

ANGEWANDTE CHEMIE

FORTSETZUNG DER ZEITSCHRIFT »DIE CHEMIE«

HERAUSGEgeben von der GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

76. JAHRGANG

NR. 10 · SEITE 393–444

21. MAI 1964

Ein synthetischer Zugang zum Corrinsystem

VON DR. E. BERTELE, H. BOOS [1], PROF. DR. J. D. DUNITZ [2], DR. F. ELSINGER,
PROF. DR. A. ESCHENMOSER, I. FELNER, H. P. GRIBI, H. GSCHWEND, DR. E. F. MEYER [2],
DR. M. PESARO UND DR. R. SCHEFFOLD

ORGANISCH-CHEMISCHES LABORATORIUM DER EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN
HOCHSCHULE, ZÜRICH (SCHWEIZ)

Herrn Professor H. Meerwein zum 85. Geburtstag gewidmet

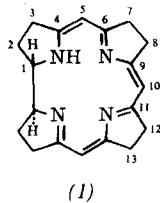
Am Beispiel der Synthese des Nickel(II)-Komplexes des (\pm)-1,8,8,13,13-Pentamethyl-trans-corrins wird ein synthetischer Zugang zum Verbindungstyp der Corrine aufgezeigt. Durch die mehrfache Verwendung des Triäthyloxonium-tetrafluorborats bietet die Arbeit eine Illustration der präparativen Bedeutung der von H. Meerwein und Mitarbeitern entdeckten Trialkyloxoniumsalze.

Als Corrin (1) [3] bezeichnet man das hypothetische Grundsystem des porphyrinoiden Ligandgerüstes, welches in Form eines Cobaltkomplexes den besonderen Strukturtypus des Vitamins B₁₂ [4] verkörpert. Unsere Kenntnisse von der Konstitution dieses Systems stam-

turstoffchemie als nachträgliche Aufgabe überbundene Erarbeitung der Chemie dieses neuartigen Verbindungs- typs erhielt durch die Entdeckung von B₁₂-Coenzymen [6] zusätzliche Impulse, die besonders in Arbeiten der Laboratorien von Nottingham [7] und Stuttgart [8] zum Ausdruck kommen.

Wir berichten hier über die ersten Ergebnisse einer Untersuchung, welche die synthetische Erschließung [9] des Strukturtyps der Corrinverbindungen zum Ziele hat.

Die Konzeption unserer Arbeit ist auf einen Reaktionstyp ausgerichtet, der für den Aufbau der konjugiert- ungesättigten Kohlenstoff-Stickstoff-Kette des Corrin-Chromophors prädestiniert scheint: die (C→C)-Kon- densation carbanionoider Kohlenstoffzentren mit (C=N)-Doppelbindungen von Iminoester-Derivaten [10]. Die Realisierbarkeit eines derartigen Konzepts ist ganz wesentlich an die Tatsache gebunden, daß in den



(1)

men aus einer vor rund einem Jahrzehnt von D. Crowfoot-Hodgkin und Mitarbeitern in Oxford durchgeföhrten, nunmehr klassischen Serie röntgenographischer Strukturanalysen [5]. Die damals der organischen Na-

[1] Gestorben am 12. Dezember 1963.

[2] Röntgenanalytische Abteilung des Organisch-Chemischen Laboratoriums, ETH, Zürich.

[3] Um die trans-Verknüpfung der Ringe A und D, wie sie in den Vitamin-B₁₂-Verbindungen vorliegt, zum Ausdruck zu bringen, verwenden wir hier für das System (1) die Bezeichnung „trans-Corriin“. Bei allen Verbindungen mit chiraler Struktur handelt es sich in dieser Arbeit um die racemischen Formen.

[4] R. Bonnett: The Chemistry of the Vitamin B₁₂ Group. Chem. Reviews 63, 573 (1963).

[5] D. Crowfoot-Hodgkin, A. W. Johnson u. A. R. Todd: Special Publication No. 3. The Chemical Society, London 1955, S. 109; D. Crowfoot-Hodgkin, J. Kamper, J. Lindsey, M. Mackay, J. Pickworth, J. H. Robertson, C. B. Shoemaker, J. G. White, R. J.

Prosen u. K. N. Trueblood, Proc. Royal Soc., Ser. A, 242, 228 (1957).

[6] H. A. Barker, H. Weissbach u. R. D. Smith, Proc. nat. Acad. Sci. USA 44, 1093 (1958); Vitamin B₁₂ and Intrinsic Factor, 2. Symposium. Enke Verlag, Stuttgart 1962; P. Galen Lenhart u. D. Crowfoot-Hodgkin, Nature (London) 192, 937 (1961).

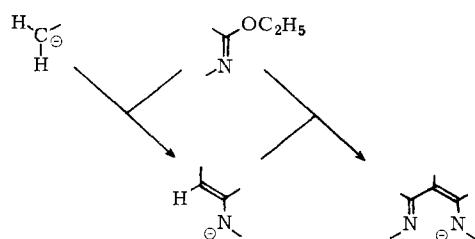
[7] D. Dolphin, A. W. Johnson, R. Rodrigo u. N. Shaw, Pure appl. Chem. 7, 539 (1963).

[8] K. Bernhauer, O. Müller u. F. Wagner, Angew. Chem. 75, 1145 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 200 (1964).

[9] Vgl. auch R. Bonnett, V. M. Clark, A. Giddey u. A. R. Todd, J. chem. Soc. (London) 1959, 2087; A. W. Johnson in: Vitamin B₁₂ und Intrinsic Factor, 2. Symposium. Enke Verlag, Stuttgart 1962, S. 1; A. Eschenmoser, Pure appl. Chem. 7, 297 (1963).

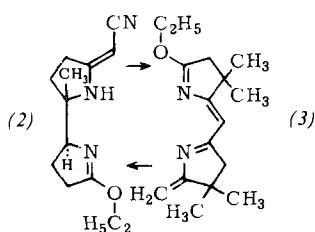
[10] Vgl. S. Petersen, Angew. Chem. 64, 602 (1952).

von H. Meerwein und Mitarbeitern [11] entdeckten Trialkyloxoniumsalzen Reagentien zur Verfügung stehen, mit denen eine präparativ zuverlässige Umwandlung von Amid- oder Lactamgruppen in entsprechende Iminoester-Derivate möglich ist.



Schema 1. Zum Aufbau des Corringerüstes verwendetes Reaktionsprinzip.

Den Syntheseweg illustrieren die Formeln der bicyclischen Zwischenprodukte (2) und (3); ihre Vereinigung

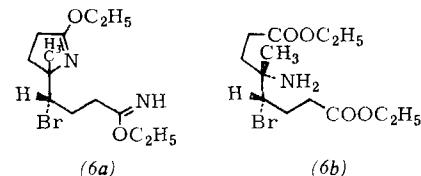


im angedeuteten Sinne zielt auf ein Derivat des 1.8.8.13-13-Pentamethyl-trans-correns. Die Wahl dieses mehrfach methylierten Derivats zum Objekt der Entwicklung eines synthetischen Zugangs zum Corrinssystem ist einerseits durch den in natürlichen Corrinxkomplexen vorkommenden Substitutionstyp inspiriert; sie bezweckt andererseits die Umgehung von Isomerisierungs- und Dehydrierungsgefahren, die möglicherweise am Wege zum unsubstituierten Corrinssystem liegen.

Schema 2 zeigt eine konfigurativ spezifische Synthese der linken Corrinhälfte (2). Der durch Diels-Alder-Addition von Äthylentetracarbonsäure-tetramethylester an Isopren leicht zu bereitende, monocyclische Tetraester (4) lässt sich durch eine neuartige reduktive Ringöffnung mit Natrium in flüssigem Ammoniak glatt in den aliphatischen Tetraester (5) überführen, in welchem Lage und Konfiguration der Doppelbindung auf Grund der Entstehungsweise eindeutig definiert sind. Das aus (5) zugängliche, kristallisierte Diamid (6) ist Ausgangsmaterial für eine Operationsfolge, durch welche ohne Isolierung reiner Zwischenprodukte eine stereospezifische Iminierung der Doppelbindung zum Aziridin-Derivat (7) erreicht wird: Umsetzung mit Triäthylxonium-tetrafluorborat zum Diiminoester ($\tilde{\nu}_{C=N} = 1642 \text{ cm}^{-1}$), vorsichtige Bromierung mit einem Äquivalent Brom zum monocyclischen Bromdiiminoester (6a) ($\tilde{\nu}_{C=N} = 1642/38 \text{ cm}^{-1}$; $\delta_{CHBr} = 4,1 \text{ ppm}$), milde Hydrolyse mit verd. Schwefelsäure (6b) und Behandlung mit Natriumäthylat. Die Annahme der cis-Konfiguration für das Aziridin-Derivat (7) beruht auf der

[11] H. Meerwein, G. Hinz, P. Hofmann, E. Kroning u. E. Pfeil, J. prakt. Chem. 147, 17 (1937); H. Meerwein, E. Battenberg, H. Gold, E. Pfeil u. G. Willfang, ibid. 154, 83 (1939).

Vorstellung einer direkten Beteiligung des Iminoester-Stickstoffs im Bromierungsschritt, sowie einer unter Inversion ablaufenden Cyclisierung des bei der Hydrolyse gebildeten α -Bromamins (6b). Die Konfigurationszuordnung wird dadurch bestätigt, daß (7) mit einem Äquivalent Nitrosylchlorid/Triäthylamin unterhalb Raumtemperatur unter N_2O -Abspaltung in hoher Ausbeute zu einheitlichem cis-4-Methyl-4-octendisäurediäthylester reagiert [12].



(6a) (6b)

Die Einführung der zweiten Stickstoff-Funktion wird durch protonenkatalysierte Öffnung des Aziridin-Ringes von (7) mit Azid-Ionen erreicht. Die Azidgruppe tritt hauptsächlich an das sekundäre C-Atom, und in einer bei Raumtemperatur langsam ablaufenden Cyclisierung entsteht das Butyrolactam-Derivat (8). Die Lage der Azidgruppe an einem sekundären C-Atom ergibt sich aus dem NMR-Spektrum: das bei 3,28 ppm

Tabelle 1. Physikalische Daten der im Schema 2 enthaltenen Verbindungen. Die Angaben bedeuten:

μ : UV-Maxima in Äthanol, log ϵ -Werte in Klammern.

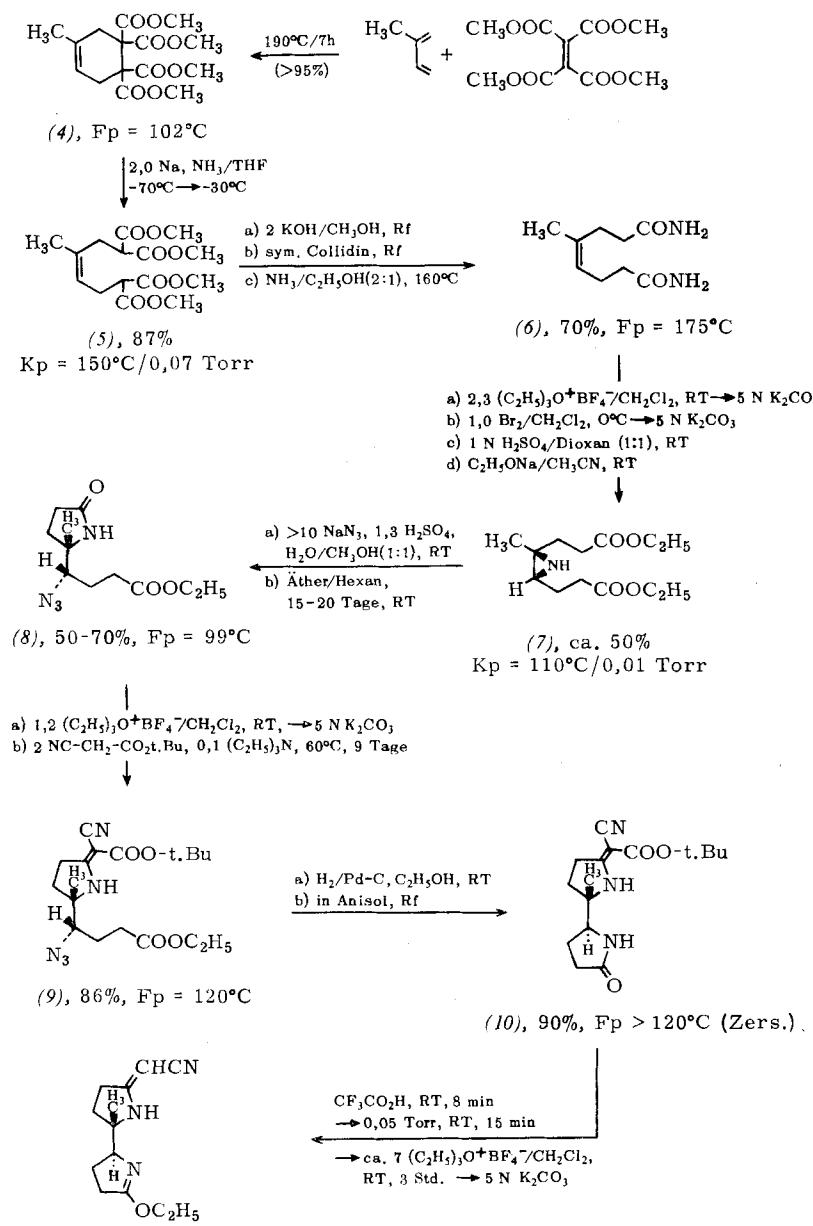
cm^{-1} : IR-Spektrum in CHCl_3 (charakteristische Banden).

ppm: NMR-Spektren in CDCl_3 , aufgenommen mit Varian A-60, Auswahl von Signalen, bezogen auf $(\text{CH}_3)_4\text{Si} = 0 \text{ ppm}$.

s = Singlett, d = Dublett, t = Tripllett, q = Quadruplett, m = Multiplett, b = breit, unstrukturiert.

Verb.	
(5)	ppm: 3,18/3,42 (2t/ $=\text{CH}-$); 5,13 (t/ $=\text{CH}-$)
(7)	ppm: 0,48 (s/NH)
(8)	cm^{-1} : 3430(NH); 2110(N_3); 1723/1690 ($\text{C}=\text{O}$) ppm: 3,28 (m/ $\text{CH}-\text{N}_3$)
(9)	μ : 278 (4,32) cm^{-1} : 3335 (NH): 2210 ($\text{C}=\text{N}$); 2110 (N_3); 1725/1665 ($\text{C}=\text{O}$); 1590 ppm: 8,75 (b/NH); 3,35 (m/ $\text{CH}-\text{N}_3$)
(10)	μ : 278 (4,38) cm^{-1} : 3280/3200 (NH); 2200 ($\text{C}=\text{N}$); 1691/1660 ($\text{C}=\text{O}$); 1587 ppm: 8,37/9,0 (2s/2 NH); 3,7 (m/ $\text{CH}-\text{N}_3$)
(2)	μ : 266 (4,35) cm^{-1} : 3435 (NH); 2185 ($\text{C}=\text{N}$); 1645 ($\text{C}=\text{N}$); 1615 ($\text{C}=\text{C}$) ppm: 4,17/1,29 (q/t/ $\text{I}/\text{J} \approx 7/\text{I}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 3,87/3,56 (s/ $=\text{CH}-/\text{cis} + \text{trans}$); 1,08/1,13 (s/ $-\text{CH}_3/\text{cis}:\text{trans} \approx 1:1$) $\text{pK}^*_{\text{MCS}} = 3,92$ (Äquiv.-Gew. 234); $m/e (\text{M}) = 233$

[12] Wir haben uns vergewissert, daß der von C. L. Bumgardner, K. S. Mc Callum u. J. P. Freeman, J. Amer. chem. Soc. 83, 4417 (1961), sowie W. Rundel u. E. Müller, Chem. Ber. 96, 2528 (1963), am Beispiel des unsubstituierten Aziridins beobachtete Zerfall von N-Nitrosoaziridinen zu N_2O und Olefin unter Erhaltung der Konfiguration verläuft und demzufolge zur Konfigurationsbestimmung von Aziridinen oder Aziridinvorläufern dienen kann. Bei Umsetzung mit 1 Mol Nitrosylchlorid/Triäthylamin in Äther bei $-60 \rightarrow 0^\circ\text{C}$ wurden erhalten: aus trans-2,3-Diphenylaziridin 87% gaschromatographisch einheitliches trans-Stilben, und aus cis-2,3-Diphenylaziridin 80 und 86% cis-Stilben, das 1,7 bzw. 7,5% trans-Stilben enthielt.



Schema 2. Synthese der Verbindung (2). Bei den experimentellen Angaben bedeuten Rf = Kochen unter Rückfluß, RT = Raumtemperatur. Schmelz- und Siedepunkte wurden nicht korrigiert. Physikalische Eigenschaften der aufgeführten Verbindungen stehen in Tabelle 1 [13].

liegende Signal des tertiären Wasserstoffs erscheint nach katalytischer Hydrierung der Azid- zur Aminogruppe um 0,8 ppm bei höherem Feld. Die Konfiguration von (8) leitet sich aus der Annahme einer trans-Öffnung [14] des Aziridin-Ringes ab, die durch das Eintreten des Azid-Ions am sekundären C-Atom, d.h. an der einem S_N2-Verlauf entsprechenden Substitutionsstelle, nahegelegt wird.

Ein nach der Umsetzung von (7) mit Azid-Ionen in geringer Menge isoliertes, durch rasch ablaufende Cyclisierung gebildetes Nebenprodukt (8a) [$\tilde{\nu}_{\text{C=O}} = 1665/1728 \text{ cm}^{-1}$, $\delta_{\text{CH}-\text{N}-\text{CO}-} = 3,25 \text{ ppm}$] entspricht der konkurrieren-

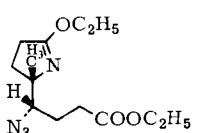
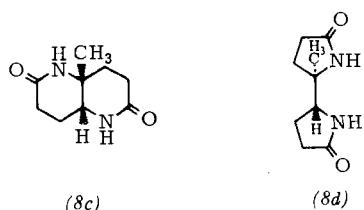
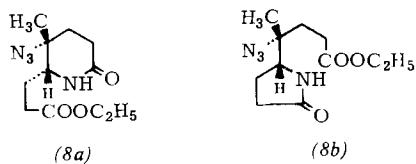
[13] Mit Ausnahme des Natriumsalzes von (17) sind für sämtliche in den Schemata 2 bis 4 formulierten Verbindungen korrekte Analysenwerte erhalten worden.

[14] Vgl. auch F. H. Dickey, W. Fickett u. H. J. Lucas, J. Amer. chem. Soc. 74, 944 (1952); R. Ghirandelli u. H. J. Lucas, ibid. 77, 106 (1955).

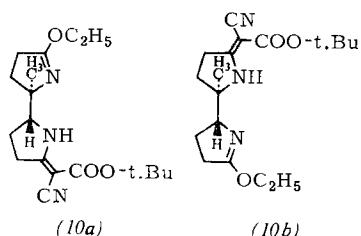
den Öffnung des Aziridin-Ringes an tertiärem C-Atom. Über das durch Äquilibrierung mit Natriumäthylat ($K \approx 2$ in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, 25 °C) entstehende, isomere Lactam (8b) lässt sich (8a) in das gleiche Fünfring-Dilactam (8d) überführen, das man aus (8) durch katalytische Hydrierung und anschließende Cyclisierung erhält. Dadurch ist die Konfiguration von (8a) mit der von (8) verknüpft. Eine unmittelbar nach der Azid-Reaktion ausgeführte katalytische Hydrierung, gefolgt von zweifacher Cyclisierung, führt praktisch ausschließlich zum Sechsring-Dilactam (8c).

Ausgehend vom Fünfring-Dilactam (8d) lässt sich in einer den Umwandlungen (8) → (9) und (10) → (2) analogen Reaktionsfolge die linke Corrinhälfte (2) bereiten, doch müssen dabei die isomeren Zwischenprodukte (10a) und (10b) chromatographisch getrennt werden. Präparativ ertragriger ist die im folgenden dargelegte Variante.

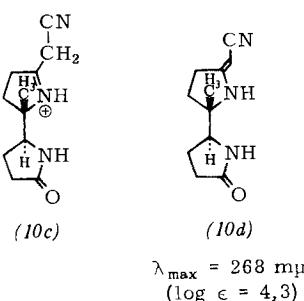
Im Butyrolactam-Derivat (8) lässt sich die Lactamgruppe mit Triäthyloxonium-tetrafluorborat ohne Schädigung der Azid-Funktion in die entsprechende Iminoester-



gruppierung (8e) umwandeln. Dadurch ist im Sinne des Schemas 1 die Voraussetzung für die Einführung der zur Synthese von (2) noch fehlenden Zweikohlenstoffkette geschaffen. Hierzu eignet sich vor allem die Kondensation mit Cyanessigsäure-tert.butylester in Gegenwart katalytischer Mengen Triäthylamin: In einheitlich verlaufender Reaktion bildet sich die Verbindung (9), für

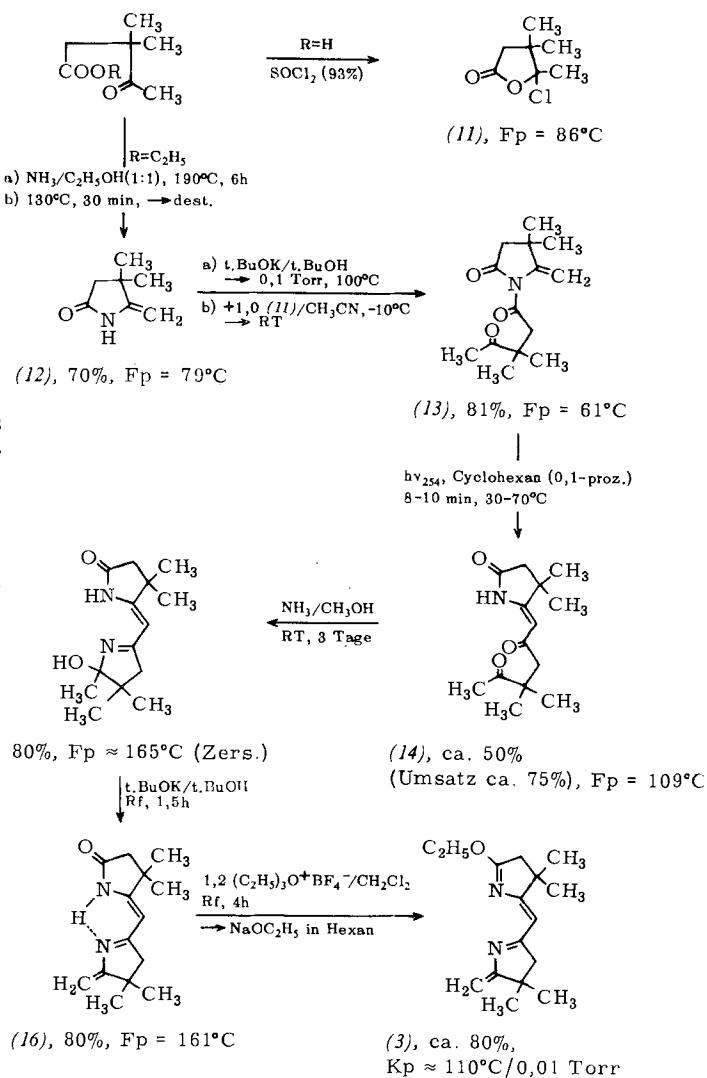


die auf Grund IR-spektroskopischer Untersuchungen an einfachen Modellsystemen die cis-Anordnung von Imino- und Estergruppe anzunehmen ist. Die selektive katalytische Hydrierung der Azid- zur Aminogruppe gelingt anstandslos, womit auch das bicyclische Monolactam (10) gewonnen ist. Kurze Einwirkung von wasserfreier Trifluoressigsäure führt zu glatter Spaltung [15] der tert.Butylester-Gruppierung unter spontaner Decarboxylierung. Die Umwandlung der Lactam- in die Iminoester-Gruppierung gelingt durch Einwirkung von Triäthoxonium-tetrafluorborat auf das Immonium-Salz (10c); die neutrale Verbindung (10d) und das Cyanester-lactam (10) lassen sich an der Lactamgruppe



[15] H. Kappeler u. R. Schwyzer, Helv. chim. Acta 44, 1136 (1961).

infolge störender Nebenreaktionen im Enamin-Bezirk nicht selektiv alkylieren. Experimentell geht man so vor, daß man unmittelbar nach der Esterspaltung die Trifluoressigsäure absaugt und den Rückstand ($\log \epsilon_{268 \text{ m}\mu} < 3,6$, in CH_2Cl_2) direkt mit einem Überschuß von Triäthoxonium-tetrafluorborat alkyliert. Das damit er-



Schema 3. Synthese der Verbindung (3). Bei den experimentellen Angaben bedeuten R_f = Kochen unter Rückfluß, RT = Raumtemperatur. Schmelz- und Siedepunkte wurden nicht korrigiert. Physikalische Eigenschaften der aufgeführten Verbindungen stehen in Tabelle 2.

reichte Endprodukt fällt als Kristallisat an, dessen analytische und spektroskopische Daten die Strukturformel (2) in konstitutioneller Hinsicht bestätigen, dessen NMR-Spektrum jedoch das Vorliegen der zwei möglichen geometrischen Isomeren anzeigt.

Das Schema 3 faßt die Reaktionen zusammen, die zur rechten Corrinhälfte (3) führen. Zentrales Zwischenprodukt ist das monocyclische Enamid (12), das nach verschiedenen Methoden ausgehend von β,β -Dimethylälvulinsäure bereitet werden kann. Ein einfaches und ergiebiges Verfahren besteht in der Umsetzung des Äthylesters mit äthanolischem Ammoniak bei erhöhter Temperatur und anschließender pyrolytischer Eliminierung von Ammoniak. Die C-Acylierung dieses Enamids durch den Acylrest der β,β -Dimethylälvulinsäure

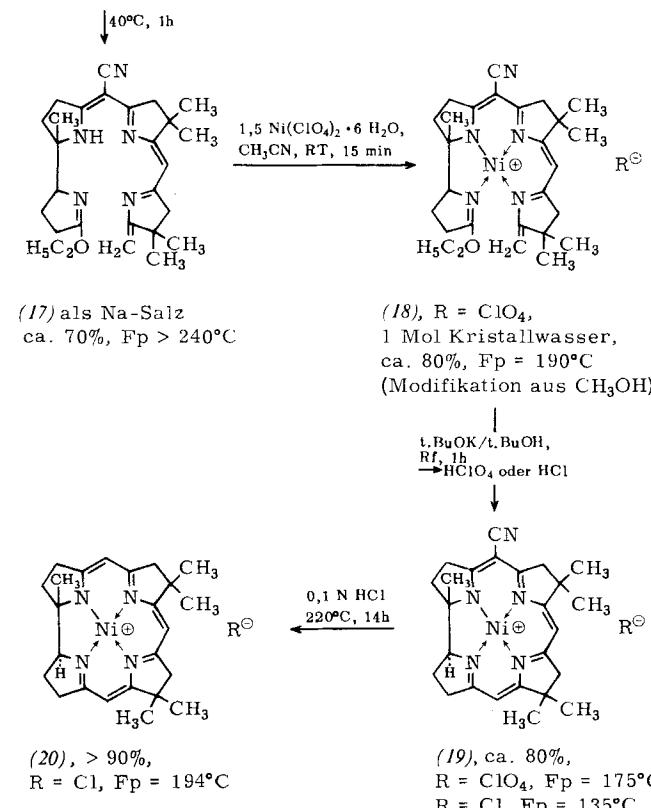
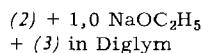
Tabelle 2. Physikalische Daten der im Schema 3 enthaltenen Verbindungen. Erläuterungen siehe Tabelle 1. Sch = Schulter, kursiv: Hauptbande.

Verb.	
(12)	mp: 225 (3,94) cm ⁻¹ : 3440 (NH); 1710/1690 (Sch)/1652 ppm: 4,09/4,32 (2 d/J ≈ 2/ $\text{C}=\text{CH}_2$) Mol-Gew. = 136 (Essigester)
(13)	mp: 242 (3,46) cm ⁻¹ : 1755/1710 (C=O); 1655 (C=C) ppm: 5,72/4,69 (2 d/J ≈ 2/ $\text{C}=\text{CH}_2$)
(14)	mp: 283 (4,30) cm ⁻¹ : 3320 (NH); 1750/1705/1665 (C=O); 1595 ppm: 5,31 (s/=CH—); 10,5 (b/NH)
(15)	mp: 350 (4,35); 284 (3,60) cm ⁻¹ : 3630 (OH); 1735 (Sch)/1720/1650/1594 ppm: 2,35 (s/-CH ₂ —); 2,56 (q/J ≈ 16/-CH ₂ —); 4,95 (s/=CH—)
(16)	mp: 251 (3,77); 260 (3,79); 272 (3,77); 319 (4,13); 337/357/375 (Sch/4,0/3,9/3,7) cm ⁻¹ : 3190 (NH); 1730 (Sch)/1720/1645/1632/1594 ppm: 1,21/1,34(2s/4—CH ₃); 2,39/2,60 (2s/2—CH ₂ —); 4,50/5,02/5,07 (3s/=CH—/—CH ₂) Mol-Gew. = 225 (Essigester)
(3)	mp: 304 (4,21/Cyclohexan) cm ⁻¹ : 1580 (—N=C—OC ₂ H ₅), 1625 ppm: 1,19/1,26 (2s/4—CH ₃); 1,39/4,40 (t/q/J ≈ 7/-O—CH ₂ —CH ₃); 2,47/3,01 (2s/2—CH ₂ —); 4,54/5,09/5,83 (3s/=CH—/—CH ₂)

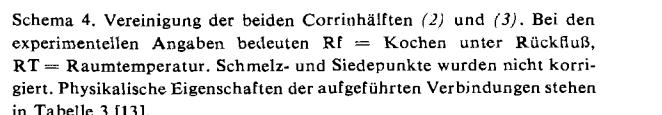
gelingt auf dem Umweg der N-Acylierung des Kaliumsalzes von (12) mit dem Pseudosäurechlorid (11) und anschließender photochemisch induzierter (N→C)-Acylwanderung (13) → (14). Diese verläuft in stark verdünnter Cyclohexan-Lösung bei Bestrahlung mit einer Quecksilber-Niederdrucklampe bemerkenswert rasch, ist aber durch eine ungefähr halb so rasche photochemische Veränderung des Umlagerungsproduktes überlagert und wird deshalb vorteilhaft in einem Durchflußsystem ausgeführt [16].

Der Ersatz der beiden Carbonylsauerstoffe in (14) durch Stickstoff gelingt mit methanolischem Ammoniak. Dabei fällt vorerst die Verbindung (15) an, deren tertiäre Hydroxylgruppe sich entweder pyrolytisch, oder mit Kalium-tert.butylat eliminieren lässt. Die Konstitution der Verbindung (16) äußert sich in durchsichtiger Weise im NMR-Spektrum; die im Schema 3 wiedergegebene Konfiguration ist aus einer in Lage, Form und Intensität konzentrationsunabhängigen (0,03- → 5-proz. CCl₄-Lsg.) IR-Bande um 3190 cm⁻¹ abgeleitet, die einer intramolekularen assoziierten NH-Gruppe zuzuordnen ist. Vermutlich trägt diese interne Wasserstoffbrücke wesentlich dazu bei, daß die Einwirkung von Triäthyl-oxonium-tetrafluorborat auf (16) zu praktisch ausschließlicher O-Alkylierung führt. Mit dem gegen Pyrolyse und Hydrolyse sehr empfindlichen Iminoester-Derivat (3) ist die Synthese der rechten Corrinhälfte abgeschlossen.

[16] Die isomere Wanderung der ringständigen Acylgruppe erfolgt in nur sehr geringem Ausmaß; in einem der Versuche wurde das entsprechende Umlagerungsprodukt in einer Ausbeute von ca. 1 % isoliert.



(17) als Na-Salz
ca. 70%, Fp > 240°C
(18), R = ClO₄,
1 Mol Kristallwasser,
ca. 80%, Fp = 190°C
(Modifikation aus CH₃OH)
(19), ca. 80%,
R = ClO₄, Fp = 175°C
R = Cl, Fp = 135°C



Schema 4. Vereinigung der beiden Corrinhälften (2) und (3). Bei den experimentellen Angaben bedeuten Rf = Kochen unter Rückfluß, RT = Raumtemperatur. Schmelz- und Siedepunkte wurden nicht korrigiert. Physikalische Eigenschaften der aufgeföhrten Verbindungen stehen in Tabelle 3 [13].

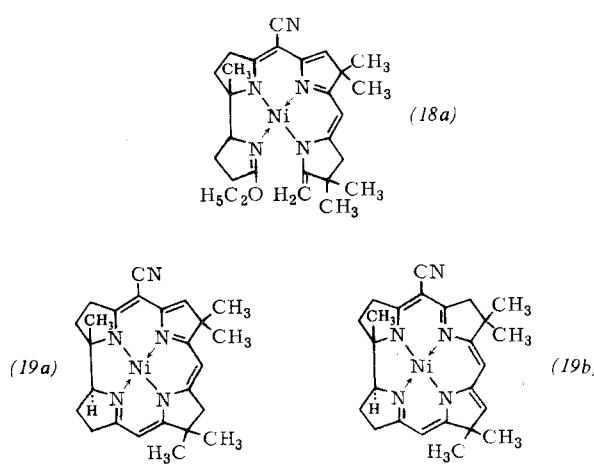
Das Schema 4 zeigt eine Lösung des Kernproblems der vorliegenden Arbeit, der Vereinigung der beiden Corrinhälften (2) und (3). Ausgehend vom Natriumsalz der Komponente (2) in Diglym gelingt eine spezifische

Tabelle 3. Physikalische Daten der im Schema 4 enthaltenen Verbindungen. Erläuterungen siehe Tabelle 1.

Sch = Schulter, kursiv = Hauptbande.

Verb.	
(17)	mp: 271(Sch/4,36); 279 (4,40); 288/302/374 (Sch/4,3/4,0/4,3); 388 (4,35); 406/432/454(Sch/4,3/4,0/3,5) cm ⁻¹ : 2170 (C=N); 1640/1588/1527/1492 pK _{MCS} [*] = 12/5,8/3,5 (Äquiv.-Gew. = 485) ppm (freigesetzt): 4,59/5,17/5,73(3s/=CH—/—CH ₂)
(18)	mp: 249 (4,27); 259/276 (Sch/4,2/4,1); 303 (4,09); 362 (3,61); 427 (4,11); ca. 510 (2,9); [vgl. Abb. 1] cm ⁻¹ : 2205 (C=N); 1633 (—N=C—OC ₂ H ₅); 1585/1530/1478 ppm: 4,61/5,06 (2 d/J ≈ 2/ $\text{C}=\text{CH}_2$); 5,70 (s/=CH—)
(19)	mp: 240 (Sch/4,23); 271 (3,91); 302 (4,34); 315/325 (Sch/4,2/4,0); 440 (4,23) [vgl. Abb. 1] cm ⁻¹ : 2210 (C=N); 1638/1615/1592/1565/1508/1490 NMR-Spektrum des Chlorids: Abb. 2
(20)	mp: 242 (4,13); 251/265/274 (Sch/4,0/3,8/3,9); 302 (4,27); 316 (4,27); 388 (Sch/3,8); 428 (4,04); 447 (Sch/3,9) cm ⁻¹ : 1630, 1588, 1560, 1506 ppm: 6,03 (s/=CH—); 6,1—6,25 (m/2= CH_2)

(C → C)-Kondensation des β -Iminocrotonitril-Systems von (2) mit der konjuguierten, d.h. im Vergleich zu der in (2) reaktiveren Iminoester-Gruppierung der Komponente (3). Das Natriumsalz des Kondensationsprodukts (17) kristallisiert in hoher Ausbeute direkt aus



der Reaktionslösung. Das freigesetzte Kondensationsprodukt ist sehr labil und ließ sich nicht in kristallisierter Form erhalten. Während die konfigurativen Details der Formulierung (17) bislang hypothetisch sind, ergibt sich die konstitutionelle Zuordnung aus spektroskopischen Daten, vor allem aus dem NMR-Spektrum, das alle von der Formel (17) geforderten Signale in erwarteter Lage und Intensität aufweist. Die gleichen charakteristischen Signale, besonders die der drei Vinylprotonen und der Iminoesteräthyl-Gruppe, finden sich im Spektrum des prächtig kristallisierten, diamagnetischen Nickel(II)-Komplexes (18), den man durch direkte Umsetzung des Natriumsalzes von (17) mit Nickel(II)-perchlorat in Acetonitril erhält. In der für diesen Komplex anzunehmenden planoiden Struktur des Ligandsystems sind nun durch die bindungsnahe räumliche Fixierung der beiden Kondensationszentren, der Iminoester- und der exocyclischen Methylenegruppe, die geometrischen Voraussetzungen für den Ringschluß zum makrocyclischen Corrin-Liganden gegeben. Der Ringschluß läßt sich in hoher Ausbeute durch Behandlung mit Kalium-tert.butylat erreichen. Die Wirkung der starken Base liegt zweifellos darin, daß durch

Deprotonierung des einfach positiv geladenen Komplex-Ions (18) intermediär ein neutraler Komplex [zum Beispiel (18a)] gebildet wird, in welchem im Vergleich zu (18) einerseits die Nickel-Stickstoff-Bindungen kontrahiert sein dürften, und anderseits die nucleophile Reaktivität der exocyclischen Methylenegruppe erhöht ist. Bei Vermeidung eines sauren Mediums bei der Aufarbeitung wird denn auch ein neutraler, deprotonierter Corrin-Komplex isoliert ($C_{25}H_{29}N_5Ni \cdot H_2O$; $F_p > 300^\circ C$; Mol-Gew. in $CH_2Cl_2 = 468$; $\delta_{CH} = 5,27/5,06/4,93(3s)$ ppm). Diesem kommt die Struktur (19a) oder (19b) zu. Bei der Protonierung mit Säuren HR entstehen gut kristallisierte Salze des gelb-orangen diamagnetischen Komplex-Ions (19).

Der Ringschluß des offenen Komplexes (18) zum Nickel(II)-Komplex des 1.8.8.13.13-Pentamethyl-5-cyan-trans-corrins (19) ist durch analytische Daten und folgende spektroskopische Beobachtungen charakterisiert:

- Das UV-Spektrum von (19), $R = ClO_4$, zeigt gegenüber dem präcorrinoiden Komplexes (18) die zu erwartende bathochrome Verschiebung der langwelligsten Hauptbande (Abb. 1).

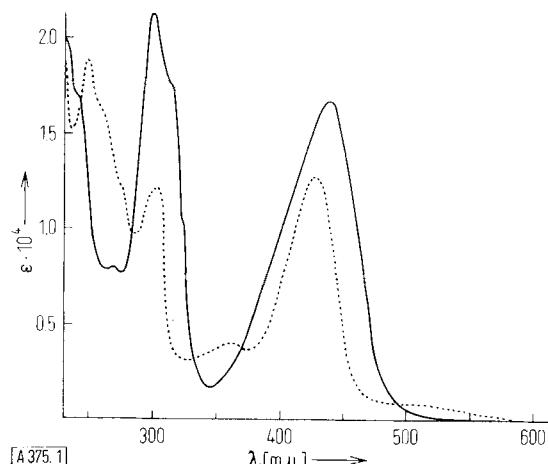


Abb. 1. UV-Spektren der Verbindungen (18), $R = ClO_4$ (···), und (19), $R = ClO_4$ (—). Lösungsmittel: Äthanol.

- Im IR-Spektrum von (19), $R = ClO_4$, fehlt die für (18) charakteristische Iminoester-(C=N)-Bande um 1640 cm^{-1} ; in der (C=C/C=N)-Region des Spektrums liegen zwei intensive Banden bei 1592 und 1508 cm^{-1} , die auch

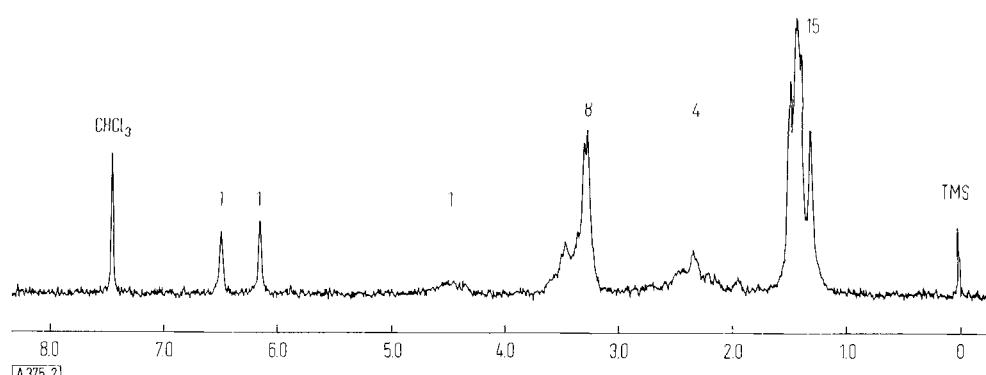


Abb. 2. NMR-Spektrum der Verbindung (19), $R = Cl$. TMS = Tetramethylsilan. Die Zahlen oberhalb der Kurve bedeuten gerundete Integrationswerte (Bandenintensitäten). Abszisse: δ [ppm].

für die gleiche Region der IR-Spektren von Cobyrinsäure-Derivaten [17] charakteristisch sind.

c) Der Vergleich der NMR-Spektren von (18) und (19), R=Cl, zeigt das Verschwinden der an der Cyclisierung beteiligten Iminoesteräthyl- und exocyclischen Methylidengruppe (Abb. 2). Die Signale des Spektrums von (19) entsprechen in Lage, Struktur und Intensität der in der Formel gezeigten Konstitution [18].

Der Nickel(II)-corrin-Komplex (19) ist gegen Hydrolyse selbst unter energischen Bedingungen (konz. HCl/Rf/4h; verd. NaOH/C₂H₅OH/Rf/7h) weitgehend inert. Eine präparative Methode zur Hydrolyse der Cyangruppe unter gleichzeitiger Decarboxylierung der als Zwischenprodukt anzunehmenden Carbonsäure zum Nickel(II)-Komplex des 1.8.8.13.13-Pentamethyl-trans-corrins (20), R=Cl, besteht in mehrstündigem Erhitzen in 0,1 N Salzsäure auf 220 °C.

Die Konstitution der synthetisierten Corrin-Komplexe ist durch eine dreidimensionale Röntgenanalyse des Nickel(II)-1.8.8.13.13-pentamethyl-5-cyan-trans-corrin-chlorids (19), R=Cl, bestätigt. Die aus Essigester-Methanol erhaltenen, luftgetrockneten Kristalle sind triklin (a = 11,10 Å; b = 12,31 Å; c = 10,69 Å; α = 103,9°; β = 96,0°; γ = 77,9°; Dichte = 1,364 g/cm³; Raumgruppe P1; Z = 2). Das ermittelte Molekulargewicht von 566 (ber. für C₂₅H₃₀N₅NiCl = 494,7) weist auf Kristall-Lösungsmittel hin; ein Gemisch von Methanol-Wasser ist mit dem NMR-Spektrum der luftgetrockneten Kristalle in Deuterochloroform vereinbar. Die mit dem linearen Diffraktometer von Arndt und Phillips [19] gemessenen Intensitäten der Röntgenreflexe wurden in relative F²-Werte umgewandelt und die Lage des Nickelatoms aus einer dreidimensionalen Patterson-Funktion ermittelt. Das Resultat der zweiten Elektronendichthesynthese ist in Abb. 3 zusammengefaßt; es steht in signi-

[17] Dicyano-cobyrinsäure-heptamethylester (vgl. F. Wagner u. K. Bernhauer in: Vitamin B₁₂ Coenzymes, Conference, New York Academy of Sciences, 1963) zeigt zwei prominente Banden bei 1500 und 1580 cm⁻¹ in Chloroform (Versuche von Dr. R. Keese).

[18] δ=CH— des Aquo-cyano-cobyrinsäure-heptamethylester-perchlorats in Deuterochloroform: 6,4 ppm (Versuche von Dr. R. Keese).

[19] U. W. Arndt u. D. C. Phillips, Acta crystallogr. 14, 807 (1961).

fikanter Übereinstimmung mit der Strukturformel (19) und bestätigt im besonderen die trans-Verknüpfung der Ringe A und D. Auf Grund nur schwacher Andeutungen der Lösungsmittelatome in den Elektronendichthesynthesen ist es wahrscheinlich, daß diese Moleküle im

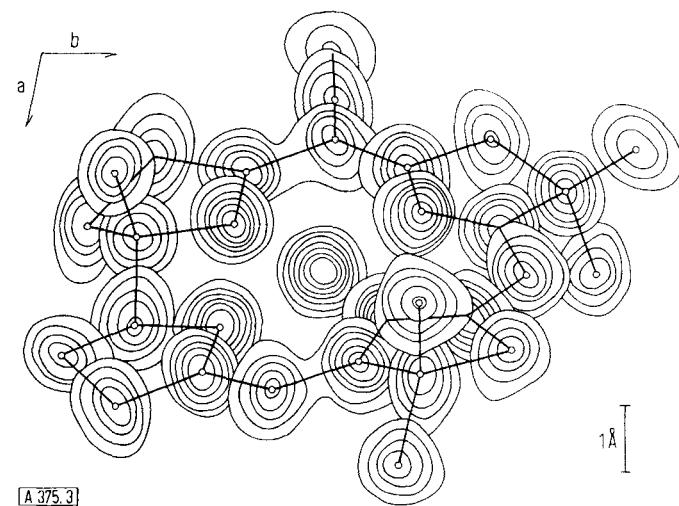


Abb. 3. Röntgenanalyse des Nickel(II)-1.8.8.13.13-pentamethyl-5-cyan-trans-corrinchlorids (19), R = Cl. Zweite Elektronendichthesynthese.

Kristall wenig geordnet sind. Zur Ermittlung exakter Bindungslängen und Bindungswinkel ist eine Verfeinerung der Analyse notwendig, die zur Zeit im Gange ist.

Die hier dargestellten Ergebnisse weisen die allgemeine Richtung eines Syntheseweges, auf welchem nun versucht werden kann, sowohl substituierte Corrin-Komplexe anderer Metall-Ionen, als auch Corrinsysteme mit einfacherer oder komplexerer Substitution zu gewinnen. Damit steht eine verbreiterte Basis für das Studium der Chemie der Corrin-Komplexe in Aussicht.

Diese Untersuchung wurde aus Mitteln des Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt. Herrn Hans Grossmann schulden wir besonderen Dank für seine Hilfe bei der Beschaffung von Ausgangsmaterialien und Zwischenprodukten.

Eingegangen am 16. März 1964 [A 375]