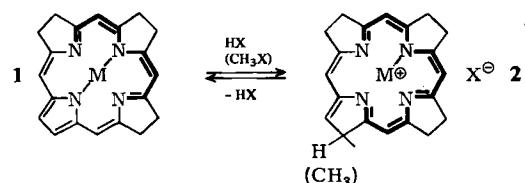


**Chemie der Pyrrocorphine:
C-Methylierung von Pyrrocorphinaten
an der Ligandperipherie****

Von Rudolf Waditschatka, Eva Diener und
Albert Eschenmoser*

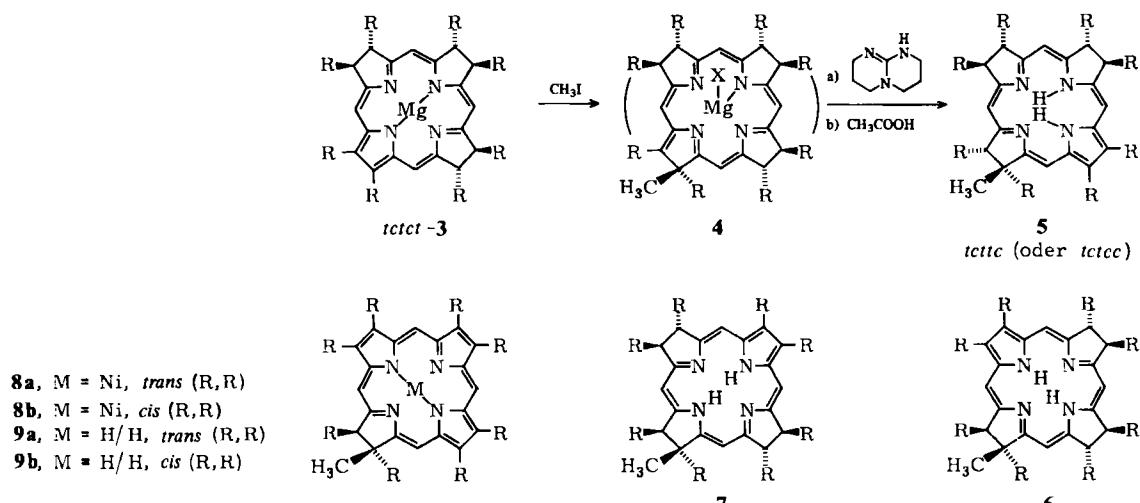
Pyrrocorphin **1** und Corphin **2** wandeln sich durch Protonierung bzw. Deprotonierung ineinander um^[1]. Hier zeigen wir, daß Pyrrocorphin-Komplexe des Magnesiums und Zinks durch Methyliodid selektiv an der Ligandperipherie zu Corphin-Komplexen C-methyliert werden. Damit erweisen sich Pyrrocorphine als (lange gesuchte^[2]) Tür zum biomimetischen Aufbau peripher methylierter Porphinoide und Corrinoide.



tctct-Octaethylpyrrocorphin^[1a] reagiert mit EtMgI im Überschuß in Tetrahydrofuran (THF) (70°C, 10 min) zum (extrem sauerstoffempfindlichen) Magnesiumkomplex **3** (Schema 1) ($\lambda_{\max} = 354$ (rel. Int. = 1.00), 392 (0.66), 408 (0.84), 533 (0.10), 593 (0.18), 646 nm (0.66), in Hexan). Kurzes Erhitzen von rigoros getrocknetem **3** in Benzol/CH₃I (2:1) führt nach Aufarbeitung mit H₂O/NaCl zu einem Magnesiumcorphinat **4** (Diastereomergemisch,

oder *tctcc*)^[4] isoliert werden. Seine Konstitution geht aus dem für Pyrrocorphine charakteristischen UV/VIS-Spektrum (vgl. ^[1]), dem ¹H-NMR-Spektrum (Signale der vier Vinylprotonen bei $\delta = 6.06, 6.12, 6.61$ und 6.73 , 300 MHz, CS₂/C₆D₆ 9:1) und dem Massenspektrum (*m/z* 554, 100%, M⁺) hervor; das Kern-Overhauser-Effekt-(NOE)-¹H-NMR-Spektrum legt durch einen starken NOE vom Singulett der angulären Methylgruppe ($\delta = 1.48$) auf das Signal des Vinylprotons bei $\delta = 6.61$ die Lage des Pyrrolrings relativ zur Methylgruppe fest. Die *cis*-Konfiguration der Ethylgruppen am methylierten Ring^[4] äußert sich durch einen starken NOE vom Methylsingulett zu einem Methinmultiplett bei $\delta \approx 3.0$; sie wird durch die Umwandlung von **5** in das Nickel(II)-*cis*-chlorinat **8b** bestätigt. Die beiden anderen (im Gemisch spektroskopierten) HPLC-Hauptfraktionen (*M*⁺ ebenfalls bei *m/z* 554 (100%); UV/VIS wie **5**) enthalten drei Pyrrocorphin-Isomere des Konstitutionstyps **6** und **7**^[4]. Das ¹H-NMR-Spektrum zeigt drei Methylsingulets ($\delta = 1.149, 1.154, 1.271$, ca. 3:1:4, 300 MHz, C₆D₆) und drei Gruppen von je vier (teilweise überlagerten) Signalen der Vinylprotonen. Die Methylsignale zeigen NOEs bei drei Signalen von Vinylprotonen, die alle bei höherem Feld liegen; dies schließt aus, daß es sich um Diastereomere von **5** handelt.

Direkte Komplexierung des Rohprodukts der Methylierung von **3** mit Nickelacetat (in CH₃COOH, 105°C, 5 min) führt zu vier durch HPLC gut trennbaren Hauptfraktionen **a** (38%), **b** (23%), **c** (15%) und **d** (19%). Fraktionen **b**, **c** und **d** sind UV/VIS- und ¹H-NMR-spektroskopisch einheitliche Nickel(II)-pyrrocorphinate der Konstitutionstypen **7**,



Schema 1. R=CH₂CH₃. Experimentelle Details vgl. R. Waditschatka, Dissertation ETH Zürich (in Vorbereitung).

$\lambda_{\max} = 308$ (0.78), 363 (1.00), 540 (0.20), 566 nm (0.20), in Hexan), das nach Deprotonierung mit 1,5,7-Triaza-bicyclo[4.4.0]dec-5-en^[1c] in Benzol (5 min, RT) und direkt anschließender Dekomplexierung (verdünnte Essigsäure, einige min, RT) ein Gemisch monomethylierter Pyrrocorphine des Konstitutionstyps **5**, **6** und **7** liefert (Gesamtausb. ca. 90%)^[3]. Durch HPLC wurden drei Hauptfraktionen nachgewiesen; eine konnte als reines Isomer **5** (*tcttc*

oder *tctcc*)^[4] isoliert werden. Seine Konstitution geht aus dem für Pyrrocorphine charakteristischen UV/VIS-Spektrum (vgl. ^[1]), dem ¹H-NMR-Spektrum (Signale der vier Vinylprotonen bei $\delta = 6.06, 6.12, 6.61$ und 6.73 , 300 MHz, CS₂/C₆D₆ 9:1) und dem Massenspektrum (*m/z* 554, 100%, M⁺) hervor; das Kern-Overhauser-Effekt-(NOE)-¹H-NMR-Spektrum legt durch einen starken NOE vom Singulett der angulären Methylgruppe ($\delta = 1.48$) auf das Signal des Vinylprotons bei $\delta = 6.61$ die Lage des Pyrrolrings relativ zur Methylgruppe fest. Die *cis*-Konfiguration der Ethylgruppen am methylierten Ring^[4] äußert sich durch einen starken NOE vom Methylsingulett zu einem Methinmultiplett bei $\delta \approx 3.0$; sie wird durch die Umwandlung von **5** in das Nickel(II)-*cis*-chlorinat **8b** bestätigt. Die beiden anderen (im Gemisch spektroskopierten) HPLC-Hauptfraktionen (*M*⁺ ebenfalls bei *m/z* 554 (100%); UV/VIS wie **5**) enthalten drei Pyrrocorphin-Isomere des Konstitutionstyps **6** und **7**^[4]. Das ¹H-NMR-Spektrum zeigt drei Methylsingulets ($\delta = 1.149, 1.154, 1.271$, ca. 3:1:4, 300 MHz, C₆D₆) und drei Gruppen von je vier (teilweise überlagerten) Signalen der Vinylprotonen. Die Methylsignale zeigen NOEs bei drei Signalen von Vinylprotonen, die alle bei höherem Feld liegen; dies schließt aus, daß es sich um Diastereomere von **5** handelt.

In orientierenden Versuchen mit dem Gesamtgemisch der Diastereomere von **3**^[1c] haben wir beobachtet, daß Zink-pyrrocorphinate sich gegenüber Methyliodid analog verhalten (THF, 80°C, ZnI₂). Als Methylierungsprodukte entstehen nach Deprotonierung, Dekomplexierung

[*] Prof. Dr. A. Eschenmoser, R. Waditschatka, E. Diener
Laboratorium für Organische Chemie der
Eidgenössischen Technischen Hochschule, ETH-Zentrum
Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)

[**] Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt. Dr. E. Zass danken wir für seine Hilfe bei der Fertigstellung des Manuskripts.

(CF₃COOH, CH₃CN, RT), Dehydrierung (*o*-Chloranil, Benzol, RT) und Chromatographie die monomethylierten Chlorine **9a** (Fp = 193 °C) und **9b** (Fp = 203 °C)^[5].

Durch die C-Methylierung an der Peripherie des Pyrrocorphinat-Ligandsystems erweitert sich die zweifach vinylamidinische Konjugation des Eduktchromophors (vgl. **1**) zu einer dreifachen, d. h. corrinischen (vgl. **2**). Wir vermuten, daß deshalb die C-Methylierung gelingt. Die Möglichkeit, die Methylierung und die pyrrocorphinat-regenerierende Deprotonierung (vgl. **3 → 4 → 5**) getrennt durchzuführen, fordert Versuche zur stufenweisen Mehrfachmethylierung von Pyrrocorphinen aus Porphyrinogenen sowie die Lösung der dabei auftretenden Regio- und Stereo-selektivitätsprobleme heraus.

Eingegangen am 11. April 1983 [Z 341]

- [1] a) R. Waditschka, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 95 (1983) 639; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) Nr. 8; b) R. Schwesinger, R. Waditschka, J. Rigby, R. Nordmann, W. B. Schweizer, E. Zass, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* 65 (1982) 600; c) J. E. Johansen, V. Piermattie, C. Angst, E. Diener, C. Kratky, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 93 (1981) 273; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 261.
- [2] a) Vgl. z.B. A. W. Johnson in H. C. Heinrich: *Vitamin B₁₂ and Intrinsic Factor*, Enke, Stuttgart 1962, S. 1; b) D. P. Arnold, A. W. Johnson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 787; c) K. Hosaka, A. P. Johnson, A. W. Johnson, *Tetrahedron Lett.* 1978, 2959.
- [3] Sämtliche Reaktionen und Aufarbeitungen wurden in einem Handschuhkasten unter Stickstoff (< 5 ppm O₂) durchgeführt.
- [4] Die Konfiguration der angulären Methylgruppe relativ zu den Ethylgruppen der nicht methylierten Ringe ist unbewiesen.
- [5] ¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): s der CH₃-Gruppe von **9a**: δ = 2.03, von **9b**: δ = 1.96. ¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆): q der angulären CH₃-Gruppe von **9a**: δ = 22.21, von **9b**: δ = 28.11.

Photocycloaddition von 6-Oxopurinen und Thyminen zu Produkten mit Cyclobutan-Teilstruktur

Von Grażyna Wenska, Stefan Paszyc* und Bohdan Skalski

Früher war allgemein akzeptiert, daß von den basischen Bestandteilen der Nucleinsäuren nur die Pyrimidine, nicht aber die Purine, unter photochemischer Cycloaddition reagieren können^[1a]. Mit Dinucleotid-Analoga, in denen ein Purin und ein Pyrimidin durch eine Trimethylenkette verknüpft waren, konnten wir bereits neuartige Photocycloaddukte mit kovalenten Bindungen zwischen den Basen erzeugen^[1b]. Wir berichten nun über die bisher unbekannten, thermisch stabilen Photoprodukte mit Cyclobutan-Teilstruktur, die wir bei Bestrahlung der Modellverbindungen **1a** und **1b**^[2] mit einer Niederdruck-Quecksilberlampe erhielten (10⁻³ M wäßrige Lösung, ca. 30% Umwandlung des Edukts, 10 min). Die Photoproducte **2a** und **2b**^[3] wurden

in 80–90% Ausbeute (bezogen auf umgesetztes **1a** bzw. **1b**) isoliert.

Daß in **2a** und **2b** keine CC-Doppelbindungen mehr vorhanden sind, wurde durch UV- und 90MHz-¹H-NMR-Spektrum nachgewiesen. Wie erwartet, treten bei tiefem Feld nach Behandlung der Probe mit D₂O nur noch zwei Signale für je ein H auf. Die Öffnung des Pyrimidinringes im Purinring geht ebenfalls aus dem ¹H-NMR-Spektrum hervor. Wie es Struktur **2a** verlangt, erscheinen die Protonen einer der NCH₃-Gruppen als Dublett aufgrund der Kopplung mit dem Proton am Stickstoff.

2a und **2b** gehen eine reversible photochemische Reaktion ein. Bei Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge λ = 254 nm öffnet sich der Cyclobutanring. Die Struktur des Produkts **3a** (aus **1a**) wurde durch seine Spektren^[3] sowie durch Vergleich mit einer unabhängig durch milde alkalische Hydrolyse von **1a** hergestellten Probe gesichert. Bestrahlung von **3a** mit Licht der Wellenlänge λ > 290 nm ergibt nur **2a**.

Sorgfältige Betrachtung von Dreiding-Modellen legt nahe, daß **2a** und **2b** wegen der kurzen Trimethylenkette *cis*-*syn*-Geometrie haben^[4].

Die Bildung von **2b** (und analog **2a**) läßt sich erklären, wenn man eine primäre Photocycloaddition an den CC-Doppelbindungen C⁵=C⁶ des Thymin- und C⁴=C⁵ des Hypoxanthinteils annimmt. Danach addiert sich ein Wassermolekül in einer Dunkelreaktion an die C=N-Bindung im Dihydropyrimidinteil von Hypoxanthin; anschließend öffnet sich dieser Ring^[5]. Die umgekehrte Reaktion



dürfte hier keine Rolle spielen, da sich 9-Propylhypoxanthin in wäßriger Lösung beim Bestrahlen mit Licht der Wellenlänge λ = 254 nm nicht verändert.

Eingegangen am 28. März,
in veränderter Fassung am 21. Juni 1983 [Z 323]

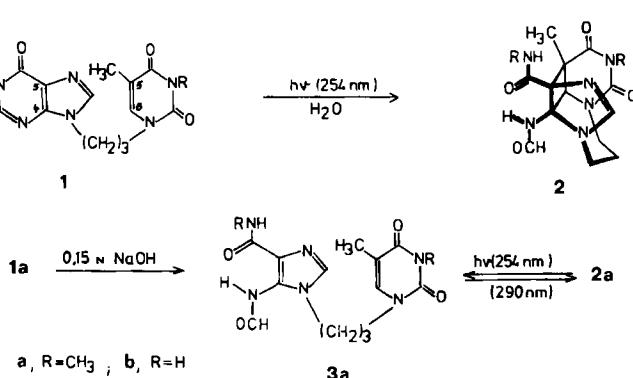
- [1] a) S. Y. Wang: *Photochemistry and Photobiology of Nucleic Acids*, Vol. 1, Academic Press, New York 1976; b) S. Paszyc, B. Skalski, G. Wenska, *Tetrahedron Lett.* 1976, 449.
- [2] Bei Bestrahlung durch Pyrexglas wurde keine Reaktion beobachtet (150W-Hg-Hochdrucklampe, 4 h). Für **1a** und **1b** beträgt ε(300 nm) ≈ 250.
- [3] Alle neuen Verbindungen (**1a**, **1b**, **2a**, **2b**, **3a**) zeigen korrekte Analysenwerte und passende Spektren (¹H-NMR, UV, IR, MS); **2a**: UV (H₂O): λ = 222 nm (ε = 7400); ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 9.68 (s, 1H, NH), 8.34 (d, J = 1.5 Hz, 1H, CHO), 7.02 (s, 1H, HC=N), 6.65 (br. s, 1H, CH₃NH), 3.20 (s, 3H, NCH₃), 2.83 (d, J = 5 Hz, 3H, HNCH₃); MS: M⁺ ber. 348.1546, gef. 348.1545; **3a**: UV (H₂O): λ = 250 (ε = 11800), 267 nm (sh, 10300); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ = 10.00 und 9.70 (br. s, zus. 1H, NH), 8.26 und 8.16 (2d, J = 1.2 und 12 Hz, zus. 1H, CHO), 7.85 (br. s, 1H, CH₃NH), 7.75 (s, 1H, N=CH), 7.56 (s, 1H, C=CH), 3.18 (s, 3H, NCH₃), 2.68 (d, J = 5 Hz, 3H, HNCH₃).
- [4] Die hier verwendete Nomenklatur wird bei Pyrimidindimeren allgemein benutzt; siehe [1a], S. 227.
- [5] Nucleophile Addition eines Wassermoleküls an die C=N-Bindung und Ringöffnung sind bei 5,6-Dihydro-4-oxopyrimidinen bekannt: V. Skaric, B. Gaspert, *Croat. Chem. Acta* 39 (1967) 65.

Zur Stereochemie der S_N2'-Reaktion

Von Wolf-Dieter Stohrer*

Bei der bimolekularen nucleophilen Substitution mit Allylumklagerung (S_N2'-Reaktion) können das eintretende und das austretende Nucleophil (Nu) antiplanar (anti-Re-

* Prof. Dr. W.-D. Stohrer
Fachbereich 2, Studiengang Chemie der Universität
Postfach, D-2800 Bremen 33



* Prof. Dr. S. Paszyc, Dr. H. Wenska, Dr. B. Skalski
Department of Chemistry, A. Mickiewicz University
Grunwaldzka 6, PL-60-780 Poznań (Polen)