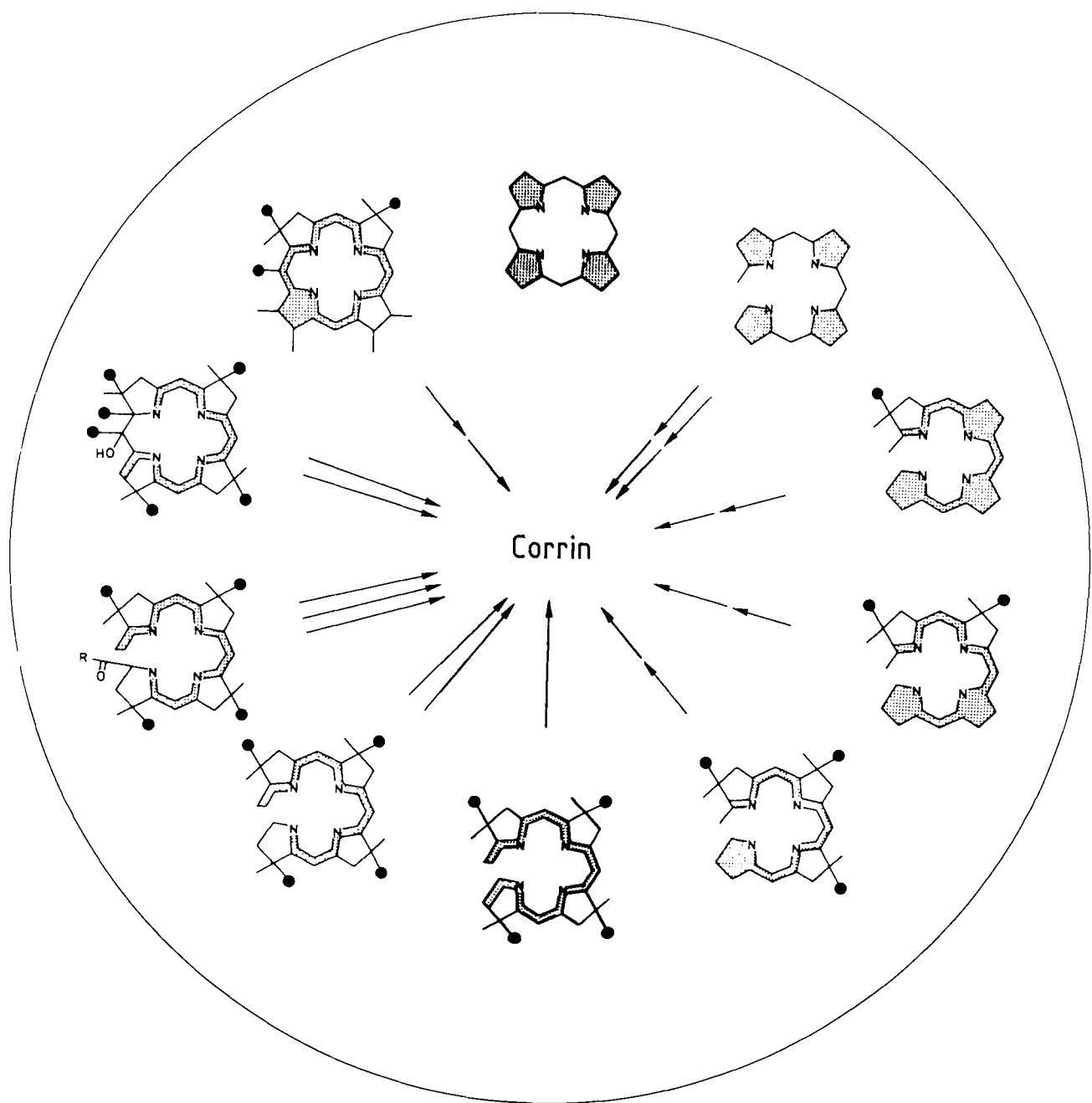


# ANGEWANDTE CHEMIE

100. Jahrgang 1988

Heft 1

Seite 5-40



Albert Eschenmoser

Vitamin B<sub>12</sub>: Experimente zur Frage nach dem Ursprung seiner molekularen Struktur

# Vitamin B<sub>12</sub>: Experimente zur Frage nach dem Ursprung seiner molekularen Struktur\*\*

Von Albert Eschenmoser\*

Die im Anschluß an die Arbeiten zur Synthese des Vitamins B<sub>12</sub> begonnene Suche nach einer potentiell biomimetischen Dunkelvariante der photochemischen A/D-Secocorrin → Corrin-Cycloisomerisierung hat seinerzeit zur Auffindung einer ganzen Familie von (A→D)-Cyclisierungsvarianten geführt; nach den heutigen Kenntnissen über den Verlauf der Vitamin-B<sub>12</sub>-Biosynthese kommt in der Tat einer dieser Varianten der Rang eines chemischen Modells der Reaktionsstufe zu, durch welche die Biosynthese den kritischen Schritt der Corrinbildung vollzieht. Durch diese chemischen Studien zum Problem der Vitamin-B<sub>12</sub>-Biosynthese ließ sich experimentell die Tatsache aufdecken, daß die für das Corrinsystem typische A/D-Ringverknüpfung, welche zu Beginn der B<sub>12</sub>-Arbeiten als die schwierigste Hürde einer chemischen Vitamin-B<sub>12</sub>-Synthese gegolten hatte, in Wahrheit ein Strukturelement ist, das sich unter strukturgerechten Voraussetzungen auf vielfältige Weise und mit großer Leichtigkeit bildet. Analoges gilt, wie nun neuere Folgeuntersuchungen zeigen, auch für andere spezifische Strukturelemente des Vitamin-B<sub>12</sub>-Moleküls; hierzu gehören die charakteristische Anordnung der Doppelbindungen im Corrinchromophor, die spezielle Größe des Makroringes des Corrinliganden, die spezifische Haftung des Nucleotidringes an der Propionsäure-Seitenkette des Ringes D, sowie das (allerdings nicht nur für Vitamin B<sub>12</sub>, sondern für alle uroporphinoiden Cofaktoren charakteristische) Substitutionsmuster der Seitenketten an der Ligandperipherie. Alle diese zunächst komplex erscheinenden Strukturelemente erweisen sich unter strukturgerechten Voraussetzungen in überraschendem Ausmaß als selbstkonstituierend, das heißt sie benötigen zu ihrer Bildung ein im Hinblick auf ihre Komplexität und Spezifität erstaunlich geringes Maß an externer Instruktion. Wir betrachten diese Befunde als Stationen auf dem Wege zu einer chemischen Rationalisierung der Vitamin-B<sub>12</sub>-Struktur, deren Ziel wir darin sehen, das dem Strukturtyp des Vitamins B<sub>12</sub> immanente Potential zur Selbstkonstituierung experimentell zu erfassen. Es ist dieses Potential einer Cofaktorstruktur, welches zusammen mit deren spezifischer Reaktivitätsveranlagung für das Faktum der biologischen Selektion dieser Struktur mitverantwortlich ist. Die chemische Rationalisierung von Biomolekülstrukturen ist eine Aufgabe der organischen Naturstoffchemie. Die Forschungsdisziplin der Naturstoffsynthese bietet problemgerechte konzeptuelle und methodische Mittel, um diese Aufgabe experimentell anzugehen.

## 1. Einleitung:

### Zur Frage nach dem Ursprung der Cofaktoren und über die Entstehung von Biosynthesewegen

Unter den niedermolekularen Naturstoffen nehmen die (organischen) Cofaktoren in struktureller und funktioneller Hinsicht eine exquisite Sonderstellung ein. Als strukturelle Einzelgänger, oft aber auch als Glieder ganzer Strukturfamilien auftretend, gehören sie unterschiedlichen, doch meist außergewöhnlichen Strukturtypen an, denen spezielle Reaktivitätsveranlagungen innewohnen. Cofaktoren bilden zusammen mit spezifischen Proteinen Funktionspartnerschaften, in welchen diese Reaktivitätsveranlagungen zur Expression gelangen und bezüglich Effizienz, Selektivität und Regulation im Hinblick auf die zu erfüllenden biologischen Funktionen zu einer Leistungsvollkommenheit entwickelt sind, die vielleicht dem Biologen

als natürlich erscheinen mag, dem Chemiker jedoch, insbesondere dem Synthetiker, immer wieder Staunen und Bewunderung abverlangt und ihm im Grunde eine permanente Herausforderung bedeutet. Wohl kaum etwas vermag den Stand unseres chemischen Wissens und Könnens so scharf zu orten und in die Schranken zu verweisen, wie der Bezug auf den Leistungshorizont dieser Systeme. Das Prinzip der Funktionspartnerschaften zwischen Cofaktoren und Proteinen hervorgebracht und zu solcher Vollkommenheit entwickelt zu haben, gehört zu den nach chemischem Ermessen unerhörten Errungenschaften der molekularbiologischen Evolution.

Vielfältig sind die Problemstellungen, die sich aus beagter Herausforderung ergeben. Da sind zuvorderst die heute im Fokus stehenden Fragen nach der molekularen Struktur und Dynamik, kurz dem Mechanismus des funktionellen Zusammenspiels zwischen Cofaktoren, Proteinen und Substraten. Da ist aber auch, naturgemäß mehr im Hintergrund, die Forderung nach einer chemischen Rationalisierung der Cofaktorstrukturen, das heißt das Fragen nach der gegenseitigen Bedingtheit von Struktur und Funktion, nach dem Zufall oder der Zwangsläufigkeit ihrer Existenz, letztlich die Frage nach ihrem Ursprung.

\* Prof. Dr. A. Eschenmoser  
Laboratorium für Organische Chemie der  
Eidgenössischen Technischen Hochschule, ETH-Zentrum  
Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)

\*\* Das Vorsatzblatt ist Abbildung II dieses Beitrags.

Nicht zuletzt beziehen Fragen dieser Art ihren Impuls aus der außerordentlichen Tatsache, daß wichtige Cofaktortypen über die gesamte uns bekannte biologische Entwicklung hinweg strukturell unverändert geblieben sind. Cofaktorstrukturen scheinen Optimallösungen für biologische Funktionsaufgaben zu sein, und offenbar reicht ihre Institutionalisierung in eine unserer Sicht entzogene Frühphase der biologischen Evolution zurück. Läßt sich aus Versuchen, die molekulare Struktur der Cofaktoren zu verstehen, etwas über jene Frühphase des Biologischen in Erfahrung bringen?

Dem darwinistischen Paradigma der molekularbiologischen Evolution<sup>[1-3]</sup> gemäß sind die molekularen Strukturen funktioneller Biomoleküle grundsätzlich das Ergebnis einer Selektion (im Gegensatz zu der im Grunde lamarckistischen Alternative einer durch Instruktion zustande gekommenen Konstruktion). Biologische Selektion eines Stoffes setzt in jedem Falle eine *Präformation* des Stoffes voraus; diese kann – im weitesten Sinne klassifiziert – entweder ein biotischer oder (im Extremfall) ein präbiotischer Prozeß gewesen sein. Bei biotischen Präformationsschritten bestehen Spielarten sowohl durch (zufällige) enzymatische Katalyse zustande gekommener Produktbildungen als auch Möglichkeiten nicht-enzymatischer, endo- oder exogener Entstehungsweisen. Biologisch selektioniert ist ein Stoff unabhängig vom Weg seiner Präformation dann, wenn seine biologische Funktion, bzw. die enzymatische Kontrolle über diese Funktion, genetisch fixiert ist. Im Fall einer enzymatischen Präformation impliziert der Vorgang der biologischen Selektion eine genetische Fixierung der Biosynthese (oder einer ihrer Schritte); in diesem speziellen Fall kann die enzymatische Kontrolle über die (ursprüngliche) Biosynthese des Biomoleküls älter sein als die enzymatische Kontrolle über dessen biologische Funktion. In den anderen, insbesondere auch präbiotischen Varianten trifft das Umgekehrte zu: Die genetische Fixierung der Funktion geht der Entdeckung (und damit der genetischen Fixierung) einer Biosynthese voraus.

In derartigen Versuchen zur Klassifikation von Möglichkeiten des Ursprungs von Biosynthesewegen unterstellt man das Funktionieren eines Prinzips biologischer Systeme, auf das – obgleich es sich um eine Grundtatsache der Molekularbiologie handelt – hier explizite hinzuweisen sich deshalb rechtfertigt, weil es für das Verständnis von Möglichkeiten des Ursprungs von Biosynthesen zum Grundlegendsten überhaupt gehört: das Prinzip nämlich, daß die Synthese der proteinischen Biokatalysatoren exklusiv durch das Nadelöhr einer Codierung erfolgt. Die Konsequenz dieser Einrichtung ist nicht nur eine authentische *Reproduktion*, sondern auch eine implizite *Präregistrierung* der Proteinstrukturen. Diese hat zur Folge, daß grundsätzlich die Konstitution jeglichen einmal entstehenden Proteinmoleküls bereits vor seiner Entstehung registriert und damit potentiell auch genetisch fixiert ist. Erweist sich ein neues (als Folge einer Mutation gebildetes) Protein durch Zufall als katalytisch wirksam, so ist der damit neu entdeckte Katalysator kraft der Präregistrierung ohne weiteres Zutun bereits auch schon genetisch fixiert; alles Weitere ist Sache der Reproduktionsrückkopplung. Präregistrierung ist für die Fähigkeit lebender Systeme, Biosynthesen zu entwickeln, fundamental; ohne sie wäre die Entstehung eines Biosyntheseweges nicht vorstellbar.

Beim Funktionieren einer solchen Maschinerie sind zwei Typen zufallsbedingter, an sich voneinander *unabhängiger* Schritte zu unterscheiden, die die Entwicklung der Biosynthese eines Biomoleküls bestimmen: der Präformationsschritt und die Überhandnahme der Enzymkontrolle. Letztere umfaßt die voneinander abhängigen Teilschritte der Mutation und Expression; sie hat den Zufall der katalytischen Wirkung des Proteins zur Voraussetzung. Bei einer enzymatisch ausgelösten Präformation kann diese mit der Überhandnahme der Enzymkontrolle zusammenfallen. Man sollte wohl am ehesten Naturstoffsynthetiker sein, um die Unzahl und die Natur der glücklichen Voraussetzungen zu ermessen, die erfüllt sein müssen, damit die mehrstufige Biosynthese einer komplexen Naturstoffstruktur zustandekommen kann. Besonderes Gewicht für die Denkbarkeit der Entwicklung mehrstufiger Biosynthesewege kommt jedenfalls der Vorstellung zu, daß genetische Fixierung im Sinne der Präregistrierung über mehrere Zwischenstationen nicht-funktioneller (Zwischen)Produkte erhalten bleiben kann, ehe sie schließlich durch die Rückkopplung einer erhöhten Reproduktionsrate nach Entstehung des funktionellen (End)Produkts endgültig wird. Das Modell weist dem klassischen, von *Horowitz*<sup>[4]</sup> geäußerten Vorschlag, wonach Biosynthesen sich sozusagen „von hinten nach vorn“ entwickelt hätten, den Status des Modells eines Extremfalls zu.

Stellt man die Frage nach den Faktoren, welche die molekulare Struktur eines funktionellen Biomoleküls vom Typ eines Cofaktors bestimmt haben, so schiebt sich – wohl nicht zu Unrecht – ein Gemeinplatz in den Vordergrund: Die auf uns gekommenen Strukturen sind das Ergebnis einer auf das Kriterium der Optimierung der biologischen Funktion ausgerichteten Folge von biologischen Selektionsprozessen.

Funktionsoptimierungen finden durch Mutationsschritte und Reproduktionsrückkopplungen statt, wobei ihre Substrate innerhalb der strukturellen Grenzen liegen, welche ihnen durch Präformationsschritte gezogen sind. Präformationsschritte werden, seien sie nun nicht-enzymatisch oder enzymatisch, zwar durch die Zufälligkeiten der Randbedingungen mitbestimmt, im übrigen aber durch strukturinterne Faktoren ihrer Substratmoleküle geleitet; sie sind daher einer chemischen Rationalisierung zugänglich. Diese Strukturänderungen erfolgen entlang Reaktionskanälen im Grunde vorgegebener Strukturlandschaften. Die Kartographierung dieser Landschaften ist nebst der Struktur/Funktions-Analyse das Ziel, auf das die chemische Rationalisierung von Biomolekülstrukturen sich auszurichten hat. Ein empirisches, doch problemgerechtes Instrument zur Kartographierung der Strukturlandschaften ist die chemische Synthese; wir sollten in dieser Kartographierung eine der Aufgaben naturstoffsynthetischer Forschung sehen. Die Kartographierung vorgegebener Strukturlandschaften potentiell präbiotischer organischer Materie ist seit der Zeit von *Stanley Millers* klassischem Experiment<sup>[5]</sup> eine der Zielsetzungen der präbiotischen Chemie.

„Vorgegeben“ wären die Strukturlandschaften eigentlich nur dann, wenn man von der Welt der Katalysatoren absiehen könnte. Katalysatoren werden Teil einer Strukturlandschaft im Bereich der Reaktionskanäle; Unkenntnis der Katalysatoren, die in Präformationsschritten zum Zuge gekommen sein mögen, bedingt Grenzen der chemischen Ra-

tionalisierung von Biomolekülstrukturen, abgesehen von den Grenzen, welche ihr durch die Rolle des Zufalls ohnehin gesetzt sind. Doch auch gerade hierin liegt eine bedeutende Aufgabe naturstoffsynthetischer Forschung, nämlich die systematische Abgrenzung autochthoner Reaktivität von Biomolekülen (oder Vorläufern) gegenüber Strukturänderungen, welche eine obligate Beihilfe *strukturierter* Katalyse voraussetzen. Fragen dieser Art sind um so eher von Belang, je weiter man entlang der Achse der biologischen Entwicklung nach rückwärts zu gehen versucht, vom Bereich der (vermutlich) vorwiegend enzymatischen Präformationsschritte in den Bereich, wo diese Schritte (notwendigerweise) zunehmend nicht-enzymatischer Natur waren, um schließlich von diesen Grauzonen in jene Dunkelzone zu gelangen, jenseits welcher die präbiotische Chemie beginnt. Letztlich wird sich auch die Problematik der Dunkelzone auf das zentrale Phänomen der Katalyse beziehen, denn Voraussetzung für die Selbstreproduktion eines (hoch)molekularen Systems ist unter anderem dessen Eigenschaft, spezifischer Katalysator seiner eigenen Synthese zu sein.

In Chemie und Biologie herrscht heute die sowohl experimentell<sup>[2]</sup> als auch theoretisch<sup>[3]</sup> begründete Auffassung<sup>[1]</sup>, daß die molekularen Bausteine der Proteine und Nucleinsäuren, das heißt die (einfacheren)  $\alpha$ -Aminosäuren, die Nucleinsäurebasen sowie (einfachere) Kohlenhydrate, präbiologischen Ursprungs seien. Es fragt sich<sup>[6]</sup>, ob dies auch für die molekularen Strukturtypen biologischer Cofaktoren gilt. Soll man Cofaktoren als biosynthetische „Erfindungen“ entwicklungsgeschichtlich früher Organismen auffassen, oder ist die Vorstellung sinnvoll, wonach (zumindest) Grundmuster ihrer Strukturen präbiotischen Ursprungs sind, von biologischen Systemen ursprünglich als „Vitamine“ (im eigentlichen Sinn des Wortes) aus der Umwelt aufgenommen, als Katalysatoren benutzt und bezüglich ihrer Funktion genetisch fixiert, später unter Selektionsdruck biosynthetisch kopiert und schließlich strukturell optimiert wurden? Wiewohl die Frage wohl besser nicht pauschal, sondern für die einzelnen Cofaktoren individuell zu stellen wäre, gibt es gewichtige generelle Argumente zugunsten dieser Vorstellung von der Heterotrophie emergenter biologischer Systeme bezüglich niedermolekularer, organischer Katalysatoren. Da ist unter anderem der Gesichtspunkt des Vorteils, den ein solches System eigentlich haben müßte, wenn es in kritischem Stadium sich auf die genetische Fixierung der Funktion eines Katalysators beschränken kann, ohne gleichzeitig das (schwierigere) Problem lösen zu sollen, die Struktur des Katalysators auf dem Wege einer enzymatischen Biosynthese zu entwickeln. Wiewohl Cofaktoren ihre biologische Funktion, soweit man heute weiß, ausschließlich im Zusammenspiel mit spezifischen Proteinen ausüben, ist von mehreren unter ihnen bekannt<sup>[7]</sup>, daß sie auch Katalysatoren an sich sind; diese Eigenschaft ist im vorliegenden Zusammenhang von Belang. Die Mehrzahl der heute bekannten Biosynthesen von Cofaktoren und Cofaktorbausteinen ist – bezieht man sie auf die Vorstellung eines enzymatischen Ursprungs – von enormer Komplexität. Wenn auch zutreffen mag, daß heutige Biosynthesewege weitab von archaischen Vorgängern liegen können, wird das Argument wohl am besten durch den Fall des Adenins illustriert. Die Diagnostizierung der Struktur dieses ubiquitären Cofaktor- und Nucle-

insäurebausteins als Pentamer von HCN und die Entdeckung seiner direkten Bildung aus HCN durch *Oro*<sup>[8]</sup> ist nebst der Entdeckung der Ferris-Orgel-Reaktion<sup>[9]</sup> und den klassischen Millerschen Versuchen zur Frage des Ursprungs der  $\alpha$ -Aminosäuren<sup>[5]</sup> einer der Meilensteine der präbiotischen Chemie (Abb. 1). Die Selbstkonstituierung der Adeninstruktur aus HCN kontrastiert aufs Eindrücklichste mit dem komplexen Netzwerk enzymatischer Prozesse<sup>[10]</sup>, welche die Natur zwecks biosynthetischen Aufbaus sowie Wiederverwertung dieses Bausteins zu entwickeln sozusagen als notwendig befunden hat. Adenin hat eine aus chemosynthetischer Sicht denkbar einfache, aus biosynthetischer Sicht hingegen recht komplexe Struktur; „einfach“ ist sie bezüglich ihrer Herleitbarkeit aus HCN als Ausgangsstoff, „komplex“ in Relation zu ihrem Aufbau aus jenen Ausgangsstoffen, auf welche heutige Organismen in ihren Biosynthesen ausgerichtet sind.

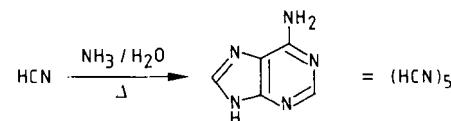
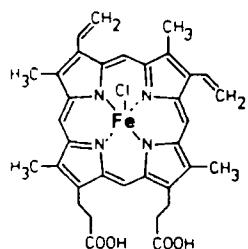


Abb. 1. Adenin, ein Pentamer von HCN (J. Oro (1960) [8]).

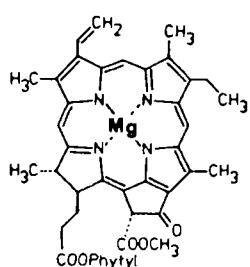
Mit Adenin als Beispiel ist der Meinung zu widersprechen, daß ein Fragen nach dem Ursprung von Cofaktorstrukturen eigentlich müßig sei, da ohnehin keine Möglichkeit der Entscheidung oder experimentellen Bearbeitung bestünde. Unterstellt man einen präbiologischen Ursprung der Cofaktoren, so kann jegliche strukturelle Komplexität solcher Moleküle eine letztlich nur scheinbare sein, das heißt es muß einfache, potentiell präbiotische Wege der Selbstkonstituierung dieser Strukturen oder Strukturtypen geben. Die Existenz solcher Entstehungswege muß gegebenenfalls experimentell nachweisbar sein, nämlich dadurch, daß man im Laboratorium gezielt nach ihnen sucht.

Die Vorstellung eines präbiologischen Ursprungs von Cofaktoren ist keineswegs etwa neu, sondern findet sich in der Literatur mehrfach erörtert<sup>[2, 6, 11]</sup>. In experimenteller Hinsicht indessen liegen im Gegensatz zur reichhaltigen präbiotischen Chemie der Protein- und Nucleinsäurebausteine<sup>[2, 11, 12]</sup> über potentiell präbiotische Bildungsweisen von Cofaktoren nur spärliche Ergebnisse vor<sup>[13]</sup>.

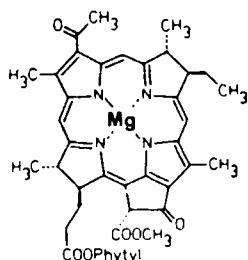
Unter den heute bekannten Cofaktoren nimmt die in Abbildung 2 vorgestellte Cofaktorfamilie der Uroporphyrinoide eine Sonderstellung ein. In ihr hat die Natur, von einem einzigen Strukturthema ausgehend – jenem des Uroporphyrinogens –, eine schon in der Pracht ihrer Farben außerordentliche Palette von Strukturvarianten geschaffen, deren biologische Funktionen in ihrer Vielfalt auf allen Stufen des Lebendigen, von den Mikroorganismen über die Pflanzen hin zum Menschen, von grundlegender Bedeutung sind. Vielfalt in Form und Funktion, wie sie in dieser Cofaktorfamilie besteht, stellt sich uns als Ergebnis von Selektionsprozessen dar, denen zwei Dimensionen der strukturellen Variation zur Verfügung standen: das zentral koordinierte Metall-Ion und die Ligandenhülle. Abbildung 3 versucht, davon durch Abstraktion das Wesentliche anzudeuten, und zwar das Zentral-Ion und den Oxidationszustand des Ligandsystems. Da sind einmal der maximal un-



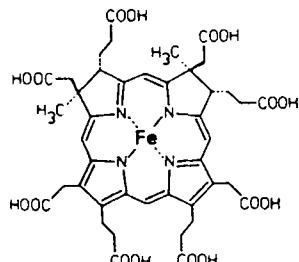
Häm



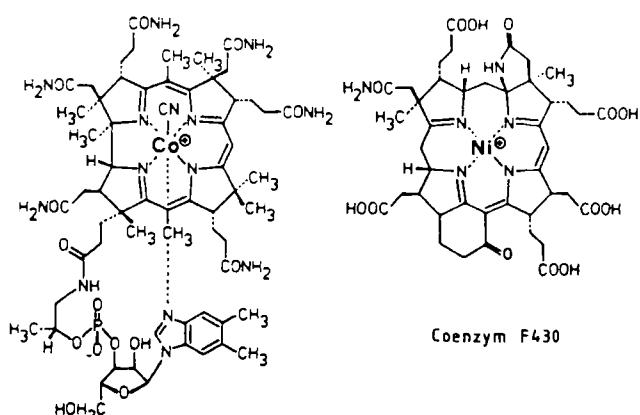
Chlorophyll a



Bacteriochlorophyll a



Sirohäm



Vitamin B<sub>12</sub>

Abb. 2. Cofaktorfamilie der Uroporphinoide.

gesättigte (oxidierte) Chromophor der Protoporphyrin-Eisenkomplexe, welchen in vielfältiger Form unter anderem die biologische Nutzbarmachung des molekularen Sauerstoffs obliegt, dann die schwächer oxidierten, dafür längerwellig absorbierenden Chlorin-Ligandsysteme der Chlorophylle mit ihrem „harmlosen“ Zentral-Ion, das die entscheidende Bedingung erfüllt, mit der Photochemie lichtangeregter Chromophorsysteme verträglich zu sein, und schließlich die reduzierten Ligandsysteme des Corrins von Vitamin B<sub>12</sub> und des (Tetrahydro)Corphins von Coenzym F430, durch deren Koordinationszentren Cobalt und Nickel sich die Natur Zugang zum besonderen Reaktivitätspotential metallorganischer Verbindungen verschafft. Gerade diese beiden letztgenannten porphyrinoiden Cofaktoren scheinen hervorragende Beispiele dafür zu sein, wie die Natur durch subtile Einstimmung der Ligandstruktur – hier durch Auswahl der Größe des Makroringes, der Kon-

stitution des Ligandchromophors und der Art der Chromophorsubstituenten – Cofaktorstrukturen auf ihre biologische Funktion hin zu optimieren vermag. Deshalb ist Vitamin B<sub>12</sub> ein besonders geeignetes Objekt, um an ihm den Versuch einer chemischen Rationalisierung seiner Struktur zu unternehmen und die Frage nach seinem Ursprung zu stellen. Daß die Verbindung innerhalb der Familie der Uroporphinoide die komplizierteste Struktur aufweist, ist dabei kein Hindernis, sondern ganz im Gegenteil: je komplexer eine molekulare Struktur, um so reichhaltiger die Information, die sie gegebenenfalls herzugeben hat.

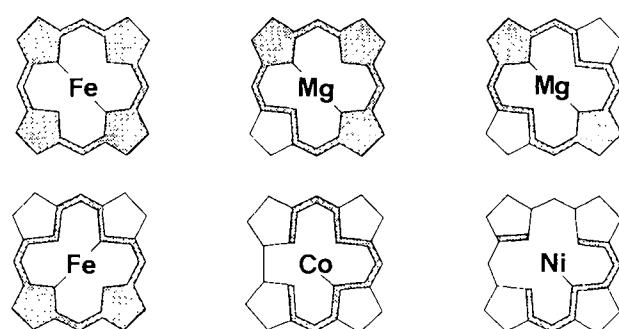


Abb. 3. Zur Variabilität innerhalb der Cofaktorfamilie der Uroporphinoide (siehe Text). Die Chromophorsysteme sind grau unterlegt.

Die ubiquitäre biologische Rolle von Uroporphyrinoiden zusammen mit der Erfahrung, daß die zentrale Stufe ihrer Biosynthese, die Tetrameroidisierung des monopyrrolischen Vorläufers Porphobilinogen zum makrocyclischen Uroporphyrinogen, nicht nur enzymatisch, sondern auch unter Protonenkatalyse mit großer Leichtigkeit verläuft<sup>[14, 15]</sup> (vgl. auch Abschnitt 3.4), hat schon frühere Autoren<sup>[16]</sup> zur Vorstellung eines präbiologischen Ursprungs des uroporphyrinoiden Strukturtyps geführt. Über Corrinoide, die – soweit man heute weiß – ausschließlich von Mikroorganismen biosynthetisiert werden, ist von mikrobiologischer Seite die Meinung geäußert worden<sup>[17]</sup>, daß sie funktionell älter seien als die Porphyrine, gäbe es doch strikt anaerobe Bakterien, die wohl Corrinoide produzieren, aber anscheinend keine Porphyrine; des weiteren seien die (bislang bekannten) Funktionen der Corrinoide durchwegs synthekatalytischer Art und nicht dem Energiehaushalt zugeordnet, wie jene von Porphyrinen und Chlorinen es sind.

In unserem Laboratorium hat sich die Frage nach dem Ursprung der Corrinstruktur als Folge der synthetischen Untersuchungen zum Problem der Biosynthese des Vitamins B<sub>12</sub> ergeben, welche wir im Anschluß an die Arbeiten zur chemischen B<sub>12</sub>-Synthese durchgeführt hatten. Der nachstehende Abschnitt gibt einen Überblick über die dabei durchlaufenen Stadien und Entwicklungen.

## 2. Von der chemischen Synthese des Vitamins B<sub>12</sub> zur Frage nach dem Ursprung der Corrinstruktur

Wenn wir aus heutiger Sicht auf die chemische Synthese des Vitamins B<sub>12</sub> zurückblicken, so erscheinen uns die damaligen Arbeiten als etwas, was wir heute mit „harter Che-

mie“ zu assoziieren versucht sind, und zwar in dem Sinne, daß in Planung und Durchführung dieser Synthesen keinerlei Rücksicht auf die Frage nach dem natürlichen, strukturgerechten Bildungsweg des Naturstoffs genommen worden war. De facto heißt das, und zwar in gewissem Sinne zu Recht, diese Synthesen seien nicht biomimetisch angelegt, aber gemeint ist dies eigentlich nicht. Gemeint ist die grundlegendere Frage nach den strukturimmanenten Reaktionskanälen, kraft derer ein gegebener Naturstoff-Strukturtyp letztlich überhaupt existiert und auf welche auch seine Biosynthese ausgerichtet ist (in der Regel, aber nicht immer, wie das Beispiel des Adenins lehrt). Dennoch sind gerade die Arbeiten über Vitamin B<sub>12</sub> ein Beispiel dafür, wie eine aus ursprünglich chemisch „harter“ Sicht geführte Erforschung der Synthese einer Naturstoffstruktur auf nicht vorherzusehenden Wegen zum Thema dieser Abhandlung vorstoßen kann.

Abbildung 4 ruft die beiden realisierten Cobrysäuresynthesen in Erinnerung<sup>[18, 19]</sup>. Bei der Bearbeitung des ursprünglichen Synthesekonzepts, das heißt beim Aufbau jenes Teilstücks, welches das Problem der Direktverknüpfung der Ringe A und D des Vitamin-B<sub>12</sub>-Moleküls vorwegnimmt, wurden an der Harvard University die Woodward-Hoffmann-Regeln entdeckt<sup>[20]</sup>. Aus der Perspektive dieser Regeln erwuchs an der ETH das Konzept der pho-

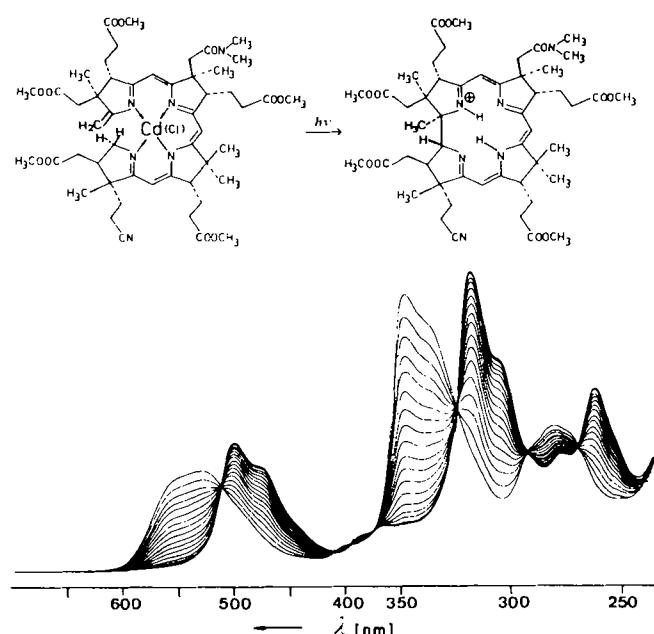


Abb. 5. Oben: Die Stufe der A/D-Secocorrin → Corrin-Cycloisomerisierung in der photochemischen Variante der Cobrysäuresynthese [19]. Bedingungen:  $h\nu$  sichtbar, 200 W, 25 cm; in  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{HOAc}/\text{NaOAc}$ , unter Argon; RT;  $c \sim 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ . Unter diesen Reaktionsbedingungen findet nach erfolgter Cyclyserung spontane Dekomplexierung statt. Unten: UV/VIS-spektroskopische Verfolgung des Reaktionsablaufs (Abb. nach W. Führer [154]).

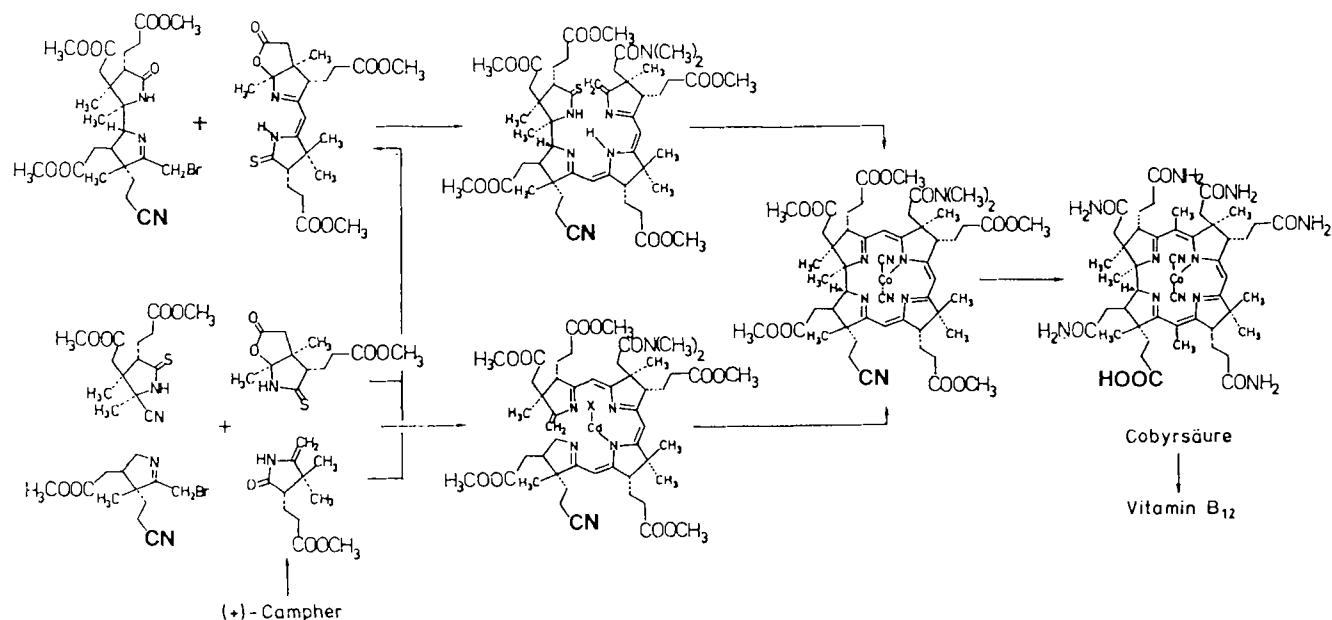


Abb. 4. Überblick über die beiden Varianten der Synthese von Cobrysäure [18, 19].

tochemischen Variante der Cobrysäuresynthese, dessen Kernstück die lichtinduzierte Ringschlußreaktion eines A/D-secocorrinoiden Cadmiumkomplexes ist, in welcher die Direktverknüpfung der Ringe A und D in einem Schritt und mit hoher Diastereoselektivität in der Endphase der Synthese bewerkstelligt wird (Abb. 5)<sup>[19, 21]</sup>. Diese photochemische A/D-Secocorrin → Corrin-Cycloisomerisierung erwies sich im nachhinein als maßgeschneiderte Lösung eben jenes Ringverknüpfungsproblems, welches seinerseits Anlaß zur Entdeckung der Woodward-Hoffmann-Regeln gewesen war.

Könnte es eine Dunkelvariante der photochemischen Ringschlußreaktion geben, die uns einen Hinweis darauf gäbe, welche Reaktion von der Natur bei der (jedenfalls nicht-photochemischen) Biosynthese des Vitamins zur Konstruktion des Corringerüsts verwendet wird? Es war diese Frage, die unsere Untersuchungen nach Abschluß der Arbeiten zur chemischen Synthese für einige Jahre geleitet hat. Das Resultat der an synthetischen Modellsubstraten durchgeführten Arbeiten war schließlich eine ganze Familie solcher Dunkelvarianten. Abbildung 6 gibt einen Überblick<sup>[22]</sup>.

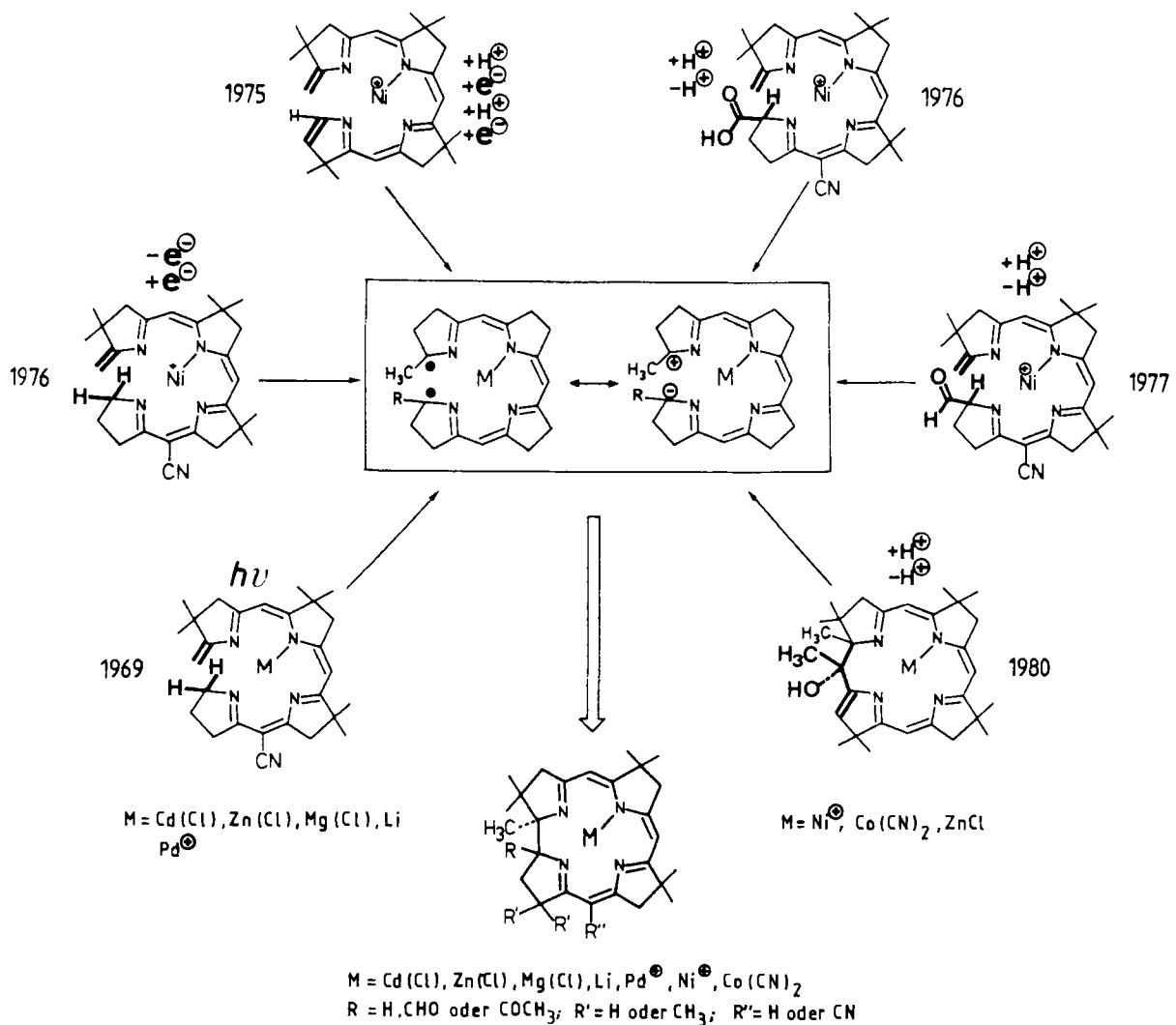


Abb. 6. Oxo-reduktive [23], reduktive [24], decarboxylative [25], tautomerisative [25] und ringkontraktive [30] Varianten der photochemischen A/D-Secocorrin-Corrin-Cycloisomerisierung [21] in synthetischen Modellsystemen.

Die Lichtenregung der Photocycloisomerisierung eines 1-Methyliden-1,19-secocorrin(z. B. Cadmium-, Zink- oder Magnesium-)Komplexes lässt sich beim entsprechenden Nickel(II)-Komplex durch eine elektrochemische (Einelektronen-)Oxidation und direkt anschließende Reduktion (des inzwischen isomerisierten Radikalkations) ersetzen (oxido-reduktive Variante, 1976<sup>[23]</sup>). Geht man dagegen von einem 18,19-Didehydro-1,19-secocorrin(Nickel(II))-Komplex aus, so entsteht der Corrinnkomplex durch elektrochemische (Zweielektronen-)Reduktion in protonierendem Medium (reduktive Variante, 1975<sup>[24]</sup>). Wird das 19-Carboxy-Derivat eines 1-Methyliden-1,19-secocorrin(Nickel(II))-Komplexes thermisch in apolarem Medium decarboxyliert, so resultiert wiederum der Corrinnkomplex (decarboxylative Variante, 1976<sup>[22,25]</sup>). Schließlich cyclisiert das entsprechende 19-Formyl-secocorrin-Derivat bei gleichzeitiger Gegenwart von Protonendonoren und Aczeptoren (z. B. Essigsäure/Triethylamin (4:1) in Benzol bei Raumtemperatur) mit großer Leichtigkeit zum 19-Formyl-corrin-Komplex, der durch Behandlung mit Kaliumhydroxid glatt deformylierbar ist (tautomerisative Variante, 1977<sup>[25]</sup>). Alle Ringschlußvarianten sind Glieder der gleichen Reaktionsfamilie; sie haben alle den gleichen Konstitutionstyp als

Zwischenprodukt (vgl. Abb. 6). Die letzten beiden Varianten sind im Gefolge der seinerzeit überraschenden Entdeckung von *Shemin* et al.<sup>[26]</sup> und *Scott* et al.<sup>[27]</sup> bearbeitet worden, wonach das *meso*-Kohlenstoffatom zwischen den Ringen A und D des Uroporphyrinogens im Laufe der Biosynthese von Vitamin B<sub>12</sub> ausgestoßen wird (Abb. 7a). Die Cyclisierung des Formylderivats hat damals erstmals aufgezeigt, wie die Ausstoßung eines Kohlenstoffäquivalents aus dem Ring-A/D-Bereich eine spezifische Funktion im (A→D)-Ringverknüpfungsprozeß erfüllen kann und wie aus chemischer Sicht für die B<sub>12</sub>-Biosynthese die grundsätzliche Möglichkeit besteht, ohne externes Reduktionsmittel (sondern durch Extrusion eines *meso*-Kohlenstoffatoms als Carbonsäure-Kohlenstoff) vom Strukturtyp eines Porphyrinogens zu jenem des Corrins zu gelangen.

Ein entscheidender Impuls bei unserer weiteren Suche nach einem chemischen Modell der natürlichen Entstehungsweise der A/D-Ringverknüpfung des Vitamins B<sub>12</sub> kam von einem völlig unerwarteten und bedeutenden Befund aus den Laboratorien von *Battersby*<sup>[28]</sup>, *G. Müller*<sup>[29]</sup> und *Scott*<sup>[29]</sup>: Auf dem Biosyntheseweg von Uroporphyrinogen zu Cobyrnsäure tritt im dritten Methylierungsschritt die Methylgruppe an die *meso*-Stellung zwischen den Rin-

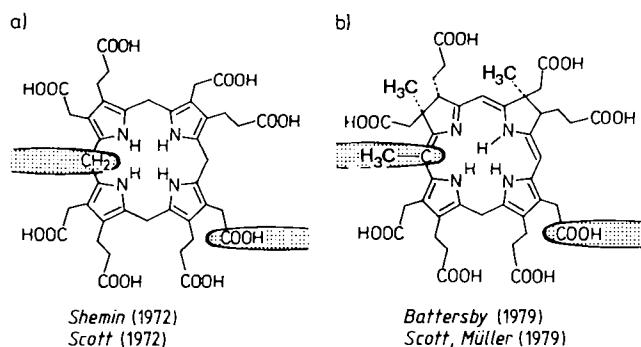


Abb. 7. Ausstoßung von Kohlenstoffzentren in der Biosynthese von Vitamin B<sub>12</sub> aus Uroporphyrinogenen (vom Typ III) [26-29]. a, b siehe Text.

gen A und D, das heißt ausgerechnet an jenes Kohlenstoffzentrum, das im weiteren Verlauf der Biosynthese ohnehin ausgestoßen wird. Das *meso*-Kohlenstoffatom wird nicht als C<sub>1</sub>-, sondern als C<sub>2</sub>-Bruchstück zusammen mit der zuvor eingetretenen Methylgruppe entfernt (vgl. Abb. 7b).

Diese Entdeckung hat in unserem Laboratorium zum Konzept der Dihydrocorphinol→Corrin-Umlagerung, der letzten der in Abbildung 6 aufgeführten Corrinbildungs-Varianten, geführt; in ihr wird der Makroring eines 1,20-Dihydro-20-hydroxy-20-methylcorphin-Derivats zum Makroring eines 19-Acetylcorrin-Derivats kontrahiert (Ringkontraktions-Variante, 1980<sup>[30-32]</sup>). In Abbildung 8 sind die experimentellen Beobachtungen in größerem Detail zusammengefaßt, wobei vor allem aus der stufenweisen Ringkontraktion<sup>[31]</sup> ersichtlich ist, wie eng verwandt dieser Typ der Corrinbildung mit der zuvor erörterten Cyclisation des 19-Formyl-secocorrins und damit letztlich mit der ursprünglichen photochemischen A/D-Secocorrin→Corrin-Cyclisationsisomerisierung tatsächlich ist.

Als Strukturänderungs-Typ hat die Dihydrocorphinol→Corrin-Umwandlung auch nach heutigem Stand der B<sub>12</sub>-Biosynthese-Forschung<sup>[33,34]</sup> (vgl. auch Abb. 49 in Abschnitt 4) den Status eines gültigen chemischen Modells des Prozesses, durch welchen die Natur den kritischen Schritt in der Bildung des Corrinsystems von Vitamin B<sub>12</sub> vollbringt. In den Laboratorien von *Argoni*<sup>[35]</sup> und *Battersby*<sup>[36]</sup> ist experimentell gezeigt worden, daß in der Biosynthese das ausgestoßene C<sub>2</sub>-Bruchstück einem Molekül Essigsäure äquivalent ist.

Wie die Natur durch eine transiente C-Methylierung der *meso*-Stellung zwischen den Ringen A und D einen Reaktionskanal für einen Ringkontraktions-Typ schafft, der durch eine intramolekulare Verschiebung von  $\pi$ -Oxidationsäquivalenten des Chromophorsystems den Übergang zum (stärker reduzierten) Corrin-System ohne die Notwendigkeit externer Reduktionsmittel ermöglicht, gehört zum Akrobatischsten, was wir auf dem Gebiete der Biosynthese von niedermolekularen Naturstoffen kennen. Es ist gerade solche Art molekularer Komplexität im Gang der Biosynthese, welche uns in Relation zur autochthonen Reaktivität der zwischen Uroporphyrinogen und Cobysäure liegenden Strukturtypen Anhaltspunkte für den Ursprung der Vitamin-B<sub>12</sub>-Struktur verspricht.

Ein interessantes Stück solch autochthoner Reaktivität ist die in der Modellstudie gewonnene Erfahrung über das Verhalten eines Dihydrocorphinol-Derivats, dem die kritische C-Methylgruppe in der *meso*-Stellung zwischen den Ringen A und D fehlt (vgl. Abb. 9). Im Gegensatz zum entsprechenden *tertiären* Alkohol hat ein solcher *sekundärer* Alkohol für eine Ringkontraktion der in Abbildung 8 gezeigten Art offenbar kaum eine Chance, tautomerisiert er doch unter ganz milden Reaktionsbedingungen irreversibel zum 20-Oxo-tetrahydrocorphin-Derivat<sup>[31,37]</sup>. Dieser Befund dürfte einen Kommentar zur Frage abgeben, warum wohl die Natur bei der Entwicklung des Biosyntheseweges zu Vitamin B<sub>12</sub> die transiente C-Methylierung der kritischen *meso*-Stellung zwischen den Ringen A und D als nutzbringend befunden hat.

In diesem Zusammenhang verdient ein weiterer Befund aus den Modellstudien zur Dihydrocorphinol→Corrin-Umwandlung unsere Aufmerksamkeit. Es ist die ebenfalls in Abbildung 9 formulierte, bei den Versuchen zur acidolytischen Dekomplexierung des Zink(II)-19-acetylcorrin-Komplexes beobachtete Eigenschaft des metallfreien 19-Acetylcorrins, gegenüber protoneninduzierter Öffnung des Makroringes zwischen den Ringen A und D außerordentlich labil zu sein<sup>[31,32]</sup>. Metallfreie Corrine, die statt der 19-

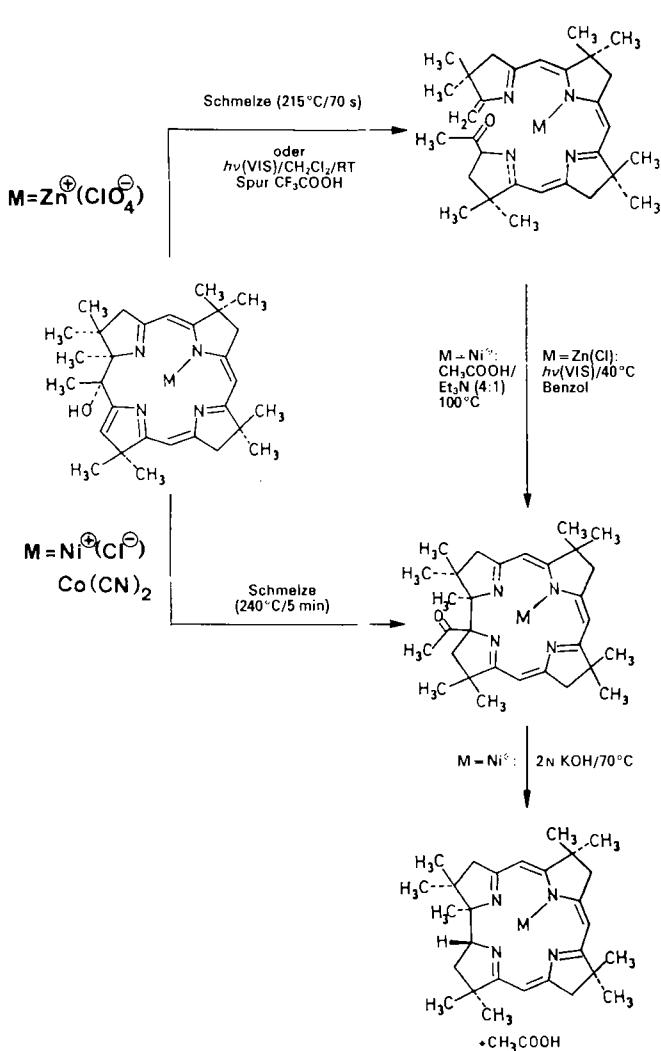


Abb. 8. Die Dihydrocorphinol→Corrin-Umlagerung: Synthetisches Modell der Ringkontraktionsstufe der Biosynthese des Corrinrings von Vitamin B<sub>12</sub> (V. Rasetti et al. [30, 31], K. Hilpert [32]) (vgl. Abb. 27).

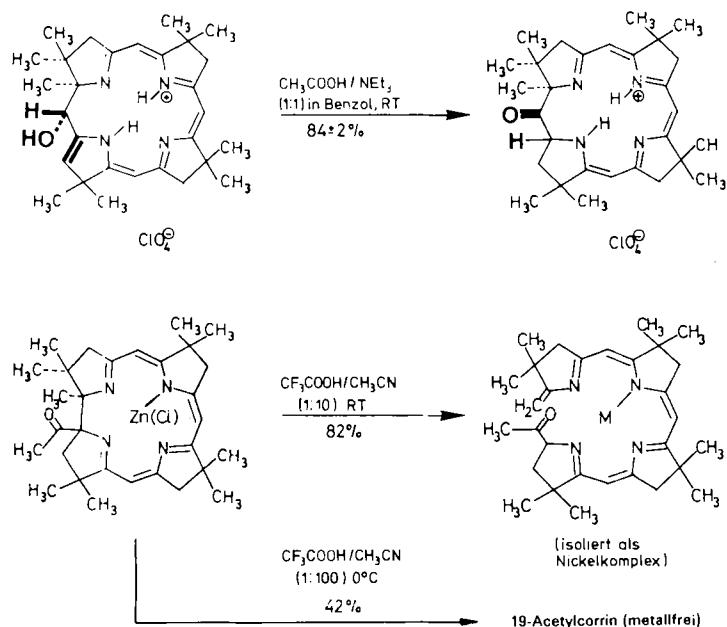


Abb. 9. Befunde aus Modellstudien zum Problem der Corrinbiosynthese [31] (vgl. A. Fässler [37] und K. Hilpert [32]).

Acetylgruppe ein Wasserstoffatom enthalten, sind jedoch gegenüber einer solchen Ringöffnung völlig stabil<sup>[38]</sup>, ein Gegensatz, der durch Betrachtung des Ringöffnungsmechanismus beim 19-Acetyl-derivat verständlich wird. Die Biosynthese des Corrin-Systems bleibt nicht beim 19-Acetyl-derivat stehen, sondern die Acetylgruppe wird entfernt und durch Wasserstoff ersetzt. Dieses Faktum paßt gut zu der oben erwähnten Erfahrung.

Die ursprünglich durch die Biosyntheseproblematik ausgelöste Suche nach einer Dunkelvariante der photochemischen A/D-Secocorrin→Corrin-Cycloisomerisierung hat zur Entdeckung der in Abbildung 6 versammelten Familie von alternativen Corrinbildungswegen geführt, darüber hinaus aber vor allem auch der Einsicht zum Durchbruch

verholfen, daß die corrin-spezifische A/D-Ringverknüpfung, die zu Beginn der Arbeiten über Vitamin B<sub>12</sub> als die schwierigste Hürde jeglicher chemischen Synthese des Vitamins B<sub>12</sub> gegolten hatte, in Wahrheit ein Strukturelement ist, das sich unter strukturgerechten, das heißt auf den potentiell natürlichen Bildungsweg ausgerichteten Voraussetzungen auf vielfältige Weise und mit großer Leichtigkeit bildet.

In diesem Zusammenhang verdient die von A. W. Johnson<sup>[39]</sup> bereits um die Mitte der sechziger Jahre gemachte Entdeckung der oxidativen (A→D)-Cyclisierung von Dehydrobilin-Derivaten zu Corrolen und Octadehydrocorrinen<sup>[40]</sup> besondere Erwähnung. Das in diesen hochdehydrierten Systemen erstmals realisierte (A→D)-Ringschlußkonzept entspricht, wie wir heute erkennen, der Vitamin-B<sub>12</sub>-Struktur in einem offenbar noch viel umfassenderen Sinne, als dies der Pionier der (A→D)-Cyclisierung sich je vorgestellt haben mag. Die Kluft im Oxidationsniveau, die zwischen den Johnsonschen Cyclisationen zu Octadehydrocorrinen und der photochemischen Cyclisation von A/D-Secocorrinen zu Corrinen bestanden hat, ist inzwischen in unserem Laboratorium<sup>[41,42]</sup> und jenem von Montforts<sup>[43]</sup> gezielt geschlossen worden. Die in Abbildung 10 zusammengestellten Befunde zeigen, daß (A→D)-Cyclisationen zu insgesamt fünf Corrinoid-Oxidationsstufen durchführbar sind, was eine außerordentliche konstitutionelle und mechanistische Breite des Zugangs zum Kohlenstoff/Stickstoff-Skelett der Corrin-Struktur via (A→D)-Ringschluß dokumentiert.

Abbildung 11 soll mit ihrer abstrahierenden Graphik die Gesamtzahl der bisher beschriebenen Fälle andeuten, in welchen an synthetischen Substraten der Weg einer (A→D)-Cyclisierung zu Produkten des corrinoiden Strukturtyps beschritten wurde<sup>[44]</sup>. Weitgehend unabhängig vom Methylierungsgrad der Ligandperipherie und ebenso vom Dehydrierungsgrad des Chromophors ist die corrin-spezifische Direktverknüpfung zweier Ringe unter einer Vielzahl von Reaktionsbedingungen möglich. Diese Graphik steht sozusagen als das Symbol der Entmystifizierung der Vitamin-

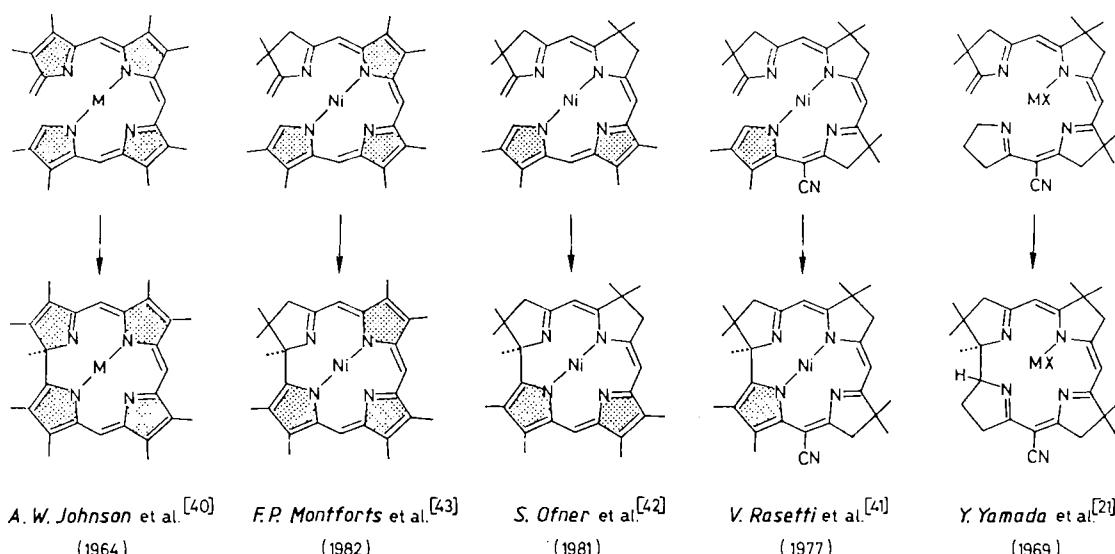


Abb. 10. (A→D)-Cyclisierungen zu Corrinoiden bei Modellsystemen mit verschiedenem Dehydrierungs- und Methylierungsgrad des Ligandsystems.

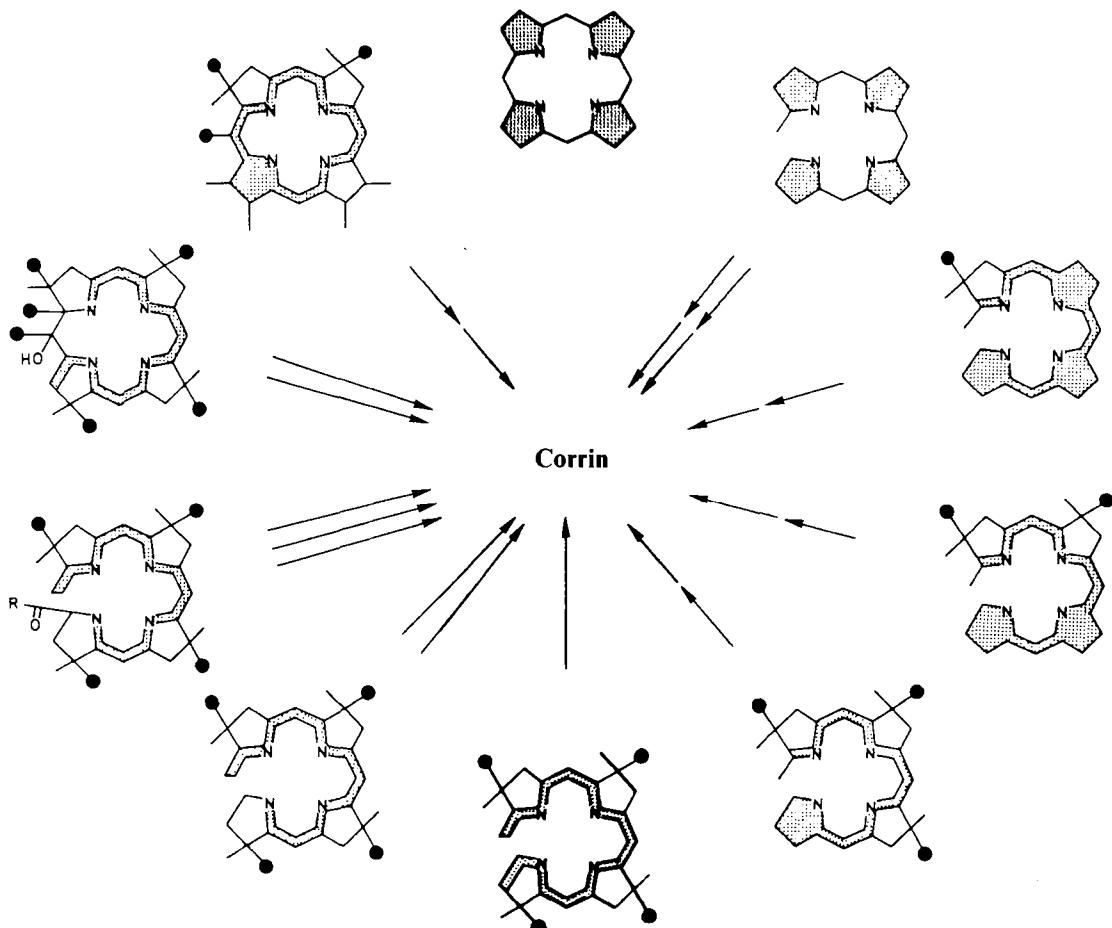


Abb. 11. Übersicht über die bislang realisierten Typen von (A-D)-Cyclisierungen zu Corrinoiden [44].

*B<sub>12</sub>-Struktur durch die chemische Synthese.* Die corrinspezifische A/D-Ringverknüpfung des Vitamin-B<sub>12</sub>-Moleküls ist ein Strukturelement, das unter strukturgerechten Voraussetzungen mit einer Art einprogrammierter Zwangsläufigkeit sich selbst konstituiert.

Verhält es sich mit anderen Strukturelementen des Vitamin-B<sub>12</sub>-Moleküls ebenso wie mit der A/D-Ringverknüpfung? Sind z. B. die charakteristische Anordnung der Doppelbindungen des Corrinchromophors, das C-Methylierungsmuster an der Ligandperipherie, die Konfiguration an der Ligandperipherie oder die spezifische Art, wie die Nucleotidkette an den Corrin-Liganden geknüpft ist, ebenfalls Strukturelemente, die sich unter strukturgerechten Voraussetzungen leicht bilden? Oder in anderen Worten: Ist die auf den ersten Blick sich präsentierende strukturelle Komplexität des Vitamin-B<sub>12</sub>-Moleküls im Grunde eine nur scheinbare?

Die drastisch veränderte Attitüde gegenüber der Vitamin-B<sub>12</sub>-Struktur, wie sie in Fragen dieser Art zum Ausdruck kommt, hat uns im Verein mit Vorstellungen über denkbare Reaktionswege zu einer im Anspruch weitreichenden Problemstellung geführt<sup>[45]</sup>, welche letztlich auf die extreme Möglichkeit eines präbiologischen Ursprungs des *Strukturtyps* des Corrins hinzielt: Existieren Reaktionsbedingungen, unter welchen in einer selbsttätigen Folge von Tautomerisierungs-, Komplexierungs-, Ringöffnungs- und Ringschlußprozessen ein Porphyrinogen in einen Corrinxkomplex übergehen kann? Eine solche Frage (vgl. Abb.

12) impliziert die Vorstellung von *reversiblen* Protonierungsschritten, welche an die Stelle der *irreversiblen* (dafür regioselektiven) C-Methylierungsschritte des B<sub>12</sub>-Biosynthesewegs zu treten hätten; elektrophile C-Methylierungen (durch Adenosyl-methionin) und C-Protonierungen sind bezüglich des Substrats isoelektronische Prozesse. Zwischenstationen auf einem solchen Reaktionsweg könnten Metallkomplexe sein, in welchen die Doppelbindungen des Chromophorsystems bei noch unverändertem Kohlenstoff/Stickstoff-Skelett in corrinoider (bzw. corphinoider) Anordnung vorliegen würden (vgl. Abb. 12). Zielprodukt wäre ein unter Konstitutions- und Stereoisomeren herauszugreifender (vermutlich extrem sauerstoffempfindlicher) Corrinxkomplex, der konstitutionell und konfigurativ insoweit der Cobyrinsäure entspräche, als sich an den Stellen der peripheren C-Methylgruppen durchweg Protonen befinden (eine „Protocobyrinsäure“).

Zu welchen Experimenten diese Fragestellung schlußendlich geführt hat, stellt der folgende Abschnitt dar.

### 3. Synthetische Analyse spezifischer Strukturelemente des Vitamin-B<sub>12</sub>-Moleküls

Dieser vierteilige Abschnitt handelt von experimentellen Ergebnissen und Einsichten, die wir als Stationen auf dem Wege zu einer chemischen Rationalisierung der Vitamin-B<sub>12</sub>-Struktur interpretieren. Die Konstitutionstypen cha-

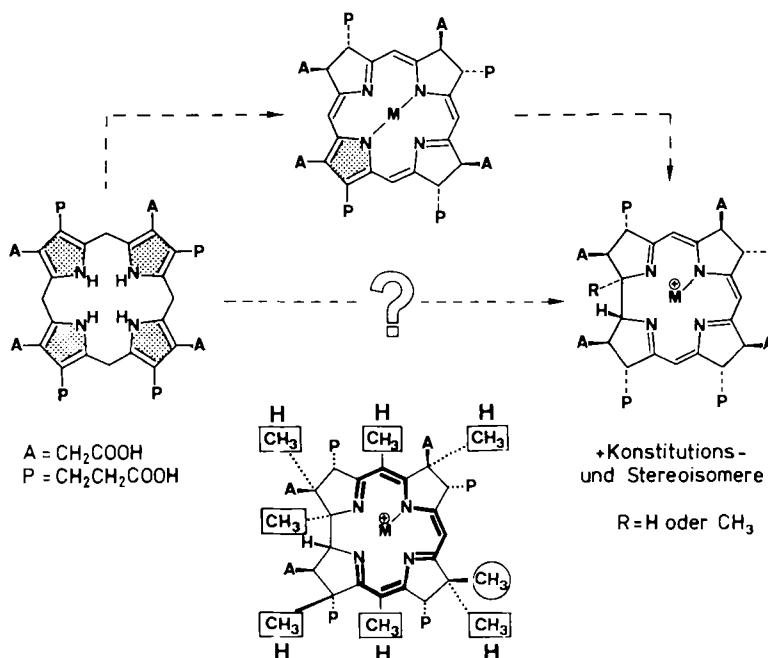


Abb. 12. Existieren Reaktionsbedingungen, welche den Konstitutionstyp des Uroporphyrinogens direkt in den Strukturtyp (peripher nicht-methylierter) Corrinkomplexe überführen?

akteristischer, im Vitamin B<sub>12</sub> vorkommender Strukturelemente erweisen sich unter strukturgerechten Voraussetzungen in überraschendem Ausmaß als selbstkonstituierend, das heißt sie benötigen zu ihrer Bildung ein im Hinblick auf ihre strukturelle Komplexität und Spezifität erstaunlich geringes Maß an externer Instruktion. Die bislang durchgeföhrten Untersuchungen betreffen die charakteristische Anordnung der Doppelbindungen im Corrinchromophor, die spezielle Größe des Corrin-Makrocyclus, die spezifische Haftung des Nucleotidringes an der Propionsäure-Seitenkette des Ringes D, sowie die Anordnung der Seitenketten an der Ligandperipherie. Ein wichtiger Teil der Untersuchungen wurde an synthetischen Modellsystemen durchgeföhr.

### 3.1. Der Corrinchromophor: seine spezifische Anordnung der Doppelbindungen

Zu Beginn der Arbeiten war über das vom Strukturtyp des Porphyrinogens durch die Problemstellung der Abbildung 12 geforderte Reaktionsverhalten so gut wie nichts bekannt<sup>[46]</sup>. Für die deshalb exploratorischen Untersuchungen war es geboten, ein vollsymmetrisch substituiertes Modellsubstrat zu verwenden; das leicht zugängliche Octaethyl-porphyrinogen war das Modell der Wahl.

Es bedeutete für uns einen wichtigen Rückhalt, diese Untersuchungen mit dem Erfahrungshintergrund unserer früheren Arbeiten über die Synthese von Derivaten des Corphins<sup>[47]</sup> entwerfen und durchführen zu können. *Corphine* sind hexahydroporphinoide Liganden, welche einen corrinähnlichen Chromophor aufweisen, jedoch das Kohlenstoff/Stickstoff-Skelett des Porphins enthalten (vgl. Abb. 13). Sie bilden ähnlich stabile Übergangsmetallkomplexe wie die Corrine<sup>[47, 48]</sup>, woraus die Erwartung ableitbar war, daß Komplexe ihrer monopyrrolischen Tautomere, der *Pyrrocorphine*<sup>[49]</sup>, in protonierenden Medien als entsprechende C-protonierte Corphinkomplexe existieren würden.

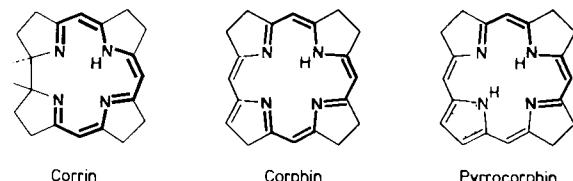


Abb. 13. Drei Chromophortypen.

Die Übersetzung der Problemstellung aus Abbildung 12 in ein vorerst kürzer zielendes, dafür aber experimentell unmittelbar greifbares Teilproblem ist in Abbildung 14 formuliert: Wo liegt das Tautomeriegleichgewicht zwischen der tetrapyrrolischen Anordnung der Doppelbindungen eines Porphyrinogens und ihrer corphinoiden (quasi-corrinoiden) Anordnung? Liegt es in Abwesenheit von Metall-Ionen auf der Seite des Tetrapyrrols, bei Anwesenheit von solchen hingegen auf der Seite des corphinischen (quasi-corrinischen) Liganden? In anderen Worten: Kann der Strukturtyp eines Porphyrinogens dadurch in den eines Corphins (oder Pyrrocorphins) umgewandelt werden, daß man ihm ein komplexierendes Metall-Ion aufzwingt?

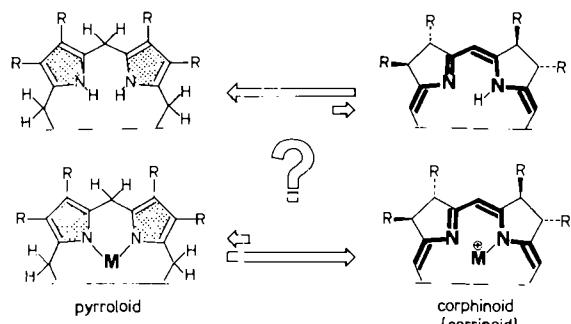


Abb. 14. Kann der Strukturtyp eines Porphyrinogens dadurch in den eines Corphins umgewandelt werden, daß man ihm ein komplexierendes Metall-Ion aufzwingt?

Der Weg zur Antwort war langwierig<sup>[50-53]</sup>, dies vor allem auch deshalb, weil sowohl Octaethyl-porphyrinogen als auch seine tautomeren Folgeprodukte gegenüber autoxidativer Dehydrierung durch Luftsauerstoff extrem empfindlich sind, und dies speziell in basischem Medium. Die Verwendung eines basischen und möglichst unpolaren Mediums - und nicht eines protonierenden, wie ursprünglich geglaubt - brachte schließlich den Erfolg. Was wir als den nach Umwegen über Versuche mit Zink(II)<sup>[50]</sup>, Cobalt(II)<sup>[51]</sup> und Nickel(II)<sup>[52]</sup> erzielten, wichtigsten Erfolg betrachten, ist in Abbildung 15 wiedergegeben: Octaethylporphyrinogen in einem apolaren Lösungsmittel wie Xylo reagiert im geschlossenen Rohr unter striktem Luftausschluß in Gegenwart eines Gemisches von 1,5,7-Triaza-bicyclo[4.4.0]dec-5-en (TBD) und dessen Iodo-magnesium-salz durch Tautomerisierung und Komplexierung praktisch quantitativ zu einem Gemisch diastereomerer Magnesium-pyrrocorphinat-Komplexe, welches durch vorsichtige Demetallierung mit Essigsäure das in Abbildung 15, HPLC 1, dokumentierte Gemisch diastereomerer Octaethyl-pyrrocorphine ergibt<sup>[54-56]</sup>. Ein nur ternäres Gemisch der drei thermodynamisch stabilsten Diastereomere *tttt*, *ttct* und *tctc*<sup>[54]</sup> wird dadurch erhalten, daß man zwischen die Tautomerisierungs/Komplexierungs- und die Demetallierungsstufe eine Äquilibrierungsstufe (kurze Behandlung mit Magnesiumbromid in feuchtem Benzol) ein-

schiebt (vgl. HPLC 2). Tautomerisierende Bedingungen (Pyridin-Essigsäure) unter striktem Luftausschluß wandeln das Gesamtgemisch der diastereomeren, metallfreien Pyrrocophine (HPLC 1) unter Rücktautomerisierung zu Octaethyl-porphyrinogen um<sup>[53, 56]</sup>.

In präparativer Hinsicht eröffnete die Entdeckung der Porphyrinogen→Pyrrocphin-Tautomerisierung einen einfachen und direkten Zugang zum neuen Strukturtyp dieser Hexahydroporphyrine<sup>[58, 57]</sup>. Von den in den HPLC-Chromatogrammen der Abbildung 15 erscheinenden diastereomeren Octaethyl-pyrrocophinen ist die Mehrzahl in ihrer Konfiguration aufgeklärt worden (Röntgenstrukturanalysen meist der Nickel(II)-Komplexe<sup>[58, 59]</sup>; autoxidative Didehydrierung zu Nickel(II)-isobacterio- und Nickel(II)-bacteriochlorinaten<sup>[56, 57]</sup>). Durch Metallierung metallfreier Pyrrocophine können epimerisierungsfrei Nickel(II)-pyrrocophinate sowie entsprechende Cobalt(II)-, Eisen(II)- oder Kupfer(II)-Komplexe gewonnen werden<sup>[56, 57]</sup>. Nickel(II)-pyrrocophinate entstehen in guter Ausbeute auch direkt durch komplexierende Tautomerisierung von Octaethyl-porphyrinogen mit Nickel(II)-acetat und TBD in Xylo<sup>[53]</sup>.

Die experimentelle Antwort auf die Frage nach der relativen thermodynamischen Stabilität des Pyrrocphin-Ligandsystems relativ zum tetrapyrrolischen Porphyrinogen faßt Abbildung 16 zusammen: In Abwesenheit von kom-

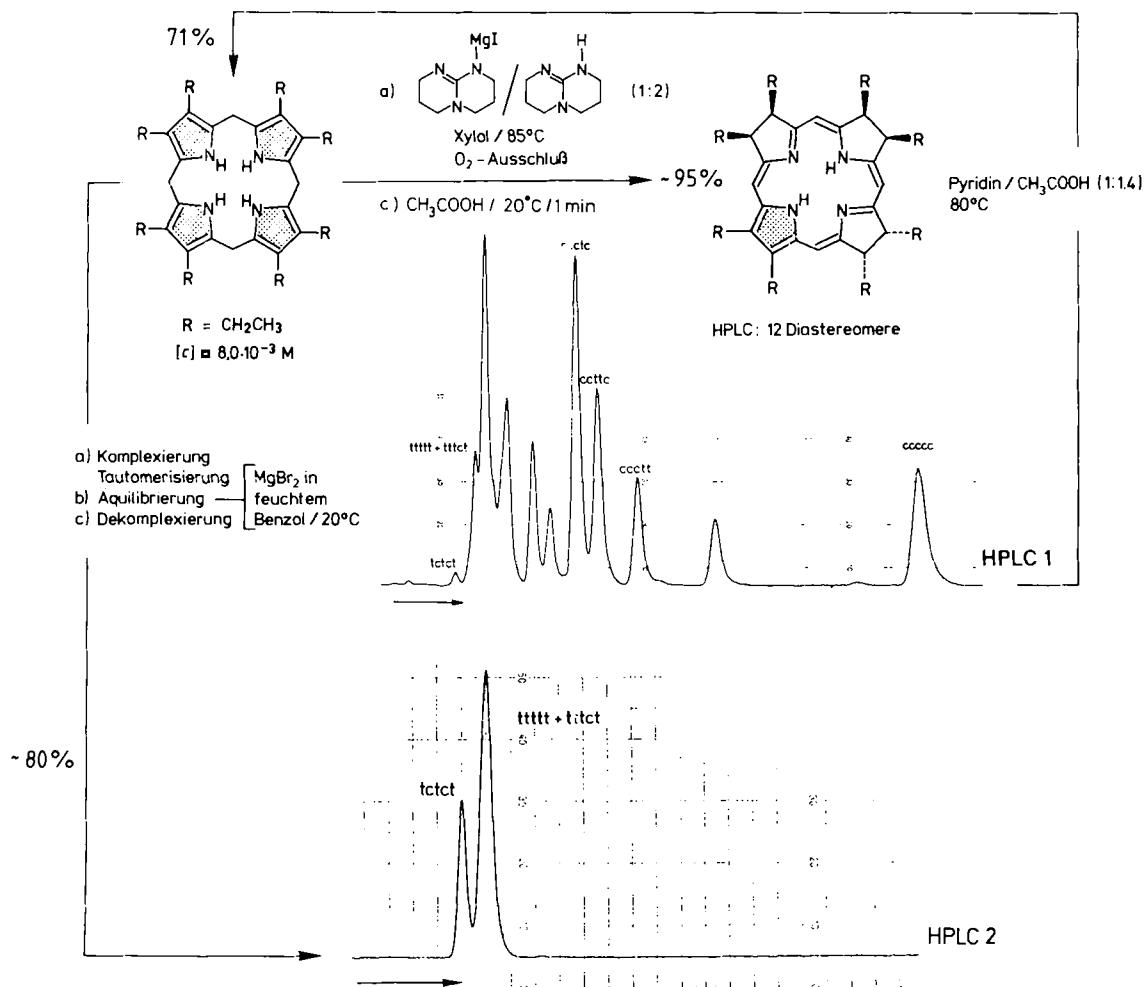
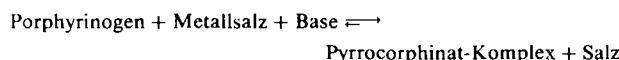


Abb. 15. Die Porphyrinogen→Pyrrocphin-Tautomerisierung [53, 54] (vgl. C. Angst [50], R. Waditschaka [56]). Konfigurationsbezeichnung von Diastereomeren: beim Ring A (links oben) beginnend und im Uhrzeigersinn fortschreitend (*c* = *cis*, *t* = *trans*).

plexierenden Metall-Ionen ist das Porphyrinogen thermodynamisch stabiler als das Pyrrocorphin; in Gegenwart eines komplexierenden Metall-Ions und einer Base jedoch liegt das Gleichgewicht



auf der Seite des Pyrrocorphinats. Die Isolierung des instabilen metallfreien Pyrrocorphinins durch Demetallierung des Magnesium(II)-pyrrocorphinats gelingt deshalb, weil es in diesem speziellen Fall möglich ist, die acidolytische Dekomplexierung *kinetisch kontrolliert* durchzuführen.

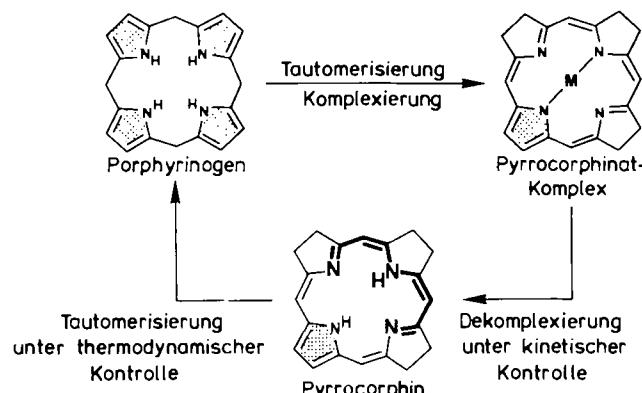


Abb. 16. Ein Porphyrinogen ist in Abwesenheit von Metall-Ionen thermodynamisch stabiler als ein entsprechendes Pyrrocorphin (und Corphin).

Pyrrocorphinat-Komplexe werden in apolarem Medium durch Protonensäuren reversibel zu entsprechenden, UV/VIS-spektroskopisch leicht erkennbaren Corphinat-Komplexen protoniert (vgl. z. B. Abb. 17<sup>[56]</sup>). Die Regioselektivität dieser C-Protonierung geht mit der spezifischen Bildung eines (komplexierten) Chromophorsystems einher, welches im Bereich der fünfgliedrigen Ringe mit dem (komplexierten) Chromophorsystem des Corrins identisch ist. Da das Tautomeriegleichgewicht zwischen einem *metallfreien Pyrrocorphin* und einem *metallfreien Corphin* auf der Seite des Pyrrocorphinins liegt, ist auch das Corphin thermodynamisch weniger stabil als das tautomere Porphyrinogen.

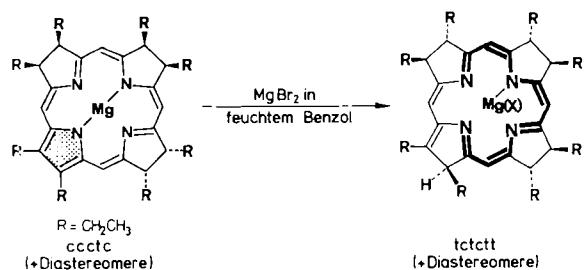


Abb. 17. Pyrrocorphin-Komplexe liegen in protonierendem Medium als Corphin-Komplexe vor [56].

Die experimentelle Verknüpfung des Strukturtyps des Porphyrinogens mit den isomeren hexahydrophosphinoiden Ligandsystemen des Pyrrocorphins und Corphins impliziert eine im Kontext der chemischen Rationalisierung der

Vitamin-B<sub>12</sub>-Struktur wesentliche Einsicht in den thermodynamischen Status des Corrinchromophors: *Innerhalb der Familie der hexahydrophosphinoiden Ligandsysteme entspricht die corphinische (oder corrinische) Anordnung der Chromophordoppelbindungen einer thermodynamisch bevorzugten Anordnung, wenn der Ligand in komplexierter Form vorliegt* (Abb. 18). Der für Vitamin B<sub>12</sub> charakteristische Corrinchromophor ist kein komplexes Strukturelement, das einen entsprechend komplexen Bildungsweg voraussetzt; ganz im Gegenteil, die spezifische Anordnung der Doppelbindungen im Makrocyclus ist in dem Sinne ein sich selbst konstituierender Teil der Vitamin-B<sub>12</sub>-Struktur, als er sich unter strukturgerechten Voraussetzungen spontan bildet.

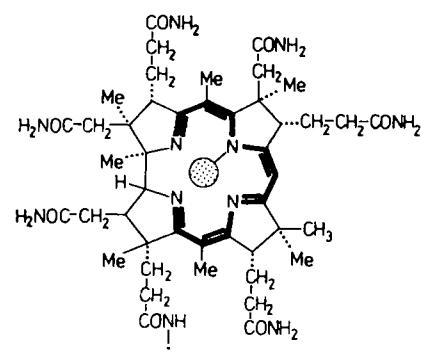


Abb. 18. „Innerhalb der Familie der hexahydrophosphinoiden Ligandsysteme entspricht die corphinische (oder corrinische) Anordnung der Chromophordoppelbindungen einer thermodynamisch bevorzugten Anordnung, wenn der Ligand in komplexierter Form vorliegt.“

Wie würden sich die Doppelbindungen eines tetrapyrroischen Porphyrinogens ohne Komplexierung mit einem Metall-Ion in die thermodynamisch weniger stabile, corphinische Anordnung überführen lassen? Die Biosynthese des Vitamins B<sub>12</sub> präsentiert uns eine Antwort: Durch irreversible elektrophile C-Methylierung je einer peripheren Position der vier Pyrrolringe! Aufgrund brillanter experimenteller Studien in den Laboratorien von *Battersby*<sup>[60, 61]</sup> sowie *Scott* und *G. Müller*<sup>[62]</sup> ist die Sequenz der entscheidenden sechs unter den insgesamt acht biosynthetischen Methylierungsschritten heute bekannt, und aus dieser Sequenz ist zu schließen, daß entlang des Biosynthesewegs Zwischenprodukte auftreten, die den Strukturtypen sowohl den Pyrrocorphins als auch des Corphins angehören<sup>[33, 34, 61]</sup> oder konstitutionell sehr ähnliche Tautomere davon sind (vgl. Abb. 49 in Abschnitt 4). Damit besteht in der Tat eine aus chemischer Sicht interessante Parallele zwischen den beiden Strategien, durch welche die Biosynthese einerseits und die durch Komplexierung erzwungene Porphyrinogen→Pyrrocorphin-Tautomerisierung andererseits den Strukturtyp des tetrapyrroischen Porphyrinogens in den thermodynamisch weniger stabilen Chromophortyp eines Corphins umwandeln.

Daß C-Protonierung und elektrophile C-Methylierung isoelektronische Prozesse sind, ist nicht nur klassifikatorisch von Belang, sondern findet in der Realität der Chemie der Pyrrocorphine eine Entsprechung: Magnesium(II)-, Zink(II)- oder auch Nickel(II)-pyrrocorphinat-Komplexe werden durch Methyliodid regioselektiv an der Peripherie

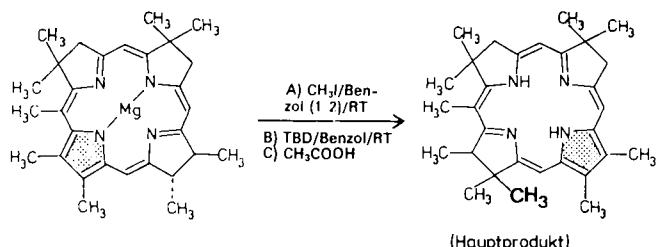


Abb. 19. Peripherie C-Methylierung eines Magnesium-pyrrocophinats [67] (vgl. C. Leumann [65]).

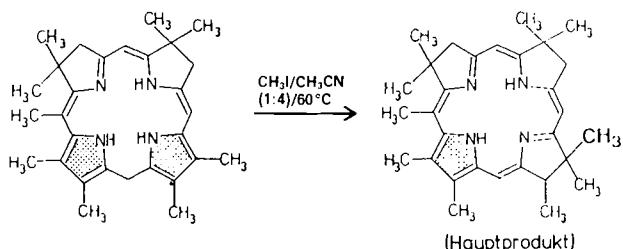


Abb. 20. Biomimetische C-Methylierung eines metallfreien, dipyrrrolischen Pyrrocophin-Tautomers [67] (vgl. C. Leumann [65]).

des pyrrolischen Ringes zu entsprechenden Corphinat-Komplexen C-methyliert<sup>[56, 63-65]</sup>. Pyrrocophinat haben sich somit als der Substrattyp entpuppt, welcher die (lange gesuchte<sup>[39, 66]</sup>) *biomimetische C-Methylierung* auf dem Wege der Synthese von porphinoïden Systemen mit corrinoidem Ligandchromophor ermöglicht. Abbildung 19 illustriert am Beispiel eines synthetischen Modell-Pyrrocophinats mit einer Methylgruppe in *meso*-Stellung zwischen den Ringen A und D den Einfluß dieser Methylgruppe auf den Verlauf der peripheren C-Methylierung<sup>[32, 65, 67]</sup>. Während dieser Arbeiten hat sich überdies gezeigt, daß Pyrro-

metisch C-methylieren; Abbildung 20 zeigt eine derartige Methylierung am synthetischen Modell eines Chromophortyps, von dem man annimmt, daß er entlang des Biosyntheseweges zur Cobyräure vorkommt<sup>[69]</sup>. Allen bisher mit Erfolg geprüften Chromophortypen ist gemeinsam, daß in ihnen zwei dem  $\pi$ -System angehörige (NH)-Elektronenpaare in vinylog-hydrazinischer (d. h. potentiell destabilisierender) Konjugation zueinander stehen und diese Beziehung durch C-Methylierung sich in eine vinamidinische (d. h. stabilisierende) Konjugation wandelt, in welcher ein (NH)-Elektronenpaar mit einer elektrophilen Ketimin-gruppierung linear konjugiert. Dieses Argument ermöglicht eine Interpretation des Reaktionsverlaufs sowie eine Voraussage der Regioselektivität. Abbildung 21 illustriert dies in abstrahierender Form<sup>[67]</sup>.

### 3.2. Der Corrinring: seine gegenüber dem Corphinring verringerte Größe

Im Zusammenhang mit den Versuchen zur Auffindung einer Porphyrinogen $\rightarrow$ Pyrrocophin-Umwandlung in Gegenwart von Nickel(II)-Salzen haben zwei ursprünglich zum Zwecke der Konstitutionsbestätigung und Konfigurationsermittlung angestellte, durch C. Kratky (Institut für Physikalische Chemie, Universität Graz) ausgeführte Röntgenstrukturanalysen von zwei diastereomeren Nickel(II)-hexahydroporphinaten das unerwartete Phänomen einer konformationellen Kopplung der hydrophyrrolischen Ringe dieser Komplexe aufgedeckt<sup>[52]</sup>. Nachdem die Existenz des Phänomens an zwei diastereomeren Nickel(II)-isobacteriochlorinaten bekannter Struktur bestätigt werden konnte<sup>[70]</sup>, haben wir diese Spur in enger Zusammenarbeit mit C. Kratky systematisch verfolgt und sind dabei auf ex-

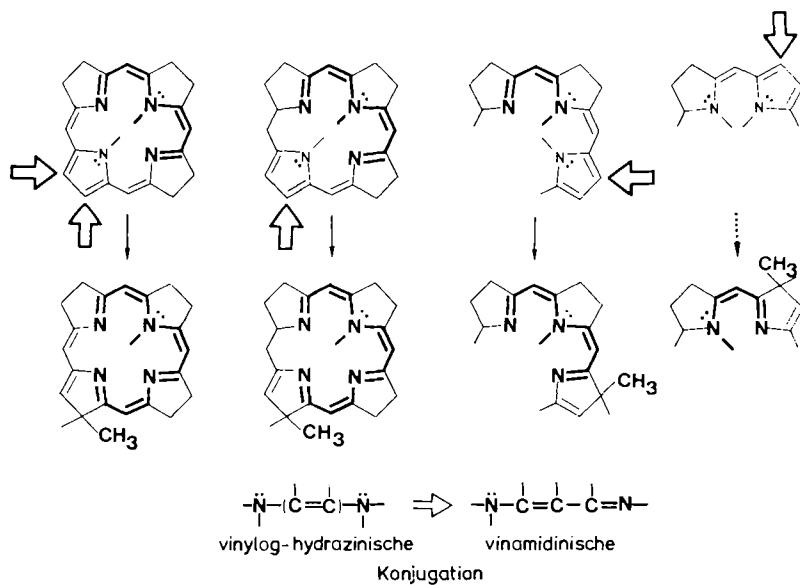


Abb. 21. Konstitutionelle Kriterien zur Regioselektivität der C-Methylierung von pyrrolisch-vinamidinischen Chromophorsystemen [67].

corphinate zwar die reaktivsten, aber nicht unbedingt die einzigen Substrattypen der biomimetischen C-Methylierung sind. Generell lassen sich Systeme mit nicht makrocyclisch durchkonjugiertem, gemischt pyrrolisch-vinamidinischen Chromophor mit hoher Regioselektivität biomim-

perimentelle Daten und Einsichten gestoßen, welche für die Chemie hydrophyrroïder Metallkomplexe von genereller Bedeutung sind<sup>[59]</sup>. Im besonderen meinen wir, daß diese Einsichten auch zu einem vertieften Verständnis der Vitamin-B<sub>12</sub>-Struktur beitragen.

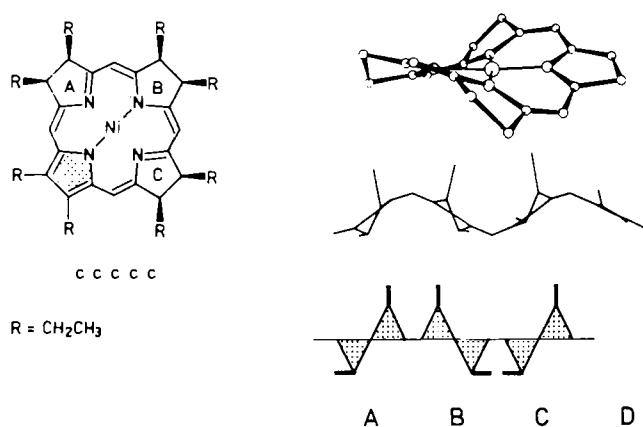


Abb. 22. Ergebnisse der Röntgenstrukturanalyse von Nickel(II)-cccc-octaethyl-pyrrocorphinat (C. Kratky et al. [59]). Sattelkonformation des Ligandsystems [71] und konformationelle Kopplung der hydroxypyrrolischen Ringe.

Abbildung 22 zeigt die röntgenanalytisch bestimmte Kristallstruktur des Nickel(II)-cccc-octaethyl-pyrrocorphinats, wie sie für sämtliche Kristallstrukturen von tetra- und hexahydroporphinoiden Nickel(II)-Komplexen charakteristisch ist<sup>[55, 59]</sup>. Das Ligandsystem des planar tetrakoordinierten, diamagnetischen Nickel(II)-Komplexes ist nicht planar, sondern sattelförmig in ungefährer  $S_4$ -Symmetrie deformiert. Die vier *meso*-Kohlenstoffatome liegen um durchschnittlich je 0.74 Å alternierend oberhalb und unterhalb einer im wesentlichen die vier Stickstoffzentren und das metallische Koordinationszentrum enthaltenden Äquatorebene. Die drei hydroxypyrrolischen Fünfringe weisen Halbsesselkonformation auf, wodurch den peripheren Substituenten dieser Ringe quasi-äquatoriale und quasi-axiale Lagen zukommen, wie dies die Zylinderprojektion<sup>[71]</sup> der Struktur anschaulich zeigt. Die drei Halbsessel

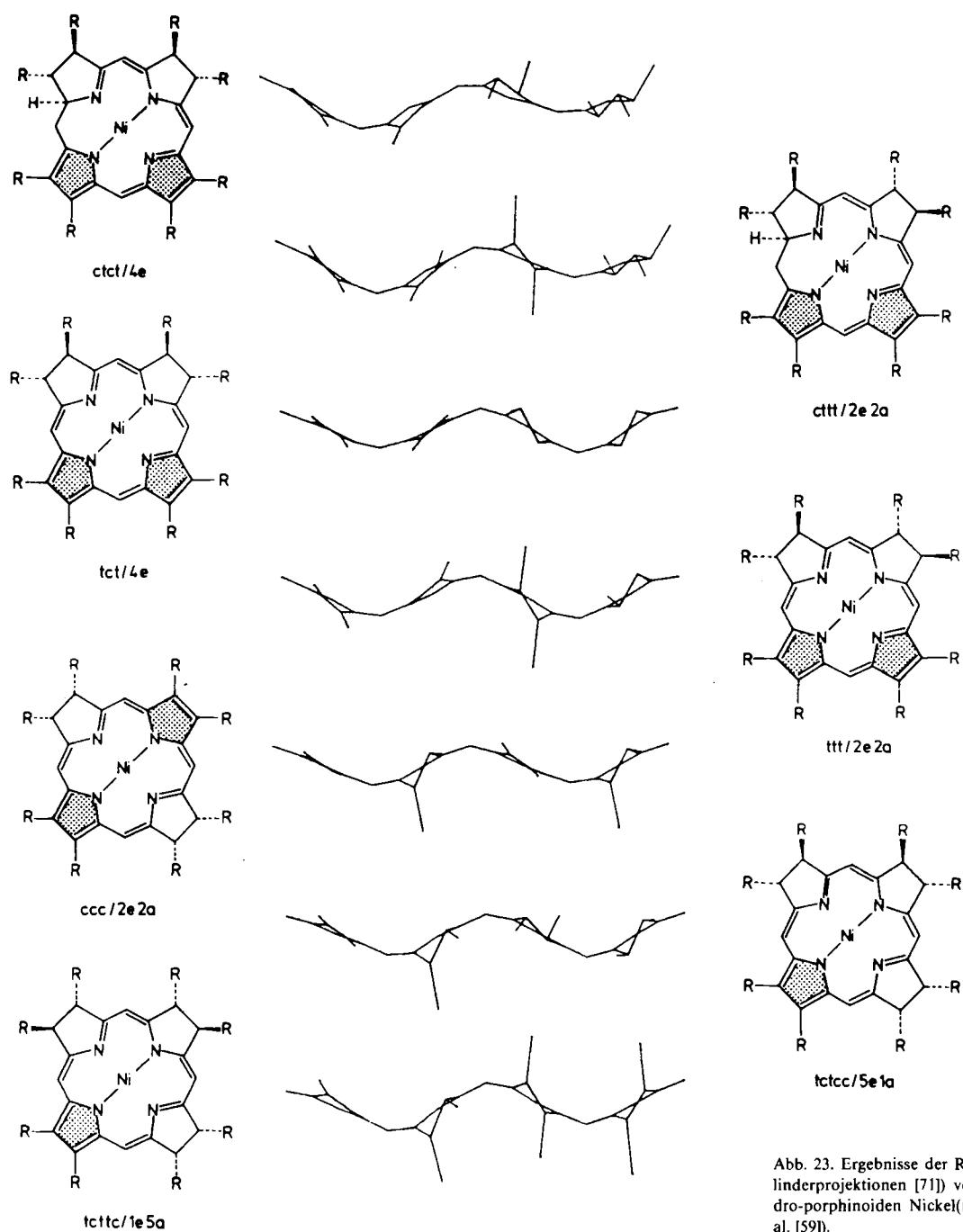


Abb. 23. Ergebnisse der Röntgenstrukturanalysen (Zylinderprojektionen [71]) von hexahydro- und tetrahydro-porphyrinoiden Nickel(II)-Komplexen (C. Kratky et al. [59]).

sind in dem Sinne konformationell miteinander gekoppelt, daß der Auslenkungssinn ihrer peripheren CC-Bindungen alterniert und der Wellenform der Sattelperipherie folgt (W-Konformation des Halbsessel-Ensembles<sup>[59]</sup>, vgl. Abbildung 22 und 29).

Das Phänomen der Sattelbildung des Ligandsystems ist keineswegs etwa eine Folge von Kristallpackungsfaktoren. Dies dokumentiert Abbildung 23, in welcher die Zylinderprojektionen der Kristallstrukturen von Nickel(II)-pyrrocophinaten, hierzu strukturisomeren Hexahydro-porphinaten, Isobacteriochlorinaten sowie von einem Nickel(II)-bacteriochlorinat einander gegenübergestellt sind<sup>[59]</sup>. Die Sattelkonformation ist auch nicht eine intrinsische Eigenschaft der Liganden, sondern eine Folge von deren Koordination an das Zentral-Ion, wie die Röntgenstrukturdaten eines metallfreien Octaethyl-pyrrocophins und zweier Octaethyl-isobacteriochlorine zeigen<sup>[59]</sup>. Für das Nickel(II)-*cccc*-octaethyl-pyrrocophinat ist nachgewiesen, daß auch in Lösung ( $\text{CS}_2$ ) das Ligandsystem  $S_4$ -artig deformiert vorliegt; die mit der Sattelkonformation einhergehende, konformationelle Heterotropie von konstitutionell homotopen *meso*-Vinylprotonen ist im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum unterhalb  $-40^\circ\text{C}$  beobachtbar<sup>[55]</sup>.

Die Sattelbildung von Liganden ist röntgenstrukturanalytisch erstmals von E. F. Meyer<sup>[72]</sup> an einer der beiden dimorphen Formen des Nickel(II)-octaethyl-porphinats beobachtet, von Hoard<sup>[73]</sup> an jenem Beispiel erstmals interpretiert und in neuerer Zeit hauptsächlich auch von Ibers et al.<sup>[74]</sup> an Nickel(II)-di- und -tetrahydro-porphinaten eingehend studiert worden. Aus den Daten von Ibers und von uns geht klar die Korrelation hervor, daß zunehmende Steilheit des Sattels mit abnehmender ( $\text{Ni}-\text{N}$ )-Bindungslänge einhergeht. Dies entspricht der Vorstellung von einem Nickel(II)-Ion, das sich im Modus der quadratisch-planaren Komplexierung dadurch elektronisch abzusättigen versucht, daß es die vier Stickstoffzentren in der Koordinationsebene näher zu sich zieht und damit die Bindungsstärke erhöht. Das Ligandsystem, insbesondere das hexahydroporphinoide mit seiner gegenüber dem Porphin-system erhöhten Flexibilität, toleriert diesen Vorgang, indem es durch Sattelbildung den inneren Koordinationsraum verringert. Erhöhung der Koordinations-Bindungsenergie und Zunahme der Spannungsenergie im Ligandsystem halten sich dabei die Waage.

Das in Abbildung 24 dargestellte, formalgeometrische Modell macht den Vorgang der Sattelbildung anschaulich<sup>[75]</sup>: Coplanare konzentrische Kreise konstanten Umfanges deformieren sich unter Bildung von Sattelflächen zunehmender Steilheit bei gleichzeitig zunehmender Annäherung vier äquidistanter Punkte (die vier Stickstoffzentren vertretend) an das ursprüngliche Kreiszentrums (das Koordinationszentrum vertretend) unter Verbleib in der ursprünglichen, gemeinsamen Ebene.

Eindrücklich wird der Zusammenhang zwischen der Höhe des Sattels und der Metall/Stickstoff-Bindungslänge durch die Strukturdaten der Pyrrocophinat-Komplexe von Nickel(II), Cobalt(II) und Kupfer(II) dokumentiert (Abb. 25). Die Gegenläufigkeit von Steilheit des Sattels und durchschnittlicher Länge der jeweils vier MN-Bindungen ist augenfällig und deshalb signifikant, weil der Chromophor in allen drei Komplexen übereinstimmt. Dabei muß in unserem Zusammenhang vor allem auch der Be-

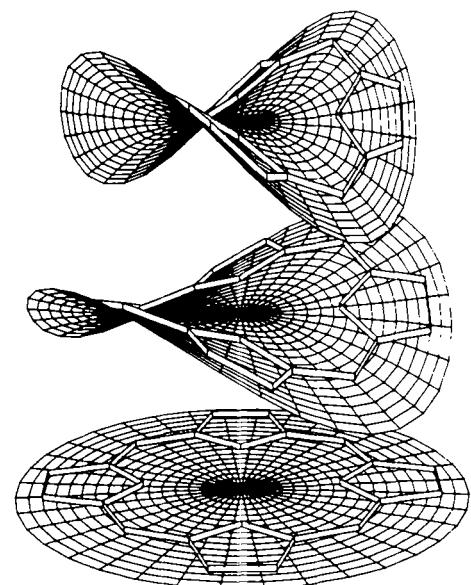


Abb. 24. Geometrisches Modell der Sattelbildung der Ligandperipherie hydrophosphinoider Nickel(II)-Komplexe durch Nickel(II)-induzierte Kontraktion des inneren Koordinationsraumes (C. Kratky et al. [59], vgl. [75]).

fund interessieren, daß der Pyridinatocobalt(II)-pyrrocophinat-Komplex trotz seines zusätzlichen axialen Liganden noch deutliche Sattelbildung zeigt<sup>[56, 59]</sup>.

Nach sämtlichen uns heute vorliegenden Strukturdaten ist das (quadratisch-planar komplexierte) Nickel(II)-Ion (und ähnlich das Cobalt(II)-Ion) bezüglich seines räumlichen Koordinationsanspruches für den Koordinations-

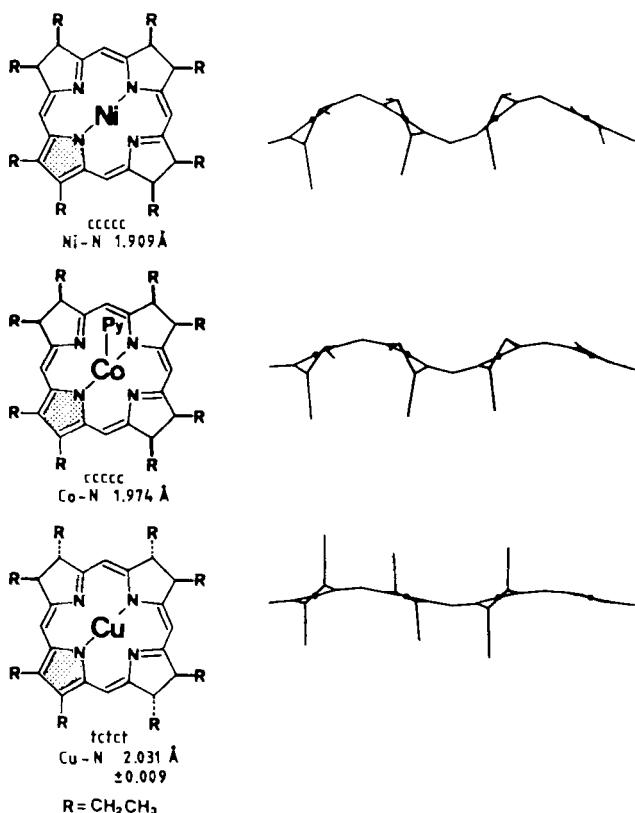


Abb. 25. Zunehmende Steilheit des Sattels der Ligandperipherie von Pyrrocophinaten geht mit abnehmender Metall/Stickstoff-Bindungslänge einher [56, 59]. Py im Cobalt-Komplex bedeutet Pyridin; Co-N(Py) 2.161 Å; Co befindet sich 0.09 Å oberhalb der Ebene durch die vier N-Atome.

raum hydroporphinoider Ligandsysteme zu klein. Der Koordinationsraum corrinoider Liganden ist hingegen kleiner und scheint, wie z. B. die Röntgenstrukturdaten in Abbildung 26 wiederum augenfällig demonstrieren, dem Anspruch des Nickel(II)-Ions weitgehend zu entsprechen. Die beiden gegenübergestellten Komplexe weisen das gleiche Chromophorsystem auf; sie unterscheiden sich einzig in der Größe ihres Koordinationsraumes. Beim (tetradehydro)corrinoiden Komplex ist kaum eine Sattelbildung erkennbar, während diese beim hexahydroporphinoiden Vergleichskomplex beträchtlich ist. Der Durchschnitt der vier NiN-Bindungslängen des corrinoiden Komplexes liegt unterhalb des statistischen Werts ( $1.88 \text{ \AA}^{(59)}$ ) von NiN-Bindungslängen quadratisch-planar koordinierter Nickel(II)-Komplexe, während der Durchschnitt der vier NiN-Bindungslängen aller untersuchten hydroporphinoiden Nickel(II)-Komplexe über diesem Wert liegt. Der entsprechende Wert eines synthetischen Nickel(II)-corrinat-Komplexes<sup>[76]</sup> beträgt  $1.874 \text{ \AA}^{(77)}$ .

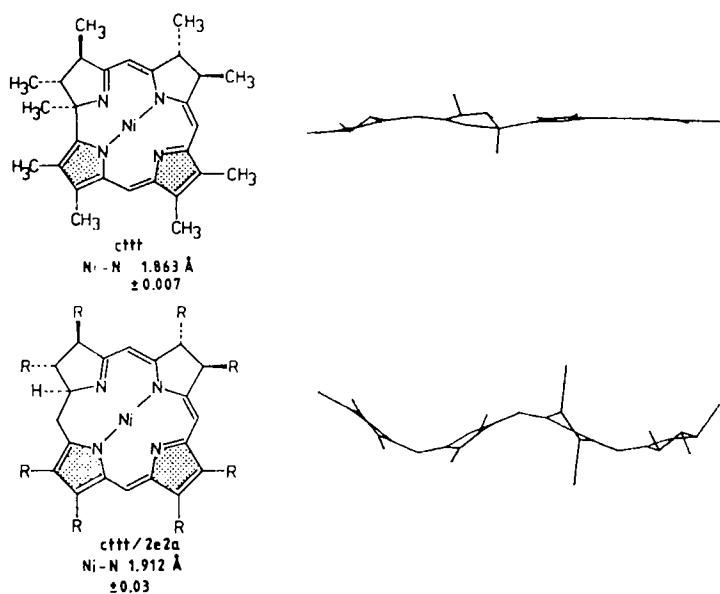


Abb. 26. Das Ligandsystem eines corrinoiden Nickel(II)-Komplexes zeigt keine Sattelbildung [50, 59]. R = Ethyl.

Wenn die Interpretation der beobachteten Strukturdaten hydroporphinoider und corrinoider Komplexe mit ihren thermodynamischen Implikationen korrekt ist, so steht zu erwarten, daß ein corphinoider Nickel(II)-Komplex sich in einen corrinoiden Komplex umlagert, falls ihm hierzu ein Reaktionsweg zur Verfügung steht. So ein Fall liegt im Grunde bei dem bereits in Abschnitt 2 erörterten Biosynthesemodell der Dihydrocorphinol-Corrin-Umwandlung vor (siehe Abb. 8). In einer der Durchführungsvarianten (Abb. 27) gehen die kristallinen Komplexe von sowohl Nickel(II) als auch Dicyano-cobalt(III) beim Schmelzen unter Ringkontraktion in die entsprechenden 19-Acetyl-corrin-Komplexe über. Wiewohl schon die Bindungsenergie-Bilanz der Veränderung der funktionellen Gruppen zugunsten der Produktbildung liegen dürfte, stellen die beiden Ringkontraktionen eine passende chemische Illustration der thermodynamischen Interpretation der strukturellen Daten dar<sup>[78]</sup>.

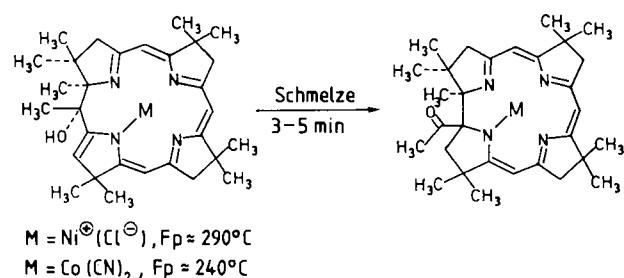


Abb. 27. Thermisch induzierte Ringkontraktion von Komplexen mit corphinoidem Ligandsystem zu entsprechenden Corrinxkomplexen (Rasetti et al. [30], vgl. auch Abb. 8).

Wie die Konstitution des chromophoren Systems des Corrinliganden, so erweist sich auch die spezifische Ringgröße des komplexierten Corrinringes in Relation zu natürlichen hydroporphinoiden Bezugsstrukturen als ein thermodynamisch bevorzugtes Strukturelement. Der Koordinationsraum des (ringverengten) Corrinliganden entspricht dem räumlichen Koordinationsoptimum von Metall-Ionen wie Nickel(II) oder Cobalt(II) besser als der (zu große) Koordinationsraum des Corphinkomplexen (Abb. 28). Ungeachtet der Bedeutung, welche der spezifischen Größe des Corrinringes für die Funktionsoptimiertheit der Vitamin-B<sub>12</sub>-Struktur zukommen mag (vgl. Abschnitt 5), ist zweifellos die für die Komplexierung günstige Ringgröße für die Leichtigkeit maßgebend, mit welcher der corrinoiden Strukturtyp sich bildet; die Existenz eines guten Teils der im Spektrum der Corrinbildungswegs (Abb. 11) aufgeführten Zugänge dürfte damit zusammenhängen.

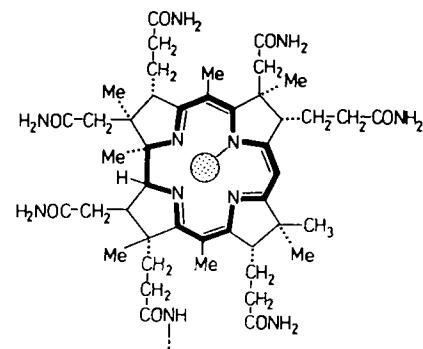


Abb. 28. Von der Koordination des Metall-Ions durch das makrocyclische Ligandsystem her gesehen, sind Corrinxkomplexe von Nickel(II) und Cobalt(II) thermodynamisch stabiler als entsprechende Corphinkomplexe.

Wenn die Sattelbildung des Liganden die Koordination verstärkt und somit die Stabilisierung eines hydroporphinoiden Nickel(II)-Komplexes ermöglicht, so muß die konformationelle Kopplung des Halbsessel-Ensembles der hydroxyprolischen Ringe in der dem Sattel parallel laufenden W-Form insoweit die energetisch bevorzugte Konformation sein, als sie ein Maximum an Kontraktion des Koordinationsraumes ermöglicht. Wenn dies zutrifft, so muß im Falle eines konstitutionell symmetrischen Pyrrocophinats von den drei Diastereomeren mit *trans*-Anordnung aller vicinaler Substituenten (tttt, ttct und tcct, vgl. Abb. 15) das tcct-Diastereomer das thermodynamisch stabilste sein, denn in der W-Konformation des Ring-Ensembles ist die

Konformation aller Ringsubstituenten dann einheitlich quasi-äquatorial (oder einheitlich quasi-axial), wenn diese Substituenten die *tctct*-Konfiguration aufweisen (vgl. Abb. 29). Es liegen mehrere experimentelle Befunde vor, welche diese höchst bemerkenswerte Kontrolle der Konfiguration der Substituenten der Ligandperipherie durch das zentrale Nickel(II)-Ion bestätigen und dadurch indirekt die Kohärenz des gesamten Interpretations-Netzwerkes belegen. Nachstehend sind zwei dieser Experimente kurz erörtert.

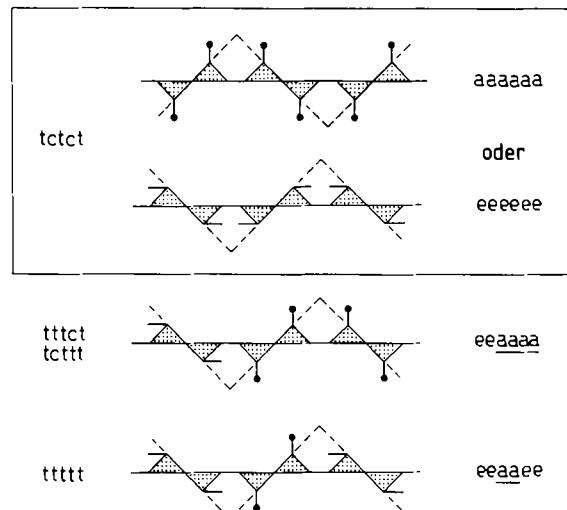
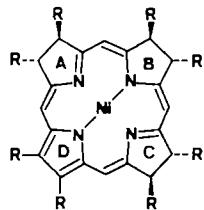


Abb. 29. Als Folge der konformationellen Kopplung der hydroxypropylidene Ringe ist bei Nickel(II)-pyrrocorphinen die *tctct*-Konfiguration der Substituenten an der Ligandperipherie von allen Möglichkeiten die thermodynamisch stabilste. R = Ethyl.

In äquilibrierten Gemischen von Octaethyl-pyrrocorphin oder seinen Metallkomplexen sollten die drei Diastereomere *tttt*, *tttct*<sup>[79]</sup> und *tctct* im statistischen Verhältnis von 1:2:1 vorliegen, denn im Gegensatz zu Substituenten in Vicinalstellung üben Substituenten, die benachbarten Ringen angehören und eine gemeinsame *meso*-Stellung flankieren, keinen sterischen Einfluß aufeinander aus. Dies wurde bei Porphyrinogen-→Pyrrocorphin-Tautomerisierungsexperimenten mit eingeschobener Äquilibrierungsstufe im wesentlichen auch tatsächlich beobachtet (vgl. Abb. 15). Abbildung 30 zeigt hingegen das Ergebnis eines Experiments<sup>[80]</sup>, in welchem reines *ttct*-Diastereomer<sup>[56]</sup> von Nickel(II)-octaethyl-pyrrocorphinat der (via CC-Doppelprotonierung verlaufenden) konfigurativen Äquilibrierung unterworfen wurde: Das HPL-Chromatogramm zeigt, daß das *tctct*-Diastereomer zu 87% vorherrscht. Das analoge Experiment mit dem Palladium(II)-Komplex führte zu einem Produktgemisch, in welchem das *tctct*-Diastereomer weniger überwiegt; dies ist verständlich, ist doch vom „größeren“ Palladium(II)-Ion zu erwarten, daß es, wenn überhaupt, eine schwächere Sattelbildung des Liganden induziert<sup>[56, 57, 59]</sup>.

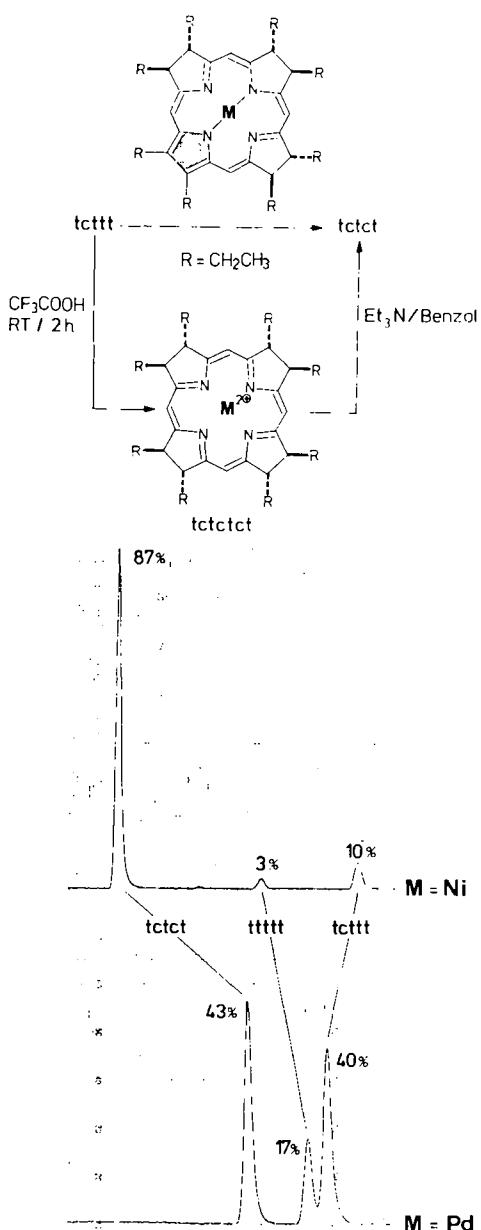


Abb. 30. Säurekatalysierte Isomerisierung des Nickel(II)-*tcttt*-octaethyl-pyrrocorphinats zum *tctct*-Diastereomer [59] (R. Waditschaka [56]).

Das andere Experiment betrifft das kürzlich entdeckte Coenzym F430 aus methanogenen Bakterien<sup>[81]</sup>, dessen corphinoide Struktur in unserem Laboratorium mit *Pfaltz* und *Jaun* in Zusammenarbeit mit *Thauer* (Marburg) aufgeklärt wurde<sup>[82]</sup>. Von diesem Coenzym war bekannt, daß es durch Extraktion aus der Bakterienmasse bei erhöhter Temperatur strukturell verändert wird, hingegen eine Extraktion bei 0°C in Gegenwart von neutralen Salzen unverändert übersteht<sup>[83]</sup>. Die Untersuchung des Phänomens ergab das in Abbildung 31 dargestellte Ergebnis<sup>[84]</sup>: Reines Coenzym F430 wird beim Erhitzen in neutraler Pufferlösung zu einem ternären Substanzgemisch äquilibriert, in welchem das im Ring C doppelt epimerisierte Diastereomer des natürlichen Coenzyms zu einem Anteil von 88% vorherrscht. Modellbetrachtungen verlangen (sterische Behinderung der quasi-äquatorialen Lage der Propionsäurekette durch die benachbarte Carbonylgruppe) und <sup>1</sup>H-NMR-Analysen bestätigen, daß die beiden von der Doppelepimerisierung betroffenen Ring-C-Substituenten so-

wohl im natürlichen Coenzym als auch in seinem 12-*epi*-13-*epi*-Diastereomer die quasi-diaxiale Konformation einnehmen, was eine durchaus ungewöhnliche Situation ist. Die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie weist aber auch nach, daß die im natürlichen Coenzym vorliegende Ensemble-Konformation der hydropyrrolischen Fünfringe die für hydroporphinoiden Nickel(II)-Komplexe aufgestellte Regel von der Bevorzugung der W-Form klar verletzt, und zwar deshalb, weil es den beiden Ring-C-Substituenten (aus erwähnten sterischen Gründen) verwehrt ist, die quasi-diäquatoriale Lage einzunehmen. Die Doppelepimerisierung dieser beiden Substituenten löst das Dilemma: Sie ist von einem Umklappen des Ring-C-Halbsessels begleitet, wodurch die obligate quasi-diaxiale Konformation der Ring-C-Substituenten erhalten bleibt und sich gleichzeitig die W-Konformation des Ring-Ensembles bildet.

Im Vitamin-B<sub>12</sub>-Molekül erstreckt sich ein Nucleotidligand an der Unterseite der Corrinbene in einem 19gliedrigen Ring von Cobalt über die Bausteine 5,6-Dimethylbenzimidazol,  $\alpha$ -D-Ribose-3-phosphat und  $\beta$ -L-Amino-2-propanol zur Carboxyfunktion der Propionsäureseitenkette des Ringes D<sup>[85]</sup>. An der Unterseite des Vitamin-B<sub>12</sub>-Moleküls gibt es an jedem der vier hydropyrrolischen Fünfringe eine konstitutionell analoge Propionsäureamid-Seitenkette; insofern ist die spezifische Haftung der Nucleotidkette am Ring D ein Strukturelement, für dessen selektive Entstehung man eine entsprechende Instruktion von außen zu erwarten hat. In der Tat war seinerzeit bei der Planung der chemischen Vitamin-B<sub>12</sub>-Synthese in beiden beteiligten Laboratorien von Anfang an klar gewesen, daß diese besondere Carboxyfunktion am Ring D (=f-Carboxyfunktion) über die gesamte Synthese hinweg

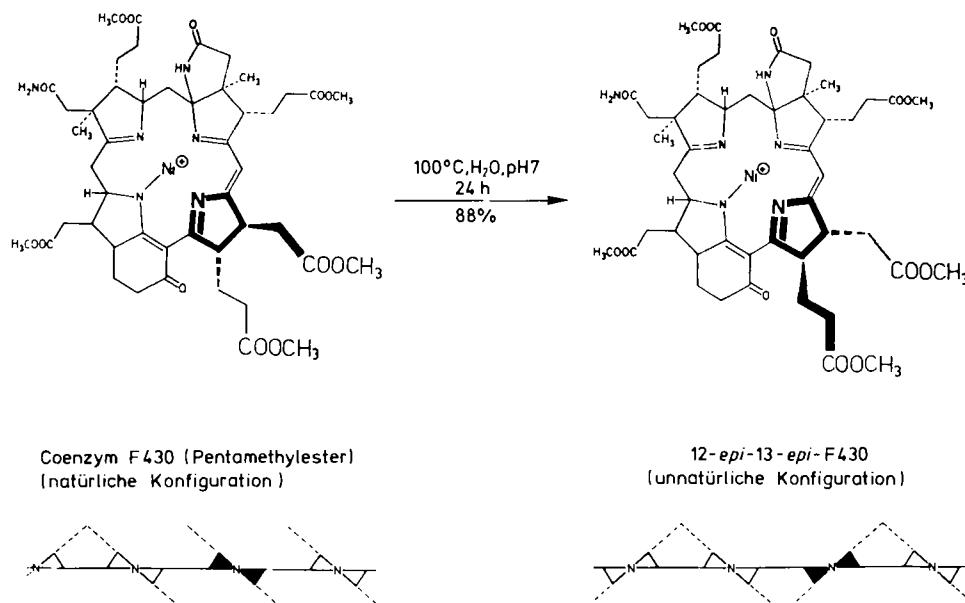


Abb. 31. Die Di-epimerisierung von Coenzym F430 an der Peripherie des Ringes C ist eine Folge der Kontraktion des corphinoiden Koordinationsraumes durch das Nickel(II)-Ion (A. Pfaltz et al. [84]).

Aus der Sicht obiger Interpretation ist die konfigurative Instabilität der Ligandperipherie des Coenzymes F430 ein hervorragendes Beispiel der Bedeutung des räumlichen Koordinationsanspruches des Zentral-Ions für die räumlichen Belange an der Peripherie eines hydroporphinoiden Ligandsystems.

### 3.3. Der Nucleotidligand: seine spezifische Haftung am Ring D des Corrinliganden

Die Erfahrung, wonach sowohl die spezifische A/D-Ringverknüpfung des Corrinsystems als auch die charakteristische Anordnung der Chromophordoppelbindungen des Vitamins B<sub>12</sub> thermodynamisch begünstigte Strukturlemente sind, die unter strukturgerechten Voraussetzungen weitgehend selbstkonstituierend sich bilden, hat uns seinerzeit beflogen. Ansonsten hätten wir es wohl kaum gewagt, Zeit und Aufwand in eine Frage wie die in diesem Abschnitt behandelte zu investieren.

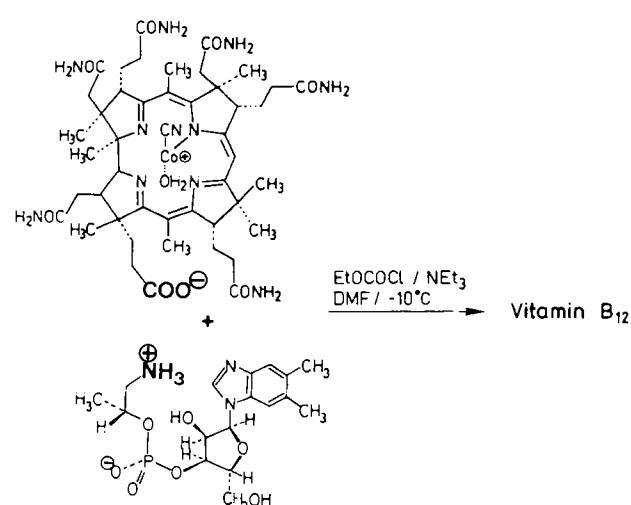


Abb. 32. Umwandlung von Cobyrnate in Vitamin B<sub>12</sub> in der chemischen Partial- [86] und Total-Synthese [18].

in einer gegenüber den anderen sechs Carboxyfunktionen konstitutionell differenzierten Form vorliegen muß (in Form des Nitrils, vgl. Abb. 4), um schließlich zur Cobyrinsäure gelangen zu können, welche als einzige vernünftige Zwischenstation auf dem Wege zum Vitamin B<sub>12</sub> in Betracht kommt (vgl. Abb. 32 und <sup>[86]</sup>). In einem entsprechend undifferenzierten Derivat, z. B. dem Cobyrinsäureheptamethylester („Cobester“), würde die f-Carboxyfunktion durch Reaktion mit einem externen Nucleophil nicht mehr selektiv anzugreifen sein; die Richtigkeit dieser Erwartung ließ sich später z. B. durch den Verlauf der partiellen Ammonolyse von Cobester<sup>[87]</sup> experimentell illustrieren (vgl. Abb. 33).

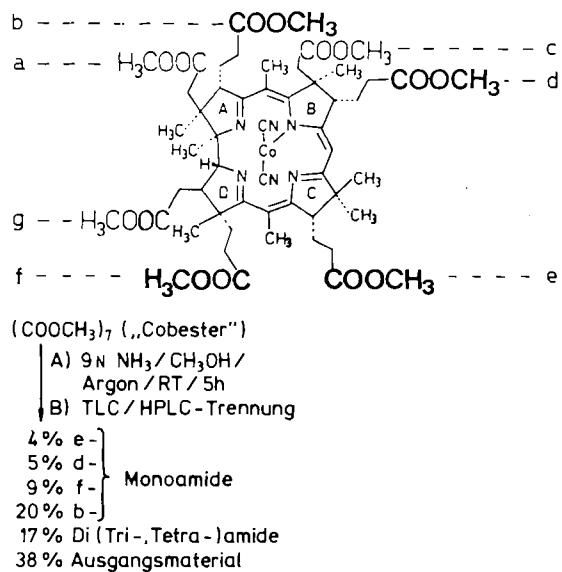


Abb. 33. Produktgemisch aus der partiellen Ammonolyse von Cobyrinsäureheptamethylester („Cobester“) (H. Maag [87]).

Die veränderte Attitüde gegenüber der Vitamin-B<sub>12</sub>-Struktur hat uns an eine Frage denken lassen, die seinerzeit bei der Planung der Vitamin-B<sub>12</sub>-Synthese (leider) völlig außerhalb unseres Gesichtsfeldes gelegen hatte: *Ist vielleicht auch die spezifische Haftung des Nucleotidliganden am Ring D ein potentiell sich selbst konstituierendes Strukturelement des Vitamins B<sub>12</sub>?*

Hat man erst einmal diese Frage gestellt, so erkennt man leicht eine einzigartige Möglichkeit, warum und wie die Nucleotidkette sich selektiv an die f-Carboxyfunktion anknüpfen könnte, ohne daß diese in anderer Form als alle anderen Carboxyfunktionen vorliegen muß. Abbildung 34 erläutert dies.

Gegeben sei eine Lösung des freien Nucleotidbausteins und eines geeignet aktivierten (nicht-differenzierten) Cobyrinsäurederivats, in welcher sich (reversibel) ein Gleichgewicht zwischen Komponenten zweier Paare isomerer Cobalt/Nucleotid-Komplexe einstellt. In einem der Paare ist die nucleotidische NH<sub>2</sub>-Gruppe entweder oberhalb oder unterhalb der Corrinebene an das Cobalt komplexiert, im anderen Paar (vgl. Abb. 34) ist das freie Stickstoffatom von Benzimidazol das komplexierende Ligandenzentrum. Während das erste Paar keine Möglichkeiten zu intramolekularen Reaktionen hat, ist dies bei dem am Imidazol-Stickstoff komplexierten Paar sehr wohl der Fall: Im Unterseiten-Komplex steht die freie NH<sub>2</sub>-Gruppe der Nucleotidkette in einer 19gliedrigen präcyclischen Beziehung zu jeder der vier Propionsäure-Carboxyfunktionen; grundsätzlich besteht die Möglichkeit einer intramolekularen Amidbildung mit jeder von diesen. Analoge (aber 18gliedrige) Beziehungen existieren im Oberseiten-Komplex mit den drei Essigsäure-Carboxyfunktionen.

Unterstellt man der Vitamin-B<sub>12</sub>-Struktur, daß der natürliche, d. h. an der f-Carboxyfunktion haftende Nucleotidring unter den insgesamt vier (bzw. sieben) konstitutionell

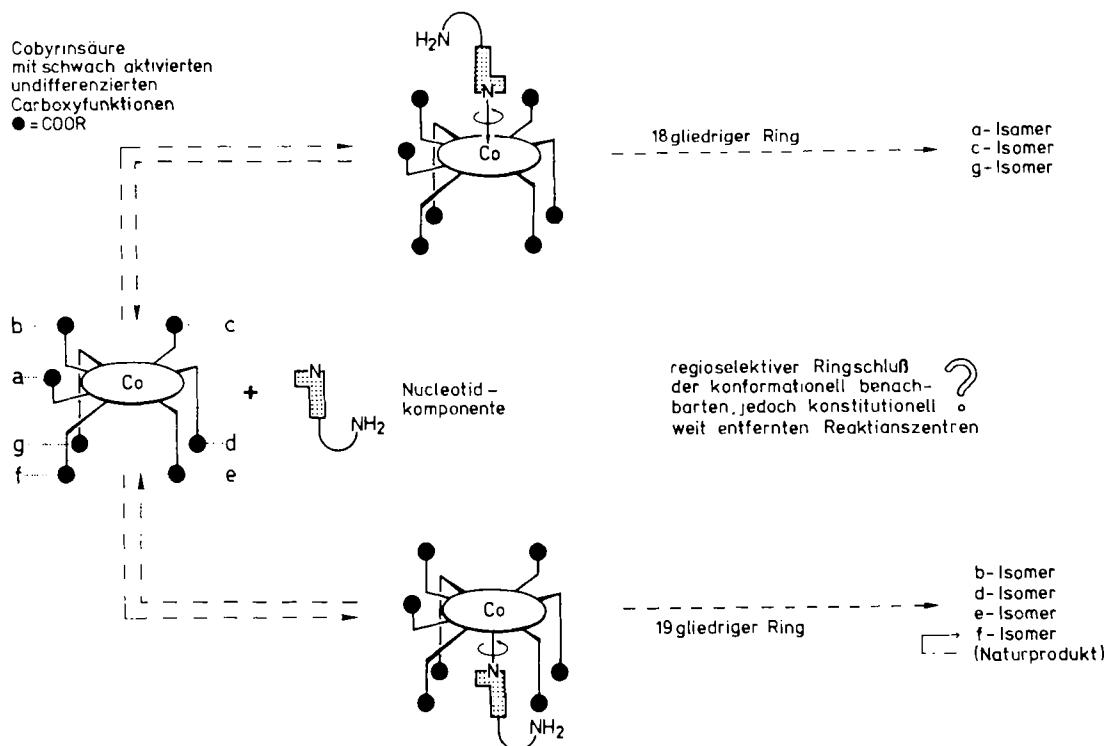


Abb. 34. Arbeitshypothese zur Nucleotidierung von Cobyrinsäurederivaten mit undifferenzierten Carboxyfunktionen.

möglichen Nucleotidringen der thermodynamisch stabilste ist und unterstellt man ferner, daß dieses Stabilitätsmaximum durch ein Konformationsoptimum entlang der Kette des 19gliedrigen Nucleotidringes bedingt ist, so sollte die von der f-Propionsäurekette und der Nucleotidkette im präcyclischen Komplex eingenommene Konformation jener im entsprechenden cyclisierten Komplex ähnlich sein; die nucleotidische  $\text{NH}_2$ -Gruppe und die f-Carboxyfunktion müßten statistisch räumlich benachbart liegen (Abb. 35), und die thermodynamische Bevorzugung des natürlichen Nucleotidringes könnte sich in der Kinetik seiner Bildung aus dem präcyclischen Komplex widerspiegeln. Allerdings, um eine derartige durch konformationelle Assistenz zustandekommende Selektivität in der Amidbildung experimentell gegebenenfalls beobachten zu können, ist eine speziell ausgewogene Aktivierung der (insgesamt sieben) Carboxygruppen unbedingte Voraussetzung: Diese Aktivierung muß einerseits gerade stark genug sein, damit eine *intramolekular* und konformationell begünstigte Amidbildung noch abläuft, sie muß zugleich aber auch schwach genug sein, damit *intermolekulare* (und damit unselektive) Amidbildungen keine Chance haben.

Das Experiment hat diese Prognosen in einem uns überraschenden Ausmaß bestätigt (vgl. Abb. 36-39)<sup>[88]</sup>. Da die Arbeit noch unpubliziert ist, sei sie hier in etwas größerem Detail erörtert.

Die Frage nach der geeigneten Form der Aktivierung für die sieben (nicht zu differenzierenden) Carboxyfunktionen der Cobyrinsäure ließ sich auf Anhieb durch Verwendung des Cobyrinsäure-heptakis(cyanmethyl)esters<sup>[89]</sup> beantworten, nachdem zuvor festgestellt worden war, daß die Reaktivität des simplen Heptamethylesters nicht genügt. Als re-

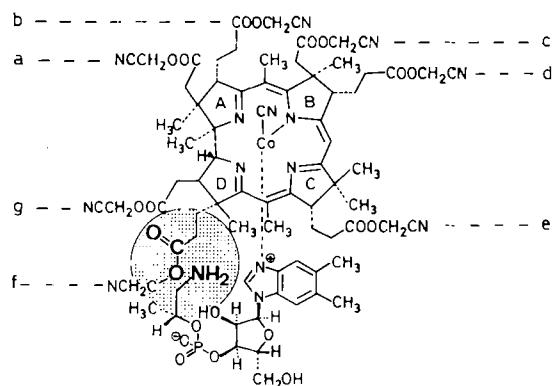


Abb. 35. Reagiert die Aminogruppe der Nucleotidkomponente in diesem Komplex des Cobyrinsäure-heptakis(cyanmethyl)esters am raschesten mit der f-Carboxyfunktion?

aktive (das heißt austauschfähige) Form des Cobalt(III)-Koordinationszentrums hat sich die Acetato-cyano-Form bewährt, die (als  $\alpha$ -/  $\beta$ -Diastereomerengemisch) aus der austauschtragen Dicyano-cobalt(III)-Form durch Behandlung mit Essigsäure erhalten wird. In einer späteren Phase der Arbeiten ist erkannt worden, daß die beiden Diastereomere gerade noch stabil genug sind, um chromatographisch voneinander getrennt und als einheitliche Epimere in Nucleotidierungsexperimente eingesetzt werden zu können.

Einwöchiges Stehen ca. 0.04 molarer entgaster Lösungen von ( $\beta$  bzw.  $\alpha$ )-Acetato-( $\alpha$  bzw.  $\beta$ )-cyano-cobalt(III)-cobyrinsäure-heptakis(cyanmethyl)ester und 1.5 Moläquivalent freier Nucleotid-Komponente<sup>[90]</sup> (Abb. 36) in Pentan-2,4-diol/Tetrahydrofuran (1:1) (Molekularsieb, Argon, Raum-

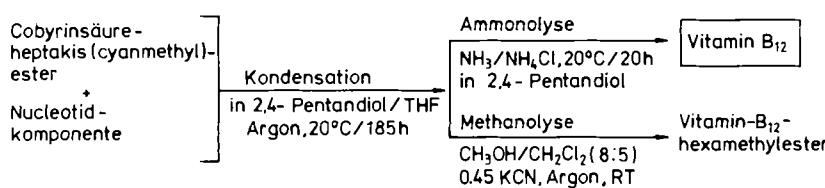
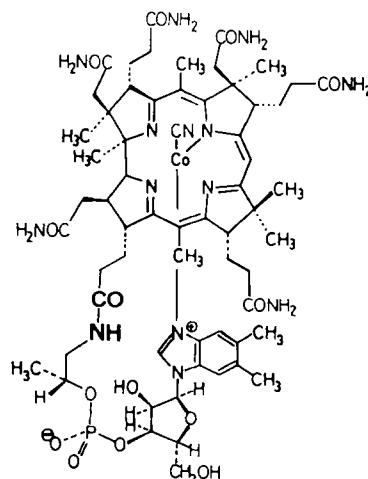
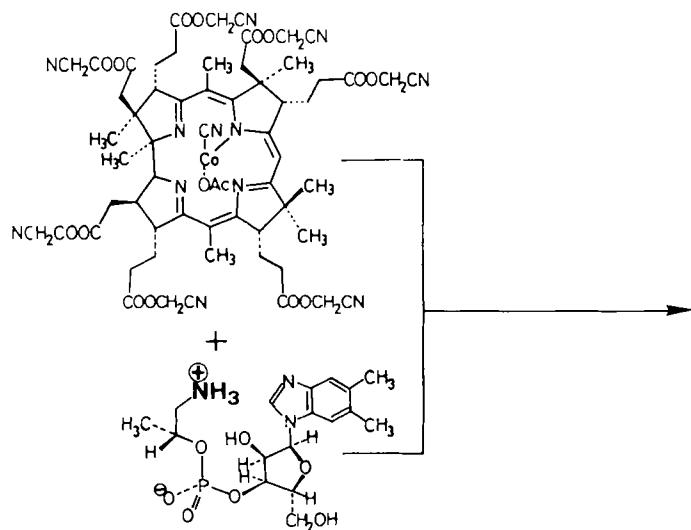


Abb. 36. Die Nucleotidierung von Cobyrinsäure-heptakis(cyanmethyl)ester mit direkt anschließender Ammonolyse (bzw. Methanolysie) führt selektiv zu Vitamin B<sub>12</sub> (bzw. Vitamin-B<sub>12</sub>-hexamethylester) (G. Bartels et al. [88]).

temperatur) führte zu ca. 50proz. Umsatz und nach direkt anschließender Ammonolyse der Reaktionsmischungen zu Produkten, die gemäß HPLC (vgl. Abb. 37) im wesentlichen zu gleichen Anteilen aus nur zwei Komponenten bestanden, nämlich aus Vitamin B<sub>12</sub> und Edukt (in Form seines Ammonolyseprodukts Cobyrinsäure-heptaamid). In dem der Abbildung 37 entsprechenden Experiment wurde das (bei pH 2.5 neutrale) Produkt vom (positiv geladenen) Edukt-heptaamid vorerst elektrophoretisch getrennt, durch Umkehrphasen-Chromatographie nachgereinigt und nach Kristallisation durch Vergleich des HPLC-Verhaltens, des UV/VIS-, CD-, IR- und <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums als Vitamin B<sub>12</sub> identifiziert. In einem anderen Experiment, in welchem man von (ca. 50 µmol) einheitlichem  $\alpha$ -Acetato- $\beta$ -cyano-cobalt(III)-cobyrinsäure-heptakis(cyanmethyl)ester ausgegangen war und das ammonolysierte Produkt/Edukt-Gemisch nicht elektrophoretisch, sondern durch Umkehrphasen-Chromatographie<sup>[91]</sup> trennte, isolierte man spektroskopisch reines, kristallines Vitamin B<sub>12</sub> in 41% Ausbeute.

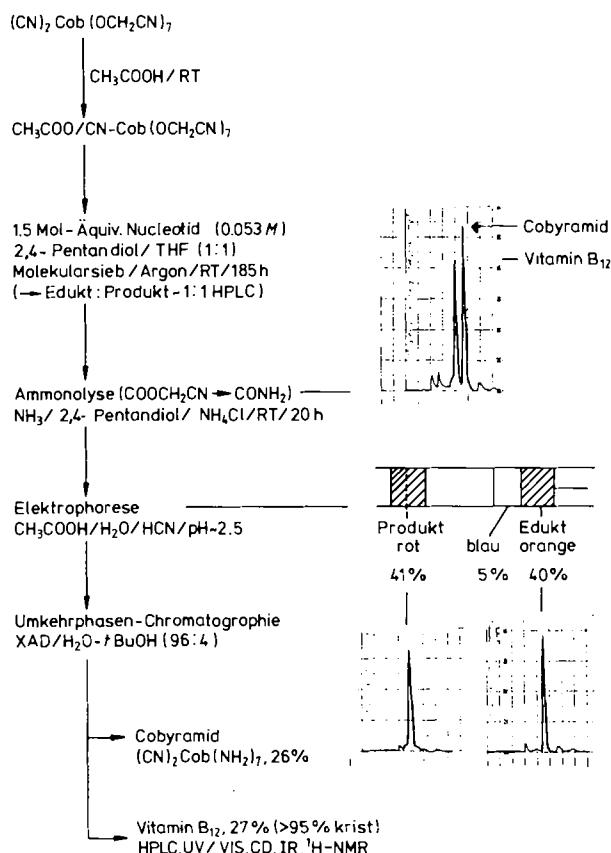


Abb. 37. Nucleotidierung von Cobyrinsäure-heptakis(cyanmethyl)ester: HPLC eines Rohprodukts (nach Ammonolyse) und HPLC [91] der beiden Hauptkomponenten nach Trennung des Rohprodukts durch Elektrophorese [88].

Um experimentell leichter zu klären, ob und in welchem Ausmaß unter solchen Reaktionsbedingungen auch isomere Nucleotidierungsprodukte entstehen, wurden Experimente durchgeführt, in welchen man die (sehr empfindlichen) Cyanmethylester der Reaktionsgemischkomponenten nicht durch Ammonolyse, sondern durch (cyanidkatalysierte) Methanolyse absing; dabei fielen sowohl die Pro-

dukt- als auch die Eduktkomponente als stabile, in organischen Solventien lösliche und leicht kristallisierende Methylester (statt Amid)-Derivate an. Abbildung 38a zeigt das Ergebnis eines solchen, von einem Edukt- $\alpha$ , $\beta$ -Diastereomerengemisch ausgegangenen Experiments; die beiden HPLC-Chromatogramme dokumentieren die Zusammensetzung der Reaktionsmischung unmittelbar vor und nach der Methanolyse. Die beiden Methanolyseprodukte sind der Cobyrinsäure-heptamethylester<sup>[92]</sup> und der bislang unbekannt gewesene B<sub>12</sub>-Hexamethylester (vgl. Abb. 36). Beide wurden nach chromatographischer Trennung und Nachreinigung in kristalliner Form isoliert<sup>[93]</sup> und spektrosko-

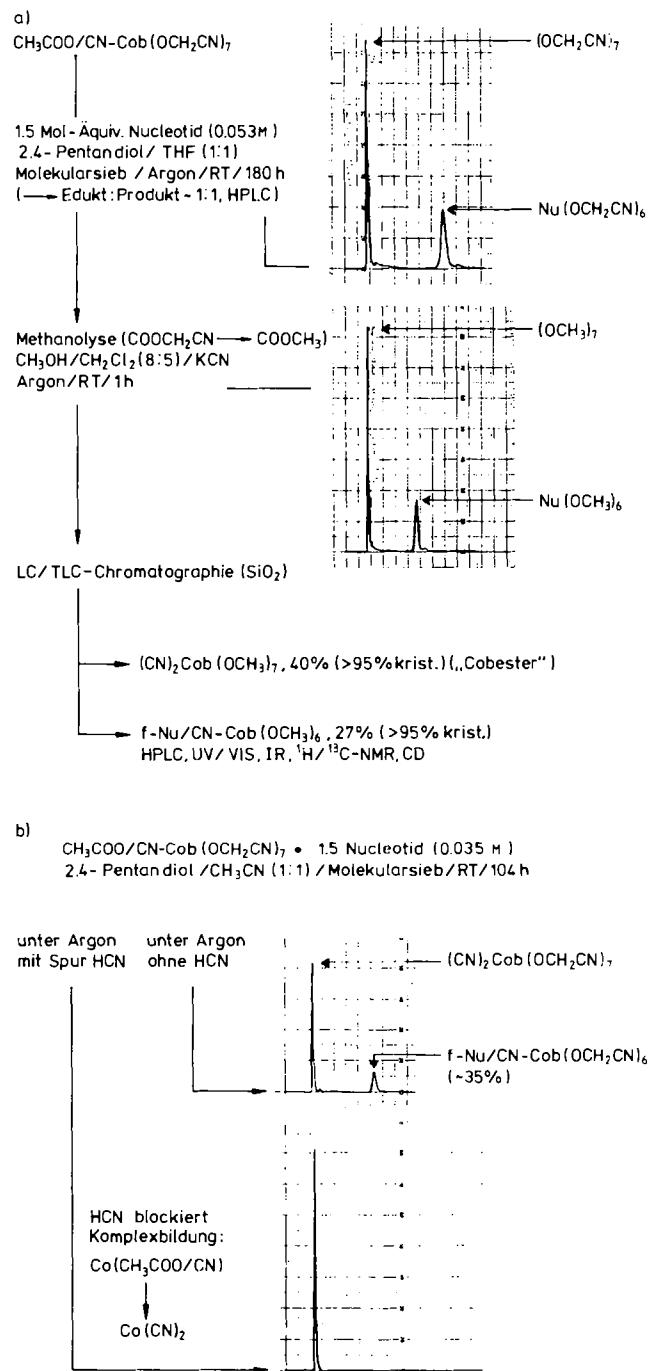


Abb. 38. Nucleotidierung von Cobyrinsäure-heptakis(cyanmethyl)ester: a) HPLC eines Rohprodukts vor und nach Methanolyse. b) HPLC des Rohprodukts (vor Methanolyse) einer Umsetzung in Abwesenheit bzw. Anwesenheit von HCN im Reaktionsgemisch [88].

isch identifiziert; hierzu wurde zwecks direkten Vergleichs authentischer  $B_{12}$ -Hexamethylester ausgehend von Cobyrin-f-säure-hexamethylester<sup>[94]</sup> partialsynthetisch hergestellt. Das im (zweiten) HPLC der Abbildung 38a nach dem Produktsignal sich zeigende Material wurde eingehend auf einen möglichen Gehalt an Iso- $B_{12}$ -hexamethylestern untersucht; es handelt sich um ein chromatographisch komplexes Gemisch<sup>[95]</sup>, in welchem der e-Iso- $B_{12}$ -hexamethylester (Nucleotidkette an der Ring-C-Propionsäurekette) überhaupt nicht oder höchstens in einer Menge enthalten war, die weniger als 1% Ausbeute entspricht<sup>[96]</sup>.

Abbildung 38b demonstriert ein Experiment, das einen einfachen und überzeugenden Beweis für die Richtigkeit der Vorstellung liefert, wonach unter den gewählten Reaktionsbedingungen die regioselektive Mono-nucleotidierung nach Präkomplexierung durch *intramolekulare* Reaktion zustandekommt: Die beiden HPL-*Chromatogramme* zeigen die Reaktionsbilder (nach Methanolyse) von zwei gleichen Parallelansätzen<sup>[97]</sup>, die sich nur dadurch unterschieden, daß eine der beiden Reaktionslösungen via Gasraum im Kontakt mit einer Lösung von Aceton-cyanhydrin in Acetonitril stand (Quelle von Spuren gasförmiger Blausäure). Die Farbe dieser Reaktionslösung wechselte innerhalb ca. 10 min von rot (Acetato-cyano-Form des Eduktkomplexes) zu violett (Dicyano-Form), während die Farbe der anderen Reaktionslösung unverändert blieb. Wie der Vergleich der HPL-*Chromatogramme* der beiden Reaktionsmischungen zeigt<sup>[98]</sup>, vermögen Spuren von HCN die Produktbildung praktisch vollständig zu verhindern; die Dicyano-Form des Eduktkomplexes ist unter den Reaktionsbedingungen gegenüber Ligandaustausch stabil.

Die Regioselektivität der Nucleotidierung läßt sich am klarsten in derjenigen Phase der Reaktion beobachten, in welcher der halbe Umsatz erreicht wird; danach läßt auch die Reaktionsgeschwindigkeit deutlich nach. Forciert man die Umsetzung über die Anfangsphase hinaus, so nehmen Nebenreaktionen überhand. Die hieraus abgeleitete Vermutung, daß der ursprünglich als rascher Vorgang postulierte ( $\alpha \rightleftharpoons \beta$ )-Austausch der axialen Liganden im Acetato-cyano-Eduktkomplex unter den Bedingungen der Nucleotidierung zu langsam erfolgt, ließ sich durch Versuche mit den beiden konfigurativ einheitlichen Eduktkomplexen nur zum Teil bestätigen; zwar lagen nach solchen Nucleotidierungen die Edukt/Produkt-Verhältnisse komplementär z. B. bei 1:2 (aus  $\alpha$ -Acetato-Diastereomer) und 2:1 (aus  $\beta$ -Acetato-Diastereomer), doch gab es in keinem der Versuche ein Alles-oder-Nichts-Ergebnis zu beobachten. Zu den Umsatz und Einheitlichkeit des Reaktionsbildes limitierenden Faktoren gehört nebst der Oxidations- und Disproportionierungsgefahr die hohe Bereitschaft der sieben (bzw. sechs) reaktiven Cyanmethylestergruppen des Edukts *und* Produkts, mit hydroxyhaltigen Komponenten des Reaktionsmediums umzuestern oder mit Spuren von Wasser zu hydrolysierten<sup>[95]</sup>.

Die kinetische Regioselektivität der Nucleotidierung des Cobyrinsäure-heptakis(cyanmethyl)esters deuten wir im Sinne der ursprünglichen Arbeitshypothese, daß die in der Vitamin- $B_{12}$ -Struktur vorliegende *Haftung des Nucleotidringes an der Propionsäure-Seitenkette des Ringes D unter allen isomeren Möglichkeiten die thermodynamisch stabilste ist*. Diese Aussage ist (nachträglich) auch direkt geprüft worden. Kräutler<sup>[99]</sup> hat in pH-potentiometrischen Bestim-

mungen der intramolekularen Nucleotid-Komplexierungs-gleichgewichte der vier partialsynthetisch hergestellten Iso- $B_{12}$ -hexamethylester (b-, d-, e- und f-Isomer) für das f-Isomer die höchste Komplexierungskonstante beobachtet, und K. Müller<sup>[100]</sup> ist in einer (vorläufigen) Molecular-modelling-Studie zum Schluß gelangt, daß unter den vier Vitamin- $B_{12}$ -Isomeren vom natürlichen f-Isomer der geringste Energieinhalt zu erwarten ist.

Die hier dargelegten Befunde lehren uns, den Nucleotidring der Vitamin- $B_{12}$ -Struktur nicht nur aus funktioneller Sicht, sondern vor allem auch im Zusammenhang damit zu sehen, daß er unter insgesamt sieben konstitutionisomeren Nucleotidringen der thermodynamisch günstigste ist und sich unter geeigneten Umständen sogar regioselektiv bildet (Abb. 39). Es ist, wie wenn die Vitamin- $B_{12}$ -Struktur einen intramolekularen Code besäße, der die Verknüpfung des Corrinxkerns mit der Nucleotidkette ohne externe Instruktion selektiv an die Propionsäure-Seitenkette des Ringes D zu lenken vermag. Auch dieses Strukturelement des Vitamin- $B_{12}$ -Moleküls, die spezifische Ring-D-Verknüpfung der Nucleotidkette, ist fähig, sich selbst zu konstituieren.

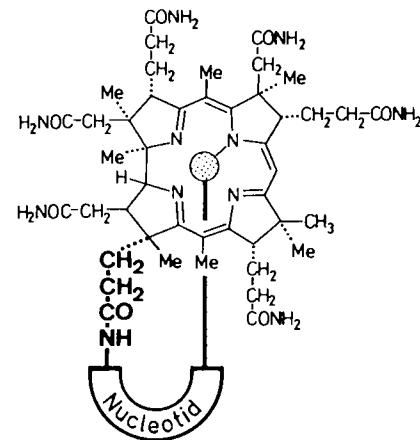


Abb. 39. Der im Vitamin  $B_{12}$  vorkommende, die Propionsäure-Seitenkette des Ringes D einschließende Nucleotidring ist unter allen (vier bzw. sieben) isomeren Möglichkeiten der thermodynamisch günstigste Nucleotidring.

Von dieser Fähigkeit macht die heutige Biosynthese des Vitamins  $B_{12}$  anscheinend keinen Gebrauch. Soweit bekannt<sup>[101]</sup>, wird der Nucleotidring in einer mehrstufigen Reaktionsfolge aufgebaut, in welcher die f-Propionsäure-Seitenkette in die 2-Hydroxypropylamid-Form überführt und damit konstitutionell von allen anderen Carboxyfunktionen differenziert wird; verwunderlich ist dies nicht, denn für Enzyme ist eine solche Differenzierung doch wohl die einfachste Lösung.

### 3.4. Die Ligandperipherie: die thermodynamische Begünstigung der Typ-III-Anordnung der Substituenten im Strukturtyp des Uroporphyrinogens

Wenn es wie in diesem Essay darum geht, den Strukturtyp des Vitamins  $B_{12}$  zu analysieren, dann darf darin eine Erörterung des Verbindungstyps der Uroporphyrinogene nicht fehlen. Nicht nur ist eines dieser Uroporphyrinogene, nämlich der Konstitutionstyp III, die Muttersubstanz

aller uns heute bekannten, porphyrinoiden Cofaktoren in deren Biosynthese<sup>[102]</sup> (Abb. 40), sondern der Zugang über den Verbindungstyp der Porphyrinogene ist auch aus chemischer Sicht (vgl. Abschnitt 3.1) der letztlich strukturgerechte Weg zu den Konstitutions- und Chromophortypen dieser Biomoleküle. Der zentrale Reaktionsschritt aller Porphinoid-Biosynthesen, die Tetrameroidisierung<sup>[103]</sup> des monopyrrolischen Vorläufers Porphobilinogen, ist insofern ein typisch „chemomimetischer“ Biosyntheseschritt, als eine derartige Verknüpfung von vier Porphobilinogen-Bausteinen auch nicht-enzymatisch unter dem Einfluß von Säuren mit bemerkenswerter Leichtigkeit ablaufen kann<sup>[14, 15]</sup>. Entscheidendes Merkmal des *enzymatisch* gesteuerten Prozesses ist die unter Normalbedingungen der Biosynthese stattfindende Umleitung der Reaktionsfolge auf die selektive Bildung der Uroporphyrinogen-Struktur vom Typ III hin<sup>[104]</sup>; diese Umleitung ist eine mechanistisch komplexe, ein zusätzliches Enzym erfordernde Abweichung vom einfachsten Reaktionsweg, der zum Uroporphyrinogen vom Typ I führen würde. Der *nicht-enzymatische* Prozeß produziert am raschesten diesen Typ I, verfällt aber unter dem Einfluß der Säure leicht in einen von Isomerisierungen des Kohlenstoffgerüsts begleiteten, thermodynamisch kontrollierten Reaktionsverlauf, bei welchem sich – wie insbesondere *Mauzerall*<sup>[15]</sup> auf indirektem Wege<sup>[105]</sup> nachgewiesen hat – das Gemisch der vier konstitutionsisomeren Uroporphyrinogene (Typen I–IV) ungefähr im statistisch zu erwartenden Mengenverhältnis<sup>[14, 15, 106]</sup> von 1:1:4:2 bildet.

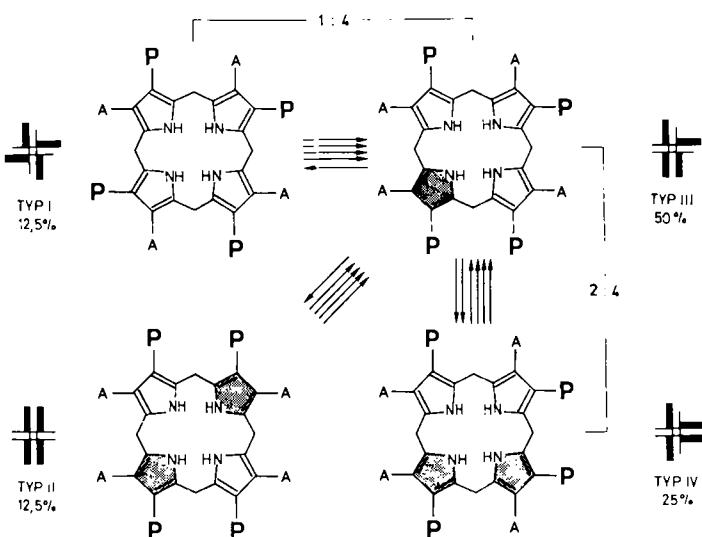


Abb. 41. Statistische Bevorzugung des Konstitutionstyps III im Ensemble der vier isomeren Uroporphyrinogene [14, 15, 106]. In den grau unterlegten Ringen weicht die Anordnung der Substituenten von der des Typs I ab.

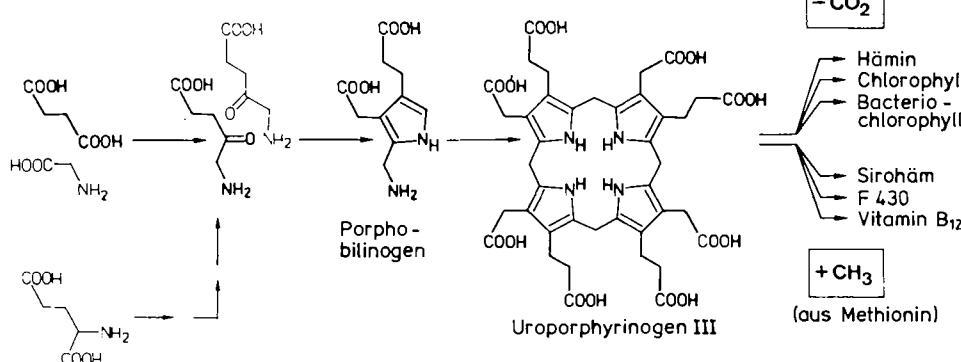


Abb. 40. Übersicht über die frühen Stufen der Biosynthese von Uroporphyrinoiden [102, 104].

Die statistische Verteilung der vier Uroporphyrinogen-Isomere im Gleichgewicht setzt die (plausible) enthalpische Gleichwertigkeit der Isomere voraus; sie ergibt sich aus deren unterschiedlicher Symmetrie und wird durch Abbildung 41 unmittelbar anschaulich<sup>[106]</sup>. Das Gleichgewicht kann sich über zahlreiche unterschiedliche Reaktionswege einstellen; diese sind mechanistisch alle miteinander verwandt und existieren in ihrer Vielfalt im Grunde kraft der Reversibilität einer Gruppe von Reaktionen, deren Prototyp die durch Protonen induzierte, elektrophile  $\alpha$ -Hydroxyalkylierung an Pyrrolkernen durch Aldehyde ist.

Jenes Isomer, das im Gleichgewicht der vier Uroporphyrinogene als das statistisch bevorzugte in größter Menge vorkommt, ist das biologische Isomer. Zufall? Wiewohl

faktorfamilie der Porphinoide ein provozierendes Phänomen. Jedenfalls entspräche die enzymatische Akrobatik, welche die Natur zum Zwecke der selektiven Konstruktion des Uroporphyrinogens vom Typ III vollführt, zwanglos dem Bild von einer Biosynthese, die sich der Struktur eines nicht-enzymatisch präformierten, jedoch funktionell bereits unter enzymatischer Kontrolle befindlichen Cofaktortyps anzupassen hatte. Dieses Bild impliziert, daß sich die biologische Funktion am Strukturtyp des *Hauptprodukts* (oder eines biologisch funktionellen Abkömlings) des unter statistischer Kontrolle präformierten Uroporphyrinogen-Gemisches etabliert hat<sup>[16, 107]</sup>. Gewicht hätte eine solche Rationalisierung des natürlichen Vorkommens der Typ-III-Struktur vor allem dann, wenn die Chemie „grün-

nes Licht“ für die Auffassung eines präbiotischen Ursprungs des Strukturtyps der Uroporphyrinogene gäbe. Hierüber lagen bislang kaum konkrete experimentelle Anhaltspunkte mit Ausnahme des Befunds vor, daß die nicht-enzymatische Selbstkondensation von Amino-lävulinsäure zur Hauptsache in falscher Richtung verläuft und in nur sehr untergeordnetem Ausmaß zu Porphobilinogen führt<sup>[108, 109]</sup>. Indessen existiert heute eine aus unserem Laboratorium stammende experimentelle Studie, welche gezielt die Frage nach potentiell präbiotischen Zugängen zum Strukturtyp der Uroporphyrinogene im Rahmen einer umfassenden Untersuchung über die Chemie der  $\alpha$ -Aminonitrile behandelt. Ergebnisse aus dieser kürzlich im De-

tail publizierten Studie<sup>[110]</sup> sind in den Abbildungen 42 bis 44 zusammengefaßt.

Wie Abbildung 42 illustriert, besteht zwischen der Nitrilform der Glutaminsäure und Desaminomethyl-porphobilinogen ein bemerkenswert direkter, struktureller Zusammenhang; er äußert sich in der Existenz experimentell nachgewiesener Reaktionswege zwischen Glutamin-dinitril, Glycin-nitril und der Nitrilform des Pyrrolderivats. Diese Reaktionswege bestehen aufgrund der Eigenschaft der  $\alpha$ -Aminonitrile, als Aldehydimin-Derivate reagieren zu können; dadurch lassen sie sich thermisch (unter Austritt von HCN und  $\text{NH}_3$ ) zu dimeroiden oder gemischt kondensierten Iminderivaten kuppeln. Derartige Iminderivate des Glutamin-dinitrils gehen in Gegenwart von Salzen schwächer Basen in nicht-wäßrigem Medium sehr leicht Kondensationsreaktionen ein, die einer Aldolisierung analog sind. Aus dem Kondensationsprodukt, welches aus zwei Glutamin-Bausteinen und einem des Glycins besteht, läßt sich thermisch HCN eliminieren, wobei sich (via elektrocyclischen Ringschluß eines carbenoiden oder ylidischen Zwischenprodukts) das Pyrrolderivat bildet. Erhitzt man dieses in Acetonitril unter striktem Ausschluß von Luftsauerstoff zusammen mit trimerem *N*-Methyliden-glycinnitril in Gegenwart von z. B. Montmorillonit als Katalysator, so entsteht in hoher Ausbeute das Gemisch der vier konstitutionsisomeren Uroporphyrinogen-octanitrile (Typen I-IV); Abbildung 43 zeigt das HPL-Chromatogramm eines (offenbar kaum Fremdkomponenten enthaltenden) *Rohprodukts* einer solchen Umsetzung und macht (erstmals) das statistische Verhältnis von 1:1:4:2 der vier Typen direkt beobachtbar. Die Effizienz dieser an sich komplexen Reaktion ist wirklich außerordentlich: Sie ist selbst bei einer Eduktkonzentration von  $10^{-6}$  M (entspricht 1 mg Edukt in

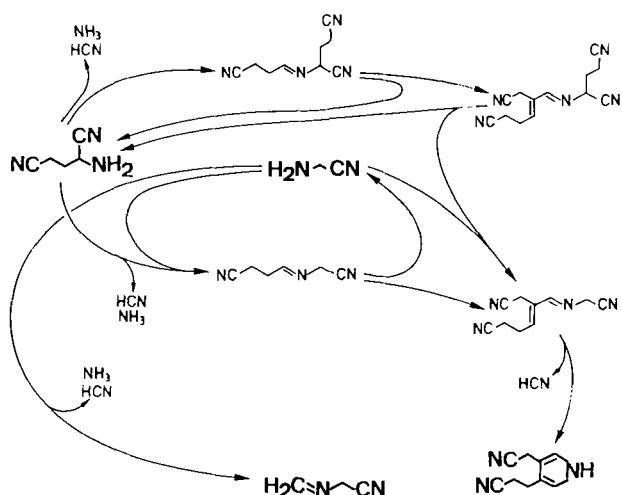


Abb. 42. Übersichtsschema zur Bildung von Desaminomethyl-porphobilinogen-dinitril aus Glutamin-dinitril und Glycin-nitril [110] (vgl. *G. Bold* [155]).

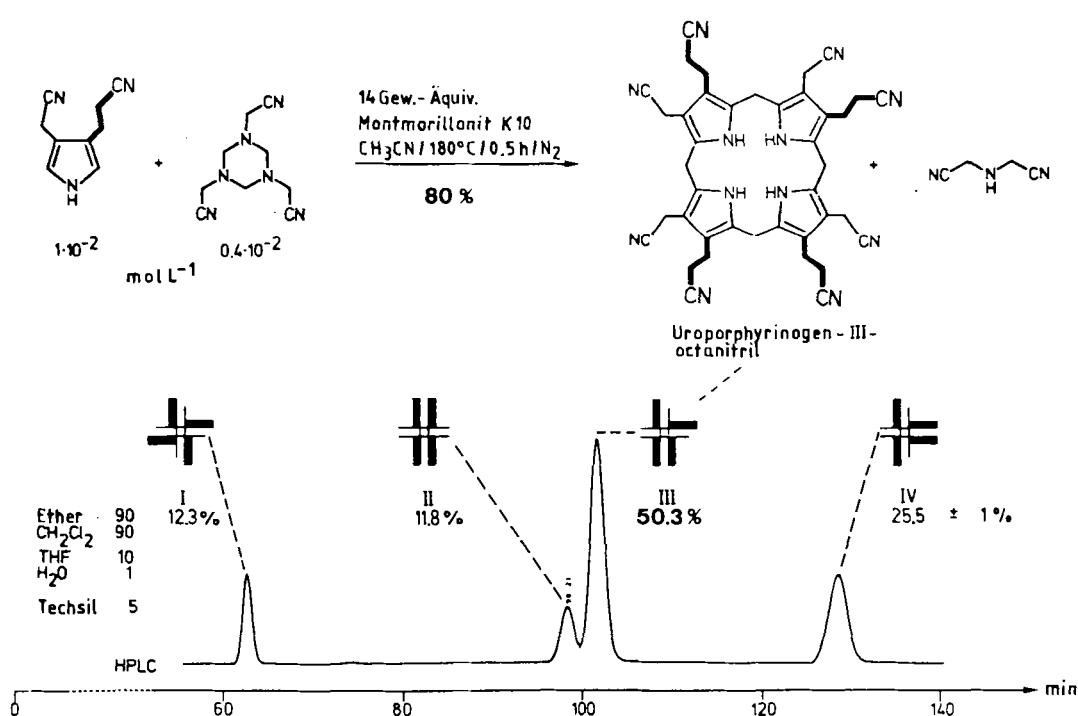


Abb. 43. Tetrameroidisierung von Desaminomethyl-porphobilinogen-dinitril mit trimerem *N*-Methyliden-glycinnitril in Gegenwart von Montmorillonit: HPLC des Rohprodukts [110] (vgl. C. Lehmann [111]).

ca. 5 L Acetonitril!) HPL-chromatographisch noch nachweisbar<sup>[111]</sup>.

Daß man es in dieser Studie mit den Nitrilen der vier Uroporphyrinogene zu tun hat, ist eine Folge der gewählten restriktiven Rahmenvoraussetzungen. In diese ist nicht nur der Ausschluß von molekularem Sauerstoff<sup>[1,2]</sup>, sondern auch jener von Wasser einbezogen; dies deshalb, weil in dieser Studie die Chemie der  $\alpha$ -Aminonitrile im Fokus steht und das hier interessierende Reaktivitätspotential dieser Verbindungsklasse durch Wasser – soweit dieses die Nitrilgruppe hydrolysiert – spezifisch vernichtet wird. Die Chemie der  $\alpha$ -Aminonitrile ist bislang weitgehend unbearbeitet geblieben, und zwar trotz der Tatsache, daß die Streckersche  $\alpha$ -Aminosäuresynthese<sup>[112]</sup> seit mehr als einem Jahrhundert und die Millerschen Experimente zur potentiell präbiotischen Bildung von  $\alpha$ -Aminosäuren<sup>[5]</sup> seit über drei Jahrzehnten durchgeführt werden; der Grund hierfür liegt darin, daß in beiden Fällen nicht die Aminonitril-Zwischenprodukte interessieren, sondern deren Hydrolyseprodukte, die  $\alpha$ -Aminosäuren.

Abbildung 44 betont mit ihrer Graphik einen Blickwinkel, welcher in der von Glutamin-dinitril (oder einem photochemischen Vorläufer<sup>[113]</sup>) bis zum Uroporphyrinogen-octanitril laufenden Reaktionsfolge vor allem den Aspekt des stufenweise fortschreitenden Oligomeroidisierungsprozesses erkennen läßt. Ein solcher ist auch für den Reaktionsweg der Uroporphyrinogen-Biosynthese charakteristisch (Abb. 40<sup>[102,114]</sup>). In der Molekül-Synthetik ist der

Prozeßtyp der Oligomeroidisierung generell die Strategie der Wahl, wenn es darum geht, große Moleküle mit einem

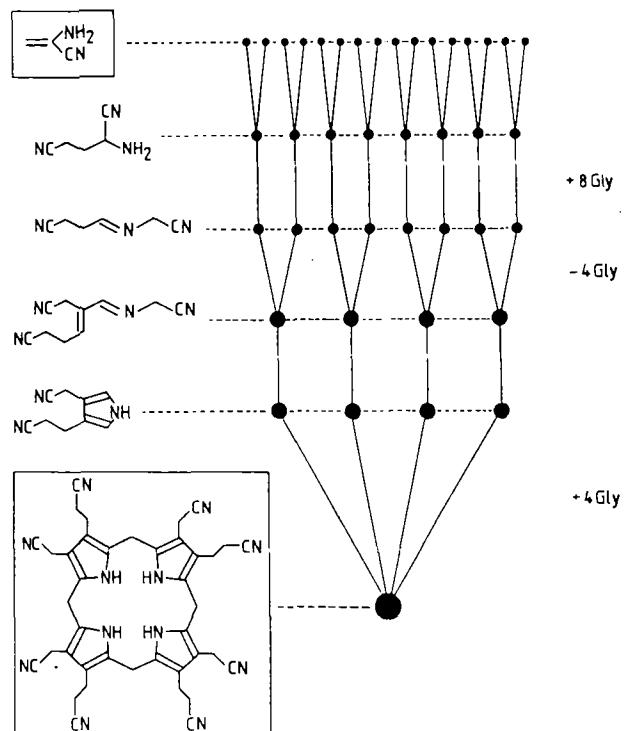


Abb. 44. Übersicht zur Bildung von Uroporphyrinogen-octanitril (Typ III) aus 2-Amino-propennitril (G. Ksander et al. [110]).

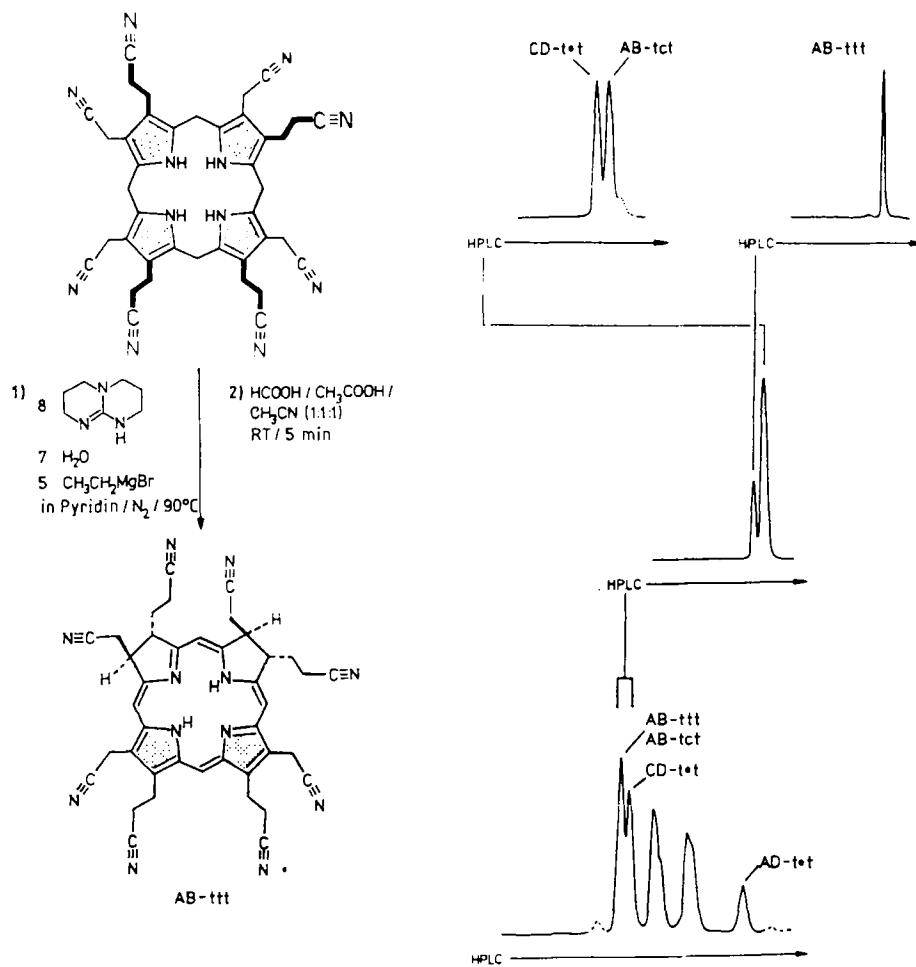


Abb. 45. Einstufige Bildung von 2,7-Bis(desmethyl)-sirohydrochlorin-octanitril aus Uroporphyrinogen-octanitril (T. Früh [117]). Bedingungen der HPL-Chromatographie (vom oben nach unten):  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$  (500:40:1), Techsil ( $\text{SiO}_2$ ); Ether/THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (200:100:3), Partisil 10;  $\text{AcOEt}/\text{Pentan}/\text{H}_2\text{O}$  (350:200:3), Techsil ( $\text{SiO}_2$ ). AB-ttt wurde kristallin erhalten und durch  $^1\text{H-NMR}$ -, UV/VIS- sowie FAB-MS-Daten identifiziert.

Minimum von Mitteln aufzubauen. Nicht nur die Biopolymere, auch die Uroporphinoiden sind hierfür ein Beispiel.

Innerhalb des Edukt- und Reaktionsrahmens, wie er durch die Abbildungen 42-44 angedeutet ist, mögen zweifellos noch alternative (bislang noch unbearbeitete oder noch nicht erkannte) Reaktionswege zu Uroporphyrinogen-octanitril-Vorläufern bestehen (die Nitrilform des Porphobilinogens inbegriffen). Im bisher begangenen „Aminonitril-Weg“ erweist sich jedenfalls das Glutamin-dinitril als sozusagen „natürlicher“ Vorläufer der Uroporphyrinogen-Struktur; die Tatsache, daß einer der beiden bekannten Biosynthesewege zu Amino-lävulinsäure von Glutaminsäure<sup>[115, 116]</sup> ausgeht, ist in diesem Zusammenhang bemerkenswert.

Die Porphyrinogen→Pyrrocorphin-Tautomerisierung (vgl. Abschnitt 3.1) ist bei Uroporphyrinogen-octanitrilen insofern etwas schwieriger als im Modellsystem des Octaethyl-porphyrinogens, als unter den als wirksam befundenen Reaktionsbedingungen (vgl. Abb. 45) nicht nur entsprechende Pyrrocorphine, sondern durch Didehydrierung auch zu ungefähr gleichen Teilen Isobacteriochlorine entstehen. Für den speziellen Fall des (konstitutionell unsymmetrischen) Uroporphyrinogen-octanitrils (Typ III) haben wir uns die Mühe gemacht, aus dem naturgemäß komplexen Gemisch von Isobacteriochlorin-Isomeren durch dreistufige HPL-Chromatographie eine konstitutionell und konfigurativ einheitliche, kristalline Probe des AB-*ttt*-Isomers zu isolieren und spektroskopisch zu identifizieren<sup>[117]</sup> (vgl. Abb. 45). Grund hierfür ist die Tatsache, daß dieses besondere Isomer in sowohl konstitutioneller als auch konfigurativer Hinsicht dem Ligandsystem des natürlichen Sirohydrochlorins entspricht (vgl. Abb. 46); der konstitutionelle Unterschied liegt - von der Nitrilform abgesehen - einzig darin, daß die Ringe A und B anstelle der beiden Methylgruppen Protonen enthalten. Sirohydrochlorin ist als Eisen(II)-Komplex der Cofaktor von Sulfit- und Nitrit-Reduktasen<sup>[118]</sup> und als Dihydroderivat ein Zwischenprodukt der Biosynthese des Vitamins B<sub>12</sub><sup>[69]</sup>. *In einer ausgedehnt von Glutamin-dinitril und Glycin-nitril insgesamt nur fünf Schritte umfassenden Reaktionsfolge ist es damit möglich, zum Chromophortyp des einfachsten der porphyrinoiden Coenzyme zu gelangen*<sup>[119]</sup>.

Gemessen am Anspruch der Frage, ob aus chemischer Sicht die Vorstellung eines präbiotischen Ursprungs des Strukturtyps der Uroporphyrinogene sinnvoll sei, ist bisher erst wenig experimentelles Material vorhanden, sowohl was die Möglichkeiten innerhalb als auch außerhalb der getroffenen Rahmenvoraussetzungen anbetrifft. Aber schon die bisher vorliegenden Ergebnisse bedeuten in unserer Einschätzung „grünes Licht“ für diese Vorstellung. Zu einer Rationalisierung der Vitamin-B<sub>12</sub>-Struktur gehört damit – und zwar ganz unabhängig von der Natur der Präformations-Schritte, die in einem Modell des Ursprungs dieser Struktur die Verbindung zwischen ihr und dem Uroporphyrinogen (Typ III) herzustellen hätten – der folgende Kommentar zur spezifischen Konstitution der Vitamin-B<sub>12</sub>-Ligandperipherie: *Die Anordnung der (modifizierten) Essigsäure- und Propionsäure-Seitenketten an der Peripherie der Vitamin-B<sub>12</sub>-Struktur (und ebenso der Strukturen aller anderer uroporphinoider Cofaktoren) entspricht der im Strukturtyp der vier isomeren Uroporphyrinogene thermodynamisch bevorzugten Anordnung* (Abb. 47).

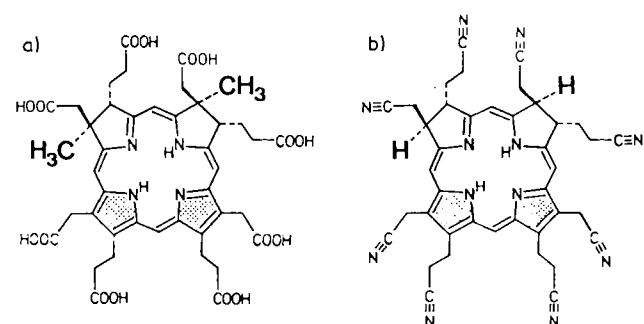


Abb. 46. a) Sirohydrochlorin; b) rac. „Proto-sirohydrochlorin-octanitril“, in fünf Stufen aus Glutamin-dinitril erhalten.

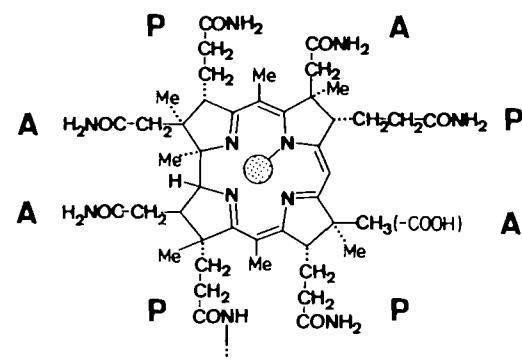


Abb. 47. Die Konstitution der Ligandperipherie von Vitamin B<sub>12</sub> reflektiert die im Strukturtyp der vier isomeren Uroporphyrinogene statistisch bevorzugte Anordnung der peripheren Substituenten.

#### 4. Struktur und Funktion

In den vorangehenden Abschnitten haben wir uns mit synthetischen Aspekten, das heißt eigentlich mit Präformations-Chancen der Vitamin-B<sub>12</sub>-Struktur befaßt und die Funktion, das letztlich entscheidende Kriterium biologischer Selektion, ausgeklammert. Vom biologischen Teil der Funktion, von deren Auswirkung und Bedeutung im Netzwerk des Metabolismus, kann hier nicht die Rede sein, sondern – wenn auch nur sehr bruchstückhaft – von der Frage nach einer chemischen Rationalisierung der (unterstellten) Funktionsoptimiertheit dieser Cofaktor-Struktur. Trotz der Vielfalt von Enzymreaktionen, welche Vitamin B<sub>12</sub> in seinen Coenzymformen vermitteln kann<sup>[120]</sup>, ist dieser Naturstoff als Objekt einer solchen Analyse unter den Cofaktoren vermutlich so etwas wie ein Glücksfall. Wie Halpern<sup>[121]</sup> wohl erstmals klar artikuliert hat (vgl. Zitat in Abb. 48), können die vielfältigen molekularen Funktionen des Coenzymes B<sub>12</sub> in eine übergeordnete Funktion zusammengefaßt werden, welche darin besteht, daß die Coenzymstruktur als molekulares Reservoir für die dissoziative Generierung eines Alkylradikals (des 5'-Adenosyl-Radikals) dient. Dieses Radikal ist aus heute vorherrschender Sicht die eigentliche katalytisch wirksame Spezies bei den B<sub>12</sub>-katalysierten Umlagerungsreaktionen<sup>[120-122]</sup>. Die Cobalt-Kohlenstoff-Bindung des Adenosylcobalamins (Dissoziationsenthalpie um 31 kcal/mol in Ethylenglycol<sup>[121, 123-125]</sup>) ist offenbar gerade stark genug, damit das

Coenzym in Abwesenheit von Licht eine stabile Verbindung ist, zugleich aber auch schwach genug, damit Dissoziationen allein durch Kontakt des Coenzymes mit B<sub>12</sub>-Enzym-Proteinen und Substraten um mehrere Zehnerpotenzen beschleunigt werden können<sup>[126]</sup>. Es ist vor allem dieses Phänomen der durch Protein und Substrat steuerbaren Beschleunigung der reversiblen Homolyse der Cobalt-Kohlenstoff-Bindung, das in einer Analyse der Funktions-optimiertheit der Coenzym-B<sub>12</sub>-Struktur zu deuten sein wird.

Das Problem ist kürzlich von mehreren Forschungsgruppen mit theoretischen<sup>[127]</sup>, kinetischen<sup>[121]</sup>, spektroskopischen<sup>[128]</sup> und strukturellen<sup>[129]</sup> Mitteln angegangen worden. Im Mittelpunkt von Interpretationsversuchen steht dabei zur Zeit die Vorstellung einer spezifischen konformationellen Flexibilität des Corrinliganden, mit welcher dieser imstande sein soll, protein- und substratinduziert die Dissoziationsenthalpie der Cobalt-Kohlenstoff-Bindung zu modulieren. Halpern et al.<sup>[130]</sup> haben dabei auf die von ihnen aufgeworfene Frage „Why does Nature not use the porphyrin ligand in Vitamin B<sub>12</sub>?“ die mit experimentellen Daten gestützte Antwort gegeben, daß dem Porphyrinliganden eine solche Flexibilität fehle.

“Coenzyme B<sub>12</sub> fulfills its biochemical role by serving as a *free radical reservoir* from which 5'-deoxyadenosyl radicals are reversibly released; just as oxyhemoglobin serves as a reservoir for the storage and reversible release of oxygen”

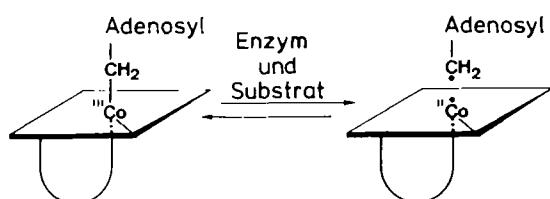


Abb. 48. Zitat aus J. Halpern [121].

Auf welche Alternativ-Cofaktorstrukturen soll sich eine Analyse der Funktionsoptimiertheit der Coenzym-B<sub>12</sub>-Struktur beziehen? Die Biosynthese von Vitamin B<sub>12</sub> gibt uns hierauf einen klaren Hinweis: Der vor allen anderen Strukturen in die Analyse einzubziehende Strukturtyp ist jener der *corphinischen* Coenzym-B<sub>12</sub>-Analoga. Corrine und Corphine sind bezüglich ihrer Ladungs- und  $\pi$ -Bindungsstruktur (im wesentlichen) isoelektronische Ligandsysteme; trotzdem umfaßt die über ein Corphin-Zwischenprodukt (oder unmittelbar daran vorbei) führende B<sub>12</sub>-Biosynthese<sup>[33, 34]</sup> (Abb. 49) auf dem Wege zur Cobysäure eine komplexe Serie enzymatischer Prozesse, um den 16gliedrigen Makroring eines (potentiellen) Corphin-Ligandsystems in den 15gliedrigen Ring des Corrinsystems umzuwandeln. Eine derart gewichtige, zusätzliche Investition biosynthetischer Reaktionsschritte muß nebst den in den Abschnitten 2 und 3.2 behandelten Aspekten auch funktionelle Gründe haben, die zu erkennen das Ziel einer Analyse der Cofaktorstruktur sein muß.

Die für unser Laboratorium spezifische Möglichkeit eines experimentellen Beitrags zu diesem Problem besteht in einem gezielten Vergleich struktureller und chemischer Ei-

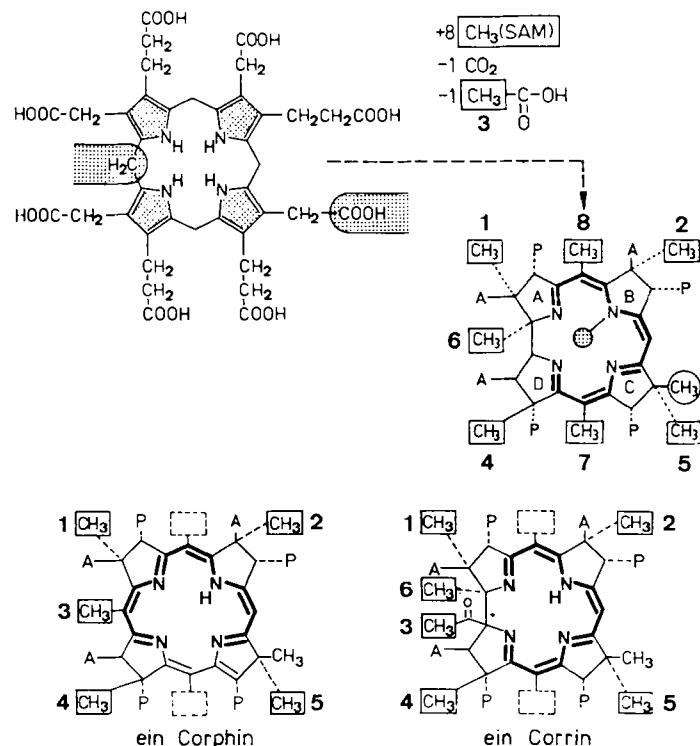


Abb. 49. Übersicht über die Reihenfolge der C-Methylierungsschritte in der Biosynthese des Vitamins B<sub>12</sub> (A. R. Battersby et al. [33, 60, 61], I. A. Scott, G. Müller et al. [34, 62]). SAM bedeutet S-Adenosyl-methionin.

genschaften von Cobalt-Komplexen der in Abbildung 50 vorgestellten synthetischen Corrin- und Corphin-Modelle, die uns aus früheren Arbeiten anderer Zielsetzung zur Verfügung stehen<sup>[47, 48, 76, 131]</sup>. Als besonders aufschlußreich erwiesen haben sich zudem Untersuchungen über hydrocorphinoide Nickel(II)-Komplexe, die wir kürzlich im Zusammenhang mit den Arbeiten zur Chemie des Coenzymes F430 (vgl. Abb. 54) durchführten<sup>[37, 132, 133]</sup>. Überhaupt hat sich die Entdeckung dieses ersten nickelhaltigen Cofaktors aus der Familie der Uroporphinoide<sup>[81, 82]</sup> durch seine hydrocorphinoide Struktur als nachhaltige Stimulation und Bereicherung der Bemühungen um eine Erkennung ligandspezifischer Eigenschaften von Corrinkomplexen erwiesen.

Seit Beginn der Arbeiten zur Synthese von Corrinen<sup>[76, 134]</sup> haben uns in allen Untersuchungsphasen synthe-

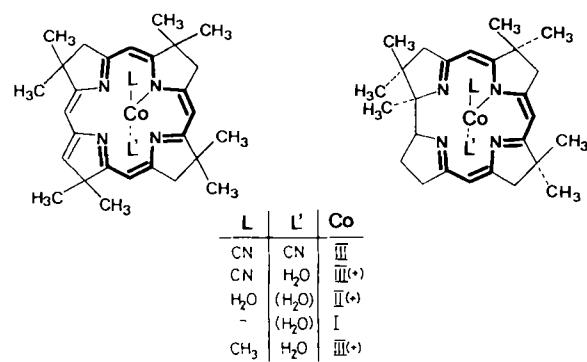


Abb. 50. Synthetische Modellkomplexe für den Vergleich der Eigenschaften von Cobalt(III,II,I)-Komplexen des Corphins [47, 48] und des Corrins [76, 131] (K. Zimmermann et al. [140]).

tische Nickel(II)-corrin-Komplexe als Modellsysteme zu methodischen Entwicklungen der synthetischen Corrinchemie gedient; Grund hierzu war die sich immer wieder bestätigende Erfahrung, daß Corrinxkomplexe des zweiwertigen Nickels eine besonders „einfache Chemie“ haben: Sie sind gegenüber Dekomplexierung nach allen gängigen Demetallierungsmethoden (einschließlich Umsetzung mit KCN) stabil, sie sind lichtecht, unabhängig vom Gegenion durchwegs monokationisch und tetrakoordiniert, in allen gängigen Lösungsmitteln (auch relativ nucleophilen wie Acetonitril und Methanol) diamagnetisch, deshalb normaler  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie zugänglich, und ihre UV/VIS-Spektren sind im wesentlichen vom Lösungsmittel unabhängig. Alle Beobachtungen weisen darauf hin, daß die Elektrophilie des Nickel(II)-Ions in Corrinxkomplexen durch die äquatoriale Koordination völlig abgesättigt ist und keine feststellbare Rest-Elektrophilie in axialer Richtung besteht. Demgegenüber ist der als Modell für Coenzym F430 synthetisierte<sup>[37, 132]</sup>, in Abbildung 51 formulierte Nickel(II)-(hexafluorophosphat- oder perchlorat)-Komplex das Musterbeispiel eines corphinoiden Nickel(II)-Komplexes mit ungesättigtem Nickel-Ion. Der Komplex ist zwar diamagnetisch (tetrakoordiniert) in Dichlormethan, jedoch paramagnetisch in den nucleophilen Lösungsmitteln Acetonitril und Methanol; das Nickel(II)-Ion ist in axialer Richtung elektrophil, was sich präparativ darin äußert, daß der Komplex mit Kaliumthiocyanat glatt zu einem neutralen, kovalenten Isothiocyanato-Komplex reagiert, dessen Nickel(II)-Ion in (hochverdünnter) Dichlormethanolösung pentakoordiniert, im Kristall jedoch hexakoordiniert ist (Abb. 51). Die Röntgenstrukturanalyse des Isothiocyanato-Komplexes enthüllt die höchst bemerkenswerte Struktur eines zentrosymmetrischen (racemischen) Dimers, in welchem die tertiär gebundene Ligand-Nitrilgruppe jeweils dem enantiomorphen Partnermolekül als sechster Ligand für dessen Nickel-Ion dient<sup>[133]</sup> (Abb. 51).

Aus der Sicht der im Abschnitt 3.2 gegebenen Analyse der Struktur corphinoider Nickel(II)-Komplexe besteht kaum ein Zweifel, daß eine wesentliche Ursache der unterschiedlichen Elektrophilie des Nickels in Corrin- und (Hydro)corphin-Komplexen in der unterschiedlichen Dimension des Koordinationsraums der beiden Ligandtypen

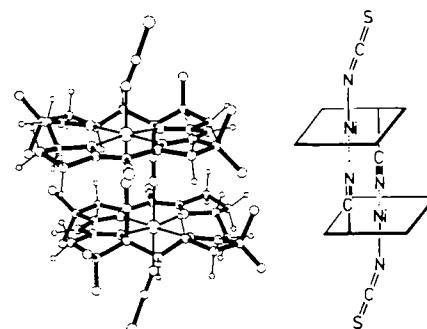
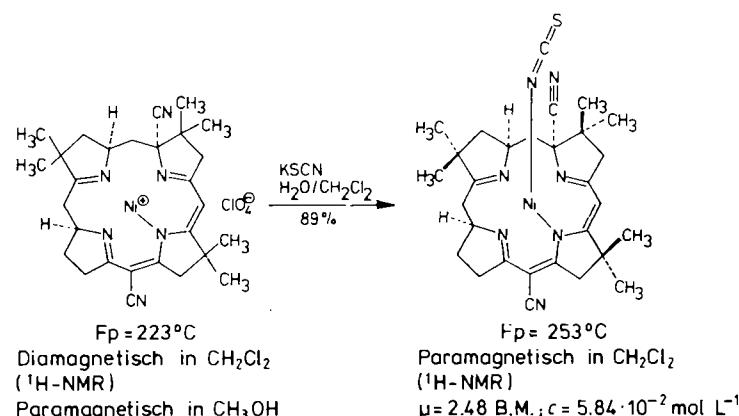


Abb. 51. Synthetisches Modell für Coenzym F430 aus methanogenen Bakterien; Reaktivität des Nickel(II)-Ions in axialer Koordinationsrichtung [132] (vgl. A. Fässler [37]) (siehe Text).

liegt. Für den tetrakoordinierten Komplex in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Lösung (Abb. 51) ist eine kontrahierte, steil gesattelte Ligand-Konformation anzunehmen<sup>[135]</sup>, deren Spannungsenergie Mitursache der axialen Restelektrophilie des äquatorial nur partiell abgesättigten Nickel-Ions bildet. Die Kohärenz dieses qualitativen Bildes drückt sich auch in den Strukturdaten der Abbildung 52 aus: Bei Hexakoordination entfällt der Impuls des Nickel(II)-Ions, durch Kontraktion des Koordinationsraums des Liganden seine äquatoriale Koordination zu verstärken; dementsprechend fehlt hier jegliches Anzeichen einer Sattelbildung<sup>[132]</sup>.

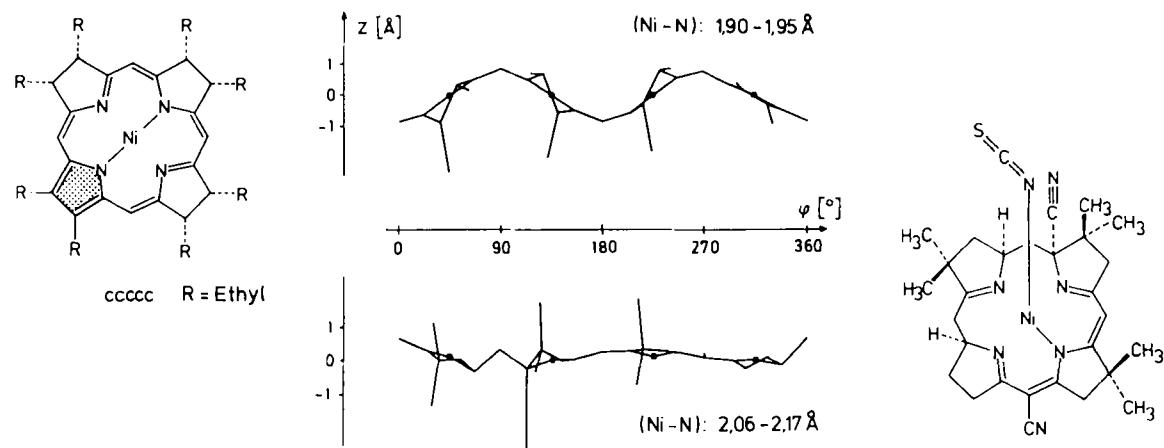


Abb. 52. Fehlende Kontraktion des Koordinationsraums im hexakoordinierten (dimeren) F430-Modellkomplex (C. Kratky et al. [133]).

Für die Elektrophilie des Nickel-Ions im F430-Modellkomplex ist nebst dem räumlichen Faktor die am Chromophorsystem haftende Nitrilgruppe maßgeblich, die im Modellkomplex den ringständigen Acylsubstituenten des natürlichen Coenzyms F430 ersetzt. Der Trend des Einflusses einer solchen chromophorgebundenen Nitrilgruppe ist an den magnetischen und elektrochemischen Daten der Nickel(II)-Komplexe in Abbildung 53 ersichtlich. Die Nitrilgruppe vermag wohl einen (Dihydro)Corphinkomplex, nicht aber einen Corrkomplex zur Hexakoordination (in methanolischer Lösung) zu bewegen. Der mitaufgeführte A/D-Secocorrin-Komplex dient dem Vergleich mit einem Nickelkomplex, bei dem die Koordination des Zentralions nicht durch einen Makrocyclus räumlich begrenzt ist.

Von allen corrinischen und corphinischen Nickel(II)-Modellkomplexen, deren elektrochemische Reduktionspotentiale in unserem Laboratorium von *Kräutler*<sup>[23b, 133]</sup> und *Jaun*<sup>[133]</sup> bestimmt worden sind, läßt sich das F430-Modell am leichtesten reduzieren (vgl. die Reduktion im wenig nucleophilen Tetrahydrofuran), und kürzlich konnten *Jaun* und *Pfaltz*<sup>[136]</sup> durch ESR-Spektroskopie nachweisen, daß die Einelektronen-Reduktion des Coenzyms F430 (in

nen Bakterien, das uns durch die Lektion seiner neuartigen Ligandstruktur einen vertieften Einblick in die Struktur/Funktions-Beziehung des Coenzyms B<sub>12</sub> verschafft – Coenzym F430 ist ein zu Coenzym B<sub>12</sub> alternativer Typ der auf ein Funktionsziel hin ausgerichteten Variation des Strukturthemas der Porphinoide (Abb. 54). Ein einsäuriges, tetrahydrocorphinoides Ligandsystem, dessen Koordinationsraum für ein (mono-kationisches) Nickel(II)-Ion zu groß ist und dessen Chromophorsystem noch zusätzlich eine (elektrophile) Acylgruppe enthält (Abb. 54), präsentiert sich als Antwort der Natur auf das Problem, aus dem Strukturpotential der Uroporphinoide einen Cofaktor zu selektionieren, der ein solide (makrocyclisch) koordiniertes und dennoch elektrophiles Nickel(II)-Ion aufweist<sup>[138]</sup>. Auf welche besonderen Eigenschaften des Cobalt-Ions ist die Selektion im Falle des Corrinsystems zurückzuführen? Der Bezug auf den Strukturtyp der F430-Nickel(II)-Komplexe scheint geeignet, Ansätze einer Antwort auf diese Frage zu erleichtern. Abbildung 55 versucht dies zu erläutern.

Überträgt man den in Abbildung 53 dargestellten und dort erörterten Koordinationszahl-Trend der Nickel(II)-Komplexe<sup>[139]</sup> auf die obligat hexakoordinierten Cobalt(III)-Komplexe, so sollte man erwarten, daß die Bin-

R	CN	H	CN	H	CN	CN
$\mu(\text{B.M.})$	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	dia	dia	dia	dia	dia
	CH <sub>3</sub> CN	dia	dia	dia	dia	para (2.73)
	CH <sub>3</sub> OH	dia	dia	dia	para (2.27)	para (2.50)
$E_{1/2} (\text{V})$	CH <sub>3</sub> CN NBu <sub>4</sub> ClO <sub>4</sub> Hg/0.1 NCE 0.1 V s <sup>-1</sup>	-0.97 -0.86(CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	-1.47	-1.19	-1.20	-1.05
						-1.05 -0.51(THF)

Abb. 53. Magnetische Eigenschaften und Redoxpotentiale synthetischer Nickel(II)-Komplexe mit corrinoiden und corphinoiden Liganden [133]. NCE bedeutet Normalcalomelektrode.

Form seines Pentamethylesters) nicht – wie für Nickel(II)-corrin-Komplexe vermutet<sup>[23b]</sup> – ligandzentriert, sondern metallzentriert erfolgt, d.h. zum Nickel(I)-Komplex von F430 führt. Die seither von den letztgenannten Autoren aufgedeckte reduktive Chemie des Coenzym-F430-pentamethylesters (F430-katalysierte, reduktive Spaltung von *S*-Methyl-sulfoniumsalzen zu Methan<sup>[137]</sup>) deutet mit Nachdruck darauf hin, daß die Nickel(I)-Form des Coenzyms F430 in dessen biologischer Funktion eine zentrale Stellung einnimmt.

Daß das Nickel(II)-Ion als Koordinationszentrum eines porphinoiden Cofaktors in der Natur eine coenzymatische Funktion erfüllen soll, bedeutete für uns seinerzeit eine Überraschung, waren wir doch seit Jahren konditioniert durch die Erfahrung von den chemisch völlig inerten Nickel(II)-corrin-Komplexen und vom krassen Gegensatz, der sich uns darbot zwischen dem chemisch „langweiligen“ tetrakoordinierten Nickel-Ion und dem „so interessanten“, durchwegs hexakoordinierten Cobalt-Ion. Aus heutiger Sicht ist es gerade dieses Nickel-Coenzym aus methanoge-

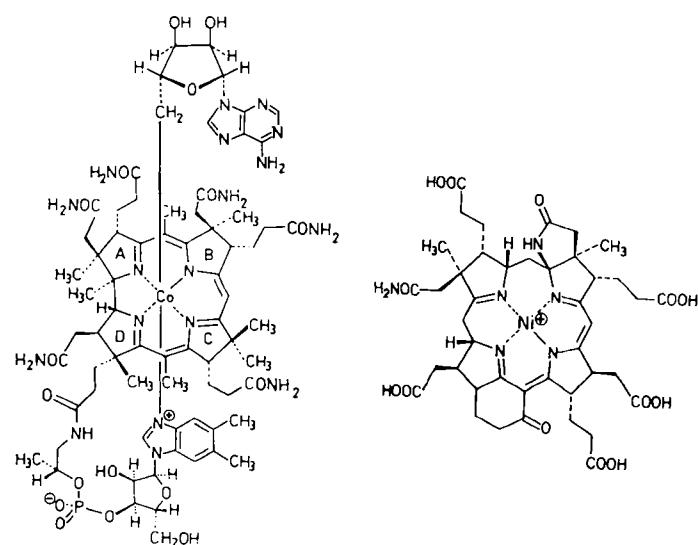


Abb. 54. Coenzym B<sub>12</sub> (links) und Coenzym F430 (rechts).

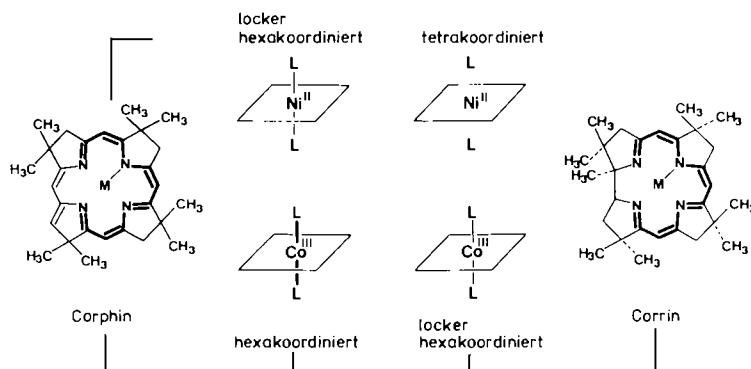
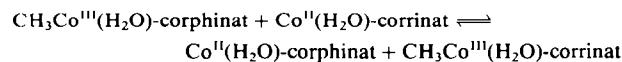


Abb. 55. Prognose zum Vergleich der Eigenschaften axialer Liganden in Cobalt(III)-Komplexen des Corphins und Corrins.

düngsstärke axialer Liganden in Cobalt(III)-corrinat-Komplexen (*ceteris paribus*) schwächer ist als in Cobalt(III)-corphinat-Komplexen, und daß ein dissoziativer Ligandaustausch via pentakoordiniertes Cobalt(III) bei Corrinat-Komplexen rascher erfolgt als bei Corphinat-Komplexen. Ein Ligandaustausch unter Wertigkeitswechsel via pentakoordiniertes Cobalt(II) (z. B. die reversible Homolyse einer Cobalt-Kohlenstoff-Bindung) ist indessen schwieriger zu beurteilen, sollte jedoch – vgl. die Sattelkonformation des Makrocyclus von Pyridinatocobalt(II)-pyrrocorphinat in Abbildung 25 – beim Corrinat ebenfalls leichter sein.

Die noch wenigen und nur qualitativ-präparativen Befunde zur Chemie von Cobaltkomplexen der synthetischen Modellsysteme des Octamethyl-corphins und des Heptamethyl-corrins (vgl. Abb. 50) sind die folgenden<sup>[140]</sup>: Das Dicyanocobalt(III)-corphinat ist gegenüber acidolytischer Descyanidierung (z. B. durch Silicagel bei Dünnsschicht-Chromatographie) viel stabiler als das Dicyanocobalt(III)-corrinat. Der Methylcobalt(III)-corphinat-Komplex ist durch  $\text{Co}^1$ -Methylierung schwieriger herzustellen als der entsprechende Corrinxkomplex, was vorab damit zusammenhängt, daß die bei Corrinen bewährte Methode der vorherigen  $\text{Co}^{\text{III}} \rightarrow \text{Co}^1$ -Reduktion, z. B. mit  $\text{NaBH}_4$ , beim Corphinat vorwiegend zur Reduktion des Ligandchromophors führt. Unter sorgfältig kontrollierten Bedingungen durch elektrochemische  $\text{Co}^{\text{II}} \rightarrow \text{Co}^1$ -Reduktion in Gegenwart von  $\text{CH}_3\text{I}$ <sup>[141]</sup> hergestelltes Methylcobalt-corphinat (Perchlorat) ist wie das entsprechende Corrinat sehr empfindlich. Das durch Methyltransfer<sup>[142]</sup> einstellbare Gleichgewicht



in Methanol (27°C, Luft- und Lichtausschluß<sup>[143]</sup>) liegt zu ca. 3:1 zugunsten des Methylcobalt-corphinats. Bei den Cobalt(II)-(aqua)-Komplexen fällt auf, daß im Unterschied zum Corrinat (analog wie bei den Nickel(II)-Komplexen) das UV/VIS-Spektrum des  $\text{Co}^{\text{II}}$ -Corphinats lösungsmittelabhängig ist;  $\text{Co}^{\text{II}}$ -Corphinate sind in nucleophilen Lösungsmitteln anscheinend hexakoordiniert,  $\text{Co}^{\text{II}}$ -Corrinate hingegen pentakoordiniert<sup>[144]</sup>.

Schon diese noch sehr qualitativen Beobachtungen über Eigenschaften des Cobalts in einem Corphinat-Liganden weisen darauf hin, daß einerseits die in Abbildung 55 enthaltene Prognose tendenziell zutrifft, daß andererseits aber nicht mit einer ins Gewicht fallend höheren Dissoziationsenthalpie einer Cobalt-Alkyl-Bindung in einem Corphinat gegenüber einem Corrinat zu rechnen ist. Von hohem In-

teresse erschien ein systematischer Vergleich der Corphin- mit der Corrinreihe bezüglich der Kinetik dissoziativ über Cobalt(III), -(II) oder -(I) laufender Ligandaustauschreaktionen von Cobalt(III)-Komplexen; eine hohe Geschwindigkeit des Ligandaustauschs der Corrinxkomplexe<sup>[145]</sup> kann in diesem Zusammenhang eine relevante Eigenschaft sein. Um dem Problem der Funktionsoptimiertheit der Vitamin-B<sub>12</sub>-Struktur wirklich auf den Leib rücken zu können, müßte es ein Wunschziel sein, auf chemo- oder biosynthetischem Wege ein von Uroporphyrinogen (Typ III) sich ableitendes, corphinisches Analogon des Coenzyms B<sub>12</sub> (inklusive Nucleotidring) zu erzeugen.

## 5. Ausblick

Die in den vier Teilen von Abschnitt 3 erörterten experimentellen Befunde weisen vier charakteristischen Strukturlementen des Vitamin-B<sub>12</sub>-Moleküls den Status thermodynamisch bevorzugter Strukturteile zu. Jedoch ein zentrales Ziel des Untersuchungskonzepts, nämlich die Auffindung von Reaktionsbedingungen, unter welchen sich der Strukturtyp des Porphyrinogens selbstkonstituierend in jenen eines Corrins umwandelt, blieb bisher unerreicht (vgl. Problemstellung in Abb. 12). Zwar ist ein wichtiger erster Schritt hierzu, die Porphyrinogen → Pyrrocorphin-Umwandlung, grundsätzlich getan, und ebenso liegt das Modell eines abschließenden Schritts vor, nämlich die Dihydrocorphinol → Corrin-Ringkontraktion, doch die Verbindung zwischen beiden Reaktionsbereichen ist nicht geschafft. Eingehende orientierende Untersuchungen an synthetischen Modellsystemen sowie eine kritische Analyse in Betracht kommender Reaktionswege im Lichte der bisherigen Erfahrungen weisen mit Nachdruck auf die vermutliche Notwendigkeit hin, Experimente dieser Zielsetzung nicht an übervereinfachten Modellen, sondern an Uroporphyrinogen III selbst oder an geeigneten Derivaten davon durchzuführen. Dabei tritt ein Aspekt ins Blickfeld, der mit zur Problemstellung der chemischen Rationalisierung der Vitamin-B<sub>12</sub>-Struktur gehört: die Aufgabe nämlich, den spezifischen *Ort* der corrinischen Direktringverknüpfung zwischen den Ringen A und D zu deuten (Abb. 56). Diese strukturelle Besonderheit ist für das Vitamin-B<sub>12</sub>-Molekül ebenso spezifisch wie der Corrinring selbst. Ist dieses strukturelle Faktum als zufalls-, funktions- oder präformationsbedingt einzustufen? Die dem Konzept der chemischen Rationalisierung von Cofaktorstrukturen zugrunde liegende Attitüde wird vorab eine Zufallsbedingtheit verneinen, die Möglichkeit einer Funktionsbedingtheit nicht a-

priori ausschließen, vor allem jedoch in Betracht ziehen, daß dieses Spezifikum der  $B_{12}$ -Struktur eine Konsequenz strukturinterner Faktoren darstellt, das heißt präformationsbedingt ist. In dieser Sichtrichtung ist denn auch eine attraktive und zudem experimentell in Griffnähe liegende Möglichkeit erkennbar (Abb. 56): *Hängt der Ort der direkten Ringverknüpfung damit zusammen, daß im Uroporphyrinogen III einzig die meso-Stellung zwischen den Ringen A und D zwei flankierende Essigsäure-Seitenketten aufweist?*

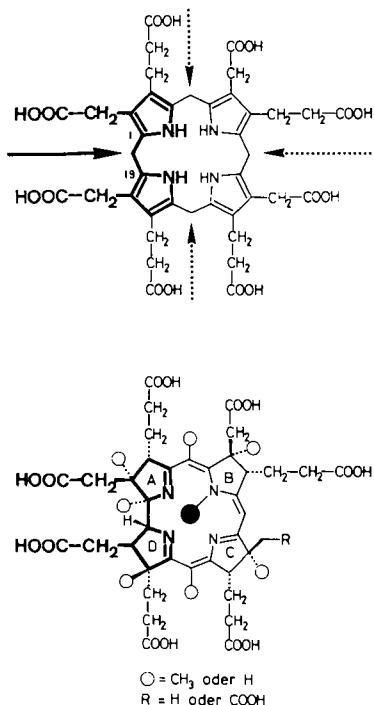


Abb. 56. Hängt der Ort der direkten Ringverknüpfung im Corrinliganden des Vitamins B<sub>12</sub> damit zusammen, daß in Uroporphyrinogen III einzig die *meso*-Stellung zwischen den Ringen A und D zwei flankierende Essigsäure-Seitenketten aufweist?

Auf experimentellem Wege zu einem Kommentar zu eben dieser Frage zu gelangen, sehen wir als nächste Aufgabe in unserer synthetischen Analyse der Vitamin-B<sub>12</sub>-Struktur. Die dabei implizierte Arbeitshypothese, wonach das in Frage stehende Strukturelement präformationsbedingt und damit chemisch rationalisierbar sei, ist für das Vorgehen in dieser Analyse charakteristisch. Dieses Vorgehen kann sich in jedem Schritt immer wieder nur dadurch rechtfertigen, daß dadurch initiierte Experimente zu Ergebnissen führen, die unsere Einsicht in die Architektur des Vitamin-B<sub>12</sub>-Moleküls vertiefen. Die Porphyringen→Pyrrocorphin-Tautomerisierung und die regioselektive Nucleotidierung des Cobyrinsäure-heptakis(cyanmethoxy)esters sind gültige Beispiele hierfür.

In Abbildung 57 ist eine *arbeitshypothetische* Reaktionsfolge formuliert, die sich auf die aufgeworfene Frage sowie auf die alte Problemstellung von Abbildung 12 bezieht. Die Reaktionsfolge ist aus der Summe der Erfahrungen über die chemischen Modellstudien zur Biosynthese (Abschnitt 2, 3.1 und 3.2), insbesondere der Dihydrocorphino $\rightarrow$ Corrin-Umwandlung (Abb. 8), heraus entworfen. Wir vermuten in dieser Sequenz einen Reaktionskanal, welcher vom Strukturtyp der Uroporphyrinogene nicht nur regio-, sondern auch diastereoselektiv zu Proton-Analogia (Abb.

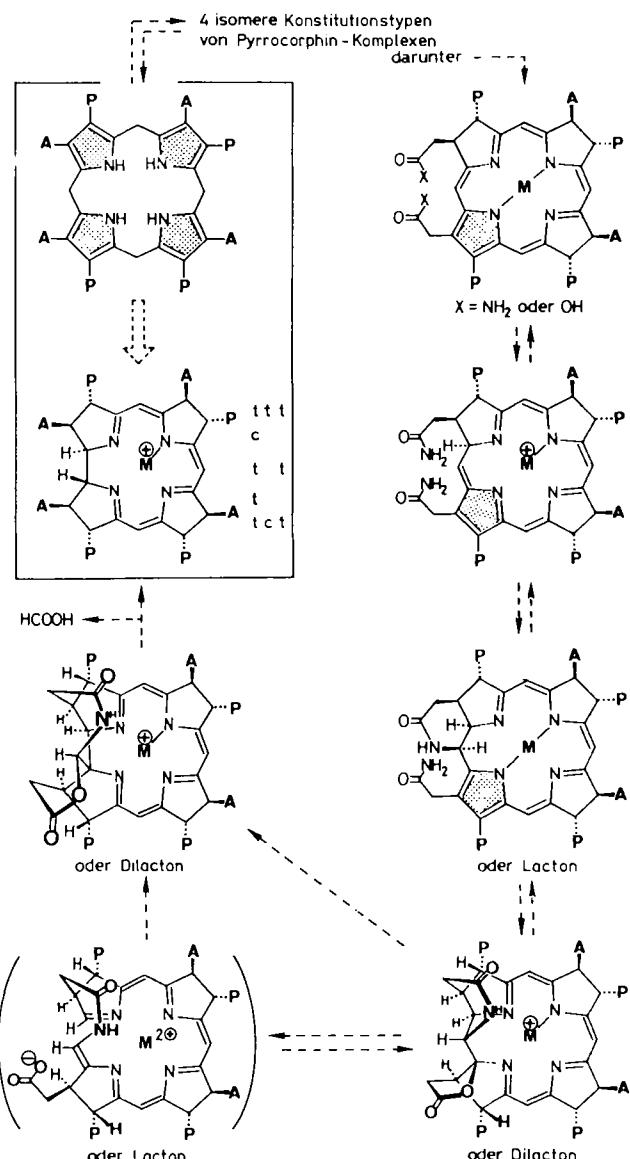


Abb. 57. Arbeitshypothetische Reaktionsfolge einer selbsttätigen Umwandlung des Strukturtyps des Uroporphyrinogens III in ein Proton-Analogon der Cobyrinsäure.

56) der Cobyrinsäure führt und für diese Umwandlung nebst einem komplexierenden Metall-Ion nur (unstrukturierte) Säure/Basen-Katalyse voraussetzt. Die Hypothese umfaßt die Vorstellung von einer vor dem Ringkontraktionsschritt durchwegs reversiblen und dadurch den A/D-Strukturbereich selektierenden Reaktionssequenz. Die (reversible) Kernstufe ist die Funktionalisierung der *meso*-Stellung zwischen den Ringen A und D durch Bildung eines sechsgliedrigen Lactams (oder Lactons) nach Protierung der angulären Position C-1<sup>[146]</sup> (bzw. C-19) eines im Ring D (bzw. Ring A) pyrrolischen Pyrrocorphinhinats. Der Ringkontraktionsschritt<sup>[130]</sup> erscheint als dyotrope<sup>[147]</sup> 1,2-Verschiebung antiperiplanar angeordneter Gruppen eines konfigurativ spezifischen, corphinoiden Lactam-Lactons (oder Dilactons) in ein corrinoides Isomer; dabei ist dem sechsgliedrigen Lactam(bzw. Lacton)-Ring eine *Klammerfunktion* zugeschrieben, die einen dissoziativen Reaktionsverlauf<sup>[31]</sup> verhindern oder reversibel gestalten soll. Der Modellreaktion der Dihydrocorphinhinol→19-Acetylcorrin-Umlagerung (Abb. 27) entsprechend wird als Antrieb der Ringverengung der kontrahierende Einfluß eines geeignete-

ten, zentral koordinierten Metall-Ions vorausgesetzt (Abschnitt 3.2).

Die Hypothese zielt auf die Möglichkeit einer Rationalisierung nicht nur des *topischen*, sondern auch des *konfigurativen* Aspekts der corrinischen Direktverknüpfung der Vitamin-B<sub>12</sub>-Struktur; der konfigurative Verlauf des gesamten Reaktionsgeschehens im A/D-Bereich erscheint bei konstitutionell vorgegebenem und im Kontraktionsschritt konzertiertem Ablauf als zwangsläufig<sup>[148]</sup> und entspricht in allen Teilen (Protonen anstelle der Methylgruppen!) der spezifischen Konfiguration des Vitamins B<sub>12</sub> im Bereich der Ringe A und D (*trans-cis-trans-trans-trans*). Erlaubt man *peri*-ständigen Substituenten in den A/B-, B/C- und C/D-Ringbereichen *trans*- oder *cis*-Konfiguration<sup>[149]</sup>, den vicinalen Substituenten in diesen Bereichen jedoch nur die thermodynamisch stabilere *trans*-Konfiguration (vgl. Abb. 15), so selektiert die Reaktionsfolge formal unter insgesamt 2048 racemischen Varianten (vier Konstitutionstypen à 512 Diastereomeren) acht Diastereomere einheitlicher Konstitution, welche alle die corrinische Direktringverknüpfung spezifisch zwischen den Ringen A und D aufweisen<sup>[150]</sup>.

Zu den zahlreichen Fragen, die wir an einen „Urocorrin-Komplex“ (Abb. 57) experimentell sehr gerne stellen möchten, zählt unter anderem die folgende: Ist von den beiden Essigsäure-Seitenketten in den Ringen B und C die letztere – wie dies mechanistisch denkbar scheint<sup>[151]</sup> – selektiv decarboxylierbar? Eine Bearbeitung dieser Frage würde ein weiteres bisher nicht erörtertes Strukturelement des Vitamin-B<sub>12</sub>-Moleküls in unsere Analyse dieser Cofaktorstruktur einbeziehen.

Die *Biosynthese* der Cobyrinsäure aus Uroporphyringen III erscheint als eine Reaktionsfolge, die anstelle von (reversiblen) C-Protonierungsschritten isoelektronische (irreversiblen) C-Methylierungsschritte enthält, deren Sequenz<sup>[60-62]</sup> im kritischen A/D-Bereich allerdings keineswegs den in der hypothetischen Reaktionsfolge (Abb. 57) postulierten Protonierungsschritten entspricht. Durch die Art jedoch, wie die beiden flankierenden Essigsäure-Carboxyfunktionen in den Reaktionsweg der Ringkontraktion integriert sein können, gibt die Reaktionsfolge der Abbildung 57 die Anregung zu einer in dieser Weise bisher nicht in Betracht gezogenen<sup>[152]</sup> Beteiligung dieser Gruppen am Ringkontraktionsprozeß der Vitamin-B<sub>12</sub>-Biosynthese. Der Gang der biosynthetischen Ringkontraktion ist bislang nur indirekt erkennbar; die derzeitigen Vorstellungen<sup>[33,34,61,62]</sup> darüber stützen sich auf das chemische Modell der Dihydrocorphinol→19-Acetylcorrin-Ringkontraktion<sup>[30,31]</sup>. Mit den Formelbildern der Abbildung 58 möchten wir einen Weg andeuten, wie dieses Ringkontraktionsprinzip in der Biosynthese verwirklicht sein kann<sup>[153]</sup>.

Mit dem Begriff „chemische Rationalisierung der Vitamin-B<sub>12</sub>-Struktur“ wird letztendlich versucht, das Faktum der biologischen Selektion dieser Cofaktorstruktur zu deuten. Die Suche nach den Zusammenhängen zwischen Struktur und Funktion ist dabei der eine (der mechanistische) Teil des Weges zu diesem Ziel; es bedarf kaum einer Betonung, daß dieser Teil die Einbeziehung der Strukturen der an der Funktionsausübung beteiligten Proteine erfordert wird. Der andere Teil, der synthetische sozusagen, ist die Aufspürung der Möglichkeiten und Voraussetzungen der Selbstkonstituierung dieses Cofaktormoleküls und sei-

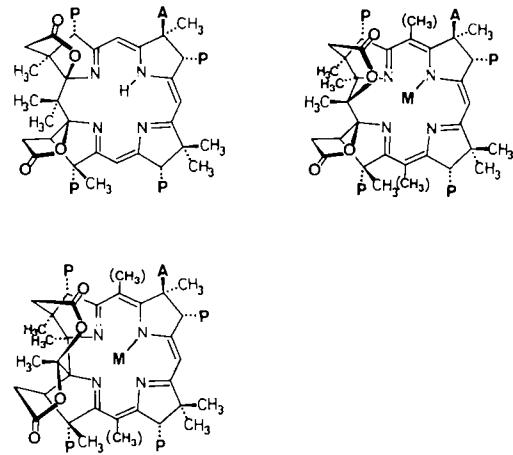


Abb. 58. Hypothese über Zwischenprodukte des Ringkontraktionsweges bei der Biosynthese von Vitamin B<sub>12</sub>. M = H oder Metall-Ion.

ner Vorläufer, der Versuch der Erkennung von strukturimmanenten Faktoren, die den Gang der Präformations schritte – seien sie nun letztlich präbiotisch oder biotisch – mitbestimmt haben. Ob, in welchem Ausmaß und in welcher Weise zu den Voraussetzungen von Schritten einer solchen Selbstkonstituierung die Assistenz enzymatischer Katalyse gehört, ist eine der Problemstellung zugehörige Frage. Die Art, wie sich in diesem Sonderfall der aus äußerer Sicht besonders komplexen Cofaktorstruktur des Vitamins B<sub>12</sub> zwei Forschungsrichtungen zum synergistischen Zusammenspiel zusammengefunden haben – die systematische Kartierung des Biosyntheseweges von der einen Seite, und die experimentelle Suche nach den Voraussetzungen einer nicht-enzymatischen Selbstkonstituierung von der anderen – darf vielleicht als wegweisend dafür gelten, wie man zusammen mit der Erforschung von Struktur/Funktions-Beziehungen zu einer begründeten Vorstellung über den Ursprung von Cofaktorstrukturen wird kommen können. Wie weit auch immer man von gültigen derartigen Vorstellungen entfernt sein mag, welche Form und welches Gewicht diese auch immer annehmen oder beanspruchen werden – der dorthin weisende, strikt experimentell zu beschreitende Weg wird schrittweise zu einem sich ständig vertiefenden Verständnis der Naturstoffstrukturen führen. Der Forschungsdisziplin der organischen Naturstoffsynthese fällt auf diesem Wege eine entscheidende Aufgabe zu. Wir werden lernen, was unter strukturgerechter Synthese eines Naturstoffs zu verstehen ist; das Ziel ist der Durchblick durch die molekulare Architektonik der Biomoleküle und eine begründete Vorstellung von der Natur und vom Ausmaß ihrer strukturellen Prädestination.

Die folgenden meiner Doktoranden und Postdoktoranden aus der Zeit ab Mitte der siebziger Jahre haben an Arbeiten teilgenommen, die Teil des hier beschriebenen Forschungsprojekts sind oder damit im Zusammenhang stehen (in zeitlicher Reihenfolge): Bernhard Kräutler, Andreas Pfaltz, Reinhard Neier, René Nordmann, Vittorio Rasetti, Christof Angst, Silvio Ofner, Beat Zehnder, René Lattmann, Kurt Hilpert, Alexander Fässler, Rudolf Waditschatka, Rolf Nussberger, Guido Bold, Christian Leumann, Thomas Früh, Christian Lehmann, Ulrich Kämpfen, Fritz Kreppelt, André Kobelt, Włodzimierz Iwanowski, Kaspar Zimmermann (Doktoranden); Franz-Peter Montforts, Paul Naab, Masuhiro

Kajiwara, Engelbert Zass, James Rigby, Gary Ksander, Reinhard Schwesinger, Jon Eigill Johansen, Mitsunori Ono, Virginia Piermattie, Günter Bartels, John Norman Lewis, Katsuhiko Inomata, Anthony Davis, Douglas Livingston, Karl Grubmayr, Jean-Christophe Plaquevent, Susan Thomas, Sundeep Dugar, Wolf-Ulrich Nickel, Michael Göbel, Jerome Hayes (Postdoktoranden). Allen diesen jungen Wissenschaftlern möchte ich hier meinen herzlichen Dank für ihre Mitarbeit und meine hohe Anerkennung für ihre Leistungen aussprechen; ihr großes Wissen und Können und ihr enthusiastischer Einsatz haben mich oft beflügelt. Mein ganz besonderer Dank gilt meinem wissenschaftlichen Weggefährten Dr. Jakob Schreiber, Mitglied unserer Arbeitsgruppe seit ihrer Gründung, ohne dessen autochthones Genie in experimentellen und apparativen Dingen unsere Arbeit um vieles ärmer, wenn nicht gar undenkbar wäre. Auch dem „guten Geist“ der Gruppe, Dr. Dorothee Felix, gebührt mein herzlicher Dank für ihre stete Hilfsbereitschaft und ihre treue Mitarbeit. Hervorheben möchte ich auch die Namen meiner ehemaligen Doktoranden und jetzigen Privatdozenten Bernhard Kräutler und Andreas Pfaltz, deren Präsenz und besondere Kompetenz auf dem Gebiete der Corrin- und Corphin-Chemie die Forschung in unserer Gruppe entscheidend bereichert haben. Ein ganz besonderer Glücksfall für unsere Arbeitsgruppe ist die vorbildliche Mitarbeit unseres Gruppen-Ehepaars Dr. Engelbert und Hermine Zass-Gächter; beiden möchte ich hier meine hohe Wertschätzung und meinen herzlichen Dank aussprechen. Die zahlreichen Röntgenstrukturanalysen, die unsere Arbeit so maßgebend beeinflusst haben, stammen alle aus dem Laboratorium von Privatdozent Dr. Christoph Kratky (Institut für Physikalische Chemie der Universität Graz); ihm verdanke ich eine äußerst fruchtbare Zusammenarbeit. – Unsere Arbeit wurde großzügig unterstützt vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, von der Ciba-Geigy AG in Basel und der Firma Firmenich & Co. in Genf.

Eingegangen am 14. September 1987 [A 647]

- [1] A. I. Oparin: „*The Origin of Life*“ (englische Übersetzung der russischen Erstabhandlung aus dem Jahre 1924) in J. D. Bernal: *The Origin of Life*, Weidenfeld & Nicolson, London 1967, S. 197; J. B. S. Haldane: „*The Origin of Life*“ in *Ration. Annu.* 148 (1929) 3 (Nachdruck in J. D. Bernal, op. cit., S. 242).
- [2] S. L. Miller, L. E. Orgel: *The Origins of Life on the Earth*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ (USA) 1974.
- [3] M. Eigen, P. Schuster, *Naturwissenschaften* 64 (1977) 541; 65 (1978) 7, 341; H. Kuhn, *ibid.* 63 (1976) 68.
- [4] N. H. Horowitz, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 31 (1945) 153.
- [5] S. L. Miller, *Science* 117 (1953) 528; *J. Am. Chem. Soc.* 77 (1955) 2351; *Biochim. Biophys. Acta* 23 (1957) 480.
- [6] R. E. Eakin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 49 (1963) 360; H. B. White, *J. Mol. Evol.* 7 (1976) 101; G. A. M. King, *BioSystems* 13 (1980) 23; C. M. Visser, *Bioorg. Chem.* 9 (1980) 411; *Origins Life* 12 (1982) 165; H. B. White III in J. Everse, B. Anderson, K.-S. You (Hrsg.): *The Pyridine Nucleotide Coenzymes*, Academic Press, New York 1982, S. 1.
- [7] Aus der umfangreichen Literatur über katalytische Wirkungen von Co-faktor-Strukturtypen bei chemischen Reaktionen seien hier zwei präparativ bedeutende Beispiele herausgegriffen: die elektrochemischen CC-Verknüpfungsreaktionen in Gegenwart von Vitamin B<sub>12</sub> als Katalysator (R. Scheffold, *Chimia* 39 (1985) 203) und die von der biochemischen Funktion des Thiamins inspirierten Stetter-Breslow-Reaktionen (H. Stetter, H. Kuhlmann, *Angew. Chem.* 86 (1974) 589; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 13 (1974) 539; R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* 80 (1958) 3719).
- [8] J. Oró, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2 (1960) 407; J. Oró, A. P. Kimball, *Arch. Biochem. Biophys.* 94 (1961) 217; 96 (1962) 293; Übersicht: J. P. Ferris, W. J. Hagan, Jr., *Tetrahedron* 40 (1984) 1093.
- [9] J. P. Ferris, L. E. Orgel, *J. Am. Chem. Soc.* 88 (1966) 1074.
- [10] Vgl. beispielsweise S. Dagley, D. E. Nicholson: *An Introduction to Metabolic Pathways*, Blackwell, Oxford 1970; T. Kostuk, I. D. Spenser, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 4698.
- [11] J. P. Ferris, D. A. Usher in G. Zubay (Hrsg.): *Biochemistry*, Addison-Wesley, Reading, MA (USA) 1983, S. 1191.
- [12] R. Shapiro: *Origins, a Sceptic's Guide to the Creation of Life on Earth*, Summit Books, New York 1986.
- [13] Diese betreffen Derivate der Nicotinsäure; vgl. M. J. Dowler, W. D. Fuller, L. E. Orgel, R. A. Sanchez, *Science* 169 (1970) 1320; N. Friedmann, S. L. Miller, R. A. Sanchez, *ibid.* 171 (1971) 1026. Vgl. auch die wichtigen Beobachtungen über Riboflavin in T. Patterson, H. C. S. Wood, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1972, 1051.
- [14] G. H. Cookson, C. Rimington, *Biochem. J.* 57 (1954) 476.
- [15] D. Mauzerall, *J. Am. Chem. Soc.* 82 (1960) 2601, 2605.
- [16] Vgl. beispielsweise D. Mauzerall in D. Dolphin (Hrsg.): *The Porphyrins. Vol. II, Part B*, Academic Press, New York 1978, S. 91.
- [17] a) K. Decker, K. Jungermann, R. K. Thauer, *Angew. Chem.* 82 (1970) 153; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 9 (1970) 138; J. De Ley, K. Kersters, *Compr. Biochem.* 29B (1975) 1, 29; S. R. Dickmann, *J. Mol. Evol.* 10 (1977) 251; b) N. H. Georgopapadakou, A. I. Scott, *J. Theor. Biol.* 69 (1977) 381.
- [18] R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* 17 (1968) 519; 25 (1971) 283; 33 (1973) 145; R. B. Woodward in B. Zagalak, W. Friedrich (Hrsg.): *Vitamin B<sub>12</sub>*, de Gruyter, Berlin 1979, S. 37.
- [19] A. Eschenmoser, *Q. Rev. Chem. Soc.* 24 (1970) 366; *23rd Congr. Pure Appl. Chem.* 2 (1971) 69; *Naturwissenschaften* 61 (1974) 513; A. Eschenmoser, C. Wintner, *Science* 196 (1977) 1410.
- [20] R. B. Woodward, *Spec. Publ. Chem. Soc.* 21 (1967) 217.
- [21] Y. Yamada, D. Miljkovic, P. Wehrli, B. Golding, P. Löliger, R. Keese, K. Müller, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 81 (1969) 301; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 8 (1969) 343.
- [22] Vgl. auch A. Eschenmoser, *Chem. Soc. Rev.* 5 (1976) 377.
- [23] a) B. Kräutler, A. Pfaltz, R. Nordmann, K. O. Hodgson, J. D. Dunitz, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* 59 (1976) 924; b) B. Kräutler: *Eine elektrochemische Redox-Simulation der lichtinduzierten A/D-Secocorrin-Corrin-Cycloisomerisierung*. Dissertation Nr. 5877, ETH Zürich 1977.
- [24] A. Pfaltz, B. Hardegger, P. M. Müller, S. Farooq, B. Kräutler, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* 58 (1975) 1444.
- [25] A. Pfaltz, N. Bühler, R. Neier, K. Hirai, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* 60 (1977) 2653; A. Pfaltz: *Nicht-photochemische A/D-Ringschlüsse zu Corrin-Komplexen*, Dissertation Nr. 6184, ETH Zürich 1978.
- [26] C. E. Brown, J. J. Katz, D. Shemin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 69 (1972) 2585; C. E. Brown, D. Shemin, J. J. Katz, *J. Biol. Chem.* 248 (1973) 8015.
- [27] A. I. Scott, C. A. Townsend, K. Okada, M. Kajiwara, P. J. Whitman, R. J. Cushley, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 8267; A. I. Scott, C. A. Townsend, K. Okada, M. Kajiwara, R. J. Cushley, P. J. Whitman, *ibid.* 96 (1974) 8069.
- [28] A. R. Battersby, G. W. J. Matcham, E. McDonald, R. Neier, M. Thompson, W.-D. Woggon, V. Ya. Bykhoversky, H. R. Morris, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1979, 185.
- [29] G. Müller, K. D. Gneuss, H.-P. Kriemler, A. I. Scott, A. J. Irwin, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 3655.
- [30] V. Rasetti, A. Pfaltz, C. Kratky, A. Eschenmoser, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78 (1981) 16.
- [31] V. Rasetti, K. Hilpert, A. Fässler, A. Pfaltz, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 93 (1981) 1108; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 1058.
- [32] K. Hilpert: *Synthetische Untersuchungen zur Biosynthese des Corrinystems*, Dissertation Nr. 7390, ETH Zürich 1983.
- [33] A. R. Battersby, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 471 (1986) 138; *Acc. Chem. Res.* 19 (1986) 147.
- [34] A. I. Scott, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 471 (1986) 174.
- [35] L. Mombelli, C. Nussbaumer, H. Weber, G. Müller, D. Arigoni, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78 (1981) 11.
- [36] A. R. Battersby, M. J. Bushell, C. Jones, N. G. Lewis, A. Pfenninger, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78 (1981) 13.
- [37] A. Fässler: *Synthese und Eigenschaften von Modellkomplexen des Coenzymes F430*, Dissertation Nr. 7799, ETH Zürich 1985, S. 82, 204.
- [38] A. Fischli, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 79 (1967) 865; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 6 (1967) 866; N. J. Lewis, A. Pfaltz, A. Eschenmoser, *ibid.* 95 (1983) 743 bzw. 22 (1983) 735.
- [39] A. W. Johnson, *Chem. Br.* 3 (1967) 253; *Chem. Soc. Rev.* 4 (1975) 1; 9 (1980) 125.
- [40] A. W. Johnson, I. T. Kay, *Proc. Chem. Soc.* 1964, 89; *J. Chem. Soc.* 1965, 1620; D. Dolphin, R. L. N. Harris, A. W. Johnson, I. T. Kay, *Proc. Chem. Soc.* 1964, 359; D. Dolphin, R. L. N. Harris, J. L. Huppertz, A. W. Johnson, I. T. Kay, *J. Chem. Soc. C* 1966, 30; I. D. Dicker, R. Grigg, A. W. Johnson, H. Pinnock, K. Richardson, P. van den Broek, *ibid.* 1971, 536.
- [41] V. Rasetti, B. Kräutler, A. Pfaltz, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 89 (1977) 475; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16 (1977) 459; V. Rasetti: *Synthese eines Nickel(II)-Δ<sup>8,19</sup>-dehydorcorinats und eines Isobakteriochlorins*, Dissertation Nr. 6462, ETH Zürich 1979, S. 74.
- [42] S. Ofner, V. Rasetti, B. Zehnder, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 1431; S. Ofner: *Synthese eines Isobakteriochlorins und eines C,D-Tetrahydrocorrins*, Dissertation Nr. 6939, ETH Zürich 1981, S. 285.
- [43] F.-P. Montforts, *Angew. Chem.* 94 (1982) 208; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 214; F.-P. Montforts, J. W. Bats, *Helv. Chim. Acta* 70 (1987) 402.
- [44] Durchgehende Pfeile entsprechen Cyclisationsschritten, welche direkt zu Corrinen oder Corrinnkomplexen führen; zwei aufeinanderfolgende

- Pfeile stehen für Reaktionsfolgen, in welchen der Cyclisationsschritt ein Dehydroderivat eines Corrins erzeugt, welches dann noch zum Corrin zu reduzieren (oder zu hydratisieren) ist (wäre). Bei parallelen Pfeilen sind mehrere Varianten der Reaktion bekannt. Die Literaturangaben für die aufgeführten Cyclisationstypen kommen im Text vor, mit Ausnahme der ersten Variante oben links (C. Leumann, A. Eschenmoser, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 583); vgl. auch C. Angst, C. Kratky, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 93 (1981) 275; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 263.
- [45] A. Eschenmoser, *Jahrb. Akad. Wiss. Göttingen*, Vandenhoeck und Ruprecht, Göttingen 1977, S. 29; A. Eschenmoser in B. Zagalak, W. Friedrich (Hrsg.): *Vitamin B<sub>12</sub>*, de Gruyter, Berlin 1979, S. 89; A. Eschenmoser: *Über organische Naturstoffsynthese: Von der Synthese des Vitamins B<sub>12</sub> zur Frage nach dem Ursprung der Corrinstruktur (Nova Acta Leopold.* 55 (1982) Nr. 247).
- [46] Eine Ausnahme bildete die von H. W. Whitlock, Jr. und D. H. Buchanan (*Tetrahedron Lett.* 1969, 3711) publizierte Beobachtung, daß Octaethyl-porphyrinogen in CH<sub>3</sub>COOD die Wasserstoffatome aller vier *meso*-Methylengruppen rasch gegen Deuterium austauscht. Von U. Eissner (*J. Chem. Soc.* 1957, 3461) war einem Reduktionsprodukt aus Eisen(II)-octaethyl-chlorinat der Konstitutionstyp eines Pyrrocorphins zugeschrieben worden; dies hat sich bei der Nacharbeitung in unserem Laboratorium als unkorrekt erwiesen [50, 52]. Das einzige charakterisierte Derivat mit Pyrrocophilin-Struktur war ein von N. Müller und H. H. Inhoffen hergestellter Palladium(II)-Komplex (unveröffentlicht, vgl. N. Müller, *Dissertation*, Technische Universität Braunschweig 1969).
- [47] A. P. Johnson, P. Wehrli, R. Fletcher, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 80 (1968) 622; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 7 (1968) 623; P. M. Müller, S. Farooq, B. Hardeger, W. S. Salmond, A. Eschenmoser, *ibid.* 85 (1973) 954 bzw. 12 (1973) 914; A. Eschenmoser, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 471 (1986) 108.
- [48] P. M. Müller: *Corphin: ein neuartiges porphinoid-corrinoides Ligandsystem*, *Dissertation Nr. 5135*, ETH Zürich 1973.
- [49] Zur erstmaligen Verwendung dieser Bezeichnung vgl. R. Schwesinger, R. Waditschatka, J. Rigby, R. Nordmann, W. B. Schweizer, E. Zass, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* 65 (1982) 600.
- [50] C. Angst: *Neue hexahydroporphinoid-Ligandsysteme*, *Dissertation Nr. 6783*, ETH Zürich 1981.
- [51] C. Angst, M. Kajiwara, E. Zass, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 92 (1980) 139; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 140.
- [52] J. E. Johansen, C. Angst, C. Kratky, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 92 (1980) 141; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 141.
- [53] 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.
- [54] R. Waditschatka, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 95 (1983) 639; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 630.
- [55] R. Waditschatka, C. Kratky, B. Jaun, J. Heinzer, A. Eschenmoser, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 1604.
- [56] R. Waditschatka: *Die Porphyrinogen  $\rightleftharpoons$  Pyrrocophilin-Tautomerisierung*, *Dissertation Nr. 7707*, ETH Zürich 1985.
- [57] C. Angst, R. Waditschatka, J. E. Johansen, V. Piermattie, J. C. Plaquevent, C. Kratky, J. Schreiber, E. Zass, A. Eschenmoser, unveröffentlicht.
- [58] C. Kratky, unveröffentlicht.
- [59] C. Kratky, R. Waditschatka, C. Angst, J. E. Johansen, J. C. Plaquevent, J. Schreiber, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* 68 (1985) 1312.
- [60] H. C. Uzar, A. R. Battersby, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 1204; 1985, 585.
- [61] H. C. Uzar, A. R. Battersby, T. A. Carpenter, F. J. Leeper, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1987, 1689.
- [62] A. I. Scott, N. F. Mackenzie, P. J. Santander, P. E. Fagerness, G. Müller, E. Schneider, R. Sedlmeier, G. Wörner, *Bioorg. Chem.* 12 (1984) 356.
- [63] R. Waditschatka, E. Diener, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 95 (1983) 641; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 631.
- [64] C. Leumann, T. Früh, M. Göbel, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 99 (1987) 273; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 261.
- [65] C. Leumann: *Biomimetic C-Methylierungsreaktionen an Corphinderivaten*, *Dissertation Nr. 8064*, ETH Zürich 1986.
- [66] A. W. Johnson in H. C. Heinrich (Hrsg.): *Vitamin B<sub>12</sub> and Intrinsic Factor*, Enke-Verlag, Stuttgart 1962, S. 1; K. Hosaka, A. P. Johnson, A. W. Johnson, *Tetrahedron Lett.* 1978, 2959.
- [67] C. Leumann, K. Hilpert, J. Schreiber, A. Eschenmoser, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 1404; vgl. [44], zit. Lit.
- [68] „Vinamidin“ = vinyllogisiertes Amidin, vgl. D. Lloyd, H. McNab, *Angew. Chem.* 88 (1976) 496; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15 (1976) 459.
- [69] A. R. Battersby, K. Frobel, F. Hammerschmidt, C. Jones, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 455.
- [70] C. Kratky, C. Angst, J. E. Johansen, *Angew. Chem.* 93 (1981) 204; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 211.
- [71] Zur Konstruktion der hier gezeigten Zylinderprojektionen vgl. Fußnote 4 in [59].
- [72] E. F. Meyer, Jr., *Acta Crystallogr. Sect. B* 28 (1972) 2162; D. L. Cullen, E. F. Meyer, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 2095.
- [73] J. L. Hoard, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 206 (1973) 18; *Science* 174 (1971) 1295.
- [74] L. J. Pace, J. Martinsen, A. Ulman, B. M. Hoffman, J. A. Ibers, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 2612; F. W. Kutzler, P. N. Swepston, Z. Berkovitch-Yellin, D. E. Ellis, J. A. Ibers, *ibid.* 105 (1983) 2996; M. P. Suh, P. N. Swepston, J. A. Ibers, *ibid.* 106 (1984) 5164.
- [75] Wir verdanken die Konstruktion dieses Modells Dr. Christoph Kratky. Zu den Konstruktionsdaten vgl. Fußnote 5 in [59].
- [76] E. Bertele, H. Boos, J. D. Dunitz, F. Elsinger, A. Eschenmoser, I. Felner, H. P. Gribs, H. Gschwend, E. F. Meyer, M. Pesaro, R. Scheffold, *Angew. Chem.* 76 (1964) 393; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 3 (1964) 490; A. Eschenmoser, R. Scheffold, E. Bertele, M. Pesaro, H. Gschwend, *Proc. R. Soc. London A* 288 (1965) 306.
- [77] J. D. Dunitz, E. F. Meyer, *Helv. Chim. Acta* 54 (1971) 77.
- [78] Beim Palladium(II)-Komplex mißlungen Versuche zu einer analogen Ringkontraktion.
- [79] *tttc*- und *tctt*-Isomere sind bei vollsymmetrischer Substitution der Ligandiperipherie identisch.
- [80] Die Nickel(II)-Komplexe der *tttc*- und *tttt*-Diastereomere des Octaethyl-pyrrocorphins sind im Gegensatz zu den freien Liganden durch HPLC leicht trennbar [56].
- [81] R. P. Gunsalus, R. S. Wolfe, *FEMS Microbiol. Lett.* 3 (1978) 191; G. Diekert, B. Klee, R. K. Thauer, *Arch. Microbiol.* 124 (1980) 103; W. B. Whitman, R. S. Wolfe, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 92 (1980) 1196.
- [82] A. Pfaltz, B. Jaun, A. Fässler, A. Eschenmoser, R. Jaenchen, H. H. Gilles, G. Diekert, R. K. Thauer, *Helv. Chim. Acta* 65 (1982) 828; D. A. Livingston, A. Pfaltz, J. Schreiber, A. Eschenmoser, D. Ankel-Fuchs, J. Moll, R. Jaenchen, R. K. Thauer, *ibid.* 67 (1984) 334; A. Fässler, A. Kobelt, A. Pfaltz, A. Eschenmoser, C. Bladon, A. R. Battersby, R. K. Thauer, *ibid.* 68 (1985) 2287.
- [83] G. Diekert, U. Konheiser, K. Piechulla, R. K. Thauer, *J. Bacteriol.* 148 (1981) 459.
- [84] A. Pfaltz, D. A. Livingston, B. Jaun, G. Diekert, R. K. Thauer, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* 68 (1985) 1338.
- [85] D. Crowfoot-Hodgkin, J. Kamper, J. Lindsey, M. MacKay, J. Pickworth, J. H. Robertson, C. B. Shoemaker, J. G. White, R. J. Prosen, K. N. Trueblood, *Proc. R. Soc. London A* 242 (1957) 228.
- [86] W. Friedrich, G. Gross, K. Bernhauer, P. Zeller, *Helv. Chim. Acta* 43 (1960) 704.
- [87] H. Maag: *Totalsynthese von Vitamin B<sub>12</sub>: Dicyano-Co(III)-cobyrynsäure-hexamethylester-f-amid*, *Dissertation Nr. 5173*, ETH Zürich 1973, S. 226.
- [88] G. Bartels, R. Nussberger, F. Kreppelt, J. Schreiber, A. Eschenmoser, unveröffentlicht.
- [89] Cyanmethylester verhalten sich bei der Aminolyse wie schwach aktivierte Carbonsäurederivate; vgl. R. Schwizer, B. Iselin, M. Feurer, *Helv. Chim. Acta* 38 (1955) 69.
- [90] Nach bisher unveröffentlichter Methode durch Hydrazinolysis von Vitamin B<sub>12</sub> hergestellt (Hydrazinhydrat, Hydrazinsulfat, 65°C, 15 h) [88].
- [91] Bedingungen: XAD-2, H<sub>2</sub>O-*t*BuOH (96:4–4:1).
- [92] R. Keese, L. Werthemann, A. Eschenmoser; Arbeiten publiziert in L. Werthemann: *Untersuchungen an Cobalt(II)- und Cobalt(III)-Komplexen des Cobyrynsäure-heptamethylesters*, *Dissertation Nr. 4097*, ETH Zürich 1968.
- [93] Ausbeuten 37 und 27%; in einem unter optimierten Isolierungsbedingungen durchgeführten Ansatz betrug die Ausbeute an kristallinem B<sub>12</sub>-Hexamethylester 40% (nebst 23% Cobester).
- [94] B. Kräutler, C. Caderas, unveröffentlicht, vgl. C. Caderas: *Aufbau von binuklearen und überbrückten Cobyrynsäurederivaten*, *Dissertation Nr. 7822*, ETH Zürich 1987. Der Konstitutionsbeweis für die f-Monosäure beruht auf der Überführung in das authentische f-Monoamid [19, 87].
- [95] In anderen Versuchen gewonnene FAB-massenspektroskopische Daten deuten auf die Anwesenheit von Edukt- und Produktderivaten mit ein und zwei mit 2,4-Pentandiol umgeesterten Carboxyfunktionen hin.
- [96] In Zusammenarbeit mit B. Kräutler (ETH) wurden die drei isomeren b-, d- und e-Iso-B<sub>12</sub>-hexamethylester partialsynthetisch aus den entsprechenden Cobyrynsäure-hexamethylestern [94] hergestellt; damit konnte deren HPLC-chromatographisches Verhalten bestimmt und ein (möglicher) Maximalgehalt an einzelnen Isomeren im Nucleotidierungsgemisch abgeschätzt werden.
- [97] Ca. 5 µmol, in Pentan-2,4-diol/Acetonitril, RT, 104 h (Umsatz ca. 35%).
- [98] Der Gehalt an Nucleotidierungsprodukt in der Reaktionsmischung des einen Experiments betrug 36%, in jener des andern Experiments 0.3%.
- [99] B. Kräutler, unveröffentlicht. Ich danke Herrn Priv.-Doz. Dr. B. Kräutler (ETH) für die Erlaubnis, diese Ergebnisse hier erwähnen zu dürfen.
- [100] K. Müller, unveröffentlicht. Ich danke Herrn Priv.-Doz. Dr. K. Müller (Hoffmann-La Roche AG, Basel) für die Erlaubnis, diese Ergebnisse hier erwähnen zu dürfen.

- [101] Übersicht: F. M. Huennekens, K. S. Vitols, K. Fujii, D. W. Jacobsen in D. Dolphin (Hrsg.): *B<sub>12</sub>, Vol. I*, Wiley, New York 1982, S. 145.
- [102] Übersicht: L. Bogorad in D. Dolphin (Hrsg.): *The Porphyrins. Vol. VI, Part A*, Academic Press, New York 1979, S. 125; F. J. Leeper, *Nat. Prod. Rep.* 2 (1985) 561.
- [103] „Oligomeroide“: Reaktionsprodukte, welche im Unterschied zu echten Oligomeren mit dem Ensemble der Edukte bezüglich ihrer Elementarzusammensetzung nicht identisch sind.
- [104] Übersicht: A. R. Battersby, C. J. R. Fookes, G. W. J. Matcham, F. McDonald, *Nature (London)* 285 (1980) 17.
- [105] Analysenmethode [15]: Umwandlung des Gemisches <sup>14</sup>C-markierter Uroporphyrinogene in die Gemische der vier Uroporphyrine bzw. der vier Koproporphyrine und radiometrische Gehaltsbestimmung papierchromatographisch erhaltener Zonen vom Typ I, II und (im Gemisch) III/IV.
- [106] H. von Dobeneck, B. Hansen, E. Vollmann, *Z. Naturforsch. B* 27 (1972) 922.
- [107] R. B. Woodward: Diskussionsbeitrag in „*Further Perspectives in Organic Chemistry*“ (*Ciba Found. Symp.* 53 (1978) 43); vgl. auch [17b].
- [108] J. J. Scott, *Biochem. J.* 62 (1956) 69.
- [109] C. A. Townsend, A. I. Scott, unveröffentlicht; vgl. C. A. Townsend, *Dissertation*, Yale University 1974; vgl. auch A. I. Scott, C. A. Townsend, K. Okada, M. Kajiwara, *Trans. N. Y. Acad. Sci.* 35 (1973) 72.
- [110] G. Ksander, G. Bold, R. Lattmann, C. Lehmann, T. Früh, Y.-B. Xiang, K. Inomata, H.-P. Buser, J. Schreiber, E. Zass, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* 70 (1987) 1115.
- [111] C. Lehmann: *Untersuchungen über Uroporphyrinogen-octanitrile*, *Dissertation Nr. 8215*, ETH Zürich 1987.
- [112] A. Strecker, *Ann. Chem. Pharm.* 75 (1850) 27.
- [113] Glutamin-dinitril ist z. B. das Reaktionsprodukt der tripletsensibilisierten photochemischen [2 + 2]-Dimerisation (und anschließenden Baseneinwirkung) von 2-Amino-propennitril [110]. Es ist auch das Produkt einer Streckerschen  $\alpha$ -Aminonitril-Synthese aus dem 1,4-Addukt von HCN an Acrolein [110] und als solches ein akzeptierter präbiotischer Vorläufer der Glutaminsäure [2].
- [114] B. Franck, *Angew. Chem.* 91 (1979) 453; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 429.
- [115] S. I. Beale, *Philos. Trans. R. Soc. London B* 273 (1976) 99; J. D. Weinstein, S. I. Beale, *Plant Physiol.* 74 (1984) 146.
- [116] B. Franck, M. Bruse, J. Dahmer, *Angew. Chem.* 96 (1984) 1000; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 998.
- [117] T. Früh: *Zur Chemie der Uroporphyrinogen-octanitrile*, *Dissertation Nr. 8054*, ETH Zürich 1986.
- [118] L. M. Siegel in T. P. Singer, R. N. Ondarza (Hrsg.): *Mechanisms of Oxidizing Enzymes*, Elsevier, New York 1978, S. 201.
- [119] In der experimentellen Durchführung der Reaktionsfolge (Abb. 42 bis 45) sind die Zwischenprodukte gegebenenfalls jeweils nach präparativ ergiebigeren Alternativmethoden bereitet worden [110]. Die vermutlich mögliche direkte Überführung von Uroporphyrinogen-III-octanitril in den Eisen(II)-Komplex des „Protosirohydrochlorin-octanitrils“ (Porphyrinogen → Pyrrocorphinat- oder → Isobacteriochlorinat-Umwandlung in Gegenwart von Eisen(II)) wurde nicht geprüft, da die Isolierung der isomerenfreien Eisen(II)-Komplexe wohl kaum gelänge.
- [120] R. H. Abeles, D. Dolphin, *Acc. Chem. Res.* 9 (1976) 114.
- [121] J. Halpern, *Science* 227 (1985) 869.
- [122] B. M. Babior, *Acc. Chem. Res.* 8 (1975) 376; B. T. Golding in D. Dolphin (Hrsg.): *B<sub>12</sub>, Vol. I*, Wiley, New York 1982, S. 543.
- [123] J. Halpern, S.-H. Kim, T. W. Leung, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 8317.
- [124] B. P. Hay, R. G. Finke, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 4820.
- [125] Im Gegensatz zu den in Wasser ermittelten Werten (26 kcal/mol [122] und 30 ± 2 kcal/mol [123]) stimmen die in Ethylenglycol ermittelten Werte überein (vgl. Anmerkung 14 in [121]).
- [126] J. M. Pratt, *Chem. Soc. Rev.* 14 (1985) 161.
- [127] D. W. Christianson, W. N. Lipscomb, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 2682.
- [128] A. Bax, L. G. Marzilli, M. F. Summers, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 566.
- [129] V. P. Pett, M. N. Liebman, P. Murray-Rust, K. Prasad, J. P. Glusker, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 3207; L. Randaccio, N. Bresciani-Pahor, P.-J. Toscano, L. G. Marzilli, *ibid.* 102 (1980) 7372.
- [130] M. K. Geno, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 1238.
- [131] I. Felner, A. Fischli, A. Wick, M. Pesaro, D. Bormann, E.-L. Winnacker, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 79 (1967) 863; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 6 (1967) 864; E.-L. Winnacker: *Ligandreaktivität synthetischer Kobalt(III)-corrin-Komplexe*, *Dissertation Nr. 4177*, ETH Zürich 1968.
- [132] A. Fässler, A. Pfaltz, B. Kräutler, A. Eschenmoser, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 1365.
- [133] C. Kratky, A. Fässler, A. Pfaltz, B. Kräutler, B. Jaun, A. Eschenmoser, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 1368; vgl. auch J. A. Shelnutt, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 4169.
- [134] A. Eschenmoser, *Pure Appl. Chem.* 7 (1963) 297.
- [135] Leider existiert weder vom Hexafluorophosphat- noch vom Perchlorat-Komplex eine Röntgenstrukturanalyse. Hingegen gibt es eine solche vom 3,5-Dinitrobenzoat, das in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Lösung gemäß UV/VIS-Spektrum ein tetrakoordinierter Komplex ist; im Kristall jedoch ist das Nickel-Ion wiederum hexakoordiniert [37] (Röntgenstrukturanalysen durch C. Kratky, Graz).
- [136] B. Jaun, A. Pfaltz, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 1327.
- [137] Persönliche Mitteilung von Dr. B. Jaun (ETH).
- [138] Vgl. in diesem Zusammenhang das von R. J. P. Williams (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 59 (1968) 498) verwendete Konzept des „entactic state“.
- [139] Nickel(II)-octamethyl-corphinat ist in methanolischer Lösung (im Gegensatz zum Corrinat) paramagnetisch [48].
- [140] K. Zimmermann, W.-U. Nickel, B. Kräutler, B. Jaun, A. Eschenmoser, unveröffentlicht.
- [141] Wir verdanken die elektrochemische Lösung des Problems der Herstellung von Methylcobalt-corphinaten der Mitarbeit von B. Kräutler. Eine vergleichende Studie über die Redoxpotentiale von Cobalt(II)-corphinat und Cobalt(II)-corrinat in verschiedenen Lösungsmitteln ist in Zusammenarbeit mit B. Kräutler im Gange.
- [142] B. Kräutler, M. Hughes, C. Caderas, *Helv. Chim. Acta* 69 (1986) 1571; B. Kräutler, *ibid.* 70 (1987) 1268.
- [143] Gleichgewichtslage bestimmt an entsprechenden Trideuteriomethyl-Derivaten durch <sup>2</sup>H-NMR-Spektroskopie nach Aufarbeitung der Gleichgewichtsmischung mit methanolischem HCN in Gegenwart von Luft (Co<sup>II</sup> → Co<sup>III</sup>(CN)<sub>2</sub>).
- [144] Die bislang röntgenographisch analysierten Cobalt(II)-corrinat-Komplexe zeigen Pentakoordination am Cobalt(II)-Ion. Iodocobalt(II)-cobyrrinsäure-heptamethylester [92]: E. Edmond, D. Crowfoot Hodgkin (nicht im Detail publiziert), vgl. D. Crowfoot Hodgkin in B. Zagala, W. Friedrich (Hrsg.): *Vitamin B<sub>12</sub>*, de Gruyter, Berlin 1979, S. 19, und Übersicht von J. P. Glusker in D. Dolphin (Hrsg.): *B<sub>12</sub>, Vol. I*, Wiley, New York 1982, S. 23. Aquacobalt(II)-cobyrrinsäure-heptamethylester-perchlorat: B. Kräutler, W. Keller, M. Hughes, C. Caderas, C. Kratky, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 1678. Cobalt(II)-cobalamin: persönliche Mitteilung Priv.-Doz. Dr. B. Kräutler.
- [145] Vgl. P. Schulthess, D. Ammann, W. Simon, C. Caderas, R. Štepánek, B. Kräutler, *Helv. Chim. Acta* 67 (1984) 1026.
- [146] Vgl. die komplexierende Tautomerisierung von Octaethyl-porphyrinogen in Hexahydroporphinat-Komplexe, deren Entstehung eine Protionierung der C 1-Position des Chromophorsystems voraussetzt [50, 52].
- [147] M. Reetz, *Angew. Chem.* 84 (1972) 161; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 11 (1972) 129.
- [148] Nur wenn (bei angenommener  $\beta$ -Konfiguration der Essigsäurekette an C-2) die Protonierung an C-1 (Ring A) in  $\alpha$ -Stellung erfolgt, wird sich auf der  $\beta$ -Seite ein sechsgliedriger Lactam- (oder Lacton-)Ring bilden, und nur wenn das Proton an C-18 (Ring D) ebenfalls von der  $\alpha$ -Seite eintritt, wird die Acyloxyfunktion des fünfgliedrigen ( $\beta$ -ständigen) Lactonringes antiperiplanar zu der bei der Ringkontraktion wandernden CC-Bindung zu stehen kommen. Vicinale Substituenten (z. B. in Pyrrocorphinaten, Abb. 15) haben unter thermodynamischer Kontrolle immer *trans*-Konfiguration. Die abschließende Deformylierungsstufe führt zu einem 1,19-*trans*-Corrinnkomplex (vgl. Abb. 8 [30]). 1,19-*cis*-Corrinnkomplexe sind bisher unbekannt; die Synthese eines solchen war seinerzeit versucht worden (A → B-Ringschlußmethode [76]), war jedoch nicht gelungen (M. Roth, *Dissertation Nr. 4668*, ETH Zürich 1971, S. 116-123).
- [149] Für diese Frage ist der folgende Befund [51] von Belang: Die bislang beobachtete (unter Didehydrierung verlaufene) komplexierende Tautomerisierung von Octaethyl-porphyrinogen in Gegenwart von Cobalt(II)-Ionen ergab im wesentlichen zwei diastereomere Isobacteriochlorine (*ttt* und *tct*) mit dem *ttt*-Isomer als Hauptprodukt (ca. 2 : 1).
- [150] Alle vicinalen Seitenketten in *trans*-Anordnung, A/D-Konfigurationsfolgen *tctt* oder *tctc*; unter diesen Voraussetzungen können *peri*-Konfigurationsfolgen nur entweder *tcc*, *tct*, *ctt* oder *ccc* sein.
- [151] In einem Corrinnkomplex sind von allen zum Chromophorsystem allylischen Positionen die Stellungen C-8 (Ring B) und C-12 (Ring C) am leichtesten deprotonierbar (vgl. D. Bormann, A. Fischli, R. Keese, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 79 (1967) 867; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 6 (1967) 868).
- [152] Uzar und Battersby [60] haben eine andersartige Beteiligung der Ring-D-Essigsäurekette in Betracht gezogen.
- [153] Abb. 58 impliziert den Eintritt der C-1-Methylgruppe via eine vorherige ( $\alpha$ )-Methylierung der *meso*-Position C-20. Dieser Methylierungsmodus entspricht der von einem Corphincchromophor zu erwartenden (nucleophilen) Reaktivität. Die dyotrope Verschiebung der Methylgruppe in die C-1-Position konvertiert ein 1,19-*cis*-Homocorrinnat in ein (vermutlich stabileres, vgl. [37], S. 82-86) 1,19-*trans*-Homocorrinnat und schafft dabei die konfigurativen Voraussetzungen für eine Ringkontraktion via dyotrope Verschiebung.
- [154] W. Fuhrer: *Totalsynthese von Vitamin B<sub>12</sub>: Der photochemische Weg*, *Dissertation Nr. 5158*, ETH Zürich 1973.
- [155] G. Bold: *Zur Chemie des 2-Amino-propennitrils*, *Dissertation Nr. 7702*, ETH Zürich 1984.