

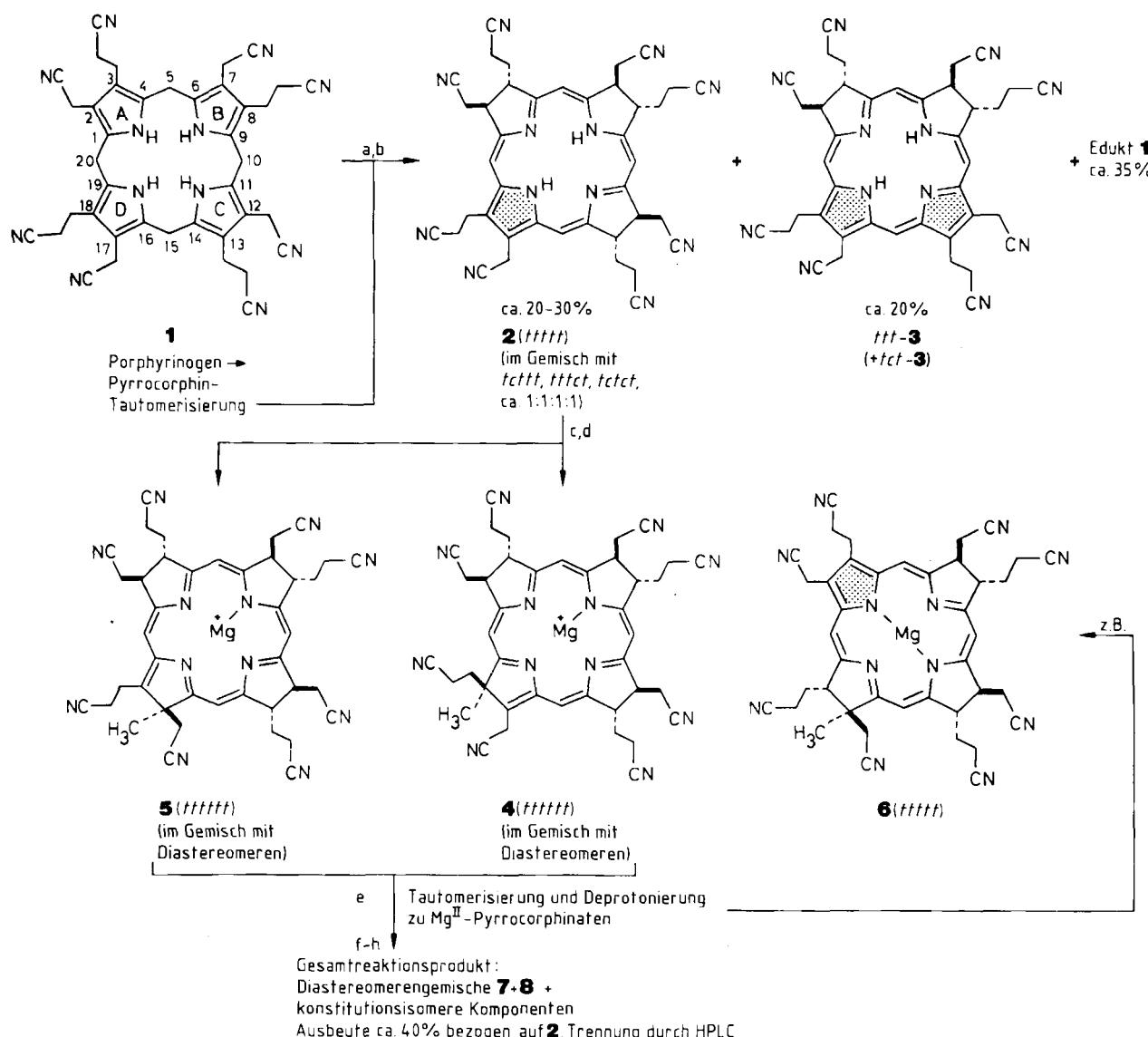
**Chemie der Pyrrocorphine:
Biomimetische Regioselektivität der C-Methylierung
an der Ligandperipherie von
Magnesium(II)-uropyrrocorphinat(Typ I)-
octanitrilen****

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

Gerhard Quinkert zum 60. Geburtstag gewidmet

Die am Modell des Octaethyl-porphyrinogens 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}-Uropyrrocorphinat(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. [1]. alle chiralen Verbindungen sind racemisch. Experimentelles: a) 9 Moläquiv. 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-en (Guaniidinbase), 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.

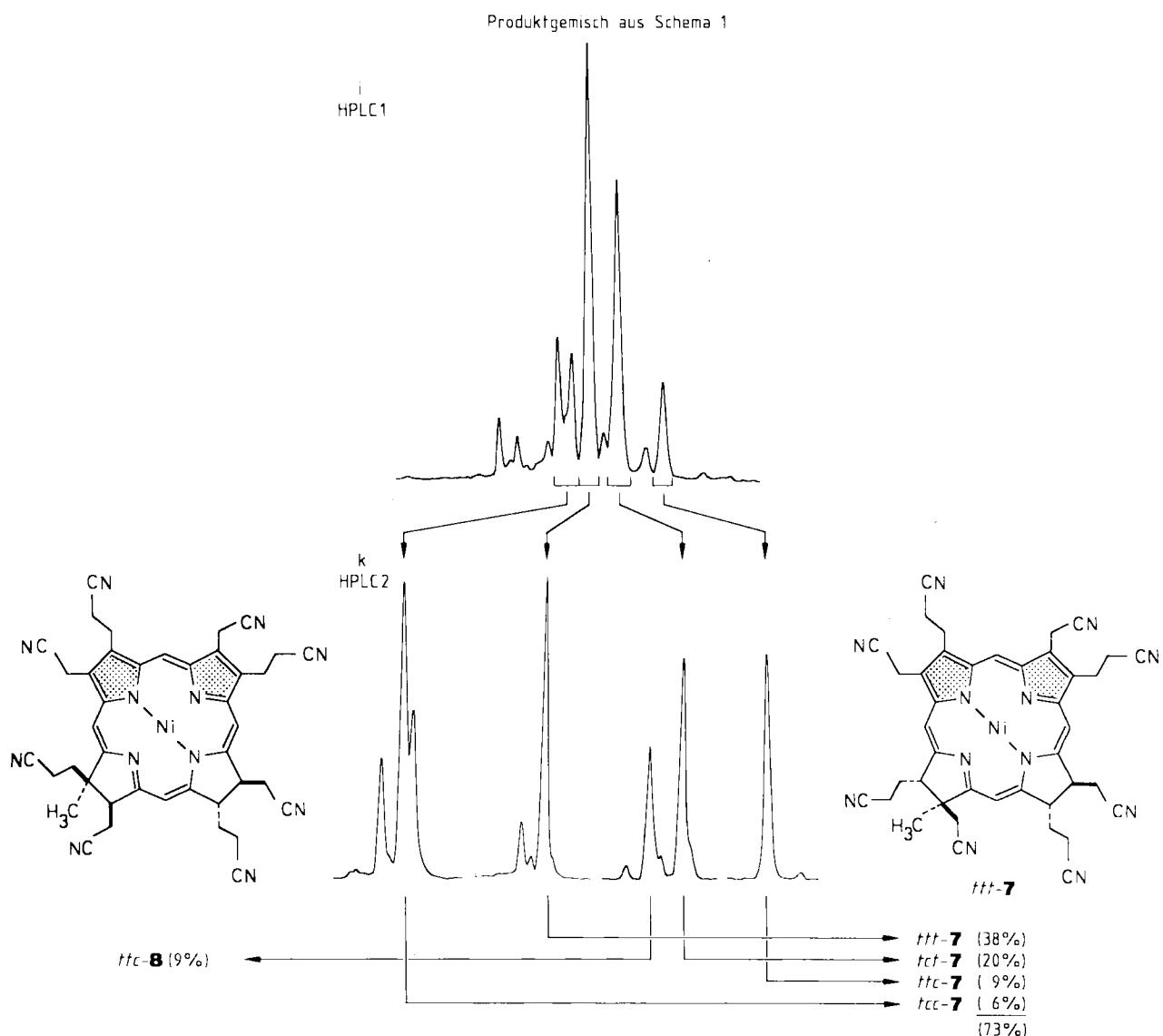
Die komplexierende Tautomerisierung des Uroporphyrinogen(Typ I)-octanitrils 1^[5] mit Ethylmagnesiumbromid und 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-en ist experimentell heikler als die des Octaethylporphyrinogens, und zwar wegen der Anfälligkeit der Nitrilgruppen für Nebenreaktionen und der höheren Oxidationsempfindlichkeit 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) Diastereomerengemische, sowie auf der HPLC-Trennung aller vier Diastereomere als Ni^{II}-Komplexe^[6].

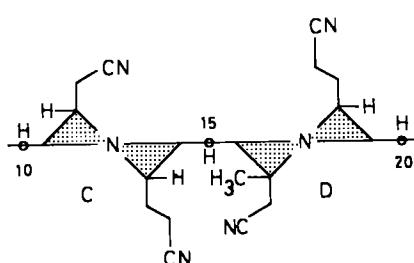
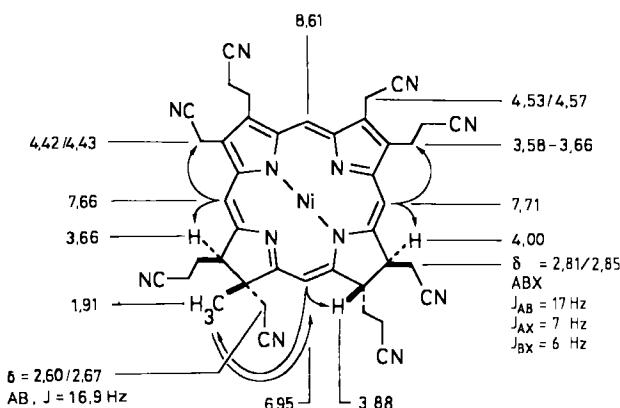
Die C-Methylierung der Mg^{II}-Komplexe von Fraktion 2 erfordert – nicht unerwartet – energischere Bedingungen als in der Octaethylreihe^[3a], führt aber dennoch in UV/VIS-spektroskopisch einheitlich verlaufender Reaktion zum Konstitutionstyp der entsprechenden Mg^{II}-Corphin-komplexe (Schema 1, c und 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 angehören, 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 (CH₂CN)-substituierten C-Atom, denn eine der beiden Signalgruppen der nicht-pyrorolisch gebundenen (CH₂CN)-Gruppen weist AB-(und nicht ABX-)Struktur auf. Es muß sich um C-17 im Ring D handeln, da das Signal der Methylgruppe (δ = 1.91) mit jenem Brückenprotonensignal NOE-korrielt, welches bei höchstem Feld liegt (δ = 6.95; vgl. ^{11a}). Das gleiche Protonensignal 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.

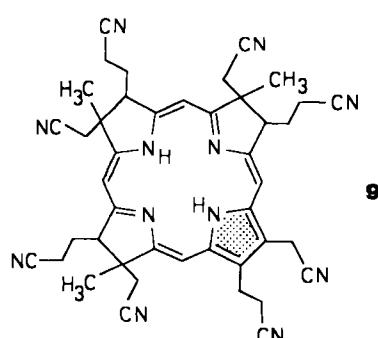
schen Protons ($\delta = 3.88$); dieses befindet sich demnach an C-13 und weist quasi-äquatoriale Konformation auf. Die Signale der Brückenprotonen an C-20 und C-10 zeigen NOEs mit den Signalen der benachbarten allylischen Protonen an C-18 und C-12, nicht aber mit Signalen der benachbarten Seitenketten-Methylenprotonen; 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 → 6 nach der Methylierung ebenfalls regioselektiv abläuft^[12]. Dies ist deshalb bedeutungsvoll, weil so entstandene Pyrrocophinolate wiederum regioselektiv C-methylierbar sein sollten und eine zweimalige Wiederholung der Prozeßfolge trimethylierte Pyrrocophine 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 ($M^+ = 712$) Pyrrocophinfraktionen (UV/VIS) zu einer gemäß FAB-MS ($M^+ = 726$) und UV/VIS^[13] eindeu-

tig trimethylierten Pyrrocophinfraktion (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 Pyrrocophinat-C-Methylierung wird hier anzustreben sein.

Eingegangen am 22. Dezember 1986 [Z 2018]

- [1] a) J. E. Johansen, V. Piermattei, 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 peripher C-Methygruppen 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. Früh, 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. Früh, 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. Früh, „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 Pyrrocophine 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 $\epsilon_{545} = 43500$ [6].
- [10] Wir interpretieren diese Regioselektivität durch die Vorstellung, daß die Elektronenpaar-Lokalisierungnergie des pyrolytischen π -Systems für die (CH_2CN)-tragende Position durch den α -ständigen Cyansubstituenten erniedrigt ist ($\pi \rightarrow \pi^*$ -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] $\lambda_{\text{max}}(\text{CH}_3\text{CN}) = 348$ (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 $[(\text{PPh}_3)_2\text{N}][\text{Fe}_3\text{Mn}(\text{CO})_{12}(\mu_4\text{-O})]$, 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.