

- [311] H. Bürger, K. Burczyk, J. W. Buchler, J. H. Fuhrhop, F. Höfle u. B. Schrader, Inorg. Nucl. Chem. Lett. 6, 171 (1970).
- [312] T. C. Strekas u. T. G. Spiro, Biochim. Biophys. Acta 263, 830 (1972).
- [313] T. V. Long u. T. M. Loehr, J. Amer. Chem. Soc. 92, 6384 (1970).
- [314] T. V. Long, T. M. Loehr, J. R. Allkins u. W. Lovenberg, J. Amer. Chem. Soc. 93, 1809 (1971).
- [315] Y. I. Shethna, Curr. Sci. 40, 626 (1971).
- [316] P. D. Vasko, J. Blackwell u. J. L. Koenig, Carbohyd. Res. 19, 297 (1971).
- [317] J. Blackwell, P. D. Vasko u. J. L. Koenig, J. Appl. Phys. 41, 4375 (1970).
- [318] J. L. Lippert u. W. L. Petrolas, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 68, 1572 (1971).
- [319] B. J. Bulkin u. N. Krishnamachari, J. Amer. Chem. Soc. 94, 1109 (1972).
- [320] D. F. H. Wallach, Chem. Phys. Lipids 8, 347 (1972).
- [321] R. C. Lord, Jr. u. N.-T. Yu, J. Mol. Biol. 51, 203 (1970).
- [322] R. C. Lord, Jr. u. N.-T. Yu, J. Mol. Biol. 50, 509 (1970).
- [323] A. M. Bellocq, R. C. Lord u. R. Mendelsohn, Biochim. Biophys. Acta 257, 280 (1972).
- [324] N.-T. Yu u. C. S. Liu, J. Amer. Chem. Soc. 94, 5127 (1972).
- [325] J. P. Biscar, P. K. Dhall u. J. L. Pennison, Phys. Lett. 39, 111 (1972).
- [326] N.-T. Yu, C. S. Liu, J. Culver u. D. C. O'Shea, Biochim. Biophys. Acta 263, 1 (1972).
- [327] N.-T. Yu u. C. S. Liu, J. Amer. Chem. Soc. 94, 3250 (1972).
- [328] H. Brunner u. H. Süssner, Biochim. Biophys. Acta 271, 16 (1972).
- [329] R. C. Lord u. R. Mendelsohn, J. Amer. Chem. Soc. 94, 2133 (1972).
- [330] K. G. Brown, S. C. Erfurth, E. W. Small u. W. L. Petrolas, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 69, 1467 (1972).
- [331] P. R. Carey, H. Schneider u. H. J. Bernstein, Biochem. Biophys. Res. Commun. 47, 588 (1972).
- [332] A. G. Walton, M. J. Deveney u. J. L. Koenig, Calcif. Tissue Res. 6, 162 (1970).
- [333] I. Harada u. R. C. Lord, Jr., Spectrochim. Acta 26 A, 2305 (1970).
- [334] M. Tsuibo, S. Takahashi, S. Muraishi, T. Kajiura u. S. Fishimura, Science 174, 1142 (1971).
- [335] E. W. Small u. W. L. Petrolas, Biopolymers 10, 69 (1971).
- [336] E. W. Small u. W. L. Petrolas, Biopolymers 10, 1377 (1971).
- [337] E. W. Small, K. G. Brown u. W. L. Petrolas, Biopolymers 11, 1209 (1972).
- [338] S. C. Erfurth, E. J. Kiser u. W. L. Petrolas, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 69, 938 (1972).
- [339] D. A. Long u. L. Stanton, Proc. Royal Soc. A 318, 441 (1970).
- [340] S. Doniach, P. M. Platzman u. J. T. Yue, Phys. Rev. 4B, 3345 (1971).
- [341] M. Kuriyama, Acta Crystallogr. 27 A, 634 (1971).
- [342] M. Hass, R. Moreh u. D. Salzmann, Phys. Lett. 36 B, 68 (1971).
- [343] M. Berjot, M. Jacon u. L. Bernard, Can. J. Spectrosc. 17, 60 (1972).
- [344] R. R. Alfano u. S. L. Shapiro, Chem. Phys. Lett. 8, 631 (1971).
- [345] D. H. Turner, G. W. Flynn, N. Sutin u. J. V. Beitz, J. Amer. Chem. Soc. 94, 1554 (1972).
- [346] P. J. Derrick, L. Ashbrink, O. Edqvist u. E. Lindholm, Spectrochim. Acta 27 A, 2525 (1971).
- [347] L. D. Barron u. A. D. Buckingham, Mol. Phys. 20, 1111 (1971).
- [348] L. D. Barron, J. Chem. Soc. A 1971, 2899.
- [349] B. Bosnich, M. Moskovits u. G. A. Ozin, J. Amer. Chem. Soc. 94, 4750 (1972).
- [350] B. Schrader u. E. H. Korte, Angew. Chem. 84, 218 (1972); Angew. Chem. internat. Edit. 11, 226 (1972).
- [351] L. D. Barron u. A. D. Buckingham, Mol. Phys. 23, 145 (1972).
- [352] N. M. Reiss, J. Appl. Phys. 43, 39 (1972).
- [353] K. Altmann, G. Strey, J. G. Hochenbleicher u. J. Brandmüller, Z. Naturforsch. 27 A, 56 (1972).
- [354] R. S. Hickman u. L. H. Liang, Rev. Sci. Instrum. 43, 796 (1972).
- [355] E. B. Bradley u. C. A. Frenzel, Water Res. 4, 125 (1970).

ZUSCHRIFTEN

Variante des Sulfidkontraktionsverfahrens beim Aufbau corrinoider Systeme^[**]

Von Erwin Götschi, Walter Hunkeler,
Hans-Jakob Wild, Peter Schneider, Walter Fuhrer,
John Gleason und Albert Eschenmoser^[*]

Das im Zuge der Synthese von Vitamin B₁₂ ausgearbeitete „Sulfidkontraktionsverfahren“ hat sich als leistungsfähige allgemeine Methode zur Konstruktion corrinoider Chromophorsysteme erwiesen^{[1–4][***]}. Bei der Kondensation

[*] E. Götschi, dipl. Naturwissenschaftler ETH-Z;
Dr. W. Hunkeler, H.-J. Wild, dipl. Ing.-Chem. ETH-Z;
P. Schneider, dipl. Ing.-Chem. ETH-Z;
W. Fuhrer, dipl. Naturwissenschaftler ETH-Z;
Dr. J. Gleason und Prof. Dr. A. Eschenmoser
Organisch-Chemisches Laboratorium der
Eidgenössischen Technischen Hochschule
CH-8006 Zürich, Universitätsstrasse 6 (Schweiz)

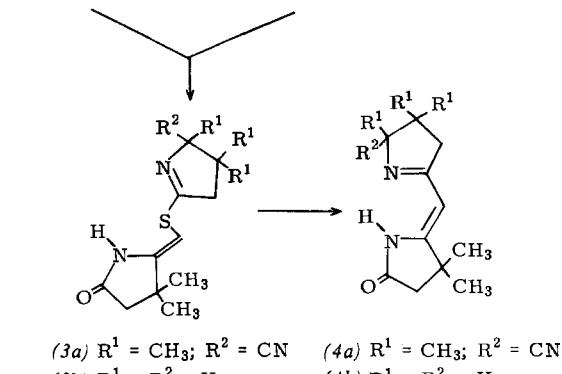
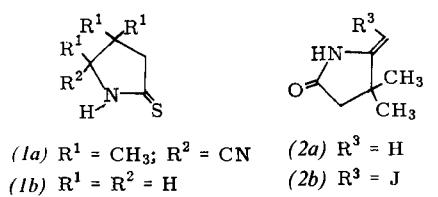
[**] Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt.

[***] Ein völlig verschiedener Weg zum stufenweisen Aufbau corrinoider Chromophorsysteme ist kürzlich von G. Traverso et al. [5] sowie von C. V. Stevens et al. [6] beschrieben worden. Über den Weg von A. W. Johnson zu Corrin-Komplexen vgl. [7].

von Thiolactam-Derivaten mit cyclischen Enamidsystemen sind jedoch auch Fälle angetroffen worden, bei denen die ursprüngliche Variante der oxidativen Kupplung mit Benzoylperoxid^[8] entweder wenig befriedigt oder gar völlig versagt. Schwierigkeiten dieser Art konnten durch den Einsatz von jodierten Enamiden überwunden werden; diese Variante wird hier an Beispielen erläutert^[9].

Während die oxidative Kupplung des 4,4-Dimethyl-5-methylen-2-pyrrolidons (*2a*)^[10] mit 5-Cyan-4,4,5-trimethyl-2-thiopyrrolidon (*1a*)^[12] durch Dibenzoylperoxid (Methode A, Schema 1) in ausgezeichneter Ausbeute den Thioäther (*3a*) liefert, versagt diese Methode völlig beim Versuch der Kupplung von (*2a*) mit dem unsubstituierten 2-Thiopyrrolidon (*1b*). Ursache dieses Versagens ist zweifellos die [experimentell in Abwesenheit von (*2a*) nachgewiesene] extreme Labilität des unsubstituierten, aus 2-Thiopyrrolidon (*1b*) sich ableitenden Bis(imidoyl)-disulfids^[2], das als Mediator der Kupplungsreaktion zu agieren hätte; (*12*), das substituierte Analogon aus (*1a*), ist viel beständiger^[2].

Das alternative Verfahren B (vgl. Schema 1) ist in beiden Beispielen erfolgreich. In ihm wird das aus dem Enamid

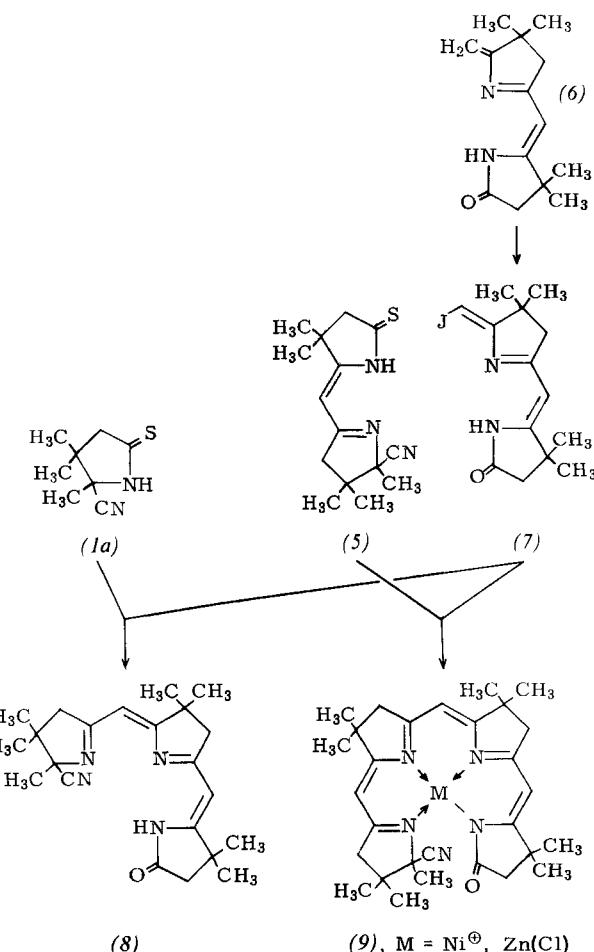


Schema 1. Methode A: 1.0 mol (1a) oder (1b) + 1.5 mol (2a) + 1.1 mol Dibenzoylperoxid in Benzol; ca. 20°C; 24 h [2, 11]. Methode B: 1.0 mol (1a) oder (1b) + 1.0 mol (2b) + 2.0 mol K-tert.-Butanolat in tert.-Butanol/Benzol; ca. 20°C; 3 bzw. 15 h [12]. C: Überschuss ($C_2H_5O_3$)P in Xylo; 130°C; 20 h [2, 11, 12].

(2a) durch Jodierung bereitete 5-Jodmethylene-4,4-dimethyl-2-pyrrolidon (2b)^[13] in Gegenwart einer starken Base mit dem Thiopyrrolidonsystem (1) umgesetzt. Dabei gelingt die (formale) Substitution des vinylisch gebundenen Jods durch den Thiolactamschwefel. Das Brom-Derivat geht diese Substitutionsreaktion in nur geringem Ausmaß ein. Die Kontraktionsstufe zum „semicorrinoiden“ System (4b) verläuft in Analogie zu dem bereits früher beschriebenen Fall (3a) → (4a)^[2] mit ausgezeichneter Ausbeute durch Erhitzen von (3b) in Gegenwart von Triäthylphosphit. Die neue Verbindung (4b) ist Zwischenprodukt der Synthese eines 1-Hydroxy-corrin-Derivats^[14].

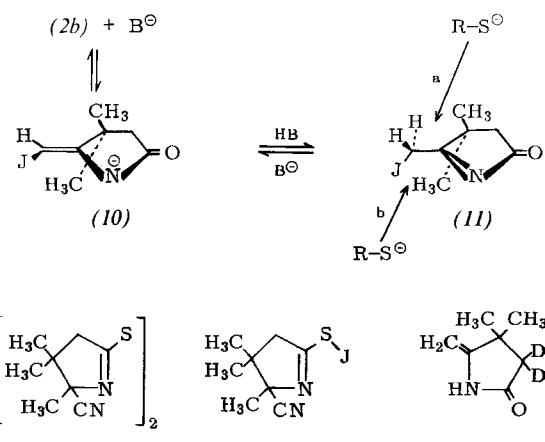
Die breite Anwendbarkeit und tendenzielle Überlegenheit des neuen Verfahrens wird des weiteren durch die in Schema 2 formulierten Beispiele illustriert. Die baseninduzierte Kupplung des bicyclischen Jodenamids (7)^[15] mit dem Thiopyrrolidin-Derivat (1a) nach Methode B gelingt in 70-proz. Ausbeute^[12]; die Kontraktion des erhaltenen Sulfids zum tricyclischen System (8) ist bereits früher beschrieben worden^[2]. Das Verfahren ermöglicht schließlich die einfache Darstellung komplizierter seco-corrinoide Systeme, wie z. B. der tetracyclischen Komplexe (9). Die Kupplung der bicyclischen Partner (5) und (7) in Acetonitril bei Raumtemperatur in Gegenwart von 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en verläuft in 64% Ausbeute^[16]; dabei findet die anschließende, offenbar durch Komplexbildung unterstützte Kontraktion zu (9) in Gegenwart von Nickel- oder Zinkperchlorat und Triphenylphosphan bemerkenswert leicht statt (50°C; 2 h; spektroskopische Ausbeute 76 bzw. 83%; isoliert 63 bzw. 65%^[12]). Die Komplexe (9) interessieren im Hinblick auf die Synthese metallfreier Corphin-Derivate^[17].

So einfach sich die präparative Seite der baseninduzierten Kupplung von Thiolactam-Derivaten mit jodierten Enamidsystemen präsentiert, so kompliziert ist das reaktionsmechanistische Geschehen bei dieser Umwandlung. Der



Schema 2

ursprünglich in Betracht gezogene arbeitshypothetische Reaktionsweg, nämlich die vorgängige baseninduzierte Einstellung eines Tautomerie-Gleichgewichtes (10) ⇌ (11) ⇌ (11) (vgl. Schema 3) im Jodenamid-Partner, gefolgt von einem raschen Abfang des instabilen Isomeren (11) durch eine S_N2-Reaktion am Jodmethyl-Kohlenstoff durch den Thiolactam-Schwefel (Substitutionsweg a^[1, 4]), ist im Falle der Umwandlung (1a) + (2b) → (3a), wenn überhaupt, dann zum geringen Teil an der Produktbildung beteiligt. Die NMR-spektroskopische Verfolgung der Umsetzung verrät in der Anfangsphase der Reaktion die rasche Bildung geringer Mengen (um 10 Mol-%) des Bis(imidoyl)-disulfids (12) und des unjodierten Enamids (2a); die



Schema 3

Konzentration des letzteren bleibt dabei stationär, jene von (12) fällt gegen Reaktionsende wieder auf Null ab. Einschleusungsexperimente mit äquimolaren Mengen der Komponenten (1a), (2b) und Dideuterio-enamid (14) ergaben einen bis zu 50-proz. Einbau des deuterierten Enamids in das Produkt (3a)^[18]. Das Jodenamid (2b) ist gegenüber den Reaktionsbedingungen in Abwesenheit des Partners (1a) weitgehend stabil, wird jedoch bei Einsatz von O-Deuterio-tert.-butanol unter solchen Bedingungen praktisch vollständig an der Vinylstellung deuteriert. Umsetzung des Jodenamids (2b) mit zwei Äquivalenten Thiolactam (1a) in Benzol in Gegenwart von einem Äquivalent 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan lieferte bei Raumtemperatur während 8 h überhaupt kein Kupplungsprodukt (3a), jedoch neben Enamid (2a) das Disulfid (12) in 79% Ausbeute.

Diese Beobachtungen stützen die Vorstellung, daß das Jodenamid-Tautomere (11) vorwiegend einer *reduktiven* Substitution an Jod (Reaktionsweg b) unterliegt und daß die Bildung des Kupplungsproduktes (3a) hauptsächlich durch Reaktion von deprotoniertem Enamid (2a) mit den Thiolactam-Oxidationsprodukten (13) und/oder (12) geschieht. Wie labil, d. h. wie milieu- und strukturabhängig der Mechanismus der Thiolactam-Jodenamid-Kupplung jedoch sein muß, zeigt schon die Feststellung, daß die Umsetzung des bicyclischen Jodenamids (7) mit dem Thio-pyrrolidon-Derivat (1a) in Gegenwart einer äquimolaren Menge des Einschleuspartners (2a) und 3 Äquivalenten Kalium-tert.-butanolat nur tricyclisches Kupplungsprodukt (8) (62%) und *kein* Einschleusprodukt (3a) ergibt. Da aus einem Kontrollexperiment bekannt ist, daß unter solchen Reaktionsbedingungen das monocyclische Enamid (2a) gegenüber dem Disulfid (12)^[2] viel reaktiver ist als das bicyclische, nicht-jodierte Enamid (6)^[2], muß geschlossen werden, daß bei der Reaktion (1a) + (7) → (8) (Schema 2) im Gegensatz zur Umwandlung (1a) + (2b) → (3a) (Schema 1) das Disulfid (12) *nicht* die Rolle des Kupplungsmediators spielt. Ob in diesem Falle ein Reaktionsweg des Typs a (Schema 3) beschritten wird, oder die Kupplung z. B. über einen Substitutionsweg des Typs b eingeleitet und dann unmittelbar durch die Spezies (13) vermittelt wird, bleibt nebst anderen Möglichkeiten unentschieden.

Eingegangen am 10. Juli 1973 [Z 889a]

- [1] A. Eschenmoser, Quart. Rev. Chem. Soc. 24, 366 (1970); Pure Appl. Chem. Suppl. XXIII IUPAC Congress, Boston, Vol. 2, 69 (1971); R. B. Woodward, Pure Appl. Chem. 17, 519 (1968); 25, 283 (1971); 33, 145 (1973).
- [2] Y. Yamada, D. Milkovic, P. Wehrli, B. Golding, P. Löliger, R. Keese, K. Müller u. A. Eschenmoser, Angew. Chem. 81, 301 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. 8, 343 (1969).
- [3] A. Fischli u. A. Eschenmoser, Angew. Chem. 79, 865 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 866 (1967).
- [4] M. Roth, P. Dubs, E. Götschi u. A. Eschenmoser, Helv. Chim. Acta 54, 710 (1971).
- [5] G. Traverso, A. Barco, G. P. Pollini, M. Anastasia, V. Sticchi u. D. Pirillo, Farmaco Ed. Sci. 24, 946 (1969); G. Traverso, A. Barco u. G. P. Pollini, Chem. Commun. 1971, 326; G. Traverso, G. P. Pollini, A. Barco u. G. De Giulia, Gazz. Chim. Ital. 102, 243 (1972).
- [6] R. V. Stevens, L. E. Du Pree jun. u. M. P. Wentland, Chem. Commun. 1970, 821; R. V. Stevens, C. G. Christensen, W. L. Edmonson, M. Kaplan, E. B. Reid u. M. P. Wentland, J. Amer. Chem. Soc. 93, 6229 (1971); R. V. Stevens, L. E. Du Pree jun., W. L. Edmonson, L. L. Magid u. M. P. Wentland, ibid. 93, 6637 (1971).
- [7] A. W. Johnson u. W. R. Overend, Chem. Commun. 1971, 710; J. C. S. Perkin I 1972, 2681; vgl. auch H. H. Inhoffen, J. Ulrich, H. A. Hoffmann u. G. Klinzmann, Tetrahedron Lett. 1969, 613.
- [8] B. Golding u. P. Löliger; vgl. P. Löliger, Dissertation, ETH Zürich 1968.

[9] Über die Entwicklung dieses Verfahrens bei der Synthese des Vitamins B₁₂ vgl. [1] sowie P. Schneider, Dissertation, ETH Zürich 1972; W. Fuhrer, Dissertation, ETH Zürich 1973.

[10] E. Bertele, H. Boos, J. D. Dunitz, F. Elsingher, A. Eschenmoser, I. Felner, H. P. Gribi, H. Schwend, E. F. Meyer, M. Pesaro u. R. Scheffold, Angew. Chem. 76, 393 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 490 (1964).

[11] H.-J. Wild, Dissertation, ETH Zürich 1972.

[12] E. Götschi, Dissertation, ETH Zürich 1973.

[13] Jodierung von (2a) mit 1.0 Äquiv. J₂ in Äther in Gegenwart von festem K₂CO₃ bei Raumtemperatur [12] ergibt 87% (2b), F_p=88°C, λ_{max}=238 nm (14200) in C₂H₅OH; δ=1.03 (s/2 CH₃), 2.50 (s/CH₂), 4.93 (s/CH), 7.6 (br./NH) ppm in CDCl₃; ν(NH) in CCl₄ bei c≤6.6·10⁻³ mol/l=3410 cm⁻¹ (scharf, keine intermolekulare H-Verbrückung). Jodierung von (2a) mit 2.0 Äquiv. J₂ liefert das Dijodid (F_p=144°C, δ(CH)=1.58, ν(NH) in CCl₄ bei c≤6.6·10⁻³ mol/l=3395 cm⁻¹ (scharf). Die Reduktion des Dijodids mit (C₆H₅)₃SnH/Pyridin in CDCl₃ bei 45°C ergibt nebst (2b) das (NH/J)-trans-Monojodid: F_p=105°C, λ_{max}=240 nm (18700); δ=1.54 (s/2 CH₃), 2.47 (s/CH₂), 5.24 (s/CH), 8.7 (br./NH) ppm; ν(NH) in CCl₄ bei c≥6.6·10⁻⁴ mol/l=3430 (scharf) und 3170 (br.) cm⁻¹ (konzentrationsabhängige, intermolekulare H-Verbrückung). Dieses trans-Monojodid geht beim Kontakt mit Säuren oder Basen sehr rasch und vollständig in (2b) über.

[14] Vgl. E. Götschi u. A. Eschenmoser, Angew. Chem. 85, 952 (1973); Angew. Chem. internat. Edit. 12, Nr. 11 (1973).

[15] Dargestellt durch Umsetzung von (6) [10, 2, 5, 6] mit Jodsuccinimid in Benzol/tert.-Butanol bei Raumtemperatur, 30 min, Ausb. 81% [12]. Die Daten von (7) sind in [14] angegeben.

[16] Die Darstellung dieses Kupplungsprodukts mit Hilfe des aus (5) mit Benzoylperoxid darstellbaren Bis(imidoyl)-disulfids ist möglich, jedoch präparativ wenig befriedigend; vgl. P. Wehrli, Dissertation, ETH Zürich 1967.

[17] Vgl. P. Müller, S. Farooq, B. Hardegger, W. Salmond u. A. Eschenmoser, Angew. Chem. 85, 954 (1973); Angew. Chem. internat. Edit. 12, Nr. 11 (1973). Dort sind auch die Daten von (9) aufgeführt.

[18] Unter den Bedingungen der Einschleusversuche wird höchstens ca. 5% des Jods von (2b) auf (14) übertragen [NMR-spektroskopische D-Analyse an zurückgewonnenem (2b) im Kontrollexperiment ohne (1a)]. Im Unterschied zur Vinylstellung ist in der α-Stellung zur Lactamgruppe von (2a) Deuterium unter den Reaktionsbedingungen gegen Austausch stabil. Eine detaillierte Beschreibung der Experimente zum Mechanismus der Kupplungsreaktion findet sich bei E. Götschi [12].

Bildung eines 1-Hydroxy-corrin-Komplexes durch lichtinduzierte A/D-Secocorrin→Corrin-Cycloisomerisierung^[**]

Von Erwin Götschi und Albert Eschenmoser^[*]

Die lichtinduzierte Cycloisomerisierung von A/D-Secocorrin-Komplexen (1) → (2) ist die Schlüsselstufe eines Corrinsynthesetyps, der zur Darstellung einer Reihe von einfachen Derivaten dieses Ligandsystems^[1, 2] gedient hat und sich in der Folge in einer der beiden Varianten der Totalsynthese von Vitamin B₁₂^[3] bewährte. Unsere bisherigen Erfahrungen mit dieser lichtinduzierten Ringschlußreaktion weisen darauf hin, daß ihr eine beträchtliche präparative Breite zukommt; in der Reihe der methylsubstituierten Corrin-systeme war die Reaktion bislang in den in Schema 1 zusammengefaßten Fällen *a-d* erfolgreich^[1, 2, 4]. Die Variante^[5] des Aufbaus corrinoider Chromophorsysteme hat nun eine einfache Möglichkeit zur Prüfung der Frage^[6] geschaffen, ob dieser Ringschluß auch dann noch abläuft, wenn das secocorrinoide Edukt anstelle der exocyclischen Methylen-doppelbindung am Ring A [vgl. (1)] eine Carbo-

[*] E. Götschi, dipl. Naturwissenschaftler ETH-Z und Prof. Dr. A. Eschenmoser
Organisch-Chemisches Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule CH-8006 Zürich (Schweiz), Universitätsstrasse 6

[**] Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt.