

Diss. Nr. 5158

**Totalsynthese von Vitamin B₁₂:
Der photochemische Weg**

ABHANDLUNG

zur Erlangung
des Titels eines Doktors der Naturwissenschaften

der
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZÜRICH

vorgelegt von

WALTER FUHRER
dipl. Natw. ETH
geboren am 28. März 1940
von Langnau (Kt. Bern)

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

Juris Druck + Verlag Zürich
1973

**Seite Leer /
Blank leaf**

ISBN 3 260 03605 9

Meinem Lehrer,

Herrn Prof. Dr. A. Eschenmoser,

der mir ermöglichte an diesem faszinierenden Syntheseprojekt in der spannenden Endphase mitzuwirken, möchte ich herzlich danken. Ich danke ihm ausserdem für die zahlreichen anregenden Diskussionen, für seine Unterstützung in jeder Beziehung und - nicht zuletzt - für seinen Humor, der die Zusammenarbeit um vieles angenehmer werden liess.

Herrn Dr. J. Schreiber

gebührt mein besonderer Dank. Mit der Entwicklung der "Schreiber'schen Chromatographiesäule" hat er ganz wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Seine technische Hilfe und seine praktischen Ratschläge waren zudem für mich von grossem persönlichem Nutzen.

Die Arbeit an einem so umfangreichen Syntheseprojekt ist gleichzeitig auch ein Teamwork grössten Ausmasses. Dementsprechend bin ich zahlreichen Personen zu Dank verpflichtet. Stellvertretend für alle andern seien hier die Namen derjenigen Kollegen aufgeführt, mit denen ich unmittelbar zusammenarbeitete und deren Untersuchungen direkten Einfluss auf die vorliegende Arbeit hatten:

Dr. P. Dubs, Dr. J. Gleason, Dr. N. Hashimoto,
Dr. A. Holmes, Dr. W. Hunkeler, Prof. N. Obata,
Dr. B. Place, Dr. P. Schneider, Dr. H. J. Wild, sowie
meine Studienkollegen H. Maag und W. Schilling.

Ihnen allen, wie auch den Mitarbeitern der Harvardgruppe in Cambridge, danke ich für eine kollegiale, erfolgreiche Zusammenarbeit und zum Teil auch für die Ueberlassung experimenteller Unterlagen.

Schliesslich danke ich ganz speziell meiner Frau Heidi, für ihre "moralische Unterstützung" während der vergangenen vier Jahre und für ihre aufopfernde Mithilfe bei der mühevollen Zusammenstellung der Reinschrift dieses Manuskripts.

Die vorliegende Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung finanziell unterstützt.

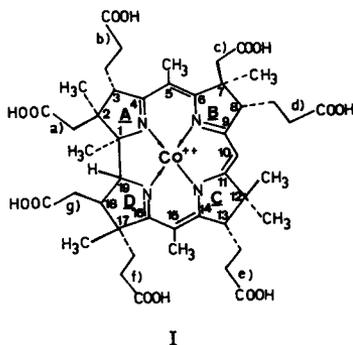
Der Dr. Gadiant Engi-Stiftung, von der vormaligen Firma Ciba AG, danke ich für die finanzielle Unterstützung während der Studienzeit.

INHALTSVERZEICHNIS

1. Allgemeiner Teil	11
1.1. Einleitung	14
1.2. Der photochemische Weg	18
1.2.1. Grundlagen	18
1.2.2. Das neue Konzept	21
1.2.3. Aufbau des Chromophors	23
1.2.4. Ringschluss	35
2. Experimenteller Teil	58
2.1. Allgemeine Bemerkungen	58
2.2. Totalsynthese von Dicyano-kobalt(III)-5, 15-bis-nor-cobyrin- säure-pentamethylester-c-dimethylamid-f-nitril ("Amid-nitril- kobaltporphyrin") <u>47</u>	63
2.2.1. A-Cyan-thiolactam <u>4</u>	63
2.2.2. BC-Thiolacton-thiolactam <u>8</u>	73
2.2.2.1. "Xylol/Picolin-Verfahren"	73
2.2.2.2. "THF-Verfahren"	81
2.2.3. D-Brommethyl-imin <u>11</u>	84
2.2.4. BCD-Thiolacton <u>14</u>	89
2.2.4.1. Ausgehend von BC-Thiolacton-thiolactam <u>8</u>	89
2.2.4.2. Ausgehend von BC-Lacton-thiolactam <u>9</u>	98
2.2.5. BCD-Derivate (Charakterisierungsansätze)	108
2.2.5.1. BCD-Methylenderivat <u>22</u>	108
2.2.5.2. BCD-Methylenderivat <u>26</u>	115
2.2.5.3. BCD-Jodmethylenderivat <u>29</u>	123
2.2.6. ABCD-Komplexe	130
2.2.6.1. ABCD-Cyan-cadmiumkomplex <u>30</u>	130
2.2.6.2. ABCD-Cyan-zinkkomplex <u>33</u>	151
2.2.6.3. Ummetallierungen	168
2.2.7. Dicyano-kobalt(III)-5, 15-bis-nor-cobyrinsäure-penta- methylester-c-dimethylamid-f-nitril ("Amid-nitril- kobaltporphyrin") <u>47</u> (Descyanidierung, Photochemischer Ringschluss und Kobaltierung)	169

2.2.7.1.	Photochemische A/D-Cycloisomerisierung am Cadmiumkomplex	169
2.2.7.2.	Photochemische A/D-Cycloisomerisierung am Zinkkomplex	188
2.2.8.	Isolierung und Charakterisierung der diastereomeren Dicyano-kobalt(III)-5, 15-bis-nor-cobyrinsäure-pentamethylester-c-dimethylamid-f-nitril-komplexe ("Amid-nitril-kobalt-corrine") 47	207
2.2.8.1.	Chromatographische Trennung und Reinigung	207
2.2.8.2.	Spektroskopische Daten	218
2.2.8.3.	Diskussion der spektroskopischen Daten und Konfigurationszuordnung der Isomeren	251
2.3.	Dicyano-kobalt(III)-5, 15-bis-nor-cobyrinsäure-heptamethylester (5, 15-Bis-nor-cobester) 52	261
2.3.1.	Synthese aus Amid-nitril-kobaltcorrin 47 ($\alpha\alpha\alpha$)	261
2.3.1.1.	Methanolyse der Nitrilgruppe	261
2.3.1.2.	Methanolyse der Dimethylamidgruppe	263
2.3.2.	Spektroskopische Charakterisierung und Identifikation mit authentischem 5, 15-Bis-nor-cobester 52	267
2.4.	Ergänzende Untersuchungen im Zusammenhang mit der photochemischen A/D-Cycloisomerisierung	274
2.4.1.	Zur photochemischen A/D-Cycloisomerisierung am Zinkkomplex	274
2.4.1.1.	Einfluss der Reaktionstemperatur	274
2.4.1.2.	Einfluss der Bestrahlungszeit	276
2.4.2.	Zur photochemischen A/D-Cycloisomerisierung am Cadmiumkomplex	277
2.4.2.1.	Einfluss der Reaktionstemperatur	277
2.4.2.2.	Einfluss des Lösungsmittels	279
2.4.2.3.	LLC-Trennung des ABCD-Cadmium-secocorrin-Isomerengemischs	284
2.4.2.4.	Spektroskopische Charakterisierung der einzelnen Fraktionen	286
2.4.2.5.	Photochemische Cyclisierung der einzelnen Fraktionen	298
2.4.3.	Diskussion der Resultate	301
3.	Zusammenfassung	307
	Literaturverzeichnis	309
	Lebenslauf	

Bemerkung zur Nomenklatur

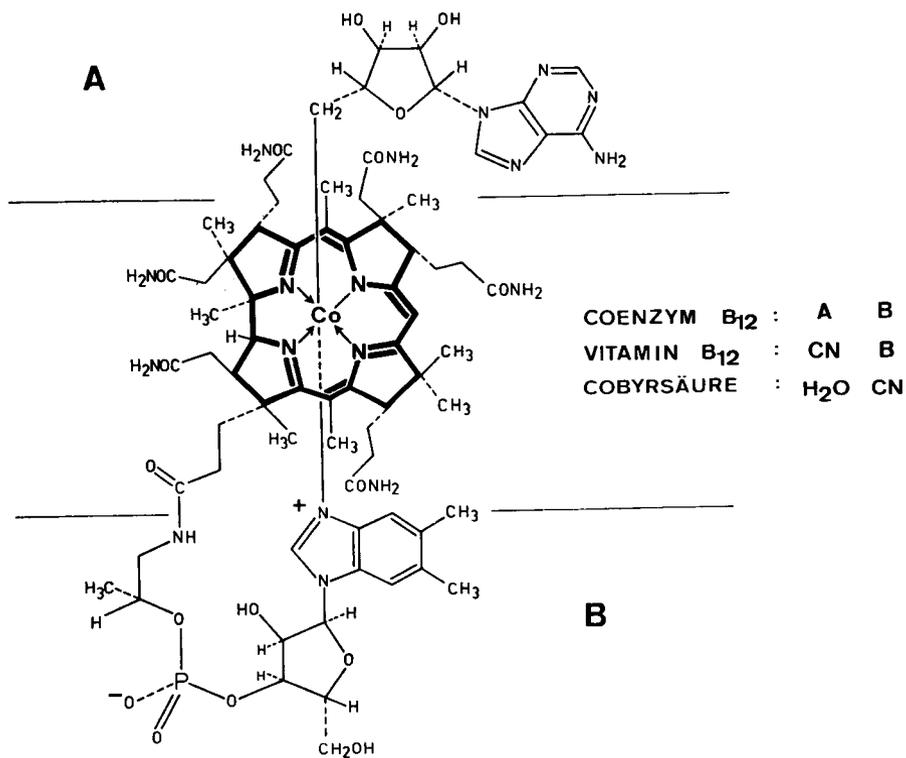


Gemäss IUPAC-Nomenklatur-Regeln (vgl. z. B. J. M. Pratt [1]) wird die Verbindung I als Cobyrinsäure bezeichnet. Die Nummerierung der C-Atome, sowie die Bezeichnung der Seitenketten, ist ebenfalls durch diese Regeln gegeben. In der vorliegenden Arbeit werden im allgemeinen nicht die vollständigen IUPAC-Bezeichnungen verwendet. So wird die Dicyanform des Heptamethylesters von I abgekürzt als "Cobester"-, der gleiche Heptaester, jedoch ohne die beiden Methylgruppen an C-5 und C-15, als "5,15-Bis-nor-cobester" bezeichnet. Bei corrinoïden Synthesezwischenprodukten werden nur die funktionellen Gruppen derjenigen Seitenketten im Namen angegeben, welche nicht in Form eines Methylesters vorliegen; ausserdem wird das jeweilige Zentralatom erwähnt. Beispiel: Amid-nitril-kobaltcorrin 47, entspricht nach IUPAC-Nomenklatur: Dicyano-kobalt(III)-5,15-bis-nor-cobyrinsäure-pentamethylester-c-dimethylamid-f-nitril (zugehörige Strukturformel vgl. S. 169). Für die Angabe der Seitenkettenkonfiguration (α oder β) an den drei Zentren C-3, C-8 und C-13 wird generell die Kurzschreibweise: $\alpha\alpha\alpha$, $\alpha\alpha\beta$ etc. verwendet (entspricht den Konfigurationen C-3- α , C-8- α , C-13- α ; resp. C-3- α , C-8- α , C-13- β).

Bei nichtcorrinoïden Synthesezwischenprodukten wurden willkürlich Kurzbezeichnungen eingeführt, bei welchen die Buchstaben A, B, C, D für die entsprechenden Ringe stehen. Zusätzlich wird im Namen noch die funktionelle

Gruppe am Ende des jeweiligen Chromophors angegeben. Beispiel: BCD-Thiolacton 14, entspricht dem Tricyclus $\begin{matrix} B \\ D-C \end{matrix}$, mit einer Thiolactongruppierung am Ring B (zugehörige Struktur vgl. S. 89). Diese Namengebung wurde ausschliesslich aus Gründen der Zweckmässigkeit bei der Niederschrift dieser Arbeit eingeführt.

1. ALLGEMEINER TEIL



Figur 1

Daten aus der Geschichte des Vitamins B₁₂

- 1821 Erstmalige Beschreibung der Krankheit: "Perniciöse Anämie"
- 1926 Heilende Wirkung von roher Rinderleber bei der Behandlung der perniziösen Anämie erkannt (Whipple, Minot, Murphy [2a])
- 1948 Isolierung von kristallisiertem Vitamin B₁₂ aus Rinderleber (Rickes et al. [2b]; Smith, Parker [3]; Ellis et al. [4]).
- 1956 Bestimmung der Struktur von Vitamin B₁₂ durch Röntgenanalyse (Hodgkin et al. [5])
- 1958 Isolierung des Coenzym B₁₂ (Barker et al. [6])
- 1960 Isolierung und Konstitution von Cobyrinsäure (Bernhauer et al. [7, 8])
- 1960 Partialsynthese von Vitamin B₁₂ aus Cobyrinsäure (Friedrich, Bernhauer, Zeller [9])
- 1961 Bestimmung der Struktur des Coenzym B₁₂ (Lenhert u. Hodgkin [10])
- 1962 Partialsynthese des Coenzym B₁₂ aus Vitamin B₁₂ (Johnson et al. [11], Bernhauer et al. [12])
- 1964 Erste Corrinsynthese mit Ringschluss zwischen den Ringen A und B [13]
- 1969 Erste Corrinsynthese mit photochemischem Ringschluss zwischen den Ringen A und D [14]
- 1971 (1967) Synthetische Corrin-Komplexe aus Pyrrolvorläufern (Johnson - Overend [18])
- 1971 Erstmalige Totalsynthese von Cobyrinsäure-hexamethylester-f-amid [
- 1972 Totalsynthese von Cobyrinsäure auf zwei verschiedenen Wegen:
- a) Ringschluss zwischen den Ringen A und B [16]
- b) Photochemischer Ringschluss zwischen den Ringen A und D [17].

Bemerkung zur Struktur natürlicher Corrinoid

Die drei Verbindungen Coenzym B₁₂, Vitamin B₁₂ (R = CN)^{*)} und Cobyr-
säure^{**)} weisen folgende gemeinsame Strukturmerkmale auf:

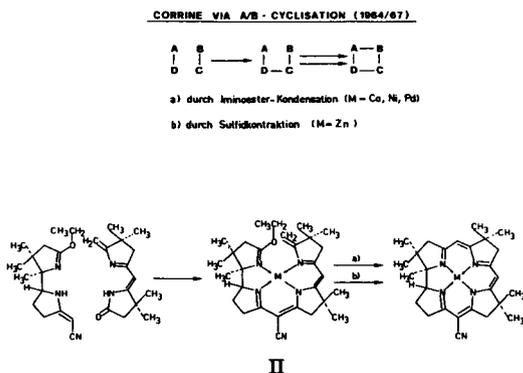
- Corrinchromophor (13-Zentren-14-Elektronen- π -System) mit zentralem Kobaltatom
- vier partiell gesättigte Pyrrolringe (A, B, C, D)
- Verknüpfung der Ringe A-B, B-C und C-D via Methinbrücke; im Gegensatz zu den Porphyrinen sind zwei Ringe (A-D) direkt verknüpft in charakteristischer trans-Anordnung
- hochsubstituierte Peripherie (6 Methylgruppen, 3 Essigsäureseitenketten, 4 Propionsäureseitenketten) mit 9 Asymmetriezentren
- identische Anordnung der Seitenketten an den Ringen A und B; am Ring C ist die Essigsäureseitenkette zu einer Methylgruppe "degeneriert"; vertauschte Positionen von Essigsäure- und Propionsäureseitenkette am Ring D (analog den Porphyrinen)
- die Propionsäureseitenkette am Ring D ist von den übrigen, in der Form primärer Amide vorliegenden Seitenketten, differenziert.

*) Die als Vitamin B₁₂ bezeichnete Substanz ist effektiv ein Artefakt. Im biologischen Zellmilieu liegt praktisch ausschliesslich das Coenzym vor. Der 5-Desoxyadenosylrest wird jedoch leicht abgespalten und bei der Isolierung, falls nicht besondere Vorsichtsmassnahmen getroffen werden, durch Cyanid ersetzt.

***) Cobyrsäure kommt ebenfalls natürlich vor (z. B. im Klärschlamm [7]; sie ist jedoch auch durch Abbau von Vitamin B₁₂ zugänglich [53].

1.1. EINLEITUNG

Nachdem die obigen drei Strukturen bekannt waren, gelang es relativ rasch Vitamin B₁₂ aus Cobyrssäure [9] und das Coenzym B₁₂ aus Vitamin B₁₂ [11,12] durch Partialsynthesen zu gewinnen. Das synthetische Interesse konzentrierte sich danach vorallem auf den Aufbau des Corringerrüsts. Das Problem einer Synthese dieses neuartigen, makrocyclischen Chromophor-systems wurde von mehreren Arbeitsgruppen gleichzeitig in Angriff genom-men [18-25]. In unserem Laboratorium führten dabei zwei grundsätzlich verschiedene Synthesekonzepte zum Erfolg. In der ersten Corrinsynthese [13] (vgl. Figur 2) wurden vorerst die beiden bicyclischen Zwischenprodukte A-D resp. B-C synthetisiert und diese anschliessend durch Iminoesterkondensation oder (später) Sulfidkontraktion zum Corrinssystem verknüpft. Der eigentliche Ringschluss erfolgte zwischen den Ringen A und B.

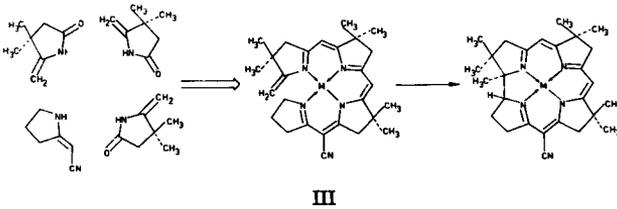
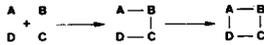


Figur 2

Die Ausarbeitung des zweiten Synthesekonzepts wurde durch die Entdeckung der Woodward-Hoffmann-Regeln [27] stimuliert, die ja ihrerseits bei der Beschäftigung mit einem Zwischenprodukt der Totalsynthese von Vitamin B₁₂ aufgefunden worden waren [26]. Man kann somit in diesem Fall von einem eigentlichen "Rückkopplungseffekt" sprechen.

Bei dieser zweiten Synthesevariante (vgl. Figur 3) wurde, ausgehend von vier monocyclischen Ringvorläufern, ein secocorrinoider Metallkomplex (III) aufgebaut und anschliessend photochemisch zum Corrinsystem cycloisomerisiert. Der Ringschluss erfolgte dabei zwischen den Ringen A und D ^{*)}.

CORRINE VIA PHOTOCHEMISCHE A/D-CYCLOISOMERISIERUNG (1969)

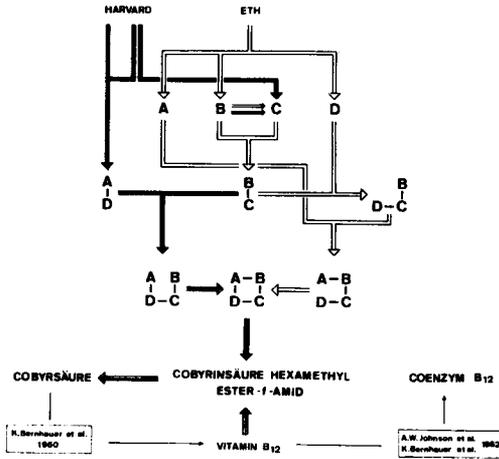


Figur 3

Diese beiden Corrinsynthesekonzepte fanden später ihre Entsprechung bei der Totalsynthese von Cobyrssäure. Bekanntlich wurde dieses anspruchsvolle Syntheseproblem von unserer Gruppe in Zusammenarbeit mit einem Team der Harvard-Universität, unter der Leitung von R. B. Woodward, bearbeitet. Figur 4 zeigt in schematischer Darstellung die Synthesewege, welche von den beiden Gruppen in Cambridge und Zürich eingeschlagen wurden und schliesslich auch zum Ziel führten.

*) Bei den beiden obigen Corrinsynthesen sind die peripheren Seitenketten durch Methylgruppen markiert. Im Gegensatz dazu stehen die Zwischenprodukte der B₁₂-Reihe mit Essigsäure- und Propionsäuresseitenketten. Die strukturell einfacheren Derivate werden deshalb in der Folge als "Modellverbindungen" bezeichnet.

Synthese-Wege



Figur 4

Analog dem Vorgehen bei den Modellcorrinen wurden in der ersten Synthesevariante vorerst die Hälften A-D und B-C synthetisiert und anschließend miteinander verknüpft. Der Aufbau des A-D-Zwischenprodukts gelang der Harvard-Gruppe in einer eleganten ca. 37-stufigen Synthese, ausgehend von m-Anisidin und (-)-Campher [24]. In unserem Laboratorium wurde die B-C-Komponente durch Verknüpfung der einzelnen Ringe B und C mittels Sulfidkontraktion synthetisiert. Dieser neue Kondensationstyp war bei der Bearbeitung des B-C-Ringverknüpfungsproblems entwickelt worden. Ausserdem konnten alle vier Ringvorläufer A, B, C und D aus einem einzigen Zwischenprodukt, einer C₁₀-Dilactonsäure (vgl. unten), aufgebaut werden. Im Falle des Ring-C-Vorläufers erwies sich jedoch die von der Harvardgruppe ausgearbeitete Synthese, ausgehend von (+)-Campher, als präparativ ergiebiger, als die Variante via Decarbonylierung der Essigsäureseitenkette an einem Ring-B-Derivat [33].

Die Verknüpfung der beiden Bruchstücke A-D und B-C wurde von den beiden Gruppen in Cambridge und Zürich gemeinsam bearbeitet. Nach der Verbrückung der Ringe D und C, erfolgte der Ringschluss zum Corrin zwischen den Ringen A und B. Diese Synthese wird deshalb in der Folge als (A → B)-Variante bezeichnet.

Für die später von uns in Angriff genommene und in der vorliegenden Arbeit beschriebenen (A → D)-Variante, konnte vom gleichen B-C-Zwischenprodukt ausgegangen werden wie bei der (A → B)-Variante. Das B-C-Bruchstück musste nun aber mit den beiden einzelnen Ringvorläufern D und A verknüpft werden, um zu einem für den photochemischen Ringschluss geeigneten-, secocorrinoiden Zwischenprodukt zu gelangen. Nach erfolgreich durchgeführter A-D-Cyclisation, resultierte der gleiche Corrincomplex wie bei der (A → B)-Variante. Die verbleibenden Stufen wurden von beiden Gruppen gemeinsam bearbeitet, wobei sowohl Material aus der (A → B)-Variante, als auch Material aus der (A → D)-Variante weitergezogen wurde.

Einführung der beiden Methylgruppen in 5- und 15-Stellung, sowie Modifikationen in der Peripherie des Moleküls, führten vorerst zum Cobyrynsäurehexamethylester-f-amid (vgl. Figur 4). An diesem Punkt war die eigentliche Totalsynthese abgeschlossen. Dieses kristalline Derivat ist - durch Abbau und Umwandlung - aus natürlichem Vitamin B₁₂ zugänglich. Das synthetische- und das natürliche Produkt wurden deshalb an dieser Stelle identifiziert. Von der Relaisverbindung zur Cobyrynsäure führte schliesslich eine zweistufige Partialsynthese. Damit war auch der Anschluss an die beiden andern Partialsynthesen, zum Vitamin B₁₂ und zum Coenzym B₁₂, hergestellt (vgl. auch Formelschema auf S. 54, 55).

1.2. DER PHOTOCHEMISCHE WEG

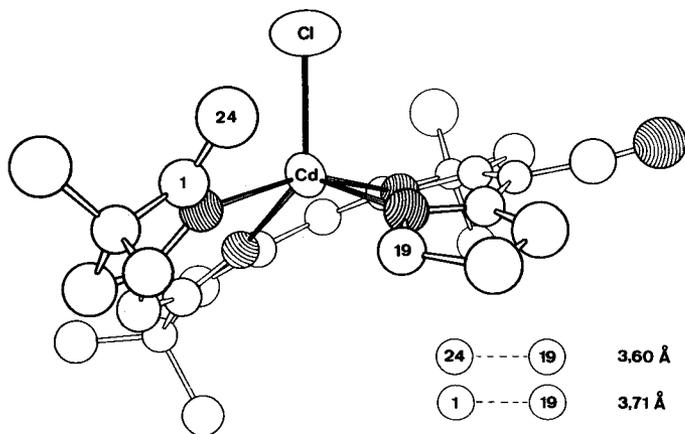
1.2.1. Grundlagen

Die theoretischen Grundlagen der photochemischen A/D-Cycloisomerisierung wurden bereits an verschiedener Stelle eingehend diskutiert (vgl. [14, 15, 31, 39, 42]). Es seien deshalb hier nur die wichtigsten Ueberlegungen stichwortartig zusammengefasst:

- natürlich vorkommende Corrinoiden weisen eine direkte trans-Verknüpfung zwischen den Ringen A und D auf (C-1/C-19)
- die A/D-seco-Corrinkomplexe des Typs III (Figur 3) sind Strukturisomere der geschlossenen Corrinkomplexe
- aus Röntgenstrukturanalysen an Modellverbindungen geht hervor, dass der Ligand in A/D-seco-Corrinkomplexen helical um das zentrale Metallatom angeordnet ist (vgl. Figur 5)
- mit dieser Anordnung des Liganden ergibt sich theoretisch die Möglichkeit eines antarafacialen 1,16-Wasserstoffsprungs (vom C-19 zum C-24); eine anschließende Cycloisomerisierung muss somit zu einem trans-Corrin führen
- das Konzept zur Erhaltung der Orbitalsymmetrie (Woodward-Hoffmann-Regeln [27]) erlaubt die Voraussage, dass der erste Schritt einer solchen Reaktion (antarafacialer 1,16-Wasserstoffsprung) nur photochemisch erlaubt ist. Der zweite Schritt (Cycloisomerisierung des formalen Biradikals: 15-Zentren-16-Elektronen-System) sollte dann thermisch erlaubt sein.

Die Resultate bei den Modellcorrinen haben diese theoretischen Voraussetzungen vollumfänglich bestätigt: man erhält trans-Corrine aus A/D-seco-Corrinen durch Belichtung (unter geeigneten Bedingungen) in nahezu quantitativer Ausbeute. Thermisch konnte dagegen bis heute kein A/D-seco-Corrinkomplex des Typs III cyclisiert werden.

Röntgenstrukturanalyse des Chloro-cadmium A/D- secocorrins (III)

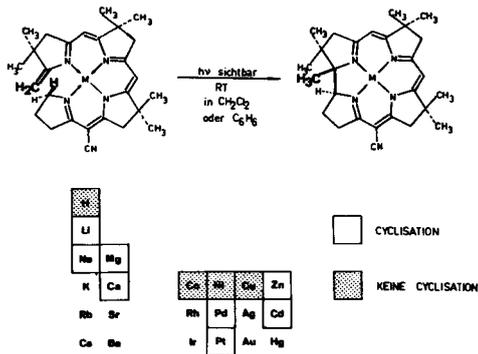


M.K. Bartlett & J.D. Dunitz (1971)

Figur 5

Nachdem es 1968 in einem von Y. Yamada [14] durchgeführten Experiment erstmals gelungen war, einen Palladiumsecocorrinkomplex photochemisch zu cyclisieren, musste das Konzept einer Totalsynthese von Vitamin B₁₂ auf diesem Weg sehr attraktiv erscheinen. Bestand doch die Möglichkeit, die in der B₁₂-Reihe schwer zu realisierende, direkte trans-Verknüpfung zwischen den Ringen A und D, mit dem optimal sauberen und milden Reagenz Licht, zu induzieren.

Die Experimente wurden zuerst in der Modellserie auf andere Metalle ausgedehnt. Die Untersuchungen von H. Wild [31] ergaben, dass nur gewisse Metallkomplexe cyclisierbar sind (vgl. Figur 6).



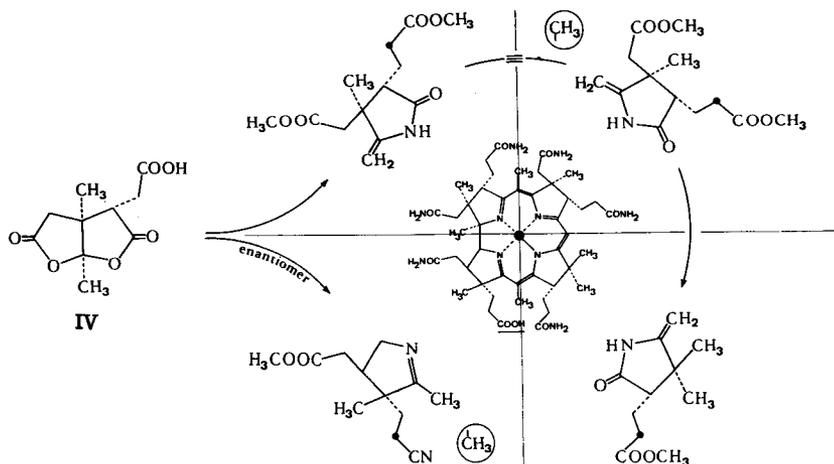
Figur 6

Insbesondere konnte der im Zusammenhang mit einer Totalsynthese von Vitamin B₁₂ speziell interessierende Kobaltkomplex nicht cyclisiert werden^{*)}. Da jedoch bald darauf gefunden wurde, dass die secocorrinoiden Komplexe der d¹⁰- und auch der d⁰-Metalle (z.B. Zn, Cd, Mg etc.) sehr leicht cyclisieren, und zudem aus den Arbeiten von A. Fischli [44, 57] bekannt war, dass diese Metalle aus geschlossenen Corrinen entfernt und durch Kobalt ersetzt werden können, stand dem Beginn einer Vitamin B₁₂-Synthese via photochemischer A/D-Cycloisomerisierung nichts mehr im Wege.

*) Die Komplexe der Uebergangsmetalle Kupfer, Nickel, Kobalt ("offene d-Schalen") lassen sich wahrscheinlich deshalb nicht cyclisieren, weil die Anregung des Ligandchromophors durch das Zentralatom gelöscht wird.

1.2.2. Das neue Konzept

Mit der Einplanung einer A/D-Verknüpfung am Schluss des Corrinaufbaus, eröffnete sich gleichzeitig die Möglichkeit, ein bereits früher ins Auge gefasstes Konzept zu realisieren. Dieses sah vor, dass die vier Ringvorläufer einzeln synthetisiert und anschliessend schrittweise miteinander verknüpft würden. Besondere Eleganz würde diese Synthese dadurch erlangen, wenn es gelänge, alle vier Ringvorläufer aus demselben Zwischenprodukt darzustellen. Die C₁₀-Dilactonsäure IV war dazu in idealer Weise geeignet (vgl. Figur 7).



Figur 7

Zu jenem Zeitpunkt (1968) war die Synthese der beiden identischen Ringvorläufer A und B, ausgehend von der (+)-C₁₀-Dilactonsäure, bereits erfolgreich abgeschlossen [32, 35-38]. Ebenso war es gelungen, diesen Vorläufer der Ringe A und B durch Decarbonylierung in den entsprechenden Ring-C-Vorläufer zu überführen [33]. Was jedoch noch fehlte, war die Synthese des Ring-D-Vorläufers. Diese Aufgabe war insofern etwas speziell, als erstens die Positionen der Essigsäure- und Propionsäureseitenkette im Vergleich zu den andern Ringen vertauscht sind, und zweitens die Propionsäureseitenkette am Ring D von allen andern Seitenketten mit Carboxylatfunktion aus bekannten Gründen (vgl. S. 13) differenziert werden musste.

Die 1968 von R. Wiederkehr [32] in Angriff genommene Ring-D-Synthese, ausgehend von der enantiomeren C₁₀-Dilactonsäure (-), konnte ein Jahr später in einer ersten Version [52] erfolgreich zu Ende geführt werden^{*)}. Die Differenzierung der Propionsäureseitenkette in Form einer Nitrilgruppe hatte sich dabei fast zufällig, als logische Folge einer anomal verlaufenden Arndt-Eistert-Reaktion (vgl. [32]), ergeben. Diese Art von Differenzierung sollte indessen später ziemlich weitreichende Konsequenzen mit sich bringen: Erstens musste die, für die (A → B)-Variante benötigte, A-D-Hälfte der Harvardgruppe in der gleichen Weise differenziert werden, falls die beiden Synthesevarianten wieder zusammenführen sollten. Zweitens konnte das Cobyrinsäure-hexamethylester-f-amid nur dank dieser Differenzierungsform zur Re-laisverbindung werden, da ja das Amid als Primärprodukt bei der Hydrolyse des Nitrils zur Säure entsteht. Wäre, wie ursprünglich vorgesehen, die Propionsäureseitenkette am Ring D in Form eines spezifischen Esters ausgezeichnet worden, so hätte wahrscheinlich die Totalsynthese bis zur Cobyrinsäure selber weitergeführt werden müssen.

*) Eine verbesserte Ring-D-Synthese, ebenfalls ausgehend von (-)-C₁₀-Dilactonsäure wurde später von W. Schilling [29] ausgearbeitet.

1.2.3. Aufbau des Chromophors

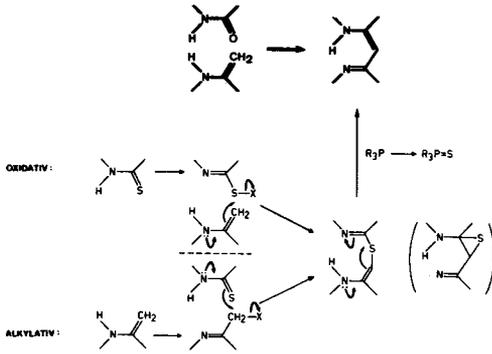
a) Ausgangslage und Planung

Als im Herbst 1969 die Arbeiten zum Aufbau des ABCD-Chromophors in Angriff genommen wurden, waren die Untersuchungen bei der (A → B)-Variante bereits ziemlich weit fortgeschritten. Es war dort gelungen, die beiden Hälften A-D und B-C zwischen den Ringen D und C zu verbrücken und anschließend, nach Komplexierung mit einem Zinksalz, zum Corrincomplex zu cyclisieren (vgl. die Untersuchungen von P. Schneider [30]). Der Zinkcorrincomplex konnte durch Ummetallierung in das gewünschte Kobaltcorrin überführt werden. Dieser Kobaltcorrincomplex hatte allerdings insofern immer noch Modellcharakter, als die Propionsäureseitenkette am Ring D von den übrigen Seitenketten nicht differenziert war. Die von der Harvardgruppe zu dieser Zeit bearbeitete Differenzierung der A-D-Hälfte erwies sich als schwieriger als erwartet. Bis zur erfolgreichen Lösung des Differenzierungsproblems im Frühjahr 1971, konnten deshalb die Arbeiten bei der (A → B)-Variante nicht weiter vorangetrieben werden.

Für den neuen Syntheseweg waren jedoch die bereits vorliegenden Resultate und Erfahrungen aus der (A → B)-Variante von grösstem Nutzen. Das B-C-Bruchstück konnte direkt, ohne Abwandlung, auch bei der (A → D)-Variante verwendet werden. Das Sulfidkontraktionsverfahren zum Aufbau vinyloger Amidinsysteme war in zwei verschiedenen Varianten, der oxidativen- und der alkylativen Kupplung (vgl. Figur 8), in der B₁₂-Reihe eingesetzt worden und hatte sich mehrfach bewährt. Nicht unwichtig war auch, dass ein leistungsfähiges Schwefelungsverfahren (entwickelt von N. Hashimoto) für Amide und Lactone zur Verfügung stand.

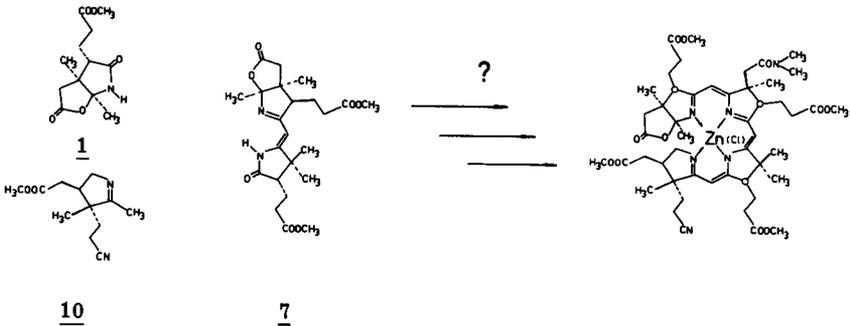
Das primäre Planungsziel bei der (A → D)-Variante war ein ABCD-Zinkcomplex mit Corrinchromophor und potentieller, d.h. geschützter, exocyclischer Doppelbindung am Ring A. Als Schutzfunktion kam am ehesten eine Lactongruppierung in Frage, da der zur Verfügung stehende Ring-A-Vorläufer bereits eine solche Lactongruppe aufwies, und da man ausserdem mit dieser Art Schutzgruppe schon Erfahrung gesammelt hatte. Ein Zinkcomplex erschien ebenfalls aus zwei Gründen besonders geeignet. Erstens wusste man, wie er-

Aufbau vinyloger Amidinsysteme mittels Sulfidkontraktion



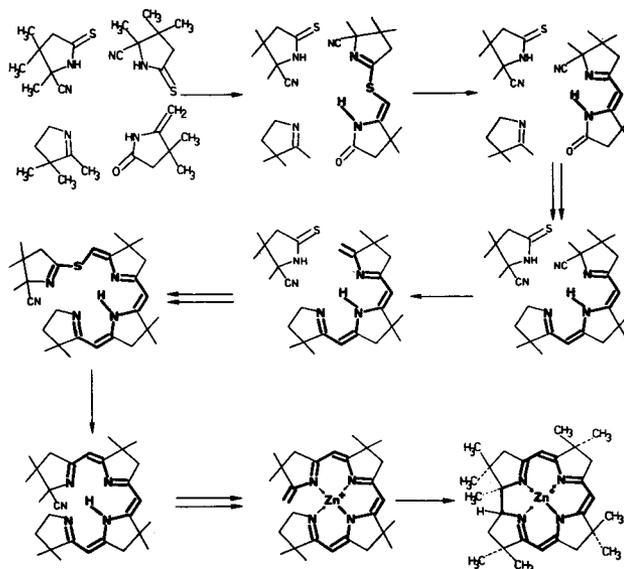
Figur 8

wähnt, von den Modellcorrinen, dass sich dort der secocorrinoide Zinkkomplex leicht photochemisch cyclisieren liess und zweitens wurde beim Cyclisationsschritt der (A → B)-Variante ebenfalls mit einem Zinkkomplex gearbeitet. Somit ergab sich das folgende Syntheseproblem:



Figur 9

Mit dem Beginn der Arbeiten zum Aufbau des ABCD-Komplexes V wurde gleichzeitig in der Modellreihe von B. Place und später J. Gleason [49] eine sogenannte Schrittmachersynthese in Angriff genommen. Diese Synthese ging ebenfalls von einer B-C-Hälfte aus, welche, völlig analog wie in der B₁₂-Reihe, mit den Ringen D und A zum ABCD-Tetracyclus verknüpft und anschliessend photochemisch cyclisiert werden sollte (vgl. Figur 10).



Figur 10

Diese Schrittmachersynthese hatte den folgenden Sinn: Einerseits konnte mit Hilfe der in der Modellreihe wesentlich leichter zugänglichen Zwischenprodukte, bei den einzelnen Reaktionsschritten zusätzliche Information gewonnen werden. Wesentlich wichtiger war jedoch, dass beim Modell die Zwischenprodukte im allgemeinen kristallisiert werden konnten. Dank der strukturellen Einfachheit (nur Methylgruppen als Seitenketten, keine Chiralitätszentren) und dem relativ niedrigen Molekulargewicht, liessen sich die Spektraldaten dieser

Zwischenprodukte meist durchsichtig interpretieren und eine eindeutige Strukturzuordnung war möglich.

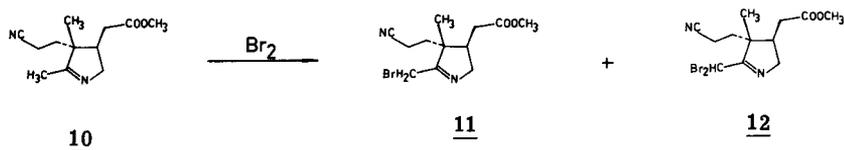
In der B₁₂-Reihe wurden dagegen, infolge der konfigurativen labilen Zentren C-3, C-8 und C-13, praktisch auf jeder Stufe, nicht kristalline Diastereomere gemischt isoliert, welche im allgemeinen nicht aufgetrennt wurden. Die Interpretation der Spektraldaten war demzufolge wesentlich schwieriger. Der spektroskopische Vergleich mit den entsprechenden, chromophorgleichen Modellverbindungen war deshalb als zusätzliche Stütze der Strukturzuordnung enorm wichtig.

Es sei in diesem Zusammenhang auf die besondere Bedeutung hingewiesen, welche der UV/VIS-Spektroskopie bei dieser Art synthetischer Arbeit zukommt. Die einzelnen Zwischenprodukte zeigen im allgemeinen sehr charakteristische Elektronenspektren und weisen ausserdem hohe molare Extinktionskoeffizienten auf (Einen Vergleich der UV/VIS-Spektren der wichtigsten Zwischenprodukte zeigen die Figuren 16, 17). Bei der Beurteilung der strukturellen Sauberkeit des Chromophors eines bestimmten Zwischenprodukts ist deshalb das UV/VIS-Spektrum meist das wichtigste Kriterium. Da ausserdem die Vorversuche in der B₁₂-Reihe oft in Quantitäten von 0,1-1,0 µMol (≅ ca. 0,06-1 mg) durchgeführt wurden, war das Elektronenspektrum (minimal benötigte Substanzmenge ca. 0,002-0,006 µMol) oft die einzige Information über Erfolg oder Misserfolg einer Reaktion. Zudem wurden die UV/VIS-Spektren zur Bestimmung von Ausbeuten mit Hilfe der molaren Extinktionskoeffizienten herangezogen. Praktisch alle, in dieser Arbeit angegebenen Ausbeuten, sind UV/VIS-spektroskopisch bestimmte Chromophorausbeuten. Die Bedeutung der Elektronenspektroskopie wird vielleicht am besten durch folgende Zahl illustriert: Im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit wurden über 3000 UV/VIS-Spektren aufgenommen.

b) Realisation

Das erste synthetische Problem bei Beginn der Chromophoraufbau-Arbeiten war die Funktionalisierung des Ring-D-Vorläufers (D-Methyl-imin 10), wobei von Beginn weg - in Analogie zur Harvard-Komponente A-D - an die Überführung in das allylische Bromid 11 gedacht wurde. In den ersten Bromierungsversuchen traten jedoch gewisse Schwierigkeiten auf, indem sich bei

der Umsetzung des D-Methyl-imins 10 mit Brom, neben dem Monobromid 11, stets grössere Mengen des Dibromids 12 bildeten.

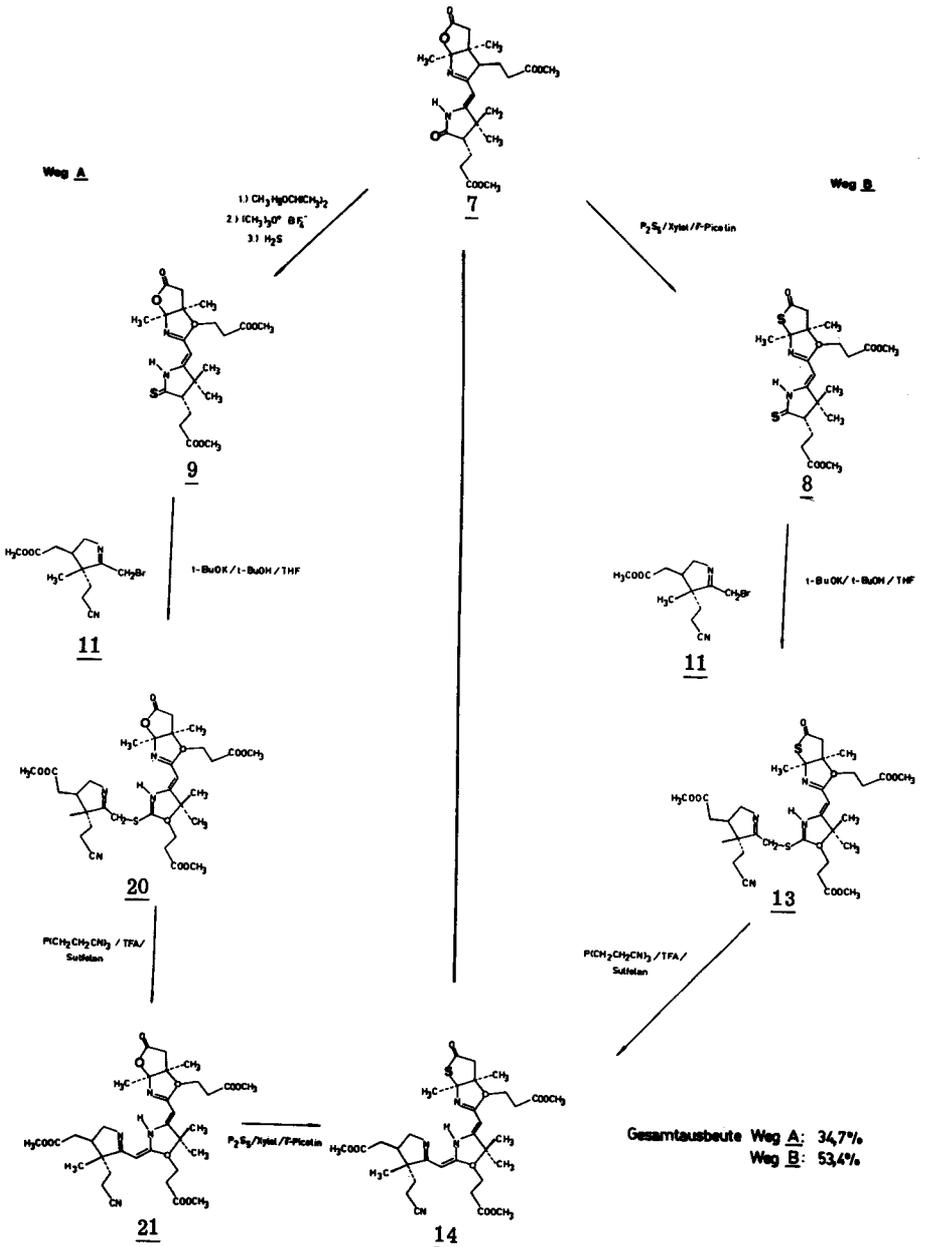


Figur 11

Bei definiertem pH (ca. 7) in gepufferter Lösung und bei Verwendung eines leichten Bromunterschusses liess sich indessen die Dibromidbildung weitgehend zurückdrängen. Das gewünschte Monobromid konnte in 69% Ausbeute isoliert werden. Das instabile, nichtkristalline D-Brommethyl-imin 11 musste umgehend weiterverwendet werden.

Das BCD-Thiolacton 14 wurde anfänglich auf dem Weg A (vgl. Figur 12) hergestellt. Kondensation des D-Brommethyl-imins 11 mit BC-Lacton-thio-lactam 9 unter basischen Bedingungen führte zum S-überbrückten Produkt 20, das sich, unter den von der Harvardgruppe bei der (A → B)-Variante ausgearbeiteten Bedingungen, zum BCD-Lacton 21 entschweifeln liess^{*)}. Für die geplante spätere Aminolyse, zwecks Ausbildung der exocyclischen Doppelbindung am Ring B, musste die Lactongruppierung an diesem Ring aktiviert werden. Auch hier konnte in Analogie zur (A → B)-Variante vorgegangen werden: Phosphorpentasulfid in Xylol/Picolin, 3 Stunden 130^oC lieferte das gewünschte BCD-Thiolacton 14.

*) Erste Vorversuche zur (D + BC)-Kondensation, sowie erstmaliger UV/VIS-spektroskopischer Nachweis von BCD-Lacton 21 durch P. Dubs [51].



Gesamtausbeute Weg A: 34,7%
Weg B: 53,4%

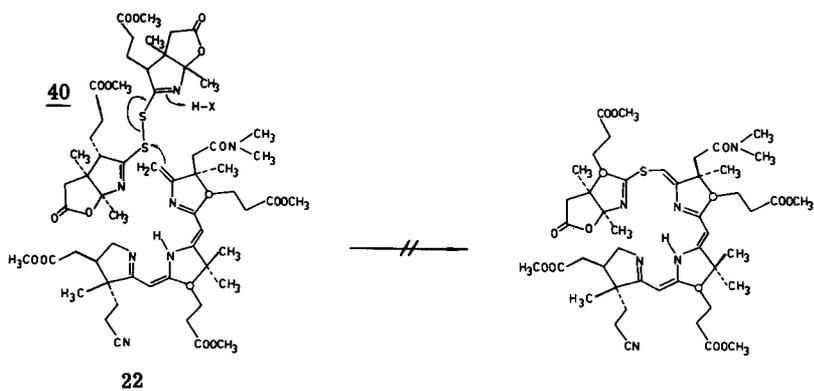
Figur 12

War diese Reaktionsfolge auch problemlos, so hatte sie doch den Nachteil, dass zweimal an verschiedener Stelle Schwefel eingeführt werden musste, wobei insbesondere die Herstellung des Monothioderivates 9 (vgl. [35, 34, 30]) experimentell ziemlich aufwendig war (flüssiger Schwefelwasserstoff!). Es wurde deshalb später versucht, bei der Kondensation direkt das Dithioderivat 8 einzusetzen. Dieses war zwar bereits aus früheren Arbeiten bekannt, die Herstellung war jedoch präparativ unbefriedigend. Vorbedingung für den Weg B war deshalb die Ausarbeitung eines zuverlässigen Herstellungsverfahrens von BC-Thiolacton-thiolactam 8 aus BC-Lacton-lactam 7. Die bereits bewährten Schwefelungsbedingungen (Xylol/Picolin/130°C) führten auch hier zum Erfolg. Das Dithioderivat 8 konnte kristallin in 84 %iger Ausbeute erhalten werden. Die ursprünglich gehegten Befürchtungen, dass die Thiolactongruppierung die Reaktionsbedingungen der Kondensation (starke Base) und der Entschwefelung (Starke Säure + Thiophil) nicht überleben würde, erwiesen sich als unbegründet. Die Reaktionen verliefen ebenso glatt, wie im Falle des entsprechenden Lactons. Der Weg B erwies sich schliesslich nicht nur als rationeller, sondern war auch präparativ wesentlich ergiebiger als der Weg A (vgl. oben).

Konnte die Verknüpfung der BC-Einheit mit dem Ring-D-Vorläufer sehr rasch und ohne wesentliche Schwierigkeiten realisiert werden, so sollte sich die nachfolgende Kondensation mit dem Ring-A-Vorläufer umso mühsamer gestalten. Dies obschon in der (A → B)-Variante von P. Schneider [30] zuvor ein ähnliches Problem, allerdings intramolekularer Art, gelöst worden war. Planung und Entwicklungsarbeit bei der Verknüpfung der BCD-Einheit mit dem Ring-A-Vorläufer werden im experimentellen Teil auf Seite 161 ausführlich diskutiert. Hier seien deshalb nur noch die wichtigsten Fakten festgehalten.

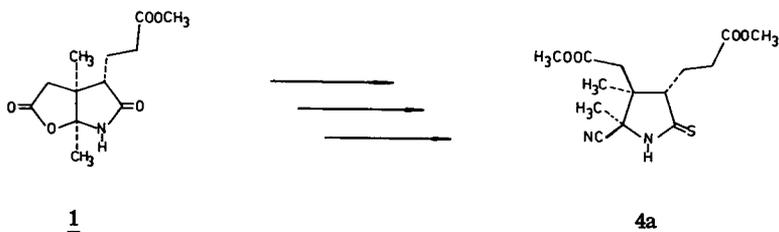
BCD-Thiolacton 14 liess sich - unter den von P. Schneider [30] bei der (A → B)-Variante ausgearbeiteten Bedingungen (Dimethylamin/Methanol/RT) - glatt zum BCD-Methylenderivat 22 öffnen^{*)}. Die geplante oxidative Kupplung mit dem Disulfid 40 gelang jedoch nicht.

*) Diskussion des Reaktionsmechanismus auf S. 113 im experimentellen Teil.



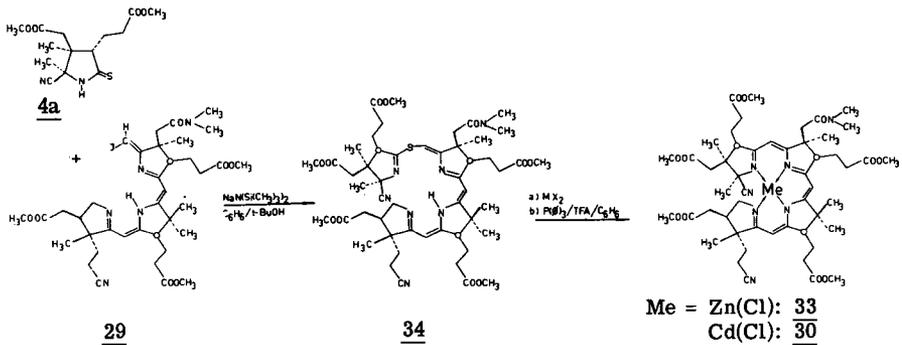
Figur 13

In weiteren Versuchen zeigte sich, dass die Lactongruppierung des Ring-A-Vorläufers insofern Nachteile mit sich brachte, als unter basischen Bedingungen leicht eine Oeffnung des Lactonrings eintrat. Man wick deshalb auf ein abgewandeltes Ring-A-Derivat aus, bei welchem die zukünftige, exocyclische Doppelbindung durch eine Cyanidgruppe geschützt ist:



Figur 14

Das A-Cyan-thiolactam **4a** konnte nun mit dem (formal vinylichen) Jodid **29**, welches durch Jodierung des BCD-Methylenderivates **22** mit N-Jod-succinimid erhalten wurde, unter basischen Bedingungen zum S-überbrückten Produkt **34** kondensiert werden (vgl. Figur 15).



Figur 15

Damit war zu den beiden bekannten und vorher bereits zum Einsatz gelangten Varianten des Sulfidkontraktionsverfahrens, nämlich der "oxidativen Kupplung" (vgl. Verknüpfung der Ringe B und C) und der "alkylativen Kupplung" (vgl. Verknüpfung der BC-Einheit mit dem Ring-D-Vorläufer) eine dritte hinzugekommen, die in der Folge als sogenannte "jodierende Kupplung" oder "Jodenamid-Kupplung" bezeichnet wurde^{*)}.

Von entscheidender Bedeutung bei der obigen Kondensation war die Art und Qualität der verwendeten Base. So konnte fast eine Verdoppelung der Ausbeute erreicht werden, als anstelle des ursprünglich eingesetzten Kalium-tert. Butanolats das kristalline Natriumhexamethyldisilazanat verwendet wurde.

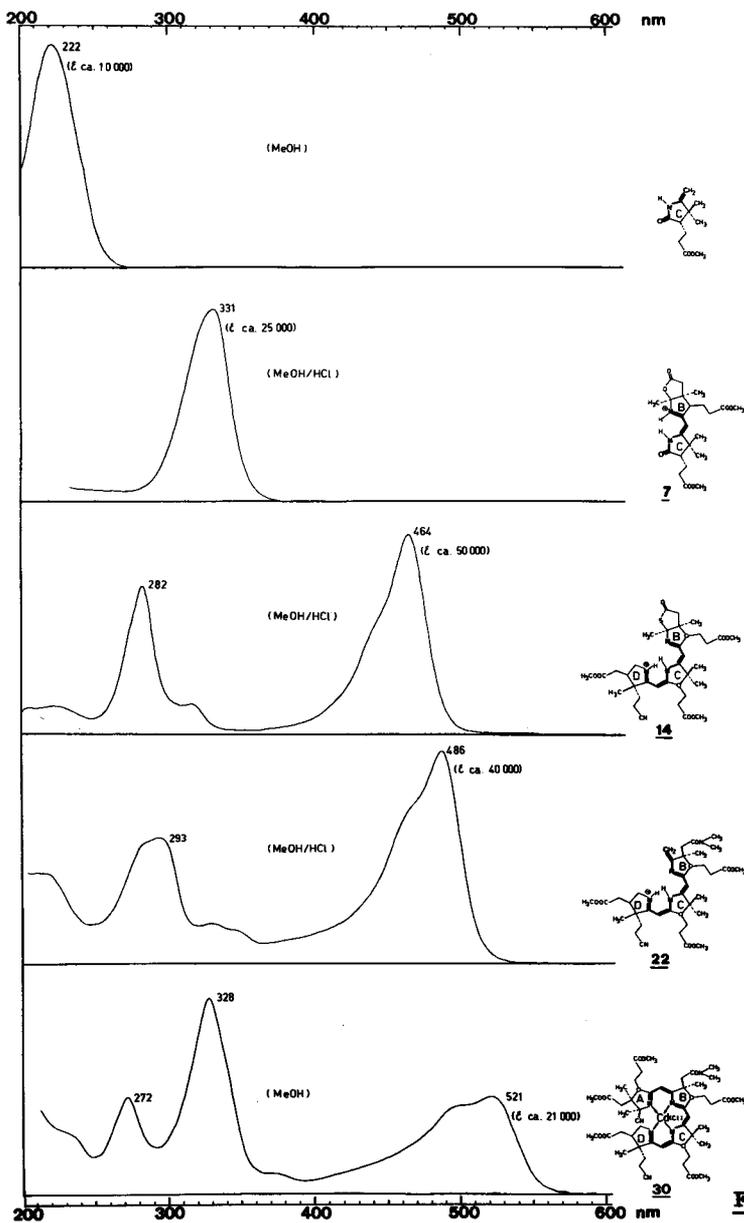
Komplexierung des Zwischenprodukts **34** mit einem Zink- oder Cadmiumsalz und schliesslich Entschwefelung unter sauren Bedingungen führten zum gewünschten tetracyclischen Zink- oder Cadmiumkomplex **33** resp. **30**. Die in beiden Fällen vorliegenden, Diastereomergemische^{**)} wurden für die präpa-

*) Erweiterte Untersuchungen zur Abklärung der Anwendbarkeit und des Reaktionsmechanismus der "Jodenamid-Kupplung" wurden später in der Modellreihe von E. Götschi [39] durchgeführt (vgl. auch [54]).

***) vgl. Diskussion auf S. 149 im experimentellen Teil.

UV/VIS-SPEKTREN

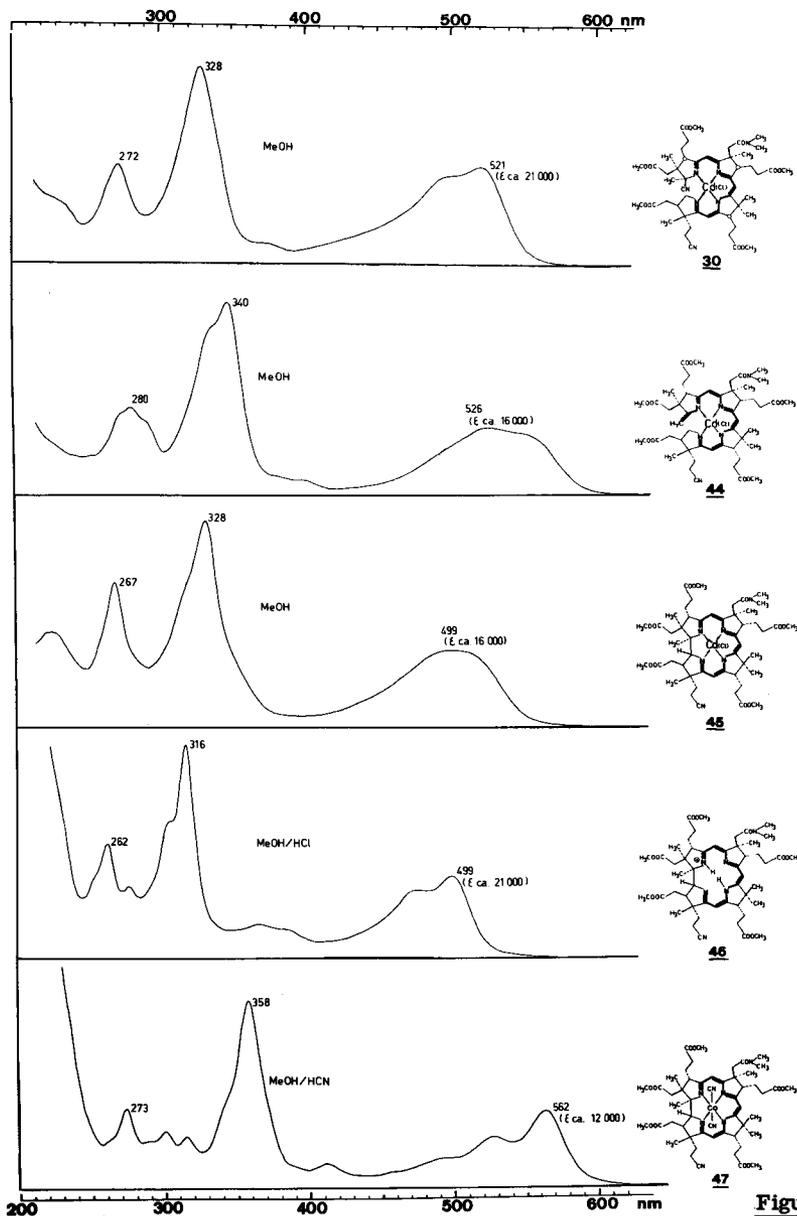
A. CHROMOPHORAUFBAU



Figur 16

UV/VIS-SPEKTREN

B. RINGSCHLUSS



Figur 17

rative Weiterverwendung nicht aufgetrennt. Unter optimierten Bedingungen wurden bei der obigen, insgesamt fünfstufigen Reaktionsfolge, welche ohne Isolierung der Zwischenprodukte durchgeführt wurde, Gesamtausbeuten von 40-50% ABCD-Cyan-zink- oder Cadmiumkomplex 33 resp. 30, bezogen auf das eingesetzte BCD-Thiolacton 14, erzielt. Betrachtet man den gesamten Chromophoraufbau, ausgehend von D-Methyl-imin 10 bis zum Cadmiumkomplex 30, so beträgt die Ausbeute 20% (30 bezogen auf 10). Die Ausbeuteverluste (80%) werden dabei quasi durch einen "Gewinn an Molekulargewicht" kompensiert: Man erhält aus 100 mg D-Methyl-imin 10 (MG 222) wiederum ca. 100 mg ABCD-Cyan-cadmiumkomplex 30 (MG: 1105)!

Bemerkungen zum Vergleich der UV/VIS-Spektren auf S. 32, 33:

- a) Leider wurde vom Ring-C-Vorläufer nie ein UV/VIS-Spektrum aufgenommen. Das reproduzierte Spektrum (S. 32 oben) stammt deshalb in diesem Fall von der Modellverbindung V, welche den gleichen Chromophor aufweist.



V

- b) Bei den protonierten Formen des BC- und der BCD-Derivate (7, 14, 22), sowie beim geschlossenen metallfreien Corrinliganden (46), ist die Zuordnung der Protonen zu den einzelnen Ringstickstoffatomen willkürlich. Die effektiven Protonierungen sind unbekannt.

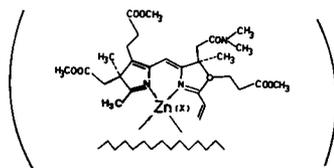
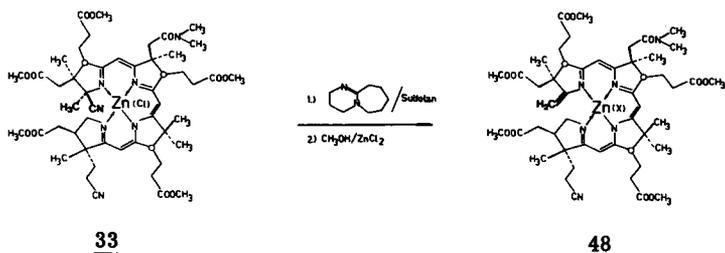
1.2.4. Ringschluss

a.) Erste Cyclisationsversuche

Im Herbst 1970, knapp ein Jahr nach Beginn der Arbeiten zum Aufbau des ABCD-Chromophors, war es soweit. Die ersten paar Mikromol ABCD-Cyan-zinkkomplex 33 standen für weitere Experimente zur Verfügung. Zwar war die Verknüpfung des Ring-A-Vorläufers mit der BCD-Einheit zu diesem Zeitpunkt präparativ noch sehr unbefriedigend, aber immerhin konnte mit dem vorhandenen tetracyclischen Material die mit Spannung erwarteten Cyclisationsversuche aufgenommen werden. Obgleich die Erfahrungen beim Zinkkomplex in der Modellserie optimistisch stimmten, war es keineswegs sicher, ob die photochemische A/D-Cyclisation in der B₁₂-Reihe, bei diesem hochsubstituierten Liganden mit beträchtlicher sterischer Hinderung in der A-D-Region, ebenso glatt, oder vielmehr ob sie überhaupt ablaufen werde.

Bevor Cyclisationsexperimente durchgeführt werden konnten, musste jedoch noch das Problem der Entfernung der Cyanid-Schutzgruppe, unter gleichzeitiger Ausbildung der exocyclischen Doppelbindung am Ring A, gelöst werden. Dabei zeigte es sich, dass die in der Modellserie mehrfach und mit Erfolg angewendete Methode (Erhitzen mit Kalium-tertiär-Butanolat in tertiiär-Butanol) beim vollsubstituierten Komplex 33 vollständig versagte. Erstens konnte beim Arbeiten im Mikromasstab Wasser nicht genügend rigoros ausgeschlossen werden, um eine Hydrolyse der verschiedenen Carboxylatfunktionen vollständig zu unterbinden, und zweitens zeigten die UV/VIS-Spektren der Reaktionsprodukte, dass bei dieser Behandlung auch der Chromophor strukturell verändert wurde. Eine Lösung des Problems ergab sich erst bei Verwendung der wenig nucleophilen (jedoch "protophilen") Base, 1,5-Diazabicyclo-[5.4.0]undec-5-en, und bei Durchführung der Reaktion im aprotischen, aber polaren Lösungsmittel, Sulfolan. Als Primärprodukt entstand bei dieser Reaktion gemäss UV/VIS-Spektrum allerdings ein enolisierter Secokomplex, der jedoch durch vorsichtige Protonierung in den gewünschten ABCD-Zinkkomplex 48 mit exocyclischer Doppelbindung am Ring A überführt werden konnte^{*)}. (vgl. Figur 18).

*) Diskussion vgl. S. 190 im experimentellen Teil.

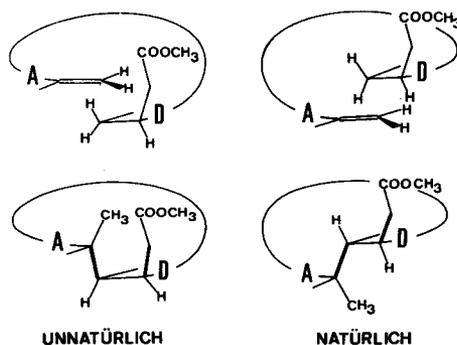


Figur 18

Leitete man durch eine Lösung, des so erhaltenen secocorrinoiden Zinkkomplex 48, in einer UV-Zelle Argon durch und setzte die verschlossene Zelle dem Sonnenlicht aus, so konnte tatsächlich schon nach Minuten - zumindest andeutungsweise - die erhoffte, für die Umwandlung eines A/D-seco-Corrins in ein Corrin typische, hypsochrome Verschiebung des UV/VIS-Spektrums beobachtet werden. (9. Januar 1971; vgl. Abb. 64 im experimentellen Teil). Von diesem ersten, noch sehr unvollkommenen, aber immerhin erfolgversprechenden Experiment bis zur Ausarbeitung präparativer Cyclisationsbedingungen war noch sehr viel Entwicklungsarbeit nötig. Ausserdem rückte nun eine ganz zentrale Frage in den Vordergrund, die Frage nämlich, nach dem stereochemischen Verlauf dieser Reaktion.

b.) Die stereochemische Situation

Auf Grund theoretischer Betrachtungen, vorallem aber auf Grund der Erfahrungen bei den Modellcorrinen^{*)}, durfte man annehmen, dass beim photochemischen Ringschluss eine trans-Verknüpfung der Ringe A und D erfolgt. Im Gegensatz zu den Verhältnissen beim Modell ergibt sich jedoch in der B₁₂-Reihe eine weitere Möglichkeit zur Bildung von Diastereomeren bei der A/D-Cyclisation (vgl. Figur 19).



Figur 19

Der asymmetrisch substituierte Ligand des Secokomplexes bildet eine chirale Helix um das zentrale Metallatom. Wie die Figur 19 in schematischer Darstellung zeigt, sind zwei verschiedene diastereomere Anordnungen möglich. Die Anordnung rechts ergibt nach Cyclisation einen Corrincomplex mit links-chiraler, natürlicher Helicität (gleiche Helicität wie im Vitamin B₁₂). Die andere

*) In der Modellreihe wurde der durch photochemische A/D-Cycloisomerisierung erhaltene Palladium-corrinkomplex mit dem auf dem klassischen (A → B)-Weg erhaltenen Komplex identifiziert. Kürzlich wurde von diesem Komplex ebenfalls eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt. (M. Bartlett, J. D. Dunitz [55]).

Anordnung des Secokomplex (links) führt dagegen zu einem geschlossenen Corrin mit unnatürlichem Helicitätssinn. In beiden Fällen entsteht eine trans-Verknüpfung der Ringe A und D. Für die Fortsetzung der Totalsynthese in Richtung Cobyrssäure kann offensichtlich nur der Komplex mit natürlicher- d. h. linkschiraler Helix verwendet werden.

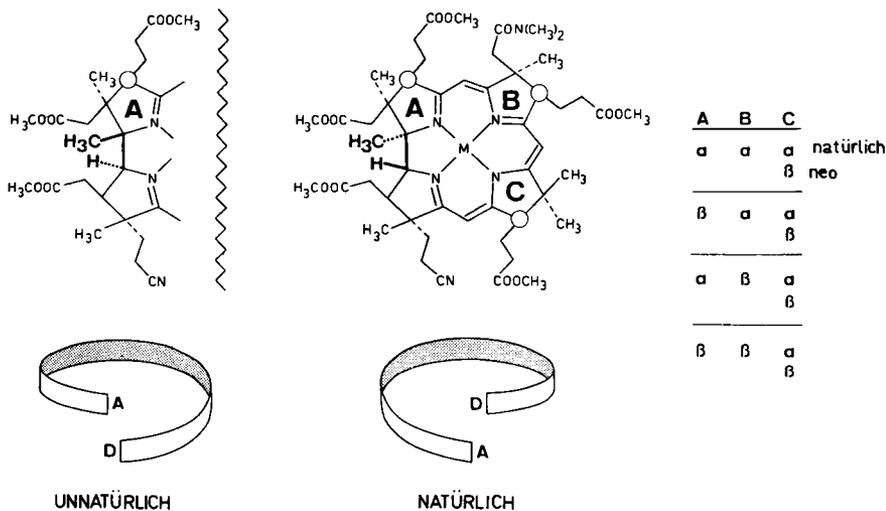
Versucht man eine Voraussage über den stereochemischen Verlauf der Reaktion zu machen, so lässt sich auf Grund sterischer Betrachtungen, sowohl beim Edukt als auch beim Produkt, ein Argument zugunsten der natürlichen Helix konstruieren: Die Essigsäureseitenkette steht dabei vor der Reaktion trans zur Methylidengruppe am Ring A und nach der Cyclisation trans zum sperrigen Ring A selber. Die entsprechenden Anordnungen bei der unnatürlichen Helix sind cis. Modellbetrachtungen^{*)} zeigen jedoch, dass dieses Argument beim Edukt ziemlich schwach ist. Die sterische Hinderung zwischen Essigsäureseitenkette am Ring D und Methylidengruppe am Ring A fällt auch beim Secokomplex mit unnatürlicher Helix kaum ins Gewicht^{**)}. Bei zunehmender Annäherung der beiden Reaktionszentren C-1 und C-19 dürfte allerdings der angeführte sterische Faktor zunehmend grössere Bedeutung erlangen. Da jedoch die exakten räumlichen Verhältnisse beim vollsubstituierten Komplex (48 resp. 44) weder im Grundzustand noch im - wahrscheinlich produktentscheidenden - photochemisch angeregten Zustand bekannt sind, ist jegliche Aussage über den stereochemischen Verlauf der Reaktion spekulativ. Auskunft kann nur das Experiment erteilen.

Die Situation wird nun dadurch ganz erheblich kompliziert, als nicht nur zwei Diastereomeren (natürliche und unnatürliche Helix) erwartet werden müs-

*) Als Modell diente der Cadmiumsecocorrinkomplex 54, dessen räumliche Anordnung auf Grund einer Röntgenstrukturanalyse bekannt ist (vgl. Figur 5). Die Methylgruppen wurden durch die entsprechenden Essigsäure- und Propionsäureseitenketten des Secokomplex 44 ersetzt.

***) Die später aufgenommenen CD-Spektren verschiedener ABCD-Cadmium-seco-corrine 44 haben dies bestätigt. Je nach Art des Lösungsmittels und der Konfiguration der Propionsäureseitenketten kann sowohl die natürliche - als auch die unnatürliche Helix vorliegen, und es wurde gefunden, dass sich offenbar sogar Gleichgewichte zwischen den beiden helicalen Anordnungen einstellen.

sen, sondern, bedingt durch die konfigurative Labilität der Propionsäureseitenketten an den Ringen A, B, und C, theoretisch deren 16: (vgl. Figur 20).



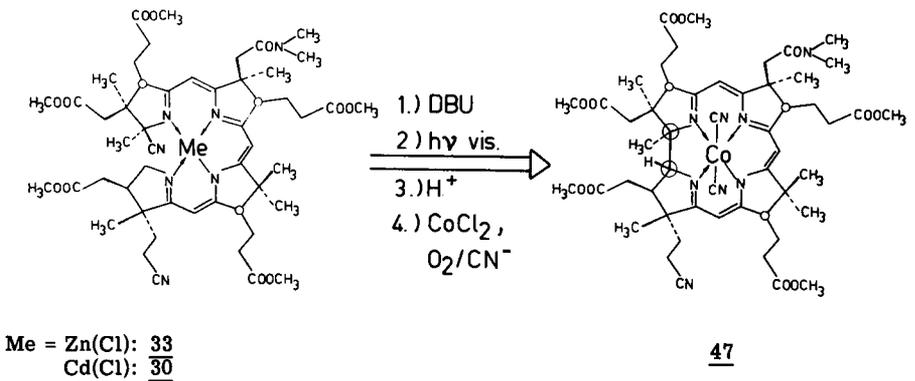
Figur 20

Nur die zuoberst angeführte Konfiguration $\alpha \alpha \alpha$, entspricht der Anordnung im natürlichen Vitamin B₁₂.

c.) Resultate

Die analytische Beurteilung des stereochemischen Verlaufs der Cyclisationsexperimente stellte eine Reihe neuer Probleme. Vorallem musste ein Verfahren zur Trennung der erwarteten Diastereomeren entwickelt werden und zudem galt es, ein eindeutiges Kriterium für die Helixzuordnung zu finden.

Aus praktischen Gründen wurden die analytischen Untersuchungen nicht an den primären Cyclisationsprodukten (Zinkcorrin, Cadmiumcorrin, Freier Ligand) sondern immer erst nach deren Ueberführung in den entsprechenden Kobaltkomplex (47) durchgeführt. Damit ergab sich für das Cyclisationsverfahren schliesslich folgende vierstufige Reaktionssequenz:



Figur 21

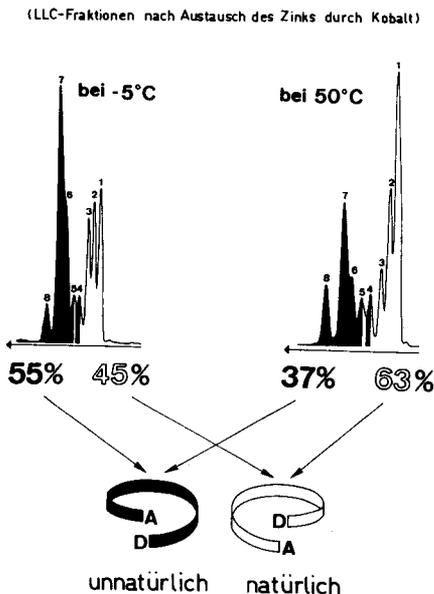
Die wenig stabilen Zwischenprodukte werden dabei nicht isoliert. Insbesondere müssen die Secokomplexe vorsichtig behandelt werden, da sie nur zu Corrinen cyclisiert werden können, wenn es gelingt, Luftsauerstoff rigoros auszuschliessen. Andernfalls lässt sich im Elektronenspektrum nur eine sehr rasche Zersetzung des Chromophors beobachten. Praktisch bewährt haben sich folgende denkbar einfachen Cyclisationsbedingungen: Durch die in einem Pyrex-Glasgefäss vorliegende Lösung eines frisch hergestellten Secokomplexes wird unter Lichtschutz während längerer Zeit ein Strom gereinigten Ar-

gons durchgeleitet. Die Bestrahlung erfolgt anschliessend mit einer gewöhnlichen 200 Watt-Lampe. Unter diesen Bedingungen verläuft, wie sich UV/VIS-spektroskopisch feststellen lässt, die photochemische A/D-Cycloisomerisierung tatsächlich sehr sauber. Das ganze Spektrum erfährt eine hypsochrome Verschiebung (vgl. die Isosbestika Abb. 65, 140 und Figur 28). Die Lösung verfärbt sich von dunkelrot nach gelborange. Die Cyclisierung des Cadmiumkomplexes 44 in schwach essigsauerm Methanol führt direkt zum geschlossenen, cadmiumfreien Corrinliganden. Anschliessende Behandlung mit Kobalt-II-chlorid in derselben methanolischen Lösung und schliesslich Oxidation mit Luft in Gegenwart von Cyanidionen ergibt den Dicyano-kobalt-III-corrinkomplex (Amid-nitril-kobaltcorrin 47). Der geschlossene Zinkkomplex muss dagegen zuerst mit Trifluoressigsäure in Acetonitril dekomplexiert werden, bevor die Kobaltierung vorgenommen werden kann.

Beim präparativen Arbeiten wurde bei dieser Reaktionsfolge eine Gesamtausbeute von 45-50% erzielt (Diastereomerengemisch; 1 mal dickschichtchromatographiert).

Wie erwartet, konnten die resultierenden komplexen Diastereomerengemische mit den konventionellen chromatographischen Methoden nicht mehr getrennt werden. Die präparative Dickschichtchromatographie ermöglichte zwar eine Abtrennung der nichtcorrinoiden Nebenprodukte, zeigte aber für den Kobaltcorrinkomplex selber nur eine breite, dunkelrote Zone. Gerade zum richtigen Zeitpunkt war indessen in unserem Laboratorium eine von J. Schreiber entwickelte Apparatur für die Hochdruck-Flüssig-Flüssig-Chromatographie (LLC) einsatzbereit [56]. Die damit zur Verfügung stehende, neuartige Trennmethode erwies sich in der Folge als absolut unentbehrlich bei der Lösung zahlreicher Trennprobleme im Zusammenhang mit den weiteren synthetischen Arbeiten auf dem Vitamin B₁₂-Gebiet. Im vorliegenden Fall konnte das Gemisch der diastereomeren Kobaltcorrinkomplexe, welches anfänglich ausschliesslich via Cyclisation am Zinkkomplex gewonnen wurde, primär in 8 Fraktionen aufgetrennt werden (vgl. Figur 22).

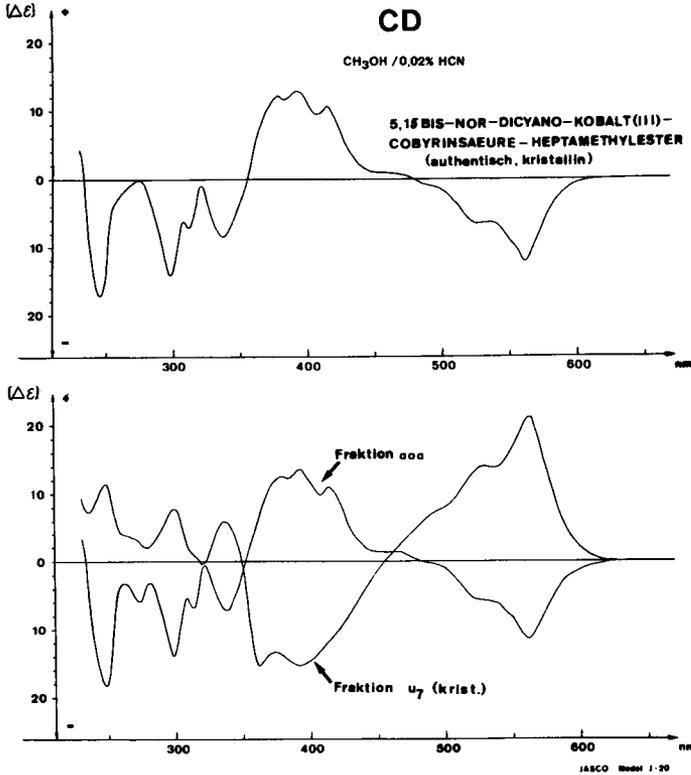
Cyclisation am Zink-Komplex



Figur 22

Wie sich später zeigte, entsprachen diese Fraktionen im allgemeinen noch nicht den einzelnen Isomeren. Immerhin liess sich bereits zu diesem Zeitpunkt einwandfrei nachweisen, dass das Material aus den ersten drei Fraktionen (helle Flächen) nur Isomere mit natürlicher Helix enthält, das Material aus den letzten drei Fraktionen (6, 7, 8; dunkle Flächen) nur solche mit unnatürlicher Helix. Die chiroptischen Eigenschaften erwiesen sich als überzeugendes Kriterium zur Zuordnung des Helicitätssinns.

Figur 23 zeigt den Vergleich dreier CD-Spektren. Oben das Spektrum des durch Abbau aus natürlichem Vitamin B₁₂ gewonnenen 5,15-Bis-nor-cobyrinsäure-heptamethylesters 52 und unten die Spektren zweier isomerer Amid-nitril-kobaltcorrine 47. Das Isomere $\alpha\alpha\alpha$ (aus Fraktion 1) zeigt ein CD-Spektrum mit praktisch gleichem Verlauf wie dasjenige von 5,15-Bis-nor-cobyrinsäure-heptamethylester 52. Das aus der Fraktion 7 isolierte (kristalline) Isomere dagegen weist praktisch ein inverses CD-Spektrum auf. Es kann



Figur 23

kein Zweifel bestehen, dass diesem inversen CD-Spektrum auch eine inverse Chromophorhelix, d.h. eine Helix mit unnatürlicher Chiralität, zuzuordnen ist.

Die Fraktionen 4 und 5 zeigen sehr flache CD-Spektren und enthalten, wie später bestätigt werden konnte, sowohl Isomeren mit natürlicher -, als auch solche mit unnatürlicher Helix.

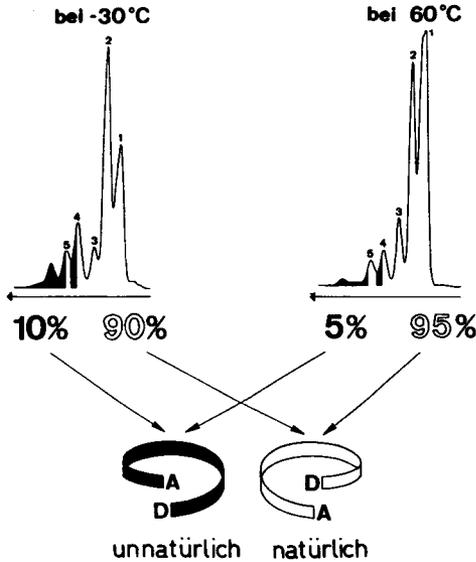
Die Analyse des Isomerengemisches aus den ersten Cyclisationsexperimenten am Zinkkomplex bei Raumtemperatur ergab, dass praktisch ein 1:1-Gemisch von Isomeren mit unnatürlicher Helix und solchen mit natürlicher

Helix vorlag. Dies bedeutete nichts anderes, als dass die Hälfte des corrinoiden Materials für die Fortsetzung der Synthese unbrauchbar war. Es musste deshalb mit allen Mitteln eine Verlagerung dieser Verteilung zugunsten der Isomeren mit natürlicher Helix angestrebt werden. Die Durchführung der Cyclisation bei tieferer Temperatur (-5°C) hatte vorerst den gegenteiligen Effekt: es wurde dabei ein noch grösserer Anteil an Isomeren mit unnatürlicher Helix gebildet (vgl. Figur 22). Immerhin zeigte sich, dass das Isomerenverhältnis grundsätzlich durch die Veränderung der Reaktionstemperatur beeinflusst werden kann. Tatsächlich wurde denn auch bei erhöhter Temperatur ($50-55^{\circ}\text{C}$) eine beachtliche Verbesserung erreicht (vgl. Figur 22). Nicht nur bildete sich ein wesentlich grösserer Anteil an Isomeren mit natürlicher Helix, gleichzeitig konnte auch eine Verschiebung zugunsten der Isomeren mit natürlicher α -Konfiguration an den Zentren C-3 und C-8 (Fraktion 1) beobachtet werden.

Dies war der Stand der Untersuchungen im Sommer 1971. Auf dem (A \rightarrow B)-Weg war man inzwischen ebenfalls zum Kobaltkomplex mit differenzierter Propionsäureseitenkette am Ring D gelangt. In der turbulenten und hektischen Zeit vor dem JUPAC-Kongress [15] in Boston (Juli 1971), waren von uns einige hundert Milligramm Amid-nitril-kobaltcorrin 47 via photochemischer Cyclisierung am Zinkkomplex produziert worden, wobei praktisch das letzte Milligramm Edukt (ABCD-Cyan-zinkkomplex 33) aufgebraucht worden war. Die Cyclisationsexperimente konnten deshalb erst wieder nach einer längeren Nachschubphase aufgenommen werden. Erst jetzt wurden die Untersuchungen auch auf den analogen Cadmiumkomplex 30 ausgedehnt. Schon die ersten Vorversuche zeigten, dass die Verhältnisse beim Cadmiumkomplex offensichtlich wesentlich günstiger liegen als beim Zinkkomplex. Die Isomeren mit unnatürlicher Helix sind hier tatsächlich nur noch Nebenprodukte. Unter optimalen, präparativen Bedingungen wurde nunmehr ein Verhältnis von 19:1 zugunsten der Isomeren mit natürlicher Helix erzielt (vgl. Figur 24).

Cyclisation am Cadmium-Komplex

(LLC-Fractionen nach Austausch des Cadmiums durch Kobalt)

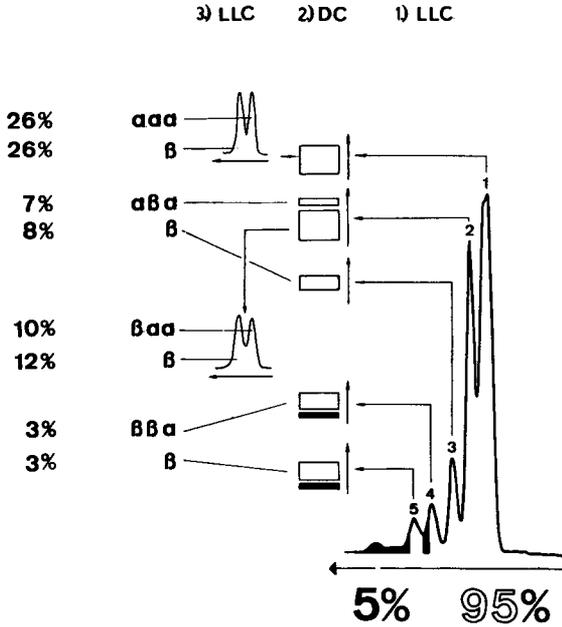


Figur 24

Gleichzeitig konnten nun die Bemühungen zur Isolierung der einzelnen Isomeren des Amid-nitril-kobaltcorrins weitergeführt werden. Durch kombinierte Anwendung verschiedener Systeme der flüssig-flüssig-Chromatographie, sowie der präparativen Dünnschichtchromatographie konnten schliesslich alle 8 theoretisch erwarteten Diastereomeren mit natürlicher Helix isoliert werden. Die Figur 25 zeigt in schematischer Darstellung das Vorgehen bei dieser Isomerentrennung^{*)}.

*) Detaillierte Beschreibung vgl. S. 179 ff.

TRENNUNG DER DIASTEREOMEREN KOBALT-KOMPLEXE AUS CYCLISATION AM CADMIUM-KOMPLEX BEI 60° C.



Figur 25

Es sei an dieser Stelle erwähnt, dass die Harvard-Gruppe auf dem (A→B)-Weg ebenfalls die erwarteten 8 Isomeren in einem ähnlichen prozentualen Verhältnis erhielt^{*)}. Leider ist es bis heute weder der Harvardgruppe noch uns ge-

*) Das auf dem (A→B)-Weg erhaltene Isomerengemisch enthält einen etwas höheren Anteil an Isomeren mit der natürlichen α-Konfiguration:
 ααα 36%; ααβ 31%; αβα 6,6%; αββ 5,3%; βαα 9,6%;
 βαβ 7,9%; ββα 1,9%; βββ 1,7%.

Ein vollständiger, unter identischen experimentellen Bedingungen durchgeführter Vergleich der beiden kompletten Isomerenreihen aus der (A→B)- resp. der (A→D)-Cyclisation steht leider noch aus.

lungen eines dieser 8 Isomeren mit natürlicher Helix zu kristallisieren. Die Kristallisationsbemühungen werden jedoch in beiden Laboratorien fortgesetzt.

Von den, nur bei der (A → D)-Variante - vor allem bei der Cyclisierung am Zinkkomplex - auftretenden 8 Isomeren mit unnatürlicher Helix konnten vier in spektroskopisch und chromatographisch einheitlicher Form isoliert werden. Zwei davon sind kristallin. Weitere drei Isomeren konnten chromatographisch und spektroskopisch im Gemisch nachgewiesen werden.

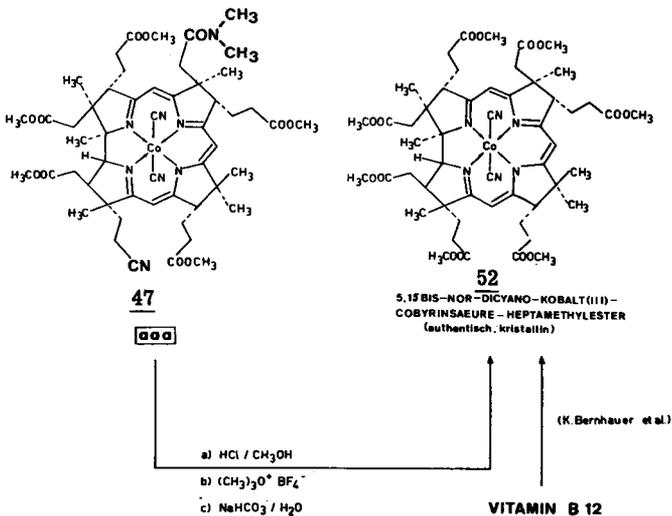
Grundsätzlich können für die Fortsetzung der Synthese alle 8 Isomeren mit natürlicher Helix weiterverwendet werden. In den von W. Schilling [29] durchgeführten Experimenten hat es sich jedoch gezeigt, dass die Epimerisierung an C-3 mit präparativen Schwierigkeiten verbunden ist. Unter stark basischen Bedingungen liegt zwar das Gleichgewicht eindeutig auf der Seite der C-3- α -Epimeren, Substanzverluste infolge Nebenreaktionen scheinen jedoch bei dieser Epimerisierungsbehandlung unvermeidlich. Da ausserdem bei der späteren Einführung der Methylsubstituenten in den Stellungen 5 und 15 die C-3- β -Isomeren (wahrscheinlich aus sterischen Gründen) nur monomethyliert werden können, (Methyl an C-15, vgl. H. Maag [28]) wurden die Isomeren mit C-3- β -Konfiguration (ca. 25-30% des gesamten Isomerengemisches) beim präparativen Arbeiten auf der Lactonstufe abgetrennt [29].

Wesentlich günstiger präsentiert sich die Situation an den beiden anderen labilen Zentren C-8 und C-13: C-8 β -Isomeren werden bei der Lactonisierungsreaktion glatt in die entsprechenden C-8- α -Isomeren überführt (vgl. W. Schilling [29]). Die letzte Stufe der Totalsynthese, die Umwandlung des Cobyrynsäurehexamethylester-f-nitrils mit konzentrierter Schwefelsäure in das entsprechende f-Amid, bringt gleichzeitig eine Epimerisierung an C-13 mit sich, es resultiert ein C-13 α/β -Gemisch. Durch Abtrennung des β -Epimeren und erneuter Aequilibrierung mit Schwefelsäure kann jedoch das Isomere mit der natürlichen Konfiguration ($\alpha\alpha\alpha$) angereichert werden (vgl. H. Maag [28]).

d.) Konfigurationszuordnung der Isomeren mit natürlicher Helix

Es wurde bereits erwähnt, dass mit Hilfe der CD-Spektren die Isomeren mit unnatürlicher Helix eindeutig identifiziert werden können. Diese Identifikation steht zudem im Einklang mit den übrigen spektroskopischen Daten.

Die Konfigurationszuordnung der Isomeren mit natürlicher Helix wird im experimentellen Teil auf den Seiten 251 bis 260 ausführlich diskutiert. Ausgangspunkt ist dabei das Isomere $\alpha\alpha\alpha$, welches durch zweifache Methanolyse in 5,15-Bis-nor-cobyrinsäure-heptamethylester 52 überführt und mit dem aus Vitamin B₁₂ gewonnenen Material mit bekannter Konfiguration der Propionsäureseitenketten identifiziert wurde (vgl. Figur 26). Die beiden Produkte erwiesen sich spektroskopisch und chromatographisch als in jeder Beziehung identisch.



Figur 26

Zusammen mit den Resultaten der von W. Schilling [29] durchgeführten Lactonisierungsreaktion und einer Fülle spektroskopischer Indizien, konnte die Konfigurationszuordnung der andern 7 Isomeren vorgenommen werden.

Beim systematisch durchgeführten Vergleich zwischen Isomeren, welche sich jeweils nur in der Konfiguration an einem Zentrum unterscheiden, konnte eine sehr beachtliche Regelmässigkeit der spektroskopischen Daten festgestellt

werden. Diese Regelmässigkeit äussert sich vorallem darin, dass in einer Serie von jeweils vier solcher Epimerenpaare mit abweichender Seitenkettenkonfiguration an einem einzigen, bestimmten Zentrum, immer dieselben charakteristischen Unterschiede in den Spektren beobachtet werden. Bei den CD-Spektren führte dies zur Berechnung von sog. "Differenzspektren", welche eine wertvolle Stütze der Konfigurationszuordnung bilden (vgl. S. 249).

e.) Ergänzende Untersuchungen

Nachdem das Problem der Totalsynthese eines Kobaltcorrincomplexes, welcher als Vorläufer der anvisierten Cobyrssäure dienen konnte, seine präparative Lösung gefunden hatte, wurden noch einige ergänzende Untersuchungen im Zusammenhang mit der photochemischen A/D-Cycloisomerisierung durchgeführt. Die Resultate werden zusammenfassend auf den S. 301ff. im experimentellen Teil diskutiert. Hier seien deshalb nur die wichtigsten Ergebnisse angeführt.

Es konnte gezeigt werden, dass der stereochemische Verlauf der photochemischen A/D-Cycloisomerisierung durch folgende Faktoren beeinflusst wird:

- Art des zentralen Metallatoms
(Cyclisierung am Zinkkomplex ergibt höheren Anteil an Isomeren mit unnatürlicher Helix als Cyclisierung am Cadmiumkomplex, vgl. oben)
- Art des Lösungsmittels
(Cyclisierung am Cadmiumkomplex in Benzol bei RT führt zu 38% Isomeren mit unnatürlicher Helix (Methanol/RT: 10%))
- Reaktionstemperatur
(Erhöhte Reaktionstemperatur führt zu geringerem Anteil an Isomeren mit unnat. Helix; vgl. oben)
- Konfiguration der Propionsäureseitenketten im Secokomplex
(Isomeren mit C-8- β und/oder C-3- β -Konfiguration zeigen im allgemeinen erhöhte Tendenz zur Bildung der unnat. Helix)

Auf Grund der vorliegenden Resultate und insbesondere auf Grund von CD-Untersuchungen beim ABCD-Cadmiumsecocorrin 44 muss angenommen werden, dass der Ligand im Secokomplex nicht in Form einer starren Helix um das zentrale Metallatom angeordnet ist, sondern dass vielmehr ein labiles, durch äussere Einflüsse (z.B. Art des Lösungsmittels) leicht verschiebbares Gleich-

gewicht zwischen den verschiedenen Helixkonformationen vorliegt. Die im Grundzustand bevorzugt vorliegende Helixkonformation (bekannt aus CD) ist dabei im allgemeinen beim photochemischen Schritt nicht automatisch auch produktbestimmend. Die Untersuchungsergebnisse lassen viel eher vermuten, dass die in Lösung rasch wechselnden Helixkonformationen mit unterschiedlicher Quantenausbeute cyclisieren, und dass das Produktverhältnis (Isomeren mit nat. Helix zu Isomeren mit unnat. Helix) letztlich durch diese verschiedenen Quantenausbeuten bestimmt wird.

Die Frage jedoch, wieso die einzelnen Faktoren: -Cadmium anstatt Zink als Komplexbildner; -Methanol anstatt Benzol als Lösungsmittel; -erhöhte Temperatur etc. die Cyclisation in der natürlichen helicalen Anordnung fördern, kann beim heutigen Stand der Untersuchungen nicht schlüssig beantwortet werden. Die Vermutung scheint indessen nicht ganz abwegig, dass der auf Seite 38 diskutierte sterische Faktor, welcher die natürliche helicale Anordnung begünstigt, im konfigurationsbestimmenden Uebergangszustand umso eher wirksam werden kann, je labiler (kinetisch) die Metall-Ligand-Bindung ist. Mit andern Worten: die räumliche Anordnung des Liganden in einem "robusten" Komplex würde, gemäss dieser Interpretation, weitgehend durch den "Template-Effekt" des Zentralatoms diktiert. In einem labilen Komplex dagegen, könnten die strukturellen Eigenschaften des Liganden an Bedeutung gewinnen. Es sei in diesem Zusammenhang daran erinnert, dass das Cadmium einen um $0,23 \text{ \AA}$ grössern Kovalenzradius aufweist als das Zink. Die erhöhte Raumbeanspruchung des Cadmiums führt zu einem geometrisch gespannten Komplex; das Cadmium liegt oberhalb der Ligandhelix (vgl. Figur 5). Wahrscheinlich als Folge davon, wird der Cadmiumkomplex 45 viel leichter dekomplexiert als der entsprechende Zinkkomplex 49 (vgl. S. 41).

Wie bereits oben erwähnt wurde, liegen beim secocorrinoiden Cadmiumkomplex 44 effektiv leicht verschiebbare Helixkonformationsgleichgewichte vor. Ebenfalls im Einklang mit dieser (spekulativen) Interpretation steht der Einfluss der Reaktionstemperatur auf die resultierende A/D-Konfiguration der Cyclisationsprodukte (Grössere Beweglichkeit des Liganden bei erhöhter Temperatur).

Bezüglich der Verteilung der Seitenkettenkonfigurationsisomeren wurde festgestellt ^{*)}, dass beim Protonierungsschritt nach der Descyanidierung des

*) Untersuchungen teilweise durchgeführt von W. Hunkeler [48]

ABCD-Cyan-cadmiumkomplexes 30 vorwiegend die C-3- β -Isomeren gebildet werden. Die Konfigurations-Aequilibrierung an diesem Zentrum erfolgt - unter allgemeiner Säurekatalyse und bei erhöhter Temperatur - vorwiegend auf der Stufe des geschlossenen, metallfreien Corrinliganden, d.h. nach der photochemischen Cyclisierung. Das Gleichgewicht liegt dann auf der Seite der thermodynamisch stabileren C-3- α Isomeren.

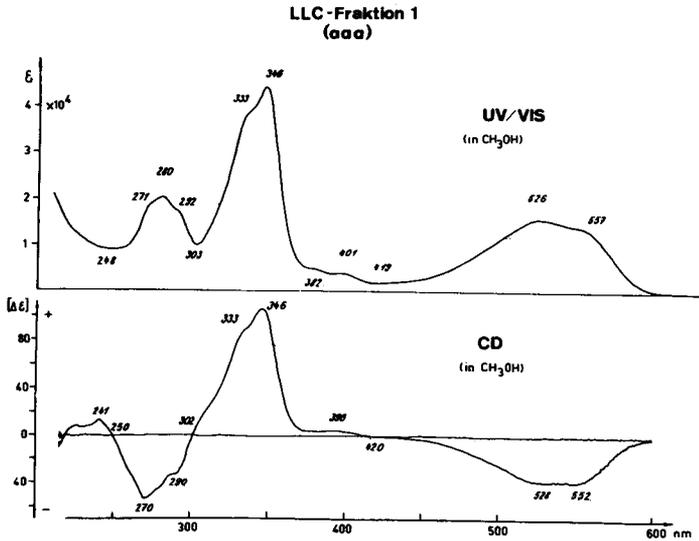
Isolierung des ABCD-Cadmiumsecocorrins 44

Beim vorsichtigen Aufarbeiten, des bei der Descyanidierung von ABCD-Cyan-cadmiumkomplex 30 erhaltenen Reaktionsgemisches, in der Dunkelkammer (stark verminderte Lichtintensität) konnte der ABCD-Cadmiumsecocorrin-komplex isoliert und (einmal mehr!) mittels flüssig-flüssig-Chromatographie in fünf Fraktionen getrennt werden^{*)}. Die erste dieser Fraktionen konnte auf Grund des daraus - nach Cyclisation und Kobaltierung - resultierenden Amid-nitril-kobaltcorrins 47, als Isomeres mit der natürlichen $\alpha\alpha\alpha$ -Konfiguration identifiziert werden. Dieses Isomere wurde spektroskopisch vollständig charakterisiert (UV/VIS- und CD-Spektrum vgl. Figur 27). Es zeigte sich, dass es innerhalb der Konfigurationsisomeren des secocorrinoiden Cadmiumkomplexes eine gewisse Sonderstellung einnimmt. Gemäss CD-Spektrum liegt es sowohl in Methanol als auch in Benzol von allen Isomeren am eindeutigsten mit der natürlichen, linkschiralen Helixkonformation vor (vgl. Abb. 139 im experimentellen Teil). Gleichzeitig werden bei der photochemischen Cyclisierung dieses Isomers in Methanol/Acetatpuffer bei Raumtemperatur nur noch Spuren (< 1%) eines Isomers mit unnatürlicher Helix gebildet. Die Ringschlussreaktion verläuft somit im Falle des $\alpha\alpha\alpha$ -Isomers mit einer Stereoselektivität von über 99%. Leider führt die, für analytische Untersuchungen unerlässliche, Ueberführung des primären Cyclisationsprodukts (Freier Ligand) in den Kobaltkomplex zu einer teilweisen Epimerisierung an C-8. Neben dem Amid-nitril-kobaltcorrin 47^{**)} mit $\alpha\alpha\alpha$ -Konfiguration, werden deshalb ca. 20% des $\alpha\beta\alpha$ -Isomers gefunden^{**)}.

*) Unter verbesserten Bedingungen konnte kürzlich eine Auftrennung in 8 Fraktionen erreicht werden.

***) Versuche zur Ausarbeitung nicht-epimerisierender Kobaltierungsbedingungen werden gegenwärtig von W. Hunkeler durchgeführt.

Cadmium-secocorrin-komplex 44

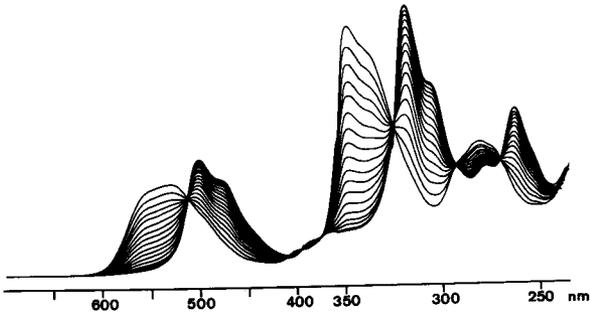
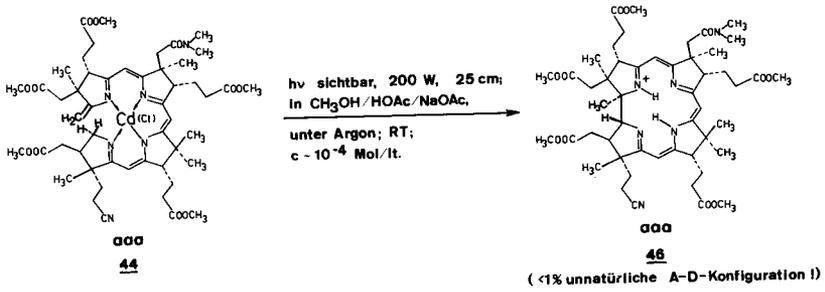


Figur 27

Die notwendige Ueberführung der Cyclisationsprodukte in den Kobaltkomplex 47 ist mit ein Grund, weshalb für die eigentliche Ringschlussstufe (Secocorrin \rightarrow Corrin) keine Ausbeute angegeben werden kann^{*)}. Ein weiterer Grund liegt darin, dass die ϵ -Werte des Edukts (ABCD-Cadmium-secocorrin 44) und des Produkts (Freier Ligand 46 resp. Amid-nitril-cadmium-corrin 45) nicht bekannt sind. Es kann jedoch kein Zweifel bestehen, dass die photochemische A/D-Cycloisomerisierungsreaktion auch beim hochsubstituierten Cadmiumkomplex 44 eine sehr saubere und glatt verlaufende Reaktion darstellt. Die in Figur 28 abgebildete Isosbestik, welche mit einer UV-Probe des gereinigten $\alpha\alpha\alpha$ -Isomeren des ABCD-Cadmiumsecocorrins 44 aufgenommen wurde, darf füglich als Beweis für diese Behauptung angesehen werden.

^{*)} Ausgehend von gereinigten Secocorrinoiden Cadmiumkomplexen wurden für die photochemische Cyclisation inklusive anschließender Kobaltierung im Maximum Chromophorausbeuten von 70-80% erzielt, wobei die Berechnung auf dem hypothetischen $\epsilon(520/\text{MeOH}) = 16\ 000$ für das Edukt 44 beruht.

Photochemische A/D- Cycloisomerisierung am Cadmiumkomplex 44 (LLC-Fraktion 1; $\alpha\alpha\alpha$): Isosbestik.



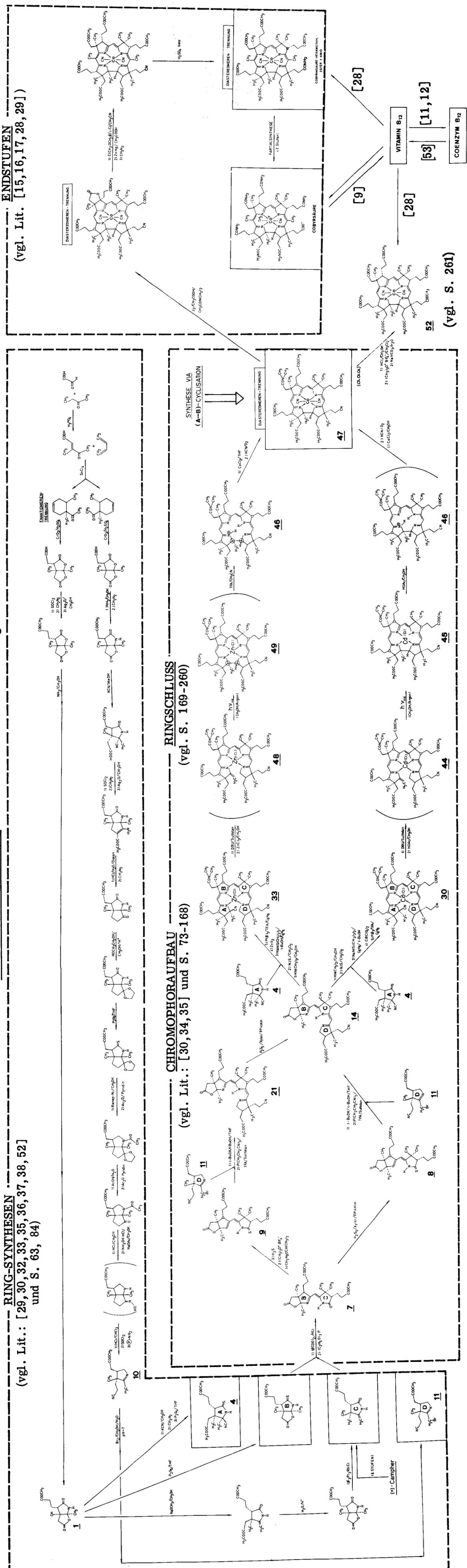
Figur 28

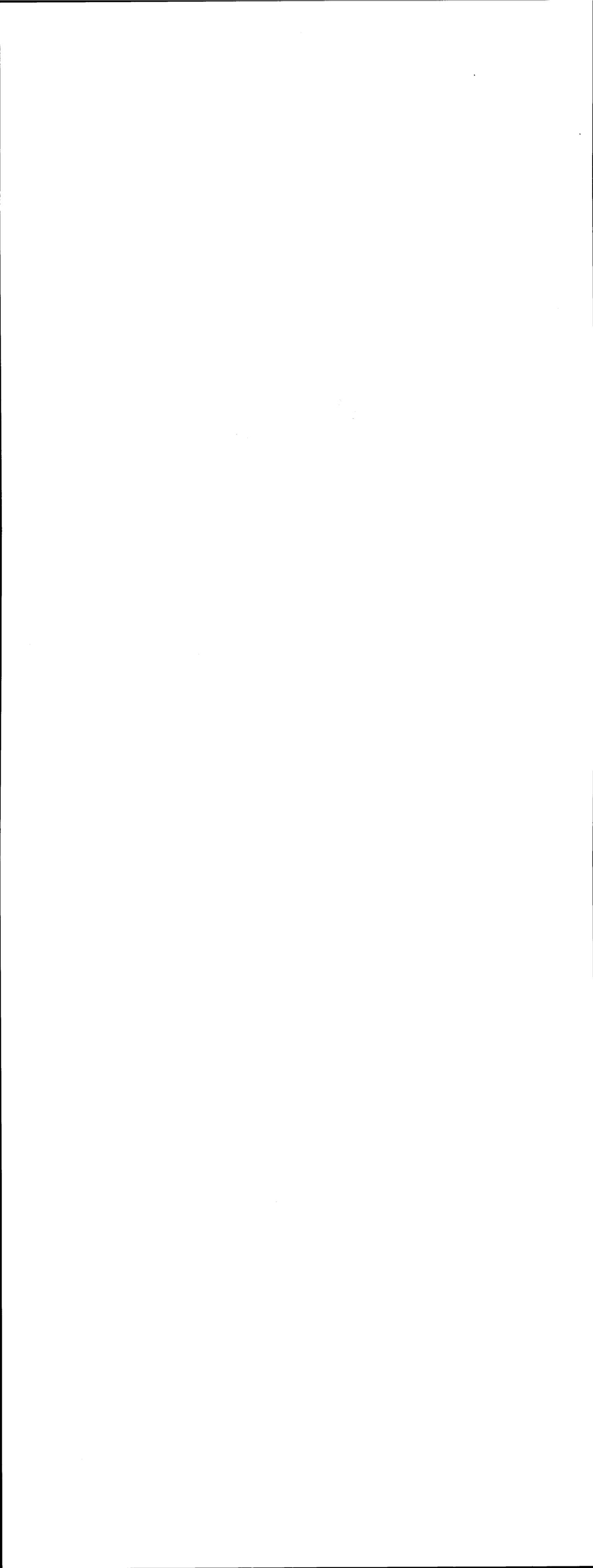
**Seite Leer /
Blank leaf**

SYNTHESE - SCHEMA (Der photochemische Weg)

RING-SYNTHESEN
 (vgl. Lit.: [29, 30, 32, 33, 35, 36, 37, 38, 52] und S. 63, 84)

ENDSTUFEN
 (vgl. Lit. [15, 16, 17, 28, 29])





Bemerkungen zum Synthese - Schema auf S. 54/55

a.) Stufenzahl

Versucht man die Anzahl Stufen ausgehend von Methyl-aethyl-ke-ton, Butadien, Glyoxylsäure und (+)-Campher (Ring C) bis zum Amid-nitril-kobaltcorrin 47 anzugeben, so muss zwischen der Anzahl der Reaktionsschritte und der Anzahl der isolierten Zwischenprodukte unterschieden werden.

Reaktionsschritte:

(Mitgezählt werden alle Reaktionen inklusive: Veresterungen mit Diazomethan (5 mal), Ketalisierung, Deketalisierung (2 mal), Komplexierung, Dekomplexierung (2 mal), Sulfidkontraktionen als je zwei Schritte (Kondensation und Kontraktion, 3 mal) und Enantiomerentrennung (1 mal))

- Synthese der Ringvorläufer A, B, C, D = 38 Reaktionsschritte
- Chromophoraufbau und Cyclisation (bis Amid-nitril-kobaltcorrin 47)
= 14 Reaktionsschritte

Total: 52

Synthesestufen:

(Nur isolierte Zwischenprodukte mitgezählt)

- Synthese der Ringvorläufer A, B, C, D = 24 Synthesestufen
- Chromophoraufbau und Cyclisation (bis und mit 47)
= 8 Synthesestufen

Total: ca. 32 "

((A → B)-Variante total: ca. 56 ")

b.) "Herkunft" der einzelnen C-Atome^{*)}

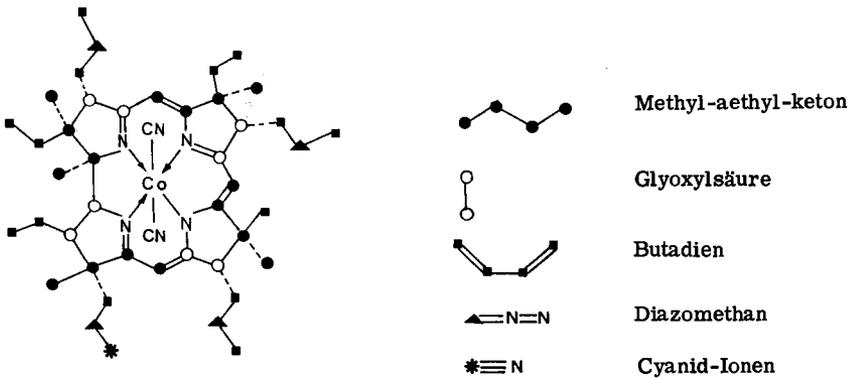
Es ist nicht uninteressant zu untersuchen an welcher Stelle der Synthese und mit Hilfe welcher Ausgangsmaterialien die einzelnen C-Atome des Amid-nitril-kobaltcorrins 47 eingeführt werden.

*) Für die Ring-C-Synthese wird hier ebenfalls der Weg via C₁₀-Dilactonsäure betrachtet. Im andern Fall (Ring C aus (+)-Campher) werden 10 C-Atome mit dem Campher-Derivat eingeführt.

**Seite Leer /
Blank leaf**

Sieht man von den, in diesem Zusammenhang unwichtigen, Methoxygruppen (alle mit Diazomethan eingeführt), der Dimethylamidgruppe (mit Dimethylamin eingeführt) und den beiden Cyanid-Liganden am Zentralatom ab, so verbleiben die 43 C-Atome des Gerüsts. Davon stammen 8 (4 x 2) aus der Glyoxylsäure, 16 (4 x 4) aus dem Methyl-äthyl-ke-ton und 14 ((4 x 4) - 1: Abbau der Essigsäureseitenkette am Ring C; - 1: Decarboxylierung nach "anomaler" Arndt-Eistert-Reaktion bei der Ring-D-Synthese) aus dem Butadien. 4 weitere C-Atome (je die zweitäussersten der vier Propionsäureseitenketten) werden mit Diazomethan eingeführt (Arndt-Eistert).

Das letzte C-Atom (= äusserstes C-Atom der Propionsäureseitenkette am Ring D) nimmt eine Sonderstellung ein. Es wird mittels Kaliumcyanid eingeführt. Der Grund, weshalb dieses C-Atom nicht auch vom Butadien (wie die äquivalenten C-Atome in den andern Propionsäureseitenketten) herrührt, liegt wiederum in der auf S. 22 erwähnten, anomal verlaufenden, Arndt-Eistert-Reaktion (Addition des umgelagerten Diazaketons an die Cyanidgruppe, vgl. [32]). Im Hinblick auf eventuelle, zukünftige Markierungsexperimente (z. B. ¹⁴C), ist die Sonderstellung dieses biologisch bedeutsamen C-Atoms (im Vitamin B₁₂ mit Nucleotidteil verknüpft) nicht uninteressant.



2. EXPERIMENTELLER TEIL

2.1. ALLGEMEINE BEMERKUNGEN

Nach Absaugen der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wurde generell die Apparatur mit Stickstoff gespült.

Spektroskopie

IR-Spektren : aufgenommen auf Perkin-Elmer Gitterspektrographen PE 125 und PE 257. Für die Aufnahmen auf dem Gerät PE 125 danke ich den Herren Dohner und Hediger. Die verwendeten Lösungsmittel (CCl_4 , CHCl_3) wurden vor Gebrauch durch basisch Alox (Woelm, Akt. I) filtriert. Bezeichnung der relativen Bandenintensitäten: vs = sehr stark, s = stark, m = mittel, w = schwach, vw = sehr schwach; sh bedeutet Schulter. Es werden i.A. nur die Banden aufgeführt, welche eindeutig interpretierbar und für die Strukturzuordnung von Bedeutung sind.

UV/VIS-Spektren : Analytische Spektren wurden auf dem Cary-Spektrophotometer, Modell 14, Routinespektren auf dem Perkin-Elmer Spektrophotometer, Modell 402, aufgenommen. (Positionsabweichungen bei Messungen auf PE 402 gegenüber Cary 14, je nach Zustand des Geräts bis zu ± 5 nm; Optische Dichten gemessen auf PE 402 generell um 5-8% niedriger als entsprechende Werte auf Cary 14)
Als Lösungsmittel wurden verwendet:
-Methanol, puriss. absolut u. acetonfrei;
Fluka AG

-Aethanol, puriss. absolut Ph. H. V. ; Fluka AG
-Benzol, puriss, p.a. kristallisierbar;
Merck AG

In runden Klammern werden experimentell bestimmte ϵ -Werte, in eckigen Klammern relative Intensitäten (bezüglich der intensivsten Bande $\equiv 1, 0$) angegeben. Es bedeutet: max = Maximum, min = Minimum, sh = Schulter

Die Hauptmaxima werden unterstrichen.

NMR-Spektren

: aufgenommen auf Varian Spektrometer HA-60, HA-100, XL-100 und Bruker Spektrometer 90 MHz (vgl. auch Fussnoten). Die chemischen Verschiebungen sind in ppm, bezogen auf Tetramethylsilan als interne Referenz angegeben. Es bedeuten s = Singlett, d = Dublett, t = Triplet und m = Multiplett. Diese Bezeichnungen beziehen sich i.A. nur auf die Signalstruktur und nicht auf die effektive Spinmultiplizität. In der Rubrik: "Anzahl Protonen, beobachtet", wird die aus dem Integral berechnete Protonenzahl aufgeführt, wobei das Integral bei einer bestimmten Signalgruppe (meist Esterprotonen) geeicht wurde (Symbol: \longleftrightarrow).

Massenspektren

: vgl. Fussnoten. Die Werte in Klammern bedeuten Prozent relativer Intensität bezüglich dem intensivsten Fragment.

Opt. Drehung

: Gemessen in 5 cm Rohr mit einem Zeiss-Präzisionspolarimeter Modell LEP A1. Lösungsmittel (CHCl_3) vor Gebrauch durch basisch Alox (Woelm Akt. I) filtriert.

CD-Spektren

: Gemessen auf Cary-Spektrometer (Modell 60);
und auf JASCO-Spektrometer (Modell J-20).

Als Lösungsmittel wurden verwendet:

-Methanol, puriss. absolut und acetonfrei:
Fluka AG

-Benzol, puriss. p.a. kristallisierbar;
Merck AG

In runden Klammern werden die $[\Delta \epsilon]$ -
Werte der Maxima, Minima und Schultern
(sh) angegeben. Die Angabe: [0] bedeutet
einen Nulldurchgang der Kurve.

Berechnung der $[\Delta \epsilon]$ -Werte nach der For-
mel:

$$[\Delta \epsilon] = \frac{\theta^\circ}{33 \cdot l \cdot m} \left[\frac{\text{Grad} \cdot \text{Liter}}{\text{Mol} \cdot \text{cm}} \right]$$

$[\Delta \epsilon]$ = Dekadischer Molarer Circulardi-
chroismus

θ° = Elliptizität in Grad (gemessener Wert)

l = Küvettenlänge in cm (= 1 cm)

m = Molarität der Lösung (Mol/l)

Schmelzpunkte

: Im offenen Röhrchen mit einer Apparatur
nach Dr. Tottoli bestimmt; die Werte sind
nicht korrigiert.

Chromatographie

Dünnschichtchromatogramme : vgl. Fussnoten

Dickschichtchromatogramme : vgl. Fussnoten

Hochdruck-flüssig-flüssig-Verteilungschromatographie (LLC):

Apparatur:

Herstellung der Phasen und Vorbereitung der Kolonne:

Die verwendete Apparatur wurde in unserem
Laboratorium von Dr. J. Schreiber entwickelt

und im Eigenbau angefertigt. Für die technischen Daten vgl. Lit:

J. Schreiber, *Chimia*, 25, 405 (1971)

Beschreibung der verwendeten Systeme im Text.

Das Lösungsmittelgemisch (Zusammensetzung vgl. Text) wurde zur Aequilibrierung über Nacht magnetisch gerührt. In einem Scheidetrichter liess man absetzen bis die Mobilphase vollständig klar war (Dauer einige Stunden) und trennte dann die Stationärphase (unterer Teil, ca. 1/4 des Gesamtvolumens) ab.

Nachdem die Stationärphase auf die Kolonne aufgezogen worden war, musste während einigen Stunden Mobilphase durchgepumpt werden (Eluieren der überflüssigen Stationärphase), bevor die Säule für die Chromatographie verwendet werden konnte.

(Für die detaillierte Beschreibung der drei verwendeten Systeme vgl.: "Rasches System": S. 180; "Langsames System": S. 182; "Ursystem" S. 204.

Kennwerte:

Retentionszeiten:

t_R : effektive Retentionszeit der Substanz in min
 t_0 : "nonsorbed time": Frontdurchlaufzeit der Mobilphase, i. A. bestimmt am Chloroformsignal

$$k' = \frac{t_R - t_0}{t_0} \quad \text{sog. "Kapazitätsfaktor"}$$

$\frac{t_R}{t_X}$: Retentionszeit bezüglich einem internen Standard X.

Bodenzahlen:

N und N_{eff} berechnet nach den Approximationen:

$$N = \left(\frac{t_R}{\sigma}\right)^2 ; \quad N_{\text{eff}} = \left(\frac{t_R - t_0}{\sigma}\right)^2$$

σ = Halbwertsbreite, gemessen in 0,6 facher Höhe des Signals

Lit: J. J. Kirkland, Modern Practice of Liquid Chromatography (Wiley-Interscience)

Qualität der meist verwendeten Lösungsmittel

Soweit im Text keine speziellen Angaben gemacht werden, sind Standardlösungsmittel der folgenden Qualität verwendet worden:

Aceton	Merck AG; zur Analyse
Aethanol	Fluka AG; absolut puriss. Ph. H. V.
Aether (=Diaethylaether)	Fluka AG; absolut über Natrium, vor Gebrauch durch basisch Alox (Woelm, Akt. I) filtriert
Benzol	Merck AG; zur Analyse, "kristallisierbar"
Chloroform	Merck AG; zur Analyse, vor Gebrauch durch basisch Alox (Woelm, Akt. I) filtriert
Essigester	destilliert über Sikkon
Hexan	destilliert über P_2O_5
Methanol	Fluka AG; puriss. p.a. absolut und acetonfrei
Methylacetat	destilliert über Sikkon
Methylenchlorid	destilliert über P_2O_5 ; vor Gebrauch durch basisch Alox (Woelm Aktivität I) filtriert

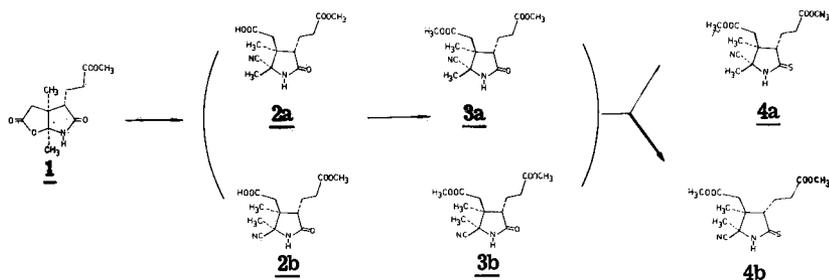
Abkürzungen

Es werden i. A. die folgenden Abkürzungen verwendet:

RV = Rotationsverdampfer	HV = Hochvakuum
RT = Raumtemperatur	DC = Dünnschichtchromatogramm
TLC = Dickschichtchromatogramm	LLC = Flüssig-Flüssig-Verteilungs- chromatographie

2.2. TOTALSYNTHESE VON DICYANO-KOBALT(III)-5,15-BIS-NOR-COBYRIN-
SAEURE-PENTAMETHYLESTER-c-DIMETHYLAMID-f-NITRIL
("Amid-nitril-kobaltcorrin") 47

2.2.1. A-Cyan-thiolactam 4a, 4b



255,3 mg (1,0 mMol) (+)-Lacton-lactam 1¹⁾ wurden in 20 ml Methanol gelöst. Man fügte 130,2 mg (2,0 mMol) Kaliumcyanid²⁾ zu, rührte bis alles vollständig gelöst war und liess dann unter Argon und Lichtschutz während 20 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Nach Entfernung von ca. dreiviertel des Lösungsmittels am RV bei RT, wurde der Rückstand mit 15 ml einer 2-M-Kaliumdihydrogenphosphatlösung³⁾ versetzt und anschliessend unter Rühren und Eiskühlung mit konzentrierter Phosphorsäure⁴⁾ auf pH 2-3 neutralisiert.

Man sättigte das Reaktionsgemisch mit Kochsalz und extrahierte die Lösung dreimal mit Essigester. Die Extrakte wurden je einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat⁵⁾ getrocknet, durch Watte filtriert und am RV bei 30-40°C Badtemperatur das Lösungsmittel entfernt. Das

- 1) (+)-Lacton-lactam 1: Smp. 136-137°C; $[\alpha]_D^{22} = +52,5^\circ$ (CHCl₃); Herstellung vgl. P. Löliger, Diss. ETH, 1968 S. 57
- 2) Kaliumcyanid: Merck AG, Darmstadt; puriss. p.a.
- 3) 2-M-Kaliumdihydrogenphosphatlösung: 27,2 g KH₂PO₄ (Merck, puriss. p.a.) gelöst in 100 ml Wasser
- 4) Phosphorsäure: Merck; puriss. p.a. ca. 85 %ig
- 5) Natriumsulfat: Merck; puriss. p.a.

farblose, oelige Epimerengemisch (Cyan-lactam-säure 2a + 2b) wurde nach kurzer Trocknung (5 Minuten/RT/0,05 Torr) direkt der Veresterung zugeführt.

Dazu wurde das Oel in 5 ml Methanol gelöst, die Lösung unter magnetischem Rühren und Eiskühlung mit 5 ml einer ca. 0,5 M-aetherischen Diazomethanlösung⁶⁾ (ca. 2,5 mMol) versetzt, das Eisbad anschliessend entfernt und noch 10 Minuten bei RT weitergerührt. Hierauf entfernte man das überschüssige Diazomethan und das Lösungsmittel am RV bei RT. Das Produkt wurde noch zweimal mit Benzol abgesogen und schliesslich über Nacht bei RT/0,01 Torr getrocknet. Man erhielt 295 mg farbloses, kristallisierendes Cyan-lactam-Epimerengemisch 3a + 3b, entsprechend 99% bezüglich (+)-Lacton-lactam 1.

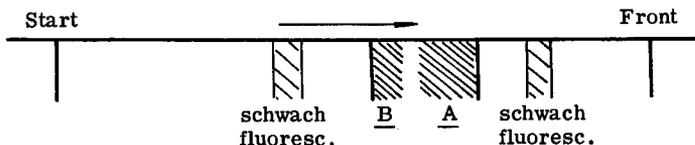
Dünnschichtchromatographisch⁷⁾ (Benzol/Essigester 1 : 2) konnte nur ein länglicher, mit Jod schwach anfärbender Fleck festgestellt werden (R_f ca. 0,3). Im IR-Spektrum fehlte die Lacton-Bande des Edukts 1 (1780 cm^{-1} , CHCl_3) vollständig. Da die Epimerentrennung auf dieser Stufe auf Grund von DC-Vorversuchen wenig aussichtsreich erschien, wurde dieses Rohprodukt direkt der Schwefelung unterworfen.

Man löste die 295 mg (0,99 mMol) kristallines, rohes Cyan-lactam-Epimerengemisch 3a + 3b in 30 ml Tetrahydrofuran⁸⁾ und versetzte mit 444 mg (2 mMol) Phosphorpentasulfid⁹⁾. Unter Argon und Lichtschutz wurde während 4 Stunden bei RT mit einem Magnetrührer intensiv gerührt, wobei die sich bildende Gallerte durch zeitweiliges Schütteln von den Wänden entfernt wurde. Man filtrierte durch Celite, wusch ausgiebig mit Methylenchlorid nach und entfernte das Lösungsmittel am RV bei RT. Den gelblichen oeligen Rückstand trocknete man 10 Minuten bei RT/0,01 Torr. Zur Entfernung der Phosphorverbindungen wurde dieses Rohprodukt mit wenig Methylenchlorid auf drei Dickschichtplatten¹⁰⁾ aufgetragen und mit Benzol/Essigester 3:1 dreimal entwickelt. Anfänglich mitlaufende, braun-schwarze Zonen blieben schliesslich in der untern Hälfte der Platte zurück, sodass das Cyan-thiolactam-Gemisch (breite Zone; zeigt unter der UV-Lampe bei 366 nm blaue Fluoreszenz) vollständig abgetrennt werden konnte. Man eluierte mit Methylacetat, entfernte das Lösungsmittel am RV bei 30-40°C Badtemperatur und trocknete den Rückstand über Nacht bei RT/0,01 Torr, wobei das farblose Oel teilweise kristallisierte. Es wurden 291,4 mg (92,0% bezüglich (+)-Lacton-lactam 1) A-Cyan-thiolactam-Epimerengemisch 4a + 4b erhalten, welches im Dünnschichtchromatogramm⁷⁾ (Benzol/Essigester 3:2) einen langge-

-
- 6) Diazomethanlösung: hergestellt nach Org. Syntheses, Coll. Vol. IV, 250 (1967)
 - 7) DC-Fertigplatten; Merck; Kieselgel 60 F₂₅₄
 - 8) Tetrahydrofuran: Fluka purum, über KOH gelagert, dann unter Argon über LiAlH_4 destilliert. Unmittelbar vor Gebrauch nochmals gleich destilliert.
 - 9) Phosphorpentasulfid: Fluka purum; sublimiert bei 250°C/0,01 Torr. Die grossen hellgelben Kristalle wurden im Achatmörser fein pulverisiert, und unter Argon und vor Feuchtigkeit geschützt aufbewahrt.
 - 10) Dickschichtplatten: 20 x 20 cm, Schichtdicke ca. 1,2 mm; Kieselgel Merck, PF₂₅₄₊₃₆₆

zogenen Doppelfleck zeigte. Im NMR-Spektrum (CDCl_3) ergibt sich aus dem Intensitätsvergleich der beiden Singlette bei 1,02 resp. 1,30 ppm ein Isomerenverhältnis $4a : 4b = 78 : 22$ ¹¹).

Zur Trennung des Epimerengemischs wurde nochmals auf drei Dickschichtplatten¹⁰) (Benzol/Essigester 3:1, zweimal entwickelt) chromatographiert, wobei sich unter der UV-Lampe (366 nm) folgendes Bild zeigte:



Die beiden Hauptzonen A und B wurden separat mit Methylacetat eluiert, das Lösungsmittel am RV bei 30-40°C Badtemperatur entfernt und die Rückstände bei RT/0,01 Torr über Nacht getrocknet. Aus der Zone A erhielt man 225,9 mg schwach gelbliches A-Cyan-thiolactam 4a¹¹) welches aus Aether-Hexan kristallisiert wurde. Es resultierten 160,1 mg farblose, quadratische Kristalle vom Smp. 76-78°C (51,2% bezügl. (+)-Lacton-lactam 1). Dieses Material war dünnschichtchromatographisch⁷) (Benzol/Essigester 3:2) einheitlich und zeigte ein mit dem Analysenmaterial übereinstimmendes IR-Spektrum. Die optische Drehung betrug $[\alpha]_D^{22} = -26,4^\circ$ (CHCl_3). Aus der Mutterlauge konnten weitere 17,1 mg (5,5% bezügl. 1) A-Cyan-thiolactam 4a vom Smp. 73-76°C kristallisiert werden. Dieses Material war nach Dünnschichtchromatogramm schwach verunreinigt durch das Epimere 4b. Der Mutterlaugeurückstand (45 mg) wurde zusammen mit dem Material eines spätern Ansatzes erneut der Epimerentrennung unterworfen.

Aus der Zone B erhielt man 43,6 mg A-Cyan-thiolactam 4b¹²), welches aus Methylacetat/Hexan umkristallisiert wurde. Man erhielt 29,0 mg farblose, nadelige Kristalle vom Smp. 136-137°C (9,3% bezügl. 1), welche ein mit dem Analysenspektrum übereinstimmendes IR-Spektrum aufwiesen. Die optische Drehung betrug $[\alpha]_D^{22} = -8,4^\circ$ (CHCl_3). Das zweite Kristallisat (3,2 mg = 1% bezügl. 1), mit Smp. 128-131°C, zeigte im Dünnschichtchromatogramm⁷) (Benzol/Essigester 3:2) einen schwachen Nebenfleck an der Stelle des andern Epimeren. Der Mutterlaugeurückstand (8,5 mg) wurde in einem nächsten Ansatz wieder der Epimerentrennung zugeführt.

Die Gesamtausbeute betrug somit

- 177,2 mg A-Cyan-thiolactam 4a vom Smp. 73-78°C
(= 56,7% bezügl. 1)
- 32,2 mg A-Cyan-thiolactam 4b vom Smp. 128-137°C
(= 10,3% bezügl. 1)

11) Zur Zuordnung der Epimeren vgl. Diskussion der Spektren, S. 72.

12) Epimerenverhältnis nach Chromatographie somit: $4a : 4b = 84 : 16$.

In grössern Nachschubansätzen (bis zu 3 g (-)-Lacton-lactam 1) betrug die Ausbeute 56-59% für 4a resp. 10-11% für 4b. Die Epimerentrennung wurde dabei an einer Stufensäule (Kieselgel¹³); Benzol/Essigester 3:1) vorgenommen und nur die Mischfraktionen wurden auf Dickschichtplatten getrennt.

Zur Charakterisierung wurde eine Probe des oben beschriebenen 1. Kristallisates des A-Cyan-thiolactams 4a noch zweimal aus Aether-Hexan umkristallisiert und anschliessend bei RT/0,01 Torr über Nacht getrocknet.

Das Epimere 4b wurde noch zweimal aus Methylacetat/Hexan umkristallisiert und gelangte nach Trocknung über Nacht bei RT/0,01 Torr zur Analyse.

A-Cyan-thiolactam 4a

$C_{14}H_{20}N_2O_4S$ (MG 312) ber. C 53,84 H 6,45 N 8,97 S 10,27 %
gef. C 53,62 H 6,44 N 8,87 S 10,42 %

Smp. 77,5-78°C

$[\alpha]_D^{22}$ -28° (c = 7,60 mg/1 ml Chloroform)

$[\alpha]^{22}$ -24,4°(546 nm), + 88,5°(436 nm), +370°(405 nm)

UV (CH₃OH) $\lambda_{max.}$ = 270 nm (15 000)
Cary 14

IR (CHCl₃) Banden u. a. bei: 3395^W, 3150^W(breit), 2230 (sehr schwach), 1735^S, 1465^S cm⁻¹ (vgl. Abb. 1)

^1H-NMR (H-100) (CDCl ₃)	δ ppm	Signal- struktur	Anzahl Protonen (theoretisch)	Anzahl Protonen (beobachtet)
	1,03	s	3	3,4
	1,80	s	3	6,0
	1,62-2,20	m	2	
	2,64-3,20	m	5	5,1
	3,74	s	3	6,0
	3,77	s	3	
	8,45	s, breit	1	ca. 1

(vgl. Abb. 3) (leider nicht integriert)

13) Kieselgel: Merck, Kieselgel 60. Korngrösse 0,063-0,200 mm.

¹³C-NMR ¹⁴⁾

(22, 62 MHz)
(CDCl₃)

δ ppm	Multiplizität im "Off-Resonanz-Spektrum"
13,4	q
20,3	q
21,9	t
32,7	t
40,9	t
50,5	s
51,8	q
52,0	q
59,5	d
64,5	s
118,3	s
170,8	s
174,0	s
207,2	s

MS ¹⁵⁾
(> 5%)

Spektrum bei Zuführungstemperatur 85°C.
m/e: 313(1), 312(M⁺, 5)

Fragmente u.a. bei: 286(13), 285(M⁺-HCN, 80), 254(M⁺-HCN, -OCH₃, 39), 235(7), 226(13), 213(9), 212(M⁺-HCN, -CH₂COOCH₃, 66), 199(11), 184(9), 181(9), 180(64), 166(7), 154(7), 153(16), 152(54), 151(6), 150(9), 149(6), 139(8), 138(12), 127(11), 126(M⁺-CN, -CH₂COOCH₃, -CH₂CH₂COOCH₃, 100), 125(7), 111(8), 97(11), 95(7), 94(5), 93(6), 91(8), 85(10), 84(7), 83(10), 82(5), 81(8), 79(8), 77(10), 74(8), 73(8), 71(15), 70(5), 69(14), 68(5), 67(11), 65(7), 60(8), 59(17), 57(23), 56(9), 55(25), 53(8), 45(12), 43(28), 42(11), 41(29), 39(9), 32(9), 31(10), 28(15), 27(25).

DC ⁷⁾

R_f ca. 0,42 (Benzol/Essigester 3:2)

A-Cyan-thiolactam 4b

C₁₄H₂₀N₂O₄S

(MG 312)

ber.	C 53,84	H 6,45	N 8,97	S 10,26	%
gef.	C 53,85	H 6,48	N 8,67	S 10,14	%

Smp.

137-138°C

- 14) HFX-90/Bruker-Spectrospin; Computereinheit: B-SC-FFT-12.
ppm-Werte relativ zu TMS. Ich danke Herrn Dr. Pretsch für die Aufnahme und Interpretation dieses Spektrums.
- 15) Hitachi RMU/6D, doppelte Fokussierung. Ich danke Herrn PD Dr. J. Seibl für die Aufnahme dieses Spektrums.

[α]²²_D -9,2° (c = 9,75 mg/1 ml Chloroform)
 [α]²² -8,8° (546 nm), + 16° (436 nm), + 120° (405 nm)

UV (CH₃OH)
 Cary 14 λ_{max} = 271 nm (14 800)

IR (CHCl₃) Banden u. a. bei: 3390^W, 3120^W(breit), 2240 (sehr schwach), 1735^S, 1475^S cm⁻¹ (vgl. Abb. 2)

¹H-NMR

	δ ppm	Art des Signals	Anzahl Protonen (beobachtet)	Integral in mm
(H-100)	1,32	s	3	3,0
(CDCl ₃)	1,78	s	3	3,2
	1,62-2,22	m	2	2,2
	2,50-3,00	m	5	5,2
	3,72	s	3	6,0
	3,76	s	3	
	8,62	s, breit	1	1,0

(vgl. Abb. 4)

¹³C-Fourier-Transform-Spektrum¹⁴⁾

δ ppm	Multiplizität im "Off-Resonanz-Spektrum"
(22,62 MHz)	
(CDCl ₃)	
18,1	q
21,6	q
22,1	t
32,4	t
38,8	t
49,0	s
51,7	q
51,9	q
56,0	d
64,5	s
118,2	s
170,5	s
174,0	s
205,8	s

MS¹⁵⁾
 (> 5%)

Spektrum bei Zuführungstemperatur 97°C.
 m/e: 313(1,8), 312(M⁺, 7)

Fragmente u. a. bei: 287(7), 286(14), 285(M⁺-HCN, 85), 256(8), 255(6), 254(M⁺-HCN, -OCH₃, 40), 253(5), 239(6), 238(9), 226(16), 222(6), 213(10), 212(M⁺-HCN, -CH₂COO-CH₃, 69), 211(7), 210(6), 199(10), 196(6), 194(6), 184(9), 181(11), 180(66), 179(8), 178(6), 166(8), 164(11), 154(6), 153(19), 152(57), 151(6), 150(9), 149(8), 140(5), 139(8), 138(13), 137(6), 136(8), 129(5), 128(6), 127(10), 126(M⁺-CN, -CH₂COOCH₃, -CH₂CH₂COOCH₃, 100), 125(8), 124(6), 111(10), 110(7), 109(6), 97(13), 95(8), 93(8), 91(9), 85(12), 84(9), 83(15), 82(7), 81(12), 79(9), 77(9),

73(12), 71(17), 70(8), 69(24), 68(7), 67(13), 65(7),
60(13), 59(13), 57(27), 56(9), 55(34), 54(8), 45(9),
44(5), 43(36), 42(11), 41(36), 40(5), 39(9), 29(14),
28(24), 27(41).

DC⁷⁾

R_f. ca. 0,36 (Benzol/Essigester 3:2)

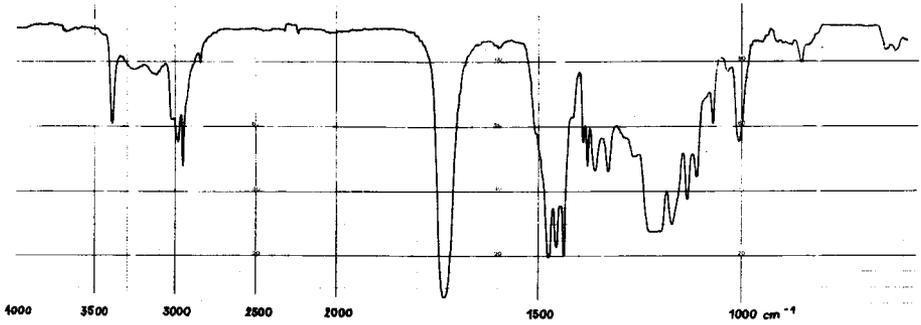


Abb. 1

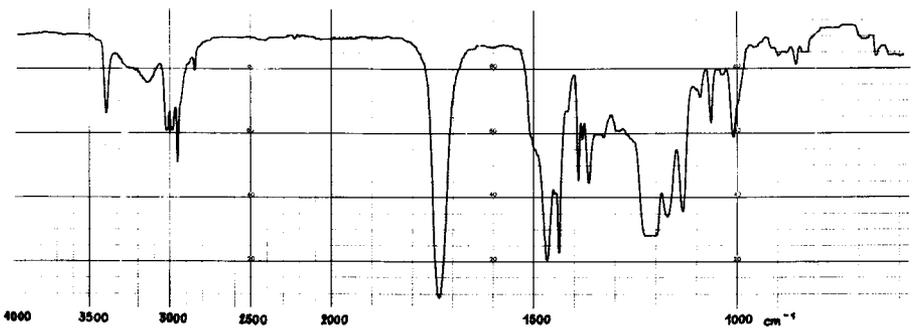


Abb. 2

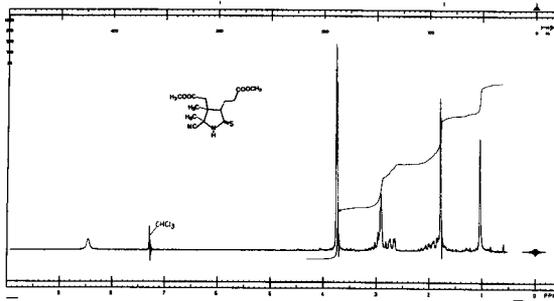


Abb. 3

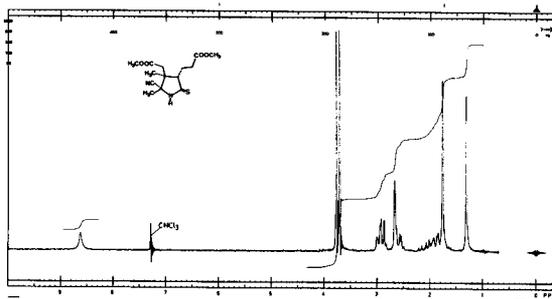


Abb. 4

Diskussion der spektroskopischen Daten

- IR-Spektren
- Intensive Thiolactam-Bande bei 1465 resp. 1475 cm^{-1} , zusammen mit scharfer N-H-Bande bei 3395 cm^{-1} .
 - die $\text{C}=\text{N}$ -Streckschwingung bei 2230 cm^{-1} ist äusserst schwach und kann nur bei Aufnahme des Spektrums in konzentrierter Lösung ($> 4\%$) beobachtet werden.
 - die Spektren der beiden Epimeren unterscheiden sich deutlich im Bereich zwischen 1300 und 1500 cm^{-1} (andere Intensitätsverhältnisse und z. T. leichte Verschiebung der Bandenpositionen, vgl. Abb. 1 und 2).

NMR-Spektren

Protonenresonanz Die beiden Epimeren unterscheiden sich hier vorallem in der Lage der Signale für die beiden angulären Methylgruppen:

	<u>4a</u>	<u>4b</u>
Methyl an C-2:	1,03	1,32
Methyl an C-1:	1,80	1,78

¹³C-Resonanz:

Auf Grund der chemischen Verschiebung und auf Grund der Signalstruktur im Off-Resonanz-Spektrum wurde eine tentative Zuordnung der einzelnen Signale wie folgt vorgenommen¹⁴⁾:

<u>4a</u>	<u>4b</u>		<u>4a</u>	<u>4b</u>
δ	δ		δ	δ
ppm	ppm		ppm	ppm
51,8	51,7		52,0	51,9
170,8	170,5		174,0	174,0
<u>40,9</u>	<u>38,8</u>		32,7	32,4
<u>13,4</u>	<u>18,1</u>		21,9	22,1
64,5	64,5		59,5	56,0
20,3	21,6			
50,5	49,0		207,2	205,8
118,3	118,2			

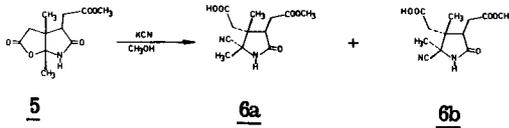
Signalstruktur	δ ppm	<u>REFERENZVERBINDUNG</u> ¹⁶⁾	δ ppm	Signalstruktur
q	22,0			
q	22,8			
s	66,6		56,7	t
q	19,7		305,1	s
s	44,9			
s	118,3			

16) Herstellung und Charakterisierung vgl. P. Wehrli, Diss. ETH 1967, S. 105

Konfigurationszuordnung der Epimeren (4a, 4b)

Die Zuordnung stützt sich auf folgendes Argument:

In einer von R. Wiederkehr¹⁷⁾ durchgeführten analogen Reaktion:



Isomerenverhältnis: $\text{6a} : \text{6b} = 92 : 8$

bildet sich ebenfalls bevorzugt das Epimere 6a mit der Nitrilgruppe cis zur Essigsäureseitenkette in α -Position resp. trans zur Seitenkette in β -Position. Die Zuordnung der Epimeren 6a und 6b ist auf Grund der Folgereaktion gesichert¹⁷⁾.

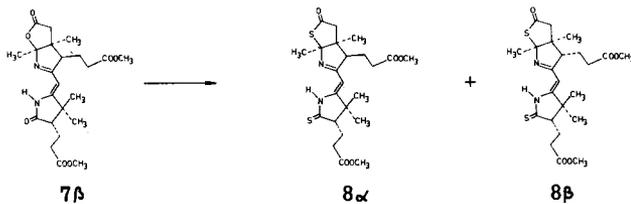
Im Protonenresonanz-Spektrum der Epimerenpaare 4a/b und 6a/b beobachtet man eine analoge chemische Verschiebung der Singlette für die angulären Methylgruppen an C-2:

	<u>6</u>	<u>4</u>	
Epimer <u>a</u> :	1,17	1,03	ppm
" <u>b</u> :	<u>1,40</u>	<u>1,32</u>	"
	: 0,33	: 0,29	"

17) Vgl. R. Wiederkehr, Diss. ETH 1968, S. 114

2.2.2. BC-Thiolacton-thiolactam $8\alpha/\beta$

2.2.2.1. Xylol/Picolin-Verfahren



Dieser Versuch wurde von R. Steiner ausgeführt.

356 mg (1,6 mMol; 1,8 Moläquivalent) Phosphorpentasulfid⁹⁾ wurden in einem 250 ml-Rundkolben unter Argon und leichtem Erwärmen in 100 ml Schwefelkohlenstoff¹⁸⁾ gelöst. Man kühlte die Lösung ab und entfernte das Lösungsmittel am RV bei 20-30°C. Das Phosphorpentasulfid schlug sich dabei als feiner, fast farbloser Film auf der Kolbenwand nieder. Der Rückstand wurde zusammen mit einem Magnetrührer bei RT/0,01 Torr während 20 Minuten getrocknet.

In der Zwischenzeit löste man 400 mg (0,89 mMol) BC-Lacton-lactam¹⁹⁾ in 110 ml einer Mischung von Xylol²⁰⁾/γ-Picolin²¹⁾ (95:5) unter Erwärmen auf ca. 50°C. Man kühlte ab auf Raumtemperatur und transferierte diese Lösung in den Kolben mit dem Phosphorpentasulfid, wobei mit 50 ml Xylol²⁰⁾/γ-Picolin²¹⁾ (95:5)-Gemisch nachgespült wurde. Unter intensivem Rühren, Argonatmosphäre und Lichtschutz wurde die hellgelbe Lösung während 10 Stunden in einem Ölbad mit Badtemperatur 130°C ($\pm 3^\circ\text{C}$) erhitzt²²⁾. Man kühlte die Lösung auf

18) Schwefelkohlenstoff: Merck, puriss. p.a.

19) BC-Lacton-lactam 7: Smp: 135-136°C, Herstellung vgl. P. Löliger, Diss. ETH, 1968, S. 96; P. Schneider, Diss. ETH 1972 S. 50. Es handelt sich beim eingesetzten Material um das C-8-β-Epimere.

20) Xylol: Fluka, Isomerenmischung, destilliert über Natriumhydrid, Sdp. 137-143°C

21) γ-Picolin: Fluka; 98% nach GC, direkt verwendet.

22) Der Reaktionsablauf wird am zweckmässigsten UV-spektroskopisch verfolgt: Edukt $\lambda(\text{max}/\text{CH}_3\text{OH})$: 291; H^+ 333 nm.

Produkt $\lambda(\text{max}/\text{CH}_3\text{OH})$: 340; H^+ 372 nm.

Nach 4 Stunden waren die beiden Banden bei 333 nm resp. 372 nm etwa gleich intensiv. Nach 8 Stunden konnte bei 333 nm nur noch eine schwache Schulter festgestellt werden. Vgl. auch Diskussion der Reaktionsbedingungen.

RT ab, transferierte in einen Scheidetrichter und wusch mit ca. 50 ml Benzol nach. Die Phosphorverbindungen blieben dabei in Form eines gelbbraunen Harzes an der Gefässwand kleben. Es wurde 3 mal mit gesättigter Kochsalzlösung extrahiert, die Wasserphasen je 1 mal mit Benzol gewaschen, die vereinigten organischen Phasen durch Watte filtriert und das Lösungsmittel am RV bei 50°C Badtemperatur entfernt. Nach Trocknung bei RT/0,01 Torr wurde der gelbe, oelige Rückstand in ca. 30 ml Aether aufgenommen, wobei nur wenig ungelöstes Harz zurückblieb. Man setzte ca. 50 mg Aktivkohle zu, rührte die Suspension während 10 Minuten, filtrierte anschliessend durch Celite und engte das klare, hellgelbe Filtrat am RV bei RT auf ca. 2 ml ein²³⁾. Durch Zugabe von Hexan konnte das BC-Thiolacton-thiolactam-Diastereomerenmisch 8 α/β direkt kristallisiert werden²⁵⁾. Man isolierte 210 mg (48,8% bez. 7 β) eines 1. Kristallisates (hellgelbe Quader) vom Smp. 121-123°C, welches im DC (Aceton/Hexan 1:1) einheitlich war. Dieses Produkt zeigte folgendes NMR-Spektrum (H-60; CDCl₃):

δ ppm	Signal- struktur	Anzahl Protonen (theoretisch)	Anzahl Protonen (beobachtet)	Zuordnung ²⁶⁾
1,12	s }	3	ca. 1,6	CH ₃ an C-7 (8 α)
1,34	s }		ca. 1,4	CH ₃ an C-7 (8 β)
1,20	s	3	2,9	α -CH ₃ an C-12 (8 α + 8 β)
1,36	s	3	3,0	β -CH ₃ an C-12 (8 α + 8 β)
1,60	s }	3	ca. 1,8	CH ₃ an C-6 (8 β)
1,84	s }		ca. 1,8	CH ₃ an C-6 (8 α)
1,8-2,9	m	12	11,6	Methylen- u. Methinprotonen
3,69	s	3	6,0	Methylester
3,75	s			
5,08	s }	1	ca. 0,5	H an C-10 (8 β)
5,11	s }		ca. 0,5	H an C-10 (8 α)

(Signal des N-H-Protons (ca. 12,1 ppm) nicht aufgenommen)

- 23) Im DC²⁴⁾ (Aceton/Hexan 1:1) zeigte das Filtrat einen kleinen Fleck am Start, einen Hauptfleck (R_f. 0,47) sowie zwei sehr schwache Flecken oberhalb und unterhalb des Hauptflecks
- 24) DC-Alufolien, Merck; Neutral-Alox, F 254 Typ E.
- 25) Bei einigen Ansätzen war der Anteil an oeligen Nebenprodukten grösser, so dass trotz Aktivkohlefiltration das gesamte Material vor der Kristallisation chromatographiert werden musste.
- 26) Die Zuordnung der Methylgruppen am C-12 (Ring C) erfolgte in Anlehnung an frühere Resultate mit einem Ring-C-Succinimid-Derivat. Es gelang dabei eine der Methylgruppen spezifisch zu deutieren und anschliessend NMR-spektroskopisch zu identifizieren. Vgl. P. Dubs, Diss. ETH S. 90.

Im Vergleich zu den Spektren der angereicherten Epimeren (vgl. unten können keine Fremdsignale beobachtet werden. Es darf deshalb angenommen werden, dass das reine C-8-Epimerengemisch vorliegt ($8\alpha : 8\beta$ ca. 1:1; vgl. Signalintensität der Singlette bei 1,60 resp. 1,84 und bei 5,08 resp. 5,11 ppm).

Der Mutterlaugenrückstand (270 mg) wurde in wenig Benzol gelöst und auf vier Dickschichtplatten²⁷⁾ aufgetragen. Man entwickelte 1 mal mit Aceton/Hexan 1:2. Die hellgelbe Zone (R_f 0,42-0,44) wurde ausgekratzt und mit Methylacetat eluiert. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer bei 30-40°C Badtemperatur wurde erneut aus Aether-Hexan kristallisiert, wobei man 124 mg (28,9% bezüglich 7β) eines 2. Kristallisates (hellgelbe, feine Nadeln) vom Smp. 104-106°C erhielt. Aus dem NMR-Spektrum ermittelte man ein C-8-Epimerenverhältnis $8\alpha : 8\beta \approx 2:1$. Aus der Mutterlauge konnten 27 mg (6,3% bezüglich 7) eines 3. Kristallisates vom Smp. 99-100,5°C gewonnen werden. Sowohl das zweite wie auch das dritte Kristallisat zeigte im DC²⁴⁾ (Aceton/Hexan 1:1) keine Nebenprodukte. Die drei Kristallisate waren dünnschichtchromatographisch nicht unterscheidbar und wiesen sehr ähnliche IR-Spektren auf. Insbesondere war die Lactonbande des Edukts ($7\beta : 1775 \text{ cm}^{-1}$) in allen Spektren vollständig verschwunden.

Die Gesamtausbeute an kristallinem BC-Thiolacton-thiolactam $8\alpha/\beta$ betrug somit 361 mg (= 84,0% bezüglich eingesetztem BC-Lacton-lactam 7β). Die Ausbeuten in analogen Nachschubansätzen lag zwischen 76 und 81 %.

Diskussion der Reaktionsbedingungen

Die hier beschriebenen Reaktionsbedingungen sind im wesentlichen dieselben, wie sie von N. Hashimoto für die Schwefelung eines tetracyclischen ADCB-Zwischenprodukts entwickelt wurden²⁸⁾. Der Ueberschuss an Phosphor-pentasulfid musste allerdings stark reduziert werden. Er hängt ab von der Aktivität des verwendeten Phosphor-pentasulfids. Es wurde jeweils eine grössere Menge Phosphor-pentasulfid sublimiert und hernach das optimale Verhältnis P_2S_5 : BC-Lacton-lactam 7 , sowie die günstigste Reaktionszeit in zwei bis drei Vorversuchen bestimmt, bevor eine Serie von Nachschubansätzen mit dem gleichen Material durchgeführt wurde. Zu wenig Phosphor-pentasulfid führte zu sehr langen Reaktionszeiten und unvollständiger Reaktion. Mit einem grossen Ueberschuss an Phosphor-pentasulfid verlief die Reaktion zwar sehr rasch (1-2 Stunden), es bildeten sich aber oelige Nebenprodukte, die die Kristallisation des BC-Thio-lacton-thiolactams $8\alpha/\beta$ erschwerten und damit zu wesentlichen Ausbeuteeinbußen führten. Das Verhältnis von BC-Lacton-lactam zu Phosphor-pentasulfid variierte zwischen 1 : 1,6 und 1 : 2,6. Die optimalen Reaktionszeiten lagen zwischen 6 und 10 Stunden.

27) Dickschichtplatten: 20 x 20 cm, Schichtdicke 1,2 mm, Aluminiumoxid neutral, Merck, PF 254 Typ E; 15 h bei 120°C aktiviert, 4-6 Stunden vor Gebrauch aus dem Ofen genommen. Wurden die Platten direkt aus dem Ofen verwendet so ergaben sich beim Chromatographieren Substanzverluste.

28) Vgl. P. Schneider, Diss. ETH 1972, S. 73.

Versuche zur Reindarstellung der BC-Thiolacton-thiolactam-C-8-Epimeren

8 α resp. 8 β

Gemäss NMR-Spektrum bestand das 1. Kristallisat (A, 210 mg, Smp. 121-123°C) des vorangehend beschriebenen Ansatzes aus einem ca. 1:1 Gemisch der beiden Epimeren an C-8. Das Spektrum des 2. Kristallisats (B, 124 mg, Smp. 104-106°C) zeigte eine deutliche Anreicherung des C-8- α -Epimeren (Verhältnis C-8- α : C-8- β ca. 2:1). Mit diesem Kristallisat B wurde deshalb versucht, durch weitere Umkristallisation das reine C-8- α -Epimere zu gewinnen. Dabei ging man wie folgt vor:

B wurde viermal aus Aether-Hexan umkristallisiert²⁹⁾. Der Schmelzpunkt stieg dabei auf 107-109°C. Dieses Material (C) zeigte im NMR-Spektrum nur ein geringfügig verbessertes Epimerenverhältnis C-8- α : C-8- β \approx 2,5:1). C wurde deshalb nochmals aus Aether-Hexan kristallisiert und die dabei erhaltenen zwei Kristallformen (Nadeln, Smp. 107-109°C (D) und Quader, Smp. 118-119°C (E)) makroskopisch getrennt.

E (Quader) wurde noch dreimal aus Aether-Hexan umkristallisiert, wobei der Schmelzpunkt auf 130-131°C anstieg (F, 24 mg). Das NMR-Spektrum zeigte hier eine schwache Anreicherung des C-8- β -Epimeren (Verhältnis C-8- α : C-8- β 1:1,5)³⁰⁾.

D (Nadeln) wurde noch viermal aus Aether-Hexan umkristallisiert. Es resultierten schliesslich 17 mg hellgelbe Nadeln (G) vom Smp. 111-113°C. Diese zeigten im NMR-Spektrum nur noch ca. 10% des C-8- β Epimeren. Nach Trocknung über Nacht bei RT/0,01 Torr wurden von diesem Material folgende analytische Daten ermittelt:

BC-Thiolacton-thiolactam 8 α (+ ca. 10% 8 β)

$C_{25}H_{32}N_2O_5S_2$ (MG 480)	ber.	C 57,49	H 6,72	N 5,83	S 13,35 %
	gef.	C 57,56	H 6,73	N 5,72	S 13,57 %

Smp. 111-113°C

$[\alpha]_D^{22}$ +607° (c = 0,765 mg/1 ml Chloroform)

$[\alpha]^{22}$ +649° (578 nm), + 798° (546 nm)

UV (C₂H₅OH) $\lambda_{max.}$ = 410(1 600), 340(24 000), 249(14 700) nm
(vgl. Abb. 5)

Cary 14 nach Zugabe von 1 Tropfen konz. Salzsäure³¹⁾ pro 3 ml Lösung:

- 29) Das kristalline BC-Thiolacton-thiolactam 8 α / β löst sich nur noch schlecht in Aether. Man löste deshalb die Kristallisate jeweils zuerst in Methylenchlorid, entfernte das Methylenchlorid am RV bei 40-50°C Badtemperatur und löste das zurückbleibende Öl dann in Aether.
- 30) Eine weitergehende Anreicherung des C-8- β -Epimeren erreichte B. Golding. Vgl. S. 82.
- 31) Salzsäure: Merck, 37%ig, puriss. p.a.

$\lambda_{\max} = 372(34\ 200), 254(11\ 900)\ \text{nm}$

IR (CHCl_3)

Banden u.a. bei: 3200^{W} (breit; N-H), 1730^{S} (COOCH_3), 1700 (Thiolacton-Carbonyl), $1645^{\text{S}}/1550^{\text{M}}$ (Chromophor), 1440^{S} (breit; Thiolactam-Carbonyl) cm^{-1} (vgl. Abb. 6)

NMR (CDCl_3)
(HA-100)

δ ppm	Signal- struktur	Anzahl Protonen (theoretisch)	Anzahl Protonen (beobachtet)
1, 12	s	3	2, 5
[1, 21	s	3	2, 7
1, 34*)	s		0, 3
1, 36	s	3	2, 8
[1, 58*)	s		0, 3
[1, 85	s	3 }	15, 0
1, 76-2, 99	m	12 }	
3, 69	s	3 }	6, 0
3, 74	s	3 }	
5, 08*)	s		1, 0
5, 12	s	1 }	
12, 10**)	s (breit)	1	1, 0

*) Signale des C-8- β -Epimeren; Verhältnis C-8- α : C-8- $\beta \approx 1:9$

***) Die Position dieses Signals wurde aus dem Spektrum einer andern Probe entnommen.
(vgl. Abb. 8)

MS¹⁵⁾
($> 5\%$)

190°C , 70 eV, direct inlet

m/e: 483(3, 6), 482(16), 481(30), 480(M^+ , 100)

Fragmente u.a. bei: 466(5), 465($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 10), 464(6), 450(11), 449($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$, 33), 447(13), 421(6), 420(14), 419($\text{M}^+ - \text{S} = \text{C} = \text{O}$, -H, 30), 407(22), 406(32), 405($\text{M}^+ - \text{SOCCH}_2$, -H, 91), 394(18), 393(10), 389(13), 347(10), 334(19), 333(65), 331(14), 319(22), 317(10), 301(10), 255(10), 149(18).
(vgl. Abb. 7)

DC²⁴⁾

R_f. ca. 0,47 (Aceton/Hexan 1:1)

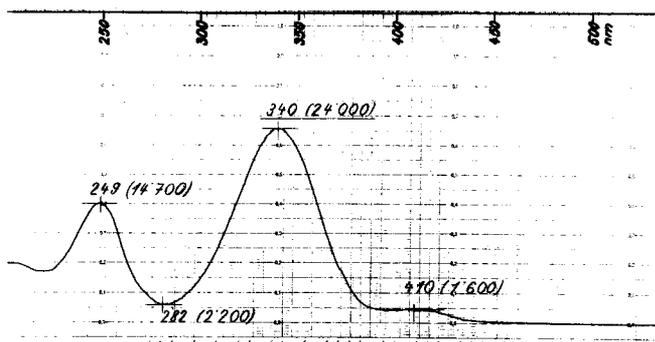


Abb. 5

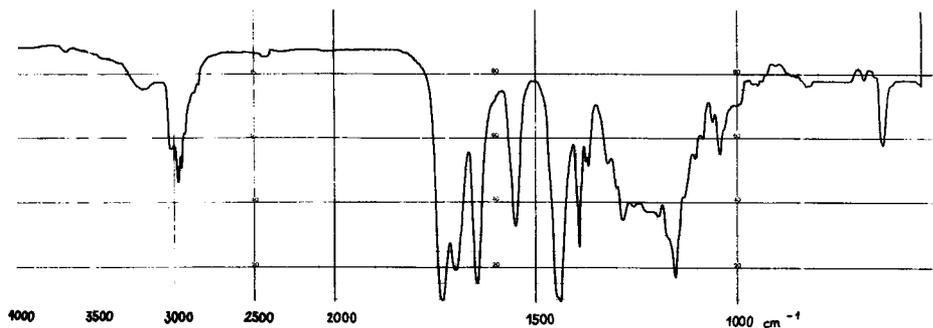


Abb. 6

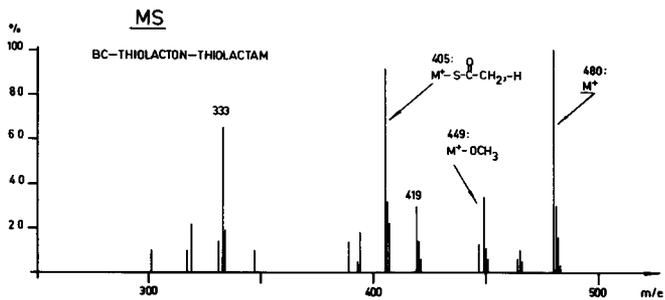


Abb. 7

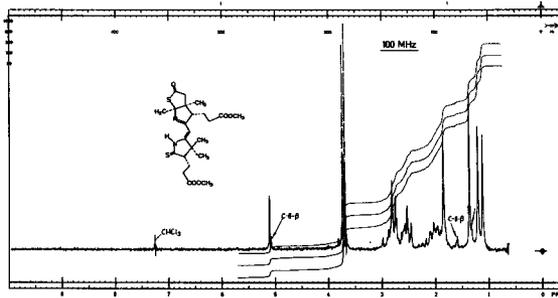


Abb. 8

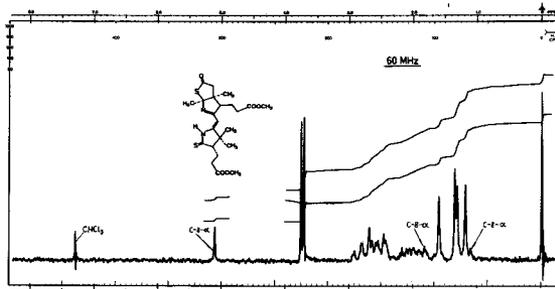


Abb. 9

Diskussion der spektroskopischen Daten

<u>UV:</u>	BC-Lacton- lactam [35]	BC-Lacton- thiolactam ³²⁾	BC-Thiolacton- thiolactam
	<u>7β</u>	<u>9β</u>	<u>8α</u>
	--	247 nm (14 300)	249 nm (14 700)
	<u>291 nm(17 300)</u>	<u>338 nm (23 500)</u>	<u>340 nm (24 000)</u>
	346 nm(1 800)	402 nm (1 900)	410 nm (1 600)

32) P. Schneider, Diss. ETH 1972, S. 56. Das UV-Spektrum von 9β ist in der Diss. von P. Schneider irrtümlicherweise unvollständig angegeben.

NMR:

Vergleich der chemischen Verschiebung der Methylgruppensinglette:

	[35]	[35]	[34]	[30]		
	7 α	7 β	9 α	9 β	8 α	8 β
Methyl an C-7:	1,22	1,29	1,22	1,29	1,12	1,34 ppm
Methyl an C-6:	1,57	1,46	1,59	1,47	1,85	1,58 "

Wie bei der Konfigurationszuordnung der C-8-Epimeren BC-Lacton-thiolactame $9\alpha/9\beta$ [34], kann angenommen werden, dass auch im vorliegenden Fall der Thiolacton-thiolactame $8\alpha/8\beta$ der Konfigurationswechsel C-8- $\alpha \rightarrow$ C-8- β im NMR-Spektrum die analoge Verschiebung der Singlettsignale der Methylgruppen an C-6 und an C-7 erzeugt, wie er vom BC-Lacton-lactam-Epimerenpaar $7\alpha/7\beta$ bekannt ist (vgl. obige Tabelle). Dort ist die Konfiguration an C-8 durch Ozonolyse und Identifikation der Bruchstücke gesichert³³⁾.

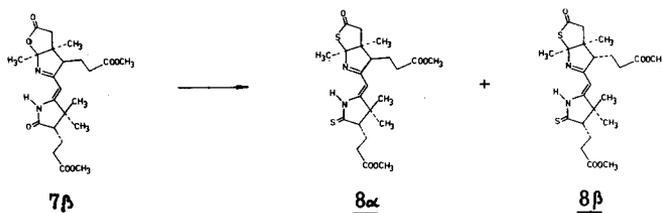
Das hier charakterisierte Material enthält demzufolge vorwiegend das C-8- α -Epimere³⁴⁾. Das C-8- β -Epimere war in frühern Versuchen von B. Golding angereichert worden und ist nachstehend beschrieben.

33) Vgl. P. Löliger, Diss. ETH 1968, S. 43.

34) Für die Fortsetzung der Synthese ist die absolute Konfiguration an C-8 ohne Bedeutung, da an diesem Zentrum ohnehin wieder epimerisiert wird. Man setzt deshalb in der nächsten Stufe das C-8-Epimerengemisch ein.

2.2.2. BC-Thiolacton-thiolactam 8 α / β

2.2.2.2. THF-Verfahren ³⁵⁾



Dieses Experiment wurde von B. Golding durchgeführt

122 mg (0,272 mMol) BC-Lacton-lactam 7 und 362 mg Phosphorpentasulfid³⁶⁾ wurden in 5 ml Tetrahydrofuran⁸⁾ suspendiert und die Suspension unter Stickstoff und Lichtschutz während 5 Stunden magnetisch gerührt. Man filtrierte durch Celite und wusch die zurückbleibende weisse Gallerte mehrmals mit Methylchlorid. Das gelbe Filtrat wurde am RV vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand zur Entfernung von Tetrahydrofuran noch zweimal mit Methylchlorid abgesogen. Das Rohprodukt chromatographierte man auf Dickschichtplatten¹⁰⁾ (Methylchlorid/Methylacetat 9:1) und eluierte die dunkelgelbe Hauptzone mit Methylacetat. Nach Entfernen des Lösungsmittels am RV und Trocknen des Rückstands bei RT/0,01 Torr erhielt man 108 mg eines gelben Oels. Beim Kristallisieren aus Aether-Hexan resultierten 87 mg (66,5% bezüglich 7) BC-Thiolacton-thiolactam 8 α / β , vom Smp. 112-118°C, welches dünnschichtchromatographisch⁷⁾ (Methylchlorid/Methylacetat 9:1) einheitlich war und folgendes NMR-Spektrum aufwies:

NMR (CDCl₃) δ : 1,11(s, 1, 4H), 1,20(s, 3H), 1,32(s, 1, 6H)^{*)}, 1,36(s, 3H), 1,60(s, 1, 6H)^{*)}, 1,84(s, 1, 4H), 1,84-2,92(m, 13H), 3,70(s, 3H), 3,75(s, 3H), 5,11(s, 0, 5H)^{*)}, 5,13(s, 0, 5H)ppm.
 (H-60) *) : Signale des C-8- β -Epimeren³⁷⁾

Es liegt somit ein C-8- α / β -Epimerengemisch vor (Verhältnis C-8- α : C-8- β ca. 7:8).

35) Auf diesem Weg wurde zum ersten Mal BC-Thiolacton-thiolactam 8 hergestellt (B. Golding, Research Report 1967, ETH Zürich). In spätern Versuchen traten Schwierigkeiten auf, was zur Entwicklung neuer Schwefelungsbedingungen führte. Der Nachschub erfolgte ausschliesslich auf dem auf S. 73 beschriebenen Weg.

36) Phosphorpentasulfid; Fluka purum dest.

37) Zur Zuordnungsfrage der Epimeren vgl. S. 80.

Anmerkungen zu den Reaktionsbedingungen:

Die Reaktionszeit variierte von Ansatz zu Ansatz stark. Das Fortschreiten der Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt und die Reaktion wurde gestoppt, wenn im DC praktisch nur noch ein Fleck (R_f ca. 0,5) zu sehen war.

Das Verhältnis von Phosphorpentasulfid zu BC-Lacton-lactam 7 erwies sich ebenfalls als kritisch. Weniger Phosphorpentasulfid führte zu unvollständiger Reaktion.

Von einem dreimal aus Aether/Hexan umkristallisierten Epimerengemisch aus einem analogen Ansatz wurden folgende analytische Daten ermittelt:

BC-Thiolacton-thiolactam 8 α/β

$C_{23}H_{32}N_2O_5S_2$ (MG 480)	ber.	C 57,49	H 6,72	N 5,83	S 13,34 %
	gef.	C 57,41	H 6,64	N 5,89	S 13,28 %

Smp. 133-136°C

UV (C_2H_5OH) $\lambda_{max} = 339(28\ 200), 246(18\ 400)$ nm
PE-137 (Messung aus apparativen Gründen nur bis 390 nm)

IR ($CHCl_3$) Banden u.a. bei: 3180^W (breit), 1735^S, 1700^S, 1650^S, 1550^m, 1440^S cm^{-1} .
PE-257

MS¹⁵⁾ 400°C, direct inlet
(> 20%) m/e: 482(7), 481(16), 480(M^+ , 52)
Fragmente: 449(24), 419(27), 406(20), 405(59), 394(25), 334(32), 333(100), 319(36), 301(25), 247(32), 194(21), 121(23), 59(24), 43(23), 41(26).

DC⁷⁾ R_f ca. 0,51 (Methylenchlorid/Methylacetat 9:1)

Versuch zur Anreicherung des C_8 - β -Epimeren (B. Golding [50])

Das Epimerengemisch aus einem analogen Ansatz (Smp. 112-118°C, C-8- α : C-8- β ~ 7:8) wurde zweimal aus Aether-Hexan und einmal aus Methylenchlorid-Hexan umkristallisiert. Der Schmelzpunkt stieg dabei auf 123-125°C. Zwei weitere Umkristallisationen aus Methylenchlorid-Hexan lieferten ein Produkt (ca. 36% des eingesetzten Epimerengemisches) vom Smp. 131-133°C, bei welchem nach NMR-Spektrum das C-8- β -Epimere stark angereichert war³⁷⁾:

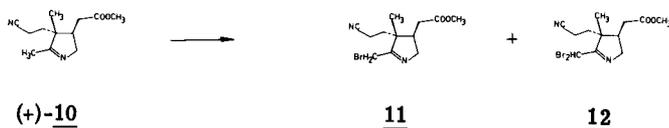
NMR (CDCl₃)
(H-60)

δ ppm	Signal- charakter	Anzahl Protonen (theoretisch)	Anzahl Protonen (beobachtet)
1, 12*	s		0, 7
1, 20	s	3	3, 9
1, 33	s	3	6, 0
1, 36	s	3	
1, 60	s	3	2, 8
1, 85	s	12	13, 0
1, 80-2, 92	m		
3, 71	s	3	6, 0
3, 77	s	3	
5, 11	s	1	0, 9

(N-H-Region nicht aufgenommen)

* Signale des C-8- α -Epimeren; Verhältnis C-8- α :
C-8- β ~ 1 : 7 (vgl. Abb. 9)

2.2.3. D-Brommethyl-Imin 11



200 mg (+)-D-Methyl-Imin 10³⁸⁾ wurden gelöst in 20 ml Methanol. Man fügte 20 ml Phosphatpuffer³⁹⁾ und anschliessend 8,5 ml Wasser zu. Unter magnetischem Rühren wurde mit einer Eis-Kochsalzmischung (-10 - -15°C) gekühlt, wobei die Lösung sich trübte.

20,25 ml einer frisch zubereiteten 0,04 M methanolischen Brom-Lösung⁴⁰⁾ (0,90 Moläquivalent) wurden unter intensivem Rühren im Verlauf von 2 Minuten zur vorgekühlten D-Methyl-imin 10 -Lösung tropfweise zugegeben. Gegen das Ende der Zugabe färbte sich das Reaktionsgemisch leicht gelb.

Im Scheidetrichter wurde Eis und Kochsalz vorgelegt und die Reaktionslösung sofort auf dieses Gemisch ausgetragen. Man extrahierte viermal mit je ca. 150 ml Essigester und wusch die Essigesterphasen je einmal mit kalter gesättigter Kochsalzlösung. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Natriumsulfat⁵⁾ getrocknet (ca. 150 g Natriumsulfat; Dauer ca. 10 Minuten), durch Watte filtriert und anschliessend das farblose Filtrat am RV bei 30-40°C Badtemperatur vom Lösungsmittel befreit. Man löste den Rückstand in wenig Methylenchlorid, filtrierte durch Watte und engte das Filtrat erneut am RV auf ca. 1-2 ml ein. Diese Lösung wurde direkt auf zwei Dickschichtplatten¹⁰⁾ auf-

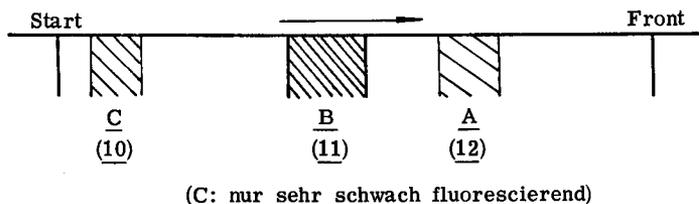
38) D-Methyl-imin 10: Smp. 39-40°C, $[\alpha]_D^{23} + 70^\circ$ (in CHCl₃).
Herstellung vgl. W. Schilling [29] und W. Fuhrer [52]

39) Phosphatpuffer: -12,5 ml 0,6 M-KH₂PO₄-Lsg. (Kaliumdihydrogenphosphat, Merck; puriss. p.a.)
- 6,5 ml 1N Natronlauge (Titrisol, Merck)
-25 ml Methanol
-mit Wasser auf 50 ml aufgefüllt und gut durchgemischt (pH ca. 7,5)

40) Pro 100 mg Brom⁴¹⁾ = 15,6 ml Methanol \Rightarrow 0,04 M Brom-Lösung.
Nach dem Einwiegen des Broms wurde der verschlossene Erlenmeyer-Kolben mit Trockeneis gekühlt, bevor die berechnete Methanol-Menge aus einer Stabpipette zugefügt wurde. Auf diese Weise liessen sich Bromverluste vermeiden.

41) Brom: Bender u. Hobein, Zürich; purum.

getragen und unter Lichtschutz bei 0°C⁴²⁾ chromatographiert (Methylacetat/Methylenchlorid 1:1, 1 x entwickelt. Unter der UV-Lampe (366 nm) erkannte man drei Zonen:



Die Hauptzone B wurde sofort mit kaltem Methylacetat eluiert, das Methylacetat am RV bei RT entfernt, der Rückstand noch zweimal mit Benzol⁴³⁾ abgesogen und schliesslich unter Lichtschutz während 30 Minuten bei RT/0,01 Torr getrocknet. Man erhielt 190,0 mg (entspricht 188 mg⁴⁴⁾ = 69% bezüglich eingesetztem (+)-10 D-Brommethyl-imin 11 in Form eines gelblichen Oels⁴⁵⁾. Dieses Produkt war dünnschichtchromatographisch⁷⁾ (Methylacetat/Methylenchlorid 1:1) einheitlich. Es wurde unverzüglich für die nachfolgende Reaktion weiterverwendet (vgl. S. 89).

Zone A wurde ebenfalls mit Methylacetat eluiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Trocknen bei RT/0,01 Torr erhielt man 22,1 mg (6,4% bezüglich 10) schwach gelbliches, kristallisierendes D-Dibrommethyl-imin 12, welches keine weitere Verwendung mehr fand (Charakterisierung vgl. unten).

Zone C wurde mit Methylacetat/Methanol 4:1 eluiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels am RV wurde der Rückstand in Benzol aufgenommen, die Lösung durch Watte filtriert und das Filtrat erneut am RV bei 30-40°C Badtempe-

42) Die Chromatographierwanne wurde in einem Eisbad gekühlt.

43) Benzol: Merck; puriss. p.a., destilliert über Natriumhydrid unter Argon.

44) Wegen der Instabilität des Produkts wurde nur relativ kurze Zeit getrocknet. Besonders im Hinblick auf die Weiterverwendung von 11 als Ausgangsmaterial in der nächsten Stufe (vgl. unten) wurde deshalb ein empirisch geschätzter Lösungsmittelabzug von 1 Gewichtsprozent verrechnet.

45) Vgl. Diskussion der Reaktionsbedingungen auf S. 86.

ratur eingeengt. Das zurückbleibende farblose Oel wurde während 1 Stunde bei RT/0,01 Torr getrocknet. Man erhielt 41,9 mg (21%) D-Methyl-imin 10, welches im DC⁷⁾ (Essigester/Methanol 4:1) einheitlich und identisch mit dem Edukt 10 war.

Materialbilanz: - D-Brommethyl-imin 11 188 mg = 69% bez. 10
 - D-Dibrommethyl-imin 12 22,1 mg = 6% bez. 10
 - D-Methyl-imin 10 41,8 mg = 21% bez. 10
Zurückgewonnenes Material total: 96%

Die Ausbeute von D-Brommethyl-imin 11 bezüglich verbrauchtem D-Methyl-imin 10 (158,2 mg) berechnet sich zu 88%.

In analogen Ansätzen wurden Ausbeuten von 62-68% bezüglich eingesetztem 10, resp. 83-90% bezüglich verbrauchtem 10 erzielt.

Diskussion der Reaktionsbedingungen

Vorversuche von P. Dubs⁴⁶⁾ sowie eigene Versuchsreihen ergaben, dass die Ausbeute an D-Brommethyl-imin 11 pH-abhängig ist. Der hier verwendete Phosphatpuffer (pH ca. 7,5) ergab die besten Resultate. Bei höherem und tieferem pH bildet sich mehr D-Dibrommethyl-imin 12.

Verwendet man eine äquimolare Menge Brom oder einen Bromüberschuss, so bildet sich ebenfalls mehr D-Dibrommethyl-imin 12.

Eine wesentliche Ausbeutesteigerung konnte erreicht werden, als bei grösseren Ansätzen die Konzentration von D-Methyl-imin 10 im Puffer erhöht wurde. Bei den ersten Ansätzen (5-100 mg 10) wurde in halb so konzentrierter Lösung gearbeitet, wobei die Ausbeute an D-Brommethyl-imin 11 immer unter 60% lag.

Die Durchführung der Reaktion- insbesondere die Aufarbeitung- erfordert rasches Arbeiten, da das D-Brommethyl-imin 11 instabil ist. Das ganze Experiment sollte in zwei bis maximal drei Stunden durchgeführt sein.

D-Brommethyl-imin 11 verfärbt sich bereits beim Trocknen gelb und wird schliesslich bei längerer Lagerung braun. Dünnschichtchromatographisch stellt man die Bildung von Nebenprodukten fest. D-Brommethyl-imin 11 wurde deshalb für die nachfolgende Kondensation stets frisch, d.h. unmittelbar vor der Verwendung, hergestellt.

Spektroskopische Charakterisierung von 11 und 12

D-Brommethyl-imin 11

Charakterisiert wurde ein analog dem beschriebenen Ansatz gewonnenes Material, wobei die Spektren unmittelbar nach dem Trocknen der Probe (30 Minuten, RT/0,01 Torr) aufgenommen wurden. Wegen der Instabilität des Produktes wurde auf eine Elementaranalyse verzichtet.

46) P. Dubs, Arbeitsbericht 1969, ETH Zürich.

$C_{12}H_{17}N_2O_2Br$
(MG 301)

IR ($CHCl_3$)⁴⁷⁾
PE-257

Banden u. a. bei: 2250^W($C\equiv N$), 1735^S(Ester), 1630^W
(verbreitert, $C=N$) cm^{-1}

NMR (C_6D_6)
(HA-100)

δ ppm	Signal- charakter	Anzahl Protonen (theoretisch)	Anzahl Protonen (beobachtet)
0,43	s	3	3,1
1,12-2,17	m	7	9,1
3,16	4 Linien *)	1	1,3
3,32	s	3	3,0
3,46	s (doublettoid)	2	2,0
3,88	4 Linien **)	1	1,2

*) : Teil eines ABX-Systems, $J_1 = 8$ Hz; $J_2 = 3,2$ Hz.
**) : " " " " , $J_1 = 8$ Hz; $J_2 = 3,8$ Hz.
(vgl. Abb. 10)

MS¹⁵⁾
($>5\%$)

200°C, direct inlet
 M^+ wird nicht gefunden. Fragmente u. a. bei m/e :
257(M^+ (^{81}Br) - CH_3 , - OCH_3 , +H; 5), 255(M^+ (^{79}Br)
- CH_3 , - OCH_3 , +H; 6), 222(M^+ - Br, +H; 10), 192(5),
191(M^+ - Br, - OCH_3 , +H; 25), 182(19), 181(44), 150
(10), 149(M^+ - Br, - CH_2COOCH_3 , +H; 61), 141(30),
122(49), 121(62), 109(37), 108(63), 107(26), 99(28),
96(59), 94(66), 93(15), 85(11), 83(10), 82($H^{81}Br$, 90),
81(73), 80($H^{79}Br$; 59), 79(22), 74(14), 71(10), 69(10),
67(20), 59(11), 57(16), 56(13), 55(100), 54(20), 53(10)

DC⁷⁾

R_f . ca. 0,29 (Methylacetat/Methylenchlorid 1:1)

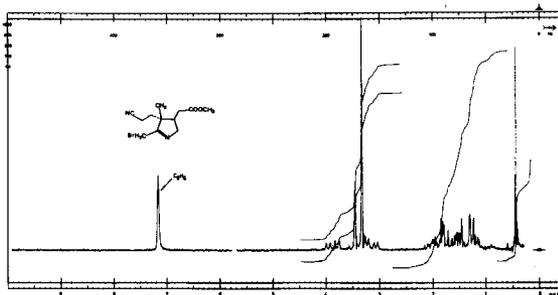


Abb. 10

47) Zur Entfernung von restlichem Benzol wurde die Probe vor Aufnahme
des IR-Spektrums zweimal mit Chloroform abgeseigt.

Das NMR-Spektrum zeigt für die beiden Ringprotonen neben dem Stickstoff zwei deutliche 4-Linien-Signale als Teile eines ABX-Systems. Diese gegenüber dem D-Methyl-imin 10 wesentlich schärfere Aufspaltung, ist offenbar auf eine Verringerung der long-range-Kopplung mit den C-15-Protonen in der bromierten Verbindung 11 zurückzuführen. Im NMR-Spektrum des D-Dibrommethyl-imins 12 (s. unten) findet man dann überhaupt keine Anzeichen von long-range-Kopplung mehr.

Die eher ungewöhnliche Lage des Singulets für die anguläre Methylgruppe (0,43 ppm!), beruht auf einem Lösungsmittelleffekt. Auch das NMR-Spektrum von D-Methyl-imin 10 in Deuterobenzol zeigt das entsprechende Signal bei 0,34 ppm währenddem es in Deuteriochloroform bei 0,98 ppm beobachtet wird⁴⁸).

Das Massenspektrum ist demjenigen von D-Methyl-imin 10⁴⁸) sehr ähnlich. Man findet keinen Molekülion-Pik. Wegen der Instabilität von 11 ist bei der Interpretation dieses Spektrums Vorsicht geboten.

D-Dibrommethyl-imin 12

Versuche zur Umkristallisation des D-Dibrommethyl-imins 12 waren nicht erfolgreich (partielle Zersetzung). Charakterisiert wurde deshalb ein analog dem beschriebenen Ansatz gewonnenes, kristallines Material, welches vor der Aufnahme der Spektren während 1 h bei RT/0,01 Torr getrocknet wurde.

$C_{12}H_{16}N_2O_2Br_2$
(MG 380)

IR ($CHCl_3$)
(PE-257)

Banden u.a. bei: 2250^W(C≡N), 1735^S(Ester), 1640^{VW}
(breit C=N) cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$)
(HA-100)

δ ppm	Signal- struktur	Anzahl Protonen (theoretisch)	Anzahl Protonen (beobachtet)
1,22	s	3	3,3
1,98-2,73	m	7	8,2
3,64	4 Linien*)	1	4,0
3,75	s	3	
4,33	4 Linien**)	1	
6,15	s	1	0,9

*) : Teil eines ABX-Systems, $J_1 = 8$ Hz; $J_2 = 2,9$ Hz.
**) : " " " " , $J_1 = 8$ Hz; $J_2 = 3,6$ Hz.

MS¹⁵)
(> 20%)

m/e: 382(M^+ (2 x ^{81}Br), 2) 380(3), 378(2),
Fragmente u.a. bei: 349(29), 302(20), 301($M^+ - ^{81}Br$;
37), 300(21), 299(34), 246(59), 244(54), 221(38), 219
(54), 213(21), 181(64), 176(69), 174(80), 166(29), 149(88),
141(57), 134(55), 132(55), 122(72), 121(100), 120(29)
Fragmente m/e < 120 nicht aufgeführt.

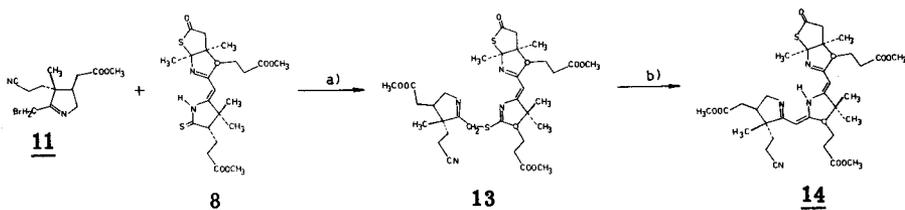
DC⁷⁾

R_f. ca. 0,47 (Methylacetat/Methylenchlorid 1:1)

48) Vgl. W. Schilling [29].

2.2.4. BCD-Thiolacton 14

2.2.4.1. Ausgehend von BC-Thiolacton-thiolactam 8



a.) Kondensation

Zu 188 mg (0,625 mmol) oeligem D-Bromomethyl-imin⁴⁹⁾ fügte man 299 mg (0,625 mmol) kristallines BC-Thiolacton-thiolactam^{8,50)} zu, trocknete zusammen mit einem Magnetrührer nochmals 5 Minuten bei RT/0,01 Torr und löste anschliessend in 4,84 ml Tetrahydrofuran⁸⁾. Unter Rühren und in einer Argonatmosphäre wurden im Verlaufe von 10 Minuten 4,84 ml (0,638 mmol = 1,02 Mol-äquivalent bezüglich 8 oder 11) Kalium-tert.-Butanolat⁵¹⁾ in tert.-Butanol⁵²⁾ (0,132 Molar) zuge tropft. Dabei begann sich die Lösung bald zu trüben (KBr). Die hellgelbe Suspension wurde anschliessend bei RT unter Lichtschutz und Argon während zwei Stunden weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann in einen 250 ml-Kolben transferiert, wobei man mit Benzol⁴³⁾ nachspülte. Das Lösungsmittel wurde am RV bei 30-40°C Badtemperatur entfernt, der gelbe, oelige Rückstand nochmals mit ca. 20 ml Benzol⁴³⁾ abgesogen und schliesslich während 20 Minuten bei RT/0,01 Torr getrocknet.

- 49) D-Bromomethyl-imin 11: verwendet wurde das frisch hergestellte und auf S. 84 beschriebene Material.
- 50) BC-Thiolacton-thiolactam 8: Smp. 119-121°C. Epimerengemisch: C-8- α : C-8- β \approx 1:1; vgl. S. 74.
- 51) Kalium-tert.-Butanolat-Lsg.: Kalium (Fluka AG, purum) wurde unter Hexan geschnitten, rasch mit Kleenex getrocknet und sofort unter Argon bei Raumtemperatur in tert.-Butanol⁵²⁾ gelöst. Die Konzentration der resultierenden Base wurde durch Titration mit 0,1 N Salzsäure gegen Methylrot bestimmt. Die Base wurde im Dunkeln bei Raumtemperatur aufbewahrt und nur während ca. drei Wochen verwendet.
- 52) tert.-Butanol: 2 mal über Kalium in einer Argonatmosphäre destilliert.

Dieses Rohprodukt zeigte folgendes Elektronenspektrum:

UV/VIS (CH₃OH) neutral: 410 [0,09/sh], 347 [0,37/schwache Schulter;
stammt von nicht umgesetztem 8], 318 [0,84], 248
[0,38/sh] nm
Nach Zugabe von 1 Tr. 1 N HCl pro 3 ml:
464 [0,11; vermutlich von desulfuriertem Produkt 14],
372 [schwache Schulter, stammt von nicht umgesetztem
8], 340 [1,0], 260 [0,31], nm

Das neutrale UV/VIS-Spektrum bestätigt den zu erwartenden Thioimino-ester-Chromophortyp 13⁵³): Es ist bemerkenswert, dass die Zugabe von Säure offenbar keine Isomerisierung der Doppelbindung im Ring C bewirkt, wie dies in analogen Beispielen zutrifft⁵⁴). Gegen eine solche Isomerisierung spricht auch der Umstand, dass der Säureshift reversibel ist (Nachgewiesen in einem Voransatz durch nachträgliche Zugabe von überschüssigem N-Aethyl-diisopropylamin).

Die schwache Absorption bei 464 nm deutet darauf hin, dass bereits bei der Kondensation unter basischen Bedingungen partielle Entschwefelung eintritt.

b.) Entschwefelung

Zum rohen Kondensationsprodukt 13 wurden 482 mg (4 Moläquivalent bez. 8 und 11) Tris-(2-cyanoäthyl)-phosphin⁵⁵) zugegeben und zusammen mit einem Magnetrührer nochmals 10 Minuten bei RT/0,01 Torr getrocknet. Unter leichtem Erwärmen löste man in 125 ml Sulfolan⁵⁶) und versetzte die gelbe Lösung unter Rühren mit 241 μ l (5,1 Moläquivalent bez. 8 oder 11) Trifluoressigsäure⁵⁷), wobei eine Farbvertiefung festgestellt werden konnte. Die Reaktionslösung wurde im verschlossenen Kolben unter Argon und Lichtschutz während 5 $\frac{1}{2}$ Stunden im

-
- 53) Chromophor-Typ I; vgl. W. Huber [34], P. Schneider [30].
 - 54) "Säureshift" in allen bisherigen Fällen (insbesondere 18, S. 97) 365-375 nm = Typ II, d. h. Doppelbindung im Ring C zwischen C-13 und C-14. Vgl. W. Huber [34], P. Schneider [30]
 - 55) Tris-(2-cyanoäthyl)-phosphin: K+K Labs. Inc. USA, wurde aus Methanol unter Argon umkristallisiert und über Nacht bei RT/0,01 Torr getrocknet. Smp. 93-95°C. Ich danke dem Harvard-Team für die Ueberlassung grösserer Mengen dieses Materials.
Lit. M. Rahn et al.: J. Amer. Chem. Soc. 81, 1103 (1959)
 - 56) Sulfolan: Fluka, purum, gereinigt nach Whiting et al. J. Chem. Soc. 4707 (1964). Dreimal durch eine Vakuummantel-Vigreuxkolonne destilliert. Smp. ca. 28-29°C.
 - 57) Trifluoressigsäure: Fluka, purum; destilliert unter Argon bei Normaldruck. Sdp. 71-73°C.

Oelbad, bei einer Badtemperatur von 60°C ($\pm 2^\circ\text{C}$), erwärmt⁵⁸) und (umständehalber) anschliessend über Nacht im Kühlschrank bei -4°C aufbewahrt.

Man entnahm 50 μl des Reaktionsgemisches, fügte 1 Tropfen 1 N Salzsäure zu und verdünnte mit Methanol auf 10 ml. Das mit dieser Lösung aufgenommene Elektronenspektrum zeigte Absorptionsmaxima bei:

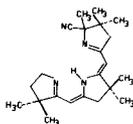
464 [1, 0], 436 [0, 5/sh], 374 [0, 22], 318 [0, 21], 283 [0, 75] nm.

Die schwache Bande bei 374 nm stammt von nicht umgesetztem BCD-Thiolacton-thiolactam 8. Die übrigen Absorptionsmaxima entsprechen nach Lage und relativer Intensität dem Spektrum von isoliertem Produkt 14.

Die Rohausbeute an BCD-Thiolacton-Chromophor berechnet sich zu 70% (bezüglich eingesetztem 8 oder 11 (Basierend auf einem hypothetischen ϵ (464/MeOH/HCl)-Wert von 50 000)⁵⁹).

Anderntags wurde die erstarrte Reaktionslösung (Sulfolan!) im Oelbad bei 40°C aufgeschmolzen, mit ca. 250 ml Benzol in einem Scheidetrichter transferiert und 3 mal mit 500 ml gesättigter Kaliumchlorid-Lösung extrahiert⁶⁰), wobei bei der ersten Extraktion zur Neutralisierung der Säure 500 mg Natriumbicarbonat⁶¹) zugesetzt wurden. Die Wasserphasen wurden je einmal mit 250 ml

- 58) Das Fortschreiten der Reaktion konnte UV/VIS-spektroskopisch verfolgt werden. Die Absorptionsbande bei 340 nm nimmt ab und gleichzeitig steigt die Bande des Desulfurierungsprodukts 14 bei 464 nm an. Am Ende der Reaktion wurde ein Absorptionsverhältnis 464/340 von 7,2 : 1 beobachtet.
- 59) Dieser ϵ -Wert entspricht dem von H. Gschwend für die kristalline Modellverbindung 15 bestimmten Wert (vgl. H. Gschwend, Reserach Report, Harvard University 1967)



15

λ (max/C₂H₅OH): 260(20 900), 369
(16 700), 395/405(13 100) nm.

nach Zugabe von HCl:
275(34 000), 304(5 400),
451(50 000) nm.

P. Schneider (Diss. ETH 1972, S. 63) rechnete im analogen Fall 24 (s. S. 97) mit demselben Wert. Mit zweimal chromatographiertem nicht-kristallinen BCD-Thiolacton 14 wurde ein ϵ (464/MeOH/HCl)-Wert von 47 300 bestimmt (vgl. unten).

Beim BCD-Thiolacton 14 wie auch beim BCD-Lacton 21 hat es sich als zweckmässig erwiesen, bei der Bestimmung der Chromophorausbeute die Extinktion in saurer Lösung auf dem längstwelligen Absorptionsmaximum auszumessen. In neutraler Lösung können kleine pH-Differenzen das Spektrum verändern und damit die Messung verfälschen.

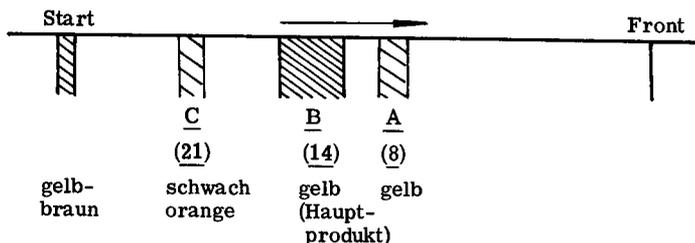
- 60) Die Wasserphase wurde bei der zweiten- und dritten Extraktion relativ stark gelb. Das UV-Spektrum dieser Wasserphasen zeigte ein unbekanntes Nebenprodukt mit λ_{max} neutral: 484 nm, sauer: 420 nm. Die Verluste sind jedoch unbedeutend.
- 61) Natriumbicarbonat: Merck, puriss. p.a.

Benzol gewaschen. Zur vollständigen Entfernung des Sulfolans setzte man den beiden organischen Phasen je 70 ml Hexan zu und extrahierte anschliessend noch 9 mal mit je ca. 250 ml gesättigter Kaliumchlorid-Lösung.

Die beiden organischen Phasen wurden vereinigt, durch Watte filtriert, das Lösungsmittel am RV bei 30-40°C entfernt und der Rückstand bei RT/0,01 Torr während mehrerer Stunden getrocknet. Man erhielt 415 mg rohes, dunkelgelbes BCD-Thiolacton 14 in Form eines lockeren Pulvers⁶²⁾.

Das Rohprodukt wurde erneut in Methanol ausgemessen. Das Elektronenspektrum war praktisch gleich wie vor der Extraktion. Die spektroskopische Ausbeute an BCD-Thiolacton 14 wurde zu 69% (bez. 11; mit ϵ (464/MeOH/HCl) = 50 000, vgl. 59)) bestimmt, was bedeutet, dass die Verluste bei der Extraktion unter 2% lagen.

Zur chromatographischen Trennung des Rohprodukts wurde dieses in wenig Benzol gelöst, auf 6 Dickschichtplatten²⁷⁾ aufgetragen und mit dem Laufmittel Aceton/Hexan 4:6 einmal entwickelt.



Alle drei Zonen wurden mit Methylacetat eluiert. Das Lösungsmittel wurde jeweils am RV bei 30-40°C Badtemperatur entfernt und der Rückstand über Nacht bei RT/0,01 Torr getrocknet.

Zone A: 54,0 mg hellgelbes Oel; nach UV-Spektrum und DC²⁴⁾ (Aceton/Hexan 1:1) identisch mit BC-Thiolacton-thiolactam 8. Aus dem Elektronenspektrum (ϵ (372/MeOH/HCl) = 34 200) berechnete man einen Gehalt von 44,4 mg (= 14,9% bez. eingesetztem 8) BC-Thiolacton-thiolactam 8. Dieses zurückgewonnene Material konnte direkt aus Aether/Hexan kristallisiert werden, wobei man 34,7 mg (11,6%) BC-Thiolacton-thiolactam 8 vom Smp. 129-131°C erhielt (IR-Spektrum des I. Kristallisats (32,1 mg) praktisch identisch mit jenem von 8 α/β ; Smp. 121-123°C)

Zone C: 7,4 mg (gelber Lack). Dünnschichtchromatographisch²⁴⁾ (Aceton/Hexan 1:1) und spektroskopisch (UV/VIS, λ_{\max} : (MeOH/HCl) 283 [0,81], 460 [1,0] nm; IR (CHCl₃), Banden bei: 1765, 1735, 1620, 1545 cm⁻¹) wurde dieses

62) Ergab sich in andern Ansätzen ein zu hohes Gewicht oder ein oeliges Rohprodukt, so deutete dies darauf hin, dass das Sulfolan unvollständig abgetrennt worden war, was bei der nachfolgenden Chromatographie zu Schwierigkeiten führte. In diesem Fall wurde nochmals in Benzol/Hexan gelöst und erneut 4-5 mal extrahiert.

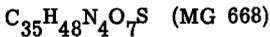
Nebenprodukt als BCD-Lacton 21 (vgl. S. 100) identifiziert. Elektronenspektroskopisch ($\epsilon(460/\text{MeOH}/\text{HCl}) = 50\,000$; hypothetisch vgl. 59)) ermittelte man einen Gehalt von 5,7 mg (= 1,4% bez. 8 oder 11).

Hauptzone B: 303,1 mg BCD-Thiolacton 14 in Form eines luftigen, hellgelben Pulvers. Dieses Material war im DC²⁴(Aceton/Hexan 4:6) einheitlich und sowohl IR-(CHCl_3) als auch UV/VIS-(CH_3OH und $\text{CH}_3\text{OH}/\text{HCl}$) spektroskopisch praktisch identisch mit dem Analysenmaterial (vgl. unten). UV/VIS-spektroskopisch bestimmte man einen Gehalt von 266 mg BCD-Thiolacton 14 ($\epsilon(464/\text{MeOH}/\text{HCl}) = 50\,000$, hypothetisch, vgl. 59)), was einer Ausbeute von 63,6% bezüglich eingesetztem D-Brommethyl-imin 11 oder BC-Thiolacton-thiolactam 8 entspricht.

Die Ausbeute in analogen Ansätzen der gleichen Grössenordnung betrug 61-63%.

Zur spektroskopischen Charakterisierung gelangte ein zweimal dickschichtchromatographiertes Material aus einem analogen Ansatz. Nach Trocknung über Nacht bei RT/0,01 Torr ermittelte man folgende analytische Daten:

BCD-Thiolacton 14



UV/VIS (CH_3OH)⁶³

Einwaage: 10,2 mg; $c = 1,9 \cdot 10^{-5} \text{ M}$.

Cary 14

Bei Zugabe von 1 Tropf N-Aethyl-diisopropylamin⁶⁴) pro 3 ml Lösung:

Extrema bei: 425(3 300/max), 374(17 600/sh), 359(19 000/max), 309(3 000/min), 262(21 100/max), 252(19 000/sh) nm (vgl. Abb. 11)

Bei Zugabe von 1 Tr. 1 N HCl pro 3 ml Lösung:

Extrema bei: 464(47 300/max), 439(24 200/sh), 352(700/min), 316(7 100/max), 309(6 500/min), 282(35 100/max), 248(3 600/min) nm (vgl. Abb. 12)

CD

Cary 60

Extrema bei: (CH₃OH; $c = 2,7 \cdot 10^{-5} \text{ Mol/lit}$; berechnet mit hypothetischem $\epsilon(464/\text{MeOH}/\text{HCl}) = 50\,000$ vgl. 59)). 377(+25, 5/sh), 358(+27, 2), 297[0/sh], 272(-11, 3), 258[0], 250(+2, 5), 246[0], 282(-11, 5) nm.

Extrema bei: (CH₃OH: nach Zugabe von 10 μl 4 N HCl pro 3 ml Messlösung; $c = 2,7 \cdot 10^{-5}$ (wie oben)). 465(+27, 9), 438(+14, 8/sh), 360-295[0], 277(-8, 5), 255[0], 242(+3, 0), 235[0], 222(-5) nm.

63) Ohne Zugabe der Base erhält man im wesentlichen dasselbe Spektrum wie mit N-Aethyl-diisopropylamin, wobei aber bereits schwache Banden bei 464 und bei 282 nm beobachtet werden, welche für die protonierte Form typisch sind.

64) N-Aethyl-diisopropylamin: Fluka, purum, destilliert über Natrium bei Normaldruck.

IR (CHCl₃) Banden u.a. bei: 2250^{VW}(C≡N), 1730^S(Ester), 1690^m
(Thiolacton), 1620^m/1560^m/1530^m(Chromophor) cm⁻¹
(vgl. Abb. 13)

(CCl₄) Banden u.a. bei: 2245^{VW}, 1740^S, 1705^m, 1620^S, 1565^w
(sh), 1535^m cm⁻¹

<u>NMR</u> (CDCl ₃) (HA-100)	δ ppm	Signal- struktur	Anzahl Protonen (theoretisch)	Anzahl Protonen (beobachtet)
	1,00-1,33	m, 5Linien	13	12,5
	1,65-3,02	m	22	22,4
	3,44-3,76	m	1	10,0
	3,76	s	9	
	4,12-4,36	m	1	1,1
	4,94	s, breit	2	1,9
<u>NMR</u> (C ₆ D ₆) (HA-100)	0,68	m	35	4,8
	0,89-1,05	m, 5Linien		7,5
	1,15-2,89	m		23,5
	3,42	s	9	10,0
	3,48	2s		
	3,35-3,70	m	1	0,9
	4,17-4,40	m	1	
	4,83	s, breit	1	0,9
	4,93	s	1	0,9

(vgl. Abb. 14)

MS¹⁵⁾
(> 5%)

m/e: 673(5), 672(5), 671(7), 670(7), 669(7), 668(M⁺, 5)
Fragmente u.a. bei: 655(7), 609(8), 608(M⁺-SCO, 14),
607(5), 596(13), 595(38), 594(M⁺-SOCCH₂, 100), 580(5),
579(10), 563(9), 562(6), 535(7), 522(10), 521(39), 401(8),
400(5).

Ausserdem: 730(M⁺+⁶³Cu -H, 11), 732(M⁺+⁶⁵Cu -H, 5).
(vgl. Abb. 15).

DC²⁴⁾

R_f. ca. 0,35 (Aceton/Hexan 4:6)

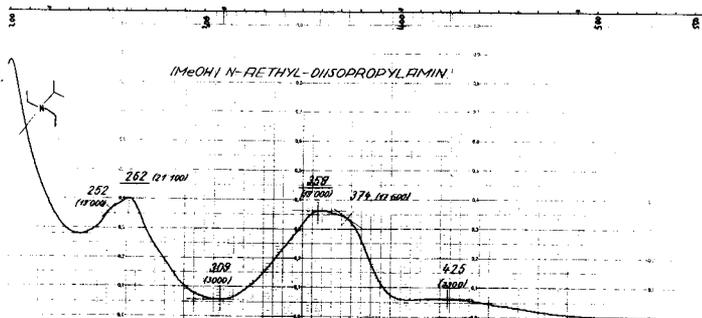


Abb. 11

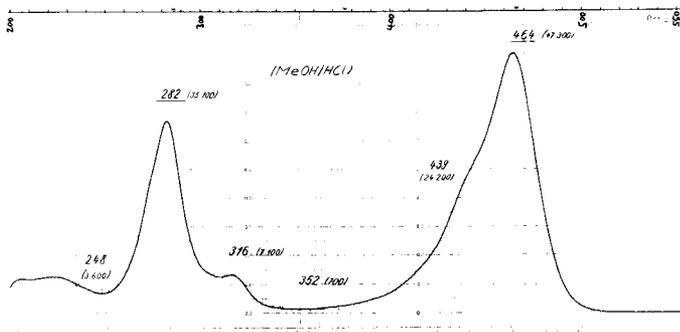


Abb. 12

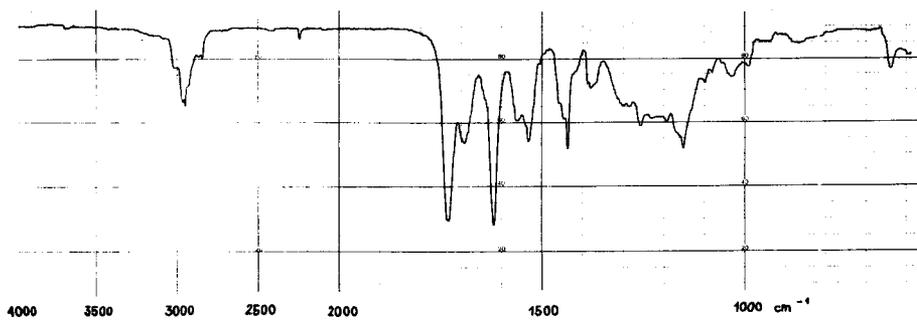


Abb. 13

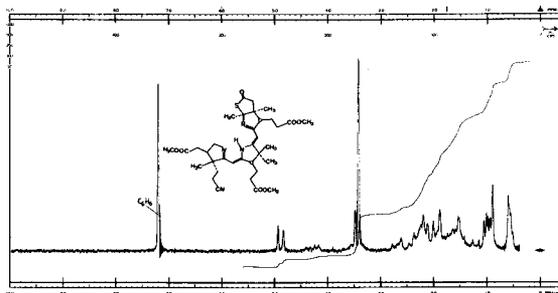


Abb. 14

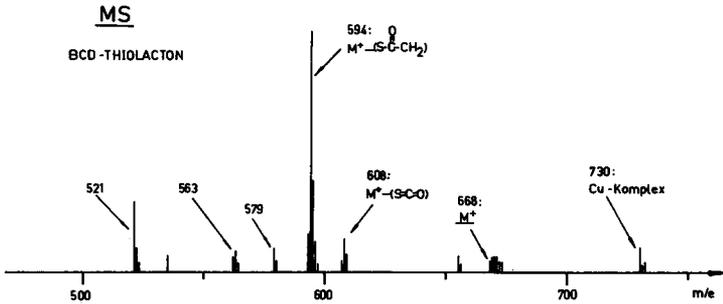


Abb. 15

Diskussion der spektroskopischen Daten

<u>UV/VIS</u>	BCD-Thiolacton (MeOH)	ADCB-Thiolacton (Schneider [30]) (MeOH)	Tricyclische Modellverbindung 15 (Gschwend; vgl. 59) (EtOH)
λ_{max} :	425(3 300) 374(17 600/sh) <u>359(19 000)</u> <u>262(21 000)</u>	414(2 200) <u>357(23 200)</u> <u>259(25 800)</u>	395/405(13 100) <u>369(16 700)</u> <u>260(20 900)</u>
	nach Zugabe von HCl:		
	<u>464(47 300)</u> 316(7 100) <u>282(35 100) nm</u>	<u>473(49 600)</u> 319(7 400) <u>285(33 900) nm</u>	<u>451(50 000)</u> 304(5 400) <u>275(34 000) nm</u>

NMR

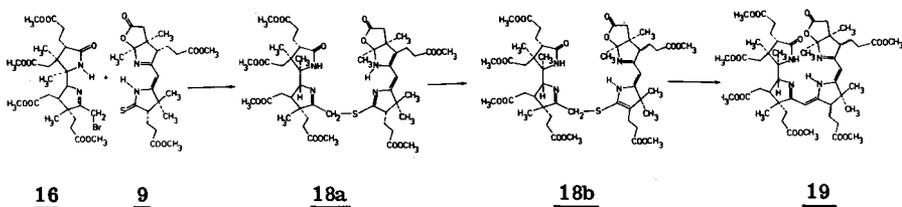
Das NMR-Spektrum in Deuterobenzol macht deutlich, dass es sich beim BCD-Thiolacton 14, wie erwartet, um ein Diastereomeregemisch handelt (C-8- α/β ; C-13- α/β). Der kleine Doppelpik in der Esterregion (3,48 ppm, ca. 1,3 H), sowie das komplexe Multiplett in der Methylregion (0,68-1,05 ppm) weisen auf diesen Sachverhalt hin. Die beiden Vinylprotonen in Stellung 10 und 15 ergeben zwei getrennte Signale, welche aber nicht mehr weiter aufgespalten sind.

Das NMR-Spektrum in Deuteriochloroform ist wesentlich weniger informativ, insbesondere beobachtet man für die Esterprotonen nur ein scharfes Singlett und die beiden Vinylprotonensignale liegen ebenfalls übereinander. Diese bessere Auflösung der

NMR-Spektren in Deuterobenzol wurde auch bei andern Zwischenprodukten in der Vitamin B₁₂-Reihe, insbesondere bei den Kobalt-komplexen, beobachtet. Es wurden deshalb in der Folge praktisch alle Kernresonanzspektren in Deuterobenzol aufgenommen.

Diskussion der Reaktionsbedingungen

Die ganze Reaktionssequenz wurde in Analogie zu der in unserem Laboratorium von P. Schneider [30] beschriebenen und ursprünglich von der Harvardgruppe realisierten Kondensation:



durchgeführt und lieferte von Anfang an befriedigende Ergebnisse. Im Falle des S-überbrückten Produkts 13 erwies sich allerdings eine der Entschwefelung vorausgehende Isomerisierung mit Trifluoressigsäure (entsprechend 18a → 18b) als überflüssig. Es ist fraglich ob überhaupt ein Zwischenprodukt mit der Doppelbindung zwischen C-13 und C-14 im Ring C (Chromophor Typ II, vgl. 54)) durchschritten wird. Elektronenspektroskopisch lässt sich jedenfalls kein solches nachweisen.

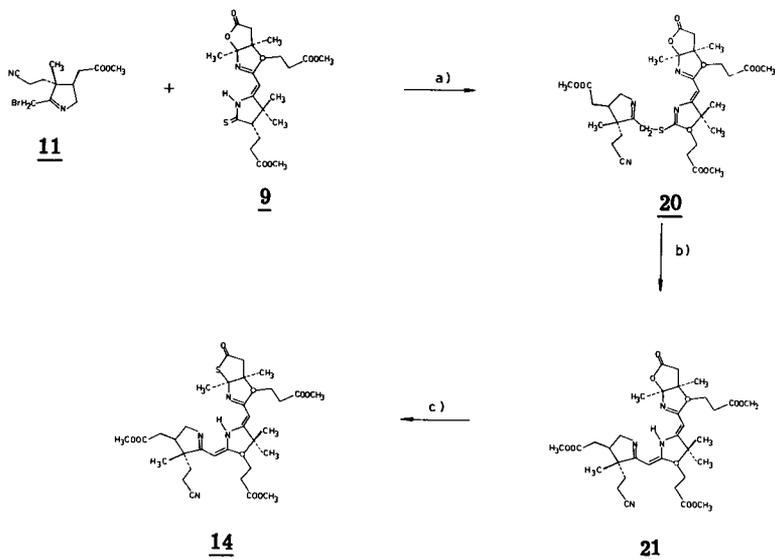
Die Vorteile der Verwendung von Tris-(2-cyanoäthyl)-phosphin gegenüber z. B. Triphenylphosphin bei der Kontraktionsstufe, liegen darin, dass ersteres wasserlöslich ist und deshalb leicht abgetrennt werden kann.

Die Herkunft des als Nebenprodukt isolierten BCD-Lactons 21 (1,4%) ist unklar. Es kann durch partielle Hydrolyse des BCD-Thiolactons 14 entstanden sein, oder sich aber auf Grund einer - allerdings nie festgestellten - Verunreinigung von BC-Thiolacton-thiolactam 8 durch BC-Lacton-thiolactam 8 gebildet haben.

Der hier beschriebene Herstellungsweg von BCD-Thiolacton 14 ist dem früher beschrittenen und nachfolgend beschriebenen Weg (via BCD-Lacton 21 vgl. unten) überlegen, sowohl was die Gesamtausbeute bezüglich D-Brommethylimin 11 (63,6 zu 56,3%) und BC-Lacton-lactam 7 (53,4% zu 34,7%) betrifft, als auch in Bezug auf die Einfachheit der Herstellung. Sobald das BC-Thiolacton-thiolactam 8 leicht zugänglich war, wurde deshalb BCD-Thiolacton 14 nur noch auf diesem Weg hergestellt.

2.2.4. BCD-Thiolacton 14

2.2.4.2. Ausgehend von BC-Lacton-thiolactam 9 65)



a.) Kondensation

43,0 mg (0,143 mmol) oeliges D-Bromomethyl-imin **11** ⁶⁶⁾ und 69,0 mg (0,149 mmol = 1,04 Moläquivalent) kristallines BC-Lacton-thiolactam **9** ⁶⁷⁾ wurden zusammen mit einem Magnetrührer nochmals 5 Minuten bei RT/0,01 Torr

65) Dieser Herstellungsweg hat vor allem "historische" Bedeutung. Er wurde während längerer Zeit auch für den Nachschub beschritten, als das BC-Thiolacton-thiolactam **8** noch nicht leicht zugänglich war und auch nicht feststand ob es sich für die Kondensation eignen würde.

Die andere Variante (via BC-Thiolacton-thiolactam **8**; s. S. 89) hat sich dann als in jeder Beziehung überlegen erwiesen.

66) Frisch hergestellt und getrocknet wie beschrieben auf S. 84.

67) BC-Lacton-thiolactam **9**: Smp. 169-170°C. Vor Verwendung 2 Stunden bei RT/0,01 Torr getrocknet. Es handelt sich um das Epimerengemisch (C-8 α/β). Vgl. P. Löliger [35], W. Huber [34], P. Schneider [30].

getrocknet und anschliessend in 1,35 ml Tetrahydrofuran⁸⁾ gelöst. Unter Rühren und in einer Argonatmosphäre wurde im Verlaufe von 10 Minuten 1,35 ml (0,151 mMol = 1,05 Moläquivalent bez. 11) Kalium-tert.-Butanolat⁵¹⁾ in tert.-Butanol⁵²⁾ (0,112 Molar) zugetropft. Dabei begann sich die Lösung bald zu trüben (KBr). Die hellgelbe Suspension wurde anschliessend bei RT unter Lichtschutz und Argon während 2 Stunden magnetisch gerührt. Man transferierte das Reaktionsgemisch in einen 100 ml Rundkolben und spülte mit Benzol⁴³⁾ nach. Das Lösungsmittel wurde am RV bei 30-40°C Badtemperatur entfernt, der gelbe oelige Rückstand nochmals mit ca. 20 ml Benzol⁴³⁾ abgesogen und schliesslich während 20 Minuten bei RT/0,01 Torr getrocknet.

Dieses Rohprodukt zeigte folgendes Elektronenspektrum:

UV/VIS (CH₃OH) λ_{\max} : 350 [0,36/sh, stammt von nicht umgesetztem 9], 310 [0,79], 250 [0,35] nm

nach Zugabe von 1 Tr. 1N HCl pro 3 ml Lösung; λ_{\max} : 460 [0,065, wahrscheinlich desulfuriertes Produkt 21], 372 [0,45/sh, stammt von nicht umgesetztem 9], 334 [1,0], 260 [0,31] nm (In einem Voransatz wurde gezeigt, dass nach Zugabe von überschüssigem N-Aethyl-diisopropylamin⁶⁴⁾ wiederum das Ausgangsspektrum beobachtet werden kann).

Diese Spektren sind denjenigen des S-überbrückten Zwischenprodukts 13 vollständig analog. Es wird ebenfalls nur der Chromophortyp 20 beobachtet und auch in diesem Fall stellt man partielle Entschwefelung fest (vgl. S. 90). Die Positionen der Absorptionsmaxima sind gegenüber 13 um ca. 5-8 nm hypsochrom verschoben.

b.) Entschwefelung

Zum rohen Kondensationsprodukt 20 wurden 124 mg (4,5 Moläquivalent bez. 11) Tris-(2-cyanoäthyl)-phosphin⁵⁵⁾ zugegeben und zusammen mit einem Magnetrührer nochmals 15 Minuten bei RT/0,01 Torr getrocknet. Unter leichtem Erwärmen löste man in 67 ml Sulfolan⁵⁶⁾ und versetzte die gelbe Lösung unter Rühren mit 67 μ l (6,1 Moläquivalent bezüglich 11) Trifluoressigsäure⁵⁷⁾, wobei eine Farbvertiefung beobachtet werden konnte. Die Reaktionslösung wurde im verschlossenen Kolben unter Argon und Lichtschutz während 18 Stunden im Ölbad bei einer Badtemperatur von 60°C (\pm 2°C) erwärmt.

Man entnahm 50 μ l des Reaktionsgemisches, fügte 1 Tr. 1N Salzsäure zu und verdünnte mit Methanol auf 5 ml. Das mit dieser Lösung aufgenommene Elektronenspektrum zeigte Extrema bei:

460 [1,0/max], 434 [0,58/sh], 375 [0,14/sh], 334 [0,22/sh], 314 [0,29/max], 279 [0,86/max] nm

Abgesehen von den beiden Schultern bei 375 und 334 nm, die wahrscheinlich von nicht umgesetztem BC-Lacton-thiolactam 8 stammen, entsprechen die Absorptionsmaxima nach Lage und relativer Intensität dem Spektrum von gereinigtem BCD-Lacton 21 (vgl. unten).

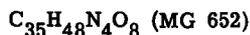
Die Rohausbeute an BCD-Lacton-Chromophor berechnet sich zu 75% bezüglich eingesetztem D-Brommethyl-imin 11 (Basierend auf dem hypothetischen ϵ (460/MeOH/HCl) = 50'000 vgl. 59)).

Das Reaktionsgemisch wurde mit 125 ml Benzol in einen Scheidetrichter transferiert und 3 mal mit 250 ml gesättigter KCl-Lösung extrahiert, wobei bei der ersten Extraktion, zur Neutralisation der Säure, ca. 250 mg Natriumbicarbonat⁶¹⁾ zugesetzt wurden. Die Wasserphasen wurden je 1 mal mit 125 ml Benzol gewaschen. Zur vollständigen Entfernung des Sulfolans, setzte man den beiden organischen Phasen je 35 ml Hexan zu und extrahierte anschliessend noch 9 mal mit je ca. 100 ml gesättigter Kaliumchlorid-Lösung. Die organischen Phasen wurden vereinigt, durch Watte filtriert, das Lösungsmittel am RV bei 30-40°C entfernt und der Rückstand bei RT/0,01 Torr über Nacht getrocknet. Es resultierten 109 mg rohes BCD-Lacton 21 in Form eines spröden, gelben Lacks⁶⁸⁾.

Da sich die chromatographische Reinigung des BCD-Lactons 21 schwierig gestaltete (vgl. 69), wurde dieses Rohprodukt direkt in der nachfolgenden Schweflungsreaktion eingesetzt und erst das leicht chromatographierbare BCD-Thiolacton 14 rein isoliert.

Zur spektroskopischen Charakterisierung des BCD-Lactons 21 gelangte ein Material das zuerst auf Kieselgel⁶⁹⁾, dann auf Aluminiumoxid-neutral⁷⁰⁾ und schliesslich wiederum auf Kieselgel⁶⁹⁾ dickschichtchromatographiert wurde. Nach Trocknung der Probe über Nacht bei RT/0,001 Torr ermittelte man folgende analytische Daten:

BCD-Lacton 21



UV/VIS (CH₃OH)

Cary-14

Extrema bei:

459 [0,15/max], 430 [0,15/max], 366 [0,97/sh], 357
[1,0/max], 301 [0,13/min], 280 [0,44/sh], 260 [1,0
max], 252 [0,91/sh], 223 [0,32/min] nm (vgl. Abb. 16)

+ 1 Tropfen 1 N HCl pro 3 ml Lösung:

459 [1,0/max], 437 [0,64/sh], 327 [0,047/min], 311
[0,16/max], 279 [0,84/max] nm (vgl. Abb. 17)

-
- 68) In einem frühern Ansatz wurde dieses Rohprodukt nochmals in Methanol spektroskopiert, wobei sich praktisch das gleiche Spektrum ergab wie vor der Extraktion. Die Verluste bei der Extraktion liegen jedenfalls unter 2%.
- 69) Kieselgel Merck PF254 + 366, Schichtdicke ca. 1 mm, aktiviert bei 120°C während 12 Stunden. Laufmittel: Methylenchlorid/2% Methanol. Die Trennung in diesem System ist relativ schlecht; es resultieren breite Zonen. Ausserdem müssen Verluste in Kauf genommen werden, da Material am Start bleibt.
- 70) Aluminiumoxid neutral, Merck, Typ E PF254, Schichtdicke ca. 1,2 mm 15 Stunden bei 120°C aktiviert, 4-6 Stunden vor Gebrauch aus dem Ofen genommen. Laufmittel: Aceton/Hexan 4:6.
- Bei Chromatographie in diesem System resultiert eine schmale Zone. Es zeigt sich aber, dass das isolierte Produkt UV-spektroskopisch nicht sauber ist (Untergrund zwischen 300 und 400 nm).

+ 1 Tropfen N-Aethyl-diisopropylamin⁶⁴) pro 3 ml Lösung: 433 [0,062/sh], 360 [1,0/max] nm (Bande bei ca. 260 nm verdeckt durch Endabsorption von N-Aethyl-diisopropylamin).

IR (CHCl₃)

Banden u. a. bei: 2250^{vw}(C≡N), 1765^m(Lacton), 1735^s(Ester), 1620^s/1565^m(sh)/1540^m(Chromophor) cm⁻¹ (vgl. Abb. 18)

NMR (CDCl₃)⁷¹⁾

HA-100

δ ppm	Signal- struktur	Anzahl Protonen (theoretisch)	Anzahl Protonen (beobachtet)
0,98-1,27	m, 3 Linien } m	35	13, 3 } 37
1,50-2,68	m		23, 7
3,40-3,70	m	1	1,0
3,70	s	9	9,0
4,20-4,44	m	1	1,0
4,86	s	1	1,0
4,91	s, breit	1	1,9

(vgl. Abb. 19)

MS¹⁵⁾
(> 5%)

170°C, direct inlet, Träger: Goldfolie
m/e: 655(2), 653(4), 652(M⁺, 10), 651(10)
Fragmente u. a. bei: 635(7), 609(20), 608(M⁺ -H -CO₂, 51), 607(19), 595(13), 594(47), 593(M⁺ -OOCCH₂, -H; 100), 580(11), 579(14), 578(11), 577(19), 566(14), 565(32), 555(6), 550(6), 549(17), 540(11), 536(22), 535(M⁺ -OOCCH₂, -OOCCH₃, 59), 523(10), 522(28), 521(28), 520(6), 519(7), 508(13), 507(35), 506(6), 505(7), 483(12), 482(36), 401(11), 400(15), 326(14), 273(15), 194(21), 187(10), 180(12), 159(12), 155(56), 154(42) etc.
Ausserdem: 666(M⁺ +CH₃-H, 10), 714(M⁺ +⁶³Cu -H 1, 5)

DC²⁴⁾

R_f. ca. 0,30 (Aceton/Hexan 4:6)

71) Dieses NMR-Spektrum wurde in einem Voransatz mit einem nur einmal chromatographierten (Kieselgel, Methylenchlorid/2% Methanol) Material aufgenommen.

Das später aufgenommene NMR-Spektrum des dreimal chromatographierten BCD-Lactons 21 in Deuterobenzol ist infolge zu geringer Substanzmenge (ca. 3 mg) von ungenügender Qualität. Immerhin lässt sich dort wie im Spektrum von 14 eine Aufspaltung der Esterregion (4,35-4,47 ppm) in drei Signale verschiedener Intensität feststellen, was das Vorliegen eines Diastereomergemischs (C-8 α/β; C-13 α/β) illustriert.

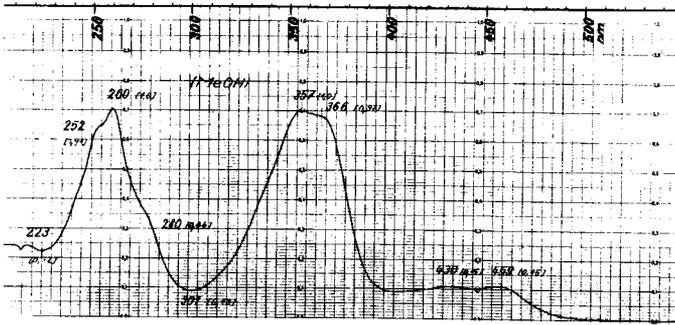


Abb. 16

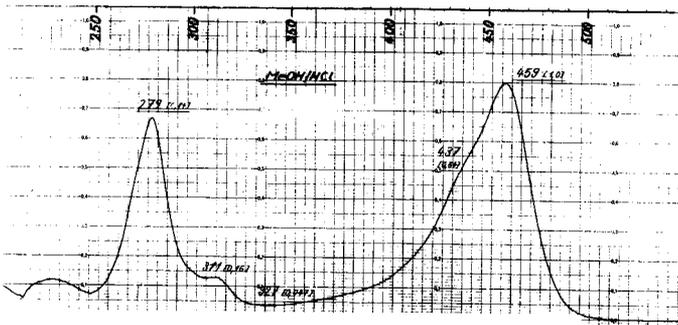


Abb. 17

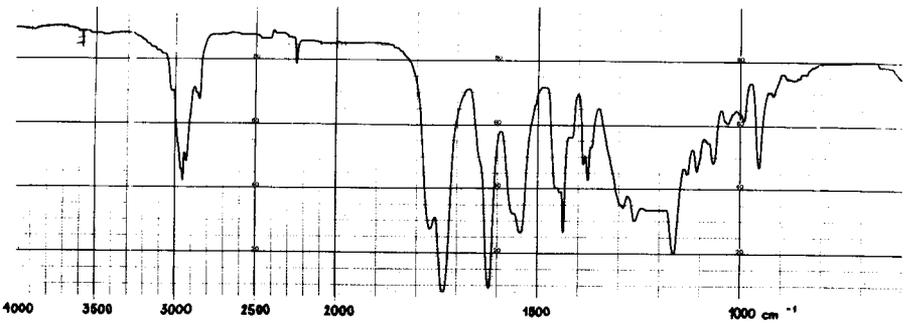


Abb. 18

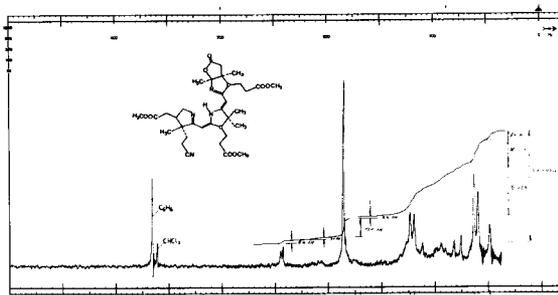


Abb. 19

Zu den Spektren :

UV/VIS

Vergleich BCD-Lacton 21 - BCD-Thiolacton 14 (Spek-
tren in MeOH/HCl)

λ_{\max} BCD-Lacton <u>21</u>	λ_{\max} BCD-Thiolacton <u>14</u>
459 [1, 0]	464 [1, 0]
437 [0, 64/sh]	439 [0, 51/sh]
311 [0, 16]	316 [0, 15]
279 [0, 84] nm	282 [0, 74] nm

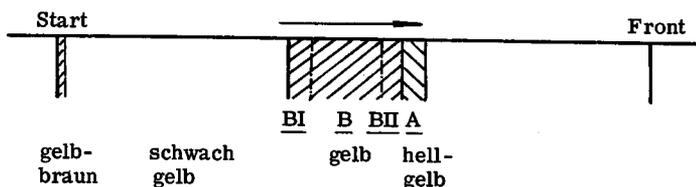
c.) BCD-Thiolacton 14 aus BCD-Lacton 21

120 mg (0,54 mMol, 3,8 Moläquivalent bezüglich 11) Phosphorpentasulfid⁹⁾ wurden in einem 100 ml Rundkolben unter Argon und leichtem Erwärmen in ca. 30 ml Schwefelkohlenstoff¹⁸⁾ gelöst. Man kühlte die Lösung ab und entfernte das Lösungsmittel am RV bei 20-30°C. Das Phosphorpentasulfid schlug sich dabei als feiner, fast farbloser Film auf der Kolbenwand nieder. Dieser Rückstand wurde zusammen mit einem Magnetrührer bei RT/0,01 Torr während 20 Minuten getrocknet.

Das rohe, getrocknete BCD-Lacton 21 (109 mg, gewogen ; vgl. S. 100) wurde in einer Mischung von 60 ml Xylol²⁰⁾/ γ -Picolin²¹⁾ (95:5) gelöst und diese Lösung in den Kolben mit dem Phosphorpentasulfid transferiert. Man spülte mit total 60 ml Xylol²⁰⁾/ γ -Picolin²¹⁾-Gemisch (95:5) nach, setzte einen Ballon mit Argon auf und erhitze das gelbbraune Reaktionsgemisch unter Lichtschutz und intensivem Rühren während 3 Stunden in einem Ölbad mit Badtemperatur 130°C (\pm 3°C). Nach dem Abkühlen verdünnte man mit Benzol und extrahierte 3 mal mit gesättigter Kochsalzlösung. Die wässrigen Phasen wurden noch je einmal mit Benzol gewaschen, dann die organischen Phasen vereinigt, durch Watte filtriert und das Benzol am RV bei einer Badtemperatur von 30-40°C entfernt. Xylol und Picolin entfernte man anschliessend am HV (Kühlfalle: Badtemperatur 30-40°C) und trocknete schliesslich den oeligen, gelbbraunen Rückstand während 20 Minuten bei RT/0,01 Torr.

Dieses BCD-Thiolacton-Rohprodukt 14 wurde in Methanol UV/VIS-spektroskopisch ausgemessen⁷³⁾, wobei man eine Chromophorausbeute von 95,3% bezüglich 21 resp. 71,3% bezüglich 11 ermittelte (Basierend auf einem hypothetischen $\epsilon(464/\text{MeOH}/\text{HCl})$ -Wert von 50 000; vgl. 59)).

Das Rohprodukt wurde in wenig Methylenchlorid gelöst, auf 5 Silicagel-Dickschichtplatten¹⁰⁾ aufgetragen und mit dem Lösungsmittelsystem Benzol/Essigester 2:1 unter Lichtschutz zweimal entwickelt wobei sich folgendes Bild zeigte:



Die Zone A wurde nicht isoliert⁷⁴⁾. Die Hauptzone B sowie die beiden Randzonen BI und BII wurden separat mit Methylenchlorid/Methanol 4:1 eluiert. Das einmal chromatographierte Material zeigte im UV/VIS-Spektrum noch relativ starken Untergrund (MeOH/HCl: Absorption bei 380 nm ca. 5% bez. ϵ max. bei 464 nm). Das BCD-Thiolacton 14 aus der Hauptzone wurde deshalb nochmals im gleichen System chromatographiert wobei wiederum eine Hauptzone und zwei Randzonen separat eluiert wurden. Aus dieser Hauptzone erhielt man nach Entfernen des Lösungsmittels am RV und Trocknen des Rückstands bei RT/0,01 Torr über Nacht 55,8 mg eines gelben Lacks. Elektronenspektroskopisch ermittelte man einen Gehalt von 47,1 mg (=49,6% bez. D-Brommethylimin 11) BCD-Thiolacton 14 (Basierend auf dem hypothetischen $\epsilon(464/\text{MeOH}/\text{HCl}) = 50\ 000$ vgl. 59)). Die Elektronenspektren (MeOH und MeOH/HCl) sind praktisch identisch mit den entsprechenden Spektren des Analysenmaterials (vgl. unten).

Das verunreinigte Material aus sämtlichen Randzonen wurde noch zweimal im gleichen System dickschichtchromatographiert, wobei man schliesslich weitere 7,7 mg Material isolierte. Auch dieses war UV/VIS-spektroskopisch sauber.

73) Das Elektronenspektrum des BCD-Thiolactons 14 ist gegenüber demjenigen des BCD-Lactons 21 um wenige nm bathochrom verschoben ($\lambda(\text{max}/\text{MeOH}/\text{HCl}) = 464$ nm gegenüber 460 nm für 21).

74) Es zeigte sich später, dass das BCD-Thiolacton 14 besser auf neutralem Aluminiumoxid chromatographiert wird (vgl. S. 92). Man gelangt dabei bereits bei einer einmaligen Trennung zu einem sauberen Produkt. Insbesondere lässt sich die Zone A besser abtrennen. Nach UV/VIS-Spektrum (λ_{max} : 250 [ca. 0,7], 340 [1,0], 410 [ca. 0,1/sh] nm) handelt es sich beim Material aus der Zone A um BC-Thiolacton-thiolactam 8.

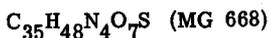
Man ermittelte einen Gehalt von 6,4 mg (= 6,7% bez. 11) BCD-Thiolacton 14 (hypoth. $\epsilon(464/\text{MeOH}/\text{HCl}) = 50\ 000$ vgl. 59)).

Damit ergibt sich eine Gesamtausbeute von 53,5 mg BCD-Thiolacton 14, entsprechend 56,3% bezüglich D-Brommethyl-imin 11.

In analogen Nachschubansätzen (ausgehend von bis zu 170 mg D-Brommethyl-imin 11) wurden Ausbeuten von 47-53% erzielt.

Zur spektroskopischen Charakterisierung gelangte ein Material gleicher Qualität (2 mal chromatographiert) aus einem analogen Ansatz, welches ebenfalls über Nacht bei RT/0,01 Torr getrocknet wurde.

BCD-Thiolacton 14 (hergestellt via BCD-lacton 21)



UV/VIS (CH_3OH)

Cary 14

Einwaage: 26,0 mg; $c = 1,9 \cdot 10^{-5}$ M.
 Extrema bei: 464(1 400/max)⁷², 434(1 200/sh), 375
 (18 800/sh), 359(20 800/max), 302(2 000/min), 262
 (21 700/max), 254(19 100/sh), 215(6 700/min) nm

Nach Zugabe von 1 Tr. 1 N HCl pro 3 ml Lösung:
 464(46 800/max), 439(23 900/sh), 354(560/min),
 316(7 000/max), 310(6 500/min), 282(35 100/max) nm

(Beide Spektren stehen in sehr guter Uebereinstimmung mit den entsprechenden Spektren des auf S. 93 charakterisierten BCD-Thiolactons 14 (vgl. Abb. 11 und 12))

IR (CHCl_3)

PE-257

Banden u.a. bei: 2250^{vw}, 1735^s, 1690^m, 1620^s,
 1560^m, 1535^m cm^{-1}
 (Praktisch identisch mit dem Spektrum Abb. 13)

NMR (CDCl_3)

(HA-100)

δ ppm	Signal- struktur	Anzahl Protonen (theoretisch)	Anzahl Protonen (beobachtet)
0,97-1,30	m, 5 Linien	13	14,4
1,62-3,00	m	22	22,3
3,46-3,79	m	1	10
3,79	s	9	
4,11-4,38	m	1	0,7
4,97	s, breit	2	1,5

(vgl. Abb. 20)

72) Diese Bande verschwindet bei Zugabe von N-Aethyl-diisopropylamin (vgl. 63)).

(Das NMR-Spektrum wurde in diesem Fall nur in Chloroform aufgenommen und ist demzufolge wenig informativ bezüglich der Zusammensetzung des Diastereomerengemisches (vgl. Ausführungen auf S. 96). Im Vergleich zum auf S. 94 beschriebenen, entsprechenden Spektrum (ebenfalls in Chloroform) findet man hier vor allem eine stärkere Schulter an der Bande der Vinylprotonen bei 4,97 ppm, sowie eine leicht veränderte Strukturierung der Banden zwischen 1,35 und 0,97 ppm (anguläre Methylgruppen)).

MS⁷⁵⁾

210°C, 8 kv, direct inlet, 3rd spectrum
m/e: 671(2), 670(8), 669(15), 668(M⁺, 35)

Fragmente u.a. bei: 638(5), 637(M⁺-OCH₃, 11), 609(11), 608(M⁺-S=C=O, 25), 607(24), 596(5), 595(19), 594(M⁺-SOCCH₂, 38), 593(35), 536(6), 535(12), 523(10), 522(29), 521(M⁺-SOCCH₂, -CH₂COOCH₃, 62), 482(7), 481(10), 480(30), 466(5), 465(15), 464(38), 449(14), 447(10), 434(10), 433(30), 421(5), 420(5), 419(12),

Nur noch Fragmente über 20% relativer Intensität:
405(29), 404(20), 403(27), 390(24), 389(65), 368(20), 333(34), 331(23), 318(27), 317(100), 194(20).

DC²⁴⁾

R_f. ca. 0,35 (Aceton/Hexan 4:6)

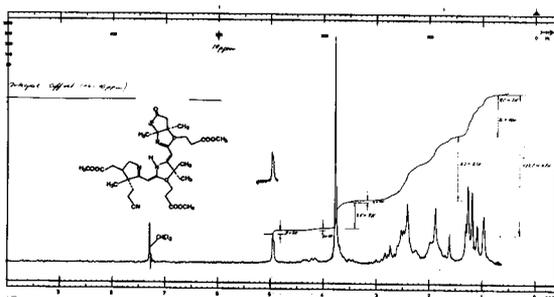


Abb. 20

Anmerkung:

Alle spektroskopischen Daten stehen in guter Uebereinstimmung mit den Werten, wie sie für das auf dem andern Weg (via 8) gewonnene BCD-Thiolacton 14 ermittelt wurden (vgl. S. 93). Da es sich in beiden Fällen um nichtkristalline Diastereomerengemische handelt, ist vollständige Identität nicht zu erwarten.

75) Aufgenommen auf MS 9, Harvard Laboratorium. Ich danke der Harvard-Gruppe für die Aufnahme dieses Spektrums.

Diskussion der Reaktionsbedingungen

a, b) Kondensation und Entschwefelung

Die Reaktionsbedingungen sind im wesentlichen dieselben, wie im Falle der Verwendung von BC-Thiolacton-thiolactam 8 (vgl. S. 89). Die Entschwefelung verläuft jedoch im hier beschriebenen Fall deutlich langsamer (Reaktionszeit bei gleicher Temperatur (60°C) 18 Stunden gegenüber 5/2 Stunden).

c) Schwefelung

Es wurden praktisch dieselben Bedingungen angewendet, wie sie von N. Hashimoto für die Schwefelung des ADCB-Lacton-lactams 19 (S. 97) entwickelt wurden²⁸. Dieses Verfahren bewährte sich hier sehr gut und lieferte reproduzierbare Ergebnisse.

Schwierigkeiten traten einzig auf, bei mangelhafter Qualität des Phosphorpentasulfids. Nicht sublimiertes oder "feuchtes" Phosphorpentasulfid führte zu grossen Ausbeuteeinbussen.

2.2.5. BCD-Derivate (Charakterisierungsansätze)

2.2.5.1. BCD-Methylenderivat 22⁷⁶⁾



13, 2 μMol ($\hat{=}$ 8, 8 mg; spektroskopisch bestimmt; mit hypochrometischem ϵ (464/MeOH/HCl) = 50 000 vgl. 59)) BCD-Thiolacton 14⁷⁷⁾ wurden in 4 ml Methanol-Dimethylamin (2:1)⁷⁸⁾ gelöst und die gelbe Lösung unter Argon und Lichtschutz während 1 Stunde bei RT stehen gelassen. Man entfernte das Lösungsmittel am RV bei RT und trocknete den zurückbleibenden gelben Film während 20 Minuten bei RT/0,01 Torr. Dann wurde in Benzol⁴³⁾ gelöst und durch Watte filtriert. An der Kolbenwand blieb ein feiner, farbloser Film zurück.

Das Lösungsmittel des Filtrates wurde mit Argon abgeblasen und der gelbe, oelige Rückstand erneut während 30 Minuten bei RT/0,01 Torr getrock-

76) Dieser Versuch diente der spektroskopischen Charakterisierung des BCD-Methylenderivats 22. Zur präparativen Durchführung der Öffnung von BCD-Thiolacton 14, mit anschließender Jodierung und Kondensation, vgl. S. 130.

77) BCD-Thiolacton 14: 2 mal dickschichtchromatographiertes Material. Vor Verwendung mit Benzol⁴³⁾ in 10 ml Rundkolben transferiert; Benzol am RV entfernt und Rückstand während mehrerer Stunden bei RT/0,01 Torr getrocknet.

78) Methanol-Dimethylamin: 20 g Methanol⁷⁹⁾ in Schliff-Erlenmeyerkolben abgewogen und den verschlossenen Erlenmeyer-Kolben im Eisbad gekühlt. 10 g-Ampulle Dimethylamin⁸⁰⁾, nach Vorkühlung im Eisbad, geöffnet und Inhalt zum kalten Methanol gegeben. Erlenmeyer-Kolben nach Spülung mit Argon sofort wieder verschlossen. Beim Durchmischen steigt die Temperatur auf 20-30°C.

Die Lösung wurde jeweils nach ca. viermaliger Verwendung frisch hergestellt.

79) Methanol: Fluka puriss. absolut und acetonfrei; destilliert über Magnesium in einer Argonatmosphäre.

80) Dimethylamin: Siegfried AG Zofingen: wasserfrei, in Ampullen Sdp. 7-8°C

net. Dieses Rohprodukt gelangte direkt zur spektroskopischen Charakterisierung⁸¹⁾. Dünnschichtchromatographisch⁸⁴⁾ (Aceton/Hexan 1:1) stellte man einen länglichen Hauptfleck mit R_f ca. 0,44 fest; ausserdem zeigte sich ein kleiner Fleck am Start, sowie sehr schwache Verunreinigungen entlang der ganzen Strecke.

BCD-Methylenderivat 22 (Rohprodukt)

$C_{37}H_{53}N_5O_7$ (MG 679)

UV/VIS (CH_3OH)

Extremwerte;

a) Nach Zugabe von 1 Tr. methanolischer Dimethylamin-Lösung⁷⁸⁾: pro 3 ml Messlösung: 458 [0,17/sh], 373 [1,0/max], 315 [0,24/min], 277 (max) nm (vgl. Abb. 21)

b) nach Zugabe von festem Ammoniumchlorid^{82, 83)}: 486 [1,0/max], 460 [0,68/sh], 365 [0,1/min], 348 [0,15/sh], 338 [0,19/max], 293 [0,60/max], 282 [0,56/sh], 245 [0,19/min] nm (vgl. Abb. 22)

IR (CCl_4)⁸⁴⁾

Banden u.a. bei: 3200^{vw}(breit), 2250^{vw}, 1740^s, 1660^m, 1620^s(breit), 1565^m, 1515^m cm^{-1} . (vgl. Abb. 23)

-
- 81) BCD-Methylenderivat 22 ist instabil, insbesondere säurelabil und Feuchtigkeits-empfindlich. Beim präparativen Arbeiten wurde es deshalb stets sofort weiterverwendet (vgl. S.131).
- 82) Ammoniumchlorid: Merck, puriss. p.a.
- 83) Ammoniumchlorid (löst sich nur teilweise in der Messlösung) als schwache Säure, genügt offenbar um das BCD-Methylenderivat 22 zu protonieren. Fügt man stärkere Säuren (z.B. 1 N HCl) zu, so erfolgt rasche und irreversible Isomerisierung zum BCD-Methylenderivat 26 (vgl. S.115).
- 84) Vor der Aufnahme des IR-Spektrums wurde die Probe zweimal mit Tetrachlorkohlenstoff⁸⁵⁾ abgesogen um restliches Benzol zu entfernen.
- 85) Tetrachlorkohlenstoff: Merck, puriss. p.a.

NMR (C₆D₆)
HA-100

δ ppm	Signal- charakter	Anzahl Protonen (theoretisch)	Anzahl Protonen (beobachtet)
0,58-2,65	m	38	40
3,10-3,58	m	1	10
3,30	s	9	
3,38	s		
3,40	s		
3,47	s		
4,18-4,32	m		1
4,62	s	4	3,2
4,65	s		
4,70	s		
4,80	s, breit		
5,07	s		
5,20	s		
5,23	s		
5,63	s		

(vgl. Abb. 24)

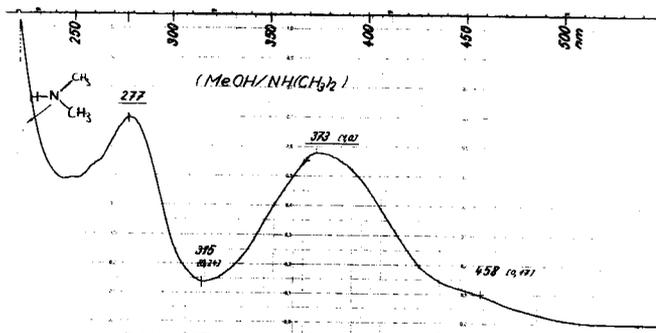


Abb. 21

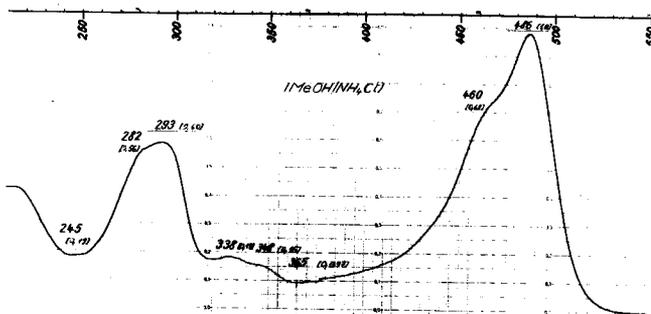


Abb. 22

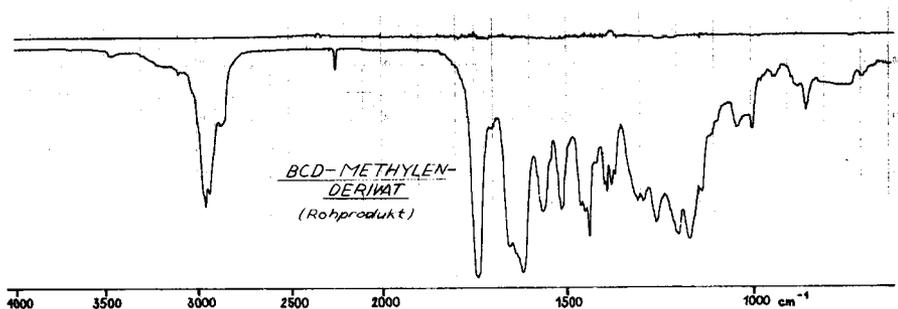


Abb. 23

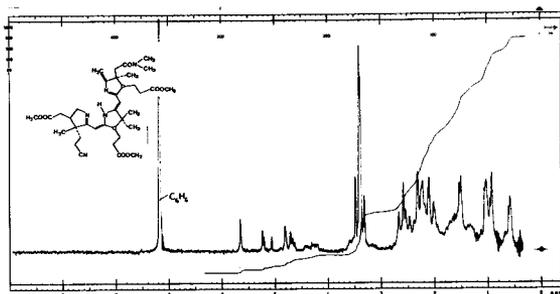
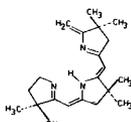


Abb. 24

Bemerkungen zu den Spektren

UV/VIS Vergleich mit der kristallinen, tricyclischen Modellverbindung⁸⁶):



23

86) John Gleason: The Synthesis of Zinc(II) 1, 2, 2, 7, 7, 12, 12, 17, 17, -nona-methyl-trans-corrin; Research Report, Mai 1971, ETH Zürich.

Extremwerte und relative Intensitäten in MeOH/NH₄Cl:

<u>23</u>	<u>22</u>
<u>474 [1, 0/max]</u>	<u>486 [1, 0/max]</u>
<u>450 [0, 70/sh]</u>	<u>460 [0, 68/sh]</u>
<u>360 [0, 60/min]</u>	<u>365 [0, 10/min]</u>
<u>340 [0, 13/sh]</u>	<u>348 [0, 15/sh]</u>
<u>325 [0, 17/max]</u>	<u>338 [0, 19/max]</u>
<u>293 [ca. 0, 6/max]</u>	<u>293 [0, 60/max]</u>

IR Die Bande des Thiolacton-Carbonyls ist bis auf eine sehr schwache Schulter (1705 cm⁻¹ vgl. Abb. 23) verschwunden. Dafür tritt eine neue Bande bei 1660 cm⁻¹ (Amid-Carbonyl) auf. Für den Chromophor beobachtet man wiederum, wie im Falle des BCD-Thiolactons 14 eine Gruppe von drei Banden (1620, 1565, 1515 cm⁻¹), wobei die beiden letzteren nun deutlicher aufgespalten sind.

NMR Das NMR-Spektrum zeigt gegenüber dem Spektrum von 14 eine deutliche Zunahme der Anzahl Vinylprotonen (nach Integral: > 3) und bildet damit ein wichtiges Indiz für die angenommene Struktur mit exocyclischer Doppelbindung am Ring B.

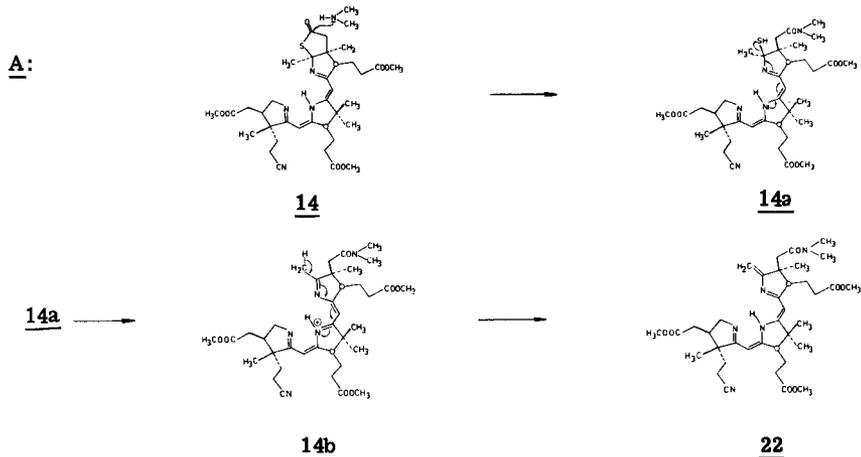
Die Esterregion (3, 30-3, 47 ppm) ist aufgespalten in vier Signale sehr verschiedener Intensität, was wiederum ein Diastereomergemisch anzeigt. Entsprechend komplex ist auch die Region der Vinylprotonen (4, 62-5, 63 ppm), wo man total 8 singlettartige Signale zählt. Eine Zuordnung der beiden geminalen Protonen an der exocyclischen Doppelbindung ist deshalb praktisch ausgeschlossen.

Im Falle der Modellverbindung 23 werden für die vier Vinylprotonen vier Singlette beobachtet (4, 36, 4, 83(breit), 4, 87 und 5, 03 ppm in CCl₄), d.h. das AB-System der beiden geminalen Vinylprotonen zeigt keine weitere Aufspaltung.

Diskussion des Reaktionsmechanismus 87)

Die vorliegenden Spektren und deren Vergleich mit den entsprechenden Spektren der Modellverbindung 23 stützen die Struktur 22 mit exocyclischer Doppelbindung am Ring B. Es handelt sich dabei um das Produkt, welches bei kinetischer Kontrolle der Reaktion entsteht, denn Behandlung mit Säure führt rasch und irreversibel zum thermodynamisch stabileren, isomerisierten Produkt 26, mit endocyclischer Doppelbindung (vgl. S.115).

Für den Reaktionsmechanismus bieten sich zwei Möglichkeiten an⁸⁸⁾:



87) Diese Methode zur Bildung einer exocyclischen Doppelbindung am Ring B wurde von P. Schneider [30] in der analogen Umsetzung 24 → 25 ausgearbeitet.

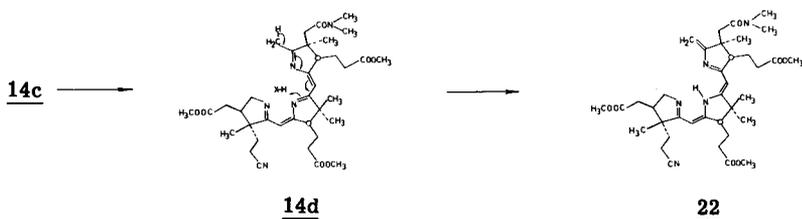
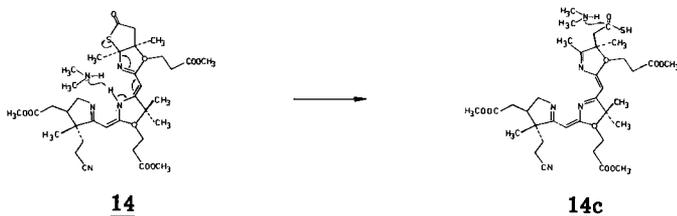


Im Falle des BCD-Thiolactons 14 gelangten praktisch dieselben Reaktionsbedingungen zur Anwendung.

88) Vgl. auch Diss. P. Schneider ETH 1972, S. 33.

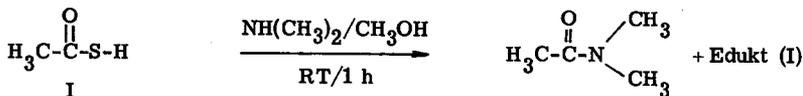
d.h. nucleophiler Angriff des Dimethylamins am Thiolacton-Carbonyl, gefolgt von einer formalen H₂S-Elimination

B:

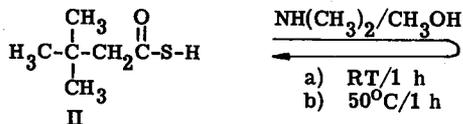


d.h. Öffnung des Thiolactons infolge Deprotonierung am Stickstoff und anschliessend nucleophiler Angriff des Dimethylamins auf den Carbonyl-Kohlenstoff der gebildeten Thioessigsäure.

Auf Grund der folgenden, von W. Hunkeler⁸⁹⁾ durchgeführten Kontrolleexperimente, erscheint der Reaktionsmechanismus B unwahrscheinlich:



ca. 1 : 1



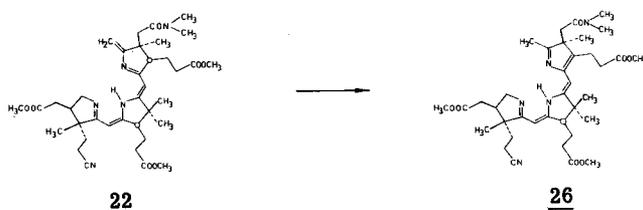
89) W. Hunkeler, Arbeitsbericht, ETH Zürich 1973

d.h. Thioessigsäure reagiert zwar unter den gleichen Bedingungen wie sie bei der Öffnung von BCD-Thiolacton 14 zur Anwendung gelangen, gibt aber nur zu ca. 50% das entsprechende Amid.

Die Neopentyl-thiocarbonsäure (II) dagegen, mit ähnlicher sterischer Hinderung wie 14c, zeigt unter gleichen Bedingungen (a)), und sogar bei erhöhter Temperatur (b)), keine Reaktion⁹⁰). Ein Reaktionsweg mit der Thio-säure 14c als Zwischenprodukt, erscheint deshalb wenig wahrscheinlich.

2.2.5.2. BCD-Methylderivat 26

(Isomerisierung 22 → 26)⁹¹)



Spektroskopisches Experiment

Eine Probe des BCD-Methylenderivates (hergestellt wie oben beschrieben), gelöst in Methanol, wurde in der UV-Zelle mit 1 Tr. 0,1 N Salzsäure versetzt und die zeitliche Veränderung des UV/VIS-Spektrums verfolgt. Man beobachtet (vgl. Abb. 25):

- Rückgang der Absorptionsmaxima bei 490 und bei 296 nm
- schwacher Anstieg der Absorption bei ca. 400 nm

Endspektrum nach 47 Minuten: 464 [1, 0/max], 390 [0, 55/sh], 342 [0, 28/min], 282 [0, 85/max] nm

90) Reaktion zum Dimethylamid tritt in diesem Fall allerdings ein in Gegenwart von katalytischen Mengen von Schwermetallsalzen und Luftsauerstoff, wobei das Per-dithio-anhydrid

$$\text{(R}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{S}-\text{S}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{R})$$

als primäres Zwischenprodukt nachgewiesen werden konnte. Dieses reagiert dann sehr leicht - unter Abspaltung von Schwefel - mit Dimethylamin zum entsprechenden Dimethylamid.

91) Diese Reaktion wurde nur zu Charakterisierungszwecken durchgeführt und hat keine synthetische Bedeutung.

Anschließend wurde die gleiche Probe sukzessive versetzt mit:

- 1 Tropfen 1 N HCl, - 2 Tropfen 1 N HCl, - 1 Tropfen konz. HCl, - 2 Tropfen konz. HCl, 3 Tropfen konz. HCl und nochmals 3 Tropfen konz. HCl wobei zwischen den einzelnen Säurezugaben jeweils ein Spektrum aufgenommen wurde.

Man beobachtet (vgl. Abb. 26):

- Rückgang der Banden bei 462 und 281 nm
- Anstieg einer neuen Bande bei 375 nm

Endspektrum: 466 [0,73/sh], 380 [1,0/max], 315 [0,16/min] nm

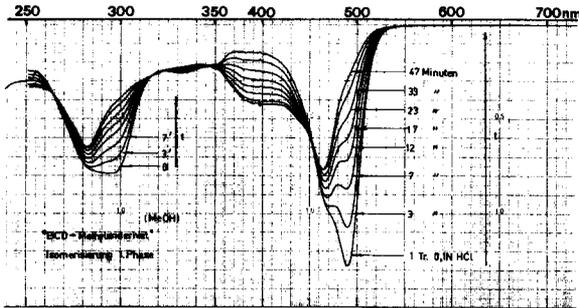


Abb. 25

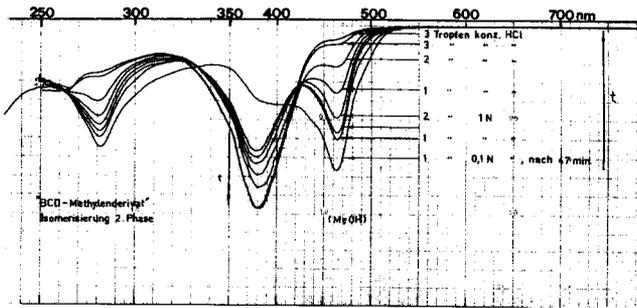
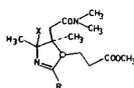


Abb. 26

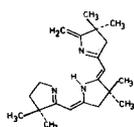
Die Struktur des primär entstehenden Produkts ist unbewiesen. Die beiden Absorptionsmaxima bei 281 resp. 462 nm lassen vermuten, dass es sich dabei um ein Addukt an die exocyclische Doppelbindung handelt:



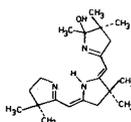
X: z.B. = - OCH₃, -OH

Zum Vergleich: λ_{\max} (MeOH/HCl) BCD-Lacton: 279, 459 nm
BCD-Thiolacton: 282, 464 nm

J. Gleason [49] konnte eine solche Additionsreaktion im Falle des Modelltricyclus 23 nachweisen:



23



27

λ_{\max} (MeOH/CF₃COOH) =
275/446 nm

Bei Erhöhung der Protonenkonzentration (vgl. Abb. 26) erfolgt dann offensichtlich wiederum Elimination der addierten Gruppe. Das Endspektrum (λ_{\max} : 380 nm) ist charakteristisch für den Chromophortyp 26 mit isomerisierter, endocyclischer Doppelbindung im Ring B⁹²).

Präparative Durchführung der Isomerisierung 22 \rightarrow 26

11 μ Mol (\cong 7,4 mg; spektroskopisch bestimmt, mit hypothetischem $\epsilon(464/\text{MeOH}/\text{HCl}) = 50\,000$ vgl. 59) BCD-Thiolacton 14 wurden nach Trocknung bei Raumtemperatur/0,01 Torr über Nacht, gelöst in 3 ml Methanol/Dimethylamin-Gemisch⁷⁸⁾ und die gelbe Lösung unter Argon und Lichtschutz während 1 Stunde bei RT stehen gelassen. Man entfernte das Lösungsmittel am RV bei RT und trocknete den Rückstand während 20 Minuten bei RT/0,01 Torr.

Das rohe BCD-Methylenderivat 22 wurde in 5 ml Methylenchlorid gelöst und 300 μ l Trifluoressigsäure⁵⁷⁾ zur Lösung zugefügt. Man liess das Reaktionsgemisch unter Argon und Lichtschutz während 2 Stunden bei RT stehen und transferierte dann die gelbe Reaktionslösung in einen Scheidetrichter, in welchem Eis, gesättigte Kochsalzlösung und ca. 600 mg Natriumbicarbonat⁶¹⁾ vorgelegt worden waren.

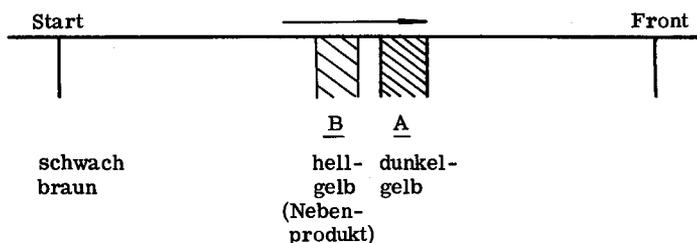
92) Diskussion der Spektren vgl. S. 122.

Man trennte die organische Phase ab, extrahierte noch zweimal mit Methylchlorid und wusch die Methylchloridphasen je zweimal mit gesättigter Kochsalzlösung. Nach Vereinigung der organischen Phasen, Filtration durch Watte und Einengen des Filtrats am RV bei 20-30°C Badtemperatur erhielt man einen gelben Lack, welcher in Methanol gelöst und elektronenspektroskopisch untersucht wurde.

$\lambda_{\text{max.}}$: 250 [0, 69], 366 [0, 78], 460 [0, 26] nm.
Nach Zugabe von 1 Tr. 1 N HCl: 281 [0, 56], 374 [1, 0], 462 [0, 50] nm

Chromophorausbeute an BCD-Methylderivat 26: 68, 5% (bez. 14, berechnet mit einem hypothetischen ϵ (372/MeOH/HCl) = 34 80093).

Die methanolische Lösung wurde eingeeengt, der Rückstand in wenig Benzol gelöst und auf eine Dickschichtplatte²⁷⁾ aufgetragen. Man chromatographierte mit Aceton/Hexan 1:1 (1 mal entwickelt) und konnte folgende Trennung beobachten:

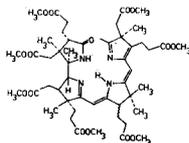


Unter der UV-Lampe zeigt

A Fluoreszenz bei 366 nm

B " " 254 "

93) Folgende Verbindung mit gleichem Chromophor konnte von der Harvard-Gruppe kristallin erhalten werden: Smp. 80-90°C



UV (CH₃OH): 246(17 400), 359(28 100) nm

"Zugabe von konz. HCl":
253(11 000), 380(34 800) nm.

Charakterisiert durch UV, IR, NMR und MS.

28

P. Löliger, Arbeitsbericht 1970, Harvard University.

Die Zonen A und B wurden separat mit Methylacetat eluiert. Das Methylacetat wurde am RV entfernt, der Rückstand in wenig Methanol gelöst, durch Watte filtriert und vom Filtrat das Methanol mit Argon abgeblasen. Anschließend trocknete man bei RT/0,01 Torr.

Aus der Zone B erhielt man so 1,4 mg (gewogen) eines unbekanntes Nebenproduktes, welches folgendes Elektronenspektrum aufwies:

$$\lambda_{\max}(\text{MeOH}): 460[0,13], 365[0,50/\text{sh}], 352[0,51], 278[0,25/\text{sh}], \\ 260[0,54], 250[0,47/\text{sh}] \text{ nm}$$

nach Zugabe von 1 Tropfen 1 N HCl pro 3 ml Lösung: $460[1,0], 315[0,22], 280[0,78]$ nm.

Es handelt sich somit um den gleichen Chromophortyp wie im BCD-Lacton 21 und BCD-Thiolacton 14. Die Chromophorausbeute an diesem Nebenprodukt berechnet sich zu 7,7% (basierend auf dem gleichen hypothetischen ϵ wie für BCD-Thiolacton 14: $\epsilon(460/\text{MeOH}/\text{HCl}) = 50\,000$ vgl. 59)).

Nach nochmaliger Dickschichtchromatographie wurde von diesem Nebenprodukt ein IR-Spektrum in Tetrachlorkohlenstoff aufgenommen wobei man u.a. folgende Banden feststellte:

$$2240^{\text{vw}}(\text{C}=\text{N}), 1730^{\text{s}}(\text{Ester}), 1695(\text{Thiolacton}), 1630^{\text{s}}/ \\ 1560(\text{breit, Chromophor}), 1440 \text{ cm}^{-1}$$

Man findet keine Amid-Bande, Dagegen scheint das Fünfring-Thiolacton noch vorhanden zu sein. Dass es sich aber nicht um das Edukt 14 handelt, geht aus einem dünnschichtchromatographischen²⁴⁾ (Aceton/Hexan 1:1) Vergleich hervor. Man findet einen R_f -Wert für dieses Nebenprodukt von 0,24 (Entsprechender R_f -Wert für BCD-Thiolacton 14 im gleichen System: 0,56). Ausserdem bestehen signifikante Unterschiede sowohl im IR- als auch im Elektronenspektrum.

Aus der Hauptzone A erhielt man nach Trocknung des Rückstands bei RT/0,01 Torr 6,3 mg Produkt (gewogen). Im UV/VIS-Spektrum ermittelte man einen Gehalt von 4,1 mg BCD-Methylderivat 26 (basierend auf dem hypothetischen $\epsilon(372/\text{MeOH}/\text{HCl}) = 34\,800$; vgl. 93). Die Ausbeute bezüglich BCD-Thiolacton 14 beträgt somit 55%.

Zur spektroskopischen Charakterisierung wurde BCD-Methylderivat 26 aus verschiedenen, analogen Ansätzen noch 2 mal dickschichtchromatographiert²⁷⁾ (Aceton/Hexan 1:1). Nach Trocknung der Probe über Nacht bei RT/0,01 Torr wurden folgende analytische Daten ermittelt⁹⁴⁾:

BCD-Methylderivat 26



UV/VIS (CH_3OH) Extrema bei:

94) Versuche zur Trennung des vorliegenden Epimerengemischs (vgl. Diskussion der Spektren S.122) mit Hilfe der Flüssig-Flüssig-Chromatographie schlugen fehl. Es ist auch nicht gelungen das Epimerengemisch direkt zu kristallisieren, wie dies im Falle des Vergleichsmaterials 28 möglich war.

Die spektroskopischen Daten mussten deshalb vom nichtkristallinen Epimerengemisch ermittelt werden.

Cary 14

neutral: 362 [1, 0/max] (mit flachem Ausläufer ab 405 [0, 28] bis ca. 520 nm), 292 [0, 21/min], 246 [0, 78/max] nm.

Nach Zugabe von 1 Tr. konz. Salzsäure pro 3 ml Lösung:
470 [0, 15/sh], 373 [1, 0/max], 303 [0, 18/min], 279 [0, 29/max], 272 [0, 28/min], 257 [0, 32/max] nm

IR (CCl₄)

Banden u. a. bei: 3170(breit; N-H), 2240^vw(C≡N), 1740^s(Ester), 1650^m(Amid) 1620^s/1550^m(breit) (Chromophor) cm⁻¹ (vgl. Abb. 27)

NMR (C₆D₆)
HA-100

δ ppm	Signal- struktur	Anzahl Protonen (theoretisch)	Anzahl Protonen (beobachtet)
0, 60-2, 87	m	31	40
2, 22	s	3	
2, 30	s	3	
2, 53	s	3	
3, 2-3, 6	m	1	10, 0
3, 40	s, intensiv	9	
3, 47	s, schwach		
4, 10-4, 52	m	1	0, 9
4, 62	s	1	0, 9
5, 23	s	1	0, 9

(vgl. Abb. 28)

MS¹⁵⁾

(< 5%)

Direct inlet, 165°C, Goldfolienträger

m/e: 681(3), 680(11), 679(M⁺, 24), 678(8), 677(5)

Fragmente u. a. bei: 665(8), 664(M⁺ - CH₃, 17), 655(7), 649(5), 648(M⁺ - OCH₃, 11), 637(6), 636(5), 621(5), 620(M⁺ - COOCH₃, 9), 609(5), 608(12), 607(23), 606(M⁺ - CH₂COOCH₃, 35), 595(19), 594(59), 593(M⁺ - CH₂CON(CH₃)₂, 100), 592(33), 591(23)

Nur noch Fragmente > 10%: 581(12), 580(10), 579(18), 578(38), 577(11), 554(10), 553(24), 551(10), 535(12), 521(16), 520(12), 519(15), 507(19), 506(10), 505(16), 475(10), 442(21), 440(14), 428(11), 415(12), 414(14), 413(13), 412(22), 403(18), 402(41), 401(39), 400(56).

Fragmente m/e < 400 nicht tabelliert.

Ausserdem Cu-Komplex: m/e 741(M⁺ +⁶³Cu -H, 21), 742(10), 743(M⁺ +⁶⁵Cu -H, 11). (vgl. Abb. 29)

DC²⁴⁾

R_f ca. 0, 41 (Aceton/Hexan 1:1)

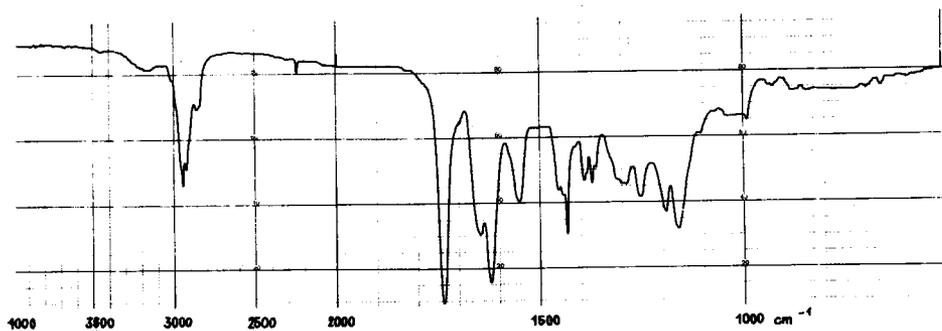


Abb. 27

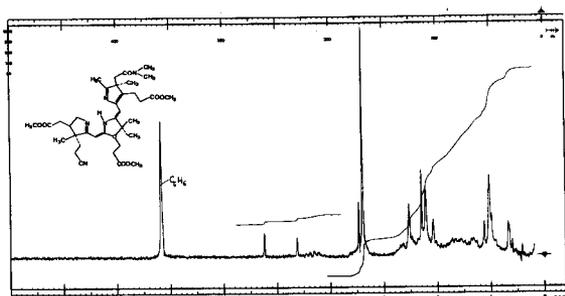


Abb. 28

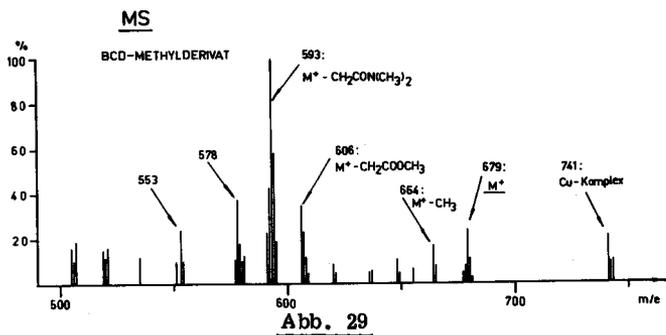


Abb. 29

Bemerkung zu den Reaktionsbedingungen

Elektronenspektroskopisch wurde festgestellt, dass die Isomerisierung 22 → 26 in methanolischer Salzsäure wesentlich sauberer verläuft als in Methylenchlorid mit Trifluoressigsäure. Die auch von der Harvard-Gruppe angewandten Reaktionsbedingungen (methanolisches HCl, vgl. 93), konnten aber im Falle des BCD-Methylenderivats 22 nicht zur Anwendung gelangen, da die Nitrilgruppe in der Propionsäureseitenkette des Rings D dabei wahrscheinlich zum Ester methanolisieren würde.

Diskussion der Spektren

UV/VIS Vergleich mit der kristallinen ADCB-Verbindung 28⁹³;

λ_{max} in MeOH:

ADCB-Methylderivat <u>28</u>	BCD-Methylderivat <u>26</u>
359 [1, 0]	362 [1, 0]
246 [0, 62]	246 [0, 78]

Nach Zugabe von konz. HCl:

380 [1, 0]	470 [0, 15/sh]
	373 [1, 0]
	279 [0, 29]
253 [0, 32]	257 [0, 32]

Die Schulter bei 470 nm, welche im Spektrum des Vergleichsprodukts nicht vorhanden zu sein scheint, wurde auch von P. Schneider in einem analogen Fall beobachtet⁹⁵.

IR Der wichtigste Unterschied zu den Spektren aller bisherigen BCD-Verbindungen besteht darin, dass nur noch zwei Chromophorbanden (1620, 1550 cm^{-1}) beobachtet werden. Abgesehen davon unterscheidet sich das IR-Spektrum des BCD-Methylderivats 26 nur geringfügig von demjenigen des BCD-Methylenderivats 22.

NMR Durch die Verschiebung der Doppelbindung in den Ring B hinein, wird das konfiguratv labile Asymmetriezentrum am C-8 aufgehoben. Die Zahl der möglichen Diastereomeren reduziert sich damit auf 2 (Epimerenpaar: C-13- α /C-13- β).

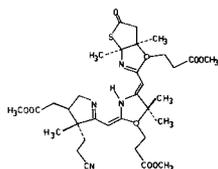
Die zwei Singlette für die Esterprotonen (3,4 und 3,47 ppm) im Intensitätsverhältnis ca. 1 : 6 erlauben eine grobe Abschätzung der Zusammensetzung des vorliegenden Epimerengemischs: C-13- α : C-13- β ~ 1:1. Erstaunlicherweise zeigen die beiden Vinylprotonensignale keine Aufspaltung (2 Singlette bei 4,62 und 5,23 ppm). Ebenso scheinen die beiden Methylgruppen des Dimethylamids, sowie die exo-Methylgruppe am Ring B nur je 1 Singlett zu erzeugen (2,22; 2,30 und 2,53 ppm; In einem von P. Löliger [35] beschriebenen, analogen bicyclischen Fall, wird das Singlett der Methylgruppe am sp^2 -hybridisierten Kohlenstoff bei 2,13 ppm (CDCl_3) beobachtet).

95) Vgl. P. Schneider, Diss. ETH 1972, S. 99.

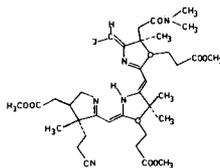
Die Signale der vier angulären Methylgruppen sind dagegen wiederum aufgespalten (Multiplett bei 0,64 - 1,11 ppm, mindestens 6 Signale).

Die beiden Ring-D-Protonen an C-19 führen auch hier wiederum zu den bekannten zwei Multipletts (3,25 - 3,63 und 4,10 - 4,52 ppm), wobei ersteres durch die Singlette der Esterprotonen überlagert wird.

2.2.5.3. BCD-Jodmethylenderivat 29⁹⁶⁾



14



29

9,8 μ Mol ($\hat{=}$ 6,5 mg; spektroskopisch bestimmt, mit hypothetischem ϵ (464/MeOH/HCl) = 50 000, vgl. 59)) BCD-Thiolacton⁷⁷⁾ wurden in 2,5 ml Dimethylamin-Methanol (1:2)⁷⁸⁾ gelöst. Man liess die Lösung unter Argon und Lichtschutz während 1 Stunde bei RT stehen, sog das Lösungsmittel am RV bei RT ab und trocknete den zurückbleibenden gelben Film zusammen mit einem Magnetrührer während 20 Minuten bei RT/0,01 Torr unter Lichtschutz.

Unter Eiskühlung und in einer Argonatmosphäre löste man den Film in 0,1 ml Methylenchlorid und liess anschliessend im Verlauf von 4 Minuten 0,68 ml (1,38 Molaequivalent bez. 14) vorgekühlte N-Jodsuccinimid-Lösung⁹⁷⁾ (0,02M) langsam zutropfen, wobei eine Farbvertiefung festgestellt werden konnte. Bei 0°C wurde während 5 Minuten weitergerührt. Mit einer Probe der Reaktionslösung wurde ein UV/VIS-Spektrum in Methanol aufgenommen (vgl. Abb. 30).

96) Dieser Versuch diente der spektroskopischen Charakterisierung des BCD-Jodmethylenderivats 29. Präparative Durchführung mit anschliessender Kondensation vgl. S. 131.

97) N-Jodsuccinimid-Lösung: 45 mg N-Jodsuccinimid⁹⁸⁾ wurden unter Argon, Lichtschutz und magnetischem Rühren in 10 ml Methylenchlorid gelöst. (Dauer ca. 10 Minuten), und die Lösung anschliessend im Eisbad gekühlt. Diese Lösung wurde jeweils ca. 30 Minuten vor Verwendung hergestellt. Sie färbt sich bereits nach einigen Stunden rot.

98) N-Jodsuccinimid, Fluka, purum, ca. 97%ig.

Extrema bei: 500 [0,18/sh], 465 [0,29/sh], 400 [0,51/max breit],
 332 [0,25/min], 285 [0,78/max] nm
 Nach Zugabe von 1 Tr. 1N HCl pro 0,5 ml Lösung:
 498 [0,83/max], 473 [0,68/max], 400 [0,24/min],
 360 [0,38/max], 327 [0,32/min], 306 [0,67/sh],
 286 [1,0/max] nm. (vgl. Abb. 30)

Dieses Spektrum unterliegt einer zeitlichen Veränderung:
 Intensitätsabnahme der Bande bei 498 nm; neue Bande
 bei 378 nm (vgl. unten).

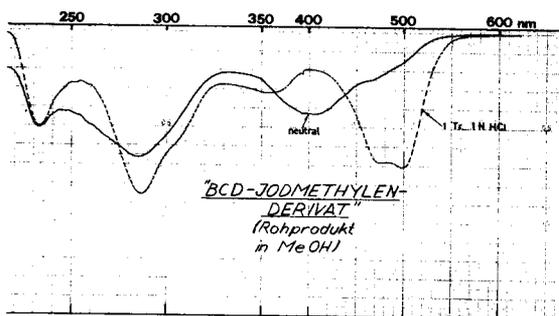


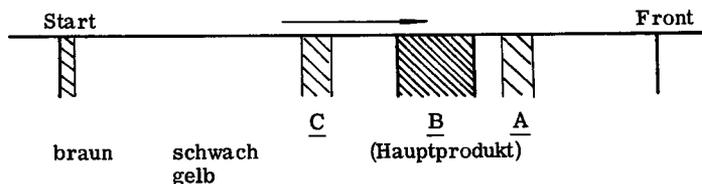
Abb. 30

Die rotbraune Reaktionslösung wurde mit ca. 10 ml Benzol in einen Scheidetrichter transferiert, zweimal mit gesättigter Kaliumbicarbonatlösung und zweimal mit gesättigter Kochsalzlösung unter Zugabe von Eis extrahiert, die wässrigen Phasen je einmal mit Benzol gewaschen, die organischen Phasen vereinigt, durch Watte filtriert und das Filtrat am RV bei RT eingeeengt. Der Rückstand wurde nach kurzer Trocknung am HV in wenig Tetrachlorkohlenstoff⁸⁵⁾ gelöst, die Lösung nochmals durch Watte filtriert, das Lösungsmittel des Filtrats mit Argon abgeblasen und der Rückstand während 2 Stunden bei RT/0,01 Torr unter Lichtschutz getrocknet.

Im Dünnschichtchromatogramm²⁴⁾ (Aceton/Hexan 1:1) fand man einen länglichen Hauptfleck mit R_f ca. 0,4, zwei Nebenflecken mit grösserem und kleinerem R_f -Wert, sowie schwache Verunreinigungen entlang der ganzen Strecke.

Das UV/VIS-Spektrum, das zur Kontrolle von diesem Rohprodukt nochmals aufgenommen wurde, sah praktisch gleich aus, wie das zuvor aufgenommene oben abgebildete Spektrum. Ein orientierendes NMR-Spektrum (HA-100, C₆D₆) zeigte eine stark aufgespaltene Esterprotonenregion (3,29-3,48 ppm, mindestens 5 Signale), sowie zwei breite Signalhaufen und ein scharfes Singlett in der Region der Vinylprotonen (4,75-5,5 ppm ca. 3 H). Das IR-Spektrum dieses Materials war dem Spektrum des chromatographierten BCD-Jodmethylenderivats 29 (vgl. unten; Zone B, Abb. 32) sehr ähnlich, zeigte aber eine sehr schwache Bande bei 1790 cm⁻¹ (ev. Lacton).

Anschließend wurde dieses Material dickschichtchromatographiert²⁷⁾ (Aceton/Hexan 1:1, 1 x entwickelt) wobei sich folgende Trennung ergab:



A: hellgelb (schwach); B: dunkelgelb (intensiv); C: dunkelgelb (schwach).

Die drei Zonen A, B und C wurden separat mit Aceton eluiert und UV/VIS-spektroskopisch untersucht. Dabei wurden in Methanol folgende Absorptionsmaxima gemessen.

A 394 [0,72] mit Ausläufern von 450 [0,14] bis ca. 530 nm], 280 [1,0] nm
Nach Zugabe von NH_4Cl ⁸²⁾ (scheint nicht vollständig zu protonieren) und anschließend von 1 Tr. 1 N HCl: 499 [0,87/sh], 473 [1,0], 350 [0,30/sh], 298 [0,93/sh], 287 [0,98] nm (ähnliches Spektrum wie Hauptprodukt aus Zone B)

C 507 [0,23], 390 [0,44/breit], 291 [0,1] nm
Nach Zugabe von NH_4Cl : 507 [0,86], 468 [0,66/sh], 368 [0,41/sh], 356 [0,43], 312 [0,73/sh], 290 [1,0] nm
Die längstwellige Bande (507 nm) ist hier gegenüber dem Spektrum des Hauptproduktes (vgl. unten) um ca. 7 nm bathochrom verschoben. Es könnte sich eventuell um ein diiodiertes Produkt handeln.

B (Hauptzone) Extrema bei: 500 [0,12/sh], 400 [0,59/max; breit], 337 [0,20/min], 308 [0,61/sh], 288 [1,0/max] nm;
Nach Zugabe von NH_4Cl ⁸²⁾: 500 [0,98/max], 472 [0,70/sh], 400 [0,19/min], 355 [0,31/max], 328 [0,24/min], 308 [0,61/sh], 288 [1,0/max] nm (vgl. Abb. 31)

Dieses Spektrum entspricht einer noch nicht ganz vollständigen Protonierung von 29. Beim vorsichtigen Zugeben von 0,1 N HCl zur Messlösung steigt die Bande bei 500 nm im Verhältnis zur Absorption bei 395 nm noch etwas an (Ein solches Spektrum von optimal protoniertem 29 wird auf S.128 aufgeführt). Das Spektrum in HCl-haltiger Lösung unterliegt jedoch einer zeitlichen Veränderung: Intensitätsverlust der Banden bei 498 und 278 nm; Bildung einer neuen Bande bei 378 nm. Durch Erhöhung der Protonenkonzentration wird diese Isomerisierung beschleunigt. Bei Zugabe von konz. Salzsäure erhält man schliesslich ein Endspektrum mit Extrema bei: 465 [0,18/sh], 376 [1,0/max], 314 [0,16/min], 281 [0,35/max] nm.

Dieses Spektrum entspricht weitgehend demjenigen des BCD-Methylderivates 26 in HCl-haltiger Lösung (vgl. S.120).

IR Mit dem Material aus der Hauptzone B wurde nach zweimaligem Absaugen mit Tetrachlorkohlenstoff⁸⁵⁾ ein IR-Spektrum aufgenommen.

Banden u. a. bei: 3220^{VW}(breit, N-H), 2250^{VW}(C≡N), 1740^S(Ester), 1655^M(Amid), 1625^S/1575^M/1510^M(Chromophor) cm⁻¹ (vgl. Abb. 32)

NMR In einem später durchgeführten analogen Ansatz^{98a)} wurde vom chromatographierten BCD-Jodmethylen 29 (Material aus Hauptzone, wie oben) ein NMR-Spektrum aufgenommen:

HA-100 (C ₆ D ₆)	δ ppm	Signal- struktur	Anzahl Protonen (theoretisch)	Anzahl Protonen (beobachtet)
	0, 55-2, 64	m (vgl. Abb. 32a)	38	38, 4
	2, 06	s, breit		
	2, 64	s, breit		
	3, 13-3, 65	m	10	10, 0
	3, 31	s		
	3, 36	s		
	3, 38	s		
	3, 40	s		
	3, 46	s		
	4, 20-4, 60	m (vgl. Abb.)	1	3, 4
	4, 76-4, 84	m "		
	5, 18-5, 27	m "		
	5, 48	s	1	

(Abb. 32a)

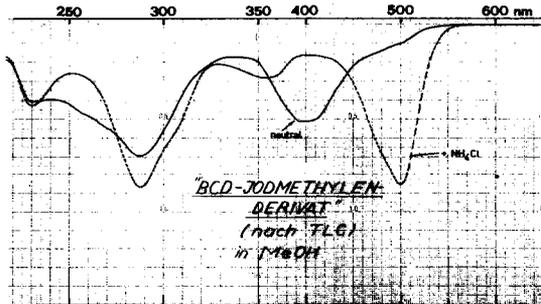


Abb. 31

98a) Experiment durchgeführt von W. Hunkeler [48].

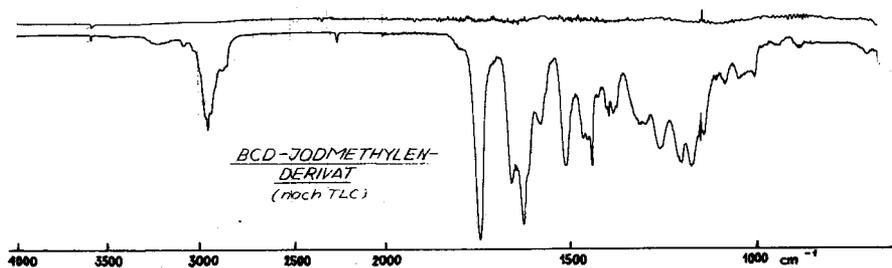


Abb. 32

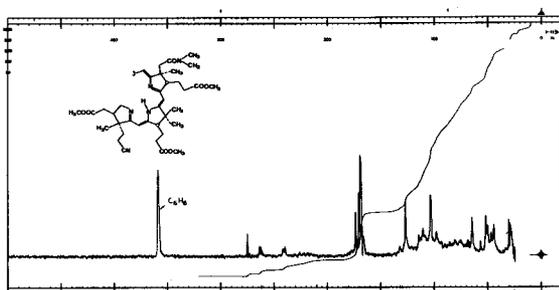
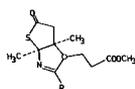


Abb. 33

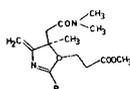
Diskussion der Spektraldaten

Der Chromophortyp 29 mit exocyclischer Doppelbindung am Ring B, wird sowohl durch das Elektronenspektrum, wie auch durch das IR-Spektrum bestätigt.

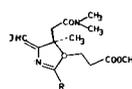
Vergleich der UV/VIS-Spektren in Methanol:



14



22



29

<u>14</u>	<u>22</u>	<u>29</u>
+ 1 Tr. 1N HCl pro 3 ml Lösung (Cary-14)	+ NH ₄ Cl (Bodenkörper) (Cary-14)	+ 3 µl 0,1 N HCl pro 3 ml Lösung (PE-402)
<u>464 [1, 0/max]</u>	<u>486 [1, 0/max]</u>	<u>498 [1, 0/max]</u>
439 [0, 51/sh]	460 [0, 68/sh]	472 [0, 79/sh]
352 [0, 01/min]	365 [0, 1/min]	395 [0, 14/min]
316 [0, 15/max]	348 [0, 19/max]	354 [0, 32/max]
<u>282 [0, 74/max]</u>	<u>293 [0, 60/max]</u>	<u>308 [0, 67/sh]</u>
	<u>282 [0, 56/sh]</u>	<u>288 [0, 98/max]</u>
248 [0, 08/min]	245 [0, 19/min]	253 [0, 24/min] nm (unstables Spektrum)

IR Vergleich der Chromophorbanden verschiedener BCD-Derivate:

BCD-Lacton <u>21</u>	: 1620 ^s , 1565 ^m , 1545 ^m cm ⁻¹	(CHCl ₃)
BCD-Thiolacton <u>14</u>	: 1620 ^s , 1560 ^m , <u>1535^m</u> "	(")
BCD-Methylderivat <u>26</u>	: 1620 ^s , 1550 ^m (breit) "	(CCl ₄)
BCD-Methylderivat <u>22</u>	: 1620 ^s , 1565 ^m , 1515 ^m "	(")
BCD-Jodmethylderivat <u>29</u>	: 1620 ^s , 1575 ^m , <u>1510^m</u> "	(")

Keine eindeutige Aussage kann auf Grund der vorhandenen Spektraldaten über die Position des Jods am Chromophor gemacht werden. Grundsätzlich muss auch die Möglichkeit einer Jodierung in 10- oder 15-Stellung in Betracht gezogen werden, obwohl dort ein Angriff aus sterischen Gründen ungünstig erscheint.

Das Resultat der nachfolgend beschriebenen Kupplung (vgl. S.130), sowie Erfahrungen mit Modellverbindungen sprechen ebenfalls gegen eine Jodierung der Mesostellungen. Bei den Modellverbindungen wird unter ähnlichen Bedingungen stets nur die exocyclische Doppelbindung jodiert⁹⁹⁾.

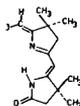
In der Modellreihe liess sich zudem zeigen, dass der Jodsubstituent an der Doppelbindung stets in der sterisch günstigen *cis*-Stellung zum Ringstickstoff liegt¹⁰⁰⁾. Aus diesem Grund wird für 29 die analoge *cis*-Konfiguration als wahrscheinlich betrachtet.

99) vgl. E. Götschi [39].

100) vgl. W. Hunkeler, Arbeitsbericht ETH Zürich 1973
Beispiele:



37



38

Es konnte auch gezeigt werden, dass das auf einem andern Weg gewonnene Jod-enamid 39, mit dem Jodsubstituenten *trans* zum Ringstickstoff, sehr leicht mit Spuren Säuren oder Base zum thermodynamisch stabileren *cis*-Jodid 37 isomerisiert.



39

Zu den Reaktionsbedingungen

In den ersten Versuchen wurde die Jodierung mit N-Jodsuccinimid in Chloroform durchgeführt; später in tert. Butanol und in Benzol. Die Qualität des entstandenen Produktes wurde zu diesem Zeitpunkt immer nur indirekt, nämlich am Erfolg der anschliessenden Kondensation und Entschwefelung, gemessen. In spätern Experimenten¹⁰¹⁾ stellte sich dann heraus, dass die Jodierung in Methylenchlorid bei 0°C, zu den besten Ausbeuten an Tetracyclus führte. Wichtig scheint dabei allerdings auch die schonende Aufarbeitung des BCD-Methylenderivats 22 zu sein. Die ursprünglich praktizierte Reinigung durch Extraktion, wurde aus diesem Grunde später wieder aufgegeben.

Noch tiefere Temperaturen bei der Jodierung (-10 - -20°C) brachten keine weitere Verbesserung.

Der Ueberschuss an N-Jodsuccinimid wurde optimiert, wobei die hier beschriebenen 1,4-Molaequivalent wiederum die höchsten Ausbeuten an Tetracyclus ergaben.

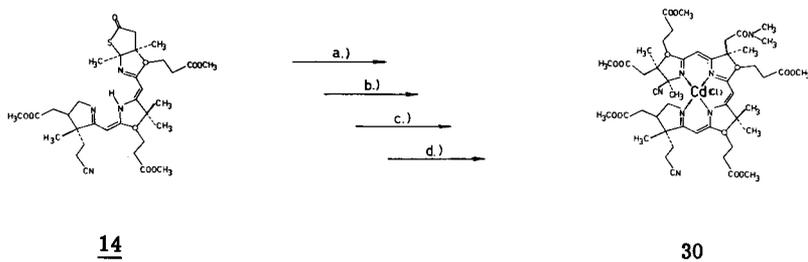
Diese indirekte Beurteilung des Reaktionsverlaufs erfolgte daher, weil es anfänglich nicht gelang, das BCD-Jodmethylenderivat 29 chromatographisch zu reinigen. Auf Silicagel erhielt man keine befriedigende Trennung; wahrscheinlich erfolgte Isomerisierung des Produkts. Bei präparativer Durchführung der Jodierung wurde deshalb das Rohprodukt stets ohne Reinigung sofort weiterverarbeitet (vgl. S.132). Erst nach Abschluss der präparativen Arbeiten wurde gefunden, dass sich BCD-Jodmethylen 29, offensichtlich unzersetzt, auf neutral-Alox chromatographieren lässt, wie dies im obigen Charakterisierungsansatz beschrieben ist.

Trotz dieser nun möglichen, chromatographischen Reinigung des BCD-Jodmethylen 29, scheint es fraglich, ob dadurch bei der präparativen Durchführung der Reaktionssequenz 14 → 30 eine bessere Gesamtausbeute erzielt werden könnte, da die chromatographische Reinigung zwangsläufig auch mit Verlusten verbunden ist.

101) Versuche teilweise durchgeführt von P. Schneider.

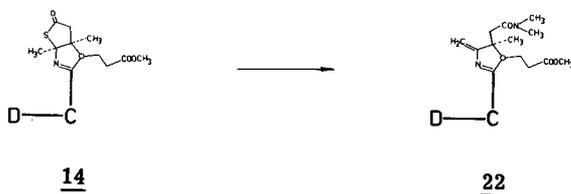
2.2.6. ABCD-Komplexe

2.2.6.1. ABCD-Cyan-cadmiumkomplex 30



Bemerkung: Der ABCD-Cyan-cadmiumkomplex 30 ist für die nachfolgende photochemische A-D-Cyclisierung besser geeignet als der entsprechende Zinkkomplex 33. Der endgültige Syntheseweg führte deshalb über den Cadmiumkomplex. Es sei aber schon hier erwähnt, dass die gesamte Entwicklungsarbeit dieser schwierigen Reaktionsfolge ursprünglich bei der Herstellung des ABCD-Cyan-zinkkomplexes 33 geleistet wurde (vgl. S. 151). Die dort ausgearbeiteten Reaktionsbedingungen konnten dann, mit nur sehr geringfügigen Aenderungen, bei der Synthese des ABCD-Cyan-cadmiumkomplexes 30 übernommen werden.

a.) Aminolytische Oeffnung von BCD-Thiolacton 14



Eduktmaterial¹⁰²⁾, das spektroskopisch bestimmt (mit hypothetischem $\epsilon(464/\text{MeOH}/\text{HCl}) \approx 50\,000$; vgl. 59)) 75 μMol ($\hat{=} 50,1\text{ mg}$) BCD-Thiolacton 14 enthielt, wurde in Benzol⁴³⁾ gelöst und durch Watte in einen 25 ml Rundkolben filtriert. Das Benzol wurde am RV bei 30-40°C Badtemperatur entfernt und der Rückstand über Nacht bei RT/0,01 Torr getrocknet¹⁰³⁾. Der hellgelbe Schaum (Gewicht: 60,0 mg) wurde in 8 ml Methanol-Dimethylamin (2:1)⁷⁸⁾ gelöst und die hellgelbe Lösung unter Argon und Lichtschutz während 1 Stunde bei RT stehen gelassen. Man entfernte das Lösungsmittel am RV bei RT und trocknete den zurückbleibenden gelben Film zusammen mit einem Magnetrührer während 20 Minuten bei RT/0,01 Torr. Vom rohen BCD-Methylenderivat 22 wurden erste Kontrollspektren (UV/VIS, ohne und mit NH_4Cl) aufgenommen. Diese entsprachen in jeder Beziehung den in Abb. 21 und 22 reproduzierten, aus dem Charakterisierungsansatz stammenden Spektren.

b.) Jodierung

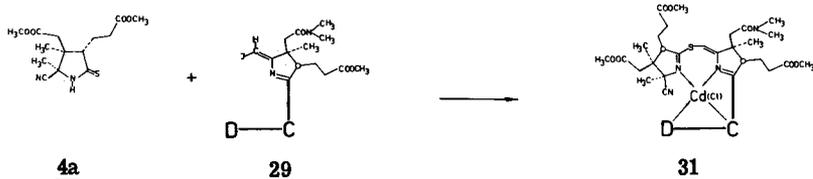


Das rohe BCD-Methylenderivat 22 wurde nach der Trocknung (20 Minuten) im Eisbad in 0,7 ml vorgekühltem Methylenchlorid gelöst. Unter Argonatmosphäre, magnetischem Rühren und fortwährender Eiskühlung liess man im Verlaufe von 4 Minuten 5,2 ml 0,02 M N-Jodsuccinimid-Lösung⁹⁷⁾ (0,104 mMol = 1,38 Molaequivalent bez. 14) zutropfen. Die Reaktionslösung verfärbte sich dabei nach rotbraun. Man liess während 15 Minuten bei 0°C weiterrühren. Wäh-

- 102) Eduktmaterial: 1 mal TLC; hergestellt via BC-Thiolacton-thiolactam 8, vgl. S. 89. Es handelt sich um das Diastereomerenengemisch C-8- α/β , C-13- α/β . Von einem Material dieser Qualität wurde experimentell ein $\epsilon(464/\text{MeOH}/\text{HCl}) = 45\,000$ bestimmt).
- 103) Die vorangehende Filtration mit Benzol diente der Abtrennung allfälliger fester Verunreinigungen. Gleichzeitig konnte durch das anschließende Absaugen des Benzols eine zusätzliche, azeotrope Trocknung des Edukts erreicht werden. Diese Art Vorbehandlung wurde praktisch immer durchgeführt, wenn ein oeliges Edukt vorlag.

rend dieser Zeit wurde mit einer Kapillare eine Probe der Reaktionslösung entnommen und damit Elektronenspektren in Methanol (ohne und mit HCl) aufgenommen. Auch diese entsprachen vollständig den in Abb. 30 reproduzierten, aus dem Charakterisierungsansatz stammenden Spektren.

c.) Kondensation



15 Minuten nach Zugabe der N-Jodsuccinimid-Lösung (vgl. oben) wurden 57 mg (0,183 mmol = 2,43 Moläquivalent bez. 14) A-Cyan-thiolactam 4a¹⁰⁴ zugegeben und solange weitergerührt bis alles klar gelöst war. (Dauer ca. 2 Minuten). Anschliessend wurde das Lösungsmittel, am Hochvakuum unter Rühren und fortwährender Kühlung im Eisbad, via Kühlfalle entfernt. Den zurückbleibenden rotbraunen Schaum trocknete man während 1 Stunde unter Lichtschutz bei RT/0,01 Torr.

Inzwischen wurde eine 0,2 M Lösung von Natriumhexamethyldisilazanat in Benzol hergestellt¹⁰⁵).

- 104) A-Cyan-thiolactam 4a, Smp. 75-76°C, $[\alpha]_D = -26^\circ$. Herstellung und Charakterisierung s.S. 63. Vor Verwendung wurden die Kristalle während 2 Stunden bei RT/0,01 Torr getrocknet.
- 105) Natriumhexamethyldisilazanat-Lösung: Die groben Kristallagglomerate des Natriumhexamethyldisilazanats¹⁰⁶) wurden vorerst im Achatmörser zerstoßen. Anschliessend wog man 204 mg davon in ein Steilbrustfläschchen ab, gab 5 ml Benzol⁴³) zu und rührte unter Argon und Lichtschutz während ca. 15 Minuten. Die Lösung wurde dabei nicht vollständig klar. Man liess deshalb vom Ungelösten (ev. NaOH) absetzen und verwendete nur die überstehende, vollständig klare Lösung. Dem unlöslichen Anteil der Base wurde dadurch Rechnung getragen, dass man 10% (Erfahrungswert) mehr als die theoretische Menge einwog (204 anstatt 184 mg).
Es hat sich als wichtig erwiesen, dass die Base-Lösung stets frisch, d.h. unmittelbar vor der Verwendung hergestellt wurde. Alte Lösungen führten zu erheblichen Ausbeuteeinbussen.
- 106) Natriumhexamethyldisilazanat: $((\text{CH}_3)_3\text{Si})_2\text{N-Na}$, Smp. 180-184°C, hergestellt aus Hexamethyldisilazan und Natriumamid in Benzol; nicht um-

Nach der Trocknung wurde das rohe BCD-Jodmethylenderivat/A-Cyanthiolactam-Gemisch in 0,7 ml Benzol⁴³⁾ gelöst. Man fügte 0,35 ml tert. Butanol⁵²⁾ zu und liess dann im Verlaufe von 4 Minuten unter magnetischem Rühren und in einer Argonatmosphäre 1,86 ml (0,372 mMol = 4,96 Molaequivalent bezüglich 14) der 0,2 M Natriumhexamethyldisilazanat-Lösung¹⁰⁵⁾ zutropfen. Gegen Ende der Zugabe trat eine Trübung der Reaktionslösung ein. Unter Argon und Lichtschutz rührte man die Suspension während 17 Stunden bei RT.

Zum Reaktionsgemisch wurde dann eine Lösung von 40 mg (0,17 mMol = 2,25 Molaequivalent bez. 14) Cadmiumperchlorat¹⁰⁷⁾ in 1 ml Methanol⁷⁹⁾ zugefügt, wobei die Lösung klar wurde und sofort eine Farbvertiefung eintrat. Eine Probe dieser Lösung wurde mit einer Kapillare entnommen und ein Elektronenspektrum in Methanol aufgenommen.

Man fand folgende Extrema:

468 [0,83/max], 438 [0,67/sh], 375 [0,13/min],
308 [1,0/max] nm

Nach Zugabe von 1 Tr. 1 N HCl:

498 [0,67/max], 470 [0,64/max], 411 [0,23/min],
370 [0,26/max] nm (vgl. Abb. 33)

Die Intensität der Bande bei 498 nm nimmt mit der Zeit ab. Gleichzeitig erfolgt eine Intensitätszunahme der Bande bei 370 nm.

Bemerkungen zu den Spektren: Die UV/VIS-Spektren dieses Zwischenprodukts sind nicht sehr informativ. Zugabe von Säure bewirkt mit Sicherheit Dekomplexierung. Das Spektrum in saurer Lösung ist demjenigen des BCD-Jodmethylenderivates 29 sehr ähnlich. Man beobachtet auch das gleiche Isomerisierungsverhalten.

Vom Spektrum in neutraler Lösung (Cd-Komplex 31) lässt sich auf Grund der gesammelten Erfahrung immerhin folgendes sagen: in Ansätzen, die anschliessend zu hohen Ausbeuten an ABCD-Cyan-cadmiumkomplex 30 führten, wurden in diesem Spektrum als Charakteristika beobachtet¹⁰⁸⁾:

- Verhältnis $\epsilon_{468} : \epsilon_{374} > 6$
- Nur schwache Schultern an der Hauptbande bei 467 nm
- Gut ausgeprägte UV-Bande bei 307 nm.

kristallisiert. Vgl. U. Wannagat, H. Niederprüm, Ber. 94,1540 (1961). Ich danke H. P. Isenring für die "kontinuierliche Versorgung" mit dieser Base.

- 107) Cadmiumperchlorat: hergestellt aus Cadmiumcarbonat (purum, Bender u. Hobein, Zürich) und Perchlorsäure (puriss, 60%ig Fluka); umkristallisiert aus Wasser. Lit: Gmelin, Handbuch für die präp. anorg. Chemie; 8. Auflage, Band 10, System Nr. 33 S. 92.

Das hygroskopische Salz ($\text{Cd}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$) wurde vor Verwendung über Nacht bei RT/0,01 Torr getrocknet. Komplexometrisch bestimmte man an einer so getrockneten Probe einen Wassergehalt von 10,8%. Ich danke B. Hardegger [43] für die Herstellung dieses Präparates.

- 108) Zu Vergleichszwecken wurde auch ein UV/VIS-Spektrum des BCD-Jodmethylencadmiumkomplexes in Methanol aufgenommen. Dieses ist dem hier diskutierten Spektrum sehr ähnlich, unterscheidet sich aber doch durch ein ausgeprägtes Doppelmaximum bei der längstwelligsten Bande (484 und 464 nm).

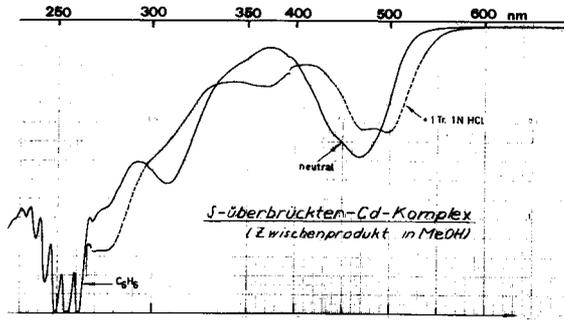
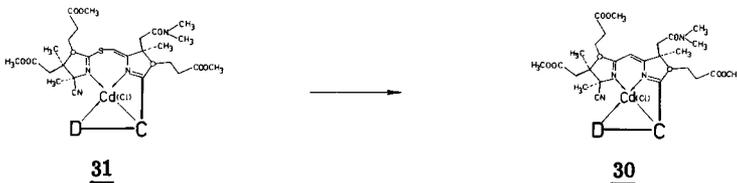


Abb. 33

5 Minuten nach Zugabe der Cadmiumperchlorat-Lösung wurde das Reaktionsgemisch mit ca. 30 ml Benzol in einen Scheidetrichter transferiert und sofort dreimal mit kalter gesättigter Kochsalzlösung und Eis extrahiert. Die Wasserphasen wurden je zweimal mit Benzol gewaschen¹⁰⁹⁾, die organischen Phasen vereinigt, durch Watte filtriert, das Filtrat am RV bei 30-40°C Badtemperatur vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand während 5 Minuten bei RT/0,01 Torr getrocknet. Man löste erneut in wenig Benzol⁴³⁾ und filtrierte durch Watte in einen 50 ml-Rundkolben. Das rotbraune Filtrat wurde am Rotationsverdampfer wiederum eingengt und der Rückstand nochmals bei RT/0,01 Torr getrocknet.

d.) Kontraktion



109) Die erste Wasserphase blieb auch am Schluss noch schwach gelb gefärbt (Hydrolyseprodukte). Eine stärkere Gelbfärbung der Wasserphase, und damit Verluste an Chromophor, traten dann ein, wenn ein grösserer Ueberschuss an Base verwendet wurde, oder wenn eines der verwendeten Reaktionslösungsmittel nicht absolut wasserfrei war (vgl. auch Diskussion der Reaktionsbedingungen auf S. 166).

Nach 5 Minuten Trocknung des Rohprodukts 31 wurden 55,7 mg (0,213 = mMol = 2,85 Moläquivalent bez. 14) Triphenylphosphin¹¹⁰), sowie ein Magnetrührer zugesetzt. Man trocknete anschliessend nochmals 40 Minuten bei RT/0,01 Torr, löste dann unter Argon in 11 ml Benzol⁴³) und fügte unter Rühren bei RT 28 µl (0,36 mMol $\hat{=}$ 4,8 Moläquivalent bez. 14) Trifluoressigsäure⁵⁷) zu. Man spülte gründlich mit Argon, setzte einen Rückflusskühler versehen mit einem Argon-Ballon auf, und fixierte den Reaktionskolben sofort in einem Oelbad mit Badtemperatur 80°C (\pm 3°C). Schon in den ersten Minuten konnte eine Farbveränderung nach dunkelrot festgestellt werden. Unter Lichtschutz¹¹¹) und Rühren wurde während total 45 Minuten im Oelbad erhitzt. Die Reaktion wurde durch Aufnahme von UV/VIS-Spektren nach 10 und 35 Minuten verfolgt. (Die Probeentnahme erfolgte mit einer Kapillare; die Spektren wurden in der Mikrozelle nach Zugabe von 1 Tr. methanolischer Cadmiumperchlorat/Dimethylaminlösung (Nachkomplexierung) zur UV-Probe aufgenommen). Man beobachtete gegenüber dem UV/VIS-Spektrum des Edukts 31 ein neues Doppelmaximum (498/520 nm), eine Bande bei 430 nm (Nebenprodukt), sowie eine starke neue UV-Bande bei 328 nm, welche für corrinartige Chromophorsysteme sehr typisch ist. Das nach 35 Minuten Reaktionszeit aufgenommene Spektrum entsprach weitgehend dem in Abb. 34 reproduzierten, vom aufgearbeiteten Rohprodukt stammenden Spektrum. Gegenüber dem ersten Kontrollspektrum (10 Minuten Reaktionszeit) konnte nur noch eine leichte Abnahme der Bande bei 430 nm festgestellt werden.

Als entscheidend für die Qualität des Ansatzes hatte sich in verschiedenen Vorversuchen das Intensitätsverhältnis der beiden längstwelligen Banden erwiesen. In den besten Ansätzen konnte am Ende der Entschwefelung bei 430 nm praktisch nur noch eine Schulter beobachtet werden. In Ansätzen mit geringer Ausbeute an 30 dagegen, war diese Bande intensiver als die Doppelbande bei 498/520 nm.

Nachkomplexierung und Aufarbeitung:

Die Reaktionslösung wurde abgekühlt auf RT und zur Nachkomplexierung mit einer Lösung von 40 mg (0,17 mMol ca. 2,2 Moläq. bez. 14) Cadmiumperchlorat¹⁰⁷) in 0,8 ml Methanol⁷⁹) versetzt. Sofort anschliessend gab man 110 µl (0,64 mMol = 8,5 Moläquivalent bez. 14) N-Aethyl-diisopropylamin⁶⁴) zu, rührte die rotbraune Reaktionslösung während 10 Minuten bei RT unter Argon und Lichtschutz und transferierte nachher in einen Scheidetrichter, wobei mit ca. 20 ml Benzol nachgespült wurde. Die organische Phase wurde 3 mal mit gesättigter Natriumchloridlösung extrahiert und die Wasserphasen je 2 mal mit Benzol gewaschen. Die organischen Phasen wurden vereinigt, durch Watte filtriert und das Filtrat am RV auf kleines Volumen eingeeengt.

Zur spektroskopischen Bestimmung der Rohausbeute wurde diese Lösung im Messkolben mit Benzol auf 20 ml aufgefüllt und 25 µl davon auf 5 ml verdünnt. Mit dieser Lösung wurde ein Elektronenspektrum aufgenommen.

110) Triphenylphosphin: Fluka, puriss.

111) Es zeigte sich später, dass die tetracyclischen Metallkomplexe 30 und 33 ausgesprochen lichtempfindlich sind (vgl. S. 140). Alle folgenden Operationen mussten deshalb an einem Ort ohne direkten Lichteinfall durchgeführt werden. Die Reaktionsgefässe wurden nach Möglichkeit immer mit Aluminiumfolie umwickelt.

Extrema bei: $\frac{522 [0,46/\text{max}] , 498 [0,46/\text{max}] , 455 [0,32/\text{min}] , 435 [0,39/\text{max}] , 380 [0,23/\text{min}] , 328 [1,00/\text{max}] , 304 [0,62/\text{min}] \text{ nm}$ (vgl. Abb. 34)

Mit dem hypothetischen ϵ (522/C₆H₆)-Wert von 21 000¹¹²⁾ berechnet sich aus der beobachteten optischen Dichte OD₅₂₂ = 0,225 die Chromophor-Rohausbeute an ABCD-Cyan-cadmiumkomplex 30 zu 57% bezüglich eingesetztem BCD-Thiolacton 14.

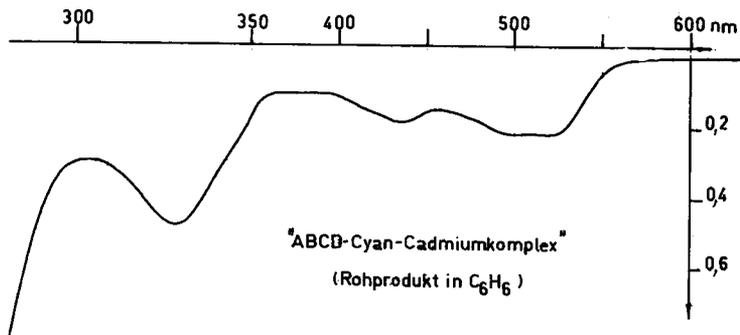
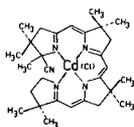


Abb. 34

Chromatographie:

Die benzolische Lösung des Rohprodukts wurde am RV bei 30-40°C Badtemperatur auf ca. 3 ml eingengt und anschliessend direkt auf Silicagel-CdCl₂-

- 112) Dieser hypothetische ϵ -Wert entspricht dem von J. Gleason [49] für die kristalline Modellverbindung 32 ermittelten ϵ (515)-Wert



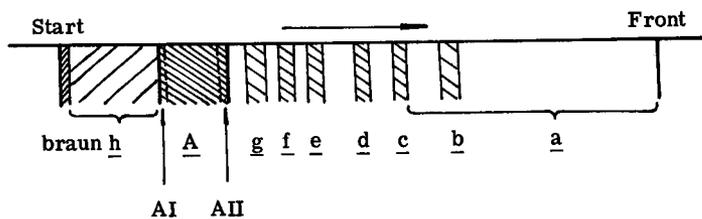
32

Smp. 214-216°C

ϵ (max/MeOH): $\frac{515(21\ 200) , 492(19\ 800) , 368(3\ 200) , 322(46\ 200) , 267(19\ 700) \text{ nm}}$
(vgl. Abb. 37)

Mit zweimal chromatographiertem, nicht kristallinen ABCD-Cyan-cadmiumkomplex 30 wurde ein ϵ (521/MeOH)-Wert von 19 000 bestimmt (vgl. unten).

Dickschichtplatten¹¹³⁾ aufgetragen. Man entwickelte 4 mal in Aceton/Hexan 5:6¹¹⁵⁾. Die Chromatographierwannen wurden mit Aluminiumfolie vor Licht geschützt¹¹⁶⁾. Nach der Entwicklung zeigte sich folgendes Bild:



a : farblos; unter den UV-Lampen bei 254 nm fluoreszierend, mit J₂ stark anfärbend: Triphenylphosphin-Material und Ueberschuss an A-Cyan-thiolactam 4a.

b : schwach violett;
c : " orange;
d : " rosa ;
e : " gelb ;
f : " orange;

Spuren, nicht isoliert

g : orange
h : gelb-braun } nach Farbtintensität, mengenmässig die wichtigsten Nebenprodukte

A : Hauptzone, intensiv orange-rot, unter der UV-Lampe bei 366 nm schwach fluoreszierend. Diese Hauptzone zeigte Anzeichen einer Auftrennung in zwei Subzonen, welche aber nicht separat eluiert wurden¹¹⁷⁾.

113) Dickschichtplatten: 20 x 20 cm; Schichtdicke ca. 1 mm. Kieselgel H, ohne Indikator, (Merck) Bei der Herstellung wurde dem Wasser 2% Cadmiumchlorid¹¹⁴⁾ (bezüglich Kieselgel) zugefügt. Platten über Nacht bei 120°C aktiviert. Vor Gebrauch mehrere Tage im Labor bei Raumtemperatur stehen lassen. Verwendung von frisch aktivierten Platten führte zu erheblichen Verlusten: Material am Start.

114) Cadmiumchlorid: purum Bender u. Hobein Zürich

115) In diesem System wandert die Hauptzone beim erstmaligen Entwickeln nur ca. 0,8 cm vom Start weg. Es hat sich aber als vorteilhaft erwiesen, möglichst apolar zu chromatographieren. In einem Laufmittel höherer Polarität resultieren sehr breite Zonen und eine schlechte Trennung.

116) Es sei hier nochmals auf die Dringlichkeit des Lichtschutzes hingewiesen. Da sich die Chromatographie über mehrere Stunden hinzieht, würde es sich ev. sogar lohnen, diese im Dunkelraum durchzuführen.

117) Vermutlich handelt es sich dabei um eine andeutungsweise Trennung des vorliegenden Diastereomergemischs (vgl. S. 149).

Von den Zonen g und h wurde je eine Probe mit Aceton eluiert und anschliessend ein Elektronenspektrum in Methanol aufgenommen. Dabei wurden folgende Maxima beobachtet:

- Zone g neutral: 500^W, 430^S, 325^S, 270^S nm.
nach Zugabe von 1 Tropfen 1N Salzsäure: 464^S, 317^S, ca. 280^{VS} nm.
- Zone h 440^S (mit Ausläufer bis 550), 300^S(breit) nm.
nach Zugabe von 1 Tropfen 1N Salzsäure: 464^S, 375^S, 282^S nm.

Diese UV/VIS-Spektren lassen vermuten, dass es sich nicht um einheitliche Verbindungen handelt. Die Maxima in saurer Lösung bei 464, 375 und 280 nm sind ausserdem charakteristisch für die Chromophore der tricyclischen Verbindungen (14, 21, 26 etc.). Es handelt sich somit bei diesen Nebenprodukten vermutlich um Material, das entweder gar nicht mit A-Cyan-thiolactam 4a reagiert hat, oder aber nicht entschwefelt wurde.

Die Hauptzone A und die beiden Randzonen AI resp. AII wurden separat mit Aceton eluiert und die Eluate am RV bei 30-40°C Badtemperatur eingengt. Zur Entfernung der miteluierten Cadmiumsalze wurde der Rückstand in Tetrachlorkohlenstoff⁸⁵ gelöst¹¹⁸ und 4 mal mit gesättigter Kochsalzlösung extrahiert. Die wässrigen Phasen wurden je zweimal mit Tetrachlorkohlenstoff⁸⁵ gewaschen, die organischen Phasen vereinigt, durch Watte filtriert und das intensiv rote Filtrat am RV bei 30-40°C Badtemperatur eingengt. Nach Trocknung über Nacht bei RT/0,01 Torr erhielt man 42,5 mg ABCD-Cyan-cadmiumkomplex 30, in Form eines roten spröden Lacks. Elektronenspektroskopisch (vgl. Abb. 35) ermittelte man einen Gehalt von 32 µMol = 35,3 mg) (basierend auf einem hypothetischen ε (521/MeOH)-Wert = 21 000, vgl. 112)), was einer Ausbeute von 42,6% bez. BCD-Thiolacton 14 entspricht. Dieses Material zeigte praktisch identische UV/VIS- und IR-Spektren, wie das unten beschriebene zweimal chromatographierte Material. Produkte dieser Qualität (analytisches LLC: vgl. unten) wurden jeweils in der nächsten Stufe eingesetzt (s. S. 169).

- 118) Wegen der anorganischen Salze liess sich der Metallkomplex oft nicht mehr direkt in Tetrachlorkohlenstoff lösen. In diesem Falle wurde wie folgt verfahren: man gab gesättigte Kochsalzlösung und Tetrachlorkohlenstoff in den Kolben mit dem Metallkomplex und liess tropfenweise Aceton den Wänden entlang fließen, wodurch der rote Lack angelöst wurde. Durch kräftiges Umschwenken war es dann möglich, den Komplex in die organische Phase zu bringen. Die Operation musste einige Male wiederholt werden.

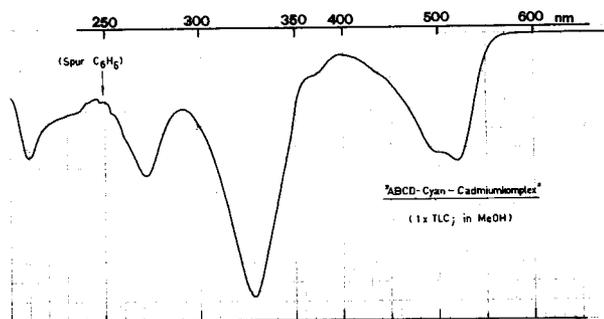


Abb. 35

Aus den Randzonen AI und AII erhielt man nach analoger Aufarbeitung weitere 2,4 mg (2,9% bez. 14, spektroskopisch bestimmt) ABCD-Cyan-cadmiumkomplex 30. Dieser war nach Elektronenspektrum relativ stark verunreinigt (Schulter bei 460 nm, starker Untergrund bei 400 nm). Eine weitere chromatographische Reinigung erwies sich jedoch als nicht vorteilhaft. Das gesammelte Randzonenmaterial aus verschiedenen Ansätzen wurde jeweils zusammengenommen, photochemisch cyclisiert und erst der resultierende Kobaltkomplex, der wesentlich besser zu handhaben ist, gründlich gereinigt.

Von der hier beschriebenen Reaktionsfolge 14 → 30 wurden total 4 "Grossansätze", ausgehend von über 100 mg BCD-Thiolacton 14, durchgeführt. Dabei erzielte man folgende Ausbeuten:

Ansatz-Grösse (mg BCD-Thiolacton <u>14</u>)	Ausbeute (Hauptzone ohne Randzonen; chromatographiert wie oben beschrieben) <u>30</u> bezüglich <u>14</u>
173	42,3%
168	46,1%
168	44,5%
168	43,9%

Bemerkung:

Wie erwähnt, wurden die hier beschriebenen Reaktionsbedingungen ursprünglich für die Synthese des ABCD-Cyan-zinkkomplexes 33 ausgearbeitet. Eine detaillierte Diskussion, sowie eine Zusammenfassung der Entwicklungsarbeit erfolgt deshalb dort (s. S. 161).

Stabilität des ABCD-Cyan-Cadmiumkomplexes 30

Der ABCD-Cyan-cadmiumkomplex 30 konnte ohne merkliche Anzeichen einer Zersetzung während Monaten im Tiefkühlschrank (-30°C) unter Lichtschutz gelagert werden. Dagegen unterlag er in nicht entgasten Lösungen einer ziemlich rapiden photolytischen Zersetzung, wie folgendes Experiment zeigte:

In einer UV-Zelle wurde eine methanolische Lösung des ABCD-Cyan-cadmiumkomplexes 30 bei RT und unter Einfluss des normalen Tageslichtes stehen gelassen. Man beobachtete die zeitliche Veränderung des Elektronenspektrums. Schon nach einer Stunde stellte man eine Abnahme der Extinktion bei praktisch allen Banden um 10-15% fest. Nach 4 Stunden war die Doppelbande bei 500-520 nm auf ca. 30% der ursprünglichen Intensität gesunken. Man beobachtete eine schwache, neue Bande bei 445 nm. Nach 24 Stunden schliesslich, war das Spektrum vollständig verflacht, mit schwachen Maxima bei 445, 328 und 285 nm.

Unter Lichtausschluss, ebenfalls in methanolischer Lösung, konnte nach 24 Stunden UV/VIS-spektroskopisch keine Veränderung des Chromophors festgestellt werden.

Eine ähnliche Photolyse war auch in benzolischer Lösung zu beobachten. Offenbar wird unter dem Einfluss von Licht und Luftsauerstoff der Chromophor vollständig zerstört. Bei der Isolierung des Komplexes 30 ist deshalb auf diesen Punkt besonders zu achten.

Ermittlung der analytischen Daten

Bemerkung: Es wurden vorerst die analytischen Daten des auf obige Weise gewonnenen Diastereomerengemisches ermittelt. Erst später fand man, dass sich dieses Gemisch mit Hilfe der Flüssig-flüssig-Chromatographie (LLC) in mindestens 5 Fraktionen auftrennen lässt (s. unten). Zu analytischen Zwecken führte man in der Folge eine solche Trennung durch und bestimmte zusätzlich die spektroskopischen Daten einer dieser Fraktionen.

a.) Reinigung des Diastereomerengemischs

Der 1 mal chromatographierte ABCD-Cyan-cadmiumkomplex 30 aus einem analogen Ansatz wurde nochmals dickschichtchromatographiert¹¹³⁾ (Aceton/Hexan 5:6; 4 mal entwickelt). Man trennte erneut Randzonen ab. Die Hauptzone wurde eluiert, extrahiert und der Rückstand getrocknet wie oben beschrieben. Von diesem Material wurden folgende analytische Daten ermittelt:

ABCD-Cyan-cadmiumkomplex 30

$C_{51}H_{70}N_7O_{11}CdCl$ MG 1105
(Diastereomerengemisch)

UV/VIS (CH₃OH)

Cary 14

Extrema bei:

521(19 000/max), 494(16 800/sh), 393(2 700/min),
373(3 800/sh), 328(38 200/max), 292(9 300/min),
272(19 200/max), 248(7 500/min) nm. (Abb. 36)

IR (CCl₄)

Banden u. a. bei: 2250^{vw}, 1740^s, 1650^m, 1610^m,
Breite Doppelbande: 1570^m und 1540^m, 1505^m(breit)
cm⁻¹ (vgl. Abb. 38)

NMR (C₆D₆)

HA-100

δ ppm	Signal- Struktur	Anzahl Protonen (theoretisch)	Anzahl Protonen (beobachtet)
0, 54-3, 00	ineinander über- gehende Signal- haufen	50	50
3, 30-3, 48	Haufen von minde- stens 6 Singletts	15 ← → 15	
3, 80-4, 18	strukturlos }	5	4, 1
4, 55-5, 58	" }		

MS⁷⁵⁾

Direct Inlet, T = 214°C (Nach Angaben der Harvard-
gruppe ist es sehr schwierig günstige Aufnahmebe-
dingungen für diese Substanz zu finden. Das Spek-
trum verändert sich äusserst rasch. Die Intensität
des Fragments bei m/e 930 nimmt mit der Zeit ab,
während die übrigen Fragmente an Intensität gewin-
nen)

Fragmente bei m/e: 1054(7), 1053(15), 1052(10),
1044(10), 1043(15), 1042(M⁺-HCN, -HCl), (114Cd),
30), 1041(25), 1040(25), 1039(13), 1038(10), 958(20),
957(25), 956(M⁺-HCN, -HCl, -CH₂CON(CH₃)₂), (114Cd),
50), 955(35), 954(45), 953(30), 952(20), 932(25), 931
(60), 930(M⁺-Cl, -CN, -Cd, 100), 929(20), 928(20),
918(10), 917(15), 916(10), 915(12), 901(10), 900(15),
899(16), 898(13), 886(20), 885(30), 884(25), 883(M⁺
-HCN, -HCl, -CH₂CON(CH₃)₂, -CH₂COOCH₃), (114Cd),
37), 882(30), 881(35), 880(25), 879(20), 859(15), 858
(28), 857(40), 846(15), 845(23), 844(30), 843(15), 839
(15), 838(16), 837(22), 836(22), 835(35), 834(45), 828
(18), 827(30), 814(15), 813(32), 812(30), 811(20), 810
(15), 809(10), 808(10), 807(10), 806(10).

Nur noch Fragmente > 30%: 791(30), 790(60), 789(50),
788(100), 776(35), 751(50), 750(90), 741(30), 739(30),
738(85), 737(100), 729(30), 728(30), 727(60), 726(30),
720(30), 718(30), 706(40), 705(30).

Fragmente m/e < 700 nicht tabelliert; Isotopenver-
teilung der Fragmentgruppe um m/e = 1042 vgl.
Diskussion unten. (vgl. Abb. 39).

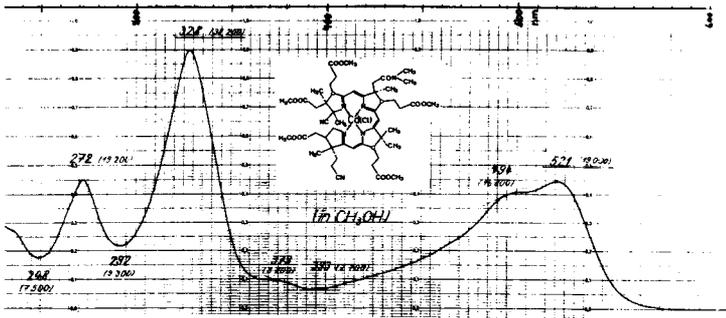


Abb. 36

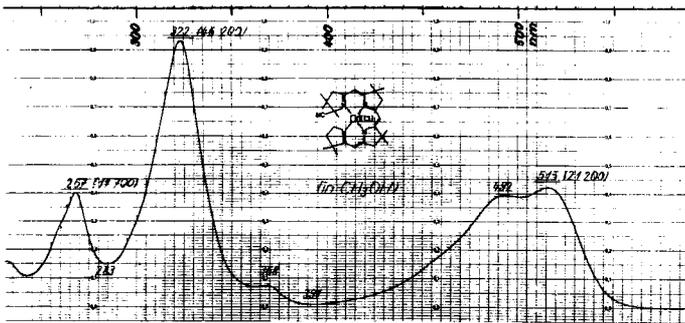


Abb. 37

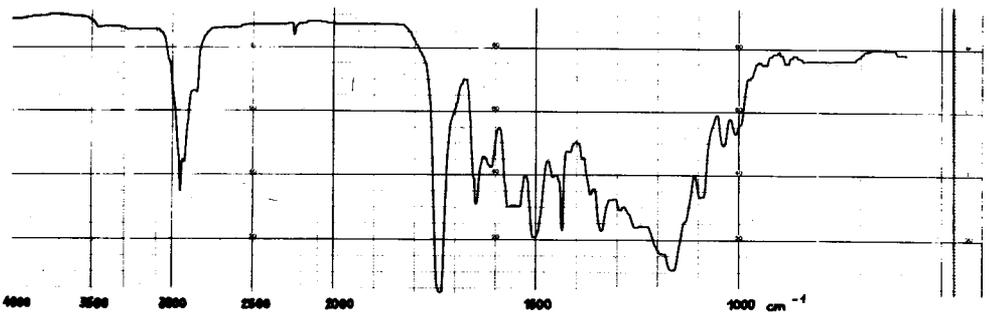


Abb. 38

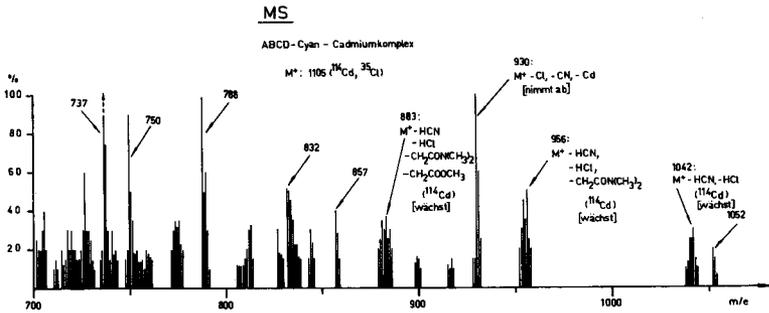


Abb. 39

b.) Analytische LLC-Trennung des Isomerengemischs und spektroskopische Charakterisierung einer einzelnen Fraktion

Total 40 mg ABCD-Cyan-cadmiumkomplex 30 -Isomerengemisch (1 x dick-schichtchromatographiert wie oben beschrieben) wurden mittels LLC aufgetrennt. Es wurde unter folgenden Bedingungen chromatographiert:

Kolonnen: Länge 50 cm
 Durchmesser (innen) 0,3 cm
 Packungsmaterial Kieselgur, getrennt mit Windsichter,
 Mittlere Teilchengröße: 15 μ (\pm 10 μ),
 Handgestopft

Phase: Wasser/Methanol/Chloroform/Isooctan¹¹⁹⁾
 3 : 10 : 10 : 30

Sog. "rasches LLC-System"

Im Wasser wurden 0,02% (bezüglich Gesamtvolumen)
 Cadmiumchlorid¹¹⁴⁾ gelöst.

Arbeitsdruck: 30 - 35 atü

Fluss: 80 - 100 ml/Stunde

Detektor: Lichtquelle ($\lambda_{\text{max}} = 560 \pm 40 \text{ nm}$) + Photowiderstand

Beladung: 10 mg Cadmiumkomplex wurden in 50 μ l Chloroform gelöst
 und die Lösung vorsichtig verdünnt mit 200 μ l Mobilphase.
 Mit Hilfe einer Einspritzvorrichtung mit Mikrometerschraube
 wurden jeweils 10 μ l dieser Lösung (ca. 400 μ g Cadmiumkom-
 plex) auf die Kolonne gegeben. Dauer eines Durchlaufs ca.
 20-30 Minuten, insgesamt ca. 25 Einspritzungen.

¹¹⁹⁾ Isooctan: Fluka purum, dest. über P_2O_5

Lichtschutz: Sowohl die Säule, wie auch die Auffanggefäße wurden mit Aluminiumfolie vor direktem Lichteinfall abgeschirmt.

Resultate:

Man erhielt eine Auftrennung in die Hauptfraktionen 1-5, welche alle separat aufgefangen wurden (vgl. Abb. 40). Die Zwischenfraktionen a - h wurden zusammengenommen. Von all diesen Fraktionen wurde ein UV/VIS-Spektrum aufgenommen. Rechnet man bei allen Fraktionen mit einem hypothetischen ϵ (ca. 520/MeOH) = 21 000 (vgl. 112)), so ergibt sich folgende prozentuale Zusammensetzung:

Tabelle 1

Fraktion	Retentionszeiten			Bodenzahlen (pro Meter)		Prozentuale Verteilung
	absolut (in min)		relativ $k_t = \frac{t_R - t_0}{t_0}$	N	N _{eff}	
	t_R	$t_R - t_0^*$				
1	17,4	12,2	2,35	3000	1500	18,0%
2	21,4	16,2	3,12	3200	2000	16,4%
3	33,4	28,2	5,42	} (unvollst. getrennt)		20,4%
4	34,4	29,2	5,62			21,0%
5	60,0	54,8	10,5	3900	3300	8,7%
						15,5%)
						≅ 100,0%

*: t_0 gemessen an (Chloroform-Signal) (Zwischenfraktionen a-h:

93% (spektroskopisch bestimmt) des eingesetzten Materials wurden zurückgewonnen.

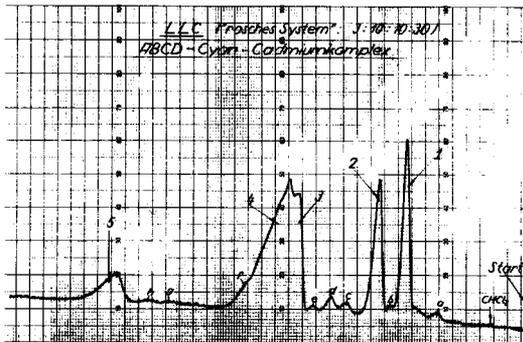


Abb. 40

Das UV/VIS-Spektrum der vereinigten Zwischenfraktionen a-h zeigte eine relativ starke Verunreinigung des ABCD-Cyan-cadmiumkomplexes 30 in Form einer zusätzlichen Bande bei 438 nm.

Die Elektronenspektren der Hauptfraktionen 1-5 weisen nur sehr geringfügige Unterschiede auf und sind alle dem in Abb. 35 reproduzierten Spektrum des 2 x chromatographierten Gesamtgemischs sehr ähnlich.

Tabelle 2

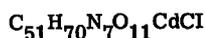
Fraktion	λ_{\max}				Intensitätsverhältnis
	I	II	III	IV	$\varepsilon(\lambda_{\max}^{\text{I}}) : \varepsilon(\lambda_{\max}^{\text{III}})$
1	520	496	328	272	2,00
2	519	494	327	273	1,92
3	523	499	330	273	1,96
4	521	498	330	272	1,95
5	524	498	329	272	2,05

(Spektren aufgenommen auf PE 402)

Zur spektroskopischen Charakterisierung wurde das Material der Fraktion 2 nochmals im gleichen System chromatographiert. Man erhielt 4,7 μMol (entspricht 5,2 mg; spektroskopisch bestimmt, = 13% des eingesetzten Isomerenmischs) eines nach LLC sich einheitlich verhaltenden Materials. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Tetrachlorkohlenstoff⁸⁵ aufgenommen und die Lösung 3 mal mit gesättigter Kochsalzlösung extrahiert. Die organische Phase wurde durch Watte filtriert, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand bei RT/0,01 Torr getrocknet. Man löste in wenig Methanol, filtrierte erneut durch Watte, entfernte das Methanol durch Abblasen mit Argon, sog noch zweimal mit Benzol⁴³ ab und trocknete den Rückstand schliesslich über Nacht bei RT/0,01 Torr unter Lichtschutz. Von diesem Material wurde ein NMR-Spektrum aufgenommen (s. unten). Nach Aufnahme des NMR-Spektrums wurde versucht die Substanz zu kristallisieren (Methylacetat/Hexan; Benzol/Hexan; RT), was jedoch nicht gelang. Es zeigte sich vielmehr im UV/VIS-Spektrum, dass sich die Substanz in Lösung teilweise zersetzt hatte (Schulter bei 450 nm, Untergrund bei 400 nm).

Vor der Aufnahme der übrigen Spektren musste deshalb das Material nochmals mittels LLC gereinigt werden. Die anschliessende Aufarbeitung erfolgte gleich wie oben beschrieben.

Spektraldaten, ABCD-Cyan-cadmiumkomplex 30, LLC-Fraktion 2



MG 1105

UV/VIS (CH_3OH)

Cary 14

Extrema bei: 519 [0,52/max], 494 [0,46/sh], 395 [0,05/min], 375 [0,11/sh], 327 [1,0/max], 291 [0,24/min], 272 [0,50/max], 247 [0,20/min] nm

CD¹²⁰⁾ (C₆H₆)

Cary 60

(CH₃OH)

c = 3 · 10⁻⁵ Mol/lit; Extrema bei¹²¹⁾:
583(0), 533(-54), 435 [0], 352(+86/sh), 332(+152),
284 [0] nm. (vgl. Abb. 41)

c = 3 · 10⁻⁵ Mol/lit; Extrema bei 121):
500(+14), 365 [0], 348(+1, 2), 321(-20), 183(-4/sh),
268(+4), 261(+4) nm (vgl. Abb. 42)

IR (CCl₄)

Banden u. a. bei: 2250^{vw}, 1740^s, 1650^m, 1610^w,
Doppelbande: 1570^m und 1540^m, 1510^m(breit) cm⁻¹

(Das Spektrum ist im ganzen Bereich dem in
Abb. 37 reproduzierten Spektrum des Gesamtge-
mischs sehr ähnlich; die höhere Intensität der Ban-
den um 3000 cm⁻¹ weist jedoch auf fettartige Konta-
minationen hin (vgl. Ueberschussprotonen bei hohem
Feld im NMR-Spektrum))

NMR (C₆D₆)

HA-100

(ca. 5 mg Substanz
in 100 ul Mikro-
zelle) RT

δ ppm	Signal- struktur	Anzahl Protonen (theoretisch)	Anzahl Protonen (beobachtet)
0, 58-2, 90	vgl. Abb.	50	65
3, 12-3, 65	" "	15	15
3, 86-5, 54	" "	5	4, 6

(vgl. Abb. 43)

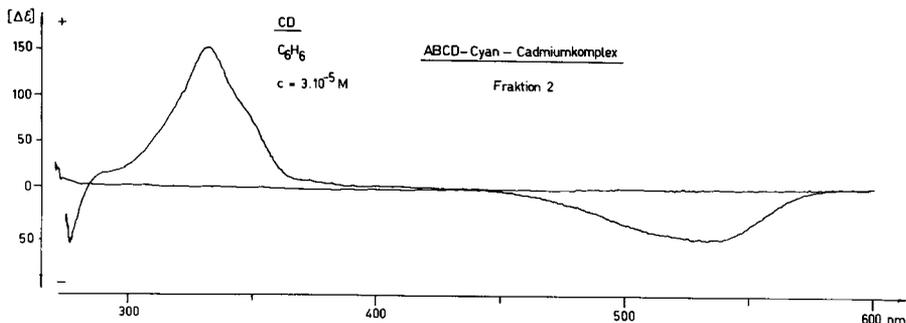


Abb. 41

120) Ich danke Frau Dr. Boedefeld von der technisch-chemischen Abteilung der ETH-Z für die Aufnahme dieses Spektrums.

121) In die Berechnung der in Klammern angegebenen [Δε]-Werte geht die molare Konzentration der Probelösung ein. Diese wurde elektronenspektroskopisch bestimmt und basiert auf dem hypothetischen ε (520/MeOH)-Wert = 21 000 (vgl. 112). Die [Δε]-Werte sind somit unsicher.

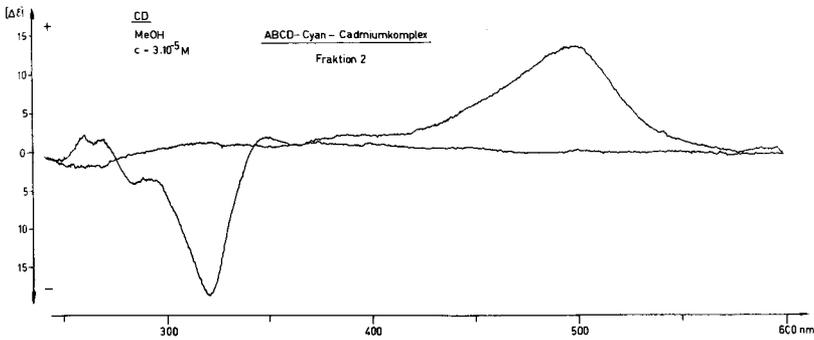


Abb. 42

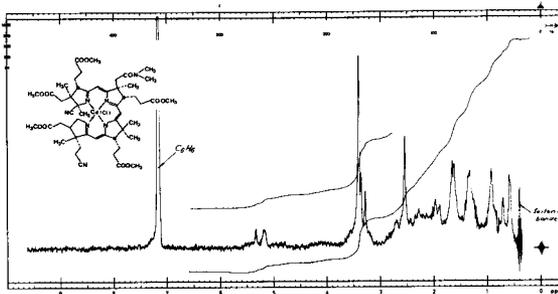


Abb. 43

Eine Probe der LLC-Fraktion 1 wurde ebenfalls nochmals mit Hilfe der flüssig-flüssig-Chromatographie gereinigt. Mit diesem Material wurde ein UV/VIS- und ein CD-Spektrum aufgenommen.

ABCD-Cyan-cadmiumkomplex 30, LLC Fraktion 1:

UV/VIS (CH₃OH)

Cary 14

Extrema bei: 520 [0,50/max], 496 [0,44/sh], 398 [0,02/min], 374 [0,08/sh], 328 [1,0/max], 291 [0,21/min], 272 [0,52/max], 248 [0,25/min] nm

CD¹²⁰ (C₆H₆)

Cary 60

c = 3 · 10⁻⁵ Mol/l. Extrema bei¹²¹:

583(0), 535(-65/breit), 426-388 [0], 333(+177), 290 [0] nm.

Diskussion der Spektraldaten

a) Strukturhinweise und Vergleich mit Modell-cadmiumkomplex 32

UV/VIS Das Elektronenspektrum zeigt die für corrinoidale Chromophore sehr charakteristische Strukturierung, mit einer schwachen UV-Bande unterhalb 300 nm, der intensivsten Bande im Bereich zwischen 320 und 370 nm und einer breiten Bande (hier Doppelbande) oberhalb 450 nm.

Dieses Spektrum steht in ausgezeichneter Uebereinstimmung mit dem entsprechenden Spektrum des tetracyclischen Cadmiumkomplexes aus der Modellserie 32 (vgl. Abb. 36, 37). Wie schon bei den vorangehenden Zwischenprodukten festgestellt werden konnte, zeigen die UV/VIS-Spektren der Verbindungen aus der B12-Reihe generell eine leichte bathochrome Verschiebung von 2-7 nm gegenüber den entsprechenden Spektren der Modellsubstanzen.

IR (CCl₄)

- C≡N : 2250^{vw} cm⁻¹
- Ester-Carbonyl: 1740^s "
- Amid-Carbonyl: 1650^m "
- Chromophor : 1610^w, 1570^m, 1540^m, 1510^m cm⁻¹

Im Modellkomplex 32 findet man folgende Chromophorbanden (CHCl₃): 1610^m, 1570^s, 1550^s, 1505^s cm⁻¹.

Es besteht somit auch hier befriedigende Uebereinstimmung.

Die sehr schwache Bande bei 2250 cm⁻¹ für die C-N-Dreifachbindung stammt mit Sicherheit von der Nitrilgruppe in der Propionsäureseitenkette am Ring D. Die entsprechende Bande der Cyanidgruppe an C-1 wird auch im Spektrum von 32, sowie in vielen ähnlichen Fällen nicht gefunden.

MS Erwartungsgemäss wird der Molekülpeak nicht gefunden. Das Fragment M⁺-HCN, -HCl = C₅₀H₆₈N₆O₁₁Cd zeigt das charakteristische Muster der verschiedenen Cadmiumisotopen¹²²:

m/e	1038	1039	1040	1041	1042	1043	1044	
berechnet:	0,31	0,49	0,83	0,71	1,00	0,67	0,19	rel.Int.
beobachtet:	0,42	0,58	0,83	0,83	1,00	0,55	0,37	" "

Ein ähnliches Muster zeigen die Fragmenthaufen um m/e = 956 (M⁺-HCN, -HCl, -CH₂CON(CH₃)₂) und 833 (M⁺-HCN, -HCl, -CH₂CON(CH₃)₂, -CH₂COOCH₃). Das Massenspektrum zeigt somit eindeutig, dass effektiv ein Cadmiumkomplex vorliegt.

Wie schon im Falle des BCD-Methylderivates 26, wird auch hier bevorzugt die Essigsäureseitenkette am Ring B (Dimethylamidgruppierung) abgespalten (m/e = 956(50%).

¹²²) Natürliche Isotopenverteilung beim Cadmium:
 106Cd(1,2%), 108Cd(0,8%), 110Cd(12,4%), 111Cd(12,8%), 112Cd(24,0%),
 113Cd(12,3%), 114Cd(28,8%) Aus "Handbook of Chemistry and Physics"
 45-th Edition, The Chemical Rubber Co.

Das intensive Fragment bei m/e 930 (100%) ist auf Grund der Isotopenverteilung dem cadmiumfreien Liganden ($M^+ -Cl$, $-CN$, $-Cd$) zuzuschreiben.

b) Die stereochemische Situation

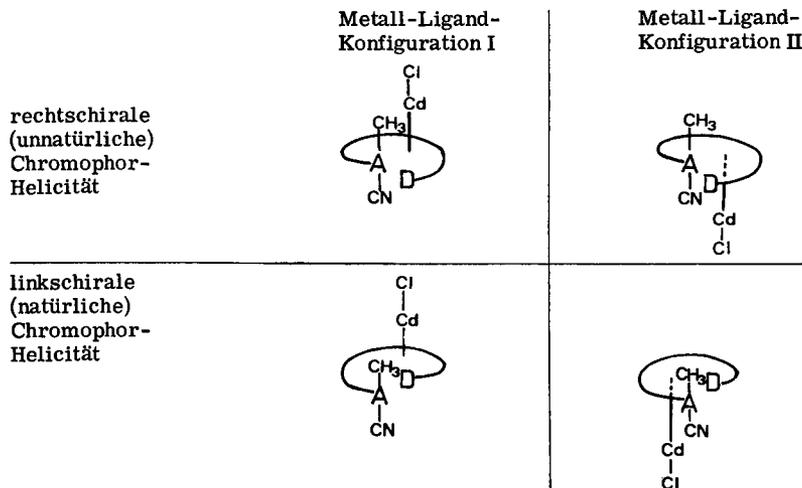
Mit der Addition des Rings A hat sich die Zahl der konfigurativen labilen Zentren am Liganden um ein weiteres erhöht (C-3). Damit sind hier, und prinzipiell bei allen nachfolgenden Zwischenprodukten, total 8 Diastereomeren möglich. Es ergeben sich die folgenden Möglichkeiten:

	C-3	C-8	C-13	**)
1	α	α	α	**)
2	α	α	β	
3	β	α	α	
4	β	α	β	
5	α	β	α	
6	α	β	β	
7	β	β	α	
8	β	β	β	

**): "natürliche" Anordnung der Propionsäureseitenketten; entspricht der im Vitamin B₁₂ vorliegenden Konfiguration.

Ausserdem entsteht durch den helicalen Charakter des Liganden ein zusätzliches Asymmetrieelement, indem entweder eine rechtschirale oder eine linkschirale Helix vorliegen kann; die linkschirale Anordnung entspricht der Helicität des Vitamin B₁₂-Chromophors.

Schliesslich muss grundsätzlich auch noch die Möglichkeit einer unterschiedlichen Metall-Ligand-Konfiguration in Betracht gezogen werden. Somit ergeben sich - abgesehen von der Seitenkettenkonfiguration - die vier unten schematisch dargestellten Möglichkeiten:



Das Ergebnis der LLC-Trennung zeigt, dass im Falle des ABCD-Cyan-cadmiumkomplexes 30 mindestens 5 Stereoisomeren vorliegen. Wahrscheinlich ist die Trennung unvollständig und es wird vermutet, dass alle 8 möglichen Diastereomeren (bedingt durch die unterschiedliche Konfiguration der Propionsäureseitenketten) im Gemisch vorhanden sind. Eine präparative Trennung des Isomerengemischs wäre im übrigen hier wenig sinnvoll, da in den nachfolgenden Stufen ohnehin wieder Epimerisierung an den drei labilen Zentren C-3, C-8 und C-13 eintritt.

Es ist möglich, dass die untersuchte LLC-Fraktion 2 ein Ligandsystem mit einheitlicher Konfiguration der Propionsäureseitenketten enthält. Das NMR-Spektrum (aufgenommen bei RT) zeigt zwar immer noch breite Paks und eine komplexe Aufspaltung insbesondere der Methylprotonensignale. Im Vergleich mit dem Spektrum des ursprünglichen Isomerengemisches stellt man eine etwas schärfer strukturierte Vinylregion fest. Vermutlich hat die unbefriedigende Auflösung dieses Spektrums ihren Grund vor allem darin, dass in Lösung ein Gemisch von Konformeren bzw. labilen Diastereomeren mit verschiedener Chromophorhelizität und ev. auch verschiedener Metall-Ligandkonfiguration (vgl. oben) vorliegt. Folgende Beobachtungen sprechen für einen solchen Sachverhalt:

- a) Im tetracyclischen Cadmiumkomplex der Modellserie (32) findet man im NMR-Spektrum ebenfalls breite Signale in der Vinylregion, obwohl dort keine Seitenketten-Diastereomerie möglich ist.
- b) In einem von H. Wild [31] untersuchten secocorrinoiden Zinkkomplex (Modellreihe mit Cyanidgruppe an C-15) konnte im Kernresonanzspektrum eine drastische Verbesserung der Auflösung bei tiefer Temperatur festgestellt werden, was in diesem Fall mit dem Einfrieren des Metall-Ligand-Konfigurationsgleichgewichts erklärt wurde. (Entsprechende Tieftemperaturspektren wurden leider bis jetzt mit dem Cadmiumkomplex 30 nicht aufgenommen).

c) CD-Spektren

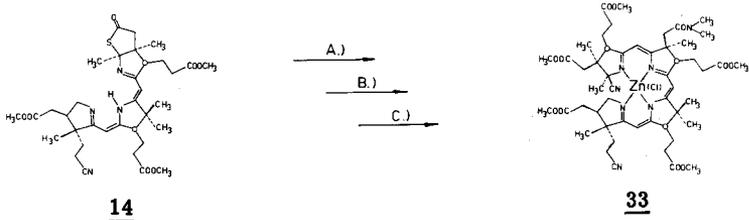
Das CD-Spektrum zeigt sehr starke Lösungsmittelabhängigkeit. Die Spektren in Benzol und Methanol derselben Substanz sind praktisch invers, wobei allerdings die Absolutwerte der einzelnen Cottoneffekte in Methanol ca. 4-7 mal kleiner sind (vgl. Abb. 41, 42).

Aus diesen Spektren folgt, dass in Benzol der Ligand vorwiegend in linkschiraler Anordnung, in Methanol dagegen vorwiegend in rechtschiraler Anordnung vorliegt¹²³). Somit lässt sich offensichtlich sehr leicht eine Konformationsänderung herbeiführen und es erscheint wahrscheinlich, dass in Lösung ein Konformationsgleichgewicht vorliegt.

-
- 123) Die Zuordnung des Chiralitätssinns basiert auf folgenden Argumenten:
- Im Falle des geschlossenen Cadmiumcorrins 45 (vgl. S. 294), bei welchem die linkschirale Helix auf Grund des daraus resultierenden Kobaltkomplexes 47 bewiesen ist, findet man ein CD-Spektrum mit gleichem Verlauf, wie das für 30 in Benzol gemessene Spektrum.
 - Ebenfalls gleichen Verlauf des CD-Spektrums zeigt ein natürlich vorkommendes, metallfreies Corrin, welches durch Kobalteinbau in ein Vitamin B₁₂-Derivat mit bekannter Chiralität der Helix überführt werden konnte (vgl. Lit. [58]).
 - Der gleiche Chiralitätssinn ergibt sich auch mit der C₂-Regel von G. Wagnière (Lit. [59]; Diskussion dieser Regel vgl. S. 254).

2.2.6.2. ABCD-Cyan-zinkkomplex 33

(Ausarbeitung der Kondensation A + BCD \longrightarrow ABCD)

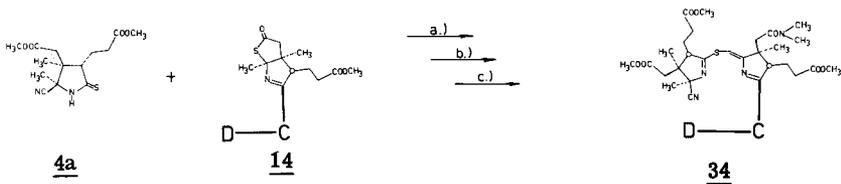


Bemerkung: Wie schon auf S.130 erwähnt, wurden zur Herstellung von ABCD-Cyan-zink- und ABCD-Cyan-cadmiumkomplex (**33** resp. **30**) sehr ähnliche Reaktionsbedingungen angewendet.

Soweit diese experimentellen Bedingungen identisch sind (bis und mit Kondensation; Zwischenprodukt **34**) werden sie hier nicht nochmals beschrieben.

Eine Zusammenfassung der Entwicklungsarbeit der A + BCD-Kondensation befindet sich im Diskussionsteil dieses Abschnitts. Vorangehend wird ein ausgesprochener Nachschubansatz beschrieben

A) Aminolytische Oeffnung des Thiolactons, Jodierung und Kondensation



Ausgangsmaterialien:

- 0,183 mMol ($\hat{=}$ 122,5 mg; spektroskopisch bestimmt, mit hypothetischem ϵ (464/MeOH/HCl) = 50 000 vgl. 59) BCD-Thiolacton 14¹⁰²⁾
- 139 mg ($\hat{=}$ 0,445 mMol = 2,43 Moläq. bez. 14) A-Cyan-thiolactam 4a¹⁰⁴⁾

Reagentien:

- a) Aminolytische Oeffnung des Thiolactons
 - 15 ml Dimethylamin/Methanol-(2:1)⁷⁸⁾
- b) Jodierung
 - 1,5 ml Methylenchlorid
 - 12,7 ml (0,254 mMol = 1,39 Moläq. bez. 14) 0,02M N-Jodsuccinimid-Lösung⁹⁷⁾
- c) Kondensation
 - (A-Cyan-thiolactam 4a, s. oben)
 - 1,5 ml Benzol⁴³⁾
 - 0,75 ml tert. Butanol⁵²⁾
 - 4,51 ml (0,902 mMol = 4,93 Moläq. bez. 14) 0,2 M Natriumhexamethyldisilazanat-Lösung¹⁰⁶⁾.

Ausführung: vollständig analog wie beim ABCD-Cyan-cadmiumkomplex 30 (vgl. S. 130 - 133).

B) Komplexierung und Aufarbeitung



20 Stunden nach Zugabe der Silylbase wurde eine Lösung von 272 mg (ca. 0,4 mMol \sim 2 Moläq. bez. 14) Zinkperchlorat-dimethylformamidkomplex¹²⁴⁾ in 2 ml Methanol⁷⁹⁾ zum Reaktionsgemisch gegeben. Die nun wieder klare, orange-

124) Zinkperchlorat-dimethylformamidkomplex ($Zn(ClO_4)_2 \cdot 6DMF$): Herstellung: Hexaaquo-zinkperchlorat (Fluka, purum) wurde 3 mal mit N, N-Dimethylformamid¹²⁵⁾ bei 60°C/0,01 Torr abgesogen. (Komplexometrisch bestimmter Zinkgehalt: 9,3%).

125) N, N-Dimethylformamid: 1 mal dest. über P_2O_5 , 2 mal dest. durch eine Füllkörperkolonne am Wasserstrahlvakuum.

braune Lösung wurde während 5 Minuten bei RT unter Argon gerührt. Während dieser Zeit wurde mit einer Kapillare eine Probe der Lösung entnommen und damit ein UV/VIS-Spektrum in Methanol gemessen. Man fand folgende Extrema:

486 [0, 50/sh], 460 [0, 65/max], 447 [0, 59/sh], 370 [0, 18/min], 303 [1, 0/max] nm

Nach Zugabe von 1 Tropfen 1N HCl:

494 [0, 71/max], 480 [0, 68/min], 467 [0, 69/max], 415 [0, 31/min], 370 [0, 44/max], 332 [0, 34/min] nm

Das Spektrum in saurer Lösung verändert sich mit der Zeit: Intensitätsabnahme bei 494 nm; Intensitätszunahme bei 370 nm.

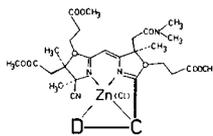
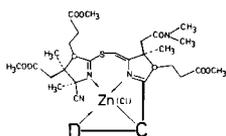
Bemerkung:

Der Kommentar auf S. 133, bezüglich der Spektren für den analogen Cadmiumkomplex, gilt sinngemäss auch hier.

Aufarbeitung:

Die Reaktionslösung wurde mit 60 ml vorgekühltem Benzol in einen Scheidetrichter transferiert und sofort dreimal mit kalter gesättigter Kochsalzlösung und mit wenig Eis extrahiert. Die Wasserphasen wurden je einmal mit Benzol gewaschen¹⁰⁹, die organischen Phasen vereinigt, durch Watte filtriert, das Filtrat am RV bei 30-40°C Badtemperatur vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand während 5 Minuten bei RT/0,01 Torr getrocknet. Man löste erneut in Benzol⁴³ und filtrierte durch Watte in einen 100 ml Rundkolben. Das intensiv rotbraune Filtrat wurde am RV wiederum eingengt und der zurückbleibende rotbraune Schaum nochmals bei RT/0,01 Torr getrocknet.

C) Kontraktion



Nach 10 Minuten Trocknung des obigen Rohprodukts **35** wurden 136 mg (0,52 mMol = 2,84 Moläq. bez. **14**) Triphenylphosphin¹¹⁰, sowie ein Magnetrührer zugesetzt. Unter Lichtschutz trocknete man anschliessend nochmals 50 Minuten bei RT/0,05 Torr, löste dann unter Argon in 30 ml Benzol⁴³ und fügte unter Rühren 68 µl (0,89 mMol = 4,9 Moläq. bez. **14**) Trifluoressigsäure⁵⁷ zu. Man spülte gründlich mit Argon, setzte einen Rückflusskühler ver-

sehen mit einem Argonballon auf und fixierte den Reaktionskolben in einem Oelbad mit Badtemperatur 80°C ($\pm 3^\circ\text{C}$). Unter Lichtschutz¹²⁶) und Rühren wurde während 2/4 h im Oelbad erhitzt.

Mit einer Probe der Reaktionslösung wurde nach ca. 1 Stunde ein UV/VIS-Spektrum aufgenommen. (Mikrozelle, MeOH; Zugabe von 1 Tr. methanolischer Dimethylaminlösung zur Rekomplexierung). λ_{max} bei:

500(breit/neue Bande), 425(breit/Nebenprodukt),
324(intensiv/neue Bande) nm

Auch hier ist das Verhältnis der beiden Banden bei 500 (Produkt) und 425 nm (Nebenprodukte) aufschlussreich. In den besten Ansätzen war die Bande bei 500 nm gleich intensiv, oder ein wenig intensiver als die Bande bei 425 nm¹²⁷).

Nachkomplexierung und Aufarbeitung:

Die Reaktionslösung wurde abgekühlt auf RT und zur Nachkomplexierung mit einer Lösung von 136 mg (0,2 mMol, ca. 1 Moläg. bez. 14) Zinkperchlorat-dimethylformamidkomplex¹²⁴) gelöst in 2 ml Methanol 79) versetzt. Sofort anschliessend gab man 204 μl (1,18 mMol ca. 6,5 Moläg. bez. 14) N-Aethyl-diisopropylamin⁶⁴) zu, rührte die Lösung während 10 Minuten bei RT unter Argon und Lichtschutz, transferierte nachher in einen Scheidetrichter und spülte mit Benzol nach. Es wurde 3 mal mit gesättigter Kochsalzlösung extrahiert, die Wasserphasen je einmal mit Benzol gewaschen, die organischen Phasen vereinigt und durch Watte filtriert.

Von einer Probe dieses Filtrats wurde ein UV/VIS-Spektrum (in Benzol) aufgenommen, wobei man folgende Extrema fand:

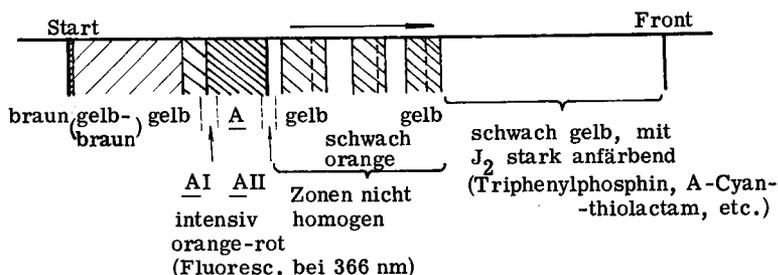
510 [0,41/max, breit], 468 [0,32/min], 437 [0,41/max, breit], 375 [0,22/min], 331 [1,0/max] nm.

Ein Vergleich mit dem Spektrum des gereinigten ABCD-Cyan-zinkkomplexes ³³ (vgl. Abb. 44) zeigt, dass die breite Absorptionsbande bei 437 nm von (unbekannten) Nebenprodukten herrührt.

Das Filtrat wurde am RV bei 30-40°C Badtemperatur vollständig eingengt, der Rückstand in wenig Methylenchlorid gelöst und auf 6 Silicagel/ZnCl₂-Dickschichtplatten¹²⁸) aufgetragen. Im System Aceton/Hexan 1:1 wurde unter

- 126) Wie der Cadmiumkomplex ³⁰ ist auch der ABCD-Cyan-zinkkomplex ³³ lichtempfindlich.
- 127) Die Bande des Nebenprodukts bei 425 nm tritt bei der Entschwefelung am Zinkkomplex deutlicher zutage als beim Cadmiumkomplex. Dies dürfte in erster Linie auf die unterschiedlichen ϵ -Werte der längstwelligen Produktbanden zurückzuführen sein: ϵ (525) (³⁰) = 21 000; ϵ (506) (³³) = 15 000 (vgl. unten)
- 128) Dickschichtplatten: 20 x 20 cm Schichtdicke ca. 1 mm. Kieselgel H, ohne Indikator (Merck). Bei der Herstellung wurde dem Wasser 2% (bezüglich Kieselgel) Zinkchlorid^{128a}) und 1-2 Tropfen konz. Salzsäure (zur Unterbindung der Hydrolyse von ZnCl₂) zugefügt. Platten über Nacht bei 120°C aktiviert. Vor Gebrauch mehrere Tage im Labor bei RT stehen lassen. Verwendung von frisch aktivierten Platten führte zu erheblichen Verlusten. Ebenso hat es sich gezeigt, dass die Verwendung von Silicagelplatten mit Fluoreszenz-Indikator, die Zerstörung dieser Komplexe katalysiert (vgl. P. Schneider, Diss. ETH 1972, S. 116).
- 128a) Zinkchlorid: Merck, trocken, zur Analyse

Lichtschutz 3 mal entwickelt. Dabei ergab sich das folgende Bild:



Die zahlreichen, jedoch durchwegs schwächer gefärbten Nebenzone wurden nicht näher untersucht. Man kratzte separat das Kieselgel der Hauptzone A und der beiden Randzonen AI und AII aus, eluierte mit Aceton¹²⁹ und entfernte anschliessend das Lösungsmittel am RV bei 30-40°C Badtemperatur. Zur Entfernung der mittelulierten Zinksalze wurde der Rückstand in Tetrachlorkohlenstoff⁸⁵ gelöst¹¹⁸) und 4 mal mit gesättigter Kochsalzlösung extrahiert. Die wässrigen Phasen wurden je zweimal mit Tetrachlorkohlenstoff⁸⁵) gewaschen, die organischen Phasen vereinigt, durch Watte filtriert, das hellrote Filtrat am RV bei 30-40°C Badtemperatur eingengt und der Rückstand direkt in Methanol UV/VIS-spektroskopisch ausgemessen. Das Produkt aus der Hauptzone A zeigte folgende Extrema¹³⁰):

$\frac{504 [0,39/\text{max}/\text{breit}] , 397 [0,056/\text{min}] , 376 [0,10/\text{sh}] , 325 [1,0/\text{max}] , 291 [0,28/\text{min}] , 271 [0,66/\text{max}] , 244 [0,23/\text{min}] \text{ nm.}$

Dieses Spektrum ist praktisch identisch mit dem in Abb. 44 reproduzierend, von der Charakterisierungsprobe stammenden Spektrum.

Das in einem analogen Ansatz, von einem Material dieser Qualität aufgenommene IR-Spektrum zeigte Banden u. a. bei: 2240^{vw}, 1740^s, 1650^m, 1610^w, 1570^m, 1510^(breit, mit sh bei 1540), 1490^m cm⁻¹. Auch hier besteht sehr gute Uebereinstimmung mit dem entsprechenden Spektrum des gereinigten Materials.

- 129) In einigen Fällen (insbesondere bei Verwendung relativ frisch aktivierter Platten) war das Silicagel, nach dem Eluieren mit Aceton immer noch farbig. Man eluierte deshalb anschliessend noch mit Methanol.
- 130) Von diesem Produkt wurde das Gewicht nicht bestimmt. In analogen Ansätzen wurde bei einem einmal chromatographierten Material ca. 15-20% mehr ausgewogen, als dem spektroskopisch bestimmten Gehalt entsprach.

Mit dem hypothetischen ϵ (504/MeOH) = 15 000¹³¹⁾ berechnet sich aus diesem Spektrum ein Gehalt von 86 μMol ($\hat{=}$ 91,5 mg) ABCD-Cyan-zinkkomplex 33, was einer Ausbeute von 47,4% bezüglich BCD-Thiolacton 14 entspricht.

Aus den Randzonen AI und AII wurden nach analoger Aufarbeitung weitere 15,2 μMol ($\hat{=}$ 16,1 mg = 8,3% bez. 14; spektroskopisch bestimmt) eines jedoch noch verunreinigten Materials (Im UV/VIS-Spektrum Schulter bei 425 nm, Untergrund bei 380 nm) gewonnen. Derartiges Randzonenmaterial aus verschiedenen Ansätzen wurde vereinigt und entweder direkt der photochemischen Cyclisierung zugeführt (mit anschliessender Reinigung des resultierenden Kobaltkomplexes), oder aber nochmals chromatographiert. In einem Fall konnten dabei aus 83 μMol ($\hat{=}$ 88 mg; spektroskopisch bestimmt), Randzonenmischung nochmals 45 μMol ($\hat{=}$ 48 mg; ebenfalls spektroskopisch bestimmt; = 55% des eingesetzten Randzonenmaterials) elektronenspektroskopisch reiner ABCD-Cyan-zinkkomplex 33 gewonnen werden.

In analogen Nachschubansätzen der gleichen Grössenordnung wurden aus der Hauptzone jeweils zwischen 40 und 50% (bez. 14) ABCD-Cyan-zinkkomplex 33 isoliert. Aus den rechromatographierten Randzonen wurden weitere 3-5% gewonnen.

Die relativ grossen Ausbeuteschwankungen, dürften - wie sich erst später herausstellte - vor allem auf die unterschiedliche Qualität der Silylbase (vgl. Diskussion der Reaktionsbedingungen S.165), z. T. aber auch auf ungenügenden Lichtschutz bei der Aufarbeitung und Chromatographie zurückzuführen sein.

Zur spektroskopischen Charakterisierung gelangte ein Material aus einem analogen Ansatz, das nochmals im gleichen System chromatographiert wurde. Man trennte erneut Randzonen ab und isolierte das Material aus der Hauptzone wie vorangehend beschrieben. Von diesem Produkt wurden nach Trocknung bei RT/0,01 Torr über Nacht folgende analytische Daten ermittelt¹³²⁾:

131) Dieser hypothetische ϵ -Wert entspricht dem von J-Gleason [49] für die kristalline Modellverbindung 36 ermittelten Wert.



36

Smp. 224-226°C

UV/VIS (MeOH) λ_{max} . 500(15 100), 365
(3 900/sh), 318
(40 300),
265(25 000) nm.
(vgl. auch S. 159).

132) Es handelt sich wiederum um ein Diastereomerengemisch. Eine versuchsweise analytische LLC-Trennung dieses Materials verlief wenig erfolgversprechend. Es wurde deshalb in diesem Fall nur das Diastereomerengemisch charakterisiert.

ABCD-Cyan-zinkkomplex 33

$C_{51}H_{70}N_7O_{11} ZnCl$ MG 1058
(Diastereomerengemisch)

UV/VIS (CH_3OH) Extrema bei:
Cary-14 $503 [0,39/\max, \text{breit}]$, $395 [0,53/\min]$, $373 [0,11/\text{sh}]$,
 $323 [1,0/\max]$, $289 [0,27/\min]$, $270 [0,64/\max]$,
 $242 [0,21/\min]$ nm (vgl. Abb. 44)

IR (CCl_4) Banden u.a. bei:
 $2250^{vw}(C\equiv N)$, $1740^s(\text{Ester})$, $1650^m(\text{Amid})$, $1610^w/$
 $1570^m/1510^m(\text{breit})$ mit sh bei $1540/1490^m$
(Chromophor) cm^{-1} (vgl. Abb. 45)

NMR (C_6D_6)¹³³
HA-100

δ ppm	Signal- struktur	Anzahl Protonen (theoretisch)	Anzahl Protonen (beobachtet)
0,58-3,10	vgl. Abb.	50	46,4
3,38	s	15 ← → 15,0	
3,42	s		
3,47	s		
3,56	s		
3,94-4,42	m, strukturlos		
4,54-5,03	m, strukturlos	1	0,9
5,13	s, breit	3	2,6
5,26	s, breit		
5,33	s		
5,37	s		
5,60	s		

(vgl. Abb. 46)

MS 75)
(> 15%)

Direct inlet. Das Spektrum verändert sich sehr rasch: Intensitätsabnahme des Fragments bei $m/e = 930$; Intensitätszunahme der übrigen Fragmente.

Fragmente u.a. bei:
 $997(24)$, $996(40)$, $995(42)$, $994(72)$, $993(61)$, $992(M^+ - HCl, -HCN ({}^{64}Zn), 91)$, $932(23)$, $931(47)$, $930(M^+ - Zn, -Cl, -CN, 70)$, $911(24)$, $910(47)$, $909(47)$, $908(76)$, $907(58)$, $906(M^+ - HCN, -HCl, -CH_2CON(CH_3)_2; ({}^{64}Zn), 100)$, $852(15)$, $851(16)$, $850(25)$, $849(21)$, $848(41)$, $837(28)$, $836(52)$, $835(37)$, $834(33)$, $833(M^+ - HCN, -HCl, -CH_2CON(CH_3)_2, -CH_2COOCH_3, ({}^{64}Zn), 56)$, $768(40)$, $767(30)$, $766(55)$, $765(45)$, $764(M^+ - HCN, -HCl, -CH_2CON(CH_3)_2, -CH_2COOCH_3, -CH_2CH_2CN, -CH_3 ({}^{64}Zn);$

133) Bei 4,44 ppm wird ein Fremdsignal (scharfes Singlett) beobachtet. Es handelt sich um eine Verunreinigung aus dem verwendeten Deuterobenzol.

Ausserdem intensive Piks bei m/e : 594, 447, 446, 445,
402, 401, 400, 344
(vgl. Abb. 47)
(Isotopenverteilung vgl. Diskussion unten)

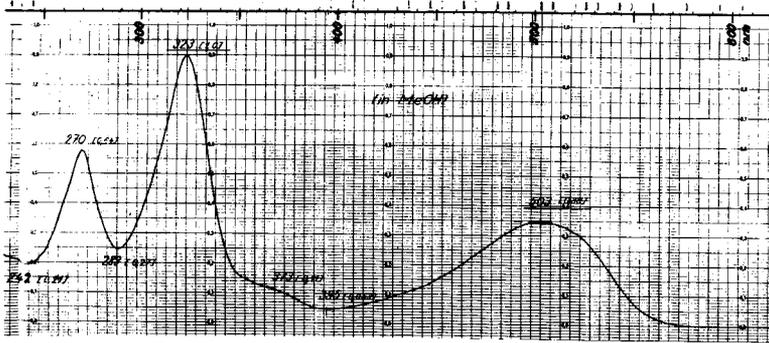


Abb. 44

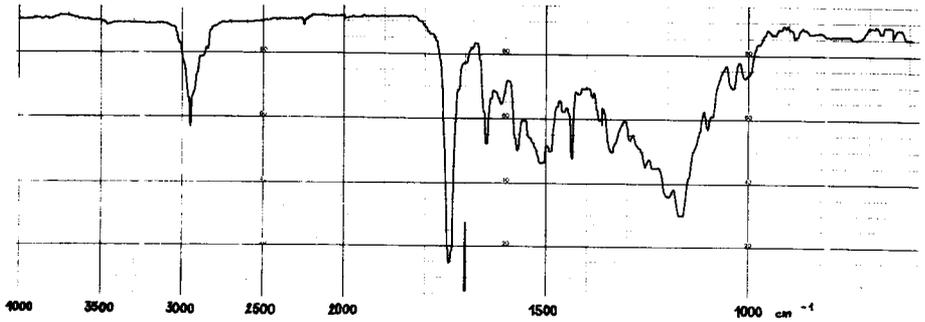


Abb. 45

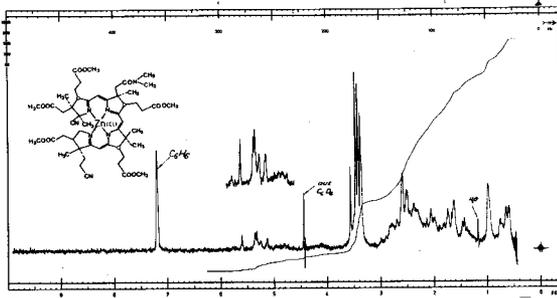


Abb. 46

MS

ABCD-Cyan - Zinkkomplex

M^r: 1056 (⁶⁴Zn, ³⁵Cl)

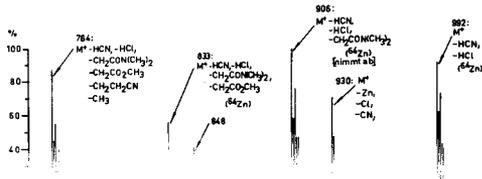


Abb. 47

Diskussion der Spektraldaten

UV/VIS Vergleich der Spektren verschiedener ABCD-Komplexe in Methanol

ABCD-Cyan-cadmiumkomplexe		ABCD-Cyan-zinkkomplexe	
Modellsreihe 32	B ₁₂ -Serie 30	B ₁₂ -Serie 33	Modellsreihe 36
515 [0, 46/max]	521 [0, 50/max]	503 [0, 39/max]	500 [0, 37/max]
492 [0, 43/sh]	494 [0, 44/sh]	395 [0, 05/min]	388 [0, 02/min]
391 [0, 01/min]	393 [0, 07/min]	373 [0, 11/sh]	368 [0, 08/sh]
368 [0, 07/max]	373 [0, 10/sh]	323 [1, 00/max]	318 [1, 00/max]
322 [1, 00/max]	328 [1, 00/max]	289 [0, 27/min]	283 [0, 20/min]
283 [0, 15/min]	292 [0, 24/min]	270 [0, 64/max]	265 [0, 62/max]
267 [0, 42/max]	272 [0, 50/max]		
(vgl. Abb. 37)	(vgl. Abb. 36)	(vgl. Abb. 44)	

Die sehr gute Uebereinstimmung der Elektronenspektren der ABCD-Metallkomplexe aus der B₁₂-Serie mit den entsprechenden Spektren der kristallinen und vollständig charakterisierten Modellverbindungen darf als Beweis für das Vorliegen eines strukturell identischen und materiell sauberen Chromophors betrachtet werden.

IR Charakteristische Unterschiede zum IR-Spektrum des Cadmiumkomplexes 30 findet man vor allem bei den Chromophorbanden. Von der beim Cadmiumkomplex 33 beobachteten Doppelbande bei 1570 und 1540 cm⁻¹ findet man nur noch die Komponente bei 1570 cm⁻¹, der andere Bandenteil kann nur noch andeutungsweise als Schulter unter der breiten Bande bei 1510 cm⁻¹ beobachtet werden. Die beim Cadmiumkomplex 30 nicht vorhandene, kleine Bande bei 1490 cm⁻¹, findet man auch beim Modell-Zinkkomplex 36.

MS Der Molekülpeak wird auch hier nicht gefunden. Wiederum beobachtet man ein relativ intensives Fragment für den dekomplexierten Liganden (930: M⁺ -CN, -Cl, -Zn; 70%). Alle anderen Fragmente zeigen das typische Muster der verschiedenen Zinkisotope¹³⁴). Beispiel: M⁺ -HCN, -HCl = C₅₀H₆₈N₆O₁₁Zn

m/e	:	992	993	994	995	996	997	
berechnet	:	1,0	0,58	0,75	0,43	0,54	0,23	rel.Int.
beobachtet	:	1,0	0,66	0,89	0,46	0,43	0,24	" "

Das Signal bei m/e 764 kann dem Fragment zugeordnet werden, bei welchem an allen vier quaternären C-Atomen in der Ligandperipherie (C-2, C-7, C-12, C-17) die längere Seitenkette abgespalten ist:

m/e 764: M⁺, -HCl, -HCN, -CH₂COOCH₃(C-2), -CH₂CON(CH₃)₂(C-8), -CH₃(C-12), -CH₂CH₂CN(C-17); (⁶⁴Zn); 87%.

NMR Es besteht kein Zweifel, dass auch beim Zinkkomplex 33 ein Diastereomergemisch analog demjenigen beim Cadmium-Komplex 30 vorliegt (vgl. S. 149; C-3 α/β, C-8 α/β, C-13 α/β). Das NMR-Spektrum deutet auf diesen Sachverhalt hin, indem man wiederum eine komplex aufgespaltene Vinylprotonenregion findet (5,13 - 5,60 ppm, mindestens 8 Signale). Auch an den Signalhaufen für die Methylesterprotonen (3,38-3,56 ppm) und für die Protonen der angulären Methylgruppe (0,5 - ca. 1,5 ppm) lässt sich erkennen, dass keine einheitliche Verbindung vorliegt.

Die beiden breiten Multipletts bei 3,94 - 4,42 und 4,54 - 5,03 ppm sind den beiden Ring-D-Protonen an C-19 zuzuordnen.

Die Auflösung des Spektrums ist wesentlich besser als beim entsprechenden Spektrum des Cadmiumkomplexes 30. Es muss deshalb angenommen werden, dass eine stabilere Situation bezüglich Metall-Ligand-Konfiguration und Chromophor-Helicität besteht (vgl. Diskussion auf S. 149).

134) Natürliche Isotopenverteilung beim Zink:

⁶⁴Zn(48,9%), ⁶⁶Zn(27,8%), ⁶⁷Zn(4,1%), ⁶⁸Zn(18,6%), ⁷⁰Zn(0,6%).

Aus "Handbook of Chemistry and Physics", 45-th Edition, The Chemical Rubber Co.

Kommentar zur Reaktionssequenz 14 → 33

I. Allgemeines

Die Kondensation eines Ring A-Vorläufers mit einem BCD-Zwischenprodukt war innerhalb des in dieser Arbeit beschriebenen Synthesewegs, eines der schwierigsten -, und sicher das arbeitsintensivste Problem. Es brauchte über 100 Experimente bis es erstmals gelang, den gesuchten Tetracyclus in Spuren zu isolieren. Zur Optimierung der Reaktionsfolge, bis zur Realisierung einer akzeptablen Ausbeute, mussten ca. weitere 50 Experimente durchgeführt werden. Dies mag erstaunen, wenn man bedenkt, dass in der ursprünglichen Synthesevariante, ausgehend von den beiden Hälften A-D und B-C (vgl. S. 23) ebenfalls ein Verknüpfungsproblem zwischen den Ringen A und B gelöst worden war. Die Erfahrungen aus dieser ersten Synthese, insbesondere die von P. Schneider [30] erarbeiteten Reaktionsbedingungen, waren hier tatsächlich auch sehr wertvoll. So konnte z.B. die Methode der Schweflung zum Thiolacton und auch die aminolytische Öffnung des Thiolactons, direkt aus diesen Arbeiten übernommen werden.

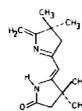
Die eigentliche A-B-Verknüpfung ist aber in den beiden Synthesekonzepten insofern grundsätzlich verschieden, als sie im einen Fall intra-molekular erfolgen konnte, hier aber inter-molekular durchgeführt werden musste.

II. Ausgangslage

Als im Frühjahr 1970 das Problem der A + BCD Verknüpfung in Angriff genommen wurde, waren folgende Fakten bekannt:

- 1.) Das ADCB-Zwischenprodukt aus der (A → B)-B₁₂-Synthesevariante konnte, bei gleichen funktionellen Gruppen am Ring A (Thiolactam) und am Ring B (Thiolacton), erfolgreich zum Corrin cyclisiert werden. Von diesen Arbeiten war die Öffnung des Thiolactons mit Dimethylamin unter Ausbildung der exocyclischen Doppelbindung bekannt. Die intramolekulare Kondensation war dabei oxidativ mit Jod an einem Zinkkomplex vorgenommen worden, wobei man angenommen hatte, dass der Angriff des Jods am Thiolactam erfolgte. Die Kontraktion war in Anwendung der Ergebnisse in der Modellreihe (vgl. A. Fischli [44], H. U. Blaser [45]) mit Trifluoressigsäure und Triphenylphosphin in Dimethylformamid durchgeführt worden (vgl. P. Schneider [30]).
- 2.) Bei der Herstellung des BC-Zwischenprodukts (B₁₂-Serie) wurde ein Enamid mit einem Thiolactamdisulfid unter sauren Bedingungen erfolgreich zum S-überbrückten Produkt gekuppelt (Oxidative Kupplung; vgl. P. Löfliger [35]).
- 3.) Bei Versuchen zur Herstellung eines Modellcorphins konnte ein Thiolactamdisulfid mit einem bicyclischen, vinylogenen Enamid unter basischen Bedingungen (NaH/DMF) zum S-überbrückten Produkt kondensiert werden (vgl. P. Wehrli [47]).
- 4.) Im Falle des bicyclischen, vinylogenen Enamids 38a, war gezeigt worden, dass N-Bromsuccinimid selektiv an der exocyclischen Doppelbindung bro-

miert. Die Mesostellung wird nicht angegriffen. Zudem erwies es sich, dass durch die Bromierung die exocyclische Lage der Doppelbindung stabilisiert wird: Trifluoressigsäure bewirkt, im Gegensatz zum Edukt 38a, keine Isomerisierung mehr (vgl. W. Huber [34]).



38a

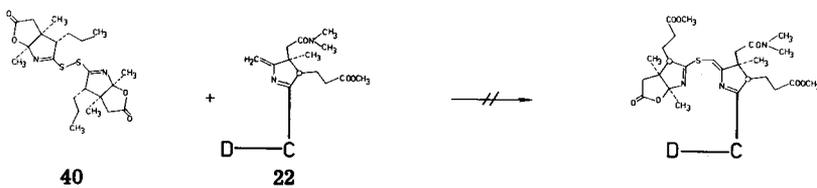
- 5.) Das D-Brommethyl-imin 11 (allylisches Bromid) konnte in guter Ausbeute mit dem BC-Thiolacton-thiolactam 8 kondensiert und kontrahiert werden (vgl. S. 89).

III. Zusammenfassung der Entwicklungsarbeit

Die Kondensationsversuche wurden durchwegs im kleinsten Masstab (0,2-3 μ Mol entsprechend 0,1 - 2 mg) durchgeführt. Als Kriterium für den Erfolg oder Misserfolg einer Umsetzung konnten deshalb praktisch nur UV/VIS-Spektren und - in beschränktem Mass- IR-Spektren (Mikrotechnik) herangezogen werden.

Für das UV/VIS-Spektrum des S-überbrückten Zwischenprodukts 34 wurde eine bathochrome Verschiebung gegenüber dem Edukt erwartet. Das Ausmass dieser Verschiebung (wie sich später zeigte nur ca. 10 nm in schwach HCl-saurer Lösung), war jedoch völlig ungewiss und man versuchte deshalb immer gleichzeitig die eventuell gebildeten S-überbrückten Produkte zu desulfurieren, da kein Zweifel bestand, dass das Elektronenspektrum des anvisierten ABCD-Komplexes sehr charakteristisch und eindeutig sein müsste.

III. a Ursprüngliches Synthesekonzept:



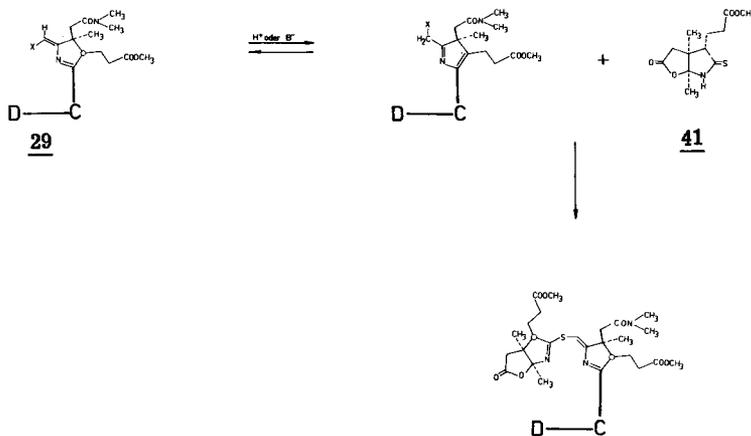
Dieses Konzept erschien aus folgenden Gründen erfolgversprechend:

Das Thiolactam-disulfid (40) des Ring A-Vorläufers war bereits bekannt und bei der B-C-Kupplung erfolgreich verwendet worden. Ausserdem schien die Lactongruppierung in idealer Weise als Schutzgruppe für die zukünftige exocyclische Doppelbindung am Ring A (C-24, C-1) geeignet zu sein. Schliesslich liess sich das BCD-Thiolacton 14 (wie beim ADCB-Zwischenprodukt) glatt mit Dimethylamin zum erforderlichen BCD-Methylenderivat 22 umwandeln und es konnte angenommen werden, dass dieses genügend nucleophil sein würde.

Alle Versuche in dieser Richtung schlugen jedoch fehl. Unter sauren Bedingungen konnte nur Isomerisierung des BCD-Methylenderivates 22 (vgl. S. 115) beobachtet werden. Mit Base wurden ebenfalls keine Anzeichen einer Kondensation festgestellt, z. T. wahrscheinlich deshalb weil das Disulfid nicht überlebte.

In der Folge versuchte man dann die Base zu ersetzen und eine Aktivierung des tricyclischen BCD-Enamins 22 durch Komplexierung zu erreichen (Cu-, Ni-, Hg-, Zn-, Ag-, Li-Komplex). Die Disulfidkomponente wurde durch Methylierung mit Trimethyloxonium-tetrafluoroborat aktiviert. Keine der Varianten führte zum Erfolg.

III. b Oxidation der tricyclischen Komponente (Jodierung oder Bromierung)



Die Leitidee war hier, die exocyclische Doppelbindung zu halogenieren und dabei direkt, oder durch anschliessende Isomerisierung zum potentiell sehr reaktiven allylischen Bromid oder Jodid zu gelangen, womit eine ähnliche Situation wie bei der D + BC-Verknüpfung geschaffen worden wäre. Obwohl man bereits wusste, dass beim BCD-Methylenderivat 22 das Isomerisierungsgleichgewicht auf der Seite des BCD-Methylenderivates 26 lag, hoffte man, dass beim S-überbrückten Produkt eine Rückenolisierung zur exocyclischen Form, allenfalls assistiert durch Komplexbildung, möglich sei.

Jodiert wurde zuerst mit Jod in Methanol, wobei man uneinheitliche Produkte erhielt. N-Jodsuccinimid führte zu wesentlich günstigeren Ergebnissen. Aus dem UV/VIS-Spektrum war klar ersichtlich (bathochrome Verschiebung gegenüber Edukt), dass ein Jodid mit exocyclischer Doppelbindung gebildet wurde.

Die Kondensation mit dem Ring A-Derivat 41 scheiterte vorerst daran, dass unter basischen Bedingungen Oeffnung des Lactons erfolgte, was im UV/VIS-Spektrum an einer neuen Bande bei 297 nm (typisch für En-thioamid; gegenüber 270 nm für 41 neutral; Thiopyrrolidon zeigt unter gleichen basischen Bedingungen keine Verschiebung) ersichtlich war. Dies führte schliesslich dazu, dass ein anderer Ring A-Vorläufer entwickelt wurde. Die Lactongruppierung wurde als Schutzgruppierung aufgegeben und man ging zum Cyanid (A-Cyanthiolactam 4a) über, welches bereits in vielen andern Fällen erfolgreich verwendet worden war, von dem man allerdings vermuten konnte, dass die Entfernung auf der Stufe des ABCD-Zwischenprodukts Schwierigkeiten bereiten würde.

In der Zwischenzeit war es J. Gleason [49] in der parallel zur B₁₂-Serie vorangetriebenen Modellreihe gelungen, auf diesem Weg zum S-überbrückten Produkt zu gelangen.

III.c Reaktionsbedingungen welche zum erstmaligen elektronenspektroskopischen Nachweis von ABCD-Cyan-zinkkomplex 33 führten (Herbst 1970):

- das BCD-Methylenderivat 22 (gereinigt durch Extraktion) wurde jodiert mit NJS in Chloroform.
- Verwendung von A-Cyan-thiolactam 4 als Ring-A-Vorläufer
- Kondensation in tert. Butanol mit Kalium-tert. Butanolat
- Chromatographie des S-überbrückten Zn-Komplexes 35 auf Silicagel (3 Zonen)
- Entschwefelung in Dimethylformamid mit Triphenylphosphin und Tri-fluoressigsäure

(Ansatzgrösse: 0,5 mg BCD-Thiolacton 14; Overall-Ausbeute: ca. 2-3%
(= 10-15% !))

III. d Aenderungen der Reaktionsbedingungen, die zu einer entscheidenden Verbesserung der Ausbeute beitrugen:

- S-überbrückter Zinkkomplex 35 nicht mehr chromatographiert.
- Entschwefelung zuerst in Sulfolan, später in Benzol
- Kondensation zuerst in Benzol/tert. Butanol mit Kalium-tert. Butanolat als Base; dann Verwendung der kristallinen Base Natriumhexamethyldisilazanat (führte erstmals zu reproduzierbaren Ausbeuten zwischen 25 und 35%)
- Schonende Aufarbeitung des BCD-Methylenderivates: 22 (keine Extraktion). Jodierung in Methylenchlorid bei 0°C. Nach erfolgter Entschwefelung kurze Nachkomplexierung (Mit diesen Aenderungen wurde eine weitere Ausbeute-steigerung auf 40-50% erreicht)

Nimmt man an, dass die Komplexierung des S-überbrückten Zwischenprodukts **34** mit Zinkperchlorat-dimethylformamidkomplex quantitativ verläuft, so bedeutet die Gesamtausbeute von 40-50%, dass die vier andern Reaktionsschritte (aminolytische Oeffnung, Jodierung, Kondensation, Kontraktion) in Durchschnittsausbeuten von 80-84% ablaufen.

IV. Zu den einzelnen Reaktionsschritten

Die aminolytische Oeffnung des BCD-Thiolactons **14** und die Jodierung zum BCD-Jodmethylenderivat **29** wurden bereits besprochen (vgl. S. 113 ff und S. 129).

A) Kondensation

Mechanistische Ueberlegungen

Rein formal erfolgt bei der Reaktion des BCD-Jodmethylenderivates **29** mit dem A-Cyan-thiolactam **4a**, eine nucleophile Substitution eines Jodatoms an einem sp^2 -hybridisierten Kohlenstoff. Bekanntlich sind aber Vinylhalogenide i.A. sehr wenig reaktiv. Die Vermutung lag deshalb nahe, dass es sich hier nicht um eine direkte nucleophile Substitution handelt.

In der Folge wurden von E. Göttschi [39] an Modellsubstanzen mechanistische Untersuchungen dieser sogenannten "Jodenamid Kupplung" durchgeführt¹³⁵⁾.

Beispiel:



Es konnte dabei gezeigt werden, dass zwei sich konkurrenzierende Reaktionsmechanismen zum Zuge kommen:

- Basenkatalysiert entsteht offensichtlich immer zuerst eine reaktive Iminform^{135a)}:

135) vgl. auch die Publikation: "Ueber eine Variante des Sulfidkontraktionsverfahrens beim Aufbau corrinoider Systeme" [54].

135a) Beim BCD-Methylenderivat **22** liegt bekanntlich das thermodynamische Gleichgewicht auf der Seite der Iminform **26** mit endocyclischer Doppelbindung (vgl. S.115). Dem S-überbrückten Zwischenprodukt **34** muss aber auf Grund des UV/VIS-Spektrums eindeutig eine Struktur mit exocyclischer Doppelbindung zugeordnet werden, d.h. somit, dass nach erfolgter Substitution des Jods eine Rückenolisierung stattfinden muss. Es ist wahrscheinlich, dass der Schwefel



Der Jodsubstituent hat nun allylischen Charakter. Für den weiteren Verlauf der Reaktion ergeben sich die beiden Möglichkeiten:

- a) nucleophiler Angriff des Thioamidschwefels am Kohlenstoff unter Ausbildung des S-überbrückten Zwischenprodukts
- b) Angriff des Thioamidschwefels am Jod, Ausbildung einer hypothetischen, hochreaktiven S-Jodkomponente, die sofort mit einem weiteren Molekül Thiolactam zum Disulfid reagiert. Das Disulfid reagiert dann unter den basischen Reaktionsbedingungen mit dem zurückgebildeten Enamin¹³⁶⁾.
Im Falle der Reaktion des BCD-Jodmethylenderivate 29 mit A-Cyanthiolactam 4 können keine belegten Aussagen über den Reaktionsverlauf gemacht werden. Der Weg a) erscheint jedoch wahrscheinlicher.

In den von E. Götschi untersuchten Fällen kann der Weg b) nur bei der Kupplung des monocyclischen Jod-enamids 37 mit dem Cyan-thiolactam 42 als Konkurrenzreaktion nachgewiesen werden. Bei der Kupplung des bicyclischen Jod-enamids 38 mit 42 findet man keine Hinweise für diesen Mechanismus.

Experimentelles

- Von entscheidender Bedeutung ist die Art und Qualität der verwendeten Base (vgl. 105).
- Der Ueberschuss an Base wurde so berechnet, dass sowohl das A-Cyanthiolactam 4, das BCD-Jodmethylenderivat 29, wie auch das im Reaktionsgemisch noch vorhandene Succinimid deprotoniert werden. Weniger Base führte zu Ausbeute-Einbussen.
- Kondensation nur in Benzol - ohne Zugabe von tert. Butanol - führte zu schlechteren Ergebnissen
- Die Reaktionszeit wurde nicht optimiert. Es wurde lediglich festgestellt, dass doppelte Reaktionszeit keine Ausbeuteverbesserung brachte. Es ist aber möglich, dass die Reaktion bereits nach kürzerer Zeit abgelaufen ist.

die exocyclische Doppelbindung stabilisiert. Ebenso bewirkt erfahrungsgemäss die Komplexbildung des Liganden mit Zink oder Cadmium eine zusätzliche Stabilisierung der Methylenform.

- 136) Bei der Reaktion der beiden Modellverbindungen 42 + 37 (vgl. S. 128, 165) konnte von E. Götschi sowohl das Disulfid, wie auch das zurückgebildete Enamid eindeutig nachgewiesen werden.

B) Komplexierung

- Die Komplexierung des S-überbrückten Zwischenprodukts ist unproblematisch. Sie erfolgt praktisch momentan und dürfte quantitativ sein. (UV/VIS-spektroskopisch beobachtet man eine Verschiebung der längstwelligsten Absorptionsbande von ca. 400(breit) nm (34) nach 460 nm (35)).

C) Kontraktion

Allgemeines

Bei der Entschwefelung konnte von der reichen Erfahrung aus früheren Arbeiten profitiert werden¹³⁷⁾. Im vorliegenden Fall lässt sich nicht mit Sicherheit feststellen ob die Entschwefelung am komplexierten Liganden erfolgt, oder ob vorerst Dekomplexierung durch die Trifluoressigsäure eintritt. Letzteres erscheint auf Grund elektronenspektroskopischer Erfahrungen wahrscheinlich, obwohl in früheren Versuchen zur Entschwefelung des freien Liganden immer nur sehr unbefriedigende Resultate erzielt wurden.

Experimentelles

- Bei der Entschwefelung ist der rigorose Ausschluss von Wasser wichtig. Bei Versuchen im kleinen Masstab (1-10 μ Mol) wurde vor Zugabe der Trifluoressigsäure ein Teil des Benzols abdestilliert (Azeotrope Trocknung).
- Die Entschwefelung konnte in verschiedenen Lösungsmitteln (Sulfolan, Dimethylformamid, Acetonitril, Triäthylphosphit) und mit verschiedenen Thiophilen ($P(CH_2CH_2CN)_3$, $P(OEt)_3$, $P(\emptyset)_3$) erfolgreich durchgeführt werden. Die beschriebenen Bedingungen führten jedoch zu den besten Ergebnissen.
- In einem der Ansätze wurde irrtümlich vergessen, Triphenylphosphin zuzusetzen. Es zeigte sich dabei, dass die Entschwefelung auch ohne ein Thiophil, d.h. nur säurekatalysiert abläuft. Die Ausbeute war aber deutlich geringer (37%) und die chromatographische Reinigung erwies sich infolge der erhöhten Nebenproduktbildung als schwierig.
- Der Unterschied in der Reaktionszeit zwischen der Entschwefelung am Cadmiumkomplex (45 Minuten) und der Entschwefelung am Zinkkomplex (2h 15 Minuten) ist wahrscheinlich nicht signifikant. Auch bei der Entschwefelung am Zinkkomplex kann UV/VIS-spektroskopisch nach 1 Stunde Reaktionszeit keine Änderung mehr festgestellt werden.

137) vgl. die Arbeiten von H. U. Blaser [45], A. Fischli [44], M. Roth [46], P. Schneider [30].

2. 2. 6. 3. Ummetallierungen am ABCD-Cyan-tetracyclus

Für die ersten photochemischen Versuche ausgehend vom ABCD-Cyan-cadmiumkomplex 30 wurde dieser aus dem entsprechenden Zinkkomplex 33 durch Ummetallierung gewonnen. Dabei wurde wie folgt verfahren:

Der Zinkkomplex 33 wurde in methanolischer Lösung mit einem Ueberschuss an Kaliumcyanid verrührt (Dekomplexierung mit Cyanidionen) und gleich anschliessend in derselben Lösung mit einem Ueberschuss (bezüglich Cyanid) an Cadmiumchlorid versetzt. So erhielt man den Cadmiumkomplex in über 90% Ausbeute (Chromophor). Es stellte sich allerdings heraus, dass dieser Cadmiumkomplex 30 immer noch ca. 5-10% des als Ausgangsmaterial dienenden Zinkkomplexes 33 enthielt¹³⁸⁾.

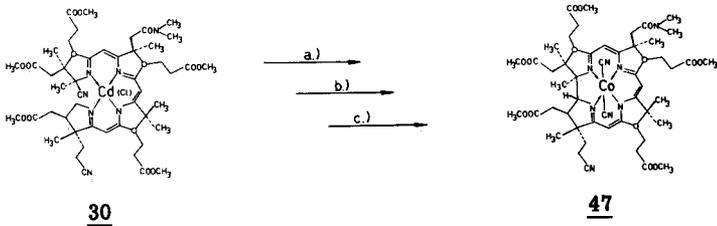
Diese Reaktion wurde nicht optimiert, da es bald darauf gelang, den ABCD-Cyan-cadmiumkomplex 30 direkt zu synthetisieren.

Die Dekomplexierung des ABCD-Cyan-zink- oder cadmiumkomplexes (30 resp. 33) kann auch unter sauren Bedingungen durchgeführt werden¹³⁹⁾. Vom so hergestellten, metallfreien ABCD-Cyan-Ligand, sind potentiell eine ganze Reihe anderer Metallkomplexe zugänglich. In Vorversuchen wurde der ABCD-Cyan-nickel- und der ABCD-Cyan-palladiumkomplex hergestellt (101).

-
- 138) Der Nachweis des restlichen Zinkkomplexes gelang erst nach durchgeführter photochemischer Cyclisierung und Kobaltierung: unter den herrschenden Reaktionsbedingungen wurde nach der photochemischen AD-Cyclisierung nur der Cadmiumkomplex 45 dekomplexiert und somit kobaltiert, der geschlossene Zinkkomplex 49 dagegen blieb unverändert zurück und konnte bei der Chromatographie des Kobaltkomplexes 47 abgetrennt werden.
- 139) Es wurden die gleichen Bedingungen angewendet, wie bei der Dekomplexierung des geschlossenen Zinkkomplexes 49 (vgl. S. 200).

2.2.7. Dicyano-kobalt(III)-5,15-bis-nor-cobyrinsäure-pentamethylester-c-dimethylamid-f-nitrik 47

2.2.7.1. Photochemische A/D-Cycloisomerisierung am Cadmiumkomplex



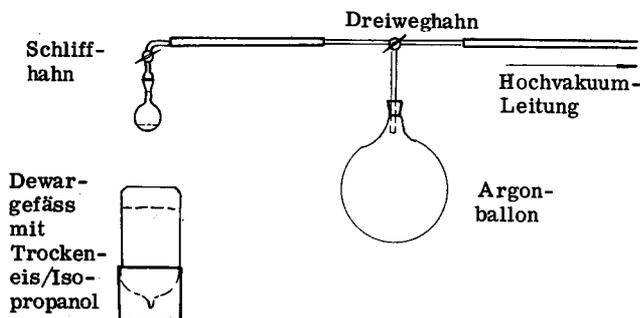
Bemerkung: Ursprünglich wurde die photochemische A/D-Cycloisomerisierung am Zinkkomplex durchgeführt (vgl. S. 188). Es zeigte sich aber später, dass die Cyclisierung am Cadmiumkomplex mit wesentlich höherer Stereoselektivität verläuft (vgl. S. 42-45). Beim präparativen Arbeiten, führten die hier beschriebenen Reaktionsbedingungen schliesslich zu den besten Resultaten.

a) Descyanidierung



Eduktmaterial¹⁴⁰, das spektroskopisch bestimmt ($\epsilon(521/\text{MeOH}) = 21\,000$; vgl. 112)) $52\ \mu\text{Mol}$ ($\hat{=} 57,4\ \text{mg}$) ABCD-Cyan-Cadmiumkomplex 30 enthielt, wurde mit Benzol⁴³) in einen 50 ml Rundkolben transferiert, das Benzol am RV bei $30\text{-}40^\circ\text{C}$ abgesogen und der rote Rückstand über Nacht bei $\text{RT}/0,02\ \text{Torr}$ getrocknet¹⁰³).

Der mit einem Schliffhahn versehene Kolben wurde nun über einen Dreiweghahn einerseits an die Hochvakuumleitung, andererseits an einen mit Argon gefüllten Ballon angeschlossen (vgl. Skizze).



Der Kolben wurde mehrmals evakuiert und dazwischen aus dem Ballon mit Argon gefüllt. Unter strömendem Argon gab man dann $5,6\ \text{ml}$ Sulfolan⁵⁶) in den Rundkolben mit dem Cadmiumkomplex 30. Das erstarrende Sulfolan wurde anschliessend mit $1,4\ \text{ml}$ DBU¹⁴¹) überschichtet (Substanz gelangte dabei noch nicht direkt mit der Base in Kontakt) und der Kolben sofort ans HV angeschlossen (ca. $0,002\ \text{Torr}$). Man kühlte den Kolben mit einem Isopropanol/Trockeneis-Gemisch bis alles erstarrt war und liess dann - immer noch unter HV - auftauen, indem man in einem Wasserbad (Badtemperatur $30\text{-}35^\circ\text{C}$) leicht erwärmte. Unter Umschwenken wurde gleichzeitig der Cadmiumkomplex 30 gelöst. Es entstand eine gelbbraune, zähflüssige Lösung. Hierauf liess man aus dem Ballon Argon einströmen, kühlte wiederum ab bis alles erstarrt war und schloss dann erneut ans HV an. Dieser Entgasungsvorgang wurde noch 2 mal wiederholt. Schliesslich liess man wiederum Argon einströmen, unwickelte den Kolben und den Schliffhahn mit Aluminiumfolie und erhitzte das Reaktionsgemisch anschliessend (unter Argon!) im Ölbad bei einer Badtemperatur von $58\text{-}60^\circ\text{C}$ während 90 Minuten.

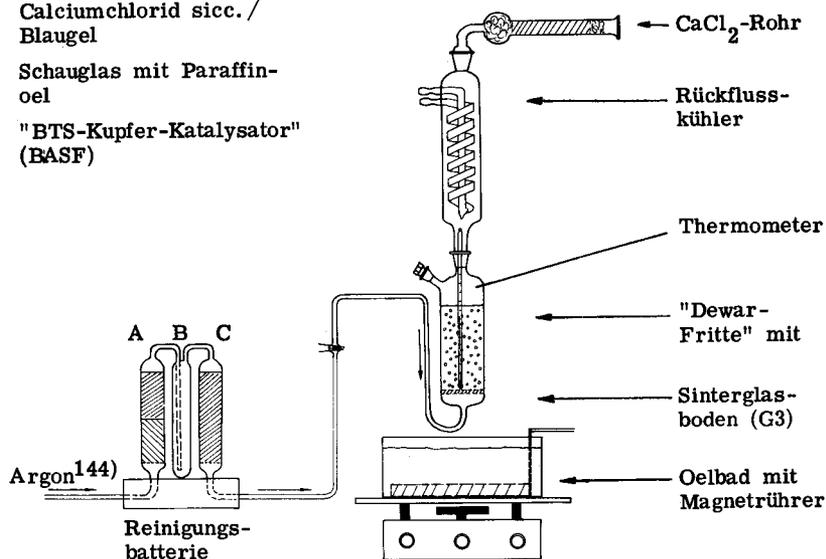
Während dieser Zeit wurde in einer sog. "Dewar-Fritte" (vgl. Skizze) eine Lösung von $50\ \text{mg}$ (ca. $0,17\ \text{mMol}$) Cadmiumperchlorat¹⁰⁷) und $1,6\ \text{ml}$ Essig-

140) Eduktmaterial: 1 mal chromatographiert. Isoliert wie auf S. 139 beschrieben. Material dieser Qualität wies im allgemeinen ein, gegenüber dem spektroskopisch bestimmten Gehalt, um ca. 15-25% höheres Effektivgewicht auf (Ballast).

141) DBU: 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en, Fluka purum; 1 mal dest. über Kalium; Sdp. $72^\circ/0,1\ \text{Torr}$.

säure¹⁴²⁾ (Ueberschuss gegenüber DBU) in 50 ml Methanol⁷⁹⁾ vorbereitet. Durch diese Lösung wurde von unten ein kontinuierlicher Argonstrom durchgeleitet¹⁴³⁾.

- A: Calciumchlorid sicc./
Blaugel
- B: Schauglas mit Paraffin-
oel
- C: "BTS-Kupfer-Katalysator"
(BASF)



Unter strömendem Argon wurden 10 ml dieser methanolischen Lösung aus der "Dewar-Fritte" entnommen und zum abgekühlten gelbbraunen Reaktionsgemisch gegeben. Nach kurzem Umschwenken liess man unter Argon und Lichtschutz während 2 Minuten bei RT stehen. Dabei erfolgte ein Farbumschlag nach tiefrot. Die Reaktionslösung wurde anschliessend mit einer 20 ml-Vollpipette in die "Dewar-Fritte" transferiert. Man spülte mit ca. 5 ml der methanolischen Essigsäure-Cadmiumperchloratlösung nach ¹⁴⁵⁾.

Während der ganzen folgenden Reaktionssequenz, bis zur Aufarbeitung des Kobalt-amid-nitril-corrins 47, wurde durch das Reaktionsgemisch in der "Dewar-Fritte" ein kontinuierlicher Argonstrom durchgeleitet.

142) Essigsäure: Merck, puriss. p.a.

143) Vor der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurde während mindestens 30 Minuten Argon durchgeleitet

144) Argon: Sauerstoff und Wasserstoffwerke Luzern; nach Werkangabe 99, 99%ig.

145) Diese 5 ml waren kurz zuvor aus der "Dewar-Fritte" in einen separaten Kolben mit Argon-Spülung transferiert worden.

Unter Lichtschutz liess man die Lösung vorerst während 20 Minuten bei RT stehen¹⁴⁶). Ein während dieser Zeit aufgenommenes Elektronenspektrum zeigte folgende Extrema¹⁴⁷):

555 [0,26/sh], 523 [0,41/max], 435 [0,21/sh], ca. 415 [0,17/min], 346 [1,00/max], 333 [0,94/sh], 304 [0,40/min], 292 [0,55/sh], 280 [ca. 0,6/max] nm.

Kommentar:

Dieses Spektrum ist typisch für den secocorrinoiden-Cadmiumkomplex 44. Charakteristisch ist insbesondere die gegenüber dem Edukt 30 um ca. 20 nm bathochrom verschobene UV-Bande bei 346 nm mit einer ausgeprägten Schulter bei 333 nm, sowie die breite VIS-Bande bei 523 nm mit einem Ausläufer bis 600 nm. Die schwache Schulter bei 435 nm stammt von einem Nebenprodukt unbekannter Natur. In Ansätzen, die später zu einer niedrigen Ausbeute an 47 führten, wurde hier im Wellenlängenbereich 400-450 nm stets eine wesentlich stärkere Absorption beobachtet.

Das obige Spektrum des secocorrinoiden Cadmiumkomplexes 30 kann erst nach Behandlung des Rohprodukts mit der schwach sauren Methanol¹⁴⁶lösung beobachtet werden. In einem früheren analogen Ansatz wurde mit einer Probe des ursprünglichen Reaktionsgemischs (Sulfolan/DBU) ein Elektronenspektrum in Sulfolan aufgenommen, wobei folgende Extrema beobachtet wurden:

430 [1,0/max; mit Ausläufer bis ca. 620 nm], 381 [0,77/min], 346 [0,99/max], 306 [0,69/min] nm

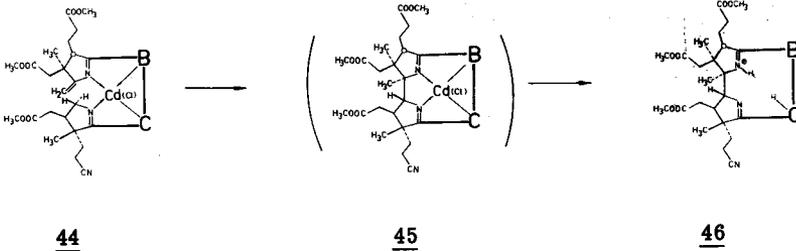
Wahrscheinlich ist dieses Spektrum einem isomeren Cadmiumkomplex mit endocyclischer Doppelbindung im Ring A (ev. teilweise im Ring B) zuzuschreiben (vgl. Erläuterungen im Allgemeinen Teil und auf S. 301).

Anmerkung: Die Isolierung und spektroskopische Charakterisierung des Cadmium-seco-corrins 44 wird auf S. 281 beschrieben. Wegen der Instabilität dieses Produktes, wurde in präparativen Ansätzen immer ohne Isolierung weitergearbeitet.

146) Diese Reaktionslösung wies ca. pH 5 auf (angefeuchtetes pH-Papier). Die Essigsäuremenge war so bemessen worden, dass die Base vollständig neutralisiert wurde.

147) Probeentnahme für Spektren mit Mikrospritze durch die seitliche Öffnung der "Dewar-Fritte".

b) Cyclisierung



Nach 20 Minuten (s. oben) wurde die "Dewar-Fritte" (Pyrexglas), versehen mit einem Thermometer zur Messung der Innentemperatur, sowie mit einem Rückflusskühler mit Calciumchloridrohr, in einem Oelbad mit Badtemperatur 80-90°C fixiert. Die Eintauchtiefe wurde so reguliert, dass die Temperatur im Reaktionsgefäß auf 58°C anstieg (Eintauchtiefe im Oelbad ~ 3 cm; ca. 1/6 des Totalvolumens (Totalvolumen ~ 55 ml) der Reaktionslösung eingetaucht). Nach dem Aufheizen (Dauer ca. 10 Minuten) wurde das in Abb. 48 reproduzierte Spektrum aufgenommen; dieses war gegenüber dem vorangehend aufgenommenen Spektrum unverändert.

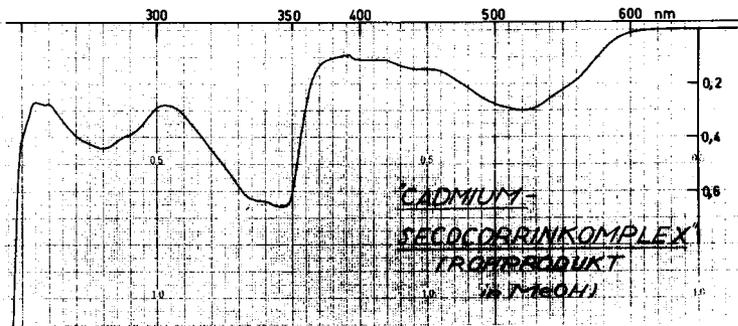


Abb. 48

Belichtung: Die Aluminiumfolie (Lichtschutz) wurde entfernt und die Reaktionslösung (Substratkonzentration ca. 10^{-3} Mol/l) mit einer 200 Watt-Lampe¹⁴⁸) im Abstand von 18 cm während total 115 Minuten bestrahlt. Die Innentemperatur wurde dabei - durch Variation der Eintauchtiefe - zwischen 55-60°C gehalten. Die anfänglich dunkelrote Lösung wurde langsam orange und schliesslich orange-gelb. Zur Erkennung des Reaktionsendes wurde die Umsetzung UV/VIS-spektroskopisch verfolgt. In Methanol beobachtete man eine Intensitätsabnahme der Banden bei 523 und 346 nm und gleichzeitig neue Banden bei 500, 318 und 263 nm¹⁴⁹).

Das Elektronenspektrum des Reaktionsgemischs veränderte sich anfänglich relativ rasch. Nach ca. 60 Minuten Bestrahlungszeit konnten dann nur noch kleine Veränderungen festgestellt werden (Intensitätsabnahme der Schulter bei 346, und bei 530-550 nm). Am Ende der Bestrahlungszeit wurden im UV/VIS-Spektrum folgende Extrema gefunden (Probe der Reaktionslösung in MeOH):

497 [0,54/max], 473 [0,46/sh], 435 [0,26/sh], 400 [0,14/min], 316 [1,0/max], 304 [0,75/sh], 285 [0,46/min], 277 [0,52/max], 271 [0,50/min], 261 [0,68/max] nm (vgl. Abb. 49).

Dieses Spektrum ist jenem des gereinigten metallfreien Liganden 46 (vgl. S. 296) sehr ähnlich; es zeigt vergleichsweise etwas zu intensive Absorptionen bei 540, 435 und 340 nm.

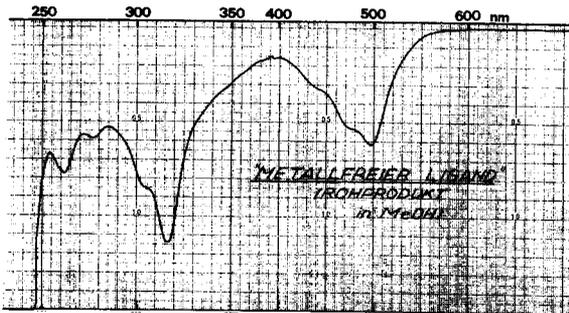


Abb. 49

Obige UV-Lösung wurde mit 1 Tr. einer methanolischen Dimethylamin/Cadmiumperchlorat-Lösung versetzt und anschliessend erneut ein Spektrum aufgenommen.

Extrema bei: 496 [0,48/max(breit)], 432 [0,27/sh], 390 [0,17/min], 330 [1,0/max], 312 [0,71/sh], 291 [0,51/min], 267 [0,81/max] nm.

148) 200 Watt-Lampe: Gewöhnliche Wolfram-Glühlampe; matt, Fabrikat: Aarau

149) Eine vollständige Isosbestik dieser Reaktion, - ausgehend von einem gereinigten secocorrinoiden Cadmiumkomplex 44 -, findet sich auf S. 53 im Allgemeinen Teil.

Das beobachtete Spektrum entspricht nun demjenigen des Amid-nitril-cadmiumcorrins 45. Im Vergleich mit dem Spektrum eines gereinigten Komplexes (vgl. Abb. 142) findet man hier eine zusätzliche schwache Schulter bei 432 nm sowie etwas stärkere Absorptionen bei 390 und 290 nm.

c) Kobaltierung



Nach abgeschlossener Bestrahlung (s. oben) wurde die Lösung auf 40°C abgekühlt. Man fügte 400 mg (ca. 60-facher Ueberschuss bez. 30) wasserfreies Kobalt(II)chlorid¹⁵⁰⁾ zu, wartete bis alles gelöst war und erhitzte erneut unter Lichtschutz und fortgesetztem Durchleiten von Argon während 1 Stunde auf 55-58°C (Innentemperatur). Die Lösung färbte sich dabei braun. Im UV/VIS-Spektrum in Methanol erschienen neue Banden bei 457 und 307 nm. Nach einer Stunde wurden folgende Extrema gemessen (MeOH):

457 [0,45/max; breit, mit Ausläufer bis 620 nm], 415
 [0,36/sh], 388 [0,31/min], 345 [0,47/sh], 307 [1,0/max],
 nm (vgl. Abb. 50).

Dieses relativ wenig strukturierte Spektrum darf mit grosser Wahrscheinlichkeit einem Kobalt(II)-corrinkomplex zugeordnet werden¹⁵¹⁾.

150) Kobalt(II)chlorid, wasserfrei: Kobalt(II)chlorid-hexahydrat (Siegfried, Zofingen; Ph.H.V.) wurde mit Thionylchlorid entwässert. Vgl. G. Brauer, Handbuch der präparativen anorganischen Chemie, 2. Auflage, S. 1320.

151) Vgl. z.B. das UV/VIS-Spektrum von Jodo-kobalt(II)-cobester:
 λ (max/EtOH): 469 [10 700/max], 415 [6 800/sh], 382 [5 400/min], 316 [25 000/max], 279 [11 800/min], 266 [16 800/max], 246 [8 400/min], 216 [40 500/max] nm.
 L. Werthemann [40] Diss. ETH 1968, S. 84.

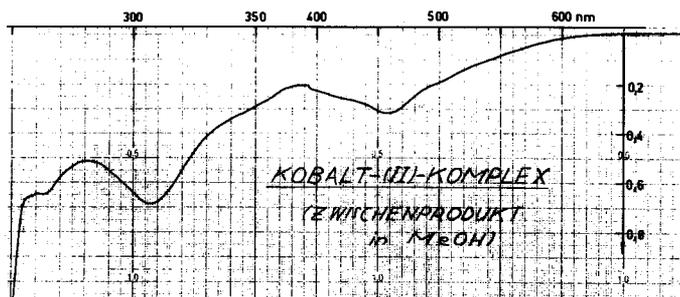


Abb. 50

Aufarbeitung:

Das Reaktionsgemisch wurde mit Eiswasser abgekühlt. Unterdessen wurden in einem 500ml Scheidetrichter 60ml vorgekühlte, 4%ige wässrige Kaliumcyanid²⁾-Lösung, ca. 70 ml vorgekühltes Methylenchlorid und ca. 50 g Eis vorgelegt. Auf dieses Gemisch wurde die kalte Reaktionslösung ausgetragen. Man spülte mit wenig Methanol nach und schüttelte dann, unter zeitweiligem Luftzutritt (Oxidation des Kobaltkomplexes), kräftig durch. Die rote Methylenchloridphase wurde von der intensiv gelben Wasserphase abgetrennt, anschließend nochmals mit kalter, 4%iger KCN-Lösung und schliesslich mit gesättigter KCl/0,1% KCN-Lösung¹⁵²⁾ gewaschen. Die wässrigen Phasen extrahierte man noch je 2 mal mit Methylenchlorid. Die organischen Phasen wurden vereinigt, durch Watte filtriert und am RV bei ca. 30-40° Badtemperatur auf ca. 10 ml eingengt. Zur Entfernung des restlichen Sulfolans wurde mit 40 ml Benzol verdünnt, 2 mal mit gesättigter KCl/0,1% KCN-Lösung¹⁵²⁾ extrahiert, 15 ml Hexan zugegeben und schliesslich noch weitere 4 mal mit gesättigter KCl/0,1% KCN-Lösung extrahiert. Die wässrigen Phasen wurden je 2 mal mit Benzol/Hexan (3:1) gewaschen, die organischen Phasen vereinigt, durch Watte filtriert und das Lösungsmittel am RV bei 30-40°C Badtemperatur entfernt.

Der Rückstand wurde in Benzol UV/VIS-spektroskopisch untersucht.

Extrema bei: 570 [0,41/max], 550 [0,31/min], 533 [0,34/max], 490 [0,23/sh], 447 [0,19/min], 418 [0,26/max], 406 [0,24/min], 365 [1,0/max], 334 [0,50/min], 322 [0,58/max], 313 [0,53/min], 305 [0,56/max], 299 [0,53/min] nm (vgl. Abb. 51).

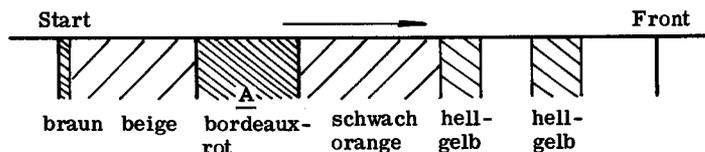
152) Gesättigte KCl/0,1% KCN-Lösung: im Liter gesättigter Kaliumchlorid-Lösung wurden zusätzlich 1 g Kaliumcyanid²⁾ gelöst. Der Cyanidzusatz dient der Stabilisierung der axialen Liganden am zentralen Kobaltatom.

Kommentar: Trotz der vorangehenden dreistufigen Reaktionsfolge, ohne Reinigung der Zwischenprodukte, erhält man für dieses Rohprodukt ein Spektrum von überraschend guter Qualität. Es zeigt ausschliesslich die sehr charakteristischen Absorptionsmaxima eines Dicyano-kobalt(III)corrinkomplexes¹⁵³). Lediglich der, gegenüber einem reinen Komplex (vgl. z.B. Abb. 72) erhöhte Untergrund zwischen 400 und 500 nm und insbesondere zwischen 300 und 350 nm, deutet auf die hier noch vorhandenen Verunreinigungen hin.

Mit dem theoretischen Wert ϵ ($570/\text{C}_6\text{H}_6$) = 12 000¹⁵⁴) berechnet sich die Chromophorausbeute bezüglich den eingesetzten 52 μMol ABCD-Cyan-cadmium-komplex 30 ($\epsilon(521/\text{MeOH}) = 21\ 000$) zu 48,2%.

Chromatographie:

Dieses Rohprodukt wurde in wenig Benzol gelöst, auf zwei Dickschichtplatten¹⁵⁵) aufgetragen und im Corrin-Laufmittelsystem¹⁵⁶) 3 mal entwickelt. Es resultierte folgende Trennung:



- 153) Es ergibt sich hier erstmals die Möglichkeit eines spektroskopischen Vergleichs mit einem Abbauprodukt aus natürlichem Vitamin B12: Dicyano-kobalt(III)-5,15-bis-nor-cobyrinsäure-heptamethylester 52 (=authent. "5.15-Bis-nor-cobester"). Spektroskopische Charakterisierung vgl. S. 267.
- 154) Bezieht sich auf die ϵ -Werte des kristallinen, authentischen 5,15-Bis-nor-cobesters 52 $\epsilon(570/\text{C}_6\text{H}_6) = 11\ 900$; $\epsilon(562/\text{MeOH}/\text{HCN}) = 10\ 900$; vgl. S. 268.
- 155) Dickschichtplatten: 20 x 20 cm, Schichtdicke ca. 1,2 mm; Merck Kieselgel H ohne Indikator; aktiviert bei 120°C während 12 Stunden.
- 156) Corrin-Laufmittelsystem: Hexan/Isopropanol¹⁵⁷)/Methanol (5:2:1) mit einem Zusatz von ca. 0,03% HCN¹⁵⁸) (g/Totalvolumen). Anstelle von HCN kann auch Acetoncyanhydrin¹⁵⁹) zugesetzt werden. Erfahrungsgemäss neigt aber Acetoncyanhydrin vermehrt zu Polymerisation und demzufolge zur Bildung von Ballastmaterial. (Chromatographiesystem entwickelt von H. Maag [28]).
- 157) Isopropanol: 2 mal unter Argon über Aluminiumisopropylat (Fluka, pract.) destilliert.

Sämtliches rote Material der Hauptzone A wurde ausgekratzt (keine Randzonen abgetrennt) und mit Methylenchlorid/Methanol (4:1) eluiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels am RV wurde der zurückbleibende rote Lack während 1 Stunde bei RT/0,01 Torr getrocknet. Gewicht: 38,6 mg. Elektronenspektroskopisch (Benzol; vgl. Abb. 51) bestimmte man einen Gehalt von 24 μMol ($\cong 24,9 \text{ mg}$) Amid-nitril-kobaltcorrin 47 basierend auf dem theoretischen ϵ (570/ C_6H_6) = 12 000 (vgl. 154) was einer Chromophorausbeute von 46,1% bezüglich ABCD-Cyan-cadmiumkomplex 30 entspricht. In drei analogen Nachschubansätzen der gleichen Größenordnung wurden folgende Ausbeuten erzielt: 41,6%, 42,7% und 45,6%.

Gegenüber dem UV/VIS-Spektrum des gereinigten $\alpha\alpha\alpha$ -Isomeren (vgl. S. 232), wies dieses 1 mal chromatographierte Isomerengemisch noch leicht erhöhte Absorptionen bei 450 nm und im Bereich zwischen 300 und 350 nm auf. Der Reinigungseffekt der Chromatographie ist ersichtlich aus den UV/VIS-Spektren der Abb. 51 und 52.

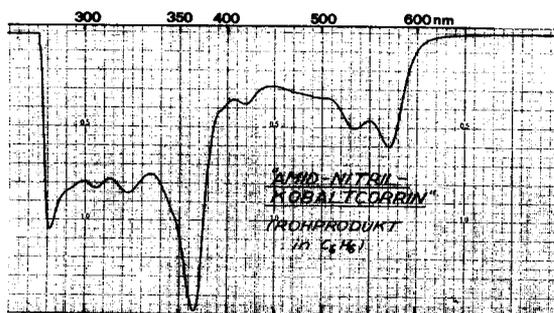


Abb. 51

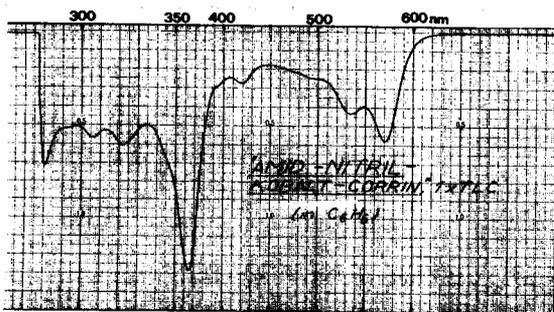


Abb. 52

- 158) HCN: hergestellt nach Org. Synth. Coll. Vol 1; S. 314. Es wurde eine 4%ige methanolische Stammlösung hergestellt.
- 159) Acetoncyanhydrin: Fluka, am Wasserstrahlvakuum unter Stickstoff dest.

Das IR-Spektrum in Chloroform zeigte Banden u.a. bei:
2250^w(C≡N; in der Seitenkette), 2130^w(C≡N; als axialer Ligand),
1735^{vs} (breit; Ester), 1645^m(Amid), 1600^m/1575^m/1520^s(Chromophor)
cm⁻¹ (vgl. Abb. 53)

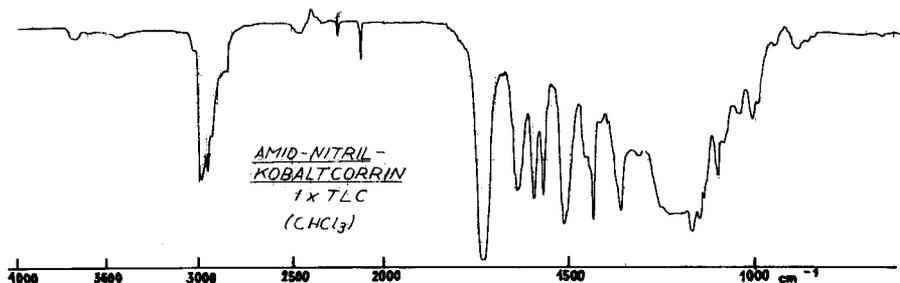


Abb. 53

Obwohl ein komplexes Isomerengemisch vorliegt (vgl. unten) und obgleich dieses Produkt noch ca. 14 mg Ballast (Lösungsmittelrückstand und unbekannte, wahrscheinlich fettartige Verunreinigungen) enthält, unterscheidet sich dieses Spektrum nur geringfügig vom Spektrum einer analytischen Probe des $\alpha\alpha\alpha$ -Isomeren (vgl. Abb. 86)¹⁶⁰.

Bemerkung: Für den Nachschub wurde meist ein Material dieser Qualität (Zusammensetzung des Isomerengemischs s. unten) in der nachfolgenden Lactonisierungsreaktion eingesetzt¹⁶¹.

Analytische Untersuchung des Isomerengemischs

I. Allgemeines

Theoretisch kann ein Gemisch von 16 verschiedenen Stereoisomeren vorliegen (vgl. S. 39). Die 8 Isomeren mit unnatürlicher, rechtschiraler Helicität des Chromophors sind für die Fortsetzung der Synthese unbrauchbar. Die andern 8 Isomeren dagegen, mit natürlicher Helix, können potentiell alle weiterverwendet werden, da die Konfiguration an den drei Zentren C-3, C-8 und C-13 äquilibriert werden kann¹⁶¹.

Beim präparativen Arbeiten wurde die Isomerentrennung im allgemeinen erst später durchgeführt (C-3- α/β -Trennung: nach der Lactonisierungsreaktion am Ring B¹⁶¹); C-13- α/β -Trennung: nach der Einführung der Methylsubstituenten in Stellung 5 und 15¹⁶²).

Als Beispiel wird hier die analytische Trennung einer Probe des im oben beschriebenen Ansatz erhaltenen Produkts ausführlich dargestellt. Mit Hilfe

160) Charakterisierung der einzelnen Isomere und Diskussion der Spektraldaten vgl. S. 207.

161) vgl. W. Schilling [29].

162) vgl. H. Maag [28].

dieser chromatographischen Trennung wurde die prozentuale Zusammensetzung des Isomerengemischs ermittelt. In der gleichen Art wurden auch die Isomerengemische aus andern Cyclisierungsexperimenten untersucht.

II. Durchführung

2,92 μMol (\approx ca. 4 mg; spektroskopisch bestimmt mit ϵ (570/ C_6H_6) = 12 000; vgl. 154)) des einmal dickschichtchromatographierten Isomerengemischs 47 (s. oben) wurden vorerst unter folgenden Bedingungen LLC-chromatographiert:

Kolonne: - Länge 50 cm
- Durchmesser(innen) 0,5cm
- Packungsmaterial Kieselgur, getrennt durch Flotation; mittlere Teilchengröße 15 μ (\pm 10 μ). Handgestopft.

Phase: Wasser/Methanol/Chloroform/Isooktan¹¹⁹
3 : 10 : 10 : 30

Mit einem Zusatz von ca. 0,2% (g/Totalvolumen)HCN¹⁵⁸
Sog. "rasches System"

Arbeitsdruck: 23-27 atü
Fluss : ca. 100 ml/Stunde
Detektor : Lichtquelle mit $\lambda_{\text{max}} = 560 \pm 40$ nm + Photowiderstand
Beladung : Gesamte Substanzmenge in 15 μl Chloroform gelöst, mit 45 μl Mobilphase verdünnt und in 6 Chargen, je 10 μl dieser Lösung am Kolonnenkopf eingespritzt (Zeitlicher Abstand zwischen zwei Chargen ca. 20 Minuten). Anschliessend noch 2 mal 10 μl Mobilphase zugegeben und erneut eingespritzt.

Als interne Referenzsubstanzen (zur Kontrolle der Retentionszeiten) wurde in einer der Chargen Cobester¹⁶³) und Cobester-lacton¹⁶⁴) zugesetzt (vgl. Abb. 54).

In diesem System konnte eine Auftrennung in 7 Hauptfraktionen erreicht werden (vgl. Abb. 54). Die beiden Subfraktionen 1-1 und 1-2 wurden nicht separat aufgefangen. Nach dieser ersten Trennung wurden alle Fraktionen UV/VIS-spektroskopisch in Benzol ausgemessen und der Chromophorgehalt in μMol bestimmt (Fraktionen 1-5: mit theoretischem ϵ (λ_{max} um 570/ C_6H_6) = 12 000; vgl. 154); Fraktionen 6 und 7 mit theoretischem ϵ (λ_{max} um 570/ C_6H_6) = 10 000; vgl. 165)). Man berechnet folgende Verteilung:

-
- 163) Cobester: Dicyan-kobalt(III)-cobyriensäure-heptamethylester. Wird aus natürlichem Vitamin B₁₂ durch saure Methanolyse hergestellt¹⁶²).
- 164) Cobester-lacton: Dicyano-kobalt(III)-cobyriensäure-hexamethylester-c-lacton. Hergestellt durch Oxidation von Vitamin B₁₂ mit anschliessender saurer Methanolyse¹⁶²).
- 165) Vgl. die ϵ -Werte der beiden kristallinen Isomeren mit unnatürlicher Helix; u_7 : ϵ (562/MeOH/HCN) = 10 000; u_8 : ϵ (563/MeOH/HCN) = 9 200 (vgl. S. 229, 230).

Tabelle 3

Fraktion	μMol	Anteil in %	Isomeren ¹⁶⁶⁾
1	1,39	47,7	$\alpha\alpha\alpha, \alpha\alpha\beta$
2	0,85	29,1	$\beta\alpha\alpha, \beta\alpha\beta, \alpha\beta\alpha$
3	0,25	8,7	$\alpha\beta\beta$
4	0,18	6,0	$\beta\beta\alpha, u_4$
5	0,12	4,1	$\beta\beta\beta, u_5$
6	0,063	2,1	(u_6 : ev. nicht einheitlich)
7	0,068	2,3	$u_7, (u_{7a}$: ev. nicht einheitlich)
Total:	2,92 μMol	=100,0%	

Bei dieser ersten Trennung ergab sich bei der spektroskopischen Ausmessung der Einzelfraktionen als Summe - offensichtlich zufällig - exakt 100% (2,92 μMol) bezüglich dem eingesetzten Chromophor (ebenfalls 2,92 μMol).

Die Fraktionen 1-3 (85,6%; ausschliesslich Isomeren der natürlichen Helix) waren UV/VIS-spektroskopisch schon ziemlich rein. Die Fraktionen 4-7 dagegen, zeigten z.T. noch erhebliche Verunreinigungen (Absorptionsuntergrund im Wellenlängenbereich > 500 nm).

Zur weiteren Reinigung und zur weiteren Trennung wurden sämtliche Fraktionen separat auf Silicagel-Dünnschichtplatten⁷⁾ im Corrin-Laufmittelsystem¹⁵⁶⁾ chromatographiert. Nach viermaliger Entwicklung konnte bei den Fraktionen 2, 4, 5 und 7 eine Trennung in je zwei Zonen festgestellt werden (2a, 2b; 4a, 4b; 5a, 5b; 7a, 7b)¹⁶⁷⁾.

Die beiden Zonen der Fraktion 7 (7a, 7b) wurden zusammen eluiert (sehr wenig Substanz). Alle übrigen Zonen eluierte man separat. UV/VIS-spektroskopisch wurde anschliessend erneut die prozentuale Zusammensetzung bestimmt (Fraktionen 1, 2a, 2b, 3, 4a und 5a: ausgemessen in Benzol mit theoretischem ϵ (λ_{max} um 570/C₆H₆) = 12 000; vgl. 154)); Fraktionen 4b, 5b, 6 und 7a + 7b: ausgemessen in Methanol/0,02% HCN mit theoretischem ϵ (λ_{max} um 565/MeOH/HCN) = 10 000; vgl. 165)).

166) Die hier vorweggenommene Zuordnung der Isomeren mit natürlicher Helix wird auf S. 259 diskutiert. Die - nicht zugeordneten - Isomeren der unnatürlichen Helix werden mit einem u bezeichnet.

167) Die Zone mit dem grössern R_f-Wert wird mit einem a, diejenige mit dem kleinern R_f-Wert mit einem b bezeichnet.

Tabelle 4

Fraktion	μMol	Anteil in %	Isomeren ¹⁶⁶⁾
1	1,22	51,1	$\alpha\alpha\alpha, \alpha\alpha\beta$
2a	0,17	7,0	$\alpha\beta\alpha$
2b	0,54	22,6	$\beta\alpha\alpha, \beta\alpha\beta$
3	0,18	7,7	$\alpha\beta\beta$
4a	0,082	3,4	$\beta\beta\alpha$
5a	0,061	2,6	$\beta\beta\beta$
4b	0,047	1,9	u ₄
5b	0,024	1,0	u ₅
6	0,031	1,3	(u ₆ : ev. nicht einheitlich)
7a + 7b	0,036	1,4	u ₇ , (u _{7a} : ev. nicht einheitlich)
Total:	2,39 μMol	$\cong 100,0\%$	

2,39 μMol entsprechend 82% des ursprünglich eingesetzten Chromophors

Zur Ermittlung der prozentualen Zusammensetzung der beiden Fraktionen 1 und 2b wurde je eine Probe dieser Fraktionen im sog. "langsamen System" chromatographiert:

Phase: Wasser/Methanol/Chloroform/Isooktan¹¹⁹⁾
3 : 10 : 10 : 50

Mit einem Zusatz von ca. 0,2% (g pro Totalvolumen) HCN¹⁵⁸⁾

Kolonne: - Länge 50 cm
- Durchmesser(innen) 0,3 cm
- Packungsmaterial Kieselgur getrennt mit einem Windsichter. Mittlere Teilchengröße $10 \pm 5 \mu$. Handgestopft.

Arbeitsdruck: ca. 45 atü

Fluss: ca. 35 ml/Stunde

Detektor: Lichtquelle mit $\lambda_{\text{max}} = 560 \pm 40 \text{ nm}$ + Photowiderstand

Beladung: ca. 100 μg Chromophor pro Charge, gelöst in 10 μl Chloroform/Mobilphase 1:4

Beide Fraktionen konnten in zwei Subfraktionen (1-1, 1-2 und 2b-1, 2b-2) getrennt werden (vgl. Abb. 55).

ISOMERENGEMISCH AUS Cd-CYCLISATION (58°C)

Kolonne: l=50 cm
ϕ=0,5 cm
Druck: 23-26 atü
Fluss: 90 ml/h
Papiervorschub: 1 cm/min

LLC "rasches System": 3:10:10:30

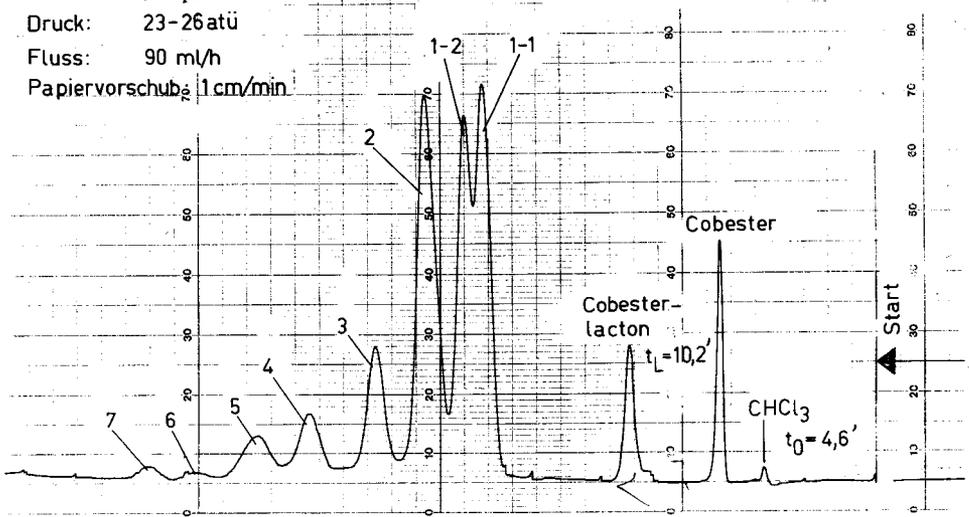


Abb. 54

LLC: "LANGSAMES SYSTEM"

(3:10:10:50)

2 x 50 cm Kolonne

50 cm Kolonne

FRAKTION 5

FRAKTION 4

FRAKTION 3

FRAKTION 2b

FRAKTION 1

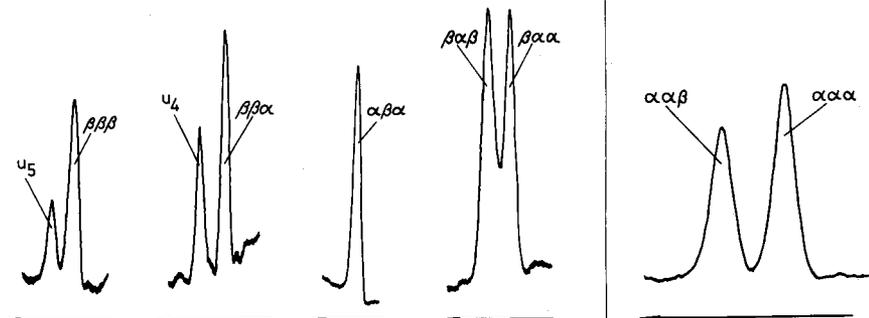


Abb. 55

Nach UV/VIS-spektroskopischer Ausmessung in Methanol/0,02% HCN (mit $(\lambda_{\max} \text{ um } 565/\text{MeOH}/\text{HCN}) \equiv 11\ 000$; vgl. 154), für alle vier Subfraktionen) berechnete sich die Zusammensetzung der beiden Zonen:

Zone 1: 50% 1-1 = $\alpha\alpha\alpha$, 50% 1-2 = $\alpha\alpha\beta$;
 Zone 2: 45% 2b-1 = $\beta\alpha\alpha$, 55% 2b-2 = $\beta\alpha\beta$;

Damit ergab sich die folgende Isomerenverteilung:

Tabelle 5

Fraktion	Anteil in %	Zuordnung ¹⁶⁶⁾
1-1	25,6	$\alpha\alpha\alpha$: Durchwegs natürliche Konfigurationen
1-2	25,6	$\alpha\alpha\beta$: Sog. <u>neo</u> -Typ
2a	7,0	$\alpha\beta\alpha$
2b-1	10,1	$\beta\alpha\alpha$
2b-2	12,4	$\beta\alpha\beta$
3	7,7	$\alpha\beta\beta$
4a	3,4	$\beta\beta\alpha$
5a	2,6	$\beta\beta\beta$
4b	1,9	u ₄
5b	1,0	u ₅
6	1,3	(u ₆ : ev. nicht einheitlich)
7a + 7b	1,4	u ₇ , (+u ₇ ev. nicht einheitlich)
	$\equiv 100,0\%$	unnatürliche Helix

Isomeren mit natürlicher Helix total: 94,4%

Isomeren mit nat. Helix und α -Konfiguration an C-3: 65,9% (β -Konf.: 28,5%)
 " " " " " α - " " C-8: 73,7% (β - " : 20,7%)
 " " " " " α - " " C-13: 46,1% (β - " : 48,3%)

Eine zusammenfassende Darstellung der gesamten analytischen Isomeren-trennung zeigt Fig. 25 im Allgemeinen Teil (vgl. auch die graf. Darstellung auf S. 280). Die Diskussion der Isomerenverteilung in Abhängigkeit der Reaktionsbedingungen folgt auf S. 301 ff.

III. Kommentar, Anmerkungen:

a) Allgemeines

Es ist leider nicht gelungen, das gesamte Isomereingemisch durch einmalige LLC-Chromatographie in alle hier vorliegenden Isomeren zu trennen. Wurde das gleiche Totalgemisch im oben beschriebenen "langsamen System" chromatographiert, so erhielt man das in Abb. 56 reproduzierte Chromatogramm. Gegenüber der im "raschen System" erzielten Trennung (vgl. Abb. 54), fällt die nun vollständige Separation der Isomeren $\alpha\alpha\alpha$ und $\alpha\alpha\beta$ und die andeutungsweise Trennung der ursprünglichen Fraktion 2 auf. Ausserdem werden

die Fraktionen 4 und 5 des "raschen Systems" sauber in die Isomeren $\beta\beta\alpha$, u_4 ($\hat{=}$ 4a, 4b) und $\beta\beta\beta$, u_5 ($\hat{=}$ 5a, 5b) aufgetrennt (vgl. auch Abb. 55); d.h. die bei diesen Fraktionen mittels präparativer Dünnschichtchromatographie durchgeführte Trennung, könnte grundsätzlich auch mit Hilfe des "langsamen LLC-Systems" erreicht werden.

Zur sauberen Auftrennung der Isomeren $\beta\alpha\alpha$ und $\beta\alpha\beta$ (Fraktion 2b \rightarrow 2b-1 + 2b-2; vgl. Abb. 55) ist eine vorangehende Abtrennung des Isomers $\alpha\beta\alpha$ (Fraktion 2a) mittels präparativer Dünnschichtchromatographie unumgänglich.

Es hat sich gezeigt, dass das "langsame LLC-System" für präparative Zwecke weniger geeignet ist. Die Retentionszeiten (und damit der Zeitbedarf) sind nahezu 4 mal grösser als im "raschen System" und die Kolonne kann maximal mit 150-200 μ Chromophor pro Charge beladen werden.

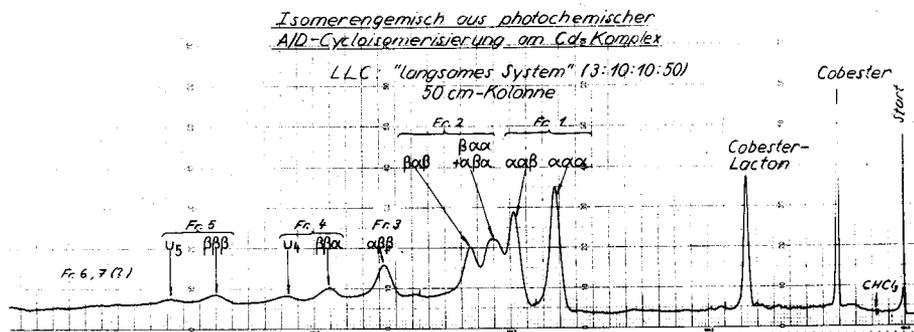


Abb. 56

b) ϵ -Werte, Fehlerabschätzung

Da die einzelnen Isomeren des Amid-nitril-kobaltcorrins 47 mit natürlicher Helix bisher nicht kristallisiert werden konnten (vgl. Charakterisierung S. 207 ff, sind keine experimentell bestimmten ϵ -Werte bekannt. Es wurde deshalb hier generell mit dem Wert des authentischen 5,15-Bis-nor-cobesters gerechnet (ϵ (570/C₆H₆) = 12 000; resp. ϵ (565/MeOH/HCN) = 11 000). Es ist wahrscheinlich, dass die ϵ -Werte der verschiedenen Konfigurationsisomeren in der Bis-nor-Reihe kleinere Unterschiede zeigen, als die entsprechenden 5,15-dimethylierten Komplexe¹⁶⁸). Dies gilt mit Sicherheit für das neo-Epimere: bei einem kristallinen Gemisch (gemäss NMR-Spektrum, ca. 1:1) von 5,15-Bis-nor-cobester 52 und neo 5,15-Bis-nor-cobester (C-13- β) wurde experimentell ein ϵ (570/C₆H₆) = 12'000 bestimmt (vgl. H. Maag [28]) d.h. praktisch der gleiche Wert wie für den reinen $\alpha\alpha\alpha$ -5,15-Bisnorcobester 52.

168) vgl. z.B. Cobester ϵ (591/C₆H₆) = 12 000 (vgl. L. Werthemann [40])
neo-Cobester ϵ (594/C₆H₆) = 10 000 (Angabe der Harvard-Gruppe).

Bei den Isomeren mit unnatürlicher Helix wurde mit dem experimentell bestimmten ϵ -Wert der beiden kristallinen Isomeren (u_7 , u_8) gerechnet.

Der Fehler bei der Ermittlung der prozentualen Zusammensetzung solcher Isomerengemische muss relativ hoch veranschlagt werden (Verluste beim Chromatographieren, nicht genau bekannte ϵ -Werte (vgl. oben), Messfehler etc.). Er dürfte bei den einzelnen Isomeren, je nach ihrem prozentualen Anteil an der Gesamtmenge, zwischen ca. $\pm 3\%$ (Hauptfraktionen) und ca. $\pm 50\%$ (Fraktionen unter 2%) liegen.

c) Einheitlichkeit der Isomeren, Identifikation der Isomeren mit unnatürlicher Helix

Die nach dem vorstehend beschriebenen Verfahren isolierten Fraktionen sind UV/VIS-spektroskopisch sauber. Die korrespondierenden, charakterisierten Fraktionen (vgl. S.218 ff), welche durch analoge Trennverfahren gewonnen wurden, sind nach Aussage ihrer NMR-Spektren innerhalb der Nachweisgrenze einheitliche Isomeren (Ausnahme ev. u_6 und u_{7a}).

Die Fraktionen 4b, 5b und 7b¹⁶⁹) sind nach LLC, DC, UV/VIS- und CD-Spektrum identisch mit den charakterisierten Isomeren u_4 , u_5 und u_7 . Der Nachweis der Identität wurde notwendig, weil für die vollständige spektroskopische Charakterisierung dieser Isomeren (vgl. S.227 ff) vorwiegend Material aus der photochemischen Cyclisierung am Zinkkomplex verwendet worden war (vgl. S. 210 - 212).

Die Fraktionen 6 und 7a wurden nie vollständig charakterisiert. 6 (u_6) weist nach CD-Spektrum eindeutig unnatürliche Helix auf. Die prozentual unbedeutendste Fraktion, 7a, zeigt identisches chromatographisches Verhalten (DC, LLC) wie die Fraktion 7a aus der photochemischen Cyclisierung am Zinkkomplex. Letztere ist nach CD, UV/VIS- und IR-Spektrum ebenfalls den Isomeren mit unnatürlicher Helix zuzuordnen (vgl. S. 231).

Zur Reaktionssequenz 30 \rightarrow 47

Eine Diskussion der mechanistischen und stereochemischen Aspekte dieser Reaktionssequenz findet sich im Allgemeinen Teil auf S. 18 und S. 37.

Zu den Reaktionsbedingungen

Die experimentellen Bedingungen der Descyanidierung und der photochemischen A/D-Cycloisomerisierung wurden für die Reaktion ausgehend vom ABCD-Cyan-zinkkomplex 33 ausgearbeitet und werden deshalb dort besprochen.

Einzig bei der Aufarbeitung des Descyanidierungsgemischs musste eine Aenderung der Bedingungen vorgenommen werden. Versuche die Base - analog dem Vorgehen beim Zinkkomplex 33 - mit einem Ueberschuss an Cadmiumperchlorat abzufuffern, zeigten, dass dabei ein störender Niederschlag von Cad-

169) Für den Identitätsnachweis dieser Fraktionen wurde Material aus verschiedenen, unter ähnlichen Bedingungen durchgeführten, Cyclisationsexperimenten verwendet.

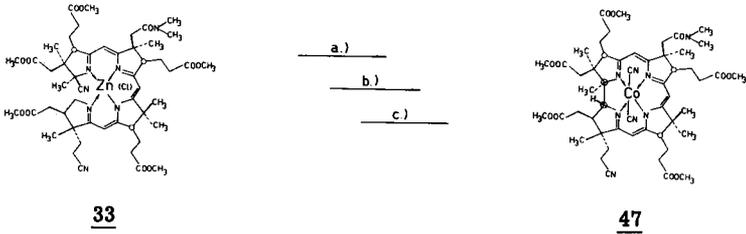
miumsalzen entsteht. Dies konnte durch Zugabe von Essigsäure vermieden werden. Die Konzentration an Essigsäure darf aber anfänglich nicht zu gross sein, da sonst keine saubere Isomerisierung vom endocyclischen-zum exocyclischen Cadmiumkomplex 44 erfolgt.

Gleichzeitig stellte man dann fest, dass in schwach essigsaurer Lösung der geschlossene Cadmiumkomplex 45 bereits dekomplexiert wird, während bei dieser Protonenkonzentration (ca. $\text{pH } 5-5,5$) der secocorrinoide Cadmiumkomplex 44 intakt bleibt. Es wurde deshalb mit Erfolg versucht, die Kobaltierung gleich anschliessend, in derselben Lösung durchzuführen. Kritisch ist dabei die Temperatur. Unterhalb 45°C erfolgt der Kobalteinbau nur äusserst langsam.

Ganz generell muss bei dieser Reaktionssequenz auf rigorosen Ausschluss von Luftsauerstoff geachtet werden. Anfängliche Schwierigkeiten dieser Art konnten mit der beschriebenen Versuchsanordnung weitgehend behoben werden.

2.2.7. Amid-nitril-kobaltcorrin 47

2.2.7.2. Photochemische A/D-Cycloisomerisierung am Zinkkomplex



Bemerkung: Es handelt sich hier um das ursprüngliche Herstellungsverfahren von Amid-nitril-kobaltcorrin 47. Mehr als die Hälfte des Nachschubs (bis Herbst 1971) erfolgte auf diesem Weg. Das Verfahren ausgehend vom entsprechenden Cadmiumkomplex 30, führte dann später zu (stereochemisch) noch wesentlich günstigeren Resultaten (vgl. S. 42ff).

a) Descyanidierung



Eduktmaterial¹⁷⁰, das UV/VIS-spektroskopisch bestimmt ($\epsilon(521/\text{MeOH}) = 15\ 000$; vgl. 131)) $68\ \mu\text{Mol}$ ($\hat{=} 71,8\ \text{mg}$) ABCD-Cyan-zinkkomplex 33 enthielt, wurde mit Benzol⁴³) in einen 50 ml Rundkolben transferiert, das Benzol am RV abgesogen und der Rückstand über Nacht bei RT/0,01 Torr getrocknet¹⁰³).

Das Procedere bei der Zugabe von Sulfolan⁵⁶) (6,4 ml) und DBU¹⁴¹) (1,6 ml), sowie der anschliessende Entgasungsvorgang wurden genau gleich durchgeführt wie auf S. 170 für den entsprechenden Cadmiumkomplex beschrieben!

Unter Lichtschutz und Argon (vgl. S. 170) wurde während 90 Minuten im Oelbad (Badtemperatur $57-59^\circ\text{C}$) erhitzt. Während dieser Zeit wurde in der "Dewar-Fritte" (vgl. Skizze auf S. 171) eine Lösung von 1,05 g Zinkchlorid^{128a}) in 75 ml Methanol 79) vorbereitet. Durch diese Lösung wurde ein kontinuierlicher Argonstrom durchgeleitet¹⁴³).

Unter strömendem Argon wurden 10 ml dieser methanolischen Lösung entnommen und zum abgekühlten gelbbraunen Reaktionsgemisch im Rundkolben gegeben. Nach kurzem Umschwenken liess man unter Argon und Lichtschutz während 2 Minuten bei RT stehen. Die nun rote Reaktionslösung wurde mit einer 25 ml Vollpipette in die "Dewar-Fritte" zurücktransferiert. Man spülte mit 5 ml der methanolischen Zinkchlorid-Lösung nach¹⁴⁵).

Während der ganzen folgenden Reaktionssequenz bis zur Aufarbeitung des Zinkcomplexes 49, wurde durch das Reaktionsgemisch in der "Dewar-Fritte" ein kontinuierlicher Argonstrom durchgeleitet.

Die "Dewar-Fritte", versehen mit Thermometer und Rückflusskühler mit Calciumchloridrohr (vgl. Skizze S. 171), wurde in einem Oelbad mit Badtemperatur $80-90^\circ\text{C}$ so fixiert, dass die Innentemperatur auf 55°C anstieg. Unter Lichtschutz wurde die Lösung während total 30 Minuten bei dieser Temperatur gehalten (Aequilibrierung der peripheren Konfigurationen). Ein während dieser Zeit aufgenommenes UV/VIS-Spektrum zeigte folgende Extrema:

504 [0,36/max/breit], 416 [0,12/min], 341 [1,0/max], 329 [0,98/sh], 301 [0,48/min], 274 [0,72/max] nm (vgl. Abb. 57)

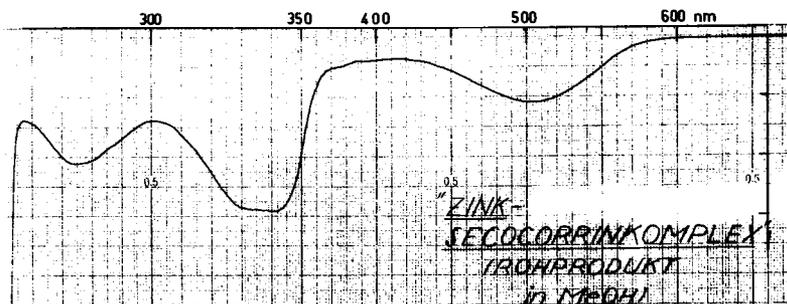


Abb. 57

- 170) Eduktmaterial: 1 x dickschichtchromatographiert und isoliert wie auf S. 155 beschrieben. Isomergemisch, UV/VIS-spektroskopisch rein. Material dieser Qualität wies i.A. ein, gegenüber dem spektroskopisch bestimmten Gehalt, ca. 15-20% höheres Gewicht auf. (Ballast).

Kommentar:

Dieses Spektrum zeigt die erwarteten bathochromen Verschiebungen gegenüber dem Spektrum des Edukts 33. Im Vergleich mit dem Spektrum des secocorrinoiden Cadmiumkomplexes 44 ist auch hier (- wie schon beim spektroskopischen Vergleich 33 \leftrightarrow 30) insbesondere die VIS-Bande um ca. 20 nm nach kürzerer Wellenlänge verschoben.

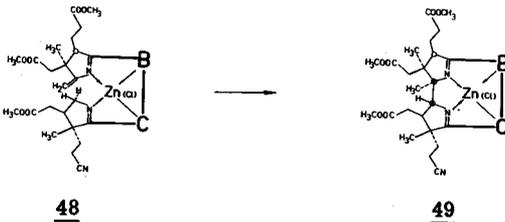
Die Qualität des Produkts äussert sich in diesem Spektrum dadurch, dass zwischen 400 und 450 nm keine Schulter beobachtet wird. Die in den Entwicklungsansätzen hier auftretenden Nebenprodukte zeigten meist eine Absorption in diesem Wellenlängenbereich.

Wie beim Cadmiumkomplex 44 erfolgt auch hier die Isomerisierung zum Secocorrin-Komplex, mit exocyclischer Doppelbindung, erst bei der Zugabe des Methanols zum ursprünglichen Reaktionsgemisch. In einem früheren Ansatz wurde eine Probe der abgekühlten Sulfolan/DBU-Lösung mit Benzol verdünnt und ein UV/VIS-Spektrum aufgenommen. Dabei beobachtete man Extrema bei:

435 [0,88/max/breit; mit Ausläufer bis 650 nm], 375 [0,71/min], 340 [1,0/max/breit], 320 [0,9/min] nm.

Dieses Spektrum dürfte wiederum einem Komplex mit endocyclischer Doppelbindung, vermutlich im Ring A, entsprechen.

b) Cyclisierung



Nach 20 Minuten (vgl. oben) wurde der Lichtschutz (Aluminiumfolie) entfernt und die Reaktionslösung (Substratkonzentration: ca. 10^{-3} Mol/l) mit einer 200 Watt-Lampe¹⁴⁸ im Abstand von 16 cm während 80 Minuten bestrahlt. Die Innentemperatur wurde dabei, durch Variation der Eintauchtiefe im Ölbad, zwischen 54 und 56°C gehalten. Die Farbe der Lösung schlug während der Reaktion von rot nach gelb (mit einer schwach grünlichen Fluoreszenz) um.

Im UV/VIS-Spektrum beobachtete man eine Abnahme der Banden bei 341 und 329 nm unter gleichzeitiger Bildung einer neuen Bande bei 324 nm. Im VIS-Bereich entstand eine neue, gegenüber dem Edukt ebenfalls um ca. 20 nm hypsochrom verschobene Doppelbande (495 und 473 nm)¹⁷¹). Diese neuen Banden können dem Amid-nitril-zinkcorrin 49 zugeordnet werden (vgl. S. 192). Die Bestrahlung wurde jeweils solange fortgesetzt, bis im UV/VIS-Spektrum bei 345 nm keine Intensitätsabnahme mehr festgestellt werden konnte.

Nach Abschluss der Belichtung wurde die Innentemperatur weitere 10 Minuten bei 55°C gehalten (Aequilibration der peripheren Konfigurationen), dann wurde abgekühlt, zur Neutralisation des DBU's 0,8 ml Essigsäure¹⁴²) zugegeben und die Reaktionslösung am RV auf ca. 20 ml eingengt¹⁷²). Mit total 40 ml Benzol wurde dieser Rückstand in einen Scheidetrichter gespült und die Lösung 1 mal mit gesättigter Kochsalzlösung extrahiert. Dann gab man 30 ml Hexan zu und extrahierte zur Entfernung des Sulfolans noch 5 mal mit gesättigter Kochsalzlösung. Die Wasserphasen wurden je 2 mal mit ca. 30 ml Benzol/Hexan (1:1) gewaschen. Die organischen Phasen wurden vereinigt, durch Watte filtriert, am RV bei 30-40°C Badtemperatur total eingengt und der Rückstand kurz am HV getrocknet. Dieses Rohprodukt wurde in Methanol spektroskopiert.

Extrema bei: 495 [0,32/max], 473 [0,32/max], 435 [0,17/sh], 390 [0,08/min], 349 [0,21/sh], 324 [1,0/max], 309 [0,60/sh], 289 [0,36/min], 266 [0,70/max], 244 [0,29/min] nm (vgl. Abb. 58).

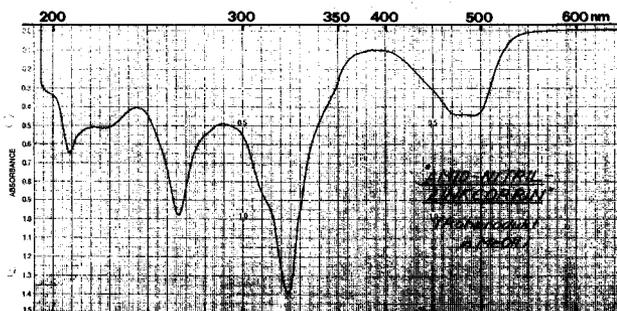


Abb. 58

171) Eine vollständige Isosbestik dieser Reaktion findet sich auf S. 200 Abb. 65.

172) Wurde die Reaktionslösung zu stark eingengt, so fielen bei der ersten Extraktion mit Kochsalzlösung Zinksalze aus. Die Suspension liess sich dann nicht mehr trennen und musste durch Celit filtriert werden.

Mit dem hypothetischen ϵ (499/MeOH) = 16 000 (vgl. 173) berechnet sich eine Chromophor-Rohausbeute von ca. 83% bezüglich ABCD-cyan-zinkkomplex 33.

Das vorliegende Spektrum zeigt beachtliche Übereinstimmung mit dem Spektrum eines gereinigten Amid-nitril-zinkcorrins 49 (vgl. unten). Am Intensitätsverhältnis 495/324 nm = 1 : 3,1 erkennt man jedoch, dass der Komplex durch ein Nebenprodukt verunreinigt ist. In der Charakterisierungsprobe dieses Komplexes findet man ein Verhältnis $\epsilon_{499} : \epsilon_{323} = 1 : 3,5$. In (schlechten) Voransätzen wurde ein Verhältnis von 1: 2,5 gemessen.

Dieses Rohprodukt wurde direkt der Dekomplexierung und Kobaltierung zugeführt (vgl. S. 200).

Spektroskopische Charakterisierung des Amid-nitril-zinkcorrins 49

Das Amid-nitril-zinkcorrin 49 wurde umständehalber ("Prä-Boston-Periode"!): nur unvollständig spektroskopisch charakterisiert. Insbesondere fehlt ein NMR-Spektrum. Beim präparativen Arbeiten wurde dieser ziemlich labile Komplex (Zersetzung in Gegenwart von $h\nu/O_2$) nicht gereinigt, sondern stets direkt weiterverarbeitet.

Die hier wiedergegebenen Spektren wurden mit Material aus den ersten Ansätzen (hergestellt unter verschiedenen Reaktionsbedingungen: Cyclisation in Methylenchlorid, Benzol und Methanol) welches zweimal auf Dickschichtplatten¹²⁸) chromatographiert wurde (Aceton/Hexan 6:4; dreimal entwickelt; eluiert mit Methylenchlorid/Methanol 4:1) aufgenommen. Man ermittelte folgende analytische Daten:

Amid-nitril-zinkcorrin 49 (Charakterisiert: Januar 1971)



UV/VIS (CH₃OH)

Cary-14

Extrema bei: 499 [0,29/max], 487 [0,275/min], 478 [0,28/max], 400 [0,03/min], 384 [0,04/sh], 323 [1,00/max], 310 [0,54/sh], 288 [0,21/min], 282 [0,23/sh], 265 [0,61/max], 244 [0,18/min] nm (vgl. Abb. 59).

173) Dieser Wert (ϵ (499/MeOH) = 16 000) wurde von P. Schneider [30] für den analogen Komplex 51 (vgl. S. 196) benutzt. Es besteht insofern eine gewisse Unsicherheit, als an der kristallinen Modellverbindung 50 nur ein ϵ (496/MeOH) = 14 200 ermittelt wurde (J. Gleason [49]);



50

Smp. 285-287°C (Zersetzung)
UV/VIS λ_{max} : 496(14 200), 473(14 400),
 317(55 500), 261(32 600) nm
 (vgl. Abb. 60)

Da P. Schneider beim nichtkristallinen Komplex 51 ein ϵ (499/MeOH) = 14 300 experimentell bestimmte, wurde angenommen, dass der Wert für den substituierten Komplex höher liegt (vgl. auch Diskussion der spektroskopischen Daten auf S.195ff).

ORD (CH₃OH)

Cary-60

$c = 2,4 \cdot 10^{-5}$ Mol/l; Extrema¹⁷⁴ bei:
515(-8 000°/max), 505[0], 497(+8 000°/sh),
465-365 (ca. +1 800°/Plateau), 329(+47 000°/max), 322
[0], 314(-54 000°/sh), 300(-71000°) 284(-62 000°), 275
(-49 000°), 270(-59 000°), 264[0], 259(+77 000°), 256
(+70 000°), 252(+84 000°), 239(+71 000°/sh) nm
(vgl. Abb. 63)

IR (CCl₄)¹⁷⁵

(PE 257)

Banden u. a. bei: 2250^{vW}(C≡N), 1740^{VS}(Ester), 1655/
1650^m(Amid), 1580^m/1560^m/1510^m(Chromophor) cm⁻¹
(vgl. Abb. 61)

MS¹⁷⁶

Zuführungstemperatur 300°C, 2 kV, direct inlet
Der M⁺-Pik (= 1028 (⁶⁴Zn/³⁵Cl)) wird nicht beobachtet.
Fragmente bei m/e: 999(1, 0), 998(1, 1), 997(1, 2), 996
(1, 5), 995(1, 3), 992(M⁺ -HCl (⁶⁴Zn) 1, 5), 991(1, 1),
990(1, 3), 941(1, 1), 940(1, 3),
Nur noch Fragmente > 5%: 910(6, 4), 909(11), 908(10),
907(15), 906(13), 905(M⁺ -HCl, -CH₂CON(CH₃)₂, -H,
18), 903(5), 854(5), 853(10, 3), 852(15), 851(15), 850
(20), 849(15), 848(25), 847(10), 837(13), 836(30), 835
(53), 834(49), 833(90), 832(62), 831(M⁺ -HCl,
-CH₂CON(CH₃)₂, -CH₂COOCH₃, -2H; 100), 830(17), 829(21),
817(10), 806(12), 794(20), 793(13), 792(15), 791(12),
790(15), 782(14), 781(23), 780(24), 779(38), 778(36),
777(M⁺ -HCl, -CH₂CON(CH₃)₂, -CH₂COOCH₃,
-CH₂CH₂CN, -2H, 52), 776(25), 775(30), 774(29),
773(28), 772(16), 771(15).
Fragmente m/e < 770 nicht tabelliert.
(vgl. Abb. 62)

174) In die Berechnung der in Klammern angegebenen [M]-Werte geht die molare Konzentration der Probelösung ein. Diese wurde elektronenspektroskopisch bestimmt und basiert auf dem hypothetischen ϵ (499/MeOH) = 16 000 (vgl. 173). Die [M]-Werte sind somit unsicher.

175) Das Material für das IR-Spektrum wurde nur einmal dickschichtchromatographiert. Vor Aufnahme des Spektrums wurde die Probe in CCl₄ gegen gesättigte Kochsalzlösung ausgeschüttelt.

176) MS CH 5 Varian. Ich danke Herrn Dr. N. Neuner von der Firma Givaudan AG in Dübendorf für die Aufnahme dieses Spektrums.

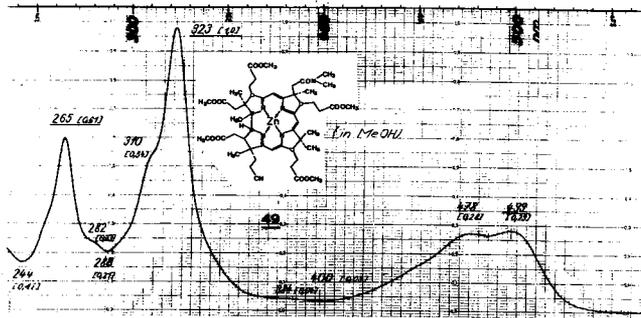


Abb. 59

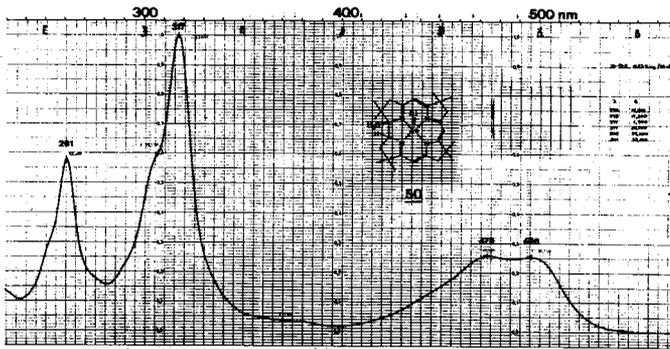


Abb. 60

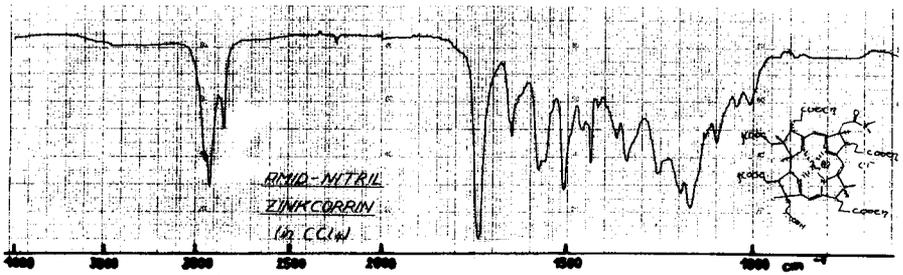


Abb. 61

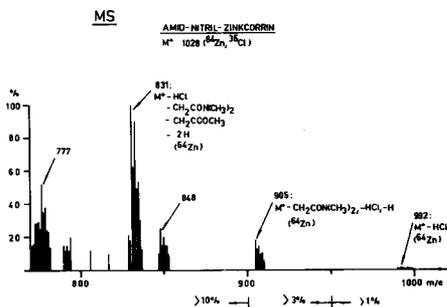


Abb. 62

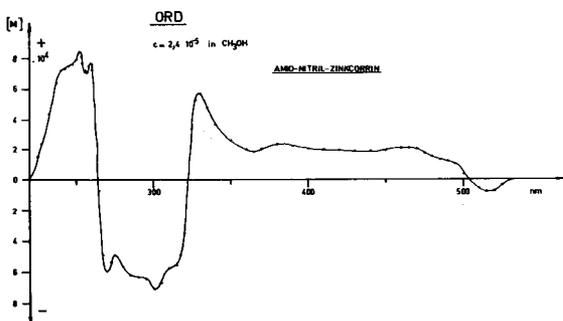
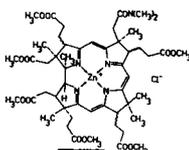


Abb. 63

Diskussion der Spektren

Die Spektren können einerseits mit denjenigen der kristallinen Modellverbindung **50**, andererseits mit den entsprechenden Spektren, der von P. Schneider [30] hergestellten, analogen Verbindung **51** verglichen werden¹⁷⁷⁾.

- 177) Die beiden B₁₂-Synthesewege: (A → B) und (A → D) (vgl. S. 17 im Allgemeinen Teil) treffen sich erstmals hier bei diesem Zinkkomplex **49**. Der identisch substituierte Zinkkomplex (gleiche Differenzierung, der Propionsäureseitenkette am Ring D) wurde (Mai 1971) von P. Schneider auf dem (A → B)-Weg erhalten und später von der Harvardgruppe charakterisiert. Auf einen eingehenden spektroskopischen Vergleich dieser Zwischenprodukte verschiedener Herkunft wurde verzichtet, da von uns später die photochemische Cyclisierung am Cadmiumkomplex durchgeführt wurde.



51

UV/VIS¹⁷⁸⁾ (Alle Spektren in Methanol)

Zinkcorrin [49]	Amid-nitril-zinkcorrin	Amid-(COOCH ₃)-zinkcorrin [30]	ABCD-Cyan-zinkkomplex (offen)
<u>50</u>	<u>49</u>	<u>51</u>	<u>33</u>
496 [0, 256/max]	499 [0, 29/max]	499 [0, 29/max]	503 [0, 39/max]
485 [0, 248/min]	487 [0, 275/min]	487 [0, 265/min]	(breit)
473 [0, 260/max]	478 [0, 28/max]	477 [0, 27/max]	
400 [0, 02/min]	400 [0, 03/min]	403 [0, 03/min]	395 [0, 05/min]
371 [0, 04/sh]	384 [0, 04/sh]	383 [0, 04/sh]	373 [0, 11/sh]
317 [1, 00/max]	323 [1, 00/max]	323 [1, 00/max]	323 [1, 00/max]
308 [0, 60/sh]	310 [0, 54/sh]	310 [0, 54/sh]	
282 [0, 16/min]	288 [0, 21/min]	287 [0, 18/min]	289 [0, 27/min]
277 [0, 19/sh]	282 [0, 23/sh]	282 [0, 21/sh]	
261 [0, 59/max]	265 [0, 61/max]	265 [0, 58/max]	270 [0, 60/max]
(vgl. Abb. 60)	(vgl. Abb. 59)		(vgl. Abb. 44)

Das Amid-nitril-zinkcorrin 49 und das Amid-(COOCH₃)-zinkcorrin 51 zeigen praktisch identische Elektronenspektren obwohl verschiedene Diastereomerenmische vorliegen (vgl. unten). Beachtlich ist auch die Uebereinstimmung mit den Positionen der Hauptabsorptionsbanden des offenen ABCD-Cyan-zinkkomplexes 33 (gleicher Chromophor).

178) Wie von uns erst später bemerkt wurde, sind in der Literatur vor einiger Zeit auch UV/VIS-Spektren von Zinkkomplexen natürlich vorkommender Corrinole publiziert worden. Einer dieser Komplexe wurde durch Zinkeinbau in Hydrogenobyrssäure (metallfreies Analogon der Cobyrssäure) erhalten. Entsprechend dem Einfluss der beiden Methylgruppen in Stellung 5 und 15 ist das Spektrum dieser Verbindung im Vergleich zu 49 und 51 um ca. 20 nm bathochrom verschoben, zeigt aber die gleichen Banden und eine sehr ähnliche Bandenstrukturierung. Vgl. V. B. Kopenhagen, J. J. Piffner [60].

Gegenüber dem Spektrum der kristallinen Modellverbindung 50 (Abb. 60) bestehen gewisse Unterschiede. Neben der üblichen hypsochromen Verschiebung beim Modell (3-6 nm) und einer etwas andern Strukturierung der VIS-Bande, findet man insbesondere ein anderes Intensitätsverhältnis zwischen der Hauptbande bei ca. 320 nm und der VIS-Bande bei ca. 500 nm (vgl. oben). Es scheint deshalb durchaus möglich, dass der ϵ -Wert der Modellverbindung 50 für die VIS-Bande tiefer liegt als bei 49 und 51 (vgl. 173).

IR Das IR-Spektrum zeigt ebenfalls gute Uebereinstimmung mit dem entsprechenden Spektrum von 51. Ein sehr wesentlicher Unterschied ist die schwache Bande bei 2250 cm^{-1} im Spektrum von 49, welche die Nitrilgruppe in der Propionsäureseitenkette am Ring D anzeigt.

Die Chromophorbanden werden mit denselben Positionen (1580, 1565 und 1510 cm^{-1}) auch bei der Modellverbindung 50 gefunden [49].

ORD Von dieser Verbindung wurde ausnahmsweise ein ORD-Spektrum aufgenommen. Später wurden ausschliesslich die besser strukturierten CD-Spektren gemessen.

Das Spektrum zeigt ähnlichen Verlauf wie das entsprechende Spektrum des Zinkkomplexes 51. Das war damals ein erster Hinweis, dass die photochemische A/D-Cyclisierung den gewünschten Verlauf genommen hatte, d.h. dass in diesem Komplex die linkschirale, natürliche Helix vorliegt. Die Abweichungen zwischen den beiden Spektren konnten zu diesem Zeitpunkt nicht interpretiert werden. Erst als es später gelang, das Diastereomerenmisch des resultierenden Amid-nitril-kobaltcorrins 47 zu trennen, wurde klar, dass an dieser Stelle noch ein Gemisch von unnatürlicher und (-vorherrschend-) natürlicher Helix vorliegt (vgl. S. 204).

MS Wie beim ABCD-Cyan-zinkkomplex 33 findet man das erste Fragment bei $m/e = 992$ ($M^+ - HCl$ (^{64}Zn), sehr schwach). Es folgt dann: Abspaltung der Dimethylacetamid-Seitenkette am Ring B ($m/e = 905$), der Essigsäuremethylester-Seitenkette am Ring A und schliesslich der Propionitril-Seitenkette am Ring D. Alle Fragmente zeigen die typische Zinkisotopenverteilung;

z. B.: m/e 905 = $C_{46}H_{59}N_5O_{10}Zn$ (^{64}Zn)

m/e :	905	906	907	908	909	910
berechnet:	1,00	0,55	0,74	0,43	0,54	0,23
gefunden:	1,00	0,72	0,83	0,56	0,41	0,35

(Natürliche Isotopenverteilung beim Zink vgl. 134)

Gegenüber den entsprechenden Fragmenten beim ABCD-Cyan-zinkkomplex 33 sind diese Fragmente bemerkenswerterweise um eine ($905 = M^+ - HCl$, $-CH_2CON(CH_3)_2$, $-H$, (^{64}Zn)) resp. um zwei Massenzahlen (m/e : 831, 777) nach unten verschoben.

Ein Fragment für den zinkfreien Liganden, wie es beim offenen Zinkkomplex 33 gefunden wird, kann erwartungsgemäss hier nicht beobachtet werden.

Diskussion der Reaktionssequenz 33 → 49

a) Descyanidierung

In der Modellserie¹⁷⁹⁾ war die Entfernung der Cyanid-Schutzgruppe ursprünglich immer mit Kalium-tert. Butanolat in tert. Butanol an einem Nickel- oder Palladiumkomplex vorgenommen worden. Diese Methode versagte hier vollkommen, da es nicht gelang in Ansätzen von ca. 0,1 μ Mol genügend wasserfrei zu arbeiten um die Hydrolyse (5 Methyl ester!) zu unterbinden: Ausserdem traten unter diesen Bedingungen auch Nebenreaktionen am Chromophor auf. In der Modellserie konnte schliesslich von J. Gleason gezeigt werden, dass die Descyanidierung am Palladiumkomplex mit der Base 1,5-Diazabicyclo-[5.4.0]undec-5-en unter aprotischen Bedingungen gelingt. Dieselben Bedingungen wurden in der B₁₂-Reihe vorerst erfolgreich am ABCD-Cyan-palladiumkomplex angewendet¹⁸⁰⁾. Es zeigte sich dann bald, dass die Reaktion auch direkt am Zinkkomplex 33 (später auch am Cadmiumkomplex 30) durchgeführt werden konnte. Problematisch war dabei anfänglich die Aufarbeitung des secocorrinoiden Zinkkomplexes 48. In der basischen Reaktionslösung liegt gemäss Elektronenspektrum vorerst eine Isoform vor (vgl. S. 190). Eine saubere Rückenolisierung unter Ausbildung der exocyclischen Doppelbindung am Ring A erfolgt nur unter bestimmten, protischen Bedingungen. Sowohl bei Neutralisation mit Säure (z.B. Ueberschuss an Essigsäure), als auch bei Zugabe anderer Lösungsmittel (Aethanol, Isopropanol, Trifluoraethanol etc.) beobachtete man im UV/VIS-Spektrum die Bildung unerwünschter Nebenprodukte (meist zusätzliche Absorptionen zwischen 400 und 450 nm). Elektronenspektroskopisch bei weitem den saubersten secocorrinoiden Zinkkomplex 48 erhielt man bei Behandlung des Reaktionsgemischs mit einer methanolischen Lösung von Zinkchlorid (vgl. oben).

In den ersten Ansätzen wurde versucht den secocorrinoiden Zinkkomplex 48 zu isolieren (Extraktion mit Benzol/Hexan). Dabei musste aber stets eine Verschlechterung der Qualität des Produktes in Kauf genommen werden. Die Durchführung der Reaktionssequenz ohne Isolierung des Komplexes 48 führte deshalb zu einer erheblichen Ausbeutesteigerung.

Optimiert wurden bei der Descyanidierungsreaktion ferner: - die Konzentration der Base in Sulfolan, - die Reaktionszeit und die Reaktionstemperatur. Von den drei Lösungsmitteln Benzol, Dimethoxyaethan und Sulfolan bewährte sich letzteres am besten.

b) Photochemische A/D-Cycloisomerisierung

Die Einplanung des photochemischen Ringschlusses in diesem Synthesekonzept kann als "die grosse Spekulation" bezeichnet werden. Es war keineswegs eindeutig voraussagbar, ob diese elegante Reaktion unter den, vom sterischen Standpunkt aus betrachtet, wesentlich anspruchsvolleren Bedingungen, ebenso glatt verlaufen würde wie bei den Modellcorrinen (vgl. Diskussion im Allgemeinen Teil). Bereits beim ersten Experiment, (9.1.1971) ausgehend von ca. 100 μ ABCD-Cyan-zinkkomplex 33, konnte aber beim Bestrahlen des

179) vgl. z.B. H. Wild [31].

180) Versuche teilweise durchgeführt von P. Schneider.

Descyanidierungsprodukts in der UV-Zelle mit Sonnenlicht im Elektronenspektrum eine Bandenverschiebung in der erhofften Richtung beobachtet werden (vgl. Abb. 64).

Schon in diesem ersten Versuch zeigte sich auch, dass die Reaktion sehr empfindlich ist auf Spuren von Luftsauerstoff. Dies war auch der Grund weshalb lange Zeit keine reproduzierbaren Ergebnisse erzielt werden konnten. Es wurde in der Folge mit verschiedenen Entgasungsverfahren experimentiert. Das Durchleiten von gereinigtem Argon durch die Reaktionslösung in der beschriebenen Art, hat sich dabei besser bewährt als die Ausfriermethode¹⁷⁹).

Als Illustration der photochemischen A/D-Cycloisomerisierung am Zinkkomplex unter optimierten Bedingungen zeigt Abb. 65 eine Isosbestik dieser Reaktion (28.5.1971). Ausgangsmaterial für die Aufnahme dieser Isosbestik war ein secocorrinoider Zinkkomplex 48 (Rohprodukt!), welcher wie auf S.189 beschrieben hergestellt wurde. In der UV-Zelle wurde Argon durch die Lösung (MeOH/ZnCl₂) geleitet. Die Bestrahlung erfolgte mit einer 200-Watt-Lampe im Abstand von 30 cm. Die Spektren wurden in zunehmenden Zeitabständen von 30 Sekunden (Anfang) bis 3 Minuten (Ende) aufgenommen. Totale Bestrahlungszeit 15 Minuten.

In den frühen Experimenten wurde der Amid-nitril-zinkkomplex 49 jeweils chromatographiert vor der Dekomplexierung und Kobaltierung. Auch hier konnte aber die Gesamtausbeute verbessert werden, wenn auf die Reinigung dieses Zwischenprodukts verzichtet wurde.

Die Abhängigkeit der Produktverteilung von der Reaktionstemperatur bei der photochemischen Cyclisierung wird auf S.275 besprochen.

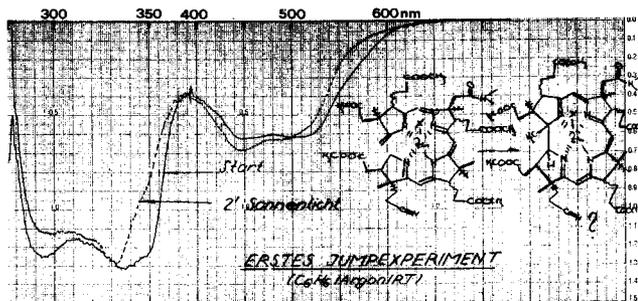


Abb. 64

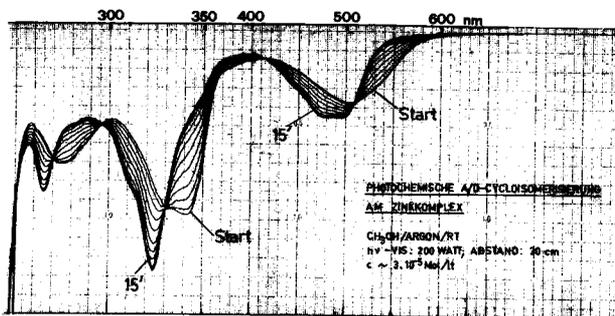


Abb. 65

c) Dekomplexierung



Der rohe Amid-nitril-zinkkomplex 49 (vgl. S. 191 ; UV/VIS-Spektrum Abb. 58) wurde in Benzol⁴³⁾ aufgenommen und durch Watte in einem 100 ml Rundkolben filtriert. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und der zurückbleibende orange-rote Lack während 30 Minuten bei RT/0,01 Torr getrocknet. (Gewicht nach Trocknung: 87 mg). Man löste in 5 ml frisch hergestellter Acetonitril/Trifluoressigsäure-Lösung¹⁸¹⁾ und liess 8 Minuten unter Argon und Lichtschutz stehen. Anschliessend gab man 20 ml 8%ige Kaliumchlorid-Lösung und 30 ml Methylenchlorid zu, schwenkte um, transferierte sofort in einen Scheidetrichter und spülte mit 10 ml 8%iger Kaliumchlorid-Lösung und ca. 10 ml Me-

181) 20 ml Acetonitril¹⁸²⁾ vermischt unter Argon mit 1 ml Trifluoressigsäure⁵⁷⁾

182) Acetonitril: destilliert über Phosphorpentoxid und anschliessend über wasserfreiem Kaliumcarbonat unter Stickstoff.

thylenchlorid nach. Nach kräftigem Schütteln wurde die organische Phase abgetrennt und durch Watte filtriert. Die Wasserphase wurde anschliessend 3 mal mit ca. 10 ml Methylenchlorid extrahiert und die abgetrennten organischen Phasen ebenfalls durch Watte filtriert. Die Wasserphase war nun praktisch farblos. Die vereinigten Methylenchloridphasen, welche eine orange Fluoreszenz zeigten, wurden am RV bei 30-40°C Badtemperatur eingeeengt und der Rückstand kurz am HV getrocknet. Man löste in 10 ml Benzol⁴³⁾, entfernte das Lösungsmittel erneut am RV und trocknete den zurückbleibenden orange-roten Lack schliesslich während 1 h bei RT/0,03 Torr.

Von diesem Rohprodukt wurde ein UV/VIS-Spektrum in Methanol aufgenommen. Extrema bei: 575 [0,10/max], 550 [0,07/min], 494 [0,42/max], 467 [0,35/sh], 405 [0,12/min], 363 [0,17/sh], 317 [1,0/max], 304 [0,68/sh], 285 [0,38/min], 277 [0,44/sh], 263 [0,63/max] nm (vgl. Abb. 66)

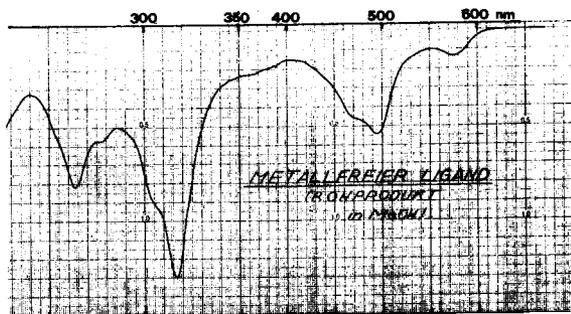
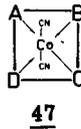
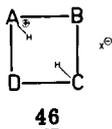


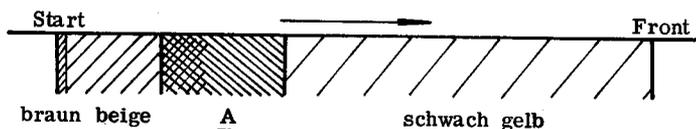
Abb. 66

Dieses Spektrum zeigt alle charakteristischen Absorptionen des protonierten metallfreien Liganden 46 (vgl. S. 296). Die zusätzliche Bande bei 575 nm, die in allen Ansätzen - jedoch in unterschiedlicher Intensität - beobachtet wurde, stammt von einem Nebenprodukt unbekannter Struktur.

d) Kobaltierung



Das getrocknete, rohe Amid-nitril-corrin 46 (s. oben) wurde in 30 ml Tetrahydrofuran⁸⁾ gelöst, 350 mg (ca. 40-facher Ueberschuss) wasserfreies Kobalt(II)chlorid¹⁵⁰⁾ zugegeben und die dunkelgrüne Lösung unter Argon und Lichtschutz bei ca. 30°C ($\pm 5^\circ\text{C}$) über Nacht magnetisch gerührt. Die Reaktionslösung wurde am RV bei Raumtemperatur vollständig eingeeengt und der Rückstand mit 20 ml 4%iger Kaliumcyanid²⁾-Lösung sowie mit 25 ml Methylenchlorid versetzt. Beim Umschwenken unter Luftzutritt färbte sich die organische Phase sofort bordeaux-rot. Man transferierte die Suspension in einen Scheidetrichter und spülte mit ca. 10 ml 4%iger KCN-Lösung nach. Unter zeitweiligem Luftzutritt wurde kräftig geschüttelt und anschliessend die Methylenchloridphase abgetrennt. Die Wasserphase wurde noch 3 mal mit Methylenchlorid extrahiert, die organischen Phasen je einmal mit 4%iger KCN-Lösung gewaschen, vereinigt, durch Watte filtriert und das Lösungsmittel am RV bei 30-40°C Badtemperatur entfernt. Zur weitem Reinigung wurde der Rückstand in ca. 30 ml Benzol aufgenommen und noch 3 mal mit gesättigter KCl/0,1% KCN-Lösung¹⁵²⁾ extrahiert. Die Wasserphasen, welche eine leichte Braunfärbung zeigten, wurden noch je einmal mit Benzol gewaschen; dann wurden die organischen Phasen vereinigt, durch Watte filtriert und das Lösungsmittel am RV entfernt. Der Rückstand wurde in Benzol UV/VIS-spektroskopisch ausgemessen. Mit dem theoretischen ϵ (570/C₆H₆) $\equiv 12\ 000$ (vgl. 154) ermittelte man eine Chromophorausbeute von mindestens 47% bezüglich ABCD-Cyan-zinkkomplex 33 (Unsicherheit bezüglich des Vorliegens von etwas Monocyan-Form bei der Ausmessung). Anschliessend wurde der Rückstand gelöst in wenig Benzol, auf zwei Dickschichtplatten aufgetragen und im Corrin-Laufmittelsystem¹⁵⁶⁾ 3 mal entwickelt, wobei man folgende Trennung beobachtete:



Hauptzone A: vorne dunkelrot, hinten rotviolett (= Anreicherung der u-Isomeren)

Das gesamte rote Material der Hauptzone A (keine Randzonen abgetrennt) wurde ausgekratzt, mit Methylenchlorid/20% Methanol eluiert, das Filtrat erneut am RV eingeeengt und der zurückbleibende rote Lack während 30 Minuten bei RT/0,01 Torr getrocknet. Gewicht: 53 mg

Dieses Produkt wurde in Benzol elektronenspektroskopisch untersucht.

Extrema bei: 569 [0,41/max], 547 [0,28/min], 533 [0,33/max], 493 [0,17/sh], 449 [0,13/min], 418 [0,20/max], 406 [0,19/min], 364 [1,00/max], 335 [0,35/min], 322 [0,43/max], 313 [0,38/min], 306 [0,42/max], 297 [0,37/min] nm (vgl. Abb. 67).

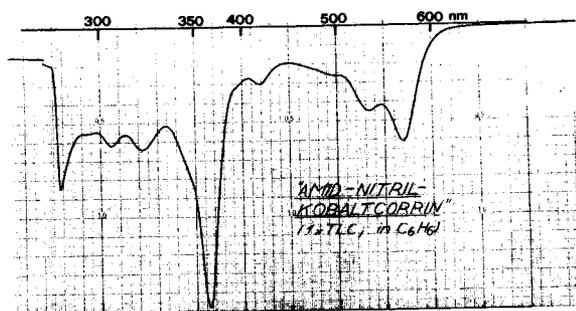


Abb. 67

Dieses Spektrum ist von ähnlicher Qualität wie das entsprechende Spektrum eines 1 mal chromatographierten Amid-nitril-kobaltcorrins 47 aus der photochemischen Cyclisierung am Cadmiumkomplex (vgl. S. 178; Abb. 52).

Mit dem theoretischen $\epsilon(570/C_6H_6) \cong 12\ 000$ (vgl. 154) berechnet sich aus diesem Spektrum ein Gehalt von $31,4\ \mu\text{Mol}$ ($\cong 32,7\ \text{mg}$) Amid-nitril-kobaltcorrins 47, was einer Ausbeute von $46,3\%$ bezüglich der eingesetzten $68\ \mu\text{Mol}$ ABCD-Cyan-zinkkomplex 33 ($\epsilon(504/MeOH) \cong 15\ 000$) entspricht¹⁸³).

In analogen Nachschubansätzen der gleichen Größenordnung wurden Ausbeuten zwischen 39 und 45% (bez. 33) erzielt.

Chromatographische Untersuchung des Isomerenmischs (LLC)

Eine Probe (ca. $3\ \mu\text{Mol}$) des einmal chromatographierten Amid-nitril-kobaltcorrins 47 aus dem vorangehend beschriebenen Ansatz wurde in fünf Chargen LLC-chromatographiert. Zu dieser Zeit (Herbst 1971) wurde ein Phasensystem mit folgender Zusammensetzung verwendet:

Wasser/Methanol/Chloroform/Isooktan
 3 : 10 : 15 : 40

183) Die effektive Chromophorausbeute dürfte um ca. 3% höher liegen, da das vorliegende Isomerenmisch ca. 35% Isomeren mit unnatürlicher Helix ($\epsilon(570/C_6H_6)$ ca. $10\ 000$ vgl. 165) enthält (vgl. unten) Zu den Reaktionsbedingungen:

Die Dekomplexierung und Kobaltierung erfolgte im wesentlichen nach den von der Harvard-Gruppe und von P. Schneider [30] für den analogen Komplex 51 ausgearbeiteten Bedingungen. Es wurde lediglich festgestellt, dass eine einmalige Dekomplexierung des Zinkkomplexes 49 mit Trifluoressigsäure in Acetonitril die gleichen Ausbeuten an Kobaltkomplex liefert, wie die früher praktizierte zweimalige Dekomplexierung.

Mit einem Zusatz von 0,3% (g pro Totalvolumen) Acetocyhydrin¹⁵⁹,
(= "Ursystem")

Dabei erhielt man eine grobe Trennung in 7 Fraktionen (vgl. Abb. 68). Durch Ausmessen der UV/VIS-Spektren der gesammelten Einzelfraktionen ermittelte man folgende prozentuale Zusammensetzung (berechnet mit theoretischem $\epsilon(\lambda_{\max} \text{ um } 570/\text{C}_6\text{H}_6) = 12\ 000$ für die Fraktionen 1, 2, 3 und 4 (vgl. 154); mit theoretischem $\epsilon(\lambda_{\max} \text{ um } 570/\text{C}_6\text{H}_6) = 10\ 000$ für die Fraktionen 5, 6/7 und 8 (vgl. 165)):



Abb. 68

Tabelle 6

Fraktion	Anteil in %	Isomere ¹⁶⁶
1	37	$\alpha\alpha\alpha, \alpha\alpha\beta$
2	15	$\beta\alpha\alpha, \beta\alpha\beta, \alpha\beta\alpha$
3	4	$\alpha\beta\beta$
4	7	$\beta\beta\alpha, u_4$
5	9	$\beta\beta\beta, u_5$
6/7	17	$u_6, u_7, u_7a + \text{ev. andere}$
8	11	u_8
Total:	$\cong 100\%$	

Fraktionen 1-3 (nur Isomeren der natürlichen Helix) : 56%
 Fraktionen 6-8 (nur Isomeren der unnatürlichen Helix) : 28%
 Fraktionen 4-5 : 16%

Die Fraktionen 4 und 5 enthalten sowohl Isomeren der unnatürlichen als auch solche der natürlichen Helix. Es zeigte sich später, dass in beiden Fällen ca. ein 1:1-Gemisch vorliegt. Rechnet man mit einer solchen 1:1-Verteilung dieser beiden Fraktionen, so ergibt sich eine Gesamtverteilung von:

- ca. 64% Isomeren mit natürlicher Helix
- ca. 36% Isomeren mit unnatürlicher Helix

In analogen Ansätzen, durchgeführt unter den gleichen Cyclisierungsbedingungen, variierte die ermittelte Zusammensetzung zwischen 61-65% Isomeren mit natürlicher Helix, resp. 39-35% Isomeren mit unnatürlicher Helix.

Die Zusammensetzung der Isomerengemische in Abhängigkeit der Reaktionstemperatur bei der photochemischen Cyclisierung wird auf S. 275 diskutiert.

Bemerkung: Zum Zeitpunkt der Durchführung des oben beschriebenen Ansatzes war eine vollständige Isomerentrennung, wie sie auf S. 179 beschrieben wird, noch nicht möglich. Immerhin wurde mit diesem anfänglich verwendeten LLC-System (3:10:15:40) eine Trennung in 7 Fraktionen erreicht, was eine weitgehende Abtrennung der Isomeren mit unnatürlicher Helix ermöglichte.

Im hier beschriebenen Fall musste jedoch unter ungünstigen Bedingungen chromatographiert werden (wahrscheinlich Kolonne schlecht konditioniert). Die Trennung ist nicht optimal (Fraktionen 2 und 3 unvollständig abgetrennt, keine Auftrennung der Fraktion 6/7; vgl. Abb. 68) und die Verteilung der Fraktionen wird insofern verzerrt wiedergegeben als, bedingt durch die Charakteristik des hier verwendeten (nachträglich nicht mehr spezifizierbaren) Detektors, die Fraktionen mit den Isomeren der unnatürlichen Helix (4, 5, 6/7, 8) flächenmäßig zu klein erscheinen.

Bei der präparativen Trennung (vgl. unten) wurden qualitativ wesentlich bessere Chromatogramme erhalten (vgl. Abb. 69).

Präparative Abtrennung der Isomeren mit unnatürlicher Helix

Im Gegensatz zum Amid-nitril-kobaltcorrin-Isomerengemisch aus der photochemischen Cyclisierung am Cadmiumkomplex, welches direkt der Lactonisierungsreaktion zugeführt werden konnte (nur ca. 5% Isomeren mit unnatürlicher Helix, vgl. S. 184), mussten bei dem via Zinkkomplex gewonnenen Material die Isomeren mit unnatürlicher Helix vor der Weiterverwendung abgetrennt werden. Dies war nur mittels LLC-Chromatographie möglich, da dickschichtchromatographisch nur eine andeutungsweise Trennung erreicht wurde. In der Praxis arbeitete man mit einem kontinuierlichen Verfahren: System: 3:10:15:40 (= "Ursystem", wie oben)

In einer 0,6 ml-Spritze mit Mikrometerschraube und direktem Anschluss an den Kolonnenkopf wurde eine Stammlösung des Isomerengemischs (ca. 100 μ Mol/ml) eingefüllt. In Intervallen von ca. 15 Minuten wurden je 10 μ l dieser Lösung (ca. 1 mg Chromophor) auf die Säule gegeben. Auf diese Weise konnten im Tag bis zu 50 mg Isomerengemisch getrennt werden. Gesamthaft wurden für den "prä-Boston-Nachschub" ca. 300 mg Isomerengemisch chromatographiert (Repräsentative Chromatogramme der präparativen Trennung vgl. Abb. 69).

Zur Weiterverwendung (Lactonisierung [29]) gelangte das Material aus den LLC-Fraktionen 1-3 (ca. 57% des gesamten Isomerengemischs 47 = 26% bez. ABCD-Cyan-zinkkomplex 33), welches nur Isomeren mit natürlicher Helix enthält. Aus den Fraktionen 4 und 5 konnten die Isomeren mit natürlicher Helix erst später mittels präparativer Dünnschichtchromatographie isoliert werden (vgl. S. 210, 211).

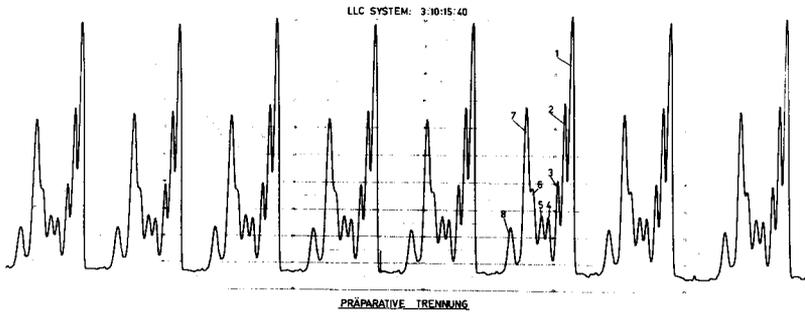


Abb. 69

2.2.8. Isolierung und Charakterisierung der diastereomeren Dicyano-kobalt(III)-5,15-bis-nor-cobyrynsäure-pentamethylester-c-dimethylamid-f-nitril-komplexe 47 ("Amid-nitril-kobaltcorrine")

2.2.8.1. Chromatographische Trennung und Reinigung

Allgemeines

Zur spektroskopischen Charakterisierung der einzelnen Isomeren des Amid-nitril-kobaltcorrins 47 wurde eine grössere Menge des Isomerengemischs aus verschiedenen Ansätzen (vorwiegend aus photochemischer Cyclisierung am Zinkkomplex, z. T. aber auch aus photochemischer Cyclisierung am Cadmiumkomplex) chromatographisch getrennt. Diese schwierige Trennung wurde schon zu einem relativ frühen Zeitpunkt in Angriff genommen, konnte aber nicht in einem Zug durchgeführt werden, da laufend neue Trennprobleme auftraten, zu deren Lösung erst geeignete Verfahren entwickelt werden mussten. Rückblickend betrachtet folgt deshalb die hier skizzierte Trennung nicht dem einfachsten und effektivsten Weg, sondern vielmehr dem Weg, der sich durch den jeweiligen Entwicklungsstand der Trennmethodik ergab. Insbesondere war das sogenannte "langsame LLC-System", welches bedeutend bessere Trennung zeigte, als das "rasche System", erst kurz vor Abschluss der Charakterisierungsarbeiten einsatzbereit.

Reinheitsprüfung der Isomeren:

Die isolierten Isomeren wurden im allgemeinen mittels DC, "raschem LLC" und (z. T. nachträglich) "langsamem LLC" auf Einheitlichkeit geprüft. Ausserdem wurde eine Probe aller Isomeren mit natürlicher Helix nach Cambridge gesandt. Die Harvard-Gruppe führte dort mit ihrem Chromatographie-System ebenfalls eine Reinheitsprüfung durch. Schliesslich wurden auch die NMR-Spektren für die Ueberprüfung der Isomerenreinheit herangezogen.

Durchführung

a) LLC-Trennung des gesamten Isomerengemischs

Das Isomerengemisch wurde zuerst mit dem "raschen LLC-System" (Material aus der Zinkcyclisation mit dem "Ursystem": 3:10:15:40) in die sieben Hauptfraktionen 1, 2, 3, 4, 5, 6/7 und 8 getrennt.

b) Weitere Auftrennungen der einzelnen Fraktionen

Fraktion 1 ($\alpha\alpha\alpha$, $\alpha\alpha\beta$)

Ca. 53 μ Mol (\cong ca. 55 mg; spektroskopisch bestimmt; aus Cyclisation des Zinkcomplexes) Amid-nitril-kobaltcorrin 47, LLC-Fraktion 1 (1 mal LLC; mit Ursystem) wurden im "raschen LLC-System" chromatographiert und die beiden Subfraktionen 1-1 und 1-2 (vgl. Abb. 70) separat aufgefangen. Diese beiden Fraktionen wurden dann einzeln noch je zweimal im gleichen System LLC-chromatographiert, wobei jeweils Randfraktionen abgetrennt und nur die Mittelfraktionen weiterverwendet wurde (vgl. Abb. 70). Schliesslich chromatographierte man die so getrennten Isomeren $\alpha\alpha\alpha$ und $\alpha\alpha\beta$ noch separat auf

Dünnschichtplatten⁷⁾ (Corrinlaufmittelsystem¹⁵⁶⁾, 3 mal entwickelt). Die einheitlich laufenden Zonen wurden mit Methylchlorid/Methanol (4:1) eluiert, die Rückstände (1-1 = $\alpha\alpha\alpha$: 12,5 μMol ($\hat{=}$ 13,0 mg); 1-2 = $\alpha\alpha\beta$: 13,8 μMol ($\hat{=}$ 14,4 mg)/spektroskopisch bestimmt), nach Entfernung des Lösungsmittels am RV und kurzer Trocknung bei RT/0,01 Torr, zur Beseitigung fettartiger (in CH_3OH schwerlöslicher) Verunreinigungen in wenig Methanol⁷⁹⁾ aufgenommen, durch Watte filtriert und das Filtrat erneut vom Lösungsmittel befreit.

Es wurde während längerer Zeit versucht die beiden Isomeren, insbesondere aber das Isomere $\alpha\alpha\alpha$ (natürliche Konfiguration!), zu kristallisieren. Trotz Anwendung verschiedener Lösungsmittelkombinationen (z. B. Methylacetat/Hexan; Benzol/Hexan; Methylacetat/Diisopropyläther/Hexan) und zusätzlicher Reinigungsschritte (Extraktion etc.) ist dies leider nicht gelungen. Zur Charakterisierung wurden anschliessend an diese Kristallisationsversuche die beiden Isomeren nochmals separat auf Dünnschichtplatten (wie oben) chromatographiert und nach Aufarbeitung wie vorangehend beschrieben, sowie Trocknung bei RT/0,01 Torr über Nacht, in nichtkristalliner Form charakterisiert (vgl. S. 218). Nach NMR-Spektrum, nach DC¹⁸⁴⁾ und LLC (vgl. unten) sind beide Isomeren einheitlich.

ISOLIERUNG DES $\alpha\alpha\alpha$ -ISOMEREN (LLC: 3:10:10:30)

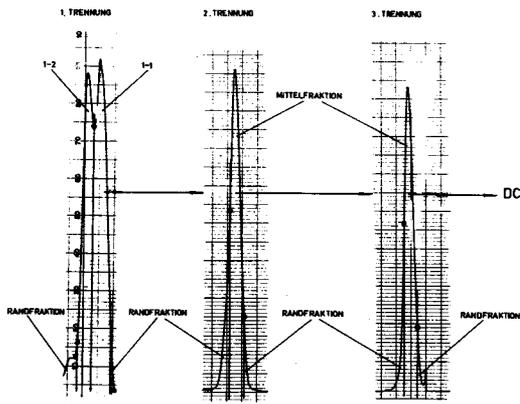


Abb. 70

Anmerkung

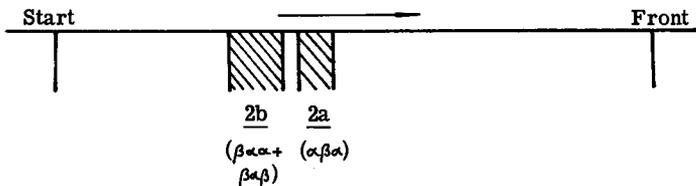
Es hat sich später herausgestellt, dass sich die Isomeren $\alpha\alpha\alpha$ und $\alpha\alpha\beta$ wesentlich effektiver im "langsamen LLC-System" trennen lassen (vgl. S. 184 und Abb. 55). Die hier präparativ getrennten Isomeren wurden deshalb nachträglich mit dem "langsamen System" analytisch auf Reinheit geprüft. Dabei konnte festgestellt werden, dass beide Isomeren chromatographisch einheitlich sind (Erfassungsgrenze geschätzt: ca. 5%). Das gleiche Resultat lieferte auch

184) DC: Silicagelplatten⁷⁾, Corrinlaufmittelsystem¹⁵⁶⁾, mehrmals entwickelt.

eine von der Harvardgruppe mit diesen Isomeren durchgeführte analytische Reinheitsprüfung, welche mit Hilfe eines andern Chromatographiesystems vorgenommen wurde¹⁸⁵).

Fraktion 2 ($\beta\alpha\alpha, \beta\alpha\beta, \alpha\beta\alpha$)

Ca. 27 μMol (\cong ca. 28 mg; spektroskopisch bestimmt; aus Cyclisation des Cadmiumkomplexes bei 60°C) Amid-nitril-kobaltcorrin 47, LLC-Fraktion 2 (1 x LLC) wurden nochmals im "raschen LLC-System" chromatographiert, wobei bei Randfraktionen abgetrennt wurden. Das Material aus der Mittelfraktion wurde anschliessend auf 3 Dünnschichtplatten⁷) im Corrin-Laufmittelsystem¹⁵⁶) chromatographiert (4 mal entwickelt). Dabei konnte folgende Trennung beobachtet werden:



Die Zonen 2a und 2b wurden separat eluiert (Zone 2b: ca. 15 μMol , Zone 2a: ca. 4,1 μMol /spektroskopisch bestimmt).

Zone 2a ($\alpha\beta\alpha$):

Rückstand in wenig Methanol⁷⁹) aufgenommen, durch Watte filtriert, Lösungsmittel vom Filtrat mit Argon abgeblasen und Rückstand über Nacht bei RT/0,01 Torr getrocknet. Als Oel charakterisiert (vgl. S. 223). Nach NMR-Spektrum, nach DC¹⁸⁴) und nach LLC ("langsames System" und "Harvard-System"¹⁸⁵) einheitlich.

Zone 2b ($\beta\alpha\alpha, \beta\alpha\beta$)

NMR-spektroskopisch wurde festgestellt, dass ein (ca.) 1:1-Gemisch zweier Isomeren vorliegt (ersichtlich am dublettoiden Vinylprotonensignal bei 5,51/5,54 ppm, sowie an den 5 Methylestersingletten im Intensitätsverhältnis ca. 1:1:5:2:1; 3,30-3,53 ppm). Die Trennung dieser Isomeren gelang vorerst nicht. Die Harvardgruppe konnte schliesslich mit Hilfe ihrer Hochdruck-Absorptionschromatographie das Gemisch trennen. Kurze Zeit später wurde auch von uns im "langsamen System" eine saubere Trennung erreicht (vgl. Abb. 55).

185) Hochdruck-Absorptionschromatographie an Corasil II mit Hexan/Essigester/Isopropanol/Methanol 18/10/1/1; 0,02% HCN. Wir danken der Harvardgruppe für die Durchführung dieser Trennung.

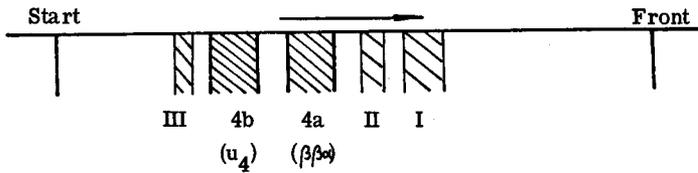
Präparativ getrennt wurden 11,0 μMol ($\hat{=}$ 10,6 mg; spektroskopisch bestimmt) Zone 2b (1 mal LLC, 1 mal DC) mit dem "Harvard-System"¹⁸⁵), wobei eine Trennung in drei Fraktionen erreicht wurde. Die mittlere Fraktion (ca. 4%) konnte als Zone 2a ($\alpha\beta\alpha$) identifiziert werden (unvollständig abgetrennt mit DC); die beiden andern Fraktionen 2b-1 ($=\beta\alpha\alpha$) und 2b-2 ($=\beta\alpha\beta$) waren anschliessend im gleichen System mehrfach fraktioniert chromatographiert worden (V. Jäger, Arbeitsbericht Harvard, Nov. 1972). Man erhielt 4,0 μMol Fraktion 2b-1 und 5,1 μMol Fraktion 2b-2 (Spektroskopisch bestimmt). Von diesem Material wurden von der Harvard-Gruppe die NMR-Spektren aufgenommen. Vor Aufnahme der übrigen Spektren wurden die beiden Fraktionen in unserem Laboratorium separat auf Dünnschichtplatten⁷) chromatographiert (Corrin-Laufmittelsystem¹⁵⁶), 2 mal entwickelt), die einheitlich laufenden Zonen eluiert mit Methylenchlorid/Methanol 4:1 und das Lösungsmittel am RV entfernt. Nach kurzer Trocknung wurden die Rückstände in wenig Methanol⁷⁹) gelöst, durch Watte filtriert und die Filtrate durch Abblasen mit Argon vom Lösungsmittel befreit. Nach Trocknung über Nacht bei RT/0,01 Torr wurden die übrigen Spektren der beiden Isomeren $\beta\alpha\alpha$ und $\beta\alpha\beta$ aufgenommen (vgl. S. 221). Beide Fraktionen waren nach DC¹⁸⁴) und nach LLC ("langsam System) und "Harvard-System"¹⁸⁵) einheitlich.

Fraktion 3 ($\alpha\beta\beta$)

Amid-nitril-kobaltcorrin 47 LLC-Fraktion 3 (1 mal LLC; ca. 5,7 μMol $\hat{=}$ ca. 5,9 mg, spektroskopisch bestimmt; aus Cyclisation des Cadmiumkomplexes bei 60°C) wurden nochmals im "raschen System" LLC-chromatographiert, wobei Randfraktionen abgetrennt wurden. Die Mittelfraktion wurde anschliessend auf einer Dünnschichtplatte⁷) chromatographiert (Corrin-Laufmittelsystem¹⁵⁶)/4 mal entwickelt). Man beobachtete nur eine Hauptzone sowie eine schwach orange-rote Verunreinigung mit kleinerem R_f-Wert. Die Hauptzone wurde eluiert (ca. 3,5 μMol ; spektroskopisch bestimmt), der Rückstand in wenig Methanol⁷⁹) gelöst, durch Watte filtriert, das Filtrat vom Lösungsmittel befreit und der zurückbleibende rote Lack über Nacht bei RT/0,01 Torr getrocknet. Charakterisierung als Oel (vgl. S. 224). Nach NMR-Spektrum, nach DC¹⁸⁴) und nach LLC ("langsam System" und "Harvard-System"¹⁸⁵) einheitlich.

Fraktion 4 ($\beta\beta\alpha, u_4$)

Ca. 10,6 μMol ($\hat{=}$ ca. 10,2 mg, spektroskopisch bestimmt; enthielt Material aus der Cyclisation des Zinkkomplexes (vorwiegend) und des Cadmiumkomplexes) Amid-nitril-kobaltcorrin 47, LLC-Fraktion 4 (1 x LLC) wurden nochmals im "raschen LLC-System" chromatographiert, wobei man Randfraktionen abtrennte. Die Mittelfraktion wurde anschliessend auf einer Dünnschichtplatte⁷) chromatographiert (Corrin-Laufmittelsystem¹⁵⁶)/5 mal entwickelt). Es resultierte folgende Trennung:



I: schwach rosa, II, III, schwach gelb (Spuren, nicht weiter untersucht)
4a, 4b: bordeaux-rot

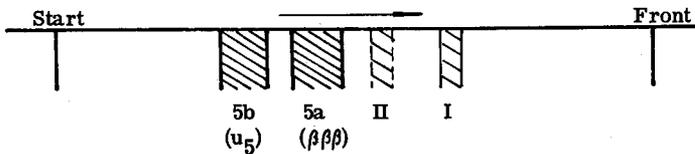
Die beiden Zonen 4a und 4b wurde separat eluiert (Methylenchlorid/Methanol 4:1; 4,3 μMol aus Zone 4b (= u_4), 3,2 μMol aus Zone 4a (= $\beta\beta\alpha$); spektroskopisch bestimmt), und das resultierende Material der üblichen Methanol-Behandlung unterzogen. Charakterisierung als Oel nach Trocknung über Nacht bei RT/0,01 Torr (vgl. S. 225 und 227). Nach NMR-Spektrum, nach DC¹⁸⁴) und nach LLC (u_4 : "rasches System"; $\beta\beta\alpha$: "langsameres System" und "Harvard-System"¹⁸⁵) waren beide Produkte isomerenfrei.

Anmerkung:

Die beiden Isomeren liessen sich später auch mit dem "langsamen LLC-System" trennen (vgl. Abb. 55; Material aus der Cadmium-Cyclisation).

Fraktion 5 ($\beta\beta\beta, u_5$)

Ca. 11,5 μMol (\cong ca. 11,1 mg; spektroskopisch bestimmt; enthielt Material aus der Cyclisation des Zinkkomplexes (vorwiegend) und des Cadmiumkomplexes) Amid-nitril-kobaltcorrin 47, LLC-Fraktion 5 (1 x LLC) wurden gleich behandelt wie Fraktion 4 (vgl. oben). Beim Chromatographieren auf Dünnschichtplatten⁷) (Corrinlaufmittelsystem¹⁵⁶) / 5 mal entwickelt) beobachtete man folgende Trennung:



I: schwach rot, II: schwach gelb, 5a, 5b: dunkelrot

Die Zonen 5a, 5b und I wurden separat eluiert (5b (= u₅): 5, 6 µMol; 5a (= βββ): 2, 2 µMol; I: 0, 3 µMol/spektroskopisch bestimmt). I wurde nicht weiter untersucht (zu wenig Substanz); nach UV/VIS-Spektrum könnte es sich dabei ev. um ein weiteres Isomeres mit unnatürlicher Helix handeln.

Das Material aus den Zonen 5a und 5b wurde nach der üblichen Methanol-Behandlung, über Nacht bei RT/0,01 Torr getrocknet und anschliessend beide Isomeren als Oel charakterisiert (vgl. S. 226). Beide Produkte waren nach NMR-Spektrum, nach DC¹⁸⁴) und nach LLC (u₅: "rasches System"; βββ: "langsameres System" und "Harvard-System"¹⁸⁵) einheitliche Isomeren.

Anmerkung:

Die beiden Isomeren liessen sich später auch mit dem "langsamen LLC-System" trennen (vgl. Abb. 55; Material aus der Cadmium-Cyclisation)

Fraktion 6/7 (u₇ (kristallin) + weitere)

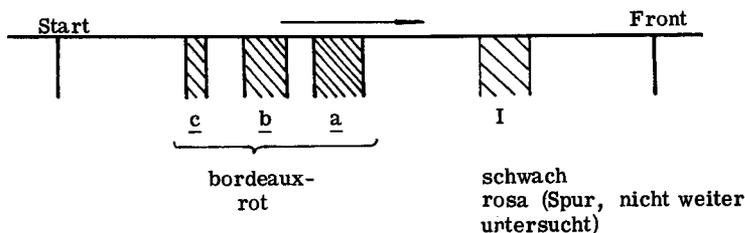
Die hier durchgeführte Trennung litt ganz speziell unter der Unvollkommenheit der damals (Herbst 1971) angewandten Trennmethode. Da diese Fraktion jedoch nur die - bezüglich des Syntheseziels - unerwünschten Isomeren mit unnatürlicher Helix umfasst (die theoretisch möglichen 8 Isomeren mit natürlicher Helix fanden sich in der Folge in den andern Fraktionen), wurden die damals begonnenen Trennversuche später nicht zu Ende geführt. Immerhin gelang es, eines der Isomeren aus dem hier vorliegenden Gemisch (Die Fraktion 6/7 umfasst wahrscheinlich 4, ev. sogar 5 Isomeren mit unnatürlicher Helix (vgl. unten)) in kristalliner Form zu erhalten.

Ausführung:

Ca. 100 µMol Amid-nitril-kobaltcorrin 47 (ausschliesslich aus Cyclisation des Zinkkomplexes unter verschiedenen Reaktionsbedingungen), LLC-Fraktion 6/7 (1 mal LLC mit Ursystem 3:10:15:40), wurden vorerst im "raschen System" LLC-chromatographiert. Die in Abb. 69 sichtbare Schulter (Fraktion 6) konnte dabei abgetrennt werden. Die Hauptfraktion 7 zeigte einen unsymmetrischen Anstieg und wurde deshalb in zwei Teilen aufgefangen. Diese beiden Komponenten wurden anschliessend separat dreimal auf Dickschichtplatten¹⁵⁵) fraktioniert chromatographiert (Corrinlaufmittelsystem¹⁵⁶); mehrmals entwickelt). Es gelang schliesslich, das Material aus einer der isolierten Zonen zu kristallisieren (Benzol/Hexan). Durch animpfen konnte das Produkt aus einer weiteren Zone ebenfalls zur Kristallisation gebracht werden. Das kristalline Material wurde anschliessend noch dreimal aus Benzol/Hexan und einmal aus Methylacetat/Hexan umkristallisiert, wobei man nach Trocknung bei RT/0,01 Torr über Nacht 13,9 mg sehr dunkle, nadelige Kristalle erhielt. Dieses Material war nach DC¹⁸⁴), nach LLC ("rasches System") und nach NMR-Spektrum einheitlich (Spektroskopische Charakterisierung vgl. S. 229).

Im "raschen System" läuft dieses Isomere (u₇) mit der Fraktion 7. Auf Grund des Gewichts (13,5 mg ausgehend von ca. 100 mg Fr. 6/7) muss jedoch angenommen werden, dass es sich nicht um das Hauptprodukt der Fraktion 7 handelt (vgl. unten).

Nach Abschluss der präparativen Arbeiten wurde die LLC-Fraktion 6/7 nochmals chromatographisch untersucht. Man chromatographierte ca. 4 μ Mol dieser Fraktion (aus Cyclisation am Zinkkomplex, 1 mal LLC im Ursystem 3:10:15:40) auf einer Dünnschichtplatte⁷⁾ im Corrinlaufmittelsystem¹⁵⁶⁾ (4 mal entwickelt) und beobachtete folgende Trennung



Die Zonen a, b und c wurden separat eluiert.

Zone c: nach DC und LLC, sowie nach UV/VIS-Spektrum identisch mit dem Isomeren u₅ (offensichtlich unvollständig abgetrennt mit vorangehendem LLC⁷⁾)

Zone b: nach DC und LLC sowie nach UV/VIS-Spektrum identisch mit dem krist. Isomeren u₇ (vgl. oben)

Zone a: das Material aus der Zone a wurde anschliessend mit dem "raschen System" LLC-chromatographiert. Man erhielt eine Auftrennung in zwei Fraktionen: 6 (auf Grund der Retentionszeit identisch mit der LLC-Fraktion 6) und 7a (beide Fraktionen ca. gleiche Fläche) Mit dem Material aus diesen beiden separat aufgefangenen Fraktionen wurden CD- UV/VIS- und IR-Spektren aufgenommen (vgl. S. 231), wobei sich eindeutig zeigte, dass in beiden Fällen Isomeren mit unnatürlicher Helix vorliegen. Zusätzlich wurden die beiden Fraktionen mit dem "langsamen" LLC-System auf Einheitlichkeit geprüft. Das Material aus der Fraktion 6 ergab einen einheitlichen, symmetrischen Pik. Beim Material aus der Fraktion 7a dagegen, wurde eine verbreiterte Bande mit Schultern beobachtet. Da vorderhand von diesen Produkten keine NMR-Spektren vorliegen, kann nicht entschieden werden, ob es sich dabei um einheitliche Isomeren oder immer noch um Isomerenmische (wahrscheinlich für 7a) handelt.

Die Fraktion 6 ist nach DC, LLC, sowie nach CD- und UV/VIS-Spektrum identisch mit der bei der Cadmiumcyclisation beobachteten Fraktion 6. (vgl. S. 186). Bei der Fraktion 7a wurde nur chromatographisch Identität mit der entsprechenden Fraktion 7a aus der Cadmiumcyclisation (vgl. S. 186) festgestellt.

Fraktion 8 (u₆, kristallin)

Amid-nitril-kobaltcorrin 47, LLC-Fraktion 8 (1 mal LLC im System 3:10:15:40; 17,8 $\mu\text{Mol} \hat{=} 18,5 \text{ mg}$, spektroskopisch bestimmt; Material aus-schliesslich aus Cyclisation des Zinkkomplexes) wurden auf einer Dickschicht-platte¹⁵⁵) chromatographiert (Corrin-Laufmittelsystem¹⁵⁶) / 4 mal entwickelt). Es wurde nur eine Hauptzone, sowie eine sehr schwache Nebenzone mit grösserem R_f-Wert gefunden. Die Hauptzone wurde mit Methylenchlorid/Methanol (4:1) eluiert, das Eluat eingengt und der Rückstand in Benzol 3 mal mit gesättigter KCl/0,1% KCN-Lösung¹⁵²) extrahiert. Man filtrierte die organische Phase durch Watte, entfernte das Lösungsmittel am RV und trocknete den Rückstand bei RT/0,01 Torr. Dieses Produkt konnte aus Benzol/Hexan kristallisiert werden. Die Mutterlauge wurde erneut dickschichtchromatographiert und nach analoger Aufarbeitung wiederum kristallisiert. Die Kristalle wurden zusammen genommen und noch 2 mal aus Benzol/Hexan umkristallisiert¹⁸⁶). Nach Trocknung über Nacht bei RT/0,01 Torr erhielt man so 12,8 mg schwarze, verdrusste Kristallplättchen. Bezeichnung: Isomer u₆. Nach DC¹⁸⁴), nach LLC ("rasches System") und nach NMR-Spektrum sind die Kristalle isomerenfrei.

Anmerkungen:

- a) Das Isomere u₆ wurde nur beobachtet bei Durchführung der photochemischen Cyclisierung am Zinkkomplex (vgl. S. 204). Alle andern Isomeren (resp. "Fraktionen") wurden auch bei der Cyclisierung am Cadmiumkomplex gefunden.
- b) Beim heutigen Stand der Erfahrung würde eine vollständige präparative Trennung des gesamten Isomerengemischs wahrscheinlich am rationellsten und effektivsten gleich durchgeführt, wie die auf S. 179 beschriebene analytische Trennung, d.h. in der Reihenfolge:
1.) "rasches LLC", 2.) DC, 3.) (falls nötig) "langsameres LLC".

Chromatographische Charakterisierung der Amid-nitril-kobaltcorrin-Isomeren

I. Dünnschichtchromatographie

Das dünnschichtchromatographische Verhalten der isolierten Amid-nitril-kobaltcorrin-Isomeren ist aus der Abbildung 71 ersichtlich. Die relativen Positionen wurden aus drei (teilweise überlappenden) Chromatogrammen ermittelt: -erstes Chromatogramm mit den Isomeren $\alpha\alpha\alpha$, $\alpha\alpha\beta$, ($\beta\alpha\alpha/\beta\alpha\beta$)-Gemisch, $\alpha\beta\alpha$, $\beta\beta\alpha$, $\beta\beta\beta$, u₄, u₅, u₇, u₈; -sowie zwei später durchgeführte Chromatogramme zur Ermittlung der Relativpositionen von $\beta\alpha\alpha$, $\beta\alpha\beta$ und den Fraktionen u₆ und u_{7a}. Es wurde unter den folgenden Bedingungen chromatographiert: Silicagel-Dünnschichtplatten⁷), ca. 10-20 γ Chromophor

- 186) Die Kristalle lösten sich nicht mehr direkt in Benzol. Sie wurden deshalb zuerst in Methylacetat gelöst, das Methylacetat am RV entfernt und der zurückbleibende Film dann in Benzol gelöst.

pro Fleck aufgetragen. Entwickelt im "Corrin-Laufmittelsystem"¹⁵⁶⁾ bei RT unter Lichtschutz; Laufstrecke ca. 15 cm, 6 mal entwickelt; totaler Zeitbedarf ca. 7 Stunden. Auf die Angabe von R_f -Werten wird verzichtet, da nur bei mehrmaliger Entwicklung eine Trennung beobachtet werden kann.

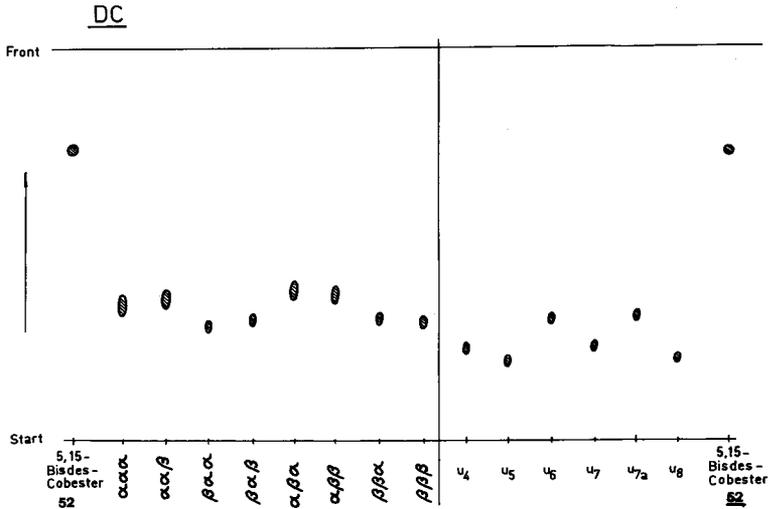


Abb. 71

Kommentar:

Bei den Isomeren mit natürlicher Helix kann eine deutliche C-3 α/β - Trennung beobachtet werden. Es wäre deshalb im Notfall möglich, die synthetisch wertvolleren C-3- α -Isomeren mittels präparativer Dünnschichtchromatographie abzutrennen¹⁸⁷⁾.

Die Ring-B-Epimerie (C-8 α/β) bewirkt nur einen geringen Trenneffekt, indem die C-8- β -Epimeren praktisch in allen Fällen ein wenig vor den entsprechenden C-8- α -Epimeren wandern.

Noch weniger selektioniert diese Art der Chromatographie bei den C-13-Epimeren (neo/normal). Die Unterschiede in den Wanderungsgeschwindigkeiten dieser Epimere sind sehr klein und zeigen keine eindeutige Tendenz.

Die Isomeren mit unnatürlicher Helix schliesslich, wandern generell langsamer als diejenigen mit natürlicher Helix (Ausnahmen: u₆, u_{7a} gleicher R_f -Wert wie $\beta\beta\beta$).

187) Eine solche Trennung wurde z.B. bei der LLC-Fraktion 2 durchgeführt ($\alpha\beta\alpha$ abgetrennt von $\beta\alpha\alpha$ und $\beta\alpha\beta$; vgl. S. 209).

Anmerkung:

Es hat sich gezeigt, dass die schichtchromatographischen Trennungen, wie sie bei den Fraktionen 2, 4 und 5 durchgeführt wurden, nur auf speziellen Dünnschichtplatten⁷⁾ möglich sind ("Präparative Dünnschichtchromatographie"; bis zu 5 μ Mol Chromophor pro 20 x 20 cm-Platten). Auf Silicagel-Dickschichtplatten¹⁵⁵⁾ wurde nur eine sehr unvollständige -, oder gar keine Trennung beobachtet.

II. Flüssig-flüssig-Verteilungschromatographie (LLC)

a) "Rasches System" (3:10:10:30; vgl. S. 180)

Bemerkung:

Die Retentionszeiten variieren je nach Zustand der Kolonne, und nach den übrigen momentanen Bedingungen, in relativ weiten Grenzen. Um einen Vergleich zwischen den einzelnen Isomeren zu ermöglichen wurden deshalb die Retentionszeiten an einem Chromatogramm des ganzen Isomerengemischs (aus Cd-Cyclisation bei 60°C; vgl. Abb. 54) bestimmt. Als Frontsignal (markiert die "Retentionszeit" der Lösungsmittelfront: t_0) wurde der schwache Chloroform-Pik (stammt vom Lösungsmittel, welches für die Einspritzung der Probe verwendet wurde) benutzt. Als interne Referenzen liess man ausserdem Cobester¹⁶³⁾ und Cobester-lacton¹⁶⁴⁾ mitlaufen.

Es hat sich gezeigt, dass die relative Retentionszeit bezüglich Cobester-lacton (t_R/t_L , letzte Kolonne der Tabelle) die in Teilchromatogrammen am besten reproduzierbare Kenngrösse darstellt.

Tabelle 7 Retentionszeiten

Isomer	absolut		relativ	
	t_R min	$t_R - t_0$ min	$k' = \frac{t_R - t_0}{t_0}$	$\frac{t_R}{t_L}$
Cobester (Standard)	6,5	1,9	0,41	-
Cobester- Lacton (Standard)	10,2	5,6	1,22	1
$\alpha\alpha\alpha$ (1-1)	16,3	11,7	2,55	1,60
$\alpha\alpha\beta$ (1-2)	17,0	12,4	2,70	1,67
$\beta\alpha\alpha$ } (2)	18,6	14,0	3,04	1,82
$\beta\alpha\beta$ }	18,6	14,0	3,04	1,82
$\alpha\beta\alpha$ }	18,6	14,0	3,04	1,82
$\alpha\beta\beta$ (3)	20,7	16,1	3,50	2,03
$\beta\beta\alpha$ (4)	23,4	18,8	4,08	2,29
$\beta\beta\beta$ (5)	25,5	20,9	4,54	2,50
u ₄ (4)	23,4	18,8	4,08	2,29
u ₅ (5)	25,5	20,9	4,54	2,50
u ₆ (6)	28,0	23,4	5,08	2,74
u ₇ (7)	30,1	25,5	5,54	2,95
(u ₈)*	(23,4)	(18,1)	(4,20)	(3,39)

*: Das Isomer u₈ war im hier chromatographierten Isomerengemisch nicht vorhanden (vgl. Abb. 54). Die angegebenen Werte mussten deshalb in einem separaten Chromatogramm bestimmt werden.

Bodenzahlen:	gemessen am Signal von:	N	N _{eff.}	pro Meter	
	Cobester-Lacton	6800	2100		" "
	Fraktion 3	7600	4600		" "

Kommentar:

Für die LLC-Trennung kann folgende Regel formuliert werden:

"Je "natürlicher" die Konfiguration der Seitenketten,
desto rascher wandert das betreffende Isomere".

"Natürlich" bezieht sich auf die im Vitamin B₁₂ vorliegenden Konfigurationen.

Beispiel: Isomer $\alpha\alpha\alpha$ am Anfang -, Isomer $\beta\beta\beta$ am Schluss der Isomeren mit natürlicher Helix. Noch weiter zurück nur noch Isomeren mit unnatürlicher Helix (Konfigurationen nicht bekannt).

b) "Langsames System" (3:10:10:50; vgl. S. 182)

Die Isomeren mit natürlicher Helix wurden alle einzeln chromatographiert (analytischer Reinheitstest) wobei man jeweils Cobester¹⁶³ und Cobester-lacton¹⁶⁴ als interne Referenz mitlaufen liess.

Tabelle 8

	Retentionszeiten						Bodenzahlen (pro Meter)				
	absolut				relativ		gemessen am Signal von:				
	t _O [*] min	t _R min	t _R -t _O min	t _L ^{**} min	$\frac{t_R-t_O}{t_O}$	$\frac{t_R}{t_L}$	Cob. Lacton		Isomer x		
						N	N _{eff}	N	N _{eff}		
$\alpha\alpha\alpha$	3,42	56,5	53,1	26,5	15,5	2,14	9600	7400	8800	7800	
$\alpha\alpha\beta$	3,24	54,8	51,6	23,2	16,0	2,37	9400	7000	9400	8400	
$\beta\alpha\alpha$	3,30	63,0	59,7	25,6	18,1	2,45	7400	5600	9000	8000	
$\beta\alpha\beta$	3,25	67,6	64,3	25,7	19,8	2,63	8200	6200	9200	8200	
$\alpha\beta\alpha$	3,20	59,6	56,4	23,2	17,6	2,57	7400	5600	8400	7600	
$\alpha\beta\beta$	3,30	74,3	71,0	24,4	21,5	3,04	5200	3800	6500	6000	
$\beta\beta\alpha$	3,14	77,6	74,5	22,2	23,7	3,49	8000	6000	7800	7200	
$\beta\beta\beta$	3,10	84,4	81,3	19,8	26,3	4,26	8800	6400	9600	9000	

*: t_O gemessen am Chloroform-Signal; **: t_L = Retentionszeit von Cobester-lacton

Kommentar:

Die Reihenfolge der Isomeren ist im wesentlichen dieselbe, wie im raschen System. Der Trenneffekt ist aber bedeutend grösser, was auch in den erhöhten Bodenzahlen zum Ausdruck kommt. Alle vier C-13-Epimerenpaare können in diesem System sauber getrennt werden. Bei Einspritzung des gesamten Isomerengemischs ergibt sich einzig im Bereich der Isomere $\beta\alpha\alpha$, $\beta\alpha\beta$ und $\alpha\beta\alpha$ keine saubere Trennung.

2.2.8.2. Spektroskopische Daten der Dicyano-kobalt(III)-bis-nor-cobyrinsäure-pentamethylester-c-dimethylamid-f-nitril-Isomeren
("Amid-nitril-kobaltcorrine" 47)

Alle Isomeren mit Summenformel: $C_{52}H_{69}N_8O_{11}Co$; MG 1042

a) Isomeren mit natürlicher Helix

$\alpha\alpha\alpha$ (nicht kristallin)

UV/VIS¹⁸⁸⁾

Cary-14

($CH_3OH/0,02\% HCN$) Extrema bei:
562(11 700/max), 538(7 000/min), 525(8 000/max), 488(4 600/sh),
436(2 100/min), 411(4 000/max), 398(2 900/min), 390
(3 400/sh), 358(29 200/max), 342(13 500/sh), 326(5 700/min),
315(8 100/max), 308(6 800/min), 301(8 500/max), 290(7 400/sh),
284(7 200/min), 273(12 400/max), 256(6 900/min), 208
(59 000/max) nm (vgl. Abb. 72)

CD¹⁸⁹⁾

JASCO-20

($CH_3OH/0,02\% HCN$; $c = 4,3 \cdot 10^{-5} Mol/lt$). Extrema bei¹⁹⁰⁾:
562(-11, 4), 522(-5, 3/sh), 484 [0/sh], 474(+0, 7/sh), 414(+11),
407(+9, 9), 393(+13, 5), 384(+12, 3), 379(+12, 9), 352 [0], 338
(-7, 5), 321(-0, 9), 313(-7, 3), 308(-5, 8), 298(-14, 1), 281(-3, 7),
272(-5, 6), 262(-3, 6), 248(ca. -19) nm (vgl. Abb. 84)

IR

($CHCl_3$) Banden u.a. bei: 2255^{vw}, 2130^w, 1735^{vs}, 1640^m,
1600^m, 1575^m, 1520^s cm^{-1} (vgl. Abb. 86)

188) Für die Aufnahme dieses UV/VIS-Spektrums wurden 6,10 mg nicht-kristallines, über Nacht bei RT/0,01 Torr getrocknetes Amid-nitril-kobaltcorrin 47, Isomer $\alpha\alpha\alpha$ eingewogen. Man löste in 20 ml MeOH/0,02% HCN und verdünnte 2 ml dieser Stammlösung auf 20 ml. Für die angegebenen ϵ -Werte muss mit einem Fehler von $\pm 10\%$ gerechnet werden.

Die UV/VIS-Charakterisierungsspektren aller Amid-nitril-kobaltcorrin-Isomeren wurden bei einer Chromophorkonzentration von ca. $3 \cdot 10^{-5}$ Mol/lt gemessen.

189) Ich danke Herrn H. Maurer von der Firma Kontron AG für die Aufnahme dieses Spektrums.

190) In die Berechnung der in Klammern angegebenen $[\Delta\epsilon]$ -Werte geht die molare Konzentration der Probelösung ein. Diese wurde elektronenspektroskopisch bestimmt und basiert auf dem theoretischen ϵ (562/MeOH/HCN) $\cong 11\ 000$ (vgl. 154)). Die $[\Delta\epsilon]$ -Werte sind somit ebenfalls unsicher.

NMR¹⁹¹ (C₆D₆)
HA-100

Ca. 9 µMol Substanz in 100 µl-Mikrozelle

δ ppm	Signal- struktur	Anzahl Protonen (theoretisch)	Anzahl Protonen (beobachtet)
0, 82-2, 8	m	23	ca. 62 (incl. H ₂ O + Fremdsignale aus C ₆ D ₆ ; vgl. 192))
0, 82	s	3	
0, 97	s	3	
1, 06	s	3	
1, 10	s	3	
1, 44	s	3	
1, 68	s	3	
1, 88	s	3	
2, 44	s	3	
3, 05	s	3	
3, 37	s	3	
3, 40	s	3	
3, 50	s	3	
3, 57	s	3	
2, 8-3, 8	m	3	19 ← → 19
3, 8-4, 0	m	1	
5, 49	s (verbreitert)	1	3
5, 88	s	1	
6, 18	s	1	

(vgl. Abb. 98)192)

MS⁷⁵
(> 5%)

Direct Inlet, T = 230°C

Der M⁺-Pik (1040) wird nicht beobachtet.

Fragmente bei m/e: 917(12), 916(22), 915(60), 914(15), 913(25), 904(7), 903(30), 902(80), 901(M⁺ -HCN, -CN, -CH₂CON(CH₃)₂, > 100), 900(7), 899(15), 885(5), 884(9), 883(8), 882(7), 881(5), 871(6), 870(10), 869(9), 868(6), 867(7), 857(8), 856(17), 855(13), 854(15), 853(8), 852(10), 843(8), 842(20), 841(22), 840(20), 839(13), 838(12), 828(18), 827(24), 826(19), 825(10), 824(12), 814(20), 813(27), 812(25), 811(18), 810(13),

Weitere intensive Fragmente bei m/e: 799, 785, 771, 757, 743, 729, 715

Fragmente m/e < 700 nicht tabelliert. (vgl. Abb. 110).

191) Ich danke FrI. J. Buhrow für die Aufnahme dieses Spektrums.

192) Es konnte gezeigt werden (Lösungsmittelspektrum mit gleicher Empfindlichkeit aufgenommen), dass die Fremdsignale bei 0,9(breit), 1,26(breit), 1,41(scharf) und 4,30 ppm vom verwendeten Deuterobenzol stammen.

$\alpha \alpha \beta$ (nicht kristallin)

UV/VIS
Cary-14

(CH₃OH/0, 02%HCN) Extrema bei:
562 [0, 37/max], 535 [0, 24/min], 525 [0, 25/max],
489 [0, 16/sh], 438 [0, 08/min], 411 [0, 13/max], 397
[0, 10/min], 358 [1, 0/max], 340 [0, 46/sh], 325 [0, 22/
min], 315 [0, 30/max], 308 [0, 24/min], 300 [0, 32/max],
294-284 [0, 27/min], 273 [0, 42/max], 257 [0, 28/min]
nm (vgl. Abb. 73)

CD¹⁸⁹⁾
JASCO-20

(CH₃OH/0, 2%HCN) c = 4, 3 · 10⁻⁵M; Extrema bei¹⁹⁰⁾:
563(-13, 1), 523(-7, 5/sh), 485(-1, 5/sh), 473 [0], 462
(+4, 5/sh), 415(+6, 6/sh), 389(+11, 1), 354 [0], 337(-6, 7),
322 [0], 320(+0, 3), 319 [0], 313(-2, 6), 306(-0, 3), 296
(-4, 5), 284 [0], 276(+1, 4), 259 [0], 248(-7, 0) nm
(vgl. Abb. 84)

IR

(CHCl₃) Banden u.a. bei: 2250^{VW}, 2120^W, 1730^{VS},
1640^m, 1595^m, 1570^m, 1515^S cm⁻¹ (vgl. Abb. 87)

NMR¹⁹¹⁾ (C₆D₆)
HA-100

Ca. 6 μMol Substanz in 100 μl Mikrozelele

δ ppm	Signal- struktur	Anzahl Protonen (theoretisch)	Anzahl Protonen (beobachtet)
0, 85-2, 85	m	23	} 47 ca. 63
0, 85	s	3	
0, 88	s	3	
1, 10	s	3	
1, 16	s	3	
1, 45	s	3	
1, 68	s	3	
1, 88	s	3	
2, 44	s	3	
3, 04	s	3	
3, 37	s	3	} 19 ← → 19
3, 42	s	6	
3, 56	s	3	} 3 2, 8
2, 8-3, 8	m	3	
3, 82-4, 02	m	1	
5, 42	s (verbreitert)	1	
5, 87	s	1	
6, 17	s	1	
		1	

(vgl. Abb. 99)192)

MS⁷⁵⁾

Direct Inlet, T = 230°C. Der M⁺-Pik (1040) wird nicht beobachtet.

Fragmente u.a. bei: 917(7), 916(10), 915(15), 914(8),
913(12), 904(6), 903(29), 902(85), 901(M⁺ -HCN, -CN,
-CH₂CON(CH₃)₂; > 100), 843(12), 842(15), 827(10), 826
(13), 813(10), 812(10)

Fragmente m/e < 800 nicht tabelliert.

$\beta\alpha\alpha$ (nicht kristallin)

UV/VIS

Cary-14

(CH₃OH/0, 02% HCN) Extrema bei:
568 [0, 39/max], 544 [0, 24/min], 531 [0, 27/max], 492
[0, 14/sh], 441 [0, 07/min], 416 [0, 14/max], 403 [0, 10/
min], 395 [0, 12/sh], 361 [1, 0/max], 345 [0, 49/sh],
328 [0, 20/min], 318 [0, 28/max], 311 [0, 23/min], 302
[0, 30/max], 290 [0, 26/sh], 285 [0, 25/min], 275 [0, 44/
max], 258 [0, 26/min] nm (vgl. Abb. 74)

CD¹⁹³⁾

JASCO-20

(CH₃OH/0, 02% HCN) c = 4, 3 · 10⁻⁵M; Extrema bei¹⁹⁰⁾:
566(-5, 5), 522(-1, 8), 503-446 [0], 419(+10, 3), 410(+8, 9),
397(+12, 3), 383(+12, 1/sh), 360 [0], 340(-8, 4), 323(-2, 8),
316(-7, 4), 309(-4, 0), 300(-11, 5), 282(-3, 5), 274(-5, 8),
262(-3, 2), 249(-15, 6) nm (vgl. Abb. 84)

IR

(CHCl₃) Banden u. a. bei: 2250^{VW}, 2125^W, 1735^{VS}, 1640^M,
1595^M, 1570^M, 1520^S cm⁻¹ (vgl. Abb. 88)

NMR¹⁹⁴⁾ (C₆D₆)

XL-100

Ca. 4 μ Mol Substanz in 0, 5 ml Lösungsmittel

δ ppm	Signal- struktur	Anzahl Protonen (theoretisch)	Anzahl Protonen (beobachtet)
0, 8-2, 8	m	23	
0, 83(0, 88)	s	3	
0, 93(0, 99)	s	3	Kein Integral
1, 00(1, 04)	s	3	aufgenommen.
1, 19(1, 28)	s	3	Fremdsignal bei
1, 33(1, 40)	s	3	1, 35 ppm (s,
1, 57(1, 60)	s	3	breit, vgl. Abb.
2, 04(2, 16)	s	3	100); wahrschein-
2, 48(2, 50)	s	3	lich H ₂ O.
3, 24(3, 32)	s	3	
3, 30(3, 41)	s	3	
3, 35(3, 42)	s	3	
3, 39(3, 46)	s	3	
3, 47(3, 52)	s	3	
2, 8-3, 8	m	3	
4, 20-4, 35	m	1	
5, 49(5, 54)	s (verbreitert)	1	
5, 63(5, 65)	s	1	
5, 86(5, 83)	s	1	

(vgl. Abb. 100)

193) Ich danke Herrn Dr. P. Moser von der Firma CIBA-GEIGY für die Aufnahme dieses Spektrums.

194) Fourier-Transform-NMR. Ich danke Herrn P. Balaram von der Harvard-Gruppe für die Aufnahme dieses Spektrums.

Die in Klammern angegebenen ppm-Werte sind korrigiert auf die Aufnahmebedingungen der andern Isomeren. Die Korrektur erfolgte anhand des früher auf dem Variangerät (HA-100) aufgenommenen NMR-Spektrum eines $\beta\alpha\alpha/\beta\alpha\beta$ -Isomerengemischs (vgl. S. 209). Für die Erstellung der grafischen Darstellungen (Abb. 111) wurden die korrigierten Werte verwendet.

MS¹⁵⁾

Direct Inlet, Goldfolienträger, T = 195°C. Der M⁺-Pik (1040) wird nicht beobachtet.

Fragmente > 10% bei m/e: 945(13), 931(11), 930(16), 929(27), 926(11), 925(13), 917(20), 916(47), 915(84), 914(24), 913(52), 911(13), 903(22), 902(35), 901(M⁺-HCN, -CN, -CH₂CON(CH₃)₂, 65), 900(16).

Weitere intensive Fragmente bei m/e: 885, 869, 855 (100), 841, 827, 811.

Fragmente m/e < 800 nicht tabelliert.

βαβ (nicht kristallin)

UV/VIS

Cary-14

(CH₃OH/0, 02% HCN) Extrema bei:

567 [0, 37/max], 543 [0, 23/min], 530 [0, 26/max], 494 [0, 15/sh], 443 [0, 08/min], 416 [0, 13/max], 401 [0, 11/min], 361 [1, 0/max], 345 [0, 50/sh], 328 [0, 22/min], 318 [0, 30/max], 310 [0, 24/min], 303 [0, 32/max], 296-287 [0, 27/min], 275 [0, 43/max], 258 [0, 29/min] nm (vgl. Abb. 75)

CD¹⁹³⁾

JASCO-20

(CH₃OH/0, 02% HCN) c = 4, 3 · 10⁻⁵M; Extrema bei¹⁹⁰⁾:

566(-9, 1), 527(-5, 3/sh), 490(-1, 6/sh), 470-446 [0], 418(+7, 2/sh), 392(+11, 7), 360 [0], 340(-8, 0), 324(-1, 4), 316(-4, 6), 307(-0, 3), 298(-3, 5), 283 [0], 271(+1, 7), 259 [0], 249(-5, 3) nm (vgl. Abb. 84)

IR

(CHCl₃) Banden u.a. bei: 2250^vw, 2125^w, 1735^{vs}, 1640^m, 1595^m, 1570^m, 1515^s cm⁻¹ (vgl. Abb. 89)

NMR¹⁹⁴⁾ C₆D₆)

XL-100

Ca. 5, 0 μMol in 0, 5 ml Lösungsmittel

δ ppm	Signalstruktur	Anzahl Protonen (theoretisch)	
0, 84-2, 7	m	23	
0, 84(0, 89)	s	3	
0, 90(0, 98)	s	3	
1, 09(1, 13)	s	3	Kein Integral aufgenommen
1, 18(1, 28)	s	3	
1, 30(1, 36)	s	3	Fremdsignal bei
1, 60(1, 62)	s	3	1,35 ppm (s, breit,
2, 02(2, 12)	s	3	vgl. Abb. 101)
2, 47(2, 54)	s	3	wahrscheinlich
3, 23(3, 30)	s	3	H ₂ O.
3, 32(3, 39)	s	3	
3, 34(3, 40)	s	3	
3, 36(3, 42)	s	3	
3, 39(3, 44)	s	3	
2, 7-3, 9	m	3	
4, 25-4, 35	m	1	
5, 45(5, 51)	s (verbreitert)	1	
5, 64(5, 65)	s	1	
5, 86(5, 83)	s	1	

(vgl. Abb. 101)

MS¹⁵⁾

Direct Inlet, Goldfolienträger, T = 190-195°C. Der M⁺-Pik (1040) wird nicht beobachtet. Fragmente u. a. bei m/e: 930(20), 929(25), 928(20), 917(12), 916(54), 915(100), 914(30), 913(50), 903(25), 902(55), 901(M⁺ -HCN, -CN, -CH₂CON(CH₃)₂, 100); Weitere intensive Fragmente bei m/e: 885, 869, 855, 841, 827. Fragmente m/e < 800 nicht tabelliert.

αβα (nicht kristallin)

UV/VIS

Cary-14

(CH₃OH/0, 02% HCN) Extrema bei:
561 [0, 44/max], 538 [0, 28/min], 525 [0, 31/max], 487 [0, 16/sh], 435 [0, 08/min], 409 [0, 14/max], 395 [0, 11/min], 359 [1, 0/max], 342 [0, 49/min], 325 [0, 21/min], 315 [0, 30/max], 308 [0, 26/min], 300 [0, 35/max], 289 [0, 28/sh], 283 [0, 27/min], 272 [0, 46/max], 256 [0, 30/min] nm (vgl. Abb. 76)

CD¹⁸⁹⁾

JASCO-20

(CH₃OH/0, 02% HCN). Extrema bei¹⁹⁰⁾:
563(-8, 7), 542(-3, 9), 528(-6, 1), 489 [0/sh], 454(+3, 7), 425(+1, 8), 402(+6, 5), 386(+8, 4), 373(+5, 9), 360(+14, 2), 339 [0], 334(-0, 9), 326 [0], 323(+0, 7), 320 [0], 314 (-2, 3), 311(-2, 1), 299(-12, 0), 284(-7, 6), 272(-16, 0), 259(-9, 6), 250(-15, 6) nm (vgl. Abb. 84)

IR (CHCl₃)

Banden u. a. bei: 2260^{VW}, 2125^W, 1735^{VS}, 1645^m, 1600^m, 1575^m, 1520^S cm⁻¹ (vgl. Abb. 90)

NMR¹⁹⁵⁾ (C₆D₆)
XL-100

δ ppm	Signal- struktur	Anzahl Protonen (theoretisch)	Anzahl Protonen (beobachtet)
0, 8-2, 8	m	23	} 47 ca. 64
0, 80	s	3	
0, 98	s	3	
1, 02	s	3	
1, 12	s	3	
1, 47	s	3	
1, 65	s	3	
2, 42	s	3	
2, 64	s	3	
3, 10	s	3	
3, 28	s	3	
3, 34	s	3	
3, 50	s	3	
3, 56	s	3	
2, 8-3, 8	m	3	} 19 ←→ 19
3, 84-3, 95	m	1	
5, 50	s (verbreitert)	1	
5, 64	s	1	
6, 08	s	1	
		3	3, 1

Fremdsignal bei 1, 36 ppm (s, breit); wahrscheinlich H₂O (vgl. Abb. 102)

195) Ich danke Herrn Prof. Dr. J. F. M. Oth für die Aufnahme dieses Spektrums.

MS⁷⁵⁾

Direct Inlet, T= 230°C. Der M⁺-Pik wird nicht beobachtet. Fragmente bei m/e: 917(8), 916(20), 915(30), 914(10), 913(20), 903(20), 902(48), 901(M⁺ -HCN, -CN, -CH₂CON (CH₃)₂, 100), 900(8)
Fragmente m/e < 900 nicht tabelliert. (Alle Fragmente zwischen m/e 900 und m/e 700 < 10)

αββ (nicht kristallin)

UV/VIS

Cary-14

(CH₃OH/0, 02% HCN) Extrema bei:
560 [0, 41/max], 537 [0, 27/min], 524 [0, 29/max], 487 [0, 17/sh], 435 [0, 08/min], 408 [0, 13/max], 396 [0, 11/min], 359 [1, 0/max], 342 [0, 50/sh], 326 [0, 23/min], 315 [0, 32/max], 309 [0, 28/min], 301 [0, 37/max], 289 [0, 32/sh], 283 [0, 31/min], 272 [0, 49/max], 256 [0, 32/min] nm (vgl. Abb. 77)

CD¹⁸⁹⁾

JASCO-20

(CH₃OH/0, 02% HCN) c = 4, 3 · 10⁻⁵M; Extrema bei¹⁹⁰):
563(-12, 3), 541(-8, 2), 528(-8, 6), 493(-2, 0), 485 [0], 454(+4, 9), 426 [0], 420(-1, 1), 414 [0], 403(+6, 2/sh), 386(+9, 8), 373(+5, 8), 360(+15, 4), 336 [0], 332(-0, 8), 328 [0], 318(+3, 1), 309(+2, 0/sh), 305 [0], 292(-5, 4), 283(-4, 7), 271(-11, 8), 254(-5, 2), 250(-5, 9) nm (vgl. Abb. 84)

IR (CHCl₃)

Banden u.a. bei: 2255^vw, 2125^w, 1735^{vs}, 1645^m, 1600^m, 1575^m, 1515^s cm⁻¹ (vgl. Abb. 91)

NMR¹⁹⁵⁾ (C₆D₆)

XL-100

Ca. 3, 6 μMol Substanz in 100 μl-Zelle.

δ ppm	Signalstruktur	Anzahl Protonen (theoretisch)	Anzahl Protonen (beobachtet)
0, 86-2, 8	m	23	} 47 ca. 57
0, 86	s	3	
0, 95	s	3	
1, 12	s	6	
1, 49	s	3	
1, 67	s	3	
2, 43	s	3	
2, 66	s	3	
3, 12	s	3	
3, 30	s	3	
3, 36	s	3	} 19 ← → 19
3, 41	s	3	
3, 57	s	3	} 3 3, 3
2, 8-3, 8	m	3	
3, 85-4, 02	m	1	
5, 46	s (verbreitert)	1	
5, 64	s	1	} 3
6, 07	s	1	

(vgl. Abb. 103)

MS⁷⁵⁾

Direct Inlet, T=234°C. Der M⁺-Pik (1040) wird nicht beobachtet.

Fragmente bei m/e: 931(17), 930(13), 929(19), 917(13), 916(26), 915(45), 914(13), 913(22), 903(22), 902(56), 901(M⁺ -HCN, -CN, -CH₂CON(CH₃)₂; 100)
Fragmente m/e < 900 nicht tabelliert.

ββα (nicht kristallin)

UV/VIS

Cary-14

(CH₃OH/0,02% HCN) Extrema bei:
567 [0,43/max], 543 [0,27/min], 530 [0,31/max],
491 [0,17/sh], 437 [0,09/min], 414 [0,14/max], 401
[0,12/min], 362 [1,0/max], 344 [0,51/sh], 328 [0,24/
min], 318 [0,32/max], 310 [0,27/min], 302 [0,36/max],
292 [0,31/sh], 286 [0,29/min], 273 [0,49/max], 258
[0,33/min] nm (vgl. Abb. 78)

CD¹⁸⁹⁾

JASCO-20

(CH₃OH/0,02% HCN) c = 4,3 · 10⁻⁵M; Extrema bei¹⁹⁰⁾:
570(-4,3), 548-530(-2,5/Plateau), 500 [0], 460(+2,1/sh),
407(+6,3/sh), 390(+8,9), 376(+5,5), 363(+11,7), 346 [0],
336(-3,0), 326(-1,7), 319(-3,2), 312(-1,7), 301(-4,2),
286(-7,2), 273(-16,4), 260(-11,4), 252(-17,1) nm
(vgl. Abb. 84)

IR (CHCl₃)

Banden u.a. bei: 2260^{VW}, 2125^W, 1735^{VS}, 1640^M(breit),
1595^m, 1570^m, 1515^S cm⁻¹ (vgl. Abb. 92)

NMR¹⁹⁵⁾ (C₆D₆)

XL-100

Ca. 3,3 μMol in 100 μl-Mikrozelle.

δ ppm	Signal- struktur	Anzahl Protonen (theoretisch)	Anzahl Protonen (beobachtet)
0,86-3,0	m	23	} 47 ca. 62
0,88	s	3	
0,99	s	3	
1,04	s	3	
1,27	s	3	
1,40	s	3	
1,62	s	3	
2,54	s	3	
2,70	s	3	
3,27	s	3	
3,32	s	3	} 19 ← → 19
3,35	s	3	
3,42	s	3	
3,52	s	3	
3,0-3,8	m	3	} 3 2,9
4,2-4,3	m	1	
5,53	s	1	
5,64	s	1	
5,80	s	1	

(vgl. Abb. 104)

MS⁷⁵⁾

Direct Inlet, T=232°C. Der M⁺-Pik wird nicht beobachtet.
 Fragmente bei m/e: 931(17), 930(17), 929(18), 917(18),
 916(56), 915(82), 914(24), 913(30), 903(21), 902(56),
 901(M⁺ -HCN, -CN, -CH₂CON(CH₃)₂; 100)
 Fragmente m/e < 900 nicht tabelliert.

$\beta\beta\beta$ (nicht kristallin)

UV/VIS

Cary-14

(CH₃OH/0, 02% HCN) Extrema bei:
 567 [0, 41/max], 543 [0, 27/min], 529 [0, 30/max], 491
 [0, 17/sh], 440 [0, 10/min], 413 [0, 15/max], 401 [0, 12/
 min], 361 [1, 0/max], 344 [0, 53/sh], 328 [0, 25/min],
 318 [0, 34/max], 310 [0, 29/min], 302 [0, 37/max], 291 [0,
 32/sh], 286 [0, 31/min], 274 [0, 50/max], 258 [0, 35/
 min] nm (vgl. Abb. 79)

CD¹⁸⁹⁾

JASCO-20

(CH₃OH/0, 02% HCN) c = 4, 3 · 10⁻⁵M; Extrema bei 190):
 565(-6, 6), 542(-4, 4), 527(-5, 2), 478 [0], 453(+1, 3), 435
 [0], 423(-1, 1), 415 [0], 403(+5, 2/sh), 385(+9, 3), 370
 (+4, 1), 359(+10, 3), 341(+2, 8/sh), 330(+0, 5), 318(+2, 1),
 313(+1, 6), 306(+1, 9), 300 [0], 289(-4, 4/sh), 269(-10, 5),
 252(-4, 9), 247(-5, 8) nm (vgl. Abb. 84)

IR (CHCl₃)

Banden u. a. bei: 2250^{VW}, 2125^W, 1735^{VS}, 1640^M(breit),
 1595^M, 1570^M, 1515^S cm⁻¹ (vgl. Abb. 93)

NMR¹⁹⁵⁾ (C₆D₆)

XL-100

Ca. 2, 2 μMol Substanz in 100 μl-Mikrozelle.

δ ppm	Signal- struktur	Anzahl Protonen (theoretisch)	Anzahl Protonen (beobachtet)
0, 94-2, 9	m	23	} 47 ca. 57
0, 94	s	6	
1, 09	s	3	
1, 26	s	3	
1, 32	s	3	
1, 66	s	3	
2, 56	s	3	
2, 72	s	3	
2, 9-3, 7	m	3	
3, 27	s	3	
3, 33	s	3	} 19 ← → 19
3, 35	s	3	
3, 38	s	3	
3, 42	s	3	
4, 2-4, 4	m	1	
5, 49	s	1	} 3 2, 4
5, 64	s	1	
5, 80	s	1	

(vgl. Abb. 105)

MS⁷⁵⁾

Direct Inlet, T= 232°C. Der M⁺-Pik (1040) wird nicht beobachtet.

Fragmente bei m/e: 931(8), 930(9), 929(13), 917(10), 916(28), 915(45), 914(16), 913(29), 903(19), 902(53), 901(M⁺-HCN, -CN, -CH₂CON(CH₃)₂; 100)
 Fragmente m/e < 900 nicht tabelliert.

b) Isomeren mit unnatürlicher Helix

u4 (nicht kristallin)

UV/VIS

Cary-14

(CH₃OH/0, 02% HCN) Extrema bei:
 564 [0, 37/max], 542 [0, 25/min], 527 [0, 28/max],
 490 [0, 17/sh], 438 [0, 08/min], 410 [0, 14/max], 398
 [0, 12/min], 360 [1, 0/max], 343 [0, 51/sh], 327 [0, 23/
 min], 315 [0, 30/max], 309 [0, 26/min], 301 [0, 33/
 max], 291 [0, 29/sh], 286 [0, 28/max], 274 [0, 45/min],
 257 [0, 28/min], nm (vgl. Abb. 80)

CD¹⁸⁹⁾

JASCO-20

(CH₃OH/0, 02% HCN) c = 2, 9 · 10⁻⁵M; Extrema bei¹⁹⁶⁾:
 565(+15, 4), 541(+10, 3), 529(+10, 7), 492(+5, 9/sh), 454
 [0], 400(-13, 1), 370(-8, 4), 365(-8, 8), 354 [0], 339
 (+8, 2), 322-311(+1, 2), 299(+7, 8), 281(+2, 9), 272(+5, 5),
 260(+4, 4), 249(+9, 1) nm (vgl. Abb. 85)

IR (CHCl₃)

Banden u.a. bei: 2250^{VW}, 2125^W, 1735^{VS}, 1640^m,
 1595^m, 1570^m, 1515^S cm⁻¹ (vgl. Abb. 94)

NMR¹⁹¹⁾ (C₆D₆)

HA-100

Ca. 4, 5 µMol Substanz in 100 µl-Mikrozelle.

δ ppm	Signal- struktur	Anzahl Protonen (theoretisch)	Anzahl Protonen (beobachtet)	
0, 9-2, 8	m	23	} 47 ca. 56	
1, 02	s	6		
1, 10	s	3		
1, 18	s	3		
1, 30	s	3		
1, 57	s	3		
2, 06	s	3		
2, 54	s	3		
3, 0-3, 8	m	3		
3, 37	s	3		
3, 41	s	6	} 18 ← → 18	
3, 42	s	3		
3, 46	s	3		
4, 5-4, 64	m	1	} 1 0, 9	
5, 50	s	1		
5, 65	s	1		} 3 2, 6
5, 80	s	1		

(vgl. Abb. 106)

196) [Δε] -Werte berechnet auf der Basis des ε (562/MeOH/HCN) = 10 000.

u5 (nicht kristallin)

UV/VIS

Cary-14

(CH₃OH/0,02% HCN) Extrema bei:
 564 [0,34/max], 538 [0,25/min], 529 [0,25/max], 487
 [0,17/sh], 443 [0,10/min], 410 [0,14/max], 398 [0,13/
 min], 359 [1,0/max], 343 [0,52/sh], 327 [0,26/min],
 316 [0,32/max], 309 [0,28/min], 301 [0,34/max], 294-
 287 [0,31/min], 274 [0,46/max], 258 [0,30/min] nm
 (vgl. Abb. 81)

CD¹⁸⁹⁾

JASCO-20

(CH₃OH/0,02% HCN) c = 4,75 · 10⁻⁵M; Extrema bei¹⁹⁶⁾:
 565(+17,5), 543(+12,1/sh), 534(+12,2), 494(+7,6/sh),
 458[0], 407(-14,2/sh), 390(ca. -16), 371(-9,3), 364
 (-10,6), 354[0], 340(+7,1), 323[0], 315(-3,3), 303
 (-2,0/sh), 296[0], 293(+0,3), 291[0], 280(-2,6), 270
 (-1,9), 248(-4,0) nm (vgl. Abb. 85)

IR (CHCl₃)

Banden u.a. bei: 2245^{VW}, 2120^W, 1735^{VS}, 1640^m,
 1595^m, 1570^m 1515^S cm⁻¹ (vgl. Abb. 95)

NMR¹⁹¹⁾ (C₆D₆)

HA-100

Ca. 4,5 μMol Substanz in 100 μl-Mikrozelle

δ ppm	Signal- struktur	Anzahl Protonen (theoretisch)	Anzahl Protonen (beobachtet)
0,7-3,0	m	23	} 47 ca. 57
1,02	s	6	
1,10	s	3	
1,20	s	3	
1,36	s	3	
1,56	s	3	
2,10	s	3	
2,56	s	3	
3,05-3,75	m	3	
3,38	s	3	
3,41	s	3	} 18 ← → 18
3,43	s	3	
3,44	s	3	
3,46	s	3	
4,54-4,68	m	1	1
5,49	s (verbreitert)	1	1,0
5,67	s	1	} 3 3,3
5,83	s	1	

(vgl. Abb. 107)

u7 (kristallin)

UV/VIS

Cary-14

(712 γ gelöst in 20 ml $\text{CH}_3\text{OH}/0,02\% \text{HCN}$) Extrema bei: 562(10 000/max), 537(6 700/min), 526(7 000/max), 487(4 400/sh), 439(2 300/min), 410(3 500/max), 398(3 000/min), 358(27 700/max), 342(13 200/sh), 326(6 000/min), 315(7 900/max), 309(6 700/min), 301(8 300/max), 286(6 400/min), 273(10 500/max), 257(6 300/min) nm (vgl. Abb. 82)

CD¹⁸⁹⁾

JASCO-20

($\text{CH}_3\text{OH}/0,02\% \text{HCN}$) $c = 2,8 \cdot 10^{-5} \text{M}$; Extrema bei¹⁹⁶⁾: 562(+22, 7), 538(+14, 7), 527(+15, 0), 492(+7, 8), 456[0], 392(-16, 7), 373(-15, 0), 361(-17, 0), 349[0], 337(+6, 3), 324[0], 320(-1, 1), 315[0], 310(+1, 2/sh), 298(+7, 8), 279(+1, 5), 267(+3, 2/sh), 248(+11, 7) nm (vgl. Abb. 85)

IR (CHCl_3)

Banden u.a. bei: 2255^{vW}, 2130^w, 1735^{vs}, 1640^m, 1595^m, 1575^m, 1520^s cm^{-1} (vgl. Abb. 96)

NMR¹⁹¹⁾ (C_6D_6)

HA-100

12 mg in 100 μl -Mikrozelle

δ ppm	Signal- struktur	Anzahl Protonen (theoretisch)	Anzahl Protonen (beobachtet)	
0,8-2,75	m	23	} 47 ca. 51	
0,98	s	3		
1,04	s	3		
1,10	s	3		
1,32	s	6		
1,50	s	3		
2,30	s	3		
2,61	s	3		
2,75-3,77	m	3		
3,39	s	3		} 18 \longleftrightarrow 18
3,43	s	6		
3,44	s	3		
3,50	s	3		
4,40-4,54	m	1	1	1, 3
5,49	s (verbreitert)	1	} 3	3, 5
5,66	s	1		
5,74	s	1		

(vgl. Abb. 108)¹⁹²⁾

MS⁷⁵⁾

Direct Inlet. Der M^+ -Pik (1040) wird nicht beobachtet. Fragmente bei m/e : 1003(2), 1002(1), 1001(3), 988(2), 987($\text{M}^+ - \text{HCN}$, $-\text{CN}$; 3), 931(3), 930(3), 929(8), 916(21), 915(40), 914(13), 913(25), 903(18), 902(62), 901($\text{M}^+ - \text{HCN}$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$; 100), 900(8). Fragmente $m/e < 900$ nicht tabelliert.

u₈ (kristallin)

UV/VIS

Cary-14

(683 μ gelöst in 20 ml CH₃OH/0,02% HCN) Extrema bei: 562(9 200/max), 524(6 200/sh), 488(4 600/sh), 444(2 800/min), 411(3 700/max), 397(3 300/min), 388(3 700/sh), 358(27 800/max), 342(14 000/sh), 326(6 800/min), 315(8 400/max), 308(7 900/min), 301(8 400/max), 293-285(7 000/min), 274(9 800/max), 259(7 000/min) nm (vgl. Abb. 83)

CD¹⁸⁹⁾

JASCO-20

(CH₃OH/0,02% HCN) c = 5,1 · 10⁻⁵M; Extrema bei¹⁹⁷⁾: 563(-23,0), 525(+15,5/sh), 491(+10,0/sh), 453[0], 432(-5,6/sh), 389(-15,0), 373(-11,7), 360(-15,7), 348[0], 338(+4,5), 325[0], 315(-4,4), 302(-2,5/sh), 293(-0,3), 277(-4,0), 253(-1,8/sh), 242[0] nm (vgl. Abb. 85)

IR (CHCl₃)

Banden u.a. bei: 2250^{vW}, 2130^w, 1735^{vs}, 1640^m, 1595^m, 1570^m, 1515^s cm⁻¹ (vgl. Abb. 97)

NMR¹⁹¹⁾ (C₆D₆)

HA-100

11,5 mg in 100 μ l-Mikrozelle

δ ppm	Signal- struktur	Anzahl Protonen (theoretisch)	Anzahl Protonen (beobachtet)
0,8-2,7	m	23	} 47 ca. 61
0,99	s	3	
1,03	s	3	
1,15	s	3	
1,38	s	6	
1,44	s	3	
2,35	s	3	
2,66	s	3	
2,7-3,85	m	3	
3,38	s	3	
3,41	s	3	
3,43	s	3	
3,46	s	3	
3,51	s	3	
4,45-4,62	m	1	} 18 ← 18
5,48	s (verbreitert)	1	
5,68	s	1	
5,78	s	1	
		1	1,0
		3	3,0

(vgl. Abb. 109¹⁹²⁾)

MS⁷⁵⁾

Direct Inlet. Der M⁺-Pik (1040) wird nicht beobachtet. Fragmente bei m/e: 1003(2), 1002(1), 1001(3), 988(2), 987(M⁺-HCN, -CN; 3), 931(3), 930(3), 929(8), 916(21), 915(40), 914(13), 913(25), 903(18), 902(62), 901(M⁺-HCN, -CN, -CH₂CON(CH₃)₂; 100), 900(8). Fragmente m/e < 900 nicht tabelliert.

197) [$\Delta\epsilon$]-Werte berechnet auf der Basis des ϵ (562/MeOH/HCN) = 9 200.

Spektroskopische Daten der Amid-nitril-kobaltcorrine aus den LLC-Fractionen 6 und 7a (vgl. S. 212)

u₆ (ev. nicht isomerenrein)

UV/VIS

Cary-14

(CH₃OH/0,02% HCN) Extrema bei:
568 [0,34/max], 443-432 [0,22/Plateau], 504 [0,13/min],
489 [0,16/max], 446 [0,10/min], 416 [0,14/max], 399
[0,12/min], 359 [1,00/max], 341 [0,49/sh], 327 [0,27/
min], 317 [0,33/max], 309 [0,28/min], 302 [0,35/max],
294-286 [0,31/min], 273 [0,45/max], 261 [0,33/min] nm

CD¹²⁰⁾

(CH₃OH/0,02% HCN; c = 8,5 · 10⁻⁵ Mol/l) Extrema bei¹⁹⁶⁾:
568(+16,0), 525(+8,1/sh), 505(+4,8), 478(+6,0), 447 [0],
418(-15,9), 408(-14,7), 396(-15,9), 381(-14,3/sh), 363
[0], 343(+16,7), 321(+4,6), 313(+5,7), 308(+3,2), 301
(+5,7), 290 [0], 273(-7,5), 261(-3,6/sh), 255 [0] nm
(vgl. Abb. 85)

IR (CHCl₃)

PE-257

Banden u.a. bei: 2245^vw, 2120^w, 1730^vs, 1645/1635^m,
1595^m, 1570^m, 1515^s cm⁻¹ (Ausserdem schwache Ban-
de bei 1320 cm⁻¹: charakteristisch für Isomeren mit un-
nat. Helix)

u_{7a} (wahrscheinlich nicht isomerenrein)

UV/VIS

Cary-14

(CH₃OH/0,02% HCN) Extrema bei:
565 [0,35/max], 540-529 [0,23/Plateau], 502 [0,15/min],
488 [0,17/max], 444 [0,10/min], 412 [0,14/max], 397
[0,11/min], 357 [1,0/max], 339 [0,49/sh], 326 [0,27/
min], 315 [0,33/max], 308 [0,29/min], 301 [0,35/max],
293-284 [0,31/min], 273 [0,45/max], 259 [0,33/min] nm

CD¹²⁰⁾

Cary-60

(CH₃OH/0,02% HCN; c = 8,5 · 10⁻⁵ Mol/l). Extrema bei¹⁹⁶⁾:
563(+20,9), 523(+10,8/sh), 501(+6,4), 480(+7,2), 447 [0],
417(-14,0), 407(-13,2), 394(-15,0), 384(-13,6), 378(-14,0),
357 [0], 340(+11,4), 320(+1,9), 313(+3,5), 308(+1,8),
299(+5,1), 288 [0], 273(-7,2), 258(-2,5/sh), 253 [0],
(vgl. Abb. 85)

IR (CHCl₃)

PE-257

Banden u.a. bei: 2250^vw, 2120^w, 1730^vs, 1645^m(breit),
1595^m, 1570^m, 1515^s cm⁻¹ (Ausserdem schwache Ban-
de bei 1320 cm⁻¹: charakteristisch für Isomeren mit
unnatürlicher Helix)

UV/VIS - SPEKTREN

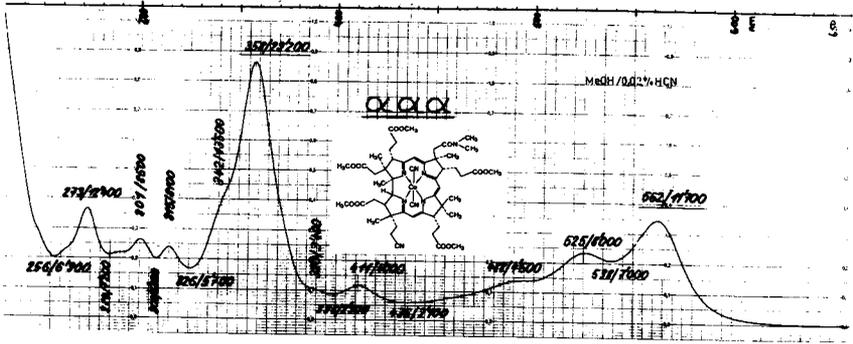


Abb. 72

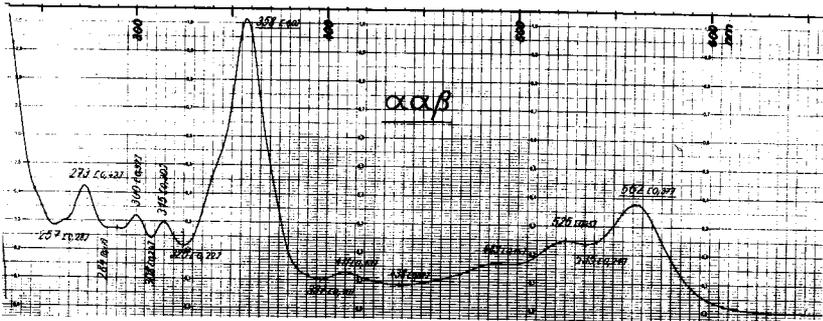


Abb. 73

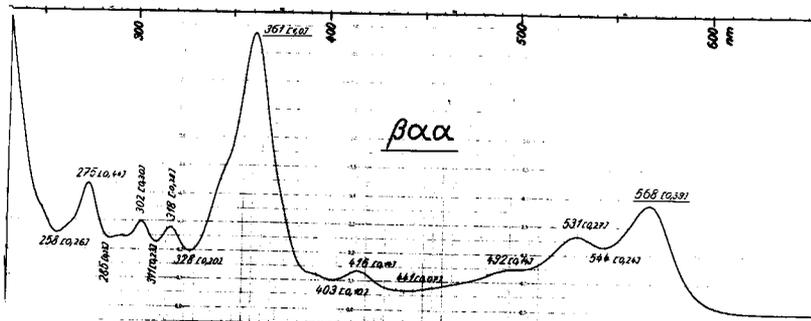


Abb. 74

UV/VIS - SPEKTREN

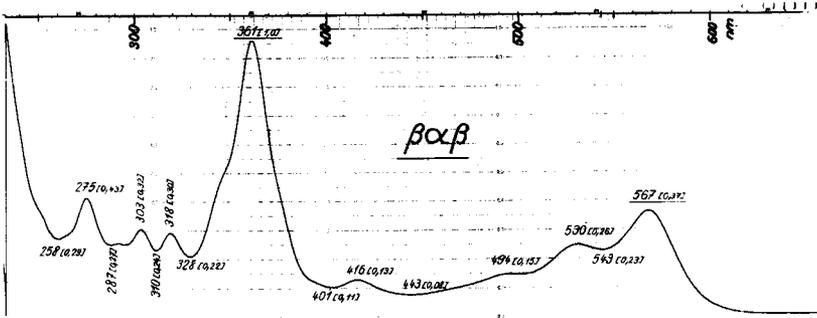


Abb. 75

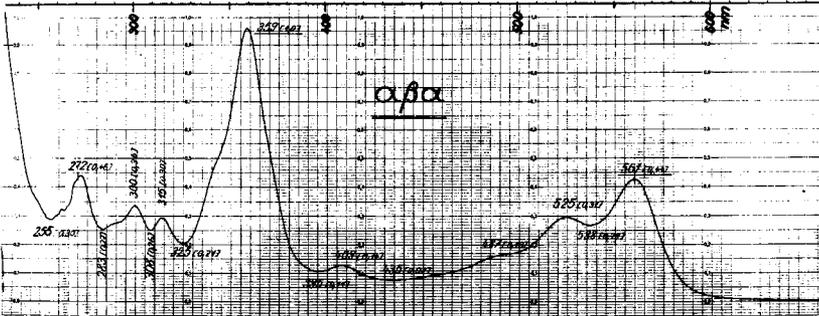


Abb. 76

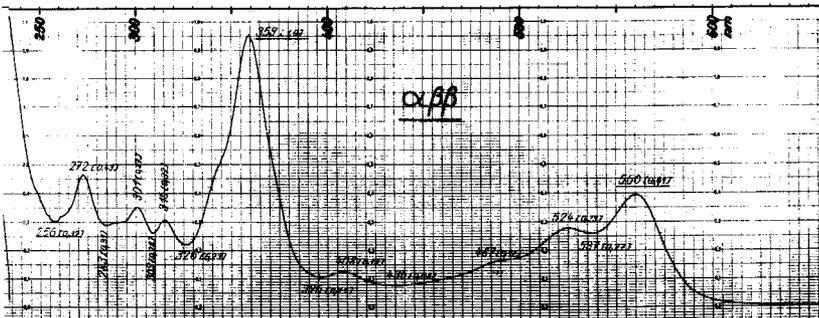


Abb. 77

UV/VIS - SPEKTREN

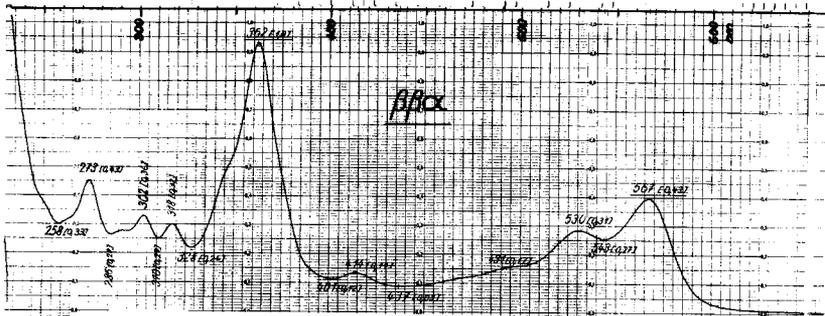


Abb. 78

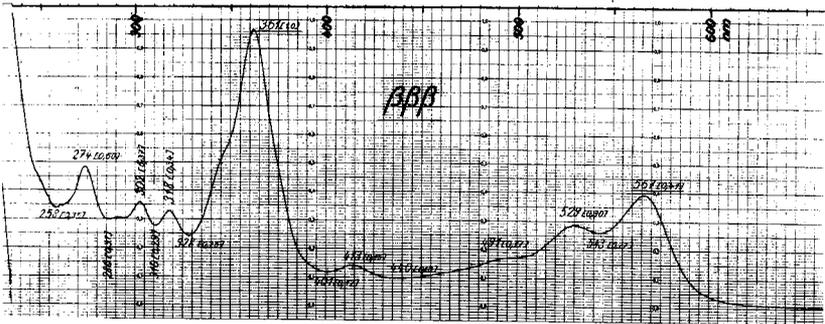


Abb. 79

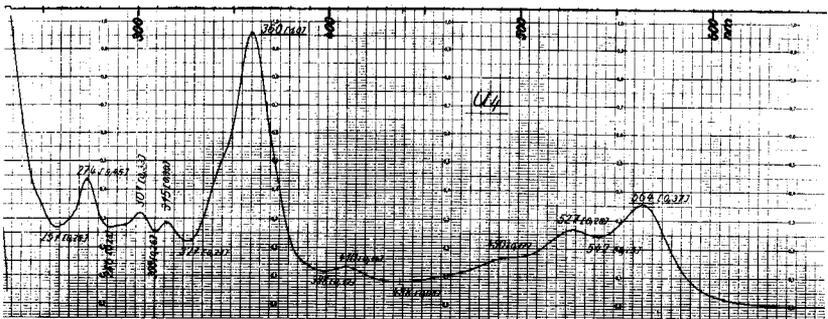


Abb. 80

UV/VIS - SPEKTREN

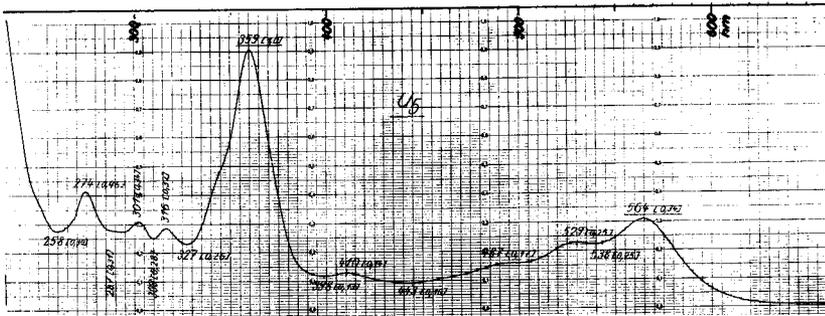


Abb. 81

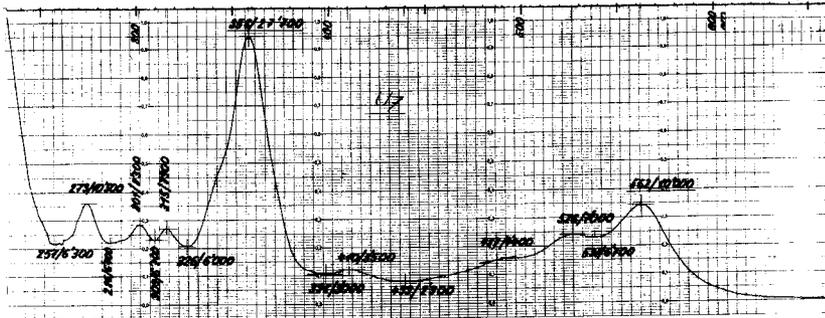


Abb. 82

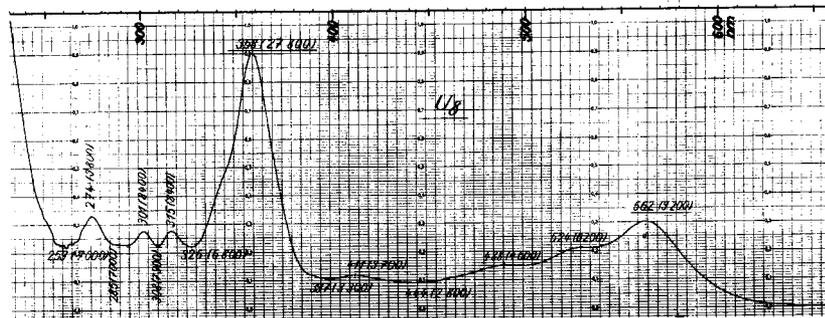


Abb. 83

CD

(in $\text{CH}_3\text{OH}/0,02\% \text{HCN}$)

ISOMEREN MIT NATUERLICHER HELIX

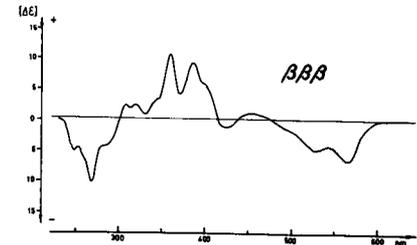
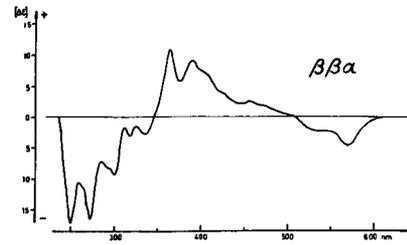
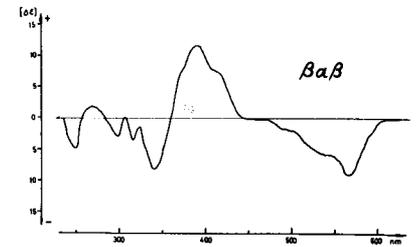
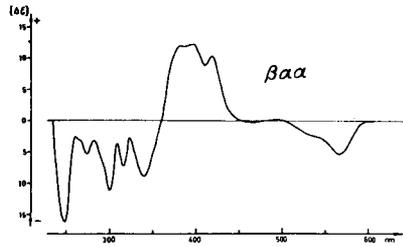
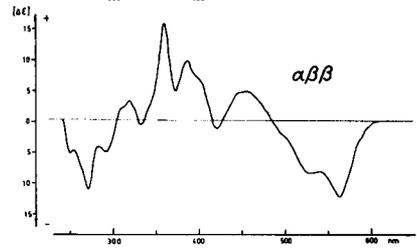
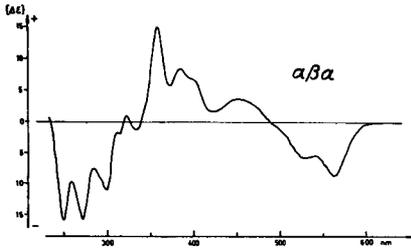
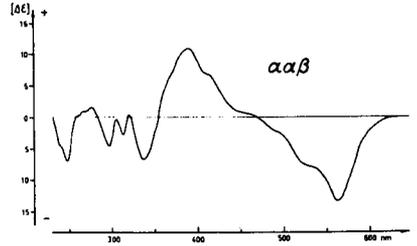
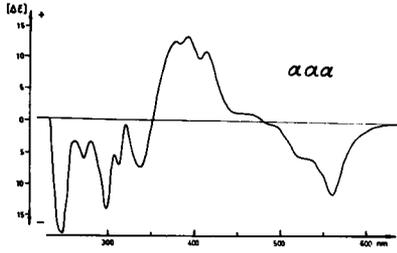


Abb. 84

CD

(in $\text{CH}_3\text{OH}/0,02\% \text{HCN}$)

ISOMEREN MIT UNNATUERLICHER HELIX

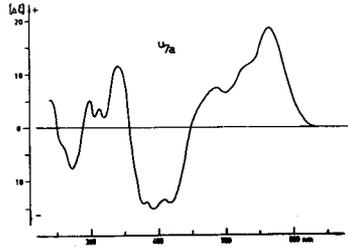
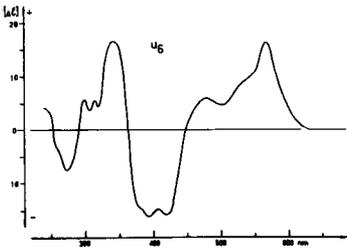
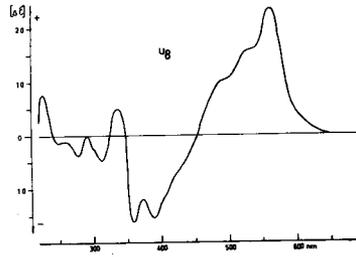
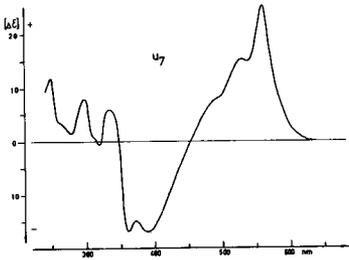
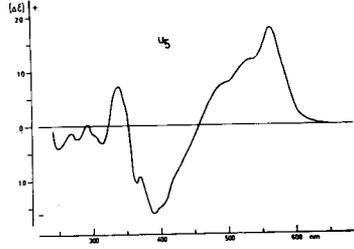
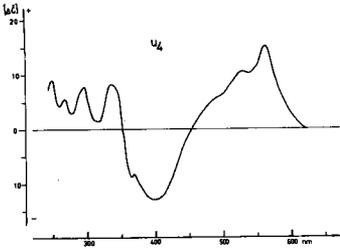


Abb. 85

IR - SPEKTREN

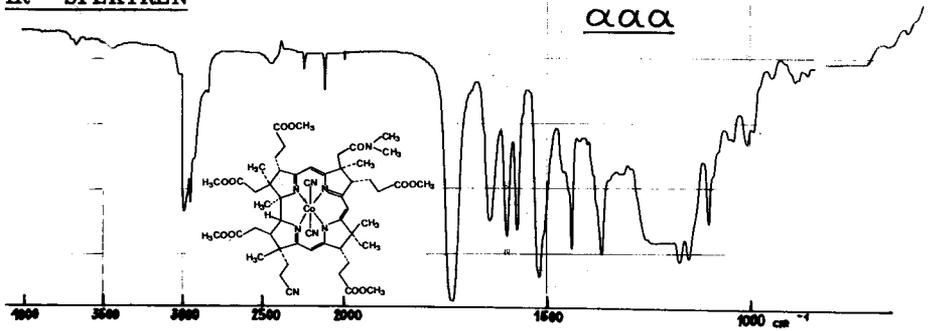


Abb. 86

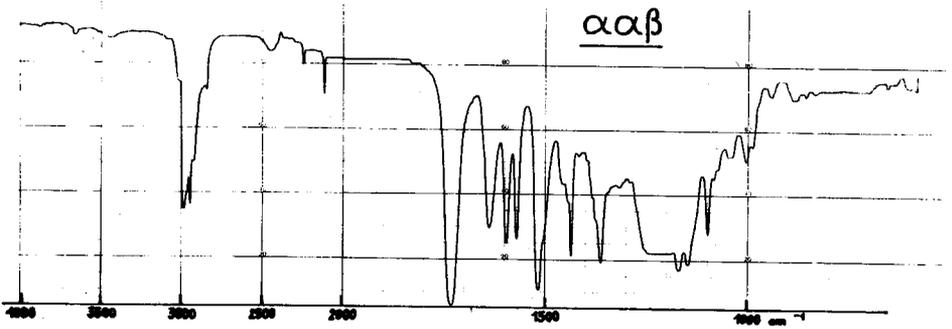


Abb. 87

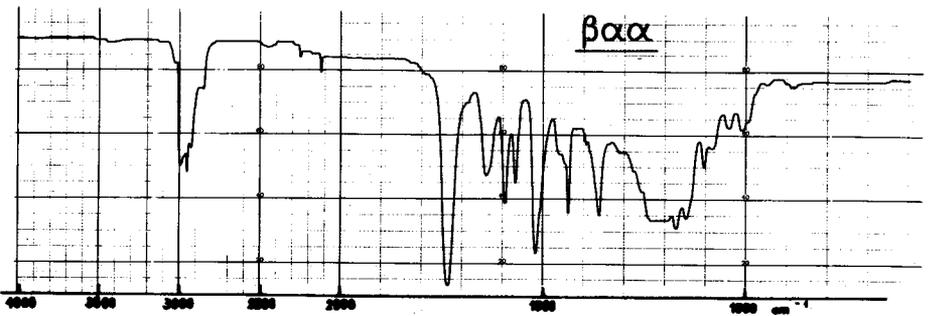


Abb. 88

IR - SPEKTREN

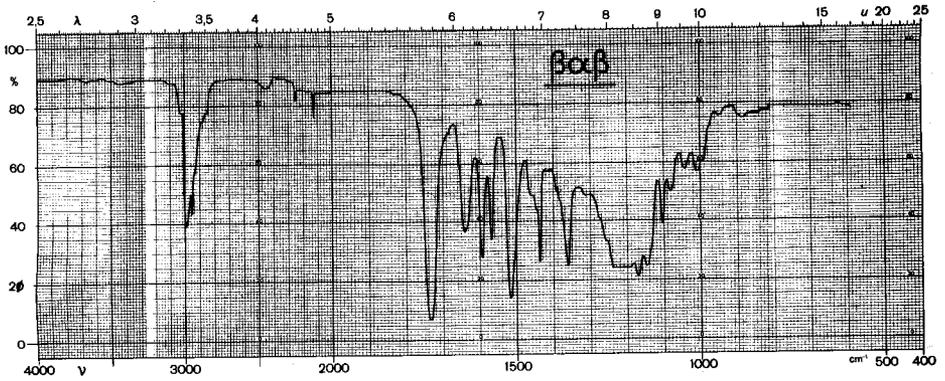


Abb. 89

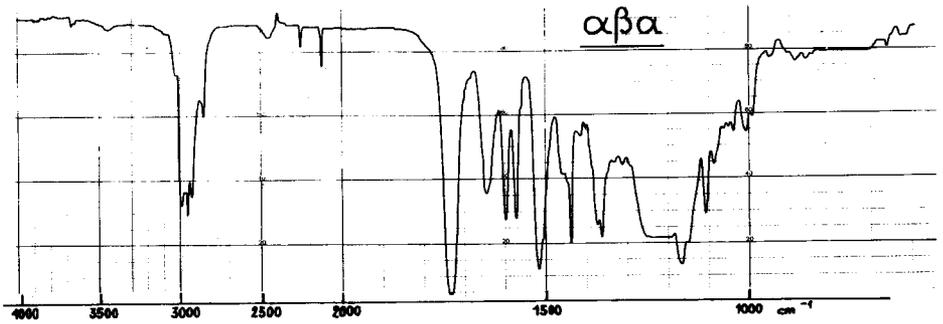


Abb. 90

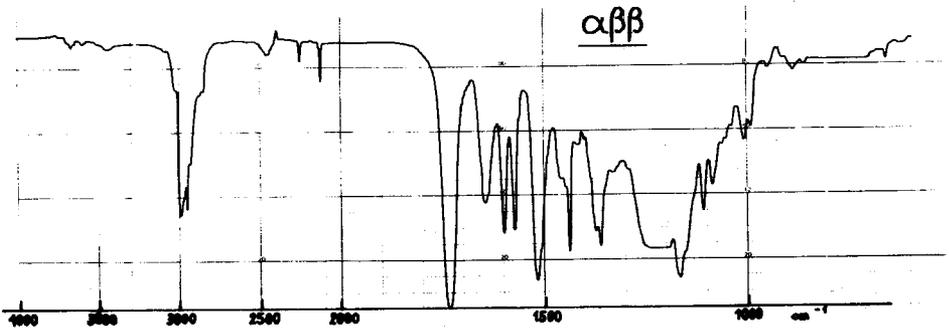


Abb. 91

IR - SPEKTREN

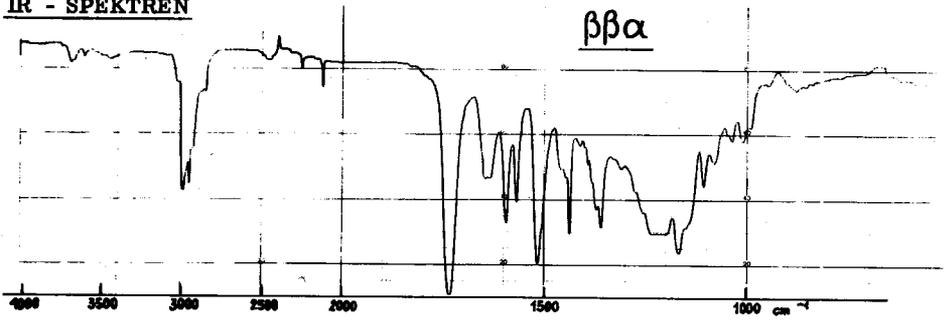


Abb. 92

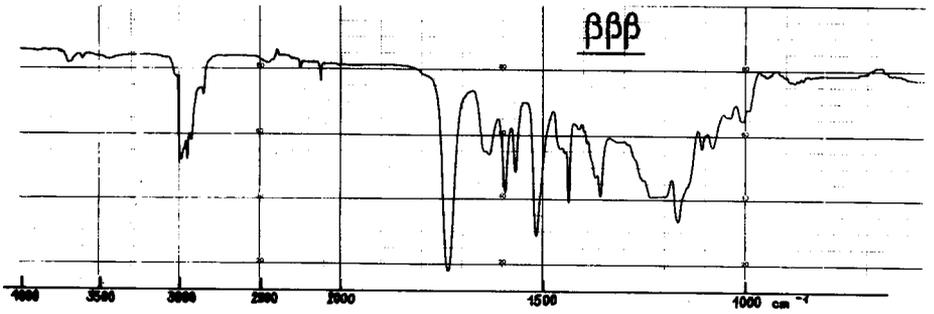


Abb. 93

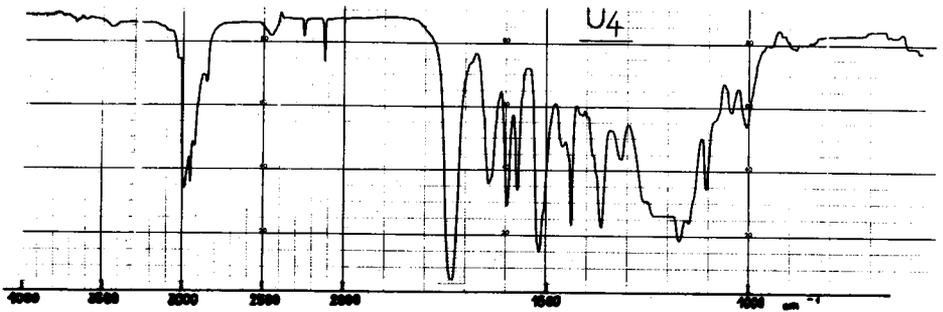


Abb. 94

IR - SPEKTREN

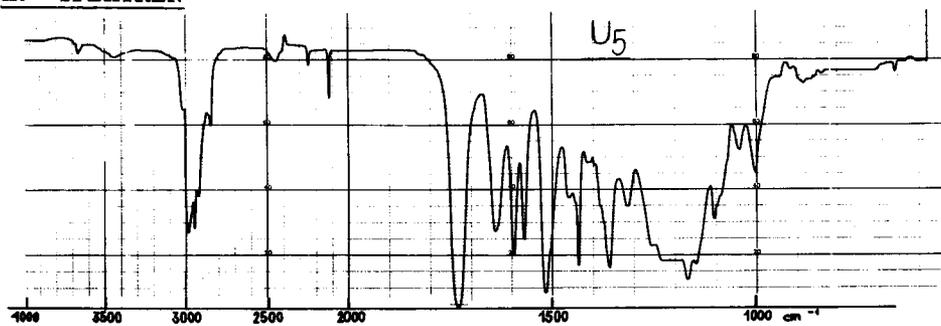


Abb. 95

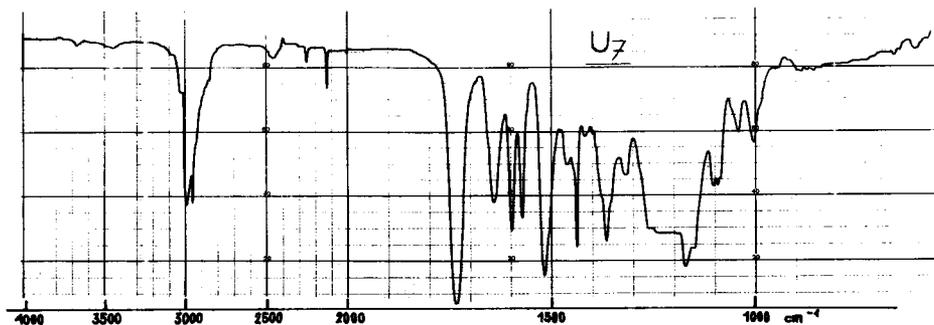


Abb. 96

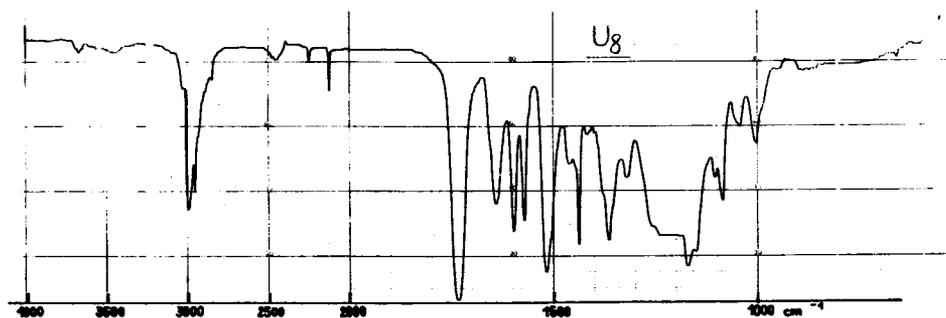


Abb. 97

NMR - SPEKTREN

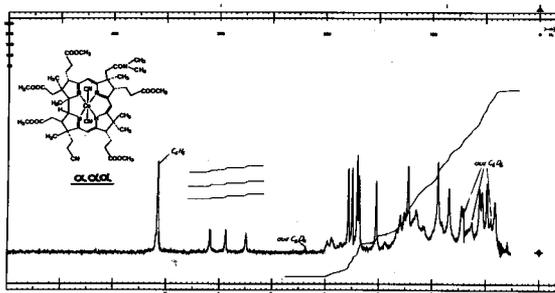


Abb. 98

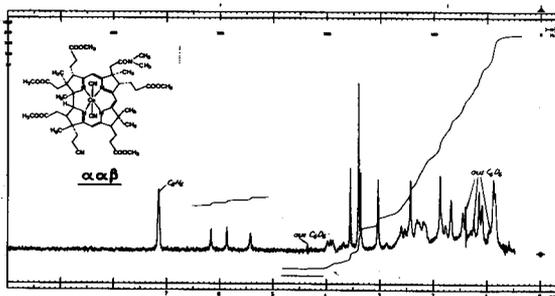


Abb. 99

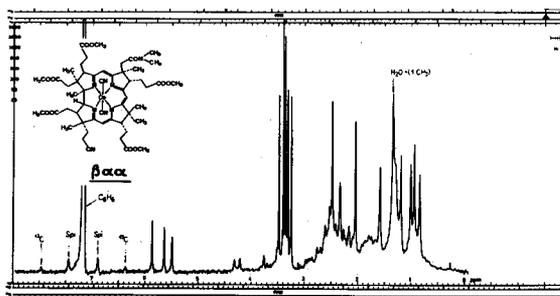


Abb. 100

NMR - SPEKTREN

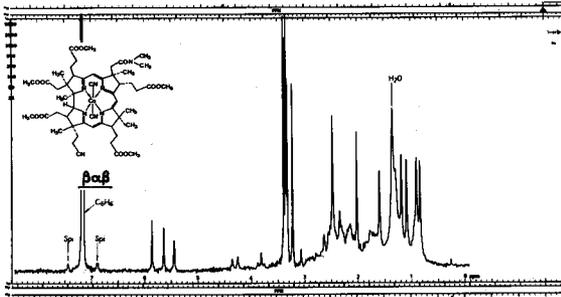


Abb. 101

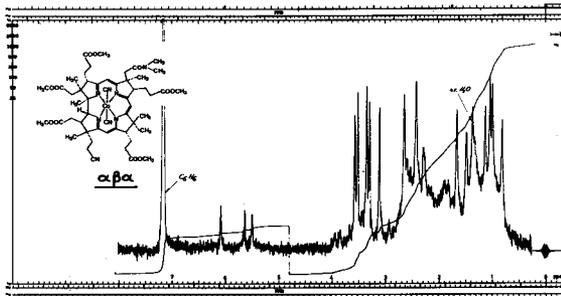


Abb. 102

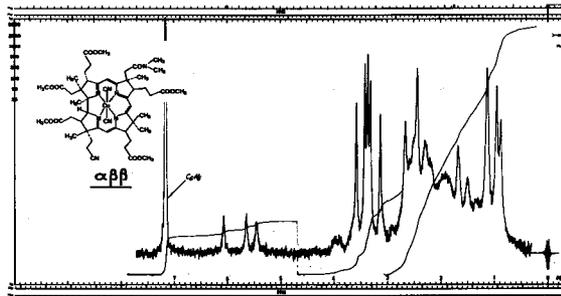


Abb. 103

NMR - SPEKTREN

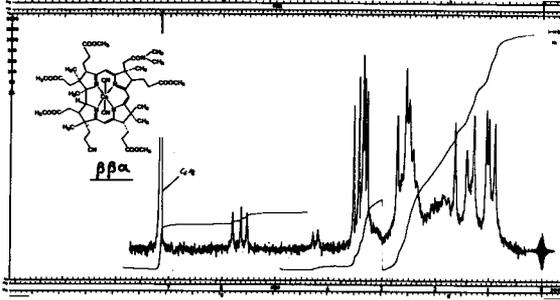


Abb. 104

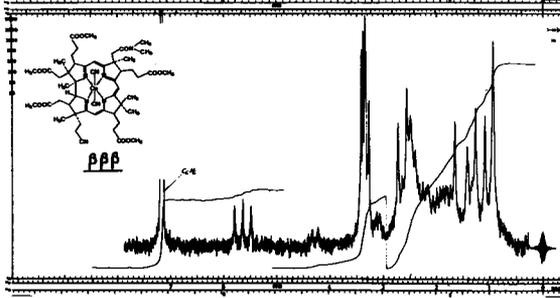


Abb. 105

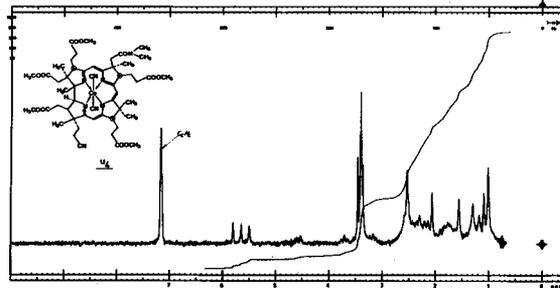


Abb. 106

NMR - SPEKTREN

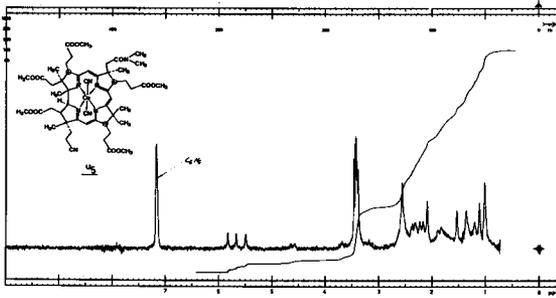


Abb. 107

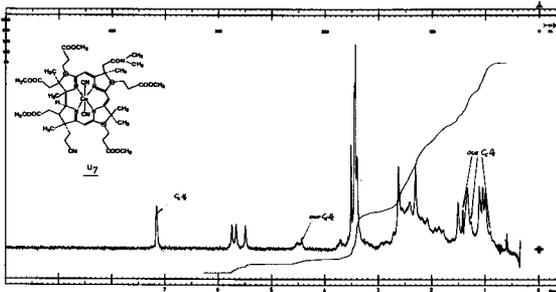


Abb. 108

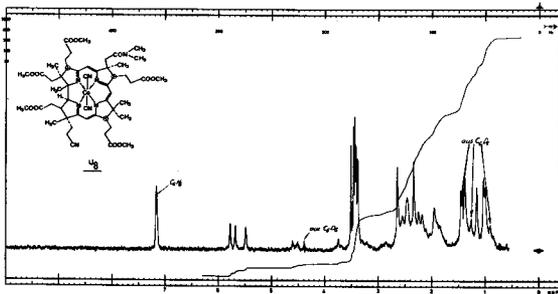


Abb. 109

MS

OL OL OL

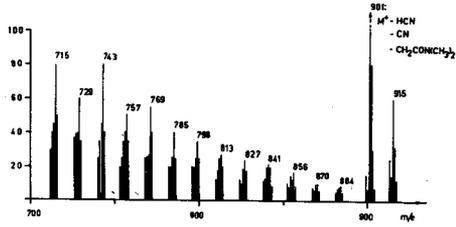
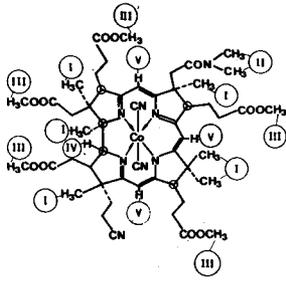


Abb. 110



NMR - SPEKTREN

**Positionsvergleich der einzelnen
Amid-nitril-kobaltcorrin-
Diastereomeren (47)**

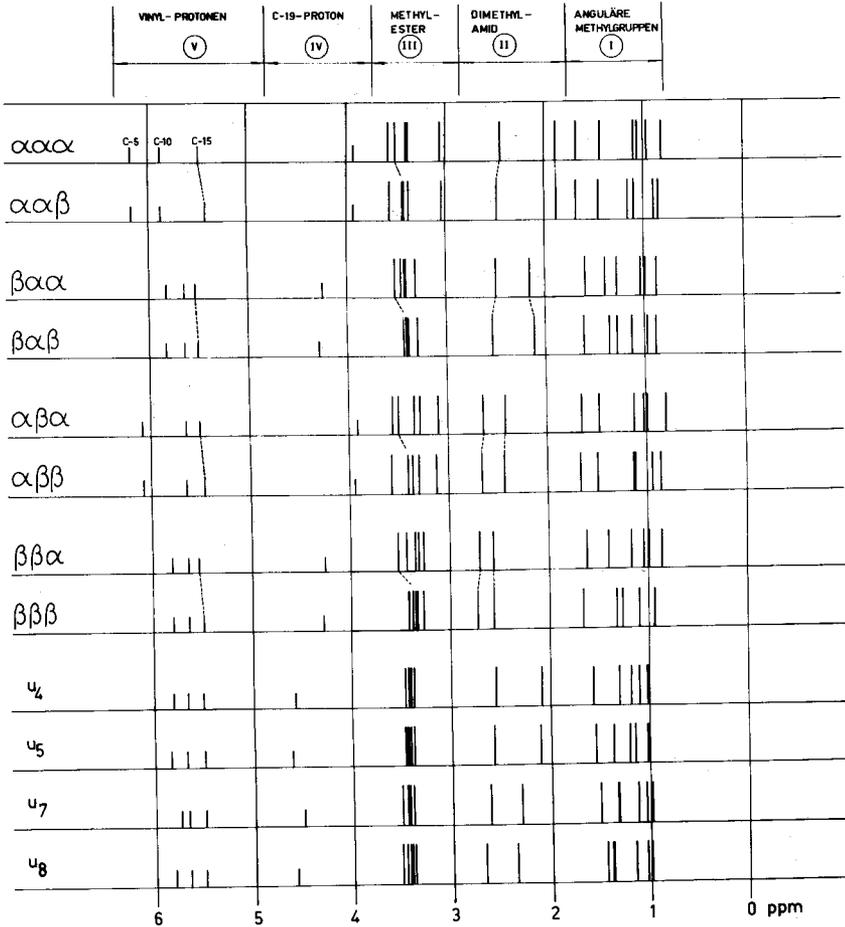


Abb. 111

NMR - VERGLEICH

(Ring-B-Epimerie)

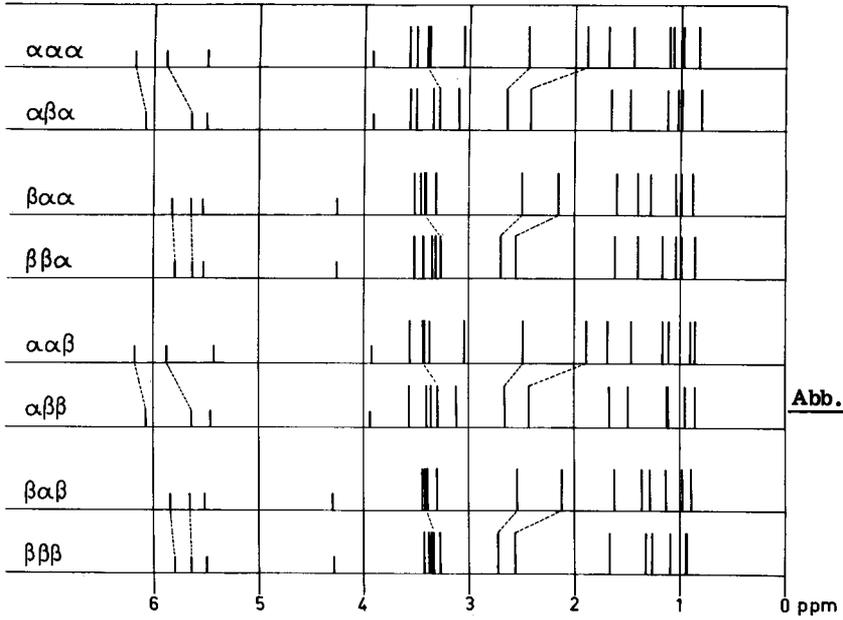


Abb. 112

(Ring-A-Epimerie)

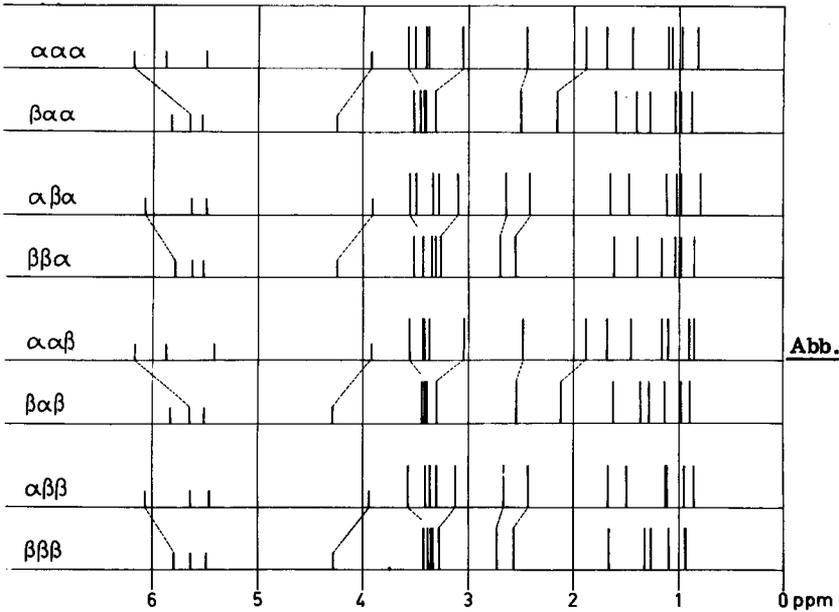


Abb. 113

DIFFERENZ-CD-SPEKTREN

Ring A

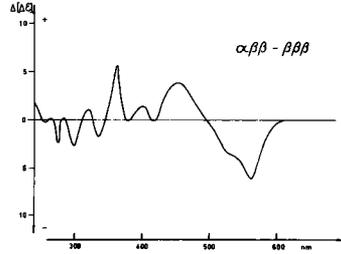
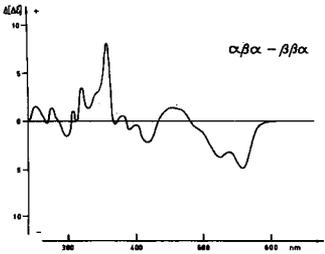
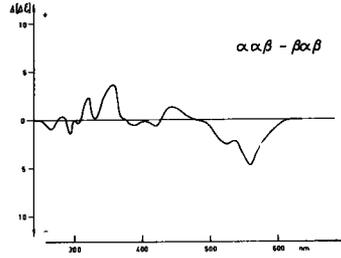
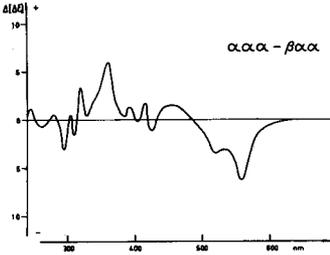


Abb. 114

Ring B

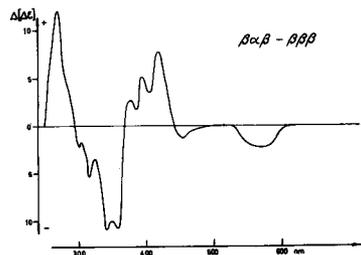
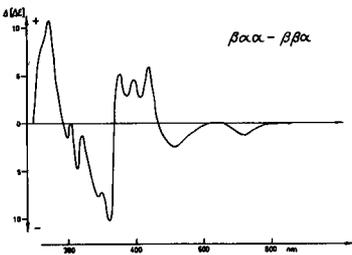
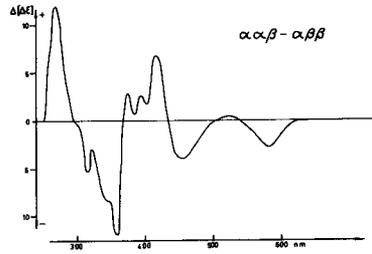
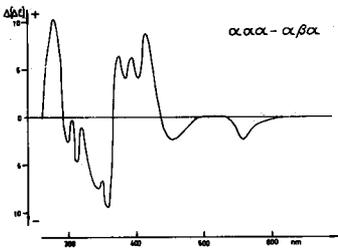


Abb. 115

DIFFERENZ-CD-SPEKTREN

Ring C

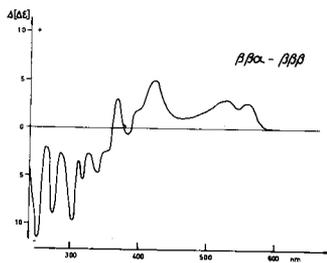
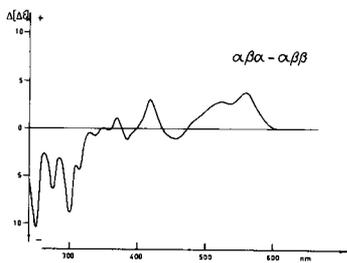
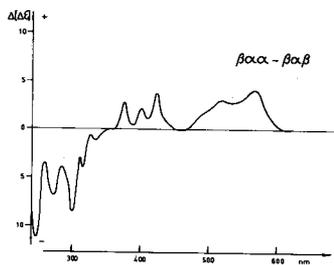
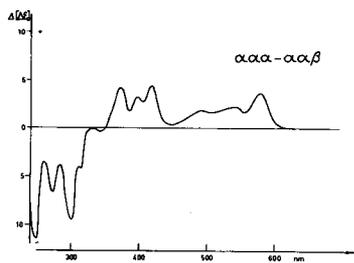


Abb. 116

2.2.8.3. Diskussion der spektroskopischen Daten und Konfigurationszuordnung der Isomeren

I. Allgemeines; Resultate der Lactonisierungsreaktion

Für die Zuordnung der 12 spektroskopisch charakterisierten Isomeren des Amid-nitril-kobaltcorrins konnten in erster Linie die NMR- und die CD-Spektren herangezogen werden. Letztere lieferten vor allem ein eindeutiges Kriterium für die Zuordnung des Chiralitätssinns der Ligandhelix.

Die Zuordnung der Konfigurationsisomeren mit natürlicher Helix geht aus vom $\alpha\alpha\alpha$ -Isomeren. Dieses wurde unter nichtisomerisierenden Bedingungen in kristallinen 5,15-Bis-nor-cobester 52 überführt und anschliessend mit authentischem Material (aus Vitamin B₁₂ gewonnen) identifiziert (vgl. S. 267). Unter der Annahme, dass bei der Herstellung von authentischem 5,15-Bis-nor-cobester 52 ebenfalls keine Isomerisierung stattfindet¹⁹⁸, kann somit die $\alpha\alpha\alpha$ -Konfiguration des überführten Isomeren als gesichert betrachtet werden.

Mit dieser Identifikation und mit Hilfe von NMR-Daten (vgl. unten) konnte erstmals eine Zuordnung der Isomeren vorgenommen werden. Die später von W. Schilling¹⁹⁹ mit den einzelnen Isomeren durchgeführte Lactonisierungsreaktion, bestätigte die erste tentative Zuordnung vollumfänglich. Die Resultate dieser Lactonbildung am Ring B, bei welcher die Propionsäureseitenkette an C-8 in α -Konfiguration fixiert wird, seien hier kurz zusammengefasst (vgl. Abb. 117).

Durch die Fixierung der α -Konfiguration am Ring B wird die Zahl der möglichen Stereoisomeren mit natürlicher Helix auf 4 reduziert. Es konnte gezeigt werden, dass während der Lactonisierung keine Epimerisierung an den beiden andern konfigurationell labilen Zentren (C-3 und C-13) eintritt¹⁹⁹. Somit führen Isomeren die sich nur in der Konfiguration am Ring B unterscheiden zu einem Lacton mit identischer Konfiguration. Dies ermöglicht bei bekanntem $\alpha\alpha\alpha$ sofort die Zuordnung des $\alpha\beta\alpha$ -Isomeren. Ausserdem können alle C-8-Epimerenpaare erkannt werden.

198) Diese Annahme scheint gerechtfertigt da a): bei der Herstellung von 5,15-Bis-nor-cobester aus Vitamin B₁₂ nie andere Isomeren beobachtet wurden (vgl. H. Maag [28]) und b): bei der Herstellung von Cobester (vgl. 163) aus Vitamin B₁₂ durch Röntgenstrukturanalyse nachgewiesen wurde, dass die Seitenkettenkonfigurationen während der Methanolyse (praktisch dieselben Reaktionsbedingungen wie im Fall a): MeOH/H₂SO₄/60°C) nicht verändert werden (vgl. L. Werthemann [40, 61]).

199) W. Schilling, Diss. ETH noch nicht erschienen.

Lactonisierung am Ring B (vgl. 199)

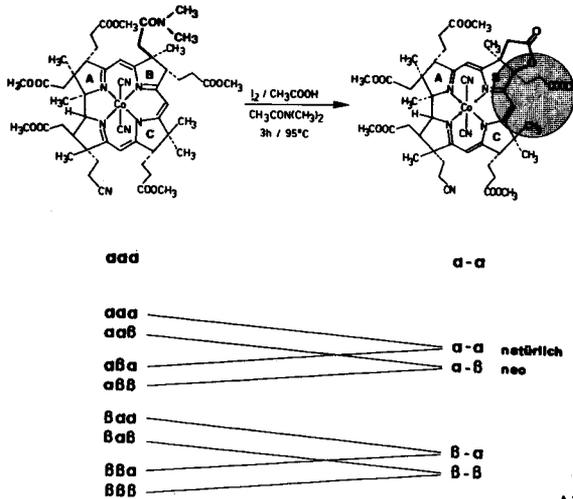


Abb. 117

II. Zu den einzelnen Spektroskopien

UV/VIS: Vergleich der Positionen und relativen Intensitäten der Absorptionsextrema.

Tabelle 9

Isomer	Bandenpositionen (in nm)						Intensitätsverhältnisse		
	I (max)	II (min)	III (max)	IV (max)	V (max)	VI (max)	$\epsilon\text{I} / \epsilon\text{II}$	$\epsilon\text{I} / \epsilon\text{III}$	$\epsilon\text{V} / \epsilon\text{I}$
Auth. 5, 15-bis-nor-cob-ester 52	562	539	525	411	357	315	1, 71	1, 49	2, 55
α α α	562	538	525	411	358	315	1, 70	1, 49	2, 50
α α β	562	535	525	411	358	315	1, 59	1, 54	2, 65
β α α	568	544	531	416	361	318	1, 65	1, 42	2, 56
β α β	567	543	530	416	361	318	1, 58	1, 46	2, 66
α β α	561	538	525	409	359	315	1, 59	1, 44	2, 27
α β β	560	537	524	408	359	315	1, 51	1, 41	2, 42
β β α	567	543	530	414	362	318	1, 58	1, 40	2, 33
β β β	567	543	529	413	361	318	1, 51	1, 37	2, 38
4u	564	542	527	410	360	315	1, 43	1, 38	2, 74
5u	564	538	529	410	359	316	1, 39	1, 35	2, 95
7u	562	537	526	410	358	315	1, 48	1, 42	2, 78
8u	562	-	524	411	358	315	-	1, 46	3, 00

Das Spektrum des Isomeren $\alpha\alpha\alpha$ ist praktisch identisch mit dem Spektrum des authentischen 5,15-Bis-nor-cobesters (vgl. Abb. 72,119).

Die Spektren der verschiedenen Isomeren unterscheiden sich nicht drastisch. Immerhin lassen sich folgende Tendenzen durchgehend feststellen:

Bezüglich des Chiralitätssinns der Helix:

- $\frac{\epsilon_V}{\epsilon_I}$ bei allen Isomeren mit unnatürlicher Helix grösser als bei den Isomeren mit natürlicher Helix
- $\frac{\epsilon_I}{\epsilon_{II}}$ bei allen Isomeren mit unnatürlicher Helix kleiner als bei den Isomeren mit natürlicher Helix
- $\frac{\epsilon_I}{\epsilon_{II}}$ und $\frac{\epsilon_I}{\epsilon_{III}}$ nur wenig voneinander verschieden
- Relativ flacher Intensitätsabfall der VIS-Bande auf der langwelligen Seite bei den Isomeren mit unnatürlicher Helix.

Bezüglich der Konfiguration der Propionsäureseitenketten bei den Isomeren mit natürlicher Helix:

Bei unnatürlicher Konfiguration am Ring A (C-3- β):

- ganzes Spektrum bathochrom verschoben, insbesondere VIS-Teil (bis 7 nm)

Bei unnatürlicher Konfiguration am Ring B (C-8- β):

- IV leicht hypsochrom verschoben (2-3 nm)
- $\frac{\epsilon_V}{\epsilon_I}$ signifikant kleiner

Bei unnatürlicher Konfiguration am Ring C (C-13- β):

- Positionen praktisch nicht beeinflusst
- $\frac{\epsilon_I}{\epsilon_{II}}$ signifikant kleiner: sog. "Neo-Effekt". (Dieser Effekt wird auch beim UV/VIS-Vergleich: Vitamin B12 — Neo-Vitamin B12 beobachtet. Er ist dort jedoch bedeutend ausgeprägter; vgl. 200)).

CD:

a) Zuordnung der Chromophor-Helicität

Die 12 charakterisierten Isomeren lassen sich anhand der CD-Spektren sofort in zwei Gruppen unterteilen. Eine Gruppe von 8 Isomeren zeigt CD-Spektren mit negativem Cotton-Effekt für die beiden längstwelligen Banden (zwischen ca. 500 und 570 nm), positive Cotton-Effekte im mittleren Wellenlängenbereich (ca. 350-450 nm) und wiederum vorwiegend negative Cottoneffekte im Wellenlängenbereich unter 350 nm. Die andern 4 Isomeren (sowie u_6 und u_{7a}) weisen dagegen praktisch inverse Spektren auf (vgl. Abb. 84, 85).

Aus dem Vergleich mit dem CD-Spektrum von authentischem 5,15-Bis-nor-cobester (vgl. Fig. 23 im Allgemeinen Teil) wurde geschlossen, dass die ersten 8 Isomeren natürliche, linkschirale Helix²⁰¹, die übrigen 4 dagegen die unnatürliche -, rechtschirale Helix aufweisen. Es darf angenommen werden, dass der Hauptbeitrag zum Circular dichroismus vom Corrinchromophor stammt und dass die peripheren Substituenten eine untergeordnete Rolle spielen.

200) R. Bonnett et al.: "Neovitamin B12 Identified", Nature **229**, 473 (1971)

201) Helicitätssinn des Chromophors bei Vitamin B12 (und damit auch bei 5,15-Bis-nor-cobester 52) bekannt auf Grund der Röntgenstrukturanalyse von D. Hodgkin [5].

Unter dieser Annahme erwartet man für links- und rechtschirale Helix effektiv inverse CD-Spektren, da sich die Chromophore in den beiden Fällen wie Enantiomere verhalten.

Es sei hier erwähnt, dass das Vorzeichen des Cotton-Effektes für den längstwelligeren Uebergang im Einklang steht mit der von G. Wagnière und W. Hug aufgestellten C₂-Regel²⁰²: nach H. Kuhn [62] und J. A. Thomson [58] ist der längstwellige Uebergang in Corrinen senkrecht zur C₂-Axe polarisiert. Nach der C₂-Regel ergibt sich somit für den linkschiralen Chromophor (vgl. 201) ein negativer Cotton-Effekt, wie man ihn effektiv auch beobachtet.

b) Konfigurationszuordnungen innerhalb der Isomeren mit natürlicher Helix

Das CD-Spektrum des $\alpha\alpha\alpha$ -Isomeren zeigt von allen Isomeren bei weitem die beste Uebereinstimmung mit dem entsprechenden Spektrum des authentischen 5,15-Bis-nor-cobesters 52 (vgl. Fig. 23 im Allgemeinen Teil²⁰³)

Beim Vergleich der CD-Spektren der verschiedenen Isomeren fallen gewisse charakteristische, immerwiederkehrende Unterschiede innerhalb der Epimerenpaare auf. Zur systematischen Analyse dieser Unterschiede wurden sogenannte "Differenz-CD-Spektren" berechnet. Dabei wurde jeweils das CD-Spektrum des β -Epimeren vom entsprechenden Spektrum des α -Epimeren subtrahiert (Messpunkte: alle 5 nm). Entsprechend den drei konfigurativen labilen Zentren C-3, C-8 und C-13 gelangte man so zu drei Gruppen von je vier Differenzspektren (vgl. Abb. 114-116). Im Rahmen des Fehlers (ca. $1-2\Delta[\Delta\varepsilon]$; geschätzt), findet man innerhalb dieser Gruppen von je vier Epimerenpaaren eine bemerkenswert gute Uebereinstimmung der Differenz-CD-Spektren. Dies bedeutet offensichtlich, dass die Umkehr der Konfiguration an einem bestimmten Zentrum eine Aenderung des CD-Spektrums bewirkt, welche von der Konfiguration der beiden andern Zentren weitgehend unabhängig ist. Die Uebereinstimmung innerhalb dieser Gruppen ist ausserdem ein sehr starker Hinweis dafür, dass jeweils die "richtigen"²⁰⁴ Epimeren zu Paaren geordnet wurden. Es ist daraus aller-

202) C₂-Regel: Bei helicalen Chromophoren mit C₂-Symmetrie hängt das Vorzeichen des Cotton-Effektes des längstwelligeren Ueberganges von der Polarisationsrichtung dieses Ueberganges und vom Chiralitätssinn des Chromophors wie folgt ab:

Polarisation bezüglich C ₂ -Axe	Helizität des Chromophors	Vorzeichen des resultierenden Cotton-Effekts
senkrecht	rechts	+
senkrecht	links	- (B12-Fall)
parallel	rechts	-
parallel	links	+

vgl. G. Wagnière, W. Hug [59]

- 203) Die zusätzliche schwache Bande des $\alpha\alpha\alpha$ -Isomers im UV-Bereich bei 272 nm ist offenbar auf die unterschiedlichen funktionellen Gruppen zurückzuführen (Nitril und Dimethylamid gegenüber Ester).
- 204) "richtig" heisst, dass innerhalb einer Vierergruppe immer nur Epimerenpaare vereinigt sind, die sich bezüglich der Konfiguration desselben Zentrums unterscheiden.

dings nicht direkt ersichtlich, an welchem Zentrum (C-3, C-8 oder C-13) sie sich unterscheiden. Ein Hinweis ergibt sich für die C-13-Epimerie auf Grund des Vergleichs mit Vitamin B₁₂ resp. Neo-Vitamin B₁₂. Ein Differenz-CD-Spektrum dieser beiden Verbindungen²⁰⁵⁾ zeigt einen ähnlichen Verlauf, wie die Differenzspektren der Ring-C-Epimeren, wobei allerdings die Absolutwerte stark abweichen²⁰⁶⁾.

Kürzlich wurde auch das CD-Spektrum des Dicyano-8-epicobalamins publiziert²⁰⁷⁾. Auch hier zeigt ein Differenzen CD mit Dicyanocobalamin ähnlichen Verlauf wie die hier gefundenen Differenzen CD für die C-8-Epimerenpaare.

Generell zeigt sich bei diesen Isomeren, dass die CD-Spektren der Kobaltcorrin Komplexe ein sehr empfindliches Mass für die korrekte Konfiguration der Seitenketten darstellen. Im Hinblick auf die Identifikation synthetischer Produkte mit Abbauprodukten aus natürlichem Vitamin B₁₂ war diese Erkenntnis sehr wichtig.

NMR

a) Signalzuordnung

Die NMR-Spektren lassen sich allgemein in fünf Regionen gliedern.

Region I

Im Bereich zwischen 0,7 und 1,7 ppm findet man die Singlette der angulären Methylgruppen (Theoretisch 7; oft nicht vollständig aufgelöst).

Region II

Ca. 0,7-2,8 ppm; umfasst die komplexen nicht interpretierbaren Multipletts der Methylenprotonen aller Seitenketten sowie von wahrscheinlich einem Ringproton (Proton an C-18; nicht allylisch).

Ausserdem finden sich in dieser Region die beiden Singletts der Dimethylamid-Methylgruppen, die in praktisch allen Fällen deutlich aus dem übrigen Signalhaufen herausragen. Das gemessene Integral dieser ganzen Signalgruppe (umfasst 47 Protonen) ist in allen Spektren um ca. 10-20% zu gross (Wasser; Verunreinigungen aus Lösungsmittel; fettartige Verunreinigungen).

Region III

Ca. 2,8-3,6 ppm; Region der fünf Methylestersinglette; in einigen Spektren nicht vollständig aufgelöst. Daneben findet man in dieser Region die Multipletts von wahrscheinlich 3 allylischen Protonen (Protonen an C-3, C-8 und C-13 oft verdeckt durch Methylestersinglette).

-
- 205) Konfiguration beider Verbindungen auf Grund von Röntgenstrukturanalysen bekannt (vgl. [5] und [63]).
- 206) Ebenfalls ähnlich ist das Differenz-CD-Spektrum von authentischem Neo- und Normal-Cobyrinsäure-hexamethylester-f-amid vgl. [28].
- 207) Dicyano-8-epicobalamin: Vitamin B₁₂ in Dicyanform mit β -Konfiguration an C-8. Vgl. P. Rapp, U. Oltersdorf; Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 354, 32 (1973).

Region IV

Ca. 3, 9-4, 5 ppm; Ring-D-Proton an C-19; meist deutlich abgesetzt von den übrigen allylischen Protonen.

Region V

Ca. 5, 4-6, 2 ppm; Region der Vinylprotonen an C-5, C-10 und C-15. In allen Spektren drei eindeutig getrennte Singletts.

Zuordnung der Vinylprotonen:

In 12 von insgesamt 14 Spektren ist eines der drei Signale leicht bis deutlich verbreitert im Vergleich mit den andern beiden Singletts (Ausnahmen $\beta\beta\alpha$ und $\beta\beta\beta$; beim letzteren kann in dem von der Harvard-Gruppe aufgenommenen Fourier-Transform-Spektrum (bessere Auflösung!) ebenfalls bei einem Signal eine leichte Verbreiterung festgestellt werden). Das verbreiterte Signal erscheint von den drei Singletts in allen Spektren bei höchstem Feld. Auf Grund der charakteristischen Verbreiterung kann dieses Signal dem Vinylproton an C-15 zugeordnet werden. Bei den Modellcorrinen konnte gezeigt werden, dass die im Vergleich zu den C-C-Bindungen C-4/C-5 und C-9/C-10 erhöhte π -Bindungsordnung zwischen den Zentren C-14/C-15 zu einer verstärkten long-range-Kopplung (H(C-13)-H(C-15) und damit zu einer Verbreiterung des entsprechenden Vinylprotonensingletts (H(C-15)) führt [64].

Vergleicht man die Vinylregion der C-8- α -Epimeren mit den entsprechenden C-8- β -Epimeren ("Paar-Bildung" eindeutig auf Grund der Lactonisierung; vgl. oben) so stellt man fest, dass immer eines der drei Singlette relativ stark, eines schwach und eines gar nicht verschoben wird. Das stärker verschobene Singlett kann dem Vinylproton an C-10, das schwächer verschobene Singlett dem Vinylproton an C-5 zugeordnet werden. Diese Zuordnung wird dadurch bestätigt, dass das dem C-5-Proton zugeordnete Singlett bei der Konfigurationsumkehr an C-3 (Ring A) sehr stark verschoben wird, während die beiden andern Signale dabei die Position praktisch nicht verändern.

Mit dieser Zuordnung ergibt sich die Reihenfolge der Vinylprotonensignale wie folgt:

	tiefes Feld	—————>	hohes Feld
Alle Isomeren mit C-3- α - Konfiguration sowie die Isomeren $\beta\beta\alpha$ u. $\beta\beta\beta$	H(C-5),	H(C-10),	H(C-15)
Restliche Isomeren: $\beta\alpha\alpha$, $\beta\alpha\beta$	H(C-10),	H(C-5),	H(C-15)

b) Indizien der Isomerenzuordnung

In den Abbildungen 111-113 wurden die wichtigsten NMR-Daten so geordnet, dass jeweils die zusammengehörigen Epimeren eines Paares untereinander stehen. Abbildung 111 zeigt den Vergleich der Spektren bezüglich C-13-Epimerie; Abbildung 112 bezüglich C-8-Epimerie und Abbildung 113 bezüglich C-3-Epimerie. Aus dieser Darstellung können die charakteristischen Verschiebungen, welche bei allen Epimerenpaaren durchgehend auftreten, leicht festgestellt werden.

Auffallend ist, dass bei den Isomeren mit unnatürlicher Helix im allgemeinen nur relativ geringfügige Differenzen in der chemischen Verschiebung auftreten. Insbesondere sind die Singlette der Methylester weniger differenziert. Charakteristisch ist ausserdem die Lage des Ring-D-Protons (C-19), welches bei allen Isomeren mit unnatürlicher Helix bei tieferem Feld erscheint.

Bei den Isomeren mit natürlicher Helix werden folgende Konfigurationsabhängigen Signalverschiebungen beobachtet:

Bei unnatürlicher Konfiguration am Ring C (C-13- β ; vgl. Abb. 111):

- Signal des (C-15)-Vinylprotons nach höherem Feld verschoben. Die Lage der andern beiden Vinylprotonen bleibt praktisch unverändert.
- Singlett des einen Esters (wahrscheinlich Seitenkette e/Ring C) signifikant nach höherem Feld verschoben.
- Geringfügige Verschiebung der einen Methylgruppe des Dimethylamids
- Signale zweier angulärer Methylgruppen (zwischen 0,9 und 1,1 ppm) gehen auseinander (Wahrscheinlich geminale Methylgruppen an C-12, Ring C)

Bei unnatürlicher Konfiguration am Ring B (C-8- β ; vgl. Abb. 112):

- Signal des (C-10)-Vinylprotons deutlich nach höherem Feld verschoben.
- Zweites Vinylproton (H an C-5) ebenfalls geringfügig nach höherem Feld verschoben. Position des dritten Vinylprotons praktisch unverändert.
- ein Methylestersinglett (wahrscheinlich an Seitenkette d/Ring B) nach höherem Feld verschoben.
- starke Verschiebung nach tieferem Feld (0,4-0,5 ppm!) eines Methylgruppensingletts des Dimethylamids (starkes Indiz für C-8-Epimerie!)

Bei unnatürlicher Konfiguration am Ring A (C-3- β ; vgl. Abb. 113):

- starke Verschiebung (bis 0,5 ppm) des dritten Vinylprotons (H an C-5) nach höherem Feld. Position der übrigen Vinylprotonen praktisch unverändert.
- eindeutige Verschiebung des Ring-D-Proton(C-19)-Signals nach tieferem Feld.
- Verschiebung nach höherem Feld des Singletts einer angulären Methylgruppe
- Gegenläufige Verschiebung zweier Methylestersinglette (Wahrscheinlich an den Seitenketten a und b)
- Verschiebung der Methylsinglette des Dimethylamids nach tieferem Feld.

IR:

Die IR-Spektren zeigen i.A. nur kleine Unterschiede welche nicht direkt für die Zuordnung der Isomeren herangezogen werden können. Es zeigt sich aber auch hier, dass die Differenzen zweier Epimeren immer in allen vier Epimerenpaaren einer Gruppe beobachtet werden können.

Sehr charakteristisch für alle Isomeren mit unnatürlicher Helix sind folgende Merkmale:

- eine zusätzliche Bande bei 1315 cm^{-1} (Die Isomeren mit natürlicher Helix zeigen dort höchstens eine ganz schwache Bande)
- die Bande bei 1045 cm^{-1} ist wesentlich ausgeprägter als bei den Isomeren mit natürlicher Helix

Konfigurationsabhängige Differenzen bei den Isomeren mit natürlicher Helix:

Bei unnatürlicher Konfiguration am Ring C (C-13- β):

- Keine signifikanten Unterschiede

Bei unnatürlicher Konfiguration am Ring B (C-8- β):

- Die Bande des Amid-Carbonyls bei 1630-1640 cm^{-1} ist leicht verbreitert und gegenüber den Chromophorbanden verkürzt
- Doppelbande bei 1360 resp. 1370 cm^{-1} (α -Epimeren zeigen einfache Bande mit Schulter)
- einfache Bande mit Schulter bei 1170 cm^{-1} (α -Epimeren zeigen Doppelbande 1170 + 1150 cm^{-1})
- stärkere Bande bei 1090 cm^{-1}

Bei unnatürlicher Konfiguration am Ring A (C-3- β):

- deutlich verbreiterte Amid-Carbonylbande. Verkürzt gegenüber Chromophorbanden bei 1595 cm^{-1}
- Chromophorbande bei 1570 cm^{-1} ebenfalls verkürzt
- Bande bei 1100 cm^{-1} abgeschwächt.

Anmerkung: die Beeinflussung der Amid-Carbonyl-Bande im IR-Spektrum geht parallel mit der Beobachtung in den NMR-Spektren bezüglich der beiden Methylgruppen des Dimethylamids.

MS:

Die MS-Spektren haben keine Bedeutung für die Zuordnung der Isomeren. Sie hängen in relativ starkem Mass von den jeweiligen Aufnahmebedingungen ab. Praktisch in allen Spektren wird das stärkste Fragment bei m/e 901 gefunden, was der Abspaltung der beiden axialen Cyanid-Liganden und von Dimethylacetamid (Mc Lafferty-Fragmentierung am Ring B) entspricht.

Ein weiteres häufiges Fragment findet man bei m/e 915 ($M^+ - 2\text{CN}, -\text{CH}_2\text{COOCH}_3$?). Bei tieferen Massenzahlen folgen sich die Fragmenthaufen i. A. mit einer Differenz von durchschnittlich 15 Masseneinheiten (Methyl). Dieses "Muster" ist sehr typisch für alle Kobaltcorrinkomplexe in der B12-Reihe²⁰⁸).

III. Nichtspektroskopische Indizien der Isomerenzuordnung

Bei der photochemischen Cyclisierung am Cadmiumkomplex unter aequilibrierenden Bedingungen (vgl. S. 184) entsteht folgende Isomerenverteilung:

C-13	$\alpha : \beta$	Isomeren total:	ca. 1 : 1
C-3	$\alpha : \beta$	" "	: ca. 2 : 1
C-8	$\alpha : \beta$	" "	: ca. 3 : 1

Die Tendenz dieser Isomerenverteilung steht in Übereinstimmung mit den theoretischen Erwartungen und (bezüglich C-13) mit den Erfahrungen an andern Kobaltcorrinkomplexen.

208) vgl. H. Maag [28].

IV. Systematische Konfigurationszuordnung der Isomeren mit natürlicher Helix

Die nachfolgende schematische Darstellung resümiert den Versuch einer systematischen Zuordnung aller Isomeren mit natürlicher Helix auf Grund folgender experimenteller und spektroskopischer Fakten:

- 1.) Isomeren mit natürlicher Helix erkennbar mittels CD
- 2.) Isomeres mit $\alpha\alpha\alpha$ -Konfiguration bekannt aus Identifikation mit 5, 15-Bis-nor-cobester 52
- 3.) Signal des C-15-Vinylprotons bekannt (verbreitertes Signal)
- 4.) Ring B-Epimerenpaare bekannt aus Lactonisierung
- 5.) Ring B- β -Epimere erkennbar mittels NMR (Methylgruppensignal des Dimethylamids bei tieferem Feld)
- 6.) Ring C- β -Epimere erkennbar mittels NMR (C-15-Vinylprotonensignal bei höherem Feld) und mittels CD (Differenz-CD)

Die getroffene Zuordnung steht im Einklang mit allen übrigen spektroskopischen Daten (vgl. S. 251 - S. 258).

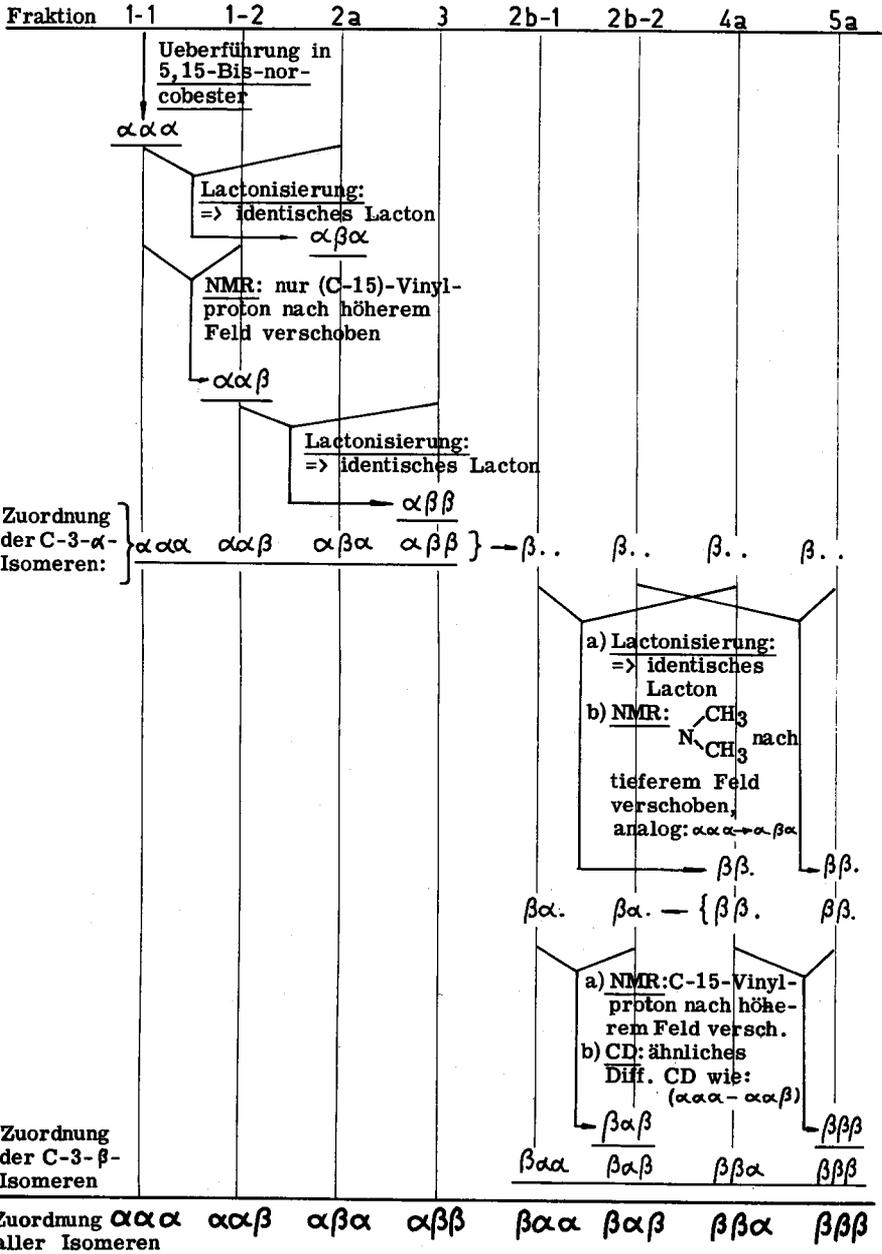
V. Konfigurationsisomeren mit unnatürlicher Helix

Eine Konfigurationszuordnung erscheint hier aus folgenden Gründen wesentlich schwieriger:

- nur vier Isomeren sind vollständig spektroskopisch charakterisiert
- NMR-Spektren zeigen relativ geringfügige Unterschiede
- mit diesen Isomeren wurde keine Lactonisierung durchgeführt
- eine Identifikation mit authentischem Material ist nicht möglich

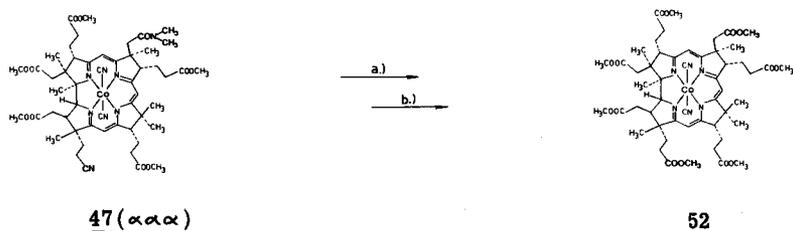
Ein Ansatzpunkt für die Zuordnung dieser Isomeren ergibt sich einzig auf Grund der Resultate bei der photochemischen Cyclisierung (vgl. S. 304).

SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER ISOMERENZUORDNUNG



2.3. DICYANO-KOBALT (III)-5,15-BIS-NOR-COBYRINSAEURE-HEPTAMETHYL-ESTER 52 ("5,15-Bis-nor-cobester")

2.3.1. Synthese aus Amid-nitril-kobaltcorrin 47 ($\alpha\alpha\alpha$)



Bemerkung:

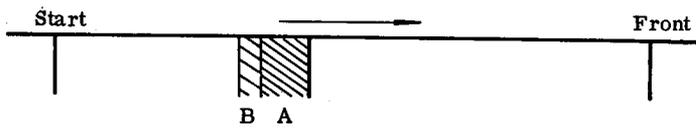
Die Ueberführung des $\alpha\alpha\alpha$ -Isomeren in kristallinen 5,15-Bis-nor-cobester 52 erfolgte zum Zwecke der Identifikation mit einem bekannten Derivat aus natürlichem Vitamin B₁₂. Damit sollte vorallem die Konfigurationszuordnung des Amid-nitril-kobaltcorrins 47 ($\alpha\alpha\alpha$) bestätigt werden.

2.3.1.1. Methanolyse der Nitrilgruppe



0,89 μMol ($\hat{=}$ 0,925 mg, spektroskopisch bestimmt, mit ϵ (534/ C_6H_6) $\hat{=}$ 8 100²⁰⁹) Amid-nitril-kobaltcorrin 47 ($\alpha\alpha\alpha$)²¹⁰ wurden mit Benzol⁴³ in einen 10 ml Rundkolben transferiert, das Benzol am RV entfernt und der Rückstand während 2 Stunden bei 60°C/0,02 Torr getrocknet. Unter Argon löste man in 3 ml ca. 3 N methanolischer Salzsäure²¹¹) und liess die gelborange Lösung unter Lichtschutz im luftdicht verschlossenen Kolben während 60 Stunden bei Raumtemperatur stehen.

Aufarbeitung: Eine Suspension von 10 ml gesättigter Kaliumbicarbonatlösung, 2 ml 4%iger Kaliumcyanidlösung und 10 ml Methylenchlorid wurde bei 0°C intensiv gerührt. Unter Argon gab man (mittels Pipette) die Reaktionslösung langsam zu, wobei ein Farbumschlag nach rotviolett beobachtet werden konnte. Nach 3 Minuten wurde in einen Scheidetrichter transferiert, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase noch 2 mal mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridphasen wurden noch je 2 mal mit gesättigter KCl/0,01%KCN-Lösung¹⁵²) gewaschen, vereinigt, durch Watte filtriert und das Filtrat am RV bei 30-40°C Badtemperatur eingeeengt. Der Rückstand wurde in Benzol spektroskopiert. Mit ϵ (570/ C_6H_6) $\hat{=}$ 12 000) (vgl. 154)) wurde eine Chromophor-Rohausbeute von 102,6% bestimmt. Das Rohprodukt wurde anschliessend auf einer 10 cm breiten Dünnschichtplatte⁷) im Corrinlaufmittelsystem¹⁵⁶) chromatographiert. Es resultierte folgende Trennung (3x entwickelt):



A: intensiv rot; B: schwach rosa

Aus der Zone A isolierte man 0,77 μMol ($\hat{=}$ 0,825 mg = 86,5% bezüglich 47 ($\alpha\alpha\alpha$); spektroskopisch bestimmt; mit ϵ (570/ C_6H_6) $\hat{=}$ 12 000) dünn-schicht-chromatographisch einheitliches Amid-kobaltcorrin 53. Abgesehen vom schwach erhöhten Untergrund zwischen 280 und 330 nm zeigte dieses Material ein praktisch

- 209) Das Edukt wurde hier ausnahmsweise auf der β -Bande bei 534 nm ausgemessen. Grund: nicht ganz vollständige Dicyanform bei der Aufnahme des Eduktspektrums; dies verfälscht die Intensität der α -Bande bei 570 nm, die β -Bande wird dagegen erfahrungsgemäss praktisch nicht beeinflusst.
- 210) Amid-nitril-kobaltcorrin 47 $\alpha\alpha\alpha$: verwendet wurde das spektroskopisch vollständig charakterisierte Analysenmaterial. Isolierung vgl. S. 207. Spektroskopische Charakterisierung vgl. S. 218.
- 211) Methanolische Salzsäure: 20 ml Methanol⁷⁹) in "Dewar-Fritte" versehen mit Calciumchloridrohr vorgelegt und während 20 Minuten Argon durchgeleitet (vgl. Skizze auf S. 171). Anschliessend HCl-Gas (zur Trocknung durch konz. H_2SO_4 geleitet) gleichzeitig mit Argon durchgeleitet. Gehalt bestimmt durch Titration mit NaOH gegen Methylrot als Indikator. Lösung vor Verwendung stets frisch hergestellt.

identisches UV/VIS-Spektrum wie authentischer 5,15-Bis-nor-cobester 52. Das IR-Spektrum zeigte u. a. Banden bei: 2120^w (C=N, axial), 1735^{vs} (Ester), 1645^m (Amid), 1600^m/1575^m/1520^s (Chromophor) cm⁻¹.

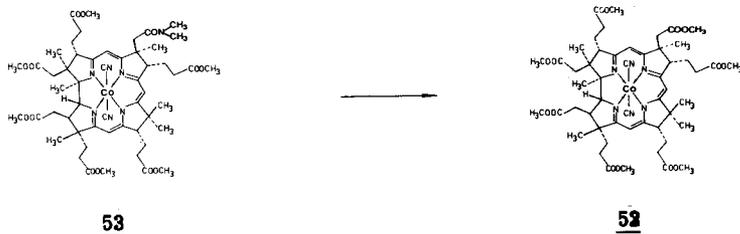
Im Vergleich zum IR-Spektrum des Edukts fehlt einzig die Nitril-Bande bei 2255 cm⁻¹.

In der Zone B waren weitere 4,6% Chromophor (bez. 47 (ααα)) enthalten. Nach DC¹⁸⁴) handelte es sich dabei um ein ca. 2:1-Gemisch von Produkt 53 und Edukt 47. (Im DC wurde nach dreimaliger Entwicklung für das Produkt 53 eine Laufstrecke von 6,0 cm, für das Edukt 47 eine solche von 5,3 cm gemessen. Distanz: Start-Front: 16 cm).

Anmerkungen:

- Es hat sich als wichtig erwiesen, dass die methanolische Salzsäure jeweils frisch hergestellt, und dass bei der Durchführung der Reaktion sowohl Spuren von Wasser als auch Luftsauerstoff rigoros ferngehalten wurden. Mit älteren methanolischen Salzsäure-Lösungen wurden wesentlich schlechtere Ergebnisse erzielt.
- Das Zwischenprodukt 53 aus der obigen Reaktion wurde nicht vollständig spektroskopisch charakterisiert. Die Evidenz für die postulierte Struktur beruht einzig auf dem UV/VIS- und dem IR-Spektrum (vgl. oben), sowie dem dünnschichtchromatographischen Verhalten.
- Das Amid-kobaltcorrin 53 wurde bereits früher von P. Schneider [30] auf dem (A → B)-Weg hergestellt und charakterisiert. Es handelte sich dabei um ein Gemisch von Konfigurationsisomeren.

2.3.1.2. Methanolyse der Dimethylamidgruppe

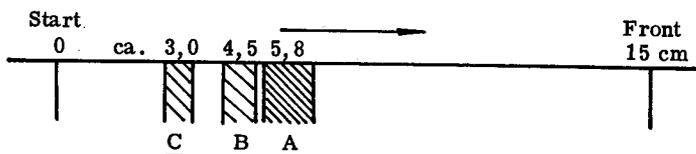


0,82 μMol (≅ 0,880 mg, spektroskopisch bestimmt mit theoretischem ε (570/C₆H₆) = 12 000 vgl. 154)) Amid-kobaltcorrin 53 (1 mal chromatographiert, aus einem analogen Ansatz wie oben beschrieben) wurden mit wenig Benzol⁴³) in einen 5 ml Spitzkolben transferiert, das Benzol am RV abgesogen und der Rückstand

während 3 Stunden bei 60°C/0,01 Torr getrocknet. Man gab 21 mg (0,14 mMol ca. 170 Moläquivalent) Trimethyloxonium-tetrafluoroborat²¹²) sowie einen Magnetrührer zu und trocknete nochmals kurz am HV. Anschliessend löste man in 1,5 ml Methylenchlorid, fügte 16 µl (ca. 0,15 mMol) Diisopropylaethylamin⁶⁴) zu und verschloss den Kolben unter Argon mit einem Schliffstopfen. Unter Lichtschutz wurde die Suspension während 22 Stunden im Oelbad (Badtemperatur 40°C ± 2°C) gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde in einer "Dewar-Fritte" (vgl. Skizze S. 171) 5 ml gesättigte Kaliumbicarbonatlösung vorgelegt und während 30 Minuten Argon und gleichzeitig CO₂ durchgeleitet. Man pipettierte die Reaktionslösung in die "Dewar-Fritte", spülte mit wenig Methylenchlorid nach und rührte die Suspension mit einem seitlich angebrachten Magnetrührer während 15 Minuten bei Raumtemperatur, wobei von Zeit zu Zeit einige Tropfen Methylenchlorid nachgegeben wurden (CH₂Cl₂-Verlust wegen Argonspülung). Schliesslich wurde Benzol und eine Spatelspitze Kaliumcyanid²) zugegeben. Dabei erfolgte ein Farbumschlag von gelb-orange nach rotviolett. Die Suspension wurde in einen Scheidetrichter transferiert, die wässrige Phase abgetrennt und die organische Phase noch dreimal mit gesättigter KC1/0,1% KCN-Lösung¹⁵²) extrahiert. Die Wasserphasen wurden je zweimal mit Benzol gewaschen. Man vereinigte die Benzolphasen, filtrierte durch Watte und entfernte das Lösungsmittel am RV bei 30-40°C Badtemperatur. Der Rückstand wurde in Benzol spektroskopiert, wobei eine Chromophorausbeute von 96% (bez. 53, basierend auf dem $\epsilon(570/C_6H_6) \approx 12\ 000$; vgl. 154)) bestimmt wurde.

Dieses Rohprodukt wurde auf einer Dünnschichtplatte⁷) (10 cm breit) im Corrinlaufmittelsystem¹⁵⁶) chromatographiert. Nach viermaliger Entwicklung erhielt man folgende Trennung:



A: 5,15-Bis-nor-cobester; intensiv rot B: Lacton-kobaltcorrin²¹³); schwach rot
C: Amid-kobaltcorrin 53 (Edukt); intensiv rot

Die drei Zonen wurden separat eluiert (Methylenchlorid/Methanol 5:1) und die Produkte UV/VIS-spektroskopisch untersucht.

212) Trimethyloxonium-tetrafluoroborat: hergestellt nach T. J. Curphy, Organic Syntheses, 51 (1972) 142.

213) Lacton-kobaltcorrin: = Dicyano-kobalt (III)-5,15-bis-nor-cobyrinsäure-hexamethylester-c-lacton; spektroskopische Charakterisierung des authentischen Materials (entsteht ebenfalls bei der Herstellung von auth. 5,15-bis-nor-cobester) durch H. Maag [28].

Aus der Zone C erhielt man 35% (bez. 53; berechnet mit $\epsilon(570/C_6H_6) \equiv 12\ 000$ vgl. 154) Edukt zurück (identifiziert auf Grund des chromatographischen Verhaltens, des UV/VIS- und des IR-Spektrums), welches in einem spätern Ansatz wieder verwendet wurde.

In der Zone B waren 9,9% des eingesetzten Chromophors enthalten (ebenefalls mit theoretischem $\epsilon(570/C_6H_6) \equiv 12\ 000$ berechnet). Auf Grund des UV/VIS-Spektrums (VIS-Bande gegenüber 52 ca. 3 nm bathochrom verschoben, andere Bandenstrukturierung zwischen 290 und 320 nm), des IR-Spektrums (Amid-Carbonylbande bei 1645 cm^{-1} verschwunden, dafür scharfe Lactonbande bei 1805 cm^{-1}), des CD-Spektrums (praktisch identisch mit dem Spektrum von authentischem Lacton) und auf Grund einer dünnschichtchromatographischen Identifikation mit authentischem Material handelt es sich dabei um "Lacton-kobaltcorrin"²¹³).

Aus der Zone A erhielt man 0,34 μMol ($\hat{=} 363\ \gamma$; spektroskopisch bestimmt mit $\epsilon(570/C_6H_6) \equiv 12\ 000$; = 40,4% bezüglich Amid-kobaltcorrin 53) 5,15-Bis-nor-cobester 52. Dieses Produkt war nach DC184) einheitlich mit gleichem R_f -Wert wie authentischer 5,15-Bis-nor-cobester. Das UV/VIS-Spektrum zeigte sehr gute Uebereinstimmung mit dem entsprechenden Spektrum des kristallinen, authentischen 5,15-Bis-nor-cobesters 52.

Zu den Reaktionsbedingungen:

Die vorliegenden Reaktionsbedingungen wurden von P. Schneider [30] für dieselbe Reaktion entwickelt, wobei beim Arbeiten im grössern Massstab (10-20 mg Edukt) Ausbeuten an 5,15-Bis-nor-cobester 52 zwischen 45 und 50% erzielt wurden. Bei den hier durchgeführten kleinen Ansätzen (weniger als 1 mg Edukt) traten z. T. Schwierigkeiten in der Reproduzierbarkeit auf. So wurde in gewissen Fällen wesentlich mehr Lacton-kobaltcorrin und Edukt isoliert. Die Gründe für das gelegentliche Versagen der Reaktion konnten nicht abgeklärt werden.

Kristallisation des synthetischen 5,15-Bis-nor-cobesters 52

Ca. 1,25 μMol ($\hat{=} ca. 1,2\text{ mg}$) synthetischer 5,15-Bis-nor-cobester 52 aus verschiedenen Ansätzen (je 1 mal chromatographiert, Zonen A) wurden nochmals auf einer 10 cm breiten Dünnschichtplatte⁷⁾ im Corrinlaufmittelsystem chromatographiert, wobei Spuren von Lacton-kobaltcorrin²¹³) abgetrennt werden konnten. Die Hauptzone wurde mit Methylenchlorid/Methanol 5:1 eluiert, das Lösungsmittel am RV entfernt und der Rückstand in Methanol/0,02% HCN spektroskopiert (1,16 μMol , berechnet mit $\epsilon(562/MeOH/HCN) \equiv 11\ 000$).

Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand während 2 Stunden bei RT/0,01 Torr getrocknet, dann in wenig Methanol⁷⁹⁾ gelöst, die Lösung durch Watte in einen 5 ml Spitzkolben filtriert und das Filtrat erneut am RV vom Lösungsmittel befreit. Nach Trocknung über Nacht bei RT/0,01 Torr wurde in 0,6 ml Methylacetat gelöst und 1,8 ml Hexan langsam zugegeben. Nach mehrtägigem Stehen bei Raumtemperatur unter Lichtschutz konnten die ersten Kristalle beobachtet werden. Durch tropfenweises Zugeben von Hexan im Verlaufe mehrerer Tage konnte die Kristallisation vervollständigt werden. Die Mutterlauge wurde abpipettiert, die Kristalle mit wenig Methylacetat/Hexan 1:4 gewaschen, anschliessend kurz am HV getrocknet und in der Folge noch drei mal in analoger Weise umkristallisiert, wobei die Kristallisation wesentlich rascher erfolgte. Am Schluss erhielt man so einige wenige Kristalle in Form dunkelroter Quader (total ca. 1 mg gewogen).

Die Mutterlaugen wurden einzeln eingeeengt und in Methanol/0,02% HCN spektroskopiert. Mit dem $\epsilon(562/\text{MeOH}/\text{HCN}) \equiv 11\ 000$ wurden folgende Chromophormengen bestimmt:

1.	Mutterlauge:	0,12 μMol	} Total ca. 20% der Gesamtchromophor- menge.
2.	"	: 0,05 "	
3.	"	: 0,05 "	
4.	"	: praktisch farblos	

Vor der spektroskopischen Charakterisierung wurden die obigen Kristalle über Nacht bei RT/0,01 Torr getrocknet.

2.3.2. Spektroskopische Charakterisierung und Identifikation mit authentischem Dicyano-kobalt(III)-5,15-bis-nor-cobyrinsäure-heptamethylester 52

5,15-Bis-nor-cobester 52: synthetisch

$C_{52}H_{69}N_6O_{14}Co$

MG: 1061

UV/VIS

Cary-14

($CH_3OH/0,02\% HCN$; 0,297 mg gelöst in 10 ml)
Extrema bei: 562(11 600/max), 539(6 900/min), 525(7 900/max), 491(4 500/sh), 438(1 900/min), 411(3 900/max), 398(2 800/min), 389(3 300/sh), 357(29 500/max), 341(13 500/sh), 326(5 800/min), 315(8 000/max), 308(6 900/min), 301(8 800/max), 290(7 200/sh), 283(6 700/min), 273(12 400/max), 256(6 500/min) nm
(vgl. Abb. 118)

CD¹²⁰

Cary-60

($CH_3OH/0,02\% HCN$) $c = 7,7 \cdot 10^{-5} M$; Extrema bei²¹⁴:
561(-11,9), 527(-6,4/sh), 487(-0,85/sh), 475[0], 414(+9,5), 407(+8,4), 393(+11,6), 385(+10,6), 378(+10,8), 357[0], 338(-7,6), 321(0), 313(-7,1), 308(-5,0), 299(-13,6), 278(0), 262(-2,1/sh), 247(-15,8) nm
(vgl. Abb. 120)

IR

(PE-257)

(CCl_4) Banden u. a. bei: 2120^w, 1740^s, 1635^w, 1595^m, 1575^m, 1520^s, cm^{-1} , (vgl. Abb. 122)

NMR²¹⁵ (C_6D_6)

Bruker-90-MHz

(ca. 0,9 mg Substanz in 100 μl -Zelle)

δ ppm	Signal- struktur	Anzahl Protonen (theoretisch)	
0,91	s	3	(nicht integriert)
0,96	s	3	
1,02	s	3	
1,07	s	3	
1,34	s	3	
1,43	s	3	
ca. 1,5-2,8	m	23	
3,13	s	3	
3,18	s	3	
3,32	s	6	
3,38	s	3	
3,40	s	3	
3,52	s	3	
ca. 2,8-3,8	m	3	
4,0	m	1	
5,68	s (verbreitert)	1	
5,75	s	1	(vgl. Abb. 124)
5,95	s	1	

214) basierend auf dem ϵ 562/MeOH/HCN = 11 000; vgl. 152)

215) Fourier-Transform NMR: 11 820 Pulse à 22 μsec . Ich danke Herrn Dr. G. Englert von der Firma Hoffmann-La Roche für die Aufnahme dieses Spektrums.

MS 15)

Direct Inlet, Goldfolienträger, 185°C. Der M⁺-Pik (1060) wird nicht beobachtet.
Fragmente bei m/e: 991(3), 990(5), 978(8), 977(6), 976(13), 964(10), 963(17), 962(20), 950(12), 949(15), 948(38), 947(10), 946(22), 936(10), 935(23), 934(M⁺-2HCN-CH₃COOCH₃; 41), 933(20), 932(20), 931(15), 930(14), 921(10), 920(27), 919(27), 918(42), 917(23), 916(30), 906(27), 905(32), 904(68), 903(10), 902(47), 901(15), 900(15);
Weitere intensive Fragmente bei m/e: 888(88), 874(86), 860(92), 844(70), 830(100), 816(83), 802(67)
Fragmente m/e < 800 nicht tabelliert.

5,15-Bis-nor-cobester 52: authentisch²¹⁶⁾

C₅₂H₆₉N₆O₁₄Co

MG: 1061

UV/VIS

Cary-14

(MeOH/0,01% KCN; 353 γ gelöst in 10 ml)
Extrema bei: 562(10 900/max), 539(6 500/min), 525(7 400/max), 491(4 200/sh), 438(1 700/min), 411(3 400/max), 398(2 500/min), 389(3 100/sh), 357(27 800/max), 340(12 100/sh), 325(5 200/min), 315(7 300/max), 308(6 200/min), 301(8 000/max), 291(6 500/sh), 284(5 900/min), 272(11 200/max), 256(5 400/min), nm (vgl. Abb. 119)

UV/VIS

(C₆H₆; 693f gelöst in 20 ml)
Extrema bei: 570(11 900/max), 547(7 000/min), 534(8 100/max), 497(3 800/sh), 446(1 900/min), 418(4 400/max), 405(3 400/min), 396(4 000/sh), 362(26 700/max), 333(7 200/min), 320(9 300/max), 311(7 800/min), ca. 346(12 300/sh), 305(8 900/max), 293(7 200/sh), 288(6 800/min), 276(12 200/max) nm

CD 120)

Cary-60

(CH₃OH/0,02% HCN) c = 7,7 · 10⁻⁵ M;
Extrema bei²¹⁴⁾: 561(-11,9), 527(-6,4/sh), 487(-0,85/sh), 475[0], 414(+9,5), 407(+8,4), 393(+11,6), 385(+10,6), 378(+10,7), 357[0], 338(-7,4), 321(0), 313(-6,9), 309(-4,8), 299(-13,2), 278(0), 263(-1,7/sh), 247(-15,6) nm
(vgl. Abb. 121)

IR

(PE-257)

(CCl₄) Banden u.a. bei: 2120^w, 1740^s, 1635^w, 1595^m, 1575^m, 1520^s cm⁻¹, (vgl. Abb. 123)

- 216) 5,15-Bis-nor-cobester 52, authentisch: H. Maag [28], vgl. auch P. Rapp und G. Ruoff; Z. physiol. Chem. 1973.
Das hier verwendete Vergleichsmaterial wurde von H. Maag 4 mal aus Methylacetat/Hexan umkristallisiert und über Nacht bei RT/0,01 Torr getrocknet.

<u>NMR</u> ²¹⁵⁾ (C ₆ D ₆)	δ ppm	Signal- struktur	Anzahl Protonen (theoretisch)	
Bruker-90 MHz (ca. 0,9 mg Substanz in 100 μ l-Zelle)	0,91	s	3	(nicht integriert)
	0,96	s	3	
	1,02	s	3	
	1,07	s	3	
	1,34	s	3	
	1,43	s	3	
	ca. 1,5-2,8	m	23	
	3,13	s	3	
	3,18	s	3	
	3,32	s	6	
3,38	s	3		
3,40	s	3		
3,52	s	3		
ca. 2,5-3,8	m	3		
4,0	m	1		
5,68	s (verbreitert)	1		
5,75	s	1	(vgl.	
5,95	s	1	Abb. 125)	

MS¹⁵⁾

Direct Inlet, Goldfolienträger; 140°C. Der M⁺-Pik wird nicht beobachtet.

Fragmente bei m/e: 992(2), 991(1), 990(2), 980(1), 979(3), 978(5), 977(3), 976(6), 975(3), 974(2), 966(1), 965(3), 964(8), 963(7), 962(13), 961(6), 960(9),
Nur noch Fragmente > 10%: 949(15), 948(30), 947(14), 946(21), 936(16), 935(36), 934(M⁺-2 CN, -CH₃COOCH₃, 77), 933(17), 932(26), 931(9), 930(11), 921(11), 920(24), 919(25), 918(42), 917(19), 916(9), 915(9), 907(11), 906(24), 905(28), 904(54), 903(29), 902(44), 901(17), 900(17).

Weitere intensive Fragmente bei m/e: 888(68), 874(100), 860(86), 844(78) Fragmente m/e < 840 nicht tabelliert. (Ausserdem schwache Fragmente bei m/e 1006 (ca. 1), 1020 (ca. 1,1) 1034 (ca. 0,5)).

Chromatographische Identifikation

DC

R_f:

ca. 0,28 (Silicagel⁷⁾, Corrinlaufmittelsystem 1 x entwickelt; Laufstrecke ca. 13 cm)
Synthetisches- und authentisches Produkt sind ununterscheidbar.

LLC

"Langsames System"

Tabelle 10

	Retentionszeiten ²¹⁷⁾			Bodenzahlen	
	t_R (min)	$t_R - t_O$ (min)	$k' = \frac{t_R - t_O}{t_O}$	N	N _{eff.}
<u>auth.</u> 5,15-Bis-nor-cobester	7,9	4,9	1,63	3200	1200
<u>synth.</u> 5,15-Bis-nor-cobester	8,1	5,1	1,70	3600	1400
<u>Gemisch: auth./synth.</u> (ca. 1:1)	8,2	5,0	1,56	3200	1200

Die drei Chromatogramme wurden unmittelbar nacheinander aufgenommen. In allen drei Fällen resultierten scharfe Piks. Beim authentischen Material (und demzufolge auch beim Gemisch) wurde jedoch eine schwache Kontamination (ca. 2-4%) mit kleinerer Retentionszeit (t_R : 6,2 min) festgestellt. Das synthetische Material war einheitlich. Beim Gemisch konnten keine Anzeichen einer Aufspaltung festgestellt werden. Die Abweichungen in den Retentionszeiten und insbesondere in den Bodenzahlen liegen innerhalb der technisch erreichbaren Reproduzierbarkeit. Die beiden Produkte sind somit unter diesen Bedingungen identisch.

217) Unter gleichen Bedingungen gemessen: t_R -Cobester-lacton: 18,6 min. t_R -Cobester: 9,3 min. d.h. Cobester kann in diesem System von 5,15-Bis-nor-cobester getrennt werden!

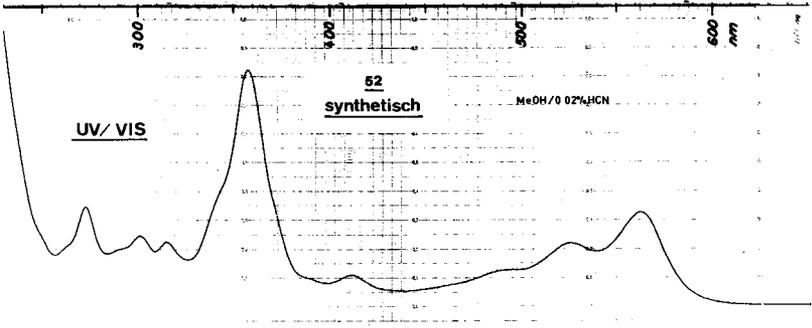


Abb. 118

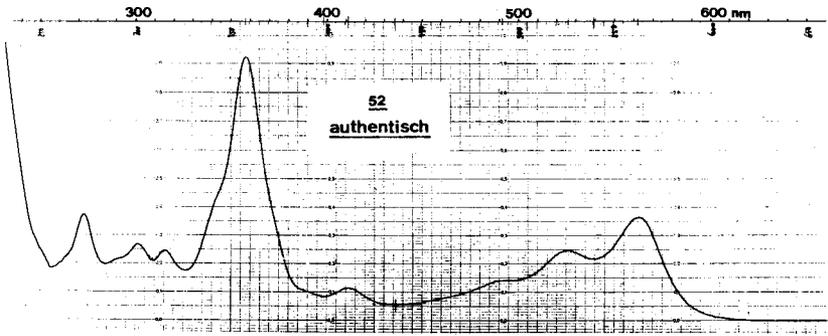


Abb. 119

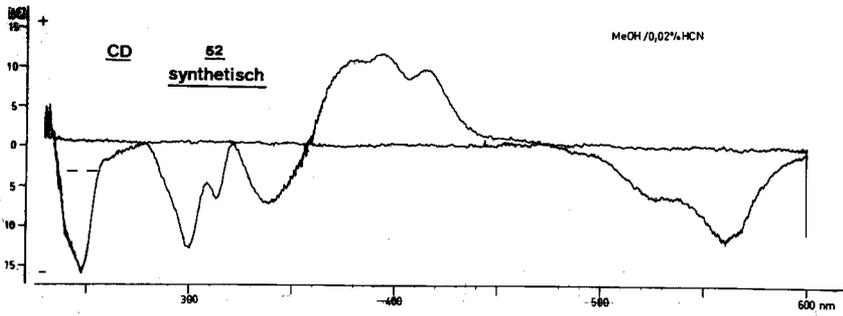


Abb. 120

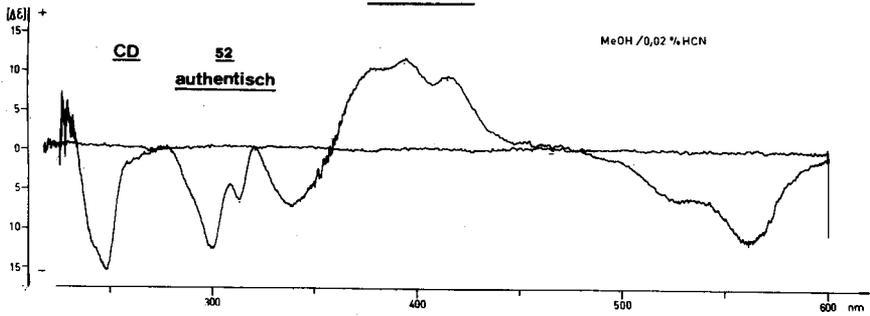


Abb. 121

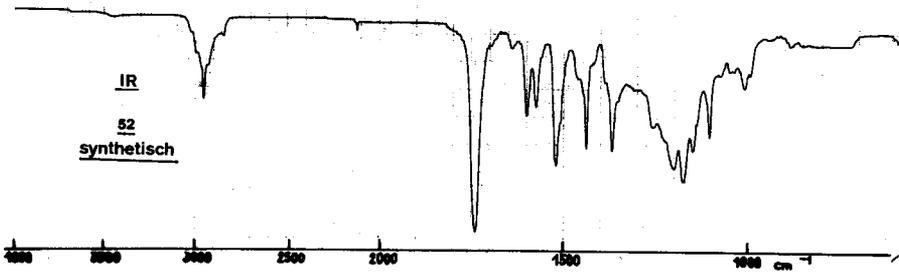


Abb. 122



Abb. 123

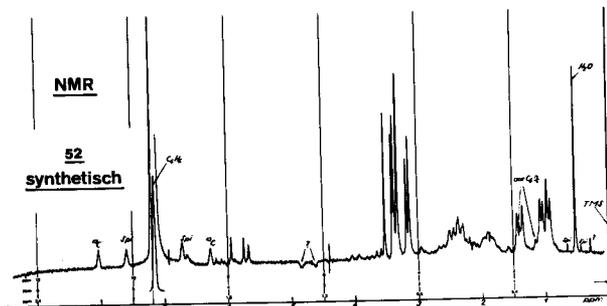


Abb. 124

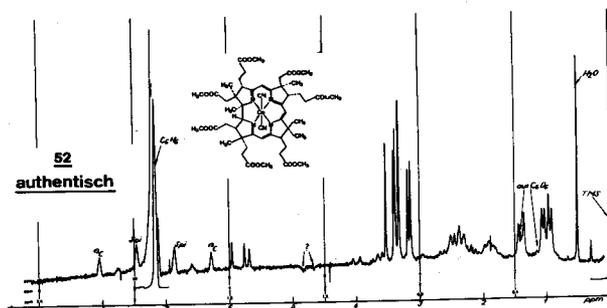


Abb. 125

Kommentar:

Die Uebereinstimmung der Spektren des synthetischen- und des authentischen 5,15-Bis-nor-cobesters 52 kann als gut bis sehr gut bezeichnet werden. Die Abweichungen in den Massenspektren sind nicht signifikant. Von beiden Substanzen wurden mehrere Spektren aufgenommen, wobei festgestellt werden konnte, dass die Spektren schlecht reproduzierbar sind und die Unterschiede zwischen synthetischem und authentischem Material im Rahmen der aus technischen Gründen erreichbaren Reproduzierbarkeit liegen.

Die chromatographische Einheitlichkeit (LLC_1) des synthetischen Materials beweist, dass dieses Produkt keine C-3-Epimeren enthält. H. Maag [28] konnte zeigen, dass sich diese Isomeren mit dem verwendeten Chromatographiesystem leicht abtrennen lassen (dagegen lässt sich das C-13- β -Epimere nicht abtrennen und das Verhalten der C-8-Epimeren ist nicht bekannt).

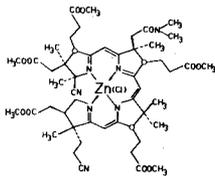
Uneinheitliche Konfiguration an C-8 und C-13 kann auf Grund des NMR- und UV/VIS- und insbesondere auf Grund des CD-Spektrums (praktisch deckungsgleich mit dem Spektrum des authentischen Materials) ausgeschlossen werden.

Bei der Herstellung von 5,15-Bis-nor-cobester 52 aus Amid-nitril-kobaltcorrin 47 wird als einziges Nebenprodukt Lacton-kobaltcorrin²¹³ gefunden, dessen Konfiguration ebenfalls mit derjenigen von authentischem Material übereinstimmt (CD-Vergleich). Auf Grund der obigen Fakten darf somit angenommen werden, dass:

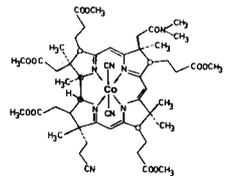
- a) - während der Herstellung von 5,15-Bis-nor-cobester 52 aus Amid-nitril-kobaltcorrin 47 keine Epimerisierung der Propionsäureseitenketten erfolgt.
- b) - das Ausgangsmaterial 47 die gleiche Konfiguration aufweist wie authentischer 5,15-Bis-nor-cobester 52 (= $\alpha\alpha\alpha$).

2.4. ERGAENZENDE UNTERSUCHUNGEN IM ZUSAMMENHANG MIT DER PHOTOCHEMISCHEN A/D-CYCLOISOMERISIERUNG

2.4.1. Photochemische A/D-Cycloisomerisierung am Zinkkomplex



33



47

2.4.1.1. Isomerenverteilung am resultierenden Amid-nitril-kobaltcorrin 47 in Abhängigkeit der Reaktionstemperatur während der Bestrahlung

In den ersten präparativen Experimenten wurde die photochemische A/D-Cycloisomerisierung am Zinkkomplex bei Raumtemperatur (23-26°C) durchgeführt. Das experimentelle Vorgehen und die Reaktionsbedingungen der anschließenden Kobaltierung waren dabei vollständig analog wie auf S.188 beschrieben. Das resultierende Amid-nitril-kobaltcorrin-Isomerengemisch 47 aus verschiedenen, unter gleichen Bedingungen durchgeführten Versuchen (total ca. 110 mg) wurden anschließend mittels LLC ("Ursystem": 3:10:15:40; vgl. S. 203) in 7 Fraktionen getrennt (vgl. Abb. 126) und die einzelnen Fraktionen in Benzol spektroskopisch ausgemessen.

In einem Zusatzexperiment (ebenfalls analoge Durchführung wie auf S. 188 beschrieben) wurde die photochemische Cyclisierung bei -50°C (+ 30°C) durchgeführt (Kühlung der "Dewar-Fritte" mit Trockeneis-Isopropanol) und nach Kobaltierung das Isomerengemisch ebenfalls chromatographisch und spektroskopisch untersucht (LLC-Chromatogramm: vgl. Abb. 126).

Die Resultate (zusammen mit den auf S. 204 behandelten Ergebnissen) sind in der Tabelle 11 zusammengefasst (entsprechende LLC-Chromatogramme vgl. Abb. 126).

Tabelle 11

Reaktionstemperatur:		-5°C	25°C	55°C
Chromophorausbeute nach TLC ²¹⁸⁾ :		41%	40-42%	39-46%
LLC-Fraktion	Isomeren	Prozentuale Verteilung ²¹⁹⁾		
1	$\alpha\alpha\alpha, \alpha\alpha\beta$	16	21	37
2	$\beta\alpha\alpha, \beta\alpha\beta, \alpha\beta\alpha$	14	14	15
3	$\alpha\beta\beta$	11	9	4
4	$u_4, \beta\beta\alpha,$	4	5	7
5	$u_5, \beta\beta\beta,$	5	7	9
6/7	$u_6, u_7 + \text{weitere}$	45	36	17
8	u_8	5	8	11
1-3	(nur Isomeren mit nat. Helix)	41	44	56
6-8	(nur Isomeren mit unnat. Helix)	50	44	28
4+5	(ca. (1:1)-Gemisch)	10	12	16
Isomeren mit nat. Helix total ca. 220):		45	50	64
Isomeren mit unnat. Helix total ca. 220):		55	50	36

LLC (3 : 10 : 15 : 40)

Cyclisation am Zinkkomplex in MeOH/Puffer bei:

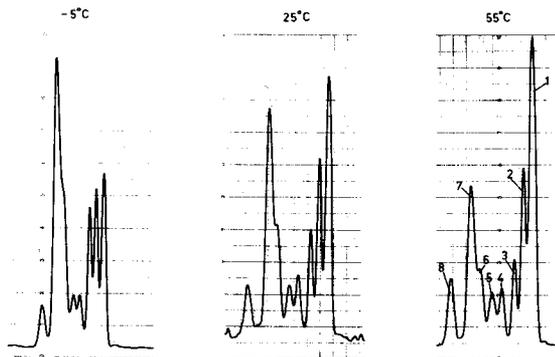


Abb. 126

218) 1 x dickschichtchromatographiert, berechnet mit $\epsilon(570/C_6H_6) \cong 12\ 000$

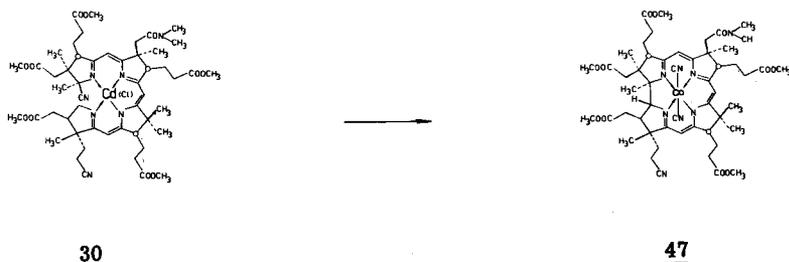
219) Berechnet mit $\epsilon(570/C_6H_6) \cong 12\ 000$ für die Fraktionen 1-4 und $\epsilon(570/C_6H_6) \cong 10\ 000$ für die Fraktionen 5-8

220) Berechnet unter der hypothetischen Annahme eines 1:1-Gemisches für die Fraktionen 4 und 5

2.4.1.2. Isomerenverteilung in Abhängigkeit der Bestrahlungszeit

In zwei Bestrahlungsexperimenten (MeOH/Acetatpuffer/RT) wurde jeweils die Hälfte der Cyclisationslösung vorzeitig weggenommen, wobei die Cyclisation nach UV/VIS-Spektrum im einen Fall ca. zur Hälfte, im andern Fall ca. zu zweidrittel abgelaufen war. Diese Produkte wurden kobaltiert und die Zusammensetzung der resultierenden Isomergemische mit den entsprechenden Gemischen aus der vollständigen Cyclisierung (normale Bestrahlungsdauer) verglichen. Es konnten keine signifikanten Unterschiede in der Zusammensetzung (sowohl bezüglich natürlicher-resp. unnatürlicher Helix als auch bezüglich der einzelnen Konfigurations-Isomeren) zwischen den Vergleichsproben festgestellt werden.

2.4.2. Photochemische A/D-Cycloisomerisierung am Cadmiumkomplex



2.4.2.1. Isomerenverteilung am resultierenden Amid-nitril-kobaltcorrin 47 in Abhängigkeit der Reaktionstemperatur bei der Bestrahlung

In zwei Zusatzexperimenten wurde die photochemische A/D-Cycloisomerisierung am Cadmiumkomplex bei Raumtemperatur und bei -30°C durchgeführt. In beiden Fällen wurde analog vorgegangen wie auf S. 169 beschrieben.

Beim Tieftemperaturexperiment (-30°C) erfolgte die Abkühlung unmittelbar nach der Rückenolisierung des Descyanidierungsgemisches mit Methanol. Dazu wurde die "Dewar-Fritte" in ein Becherglas mit Methanol gestellt. Die Kühlung des Methanols erfolgte mit einem Kühlthermostaten (gemessene Temperaturschwankung: $+2^{\circ}\text{C}$). Die Lampe (200 Watt/148) wurde im Abstand von 10 cm zum Reaktionsgefäß an der Aussenseite des Becherglases fixiert. Der Eisbelag am Becherglas musste von Zeit zu Zeit durch Auftropfen von Isopropanol entfernt werden. Die A/D-Cycloisomerisierung verfolgte man UV/VIS-spektroskopisch, wobei festgestellt wurde, dass die Reaktion nach normal raschem Start vor allem gegen das Ende hin sehr langsam abließ. (Totale Bestrahlungszeit: 100 Minuten bei einer Ansatzgrösse von $7,3 \mu\text{Mol}$).

Die Kobaltierung erfolgte bei beiden Experimenten unter Standardbedingungen (vgl. S. 175). Die Zusammensetzung der resultierenden Isomergemische beim Amid-nitril-kobaltcorrin 47 wurde analytisch untersucht wie auf S. 179 beschrieben (LLC rasch \rightarrow DC \rightarrow LLC langsam). Die Resultate sind in der nachfolgenden Tabelle 12 zusammengefasst (vgl. auch Abb. 127, 128 und 129).

Tabelle 12

Lösungsmittel:	Methanol/Acetatpuffer ²²¹⁾			C ₆ H ₆
Reaktionstemperatur:	(-28)- (-32)°C	25- 27°C	55- 60°C	25- 27°C
Ansatzgrösse:	7,3 µMol	7,3 µMol	52 µMol	10 µMol
Chromophorausbeute ²²²⁾ roh:	46%	52%	48%	(66%) ²²³⁾
Chromophorausbeute nach TLC:	40%	44%	46%	(53%) ²²³⁾
Isomeren	Prozentuale Verteilung ²²⁴⁾			
ααα	16,8%	20,3%	25,6%	9,6%
ααβ	10,5	15,0	25,6	5,5
βαα	20,6	15,9	10,1	16,2
βαβ	14,9	12,9	12,4	10,4
αβα	8,6	7,8	7,0	4,6
αββ	5,0	6,2	7,7	2,5
ββα	8,7	6,8	3,4	8,2
βββ	4,9	4,6	2,6	5,3
u ₄	2,6	4,4	1,9	5,0
u ₅	1,3	2,4	1,0	2,6
u ₆	5,5	3,0	1,3	19,6
u ₇ + u _{7a}	0,9	0,7	1,4	10,5
Isomeren mit nat. Helix total:	90%	90%	94%	62%
Isomeren mit unnat. Helix total:	10%	10%	6%	38%
Isomeren mit nat. Helix u. C-3-α-Konf.:	46	54	70	36
" " " " C-3-β- " :	54	46	30	64
" " " " C-8-α- " :	70	71	78	67
" " " " C-8-β- " :	30	29	22	33
" " " " C-13-α- " :	61	57	50	59
" " " " C-13-β- " :	39	43	50	41

- 221) Durch die Neutralisation des DBU's mit Essigsäure entsteht ein Acetatpuffergemisch mit pH ca. 5 (vgl. S. 172)
- 222) Berechnet mit $\epsilon(570/\text{MeOH}/\text{HCN}) \equiv 12\ 000$ für 47 resp. $\epsilon(521/\text{MeOH}) \equiv 21\ 000$ für 30
- 223) Die Chromophorausbeuten beziehen sich in diesem Fall auf das eingesetzte ABCD-Cadmium-secocorrin 44 (vgl. S. 283). Das Rohprodukt 47 enthält in diesem Fall ca. 3% Lacton-kobaltcorrin als Nebenprodukt (vgl. Abb. 132)
- 224) Berechnet mit $\epsilon(562/\text{MeOH}/\text{HCN}) \equiv 12\ 000$ für Isomeren mit nat. Helix resp. mit $\epsilon(564/\text{MeOH}/\text{HCN}) \equiv 10\ 000$ für Isomeren mit unnat. Helix

LLC (3:10:10:30)

CYCLISATION AM CADMIUMKOMPLEX IN MeOH/ACETATPUFFER BEI:

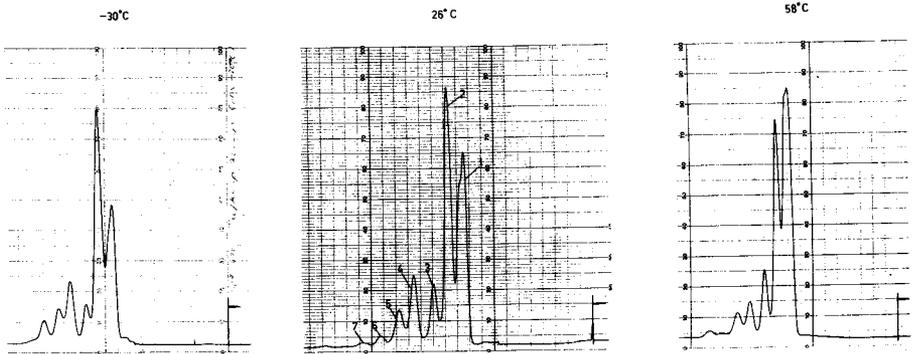


Abb. 127

Prozentuale Verteilung der Konfigurationsisomeren mit natürlicher Helix in Abhängigkeit der Reaktionstemperatur

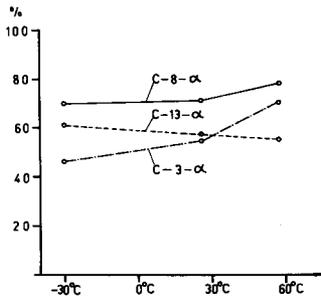


Abb. 128

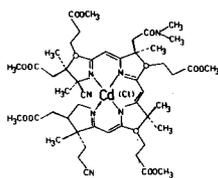
2.4.2.2. Isomerenverteilung in Abhängigkeit des bei der photochemischen A/D-Cycloisomerisierung verwendeten Lösungsmittels

Die Voraussetzung zur Durchführung der photochemischen Cycloisomerisierung in andern Lösungsmitteln als Methanol war die Isolierung des ABCD-Cadmium-secocorrinkomplexes 44. Wegen der Empfindlichkeit dieses Produktes gegenüber Licht (Zersetzung in Gegenwart von Luftsauerstoff) musste die Aufarbeitung in der Dunkelkammer bei stark verminderter Lichtintensität durchgeführt werden. In einem typischen Ansatz ging man dabei wie folgt vor: (s.S. 281)

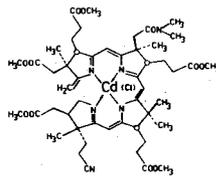
CYCLISATIONS BEDINGUNGEN		ISOMERENVERTEILUNG													
		mit natürlicher Helix								mit unnat. Helix			TOTAL		
Lösungs mittel	Temp.	$\alpha\alpha\alpha$	$\alpha\alpha\beta$	$\beta\alpha\alpha$	$\beta\alpha\beta$	$\alpha\beta\alpha$	$\alpha\beta\beta$	$\beta\beta\alpha$	$\beta\beta\beta$	u_4	u_5	u_6	u_7+u_7a	% nat. Helix	% unnat. Helix
<u>CH₃OH</u> (Acetat- puffer)	<u>58-60° C</u>	20	20	10	12	8	8	4	3	2	2	2	2	100	10
<u>CH₃OH</u> (Acetat- puffer)	<u>25-28° C</u>	20	15	15	13	8	7	7	5	4	3	2	2	100	10
<u>CH₃OH</u> (Acetat- puffer)	<u>(-29)-(-31° C</u>	20	10	20	15	9	6	9	6	3	5	2	2	100	10
<u>C₆H₆</u>	<u>25-28° C</u>	10	6	16	10	5	4	8	6	5	19	10	2	60	40

Abb. 129

a) Präparative Isolierung des ABCD-Cadmiumsecocorrins 44



30



44

14,2 $\mu\text{Mol} \hat{=} 15,7 \text{ mg}$, spektroskopisch bestimmt mit $\epsilon (521/\text{MeOH}) \hat{=} 21\ 000$ vgl. 112); gewogen 19,1 mg) ABCD-Cyan-cadmiumkomplex 30 (1 mal chromatographiert vgl. S. 138) wurden descyanidiert wie auf S. 170 beschrieben (1,6 ml Sulfolan⁵⁶); 0,4 ml DBU¹⁴¹); 4 mal entgast, dann unter Argon 1 1/2 Stunden 58°C). Die abgekühlte, dunkelbraune Reaktionslösung wurde mit 4 ml einer vorbereiteten Cadmiumperchloratlösung (4 ml Methanol⁷⁹), 8 mg Cadmiumperchlorat¹⁰⁷); vor Verwendung in "Dewar-Fritte" 30 Minuten Argon durchgeleitet vgl. S. 171) unter Argon und Lichtschutz versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde sofort in den Dunkelraum transportiert, wo vorher in einem Scheidetrichter ein Gemisch von ca. 10 g Eis und ca. 25 ml Phosphatpuffer²²⁵) vorbereitet worden war. Die ganze Aufarbeitung wurde bei sehr stark verminderter Lichtintensität durchgeführt²²⁶). 4 Minuten nach Zugabe der methanolischen Cadmiumperchloratlösung wurde die Reaktionslösung mit kaltem Benzol verdünnt und mittels Pipette auf den Phosphatpuffer transferiert. Man spülte mit Benzol nach (total ca. 25 ml Benzol verwendet) und extrahierte die organische Phase 3 mal mit kaltem Phosphatpuffer²²⁵). Nach Zugabe von 15 ml Hexan extrahierte man zur Abtrennung des Sulfolans noch 2 mal mit kaltem Phosphatpuffer²²⁵) und 2 mal mit kalter gesättigter Natriumchloridlösung. Die Wasserphasen wurden je 2 mal mit 30 ml Benzol/Hexan 1:1 gewaschen, die organischen Phasen vereinigt, durch Watte filtriert und am RV bei 20-30°C Badtemperatur eingeeengt. Der Rückstand wurde nach kurzer Trocknung am HV nochmals in wenig Benzol⁴³) gelöst, erneut durch Watte filtriert und vom Filtrat das Benzol mit Stickstoff abgeblasen. Den zurückbleibenden Lack trocknete man während 2 Stunden bei RT/0,01 Torr unter Lichtschutz. Gewicht: 23,1 mg Anschliessend wurde das Rohprodukt in Methanol spektroskopiert. Extrema bei:

552 [0,37/sh], 518 [0,49/max], 416 [0,12/min], 346 [1,0/max], 334 [0,96/sh], 303 [0,42/min], 291 [0,56/sh], 280 [0,61/max], 268 [0,57/sh] nm (vgl. Abb. 130)

225) Phosphatpuffer: 100 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{ H}_2\text{O}$ (Merck) + 200 g NaCl (Merck) gelöst in 1 lt Wasser

226) Dunkelraumbeleuchtung: Gewöhnliche 60 W-Lampe an Variac angeschlossen. Betriebsspannung ca. 70 V

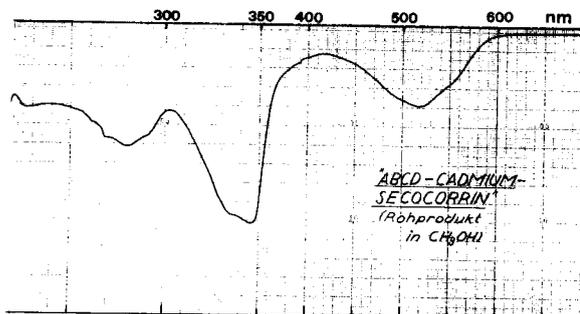


Abb. 130

Mit dem hypothetischen $\epsilon(520/\text{MeOH}) \approx 16\,000$ (vgl. 227) berechnet sich ein Gehalt von $11,8\ \mu\text{Mol} (\approx 13,0\ \text{mg})$ ABCD-Cadmium-seccocorrin 44 = 85,3% bezüglich ABCD-Cyan-cadmiumkomplex 30. Ein Vergleich des UV/VIS-Spektrums mit dem Spektrum einer gereinigten Probe der LLC-Fraktion 1 (vgl. unten) zeigt, dass das vorliegende Rohprodukt noch schwach verunreinigt ist (Untergrund bei 420 nm und unterhalb 300 nm).

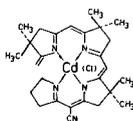
Ausserdem handelt es sich bei diesem ABCD-Cadmiumseccocorrinkomplex 44 um ein Diastereomerengemisch. Analytische und präparative Trennung vgl. S. 284.

Stabilität des ABCD-Cadmiumseccocorrinkomplexes:

In einer UV-Zelle wurde eine nicht entgaste Lösung des ABCD-Cadmium-seccocorrins 44 bei Raumtemperatur dem Tageslicht ausgesetzt. UV/VIS-spektroskopisch konnte schon nach 30 Minuten eine Intensitätsabnahme der beiden Hauptbanden bei 520 und 345 nm um ca. 10-15% festgestellt werden. Innert Stunden erfolgte eine zunehmende Verflachung des ganzen Spektrums mit einer schwachen neuen Bande bei 435 nm.

Unter Lichtschutz im Tiefkühlschrank (-30°C) konnte das ABCD-Cadmium-seccocorrin 44 während Monaten ohne sichtbare Anzeichen (UV/VIS) der Zersetzung aufbewahrt werden.

- 227) Der seccocorrinoide Cadmiumkomplex konnte in der Modellserie ohne Cyanidgruppe in Stellung 15 nicht kristallin erhalten werden. Der hier verwendete ϵ -Wert ist infolgedessen nur ein Richtwert, der sich an den, beim Modellkomplex 54 gemessenen Wert anlehnt:



54

Schneider [30]) ebenfalls ein ϵ -Wert für den Komplex 44 abschätzen. Diese Abschätzung steht mit dem obigen Wert in Einklang).

λ_{max} (EtOH): 525(16 800), 330(40 300) Vgl. H. Wild [31]

Generell liegen die ϵ -Werte in der Modellserie ohne Cyanidgruppe in 15-Stellung um ca. 5-10% tiefer. Es wurde deshalb mit dem $\epsilon(520/\text{MeOH}) \approx 16\,000$ gerechnet. (Anhand der Isobestik der gereinigten LLC-Fraktion 1 (vgl. Fig. 28 im Allgemeinen Teil), lässt sich ausgehend vom besser bekannten metallfreien Corrinliganden 46 (vgl. P.

b) Photochemische A/D-Cycloisomerisierung in Benzol

In einer "Dewar-Fritte" wurden 5 ml Benzol⁴³ vorgelegt und während 10 Minuten Argon durchgeleitet (vgl. Skizze S.171) 2,48 μMol (2,64 mg; spektroskopisch bestimmt mit hypothetischem ϵ (534/ C_6H_6) \equiv 16 000) (vgl. 227) Herstellung wie oben beschrieben) wurden mit wenig Benzol⁴³ in die "Dewar-Fritte" transferiert. Unter Lichtschutz leitete man noch während weitem 40 Minuten Argon durch. Dann wurde mit einer 200-Watt-Lampe¹⁴⁸ im Abstand von 18 cm während total 20 Minuten bei Raumtemperatur (25-27°C) bestrahlt. Die Reaktion wurde UV/VIS-spektroskopisch verfolgt, wobei man feststellte, dass die Cyclisierung mindestens zweimal so rasch ablief wie in Methanol. Erwartungsgemäss bildete sich bei der Reaktion in Benzol (ohne Säure) der Cadmiumcorrinkomplex 45, erkenntlich an den Absorptionsmaxima im UV/VIS-Spektrum (Methanol) bei 496 und 327 nm. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel am RV entfernt und der Rückstand in Benzol spektroskopiert. Extrema bei:

505 [0,39/max], 415 [0,13/min], 334 [1,0/max], 315 [0,67/sh], 297 [0,48/min] nm (vgl. Abb. 131).

Mit dem hypothetischen ϵ (506/ C_6H_6) \equiv 16 000 (vgl. 228) berechnet sich eine Chromophorausbeute von 99,3%.

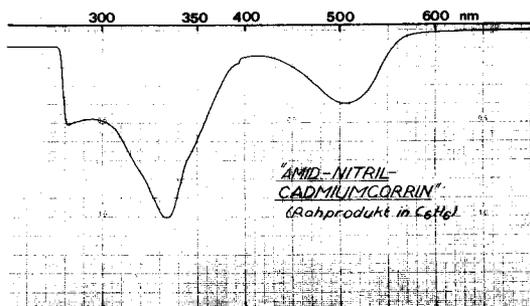


Abb. 131

Nach erneuter Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand zweimal mit Methanol⁷⁹ abgesogen und anschliessend während 10 Minuten bei RT/0,01 Torr getrocknet. Unterdessen wurde in der "Dewar-Fritte" eine Lösung von 5 ml Methanol⁷⁹, 50 mg Natriumacetat²²⁹ 20 μl Essigsäure¹⁴² und 30 mg wasserfreiem Kobalt(II)chlorid¹⁵⁰ vorbereitet und während 20 Minuten Argon durchgeleitet. Der Cadmiumkomplex 45 wurde mit wenig Methanol⁷⁹ in diese Lösung transferiert²³⁰. Nach 10 Minuten (Lichtschutz und Argonstrom während der ganzen Reaktion) wurde während 1 Stunde auf 55-60°C erhitzt. Die Aufarbeitung des Amid-nitril-kobaltcorrins 47 erfolgte wie auf S. 176 beschrieben.

228) Dieser ϵ -Wert (gleich wie für Seco-komplex 44) wurde ebenfalls in Anlehnung an den analogen Cadmiumkomplex aus der Modellserie mit Cyanidgruppe in 15-Stellung verwendet. Vgl. H. Wild [31].

229) Natriumacetat: Fluka puriss. p.a. wasserfrei.

230) Im schwach sauren Reaktionsmilieu wird der Cadmiumkomplex sofort dekomplexiert.

Chromophor-Rohausbeute 66%; nach Dickschichtchromatographie 53% (bez. ABCD-Cadmiumsecocorrin 44; berechnet mit $\epsilon(534/C_6H_6) \approx 16\ 000$ für 44, resp. $\epsilon(570/C_6H_6) \approx 12\ 000$ für 47). Das Isomergemisch wurde analytisch getrennt (LLC-Chromatogramm vgl. Abb. 132) und spektroskopiert wie auf S. 179 beschrieben. (Resultate verwendet in Tabelle auf S. 278 und in der graf. Darstellung auf S. 280).

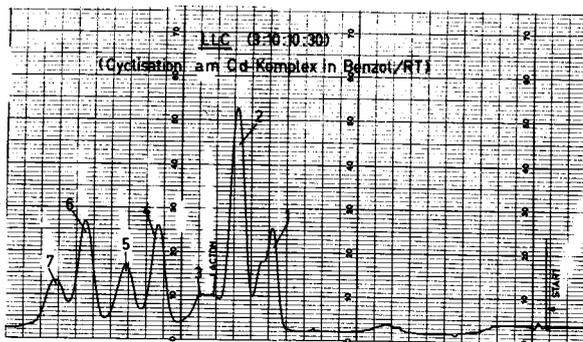


Abb. 132

c) Photochemische A/D-Cycloisomerisierung in andern Lösungsmitteln

In analoger Weise wurden von W. Hunkeler [48] orientierende Versuche in folgenden Lösungsmitteln resp. Lösungsmittelkombinationen durchgeführt:

Acetonitril; Acetonitril/0,4% Essigsäure; Trifluoraethanol; Aethylenglykol; reines Methanol; Methanol/0,4% Essigsäure; Methanol/Wasser (2:1);

Methanol/1% Natriumacetat. In allen Fällen war die resultierende Isomerenverteilung im Amid-nitril-kobaltcorrin 47 (Beurteilung mittels LLC rasch: Flächenprozent), sowohl bezüglich Chromophorhelicität als auch bezüglich Seitenkettenkonfiguration vom präparativen Standpunkt aus wesentlich ungünstiger als bei Anwendung der Standardbedingungen (Methanol/Acetatpuffer vgl. S. 169). Bei Durchführung der photochemischen A/D-Cycloisomerisierung in Methylformamid bei 60°C resultierte zwar eine Isomerenverteilung mit ebenfalls weniger als 10% Isomeren mit unnatürlicher Helix, die Chromophorausbeute war jedoch ungenügend und der Anteil an C-3- β -Isomeren erhöht.

2.4.2.3. LLC-Trennung des ABCD-Cadmium-secocorrin-Isomergemischs 44

Die Trennung erfolgte im "raschen LLC-System" (bei RT) unter analogen Bedingungen wie auf S. 143 beschrieben (CdCl₂ in stationärer Phase!). Man arbeitete im Dunkelraum²²⁶) wobei die Auffanggefäße zusätzlich mit Aluminiumfolie umwickelt und von Zeit zu Zeit mit Stickstoff gespült wurden.

Die Substratbeladung der Kolonne erwies sich als sehr kritisch. Es konnten im allgemeinen nicht mehr als ca. 0,4-0,5 mg ABCD-Cadmiumsecocorrin-Isomergemisch und nicht mehr als ca. 0,1-0,15 mg einer einzelnen Fraktion pro

Charge chromatographiert werden. Andernfalls traten Artefakterscheinungen in Form zusätzlicher Piks auf. Da ausserdem der Zeitbedarf pro Chromatogramm ca. 30-40 Minuten betrug, gestaltete sich insbesondere die präparative Trennung sehr mühsam.

a) Analytische Trennung

Ca. 2,3 μ Mol (\cong 2,5 mg) rohes ABCD-Cadmium-secocorrin 44 aus dem auf S. 281 beschriebenen Ansatz wurden LLC-chromatographiert, die fünf Fraktionen (vgl. Abb. 133) wurden einzeln aufgefangen und in Methanol spektroskopiert (zurückgewonnener Chromophor ca. 80%).

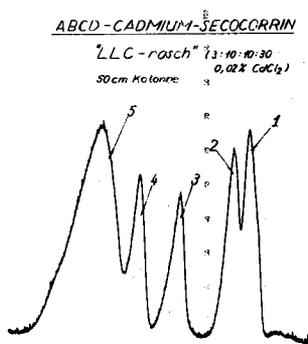


Abb. 133

Tabelle 13

Fraktion	Retentionszeit t_R	Anteil in % ²³¹⁾	Tentative Zuordnung (vgl. S. 303)
1	17,5 min	11,2	($\alpha\alpha\alpha$)
2	18,7 "	14,9	($\alpha\alpha\beta$)
3	22,6 "	17,8	($\beta\beta\beta$)
4	25,7 "	11,5	($\alpha\beta\beta$)
5	28,4 "	44,6	($\beta\alpha\alpha, \beta\alpha\beta$ + vermutlich weitere)
		\cong 100,0%	

Bemerkungen:

a) Auf Grund der Ergebnisse bei der photochemischen Cyclisierung der einzelnen Fraktionen (vgl. S. 298) wird vermutet, dass es sich bei den Fraktio-

231) Berechnung unter der hypothetischen Annahme eines $\epsilon(\lambda_{\max}$ um 520/MeOH) \cong 16 000 (vgl. 227) für alle Fraktionen

nen 1-4 um einheitliche Konfigurationsisomeren handelt und dass die Fraktion 5 aus einem Gemisch von mindestens 2 Isomeren besteht. In orientierenden Versuchen - durchgeführt von W. Hunkeler [48] wurde festgestellt, dass die Fraktion 5 im "langsamen LLC-System" wahrscheinlich in 2 Komponenten aufgetrennt werden kann.

- b) Chromatographie im "raschen System" ohne Zusatz von CdCl_2 ergab eine wesentlich schlechtere Trennung.
- c) Die Zusammensetzung des hier vorliegenden Isomerengemischs variierte etwas von Ansatz zu Ansatz. Insbesondere wurde in einigen Fällen ein noch höherer Anteil an Fraktion 5 registriert.

b) Präparative Trennung

Zur näheren Untersuchung der einzelnen LLC-Fractionen wurden gesamthaft ca. 35 mg rohes ABCD-Cadmiumsecocorrin 44 in der beschriebenen Art getrennt (Zeitbedarf = mehrere Tage). Die einzelnen Fraktionen wurden anschliessend noch je 1 mal separat im gleichen System LLC-chromatographiert, wobei ca. 20% Randfraktionen abgetrennt wurden. Nach Entfernung des Lösungsmittels und kurzer Trocknung bei RT/0,01 Torr wurden die einzelnen Fraktionen zur Abtrennung apolarer Verunreinigungen in wenig Methanol⁷⁹⁾ aufgenommen, durch Watte filtriert, das Lösungsmittel vom Filtrat mit Stickstoff abgeblasen und die Rückstände bei RT/0,01 Torr erneut getrocknet.

2.4.2.4. Spektroskopische Charakterisierung der einzelnen Fraktionen

Die einzelnen LLC-Fractionen wurden i. A. nur durch ein UV/VIS- und durch ein CD-Spektrum charakterisiert (vgl. Tabellen 14, 15 und Abb. 139).

Die Fraktion 1 (ca. 1-1,5 μMol), bei welcher es sich mit grösster Wahrscheinlichkeit um das Isomere mit $\alpha\alpha\alpha$ -Konfiguration handelt, wurde ausserdem durch ein NMR- und ein IR-Spektrum charakterisiert. Vor Aufnahme dieser Spektren wurde das zweimal chromatographierte Material im Dunkelraum in Tetrachlorkohlenstoff⁸⁵⁾ aufgenommen und dreimal mit Eis und gesättigter Kochsalzlösung extrahiert (Entfernung von CdCl_2). Die wässrigen Phasen wurden je zweimal mit Tetrachlorkohlenstoff gewaschen, die organischen Phasen vereinigt, durch Watte filtriert, erneut eingengt und schliesslich über Nacht bei RT/0,01 Torr über P_2O_5 getrocknet.

Nach Aufnahme des IR- und des NMR-Spektrums unter bestmöglichem Lichtschutz zeigten sich im UV/VIS-Spektrum bereits Anzeichen einer partiellen Zersetzung (Untergrund bei 415 nm, schwache Schulter bei 480 nm. Geringe Cyclisationsgefahr, da hier nicht unter Luftausschluss gearbeitet wurde).

Vor Aufnahme des CD- und des UV/VIS-Spektrums musste deshalb das Material nochmals im raschen LLC-System chromatographiert werden.

Folgende spektroskopische Daten wurden ermittelt:

ABCD-Cadmium-secocorrin 44 (LLC-Fraktion 1)

$\text{C}_{50}\text{H}_{69}\text{N}_6\text{O}_{11}\text{CdCl}$ MG 1078

UV/VIS (CH_3OH) Extrema bei: 557[0,32/sh], 526[0,36/max], 419[0,04/min], 401[0,08/sh], 382[0,10/sh], 346

Cary-14	[1,0/max], 333[0,87/sh], 303[0,23/min], 292 [0,39/sh], 280[0,46/max], 271[0,41/sh], 248[0,20/ min] nm (vgl. Abb. 134)
<u>CD</u> ¹²⁰ Cary-60	(CH ₃ OH) c = 3,1 · 10 ⁻⁵ M ²³² ; Extrema bei ²³² : 552 (-39), 528(-38/sh), 420[0], 396(+5/sh), 346(+108), 333(+88), 302[0], 290(-34/sh), 270(-54), 250[0], 241(+12) nm (vgl. Abb. 135)
<u>CD</u> ¹²⁰ Cary-60	(C ₆ H ₆) c = 3,1 · 10 ⁻⁵ M ²³² ; Extrema bei ²³² : 567 (-62/sh), 538(-67), 416[0], 397(+6/sh), 352(+153), 338(+130/sh), 309(+23/sh), 303[0], 296(-27/sh) nm (vgl. Abb. 139)
<u>IR</u> PE-257	(CCl ₄) Banden u.a. bei: 2245vw (C≡N), 1740vs (Ester), 1650m (Amid), 1605m/ 1570m/1530m/1510m/1485/sh (Chromophor) cm ⁻¹ (vgl. Abb. 137)

<u>NMR</u> ²³³ (C ₆ D ₆)	δ ppm	Signal- charakter	Anzahl Protonen (theoretisch)	
Bruker-90 MHz	0,78 - 2,7	m	35	(nicht integriert)
	1,82	s	3	
	2,33	s	3	
(ca. 1 mg in 100 µl-Zelle)	2,7	s	3	
	2,7 - 5,5	m	5	
	3,30	s	3	
	3,33	s	3	
	3,36	s	3	
	3,40	s	3	
	3,42	s	3	
	4,67	s	1	
	4,95	s	1	
	5,07	s	1	
	5,43	s	1	(vgl. Abb. 138)
	5,61	s	1	

(Fremdsignale bei 0,44; 0,9; 1,31 (breit, wahrschein-
lich H₂O) und 4,53 ppm).

232) Die Konzentration und damit auch die $[\Delta\epsilon]$ -Werte wurden auf Grund des hypothetischen ϵ (526/MeOH) resp. ϵ (ca. 540/C₆H₆) \equiv 16 000; vgl. 226) be-rechnet.

233) Fourier-Transform NMR. 15 842 Pulse à 19 µsec. Pulsfolge 3,4 sec. Ich danke den Herren Dr. G. Englert und P. Casagrande von der Firma Hoffmann-La Roche für die Aufnahme dieses Spektrums.

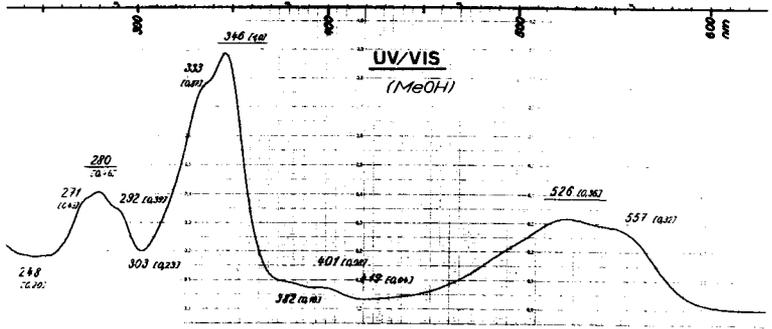


Abb. 134

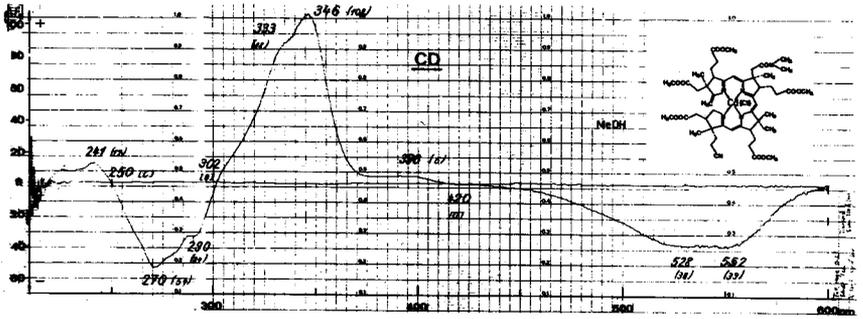


Abb. 135

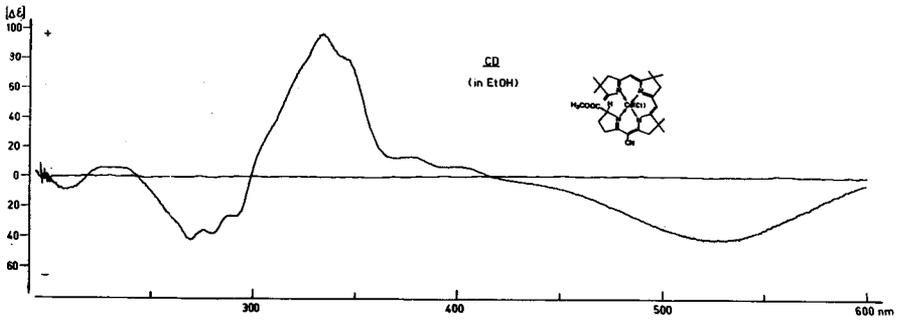


Abb. 136

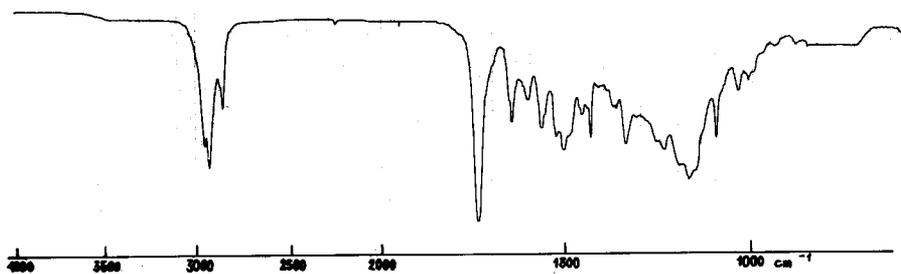


Abb. 137

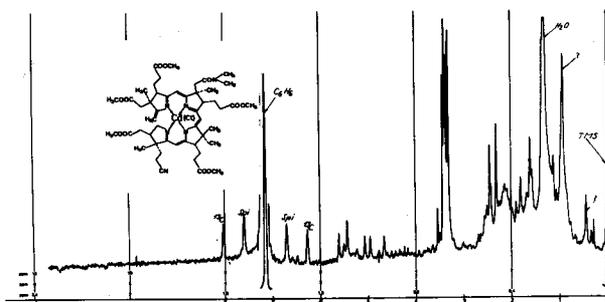


Abb. 138

ABCD-Cadmium-secocorrin 44

UV/VIS- und CD-Spektren der einzelnen LLC-Fractionen

UV/VIS (Spektren aufgenommen in MeOH auf PE 402)

Tabelle 14

Fraktion	Absorptionsmaxima und relative Intensitäten				
	1	525 [0,35]	347 [1,0]	334 [0,86/sh]	279 [0,49]
2	526 [0,36]	347 [1,0]	335 [0,88/sh]	280 [0,48]	"
3	500 [0,54]	345 [0,95]	333 [1,0]	280 [0,57]	"
4	516 [0,47]	346 [0,99]	335 [1,0]	281 [0,55]	"
5a ²³⁴⁾	523 [0,37]	346 [1,0]	333 [0,87/sh]	280 [0,49]	"
5b ²³⁴⁾	524 [0,37]	346 [1,0]	333 [0,87/sh]	279 [0,56]	"

²³⁴⁾ Die LLC-Fraktion 5 wurde willkürlich in eine vordere- (5a) und eine hintere Hälfte (5b) unterteilt.

CD

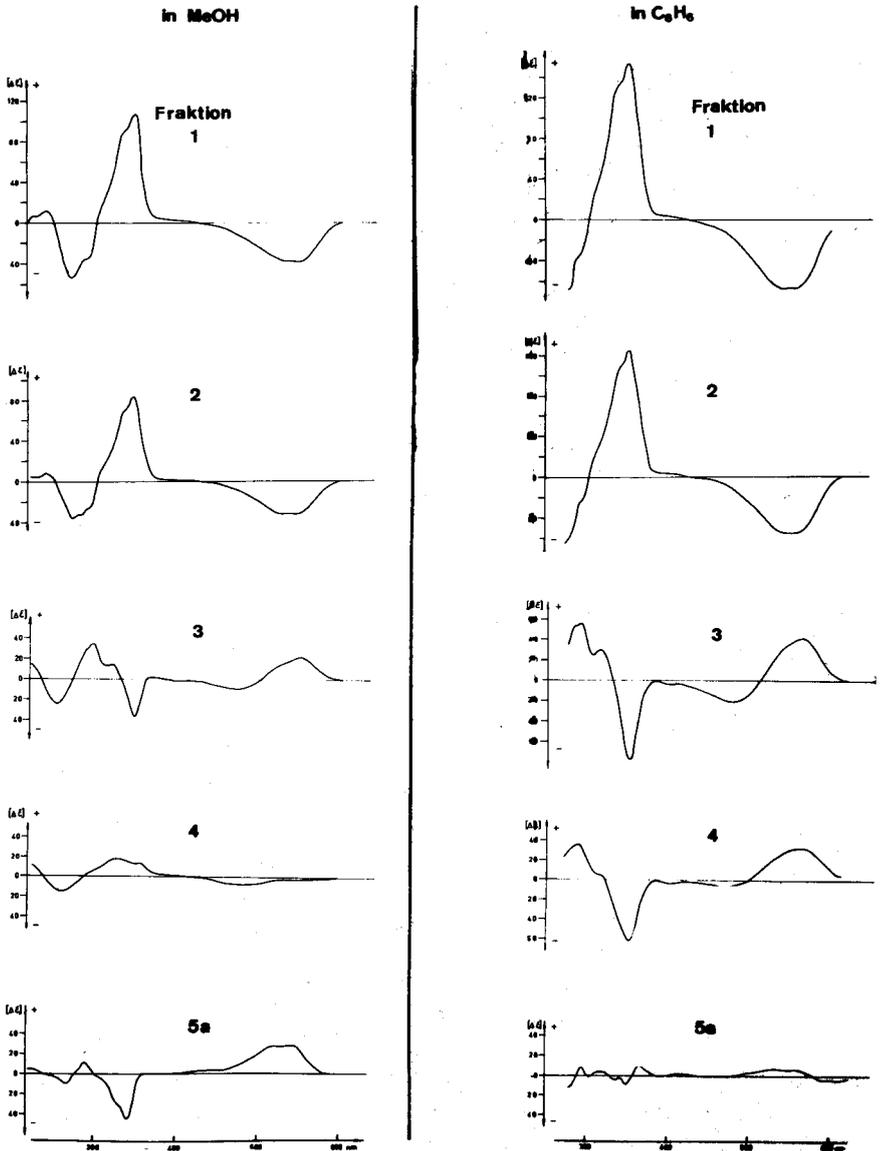


Abb. 139

CD¹²⁰) (Cary-60) (vgl. Abb. 139)

Tabelle 15

Fraktion und Lösungsmittel	Positionen und $[\Delta\epsilon]$ -Werte						
1 (MeOH)	552(-39)	528(-38)		346(+108)		270(-54)	241(+12) nm
1 (C ₆ H ₆)	567(-62)	538(-67)		352(+153)		(275(-80))	"
2 (MeOH)	550(-31)	522(-31)		346(+ 80)		270(-36)	"
2 (C ₆ H ₆)	564(-54)	538(-54)		353(+125)		(275(-67))	"
3 (MeOH)	549(+22)		473(- 9)	345(- 37)	315(+16)	292(+34)	250(-24) "
3 (C ₆ H ₆)	560(+40)		475(-23)	353(-81)	317(+28)	293(+57)	"
4 (MeOH)	555(-2/sh)		486(- 7)		327(+18)		259(-15) "
4 (C ₆ H ₆)	557(+32)		465(- 7)	352(- 62)		287(+37)	"
5a(MeOH) ²³⁴	545(+35)	520(+35)		343(- 45)		290(+12)	268(- 8) "
5a(C ₆ H ₆) ²³⁵	562(+ 6)	530(+ 6)	(365(+11))	352(- 9)	315(+ 3)	295(+ 7)	"
5b(MeOH) ²³⁴	550(+20)	522(+22)		343(- 42)		292(+ 8)	267(- 8) "

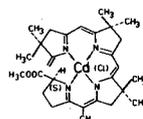
Diskussion der spektroskopischen Daten

UV In den UV/VIS-Spektren der Fraktionen 1, 2, 5a und 5b findet man nur geringfügige Unterschiede. Deutlich davon verschieden sind dagegen die Spektren der Fraktionen 3 und 4: anderes Intensitätsverhältnis zwischen UV- und VIS-Bande; andere Strukturierung der beiden UV-Banden bei ca. 340 und ca. 280 nm. Nach der Auf S. 303 diskutierten Zuordnung der hier vorliegenden Isomeren, sind die Isomeren dieser beiden Fraktionen dadurch ausgezeichnet, dass sie an C-8 β -Konfiguration aufweisen. Es ist allerdings schwer verständlich weshalb dies eine so drastische Änderung des Elektronenspektrums zur Folge hat (vgl. auch Diskussion auf S. 304).
(Vergleich mit dem Spektrum von ABCD-Cyano-cadmiumkomplex 30 vgl. S. 298).

CD Bei den CD-Spektren der ABCD-Cadmium-secocorrine findet man drastische Unterschiede sowohl bezüglich der einzelnen Fraktionen als auch in Abhängigkeit des Lösungsmittels. So sind die CD-Spektren der LLC-Fraktionen 3 und 5 (aufgenommen in Methanol) praktisch invers zu den entsprechenden Spektren der andern Fraktionen. Bei der Fraktion 4 erfolgt eine vollständige Umkehr des CD-Spektrums, wenn dieses in Methanol, resp. in Benzol gemessen wird. Gemäss den Ausführungen auf S. 254 hängt der Verlauf des CD-Spektrums in erster Linie vom Chiralitätssinn der Helix ab. Aus folgenden Gründen wird angenommen, dass dem CD-Spektrum der LLC-Fraktion 1 (Isomer $\alpha\alpha\alpha$, vgl. S. 303) sowohl bei Aufnahme in Methanol als auch bei Aufnahme in Benzol eine linkschirale ("natürliche" vgl. S. 253)) Helix zuzuordnen ist:

235) Das Spektrum der Fraktion 5a in Benzol zeigt zeitliche Veränderungen.

1. In der Modellserie wurde von N. Bühler [42] ein optisch aktiver Chloro-cadmium-secocorrinkomplex mit der Struktur 54 synthetisiert. Dieser Komplex kann aus sterischen Gründen nur in linkschiraler Form vorliegen. Das CD-Spektrum von 54 (vgl. Abb. 136) ist demjenigen der LLC-Fraktion 1 vollständig analog. Es muss somit angenommen werden, dass auch im Komplex 44 ($\alpha\alpha\alpha$) eine Chromophorhelix mit linkschiralem Verlauf vorliegt.



54

2. Unter der Annahme der gleichen Polarisationsrichtung beim Secocorrinchromophor ($=\omega$ -Vinyl-corrin!) wie beim Corrinchromophor (1 zur C₂-Axe) wird auf Grund der C₂-Regel(202) ebenfalls eine linkschirale Helix erwartet.
3. Zusätzlich wurden von G. Wagnière ²³⁶⁾ PPP-Berechnungen für das vorliegende Chromophorsystem durchgeführt. Bei angenommener linkschiraler Helix, wurden dabei die experimentell beobachteten Vorzeichen der Cotton-Effekte erhalten.

Demzufolge liegen die ABCD-Cadmium-secocorrine 44 aus den Fraktionen 1 ($=\alpha\alpha\alpha$) und 2 ($=\alpha\alpha\beta$) in methanolischer und benzolischer Lösung vorwiegend in einer Konformation mit linkschiraler Helix, der Komplex aus der Fraktion 3 ($=\beta\beta\beta$) dagegen, vorwiegend in einer Konformation mit rechtschiraler Helix vor. Die Unterschiede in den $[\Delta\epsilon]$ -Absolutwerten müssen wahrscheinlich mindestens z. T. so gedeutet werden, dass Gleichgewichtsmische zwischen linkschiraler und rechtschiraler Helix vorliegen. Wie die unterschiedlichen Spektren in Methanol und Benzol ausserdem zeigen, hängt die Lage dieser Konformationsgleichgewichte sehr stark vom Lösungsmittel ab. Die sehr flachen und unharmonischen CD-Spektren der Fraktion 4 ($=\alpha\beta\beta$) (in Methanol) und 5 ($=\beta\alpha\alpha, \beta\alpha\beta$ + weitere) (in Benzol) deuten an, dass hier annähernd 1:1-Gemische (nat. Helix/unnat. Helix) vorliegen.

Sehr beachtlich ist, dass das Isomere mit durchwegs natürlicher Konfiguration der Seitenketten ($\alpha\alpha\alpha$, Fraktion 1) sowohl in Methanol als auch in Benzol die höchsten $[\Delta\epsilon]$ -Werte zeigt. Da die Werte eher noch höher liegen als beim Modellkomplex 44 mit einheitlichem Helicitätssinn, wird vermutet, dass dieses Isomere praktisch ausschliesslich mit natürlicher Helix in Lösung vorliegt. Das NMR-Spektrum in Benzol scheint dies zu bestätigen (vgl. unten).

NMR Das NMR-Spektrum der LLC-Fraktion 1 ($\alpha\alpha\alpha$) zeigt deutlich fünf Singlette für die Vinylprotonen (4,67 - 5,61 ppm) und ebenfalls 5 Singlette für die Methylester (3,30-3,42 ppm). Die beiden Methylgruppen des Dimethylamids (Singlette bei 2,33 und 2,44 ppm) können ebenfalls zugeordnet werden. Dagegen sind die Signale der angulären Methylgruppen, wegen der intensiven Fremdsignale bei 0,9 und 1,3 ppm (Wasser, Verunreinigung) nicht eindeutig zu erkennen. Die Zuordnung der Protonen an C-19 (Ring D) ist schwierig. Es wird vermutet, dass das eine der beiden Multipletts zwischen ca. 4 und 4,5 ppm, das andere zwischen ca. 5,1 und 5,6 ppm, d.h. z. T. unter den Signalen der Vinylprotonen an C-24, liegt. Es ist aber nicht vollständig auszuschliessen, dass die schwachen Signale bei 4,51 und 4,22 ppm und ebenso bei 3,53 und 3,49 ppm, von einem andern, unvollständig abgetrennten Konfi-

236) Herrn Prof. Dr. G. Wagnière danke ich für eine anregende und lehrreiche Diskussion im Zusammenhang mit den obigen CD-Ergebnissen.

gurationsisomeren oder von einem andern Konformeren (unnatürliche Helix) stammen.

Generell bestätigt jedoch das NMR-Spektrum - wie aus dem CD-Spektrum vermutet - dass, das $\alpha\alpha\alpha$ -Isomere (LLC-Fraktion 1, hier in Benzol) zum überwiegenden Teil (ev. ausschliesslich) mit einheitlicher Helix-Konformation in Lösung vorliegt.

Anmerkung:

Von der LLC-Fraktion 5 wurde ebenfalls ein NMR-Spektrum (in Deuteriochloroform) aufgenommen, das jedoch sehr schlechte Auflösung zeigte. Insbesondere wurde für die Vinylprotonen nur ein flacher Signalhaufen beobachtet. Abgesehen davon, dass die LLC-Fraktion 5 wahrscheinlich mindestens 2 Isomeren umfasst (vgl. S. 303), dürfte das aus dem CD-Spektrum in Benzol vermutete, labile Gleichgewicht zwischen natürlicher und unnatürlicher Helix der Hauptgrund für die schlechte Auflösung des Spektrums sein.

Isosbestika

Mit dem aus der LLC-Fraktion 1 ($\alpha\alpha\alpha$) isolierten - und spektroskopisch charakterisierten Material wurden zwei Isosbestika aufgenommen:

- a) In Methanol⁷⁹⁾ (ohne Puffer, Substratkonzentration: $\sim 2 \cdot 10^{-5}$ M). Vor Aufnahme der Isosbestik durch die Lösung in der UV-Zelle während 35 Minuten Argon durchgeleitet (Lichtschutz). Bestrahlung mit 200 Watt-Lampe¹⁴⁸⁾ im Abstand von 20 cm bei Raumtemperatur. Bestrahlungsdauer zwischen den einzelnen Spektren: 1.) 20 sec; 2.) 20 sec; 3.) 20 sec; 4.) 20 sec; 5.) 30 sec; 6.) 30 sec; 7.) 35 sec; 8.) 40 sec; 9.) 50 sec; 10.) 1 min; 11.) 2 min (vgl. Abb. 140).

Das Endprodukt dieser Isosbestik ist der geschlossene Cadmiumcorrinkomplex 45 (Cary-Spektrum vgl. unten und Abb. 142). Zugabe von 1 Tr. Essigsäure zu einer solchen Lösung des Endprodukts bewirkt im UV/VIS-Spektrum sofort eine hypsochrome Verschiebung (vgl. Abb. 141): man beobachtet das Spektrum des protonierten metallfreien Liganden 46.

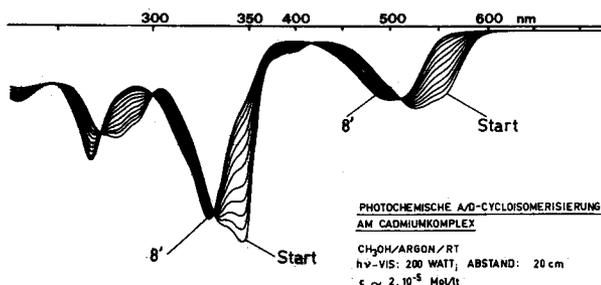


Abb. 140

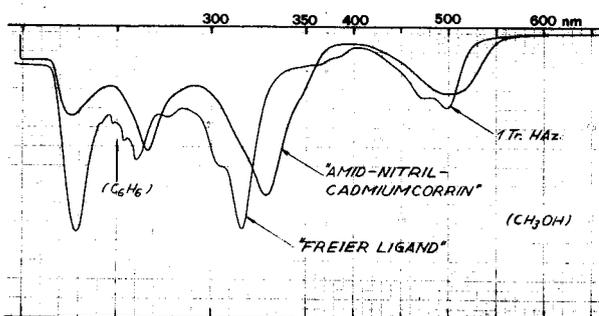


Abb. 141

b) In Methanol⁷⁹ mit Puffer (10 ml Methanol⁷⁹) / 30 mg Natriumacetat²²⁹ 15 μ l Essigsäure¹⁴² Substratkonzentration: $2,8 \cdot 10^{-5}$ M). Vor Aufnahme der Isosbestik durch die Lösung in der UV-Zelle während 40 Minuten Argon durchgeleitet (Lichtschutz). Bestrahlung mit 200-Watt-Lampe¹⁴⁸ bei ca. Raumtemperatur im Abstand von 30 cm.

Bestrahlungszeiten zwischen den einzelnen Aufnahmen: 1.) 20 sec; 2.) 20 sec; 3.) 20 sec; 4.) 20 sec; 5.) 20 sec; 6.) 20 sec; 7.) 20 sec; 8.) 25 sec; 9) 30 sec; 10.) 40 sec; 11.) 50 sec; 12.) 60 sec; 13.) 70 sec; 14.) 90 sec; 15.) 2 min; 16.) 4 min; 17.) 8 min. Totale Bestrahlungszeit: 22 Minuten (vgl. Fig. 28 im Allgemeinen Teil).

Das Endprodukt dieser Isosbestik ist der protonierte metallfreie Ligand 46 (Cary-Spektrum vgl. unten und Abb. 144). Nach Zugabe von 1 Tr. methanolischer Cadmiumchlorid/Dimethylaminlösung zur Lösung des Endprodukts, kann das UV/VIS-Spektrum des Cadmiumcorrinkomplexes 45 beobachtet werden (vgl. präparativer Ansatz S. 174).

Spektroskopische Charakterisierung des Amid-nitril-cadmiumcorrins 45 und des Amid-nitril-corrins 46 (Aus ABCD-Cadmiumsecocorrin, LLC-Fraktion 1)

Von den Endprodukten der beiden Isosbestika (s. oben) wurden - ohne weitere Reinigung - UV/VIS- und CD-Spektren aufgenommen.

Amid-nitril-cadmiumcorrin 45 ($\alpha\alpha\alpha + e.v. \alpha\beta\alpha$)

UV/VIS (MeOH) Extrema bei:
 Cary-14 499[0,37/max (breit)], 394[0,05/min], 328[1,0/max], 314[0,64/sh), 291[0,29/min], 267[0,70/max], 248[0,28/min] nm (vgl. Abb. 142)

CD¹²⁰ (MeOH) $c = 1,9 \cdot 10^{-5}$ M²³⁷ Extrema bei²³⁷:
 Cary-20 512(-8), 433-367[0], 328(+39), 294[0], 261(-47), 238[0], 225(+11) nm (vgl. Abb. 143)

²³⁷) Die Konzentration und damit auch die $[\Delta\epsilon]$ -Werte wurden auf Grund des hypothetischen ϵ (499/MeOH = 16 000) für 45 berechnet (vgl. 227)

Amid-nitril-corrin 46

(protonierter metallfreier Ligand, $\alpha\alpha\alpha+$ ev. $\alpha(\beta\alpha)$)

UV/VIS

Cary-14

(CH₃OH, Acetatpuffer + 1 Tr. konz. HCl) Extrema bei: 499 [0,38/max], 482 [0,31/min], 474 [0,32/max], 407 [0,07/min], 389 [0,12/sh], 367 [0,15/max], 345 [0,13/min], 316 [1,0/max], 305 [0,64/sh], 285 [0,29/min], 277 [0,34/max], 272 [0,32/min], 262 [0,53/max], 245 [0,29/min] nm (vgl. Abb. 144)

CD¹²⁰⁾

Cary-60

(CH₃OH: gleiche Lösung wie für CD Amid-nitril-cadmiumcorrin 45 vgl. oben; jedoch Zugabe von 10 μ l Essigsäure 142) pro 3 ml Lösung) $c = 1,9 \cdot 10^{-5} M$ 237), Extrema bei: 497 (-16), 405 [0], 373 (+2/sh breit), 315 (+52), 304 (+31/sh), 286 [0], 276 (-26/sh), 263 (-44), 239 [0] nm (vgl. Abb. 145)

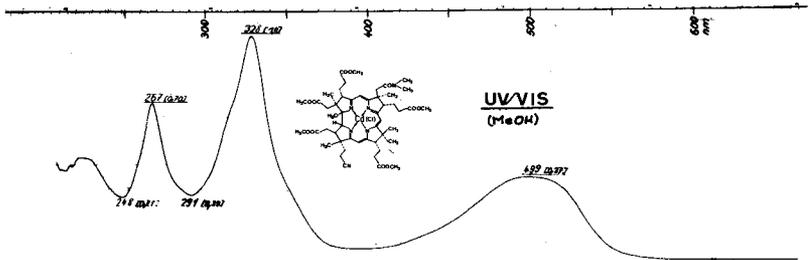


Abb. 142

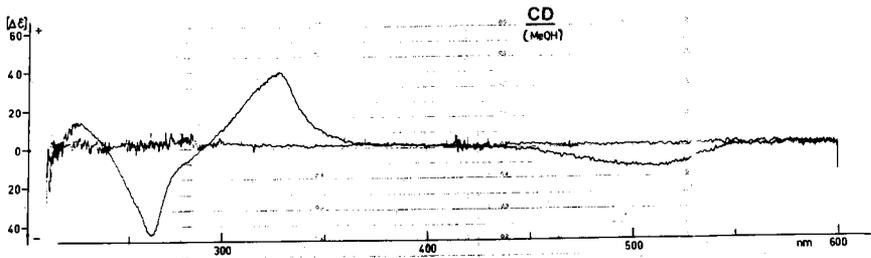


Abb. 143

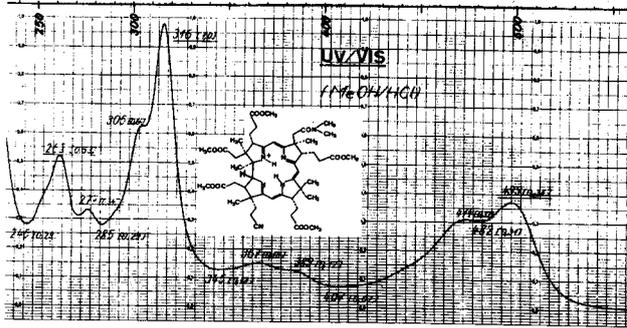


Abb. 144

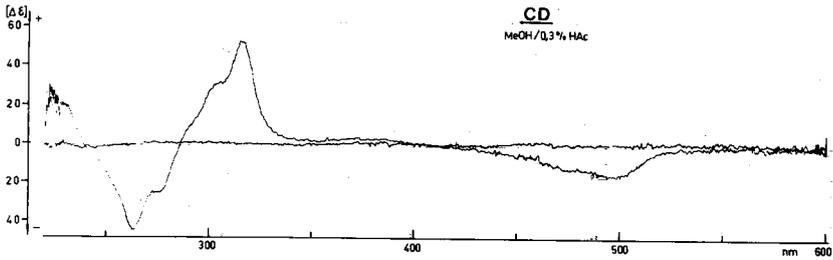


Abb. 145

Zu den Spektren

Vergleich der UV/VIS-Spektren der drei Cadmiumkomplexe:

ABCD-Cyan-
cadmiumkomplex

(offen)

30
(MeOH)

521 [0,50/max]
494 [0,44/sh]
393 [0,07/min]
373 [0,10/sh]
328 [1,00/max]
292 [0,24/min]

272 [0,50/max]

(vgl. Abb. 36)

ABCD-Cadmium-
secocorrin

(Fraktion 1)
(offen)

44
(MeOH)

557 [0,32/sh]
536 [0,36/max]
419 [0,04/min]
401 [0,08/sh]
382 [0,10/sh]
346 [1,0/max]
333 [0,87/sh]
303 [0,23/min]
292 [0,39/sh]
280 [0,46/max]
271 0,41/sh

(vgl. Abb. 135)

Amid-nitril-
cadmiumcorrin

(aus Frakt. 1, seco)
(geschlossen)

45
(MeOH)

499 [0,37/max]
394 [0,05/min]

328 [1,00/max]
314 [0,64/sh]
291 [0,29/min]

267 [0,70/max]

(vgl. Abb. 142)

Das UV/VIS-Spektrum des "freien Liganden" zeigt sehr gute Uebereinstimmung mit dem Spektrum des von P. Schneider²³⁸⁾ beschriebenen analogen Produkts.

Die beiden CD-Spektren (Abb. 143, 145) zeigen ähnlichen Verlauf. Wie bei den Elektronenspektren, ist auch hier das Spektrum des freien Liganden hypsochrom verschoben. Der Verlauf der CD-Spektren (negativer Cotton-Effekt bei ca. 500 nm, positiver Cotton-Effekt bei ca. 315 nm) ist wiederum beweisend für die linkschirale-, natürliche Helicität des Chromophors²³⁹⁾. Das von J.I. Toohey [65] isolierte und von A.J. Thomson [58] spektroskopisch untersuchte, natürlich vorkommende metallfreie Corrin zeigt ein vollkommen analoges CD-Spektrum mit $[\Delta\epsilon]$ -Werten zwischen -20 und +40.

Das negative Vorzeichen des Cotton-Effektes bei 500 nm (längstwelliger Uebergang) steht wiederum im Einklang mit der C₂-Regel (vgl. S. 253).

2.4.2.5. Photochemische A/D-Cycloisomerisierung der einzelnen LLC-Fractionen

Die Cadmium-secocorrin-Produkte aus den LLC-Fractionen 1-5 (isoliert und gereinigt wie auf S.286 beschrieben) wurden einzeln sowohl in Methanol/Acetatpufferlösung als auch in Benzol der photochemischen Cyclisierung unterworfen. Nach erfolgter Kobaltierung wurden die resultierenden Amid-nitril-kobaltcorrin-Isomerengemische analytisch untersucht. Die Versuche hatten orientierenden Charakter.

Experimentelles

a) In Methanol/Acetatpufferlösung

Standardbedingungen:

In 10 ml "Dewar-Fritte", Lösung von 5 ml Methanol⁷⁹⁾/50 mg Natriumacetat²²⁹⁾/20 μ l Essigsäure¹⁴²⁾ vorgelegt. Zwischen 0,2 mg und 1,0 mg ABCD-Cadmiumsecocorrin 44 (vorgängig UV/VIS-spektroskopisch ausgemessen) gelöst und während ca. 45 Minuten unter Lichtschutz Argon durchgeleitet (Versuchsanordnung wie auf S.171 beschrieben). Anschliessend Bestrahlung bei Raumtemperatur (22-26°C) mit 200-Watt-Lampe¹⁴⁸⁾ im Abstand von 25 cm. Bestrahlungsdauer 18-25 Minuten. Kobaltierung direkt anschliessend unter Standardbedingungen wie auf S.175 beschrieben. Nach Aufarbeitung UV/VIS-spektroskopische Bestimmung der Chromophorausbeute. Dann direkt im raschen System LLC-chromatographiert (vgl. S.179) und die einzelnen Fractionen erneut spektroskopiert. Falls notwendig weitere Trennungen mittels "langsamem LLC" und mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (vgl. S.181). Identifizierung der einzelnen Isomeren auf Grund des chromatographischen Verhaltens (LLC rasch und langsam, DC) und auf Grund des UV/VIS-Spektrums.

238) P. Schneider, Diss. ETH 1972, S. 118

239) Gegenüber dem Spektrum des chromophorgleichen, offenen ABCD-Cyan-cadmiumkomplexes 30 (vgl. S. 145) zeigt das CD-Spektrum des geschlossenen Cadmiumkomplexes 45 fast viermal kleinere $[\Delta\epsilon]$ -Werte, was auf die wesentlich kleinere Steigung der Helix zurückzuführen sein dürfte.

Die meisten Experimente (Fraktionen 1, 3, 4 und 5) wurden zweimal durchgeführt, wobei im Rahmen der experimentellen Fehlergrenze (vgl. S. 185) reproduzierbare Resultate erhalten wurden.

b) In Benzol

In 10 ml "Dewar-Fritte" 5 ml Benzol⁴³⁾ vorgelegt und ABCD-Cadmiumsecorrin 44 (0,2 - 0,6 mg; vorher spektroskopisch ausgemessen) gelöst. Während 30-40 Minuten unter Lichtschutz Argon durchgeleitet. Anschliessend Bestrahlung im Abstand von 18 cm während 8 - 10 Minuten bei RT. Aufarbeitung und Kobaltierung analog der Beschreibung auf S. 283. Analytik der Amid-nitril-kobaltcorrinisomeren wie oben. Alle Experimente nur einmal durchgeführt.

Resultate:

Die Resultate sind in der Tabelle 16 und in Abb. 146 zusammengefasst.

Tabelle 16

LLC-Fraktion	mg Ausgangsmaterial	Chromophorhorausbeute in %	Lösungsmittel	Isomerenverteilung in %											Total						
				$\alpha\alpha\alpha$	$\alpha\alpha\beta$	$\beta\alpha\alpha$	$\beta\alpha\beta$	$\alpha\beta\alpha$	$\alpha\beta\beta$	$\beta\beta\alpha$	$\beta\beta\beta$	U ₄	U ₅	U ₆	U ₇ +U _{7a}	Isomeren m. nat. Helix	Isomeren m. unnat. Helix				
1	0,60	70*	CH ₃ OH/P	79					21							Spur			>99		
1	0,30	45**	C ₆ H ₆	66					21							13			87	13	
2	0,75	69	CH ₃ OH/P	14	48			7	22					7	(3)				90	10	
2	0,63	61**	C ₆ H ₆	9	46			4	12					26	4				70	30	
3	1,38	26	CH ₃ OH/P															52	92	8	
3	0,44	41	C ₆ H ₆															27	68	32	
4	0,75	41	CH ₃ OH/P																		
4	0,22	62	C ₆ H ₆																		
5a	0,39	57	CH ₃ OH/P	10	2	50	5			25	5								~1,5	~0,5	
5a	0,48	77	C ₆ H ₆	6	1	45	5			23	2								(2)	10	6
5b	0,62	60	CH ₃ OH/P	10	1	22	38													4	1

CH₃OH/P: Methanol/Acetatluffer (vgl. oben)

* Rohprodukt enthielt ca. 18% Lacton-kobaltcorrin 213)

** Rohprodukt enthielt ca. 13% Lacton-kobaltcorrin 213)

Amid-nitril-kobaltcorrin (47) -Konfigurationsisomeren, resultierend aus der photochemischen Cyclisation der einzelnen LLC-Fractionen.

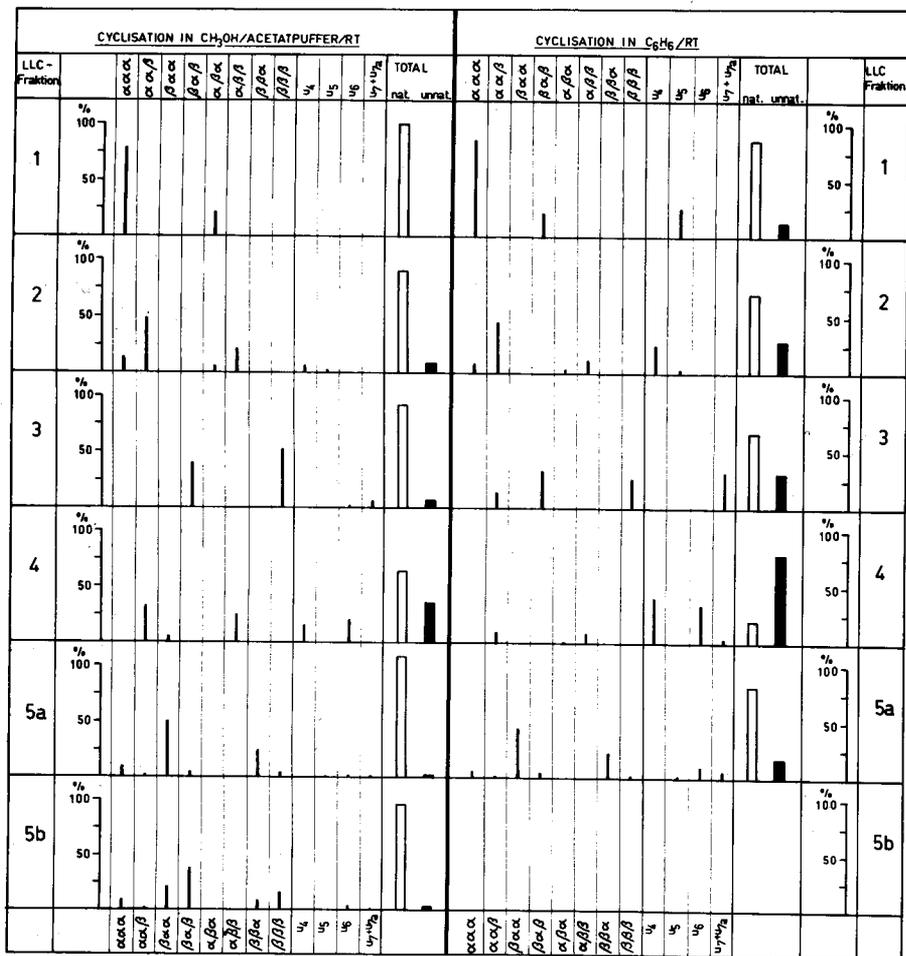


Abb. 146

2.4.3. Diskussion der Resultate

I. (A-D)-Konfiguration der Cyclisationsprodukte in Abhängigkeit der Reaktionsbedingungen

Die ersten präparativen Cyclisationsansätze (Frühjahr 1971) wurden am Zinkkomplex bei Raumtemperatur durchgeführt. Man erhielt praktisch ein 1:1-Gemisch von Isomeren mit natürlicher- und solchen mit unnatürlicher (unerwünschter) Helix. Die wesentlich günstigere Verteilung bei erhöhter Temperatur (55°C → ca. 2:1; vgl. S. 275) war damals ein bedeutender Fortschritt. Erst später (Dez. 1971) wurden die ersten Versuche mit dem entsprechenden Cadmiumkomplex unternommen, wobei sich sofort zeigte, dass damit nochmals eine drastische Steigerung des Anteils an Isomeren mit natürlicher Helix möglich wurde. Cyclisation bei Raumtemperatur ergab ein Verhältnis von 9:1 (vgl. S. 278). Durch Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 60°C gelangte man schliesslich zu der beschriebenen 19:1-Verteilung.

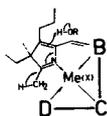
Diese präparativen Experimente wurden (wie sich erst später zeigte, offensichtlich zufällig) in einem sehr geeigneten Reaktionsmedium (Methanol/Acetatpuffer pH ca. 5) durchgeführt. Nachträglich durchgeführte Versuche ergaben, dass die Verteilung zwischen Isomeren mit unnatürlicher Helix und solchen mit natürlicher Helix in hohem Mass vom verwendeten Lösungsmittel abhängt, wobei die Verhältnisse in Methanol im Vergleich zu andern Lösungsmitteln sehr günstig liegen: Cyclisation am Cadmiumkomplex in Benzol bei Raumtemperatur ergibt zu 38% Isomeren mit unnatürlicher Helix!

Die vorliegenden Resultate zeigen, dass sich der stereochemische Verlauf der photochemischen A/D-Cycloisomerisierung sehr leicht durch Veränderung der Reaktionsbedingungen beeinflussen lässt. Eine einfache mechanistische Interpretation der komplexen Verhältnisse ist deshalb zur Zeit kaum möglich (vgl. Diskussion unten u. im Allgemeinen Teil).

II. Seitenkettenkonfiguration der Cyclisationsprodukte in Abhängigkeit der Reaktionsbedingungen

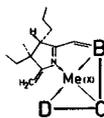
a) Allgemeines, Epimerisierung an C-3

Die ursprüngliche Verteilung der Seitenketten-Diastereomeren am ABCD-Cadmium-secocorrinkomplex 44 wird wahrscheinlich bestimmt durch den Prozess der Umprotonierung mit Methanol nach der Descyanidierung. Gemäss UV/VIS-Spektrum liegt in der Sulfolan/DBU-Lösung vorerst eine Isoform mit endocyclischer Doppelbindung vor (vgl. S. 172). Erst bei Zugabe der methanolischen Cadmiumperchlorat/Essigsäure-Lösung (bzw. CH₃OH/ZnCl₂-Lösung) bildet sich der Secokomplex mit exocyclischer Doppelbindung:

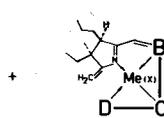


Isoform

(Analoger Prozess ev. auch an C-8 und an C-13)



C-3-α



C-3-β

Die Protonierung an C-3 erfolgt dabei vermutlich unter kinetischer Kontrolle: aus der direkten Untersuchung am ursprünglichen ABCD-Cadmium-secocorrinkomplex 44 mittels LLC (vgl. S. 285) ersieht man, dass die thermodynamisch wahrscheinlich instabileren C-3- β -Epimeren anfänglich überwiegen. Erst kürzlich konnte gezeigt werden, dass eine Aequilibrierung der peripheren Konfigurationen auf der Stufe des ABCD-Cadmiumsecocorrins 44 grundsätzlich möglich ist: behandelt man das ursprüngliche Isomerengemisch des ABCD-Cadmiumsecocorrins in einer methanolischen Acetatpufferlösung unter Argon und Lichtschutz bei 60°C/4 1/2 Std. und untersucht das Isomerengemisch anschliessend erneut mittels LLC, so ergibt sich eine Verschiebung zugunsten der C-3- α -Epimeren. Bei gleicher Behandlung bilden sich aus der isolierten LLC-Fraktion 5 (enthält C-3- β -Isomeren) teilweise die Fraktionen 1, 2 ($\alpha\alpha\alpha$, $\alpha\alpha\beta$) und in geringer Menge 3 und 4. Die Isomerisierung erfolgt aber nur bei erhöhter Temperatur und läuft relativ langsam ab (ausserdem verbunden mit Chromophorverlusten).

Wesentlich rascher können die peripheren Konfigurationen auf der Stufe des geschlossenen metallfreien Liganden, d. h. nach der photochemischen Cyclisierung, äquilibriert werden. In einem Zusatzexperiment²⁴⁰ wurde die photochemische A/D-Cyclisierung in Methanol (ohne Puffer) bei Raumtemperatur durchgeführt und die Hälfte des Cyclisationsproduktes direkt kobaltiert. Die andere Hälfte wurde vor der Kobaltierung mit Acetatpuffer versetzt und während 30 Minuten (unter Argon und Lichtschutz) auf 60°C erhitzt. Die nach dem Kobalteinbau resultierenden Isomerengemische wurden mittels LLC untersucht. Dabei zeigte sich, dass bei der Acetatpuffer-Behandlung des metallfreien Liganden eine drastische Verschiebung zugunsten der C-3- α -Isomeren erfolgte. (Ohne Aequilibrierung: C-3- α : C-3- β ca. 1:1; mit Aequilibrierung ca. 2,5:1).

Damit werden auch die Resultate der photochemischen Cyclisierung bei verschiedener Reaktionstemperatur (vgl. S. 277 ff) verständlich: Cyclisation bei tiefer Temperatur oder Cyclisation in Benzol (nichtäquilibrierende Bedingungen) führen zu einem Amid-nitril-kobaltcorrin-Isomerengemisch mit einer C-3- α/β -Verteilung, welche weitgehend der ursprünglichen, schon beim secocorrinoiden Cadmiumkomplex vorliegenden Verteilung (d. h. hoher Anteil an C-3- β -Epimeren) entspricht²⁴¹. Mit zunehmender Erhöhung der Reaktionstemperatur erfolgt jedoch auf der Stufe des metallfreien Liganden Epimerisierung an C-3. Erwartungsgemäss verlagert sich dabei die Verteilung zugunsten der thermodynamisch stabileren C-3- α -Epimeren (vgl. graf. Darstellung Abb. 128). Das, bei präparativer Durchführung der photochemischen A/D-Cycloisomerisierung (am Cd-Komplex bei 60°C), erreichte C-3- α /C-3- β -Verhältnis von 7:3 dürfte wahrscheinlich nahezu die Gleichgewichtslage (unter den gegebenen Reaktionsbedingungen) reflektieren.

b) Epimerisierung an C-8

Die Verteilung der C-8- α /C-8- β -Epimeren zeigt nur sehr geringe Abhängigkeit von der Temperatur während der photochemischen Cyclisierung (vgl. graf. Darstellung, Abb. 129). Auch bei tiefer Temperatur findet man vorwiegend (70-80%) die thermodynamisch stabileren C-8- α -Epimeren. Wie aus Deuterierungsexperimenten bei Modellcorrincomplexen [64] bekannt ist, wird unter basischen Bedingungen von den drei allylischen Protonen an C-3, C-8 und C-13 das Proton an C-8 zuerst ausgetauscht. Es scheint deshalb wahrscheinlich, dass an diesem Zen-

²⁴⁰) Experiment durchgeführt von W. Hunkeler [48]

²⁴¹) Unter den Kobaltierungsbedingungen erfolgt offenbar nur in sehr beschränktem Umfang Epimerisierung an C-3 (im Gegensatz zu C-8; vgl. unten)

trum Epimerisierung am leichtesten erfolgt. Diese Vermutung steht im Einklang mit der Beobachtung, dass bei Cyclisierung der einzelnen LLC-Fractionen 1-5 des secocorrinoiden Cadmiumkomplexes bei Raumtemperatur sowohl in Methanol/Puffer als auch in Benzol beim resultierenden Kobaltkomplex durchwegs die korrespondierenden C-8- α /C-8- β -Epimerenpaare gefunden werden (vgl. S. 299). Die Epimerisierung an C-8 erfolgt dabei offensichtlich unter den Kobaltierungsbedingungen (Acetatpuffer, 55-60°C; an den beiden andern labilen Zentren C-3 und C-13 erfolgt wahrscheinlich ebenfalls Epimerisierung, jedoch in viel geringerem Umfang).

c) Epimerisierung an C-13

Bei der Propionsäureseitenkette an C-13 liegt im Gegensatz zur Situation an C-3 und C-8 keine eindeutige Bevorzugung der α - oder β -Konfiguration aus sterischen Gründen vor (2 geminale Methylgruppen in α -Stellung!). Demzufolge beobachtet man bei eingestelltem Gleichgewicht ungefähr eine 1:1-Verteilung²⁴²). Bei Cyclisation bei tiefer Temperatur und bei Cyclisation in Benzol überwiegen die C-13- α -Epimeren leicht (ca. 6:4).

III. Die einzelnen LLC-Fractionen des ABCD-Cadmiumsecocorrins 44

a) Tentative Konfigurationszuordnung bei den diastereomeren ABCD-Cadmiumsecocorrinen 44

Durch die Cyclisierung der einzelnen LLC-Fractionen des ABCD-Cadmiumsecocorrins mit anschließender analytischer Untersuchung der resultierenden Amid-nitril-kobaltcorrin-Isomeren ergibt sich die Möglichkeit einer Isomerenzuordnung beim secocorrinoiden Cadmiumkomplex. Eine solche Zuordnung wird dadurch erschwert, dass während der Kobaltierung Epimerisierung an C-8 erfolgt²⁴³) und demzufolge beim untersuchten Kobaltkomplex immer die korrespondierenden C-8-Epimerenpaare gefunden wurden (vgl. S. 299). Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass das Konfigurationsgleichgewicht an C-8 auf der Seite des α -Epimeren liegt (vgl. oben), lässt sich jedoch in allen Fällen leicht feststellen, ob ursprünglich α - oder β -Konfiguration vorlag. Man gelangt dadurch zu folgender tentativer Konfigurationszuordnung:

242) Bei den 5,15-dimethylierten Kobaltkomplexen (vgl. H. Maag [28] resultiert jedoch bei Behandlung mit konzentrierter Säure ein C-13- α :C-13- β -Epimerengemisch \approx 3:7.

243) Kürzlich von W. Hunkeler [48] durchgeführte Versuche zeigen, dass bei Kobaltierung des Cd-Komplexes unter den bei der (A \rightarrow B)-Variante entwickelten Bedingungen (THF/CoCl₂/RT) die Konfigurationsaequilibrierung an C-8 fast vollständig unterdrückt werden kann.

ABCD-Cadmiumsecocorrinkomplex 44

LLC-Fraktion	Isomeren	Bemerkungen zu Tabelle 16 und Abb. 144
1	$\alpha\alpha\alpha$	Epimerisierung führt zu ca. 20% $\alpha\beta\alpha$ $\hat{=}$ \approx Gleichgewichtslage
2	$\alpha\alpha\beta$	$\alpha\alpha\alpha$ wahrscheinlich unvollständig abgetrennt.
3	$\beta\beta\beta$	Relativ starke Epimerisierung zu $\beta\alpha\beta$: thermodynamisch bevorzugt.
4	$\alpha\beta\beta$	Relativ starke Epimerisierung zu $\alpha\alpha\beta$: thermodynamisch bevorzugt.
5	$\beta\alpha\alpha, \beta\alpha\beta$	$\beta\alpha\alpha$ in 5a angereichert; $\beta\alpha\beta$ in 5b angereichert. $\alpha\alpha\alpha$ und $\alpha\alpha\beta$ wahrscheinlich ebenfalls durch Epimerisierung gebildet.

In dieser Aufstellung fehlen die Isomeren $\alpha\beta\alpha$ und $\beta\beta\alpha$. Es bleibt vorderhand unklar, ob diese nur in geringer Menge gebildet und deshalb analytisch nicht erfasst werden, oder ob sie zufällig im LLC mit den entsprechenden C-8- α -Isomeren wandern (Fraktion 1 resp. Fraktion 5).

Bemerkung zur Einheitlichkeit der einzelnen LLC-Fraktionen:

Da, abgesehen von der Fraktion 1, nur UV/VIS- und CD-Spektren von den verschiedenen Secokomplexen aufgenommen wurden ist eine Beurteilung der Einheitlichkeit schwierig. Bei den Fraktionen 1, 2 und 5 darf jedoch auf Grund der relativ hohen Chromophorausbeuten bei der Cyclisierung angenommen werden, dass die Edukte bezüglich der Chromophorstruktur sauber sind. Deutlich tiefere Chromophorausbeute bei der Cyclisation ergibt die Fraktion 4 und insbesondere die Fraktion 3 (vgl. Tabelle 16). Da diese beiden Secokomplexe gleichzeitig anomale UV/VIS-Spektren aufweisen (vgl. S. 291), scheint es wahrscheinlich, dass die Fraktionen noch Verunreinigungen (ev. mit anderem Chromophor) enthalten, welche mittels LLC nicht abgetrennt wurden.

b) Tentative Konfigurationszuordnung einiger Diastereomeren des Amid-nitril-kobaltcorrins (47) mit unnatürlicher Helix

Die Resultate bei der Cyclisierung der einzelnen LLC-Fraktionen des secocorrinoiden Cadmiumkomplexes liefern gleichzeitig auch einen Ansatzpunkt für die Zuordnung der Isomeren mit unnatürlicher Helix des Amid-nitril-kobaltcorrins 47, indem diese mit den gleichzeitig gebildeten Isomeren mit natürlicher Helix und bekannter Seitenkettenkonfiguration korreliert werden können. Der Versuch einer solchen Korrelation führt zu folgendem Ergebnis:

1	$\alpha\alpha\alpha$	\longrightarrow	u_5
2	$\alpha\alpha\beta$	\longrightarrow	u_4
5	$\beta\alpha\alpha, \beta\alpha\beta$	\longrightarrow	nicht eindeutig, aus der Gruppe: u_6, u_7, u_{7a}
	$\alpha\beta\alpha$	\longrightarrow	?



(Die LLC-Fraktionen u_6 und u_{7a} umfassen möglicherweise je zwei Isomeren (vgl. S. 212)).

Die obige Zuordnung ist unvollständig und nicht eindeutig. Sie kann vorläufig durch die spektroskopischen Daten nicht gestützt werden.

c) Stereochemischer Reaktionsverlauf in Abhängigkeit der Seitenkettenkonfiguration

Die Cyclisierung der einzelnen LLC-Fraktionen zeigt, dass gewisse Konfigurationsisomeren des ABCD-Cadmiumsecocorrins 44 vermehrt zur Bildung von unnatürlicher Helix neigen. Nach obiger Zuordnung trägt insbesondere das $\alpha\beta\beta$ -Isomere zur Produktion von unnatürlicher Helix bei (in Methanol/Puffer/RT: 36%, in Benzol/RT 80% (!) Isomeren mit unnatürlicher Helix). Generell zeigen Isomeren mit C-13- β - und/oder C-8- β -Konfiguration erhöhte Tendenz zur Bildung von unnatürlicher Helix. Es ist bemerkenswert, dass das $\alpha\alpha\alpha$ -Isomere (durchwegs natürliche Konfigurationen der Seitenketten!) bei der photochemischen Cyclisierung von allen Secoisomeren den prozentual niedrigsten Anteil an Isomeren mit unnatürlicher Helix liefert. Bei Durchführung der Reaktion in Methanol/Puffer/RT liegt dieser Anteil unter der analytischen Erfassungsgrenze, d.h. dass dabei bezüglich der C-1/C-19-Verknüpfung eine Stereoselektivität von $>99\%$ erreicht wird.

d) CD-Spektren, Helixkonformation und stereochemischer Verlauf der A/D-Cycloisomerisierung

Auf Grund der CD-Spektren der einzelnen LLC-Fraktionen des ABCD-Cadmiumsecocorrins 44 muss festgestellt werden, dass überraschenderweise kein direkter Zusammenhang besteht zwischen der in Lösung bevorzugten Helixkonformation des Secokomplexes und dem Chiralitätssinn der Helix im geschlossenen Komplex. So liegen die C-3- β -Secoisomeren (LLC-Fraktionen 3 und 5) gemäss CD-Spektrum (vgl. S. 290) in methanolischer Lösung vorwiegend mit rechtschiraler - d.h. unnatürlicher Helix vor, ergeben aber bei der photochemischen Cyclisierung im selben Lösungsmittel zu ca. 98% Isomeren mit linkschiraler Helix. Dies kann offensichtlich nur so gedeutet werden, dass linkschirale- und rechtschirale Helix beim Secokomplex sich in einem raschen vorgelagerten Gleichgewicht befinden und dass die eine helicale Anordnung bevorzugt cyclisiert (höhere Quantenausbeute ev. infolge günstigerer räumlicher Verhältnisse im produktentscheidenden Uebergangszustand). Im Einklang mit der Annahme eines sich rasch einstellenden Helixkonformationsgleichgewichts stehen auch die Resultate von Cyclisationsexperimenten mit verkürzter Bestrahlungszeit, wonach Isomeren mit natürlicher Helix und solche mit unnatürlicher Helix während der ganzen Reaktionszeit im gleichen Verhältnis gebildet werden.

In zukünftigen Experimenten sollte deshalb versucht werden eine bestimmte Helixkonformation (z. B. unnat. Helix der LLC-Fraktion 5) bei tiefer Temperatur

"einzufrieren" und unter diesen Bedingungen die Cyclisation durchzuführen. Falls es dabei gelingt, das "Durchschwingen" der Helix zu unterbinden, müssten Helizitätssinn des Chromophors im Edukt und Produkt identisch sein.

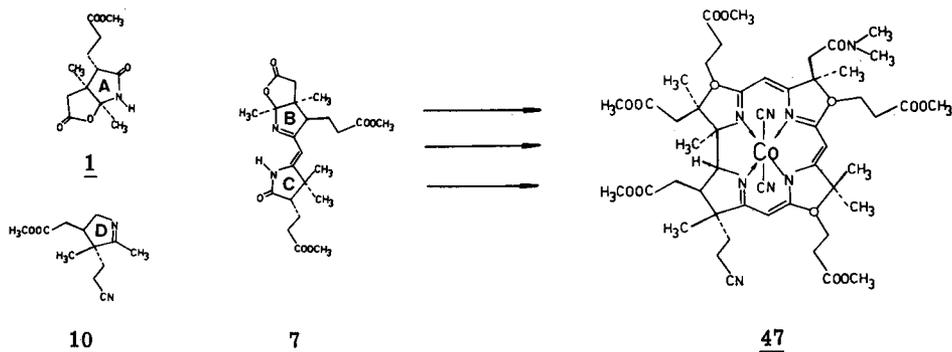
IV. Schlussbemerkung

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse erleichtern zwar die Interpretation einiger Resultate aus der vorangehenden präparativen Durchführung der Cyclisationsreaktion. Sie können aber nicht darüber hinwegtäuschen, dass der photochemische Prozess der A/D-Cycloisomerisierung an diesem hochsubstituierten Liganden, und ganz besonders dessen stereochemischer Aspekt, nur sehr unvollständig verstanden wird. Hauptgründe für diese Schwierigkeiten sind zweifellos dadurch gegeben, dass die räumlichen Verhältnisse im angeregten Zustand völlig unbekannt sind und dass ein Doktorat nicht beliebig lange dauern kann²⁴⁴).

244) Autor der letzten 9 Worte: Prof. Dr. A. E.

3. ZUSAMMENFASSUNG

Ausgehend vom BC-Bruchstück 7 und den beiden monocyclischen Vorläufern der Ringe A und D wird die Synthese des Dicyano-kobalt(III)-5,15-bis-nor-cobyrinsäure-pentamethylester-c-dimethylamid-f-nitrils 47 beschrieben.



Gesamtausbeute: ca. 9 - 12%

In der Schlüsselstufe dieser Synthese wird in einer photochemisch induzierten Reaktion (1,16-Wasserstoffverschiebung gefolgt von thermischer Cycloisomerisierung zum Corrin) eine direkte trans-Verknüpfung der Ringe A und D realisiert. Der stereochemische Verlauf dieser Reaktion unter verschiedenen Reaktionsbedingungen wurde untersucht. Bei präparativer Durchführung der Cyclisation an einem Cadmiumkomplex konnte eine Stereoselektivität von 95% erreicht werden.

Das beim Kobaltkomplex 47 anfallende Gemisch von Konfigurationsisomeren wurde mit Hilfe neuer chromatographischer Methoden (flüssig-flüssig-Chromatographie) aufgetrennt, wobei insgesamt 12 - der 16 theoretisch möglichen - Isomeren in chromatographisch und spektroskopisch einheitlicher Form isoliert werden konnten.

Auf Grund der spektroskopischen Daten und auf Grund chemischer Indizien konnte eine Konfigurationszuordnung der acht Isomeren mit natürlicher Chromophorhelicität vorgenommen werden. Das Isomere mit natürlicher Chromophorheli-

cität und natürlicher Seitenkettenkonfiguration wurde in Dicyano-kobalt(III)-5,15-bis-nor-cobyrinsäure-heptamethylester überführt und mit dem Abbauprodukt aus natürlichem Vitamin B₁₂ identifiziert.

Der Kobaltkomplex 47, der gleichzeitig auf zwei verschiedenen, methodisch und planerisch jedoch eng verknüpften Synthesewegen erhalten wurde, konnte später mit Erfolg in das Dicyano-kobalt(III)-cobyrinsäure-hexamethylester-f-amid, und dieses mittels Partialsynthese in Cobyrinsäure überführt werden [16, 17]. Mit dem erfolgreichen Abschluss der Untersuchungen der beiden Arbeitsgruppen an der Harvard-Universität in Cambridge und an der ETH in Zürich darf das Problem einer Totalsynthese von Vitamin B₁₂ als gelöst betrachtet werden.

LITERATURVERZEICHNIS

[1] Uebersichtsartikel:

- a) E. L. Smith; "Vitamin B₁₂" 3rd Edition, Methuen, London (1965)
- b) F. Wagner; "Vitamin B₁₂" and Related Compounds, Ann. Rev. Biochem. 35/1, 405 (1966)
- c) J. M. Pratt; "Inorganic Chemistry of Vitamin B₁₂", Academic Press 1972
Uebersichtsartikel über synthetische Arbeiten auf dem Corrin-Gebiet:
- d) T. A. Melent'eva, N. D. Pekel' u. V. M. Berezovskii, Russ. Chem. Revs. 38/11, 926 (1969)
- e) A. H. Jackson, K. M. Smith; "Corrins and Vitamin B₁₂" in: "The Total Synthesis of Natural Products" Vol. 1 Edited by John Apsimon; Wiley-Interscience 1973
- [2a] G. R. Minot, W. T. Murphy; J. Amer. Med. Assoc. 87, 470 (1926)
- [2b] E. L. Rickes, G. Brink, F. R. Kaminsky, T. N. Woods and K. Folkers; Science 107, 396 (1948)
- [3] E. L. Smith, L. F. J. Parker; Biochem. J. 43, VII (1948)
- [4] B. Ellis, V. Petrow, G. F. Snook; J. Pharm. Pharmacol. 1, 60 (1949)
- [5] D. C. Hodgkin, J. Pickworth, J. H. Robertson, K. N. Trueblood, R. J. Prosen, J. G. White; Nature 176, 325 (1955)
- D. C. Hodgkin, J. Kamper, J. Lindsey, M. Mac Kay, J. Pickworth, J. H. Robertson, C. B. Shoemaker, J. G. White, R. J. Prosen, K. N. Trueblood; Proc. Roy. Soc. A 242, 228 (1957)
- C. Brink-Shoemaker, D. W. J. Cruikshank, D. C. Hodgkin, M. J. Kamper, D. Pelling; Proc. Roy. Soc. A 278, 1 (1964)
- [6] H. A. Barker, R. D. Smyth, H. Weissbach, J. I. Toohey, J. N. Ladd, B. E. Volcani, R. M. Wilson; J. Biol. Chem. 235, 480 (1960)
- [7] K. Bernhauer, H. Dellweg, W. Friedrich, G. Gross, F. Wagner, P. Zeller; Helv. Chim. Acta. 43, 693 (1960)
- [8] K. Bernhauer, F. Wagner, P. Zeller; Helv. Chim. Acta. 43, 696 (1960)
- [9] W. Friedrich, G. Gross, K. Bernhauer, P. Zeller; Helv. Chim. Acta. 43, 704 (1960)

- [10] P.G. Lenhert, D.C. Hodgkin; *Nature* 192, 937 (1961)
- [11] A.W. Johnson, A. Todd; *J. Chem. Soc.* 1962 4608
- [12] K. Bernhauer, O. Müller, G. Müller; *Biochem. Zeit.* 336, 102 (1962)
- [13] E. Bertele, H. Boos, J.D. Dunitz, F. Elsinger, A. Eschenmoser, J. Felner, H.P. Gribi, H. Gschwend, E.F. Meyer, M. Pesaro, R. Scheffold; *Angew. Chem.* 76, 393 (1964); *Angew. Chem. Internat. Edn.* 3, 490 (1964)
- [14] Y. Yamada, D. Milkovic, P. Wehrli, B. Golding, P. Löliger, R. Keese, K. Müller, A. Eschenmoser; *Angew. Chem.* 81, 301 (1969)
- [15] A. Eschenmoser, *Pure and Appl. Chem. Supplement XXIIIrd IUPAC - Congress, Boston 1971 Vol II* p. 69
- [16] R.B. Woodward; *Pure and Appl. Chem.* 33, 145 (1973)
- [17] W. Fuhrer, P. Schneider, W. Schilling, J. Schreiber, A. Eschenmoser; *Chimia* 26, 320 (1972)
- H. Maag, N. Obata, A. Holmes, P. Schneider, W. Schilling, J. Schreiber, A. Eschenmoser; *Chimia* 26, 320 (1972)
- [18] A.W. Johnson; *Chem. Brit.* 3, 253 (1967)
- A.W. Johnson, W.R. Overend; *J. Chem. Soc. Perkin Transactions I*, 1972 p. 2681
- [19] J.W. Cornforth, zusammengefasst von P.B.D. de la Mare; *Nature* 195, 441 (1962)
- [20] G. Stork, siehe R.F. Borch; *Diss. Columbia Univ.; Diss. Abstr.* 26 (8), 4228 (1966)
- [21] R.V. Stevens, L.E. Du Pree jun. u. M.P. Westland; *Chem. Comm.* 1970, 821
- R.V. Stevens, L.E. Du Pree jun., W.L. Edmondson, L.L. Magid and M.P. Westland; *J. Amer. Chem. Soc.*, 93, 6637 (1971)
- [22] G. Traverso, A. Barco, G.P. Pollini; *Chem. Comm.* 1971, 926
- [23] H.H. Inhoffen, J.W. Buchler, L. Puppe, K. Rohbock; *Liebigs Ann. Chem.* 747, 133 (1971)
- [24] R.B. Woodward; - *Pure Appl. Chem.* 25, 283 (1969)
- *Pure Appl. Chem.* 17, 519 (1968)

- [25] A. Eschenmoser; - Centenary Lecture, *Quart. Rev.* 24, 366 (1970)
- *Pure Appl. Chem.* 20, 1 (1969)
- Accademia Nazionale dei Lincei, X Corso
Estivo di Chimica, Roma (1968)
- A. Eschenmoser, R. Scheffold, E. Bertele, M. Pesaro,
H. Gschwend; *Proc. Roy. Soc. A* 288, 306 (1965)
- [26] R. B. Woodward; *Chem. Soc. Special Publ. No.* 21, 217 (1967)
- [27] R. B. Woodward, R. Hoffmann; *Angew. Chem.* 81, 797 (1969)
- [28] H. Maag; *Diss. ETH*, erscheint demnächst
- [29] W. Schilling; *Diss. ETH*, erscheint demnächst
- [30] P. Schneider; *Diss. ETH*, 4819 (1972)
- [31] H. J. Wild; *Diss. ETH*, 4848 (1972)
- [32] R. Wiederkehr; *Diss. ETH*, 4239 (1968)
- [33] P. Dubs; *Diss. ETH*, 4297 (1969)
- [34] W. Huber; *Diss. ETH*, 4298 (1969)
- [35] P. Löliger; *Diss. ETH*, 4074 (1968)
- [36] J. Wild; *Diss. ETH*, 3492 (1964)
- [37] U. Locher; *Diss. ETH*, 3611 (1964)
- [38] A. Wick; *Diss. ETH*, 3617 (1964)
- [39] E. Götschi; *Diss. ETH*, 4986 (1973)
- [40] L. Werthemann; *Diss. ETH*, 4097 (1968)
- [41] E. L. Winnacker; *Diss. ETH*, 4177 (1968)
- [42] N. Bühler; *Diss. ETH*, erscheint demnächst
- [43] B. Hardegger; *Diss. ETH*, noch nicht erschienen
- [44] A. Fischli; *Diss. ETH*, 4077 (1968)
- [45] H. U. Blaser; *Diss. ETH*, 4662 (1971)
- [46] M. Roth; *Diss. ETH*, 4668 (1971)
- [47] P. Wehrli; *Diss. ETH*, 4043 (1967)
- [48] W. Hunkeler; *Arbeitsbericht ETH* (1973)
- [49] J. Gleason; *Arbeitsbericht ETH* (1971)

- [50] B. Golding; Arbeitsbericht ETH (1967)
- [51] P. Dubs; Arbeitsbericht ETH (1969)
- [52] W. Fuhrer; Diplomarbeit ETH (1969)
- [53] R. Bonnet, J. Godfrey, D.G. Redmann; J. Chem. Soc. C. 1969, S. 1163
- [54] E. Götschi, J. Gleason, W. Hunkeler, H. Wild, P. Schneider, W. Fuhrer, A. Eschenmoser; Angew. Chem. im Druck
- [55] M. Bartlett, J.D. Dunitz; Privatmitteilung
- [56] J. Schreiber; Chimia 25/12, 405 (1971)
- [57] A. Fischli, A. Eschenmoser; Angew. Chem. 79, 1967 (865)
- [58] A.J. Thomson; J. Amer. Chem. Soc. 91, 2780 (1969)
- [59] G. Wagnière, W. Hug; Tetrahedron Letters 55, 4765 (1970)
- [60] V.B. Koppenhagen, J.J. Pfiffner; J. Biol. Chem. 245, 5865 (1970)
- V.B. Koppenhagen, J.J. Pfiffner; J. Biol. Chem. 246, 3075 (1971)
- [61] D.C. Hodgkin; Privatmitteilung
- [62] R. Eckert, H. Kuhn; Z. Elektrochem. 64, 356 (1960)
- [63] H. Stoeckli Evans, E. Edmond, D.C. Hodgkin; J. Chem. Soc. Perkin Transactions 1972, p. 605
- [64] D. Bormann, A. Fischli, R. Keese, A. Eschenmoser; Angew. Chem. 79, 867 (1967)
- [65] J.I. Toohey, - Proc. Nat. Acad. Sc. USA; 54, 934 (1965).
- Fed. Proc. 25, 1628 (1966)

LEBENS LAUF

- 1940 Geboren am 28. März in Langnau (BE) als Sohn des Fritz und der Rosa Fuhrer-Hofstetter
- 1947-1956 Primar- und Sekundarschule in Langnau (BE)
- 1956-1959 Laborantenlehre am anorganisch-chemischen Institut der Universität Bern
- 1959-1960 Industrietätigkeit als Laborant bei der Firma Nestlé in Vevey
- 1960-1963 Besuch des Kantonalen Technikums Burgdorf, Abteilung Chemie. Diplomabschluss im Frühjahr 1963
- 1963-1965 Industrietätigkeit als Chemiker HTL bei der Firma Ciba in Basel
- 1965 Aufnahmeprüfung an die ETH Zürich
- 1965-1969 Chemiestudium an der Abteilung für Naturwissenschaften der ETH-Z
- 1969 Diplomabschluss
- 1969-1973 Promotionsarbeit unter der Leitung von Prof. Dr. A. Eschenmoser am organisch-chemischen Institut der ETH-Z
Seit dem Sommer 1971 war ich ausserdem als Praktikumsassistent tätig.

Zürich, im August 1973

Walter Fuhrer

