

Diss. ETH Nr. 8064

# BIOMIMETISCHE C-METHYLIERUNGSREAKTIONEN AN CORPHINDERIVATEN

ABHANDLUNG

zur Erlangung des Titels eines  
Doktors der Naturwissenschaften  
der  
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE  
ZÜRICH

vorgelegt von  
CHRISTIAN LEUMANN  
dipl. Chem. ETH  
geboren am 10. Oktober 1958  
von Monthey VS

Angenommen auf Antrag von  
Prof. Dr. A. Eschenmoser, Referent  
Prof. Dr. D. Arigoni, Korreferent

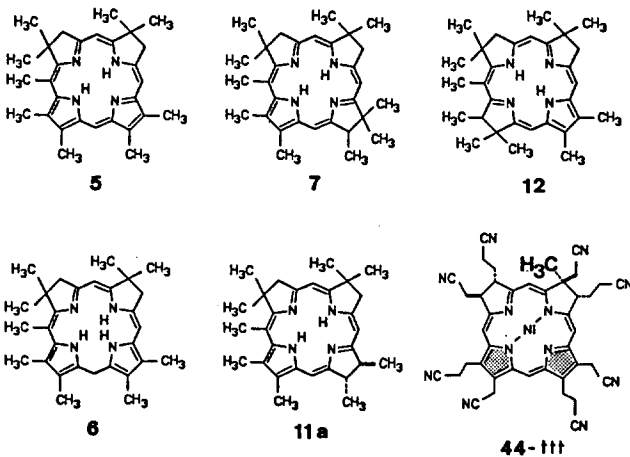
ADAG Administration & Druck AG

Zürich 1986

## Z U S A M M E N F A S S U N G

Als Modellverbindung für das 20-Methylsirohydrochlorin ("Faktor III"), welches das bislang letzte isolierte Zwischenprodukt der Vitamin B<sub>12</sub>-Biosynthese darstellt, wurde das Isobacteriochlorin 5 hergestellt. Katalytische Hydrierung von 5 ergab das entsprechende, zum "Dihydrofaktor III" chromophoranaloge Dipyrrocorphin 6. Die komplexierende Tautomerisierung von 6 mittels Magnesium(II) führte zu einem Gemisch von C- und D-Pyrrocorphinen.

In biomimetischen Methylierungsexperimenten ausgehend vom Dipyrrocorphin 6 und vom trans-D-Pyrrocorphin 11a wurden folgende Resultate erzielt:



Die Methylierung des metallfreien 20-Methyldipyrrocorphins 6 mit Methyljodid führte bevorzugt zu dem an C-12 methylierten Pyrrocorphin 7. Als Nebenprodukt fiel ein an C-14 methyliertes Hexahydroporphyrin an. Das zu 7 chromophoridentische, an C-13 methylierte Pyrrocorphin konnte nur in Spuren isoliert werden.

Die Methylierung des Magnesiumkomplexes von 11a resultierte hauptsächlich in einem 3:1 Gemisch von an C-17 und an C-18 methylierten Pyrrocorphinen. Auch ein N-24 methyliertes C,D-Dipyrrocorphin sowie ein als Folge einer C-19 Alkylierung entstandenes Decamethylsecotetradehydrocorrin konnten isoliert werden. Letzteres liess sich mittels Nickel(II)-ionen zum entsprechenden Tetradehydrocorrin zyklisieren.

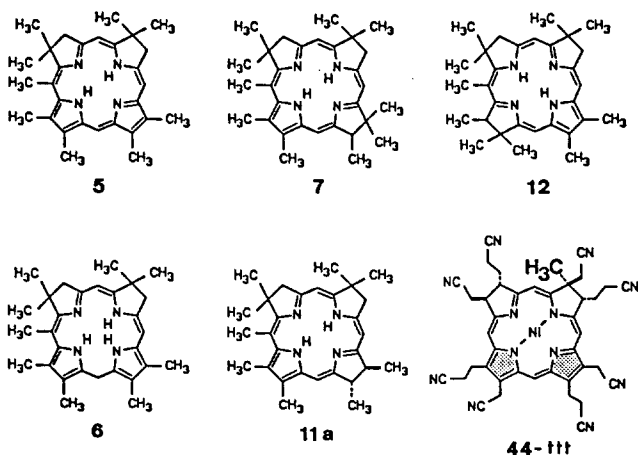
Die zu 11 a analoge biomimetische Methylierung eines Gemisches diastereomerer Magnesiumkomplexe des Uropyrrocorphin-(Typ I)-octantrils führte in guter Ausbeute zu einem komplexen Gemisch monomethylierter Pyrrocorphine. Nachfolgende Didehydrierung dieses Gemisches zu den entsprechenden Isobacteriochlorinen

reduzierte die Zahl der anwesenden Diastereomere. Die darauf folgende Komplexierung mit Nickel(II) erlaubte die Trennung dieses Gemisches mittels HPL-Chromatographie. Es konnten fünf Nickel(II)-monomethylisobacteriochlorinate isoliert werden (wovon 44-ttt das Hauptisomer darstellte). Die Charakterisierung aller isolierten Isomere zeigte, dass die Methylierung die acetonitriltragende pyrrolische Stellung mit einem Verhältnis von mindestens 3:1 gegenüber der propionitriltragenden bevorzugt.

## S U M M A R Y

As a model for the 20-methylsirohydrochlorin ("Factor III"), the last isolated intermediate in the vitamin B<sub>12</sub>-biosynthesis, we outlined a synthesis of the isobacteriochlorin 5. Catalytic hydrogenation of 5 gave the dipyrrocorphin 6 which had the same chromophore as the "dihydrofactor III". Magnesium-catalyzed tautomerization of 6 resulted in a mixture of C- and D-pyrrocorphins.

In biomimetic methylation experiments the following results were obtained:



Methylation of the metal-free dipyrrocorphin 6 with methyl iodide led predominantly to the C-12 methylated pyrrocorphin 7. A hexahydroporphyrin which had been methylated at the angular position C-14 was isolated as a minor product. Only traces of the pyrrocorphin having the methyl group introduced in position C-13 was observed.

The methylation of the magnesium(II)-complex of 11a resulted in a 3:1 mixture of the pyrrocorphins methylated at C-17 and C-18 respectively. Also isolated were a N-24 methylated C,D-dipyrrocorphin and a decamethylsecotetradehydrocorrin. The latter was shown to arise as a consequence of initial C-19 methylation. Employing nickel(II)-ions as a template this secotetradehydrocorrin was cyclised to the corresponding macrocyclic tetradehydrocorrin.

Biomimetic methylation, similar to that of 11a, of a diastereomeric mixture of magnesium(II)-uropyrrocorphinates-(Type I)-octanitrils afforded a complex mixture of monomethylated pyrrocorphins in good yield. Subsequent dehydrogenation of this

mixture to the corresponding isobacteriochlorins reduced the number of diastereomers present. Complexation with nickel(II) now made this diastereomeric mixture amenable to HPLC separation. Five methylated nickelisobacteriochlorinates could be isolated, the main isomer being the 44-ttt. The characterisation of all isolated isomers indicated that the methylation is favored by a ratio of at least 3:1 at the peripheral pyrrolic position having the attached acetonitrile side chain.