

Synthesen von Vitamin B12

(an die Hörer verteilte Unterlagen)

Educational Material

Author(s):

Eschenmoser, Albert

Publication date:

2015

Permanent link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-010521002>

Rights / license:

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

Vorlesung Organische Chemie B (Organische Synthese)

Synthesen von Vitamin B₁₂

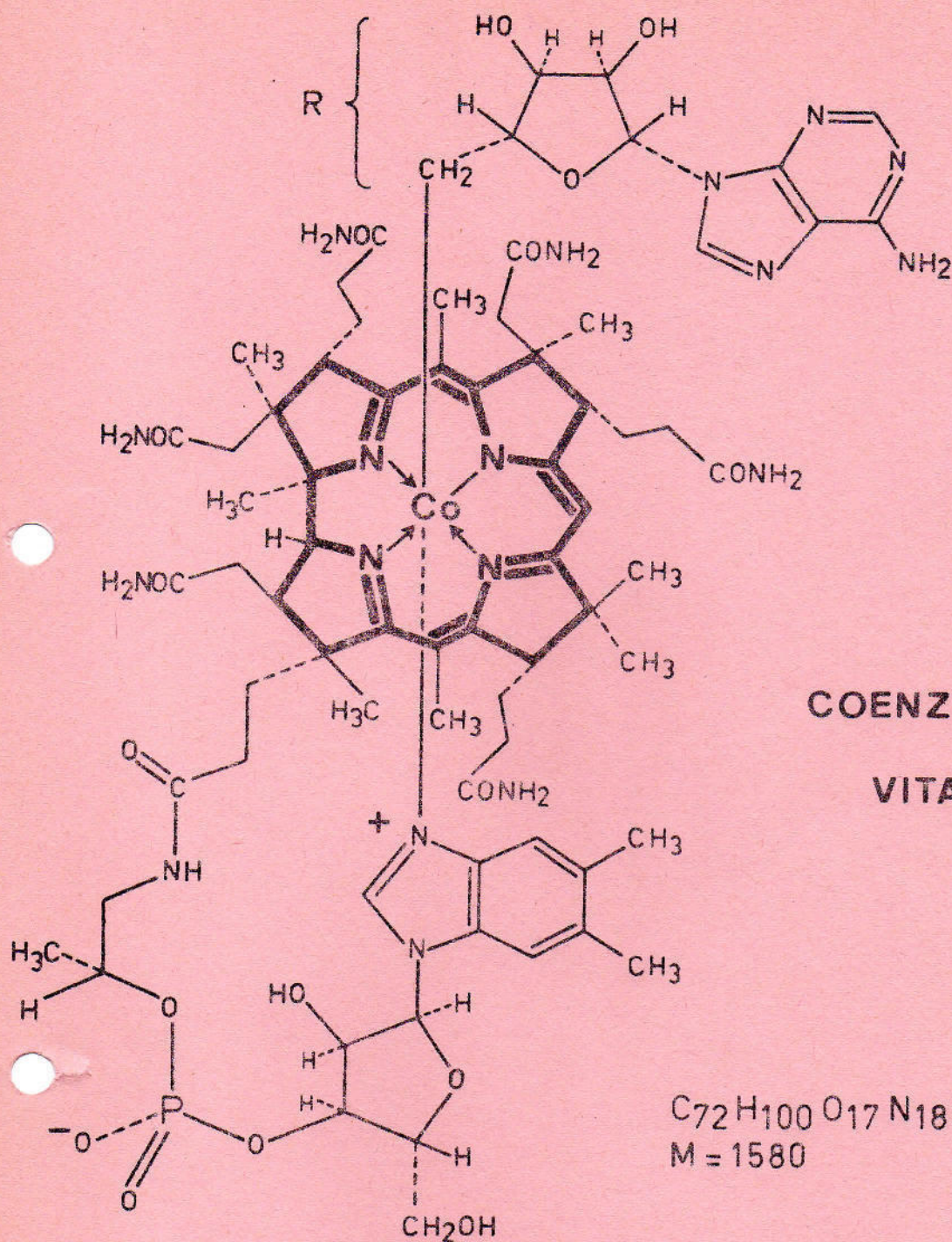
(an die Hörer verteilte Unterlagen)

Prof. Dr. Albert Eschenmoser

**ETH Zürich
Abteilung für Chemie**

Zürich, SS 1973

- 2.1.1 Das Kohlenstoffgerüst:
Klassifizierende Uebersicht über die wichtigsten Methoden der Synthese von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen und des Aufbaus von Kohlenstoffgerüsten
- 2.1.2 Die funktionellen Gruppen:
Methoden zur Einführung und Umwandlung synthetisch wichtiger funktioneller Gruppen. Das Polyfunktionalitätsproblem. Schutz funktioneller Gruppen.
- 2.1.3 Stereoselektivität:
Grundsätze und Methoden der Kontrolle des stereochemischen Verlaufs von Syntheseschritten
- 2.1.4 Strategie und Taktik der Syntheseplanung
- 2.1.5 Analyse ausgewählter organischer Synthesen
- 2.1.6 Die Entwicklung neuer Synthesemethoden:
Analyse von Beispielen aus der neueren Literatur
- 2.1.7 Uebungen in Syntheseentwurf

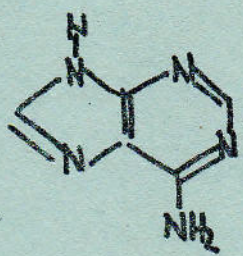
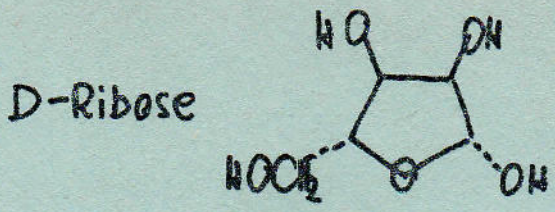


COENZYME B₁₂

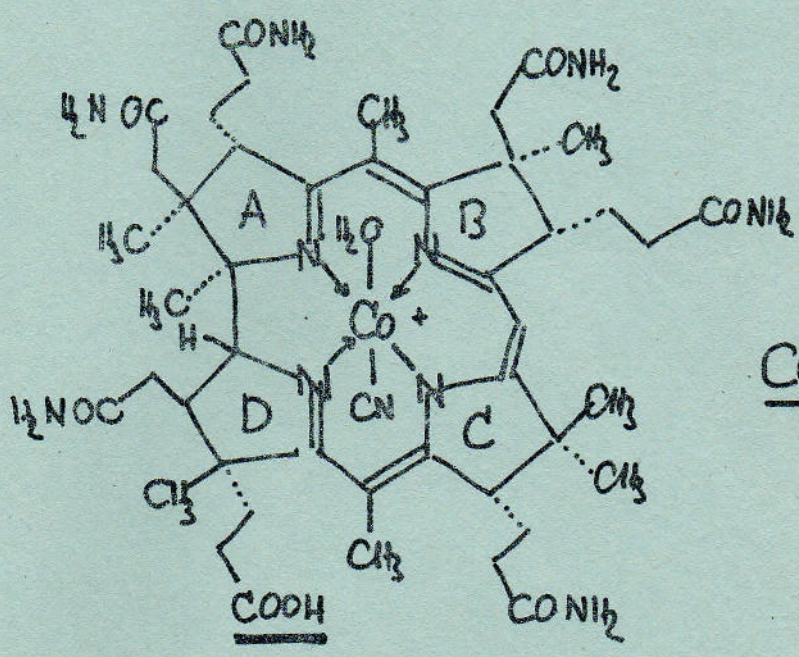
VITAMIN B₁₂ : R = CN

C₇₂H₁₀₀O₁₇N₁₈P Co
M = 1580

- 1948 Isolierung von kristallisiertem Vitamin B₁₂ ("Anti-pernicious anaemia factor", Cyano-cobalamin) aus Leber.
- 1956 Beginn der Entwicklung mikrobiologischer Produktionsverfahren
- 1956 Struktur von Vitamin B₁₂ durch Röntgenstrukturanalyse
- 1958 Entdeckung des Coenzym B₁₂
- 1958 Partialsynthese von Vitamin B₁₂ aus Cobyrssäure
- 1960 Isolierung und Struktur der Cobyrssäure
- 1960 Partialsynthese von Vitamin B₁₂ aus Cobyrssäure
- 1961 Struktur von Coenzym B₁₂ durch Röntgenstrukturanalyse
- 1961 Partialsynthese von Coenzym B₁₂ aus Vitamin B₁₂
- 1962 Partialsynthese von Coenzym B₁₂ aus Vitamin B₁₂
- 1972 Totalsynthese von Cobyrssäure

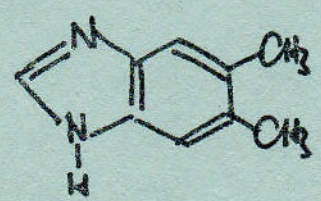
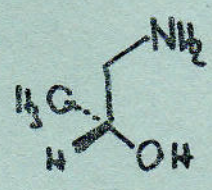


Adenin

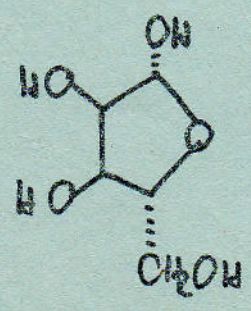
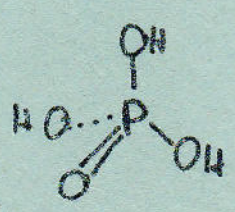


COBYRSÄURE

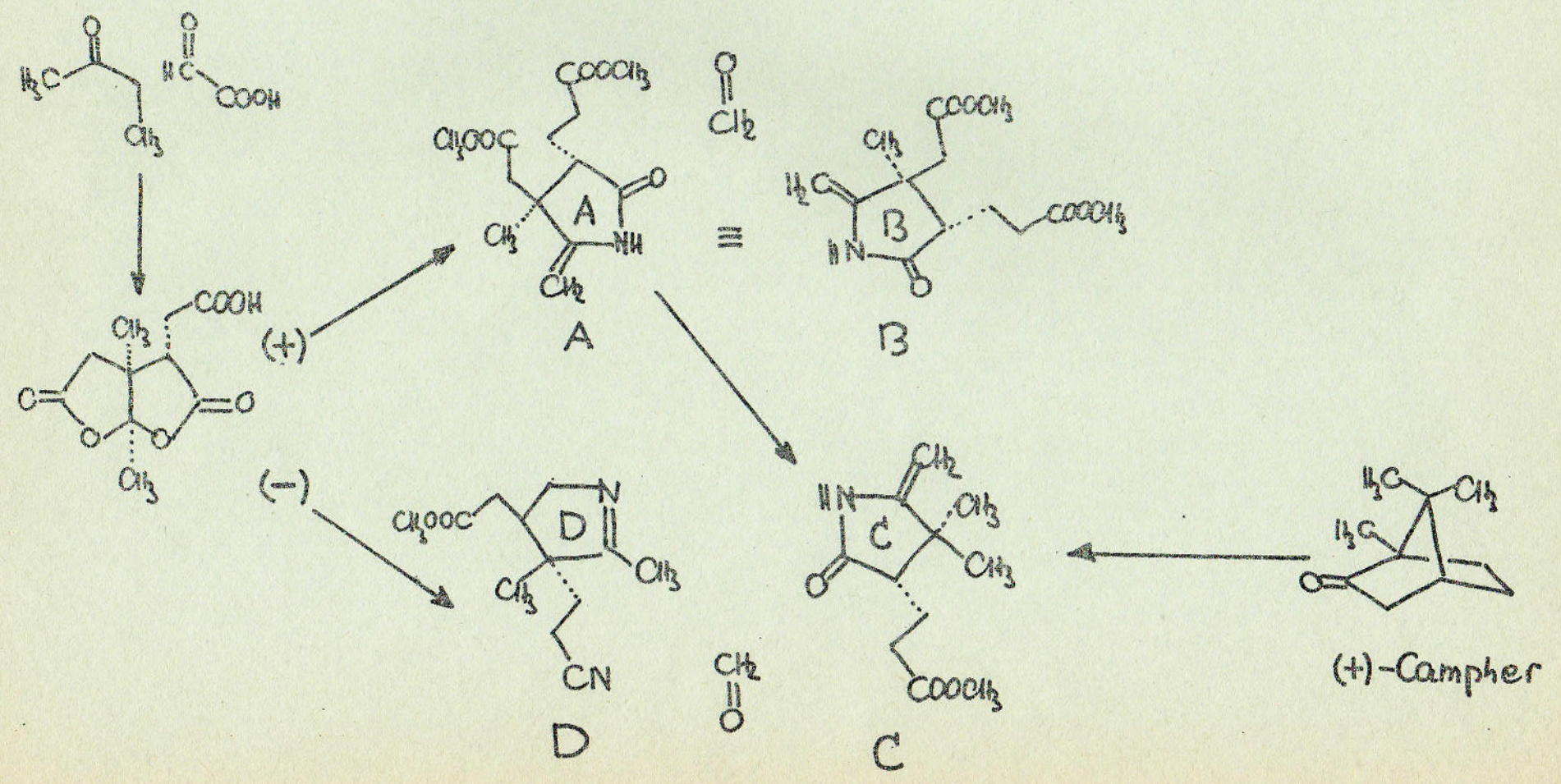
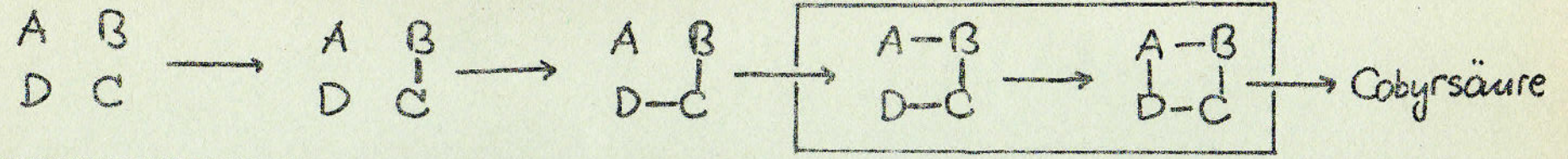
2R-1-Amino-2-propanol

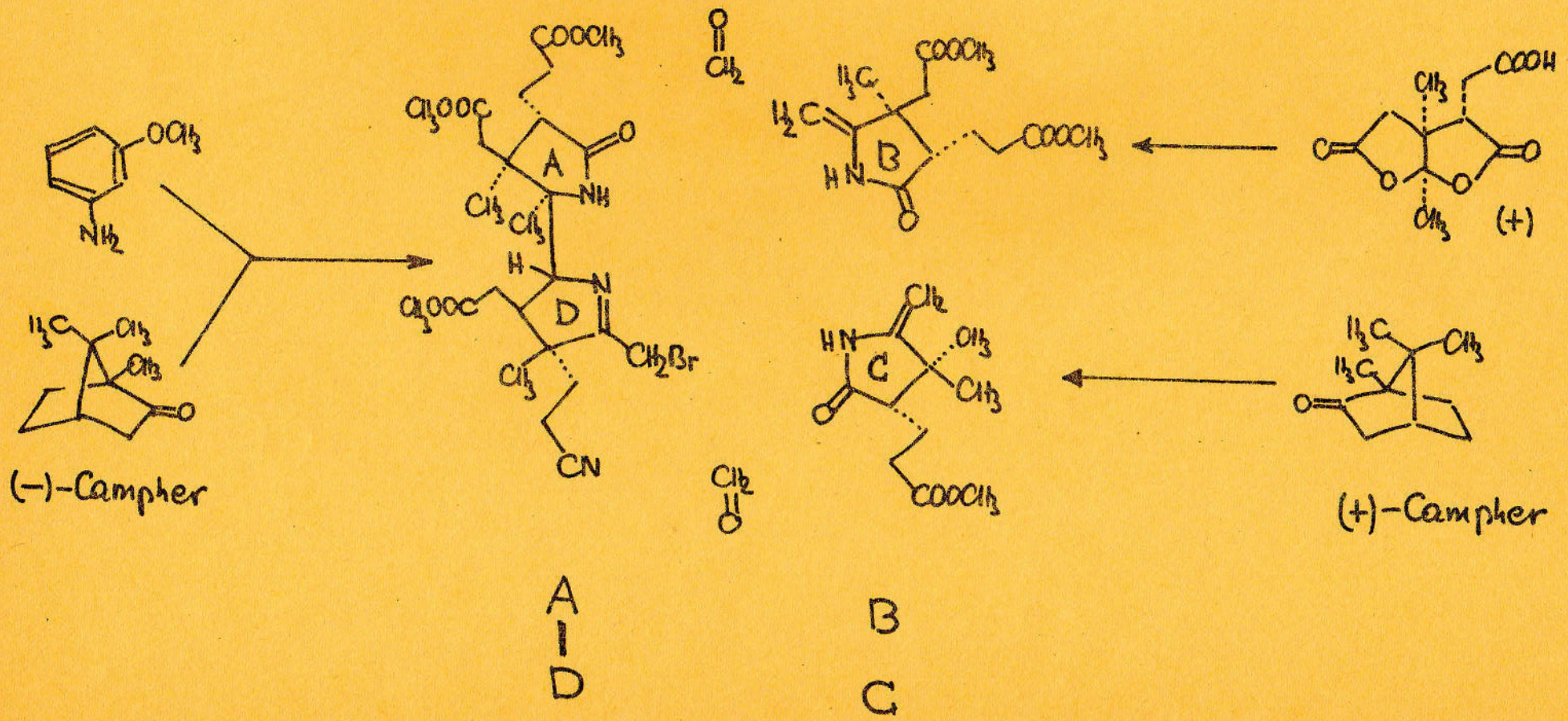
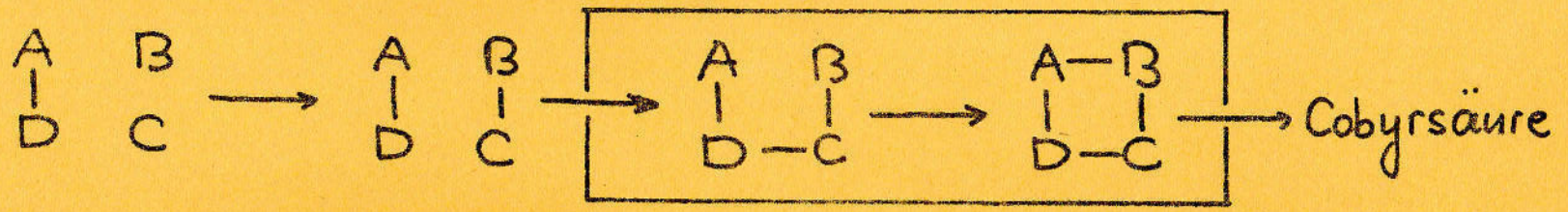


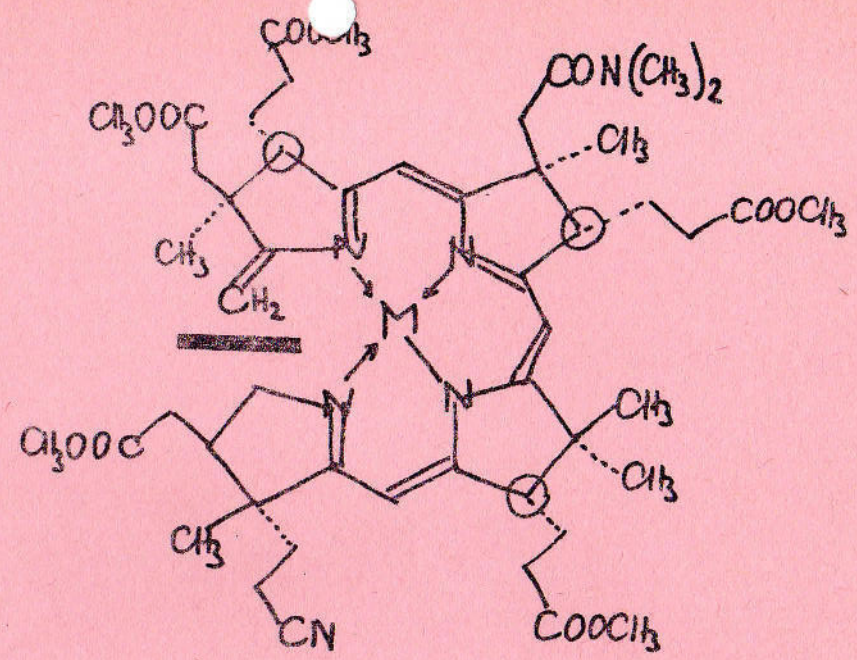
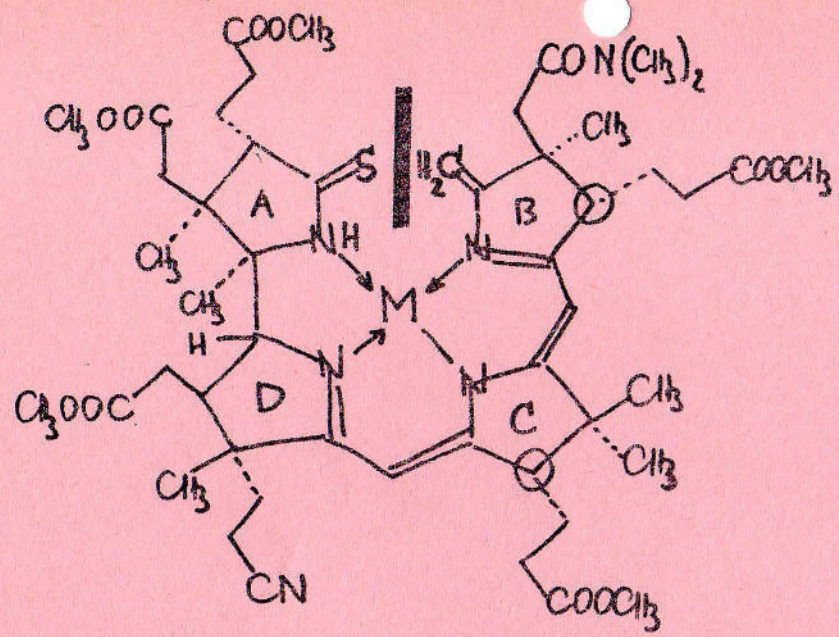
5,6-Dimethylbenzimidazol



D-Ribose

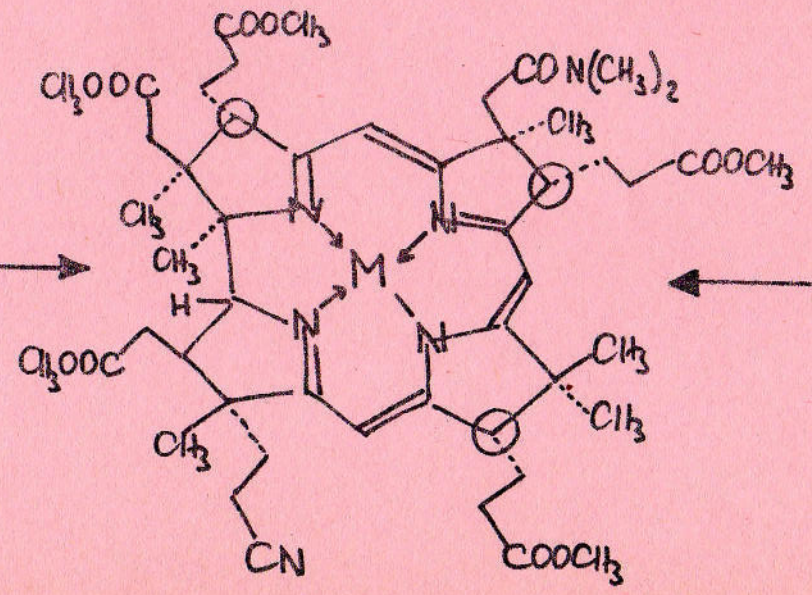




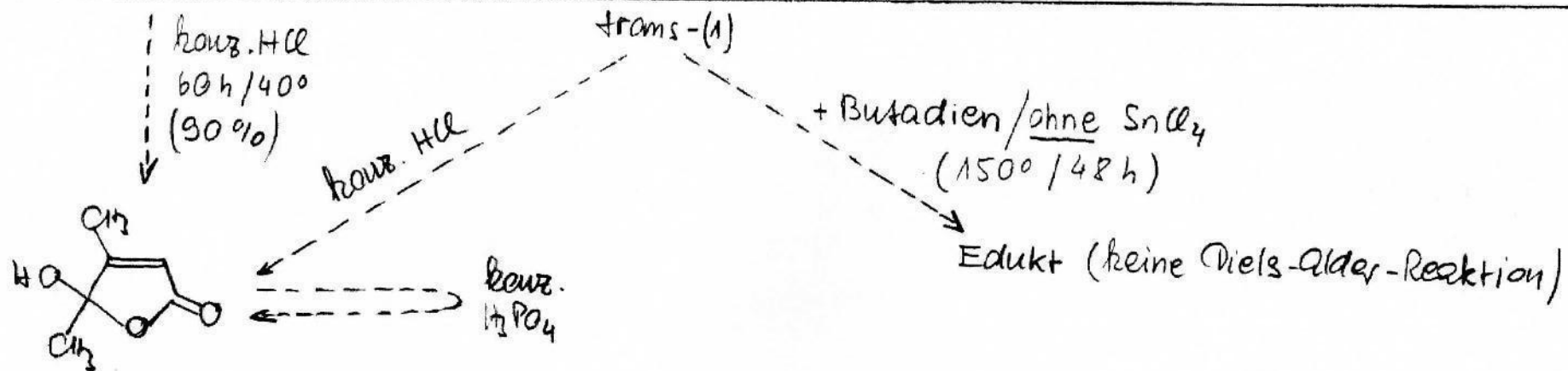
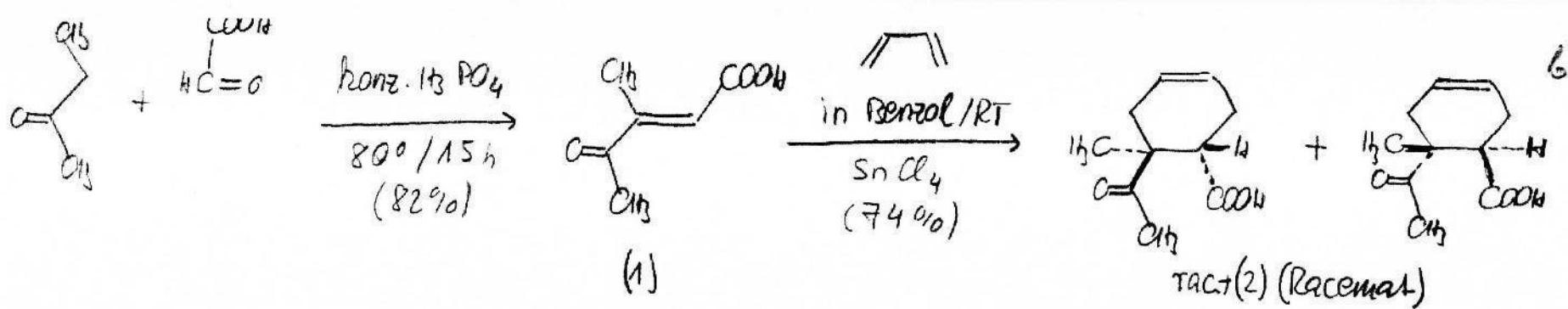


A — B
| — |
D — C

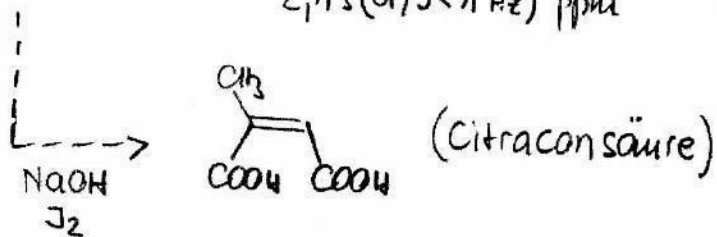
A — B
| — |
D — C



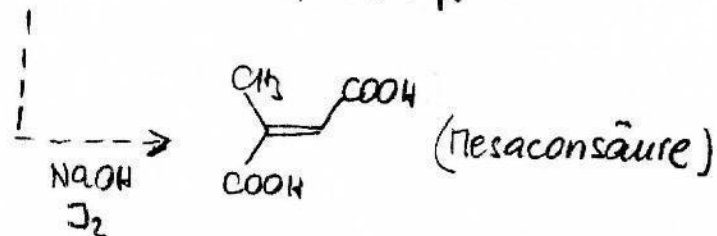
A — B
| — |
D — C



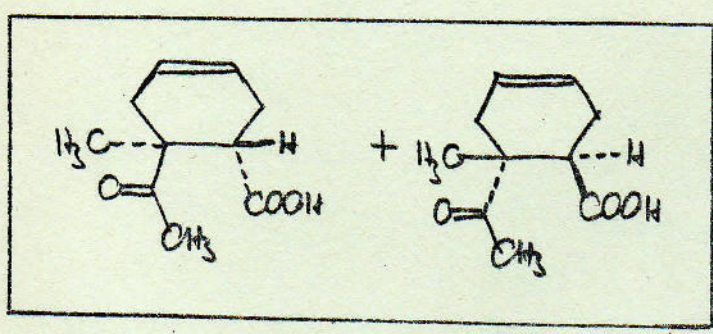
cis-(1) : $pK_{\text{HCS}} = 9,1$
 $\tilde{\nu}(\text{CO}) 1730\text{ cm}^{-1}$
 $\delta(\text{CH}_2) 1,67\text{ (s)}$
 $2,13\text{ (d/J < 1 Hz) ppm}$



trans-(1) : $pK_{\text{HCS}} = 5,4$
 $\tilde{\nu}(\text{CO}) 1705/1690\text{ cm}^{-1}$
 $\delta(\text{CH}_2) 2,24\text{ (d/J = 7,5 Hz)}$
 $2,42\text{ (s) ppm}$



Trennung des Racemats rac.-(2) in die Enantiomeren:

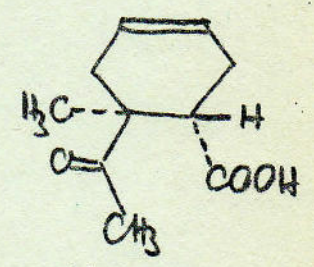


Racemat rac.-(2): Smp. 105°
 $[\alpha]_D = 0^\circ$

(+)-d-Phenyl-äthylamin
 in CHCl_3 /Hexan

Schwerer lösliches Salz
 Smp. 147°; $[\alpha]_D = +49^\circ$

verd. HCl



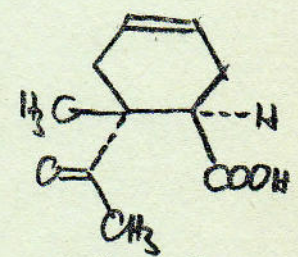
(+)-(2): Smp. 52°
 $[\alpha]_D = +89^\circ$

+ "Mutterlauge"

Spaltung mit verd. HCl
 und Umsetzung der
 Säure mit (+)-d-Phenyl-äthylamin

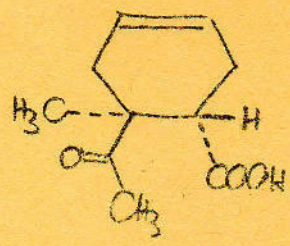
Schwerer lösliches Salz
 Smp. 147°; $[\alpha]_D = -49^\circ$

verd. HCl

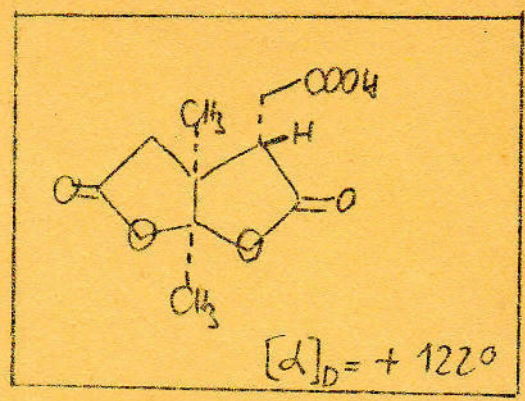
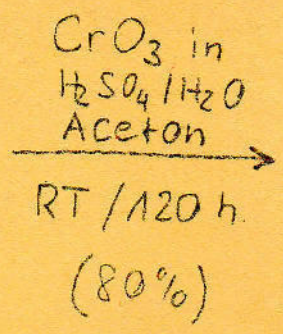


(-)-(2): Smp. 52°
 $[\alpha]_D = -89^\circ$

(Chiralitäts-Zuordnung
 vorweggenommen)



(+)-(2)



(+)-(3)

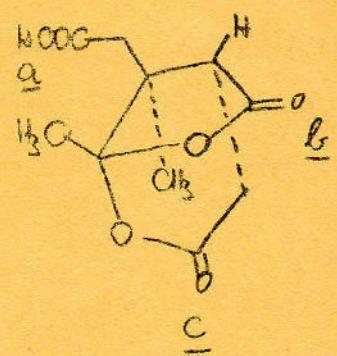
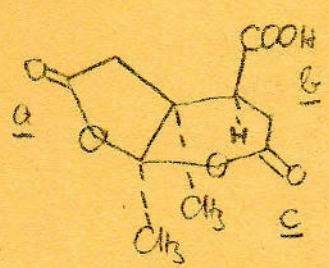
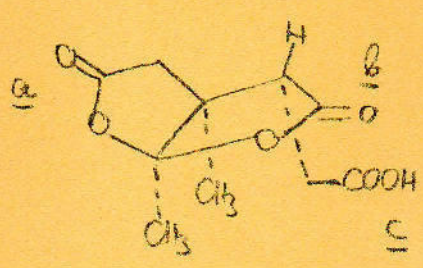
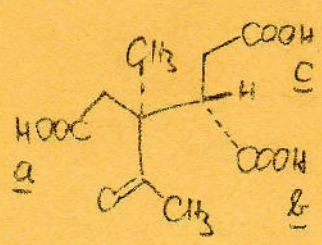
C₁₀-Dilacton-carbonsäure)
Ausgangsprodukt für
B₁₂-Ringvorläufer A, B, C

(-)-(2)



(-)-(3)

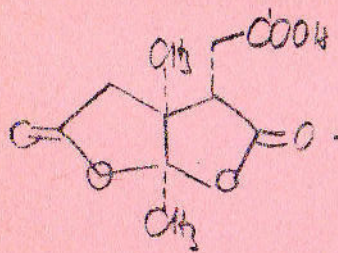
Ausgangsprodukt für
B₁₂-Ringvorläufer D



JR: 1708
1795 cm⁻¹

(Beweis: vgl. unabhängige Synthese
der C₁₁-Dilacton-carbonsäure (5))

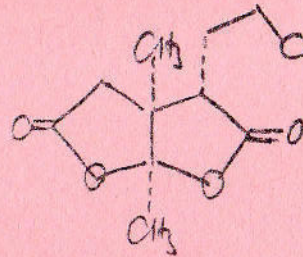
Darstellung des Vorläufers der B₁₂-Ringe und B



(+)-(3)

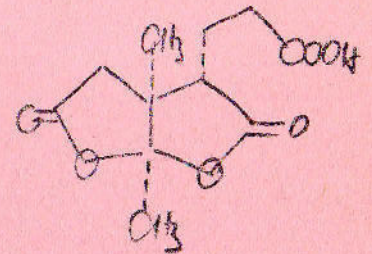
- a) SOCl₂ / 70°
- b) CH₂N₂ / Aether
-10°
- c) Ag₂O in CH₃OH
65°

(68%)



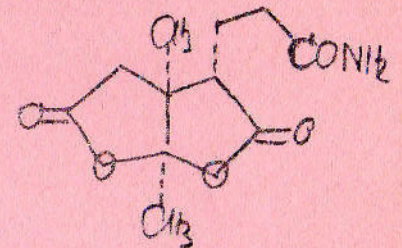
(+)-(4)

H₂SO₄ in
Dioxan/H₂O/100°
(80%)



(+)-(5)

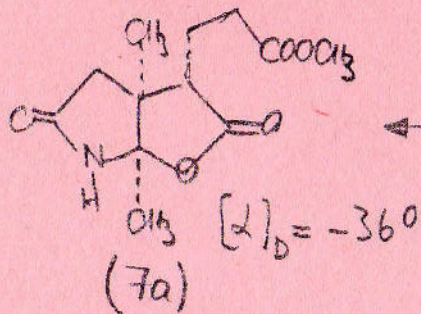
(93%)
a) SOCl₂ / RT
b) NH₃ in CH₂Cl₂ / RT



(+)-(6)

(50%)
5 NaOCH₃ in CH₃OH
RT / 46 h

Nebenreaktion: Epimerisierung
am Chiralitätszentrum
α zu C=O
(ca. 10%)



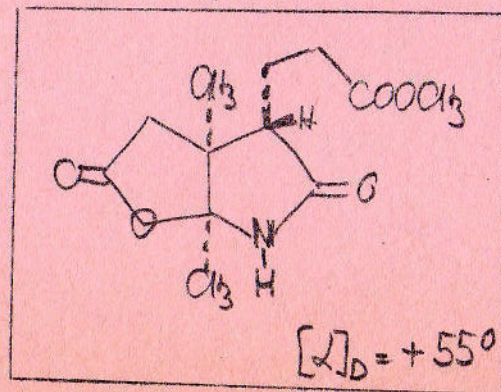
(7a)

[α]_D = -36°

(16%)

NH₃ in CH₃OH
RT / 1 h
(7):(7a) ~ 7:3
Trennung durch
Chromatographie

(65%)

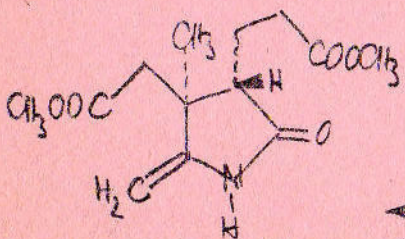


(+)-(7)

[α]_D = +55°

- a) CH₂N₂ in CH₃OH
0,05 NaOCH₃ / RT
- b) Destillation bei 130°
(90%)

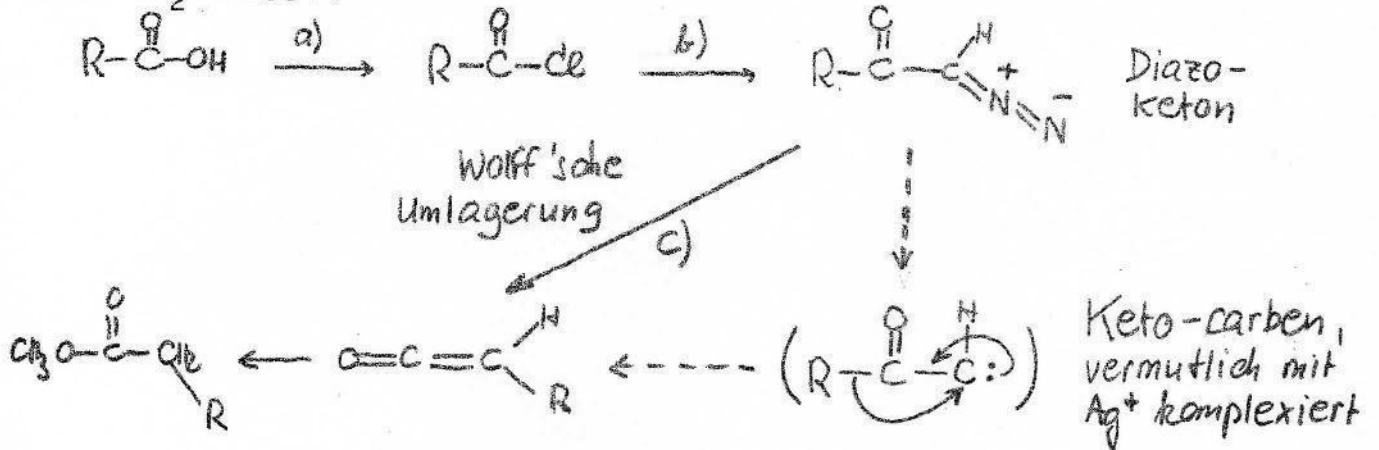
CH₃-C₆H₄-SO₃H-Monohydrat
in CH₂Cl₂ / RT



[α]_D = -79°
(-)-(8)

(3) → (4):

= Arndt-Eistert Reaktion (Kettenverlängerung einer Carbonsäure um eine CH₂-Gruppe)



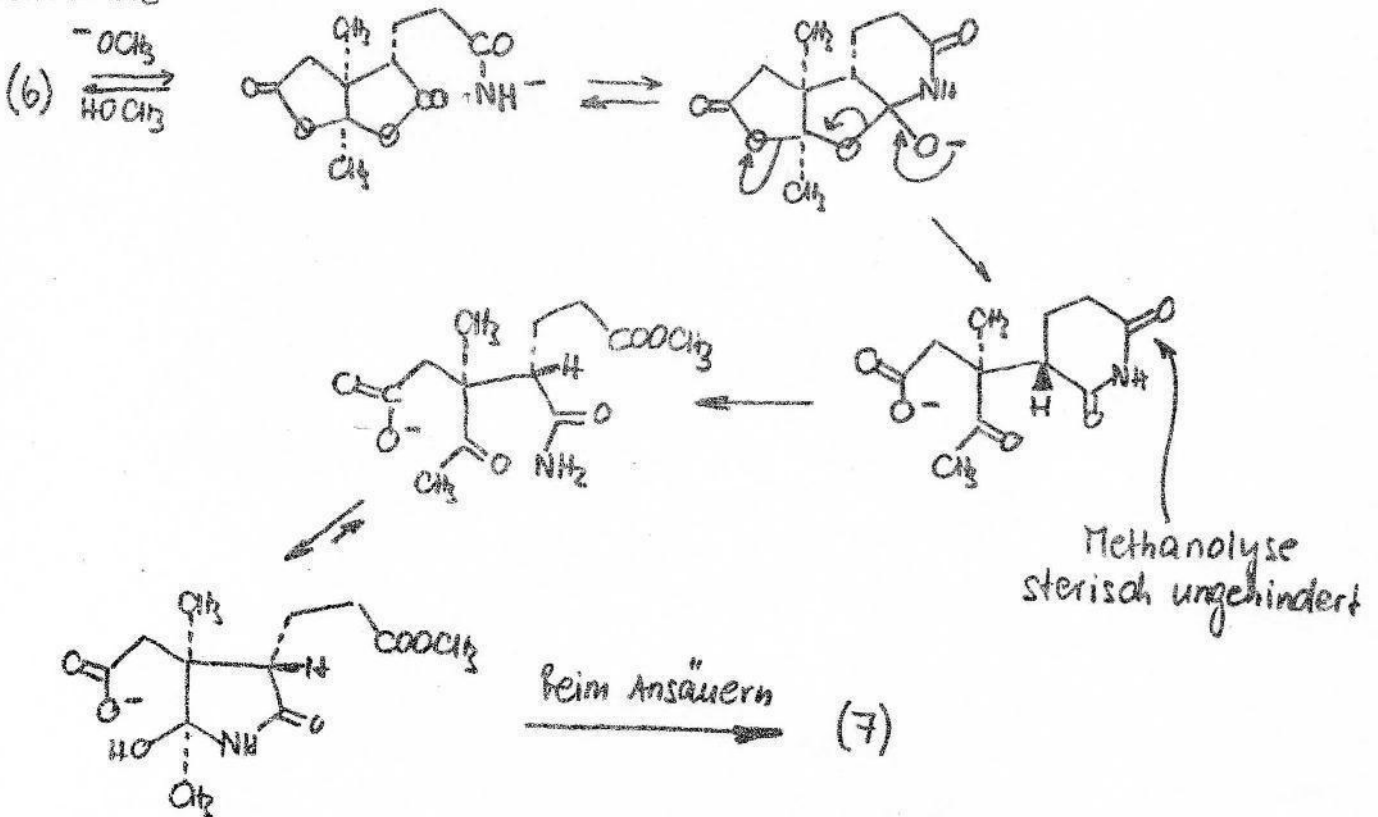
- Behandlung des Säurechlorids mit CH₃OH/Pyridin bei RT gibt den gleichen Methyl ester von (3), wie er aus (3) durch Veresterung mit Diazomethan erhalten wird; d.h. bei der Darstellung des Säurechlorids findet keine andere Strukturänderung (z.B. Epimerisierung) statt.

(4) → (5):

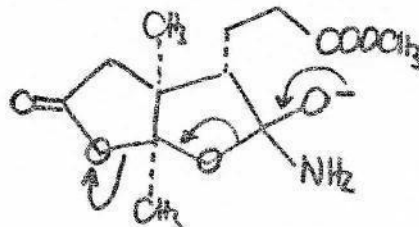
Zweifellos wird unter diesen Reaktionsbedingungen auch die Dilacton-gruppierung angegriffen, aber offenbar reversibel. Die Veresterung von (5) gibt den Methyl ester (4) zurück, d.h. es findet keine Epimerisierung am potentiell labilen Chiralitätszentrum statt.

(6) → (7):

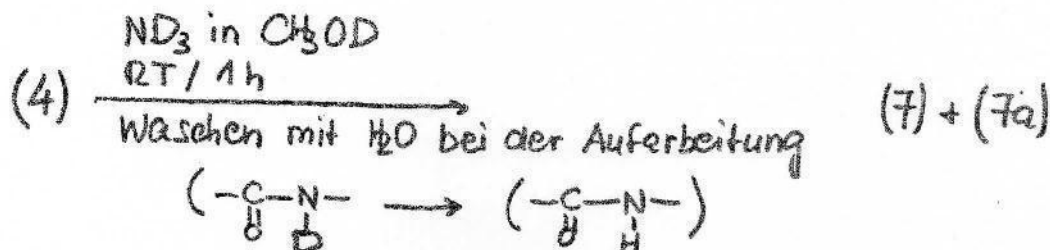
Hypothetischer Mechanismus der intramolekularen Amidstickstoff-Ver-schiebung:



(4) → (7) + (7a): Reaktionstyp:



- Die Carbonylgruppen der Dilacton-gruppierung sind gegenüber NH_3 viel nukleophiler als normale Lacton- oder Estergruppen.
- "Ammonolysen" dieser Art verlaufen in CH_3OH viel rascher als in nicht-hydroxyl-haltigen Lösungsmitteln, wie z.B. CH_2Cl_2 (vgl. (5) → (6), Ammonolyse des Säurechlorids).
- Die Konstitutionszuordnung für die isomeren Lacton-lactame (7) und (7a) ergab sich aus der Identität von (7) mit dem Hauptprodukt der intramolekularen NH-Uebertragung.
- Folgendes Experiment beweist, dass das potentiell labile Chiralitätszentrum in (7) nicht epimerisiert ist:

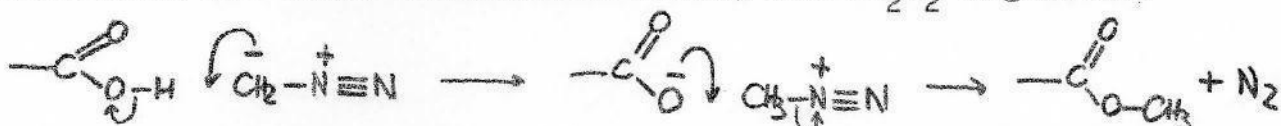


Wenn unter diesen Reaktionsbedingungen eine Epimerisierung des in Frage stehenden Chiralitätszentrums stattgefunden hätte, müssten die Lacton-lactame an diesem Zentrum ein Deuterium aufweisen. Experimentell: sowohl nach NMR, als auch nach MS praktisch kein Einbau von Deuterium nachweisbar.

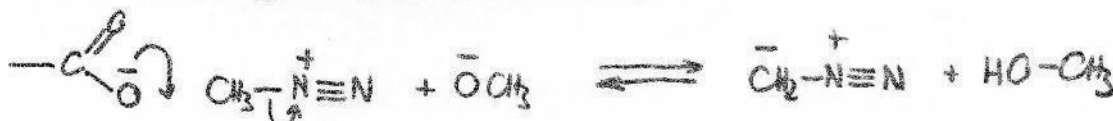
- Trotz der Notwendigkeit der chromatographischen Trennung von (7) und (7a) ist für die Produktion von (7) die direkte Ammonolyse von (4) einfacher als (4) → (5) → (6) → (7). ((7a) kann übrigens nachträglich durch Behandlung mit ver. Säure mit (7) äquilibriert werden).

(7) → (8):

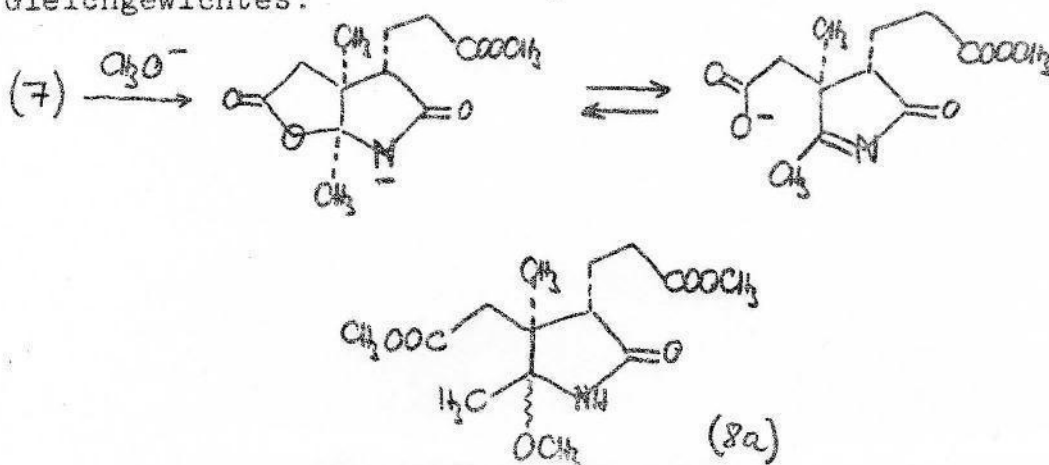
Normalerweise werden bei der Veresterung mit Diazomethan die freien Carbonsäuren mit einer ätherischen Lösung von CH_2N_2 umgesetzt:



Die Umwandlung (7) → (8) ist eines der (bisher seltenen) Beispiele einer Veresterung in basischem Medium:



Die katalytische Menge NaOCH_3 dient der Einstellung des folgenden Gleichgewichtes:



Primär wird das Methanol-Additionsprodukt (8a) isoliert; dieses liefert bei der Destillation unter Abspaltung von CH_3OH das Enamid-Derivat (8).

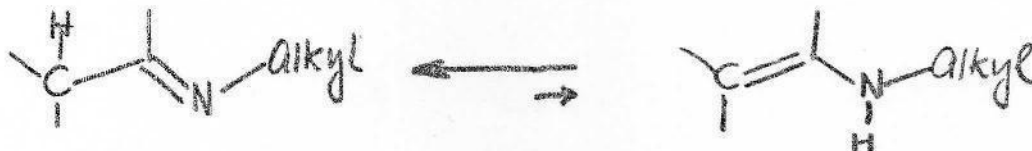
- Erfahrungsgemäss liegen Tautomerie-Gleichgewichte des folgenden Typs vollständig auf der Seite der Enamidform



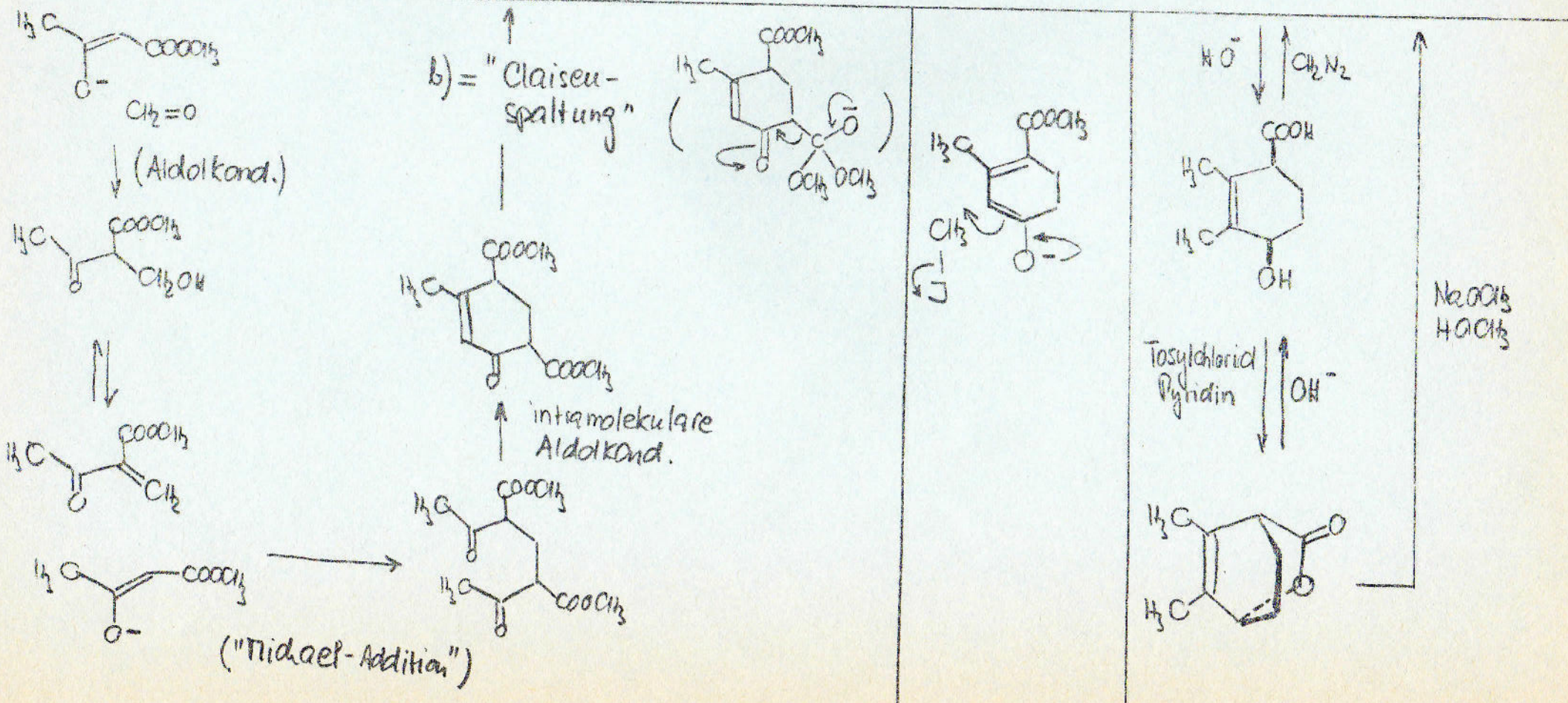
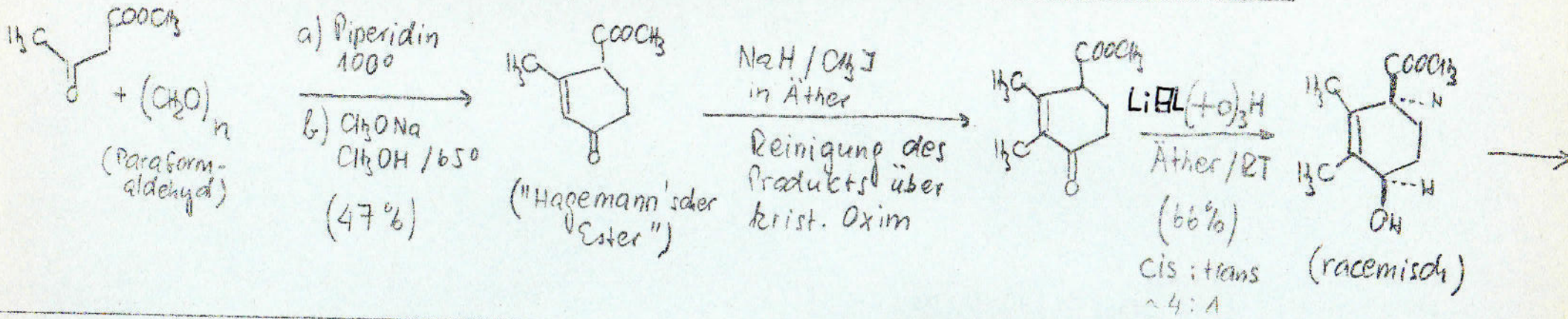
"isoliertes", nicht-bindendes sp^2 -Elektronenpaar

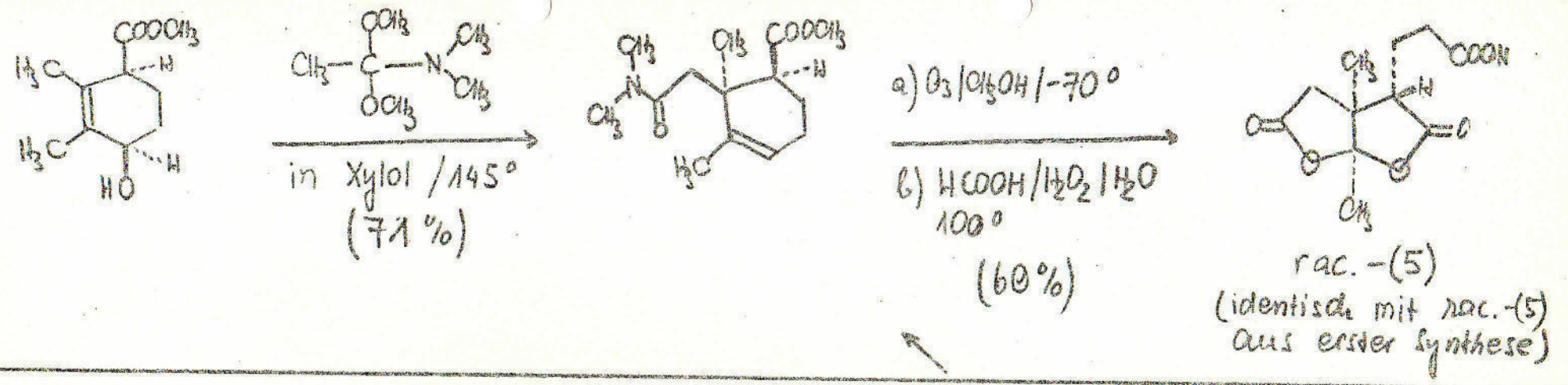
in π -Delokalisation involviertes p -Elektronenpaar (vgl. hohe Stabilisierungsenergie von Amidgruppen)

Trägt der Stickstoff jedoch keine Acyl-, sondern eine Alkylgruppe, so liegt das Gleichgewicht auf der Seite der Ketiminform (vgl. Ring D Vorläufer).

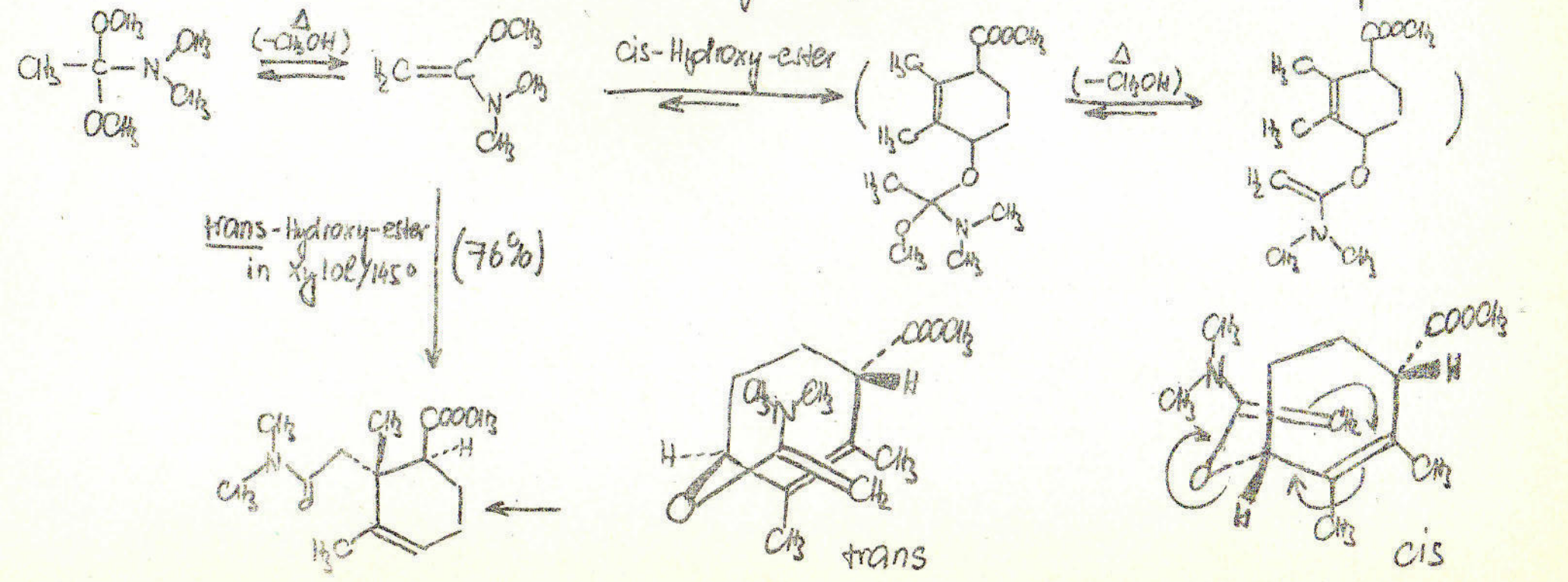


Alternative Darstellung der C_{11} -Dilacton-carbonsäure rac.-(5)



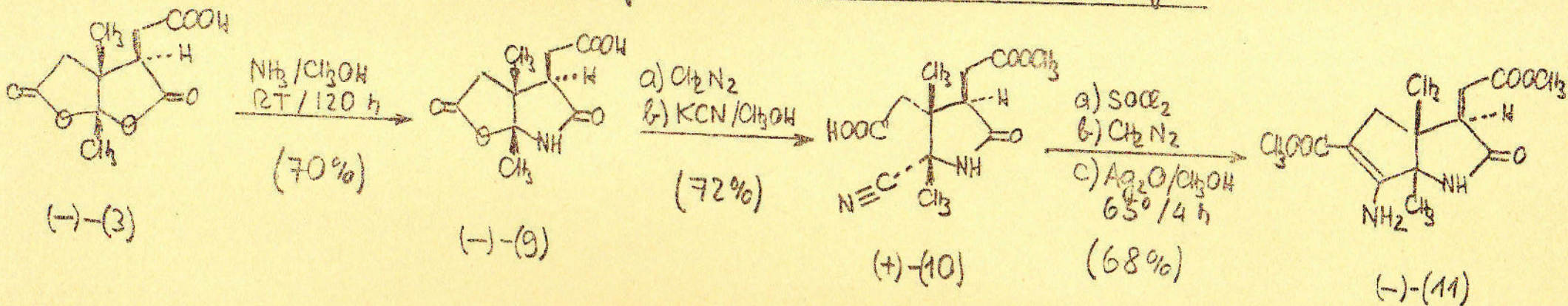


Amidacetal-Version der "Claisen-Umlagerung":



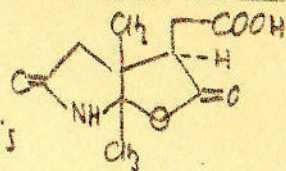
stereospezifisch-suprafaciale (3,3)-sigmatrope Umlagerung

Darstellung des Vorläufers von 12-Ring D



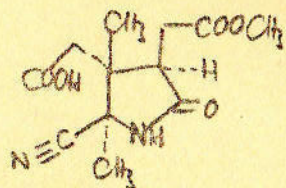
Kommentare:

(3) → (9): Nebenprodukt: (Isomerenverhältnis ~ 9:1)



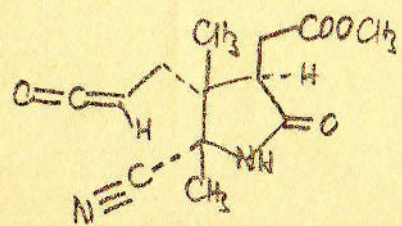
Strukturbeweis für Hauptprod. (-)-9: (-)-9 → Arndt-Eistert → (-)-7

(9) → (10): Nebenprodukt: (Isomerenverhältnis ~ 4:1)

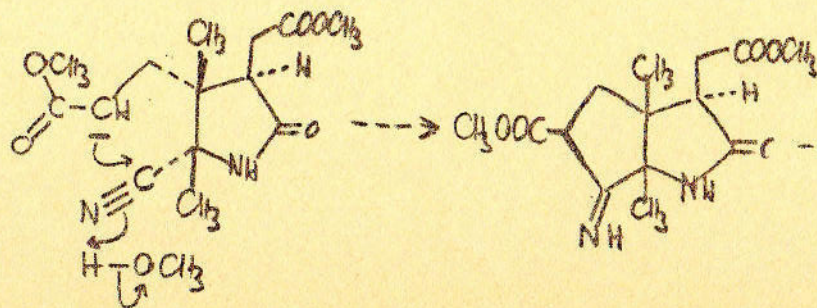
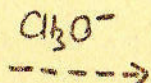


Konfiguration des Hauptprod. (+)-10: aus Reaktion 10 → 11 ersichtlich

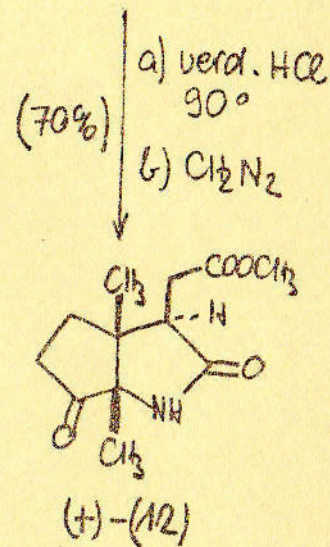
(10) → (11): "Fehlgeschlagene" Arndt-Eistert-Reaktion! Vermutlich:

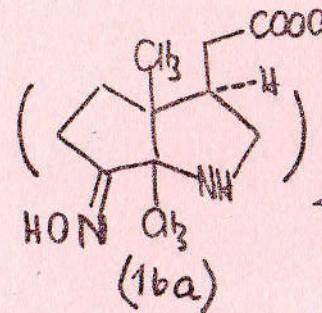
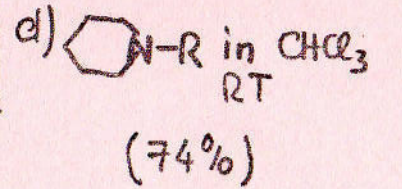
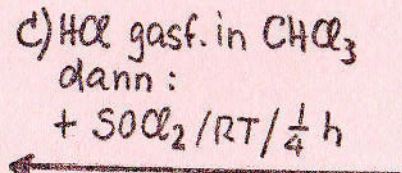
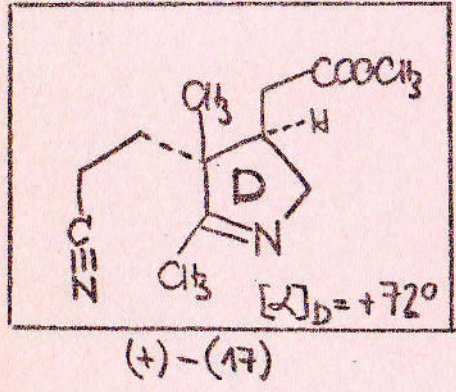
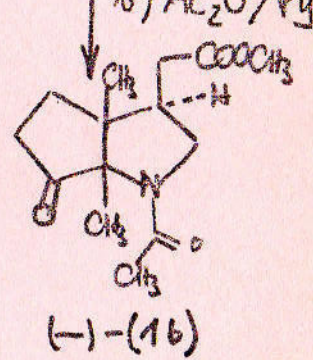
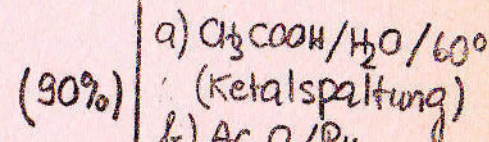
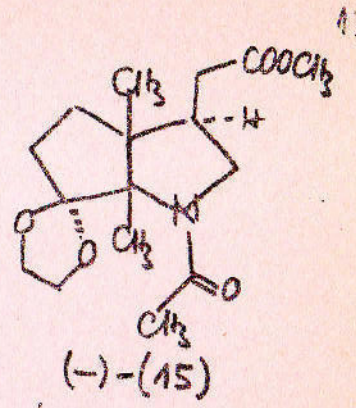
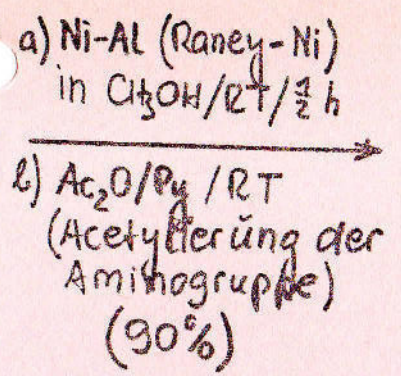
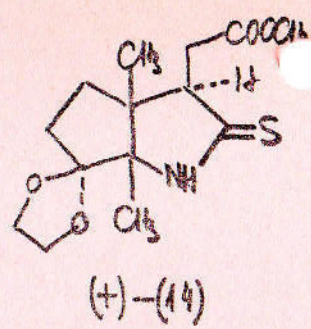
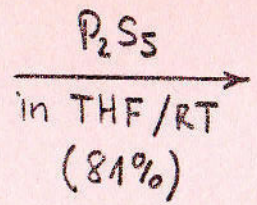
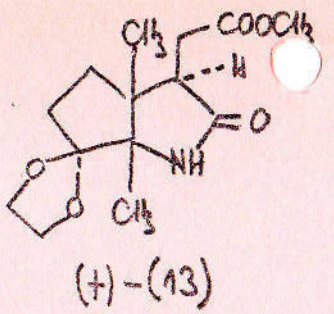
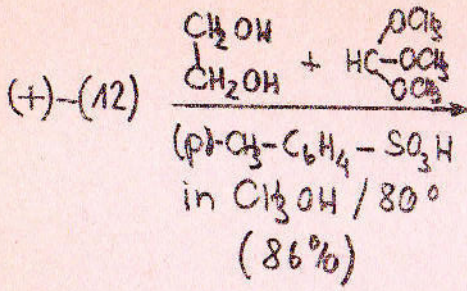


Keten/CN = cis!

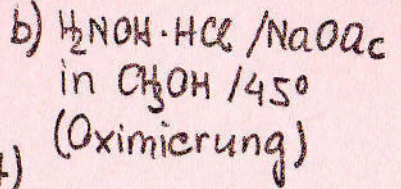
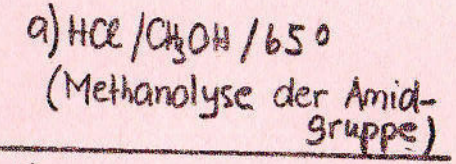


(11)
λ_{max} = 279 nm
(log ε = 4,2)!

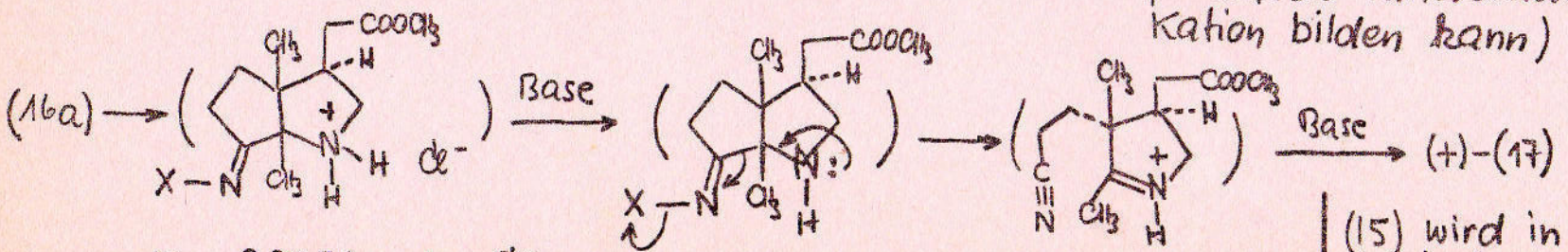




(diastereomere Oxime nicht getrennt)



(16a) — c) d) —> (+)-(17) : "Beckmann-Fragmentierung" (Fragmentierung statt Umlagerung, wenn die potentiell wandernde Gruppe ein stabilisiertes Kation bilden kann)

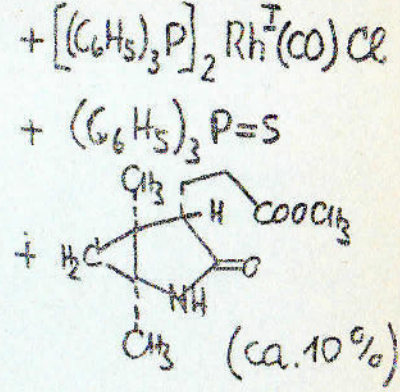
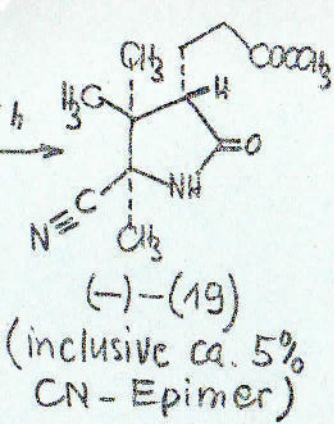
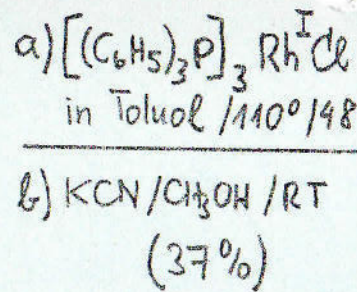
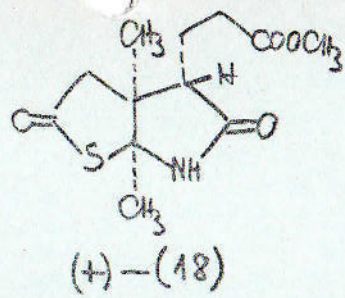
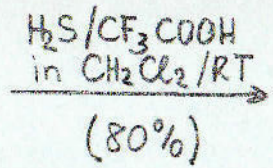
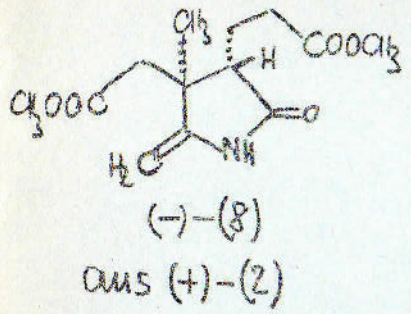


X = OSOCl oder Cl

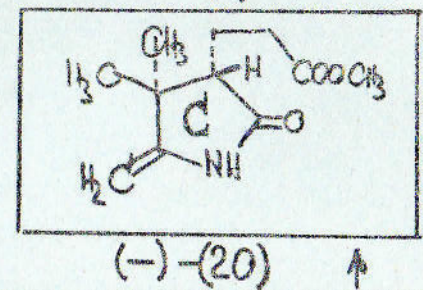
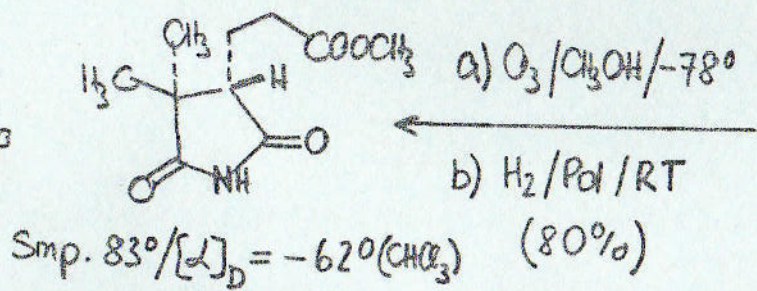
c) Zuerst Protonierung der Aminogruppe (mit HCl), da dieselbe sonst mit SOCl₂ reagieren würde

(15) wird in N-acetylierter Form isoliert weil 1) α-Amino-ketale schwer hydrolysierbar sind, und 2) freie α-Amino-ketone wenig stabil sind

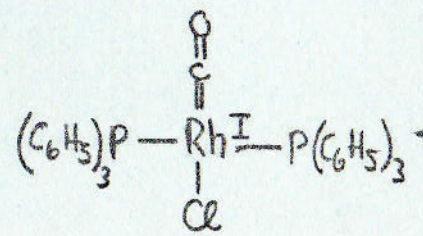
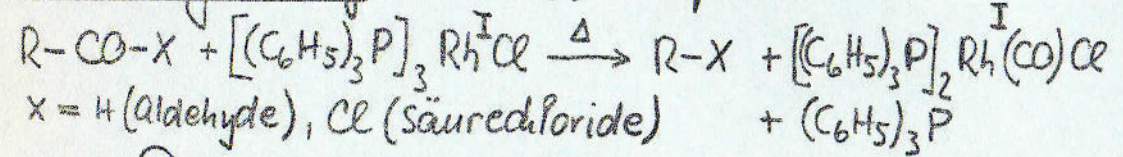
Ringvorläufer A/B → Ringvorläufer C : Chiralitätsbestimmung



Vitamin B₁₂ → $[\alpha]_D = -43^\circ$
 (+)-Campher → $[\alpha]_D = -56^\circ$

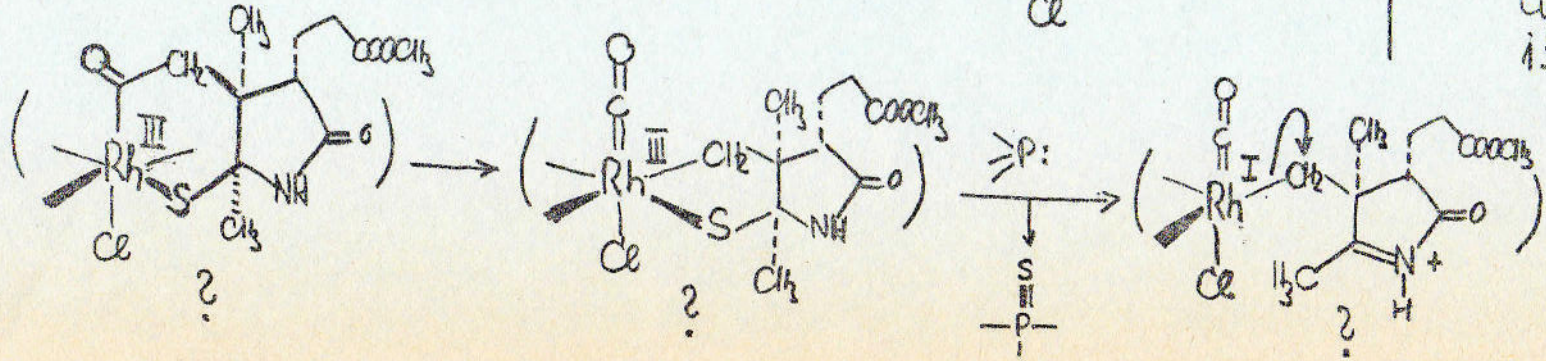


Decarbonylierung mit Rh(I)-Komplex:



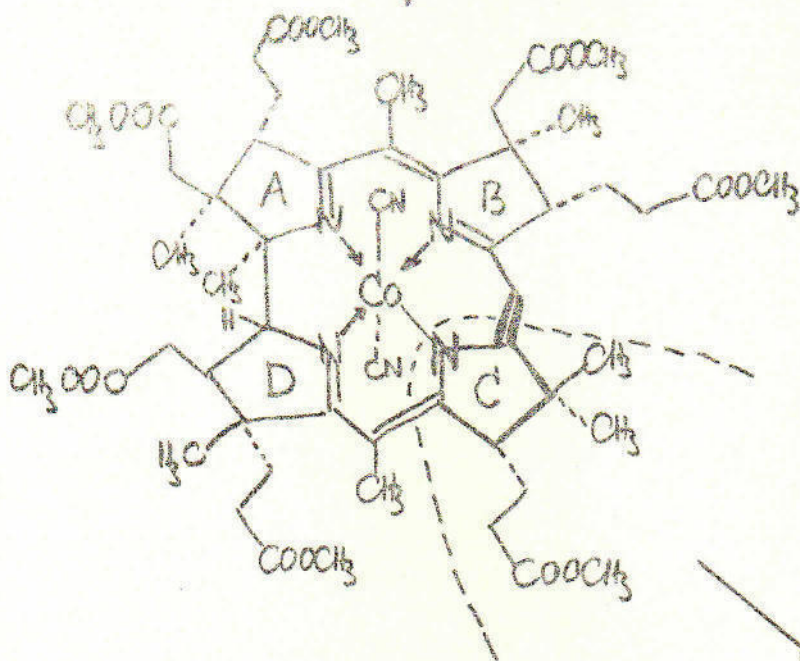
Decarbonylierungsprodukt (-)-(-)-20 ist labil, wird deshalb als Cyan-Addukt (19) isoliert.

$\text{Rh}(\text{I}) = 4d^8$
 nukleophiles Elektronenpaar



Vitamin B₁₂ (Cyano-cobalamin)

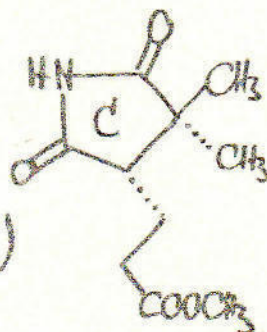
(89%) \downarrow H_2SO_4 / CH_3OH
 $65^\circ / 4 \text{ Tage}$



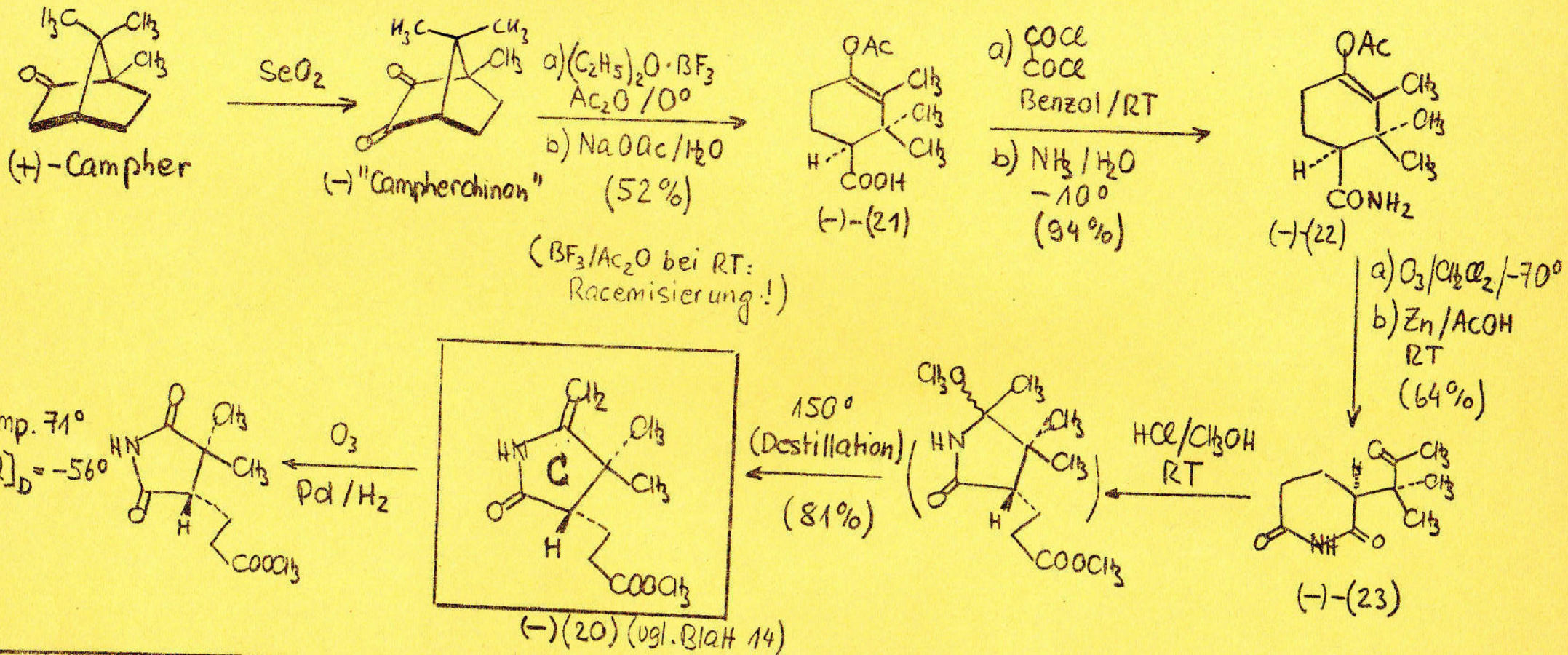
Cobyrinsäure-
heptamethylester

(ca. 20%) \downarrow $O_3 / CH_3OH / -78^\circ$
 $H_2O_2 / CH_3OH / 65^\circ$
Chromatographische
Trennung der
Ox.-Produkte an
Silicagel

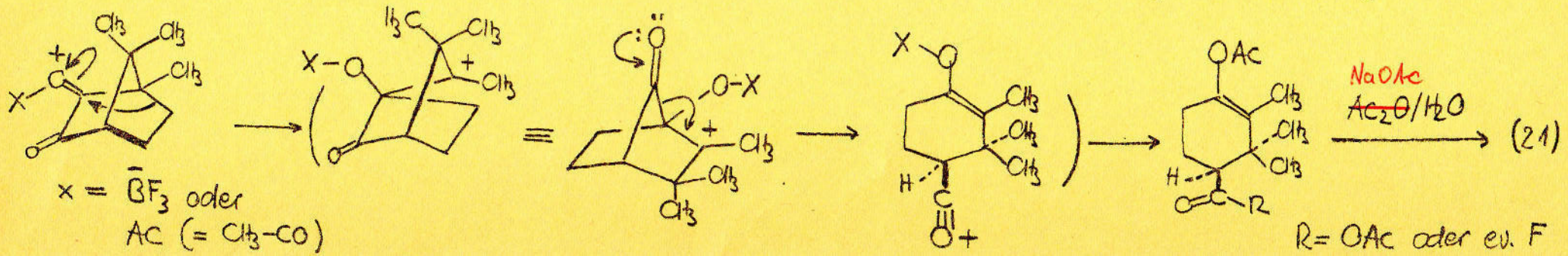
Smp. 72°
 $[\alpha]_D = -43^\circ (CHCl_3)$
(d.h. partiell racemisiert)



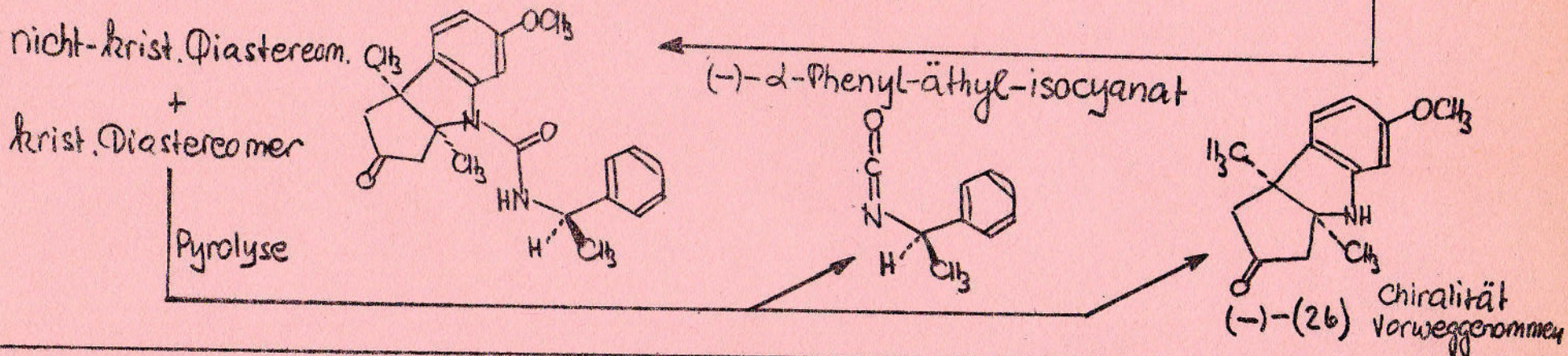
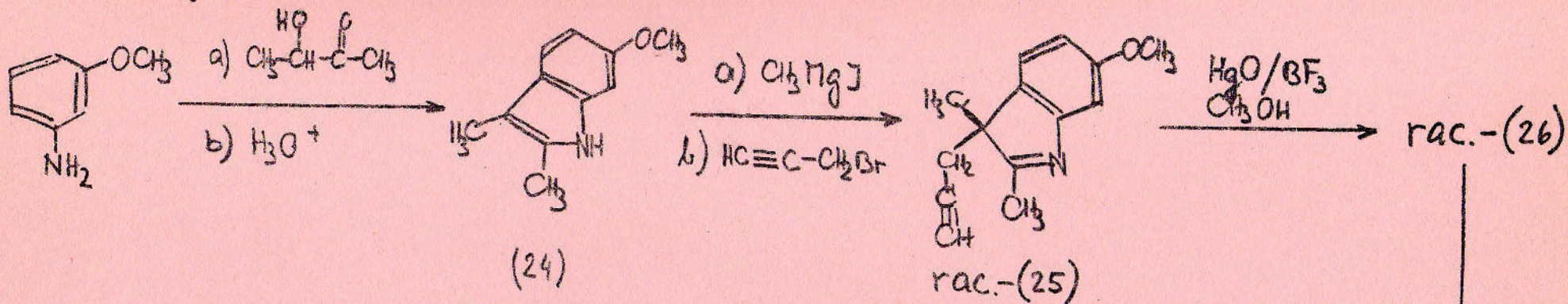
Darstellung des Vorläufers von β_{12} -Ring C aus (+)-Campher (Harvard)



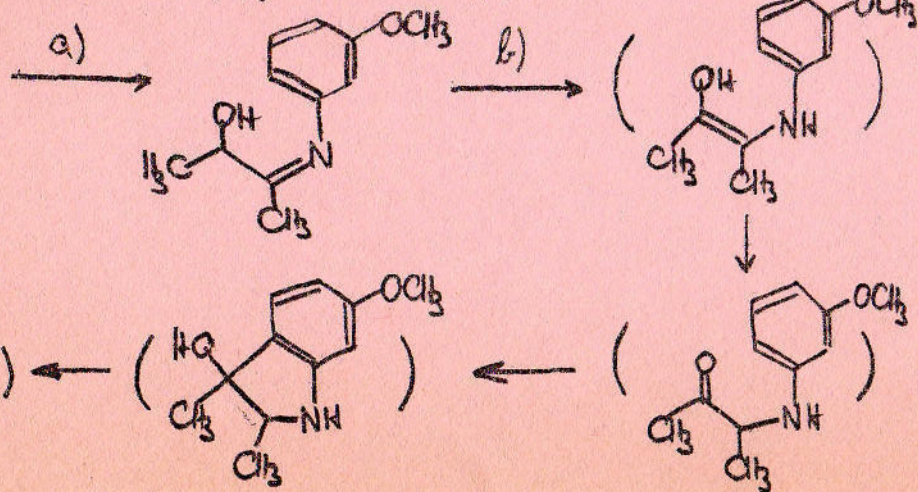
"Campherchinon" \rightarrow (21): Spezialfall einer Wagner-Meerwein Umlagerung gefolgt von einer " " Fragmentierung:



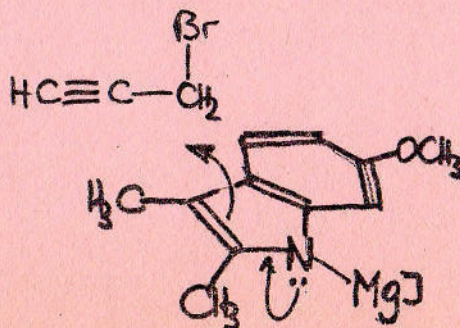
Synthese der (A-D)-Komponente (Harvar) Teil I



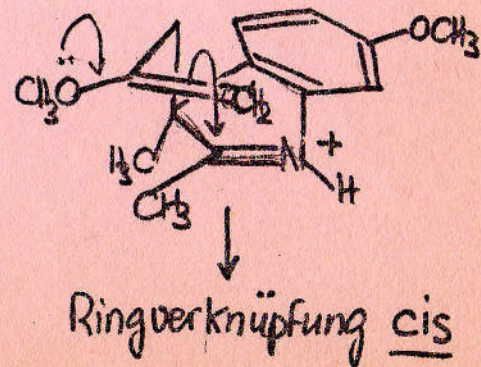
Darst. von (24): vermutlich:



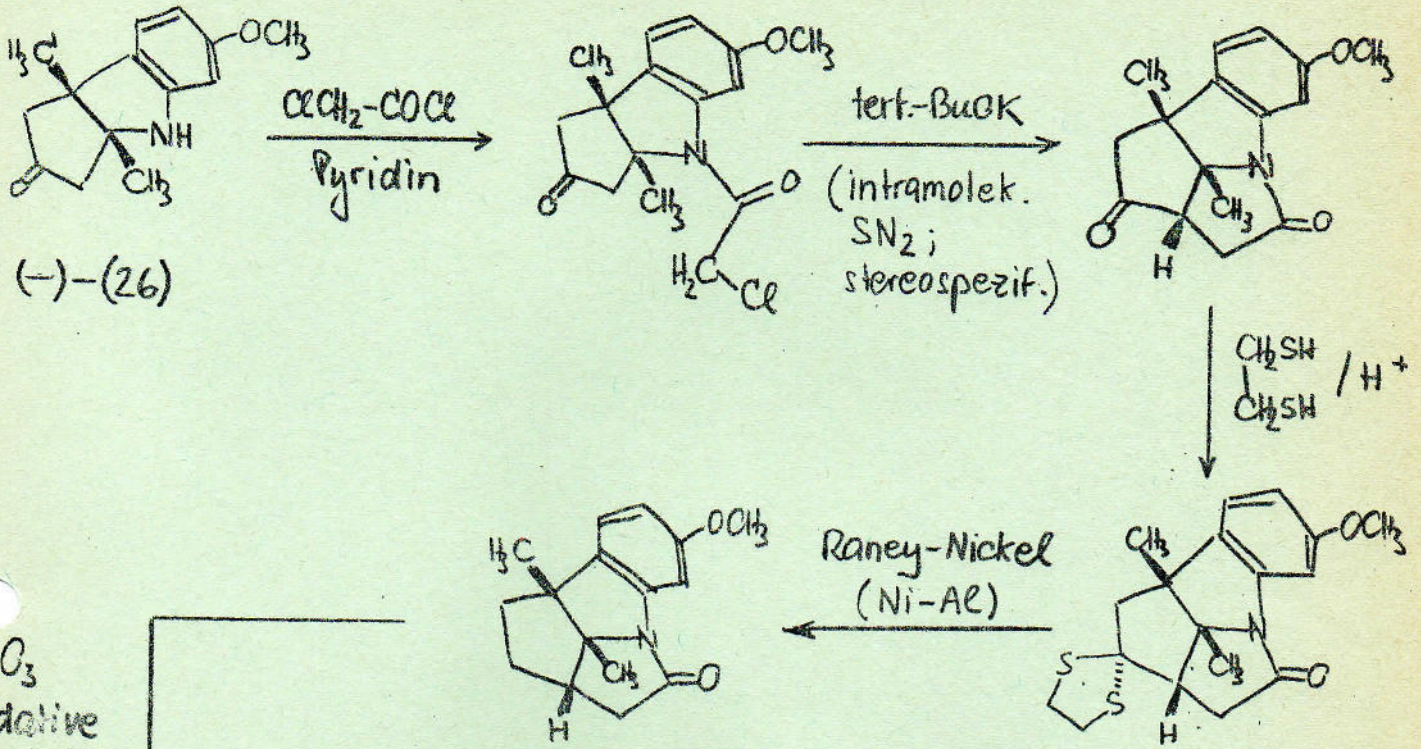
(24) \rightarrow (25):



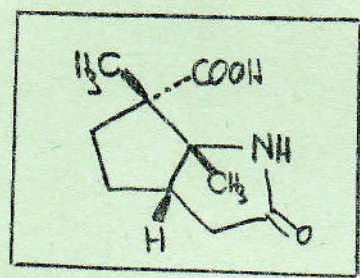
(25) \rightarrow (26):



Tricyclisches Keton (26): Chiralitätsbestimmung:

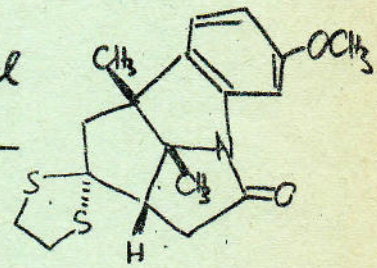


O₃
oxidative
Umfarbeung



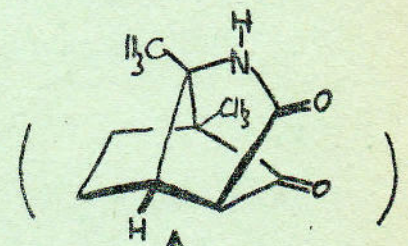
Identität beweist Chiralität von (-)-(26) und sterischen Verlauf der intramolek. SN₂-Reaktion

Raney-Nickel
(Ni-Al)

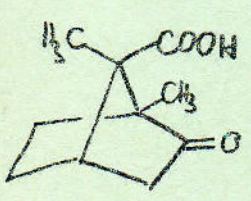
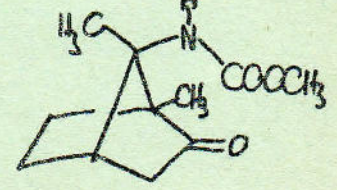


KOH

Retro-Claisen-Kondens. geht leicht, da β -Dicarbonylverbindg nicht enolisierbar (vgl. Bredt'sche Regel!)



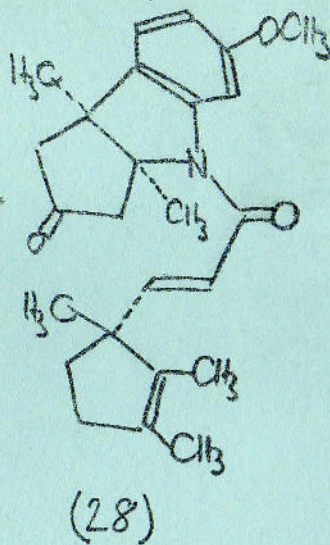
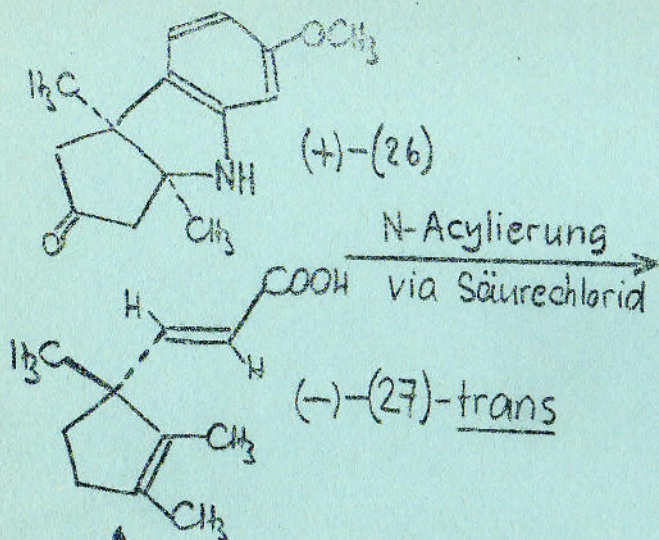
tert-BuOK in tert.-BuOH
intramolekulare Claisen-Kondensation (= Dieckmann-Kond.)



- a) SOCl₂ → Säurechlorid
- b) NaN₃ → " azid
- c) erhitzen in CH₃OH

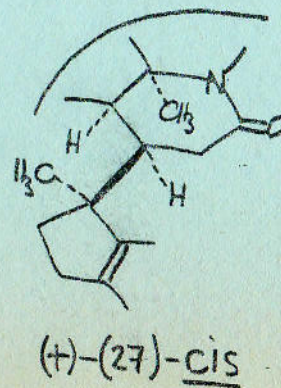
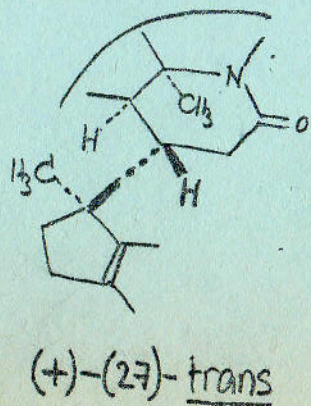
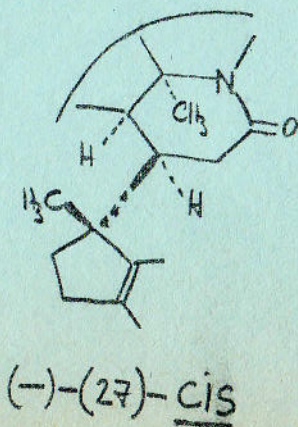
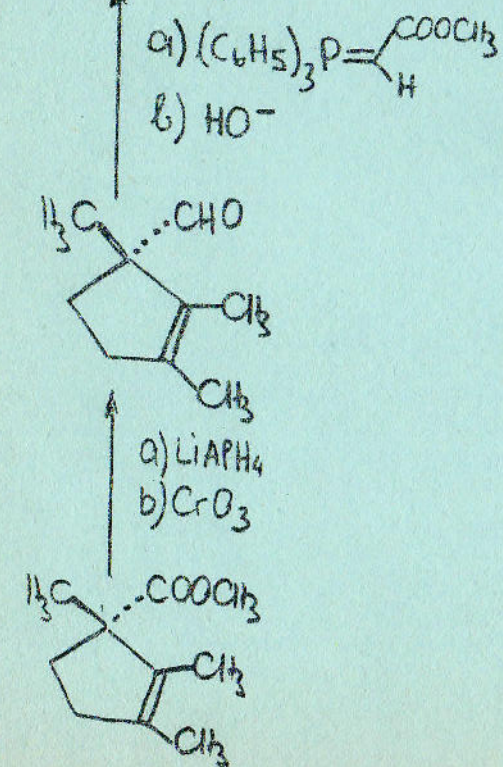
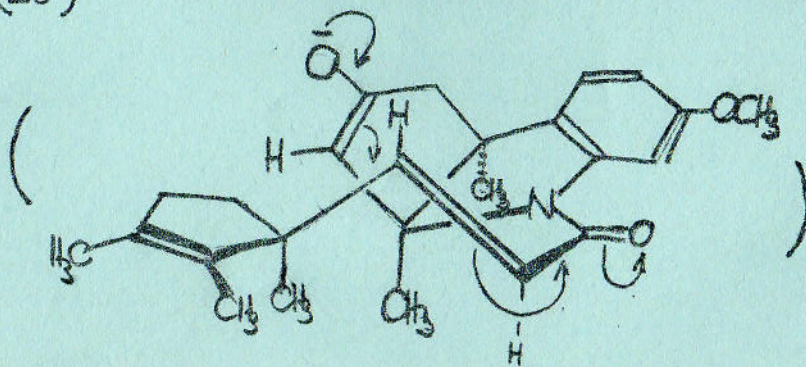
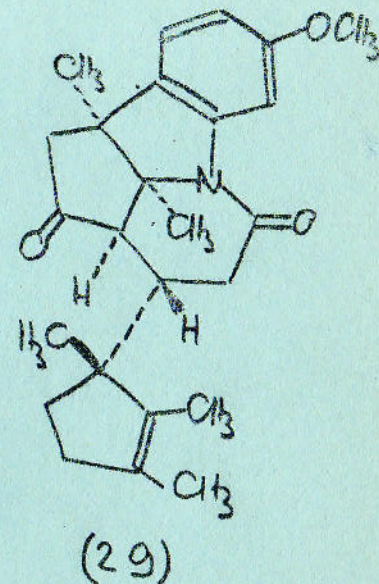
(Curtius'scher Abbau)

"cis-Isoketipinsäure" aus (+)-Campher
(Chiralität bekannt)



tert.-BuOK
in tert.-BuOH

Regiospezifische und
stereospezifische,
intramolekulare
Michaeladdition:



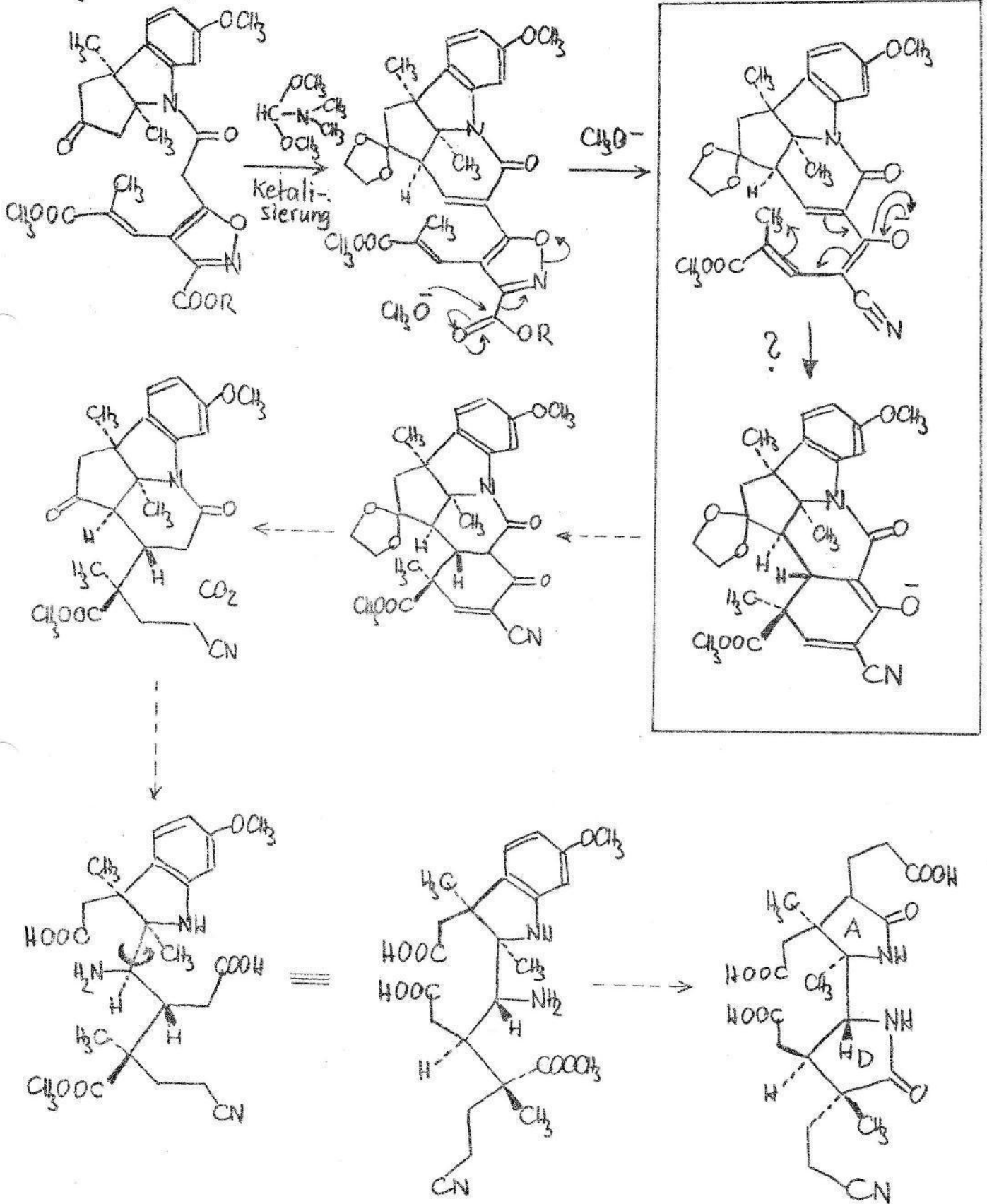
Diese Diastereomeren
von (29) würden
entstehen aus:

"Lauroleinsäure"-
methylester aus (-)-Campher

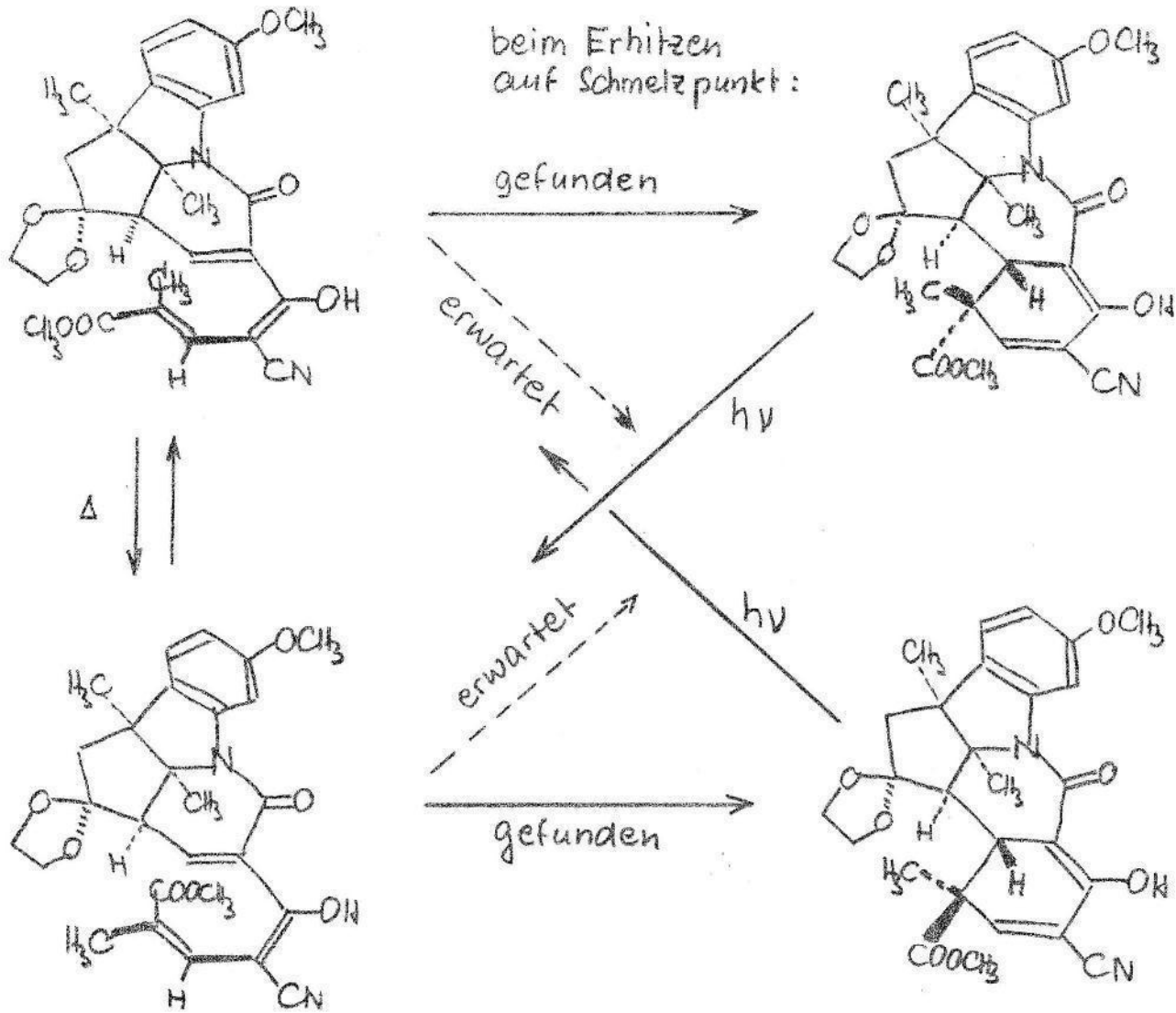
Entdeckung des Prinzips der Erhaltung der Orbitalsymmetrie (R.B. Woodward, 1965)

19a

Syntheseplan:

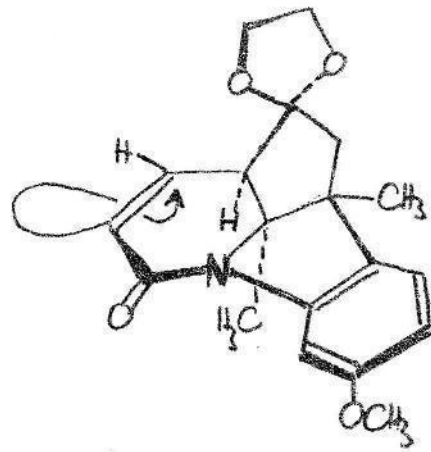


Experimentelle Feststellungen:

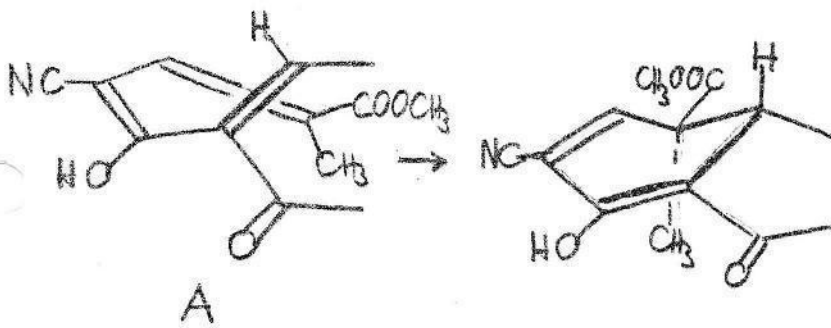


Interpretation:

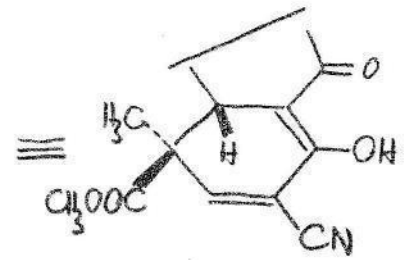
1) Ringschluss von unten
sterisch günstiger



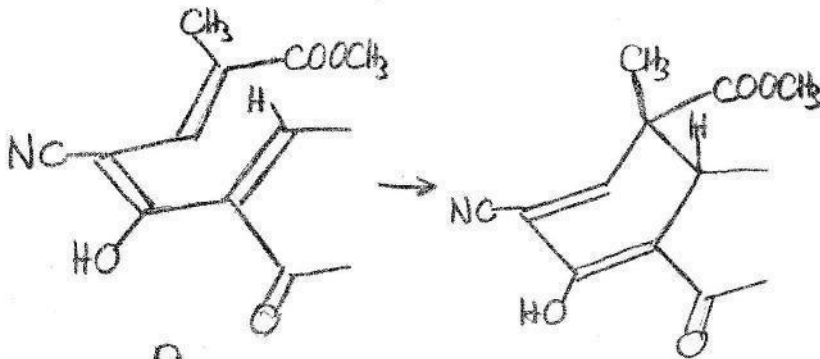
2) Zwei Möglichkeiten für Ringschluss-Konformation:



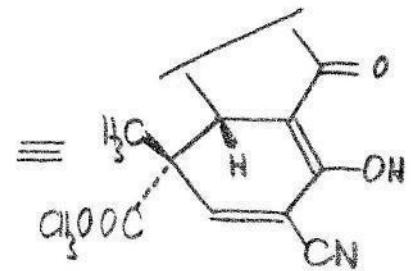
A



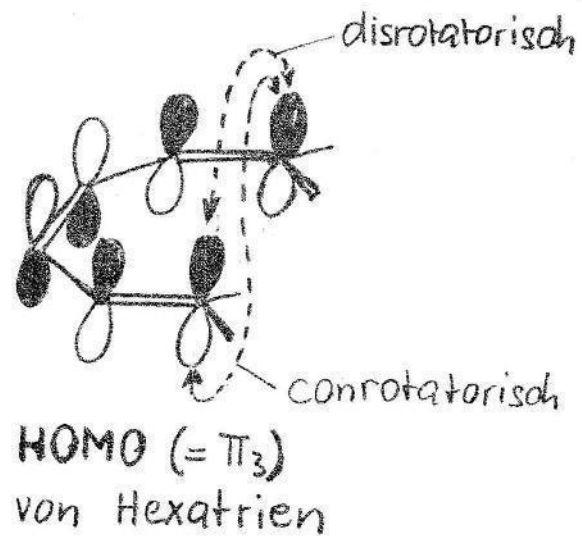
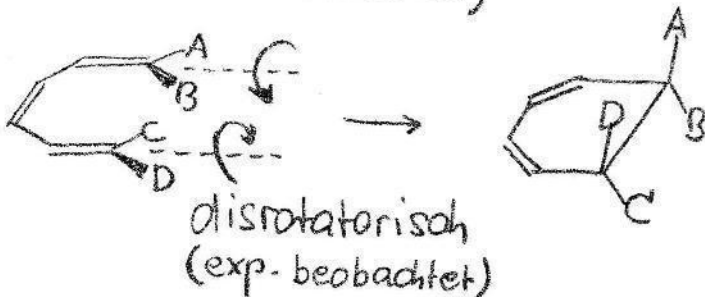
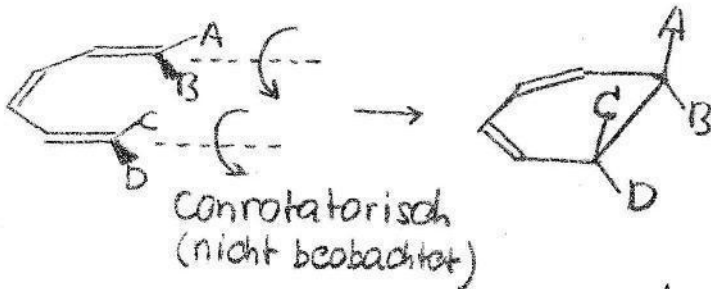
erwartet, da geringere π -Entkopplung als bei B



B

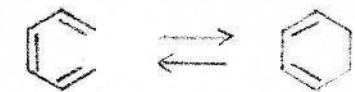


Konformation B entspricht der experimentell beobachteten Konfiguration des Cyclisationsproduktes, offenbar durch (unbekannten) Reaktivitätsfaktor begünstigt \rightarrow Orbitalsymmetrie.



Classifications:

Example of:



Electrocyclic reaction

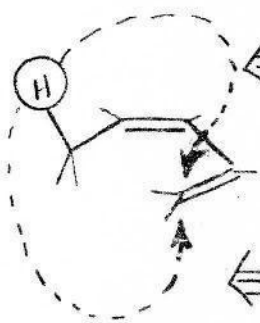


Cycloaddition reaction



Sigmatropic reaction

} Pericyclic reactions



≡ Suprafacial (Supra) course of reaction

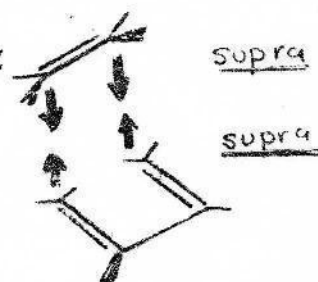
≡ Antarafacial (Antara) course of reaction

A Few Additional "Consequences" of the Woodward-Hoffmann Rules



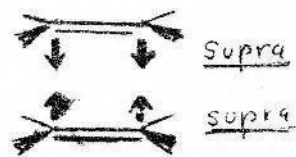
thermally allowed in geometry:

see also page 2

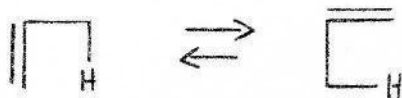
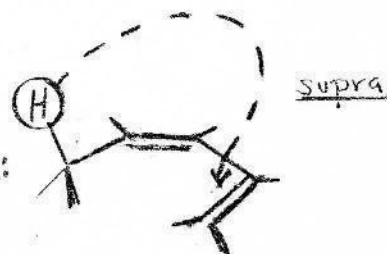


thermally not allowed in geometry:

see also page 2



thermally allowed in geometry:

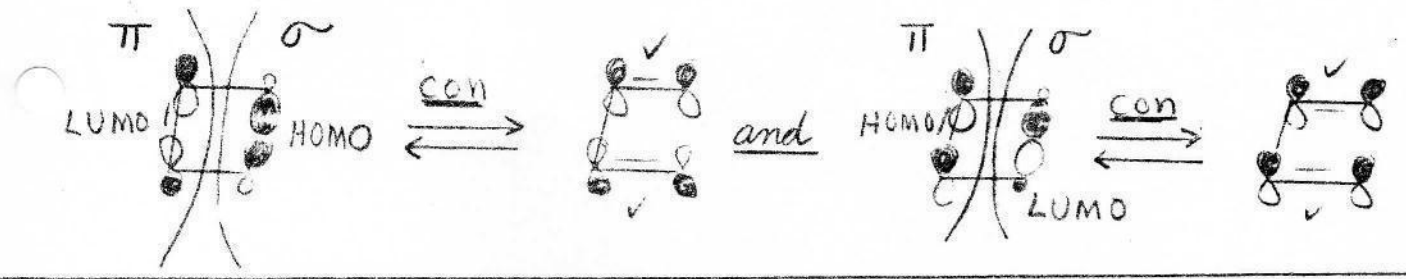
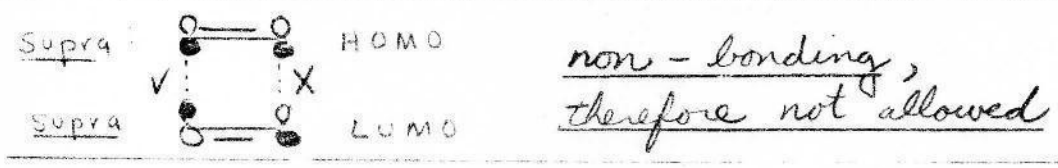
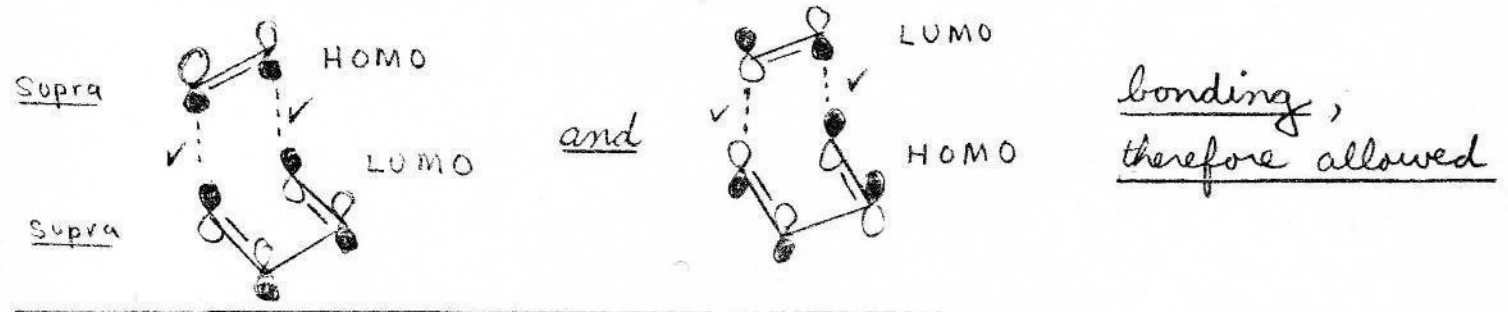


thermally not allowed in geometry:

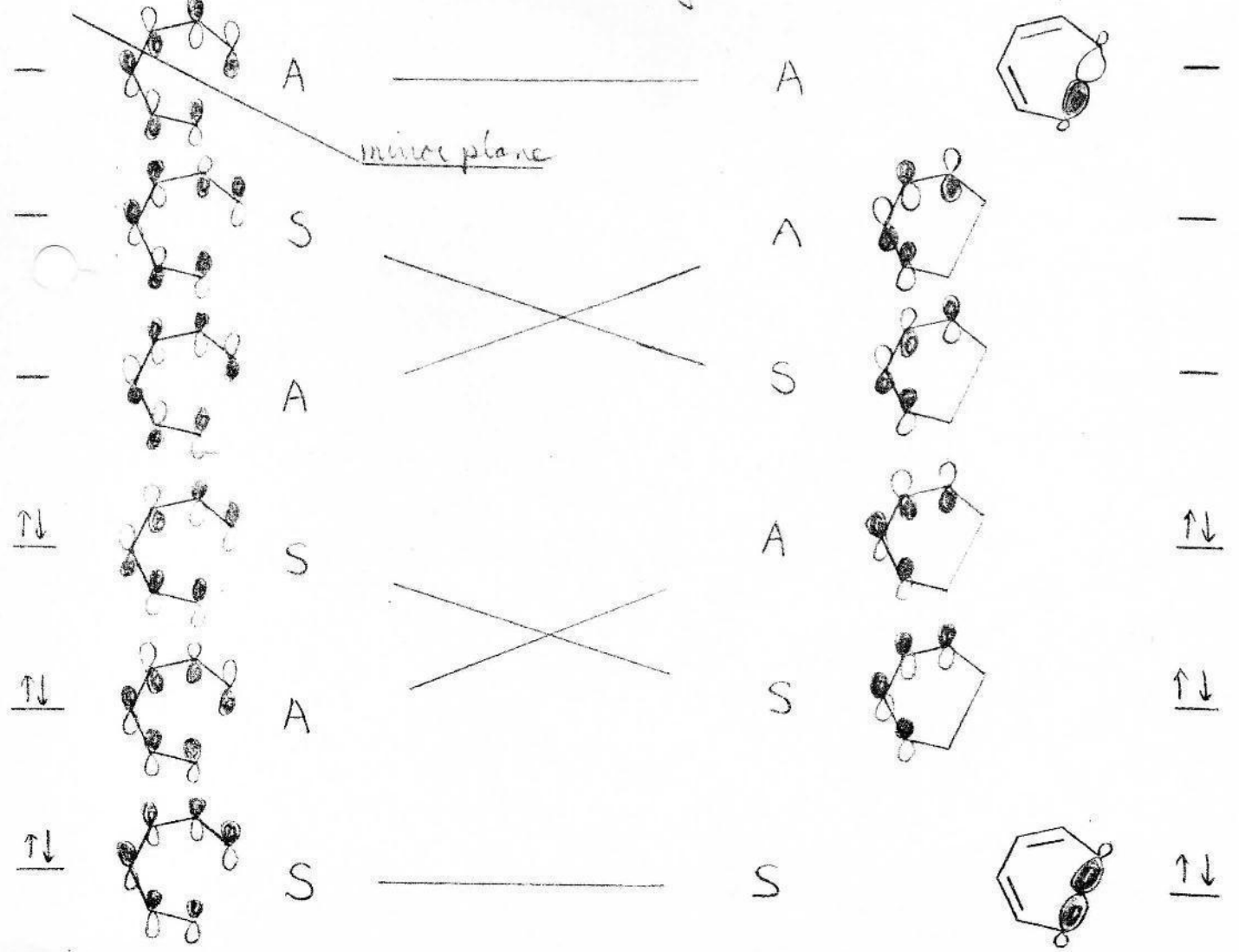


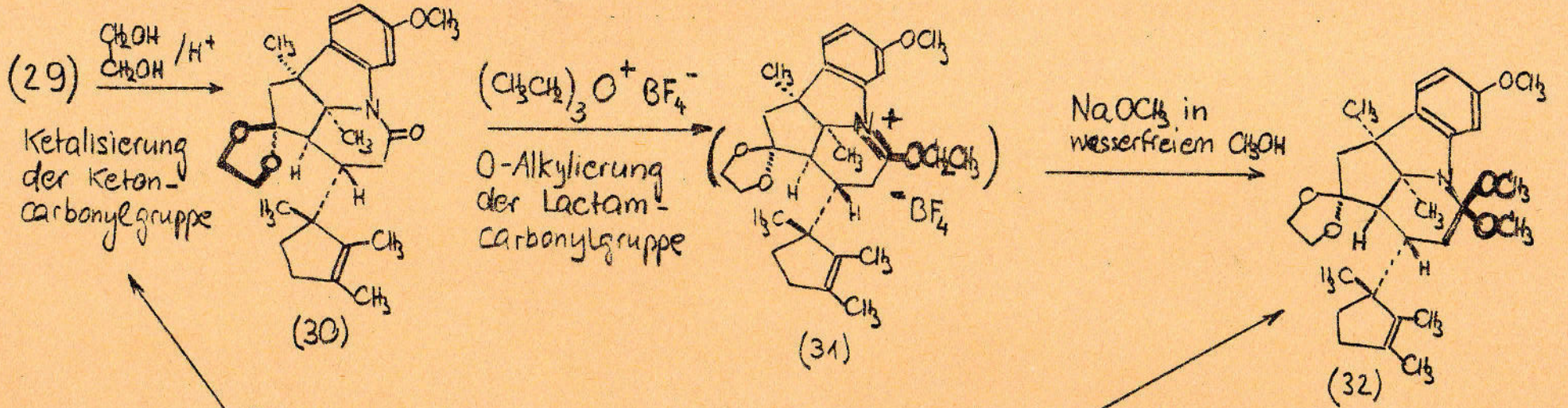
An Alternative Formulation : consider interaction between :

HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) and
LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital)

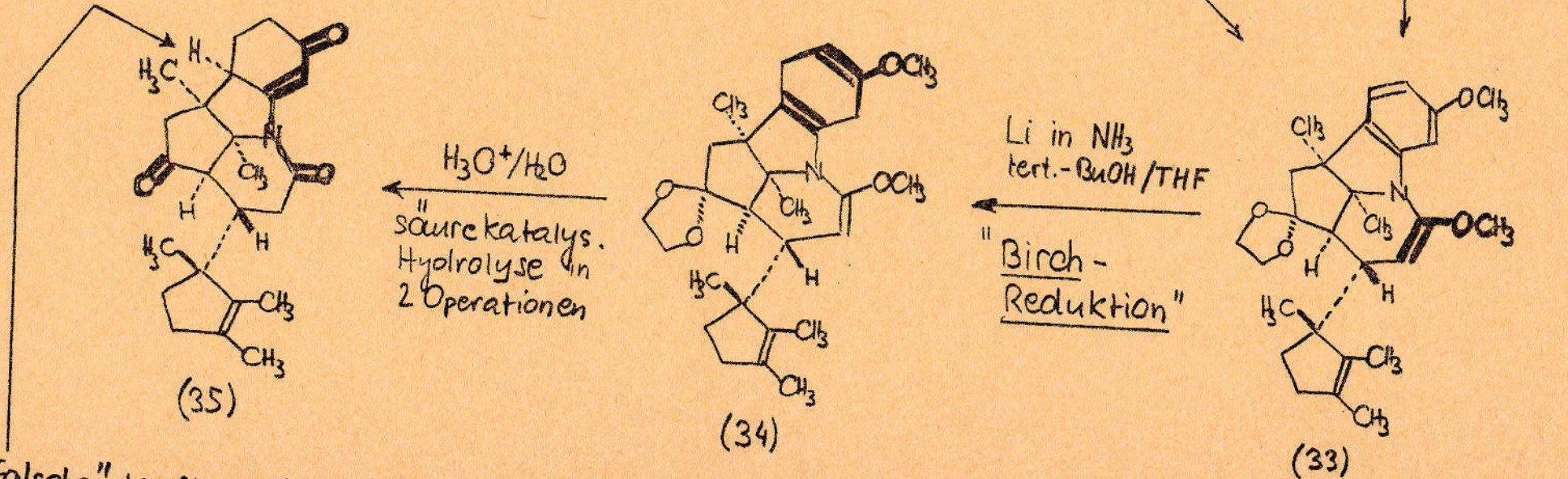


Answer to Correlation Diagram Problem:
Thermal - Disrotatory - allowed

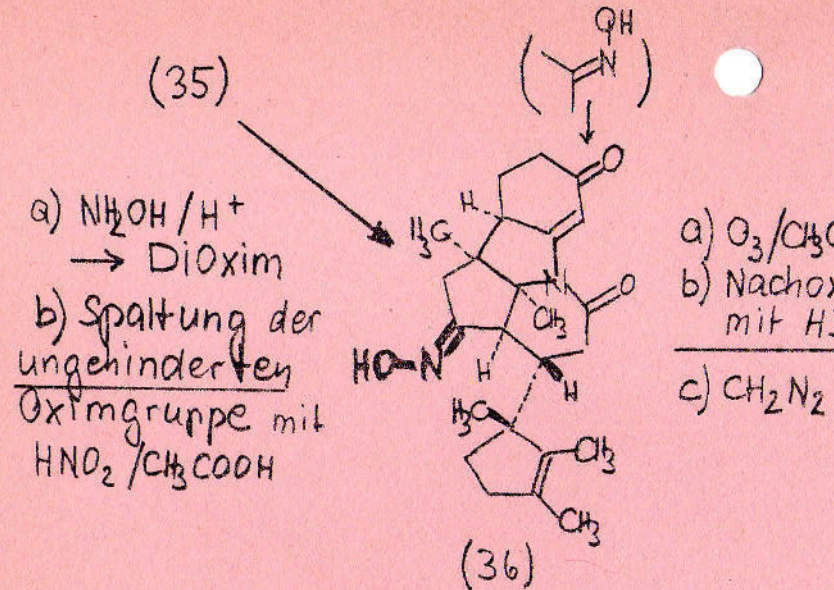




Schutz der Carbonylgruppen gegen Reduktion mit Li in NH₃

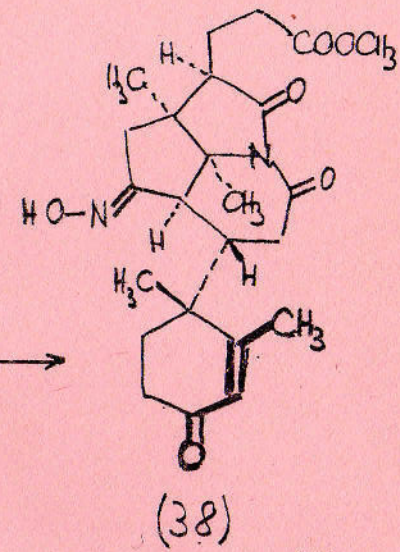
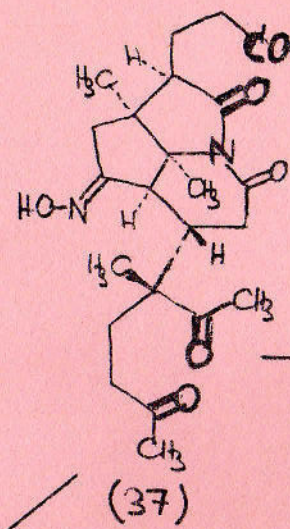


"falsche" Konfiguration! (Jedoch später epimerisierbar)



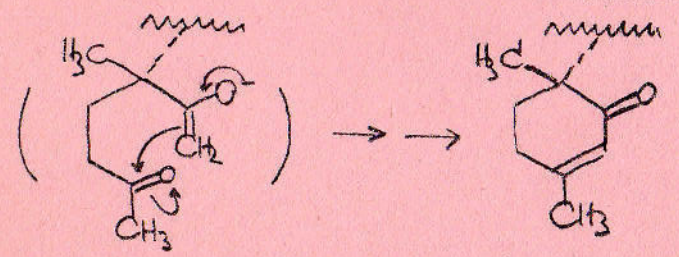
Sterisch einheitliches Mono-oxim; Diastereomeres wäre sterisch behinderter (wichtig für Beckmann-Uml.)

a) $\text{O}_3/\text{CH}_3\text{OH}/-80^\circ$
b) Nachoxidation mit $\text{HJO}_4/\text{H}_2\text{O}$
c) CH_2N_2

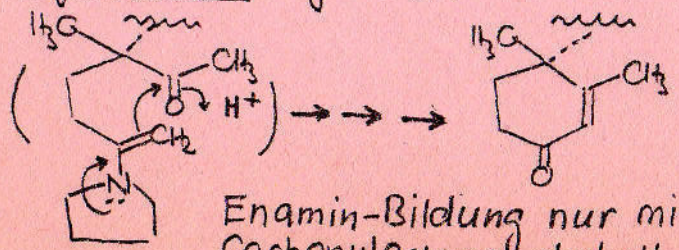


$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}/\text{Pyridin}$ (im Hinblick auf Beckmann-Umlagerung)

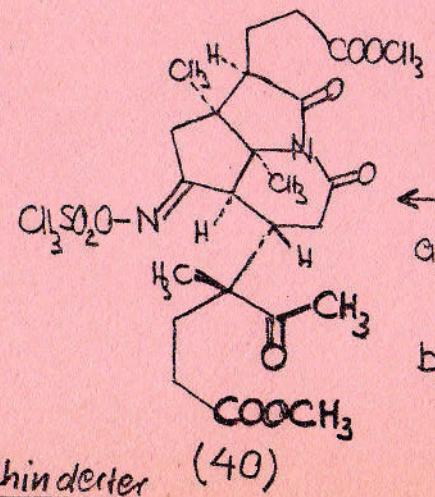
HO^-



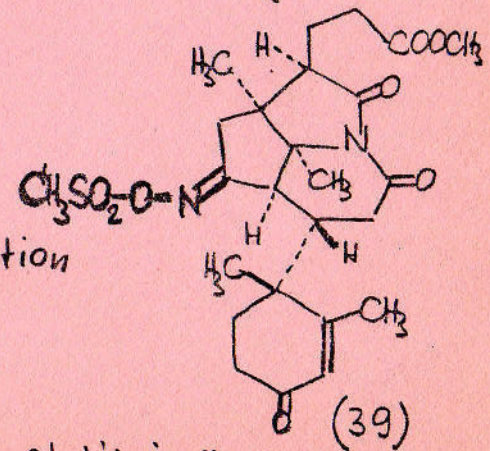
Deprotonierung neben beiden Carbonylgruppen, aber nur die ungehinderte cyclisiert



Enamin-Bildung nur mit ungehinderter Carbonylgruppe, deshalb muss die gehinderte cyclisieren

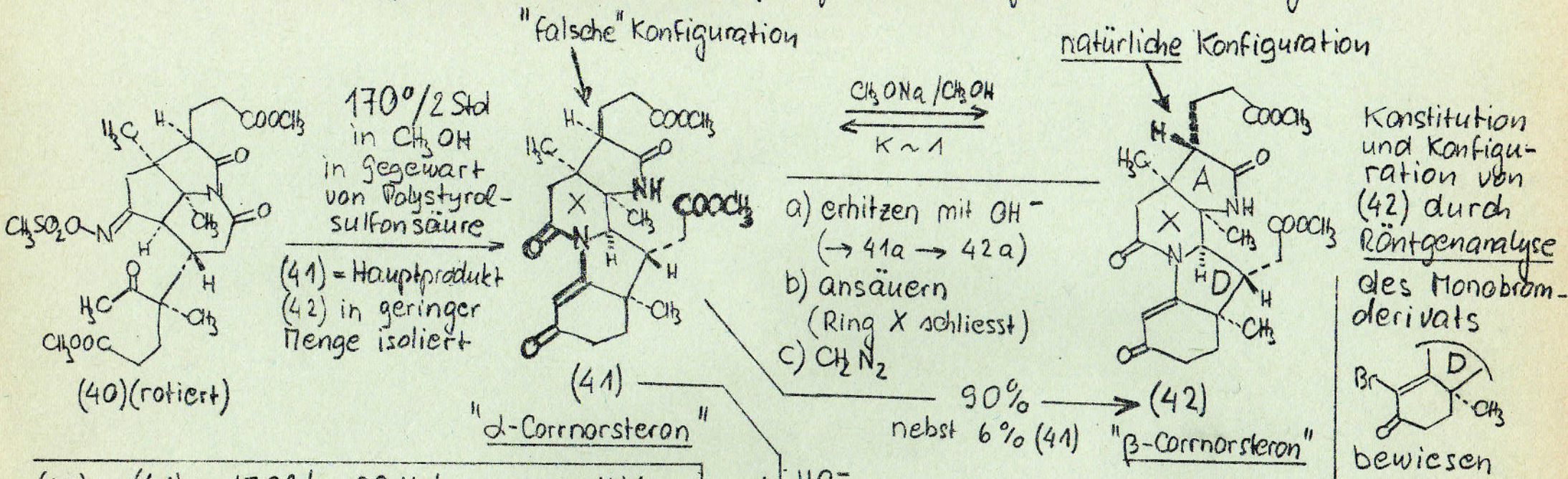


a) $\text{O}_3/\text{Nachoxidation}$ mit $\text{HJO}_4/\text{H}_2\text{O}$
b) CH_2N_2

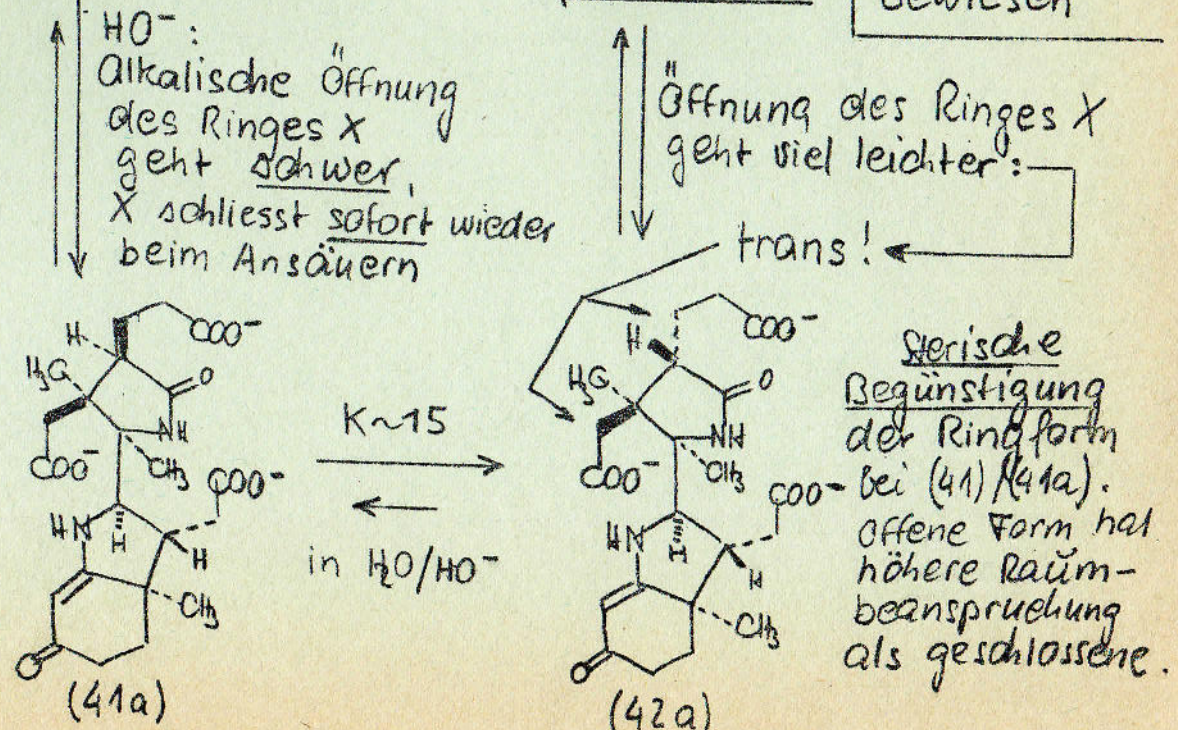
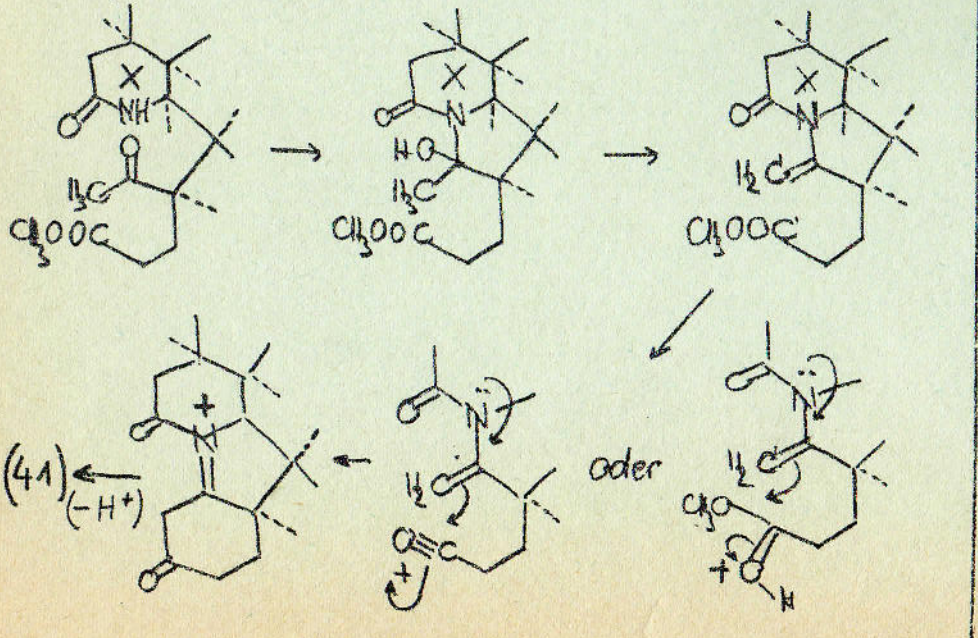


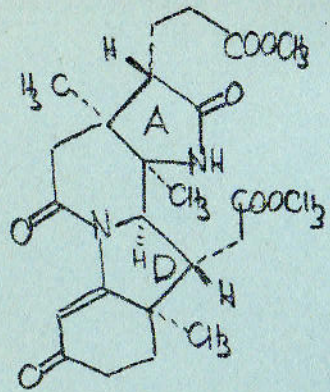
stabil, isolierbar; Umlagerung geht hier offenbar schwer

A-D/Teil VI: Beckmann-Umwagerung mit überraschender (aber willkommenen) Folgereaktionen. Befeinigung der Konfiguration am Ring A.



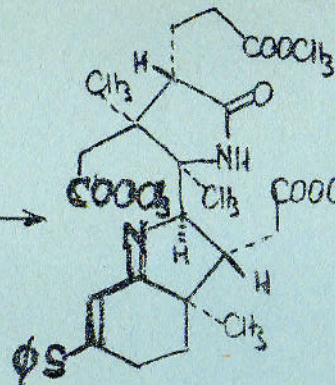
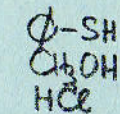
(40) → (41): 170°! -SO₂H! u.a. vermutlich:



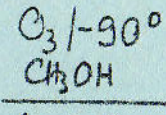


(42)

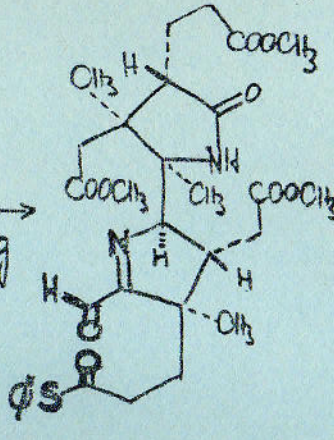
"β-Cornnorsteron"



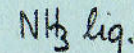
(43)



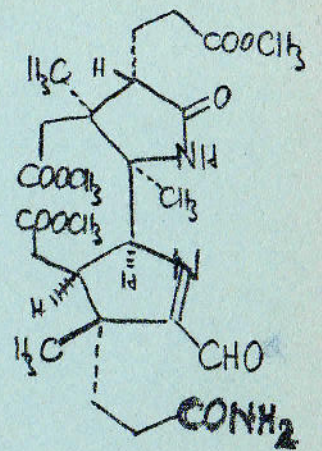
Aufarbeitung
 mit
 CH_3-S-CH_3
 ($\rightarrow CH_3-S-CH_3$)



(44)

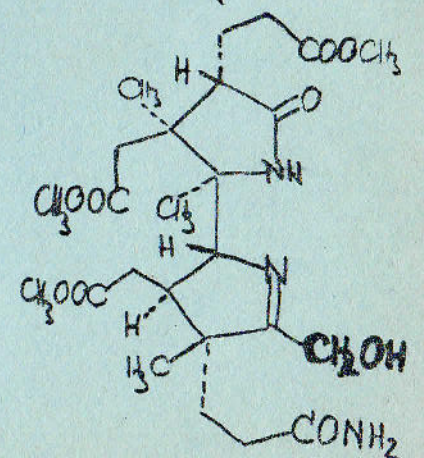
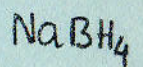


(Formel rotiert)

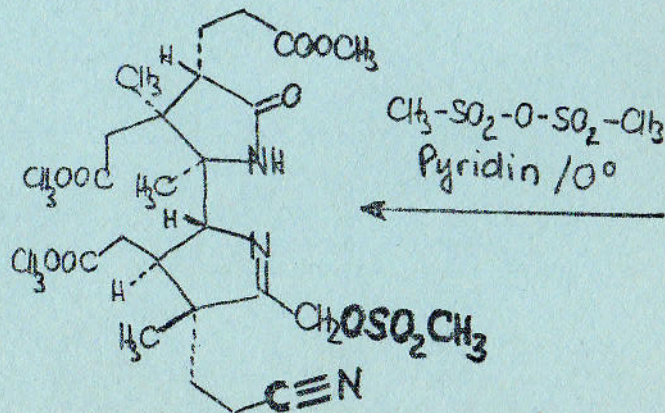
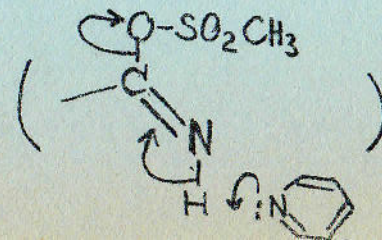


(45)

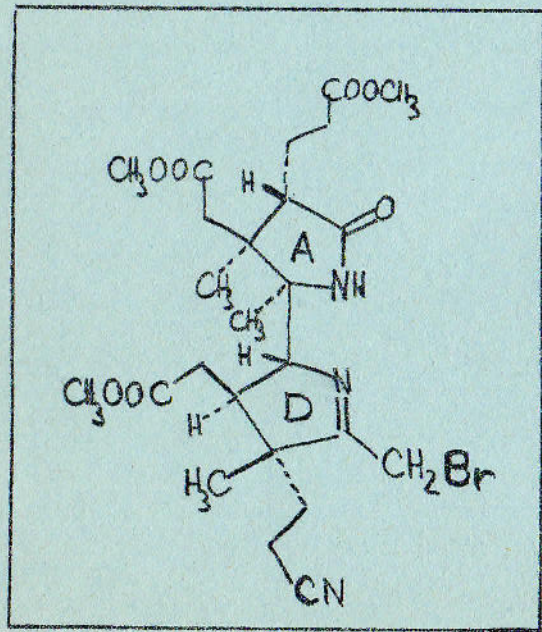
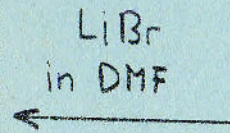
(Ozonolyse von einfacheren Modellsubstanzen des Typs (43) ergab "wilde Gemische"!)



(46)



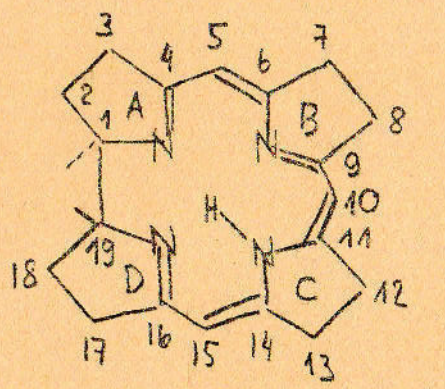
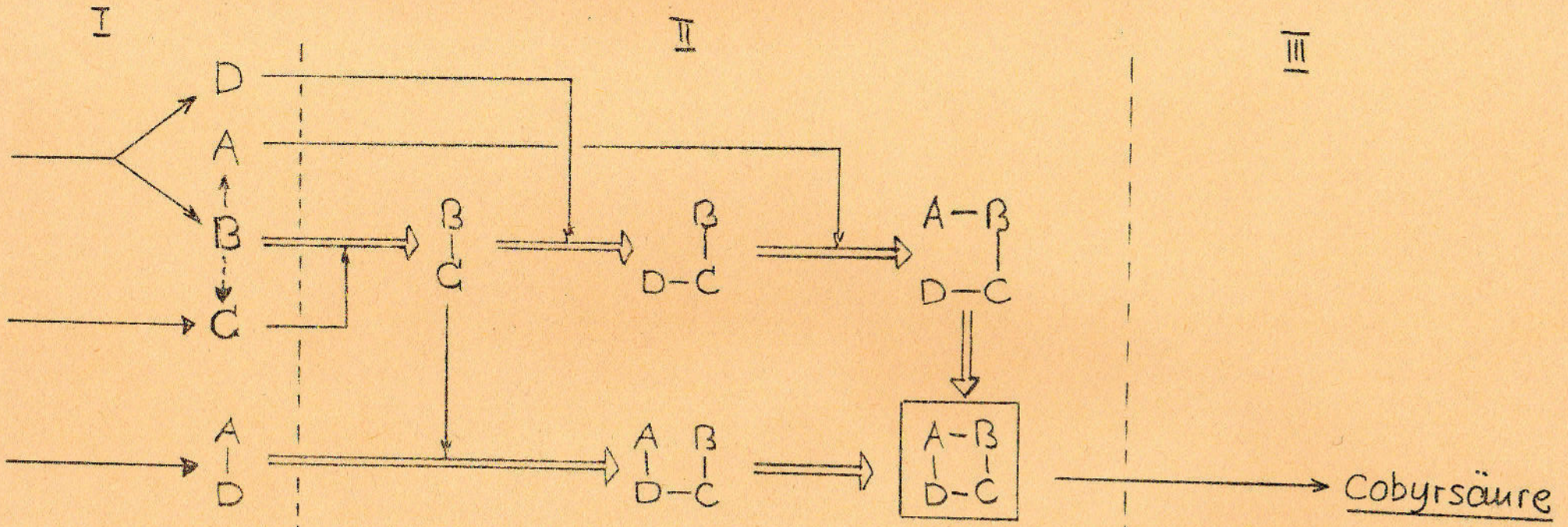
(47)



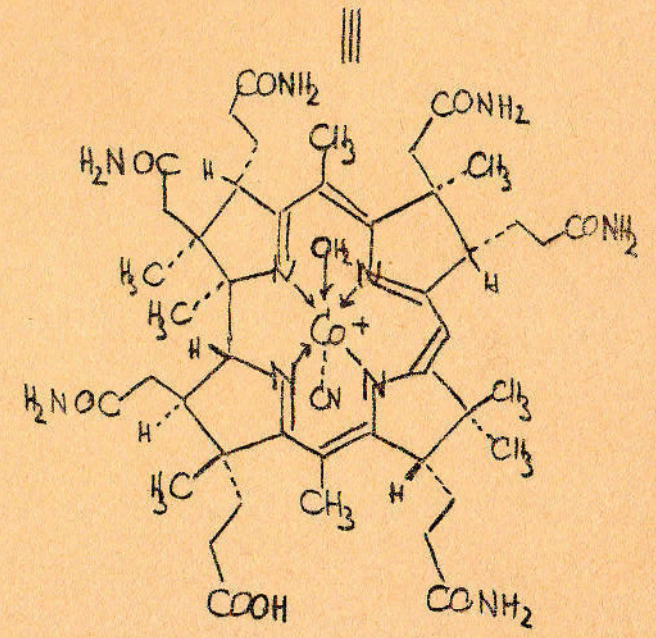
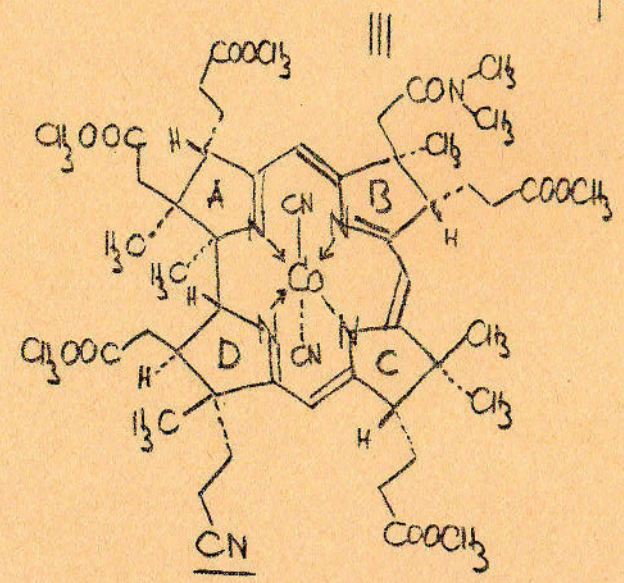
(48) = A
D

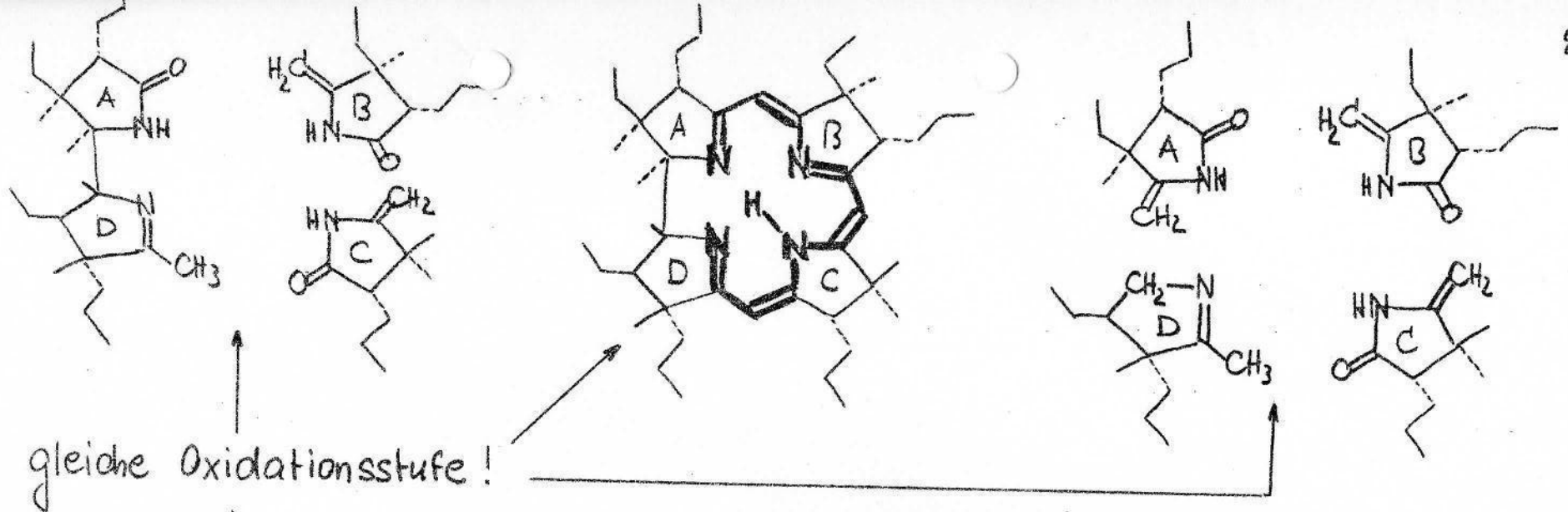
aus m-Anisidin und (-)-Campher
in ca. 37 Stufen

Übersicht Synthesephase II: Konstruktion des Corrin-Rüsts auf 2 Wegen:

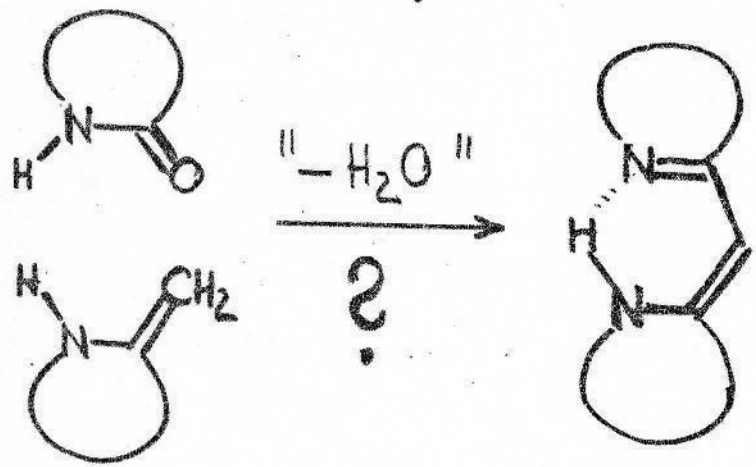


Corrin-Ringsystem



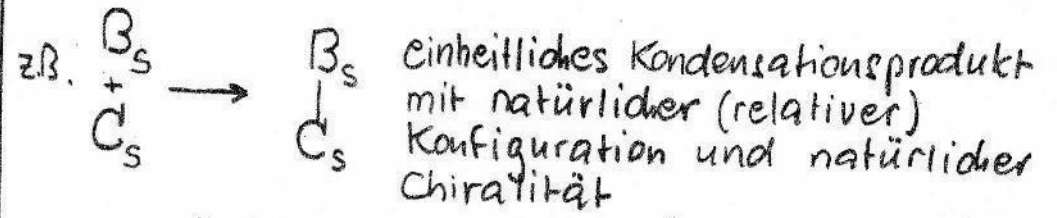


deshalb:

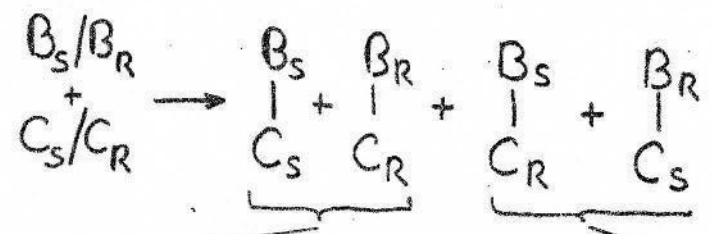


Stereochemie:

Verknüpfung der optisch aktiven Ringvorläufer mit natürlicher Chiralität!



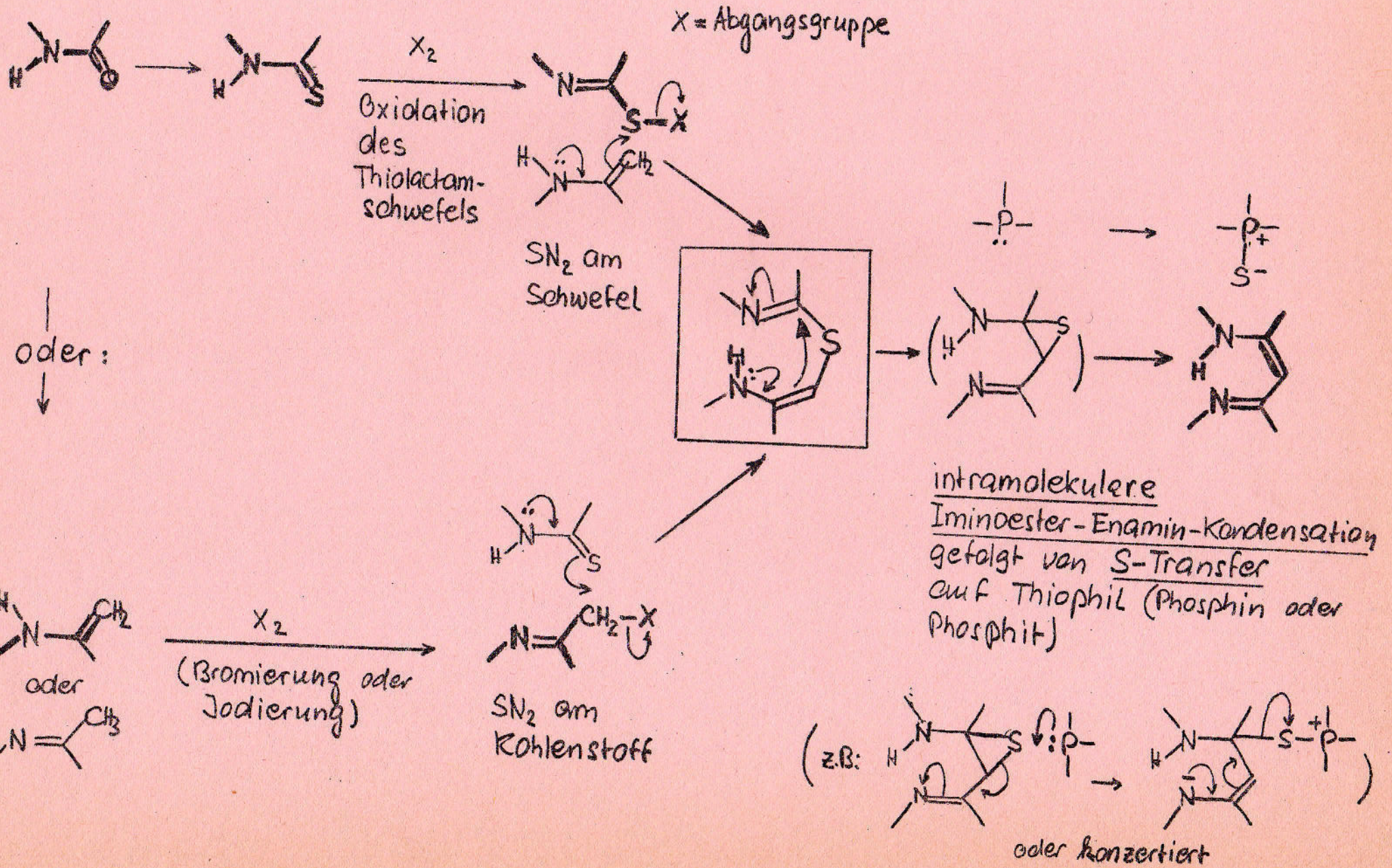
Verknüpfung der racemischen Ringvorläufer ergäbe:



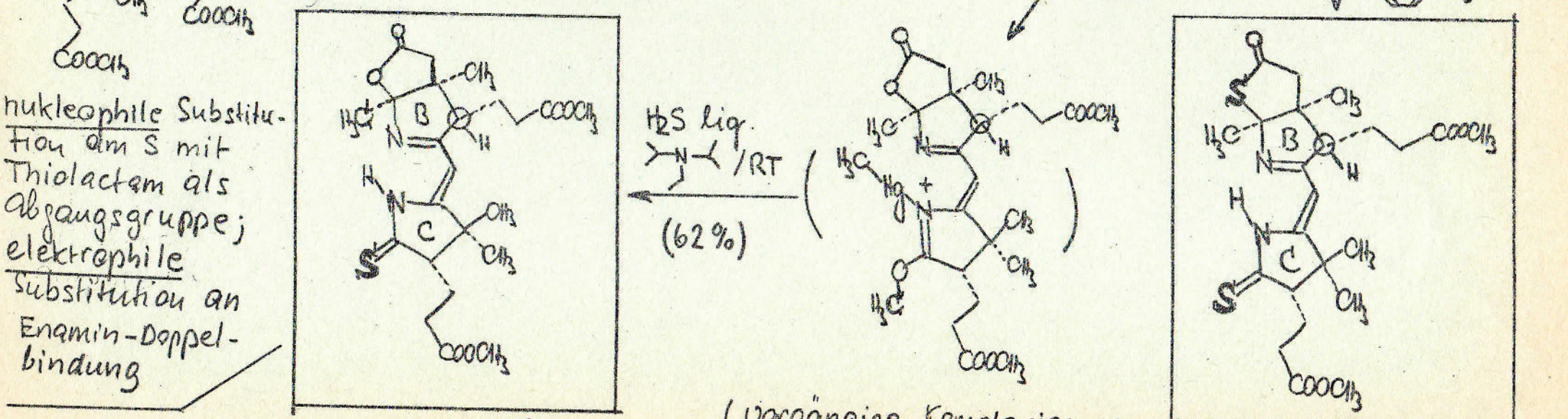
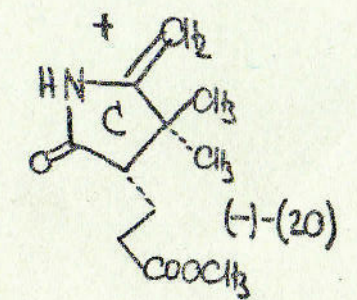
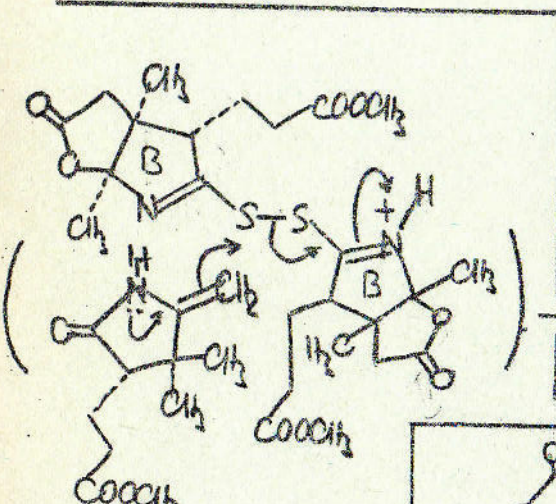
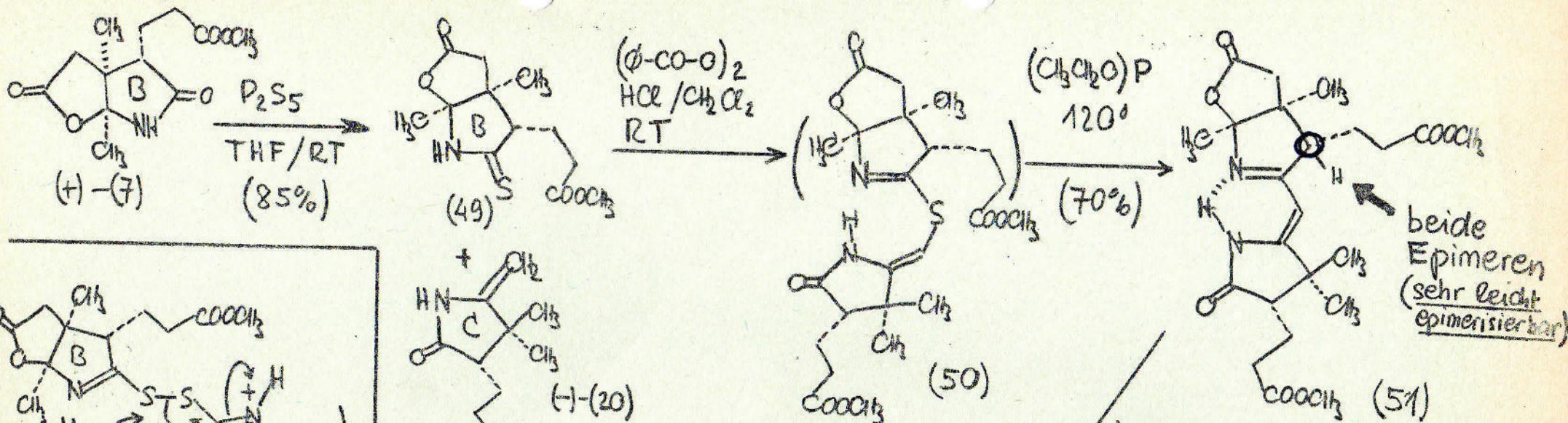
Racemat mit natürlicher (relativer) Konfiguration

Racemat mit falscher (relativer) Konfiguration

Experimentelle Lösung des Ringverknüpfungproblems:

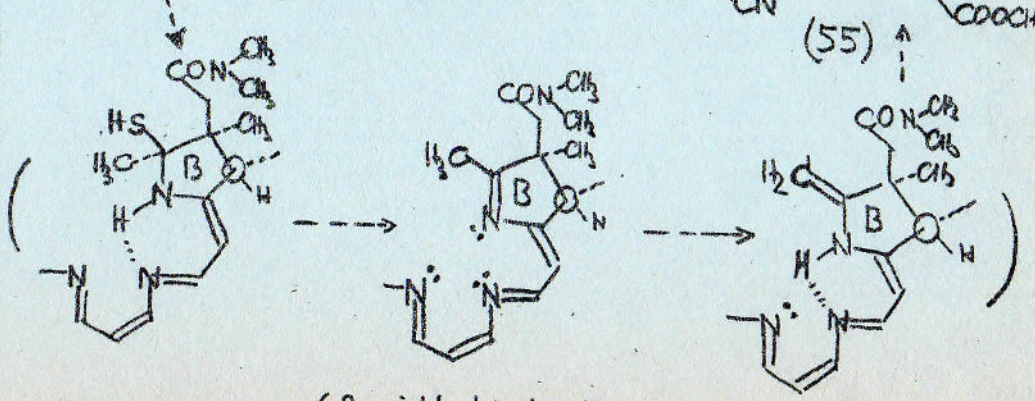
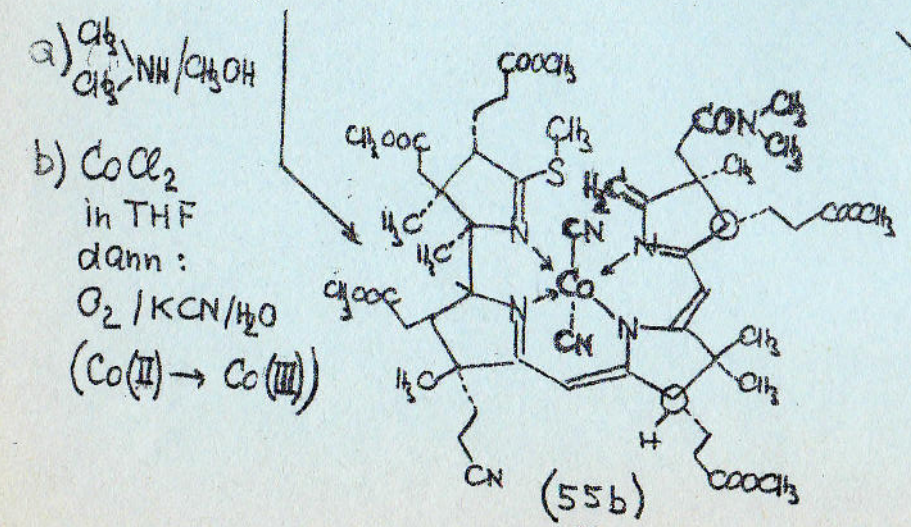
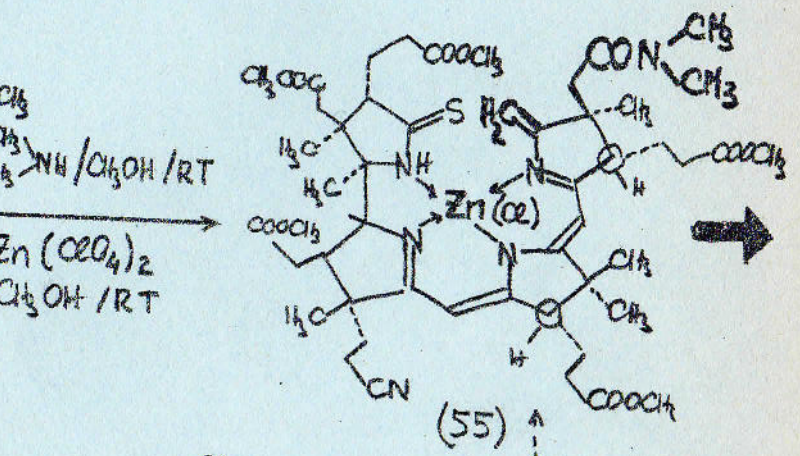
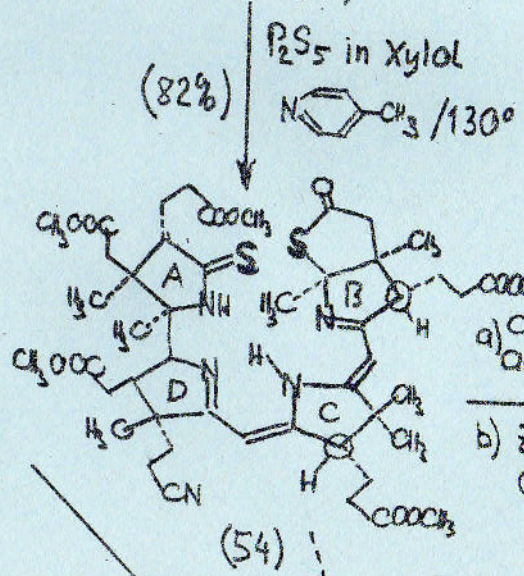
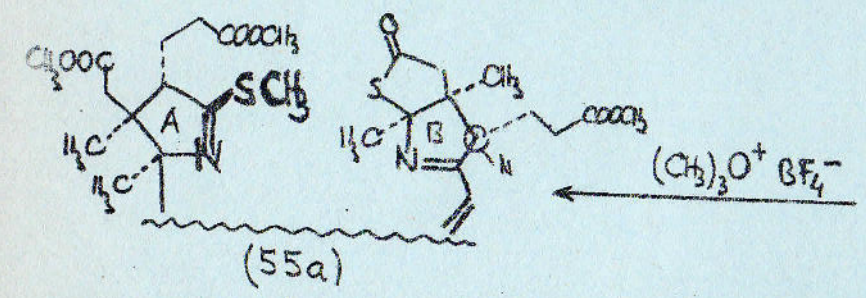
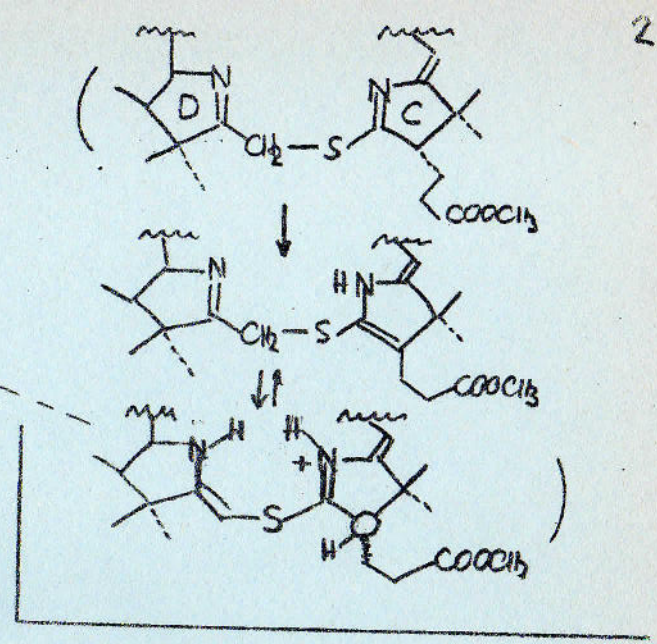
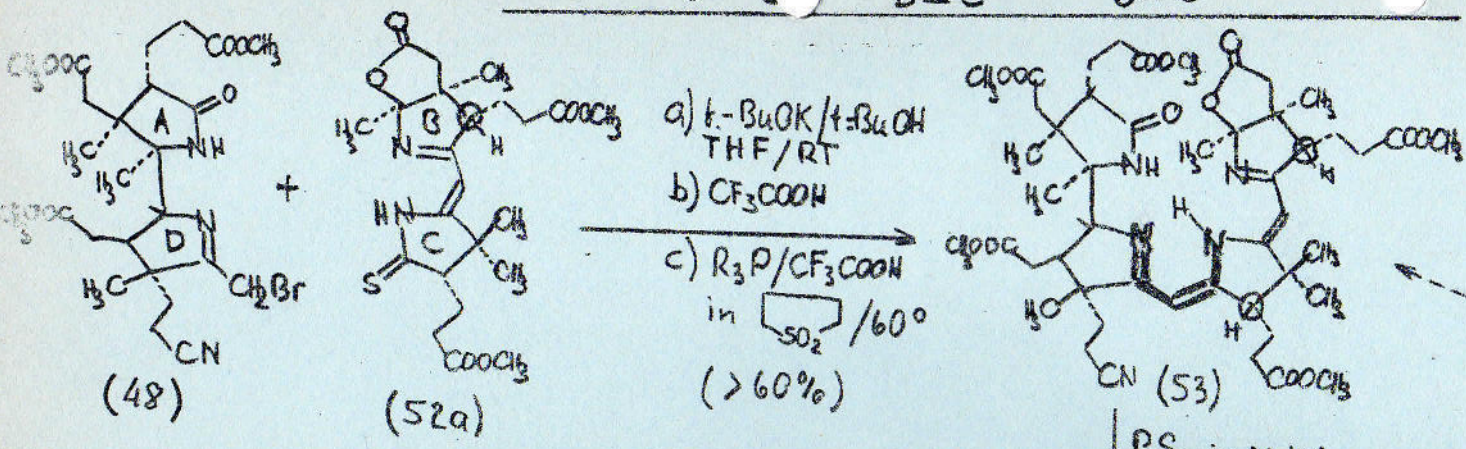
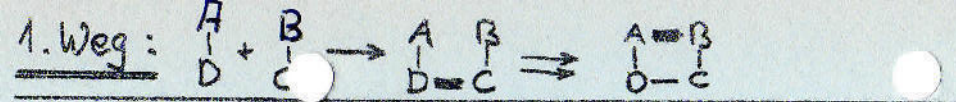


Synthese der (β-C)-Komponente aus den Ringvorläufern B und C



(in ca. 14 Stufen aus Methyläthylketon und (+)-Campher)

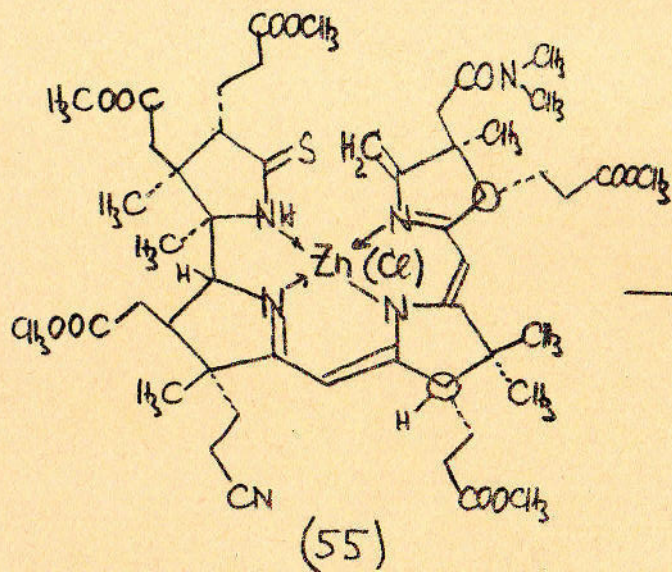
(Vorgängige Komplexierung von Lactam-Stickstoff mit $^+\text{HgCH}_3$ aktiviert Lactamgruppe für O-Alkylierung)



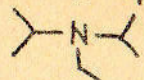
(3 nicht-bindende EL-Paare an N!)

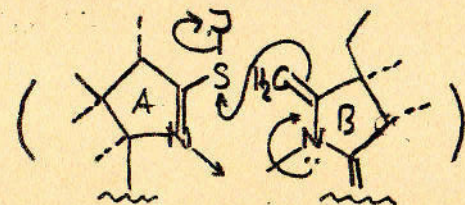
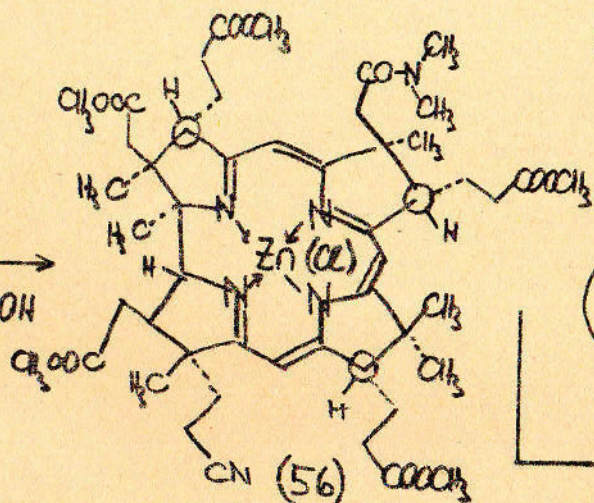
(A → B)-Cyclisationen :

(55) ^{a)} → (56) : 29

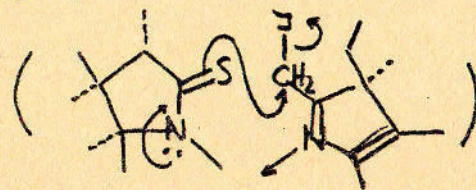


a) I_2/KJ
in CH_3OH/RT
b) ϕ_3P/CF_3COOH
in $DMPF/85^\circ$

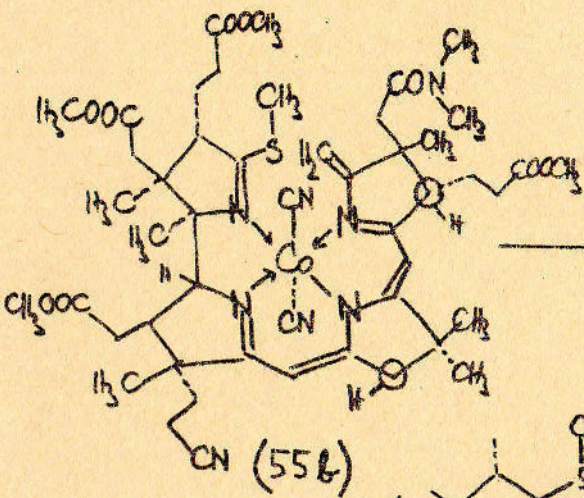
c) $Zn(CeO_4)_2/CH_3OH$

(ca. 60%)




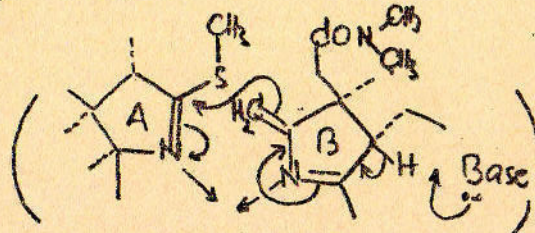
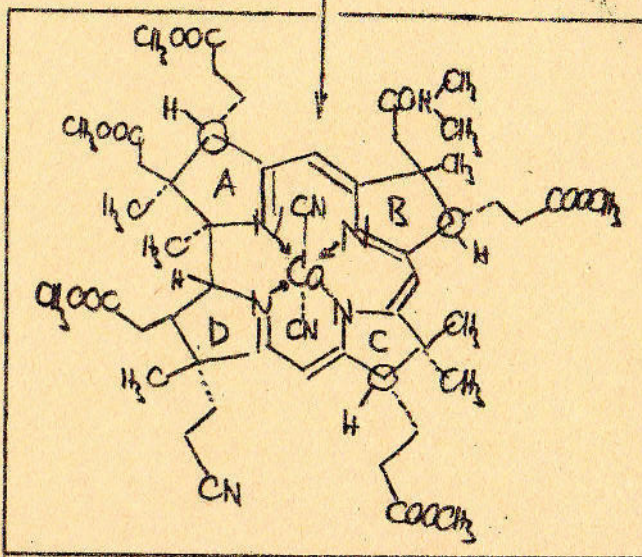
oder:



a) $CF_3COOH/CH_3CN/RT$
(85%)
b) $CoCl_2/THF$; dann O_2/KCN ($Co(II) \rightarrow Co(III)$)



 in
 $CH_3-CO-N(CH_2CH_2)_2-CH_3$
 60°

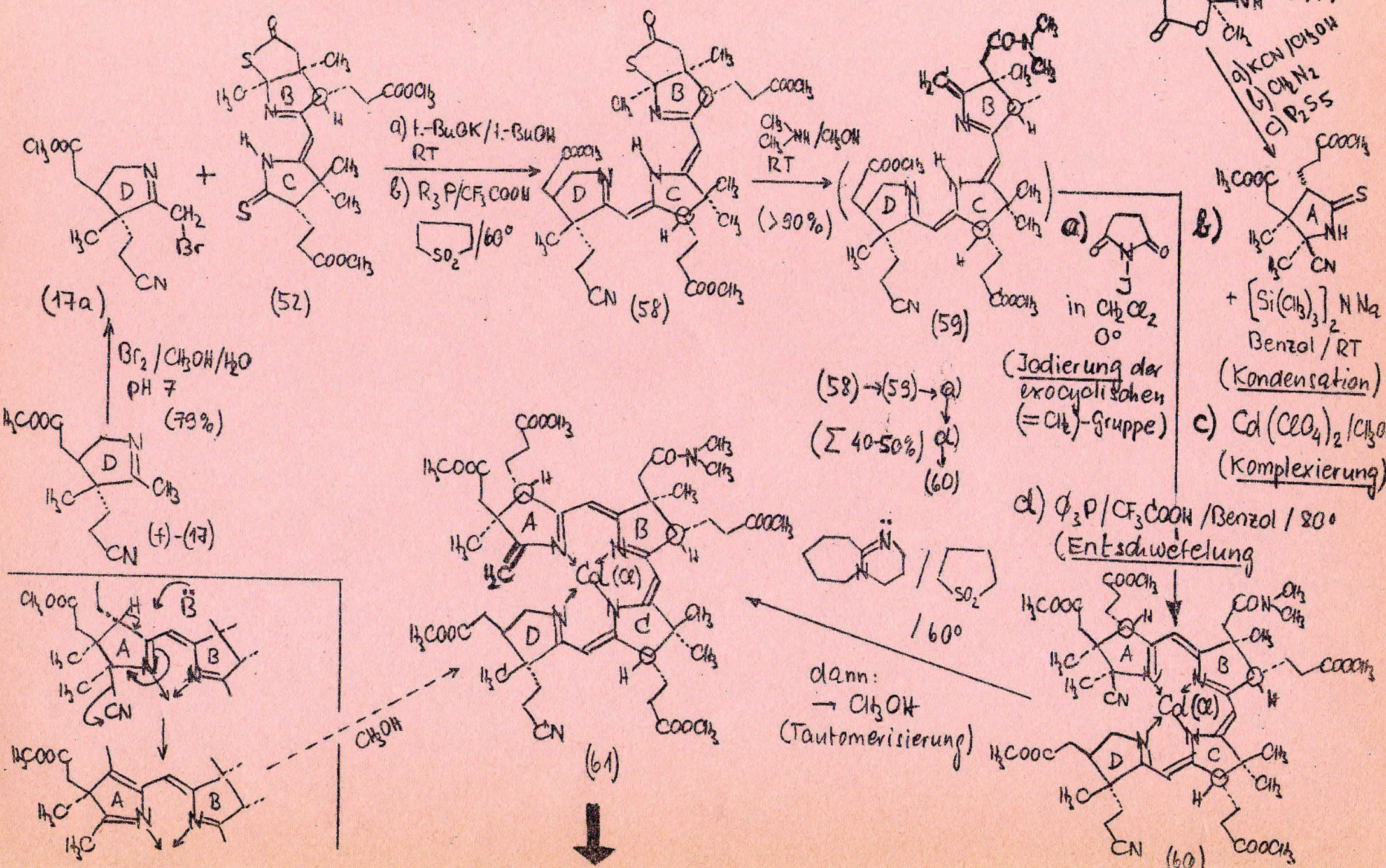
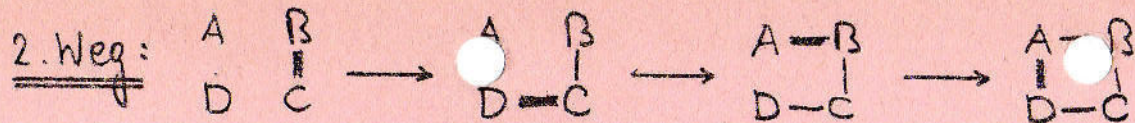


(intramolekulare Iminoester-Enamin-Kond.) (in ca. 56 Stufen)

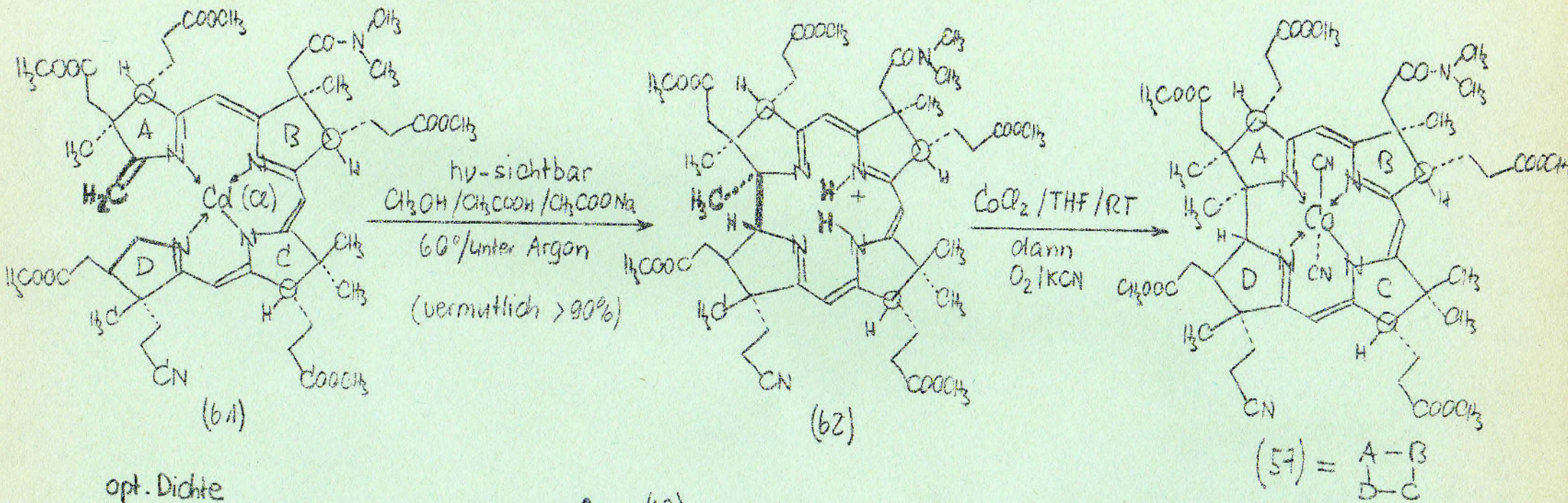
Epimerie an peripheren
Chiralitätszentren α'_H :

A	B	C (Ringe)	
α	α	α	} → natürliche Konfig.
α	α	β	
α	β	α	} Hauptprodukte
α	β	β	
β	α	α	--- α
β	α	β	— β
β	β	α	
β	β	β	

8 Diastereomere



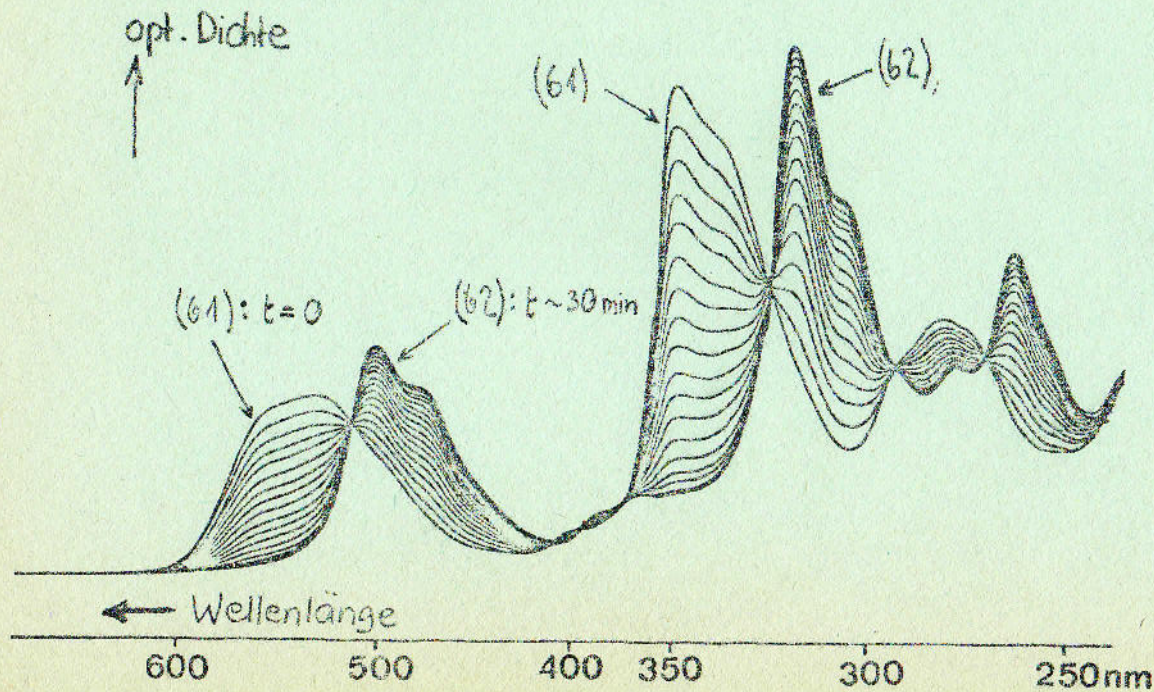
Photochemische (A → D)-Cyclisation:



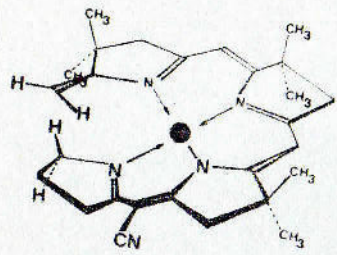
8 Diastereomeren wie bei (A → B)-Cyclisation;
 $dd\alpha$ und $dd\beta$ = Hauptprodukte

(A-D)-Stereochemie: 95% mit natürlicher trans-A/D-Verknüpfung;
 5% mit unnatürlicher trans-A/D-Verknüpfung (vgl. nachfolgende Disk.)

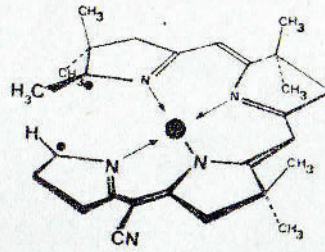
(57) in ca. 32 Stufen aus Methyläthylketon und (+)-Campher



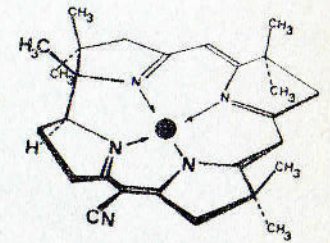
(A→D)-Cycloisomerisierung: Mechanismus / Grenzorbitalanalyse



antarafaciale
sigmatrope
1,16-H-Verschiebung



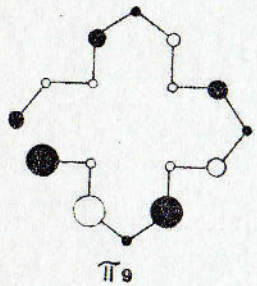
antarafaciale
1,15-($\pi \rightarrow \sigma$)-
Cycloisomerisierung



trans-Corrin
(isomer zu
A/D-Seco-Corrin)

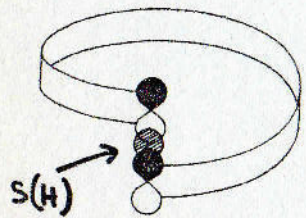
"A/D-Seco-corrin"
ein 15-Zentren
16 π -Elektronensystem

isomeres, energiereicheres
15-Zentren-16 π -
Elektronensystem
(HOMO = nichtbindend)



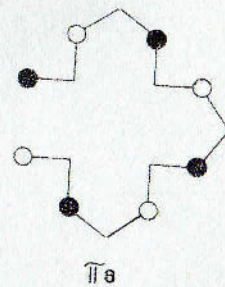
— π_{10}
- - π_9

+
+
+
+



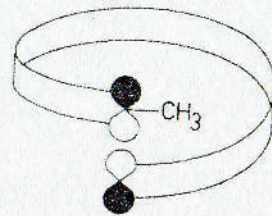
$n_N = 1.5$ $k_{CN} = 0.8$

π_9 = Grenzorbital für 1,16-H-Verschiebung im elektr. Grundzustand: "verboten"



— π_9
- - π_8

+
+
+



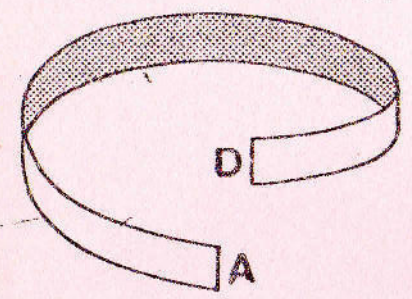
$n_N = 1.5$ $k_{CN} = 0.8$

π_8 = HOMO = Grenzorbital für 1,15-($\pi \rightarrow \sigma$)-Cycloisomerisierung im elektr. Grundzustand: "erlaubt"

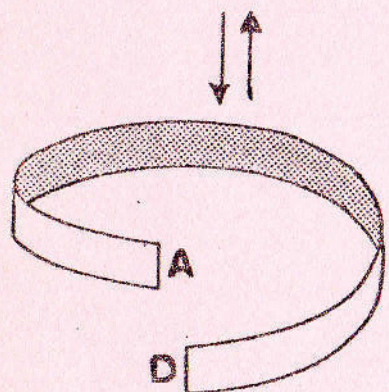
Experimentelle Befunde bei Modell-secocorrinen:

- Cycloisomerisierung geht thermisch nicht.
- Liditinduzierte Reaktion geht mit den Secocorrin-Komplexen Zn(II), Cd(II), Ni(II), Li, Pd⁺ und Pt⁺ aber nicht mit Ni⁺, Cu⁺, Co(CN)₂ und metallfrei.

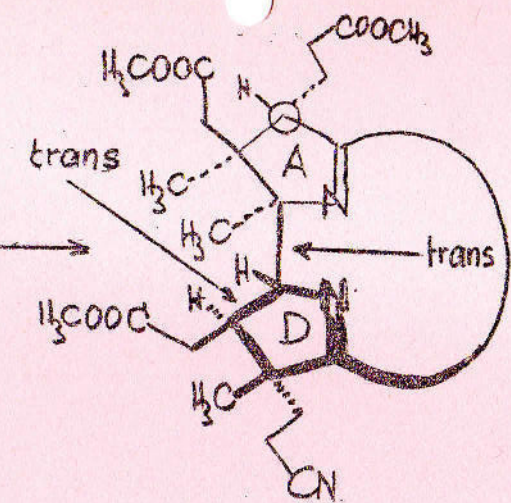
(A → D)-Cycloisomerisierung: Stereochemie



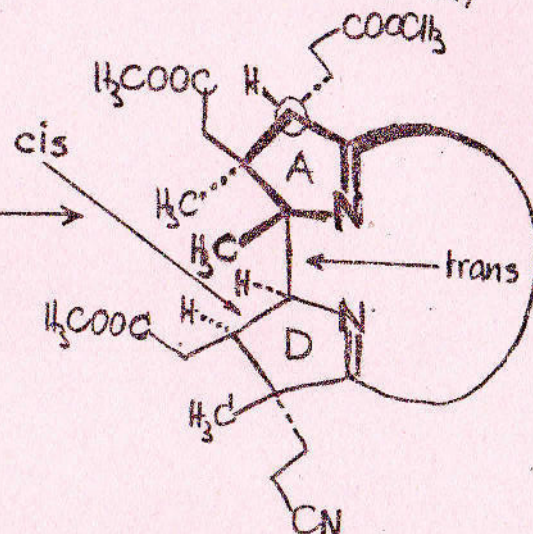
links-helicale
Seco-corrin-Ligand-
Konformation



rechts-helicale
Seco-corrin-Ligand-
Konformation



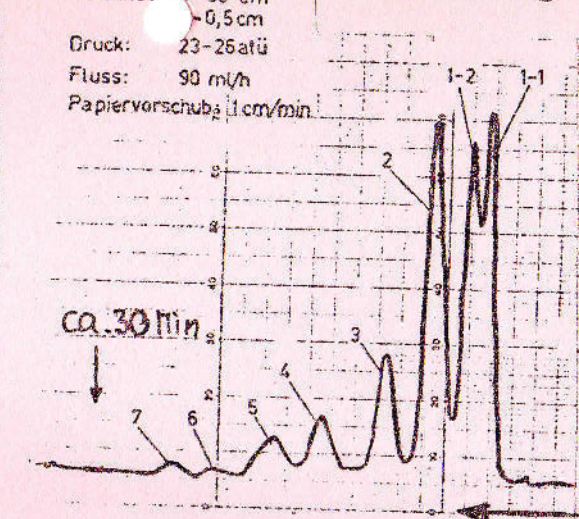
natürliche
A/D-trans-Konfiguration
(8 Diastereomeren)



unnatürliche
A/D-trans-Konfig.
(8 Diastereomeren)

Kolonne: 1-50 cm
 -0,5 cm
Druck: 23-25atü
Fluss: 90 ml/h
Papiervorschub: 1 cm/min

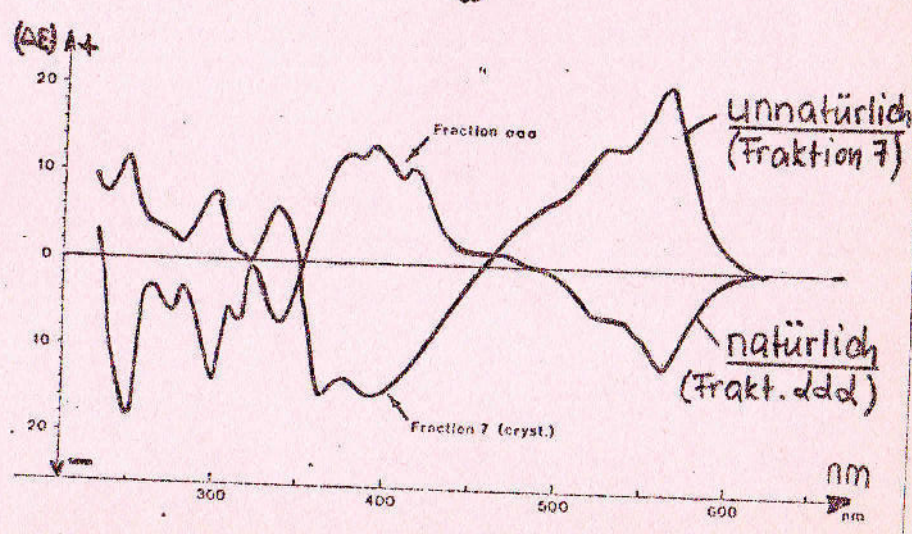
Trennung der diastereo- 33



meren Cobalt-
Corrin-Komplexe
durch Flüssig-
Flüssig-
Chromatographie
an:
Kieselgur
H₂O/CH₃OH (stat. Ph.)
CHCl₃/Isooctan
(mobile Ph.)

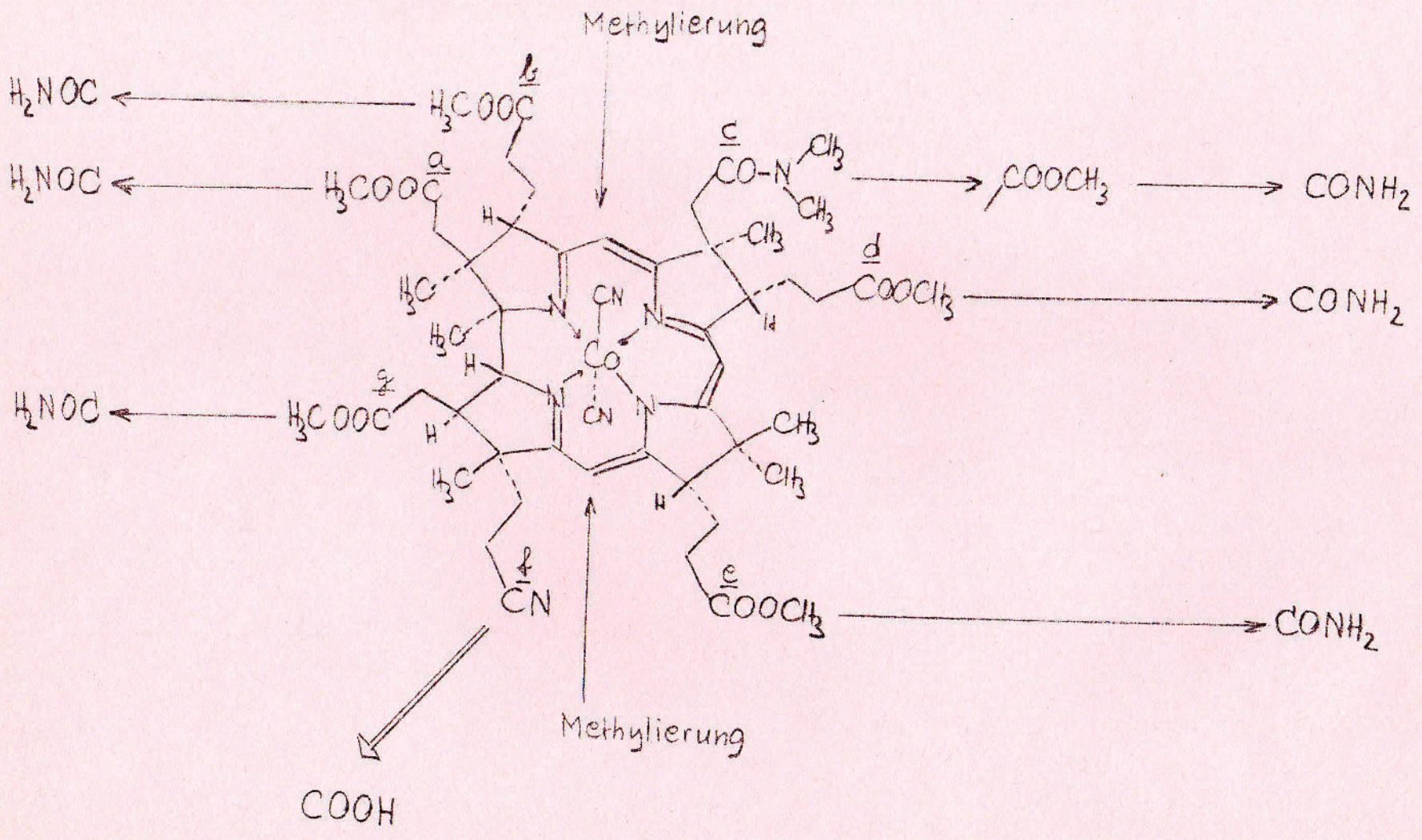
Ringes
ABC
111
222
333
444
555
666
777
unnatürlich
unnatürlich
natürlich
natürlich

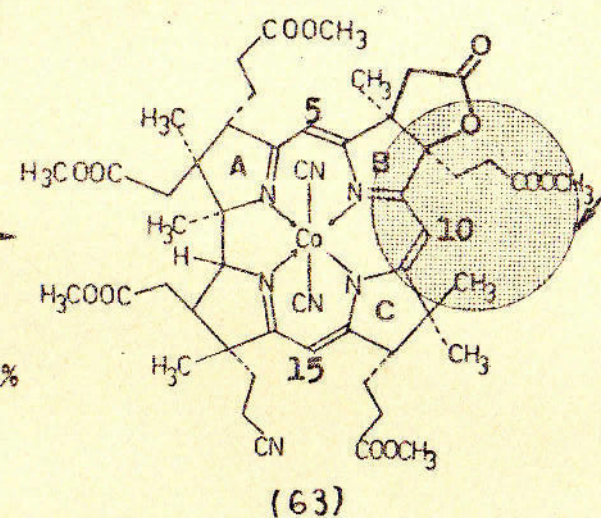
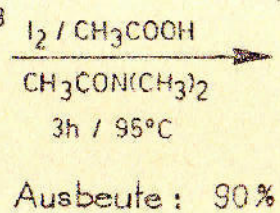
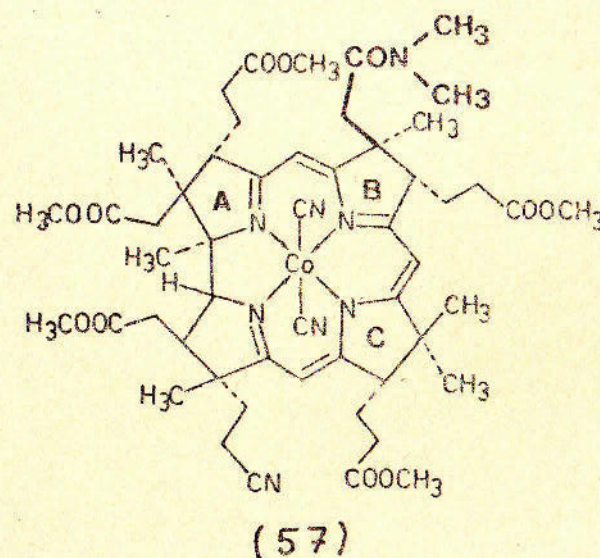
95% Isomeren
mit natürlicher,
5% mit unnatürlicher
A/D-Konfig.



CD-Spektrum (Circulardichroismus)
von Cobalt-corrin-Komplexen (57)
(Beweis der A/D-Konfiguration)

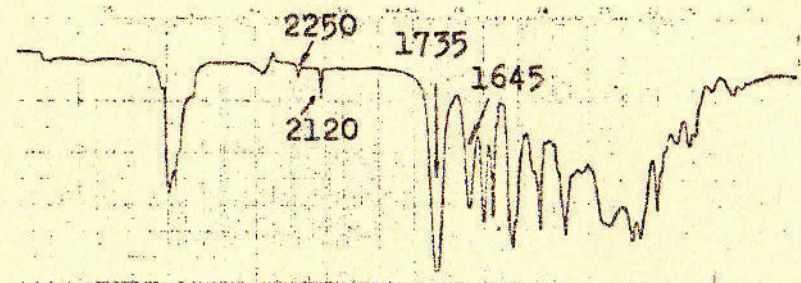
Übersicht Synthesephase III: Cobyrsäure



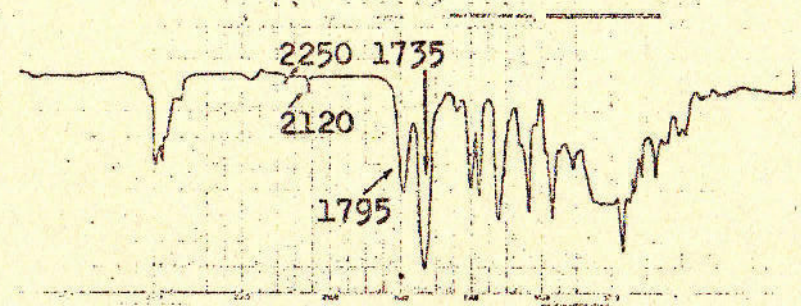


Aufbauen von zusätzlicher sterischer Hinderung zwischen Ring B und Ring C: desaktiviert die Mesostellung (C-10) bezüglich einem elektrophilen Angriff, was im Hinblick auf die nachfolgende Methylierung erwünscht ist.

IR Edukt (57)

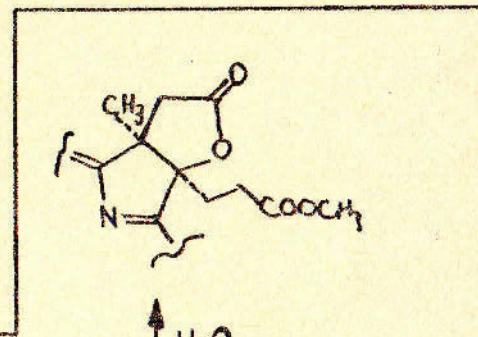


IR Produkt (63)

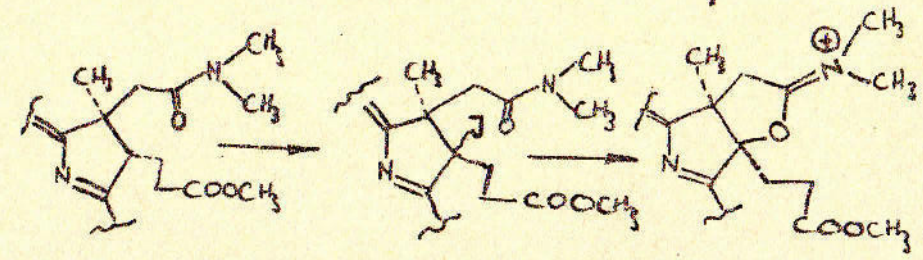


Zuordnung der IR-Banden:

- 2250 cm^{-1} : $C \equiv N$ in der Seitenkette.
- 2120 cm^{-1} : $C \equiv N$ am Kobalt.
- 1795 cm^{-1} : Lacton-Carbonyl.
- 1735 cm^{-1} : Ester-Carbonyl.
- 1645 cm^{-1} : Amid-Carbonyl.

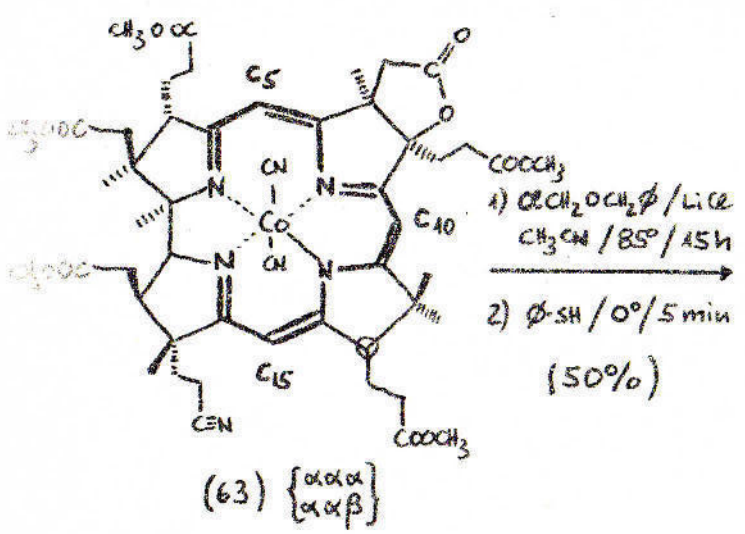


Zum Reaktionsmechanismus:

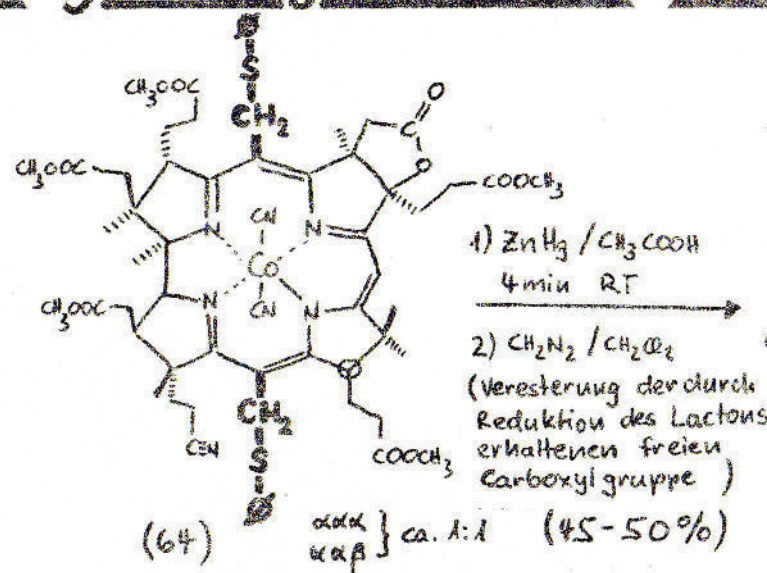


[CuCl₂]

Methylierung an C5 und C15

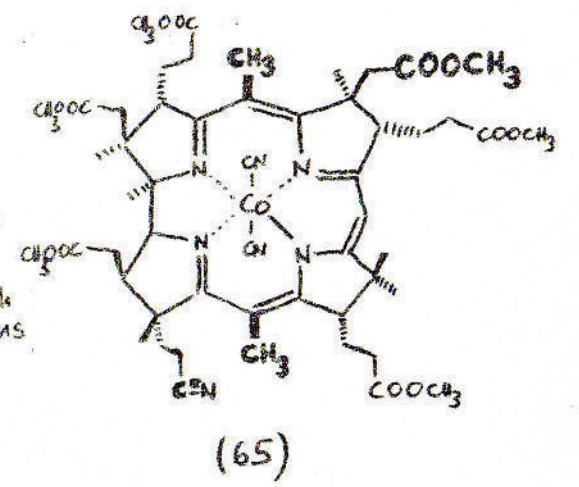


1) $\text{ClCH}_2\text{OCH}_2\phi / \text{LiCl}$
 $\text{CH}_3\text{CN} / 85^\circ / 15\text{h}$
 2) $\phi\text{-SH} / 0^\circ / 5\text{min}$
 (50%)

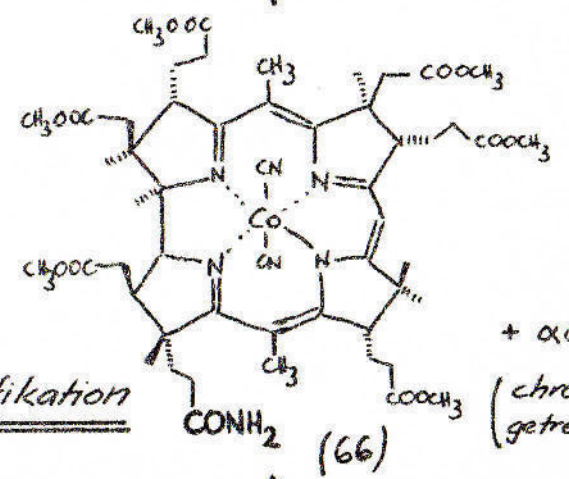


1) $\text{ZnHg} / \text{CH}_3\text{COOH}$
 4 min RT
 2) $\text{CH}_2\text{N}_2 / \text{CH}_2\text{Cl}_2$
 (Veresterung der durch
 Reduktion des Lactons
 erhaltenen freien
 Carboxylgruppe)

chromatographisch getrennt



konz. H_2SO_4 (30 min RT) (70%)
 oder $\text{BF}_3 / \text{CH}_3\text{COOH}$

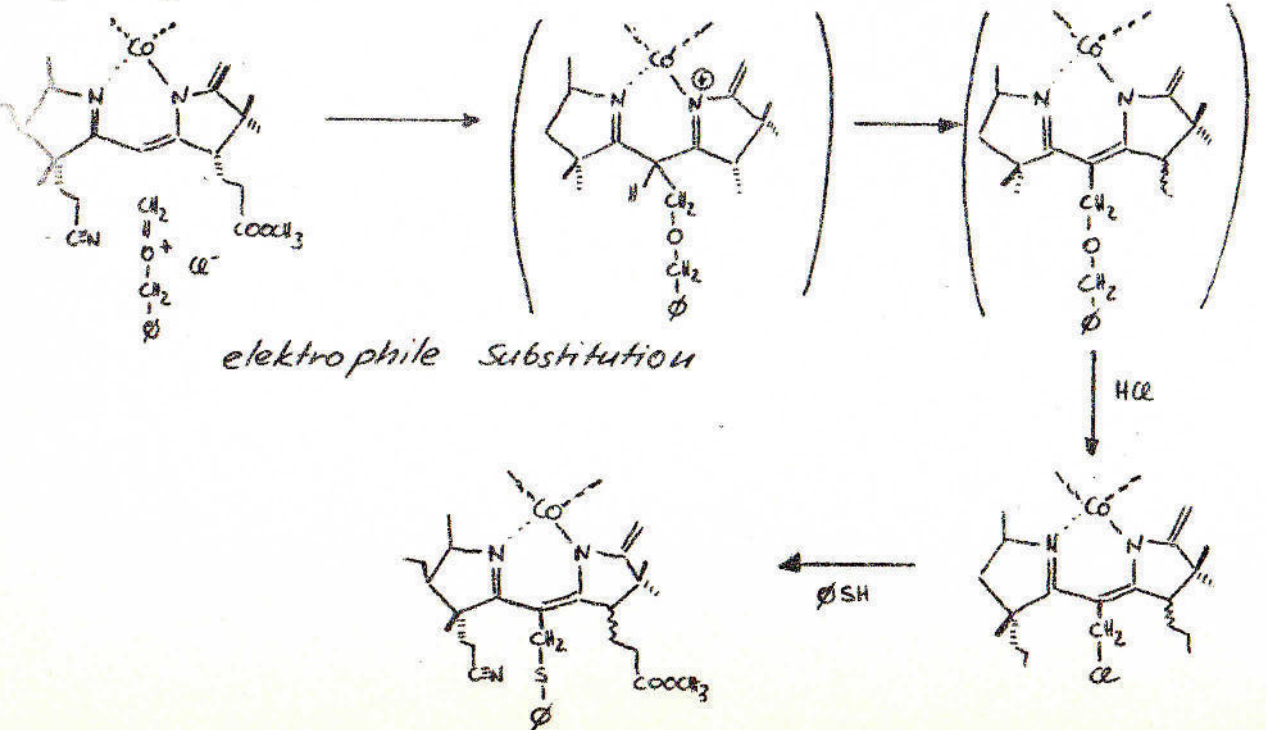


Identifikation

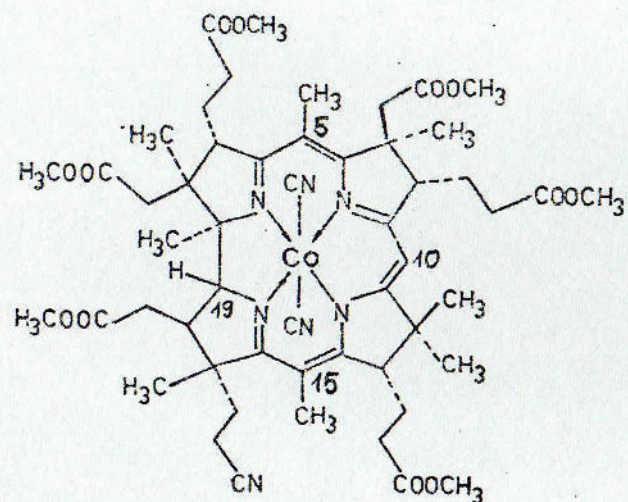
+ $\alpha\alpha\beta$
 (chromatographisch getrennt)

Vitamin B₁₂

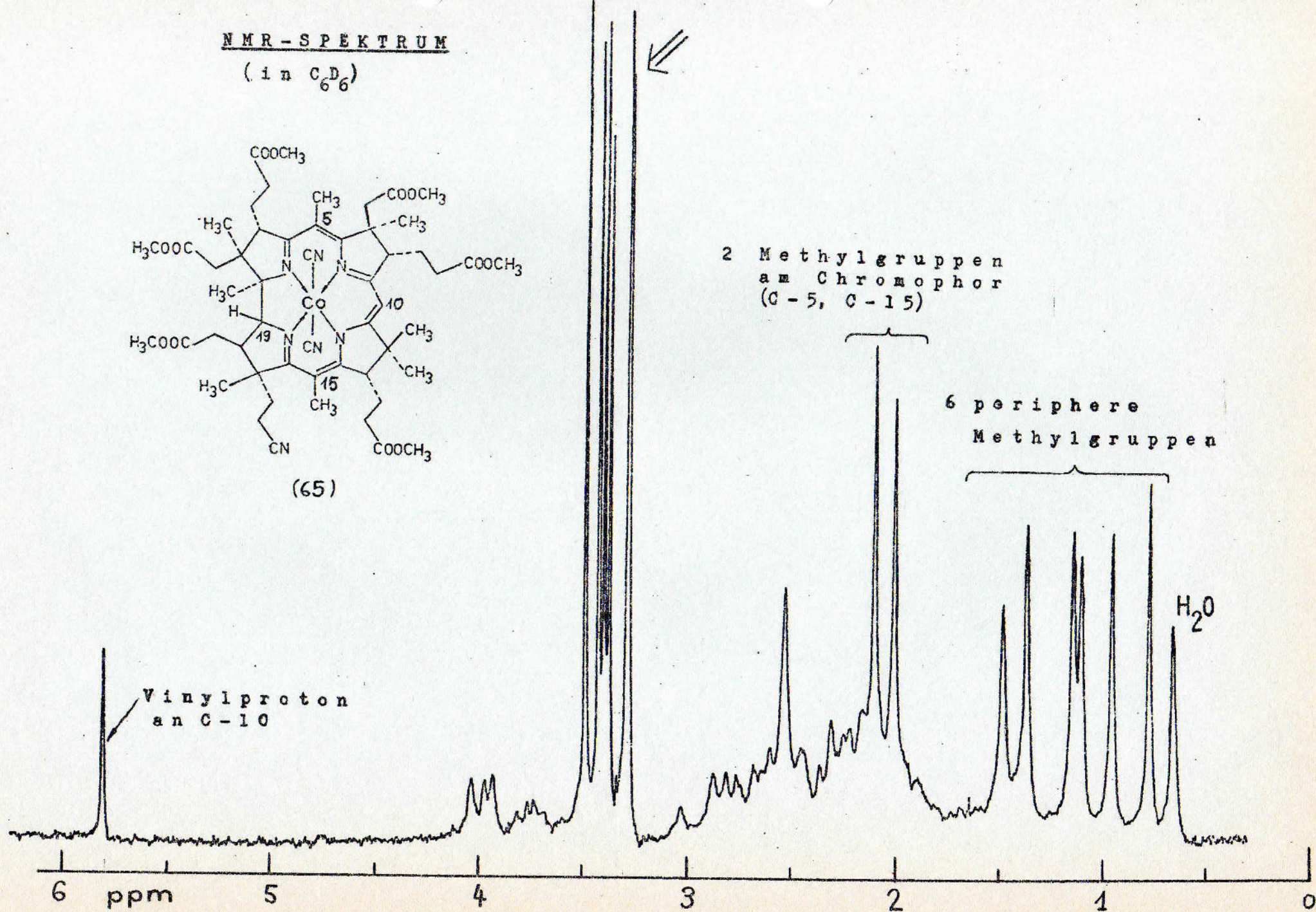
Akylierungsstufe:



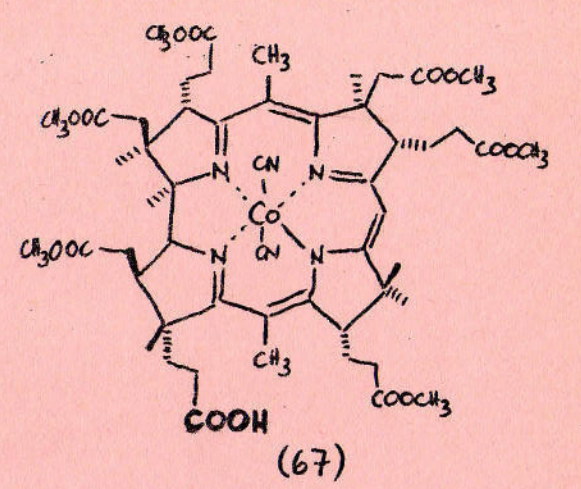
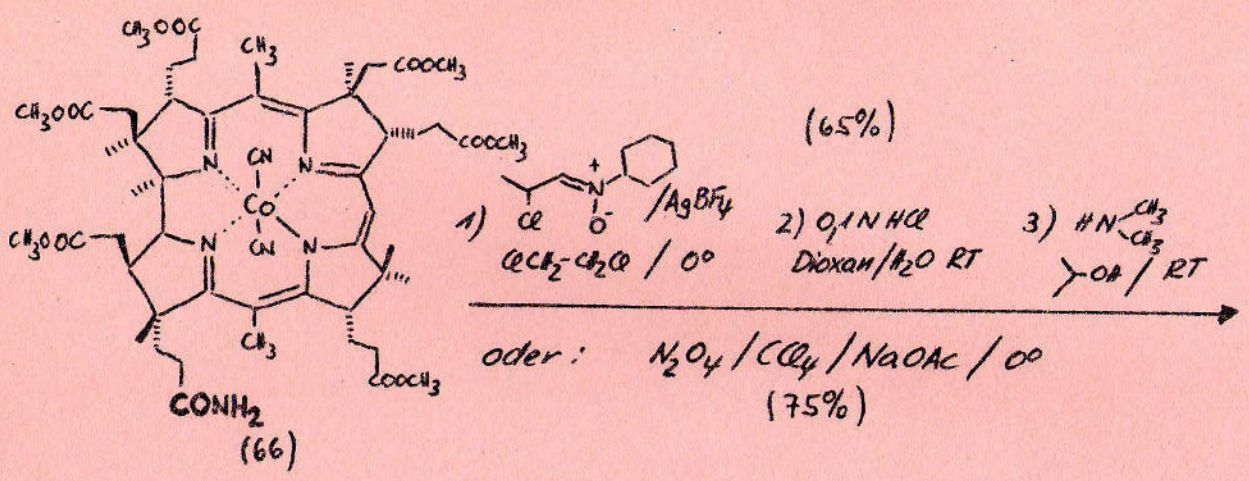
6 Methylstergruppen

NMR-SPEKTRUM(in C_6D_6)

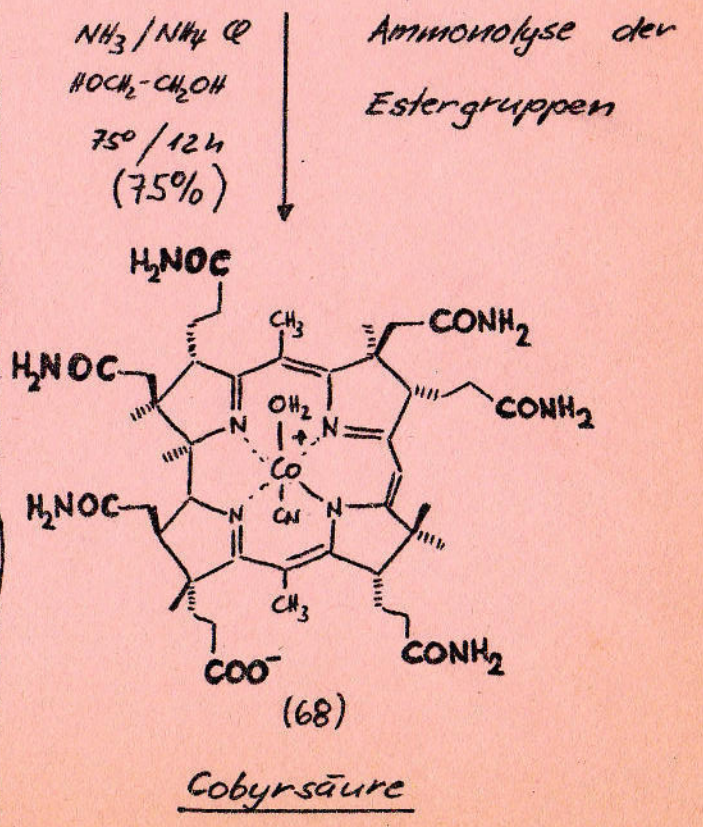
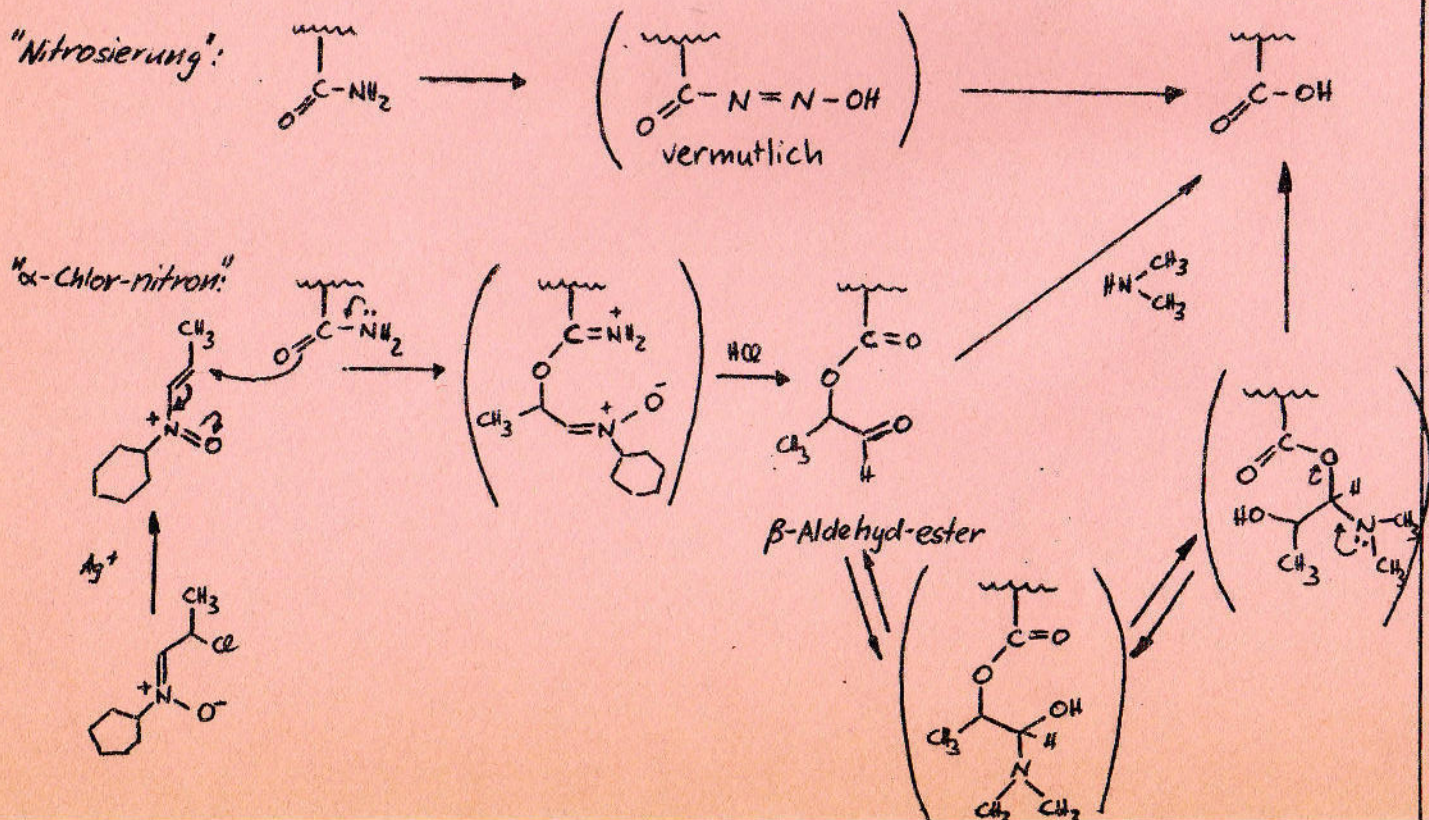
(65)



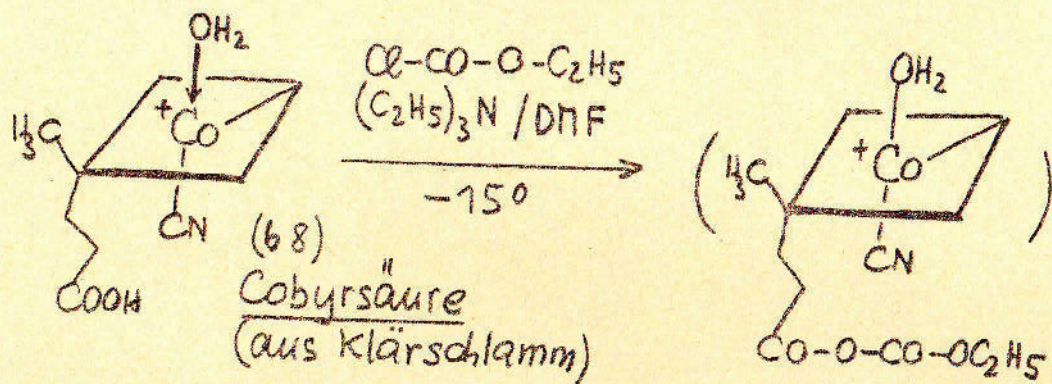
obyrsaure



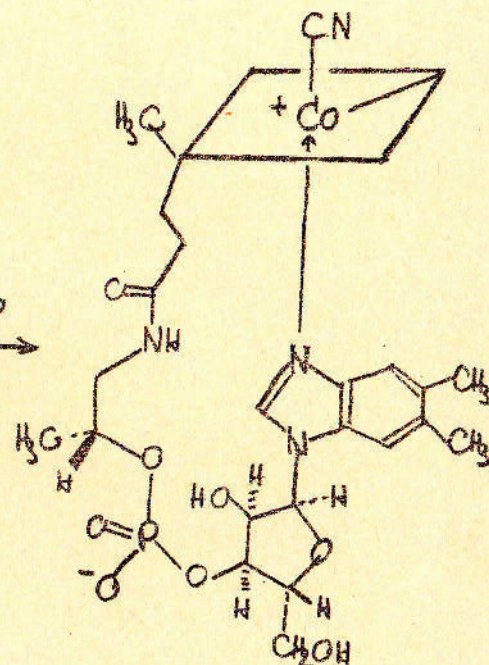
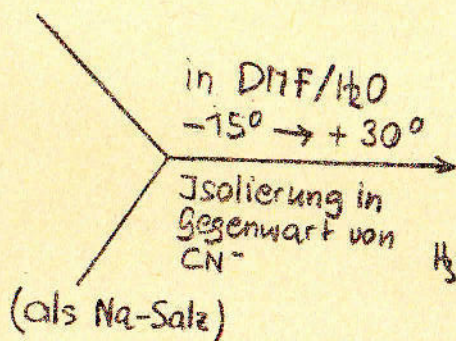
Spezifische Hydrolyse einer Amidgruppe neben 6 leichter hydrolysierbaren Estergruppen!



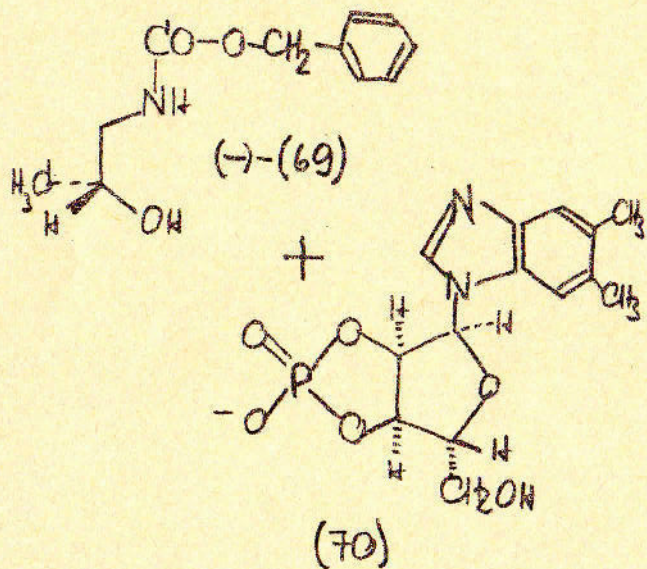
Cobyrsäure \longrightarrow Vitamin B₁₂ (1960)



(68)
Cobyrsäure
(aus Klärschlamm)

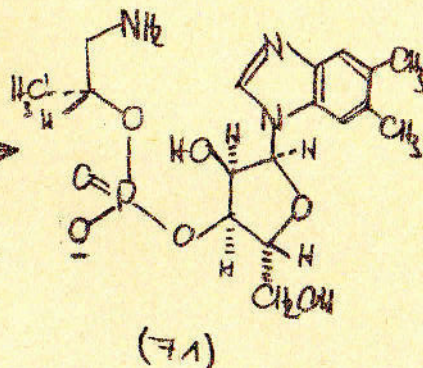


(72)
Vitamin B₁₂
Cyanocobalamin



a) (70) als Ca-Salz
HCl in
Dioxan

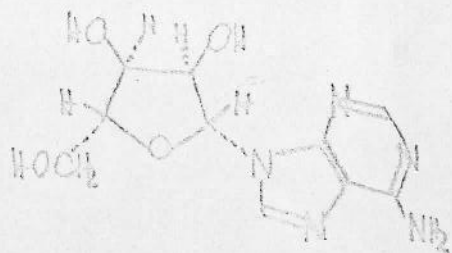
b) H₂/Pd
(Hydrogenolytische
Abspaltung der
Amino-Schutz-
Gruppe)



+ isomerer Phosphorsäure-
diester
(papierchromatographisch
abgetrennt)

1-d-D-Ribofuranosyl-
5,6-dimethyl-benzimidazol-
2',3'-phosphorsäure-diester

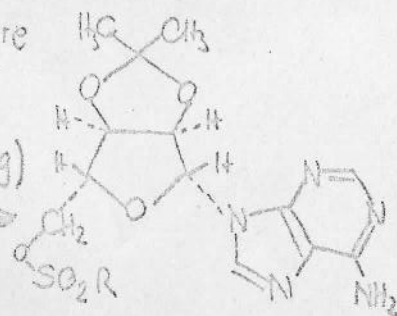
Vitamin B₁₂ → Coenzym B₁₂ (1962)



Adenosin

a) Toluolsulfonsäure
in Aceton / 25°
(Schutz der
α-Glykol-Gruppierung)

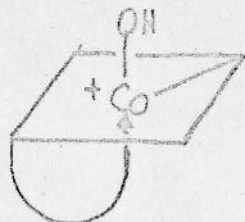
b) Tosylchlorid
in Pyridin
0°



(74)

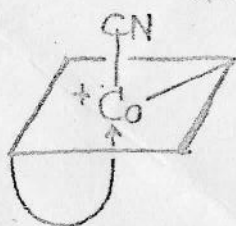
Reduktion Co(III) → Co(I)
Unter Ausschluss von
Luftsauerstoff

z.B. NaBH₄ in H₂O/RT
oder NH₄Cl in H₂O/Zn



Hydroxo-cobalamin (Co III)

↑ hν / H₂O
(HCN mit N₂
abblasen)



(72)

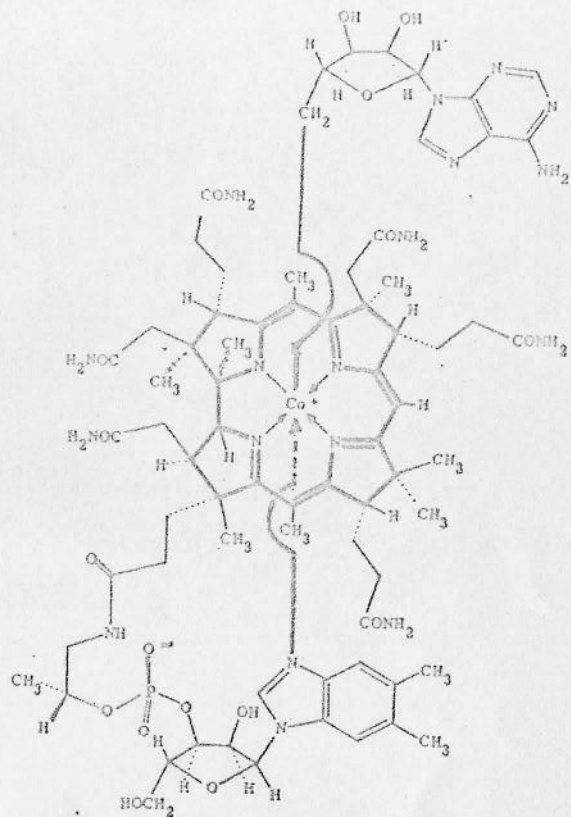
Cyanocobalamin (Co III)
Vitamin B₁₂

(mikrobiologisch produziert)

a) Alkylierung in
H₂O/Aethanol/RT
unter Ausschluss von
Luft und Licht

b) 0,1 HCl / H₂O
(Hydrolyse der
α-Glykol-Schutz-
Gruppe)

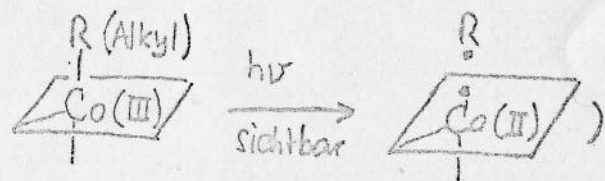
Ausb. ~ 80%



(75)

Coenzym B₁₂

(empfindlich gegen sichtbares
Licht:



Co(I)-Corrin-Komplex
= stärkstes bisher
bekanntes Nucleophil
für S_N2 an C
(extrem O₂-empfindlich,
→ Co(II) → Co(III))

Fragekatalog zur Vorlesung von Prof. Eschenmoser (Totalsynthese des Vitamin B 12)

1. Welches Interesse bestimmte zu Beginn die Syntheseplanung - für das Vitamin B 12
 - Vitamin B 12 synthetisch in grossen Mengen herzustellen, für industriell-kommerzielle Verwendungszwecke?
 - Den Mechanismus der Natursynthese des Vitamin B 12 aufzudecken
 - Auch einen höchst komplizierten Naturstoff "machen zu können" (Beherrschen der Natur?)
2. Gab es spezifische oder grundsätzliche Probleme, die man durch das Studium des Vitamin B 12 studiert werden wollten - war die Orbitalsymmetrienerhaltung ein Zufallsprodukt?
3. Warum wurde die Synthese des Vitamin B 12 in Angriff genommen und nicht ein ebenso kompliziertes Molekül, was gab den Ausschlag dafür, dass die grossen finanziellen Aufwendungen gemacht wurden?
4. Wer bezahlte die Vitamin B 12 Forschung, welche Industrie hatte zum vornherein ein Interesse an den Resultaten angemeldet?
5. Wozu wird heute organische Synthese in erster Linie von der chemischen Industrie eingesetzt, welche Stoffklassen müssen - sollen noch synthetisiert werden, aus welchen Gründen?
6. Wozu wird das Grundlagenwissen von der Industrie benützt, das heisst, für welche Aufgaben bilden wir uns aus (Diplom, Dissertation)

Literatur

Partialsynthese von Vitamin B₁₂ aus Cobyrsäure

W. Friedrich, G. Gross, K. Bernhauer, P. Zeller: *Synthesen auf dem Vitamin-B₁₂-Gebiet. 4. Mitteilung Partialsynthese von Vitamin B₁₂. Helv. Chim. Acta.* **43** (1960), 704–712, [doi:10.1002/hlca.19600430314](https://doi.org/10.1002/hlca.19600430314)

Partialsynthese von Coenzym B₁₂ aus Vitamin B₁₂

A.W. Johnson, L. Mervyn, N. Shaw, E. L. Smith: *A partial synthesis of the vitamin B₁₂ coenzyme and some of its analogues. J. Chem. Soc.* **1963**, 4146–4156, [doi:10.1039/JR9630004146](https://doi.org/10.1039/JR9630004146)

K. Bernhauer, O. Müller, G. Müller: *Synthesen auf dem Vitamin-B₁₂-Gebiet, XIII. Synthese des Cobalamin-Coenzym. Biochem. Z.* **336** (1962), 102–105

Corrin-Modell-Synthesen

E. Bertele, H. Boos, J.D. Dunitz, F. Eisinger, A. Eschenmoser, I. Felner, H. P. Gribi, H. Gschwend, E.F. Meyer, M. Pesaro, R. Scheffold: *Ein synthetischer Zugang zum Corrin-system. Angew. Chem.* **76** (1964), 393–399, [doi:10.1002/ange.19640761002](https://doi.org/10.1002/ange.19640761002) / *A Synthetic Route to the Corrin System. Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **3** (1964), 490–496, [doi:10.1002/anie.196404901](https://doi.org/10.1002/anie.196404901)

A. Eschenmoser, R. Scheffold, E. Bertele, M. Pesaro, H. Gschwend: *Synthetic Corrin Complexes. Proc. R. Soc. London, Ser. A* **288** (1965), 306–323, [doi:10.1098/rspa.1965.0220](https://doi.org/10.1098/rspa.1965.0220)

I. Felner-Caboga, A. Fischli, A. Wick, M. Pesaro, D. Bormann, E.L. Winnacker, A. Eschenmoser: *rac.-Dicyanocobalt(III)-1,2,2,7,7,12,12-heptamethylcorrin. Angew. Chem.* **79** (1967), 863–855, [doi:10.1002/ange.19670791912](https://doi.org/10.1002/ange.19670791912) / *rac.-Dicyano-(1,2,2,7,7,12,12-heptamethylcorrin)-cobalt(III). Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **6** (1967), 864–866, [doi:10.1002/anie.196708643](https://doi.org/10.1002/anie.196708643)

A. Fischli, A. Eschenmoser: *Ein synthetischer Zugang zu metallfreien Corrinen. Angew. Chem.* **79** (1967), 865–867, [doi:10.1002/ange.19670791913](https://doi.org/10.1002/ange.19670791913) / *A Synthetic Route to Metal-free Corrins. Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **6** (1967), 866–868, [doi:10.1002/anie.196708661](https://doi.org/10.1002/anie.196708661)

Y. Yamada, D. Miljkovic, P. Wehrli, B. Golding, P. Löliger, R. Keese, K. Müller, A. Eschenmoser: *Ein neuer synthetischer Zugang zum Corrin-system. Angew. Chem.* **81** (1969), 301–306, [doi:10.1002/ange.19690810902](https://doi.org/10.1002/ange.19690810902) / *A New Type of Corrin Synthesis. Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **8** (1969), 343–348, [doi:10.1002/anie.196903431](https://doi.org/10.1002/anie.196903431)

E. Götschi, W. Hunkeler, H.-J. Wild, P. Schneider, W. Fuhrer, J. Gleason, A. Eschenmoser: *Variante des Sulfidkontraktionsverfahrens beim Aufbau corrinoider Systeme. Angew. Chem.* **85** (1973), 950–952, [doi:10.1002/ange.19730852103](https://doi.org/10.1002/ange.19730852103) / *A Variation of the Sulfide Contraction Procedure for Synthesis of Corrinoid Systems. Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **12** (1973), 910–912, [doi:10.1002/anie.197309101](https://doi.org/10.1002/anie.197309101)

H. Wild: *Die Synthese von Corrin-Komplexen durch photochemische A/D-Cycloisomerisierungen. Promotionsarbeit Nr. 4848, ETH Zürich 1972, doi:10.3929/ethz-a-000090212 /*

Totalsynthese von Cobyrsäure (Vitamin B₁₂)

A. Eschenmoser: *Studies on the synthesis of corrins. Pure Appl. Chem.* **7** (1963), 297–316, <http://www.iupac.org/publications/pac/7/2/0297/pdf/>

- A. Eschenmoser: *The role of transition metals in the chemical synthesis of corrins*. *Pure Appl. Chem.* **20** (1969), 1–24, <http://www.iupac.org/publications/pac/20/1/0001/pdf/>
- R.B. Woodward: *Recent Advances in the Chemistry of Natural Products*. *Pure Appl. Chem.* **17** (1968), 519–547, <http://www.iupac.org/publications/pac/17/3/0519/pdf/>
- A. Eschenmoser: *Roads to Corrins (Centenary Lecture)*. *Q. Rev., Chem. Soc.* **24** (1970), 366–415, [doi:10.1039/qr9702400366](https://doi.org/10.1039/qr9702400366)
- R.B. Woodward: *Recent Advances in the Chemistry of Natural Products*. *Pure Appl. Chem.* **25** (1971), 283–304, <http://www.iupac.org/publications/pac/25/1/0283/pdf/>
- A. Eschenmoser: *Studies on Organic Synthesis*. In: *23rd Int. Congress of Pure and Applied Chemistry, Boston, Pure & Appl. Chem. Supplement Vol. 2* (1971), 69–106, [doi:10.3929/ethz-a-010165162](https://doi.org/10.3929/ethz-a-010165162)
- P. Schneider: *Totalsynthese von Derivaten des Dicyano-cobalt(III)-5,15-bis-nor-cobyriensäure-heptamethylesters*. Promotionsarbeit Nr. 4819, ETH Zürich 1972, [doi:10.3929/ethz-a-000090603](https://doi.org/10.3929/ethz-a-000090603)
- W. Fuhrer: *Totalsynthese von Vitamin B-12: der photochemische Weg*. Promotionsarbeit Nr. 5158, ETH Zürich 1973, [doi:10.3929/ethz-a-000086601](https://doi.org/10.3929/ethz-a-000086601)
- H. Maag: *Totalsynthese von Vitamin B-12: Dicyano-Co(III)-Cobyriensäure-Hexamethylester-f-Amid*. Promotionsarbeit Nr. 5173, ETH Zürich 1973, [doi:10.3929/ethz-a-000085446](https://doi.org/10.3929/ethz-a-000085446)
- R.B. Woodward: *The Total Synthesis of Vitamin B₁₂*. *Pure Appl. Chem.* **33** (1973), 145–178, <http://www.iupac.org/publications/pac/33/1/0145/pdf/>
- A. Eschenmoser: *Organische Naturstoffsynthese heute Vitamin B12 als Beispiel*. *Naturwissenschaften* **61** (1974), 513-525, <http://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2FBF00606511.pdf>
- A. Eschenmoser, C.E. Wintner: *Natural Product Synthesis and Vitamin B12*. *Science (Washington, DC, U. S.)* **196** (1977), 1410-1420, [doi:10.1126/science.867037](https://doi.org/10.1126/science.867037)
- R.B. Woodward: *Synthetic Vitamin B12*. In: *Vitamin B12* (Eds. B. Zagalak, W. Friedrich), Berlin: Walter de Gruyter, 1979, p. 37-87