

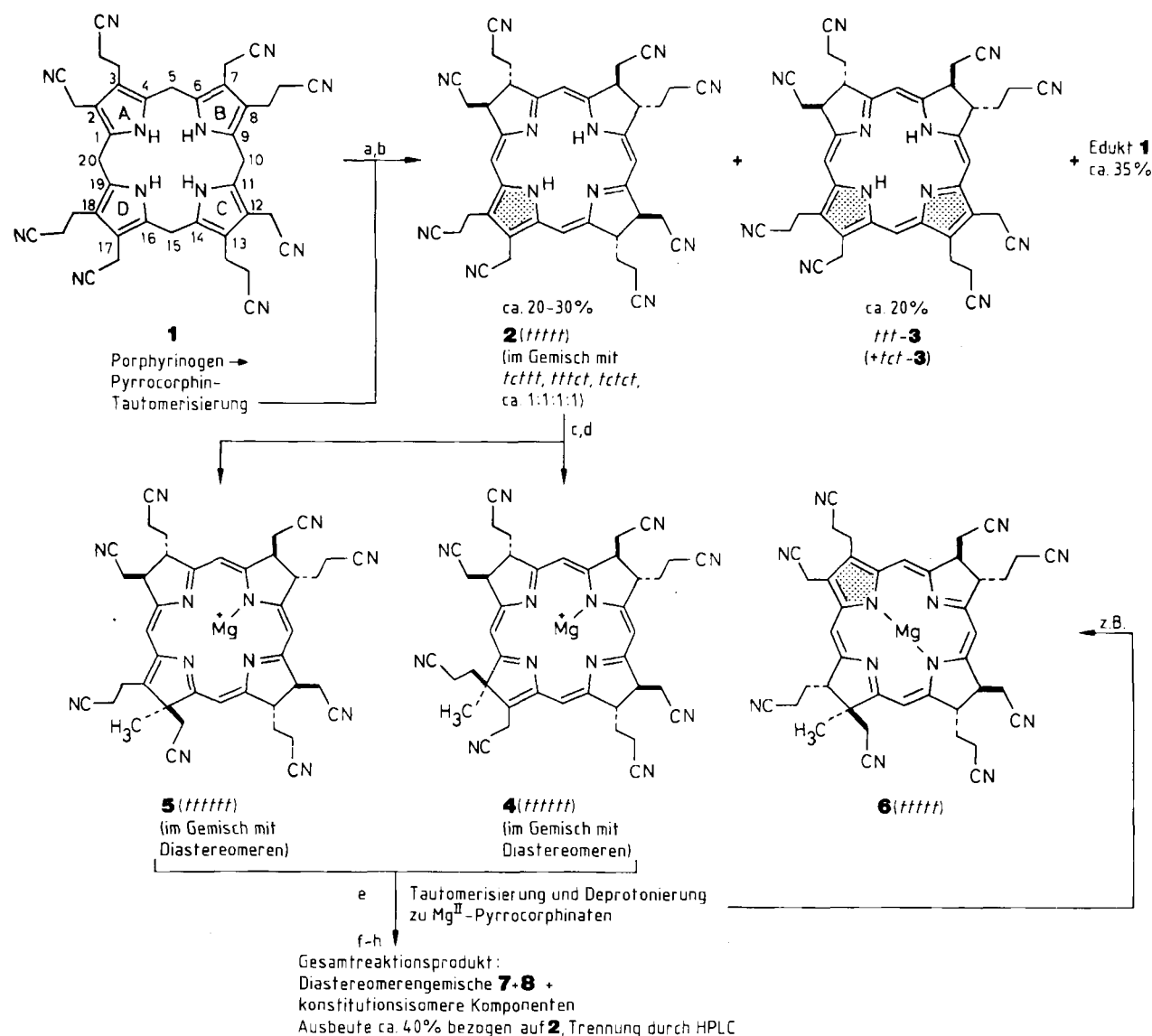
Chemie der Pyrrocorphine:
Biomimetische Regioselektivität der C-Methylierung
an der Ligandperipherie von
Magnesium(II)-uopyrrocorphinat(Typ I)-
octanitrilen**

Von *Christian Leumann, Thomas Früh, Michael Göbel*
 und *Albert Eschenmoser**

Gerhard Quinkert zum 60. Geburtstag gewidmet

Die am Modell des Octaethylporphyrinogens ausgearbeitete Porphyrinogen → Pyrrocorphin-Tautomerisierung^[1] ermöglicht einen einfachen Zugang zum Struktur-

typ der Pyrrocorphine (vgl. Schema 1). Dieser spielt eine wichtige Rolle^[2] bei der Biosynthese des Vitamins B₁₂; die (bislang) wohl wichtigste chemische Eigenschaft der Pyrrocorphine ist die Fähigkeit, als Mg^{II}-Komplexe durch elektrophile Methylierungsmittel biomimetisch selektiv an der Ligandperipherie C-methyliert zu werden^[3]. Wir fanden nun, daß die periphere C-Methylierung von Mg^{II}-Uopyrrocorphinat(Typ I)-octanitrilen überdies biomimetische Regioselektivität zeigt: Von den beiden möglichen peripheren Reaktionsstellen des pyrrocorphinischen Pyrrolrings wird jene Position bevorzugt methyliert, welche die Acetonitril-Seitenkette trägt^[4].



Schema 1. Zur Konfigurationsbezeichnung vgl. [11]; alle chiralen Verbindungen sind racemisch. Experimentelles: a) 9 Moläquiv. 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-en (Guanidinbase), 5 Moläquiv. C₂H₅MgBr/8 Moläquiv. H₂O, in Pyridin (c=0.017M), 90°C, 4 d. b) HCOOH/CH₃COOH/CH₃CN (1:1:1), 20°C, 5 min. c) 10 Moläquiv. Cyclopentadienylmagnesiumbromid in Tetrahydrofuran (THF) → in CH₃CN, 20°C, 30 min. d) CH₃I/CH₃CN (1:4), 55°C, 66 h, Lichtausschluß. e) Pyridin, 80°C, 2 h. f) HCOOH. g) o-Chloranil, CH₃CN, 20°C, 5 min. h) NiCl₂/CH₃CN/CH₃OH, 60°C, 3 h. – Alle Reaktionen O₂-frei im Handschuhkasten ausgeführt. Trennung siehe Schema 2.

[*] Prof. Dr. A. Eschenmoser, Dipl.-Chem. ETH C. Leumann, Dipl. Sc. Nat. ETH T. Früh, Dr. M. Göbel
 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. M. G. dankt dem Verband der Chemischen Industrie in Frankfurt am Main für ein Liebig-Stipendium.

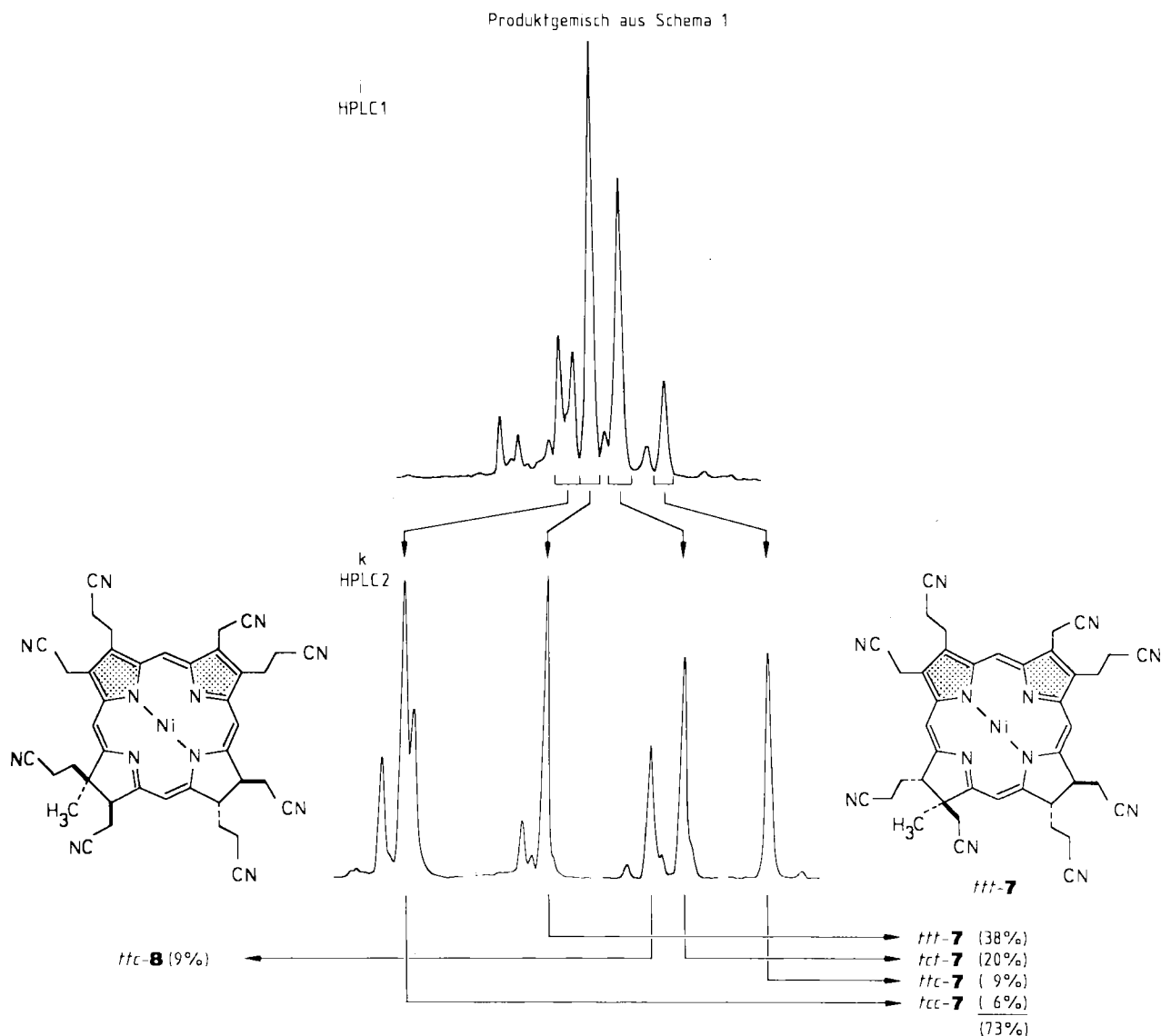
Die komplexierende Tautomerisierung des Uoporphyrinogen(Typ I)-octanitrils **1**^[5] mit Ethylmagnesiumbromid und 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-en ist experimentell heikler als die des Octaethylporphyrinogens, und zwar wegen der Anfälligkeit der Nitrilgruppen für Nebenreaktionen und der höheren Oxidationsempfindlichkeit der Reaktionsprodukte in basischem Medium. Zusammensetzung und Strukturzuordnung der Pyrrocorphinfraktion **2**, die

nach Schema 1 (a und b) erhalten und chromatographisch von Didehydrierungsprodukten **3** sowie zurückgewonnenem Edukt **1** abgetrennt wurde, fußen auf den UV/VIS-, ^1H -NMR- und FAB-MS-Daten binärer (kristalliner) Diastereomergemische, sowie auf der HPLC-Trennung aller vier Diastereomere als Ni^{II} -Komplexe^[6].

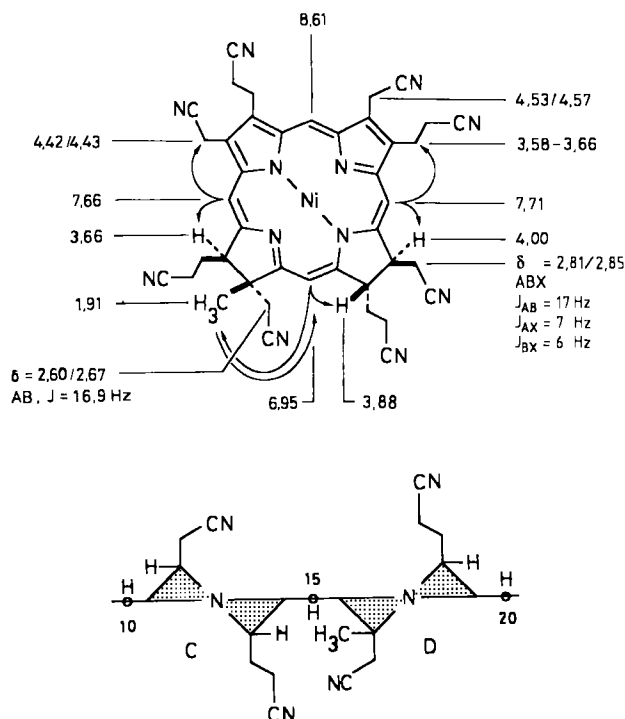
Die C-Methylierung der Mg^{II} -Komplexe von Fraktion **2** erfordert – nicht unerwartet – energischere Bedingungen als in der Octaethylreihe^[3a], führt aber dennoch in UV/VIS-spektroskopisch einheitlich verlaufender Reaktion zum Konstitutionstyp der entsprechenden Mg^{II} -Corphin-komplexe (Schema 1, c und d)^[7]. Die Ermittlung des Reaktionsverlaufs (C-Methylierung zu den Konstitutionstypen **4** versus **5**) ist vor allem durch die Vielzahl der möglichen Diastereomere erschwert; das Problem wurde dadurch gelöst, daß man das gesamte Produktgemisch auf konstitutionell durchsichtigem Wege (UV/VIS) in ein Gemisch von Ni^{II} -Isobacteriochlorinaten (**7** bzw. **8**) überführte und die Struktur von dessen Hauptkomponenten nach HPLC-Trennung^[8] ^1H -NMR-spektroskopisch bestimmte. Wichtiger Teilschritt dieser Überführung (Schema 1, e–h) ist die Umwandlung der primären Methylierungsprodukte (Mg^{II} -Corphinate **4** bzw. **5**) in die leicht und übersichtlich dehydrierbaren Mg^{II} -Pyrrocorphinate **6** (bzw. konstitutionsisomeren Pyrrocorphinate) durch Tautomerisierung und

Deprotonierung in Pyridin. Über Bedingungen, Verlauf und Ergebnis der zweistufigen HPLC-Trennung des Gesamtgemisches der Ni^{II} -Isobacteriochlorinate orientiert Schema 2 (i und k). Die fünf isolierten, ^1H -NMR- und FAB-M-spektroskopisch identifizierten Komponenten machen insgesamt 82%^[9] des Gesamtgemisches aus; vier davon sind Diastereomere der Konstitution **7** (insgesamt 73% des Gemisches), und nur eine (9%) hat die isomere Konstitution **8**. Das nicht-identifizierte Material (18% des Gesamtgemisches) verteilt sich auf mindestens zehn Komponenten; selbst wenn diese alle dem Methylierungstyp **8** angehörten, wäre die Folgerung, wonach der C-Methylierungstyp **7** gegenüber **8** eindeutig bevorzugt ist, nicht gefährdet^[10].

Schema 3 erläutert das Prinzip der Ableitung der Struktur der fünf identifizierten Ni^{II} -Isobacteriochlorinate **7** bzw. **8** am Beispiel des Isomers *tct*-**7**^[7]. Dessen Methylgruppe befindet sich an einem (CH_2CN) -substituierten C-Atom, denn eine der beiden Signalgruppen der nicht-pyrrolisch gebundenen (CH_2CN) -Gruppen weist AB-(und nicht ABX-)Struktur auf. Es muß sich um C-17 im Ring D handeln, da das Signal der Methylgruppe ($\delta = 1.91$) mit jenem Brückenprotonsignal NOE-korreliert, welches bei höchstem Feld liegt ($\delta = 6.95$; vgl. ^[1a]). Das gleiche Protonsignal zeigt zudem einen NOE mit dem Signal eines allyli-



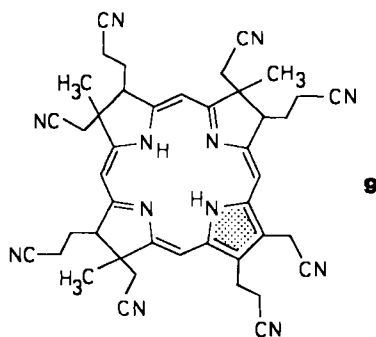
Schema 2. Experimentelles: i) HPLC 1: Techsil Silica 5 μ /THF-Et₂O 1:2 + 1% H₂O. k) HPLC 2: Techsil Silica 5 μ /Essigester-Pentan 2:1 + 0.77% H₂O.



Schema 3. Oben: ^1H -NMR-Daten von *tct*-7; unten: Konformationstyp der Ringe C und D.

schen Protons ($\delta = 3.88$); dieses befindet sich demnach an C-13 und weist quasi-äquatoriale Konformation auf. Die Signale der Brückenprotonen an C-20 und C-10 zeigen NOEs mit den Signalen der benachbarten allylischen Protonen an C-18 und C-12, nicht aber mit Signalen der benachbarten Seitenketten-Methylenprotonen; demnach sind die Protonen an C-12 und C-18 ebenfalls quasi-äquatorial. Der im Schema 3 abstrahiert wiedergegebene Konformationstyp der Ringe C und D von *tct*-7 entspricht kürzlich erkannten Regeln über die Konformation corphinoider Ni^{II} -Komplexe^[11, 1d].

Die konstitutionelle Identität der Hauptkomponenten des Gemisches 7 weist darauf hin, daß überraschenderweise die Umwandlung **4** \rightarrow **6** nach der Methylierung ebenfalls regioselektiv abläuft^[12]. Dies ist deshalb bedeutungsvoll, weil so entstandene Pyrrocorphine wiederum regioselektiv C-methylierbar sein sollten und eine zweimalige Wiederholung der Prozeßfolge trimethylierte Pyrrocorphine erzeugen müßte, unter welchen der Konstitutionstyp 9 vorherrschen sollte. Die Erwartung der stufenweisen Mehrfach-Methylierung konnten wir experimentell bestätigen: Dreimalige Anwendung der Operationsfolge c, d, e und f (Schema 1) ausgehend von **2** (FAB-MS: $M^+ = 684$) führte via monomethylierte ($M^+ = 698$) und dann dimethylierte ($M^+ = 712$) Pyrrocorphinfraktionen (UV/VIS) zu einer gemäß FAB-MS ($M^+ = 726$) und UV/VIS^[13] eindeu-



tig trimethylierten Pyrrocorphinfraktion (spektroskopische Ausbeuten der Methylierungsschritte ca. 75, 70 und 45%). Naturgemäß ist die Produktfraktion kompliziert zusammengesetzt (HPLC), jedoch steht zu erwarten, daß überwiegend Konfigurations- und nicht Konstitutionsisomere vorliegen. Diastereoselektivität zusätzlich zur Regioselektivität bei der Pyrrocorphinat-C-Methylierung wird hier anzustreben sein.

Eingegangen am 22. Dezember 1986 [Z 2018]

- [1] a) 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; b) R. Waditschatka, A. Eschenmoser, *ibid.* 95 (1983) 639 bzw. 22 (1983) 630; c) R. Waditschatka, C. Kratky, B. Jaun, J. Heinzer, A. Eschenmoser, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 1604; d) A. Eschenmoser, „Chemistry of Corphinoids“, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 471 (1986) 109.
- [2] H. C. Uzar, A. R. Battersby, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 1204; 1985, 585; A. I. Scott, N. E. Mackenzie, P. J. Santander, P. E. Fagerness, G. Müller, E. Schneider, R. Sedlmeier, G. Wörner, *Bioorg. Chem.* 12 (1984) 356.
- [3] a) R. Waditschatka, E. Diener, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 95 (1983) 641; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 631; b) C. Leumann, K. Hilpert, J. Schreiber, A. Eschenmoser, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 1404; C. Leumann, A. Eschenmoser, *ibid.* 1984, 583.
- [4] Sirohydrochlorin, Coenzym F430 und Vitamin B₁₂ tragen im Bereich der Ringe A und B periphere C-Methylgruppen an entsprechenden Stellen; vgl. auch die eben erschienene Arbeit über die enzymatische C-Methylierung von Uroporphyrinogen Typ I: G. Müller, J. Schmiedl, E. Schneider, R. Sedlmeier, G. Wörner, A. I. Scott, H. J. Williams, P. J. Santander, N. J. Stolowich, P. E. Fagerness, N. E. Mackenzie, H.-P. Kriemler, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 7875.
- [5] a) G. Ksander, G. Bold, Y.-B. Xiang, C. Lehmann, T. Fröh, R. Lattmann, K. Inomata, E. Zass, J. Schreiber, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* 70 (1987), im Druck; M. Ono, R. Lattmann, K. Inomata, C. Lehmann, T. Fröh, A. Eschenmoser, *Croat. Chim. Acta* 58 (1985) 627; b) R. Lattmann, *Dissertation*, ETH Zürich Nr. 7383, 1983; c) C. Lehmann, *Dissertation*, ETH Zürich, voraussichtlich 1987.
- [6] Für experimentelle Details vgl. T. Fröh, „Zur Chemie der Uroporphyrinogen-octanitrile“, *Dissertation*, ETH Zürich Nr. 8054, 1986.
- [7] Für experimentelle Details vgl. C. Leumann, „Biomimetische C-Methylierungsreaktionen an Corphinderivaten“, *Dissertation*, ETH Zürich Nr. 8064, 1986.
- [8] Im Unterschied zu den metallfreien Liganden sind die Nickel(II)-Komplexe diastereomerer Pyrrocorphine und Isobacteriochlorine HPL-chromatographisch in der Regel gut trennbar. Grund für diesen Unterschied dürfte die konformationelle Fixierung der Ligandperipherie durch das Nickel-Ion sein; vgl. [11].
- [9] UV/VIS-spektroskopisch bestimmt; Bezugsextinktionswerte $\epsilon_{345} = 52700$ und $\epsilon_{585} = 43500$ [6].
- [10] Wir interpretieren diese Regioselektivität durch die Vorstellung, daß die Elektronenpaar-Lokalisierungsenergie des pyrrolischen π -Systems für die (CH_2CN) -tragende Position durch den α -ständigen Cyansubstituenten erniedrigt ist ($n \rightarrow \sigma^*$ -Konjugation). Sterische Kontrolle können wir ausschließen; vgl. B. Zehnder, *Dissertation*, ETH Zürich Nr. 7130, 1982.
- [11] C. Kratky, R. Waditschatka, C. Angst, J. E. Johansen, J. C. Plaquevent, J. Schreiber, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* 68 (1985) 1312.
- [12] Dies würde durch die Annahme verständlich, daß die Protonierung der Stellung C-20 ein bestimmender Schritt der Tautomerisierung ist.
- [13] $\lambda_{\text{max}}(\text{CH}_2\text{CN}) = 348$ (rel. Int. $\equiv 1$), 356 (0.97), 374 (0.73), 425 (0.10), 460 (0.11), 491 (0.15), 525 (0.13), 566 nm (0.12) (vgl. [1a, 6]).

Synthese und Struktur von $[(\text{PPh}_3)_2\text{Ni}][\text{Fe}_3\text{Mn}(\text{CO})_{12}(\mu_4\text{-O})]$, einem Oxo-Cluster mit Schmetterlingsstruktur**

Von Cynthia K. Schauer und Duward F. Shriver*

Seit einiger Zeit besteht beträchtliches Interesse an der Synthese von Clustern mit substituentenfreien Hauptgrup-

[*] Prof. Dr. D. F. Shriver, Dr. C. K. Schauer
Northwestern University, Department of Chemistry
Evanston, IL 60201 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde durch die US National Science Foundation (Synthetic Inorganic and Organometallic Program) gefördert.