

- [1] Ch. Angst, M. Kajiwara, E. Zass, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 92, 139 (1980); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19, Nr. 2 (1980).
- [2] Der Anteil an (3), Ni^{II}-Bakteriochlorinaten und -Chlorinaten wurde UV/VIS-spektroskopisch nach chromatographischer Abtrennung von (2) bestimmt. Charakterisierung der Ni^{II}-7,8,17,18-Tetrahydroporphyrinat-Hauptfraktion (=Ni^{II}-Bakteriochlorin) nach säulenchromatographischer Abtrennung (Silicagel, Hexan/Benzol/Triethylamin 140:20:3.2) und HPLC-Auf trennung [3] in drei Fraktionen (ca. 6:3:1): UV/VIS (Pentan/Triethylamin 1000:1): $\lambda_{\text{max}} = 743$ (ε relativ = 100), 707 (12), 680 (6), 508 (4), 520 (4), 390 (74), 327 nm (48); MS: $m/e = 597$ (19%), 596 (44), 595 (43), 594 (100, M⁺), 592 (28). Ein UV/VIS-Experiment (von HPLC) mit 2-Chlor-5,6-dicyan-1,4-benzoquinon führte in Sekunden zum Spektrum eines Ni^{II}-Chlorinats und in Minuten zu jenem des Ni^{II}-Porphyrinats.
- [3] Stationäre Phase: Merck Alox T, 12 μm; mobile Phase: Pentan/Triethylamin 1000:1; siehe E. Walter, J. Schreiber, E. Zass, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* 62, 899 (1979).
- [4] a) U. Eisner, J. Chem. Soc. 1957, 3461; b) H. H. Inhoffen, J. W. Buchler, R. Thomas, *Tetrahedron Lett.* 1969, 1141.
- [5] Durch elfmaliges Umkristallisieren aus Ether/Methanol auf 97% angereichertes *tct*-(4) [1, 4] wurde in den Nickel(II)-Komplex umgewandelt und dieser durch UV/VIS sowie HPLC [3] mit rascher laufendem Isomer von (3) identifiziert.
- [6] Ch. Angst, geplante Dissertation, ETH Zürich 1980.
- [7] Vgl. P. Naab, R. Lattmann, Ch. Angst, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 92, 143 (1980); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19, Nr. 2 (1980).
- [8] Die Diastereomere *ttt*-(2) und *tct*-(2) dürften von den 16 möglichen Isomeren die thermodynamisch stabilsten sein (vgl. auch [9]). Im Isomerenmix (2) der Umsetzung (1) → (2) wurde HPL-chromatographisch ein drittes Isomer (?) (ca. 1%) beobachtet.
- [9] Nach orientierenden Versuchen lässt sich *ttt*-(2) zu über 50% in *tct*-(2) epimerisieren; letzteres wird unter gleichen Bedingungen nur wenig umgesetzt (Kalium-*tert*-butoxid in Tetrahydrofuran, Raumtemperatur).
- [10] Eine nach [4a] mit modifizierter Aufarbeitung gewonnene und durch HPLC (Silicagel, Hexan/Triethylamin/Dimethoxyethan 200:1:1) isolierte (nicht kristalline) Fraktion des Eisnerschen „Hexahydroporphyrins“ (Ausb. 20%) zeigte: MS sowie FD-MS: M⁺ bei 540 (100%), UV/VIS (Hexan): $\lambda_{\text{max}} = 340$ sh (ε relativ = 1.10), 355 (1.43), 374 (1.21), 444 (0.15), 486 sh (0.27), 520 (0.51), 553 (0.68), 630 (0.21), 667 nm sh (0.17); ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): drei Vinylproton-Signalgruppen um $\delta = 4.75/5.30/6.55$ mit je vier (durch Entkopplung nicht beeinflussbaren) Signalen, vier Diastereomeren entsprechend. UV/VIS-Spektrum nach Einbau von Ni^{II} (Ni(OAc)₂) in Ethanol, 60 °C praktisch identisch mit Spektrum von *tct*-(2) (vgl. Tabelle 1 und [6]).
- [11] G. R. Seely, K. Talmadge, *Photochem. Photobiol.* 3, 195 (1964); A. N. Sidorenov, *Biofizika* 10, 226 (1965); *Biophysics* 10, 250 (1965); A. M. Shul'ga, G. P. Gurinovich, *ibid.* 13, 42 (1968) bzw. 13, 46 (1968); H. W. Whitlock, Jr., R. Hanauer, M. Y. Oester, B. K. Bower, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 7485 (1969); D. G. Whitten, J. C. Yau, F. A. Caroll, *ibid.* 93, 2291 (1971); J. W. Buchler, H. Schneehage, *Tetrahedron Lett.* 1972, 3803; Y. Harel, J. Manassen, *J. Am. Chem. Soc.* 100, 6228 (1978).
- [12] M. J. Murphy, L. M. Siegel, H. Kamin, D. Rosenthal, *J. Biol. Chem.* 248, 2801 (1973); A. R. Battersby, E. McDonald, H.-R. Morris, D. C. Williams, V. Ya. Bykhousky, N. I. Zaitseva, V. N. Bokin, *Tetrahedron Lett.* 1977, 2217; A. I. Scott, A. J. Irwin, L. M. Siegel, J. N. Shoolery, *J. Am. Chem. Soc.* 100, 316, 7987 (1978); K. H. Bergmann, R. Deeg, K. D. Gneuss, H. P. Kriemler, G. Müller, *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* 358, 339 (1977).

Synthese und Umwandlungen des 5-Cyan-2,2,8,8,12,13,17,18-octamethyl-isobakteriochlorins^[**]

Von Paul Naab, René Lattmann, Christof Angst und Albert Eschenmoser^[1]

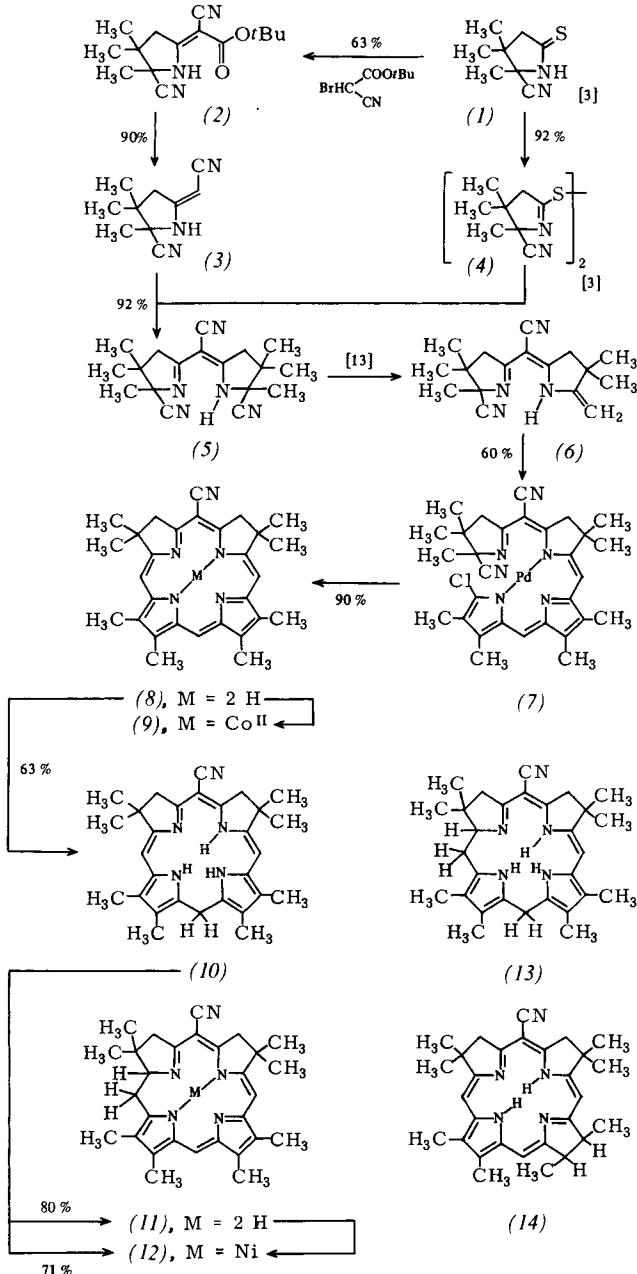
Die C_{2v}-symmetrische Titelverbindung (8) ist eines der Modellsubstrate in unseren Untersuchungen über die anaerobe Chemie der Hexahydroporphyrine. Wir beschreiben die Synthese sowie Umwandlungen von (8), die im Zusammenhang mit den vorstehenden Zuschriften^[1a,b] von Belang sind.

[*] Prof. Dr. A. Eschenmoser, dipl. Chem. ETH R. Lattmann, dipl. Naturwiss. ETH Ch. Angst
Laboratorium für Organische Chemie,
Eidgenössische Technische Hochschule
ETH-Zentrum, Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)

Dr. P. Naab
Chemisch-wissenschaftliches Laboratorium, Bayer AG
D-5600 Wuppertal 1

[**] Chemie der Hexahydroporphyrine, 3. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt. P. N. dankt der Deutschen Forschungsgemeinschaft für ein Ausbildungsstipendium (Postdoktorat ETH 1977–1978). – 2. Mitteilung: [1b].

Die Herstellung von (8) (Schema 1) folgt dem zusammen mit Battersby kürzlich beschriebenen Konzept der gezielten de-novo-Synthese von Isobakteriochlorinen^[1c]. Die den Templateffekt des Palladium(II)-Ions^[1d] erfordernde Kondensation der hemicorrinoiden A/B-Komponente (6) mit 5,5'-Dichlor-3,3',4,4'-tetramethylpyrromethen^[2] zu (7) sowie die Cyclisierung des intermediären Zink(II)-19,20-*seco*-isobakteriochlorinats zu (8) verlaufen hier komplikationslos



Schema 1 [1]. (1) → (2): 1.0 (1) [3] + 1.5 Brom(cyan)essigsäure-*tert*-butylester + 1.2 DBU [12] in CH_2Cl_2 , RT (Entfernung von S mit Hg). – (2) → (3): a) CF_3COOH , 0 °C; b) Schmelzen der Carbonsäure, 180 °C. – (3) → (5): 1.0 (3) + 1.0 DBU + 1.0 (4) [3] in DMF, RT; dann $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P}$ in Xylo, 130 °C. – (5) → (6): K-Salz von (5) in Toluol/Acetonitril (15:1), 80 °C [13]. – (6) → (7): 1.0 (6) + 1.4 Pd(OAc)₂ + 2.65 DBU + 1.6 5,5'-Dichlor-3,3',4,4'-tetramethylpyrromethen [2] in CH_3CN , 80 °C, HV. – (7) → (8): a) 10 KCN in $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$, RT, dann + 20 Zn(OAc)₂·2H₂O; b) 4 iBuOK in iBuOH , 140 °C, HV, dann CF_3COOH unter N_2 . – (8) → (9): 5 $\text{Co(OAc)}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ in $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$ (1:1), 60 °C, HV (Aufarbeitung mit Benzol/H₂O unter N_2). – (8) → (10): 3faches Gewicht Pt/C (5%), H_2 , in $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$, RT. – (10) → (11): in HCOOH (entgast), HV, 70 °C, 50 h. – (10) → (12): ca. 7 $\text{Ni(OAc)}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ in Benzol + 1 Vol.-% $\text{CH}_3\text{COOH}/(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ (4:1), 100 °C, HV. – (11) → (12): ca. 5 $\text{Ni(OAc)}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, in $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$ (1:1), 60 °C, HV. – (10) → (8) + (13): Xylo + 4 Vol.-% Pyridin/ HCOOH (1:1.3), 110 °C, HV (HV bedeutet hier Hochvakuum, geschlossenes Rohr; RT = Raumtemperatur.)

und in guten Ausbeuten. Die neue Verbindung (6) wird in Anlehnung an corrinsynthetische Methoden^[3,4] ausgehend vom Thiolactam (1) dargestellt^[3]; beide C,C-Verknüpfungen $\{1\} \rightarrow \{2\}$ sowie $\{3\} + \{4\} \rightarrow \{5\}$ werden nach dem Verfahren der Sulfidkontraktion durchgeführt, da am jeweiligen elektrophilen Zentrum wegen sterischer Hinderung^[6] eine direkte C,C-Verknüpfung^[5] erschwert ist.

Die symmetrische periphere Substitution in (8) erleichtert die Untersuchung der Umwandlungen des Isobakteriochlorinchromophors. So ist das durch katalytische Hydrierung mit Platin in Essigester erhältliche, extrem sauerstoffempfindliche^[7] Hexahydroporphyrinderivat (10) kristallin und aufgrund seiner dipyrrolisch-symmetrischen Konstitution NMR-spektroskopisch leicht identifizierbar (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 1. Spektroskopische Daten der Verbindungen (8)–(11) [11].

- (8): Violette Nadeln aus CH_2Cl_2 /Hexan, $\text{Fp} > 250^\circ\text{C}$. – UV/VIS (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}} = 363$ sh ($\lg \epsilon = 4.90$), 369 (4.95), 380 (4.71), 402 (5.21), 483 (4.03), 508 (4.09), 541 (3.82), 585 (4.25), 629 nm (4.63). – MS: $m/e = 453$ (6%), 452 (33), 451 (100, M^+), usw. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.78$ (s/4 CH_3), 1.86 (s breit/2 NH), 2.92/3.01 (2s/je 2 CH_3), 4.25 (s/2 CH_2), 7.68 (s/2 CH), 8.70 (s/1 CH)
 (9): Rotviolette Kristalle aus CH_2Cl_2 /Methanol, $\text{Fp} > 300^\circ\text{C}$. – UV/VIS (Hexan): $\lambda_{\text{max}} = 345$ sh ($\lg \epsilon = 4.45$), 372 (4.68), 405 sh (4.20), 515 (3.78), 550 (4.12), 587 nm (4.71). – MS: $m/e = 538$ (4%), 509 (34), 508 (100, M^+), usw.; vermutlich kein fünfner Ligand; paramagnetisch (NMR)
 (10): Rote Rhomben aus CH_2Cl_2 /Hexan, $\text{Fp} > 200^\circ\text{C}$. – UV/VIS (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}} = 294$ ($\lg \epsilon = 4.57$), 420 (4.06) [a, b]. – MS: $m/e = 456$ (16%), 455 (49), 454 (37), 453 (100, M^+), 452 (38), 451 (96), usw. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.28$ (s/4 CH_3), 1.98/2.02 (2s/je 2 CH_3), 2.92 (s/2 CH_2), 3.78 (s/ CH_2), 5.73 (s/2 CH), 7.82 (s breit/2 NH), 9.47 (s breit/1 NH). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 9.0/9.4$ (2q/4 CH_3), 22.1 (1/ CH_2), 28.7 (q/4 CH_3), 40.3 (s/2 C), 49.4 (t/2 CH_2), 75.6 (s/ C), 98.4 (d/2 CH), 121.2 (s/CN), 114.4/119.0/122.6/124.4/152.1/164.0 (6s/je 2 C)
 (11): Blaue Kristalle aus CH_2Cl_2 /Hexan, $\text{Fp} > 200^\circ\text{C}$. – UV/VIS [b] (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}} = 271$ ($\lg \epsilon = 4.45$), 280 sh (4.41), 335 sh (4.45), 354 (4.59), 370 sh (4.35), 402 (3.88), 432 (3.84), 465 (3.74), 523 sh (3.96), 562 (4.14), 588 (4.13), 618 nm sh (4.02). – MS: $m/e = 455$ (9%), 454 (35), 453 (100, M^+), usw. – $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.17/1.20/1.26/1.28$ (4s/je 1 CH_3), 1.97/2.04/2.15/2.17 (4s/je 1 CH_3), 2.66–2.76 (m/ $\text{H}_2\text{C}-20$), 2.72/2.89 (AB-System/ $J = 16.5$ Hz/ $\text{H}_2\text{C}-3$), 2.85 (s/ $\text{H}_2\text{C}-7$), 3.76–3.87 (m/ $\text{H}-\text{C}-1$) [c], 5.60 (s/ CH), 6.73 (s/ CH), 11.05 (s breit/2 NH). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 29 Signale in Einklang mit Strukturformel (11) [11].
 (12) und (13): UV/VIS-, $^1\text{H-NMR}$ - und MS-Daten entsprechen den angegebenen Strukturformeln [11]. Daten von Nickelkomplexen des Typs (12) finden sich in [1b].

[a] Überlagert durch (schwache) Signale von ca. 1 Mol-% (8). [b] A. Eschenmoser in B. J. Zagalak: Vitamin B₁₂ and Intrinsic Factor; Proceedings of the 3rd European Symposium, Zürich, de Gruyter, Berlin 1979, S. 89–117, vgl. Abbildung auf S. 112. [c] Entkopplungen (90 MHz, CDCl_3): Einstrahlung $\delta = 2.67$: m → d 2.83 ($J = 10$ Hz). Einstrahlung $\delta = 2.77$: m → d 2.83 ($J = 5$ Hz).

Unsere ursprüngliche Erwartung, daß sich das zu (10) tautomere, monopyrrolische Ligandsystem (14) durch Komplexierung mit Metall-Ionen fixieren ließe, hat sich experimentell nicht bestätigt. Unter Bedingungen, die energisch genug für den Einbau z. B. von Nickel(II)- und Zink(II)-Ionen sind, bilden sich stattdessen Komplexe des isomeren hemicorrinoid-pyrromethenischen Typs (11). Der metallfreie Ligand (11) läßt sich nach Acidolyse des Zinkkomplexes kristallin gewin-

nen^[8]; bemerkenswerterweise entsteht (11) in guter Ausbeute auch in Abwesenheit von Metall-Ionen beim Erhitzen von (10) in Ameisensäure. Die thermodynamische und kinetische Labilität des hemicorrinoid-dipyrrolischen Strukturtyps äußert sich schließlich auch darin, daß (10) beim Erhitzen unter Luftausschluß^[9] mit Pyridin/Ameisensäure (1:1.3) in Xylol auf 110 °C zu einem Gemisch von (8) (52%) und (13) (39%) disproportioniert^[10] [nebst 2% (11)]. Ein Grund für diese Labilität kann auf unterster Erklärungsebene darin gesehen werden, daß in (10) alle drei (NH)-Stickstoff-Elektronenpaare miteinander in vinylog-hydrazinoide (destabilisierende!) Konjugation stehen.

Eingegangen am 29. Oktober 1979 [Z 388c]

- [1] a) Ch. Angst, M. Kajiwara, E. Zass, A. Eschenmoser, Angew. Chem. 92, 139 (1980); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 19, Nr. 2 (1980); b) J. E. Johansen, Ch. Angst, Ch. Kratky, A. Eschenmoser, ibid. 92, 141 (1980) bzw. 19, Nr. 2 (1980); c) F.-P. Monforts, S. Ofner, V. Rasetti, A. Eschenmoser, W.-D. Woggon, K. Jones, A. R. Battersby, ibid. 91, 752 (1979) bzw. 18, 675 (1979); d) A. P. Johnson, P. Wehrli, R. Fletcher, A. Eschenmoser, ibid. 80, 622 (1968) bzw. 7, 623 (1968); P. M. Müller, Dissertation ETH Nr. 5135 Zürich, 1973.
 [2] Hergestellt durch Chlorierung von 3,3',4,4'-Tetramethylpyrromethen-hydrochlorid (S. Ofner, geplante Dissertation, ETH) mit Chlor in Eisessig bei Raumtemperatur, $\text{Fp} = 180^\circ\text{C}$ (Zers.). Nach orientierenden Versuchen gelingt die Reaktionsfolge (6) → (8) auch mit dem Dibrom-pyrromethenderivat aus [1c].
 [3] Y. Yamada, D. Miljkovic, P. Wehrli, B. Golding, P. Löliger, R. Keese, K. Müller, A. Eschenmoser, Angew. Chem. 81, 301 (1969); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 8, 343 (1969); Dissertationen ETH Zürich: R. Scheffold, Nr. 3356, 1963; E. Bertele, Nr. 3357, 1963; P. Wehrli, Nr. 4043, 1967; H. J. Wild, Nr. 4848, 1972.
 [4] M. Roth, P. Dubs, E. Götschi, A. Eschenmoser, Helv. Chim. Acta 54, 710 (1971); E. Götschi, W. Hunkeler, H. J. Wild, P. Schneider, W. Fuhrer, J. Gleason, A. Eschenmoser, Angew. Chem. 85, 950 (1973); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 12, 910 (1973).
 [5] E. Bertele, H. Boos, J. D. Dunitz, F. Elsinger, A. Eschenmoser, I. Felner, H. P. Gribi, H. Gschwend, E. F. Meyer, M. Pesaro, R. Scheffold, Angew. Chem. 76, 393 (1964); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 3, 490 (1964); A. Eschenmoser, Pure Appl. Chem. 20, 1 (1969); Q. Rev. Chem. Soc. 24, 366 (1970).
 [6] Orientierende Iminoester/Enamin-Kondensationsversuche zur Darstellung von (6) und Versuche zur Kondensation des Methylthioiminoesters aus (1) mit Lithium-*tert*-butyl-acetat (vgl. [1c]) schlugen fehl.
 [7] Luft oxidiert (10) sofort zu (8); vgl. UV/VIS-Spektrum von (10) in Tabelle 1.
 [8] Der aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (ABX-Signalgruppe für CH_2 CH , vgl. Tabelle 1) abgeleitete Strukturtyp (11) und (12) ist für (12) [und damit auch für (11); vgl. Umwandlung (11) → (12)] durch die UV/VIS-spektroskopische Übereinstimmung mit den Nickel(II)-octaethyl-1,2,3,7,8,20-hexahydroporphyrinaten (Röntgen-Strukturanalyse!) aus [1b] bestätigt.
 [9] Zum Ausschluß von Sauerstoff vgl. Fußnote [4] in [1a].
 [10] Teilweise Disproportionierung von (10) ist unter diversen Reaktionsbedingungen (auch mit anderen Säuren) beobachtet worden [11].
 [11] Experimentelle Details vgl. R. Lattmann, geplante Dissertation, ETH Zürich.
 [12] 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en; H. Oediger, F. Möller, K. Eiter, Synthesis 1972, 591.
 [13] Kristallisationsausbeute an (6) 55%; Mutterlaugen mit KCN in DMF (60°C) wieder in (5) umgewandelt; Ausbeute an (6) bezogen auf umgesetztes Edukt: 92%.