

Diss. Nr. 4819

**Totalsynthese
von Derivaten des Dicyano-cobalt (III)-5,15-bis-nor-
cobyrynsäure-hepta-methylesters**

ABHANDLUNG

zur Erlangung
der Würde eines Doktors der technischen Wissenschaften
der
**EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZÜRICH**

vorgelegt von

PETER SCHNEIDER
dipl. Chem. ETH
geboren am 9. September 1942
von Thalheim (Kt. Aargau)

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

Juris Druck + Verlag Zürich
1972

Seite Leer /
Blank leaf

ISBN 3 260 03285 1

Meinem hochverehrten Lehrer

Herrn Prof. Dr. A. Eschenmoser

unter dessen Führung ich die vorliegende Promotionsarbeit durchführen durfte, danke ich für die anspornenden Diskussionen und für die grosszügige Unterstützung.

Seite Leer /
Blank leaf

Den Herren Dr. F. Karrer, Dr. D. Becker und Dr. N. Hashimoto
möchte ich für ihre wertvolle Zusammenarbeit danken.

Dem Schweizerischen Nationalfonds danke ich für die finanzielle
Unterstützung.

INHALTSVERZEICHNIS

Theoretischer Teil

Einleitung	9
Synthesekonzept	13
Übersicht über die Harvard-Synthese der A/D-Komponente	15
Übersicht über die Synthese der B/C-Komponente	18

Eigene Arbeiten:

1) Kondensation	$\begin{array}{c} \text{A} \\ \\ \text{D} \end{array} + \begin{array}{c} \text{B} \\ \\ \text{C} \end{array} \longrightarrow \begin{array}{cc} \text{A} & \text{B} \\ & \\ \text{D}-\text{C} & \end{array}$	22
2) Cyclisation	$\begin{array}{cc} \text{A} & \text{B} \\ & \\ \text{D}-\text{C} & \end{array} \longrightarrow \begin{array}{cc} \text{A}-\text{B} \\ & \\ \text{D}-\text{C} & \end{array}$	29
3) Synthetische Derivate des 5,15-Bis-nor-cobyrinsäure-heptamethylesters und Vergleich mit authentischem Material		40
Zusammenfassung und Ausblick		44

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen	47	
Verbesserungen zur Herstellung und Charakterisierung von B/C-Zwischenprodukten	49	
1) Kondensation	$\begin{array}{c} \text{A} \\ \\ \text{D} \end{array} + \begin{array}{c} \text{B} \\ \\ \text{C} \end{array} \longrightarrow \begin{array}{cc} \text{A} & \text{B} \\ & \\ \text{D}-\text{C} & \end{array} :$	58
ADCB (14) via (11)		58
ADCB (14) via (11) und (12)		65
Dithio-ADCB (15)		73
2) Cyclisation	$\begin{array}{cc} \text{A} & \text{B} \\ & \\ \text{D}-\text{C} & \end{array} \longrightarrow \begin{array}{cc} \text{A}-\text{B} \\ & \\ \text{D}-\text{C} & \end{array} :$	84
Zinkkomplex (18)		84
Thiolactonöffnung zur Verbindung (22)		96
Zinkkomplex (23)		100

Zinkkomplex (24)	105
Metallfreies Ligandsystem (26)	117
Dicyano-cobalt(III)-Komplex (27)	120
Direkte Herstellung des Cobalt(III)-Komplexes (27) ohne Reinigung der Zwischenprodukte ausgehend von (15)	126
3) Dicyano-cobalt(III)-Komplex (1)	135
Vergleich von authentischem und synthetischem Material	138
Literaturverzeichnis	142

THEORETISCHER TEIL

Totalsynthese von Derivaten des Dicyano-cobalt(III)-5,15-bis-nor-cobyrinsäure-hepta-methylesters

Einleitung

Vitamin B₁₂ (Fig. 1, R = CN), ein strukturell kompliziertes und biologisch hoch wirksames, niedermolekulares Naturprodukt wurde zum ersten Mal 1948 in organischen Industrielaboratorien isoliert und kristallisiert¹. Etwas später entdeckten und isolierten Biochemiker bei enzymologischen Untersuchungen einen weiteren Vertreter der als Cobalamine bekannten Verbindungsklassen, das B₁₂-Coenzym (Fig. 1, R = 5'Adenosyl)², die erste in der Natur aufgefundene metallorganische Verbindung.

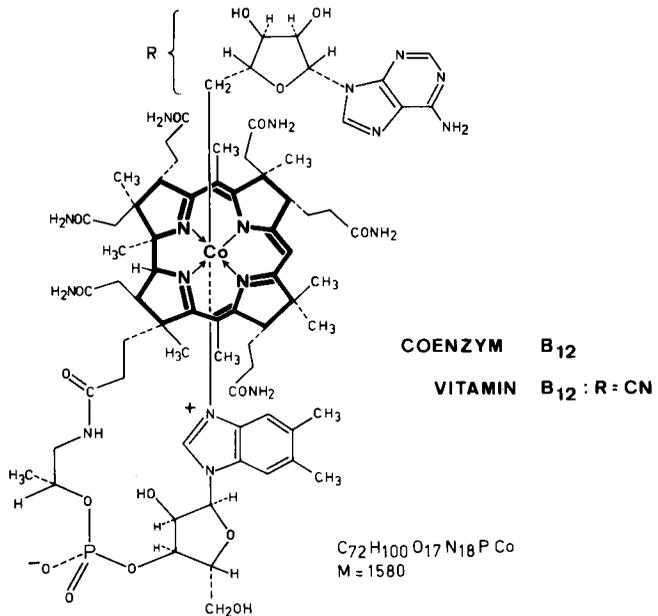


Fig. 1

Die Strukturen dieser makrocyclischen Systeme *) wurden durch Röntgenstrukturanalysen³ und weniger durch Resultate chemischer Abbaureaktionen⁴ abgeleitet. Diese eröffneten dem organischen Synthetiker und dem Biochemiker ein unbekanntes und dadurch umso reizvolleres Gebiet der Naturstoffchemie.

Angeregt durch die komplexe Struktur und wichtige Funktion von Vitamin B₁₂ wurde dessen Erforschung in verschiedenen Laboratorien in Angriff genommen und bereits einige Resultate intensiver Forschung veröffentlicht, welche die Biogenese⁵, die vielseitigen enzymatischen Wirkungen⁶ und die Totalsynthese⁷ als Ziel haben. Die Untersuchungen zur Totalsynthese wurden bereits vor zehn Jahren gestartet. Diese lange Zeitspanne, gemessen am Fortschritt zur Lösung dieses Problems, stellt die Nützlichkeit dieser schwierigen Arbeit vorerst in Frage. Die Antwort darauf wird am besten durch das von R. B. Woodward⁸ gefundene fundamentale Prinzip der Erhaltung der Orbitalsymmetrie gegeben. Dieses Prinzip, welches aus Studien zur Vitamin B₁₂-Synthese entstand, darf als bedeutende Bereicherung der allgemeinen und theoretischen organischen Chemie bewertet werden. Aus der Problematik dieser Synthese stammt auch die neuartige, durch das oben erwähnte Prinzip stimulierte Synthese von Corrinen via "Photochemische A/D Cycloisomerisation"^{9,10}. Diese neue Corrin-Synthese, welche am hiesigen Laboratorium verwirklicht wurde, öffnete zugleich den Zugang zu einer neuen Totalsynthese von Vitamin B₁₂ (**).

Das Ziel aller Bemühungen zur Totalsynthese von Vitamin B₁₂ ist die Cobyrssäure¹¹ (Fig. 2). Diese Verbindung ist das einfachste corrinoides Naturprodukt und wurde bereits als Ausgangsprodukt für die Partialsynthese¹² von Vitamin B₁₂ verwendet. Ebenso ist der Aufbau des B₁₂-Coenzym¹³ ausgehend von Vitamin B₁₂ bekannt. Die Cobyrssäure (Fig. 2) besitzt ausser dem fehlenden Nucleotidteil alle strukturellen Eigenheiten des Vitamin B₁₂. Insbesondere liegen sechs der insgesamt sieben Carboxy-Funktionen in Amidform vor, d. h. mit Ausnahme jener der Propionsäureseitenkette am Ring D. Die freie Form der letztgenannten Carboxy-Funktion war Voraussetzung für die Möglichkeit der Partialsynthese von Vitamin B₁₂ aus Cobyrssäure, und die chemische Differenzierung dieser Carboxy-Funktion ist eines der wichtigen Probleme der Totalsynthese.

*) Diese werden in unsubstituierter, unkomplexierter Form Corrin genannt.

***) A. Eschenmoser, Pure and Applied Chemistry, JUPAC Boston 1971, im Druck.

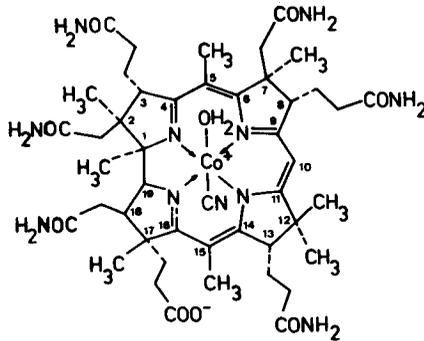


Fig. 2

Das primäre corrinoide Zwischenprodukt zur Totalsynthese der Cobyrinsäure (Fig. 2) wird durch die Strukturformel in Fig. 3 illustriert. Folgende wesentliche Unterschiede zwischen diesem strukturell nochmals vereinfachten Corrin und der Struktur der Cobyrinsäure (Fig. 2) sind zu beachten. Sechs der sieben Carboxy-Funktionen liegen als Methyl ester vor. Die funktionelle Gruppe R der Propionsäureseitenkette am Ring D steht an Stelle irgend einer Carboxy-Funktion, die von einem Methyl ester verschieden ist. Weiterhin fehlen die beiden Methylgruppen in Stellung 5 und 15; dabei wird angenommen, dass grundsätzlich mehrere Möglichkeiten zur Verfügung stehen, die beiden Methylgruppen nach dem Aufbau des Corrin-Chromophors einzuführen^{15,18}.

Authentischer, kristalliner Dicyano-cobalt(III)-5,15-bis-nor-cobyrinsäure-hepta-methylester (1) (Fig. 3, R = COOCH₃) konnte durch oxidativen Abbau von Vitamin B₁₂ und anschließender säurekatalysierter Methanolyse hergestellt werden. Dadurch wurde das Cobyrinsäure-heptamethylester-Derivat des Strukturtyps in Fig. 3 zu einer wichtigen Vergleichssubstanz; diese ermöglichte einen erstmaligen Vergleich von authentischem Material mit dem synthetischen Produkt unmittelbar nach dem Aufbau des hochsubstituierten Corrin-Chromophors.

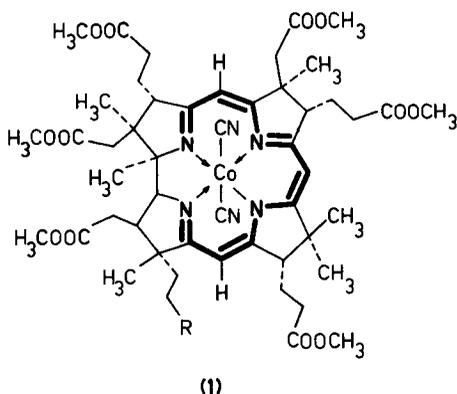


Fig. 3 R = COOCH₃ (1)

Die vorliegende Arbeit ergänzt die "vorcorrinoide" Untersuchungen zur Totalsynthese von Dicyano-cobalt(III)-bis-nor-cobyrinsäure-heptamethylester (1) (Fig. 3, R = COOCH₃). Diese wurde in Zusammenarbeit mit einem Team unter der Leitung von R. B. Woodward, Harvard University, Cambridge USA, durchgeführt und behandelt die Probleme beim Aufbau des Corrinchromophors aus den beiden Hälften A/D (2) (Harvard) und B/C (10) (ETH) zu (1) (Fig. 4).

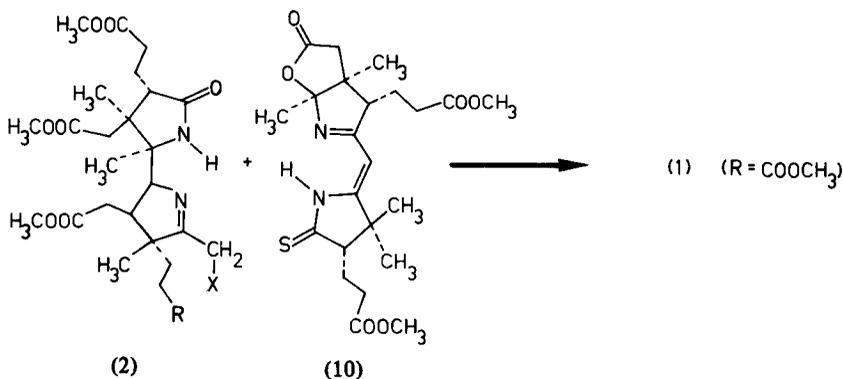
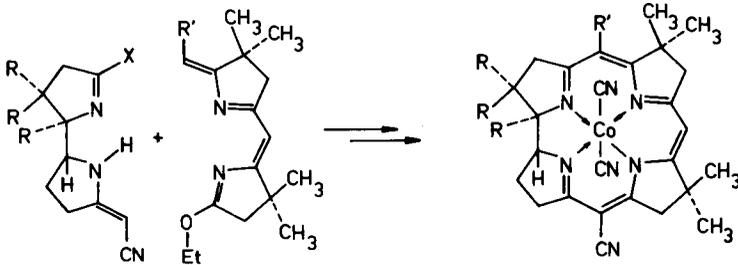


Fig. 4

Synthesekonzept zur Herstellung von Co(III)-Corrincomplexen

Das Konzept der Synthese von Co(III)-Corrincomplexen, wie es in unserem Laboratorium ausgearbeitet und bereits in mehreren Substitutionsreihen erfolgreich realisiert worden ist, wird durch die beiden in Fig. 5 formulierten Teilstrukturen illustriert:



Base	T	X	R	R'	Y*	Ref.
t-BuOK	20°	OC ₂ H ₅	H	H	90%	14 b
t-BuOK	50°	OC ₂ H ₅	CH ₃	H	65%	14 d
NaH (Diglym)	120°	OC ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	10%	19
	150°	OC ₂ H ₅	CH ₃	H	5%	20
	150°	SCH ₃	CH ₃	H	50%	20

Fig. 5

* Die Ausbeute ist für die A/B-Cyclisierung angegeben.

Die beiden zur Kondensation eingesetzten Hälften unterscheiden sich im wesentlichen in ihren unterschiedlich starken nucleophilen und elektrophilen, zur Kondensation befähigten, funktionellen Gruppen. Unter Ausnützung dieser spezifischen Reaktivitäten der Iminoester wurden die beiden Hälften in einer eindeutig ablaufenden Reaktion zuerst zwischen den Ringen D und C kondensiert, in einer zweiten Phase erfolgte die Cyclisation des Metallkomplexes zum Corrin.

In grober Anlehnung an dieses Konzept der Corrinreihe erhielten die möglichen Zwischenprodukte einer B₁₂-Synthese die in Fig. 6 aufgeführten Partialstrukturen: Eine linke, die Ringe A und D umfassende Hälfte, und eine rechte

Komponente mit den Ringen B und C.

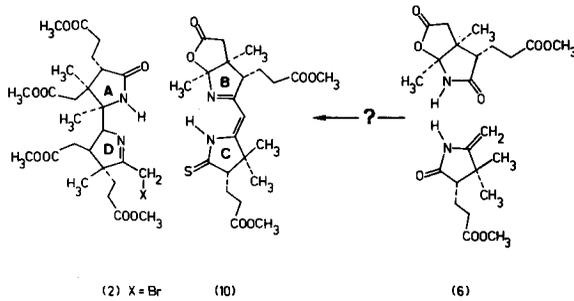


Fig. 6

Damit war das Ziel einer "vorcorrinoiden" Untersuchungsphase gesteckt: Die Synthese von zwei bicyclischen, optisch aktiven Zwischenprodukten (2) und (10) von bekannter Chiralität.

Die Synthese beider Partialstrukturen wurden getrennt und unabhängig voneinander in den Laboratorien von R. B. Woodward (Harvard) und A. Eschenmoser (ETH) realisiert. Dabei verfolgte die Arbeitsgruppe in Harvard das Ziel einer Synthese des A/D-Zwischenproduktes (2), während der Zürcher-Gruppe der Aufbau der rechten Molekelhälfte (10) oblag. Nach dem erfolgreichen Abschluss der "vorcorrinoiden" Untersuchungsphase wurde zwischen den beiden Arbeitsgruppen vereinbart, die Arbeiten zum Aufbau des Corrinchromophors zu koordinieren.

Die beiden Partialstrukturen (2) und (10) in Fig. 6 illustrieren den ungefähren Stand der synthetischen Bemühungen bei Beginn der vorliegenden Arbeit.

Uebersicht über die Harvard-Synthese der A/D-Komponente

Diese nicht einfache Aufgabe bestand darin, eine Synthese für ein mit sechs asymmetrischen Kohlenstoffatomen ausgestattetes Molekül zu finden. Weiterhin sollte X von solcher Natur sein, dass der Aufbau des vinylogen Amidins zwischen den Ringen D und C möglich wird (siehe Seite 22). In Fig. 7 wird versucht, die brillante Leistung dieser stereospezifischen Synthese, welche letztlich zur A/D-Komponente (2) führte, wiederzugeben. Das Formelschema, sowie die hier aufgeführten Reaktionspartner stammen aus einem publizierten Vortragsreferat von R. B. Woodward²¹. Dasselbst sind eingehende Diskussionen der entsprechenden Reaktionen zu finden (Fig. 7 siehe Seite 46).

Seite Leer /
Blank leaf

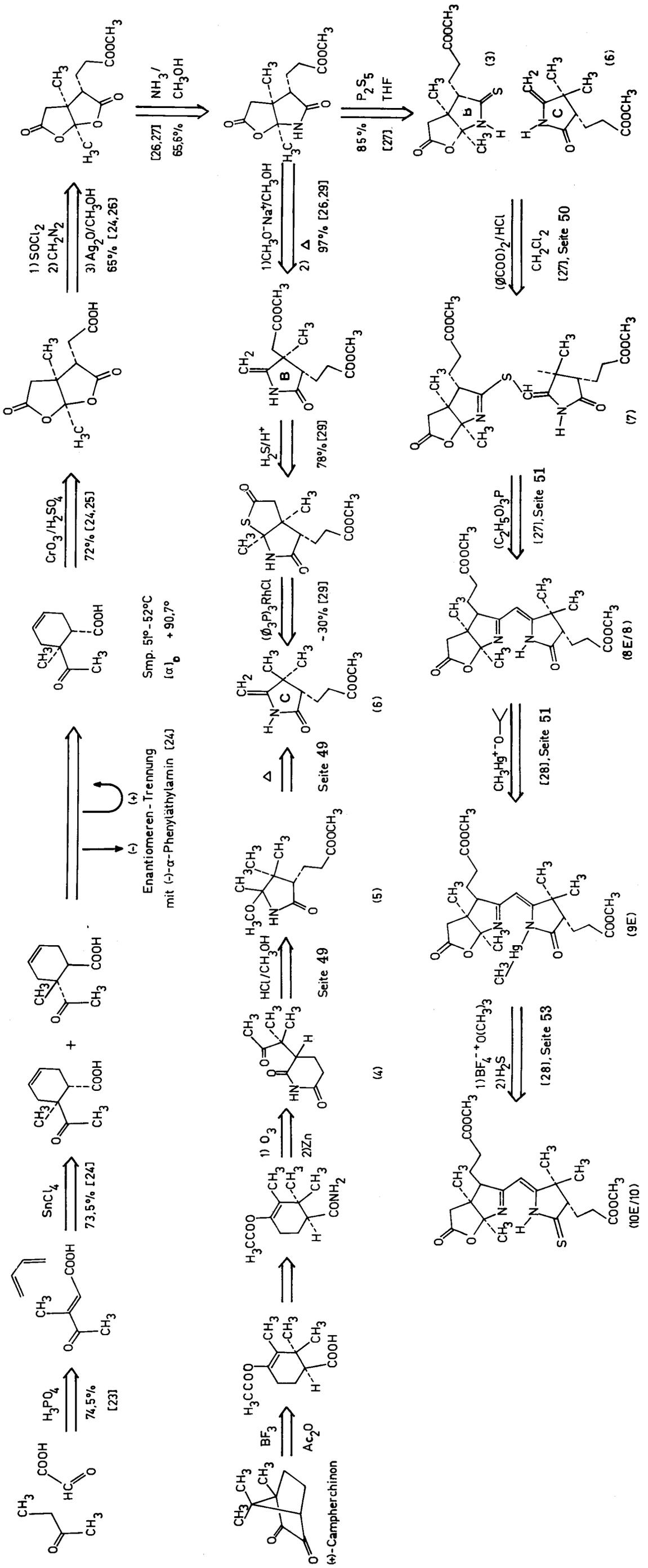


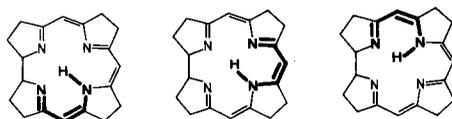
Fig. 8



Uebersicht über die Synthese der B/C-Komponente

Bemerkungen zu den Synthesen der beiden Ringe B (3) und C (6) sind in den zitierten Dissertationen und Publikationen zu finden (siehe Fig. 8)*).

Die rechte Hälfte, welche die Ringe B und C umfasst, einschliesslich dreier in der Cobyrynsäure (Fig. 2) vorhandenen neun asymmetrischen C-Atome, besitzt als besonderes Merkmal das im Corringerrüst dreimal auftretende vinyloge Amidinsystem.



Der Aufbau des vinylogen Amidinsystems wurde bei der Synthese von (8) zum zentralen Problem, denn es stellte sich heraus, dass die Iminoester-Kondensationsmethode, wie sie beim Aufbau von einfachen Corringderivaten (Fig. 5) erfolgreich angewandt worden war, bei der Kondensation von Ring B mit Ring C zu (8) vollständig versagte.

Die Iminoestermethode besteht im wesentlichen aus folgenden Teilschritten:

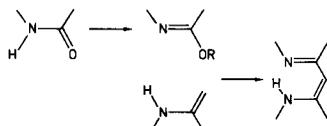


Fig. 9

*) Das Ausgangsmaterial (4) für den Ring C, zur Herstellung von (8), wurde von der Harvard-Gruppe hergestellt: Ausgehend von (+)-Campher über eine ähnliche Synthese wie sie von J. W. Cornforth^{7c} eingeführt wurde (siehe Abb. 8).

Seite Leer /
Blank leaf

Eine Lactamgruppe wird mit Hilfe von Trialkyloxoniumtetrafluorborat³⁰ in den entsprechenden Iminoester übergeführt. Die dadurch verstärkte elektrophile Reaktivität des trigonalen Kohlenstoffzentrums wird ausgenutzt um mit dem nucleophilen Kohlenstoff eines Enaminpartners zu reagieren, wodurch das vinyloge Enaminsystem aufgebaut wird (vgl. Fig. 9).

Wie die Erfahrung bei analogen Systemen gezeigt hat, wird die Reaktivität von cyclischen Iminoestern durch sterische Faktoren stark beeinflusst³¹. Ebenso ist die nucleophile Reaktivität des Enamids (6) gegenüber einem Enamin wesentlich kleiner. Diese beiden Beobachtungen lassen vermuten, dass der Grund für die stark herabgeminderte Reaktivität der beiden Kondensationspartner (3), als Iminoester, und (6) bei der sterischen Behinderung und der kleineren nucleophilen Reaktivität des Enamidpartners liegt.

Ist eine "intermolekulare" Kondensation zweier Partner durch sterische Behinderung erschwert, so stellte sich die Frage:

Lässt sich das Problem derart modifizieren, dass der erstrebte Kondensationsprozess "intramolekular" ablaufen kann? *)

Die in Fig. 10 dargestellte Reaktionsfolge illustriert eine Lösung des vorliegenden Problems:

Sulfidkontraktion via oxidative Kupplung (**):

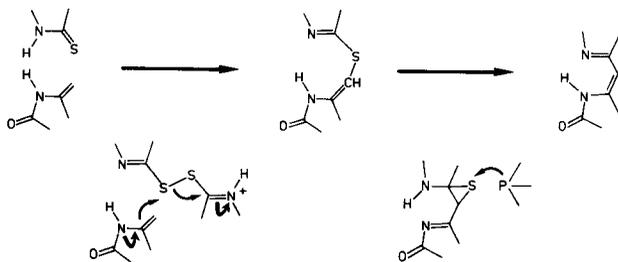


Fig. 10

*) A. Eschenmoser^{10, 22}

***) B. Golding, P. Löliger²⁷

Dazu muss die Lactamkomponente vorerst in das Thiolactamderivat überführt und dieses anschliessend zum Disulfid oxidiert werden. Durch die lange Schwefel-Kohlenstoff-Bindung wird die sterische Hinderung am elektrophilen Zentrum S drastisch gemindert. Daher verläuft die intermolekulare Kondensation der beiden Komponenten zum S-gebrückten Zwischenprodukt ohne wesentliche sterische Behinderung. Dieses Zwischenprodukt besitzt wiederum ein elektrophiles, trigonales Kohlenstoffatom (Thio-iminoester) und als nucleophile Komponente ein Enamidsystem (vgl. Iminoesterkondensation). Es besitzt also sämtliche strukturellen Voraussetzungen für eine nun intramolekular ablaufende Thio-Iminoester-Enamid-Kondensation. Wie das Formelschema zeigt, wird der Reaktionsweg über ein Episulfid formuliert, welches in bekannter Weise den Schwefel an einen thiophilen Reaktionspartner³² abgibt oder zu einem entsprechenden Mercaptoderivat³³ umlagert (vgl. Fig. 10).

Das Resultat einer eingehenden experimentellen Untersuchung der Kondensationsmethode von (3) und (6) zu (8) ist in Fig. 11 formuliert (vgl. Seite 50).

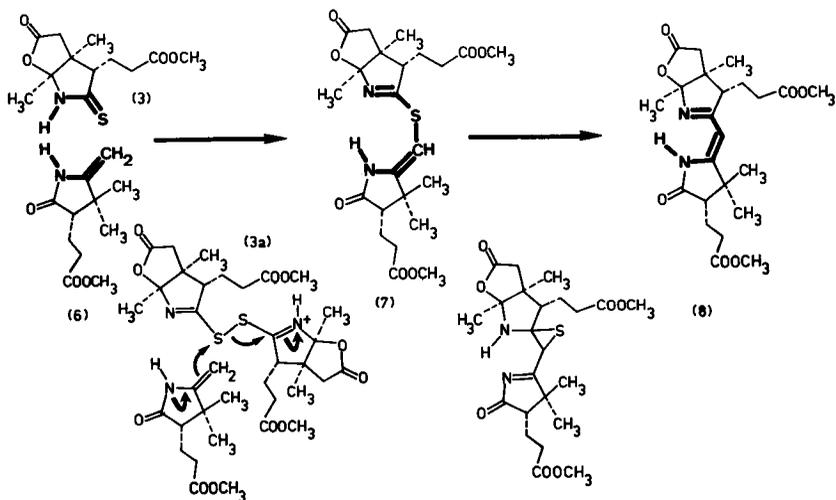


Fig. 11

Dabei wurde (3) mit Benzoylperoxid bei 0°C zum Disulfid (3a) oxidiert, dieses in Gegenwart einer katalytischen Menge HCl mit dem Ring C (6) bei Raumtemperatur zum Zwischenprodukt (7) kondensiert und dieses, nach Entfernen der Säuren, mit Triäthylphosphit zum Produkt (8) kontrahiert. Das bei der Kondensation entstehende Thioamid (3) wurde mit zusätzlichem Benzoylperoxid oxidiert und so wieder in den Reaktionsablauf eingeführt. Das Epimere (8E) kann kristallin in ca. 50% Ausbeute isoliert werden; in der Mutterlauge verbleiben ca. 20% des schwer kristallisierbaren Epimeren (8). Die Konfiguration der Seitenkette am C-8 Kohlenstoff ist sehr labil. Ihre Umkehrung kann durch Säuren als auch thermisch herbeigeführt werden²⁷. Für den weiteren Verlauf der Synthese ist diese Epimerie ohne Bedeutung, denn im Vitamin B₁₂ ist die natürliche Konfiguration am C-8 Kohlenstoff die thermodynamisch stabilere.

Der Aufbau des zweiten vinylogenen Amidinsystems (zwischen den Ringen C und D) stellt bezüglich der sterischen Behinderung die selben Probleme wie die oben beschriebene Kondensation. Liegt eine mögliche Lösung wiederum bei der Sulfidkontraktionsmethode, so benötigt man als Reaktionspartner das tricyclische Thiolactam (10). Die notwendigen Reaktionsschritte für eine spezifische Einführung des Schwefels in (8) sind in Fig. 8 aufgezeichnet^{*}.

Zuerst wird (8) in den Methylquecksilberkomplex (9) überführt. Durch den Ersatz des Protons durch ein Metallkation wird die Nucleophilie des Lactamsauerstoffs erhöht, wobei eine spezifische Alkylierung mit Trimethyl-oxonium-tetrafluoroborat am Lactam-Sauerstoff erreicht werden kann. Die anschließende Umsetzung des hoch aktivierten Iminoesters mit Schwefelwasserstoff unter peinlichem Wasserausschluss führt zur Isolierung von ca. 60% eines kristallinen Epimerengemisches (10)^{**}.

Eine detaillierte Beschreibung der Versuche zur Herstellung von (8) und (10) sind in den Arbeiten von P. Löliger²⁷ und W. Huber²⁸ zu finden. Im experimentellen Teil der vorliegenden Arbeit wurden einige Verbesserungen zu den von P. Löliger und W. Huber beschriebenen Reaktionsbedingungen angeführt.

^{*}) Verschiedene Versuche des Einbaus von Schwefel in (8) wurden von P. Löliger²⁷ beschrieben.

^{**}) P. Löliger²⁷; W. Huber²⁸; siehe Seite 53.

Eigene Arbeiten

(Fig. 22)

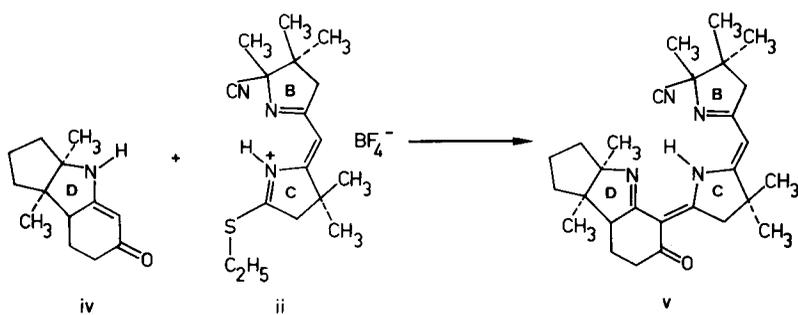
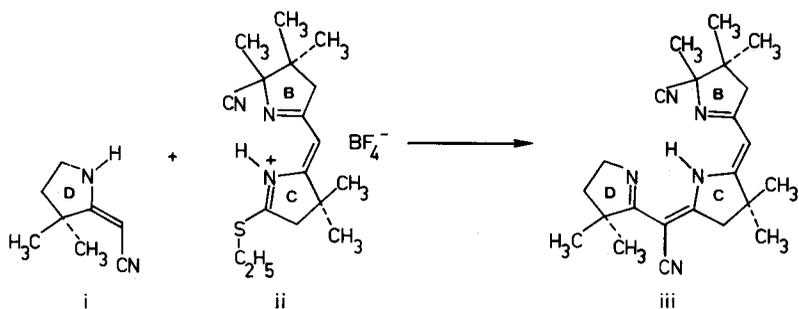
1) Kondensation von A/D (2) und B/C (10) zu ADCB (14)

Im Hinblick auf die Kondensationsprobleme zwischen den Ringen D und C wurden an Modellverbindungen zahlreiche Vorversuche durchgeführt. Die nachfolgende Zusammenstellung einiger Modellkondensationen orientiert über die Arbeiten der ETH-Gruppe^{*}). Die Versuche dazu sind in der Arbeit von W. Huber²⁸ ausführlich beschrieben.

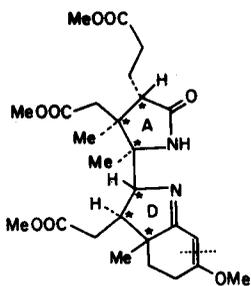
Da die Untersuchungen zur Synthese der A/D-Komponente zu diesem Zeitpunkt noch nicht beendet waren, liess sich die Art des reaktiven Zentrums im Ring D nicht definitiv bestimmen. Die Struktur der Verbindung i oder iv könnte dem kondensationsfähigen Teil einer möglichen A/D-Komponente (Harvard) entsprechen. Daher wurden Kondensationsbedingungen an Modellverbindungen gesucht und gefunden, welche die Herstellung der Verbindung iii oder v erlauben.

Wurde jedoch die Verbindung ii durch das entsprechende B₁₂-Derivat ersetzt, so konnten unter gleichen Reaktionsbedingungen keine Kondensationsprodukte festgestellt werden. In der Folge zeigte es sich übrigens, dass keine der beiden kondensationsfähigen Teilstrukturen i oder iv sich an der Harvard-A/D-Komponente verwirklichen liess.

²⁸*) Die Versuche wurden von W. Huber²⁸, F. Karrer und D. Becker (interne Laborberichte) ausgeführt. Aehnliche Untersuchungen wurden auch von der Harvard-Gruppe durchgeführt.



Als Ausweichmöglichkeit wurden zahlreiche Kondensationsversuche mit dem damals verfügbaren Derivat **vi** der A/D-Komponente durchgeführt.



vi

Auch diese Versuche führten - offenbar wegen der geringeren Nucleophilie des vinylogen Iminoestersystems - nicht zum Ziel.

Parallel zu diesen Bemühungen wurden in unserem Laboratorium von P. Dubs²⁹ Untersuchungen zur Entwicklung einer neuen Variante der Schwefelkontraktionsmethode gestartet. Diese Variante besteht darin, dass man eine α -Halogen-Carbonylverbindung mit einem Thiolactam umsetzt, und anschliessend das S-verbrückte Alkylierungsprodukt auf übliche Weise kontrahiert.

Fig. 12 illustriert das Prinzip dieser Reaktionsfolge.

Sulfidkontraktion via alkylative Kupplung^{35,*)}.

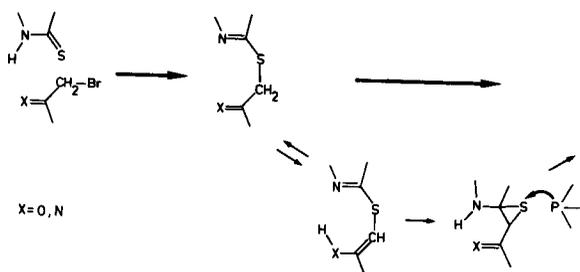
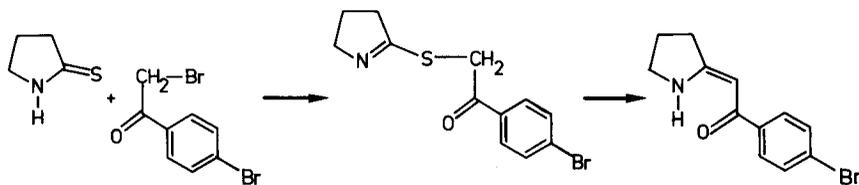


Fig. 12

Das erste von P. Dubs realisierte Beispiel ist die nachstehend formulierte Kondensation von Thiobutyrolactam mit γ -Brom-Phenacylbromid. In der Folge konnte an mehreren Beispielen die breite Gültigkeit dieses Kondensationsprinzips demonstriert werden.



*) P. Dubs²⁹, M. Roth¹⁹, E. Götschi³⁴

Unabhängig und offenbar gleichzeitig wurden ähnliche Versuche auch von der Harvard-Gruppe angestellt im Hinblick auf die Möglichkeit, diese Vorversuche der Sulfidkontraktionsmethode auf das A/D-Bromid (2) anzuwenden. In der Tat gelang es der Harvard-Gruppe, dieses Bromid durch eine überraschend gut verlaufende Ozonolyse des A/D-Iminoesters vi und geeignete anschließende Umwandlungen darzustellen. Dieser wichtige Erfolg brachte den Durchbruch zur Lösung des (A/D - C/B)-Kondensationsproblems. Die erfolgreichen Ergebnisse der von der Harvard-Gruppe durchgeführten orientierenden Kondensationsversuche wurden in der Folge auch von unserem Laboratorium übernommen und das Problem in der damit vorgegebenen Richtung gemeinsam mit der Harvard-Gruppe weiterbearbeitet. Eine eingehende spektroskopische Charakterisierung des (A-D-C-B)-Kondensationsprodukts sowie jene der isomeren S-überbrückten Zwischenprodukte sind am Harvard-Laboratorium durchgeführt worden.

Wird das Bromid (2) und das Thiolactam (10), gelöst in Tetrahydrofuran, mit einem Mol Kalium-tert.-butanolat bei Raumtemperatur versetzt, so entsteht in spektroskopisch guter Ausbeute das sehr labile S-verbrückte Produkt (11) (vgl. Fig. 13).

Die Formeln (12) und (13) illustrieren die Strukturen von zwei isomeren, sekundären Kondensationsprodukten, welche sehr leicht aus (11) durch Spuren von Säuren oder bei der Chromatographie auf neutralem Alox entstehen.

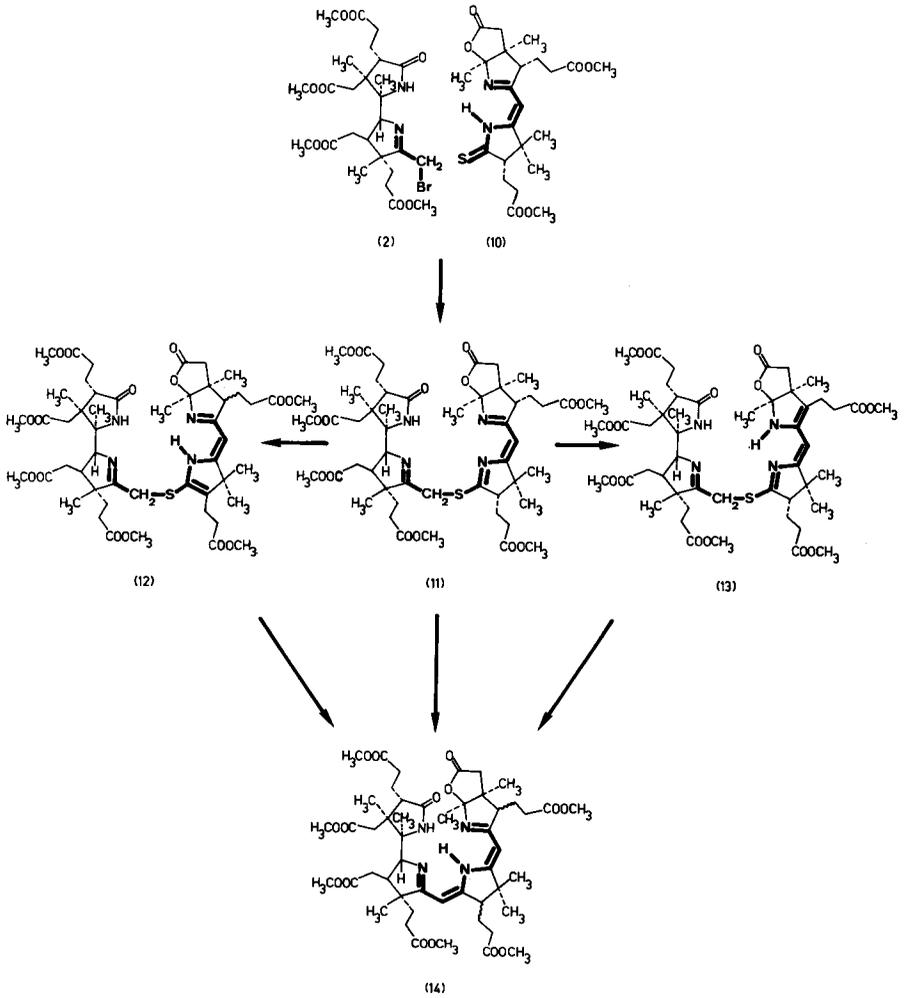


Fig. 13

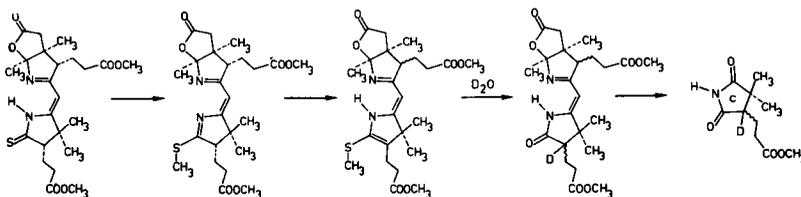
Folgende Beobachtungen stützen die Zuordnung der Strukturformeln für die Kondensationsprodukte (11), (12) und (13):

	Elektronenspektrum in Methanol		Hydrolyse zu Lactam (8) mit H ₂ O / HCl
	neutral	nach Zugabe von 1 Tr. 1-N HCl	
(11) ¹⁾	232 nm, 312 nm	375 nm	ca. 15 Min.
(12) ²⁾	350 nm	374 nm	ca. 12 Std.
(13)	273 nm, 332 nm	316 nm	(11) < (13) > (12)
(8) Hydrolyse- produkt	291 nm	331 nm	

1) Der Vergleich dieses Elektronenspektrums mit demjenigen der neutralen Modellverbindung ii (vgl. W. Huber²⁸⁾) ermöglichte die Zuordnung der Strukturformel von (11).

2) Zur Stütze der Strukturzuordnung von (12) wurde folgendes Experiment durchgeführt^{*)}:

Das tricyclische Thioamid (10) wurde in basischem Medium mit Methyljodid alkyliert. Der daraus entstandene Chromophortyp, entsprechend der Verbindung (11), wurde mit Säure zu einer Verbindung isomerisiert, welche dem Chromophortyp von (12) entspricht. Letzteres Produkt wurde in deuteriertem Wasser hydrolysiert und das Rohprodukt anschliessend ozonisiert. Daraus konnte man ein dem Ring C entsprechendes Succinimid-Derivat isolieren, das keine optische Aktivität mehr besass und auf Grund des MS am Zentrum C-13 Deuterium eingebaut hatte.



*) Unveröffentlichte Resultate des hiesigen Laboratoriums (D. Becker).

Kontraktion (11) → (14):

Zunächst gelang es dem Harvard-Team (11) durch Chromatographie in die Verbindung (13) überzuführen und diese anschliessend mit Hilfe von Bortrifluorid-Triphenylphosphin³⁶ während einer Stunde bei 80°C zu (14) zu entschwefeln. Der Versuch (11) unter den gleichen Bedingungen nach (14) zu überführen, misslang. Verbindung (11) isomerisierte unter dem Einfluss von Bortrifluorid vollständig und sehr rasch zu (12), wobei dieses Isomere eine hohe Resistenz gegenüber vielen Entschwefelungsbedingungen zeigte²⁸. Später erwies sich die unkontrollierbare und bei grösseren Ansätzen erst durch mehrmaliges Chromatographieren vollständige Isomerisierung von (11) nach (13) als grosse Schwierigkeit; zusätzlich entstand beim Chromatographieren nebst grossem Ausbeuteverlust durch Hydrolyse, als Nebenprodukt die Verbindung (12).

Auf Grund dieser Erfahrung versuchten wir in unserem Laboratorium Bedingungen zu finden, welche es erlauben würden, den präparativ leicht zugänglichen, aber säureempfindlichen Iminoester (11) direkt zu entschwefeln. Das entsprechende Reagens sollte die Eigenschaft haben, etwelche Säuren, welche im Reaktionsmedium vorkommen, zu neutralisieren, damit keine Isomerisierung zur Verbindung (12) erfolgt. Weiterhin sollte das Reagens die etwaige als Zwischenprodukt bei der Isomerisierung auftretende Verbindung (13) durch Komplexbildung stabilisieren, um die anschliessende Entschwefelung zur Verbindung (14) zu erleichtern.

Unter Zugabe von einem Moläquivalent Methyl-quecksilber-isopropanolat zur Lösung der Verbindung (11) in Benzol wurde ein Komplex erhalten, welcher mit Bortrifluorid-Triphenylphosphin unter milden Bedingungen und guten Ausbeuten zu (14) entschwefelt werden konnte (vgl. Seite 58).

Eine intensive Suche nach Reaktionsbedingungen und Reaktionsmedien durch die Harvard-Gruppe führten zu Bedingungen, welche die Entschwefelung von (12) in die Verbindung (14) ermöglicht. Die Reaktion verläuft in Sulfolan oder Nitromethan in Anwesenheit einer Säure und eines thiophilen Reagenses leicht und in hohen Ausbeuten. Mit Hilfe dieser Reaktionsfolge erhält man das Kondensationsprodukt (14) als Oel in Ausbeuten zwischen 60 - 80 %^{*)} (vgl. Seite 65).

*) Arbeitsbericht Harvard-Team.

2) Cyclisation

Der Aufbau des dritten vinylogenen Amidinsystems entwickelte sich zu einem zentralen Problem, nachdem zahlreiche einleitende Experimente fehlschlagen. Diese hatten hauptsächlich folgendes Konzept zum Inhalt:

Es wurde versucht, (Thio-)Iminoesterderivate im Ring A von (17) oder (20) mit Cobalt(II)-perchlorat zu komplexieren und anschliessend diese präcorrinoide Cobalt-Komplexe durch baseninduzierte oder thermische Iminoesterkondensation in (1) oder (27) zu überführen. Diese Reaktionsfolge hatte sich bei Modell-Präcorrinen bewährt (vgl. Fig. 5). Orientierende Versuche an diesen Systemen führten jedoch nicht zu ermutigenden Ergebnissen, weshalb die Anstrengung in unserem Laboratorium in der Folge auf das Problem gerichtet wurde, die Cyclisation mit Hilfe der Sulfidkontraktion zu erreichen. In der Zwischenzeit hat sich die Harvard-Gruppe mit Erfolg um die Ausarbeitung der ersten Variante bemüht, wobei als wichtiges Resultat die Beobachtung anfiel, dass das Cobalt(II)-Chlorid dem Cobalt(II)-Perchlorat als Komplexmierungsmittel bedeutend überlegen ist.

Zur Realisierung einer Cyclisierung via Sulfidkontraktion war die Ueberführung der Lactamgruppe im Ring A von (14) in das entsprechende Thiolactam notwendig. Die ersten Versuche zeigten, dass die protonierte Form der Verbindung (14) mit Phosphorpentasulfid in Benzol zur Verbindung (15) reagierte. Diese Methode jedoch lieferte das Produkt (15) nur in variablen Ausbeuten. Eine eingehende Untersuchung dieser schwierigen Reaktion wurde von N. Hashimoto in unserem Laboratorium durchgeführt. Daraus resultierten delikate, aber in unserem Laboratorium gut reproduzierbare Reaktionsbedingungen, welche uns ermöglichten, die Verbindung (15) in hohen Ausbeuten zu isolieren (vgl. Details Seite 73). Dabei wurde jedoch der Sauerstoff des Lactons am Ring B ebenfalls durch ein Schwefelatom ersetzt und es resultierte demzufolge das Thiolactam-thiolacton-Derivat (15). Als Nebenprodukt dieser Reaktion konnte noch sehr wenig Lactam-thiolacton (16) isoliert werden (vgl. Seite 80) (Fig. 14). Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass der Ersatz des Sauerstoffs durch Schwefel im Lactonteil sehr viel rascher verläuft als im Lactamteil, und es somit unter den angewandten Bedingungen unmöglich sein dürfte, ein Monothiolactam-lacton-Derivat in grösserer Ausbeute zu fassen. Wie es sich später herausstellte, bot dieser, vorerst unerwünschte Sauerstoffersatz im Lactonteil, in einer späteren Phase der Arbeit einen entscheidenden Vorteil.

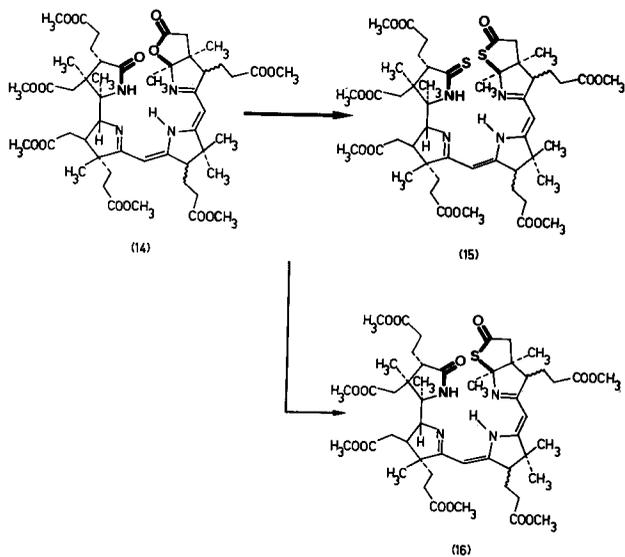


Fig. 14

Eine ähnliche Reaktionsfolge wie sie für die gut untersuchte Herstellung von metallfreiem Corrin *) angewandt worden war, führte - ausgehend von (15) (vgl. Fig. 19) - zur erstmaligen Isolierung von corrinoiden Cyclisierungsprodukten. Trotz der beängstigenden Ausbeute von ca. 2% bedeutete dies ein Lichtblick und es wurde deshalb alles unternommen, um die Sulfidkontraktionsmethode zu einem gangbaren Cyclisierungsschritt zu entwickeln. Nach der langwierigen Optimierung der dazu erforderlichen Reaktionsbedingungen konnte der corrinoiden Zinkkomplex (18) in ca. 10%-iger Ausbeute isoliert werden (vgl. Fig. 19). Die Reaktionsbedingungen sind in Fig. 15 zusammengestellt.

*) A. Fischli³³ und H. U. Blaser³⁷

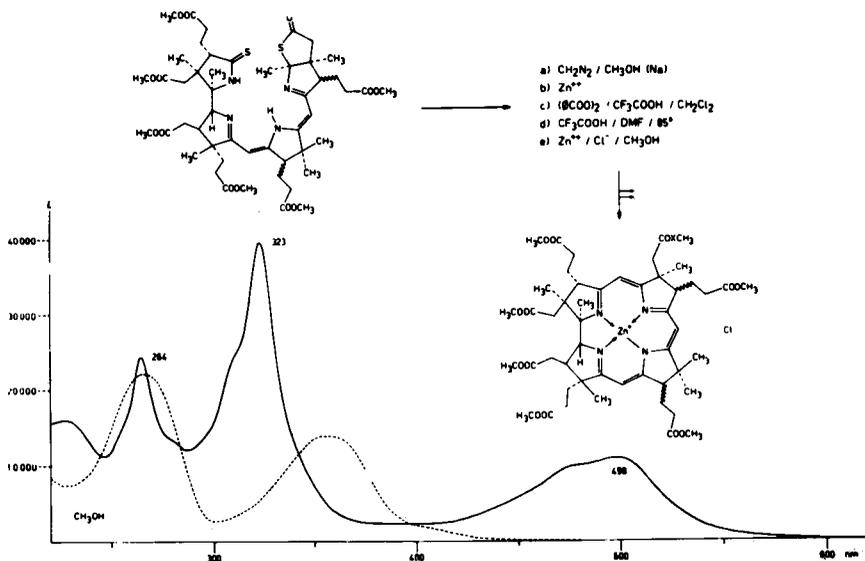


Fig. 15

- a) Thiolacton-Oeffnung mit Hilfe von Natrium-Methanolat in Anwesenheit von Diazomethan in Methanol zu (17) (ähnlich wie bei Verbindung (20))
- b) Komplexierung des tetracyclischen Reaktionsproduktes mit Zink(II)-perchlorat in Methanol zu (17b) (ähnlich der Verbindung (22))
- c) Oxidative Kupplung mit Dibenzoylperoxid in Methylenchlorid in Anwesenheit von Trifluoressigsäure (ähnlich der Verbindung (23))
- d) Säurekatalysierte Sulfidkontraktion in Dimethylformamid
- e) Nachkomplexierung mit Zink(II)-perchlorat in Methanol zu (18).

Am Ende dieser komplizierten Reaktionsfolge konnte eine chromatographisch einheitliche, corrinoide Verbindung isoliert werden, der wir die Struktur des Zink(II)-Komplexes (18) zuordnen (Diskussion der Spektren siehe Seite 93). Die spektroskopischen Hinweise zu der vorgeschlagenen Struktur konnten durch die Ueberführung des Zink(II)-Komplexes (18) in den Dicyano-cobalt(III)-Komplex (1) ergänzt werden. Mit Trifluoressigsäure in Acetonitril wurde (18) zum metallfreien Corrinium-Chlorid (19) (Fig. 22) dekomplexiert, und letzteres anschlies-

send mit Cobalt(II)-perchlorat zur Verbindung (1) komplexiert. Es konnte ein chromatographisch homogenes, jedoch nicht kristallisiertes Material isoliert werden, dessen Elektronenspektrum die gleichen charakteristischen Bandenstrukturen zeigte wie dasjenige der authentischen Vergleichssubstanz ^{*)}.

Zwar ermöglichte uns diese Reaktionsfolge die Herstellung des Zink(II)-Komplexes (18) und des Dicyano-cobalt(III)-Komplexes (1); sie konnte jedoch kaum als Lösung des synthetischen Problems betrachtet werden, da weder die Cyclisierung noch der Metallaustausch die gewünschten Produkte in präparativ vernünftigen Ausbeuten zu liefern vermochte. Trotzallem darf diesem nicht voll befriedigenden Resultat einige Bedeutung zugesprochen werden, denn ohne Zweifel markierte es die Richtung für eine erfolversprechende Bearbeitung des Problemkreises.

Zur Realisierung der Cyclisation via Sulfidkontraktion war die Herstellung der Methylengruppe am Ring B notwendig. Die dafür zuerst eingeführte Methode war insofern ungünstig, weil die Möglichkeit bestand, dass das im Ueberschuss zu verwendende Diazomethan durch unkontrollierte Reaktionen den Chromophor zerstören könnte. Daher wurde versucht, einen Ersatz für dieses Reagens zu finden. Auf Grund der bekannten Tatsache, dass Thioester im Gegensatz zu Estergruppen sehr viel leichter der Aminolyse unterliegen, wurde versucht, vorerst die Thiolactongruppe mit Dimethylamin zu substituieren; woraus die Verbindung (15 b) resultieren würde, um anschliessend basenkatalysiert oder thermisch Schwefelwasserstoff zur Verbindung (20) abzuspalten. In der Folge wurde überraschend festgestellt, dass nach der Reaktion der Verbindung (15) mit Dimethylamin unter den gewählten Reaktionsbedingungen nur das Produkt (20) beobachtet werden konnte. Fig. 16 soll die dazu hypothetische Reaktionsfolge illustrieren.

Das Primärprodukt (15b), das Substitutionsprodukt von Dimethylamin mit dem Thiolacton, verliert unter den Reaktionsbedingungen und unter der Mithilfe des Elektronenpaares des Ring-C-Stickstoffs spontan Schwefelwasserstoff. Anschliessend stabilisiert sich das instabile, vinyloge Ketimin (15c) in einer kinetisch kontrollierten Isomerisierung zur Verbindung (20) (vgl. Fig. 16).

*) Vgl. Abb. 50, Seite 95.

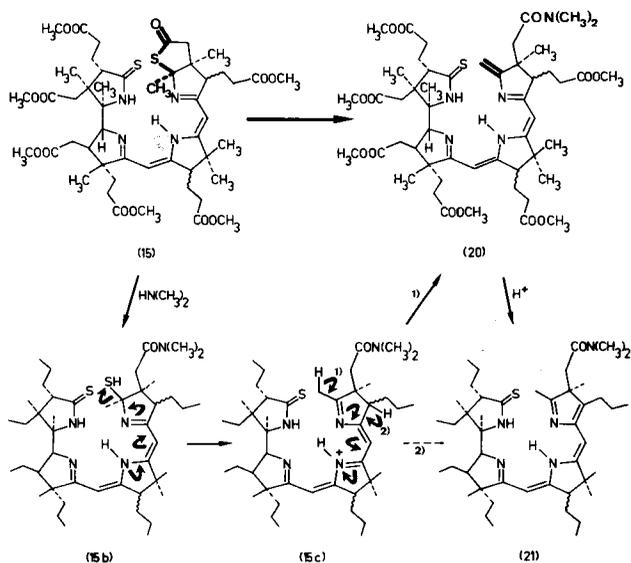


Fig. 16

Die Isomerisierung von (15c) zum Nebenprodukt (21) als Konkurrenzreaktion, die unter den angewandten Reaktionsbedingungen offensichtlich langsam verläuft, musste ebenfalls in Betracht gezogen werden. Ein Hinweis dafür wurde durch die säurekatalysierte Reaktion von (20) zu (21) geliefert, wobei das thermodynamisch stabilere Produkt (21) sehr rasch und quantitativ entsteht. Um diese Möglichkeit der Isomerisierung von (20) zu (21) zu eliminieren - die Unreaktivität von (21) für die nächste Reaktionsstufe ist offensichtlich - wurde jeweils das Rohprodukt sofort weiterverarbeitet.

Die Strukturzuordnung bei (20) und (21) beruht ausschliesslich auf dem Ver-

gleich der entsprechenden Elektronenspektren mit denjenigen von Modellverbindungen (Diskussion siehe Seite 97).

Durch die Aminolyse von (15) mit Dimethylamin zum Zwischenprodukt (20) erfolgte die Einführung der zweiten funktionellen Gruppe, welche für die Sulfidkontraktion unerlässlich ist. Da die beiden Reaktionszentren im gleichen Molekül relativ weit voneinander entfernt angeordnet sind, und die konformative Beweglichkeit der vier Ringe nicht bekannt ist, müssen das Thioamid und das vinyloge Enamin in eine die Reaktion ermöglichende Nähe zueinander gebracht werden. Entsprechende Untersuchungen wurden von H. U. Blaser (Diss. ETH, Seite 65) durchgeführt. Die beste Lösung dazu bietet sich durch die Komplexierungsmöglichkeiten des tetradentaten Liganden mit einem Zentralatom an.

Das als Zentralatom auszuwählende Metall sollte folgende Eigenschaften besitzen:

Erstens sollte genügend Stickstoffaffinität vorhanden sein, um eine gute Komplexierung der vier Liganden zu gewährleisten; zweitens muss die Geometrie des Komplexes während der Kontraktionsstufe genügend labil sein (Diskussion siehe Seite 37) und drittens muss das Metall nach dem Ringschluss durch Cobalt austauschbar sein.

Durch Punkt eins werden die A-Metalle ausgeschieden, weil die Komplexierungstendenz dieser Metalle mit Stickstoff sehr klein ist und daher nur sehr labile Komplexe gebildet werden. Die Uebergangsmetalle bilden zwar sehr robuste Komplexe, deren Stabilität aber so gross ist, dass sie alle auf Grund von Punkt zwei und drei ausgeschieden werden müssen. Von den verbleibenden B-Metallen wurde Zink gewählt, nachdem A. Fischli³³ und H. U. Blaser³⁷ mit diesem Metall beim gleichen Reaktionstyp der Modellserie wertvolle Erfahrungen sammeln konnten. Des weiteren wurde durch die Arbeit von A. Fischli gezeigt, dass der wichtige Punkt drei bei diesem Metall ebenfalls erfüllt ist.

Beim Versetzen der Reaktionslösung des Aminolyserohproduktes (20) mit $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6 \text{ DMF}$ wurde der Zinkkomplex (22) unter milden Bedingungen und spektroskopisch anscheinend einheitlich gebildet. Nach dem vollständigen Entfernen des überschüssigen Dimethylamins aus der Reaktionslösung, wurde das Rohprodukt (22) sofort mit einer methanolischen Jodlösung oxidiert.

Grundsätzlich sind im Zinkkomplex (22) zwei nucleophile Reaktionsstellen vorhanden, die mit Jod reagieren können, erstens das Thiolactam, zweitens das Enamin (vgl. Fig. 17). Im ersten Fall würde der Weg der oxidativen Kupplung

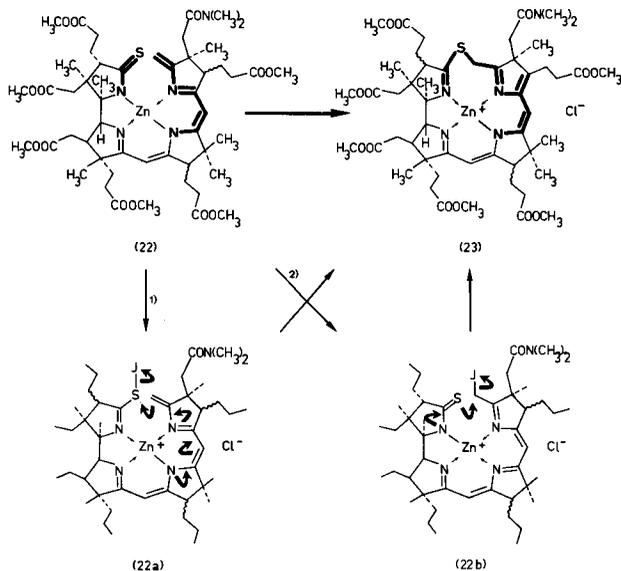


Fig. 17

beschritten, welcher das reaktive Zwischenprodukt (22a) erfordert. Das entstehende Sulfenyljodid (22a) könnte sofort durch das benachbarte Enamin substituiert werden und als isolierbares Endprodukt entstünde daraus der S-gebrückte Zinkkomplex (23). Der zweite Weg führt über das vinyloge Ketiminjodid (22b), welches bei der alkylierenden Kupplung als reaktive Zwischenstufe dient; dies unter der Annahme, dass das zum Iminjodid benachbarte Thioamid sofort zum S-ge-

brückten Zinkkomplex (23) alkyliert würde. Da beide Reaktionswege zum gleichen Endprodukt führen, ist es unmöglich zu entscheiden, ob beide Reaktionswege gleichzeitig beschrritten oder ein Weg bevorzugt wird. Bis jetzt konnte keines der beiden postulierten Zwischenprodukte (22a) oder (22b) spektroskopisch nachgewiesen werden.

Die Struktur des S-gebrückten Zinkkomplexes (23) konnte nicht in allen Einzelheiten definitiv abgeleitet werden, da sich die Strukturhinweise nur auf den Vergleich von Elektronenspektren beschränken (vgl. Seite 104). Ebenso sind Analogieschlüsse mit den von H. U. Blaser³⁷ isolierten, kristallinen Zwischenprodukten der Corrine nicht zulässig, da die hoch substituierten B₁₂-Derivate verschiedene Enolisierungstendenzen aufweisen, wie dies mehrfach beobachtet worden ist. Dass es sich bei (23) jedoch um ein schwefelgebrücktes Derivat handelt, konnte durch folgendes spektralanalytisches Experiment bestätigt werden: Beim Versetzen einer methanolischen Lösung des Zinkkomplexes (23) mit konzentrierter Salzsäure bei Raumtemperatur entsteht ein Gemisch der corrinoiden Verbindungen (24) und (26).

Die nächste Reaktion, die Kontraktionsstufe, wurde von H. U. Blaser³⁷ in der Modell-Corrinreihe sehr genau untersucht. Seine Erfahrungen über die Einflüsse von Reagenzien und Lösungsmittel auf die Kontraktionsphase waren für die Untersuchungen in der B₁₂-Reihe wegleitend. Der postulierte nachfolgende Reaktionsablauf wurde ebenfalls aus seiner Arbeit übernommen *).

Folgende Reaktionsbedingungen führten schliesslich zur Isolierung des corrinoiden Zinkkomplexes (24) (vgl. Fig. 18):

Der oxidierte Zinkkomplex (23) wurde in gut gereinigtem Dimethylformamid bei 80°C in Anwesenheit von Trifluoressigsäure und Triphenylphosphin zum Zinkkomplex (24) kontrahiert (vgl. Fig. 19). Wurde die Kontraktion ohne Triphenylphosphin durchgeführt, so konnte in kleiner Ausbeute der Zinkkomplex (24) isoliert werden und als weiteres corrinoides Produkt eine Verbindung die sich, nach ihrer Isolierung und unter Bedingungen, welche die Desulfurierung erlauben, in (24) überführen liess.

Fig. 18 soll den postulierten Reaktionsablauf verdeutlichen. Um die Kontraktion einzuleiten, muss zuerst die Doppelbindung im Ring B in das Enaminsystem (23b) überführt werden. Molekülmodellbetrachtungen zeigen jedoch, dass

*) H. U. Blaser, Diss. ETH, Seite 18.

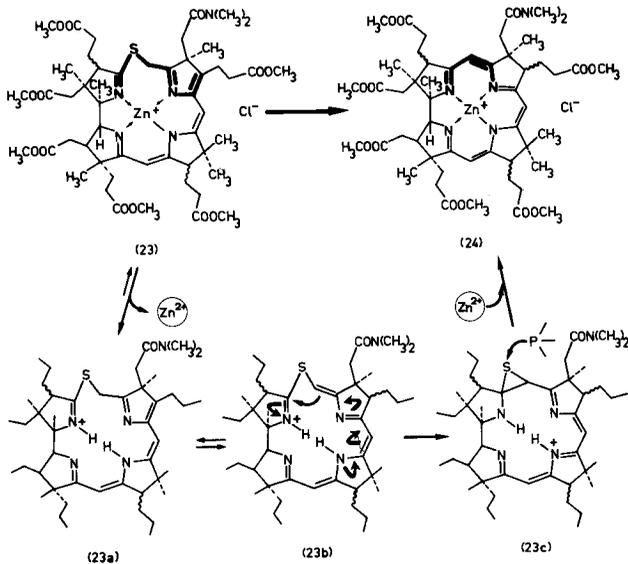


Fig. 18

die Ausbildung dieser Doppelbindung in einem Metallkomplex, bei dem die Ringe A und B fixiert sind, grosse Spannung erzeugen würde und dass daher diese Isomerisierung unterbleiben dürfte. Unter den gewählten Reaktionsbedingungen dagegen wird vermutlich der Zinkkomplex (23) mit Hilfe von Trifluoressigsäure unter Assistenz des Dimethylformamids zur metallfreien Verbindung (23a) dekomplexiert. (23a) besitzt nun eine genügende Flexibilität um die Doppelbindung in exocyclischer Position zu halten. Das Zwischenprodukt (23b) ermöglicht die intra-

molekulare Thioiminoesterkondensation zum hypothetischen Episulfid (23c), das unter Abgabe des Schwefels an ein Thiophil und durch Wiedereinbau des Metalls zum Corrin-Derivat (24) stabilisiert wird.

Die Struktur von (24) wird vor allem durch das Massenspektrum und das charakteristische Elektronenspektrum gestützt (Diskussion siehe Seite 112). Das NMR-Spektrum bestärkt die Annahme, dass die Zentren C-3, C-8 und C-13 des Zinkkomplexes (24) unter den angewandten Reaktionsbedingungen konfiguratив aequilibriert werden, und dass deshalb das isolierte, chromatographisch einheitliche Material ein Gemisch von acht möglichen Epimeren darstellt. Die Hoffnung dieses Problem klären zu können, richtete sich auf den stabileren Dicyanocobalt(III)-Komplex (27), bei dem man annehmen durfte, dass zumindest die Seitenkette an C-8 die natürliche, d. h. die im Vitamin B₁₂ vorliegende Konfiguration einnehmen wird.

Fig. 19 illustriert die Resultate der synthetischen Bemühungen, welche schliesslich unter den letztlich angewandten und beschriebenen Reaktionsbedingungen zur Herstellung des Zinkkomplexes (24) führten. Erwähnenswert ist die Tatsache, dass sich keine Möglichkeit bot, ein Zwischenprodukt der Cyclisations-Reaktionsfolge gereinigt zu isolieren, oder dessen Struktur spektroskopisch eindeutig zu bestimmen.

- Spektrum 1 : Erster Versuch via Sulfidkontraktion; Dezember 1968.
Elektronenspektrum des einmal chromatographierten Produktes.
- Spektrum 2 : Gleiche Reagenzien wie beim ersten Versuch unter optimierten Bedingungen; Oktober 1969. Elektronenspektrum des Rohproduktes nach Kontraktion und Rekomplexierung.
- Spektrum 3 : Modifizierte Version und optimierte Bedingungen; August 1970. Elektronenspektrum des Rohproduktes nach Kontraktion und Rekomplexierung.

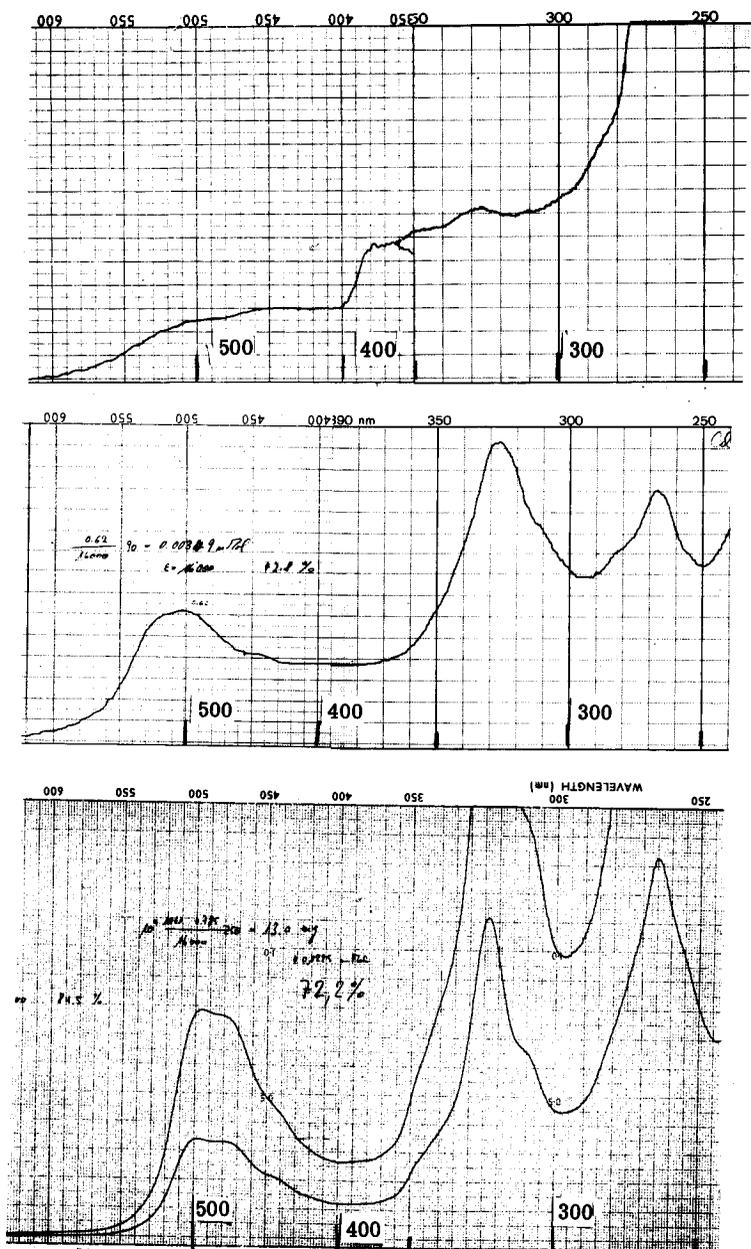


Fig. 19

3) Synthetische Derivate des 5,15-Bis-nor-cobyrinsäure-hepta-methylesters und Vergleich mit authentischem Material

Durch Arbeiten von J. I. Toohey^{38,39} und etwas später von K. Sato⁴⁰ ist eine neue corrinoide Substanzklasse bekannt geworden. Diese Autoren entdeckten, dass gewisse photosynthetisierende³⁸ und nicht photosynthetisierende⁴⁰ Bakterien die Fähigkeit besitzen, cobaltfreie, corrinoide Verbindungen herzustellen. Dies ist umso bemerkenswerter, da es bis heute noch nicht gelungen ist, Cobalt aus dem Corrinliganden, ohne dessen Zerstörung, zu entfernen.

Um die Eigenschaften metallfreier Corrine, deren Elektronenspektren und die dazu gehörenden Strukturen als Funktion des pH-Wertes zu studieren, war in unserem Laboratorium die Synthese von einfach substituierten Corrinen durchgeführt worden. Es gelang A. Fischli³³, mit Hilfe der Sulfidkontraktionsmethode die erste Synthese metallfreier Corrine zu erreichen. Das von H. U. Blaser hergestellte Corrin-hydrobromid ist bereits röntgenographisch untersucht worden (H. U. Blaser³⁷, Seite 24). Dazu seien einige strukturelle Einzelheiten erwähnt⁴³:

Die Ringe B, C und D liegen mit geringen Abweichungen in einer Ebene; Ring A hingegen ist sehr deutlich aus dieser Ebene ausgedreht. Ebenso überraschend war der Befund, dass der Iminstickstoff im Ring A eines der beiden Immoniumprotonen trägt. Das zweite Proton war wie erwartet an den Stickstoff im Ring C gebunden.

Die Elektronenspektren des metallfreien Corrinhydrobromids und der von J. I. Toohey isolierten metallfreien, corrinoiden Verbindung zeigen die gleichen für ein Corrin charakteristischen Bandenstrukturen. Als Folge dieser grossen Ähnlichkeit darf auf die Struktur des Chromophors bei der natürlichen Verbindung geschlossen werden.

Das metallfreie Corrin-hydrobromid von Fischli-Blaser lässt sich direkt und reversibel mit Hilfe einer Base zu einer Verbindung neutralisieren, die ein nicht strukturiertes, "nicht-corrinoides" Elektronenspektrum aufweist (H. U. Blaser³⁷, Seite 27). Die Struktur dieser Verbindung konnte im Falle der Modellsubstanz durch mehrere analytische Daten belegt werden; es stellte sich heraus, dass eine Isomerisierung zu einem nicht corrinoiden, im Ring B in Stellung 8 "enaminierten" Produkt stattfand. Das Spektrum dieser Verbindung ist demjenigen des von J. I. Toohey beschriebenen "yellow produkt II" sehr ähnlich. Die festgestellte nicht über ein Zwischenprodukt verlaufende und

reversible pH-Abhängigkeit des Elektronenspektrums des Corrin-systems steht im Gegensatz zu der von J. I. Toohey bei den metallfreien Vitamin B₁₂-Derivaten gemachten Beobachtungen.

Diese Unstimmigkeit und die Möglichkeit den Metalleinbau bei hochsubstituierten Corrinen zu studieren, machen das synthetische, metallfreie Corrinhydrochlorid (26) (vgl. Fig. 22) zu einem wichtigen Zwischenprodukt.

Das Corrin-hydrochlorid (26) wurde nach der von A. Fischli³³ beschriebenen Vorschrift für das Modellcorrin hergestellt^{*)}:

Der Zinkkomplex (24) wurde mit Trifluoressigsäure in Acetonitril bei Raumtemperatur stehen gelassen und anschliessend mit wässriger Kaliumchloridlösung aufgearbeitet. Um die Reaktion zu vervollständigen, wurde die Behandlung wiederholt. Das Corriniumchlorid (26) konnte als gelb-oranges nicht kristallines Material isoliert werden. Die Bandenstruktur des Elektronenspektrums von (26) ist mit demjenigen von J. I. Toohey beschriebenen Verbindung weitgehend identisch. Die hypsochrome Verschiebung der Absorptionsmaxima ist auf die fehlenden angulären Methylgruppen zurückzuführen.

Verbindung (26) zeigt bei der Zugabe von Base (vgl. Seite 119) ein ähnliches Verhalten wie die Modellverbindung; sie kann direkt und reversibel in das neutrale Corrin (26a) (entspricht "yellow product II" nach Toohey) überführt werden. Ein Grund für das unterschiedliche Verhalten des von J. I. Toohey beschriebenen natürlichen metallfreien Corrins könnte demzufolge im Nukleotidteil zu suchen sein.

Bei Komplexierungsversuchen von hochsubstituierten, präcorrinoiden ADCB-Iminoestern mit Co(II)-Salzen konnte von der Harvard-Gruppe eine interessante Feststellung gemacht werden, die sich auch auf den Metalleinbau in die Verbindung (26) übertragen liess:

Wurde das Corrin-hydrochlorid (26) mit wasserfreiem Cobalt(II)-chlorid bei Raumtemperatur in Tetrahydrofuran komplexiert und anschliessend mit Kaliumcyanid unter Zutritt von Luft aufgearbeitet, so konnte der Cobalt(III)-Komplex (27) in relativ guten Ausbeuten isoliert werden. Verwendete man jedoch an Stelle des Cobalt(II)-chlorides, wasserfreies Cobalt(II)-perchlorat wurde hauptsächlich das metallfreie Corrin (26) zurückgewonnen, wovon ein Teil jedoch während der Reaktion zerstört worden war. Das unterschiedliche Verhalten dieser Cobalt(II)-Salze

*) In der Literatur wurde beschrieben, dass Zink ebenfalls aus Porphinen acidolytisch entfernbar ist⁴¹.

ist nicht leicht zu erklären, insbesondere darum, weil Hexa-aquo-cobalt(II)-chlorid vergleichbar gute Komplexierungseigenschaften zeigt.

Der Dicyano-cobalt(III)-corrinkomplex (27) konnte als dünn-schichtchromatographisch einheitliches Oel isoliert werden. Im NMR-Spektrum deuten die verbreiterten Signale der Vinylprotonen zumindest eine Epimerisierung an C-13 an. Nach Abschluss dieser Arbeit konnte mit Hilfe der flüssig-flüssig Verteilungschromatographie (siehe Seite 45) gezeigt werden, dass die Zentren C-3, C-8 und C-13 zu verschiedenem Ausmass der Epimerisierung unterlagen. Der Spektrenvergleich der Verbindungen (27) und (1) lässt keinen Zweifel aufkommen, dass das synthetische Produkt die vorgeschlagene corrinoide Struktur (1) besitzt (vgl. Fig. 20).

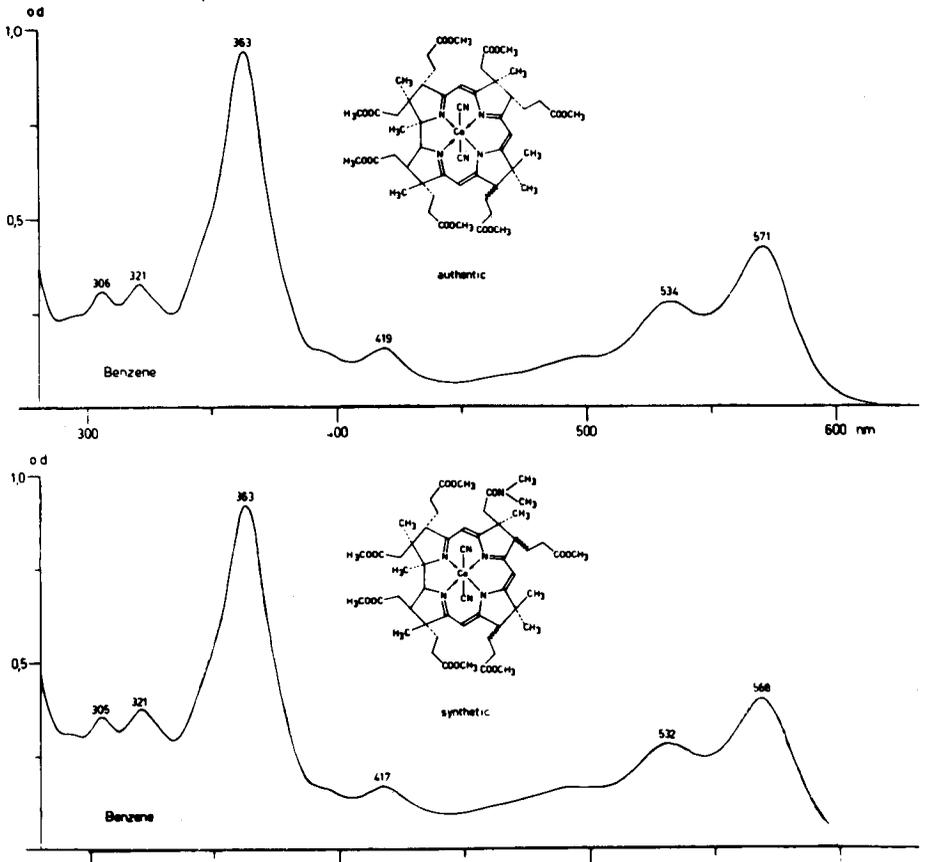


Fig. 20

Als letztes Problem vor der Identifizierung von (1) mit authentischem Material verblieb die Methanolyse des Dimethylamids (27) zum synthetischen Dicyano-cobalt(III)-corrinkomplex (1).

Das Dimethylamid (27) wurde mit Trimethyloxonium-tetrafluoroborat alkyliert und das Iminiumalkyl-Derivat mit wässriger, konzentrierter Kaliumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert. Neben geringen Anteilen des Eduktes konnte schliesslich der totalsynthetische Cobalt(III)-corrinkomplex (1) in Form tiefroter, verdruster, klotziger Kristalle isoliert werden (vgl. Fig. 21).

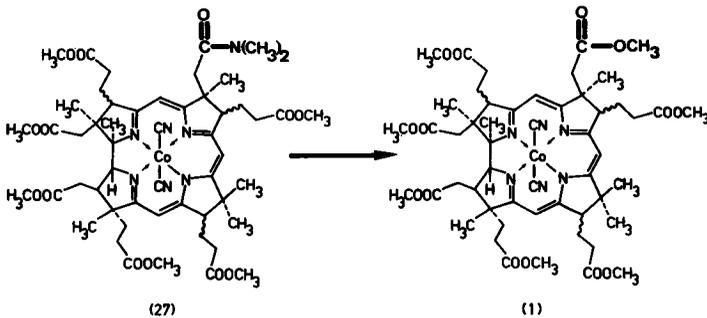
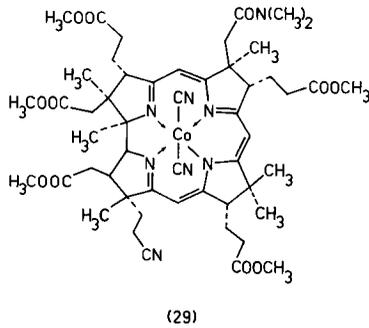
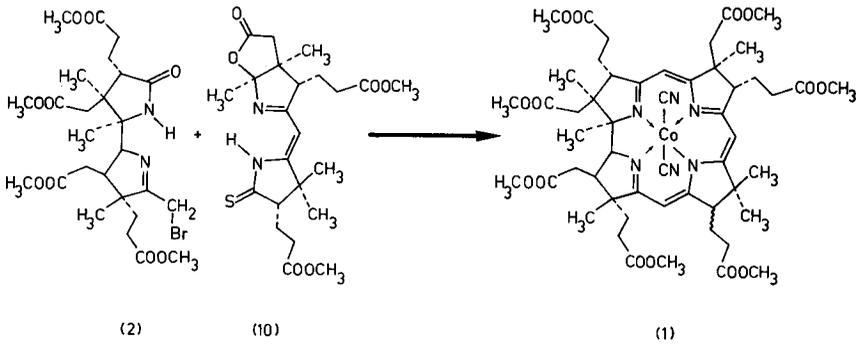


Fig. 21

Die Ergebnisse von neueren NMR-Untersuchungen von H. Maag¹⁸ deuten an, dass das synthetische Produkt als binäres Diastereomergemisch (Zentrum C-13 im Ring C) kristallisierte. Der spektroskopische Vergleich des synthetischen und des authentischen Materials (Seite 141) zeigte denn auch entsprechende Differenzen im NMR-Spektrum, illustriert aber gleichzeitig, dass die Probleme zum Aufbau des Corrin-Systems von Vitamin B₁₂ erfolgreich gelöst wurden.

Zusammenfassung und Ausblick

Es wird die Herstellung von kristallinem, totalsynthetischem Dicyano-cobalt(III)-5,15-bis-desmethyl-cobyrinsäure-hepta-methylester, als C-13 Epimerengemisch, aus den präcorrinoïden Bicyclen A/D (2) und B/C (10) beschrieben.



Nach dem erfolgreichen Aufbau des hoch substituierten Corrins treten folgende Probleme in den Vordergrund. Erstens, die Differenzierung der Propionsäureseitenkette im Ring D, zweitens die Einführung der beiden an C-5 und C-15

fehlenden Methylgruppen, und drittens die bereits angedeutete Ungewissheit der Epimerisierung in den Zentren C-3, C-8 und C-13.

In der Zwischenzeit seit Beendigung dieser experimentellen Arbeiten gelang der Harvard-Gruppe die Synthese eines modifizierten Imin-Bromids (2), welches mit Methylestergruppen und einer Propionsäurenitril-seitenkette im Ring D (Fig. 4, R = CN) substituiert ist. Damit wurde das Problem der Differenzierung gelöst. Das Imin-Bromid wurde - unter Anwendung der oben beschriebenen Reaktionen - bereits erfolgreich zur Synthese eines Corrinderivats mit differenzierter Carboxyfunktion im Ring D verwendet. Bereits kurz zuvor war es zudem in unserem Laboratorium gelungen, die gleiche corrinoid Verbindung (29) (vgl. Seite 44) via photochemischer A/D Cycloisomerisation herzustellen *).

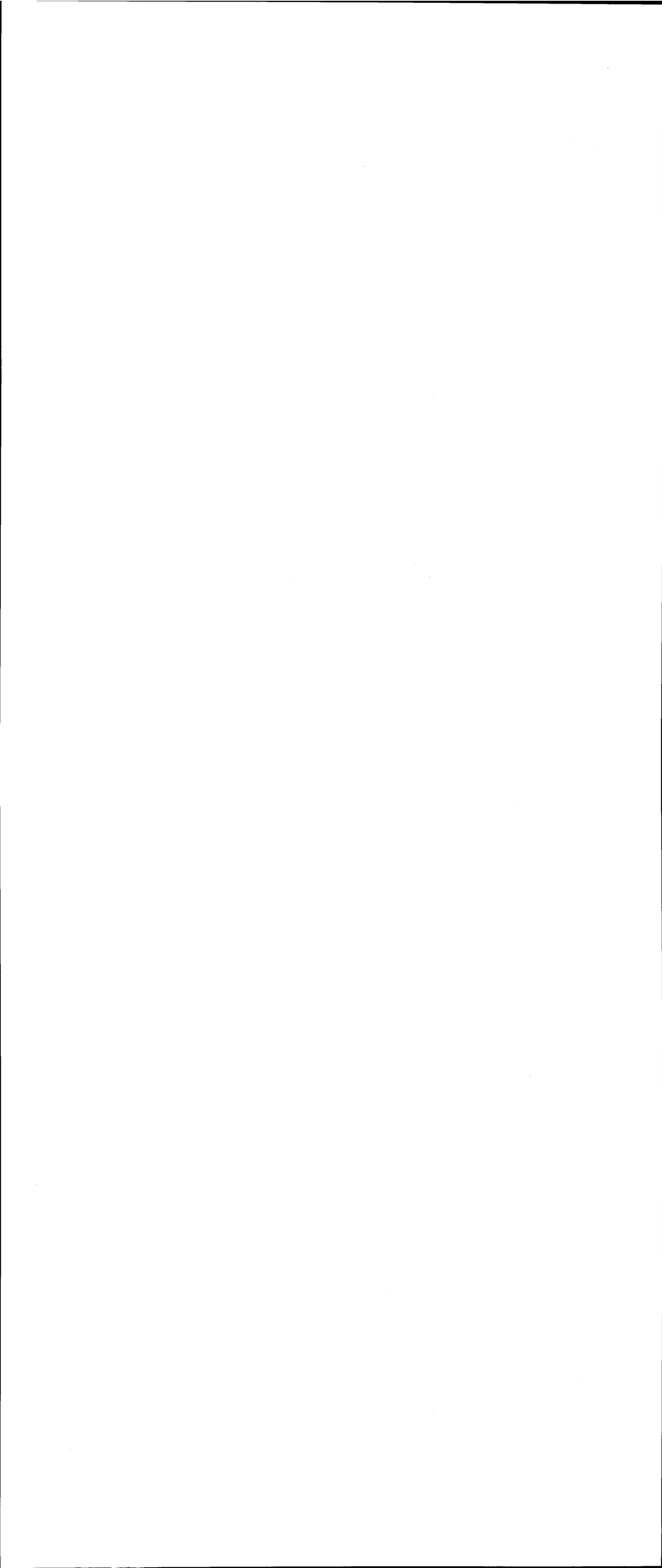
Unter Anwendung einer neu eingeführten, leistungsfähigen, flüssig-flüssig Verteilungschromatographie liessen sich die synthetischen Diastereomere in reine Isomere auftrennen. Durch den Vergleich der Spektren und das gleiche chromatographische Verhalten konnten die beiden, aus verschiedenen Synthesen stammenden Präparate als identisch befunden werden.

Die Chromatographie-Apparatur wurde in unserem Laboratorium von Dr. J. Schreiber gebaut. Als Trägermaterial für die Stationärphase diente geschlämmtes Kieselgur von einheitlicher Korngrösse (zwischen 20 und 35 μm) und einheitlichem Porendurchmesser (ca. 0,2 μm). Bei der Chromatographie von (29) mit dem Lösungsmittelsystem H_2O /Methanol/Chloroform/i-Oktan (3:10:10:30/0,1% Acetoncyanhydrin) wurden zwischen 2000 und 3000 theoretische Bodenzahlen pro 50 cm Säulenlänge (0,7 cm ϕ) errechnet.

Es darf hier ohne Uebertreibung angefügt werden, dass diese Chromatographie für das äusserst schwierige Problem der Isolierung von reinen, synthetischen Vitamin B_{12} -Derivaten einen echten Durchbruch bedeutet.

*) A. Eschenmoser, Pure and Applied Chemistry, JUPAC 1971 Boston, im Druck.

Seite Leer /
Blank leaf



EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Bemerkungen

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

IR-Spektren : aufgenommen auf Perkin-Elmer Gitterspektrographen PE 125 und PE 257. Für die Aufnahmen auf dem Gerät PE 125 möchte ich Herrn Hediger und Herrn Dohner meinen Dank aussprechen. Die verwendeten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch durch Alox bas. Akt. I filtriert (CCl_4 , CHCl_3). Die relativen Bandenintensitäten sind qualitativ charakterisiert mit den Symbolen s (stark), m (mittel), w (schwach).

UV-Spektren : Routine-Spektren wurden auf Perkin-Elmer Spektrophotometer Modelle 137 und 402 aufgenommen. Analytische Spektren wurden auf Cary-Spektrophotometer Modell 14 aufgenommen. Als Lösungsmittel verwendete man :
Methanol, puriss, Fluka AG Buchs;
Benzol, pro analysi, Merck;
opt. Feinsprit.

NMR-Spektren : aufgenommen auf Varian Spektrometer HA-100 (100 MHz). Die chemischen Verschiebungen sind in ppm bezogen auf Tetramethylsilan als interne Referenz angegeben. Es bedeuten s Singlett, m Multilett und b breites Signal. Die Lösungsmittel wurden vor Gebrauch durch Alox bas. Akt. I filtriert.

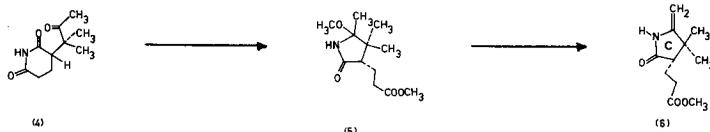
Massenspektren : vgl. Fussnoten.

Opt. Drehung : gemessen in 5 cm Rohr mit einem Zeiss-Präzisionspolarimeter Modell LEP A 1. Die Lösungsmittel wurden vor Gebrauch durch Alox bas. Akt. I filtriert.

ORD : vgl. Fussnoten.

Dünnschicht-
chromatogramme : vgl. Fussnoten.

Dickschicht-
chromatogramme : vgl. Fussnoten.



500 mg (2.53 mMol) Dicarbonsäure-imid (4) ^{*1)} vom Smp. 160^o-161^oC wurden in 30 ml Methanol ^{*2)} gelöst, 3,04 ml (5,21 mMol) einer 1.71-N Lösung ^{*3)} von HCl in Methanol ^{*2)} zugefügt und während 24 Std. unter Stickstoff bei Raumtemperatur stehen gelassen. Hierauf wurde die zitronengelbe Lösung auf 0^oC gekühlt, mit eiskalter gesättigter Natriumbikarbonatlösung neutralisiert (pH ~ 7) und mit 3 mal 50 ml gekühltem Methylenchlorid ^{*4)} ausgeschüttelt. Dabei fiel ein weisser Niederschlag aus, welcher sich durch Zugabe von wenig Eis wieder löste. Die vereinigten Methylenchloridextrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, die farblose Lösung am Rotationsverdampfer bei ca. 40^oC eingengt und am HV bei RT vollständig vom Lösungsmittel befreit. Das teilweise durchkristallisierte Oel versetzte man mit wenig Methylenchlorid ^{*4)} und filtrierte vom weissen anorganischen Rückstand (NaHCO₃) ab. Das Filtrat wurde am HV vom Lösungsmittel befreit und getrocknet.

Man erhielt 598 mg (2,46 mMol) eines gelben Oeles, welches nach IR und Plate ^{*5)} zur Hauptsache aus Methoxyring-C (5) (R_f ca. 0,2) bestand. Das Plate wies schwache Nebenflecken bei R_f ca. 0.05 (Hydroxyderivat), 0,3 (Edukt (4), NH-Nebenbande bei 3370 cm⁻¹) und R_f ca. 0.4 (unbekannt) auf.

Das Oel wurde im Kugelrohr bei einer Temperatur von 150^o-151^oC und 0.7 mm Hg (Temperatur und Druck sind unbedingt einzuhalten) in zwei Stufen destilliert (Dauer ca. 1 Std.).

^{*1)} (4): $[\alpha]_D^{22} = -32,2^{\circ}$ in CHCl₃. Diese Verbindung wurde von Dr. Faulkner, Harvard University, hergestellt. Ich danke Herrn Prof. R. B. Woodward für die Ueberlassung grösserer Mengen dieses Produktes.

^{*2)} Methanol, puriss, Fluka AG Buchs.

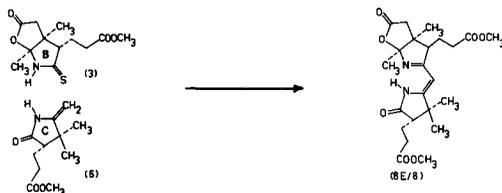
^{*3)} Die Lösung von HCl in Methanol ^{*2)} stellte man unmittelbar vor Gebrauch her, indem man HCl-Gas direkt aus der Bombe bei RT in Methanol einleitete. Die Apparatur wurde durch ein Chlorcalciumrohr vor Feuchtigkeitzutritt geschützt. Die Lösung wurde mit 1-N NaOH (Indikator : Methylorange) titriert.

^{*4)} Methylenchlorid, über Phosphorpentoxid destilliert.

^{*5)} Silicagel, Laufmittel Methylenchlorid/Aethylacetat (1:1).

Es resultierten 437 mg (2,07 mMol, 81,5% bezüglich (4)) eines farblosen dickflüssigen Oeles. Das Plate ^{*5)} zeigte als Hauptflecken Ring C (6) (R_f ca. 0.6) neben wenig Methoxyring-C (5) (R_f ca. 0.2) und einen Flecken bei R_f ca. 0.3 (Edukt (4)). Das IR-Spektrum zeigte eine NH-Bande bei 3370 cm^{-1} , welche vermutlich von beigemengtem Edukt (4) herrührte.

Das Reaktionsprodukt (6) ist von Dr. Faulkner ^{*6)} charakterisiert worden.



Nachschubansatz ^{*7)}

390 mg (1,61 mMol, 109%) Dibenzoylperoxid ^{*8)} wurden bei 0°C in 5 ml Methylenchlorid ^{*9)} aufgelöst. Man gab zu dieser Lösung unter Kühlung mit Eis während ca. 3 min. portionenweise 401 mg (1,48 mMol) festes (+)-bicyclisches Thioamid (3) ^{*7)} vom Smp. $138^{\circ}\text{--}139^{\circ}\text{C}$ zu und fügte hierauf eine Lösung von 437 mg (2,07 mMol, 140%) Enamid ^{*10)} (6) in 5 ml Methylenchlorid ^{*9)} hinzu (alle Operationen unter Stickstoff-Spülung). Nach ca. 10 min. wurde mit 0,6 ml einer 0,02-M Lösung von Chlorwasserstoff in Methylenchlorid ^{*11)} (0,0118 mMol, 0,8%) versetzt und die farblose Lösung während 24 Std. unter Stickstoff und

*6) Research Report, Harvard University, July 1966.

*7) vgl. P. Löliger, Diss. ETH, 1968, S. 96, 74.

*8) Dibenzoylperoxid, puriss, Fluka AG Buchs, aus Aceton kristallisiert, Smp. $103^{\circ}\text{--}104^{\circ}\text{C}$.

*9) Methylenchlorid, destilliert über Phosphorpentoxid, vor Gebrauch Filtration durch Alox bas. Woelm Akt. I.

*10) Frisch hergestellt und destilliert.

*11) Die Lösung von HCl in Methylenchlorid ^{*9)} wurde unmittelbar vor Gebrauch hergestellt, indem man HCl-Gas aus der Bombe unter Feuchtigkeitsabschluss (Chlorcalciumrohr) bei Raumtemperatur in Methylenchlorid ^{*9)} einleitete. Die Lösung wurde mit 1-N NaOH (Indikator: Methylorange) titriert.

Lichtschutz bei Raumtemperatur stehen gelassen. Darauf wurde die gelbliche Lösung mit 20 ml Methylenchlorid^{*9)} verdünnt, während 1/4 Std. mit 4,4 gr Dimethylaminopolybase^{*12)} (1,84 meq/gr) gerührt, die Polybase unter Stickstoff abfiltriert und mit Methylenchlorid^{*9)} nachgewaschen^{*13)}. Diese Lösung behandelte man nochmals auf dieselbe Weise mit weiteren 2,2 gr Dimethylaminopolybase während 1/4 Std. Nach dem Einengen des Filtrates am Rotationsverdampfer bei ca. 40°C und Trocknen am HV/RT fielen 824 mg eines farblosen Oeles an, welches nach UV-spektroskopischer Ausmessung ($\epsilon_{264\text{nm}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}} = 11\,400$) 652 mg Koppelungsprodukt (7/7E) (ca. 94% bezüglich Thioamid (3)) enthielt. Das Dünnschichtchromatogramm^{*5)} zeigte einen intensiven Hauptflecken (R_f ca. 0,25), sowie schwache Nebenflecken bei R_f 0,1, 0,4 und 0,6.

824 mg dieses Rohprodukts wurden in 5 ml Xylol^{*14)} aufgelöst und mit 1,05 ml (ca. 4 Moläquivalente) Triäthylphosphit^{*15)} im geschlossenen Schliffkolben während 16 1/2 Std. unter Stickstoff auf 125°C erhitzt. Danach wurde die leicht gelbe Lösung am Hochvakuum eingeengt, anschliessend je 3 mal in Benzol^{*16)} und 2 mal in Methylenchlorid^{*4)} aufgenommen und jeweilen wieder eingeengt. Dabei fielen 850 mg eines leicht gelben Oeles an, welches nach UV-Spektrum ($\epsilon_{292\text{nm}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}} = 11\,600$) 565 mg tricyclische Amide (8/8E) (ca. 85% bezüglich Thioamid (3)) enthielt. Das Plate^{*5)} zeigte die nahe beieinander liegenden, den Amiden (8/8E) entsprechenden Hauptflecken bei R_f ca. 0,57 resp. 0,62, sowie schwach anfärbende Nebenflecken bei R_f ca. 0,36 und 0,23.

Das Rohmaterial wurde in 50 ml Aether^{*17)} aufgenommen und auf dem Was-

*12) p-(Dimethylamino-methylen)-polystyrol, 24 Std. am HV bei 100°C getrocknet. Ich danke Herrn Dr. J. Schreiber für die Ueberlassung dieses Materials.

*13) In verschiedenen Voransätzen wurde versucht, durch Versetzen der Methylenchloridlösung mit festem Kaliumcarbonat die Benzoesäure zu entfernen, was jedoch in absolutem Methylenchlorid nicht vollständig gelang (Rohauswaage !!). Die Entfernung der Säure ist wahrscheinlich deshalb von grosser Bedeutung, weil die Anwesenheit von Säure die Ausbeute bei der anschliessenden Desulfurierung (vgl. Beschreibungsansatz) drastisch heruntersetzt (50% → 10%).

*14) "Xylol" (Isomerenmischung), destilliert über Natriumhydrid, Sdp. 137°-143°C, Fluka AG Buchs.

*15) Triäthylphosphit, puriss, Fluka AG Buchs, destilliert bei 15 mm Hg, Sdp. 53°-54°C.

*16) Benzol, pro analysi, Merck.

*17) Diäthyläther, absolut über Natrium, Fluka AG Buchs.

serbad solange eingeengt, bis spontane Kristallisation eintrat. Dann wurde auf Raumtemperatur gekühlt und ohne die Lösung zu trüben mit wenig Hexan ^{*18)} versetzt. Es fielen 420 mg (63% bez. (3)) klebriger Kristalle an und 411 mg Mutterlauge A (teilweise kristallisiert). Die Kristalle wurden aus Aceton ^{*19)}/Hexan ^{*18)} umkristallisiert und ergaben 256 mg (38,5 % bez. auf (3)) tricyclisches Amid (8E) vom Smp. 140^o-141^oC, dessen IR- und UV-Spektren mit den entsprechenden Daten der Analysenprobe ^{*20)} identisch sind, und die Mutterlauge B.

Mutterlauge A und B wurden gemeinsam bei 3^oC an 35 g Silicagel ^{*21)} säulenchromatographiert. Die mit Methylenchlorid ^{*4)} aufgezogene Substanz wurde mit Methylenchlorid ^{*4)}/Methylacetat ^{*22)} (4:1) eluiert. Fraktionen 5-9 (je 25 ml), dünn-schichtchromatographisch einheitlich, wurden als (8E) und (8) identifiziert, wobei die Fraktionen 5-8 mit Aether ^{*17)} teilweise kristallisierten und 113 mg weisse Kristalle lieferten. Gesamthaft wurden die Kristalle aus Aceton ^{*19)}/Hexan ^{*18)} umkristallisiert und ergaben 86 mg (13% bez. auf (3)) tricyclisches Amid (8E) vom Smp. 140^o-141^oC mit korrekten UV- und IR-Spektren. Die vereinigten Mutterlauge, 177 mg farbloses glasig erstarrtes Oel, enthielten das angereicherte isomere Amid (8) (nach UV-Spektroskopie zu 76%).

Die Ausbeute belief sich total auf 342 mg (51,5% bez. (3)) tricyclisches Amid (8E) vom Smp. 140^o-141^oC und "135 mg" (nicht rein isoliert) (20,3 % bez. (3)) des Epimeren (8).

Die Fraktionen 12 und 13 enthielten das aus Aether ^{*17)} kristallisierte Nebenprodukt ^{*23)} vom Smp. 171^o-172^oC, welches durch IR, NMR und optische Drehung als Glutarimid-Derivat (4) identifiziert wurde.

Nachschubansätze (3-7 mMol Thioamid (3)) ergaben das tricyclische Amid (8E), nach Kristallisation des Rohproduktes aus Aether ^{*17)} und anschliessend zweimaliger Kristallisation aus Aceton ^{*19)}/Hexan ^{*18)}, reproduzierbar in 40 - 50%-iger Ausbeute bezüglich Thioamid (3).

*18) Hexan, destilliert über Phosphorpentoxid.

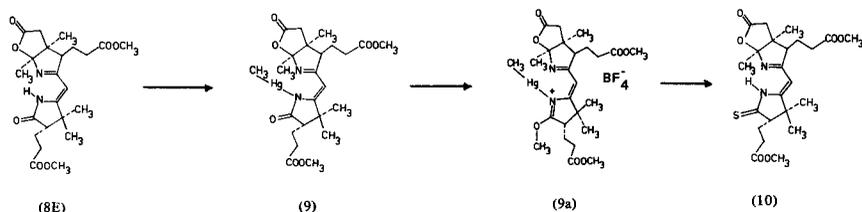
*19) Aceton, pro analysi, Merck.

*20) vgl. P. Löliger, Diss. ETH, 1968, S. 98.

*21) Kieselgel Merck, 0,05-0,2 mm.

*22) Methylacetat, destilliert über Sikkon.

*23) Siehe Nebenprodukt unbekannter Struktur P. Löliger, Diss. ETH 4074, 1968, Seite 98.



(Dieser Versuch wurde von K. Ineichen, Laborant, ausgeführt)

Man gab in einen bei 120°C getrockneten, durch Spülen mit Argon auf Raumtemperatur gekühlten 50 ml-Kolben 500 mg (1,115 mMol) trizyklisches Amid (8E)^{*24}, trocknete 1 Std. bei RT/10⁻² Torr, löste in 5 ml Methylenchlorid^{*9}, versetzte unter Argon mit 13,65 ml (1,16 mMol, 104%) einer 0,085 molaren Lösung von Methylquecksilber-iso-propylat^{*25} in iso-Propanol^{*26}, schwenkte kurz um und liess 1 Std. bei Raumtemperatur unter Argon und Lichtschutz stehen. Die schwach gelbe Lösung befreite man am Hochvakuum bei 30°C von den Lösungsmitteln und man trocknete das Oel hernach 1 Std. bei RT/10⁻² Torr. Der Rückstand wurde aus 5 ml Aether^{*27} bei Raumtemperatur kristallisiert und anschliessend ca. 90% des Aethers am Hochvakuum entfernt. Die überstehende Lösung wurde abpipettiert und die Kristalle 8 Std. bei RT/10⁻² Torr getrocknet.

Man erhielt 744 mg (100,5%) blass gelbe Kristalle, deren UV-Spektrum in CH₂Cl₂ mit demjenigen einer analysierten Probe des Methylquecksilberkomplexes (9) übereinstimmte^{*28}.

In eine bei 120°C getrocknete, durch Spülen mit Argon auf Raumtemperatur

*24) Zur Verwendung gelangte das (C-8β)-Epimere vom Smp. 140°-141°C. Vgl. P. Löliger²⁷ und Seite 52.

*25) Herstellung von Methylquecksilber-iso-propylat siehe R. Scheffold, Helv. 52, 56 (1969); W. Huber, Diss. ETH 1969, S. 96.

*26) iso-Propanol, 2 mal über Aluminium-iso-propylat destilliert.

*27) Diäthyläther, absolut, über Natrium, Fluka AG Buchs, vor der Verwendung Filtration durch Alox bas. Woelm Akt. I.

*28) W. Huber²⁸, Seite 95.

gekühlte, verengte Ampulle wurden 234 mg (1,57 mMol, 140%) Trimethyloxoniumtetrafluoroborat^{*29)} gegeben. Man trocknete 1/2 Std. bei RT/10⁻² Torr, fügte unter Argon 744 mg (1,12 mMol) Methylquecksilberkomplex (9), gelöst in 7 ml Methylenchlorid^{*9)}, zu und verschloss die Ampulle mit einer Gummikappe und einem Parafilm. Die Ampulle wurde unter Argon auf -70°C gekühlt und darauf zugeschmolzen.

Die Suspension schüttelte man 28 Std.^{*30)} bei Raumtemperatur unter Argon und Lichtschutz, wobei eine hellgelbe Lösung entstand und alles Oxoniumsalz in Lösung ging^{*31)}.

Der alkylierte Methylquecksilberkomplex (9a) wurde unter Argon in einen 10 ml Tropftrichter^{*32)} mit Druckausgleich transferiert und die Ampulle mit 2 ml Methylenchlorid^{*9)} nachgespült. Man tropfte die gelbe Lösung unter Stickstoff zu 60 ml^{*33)} (42 gr) flüssigen Schwefelwasserstoff^{*34)} in einer Stahlbombe, spülte den Tropftrichter mit 1,5 ml N-Aethyl-diisopropylamin^{*35)}, gelöst in 2 ml Methylenchlorid^{*9)}, nach (langsam zugegeben, Siedeverzug) und verschloss die Metallbombe so schnell als möglich. Man schüttelte kräftig über Nacht bei Raumtempe-

*29) H. Meerwein³⁰⁾; T. J. Curphey, Organic Synthesis 50 (1971), (im Druck).

*30) Die vorgeschriebene Reaktionsdauer ist unbedingt notwendig für das Erreichen hoher Ausbeuten an Thioamid (10). Nach 20-stündiger Reaktionsdauer sind nur noch wenige Trimethyloxoniumtetrafluoroborat-Kristalle sichtbar. Wird jedoch das Reaktionsprodukt mit diesem Alkylierungsgrad weiterverarbeitet, fällt die Ausbeute an tricyklischem Thioamid auf 30%-40%.

*31) Die Alkylierung kann sehr leicht mit Hilfe der UV-Spektroskopie verfolgt werden. Im vorliegenden Fall zeigte das UV-Spektrum folgende Absorptionsmaxima: $\lambda_{\text{CH}_2\text{Cl}_2} = 344 \text{ nm}$, (+1 Tropfen 0,5-N NaOCH₃ : 281 nm / 335 nm mit^{max} dem Extinktionsverhältnis von 3,8).

*32) Vor der Verwendung bei 120°C getrocknet und durch Spülen mit Argon auf Raumtemperatur gekühlt.

*33) Bei grösseren Ansätzen (bis 900 mg trizyklisches Amid (8E)) wurde diese Menge ohne Ausbeuteverlust beibehalten.

*34) Schwefelwasserstoff purum, 98,5% Fluka AG Buchs, wurde durch einen Trockenturm mit granuliertem Phosphorpentoxid und durch eine auf -40°C gekühlte Kühlfalle geleitet und in einer graduierten Kühlfalle bei -70°C vor-kondensiert. Der gereinigte Schwefelwasserstoff destillierte man unter Wasserausschluss in eine auf -70°C gekühlte Stahlbombe (bei 120°C getrocknet und unter Argon abgekühlt).

*35) N-Aethyl-diisopropylamin, purum, Fluka AG Buchs, destilliert über Natrium bei Normaldruck und unter Argon.

ratur auf der Schüttelmaschine. Nach 16-stündiger Reaktionsdauer wurde die Bombe auf -70°C gekühlt, man öffnete sie und liess den überschüssigen Schwefelwasserstoff ohne weitere Kühlung abdampfen. Die zurückbleibende gelbe Lösung nahm man in 50 ml Methylchlorid^{*4)} auf und man schüttelte bei 0°C in nachstehender Reihenfolge je 1 mal gegen 10 ml ges. Kaliumchloridlösung, 10 ml 2-N Natriumthiosulfatlösung, 10 ml ges. Kaliumchloridlösung, 10 ml 0,1-N Salzsäure und 10 ml 5%-ige Natriumbikarbonatlösung. Die wässrigen Phasen wusch man noch 2 mal mit je 30 ml Methylchlorid^{*4)}. Die organischen Phasen wurden einzeln durch Watte in einen 250 ml Kolben filtriert und am Rotationsverdampfer bei 30°C eingeengt. Der Rückstand, ein kristallisierendes, gelbes, übelriechendes Öl zeigte im UV-Spektrum Absorptionsmaxima bei $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} = 340/249 \text{ nm}$, während bei $\lambda_{\text{max}} = 292 \text{ nm}$ (UV Absorptionsmaximum des Eduktes (8E)) nur eine schwache Schulter sichtbar war.

Das Rohprodukt wurde mit möglichst wenig Methylchlorid^{*4)} gleichmässig auf vier Dickschichtplatten^{*36)} aufgetragen und mit dem Laufmittel Methylchlorid^{*4)}/Methylacetat^{*22)} (2:1) einmal entwickelt (Laufhöhe 16 cm). Das Silicagel der entsprechenden hellgelben Zonen ($R_f \sim 0,50-0,61$) wurde mit Methylacetat^{*22)} in einer Stickstoffnutsche extrahiert und die gelbe Lösung bei 30°C am Rotationsverdampfer vollständig eingeengt. Nach einmaliger Kristallisation aus Aceton^{*19)}/Hexan^{*18)} (ca. 1:10) konnten aus den vereinigten Extrakten 320 mg (61,7 %) trizyklisches Thioamid^{*37)} (10) in Form hellgelber Nadeln (Smp. $169^{\circ}-170^{\circ}\text{C}$) gewonnen werden, welche nach UV- und IR-Spektrum und Schmelzpunkt^{*38)} mit den Daten der Analysenprobe^{*39)} übereinstimmen.

Nachschubansätze, welche unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen

*36) Dickschichtplatten, 20 x 20 cm, 40 gr Silicagel Merck PF₂₅₄₊₃₆₆ in 85 ml Wasser aufgeschlämmt, über 2 Tage bei RT getrocknet, aktiviert 2 Std. bei 120°C .

*37) Das vorliegende Material ist ein Epimerengemisch (C-8 α , β), dessen Verhältnis nicht bestimmt wurde. Gewöhnlich zeigen die ersten Kristallisate einen höheren Gehalt an β -Epimer (höheren Smp., verschiedenes Fingerprintgebiet im IR), die zweiten und dritten Kristallisate hingegen einen geringeren Gehalt an β -Epimer (tieferen Smp., verschiedenes Fingerprintgebiet im IR). Vgl. P. Löliger²⁷⁾, W. Huber²⁸⁾ und Seite 56.

*38) Der Smp. ist nur in dem Fall als analytischer Vergleich zulässig, wenn das Verhältnis der Epimeren im Kristallinat dasselbe ist.

*39) W. Huber, Diss. ETH, 1969, S. 102.

durchgeführt wurden, ergaben das trizyklische Thioamid (10) in Ausbeuten von 50 - 60% bezüglich trizyklischem Amid (8E).

(Versuch ausgeführt von Dr. N. Hashimoto)

In einem der Ansätze wurde das reine C-8 β -Epimere des Monothioamids (10) durch vier Kristallisationen (wobei der Reinigungseffekt anhand geringer Strukturunterschiede bei den Bandenpaaren 1115/1134 resp. 1071/1091 cm⁻¹ im IR-Spektrum verfolgt wurde) aus dem kristallinen Epimerengemisch (10)^{*40} gewonnen:

1. Kristallisation: 65 mg Monothioamid (10) wurden in 1,4 ml Aceton^{*19} gelöst und bei Raumtemperatur mit 5,2 ml Hexan^{*18} versetzt. Die schwach gelbe Lösung wurde im Kühlschrank (-5°C) während 16 Std. stehen gelassen. Nachdem die Mutterlauge von den Kristallen abgetrennt wurde, diese mit einer Lösung von Aceton^{*19}/Hexan^{*18} 1:4 gewaschen und am HV bei RT getrocknet waren, erhielt man 40,8 mg schwach gelbe Kristalle. Ca. 1 mg der Kristalle wurden jeweils für IR-Spektren verbraucht und der Rest für die nächste Kristallisation eingesetzt.
2. Kristallisation: 39,7 mg Kristalle löste man in 1,2 ml Aceton^{*19} und gab 4,2 ml Hexan^{*18} zu. Nach dem oben beschriebenen Verfahren konnte man 31,7 mg Kristalle isolieren.
3. Kristallisation: 30,6 mg löste man in 1,0 ml Aceton^{*19} und nach Zufügen von 3,6 ml Hexan^{*18} konnten nach dem obigen Verfahren 25,1 mg leicht gelbe Kristalle isoliert werden.
4. Kristallisation: 24,2 mg Kristalle gelöst in 0,9 ml Aceton^{*19} und mit 2,7 ml Hexan^{*18} versetzt, ergaben 19,4 mg schwach gelbe Kristalle, die einem reinen C-8 β Epimeren (10) entsprechen. Die Kristalle zeigten die folgenden analytischen Daten:

UV (C₂H₅OH) : λ_{\max} = 338 nm (23 500)
(Cary 14)

*40) Siehe Seite 55. Das Verhältnis der Epimeren (10)/(10E) in einem entsprechenden Kristallisat war durch NMR-Messungen auf ca. 4:1 geschätzt worden. Vergleiche dazu P. Löliger²⁷ und W. Huber²⁸.

IR (CHCl₃) : u. a. Banden bei 3200^W, 3020^m, 2970^m, 1775^S, 1733^S, 1643^S, 1558^S, 1438^S, 1110^m, 1068^W, 958^m cm⁻¹ (vgl. Abb. 23).

NMR (CDCl₃) : 1,17 (s,3H), 1,26 (s,3H), 1,31 (s,3H), 1,44 (s,3H),
(HA 100) 1,5-3,0 (m,12H), 3,67 (s,3H), 3,71 (s,3H), 5,03 (s,1H),
12,15 (broad,1H) (vgl. Abb. 24).

MS *41) : 200°C, 70 eV, direct Inlet
467 (2,5%), 466 (11%), 465 (28%), 464 (92%, M⁺),
449 (50%/M⁺-CH₃), 433 (53%), 431 (59%), 405 (100%),
378 (98%), 363 (57%), 333 (41%), 319 (74%).

DC *42) : R_f ca. 0,46

Smp. : 175,5°-176,5°C

[α]_D^{23°C} : + 231° c = 8,010 mg / 1 ml CHCl₃ *43)

[α]^{23°C} : + 297° (546 nm), + 1060° (436 nm)

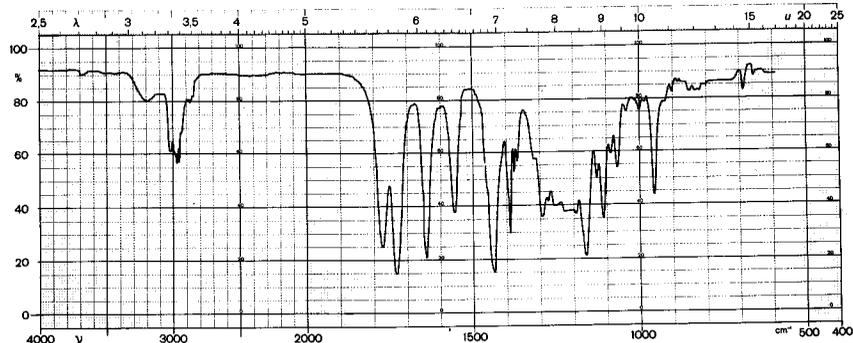


Abb. 23

*41) Hitachi RMU / 6D, doppelte Fokussierung. Ich danke Herrn PD Dr. J. Seibl für die Aufnahme dieses Spektrums.

*42) DC Fertigplatten, Merck Kieselgel F 254, Methylenchlorid/Essigester (1:1).

*43) Chloroform, Merck pro analysi, vor Gebrauch Filtration durch Alox bas. Akt. I.

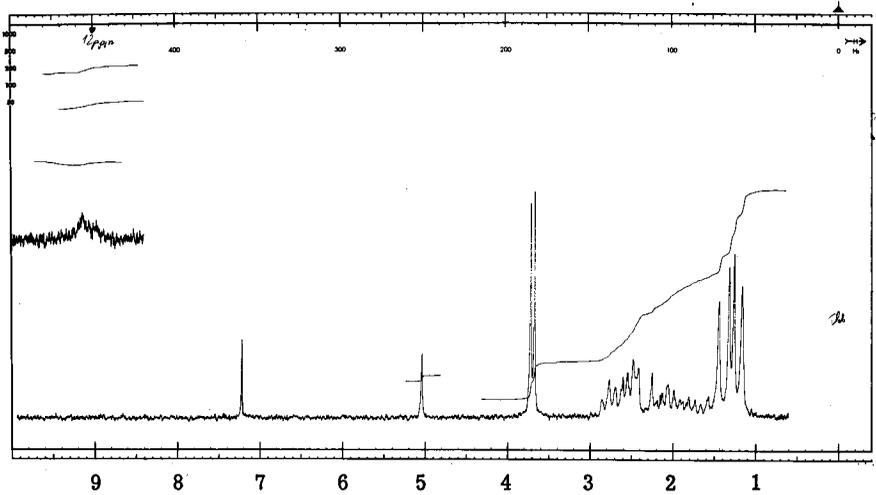
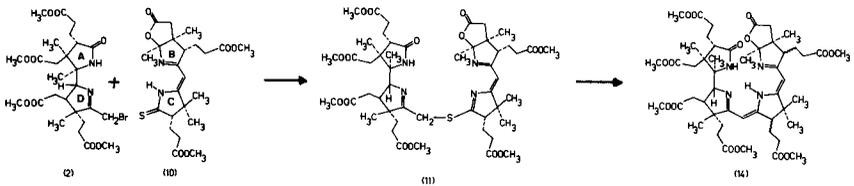


Abb. 24



Eine Lösung von 30,048 mg (0,0498 mmol) Iminobromid (2) ^{*44)} und 23,12 mg (0,0498 mmol) trizyklisches Thioamid (10) ^{*45)} in 0,635 ml Tetrahydrofuran ^{*46)} versetzte man während 1-2 min. unter Rühren in einer Argonatmosphäre mit

^{*44)} Wir danken dem Harvard-Team unter der Leitung von Prof. R. B. Woodward für den reibungslosen Tauschhandel von Iminobromid (2) mit trizyklischem Thioamid (10).

^{*45)} Zur Verwendung gelangte ein Epimerengemisch (C-8 α , β) vom Smp. 169^o-170^oC. Vgl. P. Löliger²⁷, W. Huber²⁸ und Seite 55.

^{*46)} Vor Gebrauch frisch über Lithium-Aluminiumhydrid destilliert.

0,635 ml (0,0508 mMol, 102%) Kalium-tert.-butanolat ^{*47)} in t-Butanol ^{*48)} (0,08-M). Nach ca. 5 min. wurde das leicht gelbe Reaktionsgemisch durch ausfallendes Kaliumbromid trüb. Die nun blassgelbe Emulsion rührte man unter Argon und Lichtschutz bei Raumtemperatur für 3 1/2 Std. ^{*49)}. Nach Zugabe von 50 mg Alox ^{*50)} wurde die heterogene Reaktionslösung für weitere 10 min. bei RT unter Argon und Lichtschutz gerührt. Dann drückte man mit Stickstoff durch eine Nutsche ^{*51)} vom gelblichen Alox ab und man wusch dieses mit 5 ml Tetrahydrofuran ^{*46)}. Zum beinahe farblosen Filtrat wurde bei RT 0,192 ml (0,0498 mMol) einer 0,26-M Lösung von Methylquecksilber-iso-propylat ^{*25)} in iso-Propanol ^{*26)} zugefügt und am Hochvakuum bei ca. 30°C sofort zur Trockene eingengt. Das Rohprodukt ^{*52)} löste man in 2 ml Benzol ^{*53)}. Nach Absaugen des Lösungsmittels am Hochvakuum bei einer Badtemperatur von ca. 30°C trocknete man das gelbliche Oel am HV für 10 min. bei RT. Die Lösung des Rohproduktes in 3,1 ml Benzol ^{*53)} und 3,1 ml Methylacetat ^{*22)} wurde bei Raumtemperatur mit 3,5 ml (0,385 mMol, 7,7 Moläquivalent) (β_3 P-BF₃)-Stammlösung ^{*54)} versetzt und die klare, leicht gelbe Lösung 2 min. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Dann erwärmte man unter Argon für 30 min. auf 81°C.

*47) Kalium, Fluka AG Buchs, wurde unter Hexan geschnitten und 1 min. in absolutem t-Butanol gewaschen, dann unter Argon bei RT in t-Butanol ^{*48)} gelöst und die resultierende Base mit 0,01-M HCl gegen Methylrot titriert. Die Base wurde bei RT aufbewahrt und nur während drei Wochen verwendet.

*48) t-Butanol wurde 2 mal über Kalium in einer Argonatmosphäre destilliert.

*49) Das UV-Spektrum dieser Reaktionslösung zeigte folgendes Absorptionsmaximum: $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}} = 312 \text{ nm}$.

*50) Alox bas. Woelm Akt. 1.

*51) Vor Gebrauch bei 120°C getrocknet und durch Spülen mit Argon auf Raumtemperatur gekühlt.

*52) In einem analog durchgeführten Versuch zeigte das Roh-UV-Spektrum folgendes Absorptionsmaximum $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}} = 310 \text{ nm}$.

*53) Benzol, 1 mal über Natrium destilliert.

*54) Stammlösung vom 13.12.68 (Ansatz am 10.6.69), vgl. Bemerkung S. 64.

Anmerkung :

Das Elektronenspektrum (3 ml CH_3OH + 1 Tropfen 1-N HCl) des hier vorliegenden Reaktionsgemisches eines analog durchgeführten Voransatzes ist nachstehend abgebildet.

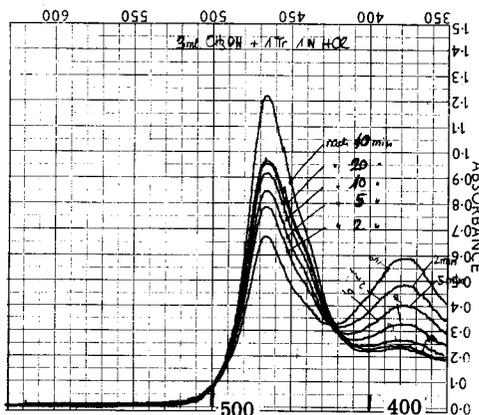


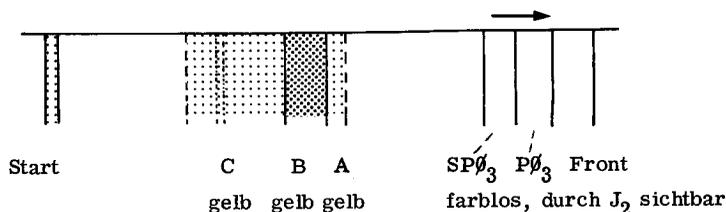
Abb. 25

Die zeitliche Veränderung des Spektrums zeigt, dass in saurer Lösung eine relativ langsam verlaufende, säurekatalysierte Umwandlung eines konstitutionell unbekanntes Reaktionsprimärprodukts in das gewünschte Produkt (14) stattfindet. Im vorliegenden Spektrum änderte sich das Intensitätsverhältnis 466/376 nm von 1,1 nach 5,5 innert 40 min. Gut gelungene Ansätze waren an einem möglichst grossen Intensitätsverhältnis nach der Isomerisierung erkennbar. Das Intensitätsverhältnis zur Zeit $t = 0$ änderte von Ansatz zu Ansatz. Auf Grund dieser Erfahrung folgt als nächste Operation im obigen Ansatz das 3/4-stündige Schütteln mit verd. Perchlorsäure.

Die nun stark gelbe Lösung wurde nach Abkühlen auf RT mit Benzol^{*16)} auf 15 ml verdünnt und während ca. 3/4 Std. gegen 10 ml 0,1-M wässrige Perchlorsäure geschüttelt; dabei blieb das Produkt in der Benzolphase. Die wässrige Phase wusch man 1 mal mit 10 ml Benzol^{*16)} und 1 mal mit 10 ml Methylen-

chlorid^{*4)}. Nachdem man die organischen Phasen ein weiteres Mal mit 5 ml 0,1-M Perchlorsäure gewaschen hatte, schüttelte man die vereinigten gelben organischen Phasen gegen 20 ml gesättigte KCl/KHCO₃-Lösung (1:1) und extrahierte anschliessend die wässrige Phase 2 mal mit je 10 ml Methylenchlorid^{*4)}. Nach Filtration der fast farblosen Extraktionslösungen durch Watte wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei ca. 30°C abgesogen und das Oel am HV bei RT getrocknet. Die Rohauswaage ergab 98 mg leicht gelbes Oel, welches im Elektronenspektrum (mit 0,1-M HCl angesäuert) folgende Absorptionsmaxima zeigte: 466/376 nm im Intensitätsverhältnis 2,7 (t=0) mit 5,2 als Endwert.

Das Oel wurde in wenig Methylenchlorid^{*4)} aufgenommen, auf eine Dickschichtplatte^{*55)} aufgetragen und mit dem Laufmittel Aceton^{*19)}/Hexan^{*18)} (1:1) 2 mal entwickelt (Laufhöhe 10-12 cm). Dabei zeigte sich folgendes Bild:



Das Silicagel der gelben, unter der UV-Lampe gelb-grün leuchtenden Zone B (R_f ca. 0,45-0,52) wurde mit Methanol^{*2)} extrahiert; es resultierte eine hellgelbe Lösung, welche am Rotationsverdampfer bei ca. 30°C eingengt wurde und mittels Tetrachlorkohlenstoff^{*56)} in einen anderen Kolben transferiert wurde (1. Portion ADCB (14)).

Das Silicagel der Randzonen A und C (R_f ca. 0,52-0,6) und (R_f 0,23-0,45) wurde mit Methanol^{*2)} eluiert und am Rotationsverdampfer bei ca. 30°C eingengt. Das gelbe Oel wurde auf einem Silicagelplatte^{*55)} wie oben beschrieben ein zweites Mal chromatographiert, das der Zone B entsprechende Silicagel mit Methanol^{*2)} extrahiert, die Lösung am Rotationsverdampfer eingengt und mit Tetrachlorkohlenstoff^{*56)} zur ersten Portion ADCB (14) transferiert.

^{*55)} Dickschichtplatten, 20 x 20 cm, Schichtdicke 1 mm, Merck Kieselgel PF₂₅₄₊₃₆₆, aktiviert bei 120°C während 12 Std.

^{*56)} Tetrachlorkohlenstoff, Merck pro analysi.

Die beiden Chromatogramme ergaben 23 mg (0,0242 mMol) Kondensationsprodukt ADCB (14) (Portion 1 und 2 vereinigt), die nach Trocknung am Hochvakuum einer Gewichtsausbeute von 48,5% entsprechen.

Die nachfolgend registrierten Spektren des leicht gelben Oeles zeigten weitgehende Uebereinstimmung mit den Spektren eines Materials, das nach einer später bekannt gewordenen Methode (vgl. unten) bereitet worden war und dort zur Charakterisierung gelangte (vgl. Seite 72).

- UV (CH₃OH) : λ_{\max} = 353 (19 200), 256 (10 600) nm
nach Zugabe von 1 Tropfen 1-M HCl pro 3 ml:
466 (34 100), 319 (7300), 283 (20 900) nm (vgl. Abb. 26)
- IR (CCl₄) : 3330^W (NH), 1784^m (Lacton), 1736^S (COOCH₃),
1692^m (Lactam), 1670^W/1630^m/1600^W/1550^W (Chromophor) cm⁻¹
(vgl. Abb. 27)

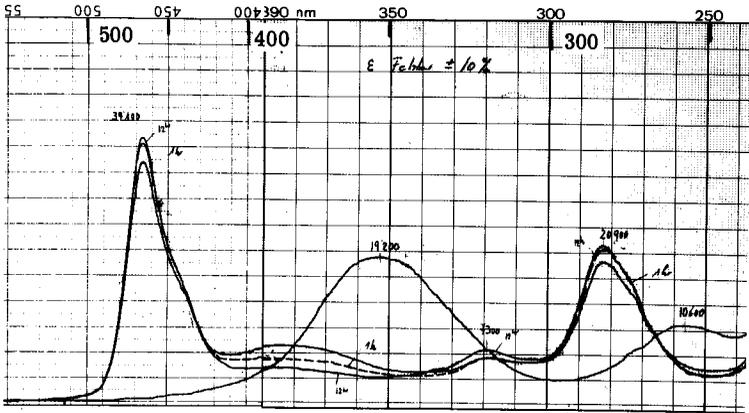


Abb. 26

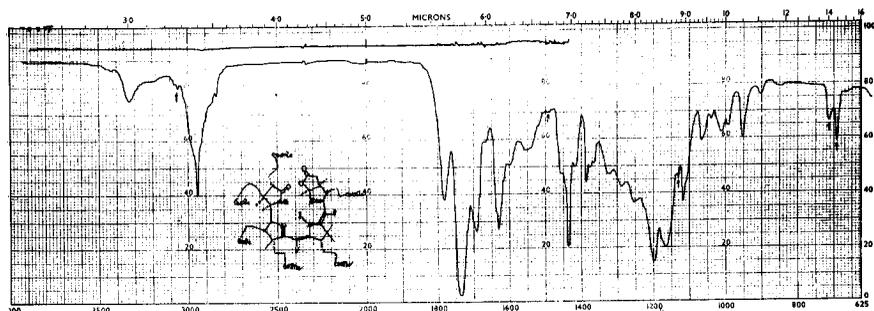


Abb. 27

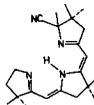
Die Ausbeute an pentacyclischem Reaktionsprodukt (14) beträgt bezogen auf den arbeitshypothetischen ϵ -Wert^{*57)} von 50 000 bei $\lambda = 466$ nm im Spektrum der angesäuerten Lösung ($\text{CH}_3\text{OH} + 1$ Tropfen 1-M HCl pro 3 ml) 33,1 %.

In analog durchgeführten Versuchen, welche im Vergleich zum beschriebenen Versuch die selben spektroskopischen Qualitäten des Kondensationsproduktes (11) zeigten, wurden nach Kontraktion zum Produkt (14) und 3/4-stündigem Schütteln mit 0,1-M HClO_4 und anschließender spektroskopischer Ausmessung des Rohproduktes in saurer Lösung (+ 1 Tropfen 1-M HCl pro 3 ml) bei $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}^+} = 466$ nm mit $\epsilon \approx 50$ 000, Rohausbeuten zwischen 45 % und 53 % bestimmt. Das Intensitätsverhältnis des Endwertes (nach Beendigung der Isomerisierung) schwankte zwischen 4,5 und 8,6.

Der Einfluss des Methylquecksilber-iso-propylats bei der Kontraktion des Produktes (11) zum Produkt (14) wurde durch zwei Versuche illustriert:

*57) Die Annahme dieses ϵ -Wertes beruht auf Erfahrungen über die folgende, von H. Gschwend dargestellte, kristalline Modellverbindung (vgl. H. Gschwend, Research Report, Harvard University, 1967).

$$\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}} = 260 (20900), 369 (16700) \\ 395/405 (13100) \text{ nm.}$$



"nach Zugabe von HCl":

$$275 (34000), 304 (54000) \\ 451 (50000) \text{ nm.}$$

Die Annahme erwies sich in der Folge als berechtigt, nachdem man bei mehrfach chromatographiertem ADCB-Kondensationsprodukten (14) ϵ -Werte erhielt, die in der Nähe von 50 000 liegen.

a) Kontraktion ohne Methylquecksilber-iso-propanolat

Die Kondensation der beiden Edukte (2) und (10) zum S-gebrückten Produkt (11) wurde analog zum beschriebenen Versuch durchgeführt. Das UV-Spektrum der Reaktionslösung zeigte folgendes Absorptionsmaximum $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}} = 313 \text{ nm}$. Die Lösung wurde nach der oben beschriebenen Behandlung mit Alox am Hochvakuum vollständig eingeeengt. Dann wurde das Rohprodukt nach Absaugen mit Benzol in den entsprechenden Lösungsmitteln aufgenommen und mit der äquivalenten Menge der Stammlösung zur Kontraktion angesetzt. Nach 1/2-stündiger Reaktionsdauer bei 80°C zeigte das Rohprodukt im Elektronenspektrum in saurer Lösung folgende Absorptionsmaxima: 466 / 376 nm im Intensitätsverhältnis 0,55 als Endwert. Daraus lässt sich schliessen, dass das pentacyclische Produkt (14) zu ca. 5% im Reaktionsgemisch vorlag.

b) Kontraktion mit 2 Moläquivalent Methylquecksilber-iso-propanolat :

Das Kondensationsprodukt (11) wurde gleich wie im oben beschriebenen Versuch hergestellt. Das UV-Spektrum der Reaktionslösung zeigte ein Absorptionsmaximum bei $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}} = 315 \text{ nm}$. Nach der Behandlung mit Alox und Filtration der Lösung durch eine Nutsche, versetzte man das schwach gelbe Filtrat mit 2 Moläquivalenten Methylquecksilber-iso-propanolat und engte die nun gelbe Lösung bei ca. 30°C am Hochvakuum vollständig ein. Das Rohprodukt wurde in wenig Benzol aufgenommen, das Lösungsmittel sofort am Hochvakuum entfernt und das resultierende Oel für 10 min. am HV bei RT getrocknet. Das Elektronenspektrum zeigte folgende Maxima: 330/382 nm im Intensitätsverhältnis 1:1.

Das Rohprodukt wurde in den entsprechenden Lösungsmitteln aufgenommen und mit der äquivalenten Menge der Stammlösung versetzt. Nach 1/2-stündigem Erwärmen der Reaktionslösung auf 80°C , erhielt man im Elektronenspektrum (angesäuert) folgende Absorptionsmaxima :

466/376 nm im Intensitätsverhältnis 0,65 als Endwert.

Bemerkungen zur P-BF_3 -Stammlösung :

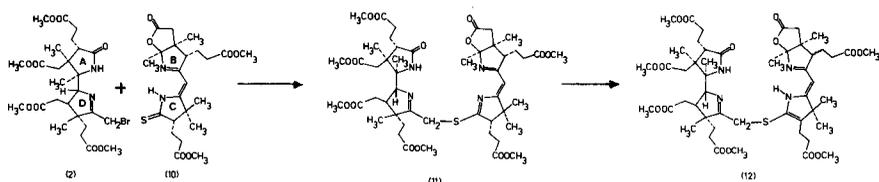
160 ml Benzol (Merck, pro analysi)

4,61 gr (17,6 mMol) Triphenylphosphin (Fluka AG Buchs, puriss)

2,23 gr (15,7 mMol) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (frisch destilliert) (Fluka AG Buchs).

(Triphenylphosphin in Benzol gelöst und anschliessend $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ zugegeben).

Mysteriöserweise erwies es sich als notwendig, die frisch hergestellte Stammlösung während ca. 3 Wochen unter Stickstoff bei RT stehen zu lassen, bevor sie erfolgreich für die Kontraktion verwendbar war. Während dieser Zeit kristallisierte ein weisser Bodenkörper aus. Für die Versuche erwies sich nur die überstehende klare Lösung als brauchbar. Bei unmittelbarem Gebrauch nach Herstellung der Lösung wurden nur schlechte Kontraktionsresultate erzielt. Das Problem der Zusammensetzung und der Behandlung einer für die Kontraktion erfolgreichen Stammlösung bleibt ungelöst.



25,2 mg (0,04175 mMol) Iminobromid ^{*58} (2) und 19,8 mg (0,0426 mMol, 102 %) pentacyclisches Thioamid ^{*45} (10) wurden zusammen mit einem Magnetrührer ^{*59} in einem Kolben ^{*59} vorgelegt und am HV bei RT für 2 Std. getrocknet. Unter Argon wurden die Edukte mit 0,93 ml Tetrahydrofuran ^{*46} versetzt und durch Rühren bei Raumtemperatur während 1 min. gelöst. Zur schwach gelben Lösung fügte man unter Argon bei Raumtemperatur während ca. 1/4 Std. 0,93 ml einer 0,0472-molaren Lösung von Kalium-tert.-butanolat ^{*47} in t-Butanol ^{*48} (0,0438 mMol, 105 %) zu. Nach weiteren 4 Std. Rühren bei Raumtemperatur unter Argon und Lichtschutz zeigte die hellgelbe Reaktionslösung ein UV-Spektrum mit folgenden Absorptionsmaxima: $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}} = 310 \text{ nm}$ (mit Schulter bei 349 nm), 235 nm; Intensitätsverhältnis 1,00:0,50:0,53 (= Spektrum des Primärproduktes (11)).

^{*58}) Zeigte im MS als Verunreinigung wenig Iminochlorid, welches der Kondensation widersteht.

^{*59}) Die Glaswaren wurden während 12 Std. bei 130°C getrocknet und in einer Argonatmosphäre auf RT gekühlt.

Die trübe schwach gelbe Lösung wurde am Hochvakuum durch vorsichtiges Erwärmen ($< 30^{\circ}\text{C}$) vollständig eingengt und der gelbliche Schaum am HV bei RT für 1 Std. getrocknet.

Das Rohprodukt, gelöst in 6,2 ml Methylenchlorid^{*9)}, versetzte man unter Rühren mit 0,050 ml Trifluoressigsäure^{*60)} und man liess für 1/4 Std. bei Raumtemperatur unter Argon und Lichtschutz stehen.

Elektronenspektrum des Reaktionsgemisches :

$\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2} = 374 \text{ nm}, 250 \text{ nm}$ (Intensitätsverhältnis 1,00 : 0,38)

bei Zugabe von 1 Tropfen Aethyl-diiso-propylamin^{*35)}:

$\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2} = 347 \text{ nm}$ (Intensitätsverhältnis von $\epsilon_{374}/\epsilon_{347}$ ca. 1,2).

Dieses Spektrum entspricht nahezu einer vollständigen Isomerisierung des primären Reaktionsproduktes (11) zu (12)^{*61)}.

Die gelbe Reaktionslösung wurde mit 20 ml Methylenchlorid^{*4)} verdünnt, bei Raumtemperatur gegen 10 ml gesättigte KCl/KHCO₃-Lösung (1 : 1) ausgeschüttelt, die wässrige Phase 3 mal mit je 10 ml Methylenchlorid^{*4)} nachgewaschen und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat^{*62)} getrocknet. Nach vollständigem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer bei ca. 30°C und Trocknen des Rohproduktes am HV bei RT für 2 Std., erhielt man 45,0 mg (ca. 110 %) Produkt (12) als hellgelbes, glasig erstarrtes Oel.

UV (CH_2Cl_2) : $\lambda_{\text{max}} = 347, 290, 250 \text{ nm}$ (Intensitätsverhältnis 1,00 : 0,47 : 0,45);

nach Zugabe von 1 Tropfen CF_3COOH pro 3 ml :

$\lambda_{\text{max}} = 374 \text{ nm}$ mit Schulter bei 340 nm (Intensitätsverhältnis 1,00 : 0,45)

Intensitätsverhältnis $\epsilon_{374}/\epsilon_{347}$ 1,68 (vgl. Abb. 28).

*60) Trifluoressigsäure, purum, Fluka AG Buchs, destilliert unter Stickstoff bei Normaldruck.

*61) Vgl. W. Huber²⁸⁾.

*62) Natriumsulfat, wasserfrei, pro analysi, Merck.

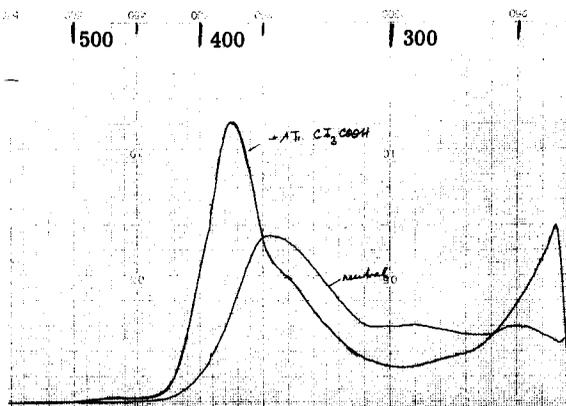
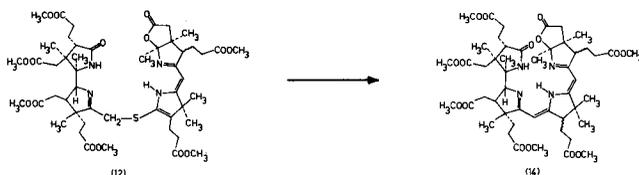


Abb. 28



45 mg rohes, isomerisiertes Kondensationsprodukt (12) und 36,3 mg (4,5 Moläquivalent) Tris(2-cyanoäthyl)phosphin *63) wurden in 39,0 ml Sulfolan *64) gelöst und die gelbe Lösung nach Zufügen von 0,0164 ml (5,3 Moläquivalent) *65)

*63) Tris(2-cyanoäthyl)phosphin, K & K Labs. Inc. USA, wurde aus Methanol umkristallisiert und am HV bei 35°C getrocknet, Smp. 95⁰-97°C. Ich danke dem Harvard-Team für die Ueberlassung grösserer Mengen dieses Materials.

*64) Sulfolan, purum, Fluka AG Buchs, gereinigt nach Whiting et al., J. Chem. Soc., 4707 (1964). Drei mal durch eine Vakuummantelvigreuxkolonne am HV destilliert.

*65) 3.5-5 Moläquivalente Phosphin gegenüber Iminobromid (2) sind erwiesener Massen nicht kritisch, wenn das Verhältnis Säure/Phosphin = 1,18 beibehalten wird. Mitteilung des Harvard-Teams.

Trifluoressigsäure ^{*60)} unter Argon und Lichtschutz während 20 Std. auf 60°C erwärmt.

Der Reaktionslösung wurde ein aliquoter Teil entnommen und mit Methanol auf ein bekanntes Volumen verdünnt. Die Aufnahme des Elektronenspektrums dieser Lösung erlaubte eine grobe Abschätzung der Ausbeute an ADCB (14) (mit Hilfe des arbeitshypothetischen ϵ -Wertes $\approx 50\,000$) zu 66%.

Das Elektronenspektrum der Reaktionslösung in Methanol zeigte folgende Absorptionsmaxima:

466, 376, 320 und 284 nm (Intensitätsverhältnis 1,00 : 0,15 : 0,31 : 0,70).

Die auf Raumtemperatur gekühlte Reaktionslösung wurde mit 60 ml Benzol ^{*16)}/Hexan ^{*18)} (4:1) + 6 ml Methylenchlorid ^{*4)} verdünnt und einmal gegen 80 ml gesättigte KCl-Lösung + 2 ml gesättigte KHCO_3 -Lösung ausgeschüttelt. Um vom Kondensationsprodukt das Sulfolan vollständig zu entfernen, wurde die organische Phase 11 mal mit 50 ml gesättigter KCl-Lösung und die wässrigen Phasen 2 mal mit je 60 ml Benzol ^{*16)}/Hexan ^{*18)} (4:1) + 6 ml Methylenchlorid ^{*4)} gewaschen ^{*66)}. Nach Filtration der leicht gelben organischen Phasen durch Watte und Einengen der Lösung am Rotationsverdampfer bei ca. 30°C erhielt man 77,0 mg Rohprodukt.

Das Elektronenspektrum zeigte folgende Absorptionsmaxima:

$\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}} = 348, 253 \text{ nm}$ (Intensitätsverhältnis 1,00 : 0,61);

nach Zugabe von 1 Tropfen 1-M HCl pro 3 ml:

$\lambda_{\text{max}} = 466, 376, 320, 283 \text{ nm}$ (im Intensitätsverhältnis 1,00 : 0,18 : 0,28 : 0,67 als Endwerte) (vgl. Abb. 29)

Das Rohprodukt enthielt nach Ausmessung des Elektronenspektrums der angesäuerten Lösung bei $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}^+} = 466 \text{ nm}$ mit $\epsilon \approx 50\,000$ 63,0% Kondensationsprodukt (14).

*66) Messungen bei Vorversuchen haben ergeben, dass die Rückgewinnung an Kondensationsprodukt (14) beim Ausschütteln ca. 99% ist.

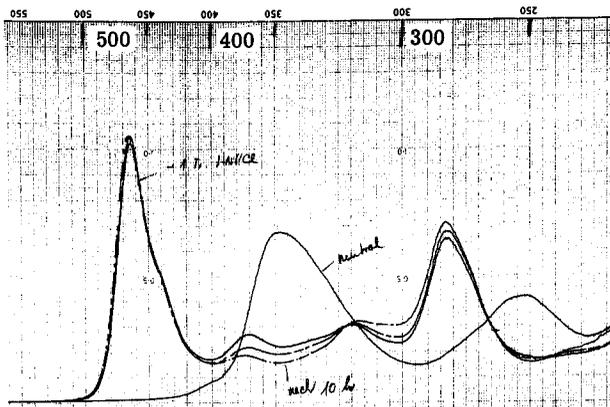
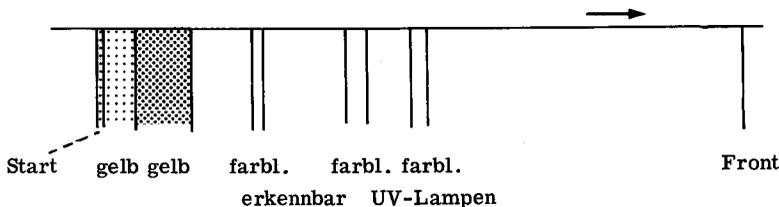


Abb. 29

Das gelbliche Öl wurde in wenig Methylchlorid ^{*9)} gelöst, auf eine Dickschichtplatte ^{*55)} aufgetragen und mit dem Laufmittel Aether ^{*17)}/Methanol ^{*2)} (98:2) zwei mal entwickelt (Laufhöhe 17 cm). Das Chromatogramm zeigte folgendes Bild:



Das Silicagel der gelben Doppelzone ($R_f = 0-0,15$) wurde mit Methylchlorid ^{*9)}/Methanol ^{*2)} (85:15) extrahiert und ergab nach vollständigem Einengen am Rotationsverdampfer bei 30°C, Trocknen am HV bei RT für 1 Std., 28,5 mg eines hellgelben glasig erstarrten Rückstandes.

Nach Ausmessung des Elektronenspektrums der sauren Lösung des Rohproduktes ($\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}^+} = 466 \text{ nm}$, $\epsilon \cong 50\,000$) enthält dieses 23,6 mg (59,4 %) Kondensationsprodukt (14).

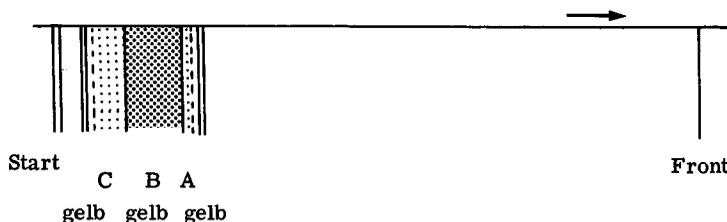
Das Spektrum zeigte folgende Absorptionsmaxima:

$\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}} = 351, 257 \text{ nm}$ (Intensitätsverhältnis 1,00 : 0,59)

bei Zugabe von 1 Tropfen 1-M HCl pro 3 ml :

$\lambda_{\max} = 466, 382, 318, 282 \text{ nm}$ (Intensitätsverhältnis 1,00 : 0,17 : 0,19 : 0,63)

Diese 28,5 mg Kondensationsprodukt ADCB (14) wurden mit wenig Methylenchlorid ^{*9)} auf eine zweite Dickschichtplatte aufgetragen und mit dem Laufmittel Methylenchlorid ^{*9)}/Methanol ^{*2)} (97:3) 3 mal entwickelt (Laufhöhe 17 cm). Das Chromatogramm zeigt folgendes Bild :



Das Silicagel der gelben, unter der UV-Lampe gelb-grün fluoreszierenden Zone B ($R_f = 0,1-0,19$) wurde mit Methylenchlorid ^{*9)}/Methanol ^{*2)} (85:15) extrahiert und die hellgelbe Lösung am Rotationsverdampfer bei 30°C eingengt (1. Portion ADCB (14)).

Das Silicagel der Randzonen A und C ($R_f = 0,19-0,22$ und $R_f = 0,06-0,1$) wurde mit Methylenchlorid ^{*9)}/Methanol ^{*2)} (85:15) eluiert, am Rotationsverdampfer bei ca. 30°C vollständig eingengt, das resultierende Oel auf einer Dickschichtplatte ^{*55)} wie oben beschrieben chromatographiert und das der Zone B entsprechende Kieselgel mit Methylenchlorid ^{*9)}/Methanol ^{*2)} (85:15) extrahiert und nach Einengen des Extraktes am Rotationsverdampfer bei 30°C mit der 1. Portion ADCB (14) vereinigt.

Diese beiden vereinigten Chromatogramm-Fractionen ergaben 23,8 mg Kondensationsprodukt ADCB (14).

Das Elektronenspektrum zeigte folgende Absorptionsmaxima :

$\lambda_{\max}^{\text{CH}_3\text{OH}} = 353 (23700), 258 (14100) \text{ nm}$

bei Zugabe von 1 Tropfen 1-M HCl pro 3 ml :

$\lambda_{\max} = 466 (43500), 385 (5900), 318 (7900), 285 (27100) \text{ nm.}$

Auf Grund von $\epsilon \approx 50000$ enthält dieses Produkt 21,07 mg (0,0221 mMol) Kondensationsprodukt ADCB (14) (52,9% bezüglich Iminobromid (2)).

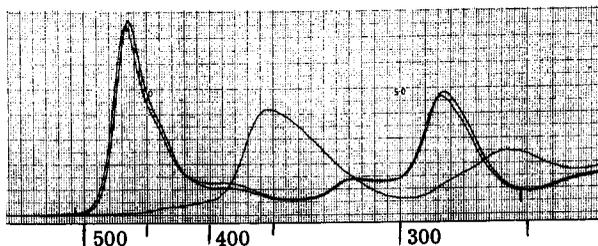


Abb. 30

Für die Charakterisierung wurde das in einem andern Ansatz auf analoge Weise gewonnene Produkt nochmals an Silicagel (Methylenchlorid^{*9}/Methanol^{*2}) (97:3) chromatographiert und anschliessend bei Raumtemperatur und 10^{-3} Torr während 12 Std. getrocknet. Das hellgelbe, glasig erstarrte Oel zeigte folgende Spektren:

UV (CH₃OH) : λ_{\max} = 351 (23500), 256 (12900) nm
 (Cary 14) bei Zugabe von 1 Tropfen 1-M HCl pro 3 ml:
 λ_{\max} = 465 (48200), 382 (4700), 316 (7400),
 282 (28000) nm. (Abb. 31, 32)

IR (CCl₄) : 3340^{vw} (NH), 1784^m (Lacton), 1736^s (COOCH₃),
 1695^m (Lactam), 1666^{vw}/1631^m/1600^w/1555^w cm⁻¹
 (Chromophor) (Abb. 33).

Die vollständige Charakterisierung dieses Kondensationsproduktes ist von der Harvard-Gruppe durchgeführt worden, wo dieses Verfahren auch erstmals ausgearbeitet worden war (Dr. E. D. Brown und Dr. B. Shroot).

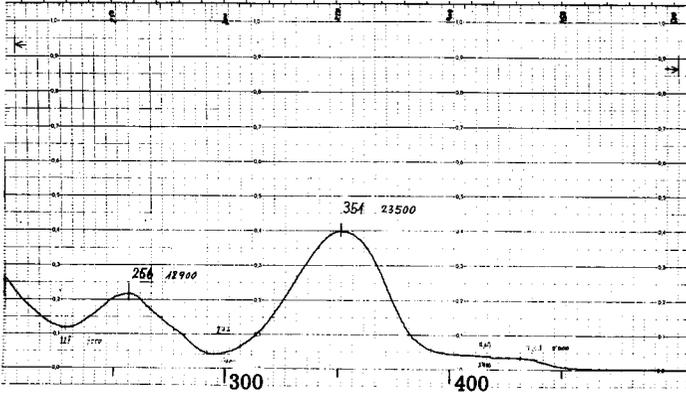


Abb. 31

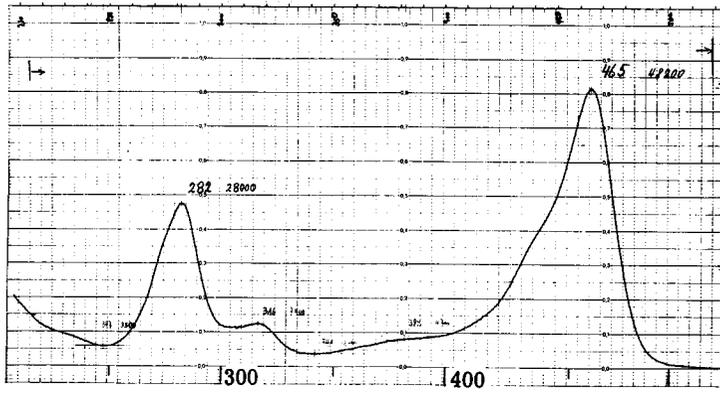


Abb. 32

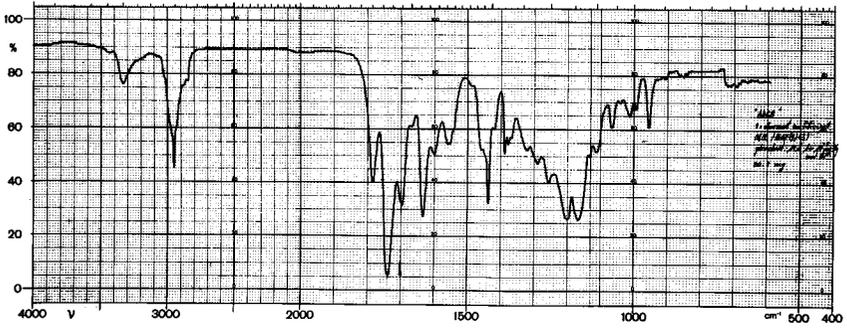
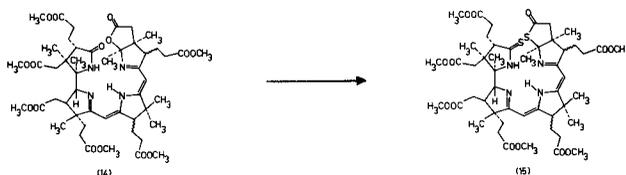


Abb. 33



(Versuch ausgeführt von Dr. N. Hashimoto)

14,5 ml (0,0653 mMol, 5,84 Moläquivalent) einer Lösung von 20 mg sublimiertem Phosphorpentasulfid ^{*67)} in 20 ml Schwefelkohlenstoff ^{*68)} wurden in einem 20 ml Schliffkolben ^{*59)} am Rotationsverdampfer zur Trockene eingeeengt und das Phosphorpentasulfid, nun als feiner Film über die Gefäßswand verteilt, nach Zugabe eines Magnetrührers für 1/4 Std. am Hochvakuum bei Raumtemperatur getrocknet. 12,75 mg ($\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}^+} = 466 \text{ nm}$, $\epsilon = 42000$) Pentazyklus ^{*69)} (14) gelöst in einem Gemisch von 5 ml Xylol ^{*14)}/4-Methylpyridin ^{*70)} (95:5) wurden zum Phosphorpentasulfid zugefügt und die hellgelbe Lösung unter gutem Rühren, Argonatmosphäre und Lichtschutz während 2 Std. 40 min. ^{*71)} auf 130°C ($\pm 3^\circ\text{C}$) ^{*72)} erwärmt (alle Operationen unter Argon).

Die auf Raumtemperatur gekühlte, leicht braun-gelbe Reaktionslösung wurde mit 11 ml Benzol ^{*16)} verdünnt und durch Ausschütteln mit 20 ml gesättigter KCl-

^{*67)} Phosphorpentasulfid, purum, Fluka AG Buchs, sublimiert bei 250°C/0,01 Torr.

^{*68)} Schwefelkohlenstoff, Merck, pro analysi.

^{*69)} Entsprechen 0,0112 mMol Pentazyklus (14) mit dem Extinktionswert $\epsilon_{466 \text{ nm}}^{\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}^+} \cong 50000$. Zum Transferieren des Pentacyclus in den Reaktionskolben, muss dieser mindestens in 2/3 der angegebenen Lösungsmittelmengen gelöst werden.

^{*70)} γ -Picolin, > 98% GC, Fluka AG Buchs (direkt verwendet).

^{*71)} Der Reaktionsablauf kann sehr leicht mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (Laufmittel Methylenchlorid/Methanol (97:3)) verfolgt werden.

^{*72)} Die Reaktionstemperatur (= Oelbadtemperatur) wurde durch einen Kontaktthermometer genau unter Kontrolle gehalten.

Lösung + 1 gr. NaHCO_3 ^{*73)}, zweimaligem Waschen der wässrigen Phase mit 15 bzw. 10 ml Benzol^{*16)} und Filtration der organischen Phasen durch Watte, aufgearbeitet. Nach vollständigem Einengen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer bei 30°C (N_2 -Spülung) trocknete man das resultierende hellgelbe Oel während 1/4 Std. am HV bei RT. Die Rohausbeute des Chromophorsystems, gemessen mit Hilfe der Absorption im Elektronenspektrum $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}^+} = 473 \text{ nm}$ unter der Annahme von $\epsilon \approx 50000$, betrug 91 % bezüglich ADCB (14) (Spektroskopie eines aliquoten Teils der Reaktionslösung; Total gelöst in 20 ml Methanol^{*2)}, davon 0,2 ml auf 10 ml verdünnt).

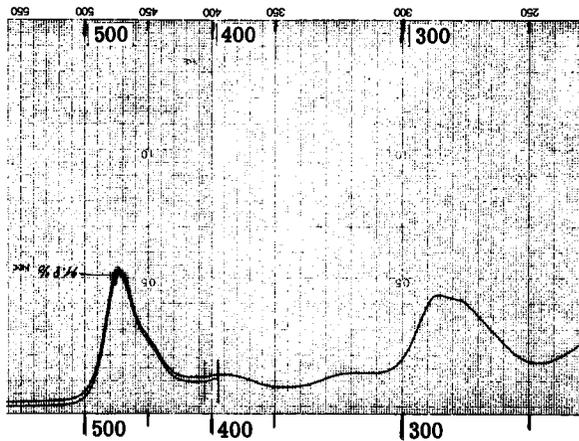
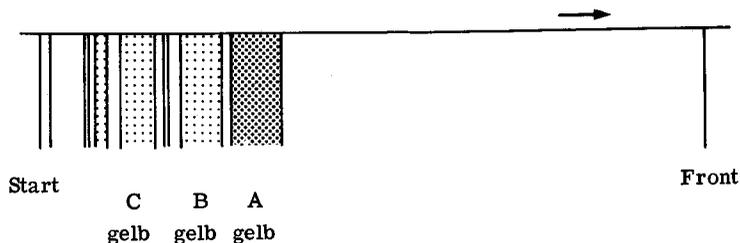


Abb. 34

Das gelbe Oel wurde mit möglichst wenig Methylenchlorid^{*9)} auf eine Dickschichtplatte^{*55)} aufgetragen und mit dem Lösungsmittelsystem Methylenchlorid^{*9)}/Methanol^{*2)} (96,5:3,5), unter Argon und Lichtschutz einmal entwickelt (Laufhöhe 18 cm), wobei sich folgendes Bild zeigte :

^{*73)} Natriumhydrogenkarbonat, Merck, pro analysi.



Das Silicagel der gelben, unter der UV-Lampe hellgelb leuchtenden Zonen A ($R_f = 0,36-0,28$), B ($R_f = 0,27-0,21$) und C ($R_f = 0,17-0,12$) wurde einzeln mit Methylchlorid ^{*9)}/Methanol ^{*2)} (85:15) extrahiert und die Lösungen am Rotationsverdampfer bei 30°C eingeengt (Argonspülung) und am HV für 1 Std. bei RT getrocknet.

Die Zone A ergab 9,4 mg hellgelbes Oel. Von diesen 9,4 mg Produkt (15) liess sich ein ϵ -Wert von 47000 bestimmen durch Ausmessen des Elektronenspektrums bei $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}^+} = 473 \text{ nm}$ der sauren Lösung (+ 1 Tropfen 1-M HCl pro 3 ml) eines aliquoten Teils (Total gelöst in 20 ml Methanol, von dieser Lösung wurden 0,2 ml auf 10 ml verdünnt). Der ϵ -Wert dieses Materials entspricht bei Zugrundelegung des arbeitshypothetischen ϵ -Wertes 50000 einer Chromophorausbeute von 81,7 % Dithio-ADCB (15) bezüglich eingesetztem Edukt ADCB (14) ($\epsilon_{465 \text{ nm}}^{\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}^+} \approx 50000$).

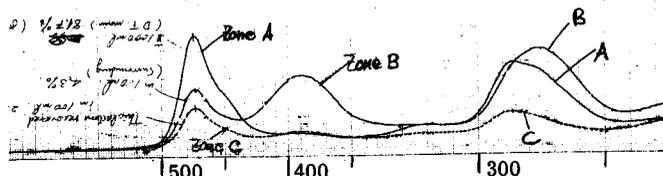


Abb. 35

Der Gehalt der Zonen B und C an Chromophor wurde spektroskopisch durch Ausmessen der optischen Dichten bei $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}^+} = 473 \text{ nm}$ (bezogen auf $\epsilon \approx 50000$) der angesäuerten Lösung bestimmt. Die resultierenden leicht gelben Oele wurden je in 100 ml Methanol gelöst und die Lösung spektroskopiert (vgl. Abb. 35).

Die Extinktion bei 473 nm des Materials der Zone B entspricht einem Chro-

mophorgehalt von ca. 4% (bezogen auf eingesetztes Edukt (14)). Das Absorptionsmaximum bei 388 nm deutet auf einen hohen Gehalt an sog. "Isoform" (vgl. Seite 81) hin.

Eine analoge spektroskopische Auswertung der Zone C ergab bezüglich des ϵ -Wertes bei 473 nm eine Ausbeute bezüglich Edukt (14) von ca. 3%. In diesem Material handelt es sich auf Grund des Elektronenspektrums ($\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}^+} = 473, 390, 287 \text{ nm}$; vgl. Abb. 35) und des chromatographischen Verhaltens vermutlich um das Thiolacton-lactam (16), das in Voransätzen chromatographisch abgetrennt und UV/VIS/IR-spektroskopisch charakterisiert worden war (vgl. unten).

Weiter zeigte das Chromatogramm zwei orange Zonen bei $R_f = 0,19$ und $R_f = 0,07$ und eine schwach gelbe Zone bei $R_f = 0,09$; die Zonen enthielten jedoch nach Eluieren des entsprechenden Silicagels mit Methylenchlorid^{*9)}/Methanol^{*2)} (85:15), Entfernung der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer, vernachlässigbare Materialmengen.

Zur Charakterisierung des Reaktionshauptproduktes (15) gelangte eine aus analogen Ansätzen erhaltene, zweimal an Silicagel chromatographierte, einheitlich laufende Probe. Nach 12-stündigem Trocknen bei Raumtemperatur und 10^{-3} Torr erhielt man ein hellgelbes glasig erstarrtes Oel mit folgenden analytischen Daten:

- UV (CH_3OH) : $\lambda_{\text{max}} = 357 (23200), 259 (25800) \text{ nm}$
(Cary 14) nach Zugabe von 1 Tropfen 1-N HCl pro 3 ml:
473 (49600), 392 (5300), 319 (7400),
285 (33900) nm (siehe Abb. 36, 37).
- IR (CCl_4) : u. a. Banden bei $3280^{\text{vw}}, 2950^{\text{m}}, 1738^{\text{s}}, 1708^{\text{sh}},$
 $1633^{\text{s}}, 1590^{\text{m}}, 1540^{\text{w}}, 1495^{\text{m}}, 1435^{\text{m}} \text{ cm}^{-1}$ (siehe Abb. 38).
- NMR (CCl_4) : siehe Abbildung 39
- MS^{*74)} : 230°C , 8 kv, direct Inlet, 1^{st} Spectrum.
 $m/e = 986 (\text{M}) (5,4), 987 (\text{M}+1) (3,4), 988 (\text{M}+2) (1,6),$
 $989 (\text{M}+3) (0,6).$
Fragmente bei 985 (1,7), 984 (1,0), 969 (2,3), 955 (7,9),

*74) Aufgenommen auf MS 9, Harvard Laboratorium.

927 (2,6), 912 (2,3), 894 (1,4), 878 (1,7), 861 (2,3),
826 (22), 701 (100), 700 (100), 449 (18), 433 (11), 369 (10),
345 (11), 298 (23), 286 (18), 256 (24) (siehe Abb. 40).

DC *75)

: R_f ca. 0,3

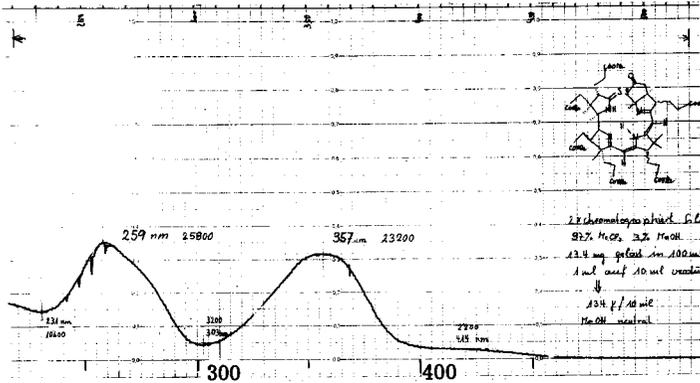


Abb. 36

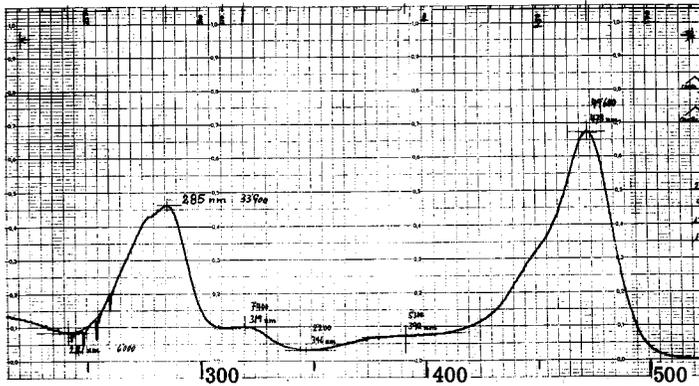


Abb. 37

*75) Fertigplatten, Silicagel PF₂₅₄ Merck, Methylenchlorid^{*9)}/Methanol^{*2)} (96:4).

Diskussion der spektroskopischen Daten :

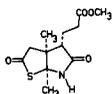
IR-Spektrum (CCl₄):

	ADCB (14) X = O cm ⁻¹	Dithio-ADCB (15) X = S cm ⁻¹
	3340 ^{vw}	3280 ^{vw}
	1784 ^m	1708 ^{sh *76)}
-COOCH ₃	1736 ^s	1738 ^s
	1695 ^m	1495 ^m
Chromophor	1631 ^m /1600 ^w /1555 ^w	1633 ^m /1590 ^w /1540 ^w

Massenspektrum :

	m/e	%
Molekulpik	986	5,4
M ⁺ - OH	969	2,3
M ⁺ - OCH ₃	955	8,0
M ⁺ - COOCH ₃	927	2,6
M ⁺ - Ring A	700	100,0

*76) R. Wiederkehr²⁶ und P. Dubs²⁹.



$\tilde{\nu}$ (Thiolacton) = 1705 cm⁻¹

NMR-Spektrum :

Das NMR bestätigt durch das Auftreten von 3 breiten Signalen (Vinylprotonen) bei ca. 4,8 ppm das Vorliegen des vermuteten Diastereomerenmischens an den Zentren C-8 und C-13. Deshalb konnte diese Verbindung bis anhin, wenn auch chromatographisch einheitlich, nicht kristallin isoliert werden ^{*20)}.

Elektronen-Spektrum :

	ADCB (14)	Dithio-ADCB (15)
neutral	351 nm	357 nm
+ 1 Tropfen 1-M HCl pro 3 ml	465 nm	473 nm

Der Unterschied von 8 nm in den angesäuerten Lösungen ermöglichte es, bei Vorversuchen den Reaktionsverlauf leicht spektroskopisch zu verfolgen.

Bemerkungen über Reaktionsbedingungen

a) Isolierung von Lactam-thiolacton-ADCB (16) ^{*77)}

Pentacyclisches ADCB (14) wurde in Benzol ^{*16)} gelöst und mit einem Tropfen Trifluoressigsäure ^{*60)} protoniert. Man sog das Lösungsmittel und die überschüssige Trifluoressigsäure sofort am HV bei ca. 20°C ab, versetzte nochmals mit Benzol, sog das Lösungsmittel erneut ab und trocknete den gelben Rückstand während 1/4 Std. am HV bei RT. Das Oel wurde erneut in Benzol aufgenommen und nach Zufügen von fein pulverisiertem Phosphorpentasulfid erwärmte man die Lösung unter Rühren, N₂ und Lichtschutz während 4 Std. auf 70°C (Badtemperatur).

Das Rohprodukt wurde wie im oben beschriebenen Versuch aufgearbeitet. (In einem analog durchgeführten Versuch wurde an dieser Stelle das resultierende Oel in Methanol aufgenommen und davon ein aliquoter Teil spektroskopiert: Die Ausmessung der Extinktion bei $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}^+} = 473 \text{ nm}$ im Elektronenspektrum

^{*77)} Versuch ausgeführt von Dr. F. Karrer.

trum der angesäuerten Lösung ergab eine Chromophorausbeute von ca. 67 % mit dem ϵ -Wert 50 000 bezüglich eingesetztem ADCB (14) ($\epsilon_{466 \text{ nm}}^{\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}^+} \cong 50\,000$)).

Das obige Rohprodukt wurde auf einer Silicagel-Dickschichtplatte mit dem Laufmittelsystem Methylacetat^{*22}/Methylenchlorid^{*9}) (3:7) chromatographiert. Durch Eluieren des Silicagels der Zone $R_f = 0,5-0,58$ konnten ca. 50 % (Gewicht) Dithio-ADCB (15) isoliert werden. (Im erwähnten analog durchgeführten Versuch betrug die Chromophorausbeute 40 % eines chromatographisch einheitlich laufenden Produktes (15), gemessen bei $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}^+} = 473 \text{ nm}$, $\epsilon \cong 50\,000$ im Elektronenspektrum der angesäuerten Lösung eines aliquoten Teiles, bezüglich eingesetztem ADCB (14) ($\epsilon \cong 50\,000$)).

Aus dem Silicagel der Zone R_f ca. 0,2 erhielt man durch Eluieren und Einengen der resultierenden Lösung ein hellgelbes Oel, welches einer Gewichtsausbeute von ca. 11 % entspricht bezüglich eingesetztem ADCB (14). Das chromatographisch einheitliche Produkt zeigte folgende spektroskopische Daten :

UV (CH_3OH) : $\lambda_{\text{max}} = 355 (1,0), 256 (1,0) \text{ nm}$
nach Zugabe von 1 Tropfen 1-M HCl pro 3 ml :
 $\lambda_{\text{max}} = 472 (1,0), 284 (0,8) \text{ nm}$.

IR (CCl_4) : 3340^{m} (N-H), 1740^{s} (COOCH_3), 1703^{s} (Thiolacton, Lactam),
 $1635^{\text{s}}/1592^{\text{m}}/1540^{\text{w}}$ (Chromophor) cm^{-1} .
Keine Lactonbande um 1780 cm^{-1} und keine Thiolactambande um 1500 cm^{-1} .

Auf Grund des IR-Spektrums darf angenommen werden (fehlende Thiolactam-Bande bei 1496 cm^{-1} , vorhandene Lactam-Bande), dass es sich hier um das Lactam-thiolacton-ADCB (16) handelt.

b) Isolierung der "Isoform"

Eine Lösung von ADCB (14) in Tetrahydrofuran^{*46}) wurde mit einem Ueber-schuss fein pulverisiertem Phosphorpentasulfid versetzt und die gelbe Lösung während 2 Tagen bei Raumtemperatur unter N_2 und Lichtschutz gerührt. Dann verdünnte man die schwach gelbe Lösung mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und extrahierte die wässrige Phase 3 mal mit Benzol und anschliessend 3 mal mit Methylenchlorid. Die organischen Phasen trocknete man einzeln über wasser-

freiem Natriumsulfat. Dann engte man die Lösung am Rotationsverdampfer vollständig ein. Das resultierende leicht gelbe Oel wurde auf einer Dickschichtplatte (Silicagel) mit dem Laufmittelsystem Methylenchlorid/Methanol (95:5) chromatographiert. Nach zweimaligem Chromatographieren (Silicagel, Methylacetat/Methylenchlorid (1:4)) zeigte das resultierende dünnschichtchromatographisch einheitlich laufende Material folgende Spektren ^{*78)}:

- UV (CH₃OH) : λ_{\max} = 360 (0,85), 271 (1,0) nm
nach Zugabe von 1 Tropfen 1-N HCl pro 3 ml :
 λ_{\max} = 475 (0,05), 391 (0,97), 273 (1,0) nm.
- IR (CCl₄) : u.a. Banden bei 3280^{vw} (N-H), 1736^s (COOCH₃) mit Schulter bei 1700, 1662^{vw}/1612^s (Chromophor), 1496^s (Thio-lactam) cm⁻¹ (= Spektrum der einmal chromatographierten Probe).
- MS ^{*74)} : 265^oC, 8 kv, direct Inlet.
m/e = 986 (4,5%/M⁺), 969 (5%/M⁺-OH), 955 (10%/M⁺-OCH₃),
935 (10%), 894 (9%), 880 (10,5%), 861 (34%), 847 (34%),
702 (31%), 701 (76%), 700 (100%/M⁺-Ring A), 669 (41%).

Durch die Chromatographie konnte offenbar die "Isoform" weitgehend, jedoch nicht vollständig (vgl. schwaches Absorptionsmaximum bei 475 nm) von Dithio-ADCB (15) abgetrennt werden. Beide Verbindungen haben ein sehr ähnliches Massenspektrum, insbesondere zeigen sie den gleichen Molekularpeak.

Isomerisierungsversuche :

"Isoform" → Dithio-ADCB (15) (Die Versuche wurden elektronenspektroskopisch verfolgt).

- Durch Säureeinwirkung :

Das Elektronenspektrum der "Isoform" veränderte sich über eine Zeitspanne von 24 Std. bei RT nicht (1 Tropfen 1-N HCl pro 2 ml Lösung).

*78) Die Charakterisierung dieses Produktes wurde von Dr. F. Karrer ausgeführt.

- Thermisch:

Elektronenspektrum der Ausgangsprobe (Methanol, 1 Tropfen 1-N HCl pro 3 ml)

$\lambda_{\max} = 475, 390, 273 \text{ nm}$ (Intensitätsverhältnis 0,13:0,9:1)

Dieses Produkt wurde in Benzol (frisch über bas. Alox Woelm, Akt. I filtriert), während 4 Std. unter N_2 auf 80°C erwärmt. Das Rohprodukt zeigte dann folgendes Elektronenspektrum (Methanol)

$\lambda_{\max} = 359, 270 \text{ nm}$ (Intensitätsverhältnis 0,72:1)

nach Zugabe von 1 Tropfen 1-N HCl pro 3 ml

$\lambda_{\max} = 475, 390, 274 \text{ nm}$ (Intensitätsverhältnis 0,48:0,50:1)

Die oben beschriebenen Reaktionsbedingungen zur Darstellung von Dithio-ADCB (15) sind das Resultat von insgesamt 66 orientierenden Vorversuchen. Das Resultat dieser Versuche wurde durch elektronen-spektroskopische Auswertung der aufgearbeiteten Reaktionsprodukte in angesäuerter Lösung auf Grund der relativen Lage des Absorptionsmaximums zwischen 470 nm (Produkt)^{*79)} und 464 nm (Edukt), sowie des Intensitätsverhältnisses bei $470/390 \text{ nm}$ beurteilt. Erfolgreiche Ansätze zeigten das langwellige Absorptionsmaximum bei 470 nm und ein grosses Intensitätsverhältnis (8-10) für $470/390 \text{ nm}$.

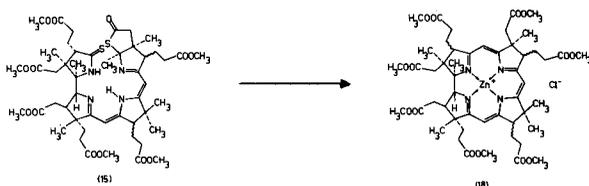
Hierbei wurden variiert:

- Lösungsmittel : Benzol, Tetrahydrofuran, Sulfolan, N,N-Dimethylformamid, Dioxan, Schwefelkohlenstoff, Pyridin, Benzol-Methanol (20:1), Benzol-Sulfolan (20:1), Benzol-Pyridin (20:1), Xylol, Xylol-Pyridin (20:1), γ -Picolin, Xylol- γ -Picolin (100/20/10:1).
- Temperatur : $70^\circ\text{-}145^\circ\text{C}$
- Reaktionsdauer : 20 Min. - 3,5 Std.
- Reagenzien : 2-8 Moläquivalente Phosphorpentasulfid in Gegenwart und Abwesenheit von Trifluoressigsäure (1 Mol-äquivalent oder Ueberschuss).

*79) Die Differenz von 3 nm bei 470 nm gegenüber dem charakterisierten Dithio-ADCB (15) ist durch einen apparativen Fehler bedingt.

Diese Versuche zeigten, dass vor allem Lösungsmittel, Temperatur und P_2S_5 -Menge für das Gelingen der Reaktion sehr kritisch sind, und dass die Beigabe einer Pyridinbase sich auf die Chromophorausbeute sehr günstig auswirkt. Die Wahl des Gemisches Xylol/ γ -Picolin anstelle des Gemisches Benzol/Pyridin ist durch die erforderliche Reaktionstemperatur bedingt.

Bei Nachschubansätzen lagen die Ausbeuten an Thiolactam-Thiolacton (15) bezüglich eingesetztem Pentacyclus (14) zwischen 70% und 80%.



Eine Lösung von 16,1 mg ($\epsilon_{473 \text{ nm}}^{\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}^+} = 25300$) Thiolactam-thiolacton *80) (15) in 2,5 ml Methanol *81) wurde mit 0,75 ml (0,163 mMol, 20 Moläquivalent) Kalium-tert.-butanolat *47) in t-Butanol *48) versetzt. Zur leicht gelben Lösung fügte man während 3 Std. bei Raumtemperatur und unter Argon - in Portionen von 0,2 ml - insgesamt 1 ml einer ätherischen Diazomethanlösung *82) (0,27 mMol) zu.

Das Elektronenspektrum einer Probe des Reaktionsproduktes in Methanol ist nachfolgend abgebildet :

*80) Entspricht 0,00825 mMol, bezogen auf hypothetisches $\epsilon_{473 \text{ nm}}^{\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}^+} \cong 50\,000$.

*81) Methanol, puriss, Fluka AG Buchs, destilliert über Magnesium.

*82) Die Diazomethanlösung wurde im Tiefkühlschrank über festem KOH aufbewahrt.

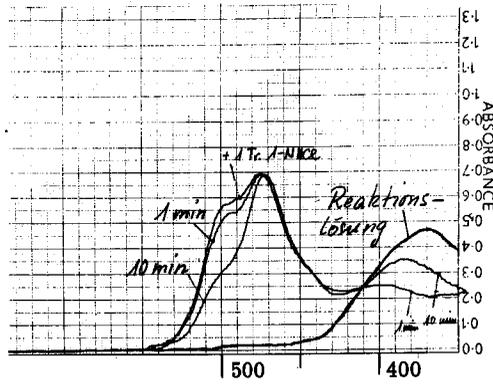


Abb. 41

Im vorliegenden Fall beträgt das Verhältnis $\epsilon_{498}/\epsilon_{476}$ ca. 0,82; in andern, analog durchgeführten Experimenten erreichte man Verhältniszahlen zwischen 1,0 und 1,2 (vgl. Abb. 42):

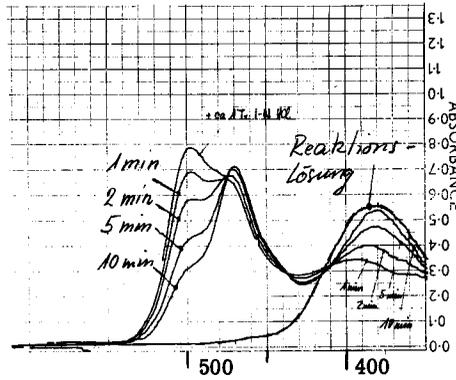


Abb. 42

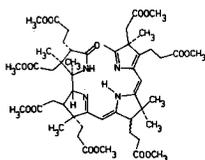
Das Verhältnis $\epsilon_{498}/\epsilon_{476}$ ist sehr stark von der zugegebenen Menge Säure und der Aufnahmegeschwindigkeit des Spektrums abhängig. Wie aus der zeitlichen Veränderung des Spektrums ersichtlich ist, unterliegt das Reaktionsprodukt (der Absorption bei 498 nm wird das exocyclische Derivat (17) zugeordnet) einer raschen, säurekatalysierten Isomerisierung zu einer Verbindung, welche eine Absorption bei 380 nm in der angesäuerten Lösung zeigte und deren Struktur dem endo-cyclischen Derivat (17a) zugeordnet wird. Die Zuordnung erfolgte auf Grund einer kristallin isolierten Verbindung^{*83}, deren Struktur durch spektroskopische Daten belegt ist (P. Löliger, Arbeitsbericht 1970, Harvard University). Die Struktur der Verbindung, welche im Spektrum des isomerisierten Rohproduktes zu einer Absorption bei 470 nm Anlass gibt, ist unbekannt.

Auf Grund dieser Erfahrung über die Labilität des exocyclischen Derivates (17) wurde das Rohprodukt ohne weitere Reinigung weiter verwendet.

Die gelbe Lösung wurde am Rotationsverdampfer bei ca. 30°C zur Hälfte eingengt und das Produkt (17) mit 23 mg (0,0328 mMol, 400 %) kristallinem $Zn(ClO_4)_2 \cdot 6 DMF$ ^{*84} während 1/4 Std. bei Raumtemperatur unter Argon und Lichtschutz komplexiert.

Nach Verdünnen der Reaktionslösung mit 10 ml Tetrachlorkohlenstoff^{*56} wurde 2 mal mit je 10 ml gesättigter Kaliumchloridlösung gewaschen und die

*83) Folgende Verbindung wurde durch Versetzen von ADCB (14) mit methanolischer HCl bei RT während 16 Std. kristallin erhalten (Smp. 80°-90°C):



UV (CH₃OH) : 246 (17400), 359 (28100) nm
"Zugabe von konz. HCl" :
253 (11000), 380 (34800) nm.

Charakterisiert durch UV, IR, NMR und MS.

P. Löliger, Arbeitsbericht 1970, Harvard University.

*84) Hexaaquo-zinkperchlorat, purum, Fluka AG Buchs, welches mit N,N-Dimethylformamid (1 mal dest. über P₂O₅, 2 mal dest. durch eine Füllkörperlösung am Wasserstrahlvakuum) 3 mal bei 60°C am HV abgesogen wurde.

wässrigen Phasen 2 mal mit je 5 ml Tetrachlorkohlenstoff^{*56)} extrahiert. Nach Filtration der organischen Phasen durch Watte, Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer bei ca. 40°C und Trocknen des resultierenden Oeles für 1/2 Std. am HV bei RT, wurde das rotgelbe Glas mit Methylenchlorid^{*9)} in einen kleinen Kolben transferiert und das Lösungsmittel am HV bei ca. 30°C vollständig entfernt.

Das Oel nahm man in 0,16 ml Methylenchlorid^{*9)} auf und wurde unter Argon mit 7,9 mg (0,0326 mMol, 400%) Dibenzoylperoxid^{*8)} versetzt. Die Farbe änderte von rot-gelb nach rot, wurde jedoch durch Zugabe von 0,016 ml (ca. 0,217 mMol) Trifluoressigsäure^{*60)} wiederum rot-gelb. Das Reaktionsgemisch liess man bei Raumtemperatur und Lichtschutz während 3 Std. stehen. Man verdünnte die rote Reaktionslösung mit 0,2 ml Methanol^{*81)}, fügte 10 mg (0,01426 mMol) $Zn(ClO_4)_2 \cdot 6 DMF$ ^{*84)} zu, neutralisierte die Trifluoressigsäure und die entstandene Benzoesäure mit 0,10 ml (ca. 0,58 mMol) Diisopropyläthylamin^{*35)} und liess bei Raumtemperatur unter Argon und Lichtschutz 1/4 Std. nachkomplexieren. Nach Verdünnen des Reaktionsgemisches mit 5 ml Tetrachlorkohlenstoff^{*56)}, einmaligem Waschen mit 10 ml gesättigter Kaliumchloridlösung, sowie zweimaliger Extraktion der wässrigen Phase mit je 5 ml Tetrachlorkohlenstoff^{*56)} und Filtration der organischen Phasen durch Watte, entfernte man das Lösungsmittel vollständig am Rotationsverdampfer bei ca. 50°C. Das rotgelbe Oel wurde in 2 ml N,N-Dimethylformamid^{*85)} aufgeschlämmt und das Lösungsmittel bei 60°C am HV abgesogen. Das Rohprodukt wurde in 0,4 ml N,N-Dimethylformamid^{*85)} aufgenommen, die rotgelbe Lösung mit 0,24 ml (ca. 3,14 mMol) Trifluoressigsäure^{*60)} versetzt und unter Argon und Lichtschutz während 1 Std. auf 85°C erwärmt. Das rote Reaktionsgemisch wurde nach Abkühlen auf Raumtemperatur mit 10 ml Methylenchlorid^{*4)} verdünnt, die Lösung 1 mal mit 10 ml gesättigter Kaliumchloridlösung gewaschen, dann durch Watte filtriert und das Methylenchlorid am Rotationsverdampfer abgesogen. Das zurückbleibende N,N-Dimethylformamid wurde am HV bei ca. 60°C vollständig entfernt. Den roten Rückstand löste man in 4 ml Methanol^{*81)}. Diese Lösung versetzte man unter Rühren bei RT unter Argon und Lichtschutz mit 23 mg (0,0328 mMol, 400%) kristallinem Zink-

*85) N,N-Dimethylformamid, wurde 1 mal am Wasserstrahlvakuum über Phosphorpentoxid destilliert und 2 mal am Wasserstrahlvakuum durch eine Vakuummantel-Füllkörperkolonne (Normag, Ø 30 cm, 120 cm, VA 4 Spiralen 4 x 4 mm).

*86) Kaliumchlorid, Merck pro analysi.

perchlorat-hexa-N,N-Dimethylformamid^{*84)}, 2 Tropfen Diisopropyläthylamin^{*35)} und im Ueberschuss mit pulverisiertem Kaliumchlorid^{*86)}. Nach 12-stündiger Reaktionsdauer wurde das heterogene Gemisch mit 15 ml Tetrachlorkohlenstoff^{*56)} verdünnt und 1 mal gegen 10 ml gesättigte Kaliumchloridlösung geschüttelt. Nach Filtration der organischen Phase durch Watte entfernte man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei ca. 40°C vollständig.

Das Elektronenspektrum des Rohproduktes ist nachstehend abgebildet (Total gelöst in 3 ml Methanol, davon wurden 0,1 ml auf 3 ml verdünnt und die Lösung spektroskopiert (siehe Abb. 43):

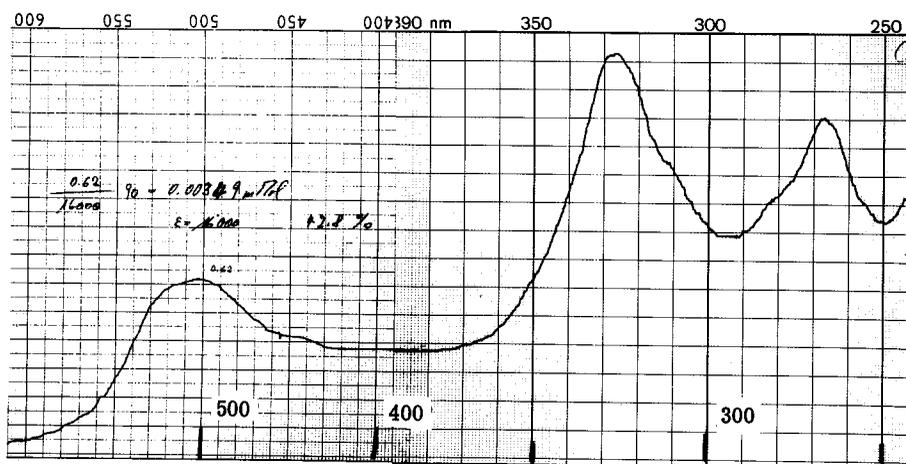


Abb. 43

Die spektroskopische Ausbeute an corrinoiden Zn-Komplexen beträgt auf Grund der Absorption $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}} = 502 \text{ nm}$ (hypothetisches $\epsilon \approx 16000$)^{*87)} ca. 43 % bezüglich eingesetztem Thiolactam-thiolacton (15) ($\epsilon_{\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}^+}^{473 \text{ nm}} \approx 50000$).

Das rote Oel wurde mit möglichst wenig Methylenechlorid^{*9)} auf eine Dickschichtplatte^{*88)} aufgetragen und mit dem Laufmittel Methylenechlorid^{*9)}/Methyl-

*87) Beruht auf dem ϵ -Wert der von H. U. Blaser bearbeiteten Modellcorrinen. Siehe H. U. Blaser, Diss. ETH, 1971.

*88) Dickschichtplatten, 5 x 20 cm, Schichtdicke 0,75, Merck Kieselgel PF₂₅₄, 1% KCl und 1% Zn(ClO₄)₂·6 H₂O bezüglich Kieselgel, aktiviert bei 120°C während 12 Std.

Das der Zone B ($R_f = 0,33-0,41$) entsprechende Produkt wurde nochmals, wie auf S 89 beschrieben chromatographiert. Es resultierte ein rotes Oel, dessen IR- und UV-Spektren nachfolgend abgebildet sind:

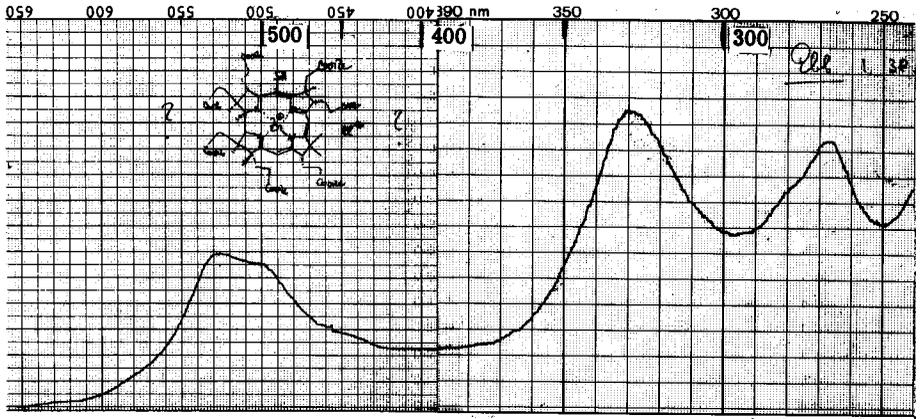


Abb. 45

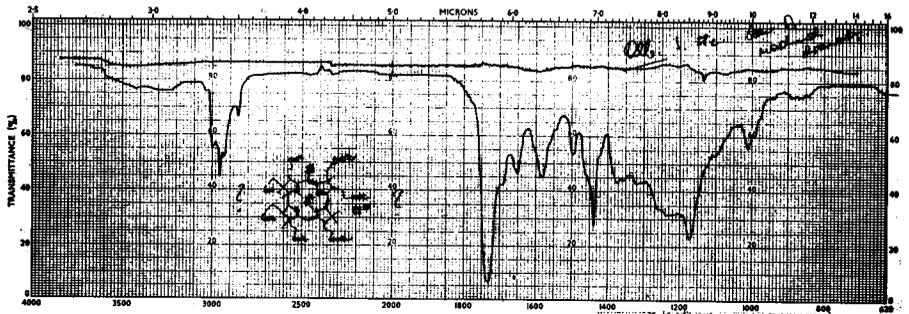
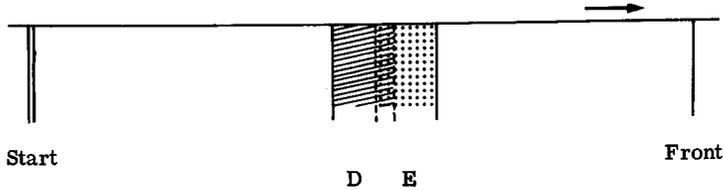


Abb. 46

Das Eluat aus dem Silicagel der Zone C ($R_f = 0,58-0,68$), während dem Chromatographieren gelb, an der Luft durch Oxidation rot gefärbt, wurde im vorliegenden Versuch nicht weiter untersucht. In einem analog durchgeführten Vorversuch wurde das gelbe Oel chromatographisch abgetrennt und spektroskopiert, wobei das Elektronenspektrum (Abhang 350 → 550 nm) keine corrinoides Verbindung anzeigte. Auf Grund dieser Feststellung wurde das gelbe Produkt in den nachfolgenden Ansätzen nicht mehr isoliert.

Das orange Oel der Zone A wurde ein weiteres Mal wie oben beschrieben auf einer Silicagelplatte (5 x 20 cm, 0,75 mm) chromatographiert und zeigte nach zweimaligem Entwickeln (Laufhöhe 10 cm) des Chromatogrammes folgendes Bild:



Das Silicagel der Zone D ($R_f = 0,45-0,52$) wurde mit Methylacetat ^{*22)} extrahiert und die orange Lösung am Rotationsverdampfer bei ca. 30°C zur Trockene eingengt. Man erhielt ca. 0,70 mg (0,00067 mMol) Zinkkomplex (18), welcher einer Gewichtsausbeute von ca. 8% bezüglich Thiolactam-thiolacton (15) ($\epsilon_{473 \text{ nm}}^{\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}^+} \approx 50000$) entspricht. Das auf einer Dünnschichtplatte einheitlich laufende Produkt zeigte folgende spektroskopischen Daten:

UV (CH₃OH) : 498 (0,27, max)^{*89)}, 479 (0,25, max), 400 (0,06, min),
(Cary) 323 (1, max), 311 (0,62, sh), 288 (0,31, min),
264 (0,61, max), 246 (0,29, min), 227 (0,4, max) nm
(siehe Abb. 47).

IR (CHCl₃) : u. a. Banden bei 1735^S (COOCH₃), 1680^W, 1580^m/1560^m/
1510^m (Chromophor) cm⁻¹ (siehe Abb. 48).

MS ^{*74)} : 250°C, 8 kv, direct Inlet,
1060 (0,9%), 1062 (0,6),
1048 (1,4%/M⁺/Zn⁶⁴/Cl³⁵), 1049 (0,9%), 1050 (1,2%),
1051 (0,7%), 1052 (1,0%), 1053 (0,6%), 1054 (0,7%),
1017 (1,2%), 1016 (1,2%), 1015 (2,0%), 1014 (2,0%),
1013 (3,3%/M⁺-Cl/Zn⁶⁴), 1012 (2,5%/M⁺-HCl/Zn⁶⁴),
939 (8,5%/M⁺-CH₃-COOCH₃), 864 (21%/M⁺-2(CH₃-COOCH₃)-
-H), 851 (4,0%), 777 (15%), 345 (90%), 300 (100%) (siehe
Abb. 49).

*89) Bei den in Klammern angegebenen Ziffern handelt es sich um Verhältniszahlen. Die Absorption mit der grössten Extinktion wurde willkürlich als Einheit eingesetzt und die andern Banden proportional ihrer Intensität dazu in Relation gesetzt.

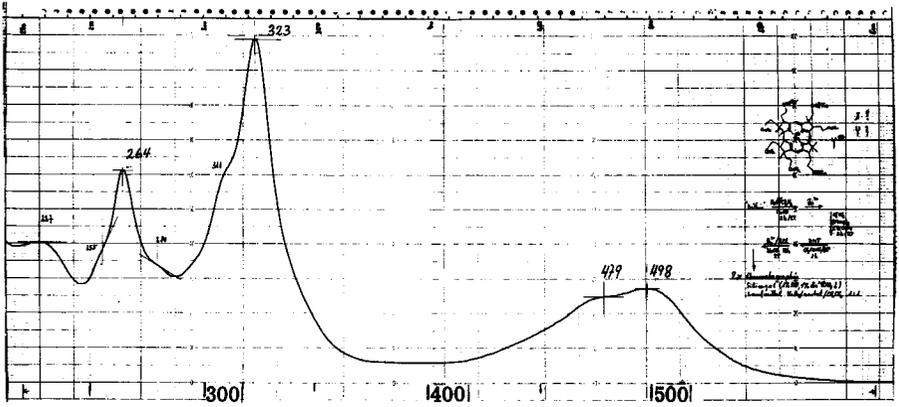


Abb. 47

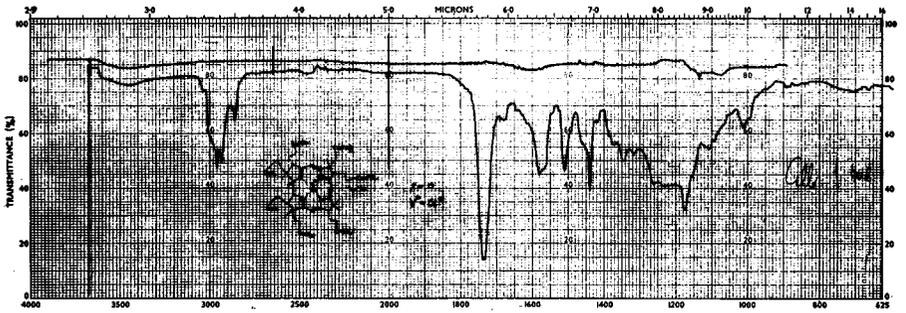


Abb. 48

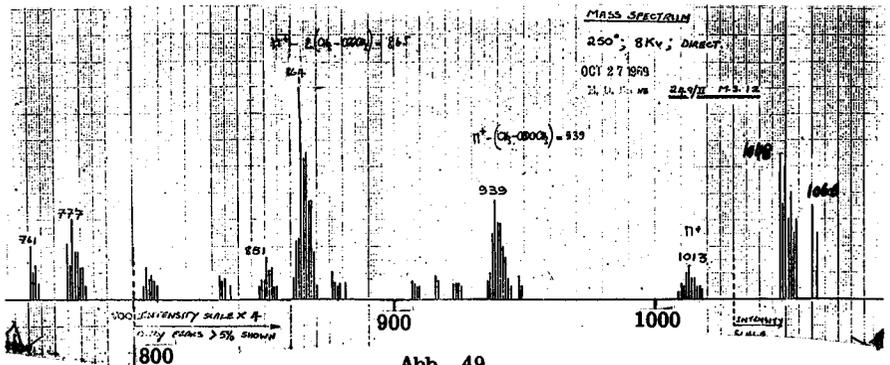


Abb. 49

Die Randzone E ($R_f = 0,52-0,61$) ergab nach Eluieren des Silicagels mit Methylacetat ^{*22)} und Einengen am Rotationsverdampfer bei ca. 30°C ein rötliches Oel, das im Elektronenspektrum folgende Absorptionen zeigte:

UV (CH₃OH) : Absorptionsplateau 495-525 nm (0,42; max)^{*89)},
410 (0,17, min), 330 (1, max), 297 (0,63, min),
286 (0,9, max), 250 (0,69, min) nm.

Die spektroskopische Ausmessung der Zone E (Total gelöst in 10 ml Methanol) bei 520 nm bezüglich $\epsilon_{520} \cong 16\ 000$ ergab ca. 0,23 mg corrinoiden Zn-Komplex. Diese Verbindung unterscheidet sich von der aus der Zone B isolierten Verbindung durch die Absorptionen im Vis-Spektrum und durch das chromatographische Verhalten.

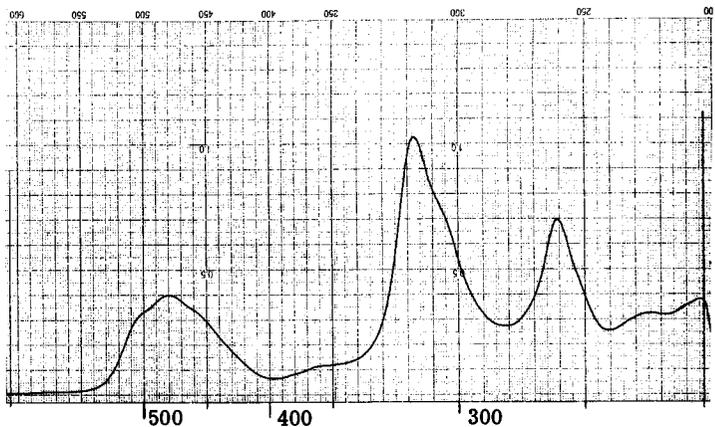
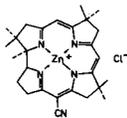
Experimentelle Hinweise auf die Struktur des Cyclisationsprodukts (18)

a) Massenspektrum

Der Molekülpeak bei 1048 ($M^+/Zn^{64}/Cl^{35}$) und die Massenzahl 1013 (M^+-Cl^{35}/Zn^{64}), welche dem Molekulargewicht des Komplexions entspricht, treten mit 1,4% resp. 3,3% relativer Intensität zum Basispeak 300 auf.

b) Elektronenspektrum

Das Elektronenspektrum der vorliegenden Probe wurde mit dem kristallinen synthetischen Zn-Corrinkomplex verglichen.



Diese Verbindung ist durch Verbrennungsanalyse, Elektronenspektrum, IR, NMR und MS charakterisiert (A. Fischli, Diss. ETH 1968, Seite 121).

Die Elektronenspektren der beiden Verbindungen zeigen ähnlich strukturierte, für Corrin-Komplexe charakteristische Absorptionen. Die kleine Verschiebung der Absorptionsmaxima wird auf den Einfluss der 15-Cyan-Gruppe zurückgeführt.

c) Kobalt(III)-Komplex

Der gereinigte Zn-Komplex (18) wurde in einer Lösung von Acetonitril/5% Trifluoressigsäure bei RT unter N_2 während 5 min. stehen gelassen. Anschliessend wurde durch Verdünnen mit gesättigter KCl-Lösung und Ausschütteln mit Methylenchlorid aufgearbeitet. Nach 15-minütigem Trocknen des Oeles am HV bei RT wiederholte man diese Behandlung ein zweites Mal. Das so erhaltene metallfreie Corrin-hydrochlorid (19) wurde in einer 1-M Lösung von $Co(II)(ClO_4)_2 \cdot 6 H_2O$ in Acetonitril gelöst und unter N_2 während 1/2 Std. auf $100^\circ C$ erwärmt^{*90}.

Die auf RT gekühlte Reaktionslösung wurde mit 5%-iger wässriger KCN-Lösung verdünnt und mit Tetrachlorkohlenstoff gewaschen. Die rote organische Phase trocknete man über Natriumsulfat. Anschliessend entfernte man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig. Das rote Oel wurde an einer kleinen Säule von basischem Alox (Woelm, Akt. I) mit dem Laufmittelsystem Methylacetat/Benzol (1:1) chromatographiert. Es resultierte ein chromatographisch einheitliches, nicht kristallines Produkt in ca. 10%-iger Chromophorausbeute bezüglich eingesetztem Zn-Komplex (18).

Das Elektronenspektrum eines mehrmals gereinigten Cobalt(III)-Komplexes, (das Material stammte aus ähnlich durchgeführten Versuchen), ist nachfolgend abgebildet. Im Vergleich dazu das Elektronenspektrum von authentischem, kristallinem Dicyano-5,15-bisdesmethyl-Cobyrinsäure-heptamethylester (1)^{*91}:

*90) Vgl. Seite 120.

*91) Der kristalline Cobalt(III)-komplex wurde durch säurekatalysierte Methanolyse einer Verbindung hergestellt, die von Vitamin B₁₂ durch Oxidation mit $KMnO_4$ abgebaut worden war (unveröffentlichte Arbeit von K. Bernauer und F. Wagner). H. Maag, Diss. ETH, noch nicht erschienen.

- a) $\text{CF}_3\text{COOH} / \text{CH}_3\text{CN}$
- b) $\text{Co}(\text{III})\text{ClO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O} / \text{CH}_3\text{CN}$
- c) KCN / air
- d) $\text{H}_2\text{SO}_4 / \text{CH}_3\text{OH} / 60^\circ$

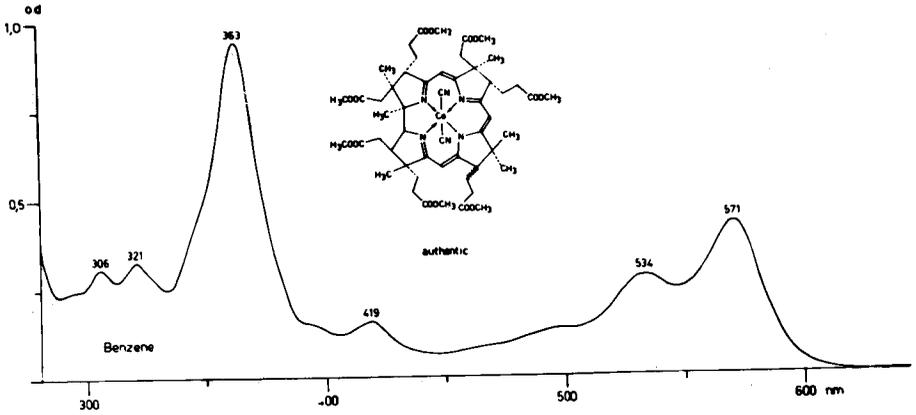
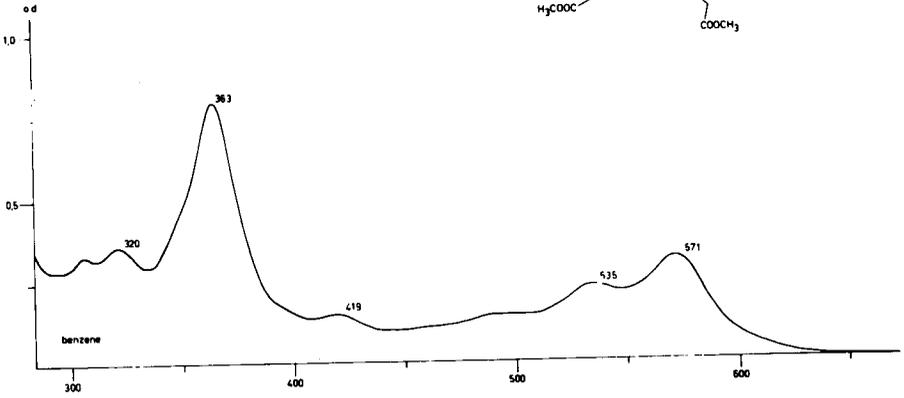
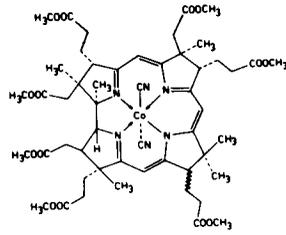


Abb. 50



18,8 mg ($\epsilon_{473 \text{ nm}}^{\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}^+} = 44100$)^{*92)} Thiolactam-thiolacton (15) wurden in 1,1 ml Methanol^{*81)} gelöst, mit 0,8 ml Dimethylamin^{*93)} versetzt und bei Raumtemperatur unter Argon und Lichtschutz während 3 Std. stehen gelassen (direkt weiterverwendet, vgl. unten).

Das Spektrum einer Probe dieser Reaktionslösung in Methanol ist nachfolgend abgebildet.

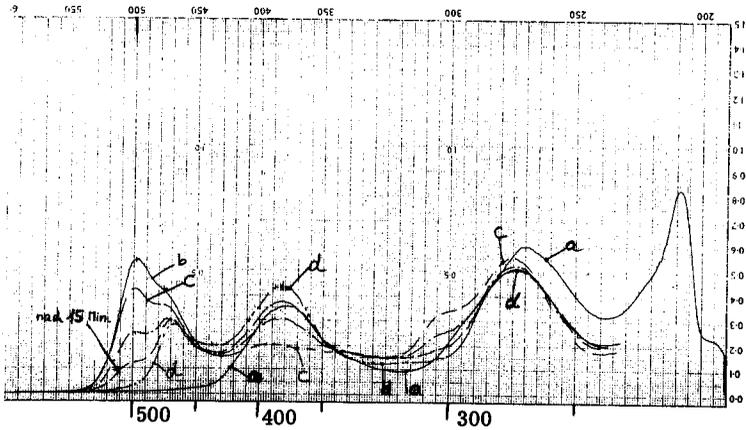


Abb. 51

- a = Reaktionslösung
- b = Aufnahme unmittelbar nach vorsichtiger Zugabe von 1-N HCl ("pH" ca. 4 auf Indikatorpapier).
- c = Aufnahme nach ca. 1 min.
- d = Endspektrum nach > 15 min.

*92) Entsprechen 0,01684 mMol bezüglich $\epsilon \equiv 50000$ bei $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}^+} = 473 \text{ nm}$.
Alle Reagenzien sind auf diese Molzahl berechnet.

*93) Dimethylamin, wasserfrei, Siegfried AG Zofingen.

Das gegenüber dem Edukt (15)^{*94)} um 23 nm verschobene Absorptionsmaximum im Elektronenspektrum, sowie das charakteristische Absorptionsmaximum bei 498 nm mit Schulter bei 476 nm ($\epsilon_{498}/\epsilon_{476}$ ca. 1,3)^{*95)} bei vorsichtiger Zugabe von 1-N HCl und dessen raschen Isomerisierung zum "endocyclischen Produkt" (21), protoniert bei 382 nm absorbierend, illustrieren den Verlauf der Reaktion des Thiolactons mit Dimethylamin, bei welcher das Reaktionsprodukt (20) mit exocyclischer Lage der Enamin-Doppelbindung unter kinetischer Kontrolle gebildet wird.

Die Absorptionsschulter bei 468 nm im Spektrum der angesäuerten Lösung kann keiner bekannten Struktur zugeordnet werden. Wie das nachstehend abgebildete Spektrum aus einem andern Ansatz zeigt, unterliegt diese Absorption erst bei Zugabe von konz. HCl einer zeitabhängigen Veränderung zum Spektrum des Produktes (21) mit endocyclischer Doppelbindungs-lage; dieses zeigt in saurer Lösung ein Absorptionsmaximum bei 382 nm.

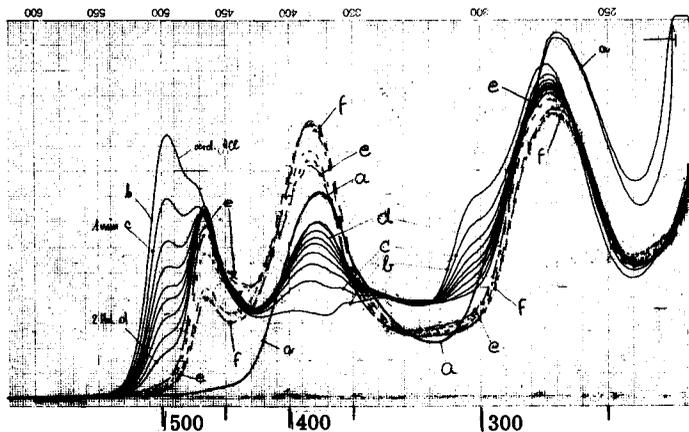


Abb. 52

*94) Das Edukt absorbiert bei $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}} = 357 \text{ nm}$.

*95) Vgl. Seite 85. Es wurde angenommen, dass das Verhältnis direkt proportional dem Anteil an exocyclischem Produkt (20) ist. Kürzere oder längere Reaktionszeiten bei der Aminolyse hatten geringen Einfluss auf dieses Verhältnis. In einem Versuch mit 22-stündiger Reaktionszeit wurde nach der Cyclisationsstufe IR-spektroskopisch und dünnschichtchromatographisch nachgewiesen, dass teilweise Aminolyse von Methyl estergruppen eingetreten war.

- a = Reaktionslösung (Dithio-ADCB (15) + Dimethylamin in Methanol nach 3 Std.)
- b = Aufnahme nach vorsichtiger Zugabe von 1-N HCl ("pH" ca. 4)
- c = nach 1 min.
- d = nach 2 Std.
- e = Aufnahme unmittelbar nach Zugabe von 1 Tropfen konz. HCl pro 3 ml Lösung.
- f = Endspektrum = Spektrum der protonierten Isoform (21)

Die Zuordnung der Struktur des isomerisierten Produktes (21) ergibt sich aus der Kenntnis des Spektrums einer von P. Lölliger (Harvard) kristallin isolierten Verbindung mit analoger Chromophorstruktur^{*83}.

Isomerisierung (20) → (21):

Dithio-ADCB (15) wurde in Methanol mit einem Ueberschuss Dimethylamin während 3 Std. unter Argon und Lichtschutz versetzt. Dann wurde die gelbe Lösung am HV vollständig eingeeengt, das resultierende gelbe Oel wiederum in Methanol aufgenommen, die Lösung mit einem Ueberschuss wasserfreier methanolischer HCl versetzt und während 5 min. bei RT unter Argon und Lichtschutz stehen gelassen (Sofortiger Farbumschlag nach rot, innert 30 sec. Wechsel nach gelb: Edukt (20) → protoniertes Edukt → protonierte, isomerisierte Verbindung (21)). Die gelbe Lösung wurde am HV vollständig eingeeengt, in Methylenchlorid aufgenommen und mit ges. KCl/KHCO₃-Lösung (1:1) ausgeschüttelt. Nach Filtration der organischen Phase durch Watte und Einengen der Lösung am Rotationsverdampfer wurde das blassgelbe Oel auf einer Silicageldickschichtplatte mit dem Laufmittelsystem Methylenchlorid/Methanol (95:5) chromatographiert. Das chromatographisch einheitlich laufende, ölige Produkt (21) zeigte im IR-Spektrum (CCl₄) Banden bei 1738^S, 1667^W, 1640^M, 1571^W, 1499^W etc. cm⁻¹. Das Elektrenspektrum (in CH₃OH) ist nachfolgend abgebildet.

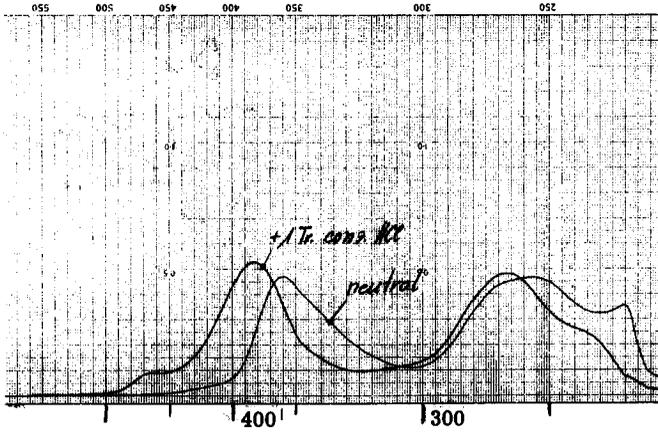
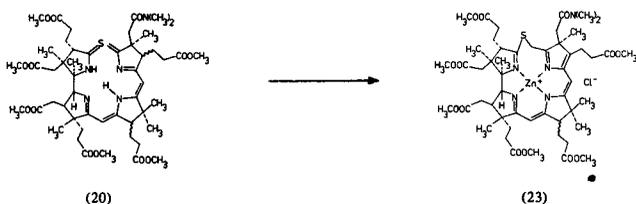


Abb. 53

Die Hauptabsorptionsmaxima des Spektrums in angesäuerter Lösung (383 nm und 267 nm) entsprechen jenen des Spektrums in Abb. 52. Das Nebenabsorptionsmaximum um 460 nm in beiden Spektren ist im Löliger'schen kristallinen Vergleichsprodukt nicht vorhanden. Der Absorptionsbereich um 260 nm im Neutralspektrum der Abb. 53 ist infolge der Thiolactamgruppierung in Verbindung (21) verschieden vom Löliger'schen Vergleichsspektrum.



Die im vorangehenden Abschnitt beschriebene Aminolyse-Reaktionslösung ^{*96)} versetzte man unter Argon mit 1,62 ml (0,0202 mMol, 120%) einer frisch hergestellten Lösung von $Zn(ClO_4)_2 \cdot 6 DMF$ ^{*84)} in Methanol ^{*81)} (0,0125-M) und liess für 15 min. unter Lichtschutz bei Raumtemperatur komplexieren ^{*97)}.

Das Elektronenspektrum dieser Reaktionslösung ist in Abb. 55 abgebildet (vgl. unten) ^{*98)}.

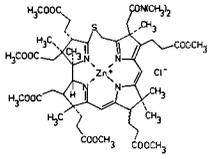
Dann engte man die stark gelbe Lösung am HV bei ca. 20°C vollständig ein und trocknete für 1/2 Std. am HV bei RT ^{*99)}. Das gelbe Oel nahm man in 2 ml Methanol ^{*81)} auf und versetzte langsam unter Rühren und Argon mit 0,405 ml (0,0202 mMol, 120%) einer methanolischen $J_2/2$ KJ-Lösung (0,05-M) während

-
- *96) Aus Vorsicht gegenüber der Gefahr einer Isomerisierung des exo-cyclisch ungesättigten Aminolyseprodukts wurde jeweils diese Reaktionslösung direkt weiterverwendet. Ein orientierender Versuch zeigte allerdings, dass das Reaktionsprodukt mit gesättigter KCl-Lösung/Methylenchlorid ohne wesentliche Isomerisierung (Elektronenspektrum) aufgearbeitet werden könnte.
 - *97) Wird das ADCB-Thiolactam-thiolacton (15) zuerst mit $Zn(ClO_4)_2 \cdot 6 DMF$ komplexiert und erst anschliessend mit Dimethylamin versetzt, so entsteht der im Ring B exocyclisch ungesättigte Zinkkomplex (22) nur sehr langsam (24 Std.) und in schlechten Ausbeuten.
 - *98) Ein kleines Extinktionsverhältnis der Absorptionsmaxima bei 296 nm und 272 nm (vgl. Abb. 55) gibt den Hinweis, dass der Zinkkomplex (22) auf Grund von Verunreinigungen im Edukt (15) nur teilweise gebildet wurde. In diesem Fall muss die Komplexbildung durch Zufügen von zusätzlichem $Zn(ClO_4)_2 \cdot 6 DMF$ vervollständigt werden, damit die Ausbeuten in den folgenden Reaktionen gleich bleiben.
 - *99) Die vollständige Entfernung des Dimethylamins ist vermutlich für die nachfolgende Umsetzung mit Jod wichtig. (Jod reagiert mit einer methanolischen Dimethylaminlösung).

ca. 1/4 Std. Die Reaktionslösung liess man für 3 Std. bei RT unter Argon und Lichtschutz stehen.

Die tiefgelbe Lösung wurde am HV bei ca. 20°C auf ein Drittel eingengt, dann mit 10 ml eines Gemisches von Tetrachlorkohlenstoff ^{*56}/Methylenchlorid ^{*9} (9:1) verdünnt, rasch 1 mal gegen 9 ml gesättigte KCl-Lösung + 1 ml 2-M Na₂S₂O₃-Lösung und dann 1 mal gegen 10 ml gesättigte KCl-Lösung ausgeschüttelt. Die wässrigen Phasen wusch man 3 mal mit je 5 ml Tetrachlorkohlenstoff ^{*56} nach. Dann wurden die organischen Phasen durch Watte filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei ca. 30°C vollständig entfernt. Das orange-gelbe Oel wurde mit Benzol ^{*53} in ein Glühröhr transferiert und das Lösungsmittel mit Argon bei ca. 40°C abgeblasen. Dann trocknete man für 1 Std. am HV bei RT (= Oxydationsprodukt A).

Das Rohprodukt zeigte das in Abb. 54 abgebildete Elektronenspektrum.



(23)

UV (CH₃OH) :
474 (0,3, sh) ^{*89}, 421 (0,66, max),
342 (0,27, min), 303 (0,56, sh),
275 (1,0 max) nm.

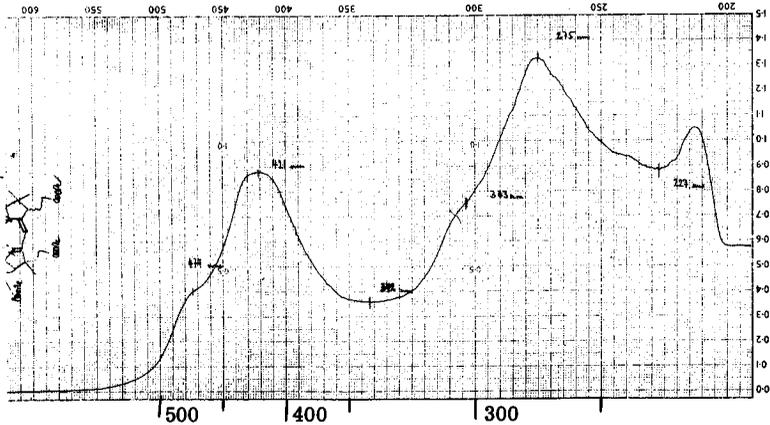
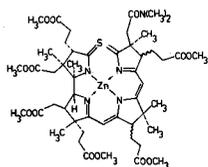


Abb. 54 (Reaktionsprodukt, aufgearbeitet)



(22)

UV (CH₃OH):
 466 (0,55, sh) *89), 449 (0,61, max),
 370 (0,15, min), 296 (0,96, max),
 287 (0,92, min), 272 (1,0, max),
 242 (0,49, min) nm.

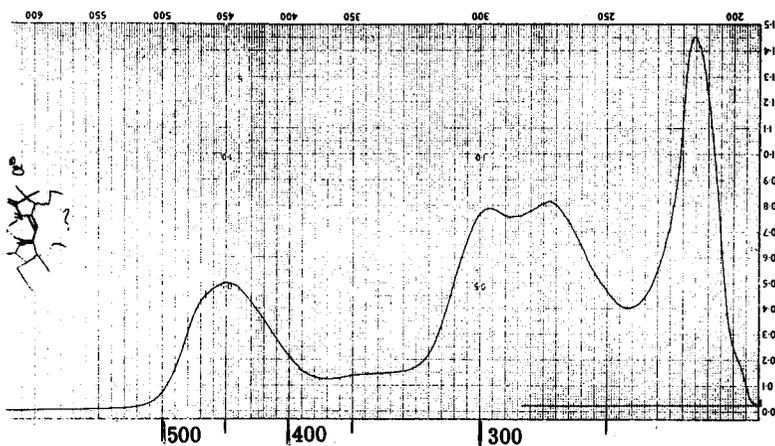
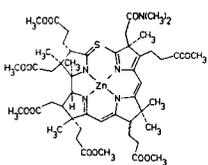


Abb. 55 (Reaktionslösung)



(21a)

UV (CH₃OH):
 413 (0,83, max) *89), 332 (0,09, min),
 267 (0,93, max), 236 (0,64, min) nm.
 sauer (+ 1 Tropfen konz. HCl)
 383 (1, max), 322 (0,17, min), 266 (0,85, max)
 239 (0,5, min) nm.

Herstellung der Messlösung:

Der chromatographierte, isomerisierte Ligand (21) (siehe Seite 98) wurde in Methanol gelöst und während 15 min. mit einem Ueberschuss Zn(ClO₄)₂·6 DMF

und Dimethylamin komplexiert. Die Reaktionslösung verdünnte man mit Methylencchlorid. Durch Ausschütteln mit gesättigter KCl-Lösung, Filtration der organischen Phasen durch Watte und Einengen am Rotationsverdampfer wurde das Reaktionsprodukt aufgearbeitet. Es resultierte ein gelbes Oel, von welchem das nachfolgend abgebildete Spektrum stammt.

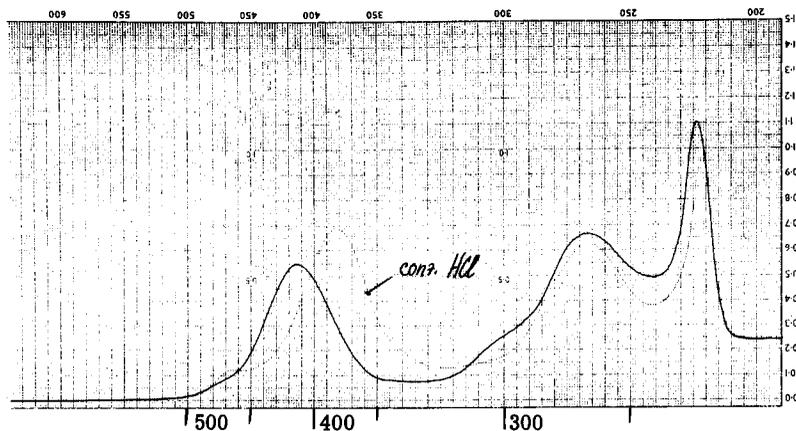
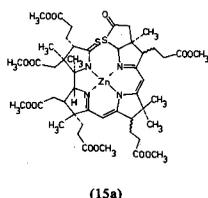


Abb. 56 (Rohprodukt, aufgearbeitet)



UV (CH₃OH):

408 (0,69, max)^{*89}, 330 (0,04, min),
280 (0,48, max), 270 (0,49, max),
243 (0,22, min) nm.

sauer (+ 1 Tropfen 1-N HCl)

473 (1, max), 394 (0,13, max), 348 (0,07, min),
320 (0,17, max), 284 (0,7, max),
276 (0,66, sh), 244 (0,18, min) nm.

Herstellung der Messlösung:

Eine Lösung von chromatographisch gereinigtem Dithio-ADCB (15) in Methanol wurde mit einem Ueberschuss $ZnCl_2$ (wasserfrei) während 16 Std. unter Argon und Lichtschutz komplexiert. Die Reaktionslösung zeigte das in Abb. 57 abgebildete Elektronenspektrum.

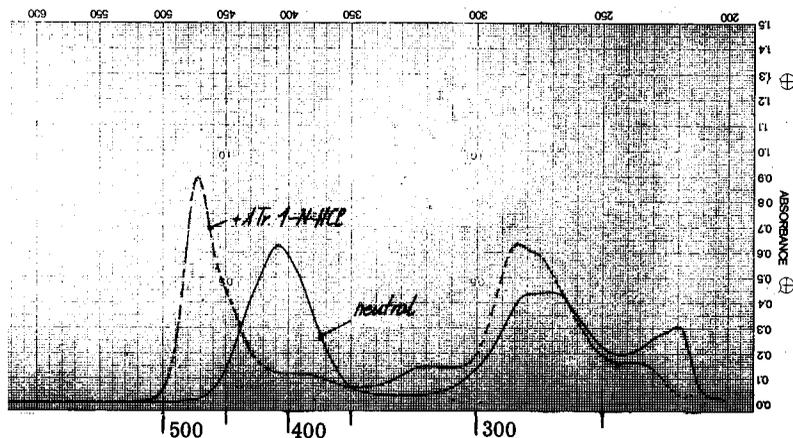


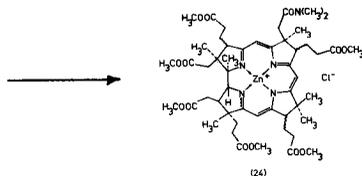
Abb. 57 (Reaktionsprodukt)

Die Gegenüberstellung der in Abb. 54-57 aufgeführten Spektren soll illustrieren, warum man in Betracht zieht, dass das oxidierte Produkt (23) diese Struktur besitzen könnte. Der Strukturtyp in Abb. 56 entspricht formal dem einfachen Produkt einer oxidativen oder alkylativen Kupplung am C-5, derjenige in Abb. 57 hingegen einer zusätzlichen nucleophilen Addition von Methanol an das endocyclische Derivat (23) zu einem an C-6 tetrahedral substituierten Produkt, wie es in der Zink-Corrinreihe isoliert und konstitutionell sichergestellt worden war ^{*100}. Nur auf Grund der Elektronenspektren darf man jedoch keine eindeutige Strukturzuordnung wagen, obgleich die Absorptionsänderungen im Elektronenspektrum nach tieferen Wellenlängen bei Zugabe von konz. HCl eher auf Strukturähnlichkeiten mit der Isoform (21) denn mit Dithio-ADCB (15) hindeuten. Eine weitere Stütze für das Vorliegen der S-Methylenbrücke ist die bei RT in der UV-Zelle

*100) H. U. Blaser, Diss. ETH, 1971.

behandelte und ohne $P\beta_3$ -Zusatz verlaufende, säurekatalysierte Kontraktion zu Corrinderivaten (vgl. folgende Stufe).

Umsetzung der Aminolyse-Reaktionslösung mit bis zu 150 Mol-% $Zn(ClO_4)_2 \cdot 6 DMF$ führte bei der anschließenden Oxidation zu gleichen Resultaten. Wesentlich kleinere Ausbeuten jedoch wurden bei der Anwendung von über 130 Mol-% Jod festgestellt. Keine corrinoiden Substanzen waren feststellbar, wenn der Zinkkomplex (22) ohne Oxidation mit Jod direkt den Kontraktionsbedingungen unterworfen wurde. Verlängerung der Reaktionszeit bei der Oxidation gaben zu keinen bemerkenswerten Ausbeuteveränderungen Anlass.



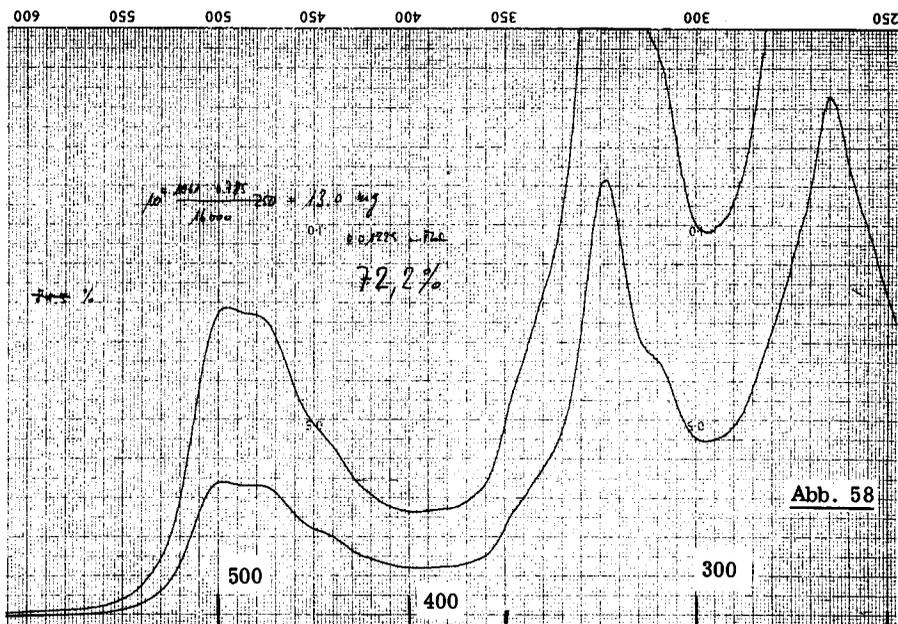
Kontraktionsstufe :

Das im vorstehenden Abschnitt beschriebene, rohe Oxidationsprodukt A und 13,3 mg (0,0507 mMol, 300 Mol-% bezogen auf ursprünglich eingesetztes Thioamid (15)) Triphenylphosphin ^{*101} wurden unter Argon in 0,106 ml N,N-Dimethylformamid ^{*85} gelöst und nach Versetzen mit 0,0053 ml (0,0695 mMol, 410 %) Trifluoressigsäure ^{*60} unter Argon und Lichtschutz während 4 1/2 Std. auf 85°C erwärmt. Nach Abkühlen auf RT wurde die Reaktionslösung mit 2 ml Methanol ^{*81} verdünnt, mit einem Ueberschuss pulverisiertem KCl ^{*86}, 26 mg $Zn(ClO_4)_2 \cdot 6 DMF$ ^{*84} und 0,159 ml (0,0925 mMol, 550 %) Diisopropyläthylamin ^{*35} versetzt und bei RT unter Argon und Lichtschutz während 10 Std. stehen gelassen (Komplexierung).

Man engte die orange Lösung am HV bei ca. 30°C auf einen Drittel ein,

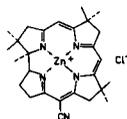
^{*101}) Triphenylphosphin, puriss, Fluka AG Buchs.

verdünnte mit 10 ml Tetrachlorkohlenstoff^{*56)}, wusch die Lösung 2 mal mit je 10 ml gesättigter KCl-Lösung und letztere 2 mal mit je 5 ml Tetrachlorkohlenstoff^{*56)}. Die CCl₄-Lösungen wurden durch Watte filtriert, dann entfernte man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei ca. 30°C und man trocknete den Rückstand während 1/2 Std. bei ca. 40°C am HV. Die spektroskopische Ausmessung bei $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}} = 499 \text{ nm}$ mit dem hypothetischen ϵ -Wert von 16000^{*102)} zeigte eine Rohausbeute von 72,8% Zinkkomplex (24) bezüglich Dithio-ADCB (15) ($\epsilon_{473 \text{ nm}}^{\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}^+} \approx 50000$) an (Total gelöst in 25 ml Methanol, davon 1 ml auf 10 ml verdünnt). (Siehe Abb. 58).



Das orange Oel wurde mit möglichst wenig Methylenchlorid^{*9)} auf eine Dickschichtplatte^{*103)} aufgetragen und das Chromatogramm mit dem Laufmit-

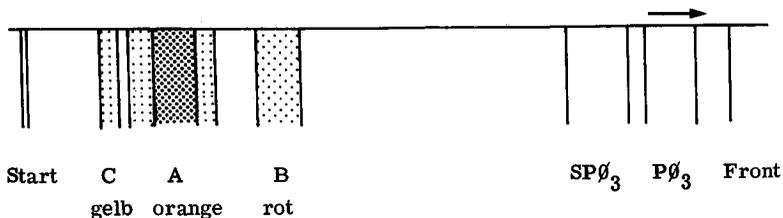
*102)



Das von H. Wild⁴²⁾ und H. U. Blaser³⁷⁾ beschriebene, kristalline Zinkcorrin zeigte bei $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 480 \text{ nm}$ einen ϵ -Wert von 16 800. Damit stellt es sich nachträglich heraus, dass derjenige von A. Fischli, Diss. ETH, 1968, angegebene ϵ -Wert von 10 800 falsch ist.

*103) Dickschichtplatten, 20 x 20 cm, Schichtdicke 1 mm, Merck Kieselgel H, 1% ZnCl₂ bezüglich Kieselgel, aktiviert bei 120°C während 12 Std.

tel Aceton^{*19}/Hexan^{*18} (6:4) einmal entwickelt (Laufhöhe 16,5 cm), wobei folgende Zonen sichtbar wurden:



Das Silicagel der entsprechenden Zonen wurde jeweils mit Aceton^{*19} bei RT extrahiert, die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei ca. 30°C entfernt, der Rückstand in Tetrachlorkohlenstoff^{*56} aufgenommen und 1 mal mit gesättigter KCl-Lösung gewaschen, die organischen Phasen durch Watte filtriert, die resultierende Lösung am Rotationsverdampfer eingeeengt und der ölige Rückstand am HV bei RT während 1/2 Std. getrocknet.

Die orange Hauptzone A ($R_f = 0,18-0,24$) ergab 11,4 mg ($\epsilon_{499 \text{ nm}}^{\text{CH}_3\text{OH}} = 12100$) eines glasig erstarrten Oeles, welches entsprechend dem hypothetischen $\epsilon_{499 \text{ nm}}^{\text{CH}_3\text{OH}} \cong 16000$ 48,3 % Zinkkomplex (24) bezüglich (15) ($\epsilon_{473 \text{ nm}}^{\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}^+} \cong 50000$) enthielt (Total gelöst in 25 ml Methanol, davon 1 ml auf 10 ml verdünnt). (Siehe Abb. 59).

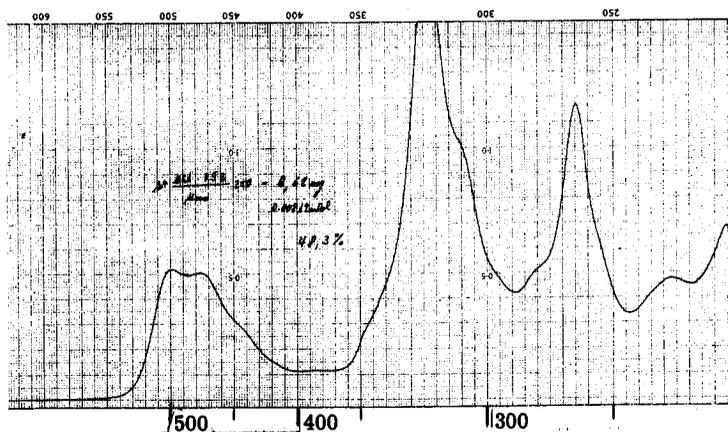


Abb. 59

Die UV- und IR-Spektren des dünn-schichtchromatographisch einheitlich laufenden Produktes waren mit denjenigen der analytischen Probe praktisch identisch (vgl. unten).

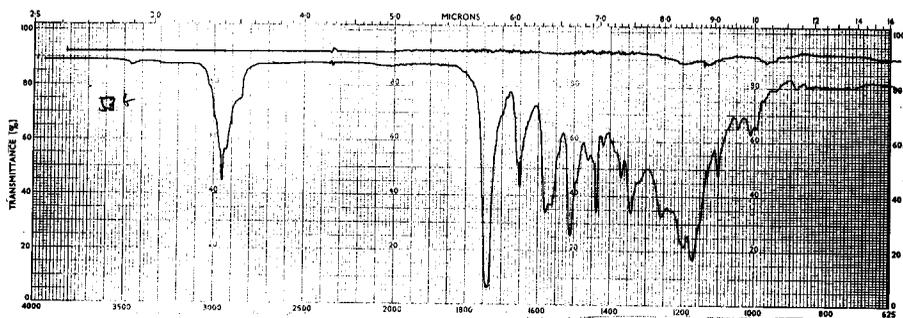


Abb. 60

Die Randzonen zwischen den Zonen C und A ($R_f = 0,15-0,18$), bzw. A und B ($R_f = 0,24-0,27$) wurden zusammen ein zweites Mal chromatographiert und wie oben beschrieben aufgearbeitet.

Die dem Zinkkomplex (24) entsprechende Zone enthielt nach Eluieren und Einengen 1,3 mg ($\epsilon_{499 \text{ nm}}^{\text{CH}_3\text{OH}} = 11300$) eines orangen Oeles. Auf Grund des arbeits-hypothetischen $\epsilon_{499 \text{ nm}}^{\text{CH}_3\text{OH}} \approx 16000$ enthielt dieses Oel weitere 5,1% Zinkkomplex (24) bezüglich eingesetztem (15) ($\epsilon_{473 \text{ nm}}^{\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}^+} \approx 50000$). Die UV- und IR-Spektren des dünn-schichtchromatographisch einheitlichen Produktes entsprachen den in Abb. 59 und 60 abgebildeten Spektren.

Die rote Zone B ($R_f = 0,33-0,39$) ergab ca. 0,4 mg eines Oels (ca. 4 Mol-%) bezüglich (15)), welches folgende Absorptionsmaxima im Elektronen-spektrum aufwies :

UV (CH_3OH) : 519 (0,51, max)^{*89}, 502 (0,52, max), 414 (0,11, min),
402 (0,12, max), 390 (0,11, min), 341 (1,0, max),
302 (0,46, min) nm (siehe Abb. 61).

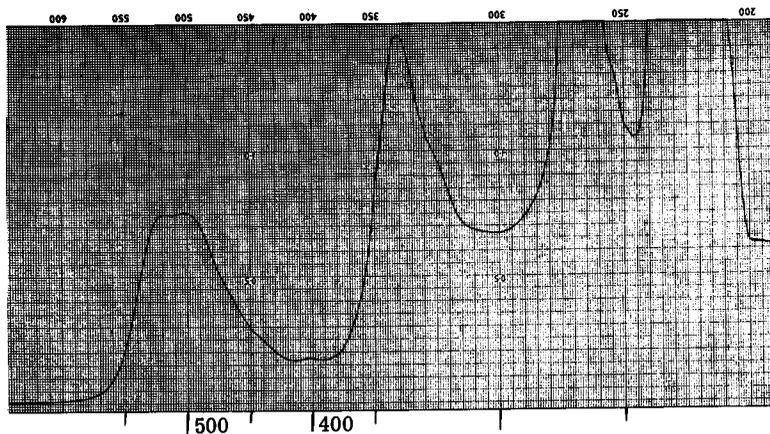


Abb. 61

Die gelbe Zone C ($R_f = 0,11-0,13$) enthielt nur eine kleine Menge eines gelblichen Oeles. Dieses Nebenprodukt wurde in einem analog durchgeführten Vorversuch spektroskopiert, wobei das Elektronenspektrum nur flache, wenig charakteristische Absorptionen zeigte und darum nicht weiter isoliert wurde.

Charakterisierung des Hauptproduktes :

Zur Charakterisierung gelangte ein an Kieselgel H (+ 1% $ZnCl_2$) 2 mal chromatographiertes Material aus drei analog verlaufenen Ansätzen. Das glasig erstarrte, orange Oel wurde am HV während 4 Std. bei $40^{\circ}C$ und 9 Std. bei RT bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Der Zinkkomplex (24) zeigte folgende analytische Daten :

UV (CH_3OH) : $\lambda_{max} = 499$ (14 300), 477 (13 600), 383 (2000),
 (Cary 14) 323 (50 000), 265 (28 800) nm.
 (16,3 mg wurden mit Methanol wie folgt verdünnt:
 Total in 20 ml $\xrightarrow{5\text{ ml}}$ 20 ml $\xrightarrow{1\text{ ml}}$ 10 ml entspricht 0,203 mg
 pro 10 ml, vgl. Abb. 62).

IR (CCl₄) : 1740^S (COOCH₃), 1650^m (CON(CH₃)₂), 1578^S/1560^m/
1510^S (Chromophor) cm⁻¹ (siehe Abb. 63).

NMR (CCl₄) : siehe Abb. 64

MS *104) : 230^OC, 2 kv, direct Inlet.
1068 (0,7%), 1067 (1,3%), 1066 (1,7%), 1065 (2,3%),
1064 (2,3%), 1063 (2,7%), 1062 (2,3%), 1061 (3%/M⁺/Zn⁶⁴/
Cl³⁵), 1030 (4%), 1029 (6%), 1028 (8%), 1027 (10%),
1026 (9%/M⁺-Cl³⁵/Zn⁶⁴), 1025 (13%/M⁺-HCl/Zn⁶⁴),
945 (19%), 944 (24%), 943 (50%), 942 (70%), 941 (79%),
940 (98%), 939 (100%/M⁺-(Cl+CH₃CON(CH₃)₂)/Zn⁶⁴),
938 (92%), 864 (36%/939-(CH₃COOCH₃+H)/Zn⁶⁴), 851 (34%),
777 (20%/864-(CH₂CH₂COOCH₃)/Zn⁶⁴), 368 (50%), 345 (46%),
323 (60%), (siehe Abb. 65).

ORD (CH₃OH) : c = 2 · 10⁻⁷ gr/Lt (siehe Abb. 66)
(Cary)

DC *105) : R_f ca. 0,16

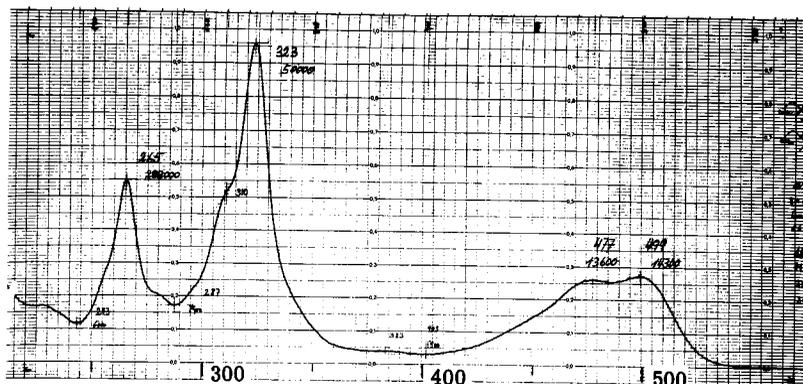


Abb. 62

*104) MS CH 5 VARIAN. Ich danke der Firma Givaudan AG, Dübendorf, für die Aufnahme dieses Spektrums.

*105) Dünnschichtchromatogramm, Kieselgel H + 1% ZnCl₂, Laufmittel Aceton/Hexan (6:4).

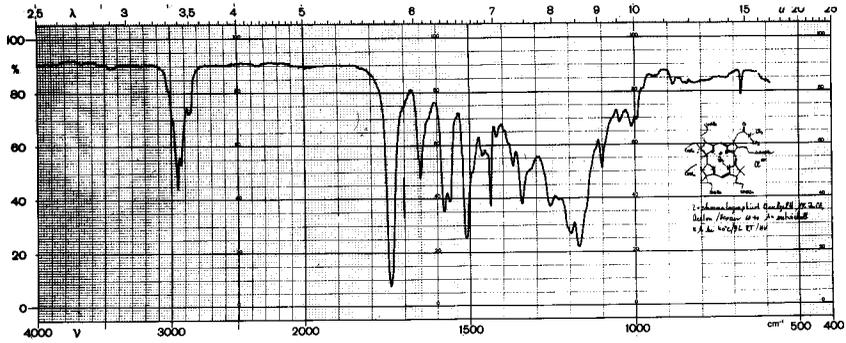


Abb. 63

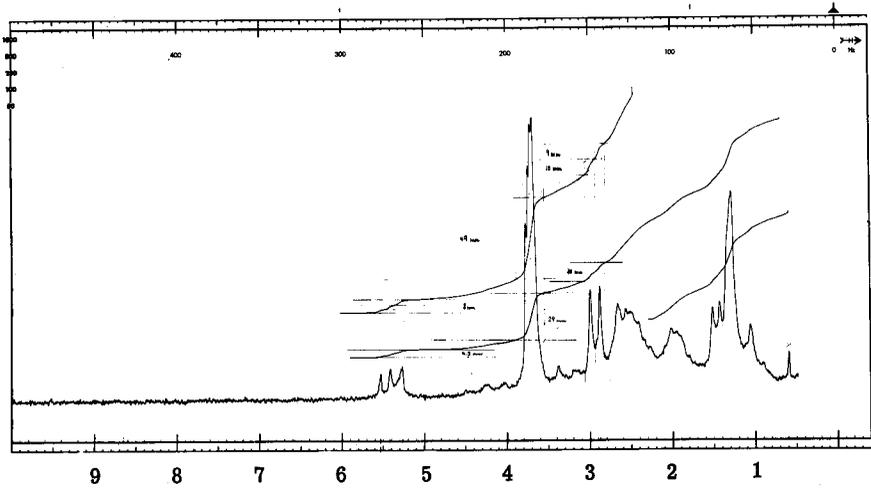


Abb. 64

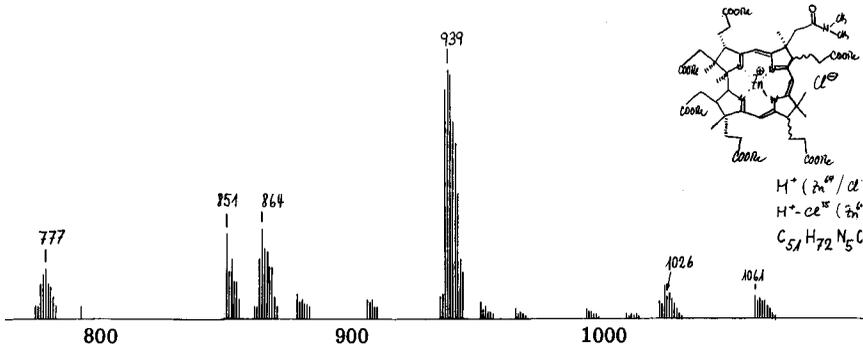


Abb. 65

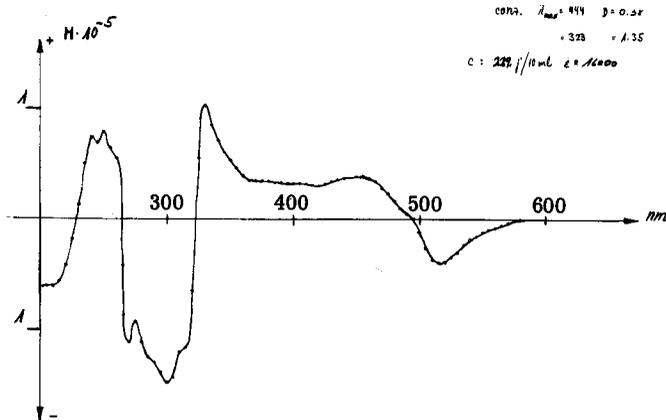


Abb. 66

Experimentelle Hinweise auf die Struktur des Cyclisationsproduktes (24):

a) Massenspektrum:

Der Molekülpeak 1061 ($M^+/Zn^{64}/Cl^{35}$), sowie die Massenzahl 1026 (M^+-Cl^{35}/Zn^{64}), welche dem Molekulargewicht des Komplexions entspricht, treten mit 3% resp. 9% relativer Intensität zum Basispeak 939 auf. Der Basispeak entspricht dem Fragment der McLafferty-Elimination der Dimethylamidessigsäureseitenkette im Ring B. Dieselbe Massenzahl tritt bereits im oben beschriebenen Massenspektrum (siehe Seite 91) des Zinkkomplexes (18) auf. Die nächst kleineren interpretierbaren Massenzahlen erscheinen in beiden Massenspektren mit ähnlichen Intensitäten. Beide Spektren besitzen ausserdem bei der Massenzahl 864 einen Peak mit relativ grosser Intensität, welcher dem vorerst im Ring B und anschliessend im Ring A fragmentierten Produkt zugeordnet werden kann. Weiterhin tritt in beiden Spektren bei der Massenzahl 777 ein Fragment auf, bei welchem zusätzlich die Propionsäureseitenkette im Ring D abgespalten ist. Der Vergleich der Massenspektren vom Zinkkomplex (24) mit dem auf einem anderen Syntheseweg hergestellten Zinkkomplex *106) erlaubte die Zuordnung dieses Fragmentes. Die beiden Verbindungen unterscheiden sich nur in der verschiedenen Funktionalisierung der Propionsäureseitenkette im Ring D (Nitril an Stelle eines Methylesters).

*106) W. Fuhrer, Diss. ETH, noch nicht erschienen.

b) Elektronenspektrum :

Das Elektronenspektrum dieser Verbindung ist mit demjenigen des bereits beschriebenen Zinkkomplexes (18) weitgehend identisch (vgl. Seite 91).

c) IR-Spektrum :

Das IR-Spektrum zeigt zwei starke Absorptionen bei 1740 cm^{-1} , resp. 1650 cm^{-1} , welche den Carbonylschwingungen der Methylester sowie des Dimethylamids zugeordnet werden. Der Chromophor gibt Anlass zu drei intensiven Banden bei 1578 , 1566 und 1510 cm^{-1} .

d) Das NMR bestätigt folgende Strukturteile :

Die Methylgruppen des Dimethylamids geben Anlass zu zwei Signalen bei $2,88$ resp. $2,98$ ppm. Bei $3,6-3,8$ ppm tritt der Signalhaufen der sechs Methylester auf. Die drei Vinylprotonen zeigen drei Signale bei $5,27/5,41/5,52$ ppm. Das richtige Verhältnis der Integrale der oben angeführten Signale ($6:18:3$) weist zusätzlich auf die vorhandenen funktionellen Gruppen hin. Das leicht verbreiterte Signal des Vinylprotons bei $5,27$ ppm unterstützt die Vermutung, dass ein Diastereomergemisch vorliegen könnte. Denn in der Reihe der tricyclischen Amide (8) und (10)^{*20} treten immer beide Epimeren als Gemisch auf, wobei das Diastereomergemisch im NMR am zusätzlich auftretenden Signal in der Vinylregion sehr leicht erkannt wird.

Folgende Argumente weisen auf ein nur am Zentrum C-13 epimerisiertes Diastereomergemisch hin :

Die Epimerisierung in diesem Zentrum erfolgte bereits bei der säurekatalysierten Isomerisierung zum Zwischenprodukt (12) bei der Herstellung von ADCB (14) (vgl. Seite 66). Es darf angenommen werden, dass die im offenen System (Dithio-ADCB (15), vgl. Seite 80) erwähnte Epimerisierung am Zentrum C-8 unter den Reaktionsbedingungen zum Cyclisationsprodukt (24) rückgängig gemacht worden war. Diese Annahme stützt sich auf Folgendes:

Im Vitamin B₁₂ ist die Stelle C-8 dadurch ausgezeichnet, dass sie leicht enolisierbar und oxidierbar ist. Die natürliche Konfiguration der C-8-Seitenkette ist die thermodynamisch stabilere. Analoge Resultate lieferten Deuterierungsversuche an Corrinen¹⁵. Dabei wurde festgestellt, dass bevorzugt in Stellung 8 Deuterium eingebaut wird, im Gegensatz zu den formal gleichwertigen Stellen 3 und 13.

e) Einbau von Cobalt(II)chlorid in den metallfreien Liganden (26) zum Cobalt(III)-Corrincomplex (vgl. unten).

Charakterisierung des Nebenproduktes :

Der rote Zinkkomplex aus der Zone B wurde aus verschiedenen Ansätzen zusammengenommen und ein weiteres Mal an Kieselgel H (+ 1% ZnCl₂) chromatographiert. Nach vier-stündigem Trocknen am HV bei 40°C resultierte ein rotes Oel (ca. 0,4 mg) mit folgenden spektroskopischen Daten :

UV (CH₃OH) : λ_{\max} = 521 (24 000), 501 (23 800), 400 (3000), 340 (45 700),
271 (35 200) nm (siehe Abb. 67).

IR (CCl₄) : 1740^S (COOCH₃), 1690^m, 1610^w/1578^m/1550^w/1500^m
(Chromophor) cm⁻¹ (siehe Abb. 68).

DC *105) : R_f ca. 0,32

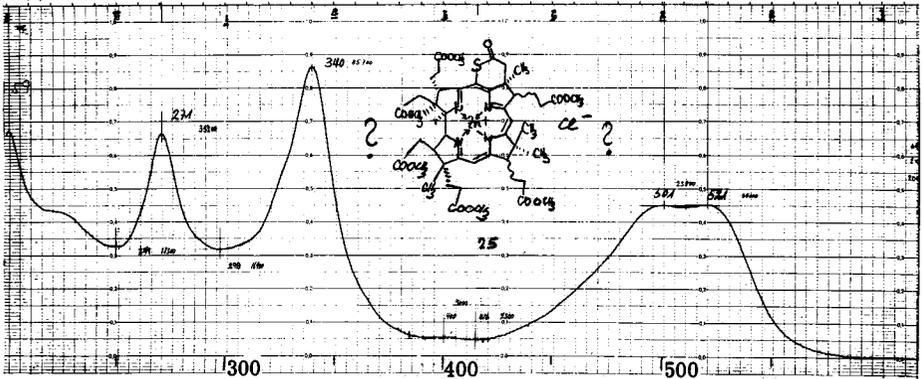


Abb. 67

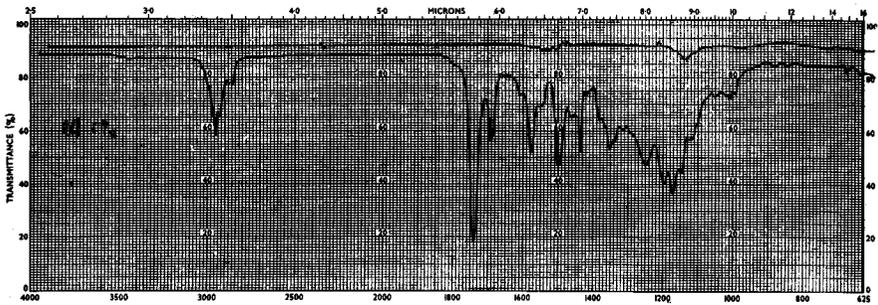


Abb. 68

Diskussion der Struktur des Nebenproduktes :

a) Elektronenspektrum :

Die Absorptionsmaxima des Nebenproduktes (25) liegen um 22 nm resp. 17 nm bathochrom in der VIS/UV-Region gegenüber den Absorptionen des Hauptproduktes (24). Weiterhin besitzt das Elektronenspektrum des Nebenproduktes die für Corrine charakteristischen Bandenstrukturen. Die bathochrome Verschiebung sowie das Absorptionsverhältnis der VIS/UV-Banden lassen auf eine Substitution am Corrinchromophor am Kohlenstoffatom 5 schliessen.

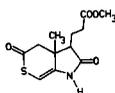
b) IR-Spektrum :

	Hauptprodukt	Nebenprodukt
COOCH ₃	1740	1740
CON(CH ₃) ₂	1650	
-COS- ? *107)		1690
Chromophor	1578/1560/1510	1578/1550/1500

c) Konstitution :

Der Strukturvorschlag für diese Verbindung stützt sich auf das Fehlen der Dimethylamid-Carbonylschwingung, sowie auf das Auftreten einer neuen Carbonylschwingung bei 1690 cm⁻¹ im IR-Spektrum, welche mit Hilfe einer Vergleichssubstanz dem Thiolacton zugeordnet werden kann. Ausserdem konnte eine im Dünnschichtchromatogramm ähnlich laufende Substanz mit vergleichbar ähnlichen UV- und IR-Spektren in einem Vorversuch unter den von A. Fischli³³ beschriebenen Bedingungen zum Zinkkomplex (24) entschweifelt werden. Das im Elektronenspektrum gegenüber dem Hauptprodukt (24) um 22 nm bathochrome Absorptionsmaximum unterstützt zusätzlich die Annahme, dass der Chromophor durch ein Schwefelatom substituiert sein könnte. Als Vergleichssubstanz diene eine spektroskopisch gut charakterisierte, am Chromophor ähnlich substituierte Verbindung, welche als Zwischenprodukt bei der Herstellung von Zinkcorrin auftritt³³.

*107) Dem Thiolacton wurde auf Grund folgender Vergleichssubstanz die Absorption bei 1690 cm⁻¹ zugeordnet (vgl. R. Wiederkehr, Diss. ETH, S. 92, 1968).



$$\tilde{\nu}(\text{Thiolacton}) = 1688 \text{ cm}^{-1}$$

Diskussion der Reaktionsbedingungen :

Bei Nachschubansätzen lag die Ausbeute an isoliertem Zinkkomplex (24) ($\lambda_{\max}^{\text{CH}_3\text{OH}} = 499 \text{ nm}$, $\epsilon \cong 16\,000$) zwischen 35 - 45 % bezüglich eingesetztem Dithio-ADCB (15) ($\lambda_{\max}^{\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}^+} = 473 \text{ nm}$, $\epsilon \cong 50\,000$).

Bei der Erarbeitung der Reaktionsbedingungen für die Kontraktion des S-gebrückten Zinkkomplexes (23) zum corrinoïden Zinkkomplex (24) erwiesen sich die Erfahrungen von A. Fischli³³ und H. U. Blaser^{37, *108} als sehr wertvoll und richtungsweisend. So wurde das Lösungsmittelsystem mit Erfolg aus den Modellversuchen übernommen.

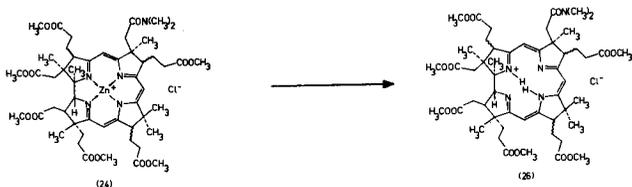
Wurden die Reaktionszeiten bei der gewählten Reaktionstemperatur verlängert, konnten nicht bessere Resultate erzielt werden. In orientierenden Vorversuchen wurde die Kontraktionsstufe ohne Zusatz von Triphenylphosphin durchgeführt. Dabei konnte man mehrere corrinoïde Substanzen chromatographisch abtrennen. Das Eluat einer rascher als der Zinkkomplex (24) laufenden, roten Zone konnte nachträglich mit Triphenylphosphin/Trifluoressigsäure in Chloroform^{*109} zum Zinkkomplex (24) entschweifelt werden. Durch Zufügen von 2,5-3 Moläquivalent Triphenylphosphin bei der Kontraktionsstufe reduzierte sich die Zahl der gebildeten corrinoïden Reaktionsprodukte auf die zwei oben beschriebenen Komplexe.

Kürzere Reaktionszeiten beim Nachkomplexieren des Kontraktionsrohproduktes erwiesen sich hier im Gegensatz zu den weniger substituierten Corrinen als nachteilig für die Isolierung des Zinkkomplexes (24).

Anfänglich wurde versucht, den Zinkkomplex (24) auf Silicagel PF₂₅₄₊₃₆₆ +1% ZnCl₂ zu chromatographieren. Dabei konnte man einen erheblichen Verlust an Chromophor feststellen, und zusätzlich zeigte der frisch chromatographierte und eluierte Zinkkomplex im langwelligen Absorptionsbereich wesentliche Absorptionsveränderungen (Ansteigen der Bande bei 477 nm). Möglicherweise ist dieses Verhalten des Zinkkomplexes (24) auf eine durch den Indikator sensibilisierte und lichtinduzierte Oxidation zurückzuführen. Diese Befunde deuten eine gewisse photochemische Instabilität des Zinkkomplexes gegenüber Sauerstoff an, welche nachträglich beim Bestrahlen mit sichtbarem Licht des Zinkkomplexes mit und ohne Sauerstoff bestätigt wurde. Diese Schwierigkeiten konnten durch Verwenden von indikatorfreiem Silicagel, welches ebenfalls mit 1% ZnCl₂ beladen wurde, zufriedenstellend gelöst werden.

*108) H. U. Blaser möchte ich an dieser Stelle für die nützlichen Diskussionen und Ratschläge danken, sowie für seine wertvollen und zielgerichteten Versuchsreihen.

*109) A. Fischli, Diss. ETH, 1968, S. 120.



11,96 mg ($\epsilon_{499 \text{ nm}} = 14\,300$) Zinkkomplex (24) ^{*110} wurden in 0,68 ml einer Lösung von 2 ml Acetonitril ^{*111} und 0,1 ml Trifluoressigsäure ^{*60} gelöst und unter Argon und Lichtschutz während 6 min. bei RT stehen gelassen. Man fügte zur gelben Lösung 5,5 ml 4%-ige wässrige KCl-Lösung und transferierte die Lösung mit insgesamt 8 ml Methylenchlorid ^{*9} in einen Scheidetrichter. Nach Abtrennen der organischen Phase und Filtration durch Watte wurde die wässrige Phase 3 mal mit je 2,5 ml Methylenchlorid ^{*9} nachgewaschen, die organischen Phasen wiederum durch Watte filtriert und die Methylenchloridlösungen gemeinsam am Rotationsverdampfer bei ca. 30°C vollständig eingengt. Das gelbe Oel wurde während 20 min. am HV bei RT getrocknet. Darauf wurde das nunmehr orange Oel wiederum in 0,68 ml einer Lösung von 2 ml Acetonitril ^{*111} und 0,1 ml Trifluoressigsäure ^{*60} aufgenommen. Die Lösung liess man während 6 min. bei RT unter Argon und Lichtschutz stehen. Man versetzte anschliessend die gelbe Lösung mit 5,5 ml 4%-iger wässriger KCl-Lösung und transferierte die gelbe, leicht fluoreszierende Lösung mit insgesamt 8 ml Methylenchlorid ^{*9} in einen Scheidetrichter. Die organische Phase wurde abgetrennt und durch Watte filtriert. Die wässrige Phase extrahierte man 3 mal mit je 2,5 ml Methylenchlorid ^{*9}. Nach Filtration der organischen Phasen durch Watte engte man die vereinigten CH₂Cl₂-Lösungen am Rotationsverdampfer bei ca. 30°C vollständig ein und man trocknete den öligen Rückstand während 2 Std. am HV bei RT.

Zur spektroskopischen Bestimmung des Materialgehalts wurde das gesamte Rohprodukt in 25 ml Methylenchlorid aufgenommen. Ein ml dieser Lösung wurde

^{*110}) Entspricht 0,010 mMol Zinkkomplex (24) mit dem $\epsilon_{499 \text{ nm}} = 16\,000$. Diese Molzahl diente als Grundlage für die nachstehenden Berechnungen der Reagenzien und der Ausbeuten.

^{*111}) Acetonitril, destilliert über Phosphorpentoxid und anschliessend über wasserfreiem Kaliumcarbonat.

vollständig eingengt, der ölige Rückstand in 20 ml Methanol aufgenommen und diese Lösung spektroskopiert. Das UV/Vis-spektroskopisch ausgemessene rohe metallfreie Corrin-Hydrochlorid (26) zeigte folgende Absorptionsmaxima :

UV (CH₃OH) : 497 (0,39)^{*89}, 475 (0,32), 381 (0,09), 365 (0,11),
(Cary 14) 315 (1,0), 304 (0,64, sh), 276 (0,31), 261 (0,53),
230 (0,21), 224 (0,21) nm (vgl. Abb. 69).

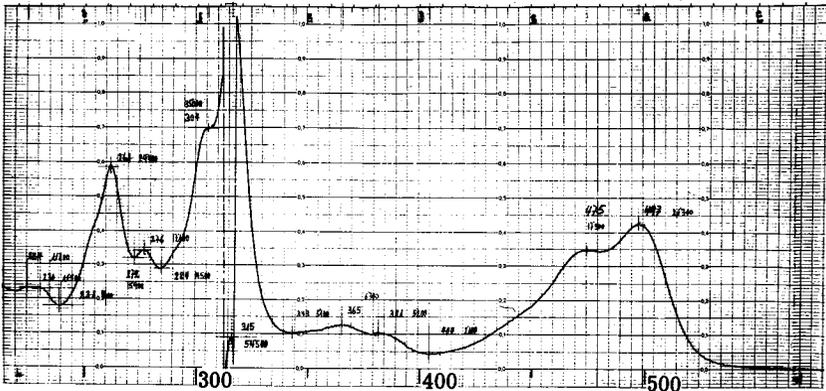


Abb. 69

Unter der Annahme, dass die Dekomplexierung quantitativ und ohne Materialverlust erfolgt ist, beträgt die Extinktion bei 497 nm 21 300.

Die Zuordnung der Struktur für die Verbindung (26) beruht auf folgenden Argumenten :

Erstens besitzt das Elektronenspektrum die charakteristischen, jedoch durch das Fehlen der beiden peripheren Methylgruppen im Vergleich zu dem von J. I. Toohey³⁸ beschriebenen metallfreien Corrinoid hypsochrom verschobenen Absorptionsmaxima; zweitens zeigt das metallfreie Modellcorrin-Hydrobromid³⁷, dessen Struktur durch Röntgenanalyse⁴³ eindeutig bestimmt wurde, die gleichen Banden im Elektronenspektrum, und drittens zeigen beide synthetischen Verbindungen dasselbe charakteristische Verhalten im UV-Vis-Spektrum beim Versetzen der Verbindungen in der UV-Zelle mit Base; dabei wird wider Erwarten das Hydro-

bromid nicht zu einem ungeladenen Corrinssystem neutralisiert, sondern es erfolgt eine Isomerisierung zu einem nicht corrinoiden, im Ring B in Stellung 8 "enaminisierten" Produkt, dessen Struktur im Falle der Modells substanz durch mehrere analytische Daten belegt ist³⁷.

Verfolgung der Neutralisation im UV/Vis-Spektrum:

Ca. 0,000072 mMol ($\epsilon_{497\text{nm}}^{\text{CH}_3\text{OH}} = 21300$) metallfreies Corrinium-chlorid (26), gelöst in 3 ml Methanol, wurden in der UV-Zelle mit jeweiligen 0,001 ml einer 0,047-M Lösung von Kalium-tert.-butanolat in t-Butanol versetzt; nach einer Wartezeit von ca. 5 min. nahm man das Spektrum auf. Insgesamt wurden 0,014 ml (ca. 10 Moläquivalent) Base zugefügt.

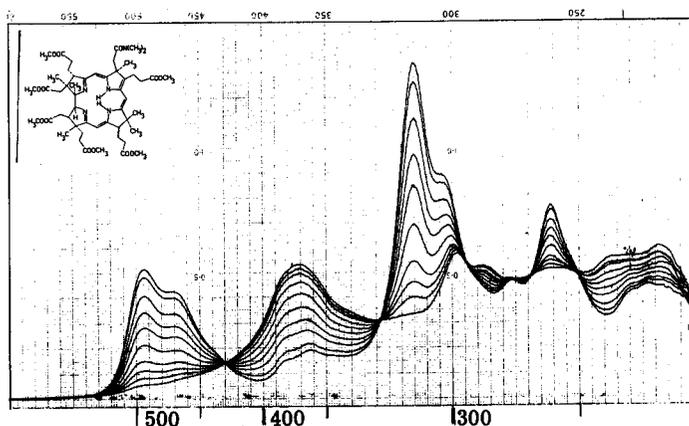
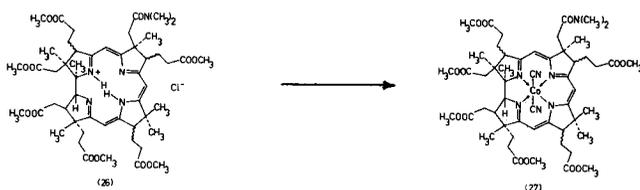


Abb. 70

Ansäuern der basischen Lösung mit 1 Tropfen ca. 6-M methanolischer HCl pro 3 ml gab das saubere Spektrum des Corrin-Hydrochlorids (26) zurück.



Das im vorstehend beschriebenen Ansatz gewonnene rohe metallfreie Corriniumchlorid (26) wurde zusammen mit 84 mg (0,65 mMol, 65 Moläquivalent) wasserfreiem Kobalt(II)-chlorid ^{*112} in 10,5 ml Tetrahydrofuran ^{*46} aufgeschlemmt. Die grüne Lösung rührte man während 14 Std. bei 32°C unter Argon und Lichtschutz. Dann wurde die tief grüne Lösung am Rotationsverdampfer (T < 20°C) vollständig eingeeengt und sofort in 6,5 ml 4 %-iger wässriger KCN ^{*113}-Lösung und 7 ml Methylenchlorid ^{*9} aufgenommen und in einen Scheidetrichter transferiert. Die rote organische Phase wurde mit weiteren 4,5 ml 4 %-iger KCN-Lösung gewaschen. Die wässrigen Phasen extrahierte man anschliessend 3 mal mit je 3 ml Methylenchlorid ^{*9} und engte die CH₂Cl₂-Phasen, nach Filtration durch Watte, gemeinsam am Rotationsverdampfer bei ca. 30°C vollständig ein. Das rote Oel wurde in 5 ml Benzol ^{*16} aufgenommen und mit 4 ml wässriger gesättigter KCl/0,1% KCN-Lösung ausgeschüttelt. Anschliessendes 3 maliges Waschen mit je 3 ml Benzol ^{*16}, Filtration der Benzol-Lösung durch Watte und Einengen am Rotationsverdampfer, führten zu einem roten dünn-schichtchromatographisch einheitlichen öligen Rohprodukt, welches nach UV-spektroskopischer Ausmessung ca. 81 % Cobalt(III)-Komplex (27) ($\epsilon_{363 \text{ nm}}^{\text{C}_6\text{H}_6} \cong 28500$) ^{*114} bezüglich eingesetztem Zinkkomplex (24) ($\epsilon_{499 \text{ nm}}^{\text{CH}_3\text{OH}} \cong 16000$) enthielt. Die Ausbeute wurde durch Ausmessen eines aliquoten Teiles bestimmt (gesamtes Rohprodukt wurde in 35 ml Benzol gelöst, davon 1 ml auf 10 ml verdünnt (siehe Abb. 71).

^{*112}) Kobalt(II)-chlorid, wasserfrei, Co(II)Cl₂·6 H₂O mit Thionylchlorid entwässert.

^{*113}) Kaliumcyanid, Merck pro analysi.

^{*114}) = ϵ -Wert des kristallinen Bisdesmethyl-Cobyrinsäureheptamethylesters, vgl. dazu H. Maag, Diss. ETH, noch nicht erschienen.

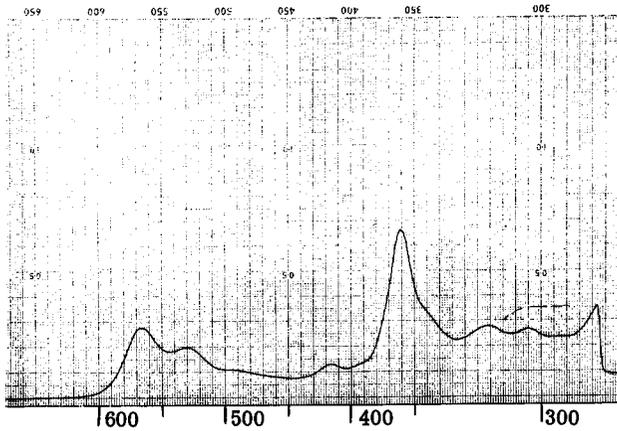
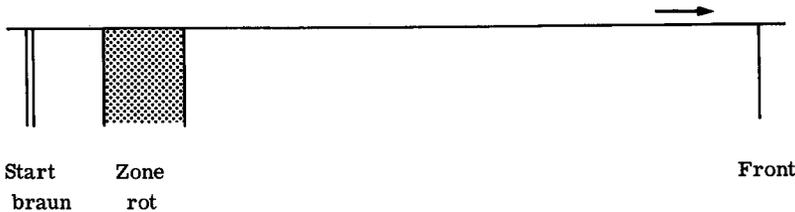


Abb. 71

Das rote Oel wurde mit möglichst wenig Benzol ^{*16)} auf eine Dickschichtplatte ^{*115)} aufgetragen. Das Chromatogramm entwickelte man anschliessend mit dem Laufmittelsystem Hexan ^{*18)}/Isopropanol ^{*26)}/Methanol ^{*2)} (5:2:1/0,1% Acetoncyanhydrin ^{*116)} einmal (Laufhöhe 16,5 cm). Dabei zeigte sich folgendes Bild:



Das Silicagel der roten Zone ($R_f = 0,1-0,21$) wurde mit Methylchlorid ^{*9)}/Methanol ^{*2)} (95:5) extrahiert und am Rotationsverdampfer bei ca. 30°C eingengt. Die rote Lösung des Oels in Benzol ^{*16)} wurde 1 mal mit gesättigter KCN/0,1% KCN-Lösung gewaschen, letztere mit Benzol ^{*16)} nachgewaschen, die organischen Phasen durch Watte filtriert und die vereinigten Benzol-Lösungen am Ro-

^{*115)} Dickschichtplatten, 20 x 20 cm, Schichtdicke 1,2 mm, Merck Kieselgel H, aktiviert bei 120°C während 12 Std.

^{*116)} Acetoncyanhydrin, am Wasserstrahlvakuum destilliert.

tationsverdampfer eingeengt. Der ölige Rückstand wurde während 2 Std. am HV bei RT getrocknet und es resultierten 11,4 mg eines glasig erstarrten Oeles, dessen spektroskopische Ausmessung eine Ausbeute von 85,4% Cobalt(III)-Komplex (27) ($\epsilon_{568\text{nm}}^{\text{C}_6\text{H}_6} \approx 12\,000$) bezüglich eingesetztem Zinkkomplex (24) ($\epsilon_{499\text{nm}}^{\text{CH}_3\text{OH}} \approx 16\,000$) ergab. Die Ausbeute wurde durch Ausmessen eines aliquoten Teiles bestimmt (Total gelöst in 25 ml Benzol, davon 1 ml auf 10 ml verdünnt). Die unten abgebildeten IR- und UV-Spektren des dünn-schichtchromatographisch einheitlich laufenden Produktes sind mit denjenigen der analytischen Probe identisch.

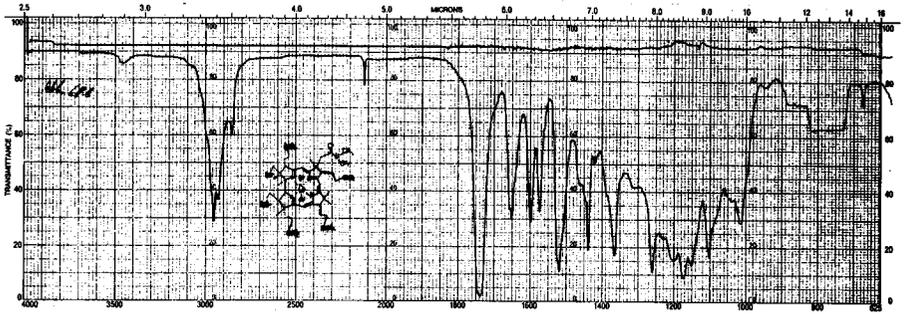


Abb. 72

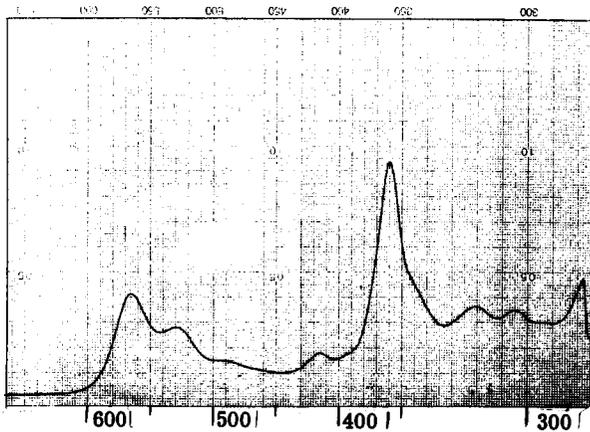


Abb. 73

Diskussion der Reaktionsbedingungen :

Im Unterschied zu $\text{Co(II)(ClO}_4)_2$ (vgl. Seite 94) erfolgt die Komplexierung des vorliegenden metallfreien Corrinsystems mit Co(II)Cl_2 überraschend leicht. Die Ueberlegenheit des Cobaltchlorids ist von der Harvardgruppe bei Komplexierungsversuchen von präcorrinoïden ADCB-Iminoestern aufgefunden worden. Zufügen von tertiären Aminobasen zur Reaktionslösung oder kürzere Reaktionszeiten verkleinern die Ausbeuten wesentlich.

Zur Charakterisierung verwendete man ein drei mal chromatographiertes Material, welches anschliessend in Benzol^{*16)} gegen gesättigte $\text{KCl}/0,1\% \text{ KCN}$ -Lösung ausgeschüttelt wurde. Nach Filtration der roten Lösung durch Watte und Einengen am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand in Tetrachlorkohlenstoff^{*56} aufgenommen und das Lösungsmittel abermals abgesaugt. Das rote Oel wurde während 4 Std. am HV bei 50°C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Das DC-reine Produkt zeigte folgende analytische Daten :

- UV (C_6H_6) : 18,6 mg wurden in 25 ml Benzol gelöst, davon 1 ml auf (Cary 14) 25 ml verdünnt und diese Lösung spektroskopiert.
 $\lambda_{\text{max}} = 569$ (10200), 533 (6500), 495 (3300), 418 (3750), 363 (22800), 320 (7800), 305 (7300), 278 (9900) nm (vgl. Abb. 74)
- IR (CCl_4) : 2125^{W} (CN), 1740^{S} (COOCH_3), 1650^{m} ($\text{CON}(\text{CH}_3)_2$), $1600^{\text{m}}/1575^{\text{m}}/1520^{\text{S}}$ (Chromophor) cm^{-1} (vgl. Abb. 75).
- NMR (C_6D_6) : siehe Abb. 76
- ORD : $\text{CH}_3\text{OH}/0,01\% \text{ KCN}$, $c = 3,3 \cdot 10^{-5} \text{ Mol/Lt}$ (vgl. Abb. 77) (Cary)
- DC^{*117)} : R_f ca. 0,2

*117) DC-Fertigplatten F₂₅₄ Merck, Laufmittel Hexan/Isopropanol/Methanol (5:2:1/0,1% Acetoncyanhydrin).

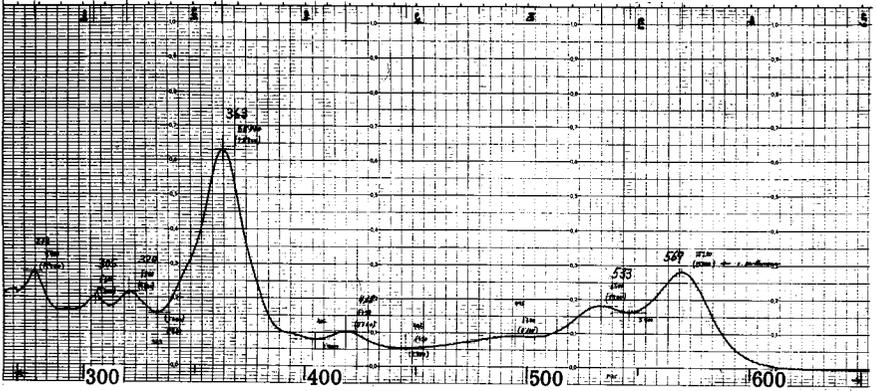


Abb. 74

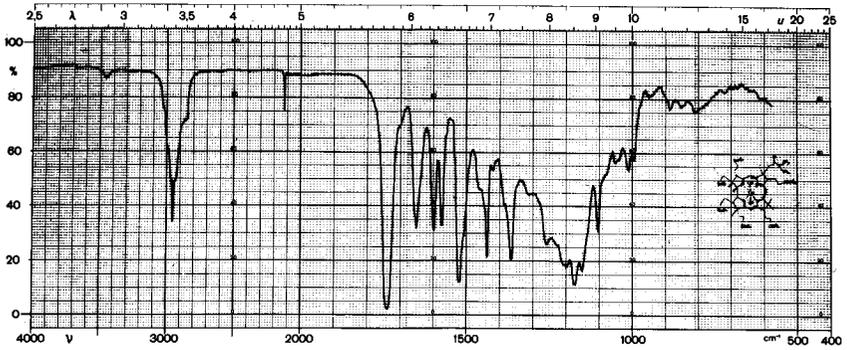


Abb. 75

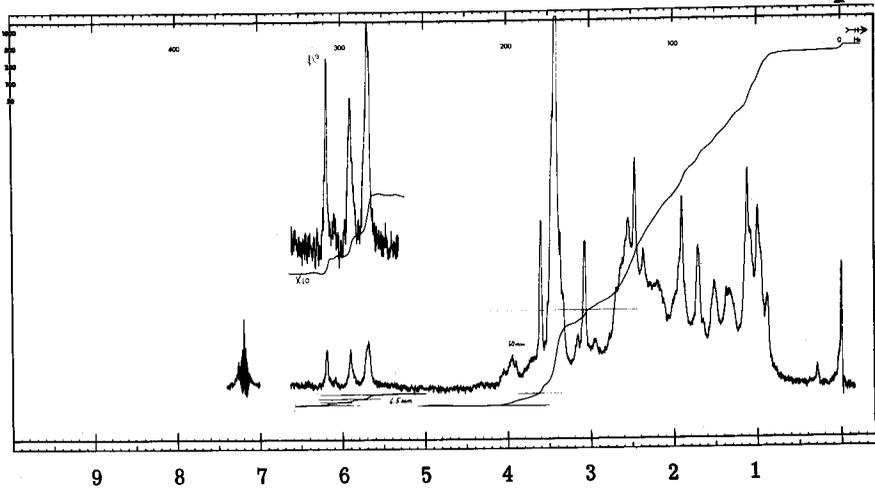


Abb. 76

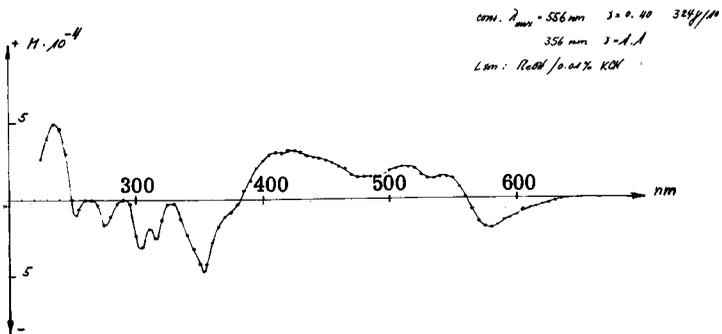


Abb. 77

Die Zuordnung der Struktur der Verbindung (27) beruht auf dem Vergleich des Elektronenspektrums mit demjenigen von Dicyano-cobalt(III)-5,15-bisdesmethyl-cobyrinsäure-heptamethylesters (1). Es darf angenommen werden, dass die Konfiguration an den Zentren C-8 und C-13 mit denjenigen im Zinkkomplex (24) übereinstimmen (siehe Diskussion Seite 113).



Aminolyse :

Eine Lösung von 20,85 mg ($\epsilon_{473 \text{ nm}}^{\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}^+} = 43\,000$)^{*118)} Thiolactam-Thio-lacton (15) in 1,5 ml Methanol^{*81)} wurden mit 0,3 ml Dimethylamin^{*93)} ver-
setzt und die schwach gelbe Lösung während 3 Std. bei RT unter Argon und
Lichtschutz stehen gelassen.

Das Elektronenspektrum der Reaktionslösung zeigte folgende Absorptions-
maxima (vgl. Abb. 78) :

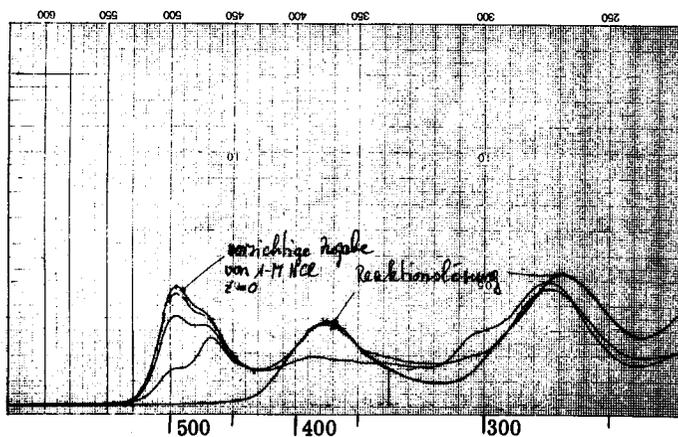


Abb. 78

^{*118)} Entsprechen 17,9 mg (0,01815 mMol) bezüglich $\epsilon \approx 50\,000$ bei
 $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}^+} = 473 \text{ nm}$. Alle Reagenzien und Ausbeuten sind bezüglich die-
der Molzahl berechnet.

UV (CH₃OH) : $\lambda_{\max} = 379$ (0,64)^{*89)}, 270 (1,0) nm.
bei vorsichtiger Zugabe von 1 Tropfen 1-M HCl pro 3 ml:
498 (0,89), 476 (0,71, sh), 300 (0,57, sh), 277 (0,92) nm.

Komplexierung mit Zn(II)(ClO₄)₂ :

Dann versetzte man die gelbe Reaktionslösung mit 0,74 ml (0,0272 mMol, 150 %) einer frisch hergestellten Lösung von Zn(ClO₄)₂·6 DMF^{*84)} in Methanol^{*81)} (0,0368-M) und man liess während 20 Min. unter Argon und Lichtschutz bei RT stehen. Die Reaktionslösung zeigte folgende Absorptionsmaxima im UV/Vis-Spektrum (vgl. Abb. 79)^{*98)}:

UV (CH₃OH) : $\lambda_{\max} = 466$ (0,47, sh)^{*89)}, 447 (0,56), 295 (0,93),
273 (1,0) nm.

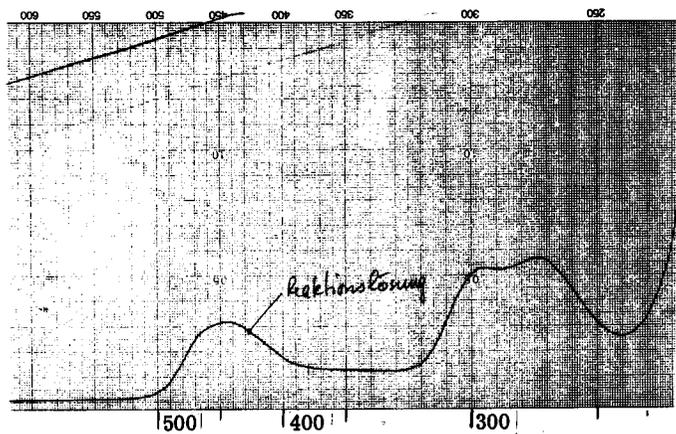


Abb. 79

Die intensiv gelbe Lösung wurde am HV bei ca. 20°C vollständig eingeeengt und das resultierende Oel während 20 Min. am HV bei RT getrocknet^{*99)}.

Oxidation :

Das gelbe Rohprodukt nahm man in 2 ml Methanol ^{*81)} auf, versetzte langsam (ca. 10 Min.) unter Rühren und unter Argon mit 0,435 ml (0,0217 mMol, 120 %) einer Lösung von $J_2/2$ KJ in Methanol ^{*81)} (0,05-M) und rührte anschließend die Reaktionslösung während 3 Std. bei RT unter Argon und Lichtschutz. Nach Einengen der gelben Lösung am HV bei ca. 20°C auf ca. 0,2 ml wurde mit 10 ml Tetrachlorkohlenstoff ^{*56)} verdünnt, diese Lösung rasch 1 mal gegen ein Gemisch von 9 ml gesättigter KCl-Lösung + 1 ml 2-M $Na_2S_2O_3$ -Lösung ausgeschüttelt und anschließend 1 mal mit 10 ml gesättigter KCl-Lösung gewaschen. (Spülung des Reaktionskolbens mit einem Gemisch von 1 ml Methylenchlorid und 4 ml Tetrachlorkohlenstoff). Nach dreimaligem Waschen der wässrigen Phasen mit CH_2Cl_2/CCl_4 -Gemisch (1:4) wurden die organischen Phasen durch Watte filtriert und am Rotationsverdampfer bei ca. 30°C vollständig eingeeengt. Das resultierende gelbe Oel wurde am HV bei RT während 1/2 Std. getrocknet.

Der rohe, oxidierte Zinkkomplex (23) zeigte folgende Absorptionsmaxima (vgl. Abb. 80):

UV (CH_3OH) : $\lambda_{max} = 474$ (0,34, sh) ^{*89)}, 430 (0,66), 305 (0,68, sh), 278 (1,0) nm.

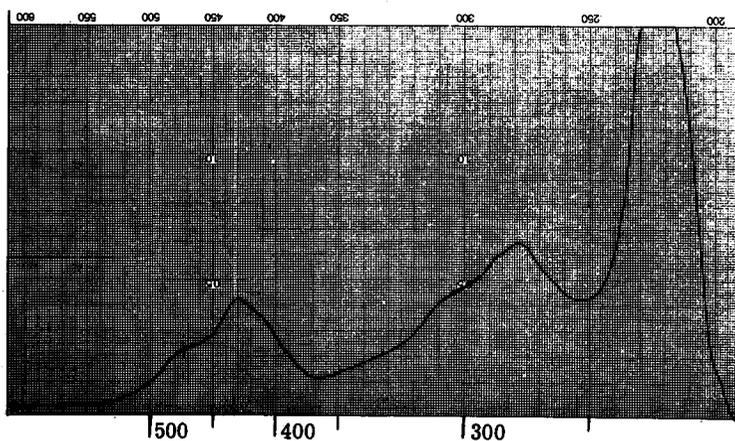


Abb. 80

Kontraktion :

Das gelbe Oel wurde mit möglichst wenig Benzol ^{*53)} in ein Glührohr transferiert und das Lösungsmittel bei ca. 40°C mit Argon abgeblasen. Der orange-gelbe Schaum trocknete man während 1 Std. am HV bei RT. Eine Lösung des Schaumes und 14,5 mg (0,0553 mMol, 300 %) Triphenylphosphin ^{*101)} in 0,114 ml N,N-Dimethylformamid ^{*85)} wurden mit 0,0057 ml (0,0746 mMol, 410 %) Trifluoressigsäure ^{*60)} versetzt und unter Argon und Lichtschutz während 4 1/2 Std. auf 85°C erwärmt. Nach Abkühlen der Lösung auf RT wurde die orange Lösung mit 3 ml Methanol ^{*81)} verdünnt, mit einem Ueberschuss pulverisiertem KCl ^{*86)}, ca. 30 mg Zn(ClO₄)₂ · 6DMF ^{*84)} und 0,015 ml (0,087 mMol, 480 %) Diisopropyläthylamin ^{*35)} versetzt und während 11 Std. bei RT unter Argon und Lichtschutz gerührt ^{*119)}.

Dann wurde die orange Lösung am HV bei ca. 30°C auf ca. 0,2 ml eingengt, mit 15 ml Tetrachlorkohlenstoff ^{*56)} verdünnt und 2 mal gegen 10 ml gesättigte KCl-Lösung ausgeschüttelt. Die Wasserphasen wusch man 3 mal mit je 5 ml Tetrachlorkohlenstoff ^{*56)}. Nach Filtration der organischen Lösungen durch Watte

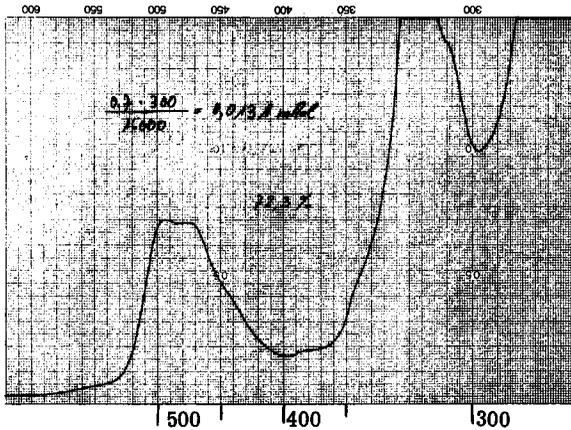


Abb. 81

^{*119)} Der Umweg über den Zinkkomplex (24) ist für die Ausbeute an Kobaltkomplex (27) wichtig. Bei der direkten Ueberführung des kontrahierten Rohproduktes in das Corriniumchlorid (26) und anschließender Komplexierung mit CoCl₂ war die Ausbeute an Co(III)-CorrinKomplex (27) wesentlich kleiner.

und vollständigem Einengen am Rotationsverdampfer bei ca. 30°C wurde das orange Oel am HV bei RT während 2 Std. getrocknet.

Die spektroskopische Ausmessung bei $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}} = 499 \text{ nm}$ bezogen auf $\epsilon \approx 16\,000$ ergab eine Rohausbeute von 72,3% Zinkkomplex-Corrinchromophor (24) bezüglich Dithio-ADCB (15) ($\epsilon_{473 \text{ nm}}^{\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}^+} \approx 50\,000$) (vgl. Abb. 81). (Total gelöst in 30 ml Methanol, davon 1 ml auf 10 ml verdünnt). Das Rohprodukt zeigte im analytischen Dünnschichtchromatogramm^{*105)} neben dem orangen Hauptflecken (R_f ca. 0,22) einen sehr schwachen orangen Flecken bei R_f ca. 0,05, sowie zwei erst im Jod angefärbte Zonen bei R_f ca. 0,71 und 0,78. Letztere sind dem Triphenylphosphinsulfid resp. Triphenylphosphin zuzuordnen.

Dekomplexierung :

Das orange Rohprodukt wurde in 0,9 ml Acetonitril^{*111)}/5% Trifluoressigsäure^{*60)} aufgenommen und während 6 Min. bei RT unter Argon und Lichtschutz stehen gelassen. Die Lösung verdünnte man mit 6 ml 4%-iger wässriger KCl-Lösung und 10 ml Methylenchlorid^{*9)}. Nach Abtrennen der rotfarbenen, organischen Phase wurde die wässrige Phase 3 mal mit je 3 ml Methylenchlorid^{*9)} nachgewaschen. Man filtrierte die organischen Phasen durch Watte, saugte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei ca. 30°C vollständig ab und trocknete das resultierende Oel am HV bei RT während 15 Min.

Zur Wiederholung der obigen Behandlung wurde das orange Oel wiederum in 0,9 ml Acetonitril^{*111)}/5% Trifluoressigsäure^{*60)} gelöst und während 6 min. unter Argon und Lichtschutz bei RT stehen gelassen. Nach Verdünnen der Reaktionslösung mit 8 ml 4%-iger wässriger KCl-Lösung wurde mit 15 ml Methylenchlorid^{*9)} ausgeschüttelt, die organische Phase abgetrennt und die fast farblose wässrige Phase 3 mal mit je 3 ml Methylenchlorid^{*9)} nachgewaschen. Nach Filtration der CH_2Cl_2 -Lösungen durch Watte wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei ca. 30°C vollständig entfernt. Das resultierende orange-gelbe Oel (metallfreies Corriniumsalz) wurde während 1 1/2 Std. am HV bei RT getrocknet. Das Elektronenspektrum zeigte folgende Absorptionsmaxima (vgl. Abb. 82):

UV (CH₃OH) : 497 (0,31, max)^{*89)}, 475 (0,26, sh), 403 (0,20, min),
381 (0,1, max), 365 (0,12, max), 315 (0,77, max),
304 (0,54, sh), 294 (0,42, min), 261 (1,0, max)^{*120)},
242 (0,6, min) nm.

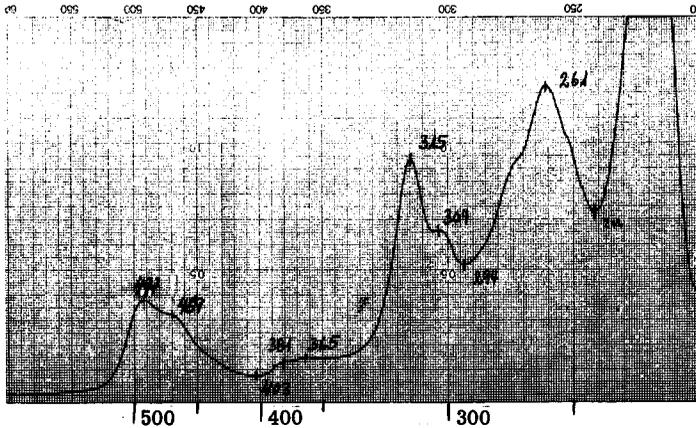


Abb. 82

Komplexierung mit Co(II)Cl₂ :

Das gelbliche Oel wurde in 14 ml Tetrahydrofuran^{*46)} gelöst und nach Zuzügen von 110 mg (0,853 mMol, 47 Moläquivalent) wasserfreiem Cobalt(II)-chlorid^{*112)} während 14 Std. unter Argon und Lichtschutz bei ca. 32°C gerührt.

Die tiefgrüne Lösung wurde am Rotationsverdampfer (T < 20°C) vollständig eingeeengt, der Rückstand sofort in 9 ml 4%-iger wässriger KCN-Lösung und 20 ml Methylenchlorid^{*9)} aufgenommen und hierauf rasch ausgeschüttelt (Luftzutritt). Die organische rote Phase wurde mit 6 ml 4%-iger KCN-Lösung gewaschen; anschliessend extrahierte man die leicht gelben wässrigen Phasen 3 mal mit je 5 ml Methylenchlorid^{*9)}. Nach Filtration der organischen Phasen durch Watte und Einengen am Rotationsverdampfer bei ca. 30°C erhielt man ein rotes

^{*120)} Diese Absorption ist im Rohprodukt leicht überhöht durch die zusätzlichen Absorptionen von Triphenylphosphinsulfid resp. Triphenylphosphin.

Oel; dieses wurde in 10 ml Benzol^{*16)} aufgenommen und 1 mal mit 10 ml wässriger gesättigter KCl/0,1% KCN-Lösung gewaschen. Man schüttelte die letztgenannte wässrige Waschlösung zweimal mit je 3 ml Benzol^{*16)}, filtrierte die drei Benzollösungen durch Watte und engte die vereinigte rote Lösung am Rotationsverdampfer bei ca. 30°C ein. Nach Trocknen des roten Oeles am HV bei RT erhielt man ein Rohprodukt, das nach spektroskopischer Ausmessung ca. 60% Cobalt(III)-Komplex (27) (bezogen auf $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_6\text{H}_6} = 569 \text{ nm}$, $\epsilon \approx 12\,000$)^{*114)} bezüglich eingesetztem Dithio-ADCB (15) ($\epsilon^{\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}^+} \approx 50\,000$)^{473 nm} enthielt (vgl. Abb. 83). (Total gelöst in 25 ml Benzol, davon 1 ml auf 10 ml verdünnt).

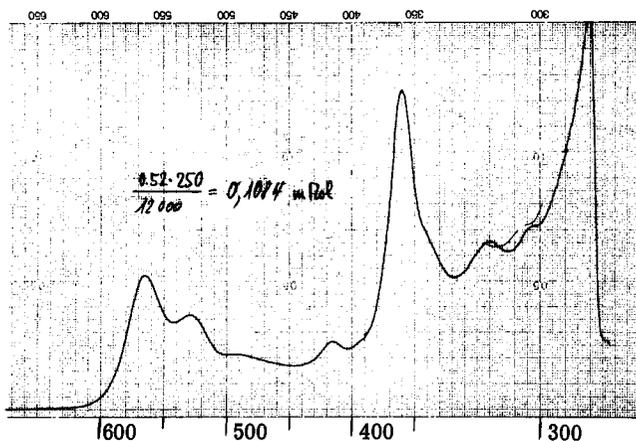
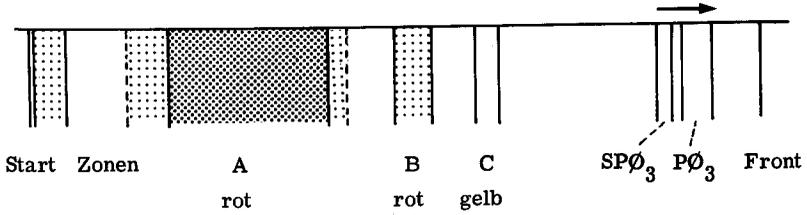


Abb. 83

Das rote Oel wurde mit möglichst wenig Benzol^{*16)} auf eine Dickschichtplatte^{*115)} aufgetragen und das Chromatogramm mit dem Lösungsmittelgemisch Hexan^{*18)}/Isopropanol^{*26)}/Methanol^{*2)} (5:2:1/+0,1 Vol-% Acetoncyanhydrin^{*116)}) einmal entwickelt (Laufhöhe 16,5 cm). Dabei zeigte sich folgendes Bild:



Das Silicagel der entsprechenden Zonen wurde mit Methylenchlorid^{*9)}/Methanol^{*2)} (95:5) extrahiert, die resultierenden Lösungen am Rotationsverdampfer bei ca. 30°C eingengt, die Produkte in Benzol^{*16)} aufgenommen, einmal gegen gesättigte KCl/0,1% KCN-Lösung ausgeschüttelt, die Benzolphasen durch Watte filtriert und die Lösungen wiederum eingengt.

Die Zone A ($R_f = 0,19-0,41$) ergab nach 12-stündigem Trocknen am HV bei RT 12,3 mg eines glasig erstarrten Oeles. Das Spektrum dieses Produkts ist in Abb. 84 abgebildet: $\epsilon_{569\text{ nm}}^{\text{C}_6\text{H}_6} = 8700$. Dies entspricht einem Gehalt von 9,6 mg Cobaltkomplex (27) (theoretischer $\epsilon_{569\text{ nm}}^{\text{C}_6\text{H}_6}$ -Wert $\approx 12\,000$), d. h. einer Ausbeute von 49,5% bezüglich Dithio-ADCB (15) ($\epsilon_{473\text{ nm}}^{\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}^+} \approx 50\,000$). Die IR- und UV/Vis-Spektren stimmen mit denjenigen einer analytischen Probe überein (vgl. Abb. 85 und Abb. 84).

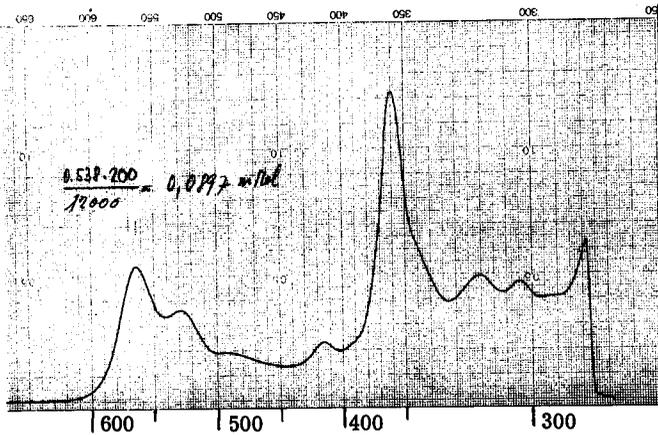


Abb. 84

(Total gelöst in 20 ml Benzol, davon 1 ml auf 10 ml verdünnt).

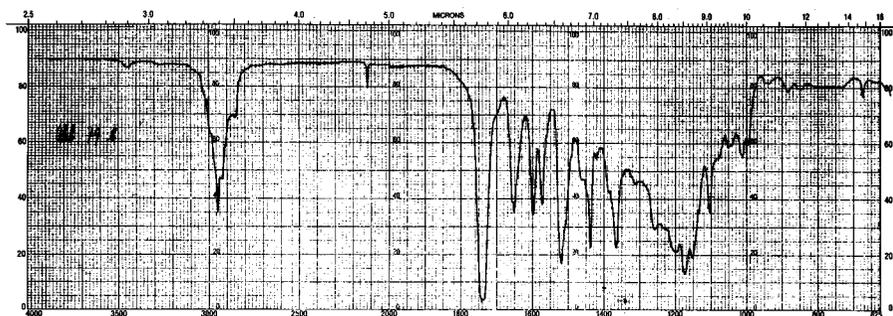
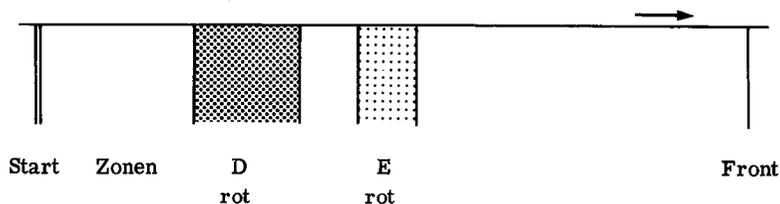


Abb. 85

Die Zone C ($R_f = 0,61-0,64$) ergab eine nur unbedeutende Menge eines schwach gelben Oeles, welches nicht weiter untersucht wurde.

Zwei vorerst farblose Zonen wurden durch Joddämpfe bei R_f ca. 0,87 und 0,91 sichtbar gemacht (Triphenylphosphinsulfid und Triphenylphosphin).

Die Randzonen ($R_f = 0,13-0,19$ und $R_f = 0,41-0,43$) und die rote Zone B ($R_f = 0,5-0,55$) wurden vereinigt ein weiteres Mal auf einer Kieselgelplatte (wie oben beschrieben) chromatographiert, die Zonen extrahiert und einzeln durch Ausschütteln (Benzol und gesättigte $KCl/0,1\%$ KCN -Lösung) aufgearbeitet. Das Chromatogramm zeigte folgendes Bild:

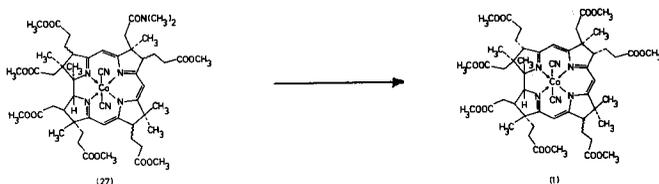


Die Zone D ($R_f = 0,22-0,37$) enthielt nach spektroskopischer Ausmessung weitere 6,3% Cobalt(III)-Komplex (27) (bezogen auf $\epsilon_{569\text{ nm}}^{C_6H_6} \approx 12\,000$) bezüglich Thiolactam-Thiolacton (15) ($\epsilon_{473\text{ nm}}^{CH_3OH/H^+} \approx 50\,000$). Die UV- und IR-Spektren des dünnschichtchromatographisch einheitlichen Produktes waren mit denjenigen des Hauptproduktes der Zone A identisch.

Zone E ($R_f = 0,45-0,53$) ergab ca. 0,3 mg rotes Oel. Auf Grund des Elektronenspektrums und Dünnschichtchromatogramms handelte es sich dabei vermutlich um unreinen 5,15-Bisdesmethyl-cobyrynsäure-heptamethylester (1).

Die spektroskopische Gesamtausbeute an Cobalt(III)-Komplex (27) betrug im obigen Beschreibungsansatz 55,8%.

In Nachschubansätzen wurden Ausbeuten zwischen 40 und 50% erreicht. Trotz eingehender Versuche ist es nicht gelungen, die Verbindung (27) zu kristallisieren. Dies dürfte u. a. damit zusammenhängen, dass ein Gemisch von (vermutlich zwei) Diastereomeren vorliegt. Die $\epsilon_{569\text{ nm}}^{\text{C}_6\text{H}_6}$ -Werte der Produkte sind kleiner als der theoretisch erwartete Wert von 12 000. Die Natur der Beimengungen bleibt unbekannt; die Übereinstimmung der Struktur des UV/Vis-Spektrums mit dem Spektrum von kristallinem Dicyano-cobalt(III)-5,15-bis-desmethyl-cobyrinsäure-heptamethylester zeigt jedoch, dass die Beimengungen chromophorlos sind (vgl. Fig. 20).



11,4 mg ($\epsilon_{569\text{ nm}}^{\text{C}_6\text{H}_6} = 9400$)*121) Cobalt(III)-Komplex (27) wurden in 3,5 ml Methylenchlorid*122) gelöst und nach Zufügen von 82 mg (0,55 mMol, ca. 71 Mol-äquivalent) Trimethyloxonium-tetrafluoroborat*123) und 0,06 ml (ca. 0,35 mMol) Diisopropyläthylamin*35) im geschlossenen Schliffkolben unter Rühren, Argon und Lichtschutz während 24 Std. auf 40°C erwärmt. Das orange, alkylierte Rohprodukt wurde unter Argon und unter starkem Rühren bei RT in 10 ml wässrige ge-

*121) Entsprechen 0,00834 mMol bezüglich dem theoretischen ϵ -Wert 12 000 bei $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_6\text{H}_6} = 569\text{ nm}$. Alle Reagenzien und Ausbeuten sind bezüglich dieser Molzahl berechnet.

*122) Methylenchlorid, destilliert über Phosphorpentoxid, vor Gebrauch Filtration durch Alox bas. Akt. I. Das Lösungsmittel wurde 3 mal am HV bei -180°C (flüssiger Stickstoff) entgast.

*123) Trimethyloxonium-tetrafluoroborat, hergestellt nach T. J. Curphey, Organic Synthesis 50 (1971) (im Druck).

sättigte KHCO_3 -Lösung ^{*124)} pipettiert und das zweiphasige Gemisch während 20 min. bei RT unter Argon gerührt. Die wässrige Lösung wurde mit 5 ml Tetrachlorkohlenstoff ^{*56)} ausgeschüttelt, letztere 2 mal mit je 5 ml gesättigter $\text{KCl}/0,1\%$ KCN -Lösung gewaschen. Die wässrigen Phasen extrahierte man 2 mal mit je 10 ml Tetrachlorkohlenstoff ^{*56)}. Nach Filtration der organischen Phasen durch Watte wurde die weinrote Lösung am Rotationsverdampfer bei ca. 30°C vollständig eingengt.

Die Chromophorausbeute gemessen bei $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_6\text{H}_6} = 363 \text{ nm}$ (bezogen auf $\epsilon \approx 28500$) betrug ca. 88%. Das IR-Spektrum des Rohprodukts zeigte in der Carbonylregion nebst wenig Amid bei 1650 cm^{-1} und sehr wenig Lacton bei 1795 cm^{-1} , eine sehr starke Esterbande bei 1735 cm^{-1} (vgl. Abb. 86).

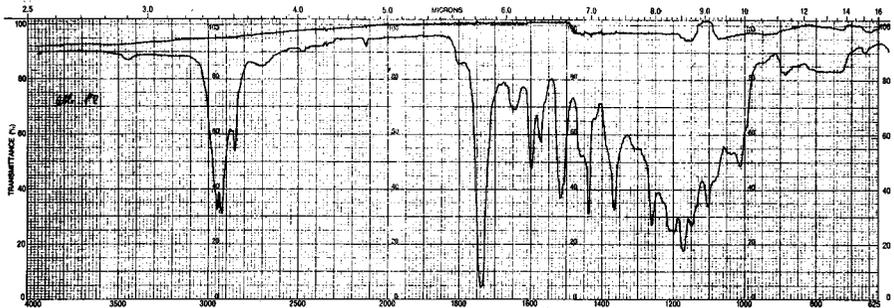
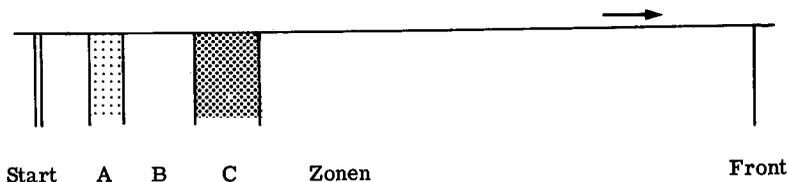


Abb. 86

Das Rohprodukt wurde mit möglichst wenig Benzol ^{*16)} auf eine Dickschichtplatte ^{*115)} aufgetragen und das Chromatogramm mit dem Laufmittelgemisch Hexan ^{*18)}/ Isopropanol ^{*26)}/ Methanol ^{*2)} ($5 : 2 : 1/0,1\%$ Acetoncyanhydrin ^{*116)}) einmal entwickelt (Laufhöhe 17 cm). Es zeigt folgendes Bild:

^{*124)} Gesättigte wässrige KHCO_3 -Lösung wurde durch Einleiten von N_2 während ca. 6 Std. von Sauerstoff befreit.



Das Silicagel der entsprechenden Zonen wurde mit Methylenechlorid ^{*9)}/Methanol ^{*2)} (95:5) extrahiert. Die Lösungen wurden am Rotationsverdampfer bei ca. 30°C vollständig eingeeengt und die resultierenden Produkte während 1/4 Std. am HV bei RT getrocknet. Anschliessend wurde in Benzol ^{*16)} aufgenommen, diese Lösung 1 mal mit gesättigter KCl/0,1% KCN-Lösung gewaschen und letztere 2 mal mit Benzol ^{*16)} extrahiert. Nach Filtration der organischen Phasen durch Watte wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei ca. 30°C entfernt und das verbleibende Öl während 1/2 Std. am HV bei RT getrocknet.

Aus der Zone A ($R_f = 0,07-0,12$) erhielt man auf Grund spektroskopischer Ausmessung 27,5% Edukt (27) ($\epsilon_{569\text{ nm}}^{\text{C}_6\text{H}_6} \approx 12\,000$). Die IR- und UV-Spektren des dünnstschichtchromatographisch einheitlichen Cobalt(III)-Komplexes (27) waren mit denjenigen der analytischen Probe identisch.

Die Zwischenzone B ($R_f = 0,12-0,22$) wurde mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie als ein Gemisch von Bisdesmethyl-Cobyrinsäure-hexamethylester-dimethylamid (27) und Spuren von Bisdesmethyl-Cobyrinsäure-hexamethylester-lacton (28) identifiziert. Die spektroskopische Ausmessung ergab 7,1% Chromophor ($\epsilon_{569\text{ nm}}^{\text{C}_6\text{H}_6} \approx 12\,000$) bezüglich eingesetztem Edukt (27).

Die Zone C ($R_f = 0,22-0,31$) ergab eine spektroskopisch bei $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_6\text{H}_6} = 569\text{ nm}$ (bezogen auf $\epsilon \approx 12\,000$) ermittelte Ausbeute von 48% an öligem Bisdesmethyl-Cobyrinsäure-heptamethylester (1) bezüglich eingesetztem Cobalt(III)-Komplex (27). Das nach Dünnschichtchromatogramm einheitliche Produkt zeigte mit einer analytischen Probe praktisch übereinstimmende IR- und UV/Vis-Spektren (vgl. Abb. 87, 88).

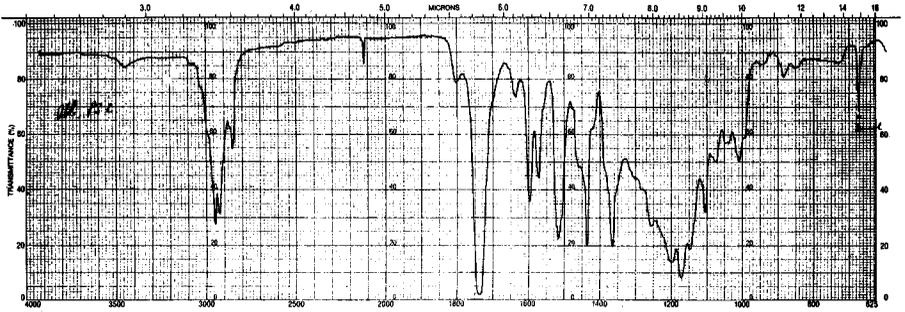


Abb. 87

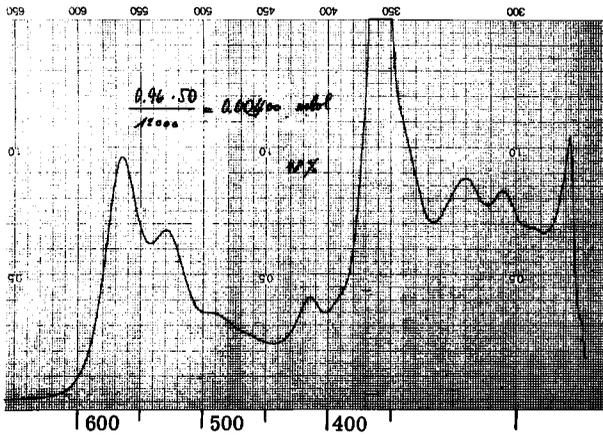
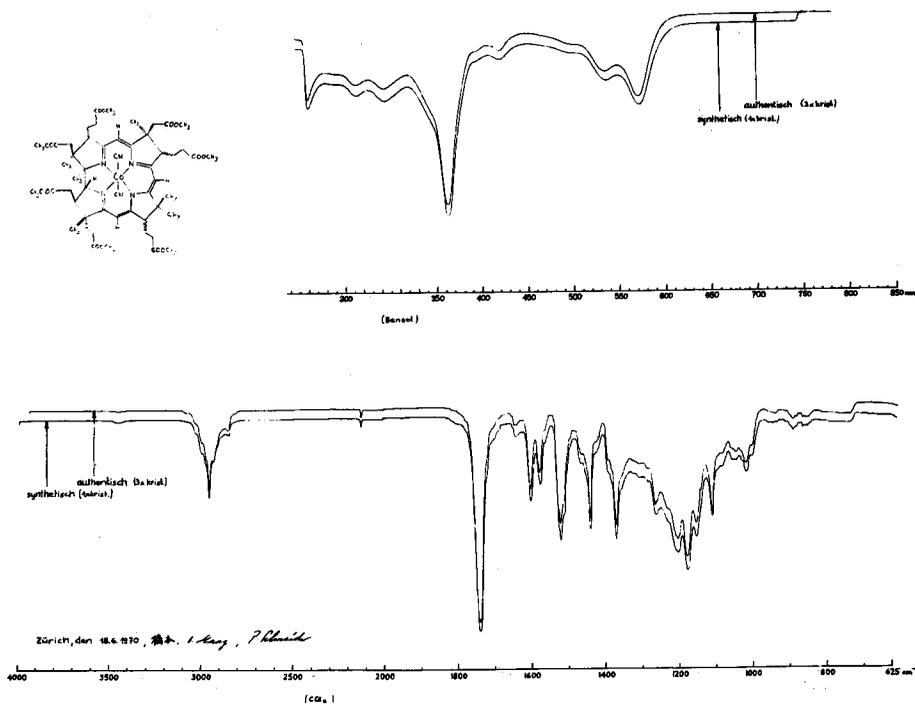


Abb. 88 (Total gelöst in 50 ml Benzol)

Bei analogen Nachschubansätzen konnte man den Cobaltkomplex-Heptamethylester (1) als dünn-schichtchromatographisch einheitliches Öl zwischen 45 % und 50 % isolieren.

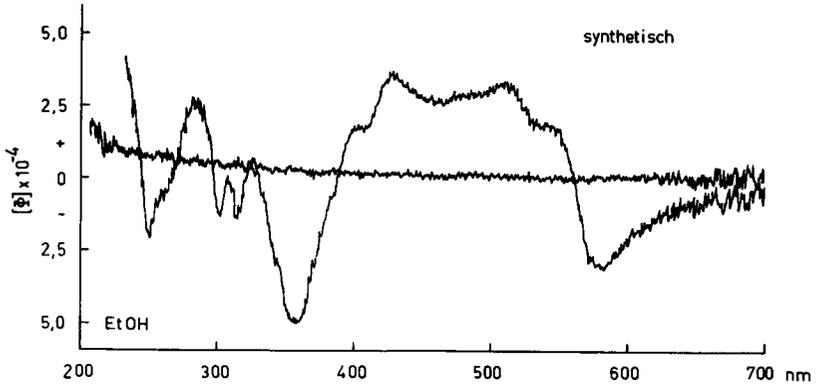
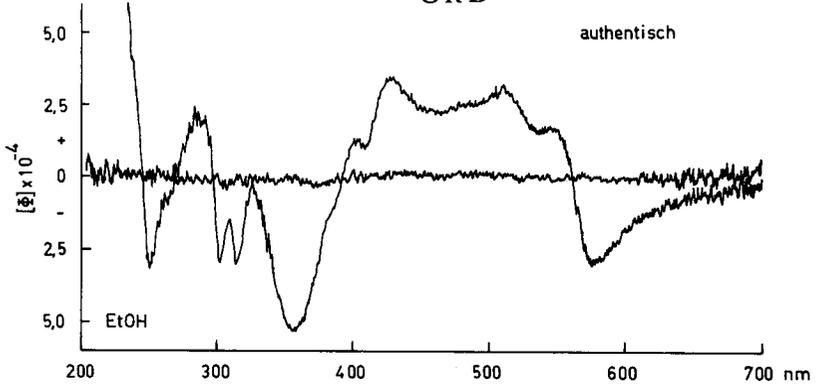
Die weitere Untersuchung dieser Reaktionsstufe, sowie die Kristallisation des auf diese Weise synthetisch gewonnenen Dicyano-cobalt(III)-5,15-bis-desmethyl-cobyrinsäure-heptamethylesters und der chromatographische sowie spektroskopische Vergleich mit einem authentischen Produkt ist im Anschluss an die vorlie-

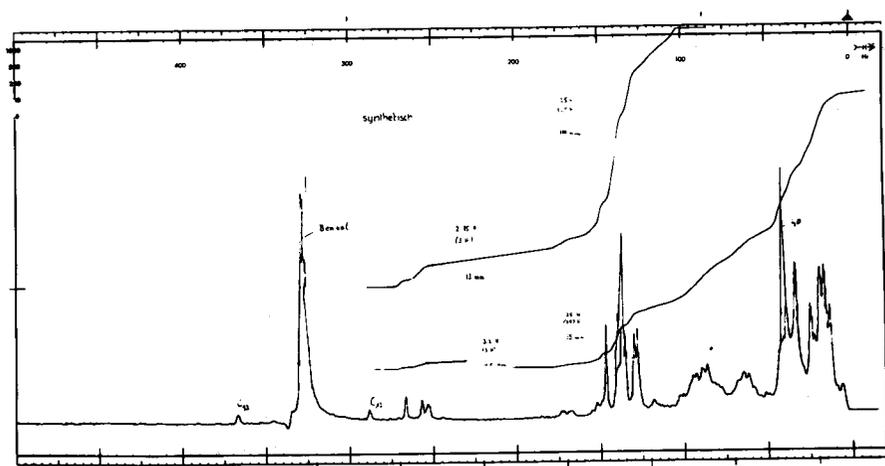
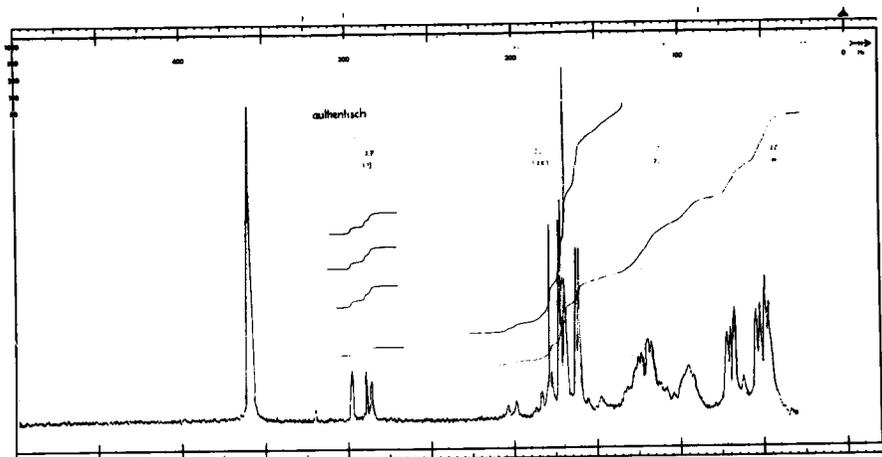
gende Arbeit in unserem Laboratorium von H. Maag durchgeführt worden. Die Spektren, die erstmals einen Vergleich der synthetischen mit der natürlichen Reihe ermöglichten, sind nachstehend abgebildet *125).



*125) Vgl. R. B. Woodward, Pure and Appl. Chem., 1971 (im Druck).

ORD





Die Ergebnisse von neueren Untersuchungen von H. Maag deuten an, dass es sich bei den kristallin erhaltenen synthetischen Präparaten vermutlich um ein binäres Diastereomergemisch (Stellung C-13 im Ring C!) handelt.

Literaturverzeichnis

- 1 E. Lester Smith and L. F. J. Parker, Proc. Biochem. Soc., Biochem. J. 43, VII (1948);
E. L. Rickes, G. Brink, F. R. Koniuszy, T. N. Wood and K. Folkers, Science 107, 396 (1948);
B. Ellis, V. Petrow and G. F. Snook, J. Pharm. Pharmacol. 1, 60 (1949).
- 2 H. A. Barker, R. D. Smyth, H. Weissbach, J. L. Tookey, J. N. Ladd and B. E. Volcani, J. Biol. Chem. 235, 480 (1960).
- 3 D. C. Hodgkin, A. W. Johnson and A. R. Todd, Spec. Publ. Chem. Soc. B, 109 (1955);
D. C. Hodgkin, Progr. Chem. Org. Nat. Prod. 15, 167 (1958);
P. Galen Lenhert and D. C. Hodgkin, Nature 192, 937 (1961).
- 4 R. Bonnett, Chem. Rev. 63, 573 (1963).
- 5 K. Bernhauer, O. Müller und F. Wagner, Angew. Chem. Internat. Ed. 3, 200 (1964);
E. L. Smith, Vitamin B₁₂, 3rd Ed. Methuen, London (1965);
F. Wagner, Vitamin B₁₂ und Related Compounds. Ann. Rev. Biochem. 35/1, 405 (1966).
- 6 T. A. Melent'eva, N. D. Pekel' and V. M. Berezovskii, Russian Chem. Rev. 38 (11), 926 (1969), Ref. 5 - 13.
- 7 (a) A. Eschenmoser, Pure and Appl. Chem. 7, 297 (1963);
(b) R. Bonnett, V. M. Clark, A. Giddey and A. R. Todd, J. Chem. Soc. 1965, 2337 und frühere;
(c) J. W. Cornforth, P. B. de la Mare, Nature 195, 441 (1962), Symp. on Corrin Chemistry, Nottingham (Engl.) (1967).
- 8 R. B. Woodward, "The Conservation of Orbital Symmetry", Chem. Soc. Special Publ. No 21, 217 (1967);
R. B. Woodward and R. Hoffmann, Angew. Chem. 81, 797 (1969).
- 9 Yasuji Yamada, D. Miljkovic, P. Wehrli, B. Golding, P. Löliger, R. Keese, K. Müller und A. Eschenmoser, Angew. Chem. 81, 301 (1969), Angew. Chem. Internat. Ed. 8, 343 (1969).

- 10 A. Eschenmoser, Centenary Lecture, *Quart. Reviews.* 24, 366 (1970).
- 11 K. Bernhauer, H. Dellweg, W. Friedrich, G. Gross, F. Wagner und P. Zeller, *Helv. chim. Acta* 43, 693 (1960);
K. Bernhauer, F. Wagner und P. Zeller, *ibid.* p. 696;
D. Dale, D. Crowfoot-Hodgkin und K. Venkatesan, "Crystallography and Crystal Perfection" 1963 237, Academic Press, London;
D. Crowfoot-Hodgkin, *Proc. Royal Soc.* 1965, A, 288, 294.
- 12 W. Friedrich, G. Gross, K. Bernhauer und P. Zeller, *Helv. chim. Acta*, 43, 704 (1960).
- 13 E. L. Smith, L. Merwyn, A. W. Johnson und N. Shaw, *Nature*, 194, 1175 (1962);
K. Bernhauer, O. Müller und G. Müller, *Biochem. Z.* 336, 102 (1962);
O. Müller und G. Müller, *ibid.* p. 229;
A. W. Johnson, C. Merwyn, N. Shaw und E. L. Smith, *J. Chem. Soc.* 1963, 4146.
- 14 (a) E. Bertele, H. Boos, J. D. Dunitz, F. Elsinger, A. Eschenmoser, J. Felner, H. P. Gribo, H. Gschwend, E. F. Meyer, M. Pesaro und R. Scheffold, *Angew. Chem.* 76, 393 (1964); *Angew. Chem. Internat. Edn.*, 3, 490 (1964);
(b) A. Eschenmoser, R. Scheffold, E. Bertele, M. Pesaro und H. Gschwend, *Proc. Royal Soc.*, A 288, 306 (1965);
(c) M. Pesaro, J. Felner und A. Eschenmoser, *Chimia*, 19, 566 (1965);
(d) J. Felner, A. Fischli, A. Wick, M. Pesaro, D. Bormann, E. L. Winnacker und A. Eschenmoser, *Angew. Chem.*, 79, 863 (1967); *Angew. Chem. Internat. Edn.*, 6, 864 (1967).
- 15 E. L. Winnacker, *Diss. ETH*, 1968.
- 16 Nicht publizierte Arbeiten von K. Bernhauer und F. Wagner;
Technische Hochschule, Stuttgart.
D. Jauerling, *Diss. TH Stuttgart*, 1968.
- 17 L. Werthemann, *Diss. ETH*, 1969.

- 18 H. Maag, Diss. ETH, noch nicht erschienen.
- 19 D. Miljkovic und M. Roth; M. Roth, Diss. ETH, 1971.
- 20 K. J. Schossig und M. Roth; M. Roth, Diss. ETH, 1971.
- 21 R. B. Woodward, Pure and Appl. Chem., 17, 519 (1968).
- 22 A. Eschenmoser, Accademia Nazionale dei Lincei, Conferenze, X Corso Estivo di Chimica, Roma 1968, 183.
- 23 J. Wild, Diss. ETH, 1964.
- 24 U. Locher, Diss. ETH, 1964.
- 25 A. Wick, Diss. ETH, 1964.
- 26 R. Wiederkehr, Diss. ETH, 1968.
- 27 P. Löliger, Diss. ETH, 1968.
- 28 W. Huber, Diss. ETH, 1969.
- 29 P. Dubs, Diss. ETH, 1969.
- 30 H. Meerwein et al., J. pract. Chem. 147, 17 (1937); *ibid.* 154, 143 (1939); Org. Synth. 46, 113, 120 (1966).
T. J. Curphey, Organic Synthesis 50 (1971) (im Druck).
- 31 W. Häusermann, Diss. ETH, 1966.
- 32 N. P. Neureiter und F. G. Bordwell, J. Amer. Chem. Soc., 81, 578 (1959);
D. D. Denney und M. J. Boskin, J. Amer. Chem. Soc., 82, 4736 (1960);
M. Sander, Chem. Revs., 66, 297 (1966).
- 33 A. Fischli, Diss. ETH, 1968.
- 34 E. Götschi, Diplomarbeit 1968, Februar-Juni.
- 35 M. Roth, P. Dubs, E. Götschi und A. Eschenmoser, Helv. chim. Acta 54, 710 (1971).
- 36 P. Wehrli, Diss. ETH, 1967.
- 37 H. U. Blaser, Diss. ETH, 1971.

- 38 J. I. Toohey, Proc. Nat. Acad. Sc. USA 54, 934 (1965).
- 39 J. I. Toohey, Fed. Proc. 25, 1628 (1966).
- 40 K. Sato, S. Shimizu, S. Fukui, Biochem. and Biophys. Res. Com. 39, 170 (1970).
- 41 J. E. Falk, "Porphyrins and Metalloporphyrins", Elsener Publishing Co., Amsterdam, 1964.
- 42 H. Wild, Diss. ETH, in Vorbereitung.
- 43 E. Edmond und D. Growfoot-Hodgkin, Privatmitteilung an Prof. A. Eschenmoser.

Seite Leer /
Blank leaf

LEBENS LAUF

Am 9. September 1942 wurde ich als zweiter Sohn des Otto und der Jda Schneider-Wernli in Lenzburg geboren. Hier besuchte ich während fünf Jahren die Primarschule und während vier Jahren die Bezirksschule. Im Frühjahr 1958 trat ich in die Realabteilung der Kantonsschule Aarau ein und vier Jahre später schloss ich diese mit der Maturitätsprüfung (Typus C) ab. Im Herbst 1962 begann ich das Studium an der Abteilung für Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule, welches ich im Herbst 1966 mit dem Diplom als Chemiker der ETH abschloss. Anschliessend war ich während einem halben Jahr als Hilfslehrer für Chemie an der Kantonsschule Aarau tätig. Mitte Mai 1967 begann ich das Doktorat in der Forschungsgruppe von Herrn Prof. Dr. A. Eschenmoser.

Zürich, im Oktober 1971

Peter Schneider

Seite Leer /
Blank leaf