

- 507.1 (22), 506.1 (7); UV/Vis ( $\text{H}_2\text{O}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  (rel.  $\epsilon$ ) = 361 (0.70), 321 (1.0), 264 nm (sh, 1.06); CD( $\text{H}_2\text{O}$ )  $\lambda_{\text{max/min}}$  (rel.  $\Delta\epsilon$ ) = 360 (sh, 0.60), 328 (1.00), 282 (-0.50), 238 (-0.67), 205 nm (-1.65).
- [11] H. Falk, *The Chemistry of Linear Oligopyrroles and Bile Pigments*, Springer, Wien, 1989.
- [12] a) H. Kessler, M. Gehrke, C. Griesinger, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 507–554; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 490–537; b) A. Bax, M. F. Summers, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2093–2094.
- [13] G. P. Moss, *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 779–832.
- [14] Zur Anreicherung des in vergilbenden Raps-Kotyledonen nur in Spuren auftretenden *Bn*-FCC-2 wurden partikelfreie wäßrige Extrakte auf SepPak-Kartuschen aufgetragen und mit wenig  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  9/1 eluiert: *Bn*-FCC-2 aus Raps-Kotyledonen wurde mit **3** durch analytische HPLC [9a], UV/Vis-spektroskopisch und anhand seiner Lumineszenz identifiziert.
- [15] Versuche von Eschenmoser und Mitarbeitern gaben Hinweise auf die günstige Thermodynamik der Bildung von Pyrroleinheiten in Tautomerisierungen an (metallfreien) Hydroporphyrinen (A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 5–40; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 5–40); über die Tautomerisierbarkeit eines Gemisches von zu **3** verwandten 4,5-Seco-4,5-dioxooctahydrophytoporphyrinaten zu linearen Tetrapyrrolen des Strukturtyps von **1** wurde kürzlich von Engel et al. berichtet: N. Engel, C. Curty, A. Gossauer, *Plant Physiol. Biochem.* **1996**, *34*, 77–83.
- [16] In *Hv*-NCC-1 **1** [4] und in einigen anderen pflanzlichen NCCs [6, 7] ist die Methoxycarbonylgruppe an der 13<sup>2</sup>-Position (wie in *Bn*-FCC-2 **3**) intakt; im pflanzlichen Chlorophyllabbau ist eine „frühe“ Hydrolyse dieser Estergruppe also nicht angezeigt, entgegen eines kürzlichen Vorschlags von Gossauer und Engel [17b].
- [17] a) J. Iturraspe, N. Engel, A. Gossauer, *Phytochemistry* **1994**, *35*, 1387–1390; b) A. Gossauer, N. Engel, *J. Photochem. Photobiol. B: Biology* **1996**, *32*, 141–151.
- [18] C. Curty, N. Engel, A. Gossauer, *FEBS Lett.* **1995**, *364*, 41–44.

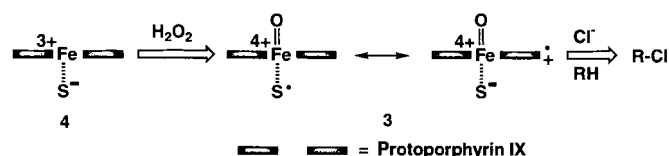
## Neue Enzymmodelle für die Chlorperoxidase – Synthesen und katalytische Reaktionen\*\*

Hans-Achim Wagenknecht und  
Wolf-Dietrich Woggon\*

Die zu den Häm-Thiolat-Proteinen gehörenden Enzyme Cytochrom P450,<sup>[1]</sup> NO-Synthase<sup>[2]</sup> und Chlorperoxidase (CPO)<sup>[3]</sup> spielen eine bedeutende Rolle beim Metabolismus endogener und exogener Verbindungen. Die inhärente Reaktivität dieser Enzyme beruht auf der Anwesenheit eines Eisenprotoporphyrin-IX-Komplexes im aktiven Zentrum, der über Wasserstoffbrückenbindungen beider Propionatseitenketten, über hydrophobe Wechselwirkungen und durch einen Thiolatliganden an das Protein gebunden ist. Letzterer stammt von einem Cysteinrest, der einer konservierten Proteinregion angehört und an das Metall in dem Halbraum des Porphyrins koordiniert ist, der der Substrat- und Sauerstoffbindungstelle gegenüberliegt. Der Thiolatligand beeinflusst maßgeblich die chemische Reaktivität<sup>[4]</sup> und das Redoxpotential<sup>[5]</sup> des Eisenprotoporphyrins. Ferner ergaben die Röntgenstrukturanalysen verschiedener Formen von Cytochrom P450<sub>cam</sub><sup>[6]</sup> und CPO<sup>[7]</sup>, daß der Thiolatligand nicht nur an Eisen, sondern zusätzlich über Wasserstoffbrücken an zwei Aminosäuren des Peptidrückgrates gebunden ist.

CPO, die zuerst aus dem Pilz *Caldariomyces fumago* isoliert wurde,<sup>[8]</sup> ist das vielseitigste der Häm-Thiolat-Proteine: Sie katalysiert nicht nur die Halogenierung aktivierter C-H-Bindungen, sondern auch Reaktionen, die von der Peroxidase, der Ka-

talase und von Cytochrom P450 bekannt<sup>[1]</sup> und deren Mechanismen abgesehen von einigen Details gut untersucht sind.<sup>[9]</sup> Die Halogenierung aktivierter C-H-Bindungen wird von CPO in Gegenwart von  $\text{H}_2\text{O}_2$  und  $\text{Cl}^-$  bei pH = 3 katalysiert. Als Substrate dienen 1,3-Diketone wie Monochlordimedon **1**, das zu 2,2-Dichlordimedon **2** umgesetzt wird. Es wurde vorgeschlagen,<sup>[10]</sup> daß die Halogenierung über **3** verläuft, einem Zwischenprodukt, das durch die Reaktion des Ruhezustands **4** von CPO mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  gebildet wird (Schema 1). Darüber hinaus wurde



Schema 1. Reaktion von  $\text{H}_2\text{O}_2$  mit dem Ruhezustand **4** von Chlorperoxidase zum Oxoeseisen(IV)-intermediat **3** des Katalysezyklus.

vermutet,<sup>[10]</sup> daß **3** zunächst mit  $\text{Cl}^-$  reagiert und anschließend in Abhängigkeit von der  $\text{Cl}^-$ -Konzentration entweder  $\text{Cl}_2$  oder HOCl freisetzt, das dann geeignete Substrate RH in Lösung halogeniert.

Die Annahme, daß die Halogenierung nicht am aktiven Zentrum, sondern durch „freies“ HOCl in Lösung erfolgt, stützt sich im wesentlichen auf die Tatsache, daß apolare, kleine Substrate oft nichtstereospezifisch chloriert werden.<sup>[11]</sup> Allerdings wurde berichtet, daß die CPO-katalysierte Addition von HOBr ( $\text{KBr}/\text{H}_2\text{O}_2$ , pH = 3) an peracetylierte Glycale stereospezifisch verläuft.<sup>[12]</sup> Demnach ist der Mechanismus der enzymatischen Chlorierung trotz zahlreicher Untersuchungen unklar,<sup>[13]</sup> insbesondere wurden reaktive Zwischenprodukte bisher nicht eindeutig nachgewiesen.

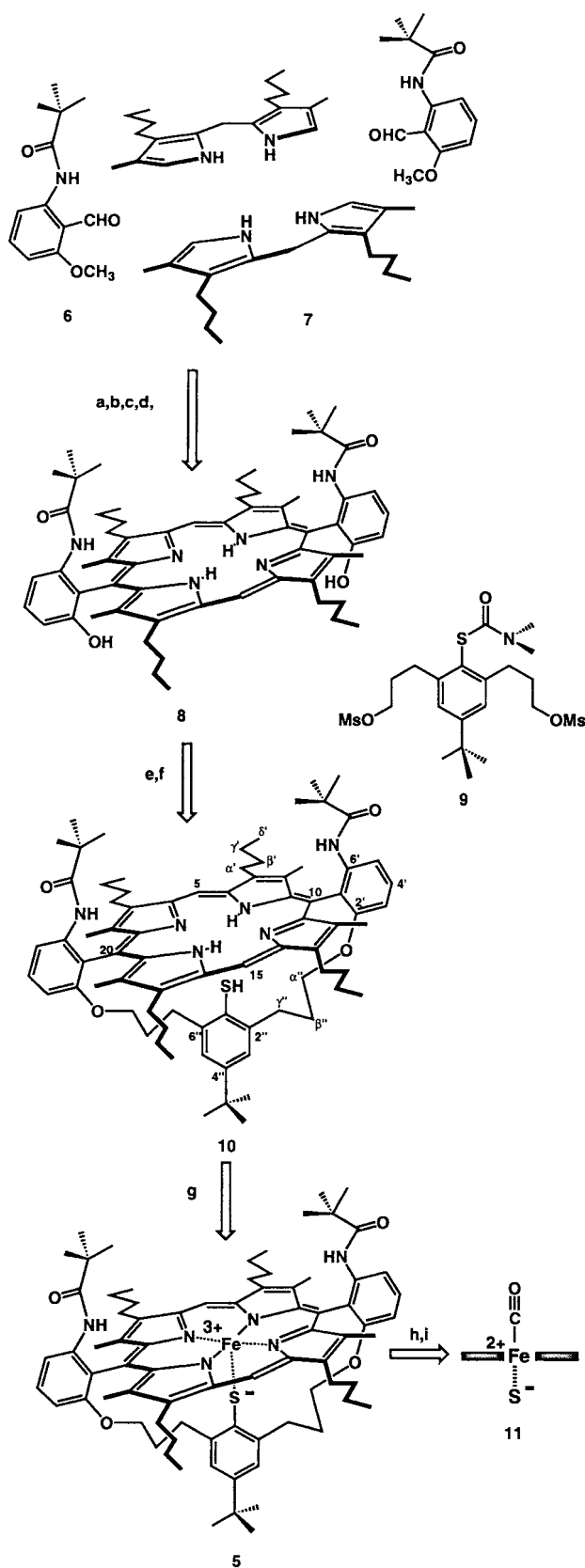
Wir berichten hier über das Design, die Synthese und die katalytischen Reaktionen neuer Enzymmodellverbindungen für CPO und diskutieren ihre Bedeutung für die enzymatische Reaktion. Am besten eignet sich für solche Untersuchungen ein Eisenprotoporphyrin, dessen Koordinationssphäre den Häm-Thiolat-Proteinen möglichst nahekommt, das unter günstigen Reaktionsbedingungen  $^-\text{OCl}$  oder HOCl bindet und in Gegenwart von Substraten als  $\text{Cl}^+$ -Donor fungiert. Ein geeignetes Zielmolekül ist demzufolge das Eisen(III)-diphenylporphyrin **5** (Schema 2), das durch Überbrückung einerseits und durch zwei Pivaloylsubstituenten<sup>[14]</sup> andererseits sowohl gegen  $\mu$ -Oxidimerbildung als auch gegen  $\pi$ -Stacking geschützt ist. Die Brücke enthält einen Thiophenolatligand, dessen Koordination mit dem Metall durch die starre Verknüpfung mit dem Porphyrinchromophor gewährleistet ist und der aus sterischen Gründen nicht dekomplexieren kann.<sup>[4]</sup>

Die Synthese des Porphyrinliganden wurde durch Kondensation des geschützten Aldehyds **6**<sup>[15]</sup> mit dem Dipyrromethan **7**<sup>[16]</sup> unter Säurekatalyse durchgeführt (Schema 2).<sup>[17]</sup> Die Produktmischung, die noch Chloride enthält, wurde zur vollständigen Oxidation mit *o*-Chloranil umgesetzt und nach Insertion von Zink(II) chromatographisch gereinigt. Die anschließende Spaltung der Phenylmethylether<sup>[18]</sup> ergab das Porphyrin **8** als nichttrennbare Mischung der  $\alpha,\alpha$ - und  $\alpha,\beta$ -Atropisomere (in Schema 2 ist nur  $\alpha,\alpha$ -**8** dargestellt), die unter isomerisierenden Bedingungen mit dem Dimesylat **9**<sup>[16]</sup> kondensiert wurden.<sup>[4]</sup> Die Abspaltung der Schutzgruppe am Thiophenol führte zu **10** und die anschließende Eiseninsertion zu **5**.

Der Komplex **5** ist ein High-spin-Eisen(III)-porphyrin ( $g = 6.393$  und  $2.073$ ) mit einer Soret-Bande bei 408 nm. Der wasserfreie Komplex weist eine  $\lambda_{\text{max}}$  von 400 nm auf, die der Soret-

[\*] Prof. Dr. W.-D. Woggon, Dipl.-Chem. H.-A. Wagenknecht  
Institut für Organische Chemie der Universität  
St. Johannis-Ring 19, CH-4056 Basel (Schweiz)  
Telefax: Int. + 61/267-1102

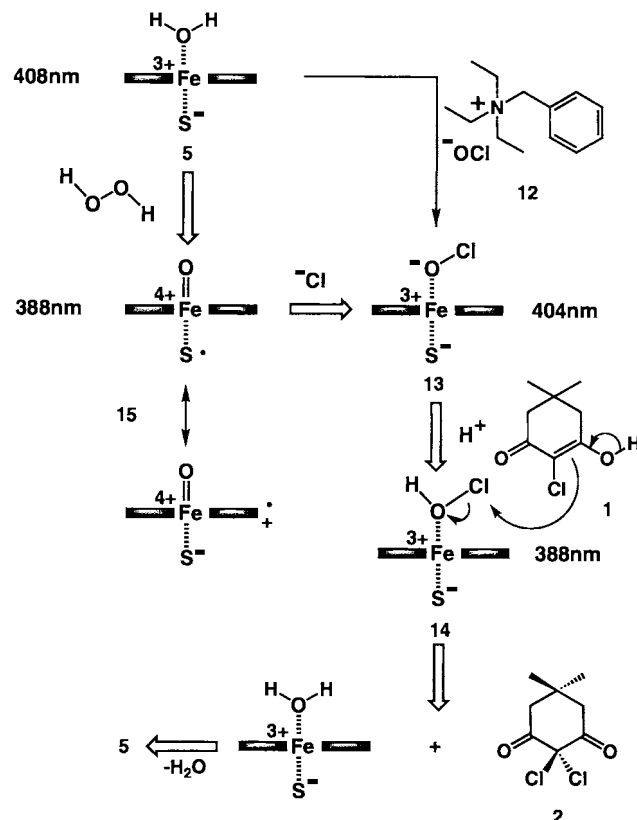
[\*\*] Das Forschungsprojekt wurde finanziell vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt.



Schema 2. Synthese von **5**: a) 0.1 Äquiv. TsOH, MeCN, RT, 20 h, 5.0 Äquiv. *o*-Chloranil, RT, 30 min; b) 5.0 Äquiv. Zn(OAc)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 4:1, Rückfluß, 3 h, 58% ( $\alpha,\alpha + \alpha,\beta$ ; a + b); c) 18% HCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 5 min, 100% ( $\alpha,\alpha + \alpha,\beta$ ); d) 38.0 Äquiv. AlCl<sub>3</sub>, EtSH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3:2, RT, 14 h, 89% ( $\alpha,\alpha + \alpha,\beta$ ); e) 1.5 Äquiv. **9**, 30.0 Äquiv. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 60 °C, 4 h, 70%; f) 100.0 Äquiv. KOMe, Dioxan, 100 °C, 90 min, 64%; g) 10.0 Äquiv. FeBr<sub>2</sub>, 2.5 Äquiv. 2,6-Lutidin, Rückfluß, 3 h, 75%; h) 10.0 Äquiv. NaBH<sub>4</sub>, THF, RT, 1 h; i) CO, THF, RT, 15 min. Ms = Methansulfonyl, RT = Raumtemperatur, TsOH = *p*-Toluolsulfonsäure.

Bande des Ruhezustands von CPO ähnelt (399 nm). Reduktion von **5** mit NaBH<sub>4</sub> in THF ergab quantitativ das Eisen(II)-porphyrin mit einer Soret-Bande bei 418 nm; diese wurde nach Addition von CO (**11**) bathochrom verschoben ( $\lambda_{\text{max}} = 440$  nm), wie es für Häm-Thiolat-Proteine typisch ist.

Um eine ausreichende Konzentration von <sup>-</sup>OCl in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zu gewährleisten, wurde das Benzyltriethylammonium-Salz **12** (Schema 3) hergestellt und bei 25 °C zu einer Lösung von **5** in



Schema 3. Katalysezyklus der Enzymmodellverbindung **5** in Analogie zum Reaktionsmechanismus von Chlorperoxidase.

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gegeben. Es wurde ein vollständiger Umsatz zum High-spin-Hypochloritkomplex **13** erzielt ( $g = 6.090$  und  $2.071$ ,  $\lambda_{\text{max}} = 404$  nm), der allerdings bezüglich der Chlorierung von Monochlordimedon **1** nur sehr wenig reaktiv war. Erst nach Zugabe von AcOH wurde aus **13** das HOCl-Addukt **14** ( $g = 6.216$  und  $2.057$ ;  $\lambda_{\text{max}} = 388$  nm) erhalten, das die Chlorierung von **1** katalysiert (Tabelle 1).

Tabelle 1. Chlorierung von **1** und **20** mit den Katalysatoren **14** und **16–19**; TON = Turnover number (Umsatzzahl), k. R.: keine Reaktion.

Katalysator	Reaktion 1→2			Reaktion 20→21 + 22		
	[Mol-%]	TON	Ausb. [%]	[Mol-%]	TON	Ausb. [%]
<b>14</b>	1.3	37	52	k. R.		
<b>16</b>	0.7	81	72	0.4	154	98 (21:22 4:1)
<b>17</b>	0.7	87	87	0.4	134	65 (21:22 13:1)
<b>18</b>	0.7	97	83	k. R.		
<b>19</b>	–	–	–	0.4	103	88 (21:22 3:1)

Für die Bedeutung von **13** und **14** im Hinblick auf die Reaktion von CPO ist es entscheidend, ob die einzelnen Komplexe auch mit den Reagentien der enzymatischen Reaktion erhalten werden können. Zu diesem Zweck wurde **5** nacheinander mit  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{Cl}^-$  und  $\text{AcOH}$  umgesetzt. Die Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}_2$  führte quantitativ zu einem neuen Komplex, dem wir anhand des UV/Vis-Spektrums ( $\lambda_{\text{max}} = 388 \text{ nm}$ ) die Struktur eines Oxo-eisen(IV)-porphyrins **15** zuordnen konnten. Dabei handelt es sich um ein Analogon von **3**, dem reaktiven Zwischenprodukt der Katalysezyklen der Häm-Thiolat-Proteine, das für die Sauerstoffinsertion verantwortlich ist;  $\lambda_{\text{max}}$  des entsprechenden Zwischenproduktes von CPO liegt bei  $367 \text{ nm}$ .<sup>[19]</sup> Nachfolgende Zugabe von  $\text{Cl}^-$  führte zum selben Produkt **13**, das man durch direkte Reaktion von **5** mit  $^- \text{OCl}$  erhält. Die Protonierung von **13** lieferte **14**, das die erwartete Reaktivität gegenüber **1** aufwies.

Somit ist das überbrückte Eisen(III)-porphyrin **5** als spektroskopische und chemische Enzymmodellverbindung für Häm-Thiolat-Proteine anzusehen. Der Komplex **5** weist die Reaktivität des Ruhezustands von CPO auf. Unter geeigneten experimentellen Bedingungen können die bisher nicht identifizierten Zwischenprodukte **13** und **14**<sup>[20]</sup> des Katalysezyklus von CPO hergestellt werden. Vermutlich ist an den durch CPO katalysierten Chlorierungen weder „freies“  $\text{HOCl}$  noch  $\text{Cl}^-$  beteiligt; hingegen scheint an  $\text{Fe}^{\text{III}}$  gebundenes  $\text{HOCl}$  als  $\text{Cl}^-$ -Donor zu wirken. Möglicherweise wurden Zwischenprodukte des Katalysezyklus von CPO, d. h. Analoga zu **13** und **14**, bisher deshalb nicht identifiziert, weil sie unter den üblichen Reaktionsbedingungen bei pH ca. 3 zu kurzlebig sind.

Zur Steigerung der Reaktivität des Komplexes **14** als  $\text{Cl}^-$ -Donor und Erhöhung des Umsatzes der katalytischen Reaktion schien es sinnvoll, das Proton in **14** durch Lewis-Säuren zu ersetzen. Ausgehend von **13** wurden unter wasserfreien Bedingungen die Addukte **16**–**19** (Tabelle 2) in situ hergestellt. Die in Tabelle 1 angegebenen Strukturen sind zwar nicht vollständig gesichert, sie scheinen aber plausibel, da sämtliche Verbindungen ähnliche UV/Vis-Spektren wie **14** aufweisen; demnach führt die Reaktion von **13** mit  $\text{H}^+$  oder Lewis-Säuren zu einer ähnlichen Koordinationssphäre des Eisens.

Bei geringen Katalysatorkonzentrationen (0.7 Mol-%) gelang die Chlorierung von Monochlordimedon **1** oder Anisol **20** mit einer Umsatzzahl von bis zu 154 (Tabelle 1). Interessanterweise lagen in der Produktmischung der Chlorierung von **20** nur *p*-Chloranisol **21** und *o*-Chloranisol **22** vor, aber kein Chlormethylphenylether. Dieser Befund spricht gegen eine Beteiligung von Chlorkradikalen<sup>[21]</sup> unter den Versuchsbedingungen.

In einer früheren Untersuchung mit polymergebundenen Manganporphyrinen ohne Thiolatliganden wurde bei der Chlorierung von Dimedon eine maximale Umsatzzahl von sechs erzielt.<sup>[22]</sup> Dies verdeutlicht, daß die Herstellung von Enzymmodellverbindungen, die wesentliche Strukturelemente des aktiven Zentrums von CPO aufweisen, vorteilhaft ist, insbesondere wenn es gelingt, durch Modifizierung der Reaktivität den Umsatz zu steigern. Eine Beschränkung des hier vorgestellten katalytischen Systems besteht lediglich in der Oxidationsempfindlichkeit des verwendeten Porphyrins.

Wir gehen davon aus, daß die Enzymmodellverbindung **5** und die davon abgeleiteten Addukte widerstandsfähiger werden und höhere Umsatzzahlen aufweisen, wenn die freien *meso*-Positionen (C(5) und C(15) in **5**) mit elektronenziehenden Substituenten blockiert sind.<sup>[23]</sup>

### Experimentelles

**12:** Benzyltriethylammoniumchlorid (200 mg; 0.44 mmol) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 mL) gelöst, mit einer konzentrierten Lösung von  $\text{NaOCl}$  in Wasser (Sigma, 5% Chlor, 3.2 mL) versetzt und 30 min heftig gerührt. Nach dem Abtrennen wurde

Tabelle 2. Ausgewählte physikalische Daten von **5**, **8**, **10**, **12**, **14**–**19**.

<b>5</b> ( $\text{C}_{78}\text{H}_{90}\text{FeN}_6\text{O}_4\text{S}$ ; 1272.69): $R_f = 0.33$ (Hexan: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 50:50:2); UV/Vis (Toluol): $\lambda_{\text{max}}$ (%) = 408 (100), 486 (22), 580 (16), 654 nm (6); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $[\text{D}_8]\text{Toluol}$ ): $\delta = 55.0$ (br., 2H, H-3', H-5'), 49.8 (br., 2H, H-5, H-15), 37.1 (br., 9H, CO-C( $\text{CH}_3$ ) <sub>3</sub> ), 31.0 (br., 2H, NHC = O), 13.4, 12.8 (2 br., 4H, H-3', H-5'), 10.8 (br., 4H, H-γ'), 7.6 (br., 2H, H-4'), 4.3 (br., 17H, H-α, C(4'')-C( $\text{CH}_3$ ) <sub>3</sub> ), 3.4 (br., 8H, H-β), 2.8–0.5 (m, 40H, Por-CH <sub>3</sub> , H-γ, H-δ, H-α', H-β'); MS (MALDI-TOF): $m/z = 1291$ [ $M^+ + \text{H}_2\text{O}$ ], 1273 [ $M^+$ ]; MS (EI): $m/z = 1273$ [ $M^+$ ]; FAB-MS: $m/z = 1273$ [ $M^+$ ]; ESR (Toluol, 118 K): $g = 6.393$ , 2.073.
<b>8</b> ( $\text{C}_{62}\text{H}_{80}\text{N}_6\text{O}_4$ ; 973.44): $R_f = 0.38$ (Hexan:EtOAc 1:1, 1% $\text{Et}_3\text{N}$ ); UV/Vis ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1% $\text{Et}_3\text{N}$ ): $\lambda_{\text{max}}$ (%) = 408 (100), 508 (8), 542 (4), 574 (3), 628 nm (2); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $[\text{D}_2]\text{DMF}$ ): $\delta = 10.34$ (s, 2H, H-5, H-15), 8.19 (d, $^3J(5', 4') = 8.4 \text{ Hz}$ , 2H, H-5'), 7.75 (t, $^3J(4', 3') = 8.4 \text{ Hz}$ , 2H, H-4'), 7.24 (d, 2H, H-3'), 7.02 (d, 2H, NHC = O), 4.72 (br., 2H, OH), 4.18–4.03 (m, $^3J(\alpha, \beta) = 7.5 \text{ Hz}$ , 8H, H-α), 2.77 (s, 12H, Por-CH <sub>3</sub> ), 2.26–2.16 (m, $^3J(\beta, \gamma) = 7.5 \text{ Hz}$ , 8H, H-β), 1.83–1.71 (m, $^3J(\gamma, \delta) = 7.5 \text{ Hz}$ , 8H, H-γ), 1.12–1.02 (m, 12 H, H-δ), –0.14 (s, 18H, C( $\text{CH}_3$ ) <sub>3</sub> ), –2.22 (br., 2H, Por-NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ , 10% $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta = 176.8$ (NHC = O), 156.3 (C-2), 145.0, 143.9, 141.9, 138.9, 136.0, 130.7 (C-4'), 118.4, 112.5 (C-5'), 111.9 (C-3'), 106.2, 97.3 (C-5, C-15), 38.7 (C( $\text{CH}_3$ ) <sub>3</sub> ), 35.1 (C-β), 26.0 (C-α), 22.9 (C-γ), 13.7 (C-δ), 12.8 (Por-CH <sub>3</sub> ), –0.6 (C( $\text{CH}_3$ ) <sub>3</sub> ); FAB-MS: $m/z = 973$ [ $M^+$ ].
<b>10</b> ( $\text{C}_{78}\text{H}_{102}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ ; 1219.87): $R_f = 0.21$ (Hexan: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH = 50:50:2, 1% $\text{Et}_3\text{N}$ ); UV/Vis ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1% $\text{Et}_3\text{N}$ ): $\lambda_{\text{max}}$ (%) = 408 (100), 508 (9), 580 (6), 542 (4), 656 nm (3); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 10.14$ , 10.12 (2 s, 2H, H-5, H-15), 8.44 (d, $^3J(5', 4') = 8.0 \text{ Hz}$ , 2H, H-5'), 7.77 (t, $^3J(4', 3') = 8.0 \text{ Hz}$ , 2H, H-4'), 7.15 (d, 2H, H-3'), 6.99 (s, 2H, NHC = O), 6.74, 6.56 (2 s, 2H, H-3', H-5'), 4.08–3.83 (m, 12H, H-α, H-α'), 2.85–2.79 (m, 4H, H-γ'), 2.77–2.38 (m, 12H, Por-CH <sub>3</sub> ), 2.23–1.91 (m, 8H, H-β), 1.90–1.51 (m, 8H, H-γ), 1.26 (s, 9H, C(4'')-C( $\text{CH}_3$ ) <sub>3</sub> ), 1.13–0.99 (m, 4H, H-β'), 0.91–0.66 (m, 12H, H-δ), 0.06–0.28 (m, 18H, COC( $\text{CH}_3$ ) <sub>3</sub> ), –2.35 (br., 2H, Por-NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 176.6$ (NHC = O), 153.7, 145.9, 143.3, 143.6, 141.9, 141.8, 140.2, 137.6, 135.8, 135.7, 134.4, 136.8, 130.6 (C-3', C-4'), 125.0, 118.6 (C-3', C-5'), 97.1, 45.7 (C-γ'), 35.5 (C-β), 34.3, 31.9 (C(4'')-C( $\text{CH}_3$ ) <sub>3</sub> ), 31.4, 30.9, 30.4, 29.6, 29.4, 26.3 (CO-C( $\text{CH}_3$ ) <sub>3</sub> ), 23.2 (C-γ), 22.7 (C(4'')-C( $\text{CH}_3$ ) <sub>3</sub> ), 14.1 (C-δ), 13.4 (Por-CH <sub>3</sub> ), 8.4 (C-β'), 1.0 (COC( $\text{CH}_3$ ) <sub>3</sub> ); FAB-MS: $m/z = 1220$ [ $M^+$ ].
<b>12:</b> $R_f = 0.45$ ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 8:2); UV/Vis: $\lambda_{\text{max}} = 282 \text{ nm}$ ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ , TMS): $\delta = 7.48$ (d, $^3J(2', 3') = ^3J(6', 5') = 6.0 \text{ Hz}$ , 2H; H-2', H-6'), 7.26 (t, $^3J(3', 4') = ^3J(4', 5') = 6.0 \text{ Hz}$ , 3H; H-3', H-4', H-5'), 4.63 (s, 2H, Ph-CH <sub>2</sub> ), 3.38 (q, $^3J(1, 2) = 7.3 \text{ Hz}$ , 6H, H-1), 1.46 (t, 9H, H-2); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 132.3$ , 129.6, 114.6, 111.2 (Ar-C), 77.2 (Ph-CH <sub>2</sub> ), 53.0 (C-1), 8.5 (C-2).
<b>13:</b> UV/Vis ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): $\lambda_{\text{max}}$ (%) = 404 (100), 482 (14), 494 (14), 606 nm (10), 662 (4); ESR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 118 K): $g = 6.090$ , 2.071.
<b>14</b> ( $\text{C}_{78}\text{H}_{100}\text{ClFeN}_6\text{O}_4\text{S}$ ; 1325.15): UV/Vis ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): $\lambda_{\text{max}}$ (%) = 388 (100), 492 (15), 592 (6), 660 nm (5); MS (MALDI-TOF): $m/z = 1325$ [ $M^+$ ], 1291 [ $(7 + \text{H}_2\text{O})^+$ ], 1273 [ $7^+$ ]; ESR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 118 K): $g = 6.216$ , 2.057.
<b>15:</b> UV/Vis ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): $\lambda_{\text{max}}$ (%) = 388 (100), 648 (3), 594 nm (3).
<b>16:</b> UV/Vis ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): $\lambda_{\text{max}}$ (%) = 386 (100), 492 (15), 636 (10), 628 nm (10).
<b>17:</b> UV/Vis ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): $\lambda_{\text{max}}$ (%) = 394 (100), 508 (13), 646 (6), 568 nm (6).
<b>18:</b> UV/Vis ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): $\lambda_{\text{max}}$ (%) = 384 (100), 600 (14), 696 nm (8).
<b>19:</b> UV/Vis ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): $\lambda_{\text{max}}$ (%) = 392 (100), 480 (28), 582 nm (9).

die organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und direkt für die Chlorierungen eingesetzt.

Chlorierungsversuche: Die Substrate (**1**: 40 mg, 0.230 mmol; **20**: 40 mg, 0.370 mmol) wurden in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst. Das Eisen(III)-porphyrin **5** (2.0 mg, 0.0015 mmol) und  $\text{AcOH}$  (1.2 Äquiv.) oder die Lewis-Säure ( $\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{OEt}_2$  0.1 Äquiv.;  $\text{SnCl}_4$  0.1 Äquiv.;  $\text{TiCl}_4$  0.1 Äquiv.;  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  0.02 Äquiv.) wurden zugegeben. Mit einer Infusionspumpe wurde eine frisch hergestellte Lösung von **12** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (für **1** 6.3, für **20** 9.0 mL) innerhalb von 15 min zutropft. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur auf ein Volumen von 1 mL eingengt. Die Produkte wurden durch Säulenchromatographie (Merck Kieselgel 60;  $2 \times 20 \text{ cm}$ ; für die Mischung, die aus der Umsetzung von **1** erhalten wurde: Hexan:EtOAc:AcOH 20:20:1; für die Mischung, die aus der Umsetzung von **20** erhalten wurde: Hexan:EtOAc 3:1) gereinigt und durch  $^1\text{H-NMR}$  (Varian Gemini, 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) und MS (Finnigan MAT 312, EI)-Spektroskopie analysiert. Alle Experimente wurden ohne **5** unter sonst gleichen Bedingungen wiederholt. Monochlordimedon **1** wurde nicht umgesetzt und in allen Fällen zurückisoliert; Anisol **20** wurde dagegen in Anwesenheit der folgenden Lewis-Säuren chloriert:  $\text{SnCl}_4$  (14%),  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (19%) und  $\text{TiCl}_4$  (37%), die Ausbeuten sind in Klammern angegeben. Die Katalysateure (Tabelle 1) wurden entsprechend der „Dunkelreaktionen“ korrigiert.

Eingegangen am 20. September [Z9571]

**Stichworte:** Eisen · Enzymkatalyse · Homogene Katalyse · Porphyrinoide · Proteine

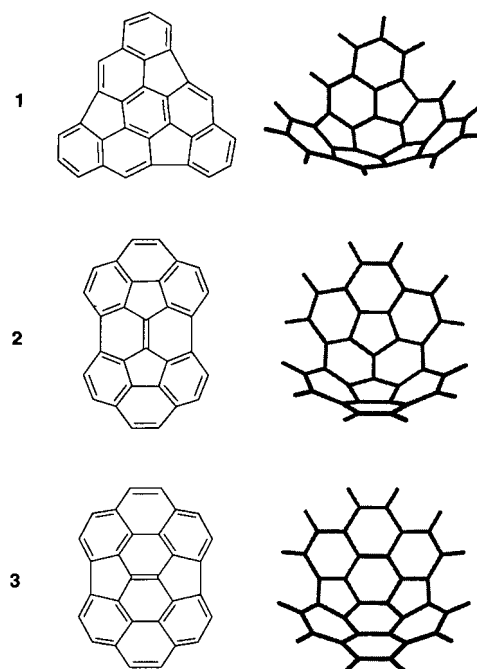
- [1] P. Ortiz de Montellano, *Cytochrome P450. Structure, Mechanism, and Biochemistry*, 2. Aufl., Plenum, New York, 1995.
- [2] M. Feelisch, J. S. Stampler, *Methods in Nitric Oxide Research*, Wiley, Chichester, 1996.
- [3] a) S. L. Neidleman, J. Geigert, *Biohalogenation: Principles, Basic Roles and Applications*, Ellis Horwood, Chichester, 1984; b) B. W. Griffin, *Peroxidases Chem. Biol.* 1992, 85–137; c) M. C. R. Franssen, *Biocatalysis* 1994, 10, 87–111.
- [4] B. Stäubli, H. Fretz, U. Piantini, W.-D. Woggon, *Helv. Chim. Acta* 1987, 70, 1173–1193.
- [5] a) H. I. Liu, M. Sono, S. Kadkhodayan, L. P. Hager, B. Hedman, K. O. Hodgson, J. H. Dawson, *J. Biol. Chem.* 1995, 270, 10544–10550; b) O. Forrer, H. Aissaoui, S. Ghirlanda, S. Matile, W.-D. Woggon, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [6] a) T. L. Poulos, B. C. Finzel, I. C. Gunsalus, G. C. Wagner, J. Kraut, *J. Biol. Chem.* 1985, 260, 16122–16130; b) T. L. Poulos, B. C. Finzel, A. J. Howard, *Biochem.* 1986, 25, 5314–5322.
- [7] M. Sundaramoorthy, J. Turner, T. L. Poulos, *Structure* 1995, 3, 1367–1377.
- [8] D. R. Morris, L. P. Hager, *J. Biol. Chem.* 1966, 241, 1763–1768.
- [9] W.-D. Woggon, *Top. Curr. Chem.* 1996, 184, 39–96.
- [10] a) R. D. Libby, A. L. Shedd, A. Phipps, T. M. Beachy, S. M. Gerstberger, *J. Biol. Chem.* 1992, 267, 1769–1775; b) H. B. Dunford, A.-M. Lambeir, M. A. Kashem, M. Pickard, *Arch. Biochem. Biophys.* 1987, 252, 292–302.
- [11] B. Walter, K. Ballschmitter, *Fresenius J. Anal. Chem.* 1992, 342, 827–833.
- [12] a) K. K.-C. Liu, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 3748–3750; b) H. Fu, H. Kondo, Y. Ichikawa, G. C. Look, C.-H. Wong, *ibid.* 1992, 57, 7265–7270.
- [13] J. H. Dawson, M. Sono, *Chem. Rev.* 1987, 87, 1255–1276.
- [14] J. P. Collman, R. R. Gagne, C. A. Reed, T. R. Halbert, G. Lang, W. T. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 1427–1439.
- [15] Y. Tamura, L. C. Chen, M. Fujita, Y. Kita, *Chem. Pharm. Bull.* 1982, 30, 1257–1262.
- [16] H. Aissaoui, S. Ghirlanda, C. Gmür, W.-D. Woggon, *J. Mol. Catal.* 1996, 113, 393–402.
- [17] A. Osuka, B. L. Liu, K. Maruyama, *J. Org. Chem.* 1993, 58, 3582–3585.
- [18] T. Inaba, I. Umezawa, M. Yuasa, T. Inoue, S. Mihashi, H. Itokawa, K. Ogura, *J. Org. Chem.* 1987, 52, 2957–2958.
- [19] T. Egawa, H. Shimada, Y. Ishimura, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994, 201, 1464–1469.
- [20] R. Chiang, T. Rand-Meir, R. Makino, L. P. Hager, *J. Biol. Chem.* 1976, 251, 6340–6346.
- [21] F. S. Brown, L. P. Hager, *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 719–720.
- [22] G. Labat, B. Meunier, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1990, 1414–1416.
- [23] H.-A. Wagenknecht, W.-D. Woggon, unveröffentlichte Ergebnisse.

## Neue Synthesen von drei schalenförmigen aromatischen C<sub>30</sub>H<sub>12</sub>-Kohlenwasserstoffen\*\*

Stefan Hagen, Matthew S. Bratcher, Mark S. Erickson, Gerhard Zimmermann und Lawrence T. Scott\*

Schalenförmige polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAKs) ziehen gegenwärtig verstärkt die Aufmerksamkeit auf sich, da sie die fehlenden Glieder sind zwischen den gewöhnlichen planaren PAKs und den stark gespannten, polyedrischen Fullerenen.<sup>[1]</sup> Bei unseren Untersuchungen zur Herstellung von

PAKs mit der Flash-Vakuum-Pyrolyse (FVP)<sup>[2]</sup> haben wir eine kurze Synthese für die drei isomeren, schalenförmigen C<sub>30</sub>H<sub>12</sub>-PAKs **1**, **2** und **3** entwickelt.<sup>[3]</sup> Die Kohlenstoffgerüste der Buckybowls **1** und **2** entsprechen exakt Ausschnitten der Oberfläche von Fulleren-C<sub>60</sub>; sie wurden von Rabideau et al.<sup>[4, 5]</sup> in für NMR-spektroskopische Untersuchungen ausreichenden Mengen synthetisiert. Im Unterschied zu **1** und **2** weist das bisher unbekannte schalenförmige **3** eine Struktur auf, die nicht in Fullerenen <C<sub>78</sub> auftritt.<sup>[6]</sup> Hier werden drei neue Synthesen für **1–3** beschrieben.



Ein geeignetes Edukt für **1** ist der C<sub>30</sub>H<sub>18</sub>-PAK **4**, der die C<sub>3</sub>-Symmetrie von **1** aufweist und in vier Stufen in Multigramm-Mengen zugänglich ist.<sup>[7]</sup> Frühere Versuche, **1** direkt durch FVP von **4** bei 1100 °C zu erhalten,<sup>[8]</sup> führten zu der Erkenntnis, daß gespannte, schalenförmige PAKs durch eine unkatalysierte Cyclodehydrierung von Arenen nur in geringen Ausbeuten<sup>[9, 10]</sup> oder, wie im Falle von **1**, nicht zugänglich sind. Aus aromatischen Kohlenwasserstoffen, die an den für die Cyclisierung vorgesehenen Kohlenstoffatomen durch Bromatome substituiert sind, konnten wir erst kürzlich die schalenförmigen Arene Dibenzo[*a,g*]corannulene und Diindenoperylene synthetisieren.<sup>[2b]</sup> Die aromatischen Edukte spalten bei höherer Temperatur die schwach gebundenen Bromatome ab (C-Br-Homolyse), so daß die reaktiven Radikalzentren spezifisch an den für die nachfolgende Cyclisierung erforderlichen Positionen entstehen.<sup>[11]</sup> Um die auf der Cyclisierung von Arylradikalen basierende Strategie zur Synthese von **1** zu nutzen, wurde **4** mit Br<sub>2</sub> (9 Äquiv., siedendes Chlorbenzol, 1 h) selektiv zu 6,12,18-Tribrombenzo[*c*]naphtho[2,1-*p*]chrysen **5** (90%, Schema 1) umgesetzt.<sup>[12]</sup> Für die Bromierung war ein hochsiedendes Lösungsmittel notwendig, um die sehr wenig löslichen mono- und dibromierten Intermediate bis zur Beendigung der Reaktion in Lösung zu halten.

Das gebildete Tribromid **5** wurde in Mengen bis zu 1.0 g durch FVP (1050 °C, 1.5 Torr, N<sub>2</sub> als Trägergas)<sup>[13]</sup> zu **1**<sup>[15]</sup> umgesetzt, das durch Säulenchromatographie (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Hexan/Toluol-Gradient) in Ausbeuten von 7.5–9% aus den Pyrolysaten isoliert wurde. So konnten ca. 50 mg **1** pro Pyrolyseversuch aus

[\*] Prof. Dr. L. T. Scott, Dr. S. Hagen, M. S. Bratcher  
Department of Chemistry, Merkert Chemistry Center Boston College  
Chestnut Hill, MA 02167-3860 (USA)  
Telefax: Int + 617/552-2217  
E-mail: lawrence.scott@bc.edu  
Prof. Dr. M. S. Erickson  
Department of Chemistry, University of Mississippi  
University, MS 38677 (USA)  
Prof. Dr. G. Zimmermann  
Institut für Technische Chemie der Universität  
D-04303 Leipzig

[\*\*] Diese Arbeit wurde durch das U. S. Department of Energy, die National Science Foundation und das Office of Naval Research gefördert sowie durch ein Postdoktorandenstipendium des Deutschen Akademischen Auslandsdiensts für Dr. S. Hagen unterstützt.