

- 507.1 (22), 506.1 (7); UV/Vis (H_2O): λ_{max} (rel. ϵ) = 361 (0.70), 321 (1.0), 264 nm(sh, 1.06); CD(H_2O): $\lambda_{\text{max/min}}$ (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 auffreitenden *Bn*-FCC-2 wurden partikelfreie wässrige Extrakte auf SepPak-Kartuschen aufgetragen und mit wenig MeOH/ H_2O 9/1 eluiert: *Bn*-FCC-2 aus Raps-Kotyledonen wurde mit 3 durch analytische HPLC [9 a], 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) Hydrochlorophyrinen (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-dioxo-octahydrophosphyrinaten 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 13²-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 [17 b].
- [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.

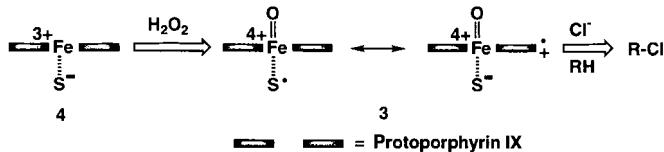
Neue Enzymmodelle für die Chlorperoxidase – Synthesen und katalytische Reaktionen**

Hans-Achim Wagenknecht und
Wolf-Dietrich Woggon*

Die zu den Häm-Thiolat-Proteinen gehörenden Enzyme Cytochrom P450,^[1] NO-Synthase^[2] und Chlorperoxidase (CPO)^[3] 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 Sauerstoffbindungsstelle gegenüberliegt. Der Thiolatligand beeinflußt maßgeblich die chemische Reaktivität^[4] und das Redoxpotential^[5] des Eisenporphyrins. Ferner ergaben die Röntgenstrukturanalysen verschiedener Formen von Cytochrom P450_{cam}^[6] und CPO^[7], 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,^[8] ist das vielseitigste der Häm-Thiolat-Proteine: Sie katalysiert nicht nur die Halogenierung aktiver C-H-Bindungen, sondern auch Reaktionen, die von der Peroxidase, der Ka-

talase und von Cytochrom P450 bekannt^[1] und deren Mechanismen abgesehen von einigen Details gut untersucht sind.^[9] Die Halogenierung aktiver C-H-Bindungen wird von CPO in Gegenwart von H_2O_2 und Cl^- bei pH = 3 katalysiert. Als Substrate dienen 1,3-Diketone wie Monochlordinomedon 1, das zu 2,2-Dichlordinomedon 2 umgesetzt wird. Es wurde vorgeschlagen,^[10] daß die Halogenierung über 3 verläuft, einem Zwischenprodukt, das durch die Reaktion des Ruhezustands 4 von CPO mit H_2O_2 gebildet wird (Schema 1). Darüber hinaus wurde



Schema 1. Reaktion von H_2O_2 mit dem Ruhezustand 4 von Chlorperoxidase zum Oxoeisen(IV)-intermediat 3 des Katalysezyklus.

vermutet,^[10] daß 3 zunächst mit Cl^- reagiert und anschließend in Abhängigkeit von der Cl^- -Konzentration entweder Cl_2 oder HOCl freigesetzt, 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.^[11] Allerdings wurde berichtet, daß die CPO-katalysierte Addition von HOBr (KBr/ H_2O_2 , pH = 3) an peracetylierte Glycale stereospezifisch verläuft.^[12] Demnach ist der Mechanismus der enzymatischen Chlorierung trotz zahlreicher Untersuchungen unklar,^[13] 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 Eisenporphyrin, dessen Koordinationssphäre den Häm-Thiolat-Proteinen möglichst nahekommt, das unter günstigen Reaktionsbedingungen OCl oder HOCl bindet und in Gegenwart von Substraten als Cl^+ -Donor fungiert. Ein geeignetes Zielmolekül ist demzufolge das Eisen(III)-diphenylporphyrin 5 (Schema 2), das durch Überbrückung einerseits und durch zwei Pivaloylsubstituenten^[14] andererseits sowohl gegen μ -Oxodimerbildung als auch gegen π -Stacking geschützt ist. Die Brücke enthält einen Thiophenolatliganden, dessen Koordination mit dem Metall durch die starre Verknüpfung mit dem Porphyrinchromophor gewährleistet ist und der aus sterischen Gründen nicht dekomplexieren kann.^[14]

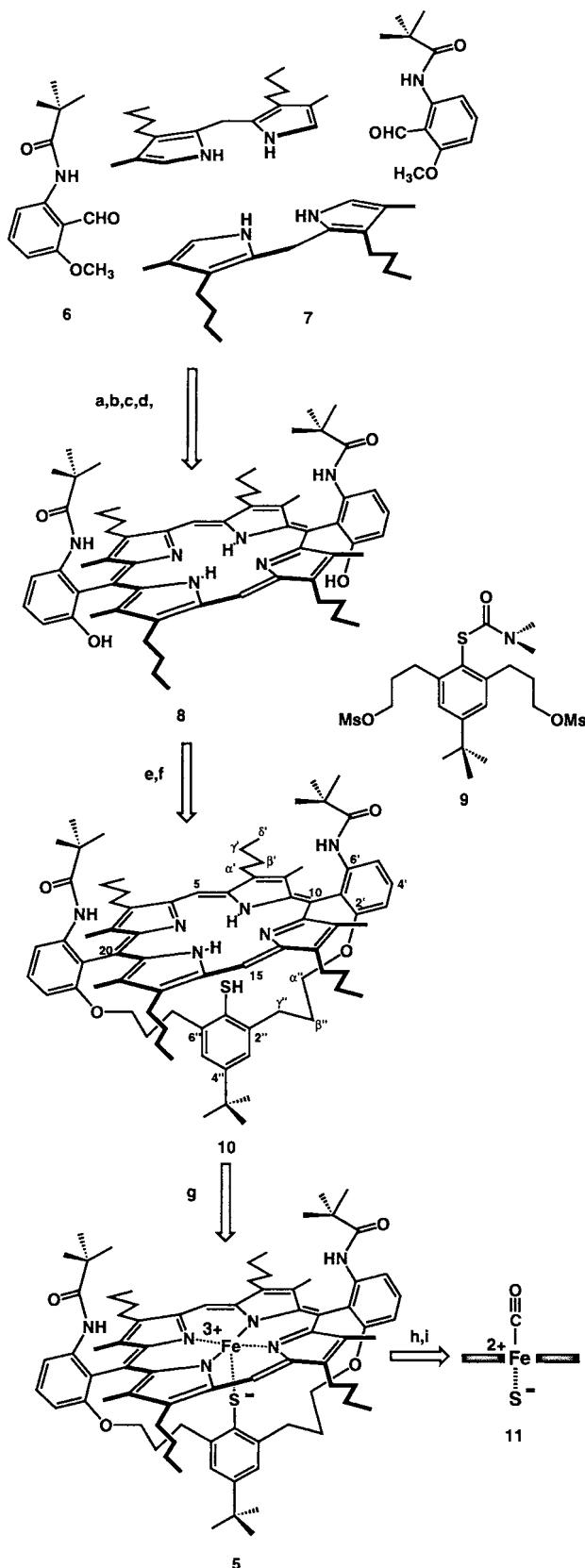
Die Synthese des Porphyrinliganden wurde durch Kondensation des geschützten Aldehyds 6^[15] mit dem Dipyrromethan 7^[16] unter Säurekatalyse durchgeführt (Schema 2).^[17] Die Produktmischung, die noch Chlorine enthielt, wurde zur vollständigen Oxidation mit *o*-Chloranil umgesetzt und nach Insertion von Zink(II) chromatographisch gereinigt. Die anschließende Spaltung der Phenylmethylether^[18] ergab das Porphyrin 8 als nichttrennbares Mischung der α,α - und α,β -Atropisomere (in Schema 2 ist nur α,α -8 dargestellt), die unter isomerisierenden Bedingungen mit dem Dimesylat 9^[16] kondensiert wurden.^[14] 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 λ_{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. Johanns-Ring 19, CH-4056 Basel (Schweiz)
Telefax: Int. + 61/267-1102

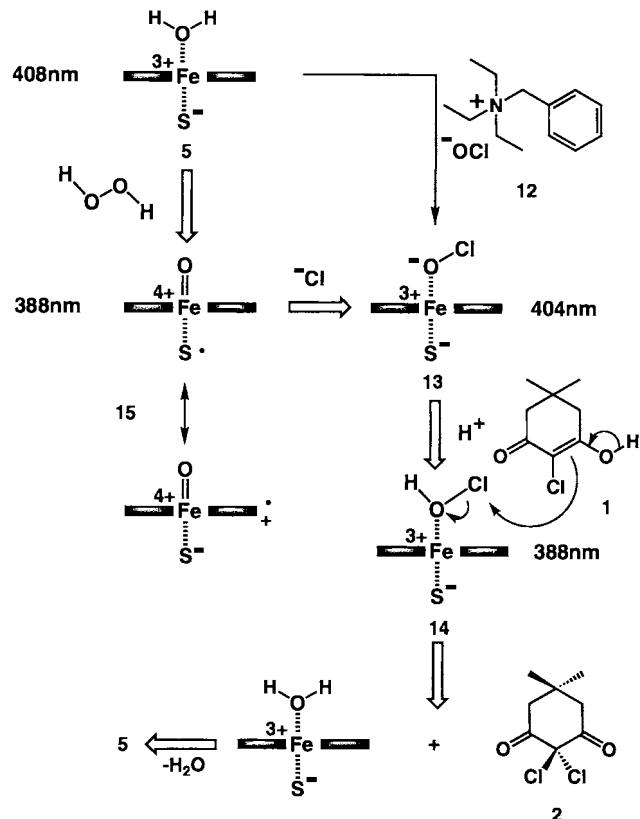
[**] Das Forschungsprojekt wurde finanziell vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt.



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)₂, CH₂Cl₂:MeOH 4:1, Rückfluss, 3 h, 58% (α,α + α,β; a + b); c) 18% HCl, CH₂Cl₂, RT, 5 min, 100% (α,α + α,β); d) 38.0 Äquiv. AlCl₃, EtSH:CH₂Cl₂ 3:2, RT, 14 h, 89% (α,α + α,β); e) 1.5 Äquiv. **9**, 30.0 Äquiv. Cs₂CO₃, DMF, 60°C, 4 h, 70%; f) 100.0 Äquiv. KOMe, Dioxan, 100°C, 90 min, 64%; g) 10.0 Äquiv. FeBr₂, 2.5 Äquiv. 2,6-Lutidin, Rückfluss, 3 h, 75%; h) 10.0 Äquiv. NaBH₄, THF, RT, 1 h; i) CO, THF, RT, 15 min. Ms = Methansulfonyl, RT = Raumtemperatur, TsOH = p-Toluenesulfonic acid.

Banden des Ruhezustands von CPO ähneln (399 nm). Reduktion von **5** mit NaBH₄ 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.

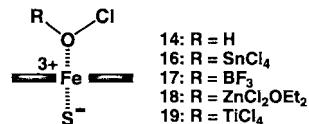
Um eine ausreichende Konzentration von OCl^- in CH₂Cl₂ zu gewährleisten, wurde das Benzyltriethylammonium-Salz **12** (Schema 3) hergestellt und bei 25°C zu einer Lösung von **5** in



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

CH₂Cl₂ 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 Monochlordinomedon **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. [%]
14	1.3	37	52	k. R.		
16	0.7	81	72	0.4	154	98 (21:22 4:1)
17	0.7	87	87	0.4	134	65 (21:22 13:1)
18	0.7	97	83	k. R.		
19	—	—	—	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 H_2O_2 , Cl^- und AcOH umgesetzt. Die Zugabe von H_2O_2 führte quantitativ zu einem neuen Komplex, dem wir anhand des UV/Vis-Spektrums ($\lambda_{max} = 388$ 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 Sauerstoffinserion verantwortlich ist; λ_{max} des entsprechenden Zwischenproduktes von CPO liegt bei 367 nm.^[19] Nachfolgende Zugabe von Cl^- führte zum selben Produkt **13**, das man durch direkte Reaktion von **5** mit 7OCl 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**^[20] des Katalysezyklus von CPO hergestellt werden. Vermutlich ist an den durch CPO katalysierten Chlorierungen weder „freies“ $HOCl$ noch Cl^- beteiligt; hingegen scheint an Fe^{III} gebundenes $HOCl$ als 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 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 H^+ oder Lewis-Säuren zu einer ähnlichen Koordinationssphäre des Eisens.

Bei geringen Katalysatorkonzentrationen (0.7 Mol-%) gelang die Chlorierung von Monochlordinmedon **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 Chlorradikalen^[21] unter den Versuchsbedingungen.

In einer früheren Untersuchung mit polymergebundenen Manganporphyrinen ohne Thiolatliganden wurde bei der Chlorierung von Dimedon eine maximale Umsatzzahl von sechs erreicht.^[22] 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.^[23]

Experimentelles

12: Benzyltriethylammoniumchlorid (200 mg; 0.44 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (200 mL) gelöst, mit einer konzentrierten Lösung von $NaOCl$ 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**.

5 ($C_{78}H_{89}FeN_6O_4S$; 1272.69): $R_f = 0.33$ (Hexan: CH_2Cl_2 : $MeOH$ 50:50:2); UV/Vis (Toluol): λ_{max} (%) = 408 (100), 486 (22), 580 (16), 654 nm (6); 1H -NMR (250 MHz, $[D_6]Toluol$): $\delta = 55.0$ (br, 2H, H-3", H-5"), 49.8 (br, 2H, H-5, H-15), 37.1 (br, 9H, CO-C(CH₃)₃), 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(CH₃)₃), 3.4 (br, 8H, H-β), 2.8–0.5 (m, 40H, Por-CH₃, H-γ, H-δ, H-α', H-β'); MS (MALDI-TOF): $m/z = 1291$ [$M^+ + H_2O$], 1273 [M^+]; MS (EI): m/z : 1273 [M^+]; FAB-MS: $m/z = 1273$ [M^+]; ESR (Toluol, 118 K): $g = 6.393$, 2.073.

8 ($C_{62}H_{80}N_6O_4$; 973.44): $R_f = 0.38$ (Hexan: $EtOAc$ 1:1, 1% Et_3N); UV/Vis (CH_2Cl_2 , 1% Et_3N): λ_{max} (%) = 408 (100), 508 (8), 542 (4), 574 (3), 628 nm (2); 1H -NMR (300 MHz, $[D_6]JDMF$): $\delta = 10.34$ (s, 2H, H-5, H-15), 8.19 (d, $^3J(5', 4') = 8.4$ Hz, 2H, H-5'), 7.75 (t, $^3J(4', 3') = 8.4$ 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, $^3J(\alpha, \beta) = 7.5$ Hz, 8H, H-α), 2.77 (s, 12H, Por-CH₃), 2.26–2.16 (m, $^3J(\beta, \gamma) = 7.5$ Hz, 8H, H-β), 1.83–1.71 (m, $^3J(\gamma, \delta) = 7.5$ Hz, 8H, H-γ), 1.12–1.02 (m, 12H, H-δ), 0.14 (s, 18H, C(CH₃)₃), –2.22 (br, 2H, Por-NH); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 10% CD_3OD): $\delta = 176.8$ (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(CH₃)₃), 35.1 (C-β), 26.0 (C-α), 22.9 (C-γ), 13.7 (C-δ), 12.8 (Por-CH₃), –0.6 (C(CH₃)₃); FAB-MS: $m/z = 973$ [M^+].

10 ($C_{78}H_{102}N_6O_4S$; 1219.87): $R_f = 0.21$ (Hexan: CH_2Cl_2 : $MeOH$ = 50:50:2, 1% Et_3N); UV/Vis (CH_2Cl_2 , 1% Et_3N): λ_{max} (%) = 408 (100), 508 (9), 580 (6), 542 (4), 656 nm (3); 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 10.14$, 10.12 (2 s, 2H, H-5, H-15), 8.44 (d, $^3J(5', 4') = 8.0$ Hz, 2H, H-5'), 7.77 (t, $^3J(4', 3') = 8.0$ 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- β '), 2.85–2.79 (m, 4H, H- γ '), 2.77–2.38 (m, 12H, Por-CH₃), 2.23–1.91 (m, 8H, H- β), 1.90–1.51 (m, 8H, H- γ), 1.26 (s, 9H, C(4')-C(CH₃)₃), 1.13–0.99 (m, 4H, H- β '), 0.91–0.66 (m, 12H, H- δ), 0.06–0.28 (m, 18H, COC(CH₃)₃), –2.35 (br, 2H, Por-NH); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 176.6$ (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(CH₃)₃), 31.4, 30.9, 30.4, 29.6, 29.4, 26.3 (CO-C(CH₃)₃), 23.2 (C- γ), 22.7 (C(4')-C(CH₃)₃), 14.1 (C-δ), 13.4 (Por-CH₃), 8.4 (C-β'); 1.0 (COC(CH₃)₃); FAB-MS: $m/z = 1220$ [M^+].

12: $R_f = 0.45$ (CH_2Cl_2 : $MeOH$ 8:2); UV/Vis: λ_{max} = 282 nm; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS): $\delta = 7.48$ (d, $^3J(2', 3') = 3J(6', 5') = 6.0$ Hz, 2H; H-2', H-6'), 7.26 (t, $^3J(3', 4') = 3J(4', 5') = 6.0$ Hz, 3H; H-3', H-4', H-5'), 4.63 (s, 2H, Ph-CH₂), 3.38 (q, $^3J(1, 2) = 7.3$ Hz, 6H, H-1), 1.46 (t, 9H, H-2'); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 132.3$, 129.6, 114.6, 111.2 (Ar-C), 77.2 (Ph-CH₂), 53.0 (C-1), 8.5 (C-2).

13: UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (%) = 404 (100), 482 (14), 494 (14), 606 nm (10), 662 (4); ESR (CH_2Cl_2 , 118 K): $g = 6.090$, 2.071.

14 ($C_{78}H_{100}ClFeN_6O_5S$; 1325.15): UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (%) = 388 (100), 492 (15), 592 (6), 660 nm (5); MS (MALDI-TOF): $m/z = 1325$ [M^+], 1291 [$(7 + H_2O)^+$], 1273 [7^+]; ESR (CH_2Cl_2 , 118 K): $g = 6.216$, 2.057.

15: UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (%) = 388 (100), 648 (3), 594 nm (3).

16: UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (%) = 386 (100), 492 (15), 636 (10), 628 nm (10).

17: UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (%) = 394 (100), 508 (13), 646 (6), 568 nm (6).

18: UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (%) = 384 (100), 600 (14), 696 nm (8).

19: UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (%) = 392 (100), 486 (28), 582 nm (9).

die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und direkt für die Chlorierungen eingesetzt.

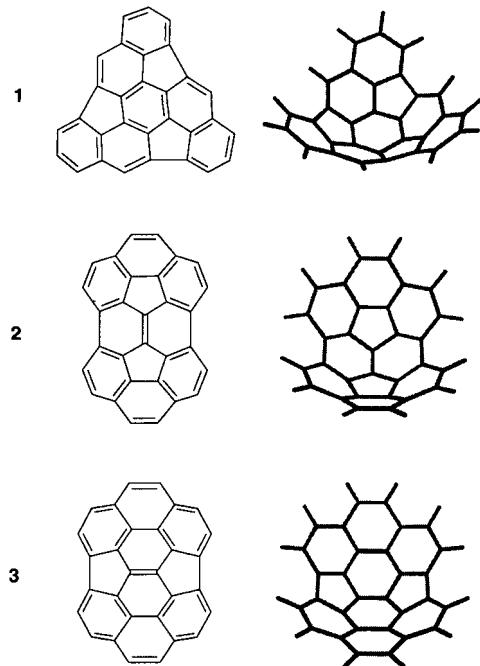
Chlorierungsversuche: Die Substrate (**1**: 40 mg, 0.230 mmol; **20**: 40 mg, 0.370 mmol) wurden in CH_2Cl_2 gelöst. Das Eisen(III)-porphyrin **5** (2.0 mg, 0.0015 mmol) und AcOH (1.2 Äquiv.) oder die Lewis-Säure ($ZnCl_2$: $2OEt_2$ 0.1 Äquiv.; $SnCl_4$ 0.1 Äquiv.; $TiCl_4$ 0.1 Äquiv.; BF_3 : OEt_2 0.02 Äquiv.) wurden zugegeben. Mit einer Infusionspumpe wurde eine frisch hergestellte Lösung von **12** in CH_2Cl_2 (für 1.6, 9.0 mL) innerhalb von 15 min zugetropft. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur auf ein Volumen von 1 mL eingeeignet. Die Produkte wurden durch Säulenchromatographie (Merck Kieselgel 60; 2 × 20 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 1H -NMR (Varian Gemini, 300 MHz, $CDCl_3$, TMS)- und MS (Finnigan MAT 312, EI)-Spektroskopie analysiert. Alle Experimente wurden ohne **5** unter sonst gleichen Bedingungen wiederholt. Monochlordinmedon **1** wurde nicht umgesetzt und in allen Fällen zurückisoliert; Anisol **20** wurde dagegen in Anwesenheit der folgenden Lewis-Säuren chloriert: $SnCl_4$ (14%), BF_3 : OEt_2 (19%) und $TiCl_4$ (37%), die Ausbrennen sind in Klammern angegeben. Die Katalysewerte (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. Stamler, *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. Terner, 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. Marayama, *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.

PAKs mit der Flash-Vakuum-Pyrolyse (FVP)^[2] haben wir eine kurze Synthese für die drei isomeren, schalenförmigen $C_{30}H_{12}$ -PAKs **1**, **2** und **3** entwickelt.^[3] Die Kohlenstoffgerüste der Buckybowls **1** und **2** entsprechen exakt Ausschnitten der Oberfläche von Fulleren-C₆₀; sie wurden von Rabideau et al.^[4, 5] 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 $<C_{78}$ auftritt.^[6] Hier werden drei neue Synthesen für **1–3** beschrieben.



Ein geeignetes Edukt für **1** ist der $C_{30}H_{18}$ -PAK **4**, der die C_3 -Symmetrie von **1** aufweist und in vier Stufen in Multigramm-Mengen zugänglich ist.^[7] Frühere Versuche, **1** direkt durch FVP von **4** bei 1100 °C zu erhalten,^[8] führten zu der Erkenntnis, daß gespannte, schalenförmige PAKs durch eine unkatalysierte Cyclodehydrierung von Arenen nur in geringen Ausbeuten^[9, 10] 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 Di-benzo[a,g]corannulen und Diindeno[1,2,3,4-defg;1',2',3',4'-mnop]chrysene synthetisieren.^[12b] Die aromatischen Edukte spalteten 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.^[11] Um die auf der Cyclisierung von Arylradikalen basierende Strategie zur Synthese von **1** zu nutzen, wurde **4** mit Br₂ (9 Äquiv., siedendes Chlorbenzol, 1 h) selektiv zu 6,12,18-Tribrombenzo[e]naphtho[2,1-p]chrysene **5** (90%, Schema 1) umgesetzt.^[12] Für die Bromierung war ein hochsiedendes Lösungsmittel notwendig, um die sehr wenig löslichen mono- und dibromierten Intermediates 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, N₂ als Trägergas)^[13] zu **1**^[5] umgesetzt, das durch Säulenchromatographie (Al₂O₃, Hexan/Toluol-Gradient) in Ausbeuten von 7.5–9% aus den Pyrolysaten isoliert wurde. So konnten ca. 50 mg **1** pro Pyrolyseversuch aus

Neue Synthesen von drei schalenförmigen aromatischen $C_{30}H_{12}$ -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.^[1] Bei unseren Untersuchungen zur Herstellung von

[*] 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.