

Ein neuer synthetischer Zugang zum Corrinsystem

Von Yasuji Yamada, D. Miljkovic, P. Wehrli, B. Golding, P. Löliger, R. Keese, K. Müller und A. Eschenmoser[*]

Arbeiten zur Synthese des Vitamins B₁₂ haben einen neuen Corrinsynthesetyp angeregt. Schlüsselstufe ist eine durch Licht induzierte, unter 1,16-Wasserstoffverschiebung verlaufende, antarafaciale Cycloisomerisierung eines seco-corrinoiden Metallkomplexes. Der Aufbau des seco-corrinoiden Ligandsystems gelingt durch Verknüpfung monocyclischer Ringvorläufer in ihrer Enamid- oder Enaminform nach den Verfahren der Sulfidkontraktion via oxidative Kupplung und der Iminoester-Enamin-Kondensation.

Stimuliert durch die strukturelle und funktionelle Sonderstellung des Vitamins B₁₂ und der B₁₂-Coenzyme ist die seit 1964 synthetisch zugängliche Substanzklasse der Corrine in einer Reihe von Laboratorien weiterhin Gegenstand intensiver chemischer Bearbeitung^[1]. In synthetischer Hinsicht ist das Gebiet in letzter Zeit vor allem auch durch die Ergebnisse der Arbeitsgruppe von A. W. Johnson^[1c] über die Bildung von Tetradehydrocorrinn-Komplexen aus Tetrapyrrol-Vorstufen und deren Hydrierung zu corrinoiden Derivaten wesentlich bereichert worden. Daneben haben die in den Laboratorien der Harvard-Universität und der ETH in Gang befindlichen Untersuchungen über die Synthese des Vitamins B₁₂ Ergebnisse methodischer^[2] und theoretischer^[3] Art gezeitigt, welche u.a. die Entwicklung eines neuen Typs der Synthese von Cor-

rinkomplexen ermöglichten; darüber soll hier am Beispiel der Synthese des (±)-Palladium(II)-15-cyan-1,2,2,7,7,12,12-heptamethyl-*trans*-corrinn-perchlorats (20) berichtet werden.

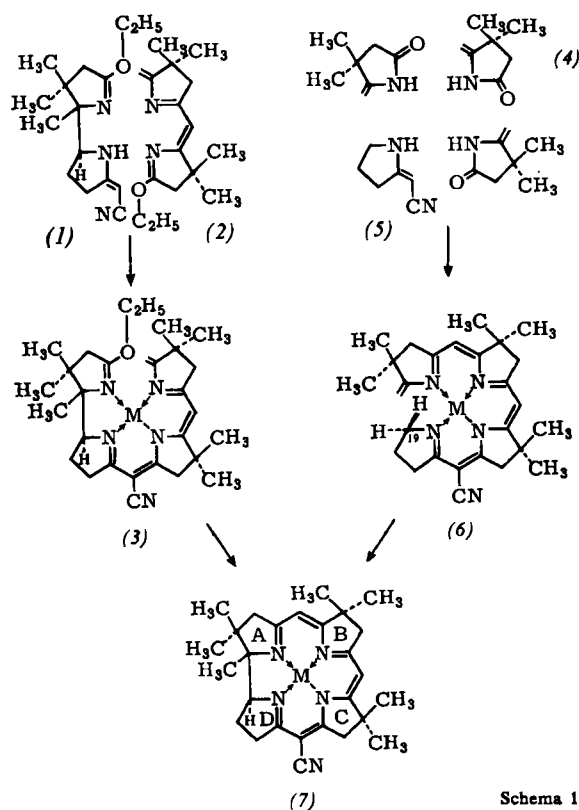
Das in unseren bisherigen Arbeiten verfolgte und in mehreren Beispielen realisierte Konzept des Aufbaus

[*] Dr. Yasuji Yamada, Dr. D. Miljkovic, P. Wehrli, Dipl.-Ing.-Chem. ETH, Dr. B. Golding, P. Löliger, Dipl.-Ing.-Chem. ETH, Dr. R. Keese, K. Müller, Dipl.-Ing.-Chem. ETH und Prof. Dr. A. Eschenmoser
Organisch-chemisches Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule
CH-8006 Zürich (Schweiz), Universitätstraße 6

[1] a) D. Crowfoot Hodgkin, *Federat. Proc.* 1964, 592; E. L. Smith: Vitamin B₁₂, Methuen, London 1965, 3. Aufl.; b) F. Wagner, *Ann. Rev. Biochem.* 35/1, 405 (1966); c) A. W. Johnson, *Chemistry in Britain* 1967, 253; d) G. N. Schrauzer, *Accounts chem. Res.* 1, 97 (1968); e) A. Eschenmoser, XI. Internat. Conference on Coordination Chemistry, Haifa 1968; *Pure appl. Chem.*, im Druck.

[2] a) R. B. Woodward, IUPAC Symposium on Natural Products, London 1968; *Pure appl. Chem.*, im Druck; b) A. Eschenmoser, XI. Corso Estivo di Chimica (1967), Accademia dei Lincei, Conferenze, im Druck; Proc. Robert A. Welch Foundation Conf. on chem. Res. (XII. Organic Synthesis), im Druck.

[3] R. B. Woodward: Aromaticity. Special Publ. Nr. 21, Chem. Soc. (London) 1967, 217.



Schema 1.

von Corrincomplexen^[4] erfordert die Darstellung zweier bicyclischer, die Ringkombinationen A/D sowie B/C umfassender Zwischenprodukte des Typs (1) und (2), dann ihre Verknüpfung zwischen den Ringen C und D durch eine Iminoester-Enamin-Kondensation und schließlich eine A/B-Cyclisierung des Typs (3) → (7) innerhalb eines robusten^[5] Übergangsmetallkomplexes. In stereochemischer Hinsicht stellt sich bei der Darstellung der A/D-Komponente in jedem Fall das konfigurations Problem der A/D-Ringverknüpfung. Demgegenüber steht als Charakteristikum der Synthese von Tetradehydrocorrinen aus Tetrapyrrol-Vorstufen der Ringschluß zum makrocyclischen Liganden zwischen den Ringen A und D^[1c,6].

Eine A/D-Cyclisierung, wenn auch mechanistisch völlig anderer Art, ist gleichfalls die Schlüsselstufe der neuen Corrinsynthese, nämlich die lichtinduzierte, unter Wasserstoffverschiebung konstitutionell und konfigurationell hochspezifisch verlaufende Cycloisomerisierung eines *seco*-corrinoiden Metallkomplexes des Typs (6) zum *trans*-Corrincomplex (7). Die heute bestehende Möglichkeit, einen derartigen „Alles-oder-Nichts“-Prozeß als Endschritt eines mehrstufigen Syntheseprojekts qualitativ einplanen zu können, illustriert einmal mehr die neue Dimension, um welche Woodward und Hoffmann^[7] mit ihrem heuristischen Konzept der sigmatropen Umlagerungen die organische Synthese bereichert haben.

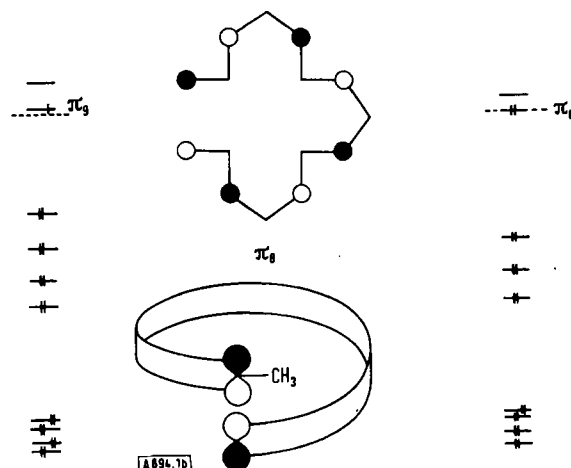
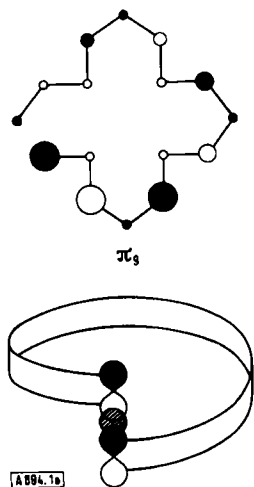


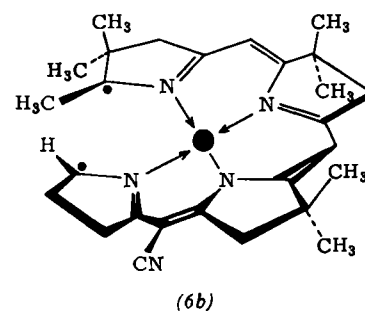
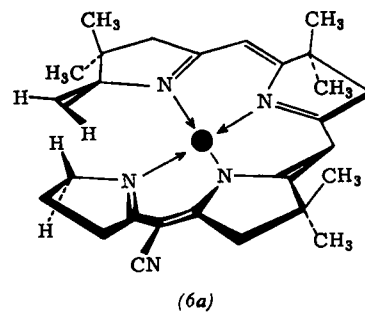
Abb. 1. a) Symmetrie der HMOs π_3 und b) π_8 .

[4] a) E. Bertele, H. Boos, J. D. Dunitz, F. Elsinger, A. Eschenmoser, I. Felner, H. P. Gribi, H. Gschwend, E. F. Meyer, M. Pesaro u. R. Scheffold, *Angew. Chem.* 76, 393 (1964); *Angew. Chem. internat. Edit.* 3, 490 (1964); b) A. Eschenmoser, R. Scheffold, E. Bertele, M. Pesaro u. H. Gschwend, *Proc. Roy. Soc. (London)* A 288, 306 (1965); c) M. Pesaro, I. Felner u. A. Eschenmoser, *Chimia* 19, 566 (1965); d) I. Felner, A. Fischli, A. Wick, M. Pesaro, D. Bormann, E. L. Winnacker u. A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 79, 863 (1967); *Angew. Chem. internat. Edit.* 6, 864 (1967).

[5] Mit Ausnahme der Methode zur Darstellung metallfreier Corrine, vgl. A. Fischli u. A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 79, 865 (1967); *Angew. Chem. internat. Edit.* 6, 866 (1967).

[6] D. Dolphin, R. L. N. Harris, J. L. Huppatz, A. W. Johnson u. I. T. Kay, *J. chem. Soc. (London)* C 1966, 30; D. Clarke, R. Grigg, R. L. N. Harris, A. W. Johnson u. K. W. Shelton, *ibid.* C 1967, 1648; R. Grigg, A. W. Johnson u. P. van den Broek, *Chem. Commun.* 1967, 502.

[7] R. B. Woodward u. R. Hoffmann, *J. Amer. chem. Soc.* 87, 395, 2511 (1965); R. Hoffmann u. R. B. Woodward, *ibid.* 87, 2046, 4388, 4389 (1965); *Accounts chem. Res.* 1, 17 (1968); R. B. Woodward u. R. Hoffmann, *Angew. Chem.*, im Druck.



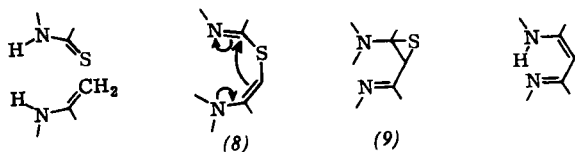
In Modellen von Metallkomplexen des Typs (6) ist das Ligandensystem *helical* um das Metallion angeordnet, wobei eines der beiden Methylen-H-Atome von Ring D an C-19 um so eher unmittelbar unter die exocyclische Methylengruppe des Ringes A zu liegen kommt, je mehr man versucht, alle vier Ligand-Stickstoffatome mit dem Koordinationszentrum in einer

gemeinsamen Ebene zu halten [vgl. (6a)]. Das Modell legt die Meinung nahe, daß in planoiden Komplexen dieser Art geometrisch optimale Voraussetzungen für einen antarafacialen, sigmatropen 1,16-Wasserstoffsprung von C-19 des Ringes D zum C-Atom der exocyclischen Methylengruppe des Ringes A vorliegen. Formales Primärprodukt einer solchen – allenfalls endothermen^[8] – Wasserstoffverschiebung wäre ein 15-Zentren-16-Elektronen- π -System (6b), das strukturell um eine entsprechend exotherme, antarafaciale, elektrocyclische 1,15-($\pi \rightarrow \sigma$)-Isomerisierung vom *trans*-Corrincomplex (7) entfernt ist.

[8] Für das π -System von (6b) ist keine klassische Kékulé-Strukturformel formulierbar, sofern man von 1,3- σ -Bindungen absieht. Das HMO-Modell verweist zwei π -Elektronen auf ein nicht-bindendes Orbital (vgl. [9]).

Abb. 1 zeigt die Symmetrie der beiden HMOs π_9 und π_8 [9], die im Sinne einer Woodward-Hoffmannschen Grenzorital-Analyse [7] für die beiden antarafacialen Prozesse, 1,16-Wasserstoffverschiebung und 1,15- $(\pi \rightarrow \sigma)$ -Isomerisierung, relevant sind. Während der letztgenannte Prozeß im Grundzustand symmetriert erlaubt erscheint, lautet die Prognose für den Wasserstoffsprung: wenn überhaupt, dann durch photochemische Induktion. Die bisherigen experimentellen Befunde sind mit dieser Prognose im Einklang.

Ein zweiter Hauptaspekt des neuen Corrinsynthesetyps ist der Aufbau vinyloger Amidinsysteme aus Thiolactamen und Enamiden [s. (4)] nach dem Verfahren der Sulfidkontraktion via oxidative Kupplung. Die Methode ist beim Versuch der Darstellung einer B/C-Vorstufe des Vitamins B₁₂ entwickelt worden [2b, 10, 11] und stellt eine auf die Reaktionspartner Thiolactam-Enamid übertragene intramolekulare Version des Verfahrens der Iminoester-Enamin-Kondensation dar.



Die beiden Kondensationszentren Lactam-Thiocarbonylkohlenstoff und Enamid-Methylenkohlenstoff werden vorerst oxidativ über eine Sulfidbrücke miteinander verknüpft [vgl. (8)]. Damit ergeben sich die strukturellen Voraussetzungen zu einer intramolekularen Thioiminoester-Enamin-Kondensation, durch welche das vinyloge Amidinsystem in Gegenwart einer thiophilen Phosphorverbindung unter Übertragung des Schwefels auf den Phosphor erzeugt wird. Die einfachste mechanistische Deutung dieses Prozesses nimmt die intermediäre Bildung des Episulfid-Derivats an (9); die Schwefelübertragung auf den thiophilen Reaktionspartner unter Bildung der CC-Doppelbindung entspricht einer wohl bekannten Eigenschaft von Episulfiden [12].

Als einfachste präparative Methode der oxidativen Sulfidverbrückung von Thiolactam- und Enamid-

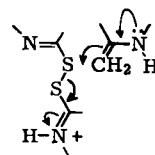
[9] Die in Abb. 1a und 1b enthaltenen Daten resultieren aus einer einfachen HMO-Berechnung der entsprechenden 16- bzw. 15-Zentren- π -Systeme unter Vernachlässigung des Metallions und Verwendung folgenden Parametersatzes: $\beta_{CN} = 0,8 \beta_{CC}$, $\alpha_N = \alpha_C + 1,5 \beta_{CC}$ (Symmetrien invariant im Bereich $\alpha_C \leq \alpha_N \leq \alpha_C + 2 \beta_{CC}$); A. Streitwieser: Molecular Orbital Theory for Organic Chemists. John Wiley, New York 1961.

[10] Arbeiten von B. Golding und P. Löfliger (unveröffentlicht), vgl. P. Löfliger, Dissertation, ETH Zürich, 1968.

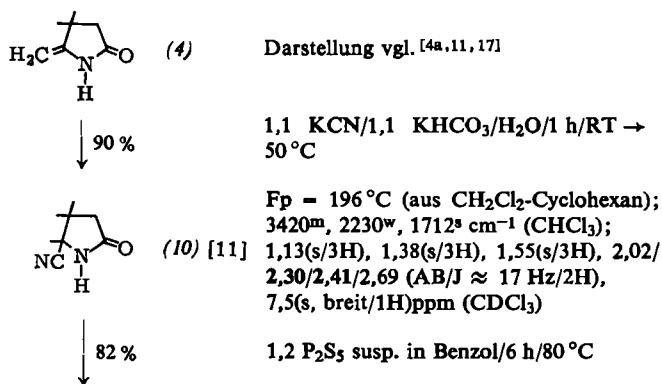
[11] P. Wehrli, Dissertation, ETH Zürich, 1967.

[12] Eine nicht auszuschließende Möglichkeit besteht darin, daß sich sowohl die π - als auch die σ -CC-Bindung in einem $(\rightarrow S=P<)$ -Komplex bildet. Formal ist die hier beschriebene Sulfidkontraktion einer locker definierten Gruppe von Reaktionen zuzuordnen, die in der Literatur als „Sulfur Extrusion Reactions“ bekannt sind; vgl. J. D. Loudon in N. Kharash: The Chemistry of Organic Sulfur Compounds. Pergamon Press, London 1961, Bd. 1, S. 299. Über die Desulfurierung von Episulfiden mit thiophilen Phosphorverbindungen vgl. N. P. Neureiter u. F. G. Bordwell, J. Amer. chem. Soc. 81, 578 (1959); D. D. Denney u. M. J. Boskin, ibid. 82, 4736 (1960); M. Sander, Chem. Reviews 66, 326 (1966). Über die Verwendung der Sulfidkontraktionsmethode zur Darstellung metallfreier Corrine vgl. [5].

Partner hat sich die Umsetzung mit Benzoylperoxid erwiesen. Nachgewiesenes Zwischenprodukt ist das aus zwei Thiolactam-Molekülen und einem Molekül Peroxid rasch entstehende Diimidoyl-disulfid [13]; dieses geht säurekatalysiert eine elektrophile Substitutionsreaktion mit der Enamid-Methylenengruppe ein, wobei der freigesetzte Thiolactamteil durch Oxidation wieder in die Reaktionsfolge eingeschleust wird. Eine zweistufige Variante besteht in der Umsetzung des isolierten Disulfids mit dem durch eine starke Base NH-deprotonierten Enamid [14].



Mit dem Verfahren der Sulfidkontraktion und der Iminoester-Enamin-Kondensation stehen nunmehr zwei präparativ sich ergänzende Methoden zur Verfügung, welche den schrittweisen Aufbau des Corrinchromophors ausgehend von Ringvorläufern in ihrer Enamid- oder Enaminform ermöglichen. Die experimentelle Realisierung dieses Konzepts am Beispiel der Synthese *seco*-corrinoide Komplexe des Typs (6) aus den einfachen Ringvorläufern (4) und (5) sowie bisherige Ergebnisse über das Problem der Cycloisomerisierung (6) \rightarrow (7) sind im folgenden Schema [16] zusammengefaßt.



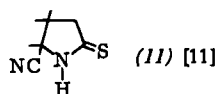
[13] Vgl. F. Hodosan, Bull. Soc. chim. France 1957, 633; F. Hodosan u. N. Serban, ibid. 1960, 133.

[14] Eine Übertragung der Kondensationsmethode auf die Darstellung vinyloger Amide ist unabhängig an der Harvard University [2a] und der ETH [1e, 2b, 15] ausgearbeitet worden. Danach lassen sich ganz allgemein sekundäre Thiolactame mit α -Brom-ketonen oder α -Brom-carbonsäureestern am Schwefel alkylieren und die Alkylierungsprodukte baseninduziert durch thiophile Phosphorverbindungen zu C-Acyl-enaminen kontrahierend entschweifeln. (Sulfidkontraktionsverfahren via alkyliative Kupplung.) Eine analoge Beobachtung beschrieb B. Knott, J. chem. Soc. (London) 1955, 916.

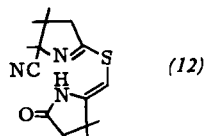
[15] P. Dubs, Dissertation, ETH Zürich, 1969.

[16] Das Schema gibt von den spektroskopischen Daten der Reihe nach die λ_{\max} -Werte des UV-Spektrums (log ϵ -Werte in Klammer; Sch = Schulter), ausgewählte Banden des IR-Spektrums (s = starke, m = mittlere, w = schwache Intensität), die Signale des Protonenresonanzspektrums in δ -Werten bezogen auf δ (Tetramethylsilan) = 0 ppm und ausgewählte Signale des Massenspektrums (% Intensität in Klammern). Die Ausbeuteangaben beziehen sich auf kristallisiert isoliertes, spektroskopisch einwandfreies Material. Für alle im Schema formulierten Verbindungen sind korrekte Analysenwerte erhalten worden. RT = Raumtemperatur.

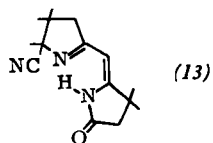
[17] R. Scheffold, Dissertation, ETH Zürich, 1963; E. Bertele, Dissertation, ETH Zürich, 1963.



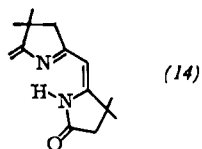
72 %



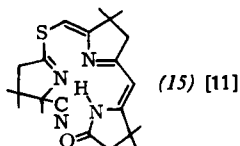
84 %



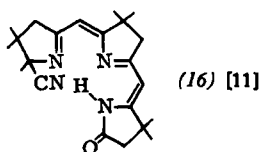
88 %



51 % [18]



82 %



ca. 95 %

Fp = 124 °C (aus CH₂Cl₂-Hexan);
269 nm (4,2) (C₂H₅OH);
3400^m, 3140^m, 2235^{ww}, 1470^s cm⁻¹
(CHCl₃);
1,11(s/3H), 1,37(s/3H), 1,60(s/3H), 2,56/
2,85/2,89/3,17 (AB/J ≈ 17 Hz/2H),
8,9(s, breit/1H) ppm (CDCl₃)

1,3 (4) + 1,1 Dibenzoylperoxid/Benzol/
RT/24 h

Fp = 132 °C (aus CCl₄; ca. 1 mol Kristall-
CCl₄);
259 nm (4,1)(C₂H₅OH);
3420^m, 2235^{ww}, 1725^s, 1655^s, 1577^s
cm⁻¹ (CHCl₃);
1,08(s/3H), 1,33(s/3H), 1,37(s/6H),
1,50(s/3H), 2,43(s/2H), 2,63/2,65(2s/2H),
5,35(s/1H), 8,2(s, breit/1H) ppm (CDCl₃)

5 (C₆H₅)₃P/unter N₂/130 °C/1 h

Fp = 127 °C (aus CH₂Cl₂-Hexan);
Mol.-Gew. gef. 261 (in CH₂Cl₂);
292 nm (4,3) (C₂H₅OH);
3230^w (breit), 2250^{ww}, 1743/1727^s,
1650^s, 1567^s cm⁻¹ (CHCl₃);
1,05(s/3H), 1,33(s/9H), 1,53(s/3H),
2,40(s/2H), 2,30/2,58/2,62/2,90
(AB/J ≈ 17 Hz/2H),
5,04(s/1H) ppm (CDCl₃);
233 (7%), 232 (40%/M⁺-HCN),
218 (15%), 217 (100%/M⁺-HCN-CH₃)

2,8 (CH₃)₃COK/(CH₃)₃COH/80 °C/1 h

Fp = 159 °C (aus CH₂Cl₂-Hexan);
vgl. [4a, 11, 17]

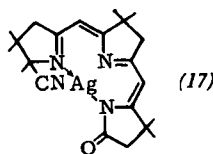
1,0 Disulfid (11a) + 1,0 (CH₃)₃COK/
(CH₃)₃COH-Benzol (8:5)/RT/5,5 h

Fp = 165 °C (aus CH₂Cl₂-Hexan);
277(4,3), 294(Sch/4,0), 360(4,3) nm
(C₂H₅OH);
3240^w(breit), 2240^{ww}, 1745/1728^s, 1640^s,
1575^m, 1523^s cm⁻¹ (CHCl₃);
1,08(s/3H), 1,23(s/6H), 1,33(s/9H),
1,51(s/3H), 2,41(s/2H), 2,66(s/4H),
5,15(s/1H), 6,31(s/1H), ca. 11 (breit/1 H)
ppm (CDCl₃);
399 (18%), 398 (68%/M⁺), 248 (100%)

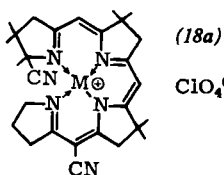
1,9 (C₆H₅)₃P/1,2 (C₆H₅)₃P → BF₃/
Benzol/3 h/80 °C

Fp ≈ 170 °C (aus Cyclohexan);
255 (4,50), 365 (4,29) nm (C₂H₅OH);
3200^w(breit), 2230^{ww}, 1740^s/1725^m(Sch),
1640^s, 1620^s, 1610^m(Sch), 1560^m, 1500^s
cm⁻¹ (CHCl₃);
1,12(s/3H), 1,22(s/6H), 1,34(s/9H),
1,57(s/3H), 2,40(s/2H), 2,63(s/2H), 3,03(s,
verbreitert/2H), 5,19(s/1H), 5,68(s/1H),
ca. 11 (sehr breit/1H) ppm (CDCl₃);
367 (23%), 366 (78%/M⁺), 324 (100%)

1,7 Ag₂O/Benzol (N₂)/1 h/RT



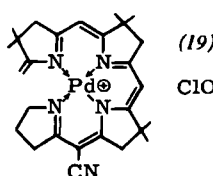
68 % [21]



89 %

(M=Pd^{II}) (18b)

84 %



Fp = 182 °C (aus Hexan-Benzol (20:1));
Mol.-Gew. gef. 486 (in CH₂Cl₂/25 °C);
274(Sch/4,36), 284(4,50), 307(Sch/3,83),
322(3,66), 414(Sch/4,15), 440(4,28),
467(Sch/4,11) nm (C₂H₅OH);
1715^s, 1605^s, 1540^s, 1518^s, 1490^s cm⁻¹
(CCl₄);
1,06/1,29/1,31/1,37/1,39/1,43/1,81
(7 CH₃-s), 2,29/2,69(2 CH₂-s), 2,50/2,65/
3,02/3,18 (AB/J ≈ 16 Hz/2H), 5,00(s/1H),
5,10(s/1H) ppm (CCl₄);
475 (7%), 474 (25%), 473 (7%), 472 (25%/
M⁺(¹⁰⁷Ag)), 324 (100%)

a) 1,8 (C₂H₅)₃O⁺BF₄⁻/0,5 Äthyl-diiso-
propylamin/CH₂Cl₂/3 h/RT(N₂) → +3,8
(5)/24 h/RT(N₂);
b) 3,2 Ni(ClO₄)₂/CH₃CN → 2,1
NaOC₂H₅/RT

M = Ni^{II}; Fp ≈ 280 °C (Zers.) (aus
wenig CH₂Cl₂-Methylacetat);
270(4,20), 310(Sch/4,14), 323(4,23),
467(4,21) nm (C₂H₅OH);
2219^m, 1630^w, 1614^w, 1588^s, 1549^m,
1515^s cm⁻¹ (CHCl₃);
1,22/1,34/1,38/2,14(4 CH₃-s), 1,49/1,52
(2s/9H), 1,9-2,5(m/2H), 2,8-3,4(2s+m/
8H), ca. 3,8/4,4(2m/2H), 5,98/6,09(2s/
2H) ppm (CDCl₃);
512 (2%/M⁺-H), 497 (7%/M⁺-H-CH₃),
485 (15%/M⁺-H-HCN), 470 (100%/
M⁺-HCN-CH₃)

a) (18a) + KCN/CH₃OH/10 min/RT;
b) Pd^{II}-acetat/CH₂Cl₂-C₂H₅OH/
NaOC₂H₅/RT/10 min

M = Pd^{II}; Fp ≈ 295 °C (Zers.) (aus wenig
CH₂Cl₂-Methylacetat);
262(4,22), 306(Sch/4,24), 316(4,37),
350(Sch/3,80), 367(3,88), 389(Sch/3,83),
448(Sch/4,21), 469(4,31) nm (C₂H₅OH);
2219^m, 1627^w, 1609^w, 1584^s, 1546^m,
1513^s cm⁻¹ (CHCl₃);
1,27/1,34/1,43/1,56(4 CH₃-s), 1,53(s/9H),
1,9-2,7(m/2H), 2,9-3,5(2s+m/8H), ca.
4,0/4,4 (2m/2H), 6,07/6,20(2s/2H) ppm
(CDCl₃);
560 (3%/M⁺(¹⁰⁶Pd)-H), 545 (11%/
M⁺-H-CH₃), 533 (23%/M⁺-H-HCN),
518 (100%/M⁺-H-HCN-CH₃) und ent-
sprechende Isotopensignale.

ca. 10 (CH₃)₃COK/(CH₃)₃COH/6 h/80 °C

Fp ≈ 240 °C (Zers.) (aus CH₂Cl₂-
Methylacetat);
261(4,17), 320(4,40), 364(Sch/3,80),
384(3,91), 407(3,91), 468(4,17) nm
(C₂H₅OH);
2220^m, 1627^m, 1610^m, 1586^s, 1540^m,
1517^s cm⁻¹ (CHCl₃);
1,33/1,44/1,51/1,52(4s/18H), 1,8-2,4(m/
2H), 2,9-3,4(2s+m/8H), 3,8-4,2(m/1H),
4,2-4,6(m/1H), 4,85/4,91(2d/J ≈ 2 Hz/
H₂C=C<), 6,13/6,29(2s/2H) ppm
(CDCl₃);
533 (39%/M⁺(¹⁰⁶Pd)-H), 518 (100%/
M⁺(¹⁰⁶Pd)-H-CH₃), 503 (14%), 488
(21%), 473 (11%), 458 (16%) + entspre-
chende Isotopensignale; Fremdsignal bei
548 (M⁺-H+O?)

↓ >95%
(spektroskopisch)
83%
(krist. isoliert)

hv (Sonnenlicht) in CH₂Cl₂ (c = 5,1 · 10⁻³ mol/l) in evakuiertem Pyrexgefäß/RT/4 h

Fp ≈ 320 °C (Zers.) (aus Methylacetat);
249(4,24), 308(4,48), 352(3,72), 371(3,93),
392(4,00), 445(4,32), 458(Sch/4,27),
463(Sch/4,26) nm (C₂H₅OH);
2221^m, 1623^m, 1583^s, 1542^m, 1502^{ss}
cm⁻¹ (CHCl₃);
1,25/1,26/1,36/1,47/1,50/1,53/1,54
(7 CH₃-s), 1,8–2,7 (m/2H), 2,8–3,8
(s + AB + m/8H), 4,6–4,9(m/1H), 6,12/
6,40(2s/2H) ppm (CDCl₃);
533 (24%/M⁺(¹⁰⁶Pd)–H), 518 (100%/
M⁺–H–CH₃); 503 (7%), 488 (17%),
473 (6%), 458 (8%) + entsprechende Iso-
topensignale; Fremdsignal bei 548 (ca.
3%/M⁺–H+O?)

ca. 20 (CH₃)₃COK/(CH₃)₃COH/N₂/40 h/
136–145 °C

Fp ≈ 215 °C (Zers.) (aus Methanol);
246(4,19), 257(Sch/4,05), 280(Sch/4,09),
289(4,11), 304(Sch/4,01), 325(3,73),
343(3,69), 421(4,22) nm (C₂H₅OH);
2218^m, 1625^s, 1614^s, 1603^s, 1550^w,
1537^s cm⁻¹ (CHCl₃);
u.a. 5,61/5,06/4,57 (3 Vinylproton-s),
4,1–4,6 (m/3H/–O–CH₂–; >CH–N=)
etc. ppm (CDCl₃);
551 (ca. 2,5%/M⁺(¹⁰⁶Pd)–C₂H₅),
426 (100%/M⁺–C₉H₁₆NO(Ring A)) +
entsprechende Isotopensignale

1,04 PdII-acetat in C₂H₅OH/CH₂Cl₂/
10 min/RT

Darstellung vgl. [4c, 19, 20]

Fp = 137 °C (aus Äther);

267 nm (4,33);
3350^m, 2210^s, 1675^s, 1597^s cm⁻¹ (CHCl₃);
2,0–2,3 (m/2H), 2,95 (t/J ≈ 8 Hz/2H),
3,72 (s+t/J ≈ 8 Hz/5H), 9,0 (s breit/1H)
ppm (CDCl₃)

1 N NaOH/H₂O/20 min/100 °C/
→ konz. HCl/0 °C

Fp = 73 °C (aus Hexan);

267 nm (4,28);
3460^m/3340^m, 2195^s, 1625^s cm⁻¹ (CHCl₃);
1,8–2,3(m/2H), 2,4–3,0(m/2H),
3,3–3,65(m/2H), 3,70/4,00 (2 triplettoide
s/j ca. 0,5H), 5,6 (s breit/1H) ppm
(CDCl₃) (Gemisch der *cis/trans*-Dia-
stereomeren ca. 1:1)

Zur Kupplung zweier Moleküle des monocyclischen Enamids (4) nach dem Sulfidkontraktionsverfahren wird vorerst die nucleophil sehr reaktive CC-Doppelbindung des potentiellen Thioamid-Partners gegen elektrophilen Angriff geschützt. Als Schutzgruppe hat sich vor allem die Cyanidgruppe bewährt, die in alka-
lischem Medium leicht eingeführt werden kann [22], unter den Reaktionsbedingungen genügend stabil ist und sich aus vinylogenen Amidinsystemen mit starken Basen sauber wieder abspalten läßt. Im Gegensatz zum Enamid (4) kann das Cyanlactam (10) anstandslos nach dem klassischen Verfahren mit P₂S₅ [23] in das Thiolactam (11) umgewandelt werden.

Unter den Bedingungen der oxidativen Kupplung des Thiolactams (11) mit dem Enamid (4) ist das letztgenannte gegenüber Benzoylperoxid praktisch inert, so daß die oxidative Dimerisierung des Thiolactams zum Disulfid (11a) und dessen Kupplung mit dem Enamid (4) zum bicyclischen Sulfid (12) im Eintopfverfahren gelingt. Das Disulfid (11a) kann aber auch durch Umsetzung von (11) mit einem halben mol Benzoylperoxid bei Abwesenheit des Enamids (4) in hoher Ausbeute als nicht sehr beständige, jedoch kristalline Verbindung isoliert werden (vgl. Anhang des vorstehenden Schemas) [24].

Der Konstitutionstyp (12) [25] der Kupplungsprodukte konnte in mehreren Beispielen, so auch im vorliegenden Fall, an kristallisiert isoliertem Material analytisch und spektroskopisch belegt werden; präparativ ebenso befriedigend und infolge der Empfindlichkeit dieser Verbindungen empfehlenswert ist jedoch die direkte Entschwefelung des mit organischen Polymerbasen oder festem Kaliumcarbonat von Benzoesäure befreiten Kupplungsrohproduktes. Einfaches Erhitzen der Verbindung (12) mit Triphenylphosphin erzeugt nebst Triphenylphosphinsulfid in hoher Ausbeute das

[22] Dieses Enamidschutzverfahren ist in einem anderen Zusammenhang erstmals von R. B. Woodward und A. Wick (unveröffentlicht) angewendet worden. CN⁻ addiert sich im alkalischen Medium zweifellos nicht an die Enamidform von (4), sondern an dessen N-Acyl-ketimin-Isomeres; vgl. die Addition von Nitromethan an (4) in basischem Medium [4d].

[23] W. Walter u. K. D. Bode, *Angew. Chem.* 78, 517 (1966); *Angew. Chem. internat. Edit.* 5, 447 (1966).

[24] Eine detaillierte Beschreibung von Reaktionsstufen des Typs (11) → (12) → (13) findet sich in P. Löfliger, Dissertation, ETH Zürich, 1968, S. 76–104.

[25] Die Konfiguration an der (–S–C=C)–Doppelbindung ist willkürlich formuliert.

(11)

↓ 91 %

Anhang

0,53 Benzoylperoxid/K₂CO₃ susp. in
(CH₃)₃COH/0 °C/RT/ca. 12 h

Fp = 119 °C (aus CCl₄/0 °C); log ε₂₂₃ nm
= 3,85 (C₂H₅OH);
2240^w, 1585^s cm⁻¹ (CHCl₃);
1,12(s/6H), 1,37(s/6H), 1,53(s/6H),
2,78(s verbreitert/4H) ppm (CDCl₃);
334 (15%/M⁺), 239 (61%), 225 (15%),
183 (37%), 169 (37%), 168 (83%),
167 (92%/M⁺/2), 166 (100%)

4 Cyanessigsäuremethylester (ohne Lö-
sungsmittel), 24 h/100 °C

[19] A. Fischli, Dissertation, ETH Zürich, 1968.

[20] I. Felner-Caboga, Dissertation, ETH Zürich, 1967.

[21] Ausbeute in Versuchen von H. Wild.

vinylloge Amidinderivat (13). Daraus läßt sich durch Einwirkung von Kalium-tert.-butanolat (CN⁻-Eliminierung aus vermutlich zweifach deprotoniertem Derivat) das früher auf anderem Wege dargestellte und bereits mehrfach verwendete^[4,5,26] bicyclische Lactam (14) gewinnen. Die Struktur dieses Lactams entspricht formal einer intermolekularen Carbonyl-Methylen-Kondensation des monocyclischen Enamids (4), d.h. einem direkt auf die Struktur corrinoider Chromophorsysteme hinzielenden Prozeß. Die Methode der Sulfidkontraktion ist ein Weg zur experimentellen Simulation dieser Umwandlung.

Die Wiederholung des Verfahrensschrittes ermöglicht die Angliederung eines weiteren Enamidmoleküls an das bicyclische Lactam (14) zu dem um eine vinylloge Amidineinheit erweiterten tricyclischen Lactam (16). In diesem nunmehr komplexeren Fall wird indessen die oxidative Kupplung durch die baseninduzierte Version erreicht [NH-Deprotonierung des Lactams (14) und Umsetzung mit dem vorher isolierten Disulfid (11a)]. Das durch Chromatographie an basischem Aluminiumoxid kristallin isolierte tricyclische Sulfid (15)^[25] kann zwar durch alleiniges Erhitzen mit Triphenylphosphin in der gewünschten Richtung entschweifelt werden, präparativ bedeutend ist jedoch der Befund, daß Bortrifluorid in diesem System die Sulfidkontraktion drastisch katalysiert. Dieser katalytische Effekt ist mechanistisch mehrdeutig; als Arbeitshypothese war eine sterische Beschleunigung der Kontraktion durch koordinative Überbrückung der flankierenden Stickstoffatome angenommen worden.

Bei den Versuchen zur Angliederung des vierten Ringes nach dem Enamin-Iminoester-Kondensationsverfahren zeigte sich, daß im Gegensatz zum bicyclischen Analogiefall^[4] hier die direkte O-Alkylierung der Lactamgruppierung des tricyclischen Derivats (16) mit Triäthylloxonium-tetrafluoroborat präparativ unbrauchbar ist; die Reaktion verläuft uneinheitlich, vermutlich unter O- und N-Alkylierung. Die Schwierigkeit ist im entsprechenden Silberkomplex (17) behoben; in ihm sind die sp²-Elektronenpaare von zumindest zwei der drei Stickstoffatome durch digonale Koordination mit dem Silberion gegen Alkylierung blockiert. Alkylierung des Silberkomplexes und direkt anschließende Umsetzung mit der Ringkomponente (5)^[27] in ihrer freien Enaminform liefern das tetracyclische Kondensationsprodukt, das man vorteilhaft als den prächtig kristallisierenden, diamagnetischen Nickel(II)-Komplex (18a) isoliert. Da Cyanidionen das Nickel^{II} mit großer Leichtigkeit herauslösen, lassen sich hieraus Komplexe anderer Metallionen, so z.B. der kristalline Palladium(II)-Komplex (18b), darstellen. Durch deprotonierende Behandlung mit Kalium-tert.-butanolat entfernt man die Cyanid-Schutzgruppe und gewinnt damit den *seco*-corrinoiden Palladium(II)-Komplex (19), ein Ausgangsprodukt

der A/D-Cycloisomerisierung. Die Konstitution dieses diamagnetischen Komplexes ist analytisch und spektroskopisch gut belegt, insbesondere durch sein durchsichtig interpretierbares Protonresonanzspektrum. Gleiches gilt für den spektroskopisch ähnlichen, ebenfalls diamagnetischen Nickel(II)-Komplex, der sich analog aus (18a) darstellen läßt.

Ultraviolettes Licht einer Quecksilber-Hochdrucklampe oder einfach Sonnenlicht wandeln luftsaurestofffreie Lösungen des Palladium(II)-Komplexes (19) in Pyrexgefäßen bei Raumtemperatur ohne feststellbare Nebenproduktbildung in den (±)-Palladium(II)-15-cyan-1,2,2,7,7,12,12-heptamethyl-*trans*-corrin-Komplex (20) um. Konstitution und Konfiguration des kristallisierten Cyclisierungsprodukts stehen fest: die Verbindung ist nach UV-, IR-, NMR- und Massenspektrum identisch mit einem Vergleichspräparat, das man eigens auf dem klassischen Syntheseweg (3a)→(3b)→(20) dargestellt hat. Die *trans*-Verknüpfung der Ringe A und D ist außer Zweifel, denn vom (±)-Dicyano-kobalt(III)-15-cyan-1,2,2,7,7,12,12-heptamethyl-*trans*-corrin^[4d], einer seinerzeit über das gleiche Zwischenprodukt (3a) aufgebauten Verbindung, liegt eine röntgenographische Strukturbestimmung durch P. Galen-Lenhert^[28] vor.

Unter Bedingungen, bei denen der Palladium(II)-Komplex (19) praktisch quantitativ zum *trans*-Corrin-Komplex (20) cycloisomerisiert, ist bemerkenswerterweise beim entsprechenden Nickel(II)-Komplex spektroskopisch keine Reaktion feststellbar. Gleiches gilt für die Belichtung des Nickelkomplexes in Triglym bei 150 °C. Erst röntgenographische Strukturbestimmungen werden Aufschluß geben können, ob dieser krasse Reaktivitätsunterschied zu Recht mit Unterschieden in der Detailgeometrie der beiden *seco*-corrinoiden Komplexe zu korrelieren ist; erfahrungsgemäß hat das Palladium(II)-Ion eine größere Tendenz zu planarer Koordination als das Nickel(II)-Ion^[29]. Schließlich sind bisher in orientierenden Versuchen weder beim Palladiumkomplex (19) noch beim entsprechenden Nickelkomplex UV-spektroskopische Anhaltspunkte dafür gewonnen worden, daß die Cycloisomerisierung (6)→(7) rein thermisch induziert werden könnte.

Die eigentlich doch überraschende Tatsache der Cycloisomerisierung (19)→(20) verleiht zwar dem in der Planungsphase anvisierten Reaktionsmechanismus sozusagen Substanz; sie bietet aber keine Gewähr für dessen Richtigkeit. Vor allem die Induktion durch Licht und der beobachtete Reaktivitätsunterschied zwischen Nickel- und Palladium-Komplex werfen Fragen auf, die bisher nicht beantwortet sind, aber derzeit experimentell bearbeitet werden.

Diese Arbeit wurde aus Mitteln des Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt.

Eingegangen am 23. Januar 1969 [A 694]

[28] Wir danken Prof. Dr. P. Galen-Lenhert für die Mitteilung der noch unpublizierten Resultate.

[29] Vgl. z.B. den Unterschied im Verhalten von Nickel(II)- und Palladium(II)-Komplexen des bicyclischen Lactams (14) bei der Synthese des Corphinsystems [26].

[26] A. P. Johnson, P. Wehrli, R. Fletcher u. A. Eschenmoser, Angew. Chem. 80, 622 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. 7, 623 (1968).

[27] Die Wahl dieser Ringkomponente war durch die Absicht bedingt, zu Corrinderivaten zu gelangen, die durch direkten Vergleich identifiziert werden können. Zur Darstellung von (5) vgl. Anhang des Schemas 2.