



Doctoral Thesis

Untersuchungen über Pyrrocorphine

Author(s):

Oberhauser, Thomas

Publication Date:

1992

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-000666320> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH Nr. 9741

Untersuchungen über Pyrocorphine

Abhandlung

Zur Erlangung des Titels
DOKTOR DER NATURWISSENSCHAFTEN
der
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZÜRICH

vorgelegt von
THOMAS OBERHAUSER
Dipl. Ing. (TU Graz)
geboren am 13. August 1963
Österreichischer Staatsbürger

Angenommen auf Antrag von
Prof. Dr. Albert Eschenmoser, Referent
Prof. Dr. Duilio Arigoni, Korreferent

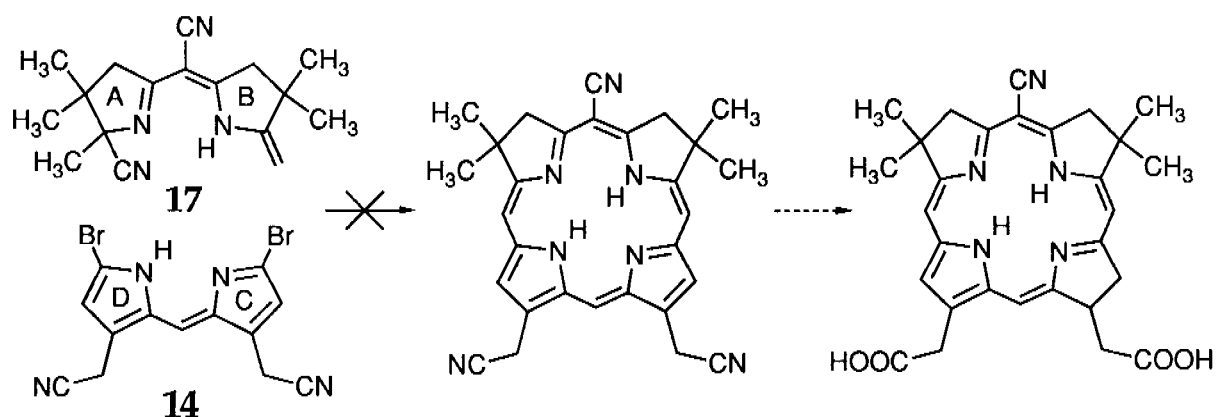
Zürich 1992

ZUSAMMENFASSUNG

Ein charakteristisches Strukturmerkmal von Vitamin B₁₂ ist die corrinoidale Direktverknüpfung zwischen den Ringen A und D. Im Uroporphyrinogen III, dem biosynthetischen Vorläufer aller uns heute bekannten, porphinoïden Naturstoffe, ist die *meso*-Stellung zwischen diesen beiden Ringen von zwei Essigsäure-Seitenketten flankiert.

Eine vom Konzept der chemischen Rationalisierbarkeit der Vitamin B₁₂-Struktur geleitete Hypothese schreibt diesen zwei Essigsäure-Seitenketten eine zentrale Rolle bei einer zum Corrin-Liganden führenden Ringkontraktion zu. Als Kernstufe wird dabei die Funktionalisierung der *meso*-Position zwischen Ring A und D eines durch Tautomerisierung aus Uroporphyrinogen III ableitbaren Pyrrocorphinats durch Bildung eines sechsgliedrigen sowie eines benachbarten fünf-gliedrigen Lactonringes als Voraussetzung für den eigentlichen Ringkontraktionsschritt postuliert.

Zur experimentellen Überprüfung dieser 'Dilacton'-Hypothese wurde die Synthese eines Modell-Pyrrocorphins mit zwei, eine *meso*-Position flankierenden Essigsäure-Seitenketten ins Auge gefaßt. Versuche diese Modellverbindung via das Isobakteriochlorin-13,17-bis(acetonitril) aus der hemicorrinoiden AB-Komponente 17 und der pyrromethenischen CD-Komponente 14 aufzubauen, scheiterten. Das 5,5'-Dibrom-3,3'-bis(cyanmethyl)-2,2'-pyrromethen 14 stellte man durch Kondensation von 5-Brom-2-formyl-pyrrol-3-acetonitril mit 5-Brom-pyrrol-3-acetonitril in Gegenwart von Oxalylbromid her. Alle üblicherweise verwendeten Kondensationsmittel (Mineralsäuren, POCl₃) versagten.



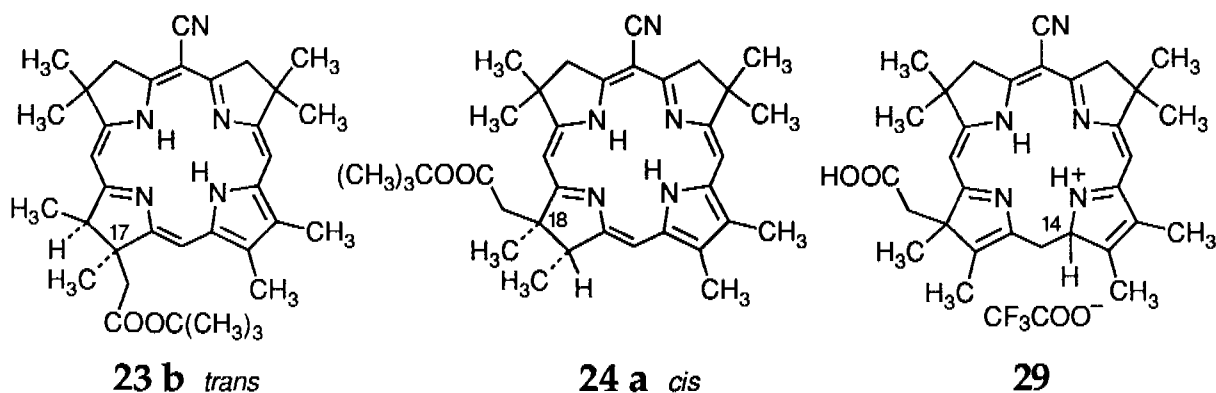
In Rahmen der Synthese von Pyrromethen 14 führte man regioselektive Substitutionsreaktionen (Mannich-Alkylierung, Vilsmeier-Formylierung, Bromierung) an einem Pyrrol-ammoniumsalz durch.

Ein weiterer Teil der vorliegenden Arbeit befaßt sich mit der Synthese von Modell-Pyrrocorphin-essigsäuren, dies in Zusammenhang mit der Frage ob diese die Fähigkeit zur Umwandlung des cyclisch konjugierten π -Chromophors in den unterbrochenen Chromophor eines Dihydro(pyrro)corphins durch Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Lactonringes zwischen der Essigsäure-Seitenkette und der Peripherie des Makrocyclus besitzen.

Bei der Synthese machte man sich die Eigenschaft von Magnesium(II)-pyrrocorphinaten zunutze, selektiv an der Ligandperipherie methylierbar zu sein. Der

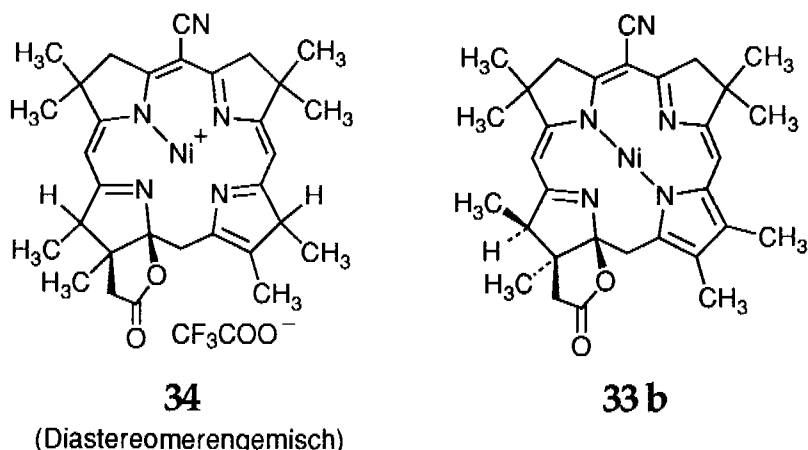
IV

Ersatz von Methyljodid durch Bromessigsäure-tert.-butylester lieferte neben den erwünschten diastereomeren Pyrrocorphin-17-essigsäure-tert.-butylestern **23a** (*cis*-ständige Methylgruppen an C(17) und C(18)) und **23b** (*trans*-ständige Methylgruppen) erwartungsgemäß auch die Pyrrocorphin-18-essigsäure-tert.-butylester **24a** (*cis*) und **24b** (*trans*).



Nach längerer Reaktion von **24a** oder **24b** mit CF_3COOH beobachtete man nebst der Spaltung der Esterfunktion auch die nahezu quantitative Bildung des Hexahydroporphyrins **29** (mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie) als Folge der Protonierung von C(14) und der Verschiebung der C(15)-C(16)-Doppelbindung in den Ring D. Dieses Protonierungsprodukt weist einen π -Chromophor auf, der mit demjenigen eines möglichen Vitamin B_{12} -Biosynthese-Zwischenproduktes weitgehend identisch ist. In neutralem Medium tautomerisiert **29** zur korrespondierenden *cis*-Pyrrocorphin-18-essigsäure. Beim Pyrrocorphin-17-essigsäure-tert.-butylester **23a** beobachtete man nach langzeitiger Reaktion mit CF_3COOH die Bildung eines *cis/trans*-Gemisches der entsprechenden Säure durch Epimerisierung an C(18).

Im Gegensatz zur metallfreien Pyrrocorphin-17-essigsäure isomerisierte deren Nickel(II)-komplex in einem Toluol/ CF_3COOH -Gemisch (10:1) zu dem, einen fünfgliedrigen Lactonring enthaltenden Nickel(II)-dihydrocorphinollacton **34**, welches durch Deprotonierung mit NaHCO_3 in die Nickel(II)-dihydropyrrocorphinollactone **33a** und **33b** übergeht.

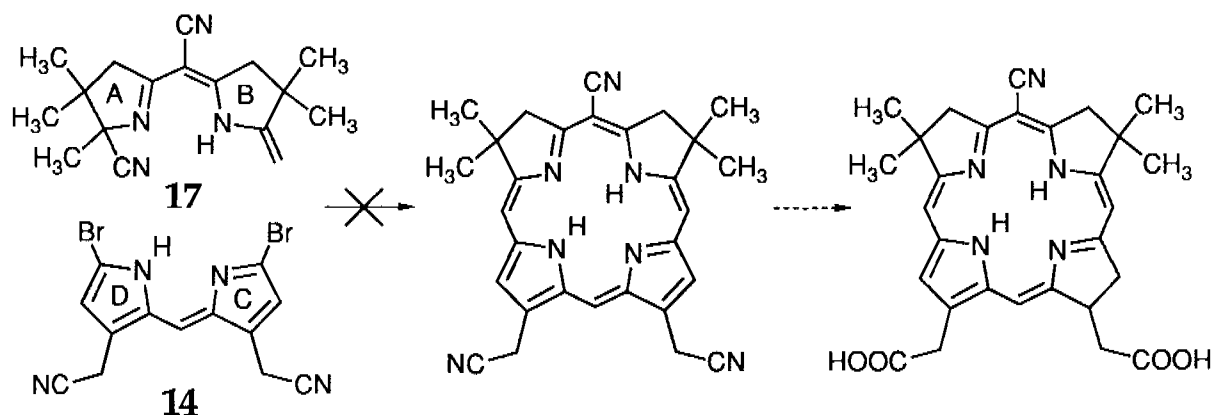


SUMMARY

A typical structural element of the vitamin B₁₂ molecule is the direct corrinic junction between rings A and D. In uroporphyrinogen III, the biosynthetic precursor of all known porphyrinoid cofactors, only the *meso*-position between these rings has two flanking acetic acid side chains.

A hypothesis, guided by the concept of a chemical rationalization of the vitamin B₁₂ structure, ascribes to the two acetic acid side chains a central role in the ring-contraction step leading to the corrin ligand. As a key step and prerequisite for ring-contraction, the functionalization of the *meso*-position between rings A and D of a pyrrocorphin (derived from uroporphyrinogen III) by formation of a six-membered lactone ring followed by the formation of a five-membered lactone ring is postulated.

In order to examine the 'dilactone'-hypothesis experimentally, the synthesis of a model-pyrrocorphin with two acetic acid side chains flanking a *meso*-position was considered. Attempts to build up the isobacteriochlorin-13,17-bis(acetonitrile), a precursor of the model-pyrrocorphin, from the hemicorrinoid AB-component **17** and the pyrromethenic CD-component **14** failed. The 5,5'-di-bromo-3,3'-bis(cyanomethyl)-2,2'-pyrromethene **14** was synthesized by condensation of 5-bromo-2-formyl-pyrrole-3-acetonitrile mit 5-bromo-pyrrole-3-acetonitrile in the presence of oxalylbromide. All of the conventionally used condensing agents (mineral acids, POCl₃) did not work.

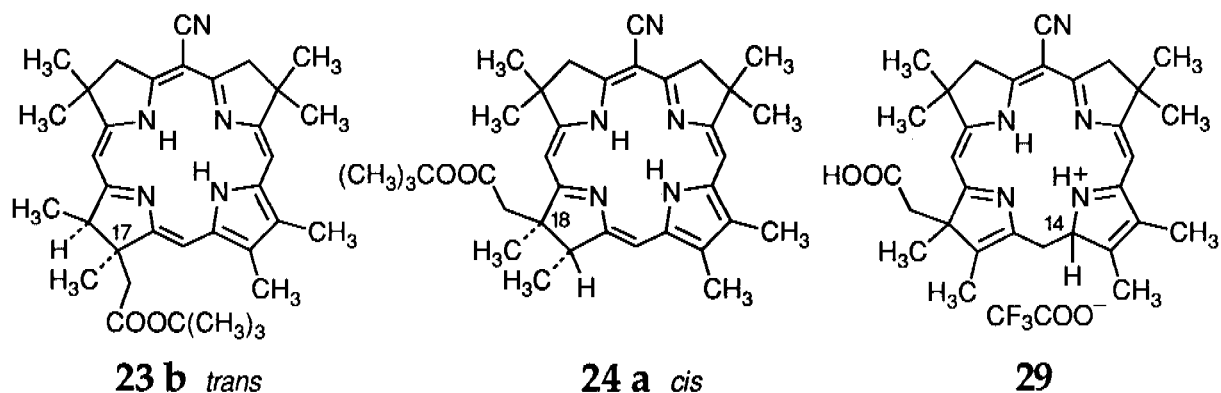


Within the scope of the synthesis of pyrromethene **14**, regioselective substitution-reactions (Mannich-alkylation, Vilsmeier-formylation, bromination) with a pyrrole-ammonium salt were carried out.

Another part of the present work concerns the synthesis of pyrrocorphine-acetic acids with the objective to investigate their ability to be transformed from the cyclic-conjugated π -chromophore into the interrupted chromophore of a dihydro(pyrro)corphine by formation of a five- or six-membered lactone ring between the acetic acid side chain and the periphery of the macrocycle.

In this synthesis, one takes advantage of the property of magnesium(II)-pyrrocorphinates to be methylated selectively at the ligand periphery. When *tert*-butyl bromoacetate is used in place of methyl iodide, the desired diastereomeric pyrrocorphine-17-acetic acid *tert*-butylesters **23a** (methyl groups with *cis*-configuration at C(17) and C(18)) and **23b** (methyl groups with *trans*-configuration) as

well as the pyrrocorphine-18-acetic acid tert.-butylesters **24a** (*cis*) and **24b** (*trans*) are produced as expected.



After a long reaction time of **24a** or **24b** with CF_3COOH , one observes in addition to cleavage of the ester function the nearly quantitative formation of the hexahydroporphyrine **29** (by $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopie). This protonation-product shows a π -chromophore nearly identical to that of a possible intermediate in the vitamin B_{12} -biosynthesis. In neutral medium **29** tautomerizes to the corresponding *cis*-pyrrocorphine-18-acetic acid. In the case of the pyrrocorphine-17-acetic acid tert.-butylester **23a**, long reaction time with CF_3COOH produces only a *cis/trans*-mixture of the corresponding acids by epimerization at C(18).

In contrast to the metal-free pyrrocorphine-17-acetic acid, the corresponding nickel(II) complex isomerizes in a toluene/ CF_3COOH mixture (10:1) to the nickel(II)-dihydrocorphinollactone **34** which contains a five-membered lactone ring. By treatment with NaHCO_3 the latter was converted into the nickel(II)-dihydropyrrocorphinollactones **33a** and **33b**.

