

beträgt $[\alpha]_{578}^{20} = +590^\circ$ ($c = 0.8$ g/100 ml Diethylether) und blieb auch bei wiederholter chromatographischer Reinigung unverändert. Im langwelligen Teil des CD-Spektrums treten positive Maxima bei 480 und 365 nm sowie ein Minimum bei 445 nm auf; ein Nulldurchgang zu negativen $\Delta\epsilon$ -Werten findet sich bei 305 nm.

Interessanterweise wurde bei der HPLC-Trennung des Reaktionsprodukts von (1) mit (S)-1,1'-Bi-2-naphthol nur eines der möglichen Diastereomere (2) gefunden. Vermutlich ist die Bildung von (2) stark stereoselektiv. Anhand des Moleküllmodells (Abb. 1) läßt sich zeigen, daß sowohl beim 1R,1'R-Enantiomer^[8] als auch bei der meso-Form von (1) die Einführung des (S)-Binaphthol-Liganden auf starke Behinderungen zwischen den *tert*-Butylgruppen des Titanocengerüsts und den H-Atomen in 3-Stellung des Naphtholgerüsts stößt; nur beim 1S,1'S-Enantiomer von (1) erlaubt der gleichlaufende Schraubensinn beider Gerüste eine störungsfreie Verknüpfung.

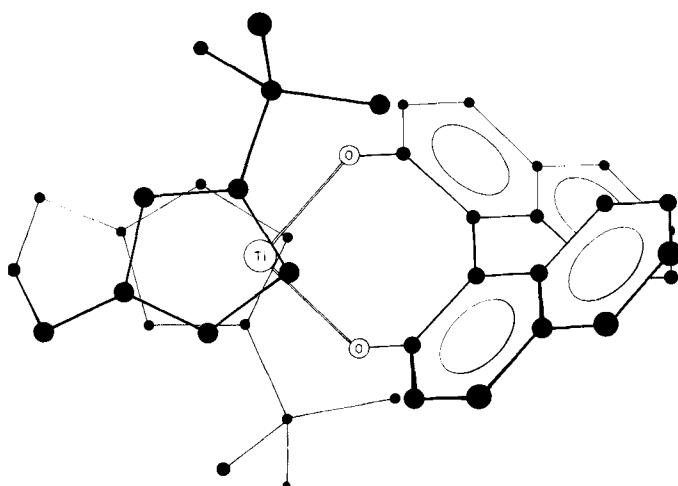


Abb. 1. Moleküllmodell von 1S,1'S-Trimethylen-bis(3-tert-butylcyclopentadienyl)titan(iv)-(S)-1,1'-Bi-2-naphtholat (2) (Projektion auf TiO₂-Ebene, Höhenlage der C-Atome durch Größe der dunklen Kreise angedeutet) [8].

Das Diastereomer (2) wird mit HCl/Diethylether bei 0°C in (S)-Binaphthol und eines der Enantiomere von (1) zerlegt, dessen spezifische Drehwerte $[\alpha]_{435.8}^{20} = -127^\circ$ und $[\alpha]_{365.4}^{20} = +253^\circ$ ($c = 0.16$ g/100 ml Diethylether) betragen. Das CD-Spektrum mit positiven Maxima bei 475 und 330 nm und einem negativen Doppelmaximum bei 395 und 415 nm sowie einem Nulldurchgang zu negativen $\Delta\epsilon$ -Werten bei 305 nm entspricht – bei einer kurzwelligen Verschiebung der kürzerwelligen Bande – im wesentlichen dem CD-Spektrum des Diastereomers (2).

Die Gleichsinnigkeit der CD-Spektren von (1) und (2) stimmt mit unserer ursprünglichen Erwartung überein, daß bei einem Austausch der äquatorialen Liganden die Konfiguration des chiralen *ansa*-Titanocengerüsts unverändert bleibt. Somit und unter Zugrundelegung der in Abbildung 1 wiedergegebenen Struktur von (2) ist auch für das schließlich erhaltene Enantiomer von (1) eine 1S,1'S-Konfiguration anzunehmen.

Eingegangen am 27. April 1979 [Z 277]

CAS-Registry-Nummern:

(1): 71316-79-5 / (2): 71316-80-8 / 1,3-Bis(3-tert-butylcyclopentadienyl)propan: 71307-95-4 / TiCl₄: 7705-07-9.

[1] A. Dormond, J. Tirouflet, F. Le Moigne, J. Organomet. Chem. 69, C7 (1974); J. Besançon, S. Top, J. Tirouflet, ibid. 127, 139 (1977).

[2] Verbindungen des Typs $(C_5H_4R^1)(C_5H_4R^2)TiXY$, bei denen das Titanatom selbst Asymmetriezentrum ist [vgl. C. Moïse, J. C. Leblanc, J. Tirouflet, J. Am. Chem. Soc. 97, 6272 (1975)], eignen sich deshalb nicht für eine derartige asymmetrische Katalyse.

[3] Vgl. hierzu die Untersuchungen von K. Schlägl et al. [Fortschr. Chem. Forsch. 6, 479 (1966); Top. Stereochem. 1, 39 (1967)] über chirale verbrückte Ferrocen-Derivate.

[4] R. Riemschneider, R. Nehring, Monatsh. Chem. 90, 568 (1959).

[5] Massenspektrum mit Molekülion $[(CH_3)_2(C_4H_9)_2(C_5H_3)_2TiCl_2]^+$ und Fragmentionen $[M - Cl]^+$ und $[M - 2HCl]^+$.

[6] Die Racematspaltung nach J. Jaques, C. Fouquey, R. Viterbo [Tetrahedron Lett. 1971, 4617] wurde durch Umsetzung von 1,1'-Bi-2-naphthol und $POCl_3$ in Gegenwart von Pyridin und direkte Reduktion des unmethylierten (S)-Binaphtholphosphorsäureesters mit $LiAlH_4$ modifiziert [vgl. auch E. P. Kyba, G. W. Gokel, F. de Jong, K. Koga, I. R. Sousa, M. G. Siegel, L. Kaplan, G. D. Y. Sogah, D. J. Cram, J. Org. Chem. 42, 4173 (1977)].

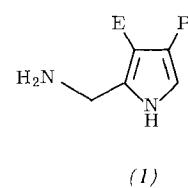
[7] Massenspektrum mit Molekülion $[(CH_3)_2(C_4H_9)_2(C_5H_3)_2Ti(O_2C_2H_{12})]^+$ und Fragmentation $[(CH_3)_2(C_4H_9)_2(C_5H_3)_2Ti - 2H]^+$.

[8] Bei der Beschreibung des substituierten *ansa*-Titanocengerüsts folgen wir der von Schlägl [3] angegebenen Übertragung der Cahn-Ingold-Prelog-Nomenklatur auf substituierte Metallocene. Bei den hier betrachteten Verbindungen ist die Konfiguration des gesamten Ligandengerüsts durch die Angabe der Konfiguration eines Ringatoms in jedem Ring, z. B. der Brückenkopfpositionen 1 und 1', eindeutig und vollständig beschrieben.

Enzymatische Bildung von Uroporphyrinogen I und III aus einem substituierten Bilan^[**]

Von Peter Kammerer, Gertrud Wörner und Gerhard Müller^[*]

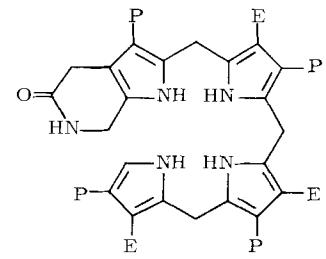
Alle natürlichen Porphyrine, Chlorine, Isobacteriochlorine und Corrine leiten sich vom Uroporphyrinogen (Uro'gen) III ab. Bei diesem sind die Seitenketten vom Ring D umgekehrt angeordnet wie beim Uro'gen I. Die enzymatische Umwandlung von vier Molekülen Porphobilinogen (1) in Uro'gen III wird durch die „Porphobilinogenase“ katalysiert^[1]. Dieses Enzymsystem besteht aus zwei Enzymen: der Uroporphyrinogen-I-Synthase (Porphobilinogen-Desaminase) und der hitzelabilen Uroporphyrinogen-III-Cosynthase (Isomerase). Die Desaminase allein katalysiert die Bildung von Uro'gen I. Das Verhältnis Uro'gen III : I wird bei der enzymatischen Uro'gen-Bildung durch den Isomerase-Gehalt der Porphobilinogenase-Präparation bestimmt^[1]. Kürzlich wurde aus Experimenten mit nicht markiertem^[2] und ¹⁴C-markiertem^[3] Bilan (3) gefolgert, daß die ersten Schritte der Uro'gen-I- und Uro'gen-III-Synthese gleich sind. Uro'gen III bildet sich demnach durch Isomerisierung beim Ringschluß des Bilans (3), das formal durch „Kopf-



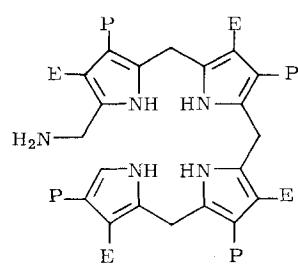
(1)

E = $-CH_2-COOH$

P = $-CH_2-CH_2-COOH$



(2)



(3)

Uro'gen I, R = P, R' = E
Uro'gen III, R = E, R' = P

[*] Dipl.-Chem. P. Kammerer, G. Wörner, Dr. G. Müller
Institut für Organische Chemie, Biochemie und Isotopenforschung
der Universität
Pfaffenwaldring 55, 7000 Stuttgart 80

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.

Schwanz“-Kondensation von vier Molekülen (1) entsteht. Aus NMR-spektroskopischen Studien von Battersby et al.^[3c] mit ¹³C-markierten Bilanen ging hervor, daß (3) durch intramolekulare Umlagerung der den Ring D bildenden Einheit intakt in Uro'gen III umgewandelt wird. Von anderer Seite wird jedoch aufgrund umfangreicher Experimente mit Di- und Tripyrrolylmethanen angenommen, daß bei der enzymatischen Uro'gen-III-Bildung die Isomerisierung der ersten Schritt ist und durch „Kopf-Kopf“-Kondensation der beiden ersten (1)-Einheiten zustandekommt^[1,4]. – Unsere enzymatischen Studien ergaben, daß das Bilan (3) durch die „Porphobilinogenase“ in Uro'gen III umgewandelt wird.

Durch alkalische Hydrolyse (1 M KOH, 48 h, 30 °C) des Lactams (2) (Synthese siehe^[2]) erhält man das Bilan (3)^[2], aus dem durch chemische Cyclokondensation (Phosphatpuffer, pH = 7–8) fast ausschließlich Uro'gen I entsteht (enthält <3% Uro'gen III; Gesamtausbeute ca. 70% nach 16 h bei 37 °C). Die Porphobilinogenase-Präparationen aus Zellextrakten von *Clostridium tetanomorphum* wurden durch Ammoniumsulfat-Fraktionierung (30–50% Sättigung) sowie an Sephadex DEAE A-25 angereichert und waren porphyrinogenfrei^[5]. Die chemisch oder enzymatisch erhaltenen Uro'gene wurden zu den Uroporphyrinen dehydriert und nach *Cornford*^[6] quantitativ bestimmt. Zur Isomeranalyse wurden die Uroporphyrine an Sephadex DEAE A-25 festgehalten, mit CH₃OH/H₂SO₄ verestert und als Octamethyl-ester isoliert^[5]. Nach der Decarboxylierung zu den Koproporphyrinen (siehe^[2]) wurden diese dünnenschicht-chromatographisch nach *Frydman* et al.^[4a] sowie die Koproporphyrin-tetrapropylester (nach Veresterung der Koproporphyrine mit 1-Propanol/H₂SO₄) durch Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie analysiert (Hibar-Fertigsäule, Fa. Merck; Li Chro-sorb RP-18, 15 µm; Acetonitril/Wasser 83:17, v/v)^[7]. Die quantitative Bestimmung der Isomeren-Anteile erfolgte durch HPLC.

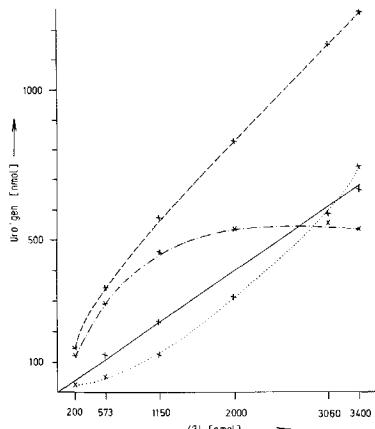


Abbildung 1. Chemische und enzymatische Uroporphyrinogen-Bildung in Abhängigkeit von der Konzentration des Bilans (3). Die Inkubationsansätze enthalten 1600 mg Protein in 80 ml 52 mM Phosphatpuffer, pH = 7.7, sowie die angegebenen Bilanmengen, bezogen auf nicht hydrolysiertes Lactam (2); nach der Hydrolyse von (2) wird mit NaH₂PO₄ neutralisiert. Inkubation: 1 h, 37 °C. —— Chemisch gebildetes Uro'gen I (enthalt <3% Uro'gen III); Bilan und Protein werden hierfür getrennt inkubiert (jeweils 80 ml, s. o.) und nach der Uro'gen-Dehydrierung vereint. Enzymatisch gebildetes Uro'gen: ----- Gesamtmenge, - - - Uro'gen III, - - - - Uro'gen I.

Die Befunde von Abbildung 1 und 2 sowie von Tabelle 1 zeigen deutlich, daß das Bilan (3) ein Substrat der „Porphobilinogenase“ ist. Die enzymatische Cyclisierung von (3) ergibt wesentlich höhere Ausbeuten als die chemische Cyclisierung. Da der Anteil an Uro'gen III proportional zur Menge der Cosynthase in der Porphobilinogenase-Präparation ist^[1], entstehen bei geringen Bilankonzentrationen die höchsten Uro'gen-III-Anteile (bis 90%); die Gesamtmenge Uro'gen III

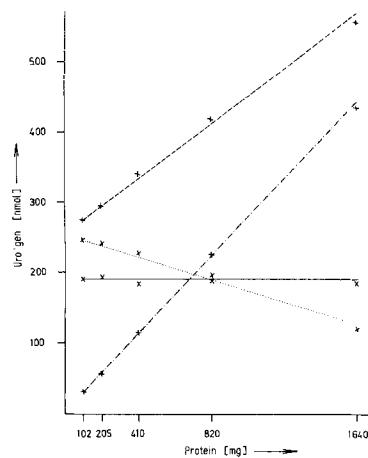


Abbildung 2. Uroporphyrinogen-Bildung in Abhängigkeit von der Porphobilinogenase-Konzentration. Die Inkubationsansätze enthalten 925 nmol Bilan (3) (siehe dazu Abb. 1) in 80 ml 52 mM Phosphatpuffer, pH = 7.7, sowie die angegebenen Proteinmengen. Inkubation: 1 h, 37 °C. Enzymatisch gebildetes Uro'gen: ----- Gesamtmenge, - - - Uro'gen III, - - - - Uro'gen I. Unter gleichen Bedingungen (siehe dazu Abb. 1) chemisch gebildetes Uro'gen (98% Typ I).

erreicht bei hohen Bilankonzentrationen einen Grenzwert. In diesem Bereich bildet sich mehr Uro'gen I als III (Abb. 1). Erwartungsgemäß nimmt bei Inkubationen mit Substratsättigung das Verhältnis Uro'gen III:I zu, wenn steigende Mengen „Porphobilinogenase“ verwendet werden (Abb. 2). Die Befunde mit Enzympräparationen, die zur Denaturierung der Cosynthase verschieden lange erhitzt worden waren (Tabelle 1), zeigen schließlich eindeutig, daß die „Porphobilino-

Tabelle 1. Bildung von Uroporphyrinogen I und III aus 450 nmol Bilan (3) (siehe dazu Abb. 1) und Porphobilinogenase-Präparationen (500 mg Protein in 65 ml 52 mM Phosphatpuffer, pH = 7.7), die vor der Inkubation während der Zeit *t* auf 60 °C erhitzt worden waren. Inkubation: 1 h, 37 °C.

Erhitzen <i>t</i> [min]	isoliertes Uro'gen [nmol]	[%]	I : III
—	221	49.1	23 : 77
15	222	49.3	59 : 41
30	219	48.7	76 : 24
45	216	48.0	84 : 16
90	204	45.3	91 : 9
[a]	81	18.0	98 : 2

[a] Chemische Uroporphyrinogen-Bildung (siehe dazu Abb. 1).

genase“ sowohl Isomerisierung als auch Cyclisierung katalysiert. Die Desaminase katalysiert erwartungsgemäß die Uro'gen-I-Bildung. Bemerkenswert ist, daß mit desaminase-freien Cosynthase-Präparationen^[8] keinerlei Reaktion am Bilan (3) beobachtet werden konnte. Dies zeigt, daß zur Umwandlung des nicht isomeren Bilans (3) in Uro'gen III sowohl die Desaminase als auch die Cosynthase erforderlich sind^[9].

Eingegangen am 29. Juni 1979 [Z 294]

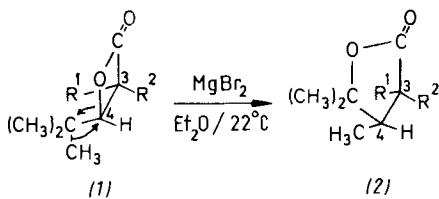
- [1] A. M. Del, C. Battle, M. V. Rossetti, Int. J. Biochem. 8, 251 (1977), zit. Lit.
 [2] H.-O. Dauner, G. Gunzer, J. Heger, G. Müller, Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 357, 147 (1976), zit. Lit.; andere Synthese von (3): B. Franck, A. R. Battersby, E. McDonald, M. J. Meegan, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1978, 185.
 [3] a) A. R. Battersby, E. McDonald, D. C. Williams, H. K. W. Wurziger, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1977, 113; b) A. R. Battersby, E. McDonald, Acc. Chem. Res. 12, 14 (1979), zit. Lit.; c) A. R. Battersby, C. J. R. Fookes, E. McDonald, M. J. Meegan, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1978, 185.
 [4] a) R. B. Frydman, E. S. Levy, A. Valasinas, B. Frydman, Biochemistry 17, 115 (1978), zit. Lit.; b) A. I. Scott, K. S. Ho, M. Kajiwara, T. Takahashi, J. Am. Chem. Soc. 98, 1589 (1976).
 [5] K. H. Bergmann, R. Deeg, K. D. Gneuß, H. P. Kriemler, G. Müller, Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 358, 1315 (1977).

- [6] P. Cornford, Biochem. J. 91, 64 (1964).
 [7] P. Kammerer, Dissertation, Universität Stuttgart 1979.
 [8] Die Trennung von Desaminase und Cosynthase (Isomerase) gelingt an AH-Sepharose 4B mit 0.06 M Tris/HCl-Puffer, pH=7.2, + steigenden Mengen NaCl, wobei die Desaminase mit 0.2 M NaCl-Pufferlösungen und die Cosynthase mit 0.3 M NaCl-Pufferlösungen eluiert. G. Günzer, Dissertation, Universität Stuttgart 1978.
 [9] Nach Abschluß vorliegender Untersuchungen berichteten A. R. Battersby, C. J. R. Fookes, G. W. J. Matcham, E. McDonald, K. E. Gustafson-Potter, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1979, 316 sowie G. Burton, P. E. Fagerness, S. Hosozawa, P. M. Jordan, A. I. Scott, ibid. 1979, 202 über ^{13}C -NMR-Untersuchungen der enzymatischen Uroporphyrinogen-III-Bildung. Trotz unterschiedlicher Deutung der Befunde zeigen beide Arbeitsgruppen, daß das Endprodukt der Desaminase-Reaktion ein mit dem Bilan (3) nicht identisches Tetrapyrrol ist. Da (3) ein Substrat der „Porphobilinogenase“ (Desaminase + Cosynthase) ist (siehe oben), muß die Desaminase auf dem Weg (3) → Uro'gen III eine weitere Reaktion am Bilan (3) katalysieren.

Stereospezifische Synthese von γ -Lactonen durch dyotrope Wagner-Meerwein-Umlagerung

Von Johann Mulzer und Gisela Brüntrup^[*]

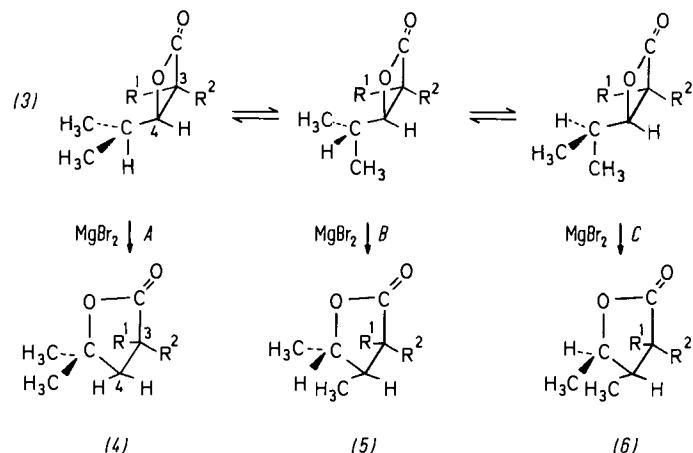
Das enorme Spannungsgefälle vom vier- zum fünfgliedrigen Ring (ca. 22 kcal mol⁻¹)^[1] und die daraus resultierende Triebkraft zur Ringerweiterung wurde bisher nur zur Synthese von Carbocyclen ausgiebig genutzt^[2]. Wir berichten hier über die durch etherisches MgBr₂ ausgelöste und formal nach dem Schema einer Wagner-Meerwein-Umlagerung^[3] ablaufende Ringerweiterung von 2-Oxetanonen (β -Lactonen) wie (1) und (3) zu 2-Oxolanonen (γ -Lactonen) wie (2) und (4)–(6). Diese Isomerisierung hat präparatives Interesse: 1. verläuft sie quantitativ, stereospezifisch und unter äußerst milden Bedingungen, 2. sind die benötigten β -Lactone über die 3-Hydroxycarbonsäuren aus Aldehyden und Carbonsäuren leicht sterisch rein darzustellen^[4], und 3. sind γ -Lactone in der Naturstoffchemie, der Synthese und der Analytik von erheblicher Bedeutung.



Schema 1. R¹, R² siehe Tabelle 1.

Den sterischen Ablauf der Umlagerung der 4-*tert*-Butyl- β -lactone (1) schildert Schema 1. Die wandernde CH₃-Gruppe und die sich lösende C—O-Bindung nehmen, wie bei Wagner-Meerwein-Umlagerungen oft zu beobachten^[3], *anti*-Position ein; dies führt dazu, daß die Konfiguration an der 3,4-Bindung unverändert bleibt. Dieselbe Stereospezifität beobachtet man auch bei den 4-Isopropyl- β -lactonen (3a) und (3b) (Schema 2). Hier sind jedoch zwei weitere Probleme zu lösen: 1. CH₃- oder H-Verschiebung, 2. Kontrolle über das neu entstehende Chiralitätszentrum. Die drei für (3a) und (3b) in Frage kommenden Reaktionswege A (H-Wanderung), B und C (CH₃-Wanderung) sind in Schema 2 gezeigt; der Anteil von A, B und C erweist sich als stark konformationsabhängig. Im *trans*-Derivat (3a) hat die Isopropylgruppe nahezu uneingeschränkte konformative Beweglichkeit. In diesem Fall ist die H-Wanderung bevorzugt (78% A). Im *cis*-Lacton (3b) hingegen behindern bei A und B die 3-Phenyl- und eine Isopropyl-Methylgruppe einander. Deshalb wird zu >98% (DC-Analyse) Weg C beschritten, d. h. nur (6b) gebil-

det. Bei dieser Umlagerung werden also drei Stereozentren im entstehenden γ -Lacton vollständig kontrolliert!



Schema 2. (a), R¹=H, R²=C₆H₅; (4a):(5a):(6a)=78:7:15. (b), R¹=C₆H₅, R²=H; >98% (6b) (siehe auch Tabelle 1).

Tabelle 1. Dargestellte γ -Lactone vom Typ (2), (4), (5) und (6) [a].

Verb.	R ¹	R ²	Fp [°C] Kp [°C/Torr]	$\tilde{\nu}_{C=O}$ [cm ⁻¹]
(2a)	H	C ₆ H ₅	92–93	1765
(2b)	C ₆ H ₅	H	84–85	1770
(2c)	H	C(CH ₃) ₃	100–110/0.1	1765
(2d)	H	SC ₆ H ₅	150–160/0.1	1765
(2e)	H	OC ₆ H ₅	74–75	1765
(4a) [b]	H	C ₆ H ₅	50–51	1765
(5a) [b]	H	C ₆ H ₅	90–100/0.1	1770
(6a) [b]	H	C ₆ H ₅	90–100/0.1	1770
(6b)	C ₆ H ₅	H	90–100/0.1	1770

[a] Ausbeute 94–98%; alle Verbindungen ergaben korrekte CH-Analysen. Die Konfigurationszuordnung der γ -Lactone erfolgte ¹H-NMR-spektroskopisch; so gilt für *cis-trans*-isomere γ -Lactone stets: $J_{3,4\text{ cis}} < J_{3,4\text{ trans}}$ und $\tau_{(\text{cis}-4\text{-CH}_3)} > \tau_{(\text{trans}-4\text{-CH}_3)}$. Vgl. auch D. Sawostianoff, M. Pfau, Bull. Soc. Chim. Fr. 1967, 4162. [b] Ausbeute (4a) + (5a) + (6a) = 97%.

Der bezüglich der C³–C⁴-Achse in allen Fällen stereochemisch eindeutige Ablauf der Ringerweiterung macht einen Wagner-Meerwein-Mechanismus über Carbenium-Ionen unwahrscheinlich, denn in diesem Fall sollte es bei den *cis*-Lactonen (1b) und (3b) zumindest teilweise zur Rotation um die C³–C⁴-Achse kommen. Wir nehmen daher an, daß Ringöffnung und Wanderung von CH₃ oder H im Sinne einer dyotropen Umlagerung^[5] gleichzeitig erfolgen. Gestützt wird diese Vermutung durch zwei experimentelle Befunde: 1. Setzt man (1a) mit einem Unterschluß an Isopropylmagnesiumumbromid um, so erhält man neben dem Grignard-Addukt an der Carbonylgruppe (5-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-4-phenyl-3-heptanon) auch beträchtliche Mengen (2a). Das im Schlenck-Gleichgewicht^[6] vorhandene MgBr₂ löst die Ringerweiterung von (1a) aus; trate dabei intermedial ein Carbenium-Ion auf, so müßte es von der Organometallspezies abgefangen werden. 2. Bei der Einwirkung von 1 Äquivalent MgBr₂ auf *cis*-3-Methyl-4-phenyl-2-oxetanon kann keine Ringerweiterung stattfinden; unter Decarboxylierung entsteht vielmehr quantitativ *trans*-1-Phenylpropen. Das hier offenbar gebildete Carbenium-Ion zerfällt unter Rotation und CO₂-Abspaltung, d. h. Reaktionen, die bei den ringerweiternden β -Lactonen nicht beobachtet werden.

Arbeitsvorschrift

1.00 g (4.90 mmol) (1a) werden in 10 ml wasserfreiem Ether unter Wasserkühlung und Rühren mit 1.55 ml (4.90 mmol) 3.2 M MgBr₂-Ether versetzt. Nach 5 min gibt man 10

[*] Dr. J. Mulzer, G. Brüntrup
Institut für Organische Chemie der Universität
Karlstraße 23, D-8000 München 2