl (1061.4): ber. C 56.58, H 4.08, N 7.92; gef. C 56.13, H 3.72, N 8.23.

Platin-Komplex 40: 200 mg (0.23 mmol) **5** in 20 ml Methanol/1 ml Wasser gelöst; es werden 95 mg (0.22 mmol) K₂PtCl₄ in 2 ml Wasser zugetropft. Der wasserlösliche Komplex wird mit wenig

Wasser und Methanol gewaschen. Braunes Pulver, Schmp. $>250^{\circ}\text{C}$, Ausb. 120 mg (52%). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3400\text{ cm}^{-1}$ (OH), 3300 (NH), 2900 (CH), 1640, 1600, 1540 (CO), 320 (PtCl).

- [1] B. K. Keppler, *Metal Complexes in Cancer Therapy*, VCH, Weinheim, 1993.
- [2] B. K. Keppler, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1987**, 35, 1029.
- [3] D. Huhn, R. Herrmann, *Medikamentöse Therapie maligner Erkrankungen*, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1990, S. 57.
- [4] R. Seeger, H. G. Neumann, *Deutsche Apotheker Zeitung* **1986**, 4, 156.
- [5] T. J. Dougherty, *Photochem. Photobiol.* **1987**, 46, 569.
- [6] R. Pottier, J. C. Kennedy, *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* **1990**, 8, 1.
- [7] A. J. Bonnett, J. C. Kennedy, R. A. Jones, P. Nadeau, R. Pottier, *Photochem. Photobiol. B: Biol.* **1990**, 6, 309.
- [8] M. Landthaler, A. Rück, R.-M. Szeimies, *Hautarzt* **1993**, 44, 69.
- [9] R. Pottier, *Photosensitisation: Molecular, Cellular and Medical Aspects*, Springer Verlag, Berlin, 1988, S. 2.
- [10] W. S. Caughey, J. D. Alben, W. Y. Fujimoto, J. L. York, *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 2631.
- [11] T. P. Stein, R. A. Plane, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 607.
- [12] J.-H. Fuhrhop, W. Krüger, H. H. David, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 204.
- [13] A. Treibs, *Liebigs Ann. Chem.* **1933**, 506, 245.
- [14] J. Schreiber, H. Maag, N. Hashimoto, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **1971**, 83, 355; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 330.
- [15] K. M. Smith, R. K. Pandey, F.-Y. Shian, N. W. Smith, P. Iakovides, T. J. Dougherty, *Proc. SPIE – Int. Soc. Opt. Eng.* **1992**, 1654, 274.
- [16] H. Brunner, H. Obermeier, *Angew. Chem.*, im Druck.
- [17] T. J. Dougherty, *Adv. Photochem.* **1992**, 17, 275.
- [18] M. C. Berenbaum, S. C. Akande, R. Bonnett, H. Kam, S. Ioamow, K. D. White, U. J. Winfield, *Br. J. Cancer* **1986**, 54, 717.
- [19] R. G. Little, J. A. Anton, P. A. Loach, J. A. Ibers, *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, 12, 343.
- [20] H. D. Jakubke, H. Jeschkeit, *Aminosäuren, Peptide, Proteine*, Verlag Chemie, Weinheim, 1982, S. 26.
- [21] H. Brunner, G. Sperl, *Monatsh. Chem.* **1993**, 124, 83.
- [22] H. Brunner, G. Sperl, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1992**, 101, 935.
- [23] H. Obermeier, Dissertation, Univ. Regensburg, 1994.
- [24] H. Brunner, F. Maiterth, B. Treitinger, *Chem. Ber.* **1994**, 127, 2141–2149.
- [25] R.-M. Szeimies, R. Hein, W. Bäuml, A. Heine, M. Landthaler, *Acta Derm. Venerol. (Stockholm)* **1994**, 74, 117.
- [26] A. P. McHale, L. McHale, *Cancer Lett.* **1988**, 41, 315.
- [27] H. Brunner, F. Maiterth, B. Treitinger, *Z. Naturforsch., Teil B*, **1992**, 47, 942.

[246/94]